

申請日期	86.5.6
案號	86110367
類別	<del>C10</del> <del>C12</del> <del>C14</del> <del>C16</del> <del>C18</del> <del>C20</del> <del>C22</del> <del>C24</del> <del>C26</del> <del>C28</del> <del>C30</del> <del>C32</del> <del>C34</del> <del>C36</del> <del>C38</del> <del>C40</del> <del>C42</del> <del>C44</del> <del>C46</del> <del>C48</del> <del>C50</del> <del>C52</del> <del>C54</del> <del>C56</del> <del>C58</del> <del>C60</del> <del>C62</del> <del>C64</del> <del>C66</del> <del>C68</del> <del>C70</del> <del>C72</del> <del>C74</del> <del>C76</del> <del>C78</del> <del>C80</del> <del>C82</del> <del>C84</del> <del>C86</del> <del>C88</del> <del>C90</del> <del>C92</del> <del>C94</del> <del>C96</del> <del>C98</del> <del>C100</del> <del>C102</del> <del>C104</del> <del>C106</del> <del>C108</del> <del>C110</del> <del>C112</del> <del>C114</del> <del>C116</del> <del>C118</del> <del>C120</del> <del>C122</del> <del>C124</del> <del>C126</del> <del>C128</del> <del>C130</del> <del>C132</del> <del>C134</del> <del>C136</del> <del>C138</del> <del>C140</del> <del>C142</del> <del>C144</del> <del>C146</del> <del>C148</del> <del>C150</del> <del>C152</del> <del>C154</del> <del>C156</del> <del>C158</del> <del>C160</del> <del>C162</del> <del>C164</del> <del>C166</del> <del>C168</del> <del>C170</del> <del>C172</del> <del>C174</del> <del>C176</del> <del>C178</del> <del>C180</del> <del>C182</del> <del>C184</del> <del>C186</del> <del>C188</del> <del>C190</del> <del>C192</del> <del>C194</del> <del>C196</del> <del>C198</del> <del>C200</del> <del>C202</del> <del>C204</del> <del>C206</del> <del>C208</del> <del>C210</del> <del>C212</del> <del>C214</del> <del>C216</del> <del>C218</del> <del>C220</del> <del>C222</del> <del>C224</del> <del>C226</del> <del>C228</del> <del>C230</del> <del>C232</del> <del>C234</del> <del>C236</del> <del>C238</del> <del>C240</del> <del>C242</del> <del>C244</del> <del>C246</del> <del>C248</del> <del>C250</del> <del>C252</del> <del>C254</del> <del>C256</del> <del>C258</del> <del>C260</del> <del>C262</del> <del>C264</del> <del>C266</del> <del>C268</del> <del>C270</del> <del>C272</del> <del>C274</del> <del>C276</del> <del>C278</del> <del>C280</del> <del>C282</del> <del>C284</del> <del>C286</del> <del>C288</del> <del>C290</del> <del>C292</del> <del>C294</del> <del>C296</del> <del>C298</del> <del>C300</del> <del>C302</del> <del>C304</del> <del>C306</del> <del>C308</del> <del>C310</del> <del>C312</del> <del>C314</del> <del>C316</del> <del>C318</del> <del>C320</del> <del>C322</del> <del>C324</del> <del>C326</del> <del>C328</del> <del>C330</del> <del>C332</del> <del>C334</del> <del>C336</del> <del>C338</del> <del>C340</del> <del>C342</del> <del>C344</del> <del>C346</del> <del>C348</del> <del>C350</del> <del>C352</del> <del>C354</del> <del>C356</del> <del>C358</del> <del>C360</del> <del>C362</del> <del>C364</del> <del>C366</del> <del>C368</del> <del>C370</del> <del>C372</del> <del>C374</del> <del>C376</del> <del>C378</del> <del>C380</del> <del>C382</del> <del>C384</del> <del>C386</del> <del>C388</del> <del>C390</del> <del>C392</del> <del>C394</del> <del>C396</del> <del>C398</del> <del>C400</del> <del>C402</del> <del>C404</del> <del>C406</del> <del>C408</del> <del>C410</del> <del>C412</del> <del>C414</del> <del>C416</del> <del>C418</del> <del>C420</del> <del>C422</del> <del>C424</del> <del>C426</del> <del>C428</del> <del>C430</del> <del>C432</del> <del>C434</del> <del>C436</del> <del>C438</del> <del>C440</del> <del>C442</del> <del>C444</del> <del>C446</del> <del>C448</del> <del>C450</del> <del>C452</del> <del>C454</del> <del>C456</del> <del>C458</del> <del>C460</del> <del>C462</del> <del>C464</del> <del>C466</del> <del>C468</del> <del>C470</del> <del>C472</del> <del>C474</del> <del>C476</del> <del>C478</del> <del>C480</del> <del>C482</del> <del>C484</del> <del>C486</del> <del>C488</del> <del>C490</del> <del>C492</del> <del>C494</del> <del>C496</del> <del>C498</del> <del>C500</del> <del>C502</del> <del>C504</del> <del>C506</del> <del>C508</del> <del>C510</del> <del>C512</del> <del>C514</del> <del>C516</del> <del>C518</del> <del>C520</del> <del>C522</del> <del>C524</del> <del>C526</del> <del>C528</del> <del>C530</del> <del>C532</del> <del>C534</del> <del>C536</del> <del>C538</del> <del>C540</del> <del>C542</del> <del>C544</del> <del>C546</del> <del>C548</del> <del>C550</del> <del>C552</del> <del>C554</del> <del>C556</del> <del>C558</del> <del>C560</del> <del>C562</del> <del>C564</del> <del>C566</del> <del>C568</del> <del>C570</del> <del>C572</del> <del>C574</del> <del>C576</del> <del>C578</del> <del>C580</del> <del>C582</del> <del>C584</del> <del>C586</del> <del>C588</del> <del>C590</del> <del>C592</del> <del>C594</del> <del>C596</del> <del>C598</del> <del>C600</del> <del>C602</del> <del>C604</del> <del>C606</del> <del>C608</del> <del>C610</del> <del>C612</del> <del>C614</del> <del>C616</del> <del>C618</del> <del>C620</del> <del>C622</del> <del>C624</del> <del>C626</del> <del>C628</del> <del>C630</del> <del>C632</del> <del>C634</del> <del>C636</del> <del>C638</del> <del>C640</del> <del>C642</del> <del>C644</del> <del>C646</del> <del>C648</del> <del>C650</del> <del>C652</del> <del>C654</del> <del>C656</del> <del>C658</del> <del>C660</del> <del>C662</del> <del>C664</del> <del>C666</del> <del>C668</del> <del>C670</del> <del>C672</del> <del>C674</del> <del>C676</del> <del>C678</del> <del>C680</del> <del>C682</del> <del>C684</del> <del>C686</del> <del>C688</del> <del>C690</del> <del>C692</del> <del>C694</del> <del>C696</del> <del>C698</del> <del>C700</del> <del>C702</del> <del>C704</del> <del>C706</del> <del>C708</del> <del>C710</del> <del>C712</del> <del>C714</del> <del>C716</del> <del>C718</del> <del>C720</del> <del>C722</del> <del>C724</del> <del>C726</del> <del>C728</del> <del>C730</del> <del>C732</del> <del>C734</del> <del>C736</del> <del>C738</del> <del>C740</del> <del>C742</del> <del>C744</del> <del>C746</del> <del>C748</del> <del>C750</del> <del>C752</del> <del>C754</del> <del>C756</del> <del>C758</del> <del>C760</del> <del>C762</del> <del>C764</del> <del>C766</del> <del>C768</del> <del>C770</del> <del>C772</del> <del>C774</del> <del>C776</del> <del>C778</del> <del>C780</del> <del>C782</del> <del>C784</del> <del>C786</del> <del>C788</del> <del>C790</del> <del>C792</del> <del>C794</del> <del>C796</del> <del>C798</del> <del>C800</del> <del>C802</del> <del>C804</del> <del>C806</del> <del>C808</del> <del>C810</del> <del>C812</del> <del>C814</del> <del>C816</del> <del>C818</del> <del>C820</del> <del>C822</del> <del>C824</del> <del>C826</del> <del>C828</del> <del>C830</del> <del>C832</del> <del>C834</del> <del>C836</del> <del>C838</del> <del>C840</del> <del>C842</del> <del>C844</del> <del>C846</del> <del>C848</del> <del>C850</del> <del>C852</del> <del>C854</del> <del>C856</del> <del>C858</del> <del>C860</del> <del>C862</del> <del>C864</del> <del>C866</del> <del>C868</del> <del>C870</del> <del>C872</del> <del>C874</del> <del>C876</del> <del>C878</del> <del>C880</del> <del>C882</del> <del>C884</del> <del>C886</del> <del>C888</del> <del>C890</del> <del>C892</del> <del>C894</del> <del>C896</del> <del>C898</del> <del>C900</del> <del>C902</del> <del>C904</del> <del>C906</del> <del>C908</del> <del>C910</del> <del>C912</del> <del>C914</del> <del>C916</del> <del>C918</del> <del>C920</del> <del>C922</del> <del>C924</del> <del>C926</del> <del>C928</del> <del>C930</del> <del>C932</del> <del>C934</del> <del>C936</del> <del>C938</del> <del>C940</del> <del>C942</del> <del>C944</del> <del>C946</del> <del>C948</del> <del>C950</del> <del>C952</del> <del>C954</del> <del>C956</del> <del>C958</del> <del>C960</del> <del>C962</del> <del>C964</del> <del>C966</del> <del>C968</del> <del>C970</del> <del>C972</del> <del>C974</del> <del>C976</del> <del>C978</del> <del>C980</del> <del>C982</del> <del>C984</del> <del>C986</del> <del>C988</del> <del>C990</del> <del>C992</del> <del>C994</del> <del>C996</del> <del>C998</del> <del>C1000</del> <del>C1002</del> <del>C1004</del> <del>C1006</del> <del>C1008</del> <del>C1010</del> <del>C1012</del> <del>C1014</del> <del>C1016</del> <del>C1018</del> <del>C1020</del> <del>C1022</del> <del>C1024</del> <del>C1026</del> <del>C1028</del> <del>C1030</del> <del>C1032</del> <del>C1034</del> <del>C1036</del> <del>C1038</del> <del>C1040</del> <del>C1042</del> <del>C1044</del> <del>C1046</del> <del>C1048</del> <del>C1050</del> <del>C1052</del> <del>C1054</del> <del>C1056</del> <del>C1058</del> <del>C1060</del> <del>C1062</del> <del>C1064</del> <del>C1066</del> <del>C1068</del> <del>C1070</del> <del>C1072</del> <del>C1074</del> <del>C1076</del> <del>C1078</del> <del>C1080</del> <del>C1082</del> <del>C1084</del> <del>C1086</del> <del>C1088</del> <del>C1090</del> <del>C1092</del> <del>C1094</del> <del>C1096</del> <del>C1098</del> <del>C1100</del> <del>C1102</del> <del>C1104</del> <del>C1106</del> <del>C1108</del> <del>C1110</del> <del>C1112</del> <del>C1114</del> <del>C1116</del> <del>C1118</del> <del>C1120</del> <del>C1122</del> <del>C1124</del> <del>C1126</del> <del>C1128</del> <del>C1130</del> <del>C1132</del> <del>C1134</del> <del>C1136</del> <del>C1138</del> <del>C1140</del> <del>C1142</del> <del>C1144</del> <del>C1146</del> <del>C1148</del> <del>C1150</del> <del>C1152</del> <del>C1154</del> <del>C1156</del> <del>C1158</del> <del>C1160</del> <del>C1162</del> <del>C1164</del> <del>C1166</del> <del>C1168</del> <del>C1170</del> <del>C1172</del> <del>C1174</del> <del>C1176</del> <del>C1178</del> <del>C1180</del> <del>C1182</del> <del>C1184</del> <del>C1186</del> <del>C1188</del> <del>C1190</del> <del>C1192</del> <del>C1194</del> <del>C1196</del> <del>C1198</del> <del>C1200</del> <del>C1202</del> <del>C1204</del> <del>C1206</del> <del>C1208</del> <del>C1210</del> <del>C1212</del> <del>C1214</del> <del>C1216</del> <del>C1218</del> <del>C1220</del> <del>C1222</del> <del>C1224</del> <del>C1226</del> <del>C1228</del> <del>C1230</del> <del>C1232</del> <del>C1234</del> <del>C1236</del> <del>C1238</del> <del>C1240</del> <del>C1242</del> <del>C1244</del> <del>C1246</del> <del>C1248</del> <del>C1250</del> <del>C1252</del> <del>C1254</del> <del>C1256</del> <del>C1258</del> <del>C1260</del> <del>C1262</del> <del>C1264</del> <del>C1266</del> <del>C1268</del> <del>C1270</del> <del>C1272</del> <del>C1274</del> <del>C1276</del> <del>C1278</del> <del>C1280</del> <del>C1282</del> <del>C1284</del> <del>C1286</del> <del>C1288</del> <del>C1290</del> <del>C1292</del> <del>C1294</del> <del>C1296</del> <del>C1298</del> <del>C1300</del> <del>C1302</del> <del>C1304</del> <del>C1306</del> <del>C1308</del> <del>C1310</del> <del>C1312</del> <del>C1314</del> <del>C1316</del> <del>C1318</del> <del>C1320</del> <del>C1322</del> <del>C1324</del> <del>C1326</del> <del>C1328</del> <del>C1330</del> <del>C1332</del> <del>C1334</del> <del>C1336</del> <del>C1338</del> <del>C1340</del> <del>C1342</del> <del>C1344</del> <del>C1346</del> <del>C1348</del> <del>C1350</del> <del>C1352</del> <del>C1354</del> <del>C1356</del> <del>C1358</del> <del>C1360</del> <del>C1362</del> <del>C1364</del> <del>C1366</del> <del>C1368</del> <del>C1370</del> <del>C1372</del> <del>C1374</del> <del>C1376</del> <del>C1378</del> <del>C1380</del> <del>C1382</del> <del>C1384</del> <del>C1386</del> <del>C1388</del> <del>C1390</del> <del>C1392</del> <del>C1394</del> <del>C1396</del> <del>C1398</del> <del>C1400</del> <del>C1402</del> <del>C1404</del> <del>C1406</del> <del>C1408</del> <del>C1410</del> <del>C1412</del> <del>C1414</del> <del>C1416</del> <del>C1418</del> <del>C1420</del> <del>C1422</del> <del>C1424</del> <del>C1426</del> <del>C1428</del> <del>C1430</del> <del>C1432</del> <del>C1434</del> <del>C1436</del> <del>C1438</del> <del>C1440</del> <del>C1442</del> <del>C1444</del> <del>C1446</del> <del>C1448</del> <del>C1450</del> <del>C1452</del> <del>C1454</del> <del>C1456</del> <del>C1458</del> <del>C1460</del> <del>C1462</del> <del>C1464</del> <del>C1466</del> <del>C1468</del> <del>C1470</del> <del>C1472</del> <del>C1474</del> <del>C1476</del> <del>C1478</del> <del>C1480</del> <del>C1482</del> <del>C1484</del> <del>C1486</del> <del>C1488</del> <del>C1490</del> <del>C1492</del> <del>C1494</del> <del>C1496</del> <del>C1498</del> <del>C1500</del> <del>C1502</del> <del>C1504</del> <del>C1506</del> <del>C1508</del> <del>C1510</del> <del>C1512</del> <del>C1514</del> <del>C1516</del> <del>C1518</del> <del>C1520</del> <del>C1522</del> <del>C1524</del> <del>C1526</del> <del>C1528</del> <del>C1530</del> <del>C1532</del> <del>C1534</del> <del>C1536</del> <del>C1538</del> <del>C1540</del> <del>C1542</del> <del>C1544</del> <del>C1546</del> <del>C1548</del> <del>C1550</del> <del>C1552</del> <del>C1554</del> <del>C1556</del> <del>C1558</del> <del>C1560</del> <del>C1562</del> <del>C1564</del> <del>C1566</del> <del>C1568</del> <del>C1570</del> <del>C1572</del> <del>C1574</del> <del>C1576</del> <del>C1578</del> <del>C1580</del> <del>C1582</del> <del>C1584</del> <del>C1586</del> <del>C1588</del> <del>C1590</del> <del>C1592</del> <del>C1594</del> <del>C1596</del> <del>C1598</del> <del>C1600</del> <del>C1602</del> <del>C1604</del> <del>C1606</del> <del>C1608</del> <del>C1610</del> <del>C1612</del> <del>C1614</del> <del>C1616</del> <del>C1618</del> <del>C1620</del> <del>C1622</del> <del>C1624</del> <del>C1626</del> <del>C1628</del> <del>C1630</del> <del>C1632</del> <del>C1634</del> <del>C1636</del> <del>C1638</del> <del>C1640</del> <del>C1642</del> <del>C1644</del> <del>C1646</del> <del>C1648</del> <del>C1650</del> <del>C1652</del> <del>C1654</del> <del>C1656</del> <del>C1658</del> <del>C1660</del> <del>C1662</del> <del>C1664</del> <del>C1666</del> <del>C1668</del> <del>C1670</del> <del>C1672</del> <del>C1674</del> <del>C1676</del> <del>C1678</del> <del>C1680</del> <del>C1682</del> <del>C1684</del> <del>C1686</del> <del>C1688</del> <del>C1690</del> <del>C1692</del> <del>C1694</del> <del>C1696</del> <del>C1698</del> <del>C1700</del> <del>C1702</del> <del>C1704</del> <del>C1706</del> <del>C1708</del> <del>C1710</del> <del>C1712</del> <del>C1714</del> <del>C1716</del> <del>C1718</del> <del>C1720</del> <del>C1722</del> <del>C1724</del> <del>C1726</del> <del>C1728</del> <del>C1730</del> <del>C1732</del> <del>C1734</del> <del>C1736</del> <del>C1738</del> <del>C1740</del> <del>C1742</del> <del>C1744</del> <del>C1746</del> <del>C1748</del> <del>C1750</del> <del>C1752</del> <del>C1754</del> <del>C1756</del> <del>C1758</del> <del>C1760</del> <del>C1762</del> <del>C1764</del> <del>C1766</del> <del>C1768</del> <del>C1770</del> <del>C1772</del> <del>C1774</del> <del>C1776</del> <del>C1778</del> <del>C1780</del> <del>C1782</del> <del>C1784</del> <del>C1786</del> <del>C1788</del> <del>C1790</del> <del>C1792</del> <del>C1794</del> <del>C1796</del> <del>C1798</del> <del>C1800</del> <del>C1802</del> <del>C1804</del> <del>C1806</del> <del>C1808</del> <del>C1810</del> <del>C1812</del> <del>C1814</del> <del>C1816</del> <del>C1818</del> <del>C1820</del> <del>C1822</del> <del>C1824</del> <del>C1826</del> <del>C1828</del> <del>C1830</del> <del>C1832</del> <del>C1834</del> <del>C1836</del> <del>C1838</del> <del>C1840</del> <del>C1842</del> <del>C1844</del> <del>C1846</del> <del>C1848</del> <del>C1850</del> <del>C1852</del> <del>C1854</del> <del>C1856</del> <del>C1858</del> <del>C1860</del> <del>C1862</del> <del>C1864</del> <del>C1866</del> <del>C1868</del> <del>C1870</del> <del>C1872</del> <del>C1874</del> <del>C1876</del> <del>C1878</del> <del>C1880</del> <del>C1882</del> <del>C1884</del> <del>C1886</del> <del>C1888</del> <del>C1890</del> <del>C1892</del> <del>C1894</del> <del>C1896</del> <del>C1898</del> <del>C1900</del> <del>C1902</del> <del>C1904</del> <del>C1906</del> <del>C1908</del> <del>C1910</del> <del>C1912</del> <del>C1914</del> <del>C1916</del> <del>C1918</del> <del>C1920</del> <del>C1922</del> <del>C1924</del> <del>C1926</del> <del>C1928</del> <del>C1930</del> <del>C1932</del> <del>C1934</del> <del>C1936</del> <del>C1938</del> <del>C1940</del> <del>C1942</del> <del>C1944</del> <del>C1946</del> <del>C1948</del> <del>C1950</del> <del>C1952</del> <del>C1954</del> <del>C1956</del> <del>C1958</del> <del>C1960</del> <del>C1962</del> <del>C1964</del> <del>C1966</del> <del>C1968</del> <del>C1970</del> <del>C1972</del> <del>C1974</del> <del>C1976</del> <del>C1978</del> <del>C1980</del> <del>C1982</del> <del>C1984</del> <del>C1986</del> <del>C1988</del> <del>C1990</del> <del>C1992</del> <del>C1994</del> <del>C1996</del> <del>C1998</del> <del>C2000</del> <del>C2002</del> <del>C2004</del> <del>C2006</del> <del>C2008</del> <del>C2010</del> <del>C2012</del> <del>C2014</del> <del>C2016</del> <del>C2018</del> <del>C2020</del> <del>C2022</del> <del>C2024</del> <del>C2026</del> <del>C2028</del> <del>C2030</del> <del>C2032</del> <del>C2034</del> <del>C2036</del> <del>C2038</del> <del>C2040</del> <del>C2042</del> <del>C2044</del> <del>C2046</del> <del>C2048</del> <del>C2050</del> <del>C2052</del> <del>C2054</del> <del>C2056</del> <del>C2058</del> <del>C2060</del> <del>C2062</del> <del>C2064</del> <del>C2066</del> <del>C2068</del> <del>C2070</del> <del>C2072</del> <del>C2074</del> <del>C2076</del> <del>C2078</del> <del>C2080</del> <del>C2082</del> <del>C2084</del> <del>C2086</del> <del>C2088</del> <del>C2090</del> <del>C2092</del> <del>C2094</del> <del>C2096</del> <del>C2098</del> <del>C2100</del> <del>C2102</del> <del>C2104</del> <del>C2106</del> <del>C2108</del> <del>C2110</del> <del>C2112</del> <del>C2114</del> <del>C2116</del> <del>C2118</del> <del>C2120</del> <del>C2122</del> <del>C2124</del> <del>C2126</del> <del>C2128</del> <del>C2130</del> <del>C2132</del> <del>C2134</del> <del>C2136</del> <del>C2138</del> <del>C2140</del> <del>C2142</del> <del>C2144</del> <del>C2146</del> <del>C2148</del> <del>C2150</del> <del>C2152</del> <del>C2154</del> <del>C2156</del> <del>C2158</del> <del>C2160</del> <del>C2162</del> <del>C2164</del> <del>C2166</del> <del>C2168</del> <del>C2170</del> <del>C2172</del> <del>C2174</del> <del>C2176</del> <del>C2178</del> <del>C2180</del> <del>C2182</del> <del>C2184</del> <del>C2186</del> <del>C2188</del> <del>C2190</del> <del>C2192</del> <del>C2194</del> <del>C2196</del> <del>C2198</del> <del>C2200</del> <del>C2202</del> <del>C2204</del> <del>C2206</del> <del>C2208</del> <del>C2210</del> <del>C2212</del> <del>C2214</del> <del>C2216</del> <del>C2218</del> <del>C2220</del> <del>C2222</del> <del>C2224</del> <del>C2226</del> <del>C2228</del> <del>C2230</del> <del>C2232</del> <del>C2234</del> <del>C2236</del> <del>C2238</del> <del>C2240</del> <del>C2242</del> <del>C2244</del> <del>C2246</del> <del>C2248</del> <del>C2250</del> <del>C2252</del> <del>C2254</del> <del>C2256</del> <del>C2258</del> <del>C2260</del> <del>C2262</del> <del>C2264</del> <del>C2266</del> <del>C2268</del> <del>C2270</del> <del>C2272</del> <del>C2274</del> <del>C2276</del> <del>C2278</del> <del>C2280</del> <del>C2282</del> <del>C2284</del> <del>C2286</del> <del>C2288</del> <del>C2290</del> <del>C2292</del> <del>C2294</del> <del>C2296</del> <del>C2298</del> <del>C2300</del> <del>C2302</del> <del>C2304</del> <del>C2306</del> <del>C2308</del> <del>C2310</del> <del>C2312</del> <del>C2314</del> <del>C2316</del> <del>C2318</del> <del>C2320</del> <del>C2322</del> <del>C2324</del> <del>C2326</del> <del>C2328</del> <del>C2330</del> <del>C2332</del> <del>C2334</del> <del>C2336</del> <del>C2338</del> <del>C2340</del> <del>C2342</del> <del>C2344</del> <del>C2346</del> <del>C2348</del> <del>C2350</del> <del>C2352</del> <del>C2354</del> <del>C2356</del> <del>C2358</del> <del>C2360</del> <del>C2362</del> <del>C2364</del> <del>C2366</del> <del>C2368</del> <del>C2370</del> <del>C2372</del> <del>C2374</del> <del>C2376</del> <del>C2378</del> <del>C2380</del> <del>C2382</del> <del>C2384</del> <del>C2386</del> <del>C2388</del> <del>C2390</del> <del>C2392</del> <del>C2394</del> <del>C2396</del> <del>C2398</del> <del>C2400</del> <del>C2402</del> <del>C2404</del> <del>C2406</del> <del>C2408</del> <del>C2410</del> <del>C2412</del> <del>C2414</del> <del>C2416</del> <del>C2418</del> <del>C2420</del> <del>C2422</del> <del>C2424</del> <del>C2426</del> <del>C2428</del> <del>C2430</del> <del>C2432</del> <del>C2434</del> <del>C2436</del> <del>C2438</del> <del>C2440</del> <del>C2442</del> <del>C2444</del> <del>C2446</del> <del>C2448</del> <del>C2450</del> <del>C2452</del> <del>C2454</del> <del>C2456</del> <del>C2458</del> <del>C2460</del> <del>C2462</del> <del>C2464</del> <del>C2466</del> <del>C2468</del> <del>C2470</del> <del>C2472</del> <del>C2474</del> <del>C2476</del> <del>C2478</del> <del>C2480</del> <del>C2482</del> <del>C2484</del> <del>C2486</del> <del>C2488</del> <del>C2490</del> <del>C2492</del> <del>C2494</del> <del>C2496</del> <del>C2498</del> <del>C2500</del> <del>C2502</del> <del>C2504</del> <del>C2506</del> <del>C2508</del> <del>C2510</del> <del>C2512</del> <del>C2514</del> <del>C2516</del> <del>C2518</del> <del>C2520</del> <del>C2522</del> <del>C2524</del> <del>C2526</del> <del>C2528</del> <del>C2530</del> <del>C2532</del> <del>C2534</del> <del>C2536</del> <del>C2538</del> <del>C2540</del> <del>C2542</del> <del>C2544</del> <del>C2546</del> <del>C2548</del> <del>C2550</del> <del>C2552</del> <del>C2554</del> <del>C2556</del> <del>C2558</del> <del>C2560</del> <del>C2562</del> <del>C2564</del> <del>C2566</del> <del>C2568</del> <del>C2570</del> <del>C2572</del>

