



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400454 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102118195

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/16 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/401 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/24 英國

1209138.5

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司(日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：今川昭 IMAGAWA, AKIRA (JP)；近藤隆史 KONDO, TAKASHI (JP)；西山泰平 NISHIYAMA, TAIHEI (JP)；考特尼 史提夫 COURTNEY, STEVE (GB)；阿諾德 克里斯 YARNOLD, CHRIS (GB)；市原收 ICHIHARA, OSAMU (JP)；弗拉尼根 史都華 FLANAGAN, STUART (GB)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 202 頁

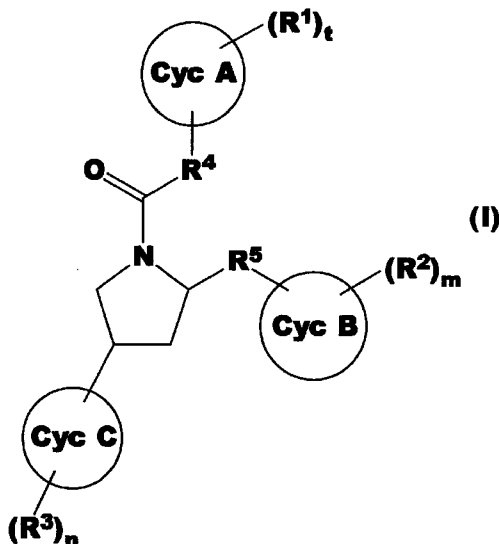
(54)名稱

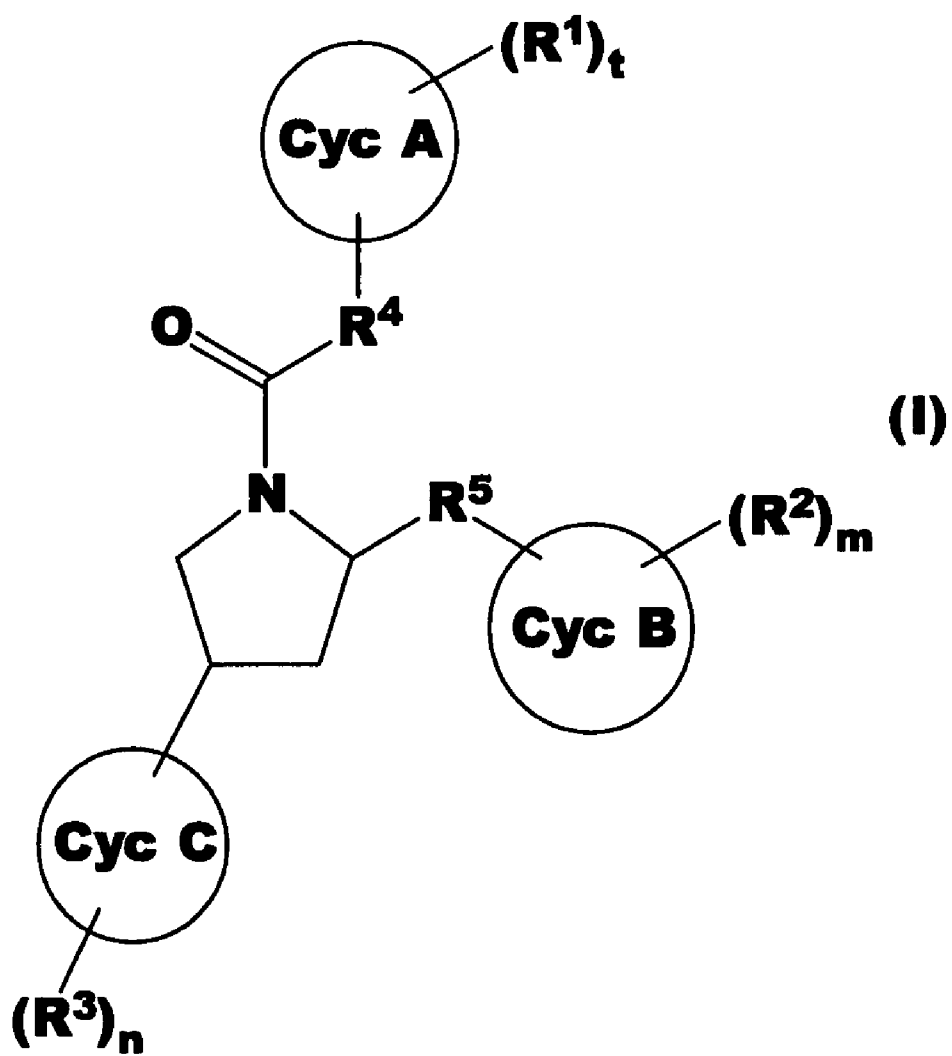
化合物

COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供通式(I)之化合物，彼等之鹽及 N-氧化物，及其溶劑合物及其前藥(其中之取代基如說明中所定義)。通式(I)之化合物為 XIa 因子抑制劑，適用於預防及/或治療血栓栓塞症。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400454 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102118195

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/16 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/401 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/24 英國

1209138.5

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司(日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：今川昭 IMAGAWA, AKIRA (JP)；近藤隆史 KONDO, TAKASHI (JP)；西山泰平  
NISHIYAMA, TAIHEI (JP)；考特尼 史提夫 COURTNEY, STEVE (GB)；阿諾德  
克里斯 YARNOLD, CHRIS (GB)；市原收 ICHIHARA, OSAMU (JP)；弗拉尼根  
史都華 FLANAGAN, STUART (GB)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 202 頁

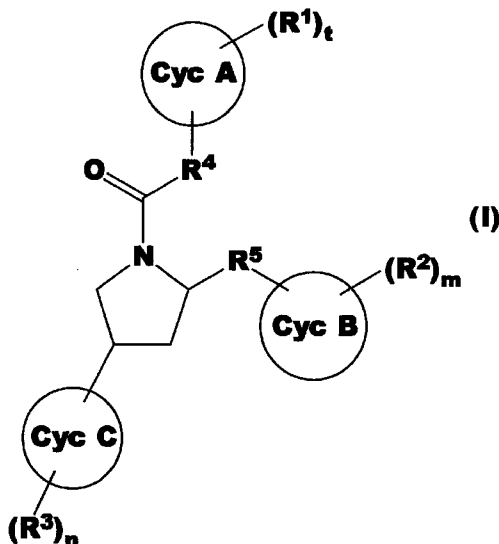
(54)名稱

化合物

COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供通式(I)之化合物，彼等之鹽及 N-氧化物，及其溶劑合物及其前藥(其中之取代基如說明中所定義)。通式(I)之化合物為 XIa 因子抑制劑，適用於預防及/或治療血栓栓塞症。



## 發明摘要

※申請案號：102118195

※申請日：102.5.23

※IPC分類：

C07D 207/16 (2006.01)  
 C07D 401/04 (2006.01)  
 C07D 401/06 (2006.01)  
 C07D 401/14 (2006.01)  
 C07D 403/04 (2006.01)  
 C07D 403/10 (2006.01)  
 C07D 403/14 (2006.01)  
 A61K 31/401 (2006.01)  
 A61K 31/41 (2006.01)  
 A61K 31/4178 (2006.01)  
 A61K 31/4192 (2006.01)  
 A61K 31/454 (2006.01)  
 A61K 31/4545 (2006.01)  
 A61P 7/02 (2006.01)

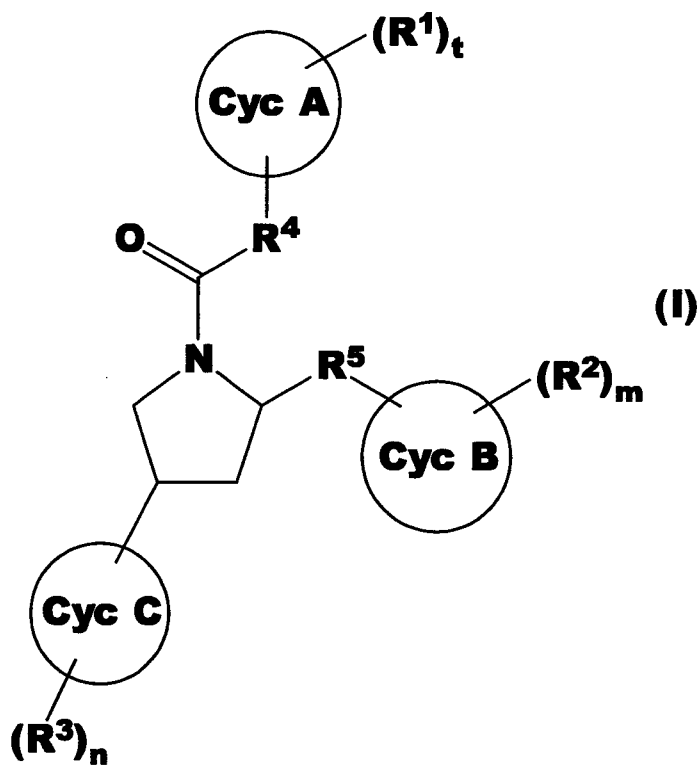
【發明名稱】(中文/英文)

化合物

COMPOUNDS

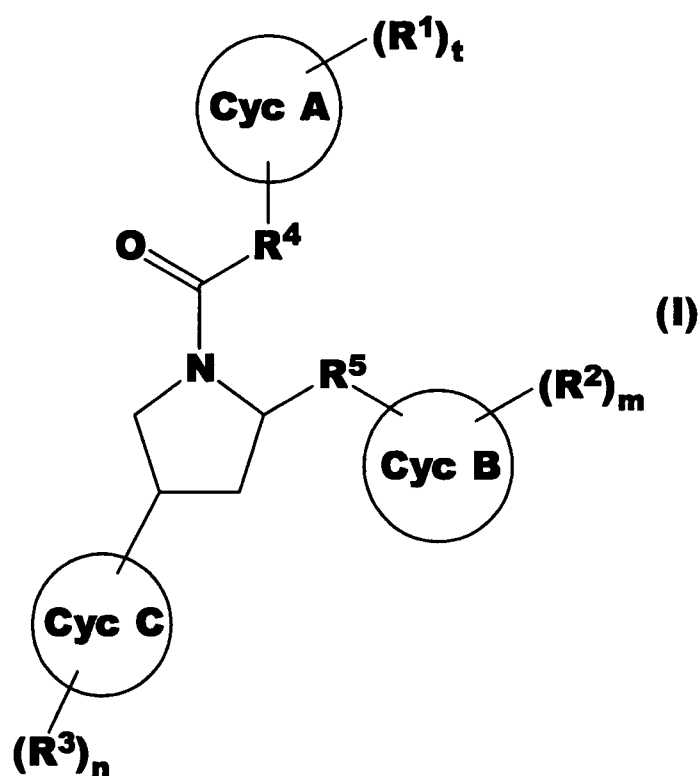
【中文】

本發明提供通式(I)之化合物，彼等之鹽及 N-氧化物，及其溶劑合物及其前藥(其中之取代基如說明中所定義)。通式(I)之化合物為 XIa 因子抑制劑，適用於預防及/或治療血栓栓塞症。



## 【英文】

The present invention provides compounds of the general formula (I), their salts and N-oxides, and solvates and prodrugs thereof (wherein the substituents are as defined in the description). The compounds of the general formula (I) are inhibitors of factor XIa, and are useful in the prevention of and/or therapy for thromboembolic diseases.



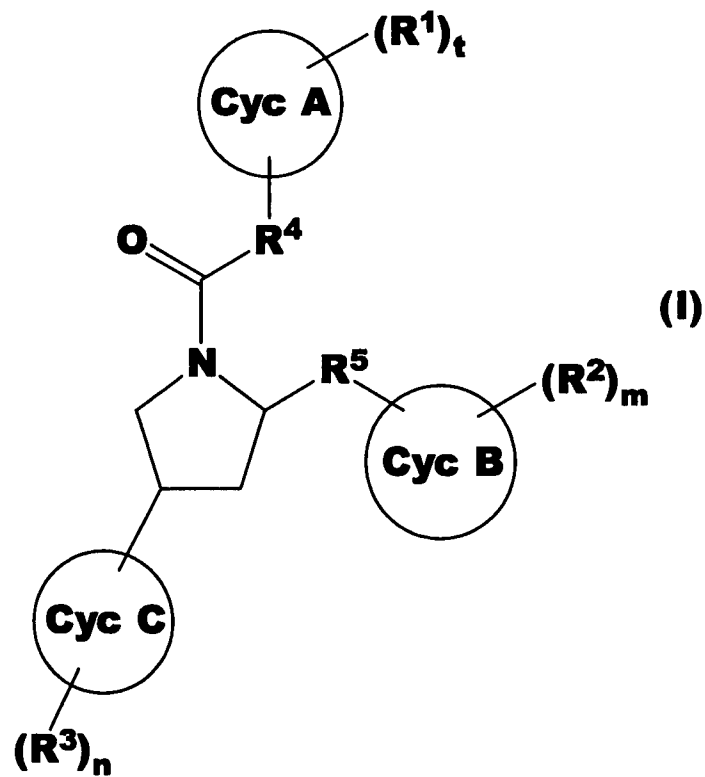
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

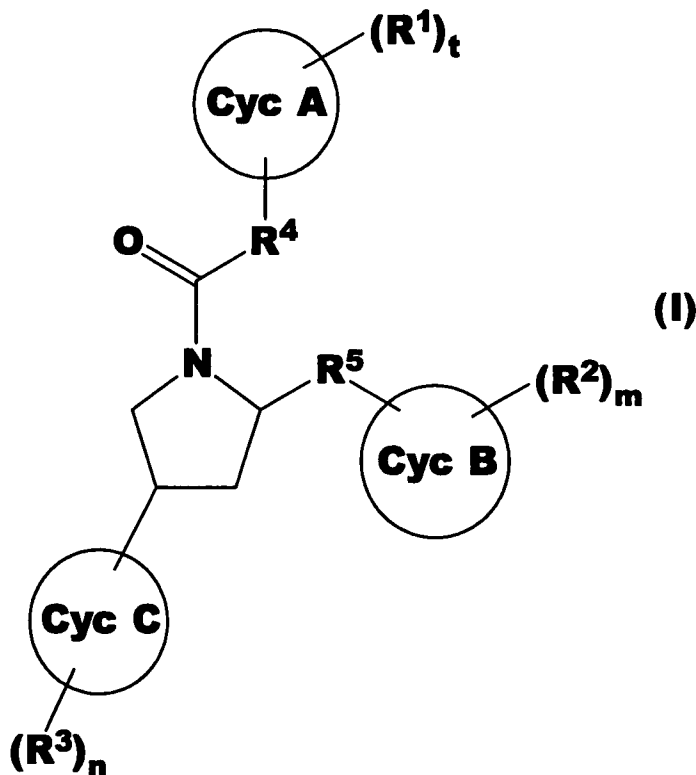
化合物

COMPOUNDS

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一系列適用作為 XIa 因子抑制劑之吡咯啉衍生物。

【0002】 因此，本發明係關於式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥、此種化合物用於治療或預防血栓栓塞症之用途及製備此種化合物之製程。式(I)：

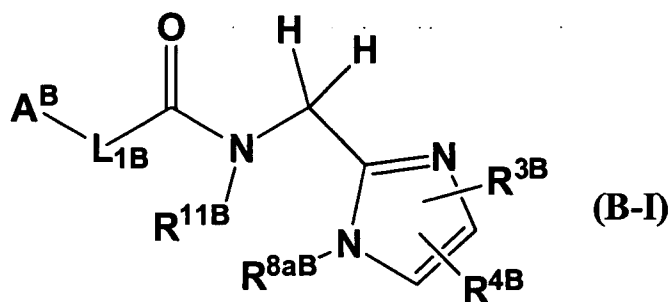


(其中所有符號具有與下文所述相同之意義)

## 【先前技術】

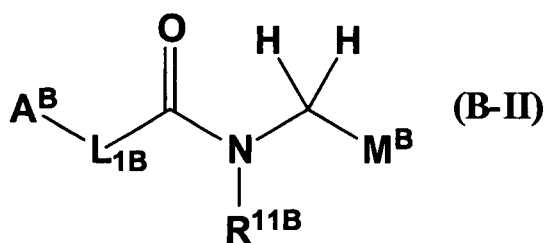


【0006】 再者，專利文獻 2 曾說明式(B-I)或式(B-II)之化合物抑制 XIa 因子及/或血漿激肽釋放酶，式(B-I)：



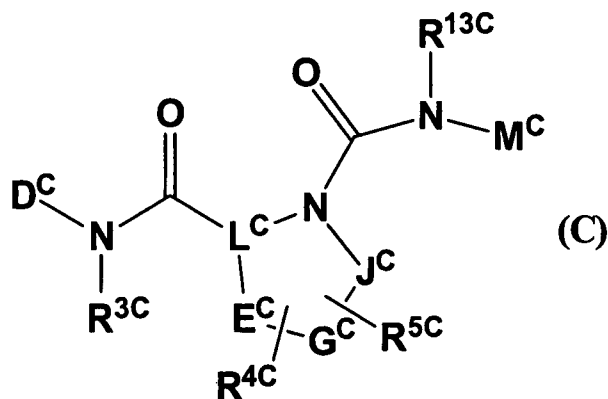
其中 A<sup>B</sup> 表示 5-至 12-員雜環等；L<sub>1B</sub> 表示 -CH=CH- 等；R<sup>11B</sup> 表示苯甲基等；R<sup>3B</sup> 表示苯基等；R<sup>4B</sup> 表示氫等；R<sup>8aB</sup> 表示氫等；

【0007】 式(B-II)：



其中 M<sup>B</sup> 表示吡啶基等；其他符號具有與上文所述相同之意義。

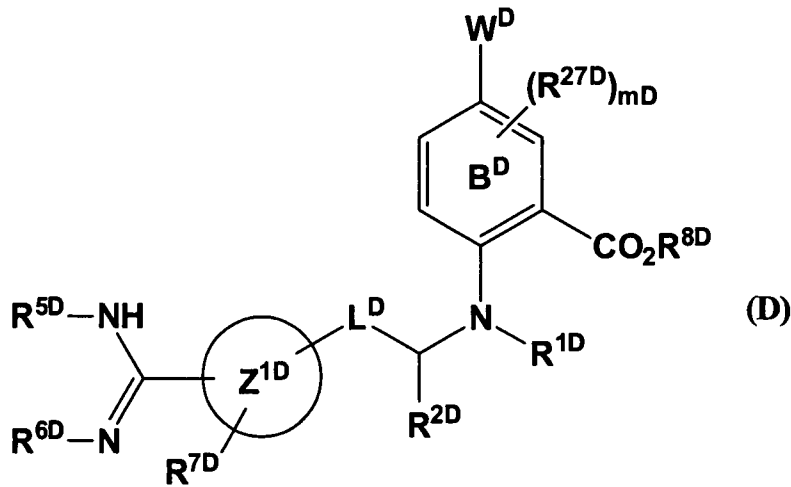
【0008】 再者，專利文獻 3 曾說明式(C)之化合物適用為 Xa 因子抑制劑，式(C)：



其中 D<sup>C</sup> 表示 C10 環烷基或 10-員雜環烷基等；-L<sup>C</sup>-E<sup>C</sup>-G<sup>C</sup>-J<sup>C</sup>- 表示 -C-C-C-C 等；R<sup>3C</sup> 表示氫等；R<sup>4C</sup> 表示單或

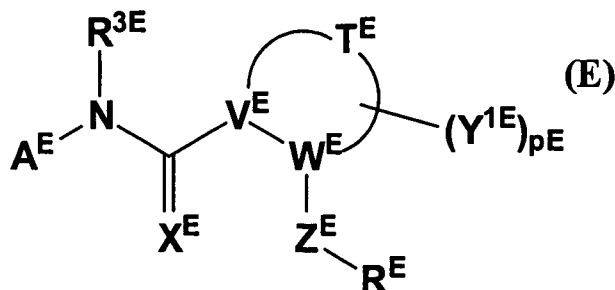
雙環雜芳基等； $R^{5C}$  表示氫等； $R^{13C}$  表示氫等； $M^C$  表示苯基等。

【0009】 再者，專利文獻 4 曾說明式(D)之化合物適用為 VIIa 因子、IXa 因子、FXIa 因子、類胰蛋白酶及尿激酶之抑制劑，式(D)：



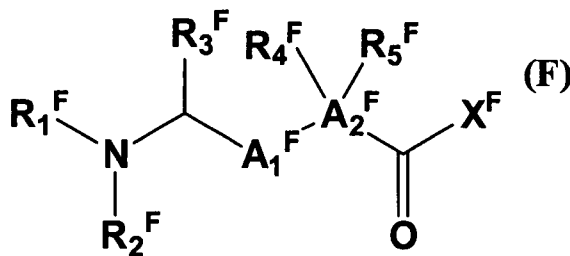
其中環  $B^D$  表示苯基等； $W^D$  表示  $-NH_2$  等； $Z^{1D}$  表示 5 至 7-員單環等； $L^D$  表示  $-NH-CO-$  等； $R^{1D}$  及  $R^{2D}$  獨立表示(i)氫或(ii)一起形成 5 至 7 員完全飽和雜環等； $R^{5D}$  及  $R^{6D}$  獨立表示氫等； $R^{7D}$  表示  $-COOH$  等； $R^{8D}$  表示氫等； $(R^{27D})_{mD}$  表示  $-COOH$  等。

【0010】 再者，專利文獻 5 曾說明式(E)之化合物適用為抗病毒藥劑，然而，並未報告式(E)表示之化合物具有抑制 XIa 因子之活性，式(E)：



其中  $A^E$  表示經羧基取代之芳基等； $R^{3E}$  表示氫等； $X^E$  表示氧等； $V^E$  表示氮等； $W^E$  表示碳等； $Z^E$  表示 -CO- 等； $R^E$  表示經 -C(=NH)NH<sub>2</sub> 取代之芳基等； $T^E$  表示 C<sub>2-6</sub> 伸烷基等； $(Y^{1E})_{pE}$  表示經 -SO<sub>2</sub>-Me 取代之雜環等。

【0011】 再者，專利文獻 6 曾說明式 (F) 之化合物適用為凋亡蛋白 (Apoptosis protein) 抑制劑，式 (F)：



其中環  $X^F$  表示含 N 環等； $A_1^F$  表示鍵結等； $A_2^F$  表示芳基等； $R_1^F$ 、 $R_2^F$ 、 $R_3^F$ 、 $R_4^F$  及  $R_5^F$  獨立表示氫等。

【0012】

[專利文獻 1] WO2007070826

[專利文獻 2] WO2008076805

[專利文獻 3] WO2007131982

[專利文獻 4] WO2002037937

[專利文獻 5] WO2008064218

[專利文獻 6] WO2009152824

【發明內容】

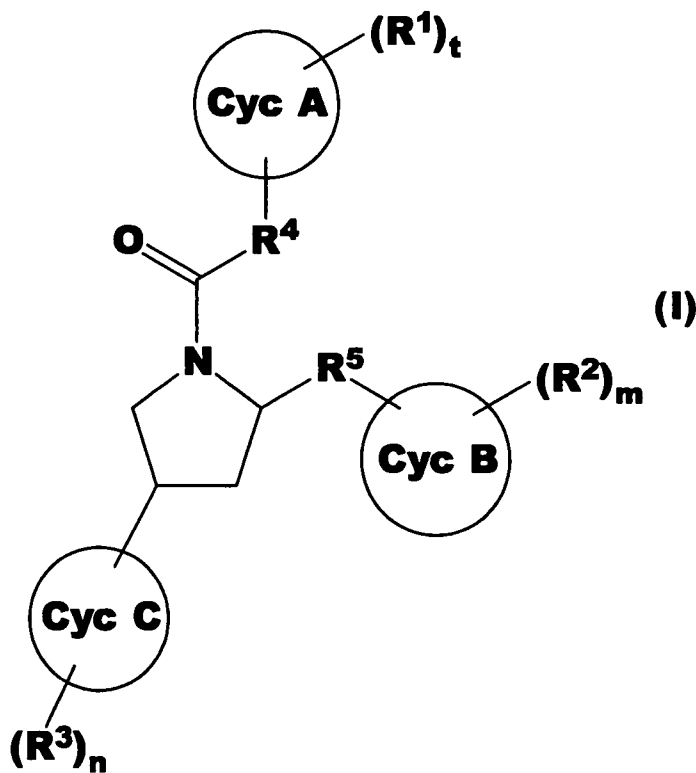
【0013】 理想的是能發現更有效於治療血栓栓塞症的新化合物。有助益的化合物最好對 XIa 因子具有抑制性及選擇性。

【0014】 本發明者等經廣泛研究而發現一種化合

物，該化合物可成爲血栓栓塞症之治療藥劑。結果，吾等發現經由式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥(下文中，可簡稱爲本發明之化合物等)對 XIa 因子具有良好抑制性及選擇性而達到目的，然後完成本發明。

【0015】 即，本發明係關於以下方面：

(1) 式(I)表示之化合物：



、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥。

其中 Cyc A 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc B 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc C 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

各  $R^1$  可為相同或不同及表示(1) C6-C10 芳基、(2) 5-至 10-員雜芳基、(3)經 1 至 5 個選自下列之基團所取代之 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基：鹵素、C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、CN、-COOH、-COO-C1-4 烷基、-CO-NH<sub>2</sub>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONH-C1-4 烷基、-CONH-C1-4 烷基、-NHCOO-C1-4 烷基及 -NHCO-C1-4 烷基、(4) -C(=NH)NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>、(6) C1-4 烷基、(7) C2-4 烯基、(8) C2-4 炔基、(9) -C1-4 伸烷基-NH<sub>2</sub>、(10) C1-4 烷氧基、(11) CN、(12) -CO-C1-4 烷基、(13)鹵素或 (14)- $R^{10}$ -C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>；

其中  $R^{10}$  表示(1)鍵結或(2)NH；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  及  $R^{13}$  各獨立表示(1)氫、(2) OH、(3) C1-4 烷基、(4) C2-4 烯基、(5) C2-4 炔基、(6) C1-4 烷氧基、(7) -C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(8) -CO-C1-4 烷基、(9) -COO-C1-4 烷基、(10) -OCO-C1-4 烷基、(11) -CO- $R^{14}$ 、(12) -COO- $R^{15}$  或 (13) -OCO- $R^{16}$ ，限制條件為  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及  $R^{13}$  不同時全部表示氫；

其中  $R^{14}$ 、 $R^{15}$  及  $R^{16}$  各獨立表示 C1-4 烷基、C2-4 烯基或 C2-4 炔基，而該 C1-4 烷基、C2-4 烯基或 C2-4 炔基係經 1 至 5 個選自下列之基團所取代：C1-4 烷基、C2-4 烯基、C2-4 炔基、鹵素、三氟甲基、OH、-COO-C1-4 烷基、COOH、側氧基、C1-4 烷氧基、C6-C10 芳基、5-至 10-員雜芳基及 NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；

其中  $R^{17}$  及  $R^{18}$  各獨立表示(1)氫、(2) C1-4 烷基、(3) C2-4

烯基或(4) C2-4 炔基；

t 表示 0 至 6 之整數；

各 R<sup>2</sup> 可為相同或不同及表示(1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基、(3) -COO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(4) -NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C1-4 烷基、(6) -NH-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(7) -NHCO-C1-4 烷基、(8) -NHCO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(9) -NHCOO-C1-4 烷基、(10) -NHCOO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(11) -CONH<sub>2</sub>、(12) -CONH-C1-4 烷基、(13) -CONH-C2-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(14) 鹵素、(15) -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基、(16) 側氧基、(17) C1-4 烷氧基、(18) -CO-C1-4 烷基、(19) -CO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基或(20) 經 1 至 5 個選自下列之基團所取代之-COO-C1-4 烷基：C1-4 烷基、C2-4 烯基、C2-4 炔基、鹵素、三氟甲基、OH、-COO-C1-4 烷基、COOH、側氧基、C1-4 烷氧基、C6-C10 芳基、5-至 10-員雜芳基及 NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>；

其中 R<sup>19</sup> 及 R<sup>20</sup> 各獨立表示(1)氫、(2) C1-4 烷基、(3) C2-4 烯基或(4) C2-4 炔基；

m 表示 0 至 6 之整數；

各 R<sup>3</sup> 可為相同或不同及表示(1) -COO-C1-4 烷基、(2) 側氧基、(3) -CO-C1-4 烷基、(4) -CO-NH<sub>2</sub>、(5) -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 或(6) -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>；

n 表示 0 至 6 之整數；

R<sup>6</sup> 表示(1) 鍵結或(2) NH；

R<sup>7</sup> 表示(1) C1-4 烷基、(2) Cyc D 或(3)經 1 至 5 個 R<sup>8</sup>

取代之 C1-4 烷基或 Cyc D；

其中 Cyc D 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

各  $R^8$  可為相同或不同及表示 (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基，(3) -COO-C1-4 伸烷基 -C1-4 烷氧基、(4) -NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C1-4 烷基、(6) -NHCO-C1-4 烷基、(7) -CONH<sub>2</sub>、(8) -CONH-C1-4 烷基、(9) OH 或 (10) 鹵素；

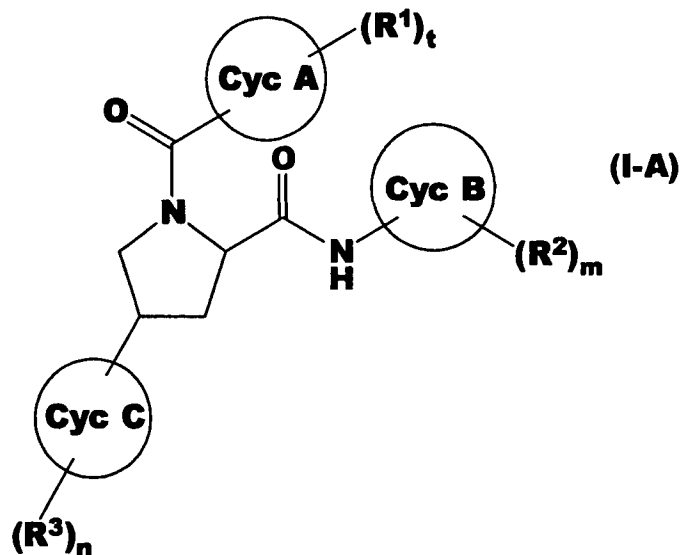
$R^4$  表示 (1) 鍵結、(2) C1-4 伸烷基、(3) C2-4 伸烯基或 (4) C2-4 伸炔基；

$R^5$  表示 (1) -CONH-、(2) Cyc E 或 (3) 經 1 至 5 個  $R^9$  取代之 Cyc E；

其中 Cyc E 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基及

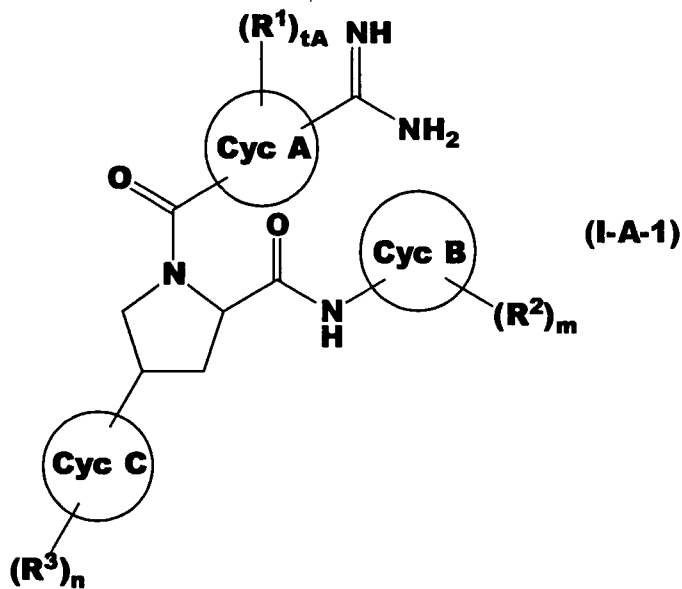
各  $R^9$  可為相同或不同及表示 C1-4 烷基或鹵素。

【0016】 (2) 根據(1)之化合物，其中式(I)表示之化合物係表示式(I-A)表示之化合物：



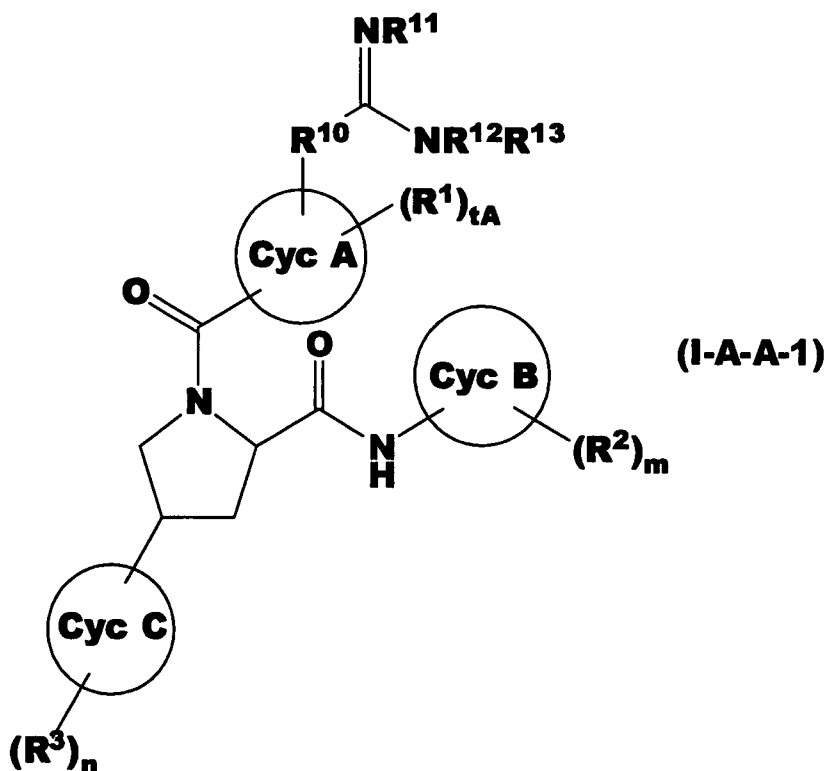
其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0017】 (3) 根據(2)之化合物，其中式(I-A)表示之化合物係表示式(I-A-1)表示之化合物：



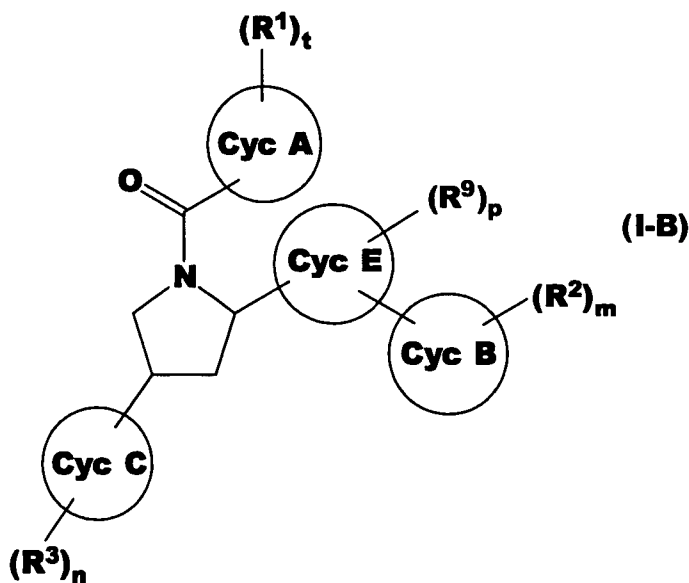
其中 tA 表示 0 至 5 之整數；及  
其他符號具有與上文所述相同之意義。

【0018】 (4) 根據(2)之化合物，其中式(I-A)表示之化合物係表示式(I-A-A-1)表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

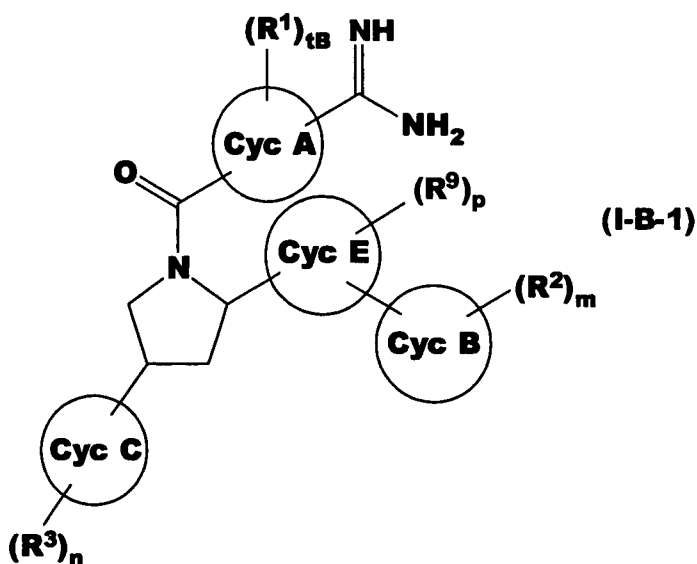
【0019】 (5) 根據(1)之化合物，其中式(I)表示之化合物係表示式(I-B)表示之化合物：



其中 p 表示 0 至 5 之整數；及

其他符號具有與上文所述相同之意義。

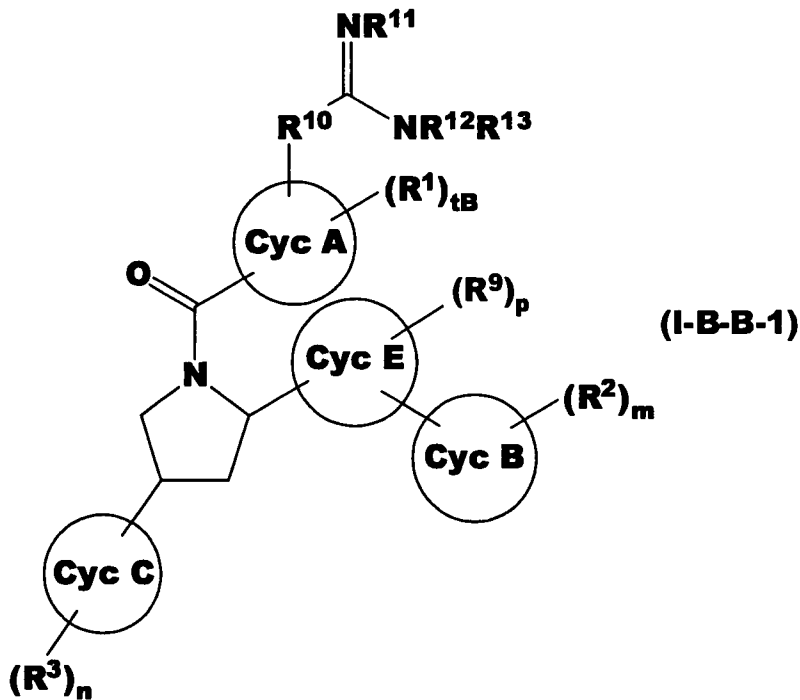
【0020】 (6) 根據(5)之化合物，其中式(I-B)表示之化合物係表示式(I-B-1)表示之化合物：



