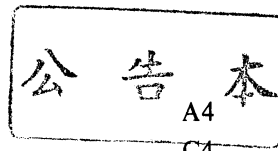


申請日期	87.8.21
案 號	87113767
類 別	C07C 63/4, C07D 233/2, 261/06, 249/06, 277/00, 401/2, 407/04



515792

(以上各欄由本局填註)

A61K 31/95

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	N-烷醇基苯基丙胺酸衍生物
	英 文	"N-ALKANOYLPHENYLALANINE DERIVATIVES"
二、發明 人	姓 名	1.理 陳 2.羅勃特 威廉 蓋索瑞 3.泰然 黃 4.肯尼斯 赫爾 5.艾契索羅 西德瑞 6.傑佛遜 懷特 惕利
	國 籍	1.中國大陸 2.3.4.6.美國 5.印度
	住、居所	1.美國紐澤西州聯合郡西四野市扎曼德路6號 2.美國紐澤西州貝珍郡賽德布魯克市艾柏塔大道102號 3.美國麻薩諸塞州米德賽克斯郡萊辛頓市南雪柏恩路67號 4.美國紐澤西州派塞克郡克里夫頓市河路143號 5.美國紐澤西州艾瑟斯郡李芬斯頓市華盛頓巷22號 6.美國紐澤西州艾瑟斯郡北卡威爾市永綺大道19號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	菲杜林·克勞士納 羅蘭·包爾

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
美國 1997年8月22日 60/056,929 ☒有☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

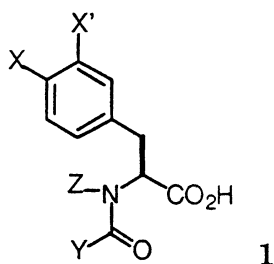
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

血管細胞粘著分子-1 (VCAM-1)，免疫球蛋白淺生族之一員，被表示在活化但非靜止內皮上。integrin VLA-4 (α4β1)，其被表示在許多細胞類型上，包括循環淋巴細胞、嗜曙紅細胞、嗜鹼粒細胞及單核細胞而非嗜中性細胞，對VCAM-1為主要受體。對VCAM-1或VLA-4之抗體可阻止此等單核白血球及黑素瘤細胞對活化內皮在試管中之粘附。對任一蛋白質之抗體可有效於抑制白血球滲透並防止組織損害於若干動物之發炎模式。抗-VLA-4單細胞系抗體顯示在佐劑誘發之關節炎中可阻止T-細胞遷移，防止嗜曙紅細胞累積及氣喘方式之支氣管結構，及減少麻痺並抑制實驗自動免疫腦炎(EAE)中單核細胞與淋巴細胞的滲透。抗-VCAM-1單細胞系抗體顯示可延長心臟異源移植之殘餘時間。最近研究報導證實抗VLA-4 mAbs可防止在非肥胖症糖尿病鼠中之胰島素炎及糖尿病，並在結腸炎之上端包覆棉花之羥甲基丁烯甲氧苯并吡喃酮模式(cotton-top tamarin model)中顯著減緩發炎。

因此，抑制含α₄整合素及VCAM-1間交互作用之化合物可用作治療慢性發炎疾病如RA，多發性硬化(MS)，氣喘及發炎的腸病(IBD)之治療劑。

因此，本發明係關於下式之新穎化合物：



五、發明說明(2)

及其醫藥上可接受之鹽及酯，其中X，X'，Z及Y如下所定義，其可抑制VCAM-1對VLA-4之結合，製備該等化合物之方法，藥物，製造該等藥物之程序及該等化合物在治療疾病，特別是其中該結合作用發生於疾病上之發炎性疾病時之用途。

本說明書中所用之"低碳數烷基"一詞，無論單獨或組合，意指含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基等。低碳數烷基可未經取代或經一個或多個單獨選自環烷基、硝基、芳氧基、芳基、羥基、鹵素、氰基、低碳數烷氧基、低碳數烷酯基、低碳數烷硫基、低碳數烷基亞磺酯基、低碳數烷基磺酯基、及經取代之胺基之基團所取代。經取代之低碳數烷基之例包括2-羥基乙基、3-氧代丁基、氰基甲基及2-硝基丙基。

"環烷基"一詞意指未經取代或經取代之3至7員胺甲酯環化環。根據本發明可用之取化基為羥基、鹵素、氰基、低碳烷氧基、低碳數烷酯基、低碳數烷基、芳酯基、低碳數烷硫基、低碳數烷基亞磺酯基、低碳數烷基磺酯基、芳基、雜芳基及經取代之胺基。

"低碳數烷氧基"一詞意指含有最多6個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基等。

"低碳數烷硫基"一詞意指經過二價硫原子鍵合之低碳數

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

烷基，例如，甲基硫醇或異丙基硫醇基。

"芳基"一詞意指單或雙環系芳香基，如苯基或萘基，其係未經取代或經傳統取代基所取代。較佳取代基為低碳數烷基、低碳數烷氧基、羥基低碳數烷基、羥基、羥基烷氧基、鹵素、低碳數烷硫基、低碳數烷基亞磺基、低碳數烷基磺基、氰基、硝基、全氟烷基、烷基、芳基、芳基炔基、低碳數炔基及低碳數烷基胺基。特佳之取代基為低碳數烷基、羥基及全氟低碳數烷基。根據本發明可使用之芳基之例包括苯基、對甲苯基、對甲氧苯基、對氯苯基、間羥基苯基、間甲基硫代苯基、2-甲基-5-硝基苯基、2,6-二氯苯基、1-萘基等。

"芳基烷基"一詞意指如前定義之低碳數烷基，其中一個或多個氫原子係被本文所定義之芳基或雜芳基所替代。任何傳統芳基烷基可根據本發明使用，例如苄基等。

"雜芳基"一詞意指未經取代或經取代之5或6員單環系雜芳香環或9或10員雙環系雜芳香環，含有1，2，3或4個雜原子，其單獨為N，S或O。雜芳基環之例為吡啶、苯并咪唑、吡咯、咪唑、噻吩、異喹啉、喹啉等。如上述對"芳基"定義之取代基被包括於雜芳基之定義內。

"低碳數烷氧羰基"一詞意指經羥基鍵合之低碳數烷氧基。烷氧羰基之例為乙氧羰基等。

"低碳數烷基羰氧基"一詞意指經氧原子鍵合之低碳數烷基羰氧基，例如，乙基羰氧基。

"低碳數烷基"一詞意指經羰基鍵合並包含前述定義基

五、發明說明(4)

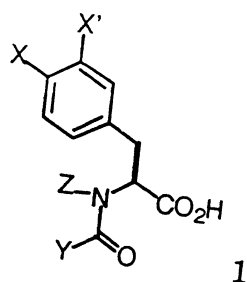
團之含意之低碳數烷基，例如，乙醯基、丙醯基等。

"低碳數烷基羰基胺基"一詞意指經氮原子鍵合之烷基羰基，如乙醯胺基。

"芳醯基"一詞意指經羰基鍵合之單或雙環系芳基或雜芳基。芳醯基之例為苯甲醯基、3-氰基苯甲醯基、2-萘基等。

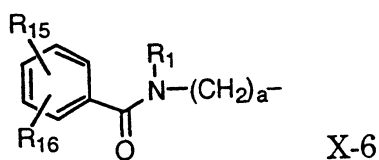
"芳氧基"一詞意指如前所定義經氧原子鍵合之芳基。較佳芳氧基為苯氧基。

在第一態樣中，本發明係關於一種下式之化合物：



其中：

X及X'中之一為氫、鹵素或低碳數烷基，另一則為下式之基團：



其中：

R₁為氫或低碳數烷基，

五、發明說明 (5)

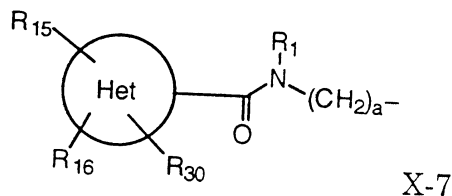
R_{15} 為鹵、硝基、低碳數烷基磺醯基、氰基、低碳數烷基、OH、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、羧基、低碳數烷基胺基磺醯基、全氟低碳數烷基、低碳數烷基硫基、羰基低碳數烷基、烷氧低碳數烷基、鹵代低碳數烷基、烷硫基低碳數烷基、烷基亞磺醯基低碳數烷基、烷基磺醯基低碳數烷基、低碳數烷基亞磺醯基、低碳數烷醯基、芳醯基、芳氧基或式 $R_{17}-C\equiv C-$ 之基團，

R_{16} 為氫、鹵素、硝基、氰基、低碳數烷基、OH、全氟低碳數烷基或低碳數烷硫基。

R_{17} 為氫、芳基、雜芳基或未經取代或經 OH、芳基或雜芳基所取代之低碳數烷基，及

a 為 0 或 1；

或 X 及 X' 之一為下式之基團：



其中 Het 為含有 1, 2 或 3 個選自 N, O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜芳香環；

或

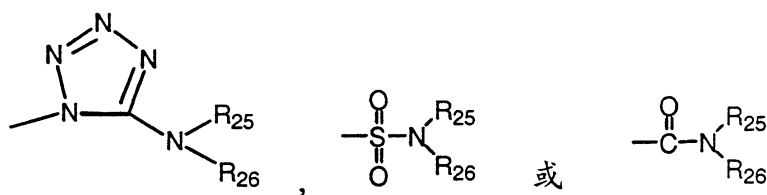
Het 為含有 1, 2, 3 或 4 個選自 O, S 及 N 之雜原子之 9 或 10 員雙環系雜芳香環，

a , R_1 , R_{15} 及 R_{16} 如上，及

五、發明說明 (8)

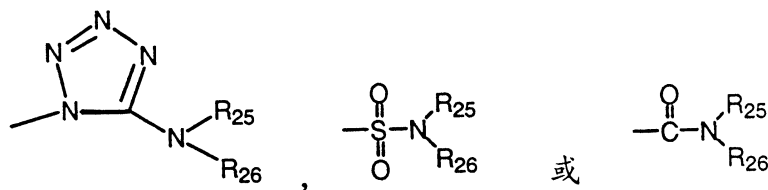
在式1之化合物中，X'較佳為氫，意指X為X-6，X-7或X-10基。當Z為低碳數烷基時，以甲基較佳。Z較佳為氫。

在式1之化合物中，其中基團為Y-1，其較佳為超過Y-2， R_{22} 及 R_{23} 較佳單獨為氫、低碳數烷基、硝基、低碳數烷基硫基、低碳數烷氧基、低碳數烷基胺基、低碳數烷基亞磺基、低碳數烷基磺基、低碳數烷基磺基、鹵素或全氟烷基，其中 R_{22} 及 R_{23} 中至少一個不是氫，及 R_{24} 為氫、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷基亞磺基、胺基、硝基、鹵素或下式之基團：



其中 R_{25} 為芳基低碳數烷基及 R_{26} 為氫或低碳數烷基，或 R_{22} 與 R_{24} 一起為稠合的苯環。

R_{22} 較佳為氫(當 R_{23} 不是氫時)，低碳數烷基或鹵素。 R_{24} 較佳為氫、羥基、低碳數烷基亞磺基、低碳數烷基、鹵素、硝基或低碳數烷氧基或下式之基團：

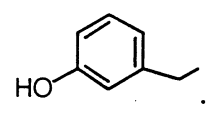


五、發明說明 (9)

其中 R_{25} 為未經取代或羥基取代之苯基低碳數烷基，及 R_{26} 為氫。

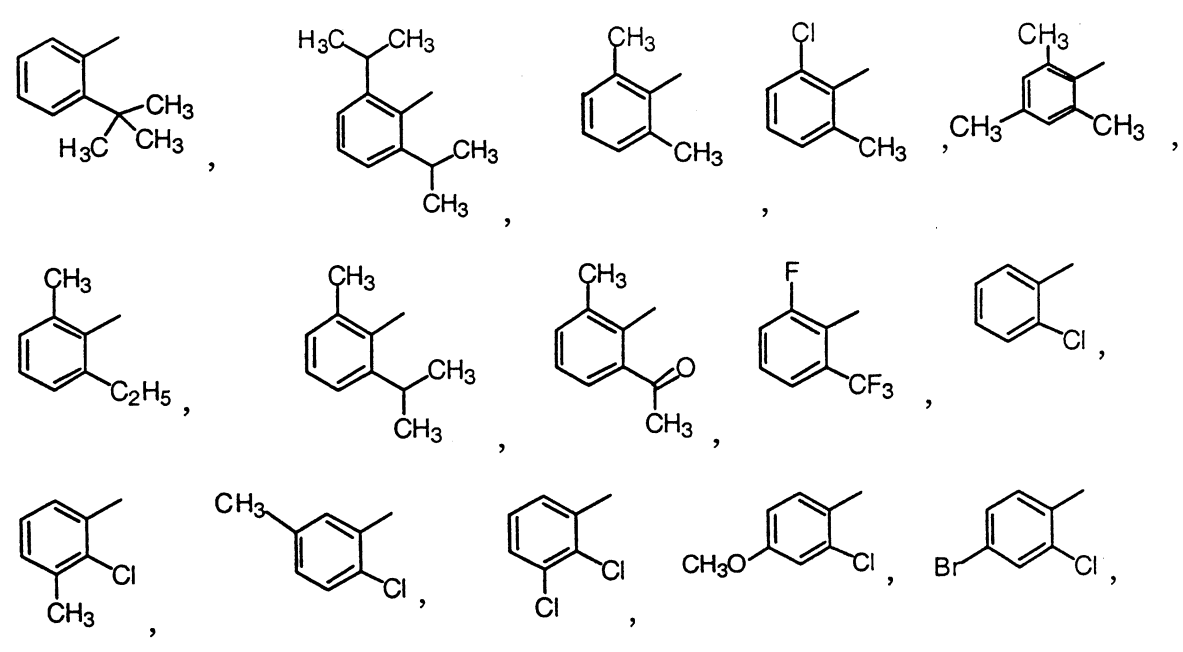
或 R_{22} 及 R_{24} 一起為稠合的苯環。

更佳的是， R_{24} 為氫、羥基、胺基、甲基、氯、溴、硝基、 $-OCH_3$ ， $-SO_2CH_3$ 及 R_{26} 為 H 及 R_{25} 為



R_{23} 較佳為氫 (當 R_{22} 不是氫時)，低碳數烷基、低碳數烷基胺基、鹵素、硝基、全氟低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷鹽基、低碳數烷基亞磺鹽基或低碳數烷基磺鹽基。
 R_{23} 較佳為甲基、乙基、異丙基、第三基、三氟甲基、氯、溴、氟、硝基、 $-COCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

最佳的 Y-1 係選自下列組成之基團：



(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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



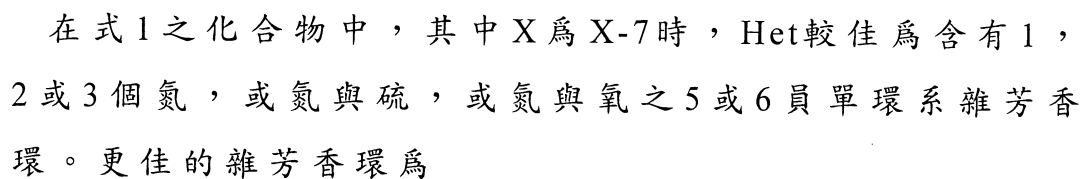
- 13 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

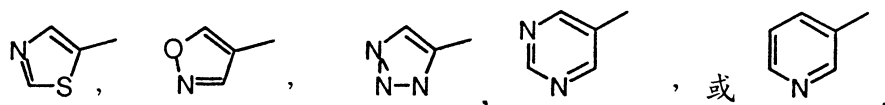


訂

線



五、發明說明 (12)



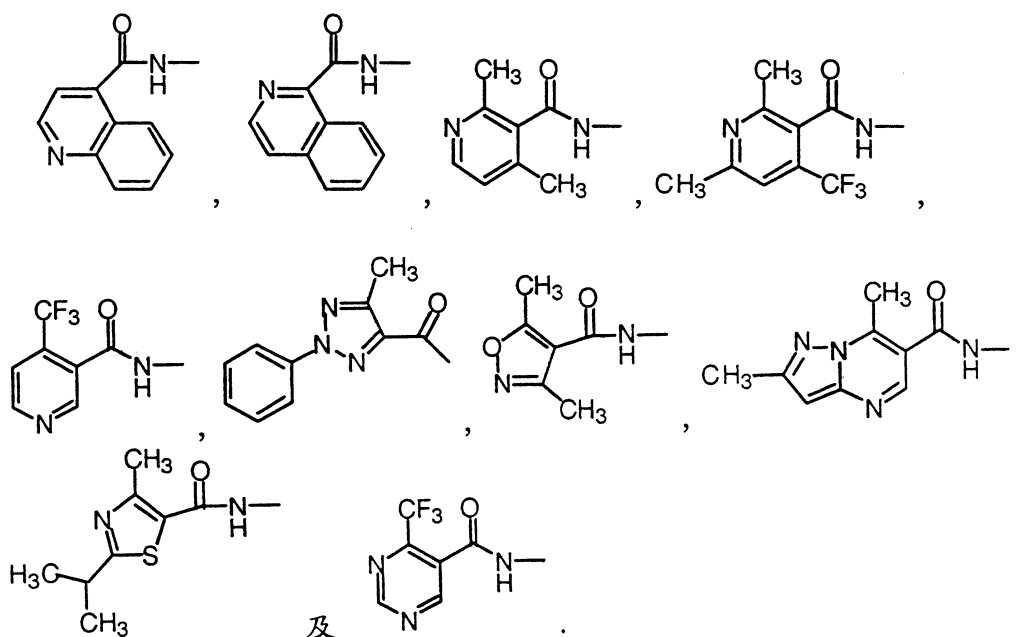
在式1之化合物中，其中X為X-7時及Het為雙環系雜芳香環時，其較佳包含1至3個氮作為雜原子。更佳的是，雙環

化雜芳香環為4-喹啉鹼基，1-異喹啉鹼基或 。

關於在X-7雜環中之取代基， R_{15} 較佳為氫、硝基、低碳數烷基磺鹼基、氰基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、全氟低碳數烷基、低碳數烷基硫基、低碳數烷鹼基或芳基。更佳的 R_{15} 為異丙基、甲基或苯基。

在X-7雜環中 R_{16} 較佳為氫、鹵素、硝基、氰基、低碳數烷基或全氟低碳數烷基。更佳的 R_{16} 為甲基或全氟甲基。在X-7中 R_{30} 較佳為氫或低碳數烷基，特別是甲基。

較佳X-7基團為下式：



五、發明說明 (13)

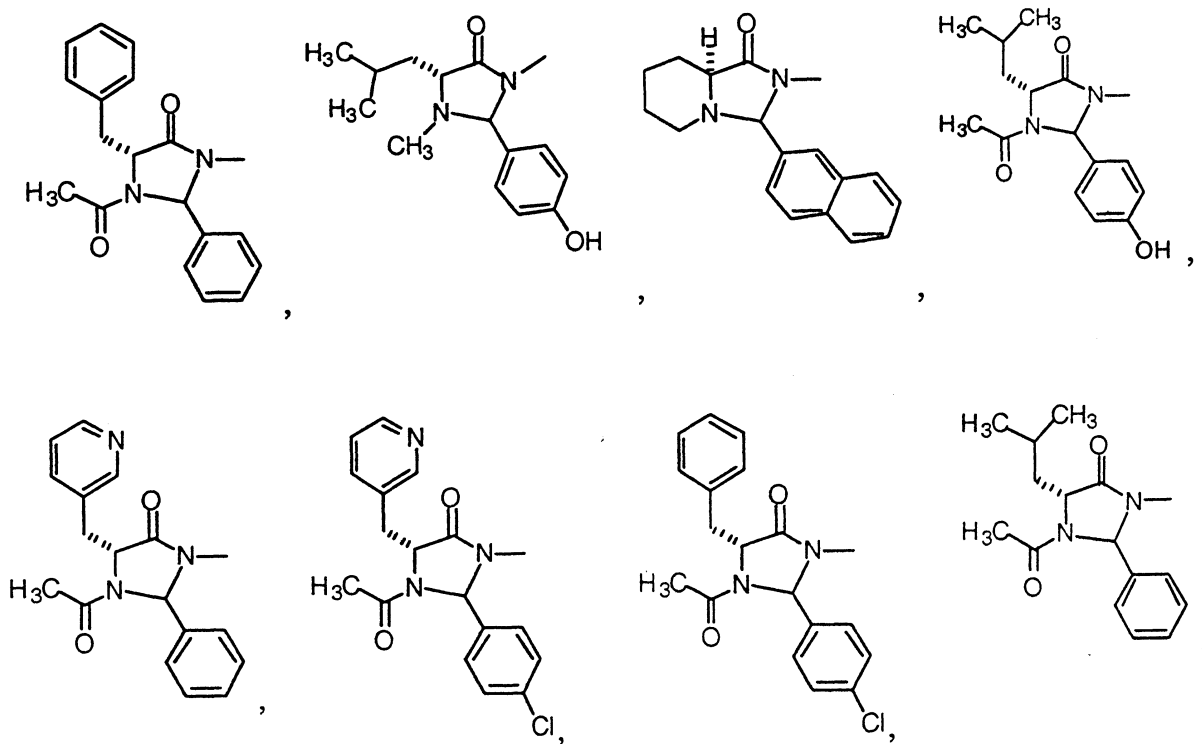
在 X-6 或 X-7 之較佳具體例中， R_1 為氫。在另一具體例中， a 為 0。

在式 1 之化合物中，其中 X 為 X-10 時， R_{18} 較佳為低碳數烷基或苯基，其中苯基環為未經取代或經鹵素、羥基、或苯基低碳數烷基單取代。更佳的 R_{18} 為第三丁基、苯基、苯氧基、氯苯基或苯基乙基。

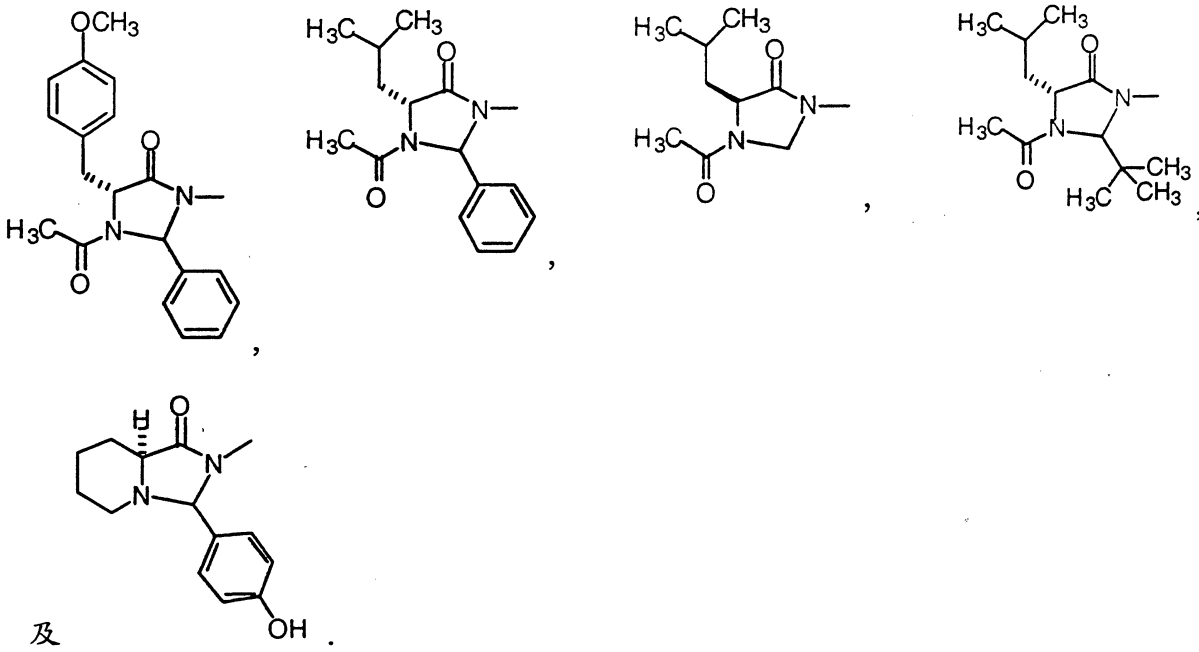
R_{19} 較佳為低碳數烷基，其為未經取代或經吡啶或苯基所取代，其中苯基環為未經取代或經低碳數烷氧基或鹵素單取代。更佳的 R_{19} 為甲基、異丁基、苄基、4-氯苄基、4-甲氧基苄基或 2-吡啶甲基。

當 X-10 中之 R_{20} 為低碳數烷基時，以甲基較佳。其較佳為低碳數烷鹽基，特別是乙鹽基。

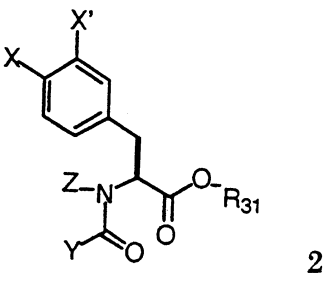
最佳的 X-10 基團為下式：



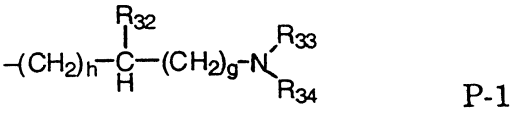
五、發明說明 (14)



本發明之化合物包括其醫藥上可接受之鹽及酯。本發明之特佳酯類可用於改良本發明化合物之生物生效度。此等較佳酯類為下式：



其中 X，X'，Z及Y 為如上述，R₃₁為低碳數烷基，或R₃₁為下式 P-1之基團：



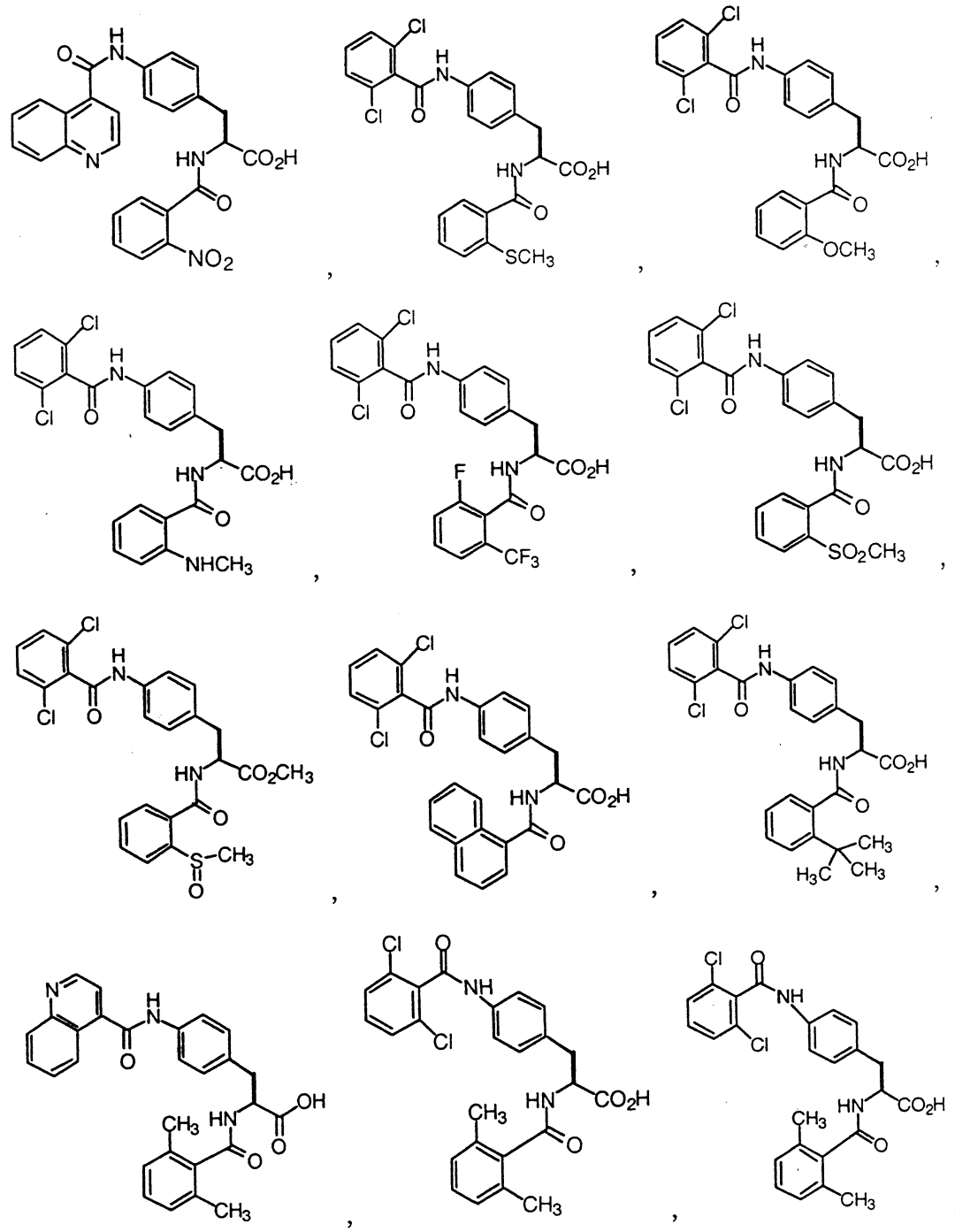
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)



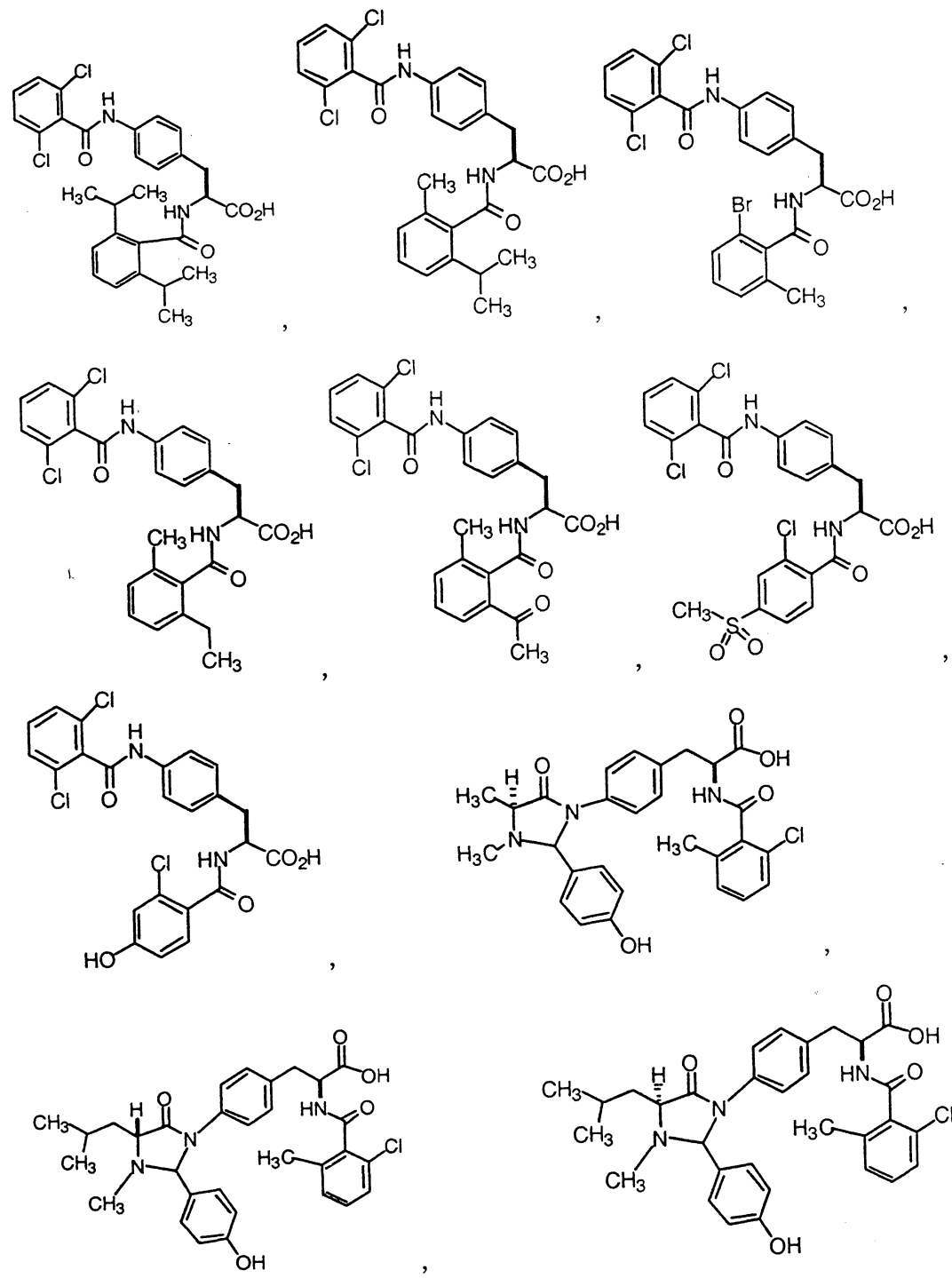
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

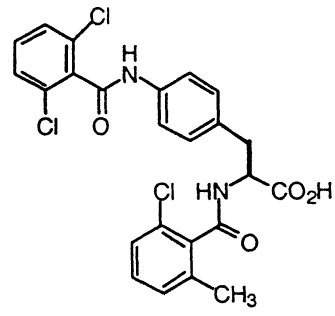
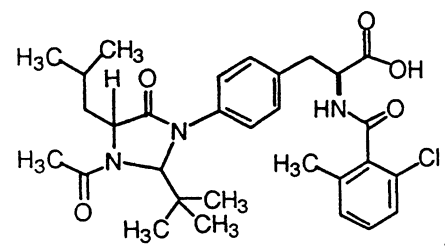
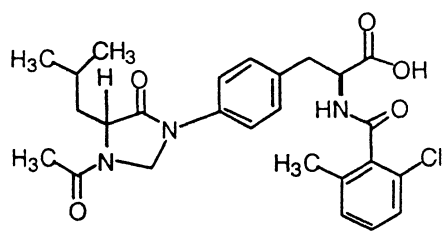
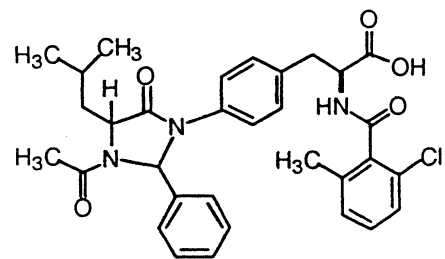
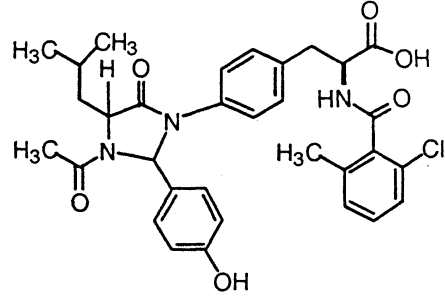
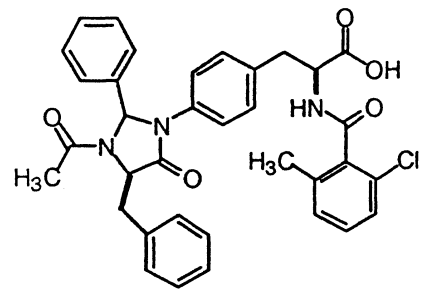
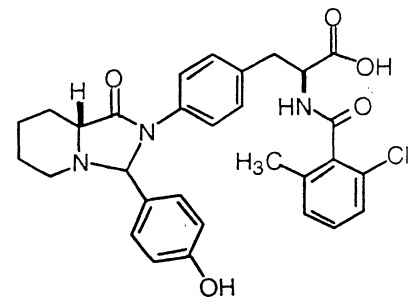
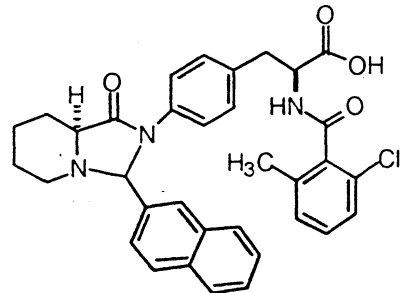
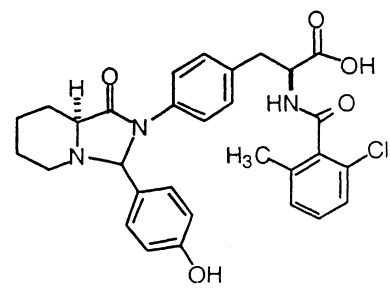
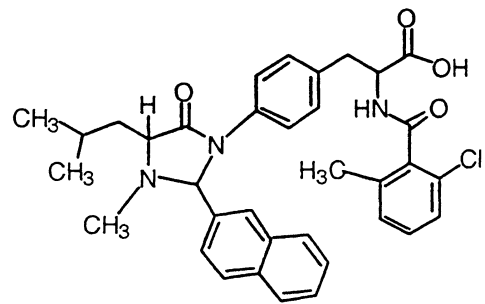
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (18)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

