

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91134284 ※IPC分類：A61K31/21
 ※申請日期：91.11.4 C07D209/42

壹、發明名稱

(中文) 雜芳基腈

(英文) HETEROARYL NITRILES

貳、發明人 (共 5 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填**說明書發明人續頁**)

姓名：(中文) 托拜爾斯 葛布利爾

(英文) TOBIAS GABRIEL

住居所地址：(中文) 美國加州舊金山市史提納街 700 號

(英文) 700 STEINER STREET, SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94117, U.S.A.

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填**說明書申請人續頁**)

姓名或名稱：(中文) 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

(英文) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

住居所或營業所地址：(中文) 瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

(英文) 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE,
SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士

(英文) SWITZERLAND

代表人：(中文) 1. 菲杜林 克勞士納 2. 丹尼斯 史崔柏

(英文) 1. FRIDOLIN KLAUSNER 2. DENISE STREBEL

發明人 2

姓名：(中文) 南西 伊莉莎白 克勞斯

(英文) NANCY ELISABETH KRAUSS

住居所地址：(中文) 美國加州陽光維爾市潘布拉喜大道 1054 號

(英文) 1054 PAINTBRUSH DRIVE, SUNNYVALE, CALIFORNIA
94086, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 塔納尼 米拉迪根

(英文) TARANEH MIRZADEGAN

住居所地址：(中文) 美國加州洛奧圖市泰倫斯大道 989 號

(英文) 989 TERRACE DRIVE, LOS ALTOS, CALIFORNIA 94024,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 威尼 索蘭 帕瑪

(英文) WYLIE SOLANG PALMER

住居所地址：(中文) 美國加州山景市宜麗街 280 號 102 室

(英文) 280 EASY STREET, #102, MOUNTAIN VIEW, CALIFORNIA
94043, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 5

姓名：(中文) 大衛 伯納德 史密斯

(英文) DAVID BERNARD SMITH

住居所地址：(中文) 美國加州聖瑪堤歐市西第 40 大道 218 號

(英文) 218 WEST 40TH AVENUE, SAN MATEO, CALIFORNIA
94403, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2001年12月04日；60/336,750

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2001年12月04日；60/336,750

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

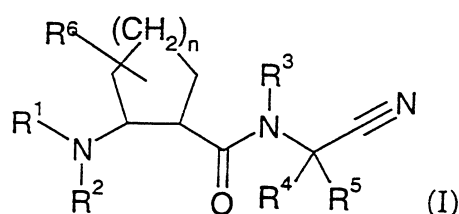
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

本發明有關一種新穎之雜芳基脒衍生物、其製造及作為醫藥之用途。尤其，本發明有關通式(I)之新穎脒：



其中

R^1 為雜芳基、 $-(R'R'')_mCO-R^a$ 或 $S(O)_p-R^a$ ，其中

R' 及 R'' 獨立為氫或低碳-烷基；

m 為 0 或 1；

p 為 1 或 2；

R^a 為雜芳基、雜芳基-低碳-烷基或雜芳基-低碳-烷氧基，其中前述各該雜芳基係選自吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、萘啶基、吡嗪基、吡嗪基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡嗪并[3,4-b]吡啶基、1H-吡嗪并[3,4-c]吡啶基、1H-吡嗪并[4,3-b]吡啶基、1H-吡嗪并[4,3-c]吡啶基、苯并噁唑基、氮雜吡啶基、咪唑并[2,1-b]苯并噁唑基及吡啶基，其各視情況經取代；

R^2 為 氫 或 低 碳 - 烷 基 ；

R^3 為 氫 或 低 碳 - 烷 基 ；

R^4 為 氫 或 低 碳 - 烷 基 ；

R^5 為 氫、低 碳 - 烷 基、雜 烷 基、環 烷 基、環 烷 基 - 低 碳 - 烷 基、低 碳 - 烷 氧 基 - 羰 基 - 低 碳 - 烷 基、芳 基、芳 烷 基、雜 芳 基 或 雜 芳 基 - 低 碳 - 烷 基 ；

R^6 為 氫 或 低 碳 - 烷 基 ；

n 為 1 至 3 之 整 數 ；

及 其 醫 藥 可 接 受 性 鹽 及 / 或 醫 藥 可 接 受 性 酯 。

半胱胺酸蛋白酶已被認為可作為終端蛋白質降解之溶菌調節物。然而數種新發現之數類此酵素為具有限組織表現之調節蛋白酶，其暗示在細胞生理學上之特定角色且因此可特異標的該等活性而不干擾一般溶菌蛋白酶降解。特定半胱胺酸蛋白酶抑制劑之發展確保可提供用以改質免疫性、骨質疏鬆症、神經退化、慢性發炎、癌症及瘡疾之新穎藥物 (Bromme, 藥物新遠景 1999, 12(2), 73-82; Chapman 等人, Annu. Rev. Phys. 1997, 59, 63-88)。

半胱胺酸蛋白酶可歸類為兩個超族群：與介白素 1β 轉化酵素 (ICE) 有關之酵素族群，及半胱胺酸蛋白酶木瓜蛋白酶超族群。目前該木瓜蛋白酶族群中至少有 12 種人類蛋白酶序列已被獲得 (組織蛋白酶 B、L、H、S、O、K、C、W、F、V(L2)、Z(X) 及博來黴素水解酶)。組織蛋白酶 K 首先被發現為兔子破骨細胞中主要之 cDNA 且稱為 OC-2 (Tezuka 等人, 生物化學期刊 1994, 269, 1106-1109)。近來發現顯示組織蛋

白酶 K 為目前發現之最強效之哺乳類蛋白酶。組織蛋白酶 K 以及組織蛋白酶 S 及 L 亦為強效之膠原蛋白酶及明膠酶。巨噬菌在特定環境下似乎可固定紅血漿質及/或溶菌區份至細胞表面上。此例中，細胞表面/受質介面變成為可排除內源性抑制劑之區份且可被認為為溶菌體之生理延伸。此類生理學為破骨細胞(骨巨噬菌)之天生特性且亦可由其他發炎中之巨噬菌或細胞所利用。破骨細胞中豐富之組織蛋白酶 K 引起之提示為組織蛋白酶 K 在骨吸收中扮演重要角色。研究顯示組織蛋白酶 K 為破骨細胞中主要之半胱氨酸蛋白酶且於人類破骨細胞中特異表現。半胱氨酸蛋白酶活性與骨吸收間之關聯性已被報導(Lerner 等人, J. Bone Min. Res. 1992, 7, 433; Everts 等人, 細胞生理學期刊 1992, 150, 221)。組織蛋白酶 K 已於 RA 病患之活膜纖維母細胞以及老鼠營養過剩軟骨細胞中偵測到(Hummel 等人, 風濕病學期刊 1998, 25(10), 1887-1894)。兩結果均顯示組織蛋白酶 K 在軟骨浸蝕中之直接角色。P. Libby(Libby 等人, 臨床研究期刊 1998, 102(3), 576-583)報導正常動脈含有極少或無組織蛋白酶 K 或 S 而動脈粥瘤中之巨噬菌則含有大量免疫反應性之組織蛋白酶 K 及 S。與非動脈硬化之動脈相較，與人類動脈粥瘤有關之組織萃取物之大部分彈性溶解活性可被 E64(一種非選擇性半胱氨酸蛋白酶抑制劑)抑制。

腫瘤進展及遷移之特徵為腫瘤侵入鄰近組織以及癌細胞自靈長類腫瘤解離出及遷移細胞浸潤入器官中。該等過程與細胞外基質蛋白質降解有關且因此需要蛋白水解活

性。組織蛋白酶K在靈長類乳房腫瘤及乳房腫瘤衍生之骨遷移中鑑定出(Littlewood-Evans等人, Cancer Res. 1997, 57, 5386-5390)。

不同類之化合物如醛類、 α -酮羧基化合物、鹵甲基酮、疊氮甲基酮、(醯氧基)甲基酮、酮甲基銻鹽、環氧基丁二醯基化合物、乙烯基砜、胺基酮及醯肼已被鑑定出為半胱胺酸蛋白酶抑制劑(Schirmeister等人, Chem. Rev. 1997, 97, 133-171; Veber等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14249-14254)。該等化合物之缺點包含缺乏選擇性、不良溶解度、快速血漿排除性及細胞毒性。因此仍需要一種可用以治療因蛋白酶尤其是半胱胺酸蛋白酶(包含組織蛋白酶尤其組織蛋白酶K)之病理程度所引起之疾病之新穎抑制劑。

本發明化合物對半胱胺酸蛋白酶具有抑制活性，尤其對木瓜蛋白酶超族群之半胱胺酸蛋白酶，甚至對組織蛋白酶族群之半胱胺酸蛋白酶，最尤其是對組織蛋白酶K具有抑制活性。意外地發現對組織蛋白酶K之抑制效果對其他組織蛋白酶具有選擇性。雖然通式(I)化合物非常有效地抑制組織蛋白酶K，但對其他蛋白酶抑制劑如組織蛋白酶S、組織蛋白酶L及組織蛋白酶B之抑制作用更弱。因此通式(I)之新穎化合物可用於特定抑制組織蛋白酶K。據此其可用以治療與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂

、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。據此，本發明有關一種預防及/或治療性處置與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之方法，該疾病包含骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病，該方法包括對人類或動物投與式(I)化合物。本發明又有關一種包括式(I)化合物及醫藥可接受性載體及/或佐劑之醫藥組合物。再者，本發明有關一種此化合物用於製備供處置與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之醫藥用途。本發明又有關一種製備式(I)化合物之方法。

除非另有說明，下列定義用以說明及定義用以描述本發明所用各種名詞之意義及範圍。

此說明書中，“低碳”用以表示含1至7個，較好1至4個碳原子之基。

“烷基”一詞表示含1至8個碳原子之分支或直鏈單價飽和脂族烴基。

“低碳-烷基”一詞表示含1至6個碳原子，較好1至4個碳原子之分支或直鏈單價飽和烷基。此名詞又舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基等。

(6)

低碳-烷基為較佳之烷基。

“伸烷基”意指含1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或含3至6個碳原子之分支飽和二價烴基，如伸甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基等。

“環烷基”代表含3至10個碳原子，較好3至6個碳原子之單價碳環基。

“烷胺基”或“單烷胺基”意指-NHR之基，其中R代表上述定義之烷基、環烷基或環烷基-烷基。代表性實例包含(但不限於)甲胺基、乙胺基、異丙胺基、環己胺基等。

“二烷胺基”意指-NRR'-之基，其中R及R'獨立代表上述定義之烷基、環烷基或環烷基-烷基。代表性實例包含(但不限於)二甲胺基、甲基乙基胺基、二(1-甲基乙基)胺基、(環己基)(甲基)胺基、(環己基)(乙基)胺基、(環己基)(丙基)胺基、(環己基甲基)(甲基)胺基、(環己基甲基)(乙基)胺基等。

“鹵基”一詞代表氟、氯、溴及碘，以氟、氯及溴較佳，及以氯及溴更佳。

“鹵烷基”意指經一或多個相同或不同鹵原子取代之烷基，如-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃等。

“雜烷基”意指前述定義之烷基其中一、二或三個氫原子經獨立選自-ORa、-NRbRc及-S(O)_nRd(其中n為0至2)之取代基取代，需了解雜烷基之鍵結點係經由碳原子鍵結，其中Ra為氫、鹵基、烷基、環烷基或環烷基-烷基；Rb及Rc各彼

此獨立為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基；當 n 為 0，則 R_d 為氫、烷基、環烷基或環烷基烷基，及當 n 為 1 或 2，則 R_d 為烷基、環烷基、環烷基烷基、胺基、鹼胺基、單烷胺基或二烷胺基。代表性實例包含(但不限於)2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-1-羥基甲基乙基、2,3-二羥基丙基、1-羥基甲基乙基、3-羥基丁基、2,3-二羥基丁基、2-羥基-1-甲基丙基、2-胺基乙基、2-二甲胺基-丙基、3-胺基丙基、3-胺基-2-甲基-丙基、3-二甲胺基-2-甲基-丙基、2-甲基磺醯基乙基、胺基磺醯基甲基、胺基磺醯基乙基、胺基磺醯基丙基、甲胺基磺醯基甲基、甲胺基磺醯基乙基、甲胺基磺醯基丙基等。

“雜芳基”意指含至少一個芳族環之 5 至 12 環原子之單環或雙環基，該芳族環含一、二或三個選自 N、O 或 S 之環雜原子，其餘環原子為 C，需了解雜芳基之鍵結點在芳族環上。該雜芳基係視情況獨立經一或多個取代基取代，較好一或兩個取代基取代，取代基各選自烷基、鹵烷基、羥基烷基、雜烷基、鹼基、伸烷基 $-C(O)-XR$ (其中 X 為化學鍵、O 或 NR' (其中 R' 為氫或低碳-烷基) 及 R 為氫、烷基、烯基、羥基、烷氧基、胺基、單烷胺基或二烷胺基) 鹼胺基、胺基、單烷胺基、二烷胺基、 $NR'C(O)OR''$ (其中 R' 為氫或烷基及 R'' 為烷基或烯基)、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基磺醯基烷基、烷基亞磺醯基烷基、 $-SO_2NR'R''$ (其中 R' 及 R'' 獨立為氫、烷基、環烷基或環烷基-烷基)、 $NRSO_2R'$ (其中 R 為氫或低碳-烷基，及 R' 為烷基

、環烷基、環烷基-烷基、胺基、單烷胺基或二烷胺基)、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基甲鹽基、羥基、鹵基、硝基、氰基、氰基烷基、氫硫基、甲二氧基、乙二氧基、苄氧基、吡啶基烷基、吡啶基烷氧基、雜環基烷基、雜環基-烷氧基、雜環基氧基或視情況經取代之苯基。更尤其該雜芳基包含(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、茶啶基、苯并呋喃基、四氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基或苯并噻吩基及其衍生基。

“雜芳基-烷氧基”意指-O-低碳-烷基-雜芳基之基。代表性實例包含(但不限於)(吡啶-2-基)-甲氧基及2-(吡啶-2-基)-乙氧基。

“雜環基”意指含3至8個環原子之飽和或不飽和非芳族環狀基，其中一或兩個環原子為選自N、N(O)、O或S(O)_n(其中n為0至2之整數)之雜原子，其餘環原子為C。該雜環基環可視情況獨立經一、二或三個選自下列之取代基取代：烷基、鹵烷基、雜烷基、鹵基、硝基、氰基烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷胺基或二烷胺基。更尤其該雜環基包含(但不限於)四氫哌喃基、哌啶基、N-甲基哌啶-3-基、哌啶基、4-甲基-哌啶基、N-甲基吡咯啶-3-基、3-吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉-1-氧化物、硫嗎啉-1,1-二氧

(9)

化物、吡咯啉基、咪唑啉基及其衍生基。

“雜環基烷基”意指 $-R^x-R^y$ 之基，其中 R^x 為伸烷基及 R^y 為雜環基。代表性實例包含(但不限於)2-(嗎啉-4-基)乙基、3-(嗎啉-4-基)丙基、2-(4-甲基-哌啶-1-基)乙基、3-(4-甲基-哌啶-1-基)丙基、3-(哌啶-1-基)丙基等。

“雜環基-烷氧基”意指 $-OR^x-R^y$ 之基，其中 R^x 為伸烷基及 R^y 為雜環基。代表性實例包含(但不限於)2-(嗎啉-4-基)乙氧基、2-(4-甲基-哌啶-1-基)乙氧基等。

“雜環基氧基”意指 $O-R^y$ 之基，其中 R^y 為雜環基。代表性實例包含(但不限於)四氫哌喃基氧基等。

“羥基烷基”意指前述定義之烷基經一或多個，較好一、二或三個羥基取代，但相同碳原子不帶有一個以上之羥基。代表性實例包含(但不限於)2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-羥基甲基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基及2-(羥基甲基)-3-羥基丙基，較好為2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基及1-(羥基甲基)-2-羥基乙基。據此，本文所用之“羥基烷基”用以定義雜烷基次組群。

