

公告本

394760

申請日期	83.08.23.
案 號	83107736
類 別	G27D ^{21/56} , 265 ^{3/30} , A61K ^{31/445} , 31/535

中文說明書修正頁(86年3月)

A4 修正
C4 補充

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	新穎羧醯胺，其製法及含其之醫藥組合物
	英 文	"NOVEL CARBOXAMIDES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME"
二、發明 創作人	姓 名	1. 珍·亞克曼 2. 大衛·班諾 3. 克勞斯·古伯那特 4. 克特·希波特 5. 葛拉德·史米德
	國 籍	1. 瑞士 2. 英國 3. 德國 4. 瑞士 5. 瑞士
	住、居所	1. 瑞士貝士勞市艾沙瑟街167號 2. 瑞士貝士勞市紐貝街129號 3. 德國佛瑞堡市卡爾瑪利亞凡威伯街5號 4. 瑞士赫特登市艾臣街5號 5. 瑞士肯伯市賴伯路
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	1. 菲杜林·克勞士納 2. 羅蘭·包爾

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
瑞士	1993.9.7	2667/93	
瑞士	1994.7.5	2150/94	

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

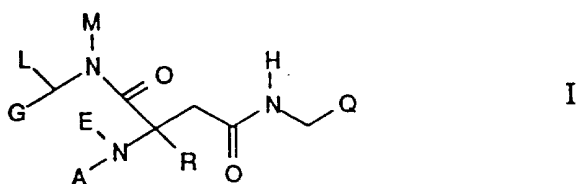
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關新穎通式 I 羧酸胺



式中

- E 為氫，
- G 為 H，低碳烷基或（視需要經由低碳-伸烷基鍵結的）COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，CONHCH₂CH₂-芳基，CONH-環烷基，CONHCH₂-雜芳基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-環烷基，NH-(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCH₂-雜芳基，NHCOCO-(芳基或低碳烷基)，NHCOCH₂Cl，NHCO-低碳伸烷基-O-(低碳烷基或芳基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或-N(Het)]，NHCOC(NOH)-低碳-伸烷基-COOH，NHSO₂-N(Het)，NHCO-(芳基，雜芳基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

或雜環基)， $\text{NHPO}_3(\text{R}^{10}, \text{R}^{20})$ ，雜芳基或
 CO-N(Het) 基，

R^{10} 和 R^{20} 為H，低碳烷基或苯基，

M 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基，環
 烷基或(芳基，雜芳基或環烷基)-低碳-烷基
 ，且

L 為H，低碳-烷基，芳基，環烷基或(芳基或
 環烷基)-低碳-烷基，或

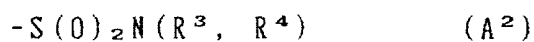
M和L 與其所連接的原子一起形成 $-\text{N(Het)}$ 基，或

E和G 一起形成伸甲基或羰基且

M 為H，低碳-烷基或-烯基，芳基，雜芳基，
 環烷基，(芳基，雜芳基或環烷基)-低碳烷基
 或羰基-低碳-烷基，且

L 為H，低碳-烷基，芳基，環烷基或(芳基或
 環烷基)-低碳-烷基，

A 為H，烷基，低碳-芳烷基或具下式之基：



或，在Q基含羥基及/或E和G一起為 CH_2 或
 CO 時，A也可為具下式之基



或，在E和G一起為 CH_2 或 CO 時，

A 也可為具下式之基：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

- R^2 為低碳 - 烷基，芳基，雜芳基或視需要經由低碳 - 伸烷基鍵結的環烷基，經由低碳 - 伸烷基鍵結的羰 - 低碳 - 烷氧基或經由低碳 - 伸烷基鍵結的 - (O 或 S) - (芳基，雜芳基或環烷基)，其中 R^2 所含低碳 - 伸烷基可在 R^2 所鍵結的羰基之 α - 位置上含有羥基，胺基或低碳 - 烷醯胺基等取代基，或
- R^2 為鹵素，羧基，低碳烷氧基，胺基，一 - 或二 - 低碳烷基 - 胺基，或經由低碳伸烷基鍵結的 -N(Het) 基，或
- R^2 為 -OR²² 或 -NHR²² 基，
- R^{22} 為低碳 - 烷基或芳基，雜芳基或視需要經由低碳伸烷基鍵結的環烷基，或在其低碳 - 烷基部份體有芳基取代基之低碳芳烷基，羰 - 低碳 - 烷氧基或 COOH，
- R^3 和 R^4 各互相獨立地為氫，烷基或芳基 - 低碳 - 烷基，或與其所連接的 N 原子一起形成 -N(Het) 基，
- R^5 為芳基，雜芳基，雜環基，烷基或環烷基，
-N(Het) 為 N-鍵結 -N(CH₂)₄₋₉ 基，其視需要可被 O, S, NH 或 N-低碳 - 烷基等所中斷且視需要可含有多達 2 個選自下列組合中之取代基：低碳 - 烷基，OH，氧基，COOH，COO-低碳 - 烷基，CH₂OOH 和 CH₂O- 苯甲基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

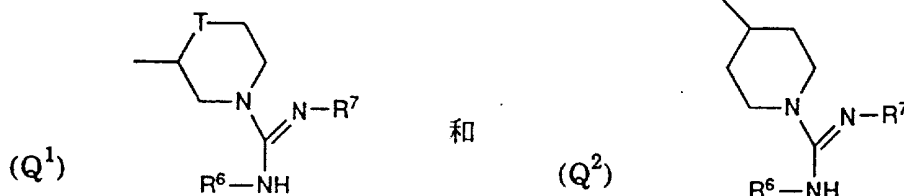
裝

訂

線

五、發明說明 (4)

Q 為式 Q¹ 和 Q² 之基：



T 為 CH₂ 或 O ，

R⁶ 和 R⁷ 中有一為氫或羧 - 低碳 - 烷氧基且另一為氫，
羧 - 低碳 - 烷氧基或羥基，且

R 為氫或低碳 - 烷基，

及其水合物或溶劑合物及生理相容性鹽。

此外，本發明係有關製造上述化合物的方法，含彼等化合物的醫藥製劑以及這類化合物在製備醫藥製劑中之用途。

式 I 化合物的生理可用鹽之例子包括與生理相容性礦酸，如鹽酸，硫酸，亞硫酸或磷酸等之鹽；或與有機酸，如，甲烷磺酸，對 - 甲苯磺酸，乙酸，三氟乙酸，檸檬酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，酒石酸，丁二酸或柳酸等之鹽。具有自由羧基的式 I 化合物也可以與生理相容性鹼形成鹽。這類鹽的例子有鹼金屬，鹼土金屬，銨和烷銨等鹽，如 Na，K，Ca 或四甲銨等鹽。式 I 化合物也可以為兩性離子之形式。

式 I 化合物可經溶劑化合，特別是水合。水合作用可在製造程序中完成或可因初始無水式 I 化合物的吸溼性質而逐漸發生。

(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)

式 I 化合物含有至少兩個不對稱 C 原子，因此可為非鏡像異構物混合物或為光學純性化合物。

於本發明範圍中，“低碳”表含有 1 到 6 個，較佳者 1 到 4 個 C 原子的基。因此，低碳-烷基，單獨或組合者，表含有 1 到 6 個，較佳者 1 到 4 個 C 原子的直鍵或分支基，例如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第三丁基，2-丁基和戊基等。低碳烷基較佳者為烷基。伸甲基為低碳-伸烷基的一個例子。

芳基表苯基和 1-或 2-萘基等，視需要具有一或多個取代基，例如鹵素，如氯；或低碳-烷基或烷氧基，如 CH_3 ，t-丁基，OH， OCH_3 ，苯基， CF_3 ， OCF_3 ，環戊基，CN， COOH ， COOCH_3 ， COOC_2H_5 ， CONH_2 或四唑基等。

雜芳基為含有一或 2 個環且含有一或多個 N 及 / 或 O 原子的五員到十員芳基。其例子包括，2-，3-或 4-吡啶基及其 N-氧化物形式，呋喃基，噻啶基，吡啶基，吡嗪基，噻吩基，四唑基，噁二唑基，噁嗪基或咪唑基等。其亦可含有如氧基；低碳-烷基，如 CH_3 ；鹵素，如氯，或胺基等取代基。

環烷基含有 3 到 8 個 C 原子。其例子有環丙基，環戊基和環己基等。

雜環基表五員到十員非芳族，部份或完全飽和的基，例如四氫噁嗪基或四氫噻吩基等，含有一或兩個環及至少一個雜原子，如一或兩個 N 原子，且可視需要具有一或多個取代基，例如低碳烷基，如甲基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

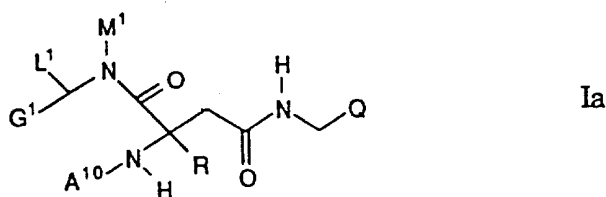
訂

線

五、發明說明(6)

視需要被雜原子所中斷的四-到九伸甲基亞胺基 N(Het)
之例子有六氫氮雜草基，嗎啉基和甲基六氫吡啶基等。

本發明化合物的例子有式 Ia 化合物



式中

G¹ 為 H，低碳烷基或（視需要經由低碳-伸烷基鏈結的）COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，CONHCH₂CH₂-芳基，CONH-環烷基，CONHCH₂-雜芳基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，（NHSO₂或NHSO₃）-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-環烷基，NH-（3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基），NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCH₂-雜芳基，NHCOCO-(芳基或低碳烷基)，NHCOCH₂Cl，NHCO-低碳伸烷基-O-(低碳烷基或芳基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或-N(Het)]，NHCOC(NOH)-低碳-伸烷基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(7)

-COOH, $\text{NHSO}_2\text{-N(Het)}$, NHCO- (芳基, 雜芳基或雜環基), $\text{NHPO}_3(\text{R}^{10}, \text{R}^{20})$, 雜芳基或 CO-N(Het) 基,

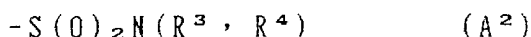
R^{10} 和 R^{20} 為 H, 低碳烷基或苯基,

M^1 為 H, 低碳烷基或-烯基, 芳基, 雜芳基, 環烷基或(芳基, 雜芳基或環烷基)-低碳-烷基, 且

L^1 為 H, 低碳-烷基, 芳基, 環烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基, 或

M^1 和 L^1 與其所連接的原子一起形成 -N(Het) 基,

A^{10} 為 H, 烷基, 低碳-芳烷基或具下式之基:



或在 Q 基含羥基時, 則

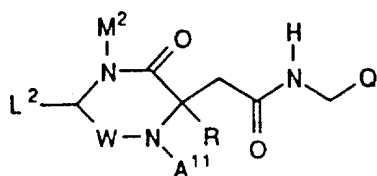
A^{10} 也可為具下式的基



且

R, R^2 和 R^5 , -N(Het) 和 Q 皆具有上文所給意義。

本發明化合物的其他例子為式 Ib 化合物



Ib

式中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

- W 為伸甲基或羰基，
- M² 為 H，低碳-烷基或-烯基，芳基，雜芳基，環烷基，(芳基，雜芳基或環烷基)-低碳烷基，或羧基-低碳-烷基，
- L² 為 H，低碳-烷基，芳基，環烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，且
- A¹¹ 為 H，烷基，低碳-芳烷基或具下式的基：
- $$-C(O)R^2 \quad (A^1),$$
- $$-S(O)_2N(R^3, R^4) \quad (A^2)$$
- 或
- $$-S(O)_2R^5 \quad (A^3)$$

且

R，R²和R⁵和Q皆具有上述之意義。

化合物 Ia 中較佳者為其中 L¹ 為氫且 G¹ 為 COOH，COO-低碳-烷基，NHCOO-低碳-芳烷基或視需要經由低碳-伸烷基鍵結的 NHCO (芳基或雜芳基) 等者，

及其中 M¹ 為低碳-烷基或環烷基及 / 或其中 A¹⁰ 為具下式的基者



式中 R² 為 R²²，-OR²² 或 -NHR²² 等基，其中 R²² 為低碳烷基或芳基，雜芳基或視需要經由低碳-伸烷基鍵結的環烷基等或式中 R² 為經由低碳-伸烷基鍵結的羰-低碳-烷氧基或經由低碳伸烷基鍵結的 -(O或S)-(芳基或雜芳基)，其中 R² 所含低碳-伸烷基可在 R² 所鍵結的羰基之 α-位上具

五、發明說明 (9)

有 OH 或 低 碳 - 烷 醯 胺 基 等 取 代 基 。

其 他 較 佳 的 化 合 物 Ia 為 其 中 $A^{1\circ}$ 為 $-S(O)_2$ 芳 基 且 Q 含 有 OH 基 者，或 其 中 $A^{1\circ}$ 為 嗎 啉 磺 醯 基 者。

於 式 Ia 化 合 物 中，還 有 其 他 較 佳 者 為 其 中 L^1 為 氫 且 G^1 為 (視 需 要 經 由 低 碳 伸 烷 基 鍵 結 的) $NHCO-$ 低 碳 - 伸 烷 基 - $O-$ (低 碳 - 烷 基 或 芳 基)， $NHCOCH_2$ [芳 基，雜 芳 基 或 $-N(Het)$]， $NHCOC(NO_2)-$ 低 碳 - 伸 烷 基 - $COOH$ ， $NHSO_2-N(Het)$ ， $NHCO-$ 雜 環 基 或 $CON(CH_2)_{4-9}$ ，其 視 需 要 為 O 或 S 所 中 斷 且 視 需 要 含 有 多 達 兩 個 選 自 低 碳 - 烷 基， $COOH$ ， $COO-$ 低 碳 - 烷 基， CH_2OH 和 CH_2O- 苯 甲 基 等 之 中 的 取 代 基，

及 其 他 者 為 式 中 $A^{1\circ}$ 為 H，低 碳 - 烷 基，低 碳 - 芳 烷 基 或 下 式 之 基 等 者



其 中 R^2 為 鹵 素，羧 基，低 碳 - 烷 氧 基，胺 基，或 經 由 低 碳 - 伸 烷 基 鍵 結 的 - 或 二 - 低 碳 - 烷 基 - 胺 基 或 經 由 低 碳 - 伸 烷 基 鍵 結 的 $-N(Het)$ 基 或

R^2 為 $-NHR^{22}$ 基，其 中 R^{22} 為 低 碳 - 芳 烷 基，在 其 低 碳 烷 基 部 份 體 中 具 有 芳 基，羧 - 低 碳 烷 氧 基 或 $COOH$ 基 等 取 代 基 者。

下 面 所 列 為 式 Ia 化 合 物 的 例 子：

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺 基 - 亞 胺 基 - 甲 基) - 六 氫 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羧 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 乙 酸 乙 酯，