其中 tB 表示 0 至 5 之整數；及

其他符號具有與上文所述相同之意義。

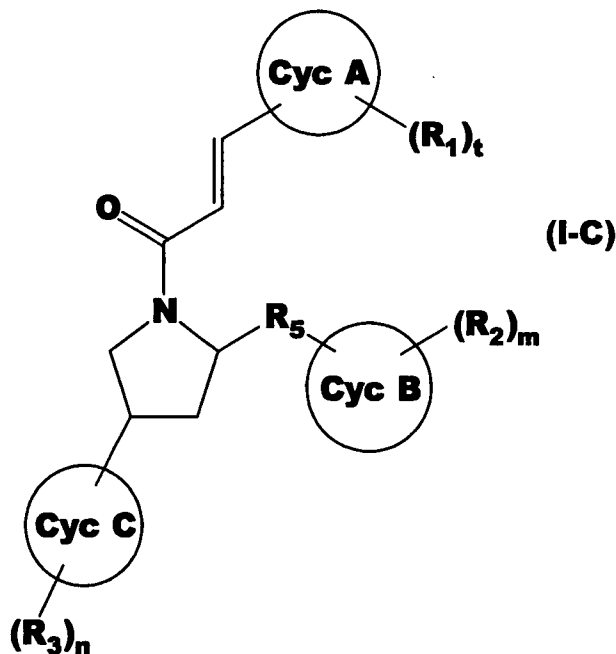
【0021】 (7) 根據(5)之化合物，其中式(I-B)表示之化合物係表示式(I-B-B-1)表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

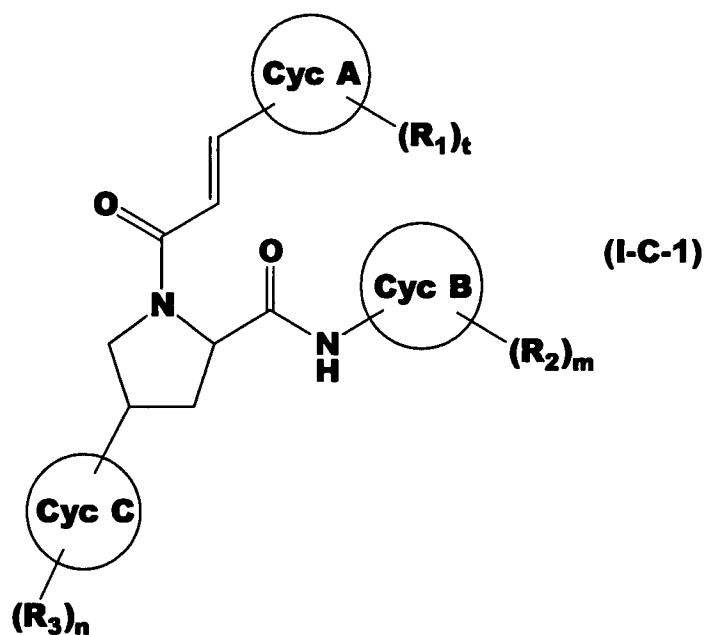
【0022】 (8) 根據(5)至(7)中任一項之化合物，其中 Cyc E 表示咪唑基。

【0023】 (9) 根據(1)之化合物，其中式(I)表示之化合物係表示式(I-C)表示之化合物：



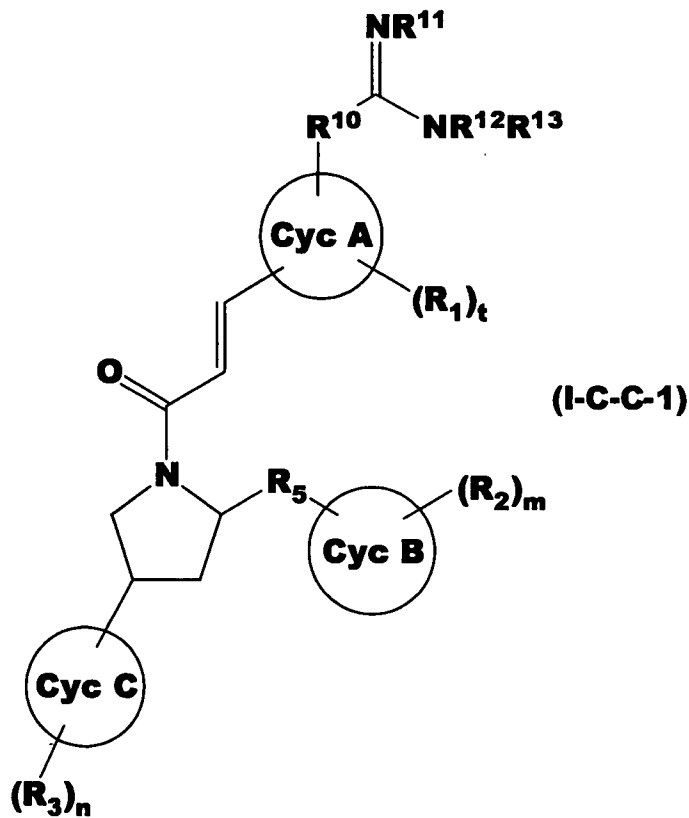
其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0024】 (10) 根據(9)之化合物，其中式(I-C)表示之化合物係表示式(I-C-1)表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0025】 (11) 根據(9)之化合物，其中式(I-C)表示之化合物係表示式(I-C-C-1) 表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0026】 (12) 根據(1)至(11)中任一項之化合物，其中 Cyc A 表示 C3-C6 環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 6-員雜環烷基。

【0027】 (13) 根據(1)至(12)中任一項之化合物，其中 Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基或哌啶基。

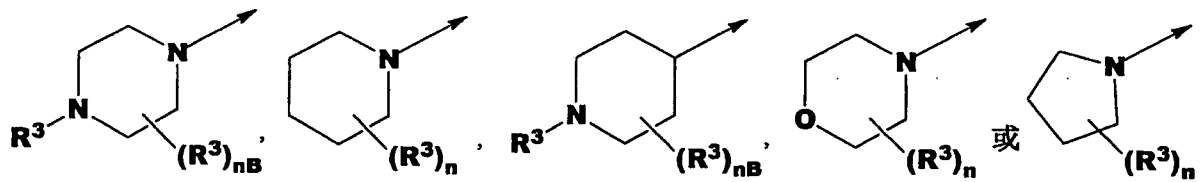
【0028】 (14) 根據(1)至(13)中任一項之化合物，其中 Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 6-員雜芳基。

【0029】 (15) 根據(1)至(14)中任一項之化合物，其中 Cyc B 表示苯基或吡啶基。

【0030】 (16) 根據(1)至(15)中任一項之化合物，其中 Cyc C 表示吡咯啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啉基。

【0031】 (17) 根據(1)至(16)中任一項之化合物，其

中 -Cyc C-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示



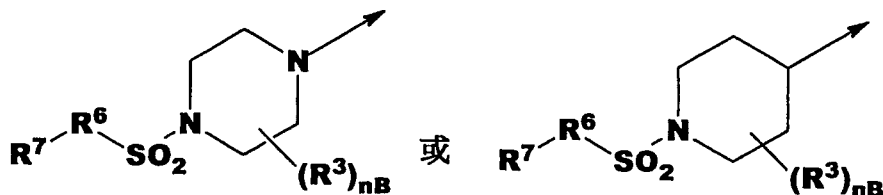
其中 nB 表示 0 至 5 之整數；

箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義。

【0032】 (18) 根據(17)之化合物，其中 -Cyc C-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>

表示



其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義。

【0033】 (19) 根據(1)、(2)、(3)、(5)、(6)或(9)中任一項之化合物，其中該化合物係選自由下列者所構成之群組：

(1) 4-[(2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

(2) 4-[(2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

(3) 4-[(2S,4S)-1-[(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基]-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啶基]羰基]胺基]苯甲酸、

(4) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-4-[4-(苯基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉甲醯胺、

(5) (2S,4S)-N-(1H-苯并三唑-6-基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(6) 4-[(2S,4S)-1-{{反-4-(胺基甲基)環己基}羧基}-4-[4-(環丙基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}胺基]苯甲酸、

(7) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-[(3S)-3-甲基-4-胺磺醯基-1-哌啶基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺、

(8) [4-(2-{{(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羧基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(9) [4-(2-{{(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(10) [4-(2-{{(2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(11) [4-(2-{{(2S,4R)-1-{{反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羧基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(12) [4-(2-((2S,4R)-1-[(4-甲脒基-1-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(13) 4-[(2-((2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

(14) [4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(15) [4-(2-((2S,4R)-1-[[4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(16) [4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(17) [4-(2-((2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(18) [4-(2-((2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(19) [4-(2-((2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(20) [4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯及

(21) 4-[(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸。

(20) 包括根據(1)至(19)中任一項之化合物、其鹽、其N-氧化物、其溶劑合物或其前藥之醫藥組成物。

(21) 根據(20)之醫藥組成物，其為 XIa 因子抑制劑。

(22) 根據(21)之醫藥組成物，其為治療或預防血栓栓塞症之藥劑。

(23) 根據(1)至(19)中任一項之化合物之用途，其係用於治療或預防血栓栓塞症。

(24) 根據(23)之化合物之用途，其中該血栓栓塞症係選自由下列者所構成之群組：動脈心血管血栓栓塞疾病、靜脈心血管血栓栓塞疾病、動脈腦血管血栓栓塞疾病、靜脈腦血管血栓栓塞疾病及心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞疾病。

(25) 根據(24)之化合物之用途，其中該血栓栓塞症係選自：瀰漫性血管內凝血(DIC)、敗血症、心絞痛、不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心房纖維顫動、缺血性猝死、短暫性腦缺血發作、中風、急性中風、粥狀動脈血栓、動脈粥狀硬化症、周邊動脈阻塞疾病、靜脈血栓栓塞、深層靜脈血栓、血栓靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、

心因性栓塞、腎栓塞、門靜脈血栓、肺栓塞、肺梗塞、肝栓塞、腸繫膜動脈及/或靜脈栓塞、視網膜靜脈及/或動脈阻塞、系統性栓塞、抗磷脂抗體症候群、因冠狀動脈繞道手術而造成之血栓及醫療植入、裝置或過程中因血液暴露於促進血栓之人造表面而造成之血栓。

(26) 治療罹患或易患血栓栓塞症之病患的方法，該方法包括將治療上有效劑量之根據(1)至(19)中任一項之化合物投藥至上述病患。

(27) 根據(1)至(19)中任一項之化合物之用途，其為製造用於治療或預防血栓栓塞症之藥物。

(28) 根據(26)或(27)之方法或用途，其中該血栓栓塞症選自由下列者所構成之群組：動脈心血管血栓栓塞疾病、靜脈心血管血栓栓塞疾病、動脈腦血管血栓栓塞疾病、靜脈腦血管血栓栓塞疾病及心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞疾病。

(29) 根據(28)之方法或用途，其中該血栓栓塞症係選自：不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、心肌梗塞、缺血性猝死、短暫性腦缺血發作、中風、動脈粥狀硬化症、周邊動脈阻塞疾病、靜脈血栓、深層靜脈血栓、血栓靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及醫療植入、裝置或過程中因血液暴露於促進血栓之人造表面而造成之血栓。

**【0034】 定義：**

如本文所用，C1-4 烷基或基團為含有 1 至 4 個碳原子

之直鏈或支鏈烷基或基團。C1-4 烷基或基團之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。為避免存疑，在兩個烷基基團存在於一基之情況下，該烷基基團可為相同或不同。

【0035】 本說明書中，C1-4 烷氧基或基團為含有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基或基團。C1-4 烷氧基或基團之實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。為避免存疑，在兩個烷氧基存在於一基之情況下，該烷氧基部分可為相同或不同。

【0036】 本說明書中，C2-4 烯基包含，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基及其異構物。

本說明書中，C2-4 炔基包含，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基及其異構物。

本說明書中，C1-4 伸烷基包含直鏈或支鏈伸烷基諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基及伸異丁基。

本說明書中，C2-4 伸烯基包含直鏈或支鏈伸烯基諸如伸乙烯基、伸丙烯基、1-或 2-伸丁烯基及伸丁二烯基。

本說明書中，C2-4 伸炔基包含直鏈或支鏈伸炔基諸如伸乙炔基、1-或 2-伸丙炔基及 1-或 2-伸丁炔基。

【0037】 本說明書中，鹵素原子包含，例如，氟、氯、溴及碘，及較佳為氟、氯或溴。

【0038】 Cyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc D 及 Cyc E 各獨立表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳

基或 5-至 10-員雜芳基。

【0039】 “C3-C8 環烷基” 意指 C3-C8 環烴。C3-C8 環烷基之實例包含環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環丁二烯、環戊二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯環等。此外，術語“C3-C8 環烷基”亦包含“C3-C6 環烷基”。術語“C3-C6 環烷基”意指 C3-C6 環烴。C3-C6 環烷基之實例包含環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環丁烯、環戊烯、環己烯、環丁二烯、環戊二烯、環己二烯環等。

【0040】 “5-至 10-員雜環烷基” 意指“具有 1 至 4 個氮原子、1 或 2 個氧原子及/或 1 或 2 個硫原子作為雜原子之 5-至 10-員單或雙非芳香族雜環”。5-至 10-員雜環烷基之實例包含吡啶啞、二氫吡啶啞、四氫吡啶啞、哌啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒啶、四氫嗒啶、全氫嗒啶、二氫氮雜環庚三烯 (dihydroazepine)、四氫氮雜環庚三烯、全氫氮雜環庚三烯、二氫二氮雜環庚三烯、四氫二氮雜環庚三烯、全氫二氮雜環庚三烯、二氫咪喃、四氫咪喃、二氫哌喃、四氫哌喃、二氫氧雜環庚三烯、四氫氧雜環庚三烯、全氫氧雜環庚三烯、二氫噁吩、四氫噁吩、二氫噁喃、四氫噁喃、二氫硫雜環庚三烯、四氫硫雜環庚三烯、全氫硫雜環庚三烯、二氫喹啶、四氫喹啶(喹啶啞)、二氫異喹啶、四氫異喹啶(異喹啶啞)、二氫噻啶、四氫噻啶(噻啶啞)、二氫異噻啶、四

氫異噻唑(異噻唑啉)、二氫呋吡、四氫呋吡、二氫嘮二唑、  
 四氫嘮二唑(嘮二唑啉)、二氫嘮吡、四氫嘮吡、二氫嘮二  
 吡、四氫嘮二吡、二氫氧雜氮雜環庚三烯、四氫氧雜氮雜  
 環庚三烯、全氫氧雜氮雜環庚三烯、二氫氧雜二氮雜環庚  
 三烯、四氫氧雜二氮雜環庚三烯、全氫氧雜二氮雜環庚三  
 烯、二氫噻二唑、四氫噻二唑(噻二唑啉)、二氫噻吡、四  
 氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、二氫硫雜氮雜環庚三  
 烯、四氫硫雜氮雜環庚三烯、全氫硫雜氮雜環庚三烯、二  
 氫硫雜二氮雜環庚三烯、四氫硫雜二氮雜環庚三烯、全氫  
 硫雜二氮雜環庚三烯、嗎啉、硫代嗎啉、氧雜硫雜環己烷、  
 吡啶啉、異吡啶啉、二氫苯并呋喃、全氫苯并呋喃、二氫  
 異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、全氫苯并  
 噻吩、二氫異苯并噻吩、全氫異苯并噻吩、二氫吡啶、全  
 氫吡啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、  
 四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫吡吡、四氫吡吡、全氫吡  
 吡、二氫萘啉、四氫萘啉、全氫萘啉、二氫喹嘮啉、四氫  
 喹嘮啉、全氫喹嘮啉、二氫喹唑啉、四氫喹唑啉、全氫喹  
 唑啉、二氫噻啉、四氫噻啉、全氫噻啉、苯并氧雜硫雜環  
 己烷、二氫苯并嘮吡、二氫苯并噻吡、吡吡并嗎啉、二氫  
 苯并嘮唑、全氫苯并嘮唑、二氫苯并噻唑、全氫苯并噻唑、  
 二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氧雜環戊烷、1,4-二氧  
 雜環己烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷、二氧雜茛烷、  
 苯并二氧雜環己烷、吡啶(chroman)、苯并二硫雜環戊烷、  
 苯并二硫雜環己烷、6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡吡、5H-環

戊烷并[b]吡啶、2,4-二氫-1H-苯并[d][1,3]嘔啶環等。此外，術語“5-至 10-員雜環烷基”亦包含“5-至 6-員雜環烷基”。術語“5-至 6-員雜環烷基”意指“具有 1 至 3 個氮原子、1 或 2 個氧原子及/或 1 或 2 個硫原子作為雜原子之 5-至 6-員單非芳香族雜環”。5-至 6-員雜環烷基之實例包含吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒啶、四氫嗒啶、全氫嗒啶、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫哌喃、四氫哌喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫嘔啶、四氫嘔啶(嘔啶)、二氫異嘔啶、四氫異嘔啶(異嘔啶)、二氫噻啶、四氫噻啶(噻啶)、二氫異噻啶、四氫異噻啶(異噻啶)、二氫呋吡、四氫呋吡、二氫嘔二啶、四氫嘔二啶(嘔二啶)、二氫嘔啶、四氫嘔啶、二氫嘔二啶、四氫嘔二啶、二氫噻二啶、四氫噻二啶(噻二啶)、二氫噻二啶、四氫噻二啶、嗎啉、硫代嗎啉、氧雜硫雜環己烷、二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環己烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷等。

【0041】 “C6-C10 芳基”意指“C6-10 單或雙芳香族(bi-aromatic)碳環”。C6-C10 芳基之實例包含苯、萘、萘環等。因此 C6-C10 芳基可為，例如，苯環等。

【0042】 “5-至 10-員雜芳基”意指“具有 1 至 4 個氮原子、1 或 2 個氧原子及/或 1 或 2 個硫原子作為雜原子之 5-至 10-員單或雙芳香族雜環”。5-至 10-員雜芳基之實例包含吡咯、咪啶、三啶、四啶、吡啶、吡啶、嘧啶

啖、嗒吡、呋喃、噻吩、嘮啞、異嘮啞、噻啞、異噻啞、呋吖、嘮二啞、噻二啞、吡啉、異吡啉、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、異苯并噻吩、吡啞、喹啉、異喹啉、嘧啶、呋吡、蝶啶、蔡啶、喹嘮啉、喹啞啉、噲啉、苯并嘮啞、苯并噻啞、苯并咪啞、苯并呋吖、苯并噻二啞、苯并三啞、異嘮啞并[4,5-d]嗒吡環等。此外，術語“5-至 10-員雜芳基”亦包含“5-至 6-員雜芳基”。術語“5-至 6-員雜芳基”意指“具有 1 至 3 個氮原子、1 或 2 個氧原子及/或 1 或 2 個硫原子作為雜原子之 5-至 6-員單芳香族雜環”。5-至 6-員雜芳基之實例包含吡咯、咪啞、三啞、四啞、吡啞、吡啖、吡吡、嘍啖、嗒吡、呋喃、噻吩、嘮啞、異嘮啞、噻啞、異噻啞、呋吖、嘮二啞、噻二啞環等。

【0043】 Cyc D 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C5-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，其中任一者可視需要經 1 至 5 個 R<sup>8</sup> 取代。

【0044】 Cyc E 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C5-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，其中任一者可視需要經 1 至 5 個 R<sup>9</sup> 取代。

【0045】 Cyc D 或 Cyc E 所表示視需要經取代之“C3-C8 環烷基”可選自上文所提供之任何“C3-C8 環烷基”之實例。

【0046】 Cyc D 或 Cyc E 所表示視需要經取代之“5-至 10-員雜環烷基”可選自上文所提供之任何“5-至 10-員雜環烷基”之實例。

【0047】 Cyc D 或 Cyc E 所表示視需要經取代之“C6-C10 芳基”可選自上文所提供之任何“C6-C10 芳基”之實例。

【0048】 Cyc D 或 Cyc E 所表示視需要經取代之“5-至 10-員雜芳基”可選自上文所提供之任何“5-至 10-員雜芳基”之實例。

【0049】  $R^1$  表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，其中任一者可視需要經 1 至 5 個選自下列之基團所取代：鹵素、C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、CN、-COOH、-COO-C1-4 烷基、-CO-NH<sub>2</sub>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONH-C1-4 烷基、-CONH-C1-4 烷基、-NHCOO-C1-4 烷基及 -NHCO-C1-4 烷基。

【0050】  $R^1$  所表示視需要經取代之“C6-C10 芳基”可選自上文所提供之任何“C6-C10 芳基”之實例。

【0051】  $R^1$  所表示視需要經取代之“5-至 10-員雜芳基”可選自上文所提供之任何“5-至 10-員雜芳基”之實例。

【0052】 較佳，Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啶基或吡啶基，更佳為苯基、環己基、哌啶基或哌啶基，及再更佳為苯基、環己基或哌啶基。

較佳，Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基或吡啶基。

較佳，Cyc C 表示 5-至 10-員雜環烷基，更佳為吡咯啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啉基，再更佳為哌啶基或哌啶基。

較佳，Cyc D 表示 C3-C8 環烷基或 C6-C10 芳基，更佳為環丙基或苯基，其中任一者如以上所述可視需要經取代。

較佳，Cyc E 表示 5-至 10-員雜芳基，更佳為如以上所述可視需要經取代之咪唑基。

【0053】 較佳，各  $R^1$  獨立表示如以上所述可視需要經取代之 5-至 10-員雜芳基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4 烷基、-C1-4 伸烷基- $NH_2$  或鹵素，更佳為四唑基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、甲基、氯或氟。

較佳，t 表示 0 至 2 之整數，更佳為 1 或 2。

較佳，tA 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0。

較佳，tB 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0。

【0054】 較佳地，各  $R^2$  獨立表示(1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  烷基、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  烷基、(5) 鹵素、(6)  $-SO_2-C1-4$  烷基或(7) C1-4 烷氧基，更佳為  $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOOMe$ 、氯、氟、 $-SO_2-Me$  或甲氧基。

較佳，m 表示 0、1 或 2 之整數，更佳為 1 或 2。

較佳，各  $R^3$  獨立表示(1)  $-COO-Me$ 、(2) 側氧基、(3)  $-CO-Me$ 、(4)  $-CO-NH_2$ 、(5)  $-SO_2-NH_2$  或(6)  $-SO_2-R^6-R^7$ ，更佳為  $-SO_2-R^6-R^7$ ，其中  $R^6$  為鍵結或 NH 及  $R^7$  較佳為 C1-4 烷基或 Cyc D，其中 Cyc D 較佳為如以上所述。

較佳，n 表示 0 或 1 之整數，更佳為 1。

較佳，nB 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0。

較佳， $R^4$  表示鍵結或伸乙烯基，更佳為鍵結。

較佳， $R^5$  表示 (1) -CONH-、(2) Cyc E 或 (3) 經鹵素(較佳為氯)取代之 Cyc E，其中 Cyc E 較佳如以上所述。

較佳， $p$  表示 0 或 5 之整數，更佳為 0 或 1。

【0055】 較佳具體例中，Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啉基或吡啶基，更佳為苯基、環己基或哌啶基， $t$  為 1 及  $R^1$  表示 -C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 或 -C1-4 伸烷基 -NH<sub>2</sub>，或  $t$  為 2 及一個  $R^1$  表示如以上所述可視需要經取代之四唑基及另一個  $R^1$  表示鹵素。

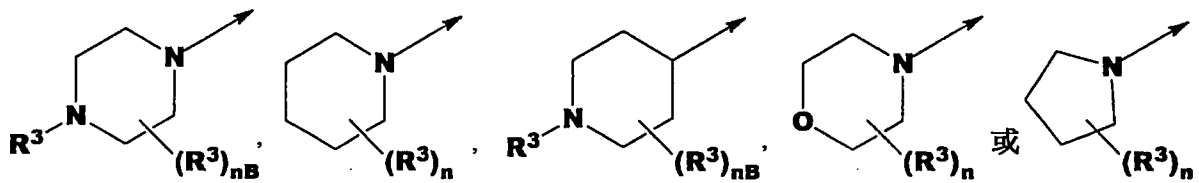
【0056】 較佳具體例中，Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啉基或吡啶基，更佳為苯基、環己基或哌啶基， $R^4$  表示鍵結及  $t$  為 1 及  $R^1$  表示 -C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 或 -C1-4 伸烷基 -NH<sub>2</sub>，或  $R^4$  表示伸乙烯基及  $t$  為 2 及一個  $R^1$  表示如以上所述可視需要經取代之四唑基及另一個  $R^1$  表示鹵素。

【0057】 較佳具體例中，Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基或吡啶基， $m$  為 1 及  $R^2$  表示 (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基、(3) -NH<sub>2</sub>、(4) -NHCOO-C1-4 烷基、(5) 鹵素、(6) -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基或 (7) C1-4 烷氧基，更佳為 -COOH、-COOMe、-NH<sub>2</sub>、-NHCOOMe、氯、氟、-SO<sub>2</sub>-Me 或甲氧基。

【0058】 較佳具體例中，Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基或吡啶基， $R^5$  表示 -CONH- 及  $m$  為 1 及  $R^2$  表示 (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基、(3) -NH<sub>2</sub>、(4) -NHCOO-C1-4 烷基、(5) 鹵素、(6) -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基

或(7) C1-4 烷氧基，更佳為 -COOH、-COOMe、-NH<sub>2</sub>、  
-NHCOOMe、氯、氟、-SO<sub>2</sub>-Me 或甲氧基，或 R<sup>5</sup> 表示經鹵  
素取代之 Cyc E 或 Cyc E 及 m 為 1 及 R<sup>2</sup> 表示(1) -COOH、(2)  
-COO-C1-4 烷基、(3) -NHCOO-C1-4 烷基、(4) 鹵素、(5)  
-SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基或(6) C1-4 烷氧基，更佳為 -COOH、  
-COOMe、-NHCOOMe、氯、氟、-SO<sub>2</sub>-Me 或甲氧基。

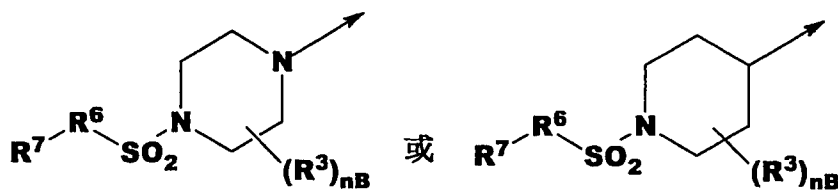
【0059】 較佳具體例中，-Cyc C-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示



其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳其中 n 為  
0，或 nB 為 0 及 R<sup>3</sup> 表示 -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> 或 -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>。

【0060】 較佳具體例中，-Cyc C-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示



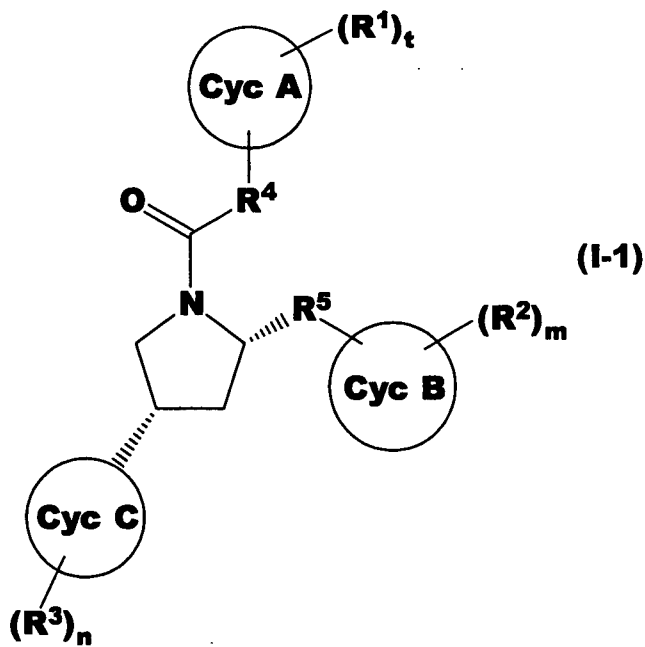
其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳其中 nB  
為 0 及 -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup> 表示 -SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> 或 -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>，更佳為 nB 為  
0 及 -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup> 表示 -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基或 -SO<sub>2</sub>-環丙基。

【0061】 以上 Cyc A、Cyc B 及 Cyc C-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 之較佳具  
體例可以任何組合包含本發明之較佳化合物。

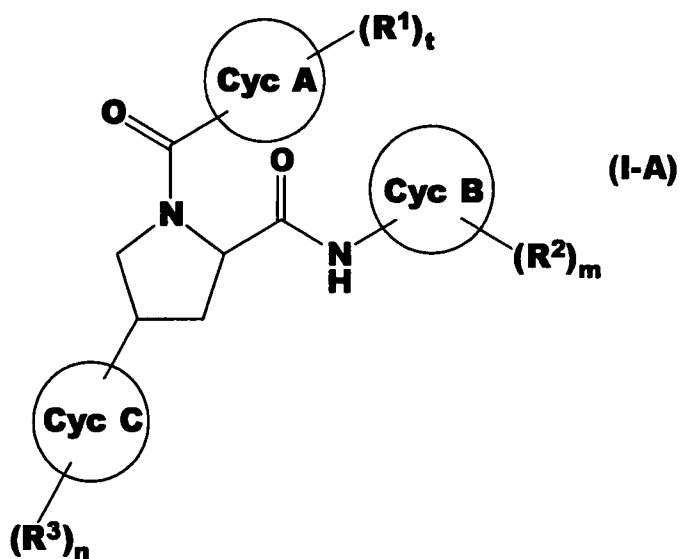
【0062】 具體例中，本發明之較佳化合物為式(I-1)

表示之吡咯啉衍生物：



其中其他符號具有與上文所述相同之意義。式(I-1)中較佳地 Cyc A、Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 及  $n$  為上文所述之較佳選項。

【0063】 具體例中，本發明之較佳化合物為式(I-A)表示之吡咯啉衍生物：



其中其他符號具有與上文所述相同之意義。式(I-A)中較佳地 Cyc A、Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 及  $n$  為

上文所述之較佳選項。

【0064】 式(I-A)之較佳化合物為彼等其中：

Cyc A 表示 C3-C8 環烷基或 C6-C10 芳基；

Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc C 表示 5-至 10-員雜環烷基；

【0065】 各  $R^1$  獨立表示如以上所述視需要經取代之 5-至 10-員雜芳基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4 烷基、 $-C1-4$  伸烷基- $NH_2$  或鹵素；

t 表示 0、1 或 2 之整數；

$R^2$  表示(1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  烷基、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  烷基、(5) 鹵素、(6)  $-SO_2-C1-4$  烷基或(7) C1-4 烷氧基；

m 表示 0、1 或 2 之整數；

【0066】 各  $R^3$  獨立表示(1)  $-COO-Me$ 、(2) 側氧基、(3)  $-CO-Me$ 、(4)  $-CO-NH_2$ 、(5)  $-SO_2-NH_2$  或(6)  $-SO_2-R^6-R^7$ ，其中  $R^6$  為鍵結或 NH 及  $R^7$  較佳為 C1-4 烷基或 Cyc D，其中 Cyc D 較佳為如以上所述；

n 表示 0 或 1 之整數。

【0067】 式(I-A)之較佳化合物包含彼等其中：

Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基或哌啶基；

Cyc B 表示苯基或吡啶基；

Cyc C 表示吡咯啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啶基；

各  $R^1$  獨立表示四唑基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、甲基、氯或氟；

t 表示 1 或 2 之整數；

$R^2$  表示 -COOH、-COOMe、-NH<sub>2</sub>、-NHCOOMe、氯、氟、  
-SO<sub>2</sub>-Me 或甲氧基；

m 表示 1 或 2 之整數；

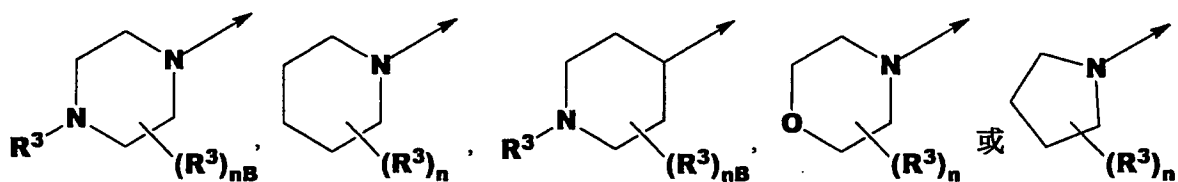
各  $R^3$  獨立表示 -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>，其中 R<sup>6</sup> 為鍵結或 NH 及 R<sup>7</sup>  
較佳為 C1-4 烷基、環丙基或苯基；

n 表示整數 1。

【0068】 式(I-A)之進一步較佳化合物包含彼等其中  
Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啉基或吡啶基，更  
佳為苯基、環己基或哌啶基及 t 為 1 及 R<sup>1</sup> 表示 -C(=NH)NH<sub>2</sub>、  
-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

【0069】 式(I-A)之進一步較佳化合物包含彼等其中  
Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基  
或吡啶基，及 m 為 1 及 R<sup>2</sup> 表示 (1) -COOH、(2) -COO-C1-4  
烷基、(3) -NHCOO-C1-4 烷基、(4) 鹵素、(5) -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷  
基或 (6) C1-4 烷氧基，更佳為 -COOH、-COOMe、-NHCOOMe、  
氯、氟、-SO<sub>2</sub>-Me。

【0070】 式(I-A)之進一步較佳化合物包含彼等其中  
-Cyc C -(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示

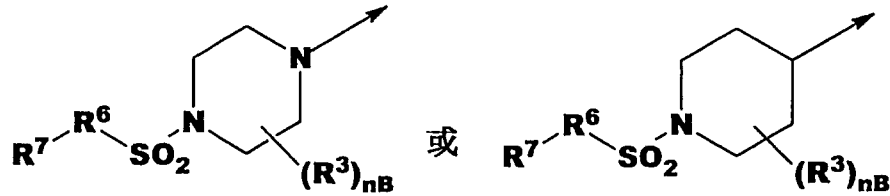


其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中 n

為 0，或  $nB$  為 0 及  $R^3$  表示  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$  或  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}^7$ 。

【0071】 式(I-A)之進一步較佳化合物包含彼等其中  
 $-\text{Cyc C}-(\text{R}^3)_n$  表示

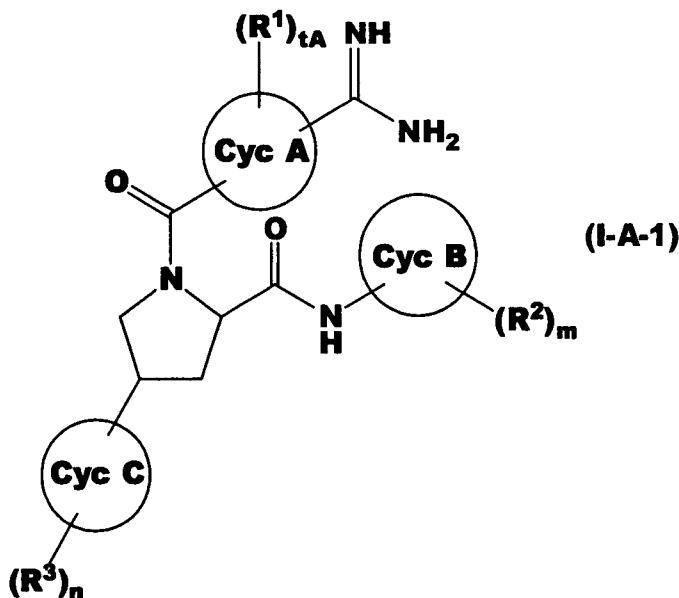


其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中  $nB$  為 0 及  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$  表示  $-\text{SO}_2-\text{R}^7$  或  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}^7$ ，更佳為  $nB$  為 0 及  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$  表示  $-\text{SO}_2-\text{C}1-4$  烷基或  $-\text{SO}_2$ -環丙基。

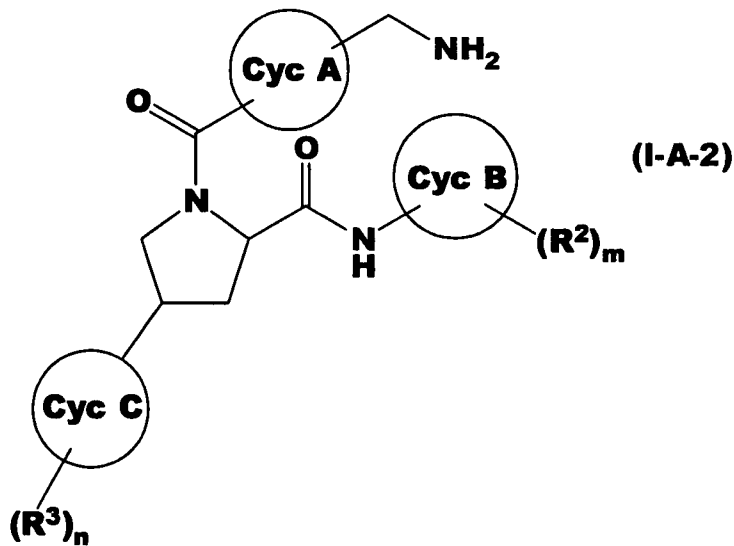
【0072】 式(I-A)之進一步較佳化合物包含化合物 (I-A-1)、化合物 (I-A-2)、化合物 (I-A-3)、化合物 (I-A-4)、化合物 (I-A-5)、化合物 (I-A-6)、化合物 (I-A-7)、化合物 (I-A-8)、化合物 (I-A-9)、化合物 (I-A-10)、化合物 (I-A-11) 等。

【0073】 化合物 (I-A-1)：



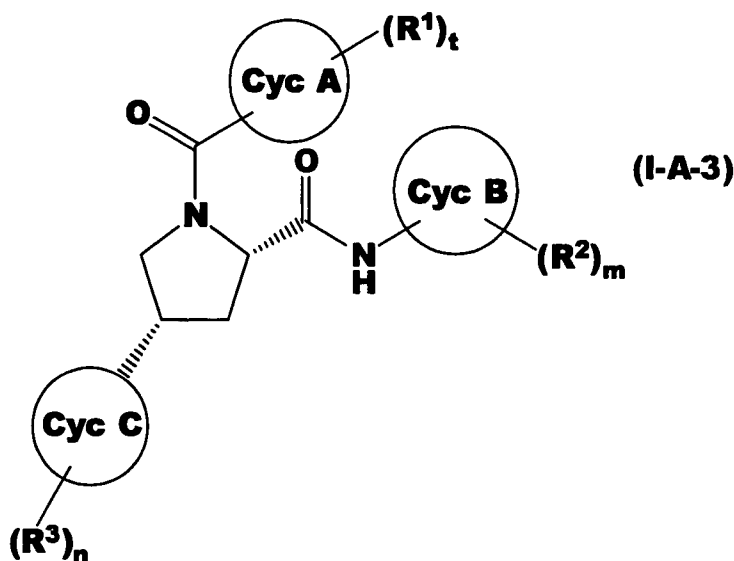
其中 tA 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0，其他符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)。

【0074】 化合物(I-A-2)：



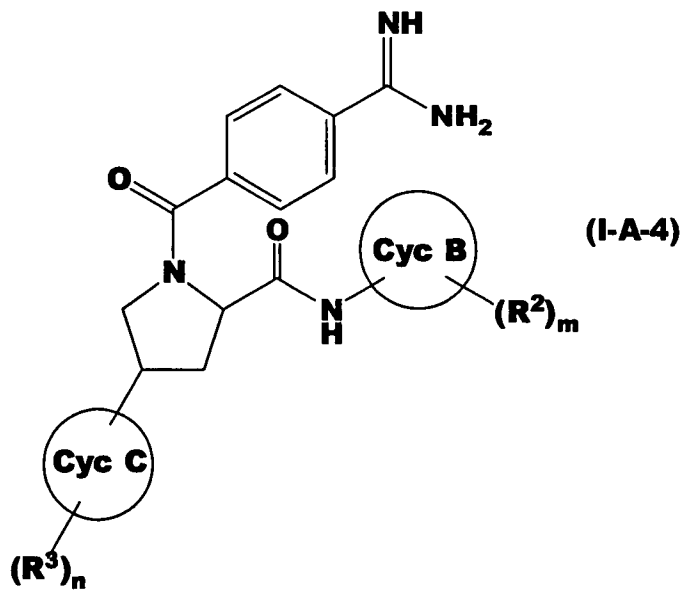
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0075】 化合物(I-A-3)：



