

申請日期：91.11.28	IPC分類
申請案號：91124543	A61K 31/16, A61P 25/28

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

200304374

一、 發明名稱	中文	新穎化合物
	英文	Novel compounds
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 安德魯
	姓名 (英文)	1. Andrew Faller
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 英國艾塞城哈洛區第三街新福得科學公園南區
	住居所 (英文)	1. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 英商史密斯克萊美占有限公司
	名稱或姓名 (英文)	1. SmithKline Beecham p.l.c.
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米德塞白福德城西格瑞特路980號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, U.K.
	代表人 (中文)	1. 紀彼得
	代表人 (英文)	1. Peter John Giddings



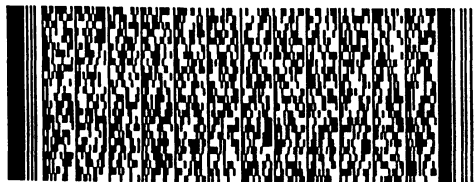
91522(9SMITH).p1d

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	2. 麥大衛
	姓 名 (英文)	2. David Timothy MacPherson
	國 籍 (中英文)	2.
	住居所 (中 文)	2. 英國艾塞城哈洛區第三街新福得科學公園南區
	住居所 (英 文)	2. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



91522(9SMITH).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	3. 米彼德
	姓 名 (英 文)	3. Peter Henry Milner
	國 籍 (中 英 文)	3.
	住居所 (中 文)	3. 英國艾塞城哈洛區第三街新福得科學公園南區
	住居所 (英 文)	3. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中 文)	
	代表人 (英 文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	4. 史蒂芬
	姓 名 (英 文)	4. Steven James Stanway
	國 籍 (中 英 文)	4.
	住 居 所 (中 文)	4. 英國艾塞城哈洛區第三街新福得科學公園南區
	住 居 所 (英 文)	4. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	5. 杜藍恩
	姓 名 (英 文)	5. Leontine Saskia Trouw
	國 籍 (中 英 文)	5.
	住居所 (中 文)	5. 英國艾塞城哈洛區第三街新福得科學公園南區
	住居所 (英 文)	5. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中 文)	
	代表人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2001/11/30	0128748.1	有
英國 GB	2002/06/18	0214090.3	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

本發明係關於具有 Asp2 (β -分泌酶(secretase)、BACE1 或 Memapsin)抑制活性之新穎羥基乙烯化合物，其製法，含彼之組成物及其用於治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之用途，特別是阿爾茲海默氏症。

阿爾茲海默氏症是一種變性腦障礙其中 $A\beta$ 在老年斑形式之細胞外沈積代表此疾病之主要病理標記(Selkoe, D. J. (2001) *Physiological Reviews* **81**: 741-766)，老年斑之存在是伴隨著明顯的發炎回應及神經元喪失， $A\beta$ 存在為可溶解及不能溶解的微纖維形式且特定的微纖維形式經鑑定是主要破壞神經的物種，(Vassar, R. and Citron, M. (2000) *Neuron* **27**: 419-422)，此外經報導癡呆與可溶解的澱粉樣蛋白水平之關係大於斑片負擔(Naslund, J. *et al.* (2000) *J. Am. Med. Assoc.* **12**: 1571-1577; Younkin, S. (2001) *Nat. Med.* **1**: 8-19)， $A\beta$ 已知是 β 澱粉樣蛋白前驅物蛋白質(也稱為 APP)經由稱為 Asp2 之天冬胺醯基蛋白酶(也稱為 β -分泌酶、BACE1 或 Memapsin)之分解而產生(De Strooper, B. and Konig, G. (1999) *Nature* **402**: 471-472)。

因此，經提議抑制 Asp2 酶可降低 APP 處理之水平且導致減少在腦內發現的 $A\beta$ 肽之水平，因此，也認為抑制 Asp2 酶是治療阿爾茲海默氏症之有效醫療標的。

APP 是經由多種蛋白水解酶分解(De Strooper, B. and Konig, G. (1999) *Nature* **402**: 471-472)，在澱粉樣蛋

五、發明說明(2)

白分解通道中的主要酶是 Asp2 (β -分泌酶)及 γ -分泌酶，兩者都是天冬胺酸蛋白酶且 APP 經由這些酶分解後產生 A β ，非澱粉樣蛋白分解的 α -分泌酶通道阻止 A β 形成，經顯示可經由多種蛋白酶催化，最佳的選擇

5 是一種分解整合酶(disintegrin)及金屬酶

(metalloproteinase)之 ADAM10, Asp1 經揭示可同時在試管內顯示 α -及 β -分泌酶活性，Asp1 及 Asp2 之表達模式相當不同，Asp2 絕大部份表達在胰及腦而 Asp1 之表達發生在許多其他末梢組織，Asp2 擊倒的小鼠顯示

10 缺乏 Asp2 廢止 A β 生產且也顯示在此動物模式中內生性 Asp1 無法取代 Asp2 之缺乏(Luo, Y. *et al.* (2001) Nat Neurosci. 4: 231-232; Cai, H. *et al.* (2001) Nat Neurosci. 4: 233-234; Roberds, S. L. *et al.* (2001) Hum. Mol. Genet. 10: 1317-1324)。

15 對於治療阿爾茲海默氏症之有效醫療藥劑較宜該藥劑是 Asp2 酶之有效抑制劑，但是也必須理想地對於 Asp2 之選擇性超過天冬胺醯基蛋白酶族之其他酶例如 Cathepsin D (Connor, G. E. (1998) Cathepsin D in Handbook of Proteolytic Enzymes, Barrett, A. J., Rawlings, N. D., & Woessner, J. F. (Eds) Academic Press London. Pp 20 828-836)。

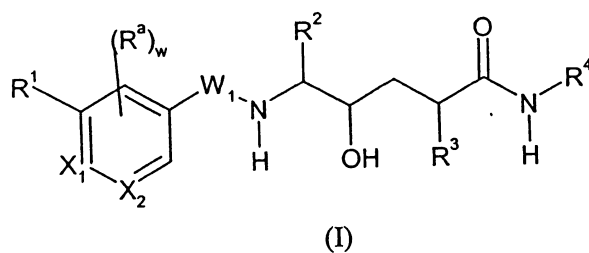
WO 01/70672 (Elan Pharmaceuticals Inc.)揭示一系列具有 β -分泌酶活性之羥基乙烯化合物，其牽涉可用於治療阿爾茲海默氏症。

五、發明說明(3)

我們發現新穎系列之化合物其是 Asp2 酶之有效抑制劑，因而表示這些化合物可有效地治療阿爾茲海默氏症。

據此，根據本發明之第一個方面，我們提供式(I)化

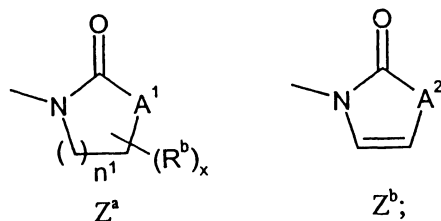
5 合物：



10

其中

R^1 代表式 Z^a 或 Z^b 之基：



15

A^1 代表 CH_2 、O、S 或 NR^5 ；

A^2 代表 O、S 或 NR^5 ；

n^1 代表從 1 至 3 之整數；

20 R^5 代表氫、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基或芳基；

R^a 代表鹵素；

R^b 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、或-

五、發明說明(4)

C_{1-6} 烷基-芳基；

X_1 代表 N 、 $-C(-R^6)-$ 或 $-C(-O-R^7)-$ ；

X_2 代表 N 、 $-C(-R^8)-$ 或 $-C(-Y-R^9)-$ ；

Y 代表一個鍵、 CH_2 、 O 、 S 、 CO 、 NR^{10} 、 $-N(R^{10})C(O)-$
5、 $-C(O)N(R^{10})-$ 、 COO 、芳基、雜環基或雜芳基；

R^6 代表氫、鹵素、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環基或芳基；

10 R^8 代表鹵素或三氟甲基；

R^7 、 R^9 及 R^{10} 獨立地代表氫、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環基或芳基；

15 W_1 代表 CO 或 SO_2 ；

R^2 代表 $-C_{5-8}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- S -芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- S -雜芳基或 $-C_{1-6}$ 烷基- O -雜芳基；

20 R^3 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基或炔丙基；

R^4 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-雜環基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、視需要經一或多個選自 R^{11} 及 C_{1-6}

五、發明說明 (5)

烷基取代之-C₃₋₈環烷基；

w 及 x 獨立地代表從 0 至 2 之整數；

R¹¹ 代表鹵素、羥基、-COOH、-COOCH₃、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或胺基；

- 5 或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物。

所稱的烷基包括對應烷基之直鏈及支鏈脂族異構物，當然所稱的烯基也是類似的定義。

所稱的 C₃₋₈ 環烷基包括對應烷基之全部脂環族(包括橋接)異構物。

- 10 所稱的"芳基"包括單環碳環芳族環(例如苯基)及二環碳環芳族環(例如萘基)。

所稱的"雜芳基"包括含 1-4 個選自氮、氧及硫的雜原子之單-及二環雜環芳族環，單環雜環芳族環之實例

- 15 包括例如噻噁基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、呋唑基、噻唑基、呋二唑基、異噻唑基、異呋唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、吡啶基、四唑基等，二環雜環芳族環之實例包括例如喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹呋啉基、嘓啉基、萘啶基、吡啶基、吡咯並吡啶基、苯並呋喃基、苯並噻噁基、
20 基、苯並咪唑基、苯並呋唑基、苯並異呋唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋二唑基、苯並噻二唑基等。

所稱的"雜環基"包括含 1 至 3 個選自氮、氧及硫的雜原子之 5-7 員非芳族單環，雜環非芳族環之實例包括

五、發明說明(6)

嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、硫嗎福啉基、嘮二噻烷基、噻烷基、二嘮烷基、吡咯啶基、二嘮茂基、嘮噻烷基、咪唑啶基、吡唑啶基等。

碳環及雜環芳族及非芳族雜環可以視需要經取代，

- 5 例如經由一或多個 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、CN、羥基、=O、硝基、 $-NHCOC_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ (其中 R^{12} 及 R^{13} 獨立地代表氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基)、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 或 $-SCH_3$ 基。

烷基部份更宜是 C_{1-4} 烷基。

較宜 R^1 代表 Z^a 。

較宜 A^1 代表 O 或 CH_2 ，最宜是 CH_2 。

當 A^1 代表 O，x 較宜代表 1。

- 15 較宜 n^1 代表 1。

較宜 X_1 代表 $-C-(R^6)$ 或 N，最宜是 $-C-(R^6)$ 。

較宜 R^6 代表氫或鹵素，最宜是氫。

較宜 X_2 代表 $-C-(Y-R^9)-$ 或 $-C-(R^8)-$ ，最宜是 $-C-(Y-R^9)-$ 。

- 20 當 X_2 代表 $-C-(Y-R^9)-$ ，較宜：

Y 代表 O 且 R^9 代表氫、 C_{1-6} 烷基(特別是正丙基、甲基、 $CH(CH_3)_2$ 或 $-CH(CH_3)(C_2H_5)$)、或經羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基(特別是 $-(CH_2)-OH$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_3$ 或 $-CH_2-$ 環丙基)、芳基(特別是苯基)、 C_{2-6}

五、發明說明(7)

烯基(特別是丙烯基)、 C_{3-8} 環烷基(特別是環丁基)或 C_{1-6} 烷氧基(特別是甲氧基);或

Y 代表一個鍵且 R^9 代表氫、雜環基(特別是 2-氧吡咯啉-1-基)、芳基(特別是苯基);或

- 5 Y 代表 $-N(R^{10})C(O)-$ (特別是 $NHCO$)且 R^9 代表 C_{1-6} 烷基(特別是甲基);或

Y 代表 $-C(O)N(R^{10})-$ (特別是 $CONMe$)且 R^9 代表 C_{1-6} 烷基(特別是丙基)。

最宜 Y 代表一個鍵、O 或 $-N(H)C(O)-$ 。

- 10 最宜 R^9 代表氫、 C_{1-6} 烷基(特別是甲基或 $CH(CH_3)_2$)或雜環基(特別是 2-氧吡咯啉-1-基)。

當 Y 代表一個鍵, R^9 最宜是氫或 2-氧吡咯啉-1-基。

當 Y 代表 O, R^9 最宜是 $CH(CH_3)_2$ 。

- 15 當 Y 代表 $NHCO$, R^9 最宜是甲基。

較宜 W_1 代表 CO。

較宜 R^2 代表視需要經一或多個鹵素原子(例如氟)取代之苺基, 最宜 R^2 代表未經取代之苺基。

- 較宜 R^3 代表甲基、3-甲基丁基或炔丙基, 最宜是
20 甲基。

較宜 R^4 代表 $-C_{1-6}$ 烷基(特別是 3,3-二甲基丁基或 $-CH_2-CH(CH_3)_2$)、視需要經一或兩個 C_{1-6} 烷基(特別是甲基或第三丁基)取代之 $-C_{3-8}$ 環烷基(特別是正莖基、環丁基或環己基)、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基(特別是 $-CH_2-$ 環丙

五、發明說明(8)

基或 $-(CH_2)_2$ -環己基)或炔丙基。

最宜 R^4 代表視需要經一或兩個 C_{1-6} 烷基(特別是二甲基環己基或第三丁基環己基)取代之 $-C_{3-8}$ 環烷基(特別是正莰基、環丁基或環己基)。

5 較宜 w 代表 0 或 1。

較宜 x 代表 0 或 1, 最宜 x 代表 0。

當存在時, R^a 較宜代表氟。

當存在時, R^b 較宜代表 $-C_{1-6}$ 烷基(特別是 $CH(CH_3)_2$)或 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基(特別是苄基)。

10 根據本發明之較佳化合物包括下列實例 E1-E35, 或其藥學上可接受的鹽類。

式(I)化合物可形成其酸加成鹽, 當然在醫藥中使用的式(I)化合物之鹽類必須是藥學上可接受的鹽類, 合適的藥學上可接受的鹽類為從事此藝者已知且包括揭示在

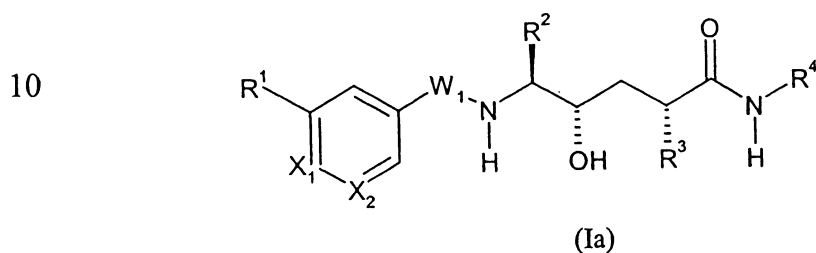
15 J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, 例如與無機或有機酸形成的酸加成鹽, 例如鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、硝酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽、巴莫酸鹽、甲磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、
20 萘磺酸鹽、甲酸鹽或三氟醋酸鹽, 本發明在其範圍內包括全部可能的化學計算及非化學計算的形式。

