

214542

公告本

A4
C4

(81102613)

申請日期	82.6.7
案 號	81102613
類 別	C07C 311/14, 311/15, A61K 31/8

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

一、發明名稱 創作	中 文	脒基苯基丙胺酸衍生物，其製法，用途及包含它們的組成物
	英 文	Amidinophenylalanine derivatives, process for their preparation, their use and compositions containing them
二、發明人 創作	姓 名	1. 施渥能 (Werner Stülber) 2. 狄哥德 (Gerhard Dickneite)
	籍 貫 (國籍)	1. ~ 2. 皆德國
	住、居所	1. 德國列爾區艾波芬街5號 Am Pfahltor 5, D-3551 Lahntal 3, Germany 2. 德國馬伯格區寧海柏街31號 Zum Neuen Hieb 31, D-3550 Marburg, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商貝林廠股份有限公司 BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT
	籍 貫 (國籍)	德國
	住、居所 (事務所)	德國瑪珀格城D-3550號 D-3550 Marburg, Federal Republic of Germany
	代表人 姓 名	(容後補呈) 艾坦恩 巴 格

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於脘基苯基丙胺酸衍生物，其製法，用途及含有此等化合物之醫藥組成物。

如已知，數種病理情況會引起抗凝血素 III (AT III，係血漿中最重要之凝血酶抑制劑) 之減少會引致血栓形成之危險性增加亦為已知，如具有 AT III 之先天缺陷之情況，當其降低到正常值之 75% 則會有血栓併發症之後果。此種併發症經常在手術後出現散佈性血管內凝血之情形，及呈現休克之狀態。在許多情況下，會發生有生命威脅性之血凝塊，至於血栓形成疾病之治療與預防，直到目前係於醫藥中使用具有不同作用方式之抗凝血劑，至於血栓危險之急性控制，已使用如 AT III，肝素及最近之水蛭素等物質，長期性預防亦已使用香豆素及茛滿二酮衍生物進行，然而，在某些情況下，該抗凝血劑會受到影響，因而有相當多缺點。

例如，肝素由於其多醣結構，僅能以胃腸外投藥，且其作用亦隨著功能性抗凝血素 III 之量而異；香豆素則直接妨礙蛋白質之生物合成，而使得與維他命 K-相關之凝血因子 II, VII, IX 及 X 不再合宜可用，因而降低凝血能力，由此，使凝血作用產生暫時延遲，已知之副作用有出血性皮膚壞死，反胃及掉髮。

相對照下，低分子量凝血酶抑制劑之優點為其可採輔助因子無關的方式，藉著直接與活性中心結合而直接

五、發明說明 (2)

作用在凝血酶上，因而可遮斷酵素；由於其化學結構，此等物質可採口服投藥而立即發揮其作用。

以精胺酸或脘苯基丙胺酸為主之胺基酸衍生物已達到特殊效用，第一組包含化合物，如D-苯基丙胺醯基-L-脯胺醯基精胺酸醯及(2R, 4R)-4-甲基-1-[N2-(3-甲基-1,2,3,4-四氫-8-喹啉磺醯基-L-精胺醯基)]-4-哌啶羧酸單水合物) "MD 805")。MD 805亦為治療性使用之競爭性特異凝血酶抑制劑；另外，已知之脘苯基丙胺酸衍生物為 β -萘基磺醯基甘胺醯基-R,S-4-脘苯基丙胺醯基哌啶(NAPAP)，歐洲專利第0236163號及歐洲專利第0236164號曾敘述NAPA8之衍生物，在此等衍生物中，甘胺酸被 $\text{NH}_2\text{-CHR}_1\text{-COOH}$ 結構之胺基酸所取代，其中 R_1 為低級烷基，低級羥烷基，苯基或4-羥苯基。4-脘苯基丙胺酸(Aph)可被N-甲基化，得到N-甲基-Aph。此外，對於NAPAP在芳磺醯基，"橋聯"甘胺酸，及哌啶環上之多種衍生作用也有敘述；最適宜者係在N-端之 α -或 β -萘磺醯基上之衍生作用，但雜芳磺醯基，如8-喹啉磺醯基則不佳。在疏水性萘基與Aph間有橋聯構件之天然胺基酸之缺點為：醯胺鍵對Aph之酵素性裂解，缺點在以口服投藥之情況下特別具有影響性。然而，以其他橋聯構件如 β -丙胺酸代替甘胺酸之置換，會引起凝血酶抑制作用之活性明顯喪失，甚至，以亞胺酸如脯胺酸之置換亦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