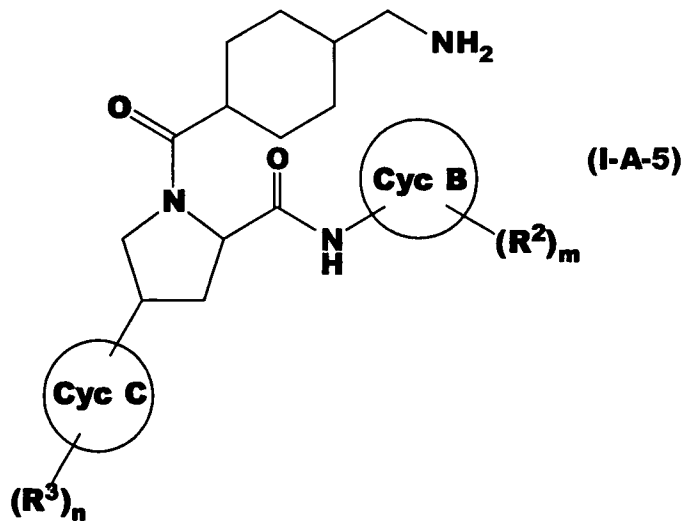
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0076】 化合物(I-A-4)：



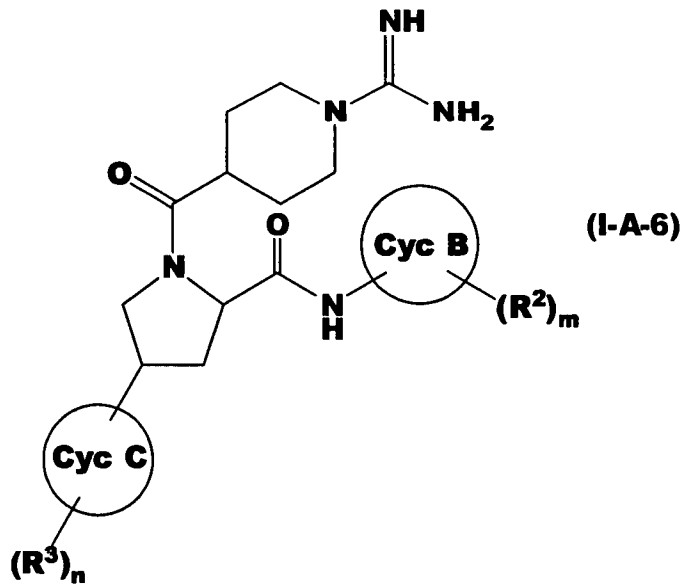
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0077】 化合物(I-A-5)：



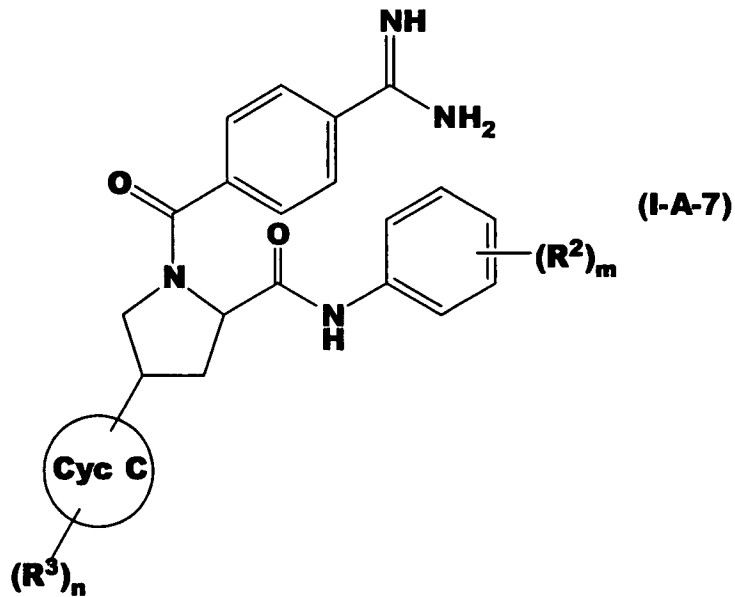
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0078】 化合物(I-A-6)：



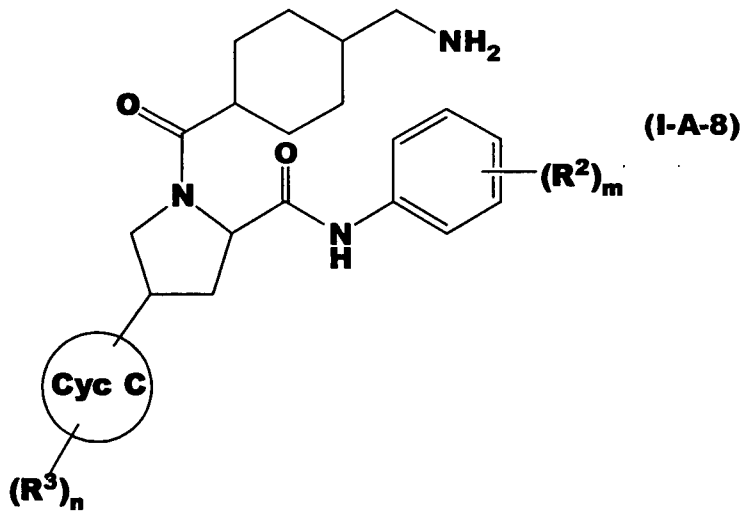
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0079】 化合物(I-A-7)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

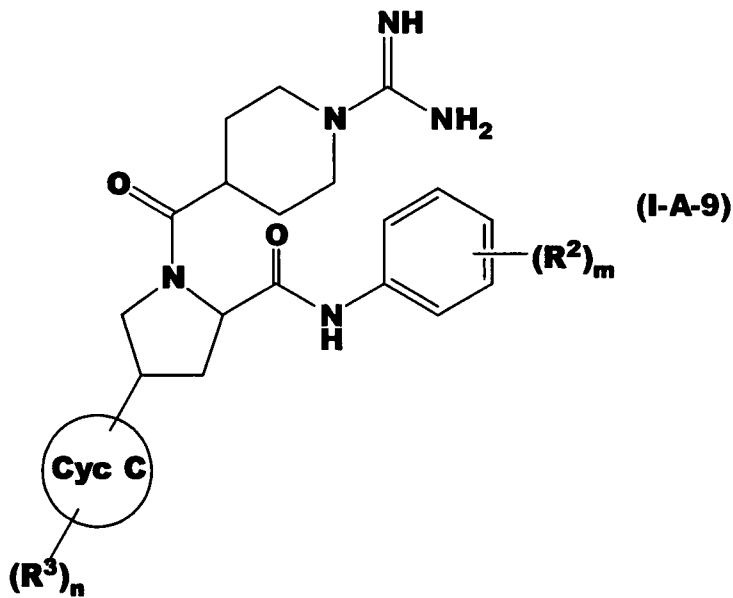
【0080】 化合物(I-A-8)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之

較佳定義(單獨或為任何組合)，

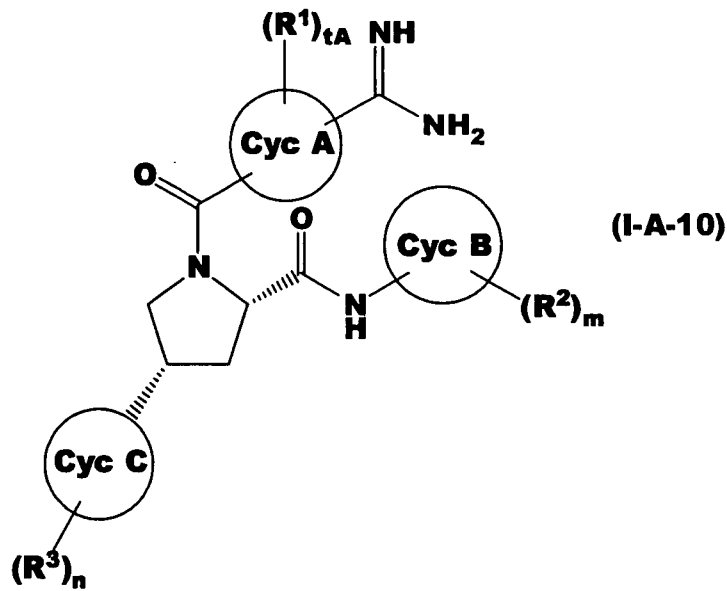
【0081】 化合物(I-A-9)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之

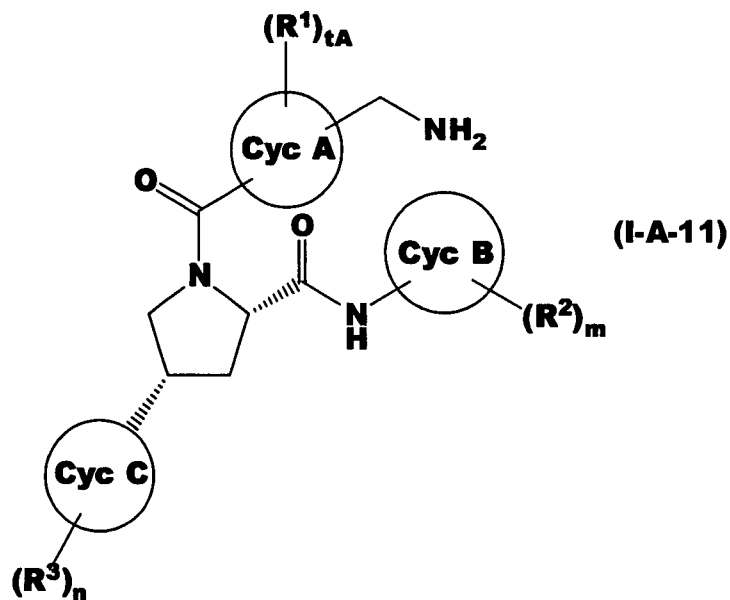
較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0082】 化合物(I-A-10)：



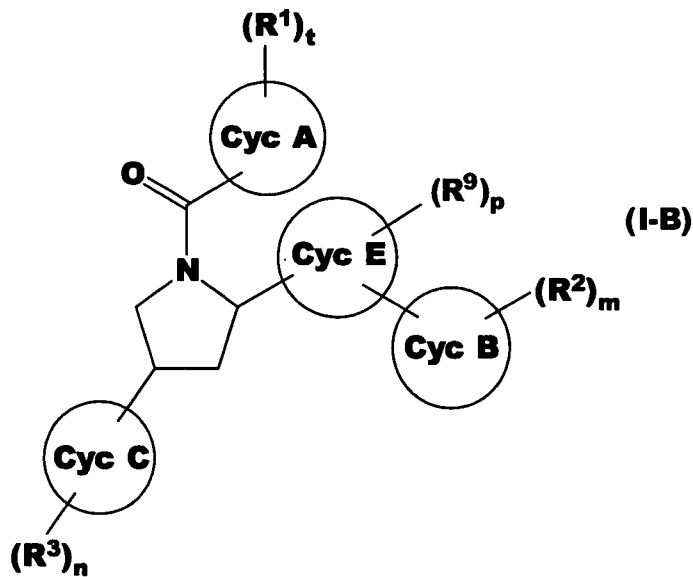
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)。

【0083】 化合物(I-A-11)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)。

【0084】 另一具體例中，本發明之較佳化合物為式(I-B)表示之吡啶酮衍生物：



其中其他符號具有與上文所述相同之意義。較佳，式 (I-B) 中之 Cyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc E、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、 $R^9$  及  $p$  為上文所述之較佳選項。

【0085】 式 (I-B) 之較佳化合物為彼等其中：

Cyc A 表示 C3-C8 環烷基或 C6-C10 芳基；

Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc C 表示 5-至 10-員雜環烷基；

Cyc E 表示 5-至 10-員雜芳基；

【0086】 各  $R^1$  獨立表示如以上所述可視需要經取代之 5-至 10-員雜芳基而該 5-至 10-員雜芳基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4 烷基、-C1-4 伸烷基- $NH_2$  或鹵素；

$t$  表示 0、1 或 2 之整數；

【0087】 各  $R^2$  表示 (1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  烷基、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  烷基、(5) 鹵素、(6)  $-SO_2-C1-4$  烷基或 (7) C1-4 烷氧基；

$m$  表示 0、1 或 2 之整數；

【0088】 各  $R^3$  獨立表示 (1)  $-\text{COO}-\text{Me}$ 、(2) 側氧基、(3)  $-\text{CO}-\text{Me}$ 、(4)  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、(5)  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  或 (6)  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$ ，其中  $\text{R}^6$  為鍵結或  $\text{NH}$  及  $\text{R}^7$  較佳為 C1-4 烷基或 Cyc D，其中 Cyc D 較佳為如以上所述；

$n$  表示 0 或 1 之整數；

各  $\text{R}^9$  表示鹵素；

$p$  表示 0 或 1 之整數。

【0089】 式(I-B)之較佳化合物包含彼等其中：

Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基或哌啶基；

Cyc B 表示苯基或吡啶基；

Cyc C 表示吡咯啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啉基；

Cyc E 表示咪唑基；

【0090】 各  $\text{R}^1$  獨立表示四唑基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、甲基、氯或氟；

$t$  表示 1 或 2 之整數；

【0091】  $\text{R}^2$  表示  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOOMe}$ 、氯、氟、 $\text{SO}_2-\text{Me}$  或甲氧基；

$m$  表示 1 或 2 之整數；

【0092】 各  $\text{R}^3$  獨立表示  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$ ，其中  $\text{R}^6$  為鍵結或  $\text{NH}$  及  $\text{R}^7$  較佳為 C1-4 烷基、環丙基或苯基；

$n$  表示整數 1；

各  $\text{R}^9$  表示氯；

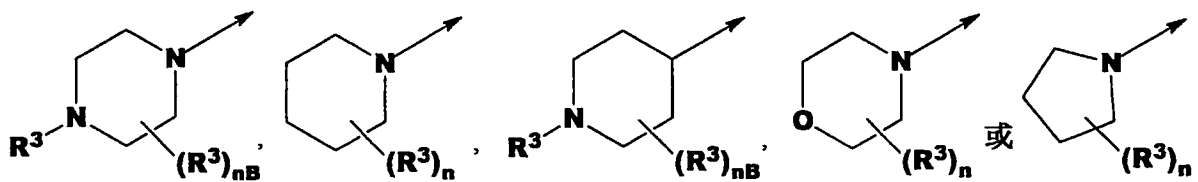
$p$  表示 0 或 1 之整數。

【0093】 式(I-B)之進一步較佳化合物包含彼等其中

Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啉基或吡啶基，更佳為苯基、環己基或哌啶基及  $t$  為 1 及  $R^1$  表示  $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$  或  $-CH_2NH_2$ 。

【0094】 式(I-B)之進一步較佳化合物包含彼等其中 Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基或吡啶基，及  $m$  為 1 及  $R^2$  表示(1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  烷基、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  烷基、(5) 鹵素、(6)  $-SO_2-C1-4$  烷基或(7) C1-4 烷氧基，更佳為  $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOOMe$ 、氯、氟或  $-SO_2-Me$ 。

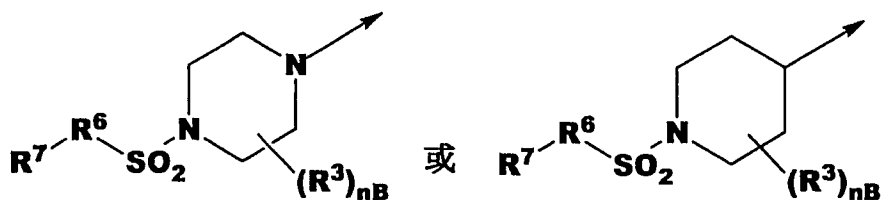
【0095】 式(I-B)之進一步較佳化合物包含彼等其中  $-Cyc\ C-(R^3)_n$  表示



其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中  $n$  為 0，或  $nB$  為 0 及  $R^3$  表示  $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-R^7$  或  $-SO_2-NH-R^7$ 。

【0096】 式(I-B)之進一步較佳化合物包含彼等其中  $-Cyc\ C-(R^3)_n$  表示



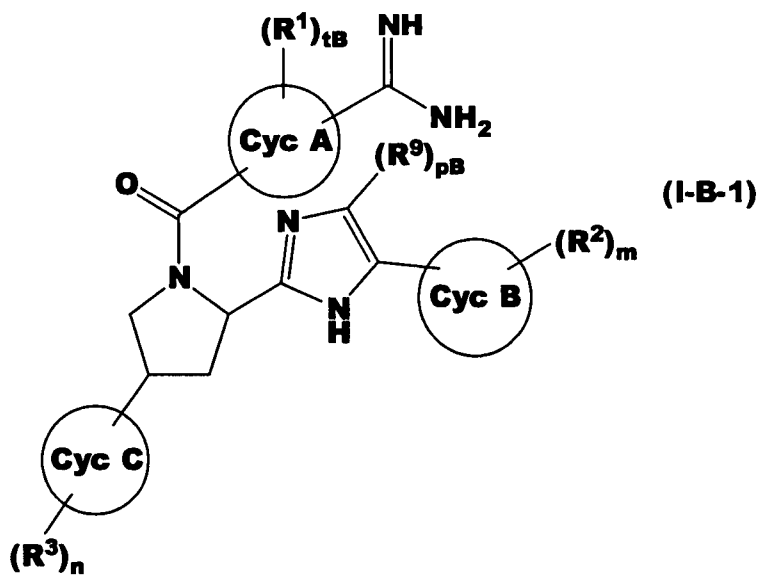
其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中  $nB$

為 0 及  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$  表示  $-\text{SO}_2-\text{R}^7$  或  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}^7$ ，更佳為 nB 為 0 及  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$  表示  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$  烷基或  $-\text{SO}_2$ -環丙基。

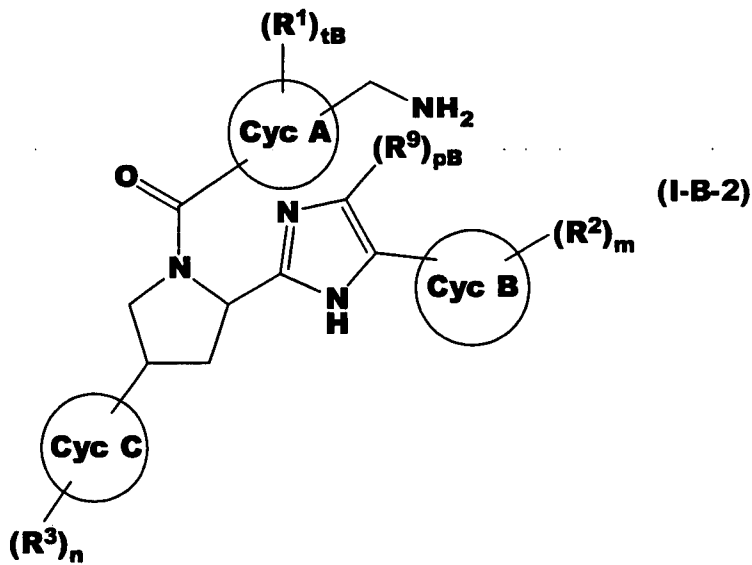
【0097】 式(I-B)之進一步較佳化合物包含化合物(I-B-1)、化合物(I-B-2)、化合物(I-B-3)、化合物(I-B-4)、化合物(I-B-5)、化合物(I-B-6)、化合物(I-B-7)、化合物(I-B-8)、化合物(I-B-9)、化合物(I-B-10)、化合物(I-B-11)、化合物(I-B-12)、化合物(I-B-13)等，

【0098】 化合物(I-B-1)：



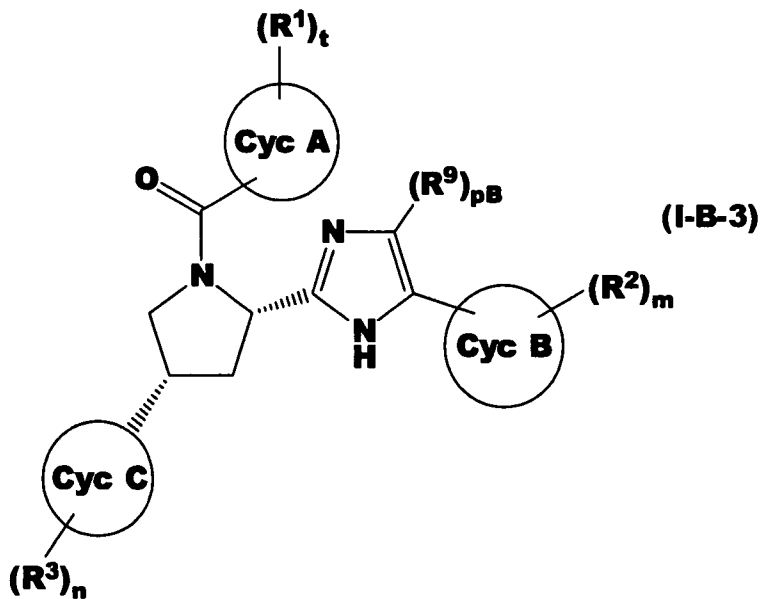
其中 tB 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0，pB 表示 0 或 1 之整數，更佳為 0，及其他符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0099】 化合物(I-B-2)：



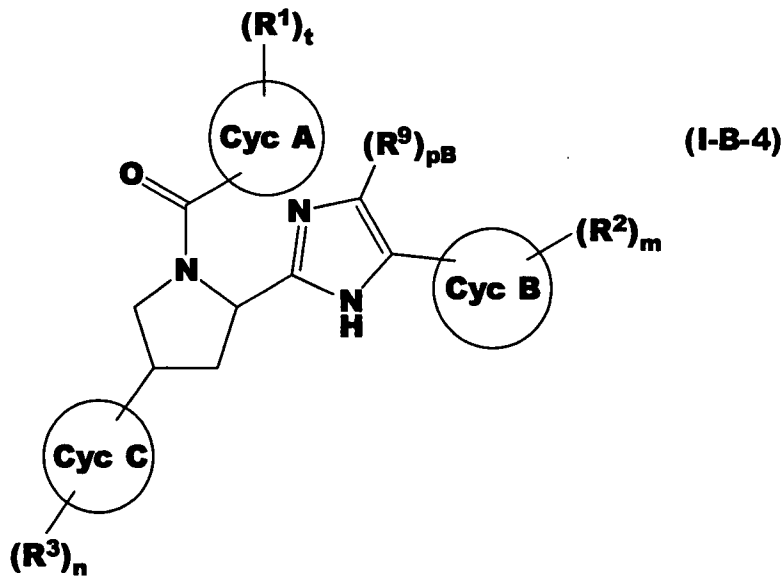
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0100】 化合物(I-B-3)：



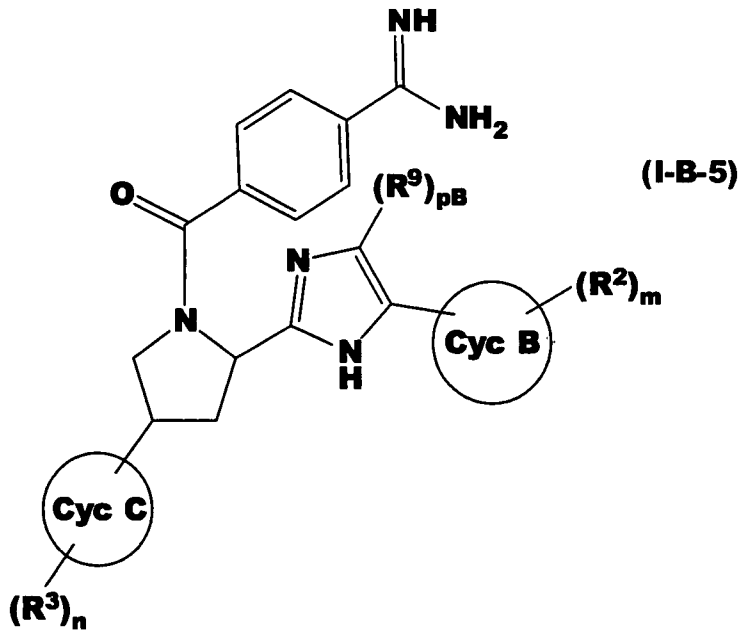
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0101】 化合物(I-B-4)：



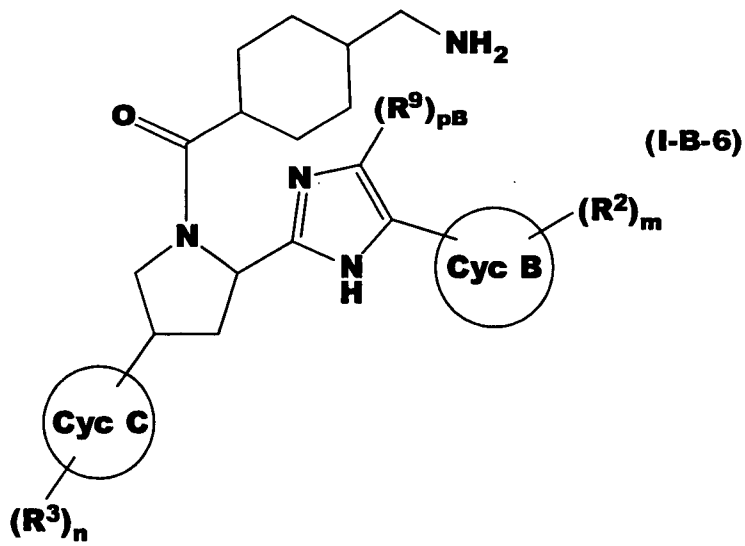
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0102】 化合物(I-B-5)：



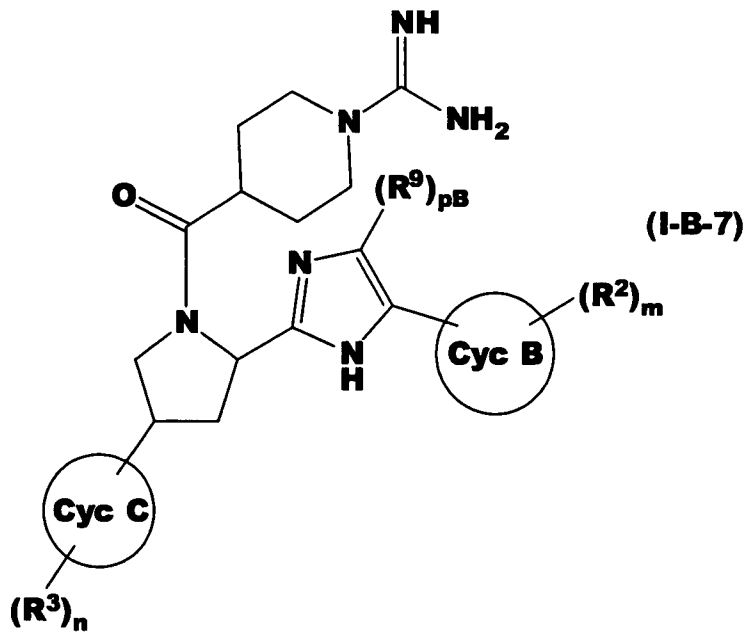
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0103】 化合物(I-B-6)：



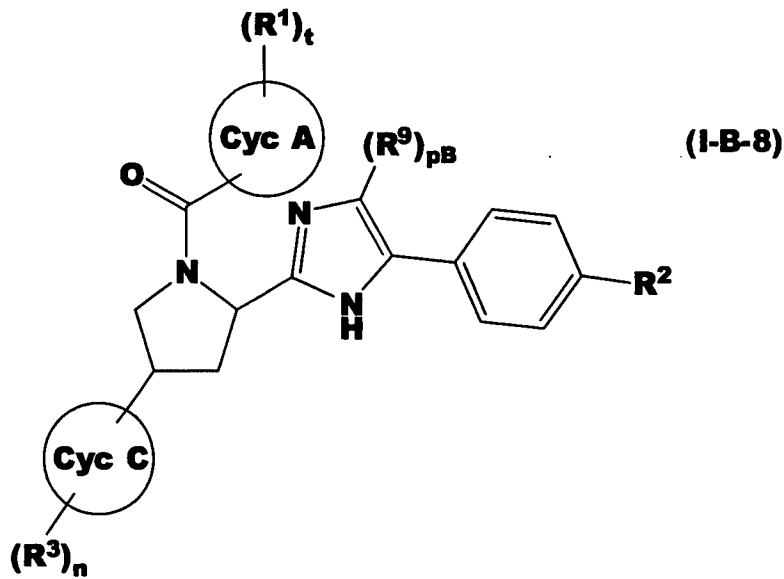
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0104】 化合物(I-B-7)：



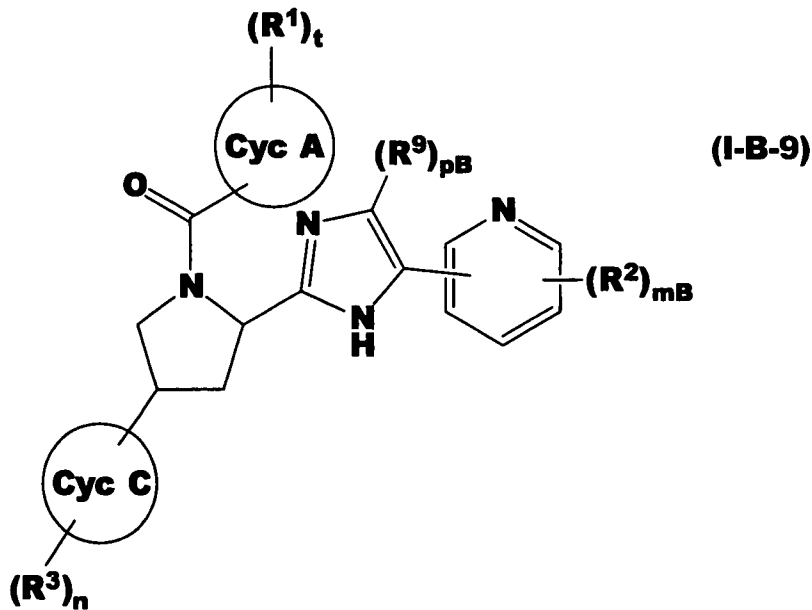
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0105】 化合物(I-B-8)：



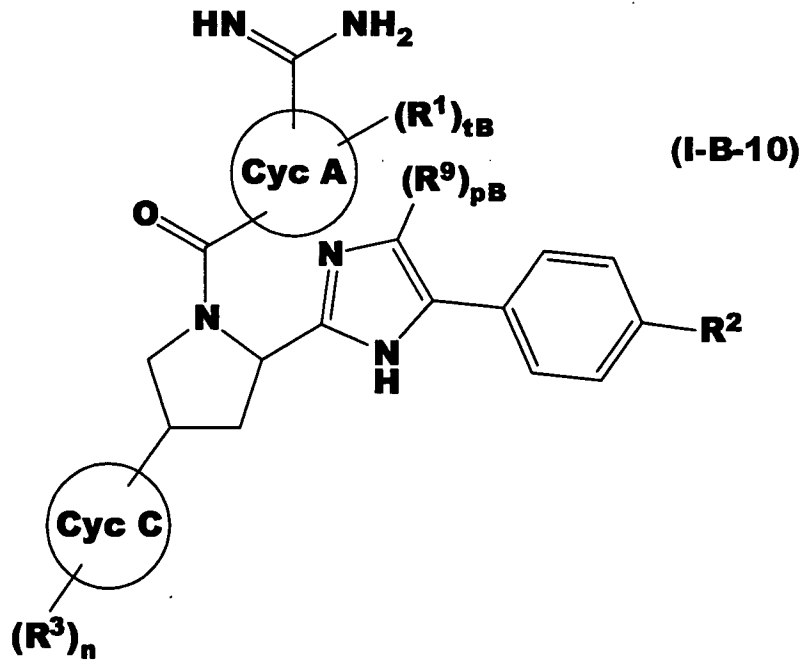
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0106】 化合物(I-B-9)：



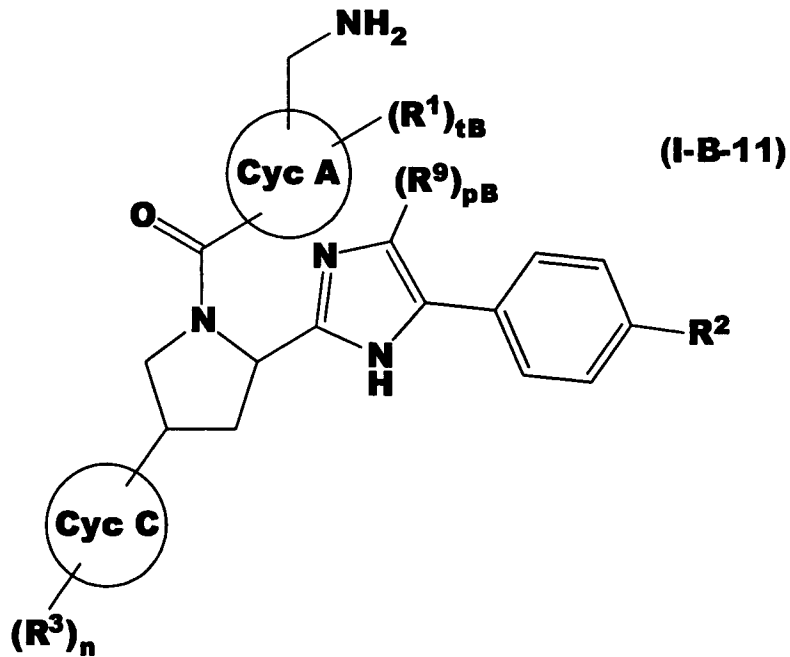
其中  $mB$  表示 0 至 4 之整數，更佳為 0 或 1，及其他符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0107】 化合物(I-B-10)：



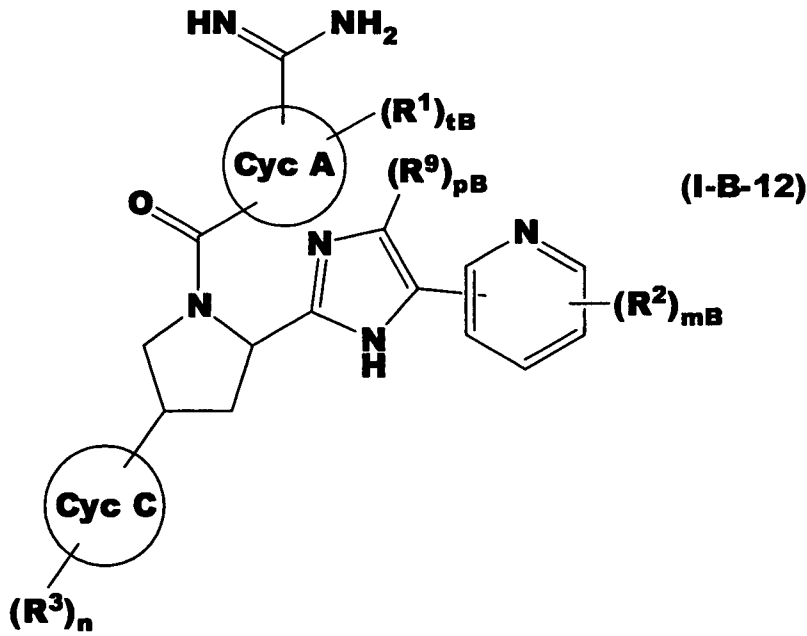
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0108】 化合物(I-B-11)：



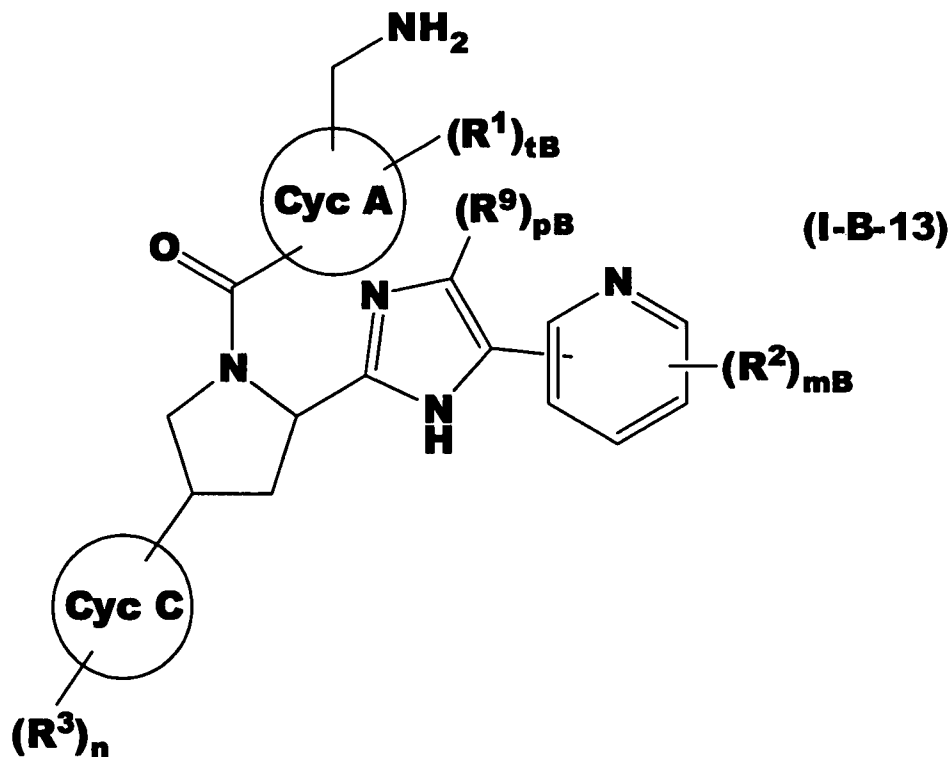
其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0109】 化合物(I-B-12)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

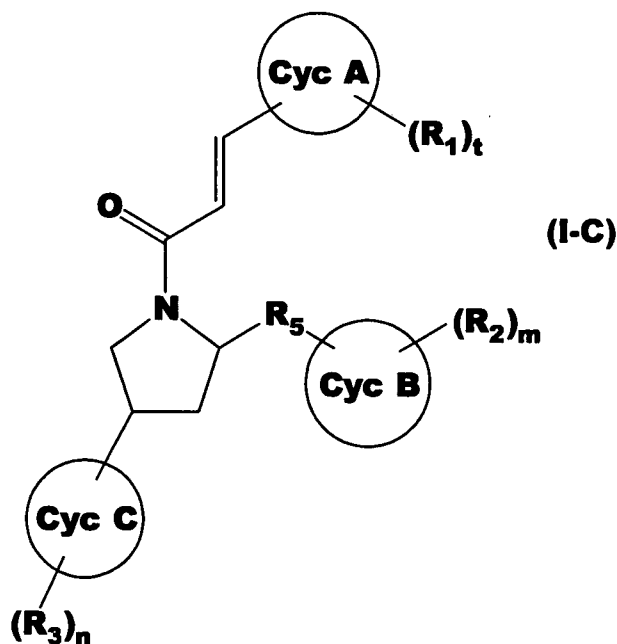
【0110】 化合物(I-B-13)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)。

【0111】 另一具體例中，本發明之較佳化合物為式

(I-C)表示之吡啶酮衍生物：



其中其他符號具有與上文所述相同之意義。較佳地，式(I-C)中之 Cyc A、Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 、 $n$ 及  $R^5$  為上文所述之較佳選項。

【0112】 式(I-C)之較佳化合物為彼等其中：

Cyc A 表示 C3-C8 環烷基或 C6-C10 芳基；

Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc C 表示 5-至 10-員雜環烷基；

各  $R^1$  獨立表示如以上所述可視需要經取代之 5-至 10-員雜芳基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4 烷基、 $-C1-4$  伸烷基- $NH_2$  或鹵素；

$t$  表示 0、1 或 2 之整數；

各  $R^2$  表示 (1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  烷基、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  烷基、(5) 鹵素、(6)  $-SO_2-C1-4$  烷基或 (7) C1-4 烷氧基；

