



(21)申請案號：099120004

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl. : *C07D217/02 (2006.01)*
A61K31/4725 (2006.01)
A61K31/551 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)
A61K31/472 (2006.01)
A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/19 日本

2009-146040

(71)申請人：D 西方治療學研究所股份有限公司 (日本) D. WESTERN THERAPEUTICS
 INSTITUTE, INC. (JP)

日本

(72)發明人：日高弘義 HIDAKA, HIROYOSHI (JP)；高橋康一 TAKAHASHI, KOUICHI (JP)；
 井上佳宏 INOUE, YOSHIHIRO (JP)；鷺見賢吾 SUMI, KENGO (JP)；中村良平
 NAKAMURA, RYOHEI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0179127A1

WO 2008/077554A1

審查人員：官速貞

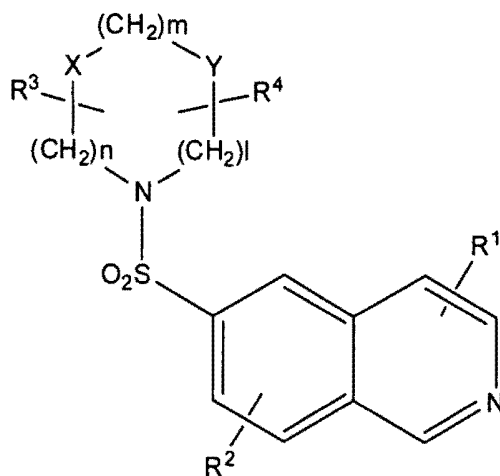
申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 167 頁

(54)名稱

經取代之異喹啉衍生物

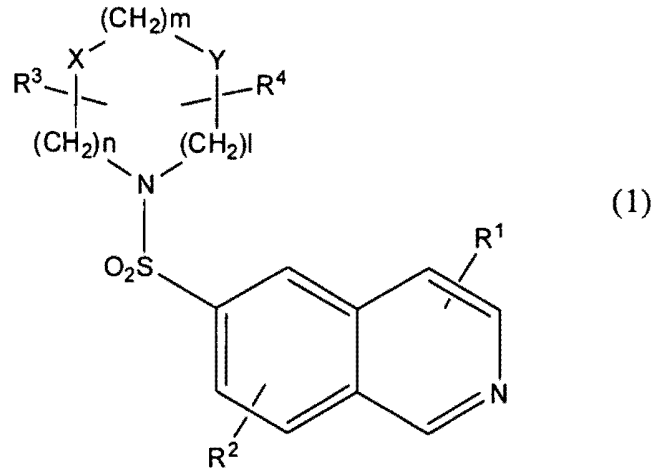
(57)摘要

本發明提供一種作為新的醫藥而有用之異喹啉-6-磺醯胺衍生物。本發明係一種以通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物：



(1)

(式中，X、Y 分別獨立，表示直接鍵結、NH、CH=CH、O 或 S； R^1 及 R^2 分別獨立，表示氫原子、鹵素原子、氰基、烷基等； R^3 及 R^4 分別獨立，表示氫原子、烷基等，或者 R^3 與 R^4 亦可一起形成伸烷基或伸烯基，而對任意位置之 2 個碳間進行交聯；l、m 及 n 表示 1~4 之數)。
特徵化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種可用於青光眼、循環器官系統疾病、由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙之預防治療的異喹啉-6-磺醯胺衍生物。

【先前技術】

具有異喹啉骨架之化合物中，存在大量的作為醫藥而有用之化合物。然而，關於異喹啉骨架之6位經胺基磺醯基所取代之化合物之報告較少，專利文獻1中所揭示之類大麻酚受體拮抗劑、專利文獻2中所揭示之線粒體F1F0ATPase抑制劑、非專利文獻1中所揭示之具有苯氧基之化合物之製造法相當於其等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]美國公開公報US-20060079556

[專利文獻2]國際公開公報WO 2006/073448

[非專利文獻]

[非專利文獻1] Tetrahedron Letters 44, 4873-4876 (2003)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種作為醫藥而有用之新穎之異喹啉-6-磺醯胺衍生物。

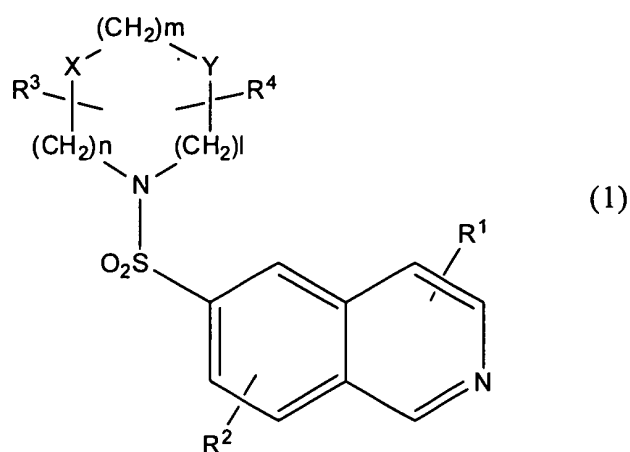
[解決問題之技術手段]

本發明者為了於異喹啉骨架之6位上導入各種取代基而

進行研究，利用6-氯磺醯基異喹啉作為鍵中間物，而合成了各種以下述通式(1)所表示之新穎之異喹啉-6-磺醯胺衍生物。對該等化合物之藥理作用進行研究，結果發現，該等具有優異之降眼壓作用、降血壓作用、神經細胞之軸突生長作用等，作為用於青光眼、循環器官系統疾病、由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙之預防治療的有效成分而有用。

即，本發明提供一種以通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物，

[化1]



(式中，X、Y分別獨立，表示直接鍵結、NH、CH=CH、O或S；

R^1 及 R^2 分別獨立，表示氫原子、鹵素原子、氰基、烷基、鹵化烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、羥基、巰基、硝基、芳香基、胺基或胺基烷硫基；

R^3 及 R^4 分別獨立，表示氫原子、烷基、烯基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基烷基、鹵化烷基、烷醯基、胺

基烷醯基、烷基胺基烷醯基、烷氧基羰基、羥基或巰基，或者 R^3 與 R^4 亦可一起形成伸烷基或伸烯基，而對任意位置之2個碳間進行交聯；

l、m及n表示1~4之數)。

又，本發明提供一種含有上述通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物的醫藥組合物。

又，本發明提供一種用以預防或治療青光眼、循環器官疾病、或由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙的以上述通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物。

進而，本發明提供一種青光眼、循環器官疾病、或由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙之預防治療方法者，其特徵在於投予有效量之以上述通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物。

[發明之效果]

本發明之異喹啉-6-磺醯胺衍生物具有優異之降眼壓作用、降血壓作用、血管擴張作用、神經軸突生長作用等，作為用於青光眼、循環器官系統疾病、由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙之預防治療的有效成分而有用。

【實施方式】

通式(1)中，X、Y分別獨立，表示直接鍵結、NH、CH=CH、O或S，作為X，更好的是直接鍵結或NH，尤其好的是NH。又，Y更好的是直接鍵結、NH、CH=CH或O，尤其好的是直接鍵結、CH=CH或O。

R^1 及 R^2 分別獨立，表示氫原子、鹵素原子、氰基、烷基、鹵化烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、羥基、醯基、硝基、芳香基、胺基或胺基烷硫基。

此處，作為鹵素原子，可列舉氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，其中較好的是氟原子、氯原子或溴原子。

作為烷基，可列舉碳數1~8之直鏈狀、分支狀、或環狀之烷基(C_{1-8} 烷基)，較好的是碳數1~6之烷基，進而好的是碳數1~3之烷基。

作為具體例，可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、異己基、環丙基。其中較好的是碳數1~3者，尤其好的是甲基、乙基。

作為鹵化烷基，較好的是鹵化 C_{1-8} 烷基，更好的是鹵化 C_{1-6} 烷基。作為具體例，可列舉氯甲基、氯乙基、氯丙基、氯丁基、氯戊基、氯己基、氯庚基、氯辛基、三氯甲基等。

作為烯基，可列舉碳數2~8之直鏈狀或分支狀之烯基(C_{2-8} 烯基)，較好的是碳數2~6之烯基。作為具體例，可列舉乙烯基、烯丙基、異丙烯基、2-甲基烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基。其中較好的是碳數2~4者。

作為烷氧基，可列舉碳數1~8之直鏈狀或分支狀之烷氧基(C_{1-8} 烷氧基)，較好的是碳數1~6之烷氧基。作為具體例，可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基。

作為烷硫基，可列舉碳數1~8之直鏈狀或分支狀之烷硫

基(C₁₋₈烷硫基)，較好的是碳數1~6之烷硫基。作為具體例，可列舉甲硫基、乙硫基、異丙硫基、正丙硫基等。

作為芳香基，可列舉C₆₋₁₄芳香基，較好的是苯基、萘基，更好的是苯基。

作為胺基烷硫基，較好的是胺基-C₁₋₈烷硫基，進而好的是胺基-C₁₋₆烷硫基。作為具體例，可列舉胺基甲硫基、胺基乙硫基、胺基丙硫基等。

作為R¹及R²，較好的是分別獨立，為氫原子、鹵素原子、C₁₋₈烷基、硝基、氰基、鹵化C₁₋₈烷基、苯基、C₂₋₈烯基、羥基、胺基或胺基C₁₋₈烷硫基。又，更好的是分別獨立，為氫原子、鹵素原子、氰基、C₁₋₆烷基或鹵化C₁₋₆烷基。進而好的是分別獨立，為氫原子、鹵素原子或C₁₋₃烷基。

R¹可於異喹啉骨架之1位、3位及4位之任一位置進行取代。又，R²可於異喹啉骨架之5位、7位及8位之任一位置進行取代。

R³及R⁴分別獨立，表示氫原子、烷基、烯基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基烷基、鹵化烷基、烷醯基、胺基烷醯基、烷基胺基烷醯基、烷氧基羰基、羥基或巰基，或者R³與R⁴亦可一起形成伸烷基或伸烯基，而對任意位置之2個碳間進行交聯。

作為烷基、烯基及鹵化烷基，可列舉作為上述R¹及R²之例所示者。

作為烷基胺基，較好的是C₁₋₈烷基胺基，作為具體例，

可列舉甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第二丁基胺基、正戊基胺基、正己基胺基等。作為二烷基胺基，較好的是二-C₁₋₈烷基胺基，作為具體例，可列舉二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基等。作為胺基烷基，較好的是胺基C₁₋₈烷基，作為具體例，可列舉胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基等。

作為烷醯基，可列舉碳數2~8之直鏈狀或分支狀之烷醯基(C₂₋₈烷醯基)，較好的是碳數2~6之烷醯基。作為具體例，可列舉乙醯基、丙醯基、丁醯基等。作為胺基烷醯基，可列舉胺基-C₂₋₈烷醯基，較好的是胺基-C₂₋₆烷醯基。作為具體例，可列舉胺基乙醯基、胺基丙醯基、胺基丁醯基等。

作為烷基胺基烷醯基，可列舉C₁₋₈烷基胺基C₂₋₈烷醯基，較好的是C₁₋₄烷基胺基C₂₋₄烷醯基，作為具體例，可列舉甲基胺基乙醯基、甲基胺基丙醯基等。作為烷氧基羰基，可列舉C₁₋₈烷氧基羰基，例如可列舉甲氧基羰基、乙氧基羰基。

該等R³及R⁴可於通式(1)中之環狀胺基之任一位置進行取代，較好的是於碳原子上及X、Y為NH或CH=CH之情形之氮原子或碳原子上進行取代，更好的是於碳原子上進行取代。

作為R³及R⁴一起形成之伸烷基，可列舉C₁₋₃伸烷基例如亞甲基、伸乙基、三亞甲基(-CH₂CH₂CH₂-)，尤其好的是

亞甲基、伸乙基。作為 R^3 及 R^4 一起形成之伸烯基，可列舉 C_{2-4} 伸烯基例如 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 等。該等伸烷基或伸烯基亦可對式(1)中之含氮飽和雜環上之任意位置之2個碳間進行交聯。作為上述交聯，較好的是交聯 C_{1-3} 伸烷基，即由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 所得之交聯。

作為 R^3 及 R^4 ，較好的是分別獨立，表示氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、胺基、胺基 C_{1-8} 烷基、鹵化 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基胺基、二- C_{1-8} 烷基胺基、 C_{2-8} 烷醯基、胺基 C_{2-8} 烷醯基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、羥基或巰基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 伸烷基。

又，作為 R^3 及 R^4 ，更好的是分別獨立，為氫原子、 C_{1-8} 烷基、胺基、 C_{1-8} 烷基胺基、胺基 C_{1-8} 烷基或鹵化 C_{1-8} 烷基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 之伸烷基。

進而好的是 R^3 及 R^4 為氫原子、 C_{1-6} 烷基或鹵化 C_{1-6} 烷基。

再者，當 R^3 及 R^4 於通式(1)中之X及/或Y之NH之氮原子上進行取代時，其取代基較好的是氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、鹵化 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烷醯基、胺基 C_{2-8} 烷醯基、胺基 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烷醯基或 C_{1-8} 烷氧基羰基。

l、m及n表示1~4之數，l及m較好的是分別獨立，為1~3之數。又，n較好的是2~3之數，尤其好的是2。

作為通式(1)中之含氮雜環之具體例，例如可列舉：吡咯啉基、咪唑啉基、哌啉基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、1,4-二氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環辛烷基(1,4-diazocanyl)、1,4-二氮雜環壬烷基、1,4-二氮雜環癸烷基

(1,4-diazecanyl)、1,5-二氮雜環辛烷基、四氫-1,4-二吡啶基、六氫-1,4-二氮雜環辛間四烯基、1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷基、1,4,7-噻二氮雜環壬烷基、1,4,7-三氮雜環壬烷基、3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-3-基、3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基、或2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基。

通式(1)之化合物中，作為較佳例，可列舉以下化合物。其係選自由下列化合物所組成之群中之化合物、其鹽或其溶劑合物：

- 6-(哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
- (R)-6-(3-胺基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉、
- 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
- 6-(4-胺基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
- 5-溴-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
- 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-8-氟異喹啉、
- 6-{(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基磺醯基}異喹啉、
- (R,Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉、
- 6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉、
- (S)-6-{3-(N-甲基胺基)吡咯啶-1-基磺醯基}異喹啉、
- (S)-6-{3-(N-丁基胺基)吡咯啶-1-基磺醯基}異喹啉、
- (S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
- (S)-6-(2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、

- (R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉、
(S)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、

- (R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(2R,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(2S,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基異喹啉、
(2R,6R)-6-(2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
(2S,7S)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(4-甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(4-肌胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-5-甲基-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異

喹啉、

(S)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-1(2H)-酮、

1-胺基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

1-脞-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

(S)-6-(2-(4-胺基丁基)-1,4-二氮呷-1-基磺醯基)異喹啉、

6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、

(S)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉、

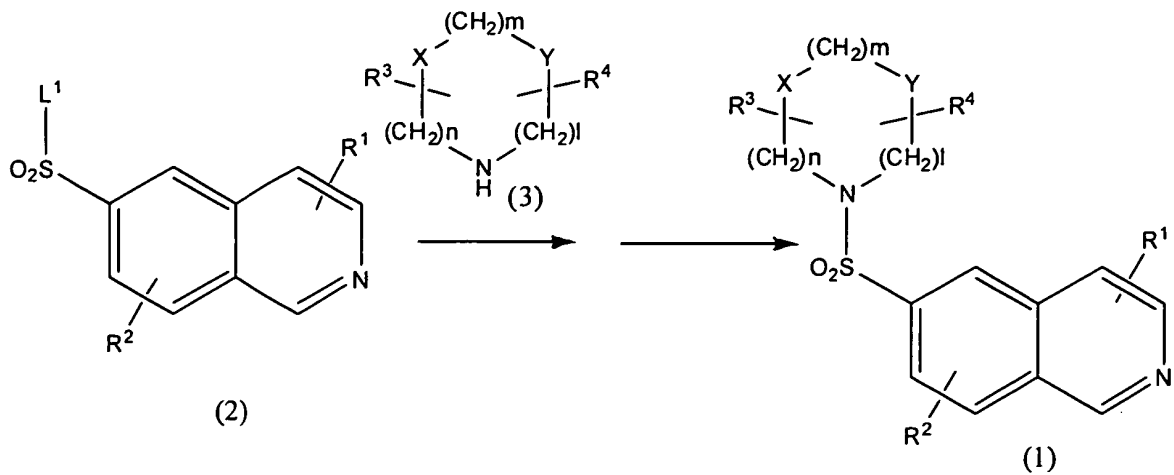
5-苯基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉。

作為本發明化合物(1)之鹽，只要為藥學上容許之鹽即可，可列舉酸加成鹽。具體而言，例如可列舉：鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫氟酸、氫溴酸等無機酸之鹽，或乙酸、酒石酸、乳酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、樟腦磺酸等有機酸之鹽。

本發明化合物(1)例如可藉由以下方法而製造。

製造法1

[化2]



(式中，L¹表示羥基或脫離基，R¹~R⁴、X及Y、l、m及n與上述相同)。

作為脫離基之L¹，可列舉下述磺酸之反應性衍生物之殘基。作為X及Y為N時所使用之保護基，例如可列舉：甲醯基、乙醯基、苯甲醯基等醯基；苄氧基羰基等芳烷氧基羰基；第三丁氧基羰基等烷氧基羰基；苄基等芳烷基。於X、Y為直接鍵結、CH=CH、O、S時，無需保護基。

使通式(3)所表示之胺於適當之溶劑中，與通式(2)所表示之磺酸、或其反應性衍生物進行反應，視需要去除保護基，而製造化合物(1)。作為反應溶劑，只要為不影響反應者即可，例如可使用四氫呋喃、二噁烷、二乙醚等醚類；苯、甲苯等烴類；二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等非質子性溶劑；吡啶、乙腈；或該等之混合物。

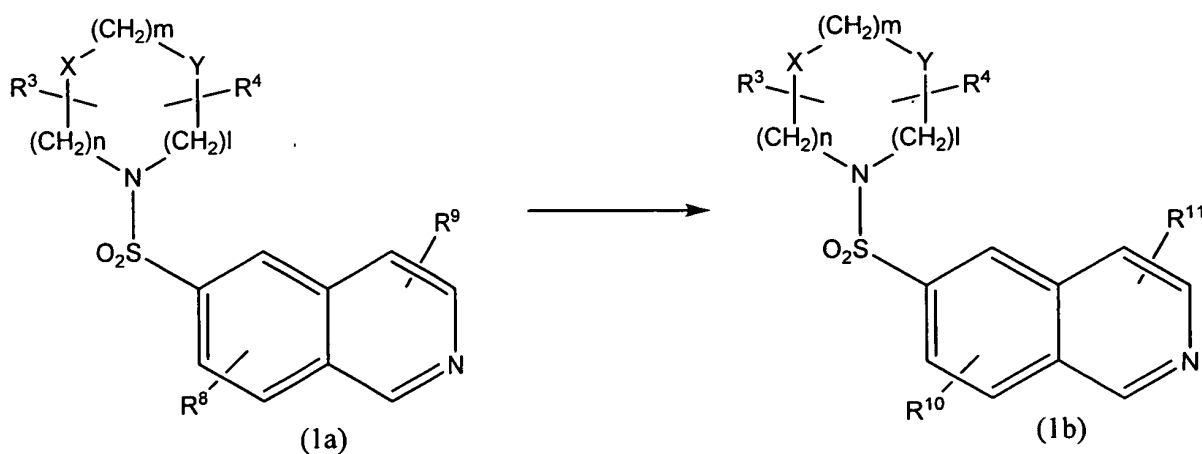
作為磺酸之反應性衍生物，可使用磺醯鹵(例如磺醯氯、磺醯溴)、磺酸酐、N-磺醯基咪唑啉酮等。尤其好的是磺醯鹵。

本反應較好的是於適當之鹼之存在下進行。作為該鹼，可使用鹼金屬碳酸氫鹽(例如碳酸氫鈉)、鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鉀)、鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀)之類之鹼；三乙胺、三乙二胺等有機三級胺。若使用吡啶之類之鹼性溶劑作為溶劑，則不需要該鹼而較佳。

通常，本反應大多情況下係於室溫下進行，視需要可進行冷卻或加熱，而於 $-78\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、較好的是 $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ 下進行。於使用鹼之情形時，反應性衍生物(2)之使用量相對於胺(3)較好的是1~10倍莫耳之範圍，更好的是1~3倍莫耳。鹼之使用量相對於胺(3)較好的是1~10倍莫耳之範圍，更好的是1~3倍莫耳。於不使用鹼之情形時，磺酸或反應性衍生物(2)之使用量相對於胺(3)為等莫耳以下，較好的是0.5~0.1倍莫耳之範圍。反應時間視所使用之原料、溶劑、反應溫度等而不同，通常為5分鐘~70小時。視需要，繼而以其本身公知之方法去除保護基。

製造法 2

[化 3]



(式中， R^8 及 R^9 分別獨立，表示氫原子、鹵素原子或三氟甲磺醯氧基，於其中一者為氫原子之情形時，另一者表示鹵素原子或三氟甲磺醯氧基。 R^{10} 表示 R^2 之上述定義中將鹵素原子除外者， R^{11} 表示 R^1 之上述定義中將鹵素原子除外者， R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 l 、 m 及 n 與上述相同)。

