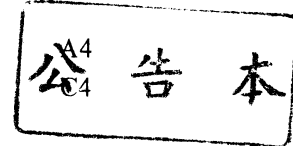


申請日期	88 年 10 月 4 日
案 號	88117079
類 別	C07D 217/22, 49/12, A61K 3/47 C07D 237/34, 239/94



(以上各欄由本局填註)

575567

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 新型名稱	中 文	絲氨酸蛋白酶抑制劑
	英 文	Serine protease inhibitor
二、發明 創作人	姓 名	(1) 柯尼里斯·提瑪 Timmers, Cornelis Marius (2) 尤漢·雷印可 Rewinkel, Johannes Bernardus Maria
	國 籍	(1) 荷蘭 (2) 荷蘭
住、居所	(1)	荷蘭奧斯迪邦傑一三二號 De Bongerd 132, 5345 JW Oss, The Netherlands
	(2)	荷蘭奧茲·伯夫布萊街二三號 Bram v.d. Berghstraat 23, 5348 JT Oss, The Netherlands
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾克佐諾貝爾公司 Akzo Nobel N.V.
	國 籍	(1) 荷蘭
	住、居所 (事務所)	(1) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號 Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands
代 表 人 姓 名	(1)	佛·赫曼 Hermans, F. G. M. 伊·瑞爾印克 Reerink, E.H.

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權



1998 年 10 月 23 日 98203559.4

無主張優先權

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於一種絲胺酸蛋白酶抑制劑，內含經醚鍵結的精胺酸替代物、內含彼之醫藥組合物、及該絲胺酸蛋白酶抑制劑於製造藥劑上之用途。

絲胺酸蛋白酶係為血液凝血串聯反應中重要的酵素。除了凝血酶及因子 X a 之外，此類蛋白酶其他的實施例包括因子：V I I a、I X a、X I a、X I I a、及蛋白質 C。

凝血酶為凝血串聯反應中最終之絲胺酸蛋白酶酵素。凝血酶主要的功能是切除纖維素原以產生纖維蛋白單體，其可交聯形成不溶的凝膠。此外，凝血酶可經活化串聯反應中較早之因子 V 及 V I I I 而調節本身之產生。此亦為細胞上重要之作用，其可作用於特定的受體引起血小板凝集、內皮細胞活化及纖維母細胞增生。因此凝血酶在恆定及血栓形成上扮演中心的調控角色。因為凝血酶抑制劑在治療的應用上範圍廣大，所以須要不斷的找尋新的絲胺酸蛋白酶抑制劑。其間的困難是難以兼顧化合物在治療上的安全性、選擇性、及易合成性。尤其是口服投藥路徑的生物效性是選擇凝血酶抑制劑的考量重點。在 W O 9 7 / 1 6 4 4 4 中描述的凝血酶抑制劑係將苯基丙胺醯基-脯胺醯基-精胺酸之三肽序列加以修飾，其中在胺基端含羧基及用鹼性的（胺基亞胺基甲基）苯基或鹼性的（胺基亞胺基甲基）吡啶基用醚鍵聯結至脯胺醯基類似物取代精胺酸。

本發明之目的係提供新穎的化學合成絲胺酸蛋白酶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

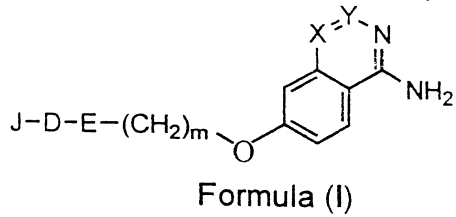
訂

線

五、發明說明 (2)

抑制劑，其在治療用途上具有足夠藥效及有利的藥理及毒性的表現形式。

頃發現符合此目的之一種絲胺酸蛋白酶抑制劑，尤其是凝血酶抑制劑，如式 (1)



其中

J 是 H、 R^1 、 $R^1 - O - C(O) -$ 、 $R^1 - C(O) -$ 、 $R^1 - SO_2 -$ 、 $R^3 O O - (CH R^2) P -$ 、 $(R^{2a}, R^{2b}) N - CO - (CH R^2) P -$ 、或 $He t - CO - (CH R^2)_p -$ ；

D 是胺基酸，其分子式為 $-NH - CH R^1 - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_a C(O)OR^1] - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_a C(O)N(R^{2a}, R^{2b})] - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_a C(O)He t] - C(O) -$ 、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq 或 D-3-Piq；

E 是 $-NR^2 - CH_2 -$ 、或片段 $\begin{matrix} (CH_2)_t \\ \diagup \quad \diagdown \\ -N \quad -CH- \end{matrix}$ ，視需要地經

(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基或苄氧基取代；

R^1 係選自 (1-12C) 烷基、(2-12C) 烯基、(2-12C) 炔基、(3-12C) 環烷基及 (3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

1 2 C) 環烷基 (1 - 6 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3 - 1 2 C) 環烷基，(1 - 6 C) 烷氧基、酮基、OH、CF₃或鹵素取代，及選自 (6 - 1 4 C) 芳基、(7 - 1 5 C) 芳烷基、(8 - 1 6 C) 芳烯基及 (1 4 - 2 0 C) (二芳基) 烷基，芳基可視需要地經 (1 - 6 C) 烷基、(3 - 1 2 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基、OH、CF₃或鹵素取代；

R²、R^{2a}及R^{2b}係獨立選自H、(1 - 8 C) 烷基、(3 - 8 C) 烯基、(3 - 8 C) 炔基、(3 - 8 C) 環烷基及 (3 - 6 C) 環烷基 (1 - 4 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3 - 6 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基、CF₃或鹵素取代，及選自 (6 - 1 4 C) 芳基及 (7 - 1 5 C) 芳烷基，芳基可視需要地經 (1 - 6 C) 烷基、(3 - 6 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基、CF₃或鹵素取代；

R³之定義如R²或為H e t - (1 - 6 C) 烷基；

R⁴是H或(1 - 3 C) 烷基；

X及Y是CH或N，其限制條件為不可同時為N；

H e t是4 -、5 -或6 - 員雜環系，內含一種或多種選自O、N及S之雜原子；

m是1或2；

p是1、2或3；

q是1、2或3；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

t 是 2、3 或 4；

或前驅藥物；

或其醫藥學上可接受的加成鹽及／或溶合物。

尤其是，本發明化合物具備口服投藥後改進的生物效性。

本發明較佳化合物的具體實施例為式(1)

其中

J 是 H 、 R^1 、 $R^1 - SO_2 -$ 、 $R^3 O O - (CH R^2)_p -$ 、 $(R^{2a}, R^{2b}) N - CO - (CH R^2)_p -$ 、或 $H e t - CO - (CH R^2)_p -$ ；更佳者為(3-12C)環烷基視需要地可經(1-6C)烷氧基取代；或

D 是胺基酸，其分子式為 $-NH - CH R^1 - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_q C(O)OR^1] - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_q C(O)N(R^{2a}, R^{2b})] - C(O) -$ 、 $-NR^4 - CH[(CH_2)_q C(O)Het] - C(O) -$ ；更佳者為分子式為 $-NH - CH R^1 - C(O) -$ 之胺基酸或其分子式為 $-NR^4 - CH[(CH_2)_2 C(O)N(R^{2a}, R^{2b})] - C(O) -$ 之 L-胺基酸；或

E 是 $-N(3-6C) -$ 環烷基 $-NR^2 - CH_2 -$ 、或片段

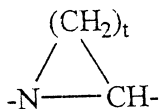
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)



視需要地經 (1 - 6 C) 烷基或苄氧基取代；更佳者則是未經取代；

R¹ 係選自 (1 - 1 2 C) 烷基、(3 - 1 2 C) 環烷基及 (3 - 1 2 C) 環烷基 (1 - 6 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3 - 1 2 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基、酮基，及選自 (6 - 1 4 C) 芳基、(7 - 1 5 C) 芳烷基及 (1 4 - 2 0 C) (二芳基) 烷基，芳基可視需要地經 (1 - 6 C) 烷基、(3 - 1 2 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基、OH、CF₃ 或鹵素取代；更佳者係選自 (3 - 1 2 C) 環烷基及 (3 - 1 2 C) 環烷基 (1 - 6 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3 - 1 2 C) 環烷基及 (1 - 6 C) 烷氧基；及選自 (6 - 1 4 C) 芳基、(7 - 1 5 C) 芳烷基及 (1 4 - 2 0 C) (二芳基) 烷基，芳基可視需要地經 (1 - 6 C) 烷基、(3 - 1 2 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基或鹵素取代；或

R² 是 H；或

R^{2 a} 及 R^{2 b} 係獨立選自 H、(1 - 8 C) 烷基、(3 - 8 C) 環烷基及 (3 - 6 C) 環烷基 (1 - 4 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3 - 6 C) 環烷基、(1 - 6 C) 烷氧基取代，及選自 (6 - 1 4 C) 芳基及 (7 - 1 5 C) 芳烷基，芳基可視需要地經 (1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

6 C) 烷基、(3-6 C) 環烷基、(1-6 C) 烷氧基、 CF_3 或鹵素取代；或

R^3 係選自 H、(1-8 C) 烷基、(3-8 C) 環烷基及 (3-6 C) 環烷基 (1-4 C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3-6 C) 環烷基、(1-6 C) 烷氧基取代，及選自 (7-15 C) 芳烷基，芳基可視需要地經 (1-6 C) 烷基、(3-6 C) 環烷基、(1-6 C) 烷氧基、 CF_3 或鹵素取代及選自 H e t - (1-6 C) 烷基；更佳者係選自 (1-8 C) 烷基及 (3-8 C) 環烷基，該基團可視需要地經 (3-6 C) 環烷基或 (1-6 C) 烷氧基取代，及選自 (7-15 C) 芳烷基，芳基可視需要地經 (1-6 C) 烷基、(3-6 C) 環烷基、(1-6 C) 烷氧基、 CF_3 或鹵素取代及選自 H e t - (1-6 C) 烷基；或

R^4 是 H 或 (1-3 C) 烷基；或

X 及 Y 是 CH；或

H e t 是 4-、5- 或 6- 員雜環系內含一種或多種選自

O、N 及 S 之雜原子；或

m 是 2；或

p 是 1；或

q 是 2；或

t 是 3 或 4；更佳者是 4。

更進一步的較佳具體實施例中，D 是胺基酸，其分子式為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

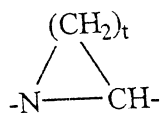
線

五、發明說明 (7)

- NH - CH R¹ - C (O) ， 或 羰 胺 醯 基 [或 其 (1 - 6 C) 烷 基 酯 類] ；

R¹ 係 選 自 (3 - 1 2 C) 環 烷 基 及 (3 - 1 2 C) 環 烷 基 (1 - 6 C) 伸 烷 基 ， 該 基 團 可 視 需 要 地 經 (3 - 1 2 C) 環 烷 基 或 (1 - 6 C) 烷 氧 基 取 代 ， 及 選 自 (6 - 1 4 C) 芳 基 、 (7 - 1 5 C) 芳 烷 基 及 (1 4 - 2 0 C) (二 芳 基) 烷 基 ， 該 芳 基 可 視 需 要 地 經 (1 - 6 C) 烷 基 、 (3 - 1 2 C) 環 烷 基 、 (1 - 6 C) 烷 氧 基 或 鹵 素 取 代 ； 及 R³ 係 選 自 (1 - 8 C) 烷 基 及 (3 - 8 C) 環 烷 基 ， 該 基 團 可 各 視 需 要 地 經 (3 - 6 C) 環 烷 基 或 (1 - 6 C) 烷 氧 基 取 代 ， 及 選 自 (7 - 1 5 C) 芳 烷 基 ， 該 芳 基 可 視 需 要 地 經 (1 - 6 C) 烷 基 ， (3 - 6 C) 環 烷 基 、 (1 - 6 C) 烷 氧 基 、 C F₃ 或 鹵 素 取 代 及 選 自 H e t - (1 - 6 C) 烷 基 。