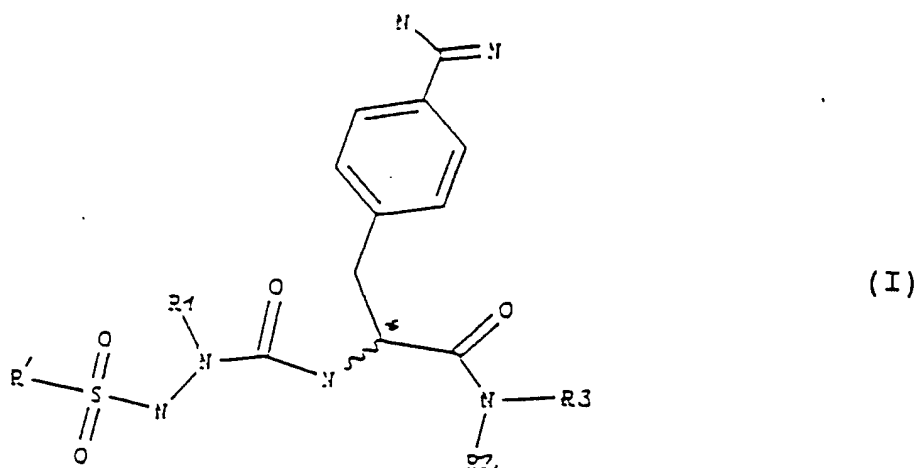
· · · · · · 裝 · · · · · · 訂 · · · · · · 線 · · · · · ·

五、發明說明 ()³

會引起作用之喪失。

因此本發明之目的係提供以脘苯基丙胺酸為主之新類化合物，其抗凝血活性比已知化合物優異，且在改良耐久性之同時具有高的酵素抗性。

因此本發明係關於式 I 之化合物。



式中 R^1 為一種萘基或苯基，可被含有達 3 個碳原子之 1 到 3 個烷氧基，或被含有 1 或 2 個碳原子，達 5 個烷基所衍生，或是為一種色滿基，其可被達 5 個甲基所衍生；

R^1 為氫，具有達 4 個碳原子之低級烷基，經烷基，具有達 7 個碳原子之芳烷基，或具有達 4 個碳原子之羧烷基；

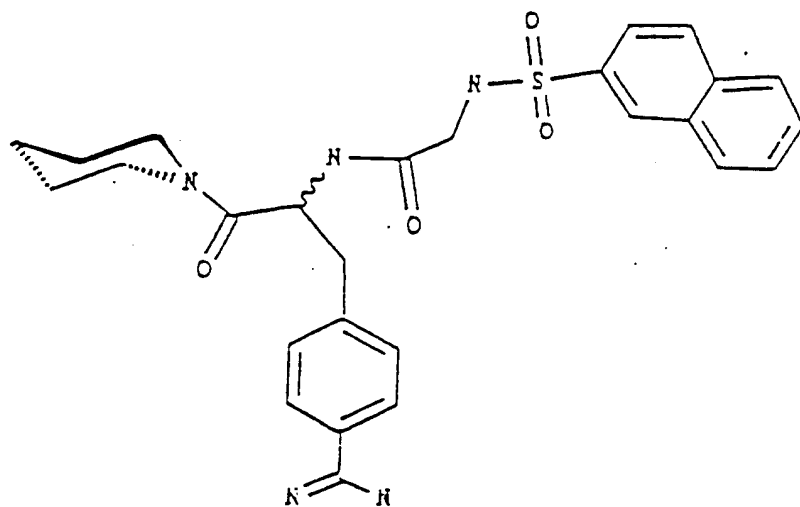
R^2 及 R^3 為相同或相異，且分別代表具有達 4 個碳原子之烷基，其中 R^2 及 R^3 可與氮原子合而形成一環，此環可被羧基，經基或達 3 個碳原子之經烷基所衍生；

