

申請日期	88.8.18
案號	90121555 (由 88708/41 分割)
類別	C07D 333/38, 409/2, A61K 31/58, 31/55

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	做為骨吸收抑制劑與透明質蛋白受體拮抗劑之經噻吩基取代的醯基胍類
	英 文	Thienyl substituted acylguanidines as inhibitors of bone resorption and vitronectin receptor antagonists
二、發明 人	姓 名	1. 施卡林 (Karlheinz SCHEUNEMANN) 2. 那約成 (Jochen KNOLLE) 3. 培安文 (Anuschirwan PEYMAN) 4. 衛大衛威廉 (David William)
	國 籍	1.-3. 為德國籍、4. 英國籍
	住、居所	1. 德國林登區依可路11號 Im Kohlruss 11, 65835 Liederbach, Germany 2. 德國克里夫城赫斯特街21號 Höchsterstr. 21, Kriftel, Germany 3. 德國可汗區如斯曼路46號 Zeilsheimer StraBe 46, 65779 Kelkheim, Germany 4. 德國史瓦城透納街9A號 Tanusstraße 9A, 65824 Schwalbach, Germany
	姓 名 (名稱)	1. 德商赫斯脫馬林羅沙德意志有限公司 Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH 2. 美商基因技術公司 Genentech, Inc.
三、申請人	國 籍	1. 德國 2. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 德國梅茵河畔法蘭克福城 D-65926 D-65926 Frankfurt am Main, Germany 2. 美國加州南舊金山帝安路1號 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	1. 羅 瑟 (Dr. Losert) 弗斯克 (Dr. Fischer) 2. 魏達利 (Daryl B. Winter, Ph.D.)

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	5. 卡丹尼斯 (Denis CARNIATO) 6. 葛珍 (Jean-Francois GOURVEST) 7. 蓋理查 (Thomas Richard GADEK) 8. 麥羅伯 (Robert MCDOWELL) 9. 鮑莎拉 (Sarah Catherine BODARY) 10. 凱羅伯 (Robert Andrew CUTHBERTSON)
	國 籍	5.-6. 法國籍 7.-9. 美國籍、10. 澳洲
三、申請人	住、居所	5. 法國莫可區伊登街10號 10, avenue de l'Etang Neuf, 91460 Marcoussis, France 6. 法國可利梭區貝那街12號 12, rue de la Biberonne, 77410 Claye Souilly, France 7. 美國加州奧克蘭市卻斯路2838號 2838 Chelsea Drive, Oakland, CA 94611, USA 8. 美國加州舊金山市教堂街1264號 1264 Church Street, San Francisco, CA 94114, USA 9. 美國加州三布羅市可利絲路3530號 3530 Crestmoor Drive, San Bruno CA 94066, USA 10. 澳洲維多利亞北菲市雷街75號 75 Rae Street, North Fitzroy, Victoria, 3068, Australia
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

~1-1~

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：
西元1998年 案號 98109077.2 ， 有 無主張優先權
 5月19日

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

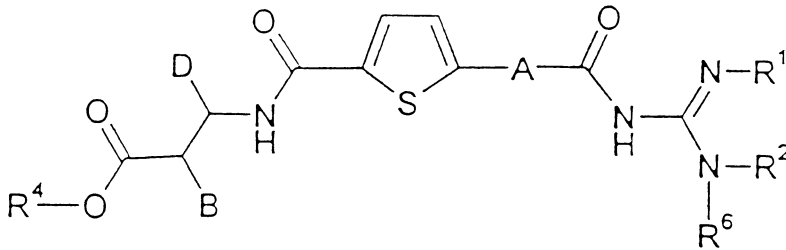
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

本發明係關於例如式I化合物之經噻吩基取代的醯基胍類衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、A、B及D具有下述之定義，其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體，本發明化合物為有價值之藥學活性成份，其為透明質蛋白受體拮抗劑及蝕骨細胞之骨吸收抑制劑，其適用於例如治療及預防至少一部分是由不欲程度之骨吸收所引起之疾病，例如骨質疏鬆症，本發明還關於經噻吩基取代的醯基胍類之製法，其用途，尤其是作為藥學活性成份，及含彼之藥學製劑。

人骨進行包括骨吸收及骨形成之固定動態更新步驟，這些步驟是由專門供這些目的之細胞控制，骨吸收是基於經由蝕骨細胞破壞骨質，大部分之骨疾病是基於骨形成及骨吸收之間的平衡遭破壞，骨質疏鬆症是一種疾病其特徵是低骨質且促進骨脆弱而導致增加骨折的危險，其是在進行的再重組過程中由於新骨的形成相對不足於骨吸收所引起，慣用的骨質疏鬆症治療包括例如用藥雙膦酸鹽 (bisphosphonate)、雌激素、雌激素/黃體酮(荷爾蒙取代治療或HRT)、雌激素作用劑/拮抗劑(選擇性的雌激素受體調節

五、發明說明()

劑或SERMs)、降鈣素、維生素D類似物、甲狀旁腺荷爾蒙、成長荷爾蒙促分泌劑、或氟化鈉(Jardine et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31, 211)。

活化的蝕骨細胞為直徑至多400微米且可去除骨質之多核細胞，活化的蝕骨細胞變成連接至骨質表面且分泌蛋白分解酵素及酸至所謂的”密封區”，即細胞膜與骨質之間的區域，酸性環境及蛋白酶造成骨破壞，式I化合物可抑制蝕骨細胞之骨吸收。

研究顯示蝕骨細胞與骨之連接是由蝕骨細胞表面上的整合酶受體控制，整合酶為受體之總稱，其中尤其是包括血小板上的纖維蛋白原受體 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 及透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ ，透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 為多種細胞例如內皮細胞、血管平滑肌肉系統之細胞、蝕骨細胞及腫瘤細胞在細胞表面上釋出的膜糖蛋白，在蝕骨細胞膜上釋出之透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ ，控制與骨連接及骨吸收之步驟，且因此導致骨質疏鬆症， $\alpha_v\beta_3$ 在此情形下連接至骨質蛋白質，例如骨蛋白質、骨涎蛋白質及血小板蛋白質，其中含三肽要素Arg-Gly-Asp(或RGD)。

Horton與同僚揭示RGD肽及抗透明質蛋白受體之抗體(23C6)，其可抑制蝕骨細胞對牙齒之破壞及蝕骨細胞之移轉(Horton et al., Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368)，在J. Cell. Biol. 1990, 111, 1713中，Sato et al. 揭示一種從蛇毒液取得之RGD肽之小腹蛇毒素(echistatin)，可在組織培養液中作為骨吸收之抑制劑及作為蝕骨細胞與骨連接之抑制劑，

五、發明說明 (3)

Fischer et al. (Endocrinology 1993, 132, 1411)在大鼠中證實小腹蛇毒素也可在活體內抑制骨吸收, Yamamoto et al. (Endocrinology 1998, 139, 1411)揭示小腹蛇毒素可在切除卵巢的小白鼠及大田鼠中防止骨損失。

進一步證實透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 在人類大動脈血管平滑肌肉系統的細胞上, 可刺激這些細胞轉移至新血管內膜, 最後導致動脈硬化及血管成形術後的再度狹窄(Brown et al., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815), Yue et al. (Pharmacology Reviews and Communications 1998, 10, 9)揭示使用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑抑制新血管內膜形成。

Brooks et al. (Cell 1994, 79, 1157)證實對抗 $\alpha_v\beta_3$ 的抗體或 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑可在血管生成中經由引發血管細胞之吞噬作用而造成腫瘤縮小, 透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 也牽涉多種其他形態癌症的演變, 且在惡性黑瘤細胞中過量釋出(Engleman et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31, 191), 黑瘤細胞侵入性與此過量釋出相關(Stracke et al., Encyclopedia of Cancer, volume III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis et al., Clinical Science 1996, 91, 639), Carron et al. (Cancer Res. 1998, 58, 1930)揭示使用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑抑制腫瘤成長及抑制惡性腫瘤之高鈣血症。

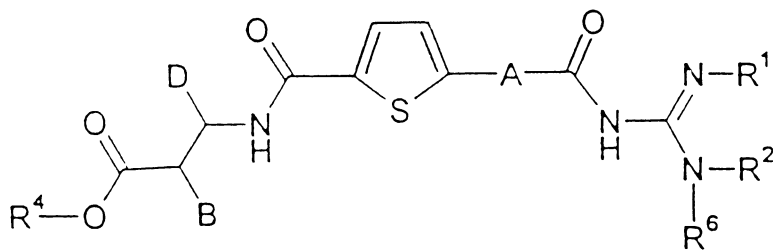
Friedlander et al. (Science 1995, 270, 1500)揭示對抗 $\alpha_v\beta_3$ 的抗體或 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑在大鼠眼中抑制bFGF引發的血管生成過程, 此性質可醫療性地用於治療視網膜病變, Storgard et al. (J. Clin. Invest. 1999, 103, 47)揭示 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗

五、發明說明(4)

劑在治療關節炎疾病之用途，Hammes et al.揭示環族肽 α 、 β_3 拮抗劑在視網膜病變之絕血性模式中抑制血管生成(Nature Medicine 1996, 2, 529)，透明質蛋白受體或與此相關的交互作用之改變，因此提供改變不同疾病狀態之機會，其中在治療及預防上持續需求合適的藥學活性成份。

專利申請案WO-A-94/12181揭示經取代之芳族或非芳族環系統且WO-A-94/08577揭示經取代之雜環作為纖維原蛋白受體拮抗劑及血小板聚集之抑制劑，EP-A-528 586與EP-A-528 587揭示經胺烷基取代或雜環基取代之苯基丙胺酸衍生物類，且WO-A-95/32710揭示芳基衍生物類作為蝕骨細胞骨吸收之抑制劑，WO-A-96/00574揭示苯並二吡啶因，且WO-A-96/00730揭示纖維原蛋白受體拮抗劑樣板，尤其是連接至含氮的5員環之苯並二吡啶因，作為透明質蛋白受體拮抗劑，EP-A-820991揭示環烷基衍生物，國際專利申請案PCT/EP98/08051揭示胺基甲酸酯衍生物且國際專利申請案PCT/EP99/00242揭示透明質蛋白受體拮抗劑之磺醯胺類，在WO-A-94/08577揭示一些噻吩衍生物，其可有效且選擇性地作為纖維原蛋白受體拮抗劑，進一步的調查證實本發明經噻吩基取代的醯基胍類為透明質蛋白受體及蝕骨細胞骨吸收的特別強烈抑制劑。

據此，本發明之主題是式I化合物，



~6~

蔡專
利
曾代
律師
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

其中

A為飽和或不飽和的二價(C₁-C₉)-伸烷基或二價(C₃-C₇)-伸環烷基，其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或多個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代；

B為氫、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-R⁵、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-CO-R⁵、-NH-CO-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-CO-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-CO-NH-R⁵、-NH-CO-NH-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-CO-NH-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-SO₂-NH-R⁵、-NH-SO₂-NH-(C₆-C₁₄)-芳基或-NH-SO₂-NH-(C₅-C₁₄)-雜芳基；

D為氫、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基或R⁵；

R¹及R²彼此獨立地為氫或(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一或多個R³取代，

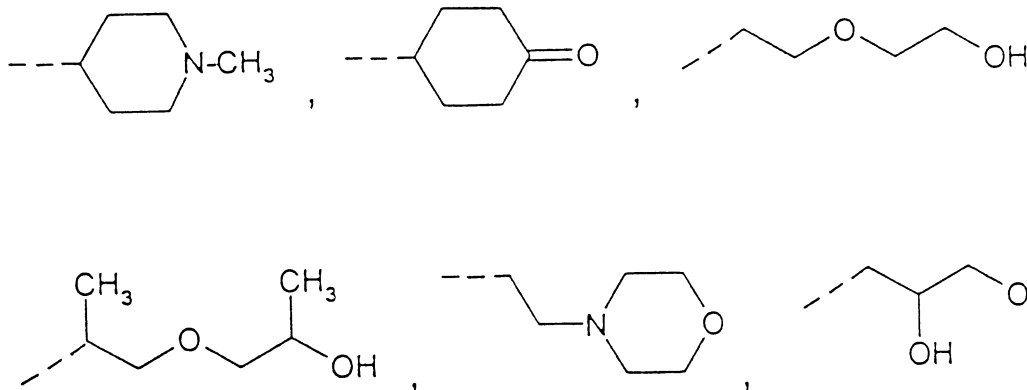
或R¹及R²一起為飽和或不飽和的二價(C₂-C₉)-伸烷基，其為未經取代或經一或多個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代，其中一個5-至7-員飽和或不飽和環為未經取代或被一或多個R³取代，且其為碳環或含

五、發明說明(6)

一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至(C₂-C₉)-伸烷基中的碳-碳鍵；

R³為(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-、鹵基、三氟甲基、羥基、硝基或胺基；

R⁴為氫、(C₁-C₆)-烷基-CO-O-(C₁-C₄)-烷基-或(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一個選自包括羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-、NR⁷R^{7a}及N⁺R⁷R^{7a}R^{7b}Q⁻之基取代，其中R⁷、R^{7a}及R^{7b}彼此獨立地為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-芳基或(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-且Q⁻為生理上可耐受之陰離子，或R⁴為其中一個下列基



其中連接基之鍵用虛線表示；

R⁵為(C₁-C₁₄)-烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-或(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-，其中(C₁-C₁₄)-烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代且其中芳基及雜芳基為未經取代或經一或多個R³取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

R^6 為氫、 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-、羥基、 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-O-或硝基；

其全部的立體異構形式及全部比例之混合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

除了式I化合物其中鍵結至中央噻吩環之兩個基是鍵結在噻吩環之2-位置及5-位置以外，本發明之另一個主題是式I化合物在中央噻吩環的不同取代模式之位置異構物，例如本發明之一個主題是其中兩個鍵結至式I中央噻吩環的其中一個基是鍵結至噻吩環之2-位置且另一個是鍵結至噻吩環之4-位置，包括異構物其中 $R^4O-CO-CHB-CHD-NH-CO-$ 基是鍵結至2-位置且 $R^6R^2N-C(=NR^1)-NH-CO-A-$ 基是鍵結至4-位置，另外，本發明之一個主題是例如化合物其中兩個鍵結至式I中央噻吩環的其中一個基是鍵結至噻吩環之3-位置且另一個是鍵結至噻吩環之4-位置，此外，式I化合物及其位置異構物其中中央噻吩環帶有一或兩個其他取代基例如相同或不同的 (C_1-C_4) -烷基及/或鹵素原子，形成本發明之一部份，上文及下文關於式I化合物的全部說明，也適用在式I化合物之此位置異構物及形成本發明一部份的在噻吩環上經取代之此類似物，在下列說明中不論何時提到關於式I化合物，必須了解是包括不同取代模式之此位置異構物及此經取代之類似物。

可在式I化合物中出現數次之全部基例如存在於烷基、伸烷基、芳基等之取代基或例如 R^3 、 R^5 等之基，可各彼此獨立地具有上述之定義，全部這些基各可相同或不同。

五、發明說明(8)

烷基可為直鏈或支鏈，飽和或單-或多元不飽和，此也適用於如果其帶有的取代基或以其他基之取代基出現，例如在烷氧基、烷酯基或芳烷基，相同情形適用於伸烷基，合適的烷基實例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一碳基、十二碳基、十三碳基、十四碳基、十六碳基、十八碳基，也包括全部這些基之正異構物，例如異丙基、異丁基、異戊基、新戊基、異己基、3-甲基戊基、2,3,4-三甲基己基、第二丁基、第三丁基、第三戊基，較佳的烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基，相對應於上述單價基之二價基，例如亞甲基、伸乙基、1,3-伸丙基、1,2-伸丙基(=甲基伸乙基)、2,3-伸丁基(=1,2-二甲基伸乙基)、1,4-伸丁基、1,6-伸己基為伸烷基(烷二基)之實例。

不飽和的烷基為例如烯基例如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基、3-甲基-2-丁烯基或炔基例如乙炔基、1-丙炔基或炔丙基，不飽和的伸烷基也就是伸烯基(=烯二基)及伸炔基(=炔二基)，同樣可為直鏈或支鏈，伸烯基之實例為伸乙烯基、伸丙烯基或2-伸丁烯基，伸炔基之實例為伸乙炔基或伸丙炔基。

環烷基可為單環、二環、三環、四環或五環，只要其有適當數量之碳原子且本體多環烴系統安定，單環烷基為尤其是環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一碳基或環十二碳基，其可為未經取代但是也可經一或多個相同或不同的基例如(C₁-C₄)-

五、發明說明(9)

烷基例如甲基取代，可列舉的經取代之單環烷基實例為4-甲基環己基或2,3-二甲基環戊基，相對應於上述單價基之二價基，例如1,2-環伸丙基、1,2-環伸丁基、1,2-環伸戊基、1,2-環伸己基、1,2-環伸庚基、1,3-環伸己基、1,4-環伸己基等，為環伸烷基(=環烷二基)。

二環烷基、三環烷基、四環烷基及五環烷基較宜為(C₆-C₁₂)-環烷基；類似於單環烷基，多環烷基可為未經取代或在任何需要的適當位置經取代，例如經一或多個酮基及/或一或多個相同或不同的(C₁-C₄)-烷基取代，例如甲基或異丙基，以甲基較佳，經由其鍵結的多環烷基之自由鍵可位在分子內任何需要的位置；基可如此經由橋頭原子或橋中的原子鍵結，自由鍵也可位在任何需要的立體化學位置，例如在外-位置或橋-位置，二環烷基及三環烷基之實例為莖基、冰片基、金剛烷基例如1-金剛烷基及2-金剛烷基、萆烷基、表異冰片基、表冰片基、原冰片基及原蒞烷基，五環烷基之實例為克比基(cubyl)(五環[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]辛基)。

鹵基為例如氟、氯、溴或碘。

如果沒有另外說明，(C₅-C₁₄)-芳基包括雜環(C₅-C₁₄)-芳基(=(C₅-C₁₄)-雜芳基)，其中一或多個的5至14個環碳原子被雜原子例如氮、氧或硫取代，及碳環(C₆-C₁₄)-芳基，碳環(C₆-C₁₄)-芳基之實例以及據此如(C₅-C₁₄)-芳基之實例為苯基、萘基、聯苯基、蔥基或芴基，其中1-萘基、2-萘基及尤其是苯基較佳，如果沒有另外說明，芳基例如苯基，可為

五、發明說明(10)

未經取代或經一或多個基例如一、二、三、四或五個相同或不同的基取代，較宜經一、二或三個基取代，具體地說，如果沒有另外說明，芳基可經選自包括(C₁-C₈)-烷基尤其是(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₈)-烷氧基尤其是(C₁-C₄)-烷氧基、鹵基例如氟、氯及溴、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、(C₁-C₄)-烷酯基、苯基、苯氧基、苄基及苄氧基之相同或不同基取代，一般而言，在根據本發明之式I化合物中，只有至多兩個硝基可為取代基。