尤 佳 之 化 合 物 中 ， J 為 - C H₂ C O O (1 - 6 C) 烷 基 、 (3 - 8 C) 環 烷 基 、 - S O₂ - 1 0 - 樟 腦 、 - C H₂ C O N H 苯 基 或 - C H₂ C O N H (3 - 8 C) 環 烷 基 。 其 他 高 度 較 佳 的 化 合 物 中 ， D 為 D - 環 己 基 丙 胺 醯 基 、 D - 苯 基 丙 胺 醯 基 、 D - 聯 苯 基 丙 胺 醯 基 或 羰 胺 醯 基 [或 其 (1 - 6 C) 烷 基 酯 類] 。 尤 佳 的 化 合 物 中 ， E 為 片 段



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

其中 t 為 3 或 4 。

本文之名稱意義如下：

(1 - 1 2 C) 烷基、(1 - 8 C) 烷基、(1 - 6 C) 烷基、(1 - 3 C) 烷基係分別指含 1 - 1 2、1 - 8、1 - 6 及 1 - 3 個碳原子之分支的或未分支的烷基，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、己基、辛基等。

(2 - 1 2 C) 烯基及 (2 - 8 C) 烯基係指分別含 2 - 1 2、及 2 - 8 個碳原子之分支的或未分支的烯基，例如：乙烯基、2 - 丁烯基等。

(2 - 1 2 C) 炔基及 (2 - 8 C) 炔基係指含 2 - 1 2 及 2 - 8 個碳原子之分支的或未分支的炔基，例如：乙炔基、丙炔基等。

(1 - 6 C) 烷氧基係指含 1 - 6 個碳原子之烷氧基，烷基部份之定義如上。

(3 - 1 2 C) 環烷基、(3 - 8 C) 環烷基、(3 - 6 C) 環烷基裝置係指分別含 3 - 1 2、3 - 8 及 3 - 6 個碳原子之單一或雙環烷基，例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

(1 - 6 C) 伸烷基、(1 - 4 C) 伸烷基係指分別含 1 - 6 及 1 - 4 個碳原子之分支的或未分支的伸烷基，實施例為 $-(CH_2)_a-$ (其中 a 為碳原子數) $-CH(CH_3)-$ 及 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 等。

(2 - 1 0 C) 伸烯基係指 2 - 1 0 個碳原子及一種或多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

種雙鍵之分支的或未分支的伸烯基，例如： $-\text{CH}=\text{CH}$
 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$
 $-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等。

(6-14C)芳基、(6-12C)芳基係指分別含6至14或6-12個碳原子之芳烴，例如：苯基、萘基、四氫萘基、茛基等。

(7-15C)芳烷基係指含7至15個碳原子之芳烷基，其中“烷基”是(1-8C)伸烷基及芳基是(6-14C)芳基，二者之定義如上。

(8-16C)芳烯基係指含8至16個碳原子之芳烷基，其中“烯基”是(2-10C)伸烯基及芳基是(6-14C)芳基，二者之定義如上。

(14-20C)(二芳基)烷基係指(1-3C)烷基在相同之碳原子或不同之碳原子上經兩個獨立選擇之芳基(依據本文定義之(6-12C)芳基)取代，例如二苯基甲基。

鹵素係指F、Cl、Br或I。

Tiq指1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸。

Atc指2-胺基四氫萘-2-羧酸。

Aic指2-胺基氫茛-2-羧酸。

Piq指全氫異喹啉基羧酸。

前驅藥物指一種投藥後代謝成一種或多種式I活性化合物之化合物。適當的前驅藥物為例如：式I化合物經保護(較佳者N-乙氧羰基)的N-烷氧基羰基衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（10）

因為胺基異喹啉、胺基喹啉或胺基吡啶之胺基鹼性較離胺酸及精胺酸之胺基小，因此意外的發現新發明的化合物有足夠的絲胺酸蛋白酶抑制效能。

本發明化合物涉及血液凝血串聯反應，尤其是凝血酶及／或因子 X a 抑制劑之絲胺酸蛋白酶抑制劑。此類化合物可用於醫療及獸醫之治療，即治療及預防經凝血酶中介及與凝血酶相關的疾病。此類疾病包括許多血栓形成的及已活化凝血串聯反應的前血栓形成的狀況。此疾病及狀況為（或伴隨），例如：深部靜脈血栓形成、肺部的栓塞、血栓性靜脈炎、血栓形成或栓塞之動脈閉塞、包括血管造形術或血栓溶解期間或之後之動脈再閉塞、動脈損傷或侵入性心臟手術後之再狹窄症、手術後靜脈的血栓形成或栓塞、急性的或慢性的動脈粥瘤硬化、中風、心肌梗塞、特定形式之癌症及轉移、及特定形式之神經變性的疾病。本發明的化合物亦可作為活體外之抗凝血劑或體外血液循環（例如透析及外科手術）之抗凝血劑。

依據進一步的特色，本發明提供一種治療及／或預防動物或人類中經凝血酶中介及與凝血酶相關的疾病之方法，其係包含用有效治療量的依據本發明之化合物治療該動物或人類。

本發明化合物可經腸的（例如：口服的、直腸的、鼻腔的或塗覆的）或非經腸的（例如經肌肉內的、皮下的、靜脈內的或腹腔內的注射）投用。

確實的劑量及此類化合物療程及其組合物則視個別患

五、發明說明 (11)

者對本發明化合物的需要、藥劑投用的形式及相關或需要之程度及醫生之判斷而定。一般而言，非經腸的投藥需要之劑量較之其他靠吸收的投藥方法低。但是，人類之每日劑量較佳者為 $0.001 - 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 體重，更佳者為 $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 體重。

每日劑量可用一種或多種適當的劑量單位投用，例如：口服的、直腸的、舌下的或鼻腔的路徑或經皮膚的路徑（例如：經皮的貼片，或乳膏的形式）。

本發明化合物的另一種投藥路徑係用其他方法引入（透析）循環中，例如與血液逐步地或一次地注射到透析膜系統上游液流而引入循環中。此外，亦可將本發明化合物加入管路及／或體外循環設施中，較佳者係用塗覆方式（但非限於此）。此外，本發明化合物可吸附在部份設施材料（例如：透析用之透析膜）上。

本發明包括一種可抑制血小板聚集體喪失、抑制纖維蛋白形成、抑制血栓形成、及抑制哺乳類形成栓子之醫藥組合物，本發明化合物包括適當的輔助劑。此類組合物可視需要地包括抗凝血劑、抗血小板藥劑、及血栓溶解的藥劑。此醫藥學組合物可添加於血液、血液產物、或哺乳動物器官中以得到所欲得之抑制效應。本發明亦包括一種可預防或治療哺乳類不穩定的心絞痛、反射性心絞痛、心肌梗塞、瞬間局部缺血性心臟病、心耳纖維性顫動、血栓形成後引發的中風、栓塞性中風、深部靜脈血栓形成、散播性血管內之凝血、及血管造形術後之再閉塞或再狹窄症之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（12）

醫藥組合物，此醫藥組合物內含本發明化合物。此類醫藥學組合物可視需要地包括抗凝血劑、抗血小板藥劑、及血栓溶解的藥劑。本發明亦包括一種降低哺乳類身上的表面血栓形成性（thrombogenicity）之方法，其係將本發明化合物以共價鍵或非共價鍵結合在表面上。

本發明上述之醫藥組合物可進一步的包括包裝該組合物的適當包裝材料，該包裝材料包括本文組合物之使用說明書。

調製藥劑，例如：藥丸、藥片、栓劑、（微）膠囊、粉末、乳狀液、乳膏、藥膏、植入物、噴霧狀物、溶液或懸浮液形式之注射製劑，可使用描述於標準參考文獻的適當輔助劑，例如：載體、填充劑、結合劑、潤滑劑、分散劑、乳化劑、安定劑、界面活性劑、抗氧化劑、著色劑、防腐劑等，參見 Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, 尤其是 Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture)。一般而言，任何醫藥學上可接受的輔助劑只要不致於干擾活性化合物之功能均適用。

本發明活性劑可與適當的載體及填充劑投用，包括例如：瓊脂、酒精、纖維素衍生物、脂肪、多醣類、聚乙烯基吡咯烷酮、矽土、滅菌之生理食鹽水。

結合劑係為造成醫藥學組合物之黏性以致於生產及操作時醫藥組合物的損失最小的藥劑。結合劑如：纖維素、澱粉、聚乙烯基吡咯烷酮等。

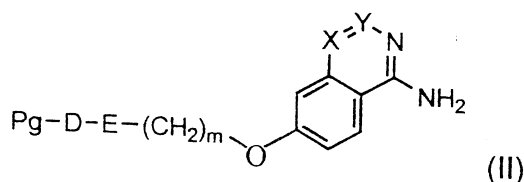
五、發明說明 (13)

本發明活性劑可與適當的潤滑劑 (例如 : 硬脂酸鎂) 投用。

界面活性劑為可在不同物理環境 (例如親水性的及疏水性的環境) 下促進化合物之接觸及移動性之藥劑。許多界面活性劑為醫藥學組合物製作的已知技藝，例如描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences 之第 19 章 (18 t h editiori Editor A.R. Gennaro; Mack Publishing Comp; Easton, Pennsylvania)。藥學調配物製備過程中可使用之界面活性劑為例如：聚乙二醇 (P E G) 等。

化合物亦可與植入物之醫藥學的裝置共同使用，例如描述於 US Patent 4, 767, 628, 全文在此并入參考文獻。含此足量化合物之裝置可緩慢的釋放化合物 (例如大於一個月)。

式 (I) 化合物可製備自式 (I I) 化合物，或其衍生物，其中芳香基的胺基 (芳基胺基) 係經保護成為胺基甲酸酯，例如：Alloc 或 醯胺，例如：苯甲醯基，其中 D、E、X、Y 及 m 之定義如上及 P g 是 N - 保護基 (較佳者是胺基甲酸酯，例如 B o c)。



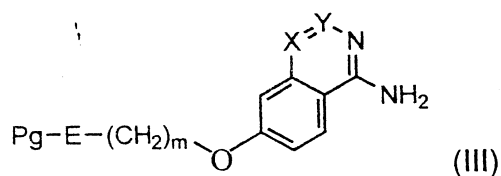
本文中 N - 保護基係指一般在肽化學上用於保護 α - 胺基之基團，例如：烯丙氧基羰基 (Alloc)、第三丁基氧基羰基 (B o c)、苄氧基羰基 (Z)、9 - 芴基甲基氧

五、發明說明 (14)

基羰基 (F m o c) 或酞醯基 (P h t h) 。保護基之移除則視各保護基之特性而定。上述之胺基保護及移除方法可參見 The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3。及 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, 1991, John Wiley & Sons, Inc。

移除 N - 保護基 P g 及用已知方法 (例如：肽耦合、烷化或還原胺化) 視需要修飾經保護的胺基可得到式 (1) 化合物。

式 (I I) 化合物可製備自式 (I I I) 化合物，或其衍生物，其中芳基胺基係經保護成胺基甲酸酯，例如：A l l o c 或醯胺，例如：苯甲醯基，其中 E、X、Y、m 及 P g 之定義如上。移除式 (I I I) 化合物之 N - 保護基 P g 及與式 P g - D - O H 化合物 (其中 D 及 P g 之定義如上) 耦合之肽便產生式 (I I I) 化合物。

