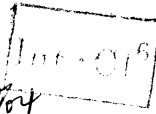


申請日期	86 年 2 月 25 日
案 號	86102260
類 別	C7D 217/68, 417/1x, A61K 31/345

207k 3/2, 5/23, 5/65, 5/67~
A4
C4



公告本

(以上各欄由本局填註)

3/445, 38/64

發明
新 型

專 利 說 明 書

523513

一、發明 新 型	中 文	絲胺酸蛋白酶抑制劑
	英 文	Serine protease inhibitors
二、發明 創 作 人	姓 名	(1) 安頓·丹 Adang, Anton Egbert Peter (2) 傑伯斯·彼德斯 Peters, Jacobus Albertus Maria
	國 籍	(1) 荷蘭 (2) 荷蘭
	住、居所	(1) 荷蘭安和芬塞頓布洛克路七十七號 Le Sage ten Broeklaan 77, 5615 CR Eindhoven, the Netherlands (2) 荷蘭歐斯莫瓦二十三號 Meerval 23, 5345 DB Oss, the Netherlands
	代 表 人 姓 名	(1) 佛·赫曼 Hermans, F. G. M. 皮·布洛恩斯 Brons, P. K.
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. 皮·布洛恩斯 Brons, P. K.

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 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
歐洲 1996 年 3 月 1 日 96200545.0 ☒ 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

五、發明說明 (1)

本發明係關於一具有哌啶側鏈之絲胺酸蛋白酶抑制劑，含彼之醫藥組成物，以及此抑制劑供治療或預防與凝血酶有關之疾病的用途。

絲胺酸蛋白酶是在血液凝固級聯 (cascade) 中尤其扮演重要角色之酶。此蛋白酶群之組員是例如凝血酶，胰蛋白酶，V I I a，I X a，X a，X I a，X I I a 因子及蛋白質 C。

凝血酶是會在凝固級聯中規律最後步驟之絲胺酸蛋白酶。凝血酶之首要功能是裂開血纖維蛋白原以產生血纖維蛋白，後者因交聯而形成一不溶之凝膠。此外，凝血酶在級聯早期中藉活化 V 及 V I I I 因子以規律其產製。其在細胞程度上亦具有重要作用，在此其作用在特定受體上以引起血小板集合，內皮細胞活化和纖維母細胞增生。因此，凝血酶在止血和血栓形成中具有中央調節角色。因為凝血酶之抑制劑可以具有廣範圍之治療應用，故在此領域已進行廣泛研究。在絲胺酸蛋白酶之合成抑制劑的發展中，且更特定地是在凝血酶之合成抑制劑的發展中，對於被蛋白酶以類似於天然受質者之方式來確認的小的合成肽已漸增興趣。結果，已製備新的類肽抑制劑，如凝血酶之過渡態抑制劑。

持續不衰地有對於更有效且更選擇性之絲胺酸蛋白酶抑制劑之研究，以得到可以較低劑量投服且具有更少且更小之嚴重副作用的抑制劑。

在先前公告中所揭示之大部分的類肽凝血酶抑制劑含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明(3)

其中

A 是 H，任意經取代之 D，L α -羥基乙醯基，
 R^1 ， $R^1-O-C(O)-$ ， $R^1-C(O)-$ ， R^1-SO_2- ， $R^2OOC-(CH_2)_m-SO_2-$ ， R^2OOC-
 $-(CHR^2)_m-$ ， $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ ，或 -N 保護基，其中 R^1 擇自 (1-12C) 烷基，(2-12C) 烯基，(2-12C) 炔基及 (3-8C) 環烷基，這些基團可以任意地被 (3-8C) 環烷基，(1-6C) 烷氧基，酮基，OH，COOH， CF_3 或鹵原子取代，且來自 (6-14C) 芳基，(7-15C) 芳烷基及 (8-16) 芳烯基，其芳基可以任意地被 (1-6C) 烷基，(3-8C) 環烷基，(1-6C) 烷氧基，OH，COOH， CF_3 或鹵素取代；每一 R^2 基獨立示 H 或具有與 R^1 相同的意義；m 是 1，2 或 3；

B 是一鍵，式 $-NH-CH[(CH_2)_pC(O)OH]-C(O)-$ 之胺基酸或其酯衍生物且 p 是 0，1，2 或 3， $-N((1-12C) 烷基-CH_2-CO-$ ， $-N((2-12C) 烯基)-CH_2-CO-$ ， $-N((2-12C) 炔基)-CH_2-CO-$ ， $-N(苄基)-CH_2CO-$ ，D-1-Tiq，D-3-Tiq，D-Atc，Aic，D-1-Piq，D-3-Piq 或具有疏水性，鹼性或中性側鏈之 L-或 D-胺基酸，其胺基酸可以是任意被 N-(1-6C) 烷基取代的；或 A 和 B 一同是 $R^3R^4N-CH(R^5)-C(O)-$ 殘基，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

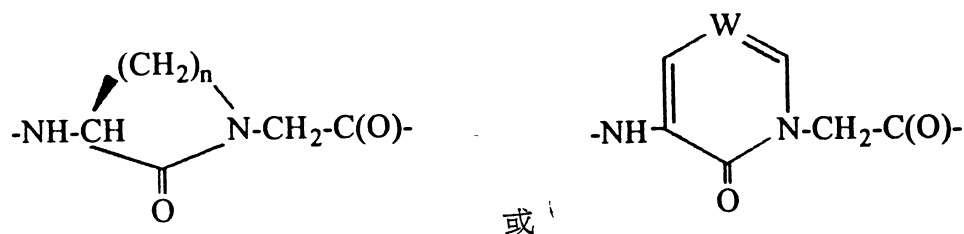
訂

線

五、發明說明(4)

R^3 和 R^4 獨立示 R^1 ， $R^1-O-(CO)-$ ， $R^1-C(O)-$ ， R^1-SO_2- ， $R^2OOC-(CHR^2)_m-SO_2-$ ， $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ ， $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ 或 N -保護基，或 R^3 和 R^4 之一連接至 R^5 以與其所鍵結之“ $N-C$ ”一同形成5-或6-員環，該環可與一脂族或芳族6員環稠合；且 R^5 是一疏水性，碱性或中性側鏈；

X 是具有疏水性側鏈之 L -胺基酸，絲胺酸，蘇胺酸，一任意含有一擇自 N ， O 或 S 之另外雜原子且任意被(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧基，苄氧基或酮基取代之環性胺基酸，或 X 是 $-NR^2-CH_2-C(O)-$ 或以下片段



其中 n 是2，3或4，且 W 是 CH 或 N ；

Y 是 H ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， $-CO-NH-$ (1-6C)伸烷基， $-C_6H_5$ ， $-COOR^6$ 且 R^6 是 H 或(1-6C)烷基， $-CONR^7R^8$ 且 R^7 及 R^8 獨立是 H 或(1-6C)烷基或 R^7 及 R^8 一同是(3-6C)伸烷基，或 Y 是一擇自2-噻唑，2-噻唑啉，2-苯並噻唑，2-噁唑，2-噁唑啉及2-苯並噁唑之雜環，該雜環可以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

線

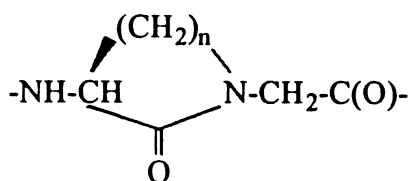
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明(6)

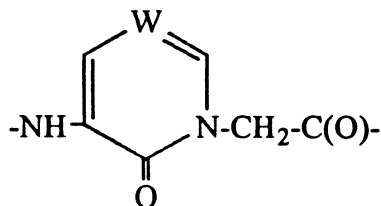
苯基) - $\text{CH}_2 - \text{CO} -$, D - 1 - T i q , D - 3 - T i q , D - A t c , A i c , D - 1 - P i q , D - 3 - P i q 或一含有疏水性側鏈之 D - 胺基酸, 其胺基酸可以任意地被 N - (1 - 6 C) 烷基取代;

或 A 和 B 一同是 $\text{R}^3 \text{R}^4 \text{N} - \text{CH} \text{R}^5 - \text{C}(\text{O}) -$ 殘基;

且 X 是一任意含有一擇自 N , O 或 S 之另外雜原子且任意地被 (1 - 6 C) 烷基, (1 - 6 C) 烷氧基, 苯氧基或酮基取代之環性胺基酸, 或 X 是 $-\text{NR}^2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ 或片段



或



更佳者是式 I 化合物, 其中 A 是 H , 2 - 羥基 - 3 - 環己基 - 丙鹽基, 9 - 羥基 - 芴 - 9 - 羧基, R^1 , $\text{R}^1 - \text{SO}_2 -$, $\text{R}^2 \text{OOC} - (\text{CH} \text{R}^2)_m - \text{SO}_2$, $\text{R}^2 \text{OOC} (\text{CH} \text{R}^2)_m -$, $\text{H}_2 \text{NCO} - (\text{CH} \text{R}^2)_m -$ 或 N - 保護基, 其中 R^1 擇自 (1 - 12 C) 烷基, (2 - 12 C) 烯基, (6 - 14 C) 芳基, (7 - 15 C) 芳烷基及 (8 - 16) 芳烯基; 每一 R^2 基獨立是 H 或具有與 R^1 相同之意義;

B 是一鍵, D - 1 - T i q , D - 3 - T i q , D -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

A t c, A i c, D - 1 - P i q, D - 3 - P i q, 或一具有疏水性側鏈之 D - 胺基酸, 該胺基酸可以任意地被 N - (1 - 6 C) 烷基取代;

或 A 和 B 一同是 $R^3 R^4 N - C H R^5 - C (O) -$ 殘基;

Y 是 $- C O - N R - (1 - 6 C)$ 伸烷基 $- C_6 H_5$, $- C O O R^6$, $- C O N R^7 R^8$, 或 Y 是一擇自 2 - 噻唑, 2 - 噻唑啉, 2 - 苯並噻唑, 2 - 噁唑, 2 - 噁唑啉及 2 - 苯並噁唑之雜環。

特別地, 較佳者是那些化合物, 其中 A 是 $R^1 - S O_2 -$, $R^2 O O C - (C H R^2)_m -$;

B 是一鍵, D - 1 - T i q, D - 3 - T i q, D - A t c, A i c, D - 1 - D i q, D - 3 - P i q, 或一具有疏水性側鏈之 D - 胺基酸;

或 A 和 B 一同是 $R^3 R^4 N - C H R^5 - C (O) -$, 其中至少 R^3 和 R^4 之一是 $R^2 O O C - (C H R^2)_m -$ 或 $R^1 - S O_2 -$ 且其它獨立是 (1 - 12 C) 烷基, (2 - 12 C) 烯基, (2 - 12 C) 炔基, (3 - 8 C) 環烷基, (7 - 15 C) 芳烷基, $R^1 - S O_2 -$ 或 $R^2 O O C - (C H R^2)_m -$, 且 R^5 是一疏水性側鏈;

Y 是 $- C O - N H - (1 - 6 C)$ 伸烷基 $- C_6 H_5$, $- C O O R^6$ 且 R^6 是 H 或 (1 - 3 C) 烷基, $- C O N R^7 R^8$, R^7 及 R^8 獨立是 H 或 (1 - 3 C) 烷基或 R^7 和 R^8 一同是 (3 - 5 C) 伸烷基, 或 Y 是一擇自 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

— 噻唑，2-苯並噻唑，2-噁唑或2-苯並噁唑之雜環。

當 A 是 $R^2OOC - (CHR^2)_m -$ 時，較佳地，B 是一具有疏水性側鏈之 D-胺基酸；

或 A 或 B 一同是 $R^3R^4N - CHR^5 - C(O) -$ 殘基，其中 R^3 和 R^4 至少一者是 $R^2OOC - (CHR^2)_m -$ 且另一者獨立是 (1-12C) 烷基，(2-6C) 烯基，(3-8C) 環烷基，苄基， $R^1 - SO_2$ 或 $R^2OOC - (CHR^2)_m -$ ；

且 X 是 2-吡啶丁羧酸，脯胺酸，哌可酸，4-噻唑烷羧酸，3,4-去氫脯胺酸，2-八氫吲哚羧酸或 - [N(3-8C) 環烷基] - $CH_2 - C(O) -$ 。

更佳者是化合物，其中 A 是 $HOOC - CH_2 -$ ；

B 是 D-Phe，D-Cha，D-Coa，D-Dpa，p-Cl-D-Phe，p-O 甲基-D-Phe，p-O 乙基-D-Phe，D-Nle，m-Cl-D-Phe，3,4-二-O 甲基-D-Phe，D-Chg；

或 A 和 B 一同是 $R^3R^4N - CHR^5 - C(O) -$ 殘基，其中 R^3 和 R^4 至少一者是 $HOOC - CH_2 -$ 且另一者獨立是 (1-4C) 烷基，(1-4C) 烷基 - $SO_2 -$ 或 $HOOC - CH_2 -$ 且 R^5 是 (3-8C) 環烷基，(3-8C) 環烷基 (1-4C) 烷基，苄基，苄基，其任意以氯或 (1-4C) 烷氧基取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

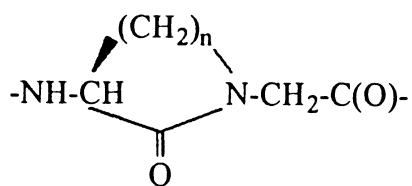
訂

線

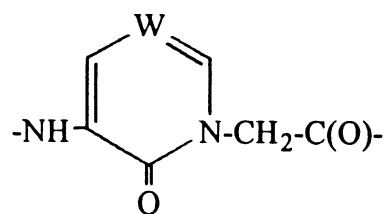
最佳者是那些化合物，其中 A 是 $\text{H O O C} - \text{C H}_2 -$ ；B 是 $-\text{D} - \text{C h a}$ ；X 是脯氨酸或 $-\text{[N(環戊基)]} - \text{C H}_2 - \text{C(O)} -$ 。

或 A 和 B 一同是 $R^3R^4N-CH(R^5)-C(O)-$ 殘基，其中 R^3 和 R^4 至少一者是 R^1-SO_2- 且另一者獨立是 $(1-12C)$ 烷基或 R^1-SO_2- ；

X 是 2 - 吡 啶 羧 酸 , 脯 胺 酸 , 哌 可 酸 , 4 - 噻 唑 羧 酸 , 3 , 4 - 脫 氫 - 脯 胺 酸 , 2 - 八 氫 吡 啶 羧 酸 , - [N (3 - 8 C) 環 烷 基] - C H ₂ - C (O) - , 或 片 段



或



更佳者是化合物，其中 A 是乙基 - S O₂- 或苄基 - S O₂- ；

B 是一鍵，D - P h e，D - C h a，D - C o a，
D - D p a，p - C ρ - D - P h e，p - O 甲基 - D -
P h e，p - O 乙基 - D - P h e，D - N ρ e，m -
C ρ - D - P h e，3，4 - 二 - O 甲基 - D - P h e，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

D - C h g ;

或 A 和 B 一同是 $R^3 R^4 - CH R^5 - C(O) -$ 殘基，其中 R^3 和 R^4 至少一者是乙基 - SO_2 或苄基 - $SO_2 -$ 且另一者獨立是 (1 - 12 C) 烷基或 $R^1 - SO_2 -$ 且 R^5 是 (3 - 8 C) 環烷基，(3 - 8 C) 環烷基 (1 - 4 C) 烷基，苯基，苄基，二苯甲川基，該基團可以任意地被氯或 (1 - 4 C) 烷氧基取代。最佳者是那些化合物，其中 A 是乙基 - SO_2 ，B 是 D - C h a；X 是脯胺酸或 $- [N(環戊基)] - CH_2 - C(O) -$ 。最佳地，在式 I 化合物中 r 是 1。

在 A 部分定義中所定義之 N - 保護基是任何用於肽中之 N - 保護基。合適的 N - 保護基可發現於 T. W. Green and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2 版 (Wiley, NY, 1991) 及於 The Peptides, Analysis, Biology, Vol.3E. Gross and J. Meienhofer, Eds., (Academic Press, New York, 1981) 中。

任意經取代之 D, L α - 羥基乙醯基一詞意謂式 $HO - CR^a R^b - C(O) -$ 之基，其中 R^a 和 R^b 獨立示 H，疏水性側基，或 R^a 和 R^b 一同形成一 5 - 或 6 - 員環，其任意與一或二脂族或芳族 6 - 員環稠合，且該 5 - 或 6 - 員環由碳原子和任意之一擇自 N, O 及 S 之雜原子所組成。較佳的 D, α α - 羥基乙醯基是 2 - 羥基 - 3 - 環己基 - 丙醯基 - 及 9 - 羥基 - 芴 - 9 - 羧基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (11)

(1 - 12 C) 烷基一詞意謂一具有 1 至 12 碳原子之分枝或不分枝之烷基，如甲基，乙基，特丁基，異戊基，庚基，十二烷基及其類。較佳之烷基是 (1 - 6 C) 烷基，即具 1 - 6 碳原子者。在 R⁶，R⁷，及 R⁸ 定義中最佳者是 (1 - 3 C) 烷基，即具 1 - 3 碳原子者，如甲基，乙基，異丙基。(2 - 12 C) 烯基是一具有 2 至 12 碳原子之分枝或不分枝之不飽和烴基。較佳者是 (2 - 6 C) 烯基。實例是乙烯基，丙烯基，烯丙基及其類。

(1 - 6 C) 伸烷基一詞意謂一具有 1 至 6 碳原子之分枝或不分枝之伸烷基，如 $-(CH_2)_m-$ 且 m 是 1 至 6， $-CH(CH_3)-$ ， $-CH(CH_3)-(CH_2)-$ 等。在 Y 定義中較佳的伸烷基是伸乙基和伸甲基。

(2 - 12 C) 炔基是一含有一個三鍵且具有 2 至 12 碳原子之分枝或不分枝之烴基。較佳者是 (2 - 6 C) 炔基，如乙炔基及丙炔基。

(6 - 14 C) 芳基是 6 至 14 碳原子之芳族部分。芳基可以進一步含有一或多個雜原子，如 N，S 或 O。芳基實例是苯基，萘基，(異)喹啉基，茚滿基及其類。最佳者是苯基。

(7 - 15 C) 芳烷基及 (8 - 16 C) 芳烯基是分別被一或多個芳基取代之烷基和烯基，其碳原子總數分別是 7 至 15 及 8 至 16。

(1 - 6 C) 烷氧基一詞意謂具 1 - 6 碳原子之烷氧基，其烷基部分有先前定義之意義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

Biology, Vol. 3 E. Gross and J. Meienhofer, Eds., (Academic Press, New York, 1981)中給予。羧基之保護可以藉酯形成作用，如對鹼不安定之酯，如甲基－或乙基酯，對酸不安定之酯，如特丁基酯，或對氫解不安定之酯如苄基酯而發生。賴胺酸側鏈功能之保護可以藉使用前述基團來完成。經合適保護之胺基酸或肽的羧基的活化可以藉疊氮化物，混合之酸酐，活性酯或碳化二醯亞化方法，特別並添加催化性或抑制消旋化化合物，如1－羥基苯並三唑，N－羥基丁二醯亞胺，3－羥基－4－酮基－3，4－二氫－1，2，3－苯並三嗪，N－羥基－5－原冰片烯－2，3－二羧醯亞胺而發生。參見例如 The Peptides, Analysis, Sythesis, Biology (見以上) 及 Pure and Applied Chem. 59(3), 331-344 (1987)。

可以是自由鹼形式之本發明化合物可以以醫藥上可接受之鹽形式由反應混合物中離析出。醫藥上可接受之鹽亦可以藉著以有機或無機酸，如氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，磷酸，乙酸，丙酸，乙醇酸，馬來酸，丙二酸，甲烷磺酸，富馬酸，丁二酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸和抗壞血酸來處理式 I 之自由鹼而得到。

本發明之化合物可以具有一或多個不對稱碳原子，且因此可以以純的對映異構物，或對映異構物之混合物或一含有非對映異構物之混合物形式來得到。供得到純的對映異構物的方法在此技藝中是習知的，如由光學活性酸和消旋混合物中得到之鹽的結晶作用，或使用不對稱管柱之層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

析術。對非對映異構物而言，可以使用直相或逆相管柱。

本發明化合物可以經腸或非經腸地投服，且對人類而言，是在 $0.001 - 100 \text{ mg} / \text{每公斤體重}$ ，較佳地 $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{每公斤體重}$ 之每日劑量範圍內。混以醫藥上合適之輔劑，如標準引證資料 Gennaro et al.,

Remington's pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, 特別參見 Part 8 : Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) 中所述者，化合物可壓成固體劑型，如丸劑，錠劑，或加工成膠囊或坐藥。藉醫藥上合適之液體，化合物可以以溶液，懸濁液，乳液形式，如用來作為注射製劑者來應用，或以噴劑，如用來作為鼻噴劑者來應用。

供製作劑量單位，如錠劑，預期使用普通之添加劑，如填料，顏料，聚合粘合劑及其類。通常，可以使用不會干擾活性化合物功能之任何醫藥上可接受之添加劑。

可與組成物一同投服之合適載劑包括乳糖，澱粉，纖維素衍生物及其類，或其混合物，其係以合適量來使用。

本發明藉以下實例進一步說明：

實例

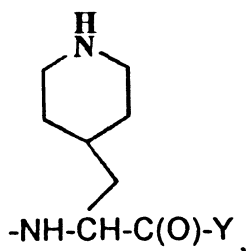
$- \text{Ppa} \Psi [\text{COCOC}] - \text{OH}$ ， $- \text{Ppa} - \text{OMe}$ 及 $- \text{Ppa} - (2 - \text{噻唑基})$ 意謂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (16)

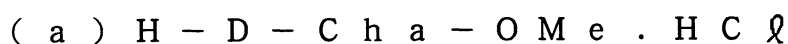
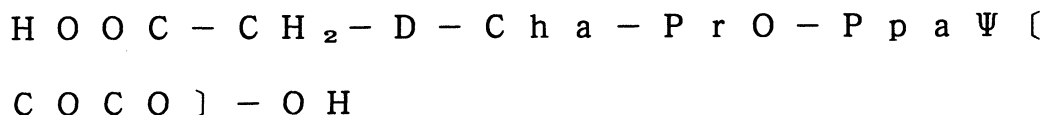


其中，Y 分別是 C O O H，O C H₃ 及 2 - 噻唑基。

A z t = 2 - 吡啶羧酸；B o c = 特丁氧羰基；

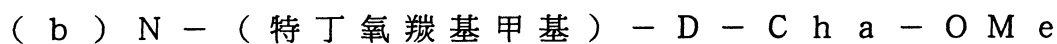
C b z = 苄氧羰基；T s O H = 對甲苯磺酸。

實例 1



在一冷 (- 2 0 ° C) 且乾的甲醇 (1 9 5 毫升) 中逐滴添加亞硫酸氯 (2 8 毫升) 。添加 H - D - C h a - O H . H C l (4 0 克) 且反應混合物在迴流下加熱 5 小時。混合物真空濃縮且與甲醇共蒸發 3 次。殘餘物由甲醇 / 乙醚中結晶，產生白色結晶粉末狀之 H - D - C h a - O M e . H C l (4 0 . 9 克) 。

T L C : R f = 0 . 6 6 , 矽膠，正丁醇 / 乙酸 / 水
1 0 / 1 / 3 v / v / v 。



添加特丁基溴乙酸酯 (3 . 6 克) 至 H - D - C h a -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

O M e . H C l (4 0 . 9 克) 之 4 0 0 毫升乙腈的經攪拌溶液中。混合物之 p H 以 N , N - 二異丙基乙基胺調至 8 . 5 。混合物在室溫下攪拌 1 6 小時且真空蒸發。殘餘物溶在二氯甲烷中且溶液以水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發。在矽膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 9 / 1 v / v 洗提之層析術會得到 6 4 克 N - (特丁氧羰基甲基) - D - C h a - O M e 。

T L C : R f = 0 . 2 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 1 v / v 。

(c) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O M e

N - (特丁氧羰基甲基) - D - C h a - O M e (6 4 克) 及二碳酸二特丁酯 (4 0 . 3 克) 之溶液的 p H 以 N , N - 二異丙基乙基胺調至 8 . 5 。混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。溶劑真空除去。添加二氯甲烷及水至殘餘物。有機層被分離，以冷的 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水來洗，在硫酸鈉上乾燥且濾液蒸發成 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O M e 之不定形固體，產量 5 9 . 6 克。

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 1 v / v 。

(d) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -

五、發明說明 (18)

C h a - O H

N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O M e (59 . 6 克) 之 900 毫升二噁烷 / 水 9 / 1 v / v 的溶液以足夠的 6 N 氫氧化鈉處理，以室溫下保持 p H 於 12 歷 6 小時。在酸化後，混合物倒入水中且以二氯甲烷萃取。有機層以水洗且在硫酸鈉上乾燥。濾液蒸發且產生 54 克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O H 。

T L C : R f = 0 . 60 , 矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v 。

(e) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O B z l

在一冷的 (0 °C) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O H (13 . 5 克) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (150 毫升) 之溶液中順序添加 1 - 羥基苯並三唑 (H O B T) (7 . 09 克) ，二環己基碳化二醯亞胺 (D C C I) (7 . 61 克) ， H - P r o - O B z l . H C l (9 . 31 克) 及三乙胺 (6 毫升) 。混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時，而後保持在室溫下過夜。混合物冷卻至 - 20 °C 且過濾除去二環己基脲。濾液蒸發至乾。殘餘物溶在乙酸乙酯中且順序地以 5 % 碳酸氫鈉，水，3 % 檸檬酸及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上，以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

v / v 洗提而層析。含有 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OBz 之餾份被收集且蒸發。產量：15 克。

TLC : Rf = 0.70, 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1 v / v。

(f) N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OH

添加 10 % 鈀 / 炭 (750 毫克) 於 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OBz (15 克) 之甲醇溶液 (150 毫升) 中。混合物在大氣壓, 室溫下氫化 1 小時。鈀觸媒過濾除去且溶劑在減壓下蒸發除去, 產生 11.2 克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OH。