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：1996年7月24日 案號：19629816.4，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

代理人  
律師

五、發明說明 ( 1 )

說明

作為骨吸收作用抑制劑及玻璃蛋白受體拮抗劑之新穎環烷基衍生物

本發明敘述具式 I 之環烷基衍生物



其中  $R^1$ 、Y、A、B、D、E、F 與 G 具有如申請專利範圍中所指示之意義，其製備方法以及彼等作為醫藥品之用途。

根據本發明之化合物係使用作為玻璃蛋白受體拮抗劑及作為骨吸收作用抑制劑。

本發明關於式 I 化合物及其生理上可耐受鹽類，與包含此類化合物之醫藥製劑，其製備方法以及彼等作為醫藥品，尤其是作為由破骨細胞造成之骨吸收作用的抑制劑，作為腫瘤生長與腫瘤轉移的抑制劑，作為消炎劑，用於治療或預防心血管疾病如動脈粥瘤硬化或再狹窄，用於治療或預防腎病與視網膜病，例如糖尿病性視網膜病，以及作為玻璃蛋白受體拮抗劑，用於治療或預防其中主要係由於

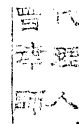
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 五、發明說明(2)

玻連蛋白受體於細胞-細胞，或細胞-基質交互作用過程中與其配位體之交互作用而引起的疾病之用途。本發明又關於式 I 化合物及其生理上可耐受鹽類，與包含此類化合物之醫藥製劑作為緩和或治癒至少部分由於不希望程度骨吸收作用、血管生成、血管平滑肌細胞增殖而引起的疾病之醫藥品之用途。

人類骨骼進行著一種連續機動的更新過程，其包含骨質吸收與骨骼形成作用。此等過程受到為此目的而特化之細胞控制。骨骼形成作用係以由破骨細胞造成之骨基質沈積為主，而骨質吸收作用則以由破骨細胞造成之骨基質分解為主。大多數骨骼疾病係基於骨骼形成與骨質吸收作用間平衡遭到攪亂所致。骨質疏鬆症特徵在於骨基質流失。經活化之破骨細胞為具有直徑達 400 微米之多核細胞，其將骨質移出。經活化之破骨細胞累積於骨基質表面，並分泌蛋白分解酵素與酸類至所謂的“封閉帶中”，該區域係界於其細胞膜與骨基質之間。此酸性環境與蛋白酶造成骨質分解。

根據本發明之式 I 化合物抑制由破骨細胞造成之骨質吸收作用。根據本發明之化合物可用以對抗之骨骼疾病特別指骨質疏鬆症、高血鈣症、例如因骨質轉移造成之骨質減少症、牙疾病、甲狀旁腺機能過旺、類風溼性關節炎之特殊糜爛與柏哲德氏病。

代理人  
律師

### 五、發明說明 ( 3 )

式 I 化合物又可用於減輕、預防或治療由於糖皮質激素、類固醇或皮質類固醇療法，或因缺乏性激素而造成之骨骼失調症。此等失調症特徵皆在於以骨骼形成與骨質破壞作用間不平衡為主之骨質流失。

研究已顯示破骨細胞於骨表面上之累積，係受位於破骨細胞表面上之整合素受體控制。

整合素係一種受體超家族，其包括，特別是，位於血小板上之血纖蛋白原之受體  $\alpha_{IIb}\beta_3$  與玻連蛋白之受體  $\alpha_V\beta_3$ 。玻連蛋白之受體  $\alpha_V\beta_3$  係一種膜糖蛋白，其經表現於許多細胞如內皮細胞、血管平滑肌細胞、破骨細胞及腫瘤細胞表面上。表現於破骨細胞膜上之玻連蛋白之受體  $\alpha_V\beta_3$  控制著骨上沈積作用與骨質吸收作用之過程，並因此造成骨質疏鬆症。

於此情形下， $\alpha_V\beta_3$  結合至含有三肽基序 Arg-Gly-Asp (或 RGD) 之骨基質蛋白質，例如骨橋蛋白、骨之唾液蛋白及血小板反應蛋白。

郝頓(Horton)及其同僚敘述 RGD 肽類及一種抗玻連蛋白受體之抗體(23C6)，其抑制由破骨細胞所造成之牙齒破壞及破骨細胞移動 (郝頓(Horton)等人，實驗細胞學研究 (Exp. Cell. Res.)，1991，195，368)。於細胞生物學期

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明( 4 )

刊(J. Cell Biol.)，1990，111，1713中，賽托(Sato)等人揭示鋸鱗蝮蛇血抑環肽，一種分離自蛇毒之 RGD 胜肽，於組織培養中作為骨質吸收之有效抑制劑，以及對破骨細胞附著至骨之抑制劑。費雪爾(Fisher)等人(內分泌學(Endocrinology)，1993，132，1411)已能夠顯示，鋸鱗蝮蛇血抑環肽於大鼠活體內亦抑制骨質吸收作用。

位於人類主動脈血管平滑肌細胞上之玻連蛋白受體  $\alpha v \beta 3$ ，刺激此等細胞移動進入新血管內膜中，而最終導致於血管造形術後之動脈粥瘤硬化與再狹窄(布朗(Brown)等人，心血管研究(Cardiovascular Res.) 1994，28，1815)。

式 I 化合物又可用作為活性化合物之載體，以將活性化合物特異地轉送至作用部位(=藥劑標靶作用，參見，例如，經標靶之藥物遞送，R.C.裘利安諾(Juliano)，實驗藥學手冊第 100 卷，波恩(Born), G.V.R.等人編著，史普林格出版(Springer Verlag))。該等活性化合物為能夠用於治療上述疾病者。

布魯克斯(Brooks)等人(細胞(Cell)，1994，79，1157)表示，對抗  $\alpha v \beta 3$  或  $\alpha v \beta 3$  拮抗劑之抗體，能夠藉由於血管生成期間誘發血管細胞之編程性死亡，而造成腫瘤縮小。契爾許(Chersh)等人(科學(Science)，1995，270，

曾代理  
律師  
師人

## 五、發明說明(5)

1500) 敘述可抑制大鼠眼中經 bFGF-誘發之血管生成過程的抗 $\alpha v \beta 3$  或 $\alpha v \beta 3$  拮抗劑之抗體，其可用於治療視網膜病。

專利申請案 WO 94/12181 敘述經取代之芳族或非芳族環系，而 WO 94/08577 敘述經取代之雜環類，其作為血纖蛋白原受體之拮抗劑，以及血小板聚集作用之抑制劑。EP-A-528 586 與 EP-A-528 587 揭示經胺烷基或雜環基取代之苯丙胺酸衍生物，而 WO 95/32710 揭示芳基衍生物，其作為由破骨細胞造成之骨質吸收作用的抑制劑。WO 96/00574 敘述苯并二氮雜葑類，而 WO 96/00730 敘述血纖蛋白原受體拮抗劑膜板，特別是苯并二氮雜葑類，其與含氮之 5-員環鍵聯，作為玻連蛋白受體之拮抗劑。

本發明關於具式 I 之環烷基衍生物



其中：

- A 為直接鍵、 $(C_1-C_8)$ -烷二基、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)O-$ 、 $-NR^2-C(O)S-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)O-$ 、 $-NR^2-C(S)S-$ 、 $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_n-O-$ 、 $-NR^2-S(O)_n-$ 、 $(C_3-C_{12})$ -環烷二基、 $-C \equiv C-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^2-$ 、 $-(C_5-C_{14})$ -伸芳基

## 五、發明說明(6)

-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-O-、-S(O)<sub>n</sub>-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-伸芳基-、-CO-、  
 -(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-伸芳基-CO-、-NR<sup>2</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、  
 -CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-伸芳基-S(O)<sub>n</sub>-，其各別可經  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基單-或二取代，例如，-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基  
 -CO-NR<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基-CO-  
 NR<sup>2</sup>-或-CO-NR<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基；

B 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷二基、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-或-C≡C-，  
 其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基單-或二取代，例如，-  
 CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-；

D 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷二基或-O-、-NR<sup>2</sup>-、-CO-NR<sup>2</sup>-、  
 -NR<sup>2</sup>-CO-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(S)-NR<sup>2</sup>-、-OC(O)  
 -、-C(O)O-、-CO-、-CS-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-  
 NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-、-S-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-、  
 -C≡C-或-CH(OH)-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基單-或  
 二取代；

E 為6-員芳族環系，其視需要含有至多4個氮原子，且  
 視需要經1-4個相同或相異選自R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、氟、Cl、  
 Br、I、NO<sub>2</sub>與OH之自由基取代；

F 係如D所定義；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

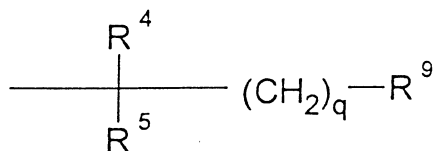
訂

象



## 五、發明說明 ( 7 )

G 為

Y 為直接鍵或-NR<sup>2</sup>-;