式(I)化合物可製備成結晶或非結晶形式, 且如果是結晶, 可視需要溶劑化例如成為水合物, 本發明在其範圍內包括化學計算的溶劑化物(例如水合物)以及含不同

五、發明說明(9)

量的溶劑(例如水)之化合物。

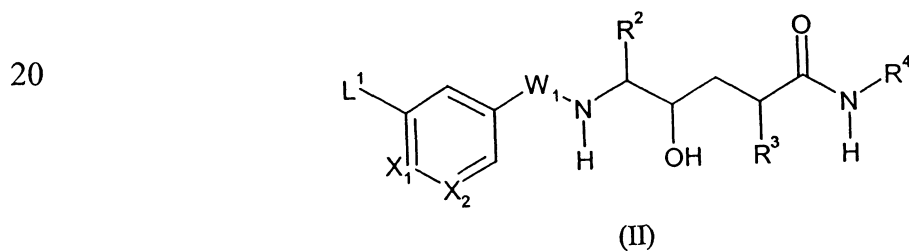
部份式(I)化合物可存在為化學計算的形式(例如非對掌異構物及對掌異構物)且本發明延伸至各這些立體異構物形式及其混合物包括外消旋異構物，不同的立體異構物形式可經由慣用方法彼此分離，或任何特定的異構物可得自立體特異性或非對稱合成，本發明也延伸至任何互變異構物形式及其混合物，較宜式(I)化合物是式(Ia)之單一對掌異構物：



式(I)化合物及其鹽類與溶劑化物可經由構成本發明另一方面之下述方法製備。

一種根據本發明用於製備式(I)化合物之方法，其包括

(a)使式(II)化合物

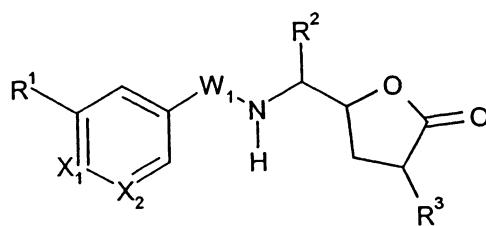


視需要保護任何羥基或胺基，其中 X_1 、 X_2 、 R^2 、 R^3 、

五、發明說明 (10)

R^4 及 W_1 如同上述之定義且 L^1 代表合適的釋離基，例如鹵素原子例如溴原子，與式 R^1 -H 化合物反應，其中 R^1 如同上述之定義，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

5 (b)使式(III)化合物



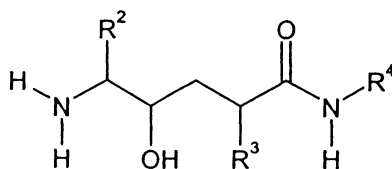
(III)

10

視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^1 、 X_1 、 X_2 、 R^2 、 R^3 及 W_1 如同上述之定義，與式 R^4 -NH₂ 化合物反應，其中 R^4 如同上述之定義，且隨後視需要去除保護經保

15 護之式(I)化合物；或

(c)製備其中 W_1 代表 CO 之式(I)化合物，其包括使式(IV)化合物

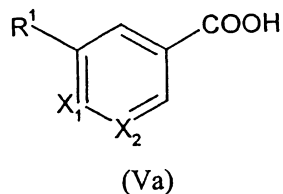


(IV)

20

視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如同上述之定義，與式(Va)化合物

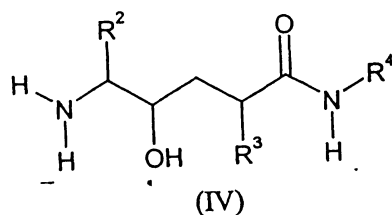
五、發明說明 (11)



5 或其活化及視需要經保護之衍生物反應，其中 R^1 、 X_1 及 X_2 如同上述之定義，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

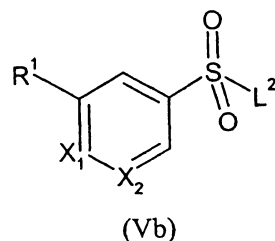
(d)製備其中 W_1 代表 SO_2 之式(I)化合物，其包括使式(IV)化合物

10



視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如同上

15 述之定義，與式(Vb)化合物



20 或其視需要經保護之衍生物反應，其中 R^1 、 X_1 及 X_2 如同上述之定義且 L^2 代表合適的釋離基，例如鹵素原子(例如氯)，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

(e)去除保護經保護之式(I)化合物；或

五、發明說明 (12)

(f)互變式(I)化合物成為另一種式(I)化合物。

方法(a)通常包括在含合適的鹼(例如碳酸鉍)及合適的觸媒(例如見 Organic Letters (2000), 2, 1101-1104)之合適的溶劑例如 1,4-二噁烷中加熱式(II)化合物及式 R1-

5 H 化合物。

方法(b)通常包括加熱式(III)化合物及 R^4-NH_2 之混合物。

方法(c)是一種慣用的醯胺偶合反應，其中活化的衍生物可以是例如醯基氯、混合的酐、活化酯或 O-醯基-
10 異脲，此反應通常包括在合適的溫度例如室溫下在合適的溶劑(例如二甲基甲醯胺或二氯甲烷)中混合式(IV)及(Va)化合物與合適的偶合劑(例如在 HOBT 存在下之 N-環己基碳化二亞胺-N'-甲基聚苯乙烯)。

方法(d)通常包括在合適的溶劑例如二甲基甲醯胺
15 及/或二氯甲烷中使用合適的鹼例如在催化量(10%)二甲胺基吡啶(DMAP)存在下的 N-甲基嗎福啉或聚苯乙烯-N-甲基嗎福啉。

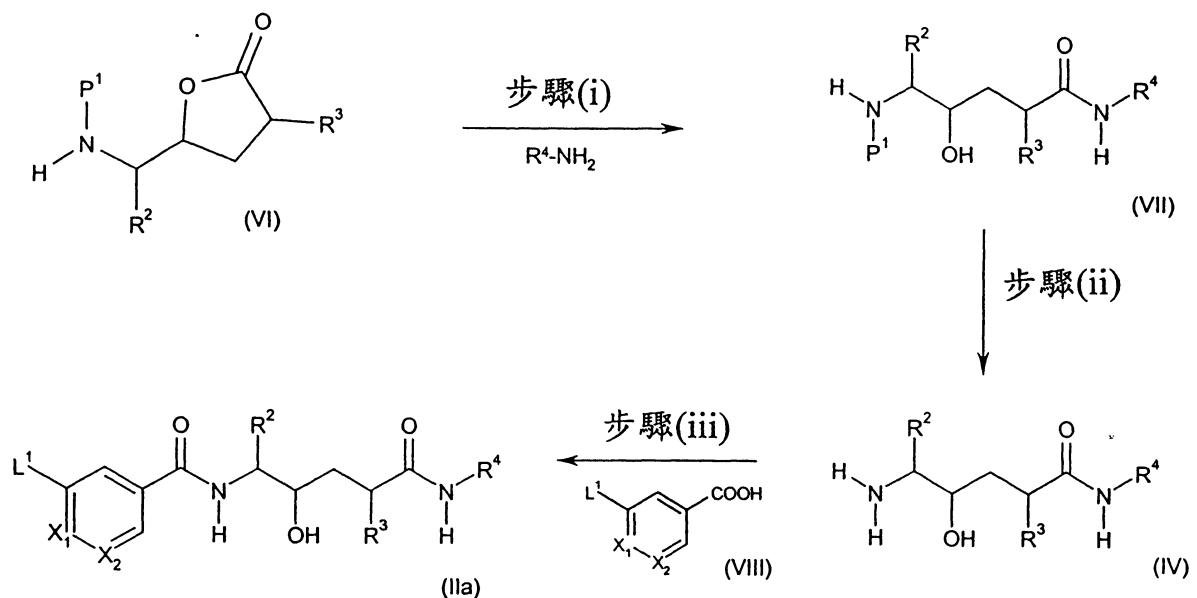
在方法(e)中，保護基之實例及其去除方法可見於 W. Greene and P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic
20 Synthesis' (J. Wiley and Sons, 3rd Ed. 1999)，合適的胺保護基包括磺醯基(例如甲苯磺醯基)、醯基(例如苄酯基或第三丁酯基)及芳烷基(例如苄基)，其可視需要經由水解或氫解去除，其他合適的胺保護基包括三氟乙醯基(-COCF₃)，其可經由鹼催化的水解去除，合適的羥基保

五、發明說明 (13)

護基是矽烷基為基質的基例如第三丁基二甲基矽烷基，其可經由使用標準方法去除，例如使用酸例如三氟醋酸或氫氟酸或氟化物來源例如正丁基氟化銨。

方法(f)可以使用慣用的互變步驟進行例如差向異構、氧化、還原、烷基化、親核性芳族取代、酯水解、醯胺鍵形成、第三丁酯基加成或去除及磺醯基化。

其中 W_1 代表 CO 之式(IV)化合物及式(II)化合物可根據下列步驟製備：



20 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X_1 及 X_2 如同上述之定義， P^1 代表合適的保護基例如第三丁酯基且 L^1 代表合適的釋離基，例如鹵素原子例如溴原子。

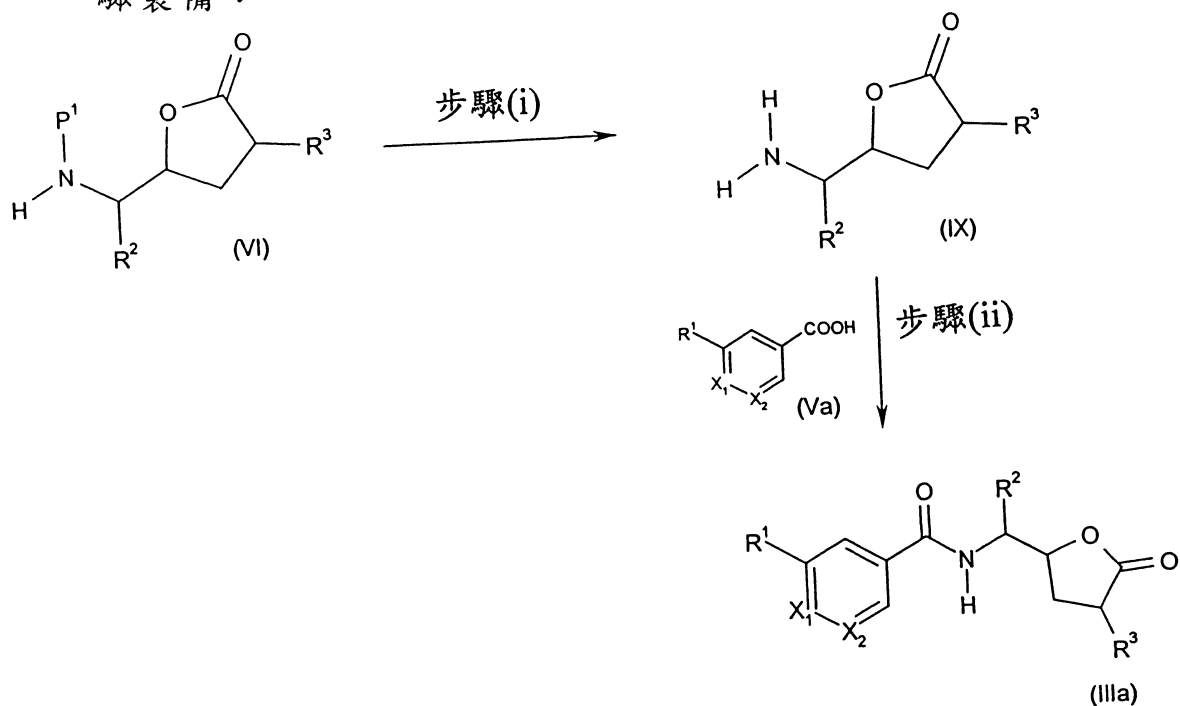
步驟(i)通常包括在純胺 R^4-NH_2 中將式(VI)化合物加熱至如 $60^\circ C$ 。

五、發明說明 (14)

步驟(ii)通常包括在合適的溫度例如室溫及在合適的溶劑(例如二氯甲烷)中混合式(VII)化合物及合適的酸(例如三氟醋酸)。

步驟(iii)通常包括在合適的溫度例如室溫及在合適的溶劑(例如二氯甲烷或二甲基甲醯胺)中混合式(IV)及(VIII)化合物與合適的偶合劑(例如在 HOBT 存在下的 N-環己基碳化二亞胺-N'-甲基聚苯乙烯)。

其中 W_1 代表 CO 之式(III)化合物及可根據下列步驟製備：



20 其中 R^1 、 X_1 、 X_2 、 R^2 及 R^3 如同上述之定義且 P^1 代表合適的保護基例如第三丁酯基。

步驟(i)通常包括在合適的溫度例如室溫及在合適的溶劑(例如二氯甲烷)中混合式(VI)化合物及合適的酸(例如三氟醋酸)。

五、發明說明 (15)

步驟(ii)通常包括在合適的溫度例如室溫及在合適的溶劑(例如二氯甲烷或二甲基甲醯胺)中混合式(IX)及(Va)化合物與合適的偶合劑(例如在 HOBT 存在下的 N-環己基碳化二亞胺-N'-甲基聚苯乙烯)。

- 5 其中 W_1 代表 SO_2 之式(III)化合物可根據上述用於製備其中 W_1 代表 CO 之式(III)化合物之相同方法製備，除了在步驟(ii)中，使用上述定義之式(Vb)化合物代替式(Va)化合物並用上述方法(d)之情形代替步驟(ii)所述之情形。

- 10 式(VI)化合物可根據揭示在 Journal of Organic Chemistry (1986) 51(21), 3921 之合成方法製備。

式(Va)、(Vb)及(VIII)化合物是已知及/或可得自商業化供應及/或根據已知方法製備。

- 15 本發明之另一方面據此是提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物作為藥劑使用，特別是用於治療患有提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病病人。

- 20 根據本發明之另一方面是提供式(I)化合物或其生理上可接受的鹽或溶劑化物製造藥劑用於治療患有提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病病人之用途。

本發明之另一或替代方面是提供一種用於治療患有提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病病人之方法，該方法包括將有效量的式(I)化合物或其

五、發明說明（16）

生理上可接受的鹽或溶劑化物用藥至該人類或動物患者。

本發明之另一方面據此是提供一種醫藥組成物，其含式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物用於治療患有提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病。