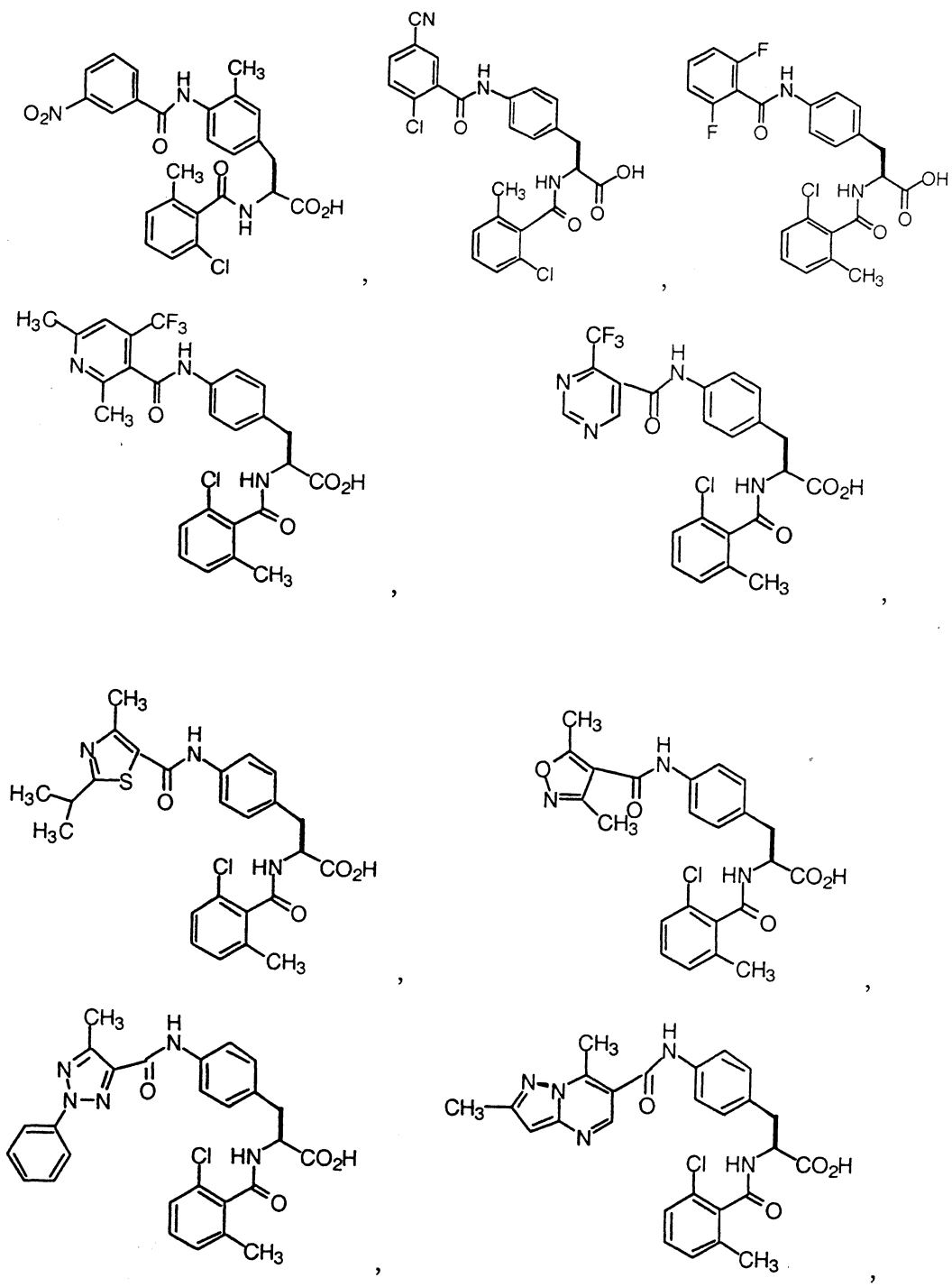
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (19)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

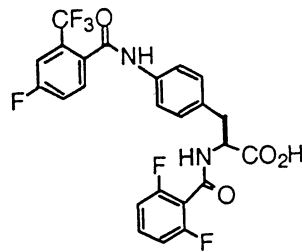
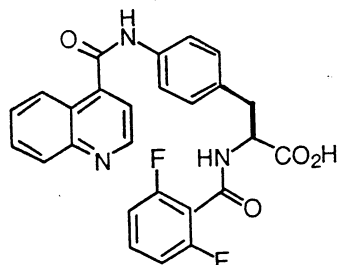
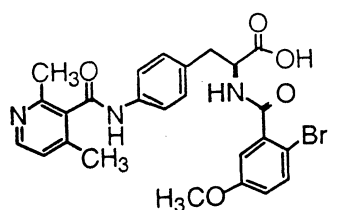
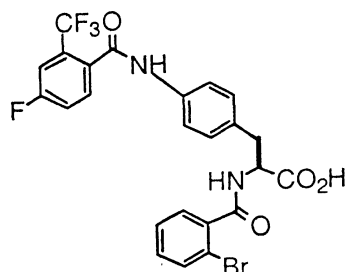
裝

訂

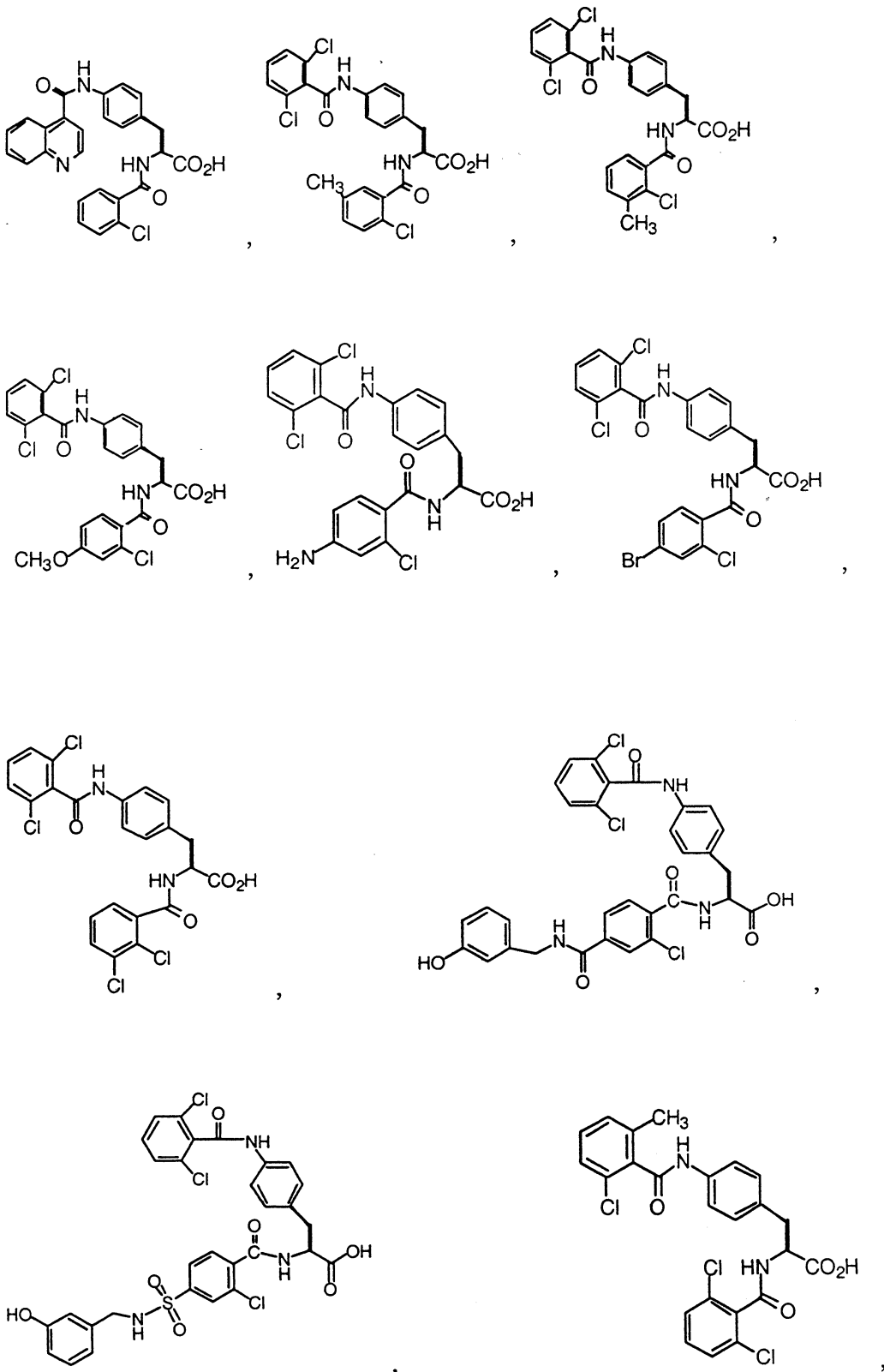
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (21)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

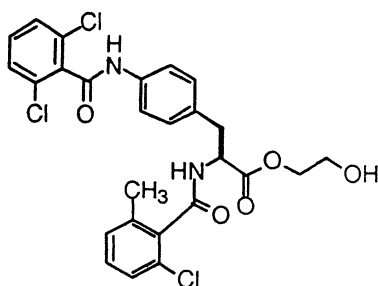
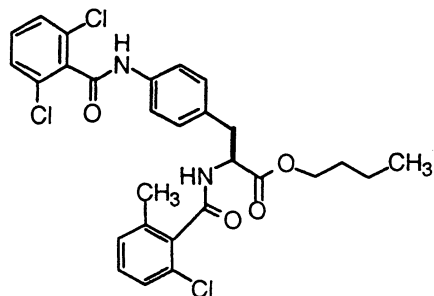
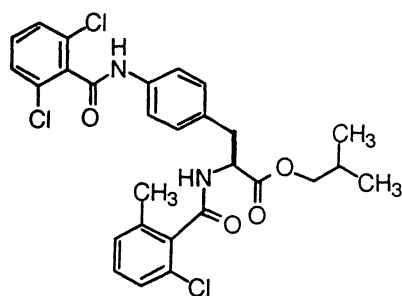
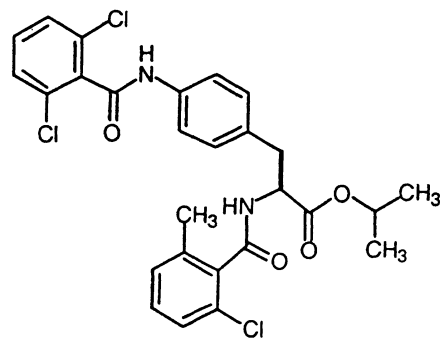
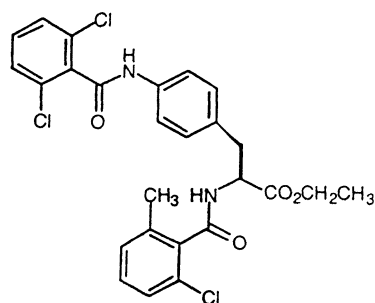
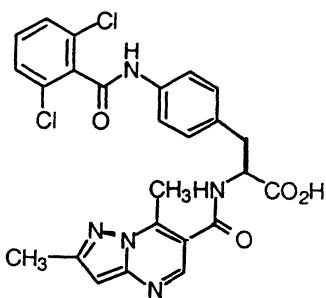
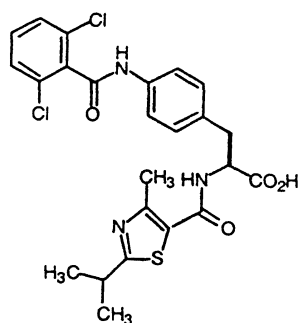
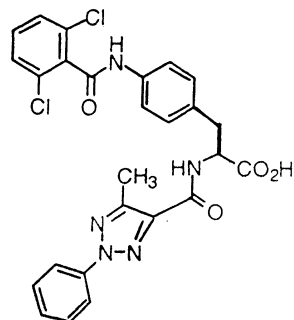
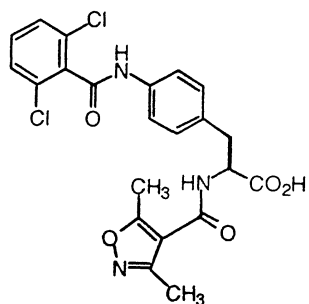
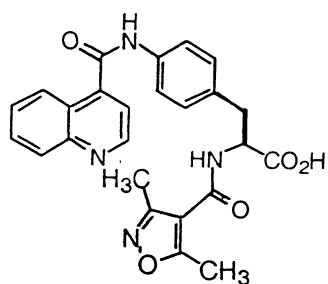
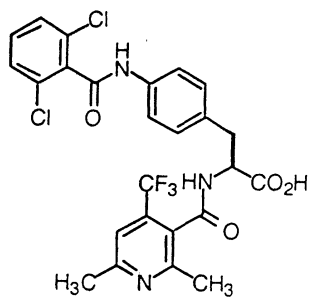
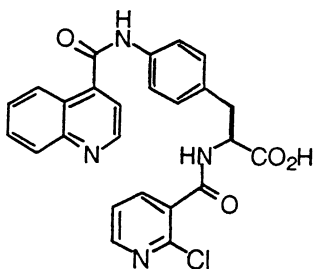
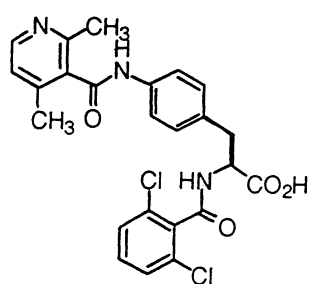
裝

訂

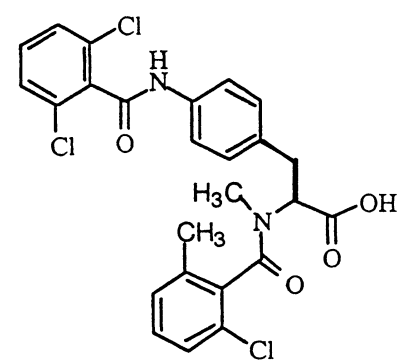
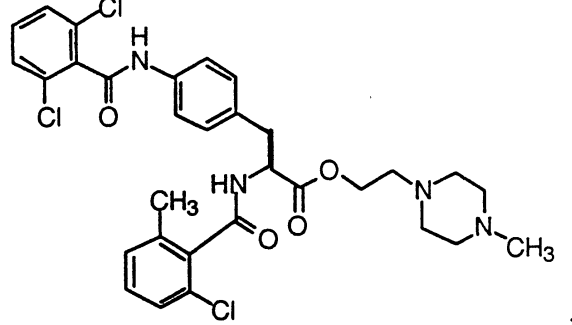
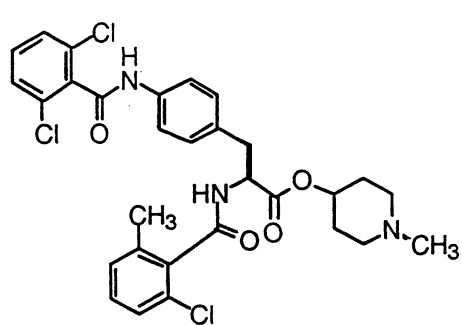
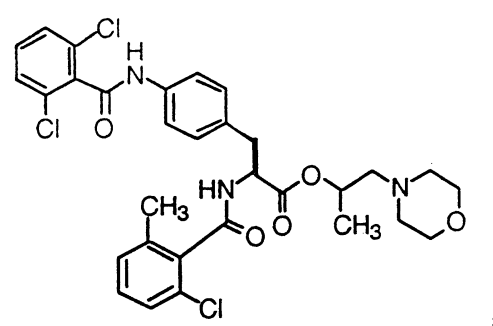
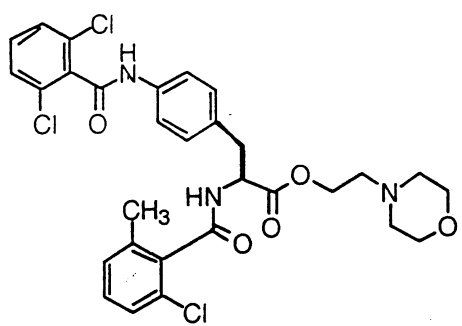
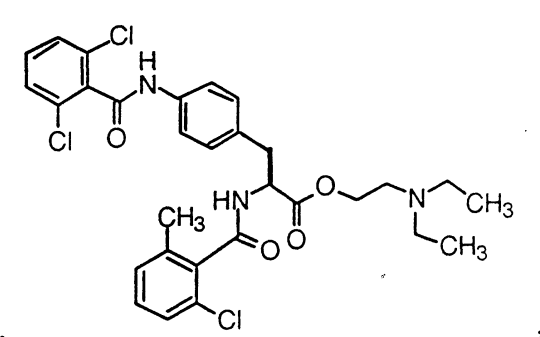
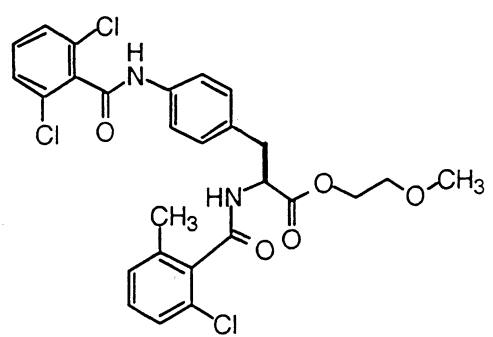
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (23)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (24)

本發明之化合物可抑制在循環淋巴細胞、嗜曙紅細胞、嗜鹼粒細胞及單核細胞("VLA-4表示之細胞)上VCAM-1與纖維網蛋白對VLA-4之結合。在該等細胞上VCAM-1與纖維網蛋白對VLA-4之結合已知涉及某種病狀，例如，類風濕性關節炎、多炎性硬化、發炎性腸病，特別是嗜曙紅細胞對肺部內皮之結合，其為造成氣喘之肺部發炎之原因。因此，本發明之化合物可用於治療氣喘。

在另一態樣中，根據在循環淋巴細胞、嗜曙紅細胞、嗜鹼粒細胞及單核細胞上VCAM-1與纖維網蛋白對VLA-4之結合之抑制能力，本發明之化合物可被用作已知與該結合相關之病症治療之藥物。該病症之例為類風濕性關節炎、多發性硬化、氣喘及發炎性腸病。本發明之化合物較佳用於治療有關肺部發炎如氣喘之疾病。造成氣喘之肺部發炎係關於嗜曙紅細胞滲入肺部，其中嗜曙紅細胞結合至內皮，其已被有些氣喘引起之事物或物質所作用。

另外，本發明之化合物亦可抑制VCAM-1與MadCAM對細胞受體 $\alpha 4-\beta 7$ ，亦知為LPAM之結合，LPAM被表示在淋巴細胞、嗜曙紅細胞及T細胞上。雖然 $\alpha 4-\beta 7$ 與各種配位子於發炎狀況如氣喘中之交互作用之精確角色尚未十分清楚，惟可抑制 $\alpha 4-\beta 1$ 與 $\alpha 4-\beta 7$ 受體結合之本發明化合物對動物氣喘之方式特別有效。另外，單細胞系對 $\alpha 4-\beta 7$ 之作業顯示亦可抑制 $\alpha 4-\beta 7$ 結合至MadCAM或VCAM之化合物可用於發炎腸病之治療。其亦可用於治療其中該結合涉及疾病傷害或症狀之原因之其他疾病。

五、發明說明 (25)

本發明之化合物可經口腔、直腸或腸胃外，如靜脈內，肌內、皮下、膜內或經皮膚；或舌下，或作為眼球製劑，或作為肺部發炎治療之氣溶膠方式投藥。膠囊、錠劑、懸浮液或溶液供口服、栓劑、注射溶液、眼滴、藥膏或噴霧溶液皆為投藥形式之例。

靜脈內、肌內、口腔或吸入服用為較佳投藥形式。本發明化合物被服用之有效劑量端視特定活性成份之性質、病患之年齡及需求與投藥方式而定。劑量可藉傳統手段如劑量限制臨床試驗來測定。因此，本發明更包括一種藉投藥一定量本發明化合物足以抑制VCAM-1或纖維網蛋白結合至VLA-4表示之細胞，使該症狀或該傷害減少來治療遭受其中VCAM-1或纖維網蛋白結合至VLA-4表示之細胞為疾病症狀或傷害之病因之疾病的寄主之方法。通常，以每日劑量為約0.1至100 mg/kg體重較佳，以每日劑量為1至25 mg/kg體重更佳，而以每日劑量為1至10 mg/kg體重特佳。

本發明亦關於醫藥組合物或藥物，其包含醫藥上有效量之本發明化合物及醫藥上與治療上可接受之載劑。該等組合物可藉任何習知方式，將根據本發明之化合物與治療上惰性之載劑物質一起作成蓋倫製劑的投藥形式而調配成。必要時，可加入一種或多種附加治療上活性物質。

錠劑或粒劑可包含一系列結合劑、填充劑、載劑或稀釋劑。液態組合物可為，例如，消毒水可混溶的溶液。膠囊除活性成份外亦包含填充劑或增稠劑。另外，風味改良添加劑與通常用作防腐、安定、水份保持及乳化劑之物質及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

改變滲透壓力之鹽、緩衝劑及其他添加劑亦可呈現。

上述載劑物質及稀釋劑可包含任何傳統醫藥上可接受之有機或無機物質，如水、凝膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、阿拉伯膠、聚乙二醇等。

口服單位之劑量形式如錠劑及膠囊較佳為包含25至1000 mg本發明之化合物。

本發明之化合物可藉任何傳統方式製備。在反應式1中，式1之化合物，其中 R_1 為H或低碳數烷基，且其為習知化合物或可藉標準方法學製備，係在苄醇存在下用可選擇性還原硝基之還原劑處理。此程序係在式 R_2-OCOX （其中X為離基及 R_2 為第三烷基、苄基等）之存在下有利地實施，俾可形成可容易裂解之保護基，因此直接導致式2之化合物。例如，此程序可在重碳酸二-第三丁酯存在下於醋酸乙酯中藉式1在Pd©上之催化氫化有利地實施以得式2之衍生物（其中 R_2 為第三丁酯）。

轉化至式3之醛可使用任何一種可在適當溶劑如二氯甲烷內將苄醇氧化成對應醛之氧化劑如活性二氧化錳實施。提供式5之二氫胺基酸之式3之反應可用式4之Wittig試劑（其中 R_3 為低碳數烷基而 R_4 為烷氧基，例如，苄氧基或第三丁氧基或代表一部份本發明化合物之乙醯基中一個，例如經取代之低碳數芳基）處理而實施。例如，在適當鹼如四甲基胍存在下用士-N-(苄氧基羰基)- α -磷基甘胺酸三甲酯處理式3直接導致式5之二氫胺基， R_3 =甲基而 R_4 為苄氧基。式5至L-胺基酸6之對映選擇性還原可基本上使用習

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

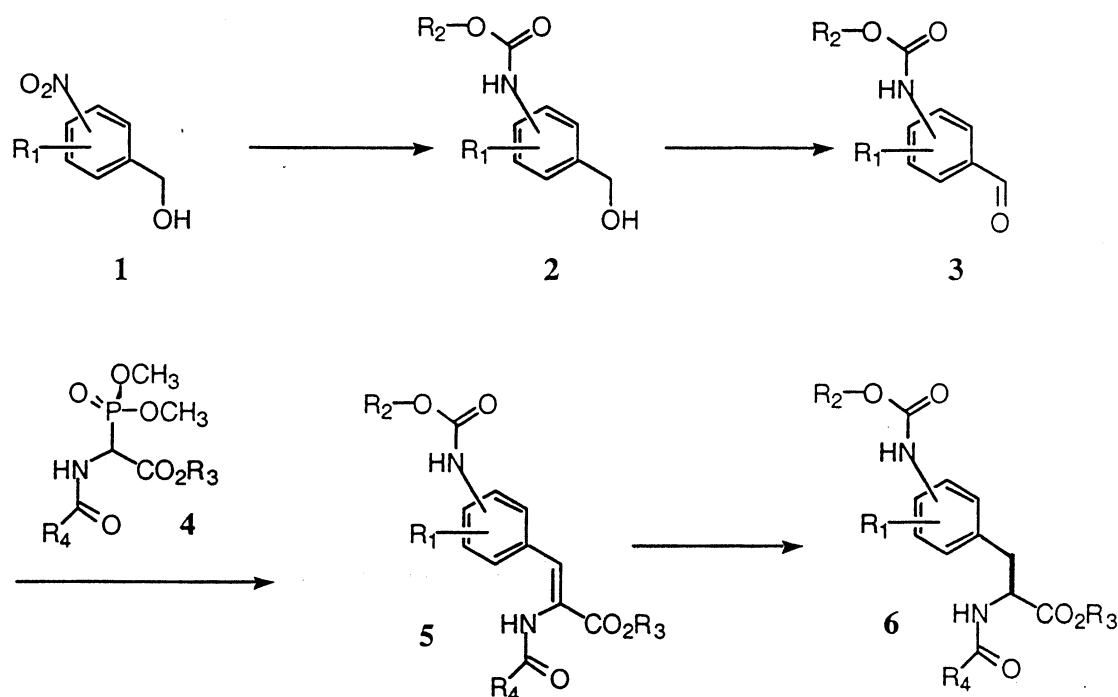
訂

線

五、發明說明 (27)

知文件的程序以若干適於該目的之還原劑，如近述之乙基-DuPHOS 銻試劑 (Burk, M. J., Feaster, J.E.; Nugent, W.A.; Harlow, R.L.J. *Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10125) 而實施。

反應式 1



結構 6 之化合物轉化成本發明之化合物之一過程被示於反應式 2 中。加入 R_2 之保護基可視 R_2 與 R_3 及 R_4 之特殊選擇而定之情況下除去。此等保護基之選擇將視特殊標的化合物而定。一般保護基及其用途述於 "T.W. Green 與 P.G.M. Wuts, 有機合成之保護基, 第二版, Wiley Interscience, 紐約, 1991"。例如, 當 R_2 為第三丁基, R_3 為低碳數烷基及 R_4 為苄氧基或代表一部份本發明化合物之鹽基之一, 如

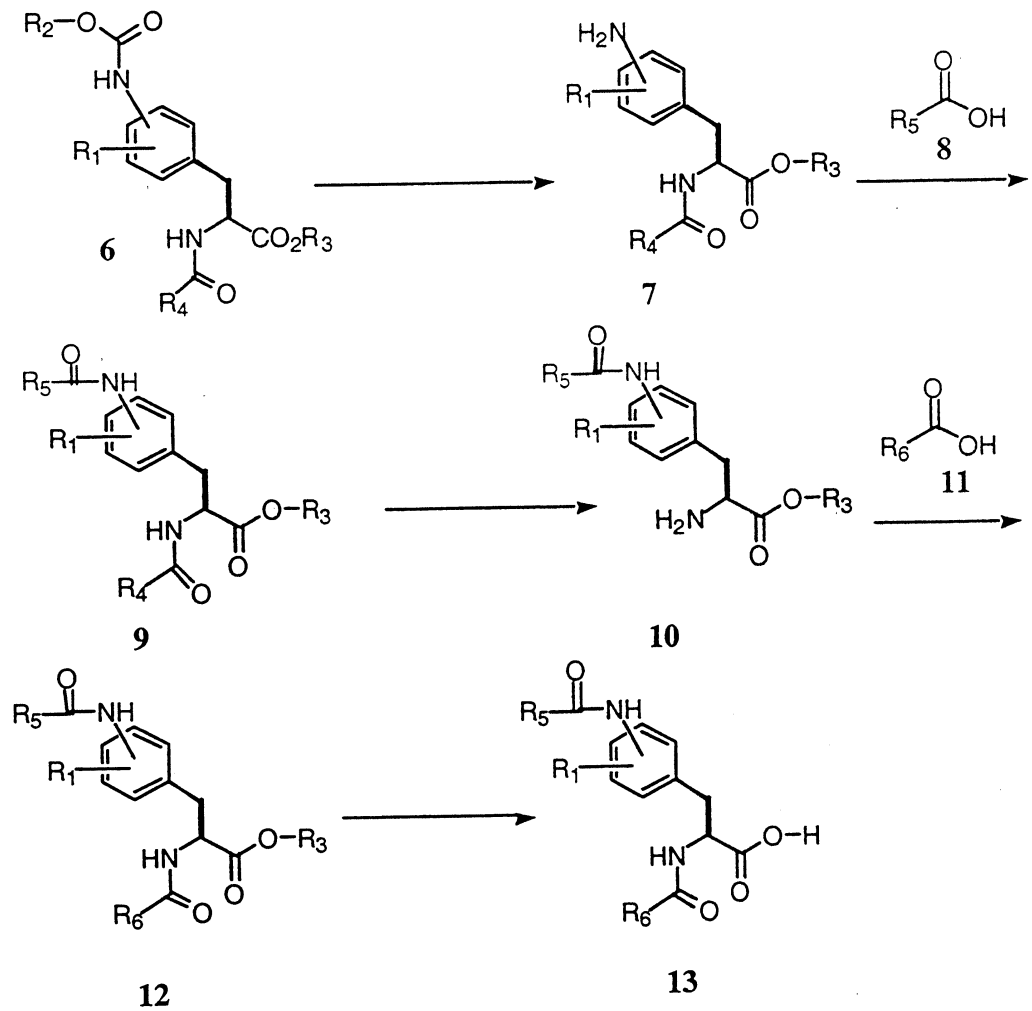
五、發明說明 (28)

經鄰取代之芳基時，在適當清除劑如三乙矽烷或苯甲醚存在下用純粹或在二氯甲烷溶液中之三氟醋酸之處理導致式 7 之化合物。此化合物可在 0°C 至室溫間之溫度下於極性、非質子溶劑如 DMF 中之 DIPEA 存在下，使用標準肽偶合條件如 HBTU 用式 8 之羧酸偶合，以得式 9 之化合物。在式 8 之羧酸中，R₅ 可為經取代之烷基、經取代之芳香環或經取代之雜芳香環。R₅ 亦可加入適當保護的反應官能度以容許最後轉化成本發明之化合物。熟悉此技藝者當可明白該等基團之選擇及使用。

根據 R₄ 之選擇及是否酯或酸為合成之最後目的，化合物 9 可為本發明之化合物或在 R₄ 為保護基如苄氧基之情況下，其可適當條件下，例如藉催化氫化在 Pd/C 上於適當溶劑如低級醇中被除去，以得式 10 之化合物。此中間體可在 0°C 與室溫間之溫度下，於極性、非質子溶劑如 DMF 中之 DIPEA 存在下使用標準肽偶合條件下，例如 HBTU，用式 11 之羧酸偶合，以得式 12 之化合物。在式 11 之羧酸中，R₆ 可為一部份本發明之化合物，例如經鄰取代之芳基或雜芳基。此等化合物已知化合物或可藉已知方法製備。R₆ 亦可加入適當保護的反應性官能度以容許最後轉化成本發明之化合物。熟悉此技藝者當可明白該等基團之選擇及使用。若酸 13 為標的化合物時，式 12 化合物之轉化可使用適於 R₃ 及任何為部份 R₅ 及 R₆ 存在之官能基之特殊選擇的標準水解條件實施。在 R₃ 為低級烷基之情況下，用鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰於水性 THF 中之處理通常有效。

五、發明說明 (29)

反應式 2



在反應式 3 中，式 14 之化合物，其中 R₇ 為低碳數烷基，其可用作保護基或適用於前藥之基，例如，甲基、乙基、第三-丁基等或代表對固相樹脂如 Wang 樹脂之連接，係在 0 °C 與室溫之溫度下於極性、非質子溶劑如 DMF 中之 DIPEA 存在下使用標準肽偶合條件例如 HBTU 用式 11 之羧酸偶合，以得式 15 之化合物。結構 15 之硝基之還原可藉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

催化氫化例如使用Pd◎作為催化劑或藉標準還原劑如SnCl₂之處理而實施。結構16之所得化合物可用作主要中間體供若干系列之化合物。在反應式3標示之例中，其可在0℃至室溫之溫度下於極性、水質子溶劑如DMF中之DIPEA存在下使用標準肽偶合條件如HBTU用式8之酸偶合，以得式17之化合物。化合物17可為本發明之化合物，端視R₇之性質而定，或可藉適當水解程序，例如，在R₇為低碳數烷基之情況下，藉水解，用過量鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰於水性醇中之處理來轉化成本發明之化合物。當R₇為適於固相合成之樹脂時，適當水解條件視樹脂之選擇而定。在Wang樹脂之情況下，在適當清除劑存在下用三氟醋酸之處理將導致式18之酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

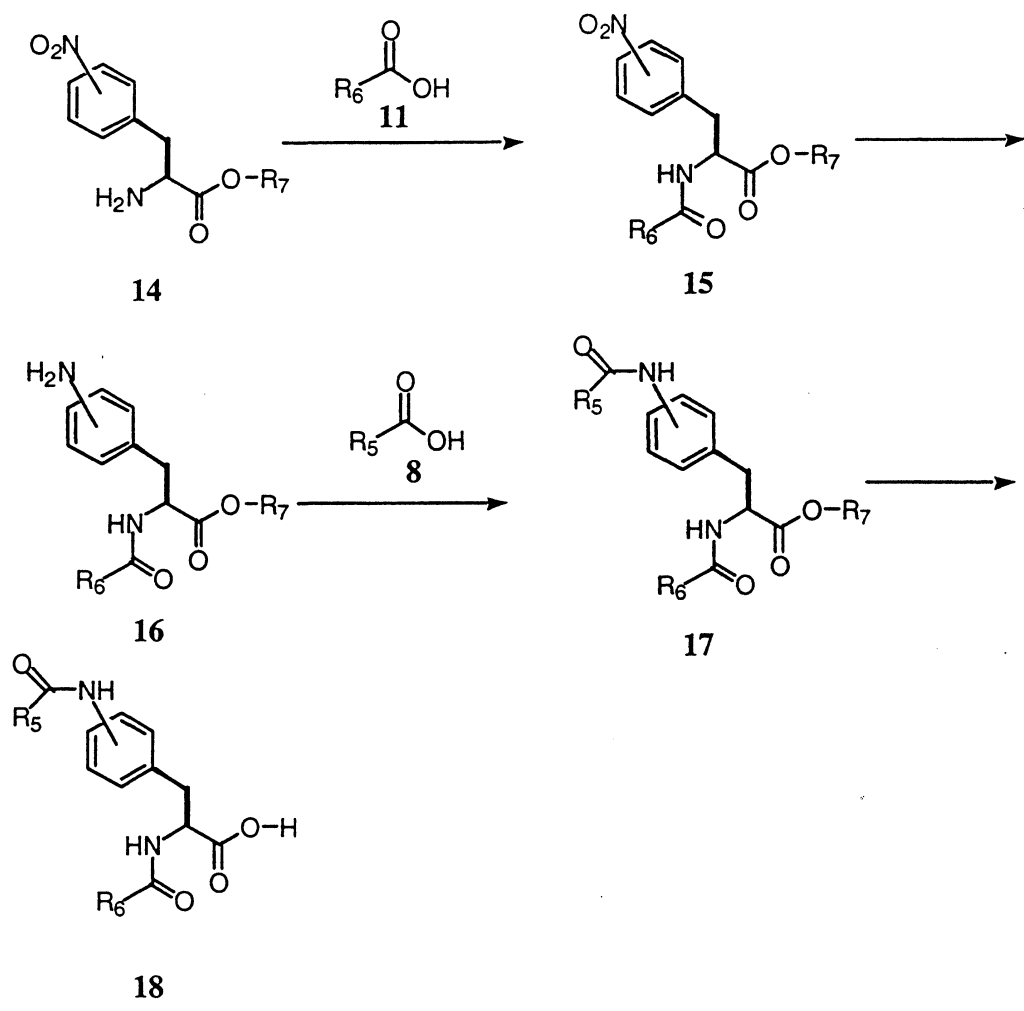
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (31)

反應式 3



在特別適於固相合成之方法中，式 19 之 N'-Alloc-胺基-N^a-Fmoc 保護的苯基丙胺酸衍生物可使用標準偶合程序，例如，藉形成與 2,6-二氯苯甲醯氯之混合酐並在極性、非質子溶劑如 N-甲基吡咯烷酮內實施偶合反應被偶合至適於固相合成之樹脂如 Wang 樹脂，以得結構 20 之化合物，其中 R₇ 為樹脂。Alloc 基可藉標準方法，例如在 Pd⁰ 源如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 之催化劑存在下用還原劑如 nBu_3SnH 之處理而除去，以得結構 21 之胺衍生物。此化合物可在 0°C 與室溫之溫度下於極性、非質子溶劑如 DMF 中之 DIPEA 存在下，使用標準肽偶合條件如 HBTU 用式 8 之羧酸偶合，以得式 22 之化合物。Fmoc 保護基可使用從事肽化學者已知之標準鹼處理，例如 DMF 中之六氫吡啶自 22 除去，以得式 23 之胺。所得化合物 23 可在 0°C 與室溫間之溫度下於極性、非質子溶劑如 DMF 中之 DIPEA 存在下，使用標準肽偶合條件，如 HBTU 與 11 之羧酸偶合，以得式 24 之化合物。最後，結構 24 之化合物可在根據特別選擇之樹脂之條件下自樹脂裂解。例如，在 Wang 樹脂之情況下，在必要時消除劑存在下用三氟醋酸於二氯甲烷中之酸處理將提供式 18 之化合物。

根據特殊合成標的物，保護基自 19 除去之順序可改變，因而首先除去 Fmoc 基，實施所得胺與式 11 之酸之偶合，接著除去 Alloc 基及產物與式 8 之酸之偶合及自樹脂裂解。又保護基之選擇可被改良以反映樹脂或 R_7 ，之選擇與任何加入 R_5 與 R_6 之官能基之本質之反應性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

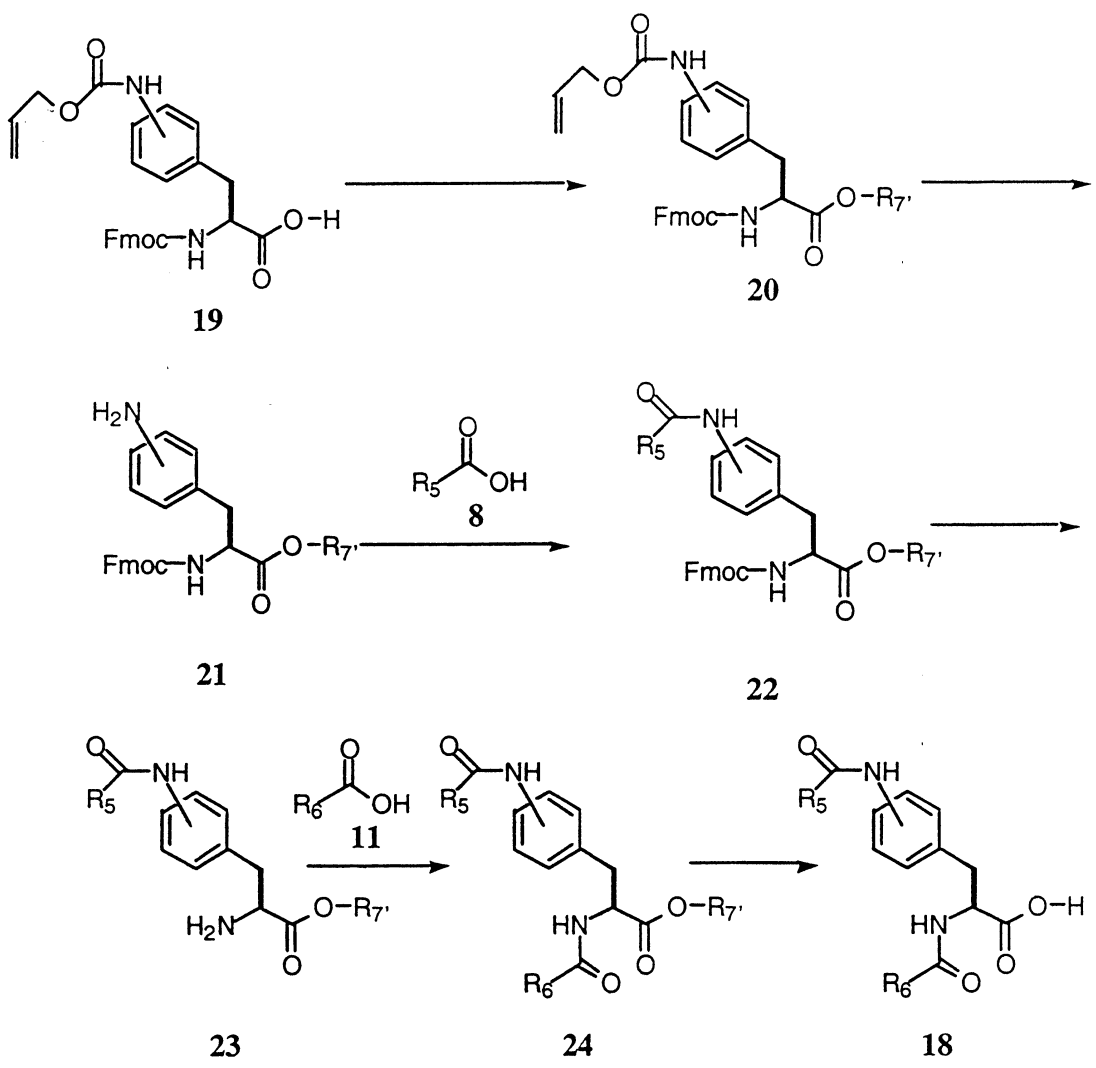
裝

訂

線

五、發明說明 (33)