“烷氧基”代表 $R'-O-$ 基，其中 R' 為烷基。“低碳-烷氧基”代表 $R'-O-$ 之基，其中 R' 為低碳-烷基。

“烯基”單獨或與其他基組合時，代表包括烯烴鍵及達20個，較好達16個C-原子之直鏈或分支烴基。“低碳-烯基”代表包括烯烴鍵及達7個，較好達4個C-原子之直鏈或分支

烴基。

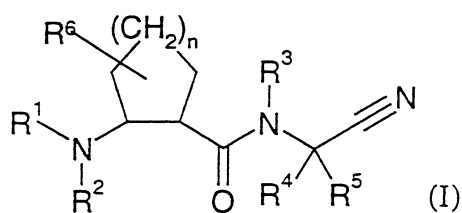
“芳基”意指視情況經一或多個取代基，較好一、二或三個取代基取代之單環或雙環芳族烴基，該取代基較好選自由烷基、鹵烷基、羥基烷基、雜烷基、鹽基、鹽胺基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 及 R'' 獨立為氫或烷基)、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基甲鹽基、羥基、鹵基、硝基、氰基、氫硫基、甲二氧基或乙二氧基所成之組群。更特別是該芳基一詞包含 (但不限於) 苯基、氯苯基、氟苯基、甲氧基苯基、1-萘基、2-萘基及其衍生基。較佳之芳基為視情況經鹵基、低碳-烷基、低碳-烷氧基、羥基、 NO_2 、 CN 或 CF_3 取代之苯基。

“芳烷基”意指芳基-低碳-烷基，其中芳基及低碳-烷基如上述定義。

“醫藥可接受性鹽”一詞包含式 (I) 化合物與無機或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等形成之鹽，其對活有機體不具毒性。

“醫藥可接受性酯”一詞包含式 (I) 化合物中羥基已藉無機或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等轉化成對應酯之酯，其對活有機體不具毒性。

詳言之，本發明代表式 (I) 化合物：



其中

R¹為雜芳基、(CR'R'')_m-CO-R^a或-S(O)_p-R^a，其中

R'及R''獨立為氫或低碳-烷基；

m為0或1；

p為1或2；

R^a為雜芳基、雜芳基-低碳-烷基或雜芳基-低碳-烷氧基，其中前述各該雜芳基係選自吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、萘啶基、吡啶基、吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-c]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-c]吡啶基、苯并噻啶基、氮雜吡啶基、咪啶并[2,1-b]苯并噻啶基及吡啶基，其各視情況經取代；

R²為氫或低碳-烷基；

R³為氫或低碳-烷基；

R⁴為氫或低碳-烷基；

R⁵為氫、低碳-烷基、雜烷基、環烷基、環烷基-低碳-烷基

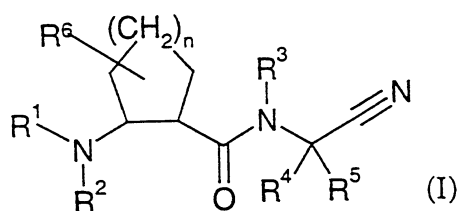
、低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基-低碳-烷基；

R^6 為氫或烷基；及

n 為 1 至 3 之整數；

及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。

另一具體例中，本發明有關式 (I) 之化合物：



其中

R^1 為雜芳基、 $(CR'R'')_m-CO-R^a$ 或 $-S(O)_p-R^a$ ，其中

R' 及 R'' 獨立為氫或低碳-烷基；

m 為 0 或 1；

p 為 1 或 2；

R^a 為雜芳基、雜芳基-低碳-烷基或雜芳基-低碳-烷氧基，其中前述各該雜芳基係選自吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、萘啶基、吡嗪基、吡嗪基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡嗪并[3,4-b]吡啶基、1H-吡嗪并[3,4-c]吡啶基、1H-吡嗪并[4,3-b]吡啶基及 1H-吡嗪并[4,3-c]吡啶基，其各視情況經取代；

R^2 為氫或低碳-烷基；

R^3 為氫或低碳-烷基；

R^4 為氫或低碳-烷基；

R^5 為氫、低碳-烷基、雜烷基、環烷基、環烷基-低碳-烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基-低碳-烷基；

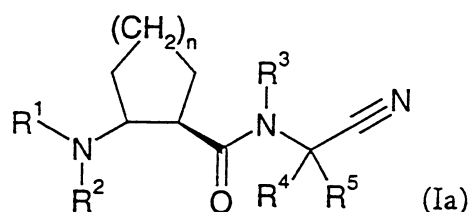
R^6 為氫或烷基；

n 為 1 至 3 之整數；

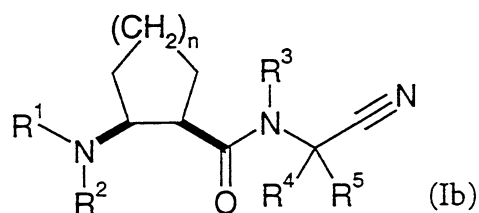
及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。

如上述定義， R^a 之雜芳基可視情況經取代。可考慮 1 至 3 個選自由鹵基、羥基、低碳-烷基、羥基-低碳-烷基、低碳-烷氧基、烷硫基、 NH_2 、 $NH-COO$ -低碳-烷基、 $NH-COO$ -低碳烯基、 $NH-SO_2$ -低碳-烷基、 SO_2NH_2 、芳基、雜環基氧基、雜環基-烷氧基及雜芳基-烷氧基所成組群之取代基。

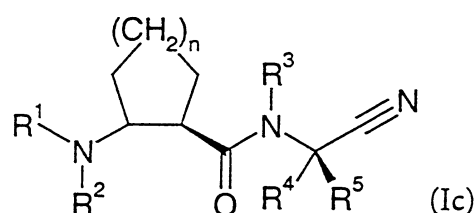
式 (I) 化合物具有至少 2 個不對稱碳原子且可存在有光學純態對映異構物或消旋物。本發明包含所有該等型態。較佳式 (I) 化合物為式 (Ia) 化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 n 如上述定義，及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。該式 (Ia) 化合物包含順式-以及反式-化合物。其他較佳式 (I) 化合物為式 (Ib) 之順式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 n 如上述定義，及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。又較佳之式 (I) 化合物為式 (Ic) 化合物：



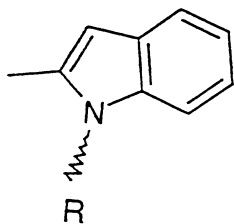
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 n 如上述定義，及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。該式 (Ic) 化合物包含順式-以及反式-化合物。

以其中 n 為 2 之式 (I) 化合物較佳。

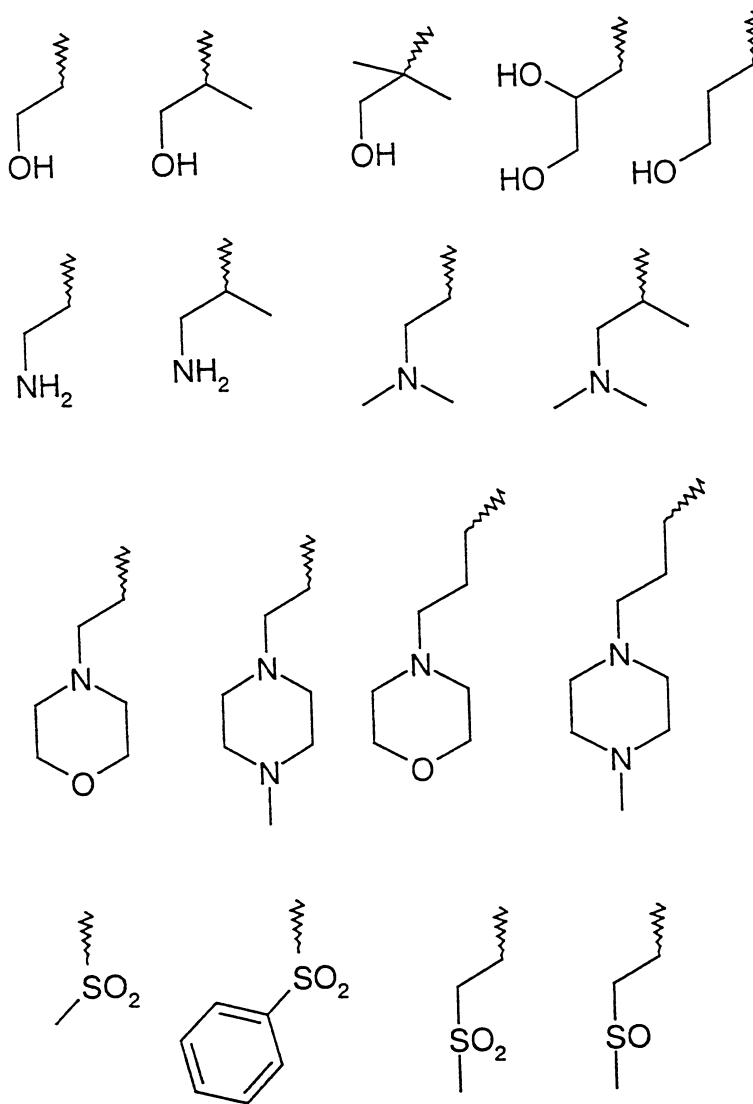
其中 R^2 、 R^3 及/或 R^4 為氫之式 (I) 化合物亦較佳。

亦較佳為其中 R^4 及 R^5 均為氫之化合物以及其中 R^4 為氫及 R^5 為環烷基或烷基，尤其是環丙基或異丁基之化合物。

其中 R^1 為 $-(CH_2)_mCO-R^a$ 之式 (I) 化合物較佳，尤其其中 m 為 0 及 R^a 為吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、吡啶基或吡啶基，其各視情況經取代；更尤其是視情況經取代之吡啶基(特別是視情況經取代之 2-吡啶基及 5-吡啶基)及吡啶基。其他所欲之視情況經取代之 2-吡啶基化合物為其中 R^a 為下式基之化合物：



其中 R 係選自下述取代基。



亦較佳之式 (I) 化合物為其中 R^1 為雜芳基，尤其是視情況經取代之吡啶基或吡嗪基。

另一具體例中，本發明又有關上述定義之化合物，其中

R^1 為 $-(CR'R'')_m-CO-R^a$ ， m 為 0 及 R^a 如上述定義，尤其其中 R^a 為 吲哚基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、吡唑基、吲唑基、喹喏啉基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、苯并咪唑并噻唑基或吲哚并基，其各視情況經一或多個，較好一或兩個選自由鹵基、羥基、低碳-烷基、羥基-低碳-烷基、低碳-烷氧基、烷硫基、 NH_2 、 $NH-COO$ -低碳-烷基、 $NH-COO$ -低碳烯基、 $NH-SO_2$ -低碳-烷基、 SO_2NH_2 、芳基、雜環基氧基、雜環基-烷氧基及雜芳基-烷氧基所成組群之取代基取代。特佳化合物為其中 R^a 為 1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-5-基、喹啉-2-基、6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吲哚-2-基、1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吲哚-2-基或 1-(2-羥基-乙基)-1H-吲哚-2-基者。亦較佳化合物為其中 R^1 為喹啉-8-基者。

再者，較佳為上述定義之式 (I) 化合物，其中 R^2 為氫。亦較佳為其中 R^3 為氫之化合物。此外，較佳為其中 R^4 為氫之化合物。

本發明其他較佳具體例有關上述定義之化合物，其中 R^5 為氫、低碳-烷基、羥基-低碳-烷基、低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基、低碳烷硫基-低碳-烷基、環烷基、雜芳基-低碳-烷基或芳基-低碳-烷基，較佳為氫、低碳-烷基或環烷基，更好為氫、異丁基或環丙基。

其他較佳化合物為其中 R^6 為氫者。又較佳具體例中， n 為 2。

本發明較佳化合物為選自下列所成組群之化合物：

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-
吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-2-羧
醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-
吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-5-氟
-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1-甲
基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

5-氟-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基
]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-
吡啶-5-羧醯胺，

6-(苄氧基)-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環
己基]-5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-
吡啶-3-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-5-乙
基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

5-溴-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基
]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-4-甲
氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-5-羧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-(甲硫基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-6-(甲硫基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

2-丁基-N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-6-羧醯胺，

2-丁基-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-吡啶-6-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-吡啶-6-羧醯胺，

6-氯-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-4,6-二氯-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

5-(胺基磺醯基)-N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

5-(胺基磺醯基)-N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-乙基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1-乙基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(R)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-噁吩-3-基乙基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-噁吩-3-基乙基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-5-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-苯基乙基]胺基}羰基)環己基]-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]異煙鹼醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-3-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]異喹啉-7-羧醯胺，

5-胺基-N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1-苯基-1H-吡唑-4-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-6-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺 1-氧化物，

N-((1S,2R)-2-([(氰基甲基]胺基)羰基)環己基)喹啉-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-氰基-2-苯基乙基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-氰基-2-苯基乙基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

N-[2-([(1S)-1-氰基-2-(4-硝基苯基)乙基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺三氟乙酸鹽，

N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-氰基-2-甲基丙基]胺基)羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

2-([(1S,2R)-2-([(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]胺基)羰基)-1H-吡啶-5-基胺基甲酸第三丁酯，

N-[(1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-4-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基]-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-氰基-2-羥基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-{[(1-氰基-2-苯基乙基)胺基]羰基}環己基]-6-羥基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-{[(1-氰基-2-苯基乙基)胺基]羰基}環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-苯基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-({[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-({[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1-甲基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-({[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

2-({[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吡啶-6-基胺基甲酸烯丙酯，

2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吡啶-6-基胺基甲酸烯丙酯，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

(1R,2S)-N-[氰基(環丙基)甲基]-2-[(1H-吡啶-1-基乙醯基)胺基]環己烷羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-({[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-5-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-[(甲基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-(甲硫基)丙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氟基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-5-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-氟基-2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-氟基-2-羥基丙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

(3S)-3-氟基-3-{[((1R,2S)-2-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)羰基]胺基}丙酸第三丁酯，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氟基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

(4S)-4-氟基-4-{[((1R,2S)-2-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)羰基]胺基}丁酸第三丁酯，

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氟基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-氟-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-(氟基甲基)-2-(喹啉-8-基胺基)環己烷羧醯胺，

苯并噻唑-6-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺，

1-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺，

1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺，

1-甲基-6-(四氫-呋喃-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸

[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，

6-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(氟基甲基-胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，

苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，

吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，

6-甲基吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，及

1-(2-羥基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氟基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺。

本發明特佳化合物為選自下列所成組群之化合物：

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氟基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-({[(氟基甲基)胺基]羰基}環己基))-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-5-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]喹啉

-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸
[(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺，及

1-(2-羥基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲酯基)-環己基]-醯胺。

本發明又有關上述定義之式(I)化合物用於治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶尤其是組織蛋白酶K有關之疾病之用途，該疾病例如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。較佳具體例中，本發明有關上述定義之化合物用於治療及/或預防骨質疏鬆症、腫瘤遷移、不穩定心絞痛或血小板破裂之用途。

再者，本發明又有關上述定義之化合物，係作為治療活性物質，尤其是用於治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶尤其是組織蛋白酶K有關之疾病之用途，該疾病例如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞

疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。較佳具體例中，本發明有關上述定義之化合物，係作為治療活性物質，尤其用於治療及/或預防骨質疏鬆症、腫瘤遷移、不穩定心絞痛或血小板破裂。

本發明又有關一種醫藥組合物，包括上述定義之化合物及醫藥可接受性載體及/或佐劑，尤其是用於治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶K尤其是組織蛋白酶有關之疾病之用途，該疾病例如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。較佳具體例中，本發明有關一種醫藥組合物，包括上述定義之化合物及醫藥可接受性載體及/或佐劑，用於治療及/或預防骨質疏鬆症、腫瘤遷移、不穩定心絞痛或血小板破裂。

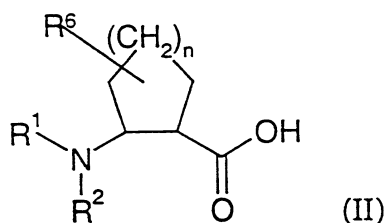
本發明又一具體例係有關上述定義之化合物用以製備供治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶尤其是組織蛋白酶K有關之疾病之醫藥用途，該疾病例如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、

自動免疫疾病、瘧疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。較佳具體例中，本發明有關上述定義之化合物用以製備供治療及/或預防骨質疏鬆症、腫瘤遷移、不穩定心絞痛或血小板破裂之醫藥用途。該醫藥包括上述定義之化合物。