$m$  表示 0、1 或 2 之整數；

各  $R^3$  獨立表示 (1)  $-\text{COO}-\text{Me}$ 、(2) 側氧基、(3)  $-\text{CO}-\text{Me}$ 、(4)  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、(5)  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  或 (6)  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$ ，其中  $\text{R}^6$  為鍵結或  $\text{NH}$  及  $\text{R}^7$  較佳為 C1-4 烷基或 Cyc D，其中 Cyc D 較佳為如以上所述；

$n$  表示 0 或 1 之整數；

$\text{R}^5$  表示 (1)  $-\text{CONH}-$ 、(2) Cyc E 或 (3) 經鹵素取代之 Cyc E。

【0113】 式(I-C)之較佳化合物包含彼等其中：

Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基或哌啶基；

Cyc B 表示苯基或吡啶基；

Cyc C 表示吡咯啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啉基；

各  $\text{R}^1$  獨立表示四唑基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、甲基、氯或氟；

$t$  表示 1 或 2 之整數；

$\text{R}^2$  表示  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOOMe}$ 、氯、氟、 $-\text{SO}_2-\text{Me}$  或甲氧基；

$m$  表示 1 或 2 之整數；

各  $\text{R}^3$  獨立表示  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$ ，其中  $\text{R}^6$  為鍵結或  $\text{NH}$  及  $\text{R}^7$  較佳為 C1-4 烷基、環丙基或苯基；

$n$  表示整數 1；

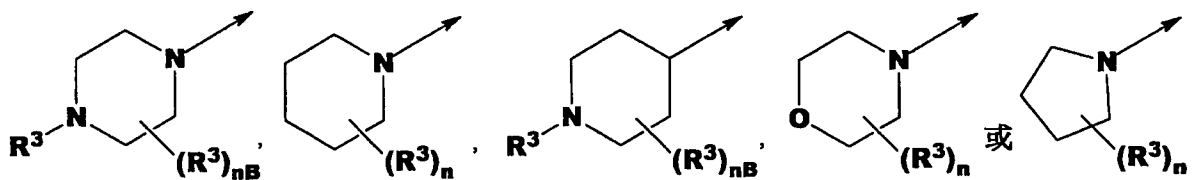
$\text{R}^5$  表示 (1)  $-\text{CONH}-$ 、(2) 咪唑基或 (3) 經氯取代之咪唑基。

【0114】 式(I-C)之進一步較佳化合物包含彼等其中  
Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基、哌啶基或吡啶基，更

佳為苯基， $t$  為 2 及一個  $R^1$  表示如以上所述可視需要經取代之四唑基及另一個  $R^1$  表示鹵素。

【0115】 式(I-C)之進一步較佳化合物包含彼等其中 Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基，更佳為苯基，及  $m$  為 1 及  $R^2$  表示 (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基、(3) -NH<sub>2</sub>、(4) -NHCOO-C1-4 烷基、(5) 鹵素、(6) -SO<sub>2</sub>-C1-4 烷基或 (7) C1-4 烷氧基，更佳為 -COOH、-COOMe、-NHCOOMe、氯、氟、-SO<sub>2</sub>-Me 或甲氧基。

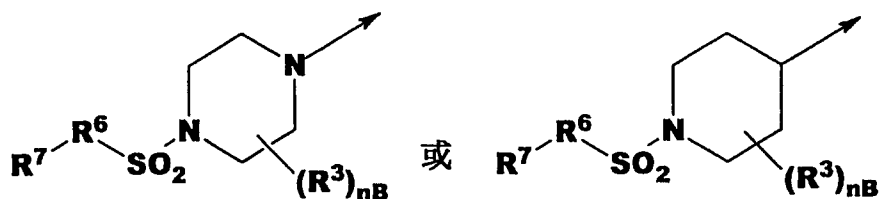
【0116】 式(I-C)之進一步較佳化合物包含彼等其中 -Cyc C -(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示



其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中  $n$  為 0 或  $nB$  為 0 及  $R^3$  表示 -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> 或 -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>。

【0117】 式(I-C)之進一步較佳化合物包含彼等其中 -Cyc C -(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> 表示



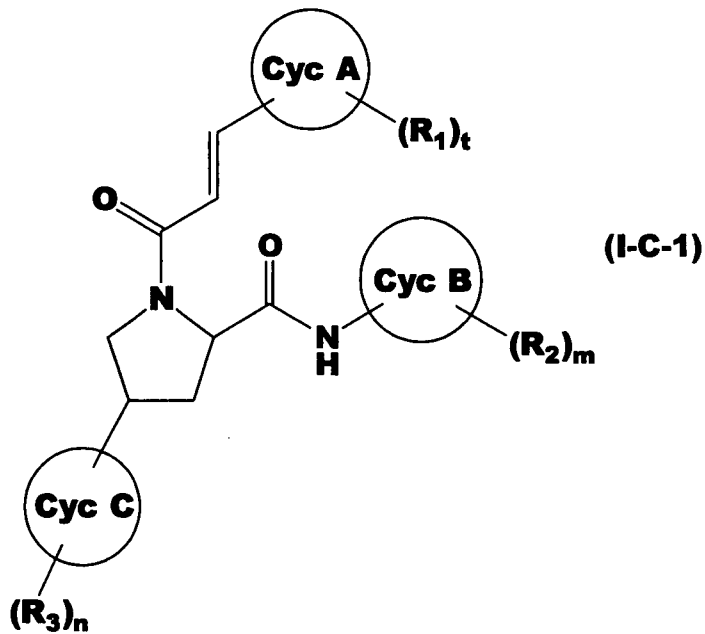
其中箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與上文所述相同之意義，較佳地其中  $nB$  為 0 及 -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup> 表示 -SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> 或 -SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>，更佳  $nB$  為 0

及  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$  表示  $-\text{SO}_2-\text{C}1-4$  烷基或  $-\text{SO}_2$ -環丙基。

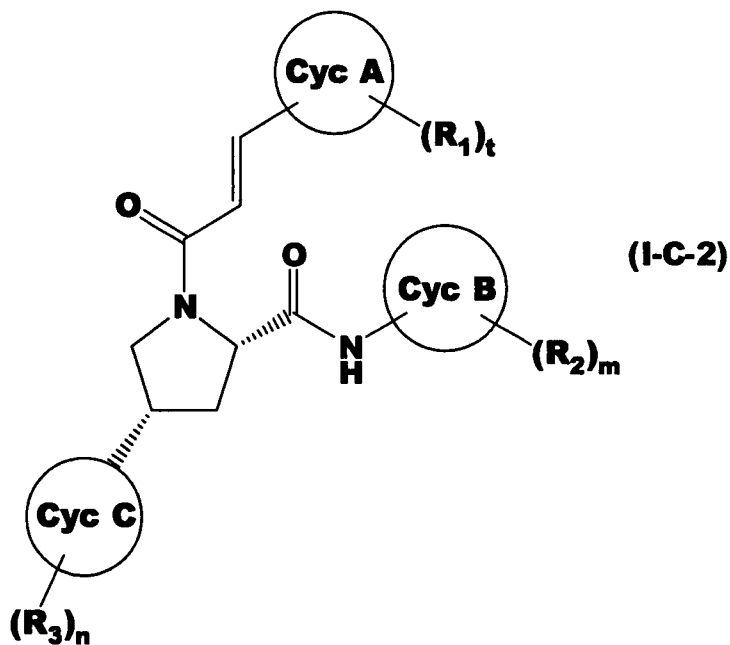
式 (I-C) 之進一步較佳化合物包含化合物 (I-C-1)、化合物 (I-C-2)、化合物 (I-C-3)、化合物 (I-C-4) 等，

化合物 (I-C-1)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

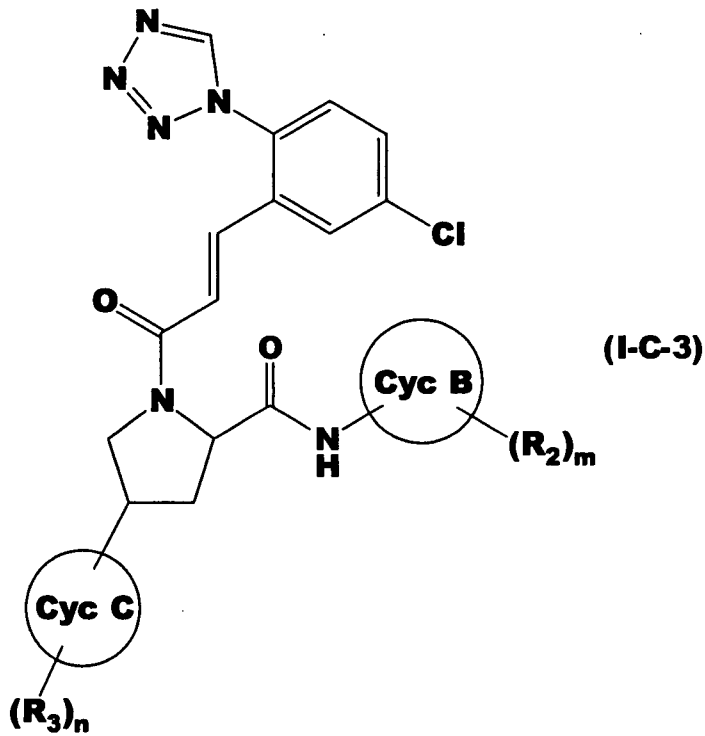
【0118】 化合物 (I-C-2)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之

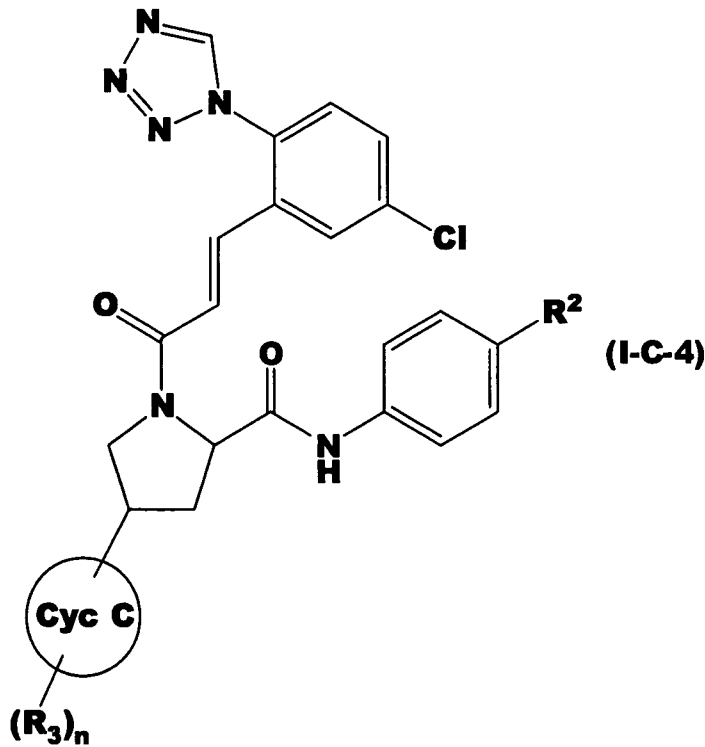
較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0119】 化合物(I-C-3)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之較佳定義(單獨或為任何組合)，

【0120】 化合物(I-C-4)：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義及相同之

較佳定義(單獨或為任何組合)。

如本文所用，一般提及之“式(I)化合物”包含式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物。

【0121】 式(I-A)之特別較佳化合物包含下列化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物及其前藥：

4-[(2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-(4-胍基苯甲醯基(carbamimidamidobenzoyl)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-[[順-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-([反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基]羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-([反-4-甲脒基環己基]羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-(4-

嗎啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

4-([[(3'S,5'S)-1'-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基}-1,3'-  
聯吡咯啉-5'-基]羰基}胺基)苯甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基}-4-(1-  
哌啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰  
基}-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啉基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯  
甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰  
基}-4-[4-(甲氧羰基)-1-哌啉基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯  
甲酸、

4-([[(2S,4S)-4-(4-乙醯基-1-哌啉基)-1-{[反-4-(胺基甲  
基)環己基]羰基}-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基}-4-(4-  
胺甲醯基-1-哌啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基}-4-(3-  
側氧基-1-哌啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

(2S,4S)-1-[(3-氯-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[4-(環丙基磺  
醯基)-1-哌啉基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺、

4-([[(2S,4S)-1-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰  
基}-4-[4-(環丙基磺醯基)-1-哌啉基]-2-吡咯啉基]羰基)胺  
基]苯甲酸、

4-([[(2S,4S)-1-{[4-(胺基甲基)-1-哌啉基]羰  
基}-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啉基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯

甲酸、

4-[[[(2S,4S)-1-[(4-甲脒基-1-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[[[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(乙磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[[[(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[[[(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸、

4-[[[(2S,4S)-1-(4-{N'-[(苯甲氧基)羰基]甲脒基}苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯、

4-[[[(2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸乙酯、

4-[[[(2S,4S)-1-(4-氰基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯及

4-[[[(2S,4S)-1-[4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯。

【0122】 式(I-B)之特別較佳化合物包含下列化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物及其前藥：

[4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]

胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-[[順-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-[(4-甲脒基-1-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-({反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-({4-[(甲胺基)甲基]環己基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-({反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)[(2S,4S)-2-(4-氯-5-苯基-1H-咪唑-2-基)-4-(4-嗎啶基)-1-吡咯啶基]甲酮、

[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

[4-(2-((2S,4R)-1-{{4-(胺基甲基)環己基}羰基}-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-1-[(2S,4S)-4-(4-嗎

啉基)-2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯啉基]-2-丙烯-1-酮、  
 [4-(2-((2S,4R)-1-{[4-(胺基甲基)-1-哌啉基]羰  
 基}-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啉基]-2-吡咯啉基}-4-氯-1H-咪唑  
 -5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-氯-5-苯基-1H-咪唑-2-基)-4-(4-嗎  
 啉基)-1-吡咯啉基]-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯  
 -1-酮及

4-[(2S,4R)-2-[5-(6-胺基-3-吡啉基)-1H-咪唑-2-  
 基]-4-(1-甲磺醯基-4-哌啉基)吡咯啉-1-羰基]哌啉-1-甲脒。

【0123】 式(I-C)之特別較佳化合物包含下列化  
 合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物及其前藥：

4-[(2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-  
 丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啉基]-2-吡咯啉基]羰基)  
 胺基]苯甲酸、

[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)  
 苯基]-2-丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啉基]-2-吡咯啉  
 基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

4-(((2S,4S)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-  
 丙烯醯基)-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉基]羰基)胺基)苯甲酸甲  
 酯、

4-(((2S,4S)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-  
 丙烯醯基)-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉基]羰基)胺基)苯甲酸、

(2S,4S)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯  
 醯基)-N-苯基-4-(4-胺磺醯基-1-哌啉基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-4-[4-(苯基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-N-(3-吡啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-[(3S)-3-甲基-4-胺磺醯基-1-哌啶基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-(4-甲氧基)-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(3R,3'S,5'S)-1'-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-3-(胺磺醯基胺基)-1,3'-聯吡咯啉-5'-甲醯胺、

(2S,4S)-N-(1H-苯并三唑-6-基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(2S,4S)-N-(3-氯基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-1-[(2S,4S)-4-(4-嗎啶基)-2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯啉基]-2-丙烯-1-酮、

(2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-氯-5-苯基-1H-咪唑-2-基)-4-(4-嗎




啉基)-1-吡咯啉基]-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯-1-酮、

(2S,4S)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉甲醯胺及

(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2-吡咯啉甲醯胺。

【0124】 含有一種或多種手性中心之本發明化合物可以鏡像異構物或非鏡像異構物之純粹形式或以異構物之混合物形式使用。為避免存疑，本發明化合物可以任何互變異構物之形式使用。

【0125】 除非另有特別提及，否則本發明包含所有異構物。例如，烷基、烯基、炔基、烷氧基及硫代烷基可為直鏈或支鏈。此外，本發明包含由於雙鍵、環及稠合環而發生之所有異構物(E-、Z-、順-及反-形式)、由於不對稱碳原子之存在等而發生之異構物(R-、S-、 $\alpha$ -及 $\beta$ -組態、鏡像異構物及非鏡像異構物)、具有旋光性(D-、L-、d-及l-形式)之光學活性物質、經層析分離之極性化合物(極性較高化合物及極性較低化合物)、平衡化合物、旋光異構物、其等任何比例之混合物及消旋混合物。

【0126】 根據本發明，記號  表示 $\alpha$ -組態、記號  表示 $\beta$ -組態及記號  表示 $\alpha$ -組態、 $\beta$ -組態或其等之混合。混合物中 $\alpha$ -組態及 $\beta$ -組態之比率無特別限制。

【0127】 鹽類：

式(I)化合物之鹽類包含所有無毒性鹽類或藥學上可接受之鹽類。關於藥學上可接受之鹽類，以低毒性且可溶於水者為較佳。式(I)化合物之合適之鹽類實例為與鹼金屬(諸如鉀、鈉及鋰)所成之鹽、與鹼土金屬(諸如鈣及鎂)所成之鹽、銨鹽(諸如銨鹽、四甲基銨鹽及四丁基銨鹽)、與有機胺(諸如三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊胺、苯甲胺、苯乙胺、哌啶、單乙醇胺、二乙醇胺、三(羥甲基)甲胺、離胺酸、精胺酸及 N-甲基-D-還原葡萄糖胺)所成之鹽及酸加成鹽(諸如無機酸鹽(如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽)及有機酸鹽(如，甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、反-丁烯二酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、異硫磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽及葡萄糖酸鹽)等)。本發明化合物之鹽包含溶劑合物，亦包含與上述鹼(土)金屬鹽、銨鹽、有機胺鹽及酸加成鹽所成之溶劑合物。溶劑合物較佳為低毒性及水溶性。合適之溶劑合物之實例為與水所成及與醇類溶劑(諸如乙醇)所成之溶劑合物。本發明化合物係經已知方法轉化成低毒性鹽類或藥學上可接受之鹽類。

【0128】 此外，鹽包含四級銨鹽。式(I)表示之化合物之四級銨鹽為式(I)表示之化合物之氮經  $R^0$  ( $R^0$  為 C1-8 烷基或經苯基取代之 C1-8 烷基)四級化而成之化合物。

【0129】 鹽亦包含 N-氧化物。本發明化合物可經已知方法轉化成 N-氧化物。N-氧化物為式(I)表示之化合物之

氮經氧化而成之化合物。

【0130】 前藥：

式(I)化合物之前藥意指在生物體中經由與酵素、胃酸等反應而轉化成式(I)化合物之化合物。例如，關於式(I)化合物之前藥，當式(I)化合物具有胺基時，為化合物其中之胺基，例如，經醯化、烷化或磷酸化(如，化合物其中式(I)化合物之胺基經二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化等)；當式(I)化合物具有羥基時，為化合物其中之羥基，例如，經醯化、烷化、磷酸化或硼化(如，化合物其中式(I)化合物之羥基經乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、反-丁烯二醯化、丙胺醯化或二甲基胺基甲基羰基化)；當式(I)化合物具有甲脒基時，為化合物其中之甲脒基，例如，經羥化、醚化或胺甲酸酯化(如，化合物其中式(I)化合物之甲脒基經 N,N'-二羥基化、N-甲氧羰基化、N-2,2,2-三氯乙氧羰基化、N-乙硫基羰基化、N-苯甲氧基羰基化、N-(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊-4-烯-1-基)-甲氧羰基化、N-苯氧基羰基化、N-(4-氟苯氧基)羰基化、N-(4-甲氧苯氧基)羰基化、1-乙醯氧基乙氧羰基化、N-乙氧羰基氧基化等)；及當式(I)化合物具有羧基時，為化合物其中之羧基，例如，經酯化或醯胺化(如，化合物其中式(I)化合物之羧基經轉化為乙酯、苯酯、苯乙酯、羧甲酯、二甲基胺基甲酯、三甲基乙

醯基氧基甲酯、乙氧羰基氧基乙酯、酞酯、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯、環己基氧基羰基乙酯或甲醯胺)。可經由本來已知之方法製造彼等化合物。式(I)化合物之前藥可為水合物或是非水合物。式(I)化合物之前藥亦可為於 “Iyakuhin no kaihatsu, Vol.7 (Bunshi-sekkei), pp. 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990” 中說明之生理條件下轉化為式(I)化合物之化合物。再者，式(I)化合物亦可經由放射線同位素(諸如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  等)標記。

【0131】 製備本發明化合物之製程：

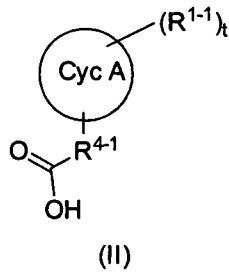
例如，可根據下列反應圖示而製備本發明化合物。

【0132】 可經由已知之方法製備式(I)表示之本發明化合物，例如，組合下列方法之方法、根據此等方法之方法、實施例所說明之方法及/或 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 中所說明之方法等，這些方法係經適當之修改而用於下列各製備方法中。可使用起始材料之鹽類。

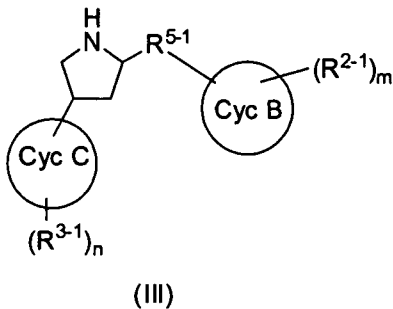
【0133】 亦要認清在此領域中計劃任何合成途徑之另一主要考量為明智選擇用於保護存在於此發明所說明之化合物中之反應官能基團之保護基。可經由，例如，T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 中所說明之方法來進行保護反應。

【0134】 可自式(II)表示之化合物製備式(I)表示之

化合物，式(II)：



其中  $R^{1-1}$  及  $R^{4-1}$  分別與  $R^1$  及  $R^4$  具有相同意義。在與式(III)表示之化合物之醯胺化過程期間，如果需要保護，則當另外之羧基或胺基存在時其係受保護，式(III)：



其中  $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$  及  $R^{5-1}$  分別與  $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^5$  具有相同意義。如果需要保護，則當另外之羧基、羥基或胺基存在時其係受保護。

【0135】 醯胺化為眾所周知之反應。例如，式(II)表示之化合物與式(III)表示之化合物之反應，其中所有記號具有與上文所述相同之意義，該反應由下列者例示：

- (1) 使用酸性鹵化物之反應程序，
- (2) 使用混合酸酐之反應程序，及
- (3) 使用縮合劑之反應程序。

【0136】 該等反應程序之具體參考，

(1) 實際進行採用酸性鹵化物之反應程序，例如，於有機溶劑(如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、二甲

氧乙烷等)中，在溫度約 $-20^{\circ}\text{C}$ 至回流溫度，使羧酸與酸性鹵化劑(如，草醯氯、亞硫醯氯等)反應，隨後於有機溶劑(如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯等)中或無溶劑，在鹼(如，吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、4-二甲氨基吡啶、二異丙基乙胺等)存在下，在溫度約 $0$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ ，使所得酸性鹵化物與胺反應。替代地，可於有機溶劑(如，1,4-二氧雜環己烷、四氫呋喃、二氯甲烷等)中，在相轉移觸媒(如，氯化四丁基銨、氯化三乙基苯甲基銨、氯化三正辛基甲基銨、氯化三甲基癸基銨、氯化四甲基銨、氯化三甲基癸基銨、氯化四甲基銨等)存在或不存在下，在溫度約 $0$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ ，同時使用水性鹼溶液(如，水性碳酸氫鈉或氫氧化鈉溶液等)，使所得酸性鹵化物與胺反應而進行該程序。

(2) 實際進行採用混合酸酐之反應程序，例如，於有機溶劑(如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃等)中或無溶劑，在鹼(如，吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、4-二甲氨基吡啶、二異丙基乙胺等)存在下，在溫度約 $0$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ ，使羧酸與酸性鹵化物(如，三甲基乙醯氯、甲苯磺醯氯、甲磺醯氯等)或酸衍生物(如，氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯等)反應，隨後於有機溶劑(如，氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃等)中，在溫度約 $0$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ ，使所得混合酸酐與胺反應。

(3) 進行使用縮合劑之反應程序，例如，於有機溶劑(如，氯仿、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、二乙醚、四氫

呋喃等)中或無溶劑，在鹼(如，吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、二甲基苯胺、4-二甲胺基吡啶等)存在或不存在下，使用縮合劑(如，1,3-二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳二亞胺(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡啶碘化物、1,1'-丙基膦酸酐(1-丙烷膦酸環酐，PPA)、2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)等)及使用或不使用1-羥基苯并三唑(HOBT)，在溫度約0至40°C，使羧酸與胺反應。

● **【0137】** 式(I)表示之本發明化合物之合成程序中，當羧基、羥基或胺基之保護基存在時，可在適當之合成階段進行脫保護反應。

**【0138】** 羧基、羥基或胺基之保護基之脫保護反應為眾所周知及包含，例如，

- (1) 經由鹼水解之脫保護反應、
- (2) 酸性條件下之脫保護反應、
- (3) 經由氫解之脫保護反應、
- (4) 矽基之脫保護反應、
- (5) 使用金屬之脫保護反應、
- (6) 使用金屬錯合物之脫保護反應，等。

● **【0139】** 詳細說明該等方法：

(1) 例如，於有機溶劑(甲醇、四氫呋喃、1,4-二氧雜環己烷等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等)、碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)或其溶液或其混合

物，在溫度 0 至 40°C，進行經由鹼水解之脫保護反應。

(2) 例如，於有機溶劑(二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧雜環己烷、乙酸乙酯、苯甲醚等)中，使用有機酸(乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)或無機酸(鹽酸、硫酸等)或其混合物(氫溴酸/乙酸等)，在 2,2,2-三氟乙醇存在或不存在下，在溫度 0 至 100°C，進行酸性條件下之脫保護反應。

(3) 例如，於溶劑(如，醚類諸如四氫呋喃、1,4-二氧雜環己烷、二甲氧乙烷、二乙醚等；醇類諸如甲醇、乙醇等；苯類諸如苯、甲苯等；酮類諸如丙酮、甲基乙基酮；腈類諸如乙腈等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；水、乙酸乙酯、乙酸或其兩種或更多種之混合物等)中，在觸媒(鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、氧化鈀、雷氏鎳等)存在下，在正常或增壓之氫氛圍下，或在甲酸鈹存在下，在溫度 0 至 200°C，進行經由氫解之脫保護反應。

(4) 例如，於與水互溶之有機溶劑(四氫呋喃、乙腈等)中，使用氟化四丁基鈹，在溫度 0 至 40°C，進行矽基之脫保護反應。

(5) 例如，於酸性溶劑(乙酸、pH 4.2 至 7.2 之緩衝劑或其混合溶液及有機溶劑諸如四氫呋喃等)中，在鋅粉存在下，於溫度 0 至 40°C，視需要在音波振動下，進行使用金屬之脫保護反應。

(6) 例如，於有機溶劑(二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、1,4-二氧雜環己烷、乙醇等)、

水或其混合物中，在捕集試劑(氫化三丁基錫、三乙基矽烷、二甲基環己二酮(dimedone)、嗎啉、二乙胺、吡咯啉、1,3-二甲基巴比妥酸等)、有機酸(乙酸、甲酸、2-乙基己烷羧酸等)及/或有機酸之鹽(2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)存在下，在磷試劑(三苯基磷等)存在或不存在下，使用金屬錯合物四(三苯基磷)鈮(O)、雙(三苯基磷)-二氯化鈮(II)、乙酸鈮(II)、三(三苯基磷)-氯化銻(I)等)，於溫度 0 至 40°C，進行使用金屬錯合物之脫保護反應。

● 【0140】 除了上述以外，可經由，例如，T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 中所說明之方法進行脫保護反應。

【0141】 羧基之保護基包含，例如，甲基、乙基、烯丙基、第三丁基、三氯乙基、苯甲基(Bn)、苯甲醯甲基、對甲氧苯甲基、三苯甲基、2-氯三苯甲基或含有這些結構之固體載體等。

● 【0142】 羥基之保護基包含，例如，甲基(Me)、三苯甲基(Tr)、甲氧甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧乙氧甲基(MEM)、2-四氫吡喃基(THP)、三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TEOS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、三甲基乙醯基(Pv)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基(PMB)、烯丙氧羰基(Alloc)或 2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)等。

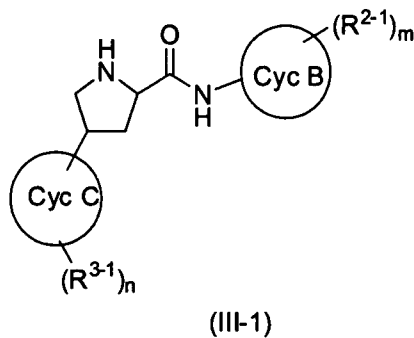
【0143】 胺基之保護基包含，例如，苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯基)

乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙醯基、9-苄基甲氧羰基(FMoc)、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基、苯甲氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)等。

【0144】 羧基、羥基或胺基之保護基不限於以上所述者，但是包含容易及選擇性脫保護之基團。例如，T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 中說明之基團者。

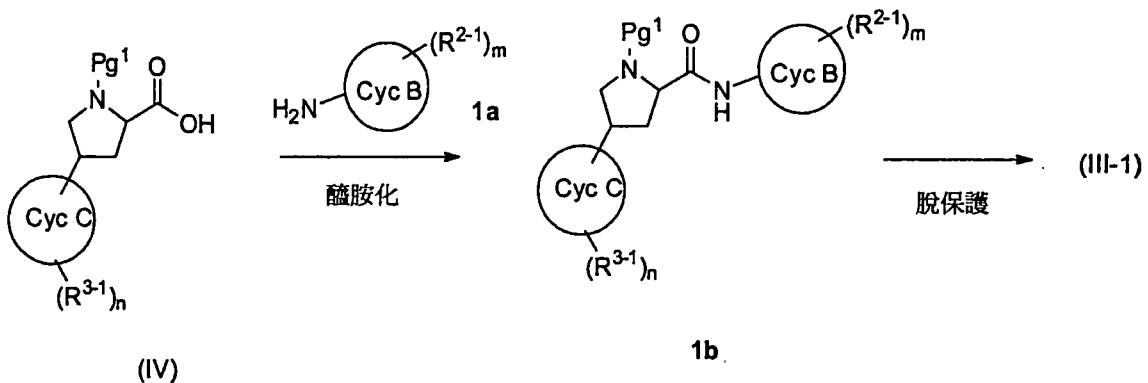
【0145】 所屬領域之熟練技術人員易瞭解，經由選擇此等脫保護反應可容易地製備本發明之目標化合物。

【0146】 1) 式(III)之化合物其中  $R^{5-1}$  表示氮原子連接 Cyc B 之羧醯胺，即，式(III-1)表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義，可如反應圖示 1 中所概述而製備：

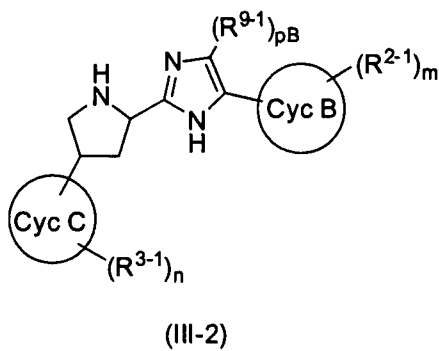
【0147】 反應圖示 1



其中  $Pg^1$  表示上文所述之胺基保護基及其他符號具有與上文所述相同之意義。

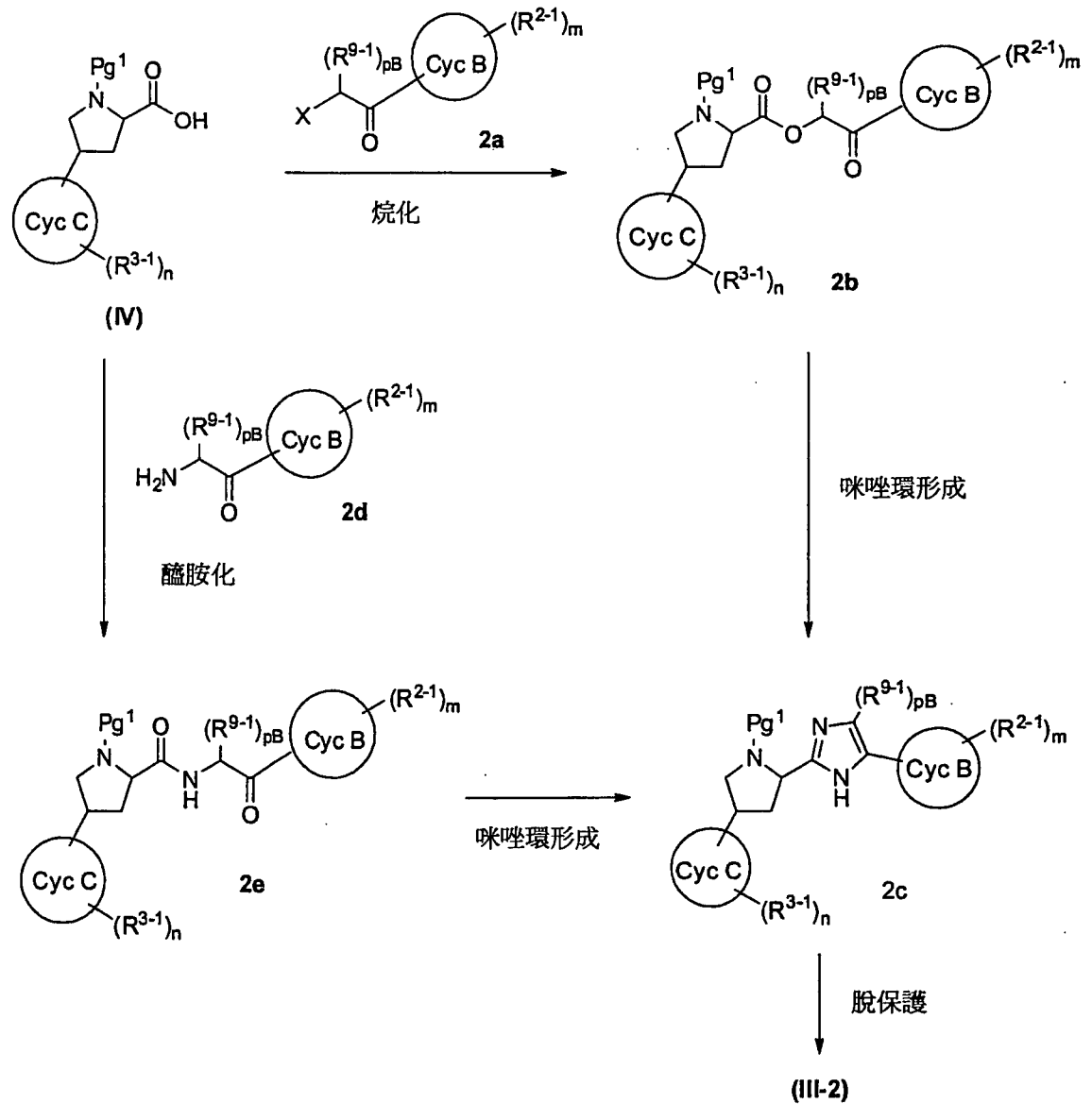
【0148】 反應圖示 1 中，可經由如上文所述之醯胺化反應將式(IV)表示之化合物與式 1a 表示之胺化合物縮合而製造式 1b 表示之化合物。式 1b 表示之化合物可經如上文所述之脫保護反應轉化成式(III-1)表示之胺化合物。

【0149】 2) 式(III)之化合物其中  $R^{5-1}$  表示在 4-位置連接 Cyc B 之咪唑，即，式(III-2)表示之化合物：



其中  $R^{9-1}$  具有與  $R^9$  相同之意義，及其他符號具有與上文所述相同之意義，可如反應圖示 2 中所概述而製備：

【0150】 反應圖示 2



其中 X 表示氟、氯、溴或碘，及其他符號具有與上文所述相同之意義。

【0151】 反應圖示 2 中，式(IV)表示之化合物至式 2b 表示之化合物之反應為烷化反應。

【0152】 烷化反應為眾所周知。例如，可在溶劑諸如 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、丙酮或乙腈中，在鹼諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、N,N-二異丙基乙胺或三乙胺存在下，於  $-20^{\circ}\text{C}$  至回流溫度進行式(IV)表示之化合物與式 2a 表示之化合物之烷化

反應而形成式 2b 表示之化合物，其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0153】 式 2b 表示之化合物至式 2c 表示之化合物之反應為咪唑形成反應。

【0154】 咪唑形成反應為眾所周知。例如，式 2b 表示之化合物可在乙酸鉍或三氟乙酸鉍存在下，於適當溶劑諸如二甲苯、甲苯或乙酸中經加熱及/或微波輻射而轉化成式 2c 之化合物。

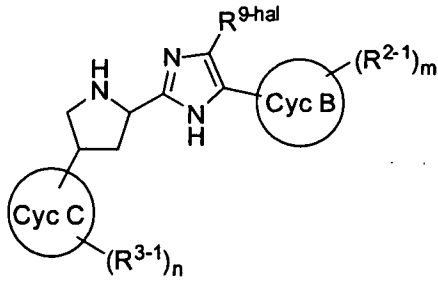
【0155】 替代地，可自式 2e 表示之化合物製備式 2c 表示之化合物。式(IV)表示之化合物至式 2e 表示之化合物之反應為醯胺化反應。

【0156】 可經由如上文所述之方法進行式(IV)表示之化合物與式 2d 表示之化合物之醯胺化反應。

【0157】 式 2e 表示之化合物至式 2c 表示之化合物之反應為咪唑形成反應。可經由如上文所述之方法進行咪唑形成反應。

【0158】 式 2c 表示之化合物可經由如上文所述之脫保護反應而轉化成式(III-2)表示之胺化合物。

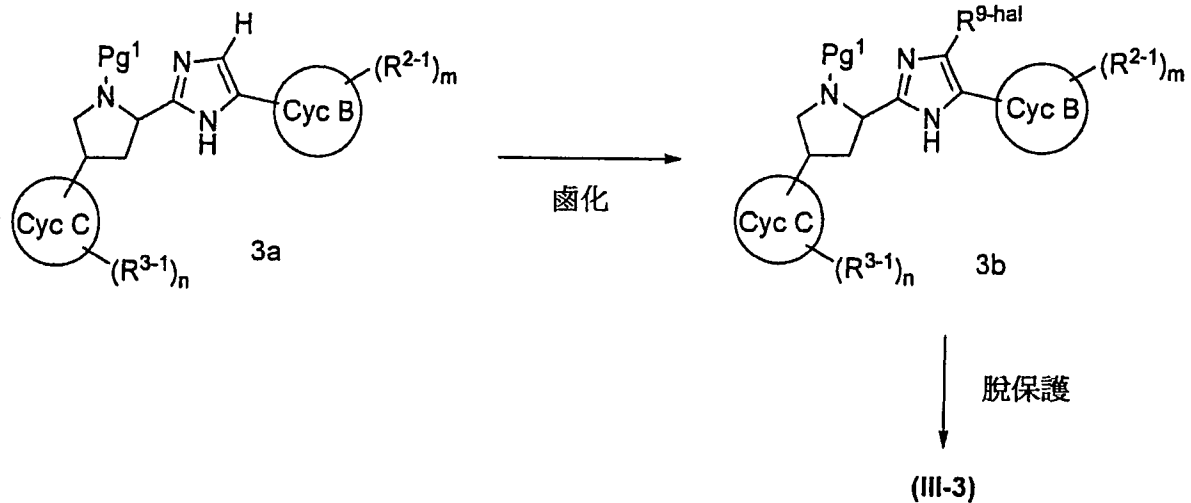
【0159】 3) 式(III)之化合物其中  $R^5$  表示在 4-位置連接 Cyc B 且具有  $R^{9-hal}$  之咪唑環，即，式(III-3)表示之化合物：



(III-3)