反應式 4



自 3 - 或 4 - (烷基胺基) 苯基丙胺酸衍生物衍生之化合物可如反應式 5 所示般製備。式 16 或 7 之化合物可用在適當溶劑如乙醚中之二偶氮甲烷處理，以分別獲得式 25 及 26 之產物，其中 R₈ 為甲基。另外，結構 16 或 7 之化合物可用低碳數烷基醛或酮如丙酮處理，以得中間體薛夫 (Schiff) 鹼，

(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

五、發明說明 (34)

然後其在有機酸如醋酸存在下實施催化氫化或用氰基溴氫化鈉之還原，以得式25或26之化合物，其中R₈為除甲基以外之低碳數烷基。化合物25或26之轉化成藥物前體酯類27或28或轉化成對應酸29或30可如上述反應式2及3般實施。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

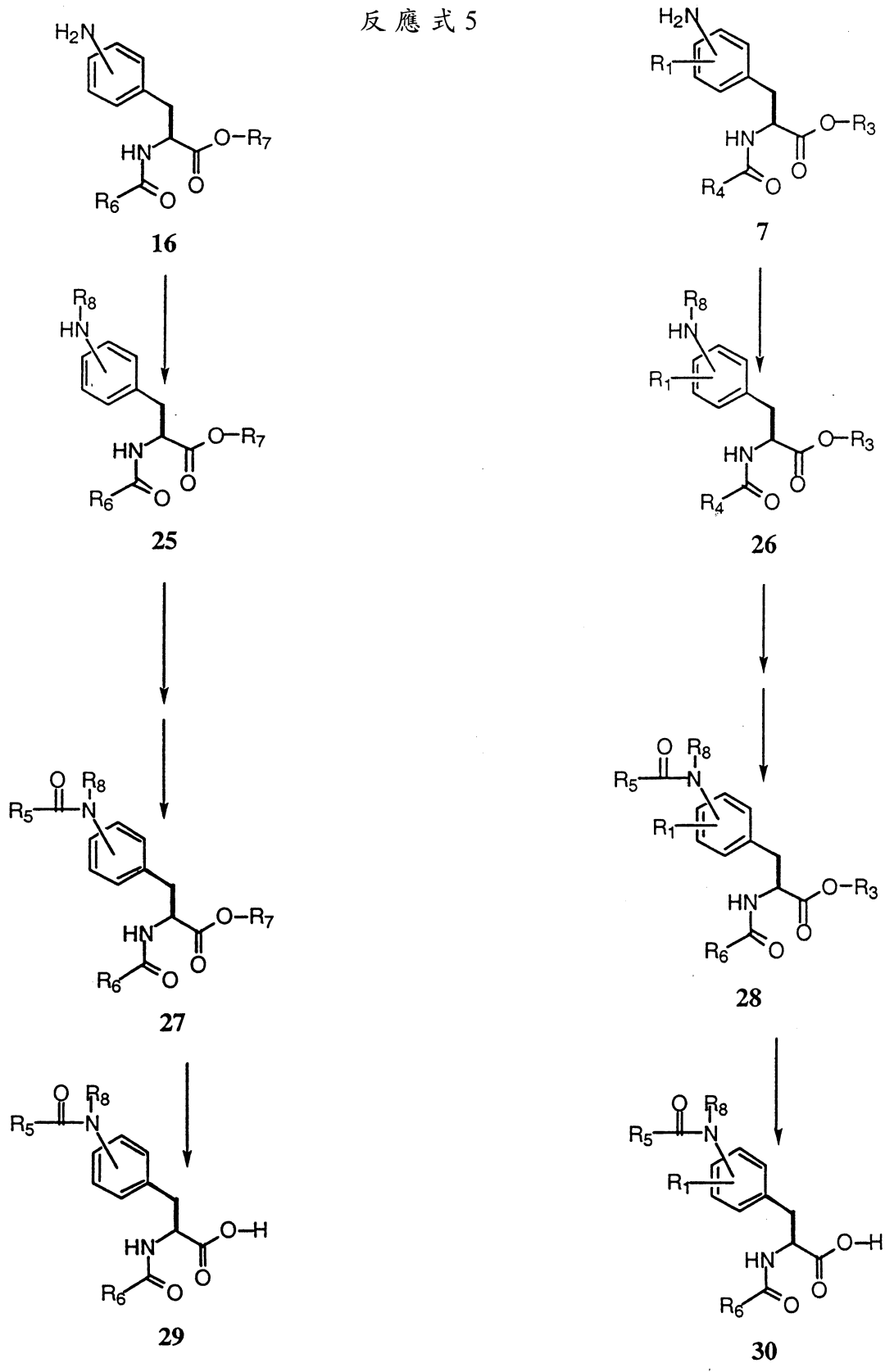
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (35)

反應式 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (36)

關於 3- 或 4- 磺醯基胺基苯基丙胺酸衍生物之製備，式 7，16，25 或 26 之化合物可在約 0°C 至室溫下，在非親核性鹼如三乙胺或吡啶存在下，於惰性溶劑如二氯甲烷中與式 31 之磺醯氯（其中 R₉ 為經取代之芳基或雜芳基部份）反應，以分別獲得如供化合物 7 及 26 之反應式 6 所示之結構 32 或 33 之化合物。必要時，此等化合物可進一步使用上述反應式 2 及 3 之一般方法轉化成式 34 及 35 之化合物。

關於自 3- 或 4- 胺基甲基苯基丙胺酸衍生之化合物之製備，可使用反應式 7 所示之程序。式 36 之 3- 或 4- 羥基甲基苯甲基酯，其中 R₁₀ 為低級烷基，其為已知化合物，或可藉習知方法製備者，係在約 0°C 下在咪唑存在下，於惰性溶劑如二甲基甲醯胺中用矽烷化劑（其中 R₁₁-R₁₃ 為低碳數烷基或苯基），例如，第三丁基二甲基矽烷基氯處理，以得式 37 之矽烷基保護之化合物。37 之還原可在溫度約 0°C 下於惰性溶劑如醚或四氫呋喃中使用各種適當還原劑如氫化鋰鋁而實施，接著水性作業，以得中間體醇，其可藉任何適於氧化苺醇至對應醛之氧化劑，例如活性二氧化錳予以氧化，以得式 38 之醛。單矽烷基保護之二醇係藉單矽烷化與副產品之分離替代地獲自 3- 或 4- 羥基甲基苺醇。此外，式 37 之酯可在低溫如 -78°C 下使用氫化二異丁基鋁直接還原至式 38 之醛。

獲得式 39 之脫水胺基酸之 38 之反應可用式 4 之 Wittig 試劑，其中 R₃ 為低碳數烷基而 R₄ 為烷氧基，例如苺氧基或第三丁氧基或為一部份本發明化合物之醯基之一，例如經鄰

五、發明說明 (37)

取代之芳基或雜芳基，處理而實施。例如，在適當鹼如四甲基胍存在下，用(±)-N-(苄氧基羰基)-α-磷基甘胺酸三甲基酯處理38直接導致式39之脫水胺基酸， R_3 =甲基及 R_4 =苄氧基。39之對映選擇性還原至L-胺基酸40可藉使用適於該目的之若干還原劑之一，如近述之乙基-DuPHOS銻試劑而實施。熟悉此技藝者當可明白40之進一步轉化成本發明之化合物端視 R_4 及 R_3 之選擇而定。關於其中 R_3 為低碳數烷基而 R_4 為苄氧基之情況，轉化至式41之胺可在甲酸銨作為還原劑存在下於適當溶劑如甲醇中藉40在Pd©上之催化轉移氫化作用而順利實施。用式11之羧酸鹽化41可如上述反應式2般實施以得式42之化合物。對於除去矽烷基保護基之條件端視 R_{11} - R_{13} 之特殊選擇而定。在 R_{11} 之情況下， R_{12} =甲基而 R_{13} =第三丁基，此基係藉強酸如鹽酸於供 R_3 之選擇如其中 R_3 為甲基、甲醇之適當溶劑內之處理而迅速除去。

所得式43之苄醇可使用類似轉換之完整程序轉化成式45之胺。例如，式43之醇可在質子受體如吡啶存在下用甲烷磺醯氯之處理，接著用鹼金屬疊氮化物如疊氮化鈉於極性非質子溶劑如二甲基甲醯胺中之替換來轉化成離基如甲磺酸鹽。另外，從43至式44之疊氮化物之轉換可藉二苯基磷基疊氮化物之處理直接實施，如述於：Thompson, A.S.; Humphrey, G.R.; DeMarco, A.M. Mathre, D.J.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5886-5888。疊氮化物44至式45之胺之還原可藉若干適於將疊氮化物轉化至胺之方式，

五、發明說明 (38)

例如，藉膦如三苯膦於惰性溶劑如二氯甲烷或THF中之處理，接著水性作業或藉催化氫化在適當催化劑如Pd©上於適於催化氫化之溶劑如低碳數烷醇或四氫呋喃中而實施。所得式45之胺可使用述於其他反應式之可應用於游離胺之程序轉化成本發明之對應化合物。例如，在反應式2所述之條件下，45與式8之羧酸之偶合導致式46之鹽胺，必要時，其可進一步藉鹼催化的水解轉化成式47之酸，如反應式2所述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

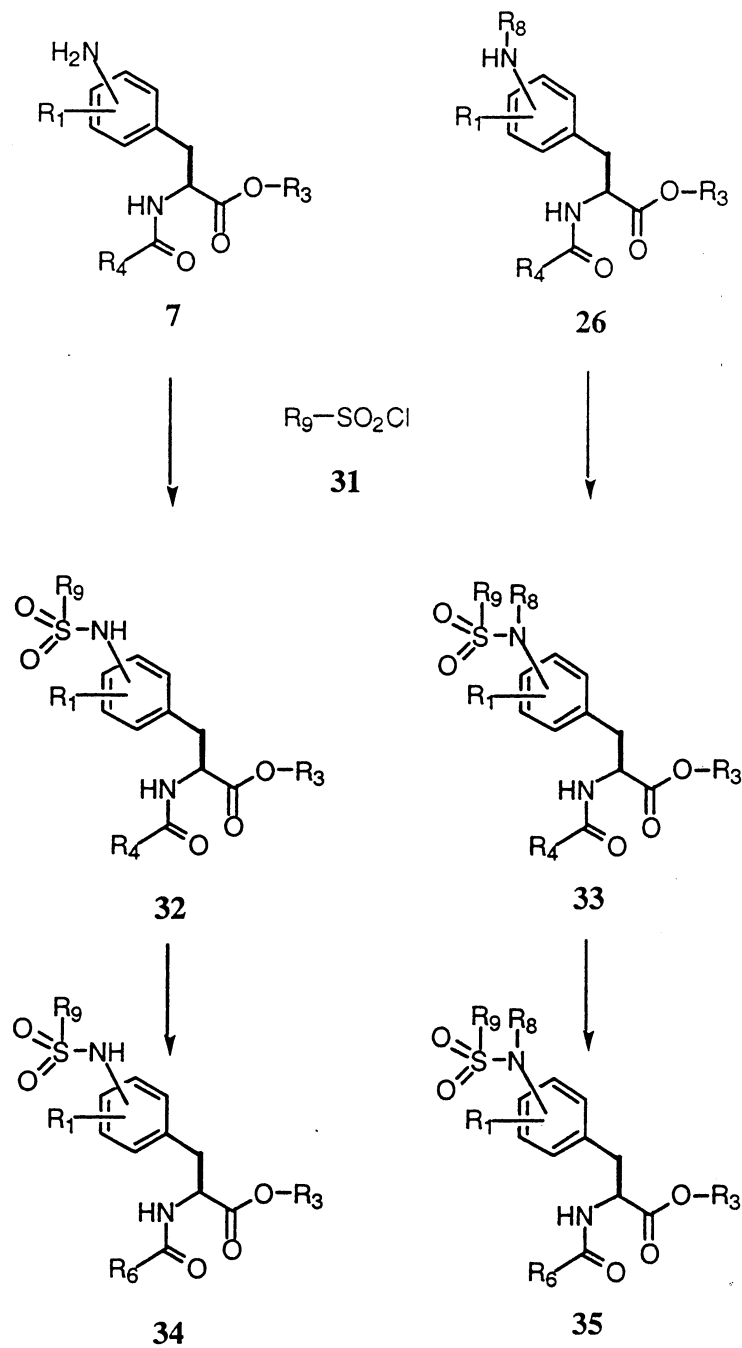
裝

訂

線

五、發明說明 (39)

反應式 6



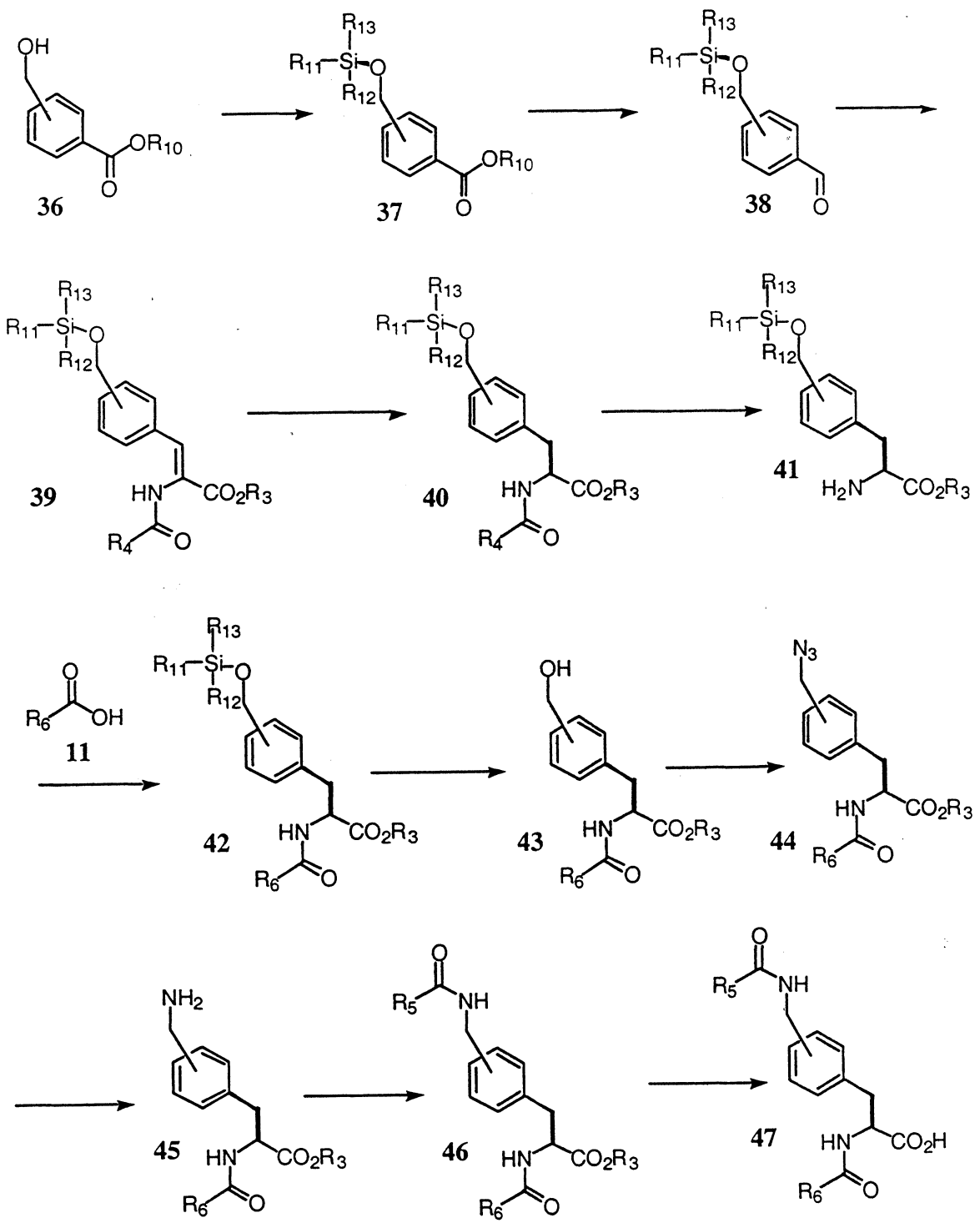
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)

反應式 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (41)

關於脲衍生物之合成，式26之化合物可用式49之異氰酸酯，其中 R_{14} 經取代之芳基、經取代之雜芳基或經取代之低碳數烷基與使用傳統保護基方式適當保護之潛在反應性取代基於適當惰性溶劑如二氯甲烷中處理，以得式50之脲。更通常的是，式26之化合物可在非親核性質子受體如二異丙基乙胺存在下，用光氣相等物如三光氣於惰性溶劑如二氯甲烷中處理，以得式48之中間體。式48之化合物用式51之胺，其中 R_{15} 及 R_{16} 單獨為氫、經取代之低碳數烷基、經取代之芳基、經取代之雜芳基或一起形成經取代之5，6或7員環之後續處理導致式52之化合物。必要時，50或51之進一步轉化至本發明之化合物可如反應式5所述般實施。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

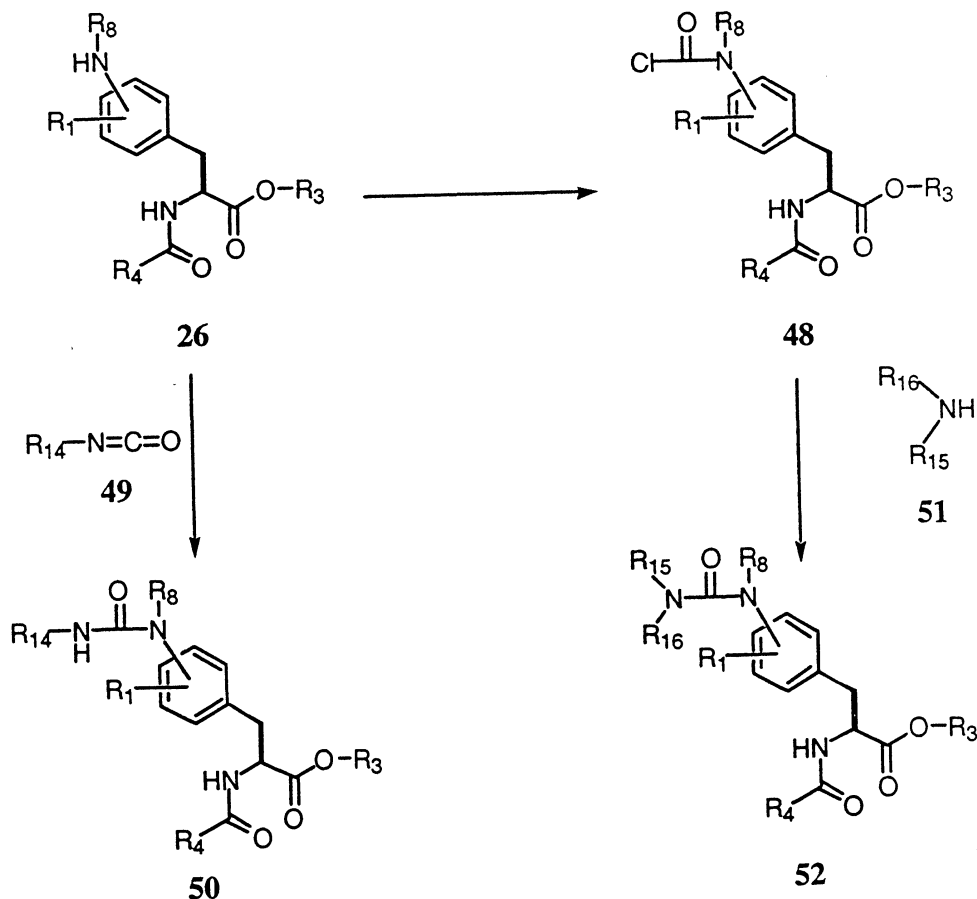
裝

訂

線

五、發明說明 (42)

反應式 8



關於亞胺之合成，使用結構53之胺基苯基丙胺酸衍生物，其中 R_1 為H或低碳數烷基， R_6 如前所定義及 R_7 為H或可易裂解之基如經取代之苄基、第三丁基、烯丙基等，或在藥物前體酯被要求作為最後產物之情況下，為該酯基如乙基。式53之化合物可容易獲自上述反應式2中之中間體。式53之化合物與式54之環化酐於惰性溶劑如二氯甲烷中之反應導致式55之環開放之中間體。54所示之結構

五、發明說明 (43)

包括雙環系分子，其可加入熔合之芳香或雜芳香環。關於 54，其亦包使用二羧酸，其可形成環化亞胺。在後者情況下，在第一步驟中必須使用縮合劑如羰基二咪唑。用試劑如可完成環脫水之羰基二咪唑處理式 55 之化合物導致式 56 之亞胺。呈現在式 54 之酰上之官能基之進一步操縱及 R_7 之改質必要時可在化合物 56 上實施，以使用可與亞胺官能度之存在相容之標準化學獲得進一步類似物。

關於本發明之化合物 (其中 R_1 為鹵素，較佳為氯) 之合成，適當鹵原子可在合成之過程中根據分子中附加官能度之本質插在各種點。例如，式 6 之化合物，其中 R_1 為氫，可在質子受體如醋酸鈉存在下用溫和氯化劑如 N-氯琥珀亞胺處理，以得對應式 6 之化合物，其中 R_1 為氯。在 6 係衍生自 3-胺基-L-苯基丙胺酸之情況下，在異構物之混合物可確保在整個合成中其可在便利點分離。以上式所述之其他中間體對特殊標的分子可為更適當的氫化用之起始物料。各個候選起始物料之特殊優點熟悉此技藝者當可明白。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

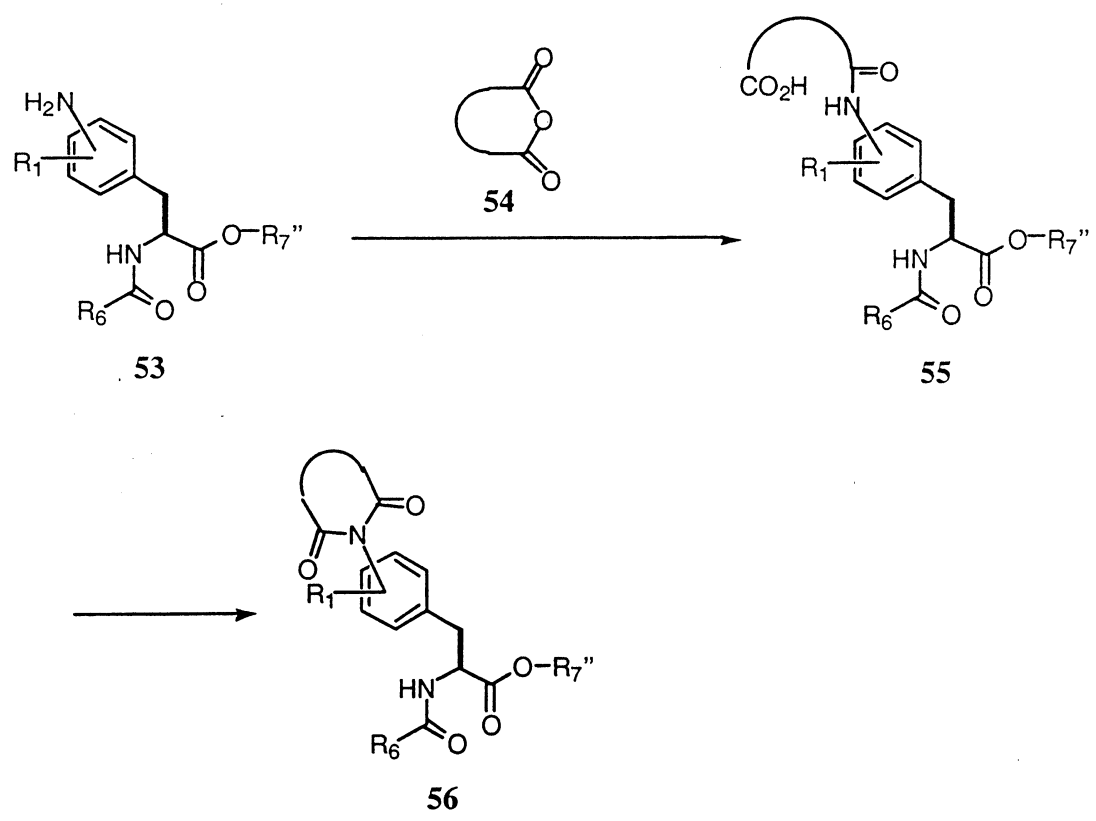
裝

訂

線

五、發明說明 (44)

反應式 9



關於反應式 10 所述之式 62 之噻唑二酮之合成，可使用結構 16 之胺基苯基丙胺酸衍生物，其中 R_6 及 R_7 如前所定義。在 60 至 80°C 下，在水清除劑如 $4\text{ \AA}$ 分子篩存在下，16 與式 59 之 α -硫醇羧酸，其中 R_{20} 可為鹵素、低碳數烷基或芳基如 α -硫醇醋酸，及式 60 之醛，其中 R_{21} 可為烷基、羥基烷基或經取代之芳基，如苄醛於適當溶劑如苯、THF 或低碳數醇如甲醇中之反應可得式 61 之化合物。化合物 61 可為本發明之化合物，端視 R_7 之本質而定，或可藉適當水解程序，例如在 R_7 為低碳數烷基之情況下，藉過量鹼金屬

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

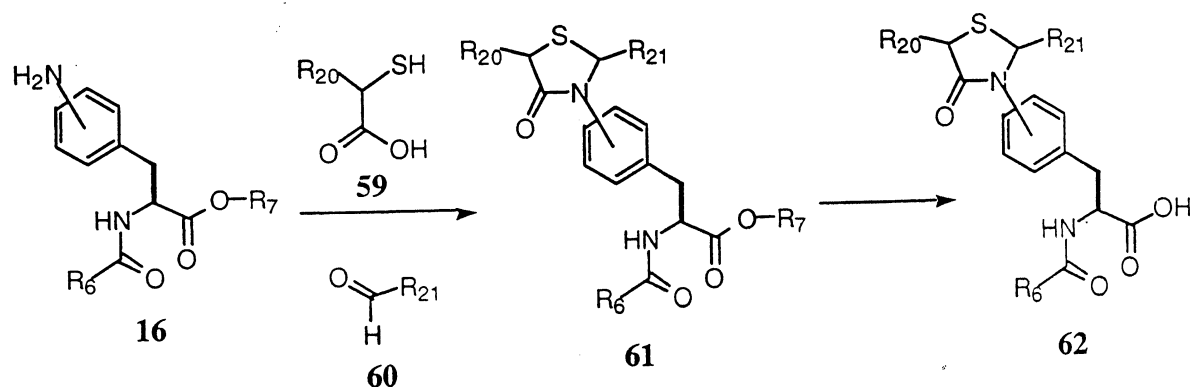
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (45)

氫氧化物如氫氧化鈉於含水醇中之處理被轉化成本發明之化合物。當 R_7 為適於固相合成之樹脂時，適當水解條件將視樹脂之選擇而定。在Wang樹脂之情況下，在適當清除劑存在下用三氟醋酸之處理將導致式62之酸。順序可用有關苯胺開始，例如，式7之化合物，其中 R_1 為低碳數烷基或鹵素，以得對應噻唑二酮。

反應式 10



關於反應式 11 所示之式 67 之咪唑二酮之合成，可使用結構 16 之胺基苯基丙胺酸衍生物，其中 R_6 及 R_7 如前所定義。化合物 16 可經反應式 3 所述之合成容易獲得。此化合物可與式 63 之 N-保護的 α -胺基酸偶合，其中 R_{22} 可為低碳數烷基或芳基， R_{23} 可為天然或非天然 D-或 L- α -胺基酸側鏈或 R_{22} 與 R_{23} 一起可形成一環，例如脯胺酸或六氫吡啶酸環及 R_{24} 可為適於 R_6 ， R_7 ， R_{22} 及 R_{23} 之特殊選擇之標準胺保護基如第三丁氧基羰基。偶合反應可在 $0^\circ C$ 至室溫下在 DIPEA 於極性、非質子溶劑如 DMF 中之存在下，使用標準

五、發明說明 (46)

肽偶合條件如 HBTU 實施，以得式 64 之化合物。根據保護基 R_{24} 之本質，適當去保護法被使用以得式 65 之化合物。在保護基 R_{24} 為 Boc 基之情況下，去保護作用可在室溫下藉 64 與 HCl 於二噁烷中之反應而實施。在 60 至 80°C 下，在水清除劑如 4 Å 分子篩存在下於適當溶劑如 THF 中之化合物 65 與式 60 之醛 (其中 R_{21} 如前所定義) 之反應可得式 66 之化合物。化合物 66 可為本發明之化合物，端視 R_7 之本質而定，或可藉適當水解程序，例如在 R_7 為低碳數烷基之情況下藉水解，藉鹼金屬氫氧化物如氫氧化鈉於含水醇中之處理而轉化成本發明之化合物以得式 67 之羧酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

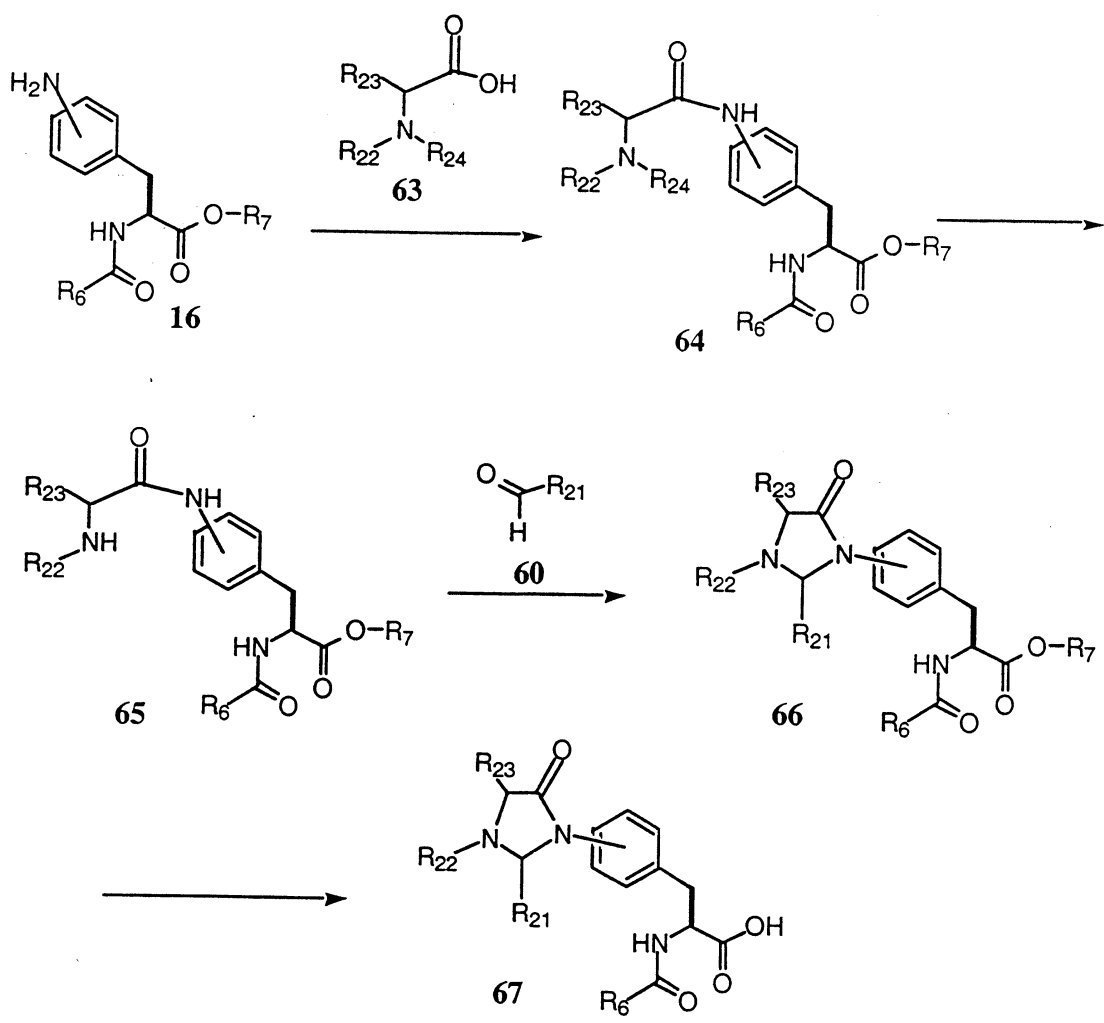
裝

訂

線

五、發明說明 (47)

反應式 11



關於反應式 12 所述之式 68 之咪唑二酮之合成，可使用結構 16 之胺基苯基丙胺酸衍生物，其中 R₆ 及 R₇ 如前所定義。化合物 16 可經反應式 3 (在 R₇ 為低碳數烷基之情況下) 所述之合成而容易獲得。此化合物可在 0℃ 與室溫間之溫度下在 DIPEA 於極性、非質子溶劑如 DMF 中之存在下，使用標準肽偶合條件如 HBTU 與式 69 之 N-保護的 α-胺基酸偶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

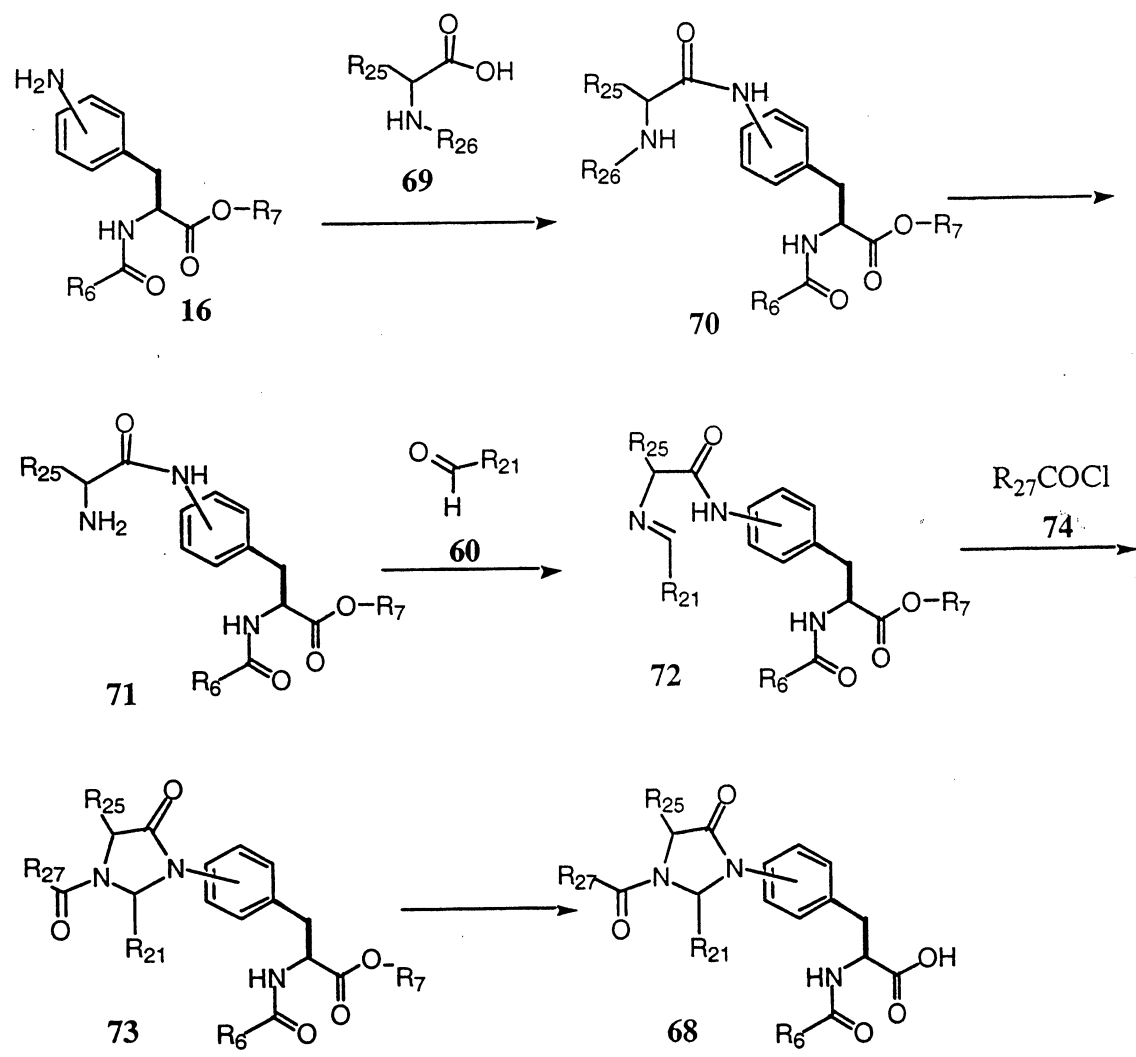
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(48)

合，其中 R_{25} 可為天然或非天然的D-或L- α -胺基酸側鏈及 R_{26} 為傳統上用於肽化學類型之氮保護基如Fmoc基，以得式70之化合物。根據保護基 R_{26} 之本質，適當去保護法被使用以得式71之化合物。在保護基 R_{26} 為Fmoc基之情況下，其可使用從事肽化學者已知之標準鹼處理，例如用六氫吡啶於DMF中，自70除去，以得式71之胺。化合物71然後可在25至60°C下在水清除劑如4 Å分子篩於適當溶劑如二氯甲烷或THF中之存在下與醛60(其中 R_{21} 如前所定義)反應，以得式72之亞胺。然後亞胺72可在25至60°C下在鹼如DIPEA或DBU於適當溶劑如二氯甲烷或THF中之存在下用醯化劑如式74之醯基氯(其中 R_{27} 可為烷基或芳基)處理，以得式73之醯基咪唑二酮。另外，在此反應中亦可使用其他反應性醯化基如酸性酐或混合酐。化合物73可為本發明之化合物，或根據 R_7 之本質可藉適當水解程序，例如在 R_7 為低碳數烷基之情況下藉水解，藉鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉於含水醇中之處理轉化成本發明之化合物，以在酸化作用後獲得式68之羧酸。順序可用有關苯胺開始，例如式7之化合物，其中 R_1 為低碳數烷基或鹵素，以得對應3-醯基咪唑二酮。