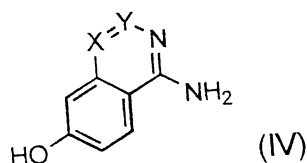


此外，式 (1) 化合物可直接製備自式 (1 1 1) 化合物。移除式 (1 1 1) 化合物之 N - 保護基 P g 及與式 J - D - O H 化合物 (其中 J 及 D 之定義如上) 耦合之肽 (可視需要地含額外保護基) 便得到式 (1) 化合物。

在標準 Mitsunobu 條件下 (三丁基膦、二烷基偶氮基二羧酸酯) ，式 (I) 、 (I I) 及 (I I I) 化合物可由

五、發明說明 (15)

式 V I (其中 X 及 Y 之定義如上) 或其衍生物 (其中芳基胺基係經保護成爲胺基甲酸酯，例如：Alloc 或 醯胺，例如：苯甲醯基) 與式 J - D - E - (C H ₂)_m - O H、P g - D - E - (C H ₂)_m - O H 或 P g - E - (C H ₂)_m - O H (其中 D、E、J、m 及 P g 之定義如上及視需要地內含保護基之醇類) 反應形成 (R.L. Elliot, H. Kopecka, D.E. Gunn, H. N. Lin 及 (and) D.S. Garvey, Bidorg. Med. Chem. Lett., 6, 2283 (1996) ; K. Wisniewski, A.S. Koldziejczyk and B. Falkiewicz, J. Pept Sc., 4, 1 (1998)) 。



式 P g - E - (C H ₂)_m - O H (其中 E = - R³ N C H ₂ - 及 m = 2) 之醇類形式可由對應的胺 R³ N H ₂ 聯結加成至乙基丙烯醯胺，用氫化鋰鋁還原酯基，再引入 N - 保護基 P g 而形成。

式 (V) 甲基芳基醚類可與 B B r ₃ 反應以去甲基化形成對應的式 (I V) 酚系化合物 [J.F.W. McOmie and D.E. West, Org. Synth., Collect. Vol. V, 412 (1973)] 或 EtSNa [A.S. Kende 及 (and) J.P. Rizzi, Tetrahedron Lett., 22, 1779 (1981)] 。

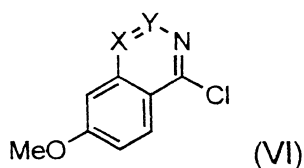
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (16)



製備式 (V) 化合物的適當起始材料為式 (V I) 化合物，其中 X 及 Y 之定義如上。式 (V I) 化合物之氯基可在壓力下經與氨水加熱直接轉形成胺基。此外，式 (V I) 化合物之氯基可經與酚在鹼性條件下轉換成苯氧基，再用乙酸銨處理而形成含胺基之式 (V) 化合物。式 (V) 化合物亦可由式 (V I) 化合物與疊氮化鈉反應，再用 P P h₃ 還原芳基疊氮化物形成。



式 (V I) 化合物，其中 X 及 Y 之定義如上，可由式 (V I I) 化合物與磷醯氯反應形成。式 (V I I) 化合物已描述於文獻中；7 - 甲氧基 - 3 H - 喹啉 - 4 - 酮：Chapman et al., J. Chem. Soc. 890 (1947)、6 - 甲氧基 - 2 H - 吡啶 - 1 - 酮：Consonni P. and A. Omodei-Sale, Farmaco, Ed.Sci. 76, 691 (1976) (Chem. Abstr. 85 - 177191)。式 (V I) 化合物，其中 X = C H 及 Y = C H (1 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 異喹啉)，可將 6 - 甲氧基異喹啉轉換成 N - 氧化物鹽 (例如含過酸，例如 m - 氯過苯甲酸，參見 Hendrickson, J.B.; Rodriguez, C.; J. Org. Chem. 1983, 48, 3344 -

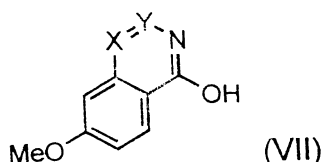
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

3 3 4 6) , 接著用 H C l 反應 , 再將此 N - 氧化物鹽與氯化劑 , 例如磷醯氯 (J. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 6 9 , 1 9 4 1 (1 9 3 9)) , 反應加以製備。



上述製備本發明化合物方法中之肽耦合步驟可用一般技藝上已知的耦合或縮合肽片段的方法進行 , 例如疊氮化物法、混合酞法、活化酯類法或 (較佳者) 氰胺法 , 尤其是加入催化的及抑制消旋的化合物 , 例如 : N - 羥基琥珀醯亞胺及 N - 羥基苯并三唑。適當的方法係描述於 : The

Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3, E. Gross and J. Meienhofer, eds. (Academic Press, New York, 1 9 8 1) , R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth and D. Gillessen, Tetrahedron Lett., 3 0 , 1 9 2 7 (1 9 8 9) 及 L.A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1 1 5 , 4 3 9 7 (1 9 9 3) 。

本發明化合物可為不含鹽類的形式 , 其係自內含醫藥學上可接受之鹽類形式的反應混合物中分離出。

式 I 之不含鹽類的形式與有機或無機酸處理亦可得到醫藥學上可接受的鹽類 , 有機或無機酸例如 : 氯化氫、溴化氫、碘化氫、硫酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、順丁烯二酸、丙二酸、甲烷磺酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、及抗壞血酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

本發明化合物具有一種或多種對掌性的碳原子，因此有純的鏡像異構物，或鏡像異構物之混合物，或內含非鏡像異構物之混合物。純鏡像異構物之形成方法為技藝上已知的方法，例如將得自光學活化的酸之鹽類及外消旋混合物結晶、或用對掌性的管柱進行色層分析法。純化非鏡像異構物時正相或逆相管柱均可使用。

本發明係用以下之實施例加以說明。

實施例

本文使用以下縮寫：

Alloc：烯丙氧基羰基

B o c：第三丁氧基羰基

溶析液：內含 x - y % 溶劑 A 之溶劑 B 係指，自內含 x % (v / v) 溶劑 A 之溶劑 B 溶析至內含 y % (v / v) 溶劑 A 之溶劑 B 的溶析液梯度。

實施例 1 (2 S) - 1 - (N - (-) - 樟腦磺基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

1 a · 6 - 甲氧基 - 異喹啉 - N - 氧化物氯化氫

在室溫下，將 1 3 3 g m - 氯過苯甲酸 (純度 7 5 %) 逐份加入內含 6 - 甲氧基 - 異喹啉 (Hendrickson, J.B.; Rodriduez, C.; J. Org. Chem. 1 9 8 3 , 4 8 , 3 3 4 4 -

五、發明說明 (19)

3346 ; 79 . 8 g ; 500 毫莫耳) 之 1 . 2 L 二氯甲烷的攪拌溶液中。繼續攪拌 3 小時後再添加甲醇 (1 L) 。將混合物減少至 700 mL 後再添加 800 mL 內含氯化氫飽和溶液之乙醚。用 1 . 5 L 乙醚稀釋所產生的黃色結晶沈澱，以過濾分離，用冷卻的乙醚清洗及在真空下乾燥。產量：85 g (80 %) ，白色固體；m . p . 189 - 191 °C ; (+) - F A B - M S : 176 (M H ⁺ - H C l) 。

1 b . 1 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 異喹啉

在 90 °C 的溫度下，小心的將 6 - 甲氧基 - 異喹啉 - N - 氧化物氯化氫 (1 a , 85 g ; 400 毫莫耳) 逐份加入磷醯氯 (550 mL) 中，混合物在 90 °C 下攪拌 6 h 。在真空下移除過剩的磷醯氯。剩餘的白色固體用水清洗、過濾並在真空下乾燥。產量：68 g (88 %) ; 白色固體；m . p . 72 - 74 °C ; E l - M S : 193 (M ⁺) 。

1 c . 6 - 甲氧基 - 1 - 苯氧基 - 異喹啉

在 1 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 異喹啉 (1 b , 16 . 8 g , 87 毫莫耳) 及酚 (67 g) 之混合物中添加粉末狀的氫氧化鉀 (8 . 4 g) 。混合物在氮氣、140 °C 下加熱 3 h ，冷卻至室溫下再用 280 mL 3 N 氫氧化鈉溶液及 500 mL 二氯甲烷稀釋。有機層用 2 N 氫氧化鈉、水及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

濃鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，產量為
 21.3 g (98%) 之白色固體。ESI - MS：
 251.8 (M + H)⁺。Rf (二氧化矽凝膠；甲苯 / 乙
 醇，8 / 2，v / v)：0.75。

1 d . 1 - 胺基 - 6 - 甲氧基 - 異喹啉

在氮氣、150 °C 下將 6 - 甲氧基 - 1 - 苯氧基 - 異
 喹啉 (1 c，21.3 g，85 毫莫耳) 及乙酸鉍 (55
 g) 混合物加熱並攪拌過夜。混合物冷卻至室溫後，在攪
 拌下添加 3 N 氫氧化鈉溶液 (280 ml)。得到之溶液
 用乙酸乙酯 (2 x 300 mL) 萃取，合并之有機層用內
 含濃鹽水之 2 N 鹽酸 (100 mL) 萃取。接著將水層
 pH 用 2 N 氫氧化鈉溶液調至 12。用乙酸乙酯 (300
 mL) 萃取，然後將得到之有機層用濃鹽水 (100 mL)
 清洗，乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮，得到 11 g 之
 白色固體 (75%)。ESI - MS：175.2
 (M + H)⁺，349.2 (M + 2 H)²⁺。Rf (二氧
 化矽凝膠；甲苯 / 乙醇，8 / 2，v / v)：0.17。

1 e . 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異喹啉

在 10 °C 下，將內含三溴化硼 (18.2 mL；
 370 毫莫耳) 之 20 mL 二氯甲烷溶液逐滴加入內含 1
 - 胺基 - 6 - 甲氧基 - 異喹啉 (11 d，11.0 g；
 63 毫莫耳) 之已攪拌的 150 mL 二氯甲烷溶液中。在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

室溫下攪拌 4 天後，將反應混合物倒至冰中並添加濃氨水將 p H 調至 9。過濾收集沈澱之材料及在真空下乾燥以生成 8.9 g (88%) 之白色固體標題化合物；m . p . 258 - 260 °C；E I - M S : 160 (M⁺)。

¹H N M R (D M S O - d 6) : δ 8.11 (d , 1 H) , 7.65 (d , 1 H - 1) , 6.99 (d d , 1 H) , 6.86 (d , 1 H) , 6.80 - 6.63 (m , 4 H) , 5.2 (b s , 1 H)。