五、發明說明 (4)

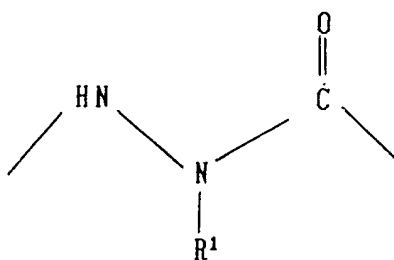
*表示存在在R或S結構，但以R結構較佔優勢。

與已知結構基本上不同處為R¹所鍵結之原子係以氮原子取代碳原子。

NAPAP具有下列結構：



令人驚奇的是：在NAPAP中以氮雜胺酸殘基置換甘胺酸可能會增加抗凝血活；氮雜胺酸殘基為可以下式表示之已知化合物：



氮雜胺酸之結構性要素造成上述I中所示之結構。

其特殊處為： β -萘磺醯基氮雜甘胺醯基-D-脞苯基丙胺醯基哌啶之活性較甘胺酸化合物超過5倍，氮雜胺酸與式I中疏水性殘基R¹之組合可生成K₁及C₅₀值在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

微微莫耳範圍內之化合物，含有氮雜胺基酸之化合物對酵素降解具有抗性，因此本發明化合物之特徵除了增強作用外，並且會增加安定性。

本發明之化合物可藉本身已為習知的方法製備，例如，Houben-weyl之"Methoden der organischen chemie"(有機化學方法)，第15卷(1+2)，Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974，或Erich Wunsch於Pharmazie 39, 228 (1984)中所述之方法製備。

較佳為使Boc-氮苯基丙胺酸先與"胺成份"偶合，所使用之胺成份為環狀胺，例如，哌啶，甲基哌啶或羥甲基哌啶較佳，胜肽鍵係以一般標準方法產生，較佳為與碳二醯亞胺，在羥苯并三唑存在下，於二甲基甲醯胺或與其相當之溶劑中進行反應。將N- α -保護之化合物單離後，在本例中之BOC基，此保護基藉酸解法除去，為了進行此步聚，若在溶劑如二氯甲烷中之時，係使用三氟醋酸進行裂解較佳，若在醋酸中則使用氯化氫較佳。

氮雜胺基酸之偶合亦可以本身為已知之方法進行，例如活化酯法，其中經保護之胍衍生物與氮甲酸酯反應，得到活化酯，尤其是使用對-硝基苯基酯，至於另外之可能路徑為使氮苯基之胺基以胍衍生物活化，得到異脲酸，以便能進行隨後之可能反應。反應期間，胍之N_B官能性以已知之保護基保護，為達此目的，使用苯氧羰基，

五、發明說明 (6)

尤其是特是特丁氧羰基。保護基以酸解裂解後，於溶劑（如四氫呋喃，二噁烷，二氯甲烷或DMF）中之芳香族或雜環磺醯氯，會與添加之鹼（如N-甲基嗎啉，三乙胺或二異丙基乙胺）偶合，然而，先使磺醯氯衍生物與胍衍生物偶合較有利，如此，可避免導入保護基。氰基轉化成脒基官能基可藉已知之反應步驟進行，較佳於三乙胺／吡啶中，使對應氰苯基丙胺酸之衍生物以硫化氫處理數天，將以此方法所形成之硫醯胺單離，並以甲基化劑（如甲基碘）將其轉化成硫醯亞胺甲酯化合物；以銨化合物（如醋酸銨）處理，較佳為在作為溶劑之甲醇中進行，可獲得目標之醯胺基苯基丙胺酸化合物。

此等化合物可藉習用的方法純化，較佳為使用於如 R^1 Sephadex LH-20 之物質上之凝膠滲析色層分析法，或於如CM纖維素等物質上之其他離子交換色層分析法，並以使用醋酸鹽緩衝液尤佳。本發明之化合物可藉薄層色層分析法及HPLC純化而確定，確定方法係以元素分析及NMR檢測。

