

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 94108790

※ 申請日期：94.3.22

※IPC 分類：

C07D 41/12, 40/14

C07D 417/12

C07D 403/12

A61K 31/541

A61P 7/52

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎吡咯啉-3,4-二甲醯胺衍生物

NOVEL PYRROLIDINE-3,4-DICARBOXAMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND



三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 利利 安索姆  
ANSELM, LILLI
2. 凱琴 葛羅克 茲賓頓  
ZBINDEN, KATRIN GROEBKE
3. 沃夫剛 哈普  
HAAP, WOLFGANG
4. 傑奎斯 辛伯  
HIMBER, JACQUES
5. 克里斯多夫 馬丁 史塔爾  
STAHL, CHRISTOPH MARTIN
6. 史蒂芬 湯米  
THOMI, STEFAN

國 籍：(中文/英文)

- |           |             |
|-----------|-------------|
| 1.3.5.均德國 | GERMANY     |
| 2.6.均瑞士   | SWITZERLAND |
| 4.法國      | FRANCE      |

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2004年03月26日；04101265.9

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

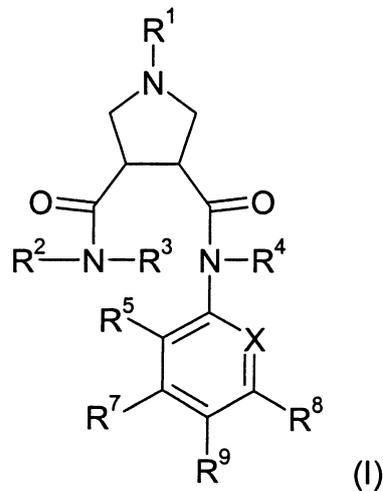
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於下式(I)之新穎吡咯啉-3,4-二甲醯胺衍生物：



其中

X 為 N 或 C-R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup> 為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、氟-低級烷基、羥基-低級烷基、CN-低級烷基、羥基取代之氟-低級烷基、低級炔基、R<sup>10</sup>C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-低級烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-低級烷基、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>-低級烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>-低級烷基、芳基-低級烷基、雜芳基、雜芳基-低級烷基、低級烷氧基-低級烷基、低級烷氧基羰基-環烷基-低級烷基或雜環基-低級烷基；

R<sup>2</sup> 為氫或低級烷基；

R<sup>3</sup> 為芳基、芳基-低級烷基、雜芳基或雜芳基-低級烷基；

R<sup>4</sup> 為氫、低級烷基或羥基；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>彼此獨立選自由氫、鹵素、低級烷基、低級烷氧基、氟-低級烷基、氟-低級烷基氧基或CN組成之群組；

R<sup>9</sup> 為芳基、雜環基、雜芳基或雜環基-C(O)-；

R<sup>10</sup> 為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、羥基-低級烷基、氟-低級烷基、低級烷基-SO<sub>2</sub>-低級烷基、芳基、芳基-低級烷基、雜芳基、雜芳基-低級烷基或雜環基；

R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>彼此獨立選自由氫、低級烷基、羥基-低級烷基、氟-低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、芳基、芳基-低級烷基、雜芳基及雜芳基-低級烷基組成之群組；或R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>與其所附接之氮原子一起形成選自由哌啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基、吡咯啉基或吡啶基組成之雜環系環，該雜環系環可視情況以低級烷基、鹵素或羥基取代；

及其醫藥可接受性鹽。

另外，本發明關於製造上述化合物之方法，含有該化合物之醫藥製劑以及此等化合物供製造醫藥製劑之用途。

### 【先前技術】

式(I)化合物為活性化合物，且可抑制凝血因子Xa。此等化合物因此會影響血液凝集。因此其可抑制血栓形成且可用於治療及/或預防血栓形成之疾病，其中如動脈及靜脈之血栓形成、深靜脈之血栓形成、末梢動脈阻塞疾病(PAOD)、

不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈疾病、肺部栓塞、與心室之纖維顫動有關之中風(腦血栓形成)、發炎及動脈硬化。其在治療與血栓溶解療法及再阻塞有關之急性血管閉塞中具有潛在效益，例如徹照冠狀動脈血管造形術(PTCA)後或冠狀動脈或末梢動脈之繞道移植後，及長期血液透析病患中維持脈管通路不閉合。本發明之F.Xa抑制劑可與具有不同作用模式之抗凝血劑或與血小板凝集抑制劑或與血栓溶解劑形成結合療法之部分。另外，此等化合物對腫瘤細胞具有效果且避免轉移。其因此亦可用作抗腫瘤劑。

與本發明化合物結構上無關之因子Xa之其他抑制劑先前已提示用以抑制血栓形成及用以治療相關之疾病(WO 03/045912)。然而，仍需要呈現改善醫藥性質例如對凝血因子Xa具有改善之選擇性之新穎因子Xa抑制劑。

### 【發明內容】

本發明提供一種因子Xa抑制劑之新穎式(I)化合物。本發明之化合物意外地可抑制凝血因子Xa，且相較於本技藝中已知之其他化合物亦呈現改善之醫藥性質。

除非另有說明，否則以下定義用以說明及定義本發明敘述中所用之各種名詞意義及範圍。

說明書中之名詞"低級"意指由1至7個，較好1至4個碳原子組成之基。

名詞"鹵素"係指氟、氯、溴及碘，且以氟、氯及溴較佳。

單獨或與其他基併用之名詞"烷基"係指1至20個碳原子，較好1至16個碳原子，更好1至10個碳原子之分支或直

鏈單價飽和脂族烴基。以下敘述之低級烷基亦為較佳之烷基。

單獨或與其他基併用之名詞"低級烷基"係指1至7個碳原子，較好1至4個碳原子之分支或直鏈單價烷基。該名詞進一步之列舉者為如下之基：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基。低級烷基可視情況經例如羥基或CN取代。該經取代低級烷基分別表示為"羥基-低級烷基"或"CN-低級烷基"。其他可能之視情況取代基為例如鹵素。較佳者為未經取代之低級烷基。

名詞"氟-低級烷基"係指以氟單-或多取代之低級烷基。氟-低級烷基之實例為 $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ 及 $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$ 。

名詞"環烷基"係指3至10個碳原子，較好3至6個碳原子之單價碳環基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

名詞"烷氧基"係指 $\text{R}'\text{-O-}$ 基，其中 $\text{R}'$ 為烷基。名詞"低級-烷氧基"係指其中 $\text{R}'$ 為低級-烷基之 $\text{R}'\text{-O-}$ 基。

名詞"硫代-烷氧基"係指 $\text{R}'\text{-S-}$ 基，其中 $\text{R}'$ 為烷基。名詞"硫代-低級-烷氧基"係指其中 $\text{R}'$ 為低級-烷基之 $\text{R}'\text{-S-}$ 基。

名詞"氟-低級烷氧基"係指其中 $\text{R}$ 為氟-低級烷基之 $\text{R}\text{-O-}$ 基。氟-低級烷氧基之實例為 $\text{CFH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CF}_2\text{H-O}$ 、 $\text{CF}_3\text{-O}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-O}$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$ 及 $\text{CF}_2\text{H-CF}_2\text{-O}$ 。

單獨或與其他基併用之名詞"烯基"代表包括烯烴鍵及2至20個，較好2至16個碳原子，更好2至10個碳原子之直鏈或分支烴基。下述之低級烯基亦為較好之烯基。名詞"低級

烯基"係指包括烯烴鍵及2至7個，較好2至4個碳原子之直鏈或分支烴基，如2-丙烯基。

單獨或與其他基併用之名詞"炔基"代表包括參鍵及至多20個，較好至多16個碳原子之直鏈或分支烴基。名詞"低級炔基"係指包括參鍵及2至7個，較好2至4個碳原子之直鏈或分支烴基，例如2-丙炔基。低級炔基可經例如羥基取代。

名詞"伸烷基"係指1至20個碳原子，較好1至16個碳原子，更好至多10個碳原子之直鏈或分支二價飽和脂族烴基。下述之低級伸烷基亦為較佳之伸烷基。名詞"低級-伸烷基"係指1至7個，較好1至6個或3至6個碳原子之直鏈或分支二價飽和脂族烴基。較佳為直鏈伸烷基或低級伸烷基。

名詞"芳基"係指苯基或萘基，較好為苯基，其可視情況經1至5個，較好1至3個獨立選自由以下組成之群組之取代基取代：低級烯基、低級炔基、二氧代-低級伸烷基(形成例如苯并二氧基)、鹵素、羥基、CN、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、N(H, 低級烷基)、N(低級烷基)<sub>2</sub>、胺基羰基、羧基、NO<sub>2</sub>、低級烷氧基、硫代-低級烷氧基、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基、低級烷基羰基、低級烷基羰基氧基、低級烷氧基羰基、低級烷基-羰基-NH、氟-低級烷基、氟-低級烷氧基、低級烷氧基-羰基-低級烷氧基、羧基-低級烷氧基、胺甲醯基-低級烷氧基、羥基-低級烷氧基、NH<sub>2</sub>-低級烷氧基、N(H, 低級烷基)-低級烷氧基、N(低級烷基)<sub>2</sub>-低級烷氧基、苄基氧基-低級烷氧基、單-或二-低級烷基取代之胺基-磺醯基及可視情況經鹵素、羥基、NH<sub>2</sub>、N(H, 低級烷基)或N(低級烷基)<sub>2</sub>

取代之低級烷基，較好選自由以下組成之群組：低級烯基、低級炔基、二氧代-低級伸烷基(形成例如苯并二氧基)、鹵素、羥基、CN、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、N(H, 低級烷基)、N(低級烷基)<sub>2</sub>、胺基羰基、羧基、NO<sub>2</sub>、低級烷氧基、硫代-低級烷氧基、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基、低級烷基羰基、低級烷基羰基氧基、低級烷氧基羰基、低級烷基-羰基-NH、氟-低級烷基、氟-低級烷氧基、低級烷氧基-羰基-低級烷氧基、羧基-低級烷氧基、胺甲醯基-低級烷氧基、羥基-低級烷氧基、NH<sub>2</sub>-低級烷氧基、N(H, 低級烷基)-低級烷氧基、N(低級烷基)<sub>2</sub>-低級烷氧基、苄基氧基-低級烷氧基及可視情況經鹵素、羥基、NH<sub>2</sub>、N(H, 低級烷基)或N(低級烷基)<sub>2</sub>取代之低級烷基。較佳之取代基為鹵素、低級烷氧基、氟-低級烷氧基、硫代-低級烷氧基及胺基。

至於本文中所用之名詞"雜環基"代表具有4或6個環組份之非芳族單環雜環，其包括1、2或3個選自氮、氧及硫之雜原子。雜原子可為-SO-或-SO<sub>2</sub>-。適宜雜環實例為吡咯啉基、氧代吡咯啉基、異噁唑啉基、異噁唑啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、哌啶基、2-氧代-哌啶基、3-氧代-嗎啉基、2-氧代-哌啶基、2-氧代-噁唑啉基、2-氧代-吡啶啉基、哌啶基、嗎啉基、吡喃基、四氫吡喃基、4,5-二氫噁唑基、4,5-二氫-噻唑基。較佳之雜環為嗎啉基、3-氧代-嗎啉基、2-氧代-哌啶基及2-氧代-哌啶基。雜環基可具有如先前所述與名詞"芳基"相關之取代形態。雜環基之一或二個環碳原子可經羰基置換。

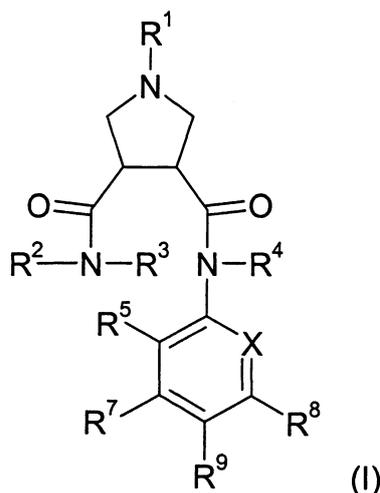
名詞"雜芳基"係指可包括1、2、3或4個，較好1、2或3個選自氮、氧及/或硫原子之芳族5至6員單環狀環或9至10員雙環狀環，如呋喃基、吡啶基、噻吩基、氧代-噻吩基、噁啶基、2-氧代-吡啶基、2-氧代-噁啶基、吡嗪基、噻吩基、異呋唑基、呋唑基、呋二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基。較佳之雜芳基為2-氧代-吡啶基、2-氧代-噁啶基、吡啶基及吲哚基。雜芳基可具有如先前所述與名詞"芳基"相關之取代形態。較佳之取代基為鹵素、低級烷基、低級烷氧基或CN。雜芳基之一或二環環碳原子可經羰基置換。

名詞"單-低級烷基取代之胺基"及"二-低級烷基取代之胺基"分別指-NHR及-NRR'，其中R及R'彼此獨立為低級烷基。

定義如上之化學基之較佳殘基為實例中特別列舉者。

式(I)之化合物可形成醫藥可接受性酸加成鹽。該醫藥可接受性鹽之實例為式(I)化合物與醫藥可接受之無機酸如鹽酸、硫酸、亞硫酸或磷酸，或與有機酸如甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、酒石酸、丁二酸或水楊酸之鹽。名詞"醫藥可接受性鹽"係指該等鹽。其中存在COOH基之式(I)化合物可與鹼另形成鹽。該鹽之實例為鹼金屬、鹼土金屬及銨鹽，如Na-、K-、Ca-及三甲基銨鹽。名詞"醫藥可接受性鹽"亦指該等鹽。較佳者為上述之酸加成鹽。

詳細而言，本發明係關於下式(I)之化合物：



其中

X 為 N 或 C-R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup> 為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、氟-低級烷基、羥基-低級烷基、CN-低級烷基、羥基取代之氟-低級烷基、低級炔基、R<sup>10</sup>C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-低級烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-低級烷基、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>-低級烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>-低級烷基、芳基-低級烷基、雜芳基、雜芳基-低級烷基、低級烷氧基-低級烷基、低級烷氧基羰基-環烷基-低級烷基或雜環基-低級烷基；

R<sup>2</sup> 為氫或低級烷基；

R<sup>3</sup> 為芳基、芳基-低級烷基、雜芳基或雜芳基-低級烷基；

R<sup>4</sup> 為氫、低級烷基或羥基；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>彼此獨立選自由氫、鹵素、低級烷基、低級烷氧基、氟-低級烷基、氟-低級烷基氧基或CN組成之群組；

$R^9$  為芳基、雜環基、雜芳基或雜環基-C(O)-；

$R^{10}$  為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、羥基-低級烷基、氟-低級烷基、低級烷基-SO<sub>2</sub>-低級烷基、芳基、芳基-低級烷基、雜芳基、雜芳基-低級烷基或雜環基；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 彼此獨立選自由氫、低級烷基、羥基-低級烷基、氟-低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、芳基、芳基-低級烷基、雜芳基及雜芳基-低級烷基組成之群組；或 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 與其所附接之氮原子一起形成選自由哌啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基、吡咯啉基或吡啶基組成之雜環系環，該雜環系環可視情況經低級烷基、鹵素或羥基取代；