五、發明說明 (49)

反應式 12



非市面上可得之經鄰位取代之苯甲酸衍生物可藉傳統方式製備。例如，經鄰位取代之芳基碘化物或三氟甲磺酸鹽可在一氧化碳及適當鈀催化劑存在下羰化。該碘化物或三氟甲磺酸鹽中間體端視所欲特殊取代圖式而定，且其可藉苯胺之直接碘化或二偶氮化，接著用碘化物源如碘化鉀處

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

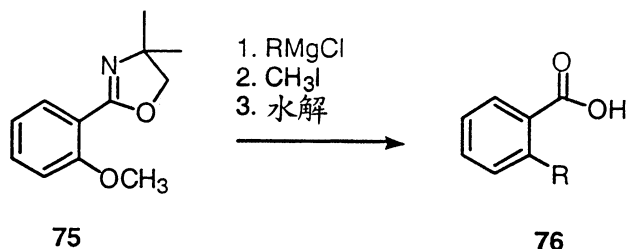
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (50)

理而得。三氟甲磺酸鹽可藉傳統方式如在鹼如三乙胺或三異丙基乙胺於惰性溶劑存在下用三氟甲烷磺酸酐之處理自對應苯酚衍生。其他獲得經鄰位取代之苯甲酸之方式涉及2-甲氧基呋唑啉衍生物如75用烷基格里納德試劑(Grignard)之處理，接著根據 Meyers, A.I., Gabel, R., Mihelick, E.D, J. Org. Chem. 1978, 43, 1372-1379., 所述之一般程序之呋唑啉環之水解，以得式76之酸。2-或2,6-雙取代之苯甲腈對於對應苯甲酸亦作為便利先質。在高受阻腈類之情況下，例如，2-氯-6-甲基苯甲腈，在酸性或鹼性條件下之傳統水解有困難，而最佳結果係藉DIBAL還原至對應苯醛，接著使用鉻氧化試劑之氧化而得。

反應式13



一般熔點取自 Thomas-Hoover 裝置並為 241 偏極計。¹H-NMR 光譜係使用四甲基矽烷(TMS)作為內部標準用 Varian XL-200 與 Unityplus 400 MHz 光譜計記錄。電子衝擊(EI, 70 ev)在快速原子撞擊(FAB)質量光譜係取自 VG Autospec 或 VG 70E-HF 質量光譜計。柱式層析術所用之矽膠為閃蒸層析術用之 Mallinkrodt SiliCar 230-400 篩孔矽膠；管柱係在

五、發明說明 (51)

0-5 psi氮氣頭部下進行以助流動。薄層色譜在未校正薄玻璃上進行。光學轉動係用E. Merck (E. Merck #1.05719)所供應之塗有矽膠之Perkin-Elmer型層板測定並在254 nm紫外線下於觀察箱內藉檢視，藉曝光至I₂蒸氣或用磷鉬酸(PMA)於含水乙醇中，或在曝光至Cl₂後，用根據E. Von Arx, M. Faupel與M Brugger, *J. Chromatography*, 1976, 120, 224-228製備之4,4'-四甲基二胺基二苯基甲烷試劑藉噴灑予以目視化。

逆相高壓液態層析術(RP-HPLC)係使用Waters Delta Prep 4000，使用3×30 cm，Waters Delta Pak 15 μM C-18管柱，在流度為40 mL/min，使用乙腈：水之梯度(各含有0.75% TFA)通常從5 tp 95%乙腈歷35至40分鐘或Rainin HPLC，使用41.4×300 mm，8 μM，Dynamax™ C-18管柱，在流速為49 mL/min及如上述之類似乙腈：水之梯度實施。HPLC條件通常述於格式(5-95-35-214)；此意指5%至95%乙腈於水中歷35分鐘之線式梯度，同時用波長為214 nM之紫外線偵檢器監視流出物。

亞甲基氯(二氯甲烷)、2-丙醇、DMF、THF、甲苯、己烷、醚及甲醇為費雪(Fisher)試劑等級且被使用而不用額化純化，除非另予指明，乙腈為費雪hplc等級且如原樣被使用。

定義：

THF為四氫呋喃，

DMF為N,N-二甲基甲醯胺，

五、發明說明 (52)

HOBt為1-羥基苯并三唑，

BOP為[(苯并三唑-1-基)氧基]三個-(二甲基胺基)磷六氟磷酸酯，

HATU為O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸酯，

HBTU為O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸酯，

DIPEA為二異丙基乙胺，

DMAP為4-(N,N-二甲基胺基)吡啶，

DPPA為二苯基磷鹽基疊氮化物，

DPPP為1,3-雙(二苯基磷基)丙烷，

DBU為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烷-7-烯，

NaH為氫化鈉，

鹽水為飽和氯化鈉水溶液，

TLC為薄層層析術，

LDA為二異丙基鹽胺鋰，

BOP-Cl為雙(2-氧代-3-噁唑烷基)磷基氯

NMP為N-甲基吡咯烷酮

實例

實例1. 4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成。

在室溫下，將二異丙基乙胺(2.3 mL，13毫莫耳)，然後2,6-二氯苯甲鹽基氯(1.99 g，9.5毫莫耳)加入4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(2.6 g，8.6毫莫耳)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液內。將混合物攪拌15小

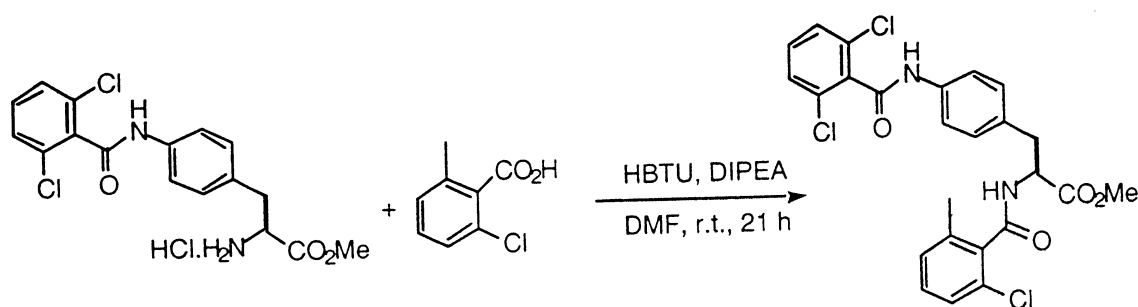
五、發明說明 (53)

時，在該時間形成白色沉澱物。混合物用 30 mL 二氯甲烷與 50 mL 水稀釋。將層分離而含水層則用二氯甲烷 (2 × 50 mL) 萃取。組合之萃取物用鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。溶劑之滲透及濃縮可得 4.03 g (quant) 白色固體之 4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯：熔點 148-151°C。

實例 2. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽之合成。

在室溫下，用 10 mL 4N 鹽酸於呋喃中處理 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (1.86 g, 4.0 毫莫耳)。5 分鐘後，固體進入溶液中，將混合物攪拌 1 小時並加入 25 mL 乙醚以沉澱產物。固體藉過濾收集並用己烷洗滌。將所得吸濕性及樹膠狀固體溶解於 50 mL 甲醇中並濃縮。在高真空乾燥後，可得淡黃色固體之 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.64 g, 97%)，熔點 158-161°C。

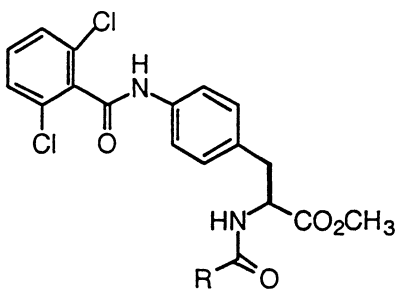
實例 3. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成。



五、發明說明 (54)

在室溫下，將4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.23 g，3.05毫莫耳)，2-氯-6-甲基苯甲酸 (0.50 g，2.93毫莫耳)，HBTU (1.16 g，3.05毫莫耳) 及 DIPEA (1.33 mL，7.6毫莫耳) 於DMF (12 mL) 中之溶液攪拌 15 小時。混合物用醋酸乙酯 (250 mL) 稀釋並用 0.5 N HCl (2 × 80 mL)、飽和碳酸氫鈉 (2 × 80 mL) 及鹽水 (2 × 80 mL) 洗滌並乾燥 (Na₂SO₄)。將溶液過濾並濃縮成黃色樹膠物，其係自醋酸乙酯-己烷結晶，以得 N-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (0.75 g)，適用於下一步驟。將母液濃縮並藉矽膠層析術純化，用 1:1 醋酸乙酯：己烷洗脫，以得額外 0.625 g。

實例 4 至 12。以下所示之化合物係根據實例 3 所述之方法自 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽及適當苯甲酸衍生物製備。



實例	R	產率	HRMS 實測質量	HRMS 計算質量
4		96	557.0657	557.0658

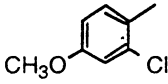
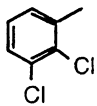
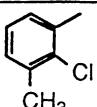
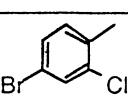
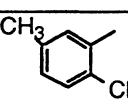
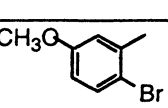
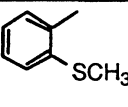
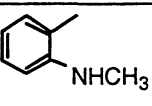
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

5		85	525.0596	525.0594
6		84	539.0090	539.0099
7		86	519.0633	519.0645
8		89	582.9581	582.9599
9		83	519.0633	519.0645
10		98	579.0071	579.0089
11		99	517.0742	517.0755
12		80	500.1144	500.1144

實例 13. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸

在室溫下，將 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (1.31 g，2.6 毫莫耳) 於乙醇 (45 mL) 及 1.0 N 氫氧化鈉 (45 mL，45 毫莫耳) 中之溶液攪拌隔夜，以得澄清溶液。混合物用 1 N 鹽酸中和以沉澱 1.28 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

白色固體。母液用醋酸乙酯(2×50 mL)萃取及組合之萃取物用飽和鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發以得0.56 g。第一廢料自醋酸乙酯之再結晶可得N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(0.77 g)。第二廢料自醋酸乙酯之再結晶可得額外0.20 g。FAB HR MS：實例質量505.0483。計算質量505.0488 (M+H)。

實例14. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸鈉鹽之合成。

將N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(0.15 g)於1.0 N NaOH (0.3 mL)中之溶液施加至2×20 cm C-18逆相矽膠之開放管柱(40-63 μM , RP矽膠60, EM Separations供應, Cat. 10167), 用以, 再用40-50%甲醇於水中洗脫, 在凍乾後以得非晶白色固體之N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸鈉鹽(147 mg)。

實例15-30。下示之化合物係使用實例13所述之方法自對應甲酯製備。

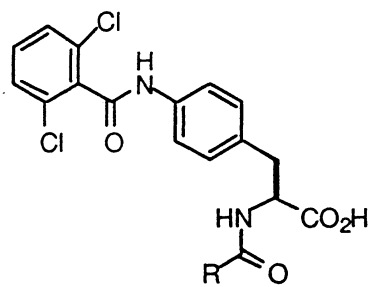
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)



實例	實例之 起始物質	R	產率 %	HRMS 實測質量	HRMS 計算質量
15	161		76 ¹	507.0868	507.0878
16	4		98	543.0497	543.0501
17	163		79 ¹	513.1354	513.1348
18	165		81	541.1665	541.1661
19	5		86 ²	543.0254	543.0257
20	6		99	524.9939	524.9942
21	7		87	505.0482	505.0488

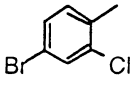
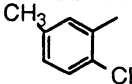
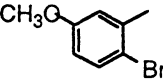
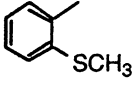
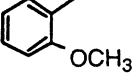
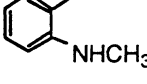
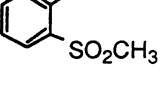
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

22	8		58	568.9428	568.9437
23	9		99	505.0486	505.0488
24	10		90	564.9921	564.9932
25	11		82 ²	525.0409	525.0418
26	166		99 ¹	487.0839	487.0827
27	12		86 ²	508.0814	508.0807
28	173		99 ¹	535.0497	535.0497

- 1. 產率為供應照實例3及4所述程序之二個步驟。
- 2. 單離如實例14所述之鈉鹽般。

實例29. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-(甲基硫基)苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成

在室溫下，將4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-(甲基硫基)苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(0.25 g，0.48毫莫耳)與氧酮(147 mg，0.24毫莫耳)於醋酸乙酯(12 mL)與水(6 mL)中之溶液攪拌2小時，加入第二部份之氧酮(147 mg，0.24毫莫耳)。將混合物攪拌隔夜，在該時間，TLC (20:1二氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (59)

甲烷：甲醇)提供除了二個亞砒外起始物料與砒之存在。將層分離，含水層用醋酸乙酯萃取，組合之萃取物用飽和鹽水洗滌並乾燥(Na_2SO_4)。殘餘物在濃縮後在矽膠上層析，用20:1二氯甲烷：甲醇洗脫，以得4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(甲基亞磺基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(218 mg)作為非對映體之混合物。

實例30. 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(甲基亞磺基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸之合成

水解如實例13所述般實施。開始用4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(甲基亞磺基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(214 mg, 0.41毫莫耳)及藉RP HPLC之產物之單離，用乙腈：水洗脫，接著凍乾，以得更多極性非對映體4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(甲基亞磺基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸(63.3 mg)作為非晶固體，HR MS：實測質量，541.0385。計算質量，541.0368 ($\text{M}+\text{Na}$)，接著提供較少極性非對映體(74.2 mg)，HR MS：實測質量，541.0351。計算質量，541.0368 ($\text{M}+\text{Na}$)。

實例31. 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸

a. 在室溫下，將4-[[(2-丙烯氧基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(935 mg, 3.54毫莫耳)、HOAT (658 mg, 5.31毫莫耳)、2-苄基苯甲酸(1.13 g, 5.31毫莫耳)及DCC (1.09 g, 5.31毫莫耳)於DMF (20 mL)中之溶液攪拌隔夜。混合物用水稀釋並用醋酸乙酯萃取。組合之萃取物用水與飽和鹽水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

洗滌，乾燥(Na_2SO_4)、過濾及蒸發。殘餘物係自含有少量二氯甲烷與甲醇之醋酸乙酯再晶化，以得4-[[(2-丙烯氧基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸 (1.21 g, 74%)，適用於下一步驟。

b. 將氫通過4-[[(2-丙烯氧基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (1.21 g, 2.63毫莫耳) 及四個(三苯膦)鈀 (61 mg, 0.053毫莫耳) 於45 mL二氯甲烷中之溶液歷5分鐘並加入氫化三丁錫 (800 μL , 2.9毫莫耳)。在室溫下1.5小時後，混合物用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋並用飽和 NaHCO_3 與鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中並加入醚與己烷以沉澱99 mg白色固體。將濾液濃縮並將殘餘物自二氯甲烷再晶化，以得4-胺基-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (594 mg)。

c. 在室溫下，將4-胺基-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (200 mg, 0.52毫莫耳)、2,6-二氯苯甲醯氯 (131 mg, 0.62毫莫耳) 與三乙胺 (108 μL , 0.78毫莫耳) 於5 mL二氯甲烷中之混合物攪拌6小時。混合物用二氯甲烷 (10 mL) 稀釋並用水與飽和鹽水洗滌。將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 並將殘餘物在矽上層析，用20~60%醋酸乙酯於己烷中洗脫，以得灰白色固體之4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(苯基甲基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (195 mg)。

d. 在室溫下，將4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-

五、發明說明 (61)

(苯基甲基)苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(195 mg, 1.4毫莫耳)與氫氧化鋰(33.5 mg, 1.4毫莫耳)於THF: 甲醇: 水(6mL, 3:1:1)中之溶液攪拌隔夜並濃縮。殘餘物係用1 N含水HCl研成粉狀歷10分鐘, 固體藉離心收集、用水及醚洗滌, 以得白色粉末之4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-苯基甲基)苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸(165 mg), 其藉hplc分析為97%純度。FAB MS 569 (M+Na)(1 Cl), 547 (M+H)(1 Cl)。

實例32. 4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]羰基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸之合成

a. 在惰性氛圍中, 攪拌3-氯-4-甲氧羰基苯甲酸(1.13 g; 5.27毫莫耳), 3-羥基苄胺鹽酸鹽(0.85 g; 5.35毫莫耳)及HBTU(2.08 g; 5.485毫莫耳)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液, 同時加入DIPEA(3.54 mL; 26.33毫莫耳)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜, 然後在真空中除去揮發物。琥珀色油狀殘餘物在醋酸乙酯(50 mL)與0.5 N HCl(30 mL)間隔開, 然後有機萃取物用鹽水(30 mL)、飽和NaHCO₃溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。然後含水層用醋酸乙酯(30 mL)回洗。組合乾燥(MgSO₄)的有機層之蒸發可得1.7 g粗產物。物質被層析(矽膠; 50 g)並用醋酸乙酯: 己烷(2:3)洗脫, 以得無色油(1.3 g)之醯胺。自醚-己烷之結晶可得1.12 g無色固體之2-氯-4-[[[(3-羥基苯基)胺基]羰基]苯甲酸甲酯。FAB HR MS (C₁₆H₁₄ClNO₄)實測質量320.0681計算質量320.0689 (M+H)。

五、發明說明 (62)

b. 在室溫及氬氣下，攪拌2-氯-4-[[(3-羥基苯基) 胺基] 羰基] 苯甲酸甲酯 (900 mg ; 2.82毫莫耳) 於0.5 N氫氧化鈉水溶液 (20 mL) 中之溶液。2小時後，溶液用1 N HCl (11 mL) 酸化，將所得無色固體過濾、用水洗滌及在真空中乾燥以得840 mg 2-氯-4-[[(3-羥基苯基) 胺基] 羰基] 苯甲酸。FAB HR MS ($C_{15}H_{12}ClNO_4$) 實測質量306.0548計算質量306.0533 (M+H)。

c. 在氬氛圍中，將DIPEA (0.102 mL ; 0.585毫莫耳) 加入2-氯-4-[[(3-羥基苯基) 胺基] 羰基] 苯甲酸 (45 mg ; 0.1472毫莫耳)、4-(2,6-二氯苯甲醯胺基)-L-苯基丙胺酸甲酯 (60 mg ; 0.1488毫莫耳) 及HBTU (59 mg ; 0.16毫莫耳) 於二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之攪拌過溶液內。在室溫下，將反應混合物攪拌17小時，然後濃縮以在真空中乾燥，殘餘物在二氯甲烷 (25 mL) 與0.5 N HCl (10 mL) 間隔開。有機層用水洗滌，然後含水層用二氯甲烷回洗。將組合之二氯甲烷萃取物乾燥 (Na_2SO_4) 並蒸發，以得80 mg粗物質，其係自甲醇-醋酸乙酯結晶以得38 mg N-[[2-氯-4-[[(3-羥基苯基) 胺基] 羰基] 苯基] 羰基 -4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯，熔點230-232°C。FAB HR MS: ($C_{32}H_{26}Cl_3N_3O_6$) 實測質量654.0952計算質量654.0965 (M+H)。

d. N-[[2-氯-4-[[(3-羥基苯基) 胺基] 羰基] 苯基] 羰基 -4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (35 mg ; 0.053毫莫耳) 於甲醇 (0.35 mL) 與四氫呋喃 (0.35 mL) 中之溶液用1 N氫氧化鋰水溶液 (0.16 mL) 處理，並在室溫及氬氣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

下，將混合物攪拌90分鐘。溶液在減壓下濃縮，然後用水(5 mL)稀釋及用乙醚(2×5 mL)萃取。分離之含水層用1 N HCl (0.18 mL)酸化，將所得無色固體過濾出，用水洗滌及乾燥，以得29 mg N-[[2-氯-4-[(3-羥基苯基)胺基]羰基]苯基]羰基-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。FAB HR MS ($C_{31}H_{24}Cl_3N_3O_6$)實測質量640.0821計算質量640.0809 (M+H)。

實例33. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[5-[(3-羥基苯基)甲基]胺基]-1H-四唑-1-基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸

a. 在無水條件下，3-羥基苯基醋酸(10.2 g；67毫莫耳)於醋酸酐(100 mL；1.06莫耳)中之攪拌過懸浮液用吡啶(0.5 mL)處理。在適度外熱反應中，固體在幾分鐘內溶解，將混合物保持在40℃下歷5小時。反應在真空中濃縮至約一半容積，然後在溫度保持<45℃之速率下加入冰屑形式之水(30 g)。當外熱下降時，緩慢加入第二部份之水(200 mL)，將混合物攪拌另外30分鐘。將沉澱之固體過濾、用水洗滌及在P₂O₅上在真空中乾燥至恆定重量，以得3-乙醯氧苯基醋酸(11.7 g)，其被使用而不用再純化。

在惰性氛圍中，在室溫下，將上述3-乙醯氧苯基醋酸(1.942 g；10毫莫耳)、二苯磷醯基疊氮化物(2.8 g；10.17毫莫耳)及DIPEA (1.92 mL；11毫莫耳)於苯(25 mL)中之溶液攪拌1小時，然後將反應溫度緩升至70℃。當反應溫度達到約55℃時，氣體之散出開始明顯，當反應溫度達到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

70 °C 時，變成更大。在該溫度下 30 分鐘內氣體散出停止，含有形成之 3-乙醯氧苄基異氰酸酯之反應溶液被冷卻至 40 °C。加入另一份之 DIPEA (3.84 mL ; 22 毫莫耳)，接著 4-胺基-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (2.95 g ; 13.3 毫莫耳)，將棕紫色溶液攪拌並在回流及氫氣下加熱隔夜。反應混合物被冷卻、用苯 (50 mL) 稀釋，然後用 1 N HCl (50 mL) 及稀釋鹽水洗滌。含水層用苯再萃取，然後將組合又乾燥 (MgSO₄) 的有機萃取物蒸發，粗殘餘物藉 HPLC (矽膠 ; 醋酸乙酯-己烷-2:3) 純化。適當餾分之蒸發可得 3.24 g 固態脲，然後其係自二氯甲烷-醋酸乙酯結晶，以得無色固體之 4-[3-(3-乙醯氧苄基)脲基]-2-氯苯甲酸甲酯 (2.71 g)，熔點 113-114 °C。FAB HR MS: (C₁₈H₁₇ClN₂O₅) 實測質量 377.0898 計算質量 377.0905 (M+H)。

b. 在乾燥氫氣氛圍中，三苯膦 (1.684 g ; 6.42 毫莫耳)、偶氮二羧酸二乙酯 (1.13 g ; 6.42 毫莫耳) 及 4-[3-(3-乙醯氧苄基)脲基]-2-氯苯甲酸甲酯 (1.21 g ; 3.21 毫莫耳) 於乾 THF (30 mL) 中之溶液用三甲基矽烷基疊氮化物 (0.86 mL ; 6.48 毫莫耳) 處理並在室溫下攪拌 24 小時。反應混合物藉 TLC 之檢驗顯示有相當多起始物質存在，因此加入附加量之三苯膦 (0.842 g ; 3.21 毫莫耳)、偶氮二羧酸二乙酯 (0.565 g ; 3.21 毫莫耳) 及三甲基矽烷基疊氮化物 (0.43 mL ; 3.21 毫莫耳)。在室溫下將反應混合物攪拌另外 40 小時。在減壓下除去溶劑後，將殘餘物混入二氯甲烷 (100 mL) 中並用水 (2 × 50 mL) 洗滌。然後含水萃取物用二氯甲烷 (50 mL) 回洗並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

將組合乾燥(MgSO₄)的萃取物在真空中蒸發。由先前實驗可確認反應可得有些去乙醯化及/或去酯化之產物之複雜分離困難的混合物。因此，在此實驗中，將殘餘物溶解於甲醇(30 mL)與1 N氫氧化鋰(15 mL)之混合物中，在室溫下將混合物攪拌2小時以完成酯與酚之醋酸基之水解。大部份揮發物在減壓下除去，然後鹼性溶液用水(20 mL)稀釋共用二氯甲烷(2×30 mL)洗滌。然後含水層用1 N HCl (16 mL)酸化並用醋酸乙酯(2×50 mL)萃取。將乾燥(MgSO₄)醋酸乙酯萃取物蒸發，及殘餘固體(810 mg)，大約所欲胺基四唑與其位置異構物之4:1混合物，係自醚結晶以得560 mg無色固體之2-氯-4-[5-[(3-羥基苯基)胺基]四唑-1-基]苯甲酸。FAB HR MS: (C₁₅H₁₂ClN₅O₃)實測質量345.0624計算質量345.0629 (M+H)。

c. 在氫氛圍中，將DIPEA (0.102 mL ; 0.585毫莫耳)加入2-氯-4-[5-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]-1H-四唑-1-基]苯甲酸(51 mg ; 0.15毫莫耳)、4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(60 mg ; 0.15毫莫耳)HBTU (59 mg ; 0.1555毫莫耳)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌過溶液內。在室溫下，將反應混合物攪拌17小時，然後在減壓下濃縮。殘餘油混入二氯甲烷(25 mL)中，然後用0.5 N HCl (10 mL)及水(10 mL)洗滌。然後含水層用二氯甲烷回洗。將組合有機層乾燥(Na₂SO₄)並蒸發以得85 mg粗產物。此物質自二氯甲烷-乙醚結晶以得79 mg無色固體之4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[5-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]-

五、發明說明 (66)

1H-四唑-1-基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯，熔點155-158°C。FAB HR MS: (C₃₂H₂₆Cl₃N₇O₅)實測質量694.1158計算質量694.1139 (M+H)。

d. 將1 N氫氧化鋰水溶液(0.33 mL)加入4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[5-[(3-羥基苯基)甲基]胺基]-1H-四唑-1-基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(75 mg; 0.108毫莫耳)於甲醇(0.66 mL)及THF (0.66 mL)中之溶液內，在室溫下將混合物攪拌90分鐘。在溶劑在減壓下汽提後，殘餘物溶解於水(20 mL)中並用乙醚(3×5 mL)萃取。含水層經沸石過濾，然後用1 N HCl (0.35 mL)酸化。將所得無色固體過濾出、用水洗滌，然後真空中乾燥，以得57 mg 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[5-[(3-羥基苯基)甲基]胺基]-1H-四唑-1-基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸。FAB HR MS: (C₃₁H₂₄Cl₃N₇O₅)實測質量680.0981計算質量680.0983 (M+H)。

實例34. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]磺醯基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸之合成。

a. 在室溫下，4-胺基-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.11 g; 5毫莫耳)於濃縮HCl (10 mL)中之攪拌過溶液係以一份用NaNO₂ (0.42 g; 6.09毫莫耳)於水(3 mL)中處理。15分鐘後，將所得懸浮液歷2分鐘加入SO₂於醋酸(15 mL)中含有CuCl₂ (0.15 g)於水(1 mL)中之迅速攪拌過飽和溶液內。有即刻強力散出之氣體，當反應混合物用冰水(200 mL)稀釋

五、發明說明(67)

時，其在10分鐘後沉降。將所得紫色固體過濾出，用水洗滌，然後在二氯甲烷中溶解。乾燥(Na_2SO_4)溶液在真空中蒸發，而殘餘物在矽膠(50 g)上層析。用30-40%乙醚於己烷中洗脫之適當餾份在減壓下濃縮至乾燥，以得1.1 g無色固體之3-氯-4-甲氧羰基苯磺醯氯。

將一份上述在二氯甲烷(0.5 mL)中之3-氯-4-甲氧羰基苯磺醯氯(0.14 g；0.52毫莫耳)加入3-乙醯氧苄胺鹽酸鹽(0.105 g；0.52毫莫耳)與三乙胺(0.2 mL；1.42毫莫耳)於二氯甲烷(0.2 mL)中之攪拌過溶液內。在周圍溫度下進行反應90分鐘，然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋，按序用0.5 N HCl(10 mL)、鹽水(10 mL)、飽和 NaHCO_3 溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。然後含水層用二氯甲烷(10 mL)回洗。將組合乾燥(Na_2SO_4)有機層濃縮以得0.2 g層析過(矽膠，15 g)之油。產物用乙醚-己烷(4:1)及乙醚自管柱洗脫，在適當餾份之蒸發後，以得165 mg無色固體之4-[(3-乙醯氧苄胺基)磺醯基]-2-氯苯甲酸甲酯。FAB HR MS: ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6\text{S}$)實測質量398.0469計算質量398.0465 (M+H)。

b. 在室溫下，4-[(3-乙醯氧苄胺基)磺醯基]-2-氯苯甲酸甲酯(163 mg；0.41毫莫耳)於甲醇(3 mL)與四氫呋喃(3 mL)中之攪拌過溶液用1 N氫氧化鋰溶液(1.65 mL)處理。2小時後，揮發物在減壓下除去，殘餘物溶解於水(15 mL)中及溶液經沸石過濾。濾液用1 N HCl(2 mL)酸化並用醋酸乙酯(3×10 mL)萃取。然後在萃取物用鹽水回洗後，其被組合乾燥(Na_2SO_4)及在真空中蒸發以得140 mg 2-氯-4-[(3-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

基苄胺基)磺醯基]苯甲酸。產物之小樣品自醋酸乙酯-己烷結晶以得無色固體，熔點167-169°C。FAB HR MS: (C₁₄H₁₂ClNO₅S)實測質量342計算質量343 (M+H)。

c. 在氫氣及室溫下，將2-氯-4-[(3-羥基苄胺基)磺醯基]苯甲酸(50 mg; 0.146毫莫耳)，4-[[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(60 mg; 0.1486毫莫耳)，HBTU (5 mg; 0.15毫莫耳)及DIPEA (0.102 mL; 0.585毫莫耳)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液攪拌17小時，然後在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在二氯甲烷(25 mL)與0.5 N HCl (25 mL)間被隔開。分離之水相用二氯甲烷(10 mL)再萃取，然後有機萃取物用水(2×25 mL)洗滌。將組合二氯甲烷層乾燥(Na₂SO₄)並蒸發，以得90 mg深色油之粗產物。油在矽膠上(9 g; 4:1醋酸乙酯-己烷)之層析可得55 mg無色固體之4-(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]磺醯基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。FAB HR MS: (C₃₁H₂₆Cl₃N₃O₇S)實測質量690.0639計算質量690.0635 (M+H)。

d. 將1 N氫氧化鋰水溶液(0.25 mL)加入4-(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]磺醯基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(51 mg; 0.0738毫莫耳)於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(0.35 mL)中之溶液內。在室溫下將反應混合物攪拌90分鐘後，溶劑在減壓下除去。然後將最小量甲醇中之粗產物施加於補充氯仿、甲醇、醋酸與水(15:3:1:0.6)之混合物之矽膠(5 g)管柱。管柱用相同溶劑混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

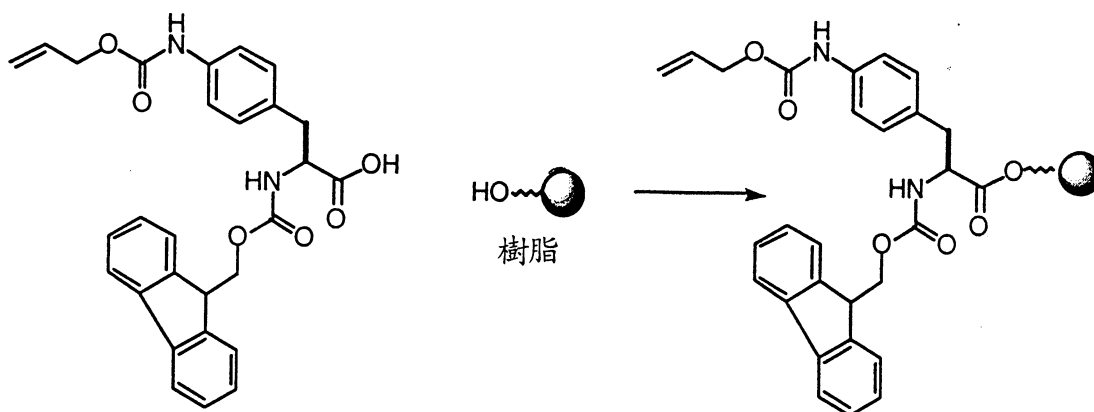
訂

線

五、發明說明 (69)

合物洗脫，並將適當餾份組合及蒸發。殘餘物自去離子水凍乾以得 36 mg 灰白色固體之 4-(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2-氯-4-[[[(3-羥基苯基)甲基]胺基]磺醯基]苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸。FAB HR MS: ($C_{30}H_{24}Cl_3N_3O_7S$) 實測質量 676.0482 計算質量 676.0479 (M+H)。

實例 35. N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-4-[[[(2-丙烯氧基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸對 Wang 樹脂之偶合。



將 10 g Wang 樹脂加入設有粗玻璃燒結物之 250 mL 圓柱狀玻璃容器中(負荷因數: 1.15 毫莫耳/g, 300 篩孔)。樹脂用二氯甲烷(2×100 mL)、甲醇(2×100 mL)及二甲基甲醯胺(2×100 mL)洗滌。將 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-4-[[[(2-丙烯氧基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(11.2 g, 23 毫莫耳)與 2,6-二氯苯甲醯基氯(8.06 mL, 57.5 毫莫耳)於 N-甲基吡咯烷酮(70 mL)中加入膨脹樹脂中，將混合物攪拌 30 分鐘。加入吡啶(6.45 mL, 80.5 毫莫耳)，將所得混合物攪動 24 小

五、發明說明 (70)

時。取代作用藉呈現在樹脂上之Fmoc之定量紫外線測定被發現每克樹脂0.75毫莫耳N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-4-[[(2-丙烯氧基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。

實例36. 4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸在Wang樹脂上之合成。

將取代獲自實例35之Wang樹脂(10 g)之10 g N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-4-[[(2-丙烯氧基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸及自Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1.6 g, 2.3毫莫耳)與醋酸(5 mL, 83毫莫耳)於乾二氯甲烷(150 mL)中製備之溶液加入設有粗玻璃燒結物之500 mL圓柱狀玻璃容器內。將所得混合物攪拌30分鐘,接著加入氫化第三正丁錫(20 mL, 74.3毫莫耳)。將所得混合物攪拌1小時。將氫化第三正丁錫(10 mL, 37毫莫耳)加入混合物中。攪動持續1小時並將混合物過濾。將自Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1.6 g, 2.3毫莫耳)與醋酸(5 mL, 83毫莫耳)於乾燥過二氯甲烷(150 mL)中製備之溶液加入所得樹脂中。將混合物攪動30分鐘,接著加入氫化三正丁錫(20 mL, 74.3毫莫耳)。將所得混合物攪拌1小時。將另外氫化三正丁錫(10 mL, 37.15毫莫耳)加入混合物中。在二次去保護循環後,混合物用二氯甲烷(2×100 mL)、甲醇(2×100 mL)及二甲基甲醯胺(2×100 mL)洗滌,以得適用於後續步驟之4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸在Wang樹脂上。

實例37. 4-[[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸在Wang樹脂上之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

將實例36所得之Wang樹脂上之4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸及自喹啉-4-羧酸(5.2 g, 30毫莫耳)、BOP(13.75 g, 30毫莫耳)及二異丙基乙胺(6.8 mL)於70 mL NMP中製備之溶液加入設有粗玻璃燒結物之250 mL圓柱狀玻璃容器內。將漿液攪動4小時。將混合物過濾並用二氯甲烷(2×100 mL)、甲醇(2×100 mL)及二甲基甲醯胺(2×100 mL)洗滌。將25%六氫吡啶於NMP(80 mL)中之溶液加入洗過之樹脂中，在室溫下將混合物攪動20分鐘並過濾。重複過程，將所得漿液過濾並用二氯甲烷(2×100 mL)、甲醇(2×100 mL)及二甲基甲醯胺(2×100 mL)洗滌。過濾作用可得適用於下一步驟之在Wang樹脂上之4-[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。

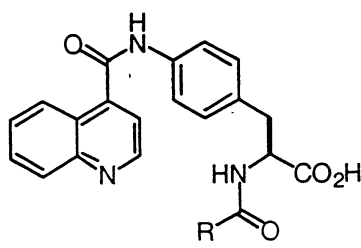
實例38. N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-4-[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸之合成。

在Wang樹脂上之4-[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(300 mg, 0.20毫莫耳)用二氯甲烷(2×10 mL)、甲醇(2×10 mL)及二甲基甲醯胺(2×10 mL)洗滌。在室溫下，將自2,6-二甲基苯甲酸(150 mg, 1.0毫莫耳)、BOP(450 mg, 1.02毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.23 mL)於4 mL N-甲基吡咯烷酮中製備之溶液加入樹脂中。將所得混合物攪動2小時。然後將反應混合物過濾並用二氯甲烷(2×10 mL)、甲醇(2×10 mL)及二氯甲烷(2×10 mL)洗滌。裂解作用藉90%三氟醋酸(TFA)於二氯甲烷中處理5分鐘完成。將混合物過濾且TFA在高度真空下除去。醚(25 mL)之加入完成N-

五、發明說明 (72)

[(2,6-二甲基苯基)羰基]-4-[[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(0.16 g)之沉澱。

實例 39-49. 使用實例 38 所述之程序，下示之化合物始自 4-[[(4-喹啉基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸及適當苯甲酸衍生物製備。



實例	R	MW
39		484.467
40		518.912
41		474.902
42		458.473
43		457.460
44		487.93
45		473.91

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

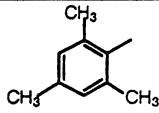
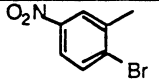
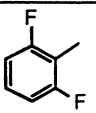
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

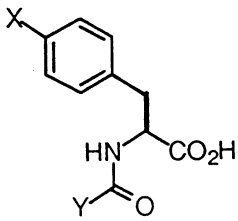
訂

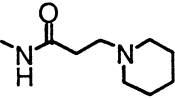
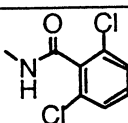
線

五、發明說明 (73)

46		481.55
47		518.366
48		563.36
49		475.45

實例 50 至 61。使用實例 37 至 38 所述之方法，下列化合物係自 Wang 樹脂上之 4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸及適當羧酸製備：



實例	Y	X
50		
51		

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

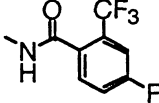
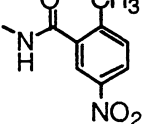
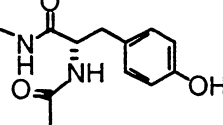
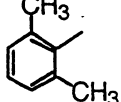
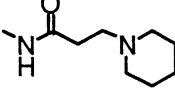
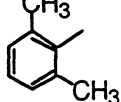
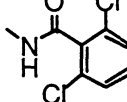
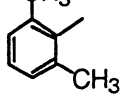
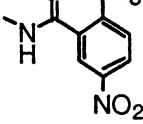
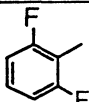
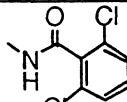
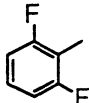
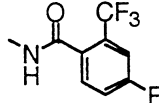
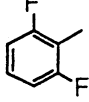
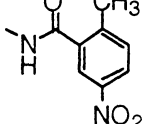
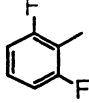
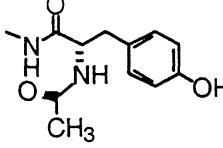
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (75)