1 f . (2 S) - 1 - 第三 - 丁氧基羰基 - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶
將 (2 S) - 2 - (2 - 羥基乙基) - 六氫吡啶 [Beyerman, H.C.;Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1971, 90, 755 - 765]、1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異喹啉 (l e , 480 m g , 3.0 毫莫耳) 及三丁基膦 (1.5 m l , 6.0 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 / N , N - 二甲基甲醯胺 (4 : 1 , v / v , 15 m L) 製備 (2 S) - 1 - 第三 - 丁氧基羰基 - 2 - (2 - 羥基乙基) - 六氫吡啶 [Ikeda, M.;Kugo, Y.;Sato, T.;J. Chem. Soc. Perkin Trans. / 1996, 15, 1819 - 1824 ; 860 m g , 3.75 毫莫耳]。再逐滴添加內含二乙基偶氮基二羧酸酯 (0.95 m l , 6.0 毫莫耳) 之四氫呋喃 (5 m l) 溶液。攪拌過夜後，混合物用二氯甲烷 (100 m l) 稀釋，用 2 N 氫氧化鈉 (2 x 50 m L) 清洗，乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮。殘餘物用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液 : 2 - 1 0 % 甲醇之二氯甲烷) , 產生 8 2 7 m g (6 0 %) 之白色泡沫。E S I - M S : 3 7 2 . 2 (M + H) ⁺。R f (二氧化矽凝膠 , 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 / 1 , v / v) : 0 . 4 1。亦可用未溶解的 1 - 第三 - 丁氧基羰基 - 2 - (2 - 羥基乙基) - 六氫吡啶進行相同的反應 (1 0 毫莫耳之含量 , 產率 6 3 %)。

1 g . (2 S) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

在已攪拌之內含 (2 S) - (1 - 第三丁氧基羰基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 f , 3 7 1 m g , 1 . 0 毫莫耳) 之吡啶 / 二氯甲烷 (1 : 2 , v / v , 5 m L) 溶液中添加烯丙基氧基羰基胺基 (1 1 7 u l , 1 . 1 毫莫耳)。攪拌 2 h 後 , 在反應混合物中加水以終止反應 , 在真空下濃縮 , 再溶於二氯甲烷 (5 0 m L) 及用飽和的碳酸氫鈉溶液 (2 x 2 5 m L) 清洗。在硫酸鎂下乾燥以減壓濃縮得到 4 6 0 m g (1 0 0 %) 無色油狀物 , 將其溶於三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1 , v / v , 1 0 m L) 並攪拌 2 h。再將反應混合物在真空下濃縮並用矽土凝膠管柱色層分析法純化 (溶析液 : 2 - 1 2 % 甲醇之二氯甲烷) 以得到 2 8 5 m g (8 0 %) 標題化合物之白色泡沫。E S I - M S : 3 5 6 . 4 (M + H) ⁺ , 2 8 1 . 4 (M + H - Alloc) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 / 1 ,
v / v) : 0 . 6 2 。

1 h . N - (-) - 樟腦磺基 - D - 環己基丙胺酸

將 (-) - 樟腦磺醯基氯 (3 . 0 g , 1 2 毫莫耳)
逐滴加入 D - 環己基丙胺酸 H C l - 鹽 (2 . 0 8 g ,
1 0 毫莫耳) 、 1 , 4 - 二噁烷 (2 0 m L) 及飽和的碳
酸氫鈉 (1 0 m L) 水溶液之攪拌混合物中。將異質的混
合物攪拌過夜,再小心的用 1 N 鹽酸酸化 (p H = 3) 。
混合物用二氯甲烷 (2 x 1 0 0 m L) 萃取,再用硫酸鎂
乾燥及減壓下濃縮得到 3 . 2 2 g (8 4 %) 標題化合物
之白色固體。 E S I - M S : 3 8 6 . 5 (M + H) ⁺ ,
3 8 4 . 5 (M - H) ⁻ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷
/ 甲醇 , 9 / 1 , v / v) : 0 . 3 2 。

1 i (2 S) - 1 - (N - (-) - 樟腦磺基 - D - 環己
基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異
喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

將 2 - (1 H - 苯并三唑基 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3
, 3 - 四甲基糖醛酸陽離子四氟硼酸鹽 (T B T U ,
3 2 1 m g , 1 . 0 毫莫耳) 加入內含 (2 S) - 1 - 第
三丁氧基羰基 - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異
喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 g , 2 8 5
m g , 0 . 8 0 毫莫耳) 、 N - (-) - 樟腦磺醯基 - D

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

一環己基丙胺酸 (1 h , 3 0 8 m g , 0 . 8 0 毫莫耳) 及 N , N - 二異丙基乙胺 (3 4 8 u l , 2 . 0 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 m L) 的攪拌溶液中。攪拌過夜後反應混合物用二氯甲烷稀釋 (5 0 m L) , 用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (2 5 m L) 、及 0 . 1 N 鹽酸 (2 5 m L) 清洗 , 經乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮。殘餘物用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液 : 0 - 5 % 甲醇之二氯甲烷) , 產生 4 8 0 m g (8 3 %) 之白色固體。E S I - M S : 7 2 3 . 6 (M + H) ⁺。R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 1 9 / 1 , v / v) : 0 . 3 4 。

1 j . (2 S) - 1 - (N - (-) - 樟腦磺醯基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

在連續的乾燥氮氣流下 , 將肆 - (三苯基膦) 鈰 (0) (3 0 m g , 0 . 0 3 毫莫耳) 加入內含 (2 S) - 1 - (N - (-) -) 樟腦磺醯基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 i , 4 8 0 m g , 0 . 6 6 毫莫耳) 及嗎福啉 (0 . 2 6 m l , 3 . 0 毫莫耳) 之四氫呋喃 (5 m L) 的攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 2 h 再於真空下濃縮。與 1 , 4 - 二噁烷共同揮發以移除殘餘的嗎福啉 , 將混合物用製備級 R P - H P L C 純化 (Delta Pak C 1 8 , 1 0 0 A , 1 5 u m) : 溶離相 : A =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

0.5 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ pH 2.1 ; B = H_2O ; C = $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (3 : 2, v / v)。

梯度：	時間(分鐘)	%A	%B	%C
	0	20	60	20
	30	20	20	60
	32	20	0	80
	37	20	0	80
	50	20	60	20

收集適當的溶析份後，混合物用 0.1 N 鹽酸去除鹽，再冷凍乾燥，產生 227 mg (54%) 之白色鬆軟的固體化合物。ESI-MS : 639.6 (M+H)⁺, 637.6 (M-H)⁻, 673.4 (M+C1)⁻。分析的 HPLC (Supelcosil LC-18-DB 5 μm, 250 * 2.1 mm) : 溶離相 : A = 0.5 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ pH 2.1 ; B = H_2O ; C = $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (3 : 2, v / v)。

梯度：	時間(分鐘)	%A	%B	%C
	0	20	60	20
	30	20	0	80
	40	0	0	100
	50	0	0	100

滯留時間 : 39.27 分鐘 (96.0% 純度)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (26)

實施例 2 N - (N' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺
醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 6 - 氧基) - 丙
基)) - 環己基胺

2 a . N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環己基胺基 - 丙酸乙酯

將乙基丙烯醯胺 (1 . 0 9 m l , 1 0 毫莫耳) 加入
內含環己基胺 (1 . 1 4 m l , 1 0 毫莫耳) 之乙醇 / 四
氫呋喃 (1 : 1 , v / v , 3 0 m L) 的攪拌溶液中。攪
拌過夜後再添加吡啶及二 - 第三丁基二碳酸鹽，將混合物
再攪拌 5 h 。濃縮反應混合物，接著殘餘物用二氧化矽凝
膠色層分析法純化 (溶析液：乙酸乙酯 / 庚烷，1 : 4 ，
v / v) 得到 2 . 1 8 g (7 3 %) 標題化合物之白色的
泡沫。E S I - M S : 3 0 0 . 2 (M + H) ⁺ ,
2 4 4 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 2 0 0 . 2 (M + H
- B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷，
1 : 4 , v / v) : 0 . 5 1 。

2 b . N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - 環己基胺基 - 丙醇

在內含 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環己基胺基 - 丙酸
乙酯 (2 a , 2 . 1 8 g , 7 . 3 毫莫耳) 之四氫呋喃 (2 0 m L) 的攪拌溶液中添加氫化鋰 (1 . 0 M 之四氫呋
喃溶液，1 0 m L) 。將反應混合物攪拌 1 h ，然後緩慢
的添加乙酸乙酯 (5 m L) 。接著添加檸檬酸水溶液 (0 . 5 M , 5 0 m L) ，異質的混合物用 E t ₂ O O (2 x

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

1 0 0 m L) 萃取。有機層用碳酸氫鈉水溶液 (1 N , 2 5 m L) 清洗。硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮及用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液：乙酸乙酯 / 庚烷，3 : 7 , v / v) 得到 1 . 5 0 g (8 0 %) 標題化合物之白色的泡沫。E S I - M S : 2 5 8 . 2 (M + H) ⁺ , 2 8 0 . 3 (M + N a) ⁺ , 2 0 2 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 1 5 8 . 2 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷，1 : 4 , v / v) : 0 . 3 1 。

2 c . N - 第三 - 丁氧基羰基 - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

此化合物係用描述於實施例 1 f 之 Mitsunobu 方法，使用 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環己基胺基 - 丙醇 (2 b , 2 5 7 m g , 1 . 0 毫莫耳) 及 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異喹啉 (1 e , 1 6 0 m g , 1 . 0 毫莫耳) 加以製備。產量：2 6 0 m g (6 5 %) 。 E S I - M S : 4 0 0 . 1 (M + H) ⁺ , 3 4 4 . 1 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 3 0 0 . 1 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，9 : 1 , v / v) : 0 . 2 8 。

2 d . N - (3 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

標題化合物係依據描述於實施例 1 g 之方法先用 Alloc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (28)

保護，再去除 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基) - 環己基胺 (2 c , 260 mg , 0.65 毫莫耳) 的 Boc - 基而製備妥。產量：177 mg 25 (71%) 。 E S I - M S : 384.2 (M + H) ⁺ , 300.2 (M + H - Alloc) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，17 : 3 , v / v) : 0.47。

2 e . D - 環己基丙胺酸苄基酯類氯化氫

在內含 N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺酸 (2.71 g . 10 毫莫耳) 及 1 mL 水的甲醇 (50 mL) 攪拌溶液中添加碳酸鈉 (1.63 g , 5.0 毫莫耳) 。攪拌 2 h 後，反應混合物在真空下濃縮後，再溶於 N , N - 二甲基甲醯胺 (50 mL) 。再添加苄基溴化物 (2.38 mL , 20 毫莫耳) ，將反應混合物攪拌過夜。混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，用碳酸氫鈉水溶液 (1 M , 2 x 50 mL) 清洗，乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮。殘餘物用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液：內含 0 - 30% 乙酸乙酯之庚烷) 。合并的溶析份在真空下濃縮，再用內含 3 M 氯化氫之 1 , 4 - 二噁烷 (50 mL) 處理。攪拌過夜後，反應混合物在減壓下濃縮，產生 2.94 g (74%) 標題化合物之白色的泡沫。E S I - M S : 262.4 (M + H) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，19 / 1 , v / v) : 0.41

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

。

2 f . N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸苄基酯類

將 n - 丙基溴乙酸鹽 (1 . 0 5 m l , 8 . 1 毫莫耳) 加入內含 D - 環己基丙胺酸苄基酯類 . H C I (2 . 9 4 g , 7 . 4 毫莫耳) 及 N , N - 二異丙基乙胺 (3 . 5 m l , 2 0 毫莫耳) 之乙腈 (2 0 m L) 的攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 6 天再在減壓下濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷 (1 0 0 m L) 中並用碳酸氫鈉水溶液 (1 M , 5 0 m L) 清洗，乾燥 (硫酸鎂) 及在真空中濃縮。將粗產物再溶於二氯甲烷 (2 0 m L) 中，用 N , N - 二異丙基乙胺 (3 . 5 m l , 2 0 毫莫耳) 及二 - 第三 - 丁基二碳酸鹽 (1 . 7 4 g , 8 . 0 毫莫耳) 處理。攪拌 4 天後，反應混合物在減壓下濃縮及用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液：內含 0 - 5 0 % 乙酸乙酯之庚烷) ，產生 2 . 3 9 g (7 0 %) 標題化合物之無色油狀物。 E S I - M S : 4 6 1 . 5 (M + H) ⁺ , 4 0 7 . 5 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 3 6 1 . 5 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷， 1 / 3 ， v / v) : 0 . 2 7 。