其中  $R^{9-hal}$  表示氟、氯、溴或碘，及其他符號具有與上文所述相同之意義，可如反應圖示 3 中所概述而製備：

【0160】 反應圖示 3



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

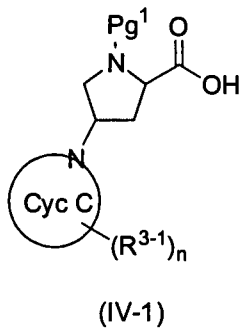
【0161】 反應圖示 3 中，式 3a 表示之化合物至式 3b 表示之化合物之反應為鹵化反應。

【0162】 鹵化反應為眾所周知。例如，式 3a 表示之化合物在適當之溶劑諸如乙腈、氯仿或四氫呋喃中， $-20^{\circ}\text{C}$  至回流溫度，與溴化劑或氯化劑諸如 N-溴琥珀醯亞胺、N-氯琥珀醯亞胺或 1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲反應而提供式 3b 表示之化合物。

【0163】 式 3b 表示之化合物可經由如上文所述之脫

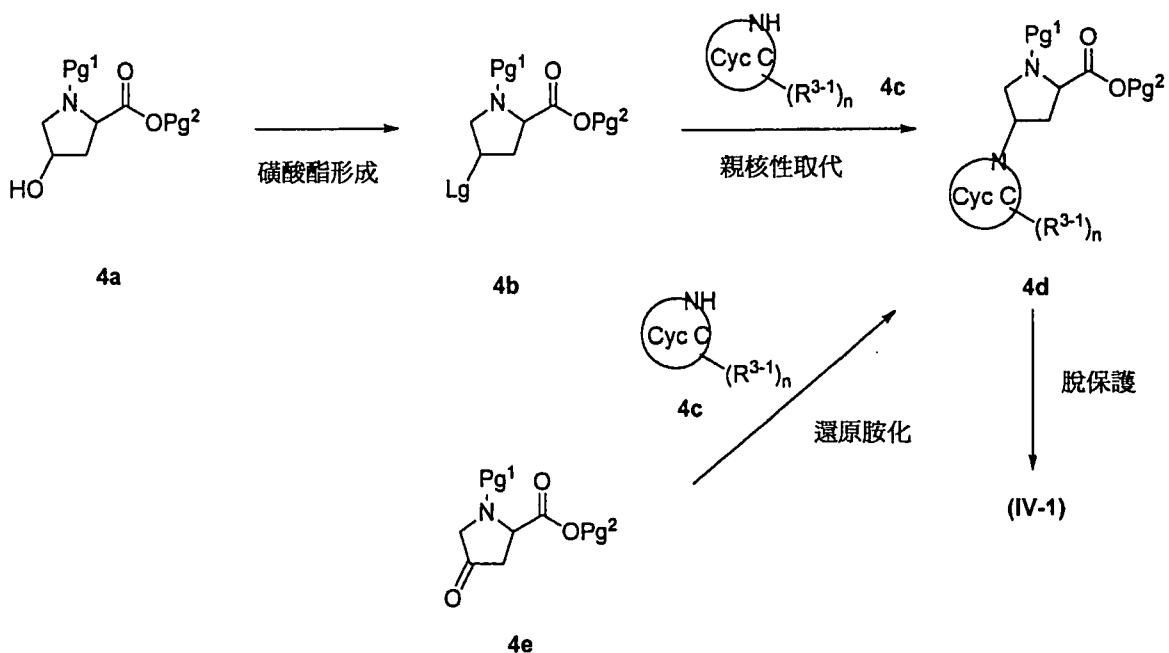
保護反應而轉化成式(III-3)表示之胺化合物。

【0164】 4) 式(IV)之化合物其中 Cyc C 係經氮原子連接至吡咯啉環，即，式(IV-1)表示之化合物：



其中所有符號具有與上文所述相同之意義，可如反應圖示 4 中所概述而製備：

【0165】 反應圖示 4



其中  $Pg^2$  表示上述之羧基保護基及 Lg 表示三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯及其他符號具有與上文所述相同之意義。

【0166】 反應圖示 4 中，式 4a 表示之化合物至式 4b

表示之化合物之反應為磺酸酯形成反應。

【0167】 磺酸酯形成反應為眾所周知。例如，在溶劑諸如四氫呋喃或二氯甲烷中，在鹼諸如 N,N-二異丙基乙胺或三乙胺存在下，於 -20°C 至回流溫度用磺化試劑諸如三氟甲磺酸酐、對甲苯磺醯氯或甲磺醯氯處理式 4a 表示之化合物而提供式 4b 表示之化合物。

【0168】 式 4b 表示之化合物至式 4d 表示之化合物之反應為親核性取代反應。

【0169】 親核性取代反應為眾所周知。例如，可在溶劑諸如第三丁醇或 N,N-二甲基甲醯胺中，在鹼諸如 N,N-二異丙基乙胺或三乙胺存在下，於 -20°C 至回流溫度進行化合物 4b 與化合物 4c 之親核性取代反應而提供式 4d 表示之化合物。

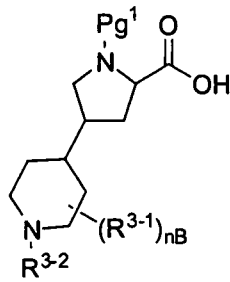
【0170】 替代地，可自式 4e 表示之化合物製備式 4d 表示之化合物。式 4d 表示之化合物至式 4e 表示之化合物之反應為還原胺化反應。

【0171】 可在溶劑諸如甲醇、四氫呋喃、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或乙酸中，在還原劑諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉存在下，於 -20°C 至回流溫度進行式 4e 表示之化合物與式 4c 表示之化合物之還原胺化反應而提供式 4d 表示之化合物。

【0172】 式 4d 表示之化合物可經由如上文所述之脫保護反應而轉化成式(IV-1)表示之胺化合物。

【0173】 5) 式(IV)之化合物其中 Cyc C 為適當取代

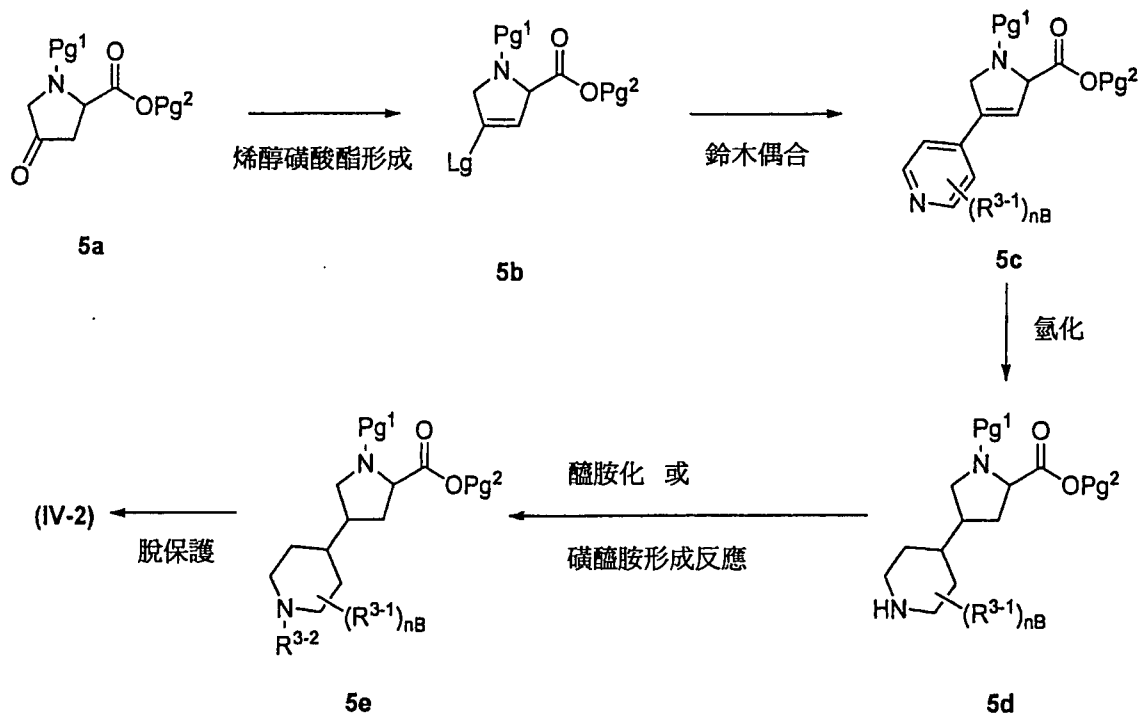
之哌啶環，且在哌啶環之 4-位置連接至吡咯啶環，即，式 (IV-2) 表示之化合物：



(IV-2)

其中  $R^{3-1}$  及  $R^{3-2}$  具有與  $R^3$  相同之意義，限制條件為  $R^{3-1}$  及  $R^{3-2}$  中之羧基、羥基或胺基如需要可受保護，可如反應圖示 5 中所概述而製備：

【0174】 反應圖示 5



其中所有符號具有與上文所述相同之意義。

【0175】 反應圖示 5 中，式 5a 表示之化合物至式 5b 表示之化合物之反應為烯醇磺酸酯形成反應。

【0176】 烯醇磺酸酯形成反應為眾所周知。例如，於溶劑諸如四氫呋喃或二氯甲烷中，在鹼諸如二異丙胺鋰或雙(三甲基矽基)醯胺鈉存在下，在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 用磺化試劑諸如三氟甲磺酸酐、N-苯基三氟甲磺醯亞胺、2-[N,N-雙(三氟甲磺醯基)胺基]吡啶、對甲苯磺醯氯、三氟甲磺酸酐、對甲苯磺醯氯及甲磺醯氯處理式 5a 表示之化合物而提供式 5b 表示之化合物。

【0177】 在鹼諸如無水碳酸銨、氟化銨、碳酸鈉或磷酸鉀存在下，在溶劑諸如 1,4-二氧雜環己烷、N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砷中，使用觸媒諸如四(三苯基膦)鈀(O)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)或雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(O)，有或無膦配基諸如三苯基膦、三-第三丁基膦或 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，在溫度約 $70^{\circ}\text{C}$ 至回流溫度，使式 5b 表示之化合物與適當功能化之 4-吡啶硼酸或酯進行鈴木偶合反應而提供式 5c 表示之化合物。

【0178】 在適當經取代的硼酸或酯無法購得之情況下，可使用 Ishiyama, T. et al. (J. Org. Chem., 1995, 60(23), 7508)之方法自相應之芳基鹵化物或三氟甲磺酸芳酯與二硼類諸如聯硼酸頻那醇酯(bis(pinacolato)diboron)經由鈀介導之偶合而製備 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼戊烷中間物。替代地，可經由芳基/雜芳基鹵化物之金屬-鹵素交換，用三烷氧硼酸酯試劑淬冷及水性處理而製備相應之硼酸以提供硼酸(Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Review, 1995, 95,

2457)。

【0179】 可在溶劑諸如甲醇、乙醇或乙酸中，在觸媒諸如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、鉑-碳或氫氧化鉑存在下，在氫氛圍或氫增壓下進行 5c 之氫化而得到式 5d 表示之化合物。

【0180】 可將該式 5d 表示之化合物經醯胺化反應或磺醯胺形成反應而轉化成式 5e 表示之 N-取代化合物。

【0181】 可如上文所述使用醯胺化反應經導入  $R^{3-2}$  基團而製備其中  $R^{3-2}$  表示醯基之式 5e 表示之化合物。

【0182】 可使用磺醯胺形成反應經導入  $R^{3-2}$  基團而製備其中  $R^{3-2}$  表示磺醯基之式 5e 表示之化合物。

【0183】 磺醯胺形成反應為眾所周知。例如，在溶劑諸如四氫呋喃或二氯甲烷中，在鹼諸如 N,N-二異丙基乙胺或三乙胺存在下，在  $-20^{\circ}\text{C}$  至回流溫度，用適當地經取代的磺化試劑諸如烷基磺酸酐、烷基磺醯氯或芳基磺醯氯處理式 5d 表示之化合物而提供式 5e 表示之化合物。

【0184】 可如上文所述將式 5e 表示之化合物經脫保護反應轉化成式 (IV-2) 表示之胺化合物。

【0185】 可經由上文所述之反應或經修飾之各種反應而製備本發明化合物。

【0186】 其他起始化合物或使用作為試劑之化合物為可由已知方法之組合而容易製備之已知化合物，已知方法例如，Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C.

Larock, John Willey & Sons Inc, 1999)或 Elmer J. Rauckman t al., J. Org. Chem., 1976, 41(3), 564 中所說明之方法等。

【0187】 於說明書各反應中之加熱反應，如所屬領域之熟練技術人員所顯見明白的，可使用水浴、油浴、沙浴、乾式恆溫槽或經微波而進行加熱。

【0188】 於說明書各反應中，可使用經聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙二醇或聚乙二醇等)負載之固相試劑。

【0189】 於說明書各反應中，可用常用之技術純化所得之產物。例如，可經常壓或減壓之蒸餾、經矽膠或矽酸鎂之高效液相層析、經薄層層析、經離子交換樹脂、經清除劑樹脂、經管柱層析、經洗滌、研製或再結晶而進行純化。可在各反應階段後或數個反應階段後進行純化。

【0190】 於說明書中使用聚苯乙烯樹脂之反應中，可用常用之技術純化所得之產物。例如，可經由用溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、甲醇、四氫呋喃、甲苯、乙酸/甲苯等)多次洗滌而進行純化。

【0191】 毒性：

式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物及其前藥顯示低毒性(如，急性毒性、慢性毒性、基因毒性、發育毒性、心臟毒性、藥物交互作用、致癌性)且無副作用諸如出血。因此可認為使用作為藥物是安全的。

【0192】 藥物上之應用：

本發明化合物適用於治療。本發明因此提供式(I)之化

合物，如上文定義，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，經由治療使用於治療人體或動物體。

【0193】 亦提供包括如上文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，及藥學上可接受之載體或稀釋劑之醫藥組成物。

【0194】 上述醫藥組成物通常含有達 85 重量%之本發明化合物。更典型地，含有達 50 重量%之本發明化合物。較佳之醫藥組成物為無菌及無熱原。另外，本發明提供之醫藥組成物通常含有大體上為純光學異構物之本發明化合物。

【0195】 本發明化合物可正常地全身給藥或局部給藥，經常經口服、腸外或連續給藥。

【0196】 將治療上有效劑量之本發明化合物給藥患者。給藥之劑量取決於，例如，年齡、體重、症狀、所需之治療效果、給藥途徑及治療期間。人類成人中，每人劑量一般為 1 mg 至 1000 mg，通過口服給藥，每天達數次，及 1 mg 至 100 mg，通過腸外給藥(較佳為靜脈給藥)，每天達數次，或自靜脈每天 1 至 24 小時連續給藥。

【0197】 如上述，使用之劑量取決於不同之條件。因此，亦有可能使用劑量低於或高於上文指定範圍之情況。

【0198】 給藥本發明化合物或醫藥組成物，例如，可以固體形式用於口服給藥，液體形式用於口服給藥，注射劑、擦劑或栓劑用於腸外給藥。用於口服給藥之固體形式包含壓錠劑、丸劑、膠囊、分散性粉劑及顆粒劑。膠囊

包含硬膠囊及軟膠囊。

【0199】 此種固體形式中，可將一種或多種活性化合物與下列者摻合：賦形劑(諸如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纖維素或澱粉)、黏合劑(諸如羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或偏矽酸鋁鎂)、崩解劑(諸如纖維素甘醇酸鈣)、潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)、安定劑、溶液輔劑(諸如麸胺酸或天門冬胺酸)、分解劑，如，澱粉、海藻酸、海藻酸鹽或甘醇酸澱粉鈉；起泡混合物、染料、甜味劑、潤濕劑，諸如卵磷脂、聚山梨醇酯、十二烷基硫酸酯；及，一般使用於藥物配方之無毒及藥理上不活性之物質，根據正常藥學實踐熟知之方法，例如，經混合、製粒、製錠、糖衣塗佈或薄膜塗佈處理方法而製備。如需要，可用塗佈劑(諸如糖、明膠、羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯)或兩層或更多層薄膜塗佈於固體形式。再者，塗佈可包含可吸收性材料諸如明膠之膠囊內包護。

【0200】 口服給藥之液體形式包含藥學上可接受之溶液、懸浮液、乳狀液、糖漿及酏劑。於此種形式中，可將一種或多種活性化合物溶解、懸浮或乳化於普通使用於所屬領域之稀釋劑(諸如純化水、乙醇或其混合物)中。除此之外，此種液體形式亦可包括一些添加物，諸如潤濕劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、香料、防腐劑或緩衝劑。糖漿可含有，例如，蔗糖或蔗糖與甘油及/或甘露醇及/或山梨醇作為載體。

【0201】 懸浮液及乳狀液可含有載體，例如天然

膠、洋菜、海藻酸鈉、果膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素或聚乙烯醇。肌肉內注射用之懸浮液或乳狀液可與活性化合物一起含有藥學上可接受之載體如，無菌水、橄欖油、油酸乙酯、二醇類(如，丙二醇)及，如需要，適當量之利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽。

【0202】 注射或輸注用溶液可含有，例如，無菌水或較佳地可為無菌、水性、等張鹽水溶液作為載體。

【0203】 腸外給藥之注射劑包含無菌水性懸浮液、乳狀液及於使用前即刻溶解或懸浮於溶劑而用於注射之固體形式。注射劑中，一種或多種活性化合物可溶解、懸浮或乳化於溶劑中。溶劑可包含注射用蒸餾水、鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、醇諸如乙醇，或其混合物。注射劑可包括一些添加物，諸如安定劑、溶液輔劑(諸如麸胺酸、天門冬胺酸或 POLYSORBATE80(聚山梨醇酯 80)(註冊商標))、懸浮劑、乳化劑、舒緩劑、緩衝劑或防腐劑。彼等可在最終步驟滅菌，或根據無菌方法製備。亦可製造成無菌固體形式諸如冷凍乾燥產品，可於使用前即刻溶解於無菌水或一些其他無菌稀釋劑而用於注射。

【0204】 其他腸外給藥用之形式包含外用液體、軟膏及外擦劑、吸入劑、噴霧劑、栓劑及陰道栓劑，其包括一種或多種活性化合物且可用本身已知之方法製備。

【0205】 噴霧劑可包括普通使用之稀釋劑以外之添加物質，安定劑諸如亞硫酸氫鈉及可給予等張性之緩衝劑，例如，等張緩衝劑諸如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸。

**【0206】 發明之功效：**

式(I)表示之本發明化合物係作為有潛力及有選擇性之 FXIa 因子抑制劑，且亦顯示作為藥品之優異特性諸如安定性、水溶性等。因此本發明化合物適用於防止及/或治療血栓栓塞症。本發明化合物之優點之一為可提供針對 FXIa 之高抑制活性及高安全性而無副作用諸如出血。

**【0207】** 本發明因此提供式(I)之化合物，如上文定義，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，用於治療或預防血栓栓塞症。亦提供方法用來治療患有或易患血栓栓塞症之病患，該方法包括將有效劑量如上文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥給藥上述病患。另外提供如上文定義之式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，作為用於製造治療或預防血栓栓塞症藥物之用途。

**【0208】** 血栓栓塞症可，例如，選自下列者所構成之群組：動脈心血管血栓栓塞疾病、靜脈心血管血栓栓塞疾病、動脈腦血管血栓栓塞疾病、靜脈腦血管血栓栓塞疾病及心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞疾病。

**【0209】** 更具體地，動脈心血管血栓栓塞疾病可以下列者作為示例：冠狀動脈疾病、缺血性心肌病變、急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈血栓、不穩定型心絞痛及非 Q 波心肌梗塞之缺血性併發症、醫藥控制或經皮冠狀動脈介入性治療之急性非 ST 節段上升及/或 ST 節段上升心肌梗

塞、心絞痛諸如穩定型勞累性心絞痛、變異型心絞痛、不穩定型心絞痛、心肌梗塞(如，初發心肌梗塞或復發心肌梗塞)、急性心肌梗塞、冠狀動脈繞道手術後之再阻塞或再狹窄、經皮冠狀動脈氣球擴張術/冠狀動脈支架置入術或冠狀動脈之血栓溶解治療後之再阻塞或再狹窄、缺血性猝死。

靜脈心血管血栓栓塞疾病可以下列者作為示例：一般主要手術、腹部手術、髖關節置換手術、膝關節置換手術、髖關節骨折手術、多處骨折、多處受傷、創傷、脊柱損傷、燒傷、加護病房之深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)、急症期間嚴重行動受限之醫療病患的 DVT 及/或 PE、癌症化療病患之 DVT 及/或 PE、中風病患之 DVT 及/或 PE、有或沒有 PE(肺栓塞)之症狀性或非症狀性 DVT。動脈腦血管血栓栓塞疾病可以下列者作為示例：中風、缺血性中風、急性中風、非瓣膜性或瓣膜性心房纖維顫動病患之中風、腦動脈血栓、大腦梗塞、短暫性腦缺血發作(TIA)、腔隙性腦梗塞、動脈粥狀硬化性血栓性大腦梗塞、腦動脈栓塞、腦血栓、腦血管疾病及非症狀性大腦梗塞。靜脈腦血管血栓栓塞疾病可以下列者作為示例：顱內靜脈血栓、腦栓塞、腦血栓、竇血栓、顱內靜脈竇血栓及海綿狀竇血栓。心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞症可以下列者作為示例：靜脈血栓、系統性靜脈血栓栓塞、血栓靜脈炎、非瓣膜性或瓣膜性心房纖維顫動、心因性栓塞、瀰漫性血管內凝血(DIC)、敗血症、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、抗磷脂抗體症候群、腎栓塞、動脈粥狀硬化症、粥

狀動脈血栓、周邊動脈阻塞疾病(PAOD)、周邊動脈疾病、動脈栓塞以及醫療植入、裝置或程序中因血液暴露於促進血栓之人造表面(諸如導管、支架、人工心臟瓣膜或血液透析器)而造成之血栓。

**【0210】** 較佳，血栓栓塞症係選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、心肌梗塞(如，初發心肌梗塞或復發心肌梗塞)、缺血性猝死、短暫性腦缺血發作、中風、動脈粥狀硬化症、周邊動脈阻塞疾病、靜脈血栓、深層靜脈血栓、血栓靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、腎栓塞、門靜脈血栓、肺栓塞、肺梗塞、肝栓塞、腸繫膜動脈及/或靜脈栓塞、視網膜靜脈及/或動脈阻塞、系統性栓塞、瀰漫性血管內凝血(DIC)、急性呼吸窘迫症(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、抗磷脂抗體症候群、冠狀動脈繞道手術造成之血栓以及醫療植入、裝置或程序中因血液暴露於促進血栓之人造表面(諸如導管、支架、人工心臟瓣膜或血液透析器)而造成之血栓。

**【0211】** 亦可將本發明化合物與一種或多種另外之治療劑組合而給藥。因此，另一具體例中，本發明提供治療血栓栓塞症之方法其包括：將治療上有效劑量之第一及第二治療劑給藥所需之病患，其中第一治療劑為如上文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，而第二治療劑至少為一種選自下列者之試劑：第二種 XIa 因子抑制劑、抗凝血劑、抗血小板

劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑、纖維蛋白溶解劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑及類固醇。較佳地，第二治療劑至少為一種選自下列者之試劑：華法靈 (warfarin)、傳統肝素、低分子量肝素、依諾肝素 (enoxaparin)、達肝素 (dalteparin)、貝米肝素 (bemiparin)、亭紮肝素 (tinzaparin)、塞莫肝素 (semuloparin)、達那肝素 (danaparoid)、合成戊糖、磺達肝素 (fondaparinux)、水蛭素、二硫酸水蛭素 (disulfatohirudin)、來匹盧定 (lepirudin)、比伐盧定 (bivalirudin)、地西盧定 (desirudin)、阿加曲班 (argatroban)、阿斯匹靈、布羅芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、蘇林達克 (sulindac)、吲哚美辛 (indomethacin)、甲芬那酸鹽 (mefenamate)、哌昔康 (droxicam)、二氯芬酸 (diclofenac)、苯磺唑酮 (sulfipyrazone)、匹洛西平 (piroxicam)、梯可比定 (ticlopidine)、氯吡格雷 (clopidogrel)、普拉格雷 (prasugrel)、替卡格雷 (ticagrelor)、坎格雷洛 (cangrelor)、伊諾格雷 (elinogrel)、西洛他唑 (cilostazol)、沙格雷酯 (sarpogrelate)、伊洛前列素 (iloprost)、貝前列素 (beraprost)、利馬前列素 (limaprost)、替羅非班 (tirofiban)、埃替非巴肽 (eptifibatide)、阿昔單抗 (abciximab)、美拉加群 (melagatran)、希美加群 (ximelagatran)、達比加群 (dabigatran)、利伐沙班 (rivaroxaban)、艾吡沙班 (apixaban)、伊多沙班 (edoxaban)、達瑞沙班 (darexaban)、貝曲沙班 (betrixaban)、TAK-442、組織纖維蛋白溶酶原活化劑、改造組織纖維蛋白溶酶原活化

劑、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶、鏈激酶、加貝酯(gabexate)、甲磺酸加貝酯(gabexate mesilate)、萘莫司他(nafamostat)、西維來司他(sivelestat)、西維來司鈉水合物(sivelestat sodium hydrate)、阿維來司(alvelestat)、ZD-8321/0892、ICI-200880、替普來司(tiprelestat)、抑彈性蛋白酶蛋白(elafin)、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶、可體松(cortisone)、培他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone)及曲安西龍(triamcinolone)。較佳地，第二治療劑至少為抗血小板劑。較佳地，抗血小板劑為氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)、坎格雷洛(cangrelor)、伊諾格雷(elinogrel)、西洛他啶(cilostazol)、沙格雷酯(sarpogrelate)、伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、利馬前列素(limaprost)及/或阿斯匹靈，或其組合。本發明亦提供如上文定義之式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥，與選自列於上文者之第二治療劑組合，而用於治療或預防血栓栓塞症。本發明亦提供，如上文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥之用途，其係與第二治療劑組合，而製造用來治療或預防血栓栓塞症之藥物。

【0212】 另一具體例中，本發明提供醫藥組成物其包括如上文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥及另外的治療劑。較

佳，進一步添加之治療劑選自鉀離子通道開放劑、鉀離子通道阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、鈉氫交換蛋白抑制劑、抗心律不整藥物、抗動脈粥狀硬化藥物、抗凝血劑、抗血小板劑、抗血栓劑、前血栓溶解劑、纖維蛋白原拮抗劑、利尿劑、抗高血壓藥物、ATP 酶抑制劑、礦物皮酯酮受體拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、抗糖尿病藥物、蛋白酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、抗發炎劑、抗氧化劑、血管生成調變劑、抗骨質疏鬆劑、荷爾蒙補充療法、激素受體調變劑、口服避孕藥、減肥藥物、抗鬱劑、抗焦慮藥物、抗精神病藥物、抗增生藥物、抗腫瘤藥物、抗潰瘍及胃食道逆流疾病藥物、生長激素藥物及/或生長激素促泌素、甲狀腺模擬物、抗感染藥物、抗病毒藥物、抗細菌藥物、抗黴菌藥物、降膽固醇/脂肪藥物及血脂譜療法(lipid profile therapies)及模擬缺血性預適應及/或心肌頓抑之藥物，或其組合。

【0213】 另一具體例中，本發明提供醫藥組成物其進一步包括選自下列之另外治療劑：抗心律不整藥物、抗高血壓藥物、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑、纖維蛋白溶解劑、鈣離子通道阻斷劑、鉀離子通道阻斷劑、降膽固醇/脂肪藥物、絲胺酸蛋白酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、抗發炎劑，或其組合。

【0214】 另一具體例中，本發明提供醫藥組成物其進一步包括選自下列者之另外的治療劑：華法靈(warfarin)、傳統肝素、低分子量肝素、依諾肝素

(enoxaparin)、達肝素(dalteparin)、貝米肝素(bemiparin)、  
亭紫肝素(tinzaparin)、塞莫肝素(semuloparin)、達那肝素  
(danaparoid)、合成戊糖、磺達肝素、水蛭素、二硫酸水蛭  
素、來匹盧定(lepirudin)、比伐盧定(bivalirudin)、地西盧  
定(desirudin)、阿加曲班、阿斯匹靈、布羅芬(ibuprofen)、  
萘普生(naproxen)、蘇林達克(sulindac)、吲哚美辛  
(indomethacin)、甲芬那酸鹽(mefenamate)、雙嘧達莫  
(dipyridamol)、哌昔康(droxicam)、二氯芬酸(diclofenac)、  
苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、匹洛西平(piroxicam)、梯可比定  
(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、  
替卡格雷(ticagrelor)、坎格雷洛(cangrelor)、伊諾格雷  
(elinogrel)、西洛他唑(cilostazol)、沙格雷酯(sarpogrelate)、  
伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、利馬前列素  
(limaprost)、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽  
(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群  
(melagatran)、希美加群(ximelagatran)、達比加群  
(dabigatran)、利伐沙班(rivaroxaban)、艾吡沙班(apixaban)、  
伊多沙班(edoxaban)、達瑞沙班(darexaban)、貝曲沙班  
(betrixaban)、TAK-442、組織纖維蛋白溶酶原活化劑、改  
造組織纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼普酶(anistreplase)、  
尿激酶、鏈激酶、加貝酯(gabexate)、甲磺酸加貝酯(gabexate  
mesilate)、萘莫司他(nafamostat)、西維來司他(sivelestat)、  
西維來司鈉水合物(sivelestat sodium hydrate)、阿維來司、  
ZD-8321/0892、ICI-200880、替普來司、抑彈性蛋白酶蛋白

(elafin)、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶、可體松 (cortisone)、培他米松 (betamethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、氫化可體松 (hydrocortisone)、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、潑尼松龍 (prednisolone) 及曲安西龍 (triamcinolone)，或其組合。

【0215】 較佳具體例中，本發明提供醫藥組成物中另外的治療劑為下列者：選自 ACE 抑制劑、AT-1 受體拮抗劑、 $\beta$ -腎上腺素受體拮抗劑、ETA 受體拮抗劑、雙 ETA/AT-1 受體拮抗劑及血管肽酶抑制劑之抗高血壓藥物；選自 IKur 抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、類固醇之抗心律不整藥物；選自凝血酶抑制劑、抗凝血酶-III 活化劑、肝素輔因子 II 活化劑、其他 XIa 因子抑制劑、血漿及/或組織型激肽釋放酶抑制劑、組織纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑 (PAI-1) 抑制劑、凝血酶活化纖維溶抑制劑 (TAFI) 抑制劑、VIIa 因子抑制劑、VIIIa 因子抑制劑、IXa 因子抑制劑、Xa 因子抑制劑及 XIIa 因子抑制劑之抗凝血劑；或選自 GPII/IIIa 阻斷劑、蛋白酶活化受體 (PAR-1) 拮抗劑、PAR-4 拮抗劑、磷酸二酯酶-III 抑制劑、其他磷酸二酯酶抑制劑、P2X1 拮抗劑、P2Y1 受體拮抗劑、P2Y12 拮抗劑、血栓素受體拮抗劑、血栓素 A2 合成酶抑制劑、環氧合酶-1 抑制劑、磷脂酶 D1 抑制劑、磷脂酶 D2 抑制劑、磷脂酶 D 抑制劑、糖蛋白 VI (GPVI) 拮抗劑、糖蛋白 Ib (GPIb) 拮抗劑、生長停滯特異基因 6 產物 (Gas6) 拮抗劑及阿斯匹靈之抗血小板劑；或其組合。

【0216】 較佳具體例中，本發明提供醫藥組成物，其中添加的治療劑為抗血小板劑或其組合。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0217】 經由下列實施例及生物實施例說明本發明，但本發明並未限制於此。

色層分離及 TLC 中括號內說明之溶劑顯示沖提或展開溶劑，色層分離或 TLC 中使用之溶劑比率則以混合物之百分比計算。在說明化合物為乾燥之情況，係使用無水硫酸鎂或硫酸鈉。NMR 中括號內的溶劑顯示使用於測量之溶劑。DMSO- $d_6$  表示氘代二甲基亞砜； $CDCl_3$  表示氘代氯仿； $CD_3OD$  表示氘代甲醇； $D_2O$  表示氘代水。使用下列簡稱報告  $^1H$  NMR 光譜：s(單線峰)、d(雙線峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、quint.(五重峰)、br.(寬峰)、app.(明顯)、obs.(模糊不清)。

【0218】 使用能根據 IUPAC 法則命名之電腦程式普通命名本說明書使用之化合物，包含下列實施例中之化合物，電腦程式為 Advanced Chemistry Development Inc.製造之 ACD/Name®、ChemAxon Ltd.製造之 JChem for Excel or MarvinSketch 或 IUPAC 命名法。下列各實施例中，隨實施例之號碼而說明目標化合物之名稱，化合物有時稱為“標題化合物”。

【0219】 [實施例]

實施例 1：(2S,4R)-4-羥基-2-吡咯啉羧酸甲酯鹽酸鹽

於 0°C 將亞硫醯氨(0.83 mL, 11.4 mmol)加入(2S,4R)-4-羥基-2-吡咯啉羧酸鹽酸鹽(1.0 g, 7.6 mmol)之甲醇(25 mL)溶液中。使該反應溫熱至室溫並回流加熱過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮乾燥而得到呈白色固體之標題化合物(1.2 g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (br. s, 2H), 5.58 (br. s, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 2H).

【0220】

實施例 2：(2S,4R)-4-羥基-1,2-吡咯啉二羧酸 1-苯甲酯 2-甲酯

於 0°C 將氯甲酸苯甲酯(1.0 mL, 7.9 mmol)加入實施例 1 製備之化合物(1.2 g, 6.6 mmol)、 $\text{NaHCO}_3$ (4.0 g)及飽和水性  $\text{NaHCO}_3$ (5.0 mL)之 THF(20 mL)混合物溶液中。於室溫攪拌 3 小時後，添加三(羥甲基)胺基甲烷(1.4 g)並將反應混合物在乙酸乙酯及水中分配，將收集之有機萃取液乾燥並濃縮並經急速層析法(矽膠，40 g，20 - 80%乙酸乙酯/己烷)純化而得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.3 g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.35 - 7.29 (m, 5H), 5.18 - 4.97 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 3.71 (s, 1.5H), 3.62 - 3.51 (m, 3.5H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).

【0221】

實施例 3: (2S,4S)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-1,2-吡咯啉二羧酸 1-苯甲酯 2-甲酯

於 -20°C 將三氟甲基磺酸酐 (0.904 g, 5.36 mmol) 加入實施例 2 製備之化合物 (1.0 g, 3.6 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (1.24 mL, 7.16 mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時然後濃縮乾燥而得到粗三氟甲基磺酸鹽。將該粗材料溶於第三丁醇 (50 mL) 並於室溫將 N,N-二異丙基乙胺 (1.24 mL, 7.16 mmol) 及 1-(甲磺醯基)哌啶 (1.76 g, 10.7 mmol) 添加入該反應。將所得混合物於 100°C 加熱 48 小時。冷卻至室溫後，除去溶劑經急速層析法 (矽膠，40 g，20 - 60% 乙酸乙酯/己烷) 純化該粗反應混合物而得到呈灰白色固體之標題化合物 (2.35 g, 85%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.35 - 7.28 (m, 5H), 5.19 - 5.00 (m, 2H), 4.15 - 4.31 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 1.7H), 3.55 (s, 1.3H), 3.33 - 3.22 (m, 5H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62 - 2.46 (m, 5H), 1.91 - 1.81 (m, 1H).

#### 【0222】

實施例 4: (2S,4S)-1-[(苯甲氧基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉羧酸

於 0°C 將氫氧化鋰 (0.203 g, 8.4 mmol) 加入實施例 3 製備之化合物 (0.90 g, 2.11 mmol) 之四氫呋喃 (20 mL) 及水 (20 mL) 之溶液中。將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜。將反應混合物小心地用 2M 鹽酸酸化至 pH 5。用乙酸乙酯 (2 x 300

mL)萃取該水性溶液，乾燥並濃縮收集之有機萃取液而得到呈白色固體之標題化合物(0.565 g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.36 - 7.33 (m, 5H), 5.18 - 5.12 (m, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.37 - 3.17 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 6H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H).

### 【0223】

實施例 5: (2S,4S)-2-[(4-[[[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]苯基)胺甲醯基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-1-吡咯啶羧酸苯甲酯

於  $0^\circ\text{C}$  將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.630 mg, 3.2 mmol)加入實施例 4 製備之化合物(0.20 g, 0.40 mmol)及 4-氨基苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯(0.154 g, 0.80 mmol)之吡啶(50 mL)溶液中。將該反應於室溫攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該混合物並用二氯甲烷(20 mL)稀釋所得殘留物。用鹽水洗滌此溶液，乾燥並濃縮。經急速層析法(矽膠，40 g，20 - 80%乙酸乙酯/己烷)純化而得到呈白色固體之標題化合物(0.185 g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.15 (br. s, 0.6H), 8.33 (br. s, 0.4H), 7.88 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.35 - 7.01 (m, 5H), 5.22 - 4.93 (m, 2H), 4.56 - 4.36 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 4H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.69 - 2.48 (m, 6H), 2.45 - 2.24 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

## 【0224】

實施例 6：4-[(2S,4S)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

將 Pd/C(0.40 g, 20 重量%)加入實施例 5 製備之化合物 (2.1 g, 7.4 mmol)之乙醇(100 mL)溶液中。於氫氛圍(50 psi)下將該反應於室溫攪拌 6 小時。通過矽藻土而過濾該反應混合物並濃縮而得到呈白色固體之標題化合物(1.10 g, 69%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 5H), 2.05 (br. s, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

## 【0225】

實施例 7：1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸

將三乙胺(0.20 mL, 1.6 mmol)及 N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-1H-吡啶-1-甲脒(0.30 g, 0.98 mmol)加入哌啶-4-羧酸三氟乙酸鹽(0.20 g, 0.82 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中，將該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。於減壓下蒸發溶劑並將所得殘留物溶於乙酸乙酯並用鹽水洗滌。乾燥該有機層並濃縮乾燥而得到呈白色固體之標題化合物(200 mg, 76%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.91 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.63 - 2.66 (m, 1H), 1.90 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.69 (m, 2H),

1.45 (s, 18H).

【0226】

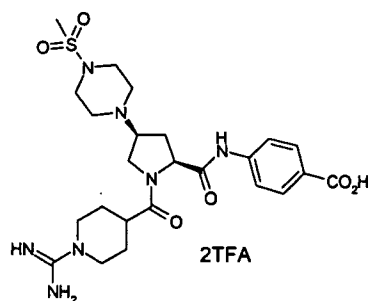
實施例 8：4-[(2S,4S)-1-[[1-(N,N'-雙[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]甲脒基)-4-哌啶基]羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

於 0°C 將 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(0.10 g, 0.26 mmol)加入實施例 6 製備之化合物(0.2 g, 0.7 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中。攪拌 20 分鐘後，添加實施例 7 製備之化合物(0.12 g, 0.26 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL, 0.8 mmol)並將該反應於室溫攪拌 2 小時。經由添加冰冷水而淬冷該反應並經過濾收集所得之沉澱物，乾燥並經急速層析法純化粗產物而提供呈白色固體之標題化合物(0.11 g, 61%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 9.35 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.37 (t, 1H), 3.34 (t, 3H), 3.10 - 2.93 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 6H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.47 (s, 18H).

【0227】

實施例 9：4-[(2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



於 0°C 將三氟乙酸 (0.5 mL) 加入實施例 8 製備之化合物 (0.11 g, 0.13 mmol) 之二氯甲烷 (15 mL) 溶液中。將該反應溫熱至室溫並攪拌 18 小時。於減壓下去除溶劑及多餘之三氟乙酸。將該固體溶於水並冷凍乾燥而提供呈灰白色固體之標題化合物 (0.030 g, 40%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) 7.97 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.41 (br. s, 4H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 2H).