R<sup>1</sup> 為 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-、或 4-10-員單-或多環芳族或非芳族環系，其視需要含有 1-4 個選自 N、O 與 S 之雜原子，且可視需要經選自 R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 與 R<sup>14</sup> 之取代基單-或多取代；

R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 獨立地為 H、視需要經氟單-或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、H<sub>2</sub>N、(R<sup>8</sup>O)R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-伸芳基-R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基-R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>N-C(=NR<sup>8</sup>)-、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>N-C(=NR<sup>8</sup>)-NR<sup>8</sup>-或、(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-烷羧氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基氧羧基；

R<sup>4</sup> 為(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基，對於環烷基自由基可能為單-或多環，飽和或單-或多未飽和，且可經如 R<sup>6</sup> 中所述之情形取代，或為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 五、發明說明 ( 8 )

$R^6OR^7$ 、 $R^6SR^7$ 、 $R^6CO_2R^7$ 、 $R^6OC(O)R^7$ 、 $R^6-$   
 $(C_5-C_{14})$ -伸芳基- $R^7$ 、 $R^6N(R^2)R^7$ 、 $R^6R^8NR^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)OR^9$ 、 $R^6S(O)_nN(R^2)R^7$ 、  
 $R^6OC(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6C(O)N(R^2)R^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^7$ 、  
 $R^6S(O)_nR^7$ 、 $R^6SC(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6C(O)R^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)R^7$ 、 $R^6N(R^2)S(O)_nR^7$ ；

$R^5$  為 H、氟、 $(C_1-C_8)$ -烷基、 $(C_3-C_{12})$ -環烷基、 $(C_3-C_{12})$ -  
 環烷基- $(C_1-C_8)$ -烷二基、 $(C_5-C_{14})$ -芳基、 $(C_5-C_{14})$ -  
 芳基- $(C_1-C_8)$ -烷二基，對於烷基自由基，其可能經氟  
 單-或多取代；

$R^6$  為 $(C_{10}-C_{18})$ -環烷基、 $(C_{10}-C_{18})$ -環烷基- $(C_1-C_8)$ -烷二  
 基，對於環烷基自由基可能為單-或多環，飽和或單-  
 或多未飽和，且可經視需要經氟單-或多取代之 $(C_1-$   
 $C_{10})$ -烷基、 $(C_3-C_{12})$ -環烷基、 $(C_3-C_{12})$ -環烷基- $(C_1-$   
 $C_8)$ -烷二基、 $(C_5-C_{14})$ -芳基、 $(C_5-C_{14})$ -芳基- $(C_1-C_8)$ -  
 烷二基、 $(C_1-C_8)$ -烷氧基、 $(C_5-C_{14})$ -芳基- $(C_1-C_8)$ -烷  
 二基氧基、 $(C_5-C_{14})$ -芳氧基、 $(C_1-C_8)$ -烷羰氧基- $(C_1-$   
 $C_4)$ -烷二基氧基、 $NH_2$ 、單-或二- $(C_1-C_8)$ -烷基)-胺  
 基、 $(C_5-C_{14})$ -芳基- $(C_1-C_8)$ -烷二基胺基、 $(C_5-C_{14})$ -  
 芳基胺基、 $=O$ 、 $=S$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、氟、 $Cl$ 、 $Br$ 、  
 或  $I$  單-或多取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明( 9 )

R<sup>7</sup> 為直接鍵或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基；

R<sup>8</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基，對於烷基自由基，其可能經氟單-或多取代；

R<sup>9</sup> 為 C(O)R<sup>10</sup>、C(S)R<sup>10</sup>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>、P(O)(R<sup>10</sup>)<sub>n</sub>、或飽和或未飽和之八-員雜環，其含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O、S 之雜原子，例如四唑基、咪唑基、吡唑基、呋唑基、噻二唑基；

R<sup>10</sup> 為 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基氧基、NH<sub>2</sub>、單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)-胺基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-二烷胺基羰基亞甲氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-二烷胺基羰基亞甲氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基胺基或為 L-或 D-胺基酸之自由基；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> 獨立地為 H、視需要經氟單-或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

曾代  
律師  
師人

## 五、發明說明 ( 10 )

$C_{14}$ -芳基-( $C_1$ - $C_8$ )-烷二基、 $H_2N$ 、 $(R^8O)R^8NR^7$ 、 $R^8OR^7$ 、 $R^8OC(O)R^7$ 、 $R^8$ -( $C_5$ - $C_{14}$ )-伸芳基- $R^7$ 、 $HO$ -( $C_1$ - $C_8$ )-烷二基- $N(R^2)R^7$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^7$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^8C(O)R^7$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ 、 $=O$ 、 $=S$ ；

n 為 1 或 2 ；

q 0 為或 1 ；

以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物；  
以及其生理上可耐受之鹽類。

發生於取代基中之烷基自由基可為直鏈或支鏈，飽和或單-或多未飽和者。相同情形亦應用於自其衍生之自由基，例如，烷氧基。

位於  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及  $R^{11}$ - $R^{14}$  中之環烷基，可為單-、雙-或三環者。

位於  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及  $R^{11}$ - $R^{14}$  中之單環環烷基自由基為，特別是，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基，然而，其亦可經例如( $C_1$ - $C_4$ )-烷基取代。可提及之經取代環烷基自由基實例為 4-甲基環己基與 2,3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 五、發明說明(11)

二甲基環戊基。位於  $R^4$  與  $R^6$  中之單環(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)-環烷基自由基的母體物質實例為，例如，環癸烷或環十二烷。

位於  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及  $R^{11}$ - $R^{14}$  中之雙環與三環環烷基自由基，可為未經取代或於任何所希望之適合位置上，經一或多個氧基及/或一或多個相同或相異之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，例如甲基或異丙基，較佳為甲基取代。位於  $R^4$  與  $R^6$  中之雙環與三環(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)-環烷基自由基，可經如其中所述取代。雙環或三環基自由基之自由鍵可位於分子中任何所希望之適合位置上；因此該自由基可經由橋鍵頭部原子或位於橋鍵中之原子鍵結。自由鍵亦可位於任何所希望之立體化學位置上，例如位於向外或向內位置上。

一種雙環系之實例為十氫萘(decalin)，一種經氧基取代雙環系之實例為 2-十氫萘酮。

三環系之母體物質實例為異三環癸烷(=三環[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]癸烷)，金剛烷(=三環[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸烷)，去甲金剛烷(=三環[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]壬烷)，三環[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]庚烷，三環[5.3.2.0<sup>4,9</sup>]十二烷，三環[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]十一烷或三環[5.5.1.0<sup>3,11</sup>]十三烷。

位於  $R^4$  與  $R^6$  中之三環(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)-環烷基自由基的母體物質實例為異三環癸烷(=三環[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]癸烷)，金剛烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 五、發明說明(12)

(=三環[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸烷)，去甲金剛烷(=三環[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]壬烷)，三環[5.3.2.0<sup>4,9</sup>]十二烷，三環[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]十一烷或三環[5.5.1.0<sup>3,11</sup>]十三烷。

6-員芳族環系之實例為苯基、吡啶基、嗒咭基、嘓啶基、吡咭基、1,3,5-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、四唑基。

芳基為，例如，苯基、萘基、聯苯基、蔥基或蒾基、1-萘基、2-萘基，而尤其以苯基為較佳。芳基，特別是苯基，可經相同或相異選自(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，特別是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，特別是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、鹵素如氟、氯與溴、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、亞甲二氧基、氰基、羥羰基、胺羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、四唑基、(R<sup>17</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-及(R<sup>17</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-，其中R<sup>17</sup>為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基或(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基，之取代基一或多取代，較佳地經一、二或三取代。

於經單取代之苯基自由基中，取代基可位於2-、3-或4-位置上，而以3-及4-位置為較佳。若苯經二取代，則取代基可位於相對於另一個之1,2-、1,3-或1,4-位置上。較佳地，於經二取代之苯基自由基中，該二個自由基係排列於相對於鍵聯部位之3-及4-位置上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 13 )

又，芳基可為其中 1 至 5 個碳原子可由 1 至 5 個雜原子置換之單或多環芳族環系，例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、幸啉基、 $\beta$ -咔啉基，或此等自由基之苯并-稠合、環戊并-、環己并-、環庚并-稠合之衍生物。

此等雜環可經如前述於碳環芳基系統中之相同取代基取代。

於此系列芳基中，以具有 1-3 個選自 N、O、S 之雜原子的單或雙環芳族環系為較佳，其可經 1-3 個選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、氟、Cl、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、三氟甲基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基之取代基取代。

於此情形下，特別較佳者為具有 1-3 個選自 N、O、S 之雜原子的單或雙環芳族 5-10-員環系為較佳，其可經 1-2 個選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基之取代基取代。

L-或 D-胺基酸可為天然或非天然之胺基酸。以 $\alpha$ -胺基酸為較佳。可提及之實例為(參照，胡本-威利(Houben-

自  
理  
師

## 五、發明說明 ( 14 )

Weyl), 有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie), 卷 XV/1 與 2, 喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag), 斯圖加特(Stuttgart), 1974 ) :

Aad、Abu、 $\gamma$ Abu、ABz、2ABz、 $\epsilon$ Aca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、 $\beta$ Aib、Ala、 $\beta$ Ala、 $\Delta$ Ala、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、(Cys)<sub>2</sub>、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、 $\beta$ Lys、 $\Delta$ Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orn、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、 $\Delta$ Pro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、 $\beta$ Thi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、第三-丁基甘胺酸(Tbg)、新戊基甘胺酸(Npg)、環己基甘胺酸(Chg)、環己基丙胺酸(Cha)、2-噻吩基丙胺酸(Thia)、2,2-二苯胺基乙酸、2-(對-甲苯基)-2-苯胺基乙酸、2-(對-氯苯基)胺基乙酸；

此外：

代理人  
律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

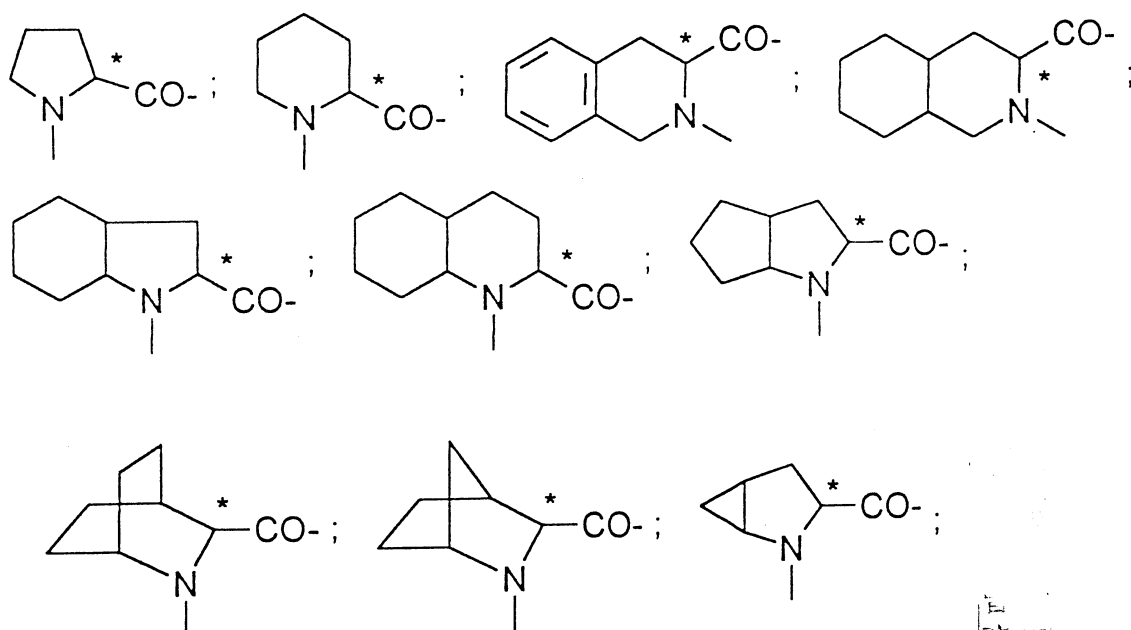
訂

象



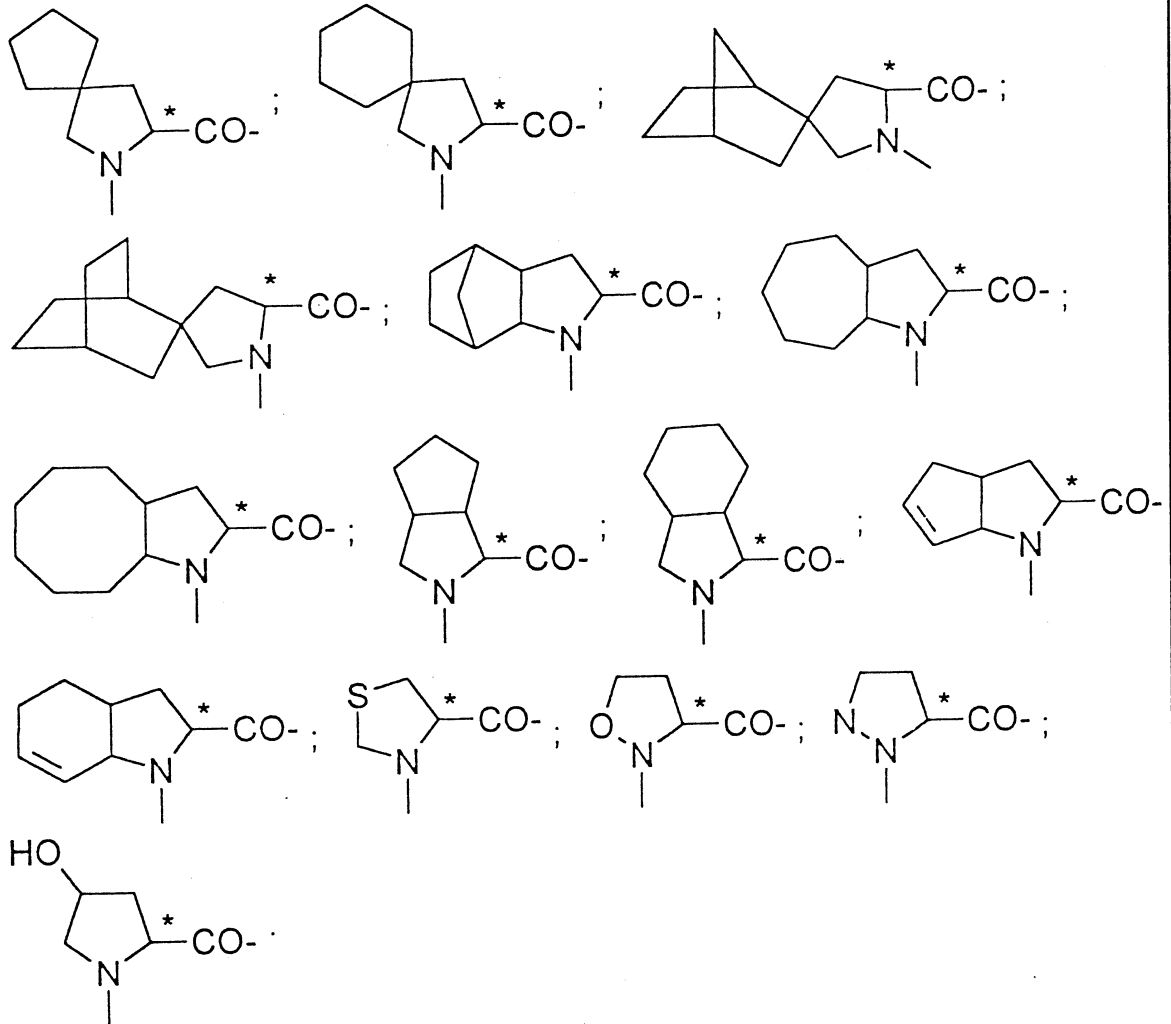
五、發明說明 ( 15 )

吡咯啉-2-羧酸；六氫吡啶-2-羧酸；1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸；十氫異喹啉-3-羧酸；八氫吲哚-2-羧酸；十氫喹啉-2-羧酸；八氫環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2-氮雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸；2-氮雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸；2-氮雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸；2-氮螺[4.4]壬烷-3-羧酸；2-氮螺[4.5]癸烷-3-羧酸；螺(雙環[2.2.1]庚烷-2,3-吡咯啉-5-羧酸；螺(雙環[2.2.2]辛烷-2,3-吡咯啉-5-羧酸；2-氮三環[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]癸烷-3-羧酸；十氫環庚烷并[b]吡咯-2-羧酸；十氫環辛烷并[c]吡咯-2-羧酸；八氫環戊烷并[c]吡咯-2-羧酸；八氫異吲哚-1-羧酸；2,3,3a,4,6a-六氫環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2,3,3a,4,5,7a-六氫吲哚-2-羧酸；四氫噻唑-4-羧酸；異噁唑啉-3-羧酸；吡啶啉-3-羧酸；羥基吡咯啉-2-羧酸，其皆可視需要經取代（參見下列分子式）：



律師  
師人

五、發明說明 ( 16 )



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

以上述自由基為主之雜環，經揭示於，例如， US-A-4,344,949 ; US-A-4,374,847 ; US-A-4,350,704 ; EP-A 29,488 ; EP-A 31,741 ; EP-A 46,953 ; EP-A 49,605 ; EP-A 49,658 ; EP-A 50,800 ; EP-A 51,020 ; EP-A 52,870 ; EP-A 79,022 ; EP-A 84,164 ; EP-A 89,637 ; EP-A 90,341 ; EP-A 90,362 ; EP-A 105,102 ; EP-A

代理人  
律師

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 17 )