在經單取代之苯基中，取代基可位於2-位置、3-位置或4-位置，以3-位置及4-位置較佳，如果苯基經二取代，取代基可位於2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或3,5-位置，在經三取代之苯基中，取代基可位於2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、2,4,5-位置、2,4,6-位置或3,4,5-位置。

除了碳環系統之外，(C₅-C₁₄)-芳基也可為單環或多環之芳族環系統其中相對應環族烴系統之1、2、3、4或5個環碳原子可被雜原子取代，條件是所得的芳族雜環系統需安定，據此，在此雜環(C₅-C₁₄)-芳基存在的5至14個環原子中，其中1至5個環原子為雜原子且其他為碳原子，這些雜原子可相同或不同，具體地說，雜原子是選自包括氮、氧及硫，雜環(C₅-C₁₄)-芳基(=(C₅-C₁₄)-雜芳基)之實例及(C₅-C₁₄)-芳基之實例為吡咯基、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、四唑基、

五、發明說明(//)

吡啶基例如2-吡啶基或3-吡啶基或4-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嘓啶基、異嘓啶基、嘓啶基、嘓啶基、嘓啶基、異嘓啶基、嘓啶基、嘓啶基、嘓啶基、 β -吡啶基、或這些基之苯並稠合、環戊-、環己-或環庚-稠合的衍生物，如果沒有另外說明，上述關於在碳環芳基上的取代基也適用於雜芳基，據此，雜芳基可為未經取代或在全部需要的位置經一或多個取代基取代，例如一、二、三、四或五個相同或不同的取代基，具體地說，這些取代基為上述列在碳環芳基系統之取代基。

在這些雜芳基系列中，較宜為單環或二環芳族環系統，其中含1、2或3個相同或不同的雜原子，尤其是1或2個選自包括N、O、S之環雜原子，且其為未經取代或經1、2或3個選自包括(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、氟、氯、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷酯基、苯基、苯氧基、苄氧基及苄基之相同或不同的取代基取代，特別較佳的雜芳基為含1至3個且尤其是1或2個選自包括N、O、S雜原子之單環或二環芳族5-至10-員環系統，其為未經取代或經1至2個選自包括(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、苯基、苯氧基、苄基及苄氧基之相同或不同的取代基取代。

存在於式I化合物中的光學活性碳原子可彼此獨立地為R組態或S組態，式I化合物可存在為純對掌異構物形式或純非對掌異構物或對掌異構物混合物形式，例如外消旋形式或非對掌異構物之混合物，本發明關於純的對掌異構物及對掌異構物混合物及非對掌異構物與非對掌異構物混合

五、發明說明 (12)

物，本發明包括式I的兩種或兩者以上立體異構物之混合物，且其混合物中立體異構物之全部比例，關於環系統例如環烷基或環烯基，其中取代基或自由鍵之相對位置，例如環烯基中兩個自由鍵之相對位置，通常稱為反式位置或順式位置，本發明包括順式異構物及反式異構物，以及全部比例之順式異構物與反式異構物之混合物，式I化合物中的雙鍵可彼此獨立地具有E組態或Z組態，關於各E/Z異構機制之出現，本發明包括純的E異構物及純的Z異構物及全部比例的E/Z混合物，本發明也包括式I化合物之全部互變形式，例如除了式I所示以外，也包括其中醯基胍單位存在為 $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^1)-\text{NR}^2\text{R}^6$ 基，及可動的氫原子在不同位置之全部其他形式，如果需要時，個別的立體異構物可得自熟諳此藝者慣用的分離技術，或可得自使用立體化學一致的起始物質或使用立體選擇性的合成法，包括順式/反式異構物及E/Z異構物之非對掌異構物可分離成個別的異構物，例如經由層析法，可用習知的解離方法例如在對掌性相上的層析法或衍生物之結晶法，將外消旋物分離成兩個對掌異構物。

式I化合物在生理上可耐受之鹽類為尤其是無毒且在生理上可利用之鹽類或或在藥理上可利用之鹽類，此種含酸基例如羧基之式I化合物鹽類為例如鹼金屬鹽類或鹼土金屬鹽類，例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽，及與藥理上可耐受之四級銨離子之鹽類及與氨及生理上可耐受之有基胺類例如三乙胺、乙醇胺或參-(2-羥乙基)胺之酸加成鹽，含鹼性

五、發明說明(12)

基之式I化合物與例如無機酸例如氫氯酸、硫酸或磷酸，或與有機羧酸及磺酸例如乙酸、檸檬酸、苯甲酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、甲基磺酸或對甲苯基磺酸形成酸加成鹽，含鹼性基及酸性基之式I化合物，例如胍基及羧基，可存在為兩性離子(甜菜鹼)，其同樣也是包括在本發明之範圍內。

包含在式I化合物其中 R^4 為烷基並帶有正電荷的銨基作為取代基之生理上可耐受之陰離子 Q^- ，為特別是單價陰離子或相當的多價陰離子之無毒生理上可利用或藥理上可利用之無機或有機酸，例如陰離子或陰離子相當物之其中一種適合形成酸加成鹽之上述酸， Q^- 因此可為例如包括氯化物、硫酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、甲基磺酸鹽或對甲苯基磺酸鹽之其中一種陰離子(或陰離子相當物)。

式I化合物之鹽類可得自熟諳此藝者已知的慣用方法，例如將式I化合物分別與無機酸或有機酸或鹼在溶劑或分散劑中混合，或從其他鹽類經由陽離子交換或陰離子交換，本發明也包括式I化合物的全部鹽類，其因為有低的生理耐受度，不直接適合作為藥劑使用，但適合作為中間物供進行式I化合物之其他化學改良，或作為起始物質供製備生理上可耐受之鹽類。

本發明還包括式I化合物之全部溶劑化物，例如水合物或與醇類之加合物，以及式I化合物之衍生物，例如酯類、藥物前體及其他生理上可耐受之衍生物，以及式I化合物之

五、發明說明(14)

活性代謝物，本發明特別關於式I化合物之藥物前體，其在生理情形下可轉化成式I化合物，式I化合物之合適的藥物前體，也就是具有在所要求方式下改良的性質之式I化合物的化學性改良衍生物，為熟諳此藝者已知，關於藥物前體之更詳細資料可參見例如Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443; Saulnier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994) 1985; Safadi et al., *Pharmaceutical Res.* 10 (1993) 1350，式I化合物之合適的藥物前體為特別是羧酸基尤其是COOH基之酯藥物前體，其存在為當COOR⁴中的R⁴為氫，及可醯基化的含氮基例如胺基及尤其是胍基之醯基藥物前體與胺基甲酸鹽藥物前體，在醯基藥物前體或胺基甲酸鹽藥物前體中，位於例如胺基或胍基中的氮原子上之氫原子被醯基或胺基甲酸鹽基取代一或多次例如一或兩次，醯基藥物前體與胺基甲酸鹽藥物前體之合適的醯基及胺基甲酸鹽基為例如R¹⁰-CO及R¹¹O-CO，其中R¹⁰為氫、(C₁-C₁₈)-烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₄)-芳基，其中1至5個碳原子可被雜原子例如N、O、S取代，或(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷基，其中芳基部份之1至5個碳原子可被雜原子例如N、O、S取代，且R¹¹具有除了氫以外的R¹⁰之定義。

在式I中，A基可為例如-(CH₂)_p-基，其中p為1、2、3、4、5、6、7、8或9且其可為未經取代或如同上述一般A基

五、發明說明(15)

經取代，代表A基的(C₃-C₇)-伸環烷基實例為1,2-伸環丙基或1,2-伸環丁基，其可為未經取代或如同上述經取代，如果代表A之伸烷基或伸環烷基經取代，其較宜經一或兩個取代基取代，A基較宜為飽和或不飽和的二價(C₁-C₅)-伸烷基，例如-(CH₂)_p-基其中p為1、2、3、4或5，或為二價(C₃-C₅)-伸環烷基其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或兩個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代，A特別較宜為飽和或不飽和的二價(C₁-C₃)-伸烷基，例如-(CH₂)_p-基其中p為1、2或3，或為二價(C₃-C₅)-伸環烷基其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或兩個選自包括氟、氯、溴、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代，A尤其較宜為未經取代之(C₁-C₃)-伸烷基，例如-CH₂-基、-CH₂-CH₂-基或-CH₂-CH₂-CH₂-基。

除非另外說明，存在於B基之芳基及雜芳基可為未經取代或如同詳細敘述在上文之一般芳基及雜芳基經一或多個取代基取代，如果存在於B基之(C₁-C₁₄)-烷基經一或多個鹵素原子取代，其較宜經1、2、3、4、5、6或7個相同或不同的鹵素原子取代，特別較宜經1、2、3、4或5個鹵素原子取代，鹵素原子可存在於任何所要的位置，以取代基

五、發明說明 (16)

出現在(C₁-C₁₄)-烷基之較佳鹵素原子為氟及氯，B基較宜為氫、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁-C₁₄)-烷基其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基或-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基，如果D為(C₆-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基或R⁵，B基特別較宜為氫，如果D為氫，B基特別較宜為不同於氫之基，如果D為氫，B基尤其較宜選自包括-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁-C₁₄)-烷基其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基及-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基。

除非另外說明，存在於D基之芳基及雜芳基可為未經取代或如同詳細敘述在上文之一般芳基及雜芳基經一或多個取代基取代，如果B為氫，D基較宜為(C₆-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基或R⁵，特別較宜為(C₆-C₁₄)-芳基或(C₅-C₁₄)-雜芳基，如果B為不同於氫之基，D基較宜為氫。

如果代表R¹及/或R²之烷基為經取代，其較宜彼此獨立地經相同或不同的R³基單取代或二取代，尤其是單取代，如果R¹及R²基一起為經取代之伸烷基，伸烷基較宜經1、2、3或4個相同或不同的取代基取代，代表R¹及R²一起的伸烷基為-(CH₂)_p-基，其中p為2、3、4、5、6、7、8或9且其可為未經取代或如同上述經取代。

如果兩個R¹及R²基一起代表一個二價飽和或不飽和的(C₂-C₉)-伸烷基，這兩個基一起與和其鍵結的兩個氮原子及與這兩個氮原子鍵結之胍基的中央碳原子，形成一個單環1,3-重氮雜環，其經由其2-位置鍵結至A-CO-NH基之氮原

五、發明說明(17)

子，1,3-重氮雜環可如同上述在(C₂-C₉)-伸烷基及/或在形成重氮雜環一部份之胍基氮原子上經取代，此1,3-重氮雜環基之實例為2-咪唑基、4,5-二氫-2-咪唑基、1,4,5,6-四氫-2-嘓啶基或4,5,6,7-四氫-1H-1,3-二吡啶因-2-基，如果5-至7-員環稠合至(C₂-C₉)-伸烷基之碳-碳鍵，則兩個R¹及R²基一起與和其鍵結的兩個氮原子及與這兩個氮原子鍵結之胍基的中央碳原子，形成一個二環1,3-重氮雜環，其鍵結至A-CO-NH基之氮原子且可如同上述經取代，稠合(或縮和)的5-至7-員環可為飽和或單不飽和或二不飽和或芳族，據此例如環戊烷環、環己烷環、環己烯環、環己二烯環、環庚環或苯環，可縮和至(C₂-C₉)-伸烷基之碳-碳鍵，可代表-C(=NR¹)-NR²R⁶且其可鍵結至A-CO-NH基此種二環雜環實例為1,3a,4,5,6,6a-六氫-1,3-重氮戊烯-2-基、1H-2-苯並咪唑基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯並咪唑-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-苯並咪唑-2-基、4,7-二氫-1H-苯並咪唑-2-基或1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基，如果一個碳環或雜環稠合至代表R¹及R²基一起的經取代之伸烷基中的碳-碳鍵，其較宜經一或兩個相同或不同的R³基取代。

R¹及R²較宜為氫或一起為飽和或不飽和且尤其是飽和的二價(C₂-C₅)-伸烷基，特別是(C₂-C₄)-伸烷基，尤其是(C₂-C₃)-伸烷基，其為未經取代或被一或兩個相同或不同的基取代，特別是經一個基取代，取代基選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-

五、發明說明 (18)

烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基及(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基，其中5-至7-員飽和或不飽和環其為未經取代或經R³取代，特別是經一或兩個R³取代，且其為碳環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至伸烷基中的碳-碳鍵，R¹及R²基特別較宜為氫或一起為-(CH₂)_p-基，其中p為2、3、4或5，較宜為2、3或4，特別較宜為2或3，且其為未經取代或經一至4個，特別是一或兩個相同或不同且選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基及(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之取代基取代，其中5-至7-員飽和或不飽和環其為未經取代或經R³取代，尤其是經一或兩個R³取代，且其為碳環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至-(CH₂)_p-基中的碳-碳鍵，尤其較宜R¹及R²一起為氫或R¹及R²一起為1,2-伸乙基-CH₂-CH₂-或1,3-伸丙基-CH₂-CH₂-CH₂-。

R³較宜為(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基。

R⁴較宜為氫或未經取代或經取代之(C₁-C₆)-烷基，特別較宜為氫或(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經選自包括(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及NR⁷R^{7a}之取代基取代，其中R⁷及R^{7a}彼此獨立地為氫或(C₁-C₄)-烷基，R⁴更特別較宜為氫或未經取代或經取代之(C₁-C₄)-烷基，尤其較宜為氫或(C₁-C₄)-烷基，其為未經取代或經選自包括(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及NR⁷R^{7a}之取代基取代，其中R⁷及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

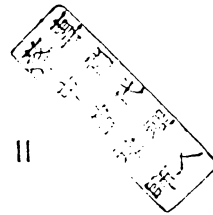
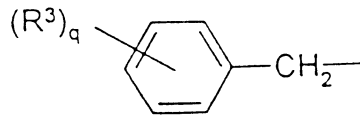
裝

訂

五、發明說明(19)

R^{7a} 彼此獨立地為氫或(C₁-C₄)-烷基，更宜為氫或未經取代之(C₁-C₄)-烷基。

如果在 R^5 代表之(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-或(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-中，芳基及雜芳基經取代，其較宜經一、二或三個相同或不同的 R^3 取代基取代，不是鍵結至SO₂基之 R^5 基較宜為(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基或式II之基



其中 R^3 基可相同或不同且可位在苯基之任何所要的位置，且其中q為0、1或2，較宜為0或1，特別較宜為0，此 R^5 基特別較宜為(C₁-C₇)-烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-或式II之基其中q為0或1，此 R^5 基非常特別較宜為(C₉-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₃)-烷基-例如金剛基甲基-或式II之基其中q為0或1，在此後者情形， R^5 基為未經取代之苄基或在相鄰位置、相間位置或相對位置經 R^3 基取代之苄基，鍵結至SO₂基之 R^5 基，也就是在-NH-SO₂-R⁵中的 R^5 基，較宜為(C₁-C₁₄)-烷基，其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代，特別較宜為(C₁-C₁₀)-烷基，更特別較宜為(C₁-C₇)-烷基，其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代。

R^6 較宜為氫或(C₁-C₆)-烷基-O-CO-，特別較宜為氫或(C₁-C₄)-烷基-O-CO-，尤其較宜為氫。

五、發明說明(20)

較佳的化合物為彼等式I化合物其中一或多個基具有較佳之定義或具有一個特定或部份特定的其個別定義，這些較佳定義或特定定義之全部組合為本發明之一個主題。較佳的式I化合物為例如式I化合物，其中 R^1 及 R^2 都為氫或 R^1 及 R^2 一起為二價基1,2-伸乙基及1,3-伸丙基之一，且 R^6 為氫，且關於全部較佳的化合物，本發明包括全部其立體異構形式及全部比例之化合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

特別較宜的化合物為彼等式I化合物其中

A為飽和或不飽和的二價(C_1-C_5)-伸烷基或二價(C_3-C_5)-伸環烷基，其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或兩個選自包括鹵基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_6-C_{14})-芳基、(C_6-C_{14})-芳基- (C_1-C_6) -烷基-、(C_5-C_{14})-雜芳基、(C_5-C_{14})-雜芳基- (C_1-C_6) -烷基-、(C_3-C_{12})-環烷基、(C_3-C_{12})-環烷基- (C_1-C_6) -烷基-及酮基之基取代；

B為氫、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_{14})$ -烷基其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代、 $-NH-SO_2-(C_6-C_{14})$ -芳基或 $-NH-SO_2-(C_5-C_{14})$ -雜芳基；

D為氫、(C_6-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-雜芳基或 R^5 ；

R^1 及 R^2 為氫或一起為飽和或不飽和的二價(C_2-C_5)-伸烷基，其為未經取代或經一或兩個選自包括鹵基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_6-C_{14})-芳基、(C_6-C_{14})-芳基- (C_1-C_6) -烷基-、(C_5-C_{14})-雜芳基、(C_5-C_{14})-雜芳基- $(C_1-$

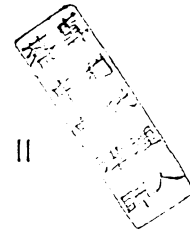
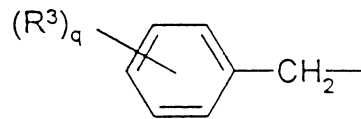
五、發明說明 (21)

C_6 -烷基-、 (C_3-C_{12}) -環烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基- (C_1-C_6) -烷基-及酮基之基取代，其中一個5-至7-員飽和或不飽和環為未經取代或經 R^3 取代，且其為破環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至 (C_2-C_5) -伸烷基中的碳-碳鍵；

R^3 為 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) -烷基，其為未經取代或經一個選自包括 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷基- $S(O)_2$ -及 NR^7R^{7a} 之基取代，其中 R^7 及 R^{7a} 彼此獨立地為氫或 (C_1-C_4) -烷基；

R^5 為 (C_1-C_{10}) -烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基- (C_1-C_6) -烷基-或式II之基



其中 q 為0或1且 R^3 基可位在苯基之任何所要位置；

R^6 為氫或 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-；

其全部的立體異構形式及全部比例之混合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

非常特別較佳的化合物為彼等式I化合物，其中

A為飽和或不飽和的二價 (C_1-C_3) -伸烷基或二價 (C_3-C_5) -伸環烷基，其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或兩個選自包括氟、氯、溴、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_6-C_{14}) -芳基、 (C_6-C_{14}) -芳基- (C_1-C_6) -烷基-、 (C_5-C_{14}) -雜芳基、 (C_5-C_{14}) -雜芳基- (C_1-C_6) -烷基-

五、發明說明 (22)

(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代；

B為氫、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁-C₁₄)-烷基其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基或-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基；