TLC : Rf = 0.65, 矽膠, 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 213 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。

(g) 2 - 乙醯胺基 - 2 - [(吡啶 - 4 - 基) 甲基] - 丙二酸二乙酯

添加 46 克份之金屬鈉至 3.5 升乙醇中且加熱。添加乙醯胺基丙二酸二乙酯 (217 克) 及 4 - 哌可醯氯氫氯化物 (164 克) 至所得之乙氧化鈉溶液中。反應混合物加熱至 100 °C 歷 4 小時, 冷卻, 真空濃縮。殘餘物溶在二氯甲烷中, 在 diacel 及矽膠上過濾且以乙醚洗。產量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (20)

: 1 4 2 克。

T L C : R f = 0 . 5 , 於乙酸乙酯 : 吡啶 : 乙酸 :
水 6 3 / 5 / 1 . 5 / 2 . 7 5 v / v / v / v 中 ,
於矽膠上。

(h) 2 - 乙醯胺基 - 2 - [(吡啶 - 4 - 基) 甲基] -
丙二酸乙酯

1 4 0 克 2 - 乙醯胺基 - 2 - [(吡啶 - 4 - 基) 甲
基] - 丙二酸二乙酯 , 4 6 克氫氧化鉀於 2 升乙醇及
8 0 0 毫升水中所成的溶液被攪拌 1 6 小時。混合物被酸
化且真空濃縮。與甲醇及甲苯一同蒸發得到 1 8 7 克 2 -
乙醯胺基 - 2 - [(吡啶 - 4 - 基) 甲基] - 丙二酸乙酯
(含有氯化鉀) 。

T L C : R f = = 0 . 9 5 , 於乙酸乙酯 : 吡啶 : 乙
酸 6 3 / 5 / 1 . 5 / 2 . 7 5 v / v / v / v 中 ,
於矽膠上。

(i) 2 - N - 乙醯胺基 - 3 - (吡啶 - 4 - 基) - 丙酸
乙酯

3 9 4 克 2 - N - 乙醯胺基 - 2 - [(吡啶 - 4 - 基)
甲基] - 丙二酸乙酯之 1 . 5 升 N , N - 二甲基甲醯胺
的溶液回流 0 . 5 小時且真空濃縮。殘餘物溶在水中且
p H 調至 1 1 . 5 。混合物以乙酸乙酯萃取 , 在硫酸鈉上
乾燥且真空濃縮。產量 : 1 5 8 . 5 克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(21)

T L C : R f = 0 . 3 5 , 於乙酸乙酯 : 吡啶 : 乙酸 : 水 6 3 / 5 1 . 5 / 2 . 7 5 v / v / v / v 中 , 於矽膠上。

(j) A c - P p a - O e t

3 9 . 5 克 2 - N - 乙醯胺基 - 3 - (吡啶 - 4 - 基) - 丙酸乙酯之 1 升乙醇溶液在氫氣氛下 , 使用 4 克之 1 0 % 鈀 / 活性碳作為觸媒而還原。在 1 8 小時後 , 觸媒過濾除去且濾液濃縮至乾 , 以產生 4 0 克之所要的化合物。

(k) H - P p a - O H

8 1 . 5 克 A c - P p a - O E t 之 6 N 氫氯酸溶液迴流 4 小時。混合物真空濃縮且產生 9 0 克 H - P p a - O H . H C l 。

T L C : R f = 0 . 9 7 , 於 1 - 丁醇 : 吡啶 : 乙酸 : 水 8 / 3 / 1 / 4 v / v / v / v 中 , 於矽膠上。

(l) C b z - P p a (B o c) - O H

9 0 克 H - P p a - O H , 5 1 . 2 3 克硫酸酮 (I I) 五水合物及 1 6 6 克二碳酸二特丁酯於水 (1 7 3 0 毫升) 及二噁烷 (1 2 5 0 毫升) 中所成之溶液的 p H 以 2 N 氫氧化鈉調至 9 。混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。沈澱物被收集且充份以水洗。濾餅溶在二噁烷中且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

p H 以 4 N 氫氧化鈉調至 1 2 . 5 , 且添加 2 0 0 克 苄氧
 碳基氧基丁二醯亞胺。混合物攪拌 1 6 小時。沈澱物被收
 集且以二噁烷洗。濾液濃縮成小體積且 p H 調至 2 . 5 。
 殘餘物以乙酸乙酯稀釋。有機層以水洗, 在硫酸鈉上乾燥
 且蒸乾。且得到 1 6 0 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 7 7 , 於乙酸乙酯 : 吡啶 : 乙酸
 : 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 中, 在矽
 膠上。

(m) C b z - P p a (B o c) - O M e

在 1 6 0 克 C b z - P p a (B o c) - O H 之二氯
 甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v (3 升) 之溶液中添加
 1 2 0 克 2 - (1 - H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 ,
 3 , 3 - 四甲基脲鎘四氟硼酸鹽 (T B T U) , 在此之後
 , p H 以三乙胺調至 8 . 5 。混合物在室溫下攪拌 1 小時
 。有機層以 2 N 氫氯酸, 水, 5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗,
 在硫酸鈉上乾燥, 且真空濃縮。殘餘物在矽膠上, 以二氯
 甲烷 / 乙酸乙酯 9 / 1 v / v 洗提而層析。含有甲基
 酯之餾份被收集且真空除去溶劑。殘餘物由二異丙醚 / 乙
 醚中再結晶且得到第一批之 7 5 克的所要產物。母液在甲
 苯 / 乙酸乙酯 8 / 2 v / v 中層析且得到 3 4 克
 C b z - P p a (B o c) - O M e 。

T L C : R f = 0 . 7 7 , 於二氯甲烷 : 甲醇 9 5
 / 5 v / v 中, 在矽石上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (23)

(n) - 2 - 乙 醯 氧 基 - 3 - (苄 氧 羰 基 胺 基) - 4 - (1 - 特 丁 氧 羰 基 (哌 啶 - 4 - 基) - 丁 腈

在 - 7 8 °C 下，9 0 8 毫升預冷的氫化二異丁基鋁 (1 . 0 M 溶液，於己烷中) 被添加至 1 0 9 克 C b z - P p a (B o c) - O M 之 二 氯 甲 烷 (3 升) 的 攪 拌 溶 液 中，其添加速率使溫度保持在 - 7 0 °C 以下。溶液在 - 7 0 °C 下攪拌 1 小時且添加 1 升檸檬酸的飽和溶液。混合物倒入 2 升檸檬酸溶液中且以二氯甲烷萃取。經結合之萃取液以水，5 % 碳酸氫鈉溶液和水洗，在硫酸氫鈉上乾燥且過濾。濾液冷卻至 0 °C 且隨後添加 1 5 克苄基三乙基鉍氯化物，5 8 毫升乙酸酐及 1 1 8 克氰化鈉之水 (1 . 5 升) 溶液。混合物激烈攪拌 3 0 分鐘。有機層被分離，以水洗二次，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以己烷 / 乙酸乙酯 6 / 4 v / v 洗提而層析，得到 9 8 克固體狀之標題化合物。

T L C : R f = 0 . 6 5，於二氯甲烷 / 甲醇 9 5 / 5 v / v，在矽膠上。

(o) C b z - P p a Ψ [C H O H C O] - O M e

9 8 克 2 - 乙 醯 氧 基 - 3 - (苄 氧 羰 基 胺 基) - 4 - (1 - 特 丁 氧 羰 基 (哌 啶 - 4 - 基) - 丁 腈 於 3 升 乙 醚 / 甲 醇 9 / 1 v / v 混 合 物 中 所 成 之 攪 拌 懸 濁 液 用 氣 態 氫 化 氫 (2 6 0 克) 在 - 2 0 °C 下 處 理。混合物在 0 - 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)

℃ 下攪拌 2 4 小時。而後，混合物冷卻至 - 2 0 ℃ 且添加 4 0 8 毫升水。反應混合物在 2 0 ℃ 攪拌 4 小時且有機層被分離。水層之 p H 以 2 0 % 氨調至 8，接著以 1 - 丁醇萃取此層。經結合之萃取液以鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且蒸發至乾且得到 5 7 克 C b z - P p a Ψ [C H O H C O] - O M e。

T L C : R f = 0 . 5，於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 中，在矽石上。

(p) C b z - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O - O M e

C b z - P p a Ψ [C H O H C O] - O M e (5 7 . 9 克) 及 4 0 克二碳酸二特丁酯之 5 0 0 毫升 N，N - 二甲基甲醯胺的溶液的 p H 以三乙胺調至 8 . 5。混合物在室溫下攪拌 4 5 分鐘。溶劑真空除去。殘餘物溶在乙酸乙酯中，以 0 . 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水洗。有機層硫酸鈉上乾燥且蒸發至乾。殘餘物在矽膠，以庚烷 / 乙酸乙酯洗提而層析且得到 3 1 克油。

(q) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o - D - C h a - P r o - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e

在大氣壓下氫化 1 2 0 毫克 C b z - P p a (B o c

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

) Ψ [C H O H C O] - O M e , 0 . 2 7 毫升 1 N 氫氯酸及 1 2 毫克 1 0 % 鈀 / 活性碳 (作為觸媒) 之 N , N - 二甲基甲醯胺溶液。當反應完成時, 除去觸媒且溶液 p H 以三乙胺調至 8 . 5 。添加此溶液至 1 3 7 毫克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H , 4 0 毫克 1 - 羥基 - 苯並三唑及 6 1 毫克, 1 , 3 - 二環己基碳化二醯亞胺之 1 0 毫升 N , N - 二甲基甲醯胺的攪拌溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。溶劑真空除去且添加二氯甲烷至殘餘物。過濾沈澱物且濾液以 1 N 氫氯酸, 水, 5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗。有機層在硫酸鈉乾燥且真空蒸發且得到 2 2 0 毫克之所要化合物。

T L C : R f = 0 . 6 , 於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 5 / 1 . 5 / 2 . 7 5 v / v / v / v 中, 在矽膠上。

(r) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O H

2 2 0 毫克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e 之 1 5 毫升二噁烷 / 水 9 / 1 v / v 的溶液的 p H 以 1 N 氫氧化鈉調至 1 2 。反應混合物攪拌 1 . 5 小時。p H 以 1 N 氫氯酸調至 2 . 5 且混合物倒入水且以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗, 在硫酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

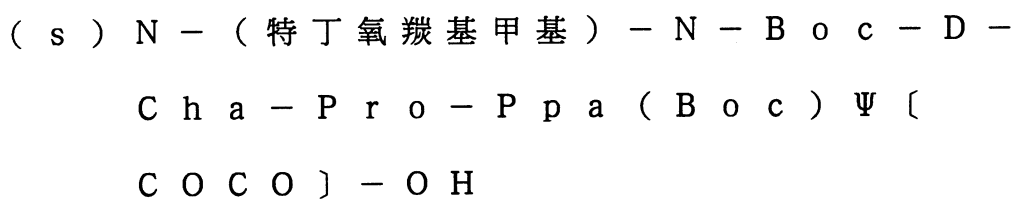
訂

線

五、發明說明(26)

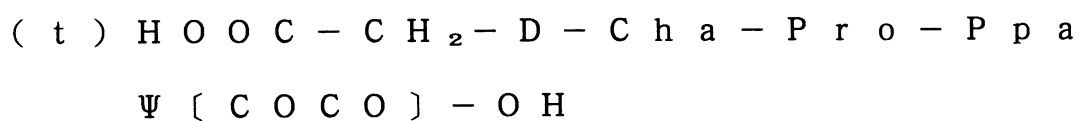
上乾燥且蒸發至乾。產生210毫克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 2 1 , 於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 5 / 1 . 5 / 2 . 7 5 v / v / v / v 中 , 在矽膠上。



在210毫克N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - Ppa (Boc) Ψ [CHOHC O] - OH之20毫升二氯甲烷溶液中添加117毫克1, 1, 1 - 三乙醯氧基 - 1, 1 - 二氫 - 1, 2 - 苯並碘噁茂烷 (benziodoxol) - 3 (1H) - 酮 (Dess-Martin試劑)。混合物在室溫下攪拌4小時, 倒入硫代硫酸鈉的溶液(5%於水中)中且以二氯甲烷萃取。有機層以水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。產量340毫克。

T L C : R f = 0 . 4 , 於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 中 , 在矽膠上。



340毫克N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (27)

D - C h a - P r o - P p a (B o c) Ψ [C O C O]
 - O H 之 20 毫升 90 % 乙酸溶液在室溫下攪拌 4 小時。
 溶劑真空除去且殘餘物在一使用 A : 20 % ; B : 80 %
 ; C : 0 % 至 A : 20 % ; B : 55 % ; C : 25 % 之梯
 度洗提系統的製備性 H P L C (supelcosil L C - 18
 - B D 管柱上純化，流速為 20 毫升 / 分鐘 (A : 0 . 5
 M 磷酸鹽緩衝劑 p H = 2 . 1 ; B : 水 ; C : 乙腈 : 水 3
 : 2 v / v)，產生非對映異構物之混合物 53 . 7 毫
 克。

R_t (L C) = 22 . 65 分鐘 ; A : 20 % ; B :
 80 % ; C : 0 % 至 A : 20 % ; B : 20 % ; C : 60
 %，於 40 分鐘內。

實例 2

H O O C - C H₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y -
 P p a Ψ [C O C O] - O H

(a) N - 環戊基 - G l y - O M e . H C l

H - G l y - O M e . H C l (46 . 4 克溶在
 400 毫升甲醇中，添加環戊酮 (34 克) 及氰硼氫鈉 (14 克) 且使應在室溫下進行 16 小時。反應混合物以 6
 M 氫氯酸驟冷直至 p H 2 且在室溫下攪拌 30 分鐘。溶劑
 在減壓下蒸發除去，殘餘物溶在水中且以乙醚洗。p H 藉
 添加 6 M 氫氧化鈉溶液調至 p H > 10，產物以二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

萃取，以鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾且減壓濃縮。化合物由乙酸乙酯中結晶成 HCl 鹽。產量：43.5 克。

TLC : $R_f = 0.71$ ，矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 88 / 31 / 18 / 7 v / v / v / v。

(b) $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{N} - \text{環戊基} - \text{Gly} - \text{OH}$

依實例 1 中所述供二肽部分者之程序，使用 TB TU 作為活化劑，製備 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{N} - \text{環戊基} - \text{Gly} - \text{OH}$ 。

(c) $\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{N} - \text{環戊基} - \text{Gly} - \text{Ppa} \Psi [\text{COCO}] - \text{OH}$

依實例 1 中所述之程序進行 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{N} - \text{環戊基} - \text{Gly} - \text{OH}$ 及 $\text{H} - \text{Ppa} (\text{Boc}) \Psi [\text{CHOHCO}] - \text{OMe}$ 。 HCl 間之 $\text{DCCI} / \text{HOBt}$ 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以得到非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (\text{LC}) = 29.72$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 3

$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{D} - \text{Phe} - \text{Pro} - \text{Ppa} \Psi [$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

$$\text{C O C O }] - \text{O H}$$

依實例 1 中所述者，由 $\text{H} - \text{D} - \text{P h e} - \text{O H}$.

$\text{H C } \varnothing$ 開始製備 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} -$
 $\text{D} - \text{P h e} - \text{P r o} - \text{O H}$.

依實例 1 中所述之程序進行 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基})$
 $- \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{P h e} - \text{P r o} - \text{O H}$ 及 $\text{H} - \text{P p a}$
 $(\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O M e}$ 間之 $\text{D C C I} /$
 H O B t 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護及純化
 。得到非對映異構物混合物形式之標題化合物。

實例 4

$$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{m} - \text{C } \varnothing - \text{D} , \text{L} - \text{P h e} - \text{P r o}$$

$$- \text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - \text{O H}$$

依實例 53 中所述之類似程序製備 $\text{H} - \text{m} - \text{C } \varnothing - \text{D}$
 $, \text{L} - \text{P h e} - \text{O H} . \text{H C } \varnothing$. 其次，依實例 1 中所述之
 相同程序編排經完全保護之三肽。得到非對映異構物混合
 物形式之標題化合物。

$\text{R}_t (\text{L C}) = 22 . 24 / 23 . 07$ 分鐘， 20
 $\% \text{A} / 80 \% \text{B} /$ 至 $20 \% \text{A} / 20 \% \text{B} / 60 \% \text{C}$ ，於
 40 分鐘內。

實例 5

$$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{p} - \text{C } \varnothing - \text{D} - \text{P h e} - \text{P r o} -$$

$$\text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - \text{O H}$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30)

(a) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - C λ - D - P h e - O H

依實例 1 中所述之類似程序，C - p - C λ - D - P h e - O H . H C λ (10 克) 轉變成 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - C λ - D - P h e - O H 。
產量：16 . 7 克。

T L C : R f = 0 . 2 7 , 矽膠，乙酸乙酯 / 甲醇
9 / 1 v / v 。

(b) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - C λ - D - P h e - O S u (S u = 丁二醯亞胺)

N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - C λ - D - P h e - O H (14 . 67 克) 之 250 毫升乙腈溶液以 N - 羥基丁二醯亞胺 (4 . 11 克) 及 1 - (3 - 二甲基胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺氫氯化物 (6 . 86 克) ，在室溫下過濾過夜。反應混合物蒸發至乾且殘餘物溶在乙酸乙酯中。有機相以水洗，在硫酸鈉上乾燥濃縮以提供 19 . 11 克之活性酯，其直接用於其下步驟中。

(c) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - C λ - D - P h e - P r o - O H

H - P r o - O H . H C λ (10 . 79 克) 溶在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

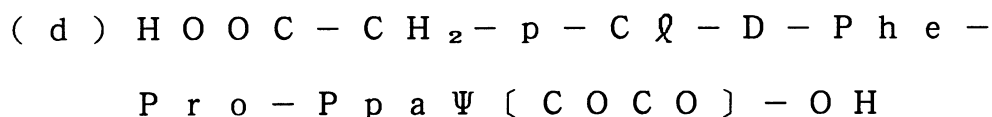
訂

線

五、發明說明 (31)

100 毫升 N, N - 二甲基甲醯胺及 100 毫升水中。反應混合物之 pH 以 1 N 氫氧化鈉溶液調至 8, 在此之後, 逐滴添加 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C₆H₄ - D - Phe - O su (19.11 克), 其溶在 120 毫升 N, N - 二甲基甲醯胺中。反應在室溫, pH 約 8 下攪拌過夜。反應混合物被冷卻且以 1 N 氫氯酸調至 pH 2。水層以二氯甲烷萃取。有機相以水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發。使用梯度乙酸乙酯 / 甲醇 9 / 1 至 1 / 1 v / v 之矽膠純化會提供 7.04 克所要之二肽。

TLC : R_f = 0.24, 矽膠, 乙酸乙酯 / 甲醇 8 / 2 v / v。



依實例 1 中所述之程序進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C₆H₄ - D - Phe - N - 環戊基 - Gly - OH 及 H - Ppa (Boc) Ψ [CHOHCO] - OMe。HC₆間之 DCCI / HOBT 偶合, 皂化, Dess-Martin 氧化, 去保護及純化。得到非對映異構物混合物形式標題化合物。

R_t (LC) = 23.67 分鐘, 20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C, 於 40 分鐘內。

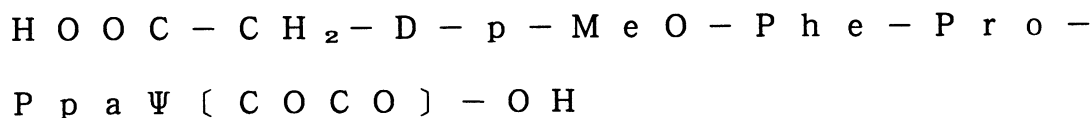
實例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

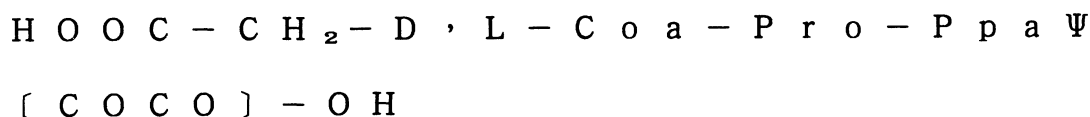
五、發明說明 (32)



遵循實例 1 之途徑，由 $\text{H} - \text{p} - \text{M e O} - \text{D} - \text{P h e} - \text{O H}$ 開始製備此三肽，以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (L C) = 19.18$ 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 7



(a) 環辛基甲基溴

環辛基甲醇 (8.16 克) 溶在 47% H B r 溶液 (70 毫升) 中且在 130°C 下迴流 1 小時。反應混合物倒在冰水 (500 毫升) 上且添加飽和碳酸氫鈉溶液 (500 毫升)。水溶液以二氯甲烷萃取。經結合之有機相以水，鹽水洗，且在硫酸鈉上乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物在矽膠上，以作為洗提劑之甲苯洗提而層析。含有環辛基甲基溴之部分被收集且蒸發。產量：9.85 克。

$\text{T L C} : R_f = 0.95$ ，矽膠，甲苯。

(b) (R , S) - 乙基 - 2 - 乙醯胺基 - 2 - 氰基 - 3 - 環辛基 - 丙酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

特丁酸鉀 (6 . 8 5 克) 及乙醯胺氰基乙酸乙酯 (8 . 1 克) 在室溫下溶在二甲基亞碲 (1 0 0 毫升) 中。環辛基甲基溴溶在二甲基亞碲 (2 5 毫升) 中且逐滴添加至反應混合物中。混合物在室溫下攪拌 4 4 小時。在倒在 5 0 0 毫升水上之後，沈澱物被過濾且乾燥以產生 (R , S) - 乙基 - 2 - 乙醯胺基 - 2 - 氰基 - 3 - 環辛基丙酸酯 (2 . 9 5 克) 。

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠 , 庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 7 v / v 。

(c) H - D , L - C o a - O H . H C l

(R , S) - 乙基 - 2 - 乙醯胺基 - 2 - 氰基 - 3 - 環辛基丙酸酯 (2 . 9 5 克) 懸浮在 1 0 0 毫升之 2 0 % 氫氯酸中且迴流 2 2 小時。反應混合物冷卻至 5 °C 且所形成之沈澱物被過濾，以乙醚洗且乾燥。產量：2 . 6 9 克 H - D , L - C o a - O H . H C l 。

T L C : R f = 0 . 2 7 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

以實例 1 中所述之類似方式，製備 H O O C - C H ₂ - D , L - C o a - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O H 。得到非對映異構物混合物形式之標題化合物。

R _t (L C) = 1 5 . 1 9 分鐘 ; 2 0 % A / 6 0 % B / 2 0 % C 至 2 0 % A / 8 0 % C , 於 3 0 分鐘內。

R _t (L C) = 2 5 . 7 1 分鐘 ; 2 0 % A / 8 0 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

冷的 1 N 氫氯酸溶液，水，5 % 碳酸氫鈉及水洗，且在硫酸鈉上乾燥。濾液被蒸發，產生油狀之 5 . 6 克 F m o c - p - M e - D - P h e - O M e 。

T L C : R f = 0 . 5 5 , 矽膠，乙酸乙酯 / 庚烷 6 / 4 v / v 。

(b) H - p - M e - D - P h e - O M e

F m o c - p - M e - D - P h e - O M e (5 . 6 克) 溶在 3 . 5 毫升 N , N - 二甲基甲醯胺 / 哌啶 4 / 1 中且在室溫下攪拌 3 0 分鐘。混合物被蒸發且殘餘物被吸收入乙酸乙酯中且以 0 . 1 M 氫氯酸洗。經結合之水層的 p H 藉添加 1 M 氫氧化鈉溶液而調至 p H 9 。

在以二氯甲烷萃取後，所得的油在矽膠上以乙酸乙酯 / 甲醇 9 5 / 5 v / v 洗提而層析。含有 H - p - M e - D - P h e - O M e 之部分而被收集且蒸發。產量：2 . 3 3 克。

T L C : R f = 0 . 1 0 , 矽膠，庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 2 v / v 。

其次，依實例 1 中所述之相同程序編排經完全保護之三肽。標題化合物離析成一非對映異構物之標題化合物。

R_t (L C) = 2 2 . 5 5 分鐘；2 0 % A / 8 0 % B 至 2 0 % A / 2 0 % B / 6 0 % C，於 4 0 分鐘內。

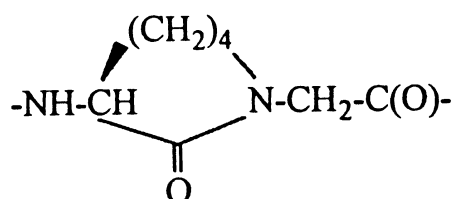
實例 1 2

五、發明說明 (37)

苯基 $\text{SO}_2\text{-norLeu (環) - Gly - S - Ppa}$

$\Psi [\text{COCO}] - \text{OH}$

norLeu (環) - Gly 意謂下式之結構片段：



(a) 3 - (哌啶 - 4 - 基) - 丙酸

12.5 克 3 - (4 - 吡啶基) - 丙烯酸和作為觸媒之 1.25 克 Pd/C 10% 於 1 升乙醇及 83 毫升 1 N 氫氯酸中所成之混合物在一氫氣氛下搖盪 64 小時。觸媒過濾除去且濾液蒸發至乾，產生 13 克所要化合物。

TLC : $\text{Rf} = 0.7$ ，矽膠，丁醇 / 吡啶 / 乙酸 / 水 4 / 1 / 1 / 2 v / v / v / v。

(b) 3 - [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] 丙酸

3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙酸之 500 毫升 N, N - 二甲基甲醯胺的懸浮液以 30.9 克二碳酸二特丁酯處理。反應之 pH 使用三乙胺調在 pH 8.5 上且在室溫下攪拌 4 小時。混合物倒入 65 毫升冷的 2 N 氫氧化鈉溶液中且以乙酸乙酯洗。水相以 2 N 氫氯酸酸化成 pH 2 且以乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (38)