109,020 ; EP-A 111,873 ; EP-A 271,865 及 EP-A 344,682 。

胺基酸亦可進一步表現為酯類或醯胺類，例如，甲基酯、乙基酯、異丙基酯、異丁基酯、第三-丁基酯、苯甲基酯、乙基醯胺、半卡肼或 $\omega$ -胺基-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基醯胺。

胺基酸之官能基可以受保護之形式表現。適宜之保護基，例如，甲烏拉坦保護基、羧基保護基與側鏈保護基，經敘述於胡布赫(Hubbuch)，聯繫(Kontakte)(默克(Merck)) 1979，第3號，第14至23頁，以及於比爾斯巴哈(Büllesbach)，聯繫(默克)，第1號，第23至35頁。特別可提及者如下：Aloc、Pyoc、Fmoc、Toboc、Z、Boc、Ddz、Bpoc、Adoc、Msc、Moc、Z(NO<sub>2</sub>)、Z(Hal<sub>n</sub>)、Bobz、Iboc、Adpoc、Mboc、Acm、第三-丁基、OBzl、ONbzl、OMbzl、Mob、Pic、Trt。

式 I 化合物之生理上可耐受鹽類為，特別是，醫藥上可使用或無毒性之鹽類。此等鹽類係從，例如，含有酸性基團例如羧基之式 I 化合物，與鹼金屬或鹼土金屬，例如，Na、K、Mg 及 Ca，以及與生理上可耐受之有機胺類，例如三乙胺、乙醇胺或參(2-羥乙基)胺形成。含有鹼性基團例如胺基、醯胺基或胍基之式 I 化合物，與無機酸，例如，氫氯酸、硫酸、磷酸，以及與有機羧酸或磺酸，例如，醋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 18 )

酸、檸檬酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲磺酸或對-甲苯磺酸。

根據本發明之式 I 化合物可含有具光學活性之碳原子，其獨立地可具有 R 或 S 組態，而因此可以純鏡像異構物或純非鏡像異構物之形式，或以鏡像異構混合物或非鏡像異構混合物之形式存在。本發明皆關於純鏡像異構物與鏡像異構混合物，以及關於非鏡像異構物與非鏡像異構混合物。本發明涵蓋含兩種立體異構物，與含多於兩種式 I 之立體異構物，以及以所有立體異構物比例存在的混合物。

若 A、D 與 F 獨立地為  $-CR^2=CR^3-$ ，則根據本發明之式 I 化合物可表現呈 E/Z 異構混合物。本發明皆關於純 E 與 Z 異構物，以及關於以所有比例存在的 E/Z 異構混合物。非鏡像異構物，包括 E/Z 異構物，可藉由層析術分離成為各別之異構物。消旋混合物可藉由於不對稱相之層析術或藉由解析作用分離成為兩種鏡像異構物。

根據本發明之式 I 化合物又可含有不穩定之氫原子，即，以各種互變異構形式存在。本發明亦關於此等互變異構物。

較佳之式 I 化合物為該等其中：

曾代  
律師  
師人

## 五、發明說明 ( 19 )

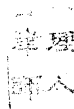
- A 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(O)O-、-NR<sup>2</sup>-C(O)S-、-NR<sup>2</sup>-C(S)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(S)O-、-NR<sup>2</sup>-C(S)S-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-O-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷二基、-C≡C-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-、-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-O-、-S(O)<sub>n</sub>-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-、-CO-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-CO-、-NR<sup>2</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-、-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-S(O)<sub>n</sub>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基單-或二取代；
- B 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-或-C≡C-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基單-或二取代；
- D 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基或-O-、-NR<sup>2</sup>-、-CO-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-CO-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(S)-NR<sup>2</sup>-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CO-、-CS-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-、-S-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-、-C≡C-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基單-或二取代；
- E 為 6-員芳族環系，其視需要含有 1 或 2 個氮原子，且視需要經 1-3 個相同或相異選自 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、氟、Cl 與 OH 之自由基取代；
- F 係如 D 所定義；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

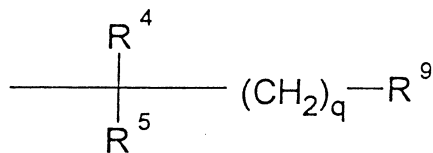
訂

泉



## 五、發明說明 ( 20 )

G 為

Y 為直接鍵或-NR<sup>2</sup>-;

R<sup>1</sup> 為 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-、或 4-10-員單-或多環芳族或非芳族環系，其視需要含有 1-4 個選自 N、O 與 S 之雜原子，且可視需要經選自 R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 與 R<sup>14</sup> 之取代基單-或多取代；

R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 獨立地為 H、視需要經氫單-或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、H<sub>2</sub>N、(R<sup>8</sup>O)R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基-R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>N-C(=NR<sup>8</sup>)-、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>N-C(=NR<sup>8</sup>)-NR<sup>8</sup>-或、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧羰基；

R<sup>4</sup> 為(C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基，對於環烷基自由基可能為單-或多環，飽和或單-或多未飽和，且可經如 R<sup>6</sup> 中所述之情形取代，或為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

 曹代  
 律師  
 師人

## 五、發明說明 ( 21 )

$R^6OR^7$ 、 $R^6SR^7$ 、 $R^6CO_2R^7$ 、 $R^6OC(O)R^7$ 、 $R^6-$   
 $(C_5-C_{14})$ -伸芳基- $R^7$ 、 $R^6N(R^2)R^7$ 、 $R^6R^8NR^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)OR^7$ 、 $R^6S(O)_nN(R^2)R^7$ 、  
 $R^6OC(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6C(O)N(R^2)R^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^7$ 、  
 $R^6S(O)_nR^7$ 、 $R^6SC(O)N(R^2)R^7$ 、 $R^6C(O)R^7$ 、  
 $R^6N(R^2)C(O)R^7$ 、 $R^6N(R^2)S(O)_nR^7$ ；

$R^5$  為 H、 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_3-C_8)$ -環烷基、 $(C_3-C_8)$ -  
 環烷基- $(C_1-C_6)$ -烷二基、 $(C_5-C_{10})$ -芳基、 $(C_5-C_{10})$ -  
 芳基- $(C_1-C_6)$ -烷二基，對於烷基自由基，其可能經氟  
 單-或多取代；

$R^6$  為 $(C_{10}-C_{16})$ -環烷基、 $(C_{10}-C_{16})$ -環烷基- $(C_1-C_6)$ -烷二  
 基，對於環烷基自由基可能為雙-或三環，飽和或單-  
 或多未飽和，且可經視需要經氟單-或多取代之 $(C_1-$   
 $C_6)$ -烷基、 $(C_5-C_6)$ -環烷基、 $(C_5-C_6)$ -環烷基- $(C_1-C_6)$ -  
 烷二基、 $(C_5-C_{10})$ -芳基、 $(C_5-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_6)$ -烷二  
 基、 $(C_1-C_6)$ -烷氧基、 $(C_5-C_{10})$ -芳氧基、 $(C_5-C_{10})$ -芳  
 基- $(C_1-C_6)$ -烷二基氧基、 $NH_2$ 、單-或二- $(C_1-C_6)$ -烷  
 基)-胺基、 $=O$ 、 $OH$ 、氟或 Cl 單-或多取代；

$R^7$  為直接鍵或 $(C_1-C_6)$ -烷二基；

曾代  
 律師  
 印人

## 五、發明說明 ( 22 )

R<sup>8</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基，對於烷基自由基，其可能經氟單-或多取代；

R<sup>9</sup> 為 C(O)R<sup>10</sup>、C(S)R<sup>10</sup>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>、P(O)(R<sup>10</sup>)<sub>n</sub> 或飽和或未飽和之四至八-員雜環，其含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O、S 之雜原子；

R<sup>10</sup> 為 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基氧基、NH<sub>2</sub>、單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-胺基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-二烷胺基羰基亞甲氧基；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> 獨立地為 H、視需要經氟單-或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、H<sub>2</sub>N、(R<sup>8</sup>O)R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-伸芳基-R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷二基-N(R<sup>2</sup>)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>2</sup>)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-、=O、=S；

代理人  
律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉



## 五、發明說明 ( 23 )

n 為 1 或 2 ；

q 0 為或 1 ；者，

以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物；  
以及其生理上可耐受之鹽類。

特別較佳之式 I 化合物為該等其中：

A 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(O)O-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷二基、-C≡C-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-、-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-O-、-CO-、-NR<sup>2</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基單-或二取代；

B 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基單-或二取代；

D 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基或-O-、-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-CO-、-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基單-或二取代；

E 為伸苯基或吡啶二基，其視需要經 1-3 個相同或相異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

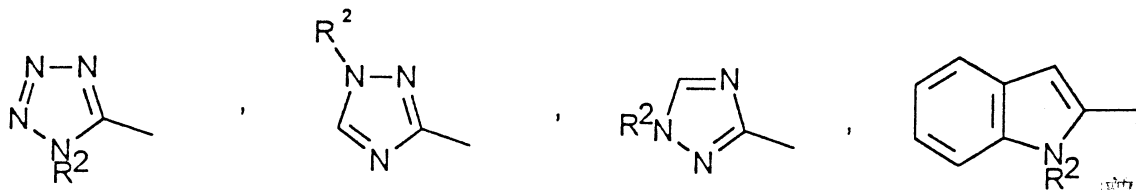
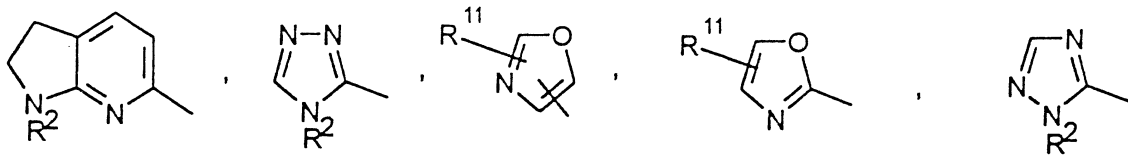
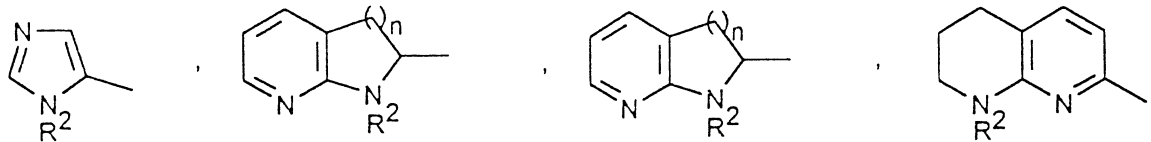
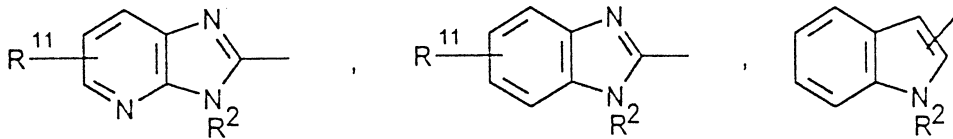
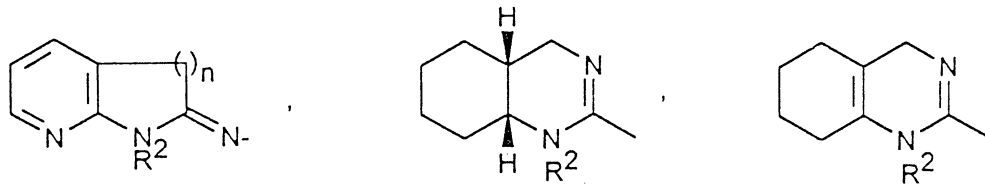
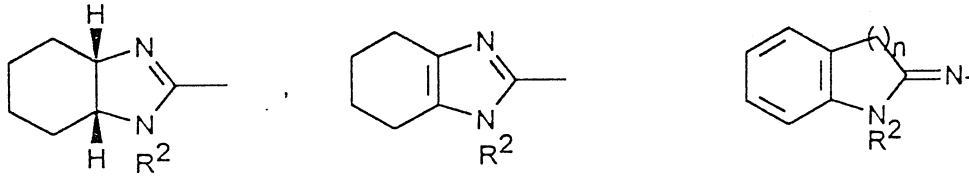
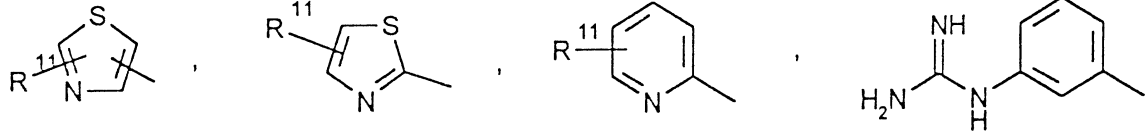
裝

訂

線



五、發明說明 ( 25 )



曹代  
律師  
印人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 26 )

$R^2$  與  $R^3$  獨立地為 H、視需要經氟單-或多，較佳地為六次，取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、H<sub>2</sub>N、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-伸芳基-R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>NHR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>NHC(O)R<sup>7</sup>、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-；

$R^4$  為(C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基，對於環烷基自由基可能為二-或三環，且經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基、NH<sub>2</sub>、=O 或單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-胺基 1-3 次取代；或為 R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>NHC(O)OR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>N(R<sup>2</sup>)R<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>OC(O)NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>C(O)NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>NHC(O)NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>NHC(O)R<sup>7</sup>；

$R^5$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基；

$R^6$  為(C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基，對於環烷基自由基可能為雙-或三環，且可經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基、

曾代  
律師  
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 27 )

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基、NH<sub>2</sub>、=O 或單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-胺基 1-3 次取代；

R<sup>7</sup> 為直接鍵或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基；

R<sup>8</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基，對於烷基自由基，其可能經 1-6 個氟原子取代；

R<sup>9</sup> 為 C(O)R<sup>10</sup>；

R<sup>10</sup> 為 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基、NH<sub>2</sub>、單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-胺基；

R<sup>11</sup> 為 H、視需要經氟單-或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、H<sub>2</sub>N、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-伸芳基-R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>NHC(O)R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>7</sup>、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-、=O；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 28 )

n 為 1 或 2 ；

q 0 為或 1 ；者，

以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物；  
 以及其生理上可耐受之鹽類。

非常特別較佳之式 I 化合物為該等其中：

A 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-  
 NR<sup>2</sup>-C(O)O-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>-、-  
 NR<sup>2</sup>-CO-或-NR<sup>2</sup>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基單-或二  
 取代；

B 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基；

D 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基或-O-、-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-CO-、  
 -C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-，其各別可經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 烷二基單-或二取代；

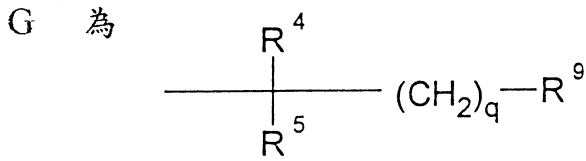
E 為伸苯基或吡啶二基，其視需要經 1 或 2 個選自 R<sup>2</sup>  
 與 R<sup>3</sup> 之自由基取代；

F 為直接鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基、或-O-、-CO-NR<sup>2</sup>-、-

律理  
 師人

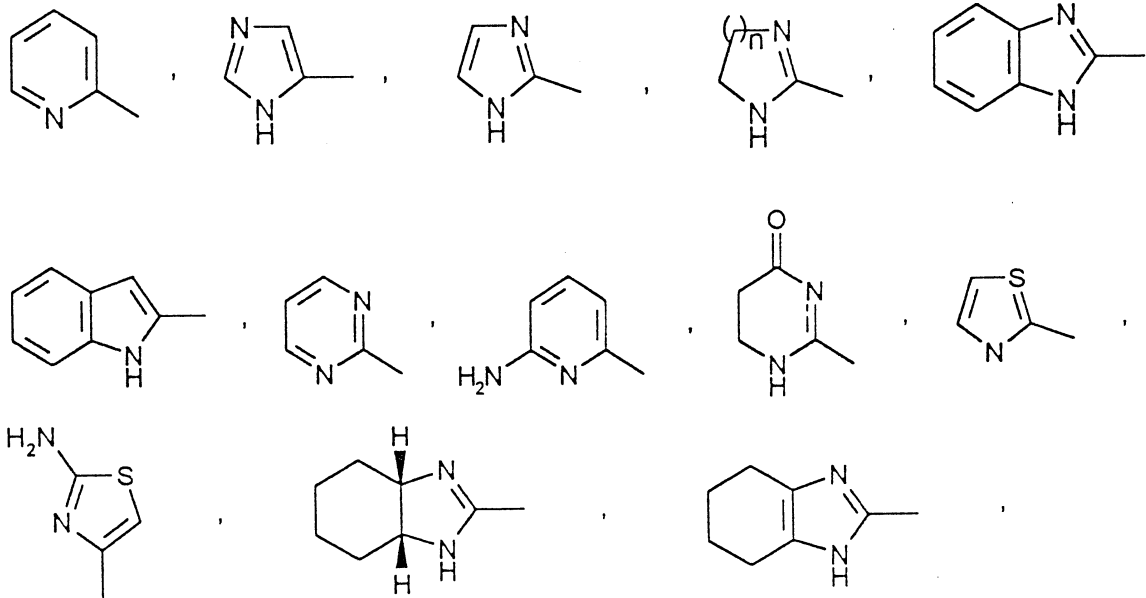
五、發明說明 ( 29 )

NR<sup>2</sup>-CO-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-OC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-、  
-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-、-CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-、-C≡C-，其各別可經(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)-烷二基單-或二取代；