2 g . N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

將內含 N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸苄基酯類 (2 f , 2 . 3 9 g , 5 . 2 毫莫耳) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 5 m L) 溶液用鈹 / 活性碳 (1 0 % P d , 2 5 0 m g) 處理。溶液在大氣壓下通氫氣 2 h 。接著反應混合物用寅式鹽過濾及在減壓下揮發濾液，得到 1 . 9 0 g (9 8 %) 標題化合物之白色固體。ESI - MS : 3 7 1 . 2 (M + H) ⁺ , 3 6 9 . 2 (M - H) ⁻ , 3 1 5 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 2 7 1 . 5 (M + H B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠，二氯甲烷 / 甲醇，9 / 1，v / v) : 0 . 4 2 。

2 h . N - (N ' - 第三 - 丁氧基羰基 - N ' - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

此化合物係用描述於實施例 1 i 之肽耦合的方法，用 N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺 (2 d , 1 9 2 m g , 0 . 5 0 毫莫耳) 及 N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸 (2 g , 1 8 5 m g , 0 . 5 0 毫莫耳) 製備妥。產量 : 2 2 1 m g (6 0 %) 。 ESI - MS : 7 3 7 . 6 (M + H) ⁺ , 6 8 1 . 5 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 6 3 7 . 6 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇，9 A , v / v) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

0 . 6 8 。

2 i . N - (N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

標題化合物係依據描述於實施例 1 i 之方法去除烯丙氧基羰基，用 N - (N ' - 第三丁氧基羰基 - N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺 (2 h , 2 2 1 m g , 0 . 3 0 毫莫耳) 製備得之。接著將粗產物用二氯甲烷 / 三氟乙酸 (1 : 1 , v / v , 1 0 m L) 處理及攪拌 2 h , 然後將反應混合物在真空下濃縮。殘餘物用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 之方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 6 7 m g (4 1 %) 標題化合物之白色的鬆軟的固體。ESI - MS : 5 5 3 . 6 (M + H) ⁺ , 5 8 7 . 9 (M + C l) 。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度) : 2 7 . 9 1 分鐘 (9 5 . 8 % 純度) 。

實施例 3 N - (N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環戊基胺

3 a . 乙基 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環戊基胺基 - 丙酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

標題化合物係依據實施例 2 a 之方法，用乙基丙烯醯胺 (1 . 0 9 m l , 1 0 毫莫耳) 及環戊基胺 (0 . 9 9 m l , 1 0 毫莫耳) 製備得之。產量：2 . 2 8 g (8 0 %) 。 E S I - M S : 2 8 6 . 2 (M + H) ⁺ , 2 3 0 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 1 8 6 . 2 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷 , 1 : 4 , v / v) : 0 . 4 5 。

3 b . N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - 環戊基胺基 - 丙醇

此化合物係用描述於實施例 2 b 之方法，用 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環戊基胺基 - 丙酸酯 (3 a , 2 . 2 8 g , 8 . 0 毫莫耳) 製備妥。產量：1 . 3 4 g (6 9 %) 。 E S I - M S : 2 4 4 . 2 (M + H) ⁺ , 2 6 6 . 3 (M + N a) ⁺ , 1 8 8 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 1 4 4 . 2 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷 , 1 : 4 , v / v) : 0 . 3 0 。

3 c . N - 第三 - 丁氧基羰基 - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基) - 環戊基胺

此化合物係用描述於實施例 1 f 之 Mitsunobu 方法，用 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環戊基胺基 - 丙醇 (3 b , 2 4 3 m g , 1 . 0 毫莫耳) 及 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異喹啉 (1 e , 1 6 0 m g , 1 . 0 毫莫耳) 製備得之。產量：2 6 2 m g (6 8 %) 。 E S I - M S : 3 8 6 . 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

(M + H) ⁺ , 3 3 0 . 1 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ ,
2 8 6 . 1 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ;
二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 2 5 。

3 d . N - (3 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 -
6 - 氧基) - 丙基)) - 環戊基胺

標題化合物係用描述於實施例 1 g 之方法 , 用 Alloc -
保護再去除 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - (1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 氧基) - 丙基) - 環戊基胺 (3 c , 2 6 2 m g
, 0 . 6 8 毫莫耳) 之 B o c - 基而製備得之。產量 :
1 7 1 m g (6 8 %) 。 E S I - M S : 3 7 0 . 2 (M + H) ⁺ ,
2 8 6 . 2 (M + H - Alloc) ⁺ 。 R f (二
氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 1 7 : 3 , v / v) :
0 . 4 4 。

3 e . N - (N ' - 第三 - 丁氧基羰基 - N ' - 丙氧基羰
基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙
氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環戊基
胺

此化合物係用描述於實施例 1 i 之肽耦合的方法 , 用
N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基
) - 丙基)) - 環戊基胺 (3 d , 1 8 5 m g , 0 . 5 0
毫莫耳) 及 N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 -
D - 環己基丙胺酸 (2 g , 1 8 5 m g , 0 . 5 0 毫莫耳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

) 製備得之。產量：256 mg (71%)。ESI - MS：723.6 (M + H)⁺，667.5 (M + H - C₄H₈)⁺，623.6 (M + H - Boc)⁺。Rf (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，9 : 1，v / v)：0.64。

3 f . N - N' - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 氧基) - 丙基)) - 環戊基胺

標題化合物係用描述於實施例 2 i 的方法去除 Alloc 及 Boc 保護基，用 N - (N' - 第三丁氧基羰基 - N' - 丁氧基羰基 [甲基 - D - 環己基丙胺鹽基] - N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環戊基胺 (3 e，256 mg，0.35 毫莫耳) 製備得之。殘餘物用製備級 HPLC 描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0.1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 113 mg (59%) 標題化合物之白色的鬆軟的固體。ESI - MS：539.5 (M + H)⁺，573.9 (M + C₁)。分析的 HPLC 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度)：25.84 分鐘 (90.1% 純度)。

實施例 4 N - (N' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

4 a . N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環丁基胺基 - 丙酸乙酯
 標題化合物係依據實施例 2 a 的方法，用乙基丙烯醯
 胺 (1 . 0 9 m l , 1 0 毫莫耳) 及環丁基胺 (0 . 8 5
 m l , 1 0 毫莫耳) 製備得之。產量：1 . 7 1 g (6 3
 %) 。 E S I - M S : 2 7 2 . 2 (M + H) ⁺ ,
 2 1 6 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 1 7 2 . 2 (M + H
 - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠，乙酸乙酯 / 庚烷，
 1 : 4 , v / v) : 0 . 4 4 。

4 b . N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - 環丁基胺基 - 丙醇
 此化合物係用描述於實施例 2 b 的方法，用 N - 第三
 丁氧基羰基 - 3 - 環丁基胺基 - 丙酸酯 (4 a , 1 . 7 1
 g , 6 . 3 毫莫耳) 製備妥。產量：0 . 9 4 g (6 5 %
) 。 E S I - M S : 2 3 0 . 2 (M + H) ⁺ , 2 5 2 . 3
 (M + N a) ⁺ , 1 7 4 . 2 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ 。 R f
 (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷，1 A , v / v) :
 0 . 3 7 。

4 c . N - 第三 - 丁氧基羰基 - N - (3 - (1 - 胺基 -
 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺

此化合物係用描述於實施例 1 f 的 Mitsunobu 方法，用
 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環丁基胺基 - 丙醇 (4 b ,
 2 2 9 m g , 1 . 0 毫莫耳) 及 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (36)

喹啉 (1 e , 1 6 0 m g , 1 . 0 毫莫耳) 製備得之。產量 : 2 3 0 m g (6 2 %) 。 E S I - M S : 3 7 2 . 1 (M + H) ⁺ , 3 1 6 . 1 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 2 7 2 . 1 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 2 6 。

4 d . N - (3 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺

標題化合物係依據描述於實施例 1 g 的方法 , 用 Alloc - 保護再去除 N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基) - 環丁基胺 (4 c , 2 3 0 m g , 0 . 6 2 毫莫耳) 之 B o c - 基製備得之。產量 : 1 6 6 m g (7 5 %) 。 E S I - M S : 3 5 6 . 2 (M + H) ⁺ , 2 8 6 . 2 (M + H - Alloc) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 1 7 : 3 , v / v) : 0 . 4 4 。

4 e . N - (N ' - 第三 - 丁氧基羰基 - N ' - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺

此化合物係用描述於實施例 1 i 之肽耦合的方法 , 用 N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺 (4 d , 1 4 2 m g , 0 . 4 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

毫莫耳) 及 N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸 (2 g , 1 4 8 m g , 0 . 4 0 毫莫耳) 製備得之。產量 : 2 0 7 m g (7 3 %) 。 E S I - M S : 7 0 9 . 5 (M + H) ⁺ , 6 5 3 . 5 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 6 0 9 . 6 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 6 1 。

4 f . N - (N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺

標題化合物係依據描述於實施例 2 i 的方法去除 Alloc 及 Boc 保護基, 用 N - (N ' - 第三丁氧基羰基 - N ' - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丁基胺 (4 e , 2 0 7 m g , 0 . 2 9 毫莫耳) 製備得之。殘餘物用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類, 接著冷凍乾燥產生 3 6 m g (2 4 %) 標題化合物之白色的鬆軟的固體。 E S I - M S : 5 2 5 . 5 (M + H) ⁺ , 5 5 9 . 9 (M + C 1) 。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 之 j 梯度) : 2 5 . 1 0 分鐘 (9 7 . 5 % 純度) 。

實施例 5 N - (N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丙基胺

5 a . N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - 環丙基胺基 - 丙酸乙酯

標題化合物係依據實施例 2 a 的方法，用乙基丙烯醯胺 (1 . 0 9 m l , 1 0 毫莫耳) 及環丙基胺 (0 . 6 9 m l , 1 0 毫莫耳) 製備得之。產量：2 . 0 6 g (8 0 %) 。 E S I - M S : 2 5 8 . 2 (M + H) ⁺ : 2 0 2 . 2 (M + H - C 4 H 8) ⁺ , 1 5 8 . 2 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷 , 1 : 4 , v / v) : 0 . 3 8 。

5 b . N - 第三 - 丁氧基羰基 - 3 - 環丙基胺基 - 丙醇

此化合物係用描述於實施例 2 b 的方法，用 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環丙基胺基 - 丙酸酯 (5 a , 2 . 0 6 g , 8 . 0 毫莫耳) 製備得之。產量：1 . 2 2 g (7 1 %) 。 E S I - M S : 2 1 6 . 2 (M + H) ⁺ , 1 6 0 . 2 (M + H - C 4 H 8) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 庚烷 , 1 : 4 , v / v) : 0 . 2 1 。

5 c . N - 第三 - 丁氧基羰基 - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丙基胺

此化合物係用描述於實施例 1 f 的 Mitsunobu 方法，用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

N - 第三丁氧基羰基 - 3 - 環丙基胺基 - 丙醇 (5 b ,
2 1 5 m g , 1 . 0 毫莫耳) 及 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異
喹啉 (1 e , 1 6 0 m g , 1 . 0 毫莫耳) 製備得之。產
量 : 2 2 6 m g (6 3 %) 。 E S I - M S : 3 5 8 . 1
(M + H) ⁺ , 3 0 2 . 1 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ ,
2 5 8 . 1 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ;
二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 1 9 。