五、發明說明 (10)

3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸乙酯，

3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸，

3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸，

[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

五、發明說明(11)

[[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 丁 基 - 胺 基] - 乙 酸 乙 酯 ，

3 - [[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 丙 酸 乙 酯 ，

3 - [[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 丁 基 - 胺 基] - 丙 酸 乙 酯 ，

[[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 乙 酸 ，

3 - [[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 丙 酸 ，

3 - [[(S) - 3 - [4 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 嗎啉 - 2 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 苯 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 丁 基 - 胺 基] - 丙 酸 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六 氫 吡 啶 - 3 - 基 - 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 環 己 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 乙 酸 乙 酯 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六 氫 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 胺 基 甲 醯 基] - 2 - 環 己 甲 氧 羰 胺 基 - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺 基] - 乙 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 (12)

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 苯 甲基 - 脲基) - 丙 醯基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 乙 酯 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 呋 喃 - 2 - 基 甲基 - 脲基) - 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 乙 酯 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 丁 基 - 脲基) - 丙 醯基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 乙 酯 ，

3 - [[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 呋 喃 - 2 - 基 - 甲 基 - 脲基) - 丙 醯基] - 丁 基 - 胺基] - 丙 酸 乙 酯 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 苯 甲基 - 脲基) - 丙 醯基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 ，

[[(S) - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲 基 - 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 呋 喃 - 2 - 基 甲基 - 脲基) 丙 醯 基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 ，

[[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 甲 基 - 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 正 丁 基 - 脲基) - 丙 醯基] - 環 丙 基 - 胺基] - 乙 酸 ，

[[(S) - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基 甲 基 胺基 甲醯基] - 2 - (3 - 呋 喃 - 2 - 基 甲 基) - 脲基) - 丙 醯 基] - 正 丁 基 - 胺基] - 丙 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(13)

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-戊醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-己醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(4-氧-吡啶-2-基羰胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-己醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(4-氧-吡啶-2-基羰胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-2-第三丁氧羰胺基-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-(3-吡啶-3-基-丙醯胺基)-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-4-[(S)-2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基羰基]-1-[環丙基-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-胺基甲醯基]-乙基胺基甲醯基]-4-羥基-丁酸甲酯，

(S)-2-[(S)-2-乙醯胺基-3-吡啶-3-基-丙醯胺基]-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-苯氧乙醯胺基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺，

2-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙基胺基甲酸苯甲酯，及

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺。

五、發明說明 (15)

其他的化合物 Ia 例子有：

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-[2-(6-氧基-1,4,5,6-四氫-嗒吡-3-基羰胺基)-乙基]-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-[2-(3-胺基-吡吡-2-基羰胺基)-乙基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基-磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-(2-甲氧乙醯胺基-乙基)-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-(2-嗎啉-4-基乙醯胺基-乙基)-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基乙醯胺基)-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(3-甲氧基-丙醯胺基)-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-咪唑-1-基乙醯胺基-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(E)-和(Z)-4-[2-[[S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]胺基]甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

胺基丙醯基]-環丙基-胺基]-乙基胺基甲醯基]-4-羥亞胺基-丁酸，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-乙基)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基-磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-磺醯胺基)-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-(2-嗎啉-4-基磺醯胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-(3-甲氧基-丙醯胺基)-N1-(2-吡啶-2-基胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-甲氧乙醯胺基-N1-(2-吡啶-2-基胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基乙醯胺基)-N1-(2-吡啶-2-基胺基乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-2-胺基-3-苯基-丙醯胺基]-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-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(17)

甲基]-2-[(R)-2-胺基-3-苯基-丙醯胺基]-N1-環丙基
-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
甲基]-N1-環丙基-2-[2-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-乙醯
胺基]-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
-甲基]-N1-環丙基-2-(2-咪唑-1-基乙醯胺基)-N1-(2-吡
啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
-甲基]-N1-環丙基-2-[2-(2-氧基-六氫吡啶-1-基)-乙
醯胺基]-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
-甲基]-N1-環丙基-2-(3-二甲胺基-丙醯胺基)-N1-(2-
吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
-甲基]-N1-環丙基-2-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-N1-(2-
吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
-甲基]-N1-環丙基-2-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基乙醯胺基
)-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶
-3-基甲基胺基甲醯基]-2-丁胺基-丙醯基]-環丙基-胺
基]-丙酸乙酯，

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-丁胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸，

[[S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

(S)-3-胺基-N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-4-氮雜草烷-1-基-4-氧基-丁醯胺，

(S)-N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-4-氮雜草烷-1-基-3-苯甲氧羰胺基-4-氧基-丁醯胺，

[[S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-(3-二苯甲基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

[[S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-(3-環己基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，

(S)-N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-4-氮雜草烷-1-基-3-(3-苯基-脲基)-4-氧基-丁醯胺，

(S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸甲酯，

(R)-2-[3-[(S)-1-(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

- 乙基]-脲基]-3-苯基丙酸甲酯，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-二苯甲基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-環己甲基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

(S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸，

(R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸，

[[(S)-2-苯甲氧羰胺基-3-[(S)-1-(乙氧羰胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

[[(S)-2-苯甲氧羰胺基-3-[4-(乙氧羰胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(2-氯-乙醯胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，及

[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基-胺基甲醯基]-2-(2-氯-乙醯胺基)-丙醯基]-環

(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(20)

丙基胺基]-乙酸。

化合物 Ib 的例子有：

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-4-環戊基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺，

[3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-4-丁基磺醯基-2-氧基-六氫吡啶-1-基]乙酸，及

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-2,6-二氧基-4-丁基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺。

化合物 Ib 的其他例子有：

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-4-環丙基-3,6-二氧基-1-(3-苯基-丙基)-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺，

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-1-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺，

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(2S,5S)-5-羥甲基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺，

(2S,5R)-和(2S,5S)-(5-苯甲基-3,6-二氧基-4-丙基-六氫吡啶-2-基)-乙酸(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲醯胺，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

(S)-[2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
 甲基胺基甲醯基甲基]-4-環丙基-3,6-二氧基-六氫吡
 啶-1-基]-乙酸乙酯，

[(S)-[2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-
 基甲基胺基甲醯基甲基]-4-環丙基-3,6-二氧基-六氫
 吡啶-1-基]-乙酸，及

(R)-和(S)-(2,4-二甲基-1-萘-2-基磺醯基-3-氧基-六
 氫吡啶-2-基)-乙酸(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫
 吡啶-3-基甲醯胺。

下列為較佳約式 I 化合物：

[[S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺
 基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸

[[S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-
 基甲基胺基甲醯基]-2-戊醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基
]-乙酸，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
 甲基]-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基乙基)-2-嘧啶
 -2-基磺醯基乙醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-羥亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-
 基甲基]-N1-環丙基-2-(萘-2-基磺醯胺基)-N1-[2-(吡
 啶-2-基羰胺基)-乙基]-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
 甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-[2-(6-氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

-1,6-二氫 - 嗒咩 - 3-基羰胺基 - 乙基]-丁二醯胺，及

N-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 - 3-基甲基]-2[(S)-4-環丙基 - 1-萘 - 2-基磺醯基 - 3,6-二氧基 - 六氫吡咩 - 2-基]-乙醯胺。

下列化合物也是較佳者：

(S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 - 3-基甲基]-N1-環丙基 - 2-嗎啉 - 4-基乙醯胺基 - N1-(2-吡咩 - 2-基羰胺基 - 乙基)-丁二醯胺，

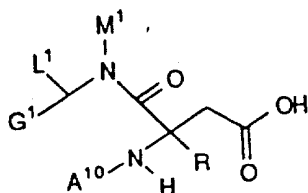
3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 - 3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基 - 丙胺基)丙醯基]-環丙基 - 胺基]-丙酸乙酯，

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 - 3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基 - 丙胺基)丙醯基]-環丙基 - 胺基]-丙酸，及

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 - 3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉 - 4-基磺醯胺基 - 丙醯基]-環丙基 - 胺基]-丙酸。

本發明化合物可經由下述本身為已知的方式製備成

a) 用式 II 酸



II

與式 III 胺

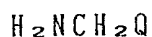
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

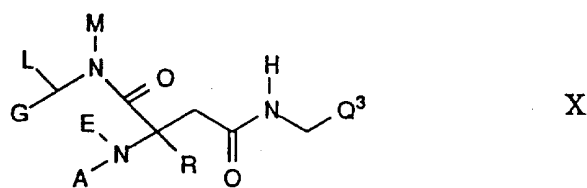
五、發明說明 (23)



III

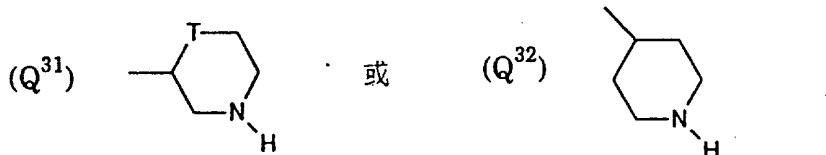
或其鹽反應，視需要於中間將 G^1 ， M^1 及 $A^{1\circ}$ (於 II 中) 和 Q (於 III 中) 等基所含官能基保護住，或

b) 用式 X 胺



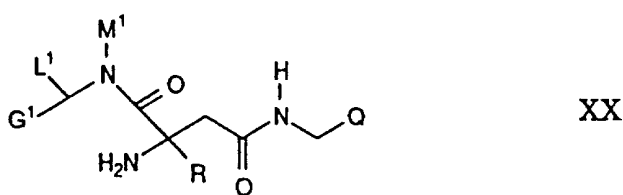
X

式中 Q^3 為具下式之基



與可將視需要經基化的脒基 $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NHR}^8$ 導入之試劑反應，或

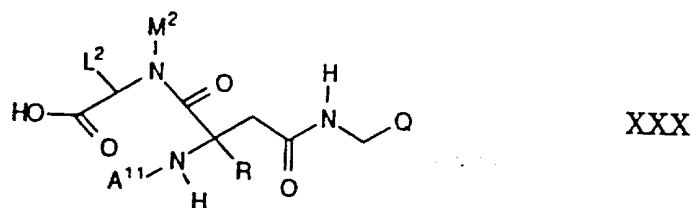
c) 用式 XX 胺



XX

與可導入 $A^{1\circ}$ 基的試劑反應，或

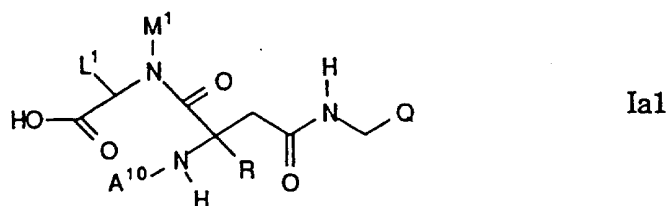
d) 將式 XXX 胺基酸



XXX

五、發明說明 (24)

或式 Ia1 胺基酸



環化成式 Ib 化合物，或

e) 式 Ib 中 M² 為羧基 - 低碳 - 烷基時，切斷對應的低碳 - 烷基酯而製備成式 Ib 羧酸，及

f) 必要時，將所得式 I 化合物所含反應性基予以官能地改質，及

g) 必要時，將式 I 化合物轉化成生理相容性鹽，或將式 I 化合物的鹽轉化成自由酸或鹼。

方便上，酸 II 是在室溫下，於溶劑，例如二甲基甲醯胺 (DMF) 或二氯甲烷等之中，在鹼，如 4-乙基嗎啉，三乙胺，乙基二異丙胺 (Hünig 鹼) 或 1,8-二氮雜二環 (5.4.0) 十一-7-烯 (DBU) 等存在之中，與式 III 化合物鹽，如三氟乙酸鹽，亞硫酸氫鹽，硝酸鹽，鹽酸鹽或碘酸鹽，且與六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三(二甲胺基)磷等反應。在化合物 II 和 III 中所含要在中間保護的官能基，如 COOH，NH₂ 和 OH 等可用低碳 - 烷基 OCO 基，苯甲基 OCO 或疊氮基或苯甲氧基等形式保護起來。被保護羧基，如 COOCH₃ 或 COOC₂H₅ 等的切斷成為 COOH 可以在乙醇中用氫氧化鈉完成之。苯甲基 OCONH 或 N₃ 基等的轉化成為自由胺基可經由在

五、發明說明 (25)

乙醇中以催化 (Pd/C) 氫化而進行。

根據本發明製備式 I 中 R^6 和 R^7 (在 Q 中) 為氫的化合物之方法 b), 可將對應的式 X 化合物方便地在高達 50°C 的溫度下, 於溶劑, 如 DMF 或甲醇之中, 在鹼, 如三乙胺存在下, 與甲脞磺酸或硝酸, 3,5-二甲基-1-吡唑基-甲脞鹽等反應。

對於式 I 中 R^6 和 R^7 (在 Q 基中) 為 OH 的化合物之製備, 可將化合物 X 置於溶劑, 如二氯甲烷中, 於冷卻之下, 與溴化氫反應, 然後在胺, 如三乙胺存在下, 與羥基胺鹽酸鹽反應。

本發明方法 c) 的實施可以經由用胺 XX 在溶劑, 如 DMF 之中, 於鹼, 如乙基嗎啉存在下, 與式 ClC(O)OR^2 或 ClC(O)R^2 , 如氯甲酸環己甲酯等反應。在用胺 XX 在溶劑, 如乙腈之中與碳酸氫鈉和活化胺基甲酸酯, 如苯甲基胺基甲酸 2,5-二氧基吡咯啉-1-基酯等反應時, 可得到化 Ia 中 A^{10} 為 $-\text{C(O)NHR}^{22}$ 基之胺酯。在胺 II 於溶劑如二氯甲烷中, 與羧酸, 如噁啉-2-硫乙酸, 在鹼, 如 Hünig 鹼和 BOP 存在下反應時, 即得到式 Ia 中 A^{10} 為 $-\text{C(O)R}^2$ 基, 其中 R^2 為經由低碳-伸烷基鍵結的 $-(\text{O}$ 或 $\text{S})-(\text{芳基}, \text{雜芳基或環烷基})$ 之化合物。

環化法 d) 可在溶劑, 如 DMF 中, 於鹼, 如 4-乙基嗎啉和 BOP 存在下進行。

將式 Ib 中 M^2 為羧基-低碳-烷基的羧酸低碳烷基酯轉變成對應的羧酸之切斷法 e) 可在溶劑如含水乙醇, 用 Cl^- 形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

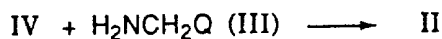
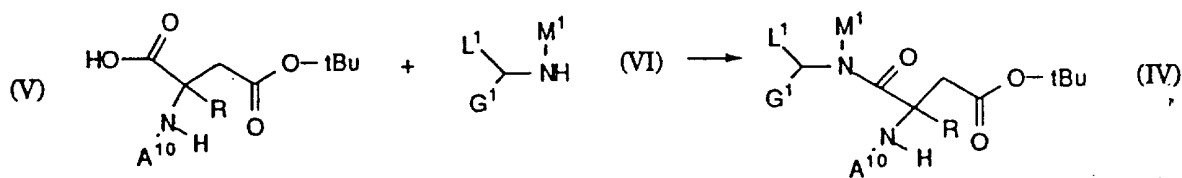
式的離子交換劑進行。