及其醫藥可接受性鹽。

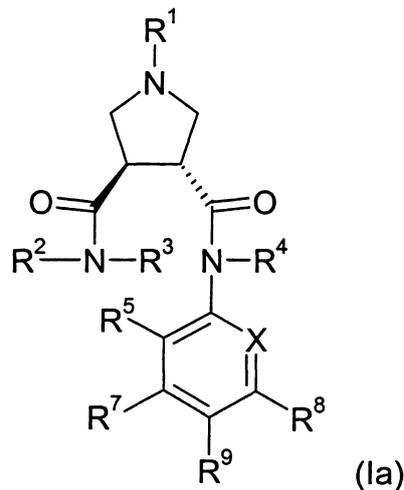
較好

$R^1$  為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、氟-低級烷基、羥基-低級烷基、CN-低級烷基、羥基取代之氟-低級烷基、低級炔基、 $R^{10}C(O)-$ 、 $R^{10}OC(O)-$ 、 $N(R^{11},R^{12})C(O)-$ 、 $R^{10}OC(O)-$ 低級烷基、 $N(R^{11},R^{12})C(O)-$ 低級烷基、 $R^{10}-SO_2$ 、 $R^{10}-SO_2-$ 低級烷基、 $N(R^{11},R^{12})-SO_2$ 、 $N(R^{11},R^{12})-SO_2-$ 低級烷基、芳基-低級烷基、雜芳基或雜芳基-低級烷基；

$R^{10}$  為氫、低級烷基、環烷基、環烷基-低級烷基、羥基-低級烷基、氟-低級烷基、低級烷基-SO<sub>2</sub>-低級烷基、芳基、芳基-低級烷基、雜芳基或雜芳基-低級烷基。

式(I)化合物個別較佳，且其生理可接受性鹽個別較佳，且最佳者為式(I)化合物。

式(I)化合物具有至少二個不對稱C原子，且因此可以對映異構物之混合物、非對映異構物之混合物或以光學上純的化合物存在。較佳者為3R,4R-吡咯啉-3,4-二羧酸衍生物之化合物。因此本發明之一較佳具體例係關於上述式(I)化合物，該化合物之特徵為式(Ia)：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及X如上述定義，及其醫藥可接受性鹽。

較佳之式(I)化合物為其中 $R^1$ 為以下者：氫、低級烷基、氟-低級烷基、羥基-低級烷基、CN-低級烷基、HC(O)-、低級烷基-C(O)-、低級烷氧基-C(O)-、低級烷氧基-C(O)-低級烷基、 $\text{NH}_2$ -C(O)-低級烷基、低級烷基-NH-C(O)-低級烷基、 $\text{NH}_2$ - $\text{SO}_2$ 、低級烷基- $\text{SO}_2$ 、氟-低級烷基- $\text{SO}_2$ 、N(低級烷基) $_2$ - $\text{SO}_2$ 或吡咯啉基-C(O)-。更佳者為其中 $R^1$ 如下之上述定義之化合物：低級烷基、氟-低級烷基、低級烷基- $\text{SO}_2$ 、氟-低級烷基- $\text{SO}_2$ 、N(低級烷基) $_2$ - $\text{SO}_2$ 、低級烷氧基-C(O)-或

HC(O)-，且最佳者為其中 $R^1$ 如下之以上定義之化合物：2,2-二氟乙基、乙烷磺醯基、甲烷磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、2,2,2-三氟乙基磺醯基、異丙基、 $N(CH_3)_2-SO_2$ 、乙氧基-羰基或甲醯基。

依本發明另一較佳具體例， $R^2$ 為氫。另外，較佳者為如以上定義之其中 $R^3$ 為視情況經1至3個選自由鹵素、 $NH_2$ 、低級烷氧基及氟-低級烷氧基組成之取代基取代之苯基，或 $R^3$ 為視情況經鹵素取代之苄基，或 $R^3$ 為視情況經鹵素取代之吡啶基，或 $R^3$ 為吡啶基之化合物。最佳者為其中 $R^3$ 為經鹵素取代之苯基或 $R^3$ 為經鹵素取代之吡啶基之化合物。最好， $R^3$ 為4-氯-苯基或5-氯-吡啶-2-基。

依本發明另一較佳具體例， $R^4$ 為氫。本發明另一較佳具體例係有關上述定義之式(I)化合物，其中X為C- $R^6$ 且 $R^6$ 定義如上。較好，X為C- $R^6$ ，且 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 彼此獨立選自由氫及鹵素組成之群組。更好，X為C- $R^6$ ， $R^6$ 為鹵素， $R^5$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 為氫。最好，X為C- $R^6$ ， $R^6$ 為氟， $R^5$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 為氫。

本發明尤其涵蓋上述式(I)化合物，其中 $R^9$ 為芳基、雜環基或雜芳基。較佳者為其中 $R^9$ 為雜芳基之該等化合物。 $R^9$ 之較佳雜芳基係選自由以下組成之群組：咪喃基、吡啶基、嗒吡基、氧代-嗒吡基、嘧啶基、2-氧代-吡啶基、2-氧代-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并咪唑基、吡啶基及吡嗪基。最佳者為2-氧代-2H-吡啶-1-基。

尤其，較佳之化合物為實例中所述個別化合物以及其醫藥可接受性鹽之式(I)化合物。

較佳之式(I)化合物係選自由以下組成之群組：

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-乙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲基胺甲醯基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸甲酯 ;

(3R,4R)-1-(2-羥基-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

反式-(3RS,4RS)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-乙醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

反式-(3RS,4RS)-1-氰基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

反式-(3RS,4RS)-1-胺甲醯基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

反式-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯

胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氟-3-氟-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氟-2-氟-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 反式-(3RS,4RS)-{3-(4-氟-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-基}-乙酸乙酯 ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(1H-吡啶-5-基)-醯胺] ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(2-氨基-4-氟-苯基)-醯胺] 4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(4-甲氧基-苯基)-醯胺] ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氟-苯基)-醯胺] 4- [(3-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺] ;  
 (3S,4S)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氟-苯基)-醯胺] 4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;  
 (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(3-氟-4-甲氧基-苯基)-醯胺] 4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
甲基-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯  
胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3- {[2-氟-4-(2-氧  
代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(1H-吡唑-5-基)-醯  
胺] ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4- [(3-氟-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-羥基-醯  
胺] ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4- {[3-氟-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-醯  
胺} ;

(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- [(3-氟-2'-  
甲基硫基-聯苯-4-基)-醯  
胺] ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3- {[2-氟-4-(2-氧  
代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(4-甲氧基-苯基)-甲  
基醯  
胺] ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-(4-氯-苄基醯  
胺)4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯  
胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3- {[2-氟-4-(2-氧  
代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(4-三氟甲氧基-苯基)-醯  
胺] ;

(3R,4R)-1-(丙烷-2-磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯  
基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯  
胺} ;

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙烷磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸  
3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-  
苯基]-醯  
胺} ;

(3R,4R)-1-二甲基胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸乙酯 ;

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸丙酯 ;

(3R,4R)-1-(吡咯啉-1-羰基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2,6-二氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(6-氧代-6H-嘓啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-哌啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-丙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ; 及

(3R,4R)-1-(2-氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 ;

(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啉-2-基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺} ;

- (3S,4S)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(2,5-二氫-吡咯-1-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[3-(嗎啉-4-磺醯基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[3-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(硫代嗎啉-4-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(4-乙基-哌啶-1-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(4-氟-哌啶-1-羰基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(1-氧基-吡啶-2-基)-苯基]-醯胺} ;
- (3R,4R)-1-(2,2-二氟乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；  
及其醫藥可接受性鹽。

特佳之式(I)化合物為選自由以下組成之群組：

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-乙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(丙烷-2-磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙烷磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-二甲基胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

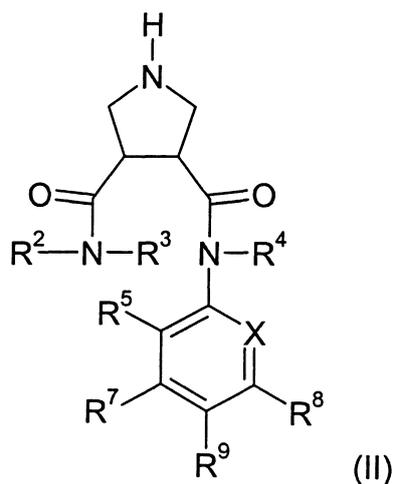
(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡

啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸乙酯；及  
 (3R,4R)-1-丙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；  
 (3R,4R)-1-(2,2-二氟乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啉-2-基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；  
 (3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啉-2-基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；  
 及其醫藥可接受性鹽。

應了解本發明之通式(I)化合物可在官能基予以衍生，獲得可在活體中轉化回母體化合物之衍生物。

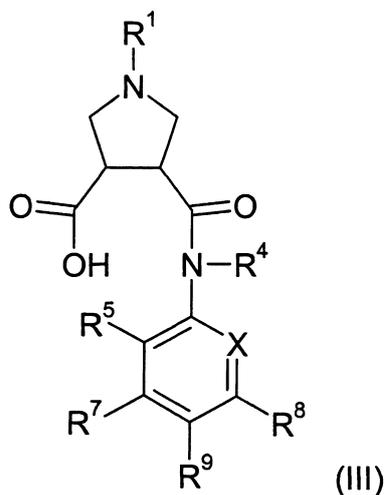
本發明又關於製造如以上定義之式(I)化合物之方法，該方法包括：

a) 下式(II)之化合物：



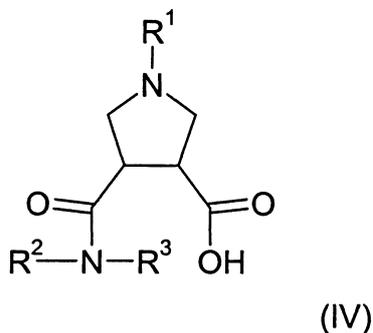
與化合物 LG-R<sup>1</sup> 反應，或

b) 下式(III)之化合物：

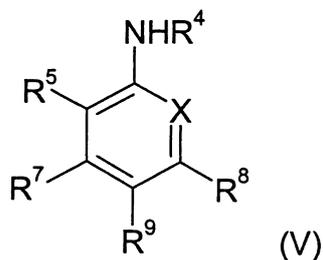


與化合物  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  反應，或

c) 下式 (IV) 之化合物：



與下式 (V) 之化合物反應：



其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  及  $\text{X}$  定義均如上，且  $\text{LG}$  為脫離基。

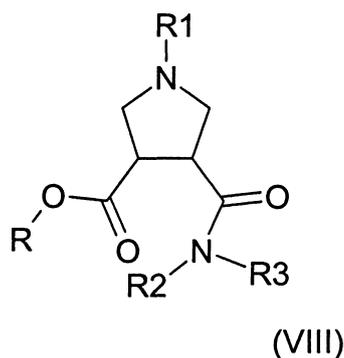
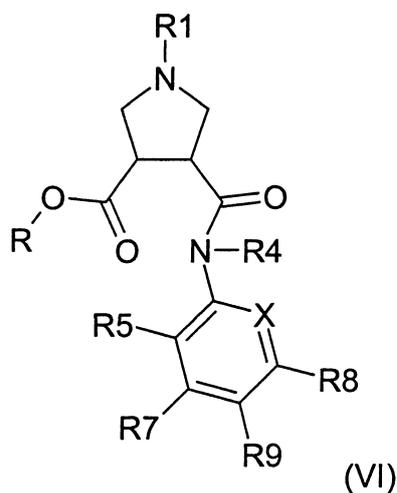
式 (II) 化合物與化合物  $\text{LG-R}^1$  之反應一般係在溶劑如二氯甲烷、THF、乙腈、DMF、DMA、DMSO、NMP 等之中，以鹼如 DIEA、三乙胺、吡啶、*N*-甲基嗎啉、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  等進行。適宜脫離基為本技藝中習知，例如鹵化物、

三氟甲烷磺酸酯、對-硝基酚酸酯或-甲磺酸酯。

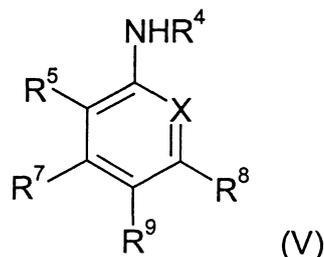
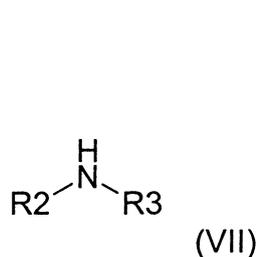
式(III)化合物與化合物 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 或式(IV)化合物與式(V)化合物之反應為熟習本技藝者所習知。該反應可在溶劑如二氯甲烷、DMF、乙腈、THF、NMP、DMA等之中，及在活化醯胺偶合試劑如EDC、DIC、DCC、CDI、TBTU、HBTU、EEDQ、CIP、HOBt、HATU、PyBOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、TFFH、異丁基胺甲醯氯等存在下，在適宜溫度例如可在 $-10^\circ\text{C}$ 至 $120^\circ\text{C}$ 之範圍中進行。

再者，本發明又關於製造如上定義之式(I)化合物之方法，該方法包括：

d) 式(VI)或(VIII)之化合物：



分別與式(VII)或(V)之化合物反應：



其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及X定義如上，且LG

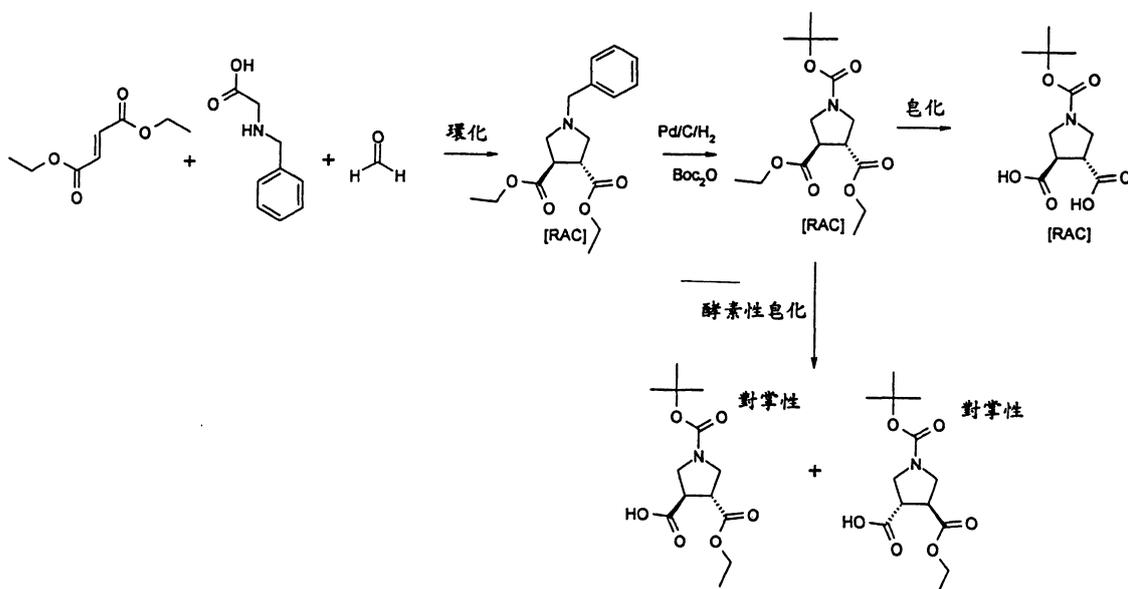
為脫離基且R為低級烷基、環烷基或環烷基-低級烷基。

式(VI)化合物與化合物 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 之適當反應條件為熟習本技藝者所習知。該反應可在溶劑如DMF、乙腈、THF、甲苯、庚烷中，且在強鹼如三烷基氧化鋁、NaH、LiHMDS、KHMDS存在下，於適宜溫度例如可選在 $-10^\circ\text{C}$ 至 $120^\circ\text{C}$ 之間進行。