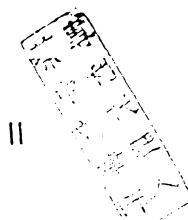
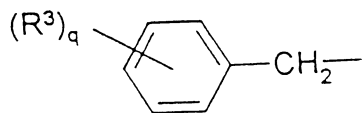
D為氫、(C₆-C₁₄)-芳基或(C₅-C₁₄)-雜芳基；

R¹及R²為氫或一起為飽和或不飽和的二價(C₂-C₄)-伸烷基，其為未經取代或經一或兩個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代，其中一個5-至7-員飽和或不飽和環為未經取代或經R³取代，且其為碳環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至(C₂-C₄)-伸烷基中的碳-碳鍵；

R³為(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基；

R⁴為氫或(C₁-C₆)-烷基；

R⁵為(C₁-C₇)-烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-或式II之基



其中q為0或1且R³基可位在苯基之任何所要位置；

R⁶為氫或(C₁-C₄)-烷基-O-CO-；

五、發明說明 (>)

其全部的立體異構形式及全部比例之混合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

尤其較佳的化合物為彼等式I化合物，其中

A為飽和或不飽和的二價(C₁-C₃)-伸烷基或二價(C₃-C₅)-伸環烷基，其中伸烷基及伸環烷基為未經取代；

B為氫、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁-C₁₄)-烷基其中烷基為未經取代或經一或多個鹵素原子取代、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基或-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基；

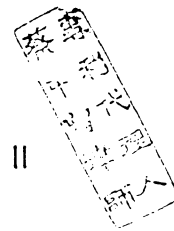
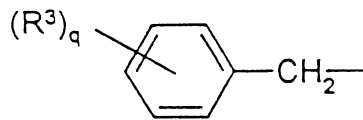
D為氫、(C₆-C₁₄)-芳基或(C₅-C₁₄)-雜芳基；

R¹及R²為氫或一起為飽和或不飽和的二價(C₂-C₃)-伸烷基，其為未經取代，其中一個5-至7-員飽和或不飽和環為未經取代或經R³取代，且其為碳環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至(C₂-C₃)-伸烷基中的碳-碳鍵；

R³為(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基；

R⁴為氫或(C₁-C₄)-烷基；

R⁵為(C₁-C₇)-烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基、(C₆-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-或式II之基



其中q為0或1且R³基可位在苯基之任何所要位置；

R⁶為氫或(C₁-C₄)-烷基-O-CO-；

其全部的立體異構形式及全部比例之混合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

五、發明說明(24)

如果連接B基的碳原子為對掌性，較佳的式I化合物也可為彼等其中連接B基的碳原子具有S組態，尤其是式I化合物其中D為氫，而且，如果連接D基的碳原子為對掌性，較佳的式I化合物為彼等其中連接D基的碳原子具有S組態，尤其是式I化合物其中B為氫。

特定群組的本發明化合物是由式I化合物形成，其中A為飽和或不飽和的二價(C₁-C₉)-伸烷基或二價(C₃-C₇)-伸環烷基，其中伸烷基及伸環烷基各為未經取代或經一或多個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基-及酮基之基取代；

B為氫、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-R⁵、-NH-SO₂-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-SO₂-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-CO-R⁵、-NH-CO-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-CO-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-CO-NH-R⁵、-NH-CO-NH-(C₆-C₁₄)-芳基、-NH-CO-NH-(C₅-C₁₄)-雜芳基、-NH-SO₂-NH-R⁵、-NH-SO₂-NH-(C₆-C₁₄)-芳基或-NH-SO₂-NH-(C₅-C₁₄)-雜芳基；

D為氫、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基或R⁵；

R¹及R²彼此獨立地為氫或(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一或多個R³取代，

或R¹及R²一起為飽和或不飽和的二價(C₂-C₉)-伸烷基，其為未經取代或經一或多個選自包括鹵基、(C₁-C₆)-烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

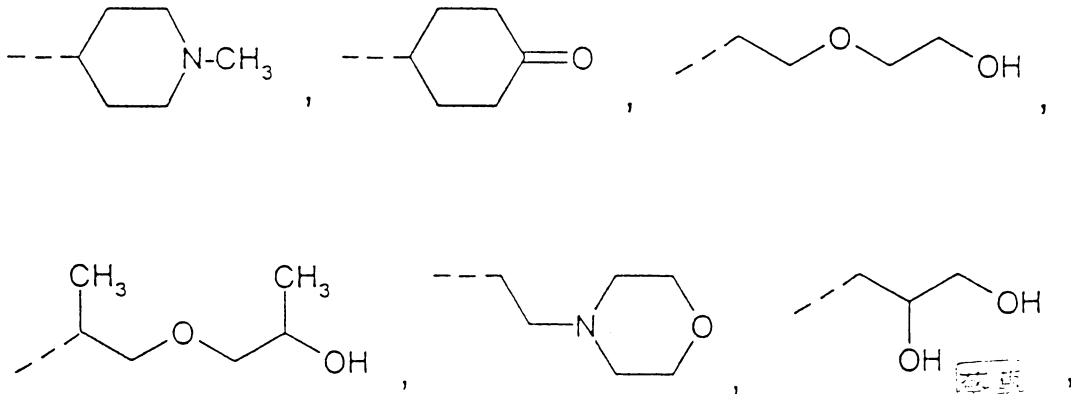
訂

五、發明說明 (25)

、(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-雜芳基、(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基及酮基之基取代，其中一個5-至7-員飽和或不飽和環為未經取代或被一或多個R³取代，且其為碳環或含一或兩個環氮原子之雜環，可稠合至(C₂-C₉)-伸烷基中的碳-碳鍵；

R³為(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基、鹵基、三氟甲基、羥基、硝基或胺基；

R⁴為氫、(C₁-C₆)-烷基-CO-O-(C₁-C₄)-烷基-或(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一個選自包括羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-、NR⁷R^{7a}及N⁺R⁷R^{7a}R^{7b}Q⁻之基取代，其中R⁷、R^{7a}及R^{7b}彼此獨立地為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-芳基或(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-烷基-且Q⁻為生理上可耐受之陰離子，或R⁴為其中一個下列基



其中連接基之鍵用虛線表示；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (> 6)

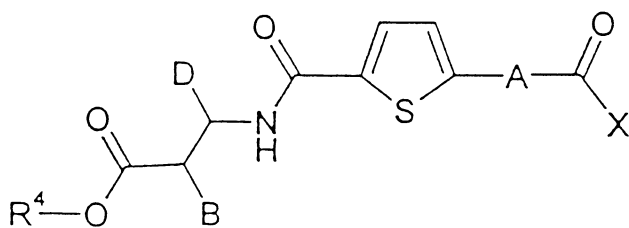
R^5 為 (C_1-C_{14}) -烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基- (C_1-C_6) -烷基-、 (C_6-C_{14}) -芳基- (C_1-C_6) -烷基-或 (C_5-C_{14}) -雜芳基- (C_1-C_6) -烷基-，其中芳基及雜芳基為未經取代或經一或多個 R^3 基取代；

R^6 為氫、 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-、羥基、 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-O-或硝基；

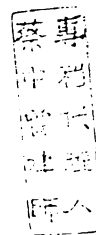
其全部的立體異構形式及全部比例之混合物，及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體。

本發明也關於式I化合物之製法，此化合物通常可經由例如在會聚合成中製備，經由連接兩個或多個逆向合成衍生自式I之部份，在製備式I化合物中，通常適宜或需要加入在各合成步驟中可能導致不欲的反應或副反應之官能基，以前驅物之形式加入並隨後轉化成所要的官能基，或暫時用適合解決合成問題之保護基包覆官能基，這些為熟諳此藝者所熟知(Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991)。

據此，式I化合物之製備可經由例如用本身已知的方法，將式III之羧酸或羧酸衍生物

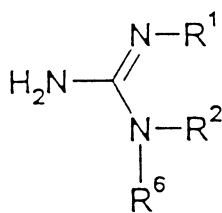


III

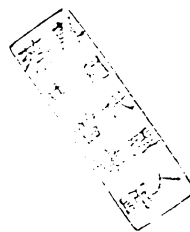


五、發明說明 (>7)

其中 R^4 、A、B及D相同於上述式I之定義，或其中官能基也可存在為前驅物之形式，其隨後轉化成存在於式I化合物之基，或官能基以經保護的形式存在，且其中X為下述親核性可取代之釋離基，與式IV之胍或胍衍生物連接



IV



其中 R^1 、 R^2 及 R^6 相同於式I所述之定義，或其中官能基也可存在為前驅物之形式，其隨後轉化成存在於式I化合物之基，或官能基以經保護的形式存在，例如在式III化合物中， R^4 基除了在式I中之定義之外，也可代表羧酸保護基，其在式III及IV化合物縮合後去除以便得到其中 R^4 為氫之式I化合物，同樣地，例如縮合反應可用式III化合物進行其中B代表NH-PG基，其中PG為胺基保護基，其在縮合反應後去除以便得到自由態胺基 NH_2 ，然後將其轉化成所要之標的基，例如經由磺基化或經由標準的步驟轉化成胺基甲酸酯基、醯胺基或脲基，前驅物基之實例為可隨後轉化成胺基之硝基，或為可轉化成胺基甲基或羧酸基之氫基。

除了式IV之自由態胍類以外，在與式III的反應中也可使用胍鹽，在此情形下，自由態胍類可當場從其鹽類製備或根據標準的步驟在分離的步驟中用鹼製備。

五、發明說明(28)

在式III中之COX基較宜為羧酸基COOH或活化的羧酸衍生物，X可為例如羥基或鹵基且尤其是氯或溴、烷氧基且較宜為甲氧基或乙氧基、芳氧基例如苯氧基或五氟苯氧基、苯硫基、甲硫基、2-吡啶硫基或經由氮原子鍵結之氮雜環，特別是氮雜茂環例如1-咪唑基，而且活化的酸衍生物可為混合的酐，也就是X可為例如((C₁-C₄)-烷基)-O-CO-O-或甲苯基磺醯氧基。

如果X為羥基，也就是如果式IV之胍與羧酸反應，則適宜先將羧酸活化，活化反應可用例如二環己基碳化二亞胺(DCCI)或O-((氯基(乙酯基)甲基)胺基)-1,1,3,3-四甲基尿四氟硼酸鹽(TUTO; König et al., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, 143頁)，或其他在肽化學中慣用之活化劑進行。

式III的活化羧酸衍生物與式IV之胍(衍生物)之反應較宜在本身已知的方法並在質子或非質子極性但惰性之有機溶劑中進行，在此情形下，經證明合適在甲醇、異丙醇、第三丁醇、二甲基甲醯胺或四氫呋喃並在0°C至這些溶劑沸點之溫度下進行，例如在甲酯(X=甲氧基)或乙酯(X=乙氧基)與胍(衍生物)之反應，COX型化合物與不含鹽的胍類之反應適宜在非質子惰性溶劑例如二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或二噁烷中進行，如果需要可加入鹼例如第三丁醇鉀或甲醇鈉，但是在式III化合物與胍類之反應中，例如當使用鹼例如氫氧化鈉時，也可用水作為溶劑，如果X為氯，反應較宜在添加酸清除劑下進行，例如加入

五、發明說明 (29)

鹼或在過多的胍(衍生物)存在下，供結合所得的氫鹵酸，處理反應混合物，且如果需要時，經由熟諳此藝者熟知的慣用方法純化反應產物。

用標準方法將視需要仍然存在於從起始的式III與IV化合物所得的產物之保護基去除，例如用三氟乙酸處理將第三丁酯基轉化成羧酸基，經由氫化將苄基去除或用二級胺將苄基甲酯基去除，如果需要時，可用標準方法進行下一反應，例如醯基化反應，此外，可用已知方法轉化成生理上可耐受之鹽類或藥物前體。

連結而得到式I醯基胍衍生物的式III及IV之起始物質，為可商業化供應或經由文獻中揭示或類似的方法製備，式III起始成份之合成方法以實例的方式說明在圖示1中，但是本發明不受限於這些合成方法或這些起始成份，熟諳此藝者修改所示的合成方法，以製備根據本發明之其他化合物，將不會有任何困難。

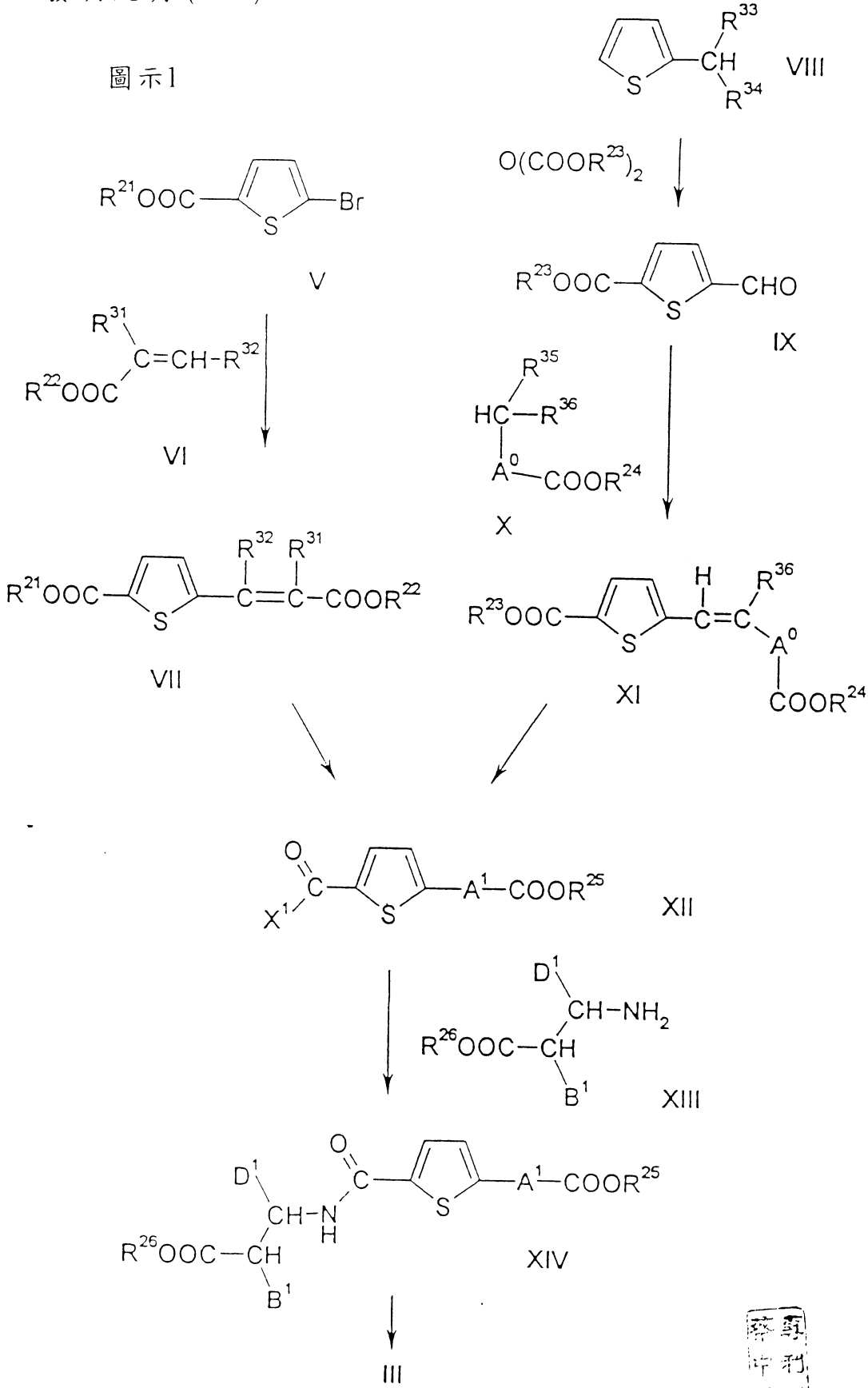
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

圖示1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

專利
代理人

五、發明說明 (31)

合成式III化合物之方法可例如起始自式V之溴噻吩羧酸或其衍生物，其中 R^{21} 為例如氫、 (C_1-C_4) -烷基、苄基或羧酸保護基，式V化合物可在過渡金屬觸媒例如鈀存在下，與式VI之 α, β -不飽和的羧酸衍生物偶合，其中 R^{22} 為例如 (C_1-C_4) -烷基，在式VI及式VII中的 R^{32} 為氫或可存在於式I化合物中代表A基的伸烷基之碳取代基，或 R^{31} 及 R^{32} 一起與其連接之兩個碳原子形成環烯基，其中存在於 R^{31} 及 R^{32} 中的官能基也可存在為經保護之形式或前驅物基之形式，此種偶合反應得到式VII化合物，正如同在此節中提到合成式III化合物之任何其他反應，可在文獻及/或實驗部份中敘述的情形下進行，所得的式VII化合物可已經是不需要進一步修改就可與式III的胺基酸衍生物(見下文)反應之化合物，得到式XIV化合物，但是在與式XIII化合物反應前，式VII化合物也可在一或多個反應步驟中先修改 $COOR^{21}$ 及/或 $COOR^{22}$ 及/或 $CR^{31}=CR^{32}$ 基部份，例如，可將酯基解離而得到羧酸基及/或製備經活化的羧酸衍生物，在 $CR^{31}=CR^{32}$ 部份中的雙鍵可例如經由催化氫化反應改良而得到單鍵，或與碳烯轉移劑例如重氮烷、硫炔或二碘甲烷經由環丙烷化而得到環丙烷衍生物，經此改良後，得到式XII化合物其中 X^1 基為親核性可取代之釋離基，關於式III化合物中X基之全部上述說明也適用於式XII化合物之 X^1 基， R^{25} 基為例如氫、 (C_1-C_4) -烷基、苄基或羧酸保護基， A^1 基為相同於式I化合物之A基或也可為A基之前驅物基，其可轉化成所要的A基，或也可為含在保護形式下的官能基。

五、發明說明 (32)

在式III化合物之另一個合成途徑中，使用式VIII之經保護的噻吩醛作為起始物質，在式VIII中， R^{33} 及 R^{34} 基為例如烷氧基或二烷胺基，或 R^{33} 及 R^{34} 基一起與和其連接之CH基形成雜環例如1,3-二氧戊環、過氫-1,3-二氧戊環、N,N'-二烷基咪唑啉環、N-烷基-1,3-噁唑啉環或N-烷基-過氫-1,3-噁唑環，其全部都還可帶有例如烷基之取代基，且其中烷基較宜為(C₁-C₄)-烷基，經與例如有機鋰化合物例如丁基鋰金屬化後，式VIII化合物與引入羧酸官能基之試劑反應，例如與式O(COOR²³)₂之二碳酸酯或式ClCOOR²³之氯甲酸酯反應，其中R²³為例如(C₁-C₄)-烷基或苄基，然後將式IX化合物中的醛官能基在標準的烯烴化情形下，使其與合適的式X化合物反應而轉化成烯烴，此外，式IX之醛類也是製備其中在式I的A為C₁-伸烷基也就是亞甲基之本發明化合物合適的起始物質，對於製備這些後者的化合物，醛官能基可例如還原成羥基甲基，其經由甲磺醯酯化或甲苯磺醯酯化之活化後，可轉化成CH₂-CN基，其中CN基可隨後轉化成羧酸或其酯。