ESI MS *m/z* 550 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0228】

實施例 10：4-(N',N''-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胍基)苯甲酸

將 2M 水性 NaOH (1.0 mL) 及二碳酸二第三丁基酯 (0.68 g, 3.1 mmol) 加入 4-胍基苯甲酸鹽酸鹽 (0.27 g, 1.3 mmol) 之乙醇 (10 mL) 溶液中並於室溫攪拌過夜。濃縮該反應及經急速層析法 (矽膠, 20% 乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而提供呈灰白色固體之標題化合物 (0.43 g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  13.1 (br. s, 1H), 9.05 (br. s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

【0229】

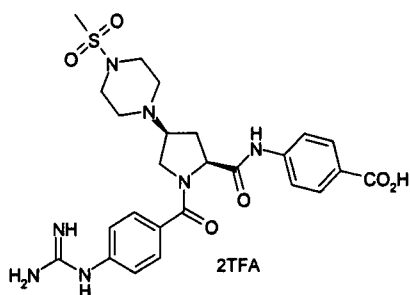
實施例 11：4-[(2S,4S)-1-[4-(N',N''-雙[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基)胍基]苯甲醯基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 8 所說明之製程，以實施例 10 製備之化合物處理實施例 6 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.52 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.45 (t, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 5H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.57 (s, 18H).

【0230】

實施例 12：4-[(2S,4S)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 11 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 存在旋轉異構物) δ 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 0.5H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 0.5H), 3.66 - 3.11 (m, 8H), 3.05 (s, 1.5H), 3.01 (m, 1.5H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H).

ESI MS m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>

### 【 0231 】

實施例 13：4-[(2S,4S)-1-({順-4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基]環己基}羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

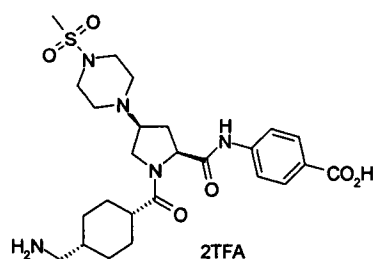
遵循實施例 8 所說明之製程，以順-4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基]環己烷羧酸處理實施例 6 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.89 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.33 (t, 4H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.58 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 2H).

### 【 0232 】

實施例 14：4-[(2S,4S)-1-([順-4-(胺基甲基)環己基]羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯

甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 13 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.97 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 6H), 3.07 - 3.05 (m, 4H), 3.01 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 7H).

ESI MS  $m/z$  536 (M+H)<sup>+</sup>

**【0233】**

實施例 15: 4-[(2S,4S)-1-({反-4-[(1S)-1-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙基]環己基}羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}胺基)苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

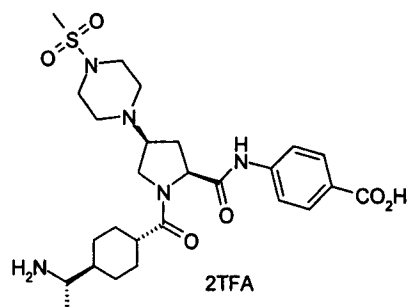
遵循實施例 8 所說明之製程，以反-4-[(1S)-1-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙基]環己烷羧酸處理實施例 6 製備之化合物而得到呈淺褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.46 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (t, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 - 2.70 (m, 2H),

2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H),  
1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.62 (s, 9H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.48 (s,  
9H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.06 - 1.04 (m, 1H).

## 【0234】

實施例 16: 4-[(2S,4S)-1-({反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羧基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 15 製備之化合物而得到呈褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.98 (d, 2H), 7.70 (d, 2H),  
4.54 (t, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.59 - 3.55 (m,  
1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.08 (m, 6H), 2.91 (s, 3H),  
2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H),  
2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 4H), 1.58 - 1.42 (m, 3H),  
1.27 (d, 3H).

ESI MS m/z 550 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0235】

實施例 17: 4-(N-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羧基)甲脒基)苯甲酸甲酯

將二碳酸二第三丁基酯(3.0 g, 13.8 mmol)加入 4-(N-甲

脒基)苯甲酸甲酯(2.18 g, 9.18 mmol)及三乙胺(1.02 mL, 7.32 mmol)之無水甲醇(100 mL)溶液中。於氮氛圍下將該混合物於 40°C 加熱 5 小時。冷卻該反應混合物然後於減壓下濃縮。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋所得殘留物並用碳酸氫鈉水溶液洗滌。然後用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取水層。乾燥並濃縮收集之有機萃取液。經急速層析法(矽膠, 80 g, 0 - 30%乙酸乙酯/己烷)純化而提供呈白色固體之標題化合物(1.98 g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 未觀察到脒 NH 質子)  $\delta$  8.09 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

### 【0236】

實施例 18：4-(N-{(2-甲基-2-丙基)氧基}羰基)甲脒基)苯甲酸

將 1M 氫氧化鈉水溶液(5 mL)加入實施例 17 製備之化合物(0.20 g, 0.72 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中。將該反應於室溫攪拌 1 小時。濃縮該混合物並用乙酸乙酯稀釋所得水性殘留物。用 1M 鹽酸酸化水層至 pH 4 至 5 並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。乾燥並濃縮收集之有機萃取液而得到呈白色固體之標題化合物(0.208 g, >99%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.98 (app. s, 3H), 8.00 (app. s, 4H), 1.44 (s, 9H).

ESI MS  $m/z$  263 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0237】

實施例 19：4-[(2S,4S)-1-[4-(N-{(2-甲基-2-丙基)氧基}羰基)]

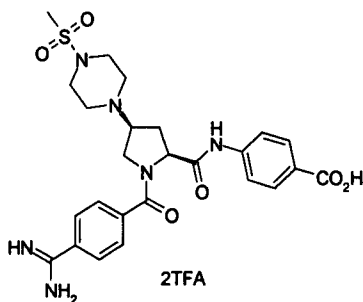
基}甲脒基)苯甲醯基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉  
基}羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 8 所說明之製程，以實施例 18 製備之化合物處理實施例 6 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 4H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

【0238】

實施例 20：4-[(2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 19 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.01 - 7.61 (m, 7H), 7.17 (d, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.09 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.44 (m, 6H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0239】

實施例 21：反-4-胺甲醯基環己烷羧酸甲酯

於氮氛圍下將三乙胺(1.50 mL, 10.9 mmol)及氯甲酸乙酯(0.60 mL, 6.2 mmol)依序加入冷卻(-10°C)之反-4-(甲氧羰基)環己烷-1-羧酸(1.01 g, 5.43 mmol)之四氫呋喃(25 mL)溶液中並將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。然後將該反應冷卻至-10°C，添加氫氧化銨(5.0 mL, 33 mmol)並將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜然後用水稀釋該混合物並用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。乾燥並濃縮收集之有機萃取液而得到呈白色固體之標題化合物(0.84 g, 84%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 4H).

## 【0240】

實施例 22：反-4-氰基環己烷羧酸甲酯

於 0°C 及氮氛圍下一次性地將咪唑(1.0 g, 4.6 mmol)及氧氯化磷(1.0 mL)加入實施例 21 製備之化合物(0.84 g, 4.6 mmol)之吡啶(20 mL)溶液中。將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時然後用水淬冷該反應並用乙酸乙酯萃取。用 2M 鹽酸洗滌有機萃取液，乾燥並濃縮而得到呈白色固體之標題化合物(0.76 g, 99%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.58 (s, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.63 - 1.29 (m, 4H).

## 【0241】

實施例 23：反-4-氰基環己烷羧酸

於 0°C 將氫氧化鋰(0.073 g, 1.79 mmol)加入實施例 22 製備之化合物(0.200 g, 1.19 mmol)之四氫呋喃(5.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(5.0 mL)之溶液中。將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜然後用 2N 鹽酸小心地酸化該混合物至 pH 5.0 並用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取。乾燥並濃縮收集之有機萃取液而得到呈白色固體之標題化合物(0.15 g, 82%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.14 (br. s, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.0 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H).

## 【0242】

實施例 24：4-[(2S,4S)-1-[(反-4-氰基環己基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基] 苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 8 所說明之製程，以實施例 6 製備之化合物處理實施例 23 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.20 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 4.34 (t, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.10 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.61 (m, 4H), 1.53 (s, 11H), 1.41 - 1.15 (m, 4H), 1.01 - 0.96 (m, 1H).

## 【0243】

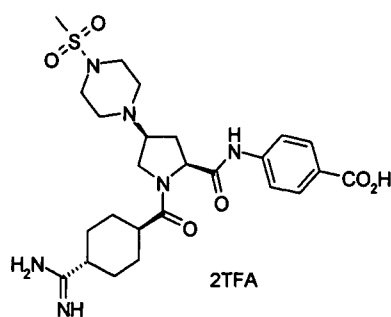
實施例 25：4-[[[(2S,4S)-1-[(反-4-甲脒基環己基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸乙酯鹽酸鹽

於 0°C 將無水 HCl 氣體鼓泡通入實施例 24 製備之化合物 (0.11 g, 0.18 mmol) 之乙醇 (15 mL) 溶液中 30 分鐘並將該反應混合物攪拌過夜。將 7 M 之氨於甲醇之溶液加入該反應混合物中。攪拌 5 小時後，蒸發多餘的氨而提供標題化合物 (0.070 g, 65%)，該標題化合物不經進一步純化即可使用。

ESI MS  $m/z$  577 (M+H)<sup>+</sup>

【0244】

實施例 26：4-[[[(2S,4S)-1-[(反-4-甲脒基環己基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



於 0°C 將 2M 鹽酸 (1.0 mL) 加入實施例 25 製備之化合物 (0.070 g, 0.12 mmol) 之水 (0.5 mL) 溶液中並將該反應溫熱至室溫並攪拌 4 小時。蒸發溶劑並經製備型 HPLC (含 0.1% TFA 之 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O 梯度) 純化粗化合物而提供呈灰白色固體之標題化合物 (0.014 g, 21%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) 7.98 (d, 2H),

7.70 (d, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.70 (t, 1H),  
3.50 - 3.35 (m, 5H), 3.14 - 2.99 (m, 4H), 2.9 (s, 3H),  
2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 5H),  
1.67 - 1.54 (m, 4H).

ESI MS  $m/z$  549 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0245】

實施例 27：4-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-1-哌啶羧酸苯甲酯

遵循實施例 7 所說明之製程，N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-1H-吡啶-1-甲脒 (0.25 g, 1.1 mmol)、三乙胺 (0.5 mL, 3.4 mmol) 及哌啶-1-羧酸苯甲酯 (0.422 g, 1.36 mmol) 於甲醇 (10 mL) 之反應得到呈無色液體之標題化合物 (0.256 g, 50%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.63 (br. s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 8H), 1.36 (s, 18H).

【0246】

實施例 28：(1-哌啶基甲基亞基)雙胺甲酸雙(2-甲基-2-丙基)酯

將 Pd/C (20% 重量%，0.010 g) 加入實施例 27 製備之化合物 (0.045 g, 0.056 mmol) 之乙醇 (10 mL) 溶液中。於氬氛圍 (40 psi) 下將該反應於室溫攪拌 2 小時。通過矽藻土而過濾反應混合物並濃縮濾液而提供呈淡綠色固體之標題化合物 (0.03 g, 69%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.53 (br. s, 1H), 5.09 (s, 1H),

3.42 - 3.41 (m, 4H), 2.66 - 2.64 (m, 4H), 1.43 (s, 18H).

【0247】

實施例 29：4-[(2S,4S)-1-[[4-(N,N'-雙{(2-甲基-2-丙基)氧  
基]羰基}甲脒基)-1-哌啶基]羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶  
基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

於 0°C 將三光氣(0.054 g, 0.182 mmol)及 N,N-二異丙基  
乙胺(0.08 mL, 0.456 mmol)加入實施例 28 製備之化合物  
(0.05 g, 0.15 mmol)之 THF(10 mL)溶液中並將該反應溫熱至  
室溫。攪拌 1 小時後，將該反應混合物濃縮乾燥並將粗殘  
留物溶於 THF。於 0°C 將實施例 6 製備之化合物(0.065 g,  
0.152 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.08 mL, 0.456 mmol)加  
入此混合物中，並將該反應溫熱至室溫。攪拌 4 小時後，  
用冰冷水稀釋該混合物並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。用  
鹽水洗滌有機層，乾燥並濃縮。經急速層析法(矽膠, 40 g,  
20 - 60% 乙酸乙酯/己烷)純化而提供呈白色固體之標題化  
合物(0.045 g, 39%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.89 (d, 2H),  
7.67 (d, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H),  
3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 8H), 3.23 (t, 4H),  
2.86 - 2.85 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 5H), 1.61 (s,  
9H), 1.47 (s, 18H).

【0248】

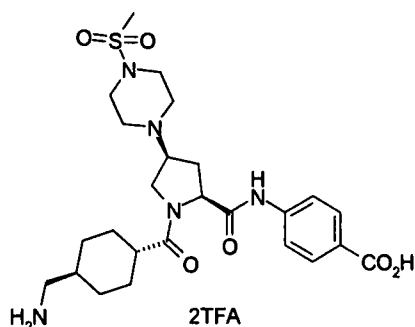
實施例 30：4-[(2S,4S)-1-[[4-甲脒基-1-哌啶基]羰  
基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯



9H), 1.43 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 2H).

【0250】

實施例 32：4-([[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基)苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



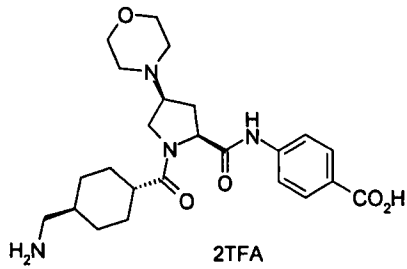
遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 31 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.54 (br. s, 4H), 3.43 (br. s, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.60 (tt, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  536 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0251】

實施例 33：4-([[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啶基]羰基]胺基)苯甲酸雙(三氟乙酸鹽) 1



遵循實施例 3、4、5、6、31 及 32 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：操作中在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶)。

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 4.15 - 3.79 (m, 6H), 3.44 (br. s, 4H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.75-2.50 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.80-1.35 (m, 3H), 1.27 - 1.02 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  459 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0252】

實施例 34：4-({[(3'S,5'S)-1'-{[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基}-1,3'-聯吡咯啶-5'-基]羰基}胺基)苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 3、4、5、6、31 及 32 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：操作中在相應於實施例 3 之步驟中，使用吡咯

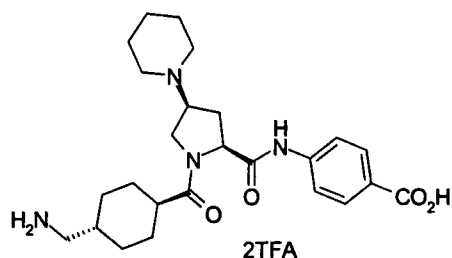
啖置換 1-(甲磺醯基)哌啶)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 4.62 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.06 (quint., 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.73 (br. s, 2H), 3.28 (br. s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 3H), 2.59 (tt, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.14 (br. s, 4H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  443 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0253】

實施例 35：4-({[(2S,4S)-1-{{反-4-(胺基甲基)環己基}羰基}-4-(1-哌啶基)-2-吡咯啶基]羰基}胺基)苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 3、4、5、6、31 及 32 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：操作中在相應於實施例 3 之步驟中，使用哌啶置換 1-(甲磺醯基)哌啶)。

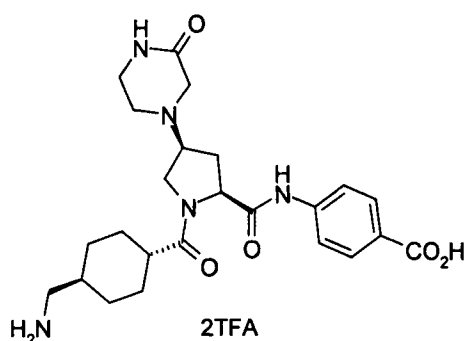
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.99 (quint., 1H), 3.87 (t, 1H), 3.65 (br. s, 2H), 3.05 (br. s, 2H), 2.87 (ddd, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.71 (m,

9H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>

【0254】

實施例 36：4-({[(2S,4S)-1-{{反-4-(胺基甲基)環己基}羰基}-4-(3-側氧基-1-哌啶基)-2-吡咯啶基]羰基}胺基)苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



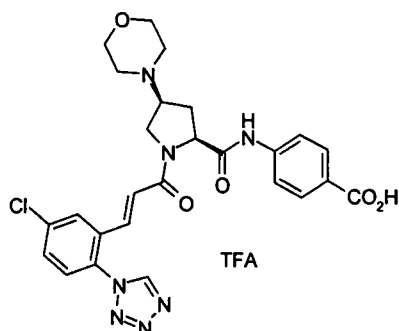
遵循實施例 3、4、5、6、31 及 32 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用 2-側氧基哌啶置換 1-(甲磺醯基)哌啶)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 3H), 3.50 (dd, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (tt, 1H), 2.20 (dt, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  472 (M+H)<sup>+</sup>

【0255】

實施例 37：4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸三氟乙酸鹽



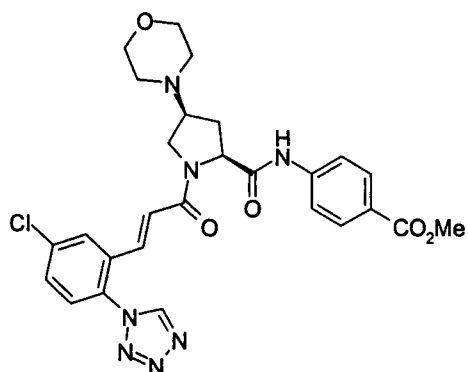
● 遵循實施例 3、4、5、6、8 及 9 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 8 之步驟中，使用(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{(2-甲基-2-丙基)氧基}羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

● 1H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.53 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.17 - 3.84 (m, 6H), 3.45 (br. s, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  552 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0256】

實施例 38：4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸甲酯



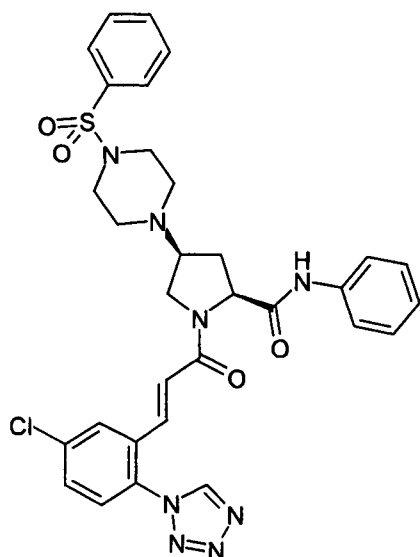
遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。  
 (註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-胺基苯甲酸甲酯置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.38 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 5H), 1.70 (q, 1H).

ESI MS  $m/z$  566 ( $M+H$ ) $^+$

### 【0257】

實施例 39：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯酸醯基}-N-苯基-4-[4-(苯基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。  
 (註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用 1-苯磺醯基-哌啶置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

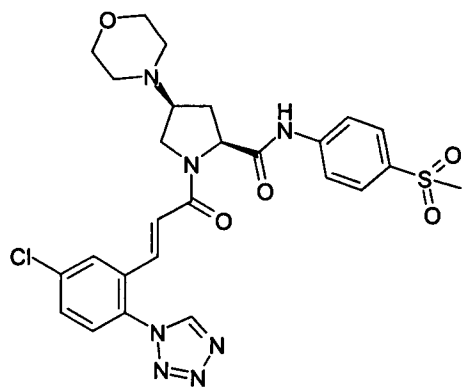
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 5H), 7.67 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 5H), 2.62 - 2.49 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.60 (dd, 1H).

ESI MS m/z 647 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0258】

實施例 40：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-4-(4-嗎啉基)-2-吡

## 咯啞甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

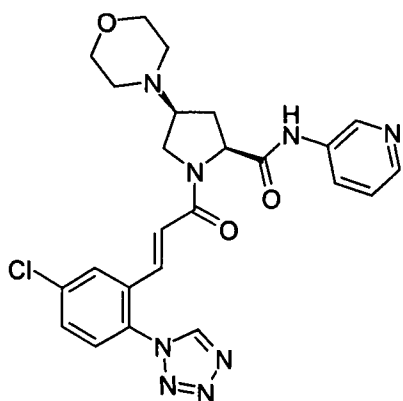
(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-(甲磺醯基)苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.46 (app. br. s, 5H), 1.70 (dd, 1H).

ESI MS  $m/z$  586 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 【0259】

實施例 41：(2S,4S)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基)-4-(4-嗎啉基)-N-(3-吡啶基)-2-吡咯啞甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 3-胺基吡啶置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

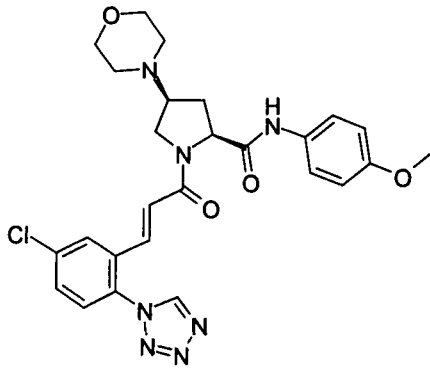
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.26 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.53 - 2.30 (m, 5H), 1.71 (dd, 1H).

ESI MS  $m/z$  509 ( $M+H$ ) $^+$

### 【0260】

實施例 42：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-(4-甲氧基苯基)-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉

## 甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-甲氧基苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

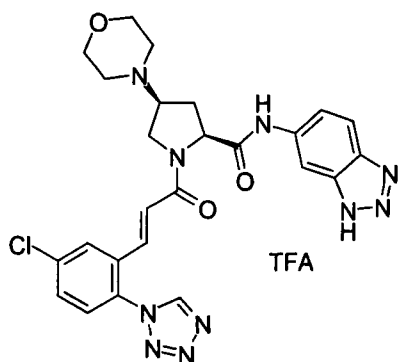
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.38 (obs. t, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H).

ESI MS  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 【0261】

實施例 43：(2S,4S)-N-(1H-苯并三唑-6-基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯

## 啖甲醯胺三氟乙酸鹽



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

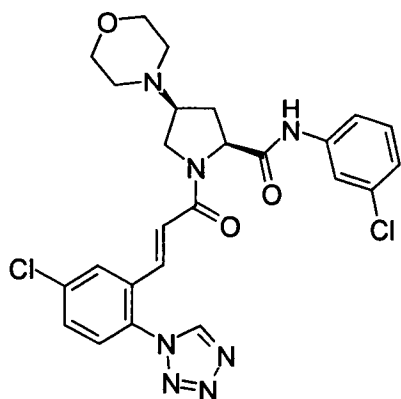
(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 5-胺基苯并三唑置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.53 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.98 (br. s, 4H), 3.47 (br. s, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## 【0262】

實施例 44：(2S,4S)-N-(3-氯苯基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯啉甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 3-氯苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

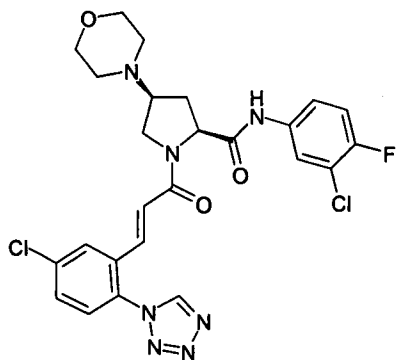
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (app. s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.58 (br. s, 4H), 3.39 (t, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H).

ESI MS m/z 542 / 544 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0263】

實施例 45：(2S,4S)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啉基)-2-吡咯

## 啞甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 3-氯-4-氟苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

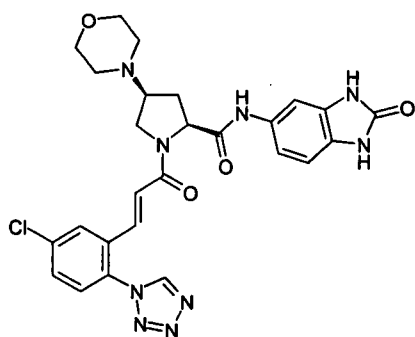
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.27 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.58 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H).

ESI MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  560 / 562 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0264】

實施例 46：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯酸醯基}-4-(4-嗎啉基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-

苯并咪唑-5-基)-2-吡咯啉甲醯胺三氟乙酸鹽



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

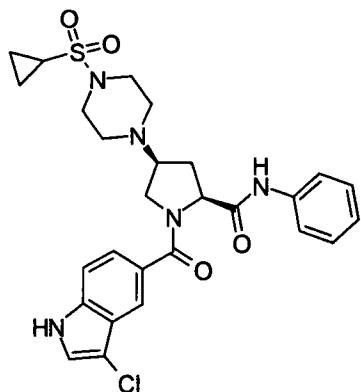
(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用嗎啉置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用 5-胺基苯并咪唑酮置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.68 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.37 - 9.93 (br. s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.29 (app. br. s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 - 6.73 (m, 2H), 4.48 (app. br. s, 1H), 4.32 - 3.48 (m, 7H), 3.26 - 2.15 (m, 5H), 2.18 - 1.94 (m, 1H).

ESI MS m/z 564 (M+H)<sup>+</sup>

**【0265】**

實施例 47: (2S,4S)-1-[(3-氯-1H-咪唑-5-基)羰基]-4-[4-(環丙基磺醯基)-1-咪唑基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。

(註：在相應於實施例 3 之步驟中，使用 1-(環丙烷磺醯基)哌啶置換 1-(甲磺醯基)哌啶。在相應於實施例 5 之步驟中，使用苯胺置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 3-氯吡啶-5-羧酸置換 1-(N,N'-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}甲脒基)-4-哌啶羧酸)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 5.105.00 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.31 (br. s, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 3H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 2H), 1.02 - 0.95 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  556 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0266】

實施例 48: 4-({[(2S,4S)-4-胺基-1-({反-4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基]環己基}羰基)-2-吡咯啶基]羰基}胺基)苯甲酸甲酯

遵循實施例 5、9 及 8 所說明之製程自 (2S,4S)-1-第三丁氧羰基-4-(9-苄基甲氧羰基)胺基-吡咯啉-2-羧酸合成 4-[(2S,4S)-1-{{[4-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}甲基)環己基]羰基}-4-{{(9H-苄-9-基甲氧基)羰基]胺基}吡咯啉-2-醯胺基}]苯甲酸甲酯。(註：在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-胺基苯甲酸甲酯置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用反-4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸置換實施例 7 製備之化合物)將粗材料(11.61 g)懸浮於無水四氫呋喃(120 mL)並逐滴添加哌啶(6.6 mL)。將該反應攪拌 2 小時然後加入另外之哌啶(6.6 mL)並將該反應攪拌過夜。真空去除溶劑並將殘留物經管柱層析(矽膠，25-100% 乙酸乙酯/庚烷，5-10% 甲醇/乙酸乙酯，然後 0-20% 甲醇/二氯甲烷)純化而得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(3.04 g)。

ESI MS  $m/z$  503 (M+H)<sup>+</sup>

【0267】

實施例 49：4-({[(2S,4S)-4-(4-苯甲基-1-哌啶基)-1-({順-4-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基)環己基}羰基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸甲酯

將 N-苯甲基-N,N-雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(0.59 g)及碳酸氫鈉(3.6 g)加入實施例 48 製備之化合物(1.05 g)之 2-丙醇(56 mL)溶液中並將該反應回流 16 小時。於真空中濃縮該反應，用水稀釋殘留物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌收集之乙酸乙酯區分物，乾燥並濃縮。將殘留物經管柱層

析(矽膠，0-20%甲醇/二氯甲烷)純化而得到呈無色固體之標題化合物(0.90 g)。

ESI MS  $m/z$  662 (M+H)<sup>+</sup>

【0268】

實施例 50：4-([[(2S,4S)-1-({順-4-([[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基)胺基)甲基]環己基}羰基)-4-(1-哌啶基)-2-吡咯啶基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯

將實施例 49 製備之化合物(0.90 g)、甲酸銨(2.57 g)及鈹碳(1.61 g)加入在氮氛圍下之燒瓶中。於氮氛圍下添加甲醇(45 mL)並將該反應加熱回流 2.5 小時。冷卻該反應混合物並通過矽藻土(Celite®)過濾，用甲醇洗滌濾餅。真空去除溶劑，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌收集之乙酸乙酯區分物，乾燥並濃縮而得到呈無色固體之標題化合物(0.57 g)。

ESI MS  $m/z$  572 (M+H)<sup>+</sup>

【0269】

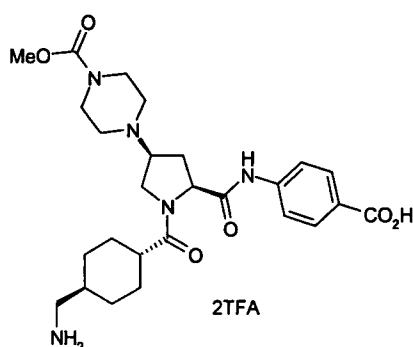
實施例 51：4-[(3S,5S)-5-{{4-(甲氧羰基)苯基}胺甲醯基}-1-({順-4-([[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基)胺基)甲基]環己基}羰基)-3-吡咯啶基]-1-哌啶羧酸甲酯

將三乙胺(0.3 mL)及氯甲酸甲酯(22  $\mu$ L)加入實施例 50 製備之化合物(150 mg)之二氯甲烷(3 mL)攪拌溶液中。將該混合物於室溫攪拌過夜。添加另外之氯甲酸甲酯(11  $\mu$ L)並將該反應於室溫再攪拌 4 天。將反應混合物在二氯甲烷(20 mL)及鹽水(20 mL)間分配，分離有機層，乾燥並濃縮。將

殘留物經管柱層析(矽膠，乙酸乙酯)純化而得到呈白色固體之標題化合物(119 mg)。

ESI MS  $m/z$  630 (M+H)<sup>+</sup>

【0270】 實施例 52: 4-[[[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(甲氧羰基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



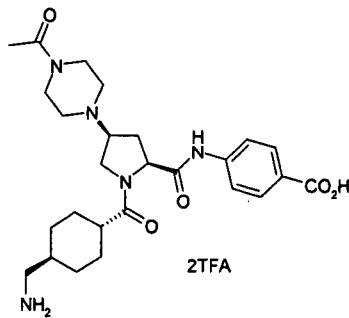
將 1N 氫氧化鈉(2 mL)加入實施例 51 製備之化合物(119 mg)之甲醇(1 mL)及 THF(1 mL)溶液中並將該混合物於室溫攪拌 2 小時。於真空去除有機溶劑，添加 1N 鹽酸(2 mL)中和殘留水相並用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌收集之有機相，乾燥並濃縮。將殘留物(99 mg)再溶於二氯甲烷(5 mL)並以三氟乙酸(2 mL)處理。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時然後濃縮。經高效液相層析[移動相 A(0.1%三氟乙酸之水溶液)中有 5 至 100%移動相 B(0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)]純化而得到呈白色固體之標題化合物(90 mg, 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.78 (br. s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.48 - 3.33 (m,

4H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.23 - 1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>

【0271】 實施例 53: 4-({[(2S,4S)-4-(4-乙醯基-1-哌啶基)-1-{{反-4-(胺基甲基)環己基}羰基}-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸 雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 51 及 52 所說明之製程處理實施例 50 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 51 之步驟中，使用乙酸酐置換氯甲酸甲酯。)

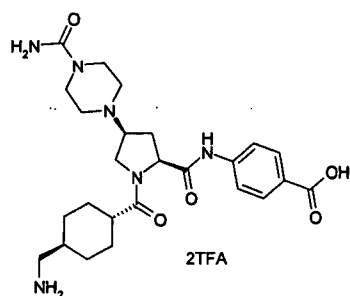
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 6H), 3.39 (br. s, 2H), 3.35 (br. s, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.60 (tt, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  500 (M+H)<sup>+</sup>

【0272】

實施例 54: 4-({[(2S,4S)-1-{{反-4-(胺基甲基)環己基}羰基}-4-(4-胺甲醯基-1-哌啶基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲

## 酸雙(三氟乙酸鹽)



將異氰酸鉀(105 mg)加入實施例 50 製備之化合物(150 mg)之乙酸(2 mL)及水(2 mL)溶液中並將該混合物於室溫攪拌 4 天。然後以飽和水性碳酸氫鈉(10 mL)處理該反應混合物並用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌收集之有機相，乾燥並濃縮。經急速層析法(矽膠，5-10%甲醇/二氯甲烷)純化而得到呈無色油狀之 4-[(2S,4S)-1-[[4-(((第三丁氧基)羰基)胺基)甲基)環己基]羰基]-4-(4-胺甲醯基哌啶-1-基)吡咯啉-2-醯胺基]苯甲酸甲酯(54 mg)。

遵循實施例 52 所說明之製程處理所得之化合物而得到呈白色固體之標題化合物(51 mg, 29%)。

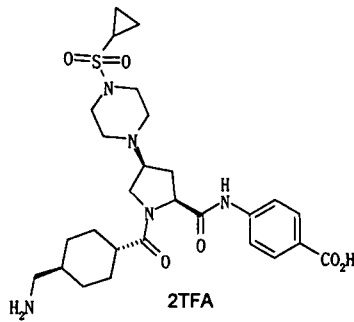
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.74 (br. s, 4H), 3.43 (br. s, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  501 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 【0273】

實施例 55：4-[[[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基

基}-4-[4-(環丙基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



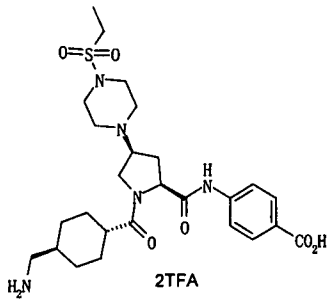
遵循實施例 51 及 52 所說明之製程處理實施例 50 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 51 之步驟中，使用環丙烷磺醯氯置換氯甲酸甲酯。)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.96 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.40 - 3.09 (m, 4H), 2.88 - 2.45 (m, 5H), 2.43 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.35 (m, 7H), 1.27 - 0.96 (m, 6H).

FAB MS  $m/z$  562 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0274】

實施例 55-2：4-[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(乙磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



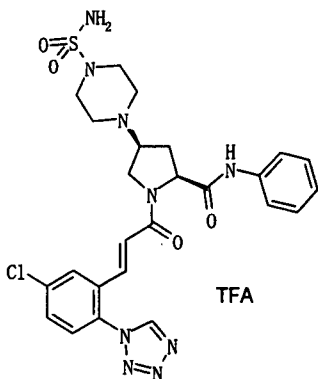
遵循實施例 51 及 52 所說明之製程處理實施例 50 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 51 之步驟中，使用乙烷磺醯氯置換氯甲酸甲酯。)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.88 - 7.62 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 3.88 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 4H), 3.41 - 3.03 (m, 6H), 2.89-2.49 (m, 3H), 2.44 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.25 (m, 11H), 1.25 - 0.98 (m, 2H).

FAB MS  $m/z$  550 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0275】

實施例 56：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-4-(4-胺磺醯基-1-哌啶基)-2-吡咯啉甲醯胺三氟乙酸鹽



遵循實施例 3、4、5、9、51、6、8 及 9 所說明之製程

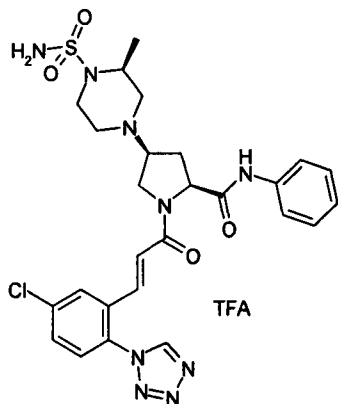
處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 3、5、8 及 51 之步驟中，分別使用 1-(第三丁氧基羰基)哌啶、苯胺、(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸及磺醯二胺之 1,4-二氧雜環己烷溶液)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) 10.06 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.03 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (br. s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.43 - 3.34 (obs. m, 1H), 2.98 (br. s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.58 (br. s, 4H), 2.50 - 2.40 (obs. m, 1H), 1.68 (dd, 1H).

ESI MS m/z 586 (M+H)<sup>+</sup>, 557 [(M-N<sub>2</sub>)]

**【0276】**

實施例 57：(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-[(3S)-3-甲基-4-胺磺醯基-1-哌啶基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺三氟乙酸鹽



遵循實施例 3、4、5、9、51、6、8 及 9 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 3、5、8 及 51 之步驟中，

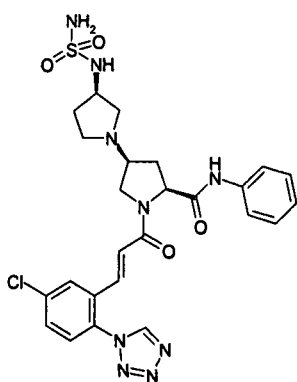
分別使用 1-(第三丁氧基羰基)哌啶、苯胺、(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸及磺醯二胺之 1,4-二氧雜環己烷溶液)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 9.65 (s, 1H), 8.23 - 8.00 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.13-6.90 (m, 3H), 4.73-4.42 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 1H), 3.96-3.46 (m, 4H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 2.97 (m, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 3H).

ESI MS m/z 600 (M+H)<sup>+</sup>

【0277】

實施例 58：(3R,3'S,5'S)-1'-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-3-(胺磺醯基胺基)-1,3'-聯吡咯啉-5'-甲醯胺



遵循實施例 3、4、5、9、51、6、8 及 9 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 3、5、8 及 51 之步驟中，分別使用(3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉、苯胺、(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸及磺醯二胺之

1,4-二氧雜環己烷溶液)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.01 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.03 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.53 (br. s, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (obs. m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (obs. m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).

ESI MS (ES<sup>+</sup>) m/z 608 (M+Na)<sup>+</sup>, 586 (M+H)<sup>+</sup>

【0278】

實施例 59：4-[(2S,4S)-1-({4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基]-1-哌啶基}羰基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯

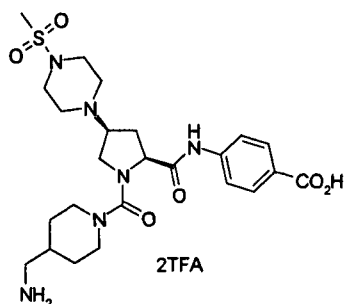
將三光氣(0.099 g, 0.33 mmol)、(boc-4-胺基甲基)-哌啶(0.060 g, 0.28 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.146 mL, 0.84 mmol)加入實施例 6 製備之化合物(0.050 g, 0.11 mmol)之 THF(10 mL)溶液中並將該反應於 0°C 攪拌 2 小時。經由添加冰冷水而淬冷該反應並經過濾而收集所得之沉澱物，乾燥並將粗產物經急速層析法純化而提供呈白色固體之標題化合物(0.052 g, 33%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.80 (dd, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.26 - 3.24 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 2H),

2.78 (s, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H),  
2.41 - 2.46 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.43 (s,  
9H).

## 【0279】

實施例 60：4-[[{(2S,4S)-1-[[4-(胺基甲基)-1-哌啶基]羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基]苯  
甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 59 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.98 (d, 2H),  
7.71 (d, 2H), 4.68 (dd, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.69  
(m, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 4H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 3.03 - 2.94  
(m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 - 2.70 (m, 4H), 2.09 (q, 1H),  
1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.42 - 1.14 (m, 5H).

ESI MS m/z 537 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0280】

實施例 61：(2S)-4-(4-吡啶基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1,2-二羧酸  
2-甲酯 1-(2-甲基-2-丙基)酯

用氮氣吹洗(2S)-4-(三氟甲磺醯基氧基)-1H-吡咯  
-1,2(2H,5H)-二羧酸 2-甲酯 1-(2-甲基-2-丙基)酯(11.3 g, 30.1

mmol)及 4-吡啶硼酸(4.44 g, 36.1 mmol)之 1,4-二氧雜環己烷(120 mL)溶液，隨後添加四(三苯基膦)鈀(1.04 g, 0.9 mmol)及碳酸氫鈉(2M 水溶液，38 mL，76 mmol)。將該反應於 105 °C 加熱並於氬氛圍下攪拌 1 小時然後將該反應冷卻至室溫並濃縮至 50 mL 容積。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋該溶液並通過上面有一層硫酸鈉之矽藻土而過濾。濃縮濾液並經急速層析法(矽膠，400 g，20 - 70%乙酸乙酯/己烷)純化而提供呈淡黃色固體之標題化合物(6.4 g, 70%)。

●  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  8.63 - 8.61 (m, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.33 (d, 0.4H), 6.28 (d, 0.6H), 5.23 (dt, 0.4H), 5.16 (dt, 0.6H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 3.78 (s, 1.2H), 3.77 (s, 1.8H), 1.53 (s, 3.6H), 1.46 (s, 5.4H).