方法 f) 中的官能改質包括下列：

1. 酯基，如乙氧羰基的皂化，如，在 THF 中利用鹼，如 LiOH 水溶液進行之；
2. 在，如 G 基中的 Z-保護胺基所含 Z 基（苯甲氧羰基）之切斷；
3. 將 2 所得自由胺基轉化成 NHC(O)-(芳基或雜芳基) 基或 NHSO₂N(Het) 基，例如，分別經由與式 G-COOH 羧酸，或與 ClSO₂-N(Het) 反應而得。

上面所用諸起始物質可用本身為已知的方式製備成，例如，根據下面的反應程序：

反應程序 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

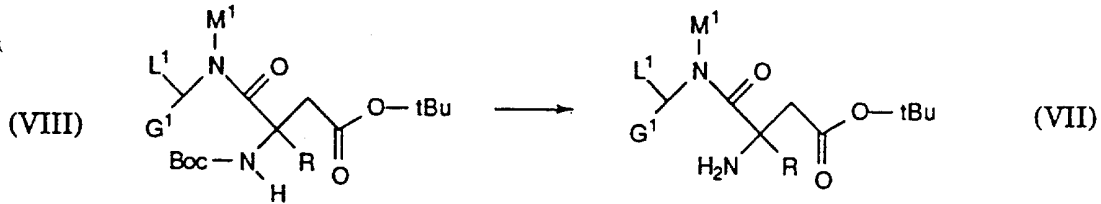
裝

訂

線

五、發明說明 (27)

反應程序 2

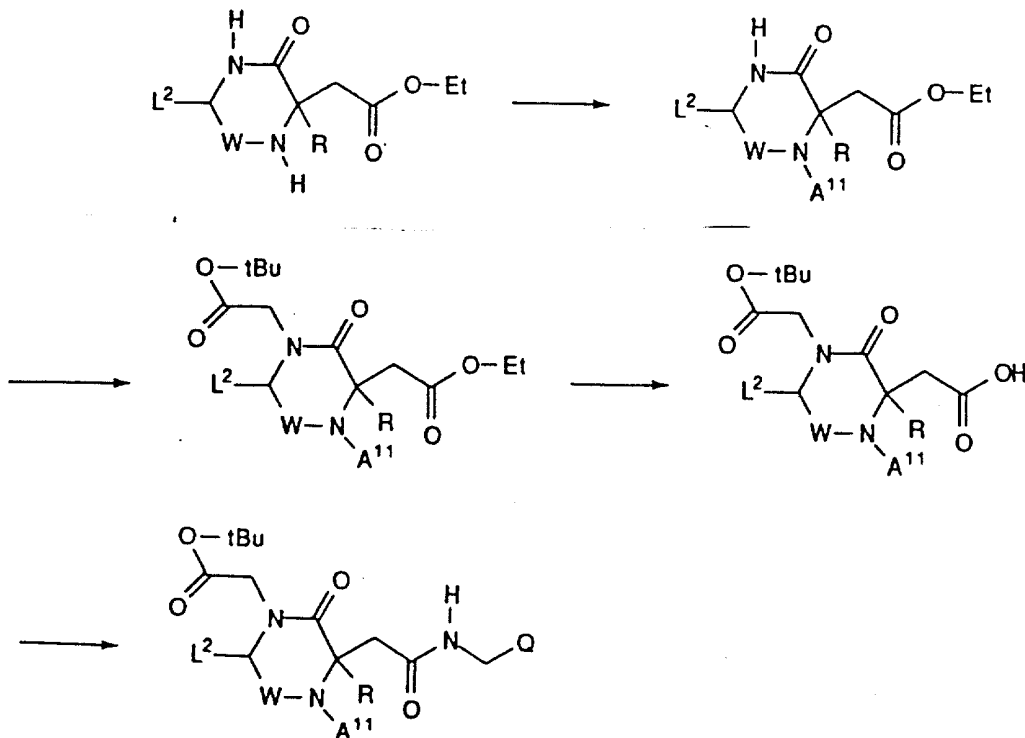


經由例如將式 Ia 中 A¹⁰ 基為苯甲氧羰基的化合物所含 Z 基切掉，可以得到胺 XX。

化合物 XXX 載於 EP-A-468231 中。其可像式 Ia 化合物一般製備成。

方法 e) 中的酯起始物可依下示製備成：

反應程序 3



(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)

此外，後文實施例述及有關某些起始物和中間體的製備之詳細資料。

式 I 化合物，其溶劑合物和其鹽不僅可抑制血漿中的凝血酶 - 誘導血小板聚集，而且也可抑制凝血酶誘導的血纖維蛋白原結塊。該化合物所影響到的不僅是凝血酶誘導者，而且也影響血漿性血塊凝結。因此，其可防止，特別者，透明血栓和血小板濃化血栓等之形成且可用來控制或預防疾病，例如血栓形成，中風，心梗塞，發炎和動脈硬化等。此外，這些化合物對於腫瘤細胞也有影響，可防止轉移之形成。因此，其亦可用為抗腫瘤劑。

上述化合物對於凝血酶和其他絲胺酸蛋白酶的差別抑制作用對於得到具有儘可能高的特異性且同時避色掉可能的副作用等之化合物是有需要者。除了其他受試絲胺酸蛋白酶之外，也測定胰蛋白酶抑制率對凝血酶抑制率之比例作為化合物特異性的一般測量（後文表中的 q 值），因為胰蛋白酶為可被最多種抑制劑輕易地抑制住的最不具特異性之絲胺酸蛋白酶。為了使凝血酶和胰蛋白酶兩者的抑制在使用不同受質之下仍可直接比較，所以要測定與受質和酵素濃度無關的抑制常數 K_i 作為抑制作用的量度。

可以用特殊色原性肽受質來測定對上述蛋白酶所具催化活性的抑制作用。上述胍類對凝血酶和胰蛋白酶所具醯胺基分解活性的抑制作用係依下文所述測定。

該測量是在室溫下於微滴板上進行的。其中，於板的每一洞中，將 150 微升的緩衝劑（50 mM Tris, 100 mM

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

NaCl, 0.1%的聚乙二醇; pH 7.8) 與50微升溶解在DMSO並稀釋在緩衝液中的抑制劑混合後, 加入25微升的人類凝血酶(0.5 nM最後濃度)。於溫置10分鐘後, 加入色原受質S-2238(得自Kabivitrum的H-D-Phe-Pip-Arg-對硝基苯胺; 10或50 μ M最後濃度) 並於動態微滴板讀器上以光譜光度分析法監測受質的水解5分鐘。於抑制曲線的圖形顯示之後, 根據Biochem. J. 55, 1955, 170-171中所述方法測定Ki值。胰蛋白酶的抑制也以類似方式測定, 不過使用最後濃度為200和750 μ M的受質S-2251(H-D-Val-Leu-Lys-對硝基苯胺)。

其結果列於下面中:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

實施例產物	K_i (μM) 凝血酶	K_i (μM) 胰蛋白酶	q
1	1.2	70	58
2a	0.017	29	1706
2b	0.61	56	92
2c	0.077	30	390
3	0.012	19	1583
4a	0.079	83	1051
4b	0.064	28	438
4c	0.3	100	333
5a	8.9	231	26
5b	0.03	150	5000
5c	0.054	29	537
5d	0.13	12	92
6a	0.45	140	311
6b	0.0035	65	18571
6c	0.33	92	279
6d	0.94	85	90
7	2	50	25
8	0.017	27	1588
9a	1.3	95	73
9b1	1.5	80	53
10	0.25	51	204
11	0.043	35	814
13a	2.7	70	26
13b	0.41	75	183
13c			
13d	4.7	23.5	5
13e	2.6	91	35
14a	0.019	64	3368
14b	0.036	25	694
14c	0.057	50	877
14d	0.25	83	332
14e	0.081	69	852

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(31)

實施例產物	K _i (μM) 凝血酶	K _i (μM) 胰蛋白酶	q
15	0.0018	13	7222
16	0.11	14	127
17	1.3	96	74
18	2.2	590	268
19	0.0069	3.1	449
20	0.00086	4.5	5233
21a	0.0023	8.9	3870
21b	0.0072	14	1944
21c	0.0061	15	2459
21d	0.0013	25	19231
22	0.0015	16.5	11000
23	0.0046	13	2826
24	0.0012	7.1	5917
25	0.0013	7.2	5538

式 I 化合物具有低毒性。因此，表中所列實施例產物在靜脈內給藥於小鼠體內時具有 125-5000 毫克 / 公斤之 LD₅₀ 值。

如前文所提及者，含有式 I 化合物，其溶劑合物或其鹽等的醫藥和製備這種醫藥的方法同樣地也是本發明的目的，該方法包括將一或多種該化合物，溶劑合物或鹽及，必要時，其他治療有用的物質等製備成蓋林氏劑量形式。該醫藥可為糖衣錠，硬質和軟質明膠膠囊，溶液，乳液或懸浮液等經腸給藥形式，或，栓劑等經直腸給藥形式，或為噴霧劑形式等。不過，其給藥也可以非經腸地完成，如，以注射液形式等。

五、發明說明(32)

對於錠劑，衣錠，糖衣錠和硬質明膠膠囊等的製造，係將活性物質與醫藥惰性的無機或有機賦形劑混合。乳糖，玉米澱粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其鹽等都可作為，如錠劑，衣錠，糖衣錠和硬質明膠膠囊等的賦形劑。對於軟質明膠膠囊劑的適當賦形劑為，例如，植物油，蠟，脂肪，半固體和液體多元醇等；不過，依活性物質的本質而定，軟質明膠膠囊劑通常不需要賦形劑。製備溶液和糖漿的適當賦形劑為水，多元醇，蔗糖，轉化糖和葡萄糖等，注射液的適當賦形劑有，例如，水，醇，多元醇，甘油和植物油等，而用於栓藥的適當賦形劑有天然油和硬化油，蠟，脂肪，半固體或液體多元醇等。該醫藥製劑也可含有防腐劑，增溶劑，安定劑，溼潤劑，乳化劑，甜味劑，著色劑，香味劑，改變滲透壓的鹽，緩衝劑，塗被劑或抗氧化劑等。

用於上述疾病的控制或預防時，活性物質的劑量可在廣限值內變異且，當然，要配合個別特別情況的個別要求。通常，於口服或非經腸給藥，如靜脈內或皮下給藥等之情況中，每天約0.1到20毫克／公斤，較佳者約0.5到4毫克／公斤的劑量對於成人應該即合適，不過，在必要時，剛才所述上限值也可以超過或減低。

實施例1

1.A) 將3.6克的(S)-3-苯甲氧羰胺基-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯溶解於36毫升的二氯甲烷中，於0℃下用40毫升的4M鹽酸／乙酸乙酯溶液處理並攪拌

五、發明說明(33)

5 小時。將溶液蒸乾並將無色剩餘物溶解於 36 毫升的 DMF 中，用 5.1 毫升的 4-乙基嗎啉，3.55 克的六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三-(二甲胺基)磷(BOP)和 2.02 克的(S)-1-脞基-3-(胺甲基)六氫吡啶二鹽酸鹽(EP-A-468231; 實施例 60Ac)等處理之並在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物蒸乾並將剩餘物在 RP-18 上用水-乙腈梯度予以層析分離。將產物液份蒸乾，再與水-乙醇一起濾過一離子交換劑(Cl⁻形式)。於蒸乾後分離得到 2.9 克的 [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯、鹽酸鹽，MS(離子噴佈): 531.4(M+H)⁺。

1. B) 起始物之製備:

將 5.0 克的 N-(二甲胺丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺-鹽酸鹽，0.3 克的 4-二甲胺基吡啶和 3.7 克的 N-環丙基甘胺酸乙基酯等依序加到 8.0 克 N-Z-L-天冬胺酸 β-第三-丁酯 / 80 毫升二氯甲烷溶液中並將混合物置於室溫下攪拌 17 小時。然後，將反應混合物傾倒在冰冷的 5% 硫酸氫鉀-10% 硫酸鉀溶液中並用乙酸乙酯萃取。有機相用水萃洗後，脫水，蒸乾並將剩餘物置於氧化矽凝膠上用己烷-乙酸乙酯(3:1)進行層析分離。得到 8.4 克無色的油狀(S)-3-苯甲氧羰胺基-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS(FAB): 449.2(M⁺)。

實施例 2

2. A) 以類似實施例 1 的方式製得下列化合物:

五、發明說明(34)

a) 3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽，MS(離子噴佈)：545.4 (M+H)⁺。

b) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS(離子噴佈)：547.5 (M+H)⁺。

c) 3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽，MS(離子噴佈)：561.4 (M+H)⁺。

2. B) 起始物之製備：

依類似實施例 1. B) 的方式，分別用 N-環丙基-β-丙胺酸乙酯，N-丁基甘胺酸乙酯和 N-丁基-β-丙胺酸乙酯等取代 N-環丙基甘胺酸乙酯而製備下列中間體：

a) (S)-3-苯甲羰胺基-N-環丙基-N-(2-乙氧羰基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯，MS(FAB)：463.3 (M+H)⁺。

b) (S)-3-苯甲羰胺基-N-丁基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS(離子噴佈)：465.4 (M+H)⁺。

c) (S)-3-苯甲羰胺基-N-丁基-N-(2-乙氧羰基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯，MS(FAB)：479.3 (M+H)⁺。

實施例 3

將 1.5 克的 [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸乙酯鹽酸鹽 (實施例) 溶解在 15 毫升的 THF 中，用 7.9 毫升的 1N 氫氧化鋰溶液處理並在室溫下攪拌 90 分鐘。然後，用 7.9 毫升的 1N 鹽酸處理該溶液，再蒸乾。剩餘物在 RP-18 上用水 - 乙腈梯度予以層析分離。得到 0.63 克的無色 [[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - 苯甲氧羰胺基 - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸，MS (離子噴佈) : 503.5 (M+H)⁺。

實施例 4

以類似實施例 3 的方式，用實施例 2 的酯產物為起始物得到下列酸：

- a) 3 - [[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - 苯甲氧羰胺基 - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 丙酸，MS (離子噴佈) : 517.4 (M+H)⁺。
- b) [[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - 苯甲氧羰胺基 - 丙醯基] - 丁基 - 胺基] - 乙酸，MS (離子噴佈) : 519.4 (M+H)⁺。
- c) 3 - [[(S) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - 苯甲氧羰胺基 - 丙醯基] - 丁基 - 胺基] - 丙酸，MS (離子噴佈) : 533.5 (M+H)⁺。