實例 62. N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-4-[[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]胺基]]-L-苯基丙胺酸之合成。

將負荷有 4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸 (3.0 g, 2.28 毫莫耳) 於吡啶 (15 mL) 中之 Wang 樹脂冷卻至 0°C, 並加入 2,4,6-苯磺醯基氯 (2.49 g, 11.4 毫莫耳), 在室溫下將混合物攪動隔夜。將混合物過濾, 樹脂用甲醇及二氯甲烷洗滌。重複偶合程序。將 25% 六氫吡啶於 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中之溶液加入洗過之樹脂中, 在室溫下將混合物攪動 20 分鐘並過濾。重複過程, 將所得漿液過濾, 並用二氯甲烷 (2×10 mL)、甲醇 (2×10 mL) 及二甲基甲醯胺 (2×10 mL) 洗滌。過濾作用可得適用於下一步驟之在 Wang 樹脂上之 4-[[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]胺基]-L-苯基丙胺酸。

將上述樹脂之樣品 (0.3 g, 0.28 毫莫耳) 懸浮於 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 並用 2,6-二甲基苯甲酸 (171 mg, 1.14 毫莫耳)、BOP (0.50 g, 1.14 毫莫耳) 及 DIPEA (0.26 mL, 1.4 毫莫耳) 處理。在室溫下, 將混合物攪拌 3 小時、過濾並用二氯甲烷 (2×10 mL)、甲醇 (2×10 mL) 及二氯甲烷 (2×10 mL) 洗滌。裂解作用係用 90% 三氟醋酸 (TFA) 於二氯甲烷中歷 5 分鐘完成。將混合物過濾, TFA 在高度真空下除去。加入醚 (25 mL) 完成 N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-4-[[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]胺基]]-L-苯基丙胺酸。

實例 63. N-(2-溴苯甲醯基)-4-[[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]胺基]-L-苯基丙胺酸係使用實例 62 所述之一般方法自在

五、發明說明 (76)

Wang樹脂上之4-[[(2,4,6-三甲基苯基) 磺醯基] 胺基]-L-苯基丙胺酸與2-溴苯甲酸製備。

實例64. -4-[[(4-氟基-4-苯基-1-六氫吡啶基) 羰基] 胺基]]-N-(2,6-二甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸之合成。

將Wang樹脂上之4-胺基-N-[(9H-芴-9-基甲氧基) 羰基]-L-苯基丙胺酸(3.0 g, 2.04毫莫耳)裝入設有玻璃燒結物之容器中，並在二氯甲烷(50 mL)與DIPEA (0.98 mL, 5.6毫莫耳)中懸浮。將混合物搖動15分鐘並加入一份三光氣(1.1 g, 3.7毫莫耳)。在室溫下將混合物攪動2小時。然後將混合物過濾並用二氯甲烷(3×25 mL)洗滌。將樹脂懸浮於二氯甲烷(50 mL)及DIPEA (1.0 mL, 5.6毫莫耳)中並加入4-氟基-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽(2.73 g, 12.2毫莫耳)。將所得混合物攪動4小時。然後，將反應混合物過濾並用二氯甲烷(2×50 mL)、甲醇(2×50 mL)、二甲基甲醯胺(2×50 mL)及甲醇(2×10 mL)洗滌。Fmoc基之裂解作用係藉25%六氫吡啶於N-甲基吡咯烷酮(2×15 min)中之處理而完成。

將上述樹脂(0.3 g, 0.20毫莫耳)，2,6-二甲基苯甲酸(0.15 g, 1毫莫耳)懸浮於N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中並用BOP-Cl (0.26 g, 1.0毫莫耳)及DIPEA (0.23 mL, 1.3毫莫耳)處理。在室溫下將混合物攪拌3小時並過濾。然後將反應混合物過濾並用二氯甲烷(2×10 mL)、甲醇(2×10 mL)及二氯甲烷(2×10 mL)洗滌。裂解作用係用90%三氟醋酸(TFA)於二氯甲烷中歷3分鐘完成。將混合物過濾，TFA在高度真空下除去。加入醚(25 mL)完成4-[[(4-氟基-4-苯基-1-六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

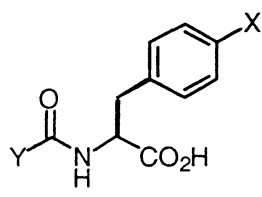
訂

線

五、發明說明 (77)

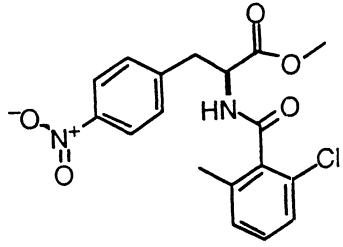
啖基) 羰基] 胺基]-N-[(2,6-二甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸之沉澱。

實例 65 至 66。使用實例 64 所述之程序，製備下列化合物：



實例	Y	X
65		
66		

實例 67. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯之合成



在室溫下，將 HBTU (2.22 g, 5.86 毫莫耳) 加入 4-硝基-L-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (78)

苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.527 g, 5.86毫莫耳)、2-氯-6-甲基苯甲酸 (1.0 g, 5.86毫莫耳) 與 DIPEA (3.2 mL, 2.3 g, 18毫莫耳) 於 DMF (10 mL) 中之溶液內。在室溫下4小時後，反應混合物用醋酸乙酯 (200 mL) 稀釋，有機層用水 (20 mL)、1 N HCl、NaHCO₃ 及鹽水 (2 × 30 mL 對各溶劑) 洗滌並 Na₂SO₄ 上乾燥。在除去溶劑後，殘餘物在矽膠上藉層析純化，用醋酸乙酯：己烷 (1:2) 洗脫，以得 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯 (1.71 g, 4.50毫莫耳，77.6%)。熔點，123-4°C。分析 (C₁₈H₁₇ClN₂O₅) 計算質量：C, 57.38。H, 4.55。N, 7.43。實測質量：C, 57.11。H, 4.58。H, 7.27。

實例 68. 4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成

將 N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯 (1.51 g, 4.0毫莫耳) 及 SnCl₂ · H₂O (4.5 g, 20毫莫耳) 懸浮於 30 mL 乙醇中。在浴溫為 97°C 下，將懸浮液攪拌 1 小時。在冷卻至室溫後，將溶劑蒸發及殘餘物溶解於 15 mL 水中。然後水溶液藉加入固體 K₂CO₃ 至 pH > 10 作成鹼性、並用醋酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取。組合萃取物在 K₂CO₃ 上乾燥並濃縮以得 4-胺基-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸甲酯作為淡黃色發泡體 (1.37 g)。

實例 69. (S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[1-(1,1-二甲氧基)羰基]-2-六氫吡啶基]羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成

五、發明說明 (79)

在室溫下，4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(347 mg，1.0毫莫耳)於DMF (2.0 mL)中之溶液用(S)-六氫吡啶-1,2-二羧酸1-(1,1-二甲基)乙酯(347 mg，1.0毫莫耳)、HBTU (380 mg，1.0毫莫耳)及DIPEA (0.54 mL，3.0毫莫耳)處理6小時。反應混合物用水稀釋至6 mL，白色沉澱物藉過濾收集並用水(2×2 mL)洗滌。在真空乾燥後，淡黃色粉末自醋酸乙酯-己烷再結晶以得白色固體之(S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[1-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2-六氫吡啶基]羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(507 mg，0.82毫莫耳，82%)，熔點：87-91°C。HR MS: 計算質量558.2371。實測質量558.2359 (M+H)。

實例70. (S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[2-六氫吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽

(S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[1-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2-六氫吡啶基]羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(475 mg，0.85毫莫耳)於2 mL二氯甲烷中之溶液用4 N HCl於二噁烷(2 mL)中處理。在室溫下將溶液攪拌4小時，然後在真空下除去溶劑。然後殘餘物用50 mL醚處理，收集淡黃色沉澱物並在真空下乾燥，以得淡黃色粉末之(S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[2-六氫吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽(440 mg，0.89毫莫耳，>100%)。ES MS: 458 (100%)(M+H)。NMR (DMSO-d₆); d, ppm): 10.26 (s, 1H), 9.30 (bd, 1H), 9.00 (d, 1H, J=9 Hz), 8.80 (bt, 1H), 7.65 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.24 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (m, 1H),

五、發明說明 (80)

3.67 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (m, 5H)。

實例 71. N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(8as)-六氫-3-(4-羥基苯基)-1-氧代咪唑基[1,5-a]吡啶-2-基]-L-苯基丙胺酸之合成。

(S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[2-六氫吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (100 mg, 0.2 毫莫耳)、DIPEA (0.10 mL, 0.54 毫莫耳) 及 4-羥基苄醛 (30 mg, 0.25 毫莫耳) 加入活化 3 Å 分子篩 (100 mg) 於 THF (1.5 mL) 中之懸浮液內。所得混合物在室溫下攪拌隔夜並在 60°C 下攪拌 3 小時。在冷卻至室溫後，將混合物轉移在矽膠管柱上並用醋酸乙酯：己烷 (2:1) 洗脫，以得發泡體之 N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(8aS)-六氫-3-(4-羥基苯基)-1-氧代咪唑基[1,5-a]吡啶-2-基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (17.5 mg, 0.031 毫莫耳)。在室溫下，甲酯 (17.5 mg, 0.031 毫莫耳) 用 1 N NaOH (0.1 mL, 0.1 毫莫耳) 於 0.5 mL 乙醇中水解 6 小時。反應混合物用 TFA 酸化至 pH < 2 並在 RP-HPLC 上純化，以得 N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(8aS)-六氫-3-(4-羥基苯基)-1-氧代咪唑基[1,5-a]吡啶-2-基]-L-苯基丙胺酸 (8.3 mg, 0.015 毫莫耳)。7.5% 產率。HR MS：計算質量，548.1952。實測質量 548.1938 (M+H)。

實例 72-74。使用實例 71 所述之程序，製備下示之化合物。

五、發明說明 (82)

mg, 1.7毫莫耳)、HBTU (644.3 mg, 1.7毫莫耳)及DIPEA (0.62 mL, 3.50毫莫耳)處理6小時。反應混合物用水稀釋至30 mL, 白色沉澱物藉過濾收集並用水(2×2 mL)洗滌。在真空乾燥後, 淡黃色粉末自醋酸乙酯-己烷再結晶, 以得白色固體之N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[(2R)-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基-4-甲基-1-氧代苯基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(920 mg)。MS 560 (M+H, 1 Cl)。此固體溶解於4 N HCl於二噁烷(5 mL)中。在室溫下將溶液攪拌隔夜。在用醚稀釋後, 將白色懸浮在-5°C下靜置1小時。白色固體藉過濾收集並在真空下乾燥5小時。然後, 將上述固體溶解於20 mL水中, 溶液用碳酸氫鈉, 接著K₂CO₃處理至pH>9。然後混合物用二氯甲烷(2×25 mL)萃取並在硫酸鈉上乾燥。在除去溶劑後, 殘餘物在50°C真空下乾燥隔夜, 以得70%整個產率之白色固體(520 mg, 1.1毫莫耳)。HR MS: 實測質量460.1997, 計算質量460.2003 (M+H)。

實例 76-77。4-[(2S,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(2-甲基丙基)-5-氧代咪唑啉基-1-基]-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸及4-[(2R,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(2-甲基丙基)-5-氧代咪唑啉基-1-基]-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸。

將(S)-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[(2R)-2-胺基-4-甲基-1-氧代戊基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(100 mg, 0.2毫莫耳)溶解於THF/CH(OMe)₃ (1/1, 1.0 mL)之混合物中。然後, 將苄醛(21.2 mg, 0.2毫莫耳)加入溶液中, 在室溫下攪拌溶液。24小時後, 將反應混合物加熱至95°C, 經由注射器

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (83)

注入醋酸酐 (0.1 ml, 1.0毫莫耳), 並在110°C下將溶液攪拌3小時。在蒸發溶劑後, 殘餘物用醋酸乙酯稀釋, 並用飽和碳酸氫鈉洗滌兩次。在除去溶劑後, 將殘餘物溶解於3 mL混合溶劑 (THF/乙醇/H₂O=2/2/1)中, 並用1N氫氧化鈉 (0.2 mL, 0.2毫莫耳)處理。在室溫下4小時後, 反應用0.5 mL醋酸抑制, 粗產物在RP-HPLC (C18, 5-95-35-214)上純化, 以得反式異構物, 4-[(2S,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(2-甲基丙基)-5-氧代咪唑烷-1-基]-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸 (27 mg, 46 μ 莫耳), HR MS (M+H): 實測值 576.2251, 計算值 576.2265。對應順式異構物, 4-[(2R,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(2-甲基丙基)-5-氧代咪唑啉基-1-基]-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸 (50.1 mg, 86 μ 莫耳) HR MS (M+H)。計算質量 576.2265, 實測質量 576.2250。

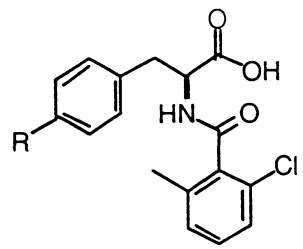
實例 78. N-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(S)-六氫-1,3-二氫代咪唑[1,5-a]吡啶-2-基)]-L-苯基丙胺酸之合成。

在室溫下, 將羰基二咪唑 (16.2 mg, 0.1毫莫耳)加入N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(S)-(2-六氫吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (50 mg, 0.1毫莫耳)與DIPEA (0.020 mL, 0.1毫莫耳)於0.2 mL二氯甲烷中之溶液內。然後在此溫度下, 將溶液攪拌6小時。反應混合物用醋酸乙酯稀釋至5 mL, 有機層用1 N HCl, 飽和NaHCO₃及鹽水 (對各溶劑為2×1 mL)洗滌並在Na₂SO₄上乾燥。然後溶劑在真空下除去以得淡黃色固體 (53.4 mg, 0.11毫莫耳)。然

五、發明說明 (84)

後將上述固體溶解於乙醇(1 mL)中，並在室溫下用 1N NaOH (0.1 mL，0.1毫莫耳)攪拌6小時。反應混合物用TFA酸化至pH<2並在RP-HPLC上純化，以得57%整個產率之N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(S)-六氫-1,3-二氧代咪唑[1,5-a]吡啶-2-基)]-L-苯基丙胺酸(27.0 mg，0.057毫莫耳)。HR MS：實測質量470.1465。計算質量470.1483 (M+H)。

實例 79-84。使用實例 69，70及78所述之程序，下列化合物自4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯及適當胺基酸衍生物製備：



實例	R	IC50 nM	HRMS (H+H) 計算質量	HRMS (M+H) 實測質量
79		0.53	444.1326	444.1320
80		0.24	472.1639	472.1643

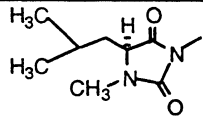
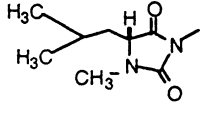
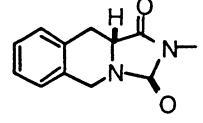
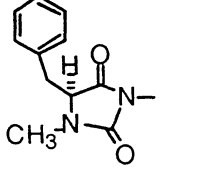
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (85)

81		0.49	472.1639	472.1643
82		0.56	486.1795	486.1818
83		0.72	518.1482	518.1469
84		0.73	520.1639	520.1629

實例 85. 4-硝基-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成

4-硝基苯基丙胺酸甲酯(5.21 g, 20毫莫耳)於20 mL二氯甲烷與DIPEA (15 mL)中之溶液用2,6-二甲基苯甲醯氯處理。4小時後，將混合物濃縮，殘餘物混入醋酸乙酯(200 mL)中並用1 N HCl (50 mL)、飽和NaHCO₃ (50mL)及飽和鹽水(30 mL)洗滌，並乾燥(MgSO₄)。過濾與濃縮作用可得8.0 g固體，其係藉HPLC (Waters Prep 500-雙矽膠柱體；1:1醋酸乙酯-己烷)純化，以得4-硝基-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(5.26 g, 74%)。

實例 86. 4-胺基-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯係使用實例68所述之程序製備；自4-硝基-N-[(2,6-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (86)

二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(5.2 g, 14.6毫莫耳)可得淡黃色玻璃體之4-胺基-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(4.6 g, 97%)。

實例87. 4-[(4-羧基-3-吡啶基)羰基]胺基]-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸及4-[(3-羧基-4-吡啶基)羰基]胺基]-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之合成

將4-胺基-N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(530 mg, 1.162毫莫耳)與3,4-吡啶二羧酸酐於二氯甲烷(30 mL)中之溶液攪拌隔夜並收集沉澱物。將固體溶解於THF(100 mL)中,過濾並濃縮以得1.1 g異構羧酸之混合物。將此物質溶解於乙醇(50 mL)中並用1 N NaOH(15 mL, 15毫莫耳)處理並攪拌2.5小時。混合物用過量醋酸酸化並以3批在Rainin RP-HPLC上純化,以得0.60 g白色固體作為異構二羧酸之混合物。

實例88. 4-(2,3-二氫-1,3-二酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-N-(2,6-二甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸之合成

來自實例87之酸混合物(272 mg, 0.59毫莫耳)於DMF(10 mL)中之溶液用羰基二咪唑(385 mg, 2.4毫莫耳)處理並將其攪拌隔夜。將混合物過濾並藉HPLC在Rainin儀器上直接純化,以在產物餾份凍乾後獲得4-(2,3-二氫-1,3-二酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-N-(2,6-二甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸(108 mg, 41%), FAB HR MS: 實測質量444.1548。計算質量444.1559 (M+H)。

實例89. N-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-4-[(R,S)-2,3,5,6,7,7a-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

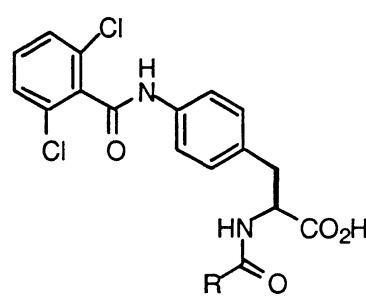
線

五、發明說明 (87)

六 氫 -1,3-二 酮 基 -1H-吡 啶 并 [3,4-c]吡 啶 -2-基]-L-苯 基 丙 胺 酸 之 合 成。

4-(2,3-二 氫 -1,3-二 酮 基 -1H-吡 咯 并 [3,4-c]吡 啶 -2-基)-N-(2,6-二 甲 基 苯 甲 鹽 基)-L-苯 基 丙 胺 酸 (108 mg, 0.24毫 莫 耳) 於 乙 醇 : THF (25 mL, 1:1)在 10% Pd/C (20 mg)上 氫 化 4 小 時。將 混 合 物 過 濾、濃 縮 並 藉 RP-HPLC在 Rainin HPLC上 純 化。將 洗 脫 之 第 一 產 物 凍 乾，以 得 N-[(2,6-二 甲 基 苯 基) 羰 基]-4-[(R,S)-2,3,5,6,7,7a- 六 氫 -1,3-二 酮 基 -1H-吡 啶 并 [3,4-c]吡 啶 -2-基]-L-苯 基 丙 胺 酸 (29 mg, 27%)，FAB HR MS: 實 測 值 448.1862。計 算 值 448.1873 (M+H)。將 洗 脫 之 第 二 產 物 凍 乾 以 得 回 收 之 起 始 物 質 (47 mg, 43%)。

實 例 90 至 96。下 示 之 化 合 物 係 使 用 實 例 13 所 述 之 方 法 藉 4-[[(2,6-二 氯 苯 基) 羰 基] 胺 基]-N-芳 鹽 基 -L-苯 基 丙 胺 酸 甲 酸 衍 生 物 之 水 解 作 用 製 備。



實例	起始物質	R	IC50 nM	IC50 Ramos nM	HRMS	
					計算質量	實測質量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

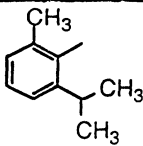
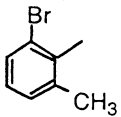
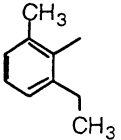
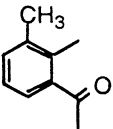
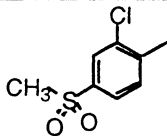
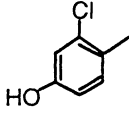
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (88)

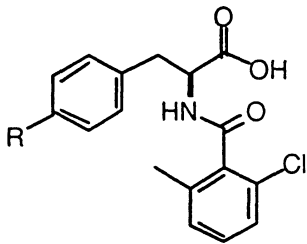
90	實例174		1.2	23	513.1348	513.1363
91	實例175		0.20	9.3	548.9983	548.9969
92	實例176		0.3	10	499.1191	499.1193
93	實例162		1.6	49	533.0438	533.0460
94	實例167		0.25	9.5	569.0107	569.0109
95	實例172		0.46	33	529.0100	529.0097

實例 96. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)[(R)-2,5-二酮基-3-甲基-4-(1-甲基乙基)-1-咪唑啉基]-L-苯基丙胺酸甲酯係使用實例 69, 70 及 78 所述之程序自 4-胺基-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸甲酯及 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N-甲基-D-纈胺酸製備。

實例 97-102。使用實例 75, 76 及 77 所述之程序, 下列化

五、發明說明 (89)

合物係自 4-胺基-N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-L-苯基丙胺酸
甲酯及適當 Boc-保護之胺基酸製備。



實例	R	HRMS (M+H) 計算質量	HRMS (M+H) 實測質量	IC50 (nM)
97		592.2214	592.2200	0.44
98		592.2214	592.2210	2.35
99		576.2265	576.2240	0.58
100		576.2265	576.2252	10.0

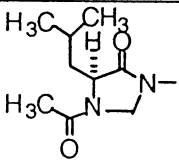
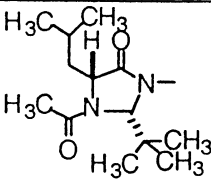
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

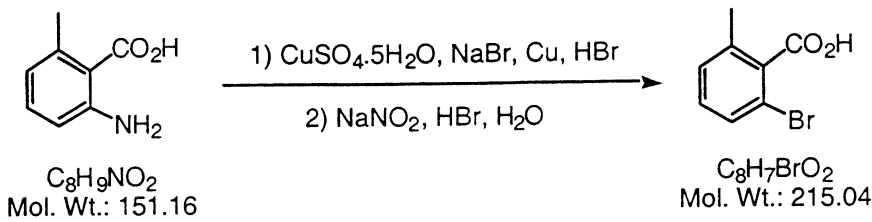
訂

線

五、發明說明 (90)

101		500.1953	500.1940	9.90
102		556.2578	556.2582	41

實例 103. 2-溴-6-甲基苯甲酸之製備。

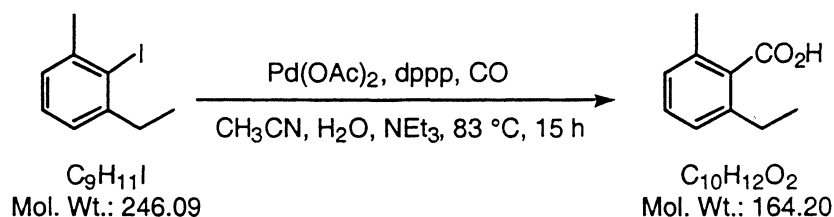


溴化亞銅係藉加熱 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (33 毫莫耳, 8.25 g) 與 NaBr (66 毫莫耳, 6.75 g) 於 HBr (33 mL, 48%) 中之深紫色溶液並以份加入 Cu 粉 (66 毫莫耳, 4.2 g) 直到紫色溶液變成無色溶液為止而製備。然後將此溶液以份加入 2-胺基-6-甲基苯甲酸 (33 毫莫耳, 5 g) 於 H_2O (80 mL) 與 HBr (11.5 mL) 中之熱溶液 (約 90°C) 內。然後將 NaNO_2 (99 毫莫耳, 6.85 g) 於 H_2O (20 mL) 中之溶液滴入此攪拌過加熱溶液歷 25 分鐘。在約 90°C 下將深棕色混合物加熱 1 小時, 然後在其冷卻至室溫前在回流下加熱另外 30 分鐘並攪拌 2 小時。然

五、發明說明 (91)

後，將混合物倒入冰 (~500 g)，加入 5% NaOH 溶液，直到 pH 14 被達到為止，所得深色懸浮液經沸石過濾。黃色濾液用濃縮 HCl 酸化至 pH 1。萃取作用 (Et₂O, 3 × 150 mL) 提供深色殘餘物，其被溶解於 Et₂O (100 mL) 中，加入炭並將所得溶液加熱至回流。過濾作用及濃縮作用可得一物質，其自 Et₂O/石油醚於己烷 (100 mL) 中再結晶，以得結晶粉紅色固體之 2-溴-6-甲基苯甲酸 (3.5 g, 49%, HR MS: 實測質量, 213.9633。計算質量, 213.9629, M⁺)；熔點 104-106 °C。

實例 104. 2-乙基-6-甲基苯甲酸之製備。



250 mL 加壓瓶裝有 2-乙基-6-甲基碘苯 (30.07 毫莫耳, 7.4 g), Pd(OAc)₂ (1.43 毫莫耳, 334 mg) 及 dppp (1.43 毫莫耳, 620 mg)。燒瓶用隔片封閉並用氬氣抽空三次。然後藉注射器之助連續加入乙腈 (96 mL)、三乙胺 (189 毫莫耳, 19.0 g, 26.25 mL) 及水 (19.1 mL)。然後，橡膠隔片用連接至一氧化碳源之鐵氟龍視裡之帽蓋取代。現燒瓶用一氧化碳 (40 psi) 加壓，並將過度壓力釋放。將此過程重複三次，最後混合物在 40 psi 一氧化碳壓力下攪拌 5 分鐘。然後燒瓶自一氧化碳圓柱體中斷並浸入預熱之油浴 (83-85 °C) 中。反應

五、發明說明 (92)

混合物在1小時內變黑，且在此溫度下攪拌另外14小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並釋放壓力。所得混合物用醚(200 mL)及1.0 N NaOH (20 mL)稀釋。將形成之酸萃取進入水(2×100 mL)中。組合水萃取物用1.0 N HCl中和，將酸萃取進入二氯甲烷(3×100 mL)中。組合的二氯甲烷萃取物用鹽水溶液洗滌並在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑在真空下之去除可得3.58 g (72.5%)粘性棕色油，其被緩慢固化隔夜。HR MS: 實測質量，164.0833。計算質量，164.0837 (M+)。

實例105. 2-氯-6-乙醯苯甲酸之製備。

a). 1-乙醯基-3-氯-2-[[[(三氟甲基)磺醯基]氧基]苯之製備。在-70℃下將4-(N,N-二甲基胺基)吡啶(6.54毫莫耳，0.8 g)，接著triflic酐(4.33毫莫耳，1.22 g，0.73 mL)加入1-乙醯基-6-氯苯酚(2.9毫莫耳，0.5 g)於二氯甲烷(33 mL)中之溶液內。在加入後，在此溫度下將懸浮液攪拌30分鐘，然後加溫至室溫且攪拌另外3小時，在該時反應混合物之TLC顯示起始物質之不存在。混合物用H₂O (50 mL)稀釋，將二層分離。含水層用二氯甲烷(50 mL)萃取。組合的二氯甲烷萃取物用鹽水溶液洗滌並在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑在真空下之去除可得黃色油，其係藉矽膠管柱層析術純化，以得0.76 g (86%)無色油。HR MS: 實測質量，301.9617。計算質量，301.9627 (M+)。

b). 1-乙醯基-3-氯苯甲酸之製備。

100 mL加壓瓶裝有1-乙醯基-3-氯-2-[[[(三氟甲基)磺醯基]

五、發明說明 (93)

氧基] 苯 (2.41 毫莫耳, 0.73 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 毫莫耳, 47 mg) 及 dppp (0.2 毫莫耳, 87 mg)。然後, 燒瓶用一隔片封閉並用氬氣抽空三次。然後, 藉注射器之助連續加入乙腈 (96 mL)、三乙胺 (188.7 毫莫耳, 19.0 g, 26.25 mL) 及水 (19.1 mL)。然後, 橡膠隔片用連接至一氧化碳源之鐵氟龍襯裡之帽蓋取代。現燒瓶用一氧化碳 (40 psi) 加壓並將過度壓力釋放。將此過程重複三次, 最後混合物在 40 psi 一氧化碳壓力下攪拌 5 分鐘。然後燒瓶自一氧化碳圓柱體中斷並浸入預熱油浴 (83-85°C) 並攪拌 3 小時。反應混合物冷卻至室溫並釋放壓力, 混合物用醚 (200 mL) 及 1.0 N NaOH (20 mL) 稀釋。將酸萃取進入水 (2 × 100 mL) 中。組合的水萃取物用 1.0 N HCl 中和, 再將酸萃取進入二氯甲烷 (3 × 100 mL) 中。組合的二氯甲烷萃取物用鹽水溶液洗滌並在 MgSO_4 上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑在真空下之去除可得粗殘餘物, 其係自二氯甲烷 (~10 mL) 及己烷 (~8 mL) 再結晶並存入冰箱內隔夜。沉澱的固體藉過濾收集並在高度真空下乾燥, 以得 330 mg (69%) 無色固體: 熔點 128-129°C。HR MS: 實測質量, 198.0090。計算質量, 198.0084 (M^+)。

實例 106. 2-異丙基-6-甲基苯甲酸之製備

a). 2-(1-甲基乙基)-6-甲基碘苯之製備

在 -5°C 至 5°C 下, 將 NaNO_2 (110 毫莫耳, 8 g) 於 H_2O (35 mL) 中之溶液滴入 2-(1-甲基乙基)-6-甲基苯胺 (15.57 毫莫耳, 14.9 g) 於濃縮 HCl (50 mL) 及 30 g 冰中之懸浮液內。在加入後, 將紅色溶液攪拌另外 30 分鐘。然後, 在 0-5°C 下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (94)

滴入 KI (200 毫莫耳, 33.2 g) 於 H_2O (50 mL) 中之溶液。歷 20 分鐘。在加入後, 在該時間內, 將混合物加溫至室溫, 一具有氣體散出之外熱反應會發生。將所得紅色溶液攪拌 18 小時。然後, 混合物用醋酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。組合的萃取物用硫代硫酸鈉溶液 (200 mL)、鹽水溶液洗滌並在 $MgSO_4$ 上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑在真空下之濃縮可得著色化合物, 其係藉矽膠柱式層析術純化, 以得純粹黃色油之 2-(1-甲基乙基)-6-甲基碘苯 (17.8 g, 68%)。HR MS: 實測質量, 260.0063。計算質量, 260.0062 (M^+)。

b. 2-(1-甲基乙基)-6-甲基苯甲酸之製備。

250 mL 加壓瓶裝有 2-(1-甲基乙基)-6-甲基碘苯 (25.2 毫莫耳, 6.55 g), $Pd(OAc)_2$ (1.2 毫莫耳, 280 mg) 及 dppp (1.2 毫莫耳, 520 mg)。然後, 燒瓶用隔片封閉並用氬氣抽空三次。然後, 藉注射器之助, 連續加入乙腈 (96 mL)、三乙胺 (188.7 毫莫耳, 19.0 g, 26.25 mL) 及水 (19.1 mL)。然後, 橡膠隔片用連接至一氧化碳源之鐵氟龍襯裡帽蓋取代。現燒瓶用一氧化碳 (40 psi) 加壓並將過度壓力釋放。將此過程重複三次, 最後混合物在 40 psi 一氧化碳壓力下攪拌 5 分鐘。然後燒瓶自一氧化碳圓柱體中斷並浸入預熱油浴 ($83-85^\circ C$) 中。反應混合物在 1 小時內變黑並在此溫度下攪拌另外 4 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫, 釋放壓力, 混合物用醚 (200 mL) 及 1.0 N NaOH (10 mL) 稀釋。將酸萃取進入水 (2×100 mL) 中。組合的水萃取物用 1.0 N HCl 中和, 再將酸萃取進入醋酸乙酯 (2×100 mL) 中。組合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

的有機萃取物用鹽水溶液洗滌並在 MgSO_4 上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑在真空下之去除可得2.8 g (62%)粘性黃色油。HR MS: 實測質量, 178.0996。計算質量, 178.0994 (M+)。

實例107. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。

a. [[2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽之製備。

在室溫下, 將2,4-二甲基-3-吡啶羧酸鹽酸鹽(919 mg, 4.9毫莫耳)、HBTU (1900 mg, 5毫莫耳)及二異丙基乙胺(2.7 mL, 15毫莫耳)加入4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(1.4 g, 4.8毫莫耳)於DMF (12 mL)中之溶液內。將混合物攪拌15小時並用10 mL醋酸乙酯及10 mL水稀釋。將層分離, 含水層用醋酸乙酯(2×20 mL)萃取。組合的萃取物用鹽水洗滌並在無水硫酸鎂上乾燥。溶劑之過濾及濃縮可得粗產物, 其係在矽膠上純化, 用醋酸乙酯: 己烷(2:1至4:1)洗脫, 以得4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(226 mg)。此化合物(220 mg)在室溫下用6 mL 4 N鹽於二噁烷中處理。5分鐘後, 固體進入溶液中, 將混合物攪拌18小時並濃縮, 以得白色固體(210 mg)。此中間體用於下一步驟之合成而不必再純化。

b. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸之製備。

五、發明說明 (96)

在室溫下，將4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽(50 mg, 0.125毫莫耳)、2-氯-6-甲基苯甲酸(34 mg, 0.2毫莫耳)、HBTU (76 mg, 0.2毫莫耳)及DIPEA (0.071 mL, 0.4毫莫耳)於DMF (0.5 mL)中之溶液攪拌15小時。混合物用醋酸乙酯(10 mL)稀釋並用0.5 N HCl (2×8 mL)，飽和碳酸氫鈉(2×8 mL)及鹽水(2×8 mL)洗滌並被乾燥(Na_2SO_4)。將溶液過濾並濃縮至黃色樹膠，其在室溫下，藉1 N NaOH (0.5 mL)於MeOH (3 mL)中之處理而水解4小時。然後，反應混合物用醋酸酸化並使用實例76至77所述之條件藉HPLC純化，以得白色固體(22.3 mg)。MS (M+H): 466 (1 Cl)。

實例108. N-(2-溴-5-甲氧苯甲醯基)-4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸係使用實例107所述之一般方法自4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽及2-溴-5-甲氧苯甲酸製備。MS (M+H) 526 (1 Br)。

實例109. 4-[[(2-氯-5-氟基苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備

a). 4-(2-氯-5-溴苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下，將二異丙基乙胺(50毫莫耳，8.7 mL)加入4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(20毫莫耳，5.88 g)、2-氯-5-溴苯甲酸(22毫莫耳，5.18 g)及HBTU (22毫莫耳，8.34 g)於DMF (70 mL)中之混合物內。

五、發明說明 (97)

將懸浮液攪拌48小時，在該時，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。混合物用水(100 mL)稀釋，固體藉過濾收集並用水(150 mL)洗滌。在空氣乾燥後，粗產物藉矽膠柱式層析術純化以得1.02 g (10%)白色固體：熔點158-161°C。HR MS：實測質量，533.0442。計算質量，533.0455 (M+Na)。

b). 4-[[(2-氯-5-氟基苯基) 羰基] 胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下，將蒸餾又脫氧化過的DMF (8 mL)加入4-(2-氯-5-溴苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(2毫莫耳，1.02 g)、氟化鋅(1.3毫莫耳，152 mg)及Pd(PHh₃)₄ (0.2毫莫耳，231 mg)之混合物。將懸浮液加熱至80-85°C並攪拌15小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。將反應混合物冷卻至室溫，用醋酸乙酯(70 mL)稀釋，用20%含水氫氧化銨(50 mL)，鹽水溶液(50 mL)洗滌及在無水硫酸鎂上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之濃縮可得粗產物，其係藉矽膠柱式層析術純化以得555 mg (61%)白色固體：熔點185-187°C。HR MS：實測質量，480.1301。計算質量，480.1302 (M+Na)。

c). 4-[[(2-氯-5-氟基苯基羰基) 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯TFA鹽之製備。

在室溫下，將三氟醋酸(3 mL)加入4-[[(2-氯-5-氟基苯基羰基) 胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(1.2毫莫耳，0.55 g)於二氯甲烷(12 mL)中溶液內。反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

混合物在室溫下攪拌15小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存。溶劑在真空下除去，殘餘物與甲苯(2×10 mL)共沸並在高度真空下乾燥以得0.43 g (100%)黃色固體。HR MS：實測質量，358.0963。計算質量，358.0959 (M+H)。

實例110. 4-[(2-氯-5-氟基苯基)羰基]胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備。

a). 4-[(2-氯-5-氟基苯基羰基)胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

使用實例3所述之程序，以61%整個產率製備白色固體之4-[(2-氯-5-氟基苯基羰基)胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，510.1003。計算質量，510.0988，M+H。

b). 4-[(2-氯-5-氟基苯基羰基)胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備。

在室溫下，將吡啶(3 mL)加入4-[(2-氯-5-氟基苯基羰基)胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(0.146毫莫耳，75 mg)與碘化鋰(1.5毫莫耳，200 mg)之混合物中。將溶液回流15小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。然後將溶液冷卻至室溫並用水(15 mL)稀釋。吡啶在減壓下於旋轉式蒸發器上除去，殘餘物用醚(2×15 mL)萃取以除去任何中性雜質。含水層用1 N HCl酸化，沉澱的白色固體藉過濾收集並用20 mL水及20 mL己烷洗滌。在空氣乾燥後，將粗產物溶解於醋酸乙酯-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

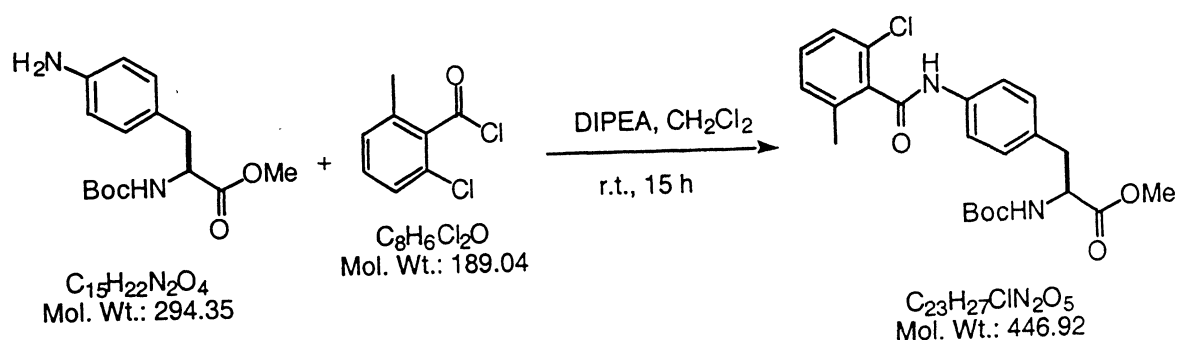
訂

線

五、發明說明 (99)