作為 R^8 及 R^9 所表示之鹵素，較好的是氯或溴。

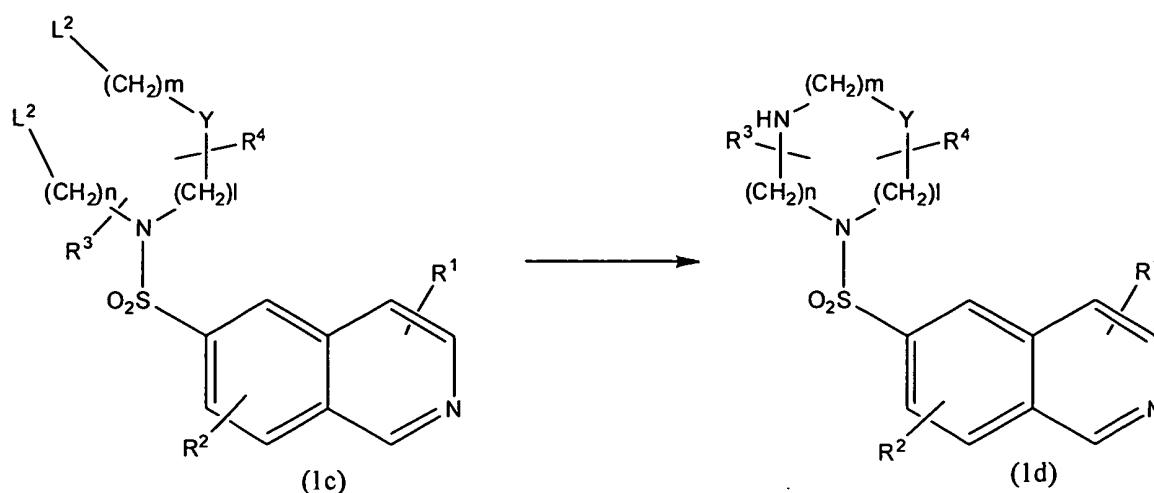
利用與 R^{10} 及 R^{11} 相對應之格林納試劑或烷基鋰等有機金屬試劑、鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀)、醇鈉(例如甲醇鈉、乙醇鈉)等鹼或氰化鉀，對通式(1a)所表示之鹵化物進行處理，藉此製造化合物(1b)。本反應可依照公知之方法而進行。

又，亦可使用在鈀觸媒之存在下進行之鈴木-宮浦偶合而合成。

通式(1)中之含氮雜環為環狀二胺基之化合物(1d)亦可以如下方式而製造。

製造法3

[化4]



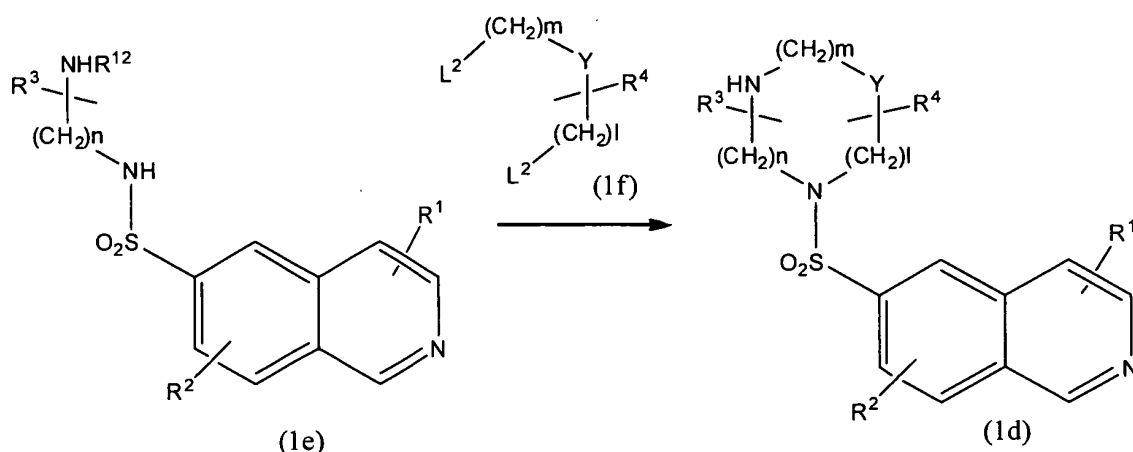
(式中， L^2 表示脫離基， $R^1 \sim R^4$ 、 Y 、 l 、 m 及 n 與上述相同)。

作為脫離基之 L^2 可列舉氯或溴等鹵素或乙醯氧基、甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基等醯氧基。

藉由使化合物(1c)與對應於 X 之胺、胍或氫進行反應而製造化合物(1d)。本反應可依照公知之方法(Acta Chemica Scand., 45, 621 (1991))而進行。

製造法4

[化5]

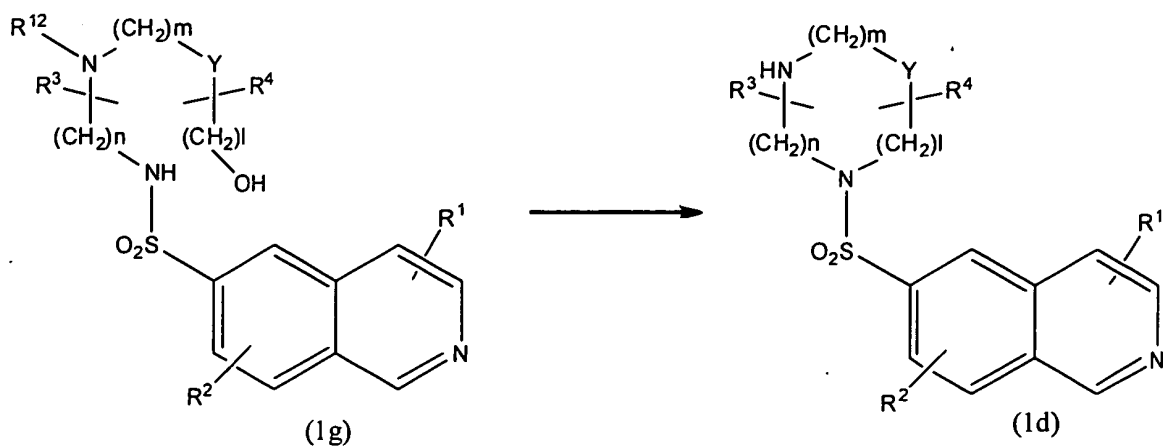


(式中， R^{12} 表示氫原子或胺基之保護基， L^2 、 $R^1 \sim R^4$ 、 Y 、 l 、 m 及 n 與上述相同)。

使化合物(1e)與化合物(1f)反應，視需要進行酸或鹼處理而去除保護基，藉此製造化合物(1d)。本反應可依照公知之方法(Acta Chemica Scand., 45, 621 (1991))而進行。

製造法5

[化6]

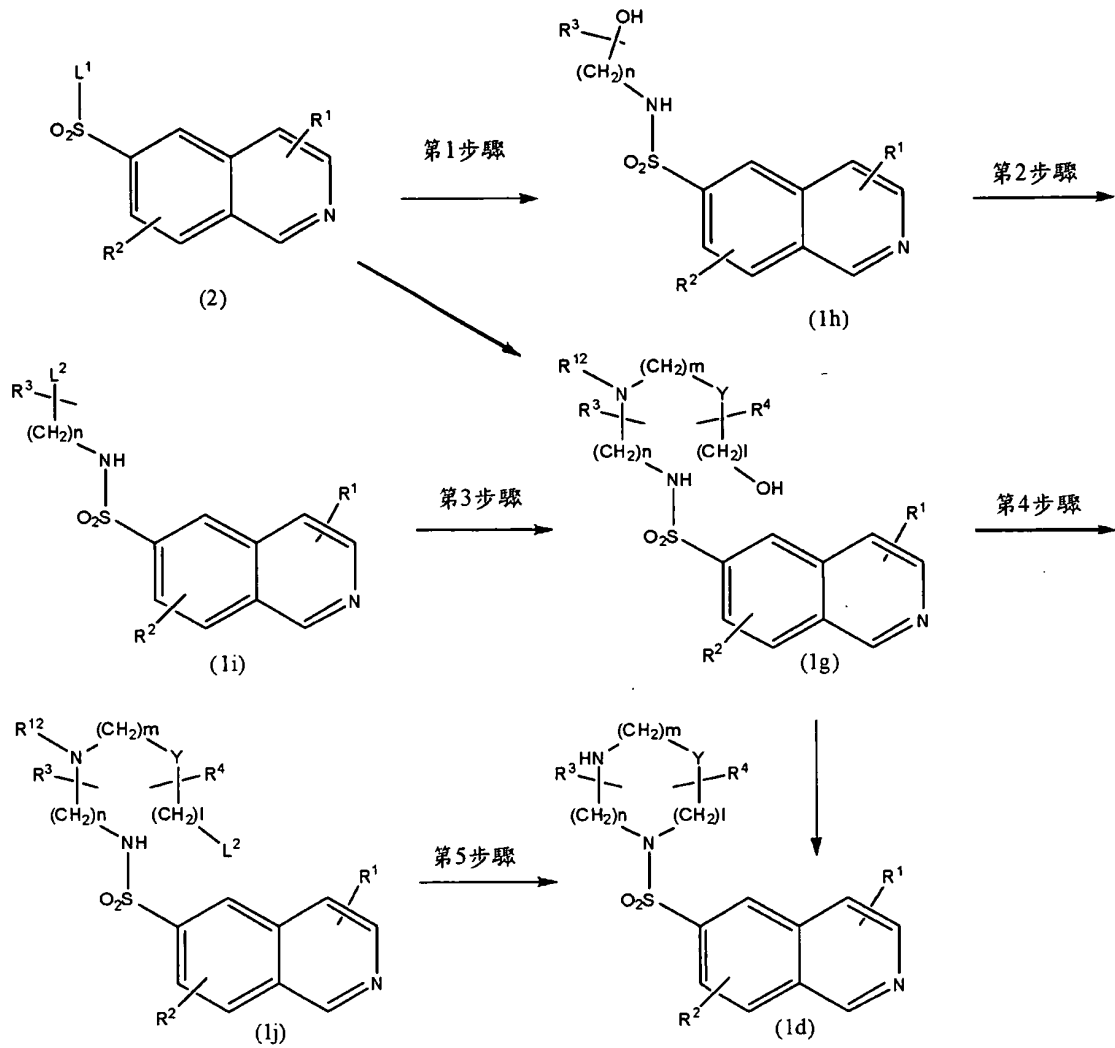


(式中， R^{12} 表示氫原子或胺基之保護基， $R^1 \sim R^4$ 、 Y 、 l 、 m 及 n 與上述相同)。

化合物(1d)可藉由使用三苯基磷等有機磷試劑與偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二異丙酯等偶氮試劑，使化合物(1g)進行分子內脫水反應(所謂光延反應)，繼而去除保護基 R^{12} 而獲得。

製造法6

[化7]



(式中， R^{12} 表示氫原子或胺基之保護基， $R^1 \sim R^4$ 、 Y 、 l 、 m 、 n 、 L^1 、 L^2 與上述相同)。

(第1步驟)藉由使胺基烷基醇與化合物(2)與製造法1同樣地反應，而製造化合物(1h)。

(第2步驟)利用其本身公知之方法，將化合物(1h)之羥基轉變成鹵素(例如氯、溴)、醯氧基(例如甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基、乙醯氧基)，其後製造化合物(1i)。

(第3步驟)使化合物(1i)與胺基烷基醇於適當之溶劑中，在鹼之存在或不存在下，與製造法1同樣地反應，藉此製造化合物(1g)。

又，化合物(1g)亦可藉由使化合物(2)與對應之胺基醇反應而以1個步驟合成。

(第4步驟)可視需要以公知之方法對化合物(1g)之二級胺基之氮原子進行保護後，依照常法，將化合物(1g)轉變成化合物(1j)。

(第5步驟)於適當之溶劑中，以鹼對化合物(1j)進行處理，視需要進行酸或鹼處理來去除保護基，而製造化合物(1d)。作為鹼，可使用氫化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀之類之鹼；三乙胺、三乙二胺等有機三級胺。使用製造法1中作為反應溶劑而例示者，於相同之反應條件下反應。

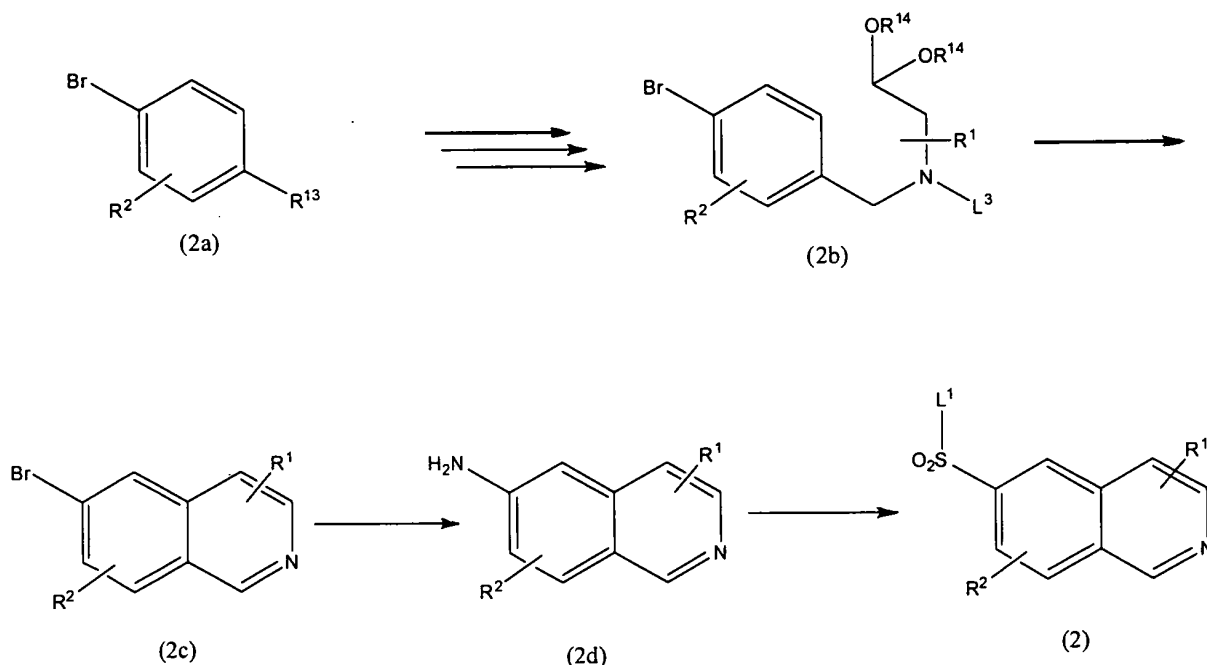
又，化合物(1d)亦可依照製造法5，藉由分子內脫水反應(所謂光延反應)與後續的 R^{12} 之脫保護而合成。

於上述製造法中，羥基或胺基視需要可由通常所使用之保護基進行保護，進行上述反應後，以酸處理、鹼處理、接觸還原等其本身公知之方法去除保護基。作為胺基之保護基，例如可使用苄基、苄氧基羰基、三氟乙醯基。作為羥基之保護基，可使用甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲硫基甲基、四氫吡喃基、第三丁基、苄基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基等。於以苄基保護羥基之情形時，在接觸還原時同時受到去苄基化，而成為游離之羥基。

起始材料(2)可使用市售品之6-胺基異喹啉(2d)或6-溴異喹啉(2c)而製造。又，此外，亦可藉由以下所示之方法而

合成。

[化 8]



(式中， R^{14} 表示烷基， L^3 表示甲磺醯基或甲苯磺醯基等脫離基。 R^1 、 R^2 及 L^1 與上述相同)。

式中， R^{13} 可列舉甲醯基、鹵甲基、鹵素、或乙醯氧基甲基、甲磺醯氧基甲基或甲苯磺醯氧基甲基等醯氧基甲基。於 R^{13} 為甲醯基之情形時，藉由還原性胺化而合成二級胺，其後與甲苯磺醯基或甲磺醯基所代表之磺醯鹵反應，藉此可合成化合物(2b)。於 R^{13} 為鹵甲基、鹵素、或乙醯氧基甲基、甲磺醯氧基甲基或甲苯磺醯氧基甲基等醯氧基甲基之情形時，可藉由利用胺之取代反應而合成化合物(2b)。藉由使化合物(2b)於強酸、及路易斯酸存在下進行反應，可合成化合物(2c)。化合物(2c)至化合物(2)之合成可使用公知之方法而合成。

本發明化合物中亦有具有不對稱碳而存在光學異構物者。該等各異構物及其等之混合物均包含於本發明中。通常係以消旋體而獲得。該等消旋體直接具有藥理活性，可根據所需而分離成各異構物。例如，可藉由使用公知之光學離析法、例如生成與光學活性之羧酸(例如(+)-或(-)-酒石酸、(+)-或(-)-蘋果酸)或光學活性之磺酸(例如(+)-樟腦磺酸)之鹽而分別結晶之方法，及光學活性管柱之方法，而分離異構物混合物。又，光學異構物可藉由使用光學活性之原料化合物(S組態或R組態)而獲得。

本發明化合物可藉由公知之方法而形成上述鹽。例如，本發明化合物之鹽酸鹽可藉由將本發明化合物溶解於氯化氫之醇溶液或乙醚溶液中而獲得。

存在藉由使本發明化合物或其鹽自適當之溶劑(亦包括水)進行再結晶而獲得溶劑合物(亦包括水合物)之情形。該等溶劑合物亦包含於本發明中。例如，本發明化合物之水合物存在藉由使本發明化合物自含水醇進行再結晶而獲得之情形。

本發明化合物存在採取多晶型之情形。該多晶型亦包含於本發明中。

以該方式而製造之本發明化合物可利用其本身公知之手段，以游離鹼之形式或酸加成鹽之形式，例如藉由濃縮、液性變換、轉溶、溶劑萃取、結晶化、分餾、層析法而進行離析純化。

本發明化合物如下述實施例所示般，具有優異之降眼壓

作用、降血壓作用、血管擴張作用、神經細胞之軸突生長作用、及脊髓損傷後之運動機能恢復作用。因此，本發明化合物作為青光眼、循環器官系統疾病、由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙之治療藥而有用。

再者，本發明中之青光眼包括：原發性開角型青光眼 (Primary Open Angle Glaucoma)、正常眼壓性青光眼 (Normal Tension Glaucoma)、分泌過多性青光眼 (Hypersecretion Glaucoma)、高眼壓症 (ocular hypertension)、急性閉角型青光眼 (Acute Angle Closure Glaucoma)、慢性閉角型青光眼 (Chronic Angle Closure Glaucoma)、混合型青光眼、類固醇誘發青光眼 (Steroid-induced Glaucoma)、色素性青光眼 (Pigmentary Glaucoma)、剝脫性青光眼 (Exfoliation Glaucoma)、類澱粉蛋白青光眼 (Amyloid Glaucoma)、新生血管性青光眼 (Neovascular Glaucoma)、惡性青光眼、晶狀體之囊膜性青光眼 (Capsular Glaucoma)、高原型虹膜症候群 (plateau iris syndrome) 等。

又，本發明中之循環器官系統疾病包括高血壓症、動脈硬化症、腦循環障礙、心臟病、及末梢循環障礙，但不限定於該等。

更詳細而言，作為高血壓症，可例示：原發性高血壓症、腎性高血壓症、腎血管性高血壓、妊娠誘發性高血壓、內分泌性高血壓、心臟血管性高血壓、神經性高血壓、醫原性高血壓、肺高血壓症等，作為動脈硬化症，可例示冠狀動脈、腹部大動脈、腎動脈、頸動脈、眼底動

脈・腦動脈等全身主要動脈發生病變者。作為腦循環障礙，可例示腦血栓、腦梗塞、腦出血、短暫性腦缺血發作、高血壓性腦症、腦動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、蛛膜下出血、缺氧性腦病(cerebral hypoxia)、腦浮腫、腦炎、腦膿腫、頭部外傷、精神病、代謝中毒、藥物中毒、暫時性呼吸停止、手術時之深度麻醉等。心臟病包括鬱血性心臟衰竭、急性心肌梗塞、陳舊性心肌梗塞、心內膜下梗塞、右室梗塞、不典型心肌梗塞、缺血性心肌病、變異型心絞痛、穩定型心絞痛、勞累性心絞痛、冠脈痙攣性心絞痛、梗塞後心絞痛、不穩定型心絞痛、脈律不齊、急性心臟死亡等。

末梢循環障礙包括伯格式症、閉塞性動脈硬化症、雷諾症候群等動脈疾病及靜脈血栓症、血栓性靜脈炎等靜脈疾病、血液之過黏稠度症候群、凍傷・凍瘡、由體寒所引起之寒冷症及失眠症、褥瘡、皸・皸裂、脫毛。

作為由神經退化或神經損傷引起之疾病或障礙，與中樞神經系統相關之疾病例如包括：癡呆、阿茲海默症、帕金森症、進行性核上性麻痺、亞急性硬化泛腦炎帕金森症候群、腦炎後帕金森症候群、拳擊性腦炎、關島帕金森症候群-癡呆症綜合症、皮克病、大腦皮質基底核變性症、脊髓小腦變性症、額顳葉型癡呆症、亨爾頓氏舞蹈病、包括AIDS關聯癡呆症之慢性神經退化症狀、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症及神經外傷、例如急性腦梗塞、腦梗塞後之機能障礙、腦出血、外傷性腦損傷、脊髓損傷，但

並不限定於該等。

又，作為與末梢神經系統相關之疾病，例如包括：三叉神經麻痺、面神經麻痺、單神經病、多發性神經病、糖尿病性神經病、外傷性神經麻痺，但並不限定於該等。

又，作為與視網膜神經及視神經相關之疾病，例如包括：青光眼、老年性黃斑變性症、視網膜色素變性症、糖尿病性視網膜症、視網膜神經炎、視神經炎、視神經斷傷、外傷性視神經症，但並不限定於該等。

本發明化合物可口服亦可非口服投予。作為投予劑型，可列舉錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、注射劑、滴眼劑等，其等可組合通用之技術而使用。