式X化合物之實例為丙二酸衍生物或磷化合物例如磷酸酯類或磷鹽，在丙二酸衍生物之情形下，在式X中的R³⁵基為羧酸基(或其鹽類)，R³⁶為氫，A⁰為直接鍵，且R²⁴為例如(C₁-C₄)-烷基，在磷化合物之情形下，在式X中的R³⁵基為帶有負電荷抗衡離子之正電荷磷鹽基，例如含氯、溴或碘離子作為抗衡離子之三苯基磷基，或R³⁵基為磷酸酯基例如式(C₂H₅O)₂P(O)-之磷酸二乙酯基，在式X之磷化合物中，

五、發明說明(33)

R^{36} 基為氫或可存在於式I化合物中代表A基之伸烷基之碳取代基，且 R^{24} 為例如 (C_1-C_4) -烷基或苄基，在式X之磷化合物中， A^0 基為直接鍵或飽和或不飽和的二價 (C_1-C_7) -伸烷基，提供式IX及X之定義也適用於式XI化合物。

式IX及X化合物之縮合反應可在標準的情形下進行，如果式X化合物為丙二酸酯鹽，這些成份可在例如吡啶及六氫吡啶存在下反應，如果式X化合物為磷鹽或磷酸酯，根據適用於Wittig反應或Wittig Horner反應之慣用步驟，通常先用合適的鹼例如氫化鈉、二異丙基胺化鋰、第三丁醇鉀或其他鹼金屬醇鹽去質子化，分別得到磷烷或磷酸酯之金屬鹽，然後與式IX之醛反應，所得的式XI化合物，相同於式VII化合物，可已經是不需要進一步修改就可與式XIII的胺基酸衍生物反應之化合物，得到式XIV化合物，但是在與式XIII化合物反應前，式XI化合物也可在一或多個反應步驟中先修改 $COOR^{23}$ 及/或 $COOR^{24}$ 及/或 $CH=CR^{36}$ 基部份及/或A基，例如經由解離酯基及/或製備經活化的羧酸衍生物及/或經由催化氫化反應或經由環丙烷化反應修改雙鍵，經此修改後，得到式XII化合物其中基具有已經在上述說明之定義。

在式XIII化合物以及在式XIV化合物中， R^{26} 、 B^1 及 D^1 基分別具有式I化合物中 R^4 、B及D基之定義，但是其中的官能基也可存在為前驅物基的形式或可存在為經保護之形式，如果在所要的式I標的化合物中，B基代表氫，相對應的式XIII起始化合物為3-胺基丙酸衍生物，如果在標的化

五、發明說明(34)

合物中B基為經取代之胺基，相對應的式XIII起始化合物為2,3-二胺基丙酸衍生物，如果式XII中的X¹為羥基，在式XIII丙酸衍生物中的NH₂基及在式XII化合物中的COX¹基可進行類似於上述式III與IV化合物之縮合反應，例如在TOTU或供羧酸的其他慣用活化劑存在下，且然後相對應的上述說明也適用在本反應，所得式XIV之縮合反應產物，可已經是不需要進一步修改就可與式IV的胍(衍生物)反應之化合物，在此情形下，式XIV化合物也可為式III化合物，但是與式IV化合物反應前，式XIV化合物也可在一或多個反應步驟中先修改COOR²⁵及/或COOR²⁶及/或例如A¹或B¹基之其他基，例如代表COOR²⁵基之酯基可解離而得到羧酸基，及/或製備經活化的羧酸衍生物，存在於A¹基中的雙鍵，可例如經由催化氫化反應或經由上述環丙烷化反應而得到單鍵，經此修改後，得到式III化合物。

據此，如果從上述合成得到的式XIV化合物中，COOR²⁵基為經活化的羧酸衍生物，式XIV化合物可直接與式IV化合物反應，如果在式XIV化合物中，COOR²⁵基為酯基且不要使此化合物直接與式IV化合物反應，也可在標準的情形下將酯基解離而得到相對應的羧酸，然後在活化後使其當場與式IV之胍反應，例如與TOTU或DCCl，或轉化成經活化的羧酸衍生物後反應，如果是經活化的羧酸衍生物，想要製備例如羧醯氯(式III, X=Cl)，此可經由使用例如亞硫醯氯進行，如果要從羧酸製備例如甲酯(X=甲氧基)，此可經由用在甲醇中的氫氯酸氣體處理而進行，其他經活

五、發明說明 (35)

化的羧酸衍生物可在本身已知的方法下從羧醯氯或直接從其基質之羧酸(X=OH)製備，例如咪唑類(X=1-咪唑基)是經由用羰基二咪唑處理酸類(參見Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962))，或例如混合酞類經由與氯甲酸酯類例如氯甲酸乙酯或與甲苯磺醯基氯在胺例如三乙胺存在下，在惰性溶劑中反應，多種適合供製備經活化的羧酸衍生物之方法，詳細地列在J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, 1985, 350頁之文獻來源中。

式I化合物為有用的藥學活性化合物，其適合例如供治療及預防骨疾病、腫瘤疾病或心血管疾病，式I化合物及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體可用藥至動物，較宜為哺乳動物，且尤其是人類作為治療或預防之藥劑，其可單獨或與其他成份之混合物用藥，或以藥學製劑(或藥學組成物)之形式經由口服或不經腸道之方式用藥，且作為活性成份時，其中含有效劑量之至少一種式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體以及慣用的在藥學上無毒的載劑及/或添加物。

本發明因此也關於式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體作為藥劑之用途，式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體製造藥劑供治療及預防上述或下列疾病之用途，例如供治療及預防骨疾病，以及式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體製造藥劑供治療及預防這些疾病之用途，本發明還關於一

五、發明說明 (36)

種藥學製劑其中含有效劑量之至少一種式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體以及慣用的在藥學上無毒的載劑。

此藥劑可經由口服用藥，例如以丸劑、片劑、塗漆片劑、包衣片劑、粒劑、硬質及軟質明膠膠囊劑、溶液、糖漿、乳液、懸浮液或氣溶膠混合物之形式，但是也可經由直腸用藥，例如以栓劑之形式，或不經腸道用藥，例如以注射液或灌輸液、微膠囊、植入物或桿狀體之形式，或皮下用藥，例如以軟膏、溶液或酞劑之形式，或以其他方式用藥，例如以氣溶膠或鼻噴霧劑之形式。

根據本發明之藥學製劑可用本身已知的方法製備，除了式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體外，還使用藥學上惰性之無機或有機載劑，對於製造丸劑、片劑、包衣片劑及硬質明膠膠囊劑，可使用例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等，軟質明膠膠囊劑及栓劑之載劑為例如脂肪、蠟、半固態及液態多元醇類、天然或硬化油類等，製造溶液例如注射液或乳液或糖漿之合適載劑為例如水、醇類、甘油、多元醇類、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、蔬菜油等，微膠囊、植入物或桿狀體之合適載劑為例如甘醇酸與乳酸之共聚物。

除了活性成份及載劑以外，此藥學製劑還可含添加劑，例如填充劑、分解劑、黏著劑、潤滑劑、濕化劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜化劑、染色劑、矯味劑或芳香劑、增量劑、稀釋劑、緩衝物質、以及溶劑或溶解劑或試劑

五、發明說明 (37)

供達到儲存效應、供改變等滲壓力之鹽類、塗劑或抗氧化劑，其也可含二或多種式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體，而且除了至少一種式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體外，其也可含一或多種其他治療或預防的活性成份。

藥學製劑中通常含約0.5至90重量%的式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體，式I之活性成份及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體在醫藥製劑中的含量通常為0.2至1000毫克，較宜為1至200毫克。

式I化合物為透明質蛋白受體之拮抗劑，且具有例如抑制蝕骨細胞黏連至骨表面之能力且因此可抑制蝕骨細胞之骨吸收，式I化合物之活性可用例如在抑制透明質蛋白結合至含透明質蛋白受體的細胞之測試法證實，此測試法之細節如下，作為透明質蛋白受體之拮抗劑，式I化合物及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體通常適合供治療及預防在細胞-細胞交互作用過程或細胞-基質交互作用過程中，建立在透明質蛋白受體與其配位體之交互作用之疾病，或可被此形式之交互作用抑制性影響之疾病，或供預防、減輕或治癒需要此形式之交互作用抑制性之疾病，如在開始時之說明，此種交互作用在例如骨吸收、血管生成或血管平滑肌肉系統之細胞增殖中扮演重要角色，式I化合物及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體，因此適合例如供減輕或治癒至少一部分是由不欲程度之骨吸收、血管生成或血管平滑肌肉系統之細胞增殖造成之疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

可用根據本發明之式I化合物治療及預防之骨疾病為特別是骨質疏鬆症、高鈣血症、例如由轉移酶造成之骨質減少症、牙齒疾病、甲狀旁腺機能亢進症、類風濕性關節炎中的關節周圍糜爛及Paget氏症，此外，式I化合物可用於減輕、防止或治療由糖皮質激素、類固醇或腎上腺皮質類固醇的治療或缺乏性荷爾蒙造成之骨疾病，全部這些疾病之特徵是骨流失，其係建立在骨形成及骨破壞之間的平衡且其利於被蝕骨細胞骨吸收之抑制性影響。

式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體也適宜作為骨吸收抑制劑使用，例如治療或預防骨質疏鬆症，結合慣用的骨質疏鬆症治療，例如結合雙膦酸、雌激素、雌激素/黃體酮、雌激素作用劑/拮抗劑、降鈣素、維生素D類似物、甲狀旁腺荷爾蒙、成長荷爾蒙促分泌劑、或氟化鈉，用藥式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體以及可有效治療或預防骨質疏鬆症之例如上述之其他活性成份，可同時或在任何順序下依序以及結合或分別進行，對於在此組合治療或預防中使用時，式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體以及一或多種例如上述之其他活性成份可一起存在於單一醫藥製劑中，例如片劑或顆粒劑，或可存在於兩個或多個分開的醫藥製劑中，其可包含在單一包裝盒內或在兩個或多個分開的包裝盒內，式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體在此組合的治療或預防的用途以及其在製造藥劑供此組合的治療或預防的用途也是本發明之主題，本

五、發明說明 (29)

發明還關於醫藥製劑其中含有效量的至少一種式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體以及至少一種可有效治療或預防骨質疏鬆症或抑制骨吸收之例如上述之其他活性成份，以及慣用的藥學上無毒的載劑，上述醫藥製劑之說明相對應地適用在此醫藥組合製劑。

除了作為蝕骨細胞骨吸收抑制劑之用途外，式I化合物及其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體可作為腫瘤成長及腫瘤轉移之抑制劑、消炎劑、供治療或預防心血管疾病例如動脈硬化症及或狹窄、或供治療或預防腎病變或視網膜病變，例如糖尿病引起的視網膜病變，作為腫瘤成長及腫瘤轉移之抑制劑，式I化合物及/或其生理上可耐受之鹽類及/或其藥物前體也適於結合慣用的癌症治療使用，慣用的癌症治療實例揭示在Bertino (Editor), Encyclopedia of Cancer, Academic Press, 1997, 其併於本文供參考，關於使用式I化合物結合慣用的骨質疏鬆症治療之全部上述說明，例如可能的用藥模式及醫藥組合製劑，相對應地適用在使用式I化合物結合慣用的癌症治療。

當使用式I化合物時，其劑量可在大範圍內變化，且通常使其適於各單獨病例之單獨病情，其決定於例如使用的化合物或需要治療的疾病之本質與嚴重性及是否為急性或慢性情形或是否進行預防，在口服用藥之情形下，在體重約75公斤之成人每日劑量通常為0.01至100毫克/公斤，較宜為0.1至50毫克/公斤，尤其是為0.1至10毫克/公斤，例如0.3至0.5毫克/公斤(在各情形下以每公斤體重之毫克數)使達

五、發明說明(40)

到有效之結果，而且在靜脈用藥時，每日劑量通常為0.01至100毫克/公斤，較宜為0.05至10毫克/公斤(在各情形下以每公斤體重之毫克數)，每日劑量可以分成數次使用，尤其是在用藥相當大量之情形下，例如分成2、3或4組份用藥，如果適當時，決定於個別之行為，可能需要向上或向下調整所述之每日劑量。

除了作為藥學活性成份之外，式I化合物也可作為活性成份之媒劑或載劑使用，以便輸送特定的活性成份至活性部位(=藥劑標的；參見例如Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Born, G. V. R. Et al., Springer Verlag, 其併於本文供參考)，需要輸送之活性成份為特別是彼等可用於治療上述疾病者。

式I化合物及其鹽類還可供診斷目的使用，例如在活體外之診斷，及在其中需要阻止透明質蛋白或影響細胞-細胞或細胞-基質交互作用之生化研究中作為輔劑，其還可作為中間物使用供製備其他化合物，尤其是其他藥學活性成份，其可得自式I化合物，例如經由改良或加入基或官能基。

實例

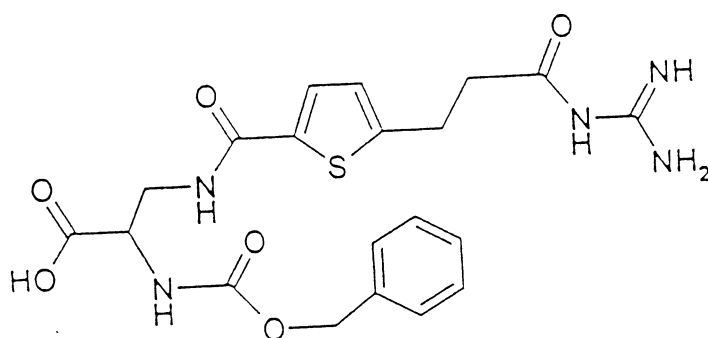
產物是經由質譜及/或NMR光譜鑑定，當在化合物之最後合成步驟中使用酸例如三氟醋酸或醋酸，例如使用三氟醋酸去除第三丁基，或當化合物是使用含這些酸的洗提液經由層析法純化，且當化合物隨後進行冷凍乾燥，在某

五、發明說明(41)

些情形下，決定於如何進行冷凍乾燥，化合物仍然含所使用的酸，且部份或全部得到在所使用的酸形成之鹽類，例如醋酸鹽或三氟醋酸鹽之形式。

實例1

(2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(3-胍基-3-酮基-丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



a) 5-(2-甲酯基-乙烯基)-噻吩-2-羧酸

將12.8克(62毫莫耳)的5-溴-噻吩-2-羧酸溶解在200毫升乙腈及160毫升三乙胺中，在此溶液中加入36毫升(約0.4莫耳)丙烯酸甲酯及1.3克(1.5毫莫耳)的(1,1'-雙(二苯膦基)二環戊二烯鐵)二氯化鈮(II) (1:1與二氯甲烷之複合物；Aldrich)，在氮氣壓下將混合物在85°C壓熱器之玻璃管內加熱20小時，冷卻後，過濾懸浮液，將澄清的深色溶液在氣櫃內蒸發，將乾的殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯萃取所得的溶液兩次，將有機層丟棄，用少量的檸檬酸將水層小心地酸化，然後各用200毫升的醋酸乙酯萃取三次，將合併的萃取液用無水硫酸鎂乾燥，過濾後經蒸發而得到11.2克粗的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

物質，產物之HPLC分析顯示2%的離析物5-溴-噻吩-2-羧酸、15%的去鹵素反應產物2-噻吩羧酸及82%的標題化合物，從水/異丙醇(700毫升水/35毫升異丙醇)中再結晶，乾燥後得到8.9克無色晶體之標題化合物，熔點為156°C且純度>97%(HPLC)。

b) 5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸

將2.37克(11.18毫莫耳)的5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸溶解在170毫升甲醇中，加入500毫克10% Pd/C (Degussa E 101 R/DE 10%)後，使混合物在大氣壓力(約1巴)及室溫下氫化7小時，過濾及蒸發後，標題化合物之產量為2.4克(純度>99% (HPLC))，熔點：83-85°C。

c) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將1.5克(7.0毫莫耳)的5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸溶解在40毫升無水二甲基甲醯胺中並與2.06克(7毫莫耳)的(S)-N^o-苄酯基- α , β -二胺基-丙酸第三丁酯及2.3克的TUTO (O-(氰基-(乙酯基)亞甲胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸鹽在氮氣壓及室溫下一起攪拌，經由加入N,N-二異丙基-N-乙胺，使溶液的pH保持在7.5至8.0，經6小時後，將深色溶液蒸發，將殘留物溶解在85毫升二氯甲烷，各用20毫升飽和的碳酸氫鈉溶液、鹽水及10%檸檬酸水溶液萃取溶液，然後用水清洗兩次，用無水硫酸鎂將溶液乾燥，過濾後蒸發，經由分步管柱層析法(矽膠35-70微米；庚烷/醋酸乙酯)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(43)

將含標題化合物之洗提份合併且蒸發後得到2.9克無色樹脂。

d) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(3-胍基-3-酮基-丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將0.272克(0.55毫莫耳)在步驟c)所得的產物懸浮在30毫升無水四氫呋喃中，加入0.168克(2.75毫莫耳)的胍(自由態鹼)，將所得的懸浮液在迴流下加熱2.5小時，在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在200毫升二氯甲烷中，所得的溶液各用30毫升的水清洗4次，然後用無水硫酸鎂將有機相乾燥，過濾及蒸發，得到30毫克樹脂狀的物質，其具有足夠的純度供在隨後的下一個步驟中使用。

質譜: $m/e = 518 (M+H^+)$

e) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(3-胍基-3-酮基-丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

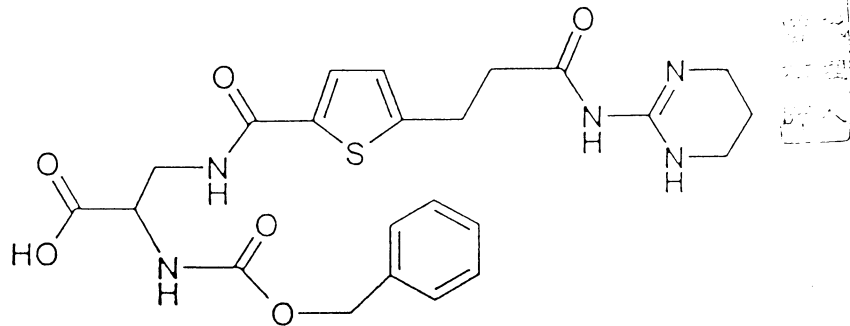
將30毫克(0.35毫莫耳)在步驟d)所得的產物溶解在3毫升二氯甲烷，加入0.3毫升三氟醋酸，使混合物在室溫下攪拌，經3.5小時後將溶液蒸發，將殘留物溶解在2毫升冰醋酸並再度在真空下蒸發，重複此步驟兩次，然後用乙醚碾製殘留物後得到懸浮液，其經過濾後得到6.3毫克標題化合物之無色不定形固體。