實施例 5

以類似實施例 1 的方式，用消旋 - 2 - 胺甲基 - 4 - 嗎啉 - 羧脒二鹽酸鹽取代 (S) - 1 - 脘基 - 3 - (胺甲基) 六氫吡啶二鹽酸鹽製得下列化合物：

五、發明說明 (36)

a) 用 (S)-3-苯甲氧羰胺基-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯得到 [[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS (離子噴佈) : 533.4 (M+H)⁺。

b) 用 (S)-3-苯甲氧羰胺基-N-丁基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯得到 [[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS (離子噴佈) : 549.4 (M+H)⁺。

c) 用 (S)-3-苯甲氧羰胺基-N-環丙基-N-(2-乙氧羰基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯得到 3-[[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS (離子噴佈) : 547.5 (M+H)⁺。

d) 用 (S)-3-苯甲氧羰胺基-N-丁基-N-(2-乙氧羰基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯得到 3-[[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS (離子噴佈) : 563.5 (M+H)⁺。

實施例 6

以類似實施例 3 之方式用實施例 5 酯起始製得下列各酸 :

a) [[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(37)

胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-
-乙酸(1:1), MS(離子噴佈): 505.0(M+H)⁺。

b) [[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基
胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙
酸(1:1), MS(離子噴佈): 521.1(M+H)⁺。

c) 3-[[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲
基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基
]-丙酸(1:1), MS(離子噴佈): 519.4(M+H)⁺。

d) 3-[[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲
基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-
丙酸(1:1), MS(離子噴佈): 535.4(M+H)⁺。

實施例 7

7.A) 將 4.4 克的實施例 1.A) 產物溶解於 44 毫升的乙醇中
，用 7.7 毫升的 1N 鹽酸和 0.44 克的 Pd/C 處理並在室溫下氫
化一小時。於過濾並將溶液蒸發後，得到 3.4 克無色的
[[[(S)-2-胺基-3-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶
-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙
酯二鹽酸鹽，MS(離子噴佈): 397.4(M+H)⁺。

7.B) 以類似實施例 7.A) 的方式用實施例 2.A) 產物起始製
得下列各胺：

7.B)a) 3-[[[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲
基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-
胺基]-丙酸乙酯二鹽酸鹽，

7.B)b) 3-[[[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲

五、發明說明 (38)

基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸乙酯二鹽酸鹽，

7.B)c) 3-[[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸乙酯二鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：427.4(M+H)⁺。

7.C) 以類似實施例 7.A) 的方式，但用實施例 3 和 4c) 產物分別製得下列各胺：

7.C)a) [[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：369.4(M+H)⁺。

7.C)b) 3-[[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-丁基-胺基]-丙酸鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：399.4(M+H)⁺。

7.D) 將 2.4 毫升的 4-乙基嗎啉和 0.73 克的氯甲酸環己甲酯加到 1.7 克的實施例 7.A) 胺產物 / 18 毫升 DMF 溶液中並在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發，用 1N 鹽酸處理並再蒸發後，將剩餘物在 RP-18 上用乙腈-水梯度進行層析分離，於將產物液份蒸乾後得到 1.6 克的 [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-環己甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：537.6(M+H)⁺。

實施例 8

以類似實施例 3 的方式用實施例 7.D) 酯起始製得下面的酸：

五、發明說明(39)

[[(S)) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - 環己甲氧羰胺基 - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸，MS (離子噴佈) : 509.5 (M + H) ⁺。

實施例 9

9. A) 產物之製備：

9. A) a) 將 1.7 克的實施例 7. A) 胺產物溶解於 17 毫升的乙腈和 17 毫升的水中。於其中依序加入 0.6 克的碳酸氫鈉和 1.35 克的苯甲基胺基甲酸 2,5-二氧基 - 吡咯啶 - 1 - 基酯並將該混合物置於室溫下攪拌 17 小時。將反應混合物蒸乾並將剩餘物在 RP-18 管柱上用乙腈 - 水梯度進行層析分離。分離出 0.6 克無色的 [[(S)) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - (3 - 苯甲基 - 脲基) - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈) : 530.5 (M + H) ⁺。

9. A) b) 以類似方式用對應的活化胺基甲酸酯製得下列化合物：

9. A) b) 1) [[(S)) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - (3 - 咪喃 - 2 - 基甲基 - 脲基) - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈) : 520.5 (M + H) ⁺。

9. A) b) 2) [[(S)) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - 2 - (3 - 丁基 - 脲基) - 丙醯基] - 環丙基 - 胺基] - 乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈) : 496.6 (M + H) ⁺。

五、發明說明 (40)

9. B) 起始物之製備：

9. B) a) 將 1.8.4 克的碳酸 N, N' - 二丁醯亞胺基酯分小部份在 5°C 於五分鐘內加到 6.4 克苯甲胺 / 150 毫升乙腈溶液中。將反應混合物置於室溫下攪拌後予以蒸乾。將剩餘物溶取於乙酸乙酯中並用水萃洗。將有機相脫水，濃縮後，將剩餘物用二氯甲烷 - 己烷再結晶。分離出 11.3 克的無色苯甲基胺基甲酸 2,5-二氧基吡咯啉 -1- 基酯，MS (FAB) : 133 (M-HO-Succ)。

9. B) b) 以類似方式用對應的胺取代苯甲胺製得下列活化胺基甲酸酯：

9. B) b) 1) 咪喃 -2- 基甲基胺基甲酸 2,5-二氧基 - 四氫吡咯 -1- 基酯，MS (FAB) : 123 (M-HO-Succ)，

9. B) b) 2) 吡啶 -3- 基甲基胺基甲酸 2,5-二氧基 - 吡咯啉 -1- 基酯，MS (FAB) : 151 (M-Succ)，

9. B) b) 3) 丁基胺基甲酸 2,5-二氧基 - 吡咯啉 -1- 基酯，MS (FAB) : 214 (M)。

實施例 10

以類似實施例 9 之方式，用 7. B) c) 的胺和 9. B) 1) 的活化酯起始製得下面的酯：

3 - [[(S)) - 3 - [(S) - 1 - (胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 - 3 - 基甲基胺基甲醯基] - (3 - 咪喃 - 2 - 基 - 甲基 - 脲基) - 丙醯基] - 丁基 - 胺基] - 丙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈) : 550.4 (M+H)⁺。

實施例 11

五、發明說明 (41)

將 2.5 克的實施例 7.C)a) 產物溶解於 25 毫升乙腈 / 25 毫升水中。於其中依次加入 1.0 克的碳酸氫鈉和 2.3 克的苯甲基胺基甲酸 2,5-二氧 - 吡咯啉 -1- 基酯並將所得混合物置於室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物蒸乾並將剩餘物於 RP-18 管柱上用乙腈 - 水梯度純化。分離出 0.8 克無色的 [[(S))-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯甲基 - 脲基)-丙醯基]-環丙基 - 胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：502.4(M+H)⁺。

實施例 12

以類似實施例 3 的方式用實施例 9.A)b)1)，9.A)b)2) 和 10 等的酯起始製備下列各酸：

- a) [[(S))-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基 - 胺基甲醯基]-2-(3-咪喃 -2- 基甲基 - 脲基)丙醯基]-環丙基 - 胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：492.5(M+H)⁺。
- b) [[(S))-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-甲基 - 胺基甲醯基]-2-(3-正丁基 - 脲基)-丙醯基]-環丙基 - 胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：468.4(M+H)⁺。
- c) [[(S))-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-咪喃 -2- 基甲基)-脲基)-丙醯基]-正丁基 - 胺基]-丙酸，MS(離子噴佈)：522.4(M+H)⁺。

實施例 13

A) 以類似實施例 1 的方式製備下列各化合物：

五、發明說明 (42)

a) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-戊醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：481.5(M+H)⁺，

b) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-己醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：495.6(M+H)⁺，

c) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(4-氯-吡啶-2-基羰胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：536.5(M+H)⁺，

d) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：501.6(M+H)⁺，

e) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽，MS (離子噴佈)：515.5(M+H)⁺。

B) 起始物之製備：

a) 將 16.6 克 (S)-2-(2-第三丁氧基甲醯胺基)-N-環丙基-N-[(乙氧羰基)甲基]丁二醯胺酸第三丁酯 (以類似實施例 1B 的產物製得者) / 170 毫升二氧陸園溶液用 19.0 克的對-甲苯磺酸-水合物處理並在室溫攪拌 30 小時。然後，於冷卻下用 17.8 毫升的吡啶，接著 9.6 毫升的特戊醯氯依次處理該溶液，再於室溫下攪拌隔夜。後續處理包括將反應混合物傾倒在冰冷的 5% 硫酸氫鉀-10% 硫酸鉀溶液中並用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

乙酸乙酯萃取。有機相用稀氯化鈉溶液萃洗，脫水和蒸乾。將剩餘物在氧化矽凝膠上用己烷 - 乙酸乙酯 (2:1) 進行層析分離後，分離出 4.8 克無色的 (S)-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-3-戊醯胺基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS (離子噴佈) : 399.4 (M+H)⁺。

b) 以類似方式用對應的酸氯化物取代特戊醯胺製得下列各第三丁基酯：

b) 1) (S)-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-3-己醯胺基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS (FAB) : 413 (M+H)⁺，

b) 2) [[(S)-3-第三-丁氧羰基-2-(4-氯-吡啶-2-基羰胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸乙酯，MS (FAB) : 213 (M+H)⁺，

b) 3) (S)-3-苯甲醯胺基-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS (FAB) : 419 (M+H)⁺，

b) 4) (S)-2-苯甲羰胺基-N-環丙基-N-乙氧羰甲基-丁二醯胺酸第三丁酯，MS (離子噴佈) : 433.1 (M+H)⁺。

實施例 14

以類似實施例 3 的方式用實施例 13A) 的酯起始製得下列各酸：

a) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-戊醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，MS (離子噴佈) : 453.4 (M+H)⁺，

b) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-己醯胺基-丙醯基]-環丙基-

五、發明說明 (44)

胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：467.4(M+H)⁺，

c) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(4-氯-吡啶-2-基羰胺基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：508.5(M+H)⁺，

d) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：473.6(M+H)⁺，

e) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲羰胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，MS(離子噴佈)：487.4(M+H)⁺。

實施例 15

將 N-[N4-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-N2-(萘-2-基磺醯基)-L-天冬胺醯胺基]-N-環丙基甘胺酸

(用 N-Boc-L-天冬胺酸-β-第三丁基酯和 N-環丙基甘胺酸乙酯經由 (S)-3-(1-第三丁氧甲醯胺基)-N-環丙基-N-[(乙氧羰基)甲基]-丁二醯胺酸第三丁酯及經由 (S)-N-環丙基-N-[(乙氧羰基)甲基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)丁二醯胺酸第三丁酯製備成者)-

在 30 毫升 DMF 中的溶液用 1.7 毫升的 4-乙基嗎啉和 1.2 克的 BOP 處理後，在室溫下攪拌隔夜。然後，將反應混合物蒸乾，用 1N 鹽酸處理並再度蒸乾。剩餘物在 RP-18 上用乙腈-水梯度層析分離。將含產物的液份濃縮，得到 0.7 克的 N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

基]-2-[(S)-4-環丙基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六
 氫吡啶-2-基]-乙醯胺鹽酸鹽，MS (離子噴佈): 541.5
 (M+H)⁺。

實施例 16

以類似實施例 15 的方式，用

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
 -甲基]-N1-羧甲基-N1-環戊基-2-(萘-2-基磺醯胺基)-丁
 二醯胺

-(用 N-Boc-L-天冬胺酸 β-第三丁酯和 N-環戊基甘胺酸
 乙酯經由 (S)-3-(1-第三丁氧甲醯胺基)-N-環戊基-N-[(乙
 氧羰基)甲基]-丁二醯胺酸第三丁酯及經由 (S)-N-環戊基
 -N-[(乙氧羰基)甲基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)丁二醯胺
 酸第三丁酯製得者)-

得到 N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基
 甲基]-2-[(S)-4-環戊基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-
 六氫吡啶-2-基]-乙醯胺鹽酸鹽，MS (離子噴佈): 569.4
 (M+H)⁺。

實施例 17

A) 產物之製備：

將 0.8 克的 (RS)-(4-第三丁氧羰基-1-丁基磺醯基-3-
 氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸溶解於 15 毫升的 DMF 中，再
 依序用 1.3 毫升的 4-乙基嗎啶，0.92 克的 BOP 和 0.72 克的
 (S)-1-脒基-3-(胺甲基)-六氫吡啶二鹽酸鹽處理之。將反
 應混合物在室溫攪拌隔夜後蒸乾並將剩餘物在 RP-18 上用

五、發明說明(46)

水-乙腈梯度層析分離。將產物液份蒸乾後，與水-乙醇一起濾過離子交換劑(Cl⁻形式)。於蒸乾後分離到無色的[3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-4-丁基磺醯基-2-氧基-六氫吡啶-1-基]乙酸(1:1)，MS(離子噴佈): 475.6(M+H)⁺。

B) 起始物之製備:

a) 將15.0克的2-六氫吡啶-3-酮乙酸乙酯溶解於150毫升吡啶中並在室溫下用12.5毫升的1-丁烷磺酸氫處理之。反應混合物在室溫攪拌隔夜後蒸乾。將剩餘物於氧化矽凝膠上用乙酸乙酯-己烷予以層析分離後得到23.1克無色的(RS)-(1-丁基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸乙酯，MS(FAB): 261(M-OEt)。

b) 於2.0克a)所得物/20毫升DMF溶液中，在-15℃下，依次加入520毫克的氫化鈉分散液(60%)和1.9毫升溴乙酸第三丁酯/30毫升DMF溶液。反應混合物在室溫下攪拌後，用水處理並用乙酸乙酯萃取。將有機相用水萃洗，脫水並蒸乾。剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯層析分離得到1.8克無色的(RS)-3-乙氧羰基-2-氧基-4-丁基磺醯基-六氫吡啶-1-基乙酸第三丁酯，MS(FAB): 375(M-DEt)。

c) 將1.7克b)所得物溶解於17毫升DMF中，用12毫升的1N氫氧化鋰溶液處理並在室溫攪拌2小時。然後加入10毫升的乙酸並將反應混合物蒸乾。將剩餘物溶取於乙酸乙酯中，用冰冷的5%硫酸氫鉀-10%硫酸鉀溶液萃洗，再用水萃洗。將有機相脫水並蒸乾。得到0.8克的(RS)-(4-第三丁

(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)

氧羰甲基-1-丁基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸
，MS(離子噴佈)：391.3(M-H)⁻。

實施例 18

對 1.3 克 [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (實施例 2.A)b) 溶解於 13 毫升乙醇 / 13 毫升 1N 鹽酸中的溶液，在室溫下用 0.13 克的 Pd/C 處理並氫化 90 分鐘。之後，將反應混合物過濾，蒸乾濾液並將剩餘物在 RP-18 上用乙腈-水梯度進行層析分離，得到 0.4 克的 N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-2,6-二氧基-4-丁基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺鹽酸鹽，MS(離子噴佈)：367.4(M+H)⁺。

