

(21) 申請案號：098105198

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日

(51) Int. Cl. : A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30) 優先權：2008/02/21 歐洲專利局 08290279.2

(71) 申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國

(72) 發明人：福爾曼 馬克斯 FOLLMANN, MARKUS (DE)；魏勒 沃克馬 WEHNER, VOLKMAR (DE)；曼那羅 裳米 MENEYROL, JEROME (FR)；亞坦伯格 珍 ALTENBURGER, JEAN-MICHEL (FR)；皮特 佛德瑞克 PETIT, FREDERIC (FR)；拉薩爾 吉勃特 LASSALLE, GILBERT (FR)；赫拉特 珍 HERAULT, JEAN-PASCAL (FR)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 202 頁

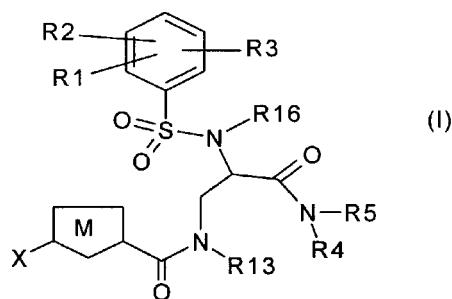
(54) 名稱

作為凝血因子 Xa 及凝血酶抑制劑之氯噻吩-醯胺

CHLOROTHIOPHENE-AMIDES AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTORS XA AND THROMBIN

(57) 摘要

本發明係有關一種式 I 化合物，



其中 R1；R2；R3；R4；R5、R13、R16、X 與 M 如申請專利範圍中指示之定義。式 I 化合物為有價值之醫藥活性化合物。其具有強力抗血栓效應，適合例如：醫療與預防心血管病變，如：血栓塞性疾病或術後再狹窄。其為凝血酵素因子 Xa(FXa)與凝血酶之可逆性抑制劑，通常可用於不希望出現因子 Xa 與/或凝血酶活性時之病症或用於治療或預防希望抑制因子 Xa 之病症。本發明尚有關一種製備式 I 化合物之方法，其用途，特定言之作為醫藥之活性成分之用途，及含其之醫藥製劑。

(21) 申請案號：098105198

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日

(51) Int. Cl. : A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30) 優先權：2008/02/21 歐洲專利局 08290279.2

(71) 申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國

(72) 發明人：福爾曼 馬克斯 FOLLMANN, MARKUS (DE)；魏勒 沃克馬 WEHNER, VOLKMAR (DE)；曼那羅 裳米 MENEYROL, JEROME (FR)；亞坦伯格 珍 ALTENBURGER, JEAN-MICHEL (FR)；皮特 佛德瑞克 PETIT, FREDERIC (FR)；拉薩爾 吉勃特 LASSALLE, GILBERT (FR)；赫拉特 珍 HERAULT, JEAN-PASCAL (FR)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 202 頁