質譜: $m/e = 462 (M+H^+)$

實例2

(2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

五、發明說明 (44)



a) 1,3-二甲基-2-(2-噻吩基)-咪唑啉

將23.5克(267毫莫耳)的N,N'-二甲基乙二胺溶解在300毫升甲苯中並加入29.8克(266毫莫耳)的噻吩-2-甲醛，使用Dean-Stark阱將澄清的混合物迴流4小時，此實在阱中分離出4.9毫升的水，冷卻後，將溶液過濾並蒸發，在真空下蒸餾油性殘留物，產量：45克。

沸點：65°C (0.1毫米汞柱)

b) 5-(1,3-二甲基-咪唑啉-2-基)-噻吩-2-羧酸第三丁酯

將7.28克(40毫莫耳)的1,3-二甲基-2-(2-噻吩基)-咪唑啉溶解在50毫升無水四氫呋喃中，加入5.12克(40毫莫耳)的N,N,N',N'-四甲基乙二胺並將溶液冷卻至-70°C，然後在-70°C下逐滴加入20毫升正丁基鋰在正己烷中的2當量濃度溶液，再攪拌2小時後，在-70°C下緩慢加入溶解在10毫升無水四氫呋喃中8.72克(40毫莫耳)的焦碳酸二第三丁酯，並在此溫度下持續再攪拌4小時，然後使混合物溫熱至室溫過夜，將溶劑蒸餾去除，將深紅色的殘留物溶解在150毫升乙醚及150毫升醋酸乙酯之混合物中，所得的溶液用冰水清洗兩次後用鹽水清洗，用無水硫酸鎂乾燥及過濾後，將

五、發明說明（45）

溶劑蒸餾去除而得到深黃色的油，所得的產物不再純化而用在下一個步驟，產量：8克。

質譜： $m/e = 283 (M+H^+)$

c) 5-甲醯基-噻吩-2-羧酸第三丁酯

將2.54克(9毫莫耳)的5-(1,3-二甲基-咪唑啉-2-基)-噻吩-2-羧酸第三丁酯溶解在15毫升乙醚中，加入5毫升甲基碘後，使溶液在室溫下攪拌過夜，所得的結晶態懸浮液與100毫升水激烈攪拌1小時，然後加入100毫升乙醚，分離液層後，將有機層經由無水硫酸鎂乾燥，過濾後在真空下將溶劑去除，分離出1.7克淡棕色油，其有足夠的純度供在下一個步驟使用。

質譜： $m/e = 213 (M+H^+)$

d) 5-(2-乙酯基-乙烯基)-噻吩-2-羧酸第三丁酯

將1.7克(8毫莫耳)在步驟c)所得的產物溶解在5毫升無水四氫呋喃中，將溶液逐滴添加至2.24克(10毫莫耳)的膦酸基醋酸二乙酯及440毫克氫化鈉(55%在石蠟油中)在30毫升無水四氫呋喃中的混合物，將所得的混合物在60°C下攪拌3小時，冷卻至室溫後，將混合物倒入水/醋酸乙酯中，將有機層分離，用10%檸檬酸水溶液清洗並用無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將溶劑去除後得到2.6克粗產物，經由管柱層析法(矽膠；醋酸乙酯/正庚烷(1/5；體積/體積))純化此物質，合併含標題化合物之洗提份，蒸發後得到1.2克澄清的淡黃色油。

質譜： $m/e = 283 (M+H^+)$

五、發明說明(46)

e) 5-(2-乙酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸第三丁酯

將0.846克(3毫莫耳)在步驟d)所得的產物溶解在100毫升無水乙醇，加入150毫克10% Pd/C，將懸浮液在50°C及4巴氬氣壓下氫化，過濾後在真空下將溶劑去除，得到0.6克無色的油。

質譜: $m/e = 285 (M+H^+)$

f) 5-(2-乙酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸

將0.564克(2毫莫耳)的5-(2-乙酯基-乙基)-噻吩-2-羧酸第三丁酯溶解在10毫升二氯甲烷中，在攪拌及室溫下，逐滴加入2.5毫升三氟醋酸，持續攪拌5小時直到起始物質無法經由薄層層析法(TLC)偵測得到，在真空下將溶劑蒸發，得到0.45克結晶態殘留物，其有足夠的純度供在下一個步驟使用。

g) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-乙酯基-乙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將步驟f)所得的產物溶解在10毫升無水二甲基甲醯胺中，在溶液中加入0.588克(2毫莫耳)的(S)-N^α-苄酯基- α, β -二胺基-丙酸第三丁酯及0.656克(2毫莫耳)的TUTO，經由加入N,N-二異丙基-N-乙胺，將溶液的pH調整成約8並在反應時間內經由再加入N,N-二異丙基-N-乙胺以保持此值(使用約5毫莫耳)，在室溫下攪拌8小時後，無法經由TLC偵測得到起始物質，在減壓下將溶劑去除，將殘留物溶解在醋酸乙酯，用10%的碳酸氫鈉水溶液、鹽水、10%檸檬酸水溶液及水清洗溶液，用無水硫酸鎂將溶液乾燥及過濾後，將溶

(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)

劑蒸發，經由層析法(矽膠；醋酸乙酯/庚烷(1/1, 體積/體積))，將含標題化合物之洗提份合併且在真空下蒸發後得到320毫克淡棕色樹脂。

質譜: $m/e = 505 (M+H^+)$, $m/e = 449 (M-C_4H_8+H^+)$

h) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將100毫克在步驟g)所得的產物與100毫克2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶在5毫升無水二甲基甲醯胺中及室溫下攪拌至無法偵測得到起始物質(8小時)，在減壓下將溶劑去除，經由層析法(矽膠；醋酸乙酯/甲醇(1/1, 體積/體積))純化殘留物，將含標題化合物之洗提份合併且在真空下蒸發後得到50毫克淡色樹脂。

質譜: $m/e = 558 (M+H^+)$

i) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

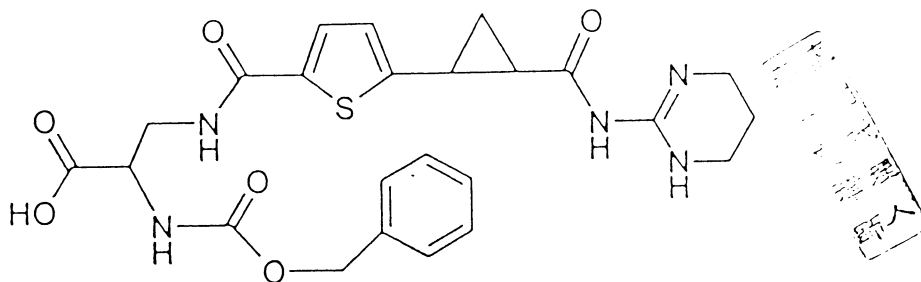
將50毫克在步驟h)所得的產物溶解在5毫升二氯甲烷，在攪拌及室溫下，逐滴加入0.5毫升三氟醋酸，經4小時後，無法偵測得到酯，使混合物在減壓下蒸發，將殘留物溶解在醋酸並再度在真空下蒸發，重複此步驟兩次，然後用乙醚激烈碾製殘留物，經由吸氣分離形成的結晶，隨後用乙醚清洗，在真空下乾燥後得到30毫克標題化合物之淡黃色粉末。

質譜: $m/e = 502 (M+H^+)$

實例3

五、發明說明(48)

(2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



a) 3-(5-(((2S)-2-苄酯基胺基-2-第三丁酯基-乙基)-胺甲醯基)-2-噻吩基)-胺基)-丙烯酸甲酯

將1.06克(5毫莫耳)的5-(2-甲酯基-乙烯基)-噻吩-2-羧酸溶解在75毫升無水二甲基甲醯胺中，加入1.47克(5毫莫耳)的(S)-N^α-苄酯基-α,β-二胺基-丙酸第三丁酯及1.64克(5毫莫耳)的TUTO，使混合物在氮氣壓及室溫下攪拌，經由加入N,N-二異丙基-N-乙胺，使溶液的pH保持在7.5-8.0，經3.5小時後，將深色溶液蒸發，將殘留物溶解在85毫升二氯甲烷，各用20毫升飽和的碳酸氫鈉溶液、鹽水及10%檸檬酸水溶液萃取，然後用水清洗兩次，用無水硫酸鎂將溶液乾燥，過濾後蒸發，經由管柱層析法(矽膠35-70微米；庚烷/醋酸乙酯)純化粗物質(約2.8克)，將含標題化合物之洗提份合併且蒸發後得到1.47克標題化合物之無色結晶。

質譜: m/e = 489 (M+H⁺), 433 (M-C₄H₈+H⁺)

熔點: 98°C

五、發明說明(49)

b) 2-(5-(((2S)-2-苄酯基胺基-2-第三丁酯基-乙基)-胺甲醯基)-2-噻吩基)-環丙羧酸甲酯

將293毫克(0.6毫莫耳)在步驟a)所得的產物溶解在10毫升乙醚及10毫升四氫呋喃中，加入15毫克二醋酸鈣，在所得的懸浮液中在0°C及持續攪拌下緩慢加入重氮甲烷之乙醚溶液(從約1克的N-亞硝基-N-甲基脲製備)，攪拌2小時後，加入0.2毫升醋酸使破壞剩餘的重氮甲烷，在減壓下經由蒸餾去除溶劑，將殘留物溶解在醋酸乙酯中並用10%碳酸氫鈉溶液及水清洗，用無水硫酸鎂將溶液乾燥，過濾後，在減壓下去除溶劑，層析(矽膠；醋酸乙酯/庚烷)油性殘留物，得到230毫克無色的油。

質譜: $m/e = 503 (M+H^+)$, $m/e = 447 (M-C_4H_8+H^+)$

c) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將220毫克(0.44毫莫耳)在步驟b)所得的產物溶解在2毫升無水二甲基甲醯胺中，加入100毫克2-胺基1,4,5,6-四氫嘧啶後，使混合物在室溫下攪拌6小時，然後在減壓下經由蒸餾將溶劑去除，層析(矽膠；醋酸乙酯/甲醇(1/1, 體積/體積))殘留物，將含標題化合物之洗提份合併並將溶劑去除，產量：96毫克。

質譜: $m/e = 570 (M+H^+)$, $m/e = 514 (M-C_4H_8+H^+)$

d) (2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸

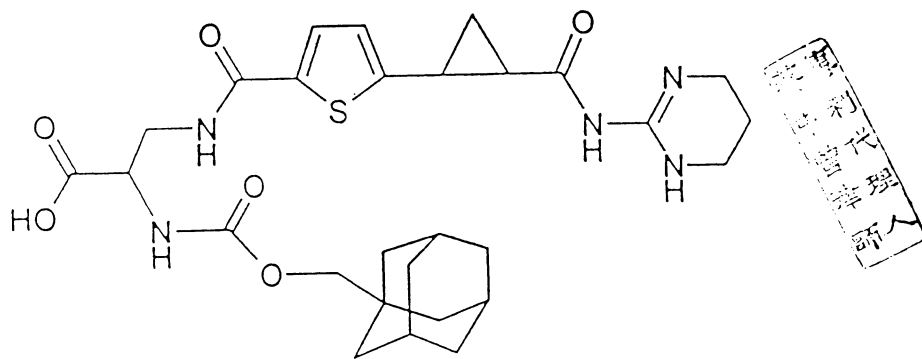
五、發明說明 (50)

將90毫克在步驟c)所得的產物溶解在1.5毫升二氯甲烷中，加入0.5毫升三氟醋酸，在室溫下攪拌4小時後，在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在3毫升醋酸並形成澄清的溶液，再次在真空下將溶劑去除，重複此步驟一次，然後用乙醚碾製樹脂狀殘留物，得到55毫克標題化合物之無色不定形固體。

質譜: $m/e = 514 (M+H^+)$

實例4

(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



a) 3-(5-(((2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-2-第三丁酯基-乙基)-胺甲醯基)-2-噻吩基)-丙烯酸甲酯

類似於實例3步驟a)，從360毫克(1.84毫莫耳)的5-(2-甲酯基-乙烯基)-噻吩-2-羧酸及650毫克(1.84毫莫耳)的(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-胺基-丙酸第三丁酯製備標題化合物，經由層析法(矽膠；醋酸乙酯/正庚烷(1/1, 體積/體積))純化後，得到326毫克標題化合物之無色結晶。

五、發明說明(5/)

熔點：159°C

b) 2-(5-(((2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-2-第三丁酯基-乙基)-胺甲醯基)-2-噻吩基)-環丙羧酸甲酯

類似於實例3步驟b)，從108毫克(0.2毫莫耳)的3-(5-(((2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-2-第三丁酯基-乙基)-胺甲醯基)-2-噻吩基)-丙烯酸甲酯及在乙醚中的重氮甲烷溶液(從0.5克的N-亞硝基-N-甲基脲製備)在10毫克二醋酸鈣存在下製備此化合物，得到105毫克無色的油，其有足夠的純度供下一步驟使用。

質譜: $m/e = 561 (M+H^+)$

c) (2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將得自步驟b)的產物溶解在4毫升無水二甲基甲醯胺中，在氮氣壓下與99毫克2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶在室溫下攪拌7小時，在減壓下將溶劑去除，層析(矽膠；醋酸乙酯/甲醇(1/1, 體積/體積))殘留物，將含標題化合物之洗提份合併並在減壓下將溶劑去除，得到53毫克無色的樹脂。

質譜: $m/e = 628 (M+H^+)$

d) (2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

將48毫克在步驟c)所得的產物溶解在2毫升二氯甲烷中，與1毫升三氟醋酸在惰性氣壓及室溫下攪拌3小時，在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在醋酸並再次將溶液蒸乾

五、發明說明(52)

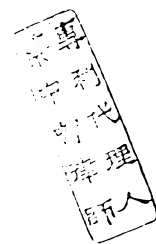
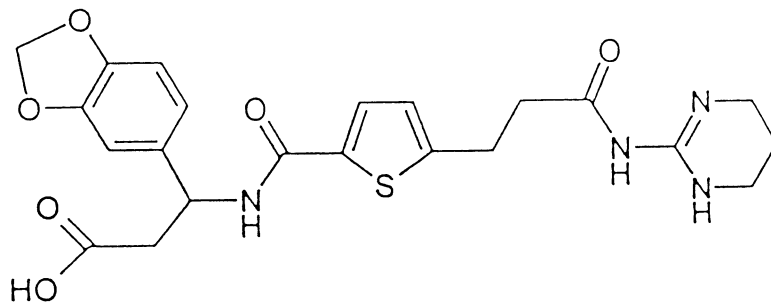
，重複此步驟一次，用乙醚碾製樹脂狀殘留物，過濾後得到30毫克標題化合物之無色不定形粉末。

熔點：186°C(分解)

質譜： $m/e = 572 (M+H^+)$

實例5

(3S)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基)胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸



a) (3S)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羧基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將214毫克(1毫莫耳)的5-(2-甲酯基乙基)-噻吩-2-羧酸(實例1，步驟b)溶解在5毫升無水二甲基甲醯胺中，加入265毫克(1毫莫耳)的(3S)-3-胺基-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-丙酸第三丁酯及328毫克(1毫莫耳)的TOTU，加入3毫莫耳(0.51毫升)的N,N-二異丙基-N-乙胺使混合物的pH保持在7.5至8，將反應混合物在室溫下攪拌4.5小時，在減壓下將溶劑去除而得到深棕色的油，將殘留物溶解在二氯甲烷並用飽和的碳酸氫鈉溶液、10%檸檬酸及水清洗，然後用無水硫酸鎂將有機層乾燥，過濾後在減壓下將溶劑去除，得到600

五、發明說明(53)

毫克棕色的油，經由層析法(矽膠；醋酸乙酯/庚烷(1/2, 體積/體積))純化，得到425毫克的樹脂。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm)=1.36 (s, 9H, $\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$), 2.65 及 3.05 (AA'BB', $2 \times 2\text{H}$, 酯- CH_2CH_2 -噻吩基), 2.67 (m, 2H, CHCH_2 -第三丁酯), 3.61 (s, 3H, COOCH_3), 5.25 (m, 1H, CHCH_2 -第三丁酯), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 6.82 (s, 2H) 及 6.98 (s, 1H) (芳族質子), 6.90 及 7.60 (2d, $J=2\text{Hz}$, 2H, 噻吩基-3,4-H), 8.66 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, 醯胺質子)

b) (3S)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將424毫克得自步驟a)之產物溶解在4毫升無水二甲基甲醯胺中並加入460毫克的2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶，使微黃色的溶液在室溫下攪拌4小時，在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在30毫升二氯甲烷，用18毫升的水清洗溶液三次，然後經由無水硫酸鎂乾燥，過濾後在真空下將溶劑去除，層析(矽膠，醋酸乙酯/甲醇(1/1, 體積/體積))，將含標題化合物之洗提份收集並在真空下將溶劑去除，得到345毫克無色的結晶。

熔點：130°C

質譜: $m/e = 529$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 473 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}^+$)

c) (3S)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

將320毫克得自步驟b)的產物溶解在5毫升二氯甲烷中並加入2毫升三氟醋酸，使溶液在室溫下攪拌3小時，在真

五、發明說明 (54)

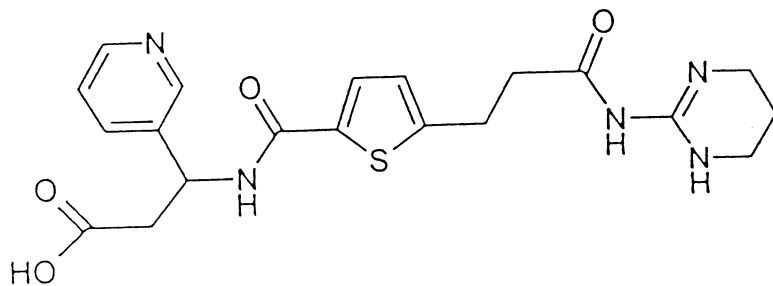
空下將溶劑去除，將殘留物溶解在醋酸並再度在真空下將溶劑去除，重複此步驟一次，用乙醚碾製樹脂狀殘留物，得到300毫克標題化合物之無色不定形粉末。