5 d . N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6
- 氧基) - 丙基) - 環丙基胺

標題化合物係依據描述於實施例 1 g 的方法，用 Alloc
- 保護再去除 N - 第三丁氧基羰基 - 3 - (1 - 胺基 - 異
喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基) - 環丙基胺 (5 c , 2 2 6
m g , 0 . 6 3 毫莫耳) 之 B o c - 基製備得之。產量 :
1 4 8 m g (6 9 %) 。 E S I - M S : 3 4 2 . 2 (M + H) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 ,
1 7 : 3 , v / v) : 0 . 3 6 。

5 e . N - (N ' - 第三丁氧基羰基 - N ' - 丙氧基羰基
甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙基
氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丙基
胺

此化合物係用描述於實施例 1 i 之肽耦合的方法，用
N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

) - 丙基)) - 環丙基胺 (5 d , 1 3 6 m g , 0 . 4 0 毫莫耳) 及 N - 第三丁氧基羰基 - N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸 (2 g , 1 4 8 m g , 0 . 4 0 毫莫耳) 製備得之。產量 : 2 2 1 m g (7 8 %) 。 E S I - M S : 6 9 5 . 3 (M + H) ⁺ , 6 3 9 . 5 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 5 9 5 . 3 (M + H - B o c) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 4 9 。

5 f . N - N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 氧基) - 丙基)) - 環丙基胺

標題化合物係依據描述於實施例 2 i 的方法去除 Alloc 及 Boc 保護基，用 N - (N ' - 第三丁氧基羰基 - N ' - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環丙基胺 (5 e , 2 2 1 m g , 0 . 3 1 毫莫耳) 製備得之。殘餘物係用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 8 7 m g (5 5 %) 標題化合物之白色的鬆軟的固體。

E S I - M S : 5 1 1 . 3 (M + H) ⁺ , 5 4 5 . 9 (M + C 1) 。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度) : 2 4 . 0 2 分鐘 (9 6 . 0 % 純度) 。

實施例 6 (2 S) - 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(41)

己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉

6 a . (2 S) - 1 - 第三 - 丁氧基羰基 - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉

此化合物係用描述於實施例 1 f 的 Mitsunobu 方法，用 N - 第三丁氧基羰基 - 1 - β - 共脯胺醇 [Letendecker, F.; Jesser, F.; Laucher, D.; Tetrahedron Lett. 1983, 24, 3513 - 3516; 590 mg, 2.75 毫莫耳] 及 1 - 胺基 - 6 - 羥基 - 異喹啉 (1e, 320 mg, 2.0 毫莫耳) 製備得之。產量: 650 mg (91%)。ESI - MS: 358.0 (M + H)⁺。Rf (二氧化矽凝膠; 二氯甲烷 / 甲醇, 9:1, v/v): 0.37。

6 b . (2 S) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉

此化合物係用描述於實施例 1 g 的方法，用 Alloc - 保護再去除 (2 S) - 1 - 第三丁氧基羰基 - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉 (6 a, 650 mg, 1.8 毫莫耳) 之 Boc - 基製備得之。產量: 558 mg (90%)。ESI - MS: 342.2 (M + H)⁺。Rf (二氧化矽凝膠; 二氯甲烷 / 甲醇, 9:1, v/v): 0.22。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(42)

6 c . (2 S) - 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三 - 丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉

用描述於實施例 1 i 肽耦合的方法將 N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺酸 (2 g , 9 2 5 m g , 2 . 5 毫莫耳) 與 (2 S) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉 (6 b , 5 5 8 m g , 1 . 6 3 毫莫耳) 反應。產量 : 5 9 0 m g (5 2 %) 標題化合物之無色油狀物。

E S I - M S : 6 9 5 . 6 (M + H) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 4 1 。

6 d . (2 S) - 1 - (N - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉

標題化合物係依據描述於實施例 2 i 的方法去除 Alloc 及 Boc 保護基，用 (2 S) - 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 吡咯啉 (6 c , 5 9 0 m g , 0 . 8 5 毫莫耳) 製備得之。殘餘物係用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

燥產生 1 0 7 m g (2 5 %) 標題化合物之白色的鬆軟的固體。E S I - M S : 5 1 1 . 6 (M + H) ⁺。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度) : 4 2 . 9 6 分鐘 (9 6 . 4 % 純度) 。

實施例 7 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基)) - 六氫吡啶

7 a . 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

用描述於實施例 1 i 的肽耦合方法將 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 g , 3 3 0 m g , 0 . 7 5 毫莫耳) 及 N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺酸 (2 g , 2 7 3 m g , 0 . 7 5 M - m o l) 縮合，得到 2 3 9 m g (4 5 %) 標題化合物之無色油狀物。

E S I - M S : 7 0 9 . 7 (M + H) ⁺。R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 5 6 。

7 b . 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (44)

標題化合物係依據描述於實施例 1 j 的方法用 Alloc 保護然後去除 1 - (N - 丙氧基羰基甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (7 a , 239 mg , 0.34 毫莫耳) 之 Boc - 基製備得之。殘餘物係用製備級 HPLC 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0.1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 87 mg (49%) 化合物 (2 種非鏡像異構物) 之白色的鬆軟固體。ESI - MS : 525.4 (M + H)⁺。分析的 HPLC 滯留時間 (實施例 1 j 梯度) : 25.88 分鐘 (32.4%) 及 27.52 分鐘 (66.6%)。

實施例 8 1 - (N - 環辛基 - γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

8 a . N - 環辛基 - γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺酸

在內含 γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺酸 (4.06 g , 20.0 毫莫耳) 及環辛酮 (3.15 g , 毫莫耳) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 / 乙酸 (99 : 1 , v / v , 50 mL) 的攪拌懸浮液中逐份的添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (6.36 g , 30.0 毫莫耳) ，將混合物攪拌過夜。溶劑揮發後將殘餘物溶於水 (50 mL) 。用 2 N 氫氧化鈉溶液將 pH 調至 9 ，接著用乙醚萃取 (50 mL) 。水層之 pH 用 1.0 N 鹽酸小心的調至 2.5 。用二氯甲烷萃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

取得到有機層，乾燥（硫酸鎂）及在減壓下濃縮，產生 4.82 g (77%) 化合物之白色固體。ESI-MS : 314.2 (M + H)⁺, 336.2 (M + Na)⁺。Rf (二氧化矽凝膠；乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 63 : 20 : 6 : 11, v / v) : 0.80。

8 b . 1 - (N - 環辛基 - 第三丁基 - 1 - 麩胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

用描述於實施例 1 i 的方法，將 N - 環辛基 - γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺酸 (8 a , 344 mg , 1.1 毫莫耳) 及 2 - (2 - (1 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 g , 391 mg , 1.1 毫莫耳) 耦合，得到 380 mg (58%) 標題化合物之無色油狀物。ESI-MS : 651.3 (M + H)⁺。Rf (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，9 : 1, v / v) : 0.23。

8 c . 1 - (N - 環辛基 - γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

此化合物係用移除 Alloc 及描述於實施例 1 j 之純化方法，用 1 - (N - 環辛基 - γ - 第三丁基 - 1 - 麩胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (46)

基) - 乙基) - 六氫吡啶 (8 b , 3 8 0 m g , 0 . 5 8 毫莫耳) 製備得之。產量 : 8 1 m g (2 5 % , 在六氫吡啶 C - 2 上之 2 種非鏡像異構物) 。 E S I - M S : 5 6 7 . 4 (M + H) ⁺ 。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度) : 2 6 . 2 0 分鐘 (4 7 . 2 % 純度) 及 2 7 . 0 7 分鐘 (5 2 . 0 % 純度) 。

實施例 9 1 - (N - 環戊基胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

9 a . N - 烯丙基氧基羰基 - N - 第三 - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸

在內含 N - 第三丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺酸 [Hamada, Y., - Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T.; J. Org. Chem. 1 9 8 7 , 5 2 , 1 2 5 2 - 1 2 5 5 - 1 2 . 8 5 g , 1 0 毫莫耳] 之 1 , 4 - 二噁烷 (5 0 m L) 攪拌溶液中添加飽和的碳酸氫鈉水溶液 (2 5 m L) 及烯丙基氯甲酸 (1 . 1 7 m l , 1 1 毫莫耳) 。攪拌 3 天後, 將反應混合物小心的用 1 N 鹽酸酸化 (p H = 3) 再用二氯甲烷萃取。硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮得到目標化合物之白色固體 (2 . 4 1 g , 6 5 %) 。 E S I - M S : 3 7 0 . 4 (M + H) ⁺ , 3 1 4 . 4 (M + H - C ₄ H ₈) ⁺ , 2 3 0 . 3 (M + H - C ₄ H ₈ - Alloc) ⁺ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

R f (二氧化矽凝膠 ; 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 , 6 3 / 2 0 / 1 0 / 7 , v / v) : 0 . 6 9 。

9 b . 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 第三丁氧基羰基
甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基
氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

在 0 °C 下 , 將 2 - (1 H - 苯并三唑基 - 1 - 基) -
1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基糖醛酸陽離子四氟硼酸酯 (
T B T U , 6 1 6 m g , 1 . 9 毫莫耳) 加入內含 2 - (
2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基
) - 六氫吡啶 (1 g , 6 7 6 m g , 1 . 9 毫莫耳) 及 N
- 烯丙氧基羰基 - N - 第三 - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己
基丙胺酸 (9 a , 7 0 9 m g , 1 . 9 毫莫耳) 之 N , N
- 二甲基甲醯胺 (1 5 m L) 的攪拌溶液中。p H 用 N ,
N - 二異丙基乙胺調至 8 。在室溫下攪拌過夜後 , 反應混
合物在真空下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯 (1 0 0 m L) 稀
釋 , 用 5 % (w / w) 碳酸氫鈉水溶液 (2 x 5 0 m L)
及濃鹽水 (5 0 m L) 清洗 , 乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下
濃縮。殘餘物用二氧化矽凝膠色層分析法純化 (溶析液 :
內含 3 3 - 5 6 % 乙酸乙酯之庚烷) , 產生 8 2 5 m g (
5 7 %) 標題化合物之白色的泡沫。E S I - M S :
7 0 7 . 4 (M + H) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 乙酸乙酯
/ 吡啶 / 乙酸 / 水 , 2 3 2 / 3 1 / 1 8 / 7 , v / v)
: 0 . 9 1 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

9 c . 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 羧基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基 - 羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

在室溫下，將內含 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 第三 - 丁氧基羰基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (9 b , 825 mg , 1 . 3 毫莫耳) 之三氟乙酸 / 二氯甲烷 (2 / 3 , v / v) 溶液攪拌 5 h 。反應混合物在真空下濃縮產生 0 . 76 g (100 %) 棕色固體。ESI - MS : 651 . 4 (M + H) ⁺ , 649 . 4 (M - H) ⁺ 。R_f (二氧化矽凝膠 ; 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 , 232 / 31 / 18 / 7 , v / v) : 0 . 31 。

9 d . 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 環戊基胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

用描述於實施例 9 b 之方法，將 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 羰基甲基 - D - 環己基丙胺鹽基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (9 c , 189 mg , 0 . 29 毫莫耳) 及環戊基胺 (40 . 3 ul , 0 . 41 毫莫耳) 縮合，產生 187 mg (90 %) 標題化合物。ESI - MS :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