熟諳此藝者當然知道本文所稱的治療係延伸至預防以及治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病。

10 根據本發明之化合物可以調製供在任何方式下用藥，且本發明因此在其範圍內包括用於醫療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之醫藥組成物，其含式(I)化合物或其生理上可接受的鹽或溶劑化物，且視需要選用一或多種生理上可接受的稀釋劑或
15 載劑。

當然提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病包括阿爾茲海默氏症、弱認知不良、Down氏症、Dutch型 β -澱粉樣變性病之遺傳性腦出血、腦 β -澱粉樣蛋白血管病及不同型之變性癡呆症例如與巴
20 金森氏症相關的癡呆症、進行性核上性癱瘓、皮質基底變性及擴散Lewis體型之阿爾茲海默氏症。

最宜該提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病是阿爾茲海默氏症。

本發明也提供製備此醫藥調製物之方法，其包括將

五、發明說明(17)

各成份混合。

根據本發明之化合物可例如調製供口服、吸入、鼻內、頰內、腸內、不經腸道、局部、舌下、鞘內或直腸用藥，較宜供口服用藥。

- 5 口服用藥之片劑及膠囊劑可含慣用的賦形劑例如黏著劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨糖醇、西黃蓍膠、澱粉之膠水、纖維素或聚乙基吡咯酮；填充劑例如乳糖、微晶纖維素、糖、玉米澱粉、磷酸鈣或山梨糖醇；潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或
- 10 矽石；分解劑例如馬鈴薯澱粉、croscarmellose 鈉或澱粉羥基乙酸鈉；或溼化劑例如硫酸月桂酯鈉，可根據此項技藝中已知的方法將片劑包衣，口服液體製劑之形式可以是例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、漿劑或酏劑，或可以存在為乾燥產品並在使用前用水或其他合適
- 15 的媒劑組成，此液體製劑可含慣用的添加劑例如懸浮劑例如山梨糖醇漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖漿、明膠、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁膠或氫化食用脂肪；乳化劑例如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠；非水性媒劑(其可含食用油)例如杏仁油、分餾
- 20 椰子油、油性酯類、丙二醇或乙醇；或防腐劑例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸，此製劑視需要也可含緩衝鹽類、調味劑、染劑及/或甜化劑(例如甘露醇)。

對於頰內用藥，組成物之形式可以是慣用方法調製之片劑或錠劑。

五、發明說明 (18)

該化合物也可調製成栓劑，例如含慣用的栓劑基質例如可可奶油或其他甘油酯。

根據本發明之化合物也可調製經由大丸劑注射或連續輸注供不經腸道用藥且可存在為單元劑量形式，例如
5 甌劑、瓶劑、小體積輸注液或預先填充的注射筒，或在含添加防腐劑之多劑量容器內，組成物之形式可以是在水性或非水性媒劑中的溶液、懸浮液或乳液，且可含調製劑例如抗氧化劑、緩衝劑、殺微生物劑及/或滲透壓調整劑，或者是，活性成份可以是粉末形式供在使用前
10 用合適的媒劑例如無菌、無病原的水組成，乾燥固體製劑可經由無菌填入無菌粉末至個別的無菌容器或經由無菌填入無菌溶液至各容器並冷凍乾燥而製備。

當本發明之化合物是局部用藥時，其可存在為乳油、軟膏或貼布。

15 該組成物含從 0.1% 至 99% 重量，較宜從 10 至 60 % 重量之活性物質，決定於用藥方法。

在治療上述病症中使用的化合物之劑量一般將根據病症之嚴重度、患者之重量、及其他類似的因素變化，但是原則上合適的單元劑量是 0.05 至 1000 毫克，更合適是 0.05 至 20 毫克，例如 0.2 至 5 毫克，且此單元劑
20 量可以在每天一次以上用藥，例如一、二、三或四次每天(較宜一或二次)，使得每日總劑量範圍在約 0.5 至 100 毫克，且此療法可延續數週或星期。

在本說明中提到的全部的公告，包括但不限於專利

五、發明說明 (19)

及專利申請案，都併於本文供參考，如同各出版品是專一性且個別的併於本文供參考以充分陳述。

實例

敘述 1

- 5 [(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-胺基甲酸第三丁酯(D1)

- 將[(S)-1-(4-甲基-5-氧基-四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-胺基甲酸第三丁酯(合成揭示在 Jounsl of Organic Chemistry (1986) 51(21), 3921) (245 毫克, 0.77 毫莫耳)
- 10 加入 3,3-二甲基丁基胺(1.0 克, 9.9 毫莫耳)並將所得的溶液在 70°C 加熱 24 小時，然後將溶液蒸發至乾並使殘留物分配在 1 莫耳濃度氫氯酸及醋酸乙酯中，將有機層分離並再用 1 莫耳濃度氫氯酸及鹽水清洗，然後經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發，得到粗產物之白色泡沫(303
- 15 毫克)，在矽膠上用 0-2% 在二氯甲烷中的甲醇流洗進行層析純化，得到標題化合物(D1) (264 毫克, 82%)。

MS (ES) MNa⁺=443

- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.92 (9H, s), 1.10 (3H, d, J 7.2 Hz), 1.30-1.43 (11H, m), 1.57-1.75 (2H, m), 2.50 (1H, m),
- 20 2.90 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.66 (2H, m), 3.80 (1H, d, J 4.4 Hz), 4.85 (1H, br. d), 5.68 (1H, br. s), 7.15-7.30 (5H, m)。

敘述 2

[(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(3,3-二甲

五、發明說明(20)

基丁基)醯胺(D2)

將[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-胺基甲酸第三丁酯(D1)(264 毫克, 0.63 毫莫耳)加入 4 毫莫耳濃度在二噁烷中的 HCl (5 毫升)並將
 5 所得的溶液在室溫攪拌 1 時, 然後蒸乾並使殘留物分配在飽和的碳酸鈉水溶液及醋酸乙酯, 將水層分離並用醋酸乙酯萃取, 將合併的有機萃取液用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並蒸發, 得到產物(179 毫克, 89 %)。

10 MS (ES) MH⁺=321

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.93 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 7.0 Hz), 1.40 (2H, t, J 8.5 Hz), 1.48 (1H, m), 1.60-1.90 (3H, br. s), 1.88 (1H, m), 2.48 (1H, dd, J 9.5, 14.0 Hz), 2.59 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J 4.0, 14.0 Hz), 3.20-
 15 3.37 (3H, m), 5.81 (1H, br. s), 7.13-7.33 (5H, m)。

敘述 3

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-溴-4-氟苄醯胺(D3)

將 N-環己基碳化二亞胺-N'-甲基聚苯乙烯(265 毫克 @1.70 毫莫耳/克; ex. Novabiochem)加入 1-羥基苯並三
 20 唑(0.45 毫莫耳)在 DMF (1.0 毫升)之溶液及 3-溴-4-氟苯甲酸(99 毫克, 0.45 毫莫耳)、二氯甲烷(1 毫升)及 [(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(3,3-二甲基丁基)醯胺(D2)(90 毫克, 0.30 毫莫耳)在二氯甲烷(0.5

五、發明說明 (21)

毫升)/DMF (0.5 毫升), 在室溫下溫和攪拌過夜後, 加入異氰酸甲酯聚苯乙烯(150 毫克@1.80 毫莫耳/克; ex. Novabiochem)及參-(2-胺基乙基)-胺聚苯乙烯(250 毫克@3.20 毫莫耳/克; ex. Novabiochem)並將混合物再攪拌
 5 1.5 小時, 然後過濾並將使用的樹脂用 DMF 及二氯甲烷清洗, 將合併的過濾液蒸乾並將殘留物經由短柱矽膠過濾而得到標題化合物 126 毫克。

MS (ES) $MH^+ = 521, 523$

敘述 4

10 3-溴-5-硝基-苯甲酸(D4)

在 3-胺基-5-硝基-苯甲酸(8.0 克)於 48% HBr 水溶液(90 毫升)之 0°C 混合物中加入亞硝酸鈉(4.0 克)經 15 分鐘, 將所得的重氮鹽溶液加入在 60-70°C 的 48% HBr 水溶液(10 毫升)之 CuBr (4.0 克), 添加速率是使溫度保
 15 持在 60-70°C, 完成添加後, 使混合物溫熱至 70°C 經 45 分鐘, 使混合物冷卻至室溫, 加入水(500 毫升)並將產物萃取至乙醚(3x), 將合併的萃取液用水(2x)清洗, 經由硫酸鈉乾燥並蒸發, 得到米黃色固體 10.53 克。

MS (APCI) $M-H = 244, 246$

20 敘述 5

3-硝基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D5)

根據 E1 從 3-溴-5-硝基-苯甲酸(D4)製備此標題化合物。

1H NMR (DMSO- d_6) 2.11 (2H, m), 2.55 (4H, m), 8.36 (1H,

五、發明說明 (22)

s), 8.52 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

敘述 6

3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D6)

將 3-硝基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D5)(2.86 克)
5 及 10% Pd-C (0.7 克)在甲醇(450 毫升)、水(50 毫升)之
混合物在大氣壓力下氫化 3 小時，將混合物經由 Celite
過濾並濃縮，得到 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸
(2.70 克)。

將此胺(1.10 克，5.0 毫莫耳)在 2 當量濃度 HCl (10
10 毫升)及甲醇(約 15 毫升，幫助溶解)在冰浴中冷卻，在
保持溫度低於 5°C 之速率下逐份加入亞硝酸鈉(0.76 克，
11.0 毫莫耳)，完成添加後，加入水(20 毫升)並將混合
物在約 90°C 加熱 1 小時，冷卻後將產物萃取至醋酸乙
酯並將合併的萃取液用鹽水清洗，經由硫酸鈉乾燥並蒸
15 發後得到標題化合物 0.93 克。

MS (ES) M-H=220

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03 (2H, m), 2.50 (2H, m, 部份被溶
劑遮蔽), 3.81 (2H, m), 7.11 (1H, s 細分裂), 7.44 (1H, s
細分裂), 7.61 (1H, s 細分裂), 9.84 (1H, s), 12.90 (1H, 寬
20 s)。

敘述 7

3,5-雙-(2-氧-吡咯啉-1-基)-苯甲酸甲酯(D7)

在 3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(588 毫克，1.72 毫莫耳)於
二噁烷(10 毫升)之溶液中加入 2-吡咯啉酮(120 微升，

五、發明說明 (23)

1.14 毫莫耳)、 CsCO_3 (720 毫克, 2.21 毫莫耳)、
xantphos (51 毫克, 0.09 毫莫耳)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28 毫克,
0.03 毫莫耳), 將反應混合物在 100°C 攪拌過夜, 冷卻至
室溫並經由 Celite 過濾, 在真空濃縮, 將產物經由管柱
5 層析法(EtOAc)純化, 得到 D7 (411 毫克)之淡黃色固
體。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=303$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.14-
2.22 (4H, m), 2.61-2.66 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.91-3.95
(4H, m), 7.97 (2H, d, $J=2$ Hz), 8.45-8.46 (1H, t, $J=2$ Hz)。

10 敘述 8

3,5-雙-(2-氧吡咯啶-1-基)-苯甲酸(D8)

將 3,5-雙-(2-氧-吡咯啶-1-基)-苯甲酸甲酯(D7)(201
毫克, 0.666 毫莫耳)於二噁烷(2 毫升)之溶液中加入
LiOH (42 毫克, 0.998 毫莫耳)及水(1 毫升), 將反應混
15 合物在室溫攪拌 2 小時, 然後將溶劑蒸乾並將殘留物分
配在醋酸乙酯及水中, 將水層分離並酸化至 $\text{pH}=1$, 產
物在水層中沈澱並經由過濾取出, 在真空乾燥後得到
D8 (128 毫克)之白色固體。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=289$ 。

20 敘述 9

3-溴-5-(2-氧吡咯啶-1-基)-苯甲酸甲酯(D9)

在 3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2.044 克, 5.996 毫莫耳)於
二噁烷(25 毫升)之溶液中加入 2-吡咯啶酮(433 微升,
5.696 毫莫耳)、 CsCO_3 (2.93 克, 8.994 毫莫耳)、

五、發明說明 (24)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 毫克, 0.12 毫莫耳)及 Xantphos (208 毫克, 0.36 毫莫耳), 將反應混合物在 40°C 加熱 3 天, 然後冷卻至室溫, 將反應混合物經由 Celite 過濾, 在真空濃縮, 在矽膠上管柱層析(EtOAc)純化, 得到 D9 (1.4 克)

5 之棕色固體。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=299$ 。

敘述 10

5-(2-氧吡咯啉-1-基)-聯苯-3-羧酸甲酯(D10)

在 3-溴-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸甲酯(D9)(70 毫克, 0.235 毫莫耳)於 DME (2 毫升)中加入 Na_2CO_3 (290 微升, 2 毫莫耳濃度, 0.588 毫莫耳)、苯硼酸(29 毫克, 0.235 毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 毫克, 0.013 毫莫耳), 將反應混合物在 85°C 攪拌 2 天, 使反應混合物冷卻, 經由 Celite 過濾, 在真空濃縮, 在矽膠上管柱層析
10 (PE:EtOAc =3:1)純化, 得到 D10 (23 毫克)。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=296$ 。

敘述 11

5-(2-氧吡咯啉-1-基)-聯苯-3-羧酸(D11)

在 5-(2-氧吡咯啉-1-基)-聯苯-3-羧酸甲酯(D10)(23 毫克, 0.078 毫莫耳)於二噁烷(2 毫升)之溶液中加入
20 LiOH (5 毫克, 0.117 毫莫耳)及水(1 毫升)並在室溫攪拌 2 小時, 然後將溶劑蒸乾並將殘留物分配在醋酸乙酯及水中, 將水層分離並酸化至 $\text{pH}=1$, 產物在水層中沈澱並經由過濾取出, 在真空乾燥後得到 D11 (10 毫克)之

五、發明說明 (25)

白色固體。

MS (ES) $M+H=282$, $MH^+=280$ 。

敘述 12

3-乙醯基胺基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D12)

- 5 根據 E1 從 3-溴-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯及乙醯胺製備 D12。

^1H NMR (CDCl_3) 2.18 (5H, m), 2.63 (2H, t), 3.90 (5H, m), 7.67 (1H, br s), 7.80 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m)。

敘述 13

- 10 3-乙醯基胺基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D13)

類似於 D11 之方法從 3-乙醯基胺基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D12)製備標題化合物。

MS (ES) $M+H=263$ 。

敘述 14

- 15 3-(3-甲氧基丙氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D14)

將 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D6)(300 毫克, 1.28 毫莫耳)、3-甲氧基丙-1-醇(0.284 毫升, 1.79 毫莫耳)及三苯基磷(470 毫克, 1.79 毫莫耳)於 THF 之室溫溶液中逐滴加入 DEAD (0.282 毫升, 1.79 毫莫耳),