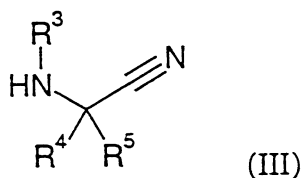
本發明再一具體例係有關一種治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶尤其是組織蛋白酶K有關之疾病之方法，該疾病例如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘧疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病，該方法包括對人類或動物投與上述定義之化合物。較佳具體例中，本發明有關一種治療及/或預防骨質疏鬆症、腫瘤遷移、不穩定心絞痛或血小板破裂之方法，該方法包括對人類或動物投與上述定義之化合物。

本發明又有關一種製備通式(I)化合物之方法，包括：

a)使式(II)化合物



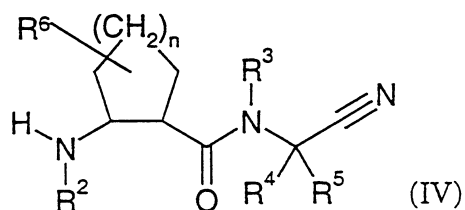
與式(III)化合物反應



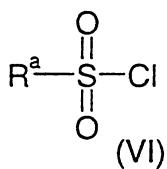
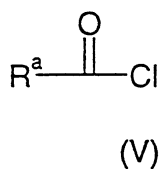
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 如上述定義，

或

b) 使式 (IV) 化合物



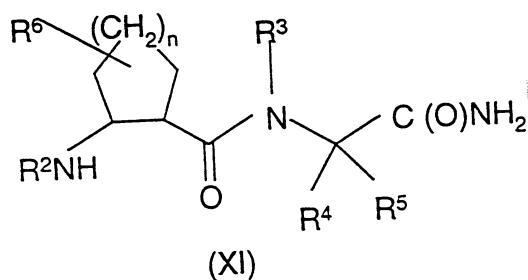
與式 (V) 或 (VI) 化合物反應



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 n 如上述定義，

或

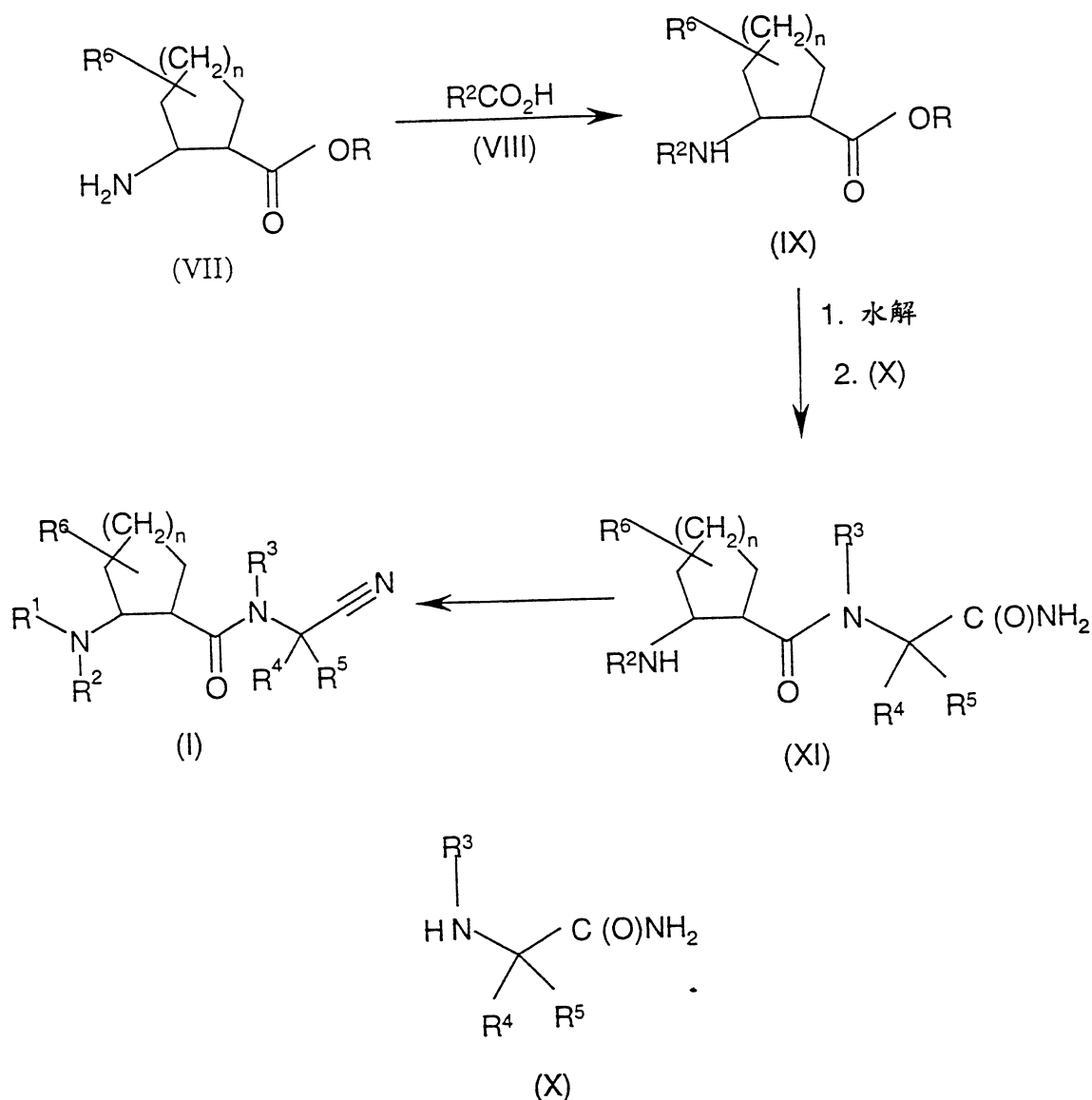
c) 以脫水劑處理式 (XI) 化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 如上述定義。

本發明又有關一種製備通式 (I) 化合物之方法，包括：使式 (VII) 化合物（其中 R 為例如烷基）與式 (VIII) 之化合物 R^2CO_2H 反應，獲得式 IX 化合物，其經水解及以式 (X) 化合

物處理，獲得式 (XI) 化合物，其接著以脫水劑處理轉化成式 (I) 化合物。代表性 (但非限制性) 脫水劑包含三氟乙酸酐、Burgess 試劑、TsCl、SOCl₂、COCl₂、P₂O₅ 及 POCl₃。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 如上述定義。

本發明又有關上述之方法，該方法包括製備醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。酯及/或鹽之形成可在方法之不同階段進行，例如以式 (I) 化合物或以對應起始物進行。

式(II)化合物與式(III)化合物之反應可藉本技藝悉知方法進行。該反應宜藉使化合物(II)、化合物(III)、TPTU(O-1,2-二氫-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽)及Hunigs鹼(N-乙基二異丙基胺)溶於MeCN中，及使混合物在室溫攪拌6至16小時。反應混合物濃縮及藉本技藝已知方法獲得產物，例如萃取及管柱層析。或者，式(II)化合物可溶於CH₂Cl₂及在室溫與式(III)化合物在N-甲基嗎啉、HOBT及EDCI存在下反應6至16小時。產物可藉本技藝已知方法單離，如萃取及HPLC。

式(IV)化合物與式(V)或(VI)化合物之反應宜藉製備化合物(IV)之CH₂Cl₂溶液及添加化合物(V)或(VI)之CH₂Cl₂溶液而進行。於此混合物中，添加三乙胺及在室溫搖晃6至16小時後，添加甲酸。藉本技藝已知方法單離及純化產物，如蒸發溶劑及HPLC。

為了製備式(I)化合物之醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯，可能可自式(I)化合物起始製備對應酯及/或鹽。亦可能在早期階段形成酯及/或鹽，例如形成對應起始物之對應鹽及/或酯。製備上述定義之醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯之方法為本技藝已知。

式(II)化合物係藉本技藝已知之方法製備。較好，藉類似於實例所述方法，使對應胺基酸鍵聯至所需取代基R¹上。所得化合物(II)藉本技藝已知方法單離，如萃取及蒸發溶劑。

式(III)化合物宜在0℃下，添加對應醛之CH₂Cl₂溶液至

NH_4Cl 及 NaCN 之 H_2O 及 MeOH 溶液中而獲得。混合物攪拌及溫至室溫。添加 NH_3 溶液及完成反應後，藉本技藝已知方法如萃取單離及純化所得式(III)化合物。藉本技藝已知方法可製備對應鹽酸鹽。

可在 15°C 添加碳酸氫銨至混合酸酐(自適當之 $t\text{-BOC}$ 保護之胺基酸及二碳酸二-第三丁酯製備)而獲得式(III)之對掌性化合物。該反應混合物在室溫攪拌1-5小時。反應完成後，藉本技藝已知方法如萃取單離及純化所得 $t\text{-BOC}$ 保護之胺基酸鹽胺。該 Boc 保護之胺基酸鹽胺及三乙胺在 0°C 溶於 THF 及三氟乙酸酐中。所得混合物在 -10°C 攪拌2小時。例如藉蒸發溶劑及快速層析單離及純化所得中間產物後， $t\text{-BOC}$ 保護基可以 HCl 在乙酸中處理而移除，獲得所需式(III)化合物。

式(IV)化合物可藉使對應之 $t\text{-BOC}$ 保護之胺基酸與式(III)化合物以類似上述方法反應而獲得。例如藉蒸發溶劑及快速層析單離及純化所得中間產物後， $t\text{-BOC}$ 保護基可以三氟乙酸處理而移除，獲得所需式(IV)化合物。

式(V)及(VI)化合物可商業獲得或可藉本技藝已知方法獲得。

本發明有關藉上述方法之一所獲得之所有式(I)化合物。

該化合物對組織蛋白酶K、S、L及B之抑制活性係在室溫中於96-洞之不透明白色聚苯乙烯盤(Costar)中測試。組織蛋白酶K抑制活性如下測試：

5微升之稀釋於5 mM磷酸鈉之抑制劑、含1% DMSO(終濃

度 $10^{-0.0001}$ μM)之 NaCl 15 mM pH 7.4與 35微升之稀釋於分析緩衝液(含 5 mM EDTA之 100 mM乙酸鈉 pH 5.5及 20 mM半胱氨酸)之人類重組組織蛋白酶 K(終濃度 1 nM)一起培育 10分鐘。添加 10微升之稀釋於分析緩衝液之螢光源受質 Z-Leu-Arg-MCA(終濃度 5 μM)後,每 45秒測量螢光增加量(在 390 nm激發及在 460 nm發射出)共 7.5分鐘。自 11個讀取點以線性程式獲得最初速度(RFU/分鐘)。

組織蛋白酶 B抑制活性在與組織蛋白酶 K相同條件下,使用終濃度 1 nM之人類肝臟組織蛋白酶 B(Calbiochem)分析。

組織蛋白酶 L抑制活性在與組織蛋白酶 K相同條件下,使用終濃度 3 nM之人類肝臟組織蛋白酶 L(Calbiochem)分析。

組織蛋白酶 S抑制活性在與組織蛋白酶 K類似條件下分析,但緩衝液為 100 mM磷酸鉀、5 mM EDTA、5 mM DTT(新鮮添加)、0.01% Triton X-100, pH 6.5且螢光原受質為 Z-Val-Val-Arg-MCA(Bachem)(終濃度 20 μM)。使用終濃度 0.5 nM之人類重組組織蛋白酶 S(Wiederanders等人, Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750)。

實例 1、2、4、5及 11所示化合物對組織蛋白酶 K之抑制數據如下。結果以 IC_{50} 表示,其表示酵素活性被抑制 50%時之抑制劑濃度。自 logit-log作圖自線性回歸曲線測定 IC_{50} 值。

實 例	組 織 蛋 白 酶
	K IC ₅₀ (μ Mol/l)
1	0.018 μ M
2	0.0454 μ M
4	0.0964 μ M
5	0.0600 μ M
11	0.0030

所選擇之化合物證明在非人類之靈長類骨骼吸收模型中為有效 (G.B. Stroup等人，骨骼及礦物研究期刊，卷16，10期，2001(1739-1746))。以所申請化合物治療獼猴在相對於未處理對照組織骨骼吸收血清標記物 (NTx及 CTx) 明顯降低。

需了解本發明通式 (I) 化合物可在官能基衍生化，獲得可在體內轉化回原化合物之衍生物。

如前所述，含式 (I) 化合物之醫藥亦為本發明目的之一，製備此醫藥之方法亦為本發明目的之一，該方法包括使一或多種式 (I) 化合物與若需要之一或多種其他有治療價值之物質作成藥物投藥形式。

該醫藥組合物可口服投藥，例如呈錠劑、包衣錠劑、扁藥劑、硬或軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液。投藥亦可藉直腸進行，例如使用栓劑；局部或經皮投藥，例如使用軟膏、乳霜、凝膠或溶液；或非經腸道進行如靜脈內、肌肉內、皮下、鞘內或經皮投藥，例如使用可注射溶液。再

者，投藥可以舌下進行或以眼科製劑或以氣溶膠例如噴霧劑投藥。

就製備錠劑、包衣錠劑、扁藥劑或硬明膠膠囊而言，本發明化合物可與醫藥惰性無基或有機賦型劑混合。錠劑、扁藥劑或硬明膠膠囊之適當賦型劑實例包含乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石或硬脂酸或其鹽。

用於軟明膠之適當賦型劑包含例如植物油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等；然而依據活性成分之性質，對軟明膠膠囊而言未必需要賦型劑。

製備溶液及糖漿而言，可使用之賦型劑包含例如水、多元醇、糖類、逆轉糖及葡萄糖。

就注射溶液而言，可用之賦型劑包含例如水、醇、多元醇、甘油及植物油。

就栓劑及局部或經皮用途而言，可用之賦型劑包含例如天然或硬化油、蠟、脂肪及半固體或液體多元醇。

該醫藥組合物亦可含有保存劑、溶解劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、除臭劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。如前所述，其亦可含有其他具治療價值之藥劑。

需了解製造製劑中所用之所有佐劑為不具毒性。

靜脈內、肌肉內或口服投藥為較佳使用形式。其中式(I)化合物以有效量投藥之劑量將隨特定活性成分、病患年齡及需求及應用模式而變。通常，可考慮日劑量約1毫克-1000毫克，較好每天5毫克-500毫克。

下列實例將說明本發明較佳具體例，但不用以限制本發明範圍。

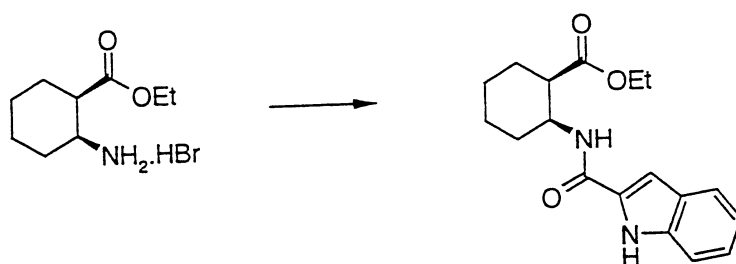
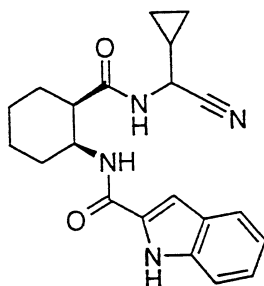
對應之起始物為商業獲得或可藉本技藝已知方法(如 DE 26 24 290 ; WO 98/0354 ; Chem. Pharm. Bill., 38(2), 350-354(1990), 以豬肝臟酯酶獲得之對掌性合成物：於環己烯骨架中導入對掌性中心；J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415(1994), (-)-(1R,2S)-Cispentacin及相關順式-及反式-2-胺基環戊烷-及環己烷-1-羧酸之不對稱合成)獲得或可藉類似上述方法獲得。