7 1 8 . 4 (M + H) ⁺ , 7 1 6 . 4 (M - H) ⁻ 。 R f
(二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 5 / 5 ,
v / v) : 0 . 7 2 。

9 e . 1 - (N - 環戊基胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺
醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) -
乙基) - 六氫吡啶

依據描述於實施例 1 j 之方法 (1 0 m o l % P d ,
1 0 e q . 嗎福啉) 將 1 - (N - 烯丙氧基羰基 - N - 環
戊基胺基 - 羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2
- (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基
- 六氫吡啶 (9 d , 1 8 7 m g , 0 . 2 6 毫莫耳) 之
Alloc 保護基移除。殘餘物係用製備級 H P L C 以描述於實
施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷
凍乾燥產生 1 0 2 m g (6 6 %) 標題化合物 (2 種非鏡
像異構物) 之白色的鬆軟的固體。E S I - M S :

5 5 0 . 4 (M + H) ⁺ , 2 7 2 (C ₁₆ H ₂₂ N ₃ O) ⁺ ,
2 5 1 (C ₁₅ H ₂₇ N ₂ O) ⁺ , 5 4 8 . 4 (M - H) ⁻ ,
5 8 4 (M + C 1) 。分析的 H P L C 滯留時間 (實施例
1 j 之梯度) : 3 1 . 1 9 分鐘 (4 4 . 4 %) 及
3 3 . 3 1 分鐘 (5 5 . 6 %) 。

實施例 1 0 1 - (N - 苯胺羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯
基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉基 - 6 - 氧基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

乙基) - 六氫吡啶

1 0 a . 1 - (N - 烯丙基氧基羰基 - N - 苯胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

用描述於實施例 9 b 之方法，將 1 - (N - 烯丙氧基羰基 - N - 羥基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (9 c , 1 8 9 m g , 0 . 2 9 毫莫耳) 及苯胺 (3 8 u 1 , 0 . 4 1 毫莫耳) 耦合。產量：2 0 6 m g (9 8 %) . E S I - M S : 7 2 6 . 4 (M + H) ⁺ . R f (二氧化矽凝膠；二氯甲烷 / 甲醇，9 5 / 5 , v / v) : 0 . 7 3 .

1 0 b . 1 - (N - 苯胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

依據描述於實施例 1 j (1 0 m o l % P d , 1 0 e q . 嗎福啉) 之方法，將 1 - (N - 烯丙氧基羰基 - N - 苯胺基羰基甲基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 0 a , 2 0 6 m g , 0 . 2 8 毫莫耳) 之 Alloc 保護移除。殘餘物係用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 8 0 m g (5 1 %) 標題化合物 (2 種非鏡像異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (51)

構物) 之白色的鬆軟的固體。ESI-MS: 558.0 (M+H)⁺, 580.1 (M+Na)⁺, 272.2 (C₁₆H₂₂N₃O)⁺, 259.3 (C₁₆H₂₃N₂O)⁺, 556.0 (M-H)⁻, 592.3 (M+Cl)⁻。
Rf (二氧化矽凝膠; 二氯甲烷/甲醇, 95/5, v/v): 0.32。分析的HPLC滯留時間(實施例1j之梯度): 32.76分鐘(43.5%)及34.52分鐘(56.5%)。

實施例 111 - (N-環己基-D-環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

11a. N-環己基-D-環己基丙胺酸

將環己酮(1.55 ml, 15毫莫耳)添加至內含D-環己基丙胺酸·HCl鹽(2.08 g, 10毫莫耳)之內含0.1 mL乙酸的N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之攪拌懸浮液中。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.18 g, 15毫莫耳), 將反應混合物攪拌過夜。17 h後此澄清的溶液在減壓下濃縮並懸浮於水(15 mL)。將異質的混合物酸化(1 N鹽酸)至pH = 3.0, 添加二氯甲烷(150 mL), 將混合物機械攪拌30分鐘。乾燥有機層(硫酸鎂)及在減壓下濃縮, 得到1.57 g (63%) 標題化合物之白色的固體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

E S I - M S : 2 5 4 . 2 (M + H) ⁺ , 2 5 2 . 1 (M - H) ⁻ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 8 : 2 , v / v) : 0 . 2 9 。

1 1 b . 1 - (N - 環己基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶

此化合物係用描述於實施例 1 i 之肽耦合的方法，用 N - 環己基 - D - 環己基丙胺酸 (1 1 a , 1 2 7 m g , 0 . 5 0 毫莫耳) 及 2 - (2 - (1 - 烯丙基氧基羰基胺基) - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) - 六氫吡啶 (1 g , 1 7 8 m g , 0 . 5 0 毫莫耳) 製備得之。產量 : 2 2 4 m g (7 6 %) 。 E S I - M S : 5 9 1 . 4 (M + H) ⁺ , 5 8 9 . 4 (M - H) ⁻ , 5 0 7 . 3 (M + H - Alloc) ⁺ 。 R f (二氧化矽凝膠 ; 二氯甲烷 / 甲醇 , 9 : 1 , v / v) : 0 . 6 9 / 0 . 7 2 (六氫吡啶 C - 2 上之 2 種非鏡像異構物) 。

1 1 c . 1 - (N - 環己基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 乙基) 六氫吡啶

此化合物係用描述於實施例 1 i 的方法去除 Alloc 保護基，用 1 - (N - 環己基 - D - 環己基丙胺醯基) - 2 - (2 - (1 - 烯丙氧基羰基胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

乙基) - 六氫吡啶 (1 1 b , 2 2 4 m g , 0 . 3 8 毫莫耳) 製備得之。殘餘物係用製備級 H P L C 以描述於實施例 1 j 的方法純化。用 0 . 1 N 鹽酸去除鹽類，接著冷凍乾燥產生 1 0 2 m g (5 3 %) 標題化合物之白色的鬆軟的固體 (六氫吡啶 C - 2 上之 2 種非鏡像異構物) 。

E S I - M S : 5 0 7 . 3 (M + H) ⁺ , 6 2 3 . 4 (M + C 1) 。 產量 : 2 2 4 m g (7 6 %) 。 E S I - M S : 5 0 7 . 3 (M + H) ⁺ 。 分析的 H P L C 滯留時間 (實施例 1 j 之梯度) : 3 0 . 9 4 分鐘 (4 1 . 2 %) ; 3 2 . 2 0 分鐘 (5 3 . 4 %) 。

實施例 1 2 N - (N ' - 異 - 丙氧基羰基甲基 - D - 聯苯基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

依據描述於上述實施例之方法製備 N - (N ' - 異丙氧基羰基甲基 - D - 聯苯基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) 丙基)) - 環己基胺。將此化合物 (1 . 1 1 g) 與 1 m L 二氯甲烷及 9 m L 三氟乙酸，在室溫下攪拌 1 6 h 。濃縮反應混合物，用甲苯處理，及再度濃縮。殘餘物用 t - 丁醇及水之混合物處理，用乙醚清洗及濃縮。殘餘物中加入乙醇，過濾及從濾液中移除乙醇得到 0 . 7 2 g N - (N ' - 羥基羰基甲基 - D - 聯苯基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺。在 0 . 3 4 g 此化合物中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (54)

添加 10 mL 2-丙醇及 0.16 mL 亞硫醯基氯。反應混合物在 60 °C 下攪拌 18 h 後濃縮。殘餘物通入管柱色層分析法兩次 (二氧化矽凝膠, 第一管柱: 二氯甲烷 / 甲醇 = 9 / 1 (v / v) ; 第二管柱: 甲苯 / 乙醇 = 98 / 2 梯度至 95 / 5 (v / v))。用乙醚研碎粗產物, 產生 45 mg 之標題化合物。ESI-MS: 595 (M + H)⁺, 629 (M + C1)⁻。分析的 HPLC (Supelcosil LC-1820 DB 5 μm, 250 * 2.1 mm) : 分離相: A = 0.5 M NaH₂PO₄ + H₃PO₄ pH 2.1; B = H₂O; C = CH₃CN / H₂O (3 : 2, v / v)。

梯度: 時間 (分鐘)	%A	%B	%C
0	20	60	20
40	20	0	80

滯留時間: 34.9分鐘及 37.4分鐘。

實施例 13 N - (N' - 環戊基胺基羰基甲基 - D - 聯苯基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺

標題化合物 (56 mg) 係依據描述於上述實施例之方法, 用 N - (N' - 羥基羰基甲基 - D - 聯苯基丙胺醯基) - N - (3 - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 氧基) - 丙基)) - 環己基胺 (380 mg) 製備得之。ESI -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

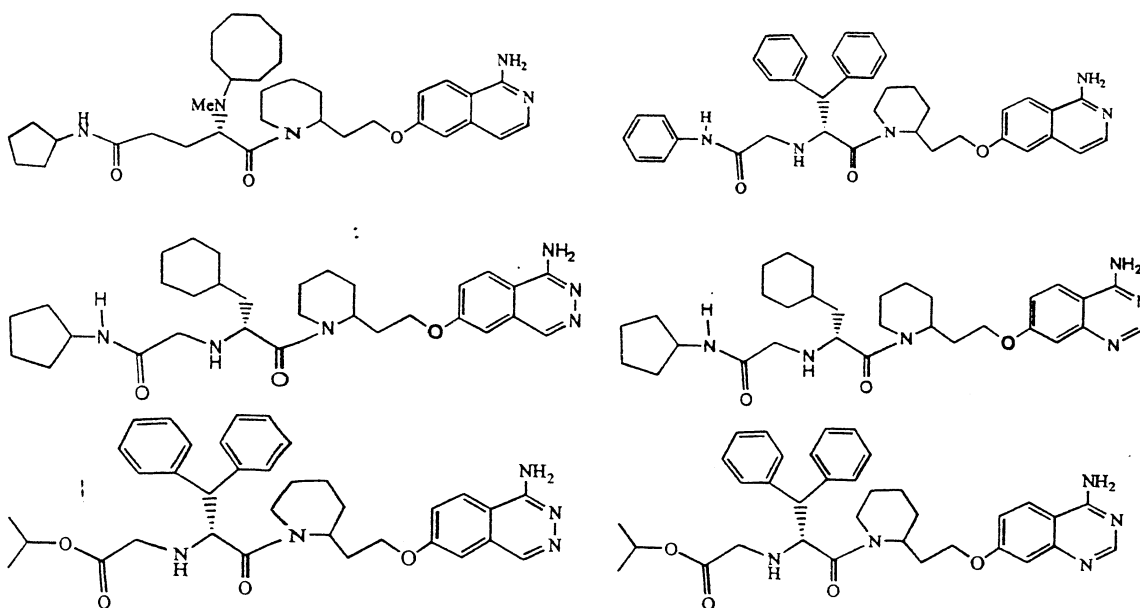
訂 線

五、發明說明 (55)

MS : 620 (M + H)⁺, 654 (M + Cl)⁻。分析的 HPLC (實施例 12 之梯度) 滯留時間 : 37.2 分鐘。

實施例 14 a - f

製備以下化合物係依據描述於上述實施例之方法：



實施例 15

本發明化合物之生物的活性係用以下之測試方法測定。

抗凝血酶測定

凝血酶 (因子 IIa) 是凝血串聯反應之因子。本發明化合物之抗凝血酶活性係光譜地測量發色的受質 -

2238 被凝血酶水解的速度而加以評估。在緩衝溶液系統中測定抗凝血酶之活性係用於評估測試化合物之 IC₅₀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (56)

值。

測試培養液：Tromethamine - NaCl - 聚乙二醇 6000
(T N P) 緩衝溶液

參考化合物：12581 (K a b i)