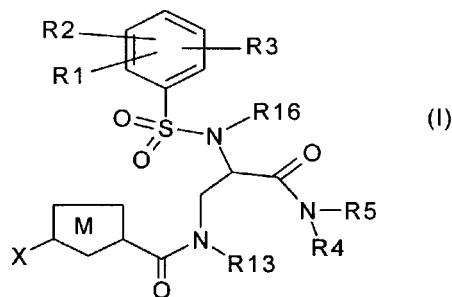
(54) 名稱

作為凝血因子 Xa 及凝血酶抑制劑之氯噻吩-醯胺

CHLOROTHIOPHENE-AMIDES AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTORS XA AND THROMBIN

(57) 摘要

本發明係有關一種式 I 化合物，

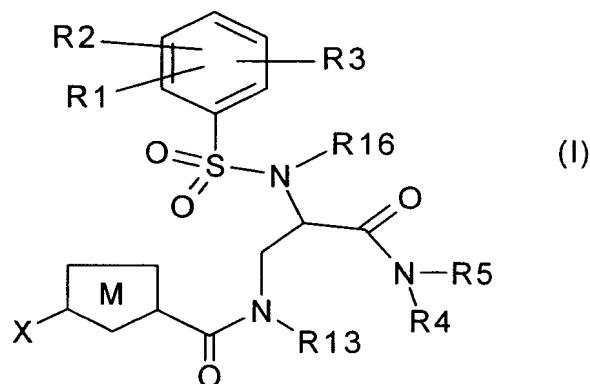


其中 R1；R2；R3；R4；R5、R13、R16、X 與 M 如申請專利範圍中指示之定義。式 I 化合物為有價值之醫藥活性化合物。其具有強力抗血栓效應，適合例如：醫療與預防心血管病變，如：血栓塞性疾病或術後再狹窄。其為凝血酵素因子 Xa(FXa)與凝血酶之可逆性抑制劑，通常可用於不希望出現因子 Xa 與/或凝血酶活性時之病症或用於治療或預防希望抑制因子 Xa 之病症。本發明尚有關一種製備式 I 化合物之方法，其用途，特定言之作為醫藥之活性成分之用途，及含其之醫藥製劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種式 I 化合物，



其中 R1；R2；R3；R4；R5，R13、R16、X 與 M 如下文指示之定義。式 I 化合物為有價值之醫藥活性化合物。其具有強力抗血栓效應，適合例如：醫療與預防心血管病變，如：血栓栓塞性疾病或術後再狹窄。其為凝血酵素因子 Xa(FXa)與凝血酶之可逆性抑制劑，通常可用於不希望出現因子 Xa 與/或凝血酶活性時之病症或用於治療或預防希望抑制因子 Xa 之病症。本發明尚有關一種製備式 I 化合物之方法，其用途，特定言之作為醫藥之活性成分之用途，及含其之醫藥製劑。

【先前技術】

正常止血作用係凝血過程開始、形成與血塊溶解之間達成之複雜平衡。除非發生受傷及失血，否則血球細胞、專一性血漿蛋白質與血管表面之間之複雜交互反應保持著

血液之流動性。許多重大疾病與止血作用異常有關。例如：因動脈粥瘤硬化斑破裂形成之局部血栓為急性心肌梗塞及不穩定型心絞痛之主因。以溶血栓療法或經皮式血管造形術治療閉塞性冠狀動脈血栓時，患部血管可能伴隨出現急性溶血栓再閉鎖。

儘管可利用抗凝血劑，如：丙酮苄羥香豆素(warfarin)、肝素與低分子量肝素，與抗血小板劑，如：阿斯匹靈與氯吡得(clopidogrel)，血栓性疾病仍舊為已開發國家的主要死因。口服抗凝血劑丙酮苄羥香豆素可抑制凝血因子VII、IX與X與凝血酶原之轉譯後成熟作用，且在靜脈及動脈血栓中均證實有效。然而，丙酮苄羥香豆素之用途受限於其狹窄之醫療指數範圍，醫藥效力啟動緩慢、許多種膳食及藥物交互作用，及需要追蹤及調整劑量。儘管如此，丙酮苄羥香豆素仍舊為可利用之標準口服抗凝血劑。接受丙酮苄羥香豆素醫療之患者需要定期追蹤，其部份原因在於其醫療指數範圍窄且會與食物及其他藥物交互作用。亦廣泛使用之注射劑包括低分子量肝素與合成性五醣類礦達肝癸鈉(fondaparinux)。因此，用於預防及治療許多種血栓性疾病之安全有效口服抗凝血劑之發現與發展已日漸重要。

新穎抗凝血劑之發現與發展之重點在於針對連串凝血過程中之特定酵素。其中一種方法係針對抑制凝血因子Xa(fXa)來抑制凝血酶與凝血酶產生。國際專利申請案 WO 01/038309 與 WO 2004/058728 已說明以β-胺基酸-、天冬胺酸-與二胺基丙酸-苯甲醯胺製劑或含乙二胺部份基團之雜