Y 為直接鍵或-NH-；

R<sup>1</sup> 為 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-、



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

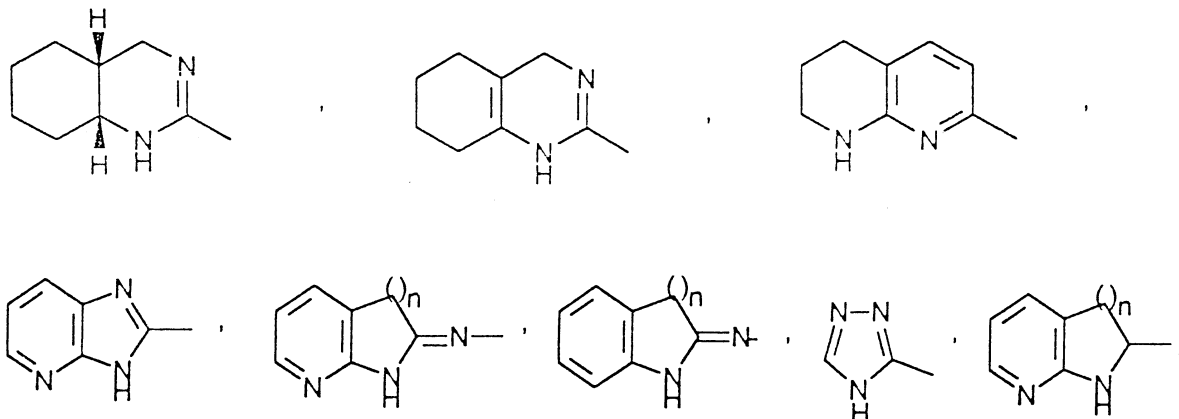
裝

訂

泉

代理  
理人

## 五、發明說明 ( 30 )



$R^2$  與  $R^3$  獨立地為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷二基、苯基、苄基、H<sub>2</sub>N、R<sup>8</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>NHC(O)R<sup>7</sup>、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-、H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-

$R^4$  為(C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基，或為 R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>NR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>NHC(O)OR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>OC(O)NHR<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>C(O)NHR<sup>7</sup>，該環烷基較佳為 1-金剛烷基或 2-金剛烷基，而該環烷基烷二基較佳為金剛烷基-1-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基或金剛烷基-2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基，且對於彼等自由基可能經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基、=O 或單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-胺基、經上述取代基 1 或 2 次取代之金剛烷基或經上述為特別較佳取代基 1 或 2 次取代之(C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基 1 或 2 次取代；

律師  
師人



## 五、發明說明 ( 31 )

R<sup>5</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、三氟甲基；

R<sup>6</sup> 為(C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基、(C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基，該環烷基較佳為 1-金剛烷基或 2-金剛烷基，而該環烷基烷二基較佳為金剛烷基-1-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基或金剛烷基-2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基，且對於彼等自由基可經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基、=O 或單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-胺基、經上述取代基 1 或 2 次取代之金剛烷基，或經上述為特別較佳取代基 1 或 2 次取代之(C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基 1 或 2 次取代；

R<sup>7</sup> 為直接鍵或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷二基；

R<sup>8</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷二基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷二基；

R<sup>9</sup> 為 C(O)R<sup>10</sup>；

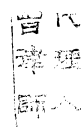
R<sup>10</sup> 為 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷羰氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基、NH<sub>2</sub>、單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)-胺基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 ( 32 )

n 為 1 或 2 ；

q 0 為或 1 ；者，

以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物；  
以及其生理上可耐受之鹽類。

尤其較佳之之式 I 化合物為該等其中：

A 為 -NH-C(O)- ；

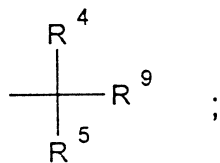
B 為 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基 ；

D 為 -O-、-NR<sup>2</sup>-C(O)-、-C(O)-NR<sup>2</sup>-或直接鍵 ；

E 為 仲苯基或吡啶二基 ；

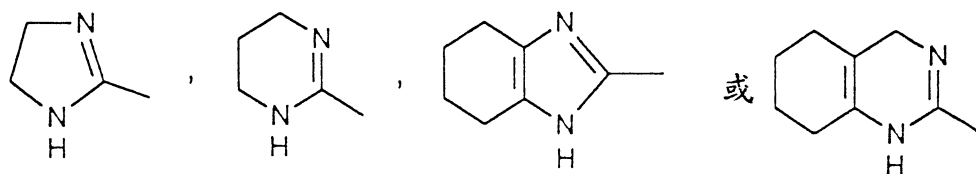
F 為 -CH<sub>2</sub>-或 -C(O)NHCH<sub>2</sub>- ；

G 為



Y 為直接鍵 ；

R<sup>1</sup> 為 H<sub>2</sub>N-C(=NH)-、



曾  
律師  
師人

## 五、發明說明 ( 33 )

R<sup>2</sup> 為 H 或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

R<sup>4</sup> 為 R<sup>6</sup>OC(O)NH-

R<sup>5</sup> 為 H；

R<sup>6</sup> 為金剛烷基-1-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基、金剛烷基-2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
烷二基、1-金剛烷基、2-金剛烷基、較佳地經(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
烷氧基、苯氧基或苄氧基 1 或 2 次取代之金剛烷基，  
或可經上述取代基 1 或 2 次取代之(C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷  
基；

R<sup>9</sup> 為 C(O)R<sup>10</sup>；

R<sup>10</sup> 為 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基、苯氧基、苄氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
烷氧羰基氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基氧基；者，

以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物；

以及其生理上可耐受之鹽類。

式 I 化合物一般可例如於匯聚合成過程中，藉由將二  
或多個可逆向合成地衍生自式 I 之片段鍵聯而製備得。於  
式 I 化合物之製備中，通常可在合成過程中，需要暫時藉  
由適用於合成問題，且為習於該項技藝人士所已知之保護  
基策略方式，將可能於各別合成步驟中導致不希望之反應  
或副反應地官能基阻斷。片段偶合方法並不限定於以下實  
施例，但通常可應用於合成式 I 化合物。

例如，如下類型之式 I 化合物



## 五、發明說明 ( 34 )



其中於式 I 中之 F 為  $-C(O)NR^2-$ ，可藉由將式 II 化合物



其中 M 為羥基羰基、 $(C_1-C_6)$ -烷氧羰基、經活化之羧酸衍生物如酸氯化物、具活性之酯類或混合型酐類，與  $HNR^2-G$  縮合而製備得。

對於將二片段縮合而伴隨形成一醯胺鍵之作用，係有利地使用胜肽化學本身已知之偶合方法（參見，例如胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 15/1 與 15/2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，1974)。位此目的，照例係需要於縮合期間藉由可逆性保護基，將存在之非反應胺基保護。相同情形亦應用於未參與該反應之羧基，較佳地使用 $(C_1-C_6)$ -烷基、苄基或第三-丁基酯類。若所產生之胺基仍以硝基或氟基表現，而僅於偶合作用後藉由氫化作用形成時，則毋需胺基保護作用。經偶合作用後，將存在之保護基以適宜方式去除。例如， $NO_2$  基（胍基保護基）、苄氧羰基與苄基酯類可藉由氫化作用去除。第三-丁基類型之保護基係於酸性條件下裂解，而 9-苄基甲氧羰基自由基係藉由第二級胺類去除。

習代  
建理  
師人

## 五、發明說明 ( 35 )

其中  $R^1$  具有所指示定義，Y 為  $-NR^2-$  或 A 為  $-C(O)-$  之式 I 化合物可，例如，藉由胜肽化學一般已知之偶合方法，藉由將  $R^1-NR^2H$  與  $HO_2C-B-D-E-F-G$  偶合而製備得。

其中  $R^9 = SO_2R^{10}$  之式 I 化合物係，例如，藉由將其中  $R^9 = SH$  之式 I 化合物以得自文獻之已知方法（參照，胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 E12/2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，斯圖加特(Stuttgart) 1985，p. 1058 及後續等頁) 氧化成其中  $R^9 = SO_3H$  之式 I 化合物，然後從其直接或經由相對應之磺酸鹵化物，藉由酯化作用或醯胺鍵之鍵聯而製備其中  $R^9 = SO_2R^{10}(R^{10} \neq OH)$  之式 I 化合物。若需要，於進行氧化反應之前先藉由適宜保護基，將分子中對氧化作用敏感之基團，例如，胺基、醯胺基或胍基保護。

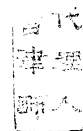
其中  $R^9 = S(O)R^{10}$  之式 I 化合物係，例如，藉由將其中  $R^9 = SH$  之式 I 化合物轉化成相對應之硫化物( $R^9 = S-$ )，然後與間-氯過氧苯甲酸氧化成亞磺酸( $R^9 = SO_2H$ ) (參照，胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 E11/1，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，斯圖加特(Stuttgart) 1985，p. 618 及後續等頁)，從其可藉由得自文獻之已知方法製備得相對應之亞磺酸酯類或醯胺類  $R^9 = S(O)R^{10}(R^{10} \neq OH)$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象



## 五、發明說明 ( 36 )

通常，亦可使用其他得自文獻之已知方法製備其中  $R^9 = S(O)_nR^{10}$  ( $n = 1, 2$ ) 之式 I 化合物 (參照，胡本-威利 (Houben-Weyl)，有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie)，卷 E11/1，喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag)，斯圖加特 (Stuttgart) 1985，p. 618 及後續等頁或卷 E11/2，斯圖加特 (Stuttgart) 1985，p. 1055 及後續等頁)。

其中  $R^9 = P(O)(R^{10})_n$  ( $n = 1, 2$ ) 之式 I 化合物，係藉由得自文獻之已知方法從適宜之前驅物合成得 (參照，胡本-威利 (Houben-Weyl)，有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie)，卷 E1 與 E2，喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag)，斯圖加特 (Stuttgart) 1982)，該所選之合成方法適用於標靶分子。

其中  $R^9 = C(S)R^{10}$  之式 I 化合物，可藉由得自文獻之已知方法製備得 (參照，胡本-威利 (Houben-Weyl)，有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie)，卷 E5/1 與 E5/2，喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag)，斯圖加特 (Stuttgart) 1985)。

其中  $R^9 = S(O)_nR^{10}$  ( $n = 1, 2$ )、 $P(O)(R^{10})_n$  ( $n = 1, 2$ ) 或  $C(S)R^{10}$  之式 I 化合物，當然亦可藉由適當之片段偶合作用 (如前所述) 製備得，例如，當，例如，欲將 (市售可得之) 胺基磺酸、胺基亞磺酸、胺基膦酸或胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

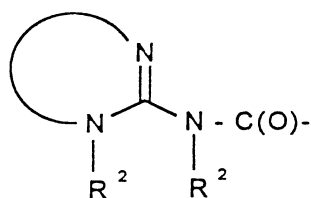
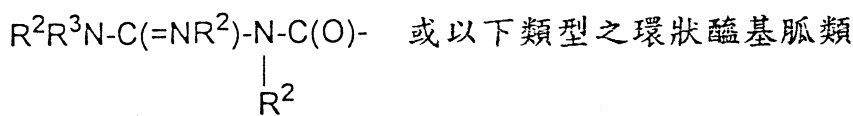
訂

泉

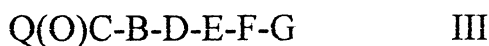
五、發明說明 ( 37 )

亞膦酸或從其衍生得之衍生物，例如酯類或醯胺類包含於式 I 之 F-G 中。

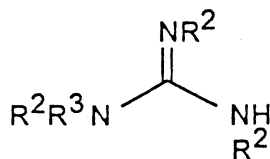
其中 R<sup>1</sup>-Y-A-為



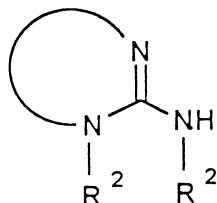
之式 I 化合物可，例如，藉由將式 III 化合物



其中 Q 為可容易經親核性取代之脫離基，與以下類型之適當胍（衍生物）



或以下類型之環狀胍（衍生物）



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

百代律師

## 五、發明說明 ( 38 )

反應而製備得。

式 III 之經活化酸衍生物，其中 Q 為烷氧基，較佳為甲氧基，苯氧基，苯硫基或甲硫基，2-吡啶硫基，氮雜環，較佳為 1-咪唑基，係有利地以本身已知之方法，從以其為主之羧酸(Q = OH)或羰基氯化物(Q = Cl)而獲得。後者依次以本身已知之方法，從以其為主之羧酸(Q = OH)，例如藉由與硫醯氯反應而獲得。

除了羰基氯化物(Q = Cl)之外，其他 Q(O)C-類型之經活化酸衍生物可以本身已知之方法，從以其為主之羧酸(Q = OH)，例如，甲基酯類(Q = OCH<sub>3</sub>)係藉由以氣態 HCl 於甲醇中處理，咪唑化物(Q = 1-咪唑基)係藉由以羰基二咪唑處理[參照，史塔伯(Staab)，Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)]，混合之酐類(Q = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC(O)O 或 TosO)係藉由以 Cl-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或甲磺醯氯於三乙胺存在下，於惰性溶劑中處理而製備得。羧酸之活化作用亦可與二環己羰二亞胺(DCCI)或與四氟硼酸 O-[(氟基(乙氧基-羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基鈾("TOTU") [威斯(Weiss)與克洛馬(Krommer)，Chemiker Zeitung 98, 817 (1974)] 及其他習用於胜肽化學之活化劑完成。許多適合製備式 II 經活化羧酸衍生物之方法，經指示於原始文獻 J.馬奇(March)，高等有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第三版(約翰威利父子(John Wiley & Sons)，1985)，第 350 頁

現代  
管理  
對人

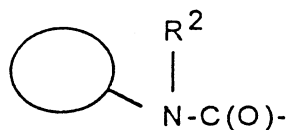


## 五、發明說明 ( 39 )

中。

式 III 之經活化羧酸衍生物與各別脲（衍生物）之反應，係以本身已知之方法於質子性或非質子性極性但為惰性之有機溶劑中完成。於此方面，甲醇、異丙醇或 THF，20 °C 至高達此等溶劑沸點之溫度，可提供適合甲基酯類(Q = OCH<sub>3</sub>)與各別脲類之反應條件。於大多數式 III 化合物與不含鹽脲類之反應的個案中，該反應有利地係於非質子惰性溶劑如 THF、二甲氧乙烷、二噁烷中完成。若使用鹼（例如，NaOH）時，則亦可能於式 III 化合物與脲類之反應中使用水做為溶劑。若 Q = Cl，則該反應有利地伴隨添加酸去除劑，例如以過量脲（衍生物）之形式與氫鹵酸結合而完成。

其中 R<sup>1</sup>-Y-A 為 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-C(O)- 或包含以下類型之單或多環的系統



之式 I 化合物可以類似方法獲得。

其中 R<sup>1</sup>-Y-A 為 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>- (n = 1, 2) 類型之磺基-或亞磺基脲，或為 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

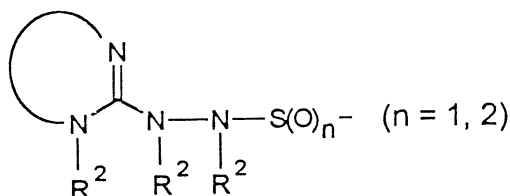
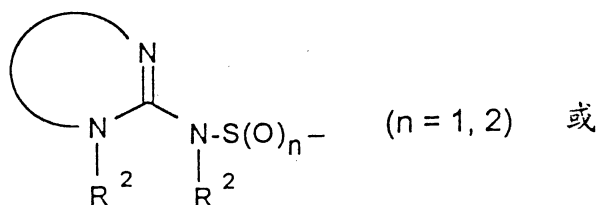
裝

訂

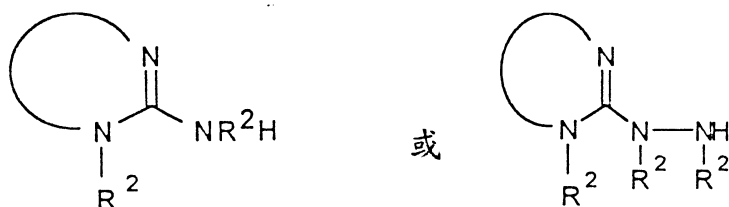
象

五、發明說明 ( 40 )

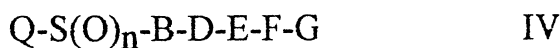
$NR^2-NR^2-S(O)_n-$  ( $n = 1, 2$ ) 類型之磺基-或亞磺基胺基胍  
或



之式 I 化合物，係藉由得自文獻之已知方法，將  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2H$  或  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-NR^2H$  或



與式 IV 之亞磺酸或磺酸衍生物



其中 Q 為，例如，Cl 或  $NH_2$ ，類似於 S.伯特威爾(Birtwell) 等人，J. Chem. Soc. (1946) 491 或胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 E12/2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

經濟部中央標準局頁

五、發明說明 ( 41 )

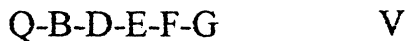
斯圖加特(Stuttgart) 1983 , p. 620 及後續等頁之方法反應而製備得。

其中 R<sup>1</sup>-Y-A-為 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>- (n = 1 , 2), 或 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>- (n = 1 , 2), 或為包含以下類型之單或多環的系統



(n = 1 , 2)-之式 I 化合物，可以類似方法獲得。

其中 Y 具有所指示定義，A 為-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>-C(O)O-、-NR<sup>2</sup>-C(O)S-且 R<sup>1</sup> 為 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-、R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-或如上數所指定之 4-10-員單-或多環芳族或非芳族環系，且可經其中所述取代之式 I 化合物係，例如，藉由將式 V 化合物



其中 Q 為 HNR<sup>2</sup>-、HO 或 HS，與適宜之碳酸衍生物，較佳為光氣、二光氣(氯甲酸三氯甲酯)、三光氣(碳酸雙三氯甲酯)、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、碳酸雙(1-羥基-1-H-苯并三唑基)酯或 N,N'-羰基二咪唑，於對所使用試劑為情

一  
璋  
理  
師  
人

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

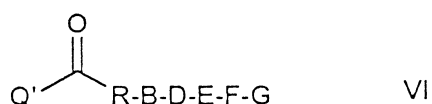
裝

訂

象

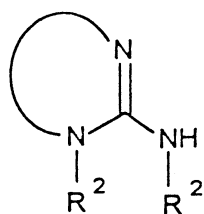
五、發明說明 ( 42 )