本發明之抑制劑係依據評估其活性之各種標準而檢測，較佳係以活體外或活體內之 K_i 值， IC_{50} 值或部份凝血酶原激酶時間（PTT）而決定。因此所申請之化合物為具有特異性且具有高度活性之凝血抑制劑，其抗凝血酶能力明顯地比目前已知之低分子量抑制劑還要高。

五、發明說明 (7)

本發明亦為有關一種具有抗凝血作用，並且含有上述抑制劑之診斷組成物或治療組成物，並且，這些化合物是作為診斷劑或作為製備抗凝血活性之醫藥製方面的用途。

下列實施例將更詳細地敘述本發明：

.....
(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....
裝.....
訂.....
線.....

五、發明說明 (8)

實施例 1

β -萘磺醯基氫雜甘胺醯基-D-對-脞基苯基丙胺醯基哌啶

1. Boc-D-對氫基苯基丙胺醯基哌啶。

50克(255毫莫耳)對-氫基苯甲基溴，55克(255毫莫耳)乙醯胺基丙二酸二乙酯及2克碘化鉀，在250毫升無水二噁烷中加熱至沸騰，以3小時時間，將新製備之含6克(260毫莫耳)鈉之乙醇溶液逐滴加到混合物中，迴流下使其沸騰超過3小時後，使混合物冷卻到80℃，並以3小時時間，加入170毫升之氫氧化鈉溶液，混合物加熱至95℃4小時，冷卻後，以6NHCl調整至pH值為1，並蒸除二噁烷，濾除任何沈積之沈澱物，將混合物以氫氧化鈉溶液調整至pH值為9，並且以醋酸乙酯萃取2次，水相再以鹽酸調整至pH值為1，此時結晶析出N-乙醯基氫基苯基丙胺酸，收集此晶體，以水清洗數次，並於高真空中進行乾燥，產率：47克(理論值79.2%)。

純度測試：TLC $R_f = 0.5$ (氯仿50/甲醇10/冰醋酸2.5份體積)。

添加3N氫氧化鈉溶液使24克此產物溶於3升水中，並且將pH值調整到6-6.5，添加500毫克醯基酶到混合物中，並於37℃中培養4天，之後，以超過濾法將溶液中之醯基酶除去，體積濃縮成1升，pH值調整到1之後，

314542

修正
本82年6月5日
補充

A6
B6

五、發明說明 (9)

專利申請案第81 102613號
ROC Patent Appln No. 81 102613
修正及補充之中文說明書第11至17頁 - 附件二
Amended/Supplemented pages of the Chinese Specification - Encl. II
(民國 82 年 6 月 15 日送呈)
(Submitted on June 15, 1993)

混合物以醋酸乙酯萃取數次，有機相以少量濃氯化鈉溶液洗滌，並且以硫酸鈉乾燥之，蒸除溶劑，得到8.2克N-乙醯基-D-氘苯基丙胺酸(理論值之82%)。

將含有22毫升冰醋酸及4.3毫升濃鹽酸之40毫升水加到8克之此化合物中，使混合物加熱沸騰24小時，蒸除裂解溶液後，隨後以甲醇吸附少量之酸霧，此D-氘苯基丙胺酸鹽酸鹽產物被溶解並且由甲醇/乙醚中再沈澱出來產率：6.6克(理論值的85%)。

5克D-氘苯基丙胺酸鹽酸鹽溶於14毫升水中，並添加7.5毫升二異丙基乙胺，於混合物中添加含6克第三丁氧羰基羥亞胺基-2-苯基乙脲之17毫升二噁烷溶液，並攪拌隔夜，添加40毫升水及50毫升醋酸乙酯，分離出水相，且有機相再以1M碳酸氫鉀萃取，合併之水相再以10毫升乙醚清洗，接著以鹽酸調整至pH 3，使用醋酸乙酯進行萃取3次，有機相以氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑後，得5.6克(78%)Boc-D-氘苯基丙胺酸。

3.26克(10毫克耳)Boc-D-氘苯基丙胺酸，1.49克(11毫克耳)HOBT及2.42克(12毫克耳)DCCI溶於50毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