質譜: $m/e = 473 (M+H^+)$

類似於實例5，合成下列化合物。

實例6

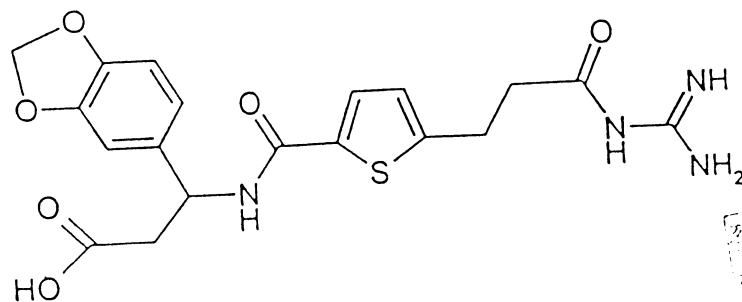
(3RS)-3-(3-吡啶基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 430 (M+H^+)$

實例7

(3RS)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(3-胍基-3-酮基-丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

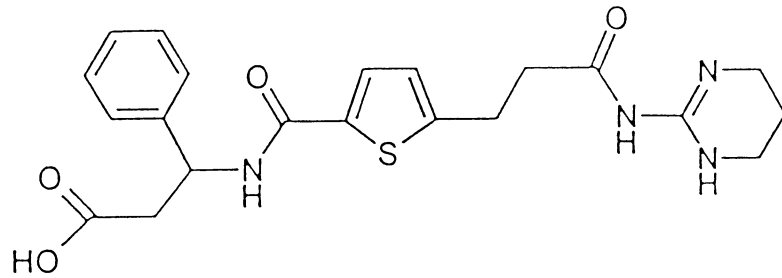


五、發明說明 (55)

質譜: $m/e = 433 (M+H^+)$

實例8

(3RS)-3-苯基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

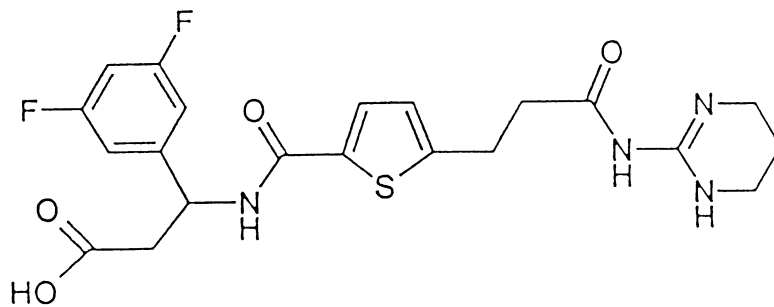


專利代理人
蔡中首律師

質譜: $m/e = 429 (M+H^+)$

實例9

(3RS)-3-(3,5-二氟苯基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



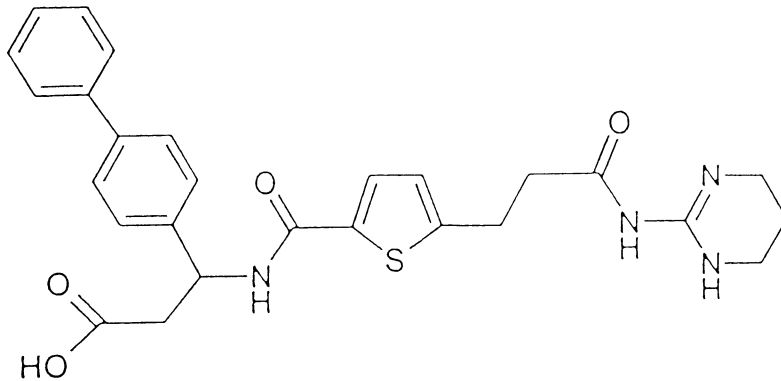
專利代理人
蔡中首律師

質譜: $m/e = 465 (M+H^+)$

實例10

(3S)-3-(4-聯苯基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

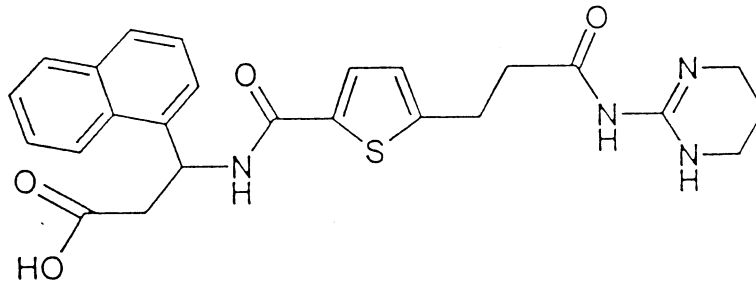
五、發明說明 (56)



質譜: $m/e = 505 (M+H^+)$

實例11

(3RS)-3-(1-萘基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 479 (M+H^+)$

類似於實例5，但是起始自5-(2-甲酯基-乙烯基)-噻吩-2-羧酸(實例1，步驟a)，合成實例12、13及14之化合物。

實例12

(3RS)-3-(1-萘基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

專利
申請
人

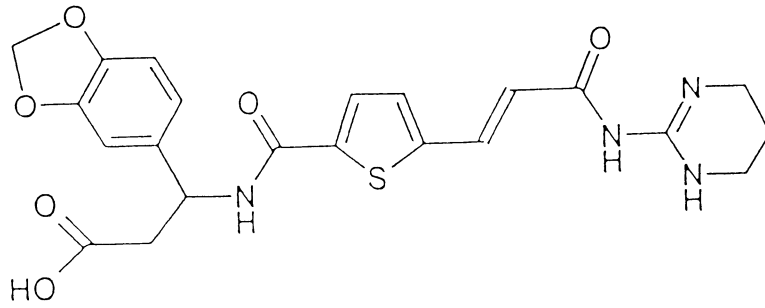
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

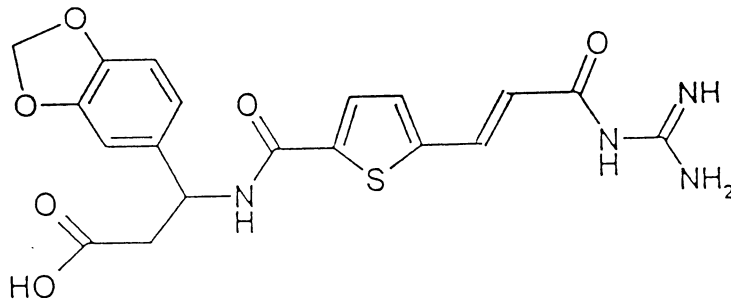
五、發明說明(57)



質譜: $m/e = 471 (M+H^+)$

實例13

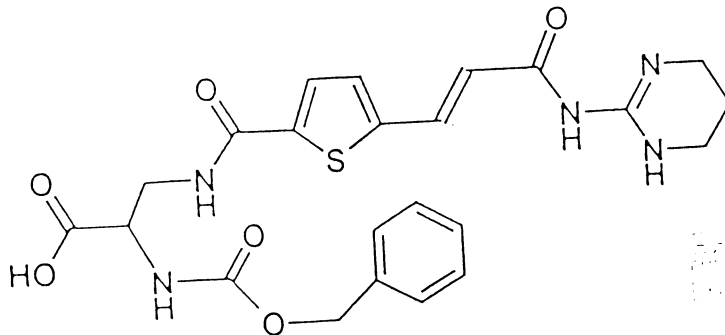
(3RS)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(3-胍基-3-酮基-丙烯基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 431 (M+H^+)$

實例14

(2S)-2-苄酯基胺基-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基)胺甲醯基)-乙烯基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

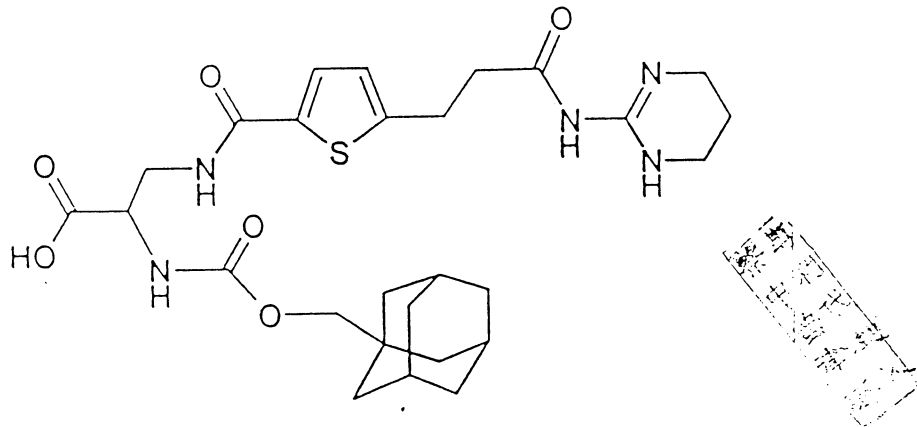


五、發明說明(58)

質譜: $m/e = 500 (M+H^+)$

實例15

(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



a) (2S)-2-胺基-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯鹽酸鹽

將6.85克的3-(5-(((2S)-2-苄酯基胺基-2-第三丁酯基-乙基)胺甲醯基)-2-噻吩基)-丙烯酸甲酯(實例3, 步驟a)溶解在220毫升甲醇中, 加入1.3克10% Pd/C及2.8毫升氫氯酸在甲醇中的5當量濃度溶液並開始氫化反應, 經6小時後, 用氫氯酸在甲醇中的5當量濃度溶液將pH調整成3.5, 再加入0.6克觸媒, 經14小時後, 氫化反應完全, 經由過濾將觸媒去除, 經標準的處理後得到4.88克標題化合物。

質譜: $m/e = 357 (M+H^+)$

b) (2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

五、發明說明 (59)

在室溫及攪拌下，將1.97克(5毫莫耳)得自步驟a)之鹽酸鹽溶解在55毫升四氫呋喃、25毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及30毫升水之混合物中，加入1.54克(5毫莫耳)的N-(1-金剛基甲酯氧基)-琥珀醯亞胺後，持續在室溫下攪拌4小時，經清洗及乾燥後，在真空下將有機溶劑去除，層析(矽膠；庚烷/醋酸乙酯(2/1，體積/體積))殘留物後得到2.77克樹脂。

質譜: $m/e = 549 (M+H^+)$

c) (2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將1.37克(2.5毫莫耳)得自步驟b)的產物溶解在12毫升無水二甲基甲醯胺中，加入1.24克2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶後，將混合物在室溫下攪拌5小時，在減壓下將溶劑去除，層析(矽膠；醋酸乙酯/甲醇(1/1，體積/體積))殘留物，得到1.1克標題化合物。

質譜: $m/e = 616 (M+H^+)$

d) (2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

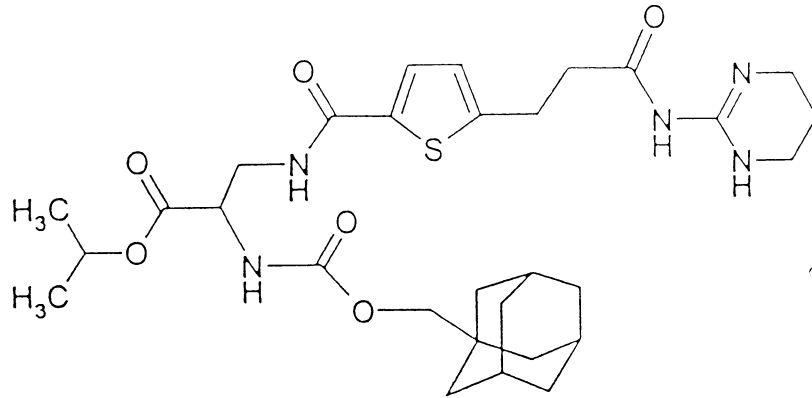
將117毫克(0.19毫莫耳)在步驟c)所得的產物溶解在5毫升二氯甲烷中並與1毫升三氟醋酸在惰性氣壓及室溫下攪拌3小時，在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在醋酸並再次蒸乾，重複此步驟一次，用乙醚碾製樹脂狀殘留物，過濾後得到90毫克無色不定形粉末。

質譜: $m/e = 560 (M+H^+)$

實例16

五、發明說明(60)

(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸異丙酯



將0.559克(1毫莫耳)的(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸(實例15)溶解在10毫升異丙醇中，在惰性氣壓及外加冷卻下，小心加入0.26毫升亞硫醯氯，在50°C下攪拌8小時後反應完全，在真空下將溶劑去除後得到無色泡沫體，經由層析(矽膠；異丙醇/醋酸乙酯/水(4/3/1；體積/體積/體積))純化，將含標題化合物之洗提份冷凍乾燥後得到0.27克無色絨毛物質。

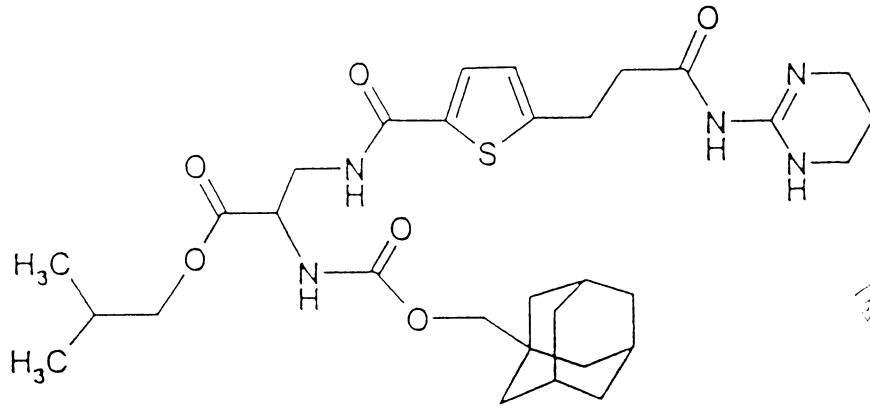
熔點：160°C(分解)

質譜: $m/e = 602 (M+H^+)$

實例17

(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸異丁酯

五、發明說明(61)



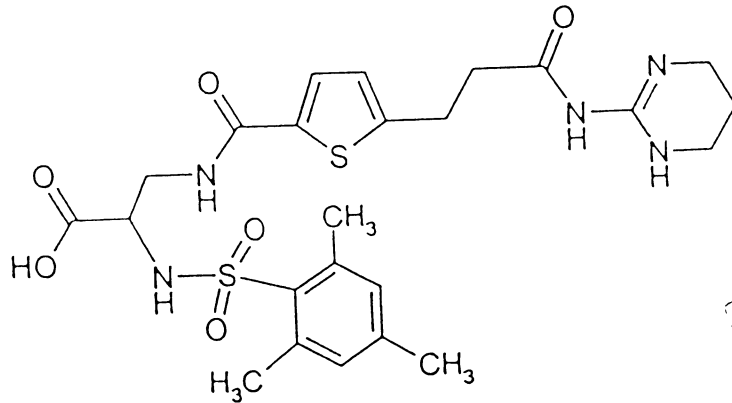
將0.38克(0.7毫莫耳)的(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸(實例15)溶解在7毫升異丁醇中，在惰性氣壓及外加冷卻下，小心加入0.19毫升亞硫醯氯，在室溫下攪拌8小時後反應完全，在真空下將溶劑去除後得到無色泡沫體，經由層析(矽膠；異丙醇/醋酸乙酯/水(4/3/1；體積/體積/體積))純化，將含標題化合物之洗提份冷凍乾燥後得到0.30克無色固體。

熔點：210°C(分解)

質譜：m/e =616 (M+H⁺)

實例18

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(2,4,6-三甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸



五、發明說明（62）

a) (2S)-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(2,4,6-三甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸第三丁酯

將0.490克(1.38毫莫耳)的(2S)-2-胺基-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯鹽酸鹽(實例15, 步驟a)溶解在15毫升無水二甲基甲醯胺中, 在攪拌下加入0.47毫升的N,N-二異丙基-N-乙胺及0.302克2,4,6-三甲基苯基磺醯基氯, 持續攪拌5小時直到反應完全(薄層層析), 在真空下將溶劑去除, 將殘留物溶解在醋酸乙酯並用飽和的碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗, 用無水硫酸鎂乾燥及過濾後, 在真空下將溶劑去除, 得到0.623克黃色油, 其有足夠的純度供下一步驟使用。

質譜: $m/e = 539 (M+H^+)$

b) (2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(2,4,6-三甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸第三丁酯

將0.300克得自步驟a)之化合物溶解在5毫升無水二甲基甲醯胺中, 加入0.333克2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶後, 將混合物在室溫下攪拌6小時, TLC控制顯示反應完全, 在真空下將溶劑去除, 用二氯甲烷稀釋殘留物, 用水清洗二氯甲烷溶液五次並用無水硫酸鎂乾燥, 過濾後, 在真空下將溶劑去除, 所得的油(0.314克)有足夠的純度供下一個步驟使用。

c) (2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(2,4,6-三甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸

五、發明說明(62)

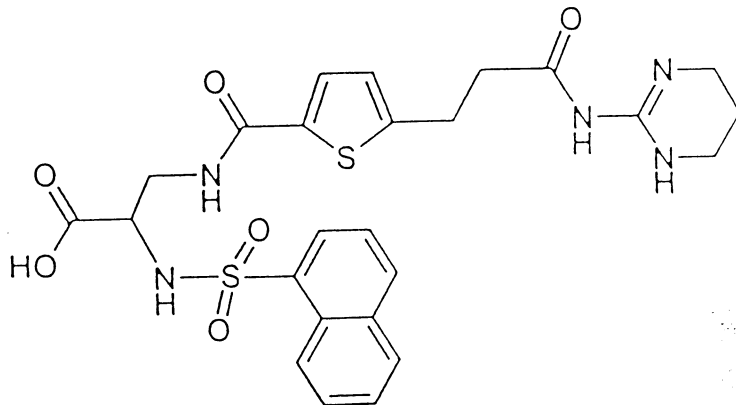
將0.310克(0.51毫莫耳)得自步驟b)之化合物用10毫升二氯甲烷稀釋，在攪拌下加入2毫升三氟醋酸，在室溫下持續攪拌1小時，再加入2毫升三氟醋酸及攪拌2小時後反應完全(TLC/HPLC)，在真空下將溶劑蒸發後得到黃色樹脂，用5毫升冰醋酸稀釋，在真空下再度將溶液蒸乾，重複此步驟一次，用乙醚碾製所得的樹脂，過濾後得到0.272克無色不定形固體。

質譜: $m/e = 550 (M+H^+)$

根據實例18敘述的合成步驟，製備下列化合物，如果在部份情形下，得自步驟b)之產物不夠純度供下一個步驟使用，將其經由分步層析法(矽膠；醋酸乙酯/甲醇(1/1；體積/體積))純化。