例如，錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等口服劑可視需要將乳糖、甘露醇、澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐、碳酸鈣、磷酸氫鈣等賦形劑，硬脂酸、硬脂酸鎂、滑石等潤滑劑，澱粉、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙炔吡咯啉酮等黏合劑，羧基甲基纖維素、低取代度羥基丙基甲基纖維素、檸檬酸鈣等崩解劑，羥基丙基甲基纖維素、聚乙二醇、聚矽氧樹脂等塗佈劑，對羥基苯甲酸乙酯、苜基醇等穩定劑，甜味劑、酸味劑、香料等矯味矯臭劑等組合至本發明化合物中而製備。

又，注射劑、滴眼劑等非口服劑例如可視需要將甘油、丙二醇、氯化鈉、氯化鉀、山梨糖醇、甘露醇等的等張劑，磷酸、磷酸鹽、檸檬酸、冰醋酸、 ϵ -氨基己酸、氫丁三醇等緩衝劑，鹽酸、檸檬酸、磷酸、冰醋酸、氫氧化

鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等pH調節劑，聚山梨醇酯80、聚氧乙烯氫化蓖麻油60、聚乙二醇4000、精製大豆卵磷脂、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇等助溶或分散劑，羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等纖維素系高分子，聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮等增黏劑，依地酸、依地酸鈉等穩定劑，通用之山梨酸、山梨酸鉀、氯化苯二甲煙銨、氯化苄索氣銨、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇等保存或防腐劑，氯丁醇、苄基醇、利多卡因等無痛劑組合至本發明化合物中而製備。

再者，於注射劑或滴眼劑之情形時，pH值較理想的是設定為4.0~8.0，又，滲透壓比較理想的是設定為1.0附近。

本發明化合物之投予量可根據症狀、年齡、劑型等進行適當選擇而使用。例如若為口服劑，則通常可每天以1次或分數次投予0.01~1000 mg、較佳為1~100 mg。

又，若為滴眼劑，則通常可以1次或分成數次投予0.0001%~10% (w/v)、較好的是0.01%~5% (w/v)之濃度者。於靜脈內投予之情形時，為每天0.1~100 mg/人之範圍，較好的是1~30 mg/人之範圍。於口服投予之情形時，為每天1~1,000 mg/人之範圍，較好的是10~30 mg/人之範圍。視情況不同，有時其以下之用量亦足夠，又，有時反而需要其以上之用量。又，亦可1天分成2~3次進行投予。

[實施例]

以下表示合成中間物及本發明化合物之製造例、以及生物活性之評價例。再者，該等例示係用以更好地理解本發

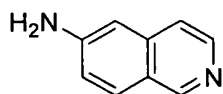
明者，並未限定本發明之範圍。又，只要無特別記載，則化學結構式中之Boc表示第三丁氧基羰基。

製造例

(參考例1)

6-氨基異喹啉(參考化合物1)之合成

[化9]



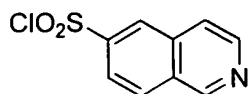
於高壓釜中秤量6-溴異喹啉(參照WO 2008/077553)17.2 g，添加28%氨水200 mL及硫酸銅(II)五水合物10.8 g，加以密封後，於190度下攪拌6小時。冷卻至室溫後，將反應液注入至10%氫氧化鈉水溶液250 mL中，以乙酸乙酯(100 mL×5)進行萃取。將萃取液以無水硫酸鈉加以乾燥、過濾後，進行濃縮。利用二氯甲烷使所得之粗產物懸浮後，進行濾取，而獲得作為淡褐色結晶之目標物10.2 g(85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 5.54 (br s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

(參考例2)

6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物2)之合成

[化10]

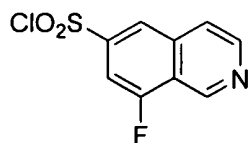


於0度下，使6-氨基異喹啉(參考化合物1)4.0 g懸浮於濃鹽酸(35%)40 mL中，逐步少量添加亞硝酸鈉4.0 g，攪拌30分鐘。於0度下，將該反應液滴加至利用由亞硫酸氫鈉與硫酸所產生之二氧化硫而飽和之包含乙酸20 mL與氯化銅298 mg之混合液中，攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷(100 mLx2)進行萃取。利用飽和食鹽水清洗有機層後以無水硫酸鈉加以乾燥而得之二氯甲烷溶液由於目標物不穩定，故不進行進一步純化而用於下一反應。

(參考例3)

6-氯磺醯基-8-氟異喹啉(參考化合物3)之合成

[化11]

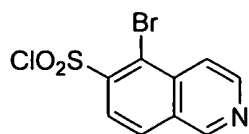


參考化合物3係依照參考化合物1及2之製造方法，使用6-溴-8-氟異喹啉(參考WO 2008/077553而合成)而合成。所得之二氯甲烷溶液係不進行進一步純化而用於下一反應。

(參考例4)

5-溴-6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物4)之合成

[化12]



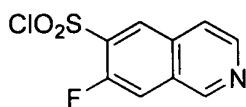
參考化合物4係依照參考化合物2之製造方法，使用6-胺

基-5-溴異喹啉(參照 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 1345 (2003))而合成。所得之二氯甲烷溶液係不進行進一步純化而用於下一反應。

(參考例5)

6-氯磺醯基-7-氟異喹啉(參考化合物5)之合成

[化13]

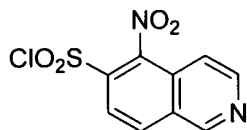


參考化合物5係依照參考化合物1及2之製造方法，使用6-溴-7-氟異喹啉(參考WO 2008/077553而合成)而合成。所得之二氯甲烷溶液係不進行進一步純化而用於下一反應。

(參考例6)

6-氯磺醯基-5-硝基異喹啉(參考化合物6)之合成

[化14]



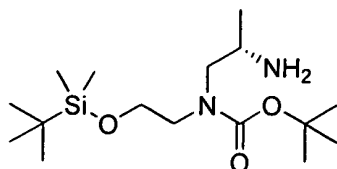
參考化合物6係依照參考化合物1及2之製造方法，使用6-溴-5-硝基異喹啉(參照 Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 3150 (2006))而合成。所得之二氯甲烷溶液係不進行進一步純化而用於下一反應。

(參考例7)

以下，參考化合物7~34係依照WO 2006/115244及US 2008/064681而合成。

(S)-2-胺基-1-{第三丁氧基羰基(2-第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)胺基}丙烷(參考化合物7)

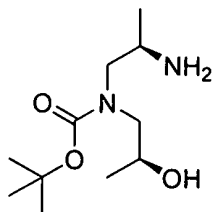
[化15]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.17 (d, J=5.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.08-3.14 (m, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 4.23 (br s, 2H)

(2R,2'S)-2-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基丙基)丙基胺(參考化合物8)

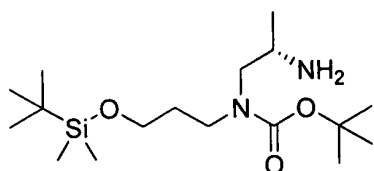
[化16]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.10 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.67-2.69 (m, 2H), 3.29 (br s, 3H), 3.41 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 4.03 (br s, 2H)

(S)-2-胺基-1-{第三丁氧基羰基(3-第三丁基二甲基矽烷氧基丙基)胺基}丙烷(參考化合物9)

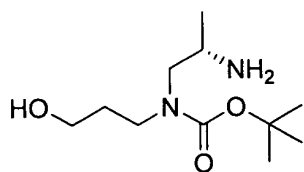
[化17]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.06 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.74 (br s, 2H), 3.10 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.61 (m, 3H), 4.56 (br s, 2H)

(S)-2-胺基-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)丙烷(參考化合物 10)

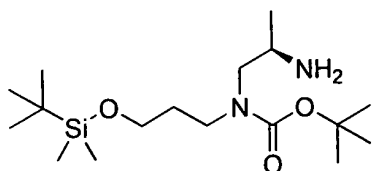
[化 18]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.07 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.70 (br s, 2H), 3.00 (br s, 1H), 3.09-3.11 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.44 (br s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 3.97 (br s, 2H)

(R)-2-胺基-1-{第三丁氧基羰基(3-第三丁基二甲基矽烷氧基丙基)胺基}丙烷(參考化合物 11)

[化 19]

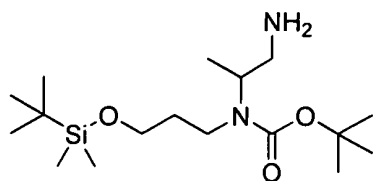


$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H),

1.05 (d, J=5.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.75 (s, 2H), 3.08-3.14 (m, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.1 Hz, 2H), 5.13 (br s, 2H)

1-{(2-氨基-1-甲基乙基)-第三丁氧基羰基胺基}-3-第三丁基二甲基矽烷氧基丙烷(參考化合物12)

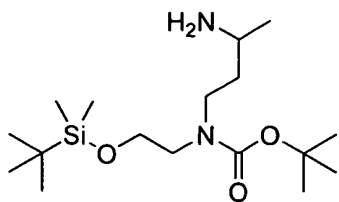
[化20]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.66-1.77 (m, 2H), 2.71 (br s, 2H), 3.10-3.15 (br m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.98 (br s, 2H)

2-氨基-4-{第三丁氧基羰基(2-第三丁基二甲基矽烷氧基乙基)胺基}丁烷(參考化合物13)

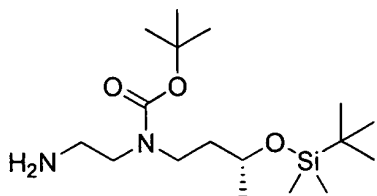
[化21]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.07 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.17 (d, J=5.5 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.71-2.91 (br m, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.53-3.67 (m, 2H), 4.89 (br s, 2H)

(R)-4-(2-氨基乙基-第三丁氧基羰基胺基)-2-第三丁基二甲
基矽烷氧基丁烷(參考化合物14)

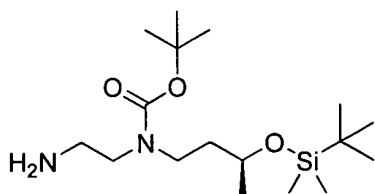
[化22]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H),
1.15 (d, $J=7.7$ Hz, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.62-1.67 (m, 3H),
2.81 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.23 (br s, 4H), 3.79-3.86 (m, 1H)

(S)-4-(2-氨基乙基-第三丁氧基羰基胺基)-2-第三丁基二甲
基矽烷氧基丁烷(參考化合物15)

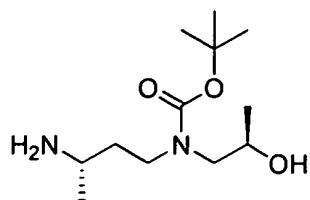
[化23]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H),
1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.65 (m, 4H),
2.81 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.78-3.82 (m, 1H)

(3S,2'R)-3-氨基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基丙基)丁基
胺(參考化合物16)

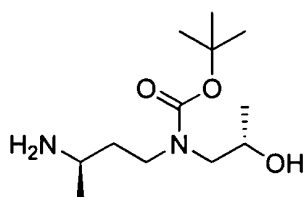
[化24]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 10H), 1.51-1.57 (br s, 2H), 1.65 (br s, 2H), 3.00-3.48 (m, 4H), 3.64 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H)

(3R,2'S)-3-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基丙基)丁基胺(參考化合物17)

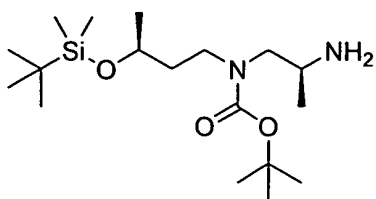
[化25]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.09 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 1.46 (s, 10H), 1.54-1.59 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 2.97-3.35 (m, 4H), 3.61 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H)

(2'S,3S)-2-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-第三丁基二甲基矽烷氧基丁基)丙基胺(參考化合物18)

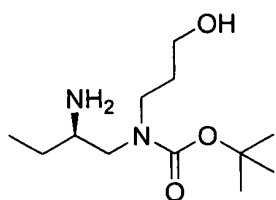
[化26]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.02 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.55-1.60 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 2H), 3.56-3.76 (m, 3H), 3.74-3.78 (m, 1H)

(R)-2-氨基-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基氨基)丁烷(參考化合物 19)

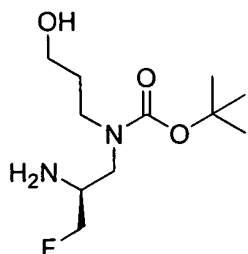
[化 27]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.96 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.63-1.67 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.44-3.66 (m, 5H), 4.66 (br s, 2H)

(S)-2-氨基-3-氟-N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-羥基丙基)丙基胺(參考化合物 20)

[化 28]

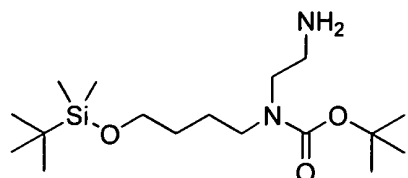


$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.64-1.75 (m, 5H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.40-3.44 (m,

2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.25-4.47 (m, 2H)

1-(2-氨基乙基-第三丁氧基羰基胺基)-4-第三丁基二甲基矽烷氧基丁烷(參考化合物21)

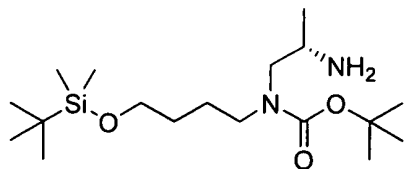
[化29]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.59-3.72 (m, 4H)

(S)-1-{第三丁氧基羰基(2-氨基丙基)胺基}-4-第三丁基二甲基矽烷氧基丁烷(參考化合物22)

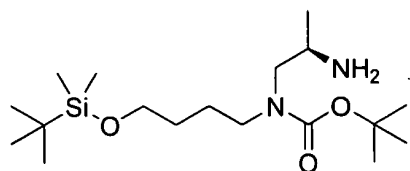
[化30]



¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52 (s, 2H), 1.47-1.74 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 3H), 3.23 (br s, 2H), 3.61 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H)

(R)-1-{第三丁氧基羰基(2-氨基丙基)胺基}-4-第三丁基二甲基矽烷氧基丁烷(參考化合物23)

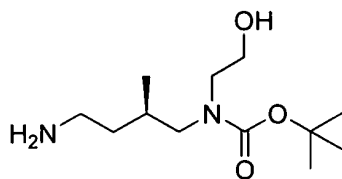
[化31]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.06 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.49 (s, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 3H), 3.23 (br s, 2H), 3.61 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.13 (br s, 2H)

(R)-4-氨基-1-{第三丁氧基羰基(2-氨基乙基)氨基}-2-甲基丁烷(參考化合物 24)

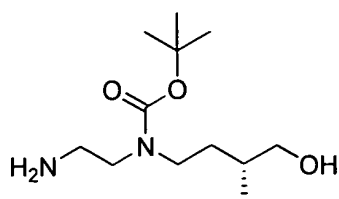
[化 32]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.89 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.24-1.26 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.87 (br s, 3H), 2.68 (dt, $J=7.6, 14.2$ Hz, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 3.30 (br s, 2H), 3.47 (dt, $J=5.0, 14.7$ Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H)

(R)-1-{第三丁氧基羰基(2-氨基乙基)氨基}-4-羥基-3-甲基丁烷(參考化合物 25)

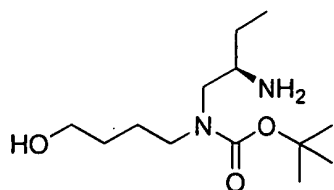
[化 33]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.55 (br s, 3H), 1.61-1.71 (m, 3H), 2.84 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.21-3.29 (m, 4H), 3.46-3.52 (m, 2H)

(R)-2-氨基-1-(第三丁氧基羰基-4-羥基丁基)丁烷(參考化合物26)

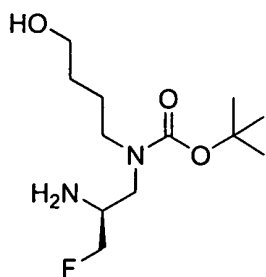
[化34]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.95 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.52-1.63 (m, 6H), 2.86-2.89 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.65-3.67 (m, 4H), 4.56 (br s, 2H)

(S)-2-氨基-3-氟-N-(第三丁氧基羰基)-N-(4-羥基丁基)丙基胺(參考化合物27)

[化35]

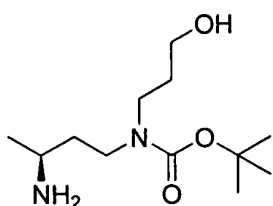


$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.54-1.63 (m, 5H), 2.86-2.89 (br s, 2H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.66-3.68 (m, 2H), 4.27-4.54 (m, 2H)

(S)-3-氨基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-羥基丙基)丁基胺(參

考化合物 28)

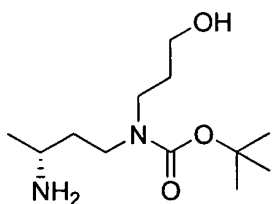
[化 36]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.09 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.62-1.70 (m, 4H), 2.87-2.90 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 3H), 3.54 (br s, 2H)

(R)-3-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-羥基丙基)丁基胺之合成(參考化合物 29)

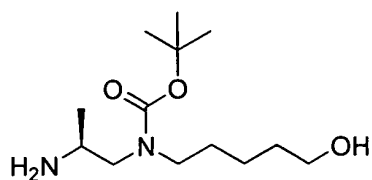
[化 37]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.09 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.59-1.67 (m, 4H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.24-3.37 (m, 3H), 3.54 (br s, 2H)

(S)-1-{第三丁氧基羰基(2-胺基丙基)胺基}-4-羥基戊烷(參考化合物 30)

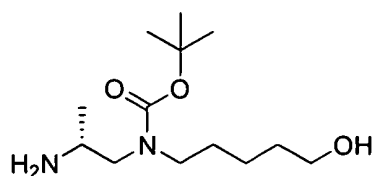
[化 38]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.94 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.73 (br s, 5H), 3.08-3.16 (m, 3H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.66 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)

(R)-1-{第三丁氧基羰基(2-氨基丙基)胺基}-4-羥基戊烷(參考化合物31)

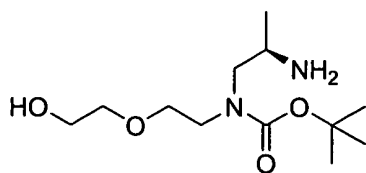
[化39]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.68 (br s, 5H), 3.11-3.20 (m, 3H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.72 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)

(R)-2-氨基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基乙氧基乙基)丙基胺(參考化合物32)

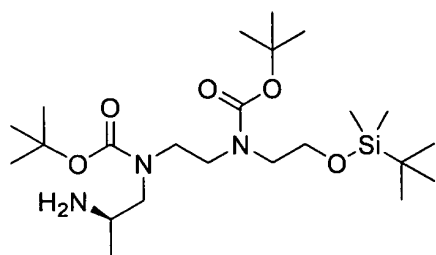
[化40]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.04 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.56 (br s, 3H), 3.24-3.34 (m, 3H), 3.54-3.75 (m, 8H)

(R)-1-胺基-N-[2-{(2-第三丁基二甲基矽烷氧基乙基)-第三丁氧基羰基胺基}乙基]-N-第三丁氧基羰基胺基丙烷(參考化合物 33)

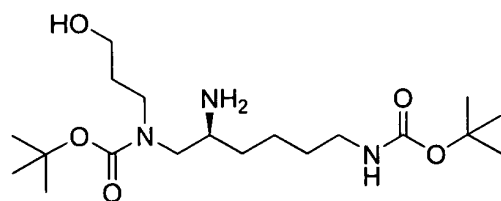
[化 41]



$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.13 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.12-3.52 (m, 11H), 3.64-3.73 (m, 2H)

(S)-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-6-第三丁氧基羰基胺基-2-胺基己烷(參考化合物 34)

[化 42]



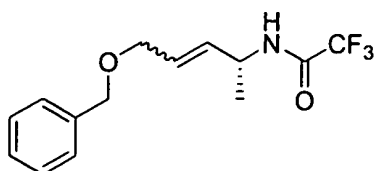
$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.24-1.33 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 22H), 1.49-1.69 (m, 3H), 2.88-3.13 (m, 6H), 3.44-3.54 (m, 4H), 4.68 (br s, 2H)

(參考例 8)

(R)-4-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基乙基)戊基胺(參考化合物 35)之合成

步驟 1

N-[(R)-4-(苄氧基)-1-甲基-丁-2-烯基]-三氟乙醯胺之合成
[化 43]



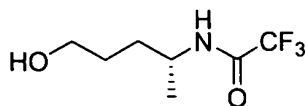
將依照 J. Med. Chem. 2007, 50, 5627-5643 而合成之 (2R)-(2-三氟乙醯胺丙基)三苯基碘化磷 (8.3 g) 溶解於無水四氫呋喃中，冷卻至 -78°C 。緩緩滴加正丁基鋰 (1.6 M 正己烷溶液 18.7 mL)，滴加後於室溫下攪拌 20 分鐘。繼而，冷卻至 -78°C ，添加 2-苄氧基乙醛 (2.35 g) 之無水四氫呋喃 (10 mL) 溶液。慢慢回到室溫並且於室溫下攪拌 12 小時。反應結束後，添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水清洗有機層，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯=5/1) 將所得之殘渣純化，而獲得作為淡黃色油狀物之目標物 (2.30 g, 52.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 1.5H), 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1.5H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.58-4.63 (m, 0.5H), 4.77-4.79 (m, 0.5H), 5.46-5.50 (m, 0.5H), 5.75-5.80 (m, 1.5H), 6.17 (br s, 0.5H), 6.43 (br s, 0.5H), 7.30-7.41 (m, 5H)

步驟 2

(R)-4-(三氟乙醯基氨基)-1-戊醇之合成

[化 44]