DMF，溶液攪拌1小時，添加1毫升六氫吡啶，且混合物攪拌隔夜，濾除沈澱之二環己基脛，殘留物溶於醋酸乙酯中，溶液以碳酸氫鉀清洗3次，以1M硫酸氫鉀清洗3次並以飽合氯化鈉溶液清洗3次，使用硫酸鈉乾燥有機相後，以蒸餾移除溶劑，得3.16克(80%)Boc-D-氧苯基丙胺醯基哌啶。

純度檢查：TLC $R_f = 0.27$ (氯仿)

2. D-氧苯基丙胺醯基六氫吡啶鹽酸鹽

3克Boc-保護之化合物溶於50毫升之1.2 NHCl之冰醋酸中，混合物在室溫攪拌30分鐘，於真空中蒸除裂解試劑，隨後以甲苯帶走溶劑，殘留物以少量乙醚分散，收集結晶並於真空中乾燥，產率：2.2克。

3. Boc-氮雜甘胺醯基-D-氧苯基丙胺醯基六氫吡啶

Boc-氮雜甘胺酸-對-硝基苯酯之製備：

1.32克的胼基甲酸第三-丁酯和2.02克的氮甲酸對-硝基苯酯一起溶解在25毫升的四氫呋喃，並加入1.1毫升的N-甲基嗎福啉。

將該混合物攪拌1小時並過濾，於真空中蒸除溶劑，所得油性殘餘物則收集於乙酸乙酯並用5%的 $KHSO_4$ 溶液萃取3次後以 Na_2SO_4 乾燥之。在除去溶劑後，得到2.4克的Boc-氮雜甘胺酸-4-硝基苯酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (11)

2.08克(7毫克耳)Boc-氣雜甘胺酸-對-硝基苯醯及2.06克(7毫克耳)氣苯基丙胺醯基六氫吡啶溶於50毫升DMF, 添加2.4毫升(14毫克耳)二異丙基乙胺後, 混合物在室溫暗處攪拌1天, 真空中蒸除溶劑, 殘留物吸附於醋酸乙酯中, 溶液以1M硫酸氫鉀清洗3次, 以碳酸氫鉀溶液清洗3次, 且用濃氯化鈉溶液清洗2次, 有機相以硫酸鈣乾燥, 並蒸除溶劑, 殘留物二異丙醚中攪拌, 收集結晶並乾燥, 得2.29克Boc-氣雜甘胺醯基-D-氣苯基丙胺醯基六氫吡啶。

4. β -萘磺醯基氣雜甘胺醯基-D-氣苯基丙胺醯基六氫吡啶

2.08克(5毫克耳)Boc-氣雜甘胺醯基-D-氣苯基丙胺醯基六氫吡啶溶於50毫升之1.2N HCl之冰醋酸中, 混合物在室溫攪拌30分鐘, 蒸除分裂試劑且隨後於真空中以甲苯帶走後, 殘留物分散於醚中, 並收集結晶, 結晶藉著添加1.7毫升(10毫克耳)二異丙基乙胺而溶於50毫升二氯甲烷中, 添加1.134克 β -萘磺醯基於混合物, 並在室溫攪拌隔夜, 以蒸餾蒸除溶劑, 殘留物吸附於醋酸乙酯中, 溶液以1M硫酸氫鉀溶液清洗3次, 以碳酸氫鉀溶液清洗3次, 以濃氯化鈉溶液清洗2次, 有機相在硫酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

銷上乾燥，並蒸除溶劑，得1.75克β-萘磺醯基氮雜甘胺
醯基-D-氨基苯基丙胺醯基六氫吡啶。

5. β-萘磺醯基氮雜甘胺醯基-D-脘基苯基丙胺醯基六氫
吡啶

1克上述4中所得化合物溶於30毫升無水吡啶中，添
加1毫升三乙胺後，通入硫化氫氣體3小時，在室溫靜
置3天後，溶液倒入100克冰及50毫升濃鹽酸之混合物
，以抽氣過濾沈澱物，並以水洗滌，乾燥後，磺醯胺吸
附於50毫升丙酮中，且溶液以1.5毫升甲基碘處理，在
迴流下煮沸30分鐘，冷卻後，使用乙醚進行沈澱，沈澱
物溶於二氯甲烷並以水清洗2次，有機相以硫酸鈉乾燥
，並移除溶劑後，殘留物吸附於30毫升無水甲醇中，並
添加200毫克醋酸鈉，混合物在60℃加熱3小時，真空
中蒸除溶劑，產物於Sephadex LH-20上於甲醇中進行
層析純化。