載劑：T N P 緩衝溶液。

可使用多至 2 . 5 % 反應混合物終濃度之二甲基亞砷、甲醇、乙醇、乙腈或第三 - 丁基醇幫助溶解而無不良效應。

技藝試劑：

1 Tromethamine-NaCl (TN)緩衝溶液

緩衝溶液之組合物：

Tromethamine(三羥甲基氨基甲烷) 6.057g(50毫莫耳)

NaCl 5.844g(100毫莫耳)

加水至 1L

溶液之 pH 是在 37°C 下用 HCl(10 mmol* l^{-1})調至 7.4。

2. TNP 緩衝溶液

聚乙二醇 6000 係溶於 TN 緩衝溶液以生成 3 g* l^{-1} 之濃度，

3. S-2238 溶液

將一瓶 S-2238(25 mg;Kabi Diagnostica, Sweden)溶於 20 ml TN 之緩衝溶液以生成 1.25 mg* ml^{-1} (2毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

耳 *1⁻¹)之濃度。

4. 凝血酶溶液

人類凝血酶 (16 000 nKat*vial⁻¹; Centraal Laboratorium voor Bloedtransfusie, Amsterdam, The Netherlands) 係溶於 TNP 緩衝溶液以生成 835 nKat*ml⁻¹ 之標準溶液。

使用此溶液前用 TNP 緩衝溶液稀釋得到 3.34 nKat*ml⁻¹ 之濃度。

- 使用的所有成分係為分析級；

- 製備水溶液係使用超純之水 (Milli-Q 的品質)。

製備測試及參考化合物之溶液

將測試及參考化合物溶於 Milli-Q 之水中形成 1 0⁻² mol*1⁻¹ 之儲液濃度。各濃度係用載劑逐步稀釋成濃度 1 0⁻³、1 0⁻⁴ 及 1 0⁻⁵ mol . 1⁻¹。測定分析中則使用稀釋液 (包括儲液) (反應混合物之最終濃度分別為：3 x 1 0⁻³；1 0⁻³；3 x 1 0⁻⁴；1 0⁻⁴；3 x 1 0⁻⁵；1 0⁻⁵；3 x 1 0⁻⁶ 及 1 0⁻⁶ mol . 1⁻¹)。

方法

在室溫下，將 0 . 0 7 5 m l 及 0 . 0 2 5 m l 之測試化合物或參考化合物溶液或載劑用移液管移至微量滴定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

盤之孔洞，此類溶液分別用 0 . 1 1 5 m l 及 0 . 0 1 6 5 m l 之 T N P 緩衝溶液稀釋。將一份之 0 . 0 3 0 m l S - 2 2 3 8 溶液加入各孔中，並將微量滴定盤在 3 7 ° C 下搖動之培養箱 (Amersham) 中預熱及預反應 1 0 分鐘。預反應後在各孔中加入 0 . 0 3 0 m l 凝血酶溶液開始進行 S - 2 2 3 8 之水解。微量滴定盤在 3 7 ° C 下反應 (搖動 3 0 秒) 。開始反應後 1 分鐘，在 4 0 5 n m 下每 2 分鐘用動力微量滴定盤計讀器 (Twinreader plus, Flow Laboratories) 測量樣品吸光為期 9 0 分鐘。

以 I B M 個人電腦用 LOTUS - MEASURE 收集所有之數據。用各化合物濃度 (以反應混合物之 $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 表示) 及背景吸光對反應時間 (分鐘) 作圖。

反應之評估：從測定圖計算各最終濃度之最大吸光。

I C 5 0 - 值 (引起背景最大吸光 5 0 % 抑制之最終濃度，用 $\text{umol}\cdot\text{l}^{-1}$ 表示) 係用依據 Hafner et al. (Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 1 9 7 7 ; 2 7 (1 1) : 1 8 7 1 - 3) 之 logit 轉形分析計算微量滴定盤。

抗凝血酶活性：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (59)

實施例	IC ₅₀ ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
1	0.41
8	0.61
9	0.32
10	1.35
11	0.5

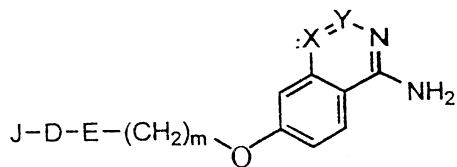
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

絲胺酸蛋白酶抑制劑

本發明係關於一種絲胺酸蛋白酶抑制劑，其分子式為
(1)



(I)

其中

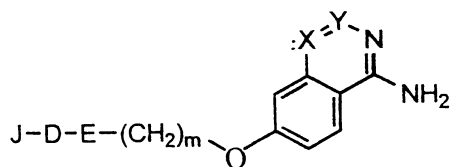
J 是 H、 R^1 、 $R^1-O-C(O)-$ 、 $R^1-C(O)-$ 、 R^1-SO_2- 、 $R^3OOC-(CHR^2)_p-$ 、 $(R^{2a}, R^{2b})N-CO-(CHR^2)_p-$ 、或
 $Het-CO-(CHR^2)_p-$ ；

D 是胺基酸，其分子式為 $-NH-CHR^1-C(O)-$ 、 $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)OR^1]-C(O)-$ 、 $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)N(R^{2a}, R^{2b})]-C(O)-$ 、 $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)Het]-C(O)-$ 、D-1-

英文發明摘要(發明之名稱：

Serine protease inhibitor

The invention relates to a serine protease inhibitor having the formula (I),



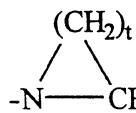
(I)

in which

J is H, R^1 , $R^1-O-C(O)-$, $R^1-C(O)-$, R^1-SO_2- , $R^3OOC-(CHR^2)_p-$, $(R^{2a}, R^{2b})N-CO-(CHR^2)_p-$ or $Het-CO-(CHR^2)_p-$;

D is an amino-acid of the formula $-NH-CHR^1-C(O)-$, $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)OR^1]-C(O)-$, $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)N(R^{2a}, R^{2b})]-C(O)-$, $-NR^4-CH[(CH_2)_qC(O)Het]-C(O)-$, D-1-Tiq, D-3-Tiq, D-Atc, Aic, D-1-Piq or D-3-Piq;

E is $-NR^2-CH_2-$ or the fragment



optionally substituted with (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy or benzyloxy;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

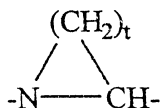
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、
D - 1 - P i q 或 D - 3 - P i q ;
E 是 - N R² - C H₂ -、或片段



視需要地經(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基或苄
氧基取代;

R¹係選自(1-12C)烷基、(2-12C)烯基、(2-12C)炔基、(3-12C)環烷基及(3-12C)環烷基(1-6C)伸烷基,該基團可視需要地經(3-12C)環烷基、(1-6C)烷氧基、酮基、OH、CF₃或鹵素取代,及選自(6-14C)芳基、(7-15C)芳烷基、(8-16C)芳烯基及(14-20C)(二芳基)烷基,芳基可視需要地經(1-6C)烷基、(3-12C)環烷基、(1-6C)烷氧基、OH、

英文發明摘要(發明之名稱:)

R¹ is selected from (1-12C)alkyl, (2-12C)alkenyl, (2-12C)alkynyl, (3-12C)cycloalkyl and (3-12C)cycloalkyl(1-6C)alkylene, which groups may optionally be substituted with (3-12C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, oxo, OH, CF₃ or halogen, and from (6-14C)aryl, (7-15C)aralkyl, (8-16C)aralkenyl and (14-20C)(bisaryl)alkyl, whereby the aryl groups may optionally be substituted with (1-6C)alkyl, (3-12C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, OH, CF₃ or halogen;

R², R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from H, (1-8C)alkyl, (3-8C)alkenyl, (3-8C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl and (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkylene, which can each be optionally substituted with (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, CF₃ or halogen, and from (6-14C)aryl and (7-15C)aralkyl whereby the aryl groups may optionally be substituted with (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, CF₃ or halogen;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

CF_3 或鹵素取代;

R^2 、 R^{2a} 及 R^{2b} 係獨立選自 H、(1-8C) 烷基、(3-8C) 烯基、(3-8C) 炔基、(3-8C) 環烷基及 (3-6C) 環烷基 (1-4C) 伸烷基，該基團可視需要地經 (3-6C) 環烷基、(1-6C) 烷氧基、 CF_3 或鹵素取代，及選自 (6-14C) 芳基及 (7-15C) 芳烷基，芳基可視需要地經 (1-6C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(1-6C) 烷氧基、 CF_3 或鹵素取代;

R^3 之定義如 R^2 或為 Het-(1-6C) 烷基;

R^4 是 H 或 (1-3C) 烷基;

X 及 Y 是 CH 或 N，其限制條件為不可同時為 N;

Het 是 4-、5- 或 6- 員雜環系，內含一種或多種選自 O、N 及 S 之雜原子;

m 是 1 或 2; p 是 1、2 或 3; q 是 1、2 或 3; t 是 2、3 或 4;

或前驅藥物;

英文發明摘要(發明之名稱:)

R^3 is as defined for R^2 or Het-(1-6C)alkyl;

R^4 is H or (1-3C)alkyl;

X and Y are CH or N with the proviso that they are not both N;

Het is a 4-, 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms selected from O, N and S;

m is 1 or 2; p is 1, 2 or 3; q is 1, 2 or 3; t is 2, 3 or 4;

or a prodrug;

or a pharmaceutically acceptable addition salt and/or solvate thereof

and its use in therapy and manufacture of a medicament for treating or preventing thrombin-mediated and thrombin-associated diseases.

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

或其醫藥學上可接受的加成鹽及／或溶合物
及彼在治療上之用途，及製造用以治療或預防經凝血酶中
介及與凝血酶相關疾病的藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

訂

線

六、申請專利範圍

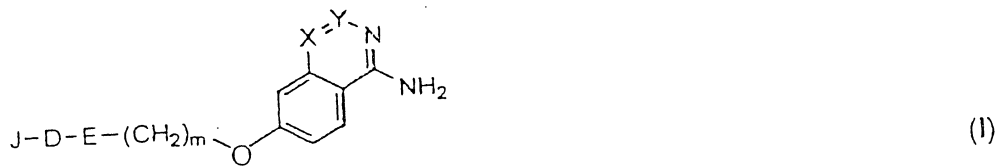
修正
補充
本 92 年 12 月 11 日

附件二：第 88117079 號專利申請案

修正後無劃線之中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 12 月 11 日呈

1. 一種具有式 (I) 之絲胺酸蛋白酶抑制劑，

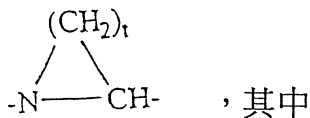


其中

m 是 2；X 是 CH 及 Y 是 CH；

J 是 $-CH_2COO(1-6C)$ 烷基， $(3-8C)$ 環烷基， $-SO_2-10-$ 樟腦， $-CH_2CONH(6-14C)$ 芳基或 $-CH_2CONH(3-8C)$ 環烷基；

D 是 D-環己基丙胺醯基，D-苯基丙胺醯基，D-二苯基丙胺醯基或麩胺醯基或其 $(1-6C)$ 烷基酯；
及

E 是 $-N(3-6C)$ 環烷基 $-CH_2-$ 、或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

t 是 3 或 4 ；

或前驅藥物；

或其醫藥學上可接受的加成鹽及／或溶合物。

2 . 一種用於治療或預防經凝血酶中介及凝血酶相關之疾病的醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之絲胺酸蛋白酶抑制劑及醫藥學上適合之輔助劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線