所有一般反應敘述中，亦可避免皂化製程。在各反應順序2c)至2f)中亦可能由酯反應成對應之醯胺。

## 一般合成方法

### 1. 吡咯啉-3,4-二羧酸之合成



一般程序：

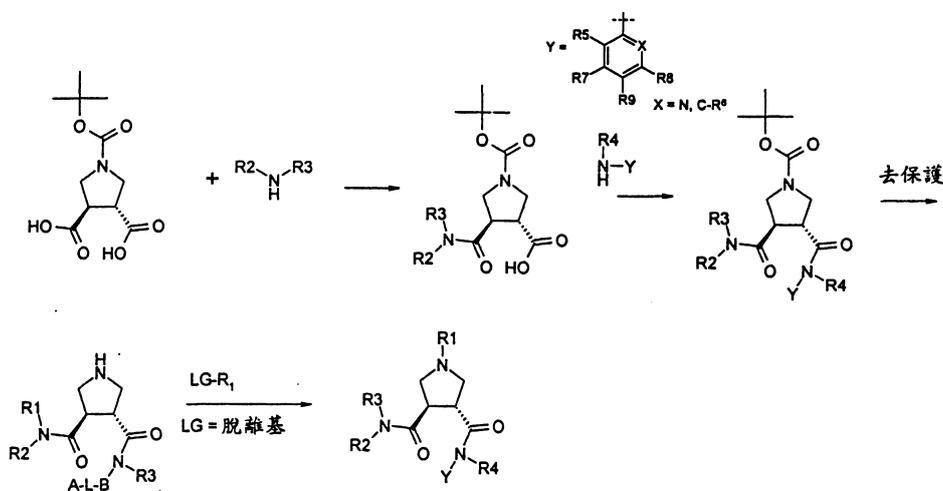
於 $60-150^\circ\text{C}$ 間之升溫下使經N-保護之甘胺酸衍生物如N-苄基甘胺酸與甲醛來源如聚甲醛在適當溶劑如苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、DMSO或乙腈中縮合成對應之偶氮甲川內鎊。該物種與適宜之富馬酸酯如對應之二乙酯或二甲酯依單槽程序經環加成反應，獲得對應之經N-保護之吡

咯啉-3,4-二羧酸二酯之反式消旋混合物。經N-保護之基經由以例如催化性氫化將第一個N-保護基斷鏈改變成對應之Boc-或Z-保護基。基於此，將經保護之吡咯啉溶於適用之溶劑如甲醇、乙醇、THF或乙酸乙酯中，接著將觸媒如Pd/C(例如10%)添加於混合物中。隨後，產生氫氣使第一個N-保護基斷鏈。游離胺再度藉由分別添加Boc<sub>2</sub>O或Z-Cl予以保護。

最後步驟係使二酯完全皂化成對應之二元酸。將吡咯啉二酯溶於適宜溶劑系統如甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、水或其混合物中，且添加鹼如LiOH、NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。單水解可使用對映選擇性酵素或對掌性鹼，在已述及之適宜溶劑中或在經緩衝之水性系統中進行。

## 2. 吡咯啉骨架之改良

a) 由N-Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸起始，導入R<sup>2</sup>-NH-R<sup>3</sup>



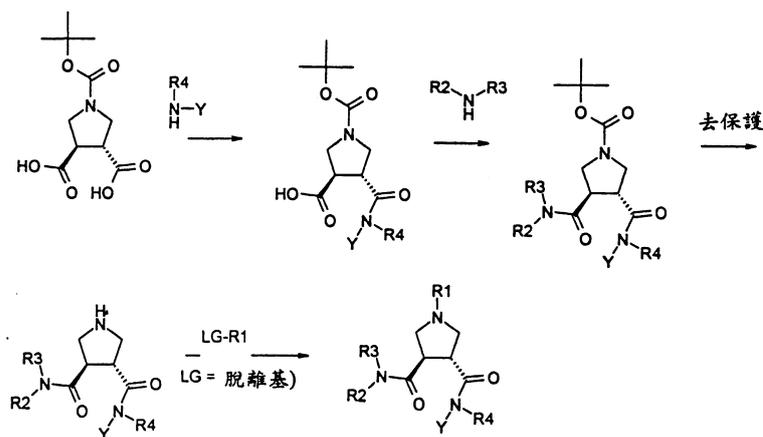
### 一般程序

將經N-保護之吡咯啉-3,4-二羧酸溶於適宜溶劑如二氯甲烷、DMF、乙腈、THF、NMP、DMA等中，且以醯胺偶合

試劑如 EDC、DIC、DCC、CDI、TBTU、HBTU、EEDQ、CIP、HOBt、HATU、PyBOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、TFFH 等在  $-10$  至  $120^\circ\text{C}$  下活化。藉由添加一至二當量之胺  $\text{R}^2\text{-NH-R}^3$ ，在  $-10^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$  下反應 0.5-120 小時後獲得對應之單醯胺。藉由使用上述相同之偶合試劑或藉草醯氯、亞硫醯氯、異丁基胺基甲醯氯或相關試劑，與  $\text{R}^4\text{-NH-Y}$  將酸轉化成相關之醯氯或酸酐重複該反應，獲得對應二胺。

在標準條件下如以酸(例如 HCl、三氟乙酸、含 HBr 之冰醋酸)處理而去保護，或就 Z-保護基之例中在氫化之後，使未經保護之吡咯啉-1,3-二甲醯胺與適宜試劑反應，導入  $\text{R}^1$ 。適宜試劑 LG- $\text{R}^1$  包含烷基鹵化物(氯化物、溴化物、碘化物)、-三氟甲烷磺酸酯、-對-硝基酚酸酯、-甲烷磺酸酯、醯氯、磺酸氯化物、胺甲醯氯、磺醯胺、胺磺醯氯、醛、酮等，且可於溶劑如二氯甲烷、THF、乙腈、DMF、DMA、DMSO、NMP 等中，與鹼如 DIEA、三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  等反應。

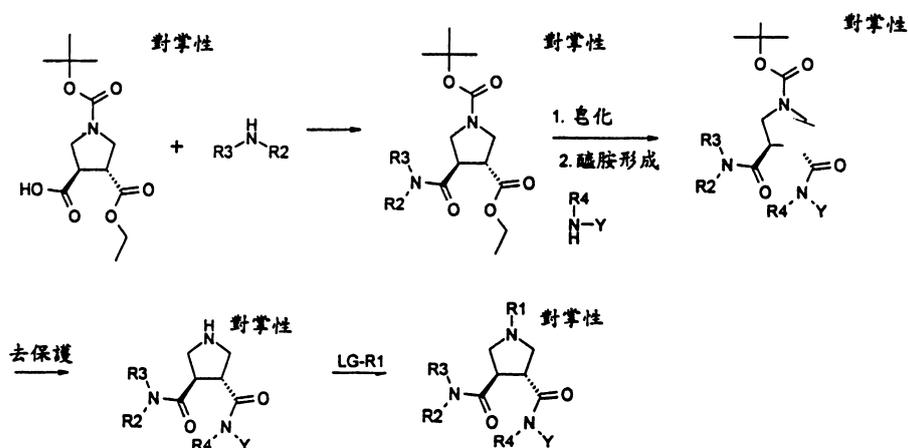
b) 自 N-Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸起始，導入  $\text{R}^4\text{-NH-Y}$



一般程序：

同 2a)，但反應順序不同。

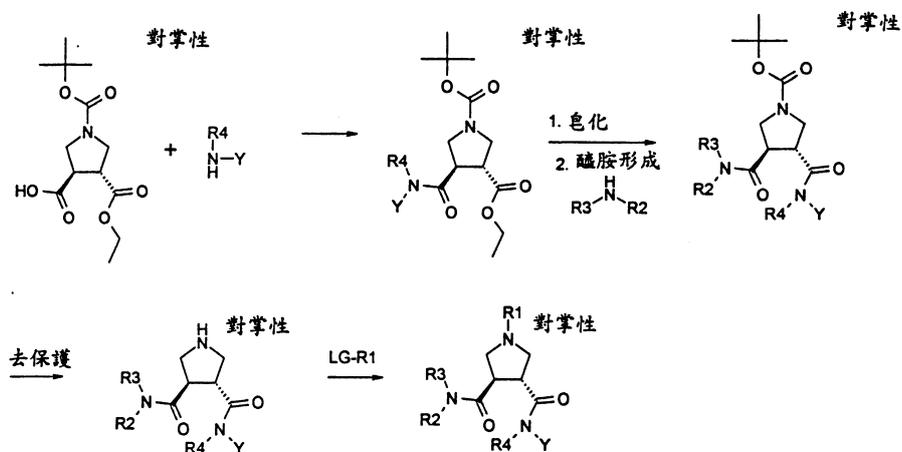
c) 自 R,R-N-Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸-3-乙酯起始，導入 R<sup>2</sup>-NH-R<sup>3</sup>。



一般程序：

同 2a)，但反應順序不同，且步驟 2 之皂化如程序 1 所述。

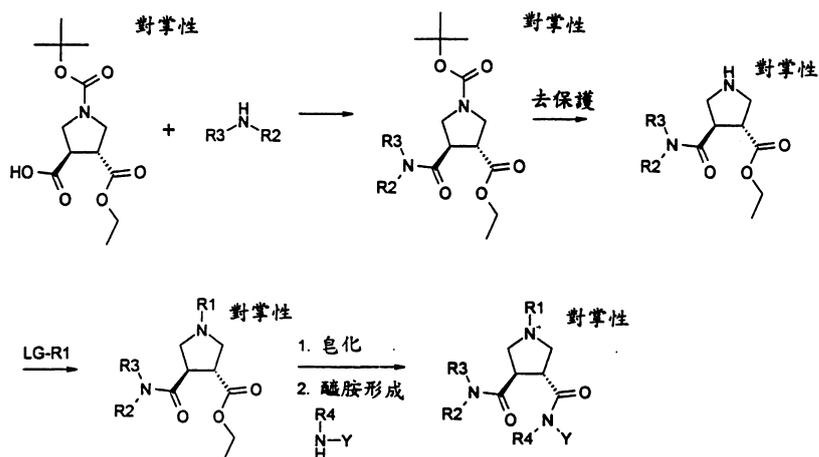
d) 自 R,R-N-Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸-3-乙酯起始，導入 R<sup>4</sup>-NH-Y



一般程序：

同 2c)，但反應順序不同。

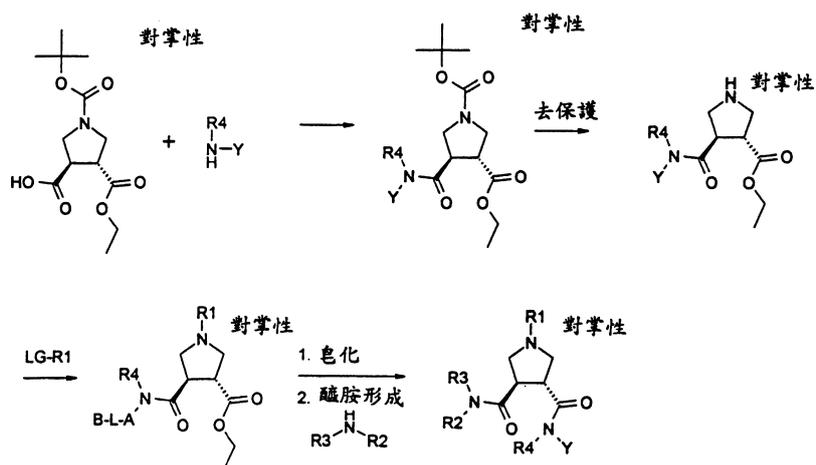
e) 自 R,R-N-Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸-3-乙酯起始，導入

$R^2-NH-R^3$  及  $R^1$ 


一般程序：

同 2c)，但反應順序不同。

f) 自  $R,R$ - $N$ -Boc-吡咯啉-3,4-二羧酸-3-乙酯起始，導入  $R^4-NH-Y$  及  $R^1$



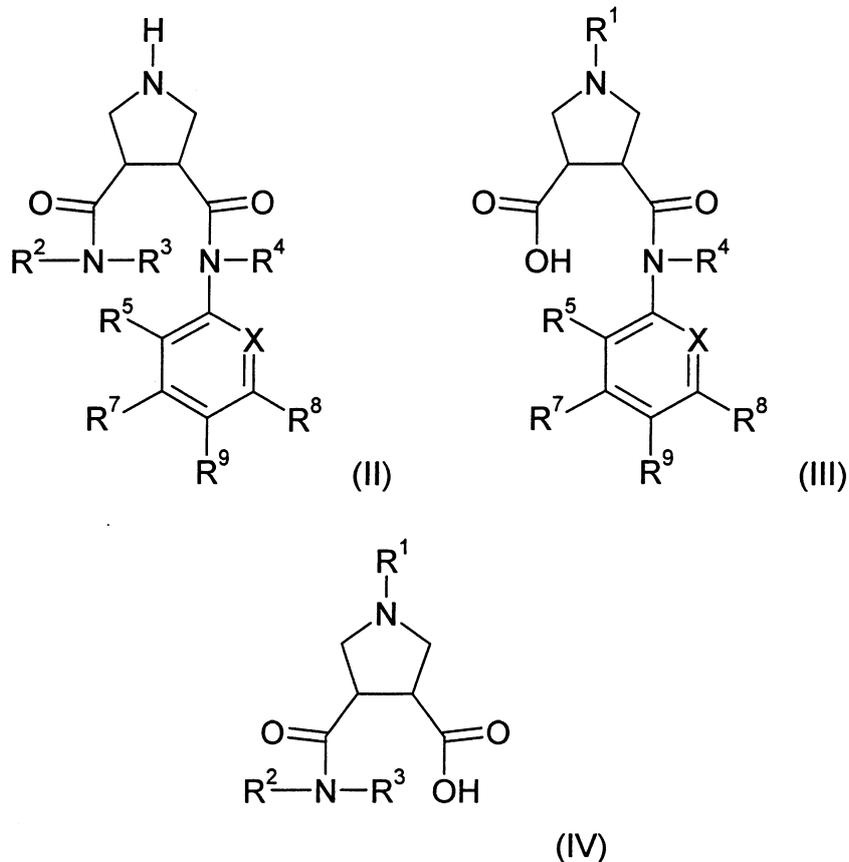
一般程序：

同 2c)，但反應順序不同。

類似反應可以對應的  $S,S$  對映異構物進行。

就未敘述於實例中之製備而言，式(I)化合物以及所有中間產物均可依據類似方法或以上所列方法製備。起始物質為商業獲得或為本技藝中已知。

另外，本發明關於以上述方法製造之上述定義之式(I)化合物。另一具體例，本發明關於中間物，式(II)、(III)或(IV)之化合物。



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $X$  如上述定義。

如上述，式(I)化合物為活性化合物，且可抑制凝血因子  $Xa$ 。此等化合物因此會影響藉該因子誘發之血小板活化及血漿血液之凝聚兩者。因此其可抑制血栓形成且可用於治療及/或預防血栓形成之疾病，其中如動脈及靜脈之血栓形成、深靜脈之血栓形成、末梢動脈阻塞疾病(PAOD)、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈疾病、肺部栓塞、因心室之纖維顫動造成之中風(腦血栓性成)、發炎及動脈硬化。本發明化合物亦可用於治療與血栓溶解療法及再阻塞有關