產率：590毫克

純度檢查：熔點182℃

TCL: $R_f = 0.48$ (氯仿50/甲醇10/冰醋酸2.5份體積)

證證：分子量測定(快速原子撞擊)MH⁺ 523

由氨基官能基反應生成脘基官能基之解說：

五、發明說明 (13)

令氨基基團在鹼性溶液中(即吡啶加上三乙胺)，與硫化氫反應生成一硫代亞胺部分，亦即將硫化氫加成至該三鍵。當甲基化試劑(例如甲基碘)加入時，該硫原子即被甲基化。該甲基化硫可被一胺基基團取代，在實例中其係藉醋酸銨之添加而完成，如此即形成一脘基部分。

實例 2

Pmc-氮雜甘胺醯基-D-對脘基苯基丙胺醯基哌啶

步驟 1-3 與前述實例相同

4. Pmc-氮雜甘胺醯基-D-氟苯基丙胺酸哌啶

1.67克(4毫莫耳)Boc-氮雜甘胺醯基-D-氟苯基丙胺醯基哌啶溶於50毫升之1.2N HCl冰醋酸中，混合物在室溫攪拌30分鐘，蒸除裂解試劑；且隨後於真空中將其以甲苯帶走後，使殘留物分散於醚中，並收集結晶，結晶藉添加1.36毫升(8毫莫耳)二異丙基乙胺而溶於50毫升二氯甲烷中，添加1.35克Pmc氯化物於混合物中，並在室溫攪拌隔夜，殘留物吸附於醋酸乙酯中，且溶液以1M硫酸氫鉀溶液清洗3次，以碳酸氫鉀溶液清洗3次，以濃氯化銨溶液清洗2次，有機相於硫酸鈉上乾燥並蒸除溶劑，得1.95克Pmc-氮雜甘胺醯基-D-氟苯基丙胺醯基六氫吡啶。

5. Pmc-氮雜甘胺醯基-D-脘基苯基丙胺醯基六氫吡啶

1.5克上述4中所得化合物溶於30毫升無水吡啶中

五、發明說明 (14)

，添加1毫升三乙胺後，通入硫化氫氣體3小時，在室溫靜置3天後，溶液倒入100克冰與50毫升濃鹽酸之混合物中，以抽氣過濾沈澱物，並以水清洗，乾燥後，硫酸胺吸附於50毫升丙酮中，並以1.5毫升甲基碘處理，混合物於迴流下煮沸30分鐘，冷卻後，使用乙醚進行沈澱，沈澱物溶於二氯甲烷中，並以水清洗2次，有機層以硫酸鈉乾燥並移除溶劑後，殘留物吸附於30毫升無水甲醇中，並添加300毫克醋酸鉍，混合物在60℃加熱3小時，真空中蒸除溶劑，產物於^RSephadex LH-20上於甲醇中進行層析純化，產率：990毫克，純度檢查：熔點149-155℃(燒結體，醋酸鹽)

TCL:R_f = 0.52 (氯仿50/甲醇10/冰醋酸2.5份體積)

凝血酶抑制作用之IC₅₀值測定：

諸化合物以漸增之濃度，與人類凝血酶於0.1M tris-HCl緩衝液/0.15M NaCl pH 8.2中培養，1小時後，藉添加基體Chromozym[®] RTH (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA, 5 x 10⁻¹⁵ M/l)開始進行酵素反應，1小時後於光度計中在405 nm漸增光密度下測量pNA之釋出，於酵素活性中引起50%抑制作用之抑制劑濃度定為IC₅₀ (100%相對於未抑制之酵素反應)。

所研究之化合物Ki值係使用上述凝血酶溶液測定，為了進行測定，凝血酶以約相對於上述測試所決定之

五、發明說明 (15)