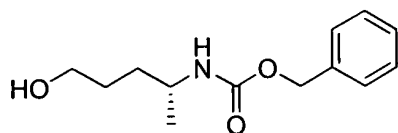
將步驟1中所得之產物(1.0 g)溶解於乙酸乙酯(10 mL)中，添加10%鈀-碳(300 mg)，於氫氣環境下，於70°C下攪拌3小時。反應結束後，回到室溫，添加二氯甲烷(5 mL)，進行矽藻土過濾。對濾液進行減壓濃縮，將所得之殘渣溶解於甲醇中。再次向其中添加10%鈀-碳(200 mg)，於氫氣環境下，於70°C下攪拌16小時。回到室溫，添加二氯甲烷(5 mL)，進行矽藻土過濾。對濾液進行減壓濃縮，而獲得作為無色油狀物之目標物(676 mg, 98.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.24 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.52 (dd, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.59-1.69 (m, 4H), 3.69-3.72 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H)

步驟3

(R)-4-(苄氧基羰基氨基)-1-戊醇之合成

[化 45]



將步驟2中所得之產物(3.00 g)溶解於甲醇(200 mL)-水(40 mL)中，添加碳酸鉀(10 g)，於80°C下攪拌30小時。反應結束後，回到室溫，進行減壓濃縮。添加甲醇，藉由過

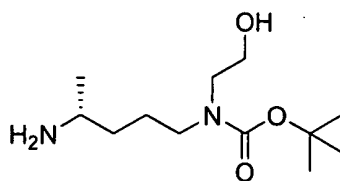
濾而去除析出之剩餘之碳酸鉀。對濾液進行減壓濃縮，將所得之殘渣溶解於二氯甲烷(20 mL)中。冷卻至0°C，添加三乙胺(2.10 mL)及氯甲酸苄酯(2.55 g)，於室溫下攪拌16小時。添加水，以二氯甲烷進行萃取。以飽和食鹽水清洗有機層，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)將所得之殘渣純化，而獲得作為白色固體之目標物(900 mg，25.2%，2個步驟)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.15 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.25-1.31 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 4H), 3.66-3.77 (m, 3H), 4.59-4.70 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H)

步驟4

(R)-4-胺基-N-(第三丁氧基羰基)-N-(2-羥基乙基)戊基胺(參考化合物35)之合成

[化46]



使用步驟3中所得之化合物(1.0 g)，依照WO 2006/115244及US 2008/064681而合成(631 mg，97.7%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.07 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 4H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.35-3.40 (m,

2H), 3.70-3.75 (m, 2H)

(參考例9)

(R,Z)-4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,2,3,4,5,8-六氫-1,4-二氮雜環辛間四烯(參考化合物36)之合成

步驟1

(R)-N-{1-(烯丙基胺基)丙烷-2-基}-2-硝基苯磺醯胺之合成

[化47]



於(R)-2-(2-硝基苯基磺醯胺)丙基甲磺酸酯8.2 g之四氫呋喃100 mL溶液中添加烯丙胺5.4 mL，於80度下攪拌16小時。反應結束後，使反應液回到室溫，於其中添加飽和食鹽水100 mL。利用乙酸乙酯100 mL，自該混合液萃取2次。以無水硫酸鈉乾燥萃取液，進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為黃色油狀物質之目標物7 g(96%)。

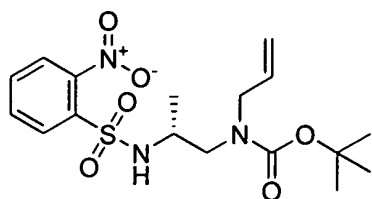
¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.60 (ddd, J=26.7, 12.7, 6.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.50-3.52 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 6.21 (br s, 1H), 7.73-7.74 (m, 3H), 8.16-8.18 (m, 1H)

步驟2

(R)-N-[1-{烯丙基(第三丁氧基羰基)胺基}丙烷-2-基]-2-硝

基苯磺醯胺之合成

[化 48]



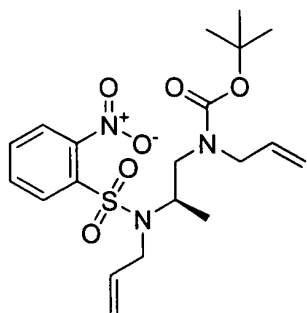
於步驟1中所得之化合物7 g之四氫呋喃100 mL溶液中，一面於室溫下進行攪拌，一面添加2 N之NaOH水溶液50 mL及二碳酸-第三丁酯6.1 g，於室溫下反應6小時。反應結束後，添加水100 mL，利用乙酸乙酯100 mL萃取2次，將合併之有機層以飽和食鹽水100 mL進行清洗，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:2)進行純化，而獲得作為黃色油狀物質之目標物8 g(86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.10 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.13 (dd, $J=5.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 2H), 5.68 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (d, $J=6.2$ Hz, 1H)

步驟3

(R)-N-烯丙基-N-[1-{烯丙基(第三丁氧基羰基)胺基}丙烷-2-基]-2-硝基苯磺醯胺之合成

[化 49]



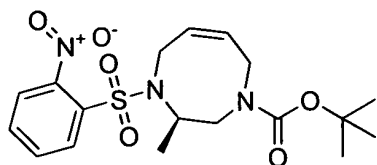
於室溫下、氮氣環境下，於將步驟2中所得之化合物1 g及三苯基膦2 g溶解於四氫呋喃100 mL而成之溶液中，滴加烯丙醇0.4 mL及偶氮二甲酸二異丙酯1.5 mL後，反應16小時。將反應液以水加以稀釋，利用乙酸乙酯(100 mL×2)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:2)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物550 mg(50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.20-3.43 (m, 2H), 3.69-3.83 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.25 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.02-5.20 (m, 4H), 5.69-5.78 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 3H), 8.04 (s, 1H)

步驟4

(R,Z)-4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1-(2-硝基苯基磺醯基)-1,2,3,4,5,8-六氫-1,4-二氮雜環辛間四烯之合成

[化50]



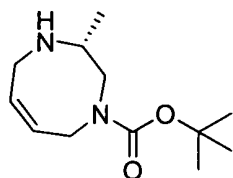
將步驟3中所得之化合物550 mg及Ru觸媒21 mg溶解於二氯甲烷30 mL中，於氫氣環境下，一面攪拌一面進行加熱回流。16小時後，將反應液冷卻至室溫，將濃縮所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:2)進行純化，而獲得作為無色結晶物質之目標物500 mg(97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.07 (d, $J=4.6$ Hz, 1.5H), 1.09 (d, $J=4.6$ Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 3.47-3.65 (m, 1H), 3.80 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 4.06-4.28 (m, 5H), 5.71 (s, 2H), 7.66-7.69 (m, 3H), 8.03 (s, 1H)

步驟5

(R,Z)-4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,2,3,4,5,8-六氫-1,4-二氫雜環辛間四烯(參考化合物36)之合成

[化51]



將步驟4中所得之化合物60 mg溶解於乙腈5 mL中，於室溫下，一面攪拌一面於其中添加碳酸鉀100 mg及苯硫酚0.03 mL。於室溫下攪拌6小時後，將反應液以水加以稀釋，以二氯甲烷(50 mL \times 2)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(甲醇：二氯甲烷=1:10)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物25 mg(76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.04 (d, $J=3.1$ Hz, 1.5H), 1.06 (d, $J=3.1$ Hz, 1.5H), 1.46 (s, 9H), 1.78 (br s, 1H), 2.82 (dd, $J=9.8, 13.4$ Hz, 0.5H), 2.92 (dd, $J=9.8, 14.0$ Hz, 0.5H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.30 (dd, $J=4.9, 15.9$ Hz, 1H), 3.53-3.67 (m, 2H), 3.87 (d, $J=17.4$ Hz, 0.5 H), 3.89 (d, $J=17.4$ Hz, 0.5H), 4.16 (dd, $J=4.6, 17.4$ Hz, 0.5H), 4.35 (dd, $J=3.4, 17.4$ Hz, 0.5H), 5.60-5.76 (m, 2H)

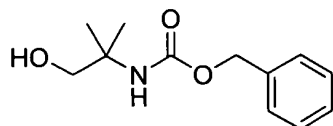
(參考例10)

2-胺基-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-2-甲基丙烷
(參考化合物37)之合成

步驟1

1-羥基2-甲基丙烷-2-基胺基甲酸苄酯之合成

[化52]



將2-胺基-2-甲基丙烷-1-醇3.0 g溶解於二氯甲烷100 mL中後，添加水100 mL、碳酸氫鈉8.4 g。於該溶液中添加氯甲酸苄酯5.7 g，於室溫下攪拌16小時。利用二氯甲烷(100 mL×3)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濾液濃縮，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物7.6 g(86%)。

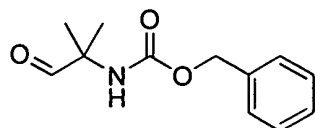
$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.28 (s, 6H), 1.51 (br s, 1H),

3.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H)

步驟 2

2-甲基-1-氧代丙烷-2-基胺基甲酸苄酯之合成

[化 53]



將草醯氯 5 mL 溶解於二氯甲烷 30 mL 中後，冷卻至 -78 度，添加二甲基亞碲 1.4 mL，攪拌 10 分鐘。於該反應液中，滴加 1-羥基-2-甲基丙烷-2-基胺基甲酸苄酯 1.5 g 之二氯甲烷 5 mL 溶液，攪拌 10 分鐘。

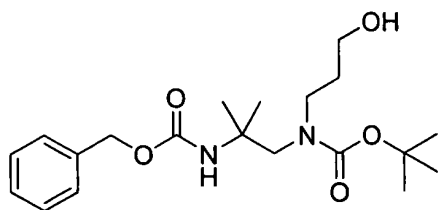
於該反應液中滴加三乙胺 3.6 mL，攪拌 10 分鐘後，一面慢慢升溫至 -10 度一面攪拌 1.5 小時。反應結束後，於反應液中添加水，利用二氯甲烷 (30 mL \times 2) 進行萃取，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：己烷=1:2) 進行純化，而獲得作為白色固體之目標物 960 mg (65%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.39 (s, 6H), 5.09 (s, 2H), 6.23 (br s, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 9.43 (s, 1H)

步驟 3

2-(苄氧基羰基胺基)-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-2-甲基丙烷之合成

[化 54]



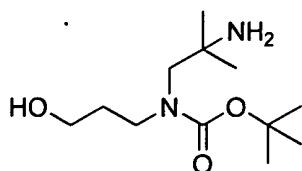
於2-甲基-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸苄酯960 mg之甲醇30 mL溶液中，添加3-氨基丙醇486 mg、乙酸311 μ L後，冷卻至0度，添加氰基硼氫化鈉537 mg，於室溫下攪拌1小時。反應結束後，於反應液中添加水，利用乙酸乙酯40 mL \times 3進行萃取，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，於所得之粗產物1.4 g之四氫呋喃30 mL溶液中添加10%氫氧化鈉水溶液7.9 mL、水20 mL後，添加二碳酸二-第三丁酯1.41 g，於室溫下攪拌2小時。反應結束後，利用乙酸乙酯30 mL \times 3進行萃取，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物1.1 g(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.33 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.60-1.79 (m, 3H), 3.29-3.63 (br m, 6H), 5.04 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H)

步驟4

2-氨基-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基氨基)-2-甲基丙烷(參考化合物37)之合成

[化55]



於2-(苄氧基羰基胺基)-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-2甲基丙烷1.1 g之乙醇30 mL溶液中，添加鈰-碳0.11 g，於氫氣環境下、室溫下攪拌2小時。反應結束後，濃縮反應溶液而獲得目標物。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.15 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.75 (br s, 2H), 1.95 (br s, 3H), 3.12 (br s, 2H), 3.53 (br s, 4H)

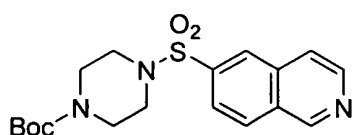
(實施例1)

6-(哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物1)之合成

步驟1

6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化56]



於依照參考例2由6-胺基異喹啉(參考化合物1)500 mg合成之6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物2)之二氯甲烷溶液100 mL中，一面於室溫下進行攪拌，一面添加三乙胺0.5 mL及第三丁氧基羰基哌啶0.5 g，反應6小時。反應結束後，以飽和食鹽水清洗反應液，並以無水硫酸鈉加以乾燥，濃縮，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=

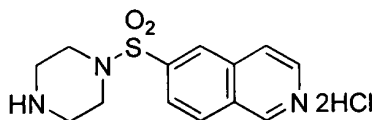
1:1) 進行純化，而獲得作為白色結晶之目標物 150 mg(23%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 2.42 (s, 9H), 3.11 (d, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.40 (s, 4H), 7.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)

步驟 2

6-(哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽之合成

[化 57]



將 6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉 150 mg 溶解於二氯甲烷 10 mL 中，於其中一面攪拌一面滴加 4 M 鹽酸-二噁烷溶液 1 mL 後，於室溫下反應 3 小時。蒸餾去除反應液，將所得之殘渣溶解於甲醇 0.5 mL 後，一面劇烈攪拌一面添加乙酸乙酯 5 mL，濾取所析出之白色結晶，加以乾燥，而獲得作為白色結晶物質之目標物 35 mg(25%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO-d_6 , δ ppm): 2.98 (d, $J=4.3$ Hz, 4H), 3.39 (s, 4H), 4.33 (br s, 1H), 7.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (dd, $J=5.5, 11.0$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H)

熔點：242 度

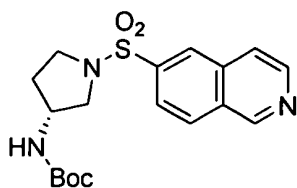
(實施例 2)

(R)-6-(3-氨基吡咯啉-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 2)之合成

步驟 1

(R)-6-(3-第三丁氧基羰基氨基吡咯啉-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 58]



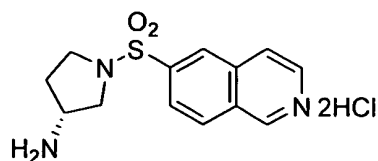
於實施例 1 之步驟 1 中，使用 (3R)-3-(第三丁氧基羰基氨基)吡咯啉代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(82%)。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.37 (s, 9H), 1.77-1.80 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(3-氨基吡咯啉-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 2)之合成

[化 59]



於實施例1之步驟2中，使用(R)-6-(3-第三丁氧基羰基胺基吡咯啉-1-基磺醯基)異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物2(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.83-1.85 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.31 (dd, $J=10.7$, 4.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=7.0$, 10.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=7.9$, 16.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 8.11 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.75 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H)

熔點：281度

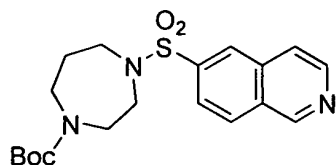
(實施例3)

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物3)之合成

步驟1

6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化60]



於實施例1之步驟1中，使用1-第三丁氧基羰基六氫-1,4-二氮雜環庚烷代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(54%)。

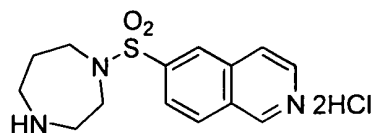
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.96-1.97 (m,

2H), 3.31-3.32 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 4H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 3)之合成

[化 61]



於實施例 1 之步驟 2 中，使用 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物 3(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.99-2.03 (m, 2H), 3.27 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J=5.5 Hz, 2H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.53 (d, J=6.7 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (dd, J=5.2, 8.2 Hz, 1H)

熔點：204度

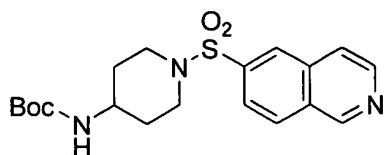
(實施例 4)

6-(4-胺基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 4)之合成

步驟 1

6-{4-(第三丁氧基羰基胺基)哌啶-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化 62]



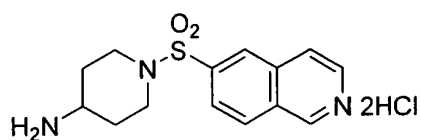
於實施例 1 之步驟 1 中，使用 4-(第三丁氧基羰基氨基)哌啶代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(48%)。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.40 (s, 9H), 1.48-1.53 (m, 2H), 2.00 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J=11.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H)

步驟 2

6-(4-氨基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 4)之合成

[化 63]



於實施例 1 之步驟 2 中，使用 6-{4-(第三丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基磺醯基}異喹啉代替 6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物 4(31%)。

¹H-NMR 光譜(DMSO-d₆, δ ppm): 1.54 (dd, J=3.8, 11.7 Hz, 2H), 1.94 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 1H), 3.74 (d, J=12.8 Hz, 2H), 5.13 (bs s, 2H), 8.01 (dd, J=1.2, 8.5 Hz, 1H), 8.02 (br s, 2H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H),

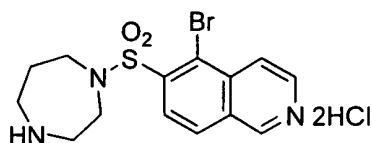
8.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H)

熔點：290度

(實施例5)

5-溴-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物5)之合成

[化64]



使用參考化合物4及1-第三丁氧基羰基六氫-1,4-二氮雜環庚烷，依照實施例1獲得化合物5。

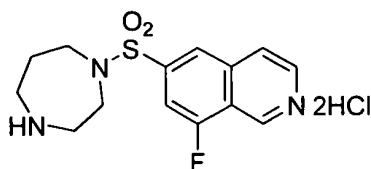
¹H-NMR光譜(DMSO-d₆, δ ppm): 2.05 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.50 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.96 (br s, 1H), 8.12 (br s, 2H), 8.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H)

熔點：215度

(實施例6)

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-8-氟異喹啉二鹽酸鹽(化合物6)之合成

[化65]



使用參考化合物3及1-第三丁氧基羰基六氫-1,4-二氮雜環庚烷，依照實施例1獲得化合物6。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.96-2.00 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.41 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.88 (dd, $J=1.2, 9.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.27 (br s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.82 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.62 (s, 1H)

熔點：208度

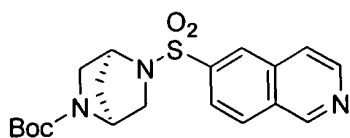
(實施例7)

6- $\{(1S,4S)$ -2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物7)之合成

步驟1

6- $\{(1S,4S)$ -4-第三丁氧基羰基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基磺醯基}異喹啉之合成

[化66]



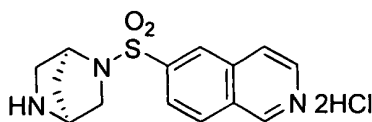
於實施例1之步驟1中，使用(1S,4S)-4-第三丁氧基羰基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.39-1.43 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.74 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.36 (s, 0.5H), 4.47 (s, 0.5H), 4.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H)

步驟 2

6- $\{(1S,4S)\}$ -2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物7)之合成

[化 67]



於實施例1之步驟2中，使用6- $\{(1S,4S)\}$ -4-第三丁氧基羰基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基磺醯基}異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物7(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.38 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J=2.4, 11.6$ Hz, 2H), 3.43 (td, $J=2.2, 10.8$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.44 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

熔點：192度

(實施例8)

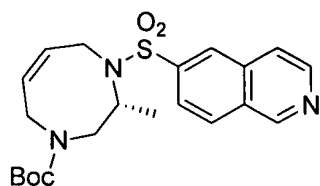
(R,Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-

1(8H)-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物8)之合成

步驟1

(R,Z)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉之合成

[化68]



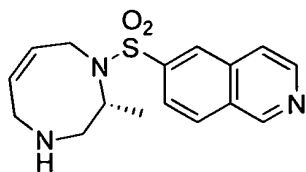
於實施例1之步驟1中，使用參考化合物36代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(無色油狀物質，68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.98 (d, $J=5.2$ Hz, 1.5H), 1.00 (d, $J=5.2$ Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 3.59 (m, 3H), 3.71 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.68 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟2

(R,Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉之合成

[化69]



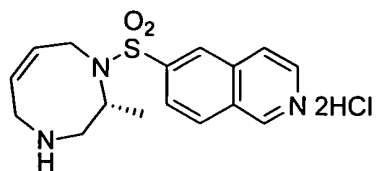
將步驟1中所得之化合物100 mg溶解於二氯甲烷10 mL中，於室溫下於其中滴加三氟乙酸1 mL後，反應6小時。將反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液進行中和，並利用二氯甲烷(50 mL×2)進行萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取液，進行過濾後，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=10:1)進行純化，而獲得作為淡黃色油狀物質之目標物40 mg(53%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.96 (d, J=6.1 Hz, 3H), 2.59 (br s, 1H), 2.73 (dd, J=2.4, 14.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=6.1, 14.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=4.3, 16.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=5.2, 16.2 Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.27 (dd, J=5.5, 16.5 Hz, 1H), 5.53-5.57 (m, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H); 8.67 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟3

(R,Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物8)之合成

[化70]



於實施例1之步驟2中，使用(R,Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉代替6-

(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，而獲得作為白色結晶物質之目標物(81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 3.11 (dd, $J=3.1, 14.6$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=8.9, 13.7$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=20.1$ Hz, 1H), 4.53 (m, 3H), 5.61 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.38-8.44 (m, 1H), 8.54 (dd, $J=6.7, 14.6$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -59.0$ ($c=0.031$, H_2O)

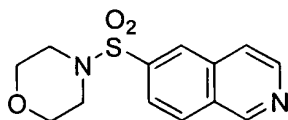
(實施例9)

6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽(化合物9)之合成

步驟1

6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化71]



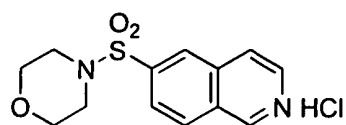
於實施例1之步驟1中，使用咪啉代替第三丁氧基羰基哌啶而製造(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 3.10 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 7.81 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=1.2, 8.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.41 (s, 1H)

步驟2

6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽(化合物9)之合成

[化72]



於實施例1之步驟2中，使用6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物9(79%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 3.08 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.66 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.57 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)