乙酯萃取。經結合之有機層以鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以產生 37 克所要化合物。

T L C : R f = 0 . 7 , 二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1
v / v , 在矽膠上。

(c) (4 S) - 3 - [3 - (1 - (特丁氧羰基) 哌啶
- 4 - 基) - 1 - 酮基] - 4 - (苯甲基) - 2 -
噁唑烷酮

藉著在 - 72 °C 下以 13 . 7 毫升特戊醯氯及
15 . 6 毫升三乙胺處理而在 325 毫升乾四氫呋喃中完
成 27 克 3 - [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] 丙酸
的轉化。混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時。在 18 . 5 克 S -
4 - 苄基 - 2 - 噁唑烷酮之 325 毫升乾四氫呋喃的溶液
中在 - 72 °C , 氮氣氛下逐滴添加 75 毫升 1 . 4 M -
B u L i 之己烷溶液。混合物在 - 70 °C 下攪拌 20 分鐘
。以上製備之混合酸酐的懸濁液被添加且反應混合物在 -
70 °C 下攪拌 20 分鐘。反應藉倒入水而驟停且以醚萃取
。經結合之有機層以冷的 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉
溶液及水洗。溶液在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以產生油狀
之 47 . 5 克。在矽膠上使用庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1
v / v 洗提之層析術產生 28 . 2 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 7 , 於庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1
v / v , 於矽石上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

(d) (3 - (2 S) , 4 S) - 3 - [- 2 - 疊氮基 - 3 [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] - 1 - 酮基 - 丙基] - 4 - (苯基甲基) - 2 - 噁唑烷酮

在 110 毫升乾四氫呋喃中 (其在氮氣氛 , - 78 °C 下攪拌) 添加 136 毫升之 0.5 M 六甲基二矽疊氮化物之甲苯溶液。經由一 cannula, 在所得溶液中添加 25 克 4 S) - 3 - [3 - [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] - 1 - 酮基 - 丙基] - 4 - (苯基甲基) - 2 - 噁唑烷酮之 350 毫升乾四氫呋喃的預冷 (- 78 °C) 溶液且在 - 75 °C , 氮氣氛下持續攪拌 30 分鐘。在以上烯醇化鉀溶液 (在 - 75 °C 下攪拌) 中添加 24 克脆斯疊氮化物 (trisylazide) (litt. JCS Perkin Trans (1991), 1629) 之 215 毫升乾的四氫呋喃溶液。在 5 分鐘後, 反應以 17 毫升乙酸驟停。混合物在 - 75 °C 下攪拌 20 分鐘且在室溫下攪拌 16 小時。在矽膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 7 / 3 v / v 洗提之快速層析術及以庚烷處理會得到 19 克固體標題化合物。

TLC : Rf = 0.6 , 於二氯甲烷 / 乙酸乙酯 9 / 1 v / v , 在矽石上。

(e) (2 S) - 2 - 疊氮基 - 3 - [(1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] - 丙酸

在 190 克 (3 (2 S) , 4 S) - 3 - [2 - 疊氮基 - 3 [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] - 1 - 酮基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

— 丙基] — 4 — (苯基 甲基) — 2 — 噁唑烷酮於 6 0 0 毫升四氫呋喃， 1 8 毫升 3 0 % 過氧化氫及 1 7 0 毫升水中所成之溶液中在 0，氮氣氛下添加 3 . 7 克固體氫氧化鋰。混合物在 0℃，氮氣氛下攪拌 3 0 分鐘。2 5 . 3 克亞硫酸鈉的 1 3 3 毫升水溶液及 5 3 0 毫升 5 % 碳酸氫鈉溶液被添加。溫度上升至室溫且持續攪拌 3 0 分鐘。溶劑真空除去且殘餘物溶在水中且以乙酸乙酯洗。水相以 6 N 氫氯酸酸化成 p H 2 且以乙酸乙酯萃取。萃取液以鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發。由醚 / 庚烷中殘餘物之結晶會得到 1 1 . 9 克結晶固體 O

T L C : R f = 0 . 8，於二氯甲烷 / 甲醇 9 5 / 5 v / v，在矽石上。

(f) (2 S) — N — 甲基 — 甲氧基 — 2 — 疊氮基 — 3 — [(1 — (特丁氧羰基) 哌啶 — 4 — 基) — 丙酸胺

在 5 . 7 克 (2 S) — 2 — 疊氮基 — 3 — [(1 — (特丁氧羰基) 哌啶 — 4 — 基) — 丙酸之 1 5 0 毫升二氯甲烷溶液中添加 2 . 1 克 N，O — 二甲基羥基胺 . H C l 及 6 . 4 克 T B T U。p H 以三乙胺調至 p H = 8 . 5。混合物在室溫下攪拌 3 0 分鐘，而後以 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水洗。有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾且真空蒸發以產生油狀之 7 . 4 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 6，於二氯甲烷 / 甲醇 9 5 / 5 v / v，在矽石上。

五、發明說明(41)

(g) 甲基(2S)-2-疊氮基-3-[(1-(特丁氧羰基)哌啶-4-基)]-丙酸

(2S)-2-疊氮基-3-[(1-(特丁氧羰基)哌啶-4-基)]-丙酸(實例12c)及6.94克TBTU於100毫升二氯甲烷/甲醇 9/1 v/v中所成之混合物的pH以三乙胺調至pH 8.5。混合物在室溫下攪拌30分鐘，而後以1N氫氯酸，水，5%碳酸氫鈉溶液及水洗。有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾，真空蒸發且得到7.4克油狀標題化合物。

TLC: Rf = 0.85，於二氯甲烷/甲醇 95/5 v/v，在矽石上。

(h) H-S-Ppa(Boc)-OMe

甲基(2S)-2-疊氮基-3-[(1-(特丁氧羰基)哌啶-4-基)]-丙酸(7.4克)，0.5克Pd/C(10%)及21.9毫升氫氯酸之四氫呋喃(300毫升)溶液在大氣壓下氫化。觸媒濾出且溶液真空除去以在醚處理後產生6.8克結晶固體。

TLC: Rf = 0.85，於乙酸乙酯/吡啶/乙酸/水 252/20/6/11 v/v/v/v中。

(i) Cbz-S-Ppa(Boc)-OMe

6.5克H-S-Ppa(Boc)-OMe及5.6克苄氧羰基氧基丁二醯亞胺之70毫升N,N-二

五、發明說明(42)

甲基甲醯胺溶液的 pH 以三乙胺調至 pH 8.5。混合物在室溫下攪拌 6 小時，倒入水中且以乙酸乙酯萃取。經結合之有機層以 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以產生 7.9 克油狀標題化合物。

TLC : Rf = 0.85，於庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1 v / v 中，在矽石上。

(j) Cbz - S - Ppa (Boc) - H

在 -75 °C，氮氣氛下，在 7.5 克 Cbz - S - Ppa (Boc) - OMe 之 225 毫升二氯甲烷溶液中逐滴添加 68.1 毫升 1 M 二異丁基鋁氫化物之己烷溶液，同時溫度保持在 -70 °C 以下。混合物在 -75 °C，氮氣氛下攪拌 1 小時。混合物倒入檸檬酸溶液中且以乙酸乙酯萃取。經結合之萃取液以水，5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗，且真空濃縮以產生 7.5 克標題化合物。

TLC : Rf = 0.45，於二氯甲烷 / 甲醇 95 / 5 v / v 中，於矽石上。

(k) (3S) - 2 - 乙醯氧基 - 3 - (苄氧羰基胺基)

- 4 - [1 - 特丁氧羰基 (哌啶 - 4 - 基)] 丁腈

依類似於實例 1 (n) 中所述者之程序將 Cbz - S - Ppa (Boc) - H (7.5 克) (實例 12 (j)) 轉變成 (3S) - 2 - 乙醯氧基 - 3 - (苄氧基羰基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(43)

基) - 4 - [1 - 特丁氧羰基 (哌啶 - 4 - 基)] 丁腈。

T L C : R f = 0 . 7 5 , 於二氯甲烷 / 甲醇 9 5 / 5 v / v 中, 在矽石上。

(l) C b z - S - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O) - O M e

依實例 1 (o) 中所述之程序將 (3 S) - 2 - 乙醯氧基 - 3 - (苄氧羰基胺基) - 4 - [1 - 特丁氧羰基 (哌啶 - 4 - 基)] 丁腈轉變成標題化合物。

T L C : R f = 0 . 5 , 於二氯甲烷 / 甲醇 9 5 / 5 v / v 中, 於矽石上。

(m) H - S - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O) - O M e . H C l

依實例 1 (q) 中所述之氫化程序製備 H - S - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O) - O M e . H C l 。

(n) N - B o c - L - α - 胺基 - ε - 己內醯胺

在 L - α - 胺基 - ε - 己內醯胺 (1 0 克) 之二噁烷 / 水 (2 / 1 v / v) (3 0 毫升) 的經攪拌溶液添加 1 N 氫氧化鈉溶液 (7 . 8 毫升) , 接著添加二碳酸二特丁酯 (1 8 . 8 克) 。混合物在室溫下攪拌 1 6 小時且真空濃縮。殘餘物溶在乙酸乙酯且以水和鹽水洗, 在硫酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (44)

上乾燥，過濾且真空蒸發。粗製之物質以己烷精製，過濾且真空乾燥以產生 N - B o c - L - α - 胺基 - ϵ - 己內醯胺 (16 克)。

T L C : R f = 0 . 85 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 1
v / v , 在矽石上。

(o) B o c - n o r L e u (環) - G l y - O M e

N - B o c - L - α - 胺基 - ϵ - 己內醯胺 (10 克) 溶在二氯甲烷 (100 毫升) 中。在 - 20 °C 下，1 M 雙 (三甲基甲矽烷基) 醯胺之四氫呋喃 / 環己烷 1 / 1 v / v (1 當量) 溶液緩慢地被添加且混合物攪拌 30 分鐘。隨後添加溴乙酸甲酯 (4 毫升) 且混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加另外的雙 (三甲基甲矽烷基) 醯胺之四氫呋喃 / 環己烷 1 / 1 v / v 溶液以驅使反應完成。混合物以二氯甲烷稀釋且以 0 . 1 N 氫氯酸溶液，水，5 % 碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾且真空蒸發。殘餘物藉著在矽石上之層析術 (洗提劑：庚烷 / 乙酸乙酯 6 / 4 v / v) 純化以產生 12 克 B o c - n o r L e u (環) - G l y - O M e。

T L C : R f = 0 . 55 , 乙酸乙酯 / 庚烷 6 / 4
v / v , 在矽石上。

(p) 苄基 S O₂ - n o r L e u (環) - G l y -
O M e

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

B o c - n o r L e u (環) - G l y - O M e (3 克) 溶在 T F A / 二 氯 甲 烷 1 / 1 v / v (3 0 毫 升) 中 且 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 反 應 混 合 物 真 空 蒸 發 。 粗 製 之 胺 溶 在 二 氯 甲 烷 (2 5 毫 升) 中 且 在 0 ° C 下 緩 慢 地 添 加 苄 基 磺 醯 氯 (2 . 2 5 克) 之 二 氯 甲 烷 (1 0 毫 升) 溶 液 。 添 加 三 乙 胺 以 在 反 應 期 間 保 持 p H 在 8 上 。 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 ， 在 此 之 後 ， 混 合 物 真 空 濃 縮 。 殘 餘 物 溶 在 乙 酸 乙 酯 中 且 以 5 % 碳 酸 氫 鈉 溶 液 ， 水 及 鹽 水 洗 ， 在 硫 酸 鈉 上 乾 燥 ， 過 濾 且 真 空 蒸 發 。 殘 餘 物 藉 著 在 矽 石 上 之 層 析 術 (洗 提 劑 : 二 氯 甲 烷 / 乙 酸 乙 酯 9 5 / 5 v / v) 純 化 ， 以 產 生 苄 基 S O ₂ - n o r L e u (環) - G l y - O M e (3 . 9 克) 。

T L C : R f = 0 . 4 0 , 二 氯 甲 烷 / 乙 酸 乙 酯 9 / 1 v / v , 在 矽 石 上 。

(q) 苄 基 S O ₂ - n o r L e u (環) - G l y - O H
苄 基 S O ₂ - n o r L e u (環) - G l y - O M e (3 . 9 克) 之 1 0 0 毫 升 二 噁 烷 / 水 9 / 1 的 溶 液 用 充 足 之 1 N 氫 氧 化 鈉 處 理 以 在 室 溫 下 保 持 p H 在 1 3 上 歷 2 小 時 。 酸 化 後 ， 混 合 物 倒 入 水 中 且 以 二 氯 甲 烷 萃 取 。 有 機 層 以 水 洗 且 在 硫 酸 鈉 上 乾 燥 。 蒸 發 濾 液 且 產 生 3 . 6 克 標 題 化 合 物 。

T L C : R f = 0 . 6 0 , 乙 酸 乙 酯 / 吡 啶 / 乙 酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v , 在 矽 石 上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

。

(r) 苄基 SO_2 - n o r L e u (環) - G l y - S -
P p a Ψ [C O C O] - O H

依實例 1 中所述之程序，進行苄基 SO_2 -
n o r L e u (環) - G l y - O H 及 $\text{H} - \text{S} - \text{P p a} ($
 $\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O M e} . \text{H C} \varnothing$ 間之
D C C I / H O B t 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去
保護及純化。

$R_t (\text{L C}) = 27.41$ 分鐘，20% A / 80%
B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 13

1 - P i q - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O H

N - (C b z) - 1 - P i q - O H

如 E P 0 6 4 3 0 7 3 實例 1 中所述者合成 N - (C b z) - 1 - P i q - O H。

T L C : R f = 0.85，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 /
水 63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v，在矽石上
。

(a) N - (C b z) - 1 - P i q - P r o - O t B u

在一冷的 (0 °C) N - (C b z) - 1 - P i q -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

O H (5 0 0 毫克) 之 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (5 毫 升) 的 溶 液 中 順 序 添 加 D C C I (3 4 2 毫 克) , H O B T (3 1 9 毫 克) , H - P r o - O t B u (2 7 0 毫 克) 及 三 乙 胺 (0 . 5 5 毫 升) 。 反 應 混 合 物 在 0 ° C 下 攪 拌 1 小 時 , 且 而 後 保 持 在 0 ° C 下 過 夜 。 反 應 混 合 物 冷 卻 至 - 2 0 ° C 且 過 濾 除 去 D C U (1 , 3 - 二 環 己 基 脲) 。 濾 液 真 空 濃 縮 且 殘 餘 物 溶 在 乙 酸 乙 酯 中 。 此 溶 液 順 序 地 以 5 % 碳 酸 氫 鈉 溶 液 , 3 % 檸 檬 酸 水 溶 液 , 水 及 鹽 水 洗 , 在 硫 酸 鈉 上 乾 燥 且 真 空 濃 縮 。 殘 餘 物 藉 著 在 矽 石 上 之 層 析 術 (洗 提 劑 : 庚 烷 / 乙 酸 乙 酯 4 / 1 v / v) 純 化 以 產 生 N - (C b z) - 1 - P i q - P r o - O t B u (6 3 4 毫 克) 。

T L C : R f = 0 . 9 0 , 乙 酸 乙 酯 / 吡 啶 / 乙 酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v , 在 矽 石 上 。

(b) N - (C b z) - 1 - P i q - P r o - O H

在 室 溫 下 , N - (C b z) - 1 - P i q - P r o - O - t - B u (6 0 0 毫 克) 在 二 氯 甲 烷 (1 毫 升) , 三 氟 乙 酸 (3 毫 升) , 苯 甲 醚 (0 . 1 5 毫 升) 之 混 合 物 中 攪 拌 1 小 時 。 反 應 混 合 物 在 低 溫 下 真 空 濃 縮 且 殘 餘 物 溶 在 p H 9 . 5 之 水 中 。 水 相 以 乙 醚 洗 , 在 此 之 後 , 水 層 以 2 M 氫 氯 酸 溶 液 酸 化 成 p H 2 . 5 。 水 層 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 且 有 機 相 以 鹽 水 洗 , 在 硫 酸 鈉 上 乾 燥 且 真 空 濃 縮 以 產 生 N

五、發明說明 (48)

- (C b z) - 1 - P i q - P r o - O H (5 8 8 毫 克) 。

T L C : R f = 0 . 5 4 , 乙 酸 乙 酯 / 吡 啶 / 乙 酸 / 水 6 0 / 3 / 1 / 2 v / v / v / v , 在 矽 石 上 。

(c) 1 - P i q - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O H

依 實 例 1 中 所 述 之 程 序 進 行 N - (C b z) - 1 - P i q - O H 及 H - P p a - (B o c) Ψ [C H O H C O] 間 之 D C C I / H O B T 偶 合 , 皂 化 , Dess-Martin 氧 化 , 去 保 護 及 純 化 。 標 題 化 合 物 離 析 成 一 非 對 映 異 構 物 之 混 合 物 。

R_t (L C) = 1 9 . 8 及 2 0 . 3 1 分 鐘 , 2 0 % A / 8 0 % B 至 2 0 % A / 2 0 % B / 6 0 % C , 於 4 0 分 鐘 內 。

實 例 1 4

H - D - P h e - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O H

依 實 例 1 中 所 述 之 類 似 程 序 製 備 B o c - D - P h e - P r o - O H 。 依 實 例 1 中 所 述 之 程 序 進 行 B o c - D - P h e - P r o - O H 及 H - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e . H C l 間 D C C I / H O B t 偶 合 , Dess-Martin 氧 化 , 去 保 護 及 純 化 , 以 得 到 一 非 對 映 異 構 物 混 合 物 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(49)

$R_t(LC) = 16.24$ 及 16.90 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 15

3,3-二苯基丙醯基-Pro-Ppa Ψ [COCO]-OH

依實例 1 中所述之類似程序，製備 3,3-二苯基丙醯基-Pro-OH。依實例 1 中所述之程序進行 3,3-二苯基丙醯基-Pro-OH 及 H-Ppa(Boc) Ψ [CHOHCO]-OMe。HC $\varnothing$ 間之 DCCI / HOBT 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護且純化以得到一非對映異構物混合物。

$R_t(LC) = 36.60$ 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 16

H-(N-Me)-D-Cha-Pro-Ppa Ψ [COCO]-OH

(a) Boc-D-Cha-OMe

Boc-D-Cha-OH (20 克) 溶在二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v (400 毫升) 中。添加 2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

始

五、發明說明(50)

鎘四氟硼酸鹽(22.7克)且溶液添加三乙胺(10毫升)調至pH 8。反應混合物在室溫下攪拌16小時。混合物順序地以冷的1N氫氯酸溶液，水，5%碳酸氫鈉及水洗，且在硫酸鈉上乾燥。濾液被蒸發且殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之乙酸乙酯/庚烷 2/3 v/v洗提而層析。含有Boc-D-Cha-OMe之部分被收集且蒸發。產量：19.38。

TLC: Rf = 0.90, 矽膠, 乙酸乙酯/庚烷 3/1 v/v。

(b) Boc-(N-Me)-D-Cha-OMe

在氮氣氛下，Boc-D-Cha-OMe (19.35克)溶在200毫升乾的N,N-二甲基甲醯胺中。添加甲基碘(4.22毫升)且混合物冷卻至0℃。添加2.71克氫化鈉(60%懸濁液，於油中)且反應混合物在室溫下攪拌3小時。混合物被部分濃縮，添加乙酸乙酯有機層以0.1M氫氯酸，水，5%碳酸氫鈉溶液及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且濃縮。產量：21.07克。

TLC: Rf = 0.55, 矽膠, 乙酸乙酯/庚烷 3/7 v/v。

(c) H-(N-Me)-D-Cha-Pro-Ppa

$\Psi [COCO] - OH$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (51)

依實例 1 中所述之類似程序製備 Boc - (N - Me) - D - Cha - Pro - OH 。依實例 1 中所述之程序進行 Boc - (N - Me) - D - Cha - Pro - OH 及 H - Ppa Ψ [CHOHCO] - OMe 。HC 間之 DCCI / HOBt 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護及純化。標題化合物離析成一非對映異構物混合物。

$R_t (LC) = 23.14$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 17

H - (N - Me) - D - Che - Pro - Ppa Ψ [COCO] - OH

依實例 1 中所述之類似程序製備 Boc - (N - Me) - D - Phe - Pro - OH 。依實例 1 中所述之程序進行 Boc - (N - Me) - D - Phe - Pro - OH 及 H - Ppa (Boc) Ψ [CHOHCO] - OMe 。HC 間之 DCCI / HOBt 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (LC) = 16.26 / 16.90$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 18

五、發明說明 (52)

乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{Ppa} \Psi [\text{COCO}] - \text{OH}$

$\text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPpc}$ = 苯乙醯基酯)

依實例 1 中所述之類似程序，使用 $\text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{OH}$ 及 $\text{H} - \text{Pro} - \text{OPpc}$ 製備 $\text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPac}$ 。

$\text{TLC} : \text{Rf} = 0.5$ ，二氯甲烷 / 甲醇 95 / 5 v / v，在矽石上。

(a) 乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPac}$

$\text{Boc} - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPac}$ (3.8 克) 溶在 $\text{TFA} / \text{二氯甲烷}$ 1 / 1 v / v (25 毫升) 中且在室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物真空蒸發。粗製之胺溶在二氯甲烷 (50 毫升) 中且在 -78°C 下添加乙磺醯氯 (0.8 毫升)。添加三乙胺以在反應期間保持 pH 在 8。混合物在 0°C 下攪拌 3 小時，在此之後，添加水 (25 毫升)。在室溫下另外攪拌 30 分鐘之後，反應混合物真空濃縮。殘餘物溶在乙醚中且以 1 N 氫氯酸溶液，水，5 % 碳酸氫鈉溶液及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾且真空蒸發。粗製物質以甲醇來精製，會產生乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPac}$ (3.0 克)。

$\text{TLC} : \text{Rf} = 0.6$ ，二氯甲烷 / 甲醇 95 / 5 v / v，在矽石上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

(b) 乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OH}$

在乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OPac}$ (10 克) 之四氫呋喃 (250 毫升) 溶液中添加 1 M 四丁基銨氟化物的四氫呋喃 (84 毫升) 溶液。反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且倒入水中 (1 升)。水溶液以乙酸乙酯萃取。經結合之有機層順序地以 1 N 氫氯酸溶液及水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物由乙酸乙酯 / 二異丙醚中結晶純化以產生乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OH}$ (6.0 克)。

TLC : $R_f = 0.2$ ，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 163 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v，在矽石上。

(c) 乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{Ppa} \Psi [\text{COCO}] - \text{OH}$

依實例 1 中所述之程序進乙基 $\text{SO}_2 - \text{D} - \text{Cha} - \text{Pro} - \text{OH}$ 及 $\text{H} - \text{Ppa} (\text{Boc}) \Psi [\text{CHOHCO}] - \text{OMe}$ 。HCl 間之 $\text{DCCI} / \text{HOBT}$ 偶合，皂化，Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以產生一非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (\text{LC}) = 35.90$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

實例 1 9

N - M e - D - C h a - A z t - P p a (2 - 噻唑基)

(a) H - A z t - O B z l . H C l

N - B o c - A z t - O H (4 . 6 0 克) 溶在二氯甲烷 (5 0 毫升) 中且以苄醇 (2 . 4 7 克) , 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基脲四氟硼酸鹽 (7 . 4 0 克) 及三乙胺 (6 . 3 毫升) 處理且在室溫下攪拌 1 時。反應混合物以 1 N 氫氯酸稀釋, 在此之後, 有機相被分離, 以水, 5 % 碳酸氫鈉及鹽水洗。過濾, 接著真空蒸發會提供粗製產物, 其藉著矽膠層析術, 在庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1 v / v 中純化以得到 N - B o c - A z t - O B z l (6 . 0 克) 。隨後在室溫下, 在 3 M 氫氯酸之二噁烷溶液 (6 0 毫升) 中去除 B o c 保護基歷 1 小時, 則在蒸發至乾後, 提供所要產物 (5 . 2 6 克) 。

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠, 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(b) B o c - (N - M e) - D - C h a - A z t - O H

依實例 1 中供二肽合成之方法, 偶合 1 . 5 克 B o c - (N - M e) - D - C h a - O H (參見實例 5 8) 及 1 . 5 克 H - A z t - O B z l . H C l 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (59)

3, 3 - 二苯基丙醯基 - P r o - P p a Ψ [C O C O]
- O M e

依實例 1 中所述之類似程序製備 3, 3 - 二苯基丙醯基 - P r o - O H 。依實例 1 中所述之程序進行 3, 3 - 二苯基丙醯基 - P r o - O H 及 H - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e 。 H C ℓ 間之 D C C I / H O B t 偶合， Dess-Martin 氧化，去保護及純化以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (L C) = 21.7$ 分鐘， 20 % A / 60 % B / 20 % C 至 20 % A / 80 % C，於 30 分鐘內。

實例 2 2

乙基 S O₂ - D - C h a - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O M e

乙基 S O₂ - D - C h a - P r o - O H 述於實例 1 8 中。依實例 1 中所述之程序進行乙基 S O₂ - D - C h a - P r o - O H 及 H - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e 。 H C ℓ 間之 D C C I / H O B t 偶合， Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以得到非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (L C) = 39.06$ 分鐘， 20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘內。

實例 2 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (60)

$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - \text{O M e}$

$\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{O H}$ 述於實例 1 中。依實例 1 中所述之程序，進行 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{O H}$ 及 $\text{H} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] \text{O M e}$ 。H C 間之 D C C I / H O B t 偶合， Dess-Martin 氧化，去保護及純化以得到非對映異構物混合物。

$\text{R}_t (\text{L C}) = 25.75$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 24

乙基 $\text{S O}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - \text{O E t}$

依實例 18 中所述之類似程序製備乙基 $\text{S O}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{O H}$ 。

(a) $\text{C b z} - \text{P p a} \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O E t}$