- 20 將混合物在室溫攪拌過夜, 濃縮後在矽膠上層析以去除部份雜質。

將此產物在甲醇(15 毫升)中用 10%Pd-C (0.25 克)在大氣壓力下初步氫解經 24 小時, 然後再加入 0.25 克觸媒並將混合物再 50 psi 再氫解 48 小時, 將混合物經

五、發明說明(26)

由 Celite 過濾並濃縮，在矽膠上管柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化，得到 260 毫克醇產物(M+H=294)，將此醇(127 毫克，0.433 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)中加入質子海綿(279 毫克，1.30 毫莫耳)及三甲氧基氧鎢四氟硼酸鹽

5 (192 毫克，1.30 毫莫耳)，經 3 小時後，再加入質子海綿(93 毫克)及三甲氧基氧鎢四氟硼酸鹽(65 毫克)並繼續攪拌 2 小時，加入醋酸乙酯及 2 當量濃度 HCl 並將產物萃取至醋酸乙酯，將萃取液用碳酸氫鈉溶液、2 當量濃度 HCl 及鹽水清洗後乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，在矽膠上管

10 柱層析(醋酸乙酯/己烷)純化，得到 76 毫克甲醚(M+H=308)，將此產物在 1,4-二噁烷(1.5 毫升)與 LiOH 溶液(1 毫莫耳濃度，1.5 毫升)攪拌 1 小時，加入 Amberlyst-15 酸性離子交換樹脂使 pH 調整至 ~ 3 ，將混合物過濾並濃縮後得到固體，用乙醚碾製後得到 D14

15 (53 毫克)。

MS (ES+), M+H=294。

敘述 15

3-(2-羥基乙氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D15)

用 2-苄氧基乙醇經由 Mitsunobu 反應從 3-羥基-5-

20 (2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D6)製備，隨後皂化甲酯及氫解去除苄基。

MS (ES), M+H=266, M-H=264。

敘述 16

3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D16)

五、發明說明(27)

將 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D6)(0.705 克, 3 毫莫耳)及碳酸鉍(1.17 克, 3.6 毫莫耳)在 DMF (10 毫升)之混合物施加超音波 5 分鐘, 加入異丙基碘 (0.6 毫升)並將混合物施加超音波 4 小時, 然後在室溫 5 放置過夜, 如同 D14 處理及層析(醋酸乙酯/己烷), 得到異丙氧基同系物(630 毫克)。

將此產物用氫氧化鋰皂化後得到 D16 之白色固體 (598 毫克)。

MS (ES), M-H=262, M+H=264。

10 敘述 17

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-溴-5-甲氧基苄醯胺(D17)

如同 D3 從(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)及 3333333-溴-5-甲 15 氧基苯甲酸製備。

MS (ES), M-H=543, M+H=541。

敘述 18

3-(2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸甲酯(D18)

將 3-溴苯甲酸甲酯(500 毫克, 2.33 毫莫耳)、碳酸 20 鉍(1.06 克, 3.26 毫莫耳)、噁唑啉-2-酮(243 毫克, 2.80 毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯磷基)咕嚕(107 毫克, 0.186 毫莫耳)及參(二亞苄基丙酮)二鉀(0)(43 毫克, 0.047 毫莫耳)在氫氣下的二噁烷(6 毫升)中迴流 18 小時, 冷卻後, 將混合物過濾並在真空蒸發, 用 10-50%

五、發明說明(28)

在己烷中的醋酸乙酯流洗在矽膠上管柱層析，得到標題化合物(113 毫克)。

MS (ES), $M+H=222$ 。

敘述 19

5 3-(2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸(D19)

將 3-(2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸甲酯(D18)(110 毫克，0.5 毫莫耳)於二噁烷(2.5 毫升)中加入 1 毫莫耳濃度 LiOH 溶液(0.75 毫升)並將混合物在室溫攪拌 1.5 小時，然後加入 Amberlyst 15 並繼續攪拌 15 分鐘，將樹

脂過濾並將過濾液蒸乾，將殘留物用乙醚碾製後得到標題化合物(62 毫克，60%)。

MS (ES) $M+H=208$ ， $MH^+=206$ 。

敘述 20

3-((R)-4-苄基-2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸甲酯(D20)

15 使用(R)-4-苄基嘔啶-2-酮代替嘔啶-2-酮，經由 D18 揭示之方法製備 D20，產量=66%。

MS (ES) $M+H=312$ 。

敘述 21

3-((R)-4-苄基-2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸(D21)

20 根據 D19 之揭示，處理 3-((R)-4-苄基-2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸甲酯(D20)而得到標題酸(88%)。

MS (ES) $M+H=298$ ， $M-H=296$ 。

敘述 22

3-((S)-4-異丙基-2-氧嘔啶-3-基)苯甲酸甲酯(D22)

五、發明說明(29)

使用(S)-4-異丙基噁唑啉-2-酮代替噁唑啉-2-酮，經由 D18 揭示之方法製備 D22，產量=70%。

MS (ES) M+H=264。

敘述 23

5 3-((S)-4-異丙基-2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸(D23)

根據 D19 之揭示，處理 3-((S)-4-異丙基-2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸甲酯(D22)而得到標題酸(59%)。

MS (ES) M+H=264, M-H=262。

敘述 24

10 2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(D24)

將 3-溴-2-氟-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(500 毫克，1.95 毫莫耳)、碳酸鉍(950 毫克，2.92 毫莫耳)、吡咯啉-2-酮(248 毫克，2.92 毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯磷基)咕噸(68 毫克，0.117 毫莫耳)及參(二亞苄基丙酮)二鉍(0)(36 毫克，0.039 毫莫耳)在氫氣下的二噁烷(7 毫升)中迴流 18 小時，冷卻後，將混合物過濾並在真空蒸發，用 20-50%在己烷中的醋酸乙酯流洗在矽膠上管柱層析，得到 D24 及 3-氟-2-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基苯甲酸甲酯之混合物(195 毫克)。

20 MS (ES), M+H=306 及 322。

敘述 25

2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基苯甲酸(D25)

將 2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(D24)於二噁烷(10 毫升)中加入 1 毫莫耳濃度 LiOH 溶

五、發明說明 (30)

液(1.75 毫升)並在室溫攪拌 2 小時，在真空將二噁烷去除並加入稀釋的 NaHCO_3 及醋酸乙酯，將水層分離，用醋酸乙酯清洗，用 1 莫耳濃度 HCl 酸化並用醋酸乙酯萃取，將有機萃取液用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥並蒸

5 乾，得到標題化合物。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=292$ ， $\text{MH}^+=290$ 及 $\text{M}+\text{H}=308$ ， $\text{MH}^+=306$ 。

敘述 26

2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D26)

10 根據 D24 之揭示，將 3-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500 毫克，2.15 毫莫耳)用吡咯啉-2-酮(273 毫克，3.22 毫莫耳)處理，得到標題酯(137 毫克)。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=238$ 。

敘述 27

15 2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D27)

根據 D25 之揭示，將 2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D26)用 1 莫耳濃度 LiOH 處理而得到 D27(85 毫克，66%)。

MS (ES) $\text{M}+\text{H}=224$ ， $\text{M}-\text{H}=222$ 。

20 敘述 28

(2R,4S,5S)-5-第三丁酯基胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D28)

將[(S)-1-(4-甲基-5-氧基-四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]胺基甲酸第三丁酯(合成揭示在 Journal of Organic

五、發明說明 (31)

Chemistry (1986) 51(21), 3921)(22.2 克)加入(±)掛-正莖基胺(62.8 克)並將所得的混合物在 70°C 加熱過夜，使混合物冷卻並倒入稀釋的 HCl (1 莫耳濃度；700 毫升)，用醋酸乙酯萃取兩次，將合併的有機層用碳酸氫鈉溶

- 5 液、水及鹽水清洗，乾燥並蒸發至膠狀固體，加入乙醚並將混合物攪拌後放置過夜，經由過濾收集所得的白色固體沈澱物，乾燥後得到 D28 (14 克)。

敘述 29

(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]

- 10 庚-2-基)醯胺(D29)

將(2R,4S,5S)-5-第三丁酯基胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D28)(14 克)溶解在 HCl 於二噁烷之溶液(4 莫耳濃度；220 毫升)並在室溫攪拌 2.5 小時，將溶液蒸乾並將殘留物用乙醚碾製而得到

15 白色固體 HCl 鹽，加入醋酸乙酯及碳酸氫鈉溶液且白色固體幾乎立即沈澱，將其收集並在 40°C 之真空經由 KOH 乾燥，溼固體乾燥後得到 D29 之白色脆性泡沫 (8.75 克)。

MS (ES) M+H=331。

- 20 敘述 30

{(S)-1-[(2S,4R)-4-(3-甲基-丁-2-烯基)-5-氧基-四氫呋喃-2-基]-2-苯基乙基}胺基甲酸第三丁酯(D30)

類似於[(S)-1-(4-甲基-5-氧基-四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]胺基甲酸第三丁酯在 Journal of Organic

五、發明說明 (32)

Chemistry (1986) 51(21), 3921 之合成，使用 4-溴-2-甲基-2-丁烯代替甲基碘，在 84% 產率下得到 D30。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.38 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.92 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.99 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.53 (1H, d, J 9.7 Hz), 5.03 (1H, m), 7.22-7.33 (5H, m)。
敘述 31

[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-7-甲基-辛-6-烯基]胺基甲酸第三丁酯(D31)

10 根據 D28 之揭示，將{(S)-1-[(2S,4R)-4-(3-甲基-丁-2-烯基)-5-氧基-四氫呋喃-2-基]-2-苯基乙基}胺基甲酸第三丁酯(D30)用(±)掛-正莖基胺處理而得到 D31 之白色固體(60%)。

MS (ES), $M+H=485$, $M-H=483$ 。

15 敘述 32

[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-7-甲基-辛基]胺基甲酸第三丁酯(D32)

將[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-7-甲基-辛-6-烯基]胺基甲酸第三丁酯

20 (D31)(1.61 克, 3.33 毫莫耳)在甲醇(30 毫升)中經由 10% Pd/C (300 毫克)氫化 3.75 小時，將觸媒過濾並將過濾液蒸發後得到 1.51 克 D32。

MS (ES), $M+H=487$, $M-H=485$ 。

敘述 33

五、發明說明 (33)

(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-(3-甲基-丁基)-6-苯基-己酸
二環[2.2.1]庚-2-基醯胺(D33)

- 根據 D29 揭示之方法，從[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二
環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-7-甲基-辛基]胺基
5 甲酸第三丁酯(D32)製備 D33，得到白色泡沫(100%)。
MS (ES), M+H=387, M-H=385。

敘述 34

[(S)-1-((2S,4R)-5-氧基-4-丙炔-2-基四氫呋喃-2-基)-2-苯
基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(D34)

- 10 類似於 D28 使用的起始物質，使用炔丙基溴(80%
在甲苯之溶液)帶體甲基碘進行製備，在 72%產率下得
到 D34。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.38 (9H, s), 1.97 (1H, m),
2.25 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.86 (3H, m),
15 4.04 (1H, m), 4.50 (1H, d, J 9.7 Hz), 4.56 (1H, m), 7.20-
7.35 (5H, m)。

敘述 35

[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-
羥基-庚-6-炔基]胺基甲酸第三丁酯(D35)

- 20 根據 D28 之揭示，將[(S)-1-((2S,4R)-5-氧基-4-丙
炔-2-基四氫呋喃-2-基)-2-苯基-乙基]胺基甲酸第三丁酯
(D34)用(±)掛-正莖基胺處理而得到 D35 之白色固體(84
%)。

MS (ES), M+H=455, M-H=453。

五、發明說明 (34)

敘述 36

(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-6-苯基-2-丙-2-炔基己酸二環
[2.2.1]庚-2-基醯胺(D36)

根據 D29 揭示之方法，從[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二
5 環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-庚-6-炔基]胺基甲
酸第三丁酯(D35)製備 D36，得到白色泡沫(96%)。
MS (ES), M+H=355, M-H=353。

敘述 37

3,5-二溴-2-氟苯甲酸(D37)

10 將丁基鋰(在己烷之 1.6 莫耳濃度溶液，12.3 毫升，
19.7 毫莫耳)逐滴加入 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(3.32 毫
升，19.7 毫莫耳)在 THF 之 -78°C 溶液，將反應攪拌 10
分鐘，後加入 2,4-二溴氟苯(5 克，19.7 毫莫耳)，持續
攪拌 2 小時，然後將溶液倒入剛碎化之乾冰並溫熱至室
15 溫，將所得的溶液用水(100 毫升)稀釋並加入 NaOH (2
莫耳濃度，10 毫升)，將其用乙醚(2x)萃取並將水層酸
化至 pH 1 (2 莫耳濃度 HCl)，得到膠狀固體，用乙醚碾
製後得到標題化合物(D37)之無色固體(1.23 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 7.59 (1H, dd), 8.24 (1H, dd), 13.8 (1H,
20 br s)。

敘述 38

3,5-二溴-2-氟苯甲酸甲酯(D38)

將 3,5-二溴-2-氟苯甲酸(D37)(4.28 克，14.4 毫莫耳)
及濃硫酸(5 毫升)在甲醇(100 毫升)之混合物迴流 2 小

五、發明說明 (35)

時，在減壓下將溶劑蒸發，將殘留物溶解在醋酸乙酯並用水、碳酸氫鈉水溶液清洗並乾燥(MgSO₄)，得到標題化合物(D38)(4.06 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 3.95 (3H, s), 7.87 (1H, dd), 8.00 (1H, 5 dd)。

敘述 39

2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啶-1-基)苯甲酸甲酯(D39)

類似於 D7 之方法從 3,5-二溴-2-氟苯甲酸甲酯(D38)製備。

10 ¹H NMR (CDCl₃) 2.20 (4H, m), 2.57 (4H, m), 3.85 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.86 (1H, dd), 8.13 (1H, dd)。

敘述 40

2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啶-1-基)苯甲酸(D40)

類似於 D8 之方法從 2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啶-1-基) 15 苯甲酸甲酯(D39)製備。

MS (ES), M+H=284 (⁷⁹Br), M-H=282 (⁷⁹Br)。

敘述 41

3-羥基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苯甲酸甲酯(D41)

將 3-羥基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)-苯甲酸(D6)(1.20 20 克，5.43 毫莫耳)及碳酸鉍(1.77 克，5.43 毫莫耳)在 DMF (10 毫升)之混合物超音波處理 15 分鐘，加入甲基碘(0.372 毫升，5.97 毫莫耳)並將混合物在室溫攪拌，經 1 小時後再加入甲基碘(0.05 毫升)並持續再攪拌 30 分鐘，將溶劑蒸發，加入醋酸乙酯及 2 當量濃度 HCl 並