縮寫/頭字語

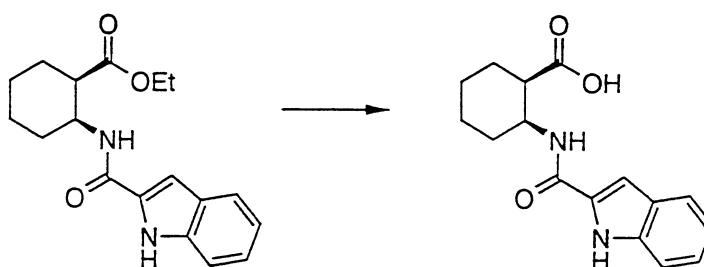
Burgess試劑	氫氧化(甲氧羰基胺磺鹽基)三乙基銨內鹽
DCM, CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DIC	2-二甲胺基異丙基氯鹽酸鹽
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EDCI	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽
HOBT	1-羥基苯并三唑水合物
MEOH	甲醇
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
TBS	第三丁基二甲基矽烷基保護基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

實例 1(方法 A)

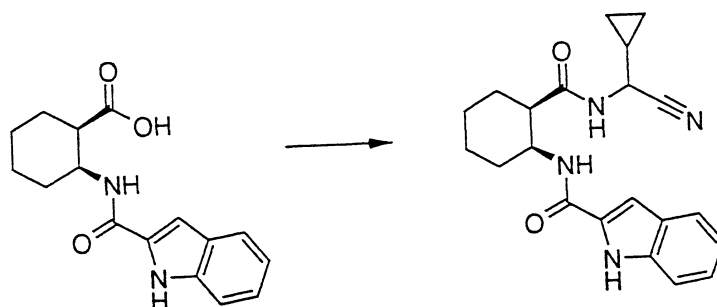
N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-

吡啶-2-羧醯胺之合成

於溶於8毫升DMF之300毫克(1.19毫莫耳)之(1R,2S)-2-胺基環己烷羧酸乙酯HBr鹽(Xu, Daquiang等人, 四面體：不對稱 (1988), 9(10) 1635)中, 添加192毫克(1.19毫莫耳)吡啶-2-羧酸、228毫克(1.19毫莫耳)EDCI、161毫克(1.19毫莫耳)HOBT及0.458毫升(4.16毫莫耳)N-甲基嗎啉。反應混合物在室溫攪拌隔夜, 分配於乙酸乙酯及水之間, 以硫酸鎂脫水及濃縮, 獲得(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷-羧酸乙酯。



粗反應混合物溶於8毫升甲醇，及添加溶於2毫升水之110毫克(2.62毫莫耳)氫氧化鋰。反應混合物攪拌隔夜，分配於二氯甲烷及1N HCl之間，以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得220毫克(1R,2S)-2-[(1H-吲哚-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸[加成物1]，藉¹H NMR鑑定純度(2步驟計66%)。

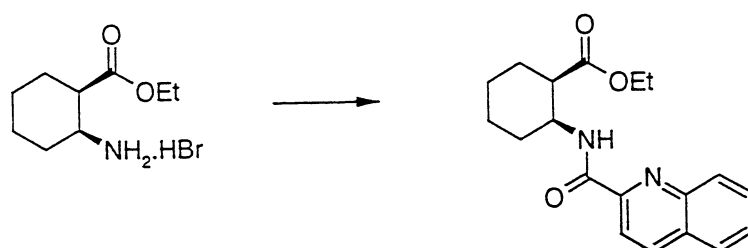
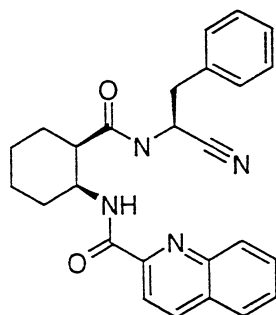


於溶於2毫升DMF之110毫克(0.38毫莫耳)之上述酸中，添加50毫克(0.38毫莫耳)R,S-胺基(環丙基)乙腈[加成物2]、73毫克(0.38毫莫耳)EDCI、51毫克(0.38毫莫耳)HOBT及0.146毫升(1.33毫莫耳)N-甲基嗎啉。反應混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮。以10%丙酮之二氯甲烷溶離進行管柱層析，獲得67毫克之標題化合物N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吲哚-2-羧醯胺，HPLC鑑定純度為93%(48%)。

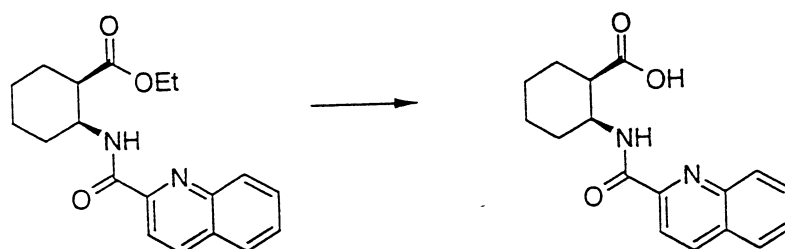
實例2(方法B-1)

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-苯基乙基]胺基}羰基)環己基]

喹啉-2-羧醯胺之合成

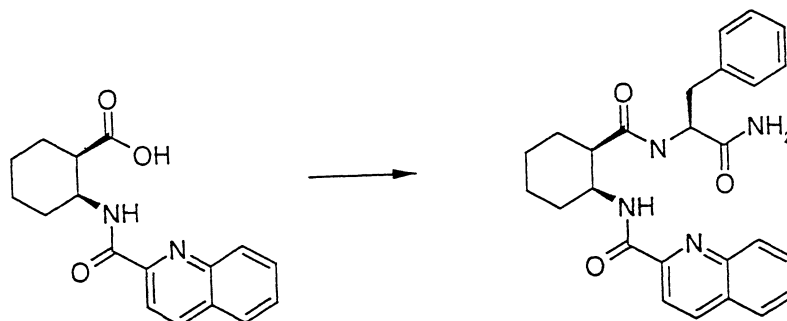


於溶於5毫升DMF之190毫克(0.75毫莫耳)(1R,2S)-2-胺基環己烷羧酸乙酯HBr鹽中添加140毫克(0.80毫莫耳)喹啉酸、152毫克(0.79毫莫耳)EDCI、108毫克(0.80毫莫耳)HOBT及0.26毫升(2.37毫莫耳)N-甲基嗎啉。反應混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮獲得290毫克(1R,2S)-2-[(1H-喹啉-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸乙酯(粗製)。

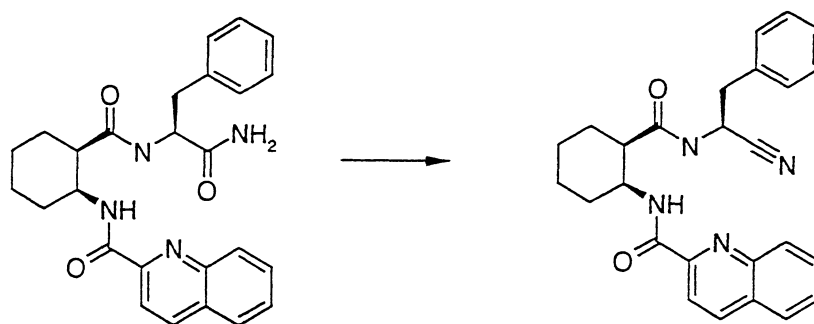


上述粗反應混合物溶於8毫升THF，及添加溶於2毫升水之120毫克(2.86毫莫耳)氫氧化鋰。反應混合物加熱至60℃及攪拌隔夜，分配於二氯甲烷及1N HCl之間，以硫酸鎂脫

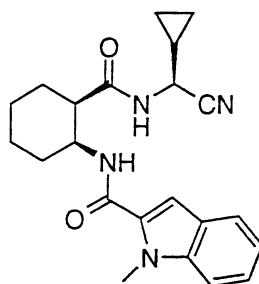
水及濃縮獲得 260 毫克 (1R,2S)-2-[(1H-喹啉-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸[加成物 1]。



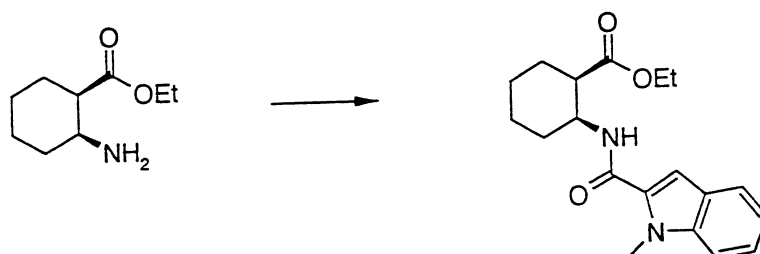
於溶於 5 毫升 DMF 之 260 毫克 (0.87 毫莫耳) 上述酸中添加 140 毫克 (0.85 毫莫耳) L-苯基丙胺醯胺[加成物 2]、120 毫克 (0.88 毫莫耳) HOBT、170 毫克 (0.88 毫莫耳) EDCI 及 0.34 毫升 (3.06 毫莫耳) N-甲基嗎啉。反應混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮獲得 388 毫克白色固體之粗產物。



於 388 毫克 (0.87 毫莫耳) 上述粗產物之二氯甲烷 (10 毫升) 溶液中添加 Burgess 試劑 210 毫克 (0.88 毫莫耳)。混合物在室溫攪拌隔夜。移除二氯甲烷後，殘留物溶於 2 毫升 MeOH 中及以製備性薄層層析 (己烷: 乙酸乙酯 1:1) 純化，獲得白色泡沫: 88 毫克 (0.21 毫莫耳)。27.5% 產率。

實例 3(方法 B-2)N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺之合成

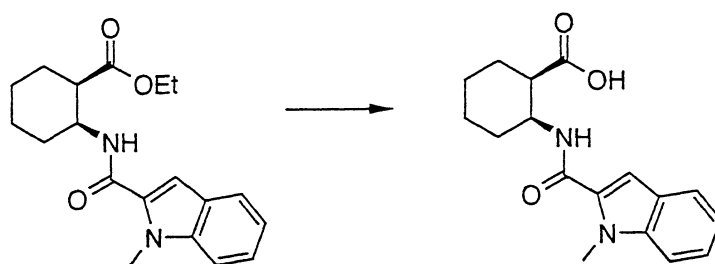
此實例說明以順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯及(S)-環丙基甘胺醯胺起始或以順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯及(S)-環丙基甘胺酸腈製備 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺。



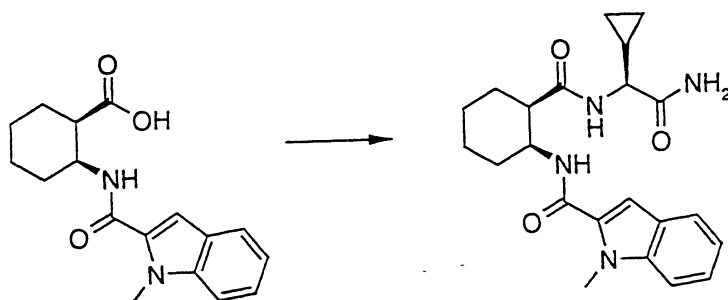
於順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯 HBr 鹽 (9.03 克, 35.8 毫莫耳)、1-甲基吡啶-2-羧酸 (6.18 克, 35.3 毫莫耳)、HOBT (5.45 克, 40.3 毫莫耳) 及 EDCI·HCl (7.45 克, 38.9 毫莫耳) 之 0°C 70 毫升無水 DMF 溶液中添加 N-甲基嗎啉 (7.8 毫升, 71 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 24 小時。反應混合物於冰浴中冷卻及以 140 毫升水處理。於所得黃色懸浮液中添加 140 毫升乙酸乙酯及攪拌直至固體溶解。再添加 140 毫升乙酸乙酯

(41)

及分離有機層。有機層以2次280毫升0.5M HCl、280毫升食鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得粗黃色固體。藉管柱層析(30:70乙酸乙酯:己烷)純化，獲得10.9克淡綠紅色固體。產率：90%，MS:329(M+H⁺), mp=98.1-99.0℃。

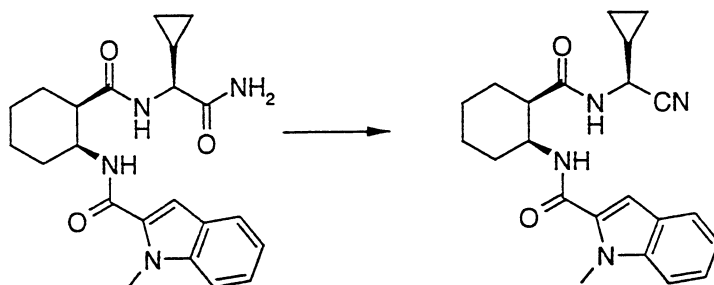


於該酯(10.9克，31.8毫莫耳)之0℃ 100毫升THF溶液中添加氫氧化鋰水合物(5.29克，126毫莫耳)之100毫升水溶液。反應混合物在室溫攪拌16小時，接著緩慢倒入含150毫升1M HCl溶液之瓶中，以200毫升乙酸乙酯萃取所得懸浮液。分離有機層及以200毫升食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得9.49克白色固體產物。產率：100%，MS:301(M+H⁺), mp=196.0-198.9℃。



於該羧酸[加成物1](10.23克，34.1毫莫耳)、(S)-環丙基甘胺醯胺[加成物2](4.08克，35.7毫莫耳)、HOBT(6.90克，51.1毫莫耳)及EDCI HCl(9.79克，51.1毫莫耳)之0℃ 60毫升無水

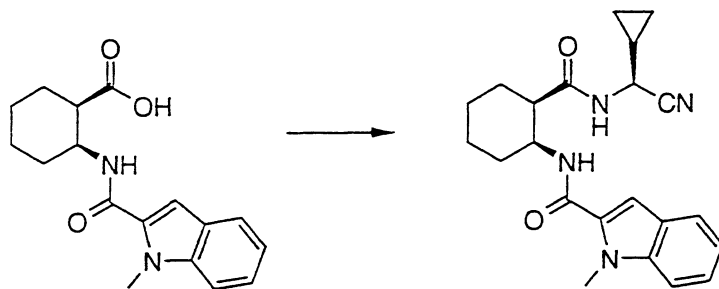
DMF溶液中添加N-甲基嗎啉(3.7毫升, 37毫莫耳)。反應混合物溫至室溫及攪拌24小時。反應混合物於冰浴中冷卻及以100毫升水處理。懸浮液攪拌1小時。過濾沉澱及以微量1M HCl洗滌接著以微量水洗滌。沉澱物真空乾燥獲得粗製灰白色固體。藉矽膠管柱層析(30:70乙酸乙酯:己烷)純化, 獲得2.00克白色固體之鹽胺。產率: 84%, MS:397(M+H⁺), mp=242.5-245.6°C。



於該鹽胺(10.0克, 25.2毫莫耳)及無水吡啶(200毫升)0°C溶液中滴加三氟乙酸酐(5.34毫升, 37.8毫莫耳)。反應混合物在0°C攪拌15分鐘, 接著緩慢添加250毫升1M HCl水溶液。添加乙酸乙酯(200毫升)及水層丟棄。另添加200毫升乙酸乙酯及有機層以1M HCl水溶液洗滌直至水層維持酸性。有機層接著以三次水洗滌, 一次食鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水及濃縮獲得9.80克粗製固體。先藉管柱層析(30:70乙酸乙酯:己烷)純化, 獲得灰白色固體產物(5.68克, 59%)。再結晶(83:17乙醚:氯仿)獲得4.63克白色固體產物。產率: 48%, MS:379(M+H⁺), mp=166.0-168.5°C。

另一合成法

(43)

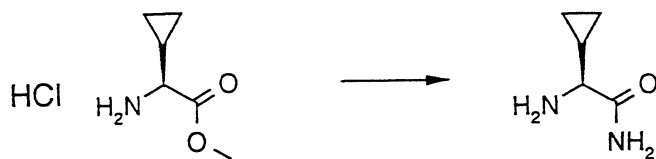


於該羧酸[加成物 1](514毫克, 1.71毫莫耳)、(S)-環丙基甘胺醯脒[加成物 2](300毫克, 2.26毫莫耳)、HOBT(255毫克, 1.89毫莫耳)及 EDCI 鹽酸鹽(366毫克, 1.91毫莫耳)之無水 DMF(8.0毫升)溶液中添加 N-甲基嗎啉(0.80毫升, 7.3毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 4 小時接著添加 40 毫升水及以 40 毫升乙酸乙酯萃取。有機層以 2 次 40 毫升 1M HCl 及 40 毫升食鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮獲得粗製白色泡沫。藉管柱層析(40-50:60-50 乙酸乙酯:己烷)純化, 獲得白色固體之產物(341 毫克, 53%), 為非對映異構物之 83:17(以 ^1H NMR 測量在甘胺酸立體中心之 S:R 比例)混合物。