在 -20°C 下， $\text{C b z} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O M e}$ (1 克) 於 50 毫升 3 M 氯化氫 / 乙醇中所成之溶液被攪拌 4 小時，同時提升溫度至室溫。混合物真空蒸發，產生 0.9 克油狀標題化合物。

T L C : $\text{R}_f = 0.85$ ，矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (61)

乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(b) C b z - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] -
O E t

0 . 9 克 C b z - P p a Ψ [C H O H C O] -
O E t 及 0 . 5 5 克二碳酸二特丁酯之 1 0 毫升 N , N -
二甲基甲醯胺溶液的 p H 藉添加三乙胺調至 p H 8 . 5 。
混合物在室溫下攪拌 1 小時，倒入水中且以乙酸乙酯萃取
。經結合萃取液以 1 M 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉溶液及
水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發，產生 0 . 9 9 克油狀
標題化合物。

T L C : R f = 0 . 6 0 , 矽膠，庚烷 / 乙酸乙酯
1 / 1 v / v 。

(c) 乙基 S O ₂ - D - C h a - P p a Ψ [C O C O]
- O E t

依實例 2 (q) 氫化 C b z - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O E t 以得到 H - P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O E t . H C 𐄂。依實例 1 中所述之
程序，進行乙基 S O ₂ - D - C h s - P r o - O H 及 H
- P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O E t 。

H C 𐄂 間 D C C I / H O B t 偶合，Dess-Martin 氧化，
去保護且純化，以產生非對映異構物混合物形式之標題化
合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

$R_t(LC) = 41.58$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 25

$HOOCH_2-D-Cha-Pro-Ppa\psi[COCO]-OEt$

N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OH 描述於實例 1 中。依實例 1 中述之程序進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro - OH 及 H - Ppa (Boc) $\psi[CCHOHCO]-OEt$ 。HCl 間 DCCI / HOBT 偶合，Dess-Martin 氧化，去保護及純化以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t(LC) = 28.20$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 26

乙基 $SO_2-D-Phe-Pro-Ppa\psi[COCO]-OEt$

依實例 18 中所述類似程序製備乙基 $SO_2-D-Phe-Pro-OH$ 。依實例 1 中所述之程序進行乙基 $SO_2-D-Phe-Pro-OH$ 及 H - Ppa (Boc) $\psi[CCHOHCO]-OEt$ 。HCl 間之 DCCI / HOBT 偶合，Dess-Martin 氧化，去保護及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

純化以得到一非對映異構物混合物。

$R_t (LC) = 34.89$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 27

乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa(Eoc)\Psi$
 $[COCO]-OEt$ ($Eoc =$ 乙氧羰基)

(a) 乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa\Psi$
 $CHOHCO]-OEt$

依實例 24 中所述之類似程序，製備乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa(Boc)\Psi[CHOHCO]-OEt$ 。羥基乙基酯 (200 毫克) 在室溫下用三氟乙酸 / 二氯甲烷 1 / 1 處理 1 小時，產生 210 毫克標題化合物。

TLC: $R_f = 0.85$ ，矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。

(b) 乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa(Eoc)\Psi[CHOHCO]-OEt$

210 毫克乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa\Psi[CHOHCO]-OEt$ 及 43.6 μ l 氯甲酸乙酯之 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺溶液的 pH 藉添加三乙胺調至 8.5。混合物在室溫下攪拌 1 小時，倒入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

水中及以乙酸乙酯萃取。經結合之萃取以 1 M 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發，產生 220 毫克油狀的標題化合物。

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 4 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(c) 乙基 S O ₂ - D - C h a - P p a (E o c) Ψ [C O C O] - O E t

依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化及純化，以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

R_t (L C) = 13 . 95 分鐘，70 % A / 30 % C 至 30 % B / 70 % C，於 40 分鐘內。

實例 28

乙基 S O ₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - S - P p a - (2 - 噻唑基)

(a) 乙基 S O ₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O H

依實例 1 中所述之二肽的合成，使 B o c - D - C h a - O H (2 . 65 克) 與 N - 環戊基 - G l y - O M e . H C l (參見實例 2) 偶合，以在矽膠純化後得到 N - B o c - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O M e (3 . 5 克)。隨後在 T F A / 二氯甲烷 1 / 1 v

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

／ v (38 毫升) 中除去 B o c 保護基，接著如實例 18 中所述乙基磺醯化以提供乙基 S O₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O M e (1.4 克)。依實例 2 中所述之程序進行甲基酯之水解，以產生乙基 S O₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O。

T L C : R f = 0.2，矽膠，二氯甲烷／甲醇 9／1，v／v。

(b) (2S) - 2 - 疊氮基 - 3 - (哌啶 - 4 - 基) - 丙酸

3.7 克 (2S) - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - (特丁氧羰基) 哌啶 - 4 - 基] - 丙酸 (實例 12 (e)) 以 30 毫升 30 M 氫氯酸之乙酸乙酯溶液處理。混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，真空蒸發以得到 3.0 克結晶固體。

T L C : R f = 0.35，於乙酸乙酯／吡啶／乙酸／水 63／20／6／11 v／v／v／v，於矽石上。

(c) (2S) - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - [(2 - 三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基] 哌啶 - 4 - 基] - 丙酸

3.0 克 (2S) - 2 - 疊氮基 - 3 - (哌啶 - 4 - 基) - 丙酸及 1 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基氧基] 吡咯烷 - 2,5 - 二酮 (T e o c O s u，參考：Synthesis, 1987, 346) 之混合物的 pH 以三乙胺調至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

pH 8.5。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，倒入水中且以乙酸乙酯萃取。經結合之萃取液以1N氫氯酸，水，5%碳酸氫鈉及水洗且在硫酸鈉上乾燥。真空蒸發得到油狀之4.93克所要化合物。

TLC: Rf = 0.85，於乙酸乙酯/吡啶/乙酸/水 63/20/6/11 v/v/v/v 中，在矽石上。

(d) (2S) - N - 甲基 - N - 甲氧基 - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - [(2 - 三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基] (哌啶 - 4 - 基) - 丙醯胺

依實例12(f)中所述之類似方式，使用(2S) - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - [(2 - 三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基] 哌啶 - 4 - 基] 丙酸製備(2S) - N - 甲基 - N - 甲氧基 - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - [(2 - 三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基] 哌啶 - 4 - 基] 丙醯胺。

TLC: Rf = 0.85，矽膠，乙酸乙酯/吡啶/乙酸/水 63/20/6/11 v/v/v/v。

(e) H - S - Ppa (Teoc) - N (Me) OMe

氫氣通過4.9克(2S) - N - 甲基 - N - 甲氧基 - 2 - 疊氮基 - 3 - [1 - [(2 - 三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基] 哌啶 - 4 - 基] - 丙醯胺及0.5克Pd/c (10%) 於100毫升四氫呋喃及13.3毫升1N氫氯

五、發明說明 (67)

酸中所成之混合物中直至所有起始物質已消失。觸媒濾出且真空除去溶劑以產生 5 . 7 克所要控制。

T L C : R f = 0 . 9 , 於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 中, 在矽石上。

(f) B o c - S - P p a (T e o c) - N (M e)
O M e

4 . 7 克 H - S - P p a (T e o c) - N (M e)
O M e 及 2 . 8 克二碳酸二特丁酯之溶液的 p H 以三乙胺調至 p H 8 . 5 。混合物在室溫下攪拌 1 小時, 倒入水中且以乙酸乙酯萃取。經結合之有機層以 1 N 氫氯酸, 水, 5 % 碳酸氫鈉及水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以產生 5 . 2 克油狀之所要化合物。

T L C : R f = 0 . 8 5 , 於乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 中, 於矽石上。

在不對稱堆積塔 Chir 11 2 5 0 × 4 . 6 上, 於己烷 / 乙醇 9 / 1 v / v 中之不對稱 H P L C 會給予 9 1 % e e 。

(g) B o c - S - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基)

在 - 7 8 ° C , 氮氣下, 在 3 1 . 7 毫升 1 . 0 5 M n

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

— B u L i 之醚溶液中添加 5 . 4 6 毫升 2 - 溴噻唑。所得經預冷的黃色溶液 (2 . 5 當量) 經由一 cannula 在 - 7 8 °C , 氮氣氛下添加至 B o c - S - P p a (T e o c) N (M e) O M e 之 4 6 毫升乾的四氫呋喃溶液中。反應混合物在 - 7 8 °C , 氮氣氛下攪拌 3 0 分鐘, 倒入 5 % 碳酸氫鈉且以乙酸乙酯萃取。經結合之有機層以水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以得到 5 . 0 克油狀殘餘物。在庚烷 / 乙酸乙酯 7 / 3 v / v 中, 於矽石上之快速層析術會產生 1 . 7 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 7 5 , 於庚烷 / 乙酸乙酯 7 / 3 v / v 中, 在矽石上。

[α]_D = + 3 1 . 9 ° (C = 0 . 4 5 , 於 C H C l ₃ 中) 。

(h) H - S - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) .

T s O H

在 1 . 5 4 克 B o c - S - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) 之 1 4 . 2 毫升乾醚溶液中添加 0 . 9 6 克對甲苯磺酸單水合物之 2 . 8 毫升乾乙醇溶液。溶液在 3 0 °C 下保持 1 小時且除去醚。所得固體以乾醚洗且得到 1 . 5 克固體狀之標題化合物。

(i) 乙基 S O ₂ - D - C h a - N - 環戊基 - G l y -

P p a - (2 - 噻唑基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

依實例 48 中所述之方法，乙基 SO_2 -D-Cha-N-環戊基-Gly-OH (395 毫克) 與 H-S-Ppa (Teoc)-(2-噻唑基)·TsoH 之偶合會提供 400 毫克經完全保護之三肽。除去 Teoc 基 (參見實例 48) 以得到 300 毫克粗製之乙基 SO_2 -D-Cha-N-環戊基-Gly-S-Ppa-(2-噻唑基)·TFA。此鹽 (150 毫克) 藉 HPLC 純化以產生 112 毫克之標題化合物。

R_t (LC) = 32.06 分鐘，20% A，60% B 及 20% C 至 100% C，於 40 分鐘內。

實例 29

乙基 SO_2 -D-Cha-N-環戊基-Gly-S-Ppa (Eoc)-(2-噻唑基)

乙基 SO_2 -D-Cha-N-環戊基-Gly-S-Ppa-(2-噻唑基)·TFA (150 毫克) (實例 28) 溶在 N,N-二甲基甲醯胺 (100 毫升) 中且在 pH 約 8.5 下 (三乙胺) 以氯甲酸乙酯處理且在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋，以 1 N 氫氯酸，水，5% 碳酸氫鈉及水洗。有機相在硫酸鈉上乾燥，過濾且蒸發至乾以產生乙基 SO_2 -D-Cha-N-環戊基-Gly-S-Ppa (Eoc)-(2-噻唑基) (100 毫克)。

TLC: R_f = 0.45，矽石，二氯甲烷 / 甲醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

9 / 1 v / v 。

實例 3 0

$$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - \text{N H}_2$$

(a) $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O H}$

$\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{O H}$ 描述於實例 1 中。依實例 1 中所述之程序，進行 $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{O H}$ 及 $\text{H} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O M e}$ 。H C 間之 D C C I / H O B t 偶合及皂化。

T L C : R f = 0 . 8 0 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(b) $\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{N H}_2$

$\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} (\text{B o c}) \Psi [\text{C H O H C O}] - \text{O H}$ (4 0 0 毫克) 溶在 N , N - 二甲基甲醯胺中 (1 2 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

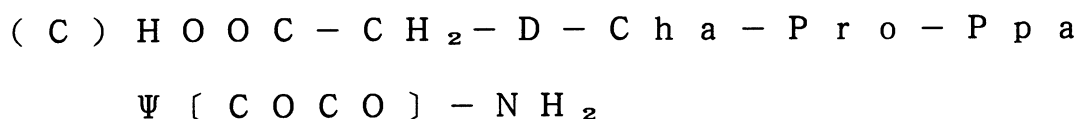
訂

備

五、發明說明 (71)

)。此溶液在冰水浴中冷卻且隨後添加 91.3 毫克 H O B T, 91.3 μ l N - 甲基嗎啉, 50.5 毫克氯化銨及 102 毫克 E D C I。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物倒入 1 M 氫氯酸中且以乙酸乙酯萃取。經結合之萃取液以水, 5 % 碳酸氫鈉溶液, 水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發以產生 400 毫克標題化合物。

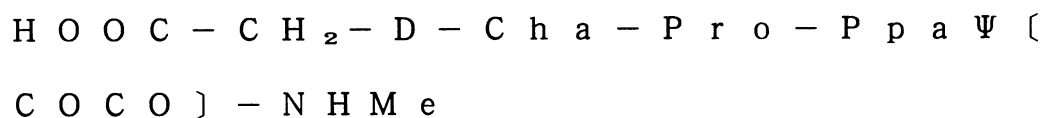
T L C : R f = 0.25, 矽膠, 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。



依實例 1 中所述之程序, 進行 Dess-Martin 氧化, 去保護及純化。產量: 94.2 毫克非對映異構物混合物形式之標題化合物。

R_t (L C) = 22.97 分鐘, 20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C, 於 40 分鐘內。

實例 31



依實例 30, 使用甲胺製備 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (B o c) $\Psi [C H O H C O] - N H M e$ 。依實例 1 中所述之程序, 進行 Dess-Martin 氧化, 去保護及純化, 以給予非對映

五、發明說明 (72)

異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t(LC) = 24.22$ 及 24.99 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 3 2

$HOO C - CH_2 - D - Cha - Pro - Ppa \Psi [COCO] - (1 - \text{吡啶})$

依實例 3 0，使用吡啶· HCl 製備 $N - (\text{特丁氧羰基甲基}) - N - Boc - D - Cha - Pro - Ppa (Boc) \Psi [CHOHCO] - (1 - \text{吡啶})$ 。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以給予一非對映異構物混合物。

$R_t(LC) = 28.05$ 及 28.34 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 3 3

$HOO C - CH_2 - D - Cha - Pro - Ppa \Psi [COCO] - (NH - (CH_2)_2 - \text{苯基})$

依實例 3 0，使用 2 - (苯基) 乙胺製備 $N - (\text{特丁氧羰基甲基}) - N - Boc - D - Cha - Pro - Ppa (Boc) \Psi [CHOHCO] - (N - (CH_2)_2 - \text{苯基})$ 。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

氧化，去保護及純化以給予非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t(LC) = 38.82$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

$$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{P r o} - \text{P p a} \Psi [\text{C O C O}] - (\text{N H} - \text{C H}_2 \text{ 苯基})$$

依實例 30，使用苯胺製備 N - (特丁氧羰基甲基)
- N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (B o c)
 Ψ [C H O H C O] - (N H - (C H ₂ 苯基) 。依實例
1 中所述之程序，進行 Dess-Martin 氧化，去保護及純化
以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t(LC) = 36.46$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

$$\text{乙基 SO}_2\text{-D-Cha-Pro-Ppa}\Psi[\text{COCOC}]_n\text{-NH}_2$$

乙基 $\text{SO}_2\text{-D-Cha-Pro-OH}$ 描述於實例 18 中。依實例 30 中所述之程序進行乙基 $\text{SO}_2\text{-D-Cha-Pro-OH}$ 及 $\text{H-Ppa(Boc)}\Psi[\text{CHOHC O}]\text{-OMe}$ 。HCl 間之 $\text{DCCI} / \text{HOBt}$ 偶合。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (74)

氧化，去保護及純化以給予一非對映異構物混合物。

$R_t (LC) = 36.70$ 分鐘， $20\% A / 80\% B$ 至 $20\% A / 20\% B / 60\% C$ ，於 40 分鐘內。

實例 36

乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa \Psi [COCO]$ - (NH-CH₂苯基)

如實例 18 中所述製備乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ 。依實例 30 中所述之程序進行乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ 及 $H-Ppa (Boc) \Psi [CHOHCO] - OMe$ 。HCl 間之 $DCCI / HOBT$ 偶合。依實例 1 中所述之程序，進行 Dess-Martin 氧化，去保護及純化，以給予非對映異構物混合物形式的標題化合物。

$R_t (LC) = 28.76$ 及 29.1 分鐘， $20\% A / 60\% B / 20\% C$ 至 $20\% A / 80\% C$ ，於 30 分鐘內。

實例 37

乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa \Psi [COCO]$ - NMe_2

依實例 18 中所述者製備乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ 。依實例 30 中所述之程序進行乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ 及 $H-Ppa (Boc) \Psi$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (75)

[C H O H C O] - O M e . H C l 間之 D C C I /
H O B t 偶合，皂化及與二甲胺之 E D C I 偶合。依實例
1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化，去保護及純化，
以給予非對映異構物形式之標題化合物。

A : R_t (L C) = 41 . 96 分鐘，20 % A /
80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘
內。

B : R_t (L C) = 43 . 49 分鐘，20 % A /
80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘
內。

實例 38

乙基 S O₂ - D - P h e - P r o - P p a Ψ [C O C O
] - N H₂

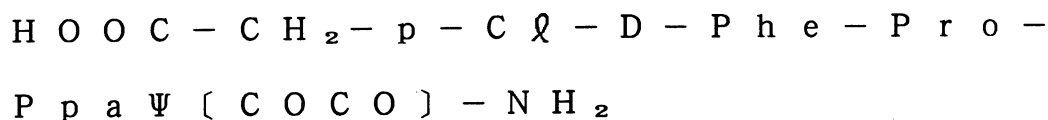
如實例 18 中所述之類似程序製備乙基 S O₂ - D -
C h a - P r o - O H。依實例 30 中所述程序進行乙基
S O₂ - D - P h e - P r o - O H 及 H - P p a (
B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e . H C l 間之
D C C I / H O B t 偶合，皂化及與氯化鉍之 E D C I 偶
合。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化，去保
護及純化，以給予非對映異構物混合物形式之標題化合物
。

R_t (L C) = 28 . 81 及 29 . 25 分鐘，20
% A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於

五、發明說明 (76)

40 分鐘內。

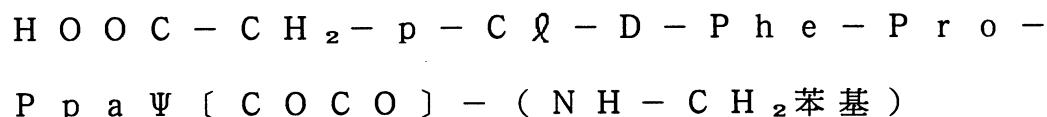
實例 39



如實例 5 中所述者製備 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C $\varnothing$ - D - P h e - P r o - O H 。依實例 30 中所述之程序進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C $\varnothing$ - D - P h e - P r o - O H 及 H - P p a (Boc) Ψ [C H O H C O] - O M e 。 H C $\varnothing$ 間之 D C C I / H O B t 偶合，皂化及與氯化銨之 E D C I 偶合。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化，去保護及純化以給予非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (\text{LC}) = 23.35$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 40



如實例 5 中所述者製備 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C $\varnothing$ - D - P h e - P r o - O H 。依實例 30 中所述之程序進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - p - C $\varnothing$ - D - P h e - P r o - O H 及 H -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(77)

P p a (B o c) Ψ [C H O H C O] - O M e . H C α
間之 D C C I / H O B t 偶合，皂化及與苄胺之 E D C I
偶合。依實例 1 中所述之程序進行 Dess-Martin 氧化，去
保護及純化，以給予二非對映異構物。

A : R_t (L C) = 19 . 29 分鐘，20 % A /
60 % B 20 % C 至 20 % A / 80 % C，於 30 分鐘內
。

B : R_t (L C) = 37 . 61 分鐘，20 % A /
80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘
內。

實例 41

[1 - 酮基 - 2 - [3 - (苯基甲基磺醯胺基) - 2 - 酮
基 - 2 H - 吡啶 - 1 - 基] 乙基] - P p a Ψ [C O C O
] - (N H - C H₂ 苯基)

(a) [3 - (苯基甲基磺醯胺基) - 2 - 酮基 - 2 H -
吡啶 - 1 - 基] 乙酸

(3 - 胺基 - 2 - 酮基 - 2 H - 吡啶 - 1 - 基) 乙酸
乙酯描述於 J. Med. Chem., 1996, 37 3090-3099 中。隨
後依實例 12 進行磺醯化及皂化。

T L C : R_f = 0 . 4，矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙
酸 / 水 63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (79)

B / 20 % C 至 20 % A / 80 % C , 於 30 分鐘內。

實例 43

H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a - (2
- 苯並噻唑基)

(a) B o c - P p a (C b z) - O M e

依實例 1 (m) 中所述類似程序，由 B o c - P p a
(C b z) - O H 製備 B o c - P p a (C b z) -
O M e 。

(b) B o c - P p a (C b z) - (2 - 苯並噻唑基)

在冷而經攪拌之 n - B u L i 之正己烷的溶液中逐滴
添加苯並噻唑 (675 毫克) 之四氫呋喃 (25 毫升) 溶
液。溶液在 30 °C 下攪拌 15 分鐘，在此之後，緩慢地添
加至在 - 40 °C 下 B o c - P p a (C b z) - O M e (1 . 0 克) 之乾四氫呋喃 (25 毫升) 溶液中。混合物在
- 20 °C 下攪拌 2 小時，而後添加 5 % 碳酸氫鈉水溶液。
使混合物加溫至室溫且分離各層。水層以乙酸乙酯萃取。
經結合之有機層以水洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾且蒸發以
產生 1 . 83 克油。殘餘物藉著在矽石上之層析術 (洗提
劑：庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 2 , v / v) 純化以產生標題
化合物 (230 毫克) 。

T L C : R f = 0 . 35 , 矽膠 , 庚烷 / 乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (80)

1 / 2 v / v。

(c) N - (特丁氧羰基甲基) (B o c) - D - C h a
- P r o - P p a (C b z) - (2 - 苯並噻唑基)

依實例 4 5 中所述之程序實例 B o c - P p a (C b z) - (2 - 苯並噻唑) 之去保護及 N - (特丁氧羰基甲基) (B o c) - D - C h a - P r o - O H 之偶合。藉著在矽膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1 v / v 至庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 2 v / v 之梯度洗提的層析術來純化會產生 2 0 0 毫克之標題化合物。

T L C : R f = 0 . 5 , 矽膠 , 庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 2 v / v。

(d) H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a
- (2 - 苯並噻唑基)

在室溫下，在 6 毫升三氟乙酸及 0 . 6 毫升硫化苯甲醚之混合物中添加 0 . 4 5 克 N - (特丁氧羰基甲基) (B o c) - D - C h a - P r o - P p a (C b z) - (2 - 苯並噻唑基)。在 4 小時後，反應混合物被濃縮且殘餘物溶在水中。水層以乙醚洗且真空濃縮。粗製物質在一使用 2 0 % A 8 0 % B 至 2 0 % A / 3 5 % B / 4 5 % C 之梯度洗提系統之製備性 H P L C Deltapack C 1 8 1 5 μ m 1 0 0 Å 管柱上，以 5 0 毫升 / 分鐘之流速

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (81)

4 5 分鐘期間被純化，以給予二非對映異構物形式之標題化合物。

產量：1 9 7 毫克， $R_t(LC) = 38.70$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

產量：1 5 1 毫克， $R_t(LC) = 41.75$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於 40 分鐘內。

實例 4 4

$H O O C - C H_2 - D - C h a - P r o - P p a - (2 - \text{噻唑基})$

(a) 1 - [[2 - (三甲基甲矽烷基) 乙氧基] 羰基] - 4 - [2 - 特丁氧羰基胺基) - 3 - 羥基 - 3 - (噁唑 - 2 - 基) 丙基] 哌啶

在 $-78^{\circ}C$ ，氮氣氛下，在 3.03 克 Boc - P p a (T e o c) N (M e) O M e (實例 4 8) 之 50 毫升二氯甲烷溶液中添加 20 毫升 1 M 二異丁基鋁氫化物的己烷溶液。在 1 小時後，除去冷卻浴，立即添加 100 毫升 0.25 M 氫氯酸及另外的二氯甲烷，且在 5 分鐘後過濾所得懸浮液。添加鹽水至濾液，有機層被分離，乾燥 (硫酸鈉) 且濃縮以給予 2.36 克油狀之 Boc - P p a (T e o c) - H。此醛 (2.36 克) 及

五、發明說明 (82)

1 . 8 6 克 2 - (三 甲 基 甲 矽 基) 噁 唑 (Edwards, P. D. , Wolanin, D. J., Andisk D. W., and Davis W., J. Med. Chem. 38, 76 (1995)) 被 混 合 且 在 5 0 °C 下 加 熱 3 小 時 。 而 後 使 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 且 在 3 天 後 , 反 應 混 合 物 被 冷 卻 。 殘 餘 物 溶 在 1 0 毫 升 四 氫 呋 喃 及 1 毫 升 1 N 氫 氯 酸 中 。 在 1 小 時 後 , 在 室 溫 下 , 添 加 乙 酸 乙 酯 及 鹽 水 且 有 機 層 被 分 離 。 水 層 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 3 次 且 經 結 合 之 有 機 層 被 乾 燥 (硫 酸 鈉) 且 濃 縮 。 水 解 未 完 成 且 殘 餘 物 再 次 溶 在 1 0 毫 升 四 氫 呋 喃 及 1 毫 升 1 N 氫 氯 酸 中 。 在 1 小 時 後 , 在 室 溫 下 , 添 加 乙 酸 乙 酯 及 鹽 水 且 有 機 層 被 分 離 。 水 層 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 3 次 且 經 結 合 之 有 機 層 被 乾 燥 (硫 酸 鈉) 且 濃 縮 。 藉 著 在 矽 膠 上 以 乙 酸 乙 酯 / 庚 烷 3 / 2 v / v 洗 提 之 層 析 術 來 純 化 以 產 生 0 . 7 0 克 標 題 化 合 物 。