之急性血管閉塞，如徹照冠狀動脈血管造形術(PTCA)後或冠狀動脈或末梢動脈之繞道移植後，及長期血液滲析病患中維持脈管通路不閉合。本發明之F.Xa抑制劑可與具有不同作用模型之抗凝聚劑，或與血小板凝聚抑制劑或與血栓溶解劑形成結合療法之部分。另外，此等化合物對腫瘤細胞具有效果且避免轉移。其因此亦可用作抗腫瘤劑。

血栓形成之疾病(尤其是動脈或深靜脈血栓形成)之治療及/或預防為較佳之適應症。

本發明因此亦有關包括上述定義之化合物及醫藥可接受性載劑及/或佐劑之醫藥組合物。

本發明同樣的涵蓋用作治療活性物質，尤其是用作治療及/或預防與凝血因子Xa有關之疾病用之治療用活性物質，尤其是用作治療及/或預防血栓形成疾病、動脈血栓形成、靜脈血栓形成、深靜脈之血栓形成、末梢動脈阻塞症、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈症、肺部栓塞、因心室之纖維性顫動造成之中風、發炎、動脈硬化、與血栓溶解療法或再阻塞有關之急性血管閉塞及/或腫瘤用之治療活性物質之上述化合物。

在另一較佳具體例中，本發明有關於治療及/或預防性治療與凝血因子Xa有關之疾病之方法，尤其是治療及/或預防血栓形成疾病、動脈血栓形成、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、末梢動脈阻塞症、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈症、肺部栓塞、因心室之纖維性顫動造成之中風、發炎、動脈硬化、與血栓溶解療法或再阻塞有關之急性血

管閉塞及/或腫瘤之方法，該方法包括對人類或動物投予上述定義之化合物。

本發明亦涵蓋以上定義化合物用於治療及/或預防性治療與凝血因子Xa有關之疾病之用途，尤其是用於治療及/或預防性治療血栓形成疾病、動脈血栓形成、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、末梢動脈阻塞症、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈症、肺部栓塞、因心室之纖維性顫動造成之中風、發炎、動脈硬化、與血栓溶解療法或再阻塞有關之急性血管閉塞及/或腫瘤之用途。

本發明亦關於上述化合物用於製備供治療及/或預防性治療與凝血因子Xa有關之疾病之醫藥之用途，尤其是用於治療及/或預防性治療血栓形成疾病、動脈血栓形成、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、末梢動脈阻塞症、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈症、肺部栓塞、因心室之纖維顫動造成之中風、發炎、動脈硬化、與血栓溶解療法或再阻塞有關之急性血管閉塞及/或腫瘤之醫藥。該醫藥包括上述化合物。

以本發明化合物抑制凝血因子Xa可以下述之發色之肽受質分析之助獲得證明。

因子Xa活性係以分光光度計於微滴定盤中以終體積150微升使用下列條件予以測量：使用發色受質S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, 瑞士)以200 nM在酵素濃度為3 nM之下試驗人類因子Xa(酵素研究實驗室)之抑制作用。酵素與受質之反應動力學與時間及酵素濃度均成線性關係。

抑制劑溶於DMSO並以至多100  $\mu\text{M}$ 之各種濃度加以試驗。

抑制劑使用由HEPES 100 mM、NaCl 140 mM、PEG 6000 0.1%及Tween 80 0.02%，pH 7.8所構成之HNPT緩衝液稀釋。S-2222藉人類因子Xa斷裂係在室溫於405 nm進行5分鐘。反應速度藉自動讀取機自線性回歸斜率套入7個時間點(1分鐘)予以決定。各抑制劑濃度之最初速度在該直線相中藉線性回歸套入( $\text{mOD}/\text{分鐘}^2$ )以至少4個時間點之斜率加以決定。依據Cheng及Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. 抑制常數( $K_i$ )與引起酵素反應50%抑制作用之抑制劑濃度( $\text{IC}_{50}$ )間之關聯性。Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108]依據 $\text{IC}_{50}$ 及先前測定之個別 $K_m$ 計算表觀解離常數 $K_i$  ( $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + S/K_m)$ )。所用受質之 $K_m$ 係在自0.5至15倍 $K_m$ 範圍內之至少5個受質濃度之試驗條件下 [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM. 凝血酵素對肽對-硝基醯替苯胺受質之作用。在不同反應條件下之受質選擇性及水解檢視。Biochim Biophys Acta. 1983年2月15日; 742(3): 539-57]，依據Eadie [Eadie G.S. 藉毒扁豆鹼及新斯的明(prostigmine)之膽酯酵素之抑制作用。J. Biol. Chem. 1942, 146, 85-93]予以決定。對S-2222之 $K_m$ 經計算為613  $\mu\text{M}$ 。

再者，低分子量物之活性可於"凝血酵素原時間"(PT)凝血試驗中特徵化。該物質於DMSO中製備為10 mM且隨後於相同溶劑中補足至所需稀釋度。隨後，將0.25毫升人類血漿(獲自以1/10體積108 mM檸檬酸鈉抗凝血化之全血)置入設備專用之樣品容器中。各例中，5微升各稀釋度之物質稀釋系

列與所提供之血漿混合。此血漿/抑制劑混合物在37°C培育2小時。隨後，將50微升血漿/抑制劑混合物滴入半自動化裝置(ACL，自動化凝血實驗室(設備實驗室))之測量容器中。藉添加0.1毫升Dade® Innovin® (與鈣緩衝劑及合成磷脂質混合之重組人類組織因子，Dade Behring, Inc.，批號B4212-50)起始凝血反應。自ACL以光學方式測定達纖維蛋白交聯之時間。約為PT凝血時間時之兩倍之抑制劑濃度藉由將該數據套入指數回歸(XLift)中加以決定。

本發明化合物進而可藉活化之部分促凝血酵素原激酶時間(aPPT)予以特徵化。此凝血試驗例如可在ACL 300凝血系統(設備實驗室)自動化分析儀上進行。該受質製備於DMSO中製備為10 mM且隨後於相同溶劑中補足至所需稀釋度。試驗以Dade® Actin® FS活化之PTT試劑(純化的大豆磷脂於 $1.0 \times 10^{-4}$  M之鞣花酸中，安定劑及保存劑，Dade Behring, Inc.，批號B4218-100)進行。隨後，以5微升試驗化合物以至少6個濃度噴灑在0.25微升份數之人類血漿(獲自以1/10體積108 mM檸檬酸鈉抗凝血化之全血)上。在4°C使含1/50體積之抑制劑之50微升血漿於溶劑中以50微升Dade® Actin® FS活化PTT試劑之水在37°C培育3分鐘，接著添加在37°C之50微升CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 25 mM之水。自ACL以光學方式決定達纖維蛋白交聯之時間。約為APTT凝血時間時之兩倍之抑制劑濃度藉由將該數據套入指數回歸(XLift)中加以決定。

本發明活性化合物之K<sub>i</sub>值之量較好約0.001至50 μM，特別是約0.001至1 μM。該PT值之量較好約1至100 μM，特別

是約1至10  $\mu\text{M}$ 。aPTT值之量較好約1至100  $\mu\text{M}$ ，特別是約1至10  $\mu\text{M}$ 。

實例	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]因子Xa
1	0.025
26	0.022

式I化合物及/或其醫藥可接受性鹽可使用作為醫藥，例如以醫藥製劑形式經腸、非經腸道或局部投藥。其可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液經口投藥，以如栓劑形式經直腸投藥，以如注射溶液或懸浮液或灌注溶液非經腸道投藥，以如軟膏、乳霜或油劑局部投藥。以經口投藥較佳。

醫藥製劑之製造可以熟知本技藝者熟知之方式，使所述式I化合物及/或其醫藥可接受性鹽，視情況與其他有治療價值之物質組合，與適宜非毒性、惰性、治療上可相容性固體或液體載劑物質及若需要之一般醫藥佐劑一起形成可供治療性投藥形式。

適宜載劑物質不僅為無機載劑物質，亦可為有機載劑物質。因此，例如，可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽作為錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊之載劑物質。對軟明膠膠囊之適宜載劑物質為例如植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(視活性成分性質而定，在軟明膠膠囊之例中亦可無載劑)。製造溶液及糖漿之適宜載劑物質為例如水、多元醇、蔗糖、逆糖等。注射溶液之適宜載劑物質為例如水、醇類、多元醇、甘油及植物油。栓劑之適宜載劑物質為例如天然或硬化油、蠟、脂

肪及半液體或液體多元醇。局部投藥製劑之適宜載劑物質為甘油酯、半合成及合成甘油酯、硬化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

一般安定劑、保存劑、濕潤及乳化劑、黏度改善劑、味道改善劑、改變等張壓之鹽類、緩衝物質、溶解劑、著色劑及遮蔽劑及抗氧化劑可列入考慮作為醫藥佐劑。

式 I 化合物之劑量可在寬廣範圍內變化，視欲控制之疾病、病患年齡及個體狀況及投藥模式而定，且當然在各特定例中將配合個體需求。對成人病患而言，可考慮日劑量約 1 至 1000 毫克，尤其約 1 至 300 毫克。視疾病嚴重性及精確的藥物動力學輪廓而定，該化合物可以每日一或多次劑量單位投藥，例如 1 至 3 次劑量單位。

該醫藥製劑宜含約 1 至 500 毫克，較好 1 至 100 毫克之式 I 化合物。

### 【實施方式】

下列實例用以更詳細說明本發明。但其並不以任何方式限制本發明之範圍。

### 實例

#### 實例 1

反式-(3RS,4RS)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

依據一般方法 2a)

步驟 1：反式-(3RS,4RS)-1-苄基-吡咯啉-3,4-二羧酸二乙酯 1a

將富馬酸二乙酯(21.6克；0.126莫耳)溶於甲苯(900毫升)

中，且於105°C下加熱。將N-苄基甘胺酸(25克；0.151莫耳)及聚甲醛(25.36克；0.844莫耳)之混合物以每份4克添加於回流之溶液中。添加完成後，使混合物在105°C下加熱18小時。再蒸發混合物至乾且懸浮於正己烷中。濾除不溶物質，且使留下之溶液蒸發至乾。粗產物不需進一步純化用於下一步驟中。產量：32.5克(70.3%)，ESI-MS： $m/z=306[M+H]^+$ 。

步驟2：反式-(3RS,4RS)-吡咯啉-1,3,4-三羧酸第三丁酯二乙酯 1b

在氫氣下將化合物1a (32.5克；0.106莫耳)及二碳酸二-第三丁酯(24.4克，0.112莫耳)溶於乙醇(650毫升)中。在氫氣下添加鈀/碳(10%；3.4克；0.0034莫耳)後，將氫氣改變成氫氣。在25°C下2小時後，氫化完全並濾除鈀/碳。蒸發濾液至乾，殘留物在矽膠(700克)上使用正-庚烷/乙酸乙酯(2:1)作為溶離液快速層析純化。產量：25.4克(75.7%)，ESI-MS： $m/z=316[M+H]^+$ 。

步驟3：反式-(3RS,4RS)-吡咯啉-1,3,4-三羧酸第三丁酯 1c

將化合物1b(1克，3.17毫莫耳)溶於THF(8毫升)中，且添加80毫升水。將反應混合物浸在冰-水浴中，且冷卻至0°C。於該反應混合物中以小部分攪拌添加96毫升0.25 N NaOH，直到以薄層層析偵測之起始二酯消耗完為止。反應在相同溫度下攪拌約30分鐘至1小時，且反應混合物在0°C下以1 N HCl酸化，以NaCl飽和且以乙酸乙酯萃取四次(每次100毫升)，且以硫酸鈉脫水。有機相蒸發至乾，且真空乾燥。產量：0.68克(82.7%)，ESI-MS： $m/z=258[M-H]^-$ 。

步驟4：反式-(3RS,4RS)-4-(4-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-1,3-二羧酸1-第三丁酯1d

將化合物1c(2.25克；9毫莫耳)懸浮於乙腈(30毫升)中，且在25°C下添加N,N-二異丙基乙胺(3.03毫升；17毫莫耳)。20分鐘後，獲得透明溶液，且添加1-(3-二乙基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽EDCI(2.0克；10毫莫耳)及1-羥基苯并三唑HOBt(1.41克；10毫莫耳)。在25°C下攪拌30分鐘後，將4-氯苯胺(1.11克；9毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在25°C下攪拌18小時，蒸發至乾且溶於乙酸乙酯(100毫升)中。有機相以0.1 N HCl(2×100毫升)、水及食鹽水洗滌，且以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。有機相經過濾且將濾液蒸發至乾。產量：1.08克(33.7%)，ESI-MS: m/z = 368 [M-H]，C1-圖案。

步驟5：1-(4-胺基-3-氟-苯基)-1H-吡啉-2-酮1e

在氫氣下將4-溴-2-氟苯胺(13.0克；68毫莫耳)、2-羥基吡啉(9.11克；96毫莫耳)、8-羥基喹啉(1.5克；10毫莫耳)溶於DMSO(40毫升)中。於該溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.4克；75毫莫耳)及CuI(1.95克；10毫莫耳)，且使所得懸浮液在150°C及氫氣下劇烈攪拌18小時。混合物減壓蒸發至乾，且使最終殘留物在矽膠(400克)上使用二氯甲烷/甲醇作為溶離液層析。所得粗產物以乙醚再結晶，獲得灰白色固體。產量：2.80克(20.0%)，ESI-MS: m/z = 205 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟6：反式-(3RS,4RS)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}鹽酸鹽1f

將化合物 1d (0.8 克, 2 毫莫耳) 溶於亞硫醯氯 (3.93 毫升; 54 毫莫耳) 中, 在 25°C 下攪拌 30 分鐘後, 在冷卻下添加 1-(4-胺基-3-氟-苯基)-1H-吡啶-2-酮 (化合物 1e, 0.443 克; 2 毫莫耳)。使混合物在 25°C 攪拌 18 小時, 蒸發至乾且自乙醚再結晶, 獲得淡棕色固態化合物 1f 之鹽酸鹽。產量: 0.872 克 (81.8%), ESI-MS:  $m/z = 455 [M+H]^+$ , C1-圖案。

步驟 7: 反式-(3RS,4RS)-1-甲磺醯基-吡咯啶-3,4-二羧酸 3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 1g

在添加 N,N-二異丙基乙胺 (45.75 毫克; 61.8 微升; 0.354 毫莫耳) 下將化合物 1f (80.3 毫克; 0.177 毫莫耳) 溶於乙腈 (3 毫升) 中。添加甲磺醯氯 (40.6 毫克; 0.354 毫莫耳), 且使混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。反應混合物蒸發至乾, 且以製備性 HPLC 層析純化。產量: 11.2 毫克 (11.9%), ESI-MS:  $m/z = 533 [M+H]^+$ , C1-圖案。

## 實例 2

反式-(3RS,4RS)-1-甲醯基-吡咯啶-3,4-二羧酸 3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 7 外, 如實例 1 所述般製備實例 2 之化合物。