(S)-環丙基甘胺酸醯脒[加成物 2]之合成



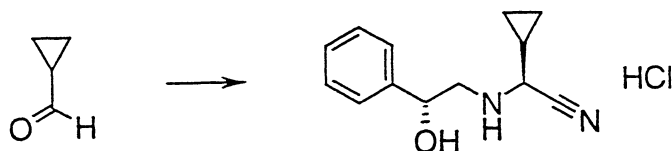
於亞硫醯氯(7.6毫升, 104毫莫耳)之無水甲醇(750毫升) 0°C 溶液中, 添加 (S)-環丙基甘胺酸(10.0克, 86.9毫莫耳, 伊士曼化學公司, Kingsport, TN)。反應混合物溫至室溫接著回流 4 小時, 接著冷卻至室溫及真空濃縮, 獲得粗製固體。固體以丙酮洗滌, 獲得 8.94 克白色固體之產物。產率: 62%, MS: 130($\text{M}+\text{H}^+$), mp=134.0-135.9°C。



於氨之甲醇(100毫升，7M)0°C溶液之圓底瓶中添加(S)-環丙基甘胺酸乙酯HCl(5.04克，30.4毫莫耳)。該圓底瓶密封及在70°C油浴中放置2天。反應混合物冷卻至室溫及濃縮直至形成懸浮液。過濾懸浮液及收集之固體以甲醇:丙酮(1:1)洗滌。依此方式自母液中又獲得固體，及合併之固體乾燥獲得3.52克白色粉末之產物。

產率：100%，MS:115(M+H⁺)，mp=225.0-231.0°C， $[\alpha]_D^{25}=+63.0(1.00, 1M\ HCl)$ 。

(S)-環丙基甘胺酸腈之合成

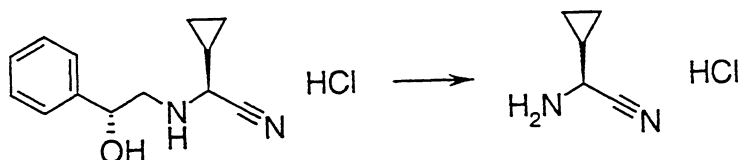


於環丙基羧醛(10.27克，146.5毫莫耳)之500毫升無水二氯甲烷溶液中添加(R)-苯基甘胺醇(20.06克，146.2毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌2小時，接著以乾冰/丙酮浴冷卻至-26°C。經針筒緩慢添加三甲基矽烷基氰化物(39.0毫升，292毫莫耳)且反應溫度維持低於-23°C。反應混合物溫至室溫及攪拌隔夜。添加100毫升甲醇及150毫升1M HCl及反應混合物攪拌1小時。反應混合物以150毫升1M氫氧化鈉中和，分離有機層及以400毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮，獲得黃色液體。藉1M HCl之乙醚處理游離胺之二氯

(45)

發明說明續頁

甲烷處理單離出呈單鹽酸鹽之產物，獲得 34.24 克白色固體，為非對映異構物之 83:17 (以 ^1H NMR 測量在甘胺酸立體中心之 S:R 比例) 混合物。產率：93%，MS:217($\text{M}+\text{H}^+$)， $\text{mp}=106.0-108.1^\circ\text{C}$ 。

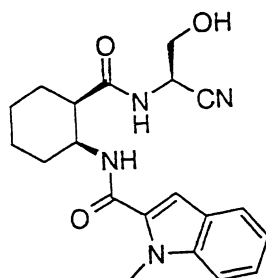


於甘胺醇加成物 (5.00 克，19.8 毫莫耳) 之 70 毫升甲醇及 35 毫升二氯甲烷之 0°C 溶液中歷時 1 分鐘滴加四乙酸鉛 (9.15 克，20.6 毫莫耳)。反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘及所得懸浮液經矽藻土墊過濾。收集之固體以 2x100 毫升二氯甲烷洗滌及分離有機層，以 200 毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮為透明液體之亞胺 (3.55 克，97%)。亞胺藉溶解於乙醚中及以 1M HCl 於冰浴中處理而直接水解呈環丙基甘胺酸腈。水解藉 TLC 追蹤亞胺之消失 ($R_f=0.43$, 10:90 EtOAc:己烷)。完全水解後，分離水層，以乙醚洗滌，接著在旋轉蒸發器上小心濃縮 ($30-42^\circ\text{C}$ 水浴) 及真空濃縮獲得吸濕性白色固體之產物。

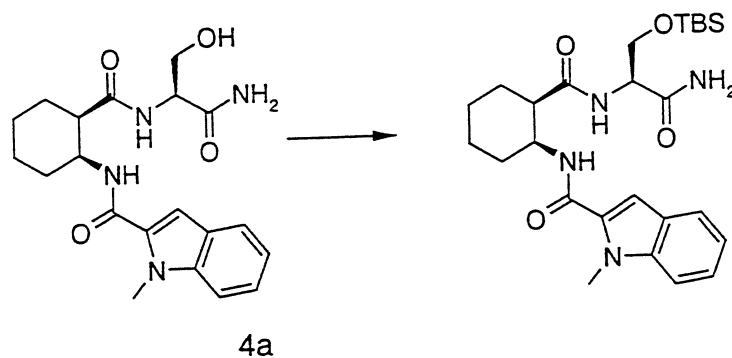
實例 4 (方法 B-3)

N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-氰基-2-羥基乙基]胺基}羰基)環己基

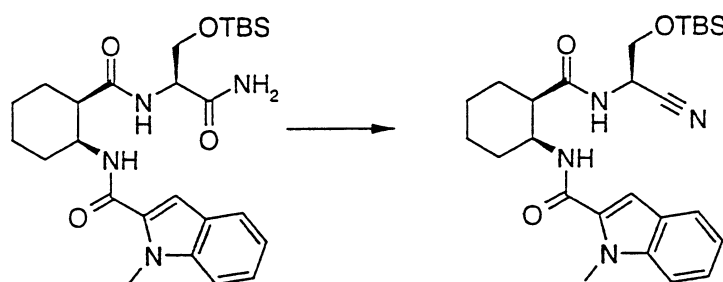
1-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺之合成



此實例說明以醯胺 4a(依據類似實例 2 之程序獲得)起始，製備 N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-氰基-2-羥基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺。



於羥基醯胺 (231 毫克，0.598 毫莫耳) 之無水 DMF (4 毫升) 溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯 (178 毫克，1.18 毫莫耳) 及咪唑 (87 毫克，1.28 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 16 小時。添加水 (20 毫升) 及乙酸乙酯 (20 毫升) 及丟棄水層。有機層以兩次水洗滌，以硫酸鈉脫水，及濃縮獲得粗製液體。藉管柱層析 (5:95 甲醇:二氯甲烷) 純化，獲得 250 毫克透明液體之產物。產率：83%。

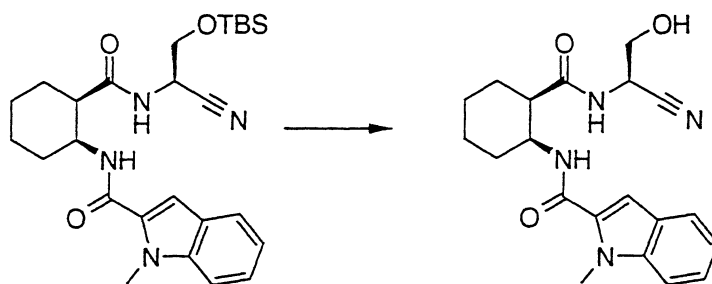


於醯胺 (0.25 克，0.50 毫莫耳) 之無水吡啶 (6 毫升) 0°C 溶液中滴加三氟乙酸酐 (0.20 毫升，1.4 毫莫耳)。所得黃色反應混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘，接著添加 20 毫升 1M HCl 溶液。於所得乳色懸浮液中添加 25 毫升乙酸乙酯及丟棄水層。有機

(47)

發明說明續頁

層以兩次20毫升1M HCl及20毫升食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得黃色液體。藉管柱層析(20-40:80-60乙酸乙酯:己烷)純化，獲得127毫克白色泡沫固體之產物。產率：53%，MS: 483.3(M+H⁺)。

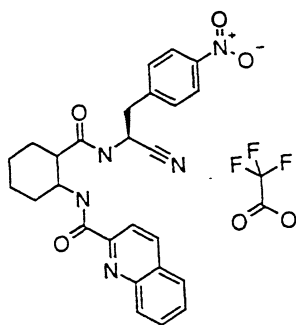


於TBS-醚(117毫克，0.242毫莫耳)之6毫升無水THF之0℃溶液中添加1M氟化第三丁基銨(0.30毫升，0.30毫莫耳)之THF溶液。反應混合物溫至室溫，真空濃縮及藉管柱層析(5:95甲醇:二氯甲烷)純化，獲得86毫克白色泡沫固體之產物。產率：96%，MS: 369 (M+H⁺)，mp=78.4-79.0℃。

實例 5(方法 C)

N-[2-({[(1S)-1-氰基-2-(4-硝基苯基)乙基]胺基}羰基)環己基]

喹啉-2-羧醯胺三氟乙酸鹽之合成



於5.033克9H-芴-9-基甲氧基-2,4-二甲氧基苯基(4-羥基芴

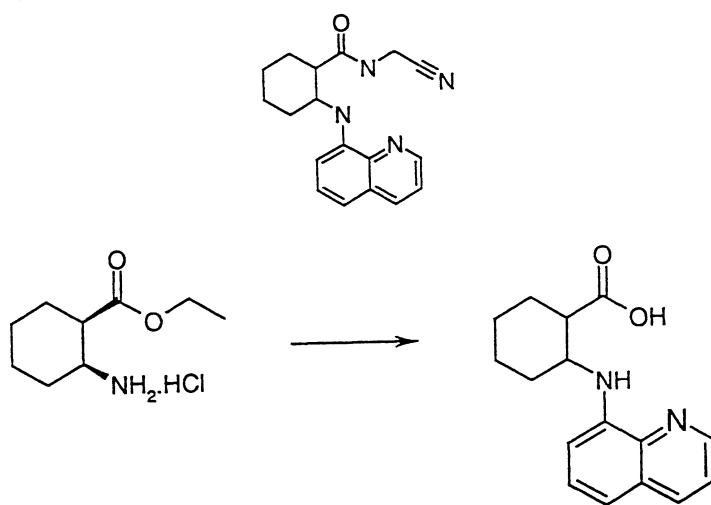
基)胺基甲酸酯 Rink聚苯乙烯樹脂之大玻璃起泡器中添加20%吡啶/DMF(80毫升)。反應通入氮氣30分鐘，過濾及以80毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次，以MeOH洗滌1次及再以 CH_2Cl_2 洗滌。於樹脂中添加3當量DIC(1.4毫升)、0.05當量DMAP(1.3毫升0.116M於THF溶液)、3當量N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-4-硝基苯基丙胺酸(3.9克)。接著樹脂懸浮於 CH_2Cl_2 (80毫升)中及通入氮氣隔夜。反應過濾及以80毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次接著以MeOH洗滌再以 CH_2Cl_2 洗滌。於樹脂中添加80毫升20%吡啶/DMF。反應中通入氮氣30分鐘，過濾及以80毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次接著以MeOH洗滌再以 CH_2Cl_2 洗滌。於樹脂中添加3當量EDCI(1.7克)、1當量HOBt(0.41克)及3當量(1R,2S)-2-[[[2-[(1Z)-丙-1-烯基]-3-乙烯基-1H-茛-1-基]甲氧基]羰基}胺基}環己烷羧酸(3.3克)。樹脂接著懸浮於NMP(80毫升)中及通氣隔夜。反應接著過濾及以80毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次接著以MeOH洗滌一次再以 CH_2Cl_2 洗滌及於真空乾燥器中乾燥。

於250毫克此樹脂之固相萃取瓶中添加20%吡啶/DMF(2.5毫升)。反應攪拌30分鐘，過濾及以4毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次接著以MeOH洗滌一次再以 CH_2Cl_2 洗滌。於樹脂中添加3當量DIC(56微升)、0.05當量DMAP(52微升0.116M於THF溶液)、3當量喹啉甲酸(62.3毫克)。樹脂接著懸浮於 CH_2Cl_2 (2.5毫升)及旋轉隔夜。反應接著過濾及以4毫升 CH_2Cl_2 洗滌3次接著以MeOH洗滌一次再以 CH_2Cl_2 洗滌。樹脂接著以10%TFA/ CH_2Cl_2 (2.5毫升)處理30分鐘，過濾及以2.5毫升 CH_2Cl_2 洗滌2次。濾液在Speed-Vac上蒸發及溶於 CH_2Cl_2 (2.5毫升)。

添加 Burgess 試劑 (2 當量, 57 毫克) 及反應攪拌隔夜。反應接著在 Speed-Vac 上蒸發及藉逆相高壓液體層析純化, 獲得 1.8 毫克 95% 純度樣品。

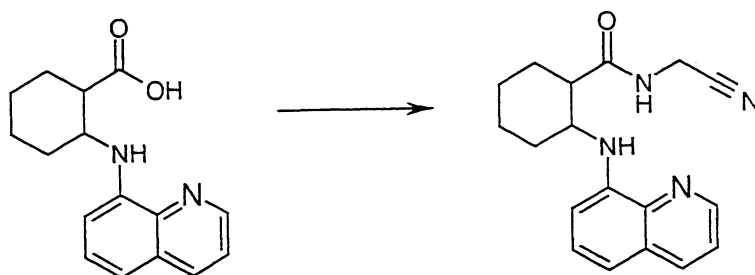
實例 6 (方法 D)

N-(氰基甲基)-2-(喹啉-8-基胺基)環己烷羧醯胺之合成



烘箱乾燥之 Schlenk 瓶中排空並填入氫氣及添加 726 毫克 (3.68 毫莫耳) 順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯 HCl 鹽、56 毫克 (0.06 毫莫耳, 2 毫莫耳 % Pd) 之 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、77 毫克 (0.12 毫莫耳, 4 毫莫耳 %) 消旋-BINAP、881 毫克 (9.17 毫莫耳) 第三丁氧基鈉、500 毫克 (3.06 毫莫耳) 8-氯喹啉及 7.5 毫升甲苯。瓶以玻璃塞密封及以氫氣球置換氫氣源。反應混合物接著加熱至 90°C 及在該溫度攪拌 17 小時。混合物冷卻至室溫, 置入乙醚 (35 毫升) 中, 以飽和食鹽水 (30 毫升) 洗滌 3 次, 以硫酸鎂脫水及濃縮獲得粗反應混合物。粗混合物再溶於乙酸乙酯, 分配於乙酸乙酯及 1N HCl 間, 以硫酸鎂脫水及濃縮, 獲得 125 毫克 (15%) 2-(喹啉-8-基胺基)環己烷羧酸, 為 1:1 比例

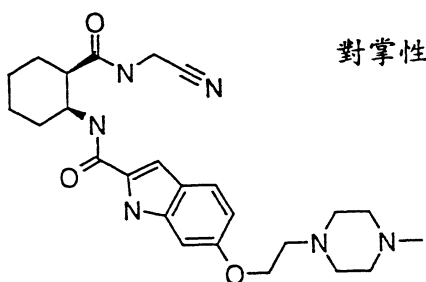
之順式及反式異構物兩者。藉 ^1H NMR 確認。



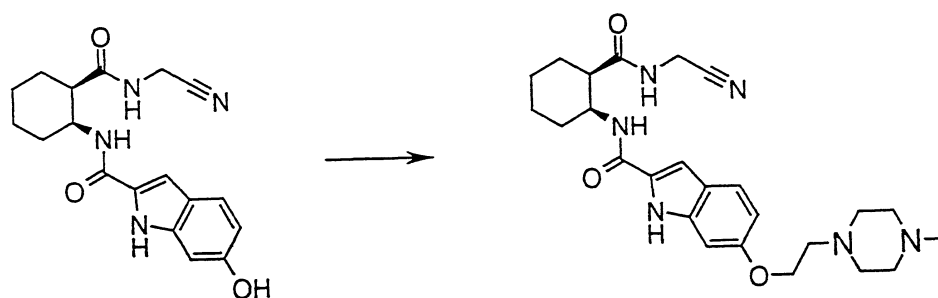
於 50 毫克 (0.19 毫莫耳) 之上述酸溶於 1.3 毫升 DMF 溶液中添加 18 毫克 (0.19 毫莫耳) 胺基乙腈 HCl 鹽、37 毫克 (0.19 毫莫耳) EDCI、26 毫克 (0.19 毫莫耳) HOBT 及 0.09 毫升 (0.78 毫莫耳) N-甲基嗎啉。反應混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮。管柱層析 (以溶劑系統己烷:乙酸乙酯 (7:3) 接著以溶劑系統己烷:乙酸乙酯 (1:1) 分離) 純化，獲得 15 毫克 (25%) 對應順式/反式產物混合物，其為 N-(氰基甲基)-2-(喹啉-8-基胺基)環己烷羧醯胺之標題化合物，藉 HPLC 鑑定純度 99%。