熔點：202度

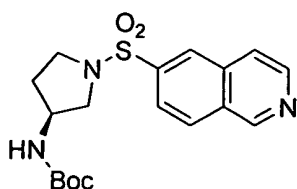
(實施例10)

(S)-6-{3-(N-甲基氨基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物10)之合成

步驟1

(S)-6-{3-(第三丁氧基羰基氨基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化73]



於將(S)-(-)-3-(第三丁氧基羰基氨基)吡咯啉423 mg溶解於二氯甲烷20 mL並添加三乙胺0.5 mL而成之溶液中，一

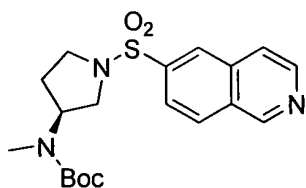
面於室溫下進行攪拌，一面添加6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物2)之二氯甲烷溶液100 mL，反應6小時。以飽和食鹽水清洗反應液，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:2)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物560 mg(65%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (s, 9H), 1.79 (br s, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.82 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=1.2, 8.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)

步驟2

(S)-6-{3-(N-第三丁氧基羰基-N-甲基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化74]



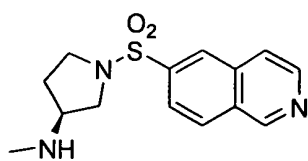
於步驟1中所得之(S)-6-{3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉500 mg之N,N-二甲基甲醯胺10 mL溶液中，一面於冰浴冷卻下進行攪拌，一面添加氫化鈉265 mg。於該狀態下攪拌30分鐘後，於反應液中滴加碘甲烷0.8 mL，進而攪拌30分鐘而進行反應。於反應液中，一

面進行冰浴冷卻，一面逐步少量滴加水，使反應結束後，於其中添加水 50 mL，利用醚 50 mL 萃取 3 次。將合併之有機層以飽和食鹽水 100 mL 進行清洗，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物 100 mg(19%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.13 (s, 9H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 7.81 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=1.2, 8.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)

步驟 3

(S)-6-{3-(N-甲基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉之合成
[化 75]



依照實施例 8 之步驟 2 之方法，使用 (S)-6-{3-(N-第三丁氧基羰基-N-甲基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉，藉此獲得目標物(淡黃色油狀物質，54%)。

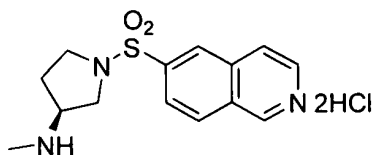
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.57 (br s, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.13 (dd, $J=4.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.42-3.46

(m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 7.80 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.2, 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟4

(S)-6-{3-(N-甲基氨基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物10)之合成

[化76]



於實施例1之步驟2中，使用(S)-6-{3-(N-甲基氨基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物10(白色結晶物質，90%)。

¹H-NMR光譜(D₂O, δ ppm): 1.97-2.03 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.44 (dd, J=6.4, 11.3 Hz, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 8.19 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=3.4, 6.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=6.7 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

熔點：189度

$[\alpha]^{25}_D + 30.3$ (c=0.038, H₂O)

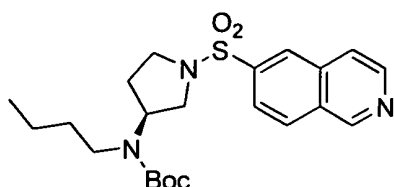
(實施例11)

(S)-6-{3-(N-丁基氨基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物11)之合成

步驟 1

(S)-6-{3-(N-第三丁氧基羰基-N-丁基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化 77]



於實施例 10 之步驟 1 中所得之 (S)-6-{3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉 500 mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 10 mL 溶液中，一面於冰浴冷卻下進行攪拌，一面添加氫化鈉 265 mg。保持該狀態而攪拌 30 分鐘後，於反應液中滴加碘丁烷 0.8 mL，進而攪拌 30 分鐘而進行反應。於反應液中，一面進行冰浴冷卻，一面逐步少量滴加水，使反應結束後，於其中添加水 50 mL，利用醚 50 mL 萃取 3 次。將合併之有機層以飽和食鹽水 100 mL 進行清洗，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物 350 mg(61%)。

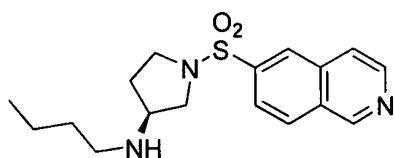
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.50 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 7.80 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz,

1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-{3-(N-丁基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化 78]



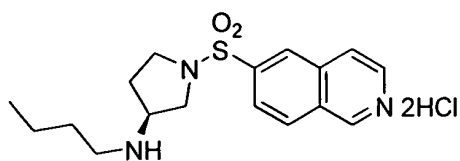
依照實施例 8 之步驟 2 之方法，使用 (S)-6-{3-(N-第三丁氧基羰基-N-丁基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉，藉此獲得目標物(淡黃色油狀物質，85%)。

¹H-NMR 光譜 (CDCl₃, δ ppm): 0.81 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H), 3.08 (dd, J=4.9, 10.4 Hz, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.52 (dd, J=6.1, 10.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)

步驟 3

(S)-6-{3-(N-丁基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉二鹽酸鹽(化合物 11)之合成

[化 79]



於實施例1之步驟2中，使用(S)-6-{3-(N-丁基胺基)吡咯啉-1-基磺醯基}異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物11(白色結晶物質，78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.20-1.25 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 3H), 3.71-3.74 (m, 1H), 8.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.54-8.59 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)

熔點：207度

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.0$ ($c=0.053$, H_2O)

(實施例12)

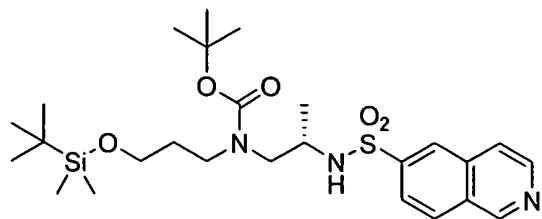
(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物12)之合成

步驟1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

(1) (S)-6-{2-(第三丁氧基羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基丙基胺基)-1-甲基乙基胺基磺醯基}異喹啉之合成

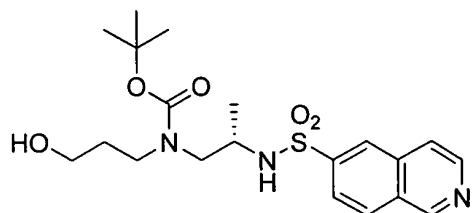
[化80]



於依照參考例2由6-胺基異喹啉(參考化合物1)2 g合成之6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物2)之二氯甲烷溶液200 mL中，一面於室溫下進行攪拌，一面添加參考化合物9(5.5 g)之二氯甲烷200 mL溶液，反應16小時。反應結束後，以飽和食鹽水清洗反應液，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物2.7 g(31%)。

(2) (S)-6-{2-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-1-甲基乙基胺基磺醯基}異喹啉之合成

[化81]



將(1)中所得之化合物2.7 g溶解於四氫呋喃100 mL中，一面於室溫下進行攪拌，一面添加1 M氟化四丁基銨之四氫呋喃溶液15 mL後，攪拌12小時。將反應液以水加以稀釋，利用乙酸乙酯(100 mL×2)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。過濾後，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物1.5 g(71%)。

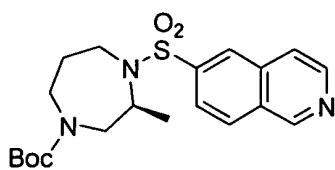
作為其他合成方法，於將(S)-2-胺基-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)丙烷(參考化合物10)792 mg溶解於二

氯甲烷 30 mL 並添加三乙胺 0.8 mL 而成之溶液中，一面於室溫下進行攪拌，一面添加 6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物 2)之二氯甲烷溶液 200 mL，反應 6 小時。以飽和食鹽水清洗反應液，並以無水硫酸鈉加以乾燥。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(丙酮：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物 1.05 g (87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.12 (s, 1.5H), 1.13 (s, 1.5H), 1.48 (m, 9H), 1.62 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.11-8.12 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

(3) (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 82]



將(2)中所得之化合物 1.5 g 及三苯基膦 1.2 g 溶解於四氫呋喃 100 mL 中，一面於氬氣環境下進行攪拌，一面於室溫下滴加偶氮二甲酸二異丙酯 0.9 mL 後，反應 16 小時。將反應液以水加以稀釋，利用乙酸乙酯(100 mL \times 2)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:2)進

行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物 1.1 g(76%)。

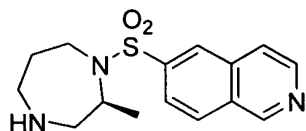
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 0.99 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 1.46 (s, 9H), 1.73-1.78 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.52-3.76 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.43 (dd, $J=6.7, 12.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽之合成

(1) (S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 83]

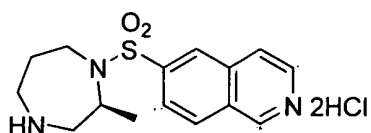


將(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉 1.1 g 溶解於二氯甲烷 50 mL 中，於室溫下向其中滴加三氟乙酸 1.8 mL 後，反應 6 小時。將反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液進行中和，利用二氯甲烷(50 mL \times 2)進行萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取液，進行過濾後，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇：28% 氨水=10:1:0.05)進行純化，而獲得作為白色結晶物質之目標物 0.4 g(48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 0.99 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.66-1.79 (m, 3H), 2.49 (dd, $J=8.5, 14.6$ Hz, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.01 (td, $J=4.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.85 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=6.4, 13.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

(2) (S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物12)之合成

[化84]



於(1)中所得之化合物0.4 g之二氯甲烷20 mL溶液中，一面攪拌一面滴加4 M鹽酸-二噁烷溶液3.3 mL後，於室溫下反應3小時。將反應液減壓蒸餾去除，使所得之殘渣溶解於甲醇1 mL後，於其中一面劇烈攪拌一面添加乙酸乙酯10 mL，使白色結晶析出。濾取所析出之白色結晶，進行減壓乾燥，而獲得作為白色結晶之目標物0.35 g(71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.55 (dd, $J=5.8, 14.3$ Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 8.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

熔點：232度

$[\alpha]_D^{25} + 88.3$ ($c=0.043$, H_2O)

(實施例 13)

(S)-6-(2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 13)

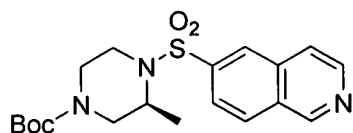
之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉

之合成

[化 85]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 7 代替參考化合物 9 而合成。

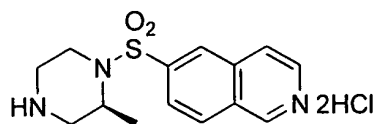
1H -NMR 光譜 ($CDCl_3$, δ ppm): 0.95 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.00 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.80 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.40 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-(2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 13)

之合成

[化 86]



化合物 13 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.07 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.97 (td, $J=4.3, 12.8$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=4.3, 13.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.96 (d, 15.3 Hz, 1H), 4.44 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.56 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.65-9.66 (m, 1H)

熔點：229 度

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +39.7$ ($c=0.045$, H_2O)

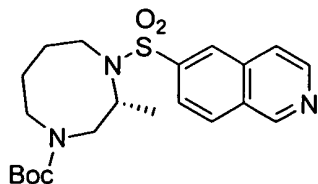
(實施例 14)

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 14)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 87]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 23

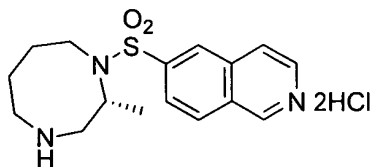
代替參考化合物9而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 3H), 3.62 (td, $J=4.9, 9.8$ Hz, 1H), 4.23-4.28 (m, 1H), 7.79 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=1.2, 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物14)之合成

[化88]



化合物14係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.63 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.76-2.01 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.41 (dd, $J=7.6, 13.7$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 8.26 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)

熔點：197度

$[\alpha]_D^{24}$ -60.8 (c=0.046, H₂O)

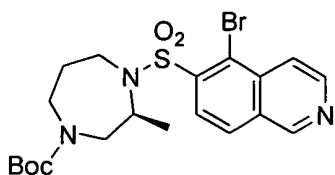
(實施例 15)

(S)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 15)之合成

步驟 1

(S)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 89]



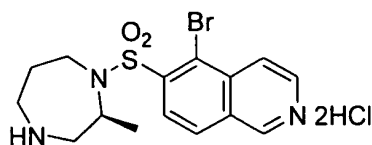
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 4 代替參考化合物 2 而合成。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.86 (d, J=6.4 Hz, 1.5H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 1.5H), 1.49 (d, J=2.4 Hz, 9H), 1.83-1.94 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.29 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.21 (t, J=4.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.5, 18.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J=4.3 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(S)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 15)之合成

[化90]



化合物15係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.79 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.41 (td, $J=4.3, 9.2$ Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.04 (dt, $J=5.3, 10.4$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 8.30 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 9.57 (s, 1H)

熔點：251度

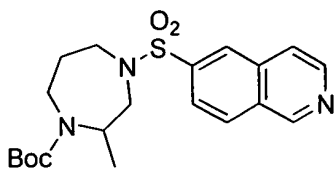
(實施例16)

6-(3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物16)之合成

步驟1

6-(4-第三丁氧基羰基-3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化91]



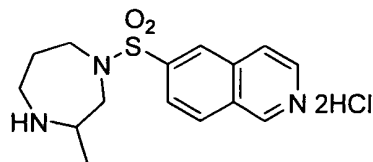
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物12代替參考化合物9而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.07 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 1.43 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.95 (br s, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.77-3.94 (m, 3H), 4.32-4.47 (m, 1H), 4.94-4.95 (m, 1H), 7.79 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.36 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

步驟2

6-(3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物16)之合成

[化92]



化合物16係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用6-(4-第三丁氧基羰基-3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 3H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=7.9, 10.4$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

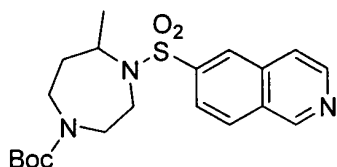
(實施例17)

6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物17)之合成

步驟1

6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化93]



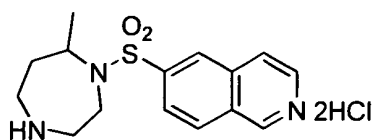
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物13代替參考化合物9而合成。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.97-1.11 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.54-1.73 (m, 2H), 2.56 (t, J=9.4 Hz, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.14-8.16 (m, 2H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)

步驟2

6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物17)之合成

[化94]



化合物 17 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.75 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=11.3, 7.6$ Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)

熔點：84 度 (由於吸濕性而於測定中途潮解)

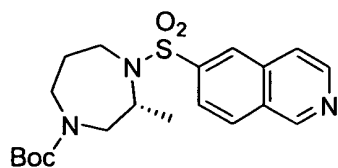
(實施例 18)

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽 (化合物 18) 之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 95]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 11

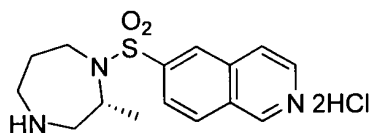
代替參考化合物9而合成。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.95 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 0.99 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 1.41 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H), 1.67-1.91 (m, 2H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.60-3.76 (m, 2H), 3.88 (d, J=15.6 Hz, 0.5H), 3.89 (d, J=15.6 Hz, 0.5H), 4.43 (td, J=6.3, 12.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.91 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物18)之合成

[化96]



化合物18係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

¹H-NMR光譜(D₂O, δ ppm): 0.83 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.43 (dt, J=4.5, 9.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=6.1, 14.6 Hz, 1H), 3.86 (dt, J=5.3, 9.9 Hz, 1H), 4.48 (dt, J=5.0, 12.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.56 (t, J=7.3 Hz,

2H), 8.74 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)

熔點：224度

$[\alpha]_D^{24}$ -84.3 (c=0.043, H₂O)

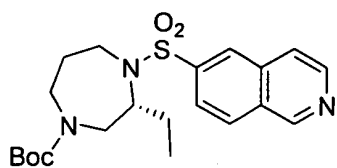
(實施例19)

(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物19)之合成

步驟1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化97]



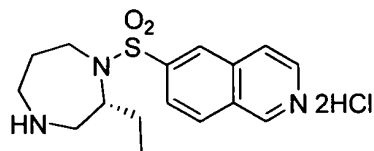
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物2，且使用參考化合物19代替參考化合物10而合成。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.62-0.75 (m, 3H), 1.39-1.46 (m, 11H), 1.70-1.76 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.39-3.61 (m, 4H), 3.81-4.12 (m, 2H), 7.77 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物19)之合成

[化98]



化合物 19 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.57 (t, $J=7.2$ H, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 3H), 3.05-3.08 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 3H), 3.79-3.84 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.70 (s, 3H), 9.13 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H)

熔點：199~200度

$[\alpha]_D^{26} -35.0$ ($c=0.049$, H_2O)

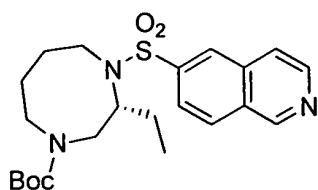
(實施例 20)

(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 20)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 99]



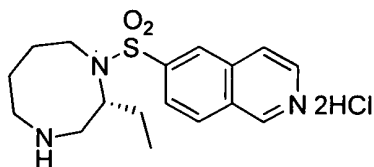
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物2，且使用參考化合物26代替參考化合物10而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.47-0.50 (m, 3H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.71-1.85 (m, 4H), 2.96-3.24 (m, 2H), 3.46-3.94 (m, 5H), 7.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物20)之合成

[化100]



化合物20係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO-d_6 , δ ppm): 0.55 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.36-1.42 (m, 1H), 1.60-1.84 (m, 4H), 3.06-3.17 (m, 4H), 3.26-3.48 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.57-8.59 (m, 4H), 8.81 (s, 1H), 9.18 (bs, 1H), 9.47 (br s, 1H)

熔點：99~100度

$[\alpha]_D^{25} -21.3$ (c=0.043, H₂O)

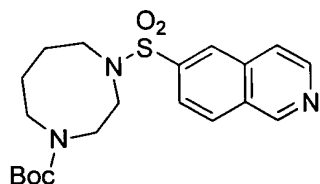
(實施例 21)

6-(1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 21)之合成

步驟 1

6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 101]



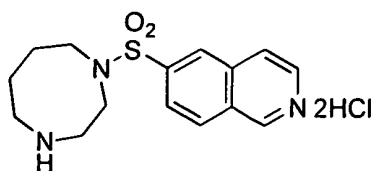
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 21 代替參考化合物 9 而合成。

¹H-NMR 光譜 (CDCl₃, δ ppm): 1.46 (s, 9H), 1.57 (s, 4H), 1.61-1.67 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.28 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J=6.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)

步驟 2

6-(1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 21)之合成

[化 102]



化合物 21 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.92-1.95 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 2H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

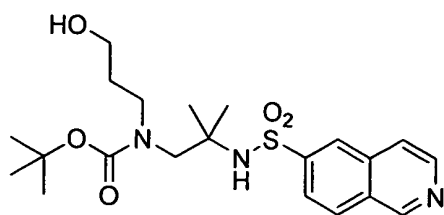
(實施例 22)

6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 22)之合成

步驟 1

6-{2-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-1,1-二甲基乙基胺基磺醯基}異喹啉之合成

[化 103]

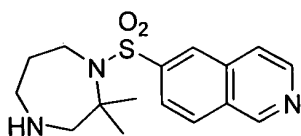


於2-(苄氧基羰基胺基)-1-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-2-甲基丙烷(參考化合物37)550 mg之二氯甲烷20 mL溶液中，添加三乙胺0.7 mL。於該反應液中添加依照參考例2而合成之6-氯磺醯基異喹啉(參考化合物2)之二氯甲烷溶液100 mL，於室溫下攪拌16小時。反應結束後，添加水，利用二氯甲烷20 mL×3進行萃取，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠層析法(丙酮：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為褐色油狀物質之目標物140 mg(14%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.24 (s, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.69-1.77 (m, 3H), 3.16-3.67 (br m, 6H), 5.92 (br s, 1H), 7.75 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (d, J=5.3 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟2

6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成
[化104]



於6-{2-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-1,1-二甲基乙基胺基磺醯基}異喹啉140 mg之四氫呋喃50 mL溶液中，添加三苯基膦168 mg後，添加偶氮二甲酸二異丙酯130 μL，於室溫下攪拌16小時。反應結束後，添加水，利用乙酸乙酯50 mL×3進行萃取，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。進行過

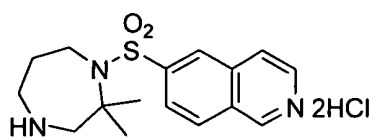
濾，濃縮濾液，於所得之粗產物之二氯甲烷6 mL溶液中添加三氟乙酸1 mL，於室溫下攪拌16小時。反應結束後，添加水，以碳酸氫鈉進行中和後，利用二氯甲烷10 mL×3進行萃取。以無水硫酸鈉乾燥萃取液，進行過濾，濃縮濾液，將所得之粗產物以製備薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，而獲得作為褐色油狀物質之目標物64 mg(63%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 6H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.94 (br s, 1H), 2.80-2.85 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 2H), 7.77 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟3

6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物22)之合成

[化105]



將6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉64 mg溶解於二氯甲烷5 mL中，於其中一面攪拌一面滴加1 M鹽酸-二乙醚溶液1 mL後，於室溫下反應3小時。蒸餾去除反應液，使所得之殘渣溶解於甲醇0.5 mL後，一面劇烈攪拌一面添加乙酸乙酯5 mL，使析出之黃色固體乾燥，而獲得作為黃色固體之目標物68 mg(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.40 (s, 6H), 1.87-1.94 (m, 2H), 3.16 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 8.21 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=6.56$ Hz, 1H), 8.5-8.59 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)