五、發明說明 (36)

將產物萃取至醋酸乙酯，將萃取液用鹽水清洗，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮，經由用醋酸乙酯碾製及/或在矽膠上層析(用醋酸乙酯流洗)而純化，得到標題化合物 (D41)(1.042 克)。

5 敘述 42

3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D42)

類似於 D14 之方法(合成之第一個部份)從環丙基甲醇及 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D41)製備。

10 MS (ES), M+H=290。

¹H NMR (CDCl₃) 0.35 (2H, m), 0.62 (2H, m), 1.25 (1H, m), 2.17 (2H, m), 2.62 (2H, dd), 3.88 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.72 (1H, m)。

敘述 43

15 3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D43)

類似於 D14 之方法(合成之第一個部份)從環丁醇及 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D41)製備。

MS (ES), M+H=290。

¹H NMR (CDCl₃) 1.60-1.90 (2H, m), 2.18 (4H, m), 2.46 (2H, m), 2.59 (2H, m), 3.88 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.70 (1H, qn), 7.27 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.71 (1H, m)。

敘述 44

3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D44)

類似於 D14 之方法(合成之第一個部份)從(S)-第二

五、發明說明 (37)

丁醇及 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D41)製備。

MS (ES), M+H=292。

¹H NMR (CDCl₃) 0.97 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.68 (2H, m),
5 2.19 (2H, m), 2.62 (2H, m), 3.88 (2H, m), 3.91 (3H, s),
4.38 (1H, 六裂峰), 7.34 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.72 (1H, m)。

敘述 45

3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D45)

10 類似於 D8 之方法從 3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D42)製備。

MS (ES), M+H=276, M-H=274。

敘述 46

3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D46)

15 類似於 D8 之方法從 3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D43)製備。

MS (ES), M+H=276, M-H=274。

敘述 47

3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D47)

20 類似於 D8 之方法從 3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(D44)製備。

MS (ES), M+H=278, M-H=276。

敘述 48

(3R,5S)-5-((S)-1-胺基-2-苯基乙基)-3-甲基二氫呋喃-2-酮

五、發明說明 (38)

(D48)

將[(S)-1-(4-甲基-5-氧基-四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-胺基甲酸第三丁酯(合成揭示於 Journal of Organic Chemistry (1986) 51(21), 3921)(2 克, 6.27 毫莫耳)在

- 5 DCM (40 毫升)之溶液用三氟醋酸(5 毫升)處理 2 小時, 在減壓下將溶劑蒸發, 將殘留物溶解於 DCM, 用碳酸氫鈉水溶液清洗並乾燥(Na_2SO_4), 將溶劑蒸發後得到標題化合物(D48)之淡黃色固體(1.25 克)。

- ^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (3H, d), 1.94 (1H, m), 2.37 (1H, m),
10 2.62 (1H, m), 2.84-3.02 (3H, m), 4.42 (1H, m), 2.25 (5H, m)。

敘述 49

3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(D49)

- 15 類似於 D3 之方法從(3R,5S)-5-((S)-1-胺基-2-苯基乙基)-3-甲基二氫呋喃-2-酮(D48)製備。

MS (ES), $M+H=465$, $M-H=463$ 。

敘述 50

- 2-氟-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(D50)
20

類似於 D3 之方法從(3R,5S)-5-((S)-1-胺基-2-苯基乙基)-3-甲基二氫呋喃-2-酮(D48)製備。

MS (ES), $M+H=508$, $M-H=506$ 。

敘述 51

五、發明說明 (39)

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環己-1-烯基乙基胺基甲鹽基)-
2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄鹽胺
(D51)

類似於 D1 之方法從 3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-
5 4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苄基乙基]-5-(2-氧吡咯啉-
1-基)苄鹽胺(D49)製備。

MS (ES), M+H=590, M-H=588。

敘述 52

4,4-二甲基環己酮肟(D52)

10 將碳酸鈉(10 克, 94.5 毫莫耳)在水(30 毫升)中的溶
液逐滴加入 4,4-二甲基環己酮(9.2 克, 73 毫莫耳)及羥
基胺鹽酸鹽(6.6 克, 94.5 毫莫耳)在乙醇(50 毫升)及水
(60 毫升)中的溶液, 將所得的渾濁溶液在迴流加熱 2 小
時, 冷卻後減少溶劑體積(去除大部分的乙醇)並用醋酸
15 乙酯萃取(2x), 將有機層乾燥(MgSO₄)並將溶劑蒸發,
得到標題化合物(D52)(10 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.99 (6H, s), 1.44 (4H, m), 2.24 (2H, m),
2.52 (2H, m), 7.46 (1H, br s)。

敘述 53

20 4,4-二甲基環己胺(D53)

將 4,4-二甲基環己酮肟(D52)(10 克)在乙醇(100 毫
升)之溶液在 50psi 經由 Raney 鎳氫化 3 天, 加入在乙醚
中的 1 莫耳濃度 HCl (100 毫升)並將溶劑去除, 得到胺
之鹽酸鹽, 使用前經由溶解在水中並強鹼化(KOH 片)而

五、發明說明 (40)

釋出標題化合物(D53)，用 DCM (2x)萃取，乾燥
(Na₂SO₄)並小心將溶劑蒸發。

¹H NMR (CDCl₃) 0.89 (6H, s), 1.14-1.40 (6H, m), 1.62
(2H, m), 2.59 (1H, m)。

5 敘述 54

2-苄胺基-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯(D54)

將 2-氯-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯(1.0 克)(D60)
在苄胺(20 毫升)中在 140°C 加熱 16.5 小時，冷卻後，將
混合物倒入檸檬酸溶液(10%水溶液)並用乙醚萃取兩
10 次，將合併的萃取液用水及鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)並
蒸發成黃色膠體，在矽膠上層析，用己烷/乙醚流洗，
得到標題化合物(D54)之灰色固體(0.411 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.55 (9H, s), 3.85 (3H, s), 4.52 (2H, d,
J=6 Hz), 4.90 (1H, br. m), 6.50 (1H, d, J=1 Hz), 6.53 (1H,
15 d, J=1 Hz), 7.25-7.37 (5H, m)。

敘述 55

2-胺基-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯(D55)

在大氣壓力下及室溫下，將 2-苄胺基-6-甲氧基吡
啶-4-羧酸第三丁酯(D54) (0.294 克)在冰 AcOH (50 毫升)
20 中在 Pd-C (10%，0.25 克)存在下氫化 5 小時，將觸媒
過濾並在濾紙上用 MeOH 充分清洗，將合併的過濾液蒸
發後得到標題化合物(D55)之膠體(0.184 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.56 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.45 (2H, br.
s), 6.57 (1H, d, J=1 Hz), 6.59 (1H, d, J=1 Hz)。

五、發明說明 (41)

敘述 56

2-(4-溴丁醯胺基)-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯(D56)

在 2-胺基-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯

(D55)(0.263 克)及吡啶(0.12 毫升)在二氯甲烷(16 毫升)

- 5 及在氫氣壓下的溶液中逐滴加入 4-溴丁醯氯(0.17 毫升), 將反應在室溫攪拌 2.5 小時後用醋酸乙酯稀釋, 將混合物用檸檬酸溶液(10%水溶液)清洗並將水層用醋酸乙酯再度萃取, 將合併的萃取液用碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄)並蒸發, 得到標題化合物

- 10 (D56)之淡黃色膠體(0.47 克)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.58 (9H, s), 2.30 (2H, 五裂峰, J=7 Hz), 2.63 (2H, t, J=7 Hz), 3.55 (2H, t, J=7 Hz), 3.89 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=1 Hz), 7.82 (1H, br. s), 8.17 (1H, br. s)。

- 15 敘述 57

2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啶-1-基)吡啶-4-羧酸第三丁酯(D57)

- 將 2-(4-溴丁醯胺基)-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯 (D56)(0.47 克)溶解在二噁烷並加入 DBU (0.31 毫升, 1 當量), 攪拌 0.5 小時後, 再加入 DBU (0.31 毫升, 1 當量), 持續攪拌 2 小時並將混合物倒入檸檬酸溶液(10%水溶液)並用醋酸乙酯萃取兩次, 將合併的萃取液用碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄)並蒸發, 得到標題化合物(D57)之米黃色固體(0.275 克)。
- 20

¹H NMR (CDCl₃) 1.59 (9H, s), 2.13 (2H, 五裂峰, J=7

五、發明說明 (42)

Hz), 2.67 (2H, t, J=7 Hz), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=7 Hz), 7.00 (1H, d, J=1 Hz), 8.41 (1H, d, J=1 Hz)。

敘述 58

2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啉-1-基)吡啶-4-羧酸(D58)

- 5 將 2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啉-1-基)吡啶-4-羧酸第三丁酯(D57)(0.27 克)在 HCl 之二噁烷溶液(4 莫耳濃度；10 毫升)中攪拌過夜，將溶液蒸乾訂溶解再飽和的碳酸氫鈉水溶液，將鹼性水溶液用乙醚清洗兩次後用檸檬酸溶液(10%水溶液)酸化至 pH 4，用 NaCl 飽和化並用醋酸乙酯萃取三次，將合併的萃取液用鹽水清洗，乾燥並蒸發成固體，用水碾製，經由過濾收集並在 50°C 之真空乾燥(矽膠乾燥器)，得到標題化合物(D58)之灰色固體(0.141 克)。
- 10

- ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05 (2H, 五裂峰, J=7 Hz), 2.59 (2H, t, J=7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=7 Hz), 6.91 (1H, d, J=1 Hz), 8.36 (1H, d, J=1 Hz)。
- 15

敘述 59

3-(4-甲氧基丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D59)

- 20 在 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸甲酯(300 毫克, 1.28 毫莫耳)(D41)、聚苯乙烯結合的三苯基膦(負載 1.71 克, 1.12 毫莫耳/克, 1.92 毫莫耳)及 4-甲氧基丁-1-醇(200 毫克, 1.92 毫莫耳)在 THF (5 毫升)之混合物中逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯(0.302 毫升, 1.92 毫莫耳)，將混合物在室溫攪拌 6 小時後過濾，將樹脂用

五、發明說明 (43)

THF 清洗並將過濾液濃縮，在矽膠上層析(用醋酸乙酯/己烷流洗)，得到 3-(4-甲氧基丁氧基)-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苯甲酸甲酯(280 毫克)。

- 將此產物在二噁烷(2 毫升)及 1 莫耳濃度 LiOH (2 毫升中並在室溫下攪拌 2 小時，將溶劑去除並將殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯(2x)清洗，將水溶液用 2 當量濃度 HCl 酸化並用醋酸乙酯萃取，將萃取液用鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，得到標題化合物(D59)之白色粉末(236 毫克)。

- 10 MS (ES), $\text{M}+\text{H}=348$, $\text{M}-\text{H}=306$ 。

敘述 60

2-氯-6-甲氧基吡啶-4-羧酸第三丁酯(D60)

- 將 2-氯-6-甲氧基吡啶-4-羧酸(3.96 克)在亞硫醯氯(40 毫升)中在迴流下加熱 2 小時，在真空將多餘的亞硫醯氯蒸發並將殘留物用二氯甲烷再度蒸發兩次，得到幾乎是無色油之醯基氯(4.17 克)，將其溶解在 THF (20 毫升)並冷卻(冰浴)，加入第三丁醇鉀(2.72 克)，混合物變深色且發生激烈反應，再度加入第三丁醇鉀(1.0 克)並將混合物在室溫攪拌 48 小時，然後使混合物分配在醋酸乙酯及 10% 檸檬酸水溶液，將水層再度萃取並將合併的萃取液用碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)並蒸發成半固體，在矽膠上用己烷/乙醚流洗進行層析，從己烷結晶後得到無色固體之產物，第二份乾淨產物是得自從母液之物質從乙醇再結晶，標題化合物

五、發明說明 (44)

(D60)之總產量是 1.53 克。

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.54 (9H, s), 3.90 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=1$ Hz)。

敘述 61

5 5-(4-溴-丁醯基胺基)-異酞酸二甲酯(D61)

根據 D56 之揭示，將 5-胺基異酞酸二甲酯用 4-溴丁醯氯處理，得到 D61 之白色固體(91%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.13 (2H, m), 2.53 (2H, t, 部份被 DMSO 遮蔽), 3.61 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.89 (6H, s), 8.15
10 (1H, s), 8.50 (2H, s), 10.42 (1H, s)。

MS (ES), $M+H=358$ 。

敘述 62

5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-異酞酸二甲酯(D62)

根據 D57 之揭示，將 5-(4-溴-丁醯基胺基)-異酞酸
15 二甲酯(D61)用 DBU 處理，得到 D62 之白色固體(35%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.11 (2H, m), 2.56 (2H, t, 部份被 DMSO 遮蔽), 3.92 (6H, s), 3.95 (2H, t), 8.23 (1H, s), 8.47
(2H, s)。

20 MS (ES), $M+H=278$ 。

敘述 63

5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-異酞酸單甲酯(D63)

將 5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-異酞酸二甲酯(D62)(3.92 克, 14.14 毫莫耳)溶解在甲醇(133 毫升)並加入 1 莫耳

五、發明說明 (45)

- 濃度 NaOH 溶液(15.6 毫升, 15.6 毫莫耳), 將所得的溶液在室溫攪拌 3 小時, 然後在真空將甲醇去除, 在水性殘留物中加入稀釋的 NaHCO_3 溶液並用 EtOAc 清洗(部份不溶解、未反應的起始物質過濾去除), 將水溶液用 2
- 5 莫耳濃度 HCl 酸化至 pH 1, 將產物萃取至 EtOAc (3x), 將合併的萃取液用鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4)並蒸發, 留下產物之白色固體(1.9 克, 51%), 產物之 LC/MS 顯示標題化合物(D63)及微量對應的二酸。 MS (ES), $\text{M}+\text{H}^+=264$ 及 $\text{M}-\text{H}^-=262$ (也顯示部份二酸
- 10 $\text{M}+\text{H}^+=250$ 及 $\text{M}-\text{H}^-=248$)。

敘述 64

N-甲基-5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-N-丙基-異酞胺酸甲酯(D64)

- 將 5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-異酞酸單甲酯(D63)(1.0 克, 3.8 毫莫耳)溶解在 DMF (7 毫升)並加入 N-甲基丙
- 15 基胺(0.42 克, 5.7 毫莫耳)、HOBt (0.62 克, 4.56 毫莫耳)及 EDC (1.02 克, 5.32 毫莫耳), 將所得的溶液在室溫攪拌過夜, 然後蒸乾並將殘留物分配在 EtOAc 及稀釋的 HCl, 將有機層分離, 用稀釋的 HCl (2x)、稀釋的 NaHCO_3 (3x)及鹽水(1x)清洗, 乾燥(MgSO_4)並蒸發, 留
- 20 下粗產物, 將其用 DCM/MeOH 流洗經由矽膠層析法純化, 得到純標題化合物(D64)(0.40 克, 33%)。