己烷中並存入冰箱內隔夜。僅微量固體被形成，溶劑在真空下傾析並除去以得 55 mg (76%) 白色固體。HR MS：實測質量，496.0850。計算質量，496.0831 (M+H)。

實例 111. 4-[(2-氯-6-甲基苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。



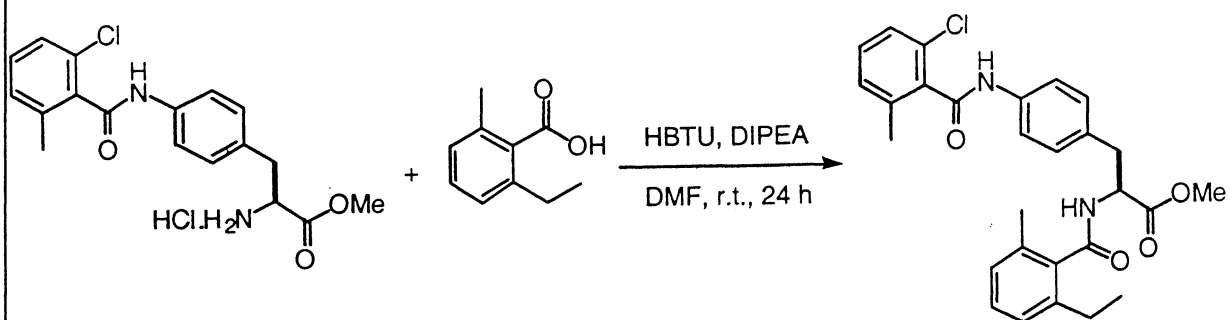
使用實例 1 所述之程序，以 83% 整個產率自 4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-氯-6-甲基苯甲醯氯製備白色固體之 4-[(2-氯-6-甲基苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯，熔點 154-157°C。HR MS：實測質量，469.1513。計算質量，469.1507 (M+Na)。

實例 112. 4-[(2-氯-6-甲基苯基羰基)胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽之製備

使用實例 2 所述之程序，以 99% 整個產率自實例 111 之產物製備白色固體之 4-[(2-氯-6-甲基苯基羰基)胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽。HR MS：實測質量，347.1165。計算質量，347.1162 (M+H)。

五、發明說明 (100)

實例113. 使用實例3所述之程序製備4-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]胺基]-N-[1-(2-甲基-6-乙基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯，以得70%整個產率之白色固體。HR MS：實測質量，515.1690。計算質量，515.1714 (M+Na)。



實例114. 使用實例109及13所述之程序，自4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯及2,6-二氟苯甲酸製備N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[[[(2,6-二氟苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。HR MS：實測質量，473.1094。計算質量，473.1079 (M+H)。

實例115. 使用實例109及13所述之程序，自4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯及五氟苯甲酸製備N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[[[(2,3,4,5,6-五氟苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。HR MS：實測質量，527.0798。計算質量，527.0797 (M+H)。

實例116. (Z)-3-[4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-3-甲基苯基]-2-[[[(苯基甲氧基)羰基]胺基]-2-丙烯酸甲酯之製備。

五、發明說明 (101)

a. 4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苄醇之製備。將 3-甲基-4-硝基苄醇 (7.0 g, 42 毫莫耳) 於醋酸乙酯 (175 mL) 與 Boc 酐 (9.1 g, 42.7 毫莫耳) 中之溶液在 10% 鈹-碳 (0.33 g) 上氫化 2 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。殘餘物自醚-己烷再結晶以得白色結晶固體 (6.73 g, (68%), 熔點 73-74°C。分析 (C₁₃H₁₉NO₃): C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90。Fd. C, 65.74; H, 7.80; N, 5.80。

b. 4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苄醛之製備。4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苄醇 (7.2 g, 30.4 毫莫耳) 於二氯甲烷 (60 mL) 中之溶液係在 2 小時間隔下用二氧化錳 (4 × 7 g) 處理, 並在室溫下將混合物攪拌 18 小時。混合物經沸石墊過濾, 用二氯甲烷洗滌並將濾液濃縮。殘餘物自醚-己烷再結晶以得白色結晶固體 (6.3 g, 87%), 熔點 109-111°C。分析 (C₁₃H₁₇NO₃): 計算值 C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95。實測值 C, 66.14; H, 7.14; N, 5.85。

c. (Z)-3-[4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苯基]-2-[[(苯基甲氧基) 羰基] 胺基]-2-丙烯酸甲酯之製備。

N-[(苯基甲氧基) 羰基]-2-膦酸基甘胺酸三甲酯 (11.9 g, 36 毫莫耳) 於二氯甲烷 (60 mL) 中之溶液用四甲基胍 (4.5 mL, 36 毫莫耳) 處理。1 小時後, 將混合物冷卻至內溫為 -30°C, 並在溫度不上升之速率下, 用 4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苄醛 (7.02 g, 29.8 毫莫耳) 於二氯甲烷 (25 mL) 中之溶液處理。在 -30°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘並將其加溫至室溫隔夜。混合物用醚 (150 mL) 稀釋且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

連續用 0.5 N HCl (2×50 mL) 及飽和 NaHCO₃ (1×50 mL) 洗滌並在 MgSO₄ 上乾燥。將溶液濃縮，殘餘物在使用矽膠柱體之 Biotage Kilo Prep HPLC 上藉層析術純化並用醋酸乙酯：己烷 (1:2) 洗脫。最後在高度真空下將含 Z 異構物之餾份組合並濃縮以得無色玻璃 (11.48 g, 86%)。分析 (C₂₄H₂₈N₂O₆)：計算值 C, 65.44; ,H 6.41; ,N 6.36。實測值 C, 64.81; H, 6.43; N, 6.04。HR MS：實測質量，440.1933。計算質量 440.1947 (M+H)。

實例 117. 4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基-N-[[(苯基甲氧基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

將實例 116 之 (Z)-3-[4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基苯基]-2-[[(苯基甲氧基) 羰基] 胺基]-2-丙烯酸甲酯 (10 g, 22.7 毫莫耳) 於甲醇 (50 mL) 及 THF (20 mL) 中之溶液裝入加壓瓶中，Ar 流通過混合物隔夜。加入 (+)-1,2-雙 (2S,5S)-2,5-二甲基 Phospholano) 苯 (環辛二烯) 銻三氟甲烷磺酸酯 (100 mg, 0.15 毫莫耳)，用氫將瓶加壓至 50 psi 三次，混合物在 50 psi 氫及室溫下攪拌隔夜。釋放壓力並將溶液濃縮。殘餘物用活性炭處理並自醋酸乙酯-己烷再結晶以得 6.72 g (67%)，熔點 120-121°C。[α]_D²⁵ -5.9° (c=1%, 甲醇)。

HR MS (C₂₄H₃₀N₂O₆)：實測質量 442.2113。計算質量 442.2104 (M+)。

實例 118. 4-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 胺基]-3-甲基-N-[[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

五、發明說明 (103)

a. 4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-3-甲基-N-[[[(苯基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(3.0 g, 6.8毫莫耳)於乙醇(40 mL)及環己烯(14 mL, 140毫莫耳)中之溶液用10%-碳(1.5 g)處理, 將混合物加熱至回流歷20分鐘並讓其冷卻。混合物經沸石墊過濾, 用乙醇洗滌並將濾液濃縮, 以得淡黃色油之4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(2.24 g)。HR MS ($C_{16}H_{24}N_2O_4$): 實測質量309.1819。計算質量309.1815 (M+H)。

b. 4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸甲酯(1.0 g, 3.24毫莫耳)及2-氯-6-甲基苯甲酸(0.66 g, 3.86毫莫耳)於DMF (8 mL)中之溶液用HBTU (1.72 g, 4.53毫莫耳)及DIPEA (3 mL) 17毫莫耳)處理, 將混合物攪拌隔夜。將溶液濃縮。殘餘物溶解於醋酸乙酯(30 mL)中, 用飽和 $NaHCO_3$ (10 mL)及鹽水洗滌, 並在 Mg_2SO_4 上乾燥。過濾及蒸發後所得之殘餘物係藉矽膠層析術在140 g矽膠上純化, 用1:9醋酸乙酯: 二氯甲烷洗脫, 以得1.16 g (78%)樹膠。HR MS ($C_{24}H_{29}N_2O_5Cl$): 實測質量461.1858。計算質量461.1844 (M+H)。

實例119. 4-胺基-3-甲基-N-[[[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽之製備。

來自實例118之4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-3-甲基-N-[[[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(1.1 g, 2.17毫莫耳)用4 N HCl於二噁烷(20 mL)中處理4小時並濃縮至乾燥。殘餘物用醚研成粉狀並過濾以得0.83 g, 96%白

五、發明說明 (104)

色固體。HR MS ($C_{19}H_{22}N_2O_3Cl_2$)：實測質量 361.1309。計算質量 361.1320 (M+H)。

實例 120. N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[[3-(3-羥基苯基))-1-氧代丙基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸之製備

a. 將來自實例 119 之 4-胺基-3-甲基-N-[[2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (79.5 mg, 0.20 毫莫耳), 3-(3-羥基苯基)丙烯酸 (33.2 mg, 0.20 毫莫耳) 及 DIPEA (120 μ L, 0.69 毫莫耳) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液冷卻至 10°C 並用 BOP-Cl (51 mg, 0.20 毫莫耳) 處理。將混合物攪拌 4 小時並濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷 (15 mL) 中並用 5 mL 份之 0.5 N $NaCO_3$, 0.5 N HCl 及飽和鹽水洗滌並乾燥 ($MgSO_4$)。過濾及濃縮後所得之殘餘物係藉層析術在 25 g 矽膠上純化, 用 7:3 醋酸乙酯: 己烷洗脫, 以得 47 mg 無色玻璃。HR MS: 實測質量, 509.1849。計算質量 509.1844 (M+H)。

b. N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[[3-(3-羥基苯基))-1-氧代丙基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸甲酯 (45 mg, 0.088 毫莫耳) 於 THF (30 mL) 中之溶液係用 $LiOH \cdot H_2O$ (20 mg, 0.47 毫莫耳) 於水 (1.0 mL) 中之溶液處理。加入甲醇 (0.5 mL) 供溶解度, 混合物在室溫下攪拌 18 小時。混合物用 0.5 mL 醋酸酸化並藉 RP-HPLC (5-95-35-214) 直接純化, 以在凍乾後獲得 34.3 mg 白粉。HR MS ($C_{27}H_{27}N_2O_5Cl$): 實測質量, 495.1697。計算質量 495.1687 (M+H)。

實例 121. 使用實例 120 所述之一般程序自 4-胺基-3-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

N-[[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (79.5 mg) 及 2-(3-羥基苯基) 醋酸 (30 mg, 0.2 毫莫耳) 製備 N-[1-(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-4-[[2-(3-羥基苯基))-1-氧代乙基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸, 以得 23 mg 無色玻璃。HR MS ($C_{26}H_{25}N_2O_5Cl$): 實測質量 481.1527。計算質量 481.1530 (M+H)。

實例 122. 使用實例 120 所述之程序自 4-胺基-3-甲基-N-[[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (52 mg) 及 3-硝基苯甲酸 (32 mg, 0.19 毫莫耳) 製備 N-[1-(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-4-[[2-(3-硝基苯基))-1-氧代乙基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸, 以得 15 mg 白粉。HR MS ($C_{25}H_{22}N_3O_6Cl$): 實測質量, 496.1288。計算質量 496.1288 (M+H)。

實例 123. 使用實例 1 及 120 所述之程序自 4-胺基-3-甲基-N-[[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (87.4 mg, 0.22 毫莫耳) 及 2,6-二氯苯醯氯製備 N-[1-(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-4-[[2,6-二氯苯基) 羰基]胺基]-3-甲基-L-苯基丙胺酸, 以得 56 mg 白粉。HR MS ($C_{25}H_{21}N_2O_4Cl_3$): 實測質量 519.0656。計算質量 519.0645 (M+H)。

實例 124. N-[(4-胺基-2-氯苯基) 羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸之製備

a. 4-胺基-2-氯苯甲酸 (43 mg, 0.25 毫莫耳) 及 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸 (100 mg, 0.25 毫莫耳) 及 HBTU (100 mg, 0.27 毫莫耳) 於 DMF (3 mL) 中之溶液係用 DIPEA (0.20 mL) 處理, 混合物在室溫下攪拌 2 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

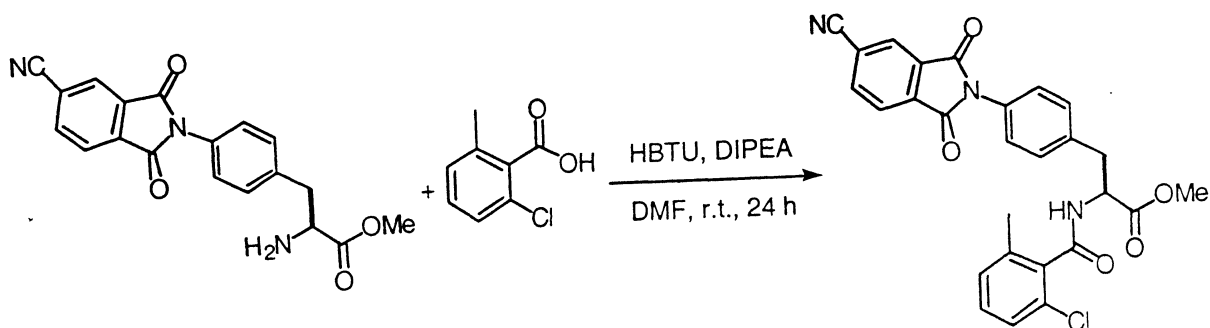
五、發明說明 (106)

時。混合物用水稀釋並用醋酸乙酯萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 洗滌並乾燥 (MgSO_4)。在過濾及濃縮後，殘餘物在 16 g 矽膠上層析，用 4:1 醋酸乙酯：己烷洗脫，以得白色發泡體之 N-[(4-胺基-2-氯苯基)羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基-L-苯基丙胺酸甲酯 (66 mg, 51%)。HR MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$)：實測質量 520.0589。計算質量 520.0597 (M+H)。

b. N-[(4-胺基-2-氯苯基)羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基-L-苯基丙胺酸甲酯 (66 mg, 0.126 毫莫耳) 於 THF (3 mL) 中之溶液用 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0.48 毫莫耳) 於水 (0.5 mL) 中之溶液處理，在室溫下將混合物攪拌隔夜。加入醋酸 (0.5 mL)，混合物直接藉 RP-HPLC (5-95-35-214) 純化以得 40 mg 白色固體。HR MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$)：實測質量 506.0461。計算質量 506.0441 (M+H)。

實例 125. 4-(4-氰基-1,3-二酮基-2H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備

a). 4-(4-氰基-1,3-二酮基-2H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備



五、發明說明 (107)

使用實例3所述之程序，以63%整個產率製備白色固體之4-(4-氰基-1,3-二酮基-2H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯：熔點200-202°C。HR MS：實測質量，502.1173。計算質量，502.1169，M+H。

b). 4-(4-氰基-1,3-二酮基-2H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備。

使用實例110所述之程序，以26%整個產率製備白色固體之4-(4-氰基-1,3-二酮基-2H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸：熔點170-175°C。HR MS：實測質量，488.1004。計算質量，488.1013，M+H。

實例126. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸乙酯之合成

在室溫下，將過量碘乙烷(3.27 g，21毫莫耳)加入N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(1.583 g，3.0毫莫耳)之鈉鹽於DMF(75 mL)中之溶液內。將所得溶液攪拌24小時。混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在而過量碘乙烷及一些DMF係在真空下於旋轉式蒸發器上除去。殘餘物用100 mL醋酸乙酯稀釋，連續用水(2×100 mL)、鹽水溶液(100 mL)洗滌及在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之去除提供白色固體，其係藉矽膠柱式層析術純化，用醋酸乙酯：己烷(1:1)洗脫，以得1.4 g (87%)白色固體之乙酯，熔點230-235°C。HR MS：實測質量，533.0817。計算質量，533.0801 (M+H)。

實例127. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (108)

胺基]-L-苯基丙胺酸乙酯之合成

在室溫下，將過量碘乙烷(10.91 g，70毫莫耳)加入N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(7.0 g，13.84毫莫耳)及粉狀碳酸氫鈉(5.88 g，70毫莫耳)於DMF (100 mL)中之懸浮液內。將所得懸浮液攪拌20小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在而過量碘乙烷及若干DMF在真空下於旋轉式蒸發器上除去。殘餘物用150 mL醋酸乙酸稀釋，連續用水(2×100 mL)、鹽水溶液(100 mL)洗滌並在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之去除可得白色固體，其係自乙腈結晶。所得結晶固體藉過濾收集並在高度真空下乾燥，以得5.58 g (77%)白色固體之N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸乙酯，熔點230-235°C。

實例128. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸2-嗎啉乙酯之合成

在室溫下，將二環己基碳化二亞胺(0.309 g，1.5毫莫耳)及4-二甲基胺基吡啶(61 mg，0.5毫莫耳)加入N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸(0.505 g，1.0毫莫耳)及2-(4-嗎啉基)乙醇(0.262 g，2.0毫莫耳)於THF (13 mL)中之溶液內。將所得混濁溶液攪拌4小時，在該時間，反應混合物之TLC分析顯示酸之不存在。然後，混合物用水(50 mL)稀釋並用醋酸乙酯(3×50 mL)萃取。組合的萃取物用水(2×100 mL)及鹽水溶液(100 mL)洗滌並在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之去除可得白

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

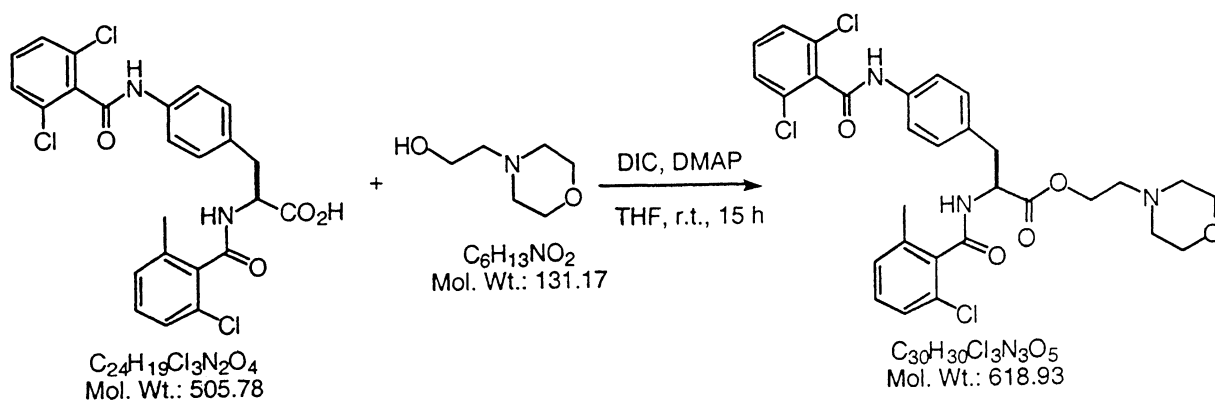
訂

線

五、發明說明 (109)

色固體，其後藉矽膠柱式層析術，使用二氯甲烷：甲醇 (15:1) 作為洗脫物來純化，以得 0.428 g (69%) 白色固體之 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 2-(4-嗎啉基)乙酯，熔點 109-118°C。HR MS：實測質量，618.1311。計算質量，618.1329 (M+H)。

實例 129. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 2-(4-嗎啉基)乙酯之合成

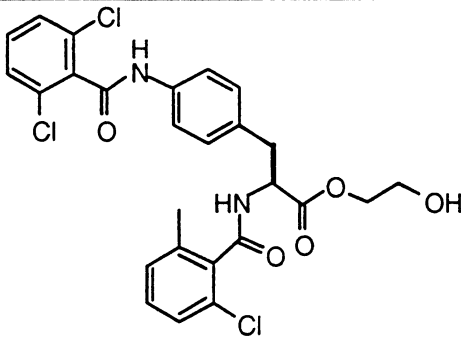
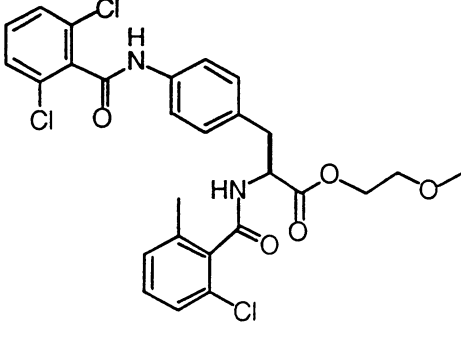
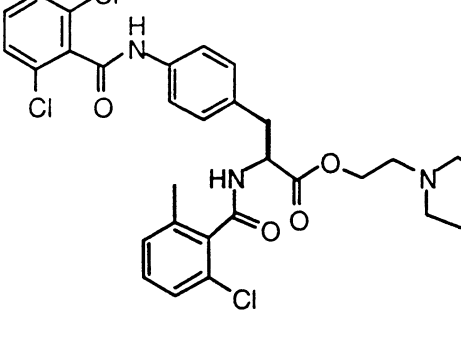


在室溫下，將二異丙基碳化二亞胺 (94.6 mg, 0.75 毫莫耳) 及 4-二甲基胺基吡啶 (30.5 mg, 0.25 毫莫耳) 加入 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 (0.253 g, 0.5 毫莫耳) 及 2-(4-嗎啉基)乙醇 (0.131 g, 1.0 毫莫耳) 於 THF (5 mL) 中之溶液內。在室溫下，將所得混合物攪拌 15 小時，在該時間，反應混合物之 TLC 分析顯示酸之不存在。然後，混合物用水 (50 mL) 稀釋，THF 在真空下除去，殘餘物用二氯甲烷 (3 × 25 mL) 萃取。組合的萃取物用水 (2 × 50 mL)，鹽水溶液 (50 mL) 洗滌並在 $MgSO_4$ 上乾

五、發明說明 (110)

燥。乾燥劑之過濾及溶劑之濃縮可得白色固體，其係藉矽膠柱式層析術，使用二氯甲烷與醋酸乙酯(5:1至1:1)及純粹醋酸乙酯作為洗脫物來純化以得0.2 g (65%)白色固體，熔點109-118°C。

實例130-132。使用實例129所述之程序，製備下列酯衍生物。

實例	結構	產率 %	HRMS 計算質量	HRMS 實測質量
130		60	549.0751	549.0738
131		47	563.0907	563.0912
132		52	604.1536	604.1539

五、發明說明 (111)

實例 133. 根據實例 129 所述之程序，以 32% 產率製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 1-甲基-2-(4-嗎啉基)乙酯之合成。HR MS 計算值：632.1484。實測值：632.1486 (M+H)。

實例 134. 根據實例 127 所述之程序，以 60% 產率製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 1-甲基乙酯。HR MS m/z 計算值，569.0778。實測值，569.0774 (M+Na)。

實例 135. 根據實例 127 所述之方法製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 2-甲基丙酯。HR MS m/z 計算值，561.1114。實測值，561.1125 (M+H)。

實例 136. 根據實例 128 所述之方法製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸 1-甲基-4-六氫吡啶酯。HR MS $C_{30}H_{30}Cl_3N_3O_4$ ：實測值，602.1386，計算值：602.1380 (M+H)。

實例 137. 根據實例 127 所述之程序，以 75% 產率製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸丁酯。HR MS $C_{28}H_{27}Cl_3N_2O_4$ ：實測值，561.1115。計算值，561.1114 (M+H)。

實例 138. 根據實例 129 所述之程序，以 78% 產率自 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸及 2-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-六氫吡啶基]乙醇製備 N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (112)

基]-L-苯基丙胺酸2-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-六氫吡
啶基]乙酯。HR MS：實測質量，717.1995。計算質量，
717.2013 (M+)。

實例 139. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]
胺基]-L-苯基丙胺酸2-(1-六氫吡啶基]乙酯

在室溫下，將HCl於二噁烷(3.0毫莫耳，0.75 mL，4N)中
之溶液加入N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]
胺基]-L-苯基丙胺酸2-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-
六氫吡啶基]乙酯(1.0毫莫耳，0.72 g)於二噁烷(4 mL)中之
溶液內。在室溫下，將所得溶液攪拌2小時，在該時間，
反應混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。然後二噁
烷在真空下除去，固體用醚(15 mL)研成粉狀。將醚傾析
及固體在高度真空下乾燥，以得0.68 g (90%)白色固體。
HR MS (C₃₀H₃₁Cl₃N₄O₄)：實測質量，617.1464。計算質量，
617.1489 (M+H)。

實例 140. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]
胺基]-L-苯基丙胺酸2-(4-甲基-1-六氫吡啶基]乙酯之製備

在室溫下，將甲基碘(3.0毫莫耳，0.43 g)加入來自實例
139之N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺
基]-L-苯基丙胺酸2-(1-六氫吡啶基]乙酯二鹽酸鹽(1.0毫莫
耳，0.617 g)與K₂CO₃(8.0毫莫耳，1.1 g)於NMP(10 mL)中
之懸浮液內。在室溫下，將所得混合物攪拌48小時，在該
時間，反應混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。然
後，混合物用水(100 mL)稀釋，沉澱的固體過濾收集及在

五、發明說明 (113)

高度真空下乾燥。此固體藉逆相 HPLC 純化，以得 0.35 g (55%) 白色固體。HR MS ($C_{31}H_{33}Cl_3N_4O_4$): 實測質量，631.9208。計算質量，631.9193 (M+H)。

實例 141. N-甲基-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯之製備

在室溫下，將甲基碘(28毫莫耳，1.75 mL)加入N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-硝基苯基丙胺酸甲酯(0.375毫莫耳，142 mg)與氧化銀(1.5毫莫耳，340 mg)於DMF (2 mL)中之懸浮液內。在室溫下，將懸浮液攪拌2日，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在，將固體過濾。將溶液濃縮，用醋酸乙酯(30 mL)稀釋，用水(20 mL)，鹽水溶液(20 mL)洗滌並在無水硫酸鎂上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之去除可得99 mg (67%)淡棕色油。LR MS ($C_{19}H_{19}ClN_2O_5$): 390 (M+H)。

實例 142. 2-胺基-N-甲基-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下，將甲醇(4 mL)及水(2 mL)加入來自實例 141 之 N-甲基-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯(0.5毫莫耳，192 mg)，鋅粒(~325篩孔，5.0毫莫耳，0.33 g，10當量)及氯化銨(7.5毫莫耳，0.4 g，15當量)之混合物內。在加水後，反應為外熱性。在室溫下將懸浮液攪拌2小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存，反應混合物經沸石過濾。濾餅用甲醇(30 mL)及水(20 mL)洗滌。將濾液濃縮以除去甲醇，殘餘物用醋酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

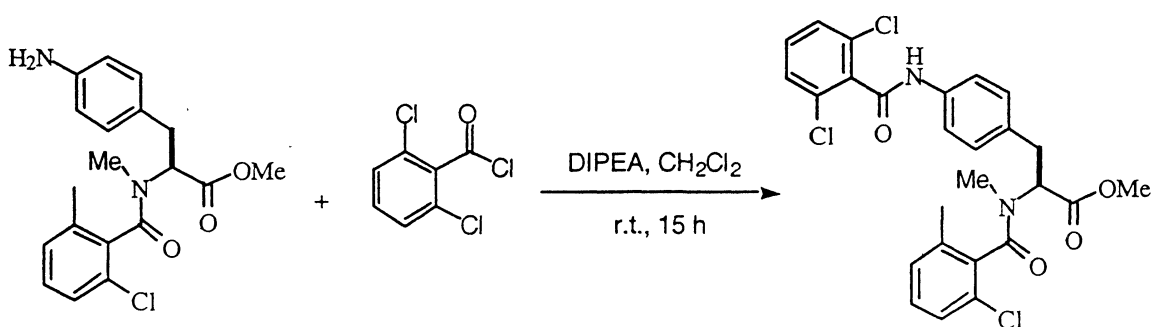
訂

線

五、發明說明 (114)

酯 (3 × 20 mL) 萃取。組合的萃取物用鹽水溶液 (30 mL) 洗滌並在無水硫酸鎂上乾燥。乾燥劑之過濾及溶劑之濃縮可得 148 mg (82%) 黃色油。LR MS ($C_{19}H_{21}ClN_2O_3$): 361 (M+H)。

實例 143. 4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-N-甲基-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。



使用實例 1 所述之程序，以 68% 整個產率製備非晶固體之 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。LR MS ($C_{26}H_{23}Cl_3N_2O_4$): 534 (M+H)。

實例 144. 4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-N-甲基-N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備

使用實例 13 所述之程序，以 59% 整個產率自實例 143 之產物製備白色固體之 N-[1-(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-N-甲基-4-[[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸。HR MS: 實測質量, 519.0631。計算質量, 519.0645 (M+H)。

實例 145. 2-氯-6-甲基苯甲酸之製備。

a. 2-氯-6-甲基苯醛之製備。

五、發明說明 (115)

設有磁性攪拌器、溫度計、加戊漏斗及氫氣入口之500 mL三頸式圓底燒瓶裝入75 g (494毫莫耳) 2-氯-6-甲基苯甲腈及400 mL甲苯(在4 Å分子篩上有效)。將混合物冷卻至-2°C (冰+丙酮) 並滴入DIBAL-H (593毫莫耳, 593 mL, 1.0N) 於己烷中之溶液歷30分鐘, 同時保持溫度在0°C以下。在加入後, 在0°C下將反應混合物攪拌1小時, 然後加溫至室溫。在室溫下2小時後, TLC分析顯示起始物質之不存(4:1 己烷: 醚, 磷鉬酸噴灑, 因為藉紫外線螢光之分析為誤導)。將反應混合物倒入冰(2000 g)及濃縮硫酸(50 mL)中並攪拌隔夜。沉澱的固體藉過濾收集, 濾液用醚(2×200 mL)萃取。組合的萃取物用鹽水溶液洗滌並在MgSO₄上乾燥。乾燥劑之過濾及溶液之濃縮可粗醛, 其係與上述固體組合以得71.31 g (93%)適用於下一步驟之黃色固體。

b. 2-氯-6-甲基苯甲酸之製備。

設有磁性攪拌器、溫度計、加戊漏斗及氫氣入口之1000 mL三頸式圓底燒瓶裝有71.31 g (461毫莫耳, 獲自上述實驗之粗產物) 2-氯-6-甲基苯醛及750 mL乙腈。在室溫下, 加入磷酸二氫鈉(115毫莫耳, 15.9 g, 0.25當量) 於水(240 mL)中之溶液, 接著過氧化氫(50 mL, 30%)至此懸浮液內。然後, 在0°C下滴入氯化鈉(73.5 g, 811毫莫耳, 1.76當量) 於水(700 mL)中之溶液內, 同時保持溫度在3°C以下。在加入後, 在0°C至室溫下將黃色懸浮液攪拌15小時, 在該時間, 混合物之TLC分析顯示醛之不存在。然後在0°C下滴入亞硫酸氫鈉(73 g, 701毫莫耳, 1.52當量) 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (116)

水(200 mL)中之溶液，直到黃色消失為止(KI紙正面)。冷卻作用主要控制外熱反應。溶劑在真空下除去以得白色固體。固體藉過濾收集，濾液用醚(200 mL)萃取。上述固體亦溶解於此醚溶液內並用10% NaOH溶液(2×200 mL)洗滌。鹼性水溶液用10% HCl中和至pH~1。沉澱的白色固體藉過濾收集並在空氣中乾燥以得54.88 g (65%，全部在二個步驟)白色固體之2-氯-6-甲基苯甲酸。

實例146. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

a. 4-硝基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下，將甲基碘(1.13毫莫耳，70.4 mL)加入4-硝基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸(226.2毫莫耳，70.2 g)與碳酸鈉(1.13莫耳，95 g)於DMF (500 mL)中之懸浮液內。在室溫下，將懸浮液攪拌15小時，此時混合物之TLC分析顯示起始酸之不存在，而過量甲基碘及一些DMF在高度真空下除去。將混合物倒入水(2 L)中並在室溫下攪拌，由於隔週緩慢形成之沉澱物。沉澱的固體藉過濾收集並用水(2 L)洗滌。在空氣及真空乾燥後，72 g (98%) 4-硝基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯被單離為淡黃色固體，熔點95-96°C。 ^1H NMR, DMSO- d_6 (400 Mhz) δ 8.16 (d, 2H, J=20 Hz), 7.53 (d, 2H, J=20 Hz), 7.39 (d, 1H, J=22 Hz), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.96-3.19 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。 ^{13}C NMR, CDCl_3 (100 Mhz) d

五、發明說明 (117)

172.04, 155.29, 146.27, 145.96, 130.48, 123.18, 78.36, 54.44, 51.9, 36.1, 27.99。HR MS: 實測質量, 325.1404。計算質量, 325.1400 (M+H)。

b. 4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備

在室溫下, 將甲醇 (1 L) 及水 (500 mL) 加入 4-硝基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (222 毫莫耳, 72 g)、鋅粒 (~325 篩孔, 22 毫莫耳, 145.2 g, 10 當量) 及氯化銨 (3.3 毫莫耳, 178.1 g, 15 當量) 之混合物中。在加水後, 反應混合物為外熱性且溫度升至 45 至 50°C。在室溫下, 將懸浮液攪拌 1 小時, 在該時間, 混合物以 TLC 分析顯示起始物質之不存在, 反應混合物經沸石過濾, 用甲醇 (1 L) 及水 (500 mL) 洗滌濾餅。濃縮以除去甲醇及一些水, 導致白色固體之形成, 其係藉過濾收集及用水洗滌。在空氣乾燥後, 可得 65.5 g (定量) 白色固體, 熔點 86-89°C。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 6.9 (d, 2H, J=20Hz), 6.62 (d, 2H, J=20 Hz), 7.39 (d, 1H, J=22 Hz), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96-3.19 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。HR MS: 實測質量, 284.1614。計算質量, 294.1621)。

c. 4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下, 將二異丙基乙胺 (192 毫莫耳, 33.4 mL) 加入 4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (127.6 毫莫耳, 37.57 g) 與 2,6-二氯苯甲醯氯 (140.6 毫莫耳,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (118)

29.45 g)於二氯甲烷(350 mL)中之溶液內。在室溫下，將棕色溶液攪拌15小時以得白色懸浮液。此時，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。固體藉過濾收集，用二氯甲烷(150 mL)洗滌及空氣乾燥以得52.75 g (88.4%)白色固體，熔點148-151°C。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 10.68 (s, 1H), 7.47-7.6 (m, 5H), 7.2-7.29 (m, 3H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.79-2.99 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。¹³C NMR, CDCl₃ (100 Mhz) d 172.49, 161.82, 155.37, 136.99, 136.36, 131.28, 131.16, 129.48, 128.19, 119.31, 78.27, 55.3, 51.76, 35.9, 27.77。HR MS: 實測質量466.1069。計算質量，466.1062 (M+H)。

c. 4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽之製備。

在室溫下，4-[(2,6-二氯苯基羰基)胺基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(92.97毫莫耳，43.45 g)於二噁烷(90 mL)中用166 mL 4N鹽酸於二噁烷中處理。5分鐘後，固體進入溶液內，將混合物攪拌2小時。有些二噁烷在真空下除去以得黃色漿汁並加入250 mL乙醚。樹膠被形成，將其溶解於THF (100 mL)及甲醇(100 mL)內。溶劑在真空下除去，以得43.7 g (100%)白色固體之鹽酸鹽。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 10.81 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=22 Hz), 7.58 (d, 2H, J=18 Hz), 7.51 (t, 1H, J=15 Hz), 7.24 (d, 2H, J=22 Hz), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 2H), ¹³C NMR, CDCl₃ (100 Mhz) d 169.03, 161.72,

五、發明說明 (119)

137.56, 136.11, 131.19, 130.95, 129.93, 129.79, 128.06, 119.46, 53.17, 52.6, 35.13。HR MS: 實測質量, 367.0611。計算質量, 367.0616 (M+)。

實例 147. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下, 將 HBTU (276 毫莫耳, 105 g) 及二異丙基乙胺 (1.24 莫耳, 119 mL) 加入 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (272.5 毫莫耳, 110 g) (來自實例 146) 與 2-氯-6-甲基苯甲酸 (276 毫莫耳, 47.15 g) 於 DMF (600 mL) 中之溶液內。在室溫下, 將澄清溶液攪拌 48 小時, 在該時間, 反應混合物之 TLC 分析顯示起始物質之不存在。將反應混合物緩慢倒入 5 L 水中, 水含有冰以降低溫度。將白色沉澱的固體凝固, 固體藉過濾收集。固體餅塊用水 (1 L) 及己烷 (1 L) 洗滌並空氣乾燥, 以得 150 g 粗產物。將此固體產物溶解於熱乙腈 (1 L) 中並在冰箱中冷卻。固體藉過濾收集並用己烷 (500 mL) 洗滌及空氣乾燥以得 101.1 g。將母液濃縮, 殘餘物藉矽膠柱式層析術純化, 用二氯甲烷及醋酸乙酯 (15:1) 洗脫, 以得另外 17.07 g (全部=118.17 g, 83%), 熔點 244-245°C。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 10.66 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J=19 Hz), 7.47-7.6 (m, 5H), 7.15-7.29 (m, 5H), 4.58-4.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=17, 13 Hz), 2.87 (dd, 1H, J=17, 11 Hz), 2.09 (s, 3H)。HR MS: 實測質量, 518.0652。計算質量, 518.0641。

實例 148. 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(2-氯-6-甲基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (120)

基)羰基]-L-苯基丙胺酸之製備。

在室溫下，將含水1.0 N氫氧化鈉(250 mL)加入來自實例147之4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(166毫莫耳，86.2 g)於乙醇(350 mL)中之懸浮液內。將混合物加熱至40-45°C，將所得澄清溶液攪拌3-4小時。然後，將混合物冷卻至室溫，乙醇在旋轉式蒸發器上除去。殘餘物用100 mL水稀釋。中性雜質被萃取進入醚(2×100 mL)中，鹼性含水層用1 N HCl中和。沉澱的固體藉過濾收集，固體餅塊用水(1 L)洗滌並在空氣中乾燥隔週。粗固體溶解於熱乙腈(2 L)中，所得溶液存放於冰箱中歷15小時。白色結晶固體藉過濾收集並用冷乙腈(100 mL)洗滌。在空氣乾燥後，可79.76 g (95%)白色固體，熔點212-215°C。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 10.66 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J=19 Hz), 7.47-7.6 (m, 5H), 7.15-7.29 (m, 5H), 4.58-4.68 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J=17, 13 Hz), 2.87 (dd, 1H, J=17, 11 Hz), 2.09 (s, 3H)。HR MS: 實測質量，505.0483。計算質量，505.0488 (M+)。