實施例 19

將 4.1 克的環丙基-2-(吡啶-2-基羰胺基)-乙胺鹽酸鹽 (1:2)，4.98 克的 Z-Asp(OtBu)-OH 和 7.37 克的 BOP 溶解於 100 毫升二氯甲烷中並於攪拌下用 10.06 毫升的 Hünig's 鹼處理之。於室溫下攪拌 2 小時後，將混合物溶入乙醚中並用水萃洗。於將乙酸乙酯相蒸發後，將剩餘物在氧化矽凝膠上進行層析分離，得到 7.06 克的 (S)-2-苯甲氧羰胺基-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯，MS(ISP)：512(M+H)。

將 7.06 克中的 5.92 克之 (S)-2-苯甲氧羰胺基-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺酸第三丁酯溶解於 100 毫升鹽酸 (於乙酸乙酯中) 之中並將反應混合物

五、發明說明(48)

在室溫下攪拌。於蒸掉乙酸乙酯後，將剩餘物溶解於70毫升二氯甲烷中，並於其中加入3.96毫升的Hunig氏鹼和2.52克的二碳酸二-第三丁酯並將混合物置於室溫下攪拌。將該混合物濃縮，剩餘物溶於70毫升二氯甲烷中，於攪拌下，在其中依序加入2.75克的(s)-1-脞基-3-(胺甲基)六氫吡啶二鹽酸鹽，10.27毫升的Hunig氏鹼和5.31克的BOP並將所得混合物置於室溫下攪拌。蒸乾剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯/丙酮/水/冰醋酸6:2:1:1進行層析分離。得到3.17克純(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-2-第三丁氧羰胺基-N1-環丙基-N1-(2-吡咩-2-基胺基)-丁二醯胺乙酸鹽(1:2)。MS(ISP): 560.5(M+H)。

起始物之製備：

將5克的2-環丙胺基-乙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(1:1)(可用Z-甘胺酸和環丙胺經由苯甲氧羰胺基-乙酸環丙胺化物製得)於室溫攪拌下用4.36克的二碳酸二第三丁酯，3.08毫升的三乙胺和100毫克的二甲胺基吡啶處理。在室溫下攪拌20小時後，將混合物溶入乙醚中並用1N鹽酸和水萃洗乙醚相。然後將乙醚相濃縮。將所得油溶解於100毫升甲醇中，用200毫克的Pd/C(10%)處理和氫化。於濾掉觸媒後，將甲醇溶液濃縮。將剩餘物溶於100毫升二氯甲烷中所得溶液用2.34克的吡咩羧酸，9.5毫升的Hunig氏鹼和8.44克的BOP處理之。在室溫下攪拌後，將混合物溶入乙醚中並用水萃洗乙醚相。將剩餘物於氧化矽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

凝膠上用乙酸乙酯 - 己烷 1:1 進行層析分離。將所得油溶解於 40 毫升乙醚中，用 30 毫升的 5N 鹽酸（於二氧陸圓中）處理。於攪拌後，加入乙醚，並濾出晶體。得到 4.1 克的白色結晶環丙基 -2-(吡啶 -2- 基羰胺基) 乙胺鹽酸鹽 (1:2)，MS(EI) : 207(M+H)。

實施例 20

將 300 毫克的 (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基) - 六氫吡啶 -3- 基甲基]-2-第三丁氧羰胺基 -N1-環丙基 -N1-(2-吡啶 -2-基羰胺基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2) 溶解於 2 毫升二氧陸圓中並用 5.4 毫升的 4N 鹽酸（於二氧陸圓中）處理該溶液。將該混合物攪拌 2 小時後，蒸掉二氧陸圓。將剩餘物溶於 12 毫升二氧甲烷中，於攪拌下，用 76 毫克的嘧啶 -2- 硫代乙酸，0.46 毫升的 Hünig 氏鹼和 206 毫克的 BOP 處理之。在室溫下攪拌該混合物後，予以濃縮。剩餘物於氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 - 丙酮 - 水 - 冰醋酸 4:2:1:1 予以層析分離。得到 167 毫克的 (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-N1-環丙基 -N1-(2-吡啶 -2-基羰胺基乙基)-2-嘧啶 -2- 基磺醯基乙醯胺基 - 丁二醯胺乙酸鹽 (1:2)，MS(ISP) : 612.5(M+H)。

實施例 21

以類似實施例 20 的方式用對應的羧酸取代嘧啶硫代乙酸製得下列化合物：

- a) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基 - 甲基]-N1-環丙基 -2-(3-吡啶 -3- 基 - 丙醯胺基)

五、發明說明 (50)

-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2)

· MS (ISP) : 631.5 (M+H)

b) (S)-4-[(S)-2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基羰基]-1-[環丙基-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-胺基甲醯基]-乙基胺基甲醯基]-4-羥基-丁酸甲酯乙酸鹽 (1:2) , MS (ISP) : 604.5 (M+H)

c) (S)-2-[(S)-2-乙醯胺基-3-吡啶-3-基-丙醯胺基]-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2) , MS (ISP) : 688.6 (M+H)

d) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-苯氧乙醯胺基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2) , MS (ISP) : 594.5 (M+H)。

實施例 22

將 354 毫克的 (S)-3-[(S)-3-[環丙基-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-胺基甲醯基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)-丙醯胺甲基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

-(用 2-環丙胺-乙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽經由 (S)-3-([(S)-3-[(2-胺基-乙基)-環丙基-胺基甲醯基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)-丙醯胺甲基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯鹽酸鹽製得者)-

溶解於 3 毫升的二氯甲烷中並用 5 毫升的 5N 鹽酸 (於二氧陸圓中) 處理該溶液。於攪拌一小時後，將該溶液濃縮

(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)

並將剩餘物與水接著與乙酸乙酯共沸。將剩餘物置於3毫升二氯甲烷中攪拌並於用冰冷卻之下，加入53毫克的溴化氫並於隨後逐滴加入0.14毫升三乙胺 / 14毫升二氯甲烷溶液。在室溫下攪拌後，加入70毫克的脛基胺鹽酸鹽及另一0.14毫升的三乙胺。將該混合物攪拌20小時後，濃縮並在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 / 丙酮 / 水 / 冰醋酸 6:2:1:1 進行管柱層析分離。得到60毫克的 (S)-N4-[(S)-1-(胺基-脛亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-(萘-2-基磺醯胺基)-N1-[2-(吡啶-2-基羧胺基)-乙基]-丁二醯胺乙酸鹽 (1:1)，MS(ISP): 666.3(M+H)。

實施例 23

將1.0克的 (S)-N1-[3-(苯甲氧羧胺基)-乙基]-N1-環丙基-2-(嗎啉基-磺醯基)-胺基-丁二醯胺酸苯甲酯溶解於10毫升THF中，加入3.4毫升的1N LiOH 溶液。於攪拌一小時後，用3.4毫升的1N鹽酸處理該溶液。之後，將該溶液溶入乙酸乙酯中並用水萃洗。於蒸掉乙酸乙酯後，得到997毫克的自由酸，將其溶於10毫升二氯甲烷中，再用1毫升的N-乙基嗎啉，360毫克的 (S)-1-脞基-3-(胺甲基)-六氫吡啶二鹽酸鹽和715毫克的BOP處理之。在室溫下攪拌該混合物後予以濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 / 丙酮 / 水 / 冰醋酸 6:2:1:1 進行層析分離得到740毫克的 2-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙基胺基甲酸苯甲酯，MS(ISP):

(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)

637.5(M+H)。

起始物之製備：

將5.0克的2-環丙胺基-乙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(1:1)，5.97克的BOC-Asp(OBzl)-OH和7.16克的Hunig氏鹼溶於120毫升的二氯甲烷中並用8.57克的BOP處理該溶液。在室溫攪拌2小時後，將該溶液溶入乙醚中，並用1N鹽酸，水，碳酸氫鹽溶液及再度用水依次萃洗乙醚相。蒸發剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯/己烷1:2予以層析分離。從層析分離所得9.6克的中間體中取1.76克溶解於19毫升THF中並用6毫升的4N鹽酸(於二氧陸圈中)處理該溶液。在室溫下攪拌後，將該混合物蒸乾。將所得2.29克油狀物中的1.54克溶解於18毫升二氯甲烷中，並加入1.2克的嗎啉N-磷酸氫和2.2毫升的Hunig氏鹼。將所得混合物攪拌20小時後，溶在乙酸乙酯中並用1N鹽酸和水萃洗。於脫水和蒸乾後，將剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯/己烷1:1進行管柱層析分離。得到920毫克的(S)-N1-[3-(苯甲氧羰胺基)-乙基]-N1-環丙基-2-(嗎啉基磷醯基)-胺基-丁二醯胺酸苯甲酯，MS(FAB)：589.1(M+H)。

實施例24

將325毫克的2-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磷醯胺基-丙醯基]-環丙胺基]-乙基胺基甲酸苯甲酯溶解於10毫升甲醇中。於加入35毫克的Pd/C(10%)後，在室溫氫化該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

混合物並於其後濾掉該觸媒。於蒸乾後，將剩餘物溶解於 4 毫升二氯甲烷中，於攪拌下加入 48 毫克的吡咩羧酸，0.24 毫升的 N-乙基嗎啉和 178 毫克的 BOP。於室溫下攪拌後，將該混合物濃縮，剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 / 丙酮 / 水 / 冰醋酸 6:2:1:1 予以層析分離。得到 181 毫克的 (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-(2-吡咩-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:1)，MS (ISP): 609.5 (M+H)。

實施例 25

用 2,3-二氫-3-氧嗒咩-6-羧酸取代實施例 24 所用的吡咩羧酸時，得到 (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-[2-(6-氧基-1,6-二氫-嗒咩-3-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS (ISP): 625.4 (M+H)。

實施例 26

用下列各酸取代實施例 24 所用吡咩羧酸時：

- a) 6-氧基-1,4,5,6-四氫-嗒咩羧酸，
- b) 3-胺基-吡咩-2-羧酸，
- c) 甲氧基-乙酸，
- d) 嗎啉基-乙酸，
- e) 4-甲基-六氫吡咩-1-乙酸，
- f) 3-甲氧基-丙酸，
- g) 1-咪唑基-乙酸，或

五、發明說明(54)

h) 2-羥胺基 - 戊二酸，

得到下列各產物：

a) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-[
2-(6-氧基-1,4,5,6-四氫-嗒吡啶-3-基羰胺基)-乙基]-丁
二醯胺乙酸鹽(1:1)，MS (ISP)：627.6(M+H)，

b) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-[2-(3-胺基 - 吡啶-2-基羰胺基)-乙基
]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基 - 磺醯胺基 - 丁二醯胺乙酸鹽
(1:1)，MS (ISP)：624.6(M+H)，

c) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-環丙基-N1-(2-甲氧乙醯胺基 - 乙基)
-2-嗎啉-4-基磺醯胺基 - 丁二醯胺乙酸鹽(1:1)，MS
(ISP)：575.5(M+H)，

d) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-環丙基-N1-(2-嗎啉-4-基乙醯胺基乙基
)-2-嗎啉-4-基磺醯胺基 - 丁二醯胺乙酸鹽(1:1)，MS
(ISP)：630.6(M+H)和316.2(M+2H)，

e) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(4-甲基 - 六氫吡啶-1-
基乙醯胺基)-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基 - 丁二醯胺乙
酸鹽，MS (ISP)：643.6(M+H)，

f) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(3-甲氧基 - 丙醯胺基)-乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺乙酸鹽(1:1), MS (ISP): 589.6(M+H),

g) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-咪唑-1-基乙醯胺基-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺乙酸鹽(1:1), MS (ISP): 611.6(M),

h) (E)-和(Z)-4-[2-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基丙醯基]-環丙基-胺基]-乙基胺基甲醯基]-4-羥亞胺基-丁酸乙酸鹽(1:1); MS (ISP): 646.5(M+H)。

實施例 27

將 2.77 克的 2-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基-胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙基胺基甲酸苯甲酯 (實施例 23) 溶解於 90 毫升甲醇中。於加入 2.13 毫升的 2N 鹽酸和 300 毫克的 Pd/C (10%) 後, 將該混合物在室溫下氫化 1.5 小時, 然後濾掉觸媒並將濾液蒸乾。剩餘物用乙醚分散並濾出白色晶體。得到 2.44 克的結晶 (S)-N1-(2-胺基-乙基)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基-磺醯胺基-丁二醯胺鹽酸鹽 (1:2), MS (ISP): 503.4(M+H)。

實施例 28

將 330 毫克的 (S)-N1-(2-胺基-乙基)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-

(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)

嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺鹽酸鹽與162毫克的4-甲基-六氫吡啶-1-基磺醯胺和0.49毫升的Hunig氏鹼等一起在8毫升二氯甲烷中於室溫下攪拌。將反應混合物於氧化矽凝膠上用乙酸乙酯/丙酮/冰醋酸/水2:2:2:1進行層析分離。得到149.1毫克的純晶體(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-N1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-磺醯胺基)-乙基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丁二醯胺乙酸鹽(1:2), MS (ISP): 665.6(M+H)和333.7(M+2H)。

實施例29

用嗎啉基磺醯胺基取代4-甲基-六氫吡啶-1-基磺醯胺以類似實施例28的方式製得(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-(2-嗎啉-4-基磺醯胺基-乙基)-丁二醯胺乙酸鹽(1:1), MS (ISP): 652.5(M+H)。

實施例30

以類似實施例20的方式, 用下列羧酸:

- a) 3-甲氧基-丙酸,
- b) 嗎啉基乙酸,
- c) 甲氧乙酸,
- d) 4-甲基-六氫吡啶-1-乙酸,
- e) (L)-苯丙胺酸,
- f) (D)-苯丙胺酸,
- g) 4-羥基-六氫吡啶-1-乙酸,

五、發明說明 (57)

- h) 1-咪唑基 - 乙酸，
- i) 2-六氫吡啶酮 -1-乙酸，
- j) 3-二甲胺基 - 丙酸，
- k) 二甲胺基 - 乙酸，和
- l) 2,6-二甲基嗎啉 -4-乙酸

等分別取代噻啶硫代乙酸而製得下列各化合物：

- a) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-N1-環丙基-2-(3-甲氧基 - 丙醯胺基)-N1-(2-吡啶 -2-基羧胺基 - 乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2)，MS (ISP)：546.5(M+H)，
- b) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基乙醯胺基-N1-(2-吡啶 -2-基羧胺基 - 乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:3)，MS(EI)：587.3(M+H)，
- c) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基 - 甲基]-N1-環丙基-2-甲氧乙醯胺基-N1-(2-吡啶 -2-基羧胺基 - 乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:2)，MS (ISP)：532.6(M+H)，
- d) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-N1-環丙基-2-(4-甲基 - 六氫吡啶 -1-基乙醯胺基)-N1-(2-吡啶 -2-基羧胺基乙基)-丁二醯胺乙酸鹽 (1:3)，MS (ISP)：600.6(M+H)，
- e) (S)-N4-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-2-[(S)-2-胺基-3-苯基 - 丙醯胺基]-N1-環丙