#### 【0281】

實施例 62: (2S,4R)-1-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶羧酸甲酯

● 用氬氣吹洗實施例 61 製備之化合物(4.31 g, 14.1 mmol)及乙酸(0.8 mL)之乙醇(80 mL)溶液。添加氬氧化鉑(0.86 g, 20 重量%)並將該混合物於 50°C 加熱並於氬氛圍下攪拌過夜。然後將該反應混合物冷卻至室溫並以甲醇通過矽藻土而過濾。濃縮濾液並將殘留物在二氯甲烷(100 mL)及水(50 mL)之間分配。添加 2M 氬氧化鈉將水層調至 pH 10 並用二氯甲烷(4 x 50 mL)萃取。濃縮收集之有機萃取液並與甲苯共沸而得到呈灰白色泡沫狀之粗產物。將粗材料溶於二氯甲烷(100 mL)並冷卻至 0°C。添加三乙胺(3.93 mL, 28.2

mmol)，隨後添加甲磺醯氯(1.64 mL, 21.1 mmol)。於氮氛圍下將該反應於 0°C 攪拌 1 小時然後於室溫過夜然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋該混合物並用 1M 鹽酸(50 mL)、水性碳酸氫鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。然後乾燥並濃縮該有機層。經急速層析法(矽膠，120 g，0 - 8% 甲醇/二氯甲烷)純化而提供呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(2.6 g, 47% 經兩步驟)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  4.26 (dd, 0.3H), 4.20 (dd, 0.7H), 3.86 - 3.78 (m, 2.1H), 3.74 (s, 0.9H), 3.72 (s, 2.1H), 3.72 - 3.69 (m, 0.9H), 3.06 (t, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 2.7H), 1.40 (s, 6.3H), 1.46 - 1.25 (m, 3H).

### 【0282】

實施例 63: (2S,4R)-1-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶羧酸

於 0°C 將氫氧化鋰(0.35 g, 14.7 mmol)加入實施例 62 製備之化合物(2.87 g, 7.36 mmol)之四氫呋喃(20 mL)及水(20 mL)之溶液中。將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜然後在甲基第三丁基醚及水之間分配。分離水層並小心地用 6N 鹽酸酸化至 pH 1。用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取該水溶液及濃縮收集之有機萃取液而得到呈白色固體之標題化合物(2.35 g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  4.35 (t,

0.7H), 4.27 - 4.23 (m, 0.3H), 3.83 - 3.73 (m, 3H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (td, 2H), 2.54 - 2.47 (m, 0.3H), 2.36 - 2.32 (m, 0.7H), 2.13 - 2.06 (m, 0.7H), 1.96 - 1.89 (m, 1.3H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 6.3H), 1.42 (s, 2.7H), 1.45 - 1.32 (m, 4H).

### 【0283】

實施例 64：(2S,4R)-2-(5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶羧酸 2-甲基-2-丙基酯

於 0°C 將 4-(2-溴乙醯基)苯基胺甲酸甲酯(2.04 g, 7.49 mmol)加入實施例 62 製備之化合物(2.35 g, 6.2 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中隨後添加碳酸鈉(4.47 g, 13.7 mmol)。將該反應溫熱至室溫並攪拌 1.5 小時然後將該混合物通過矽藻土而過濾並用二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液而提供呈黃色固體之粗產物。將乙酸銨(2.88 g, 37.4 mmol)加入在玻璃耐壓瓶中之粗材料之二甲苯(45 mL)懸浮液中。將該反應容器充滿氮氣，密封並於 140°C 加熱 1 小時然後將該混合物冷卻至室溫，濃縮並在乙酸乙酯(200 mL)及水(50 mL)之間分配。用碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，乾燥並濃縮。經急速層析法(矽膠，120 g，40 - 60%乙酸乙酯/二氯甲烷，然後 3 - 5%甲醇/二氯甲烷)純化而提供呈淡黃色固體之標題化合物(2.42 g, 71% 經兩步驟)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 11.06 (s, 0.4H), 10.66 (s, 0.6H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m,

2H), 7.19 (s, 0.6H), 7.13 (s, 0.4H), 6.71 (s, 0.4H), 6.66 (s, 0.6H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 0.6H), 2.00 - 1.92 (m, 1.4H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45 - 1.38 (m, 4H).  
ESI MS  $m/z$  548 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0284】

實施例 65：(2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶羧酸 2-甲基-2-丙基酯

於 0°C 將 N-氯琥珀醯亞胺(0.62 g, 4.6 mmol)加入實施例 64 製備之化合物(2.41 g, 4.4 mmol)之乙腈(50 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中。將該反應溫熱至室溫，於氮氛圍下攪拌過夜然後於 50 至 70°C 間加熱 2 小時。將該反應冷卻至室溫，於減壓下濃縮並用碳酸氫鈉水溶液(1 × 50 mL)洗滌殘留物。將固體殘留物懸浮於乙酸乙酯(100 mL)及二氯甲烷 (100 mL)之混合物中並經音波處理。經過濾收集固體而得到呈灰白色固體之標題化合物(1.39 g)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.37 (s, 2.5H), 1.37 - 1.12 (m, 3H), 1.11 (s, 6.5H).

ESI MS  $m/z$  582 (M+H)<sup>+</sup>

【0285】

實施例 66：[4-(2-((2S,4R)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯鹽酸鹽

將 4M HCl 之 1,4-二氧雜環己烷 (5.0 mL) 溶液加入實施例 64 製備之化合物 (0.447 g, 0.811 mmol) 之 1,4-二氧雜環己烷溶液中並將該反應於室溫攪拌 1 小時。濃縮混合物並從 1 : 1 二氯甲烷/己烷研磨而純化殘留物而提供呈淺褐色固體之標題化合物 (0.46 g, 99%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.20 (br. s, 1H), 9.81 (br. s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 2H), 1.29 - 1.27 (m, 2H).

【0286】

實施例 67：[4-(4-氯-2-((2S,4R)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯鹽酸鹽

遵循實施例 66 所說明之製程處理實施例 65 製備之化合物而得到呈淺黃色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.50 (br. s, 1H), 9.95 (br. s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.28 (br. s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (t,

1H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.76 (m, 2H), 1.46 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H).

【0287】

實施例 68：{ [4-((2S,4R)-2-(5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)-1-哌啶基]甲基亞基}雙胺甲酸雙(2-甲基-2-丙基)酯

將 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(0.034 g, 0.25 mmol)加入實施例 66 製備之化合物(0.11 g, 0.25 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)溶液中，隨後添加 N-甲基嗎啉(0.075 g, 0.74 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.095 g, 0.50 mmol)及實施例 7 製備之化合物(0.10 g, 0.27 mmol)。於氮氛圍下將該反應於室溫攪拌過夜然後於減壓下濃縮。用二氯甲烷(20 mL)稀釋所得殘留物，用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥並濃縮。經急速層析法(矽膠，12 g，0 - 5%甲醇/二氯甲烷)純化及從甲醇及甲基第三丁基醚研磨而提供呈黃色固體之標題化合物(0.067 g, 38%)。

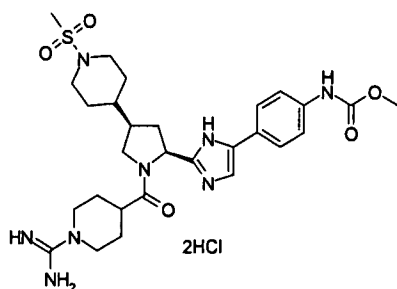
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.84 (s, 0.3H), 10.54 (s, 0.7H), 10.16 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (d, 1.4H), 7.46 - 7.31 (m, 2.6H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.65 - 6.50 (m, 1H), 5.30 - 5.16 (t, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 0.7H), 2.85 - 2.77 (m, 0.3H), 2.78 (s, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m,

0.6H), 2.08 - 1.90 (m, 2.4H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 18H), 1.50 - 1.32 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  801 (M+H)<sup>+</sup>

【0288】

實施例 69：[4-(2-((2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯二鹽酸鹽



於 0°C 將三氟乙酸 (0.09 mL, 1.2 mmol) 加入實施例 68 製備之化合物 (0.067 g, 0.084 mmol) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中。將該反應溫熱至室溫並攪拌 4 小時然後於真空去除溶劑及多餘的三氟乙酸。將所得殘留物溶於甲醇 (5 mL) 並添加 6M 鹽酸 (0.70 mL)。將混合物濃縮乾燥並將過程重複兩次。從甲醇及甲基第三丁基醚研磨殘留物，將所得固體溶於水並冷凍乾燥而提供呈黃色固體之標題化合物 (0.050 g, 96%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 15.04 (s, 1H), 14.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (d, 2H), 7.60 - 7.54 (d, 2H), 7.33 (app. s, 3H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.63 - 3.40 (m, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.85 (s, 3H),

2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H),  
1.91 - 1.65 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.10 (m, 3H).

ESI MS m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>

【0289】

實施例 70：{ [4-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)-1-哌啶基]甲基亞基}雙胺甲酸雙(2-甲基-2-丙基)酯

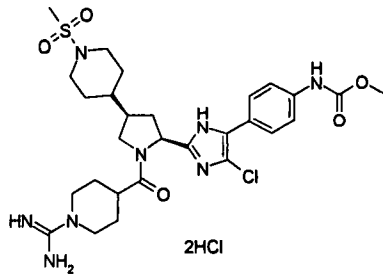
遵循實施例 68 所說明之製程，用實施例 7 製備之化合物處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.91 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.59 - 1.40 (m, 3H).

ESI MS m/z 835 (M+H)<sup>+</sup>

【0290】

實施例 71：[4-(2-((2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯二鹽酸鹽



遵循實施例 69 所說明之製程處理實施例 70 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  13.05 (s, 0.4H), 12.68 (s, 0.6H), 9.80 (s, 0.4H), 9.79 (s, 0.6H), 7.65 (d, 0.8H), 7.60 (d, 1.2H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (app. s, 2.4H), 7.26 (app. s, 1.6H), 5.12 - 5.10 (m, 0.4H), 4.84 - 4.80 (m, 0.6H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 2.4H), 3.40 (t, 0.6H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.72 - 2.64 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 0.6H), 1.87 - 1.65 (m, 5.4H), 1.52 - 1.19 (m, 5H).

ESI MS  $m/z$  635 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**【0291】**

實施例 72：{亞胺基[4-((2S,4R)-2-(5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)苯基]甲基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 8 所說明之製程，用實施例 18 製備之化合物處理實施例 66 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

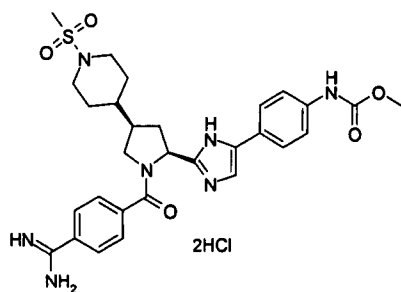
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.90 (d, 2H),

7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.52 (d, 2H), 7.44 - 7.35 (d, 2H),  
 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.42 - 5.32 (t, 1H),  
 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H),  
 3.51 - 3.45 (d, 1H), 3.38 - 3.22 (t, 1H), 2.77 (s, 3H),  
 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.53 (s, 9H),  
 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 0.85 - 0.90 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  694 (M+H)<sup>+</sup>

【0292】

實施例 73：[4-(2-{(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲  
 磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲  
 酸甲酯二鹽酸鹽



遵循實施例 69 所說明之製程處理實施例 72 製備之化  
 合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  15.25 (s,  
 1H), 14.87 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.46 - 9.38 (m, 2H),  
 9.15 - 9.05 (m, 2H), 8.05 - 7.75 (m, 6H), 7.65 - 7.50 (d, 2H),  
 5.35 - 5.22 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (s,  
 3H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m,  
 1H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m,  
 1H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.15 (m, 1H), 0.85 - 0.90 (m,

1H).

ESI MS m/z 594 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0293】

實施例 74：{[4-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)苯基](亞胺基)甲基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 8 所說明之製程，用實施例 18 製備之化合物處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

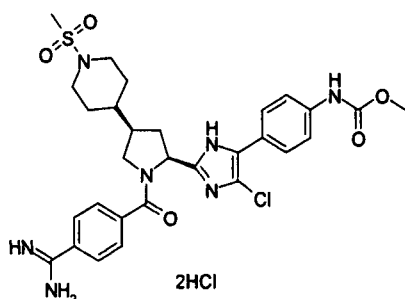
1H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ

10.89 - 10.88 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (t, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.29 (t, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 1.95 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.42 - 1.25 (m, 3H).

ESI MS m/z 728 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0294】

實施例 75：[4-(2-((2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯二鹽酸鹽



遵循實施例 69 所說明之製程處理實施例 74 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.80 (s, 0.8H), 12.25 (s, 0.2H), 9.78 (s, 1H), 9.41 (s, 1.6H), 9.25 (s, 0.4H), 9.09 (s, 1.6H), 8.96 (s, 0.4H), 7.88 (d, 1.6H), 7.83 (d, 1.6H), 7.76 (d, 0.4H), 7.63 (d, 1.6H), 7.54 (d, 1.6H), 7.49 (d, 0.4H), 7.39 – 7.34 (m, 0.8H), 5.08 (dd, 0.8H), 4.92 (t, 0.2H), 3.67 (s, 3H), 3.67 – 3.64 (m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.07 – 1.78 (m, 4H), 1.53 – 1.51 (m, 1H), 1.39 – 1.36 (m, 1H), 1.23 – 1.16 (m, 2H).

ESI MS m/z 628 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0295】

實施例 76：[4-(2-((2R,4S)-1-[4-(N',N''-雙{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胍基)苯甲醯基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯

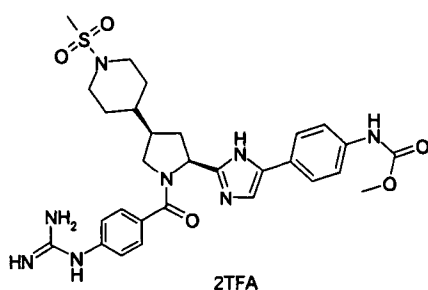
遵循實施例 8 所說明之製程，用實施例 10 製備之化合物處理實施例 66 製備之化合物而得到呈淺褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.53 (s, 0.5H), 9.38 (s, 0.5H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 0.5H), 7.21 – 7.18 (m, 1.5H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.60 – 6.58 (m, 1H), 5.40 – 5.38 (m, 0.5H), 4.51 – 4.29 (m, 0.5H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 2.95 – 2.93 (m, 0.5H), 2.79 – 2.76

(m, 2.5H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 2H),  
1.63 - 1.59 (m, 6H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m,  
18H).

## 【0296】

實施例 77：[4-(2-((2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 76 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.88 (d, 2H),  
7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.40 (q,  
1H), 3.86 - 3.35 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.72 - 2.69 (m, 3H),  
2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 1H),  
1.67 - 1.32 (m, 3H).

APCI MS m/z 609 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0297】

實施例 78：[4-(2-((2R,4S)-1-[4-(N',N''-雙{(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胍基)苯甲醯基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯

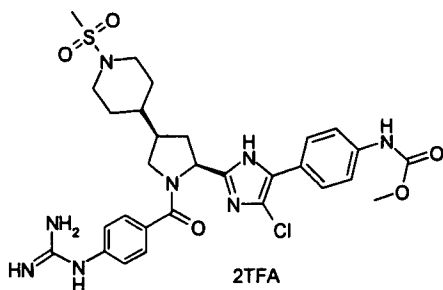
遵循實施例 8 所說明之製程，用實施例 10 製備之化合

物處理實施例 67 製備之化合物而得到呈淺褐色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.90 (br. s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76 – 2.51 (m, 4H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.78 (m, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 18H).

【 0298 】

實施例 79：[4-(2-((2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基] 胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 78 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.74 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 5.19 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.72 – 3.69 (m, 5H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 1H).  
ESI MS  $m/z$  643 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0299 】

實施例 80: {[順-4-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)環己基]甲基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

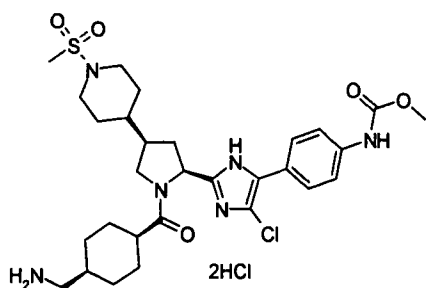
遵循實施例 8 所說明之製程，用順-4-[[[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]胺基]甲基]環己烷羧酸處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物。未觀察到可交換性質子。) δ 11.12 (s, 1H), 7.65 - 7.35 (m, 4H), 6.80 - 6.64 (m, 1H), 5.80 - 5.06 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 2H); 2.78 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 5H), 1.60 - 1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 2H).

ESI MS m/z 721 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0300】

實施例 81: [4-(2-((2S,4R)-1-[[順-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯二鹽酸鹽



遵循實施例 69 所說明之製程處理實施例 80 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 12.84 (s, 0.3H), 12.47 (s, 0.7H), 9.81 - 9.76 (m, 1H), 7.76 - 7.48 (m, 7H), 5.00 (t, 0.3H), 4.81 (t, 0.7H), 4.03 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.22 (m, 9H).  
ESI MS m/z 621 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0301】

實施例 82：{(1S)-1-[反-4-((2S,4R)-2-(5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基})-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)環己基]乙基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

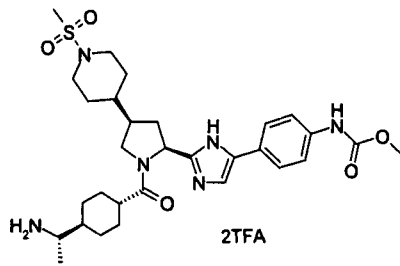
遵循實施例 8 所說明之製程，用反-4-[(1S)-1-(((2-甲基-2-丙基)氧基]羰基)胺基)乙基]環己烷羧酸處理實施例 66 製備之化合物而得到呈淺褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物) δ 7.52 (br s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 6H), 1.65 - 1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 1.04 - 1.03 (m, 1H).

## 【0302】

實施例 83：[4-(2-((2S,4R)-1-((反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己

基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑  
-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



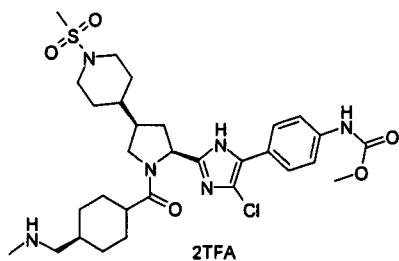
遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 82 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 5H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 3H), 2.62 - 3.50 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 7H), 1.61 - 1.39 (m, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).

APCI MS  $m/z$  601 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### 【0303】

實施例 84：[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((4-[(甲胺基)甲基]環己基)羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 8 所說明之製程，用反-4-[(N-甲基-((2-

甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)甲基]環己烷羧酸處理實施例 67 製備之化合物而得到粗醯胺。之後，遵循實施例 9 所說明之製程處理該粗醯胺而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.67 - 7.57 (m, 4H), 5.10 (dd, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 5H), 3.60 (t, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 6H), 2.74 - 2.66 (m, 8H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 1.67 (m, 5H), 1.49 - 1.28 (m, 4H), 1.17 - 0.60 (m, 3H).

ESI MS m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>

【0304】

實施例 85：{(1S)-1-[反-4-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基})-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)環己基]乙基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

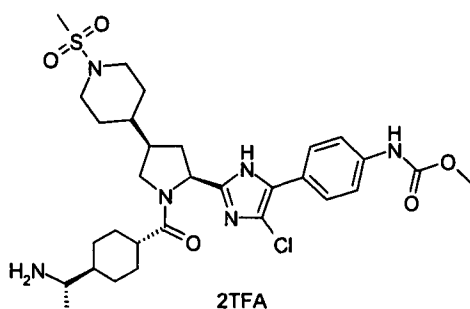
遵循實施例 8 所說明之製程，用反-4-[(1S)-1-(((2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙基]環己烷羧酸處理實施例 67 製備之化合物而得到呈淺褐色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  11.0 (br. s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.30 - 2.28 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 5H), 1.48 - 1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25 - 1.23 (m, 4H),

1.09 (d, 3H), 1.06 - 1.03 (m, 1H).

【0305】

實施例 86：[4-(2-((2S,4R)-1-({反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 85 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.62 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.75 (app. s, 5H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.73 - 2.70 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 6H), 1.63 - 1.31 (m, 7H), 1.26 (d, 3H), 1.21 - 1.19 (m, 2H).

APCI MS m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>

【0306】

實施例 87：{[4-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基}羰基)-1-哌啶基]甲基亞基}雙胺甲酸雙(2-甲基-2-丙基)酯

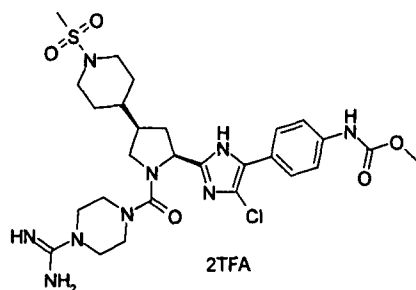
遵循實施例 29 所說明之製程，用實施例 28 製備之化合物處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標

題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.3 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 5.32 - 5.31 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 4H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.17 - 3.16 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.67 - 2.66 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.31 - 1.29 (m, 2H).

【0307】

實施例 88：[4-(2-((2S,4R)-1-[(4-甲脒基-1-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 87 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.62 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 5.06 - 5.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.63 (m, 4H), 3.57 - 3.54 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.45 - 1.36 (m, 4H).

ESI MS, m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>

【0308】

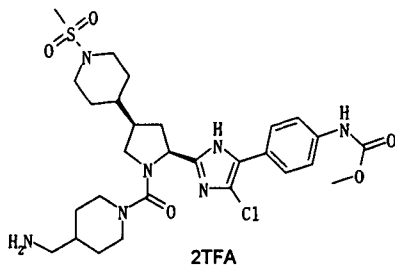
實施例 89：{[1-((2S,4R)-2-(4-氯-5-{4-[(甲氧羰基)胺基]苯基}-1H-咪唑-2-基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-1-吡咯啶基]羰基)-4-哌啶基]甲基}胺甲酸 2-甲基-2-丙基酯

遵循實施例 29 所說明之製程，用 4-[[[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]胺基]甲基]哌啶處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物。未觀察到可交換性質子。) δ 11.0 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.35 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 7H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 3H), 1.74 - 1.70 (m, 12H), 1.39 - 1.28 (m, 3H).

### 【0309】

實施例 90：[4-(2-((2S,4R)-1-[[4-(胺基甲基)-1-哌啶基]羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 9 所說明之製程處理實施例 89 製備之化合物而得到呈灰白色固體之標題化合物。

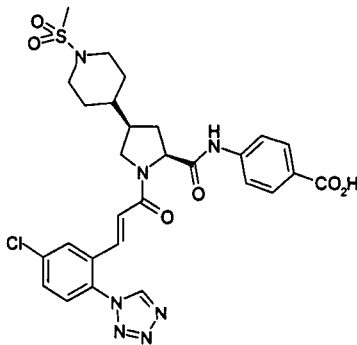
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 存在旋轉異構物) δ 7.61 (d, 2H),

7.53 (d, 2H), 5.05 (dd, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.57 (t, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 6H), 2.70 - 2.48 (m, 3H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 4H), 1.46 - 1.14 (m, 7H).

ESI MS  $m/z$  622 (M+H)<sup>+</sup>

【0310】

實施例 91：4-[(2S,4R)-1-[(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸



自實施例 63 製備之化合物開始，遵循實施例 5、9 及 8 所說明之製程而製備 4-[(2S,4R)-1-[(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸烯丙酯。(註：在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-胺基苯甲酸烯丙酯置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用 (2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸置換 1-(N,N'-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基)哌啶-4-羧酸)。之後，將四(三苯基磷)鈹(O)(2 mg)及 1,3-二甲基巴比妥酸(4 mg)加入粗烯丙

酯(48 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中並將該反應於室溫攪拌過夜。在此時添加另外的四(三苯基膦)鈀(O)(3 mg)並於室溫持續攪拌 7 小時。將反應混合物靜置過夜，用 1 : 1 之二異丙醚及二氯甲烷混合物(1 mL)稀釋並經過濾收集所得之沉澱物。用二氯甲烷洗滌所得黃色粉末並乾燥而得到具有下列物理性質之標題化合物(25 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.69 (br. s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (obs. m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.53 (dd, 1H), 1.43 - 1.20 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  628 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### 【0311】

實施例 92：3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-羧酸

將 N-氯琥珀醯亞胺(0.741 g)加入 4-氟-1-[三(丙-2-基)矽基]-1H-吡啶-5-羧酸(1.86 g)之二氯甲烷(18 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)之溶液中並於氮氛圍下將該反應於室溫攪拌 3 小時。添加二甲基亞碲(10 mL)並將該反應於室溫攪拌 1.5 小時。於真空去除二氯甲烷並將該反應於室溫靜置 7 天。然後用二氯甲烷(8 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)稀釋該反應並再添加 N-氯琥珀醯亞胺(0.518 g)。將該反應攪拌 4 小時，添加 N-氯琥珀醯亞胺(0.518 g)並持續攪拌 16

小時。添加另外的 N-氯琥珀醯亞胺(0.518 g x 3)並將該反應混合物再攪拌 24 小時。將該反應混合物真空濃縮並將殘留物在乙酸乙酯及水之間分配。用 1M 鹽酸酸化水層(pH = 1 至 2)並用乙酸乙酯萃取。用水洗滌收集之有機層，乾燥並濃縮。

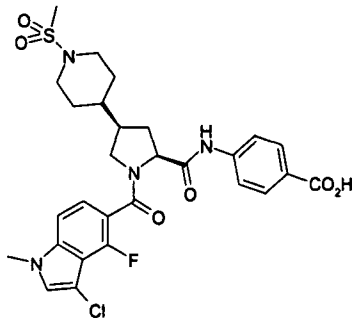
將所得殘留物溶於 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)並將該溶液冷卻至 0°C。添加氫化鈉(611 mg, 63% 油中分散液)並將該反應於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後添加甲基碘(1.33 mL)並在用 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)稀釋前將該反應再攪拌 10 分鐘並於室溫攪拌 40 分鐘。添加氯化銨飽和水溶液(20 mL)並將該反應在乙酸乙酯及水之間分配。用乙酸乙酯萃取水層並用水洗滌所收集之有機區分物，乾燥並濃縮。將粗產物經管柱層析(二氯甲烷，然後 20-30%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化而得到呈黃色固體之 3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯(1.04 g)。

將所得酯溶於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(10 mL)及二氯甲烷(3 mL)之混合物中。添加 2M 氫氧化鈉(4.31 mL)並將該混合物於室溫攪拌 3 小時。添加另外的 2M 氫氧化鈉(4.31 mL)並將該反應於室溫攪拌 16 小時。將該反應混合物真空濃縮，用水稀釋並添加乙酸乙酯。用 1M 鹽酸酸化所得乳狀液(pH = 2 至 3)並用乙酸乙酯萃取。乾燥並濃縮所收集之乙酸乙酯相而得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.274 g)。

ESI MS  $m/z$  228 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0312】

實施例 93：4-[(2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸

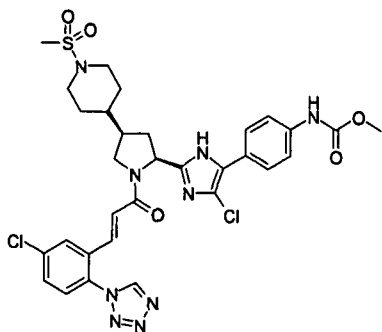


自實施例 63 製備之化合物遵循實施例 5、9 及 8 所說明之製程而製備 4-[(2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸烯丙酯。(註：在相應於實施例 5 之步驟中，使用 4-胺基苯甲酸烯丙酯置換 4-胺基苯甲酸第三丁酯。在相應於實施例 8 之步驟中，使用實施例 92 製備之酸置換 1-(N,N'-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基)哌啶-4-羧酸)。之後，遵循實施例 91 所說明之製程用鈹(0)處理粗烯丙酯而得到呈灰白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.74 (br. s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.61 (t, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 3H), 3.27 (t, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.62 (dd, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.09 (m, 2H).  
ESI MS  $m/z$  605 ( $M+H$ ) $^+$

## 【0313】

實施例 94：[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯



遵循實施例 68 所說明之製程，用(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸處理實施例 67 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 12.80 (br. s, 0.3H), 12.40 (br. s, 0.7H), 9.95 - 9.64 (m, 2H), 8.42 - 6.58 (m, 8H), 7.24 (d, 0.7H), 6.97 (d, 0.3H), 6.80 (d, 0.7H), 6.67 (d, 0.3H), 5.23 (t, 0.3H), 4.86 (t, 0.7H), 4.18 (br. t, 0.7H), 3.97 (q, 0.3H), 3.80 - 2.30 (m, 12H), 2.20 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 0.96 (m, 3H).

FAB MS m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0314】

實施例 95：[4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯



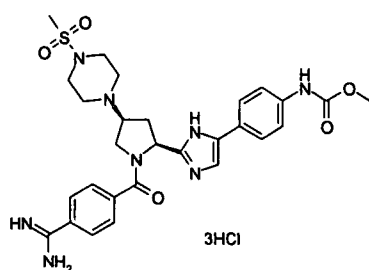
色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.96 - 7.22 (m, 4H), 5.27 - 4.50 (m, 1H), 4.18 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.59 (m, 5H), 3.50 (br. t, 1H), 3.00 - 2.41 (m, 7H), 2.41 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.69 (m, 8H), 1.69 - 0.50 (m, 9H).

ESI MS  $m/z$  621 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0316】

實施例 97：[4-(2-((2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯三鹽酸鹽

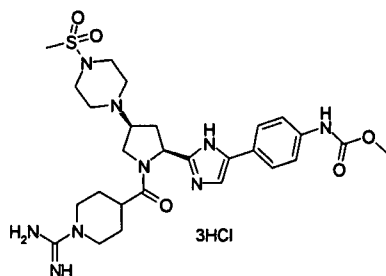


遵循實施例 64、6、8 及 69 所說明之製程處理實施例 4 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 8 之步驟中，使用實施例 18 製備之化合物)  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  7.91 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.60 (dd, 2H), 5.38 (dd, 1H), 3.90 - 3.60 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.79 - 2.60 (m, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.25 (m, 4H).

ESI MS  $m/z$  595 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0317】

實施例 98：[4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯三鹽酸鹽

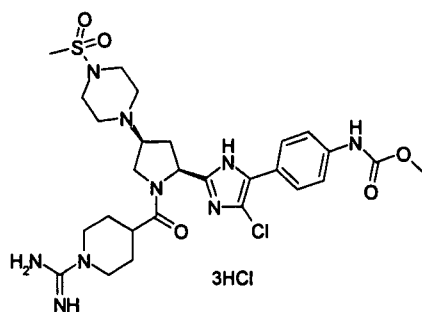


遵循實施例 64、6、8 及 69 所說明之製程處理實施例 4 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 8 之步驟中，使用實施例 7 製備之化合物)  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 9.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 5.21 (t, 1H), 4.51 - 2.20 (m, 24H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 1H), 1.57 - -1.25 (m, 2H).

ESI MS m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0318】

實施例 99：[4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯三鹽酸鹽



遵循實施例 64、65、6、8 及 69 所說明之製程處理實

施例 4 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。

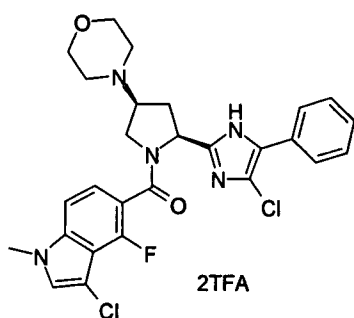
(註：在相應於實施例 8 之步驟中，使用實施例 7 製備之化合物)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  9.83 (s, 0.5H), 9.84 (s, 0.5H), 7.84 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.49-7.18 (m, 4H), 5.40 (t, 0.5H), 4.93 (t, 0.5H), 4.42 - 2.30 (m, 24H), 1.93 - 0.49 (m, 4H).

ESI MS  $m/z$  636 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0319】

實施例 100: (3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)[(2S,4S)-2-(4-氯-5-苯基-1H-咪唑-2-基)-4-(4-嗎啉基)-1-吡咯啉基]甲酮雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 3、4、64、65、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到標題化合物，經高效液相層析[移動相 A(0.1%三氟乙酸之水溶液)中有 5 至 100%移動相 B(0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)]純化後得到白色固體。(註：在相應於實施例 3、64 及 8 之步驟中，分別使用嗎啉、2-溴-1-苯基乙烷-1-酮及實施例 92 製備之化合物)

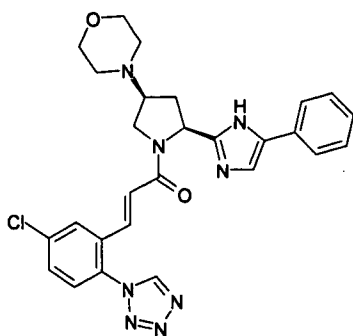
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  10.92 (app. br. s, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 3H),

7.30 - -6.99 (m, 3H), 6.02 - -5.62 (m, 1H), 4.65-4.28 (m, 1H),  
4.24 - 3.84 (m, 6H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.60 - 2.89 (m, 6H).

ESI MS  $m/z$  542 / 544 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0320】

實施例 101：(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-1-[(2S,4S)-4-(4-嗎啉基)-2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯啉基]-2-丙烯-1-酮



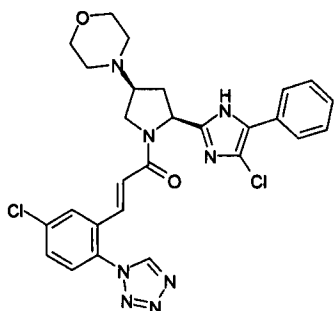
遵循實施例 3、4、64、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 3、64 及 8 之步驟中，分別使用嗎啉、2-溴-1-苯基乙烷-1-酮及(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 5.39 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 6H), 3.65 (dd, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  531 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0321】

實施例 102：(2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-氯-5-苯基-1H-咪唑-2-基)-4-(4-嗎啉基)-1-吡咯啉基]-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯-1-酮

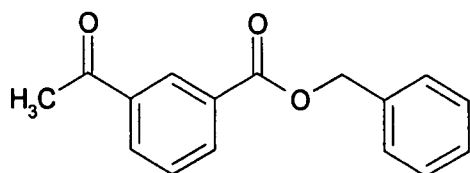


遵循實施例 3、4、64、65、6 及 8 所說明之製程處理實施例 2 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 3、64 及 8 之步驟中，分別使用嗎啉、2-溴-1-苯基乙烷-1-酮及(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]丙烯酸)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.60 (br. s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87 - 3.57 (m, 4H), 3.08 (br. s, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.75 - 2.40 (m, 5H).  
ESI MS  $m/z$  565 / 567 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0322】

實施例 103：3-乙醯基苯甲酸苯甲酯



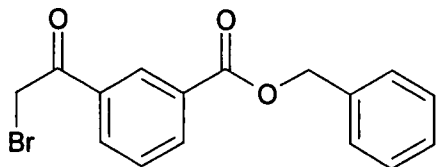
於  $0^\circ\text{C}$  將  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.26 g, 0.40 mol) 加入 3-乙醯基苯甲酸

(6.00 g, 0.36 mol)之 DMF(36 mL)溶液中並將該反應攪拌 10 分鐘。10 分鐘後，添加溴甲苯(4.80 mL, 0.40 mol)並將該反應於室溫攪拌 1 小時。用 EtOAc(100 mL)稀釋該反應混合物並用 H<sub>2</sub>O (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。經急速層析法(矽膠，40 g，2 - 5%乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而提供呈白色固體之標題化合物(7.73 g, 84%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (dd, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.15 (ddd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

【0323】

實施例 104：3-(2-溴乙醯基)苯甲酸苯甲酯



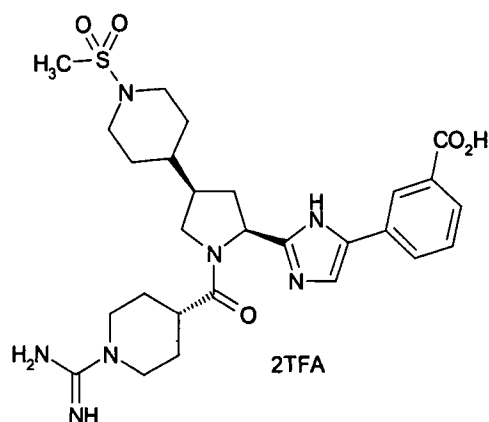
將苯基三甲基溴化銨(12.40 g, 0.33 mol)加入實施例 103 製備之化合物(8.40 g, 0.33 mol)之 THF(160 mL)溶液中並將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。用 EtOAc(100 mL)稀釋該反應混合物並用 H<sub>2</sub>O(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮。經急速層析法(矽膠，40 g，2 - 3%乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而提供呈白色固體之標題化合物(7.99 g, 55%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (dd, 1H), 8.31 (ddd, 1H), 8.18 (ddd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 5.40 (s, 2H),

4.47 (s, 2H).

## 【0324】

實施例 105：3-[2-[(2S,4R)-1-(1-甲脒基哌啶-4-羰基)-4-(1-甲磺醯基-4-哌啶基)吡咯啉-2-基]-1H-咪唑-5-基]苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



遵循實施例 64、66、68、6 及 9 所說明之製程處理實施例 63 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 64 之步驟中，使用實施例 104 製備之化合物)

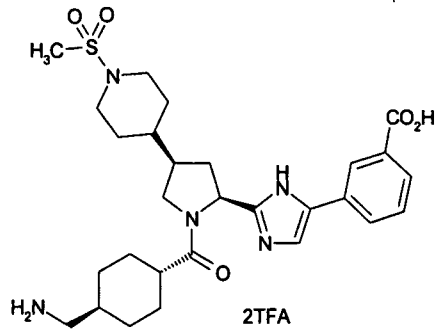
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 5.19 - 5.16 (m, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 5H), 1.66 - 1.60 (m, 3H), 1.48 - 1.43 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  570 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S} - \text{H}$ ] $^-$

## 【0325】

實施例 106：3-[2-[(2S,4R)-1-[4-(胺基甲基)環己烷羰

基]-4-(1-甲磺醯基-4-哌啶基)吡咯啉-2-基]-1H-咪唑-5-基]  
 苯甲酸雙(三氟乙酸鹽)



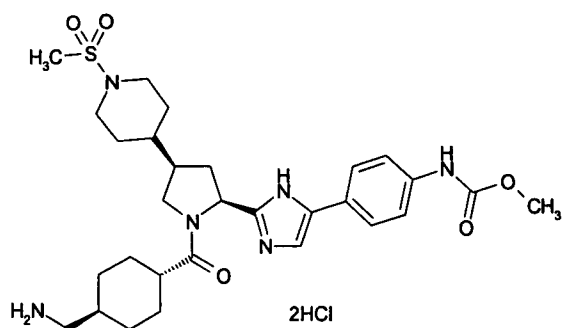
遵循實施例 64、66、68、6 及 9 所說明之製程處理實施例 63 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。  
 (註：在相應於實施例 64 及 68 之步驟中，分別使用實施例 104 製備之化合物及反-4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]胺基)甲基]環己烷羧酸)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.65 (t, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.46 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.72 - 2.70 (m, 4H), 2.58 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 7H), 1.54 - 0.98 (m, 9H).