^1H NMR (CDCl_3) (旋轉異構物明顯) 0.79 及 0.99 (3H, 2xt), 1.60 及 1.70 (2H, 2xm), 2.20 (2H, m), 2.64 (2H, t, J 8.0), 2.97 及 3.08 (3H, 2xs), 3.25 及 3.49 (2H, 2xm), 3.92

五、發明說明 (46)

(5H, m), 7.85 (1H, s), 8.08 (1H, br. s), 8.15 (1H, s)。

MS (ES), M+H=319。

敘述 65

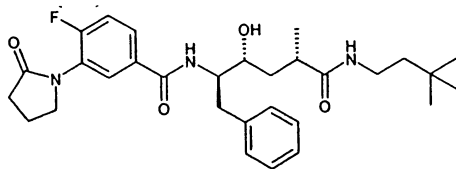
N-甲基-5-(2-氧-吡咯啶-1-基)-N-丙基-異酞胺酸(D65)

- 5 將 N-甲基-5-(2-氧-吡咯啶-1-基)-N-丙基-異酞胺酸甲酯(D64) (0.40 克, 1.25 毫莫耳)在二噁烷(15 毫升)中加入 1 莫耳濃度 LiOH (2.5 毫升, 2.5 毫莫耳)並將反應溶液在室溫攪拌 2 小時, 然後將其蒸乾並將殘留物分配在 EtOAc 及稀釋的 NaHCO₃ 溶液, 將水溶液分離並用 2
- 10 莫耳濃度 HCl 酸化至 pH 1, 將產物萃取至 EtOAc (3x) 並將合併的萃取液用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥並蒸發, 得到標題化合物(D65) (0.30 克, 79%)。

MS (ES), M+H=305 及 M-H=303。

實例 1

- 15 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-4-氟-3-(2-氧吡咯啶-1-基)-苄醯胺(E1)



20

將 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-溴-4-氟苄醯胺(126 毫克, 0.24 毫莫耳)(D3)、碳酸鉍(117 毫克, 0.36 毫莫耳)、2-吡咯啶

五、發明說明 (47)

酮(1 毫升在 1,4-二噁烷中之 0.36 莫耳濃度溶液, 0.36 毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)咕啉(1 毫升在 1,4-二噁烷中之 0.015 莫耳濃度溶液)及參(二亞苺基丙酮)二鈾(0)(1 毫升在 1,4-二噁烷中之 0.005 莫耳濃度溶液, 5 0.01 毫莫耳之鈾)之混合物在氬氣壓下迴流 40 小時, 冷卻後, 將混合物過濾並在真空蒸發, 在矽膠上管柱層析(用二氯甲烷/甲醇流洗), 得到標題化合物(52 毫克)之白色固體。

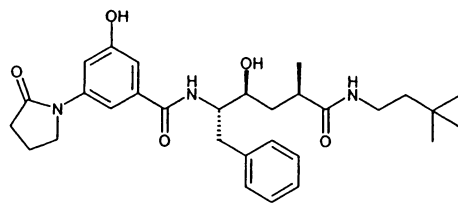
MS (ES), $MH^+ = 526$, $M-H^- = 524$ 。

- 10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.84 (9H, s), 0.97 (3H, d, J 7.0 Hz), 1.24 (3H, m), 1.74 (1H, m), 2.14 (2H, m), 2.50 (3H, m, 部份被溶劑遮蔽), 2.78-3.00 (4H, 一系列之 m), 3.45 (1H, m), 3.78 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.83 (1H, d, J 6.0 Hz), 7.12 (1H, t, J 7.0 Hz), 7.23 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J 9.0, 10.0 Hz), 7.58 (1H, t, J 5.5 Hz), 7.77 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J 2.0, 7.5 Hz), 8.09 (1H, d, J 9.0 Hz)。

實例 2

N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲鹽基)-2-羥基戊基]-3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苺鹽胺(E2)

20



五、發明說明 (48)

在 3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苯甲酸(D6)(0.449 克, 2.03 毫莫耳)、EDC (0.389 克, 2.03 毫莫耳)及 HOBT (0.311 克, 2.03 毫莫耳)於 DMF (8 毫升)之攪拌溶液中加入[(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己

5 酸(3,3-二甲基丁基)醯胺(D2)(0.50 克, 1.56 毫莫耳), 在室溫攪拌 20 小時後, 將 DMF 蒸發並加入醋酸乙酯及水, 將產物萃取至醋酸乙酯並將合併的萃取液用 2 當量濃度 HCl、飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗, 然後經由硫酸鈉乾燥並蒸發, 在矽膠上經由管柱層析法純化

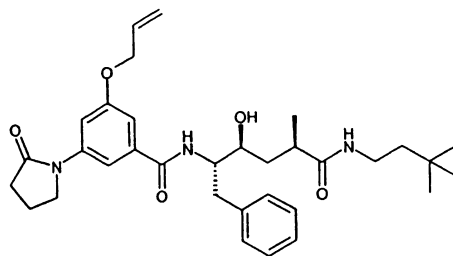
10 (用 2-5% 在二氯甲烷中的甲醇流洗), 得到產物 0.588 克。

MS (ES), $MH^+ = 524$ 。

實例 3

3-烯丙氧基-N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺

15 基甲醯基)-2-羥基戊基]-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺(E3)



20

將 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺 (E2) (0.061 克, 0.117 毫莫耳)、碳酸鉍(0.050 克, 0.152 毫莫耳)及烯丙基溴(0.016 毫升, 0.176 毫莫耳)在 DMF

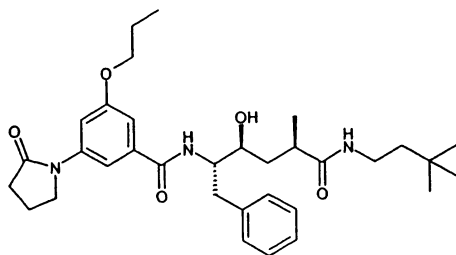
五、發明說明 (49)

(1 毫升)之混合物在室溫激烈攪拌 2 小時，再加入烯丙基溴(0.008 毫升)並再攪拌 1 小時，將混合物用醋酸乙酯及 2 當量濃度 HCl 稀釋並將產物萃取至醋酸乙酯，將合併的萃取液用鹽水清洗，經由硫酸鈉乾燥並蒸發，在
5 矽膠上經由管柱層析法純化(用 2-5% 在二氯甲烷中的甲醇流洗)，得到產物 0.047 克。

MS (ES), $MH^+ = 564$ 。

實例 4

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-
10 羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啶-1-基)-5-丙氧基苄醯胺(E4)



15

在 5% 鈹-硫酸鋇(0.020 克)存在下，將 E3 之烯丙基化合物(0.042 克)在甲醇(5 毫升)中氫化 3 小時，將混合物經由 Celite 過濾並蒸發後得到標題化合物。

MS (ES), $MH^+ = 566$ 。

20 1H NMR (DMSO- d_6): 0.84 (9H, s), 0.98 (6H, m), 1.24 (3H, m), 1.75 (3H, m), 2.06 (2H, m), 2.50 (3H, m, 部份被溶劑遮蔽), 2.80-3.05 (4H, 一系列之 m), 3.47 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.90 (1H, 寬), 7.12 (2H, m), 7.25 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, s),

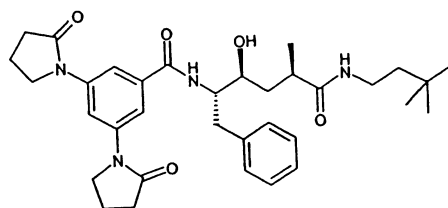
五、發明說明 (50)

7.59 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=9.0 Hz)。

實例 5

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲鹽基)-2-
羥基戊基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺(E5)

5



10

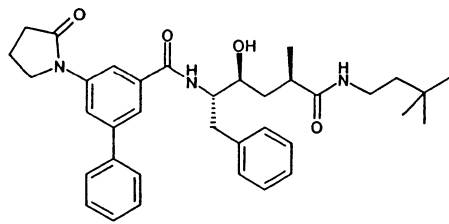
在[(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸
(3,3-二甲基丁基)醯胺(D2)(46 毫克, 0.145 毫莫耳)於
DMF (2 毫升)之溶液中加入 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (61 微升, 0.348 毫
莫耳)及 3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D8)(50 毫克,
15 0.174 毫莫耳)及 HATU (77 毫克, 0.203 毫莫耳), 將反
應混合物在室溫攪拌 6 小時, 將溶劑蒸乾並將殘留物分
配在 0.5 莫耳濃度 HCl 及 DCM, 將有機層分離並用
NaHCO₃、鹽水清洗並經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並蒸發後
得到粗產物(61 毫克)之黃色油, 將產物在石油醚/乙醚
20 中碾製, 得到 E5 (55 毫克)之黃色固體。

MS (ES), M+H=591, M-H=589。

實例 6

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲鹽基)-2-
羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-苯基苄醯胺(E6)

五、發明說明 (51)



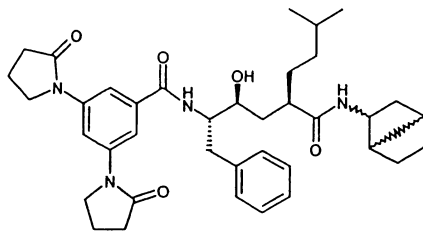
- 5 將聚苯乙烯連接的碳化二亞胺(21 毫克, 1.7 毫莫耳/克, 0.036 毫莫耳)放入含 DCM (1 毫升)之甌內, 在其中加入在 1 毫升 DCM/DMF=4:1 之 HOBT (5 毫克, 0.036 毫莫耳)、在 1 毫升 DCM/DMF=4:1 之 5-(2-氧吡咯啉-1-基)-聯苯-3-羧酸(D11)(10 毫克, 0.036 毫莫耳)及
- 10 [(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(3,3-二甲基丁基)醯胺(D2)(在 1 毫升 DCM), 將混合物在室溫攪拌過夜, 加入清除劑樹脂參胺(~100 毫克)及異氰酸酯(~100 毫克)並將混合物再攪拌 1.5 小時, 將樹脂過濾並在真空將溶劑蒸發, 在矽膠上管柱層析(5%在 DCM 之
- 15 MeOH), 得到 E6 (5 毫克)。

MS (ES), M+H=584, M-H=582。

實例 7

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基-7-甲基辛基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯

20 胺(E7)



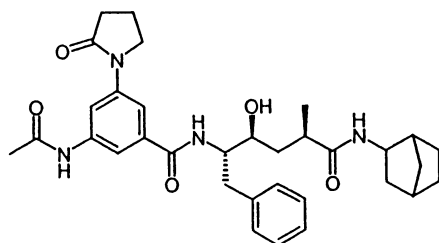
五、發明說明 (53)

類似於 E5 之方法從(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-6-苯基-2-丙-2-炔基己酸二環[2.2.1]庚-2-基醯胺(D36)製備。
MS (ES), M+H=625, M-H=623。

實例 10

- 5 3-乙醯基胺基-N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E10)

10



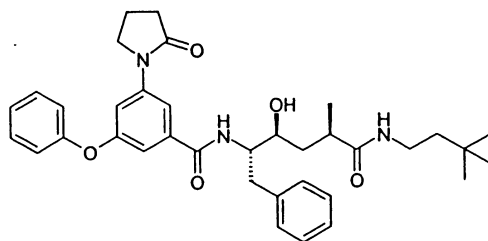
類似於 E5 之方法從(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

- 15 MS (ES), M+H=575, M-H=573。

實例 11

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-苯氧基苄醯胺(E11)

20



在 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲

五、發明說明 (54)

醯基)-2-羥基戊基]-3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺
(E2) (52 毫克, 0.1 毫莫耳)、苯硼酸(25 毫克, 0.2 毫莫耳)、醋酸銅(18 毫克, 0.1 毫莫耳)及粉碎的 4A 分子篩
在二氯甲烷(1 毫升)之混合物中加入三乙胺(0.070 毫

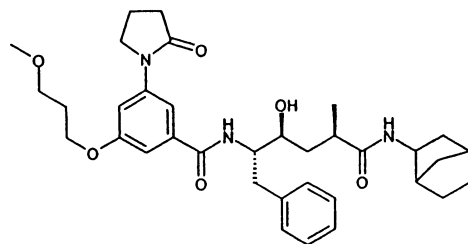
- 5 升, 0.5 毫莫耳), 在室溫攪拌 40 分鐘後, 使混合物分配在醋酸乙酯及 2 當量濃度 HCl 並將產物萃取至醋酸乙酯, 將萃取液用碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗, 然後乾燥 (Na₂SO₄)並濃縮, 在矽膠上層析(用醋酸乙酯流洗), 得到 E11 之白色固體(24 毫克)。

- 10 MS (ES), M+H=600。

實例 12

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E12)

15



- 20 類似於 E6 之方法從(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), M+H=606。

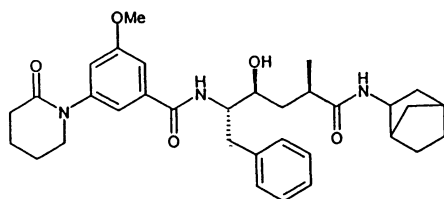
實例 13

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯

五、發明說明 (56)

基)-2-羥基戊基]-3-甲氧基-5-(2-氧六氫吡啶-1-基)苄醯胺
(E15)

5

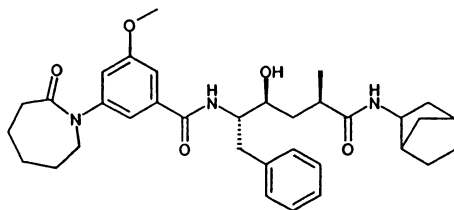


類似於 E1 之方法從 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二
甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-溴-5-甲氧基苄醯
10 胺(D17)及 δ -戊內醯胺製備。

MS (ES), $M+H=562$, $M-H=560$ 。

實例 16

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯
基)-2-羥基戊基]-3-甲氧基-5-(2-氧吡庚因-1-基)苄醯胺
15 (E16)



20

類似於 E1 之方法從 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二
甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-溴-5-甲氧基苄醯
胺(D17)及 ϵ -己內醯胺製備。

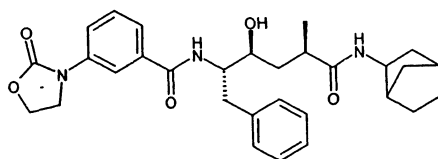
MS (ES), $M+H=576$, $M-H=574$ 。

五、發明說明 (57)