T L C : R f = 0 . 2 0 , 矽 膠 , 乙 酸 乙 酯 / 庚 烷 1 / 1 v / v 。

(b) B o c - P p a (T e o c) - (2 - 噁 唑 基)

在 0 . 7 0 克 1 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 氧 基] 羰 基] - 4 - (2 - (特 丁 氧 羰 基 胺 基) - 3 - 羥 基 - 3 - (噁 唑 - 2 - 基) 丙 基] 哌 啶 之 1 0 毫 升 二 氯 甲 烷 溶 液 中 添 加 0 . 6 克 Dess-Martin 試 劑 。 在 1 小 時 室 溫 攪 拌 後 , 添 加 5 0 毫 升 5 % 硫 代 硫 酸 鈉 溶 液 且 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 4 5 分 鐘 。 有 機 層 被 分 離 , 以 水 , 5 % 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 及 鹽 水 洗 , 在 硫 酸 鈉 上 乾 燥 且 濃 縮 。 藉 著 在 矽 膠 上 以 庚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (83)

烷 / 乙酸乙酯 3 / 2 v / v 洗提之層析術來純化會產生 4 5 5 毫克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 5 , 矽膠 , 庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1 v / v 。

(c) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -

C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噁唑基)

在一 4 7 7 毫克 B o c - P p a (T e o c) - (2 - 噁唑基) 於 1 2 毫升乙醚及 2 毫升乙醇中所成之溶液中添加 2 1 3 毫克對甲苯磺酸單水合物且醚在 3 0 °C 減壓下除去。油狀殘餘物在 6 0 °C 下加熱 2 0 分鐘，而後在減壓下除去乙醇且殘餘物在真空中乾燥以產生 0 . 5 克 H - P p a (T e o c) - (2 - 噁烷基) . T S O H 。在一 0 . 2 9 克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H (描述於實例 1 中) 之 1 0 毫升 N , N - 二甲基甲醯胺溶液中，在氮氣氛，- 2 0 °C 下添加 0 . 0 7 8 毫升氯甲酸異丁酯及 0 . 2 0 8 毫升 N , N - 二異丙基乙胺。在 3 0 分鐘後，添加 0 . 2 5 克 H - P p a (T e o c) - (2 - 噁唑基) . T S O H 於 N , N - 二甲基甲醯胺及 0 . 0 5 0 毫升 N , N - 二異丙基乙胺中所成之溶液且使反應混合物加溫至室溫。在 2 小時後，反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物溶在乙酸乙酯中，以 5 % 碳酸氫鈉溶液及鹽水洗，乾燥 (硫酸鈉) 且濃縮。藉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(84)

著在矽膠上以庚烷／乙酸乙酯 1／1 v／v 至庚烷／乙酸乙酯 1／2 v／v 之梯度洗提之層析術來純化會產生 200 毫克標題化合物。

TLC: Rf = 0.5, 矽膠, 庚烷／乙酸乙酯 1／2 v／v。

(D) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cha}-\text{Pro}-\text{Ppa}$
- (2-噁唑基)

在 0.20 克 N-(特丁氧羰基甲基)(Boc)-D-Cha-Pro-Ppa (Teoc)-(2-噁唑基) 之 2 毫升二氯甲烷溶液中添加 2 毫升三氟乙酸且在室溫下攪拌。在 4 小時後, 反應混合物被濃縮且在一使用 20% A／80% B／0% C 至 20% A／51% B／29% C 之梯度洗提系統的製備性 HPLC Deltapack C18 15 μm 100 Å 管柱上, 以 20 毫升／分鐘之流速, 在 40 分鐘期間純化, 以給予二非對映異構物形式的標題化合物。

產量: 49 毫克, $R_t(\text{LC}) = 27.83$ 分鐘, 20% A／80% B 至 20% A／20% B 60% C, 於 40 分鐘內。

產量: 46 毫克, $R_t(\text{LC}) = 30.04$ 分鐘, 20% A／80% B 至 20% A／20% B／60% C, 於 40 分鐘內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (85)

實例 4 5

H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a - (2
- 噻唑基)

(a) B o c - P p a (C b z) - O H

7 0 克 H - P p a - O H , 3 9 . 8 5 克硫酸銅 (I I) 五水合物及 1 4 7 克苄氧羰基氧基丁二醯亞胺的溶液的 p H 以 2 N 氫氧化鈉調至 9 。混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。收集沈澱物且充份以水洗。濾餅溶在二噁烷中且 p H 以 4 N 氫氧化鈉調至 1 2 . 5 且添加 1 2 9 克二碳酸二特丁酯。混合物攪拌 1 6 小時。收集沈澱物且以二噁烷洗。濾液濃縮成小體積且 p H 調至 2 . 5 。殘餘物以乙酸乙酯稀釋。有機層以水洗，在硫酸鈉上乾燥且蒸發至乾以給予 1 0 0 克之油。

T L C : R f = 0 . 7 7 , 於二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v 中，在矽石上。

(b) B o c - P p a (C b z) - N (M e) (O M e)

在 2 2 . 5 克 B o c - P p a (C B z) - O H 之 5 0 0 毫升二氯甲烷溶液中添加 7 . 5 4 克 N , O - 二甲基羥基胺 . H C l 及 2 4 . 7 5 克 T B T U 。 p H 用三乙胺調至 p H 8 . 5 。混合物在室溫下攪拌 2 小時，而後以 1 N 氫氯酸，水，5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗，在硫酸鈉上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (86)

乾燥且真空蒸發以在由二異丙醚中結晶時產生 15 . 4 克白色固體。

T L C : R f = 0 . 5 , 於二氯甲烷 / 乙酸乙酯 8 / 2 v / v 中, 在矽石上。

(c) B o c - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基)

在一冷的 (- 78 °C) , 經攪拌的 n - B u L i (0 . 11 莫耳) 的乙醚 (100 毫升) 溶液中逐滴添加 2 - 溴噻唑 (18 . 2 克 , 0 . 11 莫耳) 的乙醚 (100 毫升) 溶液。在溶液已在 - 78 °C 下攪拌 30 分鐘之後, 緩慢地添加 B o c - P p a (C b z) - N (M e) (O M e) (15 克 , 0 . 035 莫耳) 的乾四氫呋喃 (300 毫升) 溶液。混合物在 - 78 °C 下攪拌 1 小時, 而後添加 5 % 碳酸氫鈉水溶液。使混合物加溫至室溫且各層分離。水層以乙酸乙酯萃取。經結合之有機層以水洗, 在硫酸鈉上乾燥, 過濾且蒸發, 以產生 15 . 1 克油。殘餘物藉著在矽石上之層析術 (洗提劑: 二氯甲烷 / 甲醇 99 / 1 v / v) 來純化以給予 3 . 2 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 45 , 矽膠, 二氯甲烷 / 甲醇 95 / 5 v / v 。

(d) H - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) . T F A

N - B o c - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) (500 毫克) 溶在 10 毫升三氟乙酸 / 二氯甲烷 1 / 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (87)

v / v 中且在室溫下攪拌 1 小時。粗製之胺在蒸發除去溶劑後定量產生地離析成一油，且立即使用以製備 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) 。

T L C : R f = 0 . 4 0 , 矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(e) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基)

在 - 1 5 °C，氮氣氛下，氯甲酸異丁酯 (1 3 0 μ l) 添加至一經攪拌之 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H (4 9 0 毫克) 及 N，N - 二異丙基乙胺 (1 7 0 μ l) 之乾 N，N - 二甲基甲醯胺 (1 2 毫升) 的溶液中。在 1 5 分鐘後，溶於乾 N，N - 二甲基甲醯胺 (1 0 毫升) 中之 H - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) . T F A 被逐滴添加至冷的經混合酸酐溶液中，添加 N，N - 二異基乙胺保持 p H 在 8 . 5 。反應混合物在 - 1 5 °C 下攪拌 6 0 分鐘。反應混合物蒸發至乾。殘餘物溶在乙酸乙酯中且順序地以 2 % 檸檬酸水溶液，水及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物藉著在矽石上之層析術 (洗提劑：二氯甲烷 / 甲醇 9 9 / 1 v / v) 而純化以產生 4 7 0 毫克之 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(88)

P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) 。

T L C : R f = 0 . 6 5 , 矽膠 , 二氯甲烷 / 甲醇
9 5 / 5 v / v 。

(f) H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a
- (2 - 噻唑基)

4 7 0 毫克 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c -
- D - C h a - P r o - P p a (C b z) - (2 - 噻唑
基) 於 5 毫升三氟乙酸及 0 . 5 毫升硫化苯甲醚中所成之
溶液在室溫下攪拌 4 小時。溶劑真空除去且殘餘物在一使
用 A : 2 0 % , B : 7 0 % ; C : 1 0 % 至 A : 2 0 % ;
B : 2 0 % ; C : 6 0 % 梯度洗提系統的製備性 H P L C
(Delta-Pak C ₁₈ - R P 管柱上 , 以 8 0 毫升 / 分鐘之流
速在 4 0 分鐘期間內純化。

(A : 0 . 5 M 磷酸鹽緩衝劑 p H = 2 . 1 ; B : 水 ; C
: 乙腈 : 水 3 : 2 v / v) 。

產量 : 1 7 7 毫克 , R _t (L C) = 3 3 . 5 7 分鐘
, 2 0 % A / 8 0 % B 至 2 0 % A / 2 0 % B / 6 0 % C
, 於 4 0 分鐘內。

實例 4 6

H O O C - C H ₂ - p - M e O - D - P h e - P r o -
P p a - (2 - 噻唑基)

N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - p - M e O

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (89)

— D — P h e — P r o — O H 之合成已於實例 6 中描述。
依實例 4 5 中所述之程序進行 H — P p a (C b z) — (2 — 噻唑基) (1 3 5 毫克) 之偶合，隨後之去保護及純化，產生二分離之非對映異構物。

產量：3 7 毫克， R_t ：2 7 . 1 7 分鐘，2 0 % A，
8 0 % B，0 % C 至 2 0 % A，2 0 % B，6 0 % C，
於 4 0 分鐘內。

產量：4 7 毫克， R_t ：3 0 . 1 5 分鐘，2 0 % A，
8 0 % B，0 % C 至 2 0 % A，2 0 % B，6 0 % C，
於 4 0 分鐘內。

實例 4 7

H O O C — C H ₂ — p — C l — D — P h e — P r o —
P p a — (2 — 噻唑基)

N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — p — C l —
— D — P h e — P r o — O H 之合成已描述於實例 5 中。
依實例 4 5 中所述之程序進行 H — P p a (C b z) — (2 — 噻唑基) (3 2 2 毫克) 之偶合，隨後之去保護及純化，得到二分離之非對映異構物。

產量：7 3 毫克， R_t ：3 1 . 0 7 分鐘，2 0 % A，
6 0 % B，2 0 % C 至 2 0 % A，0 % B，8 0 % C，
於 3 0 分鐘內。

產量：9 4 毫克， R_t ：1 8 . 2 1 分鐘，2 0 % A，
6 0 % B，2 0 % C 至 2 0 % A，0 % B，8 0 % C，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (90)

於 3 0 分鐘內。

實例 4 8

$\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{N l e} - \text{P r o} - \text{P p a} - (2$
- 噻唑基)

$\text{N} - (\text{特丁氧羰基甲基}) - \text{N} - \text{B o c} - \text{D} - \text{N l e}$
- $\text{P r o} - \text{O H}$ 之合成已描述於實例 8 中。

(a) $\text{B o c} - \text{P p a} - \text{N} (\text{M e}) \text{O M e}$

在 $\text{B o c} - \text{P p a} (\text{C b z}) - \text{N} (\text{M e}) \text{O M e}$ (實例 4 b) (8 2 0 毫克) 之 $\text{N} , \text{N} -$ 二甲基甲醯胺 (2 5 毫升) 溶液中添加 2 N 氫氯酸 (0 . 9 1 5 毫升) 及 1 0 % 鈀 / 碳 (1 0 0 毫克) , 在此之後, 混合物在室溫下氫化 1 小時。反應混合物通過 diacel 而過濾, 以 $\text{N} , \text{N} -$ 二甲基甲醯胺洗且以三乙胺 (0 . 1 5 毫升) 中和。使用粗製形式之產物於 $\text{B o c} - \text{P p a} (\text{T e o c}) - \text{N} (\text{M e}) \text{O M e}$ 之合成中。

(b) $\text{B o c} - \text{P p a} (\text{T e o c}) - \text{N} (\text{M e}) \text{O M e}$

$\text{B o c} - \text{P p a} - \text{N} (\text{M e}) \text{O M e}$ 之粗製溶液中順序地添加 1 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基氧基] 吡咯烷 - 2 , 5 - 二酮 (Teoc0Su, 參考: Synthesis 1987, 346) (5 6 7 毫克) 及三乙胺 (0 . 3 5 0 毫升) 且在室溫, 氮氣氛下攪拌 4 . 5 小時。溶液之 pH 以三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

始

五、發明說明(91)

乙胺保持在 8 上。溶劑在減壓下真空除去，添加二氯甲烷且溶液以 0.1 N 氫氯酸 (100 毫升)，水，5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物藉著在矽膠上以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 8 / 2 v / v 來洗提之層析術純化。產量：784 毫克。

T L C : R f = 0.37, 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 1 v / v。

(c) Boc - Ppa (Teoc) - (2 - 噻唑基)

在一冷的 (- 70 °C) 正丁基鋰的乙醚 (68.4 毫升, 1.07 莫耳 / 升) 溶液中, 在氮氣氛下緩慢地添加 2 - 溴噻唑 (6.59 毫升) 之乙醚 (50 毫升) 溶液且在 - 70 °C 下攪拌 30 分鐘。鋰噻唑化物溶液極緩慢地添加至一冷的 (- 7 °C) Boc - Ppa (Teoc) - N (Me) OMe (16.8 克) 四氫呋喃 (150 毫升) 溶液中且在 - 70 °C, 氮氣氛下攪拌 1 小時。反應混合物以 0.2 N 氫氯酸 (200 毫升) 稀釋, 以二氯甲烷萃取 3 次, 有機層以水, 5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 8 / 2 v / v 洗提而層析。產量：11.35 克。

T L C : R f = 0.68, 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1 v / v。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (92)

(d) H - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) .

T s O H

在 B o c - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (2 . 5 克) 之乙醚 (1 0 0 毫升) 溶液中添加甲苯磺酸 (1 . 2 克) 。反應混合物在 3 0 ° C , 2 0 0 m b a r 下緩慢蒸發 1 . 5 小時 , 在 1 5 m b a r 。產量 : 3 . 0 3 克。

(e) H O O C - C H ₂ - D - N l e - P r o - P p a
- (2 - 噻唑基)

依實例 4 5 進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - N l e - P r o - O M 對 H - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) . T s O H (3 0 7 毫克) 的偶合 , 隨後去保護及純化 , 產生二分離之非對映異構物。

產量 : 9 6 毫克 , R _t : 2 3 . 4 5 分鐘 , 2 0 % A , 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

產量 : 9 9 . 6 毫克 , R _t : 2 6 . 6 0 分鐘 , 2 0 % A , 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

實例 4 9

H O O C - C H ₂ - m - C l - D , L - P h e - P r o

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

傳

五、發明說明 (93)

— P p a — (2 — 噻唑基)

N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — m — C l —
D , L — P h e — P r o — O H 之合成已描述於實例 4 中。
依實例 4 8 中所述程序進行對 H — P p a (T e o c)
— (2 — 噻唑基) . T s O H (3 2 5 毫克) 之偶合，隨後之去保護及純化，產生四分離之非對映異構物。

產量：80 毫克，R_t：28 . 68 分鐘，20 % A
，80 % B，0 % C 至 20 % A，20 % B，60 % C，
於 40 分鐘內。

產量：40 毫克，R_t：31 . 02 分鐘，20 % A
，80 % B，0 % C 至 20 % A，20 % B，60 % C，
於 40 分鐘內。

產量：72 毫克，R_t：32 . 62 分鐘，20 % A
，80 % B，0 % C 至 20 % A，20 % B，60 % C，
於 40 分鐘內。

產量：52 毫克，R_t：34 . 22 分鐘，20 % A
，80 % B，0 % C 至 20 % A，20 % B，60 % C，
於 40 分鐘內。

實例 50

H O O C — C H₂ — D — D p a — P r o — P p a — (2
— 噻唑基)

(a) B o c — D — D p a — P r o — O B z l

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(94)

依實例1中所述之偶合條件，藉 Boc-D-Dpa-OH (4.77克) 與 H-Pro-OBzl (3.8克) 反應得到 Boc-D-Dpa-Pro-OBzl。產量：8.4克。

TLC: Rf = 0.95, 矽膠, 乙酸乙酯/吡啶/乙酸/水 560/31/18/7 v/v/v/v。

(b) Boc-D-Dpa-Pro-OH

依實例1中所述之程序藉 Boc-D-Dpa-Pro-OBzl (7克) 之催化性氫化得到 Boc-D-Dpa-Pro-OH。產量：5.5克。

(c) Boc-D-Dpa-Pro-Bpa(Teoc)-(2-噻唑基)

依實例48中所述之程序進行 Boc-D-Dpa-Pro-OH (500毫克) 對 H-Ppa(Teoc)-(2-噻唑基)·TsOH (573毫克) 之偶合。產量：712毫克。

TLC: Rf = 0.44, 矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 4:6 v/v。

(d) N-(特丁氧羰基甲基)-D-Dpa-Pro-Ppa(Teoc)-(2-噻唑基)

依實例48中所述之程序，以對甲苯磺酸處理 Boc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (95)

- D - D p a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (7 1 2 毫克) , 以產生 H - D - D p a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (7 6 1 毫克) 。由依實例 1 中所述之程序, 由以溴乙酸特丁酯對 H - D - D p a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (7 6 1 毫克) 之烷化作用, 獲得 N - (特丁氧羰基甲基) - D - D p a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) 。產量: 6 7 4 毫克。

T L C : R f = 0 . 5 4 , 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 7 v / v 。

(e) H O O C - C H ₂ - D - D p a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

依實例 4 8 中所述之程序進行隨後之去保護及純化, 產生二分離之非對映異構物。

產量: 6 4 毫克, R_t: 3 5 . 1 6 分鐘, 2 0 % A , 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

產量: 9 6 毫克, R_t: 3 6 . 8 0 分鐘, 2 0 % A , 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

實例 5 1

H O O C - C H ₂ - D - C h a - O h i - P p a - (2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

— 噻唑基)

(a) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -
C h a - O H

如實例 4 5 中所述者製備 N - (特丁氧羰基甲基) -
N - B o c - D - C h a - O H 。

(b) H - O h i - O M e . H C l

在 - 1 5 ° C 之乾甲醇 (1 0 毫升) 溶液中逐滴添加
0 . 4 3 毫升 (0 . 7 克) 亞硫醯氯。混合物在 0 - 1 0
° C 下攪拌 2 0 分鐘，在此之後添加加入氫吡啶 - 2 - 羧
酸 (H - O h i - O H) (0 . 5 克) 且溶液迴流 3 小時
。混合物被濃縮且與甲醇共真空蒸發以產生 6 6 5 毫克 H
- O h i - O M e . H C l 。

T L C : R f = 0 . 5 8 , 矽膠，丁醇 / 吡啶 / 乙酸
/ 水 4 / 1 / 1 / 2 v / v / v / v 。

(c) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -
C h a - O h i - O M e

在一冷的 (0 ° C) N - (特丁氧羰基甲基) - N -
B o c - D - C h a - O H (1 . 2 克) 之二氯甲烷 (4 0 毫升) 溶液中添加 1 - 羥基苯並三唑 (4 6 0 毫克)
，二環己基碳化二醯亞胺 (7 0 0 毫克) 且在 0 ° C 下攪拌
2 0 分鐘。其次，添加 H - O h i - O M e . H C l (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (97)

6 6 5 毫克) 及 N, N - 二異丙基乙胺 (0 . 0 7 5 毫升) 至此反應混合物。混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時且而後保持在室溫下經 7 天, 同時以 N, N - 二異丙基乙胺保持溶液 pH 在 7。混合物冷卻至 - 2 0 °C 且藉過濾除去二環己基脲。濾液蒸發至乾。殘餘物溶在乙酸乙酯中且以 1 N 氫氯酸, 飽和碳酸氫鈉及鹽水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上, 以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1 v / v 洗提而層析。產量: 1 . 0 7 克。

T L C : R f = 0 . 4 1 , 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1 v / v。

(d) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O h i - O H

在 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O h i - O M e (1 . 0 5 克) 於二噁烷 / 水 2 / 1 v / v (3 0 毫升) 所成溶液中添加氫氧化鋰單水合物 (0 . 3 2 克)。混合物在室溫下攪拌 6 . 5 小時。二噁烷在減壓下蒸發除去, 添加乙酸乙酯, pH 使用氫氯酸調至 1 . 5 且水層以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層以水及鹽水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 2 v / v 洗提而層析。含 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O h i - O H 之餾份收集且蒸發。產量: 5 0 0 毫克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (99)

N - B o c - D - C h a - O H 。 在一冷的 (0 ° C) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O H (3 . 7 克) 之二氯甲烷 (1 5 毫升) 溶液中添加 1 - 羥基苯並三唑 (1 . 4 3 克) , 二環己基碳化二醯亞胺 (2 . 1 8 克) 且在 0 ° C 下攪拌 1 5 分鐘。其次, 添加 H - P r o (4 - 順式 - 乙基) - O E t . H C l (1 . 9 9 克, 其依 W O 9 5 / 2 3 6 0 8 製備) 及 N , N - 二異丙基乙胺 (0 . 1 5 0 毫升) 至此反應混合物中。混合物在 0 ° C 下攪拌 1 小時, 而後保持在室溫下經 2 小時, 同時以 N , N - 二異丙基乙胺保持溶液之 p H 在 7 。混合物冷卻至 - 2 0 ° C 且過濾除去二環己基脲。濾液蒸發至乾。殘餘物溶在乙酸乙酯且以 1 N 氫氯酸, 飽和碳酸氫鈉, 水及鹽水洗, 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1 v / v 洗提而層析。含有 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o (4 - 順式 - 乙基) - O E t 被收集且蒸發。產量: 3 . 8 7 克。

T L C : R f = 0 . 4 6 , 矽膠, 庚烷 / 乙酸乙酯 3 / 1 v / v 。

(b) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o (4 - 順式 - 乙基) - O H

在 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o (4 - 順式 - 乙基) - O E t (3 . 8 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (100)

克) 之二噁烷 / 水 9 / 1 v / v (50 毫升) 溶液添加 1 N 氫氧化鈉 (7 . 5 毫升) 。混合物在室溫下攪拌。在 60 小時後，添加 70 毫克氫氧化鋰單水合物 / 10 毫升水且攪拌另外之 12 小時。反應混合物以 100 毫升水稀釋，pH 以氫氯酸調至 1 . 5 且水層以二氯甲烷萃取 3 次。有機層以水及鹽水洗且在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之庚烷 / 乙酸乙酯 1 / 2 v / v 洗提而層析。含有 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro (4 - 順式 - 乙基) - OH 之餾份被收集且蒸發。產量：1 . 39 克。

TLC : Rf = 0 . 79 , 矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 126 / 20 / 11 / 6 v / v / v / v 。

(c) H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o (4 - 順式 - 乙基) - P p a - (2 - 噻唑基)

依實例 48 中所述之程序進行 N - (特丁氧羰基甲基) - N - Boc - D - Cha - Pro (4 - 順式 - 乙基) - OH 及 H - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) . T s O H (325 毫克) 之偶合，隨後之去保護及純化，產生二分離之非對映異構物。

產量：77 . 5 毫克，R_t：36 . 61 分鐘，20 % A，80 % B，0 % C 至 20 % A，20 % B，60 % C，於 40 分鐘內。

五、發明說明 (101)

產量：104毫克， R_f ：40.05分鐘，20%
A，80%B，0%C至20%A，20%B，60%C
，於40分鐘內。

實例 53

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{D}-\text{Coa}-\text{Pro}-\text{Ppa}-(2$
-噻唑基)

(a) 2-乙醯胺基-2-(環辛基甲基)-丙二酸二乙
酯

在一冷的(0℃)氫化鈉(5.36克)之二噁烷(100毫升)懸浮液中逐滴(非常緩慢地)添加乾乙醇(134毫升)且在0℃，氮氣氛下攪拌1.5小時。所得的乙醇鈉溶液逐滴添加至環辛基甲基溴化物(實例7(a))(27.49克)，碘化鈉(2.0克)及乙醯胺丙二酸二乙酯(29.10克)於二噁烷(200毫升)/乙醇(20毫升)所成之溶液中且在80℃下激烈攪拌165時。溶劑在減壓下蒸發除去，添加乙酸乙酯，以水，5%碳酸氫鈉溶液及鹽水洗，在硫酸鎂上乾燥且真空濃縮。殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之庚烷/乙酸乙酯 7/3 v/v洗層而層析。含有所要之化合物的餾份被收集且蒸發。產量：19.60，TLC： R_f = 0.53，矽膠，庚烷/乙酸乙酯 7/3 v/v。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

(b) H - D , L - C o a - O H

T L C : R f = 0 . 5 9 , 矽 膠 , 乙 酸 乙 酯 / 吡 啶 / 乙 酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

依實例 1 中所述之程序實例 N - (特丁氧羰基甲基)
- N - B o c - D , L - C o a - P r o - O B z 之合
成。

依實例 1 中所述之程序藉 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - C o a - P r o - O B z l (19 . 61 克) 之氫化而得到 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - C o a - P r o - O H 。所得油以乙醚處理，在此之後，N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - C o a - P r o - O H 之二非對映異構物藉過濾分離。濾液在減壓下蒸發 (產量 9 . 34 克) 且用來供對 H - P p a (T e o c)

訂

五、發明說明 (103)