實例149 2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶羧酸之製備。

將2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶羧酸乙酯於40 mL THF及10 mL 1N氫氧化鈉溶液中之溶液加熱至回流歷48小時。混合物之TLC (3:7甲醇:二氯甲烷)顯示起始物質被消耗。混合物用醋酸(5 mL)酸化及蒸發至乾燥。殘餘物用THF研成粉狀並將溶液濃縮，以得0.7 g含有一些THF與醋酸之物質，如NMR所示。此物質與類似實驗之產物組合，在90 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (121)

矽膠上層析，用(3:7)甲醇：二氯甲烷洗脫，以得1.05 g固體。此物質用甲苯(6 mL)稀釋並蒸發若干次以除去大部份醋酸，在高度真空下乾燥後，以得0.9 g發泡體。LR-ES-MS (C₉H₆F₃NO₂): 218 (M-H)。

實例150. N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基)羰基]胺基]-L-苯基丙脫酸之製備。

a. 在0°C下(冰浴)，在一滴DMF及草醯氯(0.78毫莫耳，99 mg)加入來自實例149之2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶羧酸(102 mg，0.6毫莫耳)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液內。在此溫度下，將溶液攪拌30分鐘，加溫至室溫並攪拌另外1小時。然後，溶劑及過量草醯氯在真空下除去，殘餘物在高度真空下乾燥。加入4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(0.5毫莫耳，212 mg)，將混合物溶解於二氯甲烷(5 mL)中。在室溫下，將DIPEA (2.0毫莫耳，0.258 g)加入此澄清溶液內。將混合物攪拌15小時，在該時間，混合物之TLC分析顯示起始物質之不存在。混合物用二氯甲烷(20 mL)與水(100 mL)稀釋。將二層分離，有機層用飽和碳酸氫鈉(20 mL)、鹽水溶液(30 mL)洗滌並在無水硫酸鎂上乾燥。乾燥劑之過濾與溶劑之去除可得粗產物，其直接用於下一步驟。

實例151-155。使用實例109所述之偶合程序及實例13所述之酯水解程序，藉等莫耳量之4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯與適當雜芳香族羧酸之處理來製備下示之N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-4-[(雜芳基)羰基]胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

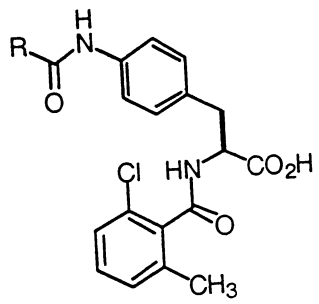
裝

訂

線

五、發明說明 (122)

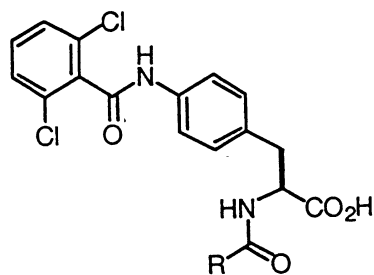
基]-L-苯基丙胺酸衍生物。



實例	R	產率 %	式	LRMS (M+H) 實測質量	IC50 nM
151		17	C23H18N4O4ClF3	507	
152		38	C25H26N3O4ClS	500	967
153		49	C23H22N3O5Cl	456	975
154		74	C27H24N5O4Cl	518	2,474
155		7.5	C26H24N5O4Cl	506	644

五、發明說明 (123)

實例 156-160。使用實例 3 所述之一般程序藉偶合 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯與適當雜芳香族羧酸，接著使用實例 13 所述之一般程序藉酯水解來製備下
示之 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(雜芳基) 羰基]-L-
苯基丙胺酸衍生物。



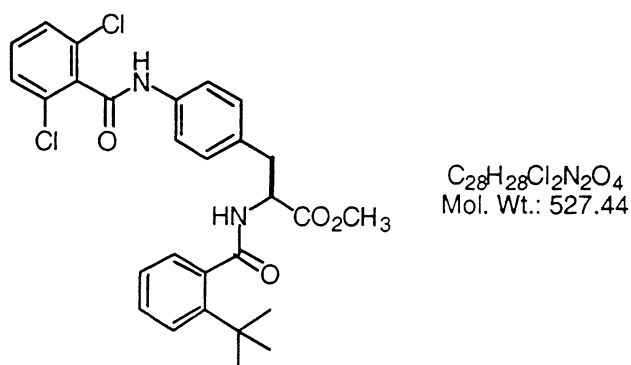
實例	R	產率 %	式	LRMS · (M+1) 實測質量	IC50 nM
156		80	C25H20Cl2F3N3O4	554	114
157		25	C24H23Cl2N3O4S	520	
158		75	C22H19Cl2N3O5	476	946
159		63	C26H21Cl2N5O4	538	988
160		47	C25H21Cl2N5O4	526	

五、發明說明 (124)

實例 161. 使用實例 3 所述之一般程序以 77% 產率自 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-乙醯基-6-甲基苯甲酸製備 N-[(2-乙醯基-6-甲基苯基) 羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸。HR MS: 實測質量, 521.1024。計算質量, 521.1053 (M+H)。

實例 162. 使用實例 3 所述之一般程序以 38% 產率自 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-乙醯基-6-甲基苯甲酸製備 N-[(2-乙醯基-6-甲基苯基) 羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸。HR MS: 實測質量, 547.0579。計算質量, 547.0594 (M+Na)。

實例 163. 使用實例 3 所述之一般程序, 自 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-(1,1-二甲基乙基) 苯甲酸製備 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[[2-(1,1-二甲基乙基) 苯基] 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS: 實測質量, 527.1523。計算質量, 527.1573 (M+H)。



五、發明說明 (125)

實例 164. 使用實例 105 所述之二步驟一般程序，以二步驟自 2,6-雙(1-甲基乙基)苯酚製備 2,6-雙(1-甲基乙基)苯甲酸。HR MS：實測質量，206.0325。計算質量，206.0342 (M+)。

實例 165. 使用實例 3 所述之一般程序，自 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2,6-雙(1-甲基乙基)苯甲酸製備 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[[2,6-雙(1-甲基乙基)苯基]羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。LR MS: 555 (M+)。

實例 166. 使用實例 3 所述之一般程序，自 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯與 2-甲氧基苯甲酸製備 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(2-甲氧基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，501.0984。計算質量，501.0984 (M+H)。

實例 167. 使用實例 3 所述之一般程序，以 73% 產率自 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-氯-4-甲基磺醯基苯甲酸製備 4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺基]-N-[(2-氯-4-甲基磺醯基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，583.0263。計算質量，583.0264 (M+H)。

實例 168. 使用實例 3 所述之一般程序，自 4-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2,6-二氯苯甲酸製備 4-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯。

實例 169. 使用實例 13 所述之一般程序，藉來自實例 168 之 N-[(2,6-二氯苯基)羰基]-4-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之水解來製備 N-[(2,6-二氯苯基)羰基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

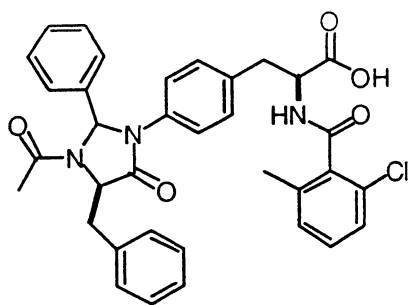
訂

泉

五、發明說明 (126)

4-[[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基] 胺基 -L-苯基丙胺酸。

實例 170. 4-[(2S,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(苯基甲基)-5-酮基-1-咪唑啉基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸及 4-[(2R,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(苯基甲基)-5-酮基-1-咪唑啉基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸之製備。



a. N-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-4-[(2R)-2-胺基-1-酮基-3-苯基丙基]胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成

將 Fmoc-D-苯基丙胺酸 (8.70 g, 22.5 毫莫耳)、DIPEA (12 mL, 69 毫莫耳) 及 HBTU (8.50 g, 22.5 毫莫耳) 加入 4-胺基-N-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (5.09 g, 17 毫莫耳) 於 DMF (60 mL) 中之溶液內。然後在室溫下將混合物攪拌 4 小時。反應混合物用水 (150 mL) 稀釋，沉澱之淡黃色固體藉過濾收集。然後將此固體再溶解於 60 mL 丙酮中，溶液用 100 mL 水處理。固體藉過濾收集並用 1 N HCl, H₂O 洗滌。在 60°C 真空下乾燥隔夜後，可得淡黃色固體 (13.2 g)。將一份此固體 (2.51 g, 3.78 毫莫耳) 溶解於 15 mL DMF 中，並將 1.5 mL 六氫吡啶加入溶液內。在室溫

五、發明說明 (127)

下將上述溶液攪拌45分鐘。在除去溶劑後，殘餘物自醋酸乙酯-己烷再結晶，以得81.5%產率之N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-[[(2R)-2-胺基-1-酮基-3-苯基丙基胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯(1.36 g, 3.0毫莫耳)。LR MS 442 (M+H)。

b. 4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之合成。

在室溫下，將上述胺(1.48, 3.35毫莫耳)與苯甲醛(376 μ l, 3.7毫莫耳)於二氯甲烷(10 mL)與鄰甲酸甲酯(10 mL)中之溶液攪拌3日。然後將反應燒瓶加溫至90°C並加入醋酸酐(純淨, 1.8 mL)。在110°C下將所得混合物攪拌4小時。然後將溶劑蒸發，粗產物藉矽膠層析術(醋酸乙酯：己烷=1:1)純化，以得4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯非對映體1 (417 mg)及非對映體2 (1.25 g)。此等化合物在咪唑烷酮環之2位為非對映性。二個非對映體均可得LR MS (C₃₃H₃₇N₃O₆): 572 (M+H)。

c. 4-[(2S,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(苯基甲基)-5-酮基-1-咪唑啉基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯之製備。

在室溫下，4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯(非對映體1)(415 mg, 0.7毫莫耳)用10 mL 4 N HCl於二噁烷中處理2小時。在除去溶劑後，殘餘物在真空下乾燥隔夜。將殘餘物(241 mg, 0.471毫莫耳)溶解於DMF (4 mL)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (128)

中，並在室溫下用 2-氯-6-甲基苯甲酸(105 mg，0.617毫莫耳)、HBTU (234 mg，0.617毫莫耳)及 DIEA (246 μ l，1.42毫莫耳)處理 4 小時。混合物用 30 mL 醋酸乙酯稀釋，混合物用 1 N HCl、水及鹽水(各 8 mL)洗滌。在 $MgSO_4$ 上乾燥後，除去溶劑，殘餘物經矽膠過濾，用醋酸乙酯：己烷(4:1)洗脫，以得 4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯非對映體 1。

d. 4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸對映體 1 之製備。

在室溫下，4-(3-乙醯基-5-酮基-2-苯基-4-苯基甲基-1-咪唑烷基)-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯非對映體 1 (90 mg，0.128毫莫耳)於 EtOH (3 mL)用 NaOH (1 N，0.3 mL)處理 30 分鐘。所得溶液用 1 滴 HOAc 酸化並藉 HPLC (C-18，直線梯度自 5% 乙腈至 95% 於水中歷 30 分鐘)以在凍乾後獲得白色固體。MS：實測質量，609.9 (M+H)。

實例 171. 使用實例 170 所述之一般程序，自 4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 Fmoc-D-3-六氫吡啶基丙胺酸製備 4-[(2S,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(3-六氫吡啶基甲基)-5-酮基-1-咪唑啉基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸及 4-[(2R,4R)-3-乙醯基-2-苯基-4-(3-六氫吡啶基甲基)-5-酮基-1-咪唑啉基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸。

五、發明說明 (129)

基]-L-苯基丙胺酸。在咪唑啉環之2位之二個非對映體未被C-18 RP-HPLC真正分離，化合物被檢定為混合物。HR MS：實測質量，611.2070，計算質量，611.2061 (M+H)。

實例172. 使用實例3所述之一般程序，以35%產率自4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及2-氯-4-羥基苯甲酸製備4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-氯-4-羥基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，521.0433。計算質量，521.0438 (M+H)。

實例173. 使用實例3所述之一般程序，以99%產率自4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及2-甲基磺醯基苯甲酸製備4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-甲基磺醯基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。LR MS: 548 (M+)。

實例174. 使用實例3所述之一般程序，以35%產率自4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯以及2-(1-甲基) 乙基-6-甲基苯酸製備4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-(1-甲基) 乙基-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，526.1417。計算質量，526.1426 (M+)。

實例175. 使用實例3所述之一般程序，以64%產率自4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及2-溴-6-甲基苯甲酸製備4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-溴-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，563.0138。計算質量，563.0140 (M+H)。

實例176. 使用實例3所述之一般程序，以46%產率自4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (130)

[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯及 2-乙基-6-甲基苯甲酸製備 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-乙基-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯。HR MS：實測質量，513.1359。計算質量，513.1348 (M+H)。

實例 177. 使用實例 107 所述之一般方法，自 4-[[(2,4-二甲基-3-吡啶基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽及 2,6-二氯苯甲酸製備 N-[(2,6-二氯苯基) 羰基]-4-[(2,4-二甲基-3-吡啶基) 羰基] 胺基]-L-苯基丙胺酸。MS (M+H) 486 (2Cl)。

實例 178. 4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸鈉鹽之製備。

在室溫下，4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基] 胺基]-N-[(2-氯-6-甲基苯基) 羰基]-L-苯基丙胺酸 (127.13 毫莫耳，64.3 g) 於水 (500 mL) 中之懸浮液用水性 1.0 N 氫氧化鈉 (120 mL) 滴定，直到溶液之 pH 變成中性為止。為了有效完成溶解，在滴定之過程中，將混合物加溫至 40-45°C。有些水在真空下除去至大約容量為 300 至 350 mL，澄清溶液在高度真空下凍乾 2 日，以得 67 g (100%) 白色非晶固體。分析值 C₂₄H₁₈ClO₃NaO₄•0.70 H₂O：實測質量 C, 54.62; H, 3.44; N, 5.31; Cl, 20.15; Na, 4.36; H₂O, 2.33。Fd: C, 54.37; H, 3.49; N, 5.18; Cl, 20.11; Na, 4.25; H₂O, 2.54。

實例 179. VLA-4/VCAM-1 篩分檢驗

界定為完成結合至固定 VCAM-1 之 VLA-4 拮抗劑活性係使用固相雙抗體 ELISA 定量。結合至 VCAM-1 之 VLA-4 (α4β1 integrin) 係藉抗 integrin β1 抗體：HRP-共軛抗鼠 IgG：生色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (131)

基材(K-Blue)之錯合物值檢。最初，此承受塗佈96摺緣板(Nunc Maxisorp)與重組細胞人體VCAM-1 (100 μ l PBS中0.4 μ g)，密封各板，然後讓板在4 $^{\circ}$ C下對4 Å靜置18小時。VCAM塗過之板隨後用250 μ l 1% BSA/0.02% NaN₃阻塞以減少非特定性結合。在檢驗之日，所有板皆用VCAM檢驗緩衝液(200 μ l/阱 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 1 mM MnCl₂, 0.05% Tween 20; pH 7.4)洗滌兩次。將試驗化合物溶解於100% DMSO中，然後在供應有1 mg/mL BSA之VCAM檢驗緩衝液中以1:20稀釋(即，最後的DMSO=5%)。一系列1:4稀釋液被實施以完成對各試驗化合物之濃度範圍為0.005 nM至1.563 μ M。將各稀釋液每阱100 μ l加入VCAM塗過之板，接著加入10 μ l Ramos細胞衍生之VLA-4。此等板按序在平台式搖動器上混合1分鐘，在37 $^{\circ}$ C下培育2小時，然後用200 μ l/阱VCAM檢驗緩衝器洗滌四次。100 μ l鼠抗人體integrin b1抗體被加入各阱(VCAM檢驗緩衝液+ 1 mg/mL BSA中0.6 μ g/mL)，使之在37 $^{\circ}$ C下培育1小時。在此培育期間結束時，所有板皆用VCAM檢驗緩衝液(200 μ l/阱)洗滌四次。然後，將對應第二抗體，HRP-共軛羊抗鼠IgG (100 μ l與阱@1:800稀釋於VCAM檢驗緩衝液+ 1 mg/mL BSA)，加入各阱中，接著在室溫下1小時培育並用VCAM檢驗緩衝液三次洗滌(200 μ l/阱)結束。顯色作用藉加入100 μ l K-Blue與阱(15分鐘培育，室溫)開始，藉加入100 μ l Red Stop緩衝劑與阱而終止。然後所有板皆被讀取於UV/V，650 nM光譜儀。其結果被計算為全部結合之%

五、發明說明 (132)

抑制率 (即 , 在試驗化合物之不存在下 VLA-4 + VCAM-1) 。本發明化合物之選定數據示於下表 :

實例	ELISA IC ₅₀ nM
13	0.33
15	5.9
16	0.44
17	1.85
18	11
19	1.87
20	2.2
21	1.4
22	1.6
23	0.48
24	0.25
25	0.42
26	8.6
27	1.9
28	3.3
30	2.0
30	1.6
31	0.51
90	1.2
91	0.20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (133)

92	0.42
93	1.6
94	0.25
95	0.46
96	0.47
97	0.44
98	2.35
99	0.58
100	10
101	9.9
102	41
107	0.79
108	0.63
114	1.14
115	4.5
120	4.5
121	5.8
122	0.67
123	1.7
124	0.63
125	1.7

實例 180. Ramos (VLA-4)/VCAM-1細胞基的篩分檢驗協議

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (134)

物質：

可溶性重組細胞的人體 VCAM-1 (5-與 7-Ig 範圍之混合物) 係藉免疫親和性層析術自 CHO 細胞培養介質純化並保持於含有 0.1 M 三甘胺酸 (pH 7.5), 0.1 M NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM PMSF, 0.02% 0.02% NaN₃ 及 10 μ g/mL 亮胺素之溶液中。Calcein-AM 購自 Molecular Probes 公司。

方法：

界定為匹配結合至固定 VCAM-1 之細胞表面 VLA-4 能力之 VLA-4 (a4b1 integrin) 拮抗劑活性係使用 Ramos-VCAM-1 細胞結合檢驗來定量。承載細胞表面 VLA-4 之 Ramos 細胞標示為螢光染料 (Calcein-AM) 並在試驗化合物之存在或不存在下使之結合至 VCAM-1。與結合細胞締合之螢光強度之減少 (% 抑制率) 反映 VLA-4 居間之細胞粘附藉試驗化合物之競爭性抑制。

最初，此承受塗佈 96 摺緣板 (Nunc Maxisorp) 與重組細胞人體 VCAM-1 (100 μ l PBS 中 100 ng)，密封各板，讓各板在 4 °C 下對 A 靜置 18 小時。VCAM 塗佈過板隨後用 0.05% Tween-20 於 PBS 中洗滌兩次，然後用 200 μ l 阻塞緩衝液 (1% BSA/0.02% 硫柳汞) 阻塞 1 小時以減少非特定結合。用阻塞緩衝液培育後，將板倒轉，抹掉及剩餘緩衝劑吸入。然後各板用 300 μ l PBS 洗滌，倒轉及剩餘 PBS 吸入。

將試驗化合物溶解於 100% DMSO 中，然後在 VCAM 細胞粘附檢驗緩衝液 (50 mM TRIS-HCl 中 4 mM MgCl₂, pH 7.5) (最後的 DMSO=4%) 內以 1:25 稀釋。一系列 8 種 1:4 稀釋液對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (135)

各化合物實施(一般濃度範圍為1 nM-12,500 nM)。將100 μ l/ 阱各稀釋液加入VCAM塗過之板中，接著加入100 μ l Ramos細胞(1% BSA/PBS中200,000細胞/ 阱)。在室溫下，將含有試驗化合物與Ramos細胞之板培育45分鐘，然後加入165 μ l/ 阱PBS。將板倒轉以除去非結合細胞、抹掉及加入300 μ l/ 阱PBS。再將板倒轉，抹掉及剩餘緩衝劑輕輕吸入。將100 μ l Lysis緩衝劑(在50 mM TRIS-HCl中0.1% SDS，pH 8.5)加入各阱中，在旋轉式搖動平台上攪動2分鐘。然後，在Cytofluor 2300(微孔)螢光測量系統(激磁=485 nm，發射=530 nm)上讀取板之螢光強度。其結果示於下表：

實例	Ramos IC50 nM
13	15
15	2,600
16	85
19	351
20	1,630
21	1,270
22	1,320
23	316
24	20
25	103
90	23
91	9.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (136)

92	255
93	49
94	9.5
95	33
107	20
108	22
115	678
120	439
121	515
122	430
123	316
124	985
150	47
152	967
153	975
154	2,474
155	644
156	114
158	946
159	988
169	30
170	33.5
171	13.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (137)

實例 181. 口服劑量形式

項目	成份	錠劑			
		25	100	250	500
1	本發明之化合物	25	100	250	500
2	無水乳糖	83	35	19	38
3	Croscarmellose sodium	6	8	16	32
4	Povidone K30	5	6	12	24
5	硬脂酸鎂	1	1	3	6
	全部重量	120	150	300	600

製造程序：

1. 在適當混合器中將項目 1，2，3 混合 15 分鐘。
2. 用 20% PVP K30 溶液粒化步驟 1 之粉狀混合物。
3. 在 50°C 下乾燥步驟 2 之顆粒。
4. 將步驟 3 之顆粒通過適當研磨設備。
5. 將項目 5 加入步驟 4 之研磨過顆粒及混合器歷 3 分鐘。
6. 在適當壓機上擠壓步驟 5 之顆粒。

實例 182. 氣溶膠投藥配方

成份	Qty/mL
本發明之化合物	3-150 mg*
氯化鈉	8.0 mg
磷酸緩衝劑(20 mM) pH 7.0* q.s.	1.0 mL

* 視化合物之活性而定

pH 可用氫氧化鈉溶液 (1N) 或 HCl 溶液 (10% w/v) 調整。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (138)

程序：

1. 在緩衝劑內溶解藥物。
2. 經由0.22微米濾器過濾溶液。

在噴灑上述溶液後(如使用Malvern Mastersizer X所測定)
之粒子大小分佈為1至6微米之範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

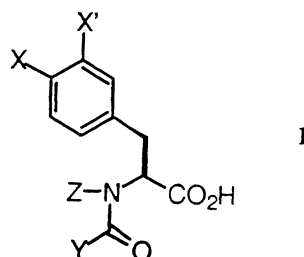
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: N-烷醇基苯基丙胺酸衍生物)

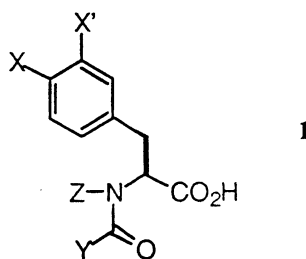
本發明係有關下式之化合物:



及其鹽與酯，其中X，X'，Z及Y如說明書內所述，且其具有抑制VCAM-1與表現VLA-4之細胞間結合作用之抑制劑活性。該等化合物可用於治療其症狀及/或傷害與VCAM-1與表現VLA-4之細胞的結合作用有關之疾病。

英文發明摘要 (發明之名稱: "N-ALKANOYLPHENYLALANINE DERIVATIVES")

Compounds of the formula:

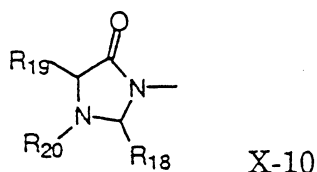


as well as their salts and esters are disclosed wherein X, X', Z, and Y are as described in the specification and which have activity as inhibitors of binding between VCAM-1 and cells expressing VLA-4. Such compounds are useful for treating diseases whose symptoms and/or damage are related to the binding of VCAM-1 to cells expressing VLA-4.

五、發明說明 (6)

修正本
補充
91年3月26日

R_{30} 為氫或低碳數烷基，或不存在；
或 X 及 X' 之一為下式之基團：



其中：

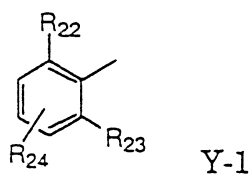
R_{18} 為氫，低碳數烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基，

R_{19} 為低碳數烷基，其係未經取代或經一個或多個鹵素、羥基、低碳數烷氧基、芳基、雜芳基、烷硫基所取代，或 R_{19} 為芳基或雜芳基，及

R_{20} 為低碳數烷基或低碳數烷鹽基，或

R_{19} 及 R_{20} 一起為四亞甲基；

Y 為下式之基團：



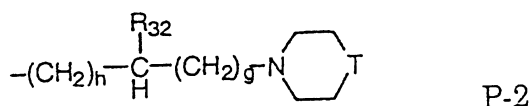
其中：

R_{22} 及 R_{23} 單獨為氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧烷基、低碳數烷基胺基、芳基、芳基烷基、硝基、

90年7月21日

五、發明說明 (15)

其中：

 R_{32} 為氫或低碳數烷基， R_{33} 為氫，低碳數烷基，芳基， R_{34} 為氫或低碳數烷基， h 為 0 至 2 之整數， g 為 0 至 2 之整數， h 與 g 之總和為 1 至 3；或 R_{31} 為下式 P-2 之基團：

其中：

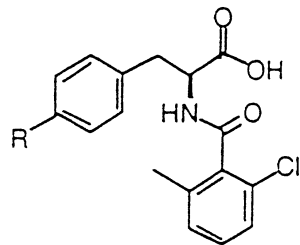
 R_{32} ， g ，及 h 如前所定義， T 為 O，S， $-(CH_2)_j-$ ，鍵 (當 $j=0$) 或式 N- R_{35} 之基團， R_{35} 為氫、低碳數烷基、低碳數烷醯基、低碳數烷氧羰基，及 j 為 0，1 或 2。

特別之低碳數烷酯基為甲基、乙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2-甲氧乙基及2-羥基乙基。特別 P1 基為 2-二乙基胺基乙基。特別 P2 基為 2-(4-嗎啉基)-乙基，1-甲基 2-(4-嗎啉基)乙基、1-甲基-4-六氫吡啶基、2-(1-六氫吡啶基)乙基及 2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙基。

 R_{31} 較佳為甲基、乙基或 2-(4-嗎啉基)乙基。

式 1 及 2 之較佳化合物為選自下列之基團：

五、發明說明 (81)



實例	R	計算質量 (M+H)	實測質量 (M+H)
72		548.1952	548.1938
73			
74		608.1904	608.1910

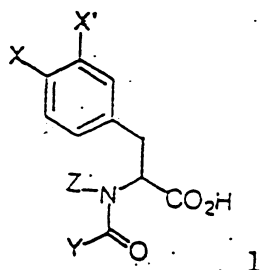
實例 75. N-(2-氯-6-甲基苯甲醯基)-4-[[[(2R)-2-胺基-4-甲基-1-氧戊基]胺基]-2-苯基丙胺酸甲酯之合成

在室溫下，使用實例 68 所述之程序製備之 4-胺基-N-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-L-苯基丙胺酸甲酯 (561 mg，1.61 毫莫耳) 於 DMF (4.5 mL) 中之溶液用 N-Boc-D-白胺酸 (393.2

六、申請專利範圍

公 告 本

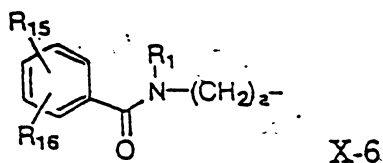
1. 一種下式之化合物：

修正
補充 本 91 年 11 月 5 日

其中：

X' 為氫、鹵素或 C1-C4 烷基，

X 為下式之基團：

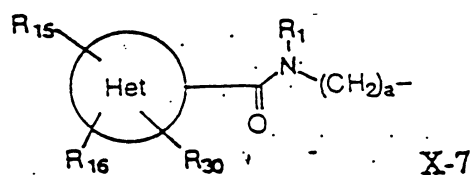


其中：

R₁ 為氫，R₁₅ 及 R₁₆ 分別係選自氫、C₁-C₄ 烷基、硝基、鹵素、全氟 C₁-C₄ 烷基、氰基或苯氧基，及

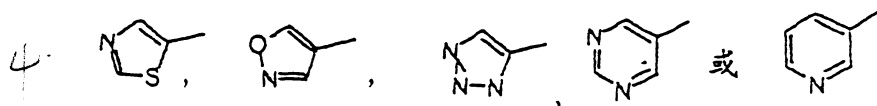
a 為 0；

或者，X 為下式之基團：

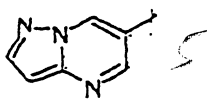


六、申請專利範圍

其中 Het 係選自



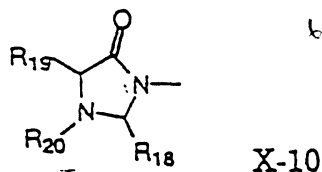
或者

Het 係選自 4-噻啉基、1-異噻啉基或  ;

a 為 0, R_1 為氫, R_{15} 及 R_{16} 分別係選自氫、 C_1 - C_4 烷基、全氟 C_1 - C_4 烷基或苯基, 中之, 及

R_{30} 為氫或 C_1 - C_4 烷基, 或不存在;

或者, X 為下式之基團:



其中:

R_{18} 為氫, C_1 - C_4 烷基或苯基, 其中該苯環係未經取代或經鹵素或羥基單取代者, 或 R_{18} 為苯基 C_1 - C_4 烷基或萘基,

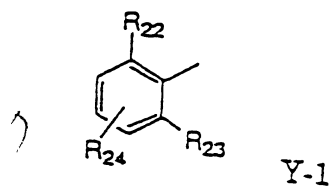
R_{19} 為 C_1 - C_4 烷基, 其係未經取代或經吡啶基或苯基所取代, 其中該苯環係未經取代或經 C_1 - C_4 烷氧基或鹵素單取代者, 及

R_{20} 為 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷醯基, 或

R_{19} 及 R_{20} 一起形成四亞甲基; 及

Y 為下式之基團:

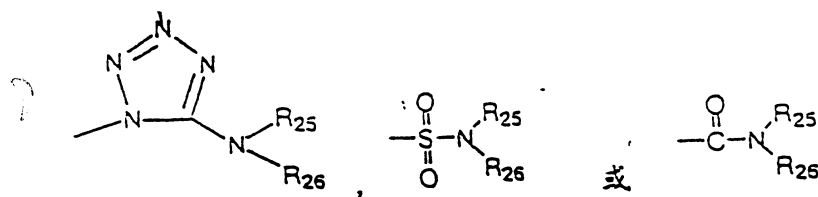
六、申請專利範圍



其中：

R_{22} 及 R_{23} 分別為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷胺基、苯基、苯基 C_1-C_4 烷基、硝基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亞磺基、 C_1-C_4 烷基磺基、 C_1-C_4 烷基或鹵素，且 R_{22} 與 R_{23} 中至少一個不是氫，及

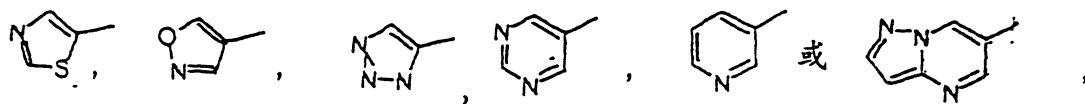
R_{24} 為氫、胺基、羥基、 C_1-C_4 烷基磺基、 C_1-C_4 烷基、鹵素、硝基或 C_1-C_4 烷氧基或下式之基團：



其中 R_{25} 為未經取代或經羥基取代之苯基 C_1-C_4 烷基，而 R_{26} 為氫，或

R_{22} 與 R_{24} 一起形成稠合之苯環；或

Y 為選自



之 Y-2 基，其中該基團之一或二個碳原子係經 C_1-C_4 烷基、鹵素、氰基、全氟 C_1-C_4 烷基或苯基所取代，且至少一個該經取代之碳原子係鄰近該鍵結至磺胺羰基

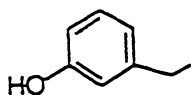
六、申請專利範圍

之碳原子；

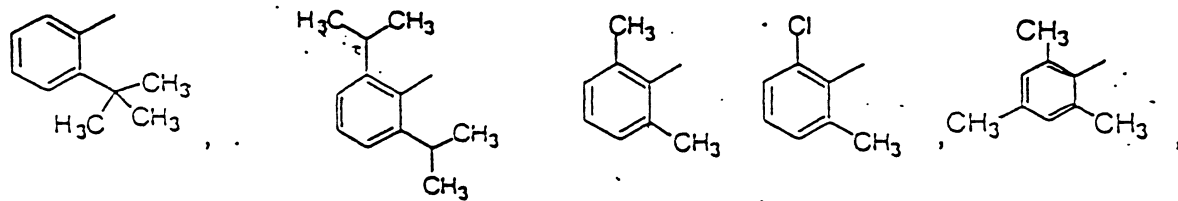
且Z係氫；

及其醫藥上可接受之鹽及酯。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X'為氫。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₂₂係氫(當R₂₃非為氫時)、C₁-C₄烷基或鹵素。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₂₄為氫、羥基、胺基、甲基、氯、溴、硝基、-OCH₃、-SO₂CH₃，且R₂₆為H，而R₂₅為



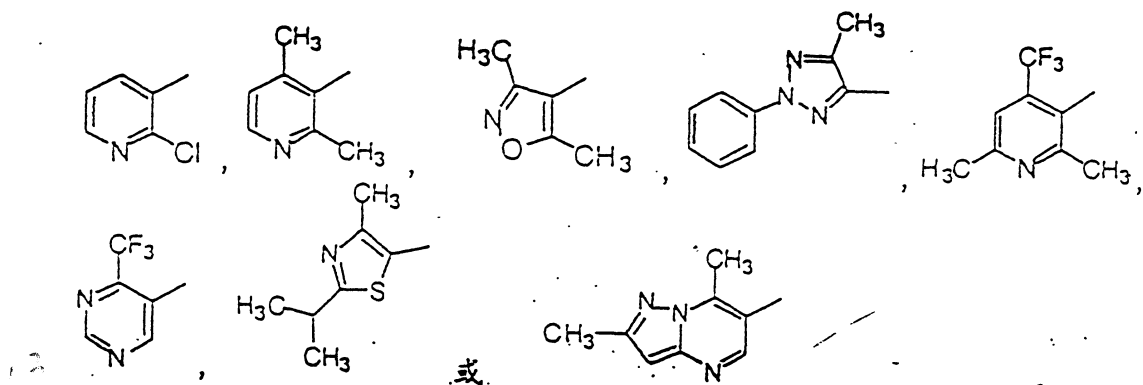
5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₂₃為氫(當R₂₂不是氫時)、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷胺基、鹵素、硝基、C₁-C₄烷氧基、苯基C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷鹽基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亞磺鹽基或C₁-C₄烷基磺鹽基。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R₂₃為甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、氯、溴、氟、硝基、-COCH₃、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NHCH₃或-OCH₃。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y-1係選自下列基團：



[illegible]

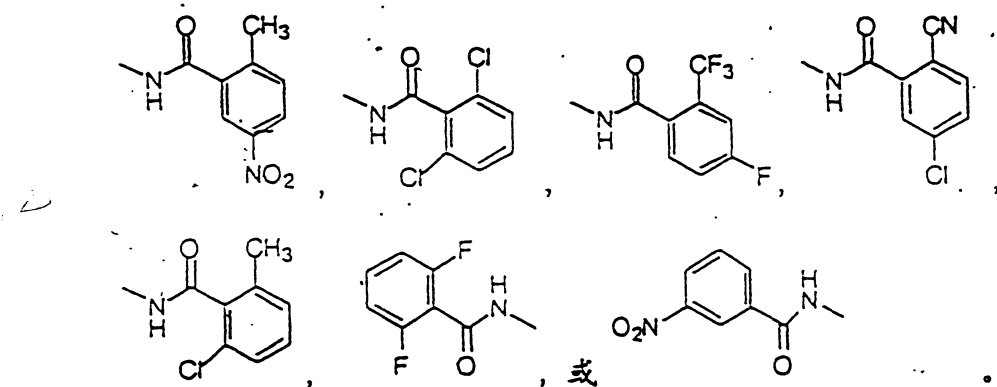
六、申請專利範圍

8. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中Y-2基團為下式：



9. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₁₅或R₁₆為H、甲基、硝基、氯、氟、三氟甲基、氰基或苯氧基。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中X-6基為下式：



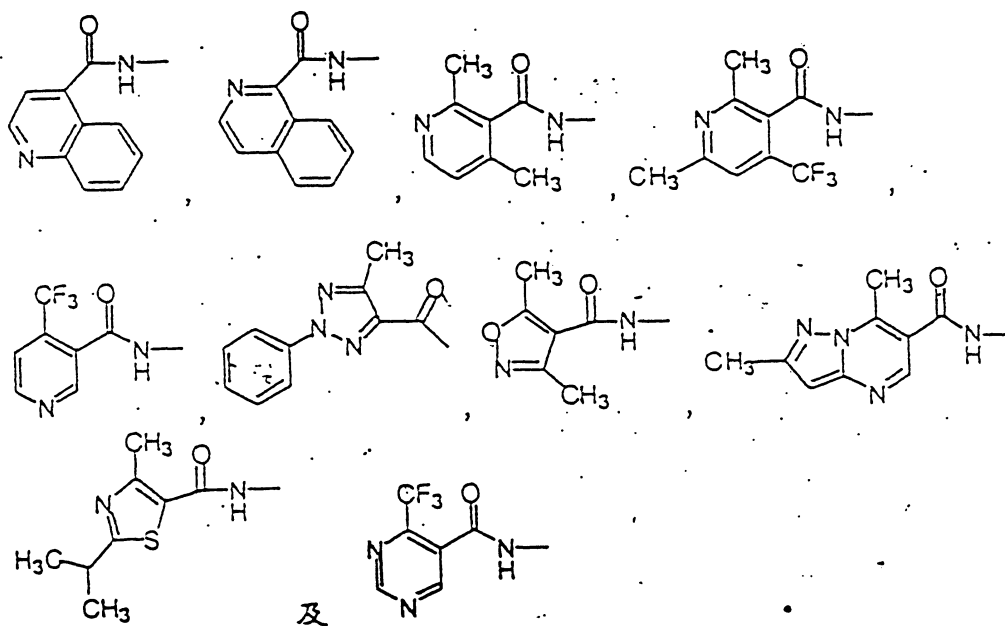
11. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₁₅或R₁₆為異丙基、甲基、三氟甲基或苯基。

12. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X-7中之

六、申請專利範圍

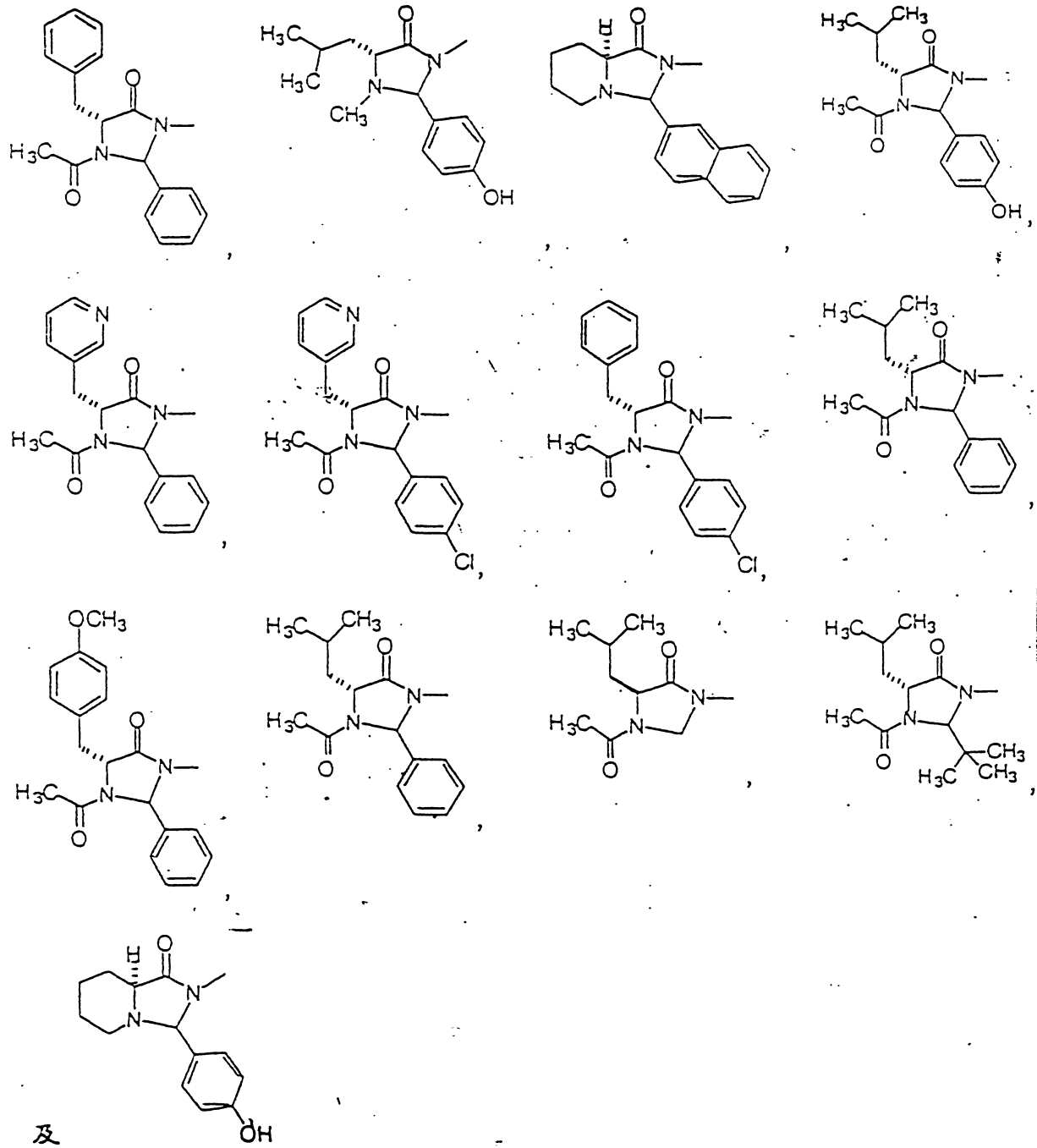
R_{30} 為氫或甲基。

13. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X-7基為下式：



14. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R_{18} 為第三丁基、苯基、羥苯基、氯苯基或苯基乙基。
15. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R_{19} 為甲基、異丁基、苄基、4-氯苄基、4-甲氧基苄基或2-吡啶基甲基。
16. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R_{20} 為乙醯基。
17. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X-10基為下式：

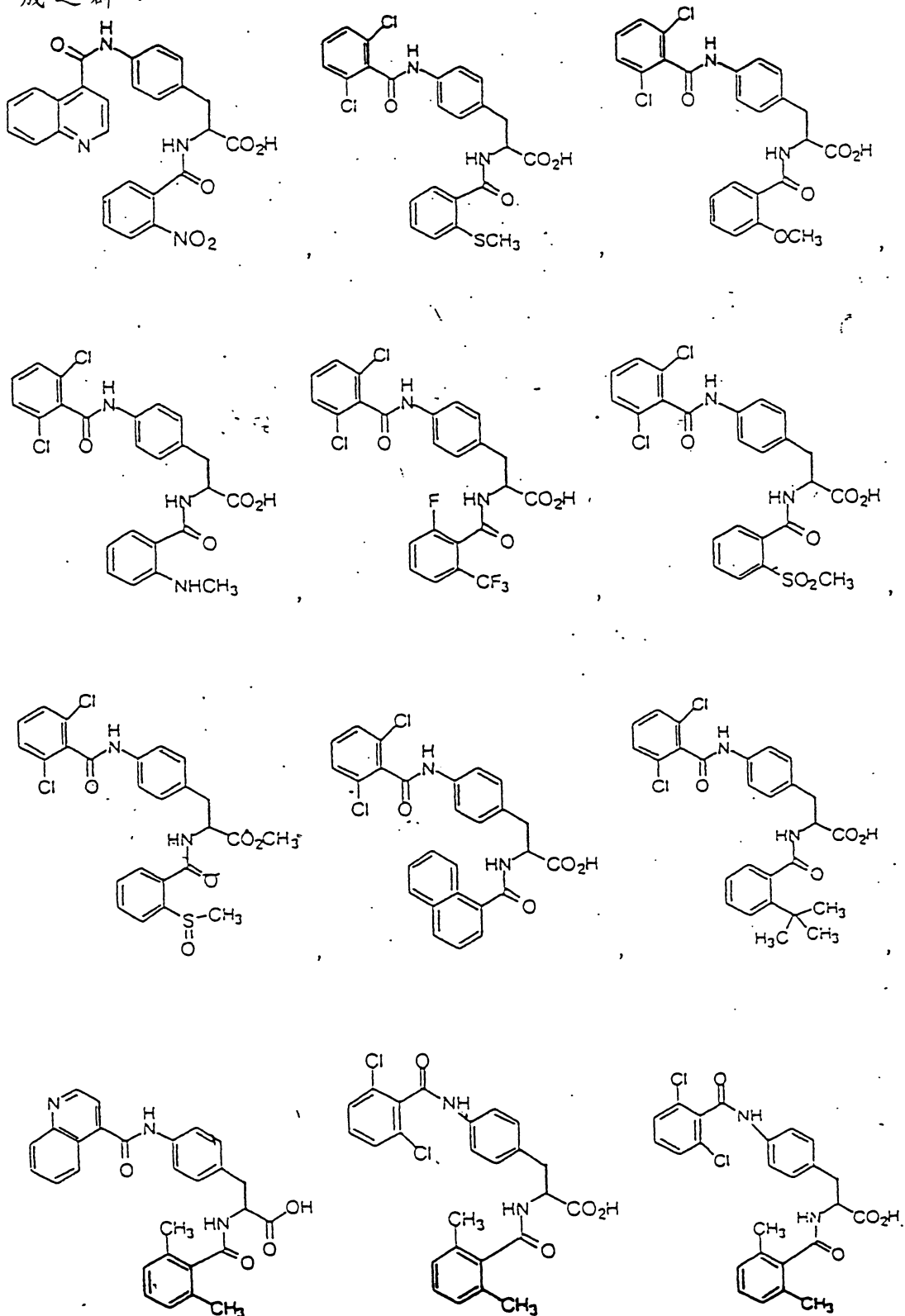
六、申請專利範圍



裝
訂
線

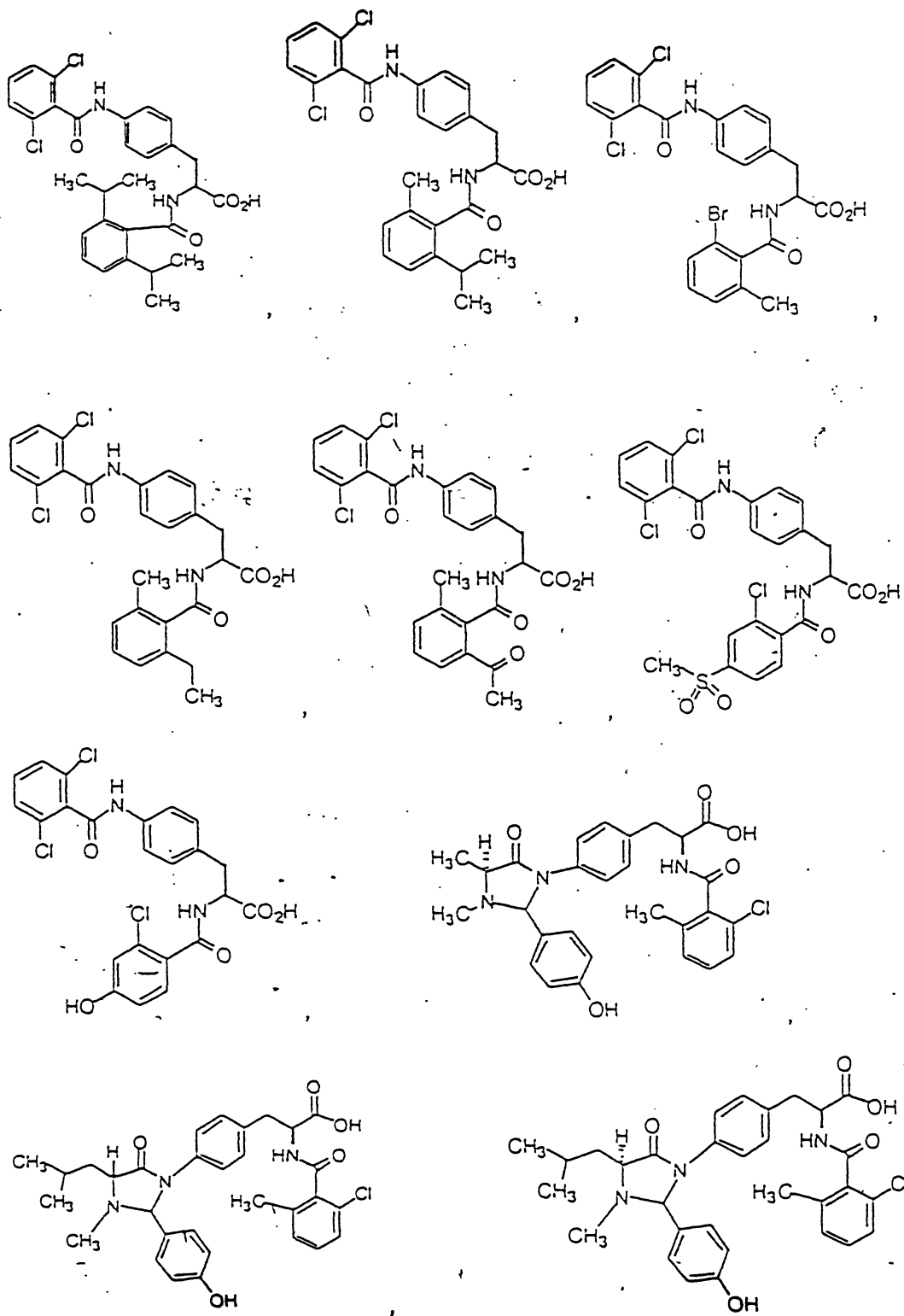
六、申請專利範圍

18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列所組成之群：



A8
B8
C8
D8

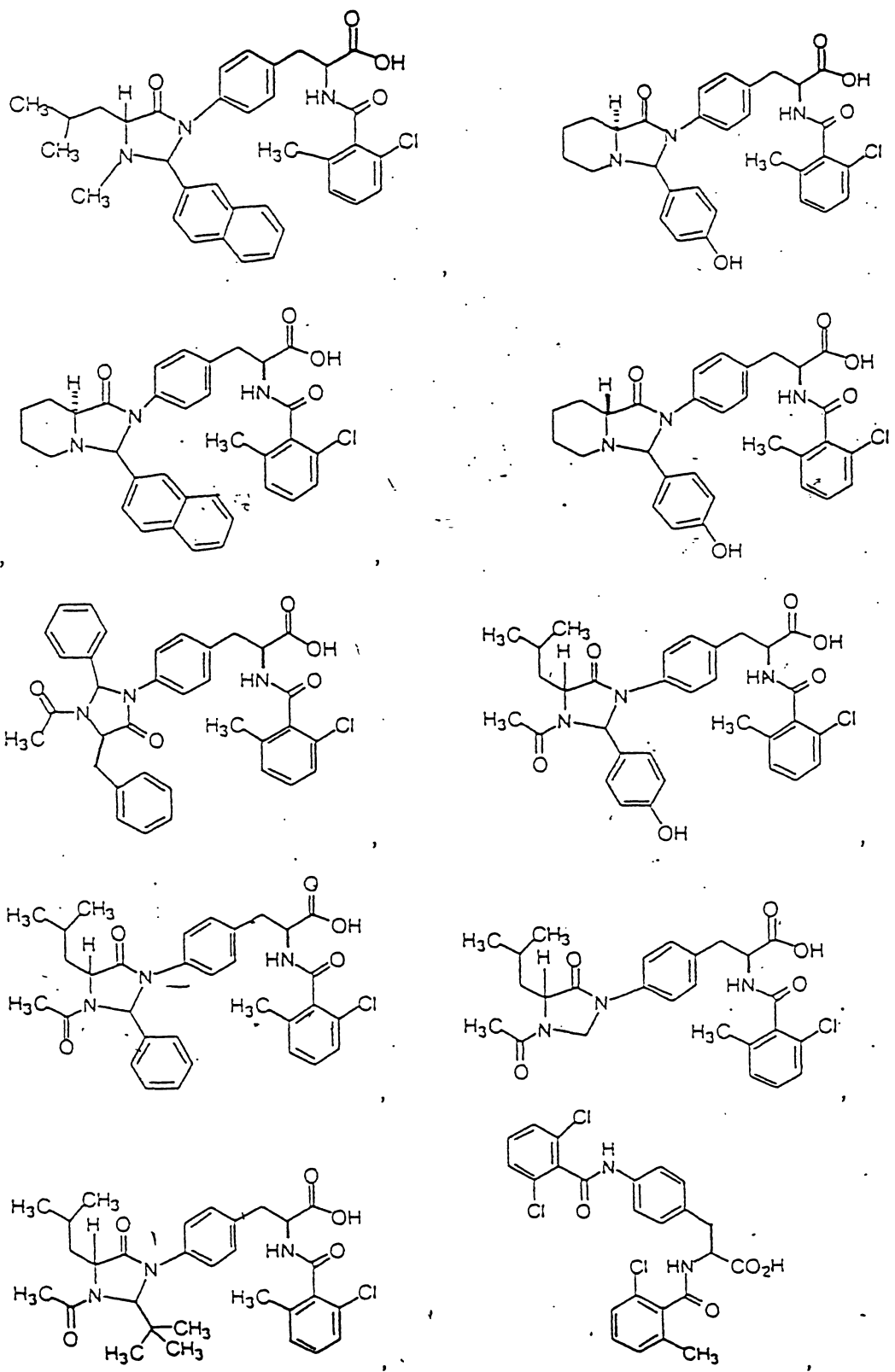
六、申請專利範圍



裝
訂
線

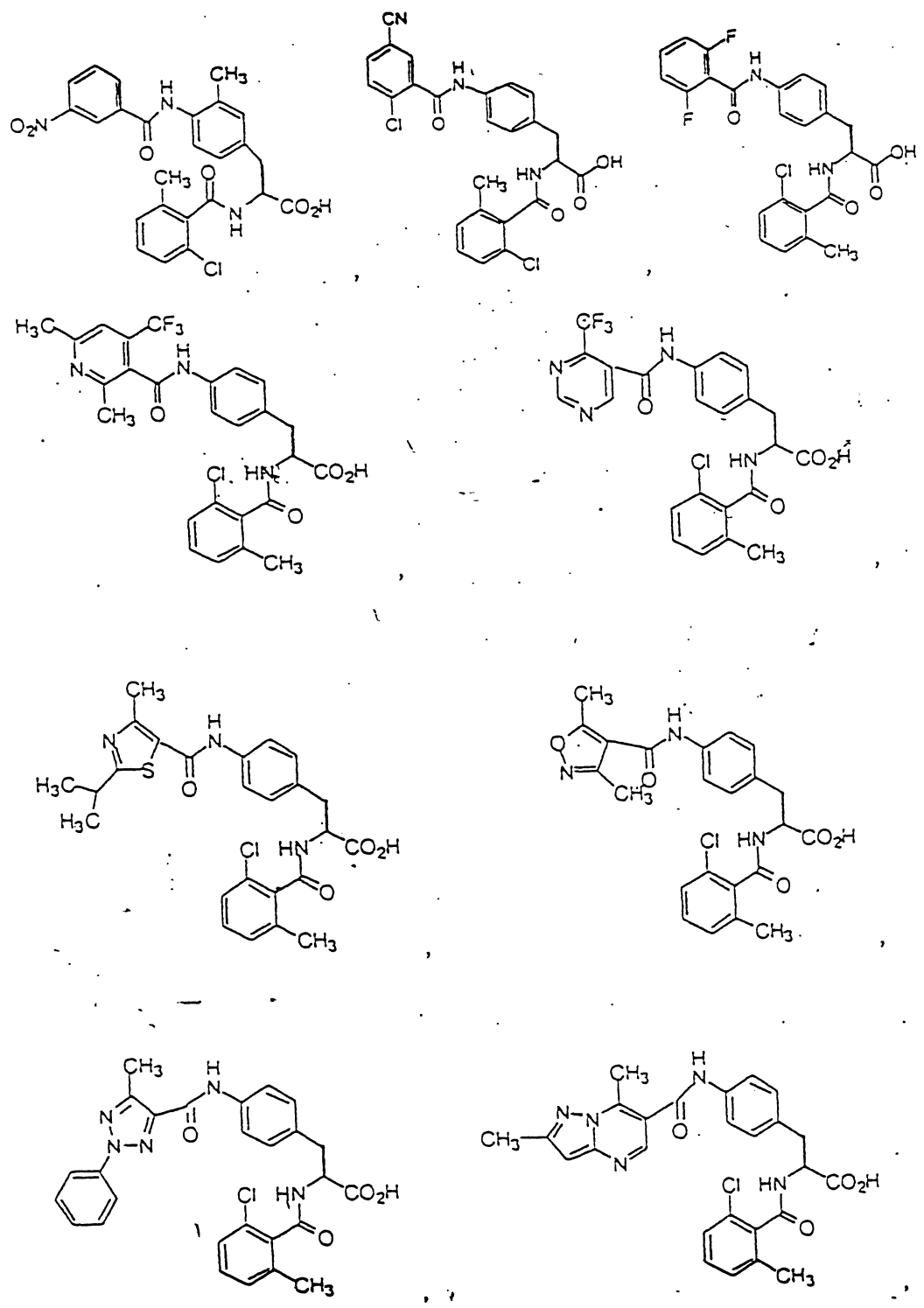
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



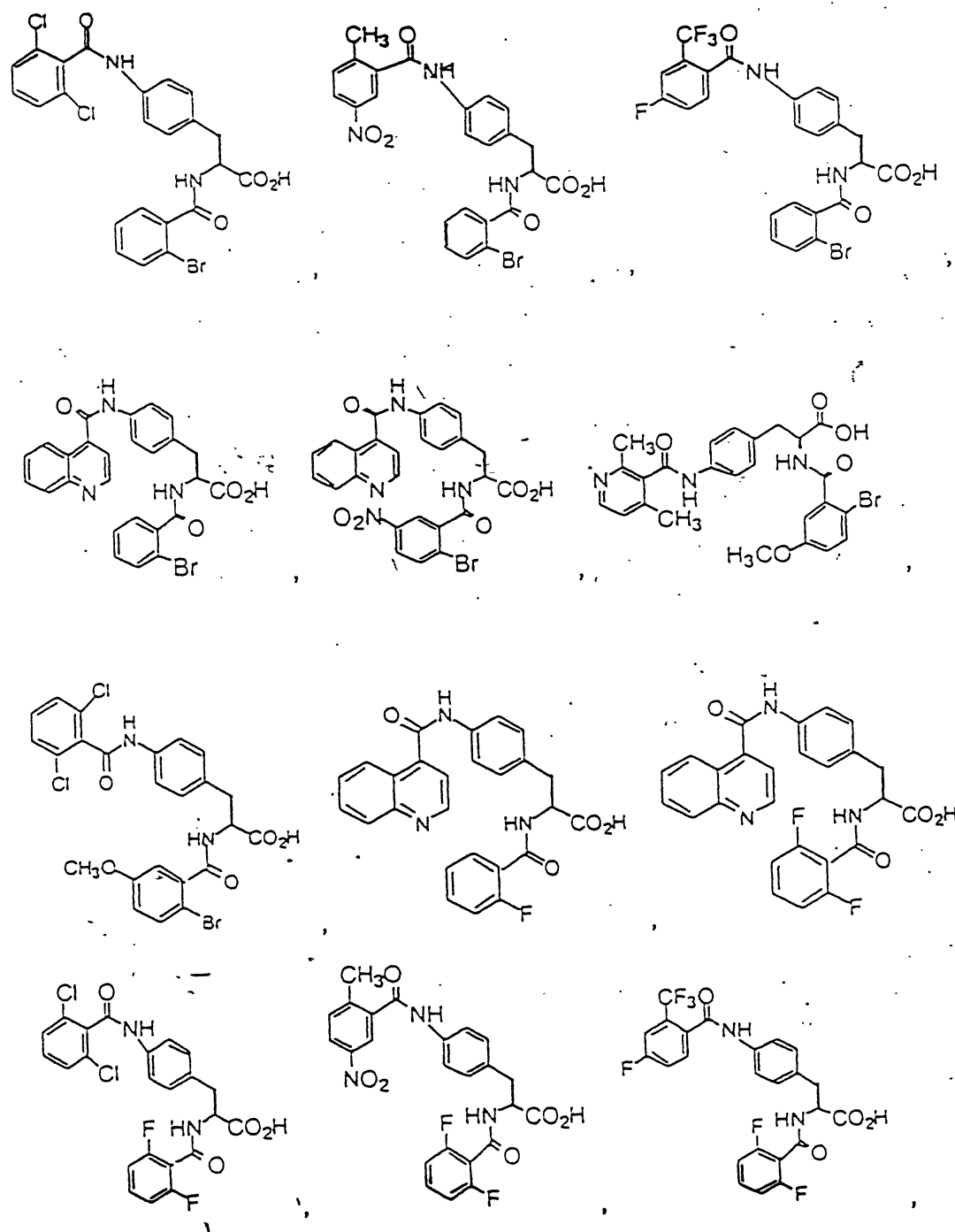
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



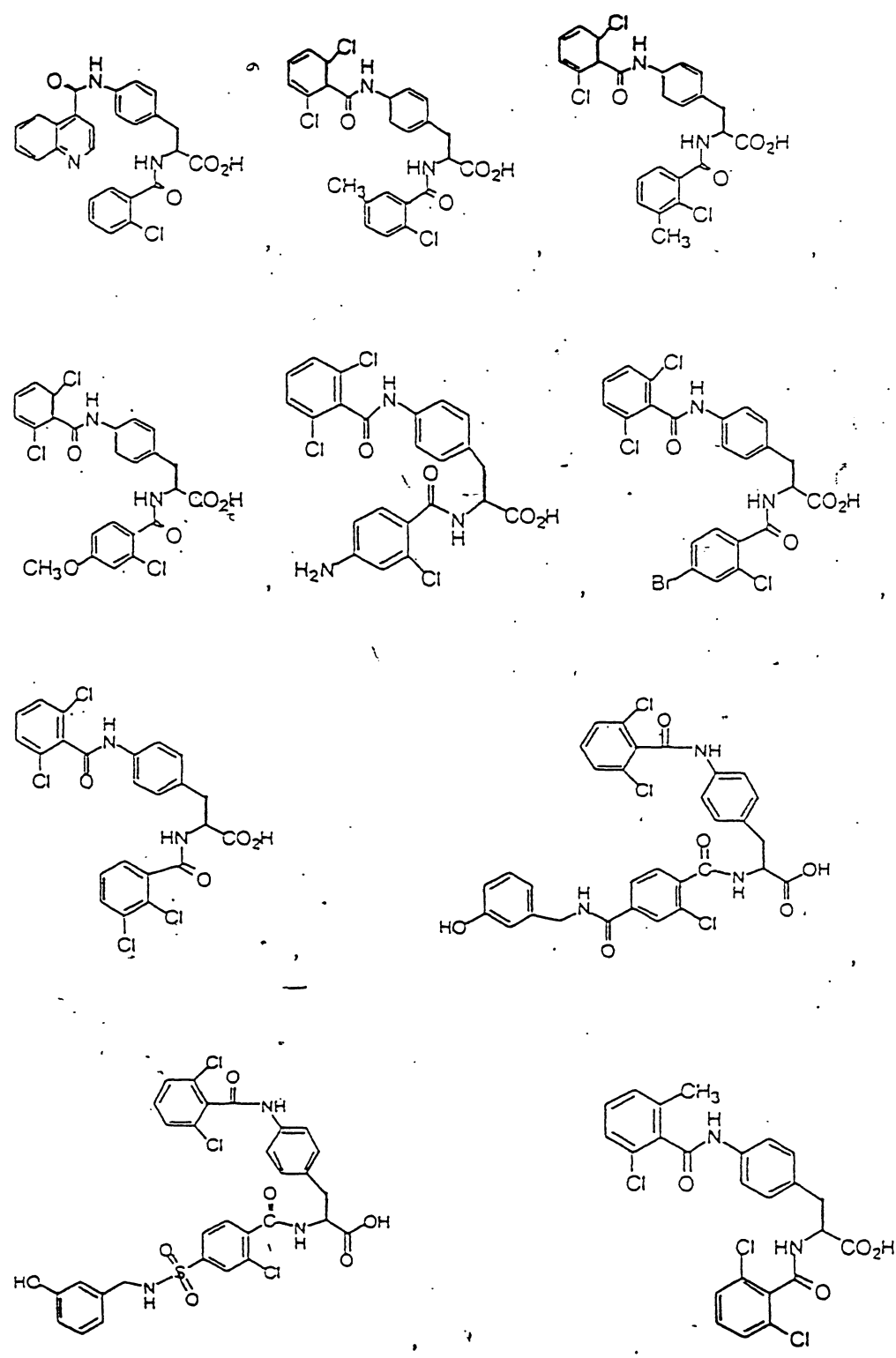
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



A8
B8
C8
D8

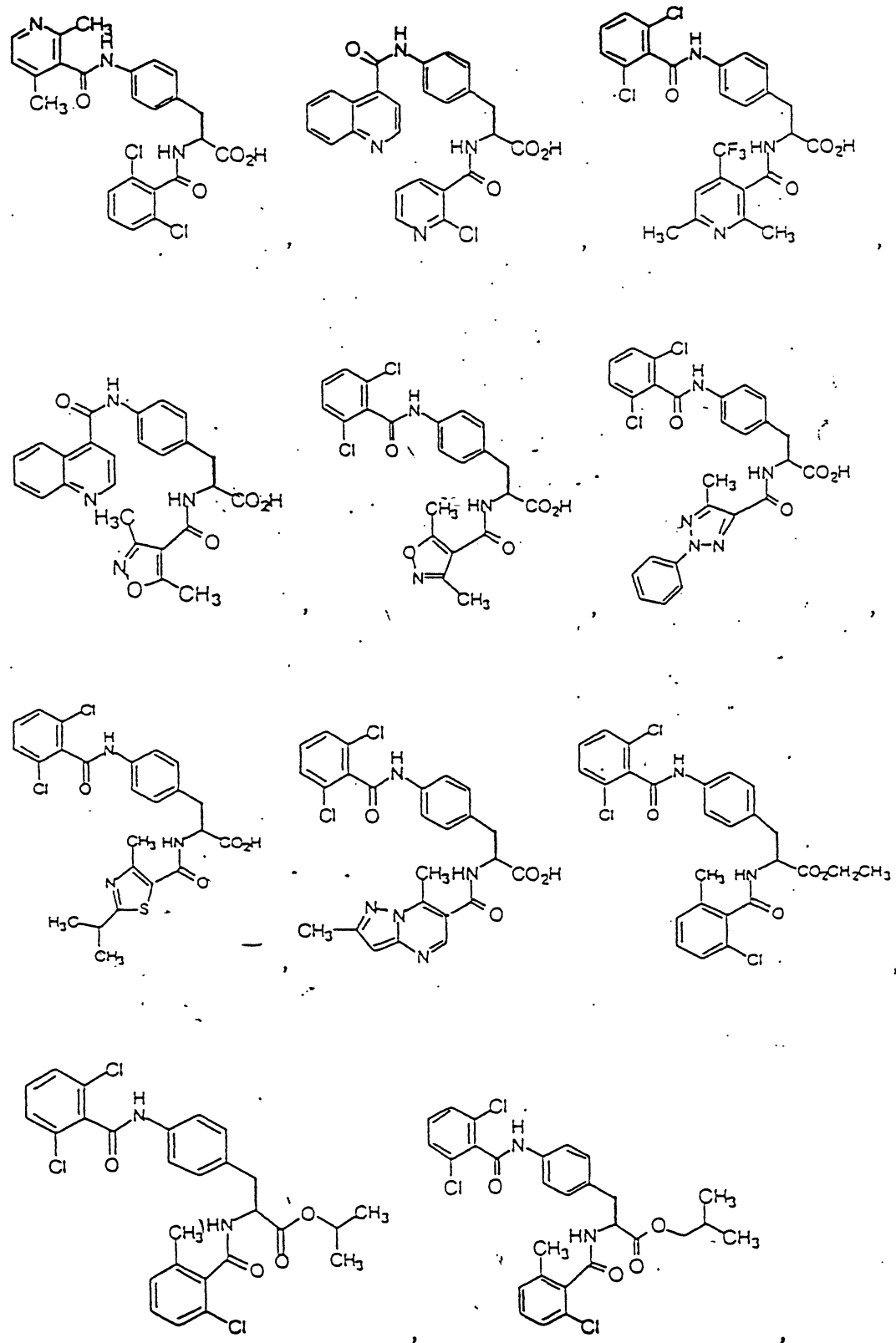
六、申請專利範圍



裝
訂
線

A8
B8
C8
D8

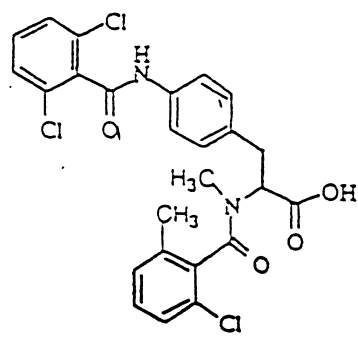
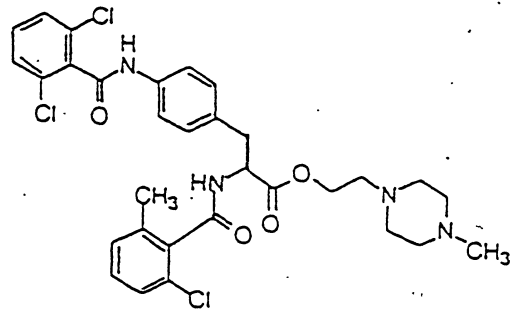
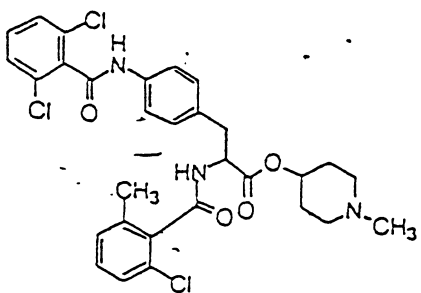
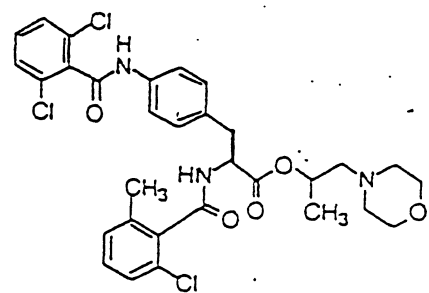
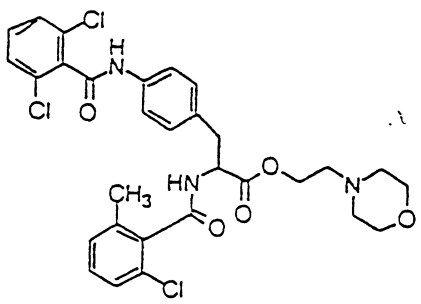
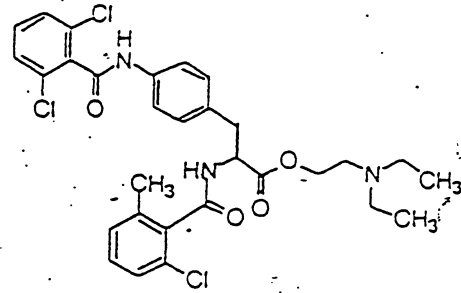
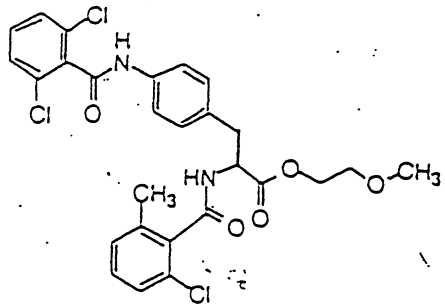
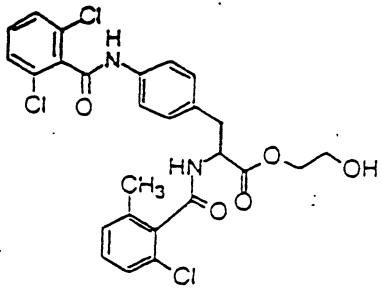
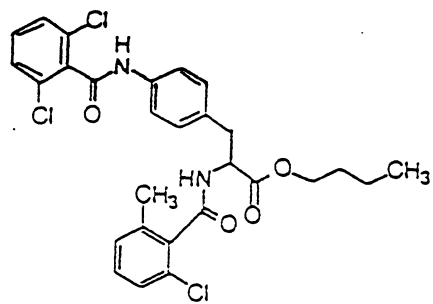
六、申請專利範圍



裝
訂
線

A8
B8
C8
D8

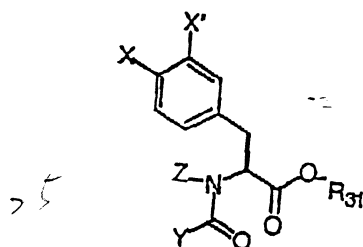
六、申請專利範圍



及

六、申請專利範圍

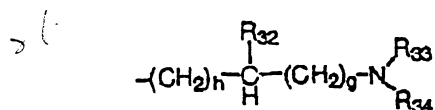
19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺]-L-苯甲胺，及其醫藥上可接受鹽類。
20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其係N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[(2,6-二氯苯基)羰基]胺]-L-苯甲胺鈉鹽。
21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具下式：



其中，X、X'、Z及Y係如申請專利範圍第1項中所定義，

R₃₁係C₁-C₄烷基；或

R₃₁係式P-1之基團：



其中：

R₃₂係氫或C₁-C₄烷基，

R₃₃係氫或C₁-C₄烷基或苯基，

R₃₄係氫或C₁-C₄烷基，

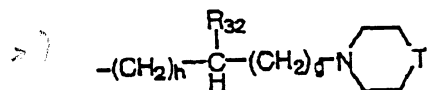
h係自0至2之整數，

六、申請專利範圍

g 係自 0 至 2 之整數，及

h 與 g 之總和係 1 至 3；或

R₃₁ 係式 P-2 之基團：



其中 R₃₂、g 及 h 係如上所定義，

T 係 O, S, -(CH₂)_j-, - 鍵 (當 j=0)，或式 N-R₃₅ 之基團，

R₃₅ 係氫，C₁-C₄ 烷基，C₁-C₄ 烷醇基，C₁-C₄ 烷氧羰基，及

j 係 0，1 或 2。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R₃₁ 係 C₁-C₄ 烷基。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R₃₁ 甲基，乙基，丁基，1-甲基乙基，2-甲基丙基，2-甲氧基乙基或 2-羥乙基。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其係選自由下列所組成之群：

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸甲基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸乙基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸丁基酯，

六、申請專利範圍

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸甲基乙基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸甲基丙基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸甲氧基乙基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基丁胺基]-L-苯基丙氨酸羥乙基酯。

25. 根據申請專利範圍第21項之化合物，其中R₃₁係P-1或P-2。

26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其中R₃₁係二乙基胺乙基，2-(4-嗎啉基)-乙基，1-甲基-2-(4-嗎啉基)乙基，1-甲基-4-六氫吡啶基，2-(1-六氫吡啶基)乙基或2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙基。

27. 根據申請專利範圍第26項之化合物，其係選自由下列組成之群：

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺]-L-苯基丙氨酸2-(4-嗎啉基)-乙基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺]-L-苯基丙氨酸1-甲基-2-(4-嗎啉基)乙基酯，

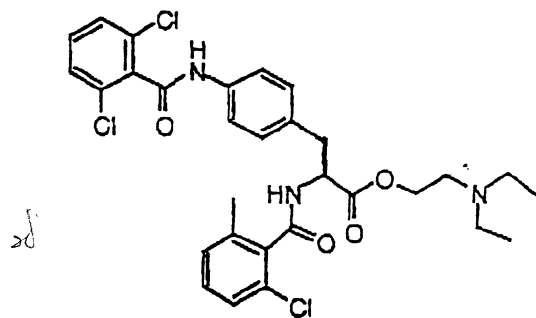
N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺]-L-苯基丙氨酸1-甲基-4-六氫吡啶基酯，

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]胺]-L-苯基丙氨酸2-(1-六氫吡啶基)乙基酯，及

六、申請專利範圍

N-(2-氯-6-甲基苯醯基)-4-[[(2,6-二氯苯基) 羰基]
胺]-L-苯基丙氨酸2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙基酯。

28. 根據申請專利範圍第26項之化合物，其係具下式：



其係 N-[(2-氯-6-苯醯基)羰基]-4-[[(2,6-二氯苯基)
羰基]胺]-L-苯基丙氨酸2-二乙胺基乙基酯。

29. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以作為用於治療其病症及／或傷害係與VCAM-1及表現VLA-4之細胞的結合作用有關之疾病之醫藥組合物。
30. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其可用以作為治療類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性腸病或氣喘之醫藥組合物。
31. 一種用於治療其病症及／或傷害係與VCAM-1及表現VLA-4之細胞的結合作用有關之疾病之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1或2項之化合物，及一醫療惰性之載體材料。
32. 一種用於治療類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性腸病或氣喘之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1或2項之化合物，及一醫療惰性之載體材料。

六、申請專利範圍

33. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以治療疾病，尤其是治療類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性腸病或氣喘。
34. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以製備治療類風濕性關節炎、多發性硬化、發炎性腸病或氣喘之醫藥組合物。

裝

訂

線