(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)

基-N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽

(1:2), MS(ISP): 607.5(M+H),

f) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-2-[(R)-2-胺基-3-苯基-丙醯胺基]-N1-環丙

基-N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽

(1:2), MS(ISP): 607.5(M+H)和304.6(M+2H),

g) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-[2-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-乙醯胺基]-N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯

胺鹽酸鹽(1:2), MS(ISP): 601.6(M+H),

h) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-(2-咪唑-1-基乙醯胺基)-

N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽(1:2),

MS(ISP): 568.5(M+H),

i) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-[2-(2-氧基-六氫吡啶-1-

基)-乙醯胺基]-N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯

胺鹽酸鹽(1:2), MS(ISP): 599.5(M+H),

j) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-(3-二甲胺基-丙醯胺基

)-N1-(2-吡咩-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽

(1:3), MS(ISP): 559.6(M+H),

k) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶

-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-(2-二甲胺基-乙醯胺基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽 (1:3)

, MS (ISP) : 545.6 (M+H),

1) (S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基]-N1-環丙基-2-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基乙醯胺基)-N1-(2-吡啶-2-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺鹽酸鹽 (1:2) (R:S=1:1, 為嗎啉環中的 C2 和 C6), MS: 615.4 (M+H)。

實施例 31

將 3.0 克的實施例 7.B.a) 產物在 63 毫升乙醇和 7 毫升水中的溶液用 0.95 毫升的肉桂醛和 1.6 毫升的 4-乙基嗎啉處理後，在室溫攪拌 20 分鐘。於該溶液中加入 0.3 克的 Pd/C 觸媒並在正常條件下將反應混合物氫化 6 小時。然後，濾掉觸媒，蒸乾濾液並將剩餘物在 RP-18 上用水-乙醇梯度進行層析分離。將產物液份蒸乾，再與水-乙醇一起濾過離子交換劑 (Cl⁻ 形式)。於蒸乾後分離出無色的 3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基-丙胺基)丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽 (1:2), MS (離子噴佈): 529.6 (M+H)⁺,

實施例 32

以類似實施例 31 之方式製得下面的產物：

3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-丁胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽 (1:2), MS (離子噴佈): 467.6 (M+H)⁺。

五、發明說明 (60)

實施例 33

以類似實施例 3 的方式，另外加上將終產物與水 - 乙醇一起濾過離子交換劑 (Cl⁻ 形式) 而得到下列產物：

a) 3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基 - 丙胺基)-丙醯基]-環丙基 - 胺基]-丙酸鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈)：

501.7 (M+H)⁺，

b) 3-[[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基 - 丙醯基]-環丙基 - 胺基]-丙酸鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈)：

439.6 (M+H)⁺。

實施例 34

在 3.4 克實施例 3 產物在 34 毫升乙醇 / 6.8 毫升 1N 鹽酸中的溶液內加入 0.34 克的鈀 / 碳觸媒，並將反應混合物氫化 2 小時。然後，濾掉觸媒並將濾液蒸乾。因而分離出無色的 [[(S)-2-胺基-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基 - 胺基]-乙酸鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈)：369.4 (M+H)⁺。

實施例 35

以類似實施例 34 的方式用實施例 37 的產物製得下面的化合物：

(S)-3-胺基-N-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-4-氮雜草烷-1-基-4-氧基 - 丁醯胺鹽酸鹽 (1:2)，MS (離子噴佈)：353.4 (M+H)⁺。

五、發明說明(61)

實施例 36

將 2.1 克的實施例 7.A) 產物溶解於 45 毫升乙醇和 5 毫升水中，用 0.7 克的肉桂醛和 1.1 毫升的 4-乙基嗎啉處理之並在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，加入 0.2 克的 Pd/C 觸媒並在正常條件下將該混合物氫化 6 小時。濾掉觸媒，將濾液蒸乾並將剩餘物在 RP-18 上用水 - 乙腈梯度進行層析分離。於將產物液份蒸乾後，將剩餘物濾過離子交換劑 (Dowex, Cl⁻ 形式)，蒸乾後分離到 0.5 克的 N-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-2-[(S)-4-環丙基 -3,6-二氧基 -1-(3-苯基 - 丙基)-六氫吡啶 -2-基]-乙醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS (ISP) : 469.5 (M+H)⁺。

實施例 37

以類似實施例 1 的方式製得下面的化合物：

(S)-N-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-基甲基]-4-氮雜草烷 -1-基 -3- 苯甲氧羰胺基 -4-氧基 - 丁醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈) : 487.5 (M+H)⁺，

起始物之製備：

以類似實施例 1.B) 的方式用六伸甲基亞胺取代 N-環丙基甘胺酸乙醯製備下面的中間體：

(S)-4-氮雜草烷 -1-基 -3- 苯甲氧羰胺基 -4- 氧基丁酸第三丁酯，MS (離子噴佈) : 405.2 (M+H)⁺。

實施例 38

以類似實施例 9 的方式用對應的活化胺基甲酸酯製得下列化合物：

五、發明說明 (62)

a) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基胺基甲醯基]-2-(3-二苯甲基 - 脲基)-丙醯
基]-環丙基 - 胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS(離子噴佈
) : 606.6(M+H)⁺,

b) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶
-3-基 - 甲基胺基甲醯基]-2-(3-環己甲基 - 脲基)-丙醯
基]-環丙基 - 胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS(離子噴佈
) : 536.5(M+H)⁺。

起始物之製備 :

以類似實施例 9.B)b 的方式製備下列活化胺基甲酸酯 :

二苯基甲基 - 胺基甲酸 2,5-二氧基 - 吡咯啶 -1-基酯 ,
MS(FAB) : 209(M-羥基丁二醯亞胺) ,

環己甲基胺基甲酸 2,5-二氧基 - 吡咯啶 -1-基酯 , MS
(FAB) : 115(M-羥基丁二醯亞胺) ,

實施例 39

以類似實施例 9 的方式用實施例 35 的胺及對應的活化胺
基甲酸酯製備下列化合物 :

a) (S)-N-[(S)-1-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫吡啶 -3-
基甲基]-4-氮雜草烷 -1-基 -3-(3-苯甲 - 脲基)-4-氧基 -丁
醯胺鹽酸鹽 (1:1), MS(離子噴佈) : 486.4(M+H)⁺,

b) (S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基 - 亞胺基 - 甲基)-六氫
吡啶 -3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷 -1-基 -2-氧
基 - 乙基]-脲基]-3-苯基丙酸甲酯鹽酸鹽 (1:1), MS(離子
噴佈) : 558.5(M+H)⁺,

五、發明說明 (63)

c) (R)-2-[3-[(S)-1-(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸甲酯鹽酸鹽 (1:1), MS(離子噴佈): 558.5(M+H)⁺。

起始物之製備:

以類似實施例 9.B)b) 方式製備下列活化胺基甲酸酯:

苯甲基胺基甲酸 2,5-二氧基-吡咯啉-1-基酯, MS
(FAB): 133(M-羥基丁二醯亞胺),

(R)-2-(2,5-二氧基-吡咯啉-1-氧基羧胺基)-3-苯基丙酸甲酯, MS(FAB): 133(M-羥基丁二醯亞胺),

(S)-2-(2,5-二氧基-吡咯啉-1-氧基羧胺基)-3-苯基丙酸甲酯, MS(FAB): 162(M-H₂NCOO-丁二醯亞胺)。

實施例 40

以類似實施例 3 的方式用實施例 38 和 39b) 與 c) 的產物製備下列產物:

a) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-二苯甲基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸, MS(離子噴佈): 578.3(M+H)⁺,

b) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-環己甲基-脲基)-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸, MS(離子噴佈): 508.5(M+H)⁺,

c) (S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸, MS(離子噴佈): 544.5

五、發明說明 (64)

(M+H)⁺,

d) (R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-2-氮雜草烷-1-基-2-氧基-乙基]-脲基]-3-苯基丙酸, MS(離子噴佈): 544.6

(M+H)⁺。

實施例 41

以類似實施例 1 之方式用 (S)-(3-胺甲基-六氫吡啶-1-基)-亞胺基-甲基胺基甲酸乙酯鹽酸鹽取代 (S)-1-脛基-3-(胺甲基)-六氫吡啶二鹽酸鹽而得到 [[(S)-2-苯甲氧羰胺基-3-[(S)-1-(乙氧羰胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸, MS(離子噴佈): 575.5 (M+H)⁺。

實施例 42

以類似實施例 41 之方式用 (RS)-(2-胺甲基-嗎啉-4-基)-亞胺基-甲基胺基甲酸乙酯鹽酸鹽取代 (S)-(3-胺甲基-六氫吡啶-1-基)-亞胺基-甲基胺基甲酸乙酯鹽酸鹽而得到 [[(S)-2-苯甲氧羰胺基-3-[4-(乙氧羰胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸, (R:S)=1:1, 嗎啉環中), MS(離子噴佈): 577.5 (M+H)⁺。

實施例 43

以類似實施例 15 之方式, 用

a) [[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-羧-2-基磺醯胺基-丙醯胺基]

五、發明說明 (65)

- 乙酸，和

b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-萘-2-基磺醯胺基-丙醯胺基]-3-羥基丙酸

分別製得下面的產物：

a) N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(S)-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS(離子噴佈)：501.4 (M+H)⁺。

b) N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2-[(2S,5S)-5-羥甲基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS(離子噴佈)：531.4 (M+H)⁺。

起始物之製備：

1. 用N-Boc-L-天冬胺酸β-第三丁酯及用甘胺酸乙酯或絲胺酸甲酯，分別經由

1.a) (S)-3-(1-第三丁氧甲醯胺基)-N-[(乙氧羰基)-甲基]-丁二醯胺酸第三丁酯或

1.b) (S)-3-(1-第三丁氧甲醯胺基)-N-[1-(2-羥基-1-甲氧羰基)-乙基]-丁二醯胺酸第三丁酯，

2.a) (S)-N-[(乙氧羰基)甲基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)-丁二醯胺酸第三丁酯，或

2.b) (S)-N-[1-(2-羥基-1-甲氧羰基)-乙基]-3-(萘-2-基磺醯胺基)-丁二醯胺酸第三丁酯，

五、發明說明(66)

製得

3. a) [(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-萘-2-基-磺醯胺基-丙醯胺基-乙酸乙酯鹽酸鹽(1:1), MS(ISP): 547.4(M+H)⁺,

3. b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-萘-2-基-磺醯胺基-丙醯胺基]-3-羥基-丙酸甲酯鹽酸鹽(1:1), MS(ISP): 563.4(M+H)⁺,

4. a) [(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基-胺基甲醯基]-2-萘-2-基-磺醯胺基-丙醯胺基-乙酸, MS(ISP): 519.4(M+H)⁺, 及

4. b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基-甲基胺基甲醯基]-2-萘-2-基-磺醯胺基-丙醯胺基]-3-羥基丙酸, MS(ISP): 549.3(M+H)⁺。

實施例 44

以類似實施例 1. A) 的方式用 (2S, 5R)-和 (2S, 5S)- (5-苯甲基-3, 6-二氧基-4-丙基-六氫吡啶-2-基)-乙酸第三丁酯得到 (2S, 5R)-和 (2S, 5S)- (5-苯甲基-3, 6-二氧基-4-丙基-六氫吡啶-2-基)-乙酸 (S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲醯胺鹽酸鹽 (1:1), MS(離子噴佈): 443.6(M+H)⁺ 的 (1:1) 混合物。

起始物之製備:

用 N-Boc-L-天冬胺酸 β-第三丁酯和消旋-N-丙基-苯丙胺酸甲酯經由 (S)-2-第三丁氧羰胺基-N-[(R)-和 [(S)-1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

甲氧羰基-2-苯乙基]-N-丙基-丁二醯胺酸第三丁酯，
MS (ISP) : 493.5 (M+H)⁺ 得到 (2S,5R)-和 (2S,5S)- (5-苯
甲基-3,6-二氧基-4-丙基-六氫吡啶-2-基)-乙酸第三丁
酯，MS (FAB) : 360 (M⁺)。

實施例 45

以類似實施例 1.A) 的方式用 (S)-(4-環丙基-1-乙氧羰甲
基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸第三丁酯製得 (S)-
[2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺
基甲醯基甲基]-4-環丙基-3,6-二氧基-六氫吡啶-1-基]
-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈) : 437.5 (M+H)⁺。

起始物之製備：

- a) 將 0.67 克的實施例 7.A) 產物溶解於 7 毫升的 DMF 中，
用 0.5 毫升的 4-乙基嗎啉處理並在 80℃ 攪拌隔夜。將反應
混合物蒸乾並將剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯-甲醇
(99:1) 層析分離。如此得到 0.43 克的無色 (S)-(4-環丙基
-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸第三丁酯，MS (離子
噴佈) : 269.3 (M+H)⁺。
- b) 將 1.9 克的氫化鈉分散液 (80%) 加到 3.45 克 a) 所得產
物 / 50 毫升 DMF 溶液中，並於其後在 3-10℃ 下，將 7.1 毫
升的溴乙酸乙酯逐滴加入。將反應混合物置於室溫下攪拌
4 小時後，倒入水中並用乙酸乙酯萃取。有機相用氫化鈉
溶液萃洗後，脫水並蒸乾。剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸
乙酯-己烷 (1:1) 層析分離後，得到 1.6 克黃色樹脂形式
的 (S)-(4-環丙基-1-乙氧羰甲基-3,6-二氧基-六氫吡

五、發明說明 (68)

-2-基)-乙酸第三丁酯，MS (離子噴佈)：355.4(M+H)⁺。

實施例 46

以類似實施例 3 的方式用實施例 45 的產物製得 [(S)-2-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基甲基]-4-環丙基-3,6-二氧基-六氫吡啶-1-基)-乙酸，MS (離子噴佈)：409.5(M+H)⁺。

實施例 47

對 6.5 克 (RS)-(2,4-二甲基-1-萘-2-基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸 / 65 毫升 DMF 溶液依序用 7.64 克的 BOP，6.5 毫升的 4-乙基嗎啉和 4.35 克的 (S)-1-脛基-3-(胺甲基)六氫吡啶二鹽酸鹽予以處理後在室溫下攪拌隔夜。於蒸掉溶劑後，剩餘物在 RP-18 上用水-乙腈梯度層析分離。將產物液份蒸乾後，將剩餘物濾過離子交換劑 (Dowex, Cl⁻形式)。蒸乾後得到 (R)-和 (S)-(2,4-二甲基-1-萘-2-基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸 (S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲醯胺鹽酸鹽 (1:1)，MS (離子噴佈)：515.6(M+H)⁺ 的 (1:1) 混合物。