— (2-噻唑基) . T s O H (400毫克) 之偶合，依實例 48 中所述之程序進行後的去保護及純化，產生二分離之非對映異構物。

產量：137毫克， R_t ：36.10分鐘，20% A，80% B，0% C 至 20% A，20% B，60% C，於40分鐘內。

產量：139毫克， R_t ：38.94分鐘，20% A，80% B，0% C 至 20% A，20% B，60% C，於40分鐘內。

實例 54

H O O C — C H₂ — D — C h a — A z t — P p a — (2-噻唑基)

(a) N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — D —
C h a — O H

如實例 1 中所述者製備 N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — D — C h a — O H。

(b) N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — D —
C h a — A z t — O H

氯甲酸特丁酯 (0.71毫升) 逐滴添加至冷的 (—15至—20℃) N — (特丁氧羰基甲基) — N — B o c — D — C h a — O H (1.90克) 及 N — 甲基嗎

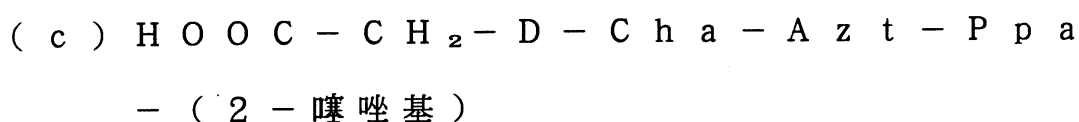
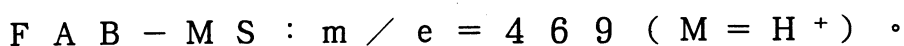
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

備

五、發明說明 (104)

啉 (0.6 毫升) 之 15 毫升二氯甲烷溶液中。在 45 分鐘後，添加 H-Azt-OH (0.50 克)。在 1 小時後，有機相以水萃取，有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾且溶在壓力下除去。產量：2.3 克近乎無色油狀之標題化合物。

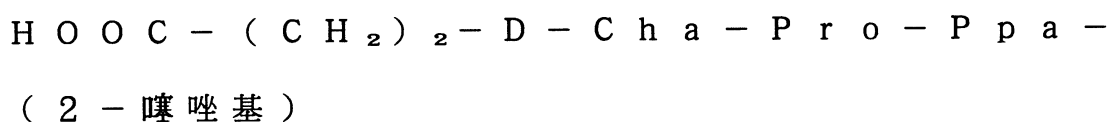


依實例 48 中所述之程序進行對 H-Ppa (Teoc) - (2-噻唑基) 之偶合，隨後之去保護及純化，產生二分離之非對映異構物。

產量：72 毫克， R_t ：28.10 分鐘，20% A，80% B，0% C 至 20% A，20% B，60% C，於 40 分鐘內。

產量：88 毫克， R_t ：31.46 分鐘，20% A，80% B，0% C 至 20% A，20% B，60% C，於 40 分鐘內。

實例 55



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (105)

O M e

在 7 . 1 1 克 D - C h a - O M e . H C l 之 2 5 毫升乙腈懸浮液中添加 2 . 6 毫升 N , N - 二異丙基乙胺及 2 5 毫升丙烯酸特丁酯。反應混合物在 4 0 °C 下加熱且使用 N , N - 二異丙基乙胺保持在 p H 8 (在一濕的 p H 紙上點測試) 。在 1 星期後，反應混合物被濃縮。殘餘物溶在乙酸乙酯中，以水及鹽水洗，乾燥 (硫酸鈉) 且濃縮以提供 1 1 . 7 8 克標題化合物，其被使用，卻無進一步純化。

T L C : R f = 0 . 7 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 1 v / v 。

(b) N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O M e

依對 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O M e 所述之程序 (實例 1) , 將 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - C h a - O M e (1 1 . 7 8 克) 轉變成 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O M e (8 . 7 8 克) 。

T L C : R f = 0 . 7 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 2 v / v 。

(c) N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (106)

依對 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - O H 所述之程序 (實例 1) , 將 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O M e (10 . 0 克) 皂化以給予 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O H (4 . 31 克) 。

T L C : R f = 0 . 1 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 5 v / v 。

(d) N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O B z l

依對 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O B z l 所述之程序 (實例 1) , 將 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - O H (3 . 14 克) 偶合至 P r o - O B z l . H C l , 以給予 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O B z l (4 . 36 克) 。

T L C : R f = 0 . 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 2 v / v 。

(e) N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H

依對 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H 所述之程序 (實例 1) , 氫化 N -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (107)

(2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O B z l (4 . 3 3 克) , 以給予 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H (3 . 9 6 克) 。

T L C : R f = 0 . 1 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 。

(f) N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基)

依對 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) 所述之程序 (實例 4 4) , N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - O H (3 4 2 毫克) 與 H - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) 。

T s O H (實例 4 8 中描述) 偶合 , 以給予 N - (2 - (特丁氧羰基) 乙基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (4 6 8 毫克) 。

T L C : R f = 0 . 2 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 1 v / v 。

(g) H O O C - C H ₂ C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

依對 H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (108)

P p a - (2 - 噻唑基) 所述之程序 (實例 4 4) , 將 N - (2 - (特丁氧羰基) 甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) (4 6 8 毫克) 去保護 , 以給予二非對映異構物形式之 N - (H O O C - C H ₂ C H ₂) - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基) 。

產量 : 1 2 3 毫克 , R_t (L C) = 3 0 . 2 分鐘 , 2 0 % A , 8 0 % B 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

產量 : 1 3 8 毫克 , R_t (L C) = 3 3 . 6 分鐘 , 2 0 % A , 8 0 % B 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C , 於 4 0 分鐘內。

實例 5 6

H O O C - C H ₂ - (N - M e) - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

(a) B o c - D - C h a - O M e

B o c - D - C h a - O H (2 0 克) 溶在二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v (4 0 0 毫升) 中。添加 2 - (1 - H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基脲鎢四氟硼酸鹽 (2 2 . 7 克) 且藉三乙胺 (1 0 毫升) 之添加將溶液調至 p H 8 。反應混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。混合物順序地以冷的 1 N 氫氯酸溶液 , 水 , 5 % 碳

五、發明說明 (109)

酸氫鈉及水洗且在硫酸鈉上乾燥。濾液被蒸發且殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之乙酸乙酯／庚烷 2／3 v／v 洗提而層析。含有 Boc - D - Cha - OMe 之餾份被收集且蒸發。產量：19.38 克。

TLC : Rf = 0.90, 矽膠, 乙酸乙酯／庚烷 3／1 v／v。

(b) Boc - (N - Me) - D - Cha - OMe

Boc - D - Cha - OMe (19.35 克) 在氮氣氛下溶在 200 毫升乾 N, N - 二甲基甲醯胺中。添加由基碘 (4.22 毫升) 且混合物冷卻至 0 °C。添加 2.71 克氫化鈉 (60 % 懸浮液, 於油中) 且反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。混合物部份地濃縮, 添加乙酸乙酯且有機層以 0.1 M 氫氯酸, 水, 5 % 碳酸氫鈉溶液及鹽水洗, 在硫酸鈉上乾燥且濃縮。產量：21.07 克。

TLC : Rf = 0.55, 矽膠, 乙酸乙酯／庚烷 3／7 v／v。

(c) Boc - (N - Me) - D - Cha - OH

Boc - (N - Me) - D - Cha - OMe (20 克) 之 400 毫升／水 9／1 v／v 溶液用足夠之 2 M 氫氧化鈉溶液處理, 以在室溫下保持 pH 在 12 歷 16 小時。在酸化後, 混合物倒入水中且在硫酸鈉上洗。濾液蒸發且產生 21.2 克 Boc - (N - Me) - D -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (110)

C h a - O H .

T L C : R f = 0 . 7 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v .

(d) B o c - (N - M e) - D - C h a - O B z 𧪗

B o c - (N - M e) - D - C h a - O H (2 克) 溶在二氯甲烷 (2 0 毫升中) 。添加苯醇 (0 . 7 6 克) 及 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基脲鎘四氟硼酸鹽 (2 . 2 4 克) 且藉添加三乙胺 (1 0 毫升) 將溶液調至 p H 8 。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物順序地以冷的 1 N 氫氯酸溶液 , 水 , 5 % 碳酸氫鈉及水洗 , 且在硫酸鈉上乾燥。濾液被蒸發且殘餘物在矽膠上以作為洗提劑之乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 3 v / v 洗提而層析。含有 (N - M e) - B o c - D - C h a - O B z 𧪗 之餾份被收集且蒸發。產量 : 1 . 5 6 克。

T L C : R f = 0 . 7 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷 3 / 1 v / v .

(e) H - (N - M e) - D - C h a - O B z 𧪗

B o c - (N - M e) - D - C h a - O B z 𧪗 (1 . 5 6 克) 在室溫下以 5 0 % 三氟乙酸 / 二氯甲烷 (2 0 毫升) 處理 1 小時。反應混合物至乾 , 產生 1 . 6 克標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (111)

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v .

(f) N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - O B z 𐄂

添加溴乙酸特丁酯 (0 . 8 1 克) 至 H - (N - M e) - D - C h a - O B z 𐄂 (1 . 6 克) 之 4 0 毫升乙腈溶液中。添加四丁基銨碘化物 (1 5 0 毫克) 且混合物之 p H 以 N , N - 二異丙基乙胺調至 8 . 5 。混合物在 5 0 °C 下攪拌 1 6 小時且真空蒸發。殘餘物溶在乙酸乙酯中且溶液以 5 % 碳酸氫鈉溶液及水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空蒸發。在矽膠上以庚烷 / 乙酸乙酯 4 / 1 v / v 洗提層析術會給予 1 . 1 1 克 N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - O B z 𐄂。

T L C : R f = 0 . 9 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v .

(g) N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - O H

添加 1 0 % 鈀 / 炭 (1 0 0 毫克) 及 1 . 4 3 毫升 2 M 氫氯酸至 N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - O B z 𐄂 (1 . 1 1 克) 之甲醇 (2 0 毫升) 溶液中。反應混合物在大氣壓，室溫下氫化 1 小時。鈀觸媒過濾除去且溶劑在減壓下蒸發除去，產生 9 7 0 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (112)

N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - O H 。

T L C : R f = 0 . 7 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 1 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(h) H O O C - C H ₂ - (N - M e) - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

依實例 1 中所述之程序製備 N - (特丁氧羰基甲基) - (N - M e) - D - C h a - P r o - O H 。依實例 4 8 進行經混合酸酐之偶合，去保護及純化。產生二個非對映異構物，皆 7 9 毫克。

A : R _t (L C) = 3 0 . 8 7 分鐘，20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘內。

B : R _t (L C) = 3 4 . 5 8 分鐘，20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘內。

實例 5 7

E t O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

依實例 4 8 中所述程序製備 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D - C h a - P r o - P p a (T e o c) - (2 - 噻唑基) 。使用 3 M 氫氯酸 / 乙醇進行去保護

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (113)

。純化會產生二非對映異構物：37毫克及44毫克。

A : R_t (L C) = 35 . 24分鐘，20% A /
80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於40分鐘
內。

B : R_t (L C) = 38 . 12分鐘，20% A /
80% B 至 20% A / 20% B / 60% C，於40分鐘
內。

實例 58

H - (N - M e) - D - C h a - P r o - P p a - (2
- 噻唑基)

B o c - (N - M e) - D - C h a - P r o - O H

B o c - (N - M e) - D - C h a - P r o - O H

之合成描述於實例 16 中。

N - M e - D - C h a - P r o - P p a - (2 - 噻唑基
)

依實例 45 中所述之方法，B o c - (N - M e) -
D - C h a - P r o - O H (400 毫克) 與 H - P p a
(C b z) - (2 - 噻唑基) . T F A 偶合。所得之三肽
在 T F A 及硫化苯甲醚 (參見實例 45) 之混合物中處理
，且藉 H P L C 純化以提供非對映異構物混合物形式之標
題化合物 (218 毫克) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

終

五、發明說明 (114)

$R_t(LC) = 31.96$ 分鐘，20% A / 80% B 至 20% A / ，20% B 及 60% C，於 40 分鐘內。

實例 59

乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa-(2-噻唑基)$

(a) 乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$

乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ 之合成描述於實例 18 中。

(b) 乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa-(2-噻唑基)$

如實例 45 中，乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-OH$ (300 毫克) 與 $H-Ppa(Cbz)-(2-噻唑基)$ 之偶合會在純化後提供乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa(Cbz)-(2-噻唑基)$ (560 毫克)。依實例 45 中所述之方法去保護及純化會給予非對映異構物混合物形式之乙基 $SO_2-D-Cha-Pro-Ppa-(2-噻唑基)$ (190 毫克)。

$R_t(LC) = 26.67$ 及 28.20 分鐘，20% A，60% B 及 20% C 至 100% C，於 40 分鐘內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (115)

實例 6 0

乙基 SO_2 -D-Phe-Pro-Ppa-(2-噻唑基)

依實例 4 8 中所述之程序，乙基 SO_2 -D-Phe-Pro-OH (實例 2 6) 與 H-Ppa(Teoc)-(2-噻唑基)。T s O H 之偶合會提供經完全保護之三肽。在去保護之後 (參見實例 4 8)，藉 H P L C (可以分離二非對映異構物。二非對映異構物之產量：

8 0 毫克， $R_t(\text{LC}) = 39.87$ 分鐘，20 % A，80 % B 至 20 % A，20 % B 及 60 % C，於 40 分鐘內。

6 9 毫克， $R_t(\text{LC}) = 42.45$ 分鐘，20 % A，80 % B 至 20 % A，20 % B 及 60 % C，於 40 分鐘內。

實例 6 1

苺基 SO_2 -norLeu(環)-Gly-Ppa-(2-噻唑基)

在與實例 4 5 中所述之相同條件下，235 毫克苺基 SO_2 -norLeu(環)-Gly-OH (參見實例 1 2) 與 H-Ppa(Cbz)-(2-噻唑基)。T F A 偶合。由所得三肽除去保護基 (實例 4 5) 會在 H P L C 純化後給予二分離之非對映異構物。

產量：99 毫克， $R_t(\text{LC}) = 37.99$ 分鐘，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (116)

20% A, 80% B 至 20% A, 20% B 及 60% C, 於 40 分鐘內。

產量: 86 毫克, $R_f(LC) = 38.68$ 分鐘, 20% A, 80% B 至 20% A, 20% B 及 60% C, 於 40 分鐘內。

實例 62

式 $HOO C - CH_2 - D - C h a - X - P p a - (2 - \text{噻唑基})$ 化合物 (表 62) 之固相合成

(a) $T e o c - P p a (B o c) - O H$

在 18.4 克 $H - P p a - O H$ 及 6.8 克硫酸銅 (II) 五水合物於水 (312 毫升) 及二噁烷 (234 毫升) 中所成之溶液中添加 33.9 克二碳酸二特丁酯, 同時毫升用 4 N 氫氧化鈉調至 9。混合物在室溫下攪拌 16 小時。沈澱物被收集且以水洗。濾餅懸浮在二噁烷中且 pH 以 4 N 氫氧化鈉調至 12.5。以 0.5 小時間隔, 二份次地添加三甲基甲矽烷基乙基羰基氯。混合物攪拌 16 小時。沈澱物被過濾且以二噁烷洗。濾液濃縮成小體積且 pH 調至 2.5。混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗, 在硫酸鈉上乾燥且蒸發至乾以給予 24.9 克油。

TLC: $R_f = 0.79$, 矽膠, 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (117)

(b) T e o c - P p a (B o c) - N (M e) O M e

在 29 . 8 克 , T e o c - P p a (B o c) - O H
及 7 . 5 4 克 N , O - 二 甲 基 羥 基 胺 氫 氯 化 物 之 370 毫
升 二 氯 甲 烷 溶 液 中 添 加 23 克 O - (苯 並 三 唑 - 1 - 基)
- N , N , N ' , N ' - 四 甲 基 脲 鎢 四 氟 硼 酸 鹽 及
20 . 2 毫 升 三 乙 胺 且 混 合 物 攪 拌 2 小 時 。 反 應 混 合 物 以
水 及 0 . 9 M 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 萃 取 , 以 硫 酸 鎂 乾 燥 且 濃 縮
。 殘 餘 物 在 矽 膠 上 用 0 - 5 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 來 層 析 , 以
提 供 32 . 2 克 標 題 化 合 物 。

T L C : R f = 0 . 42 , 矽 膠 , 甲 苯 / 丙 酮 3 /
1 v / v 。

(c) T e o c - P p a (B o c) - (2 - 噻 唑 基)

逐 滴 添 加 70 毫 升 正 丁 基 鋰 (0 . 72 M 於 乙 醚 中)
至 4 . 55 毫 升 新 鮮 蒸 餾 之 2 - 溴 噻 唑 的 40 毫 升 乙 醚 溶
液 。 反 應 混 合 物 攪 拌 歷 額 外 的 15 分 鐘 , 在 此 時 , 緩 慢 添
加 7 . 2 克 T e o c - P p a (B o c) - N (M e)
O M e (其 溶 在 40 毫 升 四 氫 呋 喃 中) 。 在 攪 拌 30 分 鐘
後 , 反 應 混 合 物 倒 入 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 中 (200 毫 升) 。
醚 層 被 分 離 且 水 層 以 醚 萃 取 。 經 結 合 之 醚 萃 取 液 以 水 洗 ,
在 硫 酸 鎂 上 乾 燥 且 濃 縮 。 殘 餘 物 藉 矽 膠 層 析 術 來 純 化 以 給
予 6 . 43 克 標 題 化 合 物 。

T L C : R f = 0 . 61 , 矽 膠 , 於 甲 苯 / 丙 酮 3
/ 1 v / v 中 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (118)

(d) T e o c - P p a - (2 - 噻唑基) . T s O H

添加 3 . 1 6 克對甲苯磺酸 (1 H₂O) 至 8 克

T e o c - P p a (B o c) - (2 - 噻唑基) 之 1 1 6 毫升乙醚溶液中。混合物在 3 0 °C 下，在下旋轉蒸發器上緩慢地濃縮。油狀殘餘物在旋轉蒸發器上，於真空下攪拌另外之 2 小時，以給予 9 . 2 克對甲苯磺酸鹽。

T L C : R f = 0 . 6 , 矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 , v / v / v / v 。

(e) T e o c - P p a - (2 - 噻唑基) . T s O H

在羥甲基聚苯乙烯上之固定 (T e o c - P p a (C (O) O C H₂P o l) - (2 - 噻唑基))

在 1 0 . 0 克羥甲基聚苯乙烯 (H O C H₂P o l)

(0 . 9 7 m M / g) 及 1 2 . 9 克二 (N - 丁二噻亞胺基) 碳酸鹽於乙腈 (5 0 毫升) 及二氯甲烷 (5 0 毫升) 中所成之懸濁液中添加 7 毫升三乙胺。所得混合物在室溫下搖盪 2 小時。樹脂被過濾，順序地以二氯甲烷，1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮及二氯甲烷洗。樹脂再次懸浮在乙腈 (5 0 毫升) 及二氯甲烷 (5 0 毫升) 中。而後，添加 8 . 3 克 T e o c - P p a - (2 - 噻唑基) . T s O H 及 3 . 7 毫升三乙胺且搖盪混合物 1 7 小時。樹脂過濾收集，順序地以二氯甲烷，1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮，二氯甲烷及乙醚洗，且真空乾燥以給予 1 3 . 3 克樹脂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (119)

(f) $\text{H} - \text{P} \text{p} \text{a} (\text{C} (\text{O}) \text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{P} \text{o} \text{l}) - (2 -$
 噻唑基) . $\text{H} \text{C} \ell$

添加 1 . 5 毫升三氟乙酸及二氯甲烷 (1 : 1 v /
 v) 之混合物至 50 毫克 $\text{T} \text{e} \text{o} \text{c} - \text{P} \text{p} \text{a} (\text{C} (\text{O})$
 $\text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{P} \text{o} \text{l}) - (2 - \text{噻唑基})$ 中且反應混合物搖盪
 30 分鐘。樹脂被過濾，以二氯甲烷，0 . 5 M $\text{H} \text{C} \ell$
 於二噁烷、二氯甲烷 (1 / 7 v / v) 中所成者及二氯
 甲烷洗。

(g) $\text{B} \text{o} \text{c} - \text{P} \text{h} \text{e} - \text{P} \text{p} \text{a} (\text{C} (\text{O})$
 $\text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{P} \text{o} \text{l}) - (2 - \text{噻唑基})$

在 40 毫克 $\text{B} \text{o} \text{c} - \text{P} \text{h} \text{e} - \text{O} \text{H}$ 及 20 毫克 1 - 羥
 基苯並三唑之 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (1 毫升) 溶液中
 添加 $23 \mu \ell$ N , N - 二異丙基碳化二醯亞胺。在攪拌
 5 分鐘後，添加混合物之樹脂中。而後，添加 $5 \mu \ell$ 4
 - 甲基嗎啉且所得懸濁液搖盪 2 小時，過濾，以 1 - 甲基
 - 2 - 吡咯烷酮，二氯甲烷及乙醚洗。其它的 N - 特丁氧
 羰基胺基羧酸以相同方式接合。

(h) $\text{H} - \text{P} \text{h} \text{e} - \text{P} \text{p} \text{a} (\text{C} (\text{O}) \text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{P} \text{o} \text{l})$
 - (2 - 噻唑基) . $\text{H} \text{C} \ell$

以如上述之供 $\text{T} \text{e} \text{o} \text{c} - \text{P} \text{p} \text{a} (\text{C} (\text{O})$
 $\text{O} \text{C} \text{H}_2 \text{P} \text{o} \text{l}) - (2 - \text{噻唑基})$ 之 $\text{T} \text{e} \text{o} \text{c}$ 基除去的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (120)

類似方式，由 B o c - P h e - P p a (C (O)
O C H ₂ P o l) - (2 - 噻唑基) 除去 N - 特丁氧羰基
。

(i) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -
C h a - P h e - P p a (C (O)
O C H ₂ P o l) - (2 - 噻唑基)

以如上所述之供 B o c - P h e - O H 與 H - P p a
(C (O) O C H ₂ P o l) - (2 - 噻唑基) 之接合的
類似方式，使 N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D
- C h a - O H 接合至 H - P h e - P p a (C (O)
O C H ₂ P o l) - (2 - 噻唑基) . H C l 上。

(j) H O O C - C H ₂ - D - C h a - P h e - P p a
- (2 - 噻唑基)

樹脂以 1 毫升三氟乙酸 / 硫代苯甲醚 1 0 / 1 v
/ v 處理且搖盪 4 小時。反應混合物被過濾，以三氟乙酸
及甲苯洗。經結合之濾液及洗液被濃縮。添加庚烷至殘餘
物且混合物激烈地渦動。庚烷層被除去且不溶之油狀殘餘
物以庚烷洗。在真空乾燥後，殘餘物再溶在水中，經
0 . 4 μ 濾紙過濾且冷凍乾燥。粗製之肽藉製備性尺寸排
外 (exclusion) 層析術 (管柱 : Superdex Peptide
H R 1 0 / 3 0 ; 流速 : 0 . 7 5 毫升 / 分鐘 ; 洗提劑 :
水 / 乙腈 4 / 1 v / v) 來純化。合適餾份之冷凍乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (121)

燥會給予 6 . 4 毫克 $\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} -$
 $\text{P h e} - \text{P p a} - (2 - \text{噻唑基})$ 。

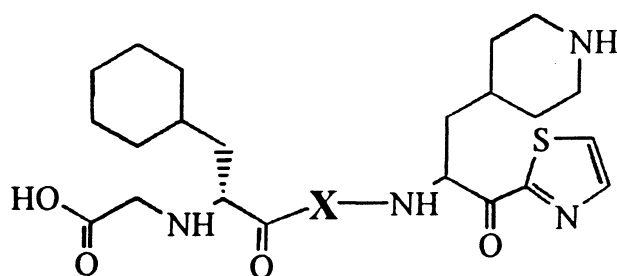
(k) $\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{X} - \text{P p a} - ($
 $2 - \text{噻唑基})$ (表 6 2)

如對 $\text{H O O C} - \text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{P h e} -$
 $\text{P p a} - (2 - \text{噻唑基})$ 所述者，製備式 $\text{H O O C} -$
 $\text{C H}_2 - \text{D} - \text{C h a} - \text{X} - \text{P p a} - (2 - \text{噻唑基})$ 化合物。所有化合物藉逆相液體層析術，在一 Supelcosil
 L C - 1 8 - D B 管柱上，使用以下條件而特徵化：流速
 ： 1 . 0 毫升 / 分鐘；緩衝劑 A：0 . 5 M 磷酸鉀緩衝劑
 (p H 2 . 1)；緩衝劑 B：水；緩衝劑 D：乙腈：水 (9 : 1)，
 梯度：0 → 3 0 分鐘：2 0 % A / 6 5 % B / 1 5 % D 至 2 0 % A / 2 5 % B / 5 5 % D 在 2 1 0 n m
 下之 U V 偵測。表 6 2 中之停留時間以分鐘為單位來記錄。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (122)



X	停留時間	X	停留時間
(a)Phe	27.5	(h)Thr	15.8
(b)Pro	21.7/23.8	(i)Gly	18.5/19.9
(c)Ini	20.7/21.1	(j)Gln	15.8/16.6
(d)Sar	20.3	(k)Orn	12.0/12.8
(e)Ile	15.7	(l)Glu	17.8/19.3
(f)D-Phe	21.8	(m)Cha	20.8
(g)β-Ala	19.0/19.5		

Ini=異哌啶酸 (4 - 哌啶羧酸)