實例 7

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羧基}環己基)-6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-羧醯胺之合成



對掌性



於 85 毫克 (0.25 mM) 6-羥基 -1H-吲哚 -2-羧酸 [2-(氰基甲基 - 胺基甲醚基) - 環己基] - 醯胺之 5 毫升二氯甲烷中，在 0°C 添加 144 毫克 (1 mM) 2-(4-甲基 - 哌啶 -1-基) - 乙醇、262 毫克 (1 mM) 三苯膦及 131 毫克 (0.75 mM) EDTA。數小時後，混合物溫至室溫及攪拌隔夜。反應混合物在製備性 TLC 板上直接純化及以 10% 甲醇 / 二氯甲烷溶離。產物接著分配於 1M HCl 及乙酸乙酯之間，水層經中和及以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂脫水及汽提獲得 18.9 毫克 6-[2-(4-甲基 - 哌啶 -1-基) - 乙氧基] -1H-吲哚 -2-羧酸 [2-(氰基甲基 - 胺基甲醚基) - 環己基] - 醯胺。

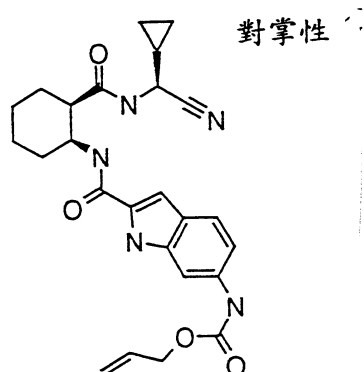
類似地製備：

與 2-嗎啉 -4-基乙醇使用 Mitsunobu 偶合獲得 N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1-甲基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吲哚-2-羧醯胺。

與 2-嗎啉 -4-基乙醇使用 Mitsunobu 偶合獲得 N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吲哚-2-羧醯胺。

實例 8

2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吲哚-6-基胺基甲酸烯丙酯之合成



於 2.0 克 (8.96 毫莫耳) 4-胺基苄基醇溶於 25 毫升二氯甲烷及 1.81 毫升 (2.5 當量, 22.4 毫莫耳) 吡啶之 0°C 溶液中添加 950 微升 (8.96 毫莫耳) 氯甲酸烯丙酯。混合物在 0°C 攪拌 1 小時, 分配於二氯甲烷及水之間, 以硫酸鎂脫水及濃縮。使用管柱層析以 40% 乙酸乙酯/己烷溶離純化產物, 獲得 2.154 克無色油之烯丙氧基羰基保護之 4-胺基苄基醇。

於 2.154 克 (10.39 毫莫耳) 之上述化合物溶於 40 毫升二氯甲烷之 0°C 溶液中添加 4.41 克 (10.39 毫莫耳) Dess-Martin 過碘烷 (periodinane)。混合物在 0°C 攪拌 1 小時, 分配於二氯甲烷及水之間, 以硫酸鎂脫水及濃縮。產物使用管柱層析以 40% 乙酸乙酯/己烷溶離純化, 獲得 1.726 克無色油之 2(4-甲醯基苄基胺基甲酸烯丙酯)。

於 689 毫克 (10.13 毫莫耳) 乙氧化鈉之 5 毫升絕對乙醇 0°C 溶液中, 於 5 分鐘內滴加 500 毫克 (2.44 毫莫耳) 2 及 1.25 克 (9.75 毫莫耳) 疊氮乙酸乙酯溶於 5 毫升絕對乙醇及 1 毫升四氫呋喃之溶液。混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時, 接著分配於乙酸乙酯及 1N HCl 之間直至中和。有機相以硫酸鎂脫水, 濃縮及

藉管柱層析以 25% 乙酸乙酯 / 己烷溶離純化，獲得 385 毫克黃色固體之 3((2E)-3-(4-{[(烯丙基氧基)羰基]胺基}苯基)-2-疊氮丙-2-烯酸乙酯)。

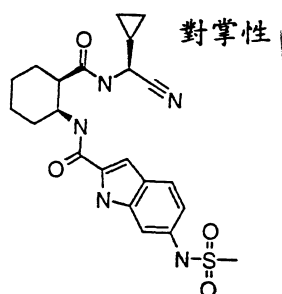
385 毫克 (1.217 毫莫耳) 3 溶於 25 毫升甲苯 (約 0.05M 溶液)。混合物加熱至 80°C 歷時 2 小時，冷卻及濃縮。藉管柱層析以 25% 乙酸乙酯 / 己烷溶離純化，獲得 134 毫克黃色固體之 4(6-{[(烯丙基氧基)羰基]胺基}-1H-吡啶-2-羧酸乙酯)。

於 134 毫克 (0.465 毫莫耳) 之 4 溶於 5 毫升甲醇中添加 43 毫克 (1.023 毫莫耳) 氫氧化鋰溶於 1 毫升水之溶液。混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及 1N HCl 之間直至中和，以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得 118 毫克無色固體之 5(6-{[(烯丙基氧基)羰基]胺基}-1H-吡啶-2-羧酸)。

依循實例 1 之程序，但以 5 替代吡啶-2-羧酸，獲得無色固體之標題化合物。

實例 9

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-[(甲基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-2-羧醯胺之合成



於 4.97 克 (40.35 毫莫耳) 之 4-胺基苄基醇溶於 30 毫升中添加 9.69 克 (44.39 毫莫耳) 二碳酸二-第三丁酯。混合物在室溫

攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得8.4克無色固體之第三丁氧基羰基保護之4-胺基苄基醇。

於4.79克(21.65毫莫耳)上述化合物溶於50毫升二氯甲烷之溶液中添加9.19克(21.65毫莫耳)Dess-Martin過碘烷。混合物攪拌2小時，分配於二氯甲烷及水之間，以硫酸鎂脫水及濃縮。產物使用管柱層析以25%乙酸乙酯/己烷溶離純化，獲得3.0克無色固體之6(4-甲醯基苄基胺基甲酸第三丁酯)。

在0°C於13.45毫莫耳甲氧化鈉之6毫升絕對甲醇溶液中，在5分鐘內滴加717毫克(3.24毫莫耳)6及1.49克(12.96毫莫耳)疊氮乙酸甲酯溶於6毫升絕對甲醇之溶液。混合物在0°C攪拌6小時，接著分配於乙酸乙酯及乙酸之間直至中和。有機相以硫酸鎂脫水，濃縮及藉管柱層析以25%乙酸乙酯/己烷溶離純化，獲得551毫克黃色固體之7((2E)-2-疊氮-3-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苄基}丙-2-烯酸甲酯)。

851毫克(2.67毫莫耳)7溶於40毫升甲苯。混合物加熱至80°C歷時2小時，冷卻及濃縮。藉管柱層析以25%乙酸乙酯/己烷溶離純化，獲得551毫克黃色固體之8(6-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯)。

於551毫克8溶於15毫升二氯甲烷之溶液中，添加5毫升三氯乙酸酐，及混合物在室溫攪拌1.5小時。混合物分配於二氯甲烷及1N氫氧化鈉間直至中和，以硫酸鎂脫水及濃縮。獲得360毫克粗製6-胺基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯。於200毫克(1.05毫莫耳)粗產物溶於5毫升二氯甲烷及340微升之

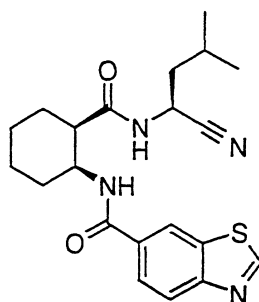
吡啶溶液中，在 0°C 添加 81 微升甲烷磺醯氯。混合物在 0°C 攪拌 1 小時，分配於二氯甲烷及 1N 鹽酸中直至中性，以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得 333 毫克粗製產物之 9(6-[(甲基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯)。

於 333 毫克 (1.24 毫莫耳) 之 9 溶於 8 毫升甲醇溶液中，添加 130 毫克 (3.10 毫莫耳) 氫氧化鋰溶於 2 毫升水之溶液。混合物在室溫攪拌隔夜，分配於乙酸乙酯及 1N 鹽酸之間，以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得 230 毫克 10(6-[(甲基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-2-羧酸)。

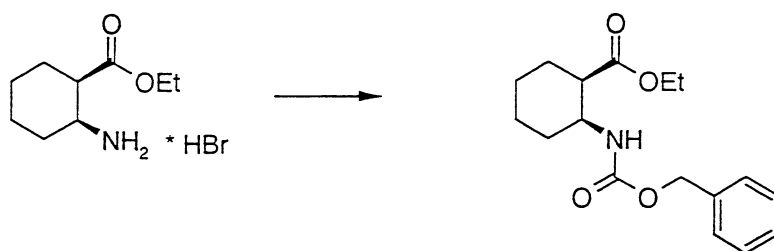
依循實例 1 之程序，但以 10 置換吡啶-2-羧酸，獲得無色固體之標題化合物。

實例 10

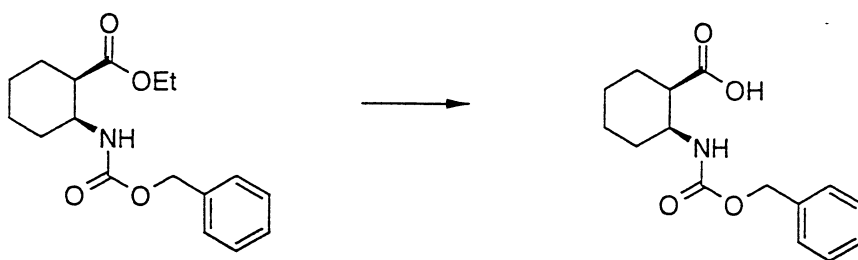
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羧基)環己基]-1,3- 苯并噻唑-6-羧醯胺之合成



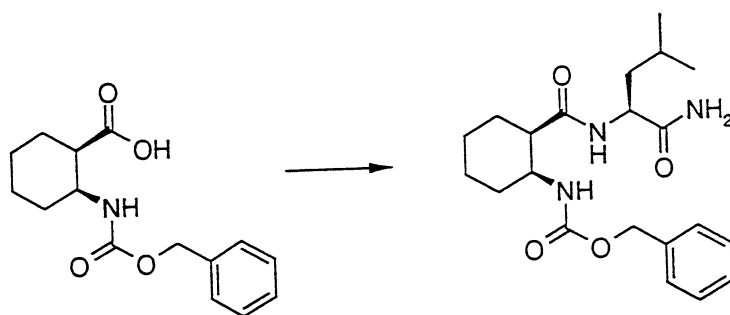
此實例說明自順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯起始合成 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羧基)環己基]-1,3-苯并噻唑-6-羧醯胺。



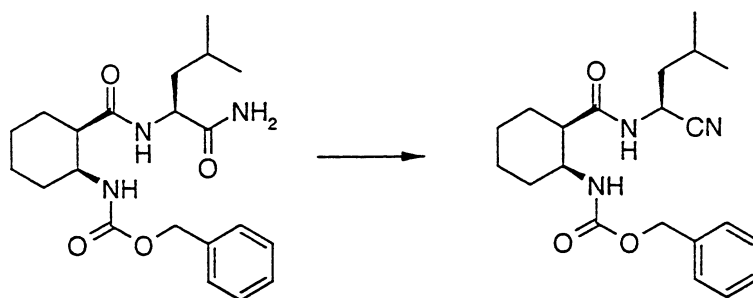
於順式-2-胺基-1-環己烷羧酸乙酯HBr鹽(22.34克，88.6毫莫耳)之250毫升二氯甲烷0℃溶液中添加氯甲酸苄基酯(12.6毫升，88.3毫莫耳)及250毫升碳酸鈉水溶液。反應混合物在周圍溫度攪拌24小時。分離有機層，及以250毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得粗製液體。產物藉管柱層析(10-50：90-50乙酸乙酯/己烷)純化，獲得26.45克透明液體。產率：98%，MS: 306(M+H⁺)。



該酯(26.45克，86.62毫莫耳)溶於250毫升四氫呋喃中及以氫氧化鋰單水合物(10.65克，256毫莫耳)之250毫升水溶液處理，及在周圍溫度攪拌24小時。反應混合物冷卻至0℃，及以300毫升1N HCl溶液中中和。添加乙酸乙酯(400毫升)及分離有機層，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮，獲得粗製固體。產物自乙酸乙酯/己烷再結晶純化，獲得19.60克白色固體。產率：82%，MS 278(M+H⁺)，mp=120.1-123.1℃。

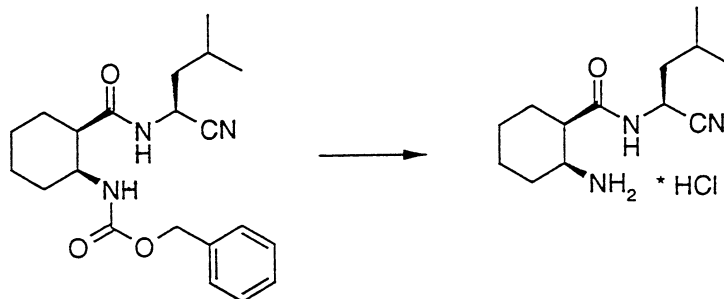


於該羧酸(10.2克，36.9毫莫耳)、L-亮胺鹽酸鹽(6.18克，40.5毫莫耳)、EDCI鹽酸鹽(5.48克，40.6毫莫耳)及HOBT(5.48克，40.6毫莫耳)之100毫升無水DMF溶液中添加N-甲基嗎啉(12.0毫升，109毫莫耳)。反應混合物在周圍溫度攪拌24小時，接著添加300毫升水及400毫升乙酸乙酯。分離有機層及以二次300毫升之0.5M HCl溶液、300毫升水洗滌，接著以硫酸鈉脫水，過濾及自乙酸乙酯/己烷再結晶，獲得13.2克白色固體產物。產率：92%，MS 412(M+Na⁺)，mp=188.0-189.5℃。

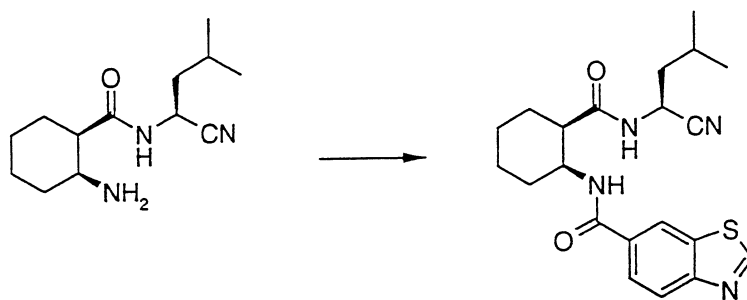


於3分鐘內在0℃下，於含該鹽胺(13.2克，33.9毫莫耳)之150毫升無水吡啶溶液中滴加三氟乙酸酐(5.50毫升，38.9毫莫耳)。反應混合物攪拌15分鐘，接著倒入冰及1N HCl溶液之漿料中。混合物以500毫升乙酸乙酯萃取，且以三次400毫升1N HCl、400毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮

，獲得粗製固體。自乙酸乙酯/己烷再結晶，獲得11.3克白色固體產物。產率：90%，MS: 394(M+Na⁺)，mp=103.6- 106.5℃。



在氫氣中，使該胺基甲酸酯(11.3克，30.4毫莫耳)及鈀/活性碳(1.0克，10wt%)之250毫升乙酸乙酯溶液攪拌24小時。反應混合物經矽藻土墊過濾，濃縮，接著以1N HCl之乙醚(35毫升)溶液處理。過濾所得懸浮液及乾燥，獲得5.96克白色吸濕性粉末狀鹽酸鹽產物。產率：72%，MS: 238(M+H⁺)，mp=133.3-135.0℃。

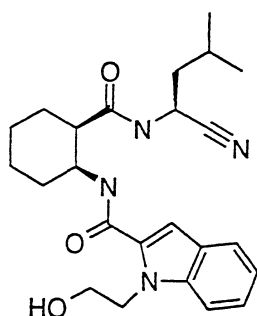


於該胺(220毫克，0.927毫莫耳)、1,3-苯并噻唑-6-羧酸(184毫克，1.03毫莫耳)、EDCI鹽酸鹽(195毫克，1.02毫莫耳)、HOBT(140毫克，1.04毫莫耳)之6.0毫升DMF溶液中添加N-甲基嗎啉(0.3毫升，2.73毫莫耳)，及在周圍溫度攪拌24小時。反應混合物分配於30毫升水及30毫升乙酸乙酯間。有機層以二次30毫升1N HCl溶液、30毫升水洗滌，以硫酸鈉脫

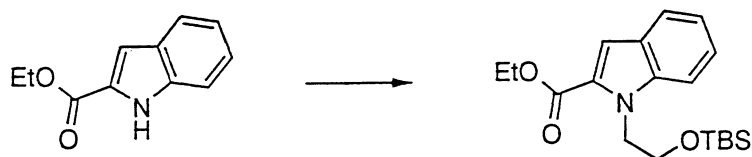
水，過濾、濃縮及以管柱層析(甲醇/二氯甲烷，3:97)純化，獲得297毫克白色固體產物。產率：80%，MS: 399(M+H⁺)，mp=199.6-201.2°C。

實例 11

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-2-羧醯胺之合成

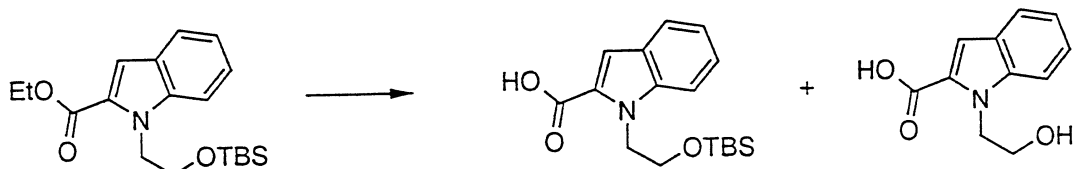


此實例說明自吡啶-2-羧酸乙酯合成N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-2-羧醯胺。

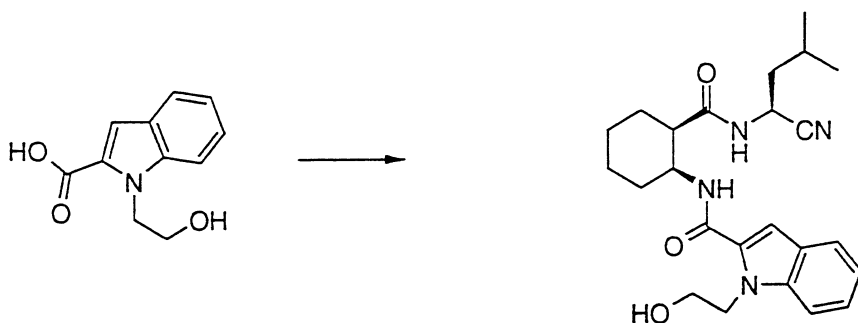


於吡啶-2-羧酸乙酯(2.82克，14.9毫莫耳)之25毫升無水DMF 0°C溶液中逐步添加氫化鈉粉末(0.45克，17.8毫莫耳)。反應混合物攪拌直到氣體停止釋出為止(10分鐘)，接著添加(2-溴乙氧基)第三丁基二甲基矽烷(3.50毫升，16.3毫莫耳)。反應混合物置於30°C油浴中3小時。添加額外量之(2-溴乙氧基)第三丁基二甲基矽烷(0.50毫升，2.33毫莫耳)，且使油浴溫度上升至52°C歷時2小時。冷卻之反應混合物

倒入冰水之漿料中，且以250毫升乙酸乙酯萃取。有機層以二次250毫升食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾、濃縮及以管柱層析(乙酸乙酯/己烷，10:90)純化，獲得3.88克透明液體產物。產率：75%，MS 348(M+H⁺)。



於上述酯(3.82克，11.0毫莫耳)之40毫升THF溶液中以含氫氧化鋰單水合物(2.20克，52.9毫莫耳)之40毫升水及20毫升甲醇之溶液處理。反應混合物加熱回流10分鐘，接著冷卻及在周圍溫度攪拌2小時。反應混合物倒入冰及1N HCl溶液之漿料中，及以50毫升乙酸乙酯萃取。有機層以100毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮，獲得2.50克兩種羧酸產物之1:1混合物之白色固體(以¹H NMR光譜測定)。混合物未經純化用於下一步驟中。



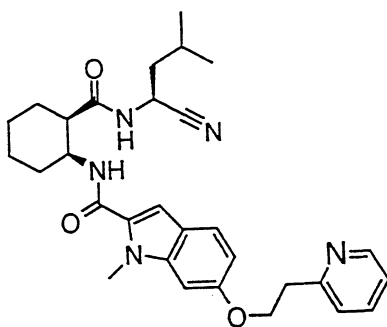
使上述羧酸(0.67克，1.63毫莫耳，醇/矽烷基醚之1:1混合物，見前述反應圖)、胺(0.45克，1.90毫莫耳)、EDCI鹽酸鹽(0.42克，2.20毫莫耳)、HOBT(0.28克，2.07毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.50毫升，4.55毫莫耳)及18毫升無水DMF在周圍溫

度攪拌24小時。反應混合物分配在50毫升水及50毫升乙酸乙酯間。有機層以兩次50毫升1N HCl溶液、50毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾、濃縮及以管柱層析(40:60乙酸乙酯/己烷)純化，獲得184毫克白色泡沫固體產物。產率：27%，MS 425.2(M+H⁺)，mp=59.0-63.5℃。

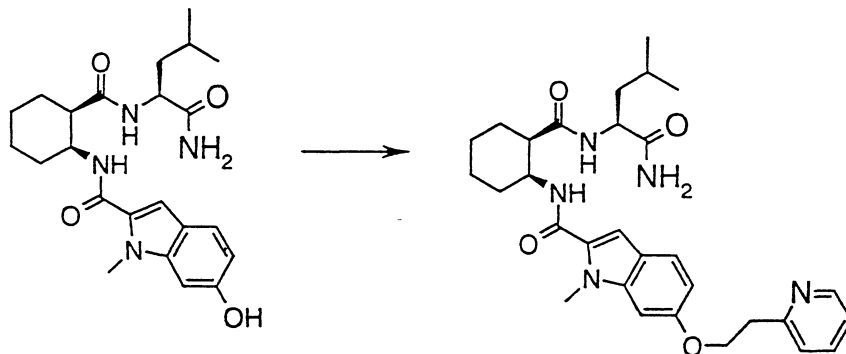
實例 12

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-6-(2-吡啶-2-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

化合物 4-3



藉方法B-2之改良方法製備此化合物。方法B-2之中間物N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-羧醯胺-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺進行Mitsunobu偶合。



於氮氣中於瓶內添加0.10克(0.23 mM) N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-羧醯胺-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1-

甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺、0.122克(0.47 mM)三苯膦及0.057克(0.47 mM)2-吡啶-2-基乙醇以及3毫升二甲基甲醯胺。瓶於冰鹽浴中冷卻。分四次添加0.074毫升(0.47 mM)偶氮二羧酸二乙酯，每次隔20分鐘。以相同方式再添加0.122克三苯膦、0.057克2-吡啶-2-基乙醇及0.074毫升偶氮二羧酸二乙酯。在室溫攪拌隔夜後，在室溫添加額外之0.122克三苯膦及0.074毫升偶氮二羧酸二乙酯。反應混合物真空濃縮移除溶劑，及添加25毫升乙酸乙酯。以25毫升0.1M鹽酸萃取3次，有機層丟棄及萃取液以碳酸鈉水溶液處理至pH 8及以25毫升乙酸乙酯萃取3次。萃取液以硫酸鎂脫水，真空移除溶劑及殘留物在矽膠製備性TLC板上以5%甲醇95%二氯甲烷溶離純化，獲得N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-羧醯胺-3-甲基丁基]胺基}羧基)環己基]-1-甲基-6-(2-吡啶-2-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺。

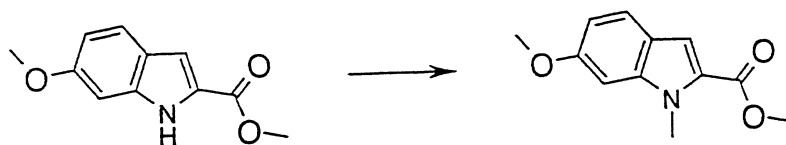
此產物N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-羧醯胺-3-甲基丁基]胺基}羧基)環己基]-1-甲基-6-(2-吡啶-2-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺藉方法B最終步驟轉化成所需之N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-羧基-3-甲基丁基]胺基}羧基)環己基]-1-甲基-6-(2-吡啶-2-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺。

實例 13-中間物合成

6-羧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸

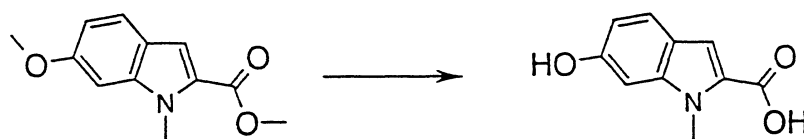
此羧酸用以製備化合物2-4、2-6、2-14、2-18、2-19、4-2、4-3及4-4。

步驟 1. N-甲基化



在氮氣中於瓶中添加 3.0 克 (60%, 75.2 mM) 氫化鈉。固體以己烷清洗 2 次及添加 30 毫升 DMF。逐次添加 14.03 克 (68.4 mM) 6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯之 15 毫升 DMF 溶液。氣體停止冒出後，混合物於冰浴中冷凍及添加與 5 毫升 DMF 混合之 14.07 克 (99.13 mM) 碘甲烷。混合物溫至室溫及攪拌隔夜。反應以水及少量 HCl 水溶液終止。真空中移除 DMF 及殘留物分配於水及乙酸乙酯間。乙酸乙酯層以硫酸鎂脫水，汽提及固體藉管柱層析在矽膠上純化 (10 至 30% 乙酸乙酯/己烷梯度)，獲得白色固體之 6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯，13.47 克 (M/S 220.2, M+H)。此化合物水解成羧酸及用以製備化合物 1-24、1-33、1-34 及 2-15。

步驟 2. 6-甲氧基及甲基酯之斷裂



於氮氣下於瓶中添加 576 毫克 (2.63 mM) 6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯及 30 毫升二氯甲烷。混合物於乾冰丙酮浴中冷卻至 -60°C 及添加 16 毫升 1M 三溴化硼之二氯甲烷 (16 mM)。在 -60°C 攪拌 45 分鐘後，混合物溫至室溫及攪拌 5 小時。混合物倒入 200 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液中及攪拌 30 分鐘。添加鹽酸直至酸性，添加乙酸乙酯及混合物經

矽藻土柱過濾移除不溶固體。分離乙酸乙酯層及水層以乙酸乙酯再萃取兩次。合併之乙酸乙酯層以硫酸鎂脫水，過濾及汽提，獲得 6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 (M/S, ES-190.2 M-H)。

6-羥基-1H-吡啶-2-羧酸

6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯進行步驟 2，獲得 6-羥基-1H-吡啶-2-羧酸，其用以製備化合物 2-5、2-13、2-17 及 2-19。

化合物列表

藉前述實例所述方法製備通式 (I) 之數種化合物。下表顯示其結構、分析數據及製備方法。

化 合 物 表 1

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-1	N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	364.44	364
1-2	N-[(1S,2R)-2-({[氟基甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸	胺基乙腈	324.38	324
1-3	N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	364.45	364
1-4	N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-氟-1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	382.44	382
1-5	N-[(1S,2R)-2-({[氟基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基羰基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	378.48	378

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-6	5-氯-N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-氯-1H-吡啶-2-羧基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	398.9	398
1-7	N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-1H-吡啶-5-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-5-羧基)胺基]環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	364.45	364
1-8	6-(苄氧基)-N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-苄氧基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	500.59	500
1-9	N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-1H-吡啶-3-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-3-羧基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	364.44	364
1-10	N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-5-乙基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-乙基-1H-吡啶-2-羧基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	392.5	392
1-11	5-溴-N-[(1S,2R)-2-([羧基(環丙基)甲基]胺基)羧基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-溴-1H-吡啶-2-羧基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	443.34	443

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-12	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(4-甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	394.47	394
1-13	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	394.47	394
1-14	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-5-羥基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-羥基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	380.44	380
1-15	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	424.49	424
1-16	N-((1S,2R)-2-({[氰基甲基]胺基}羰基)環己基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基乙腈	338.40	338

化合物編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-17	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-(甲硫基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-甲基硫基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基-乙腈	370.47	370
1-18	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-(甲硫基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-甲基硫基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	410.53	410
1-19	2-丁基-N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-6-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(2-丁基-1H-吡啶-6-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基-乙腈	380.48	380
1-20	2-丁基-N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-6-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(2-丁基-1H-吡啶-6-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	420.55	420
1-21	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-6-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1H-吡啶-6-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	364.44	364
1-22	6-氯-N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-氯-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	398.89	398

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-23	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-4,6-二氟-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(4,6-二氟-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	400.42	400
1-24	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基-乙腈	368.43	368
1-25	5-(胺基磺醯基)-N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-胺基磺醯基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基-乙腈	403.46	403
1-26	5-(胺基磺醯基)-N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-胺基磺醯基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	443.5	443
1-27	N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-乙基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1-乙基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	392.5	392

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-28	N-((1S,2R)-2-{[(氰基 甲基)胺基]羰 基}環己基)-1-乙基 -1H-吡啶-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(1- 乙基-1H-吡啶 -2-羰基)-胺基]- 環己烷羧酸	胺基-乙腈	352.4	352
1-29	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己 基]-1-甲基-1H-吡啶-2- 羧醯胺	B-2	(1R,2S)-2-[(1- 甲基-1H-吡啶 -2-羰基)-胺基]- 環己烷羧酸	(S)-環丙基 甘胺醯胺	378.4	378
1-30	N-[(1S,2R)-2-({[(R)-氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己 基]-1-甲基-1H-吡啶-2- 羧醯胺	B-2	(1R,2S)-2-[(1- 甲基-1H-吡啶 -2-羰基)-胺基]- 環己烷羧酸	(R)-環丙基 甘胺醯胺	378.4	378
1-31	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基-2-噁吩-3-基乙基] 胺基}羰基)環己基]- 1H-吡啶-2-羧醯胺	B-1	(1R,2S)-2-[(1H- 吡啶-2-羰基)- 胺基]-環己烷羧 酸	(2S)-2-胺基 -3-噁吩-3-基 -丙醯胺	420.5	420
1-32	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基-2-噁吩-3-基乙基] 胺基}羰基)環己基]- 1H-吡啶-5-羧醯胺	B-1	(1R,2S)-2-[(1H- 吡啶-5-羰基)- 胺基]-環己烷羧 酸	(2S)-2-胺基 -3-噁吩-3-基 -丙醯胺	420.5	420
1-33	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]-6-甲氧 基-1-甲基-1H-吡啶-2- 羧醯胺	B-2	(1R,2S)-2-[(6- 甲氧基-1-甲基 -1H-吡啶-2-羰 基)-胺基]-環己 烷羧酸	(S)-環丙基 甘胺醯胺	408.4	408