起始物之製備：

a) 對 10 克 2-吡啶-3-酮-乙酸乙酯 / 100 毫升二氧陸圓溶液用 6.8 毫升的 4-乙基嗎啉和 12.9 克二碳酸二第三丁酯 / 50 毫升二氧陸圓溶液處理後，在室溫攪拌 6 小時。將溶劑蒸掉並將剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯-己烷 (1:1) 純化。得到 15.4 克的 (RS)-2-乙氧羰甲基-3-氧基-

五、發明說明(69)

六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，MS(離子噴佈): 287.3
(M+H)⁺。

b) 對15.0克a)所得化合物/200毫升DMF溶液用7.9克的氯化鈉分散液(80%)處理。之後，於3-10℃下逐滴加入16.3毫升的甲基碘，再於室溫下攪拌該反應混合物4小時，然後，掉到水中並用乙酸乙酯萃取。將有機相用水萃洗後，脫水和蒸乾。剩餘物在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯-己烷(1:1)層析分離得到11.4克的(RS)-(2,4-二甲基-3-氧基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，MS(FAB): 314(M⁺)。

c) 對b)所得產物/乙腈溶液用對-甲苯磺酸-水合物處理。於蒸發後，對剩餘物/二氫陸園溶液，用β-萘基磺酸氫處理。得到(RS)-(2,4-二甲基-1-萘-2-基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)-乙酸乙酯，MS(FAB): 405(M+H)⁺。

d) 以類似實施例3的方式用c)的產物製得(RS)-(2,4-二甲基-1-萘-2-基磺醯基-3-氧基-六氫吡啶-2-基)乙酸，MS(離子噴佈): 375.4(M-H)⁻。

實施例48

對2.35克實施例7.A)的胺產物在25毫升DMF中的溶液用3.2毫升的4-乙基嗎啶和0.5毫升的氯乙醯氫處理後，在室溫攪拌隔夜。將反應混合物蒸乾，剩餘物在RP-18管柱上用水-乙腈梯度層析分離。將產物液份蒸發後得到0.5克的[[(S)-3-[(S)-1-胺基-亞胺基-甲基]-六氫吡啶-3-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 (70)

甲基胺基甲醯基]-2-(2-氯-乙醯胺基)-丙醯基]-環丙基
-胺基]-乙酸乙酯鹽酸鹽 (1:1), MS(ISP): 473.4(M+H)⁺

實施例 49

以類似實施例 3 的方式用實施例 48 的產物得到 [[(S)-
3-[(S)-1-胺基-亞胺基-甲基]-六氫吡啶-3-基甲基胺基
甲醯基]-2-(2-氯-乙醯胺基)-丙醯基]-環丙基胺基]-乙
酸, MS(ISP): 445.4(M+H)⁺。

實施例 50

將 0.9 克實施例 7.A) 的胺產物和 0.5 克的碳酸氫鈉溶解
於 9 毫升的 THF 和 9 毫升的水中, 用 0.82 克嗎啉 N-磷酸氫
/ 8 毫升 THF 溶液和 1.9 毫升 1N 氫氧化鈉溶液處理後, 在
室溫攪拌 48 小時。用 1N 鹽酸使反應混合物變酸後, 蒸乾並
將剩餘物在 RP-18 管柱上用水-乙腈梯度層析分離。將產
物液份蒸乾後得到 0.2 克無色的 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基
-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎
啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙胺基]-丙酸乙酯鹽酸鹽
(1:1), MS(ISP): 560.5(M+H)⁺。

實施例 51

以類似實施例 3 之方式用實施例 50 的產物得到 3-[[[(S)-
3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基
胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙胺基
]-丙酸, MS(離子噴佈): 532.5(M+H)⁺。

式 I 化合物, 其溶劑合物或鹽可作為活性成份以本身為

(請從閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

已知的方式用於醫藥製劑，如具有下示組成的錠劑和膠囊劑等之製備：

實施例 A

	<u>每錠</u>
活性成份	200毫克
微晶纖維素	155毫克
玉米澱粉	25毫克
滑石粉	25毫克
羥丙基甲基纖維素	<u>20毫克</u>
	425毫克

實施例 B

	<u>每膠囊</u>
活性成份	100.0毫克
玉米澱粉	20.0毫克
乳糖	95.0毫克
滑石粉	4.5毫克
硬脂酸鎂	<u>0.5毫克</u>
	220.0毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

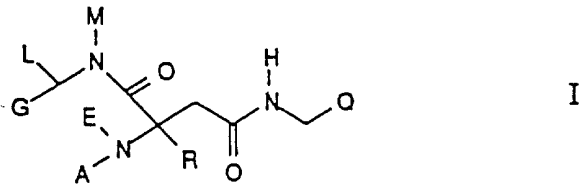
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 新穎羧醯胺，其製法及含其之醫藥組合物)

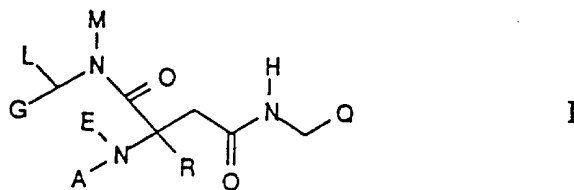
新穎通式 I 之羧醯胺



式中A, E, G, L, M, R和Q皆具有下列說明部份中所給意義，及其水合物或溶劑合物，可抑制血漿中凝血酶誘導的小板聚集和血纖維蛋白原凝聚。其可用對應的酸和對應的胺H₂NCH₂Q起始製成。

英文發明摘要(發明之名稱： "NOVEL CARBOXAMIDES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME")

The novel carboxamides of the formula



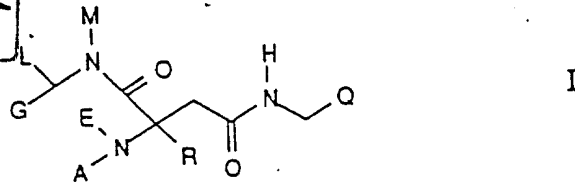
wherein A, E, G, L, M, R and Q have the significance given in the description, as well as hydrates or solvates thereof inhibit thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen coagulation in plasma. They can be manufactured starting from the corresponding acid and the corresponding amine H₂NCH₂Q.

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 之羧醯胺：

修正
補充 本86年3月1日

公告本



式中

- E 為氫，
- G 為H，低碳烷基或(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCOCH₂Cl，NHCO-低碳伸烷基-O-(低碳烷基或芳基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或-N(Het)]，NHCOC(NO₂)-低碳-伸烷基-COOH，NHSO₂-N(Het)，NHCO-(芳基，雜芳基或雜環基)，NHPO₃(R¹⁰，R²⁰)或CO-N(Het)基，
- R¹⁰和R²⁰為H，低碳烷基或苯基，
- M 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基或環烷基，且
- L 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，或

(請先閱讀本圖面之注意事項再填寫本頁)

訂

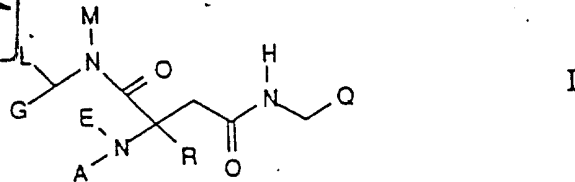
源

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 之羧醯胺：

修正
補充 本86年3月1日

公告本



式中

E 為氫，

G 為H，低碳烷基或(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)COOH，COO-低碳烷基，低碳醯基，OH，低碳醯氧基，低碳氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCOCH₂Cl，NHCO-低碳伸烷基-O-(低碳烷基或芳基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或-N(Het)]，NHCOC(NOH)-低碳-伸烷基-COOH，NHSO₂-N(Het)，NHCO-(芳基，雜芳基或雜環基)，NHPO₃(R¹⁰，R²⁰)或CO-N(Het)基，

R¹⁰和R²⁰為H，低碳烷基或苯基，

M 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基或環烷基，且

L 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，或

六、申請專利範圍

- M和L 與其所連接的原子一起形成-N(Het)基，或
E和G 一起形成伸甲基或羰基且
- M 為H，低碳-烷基或-烯基，芳基，雜芳基，環烷基或羧基-低碳-烷基，且
- L 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，
- A 為H，烷基，低碳-芳烷基或具下式之基：

$$-C(O)R^2, \quad (A^1),$$

$$-S(O)_2N(R^3, R^4) \quad (A^2)$$
 或，在Q基含羥基R⁶或R⁷及/或E和G一起為CH₂或CO時，A也可為具下式之基

$$-S(O)_2R^5 \quad (A^3)$$
- R² 為低碳-烷基，芳基，雜芳基或視需要經由低碳-伸烷基鍵結的環烷基，經由低碳-伸烷基鍵結的羰基-低碳-烷基或經由低碳-伸烷基鍵結的-(O或S)-(芳基，雜芳基或環烷基)，其中R²所含低碳-伸烷基可在R²所鍵結的羰基之α-位置上含有羥基，胺基或低碳-烷醯胺基等取代基，或
- R² 為鹵素，羧基，低碳烷氧基，胺基，一-或二-低碳烷基-胺基，或經由低碳伸烷基鍵結的-N(Het)基，或
- R² 為-OR²²或-NHR²²基，
- R²² 為低碳-烷基或芳基，雜芳基或視需要經由低碳伸烷基鍵結的環烷基，或在其低碳-烷基部份體有芳基取代基之低碳芳烷基，羰基-低碳-烷氧基或COOH，
- R³和R⁴ 各互相獨立地為氫，烷基或芳基-低碳-烷基，或與其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

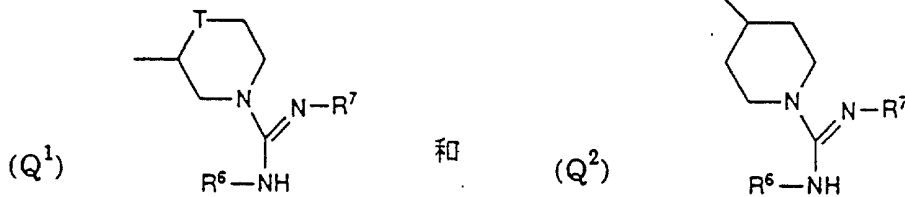
六、申請專利範圍

所連接的N原子一起形成-N(Het)基，

R⁵ 為芳基，雜芳基，雜環基，烷基或環烷基，

-N(Het) 為N-鍵結-N(CH₂)₄₋₉基，其視需要可被O,S,NH或N-
低碳-烷基等所中斷且視需要可含有多達2個選自下列
組合中之取代基：低碳-烷基，OH，氧基，COOH，
COO-低碳-烷基，CH₂OOH和CH₂O-苯甲基，

Q 為式Q¹和Q²之基：



T 為CH₂或O，

R⁶和R⁷ 中有一為氫或羰-低碳-烷氧基且另一為氫，羰-低碳-
烷氧基或羰基，且

R 為氫或低碳-烷基，

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，
其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，
OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，
CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，咪喃基，嘧啶基，吲哚基，吡咭基，嗒

六、申請專利範圍

吡基，四唑基，呋二唑基，噻啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，

"環烷基"含有3至8個碳原子，而

"雜環基"代表選擇性經低碳烷化之四氫噻啉基或四氫吡啶基，及其生理相容性鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之羧醯胺，其中

E 為氫，

G 為H，低碳烷基或(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCOCH₂Cl，NHCOCH₂O-芳基，NHCOCH₂-芳基，NHCO-(芳基或雜芳基)，NHPO₃(R¹⁰，R²⁰)，或視需要被O或S所中斷且視需要含有多達兩個選自低碳-烷基，COOH，COO-低碳烷基，CH₂OH和CH₂O-苯甲基之中的取代基之CON(CH₂)₄₋₉，

R¹⁰和R²⁰為H，低碳烷基或苯基，

M 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基或環烷基，且

六、申請專利範圍

- L 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，或
M和L 與其所連接的原子一起形成視需要被O或S所中斷且視需要含有多達2個選自低碳-烷基，COOH，COO-，
低碳-烷基，CH₂OH，及CH₂O-苯甲基之中的取代基之N(CH₂)₄₋₉基，或
- E和G 一起形成伸甲基或羰基且
- M 為H，低碳-烷基或-烯基，芳基，雜芳基，環烷基或羧基-低碳-烷基，且
- L 為H，低碳-烷基，芳基，環烷基或(芳基或環烷基)-
低碳-烷基，
- A 為具下式之基：
-C(O)R² (A¹)，
-S(O)₂N(R³，R⁴) (A²)
或，在Q含有羥基R⁶或R⁷時，A也可為具下式之基：
-S(O)₂R⁵ (A³)
或在E和G一起為CH₂或CO時，
- A 也可為H，烷基或具下式之基：
-S(O)₂R⁵ (A³)，
- R² 為R²²，-OR²²或-NHR²²且
- R²² 為低碳-烷基或芳基，雜芳基或經由低碳-伸烷基鍵結的環烷基，或
- R² 為經由低碳-伸烷基鍵結的羰基-低碳-烷氧基或經由低碳-伸烷基鍵結的-(O或S)-(芳基，雜芳基或環烷基)，其中R²所含低碳-伸烷基可在R²所鍵結的羰基之α-位置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

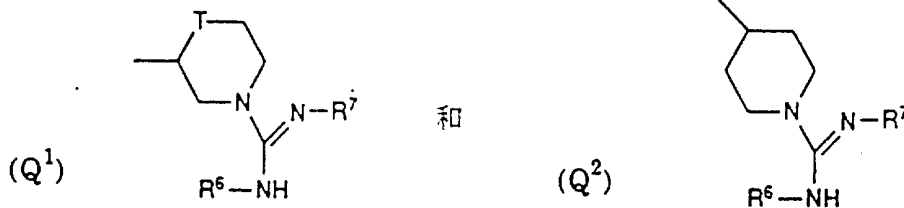
表

訂

線

六、申請專利範圍

- 上含有羥基，胺基或低碳-烷醯胺基等取代基，或
- R³和R⁴ 各互相獨立地為氫，烷基或芳基-低碳-烷基，或與其所連接的N原子一起形成視需要被O或S所中斷的-N(Het)基，
- R⁵ 為芳基，雜芳基，雜環基，烷基或環烷基，
- Q 為式Q¹或Q²之基：



- T 為CH₂或O，
- R⁶和R⁷ 中有一為氫或羰-低碳-烷氧基且另一為氫，羰-低碳-烷氧基或羥基，且
- R 為氫或低碳-烷基，
- "低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，
- "芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，
- "低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，
- "芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，

六、申請專利範圍

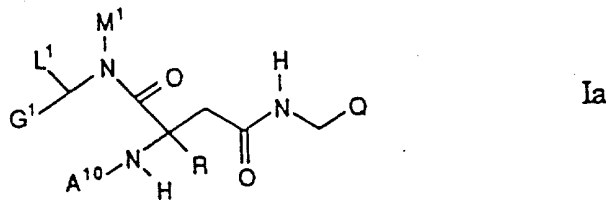
其選擇性經鹵素，低碳烷基，低示烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，呋喃基，噻啶基，吲哚基，吡嗪基，噻吩基，四唑基，喹二唑基，喹啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，