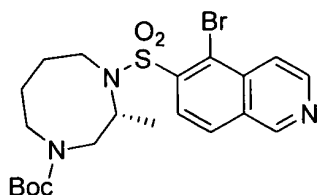
(實施例 23)

(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 23)之合成

步驟 1

(R)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 106]



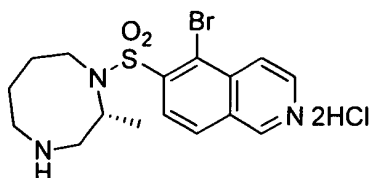
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 4 代替參考化合物 2，使用參考化合物 23 代替參考化合物 9 而合成(無色油狀物質，41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 0.91 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 1.48 (d, $J=8.5$ Hz, 9H), 1.83-2.00 (m, 4H), 3.17-3.19 (m, 1H), 3.39-3.52 (m, 4H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 8.03 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 23)之合成

[化 107]



化合物 23 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.70 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 3.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.04 (dt, $J=4.5, 15.6$ Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 8.40 (dd, $J=8.8, 13.7$ Hz, 2H), 8.66 (dd, $J=6.9, 12.5$ Hz, 2H), 9.63 (s, 1H)

熔點：192度

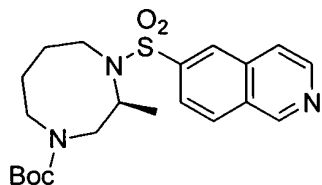
(實施例 24)

(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 24)之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化108]



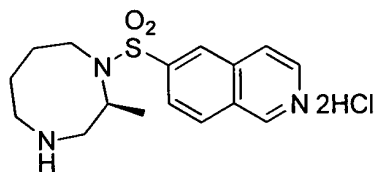
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物22代替參考化合物9而合成(無色油狀物質，32%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.84 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 3H), 3.62 (td, J=4.9, 9.8 Hz, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 7.79 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟2

(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物24)之合成

[化109]



化合物24係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-

6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.68 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.77-2.07 (m, 4H), 3.16-3.47 (m, 4H), 3.45 (ddd, $J=1.8, 7.9, 13.4$ Hz, 1H), 3.69 (dt, $J=4.7, 15.2$ Hz, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 8.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.36 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)

熔點：182度

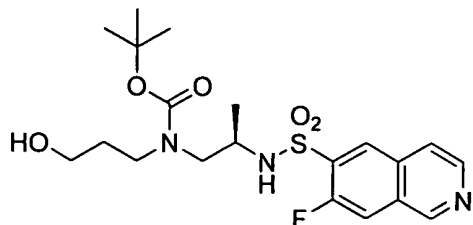
(實施例25)

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉二鹽酸鹽(化合物25)之合成

步驟1

(R)-6-{2-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-1-甲基乙基胺基磺醯基}-7-氟異喹啉之合成

[化110]



依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物5代替參考化合物2，使用參考化合物11代替參考化合物9而合

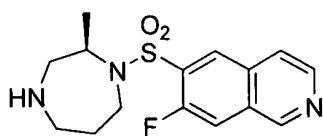
成(褐色油狀物質，35%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.13 (d, J=5.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.58 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.93 (br s, 1H), 3.03 (dd, J=4.8, 14.5 Hz, 1H), 3.17-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.59-3.75 (m, 2H), 5.54 (br s, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 8.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉之合成

[化111]



依照實施例22之步驟2之製造方法，使用(R)-6-{2-(第三丁氧基羰基-3-羥基丙基胺基)-1-甲基乙基胺基磺醯基}-7-氟異喹啉而合成(褐色油狀物質，67%)。

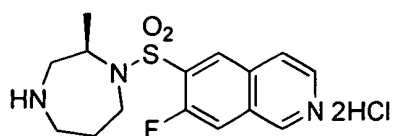
¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.54-1.66 (m, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.71 (d, J=10 Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H)

步驟3

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉

二鹽酸鹽(化合物25)之合成

[化112]



化合物25係依照實施例22之步驟3之製造方法，使用(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉而合成(淡黃色結晶物質，82%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.56-3.60 (dd, $J=5.9, 14.7$ Hz, 1H), 3.97-4.00 (dt, $J=4.3, 15.7$ Hz, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 8.26 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.80 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -91.3$ ($c=0.048$, H_2O)

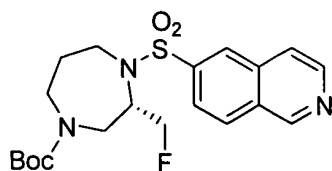
(實施例26)

(S)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物26)之合成

步驟1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化113]



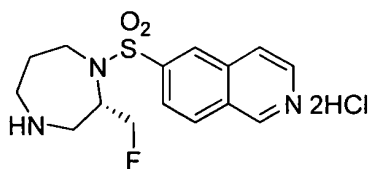
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 20 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.47 (s, 9H), 1.65-1.78 (m, 2H), 3.03-3.26 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H)

步驟 2

(S)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 26)之合成

[化 114]



化合物 26 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 2.05-2.12 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.28 -3.33 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.75-3.79

(m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.71 (br s, 1H)

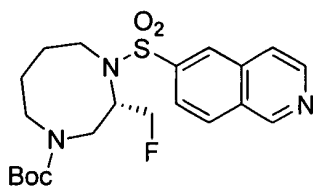
(實施例 27)

(R)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 27)之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 115]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 27 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，66%)。

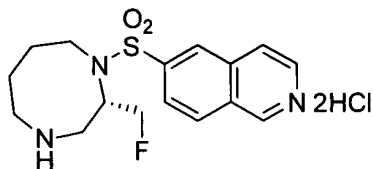
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.44 (s, 9H), 1.71-1.89 (m, 4H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 4.31-4.47 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二

鹽酸鹽(化合物27)之合成

[化116]



化合物27係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.59-1.60 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -52.9$ ($c=0.034$, H_2O)

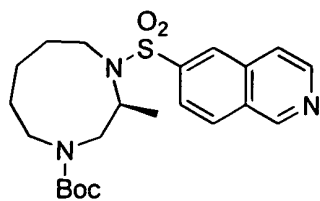
(實施例28)

(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物28)之合成

步驟1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化117]



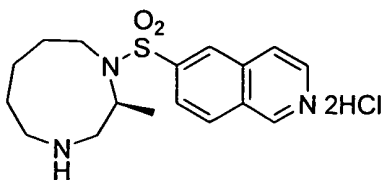
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物30代替參考化合物10而合成(無色油狀物質，45%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.92 (d, $J=7.1$ Hz, 1.5H), 1.14 (d, $J=7.1$ Hz, 1.5H), 1.59 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.33 (dd, $J=8.0, 15.3$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 7.77 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=1.8, 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.67 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟2

(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物28)之合成

[化118]



化合物28係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，

42%)。

¹H-NMR光譜(D₂O, δ ppm): 0.66 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.73-1.84 (m, 4H), 1.87-2.02 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.43-3.49 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=6.1, 11.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

$[\alpha]^{24}_D + 36.9$ (c=0.021, H₂O)

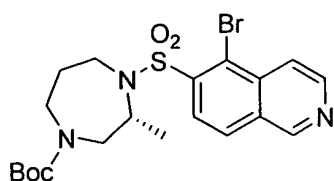
(實施例 29)

(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 29)之合成

步驟 1

(R)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 119]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 4 代替參考化合物 2，使用參考化合物 11 代替參考化合物 9 而合成(褐色油狀物質，36%)。

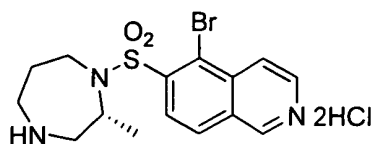
¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.84 (d, J=7.2 Hz, 1.5H), 0.94 (d, J=6.5 Hz, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.78-1.96 (m, 2H), 3.16-

3.32 (m, 3H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.98-4.13 (m, 2H), 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21 (t, J=4.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=2.1, 6.3 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 29)之合成

[化 120]



化合物 29 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，14%)。

¹H-NMR 光譜(D₂O, δ ppm): 0.84 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.45 (dt, J=4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H), 4.08 (dt, J=4.7, 15.4 Hz, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 8.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

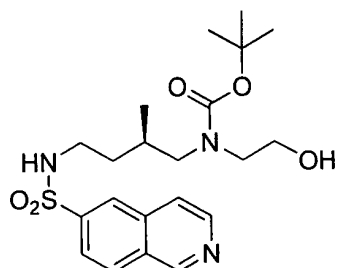
(實施例 30)

(R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 30)之合成

步驟 1

(R)-6-[3-{(第三丁氧基羰基-2-羥基乙基胺基)甲基}丁基胺基磺醯基]異喹啉之合成

[化 121]



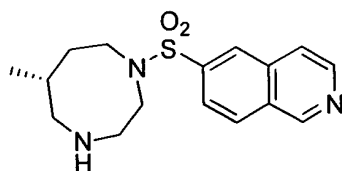
依照實施例 22 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 24 代替參考化合物 36 而合成(褐色油狀物質，87%)。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.83 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.80-1.90 (br m, 2H), 2.80-3.53 (br m, 6H), 3.68-3.82 (br m, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.79 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 122]



依照實施例 22 之步驟 2 之製造方法，使用(R)-6-[3-{(第三丁氧基羰基-2-羥基乙基胺基)甲基}丁基胺基磺醯基]異喹

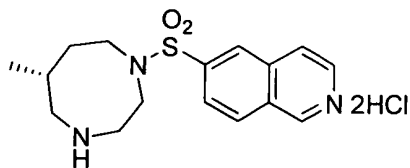
啉而合成(褐色油狀物質, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.98 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=9.2, 13.5$ Hz, 1H), 3.06-3.30 (m, 5H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 7.78 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=1.83, 8.55$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.68 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟3

(R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物30)之合成

[化123]



化合物30係依照實施例22之步驟3之製造方法, 使用(R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

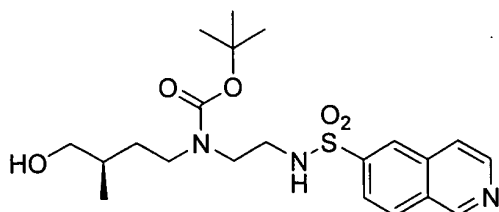
$[\alpha]_D^{25} +9.7$ ($c=0.059$, H_2O)

(實施例31)

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽(化合物31)之合成

(R)-6-{2-(第三丁氧基羰基-4-羥基-3-甲基丁基胺基)乙基胺
基磺醯基}異喹啉之合成

[化124]



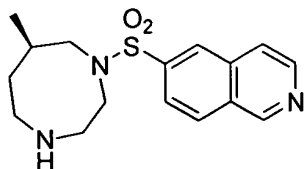
依照實施例22之步驟1之製造方法，使用參考化合物25
代替參考化合物36而合成(褐色油狀物質，82%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.45
(s, 9H), 1.49-1.66 (br m, 4H), 3.04-3.50 (m, 8H), 5.76 (br s,
1H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12
(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.7 Hz, 1H),
9.37 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化125]



依照實施例22之步驟2之製造方法，使用(R)-6-{2-(第三
丁氧基羰基-4-羥基-3-甲基丁基胺基)乙基胺基磺醯基}異

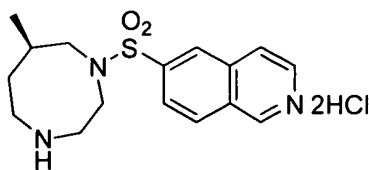
喹啉而合成(褐色油狀物質, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.37-1.52 (br m, 2H), 1.89-1.99 (br m, 2H), 2.91-3.20 (m, 6H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 7.79 (d, $J=5.5$ Hz, 1H) 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.69 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟3

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物31)之合成

[化126]



化合物31係依照實施例22之步驟3之製造方法, 使用(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 8.17 (dd, $J=1.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.53-8.58 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)

$[\alpha]^{24}_{\text{D}}+9.6$ ($c=0.050$, H_2O)

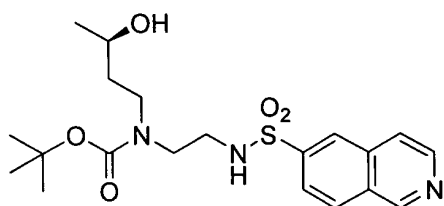
(實施例32)

(S)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽(化合物32)之合成

步驟1

(R)-6-{2-(3-羥基丁基-第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基磺醯
基}異喹啉之合成

[化127]



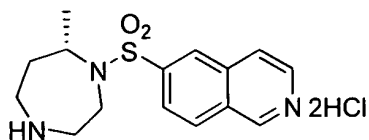
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物14
代替參考化合物9而合成(淡黃色油狀物質，74%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.15 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.43
(s, 9H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.91 (br s, 1H), 3.02 (br s, 1H),
3.17 (s, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.80 (s, 1H),
6.22 (br s, 1H), 7.79 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz,
1H), 8.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.8
Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟2

(S)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽(化合物32)之合成

[化128]



化合物 32 係依照實施例 22 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-{2-(3-羥基丁基-第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基磺醯基}異喹啉進行合成而獲得(白色結晶物質，50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.80 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 1H), 2.34 (dt, $J=7.1, 17.6$ Hz, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 3H), 4.00 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J=6.3, 9.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

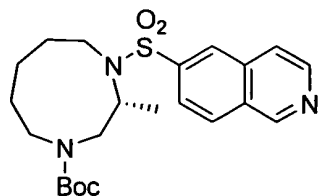
(實施例 33)

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 33)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 129]



依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 31 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，72%)。

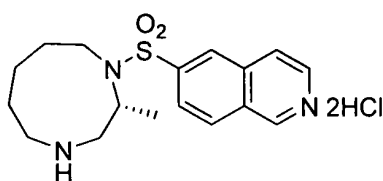
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.91 (d, $J=7.1$ Hz, 1.5H), 1.13

(d, $J=7.1$ Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.85 (br s, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=6.8, 15.3$ Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 3H), 3.67 (s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=1.8, 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.69 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 33)之合成

[化 130]



化合物 33 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，44%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.63 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 1.69-1.89 (m, 6H), 2.95-3.20 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 8.24 (dd, $J=2.1, 8.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=3.0, 6.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

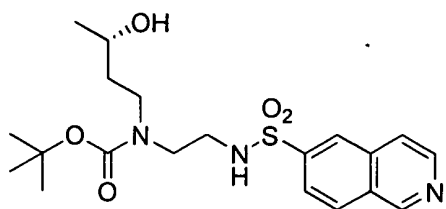
(實施例 34)

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽(化合物 34)之合成

步驟 1

(S)-6-{2-(3-羥基丁基-第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基磺醯
基}異喹啉之合成

[化 131]



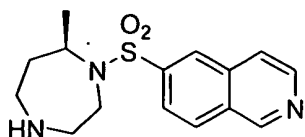
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 15
代替參考化合物 9 而合成(淡黃色油狀物質，46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.27 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.43
(s, 11H), 1.91 (br s, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.50-
3.63 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 6.20 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.1$
Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
8.41 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 132]



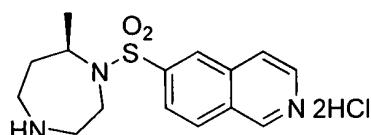
依照實施例 22 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-{2-(3-羥基丁基-第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基磺醯基}異喹啉而合成(褐色油狀物質，28%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.70 (br s, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=9.2, 13.4$ Hz, 1H), 2.91-2.95 (m, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.87 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟 3

(R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 34)之合成

[化 133]



化合物 34 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.78 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.67 (dt, $J = 8.4, 19.1$ Hz, 1H), 2.33 (dt, $J=7.5, 16.5$ Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 3H), 3.98 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 8.23 (dd, $J=1.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.46

(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H),
8.74 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

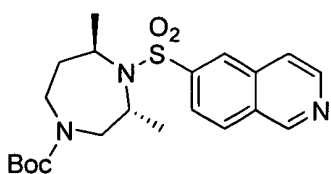
(實施例35)

(2R,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹
啉二鹽酸鹽(化合物35)之合成

步驟1

(2R,7R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚
烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化134]



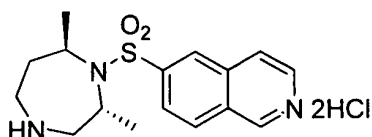
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物17
代替參考化合物10而合成(無色油狀物質，55%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.09-1.21 (m, 3H), 1.31-1.43
(m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.88-2.16 (br m, 2H), 3.36-3.79 (br
m, 6H), 7.77 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),
8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.5$ Hz,
1H), 9.34 (s, 1H)

步驟2

6-{(2R,7R)-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基}異
喹啉二鹽酸鹽(化合物35)之合成

[化135]



化合物 35 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (2R,7R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，38%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 8.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.53 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -64.3 ($c=0.033$, H_2O)

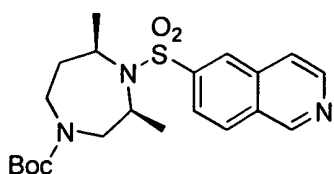
(實施例 36)

(2S,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 36)之合成

步驟 1

(2S,7R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 136]



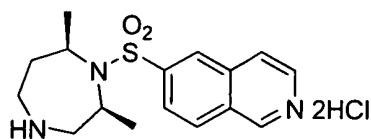
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 18 代替參考化合物 9 而合成(淡黃色油狀物質，58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.20-1.35 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.80-1.83 (m, 1H), 2.04-2.05 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(2S,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 36)之合成

[化 137]



化合物 36 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (2S,7R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.10 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.99-

3.04 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.73-8.76 (m, 2H), 9.63 (s, 1H)

$[\alpha]^{25}_D -22.5$ (c=0.030, H₂O)

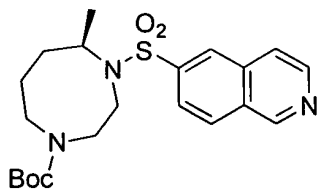
(實施例 37)

(R)-6-(8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 37)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 138]



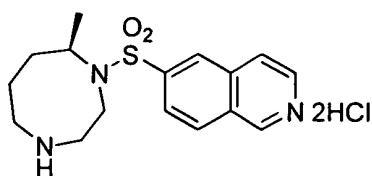
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 35 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，66%)。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.65 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.66 (m, 4H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.36 (br s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽之合成

[化 139]



化合物 37 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.56 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 3H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -95.3 ($c=0.035$, H_2O)

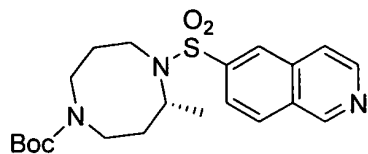
(實施例 38)

(R)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽
酸鹽(化合物 38)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 140]



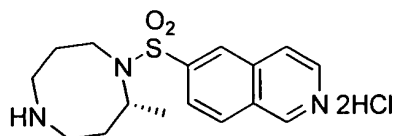
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 29 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，45%)。

光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.72 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 3H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 38)之合成

[化 141]



化合物 38 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-

二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，54%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.58 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.87-1.99 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.29-3.30 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 8.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -65.9 ($c=0.033$, H_2O)

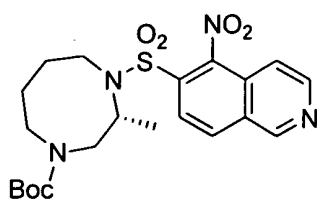
(實施例39)

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基異喹啉二鹽酸鹽(化合物39)之合成

步驟1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基異喹啉之合成

[化142]



依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物6代替參考化合物2，使用參考化合物23代替參考化合物9而合成(無色油狀物質，33%)。

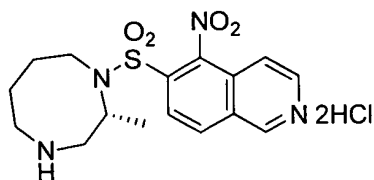
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.90-

2.00 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 4H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基異喹啉二鹽酸鹽(化合物39)之合成

[化143]



化合物39係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.68 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.49 (dd, J=5.8, 13.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=9.2, 15.9 Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 2H), 8.61-8.64 (m, 2H), 9.56-9.63 (m, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +65.9$ (c=0.064, H_2O)

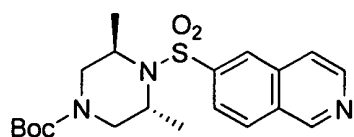
(實施例40)

(2R,6R)-6-(2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物 40)之合成

步驟 1

(2R,6R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 144]



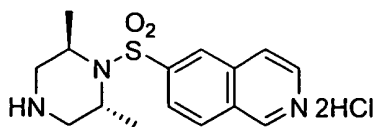
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 8 代替參考化合物 9 而合成(淡黃色油狀物質，64%)。

¹H-NMR 光譜(CDCl₃, δ ppm): 1.25 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 3.23 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.62 (br s, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 7.77 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟 2

(2R,6R)-6-(2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物 40)之合成

[化 145]



化合物 40 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用

(2R,6R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.08-3.12 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 4.34 (br s, 2H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -38.2 ($c=0.038$, H_2O)

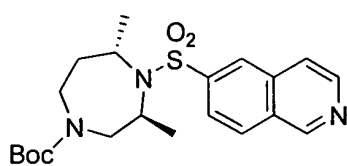
(實施例41)

(2S,7S)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物41)之合成

步驟1

(2S,7S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化146]



依照實施例12之步驟1之製造方法, 使用參考化合物16代替參考化合物10而合成(淡黃色油狀物質, 29%)。

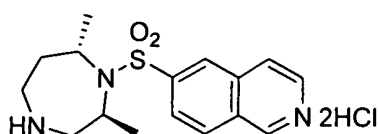
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.12 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 3.46-3.69 (m, 4H), 4.11-4.18 (m, 2H), 7.77 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.93 (d,

J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟 2

(2S,7S)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物41)之合成

[化147]



化合物41係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(2S,7S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，36%)。

¹H-NMR光譜(D₂O, δ ppm): 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.70-1.78 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.51 (m, 2H), 9.66 (s, 1H)