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-34	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基-2-苯基乙基]胺 基}羰基)環己基]-6-甲 氧基-1-甲基-1H-吡啶 -2-羧醯胺	B-2	(1R,2S)-6-甲氧 基-1-甲基-1H- 吡啶-2-羧酸(2- 胺基甲醯基-環 己基)-醯胺	L-苯基丙胺 醯胺	458.5	458
1-35	N-[(1S,2R)-2-({[氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]異煙鹼醯 胺	A	(1R,2S)-2-[(吡 啶-4-羰基)-胺 基]-環己烷羧 酸	R,S-胺基(環 丙基)乙腈	326.3	326
1-36	N-[(1S,2R)-2-({[氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]喹啉-2- 羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(喹 啉-2-羰基)-胺 基]-環己烷羧 酸	R,S-胺基(環 丙基)乙腈	376.4	376
1-37	N-[(1S,2R)-2-({[氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]喹啉-3- 羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(喹 啉-3-羰基)-胺 基]-環己烷羧 酸	R,S-胺基(環 丙基)乙腈	376.4	376
1-38	N-[(1S,2R)-2-({[氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]喹啉 -2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(喹 啉-2-羰基)- 胺基]-環己烷 羧酸	R,S-胺基(環 丙基)乙腈	377.4	377
1-39	N-[(1S,2R)-2-({[氰 基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]異喹啉 -7-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(異 喹啉-7-羰基)- 胺基]-環己烷 羧酸	R,S-胺基(環 丙基)乙腈	376.4	376

化合物 編號	化合物名稱	方法	加成物1	加成物2	MW	MS
1-40	5-胺基-N-[(1S,2R)-2-([羰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]-1-苯基-1H-吡唑-4-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(5-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	406.4	406
1-41	N-[(1S,2R)-2-([羰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-6-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(喹啉-6-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	R,S-胺基(環丙基)乙腈	376.4	376
1-42	N-[(1S,2R)-2-([(S)-羰基(環丙基)甲基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺1-氧化物	A	(1R,2S)-2-[(1-氧基喹啉-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	(R)-胺基(環丙基)乙腈	392.4	392
1-43	N-((1S,2R)-2-([(羰基甲基]胺基)羰基)環己基)喹啉-2-羧醯胺	A	(1R,2S)-2-[(喹啉-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	胺基-乙腈	336.3	336
1-44	N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-羰基-2-苯基乙基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺	B-1	(1R,2S)-2-[(喹啉-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	(2S)-胺基-3-苯基-丙醯胺	426.5	426
1-45	N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-羰基-2-苯基乙基]胺基)羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺	B-1	(1R,2S)-2-[(喹啉-2-羰基)-胺基]-環己烷羧酸	(2S)-胺基-3-苯基-丙醯胺	427.5	427

化 合 物 表 2

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
2-1	N-[2-({[(1S)-1-氰基-2-(4-硝基苯基)乙基]胺基}羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺三氟乙酸鹽	C	471.5	471
2-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-2-甲基丙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	380.489	380
2-3	2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吡啶-5-基胺基甲酸第三丁酯	A	479.578	479
2-4	N-((1S,2R)-2-({[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	354.408	354
2-5	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	380.446	380
2-6	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	394.472	394
2-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	394.516	394
2-8	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	352.436	352
2-9	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-4-羧醯胺	A	364.447	364

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
2-10	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	356.399	356
2-11	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-氰基-2-羥基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-3	368.435	368
2-12	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	396.463	396
2-13	N-((1S,2R)-2-{[(1-氰基-2-苯基乙基)胺基]羰基}環己基)-6-羥基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	430.505	430
2-14	N-((1S,2R)-2-{[(1-氰基-2-苯基乙基)胺基]羰基}環己基)-6-羥基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	444.532	444
2-15	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	424.542	424
2-16	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-氰基-2-苯基乙基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	428.533	428
2-17	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	466.583	466
2-18	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1-甲基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	467.567	467

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
2-19	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	453.54	453
2-20	2-({[(1S,2R)-2-({[(氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吡啶-6-基胺基甲酸烯丙酯	A	463.535	463
2-21	2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]胺基}羰基)-1H-吡啶-6-基胺基甲酸烯丙酯	A	463.535	463
2-22	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	424.498	424
2-23	(1R,2S)-N-[氰基(環丙基)甲基]-2-[(1H-吡啶-1-基乙醯基)胺基]環己烷羧醯胺	A	378.473	378
2-24	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺	A	376.458	376
2-25	N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-5-羧醯胺	A	325.37	325

化 合 物 表 3

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
3-1	N-[(1S,2R)-2-({[(S)- 氰基(環丙基)甲基]胺基} 羰基)環己基]-6-[(甲基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-2-羧醯胺	A	457.552	457
3-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基-3-(甲硫基)丙基] 胺基} 羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	412.555	412
3-3	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基-3-甲基丁基]胺基} 羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-5-羧醯胺	B-2	381.477	381
3-4	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1- 氰基-2-(4-羥基苯基)乙基]胺基} 羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	444.532	444
3-5	N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1- 氰基-2-羥基丙基]胺基} 羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	382.461	382
3-6	(3S)-3- 氰基-3-{[(1R,2S)-2-{[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)羰基]胺基}丙酸第三丁酯	B-2	452.552	452
3-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- 氰基丁基]胺基} 羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	380.489	380
3-8	(4S)-4- 氰基-3-{[(1R,2S)-2-{[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)羰基]胺基}丙酸第三丁酯	B-2	466.579	466

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
3-9	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-6-氟-1H-吡啶-2-羧醯胺	B-2	398.479	398
3-10	N-(氰基甲基)-2-(喹啉-8-基胺基)環己烷羧醯胺	D	308.383	308

化 合 物 表 4

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
4-1	苯并噻唑-6-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺	實例10	398.528	398
4-2	1-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺	實例12	501.627	501
4-3	1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺	實例12	515.654	515
4-4	1-甲基-6-(四氫-呋喃-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺	實例12	494.632	494
4-5	6-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸[(1S,2R)-2-(氰基甲基-胺基甲醯基)-環己基]-醯胺	A	369.423	369

化合物 編號	化合物名稱	方法	MW	MS
4-6	苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸 [(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基氨基甲 酯基)-環己基]-醯胺	實例10	437.565	437
4-7	吡啶并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲 基-丁基氨基甲酯基)-環己基]-醯胺	實例10	380.489	380
4-8	6-甲基吡啶并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基 -3-甲基-丁基氨基甲酯基)-環己基]-醯胺	實例10	394.516	394
4-9	1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基氨基甲 酯基)-環己基]-醯胺	實例11	424.542	424

生物實例組織蛋白酶K、O及S之抑制作用測定

該化合物對組織蛋白酶K、S、L及B之抑制活性係在室溫中於96-洞之不透明白色聚苯乙烯盤(Costar)中測試。組織蛋白酶K抑制活性如下測試：

5微升之稀釋於5 mM磷酸鈉之抑制劑、含1% DMSO(終濃度10-0.0001 μ M)之NaCl 15 mM pH 7.4與35微升之稀釋於分析緩衝液(含5 mM EDTA之100 mM乙酸鈉 pH 5.5及20 mM半胱氨酸)之人類重組組織蛋白酶K(終濃度1 nM)一起培育10分鐘。添加10微升之稀釋於分析緩衝液之螢光源受質Z-Leu-Arg-MCA(終濃度5 μ M)後，每45秒測量螢光增加量(在390 nm激發及在460 nm發射出)共7.5分鐘。自11個讀取點以線性程式獲得最初速度(RFU/分鐘)。

組織蛋白酶B抑制活性在與組織蛋白酶K相同條件下，使用終濃度1 nM之人類肝臟組織蛋白酶B(Calbiochem)分析。

組織蛋白酶L抑制活性在與組織蛋白酶K相同條件下，使用終濃度3 nM之人類肝臟組織蛋白酶L(Calbiochem)分析。

組織蛋白酶S抑制活性在與組織蛋白酶K類似條件下分析，但緩衝液為100 mM磷酸鉀、5 mM EDTA、5 mM DTT(新鮮添加)、0.01% Triton X-100, pH 6.5且螢光源受質為Z-Val-Val-Arg-MCA(Bachem)(終濃度20 μ M)。使用終濃度0.5 nM之人類重組組織蛋白酶S(Wiederanders等人, Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750)。

化 合 物	組 織 蛋 白 酶 K IC ₅₀ (μ Mol/l)
實 例 1	0.018 μ M
實 例 2	0.0454 μ M
實 例 4	0.0964 μ M
實 例 5	0.0600 μ M
實 例 11	0.003 μ M

調 配 實 例實 例 A

依習知方式製造含下列成分之錠劑：

<u>成 分</u>	<u>每 錠</u>
式 I 化 合 物	10.0-100.0 毫 克
乳 糖	125.0 毫 克
玉 米 澱 粉	75.0 毫 克
滑 石	4.0 毫 克
硬 脂 酸 鎂	1.0 毫 克

實 例 B

依習知方式製造含下列成分之膠囊：

<u>成 分</u>	<u>每 膠 囊</u>
式 I 化 合 物	25.0 毫 克
乳 糖	150.0 毫 克

玉米澱粉 20.0 毫克

滑石 5.0 毫克

實例 C

注射溶液可具有下列組成：

式 I 化合物 3.0 毫克

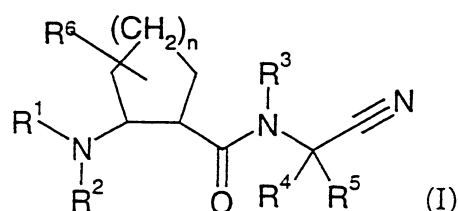
明膠 150.0 毫克

苯酚 4.7 毫克

注射溶液用水 加至 1.0 毫升

肆、中文發明摘要

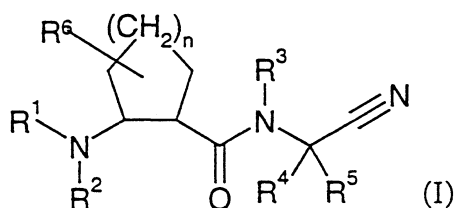
本發明有關式 (I) 之化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 如說明書及申請專利範圍之定義，及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。該化合物可用以治療與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病，如骨質疏鬆症、骨關節炎、風濕性關節炎、腫瘤遷移、絲球體腎炎、動脈硬化、心肌梗塞、心絞痛、不穩定心絞痛、中風

伍、英文發明摘要

The present invention relates to compounds of formula (I)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and n are as defined in the description and claims and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

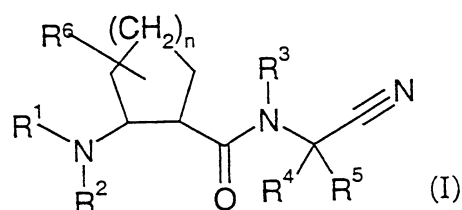
肆、中文發明摘要

、血小板破裂、暫時絕血侵襲、黑內障移動、末梢動脈阻塞疾病、血管造形術及移植膜置換後之再阻塞、腹主動脈瘤形成、發炎、自動免疫疾病、瘡疾、眼底組織細胞病及呼吸疾病。

伍、英文發明摘要

拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物，



其中

R^1 為雜芳基、 $-(CR'R'')_mCO-R^a$ 或 $S(O)_p-R^a$ ，其中

R' 及 R'' 獨立為氫或低碳-烷基；

m 為 0 或 1；

p 為 1 或 2；

R^a 為雜芳基、雜芳基-低碳-烷基或雜芳基-低碳-烷氧基，其中前述各該雜芳基係選自吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、茶啶基、吡啶基、吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-c]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-c]吡啶基、苯并噻啶基、氮雜吡啶基、咪啶并[2,1-b]苯并噻啶基及吡啶基，其各視情況經取代；

R^2 為氫或低碳-烷基；

R^3 為氫或低碳-烷基；

R^4 為氫或低碳-烷基；

R^5 為氫、低碳-烷基、雜烷基、環烷基、環烷基-低碳-烷基、低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基-低碳-烷基；

R^6 為氫或烷基；及

n 為1至3之整數；

及其醫藥可接受性鹽及/或醫藥可接受性酯。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為 $(CR'R'')_m-CO-R^a$ ， m 為0及 R^a 係如申請專利範圍第1項之定義。
3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^a 為吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、N-氧代-喹啉基、N-氧代-異喹啉基、吡唑基、吡唑基、喹啉基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、苯并咪唑并噻唑基或吡啶基，其各視情況經一或多個選自由鹵基、羥基、低碳-烷基、羥基-低碳-烷基、低碳-烷氧基、烷硫基、 NH_2 、 $NH-COO$ -低碳-烷基、 $NH-COO$ -低碳-烯基、 $NH-SO_2$ -低碳-烷基、 SO_2NH_2 、芳基、雜環烷基氧基、雜環基-烷氧基及雜芳基-烷氧基所成組群之取代基取代。
4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^a 為1H-吡啶-2-基、1-甲基-1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-5-基、喹啉-2-基、6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基、1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-基或1-(2-羥基-乙

基)-1H-吡啶-2-基。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為喹啉-8-基。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為氫。
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 為氫。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為氫。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 為氫、低碳-烷基、羥基-低碳-烷基、低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基、低碳烷硫基-低碳-烷基、環烷基、雜芳基-低碳-烷基或芳基-低碳-烷基。
10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 為氫、低碳-烷基或環烷基。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 為氫、異丁基或環丙基。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^6 為氫。
13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 n 為2。
14. 如申請專利範圍第1項之化合物，係選自下列之組群：

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-氰基-3-甲基丁基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-((1S,2R)-2-{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]-1H-吡啶-5-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺，

N-[(1S,2R)-2-({[氰基(環丙基)甲基]胺基}羰基)環己基]喹啉-2-羧醯胺，

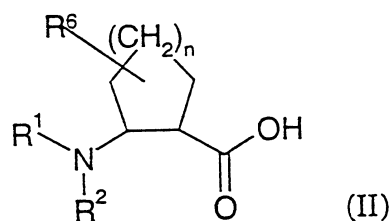
N-((1S,2R)-2-{{[(氰基甲基)胺基]羰基}環己基)-6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

1-甲基-6-(2-吡啶-2-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺，及

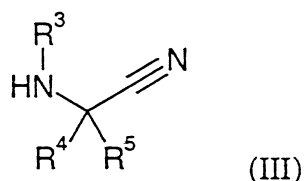
1-(2-羥基-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2R)-2-(1-(S)-氰基-3-甲基-丁基胺基甲醯基)-環己基]-醯胺。

15. 一種製備如申請專利範圍第1至14項中任一項之化合物之方法，包括：

a) 使式(II)化合物



與式(III)化合物反應

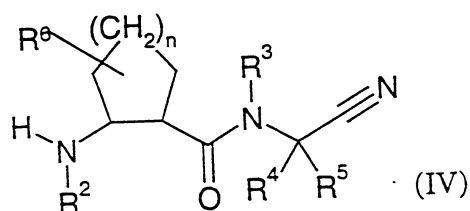


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 係如申請專利範圍第1

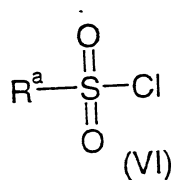
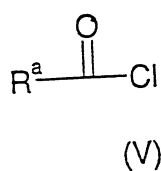
至 14 項中任一項之定義，

或

b) 使式 (IV) 化合物



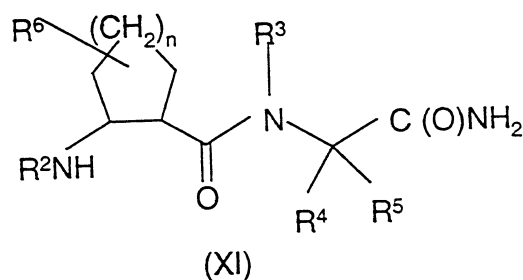
與式 (V) 或 (VI) 化合物反應



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 n 係如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之定義，

或

c) 以脫水劑處理式 (XI) 化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 n 係如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之定義。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係以如申請專利範圍

- 第 15 項之方法所製備者。
17. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物及醫藥可接受性載體及/或佐劑。
 18. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，係作為治療活性物質。
 19. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，係作為治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之治療活性物質。
 20. 一種治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之方法，該方法包括對人類或動物投與如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物。
 21. 一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物用於治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之用途。
 22. 一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物用於製造供治療及/或預防與半胱胺酸蛋白酶有關之疾病之醫藥之用途。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