步驟 7: 反式-(3RS,4RS)-1-甲醯基-吡咯啶-3,4-二羧酸 3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 2

在添加 N,N-二異丙基乙胺 (22.9 毫克; 30.9 微升; 0.177 毫莫耳) 下將化合物 1f (80.3 毫克; 0.177 毫莫耳) 溶於乙腈 (3 毫

升)中。添加甲酸4-硝基苯基酯(29.6毫克；0.177毫莫耳)，且使混合物在25°C下攪拌18小時。反應混合物蒸發至乾，且以製備性HPLC層析純化。產量：13.8毫克(16.1%)，ESI-MS:  $m/z = 483 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例3

反式-(3RS,4RS)-{3-(4-氯-苯基胺基甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺基甲醯基]-吡咯啶-1-基}-乙酸乙酯

除步驟7外，如實例1所述般製備實例3之化合物。

步驟7: 反式-(3RS,4RS)-{3-(4-氯-苯基胺基甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺基甲醯基]-吡咯啶-1-基}-乙酸乙酯 3

將化合物1f(80.3毫克；0.177毫莫耳)及 $K_2CO_3$  (69.0毫克；0.5毫莫耳)懸浮於乙腈(3毫升)中。添加溴乙酸乙酯(32.5毫克；0.195毫莫耳)後使混合物在25°C下攪拌18小時。將反應混合物蒸發至乾，且以製備性HPLC層析純化。產量：18.8毫克(19.6%)，ESI-MS:  $m/z = 541 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例4

反式-(3RS,4RS)-1-胺甲醯基甲基-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}

除步驟7外，如實例1所述般製備實例4之化合物。

步驟7: 反式-(3RS,4RS)-1-胺甲醯基甲基-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺} 4

將化合物 1f (80.3 毫克 ; 0.177 毫莫耳) 及  $K_2CO_3$  (69.0 毫克 ; 0.5 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (3 毫升) 中。添加 2-溴-乙醯胺 (27.0 毫克 ; 0.195 毫莫耳) 後使混合物在  $25^\circ C$  下攪拌 18 小時。將反應混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 層析純化。產量：10.8 毫克 (11.9%)，ESI-MS:  $m/z = 512 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 5

反式-(3RS,4RS)-1-氟基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 7 外，如實例 1 所述般製備實例 5 之化合物。

步驟 7：反式-(3RS,4RS)-1-氟基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}5

將化合物 1f (80.3 毫克 ; 0.177 毫莫耳) 及  $K_2CO_3$  (69.0 毫克 ; 0.5 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (3 毫升) 中。添加 2-溴-乙腈 (23.4 毫克 ; 0.195 毫莫耳) 後使混合物在  $25^\circ C$  下攪拌 18 小時。將反應混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 層析純化。產量：10.4 毫克 (11.9%)，ESI-MS:  $m/z = 494 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 6

反式-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 7 外，如實例 1 所述般製備實例 6 之化合物。

步驟 7：反式-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-

基)-苯基]-醯胺}6

將化合物 1f (80.3 毫克 ; 0.177 毫莫耳) 及  $K_2CO_3$  (69.0 毫克 ; 0.5 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (3 毫升) 中。添加 3-溴-1,1,1-三氟丙烷 (34.5 毫克 ; 0.195 毫莫耳) 及  $Ag_2O$  (45.2 毫克 ; 0.195 毫莫耳) 後使混合物在  $80^\circ C$  下攪拌 18 小時。將反應混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 層析純化。產量：19.7 毫克 (20.2%)，ESI-MS:  $m/z = 551 [M+H]^+$ ，CI-圖案。

### 實例 7

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據一般方法 2c)

步驟 1：(3R,4R)-吡咯啉-1,3,4-三羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 7a

化合物 1b 之消旋混合物經立體選擇性單皂化成化合物 7a 且對應之 S,S-對映異構物敘述於：R.M. Rodriguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 1547-1551 中。

步驟 2a：(3R,4R)-4-(4-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 7b

將化合物 7a (4.91 克 ; 17.1 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (25 毫升) 中，且在  $0^\circ C$  下添加 N,N-二異丙基乙胺 (3.58 毫升 ; 20.5 毫莫耳)。添加固體雙(2-氧代-3-噁唑啉基)磷醯氯 BOP-Cl (5.22 克 ; 20.5 毫莫耳)，且在  $0^\circ C$  下攪拌 30 分鐘後，將 4-氯苯胺 (2.18 克 ; 17.1 毫莫耳) 添加於反應混合物中。使混合物在  $0^\circ C$  下攪拌 2 小時，蒸發至乾且溶於乙酸乙酯中。有機相以 0.1 N HCl、飽和  $Na_2CO_3$  水溶液、水及食鹽水洗滌，且

以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機相經過濾且蒸發濾液至乾。粗產物以矽膠層析純化。產量：4.7克(69.3%)，ESI-MS:  $m/z = 395$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ , Cl-圖案。

步驟 2b: (3R,4R)-4-(4-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 7c

將步驟 2a 所得之酯(4.07克；10.3毫莫耳)溶於 THF/水之混合物(1:1；40毫升)中。於混合物中添加 LiOH 單水合物(0.947克；22.6毫莫耳)，在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 18 小時後達到完全皂化。混合物以 1N HCl 水溶液酸化，且以乙酸乙酯(100毫升)稀釋。有機相以食鹽水(100毫升)洗滌且以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機相經過濾且蒸發濾液至乾。產量：3.28克(86.7%)，ESI-MS:  $m/z = 367$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ , Cl-圖案。

步驟 3: (3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}鹽酸鹽 7d

將化合物 7c(2.2克，5.96毫莫耳)溶於亞硫醯氯(10毫升)中，且在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。添加 1-(4-胺基-3-氟-苯基)-1H-吡啶-2-酮(化合物 1e；1.22克；5.96毫莫耳)後，使反應混合物在周圍溫度下攪拌 18 小時。混合物蒸發至乾，且使粗產物自乙醚再結晶數次，獲得淡棕色固態化合物 7d。產量：2.92克(99.7%)，ESI-MS:  $m/z = 455$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Cl-圖案。

步驟 4: (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 7e

在添加 N,N-二異丙基乙胺(210微升；1.22毫莫耳)下將化

合物 7d (300 毫克；0.61 毫莫耳) 溶於乙腈 (5 毫升) 中。添加甲烷磺醯氯 (140 毫克；1.22 毫莫耳) 且使混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。反應混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 純化。產量：170 毫克 (5.22%)，ESI-MS:  $m/z = 533 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 8

(3R,4R)-1-乙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 8 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 9

(3R,4R)-1-丙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 9 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 561 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 10

(3R,4R)-1-(丙烷-2-磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 10 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 561 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 11

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙烷磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 11 之化合物。ESI-MS:  $m/z =$

601  $[M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 12

(3R,4R)-1-二甲基胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 12 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 562 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 13

(3R,4R)-1-乙醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例 7 所述之方法製備實例 13 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 497 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 14

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸甲酯

依循實例 7 所述之方法製備實例 14 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 513 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 15

(3R,4R)-1-(2-氯-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

除步驟 4 外依循實例 7 所述方法製備實例 15 之化合物。

#### 步驟 4：

在添加  $K_2CO_3$  (56 毫克；0.4 毫莫耳) 下將化合物 7d (100 毫克；0.2 毫莫耳) 溶於乙腈 (2 毫升) 中。將 2-氯乙基溴 (59 毫克；0.41 毫莫耳) 及  $Ag_2O$  (47 毫克；0.2 毫莫耳) 添加於反應混合物

中。使混合物在80°C下攪拌，直到發現完全轉化成實例23為止。反應混合物蒸發至乾且以製備性HPLC純化。產量：20毫克(18.9%)，ESI-MS:  $m/z = 501 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例16

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸乙酯

依循實例7所述之方法製備實例16之化合物。ESI-MS:  $m/z = 527 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例17

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸丙酯

依循實例7所述之方法製備實例17之化合物。ESI-MS:  $m/z = 541 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例18

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸異丙酯

依循實例7所述之方法製備實例18之化合物。ESI-MS:  $m/z = 541 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例19

(3R,4R)-1-(吡咯啶-1-羧基)-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例7所述之方法製備實例19之化合物。ESI-MS:  $m/z = 552 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例20

(3S,4S)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 7 所述之方法，自 (3S,4S)-對映異構物起始製備實例 20 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 533 [M+H]^+$ ，CI-圖案。

#### 實例 21

(3R,4R)-1-胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 4 外依循實例 7 所述方法製備實例 21 之化合物。

#### 步驟 4：

將化合物 7d (100 毫克；0.2 毫莫耳) 溶於二甘醇 (1 毫升) 中。使混合物在 160°C 下加熱，且於 5 分鐘內將含磺醯胺 (23 毫克；0.24 毫莫耳) 之二甘醇 (1 毫升) 溶液滴加於反應混合物中。反應混合物在 160°C 下加熱直到發現完全轉化成實例 21 為止。反應混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 純化。產量：4 毫克 (3.7%)，ESI-MS:  $m/z = 534 [M+H]^+$ ，CI-圖案。

#### 實例 22

(3R,4R)-1-甲醯基吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 4 外依循實例 7 所述方法製備實例 22 之化合物。

#### 步驟 4：

在添加 N,N-二異丙基乙胺 (30 微升；0.2 毫莫耳) 下將化合物 7d (100 毫克；0.2 毫莫耳) 溶於乙腈 (2 毫升) 中。將甲酸 4-硝基苯基酯 (34 毫克；0.2 毫莫耳) 添加於反應混合物中。使混合物在周圍溫度下攪拌，直到發現完全轉化成實例 22 為

止。反應混合物蒸發至乾且以製備性HPLC純化。產量：40.4毫克(41.1%)，ESI-MS:  $m/z = 483 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例 23

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟4外依循實例7所述方法製備實例23之化合物。

步驟4：

在添加N,N-二異丙基乙胺(60微升；0.41毫莫耳)下將化合物7d (80毫克；0.16毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中。將三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(57毫克；0.24毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在周圍溫度下攪拌，直到發現完全轉化成實例23為止。反應混合物蒸發至乾且以製備性HPLC純化。產量：10.0毫克(11.4%)，ESI-MS:  $m/z = 537 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例 24

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟4外依循實例7所述方法製備實例24之化合物。

步驟4：

在添加 $K_2CO_3$  (56毫克；0.4毫莫耳)下將化合物7d (100毫克；0.2毫莫耳)溶於乙腈(2毫升)中。將2,2-二氟乙基溴(59毫克；0.41毫莫耳)及 $Ag_2O$  (47毫克；0.2毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌，直到發現完全轉化成實例23為止。反應混合物蒸發至乾且以製備性HPLC純化。

產量：20毫克(18.9%)，ESI-MS:  $m/z = 519 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 25

(3R,4R)-1-(2-羥基-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 24 所述方法製備實例 25 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 500 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 26

(3R,4R)-1-甲基胺甲醯基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 24 所述方法製備實例 26 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 526 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 27

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟 4 外依循實例 24 所述方法製備實例 27 之化合物。

#### 步驟 4：

將化合物 7d (100 毫克；0.2 毫莫耳) 溶於甲醇及乙酸之混合物 (9:1；2 毫升) 中。添加丙酮 (24 毫克；0.41 毫莫耳) 且使反應混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。隨後於混合物中添加  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (45 毫克；0.71 毫莫耳)。在周圍溫度下攪拌 18 小時後，再度以丙酮 (24 毫克；0.41 毫莫耳) 及  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (45 毫克；0.71 毫莫耳) 處理反應混合物，且在 80°C 下攪拌 18 小時。隨後使混合物蒸發至乾，且以製備性 HPLC 純化。  
產量：3 毫克 (3%)，ESI-MS:  $m/z = 497 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

## 實例 28

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(1H-吡啶-5-基)-醯胺]

依據一般方法 2d)

步驟 1：(3R,4R)-吡咯啉-1,3,4-三羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 7a

化合物 1b 之消旋混合物經立體選擇性單皂化成化合物 7a 且對應之 S,S-對映異構物敘述於：R.M. Rodriguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 1547-1551 中。

步驟 2：(3R,4R)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 28b

將化合物 7a (1.85 克；6 毫莫耳)懸浮於乙腈(20 毫升)中，且在 25°C 下添加 N,N-二異丙基乙胺(1.65 毫升；10 毫莫耳)。添加固體 BOP-Cl (2.46 克；10 毫莫耳)，且在 25°C 下攪拌 30 分鐘後，將 1-(4-胺基-3-氟-苯基)-1H-吡啶-2-酮(1.45 克；7 毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在 25°C 下攪拌 4 小時，蒸發至乾且溶於乙酸乙酯(200 毫升)中。有機相以 2 N HCl (50 毫升)、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、水及食鹽水洗滌，且以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水。有機相經過濾且蒸發濾液至乾。粗產物以矽膠層析純化。產量：1.77 克 (58.1%)，ESI-MS: m/z = 472 [M-H]。步驟 3：(3R,4R)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 28c

將化合物 28b (5.37 克；11 毫莫耳)溶於含 6 N HCl 之異丙醇 (42 毫升)中，且使混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。使混合物蒸發至乾且粗產物自乙醚再結晶數次，獲得灰白色固態化合

物 28c。產量：4.89克(105.2%)，ESI-MS:  $m/z = 374 [M+H]^+$ 。

步驟4: (3R,4R)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺基甲醯基]-1-甲烷-磺醯基-吡咯啉-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 28d

在添加N,N-二異丙基乙胺(3.24毫升; 19毫莫耳)下將化合物 28c (3.1克; 8毫莫耳)懸浮於乙腈(20毫升)中。添加甲烷磺醯氯(1.3克; 11毫莫耳)，且使混合物在25°C下攪拌18小時。使反應混合物蒸發至乾且以矽膠層析純化。產量：3.5克(102.5%)，ESI-MS:  $m/z = 450 [M-H]^-$ 。

步驟5: (3R,4R)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺基甲醯基]-1-甲烷-磺醯基-吡咯啉-3-羧酸 28e

將化合物 28d (3.7克; 8毫莫耳)溶於1,4-二噁烷/水之混合物(1:1; 30毫升)中。將LiOH單水合物(1.03克; 25毫莫耳)添加於混合物中，且在25°C下攪拌24小時後達到完全皂化。使混合物蒸發至乾且溶於乙酸乙酯中，且以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液萃取產物。使水相冷卻至10°C，且以25% HCl水溶液酸化直到pH=1為止。產物以乙酸乙酯(3x100毫升)萃取數次。合併之有機相以食鹽水洗滌且以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。有機相經過濾後蒸發至乾。產量：1.57克(45.2%)，ESI-MS:  $m/z = 422 [M-H]^-$ 。

步驟6: (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(1H-吡啶-5-基)-醯胺] 28f

將化合物 28e (100毫克; 0.236毫莫耳)懸浮於乙腈(1毫升)中，且在25°C下添加N,N-二異丙基乙胺(60微升; 0.354毫莫

耳)。添加固體BOP-Cl (90毫克；0.354毫莫耳)，且在25°C下攪拌30分鐘後將5-胺基吡啶(34毫克；0.286毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在25°C下攪拌18小時，蒸發至乾且以矽膠層析純化。產量：88毫克(69.3%)，ESI-MS:  $m/z = 538$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 29

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(4-甲氧基-苯基)-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例29之化合物。ESI-MS:  $m/z = 529$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 30