(實施例42)

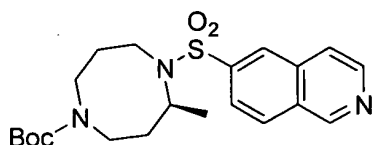
(S)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物42)之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺

醯基)異喹啉之合成

[化 148]



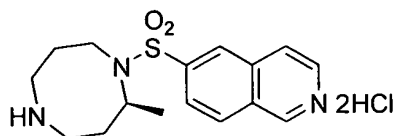
依照實施例 12 之步驟 1 之製造方法，使用參考化合物 28 代替參考化合物 10 而合成(無色油狀物質，58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.72 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.78 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 42)之合成

[化 149]



化合物 42 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，

35%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.59 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.85-2.00 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 3H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 8.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}+47.9$ ($c=0.035$, H_2O)

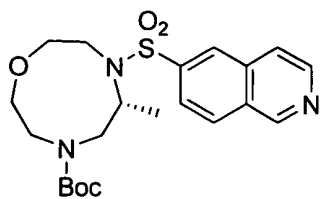
(實施例43)

(R)-6-(5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物43)之合成

步驟1

(R)-6-(7-第三丁氧基羰基-5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異喹啉之合成

[化150]



依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物32代替參考化合物10而合成(無色油狀物質，68%)。

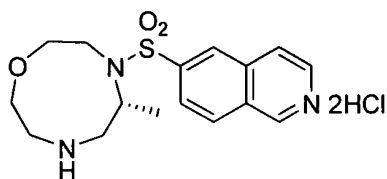
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.59 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.03-3.18 (m, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 3H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.11

(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.5 Hz, 1H),
9.36 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物43)之合成

[化151]



化合物43係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(R)-6-(7-第三丁氧基羰基-5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.58 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.17 (dd, J=3.2, 14 Hz, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.97 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)

$[\alpha]_D^{25}$ -38.1 (c=0.035, H_2O)

(實施例44)

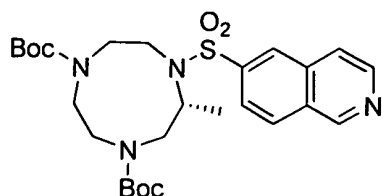
(R)-6-(2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉三

鹽酸鹽(化合物44)之合成

步驟1

(R)-6-(4,7-二-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化152]



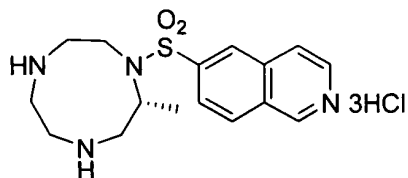
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物33代替參考化合物9而合成(無色油狀物質，43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.52-0.67 (br m, 3H), 1.46 (dd, $J=8.2, 13.1$ Hz, 9H), 1.56 (s, 9H), 3.06 (br s, 2H), 3.28-3.50 (m, 5H), 3.56 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 7.80 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.9, 13.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 8.69 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 9.37 (d, $J=6.7$ Hz, 1H)

步驟2

(R)-6-(2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物44)之合成

[化153]



化合物 44 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4,7-二-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.60 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 3.14 (t, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.84 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -59.0$ ($c=0.040$, H_2O)

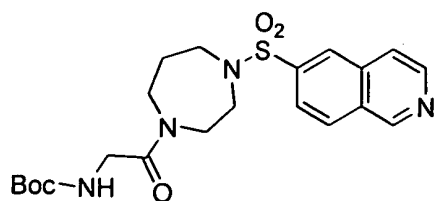
(實施例 45)

6-(4-甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 45)之合成

步驟 1

6-(4-第三丁氧基羰基甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 154]



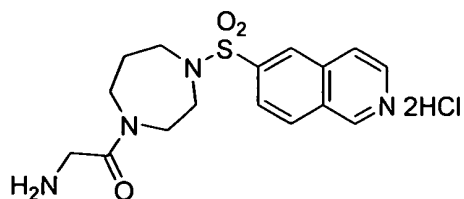
於6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉200 mg之二氯甲烷50 mL溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽150 mg及三乙胺0.2 mL，於所得溶液中添加N-第三丁氧基羰基甘胺酸300 mg，於室溫下攪拌16小時。反應結束後，以食鹽水清洗反應液，並以無水硫酸鈉加以乾燥。過濾後，濃縮濾液，將所得之粗純化物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物146 mg(52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (s, 9H), 2.02-2.04 (m, 2H), 2.56 (br s, 1H), 3.25-3.46 (m, 4H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.59-3.77 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 7.78 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.69 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

步驟2

6-(4-甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物45)之合成

[化155]



化合物 45 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 6-(4-第三丁氧基羰基甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.99-2.03 (m, 2H), 3.27 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.30-3.31 (m, 2H), 3.46 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.01-4.05 (m, 2H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.53 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.62-9.65 (m, 1H)

熔點：由於吸濕性而無法測定

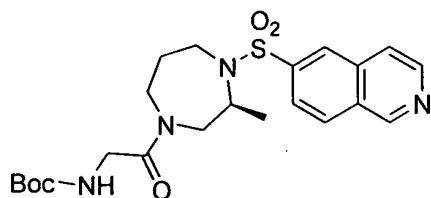
(實施例 46)

(S)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 46)之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 156]



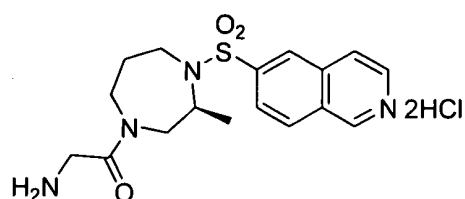
依照實施例 45 之步驟 1 之製造方法，使用 (S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成 (39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H) 1.60-1.70 (m, 2H), 2.24 (br s, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.02-3.21 (m, 3H), 3.51-3.53 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 46)之合成

[化 157]



化合物 46 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.96 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 5H), 3.50-3.57 (m, 2H), 4.05-4.40 (m, 2H), 7.98-8.28 (m, 2H), 8.41 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)

熔點：190~191度

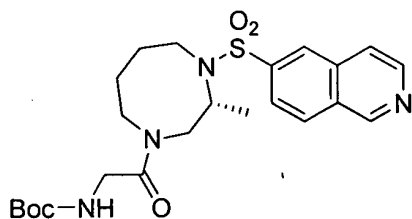
(實施例 47)

(R)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物47)之合成

步驟1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化158]



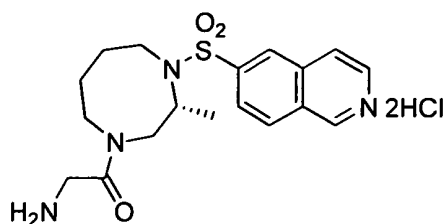
依照實施例45之步驟1之製造方法，使用(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(淡黃色油狀物質，67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.52 (m, 4H), 3.03-3.06 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J=2.4, 7.9, 14.1$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=3.7, 17.1$ Hz, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟2

(R)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物47)之合成

[化159]



化合物 47 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基甘胺鹽基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，53%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 0.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.78-1.93 (m, 4H), 3.02 (dd, $J=11.2, 15.5$ Hz, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=7.7, 14.7$ Hz, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.76 (dd, $J=5.6, 14.4$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -36.3$ ($c=0.042$, H_2O)

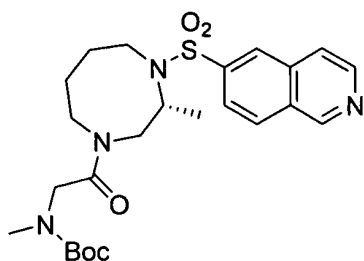
(實施例 48)

(R)-6-(4-肌胺鹽基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 48)之合成

步驟 1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基肌胺鹽基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 160]



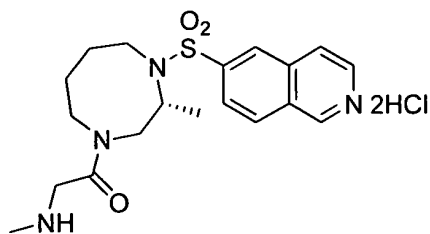
依照實施例 45 之步驟 1 之製造方法，使用 (R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(淡黃色油狀物質，52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.75 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.63 (s, 1H), 1.72-1.86 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.59-3.73 (m, 2H), 3.80 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)

步驟 2

(R)-6-(4-肌胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 48)之合成

[化 161]



化合物 48 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基肌胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛

烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.57 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.64-1.90 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.97 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.73 (dd, $J=4.3, 14.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)
 $[\alpha]^{25}_{\text{D}}-12.4$ ($c=0.055$, H_2O)

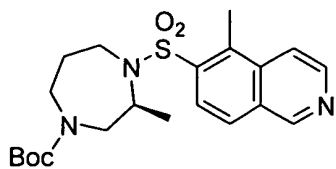
(實施例49)

(S)-5-甲基-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉(化合物49)之合成

步驟1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-5-甲基異喹啉之合成

[化162]



使(S)-5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉100 mg、甲基硼酸15 mg、四(三苯基膦)鈣12 mg及磷酸鉀131 mg懸浮於1,4-二噁烷10 mL中, 於氫氣環境下, 於100度下攪拌10小時。反應結束

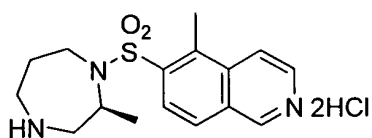
後，於反應液中添加水，利用乙酸乙酯(30 mL×2)進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥萃取液。過濾後，濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物質之目標物70 mg(81%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.95 (d, J=6.4 Hz, 1.5H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 1.5H), 1.48 (s, 4.5H), 1.50 (s, 4.5H), 1.62 (s, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 2H), 3.70-3.92 (m, 4H), 4.27 (d, J=6.5 Hz, 0.5H), 4.28 (d, J=6.5 Hz, 0.5H), 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H)

步驟2

(S)-5-甲基-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉(化合物49)之合成

[化163]



化合物49係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-5-甲基異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，34%)。

¹H-NMR光譜(D₂O, δ ppm): 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.03 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.43 (td, J=4.7, 9.0

Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.88 (d, J=4.4 Hz, 0.5H), 3.89 (d, J=4.4 Hz, 0.5H), 4.31 (d, J=5.4 Hz, 0.5H), 4.32 (d, J=5.4 Hz, 0.5H), 8.20 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H)

熔點：225度

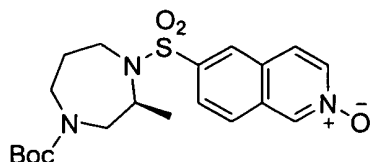
(實施例 50)

(S)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物 50)之合成

步驟 1

(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物之合成

[化 164]



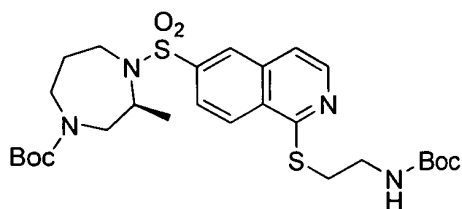
將(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉 340 mg 溶解於二氯甲烷 20 mL 中，於 0 度下添加間氯過苯甲酸 244 mg。將反應液於室溫下攪拌 16 小時後，減壓濃縮，將所得之粗純化物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：甲醇=8:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物之目標物 320 mg(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 3H), 3.68-3.92

(m, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=1.5, 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=1.5, 7.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)

步驟 2

(S)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成
[化 165]



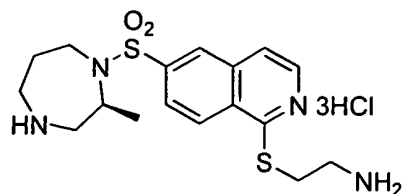
將(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物 320 mg 溶解於二氯甲烷中，於 0 度下添加氯碳酸乙酯 0.1 mL、2-(N-第三丁氧基羰基胺基)乙硫醇 0.42 mL、及三乙胺 0.21 mL。將反應液於室溫下攪拌 16 小時後，減壓濃縮，將所得之粗純化物以矽膠管柱層析法(己烷：丙酮=4:1)進行純化，而獲得作為無色油狀物之目標物 223 mg(51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.88-0.98 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.67-1.72 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 3H), 3.50-3.54 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 1H), 7.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 2H), 8.38 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

步驟 3

(S)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物50)之合成

[化166]



化合物50係依照實施例12之步驟2之製造方法，使用(S)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 3H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.59 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 7.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

熔點：174~175度

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+46.4$ ($c=0.034$, H_2O)

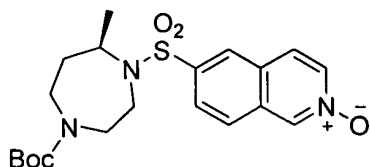
(實施例51)

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物51)之合成

步驟1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物之合成

[化 167]



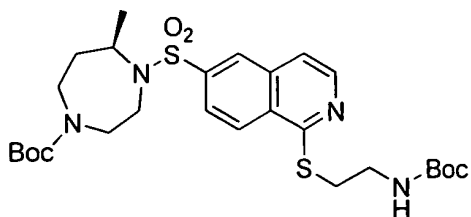
依照實施例 50 之步驟 1 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(無色油狀物質，68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.62 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.62-3.93 (m, 3H), 4.21 (dd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)

步驟 2

(R)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 168]



依照實施例 50 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三

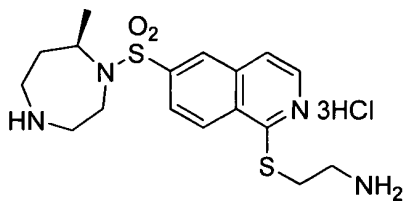
丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(無色油狀物質, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.99 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.28-1.29 (m, 1H), 1.43 (s, 18H), 2.11 (s, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.85 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

步驟 3

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物 51)之合成

[化 169]



化合物 51 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法, 使用 (R)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.76 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.63 (dt, $J=8.4, 18.7$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=7.6, 12.3$ Hz, 1H),

2.99-3.04 (m, 2H), 3.32 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.35-3.40 (m, 3H), 3.55 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 7.61 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=1.2, 5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)

熔點：187度

$[\alpha]^{25}_D -70.2$ (c=0.032, H₂O)

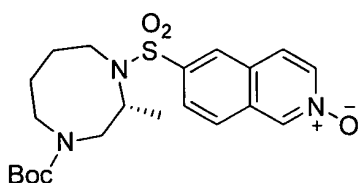
(實施例52)

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物52)之合成

步驟1

(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物之合成

[化170]



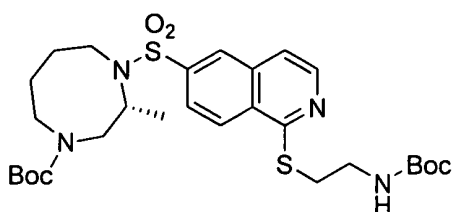
依照實施例50之步驟1之製造方法，使用(R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替(S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(無色油狀物質，56%)。

¹H-NMR光譜(CDCl₃, δ ppm): 0.84 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 1.47 (s, 9H), 1.65-1.74 (m, 4H), 3.03-

3.08 (m, 1H), 3.28-3.60 (m, 5H), 4.21-4.27 (m, 1H), 7.80 (dd, $J=7.9, 16.5$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)

步驟 2

(R)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成
[化 171]



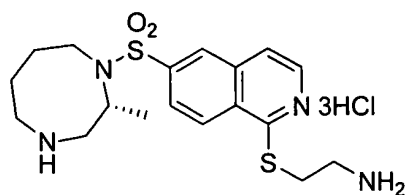
依照實施例 50 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(無色油狀物質，44%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 1.5H), 1.42 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.35-3.58 (m, 8H), 4.21-4.35 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 7.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

步驟 3

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉三鹽酸鹽(化合物 52)之合成

[化 172]



化合物 52 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (R)-1-{2-(第三丁氧基羰基胺基)乙硫基}-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(白色結晶物質，47%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 0.60 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.71-1.73 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 4H), 3.32 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.41 (dd, $J=7.3, 13.4$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 7.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.42 (s, 1H)

熔點：209~213度

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}-35.9$ ($c=0.040$, H_2O)

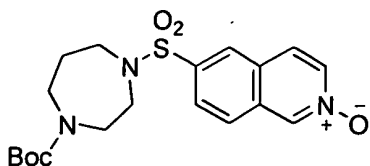
(實施例 53)

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-1(2H)-酮二鹽酸鹽(化合物 53)之合成

步驟 1

6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物之合成

[化 173]



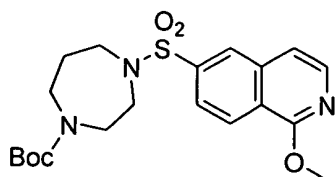
依照實施例 50 之步驟 1，使用 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成(無色油狀物質，99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 4H), 7.78 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)

步驟 2

6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-1-甲氧基異喹啉之合成

[化 174]



於 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物 300 mg 之甲醇 5 mL 溶液中，一面於 0 度下進行攪拌，一面滴加三乙胺 0.2 mL 及氯碳酸乙酯 0.1 mL 後，於室溫下攪拌 3 小時。反應結束後，將反應溶劑減壓

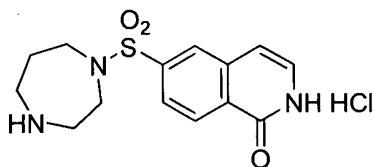
蒸餾去除，於所得之殘渣中添加乙酸乙酯 20 mL，藉由過濾而去除所析出之不溶物。濃縮濾液，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:1)進行純化，而獲得作為白色結晶之目標物 110 mg(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.94-1.96 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 7.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)

步驟 3

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-1(2H)-酮(化合物 53)之合成

[化 175]



使 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-1-甲氧基異喹啉 110 mg 溶解於 1,4-二噁烷 2 mL 與水 1.5 mL 中，於其中滴加 4 M 鹽酸-二噁烷溶液 4 mL 後，於 90 度下攪拌 16 小時。反應結束後，蒸餾去除反應溶劑，使所得之殘渣溶解於甲醇 5 mL 中後，一面劇烈攪拌一面添加乙酸乙酯 5 mL。濾取所析出之白色結晶，進行減壓乾燥，而獲得作為白色結晶物質之目標物 64 mg(72%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO-d_6 , δ ppm): 1.95-1.99 (m, 2H), 2.01 (br s, 1H), 3.13-3.17 (m, 4H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.54-3.60

(m, 2H), 6.74 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H), 11.5 (s, 1H)

熔點：266-267度

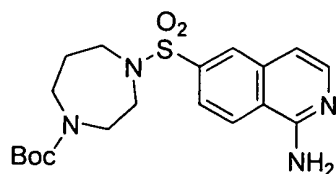
(實施例 54)

1-胺基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物 54)之合成

步驟 1

1-胺基-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 176]



於實施例 53 之步驟 1 中所得之 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物 510 mg 之吡啶 20 mL 溶液中，添加對甲苯磺醯氯 310 mg，於室溫下攪拌 16 小時後，將反應溶劑減壓蒸餾去除，於所得之殘渣中添加 2-乙醇胺 9 mL，於室溫下攪拌 6 小時。反應結束後，將反應液注入至冰水中，濾取所析出之白色結晶。將所得之結晶以矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=30:1)進行純化，而獲得作為白色結晶之目標物 380 mg(75%)。

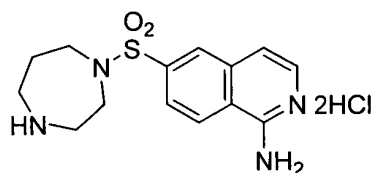
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 2.15-2.20 (m,

2H), 3.30-3.38 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 7.13 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H)

步驟 2

1-胺基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
(化合物 54)之合成

[化 177]



化合物 54 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 1-胺基-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成 (92%)。

¹H-NMR 光譜 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.95-2.00 (m, 2H), 2.11 (br s, 1H), 3.15-3.18 (m, 4H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 7.40 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.0 Hz, 1H)

熔點：214-215 度

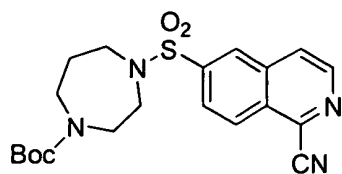
(實施例 55)

1-脞-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽 (化合物 55) 之合成

步驟 1

1-脞-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 178]



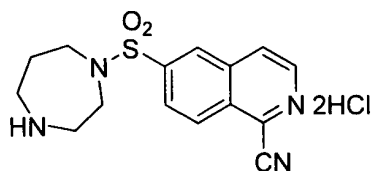
於實施例 53 之步驟 1 中所得之 6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-2-氧化物 450 mg 中添加蒸餾水 4 mL，進而添加氰化鉀 250 mg、苯甲醯氯 320 mg，於室溫下攪拌 4 小時。反應結束後，利用乙酸乙酯 10 mL 將反應溶液萃取 3 次。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並進行濃縮後，將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1:1)進行純化，藉此獲得作為淡黃色固體之目標物 313 mg(68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.97 (br s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 8.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)

步驟 2

1-脞-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽(化合物 55)之合成

[化 179]



於實施例1之步驟2中，使用1-脞-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物55。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 2.11-2.13 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 3.48 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)

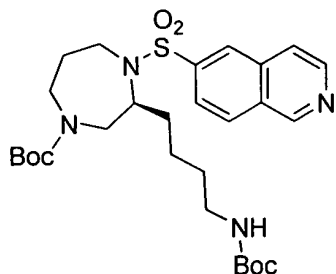
(實施例56)

(S)-6-{2-(4-胺基丁基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基}異喹啉三鹽酸鹽(化合物56)之合成

步驟1

(S)-6-{4-第三丁氧基羰基-2-(4-第三丁氧基羰基胺基丁基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基}異喹啉之合成

[化180]