實例19

(2S)-2-(1-萘基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



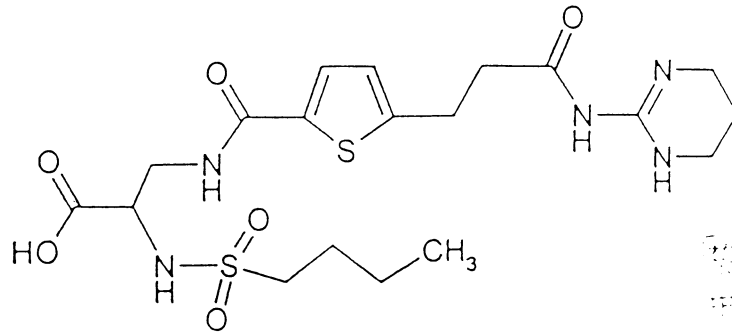
質譜: $m/e = 558 (M+H^+)$

實例20

律師
師人

五、發明說明(64)

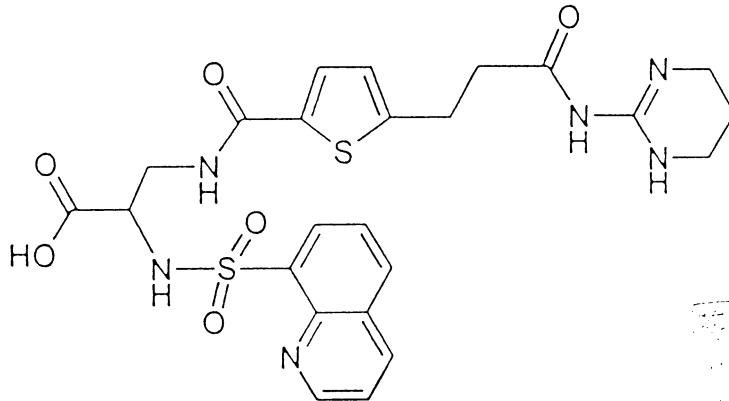
(2S)-2-(正丁基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 488 (M+H^+)$

實例21

(2S)-2-(8-喹啉基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

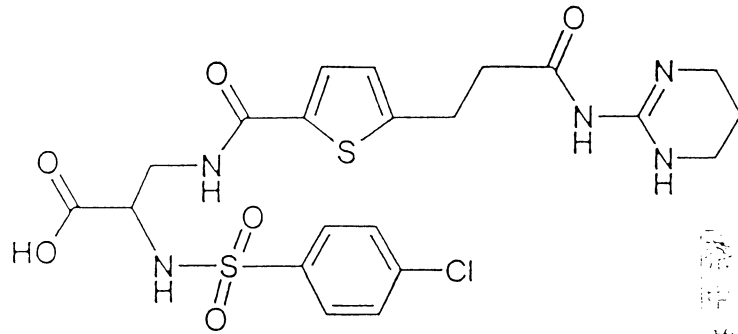


質譜: $m/e = 559 (M+H^+)$

實例22

(2S)-2-(4-氯苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

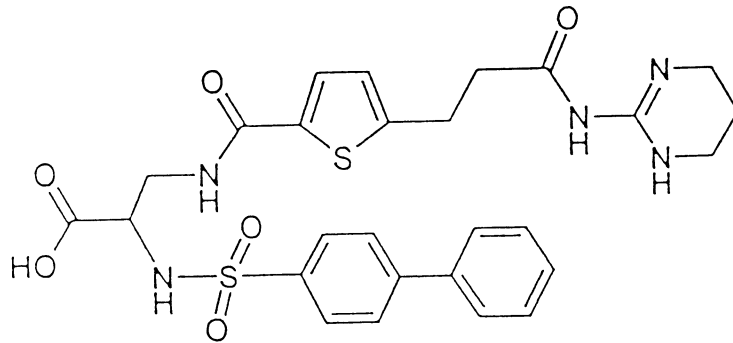
五、發明說明 (65)



質譜: $m/e = 544 (M+H^+)$, $542 (M+H^+)$

實例23

(2S)-2-(2-聯苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基
胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

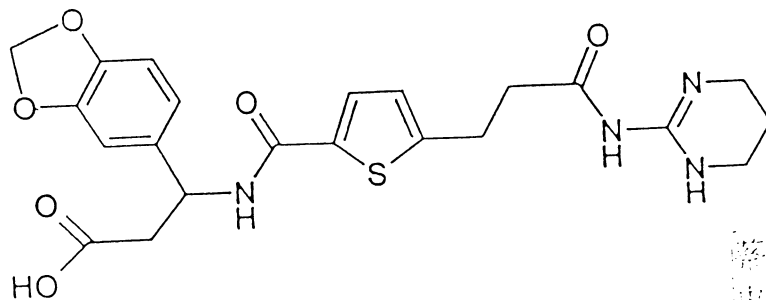


質譜: $m/e = 584 (M+H^+)$

類似於上述實例，合成實例24至26之化合物。

實例24

(3RS)-3-(3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-丙酸)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-
2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

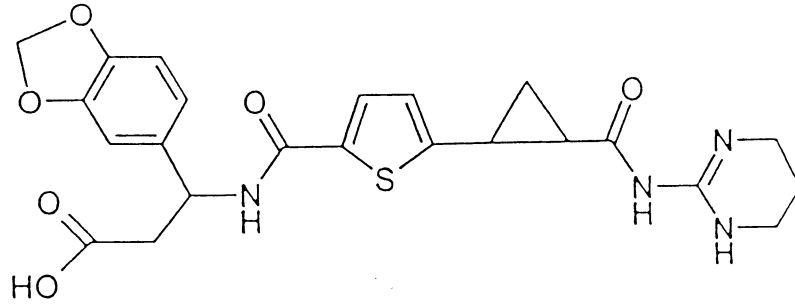


五、發明說明(66)

質譜: $m/e = 473 (M+H^+)$

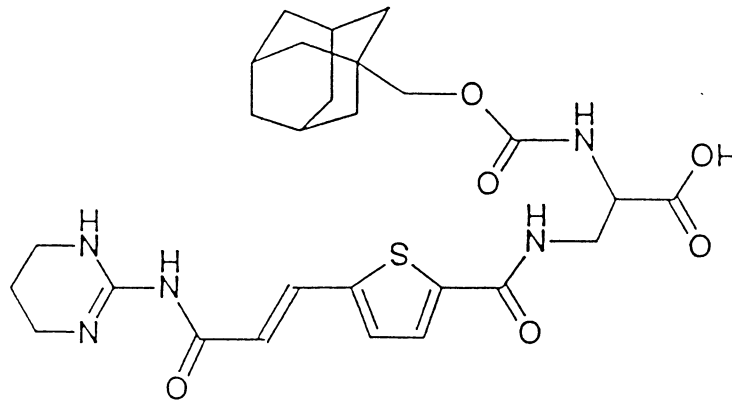
實例25

(3RS)-3-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-環丙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

質譜: $m/e = 485 (M+H^+)$

實例26

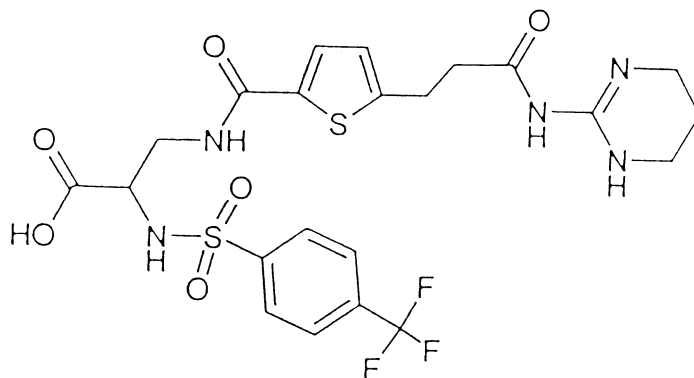
(2S)-2-(1-金剛基甲酯基胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙烯基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

質譜: $m/e = 558 (M+H^+)$

實例27

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸

五、發明說明 (67)



a) (2S)-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸第三丁酯

將0.197克(0.5毫莫耳)的(2S)-2-胺基-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯鹽酸鹽(實例15, 步驟a)及三乙胺(0.14毫升, 1毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中的溶液在冰浴中冷卻至0°C, 加入0.250克(1毫莫耳)的4-三氟甲基苯基磺醯基氯在二氯甲烷(5毫升)中的溶液, 然後使反應混合物在室溫下攪拌3小時, 在真空下將溶劑去除後, 將殘留物吸附在矽膠上並用醋酸乙酯/環己烷(1/1)層析, 得到0.127克(45%)標題化合物之白色不定形固體。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)=1.27 (s, 9H), 2.70 (t, 2H)及3.15 (t, 2H) (酯- CH_2 - CH_2 -噻吩基), 3.51及3.85 (m, 2H, CH_2 -CH), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (m, 1H, CH_2 -CH), 5.92 (1H, NH), 6.40 (t, 1H, NH), 6.81及7.38 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 7.75及7.90 (芳族質子)

質譜: $m/e = 565$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

五、發明說明 (68)

b) (2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸第三丁酯

將0.120克(0.21毫莫耳)得自步驟a)之化合物溶解在1.5毫升四氫呋喃中，加入46毫克(0.46毫莫耳)的2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶後，使混合物在室溫下攪拌1.75小時，TLC控制顯示反應不完全，然後加入60毫克(0.60毫莫耳)的2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶並使反應混合物在室溫下再攪拌1小時，將混合物吸附在矽膠上，層析(醋酸乙酯/氯仿/甲醇/水/醋酸，0.5/0.35/0.15/0.03/0.015)後得到標題化合物(0.117克，87%)之白色不定形固體。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)=1.28 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.87 (t, 2H)及3.16 (t, 2H) (酯- CH_2 - CH_2 -噻吩基), 3.41 (t, 4H)及3.74 (m, 2H, CH_2 -CH), 4.02 (t, 1H, CH_2 -CH), 6.70 (1H, NH), 6.80及7.34 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 7.72及7.93 (芳族質子)
質譜: $m/e = 632$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

c) (2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸

將0.096克(0.15毫莫耳)得自步驟b)之化合物溶解在二氯甲烷(1毫升)中，加入三氟醋酸(1毫升)並使混合物在室溫下攪拌3小時，將溶劑蒸發後，冷凍乾燥得到標題化合物(0.75克，86%)之白色不定形固體。

$^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO): δ (ppm)=1.86 (m, 2H), 2.79 (t, 2H)及3.08 (t, 2H) (酯- CH_2 - CH_2 -噻吩基), 3.36 (m, 4H), 3.35及3.48

五、發明說明 (69)

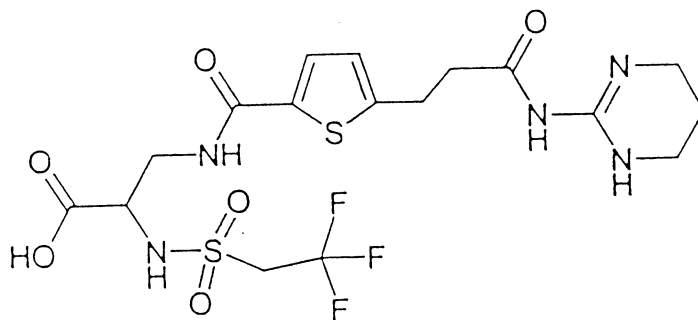
(m, 2H, CH₂-CH), 4.06 (m, 1H, CH₂-CH), 6.87及7.43 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 7.79及7.95 (芳族質子), 8.41 (t, 1H, NH), 8.51 (d, 1H, NH)

質譜: m/e =576 (M+H⁺)

類似於實例27, 合成實例28至31之化合物。

實例28

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(2,2,2-三氟乙基-磺醯胺基)-丙酸



林和律師
蔡中普律師

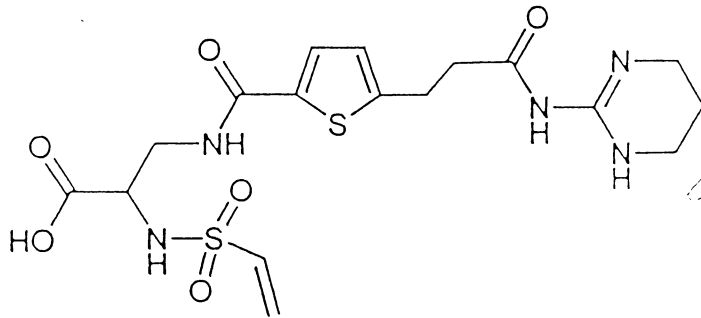
¹H NMR (D₆-DMSO): δ (ppm)=1.85 (m, 2H), 2.80 (t, 2H)及 3.09 (t, 2H) (酯-CH₂-CH₂-噻吩基), 3.35 (m, 4H), 3.40-3.65 (m, 2H, CH₂-CH), 4.19 (m, 1H, CH₂-CH), 4.30-4.50 (m, 2H, CH₂-CF₃), 6.91及7.54 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 8.45 (t, 1H, NH), 8.50 (d, 1H, NH)

質譜: m/e =514 (M+H⁺)

實例29

(2S)-2-(乙烯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

五、發明說明(70)

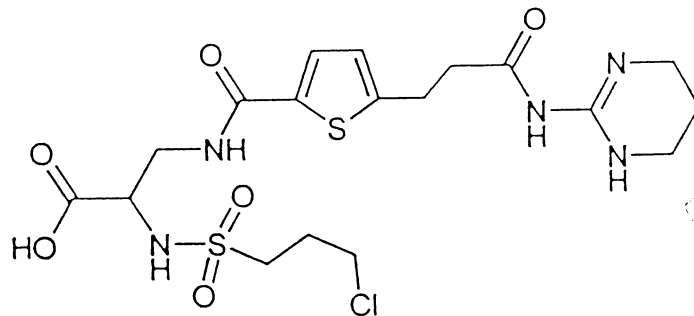


$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm)=1.85 (m, 2H), 2.81 (t, 2H)及
3.09 (t, 2H) (酯- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -噻吩基), 3.36 (m, 4H), 3.42-3.53
(m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.96 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.83-5.99 (d, 2H,
 $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.64 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.92及7.55 (2d, 2H, 噻吩
基-3,4H), 7.91 (d, 1H, NH), 8.51 (m, 1H, NH)

質譜: $m/e = 458$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

實例30

(2S)-2-(3-氯丙基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基
胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm)=1.85 (m, 2H), 2.11 (m, 2H),
2.91 (t, 2H)及3.09 (t, 2H) (酯- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -噻吩基), 3.09 (m,
2H), 3.30 (m, 4H), 3.43-3.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.65 (t, 2H,

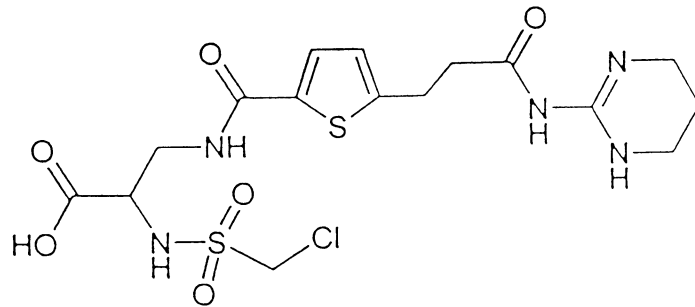
五、發明說明 (71)

CH₂SO₂), 4.11 (m, 1H, CH₂-CH), 6.91及7.54 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 7.93 (d, 1H, NH), 8.51 (m, 1H, NH)

質譜: m/e = 508 (M+H⁺)

實例31

(2S)-2-(氯甲基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸

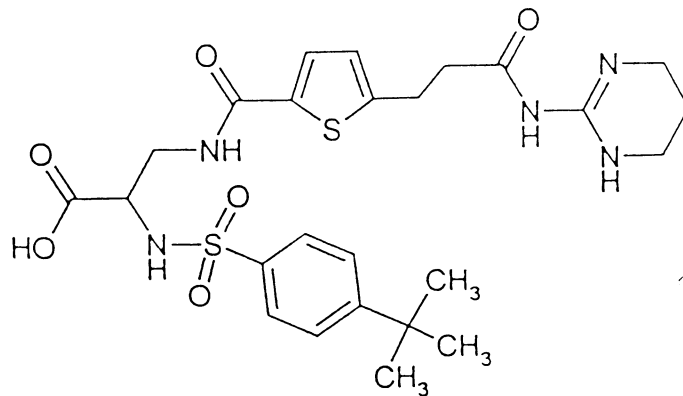


¹H NMR (D₆-DMSO): δ (ppm)=1.86 (m, 2H), 2.81 (t, 2H)及3.09 (t, 2H) (酯-CH₂-CH₂-噻吩基), 3.42 (m, 4H), 3.52 (m, 2H, CH₂-CH), 4.18 (m, 1H, CH₂-CH), 4.86 (AB, 2H), 6.91及7.56 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 8.30 (d, 1H, NH), 8.49 (m, 1H, NH)

質譜: m/e = 480 (M+H⁺)

實例32

(2S)-2-(4-第三丁基苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



五、發明說明(7)

a) (2S)-2-(4-第三丁基苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯

將0.395克(1毫莫耳)的(2S)-2-胺基-3-((5-(2-甲酯基-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸第三丁酯鹽酸鹽(實例15, 步驟a)及三乙胺(0.15毫升, 1.1毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中的溶液在冰浴中冷卻至0°C, 加入0.255克(1.1毫莫耳)的4-第三丁基苯基磺醯基氯在二氯甲烷(5毫升)中的溶液, 然後使反應混合物在室溫下攪拌過夜, 在真空下將溶劑去除後, 將殘留物吸附在矽膠上並用醋酸乙酯/環己烷(1/1)層析, 得到0.285克(52%)標題化合物之白色不定形固體。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm)=1.27 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.70及3.17 (AA'BB', 2x 2H, 酯- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -噻吩基), 3.51及3.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5.58 (1H, NH), 6.53 (t, 1H, NH), 6.81及7.38 (2d, 2H, 噻吩基-3,4H), 7.50及7.77 (芳族質子)

b) (2S)-2-(4-第三丁基苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸第三丁酯

將0.285克(0.52毫莫耳)得自步驟a)之化合物溶解在3毫升四氫呋喃中, 加入0.103克(1.04毫莫耳)的2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶後, 使混合物在室溫下攪拌1小時, TLC控制顯示反應不完全, 然後加入0.103克(1.04毫莫耳)的2-胺基-1,4,5,6-四氫嘧啶並使反應混合物在室溫下再攪拌1小時, 將混合物吸附在矽膠上, 層析(醋酸乙酯/氯仿/甲醇/水/醋酸

五、發明說明(73)

，0.5/0.35/0.15/0.03/0.015)後得到標題化合物(0.27克，84%)之白色不定形固體。

質譜: $m/e = 620 (M+H^+)$

c) (2S)-2-(4-第三丁基苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-2-(4-三氟甲基苯基-磺醯胺基)-丙酸