實例 17

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基氨基甲酰基)-2-羥基戊基]-3-(2-氧噁唑啉-3-基)苄醯胺(E17)

5



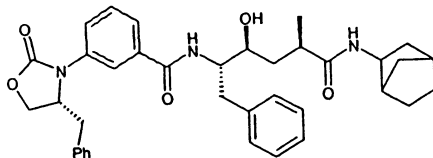
類似於 E6 之方法從 3-(2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸

10 (D19)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), M+H=520, M-H=518。

實例 18

15 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基氨基甲酰基)-2-羥基戊基]-3-((R)-4-苄基-2-氧噁唑啉-3-基)苄醯胺(E18)



20

類似於 E6 之方法從 3-((R)-4-苄基-2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸(D21)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

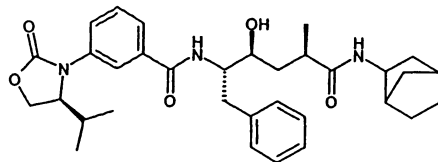
五、發明說明 (58)

MS (ES), $M+H=610$, $M-H=608$ 。

實例 19

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲酯基)-2-羥基戊基]-3-((S)-4-異丙基-2-氧噁唑啉-3-基)苄醯

5 胺(E19)



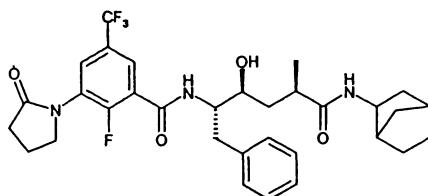
10

類似於 E6 之方法從 3-((S)-4-異丙基-2-氧噁唑啉-3-基)苯甲酸(D23)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), $M+H=562$, $M-H=560$ 。

15 實例 20

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲酯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基-苄醯胺(E20)



20

類似於 E6 之方法從 2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三

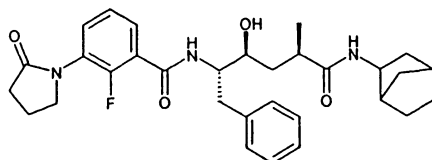
五、發明說明 (59)

氟甲基苯甲酸(D25)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), $M+H=604$, $M-H=602$ 。

實例 21

- 5 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3-(2-氧吡咯啶-1-基)-苄醯胺(E21)



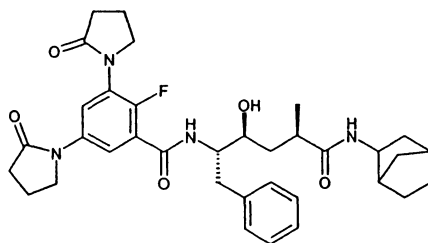
10

類似於 E6 之方法從 2-氟-3-(2-氧吡咯啶-1-基)苯甲酸(D27)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

- 15 MS (ES), $M+H=536$, $M-H=534$ 。

實例 22

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(E22)



20

五、發明說明 (60)

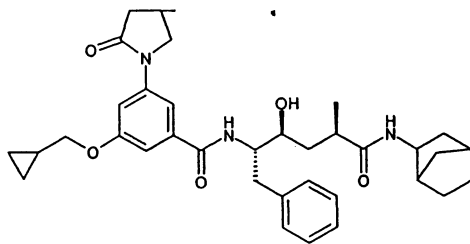
類似於 E6 之方法從 2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基) 苯甲酸(D40)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基 己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), $M+H=619$, $M-H=617$ 。

5 實例 23

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯 基)-2-羥基戊基]-3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄 醯胺(E23)

10



15

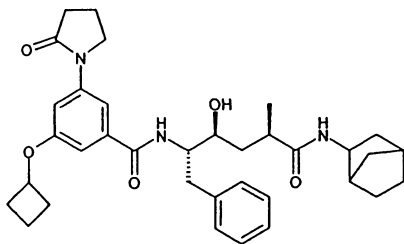
類似於 E6 之方法從 3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯 啉-1-基)苯甲酸(D45)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲 基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), $M+H=588$, $M-H=586$ 。

實例 24

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯 基)-2-羥基戊基]-3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺

20 (E24)



五、發明說明 (61)

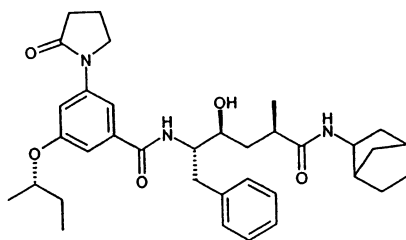
類似於 E6 之方法從 3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D46)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), M+H=588, M-H=586。

5 實例 25

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E25)

10



15

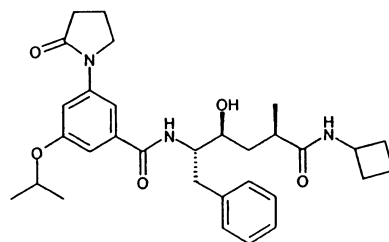
類似於 E6 之方法從 3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D47)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), M+H=590, M-H=588。

實例 26

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E26)

20



五、發明說明 (62)

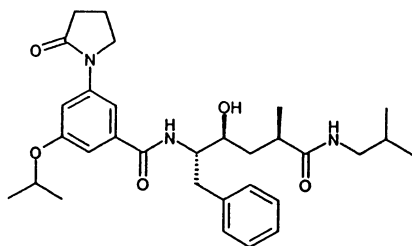
類似於 D1 之方法從環丁胺及 3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(D49)製備。

MS (ES), M+H=536, M-H=534。

5 實例 27

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(異丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(E27)

10



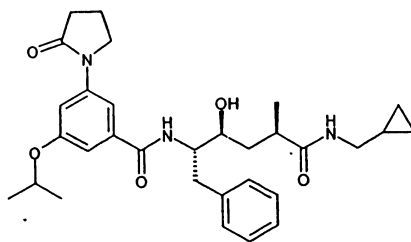
15 類似於 D1 之方法從異丁胺及 3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(D49)製備。

MS (ES), M+H=538, M-H=536。

實例 28

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環丙基甲基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(E28)

20



五、發明說明 (63)

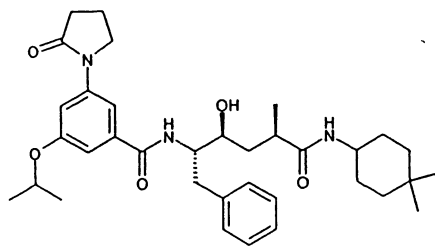
類似於 D1 之方法從環丙基甲基胺及 3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(D49)製備。

MS (ES), $M+H=536$, $M-H=534$ 。

5 實例 29

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(4,4-二甲基環己基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺 (E29)

10



15

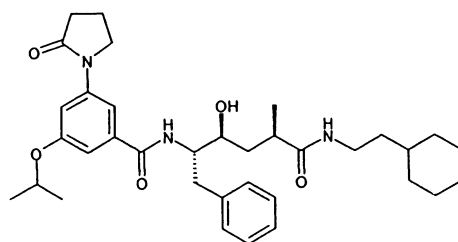
類似於 D1 之方法從 4,4-二甲基環己基胺(D53)及 3-異丙氧基-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(D49)製備。

MS (ES), $M+H=592$, $M-H=590$ 。

實例 30

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(2-環己基乙基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啶-1-基)苄醯胺(E30)

20



五、發明說明 (64)

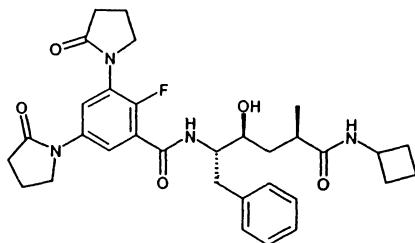
類似於 D6 之方法(氫化步驟)從 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環己-1-烯基乙基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(D51)製備。

MS (ES), M+H=592, M-H=590。

5 實例 31

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E31)

10



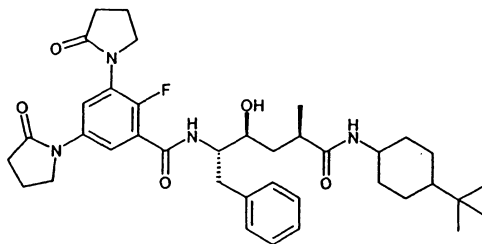
15 類似於 D1 之方法從環丁胺及 2-氟-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(D50)製備。

MS (ES), M+H=579, M-H=577。

實例 32

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(4-第三丁基環己基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺

20 (E32)



五、發明說明 (65)

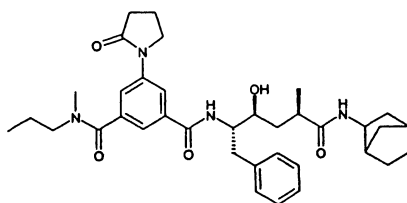
類似於 D1 之方法從 4-第三丁基環己基胺及 2-氟-N-[(S)-1-((2S,4R)-4-甲基-5-氧四氫呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(D50)製備。

MS (ES), $M+H=663$, $M-H=661$ 。

5 實例 33

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-N'-甲基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-N'-丙基-異酞醯胺(E33)

10



15

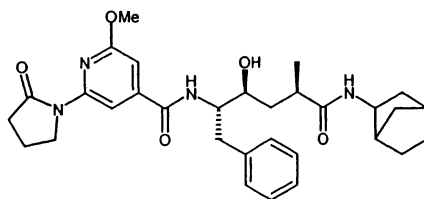
類似於 E6 之方法從 N-甲基-5-(2-氧-吡咯啉-1-基)-N-丙基-異酞胺酸(D65)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), $M+H=617$, $M-H=615$ 。

實例 34

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啉-1-基)吡啶-4-醯胺(E34)

20



五、發明說明 (66)

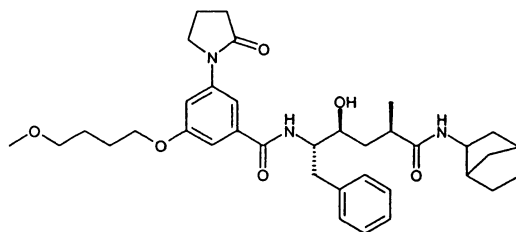
類似於 E6 之方法從 2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啉-1-基)吡啶-4-羧酸(D58)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

MS (ES), M+H=549。

5 實例 35

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(4-甲氧基丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺(E35)

10



類似於 E6 之方法從 3-(4-甲氧基丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苯甲酸(D59)及(2R,4S,5S)-5-胺基-4-羥基-2-甲基-6-苯基己酸(二環[2.2.1]庚-2-基)醯胺(D29)製備。

15 MS (ES), M+H=620。

縮寫

DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DME	二甲基醚
THF	四氫呋喃
DEAD	二羧酸二乙基乙炔酯

五、發明說明 (67)

EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
HOBT	N-羥基苯並三唑
HATU	1,3,3,四甲基糖醛鎘六氟磷酸鹽
DCM	二氯甲烷
FAM	羧基螢光素
TAMRA	羧基四甲基若丹明
[]	關於肽序列之單氨基酸字母編碼

本發明化合物可根據下列方法測試試管內生物活性：

(I) Asp-2 抑制性測試

在 384 槽培養盤內加入測試的各化合物：

- 5 a) 1 微升測試化合物之 DMSO 溶液 (IC_{50} 曲線使用十分之一從 500 毫莫耳濃度之 2 次系列稀釋)。
- b) 10 微升在緩衝液中的作用物 (FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA) 溶液，其製備是經由將 2 毫升 2 毫莫耳濃度作用物之 DMSO 溶液稀釋至 400 毫升緩衝液 (100 毫莫耳濃度醋酸鈉 pH=4.5、1 升 Milli-Q 水、0.06% Triton X-100 (0.5 毫升/升)，使用冰醋酸將 pH 調整成 4.5)，胺基甲基螢光素 (FAM) 及四甲基若丹明 (TAMRA) 是螢光分子，當分解 SEVNLDAEFK 肽時其共同在 535 毫微米放出螢光。
- 15 c) 10 微升酶溶液，其製備是經由將 16 毫升 500 毫莫耳濃度酶溶液稀釋至 384 毫升之緩衝液 (如上述製備)。

五、發明說明 (68)

在各培養盤含空白槽(用緩衝液取代酶溶液)作為對照組，在室溫將各槽培養 1 小時並用 Tecan Ultra Fluorimeter/Spectrophotometer 讀取螢光(485 毫微米激發，535 毫微米放射)。

5 (II) Asp-1 抑制性測試

在 384 槽培養盤內加入測試的各化合物：

- a) 1 微升測試化合物之 DMSO 溶液(IC₅₀ 曲線使用十分之一從 500 微莫耳濃度之 2 次系列稀釋)。
- b) 10 微升在緩衝液中的作用物(FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA)溶液，其製備是經由將 2 毫升 2 毫莫耳濃度作用物之 DMSO 溶液稀釋至 400 毫升緩衝液(100 毫莫耳濃度醋酸鈉 pH=4.5、1 升 Milli-Q 水、0.06% Triton X-100 (0.5 毫升/升)，使用冰醋酸將 pH 調整成 4.5)，胺基甲基螢光素(FAM)及四甲基若丹明(TAMRA)是螢光分子，當分解 SEVNLDAEFK 肽時其共同在 535 毫微米放出螢光。
- c) 10 微升酶溶液，其製備是經由將 4 毫升 6.3 微莫耳濃度酶溶液稀釋至 496 毫升之緩衝液(100 毫莫耳濃度醋酸鈉 pH=4.5、40 毫莫耳濃度氯化鈉、900 毫升 Milli-Q 水、100 毫升甘油、0.2% CHAPS (2 克/升)，使用冰醋酸將 pH 調整成 4.5)。

在各培養盤含空白槽(用緩衝液取代酶溶液)作為對照組，在室溫將各槽培養 2 小時並用 Tecan Ultra Fluorimeter/Spectrophotometer 讀取螢光(485 毫微米激

五、發明說明 (69)

發，535 毫微米放射)。

(III) 組織蛋白酶 D 抑制性測試

在 384 槽培養盤內加入測試的各化合物：

- a) 1 微升測試化合物之 DMSO 溶液(IC_{50} 曲線使用十分之一從 500 微莫耳濃度之 2 次系列稀釋)。
- b) 10 微升在緩衝液中的作用物(FAM-[SEVNLDAEFK]-TAMRA)溶液，其製備是經由將 2 毫升 2 毫莫耳濃度作用物之 DMSO 溶液稀釋至 400 毫升緩衝液(100 毫莫耳濃度醋酸鈉 pH=4.5、1 升 Milli-Q 水、0.06% Triton X-100 (0.5 毫升/升)，使用冰醋酸將 pH 調整成 4.5)，胺基甲基螢光素(FAM)及四甲基若丹明(TAMRA)是螢光分子，當分解 SEVNLDAEFK 肽時其共同在 535 毫微米放出螢光。
- c) 10 微升酶溶液，其製備是經由將 1.6 毫升 200 單位/毫升(在 10 毫莫耳濃度 HCl 中)酶溶液稀釋至 398.4 毫升之緩衝液(如上述製備)。