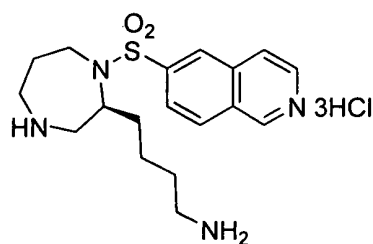
依照實施例12之步驟1之製造方法，使用參考化合物34代替參考化合物10而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.11-1.27 (m, 2H), 1.35-1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.70-2.05 (m, 4H), 2.87-3.03 (m, 3H), 3.30-3.65 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

步驟 2

(S)-6-{2-(4-氨基丁基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基}異喹啉三鹽酸鹽(化合物 56)之合成

[化 181]



化合物 56 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-(4-第三丁氧基羰基氨基丁基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.04-1.14 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 3H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)

熔點：38~40度

$[\alpha]^{25}_D -22.9$ ($c=0.0483$, H_2O)

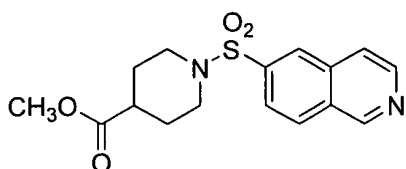
(實施例 57)

6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽(化合物 57)之合成

步驟 1

6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化 182]



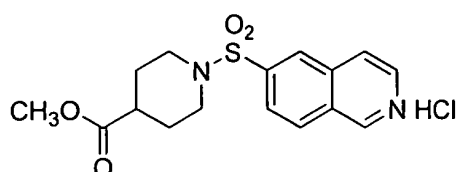
於實施例 1 之步驟 1 中，使用異哌啶甲酸甲酯代替第三丁氧基羰基哌啶而合成。

1H -NMR 光譜 ($CDCl_3$, δ ppm): 1.80-1.87 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 2H), 7.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.69 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)

步驟 2

6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽之合成

[化 183]



於實施例1之步驟2中，使用6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉代替6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉，藉此獲得化合物57。

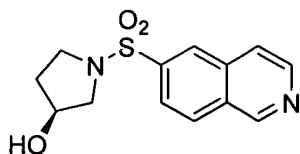
$^1\text{H-NMR}$ 光譜(D_2O , δ ppm): 1.61-1.69 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.74-3.77 (m, 2H), 8.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.65-8.67 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)
(實施例58)

(S)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽(化合物58)
之合成

步驟1

(S)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉之合成

[化184]



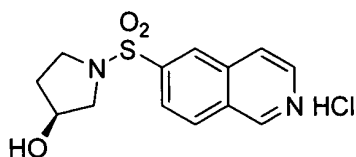
於實施例1之步驟1中，使用(S)-3-羥基吡咯啶代替第三丁氧基羰基哌啶而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.95-2.01 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 3H), 4.42 (br s 1H), 7.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H)

步驟2

(S)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉鹽酸鹽之合成

[化 185]



於實施例 1 之步驟 2 中，藉由使用 (S)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基磺醯基) 異喹啉代替 6-(4-第三丁氧基羰基哌啶-1-基磺醯基) 異喹啉，而獲得化合物 58。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.63-1.76 (m, 2H), 3.14 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 3H), 4.13-4.14 (m, 1H), 8.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H)

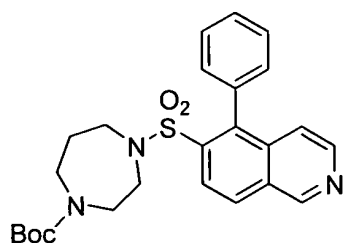
(實施例 59)

5-苯基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基) 異喹啉二鹽酸鹽
(化合物 59) 之合成

步驟 1

5-苯基-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基) 異喹啉之合成

[化 186]



於實施例 5 之過程中所得之 5-溴-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基) 異喹啉 146 mg、苯基硼酸

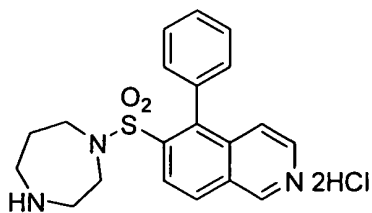
50 mg、四(三苯基膦)鉀 80 mg、磷酸鉀 600 mg 之混合物中
 添加甲苯 10 mL，於氮氣環境下，於 120 度下攪拌 12 小時。
 反應結束後，添加蒸餾水，利用乙酸乙酯萃取 3 次。以飽
 和食鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉加以乾燥，並進行濃
 縮。將所得之粗產物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯 =
 3:1~2:1)進行純化，而獲得作為白色固體之目標物 114
 mg。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(CDCl_3 , δ ppm): 1.43 (s, 9H), 1.75-1.79 (m,
 2H), 2.66-2.77 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 4H), 7.12 (d, $J=6.0$
 Hz, 1H), 7.31-7.32 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 3H), 8.12 (d,
 $J=8.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=6.0$ Hz,
 1H), 9.36 (s, 1H)

步驟 2

5-苯基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉二鹽酸鹽
 (化合物 59) 之合成

[化 187]



化合物 56 係依照實施例 12 之步驟 2 之製造方法，使用 5-
 苯基-6-(4-第三丁氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)
 異喹啉代替 (S)-6-(4-第三丁氧基羰基-2-甲基-1,4-二氮雜環
 庚烷-1-基磺醯基) 異喹啉而合成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (D_2O , δ ppm): 1.85-1.90 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 4H), 3.09-3.11 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 3H), 7.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

生物活性之評價

評價例 1

本發明化合物對大白鼠之降血壓作用

評價對大白鼠 (SD, 性別: 雄性, 1群6隻) 腹腔內投予本發明化合物時之降血壓作用。作為試驗化合物而使用實施例 18。

(試驗化合物溶液之製備)

將試驗化合物溶解於生理食鹽水, 並進行稀釋, 而製備特定濃度之試驗化合物溶液。

(試驗方法)

對大白鼠 (1群6隻) 以 10 mg/kg 之用量而腹腔內投予試驗藥物, 使用 Softron 公司製造之非侵入式血壓測定裝置 BP-98A, 隨時間經過而測定血壓與脈搏數。

(結果)

投予了本發明化合物之動物之收縮期血壓相較於投予前值而最大下降 30% 以上, 表明本發明化合物具有優異之降血壓作用。又, 同時測定之脈搏數增加, 其原因在於, 發生了由血管擴張所導致之血壓下降, 而確認到作為其補償之脈搏數增加。由該等結果可知, 本發明化合物作為以高

血壓症為代表之循環器官疾病之治療劑而有用。

評價例2

本發明化合物對自發性高血壓大白鼠之降血壓作用

對自發性高血壓大白鼠(SHR/Izm，性別：雄性，1群4~6隻)腹腔內投予本發明化合物，評價降血壓作用。作為試驗化合物而使用實施例32、34、35。

(試驗化合物溶液之製備)

將試驗化合物溶解於生理食鹽水中，並進行稀釋，而製備特定濃度之試驗化合物溶液。

(試驗方法)

對動物(1群4~6隻)以10 mg/kg(僅實施例34為30 mg/kg)之用量腹腔內投予試驗藥物，使用Softron公司製造之非侵入式血壓測定裝置BP-98A，隨時間經過而測定血壓與脈搏數。

(結果)

投予有本發明化合物之動物之收縮期血壓相較於投予前值，實施例34及35最大，下降30%以上。實施例32下降16%。如此表明，本發明化合物具有優異之降血壓作用。又，同時測定之脈搏數增加。其原因在於，發生了由血管擴張所導致之血壓下降，而確認到作為其補償之脈搏數增加。由該等結果可知，本發明化合物作為以高血壓症為代表之循環器官疾病之治療劑而有用。

評價例3

本發明化合物對家兔之降眼壓作用

評價對家兔(新西蘭白色，性別：雄性，一群3~7)投予本發明化合物時之降眼壓作用。

(試驗化合物溶液之製備)

將試驗化合物溶解於基劑(將磷酸二氫鈉二水合物1.04 g、氯化鈉0.5 g溶解於純化水中，以氫氧化鈉將pH值調整為7.0後，使總量為100 mL)中，而製備1%(W/V)濃度之試驗化合物溶液。

(試驗方法)

對家兔於即將投予試驗化合物之前使用Tiolat公司製造之Tonovet手持眼壓計測定眼壓。於一隻眼中滴入試驗化合物溶液0.04 mL，於對側眼中僅滴入主劑0.04 mL，同樣地隨時間經過而測定眼壓。算出投予試驗化合物溶液之眼的眼壓相對於投予主劑之眼的的眼壓之比例作為下降度。

(結果)

將各試驗化合物之最大下降度示於表1中。如表1所示，本發明化合物均具有優異之降眼壓作用。由此可知，本發明化合物作為青光眼治療藥而有用。

[表1]

本發明化合物之降眼壓作用

實施例編號	最大下降度	實施例編號	最大下降度
1	++	27	++
2	++	28	++
3	++	29	++
4	+	30	++
5	++	31	++

6	+	32	++
7	++	33	++
8	++	34	++
9	+	35	++
10	+	36	++
12	++	37	++
13	++	38	++
14	++	39	++
15	++	40	++
16	++	41	++
17	++	42	++
18	++	43	++
19	++	44	++
20	++	45	+
21	++	47	+
22	++	48	+
23	++	49	++
24	++	51*	++
25	++	52*	++
26	++		

+ : 5-15%之下降度

++ : 15% \leq 之下降度

* : 試驗化合物濃度2%

評價例 4

神經細胞軸突生長作用

為研究本發明化合物之作為神經退化疾病治療劑之有用性，於本發明化合物之存在下培養多被用作神經模型細胞之NG108-15細胞，評價神經軸突生長作用。作為試驗化合物而使用實施例15及49。

(試驗化合物溶液之製備)

將試驗化合物溶解於二甲基亞砷中，並進行稀釋，而製備特定濃度之試驗化合物溶液。

(試驗方法)

NG108-15細胞(自ATCC獲得)係於含有5%胎牛血清及1×HAT(次黃嘌呤、胺喋呤、胸苷)之杜氏改良Eagle培養基(Dulbecco's modified Eagle medium)中進行培養。於24孔板中，以達到12,000細胞/孔之方式播種細胞，於37°C、5% CO₂、95%空氣之環境下靜置培養12小時後，以最終濃度達到10、3、1、0.3 μmol/L之方式添加試驗化合物。其後於24小時後，於倒置顯微鏡下觀察神經軸突生長之程度。

(結果)

與未添加化合物而培養之細胞相比較，以化合物添加培養液進行培養之NG108-15細胞中確認到明顯之軸突生長。可知本發明化合物具有神經細胞之軸突生長作用。

評價例5

本發明化合物對小白鼠脊髓損傷模型之運動機能恢復作用

為研究本發明化合物之作為脊髓損傷治療劑之有用性，製作小白鼠之脊髓損傷模型，研究脊髓損傷後之運動機能之恢復作用。

(試驗化合物溶液之製備)

將作為試驗化合物之實施例14溶解於生理食鹽水中，並進行稀釋，而製備特定濃度之試驗化合物溶液。

(試驗方法)

依照論文(Acta Neuropathol. 100, 13-22 (2000))中記載之方法，對C57BL/6Cr小白鼠(雌，體重19 g左右，1群6~8隻)進行氟烷吸入麻醉，以20 g之鉛垂將第8胸椎水平之脊髓壓迫5分鐘，藉此製作脊髓損傷模型。試驗化合物係自手術日起，1天1次連續7天對腹腔內投予3 mg/kg之用量。脊髓損傷模型製作後1、4、7、10、14天後，局部修正J. Neurosurg. 93 (1 Suppl.), 94, 101 (2000)中記載之行動分值，對神經麻痺之程度進行評分。行動分值之詳細內容如下。

開放空間移動行動(0~42分)

趾尖伸展(0~5分)

觸地反射(0~5分)

回縮反射(對伸展刺激、疼痛刺激、加壓刺激之反射分別為0~5分)

正姿反射(0~5分)

根據該分值，正常動物為0分，具有最嚴重障礙之動物為72分。

(結果)

關於術後第14天各群小白鼠之神經麻痺之分值，生理食鹽水投予群為41點，相對於此，試驗化合物投予群為33點。本發明化合物表現出脊髓損傷後之運動機能之恢復作用。由此可知本發明化合物作為脊髓損傷之治療藥而有用。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99120004

※申請日：99.6.18

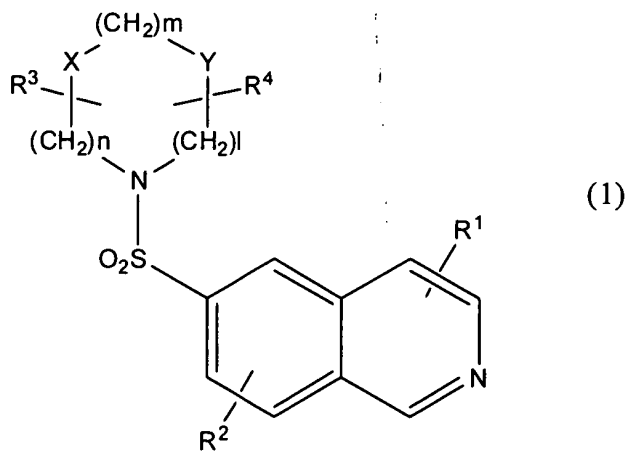
※IPC 分類：C07D 217/02
C07D 401/10
A61K 31/475
A61K 31/472
A61K 31/551
A61P 27/06
A61P 25/00

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之異喹啉衍生物

二、中文發明摘要：

本發明提供一種作為新的醫藥而有用之異喹啉-6-磺醯胺衍生物。本發明係一種以通式(1)所表示之異喹啉-6-磺醯胺衍生物、其鹽或其等之溶劑合物：



(式中，X、Y分別獨立，表示直接鍵結、NH、CH=CH、O或S；

R¹及R²分別獨立，表示氫原子、鹵素原子、氰基、烷基等；

R³及R⁴分別獨立，表示氫原子、烷基等，或者R³與R⁴亦

可一起形成伸烷基或伸烯基，而對任意位置之2個碳間進行交聯；

l、m及n表示1~4之數)。

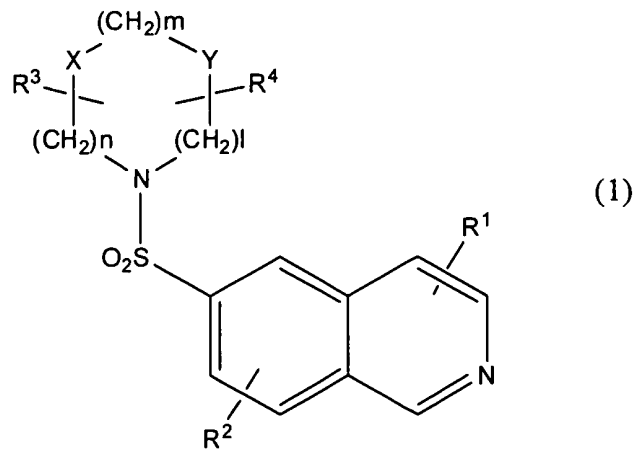
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

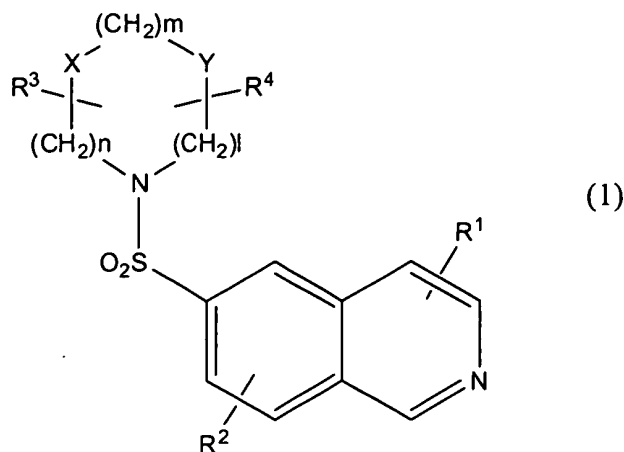
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



七、申請專利範圍：

1. 一種異喹啉-6-磺醯胺衍生物或其鹽，其係以通式(1)所表示：

[化 1]



(式中，X、Y分別獨立，表示直接鍵結、NH、CH=CH、O或S；

R¹及R²分別獨立，表示氫原子、鹵素原子、氰基、烷基、鹵化烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、羥基、巰基、硝基、芳香基、胺基或胺基烷硫基；

R³及R⁴分別獨立，表示氫原子、烷基、烯基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基烷基、鹵化烷基、烷醯基、胺基烷醯基、烷基胺基烷醯基、烷氧基羰基、羥基或巰基，或者R³與R⁴亦可一起形成伸烷基或伸烯基，而對任意位置之2個碳間進行交聯；

l、m及n表示1~4之數)。

2. 如請求項1之異喹啉-6-磺醯胺衍生物或其鹽，其中通式(1)中，

X、Y分別獨立，為直接鍵結、NH、CH=CH、O或S；
 R^1 及 R^2 分別獨立，為氫原子、鹵素原子、氰基、 C_{1-8} 烷基、鹵化 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷硫基、羥基、巰基、硝基、苯基、胺基或胺基 C_{1-8} 烷硫基； R^3 及 R^4 分別獨立，為氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、胺基、胺基 C_{1-8} 烷基、鹵化 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基胺基、二- C_{1-8} 烷基胺基、 C_{2-8} 烷醯基、胺基 C_{2-8} 烷醯基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、羥基、或巰基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 之伸烷基或伸烯基；l及m分別獨立，為1~3；n為2~3。

3. 如請求項1之異喹啉-6-磺醯胺衍生物或其鹽，其中通式(1)中，

X為直接鍵結或NH；Y為直接鍵結、NH、CH=CH、或O； R^1 及 R^2 分別獨立，為氫原子、鹵素原子、 C_{1-8} 烷基、硝基、氰基、羥基、鹵化 C_{1-8} 烷基、苯基、或胺基 C_{1-8} 烷硫基； R^3 及 R^4 為氫原子、 C_{1-8} 烷基、胺基、 C_{1-8} 烷基胺基、胺基 C_{1-8} 烷基或鹵化 C_{1-8} 烷基、胺基 C_{1-8} 烷醯基或 C_{1-8} 烷基胺基或 C_{1-8} 烷醯基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 之伸烷基；l及m分別獨立，為1~3；n為2~3。

4. 如請求項1之異喹啉-6-磺醯胺衍生物或其鹽，其中通式(1)中，

X為直接鍵結或NH；Y為直接鍵結、NH、CH=CH、或O； R^1 及 R^2 分別獨立，為氫原子、鹵素原子、硝基、胺基烷硫基、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基； R^3 及 R^4 為氫原子、 C_{1-6} 烷基或鹵化 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-8} 烷基胺基、胺基 C_{1-8}

烷醯基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 之伸烷基； l 及 m 分別獨立，為 $1\sim 3$ ； n 為 $2\sim 3$ 。

5. 如請求項1之異喹啉-6-磺醯胺衍生物或其鹽，其中通式(1)中，

X 為直接鍵結或 NH ； Y 為直接鍵結、 $CH=CH$ 、或 O ； R^1 及 R^2 分別獨立，為氫原子、鹵素原子、胺基烷硫基、 C_{1-6} 烷基； R^3 及 R^4 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、或胺基，或者 R^3 與 R^4 一起形成交聯 C_{1-3} 之伸烷基； l 及 m 分別獨立，為 $1\sim 3$ ； n 為 $2\sim 3$ 。

6. 一種化合物或其鹽，其係選自由下列化合物所組成之群中：

6-(哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(3-胺基吡咯啉-1-基磺醯基)異喹啉、
 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 6-(4-胺基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
 5-溴-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-8-氟異喹啉、
 6- $\{(1S,4S)\text{-}2,5\text{-二氮雜雙環}[2.2.1]\text{庚烷-}2\text{-基磺醯基}\}$ 異喹啉、
 (R、Z)-6-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-二氮雜環辛間四烯-1(8H)-基磺醯基)異喹啉、
 6-(咪啉-1-基磺醯基)異喹啉、
 (S)-6- $\{3\text{-}(N\text{-甲基胺基})\text{吡咯啉-}1\text{-基磺醯基}\}$ 異喹啉、
 (S)-6- $\{3\text{-}(N\text{-丁基胺基})\text{吡咯啉-}1\text{-基磺醯基}\}$ 異喹啉、

- (S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(3-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-乙基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
6-(2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)-7-氟異喹啉、
(S)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-6-(2-氟甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(S)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、
(R)-5-溴-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

- (R)-6-(6-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (S)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (2R,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)
 異喹啉、
 (2S,7R)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)
 異喹啉、
 (R)-6-(8-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)-5-硝基
 異喹啉、
 (2R,6R)-6-(2,6-二甲基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、
 (2S,7S)-6-(2,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)
 異喹啉、
 (S)-6-(2-甲基-1,5-二氮雜環辛烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (R)-6-(5-甲基-1,4,7-氧雜二氮雜環壬烷-4-基磺醯基)異
 喹啉、
 (R)-6-(2-甲基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 6-(4-甘胺醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、
 (S)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯
 基)異喹啉、
 (R)-6-(4-甘胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯

基)異喹啉、

(R)-6-(4-肌胺醯基-2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-基磺醯

基)異喹啉、

(S)-5-甲基-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)

異喹啉、

(S)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-

基磺醯基)異喹啉、

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(7-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-

基磺醯基)異喹啉、

(R)-1-(2-胺基乙硫基)-6-(2-甲基-1,4-二氮雜環辛烷-1-

基磺醯基)異喹啉、

6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉-1(2H)-酮、

1-胺基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

1-脞-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉、

(S)-6-(2-(4-胺基丁基)-1,4-二氮呋-1-基磺醯基)異喹啉、

6-(4-甲氧基羰基哌啶-1-基磺醯基)異喹啉、

(S)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基磺醯基)異喹啉、

5-苯基-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基磺醯基)異喹啉。

7. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至6中任一項之化合物。

8. 如請求項7之醫藥組合物，其係青光眼治療藥。