性之溶劑，較佳地為 DMF、THF 或甲苯中，於 -20 °C 至高  
達此等溶劑沸點之溫度，較佳地為 0 °C 至 60 °C 下反應，首  
先得得到式 VI 之經取代碳酸衍生物

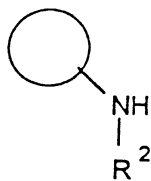


其中 R 為 -NR<sup>2</sup>-、-O- 或 -S-，且 Q' (視所使用之碳酸衍生物  
而定) 為氯、乙氧基、異丁基、苯并三唑-1-氧基或 1-咪唑  
基。

此等衍生物-其中 Y 為直接鍵之情形下-與 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-  
C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>H 或 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>H 或，若 Y 為 -NR<sup>2</sup>-，  
其與 R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-NR<sup>2</sup>H 或 R<sup>2</sup>-C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-  
NR<sup>2</sup>H 或與包含以下類型之單或多環的系統

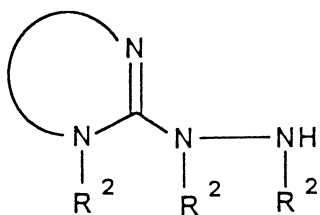


或

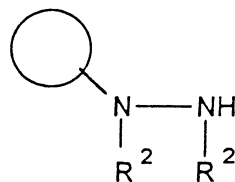


或

(Y = 直接鍵)



或



(Y = NR<sup>2</sup>)

曾  
理  
師

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 43 )

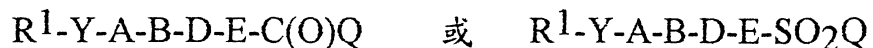
係如上於製備醯基脲（衍生物）中所述完成。

其中 F 為  $-NR^2-C(O)-NR^2-$  或  $-NR^2-C(S)-NR^2-$  之式 I 化合物係，例如，藉由將式 VII 化合物



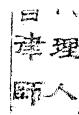
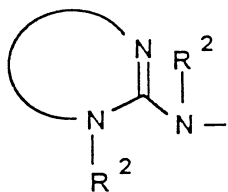
與異氰酸酯  $OCN-G$  或異硫氰酸酯  $SCN-G$ ，藉由自文獻得知之方法反應而製備得。

其中 F 為  $-C(O)-NR^2-$ 、 $-SO_2NR^2-$  或  $-C(O)O-$  之式 I 化合物係，例如，藉由將



（Q 為可容易經親核性取代之脫離基，例如，OH、Cl、 $OCH_3$  等）與  $HR^2N-G$  或  $HO-G$ ，藉由自文獻得知之方法反應而製備得。

其中 Y 為直接鍵且  $R^1-A$  包含以下類型之單或多環的系統

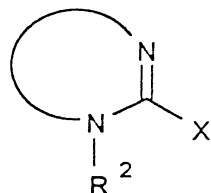


## 五、發明說明 ( 44 )

之式 I 化合物可，例如，藉由將式 VIII 化合物

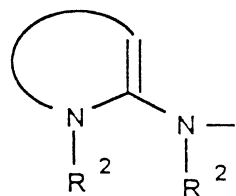


與以下類型之單或多環



其中 X 為可容易經親核性取代之脫離基，例如，鹵素、SH、SCH<sub>3</sub>、SOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 HN-NO<sub>2</sub>，藉由自文獻得知之方法反應（參見，例如，A.F.麥凱(Mckay)等人，J. Med. Chem. 6 (1963) 587，M.N.布赫曼(Buchman)等人，J. Am. Chem. Soc. 71 (1949)，766，F.瓊恩(Jung)等人，J. Med. Chem. 34 (1991) 1110 或 G.索巴(Sorba)等人，Eur. J. Med. Chem. 21 (1986) 391 ) 而製備得。

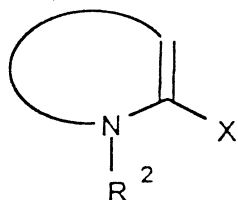
其中 Y 為直接鍵且 R<sup>1</sup>-A-包含以下類型之單或多環



之式 I 化合物可，例如，藉由將式 VIII 化合物與以下類型之化合物

律理  
師人

## 五、發明說明 ( 45 )



其中 X 為脫離基，例如， $-SCH_3$ ，藉由自文獻得知之方法反應(參照，例如，T 西洛奇(Hiroki)等人，合成(Synthesis) (1984) 703 或 M. 普凱艾薩(Purkayastha)等人，Indian J. Chem. Sect. B 30 (1991) 646 ) 而製備得。

其中 D 為  $-C\equiv C-$  之式 I 化合物可，例如，藉由將式 IX 化合物

X-E-F-G

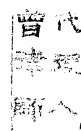
IX

其中 X 為 I 或 Br 與  $R^1-Y-A-B-C\equiv CH$  類型之化合物，於經鈀催化之反應，例如敘述於 A. 艾卡迪(Arcadi)等人，四面體書信(Tetrahedron Lett.) 1993, 34, 2813 或 E.C. 泰勒(Taylor)等人，J. Org. Chem. 1990, 55, 3222 所述之反應中，反應而製備得。

類似地，其中 F 為  $-C\equiv C-$  之式 I 化合物可，例如，藉由將式 X 化合物

 $R^1-Y-A-B-D-E-X$ 

X



## 五、發明說明 ( 46 )

其中 X 為 I 或 Br 與  $R^1-Y-A-B-C\equiv CH$  類型之化合物，於經鈀催化之反應中反應而製備得。

自文獻得知之製備方法係，例如，敘述於 J.馬奇 (March)，高等有機化學 (Advanced Organic Chemistry)，第三版 (約翰威利父子 (John Wiley & Sons)，1985) 中。

式 I 化合物及其生理上可耐受鹽類，可獨自呈醫藥品、互相混合成藥品或以可經內服或非經腸道投藥，且做為除了習用之醫藥上無毒賦形劑與添加劑外，尚含有有效劑量之至少一種式 I 化合物或其鹽類的活性組成之醫藥製劑形式，投藥予動物，較佳地投藥予哺乳動物，且特別是人類。該等製劑一般含有大約 0.5 至 90% (以重量計) 之治療上具活性化合物。

該等醫藥品可，例如以丸劑、片劑、經塗覆之片劑、糖包覆片劑、粒劑、硬與軟明膠膠囊、溶液、糖漿、乳液、懸浮液或噴霧劑混合物之形式經口服投藥。然而，亦可例如以栓劑之形式經直腸完成投藥，或例如以注射或注入溶液、微膠囊或藥棒之形式非經腸道地投藥，例如以軟膏或酊劑之形式經皮膚投藥，或例如以鼻部噴霧劑之形式經鼻部投藥。

醫藥製劑係以本身已知之方法，使用醫藥上為惰性之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 47 )

無機或有機賦形劑製備得。對於丸劑、片劑、糖包覆片劑與硬明膠膠囊之製造，可能使用，例如，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等。用於軟明膠膠囊與栓劑之賦形劑為，例如，脂質、蠟類、半固態與液態多醇類、天然或經硬化之油類等。適用於製備溶液與糖漿之賦形劑為，例如，水、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、多醇類等。適用於製造注射溶液之賦形劑為水、醇類、甘油、多醇類、植物油等。適合微膠囊、植入劑或藥棒之賦形劑為羥乙酸與乳酸之共聚物。

除了活性化合物與賦形劑以外，醫藥製劑亦可含有添加劑，例如，填充劑、增效劑、崩解劑、黏著劑、潤滑劑、溼潤劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑或芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、其他溶劑或助溶劑或用於達到儲存功效之試劑，以及用於改變滲透壓之鹽類、塗覆劑或抗氧化劑。彼等亦可含有二或多種式 I 化合物或其生理上可耐受鹽類；又，除了至少一種式 I 化合物之外，亦可含有一或多種治療上具活性之物質。

劑量可於廣範圍內有所變化，且適合針對各別個體案例之各別狀況。於經口服投藥之個案中，每日劑量一般為 0.01 至 50 毫克/公斤，較佳係 0.1 至 5 毫克/公斤，尤其是 0.3 至 0.5 毫克/公斤(體重)，以達到有效之結果；於靜脈內投藥之個案中，每日劑量一般為大約 0.01 至 100 毫克/公

習代  
津理  
師人

五、發明說明 ( 48 )

斤，較佳係 0.05 至 10 毫克/公斤(體重)。尤其在相對大量投藥之情形下，可將每日劑量劃分成多於一次，例如 2、3 或 4 部分投藥。於某些情形下，可能需要(適個別之功效而定)增加或減少所指示之每日劑量。

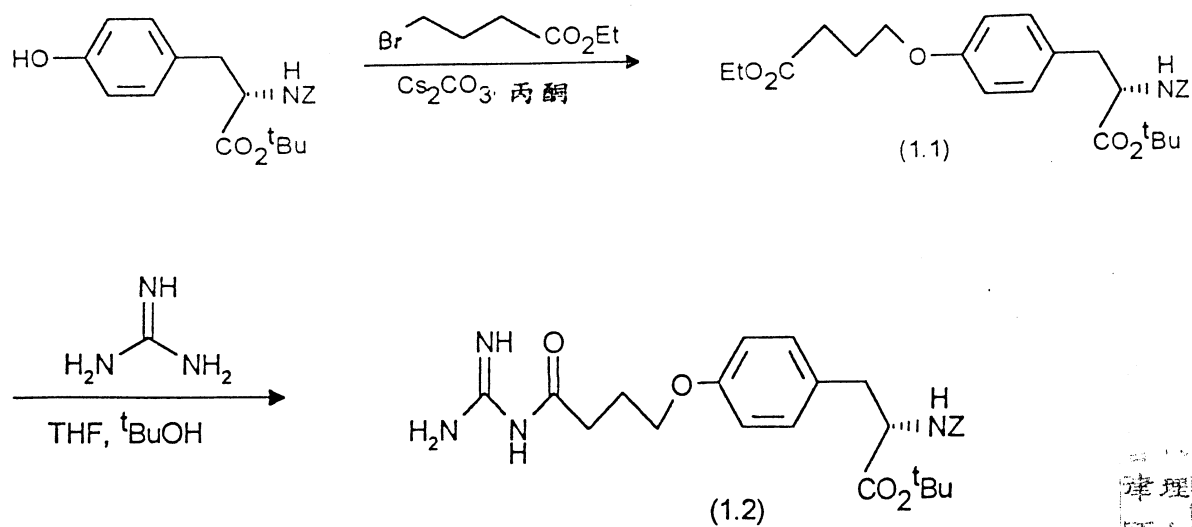
實施例

產物係藉由質譜及/或 NMR 光譜之方式鑑定。

實施例 1

(2S)-2-(1-金剛烷基-甲氧羰胺基)-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸 (1.5)

該合成係根據下列反應程序而完成：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

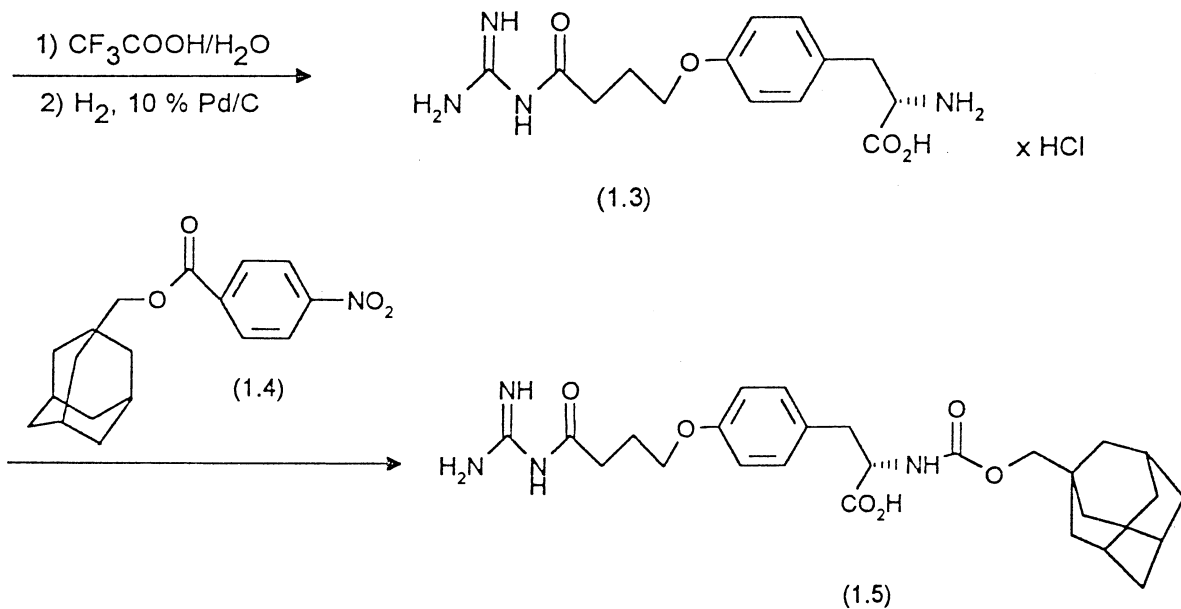
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

理  
研

五、發明說明 ( 49 )



1a) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (1.1)

將 8.29 毫升(57.9 毫莫耳) 4-四溴丁酸乙酯與 28.21 克 (86.58 毫莫耳)碳酸鉀，加入 21.5 克(57.9 毫莫耳)存於 280 毫升丙酮之 N-苄氧羰基酪胺酸第三-丁酯中，並將混合物伴隨攪拌加熱至迴流。經 2 小時後，將另外 2 毫升 4-四溴丁酸乙酯與 2 克碳酸鉀加入，再經 2 小時後，將另外 2 毫升 4-四溴丁酸乙酯與 3 克碳酸鉀加入，並且待靜置於室溫下過夜後，再次將 9 毫升 4-四溴丁酸乙酯加入，並將混合物加熱至迴流再另 6 小時。經冷卻後，將其過濾，將殘餘物以丙酮沖洗，並將濾液濃縮。將殘餘物吸收於二乙醚中，並將有機相依序以 3%強度之檸檬酸、 $3 \times \text{H}_2\text{O}$  及飽和

律師  
印

## 五、發明說明 ( 50 )

NaCl 溶液萃洗。將乙醚相通過  $MgSO_4$  乾燥，將乾燥劑濾除並將濾液於真空中濃縮。將殘餘物於矽石凝膠上使用  $CH_2Cl_2$  與  $CH_2Cl_2/MeOH$  (99/1) 進行層析術。獲得 31.3 克淡黃色油，其未經進一步純化即用於合成(1.2)。

1b) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (1.2)

將 3.64 克(61.69 毫莫耳)胍溶於 150 毫升第三-丁醇之溶液，加入 20 克(41.23 毫莫耳)(1.1)溶於 THF 之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。將另外 4.5 克溶於 150 毫升第三-丁醇之胍加入，並將反應溶液於室溫下攪拌 7 小時，濃縮至一半體積，並於室溫下再另攪拌 18 小時。將溶劑於真空中去除，並將殘餘物首先通過鹼性  $Al_2O_3$ ，使用  $CH_2Cl_2/MeOH/H_2O$  (95/5/0.5) 過濾，然後於矽石凝膠上，以 MPLC 之方式使用  $CH_2Cl_2/MeOH/醋酸$ (90/10/0.5) 進行層析術。獲得 8.6 克(42%)之(1.2)。

1c) (2S)-2-胺基-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸鹽酸鹽 (1.3)

將 30 毫升 95% 強度之三氟乙酸加入 8.6 克(17.3 毫莫耳)之(1.2)中，並將混合物於室溫下攪拌 25 分鐘。將反應混合物於旋轉蒸發器中濃縮，然後與甲苯濃縮兩次。將殘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 51 )

餘物吸收於稀醋酸中，以水處理並凍乾。將由此獲得之無色固體於矽石凝膠上，以 MPLC 之方式使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{醋酸}$  (90/10/0.5) 純化。經濃縮與凍乾後，得到 5.5 克(72%)之無色固體。

將 400 毫克此物質溶解於 30 毫升 MeOH 中，並於添加氯化氫甲醇溶液後，將苄氧羰基保護基經由 10% Pd/C 進行氫解性裂解。將所沈澱之產物藉由添加 DMF 溶解，將觸媒濾除，將濾液濃縮並將殘餘物凍乾。得到 320 毫克呈無色固體之(1.3)。

## 1d) 4-硝苯基碳酸 1-金剛烷基甲酯 (1.4)

將 605 毫克(3 毫莫耳)氯甲酸 4-硝苯基酯，加入 499 毫克(3 毫莫耳) 1-羥基金剛烷溶於 7 毫升吡啶之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌過夜。待於真空中濃縮後，將殘餘物直接用於製備(1.5)。

## 1e) (2S)-2-(1-金剛烷基-甲氧羰胺基)-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸 (1.5)

將 114.5 毫克(1.4)加入 146 毫克(0.35 毫莫耳)(1.3)溶於 2 毫升 DMF 之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌過夜。將 0.059 毫升二異丙基乙胺加入，並再次將混合物於室溫下攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