在各培養盤含空白槽(用緩衝液取代酶溶液)作為對照組，在室溫將各槽培養 1 小時並用 Tecan Ultra Fluorimeter/Spectrophotometer 讀取螢光(485 毫微米激發，535 毫微米放射)。

藥理數據

在測試(I)、(II)及(III)中測試 E1、E3 及 E4 化合物且得到下列數據：

實	Asp-2 IC_{50}	Asp-1 IC_{50}	組織蛋白酶 D IC_{50}
---	-----------------	-----------------	-------------------

五、發明說明（70）

例	(毫微莫耳濃度)	(毫微莫耳濃度)	(毫微莫耳濃度)
E1	600	6000	13000
E3	60	420	2900
E4	35	150	1800

在測試(I)及(III)中測試 E2 及 E5-E21 化合物且全部實例之結果落在下列抑制範圍內：3-200 毫微莫耳濃度(Asp-2)及 100-3000 毫微莫耳濃度(組織蛋白酶 D)，在測試(I)及(III)中測試 E22-E35 化合物且全部實例之結果落在下列抑制範圍內：2-900 毫微莫耳濃度(Asp-2)及 160-3000 毫微莫耳濃度(組織蛋白酶 D)，更確定地說，E8、10、14、21、22、26 及 32 化合物落在下列抑制範圍內：2-30 毫微莫耳濃度(Asp-2)及 340-3000 毫微莫耳濃度(組織蛋白酶 D)。

10

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

新穎化合物

)

本發明係關於具有 Asp2 (β -分泌酶、BACE1 或 Memapsin) 抑制活性之新穎羥基乙烯化合物，其製法，含彼之組成物及其用於治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之用途，特別是阿爾茲海默氏症。

英文發明摘要（發明之名稱：

Novel Compounds

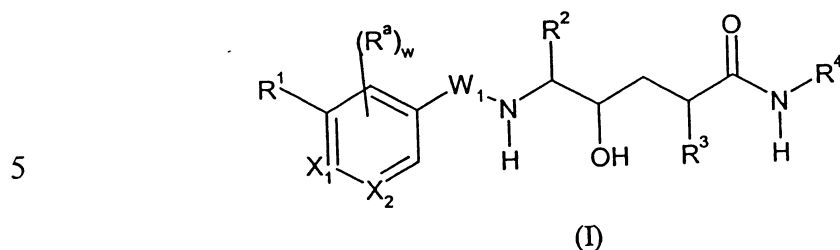
)

The present invention relates to novel hydroxyethylene compounds having Asp2 (β -secretase, BACE1 or Memapsin) inhibitory activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of diseases characterised by elevated β - amyloid levels or β -amyloid deposits, particularly Alzheimer's disease.

裝
訂
線

六、申請專利範圍

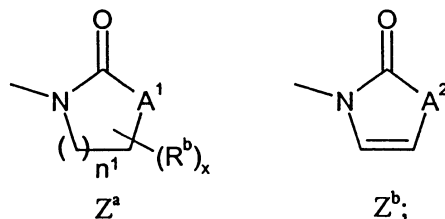
1. 一種式(I)之化合物：



其中

 R^1 代表式 Z^a 或 Z^b 之基：

10

 A^1 代表 CH_2 、O、S 或 NR^5 ；15 A^2 代表 O、S 或 NR^5 ； n^1 代表從 1 至 3 之整數；

R^5 代表氫、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{1-6} 烷基、
視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基
基- C_{3-8} 環烷基或芳基；

20 R^a 代表鹵素；

R^b 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-C_{1-6}$ 烷基、或-
 C_{1-6} 烷基-芳基；

 X_1 代表 N、 $-C(-R^6)-$ 或 $-C(-O-R^7)-$ ； X_2 代表 N、 $-C(-R^8)-$ 或 $-C(-Y-R^9)-$ ；

六、申請專利範圍

Y 代表一個鍵、 CH_2 、O、S、CO、 NR^{10} 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、COO、芳基、雜環基或雜芳基；

R^6 代表氫、鹵素、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 C_{3-8}

5 環烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環基或芳基；

R^8 代表鹵素或三氟甲基；

R^7 、 R^9 及 R^{10} 獨立地代表氫、視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、視需要經一或多個 R^{11} 基

10 取代之 $-\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環基或芳基；

W_1 代表 CO 或 SO_2 ；

R^2 代表 $-\text{C}_{5-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-雜芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-雜環基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-S-芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-O-芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-S-雜芳基或- C_{1-6} 烷基-O-雜芳基；

R^3 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或炔丙基；

R^4 代表視需要經一或多個 R^{11} 基取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-雜芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-雜環基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、視需要經一或多個選自 R^{11} 及 C_{1-6} 烷基取代之 $-\text{C}_{3-8}$ 環烷基；

w 及 x 獨立地代表從 0 至 2 之整數；

R^{11} 代表鹵素、羥基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 C_{1-6} 烷氧

六、申請專利範圍

基、氰基或胺基；

或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物。

2.根據申請專利範圍第 1 項式(I)之化合物，其中 R^1 代表 Z^a 。

5 3.根據申請專利範圍第 2 項式(I)之化合物，其中 A^1 代表 CH_2 。

4.根據申請專利範圍第 2 或 3 項式(I)之化合物，其中 n^1 代表 1。

10 5.根據申請專利範圍第 2 至 4 項任一項式(I)之化合物，其中 x 代表 0。

6.根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 w 代表 0 或 1。

7.根據申請專利範圍第 6 項式(I)之化合物，其中 w 代表 1 且 R^a 代表氟。

15 8.根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 X_1 代表 $-CH$ 。

9.根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 X_2 代表 $-C(Y-R^9)-$ 。

20 10.根據申請專利範圍第 9 項式(I)之化合物，其中 Y 代表一個鍵、 O 、 $-N(R^{10})C(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{10})-$ 。

11.根據申請專利範圍第 9 或 10 項式(I)之化合物，其中 Y 代表一個鍵、 O 或 $-N(H)C(O)-$ 。

12.根據申請專利範圍第 9 項式(I)之化合物，其中 R^9 代表氫、視需要經羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 環烷基取代之

六、申請專利範圍

C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₈ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基或雜環基。

13. 根據申請專利範圍第 12 項式(I)之化合物，其中 R⁹ 代表氫、C₁₋₆ 烷基或雜環基。

5 14. 根據申請專利範圍第 9 至 13 項任一項式(I)之化合物，其中 Y 代表一個鍵且 R⁹ 代表 2-氧吡咯啉基。

15. 根據申請專利範圍第 9 至 13 項任一項式(I)之化合物，其中 Y 代表氧且 R⁹ 代表 CH(CH₃)₂。

10 16. 根據申請專利範圍第 9 至 13 項任一項式(I)之化合物，其中 Y 代表一個鍵且 R⁹ 代表氫。

17. 根據申請專利範圍第 9 至 13 項任一項式(I)之化合物，其中 Y 代表 NHCO 且 R⁹ 代表甲基。

18. 根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 W₁ 代表 CO。

15 19. 根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 R² 代表未經取代之苺基。

20. 根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 R³ 代表甲基。

20 21. 根據上述申請專利範圍任一項式(I)之化合物，其中 R⁴ 代表視需要經一或兩個-C₁₋₆ 烷基取代之-C₃₋₈ 環烷基。

22. 根據申請專利範圍第 21 項式(I)之化合物，其中 R⁴ 代表正苺基、視需要經一或兩個-C₁₋₆ 烷基取代之環丁基或環己基。

六、申請專利範圍

23.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-
羥基戊基]-4-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-

5 羥基戊基]-3-羥基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺；

3-烯丙氧基-N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺
基甲醯基)-2-羥基戊基]-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-
羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-丙氧基苄醯胺；

10 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-
羥基戊基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)-苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-
羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-苯基苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯

15 基)-2-羥基-7-甲基辛基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯
胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯
基)-2-羥基戊基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯

20 基)-2-羥基庚-6-炔基]-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯
胺；

3-乙醯基胺基-N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-
基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯
胺；

六、申請專利範圍

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(3,3-二甲基丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-苯氧基苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(2-羥基乙氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-甲氧基-5-(2-氧六氫吡啶-1-基)苄醯胺；

15 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-甲氧基-5-(2-氧吡啶庚因-1-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-(2-氧噁唑啉-3-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-((R)-4-苄基-2-氧噁唑啉-3-基)苄醯胺；

N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-((S)-4-異丙基-2-氧噁唑啉-3-基)苄醯胺；

六、申請專利範圍

- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-5-三氟甲基-苺醯胺；
- 5 N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3-(2-氧吡咯啉-1-基)-苺醯胺；
- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- 10 N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-環丙基甲氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-環丁氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- 15 N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-((S)-第二丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(環丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- 20 N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(異丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(環丙基甲基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苺醯胺；
- N-[(1S,2S,4R)-1-苺基-4-(4,4-二甲基環己基胺基甲醯基)-

六、申請專利範圍

- 2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；
 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(2-環己基乙基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-3-異丙氧基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；
 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(環丁基胺基甲醯基)-2-羥基戊
 5 基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯胺；
 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(4-第三丁基環己基胺基甲醯基)-2-羥基戊基]-2-氟-3,5-雙-(2-氧吡咯啉-1-基)苄醯
 胺；
 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯
 10 基)-2-羥基戊基]-N'-甲基-5-(2-氧吡咯啉-1-基)-N'-丙基-
 異酞醯胺；
 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯
 基)-2-羥基戊基]-2-甲氧基-6-(2-氧吡咯啉-1-基)吡啶-4-
 醯胺；
 15 N-[(1S,2S,4R)-1-苄基-4-(二環[2.2.1]庚-2-基胺基甲醯
 基)-2-羥基戊基]-3-(4-甲氧基丁氧基)-5-(2-氧吡咯啉-1-
 基)苄醯胺；
 或其藥學上可接受的鹽類。
- 24.一種醫藥組成物，其含根據申請專利第 1 至 23 項任
 20 一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化
 物並混合一或多種藥學上可接受的稀釋劑或載劑。
- 25.根據申請專利第 1 至 23 項任一項定義之式(I)化合物
 或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物作為藥劑使用。
- 26.根據申請專利第 1 至 23 項任一項定義之式(I)化合物

六、申請專利範圍

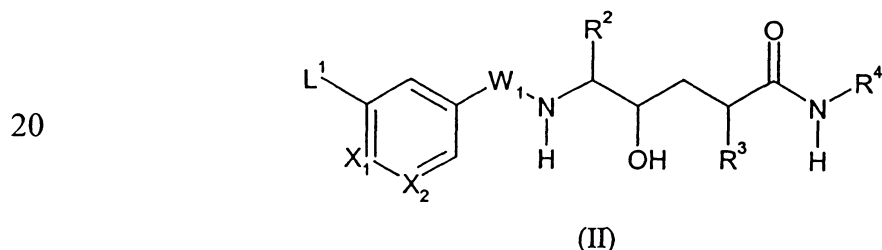
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物供治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之用途。

27.根據申請專利第 1 至 23 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物製造藥劑供治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之用途。

28.一種治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病之方法，其包括將有效量根據申請專利第 1 至 23 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物用藥至病人。

29.一種含根據申請專利第 1 至 23 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物之醫藥組成物，其係用於治療提升 β -澱粉樣蛋白水平或 β -澱粉樣蛋白沈積特徵的疾病。

30.一種製備根據申請專利第 1 項定義之式(I)化合物之方法，其包括
(a)使式(II)化合物



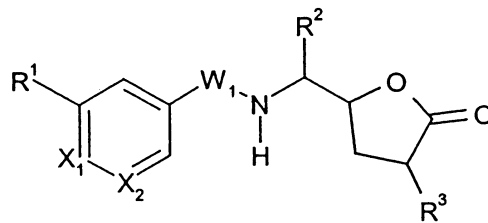
視需要保護任何羥基或胺基，其中 X_1 、 X_2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 W_1 如同根據申請專利第 1 項之定義且 L^1 代表合適

六、申請專利範圍

的釋離基，例如鹵素原子例如溴原子，與式 R^1-H 化合物反應，其中 R^1 如同根據申請專利第 1 項之定義，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

(b)使式(III)化合物

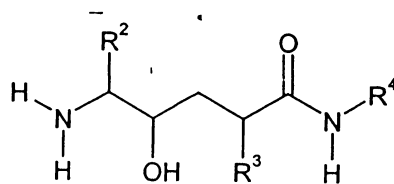
5



(III)

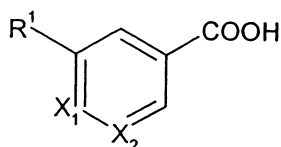
- 10 視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^1 、 X_1 、 X_2 、 R^2 、 R^3 及 W_1 如同根據申請專利第 1 項之定義，與式 R^4-NH_2 化合物反應，其中 R^4 如同根據申請專利第 1 項之定義，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或
- (c)製備其中 W_1 代表 CO 之式(I)化合物，其包括使式(IV)

15 化合物



(IV)

- 20 視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如同根據申請專利第 1 項之定義，與式(Va)化合物

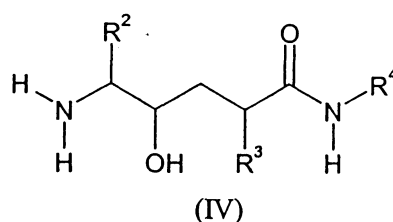


六、申請專利範圍

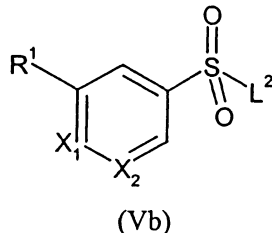
或其活化及視需要經保護之衍生物反應，其中 R^1 、 X_1 及 X_2 如同根據申請專利第 1 項之定義，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

(d)製備其中 W_1 代表 SO_2 之式(I)化合物，其包括使式

5 (IV)化合物



10 視需要保護任何羥基或胺基，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如同根據申請專利第 1 項之定義，與式(Vb)化合物



15

或其視需要經保護之衍生物反應，其中 R^1 、 X_1 及 X_2 如同根據申請專利第 1 項之定義且 L^2 代表合適的釋離基，例如鹵素原子(例如氯)，且隨後視需要去除保護經保護之式(I)化合物；或

20 (e)去除保護經保護之式(I)化合物；或

(f)互變式(I)化合物成為另一種式(I)化合物。

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