APCI MS  $m/z$  558 [ $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

**【0326】**

實施例 107：N-[4-[2-[(2S,4R)-1-[4-(胺基甲基)環己烷羰基]-4-(1-甲磺醯基-4-哌啶基)吡咯啉-2-基]-1H-咪唑-5-基]苯基]胺甲酸甲酯雙鹽酸鹽

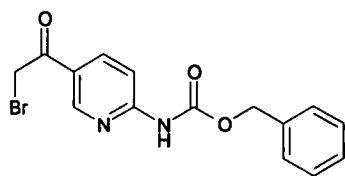


遵循實施例 68 所說明之製程，用反-4-(第三丁氧基羰基胺基)-環己烷羧酸處理實施例 66 製備之化合物。之後，遵循實施例 69 所說明之製程處理粗醯胺而得到呈白色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物)  $\delta$  12.04 (br. s, 0.4H), 9.93 (br s, 0.6H), 7.84 - 7.78 (m, 7H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 5.11 - 5.00 (m, 0.62H), 3.93 - 3.86 (m, 0.69H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 5H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 5H), 1.06 - 0.98 (m, 3H).  
ESI MS m/z 585 [C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S - H]<sup>+</sup>

### 【0327】

實施例 108：N-[5-(2-溴乙醯基)-2-吡啶基]胺甲酸苯甲酯

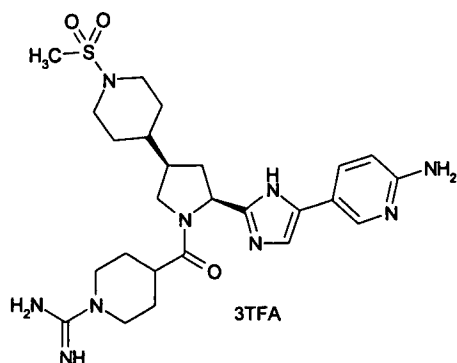


遵循實施例 103 所說明之製程處理 N-(5-乙醯基-2-吡啶基)胺甲酸苯甲酯而得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$   
 10.93 - 10.68 (m, 1H), 8.99 - 8.78 (m, 1H), 8.41 - 8.19 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.93 - 4.83 (m, 1.5H), 4.77 - 4.67 (m, 0.5H).

## 【0328】

實施例 109：4-[(2S,4R)-2-[5-(6-胺基-3-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-4-(1-甲磺醯基-4-哌啶基)吡咯啉-1-羰基]哌啉-1-甲脒三(三氟乙酸鹽)



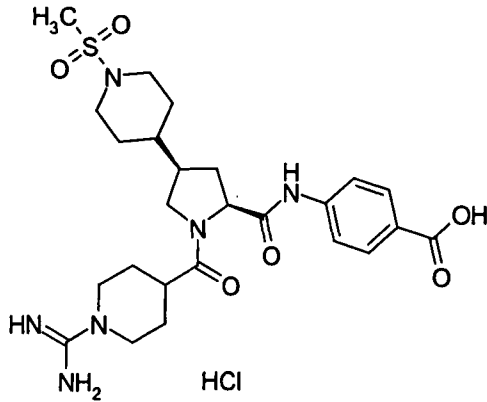
遵循實施例 64、66、68 及 9 所說明之製程處理實施例 63 製備之化合物而得到呈白色半固體之標題化合物(註：在相應於實施例 64 之步驟中，使用實施例 108 製備之化合物)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.53 (t, 1H), 3.10 (t, 2H), 2.99 - 2.23 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 - 2.62 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  544 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

## 【0329】

實施例 110：4-[[[(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸鹽酸鹽



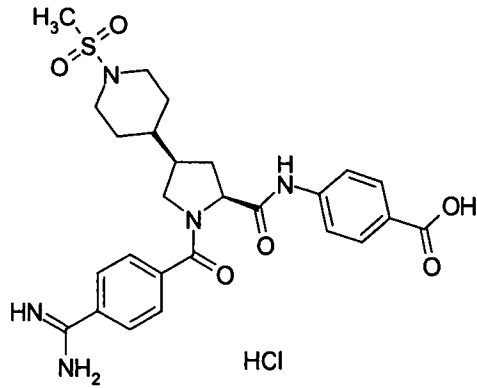
遵循實施例 5、66、68 及 69 所說明之製程處理實施例 63 製備之化合物而得到呈白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.99 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.36 (t, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.09 - 2.22 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.72 - 1.56 (m, 3H) 1.51 - 1.25 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  549 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

【0330】

實施例 111：4-[[[(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸鹽酸鹽



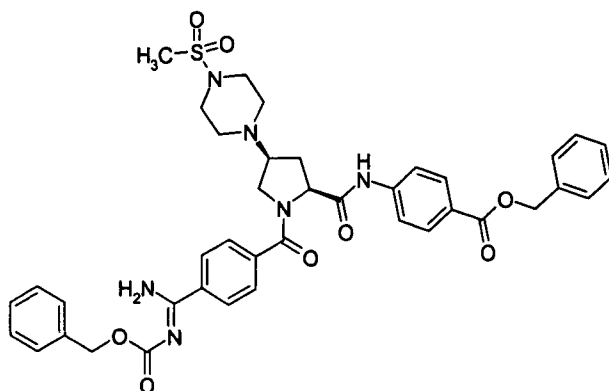
遵循實施例 5、66、68 及 69 所說明之製程處理實施例 63 製備之化合物而得到呈白色固體之標題化合物。(註：在相應於實施例 68 之步驟中，使用實施例 18 製備之化合物)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.75 (d, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 3.51 (t, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.49 - 1.22 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  542 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

### 【0331】

實施例 112：4-[[[(2S,4S)-1-(4-{N'-[(苯甲氧基)羰基]甲脒基}苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯

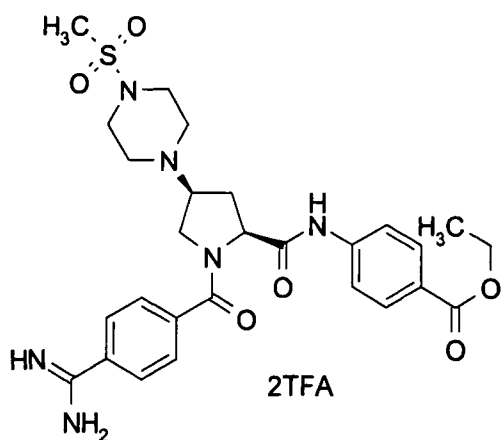


遵循實施例 69、2 及 22 所說明之製程處理實施例 19 製備之化合物而得到呈白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.17 (br. s, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.49 - 7.24 (m, 10H), 5.31 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (dd, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (t, , 1H), 3.14 - 2.88 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.64 - 2.31 (m, 4H), 1.85 - 1.63 (m, 1H).

【0332】

實施例 113：4-[(2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸乙酯雙(三氟乙酸鹽)



於  $0^\circ\text{C}$  將濃硫酸(20 滴)加入實施例 20 製備之化合物 (500 mg)之乙醇(25 mL)攪拌溶液中。將所得混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 44 小時然後將該混合物真空濃縮。經製備型 HPLC(含 0.1% TFA 之  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$  梯度)純化所得殘留物而提供標題化合物(307 mg)。

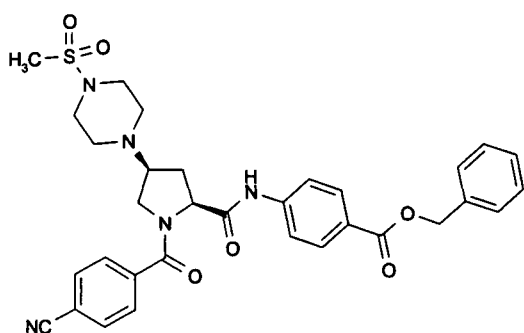
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 存在旋轉異構物)  $\delta$  8.07 (d, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 2H),

7.22 (m, 1H), 4.90 - 4.35 (m, 3H), 4.12 - 3.75 (m, 3H),  
3.60 - 3.13 (m, 8H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.31 (m, 1H),  
1.44 - 1.34 (m, 3H).

FAB MS m/z 571 (M+H)<sup>+</sup>

【0333】

實施例 114：4-[(2S,4S)-1-(4-氰基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯

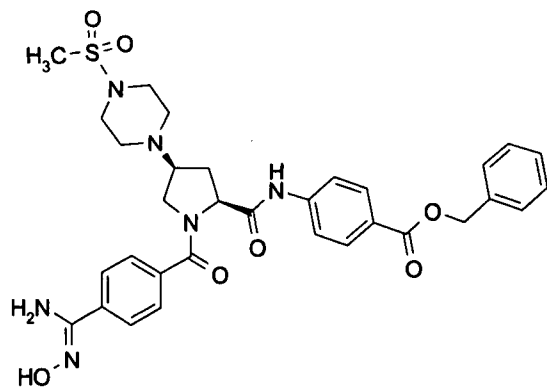


遵循實施例 5、6 及 8 所說明之製程處理實施例 4 製備之化合物而得到具有下列物理性質之標題化合物。(註：在相應於實施例 5 及 8 之步驟中，分別使用 4-胺基苯甲酸苯甲酯及 4-氰基苯甲酸)

TLC：R<sub>f</sub> 0.57 (5%甲醇之乙酸乙酯溶液)

【0334】

實施例 115：4-[(2S,4S)-1-[4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基]羰基)胺基]苯甲酸苯甲酯



於室溫將磷酸鉀(550 mg)及脘胺鹽酸鹽(225 mg)加入實施例 114 製備之化合物(1.04 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)攪拌溶液中。將所得混合物於 70°C 攪拌 21 小時。然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋該混合物。經過濾去除不溶物質。真空濃縮濾液並經管柱層析(矽膠, 0-15% 甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物而得到標題化合物(384 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 存在旋轉異構物) δ 10.05 (br. s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 4H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 5H), 5.88 (br. s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 5H), 2.62 - 2.34 (m, 4H), 1.76 (m, 1H).

ESI MS m/z 649 (M+H)<sup>+</sup>

### 【0335】 藥理活性

本發明化合物具有 XIa 因子抑制活性，例如，下列試驗確認本發明化合物之此種功效。

【0336】 經由根據基礎生物方法之常用技術進行所有的步驟。再者，本發明之測量方法係經修改而改進用以評量本發明化合物之測量的精確度及/或靈敏度。詳細實驗

方法如下。

**【0337】 實驗方法**

(1) 體外試驗

使用適當的純化蛋白酶及合成基質評量本發明化合物對 XIa、Xa、XIIa、IXa、VIIa 因子、血漿激肽釋放酶或凝血酶之抑制活性。在 405 nm 連續測量相應蛋白酶對呈色基質之水解速率。

**【0338】** 使用以下所述方程式以抑制百分率(%)計算對各酵素之抑制活性。

抑制% =  $[(\text{無化合物之速率}) - (\text{有化合物之速率})] / (\text{無化合物之速率}) \times 100\%$ 。

**【0339】** 將本發明化合物之濃度對抑制%繪圖而測定各最大半數抑制濃度(IC<sub>50</sub>)值。

**【0340】 (1-1) XIa 因子酵素活性**

用 300 μM S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA, Chromogenix) 測量於 150 mM NaCl、5 mM KCl、1 mg/mL PEG6000、50 mM HEPES-NaOH (pH7.4)中酵素濃度為 0.1 U/mL 之人類 XIa 因子(Haematologic Technologies Inc.)活性。

**【0341】 (1-2) 血漿激肽釋放酶酵素活性**

用 150 μM S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix) 測量於 200 mM NaCl、5 mg/mL PEG6000、100 mM 磷酸鹽-NaOH (pH7.4)中酵素濃度為 0.605 mU/mL 之人類血漿激肽釋放酶(Enzyme Research Laboratories Ltd)活性。

**【0342】 (1-3) Xa 因子及凝血酶酵素活性**

除了分別用 300  $\mu$  M S-2222(苯基-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA, Chromogenix)及 300  $\mu$  M S-2366 開始反應外，測量在含有 150 mM NaCl、2 mg/mL PEG6000、50 mM Tris-HCl(pH7.4)之相同緩衝液中酵素濃度分別為 0.18 U/mL 及 0.12 U/mL 之人類 Xa 因子(American Diagnostica Inc.)及人類凝血酶(Sigma)活性。

**【0343】 (1-4) XIIa 因子酵素活性**

用 300  $\mu$  M S-2302(Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix)測量於 150 mM NaCl、50 mM Tris-HCl(pH7.4)中酵素濃度為 0.17 U/mL 之人類  $\alpha$ -XIIa 因子(Enzyme Research Laboratories Ltd)活性。

**【0344】 (1-5) IXa 因子酵素活性**

用 3 mM Pefachrome IXa 3960 (Leu-Ph' Gly-Arg-pNA, Pentapharm)測量於 100 mM NaCl、5 mM CaCl<sub>2</sub>、30%乙二醇、50 mM Tris-HCl (pH7.4)中酵素濃度為 13 U/mL 之人類 IXa 因子(American Diagnostica Inc.)活性。

**【0345】 (1-6) VIIa 因子酵素活性**

在根據文獻(Protein expression and purification, 3, 453-460 (1992))中說明之方法而製造之重組人類組織因子存在下，使用重組人類 VIIa 因子(American Diagnostica Inc.)用 3 mM S-2288 (Ile-Pro-Arg-pNA, Chromogenix)測量含有 150 mM NaCl、5 mM CaCl<sub>2</sub>、0.5 mg/mL PEG6000、50 mM HEPES-NaCl(pH7.4)之緩衝液中之人類 VIIa 因子活性。

**【0346】 (1-7) 測量 APTT、PT**

使用全自動血液凝固分析儀(CA-1500, Sysmex Corporation)測量活化部分凝血酶時間(APTT)及凝血酶原時間(PT)。APTT 或 PT 測量，將標準人血漿(Siemens Healthcare Diagnostics GmbH)與各化合物稀釋液混合隨後經自動添加 APTT 試劑(Siemens Healthcare Diagnostics GmbH)及 0.02 M 氯化鈣或 PT 試劑(Siemens Healthcare Diagnostics GmbH)而開始形成凝血塊。本發明化合物之抗凝血活性(APTT<sub>2</sub> 或 PT<sub>2</sub>)以必須兩倍於載體(1% DMSO)群組凝血時間之濃度表現。將本發明化合物之濃度對凝血時間增加倍數繪圖而測定 APTT<sub>2</sub> 或 PT<sub>2</sub>。

【0347】 於上述之 XIa 因子分析中試驗本發明化合物，而發現具有良好的 XIa 因子抑制活性以及對其他血漿絲胺酸蛋白酶之良好選擇性。下述表 1 列出為下列實施例所測量之 XIa 因子、凝血酶及 FXa 之 IC<sub>50</sub> 值。

【0348】

表 1

實施例 號碼	體外試驗 FXIa 抑制活性 IC <sub>50</sub> (μ M)	體外試驗 凝血酶抑制活性 IC <sub>50</sub> (μ M)	體外試驗 FXa 抑制活性 IC <sub>50</sub> (μ M)
9	0.017	>100	>100
20	0.0032	>100	>100
37	0.013	>100	>100
39	0.078	>100	>100
43	0.011	>100	>100
55	0.014	>100	>100
57	0.027	>100	>100
69	0.0074	>100	>100
73	0.0044	37	>100
79	0.0065	40	>100
86	0.0099	>100	>100
88	0.0054	57	>100
93	0.018	>100	>100
94	0.0054	>33	>33
96	0.0042	>100	>100
98	0.0023	>100	>100
71	0.0022	94	>100
99	0.0012	84	>100
111	0.0085	>100	未測定

【0349】 因此，結果表明本發明化合物具有 XIa 因子抑制活性以及對其他血漿絲胺酸蛋白酶之高選擇性。

【0350】 此外，可用下列實驗方法測定本發明化合物之良好口服生體可用率。

【0351】 (2-1) 大鼠的藥物動力學試驗

將本發明各化合物之 20% wellsolve (celeste) 溶液經胃管灌食以 3 mg/kg 口服單一劑量給予禁食之雄性 Crj: CD (SD) 大鼠。於口服給藥後 0.5、1、3、7 小時，自頸靜脈將血液樣本汲至含有 3.2% 檸檬酸鈉之注射器中(血液對抗凝血劑之容積比為 = 9:1) 或肝素注射器中。經離心得到血漿並於測量血漿濃度前貯於 -20°C。

測量本發明化合物之血漿濃度，用乙腈將血漿樣品脫蛋白質，隨後蒸發乙腈至乾。然後用移動相重新配製樣本並經 LC/MS/MS 分析。使用分析柱 (Shim-pack XR-ODSII, 2.0 mm x 75 mm, 2.2  $\mu$  m) 及移動相 (0.1% 甲酸水溶液及 0.1% 甲酸乙腈溶液，流速 0.5 mL/min)。以正離子檢測之多重反應監測 (MRM) 模式使用該系統。

【0352】 (2-2) 具有官能基(如，酯基、經取代的脒基、經取代的胍基等)之化合物之大鼠藥物動力學試驗

將本發明各化合物之 20% wellsolve (celeste) 溶液經胃管灌食以 3 mg/kg 口服單一劑量給予禁食之雄性 Crj: CD (SD) 大鼠。於口服給藥後 0.5、1、3、7 小時，自頸靜脈將血液樣本汲至經肝素-氟磷酸二異丙酯混合物 (500:1) 處理之注射器中。經離心得到血漿並於測量血漿濃度前貯於 -20

°C。

測量本發明化合物之血漿濃度，用乙腈將血漿樣品脫蛋白質，隨後蒸發乙腈至乾。然後用移動相重新配製樣本並經 LC/MS/MS 分析。使用分析柱(Shim-pack XR-ODSII, 2.0 mm x 75 mm, 2.2  $\mu$  m)及移動相(0.1%甲酸水溶液及 0.1%甲酸乙腈溶液，流速 0.5 mL/min)。以正離子檢測之多重反應監測(MRM)模式使用該系統。

此外，可用下列實驗方法測定本發明化合物中官能基(如，酯基、經取代的脞基、經取代的胍基等)之酵素水解。

【0353】 (3-1) 使用自各種不同物種(大鼠、狗、猴、人)製備之肝細胞，分析本發明化合物官能基(如，酯基、經取代的脞基、經取代的胍基等)之酵素水解

使用自各種不同物種製備之冷凍保存肝細胞進行一般的分析程序。對肝細胞、緩衝液(pH 7.4)及各試驗化合物之混合物進行培養。試驗化合物之最終濃度一般為 100 ng/mL，所有物種為通常之細胞密度 1,000,000 細胞/ml。於 37°C 培養，以 120 分鐘為時間點。經由添加等分之肝細胞/試驗化合物混合物至乙腈/乙醇(7/3)而造成蛋白質沉澱來終止反應，隨後離心。然後用蒸餾水稀釋樣本並經 LC/MS/MS 分析。使用分析柱(Shim-pack XR-ODSII, 2.0 mm x 75 mm, 2.2  $\mu$  m)及移動相(0.1%甲酸水溶液及 0.1%甲酸乙腈溶液，流速 0.5 mL/min)。以正離子檢測之多重反應監測(MRM)模式使用該系統。

【0354】 (3-2) 使用自各種不同物種(大鼠、狗、猴、

人)製備之血液，分析本發明化合物官能基(如，酯基、經取代的脒基、經取代的胍基等)之酵素水解

將本發明各化合物之乙腈溶液培養於各種不同物種之血液中。一般於 37°C 及試驗化合物之濃度為 100ng/mL 下進行培養，以 60 分鐘為時間點。經由添加等分之血液/試驗化合物混合物至乙腈/乙醇(7/3)而造成蛋白質沉澱來終止反應，隨後離心。然後用蒸餾水稀釋樣本並經 LC/MS/MS 分析。使用分析柱(Shim-pack XR-ODSII, 2.0 mm x 75 mm, 2.2  $\mu$ m)及移動相(0.1%甲酸水溶液及 0.1%甲酸之乙腈溶液，流速 0.5 mL/min)。以正離子檢測之多重反應監測(MRM)模式使用該系統。

#### 【0355】 調配例 1

用常用方法摻合下列組分並打錠而得到各含有 10 mg 活性成分之 10,000 錠片。

- [4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯 100 g

- 羧甲基纖維素鈣(破碎劑) 20 g

- 硬脂酸鎂(潤滑劑) 10 g

- 微晶纖維素 870 g

#### 【0356】 調配例 2

用常用方法摻合下列組分。用常用方式將該溶液滅菌，通過除塵裝置過濾，每 5 mL 一份裝入安瓿中並經高壓滅菌釜滅菌而得到各含有 20 mg 活性成分之 10,000 安

瓶。

· [4-(4-氯-2-((2S,4R)-1-((2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯 200 g

· 甘露醇 20 g

· 蒸餾水 50 L

【0357】 (工業應用性)

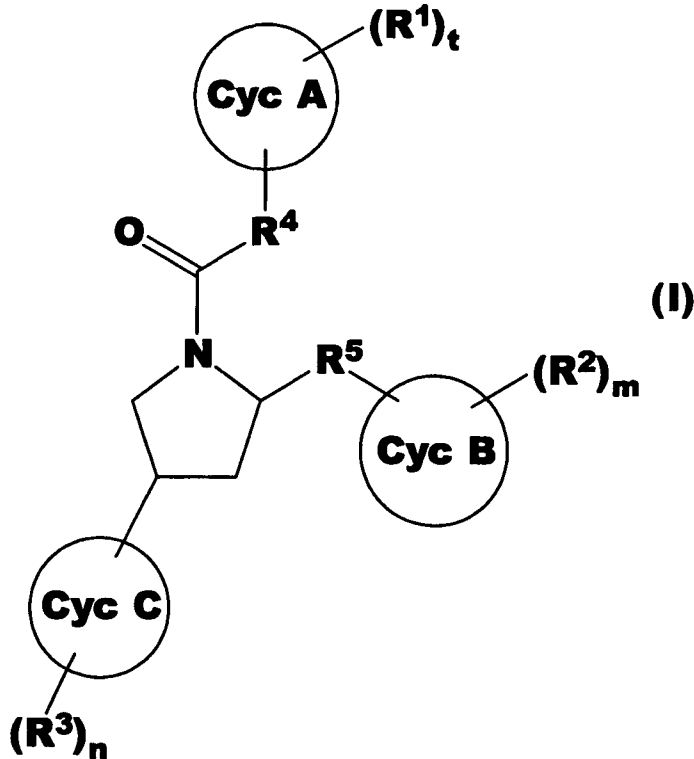
式(I)表示之本發明化合物充當有效力及有選擇性之 XIa 因子抑制劑而無諸如出血等副作用。特別地，本發明化合物可充當 XIa 因子抑制劑。因此本發明化合物適用於防止及/或治療血栓栓塞症，例如動脈心血管血栓栓塞疾病、靜脈心血管血栓栓塞疾病、動脈腦血管血栓栓塞疾病、靜脈腦血管血栓栓塞疾病及心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞疾病。本發明化合物因此適用作為藥物。

【符號說明】

無。

## 申請專利範圍

1. 一種化合物，其係式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥：



其中 Cyc A 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc B 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

Cyc C 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；

各 R<sup>1</sup> 可為相同或不同及表示 (1) -C(=NH)NH<sub>2</sub>、(2) 5-至 10-員雜芳基、(3) 經 1 至 5 個選自下列之基團所取代之 C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基：鹵素、C1-4 烷基、C1-4 烷氧基、-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、CN、-COOH、-COO-C1-4 烷基、-CO-NH<sub>2</sub>、-OCONH<sub>2</sub>、

-OCONH-C1-4 烷基、-CONH-C1-4 烷基、-NHCOO-C1-4 烷基及 -NHCO-C1-4 烷基、(4) C6-C10 芳基、(5) -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>、(6) C1-4 烷基、(7) C2-4 烯基、(8) C2-4 炔基、(9) -C1-4 伸烷基-NH<sub>2</sub>、(10) C1-4 烷氧基、(11) CN、(12) -CO-C1-4 烷基、(13) 鹵素或(14) -R<sup>10</sup>-C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>；

其中 R<sup>10</sup> 表示(1)鍵結或(2)NH；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及 R<sup>13</sup>各獨立表示(1)氫、(2) OH、(3) C1-4 烷基、(4) C2-4 烯基、(5) C2-4 炔基、(6) C1-4 烷氧基、(7) -C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、(8) -CO-C1-4 烷基、(9) -COO-C1-4 烷基、(10) -OCO-C1-4 烷基、(11) -CO-R<sup>14</sup>、(12) -COO-R<sup>15</sup>或(13) -OCO-R<sup>16</sup>，限制條件為 R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及 R<sup>13</sup>不同時全部表示氫；

其中 R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及 R<sup>16</sup>各獨立表示 C1-4 烷基、C2-4 烯基或 C2-4 炔基，而該 C1-4 烷基、C2-4 烯基或 C2-4 炔基係經 1 至 5 個選自下列者之基團所取代：C1-4 烷基、C2-4 烯基、C2-4 炔基、鹵素、三氟甲基、OH、-COO-C1-4 烷基、COOH、側氧基、C1-4 烷氧基、C6-C10 芳基、5-至 10-員雜芳基及 NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；

其中 R<sup>17</sup>及 R<sup>18</sup>各獨立表示(1)氫、(2) C1-4 烷基、(3) C2-4 烯基或(4) C2-4 炔基；

t 表示 0 至 6 之整數；

各 R<sup>2</sup>可為相同或不同及表示(1) -COOH、(2) -COO-C1-4 烷基、(3) -COO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、

(4)  $-\text{NH}_2$ 、(5)  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(6)  $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$  伸烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、(7)  $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(8)  $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$  伸烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、(9)  $-\text{NHCOO}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(10)  $-\text{NHCOO}-\text{C}_{1-4}$  伸烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、(11)  $-\text{CONH}_2$ 、(12)  $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(13)  $-\text{CONH}-\text{C}_{2-4}$  伸烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、(14) 鹵素、(15)  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$  烷基、(16) 側氧基、(17)  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、(18)  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(19)  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$  伸烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或(20)經 1 至 5 個選自下列之基團所取代之  $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$  烷基： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、鹵素、三氟甲基、 $\text{OH}$ 、 $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{COOH}$ 、側氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$  芳基、5-至 10-員雜芳基及  $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；

其中  $\text{R}^{19}$  及  $\text{R}^{20}$  各獨立表示(1)氫、(2)  $\text{C}_{1-4}$  烷基、(3)  $\text{C}_{2-4}$  烯基或(4)  $\text{C}_{2-4}$  炔基；

$m$  表示 0 至 6 之整數；

各  $\text{R}^3$  可為相同或不同及表示(1)  $-\text{SO}_2-\text{R}^6-\text{R}^7$ 、(2)側氧基、(3)  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$  烷基、(4)  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、(5)  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  或(6)  $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$  烷基；

$n$  表示 0 至 6 之整數；

$\text{R}^6$  表示(1)鍵結或(2)  $\text{NH}$ ；

$\text{R}^7$  表示(1)  $\text{C}_{1-4}$  烷基、(2) Cyc D 或(3)經 1 至 5 個  $\text{R}^8$  取代之  $\text{C}_{1-4}$  烷基或 Cyc D；

其中 Cyc D 表示  $\text{C}_3-\text{C}_8$  環烷基、5-至 10-員雜環烷基、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$  芳基或 5-至 10-員雜芳基；

各  $\text{R}^8$  可為相同或不同及表示(1)  $-\text{COOH}$ 、(2)

-COO-C1-4 烷基，(3) -COO-C1-4 伸烷基-C1-4 烷氧基、  
 (4) -NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C1-4 烷基、(6) -NHCO-C1-4 烷基、(8)  
 -CONH<sub>2</sub>、(12) -CONH-C1-4 烷基、(13) OH 或(14) 鹵素；

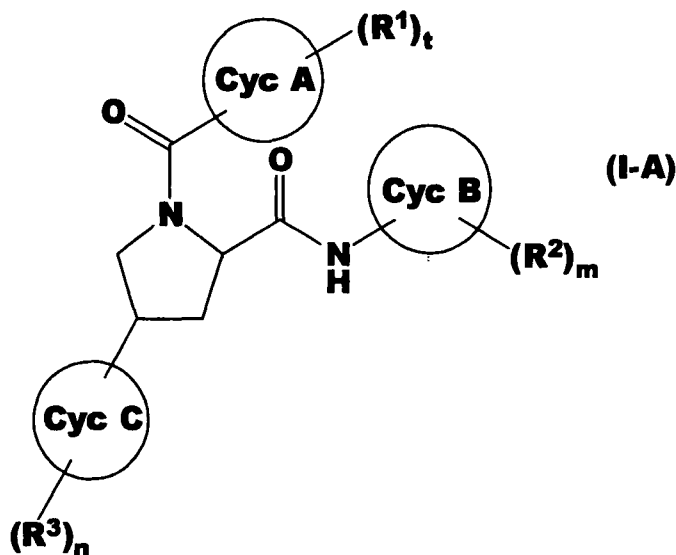
R<sup>4</sup> 表示(1)鍵結、(2) C1-4 伸烷基、(3) C2-4 伸烯基  
 或(4) C2-4 伸炔基；

R<sup>5</sup> 表示(1) -CONH-、(2) Cyc E 或(3) 經 1 至 5 個 R<sup>9</sup>  
 取代之 Cyc E；

其中 Cyc E 表示 C3-C8 環烷基、5-至 10-員雜環烷  
 基、C6-C10 芳基或 5-至 10-員雜芳基；及

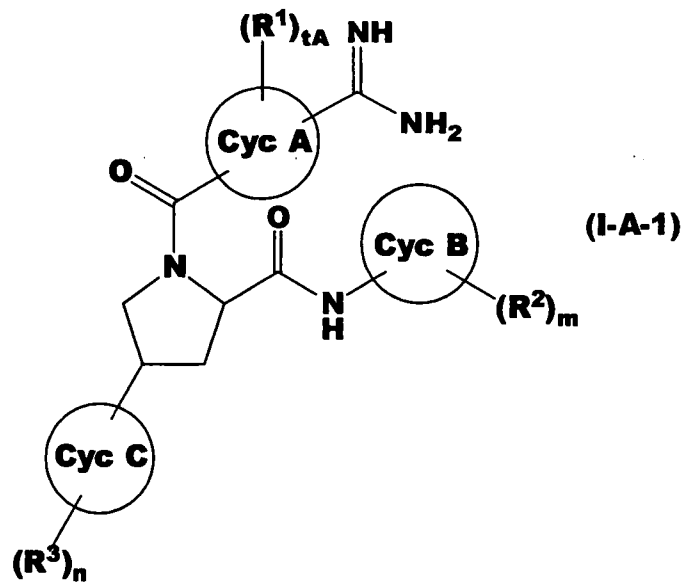
各 R<sup>9</sup> 可為相同或不同及表示 C1-4 烷基或鹵素。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該式(I)表  
 示之化合物係表示式(I-A)表示之化合物：



其中所有符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述  
 相同之意義。

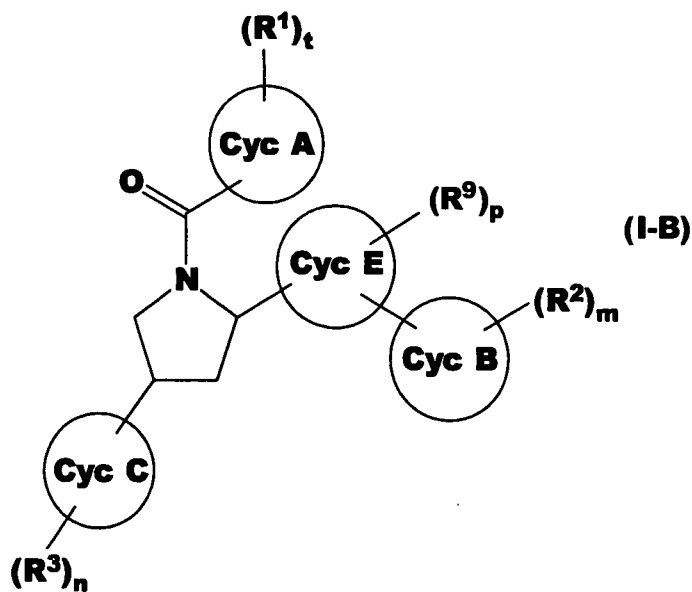
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，其中該式(I-A)  
 表示之化合物係表示式(I-A-1)表示之化合物：



其中  $t_A$  表示 0 至 5 之整數；及

其他符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述相同之意義。

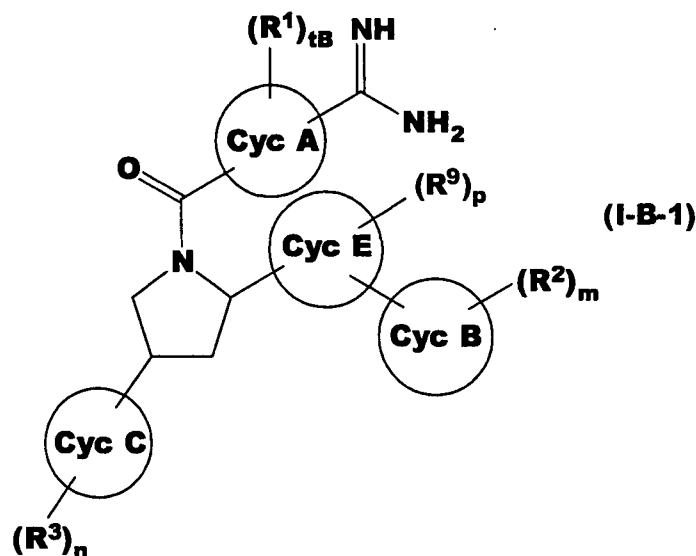
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該式 (I) 表示之化合物係表示式 (I-B) 表示之化合物：



其中  $p$  表示 0 至 5 之整數；及

其他符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述相同之意義。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之化合物，其中該式 (I-B) 表示之化合物係表示式 (I-B-1) 表示之化合物：



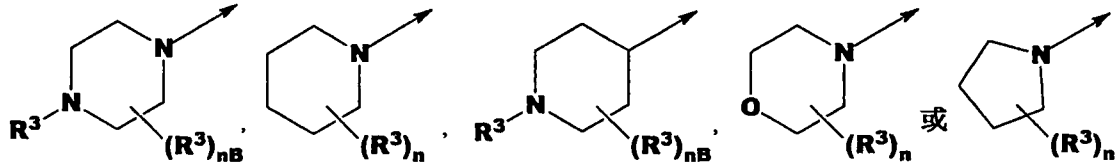
其中 tB 表示 0 至 5 之整數；及

其他符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述相同之意義。

6. 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項所述之化合物，其中 Cyc E 表示咪唑基。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之化合物，其中 Cyc A 表示 C3-C6 環烷基、C6-C10 芳基或 5-至 6-員雜環烷基。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之化合物，其中 Cyc A 表示環己基、苯基、哌啶基或哌啶基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之化合物，其中 Cyc B 表示 C6-C10 芳基或 5-至 6-員雜芳基。
10. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 Cyc B 表示苯基或吡啶基。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物，

其中 Cyc C 表示吡咯啉基、哌啉基、哌啶基或嗎啉基。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項所述之化合物，其中  $-\text{Cyc C}-(\text{R}^3)_n$  表示

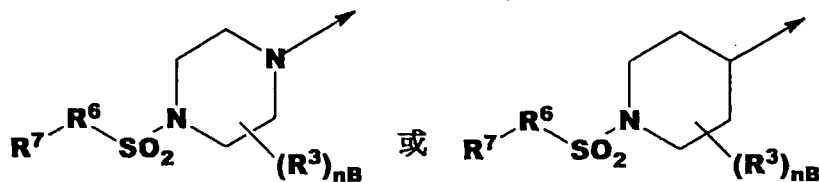


其中  $nB$  表示 0 至 5 之整數；

箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述相同之意義。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之化合物，其中  $-\text{Cyc C}-(\text{R}^3)_n$  表示



其中，箭號表示鍵結位置；及

其他符號具有與申請專利範圍第 1 項中所述相同之意義。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述之化合物，其中化合物係選自由下列者所構成之群組：

(1) 4-[( ( (2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啉基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基] 羰基) 胺基] 苯甲酸、

(2) 4-[( ( (2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺

醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸、

(3) 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉基]羰基}胺基)苯甲酸、

(4) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-N-苯基-4-[4-(苯基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉甲醯胺、

(5) (2S,4S)-N-(1H-苯并三唑-6-基)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-(4-嗎啶基)-2-吡咯啉甲醯胺、

(6) 4-[(2S,4S)-1-[[反-4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[4-(環丙基磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啉基}羰基)胺基]苯甲酸、

(7) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-[(3S)-3-甲基-4-胺磺醯基-1-哌啶基]-N-苯基-2-吡咯啉甲醯胺、

(8) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(9) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基]-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(10) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-胍基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啉基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]

胺甲酸甲酯、

(11) [4-(2-{{(2S,4R)-1-({反-4-[(1S)-1-胺基乙基]環己基}羰基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(12) [4-(2-{{(2S,4R)-1-[(4-甲脒基-1-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(13) 4-[[{{(2S,4R)-1-[(3-氯-4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}羰基)胺基]苯甲酸、

(14) [4-(4-氯-2-{{(2S,4R)-1-{{(2E)-3-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-2-丙烯醯基}-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(15) [4-(2-{{(2S,4R)-1-[[4-(胺基甲基)環己基]羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(16) [4-(2-{{(2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基}-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(17) [4-(2-{{(2S,4R)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(18) [4-(2-{{(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基}-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯

基]胺甲酸甲酯、

(19) [4-(2-((2S,4S)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基)-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯、

(20) [4-(2-((2S,4S)-1-[(1-甲脒基-4-哌啶基)羰基]-4-[4-(甲磺醯基)-1-哌啶基]-2-吡咯啶基)-4-氯-1H-咪唑-5-基)苯基]胺甲酸甲酯及

(21) 4-[(2S,4R)-1-(4-甲脒基苯甲醯基)-4-[1-(甲磺醯基)-4-哌啶基]-2-吡咯啶基]羰基)胺基]苯甲酸。

15. 一種醫藥組成物，其包括申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、其溶劑合物或其前藥。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組成物，其為 XIa 因子抑制劑。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之醫藥組成物，其為治療或預防血栓栓塞症之藥劑。
18. 一種申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物之用途，其係用以治療或預防血栓栓塞症。
19. 如申請專利範圍第 18 項所述之化合物之用途，其中該血栓栓塞症係選自由下列者所構成之群組：動脈心血管血栓栓塞疾病、靜脈心血管血栓栓塞疾病、動脈腦血管血栓栓塞疾病、靜脈腦血管血栓栓塞疾病及心臟腔室或周邊循環之血栓栓塞疾病。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之化合物之用途，其中該

血栓栓塞症係選自瀰漫性血管內凝血(DIC)、敗血症、心絞痛、不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心房纖維顫動、缺血性猝死、短暫性腦缺血發作、中風、急性中風、粥狀動脈血栓、動脈粥狀硬化症、周邊動脈阻塞疾病、靜脈血栓、深層靜脈血栓、血栓靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、心因性栓塞、腎栓塞、門靜脈血栓、肺栓塞、肺梗塞、肝栓塞、腸繫膜動脈及/或靜脈栓塞、視網膜靜脈及/或動脈阻塞、系統性栓塞、抗磷脂抗體症候群、因冠狀動脈繞道手術而造成之血栓及醫療植入、裝置或程序中因血液暴露於促進血栓之人造表面而造成之血栓。

21. 一種治療罹患或易患血栓栓塞症病患之方法，該方法包括將治療上有效劑量之申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物，給藥上述病患。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物之用途，其係用以製造治療或預防血栓栓塞症用之藥物。