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例28所述方法製備實例30之化合物。ESI-MS:  $m/z = 563$   $[M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 31

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例28所述方法製備實例31之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 32

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氟-3-氟-苯

基)-醯胺]4-[(2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基)-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例32之化合物。ESI-MS:  $m/z = 551 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例33

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氟-2-氟-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例33之化合物。ESI-MS:  $m/z = 551 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例34

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(2-胺基-4-氟-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例34之化合物。ESI-MS:  $m/z = 548 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例35

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氟-苯基)-甲基-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例35之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

### 實例36

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺]4-[(1H-吡啶-5-基)-醯胺]

依循實例28所述方法製備實例36之化合物。ESI-MS:  $m/z = 539 [M+H]^+$ 。

### 實例37

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

除步驟6外依循實例28所述方法製備實例37之化合物。

步驟6：

在氫氣下將化合物28e (35毫克；0.083毫莫耳)溶於亞硫酸氯(0.03毫升，0.413毫莫耳)中，以產生對應之醯氯。使混合物在25°C下攪拌30分鐘，將2-胺基-氯吡啶溶於THF中，且在氫氣釋放下添加含NaH之油懸浮液(55%；24毫克；0.58毫莫耳)。使混合物在25°C下攪拌30分鐘。將對應醯氯溶液添加於去質子化之2-胺基-氯吡啶之反應混合物中。合併之懸浮液在25°C下攪拌7天。反應懸浮液蒸發至乾，且以矽膠層析純化。產量：36毫克(81.5%)，ESI-MS:  $m/z = 534$   $[M+H]^+$ ，CI-圖案。

### 實例38

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-(4-氯-苄基醯胺)4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例28所述方法製備實例38之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547$   $[M+H]^+$ ，CI-圖案。

### 實例39

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苄基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據一般方法2e)

步驟1：(3R,4R)-吡咯啉-1,3,4-三羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 7a

化合物 1b 之消旋混合物經立體選擇性單皂化成化合物 7a 且對應 S,S-對映異構物敘述於：R.M. Rodriguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 1547-1551 中。

步驟 2a：(3R,4R)-4-(4-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-乙酯 39b

將化合物 7a (1 克；3.48 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (7 毫升) 中，且在 25°C 下添加 N,N-二異丙基乙胺 (1.22 毫升；6.96 毫莫耳)。添加固體 BOP-Cl (1.772 克；6.96 毫莫耳)，且在 25°C 下攪拌 30 分鐘後，將 4-氯苯胺 (0.444 克；3.48 毫莫耳) 添加於反應混合物中。使混合物在 25°C 下攪拌 18 小時，蒸發至乾且溶於乙酸乙酯 (100 毫升) 中。有機相以飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (100 毫升)、2 N HCl (50 毫升)、水及食鹽水洗滌，且以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水。有機相經過濾且蒸發濾液至乾。粗產物以矽膠層析純化。產量：0.5 克 (36.2%)，ESI-MS: m/z = 395 [M-H]<sup>-</sup>，CI-圖案。

步驟 3：(3R,4R)-4-(4-氯-苯基胺甲醯基)-吡咯啉-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 39c

將化合物 39b (1.6 克；4.03 毫莫耳) 溶於含 6 N HCl 之異丙醇 (12.5 毫升) 中，且使反應混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物蒸發至乾，且使粗產物自乙醚結晶二次，獲得灰白色固體。產量：1.44 克 (107.2%)，ESI-MS: m/z = 297 [M+H]<sup>+</sup>，CI-圖案。

步驟 4：(3R,4R)-4-(4-氯-苯基胺甲醯基)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-羧酸乙酯 39d

在添加 N,N-二異丙基乙胺 (2200 微升；12.96 毫莫耳) 下將

化合物 39c (1.44 克 ; 4.32 毫莫耳) 溶於乙腈 (10 毫升) 中。添加甲烷磺醯氯 (990 毫克 ; 8.64 毫莫耳), 且使混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾且以矽膠層析純化。產量 : 0.895 克 (55.3%), ESI-MS:  $m/z = 375 [M+H]^+$ , C1-圖案。

步驟 5: (3R,4R)-4-(4-氯-苯基胺甲醯基)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3-羧酸 39e

將化合物 39d (0.9 克 ; 2.4 毫莫耳) 溶於 1,4-二噁烷/水之混合物 (1:1 ; 15 毫升) 中。添加固體 LiOH 單水合物 (0.302 克 ; 7.2 毫莫耳), 且在 25°C 下攪拌 18 小時。使混合物蒸發至乾且溶於乙酸乙酯中, 且以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液萃取產物。使水相冷卻至 10°C, 且以 25% HCl 水溶液酸化直到 pH=1 為止。產物以乙酸乙酯 (3x100 毫升) 萃取數次。合併之有機相以食鹽水洗滌且以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機相經過濾後蒸發至乾。產量 : 0.7 克 (84.1%), ESI-MS:  $m/z = 345 [M-H]^-$ , C1-圖案。

步驟 6: 1-(4-胺基-3-氟-苯基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮 39f

如化合物 1e 所述般製備化合物 40f。ESI-MS:  $m/z = 345 [M-H]^-$ 。

步驟 7: (3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 39 g

將化合物 39e (80 毫克 ; 0.23 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (1 毫升) 中, 且在 25°C 下添加 N,N-二異丙基乙胺 (47 微升 ; 0.277 毫莫耳)。添加固體 BOP-Cl (70.5 毫克 ; 0.277 毫莫耳), 且在 25°C 下攪拌 30 分鐘後將 1-(4-胺基-3-氟-苯基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-

酮(53.9毫克；0.23毫莫耳)添加於反應混合物中。使混合物在25°C下攪拌3天，蒸發至乾且以製備性HPLC純化。產量：1.9毫克(1.5%)，ESI-MS:  $m/z = 562 [M+H]^+$ 。

#### 實例 40

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2,6-二氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例39所述方法製備實例40之化合物及1-(4-胺基-3,5-二氟-苯基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮。ESI-MS:  $m/z = 550 [M+H]^+$ 。

#### 實例 41

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(6-氧代-6H-嘓啉-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例39所述方法製備實例41之化合物及2-(4-胺基-3-氟-苯基)-2H-吡啶-3-酮。ESI-MS:  $m/z = 533 [M+H]^+$ 。

#### 實例 42

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例39所述方法製備實例42之化合物及1-(4-胺基-3-氟-苯基)-哌啶-2-酮。ESI-MS:  $m/z = 536 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

#### 實例 43

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(3-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺]

依據實例39所述方法製備實例43之化合物。3-氟-4-嗎啉-4-基-苯基胺為市售。ESI-MS:  $m/z = 525 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

## 實例 44

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[3-氯-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例 39 所述方法製備實例 44 之化合物及 3-氯-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基醯胺。ESI-MS:  $m/z = 519 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

## 實例 45

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(3-氯-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-羥基-醯胺]

依據實例 39 所述方法製備實例 45 之化合物。N-(3-氯-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-羥基胺係依據 CAS:181997-13-7 製備。ESI-MS:  $m/z = 523 [M+H]^+$ ，C1-圖案。

## 實例 46

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(4-甲氧基-苯基)-甲基-醯胺]

依據實例 28 所述方法製備實例 46 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 543 [M+H]^+$ 。

## 實例 47

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(4-三氟甲氧基苯基)-醯胺]

依據實例 28 所述方法製備實例 47 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 583 [M+H]^+$ 。

## 實例 48

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例 40 所述方法製備實例 48 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 514 [M+H]^+$ 。

## 實例 49

(3R,4R)-1-環丙基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例 24 所述方法製備實例 49 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 508 [M+H]^+$ 。

## 實例 50

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(3-氯-2'-甲基硫基-聯苯-4-基)-醯胺]

依據實例 7 所述方法，使用化合物 CAS 209732-08-1 作為胺製備實例 50 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 562 [M+H]^+$ 。

## 實例 51

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(2'-第三丁基胺磺醯基-3-氯-聯苯-4-基)-醯胺]4-[(4-氯-苯基)-醯胺]

依據實例 7 所述方法，使用 CAS 209919-51-7 作為胺製備實例 51 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 651 [M+H]^+$ 。

## 實例 52

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺}

依據實例 7 所述方法，使用化合物 CAS 793650-93-8 作為

胺製備實例52之化合物。ESI-MS:  $m/z = 577 [M+H]^+$ 。

### 實例 53

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依據實例7所述方法製備實例53之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547 [M+H]^+$ 。

### 實例 54

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(3-氯-2'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-醯胺]

經由使實例50之化合物氧化製備實例54之化合物。

在25°C下將實例50之化合物(39.53毫克；0.07毫莫耳)溶於乙酸乙酯(2毫升)中。於該溶液中緩慢添加mCPBA(30.34毫克；2.5當量)，且使混合物在25°C下攪拌18小時。以製備性HPLC純化。產量：8.15毫克(19.6%)。

ESI-MS:  $m/z = 594 [M+H]^+$

### 實例 55

(3R,4R)-3-(5-氯-吡啶-2-基胺甲醯基)4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

在氫氣下將2-氯-5-胺基吡啶(3.258克；25毫莫耳)溶於甲苯(100毫升)中。於10分鐘內緩慢添加含AlMe<sub>3</sub>之甲苯溶液(2N, 12.8毫升)。使混合物在25°C下攪拌1小時。一次添加化合物28b(10克, 21毫莫耳)，且使反應混合物在回流下加熱2小時。所得黃色懸浮液冷卻至25°C且以THF(35毫升)稀

釋。添加乙酸(4.8毫升)且使懸浮液攪拌18小時水解。過濾所得沉澱物，以甲苯及TBME洗滌且真空乾燥。產量：8.46克(72%)。ESI-MS:  $m/z = 556 [M+H]^+$

### 實例 56

**(3R,4R)-1-乙烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-醯胺}**

依循實例7所述之方法，自實例55之化合物啟始製備實例56之化合物。ESI-MS:  $m/z = 547 [M+H]^+$ 。

### 實例 57

**(3R,4R)-1-(2,2-二氯乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-醯胺}**

除步驟3及步驟4以外，依循實例24所述方法製備實例57之化合物：

步驟3：(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-醯胺}(化合物57a)

將實例55之化合物(8.4克；15毫莫耳)懸浮於二噁烷(50毫升)中，且添加含於二噁烷中之4 N HCl(50毫升)。在25°C下攪拌50分鐘後完成Boc-斷鏈。將混合物以THF稀釋且以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中中和。將游離鹼(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-醯胺}以THF/二氯甲烷(1:1 體積)萃取數次。將有機相以飽和NaCl水溶液洗滌數次，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且蒸發至

乾，獲得 4.1 克 (59.5%) 化合物 57a。ESI-MS:  $m/z = 455 [M+H]^+$ 。

步驟 4: (3R,4R)-1-(2,2-二氟乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-醯胺}

將化合物 57a (0.41 克, 0.9 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (4 毫升) 中，且添加 DIEA (0.233 毫升)。對該混合物一次添加溶於 1 毫升二氯甲烷中之三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (0.338 毫克; 1.6 毫莫耳)。使混合物在 25°C 下攪拌 72 小時。接著將有機相以乙酸銨水溶液及 NaCl 溶液洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且蒸發至乾。將粗產物在 SiO<sub>2</sub> 上以快速層析純化。產量: 0.299 克 (63.8%)。ESI-MS:  $m/z = 519 [M+H]^+$ 。

#### 實例 58

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[4-(1,1-二氧代-[1,2]四氫噻吡-2-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 7 所述之方法，以胺 CAS 37441-49-9 製備實例 58 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

#### 實例 59

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[4-(1,1-二氧代-異噻唑啉-2-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 7 所述之方法，以胺 CAS 90556-91-5 製備實例 59 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 541 [M+H]^+$ 。

#### 實例 60

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-甲基-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例7所述之方法，以胺1-(4-胺基-3-甲基-苯基)-1H-吡啶-2-酮製備實例60之化合物。ESI-MS:  $m/z = 529 [M+H]^+$ 。

#### 實例 61

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(3-氧代-嗎啉-4-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例7所述之方法，以CAS 742073-22-9製備實例61之化合物。ESI-MS:  $m/z = 539 [M+H]^+$ 。

#### 實例 62

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例27所述之方法製備實例62之化合物。ESI-MS:  $m/z = 498 [M+H]^+$ 。

#### 實例 63

(3R,4R)-1-(4-氯-苄基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}}

依循實例27所述之方法製備實例63之化合物。ESI-MS:  $m/z = 563 [M+H]^+$ 。

#### 實例 64

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(2-氧代-2H-[1,3']聯吡啶-6'-基)-醯胺]

依循實例7所述之方法，以胺CAS 536747-63-4製備實例64之化合物。ESI-MS:  $m/z = 516 [M+H]^+$ 。

#### 實例 65

(3R,4R)-1-吡啶-2-基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯

基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例65之化合物。ESI-MS: m/z = 546 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例66

(3R,4R)-1-吡啶-3-基甲基-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例66之化合物。ESI-MS: m/z = 546 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例67

(3R,4R)-1-吡啶-4-基甲基-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例67之化合物。ESI-MS: m/z = 546 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例68

(3R,4R)-1-(2-甲氧基-乙基)-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例24所述之方法製備實例68之化合物。ESI-MS: m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例69

(3R,4R)-1-(2-氟-1-甲基-乙基)-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例69之化合物。ESI-MS: m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例70

3-{(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-基}-丙酸甲酯

依循實例24所述之方法製備實例70之化合物。ESI-MS:  $m/z = 541 [M+H]^+$ 。

### 實例71

(3R,4R)-1-(3-氯-氧雜環丁-3-基甲基)-吡咯啶-3,4-二羧酸  
3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例24所述之方法，使用3-溴甲基-3-氯-氧雜環丁烷(化合物71e)作為烷化劑製備實例71之化合物。ESI-MS:  $m/z = 543 [M+H]^+$ 。

3-溴甲基-3-氯-氧雜環丁烷之合成

a) 3-苄氧基-2-亞甲基-1-丙醇71a:

使2-亞甲基-丙-1,3-二醇(2.2克; 24.96毫莫耳)及氧化二丁基錫(6.85克; 27.96毫莫耳)於氯仿/甲醇(100毫升; 10:1)中回流24小時，獲得透明溶液。減壓移除溶劑獲得白色固態錫氧烷衍生物。添加氟化鈹(7.25克; 47.7毫莫耳)，且使混合物高度真空乾燥。於該反應混合物中添加DMF(20毫升)及苄基溴(3.27毫升; 27.5毫莫耳)，且使反應混合物在25°C下攪拌24小時。隨後，使反應混合物在50°C下攪拌1小時。使混合物冷卻至25°C，且以乙酸乙酯(100毫升)及水(2毫升)稀釋。使反應混合物劇烈攪拌30分鐘，接著經矽藻土墊過濾移除氧化二丁基錫。濾液以水洗滌，接著以食鹽水洗滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水且減壓移除溶劑。粗產物以矽膠管柱層析(以