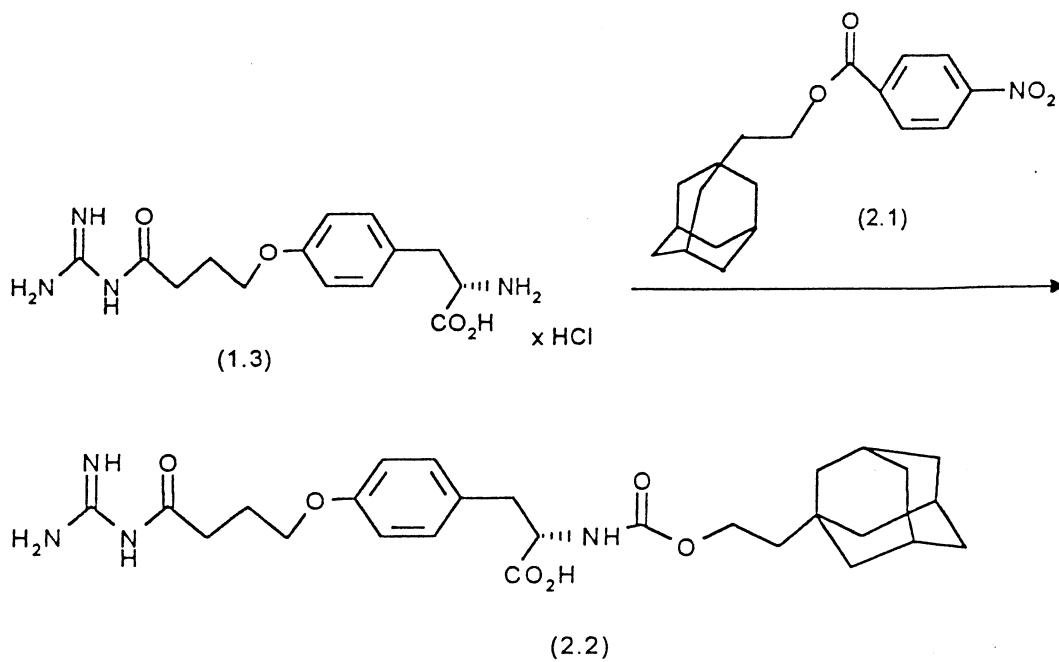
五、發明說明 ( 52 )

拌過夜。將溶劑於真空中去除，將殘餘物置於乙酸乙酯與水之間進行分配。將有機相通過  $MgSO_4$  乾燥，濃縮並以二異丙基醚處理。將沈澱濾出，並以製備型薄層層析術之方式，使用  $CH_2Cl_2/MeOH/醋酸(100/25/2)$  純化。得到 10 毫克之(1.5)。

實施例 2

(2S)-2-((2-(1-金剛烷基)乙基)氧羰胺基)-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸 (2.2)

該合成係根據下列反應程序而完成：



百律理師人

## 五、發明說明 ( 53 )

(1.3)之合成，係如實施例 1，1c)中所述完成。(2.1)係類似於(1.4)實施例 1，1d)從 1-(2-羥乙基)金剛烷與氯甲酸 4-硝苯基酯製備得，且直接用於合成(2.2)。

(2S)-2-((2-(1-金剛烷基)乙基)氧羰胺基)-3-(4-(3-胍基羰基丙氧基)苯基)丙酸(2.2)

將 119 毫克(2.1)加入 146 毫克(0.35 毫莫耳)(1.3)溶於 2 毫升 DMF 之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌過夜。將 2.3 毫克咪唑與 0.3 毫升吡啶加入，並再次將混合物於室溫下攪拌過夜。將溶液濃縮，將殘餘物置於水與乙酸乙酯之間進行分配。將有機相通過  $MgSO_4$  乾燥並，於過濾後，將溶劑於真空中去除。將殘餘物以製備型薄層層析術之方式，使用  $CH_2Cl_2/MeOH/醋酸(100/25/2)$  分離。得到 19 毫克之(2.2)。

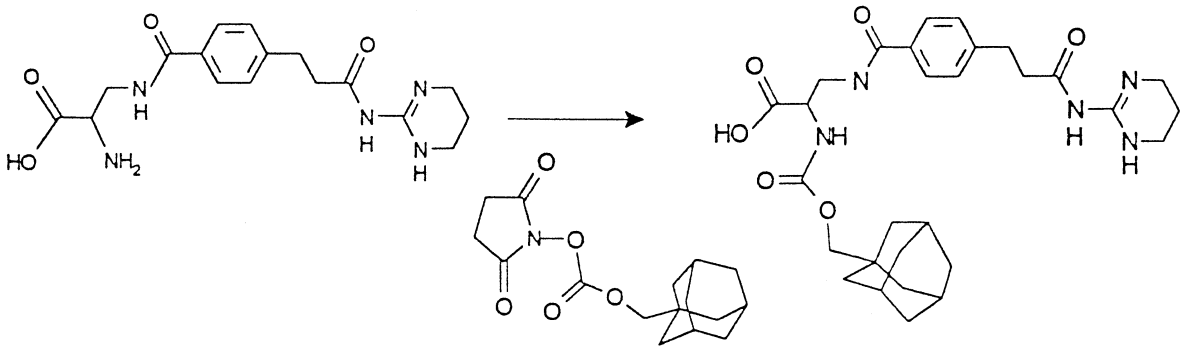
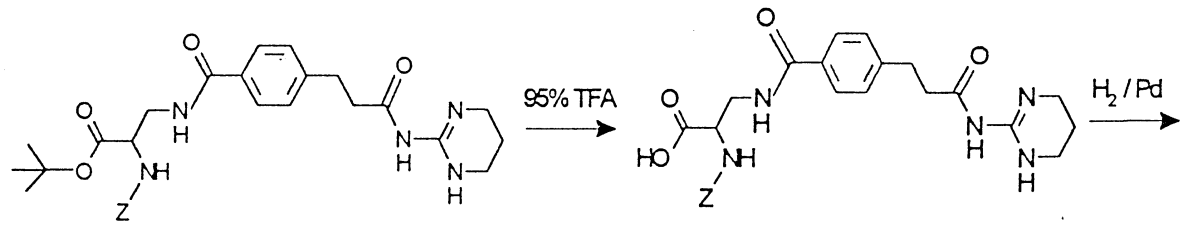
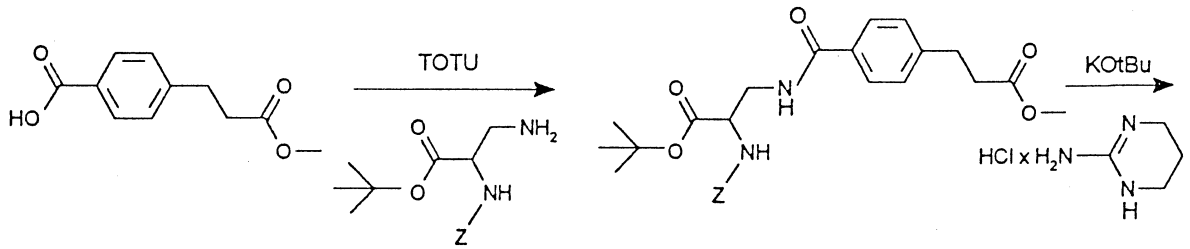
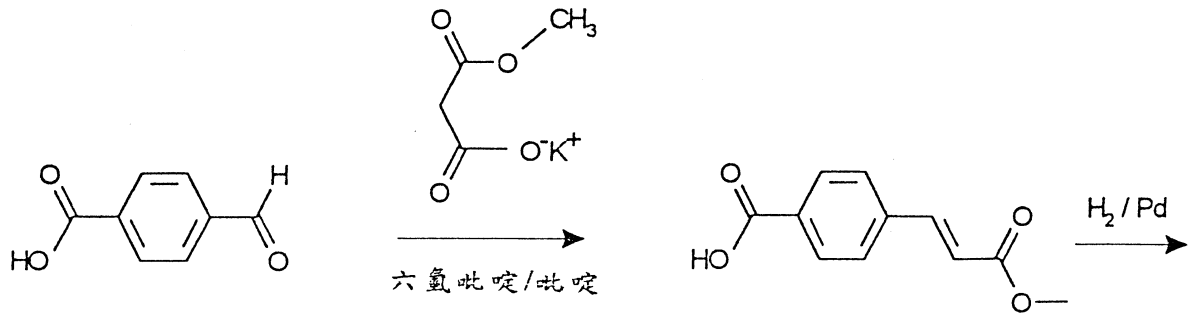
## 實施例 3

(2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸 (g)

該合成係根據下列反應程序而完成：

律師  
印人

五、發明說明 ( 54 )



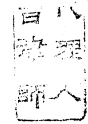
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製





## 五、發明說明 ( 55 )

## a) 4-(2-甲氧羰基乙烯基)苯甲酸

將 18.74 克(0.12 莫耳)單甲基丙二酸鉀懸浮於 18 毫升吡啶中。於室溫(RT)下，將 15.01 克(0.1 莫耳)4-羧基苯甲醛與 0.85 克(0.01 莫耳)六氫吡啶伴隨攪拌加入，並將混合物於迴流下沸騰直到 CO<sub>2</sub> 釋出已經終止(約 2 小時)。將另外 16 毫升吡啶加入，並將混合物於迴流下再另攪拌 1 小時。將反應混合物伴隨攪拌以 500 毫升冰及 110 毫升濃 HCl 處理。待添加完成後，將混合物再另攪拌 20 分鐘，並將產物以抽氣濾出，以水清洗並自異丙醇再結晶。產量：12.85 克(62%)。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 3.75$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.76 (d, J = 15 Hz, 1H, CHCOOCH<sub>3</sub>); 7.73 (d, J = 15 Hz, 1H, Ar-CH); 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 13.11 (s, 寬, 1H, COOH)

MS: Cl<sup>+</sup>, m/e = 207.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%)

HPLC: (RP18: Nucleosil 300-5-C18, 250 × 4 毫米), 緩衝液 A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 緩衝液 B: 乙腈(80% v/v); H<sub>2</sub>O (20% v/v), 0.1% TFA; 梯度: (1) 5 分鐘, 10% 緩衝液 B; (2) 超過 20 分鐘至 90% 緩衝液 B; (3) 5 分鐘 90% 緩衝液 B; 流速 1 毫升/分鐘; R<sub>t</sub> = 18.05 分鐘。

## b) 4-(2-甲氧羰基乙基)苯甲酸

律師  
印

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 56 )

將 8 克(38.8 毫莫耳) 4-(2-甲氧羰基乙基)苯甲酸(實施例 a)懸浮於 250 毫升二噁烷中，並以 1 bar H<sub>2</sub> 經由 Pd/C (10%)於室溫下進行氫化 7 小時。將混合物過濾，並將溶劑於真空中蒸發。產量：8.05 克(100%)。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 2.67$  (t, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-COOMe); 2.93 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>); 3.59 (d, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.35 (d, 2H, Ar-H); 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 12.80 (s, 寬, 1H, COOH)

MS: Cl<sup>+</sup>, m/e = 209.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%)

HPLC: (RP18: Nucleosil 300-5-C18, 250 × 4 毫米), 緩衝液 A: H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 緩衝液 B: 乙腈(80% v/v); H<sub>2</sub>O (20% v/v), 0.1% TFA; 梯度: (1) 5 分鐘, 10%緩衝液 B; (2) 超過 20 分鐘至 90%緩衝液 B; (3) 5 分鐘 90%緩衝液 B; 流速 1 毫升/分鐘; R<sub>t</sub> = 17.03 分鐘。

c) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-甲氧羰基-乙基)苄醯胺基)丙酸第三-丁酯

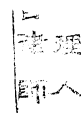
將 354 毫克(1.7 毫莫耳) 4-(2-甲氧羰基乙基)苯甲酸(實施例 a)與 500 毫克(1.7 毫莫耳) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-胺基-丙酸第三-丁酯溶解於 3 毫升 DMF 中，並以 557 毫克(1.7 毫莫耳)四氟硼酸 O-[(氰基(乙氧基-羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基鈷(TOTU)及 204 毫克(1.7 毫莫耳)二異丙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 57 )

乙胺(DIPEA)處理，且將該溶液於室溫下攪拌 7 小時。將溶劑於真空中蒸發，將殘餘物溶於乙酸乙酯(EA)中，並各以  $\text{KHSO}_4$  與  $\text{NaHCO}_3$  溶液萃洗三次直到達中性，將有機相分離出並乾燥，將溶劑於真空中蒸餾除。產量：770 毫克(93%)。

MS :  $\text{ES}^+$  ,  $m/e = 485.2 (\text{M}+\text{H}^+ , 100\%)$

d) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸第三-丁酯

將 1.25 克(9.2 毫莫耳)氫氯化 2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶與 1.03 克(9.2 毫莫耳)第三-丁醇化鉀溶解於 3 毫升絕對 DMF 中，並將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。然後將 740 毫克(1.53 毫莫耳)溶於 3 毫升絕對 DMF 中之(2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-甲氧羰基-乙基)苄醯胺基)丙酸第三-丁酯(實施例 c)加入，並將混合物於室溫下攪拌 4 小時。使用冰醋酸將 pH 值調整至 pH 4，將溶劑於真空中抽除，並將殘餘物於矽石凝膠上(二氯甲烷/甲醇/冰醋酸/水(9/1/0.1/0.1))進行層析術。

產量：190 毫克(38%)。

MS :  $\text{ES}^+$  ,  $m/e = 552.3 (\text{M}+\text{H}^+ , 100\%)$

e) (2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸

白  
律  
理  
師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 58 )

將 190 毫克(0.34 毫莫耳)之(2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸第三-丁酯(實施例 d)溶於 5 毫升 95%三氟乙酸中，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將三氟乙酸於真空中蒸餾除，將混合物與甲苯共蒸發，殘餘物溶於冰醋酸中，並該溶液以水稀釋並凍乾。

產量：170 毫克(100%)。

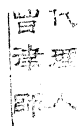
MS：ES<sup>+</sup>，m/e = 496.3 (M+H<sup>+</sup>，100%)

f) (2S)-2-胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸

將 100 毫克(0.2 毫莫耳)之(2S)-2-苄氧羰胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸(實施例 e)溶於 15 毫升二噁烷中，以 0.012 毫升冰醋酸處理，並於室溫及 1 bar H<sub>2</sub> 下經由 Pd/C (5%)進行氫化作用。經 2 小時後，將 15 毫升甲醇加入，並將混合物於室溫及 1 bar H<sub>2</sub> 下進行氫化作用再另 5 小時。將其過濾，並將溶劑於真空中蒸發。產量：67.4 毫克(93%)。

MS：ES<sup>+</sup>，m/e = 362.2 (M+H<sup>+</sup>，30%)；173.0 (100)。

g) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸



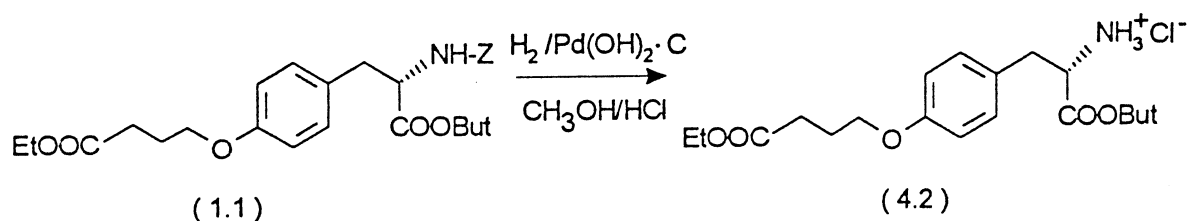
## 五、發明說明 ( 59 )

將 67.4 毫克(0.186 毫莫耳)之 2S-胺基-3-(4-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)乙基)苄醯胺基)丙酸(實施例 f)溶於 4 毫升二噁烷中。伴隨攪拌，於室溫下首先將 4 毫升飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液，然後將 57 毫升碳酸 1-金剛烷基甲基 2,5-二氧基吡咯啶-1-基酯加入。將混合物於室溫下攪拌 24 小時，並使用冰醋酸將 pH 值調整至 pH 4，將溶劑於真空中抽除，並將殘餘物於 RP-18 (Lichrospher C-18)上(20% (v/v) 乙腈存於水，0.1% 三氟乙酸，至 40% (v/v) 乙腈)進行層析術。產量：30 毫克(30%)。

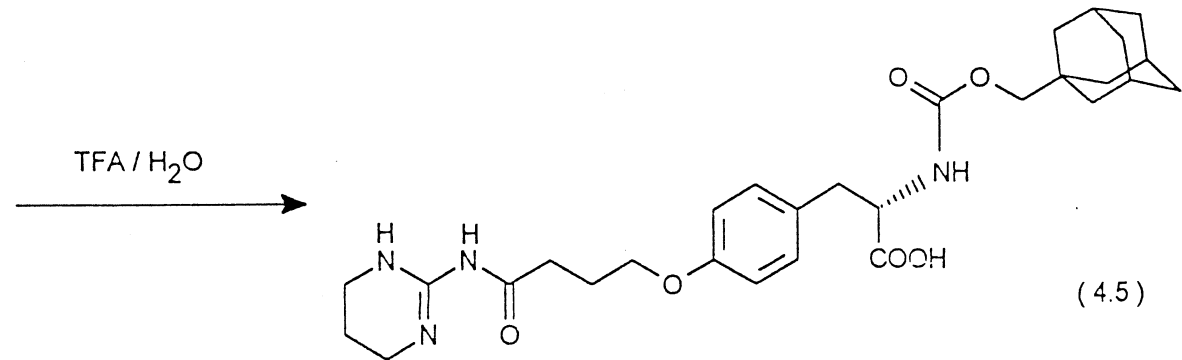
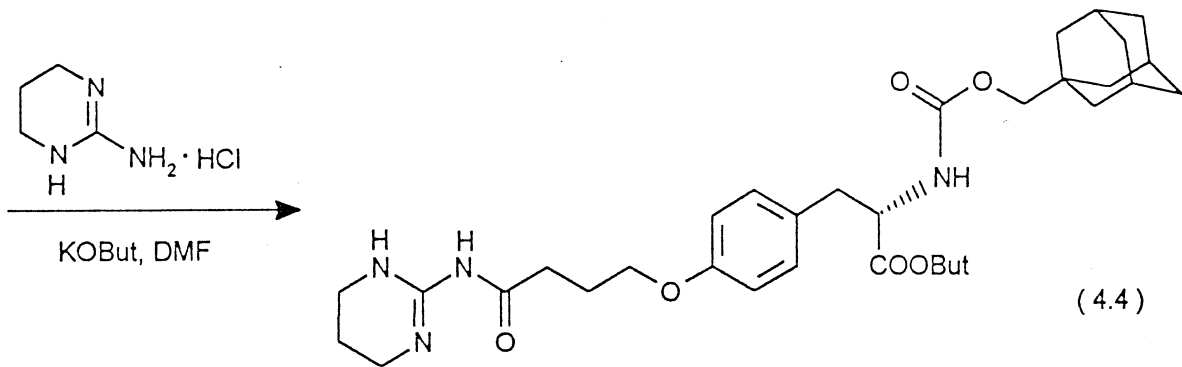
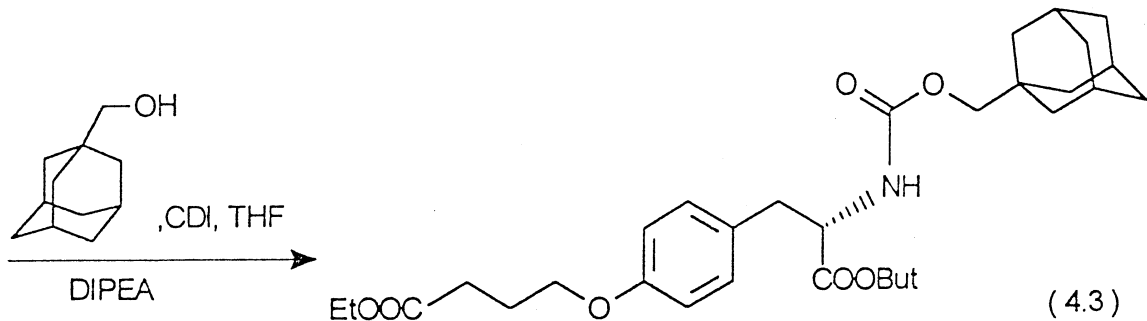
MS：ES<sup>+</sup>，m/e = 554.4 (M+H<sup>+</sup>，100%)。