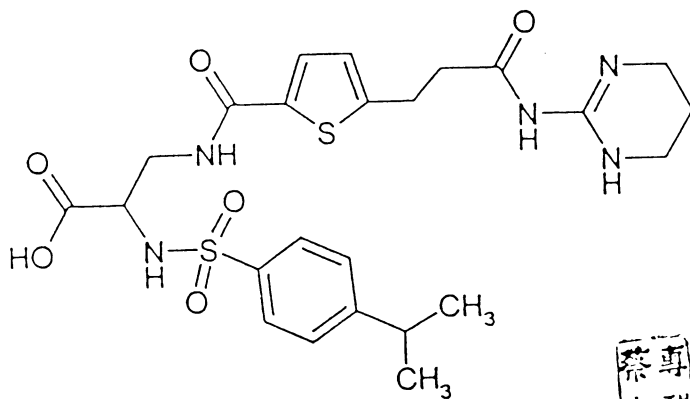
將0.27克(0.43毫莫耳)得自步驟b)之化合物溶解在二氯甲烷(1毫升)中，加入三氟醋酸(1毫升)並使混合物在室溫下攪拌2小時，將溶劑蒸發後，冷凍乾燥得到標題化合物(0.25克，86%)之白色不定形固體。

質譜: $m/e = 564 (M+H^+)$

類似於實例32，合成實例33至35之化合物。

實例33

(2S)-2-(4-異丙基苯基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



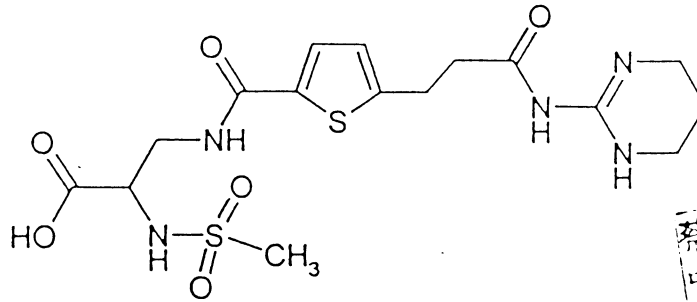
質譜: $m/e = 550 (M+H^+)$

實例34

蔡專
中刊
曾代
律理
師人

五、發明說明 (74)

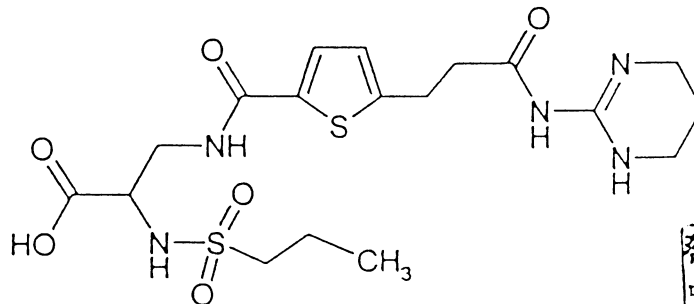
(2S)-2-(甲基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 446 (M+H^+)$

實例35

(2S)-2-(正丙基-磺醯胺基)-3-((5-(2-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基胺甲醯基)-乙基)-噻吩-2-羰基)-胺基)-丙酸



質譜: $m/e = 474 (M+H^+)$

藥理測試

根據本發明化合物之骨吸收抑制性可藉由例如蝕骨細胞耗損測試法(“PIT ASSAY”)測定，例如類似於WO-A-95/32710。

五、發明說明(75)

根據本發明化合物對透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 之抑制活性可用例如下列測試方法測定。

A) 測定抑制克斯特(kistrin)結合至人類透明質蛋白受體(VnR)之測試法(簡稱為K/VnR測試法)

1. 純化克斯特

使用Dennis et al., 揭示在Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87, 2471-2475及PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321的方法純化克斯特。

2. 純化人類透明質蛋白受體

使用Pytela et al., Methods Enzymol. 1987, 144, 475之方法從人類胎盤分離人類透明質蛋白受體，人類透明質蛋白受體($\alpha_v\beta_3$)也可從某些細胞系分離(例如從293細胞，一種人類胚胎腎細胞系)，其同時感染透明質蛋白受體的 α_v 與 β_3 兩種次單位之DNA序列，用辛基苜萃取次單位且隨後在刀豆球蛋白A、肝素-Sepharose及S-300上層析。

3. 單細胞系抗體

經由Newman et al., Blood, 1985, 227-232的方法或類似的方法製備對透明質蛋白受體之 β_3 次單位有專一性之鼠單細胞系抗體，從Pel Freeze (目錄編號715 305-1)獲得與辣根過氧化酶共軛之兔子Fab 2-抗鼠Fc (抗鼠Fc HRP)。

4. ELISA測試

使用ELISA測試說明物質對抑制克斯特結合至透明質蛋白受體之能力，對於此目的，根據Dennis et al., 揭示在PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-

五、發明說明(76)

321的方法用克斯特溶液(0.002毫克/毫升)塗覆Nunc 96-槽微滴定盤，用PBS/0.005% Tween 20清洗滴定盤兩次並經由使用在tris-HCl (50毫莫耳濃度)、NaCl (100毫莫耳濃度)、MgCl₂ (1毫莫耳濃度)、CaCl₂ (1毫莫耳濃度)、MnCl₂ (1毫莫耳濃度), pH 7的牛犢血清(BSA, 0.5%, RIA級或更佳)培養(60分鐘)堵塞，在測試緩衝液(BSA 0.5%, RIA級或更佳，在tris-HCl (50毫莫耳濃度)、NaCl (100毫莫耳濃度)、MgCl₂ (1毫莫耳濃度)、CaCl₂ (1毫莫耳濃度)、MnCl₂ (1毫莫耳濃度), pH 7)製備已知抑制劑及測試物質之溶液，將堵塞的滴定盤空化且在各情形下在各槽中加入含定義的濃度(從 2×10^{-12} 至 2×10^{-6} 莫耳/升)之已知抑制劑及測試物質之0.025毫升此溶液，用吸管吸取0.025毫升透明質蛋白在測試緩衝液中的溶液(0.03毫克/毫升)至滴定盤之各槽內，然後將滴定盤在室溫下在搖動器上培養60至180分鐘，在此期間在測試緩衝液中製備對透明質蛋白受體之 β_3 次單位有專一性之鼠單細胞系抗體的溶液(0.0015毫克/毫升)(6毫升/滴定盤)，在此溶液中加入代表抗鼠Fc HRP抗體共軛物之第二種兔子抗體(0.001毫升儲備溶液/6毫升鼠單細胞系抗 β_3 抗體溶液)，使鼠抗 β_3 抗體與兔子抗鼠Fc HRP抗體共軛物之此混合物在受體/抑制劑培養過程中培養，用含0.05%Tween-20之PBS溶液清洗測試滴定盤四次，在各情形下用吸管吸取0.05毫升抗體混合物至滴定盤的各槽內，然後培養60至180分鐘，用PBS/0.05%Tween-20清洗滴定盤四次，然後用0.05毫升/槽的含0.67毫克/毫升鄰苯二胺及0.012% H_2O_2 之PBS溶液發育

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明(77)

，或者是使用在含 Na_3PO_4 (50毫莫耳濃度)及檸檬酸(0.22毫莫耳濃度)的緩衝液(pH 5)中的鄰苯二胺，用1當量濃度 H_2SO_4 (0.05毫升/槽)停止顏色發展，在492-405毫微米測量各槽之吸收度並用標準方法評定數據。

B)測定抑制293細胞與人類透明質蛋白(Vn)結合之測試法(簡稱為Vn/293細胞測試法)

1.純化人類透明質蛋白

根據Yatohyo et al., Cell Structure and Function, 1988, 23, 281-292之方法，從人類血漿分離透明質蛋白並經由親和層析法純化。

2.細胞測試法

根據FACS法，選用人類胚胎腎細胞系之293細胞，其被共同轉移DNA序列透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 之 α_v 與 β_3 次單位，供高速釋出(>500,000 $\alpha_v\beta_3$ 受體/細胞)，培養選用的細胞並根據FACS法再度分類，以便得到每個細胞之釋出率>1,000,000份 $\alpha_v\beta_3$ 之安定細胞系(15D)。

將平底之Linbro 96-槽組織培養皿用在磷酸鹽緩衝化鹽水溶液(PBS)中的人類透明質蛋白(0.01毫克/毫升，0.05毫升/槽)在4°C下覆蓋過夜，然後用0.5%強度BSA (牛血清白蛋白)封蓋，製備 10^{-10} 莫耳/升至 2×10^{-3} 莫耳/升在含葡萄糖的DMEM介質中的測試物質溶液，且在各情形下將0.05毫升/槽之溶液添加至培養皿，將釋出高量 $\alpha_v\beta_3$ 之細胞(例如15D)懸浮在含葡萄糖的DMEM介質中，並將懸浮液調整至含量為25,000細胞/0.05毫升介質，將此細胞懸浮液添加至

五、發明說明(78)

各槽並使培養皿在37°C下培養90分鐘，用溫熱的PBS清洗培養皿3次，以便去除未連接的細胞，將連接的細胞溶解在含0.25%Triton X-100的檸檬酸鹽緩衝液(25毫莫耳濃度，pH 5.0)中，然後加入己糖胺酶基質之對-硝基苯基-N-乙酰基-β-D-胺基葡萄糖苷，使培養皿在37°C下培養90分鐘，用甘胺酸(50毫莫耳濃度)/EDTA (5毫莫耳濃度)緩衝液(pH 10.4)將反應停止，在405-650毫微米下測量各槽之吸收，根據標準方法分析數據。

得到下列測試結果：

化合物	K/VnR測試 IC ₅₀ (微莫耳濃度)	Vn/293細胞測試 IC ₅₀ (微莫耳濃度)
實例1	0.039	0.837
實例2	0.0068	0.063
實例3	0.060	0.041
實例4	0.0098	0.069
實例5	0.0089	1.43
實例6	0.035	3.61
實例7	0.033	>10
實例8	0.120	
實例9	0.175	
實例10	0.069	11.48
實例11	0.175	20.89
實例12	0.8	40.74
實例13	0.032	>5

五、發明說明(79)

化合物	K/VnR測試 IC ₅₀ (微莫耳濃度)	Vn/293細胞測試 IC ₅₀ (微莫耳濃度)
實例14	>10	
實例15	0.0021	0.026
實例18	0.0015	0.010
實例19	0.0021	0.013
實例20	0.0037	0.090
實例21	0.003	0.047
實例22	0.0023	0.012
實例23	0.0025	0.026
實例24	0.0095	1.73
實例25	0.016	>5
實例26	1.10	
實例27	0.002	
實例28	0.005	
實例29	0.018	
實例30	0.0019	
實例31	0.004	
實例32	0.0027	0.012
實例33	0.0022	0.006
實例34	0.0047	0.069
實例35	0.0035	0.022

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

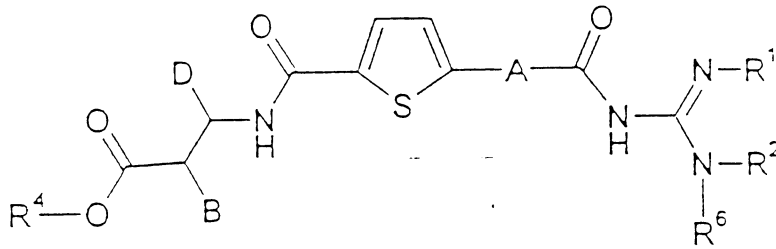
裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

作為骨吸收抑制劑與透明質蛋白受體拮抗劑之經噻吩基取代的醯基胍類

本發明係關於例如式I化合物之經噻吩基取代的醯基胍類衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、A、B及D具有申請專利範圍所述之定義，其生理上可耐受之鹽類及其藥物前體，本發明化合物為有價值之藥學活性成份，其為透明質蛋白受體拮抗劑及蝕骨細胞之骨吸收抑制劑，其適用於例如治療及預防至少一部分是由不欲程度之骨吸收所引起之疾病，例如骨質疏鬆症，本發明還關於經噻吩基取代的醯基胍類之製法，其用途，尤其是作為藥學活性成份，及含彼之藥學製劑。

蔡
白
管
律
師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

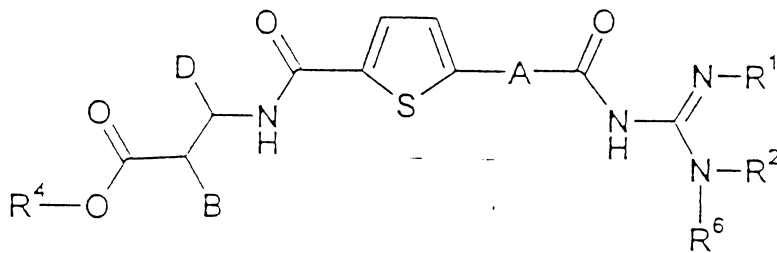
訂

線

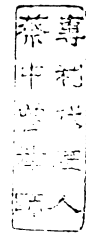
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

Thienyl substituted acylguanidines as inhibitors of bone resorption and vitronectin receptor antagonists

The present invention relates to thienyl substituted acylguanidine derivatives, such as compounds of the formula I



in which R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , A, B und D have the meanings indicated in the claims, their physiologically tolerable salts and their prodrugs. The compounds of the present invention are valuable pharmaceutical active compounds. They are vitronectin receptor antagonists and inhibitors of bone resorption by osteoclasts. They are suitable, for example, for the therapy and prophylaxis of diseases which are caused at least partially by an undesired extent of bone resorption, for example of osteoporosis. The invention furthermore relates to processes for the preparation of thienyl substituted acylguanidines, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.



(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



修正
2004.05.06
補充

專利申請案第 90121555 號
ROC Patent Appln. No. 90121555

修正後無劃線之申請專利範圍中文本 — 附件(一)

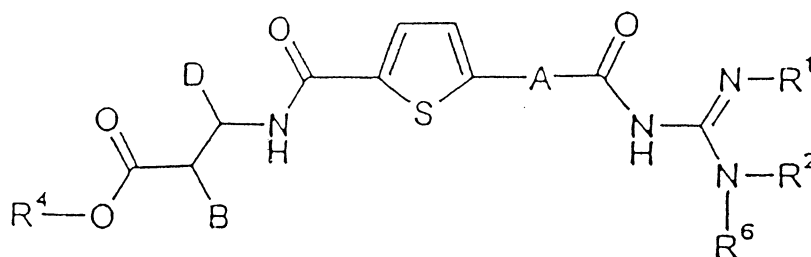
Amended Claims in Chinese — Encl.(I)

5

(民國 94 年 5 月 6 日送呈)
(Submitted on May 6, 2005)

1. 一種式 I 之化合物及其生理上可耐受之鹽類，

10



15

其中

A 為二價(C₁-C₆)-伸烷基、二價(C₂-C₆)-伸烯基或二價(C₃-C₇)-伸環烷基；

B 為氫、-NH-CO-OR⁵或-NH-SO₂-R⁵；

20

D 為氫、苯並[1,3]二氧茂基、吡啶基、萘基、苯基、經
氟取代之苯基或二苯基；

R¹及R²為氫；或

R¹及R²一起為二價(C₂-C₆)-伸烷基；

R⁴為氫或(C₁-C₆)-烷基；

25

R⁵為苄基、金剛基-(C₁-C₄)-烷基、經氟取代之苯基、萘基、四氫嘧啶基、二苯基、經鹵素取代之(C₁-C₈)-烷基、-CH₂CF₃或(C₂-C₆)-烯基；

R⁶為氫；

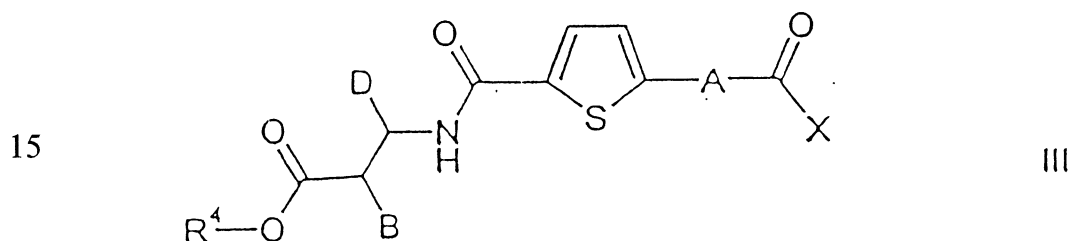
其之先決條件係

六、申請專利範圍

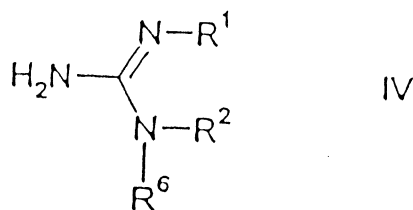
- 1) 當 A 為二價(C₁-C₆)-伸烷基殘基或二價(C₃-C₆)-伸環烷基殘基，R¹ 與 R² 一起為二價(C₂-C₆)-伸烷基殘基及 B 為-NH-CO-OR⁵ 時，R⁵ 不為苯基-(C₁-C₄)-烷基、金剛基-(C₁-C₄)-烷基；及
- 5 2) 當 A 為二價(C₁-C₆)-伸烷基殘基，R¹ 與 R² 一起為二價(C₂-C₆)-伸烷基殘基及 B 為-NH-SO₂-R⁵ 時，R⁵ 不為(C₂-C₆)-烯基、經鹵素取代的(C₁-C₈)-烷基、-CH₂CF₃ 或(C₂-C₆)-烯基；

其立體異構物及消旋物。

- 10 2.一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物之方法，其中包括連結可逆向合成衍生自式 I 之二個或多個部份，其中將式 III 之羧酸或羧酸衍生物



- 其中 R⁴、A、B 及 D 相同於根據申請專利範圍第 1 項之定義，或者是官能基可存在為前驅物之形式或經保護的形式，且其中 X 為親核性可取代之釋離基，與式 IV 之脲或脲衍生物反應
- 20



六、申請專利範圍

- 其中 R^1 、 R^2 及 R^6 相同於根據申請專利範圍第 1 項之定義，或者是官能基可存在為前驅物之形式或經保護的形式。
3. 一種供治療及預防至少一部份是由不欲程度之骨吸收所引起之疾病的醫藥組合物，其係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做為活性成份，以及醫藥上無毒的載劑。
- 5
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，其係作為透明質蛋白受體拮抗劑。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及/或其生理上可
- 10 耐受之鹽類，其係作為骨吸收之抑制劑或供治療或預防骨質疏鬆症。
6. 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，其係作為腫瘤成長及腫瘤轉移抑制劑。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及/或其生理上可
- 15 耐受之鹽類，其係作為消炎劑或供治療或預防心血管疾病、再狹窄症、動脈硬化症、腎病變或視網膜病變。