20%乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得2.6克(60%)油狀化合物71a)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.36 - 7.28 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H)。

b) 3-溴-2-氟-2-(苄氧基甲基)丙烷-1-醇71b：

含71a)(3.9克；21.91毫莫耳)及三乙胺3HF錯合物(5.29克；5.35毫升；32.86毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)溶液在 $-10^\circ\text{C}$ 下以NBS(4.28克；24.1毫莫耳)逐步處理，且攪拌17小時。接著，將混合物倒入冰水(100毫升)中，且以25%氨水中和。分離有機層，以0.1 N HCl洗滌，接著以5%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗滌，經脫水且蒸發至乾。粗物質以矽膠層析(15%乙酸乙酯/己烷)純化，獲得2.54克(42%)71b。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.37 - 7.30 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.89 - 3.63 (m, 6H), GC-MS: 276 ( $\text{M}^+$ )。

c) 3-氟-3-(苄氧基甲基)氧雜環丁烷71c：

使含71b(10克；36.10毫莫耳)及碳酸鉀(29.9克；216.9毫莫耳)之無水乙腈(200毫升)混合物回流72小時。反應混合物經乙酸乙酯萃取，以食鹽水洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且以矽膠管柱層析(10%乙酸乙酯/己烷)純化後，獲得2.12克(30%)71c。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.38 - 7.30 (m, 5H), 4.77 (dd, 2H), 4.58 (dd, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), GC-MS: 196 ( $\text{M}^+$ )。

d) 3-氟-3-(羥基甲基)氧雜環丁烷71d：

使含Pd/C(200毫克，10%)及乙酸(1毫升)之含71c(1.1克；

5.61毫莫耳)之EtOH (10毫升)溶液在氫氣(40 psi)下攪拌24小時。過濾觸媒且減壓濃縮濾液，獲得化合物71d (410毫克；70%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.77 (dd, 2H), 4.57 (dd, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.93 (s, 1H)。

e) 3-溴甲基-3-氟-氧雜環丁烷71e：

在 $0^\circ\text{C}$ 下於含化合物71d (500毫克；4.72毫莫耳)、 $\text{CBr}_4$  (1.95克；5.89毫莫耳)之二氯甲烷(7毫升)攪拌溶液中逐步添加三苯基膦(1.85克；7.07毫莫耳)。添加完全後，使反應混合物再攪拌2小時，以戊烷稀釋且以5%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、食鹽水洗滌，且以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水。在大氣壓下移除溶劑，獲得化合物71e (406毫克，51%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.79 (dd, 2H), 4.56 (dd, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.73 (s, 1H)。

## 實例72

2-{(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-基甲基}-環丙烷羧酸乙酯

依循實例24所述之方法製備實例72之化合物。ESI-MS:  $m/z$  = 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 實例73

(3R,4R)-1-噻吩-2-基甲基-吡咯啶-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例73之化合物。ESI-MS:  $m/z$  = 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 實例74

(3R,4R)-1-噻吩-3-基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例27所述之方法製備實例74之化合物。ESI-MS: m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例75

(3R,4R)-1-氯基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例24所述之方法製備實例75之化合物。ESI-MS: m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例76

(3R,4R)-1-甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-甲基-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-甲基-醯胺}

依循實例24所述之方法製備實例76之化合物。ESI-MS: m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例77

(3R,4R)-1-(2-四唑-1-基-乙醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例13所述之方法製備實例77之化合物。ESI-MS: m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例78

(3R,4R)-1-(2-1H-四唑-5-基-乙醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例13所述之方法製備實例78之化合物。ESI-MS: m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例79

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(6-氯-嗒啉-3-基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例57所述之方法製備實例79之化合物。ESI-MS: m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例80

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-嘓啶-2-基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例57所述之方法製備實例80之化合物。ESI-MS: m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例81

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-噻吩-2-基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例57所述之方法製備實例81之化合物。ESI-MS: m/z = 525 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例79

(3R,4R)-1-甲烷磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[4-(3-氧代-嗎啶-4-基)-苯基]-醯胺}

依循實例7所述之方法，使用胺 CAS 438056-69-0製備實

例 82 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

### 實例 83

(3R,4R)-3-(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-4-[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基氨基甲酰基]-吡咯啉-1-羧酸甲酯

依循實例 57 及 14 所述之方法製備實例 83 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 514 [M+H]^+$ 。

### 實例 84

(3R,4R)-1-三氟甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 57 所述之方法製備實例 84 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 524 [M+H]^+$ 。

### 實例 85

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-[[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

依循實例 57 所述之方法製備實例 85 之化合物。ESI-MS:  $m/z = 538 [M+H]^+$ 。

**實例 A**

含以下成分之薄膜包衣錠劑可以慣用方式製備：

成分	每錠	
<b>核心：</b>		
式(I)化合物	10.0毫克	200.0毫克
微晶纖維素	23.5毫克	43.5毫克
乳糖水合物	60.0毫克	70.0毫克
Povidone K30 (聚乙烯基吡咯啉酮)	12.5毫克	15.0毫克
澱粉乙醇酸鈉	12.5毫克	17.0毫克
硬脂酸鎂	1.5毫克	4.5毫克
(核心重量)	120.0毫克	350.0毫克
<b>薄膜包衣：</b>		
羥丙基甲基纖維素	3.5毫克	7.0毫克
聚乙二醇6000	0.8毫克	1.6毫克
滑石	1.3毫克	2.6毫克
氧化鐵(黃色)	0.8毫克	1.6毫克
二氧化鈦	0.8毫克	1.6毫克

活性成分經過篩且與微晶纖維素混合，且使混合物與含聚乙烯基吡咯啉酮之水溶液磨碎。使細顆粒與澱粉乙醇酸鈉及硬脂酸鎂混合，且經壓縮分別獲得120或350毫克之核心。以上述薄膜包衣之水溶液/懸浮液噴佈核心。

**實例 B**

含以下成分之膠囊可依慣用之方式製備：

成分	每一膠囊
式(I)化合物	25.0毫克
乳糖	150.0毫克
玉米澱粉	20.0毫克
滑石	5.0毫克

成分經過篩及混合，且充填於2號尺寸之膠囊中。

**實例 C**

注射溶液之組成份如下：

式(I)之化合物	3.0毫克
聚乙二醇400	150.0毫克
乙酸	適量添加至pH 5.0
注射溶液用水	添加至1.0毫升

將活性成分溶於聚乙二醇400及注射用水(部分)之混合物中。以乙酸調整pH至5.0。添加剩餘量之水調整體積至1.0毫升。溶液經過濾，使用適當標準充填於安瓶中且消毒。

**實例 D**

含以下成分之軟質膠囊可依慣用方式製備：

**膠囊內容物**

式(I)化合物	5.0毫克
黃色蠟	8.0毫克
氫化大豆油	8.0毫克
部分氫化之植物油	34.0毫克
大豆油	110.0毫克
膠囊內容物之重量	165.0毫克
<b>明膠膠囊</b>	
明膠	75.0毫克
甘油，85%	32.0毫克
Karion 83	8.0毫克(乾重)
二氧化鈦	0.4毫克
黃色氧化鐵	1.1毫克

將活性成分溶於溫熱熔化之其他成分中，且將混合物充填於適當尺寸之明膠膠囊中。經充填之明膠膠囊依據一般程序處理。

## 實例 E

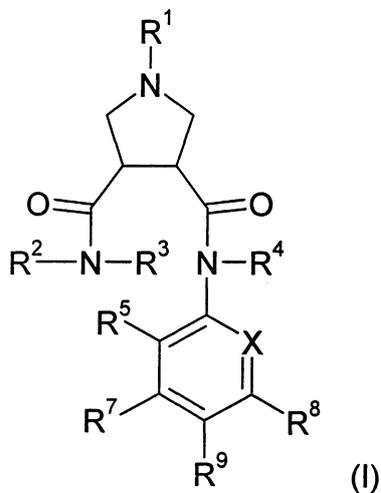
含以下成分之藥囊可依慣用方式製備：

式(I)化合物	50.0毫克
乳糖，細粉	1015.0毫克
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0毫克
羧基甲基纖維素鈉	14.0毫克
聚乙烯基吡咯啉酮 K30	10.0毫克
硬脂酸鎂	10.0毫克
矯味劑	1.0毫克

使活性成分與乳糖、微晶纖維素及羧基甲基纖維素鈉混合，且與聚乙烯基吡咯啉酮及水之混合物造粒。細顆粒與硬脂酸鎂及矯味劑混合且充填於藥囊中。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於下式(I)之新穎吡咯啉-3,4-二甲醯胺衍生物：



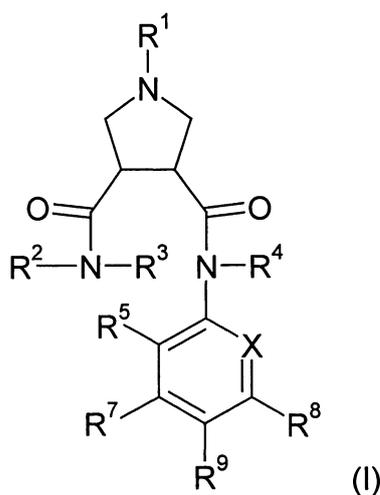
其中 $R^1$ 至 $R^9$ 及 $X$ 如說明書及申請專利範圍中之定義，以及其生理上可接受之鹽。此等化合物抑制凝血因子 $Xa$ 且可用作醫藥劑。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種下式(I)之化合物，

X 為 N 或 C-R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup> 為氫、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基-C<sub>1-7</sub>烷基、  
 氟-C<sub>1-7</sub>烷基、羥基-C<sub>1-7</sub>烷基、CN-C<sub>1-7</sub>烷基、經羥基  
 取代之氟-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>2-7</sub>炔基、R<sup>10</sup>C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-、  
 N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-C<sub>1-7</sub>烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-C<sub>1-7</sub>  
 烷基、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>、  
 N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷基、芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、雜芳基、  
 雜芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基  
 羰基-C<sub>3-10</sub>環烷基-C<sub>1-7</sub>烷基或雜環基-C<sub>1-7</sub>烷基；

R<sup>2</sup> 為氫或 C<sub>1-7</sub>烷基；R<sup>3</sup> 為芳基、芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、雜芳基或雜芳基-C<sub>1-7</sub>烷基；R<sup>4</sup> 為氫、C<sub>1-7</sub>烷基或羥基；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及 R<sup>8</sup>彼此獨立選自由氫、鹵素、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>  
 烷氧基、氟-C<sub>1-7</sub>烷基、氟-C<sub>1-7</sub>烷基氧基或 CN 組成之  
 群組；

R<sup>9</sup> 為芳基、雜環基、雜芳基或雜環基-C(O)-；

R<sup>10</sup> 為氫、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基-C<sub>1-7</sub>烷基、  
羥基-C<sub>1-7</sub>烷基、氟-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷  
基、芳基、芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-7</sub>烷  
基或雜環基；

R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>彼此獨立選自由氫、C<sub>1-7</sub>烷基、羥基-C<sub>1-7</sub>烷基、  
氟-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基-C<sub>1-7</sub>烷基、  
芳基、芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、雜芳基及雜芳基-C<sub>1-7</sub>烷基組  
成之群組；或R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>與其所附接之氮原子一起形成  
選自由哌啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯啶基、吡咯  
啉基或吡丁啶基組成之雜環系環，該雜環系環可視  
情況經C<sub>1-7</sub>烷基、鹵素或羥基取代；

及其醫藥可接受性鹽；

其中

名詞"芳基"意指苯基或萘基，其可視情況經1至5個獨  
立選自由以下組成之群組取代：C<sub>2-7</sub>烯基、C<sub>2-7</sub>炔基、  
二氧代-C<sub>1-7</sub>伸烷基、鹵素、羥基、CN、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、  
N(H, C<sub>1-7</sub>烷基)、N(C<sub>1-7</sub>烷基)<sub>2</sub>、胺基羰基、羧基、NO<sub>2</sub>、  
C<sub>1-7</sub>烷氧基、硫代-C<sub>1-7</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷基磺醯基、胺  
基磺醯基、C<sub>1-7</sub>烷基羰基、C<sub>1-7</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1-7</sub>  
烷氧基羰基、C<sub>1-7</sub>烷基-羰基-NH、氟-C<sub>1-7</sub>烷基、氟-C<sub>1-7</sub>  
烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷氧基-羰基-C<sub>1-7</sub>烷氧基、羧基-C<sub>1-7</sub>烷  
氧基、胺甲醯基-C<sub>1-7</sub>烷氧基、羥基-C<sub>1-7</sub>烷氧基、  
NH<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷氧基、N(H, C<sub>1-7</sub>烷基)-C<sub>1-7</sub>烷氧基、N(C<sub>1-7</sub>

烷基)<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷基氧基、苄基氧基-C<sub>1-7</sub>烷基氧基、經單-或二-C<sub>1-7</sub>烷基取代之胺基-磺醯基、及可視情況經鹵素、羥基、NH<sub>2</sub>、N(H, C<sub>1-7</sub>烷基)或N(C<sub>1-7</sub>烷基)<sub>2</sub>取代之C<sub>1-7</sub>烷基；

名詞"雜環基"意指具有4或6個環組份之非芳族單環雜環，其包括1、2或3個選自氮、氧、硫、-SO-及-SO<sub>2</sub>-之雜原子，且該雜環基可具有如名詞"芳基"所述之取代型態，且雜環基之一或二環組份碳原子可經羰基置換；

名詞"雜芳基"意指可包括1、2、3或4個選自氮、氧及硫原子之芳族5至6員單環狀環或9至10員雙環狀環，且雜芳基可具有如名詞"芳基"相同之取代型態，且雜芳基之一或二個環組份碳原子可經羰基置換；

名詞"經單-C<sub>1-7</sub>烷基取代之胺基"及"經二-C<sub>1-7</sub>烷基取代之胺基"分別意指-NHR及-NRR'，其中R及R'彼此獨立為C<sub>1-7</sub>烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中

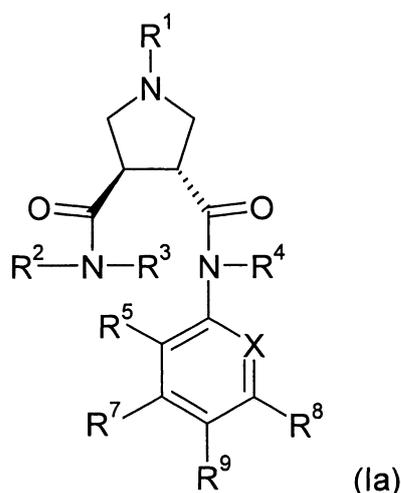
R<sup>1</sup> 為氫、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基-C<sub>1-7</sub>烷基、氟-C<sub>1-7</sub>烷基、羥基-C<sub>1-7</sub>烷基、CN-C<sub>1-7</sub>烷基、經羥基取代之氟-C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>2-7</sub>炔基、R<sup>10</sup>C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-、R<sup>10</sup>OC(O)-C<sub>1-7</sub>烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)C(O)-C<sub>1-7</sub>烷基、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷基、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>、N(R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>烷基、芳基-C<sub>1-7</sub>烷基、雜芳基或雜芳基-C<sub>1-7</sub>烷基；