## 實施例 4

(2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸



五、發明說明 ( 60 )



a) (2S)-2-胺基-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-  
丁酯 (4.2)

將 100 克(0.206 莫耳)得自實施例 1 之(2S)-2-苄氧羰胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

曹代  
陳  
評

## 五、發明說明 ( 61 )

基-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (1.1)溶於 1 升甲醇中，將溶液以氯化氫甲醇溶液，以及以 10 克 20% 氫氧化鈣/碳處理，並將氫氣通入 6 小時。然後將觸媒濾除，將溶液蒸發且殘餘物以第三-丁基醚處理。將所形成之沈澱濾出。獲得 72 克(90%)之非晶形粉末。

b) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (4.3)

將 892 毫克(5.5 毫莫耳)羰基二咪唑(CDI)，加入 830 毫克(5 毫莫耳) 1-羥基金剛烷溶於 10 毫升四氫呋喃之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌過夜。然後將其以 1 克(2.57 毫莫耳) (2S)-2-胺基-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯及 442 微升(2.57 毫莫耳)二異丙基乙胺(DIPEA)處理，且將該混合物於 50 °C 下攪拌過夜。待冷卻後，將其吸收於乙酸乙酯中，並將有機相依序以 3%強度之檸檬酸溶液、碳酸氫鈉溶液、3 × H<sub>2</sub>O 及飽和 NaCl 溶液萃洗。將有機相使用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將乾燥劑濾除並將濾液濃縮。將殘餘物於矽石凝膠上使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH (99/1)進行層析術。獲得 1.19 克(85%)之油，其未經進一步純化即用於合成(4.4)。

c) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(1,4,5,6-四氫嘓啶-2-基胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (4.4)

百  
津  
理  
師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 五、發明說明 ( 62 )

將 398 毫克(2.94 毫莫耳)氫氯化 2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶溶解於 7 毫升甲醇中，並以 330 毫克(2.94 毫莫耳)第三-丁醇化鉀處理。經 40 分鐘後，將沈澱出之鹽類濾出，並將濾液濃縮。將殘餘物溶於 3 毫升二甲基甲醯胺中，並將其加入(2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (4.3)之溶液中。將混合物於 40 °C 下加溫 5 小時，將溶劑於真空中去除，並將殘餘物吸收於乙酸乙酯中，並將有機相以 H<sub>2</sub>O 及飽和氯化鈉溶液萃洗 3 ×。將有機相濃縮，並將殘餘物於矽石凝膠上使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/乙酸乙酯/ H<sub>2</sub>O (90:10:0.5:0.5)進行層析術。得到 100 毫克之非晶形粉末，其未經進一步純化即用於合成 (4.5)。

d) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸 (4.5)

將 100 毫克實施例 4.4 之第三-丁酯溶於 10 毫升三氟乙酸/H<sub>2</sub>O (95:5)中。經 30 分鐘後，將反應溶液濃縮，並將殘餘物以二異丙基醚分解。經由後續之凍乾，得到 85 毫克之 (4.5)。

## 實施例 5

曾  
津  
理  
商

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

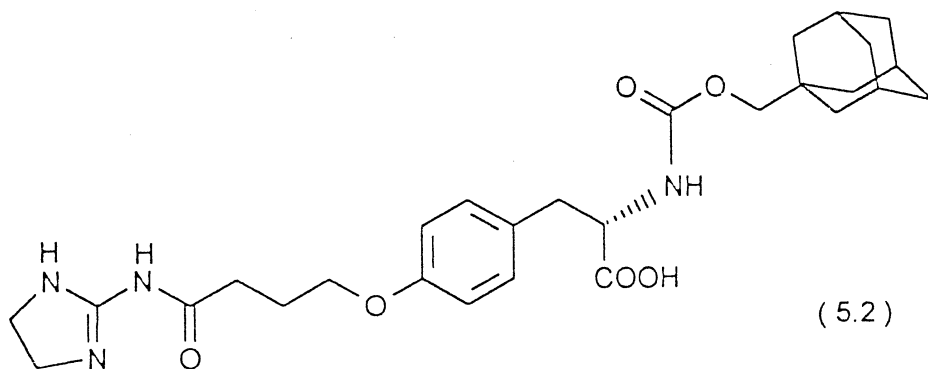
訂

線



## 五、發明說明 ( 63 )

(2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(4,5-二氫咪唑-2-基  
胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸 (5.2)



該合成係類似於實施例 4 而完成。

a) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(4,5-二氫咪唑  
-2-基胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯 (5.1)

將 436 毫克(0.8 毫莫耳) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺  
基)-3-(4-(3-乙氧羰基丙氧基)苯基)丙酸第三-丁酯，加入 388  
毫克(3.2 毫莫耳) 氫氣化 2-胺基-4,5-二氫咪唑與 359 毫克  
(3.2 毫莫耳) 第三-丁醇化鉀溶於 10 毫升 DMF 之溶液中。  
將混合物於室溫下攪拌過夜。待反應已終止後，將其以類  
似於實施例 4c 之程序製備，並於矽石凝膠上使用相同的溶  
析混合物進行層析術。得到 188 毫克(0.32 毫莫耳)之(5.1)。

b) (2S)-2-(1-金剛烷基甲氧羰胺基)-3-(4-(3-(4,5-二氫咪唑  
-2-基胺甲醯基)丙氧基)苯基)丙酸 (5.2)

律師  
師人

## 五、發明說明 ( 64 )

將 188 毫克(0.32 毫莫耳)之(5.1)溶於 10 毫升三氟乙酸/H<sub>2</sub>O (95:5)中。經 30 分鐘後，將溶劑於真空中去除，並將殘餘物以二異丙基醚分解。經凍乾後，得到 168 毫克非晶形粉末之(5.2)。

### 藥理學測試

藉由根據本發明之化合物對骨質吸收的抑制作用可，例如，借助於例如類似 WO 95/32710 所述之破骨細胞吸收作用試驗(“PIT 分析”)而測定得。

根據本發明之化合物對玻璃蛋白之受體 $\alpha v \beta_3$ 的抑制作用可，例如，以如下所述之方法測定得：

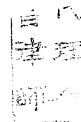
測量抑制 293 細胞結合至人類玻璃蛋白之作用的試驗(簡稱為 Vn/293 細胞測試)

#### 1. 人類玻璃蛋白之純化

人類玻璃蛋白係根據矢藤(Tatohyo)等人，細胞結構與功能，1988，23，281-292 所述之方法，從人類血漿中分離，並藉由親和性層析術純化得。

#### 2. 細胞測試

根據 FACS 方法，篩選具有高表現率(> 500,000  $\alpha v \beta_3$ )



## 五、發明說明 ( 65 )

受體/細胞)之 293 細胞，其為一種以編碼玻連蛋白受體之  $\alpha_V$  與  $\beta_3$  次單位之 DNA 序列共轉感染的人類胚胎腎細胞系。培養所篩選得之細胞，並再次以 FACS 之方法進行篩檢，而獲得具有表現率為  $> 1,000,000 \alpha_V\beta_3$  樣模數每細胞之穩定細胞系(15D)。

於  $4^\circ\text{C}$  下，將具有平底的林柏爾(Linbro) 96-槽組織培養盤，以存在磷酸鹽緩衝食鹽水中之人類玻連蛋白(0.01 毫克/毫升，0.05 毫升/槽)覆蓋，然後以 0.5%強度之 BSA 封阻。製備得  $10^{-10}$ - $2 \times 10^{-3}$  莫耳/升存於含有葡萄糖之 DMEM 培養基之受測物質溶液，並將各溶液以 0.05 毫升/槽之量加入平盤中。將呈現高濃度  $\alpha_V\beta_3$  之細胞(例如 15D)懸浮於含有葡萄糖之 DMEM 培養基中，並將該懸浮液調整為內含 25,000 個細胞/0.05 毫升培養基。將 0.05 毫升此細胞懸浮液加至各槽中，並將平盤於  $37^\circ\text{C}$  下培育 90 分鐘。將平盤以溫 PBS 清洗 3 次，以去除未結合之細胞。將已結合之細胞置於含有 0.25%三通(Triton) X-100 之檸檬酸鹽緩衝液(25 毫莫耳，pH 5.0)中溶解。然後將己糖醯胺酶之受質對-硝苯基-N-乙醯基- $\beta$ -D-葡萄糖醯亞胺加入，並將平盤於  $37^\circ\text{C}$  下培育 90 分鐘。將反應以甘胺酸(50 毫莫耳)/EDTA (5 毫莫耳)緩衝液(pH 10.4)終止，並於 405-650 nm 下測量各槽之吸收值。將數據使用標準方法進行評估。

得到以下之測試結果。

曾代  
律師  
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 ( 66 )

	Vn/293 細胞測試
	IC50 (μM)
實施例 1 之化合物	0.032
實施例 3 之化合物	0.032

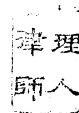
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



89 12 28

專利申請案第 86110367 號  
 ROC Patent Appln. No.86110367  
 補充之物化資料中文本 — 附件(二)  
 Supplemental Physicochemical Data in Chinese – Encl.(II)

(民國 89 年 12 月 28 日送呈)  
 (Submitted on December 28, 2000)

## 實例 3 :

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

1.20 於 1.90 (m)	金鋼烷基之 CH 或 CH <sub>2</sub>
2.78 (m) 2.90 (m)	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
3.60 (m)	CONH-CH <sub>2</sub> -CH
4.10 (m)	CONH-CH <sub>2</sub> -CH
1.90 (m)	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- (四氫嘧啶基)
3.40 (m)	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- (四氫嘧啶基)
3.60	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -金鋼烷基
7.30 及 7.75	(AA'BB') Ph-CO
7.30	CO-NH-CH
8.42(m) 1H	CO-NH-CH <sub>2</sub>
9.10 (sl) 2H	
11.70 (s)	
12.60 (大)	

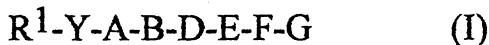
## 實例 4 :

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.37 至 1.47 (m) 1.60 (m) 1.90 (m)	金鋼烷基之 CH 或 CH <sub>2</sub>
2.00 (m)	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-Ph
2.60 (t)	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-Ph
3.95 (t)	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-Ph
2.75 (dd) 2.98 (dd)	Ph-CH <sub>2</sub> -CH-NHCO
4.10 (m)	Ph-CH <sub>2</sub> -CH-NHCO
1.90 (m)	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- (四氫嘧啶基)
3.40 (m)	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH- (四氫嘧啶基)
3.50 (AB)	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -金鋼烷基
6.80 及 7.15 (AA'BB')-O-Ph-	
7.06 (dl)及 7.35 (dl)	CO-NH-CH
8.95 (sl) 2H	
10.90 (s)	
12.30 (大)	

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 作為骨吸收作用抑制劑及玻連蛋白  
受體拮抗劑之新穎環烷基衍生物 )

本發明敘述具式 I 之環烷基衍生物

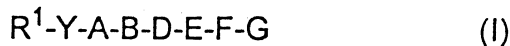


其中  $R^1$ 、Y、A、B、D、E、F 與 G 具有如申請專利範圍中所指示之意義，其製備方法以及彼等作為醫藥品之用途。

根據本發明之化合物係使用作為玻連蛋白受體拮抗劑及作為骨吸收作用抑制劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： Novel cycloalkyl derivatives as inhibitors of bone )  
resorption and vitronectin receptor antagonists

There are described cycloalkyl derivatives of the formula I



in which  $R^1$ , Y, A, B, D, E, F and G have the meaning indicated in the patent claims, their preparation and their use as medicaments.

The compounds according to the invention are used as vitronectin receptor antagonists and as inhibitors of bone resorption.

曹代  
律師  
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

89 12 28

專利申請案第 86110367 號  
 ROC Patent Appln. No.86110367  
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
 Amended Claims in Chinese - Encl.I  
 (民國 89 年 12 月 28 日送呈)  
 (Submitted on December 28, 2000)

## 1. 一種具式 I 之化合物



其中：

A 為 -NH-C(O)-；

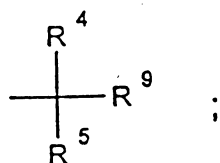
B 為 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷二基；

D 為 -O- 或 一直接鍵；

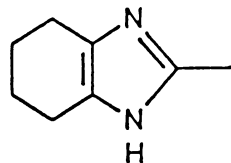
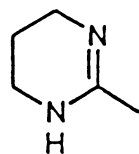
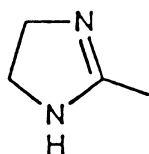
E 為 伸苯基 或 吡啶二基；

F 為 -CH<sub>2</sub>- 或 -C(O)NHCH<sub>2</sub>-；

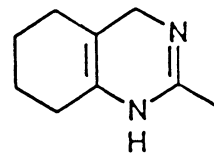
G 為



Y 為 直接鍵；

R<sup>1</sup> 為 H<sub>2</sub>N-C(=NH)-、

或



## 六、申請專利範圍

$R^4$  為  $R^6OC(O)NH-$ ；

$R^5$  為 H；

$R^6$  為金剛烷基-1-( $C_1-C_3$ )-烷二基、金剛烷基-2-( $C_1-C_3$ )-  
烷二基、1-金剛烷基、2-金剛烷基，該金剛烷基可  
經( $C_1-C_4$ )-烷基、三氟甲基、苯基、苄基、( $C_1-C_4$ )-  
烷氧基、苯氧基或苄氧基 1 或 2 次取代；

$R^9$  為  $C(O)R^{10}$ ；

$R^{10}$  為 OH、( $C_1-C_6$ )-烷氧基、苯氧基、苄氧基或( $C_1-$   
 $C_4$ )-烷氧羰基氧基-( $C_1-C_4$ )-烷二基氧基；

其所有的立體異構物與其任何比例之立體異構混合  
物；

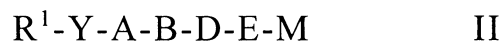
以及其生理上可耐受之鹽類。

2. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的方  
法，

其中下列類型之式 I 化合物



亦即於式 I 中之 F 為  $-C(O)NHCH_2-$  者，可藉由將式 II  
化合物



式中 M 為羥基羰基、( $C_1-C_6$ )-烷氧羰基、經活化之羧



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

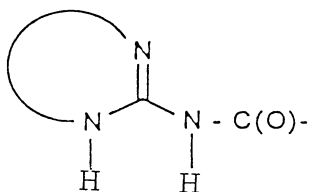
酸衍生物如酸氯化物、具活性之酯類或混合型酞類，  
與  $H_2NCH_2-G$  縮合而製得，

式中  $R^1$ 、 $Y$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $E$  及  $G$  係如申請專利範圍第  
1 項中之定義，

或者式 I 中  $R^1-Y-A-$  為  $H_2N-C(=NH)-N-C(O)-$  或以下類



型之環狀醯基胍類

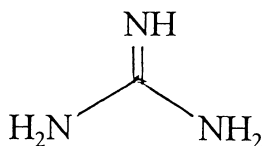


之式 I 化合物可藉由將式 III 化合物



III

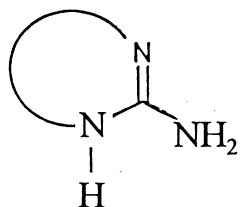
式中  $Q$  為可容易經親核性取代之脫離基，且  $B$ 、 $D$ 、  
 $E$ 、 $F$  及  $G$  係如申請專利範圍第 1 項中之定義，與以  
下類型之胍



或以下類型之環狀胍 (衍生物)

裝訂線

## 六、申請專利範圍



反應而製得。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及／或其生理上可耐受之鹽類，其係用作為抑制由破骨細胞造成之骨吸收作用之醫藥品。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及／或其生理上可耐受之鹽類，其係作為由破骨細胞造成之骨吸收作用之抑制劑。
5. 一種用於抑制由破骨細胞造成之骨吸收作用之醫藥組成物，其包含至少一種根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及／或其生理上可耐受之鹽類，以及醫藥上無毒性之賦形劑與添加劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線