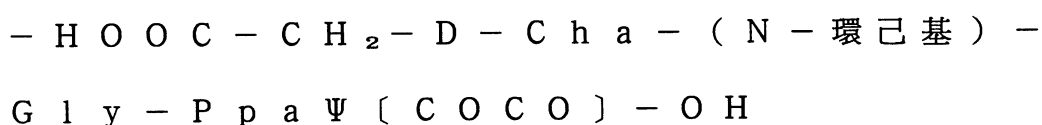
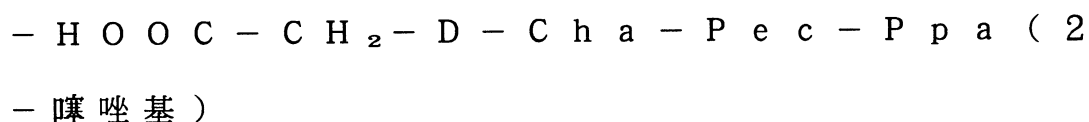
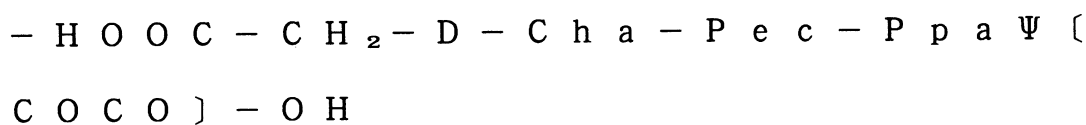
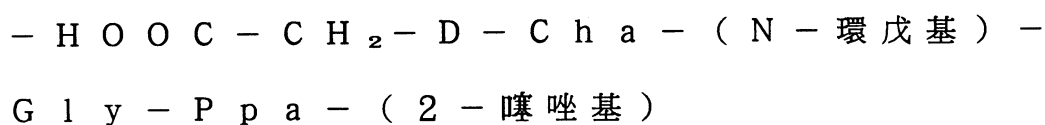
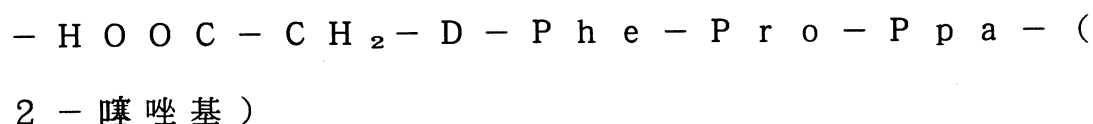
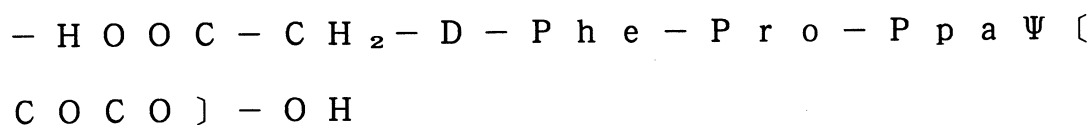
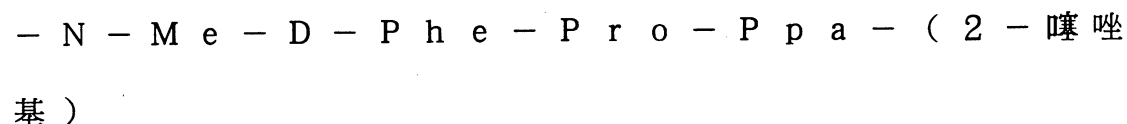
Sar=肌胺酸 (N - 甲基甘胺酸)

Orn=鳥胺酸 (S - (+) - 2 , 5 - 二胺基戊酸)

五、發明說明 (123)

實例 6 3

以下化合物可藉使用本發明方法來製備：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (124)

— H O O C — C H ₂ — D — C h a — (N — 環己基) —
G l y — P p a — (2 — 噻唑基)

— H O O C — C H ₂ — D — C h a — (N — 環丙基) —
G l y — P p a Ψ [C O C O] — O H

— H O O C — C H ₂ — D — C h a — (N — 環丙基) —
G l y — P p a — (2 — 噻唑基)

— N — M e — D — P h e — (N — 環戊基) — G l y —
P p a Ψ [C O C O] — O H

— N — M e — D — P h e — (N — 環戊基) — G l y —
P p a — (2 — 噻唑基)

— 2 — 丙基 — 戊醯基 — A s p (O M e) — P r o —
P p a Ψ [C O C O] — O H

— 2 — 丙基 — 戊醯基 — A s p (O M e) — P r o —
P p a — (2 — 噻唑基)

— 2 — 丙基 — 戊醯基 — A s p — P r o — P p a Ψ [
C O C O] — O H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (125)

— 2 — 丙基 — 戊 鹽 基 — A s p — P r o — P p a — (2 — 噻 唑 基)

— 1 — P i q — (N — 環 戊 基) — G l y — P p a Ψ [C O C O] — O H

— 1 — P i q — (N — 環 戊 基) — G l y — P p a — (2 — 噻 唑 基)

— 二 苯 基 丙 鹽 基 — P r o — P p a — (2 — 噻 唑 基)

— N — M e — D — N l e — P r o — P p a Ψ [C O C O] — O H

— N — M e — D — N l e — P r o — P p a — (2 — 噻 唑 基)

— E t S O ₂ — D — P h e — P r o — P p a Ψ [C O C O] — O H

— E t S O ₂ — N (M e) — D — C h a — P r o — P p a Ψ [C O C O] — O H

— E t S O ₂ — N (M e) — D — C h a — P r o —

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (126)

P p a - (2 - 噻唑基)

- E t S O ₂ - N (M e) - D - C h a - P r o -

P p a - (2 - 噁唑基)

- H O O C - C H ₂ - N (M e) - D - C h a - P r o

- P p a Ψ [C O C O] - O H

- H O O C - C H ₂ - N (M e) - D - C h a - P r o

- P p a - (2 - 噻唑基)

- H O O C - C H ₂ - N (M e) - D - C h a - P r o

- P p a - (2 - 噁唑基)

實例 6 4

抗凝血酶分析

凝血酶 (因子 I I a) 是一在凝固集聯中之因子。

本發明化合物之抗凝血酶活性藉著以分光光度計測量由凝血酶所放出之色原基質 S - 2 2 3 8 的水解速率而分析。此種在緩衝劑系統中之抗凝血酶活性的分析被用來分析測試化合物之 I C ₅₀ 值。

測試介質

特羅美塞胺 - N a c l - 聚乙二醇 6 0 0 (Trometh-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (127)

amine-NaCl-polyethylene glycol 600, T N P) 緩衝劑。
。參考化合物：I 2 5 8 1 (Kabi) , 載劑：T N P 緩衝劑。
。溶解作用可以用二甲基亞碲，甲醇，乙醇，乙腈或特丁醇來輔助，這些物質在最高達最終反應混合物之 2 . 5 % 的濃度下不會有不利的效果。

技術

試劑

1 . 特羅美塞胺 - N a C l (T N) 緩衝劑。緩衝劑之組成：特羅美塞胺 (參) 6 . 0 5 7 克 (5 0 毫莫耳) , N a C l 5 . 8 4 4 克 (1 0 0 毫莫耳) , 水加至 1 升。溶液之 p H 以 H C l (1 0 毫莫耳 / 升) 在 3 7 ° C 下調至 7 . 4 。

2 . T N P 緩衝劑：聚乙二醇 6 0 0 溶在 T N 緩衝劑中以得到 3 克 / 升之濃度。

3 . S - 2 2 3 8 溶液：一瓶 S - 2 2 3 8 (2 5 毫克；Kabi Diagnostica, 瑞典) 溶在 2 0 毫升 T N 緩衝劑中以得到 1 . 2 5 毫克 / 毫升 (2 毫莫耳 / 升) 之濃度。
凝血酶溶液：人類凝血酶 (1 6 0 0 0 nkat / 瓩；

Centraal Laboratorium voor Bloedtransfusie, Amsterdam , 荷蘭) 溶在 T N P 緩衝劑中以得到 8 3 5 nkat / 毫升之儲備溶液。在將要使用前，此溶液以 T N P 緩衝劑稀釋以得到 3 . 3 4 nkat / 毫升之濃度。

- *所用之所用成份皆為分析級的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (128)

— 對水溶液而言，使用超級純的水 (M i l l i - Q 品質)

測試及參考化合物溶液之製備

測試及參考化合物溶在 M i l l i - Q 水中以得到 10^{-2} 莫耳 / 升之儲備濃度。每一濃度以載劑逐步稀釋成 10^{-3} ， 10^{-4} 及 10^{-5} 莫耳 / 升之濃度。此稀釋液 (包括儲備溶液) 用在分析中 (在反應混合物中之最終濃度。分別是 $3 \cdot 10^{-3}$ ； 10^{-3} ； $3 \cdot 10^{-4}$ ； 10^{-4} ； $3 \cdot 10^{-5}$ ； 10^{-5} ； $3 \cdot 10^{-6}$ 及 10^{-6} 莫耳 / 升)。

程序

在室溫下 0.075 毫升及 0.025 毫升測試化合物或參考化合物溶液或載劑交替地以吸量管吸取入微滴定皿之洞中且這些溶液分別以 0.115 毫升及 0.0165 毫升 T N P 緩衝劑稀釋。添加一整份 0.030 毫升 S - 2238 溶液至每一洞且皿被預去且在一保溫器中 (Amersham)，在搖盪， 37°C 下預先保溫 10 分鐘。在預先保溫之後，S - 2238 之水解藉 0.030 毫升凝血酶溶液添加至每一洞而開始。皿在 37°C 下保溫 (伴著搖盪 30 秒)。在保溫 1 分鐘後開始，每一樣品在 405 nm 之吸光度使用一動力微滴定皿讀計 (Twinreader plus, Flow Laboratories)，每 2 分鐘測量一次，共歷 90 分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明 (129)

所有資料收集在一使用 LOTUS-MEASURE之 IBM個人電腦中。對每一化合物濃度(以 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 反應混合物表示)及對空白組而言,吸光度對反應時間(單位為分鐘)作圖。

反映的評估

對每一最終濃度而言,最大吸光度由分析作圖中計算得。使用依 Hafner 等人之 logit 轉變分析 (Arzneim-Forsch/Drug Res. 1977; 27(II):1871-3), 來計算 IC_{50} 值(最終濃度,以 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 表示,引起空白組之最大吸光度的 50% 抑制)。

在下表中,列有本發明化合物之 IC_{50} 值:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (130)

實 例	I C ₅₀ - 值 (μ M)
3	0 . 5 4
1 5	0 . 9 5
3 1	0 . 2 4 5
3 8	1 . 8 2
4 7	2 . 8 3
5 3	2 . 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

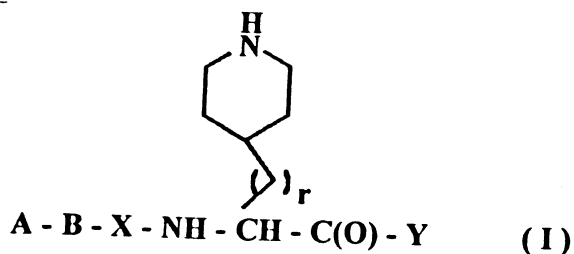
編

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

絲胺酸蛋白酶抑制劑

本發明係關於具有式 I 之化合物

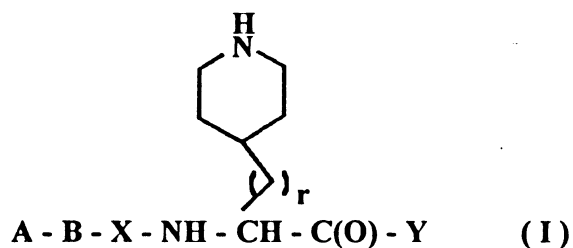


其中

A 是 H，任意經取代之 D，L α -羥基乙醯基，
 R^1 ， $R^1-O-C(O)-$ ， $R^1-C(O)-$ ， R^1-SO_2- ， $R^2OOC-(CH(R^2))_m-SO_2-$ ， R^2OOC-
 $-(CH(R^2))_m-$ ， $H_2NCO-(CH(R^2))_m-$ ，或 -
 N 保護基，其中 R^1 擇自 (1-12C) 烷基，(2-

英文發明摘要(發明之名稱： Serine protease inhibitors)

The invention relates to a compound having the formula I



wherein

A is H, optionally substituted D,L α -hydroxyacetyl, R^1 , $R^1-O-C(O)-$, $R^1-C(O)-$, R^1-SO_2- , $R^2OOC-(CH(R^2))_m-SO_2-$, $R^2OOC-(CH(R^2))_m-$, $H_2NCO-(CH(R^2))_m-$, or an N-protecting group, wherein R^1 is selected from (1-12C)alkyl, (2-12C)alkenyl, (2-12C)alkynyl and (3-8C)cycloalkyl, which groups may optionally be substituted with (3-8C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, oxo, OH, COOH, CF_3 or halogen, and from (6-14C)aryl, (7-15C)aralkyl and (8-16)aralkenyl, the aryl groups of which may optionally be substituted with (1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, OH, COOH, CF_3 or halogen; each group R^2 is independently H or has the same meaning as R^1 ; m is 1, 2 or 3;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

1 2 C) 烯基，(2-1 2 C) 炔基及(3-8 C) 環烷基，這些基團可以任意地被(3-8 C) 環烷基，(1-6 C) 烷氧基，酮基，OH，COOH，CF₃或鹵原子取代，且來自(6-1 4 C) 芳基，(7-1 5 C) 芳烷基及(8-1 6) 芳烯基，其芳基可以任意地被(1-6 C) 烷基，(3-8 C) 環烷基，(1-6 C) 烷氧基，OH，COOH，CF₃或鹵素取代；每一R²基獨立示H或具有與R¹相同的意義；m是1，2或3；

B 是一鍵，式-NH-CH[(CH₂)_pC(O)OH]-C(O)-之胺基酸或其酯衍生物且p是0，1，2或3，-N((1-1 2 C) 烷基)-CH₂-CO-，-N((2-1 2 C) 烯基)-CH₂-CO-，-N((2-1 2 C) 炔基)-CH₂-CO-，-N(苄基)-CH₂-CO-，D-1-Tiq，D-3-Tiq，D-Atc，Aic，D-1-Piq，D-3-Piq或具有疏水性，鹼性或中性側鏈之L-或D-胺基酸，其胺基酸可以是任意被N-(1-6 C) 烷基取代的；或A和B一同是R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-殘基，其中

英文發明摘要(發明之名稱：)

B is a bond, an amino-acid of the formula -NH-CH[(CH₂)_pC(O)OH]-C(O)- or an ester derivative thereof and p being 0, 1, 2 or 3, -N((1-12C)alkyl)-CH₂-CO-, -N((2-12C)alkenyl)-CH₂-CO-, -N((2-12C)alkynyl)-CH₂-CO-, -N(benzyl)-CH₂-CO-, D-1-Tiq, D-3-Tiq, D-Atc, Aic, D-1-Piq, D-3-Piq or a L- or D-amino acid having a hydrophobic, basic or neutral side chain, which amino acid may optionally be N-(1-6C)alkyl substituted; or A and B together are the residue R³R⁴N-CHR⁵-C(O)-, wherein R³ and R⁴ independently are R¹, R¹-O-C(O)-, R¹-C(O)-, R¹-SO₂-, R²OOC-(CHR²)_m-SO₂-, R²OOC-(CHR²)_m-, H₂NCO-(CHR²)_m-, or an N-protecting group, or one of R³ and R⁴ is connected with R⁵ to form a 5- or 6-membered ring together with "N-C" to which they are bound, which ring may be fused with an aliphatic or aromatic 6-membered ring; and R⁵ is a hydrophobic, basic or neutral side chain;

X is an L-amino acid with a hydrophobic side chain, serine, threonine, a cyclic amino acid optionally containing an additional heteroatom selected from N, O or S, and optional

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

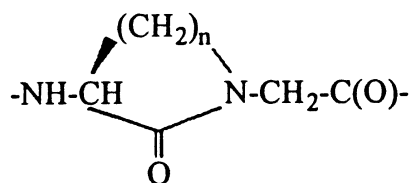
訂

後

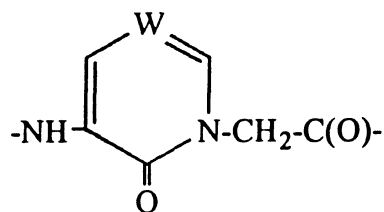
四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

R^3 和 R^4 獨立示 R^1 , $R^1-O-(CO)-$, $R^1-C(O)-$, R^1-SO_2- , $R^2OOC-(CHR^2)_m-$, SO_2- , $R^2OOC-(CHR^2)_m-$, $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ 或 N-保護基, 或 R^3 和 R^4 之一連接至 R^5 以與其所鍵結之 "N-C" 一同形成 5-或 6-員環, 該環可與一脂族或芳族 6 員環稠合; 且 R^5 是一疏水性, 碱性或中性側鏈;

X 是具有疏水性側鏈之 L-胺基酸, 絲胺酸, 蘇胺酸, 一任意含有一擇自 N, O 或 S 之另外雜原子且任意被 (1-6C) 烷基, (1-6C) 烷氧基, 苄氧基或酮基取代之環性胺基酸, 或 X 是 $-NR^2-CH_2-C(O)-$ 或以下片段

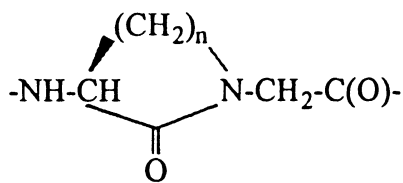


或

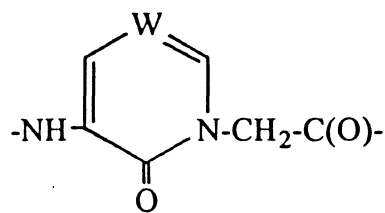


英文發明摘要 (發明之名稱：)

substituted with (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, benzyloxy or oxo, or X is $-NR^2-CH_2-C(O)-$ or the fragment



or



四、中文發明摘要(發明之名稱：)

其中 n 是 2, 3 或 4, 且 W 是 CH 或 N ;

Y 是 H , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO-NH-$ (1-6C) 伸烷基 $-C_6H_5$, $-COOR^6$ 且 R^6 是 H 或 (1-6C) 烷基, $-CONR^7R^8$ 且 R^7 及 R^8 獨立是 H 或 (1-6C) 烷基或 R^7 及 R^8 一同是 (3-6C) 伸烷基, 或 Y 是一擇自 2-噻唑, 2-噻唑啉, 2-苯並噻唑, 2-噁唑, 2-噁唑啉及 2-苯並噁唑之雜環, 該雜環可以任意地被 (1-6C) 烷基, 苯基, (1-6C) 烷氧基, 苄氧基或酮基所取代;

且 r 是 0, 1, 2 或 3;

或其前藥或其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物具有抗凝血劑活性且可以用在治療或預防與凝血酶有關之疾病。

英文發明摘要(發明之名稱：)

wherein n is 2, 3, or 4, and W is CH or N ;

Y is H , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO-NH-(1-6C)alkylene-C_6H_5$, $-COOR^6$ and R^6 being H or (1-6C)alkyl, $-CONR^7R^8$ and R^7 and R^8 being independently H or (1-6C)alkyl or R^7 and R^8 together being (3-6C)alkylene, or Y is a heterocycle selected from 2-thiazole, 2-thiazoline, 2-benzothiazole, 2-oxazole, 2-oxazoline and 2-benzoxazole, which heterocycles may optionally be substituted with (1-6C)alkyl, phenyl, (1-6C)alkoxy, benzyloxy or oxo;

and r is 0, 1, 2 or 3;

or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the invention have anticoagulant activity and can be used in treating or preventing thrombin-related diseases.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

90.5.10 修正
 年 月 日

補充

五、發明說明(12)

(3 - 8 C) 環烷基意謂一具有 3 - 8 碳原子之環烷基，即環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基或環辛基。環戊基和環己基是較佳的環烷基。

鹵素一詞意謂氟，氯，溴或碘。

酯衍生物一詞意謂任何合適之酯衍生物，較佳地 (1 - 4 C) 烷基酯，如甲基 -，乙基 - 或特丁基酯。

1 - 及 3 - T i q 分別意謂 1，2，3，4 - 四氫異喹啉 - 1 - 或 - 3 - 羧酸；1 - 及 3 - P i q 分別是 1 - 及 3 - 羧基全氫化異喹啉；A t c 是 2 - 胺基四氫化茶 - 2 - 羧酸；A i c 是胺基茛滿羧酸；P h e 苯基丙胺酸；C h a 是環己基丙胺酸；D p a 是二苯基丙酸；C o a 是環辛基丙胺酸；C h g 是環己基甘胺酸；N l e 是正白胺酸；A s p 是門冬胺酸。

疏水性側鏈一詞意謂任意被一或多個 (3 - 8 C) 環烷基或 (6 - 14 C) 芳基 (其可以含有一雜原子，如氮)，如環己基，環辛基，苯基，吡啶基，茶基，四氫茶基及其類所取代之 (1 - 12 C) 烷基，該疏水性側鏈可任意地被取代基，如鹵素，三氟甲基，低碳烷基 (例如甲基或乙基)，低碳烷氧基 (如甲氧基)，苯氧基，苄氧基及其類所取代。

在定義中，經取代一詞意謂：被一或多取代基所取代。

具有碱性側鏈之胺基酸是例如，但不限於精胺酸和賴胺酸，較佳是精胺酸。具有中性側鏈之胺基酸一詞係指胺基酸如蛋胺酸礬及其類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

90.5.10 修正
補充

A7

B7

五、發明說明 (13)

環性胺基酸是例如 2 - 吡啶丁胺羧酸，脯胺酸，哌可酸，1 - 胺基 - 1 - 羧基 - (3 - 8 C) 環烷 (較佳地 4 C，5 C 及 6 C)，4 - 哌啶羧酸，4 - 噻唑烷羧酸，3，4 - 去氫 - 脯胺酸，偶氮脯胺酸，2 - 八氫吲哚羧酸，及其類。較佳是 2 - 吡啶丁胺羧酸，脯胺酸，哌可酸，4 - 噻唑烷羧酸，3，4 - 去氫脯胺酸及 2 - 八氫吲哚羧酸。

前藥一詞意謂一化合物，其中式 I 化合物之哌啶基的氮原子被例如羥基、(1 - 6 C) 烷氧基或 (1 - 6 C) 烷氧羰基保護。

本發明進一步包括一種製備式 I 化合物的方法，包括偶合經合適保護之胺基酸或胺基酸類似物，接著除去保護基。

依式 I 之化合物可以以一普通供此種化合物之方式來製備。具有經修飾之胺基酸的哌啶側鏈以類似於供其它胺基酸之方法來導入。

就此而論，經 N α 合適保護 (若存在有反應性側鏈，則側鏈被保護) 之胺基酸衍生物或肽被活化且在溶液中或在一固體載劑上偶合至經羧基合適保護之胺基酸上。 α - 胺基酸功能之保護通常藉尿烷功能，如對酸不安定之特丁氧羰基 (B o c)，苄氧羰基 (Z) 及經取代之類似物或對碱不定之 9 - 芴基 - 甲氧羰基 (F m o c) 而發生。 Z 基亦可藉催化性氫化作用而除去。其它合適的胺基保護基包括 N p s，B m v，B p o c，M s c，等。胺基保護基之良好概覽在 The Peptides, Analysis, Synthesis,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

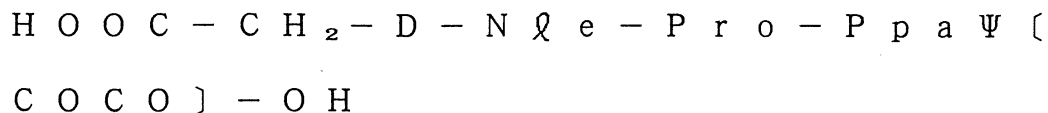
線

五、發明說明 (34)

8/310

B / 至 20 % A / 20 % B / 60 % C , 於 40 分鐘內。

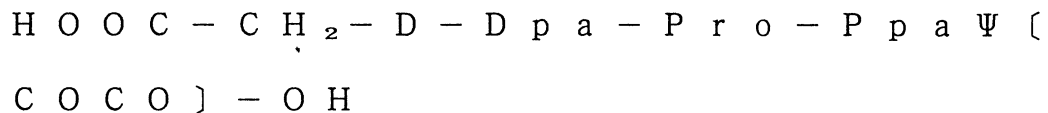
實例 8



遵循實例 1 之類似途徑，由 H - D - N ϱ e - O H 開始製備三肽，以產生非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (LC) = 19.50$ 及 20.24 分鐘；20 % A / 80 % B 至 20 % A / 50 % B / 30 % C，於 40 分鐘內。

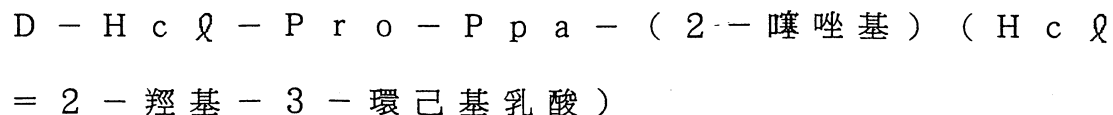
實例 9



遵循實例 1 之類似途徑，由 H - D - D p a - O H 開始製備三肽，以得到非對映異構物混合物形式之標題化合物。

$R_t (LC) = 29.18$ 分鐘；20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C，於 40 分鐘內。

實例 10



五、發明說明 (35)

(a) T H P - D - H c l - P r o - O H

由 H - D - C h a - O H 開始合成 T H P - D - H c l - P r o - O H 係描述於實例 2 0 中。

(b) D - H c l - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)

依實例 4 5 中所述之方法進行 T H P - D - H c l - P r o - O H 與 H - P p a (C b z) - (2 - 噻唑基) 之偶合，接著去保護且純化，會產生非對映異構物混合物形式之 D - H c l - P r o - P p a - (2 - 噻唑基)。

$R_t(LC) = 23.42$ 及 24.36 分鐘，20 % A，60 % B 及 20 % C 至 100 % C，於 40 分鐘內。

實例 1 1

H O O C - C H₂ - p - M e - D - P h e - P r o - P p a Ψ [C O C O] - O H

(a) F m o c - p - M e - D - P h e - O M e

F m o c - p - M e - D - P h e - O H (5 克) 溶在二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 v / v (5 0 毫升) 中。添加 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基脲鎘 (4 . 4 克) 且藉添加三乙胺將溶液調至 p H 8 。反應混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。混合物順序地以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (55)