IC₅₀ 值之抑制劑濃度培育，以各種濃度之基質 Chromozym TH (0.7-45 × 10¹⁵ mol/l) 開始進行反應，以 Lineweaver 及 Burk (美國化學協會期刊，56, 658-666, 1934) 所述方法測定抑制型態及 Ki 值。

表 1

化 合 物	凝 血 酶 抑 制 作 用	
	IC ₅₀ (mol/l)	K _i (mol/l)
Pmc-Gly-Aph-Pip	1.4 × 10 ⁻⁹	1.3 × 10 ⁻⁹
Nas-AGly-Aph-Pip	1.3 × 10 ⁻⁹	2.6 × 10 ⁻⁹
Pmc-AGly-Aph-Pip	1.6 × 10 ⁻¹²	9.2 × 10 ⁻¹¹
NAPAP	2.8 × 10 ⁻⁹	1.4 × 10 ⁻⁹

縮 寫：

Boc: 第三丁氧羰基

TLC: 薄層色層分析

R_f: 滯留係數

HOBt: 羧基三唑

DCCI: 二環己基碳二亞胺

DMF: 二甲基甲酰胺

Pmc: 2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-磺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

脒基苯基丙胺酸衍生物，其製法，用途及包含它們的組成物

本發明係關於脒基苯基丙胺酸衍生物，其製法，用途及含有此化合物之醫藥組成物。

英文發明摘要(發明之名稱：Amidinophenylalanine derivatives, process for their preparation, their use and compositions containing them)

Amidinophenylalanine derivatives, a process for their preparation, their use and pharmaceutical compositions which contain these compounds are described.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

德

1991年4月9日 P 41 11 394.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公 告 本

六、申請專利範圍

專利申請案第 81 102613 號

ROC Patent Appln No. 81 102613

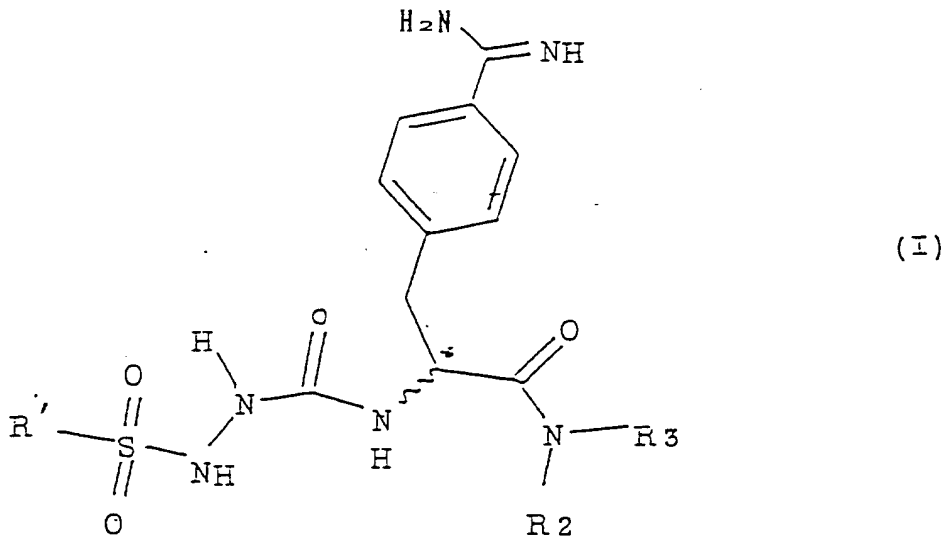
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl. I

(民國 82 年 7 月 30 日送呈)

(Submitted on July 30, 1993)

1. 一種如下列結構式 (I) 所示之化合物



式中R'為一種萘基或苯基，或是為一種色滿基，其可被
至多達5個甲基所取代；

R2與R3與氮原子一起形成一六氫吡啶環；

* 表示以R或S結構存在，以R結構較優。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R'為β-萘基，
且R2與R3共同生成六氫吡啶。

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R' 為 2,2,5,7,8-五甲基色滿，且 R2 與 R3 共同生成六氫吡啶。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R' 為五甲基苯基，及 R2 與 R3 共同生成吡啶。
5. 一種具有抗凝血活性的醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線