$R^{10}$  為氫、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基- $C_{1-7}$ 烷基、  
 羥基- $C_{1-7}$ 烷基、氟- $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-7}$ 烷基- $SO_2$ - $C_{1-7}$ 烷基、芳  
 基、芳基- $C_{1-7}$ 烷基、雜芳基或雜芳基- $C_{1-7}$ 烷基；及  
 名詞"芳基"意指苯基或萘基，其可視情況經1至5個獨立選  
 自由以下組成之群組之取代基取代： $C_{2-7}$ 烯基、 $C_{2-7}$ 炔基、  
 二氧代- $C_{1-7}$ 伸烷基、鹵素、羥基、CN、 $CF_3$ 、 $NH_2$ 、 $N(H,$   
 $C_{1-7}$ 烷基)、 $N(C_{1-7}$ 烷基) $_2$ 、胺基羰基、羧基、 $NO_2$ 、 $C_{1-7}$   
 烷氧基、硫代- $C_{1-7}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷基磺醯基、胺基磺醯基、  
 $C_{1-7}$ 烷基羰基、 $C_{1-7}$ 烷基羰基氧基、 $C_{1-7}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-7}$   
 烷基-羰基-NH、氟- $C_{1-7}$ 烷基、氟- $C_{1-7}$ 烷氧基、 $C_{1-7}$ 烷氧基  
 -羰基- $C_{1-7}$ 烷氧基、羧基- $C_{1-7}$ 烷氧基、胺甲醯基- $C_{1-7}$ 烷氧  
 基、羥基- $C_{1-7}$ 烷氧基、 $NH_2$ - $C_{1-7}$ 烷氧基、 $N(H,$   $C_{1-7}$ 烷基)- $C_{1-7}$   
 烷氧基、 $N(C_{1-7}$ 烷基) $_2$ - $C_{1-7}$ 烷氧基、苄基氧基- $C_{1-7}$ 烷氧基、  
 及可視情況經鹵素、羥基、 $NH_2$ 、 $N(H,$   $C_{1-7}$ 烷基)或 $N(C_{1-7}$   
 烷基) $_2$ 取代之 $C_{1-7}$ 烷基；

名詞"雜環基"意指具有4或6個環組份之非芳族單環雜  
 環，其包括1、2或3個選自氮、氧及硫之雜原子，且該雜  
 環基可具有如名詞"芳基"所述之取代型態；

名詞"雜芳基"意指可包括1、2或3個選自氮、氧及硫原子  
 之原子之芳族5至6員單環狀環或9至10員雙環狀環，且雜  
 芳基可具有如名詞"芳基"相同之取代形態。

3. 如請求項1及2中任一項之化合物，其特徵為式(Ia)：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $X$ 如請求項1或2之定義，及其醫藥可接受性鹽。

4. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為氫、 $C_{1-7}$ 烷基、氟- $C_{1-7}$ 烷基、羥基- $C_{1-7}$ 烷基、CN- $C_{1-7}$ 烷基、HC(O)-、 $C_{1-7}$ 烷基-C(O)-、 $C_{1-7}$ 烷氧基-C(O)-、 $C_{1-7}$ 烷氧基-C(O)- $C_{1-7}$ 烷基、 $NH_2$ -C(O)- $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-7}$ 烷基-NH-C(O)- $C_{1-7}$ 烷基、 $NH_2$ - $SO_2$ 、 $C_{1-7}$ 烷基- $SO_2$ 、氟- $C_{1-7}$ 烷基- $SO_2$ 、 $N(C_{1-7}$ 烷基) $_2$ - $SO_2$ 或吡咯啉基-C(O)-。
5. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為 $C_{1-7}$ 烷基、氟- $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{1-7}$ 烷基- $SO_2$ 、氟- $C_{1-7}$ 烷基- $SO_2$ 、 $N(C_{1-7}$ 烷基) $_2$ - $SO_2$ 、 $C_{1-7}$ 烷氧基-C(O)-或HC(O)-。
6. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為2,2-二氟-乙基、乙磺醯基、甲磺醯基、丙磺醯基、異丙基磺醯基、2,2,2-三氟-乙基磺醯基、異丙基、 $N(CH_3)_2$ - $SO_2$ 、乙氧基-羰基或甲醯基。
7. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為氫。
8. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為視情況經1至3個選自由鹵素、 $NH_2$ 、 $C_{1-7}$ 烷氧基及氟- $C_{1-7}$ 烷氧基組成之

- 取代基取代之苯基，或 $R^3$ 為視情況經鹵素取代之苜基，或 $R^3$ 為視情況經鹵素取代之吡啶基，或 $R^3$ 為吲哚基。
9. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為經鹵素取代之苯基或 $R^3$ 為經鹵素取代之吡啶基。
  10. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為4-氯-苯基或5-氯-吡啶-2-基。
  11. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^4$ 為氫。
  12. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為X為C- $R^6$ ，且 $R^6$ 係如請求項1之定義。
  13. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中X為C- $R^6$ ，且 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 彼此獨立選自由氫及鹵素組成之群組。
  14. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中X為C- $R^6$ ， $R^6$ 為鹵素， $R^5$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 為氫。
  15. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中X為C- $R^6$ ， $R^6$ 為氟， $R^5$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 為氫。
  16. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^9$ 為芳基、雜環基或雜芳基。
  17. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^9$ 為雜芳基。
  18. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中 $R^9$ 係選自由以下組成之群組：呋喃基、吡啶基、嗒吡基、氧代-嗒吡基、嘧啶基、2-氧代-吡啶基、2-氧代-嘧啶基、吡吡基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基及吲唑基。

19. 如請求項1及2中任一項之化合物，其中R<sup>9</sup>為2-氧代-2H-吡啶-1-基。

20. 如請求項1及2中任一項之化合物，其係選自由以下組成之群組：

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯吡啶-2-基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲基胺甲醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸甲酯；

(3R,4R)-1-(2-羥基-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

反式-(3RS,4RS)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

(3R,4R)-1-乙醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

反式-(3RS,4RS)-1-氟基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

反式-(3RS,4RS)-1-胺基甲醯基甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

反式-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{{2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基}-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-3-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-2-氟-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

反式-(3RS,4RS)-{3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-基}-乙酸乙酯；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(1-H-吡啶-5-基)-醯胺]；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(2-胺基-4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}4-[(4-甲氧基-苯基)-醯胺]；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-[(3-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺]；

(3S,4S)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(3-氯-4-甲氧基-苯基)-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-[(4-氯-苯基)-甲基-醯胺]4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(1H-吡啶-5-基)-醯胺] ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氯-苯基)-醯胺] 4- [(3-氯-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-羥基-醯胺] ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氯-苯基)-醯胺] 4- {[3-氯-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氯-苯基)-醯胺] 4- [(3-氯-2'-甲基硫基-聯苯-4-基)-醯胺] ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(4-甲氧基-苯基)-甲基醯胺] ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3-(4-氯-苄基醯胺) 4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} ;

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺} 4- [(4-三氟甲氧基-苯基)-醯胺] ;

(3R,4R)-1-(丙烷-2-磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸 3- [(4-氯-苯基)-醯胺] 4- {[2-氯-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}

胺}；

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸  
3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-  
苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-二甲基胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯苯  
基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯  
胺}；

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡  
啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸乙酯；

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)-4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡  
啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸丙酯；

(3R,4R)-1-(吡咯啉-1-羰基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-  
苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯  
胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4-{[2,6-二氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯  
胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4-{[2-氟-4-(6-氧代-6H-嘓啉-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-哌啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-丙磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-  
醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；及

(3R,4R)-1-(2-氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯

基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

及其醫藥可接受性鹽。

21. 如請求項1及2中任一項之化合物，其係選自由以下組成之群組：

(3R,4R)-1-(2,2-二氟-乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-甲醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(丙烷-2-磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-(2,2,2-三氟-乙磺醯基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4- {[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-

苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-1-二甲基胺磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

(3R,4R)-3-(4-氯-苯基胺甲醯基)4-[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸乙酯；及

(3R,4R)-1-丙磺醯基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(4-氯-苯基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}；

及其醫藥可接受性鹽。

22. 如請求項1及2中任一項之化合物，其為

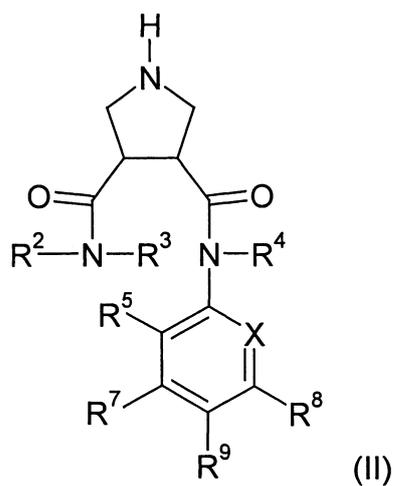
(3R,4R)-1-(2,2-二氟乙基)-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}。

23. 如請求項1及2中任一項之化合物，其為

(3R,4R)-1-異丙基-吡咯啉-3,4-二羧酸3-[(5-氯-吡啶-2-基)-醯胺]4-{[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-苯基]-醯胺}。

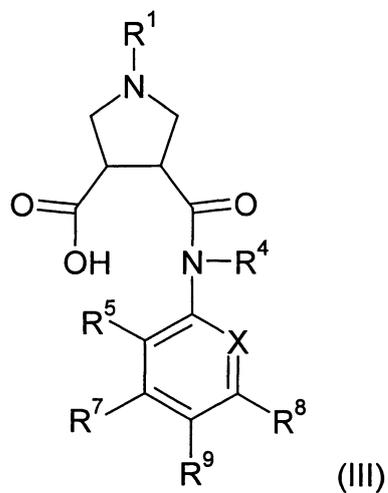
24. 一種製造如請求項1及2中任一項定義之式(I)化合物之方法，該方法包括：

a) 使下式(II)之化合物：



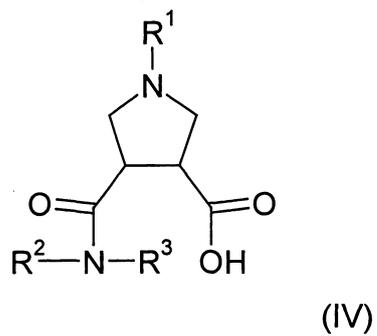
與化合物 LG-R<sup>1</sup> 反應，或

b) 使下式 (III) 之化合物：

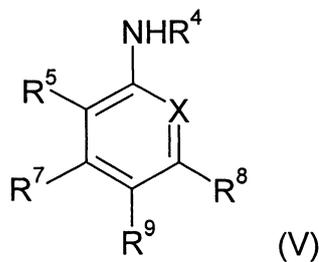


與化合物 NHR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 反應，或

c) 使下式 (IV) 之化合物：



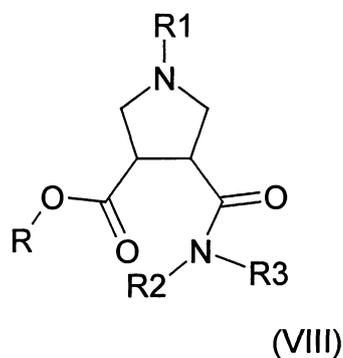
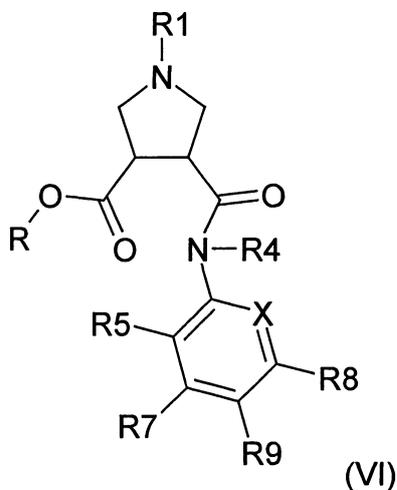
與下式 (V) 之化合物反應：



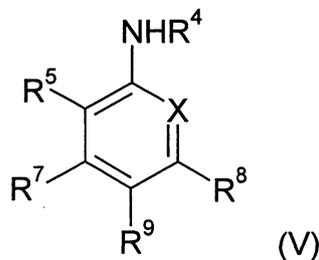
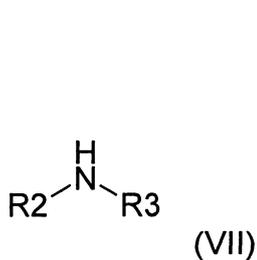
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及 X 如請求項 1 及 2 中任一項之定義，且 LG 為脫離基。

25. 一種製造如請求項 1 及 2 中任一項定義之式 (I) 化合物之方法，該方法包括：

使式 (VI) 或 (VIII) 之化合物：



分別與式 (VII) 或 (V) 之化合物反應：

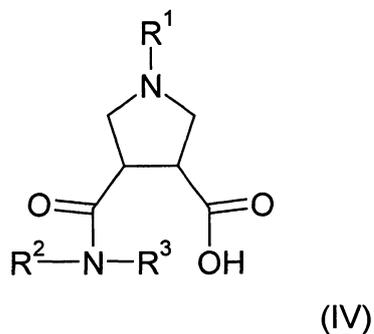
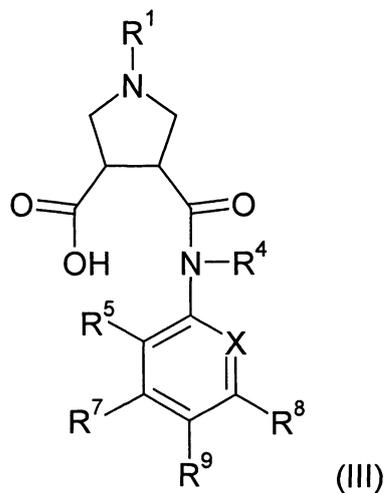


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及 X 如請求項 1 及 2 中任一項之定義，且 R 為  $C_{1-7}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基或  $C_{3-10}$  環烷基- $C_{1-7}$  烷基。

26. 如請求項 1 及 2 中任一項之化合物，該化合物係以如請求

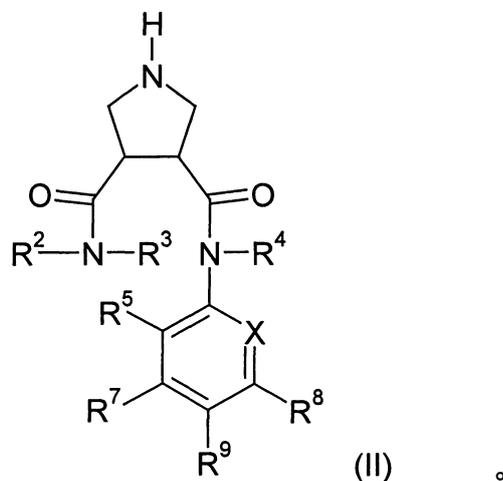
項 24 及 25 中任一項之方法製造者。

27. 一種式 (III) 或 (IV) 之化合物，



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $X$  如請求項 1 及 2 中任一項之定義。

28. 如請求項 1 或 2 之化合物，其特徵為式 (II)：



29. 一種醫藥組合物，包括如請求項 1 及 2 中任一項之化合物

及醫藥可接受性載劑及/或佐劑。

30. 如請求項1及2中任一項之化合物，其係用於治療及/或預防與凝血因子Xa有關之疾病用之治療活性物質。
31. 一種如請求項1及2中任一項之化合物用於製備供治療及/或預防性治療與凝血因子Xa有關之疾病之醫藥之用途。
32. 一種如請求項1及2中任一項之化合物之用途，其係用於製備供治療及/或預防治療血栓形成之疾病、動脈血栓形成、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、末梢動脈阻塞疾病、不穩定之心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈疾病、肺部栓塞、因心室之纖維性顫動造成之中風、發炎、動脈硬化、與血栓溶解療法或再阻塞有關之急性血管閉塞及/或腫瘤之醫藥。

**七、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：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**