苄基酯之氫解作用 (參見實例 1) 會提供 1 . 2 2 克
B o c - (N - M e) - D - C h a - A z t - O H 。

T L C : R f = 0 . 5 0 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 /
乙酸 / 水 = 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。

(c) N - M e - D - C h a - A z t - P p a - (2 -
噻唑基) 。

如實例 4 8 中所述之 B o c - (N - M e) - D -
C h a - A z t - O H (3 7 0 毫克) 與 H - P p a (
T e o c) - (2 - 噻唑基) 之偶合會在二氯甲烷 / 甲醇
9 5 / 5 v / v 之矽膠純化後產生 B o c - (N -
M e) - D - C h a - A z t - P p a (T e o c) - (
2 - 噻唑基) 。隨後除去保護基 (參見實例 4 8) 則會在
H P L C (純化後 , 得到二分離之非對映異構物 。

產量 : 7 6 毫克 , R _t (L C) = 2 6 . 9 分鐘 ,
2 0 % A , 8 0 % B 至 2 0 % A , 2 0 % B , 及 6 0 % C
 , 於 4 0 分鐘內 。

產量 : 7 6 毫克 , R _t (L C) = 3 0 . 3 分鐘 ,
2 0 % A , 8 0 % B 至 2 0 % A , 2 0 % B , 及 6 0 % C
 , 於 4 0 分鐘內 。

實例 2 0

H - D - H c l - P r o - P p a Ψ - [C O C O] - O H

五、發明說明 (56)

(a) H - D - H c l - O M e

H - D - C h a - O H (1 . 0 克) 溶在 1 N 氫氯酸 (4 8 毫升) , 水 (1 9 . 4 毫升) 及乙酸 (9 . 7 毫升) 之混合物中。在 0 °C 下, 亞硝酸鈉 (3 . 4 克) 之水溶液被緩慢地添加且混合物在室溫下攪拌過夜。隨後添加 3 7 % 氫氯酸 (4 . 8 毫升) 且混合物在室溫下攪拌 1 5 分鐘。反應混合物被濃縮且殘餘物溶在醚 / 丙酮中。在過濾後, 溶液真空濃縮且粗製物質在甲醇 (2 5 毫升) 中攪拌 1 8 小時。p H 是 1 . 5 , 反應混合物蒸發至乾且殘餘物藉著在矽石上之層析術 (洗提劑 : 甲苯 / 甲醇 9 7 / 3 v / v) 純化以產生 H - D - H c l - O M e (6 1 2 毫克) 。

T L C : R f = 0 . 9 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 1 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v 。在矽石上。

(b) T H P - D - H c l - O M e (T H P = 四氫吡喃)

在 H - D - H c l - O M e (4 5 0 毫克) 之二氯甲烷 (2 毫升) 攪拌溶液中順序添加 3 , 4 - 二氫 - 2 H - 吡喃 (0 . 2 9 毫升) 及對甲苯磺酸吡啶鎘 (6 0 毫克) 。混合物在室溫下攪拌 6 小時且以醚稀釋。混合物以鹽水洗, 在硫酸鈉上乾燥, 過濾且真空蒸發。粗製物質藉著在矽石上之層析術 (洗提劑 : 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 4 v

9. 3. 修正
年 月 日 補充

A7

B7

五、發明說明 (57)

／ v) 而純化以產生 T H P - D - H c l - O M e (4 9 8 毫克) 。

T L C : R f = 0 . 6 4 , 乙酸乙酯 / 庚烷 1 / 2 v / v , 在矽石上。

(c) T H P - D - H c l - O H

在室溫下，T H P - D - H c l - O M e (1 0 . 3 克) 之二噁烷 / 水 9 / 1 v / v (2 0 0 毫升) 溶液以充份之 1 N 氫氧化鈉處理以保持 p H 在 1 2 歷 1 8 小時。在酸化後，混合物倒入水 (5 0 0 毫升) 中且以二氯甲烷萃取。有機層以水洗且在硫酸鈉上乾燥。濾液被蒸發且產生 6 . 6 克標題化合物。

T L C : R f = 0 . 7 8 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 1 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 v / v / v / v , 在矽石上。

(d) T H P - D - H c l - P r o - O H

在 T H P - D - H c l - O H (5 . 8 7 克) 之乙腈 (7 5 毫升) 溶液中順序添加 E D C I (1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺氫氯化物) (4 . 8 4 克) 及 N - 羥基 - 丁二醯亞胺 (2 . 9 克) 。反應混合物在室溫下攪拌 1 6 小時。混合物真空濃縮且殘餘物溶在乙酸乙酯中。此溶液以水及鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮。粗製物質溶在 N , N - 二甲基甲醯胺 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

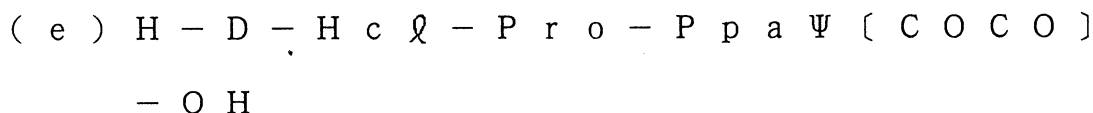
訂

線

五、發明說明 (58)

100 毫升) 中且添加至脯胺酸 . H C l (6 . 99 克) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 / 水 1 / 1 , v / v (200 毫升) 的溶液中 , 其藉添加氫氧化鈉調至 p H 8 . 5 。在攪拌過夜後 , 反應混合物真空濃縮且殘餘物溶在水中 。水溶液在 0 °C 下調至 p H 2 . 5 , 接著以乙酸乙酯萃取 。經結合之有機層順序地以水及鹽水洗 , 在硫酸鈉上乾燥且真空濃縮 。粗製物質藉著在矽石上之層析術 (洗提劑 : 乙酸乙酯 / 甲醇 8 / 2 至 6 / 4 v / v) 而純化以產生 T H P - D - H c l - P r o - O H (6 . 75 克) 。

T L C : R f = 0 . 52 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 163 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v , 在矽石上 。



依實例 1 中所述之程序進行 T H P - D - H c l - P r o - O H 及 H - P p a (B o c) \Psi [\text{C H O H C O}] - O M e . H C l 間之 D C C I / H O B t 偶合 , 皂化 , Dess-Martin 氧化 , 去保護及純化 , 以得到非對映異構物之混合物 。

R_t (L C) = 31 . 05 分鐘 , 20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C , 於 40 分鐘內 。

實例 2 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明(78)

(b) 苄基 $\text{SO}_2 - 3 - \text{NH}_2 - 1 - \text{羧基甲基吡啶} - 2 - \text{酮} - \text{Ppa} \Psi [\text{COCO}] - (\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{苯基})$

依實例34中所述之程序進行苄基 $\text{SO}_2 - 3 - \text{NH}_2 - 1 - \text{羧基甲基吡啶} - 2 - \text{酮}$ 及 $\text{H} - \text{Ppa} (\text{Boc}) \Psi [\text{CHOHCO}] - \text{OMe} \cdot \text{HCQ}$ (參見實例1) 間之偶合, 皂化, 醯胺偶合, Dess-Martin氧化, 去保護及純化, 以給予二異構物A及B。

A: $R_t(\text{LC}) = 21.6$ 分鐘, 20% A, 60% B 及 20% C 至 100% C 於 40 分鐘內。

B: $R_t(\text{LC}) = 22.8$ 分鐘, 20% A, 60% B 及 20% C 至 100% C 於 40 分鐘內。

實例42

苄基 $\text{SO}_2 - \text{norLeu}(\text{環}) - \text{Gly} - \text{S} - \text{Ppa} \Psi [\text{COCO}] - (\text{NH} - \text{CH}_2 \text{苯基})$

依實例12中所述類似程序製備苄基 $\text{SO}_2 - \text{norLeu}(\text{環}) - \text{Gly} - \text{OH}$ 。依實例30中所述之程序進行苄基 $\text{SO}_2 - \text{norLeu}(\text{環}) - \text{Gly} - \text{OH}$ 及 $\text{H} - \text{S} - \text{Ppa} (\text{Boc}) \Psi [\text{CHOHCO}] - \text{OMe} \cdot \text{HCQ}$ (實例12(m)) 間之 $\text{DCCI} / \text{HOBt}$ 偶合, 皂化及與苄基胺之 EDCI 偶合。依實例1中所述之程序進行Dess-Martin氧化, 去保護及純化。

$R_t(\text{LC}) = 23.46$ 分鐘, 20% A / 60%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

90. 5. 10

年 月 日

修正
補充

A7

B7

五、發明說明 (98)

T L C : R f = 0 . 2 5 , 矽膠 , 乙酸乙酯 / 庚烷
2 / 1 v / v 。

(e) H O O C - C H ₂ - D - C h a - O h i - P p a
- (2 - 噻唑基)

依實例 4 8 中所述程序進行 N - (特丁氧羰基甲基)
- N - B o c - D - C h a - O h i - O H 及 H - P p a
(T e o c) - (2 - 噻唑基) . T s O H (4 2 8 毫克
) 之偶合 , 隨後之去保護及純化 , 產生二分離之非對映異
構物。

產量 : 8 5 毫克 , R _t : 3 7 . 7 2 分鐘 , 2 0 % A
, 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C ,
於 4 0 分鐘內。

產量 : 1 2 7 毫克 , R _t : 4 2 . 4 6 分鐘 , 2 0 %
A , 8 0 % B , 0 % C 至 2 0 % A , 2 0 % B , 6 0 % C
, 於 4 0 分鐘內。

實例 5 2

H O O C - C H ₂ - D - C h a - P r o (4 - 順式 - 乙
基) - P p a - (2 - 噻唑基)

(a) N - (特丁氧羰基甲基) - N - B o c - D -
C h a - P r o (4 - 順式 - 乙基) - O E t

如實例 4 5 中所述者製備 N - (特丁氧羰基甲基) -

(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

附件一

修正
91.6.26 補充

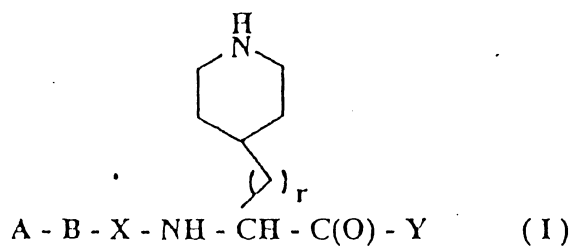
第 86102260 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 91 年 6 月 呈

公告本

1. 一種具有式 I 之化合物



其中

A 是 H, 2-羥基-3-環己基乳酸 (H c l)

, R¹-C(O)-, R¹-SO₂-,

R²OOC-(CHR²)_m-, 其中 R¹ 為可任意經一或二個苯基所取代之 (1-6C) 烷基, 每一 R² 基獨立示 H 或 (1-6C) 烷基; m 是 1 或 2;

B 是一鍵, D-P h e, 經 N-(1-6C) 烷基取代之 D-P h e, m-C l-D, L-D-P h e,

p-C l-D, L-D-P h e,

p-(1-6C) 烷基 O-D-P h e,

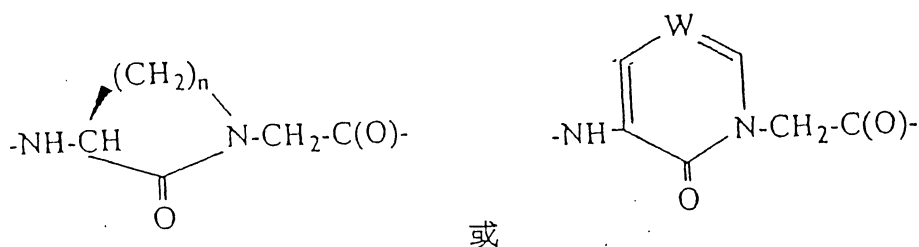
p-(1-6C) 烷基-D-P h e, D-C h a, 經

六、申請專利範圍

N - (1 - 6 C) 烷基取代之 D - C h a ,

D , L - C o a , D - C o a , D - N l e , D - D p a
或 D - l - P i q ;

X 是 P r o , P r o (4 - 順式 - (1 - 6 C) 烷基) , N - 環戊基 - G l y , A z t , O h i , 或 X 是選自以下的片段



其中 n 是 4 , 且 W 是 C H ;

Y 是 H , - C O O R ⁶ 且 R ⁶ 是 H 或 (1 - 6 C) 烷基 , - C O N R ⁷ R ⁸ 且 R ⁷ 及 R ⁸ 獨立是 H , (1 - 6 C) 烷基或 (1 - 6 C) 烷基苯基 , 或是 R ⁷ 及 R ⁸ 一同是 (3 - 6 C) 伸烷基 , 或 Y 是一擇自 2 - 噻唑 , 2 - 苯並噻唑或 2 - 噁唑之雜環 , 且

r 是 1 ;

或其前藥 (其中哌啶基團之氮原子為羥基 ,
(1 - 6 C) 烷氧基或 (1 - 6 C) 烷氧羰基所保護) ;
或其醫藥上可接受之鹽。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物 , 其中 X 是蘇胺酸或 N - 環戊基 - G l y 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A是H，
 $R^1 - SO_2 -$ 或 $R^2 OOC - (CH R^2)_m -$ 。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中A是
 $R^2 OOC - (CH R^2)_m -$ ；

B是D-Phe，經N-(1-6C)烷基取代之
 D-Phe，m-Cl-D，L-D-Phe，
 p-Cl-D，L-D-Phe，
 p-(1-6C)烷基O-D-Phe，
 p-(1-6C)烷基-D-Phe，D-Cha，經
 N-(1-6C)烷基取代之D-Cha，
 D，L-Coa，D-Coa，D-Nle或D-Dpa
 ；且

X是Azt，Pro，Pro(4-順式-(1-
 6C)烷基)，N-環戊基-Gly或Ohi。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中A是
 $HOOC - CH_2 -$ ；

B是D-Phe，D-Cha，D-Coa，
 D-Dpa，p-Cl-D-Phe，
 p-O甲基-D-Phe，p-O乙基-D-Phe，
 D-Nle或m-Cl-D-Phe。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中A是
 $HOOC - CH_2$ ；B是D-Cha；X是Pro或N-
 環戊基-Gly。

7. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中A是

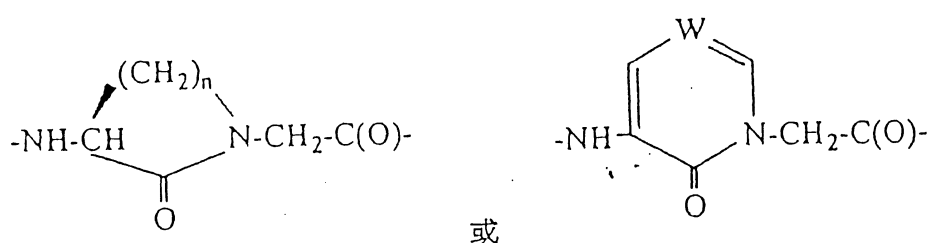
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

$R^1 - SO_2 -$;

X 是 P r o , P r o (4 - 順式 - (1 - 6 C) 烷基) , N - 環戊基 - G l y , A z t , O h i , 或 X 選自以下之片段



其中 n 為 4 , 且 W 為 C H 。

8 . 如申請專利範圍第 7 項之化合物 , 其中 A 是乙基 - SO_2 - 或苄基 - SO_2 - ;

B 是一鍵 , D - P h e , D - C h a , D - C o a , D - D p a , p - C β - D - P h e , p - O 甲基 - D - P h e , p - O 乙基 - D - P h e , D - N β e 或 m - C β - D - P h e 。

9 . 如申請專利範圍第 8 項之化合物 , 其中 A 是乙基 - SO_2 , B 是 D - C h a ; X 是 P r o 或 N - 環戊基 - G l y 。

10 . 一種用於治療或預防與凝血酶有關之疾病的醫藥組成物 , 其包括如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

六、申請專利範圍

化合物及醫藥上合適之輔劑。

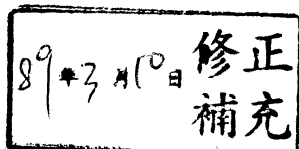
1 1 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療或預防與凝血酶有關之疾病。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於製造一供治療或預防與凝血酶有關之疾病的藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總



附件三(A)：

第 86102260 號專利申請案

中文補充資料

民國 89 年 3 月呈

實 例 1:

FAB+: 509.2 [M+H]⁺; 481.2 [509-CO]⁺; 527.2 [509+H₂O]; FAB-: 506.8 [M-H]

實 例 2:

ES+: 537.4 [M+H]⁺; 555 [537+H₂O]

實 例 3:

ES+: 503 [M+H]⁺; 521 [503+H₂O]⁺

實 例 4:

ES+: 537 [M+H]⁺; 555 [537+H₂O]⁺; ES-: 535 [M-H]⁻; 553 [535+H₂O]⁻

實 例 5:

ES+: 537 [M+H]⁺; 555 [537+H₂O]⁺; 577 [555+Na]⁺; ES-: 535 [M-H]⁻; 553 [535+H₂O]⁻; 571 [535+Cl]⁻; 589 [553+Cl]⁻

實 例 6:

ES+: 533 [M+H]⁺; 551 [533+H₂O]⁺; 515 [533-H₂O]⁺; 507 [533-CO]⁺; ES-: 531 [M-H]⁻; 549 [531+H₂O]⁻.

實 例 7:

ES+: 537.6 [M+H]⁺; 555.6 [537.6+H₂O]⁺

實 例 8:

ES+: 469[M+H]⁺; 451 [469-H₂O]⁺

實 例 9:

ES+ 579 [M+H]

實 例 10:

ES+: 491.3:[M+H]⁺ and ES+: 491.3:[M+H]⁺

實 例 11:

ES+: 517 [M+H]⁺; 535 [M+H₂O+H]⁺; 499 [M+H-H₂O]⁺;
ES-: 515 [M-H]⁻; 533 [M+H₂O-H]⁻

實 例 12:

ES+: 541 [M+H₂O+H]⁺

實 例 13:

FAB+: 463 [M+H]⁺; 464 [M1+H]⁺; FAB+: 463 [M+H]⁺; 464 [M1+H]⁺

實 例 14:

ES+: 445.5:[M+H]⁺; 223.5:[M+2H]₂⁺; 463.5:[M+H₂O]⁺.

實 例 15:

ES+: 506 [M+H]⁺; 524 [M+H₂O]⁺

實 例 16:

ES+: 465 [M+H]⁺; 483 [M+H₂O]⁺.

實 例 17:

ES+: 459 [M+H]⁺; 477 [M+H₂O]⁺

實 例 18:

ES+: 543 [M+H]⁺; 561 [M+H₂O]⁺

實 例 19:

ES+: 490.4 [M+H]⁺; 512 [M+Na]⁺;

另一非對映異構物:

ES+: 490.4 [M+H]⁺; 512 [M+Na]⁺

實 例 20:

ES+: 452.4: [M+H]⁺; 470.4: [452+H₂O]⁺

實 例 21:

ES+: 520 [M+H]⁺; 538 [520+H₂O]⁺; 560 [538+Na]⁺

實 例 22:

ES+: 557 [M+H]⁺; 575 [557+H₂O]⁺

實 例 23:

ES+: 523.4: [M+H]⁺; 525.4; 541.4: [523 +H₂O]

實 例 24:

ES+: 571.4 [M+H]⁺; 589.6 [571+H₂O]⁺

實 例 25:

ES+: 537 [M+H]⁺; 555 [537+H₂O]⁺

實 例 26:

ES+: 583 [M+H₂O+H]⁺

實 例 27:

ES+: 643.4: [M+H]⁺

實 例 28:

ES+: 610.4 [M+H]⁺; 632.4 [M+Na]⁺

實 例 29:

ES+: 682 [M+H]⁺; 704 [M+Na]⁺;

ES-: 680 [M-H]⁻; 794 [M+TFA-H]⁻; 662 [M₂-H]⁻; 716 [M+Cl]⁻

實 例 30:

ES+: 508.4 [M+H]⁺; 526.4 [508+H₂O]⁺; 548 [M+H₂O+Na]⁺

實 例 31:

ES+: 522 [M+H]⁺; 540 [522+H₂O]⁺; 544 [M+Na]⁺; 562 [544+H₂O]⁺

實 例 32:

ES+: 548 [M+H]⁺; 566 [548+H₂O]⁺

實 例 33:

ES+: 612.6 [M+H]⁺; 630.6 [M+H₂O+H]⁺; 652.6 [M+H₂O+Na]⁺

實 例 34:

ES+: 598.6 [M+H]⁺; 616.4 [M+H₂O+H]⁺; 638.6 [M+H₂O+Na]⁺

實 例 35:

ES+: 542 [M+H]⁺; 560 [M+H₂O+H]⁺; 564 [M+Na]⁺; 582 [M+H₂O+Na]⁺

實 例 36:

FAB+: 632.3 [M+H]⁺; 650.3 [M+H₂O+H]⁺;

FAB-: 630.2 [M-H]⁻; 666/668 [M+Cl]⁻; 684.2/686.2 [M+Cl+H₂O]⁻

實 例 37, 非對映異構物 A:

FAB+: 570 [M+H]⁺;

FAB-: 568 [M-H]⁻; 604/606 [M+Cl]⁻

非對映異構物 B:

FAB+: 570 [M+H]⁺;

FAB-: 568 [M-H]⁻; 604/606 [M+Cl]⁻

實 例 38:

ES+: 536 [M+H]⁺; 554 [M+H₂O+H]⁺; 558 [M+Na]⁺; 576 [M+H₂O+Na]⁺

實 例 39:

ES+: 536.6 [M+H]⁺; 554.4 [M+H₂O+H]⁺

ES-: 534.6 [M-H]⁺

實 例 40: 非對映異構物 A:

ES+: 626 [M+H]⁺; 644 [M+H+H₂O]⁺

ES-: 624.6 [M-H]⁻; 642.6 [M+H₂O-H]⁻; 660 [M+Cl]⁻

非對映異構物 B:

ES+: 626 [M+H]⁺; 644 [M+H+H₂O]⁺; 666 [M+H₂O+Na]⁺;

ES-: 624.6 [M-H]⁻; 642.6 [M+H₂O-H]⁻; 660 [M+Cl]⁻

實 例 41: isomer A:

ES+: 598.9 [M+H]⁺;

isomer B:

FAB+: 594.0 [M+H]⁺;

FAB-: 591.9 [M-H]⁻.

實 例 42:

ES+: 612.9 [M+H]⁺

實 例 43:

ES+: 598.4 [M+H]⁺; 616.4 [M+H₂O+H]⁺; 620 [M+Na]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 598 [M+H]⁺; 620 [M+Na]⁺; 537.6

實 例 44:

ES+: 532.4 [M+H]⁺; 562.4 [M+H₂O+H]⁺;

ES-: 530.6 [M-H]⁻; 560.6 [M+H₂O-H]⁻

另一非對映異構物:

ES+: 532.4 [M+H]⁺;

ES-: 530.4 [M-H]⁻

實 例 45:

ES+: 548.2 [M+H]⁺; 274.7 [M+2H]²⁺

實 例 46:

ES+: 572.5 [M+H]⁺; 286.9 [M+2H]²⁺;

另一非對映異構物:

ES+: 572.5 [M+H]⁺; 594.4 [M+Na]⁺; 286.9 [M+2H]²⁺;

實 例 47:

ES+: 576.4/578.4 [M+H]⁺; 598.5/600.5 [M+Na]⁺;

另一非對映異構物:

ES+: 576.4/578.3 [M+H]⁺; 288.9 [M+2H]²⁺

實 例 48:

ES+: 508.8 [M+H]⁺; 526.9 [M+H₂O+H]⁺; 255.0 [M+2H]²⁺;

另一非對映異構物:

ES+: 508.8 [M+H]⁺; 526.8 [M+H₂O+H]⁺; 255.0 [M+2H]²⁺

實 例 49:

非對映異構物 1:

FAB+: 576.2 [M+H]⁺;

FAB- 574.0 [M-H]⁻

非對映異構物 2:

FAB+: 576.2 [M+H]⁺;

非對映異構物 3:

FAB+: 576/578 [M+H]⁺;

非對映異構物 4:

FAB+: 576/578 [M+H]⁺;

實 例 50:

FAB+: 618.3 [M+H]⁺

另一非對映異構物:

FAB+: 618.3 [M+H]⁺; 710.3 [M+H+Glyc]⁺

實 例 51:

ES+: 602 [M+H]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 602 [M+H]⁺

實 例 52:

ES+: 576 [M+H]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 576.4 [M+H]⁺

實 例 53:

ES+: 576 [M+H]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 576 [M+H]⁺

實 例 54:

ES+: 534.4 [M+H]⁺; 556.6 [M+Na]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 534.4 [M+H]⁺; 556.4 [M+Na]⁺

實 例 55:

ES+: 562.6 [M+H]⁺; 584.4 [M+Na]⁺; 580.4 [M+H₂O+H]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 562 [M+H]⁺; 584 [M+Na]⁺; 1123.8 [2M+H]⁺

實 例 56:

ES+: 562.4 [M+H]⁺; 584.4 [M+Na]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 562.6 [M+H]⁺; 1123.8 [2M+H]⁺

實 例 57:

ES+: 576 [M+H]⁺; 598 [M+Na]⁺; 548 [M+H-H₂O]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 576 [M+H]⁺; 598 [M+Na]⁺

實 例 58:

ES+: 504.2 [M+H]⁺; 252.6 [M+2H]²⁺

實 例 59:

ES+: 582.2 [M+H]⁺; 604.2 [M+Na]⁺

實 例 60:

ES+: 576 [M+H]⁺; 598 [M+Na]⁺; 558 [M+H-H₂O]⁺

另一非對映異構物:

ES+: 576 [M+H]⁺; 598 [M+Na]⁺; 558 [M+H-H₂O]⁺

實 例 61:

ES+:562 [M+H]⁺;584 [M+Na]⁺