"環烷基"含有3至8個碳原子，而

"雜環基"代表選擇性經低碳烷化之四氫喹啉基或四氫吡嗪基，及其生理相容性鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之羧醯胺，其具式Ia



式中

G¹ 為H，低碳烷基或(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-

六、申請專利範圍

(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-
(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，
NHCOCH₂Cl，NHCO-低碳伸烷基-O-(低碳烷基或芳
基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或-N(Het)]，
NHCO(NOH)-低碳-伸烷基-COOH，NHSO₂-N(Het)，
NHCO-(芳基，雜芳基或雜環基)，NHPO₃(R¹⁰，R²⁰)，
或CO-N(Het)基，

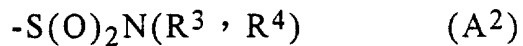
R¹⁰和R²⁰為H，低碳烷基或苯基，

M¹ 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基或環烷基，且

L¹ 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，或

M¹和L¹ 與其所連接的原子一起形成-N(Het)基，

A¹⁰ 為H，烷基，低碳-芳烷基或具下式之基：



或在Q基含有羥基時，則

A¹⁰ 也可為具下式之基



且

R，R²到R⁵，-N(Het)和Q皆具有根據申請專利範圍第1項之相
同意義，

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，
其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，
OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四

六、申請專利範圍

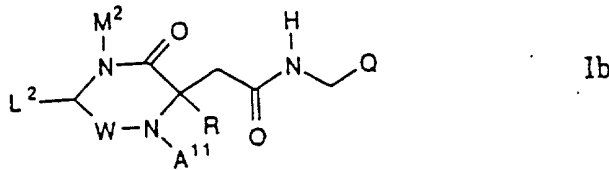
唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，咪喃基，嘧啶基，吲哚基，吡啶基，噻吩基，四唑基，嘧二唑基，喹啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，

"環烷基"含有3至8個碳原子，而

"雜環基"代表選擇性經低碳烷化之四氫喹啉基或四氫噻吩基，及其生理相容性鹽。

4. 根據申請專利範圍第1項之羧醯胺，其具式Ib



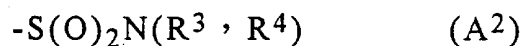
式中

W 為伸甲基或羰基，

M² 為H，低碳-烷基或-烯基，芳基，雜芳基，環烷基或羧基-低碳-烷基，

L² 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，且

A₁₁ 為H，烷基，低碳-芳烷基或具下式之基：



或



且

六、申請專利範圍

R, R²到R⁵和Q皆具有根據申請專利範圍第1項之相同意義，

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，呋喃基，噻啶基，吡啶基，吡嗪基，噻吩基，四唑基，嘔二唑基，喹啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，而

"環烷基"含有3至8個碳原子，

及其生理相容性鹽。

5. 根據申請專利範圍第3項之羧醯胺，其中

G¹ 為H，低碳烷基或(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)COOH，COO-低碳烷基，低碳烷醯基，OH，低碳烷醯氧基，低碳烷氧基，芳基-低碳-烷氧基，CONH₂，CONHCH₂CH₂OH，CONHOH，CONHOCH₃，CONHO-苯甲基，CONHSO₂-低碳烷基，NH₂，NHCOO-低碳烷基，NHCOO-低碳芳烷基，NHSO₃H，(NHSO₂或NHSO₃)-低碳-烷基，NH低碳烷醯基，NHCOCOOH，NHCOCOO-低碳烷基，NH-(3,4-二氧基-2-羥基-環丁-1-烯基)，NH-[2-低碳-(烷氧基或-烯氧基)-3,4-二氧環丁-1-烯基]，NHCOCH₂Cl，NHCOCH₂O-芳基，NHCOCH₂-芳基，NHCO-(芳基或雜芳基)，NHPO₃(R¹⁰，R²⁰)，或視需要被O或S所

六、申請專利範圍

中斷且視需要含有多達2個選自低碳-烷基，COOH，COO-低碳烷基，CH₂OH和CH₂O-苯甲基等之中的取代基之CON(CH₂)₄₋₉基，

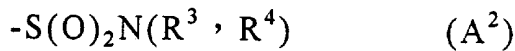
R¹⁰和R²⁰ 為H，低碳烷基或苯基，

M¹ 為H，低碳烷基或-烯基，芳基，雜芳基或環烷基，且

L¹ 為H，低碳-烷基或(芳基或環烷基)-低碳-烷基，或

M¹和L¹ 與其所連接的原子一起形成一視需要被O或S所中斷且視需要含有多達2個選自低碳烷基，COOH，COO-低碳-烷基，CH₂OH和CH₂O-苯甲基等之中的取代基之N(CH₂)₄₋₉基，

A¹⁰ 為具下式之基：



或，在Q基含一羥基時，

A¹⁰ 也可為具下式之基



R 為氫且

R²到R⁵和Q皆具有根據申請專利範圍第3項之相同意義；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，呋喃基，噻啶基，吡啶基，吡嗪基，噻

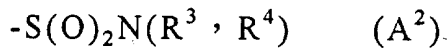
六、申請專利範圍

吡基，四唑基，嘔二唑基，喹啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，
"環烷基"含有3至8個碳原子，而
及其生理相容性鹽。

6. 根據申請專利範圍第4項之羧醯胺，其中

R 為氫，

A¹¹ 為H，C₁-C₆烷基或具下式之基：



或



且L₂，M²，W，R²到R⁵和Q皆具有根據申請專利範圍第4項之相同意義；

及其生理相容性鹽。

7. 根據申請專利範圍第3項之式Ia羧醯胺，其中L¹為氫且G¹(視需要經由低碳-伸烷基鍵結的)NHCO-低碳-伸烷基-O-(低碳-烷基或芳基)，NHCOCH₂[芳基，雜芳基或N(Het)]，NHCOC(NOH)-低碳-伸烷基-COOH，NHCO₂-N(Het)，NHCO-雜環基或視需要被O或S所中斷且視需要含有多達兩個選自低碳-烷基，COOH，COO-低碳-烷基，CH₂OH和CH₂O-苯甲基等之中的取代基之CON(CH₂)₄₋₉基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，呋喃基，噻啶基，吡啶基，吡嗪基，噻吩基，四唑基，嘔二唑基，噻啶基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，而

"環烷基"含有3至8個碳原子。

8. 根據申請專利範圍第3項之式Ia羧醯胺，其中L¹為氫且G¹為COOH，COO-低碳烷基，NHCOO-低碳-芳烷基或視需要經由低碳-伸烷基鍵結之NHCO(基或雜芳基)；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，而

"雜芳基"代表吡啶基，呋喃基，噻啶基，吡啶基，吡嗪基，噻吩基，四唑基，嘔二唑基，噻啶基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代。

9. 根據申請專利範圍第3，7或8項之羧醯胺，其中M¹為低碳-烷基或環烷基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，而

"環烷基"含有3至8個碳原子。

10. 根據申請專利範圍第3，7或8項之式Ia羧醯胺，其中A¹⁰為H，低碳-烷基，低碳芳烷基或具式A¹之基



六、申請專利範圍

式中 R^2 為鹵素，羧基，低碳-烷氧基，胺基或經由低碳-伸烷基鍵結的一-或二-低碳-烷基-胺基或經由低碳-伸烷基鍵結的-N(Het)基或

R^2 為-NHR²²基，式中 R^{22} 為在其低碳-烷基部份體中具有芳基，羰基-低碳-烷氧基或COOH等取代基之低碳-芳烷基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，而

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代。

11. 根據申請專利範圍第3，7或8項之式Ia羧醯胺，其中A¹⁰為式(A¹)基



式中 R^2 為 R^{22} ，-OR²²或-NHR²²基且 R^{22} 為低碳-烷基或芳基，雜芳基或視需要經由低碳-伸烷基鍵結的環烷基，或式中 R^2 為經由低碳-伸烷基鍵結的羰基-低碳-烷氧基或經由低碳-伸烷基鍵結的-(O或S)-(芳基或雜芳基)，其中 R^2 所含低碳-伸烷基可在 R^2 所鍵結的羰基之 α -位置上具有OH或低碳-烷醯胺基等取代基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代，

"雜芳基"代表吡啶基，咪喃基，嘧啶基，吲哚基，吡嗪基，噻

六、申請專利範圍

吡基，四唑基，嘔二唑基，喹啉基或咪唑基，其選擇性經氧基，低碳烷基，鹵素或胺基取代，

"環烷基"含有3至8個碳原子，而

"雜環基"代表選擇性經低碳烷化之四氫喹啉基或四氫吡啶基。

12. 根據申請專利範圍第3或8項之式Ia羧醯胺，其中A¹⁰為嗎啉基磺醯基。

13. 根據申請專利範圍第3或8項之式Ia羧醯胺，其中A¹⁰含-S(O)₂-芳基且Q含有羥基；

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代。

14. 根據申請專利範圍第4項之式Ib羧醯胺，其中L²為氫且M²為低碳-烷基，環烷基或羧基-低碳-烷基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，而

"環烷基"含有3至8個碳原子。

15. 根據申請專利範圍第4或14項之式Ib羧醯胺，其中A¹¹為氫，低碳-烷基磺醯基或芳基磺醯基；

"低碳"一詞代表含有至多6個碳原子之基團，而

"芳基"單獨，或與"低碳芳烷基"結合之時，代表苯基或萘基，其選擇性經鹵素，低碳烷基，低碳烷氧基，OH，苯基，CF₃，OCF₃，環戊基，CN，COOH，COOCH₃，COOC₂H₅，CONH₂或四唑基取代。

16. 根據申請專利範圍第1至8項中任一項之羧醯胺，其中Q為或Q¹

六、申請專利範圍

基，式中 R^6 和 R^7 中有一為氫且另一為氫或羥基。

17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為：

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-嗎啉-4-基乙醯胺基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基-乙基)-丁二醯胺，

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基-丙胺基)丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸乙酯，

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-(3-苯基-丙胺基)丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸，及

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-丙酸。

18. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其為：

[[[(S)-3-[4-(胺基-亞胺基-甲基)-嗎啉-2-基甲基胺基甲醯基]-2-苯甲氧羰胺基-丙醯基]-丁基-胺基]-乙酸，

[[[(S)-3-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基胺基甲醯基]-2-戊醯胺基-丙醯基]-環丙基-胺基]-乙酸，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-N1-(2-吡啶-2-基羰胺基乙基)-2-噁啶-2-基磺醯基乙醯胺基-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-羥亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-環丙基-2-(萘-2-基磺醯胺基)-N1-[2-(吡啶-2-基羰胺基)-乙基]-丁二醯胺，

(S)-N4-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-N1-

六、申請專利範圍

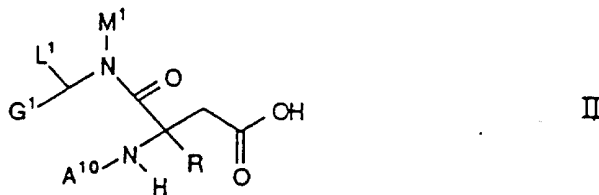
環丙基-2-嗎啉-4-基磺醯胺基-N1-[2-(6-氧基-1,6-二氫-嗒吡-3-基羧胺基-乙基)-丁二醯胺，及

N-[(S)-1-(胺基-亞胺基-甲基)-六氫吡啶-3-基甲基]-2[(S)-4-環丙基-1-萘-2-基磺醯基-3,6-二氧基-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺。

19. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物，其可作為醫藥，特別是作為血漿中凝血酶-誘導血小板聚集和血纖維蛋白原凝聚的抑制劑。

20. 一種製備根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，該方法包括

a) 用式II酸

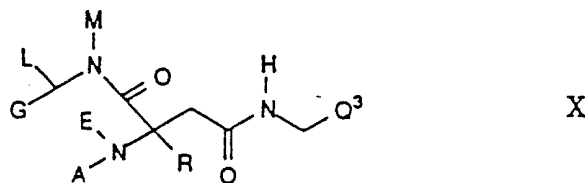


與式III胺



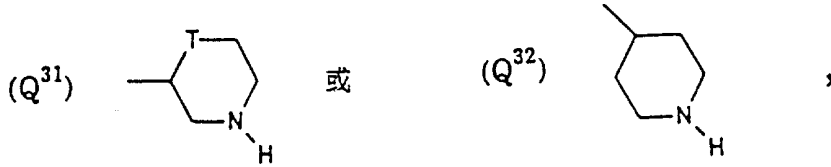
或其鹽反應，視需要於中間將G¹，M¹及A¹⁰(於II中)和Q(於III中)等基所含官能基保護住，或

b) 用式X胺



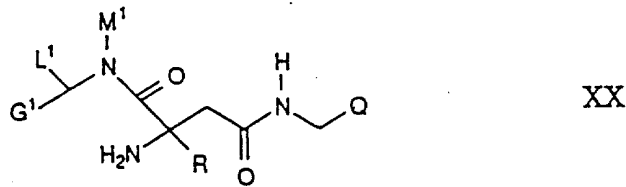
六、申請專利範圍

式中 Q^3 為具下式之基



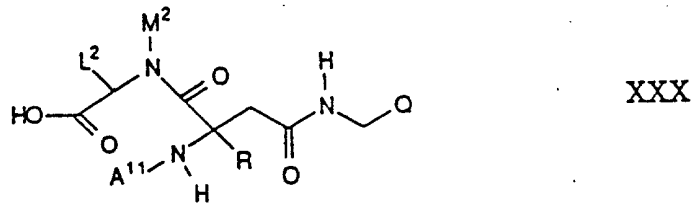
與可將視需要羥基化的脒基- $C(NR^7)NHR^6$ 導入之試劑反應，或

c) 用式XX胺

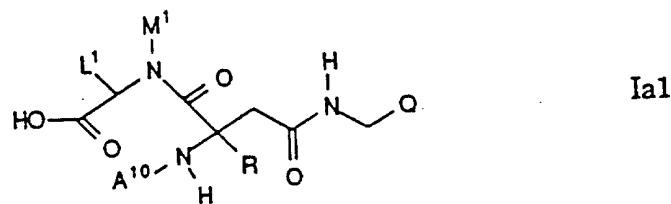


與可導入 A^{10} 基的試劑反應，或

d) 將式XXX胺基酸



或式Ia1胺基酸



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

環化成式Ib化合物，或

e) 為製造式Ib中 M^2 為羧基-低碳-烷基之式Ib之羧酸時，切斷對應的低碳-烷基酯，及

f) 必要時，將所得式I化合物所含反應性基予以官能地改質，及

g) 必要時，將式I化合物轉化成生理相容性鹽，或將式I化合物的鹽轉化成自由酸或鹼。

21. 一種用於治療或預防血漿中凝血酶誘導之血小板聚集或血纖維蛋白原凝聚所引起的疾病之醫藥組合物，含有根據申請專利範圍第1至18項中任一項的化合物作為活性成份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