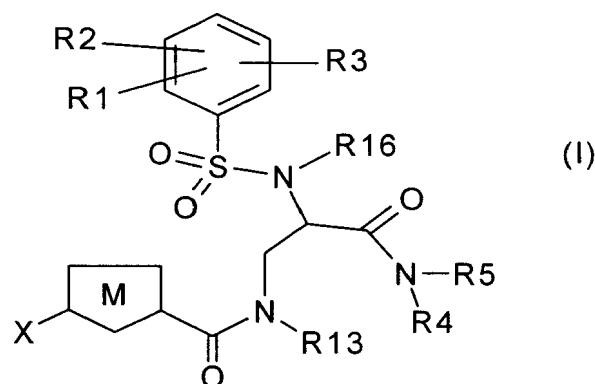
環製劑作為活化凝血因子 Xa 抑制劑。

因子 Xa 係一種似胰蛋白酶絲胺酸蛋白酶，為轉化凝血酶原形成凝血酶之重要因子，而凝血酶則為連串凝血過程中負責形成血纖維蛋白凝血塊之最終酵素。臨床前動物模式已顯示，抑制 fXa 與/或凝血酶具有提供優越抗血栓效力之潛力。甚至已有人建議使用雙重抑制劑，比在連串凝血過程中進行單點抑制更具改善活性。

【發明內容】

本發明藉由提供式 I 化合物來滿足上述需求，其同時具有因子 Xa 與凝血酶抑制活性。

因此，本發明係有關一種式 I 化合物，



其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1、R2 與 R3 分別獨立為相同或相異之氫原子、-(C₀-C₃)-

伸烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、鹵素、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₃)-伸烷基-S(O)-R10、-(C₁-C₅)-伸烷基-S(O)₂-N(R14)-R15、-(C₁-C₃)-伸烷基-S(O)₂-R10、-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R23、-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R8取代一、二或三次，-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經R8單-、二-或三取代，或-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氫雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇啡基、1,3-二氫戊環基、1,3-二氫戊烯基、6H-1,5,2-二噻吩基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、節滿基、1H-吲哚基、吲哚啉基、吲哚啡基、吲哚基、3H-吲哚基、

異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、
 異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異
 噻唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、2-
 異噁唑啉基、酮基哌啶基、嗎啉基、萘啶基、八氳異
 喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、
 1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷
 基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮
 雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、
 噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲繞啉基、
 吲阱基、吲噻阱基、吲氧硫雜環己二烯基、吲噁阱基、
 苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌
 吲基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑
 基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并
 噩啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、噠
 啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、
 吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹啉基、
 喹噁啉基、奎寧環基、四氳呋喃基、四氳異喹諾啉基、
 四氳喹諾啉基、1,4,5,6-四氳-嗒阱基、四氳吡喃基、四
 氳吡啶基、四氳噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、
 四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-
 噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、
 1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑基、噻
 咪基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環
 丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑

基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三咁基、1,2,4-三咁基、1,3,5-三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與呂基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中 t 為 1 或 2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-(C₁-C₄)-烷基或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1)雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或

2)芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為 鹵素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，

-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為 鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R21)-R22、-N(R21)-R22、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10、-Si-(CH₃)₃、-N(R10)-S(O)_u-R10，其中 u 為 1 或 2，-S-R10、-SO_r-R10，其中 r 為 1 或 2，-S(O)_v-N(R10)-R20，其中 v 為 1 或 2，-C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯基氧-、-(C₁-C₃)-氟烷基、-O-R9、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-R₁₂、-NH-C(O)-NH-R10、-NH-C(O)-NH-R6

-N(R21)-C(O)-R22、-O-CF₃、-NH-C(O)-O-R10、或
-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12，

R9 與 R11 相同或相異，分別獨立為氫、-(C₁-C₆)-烷基，或與其所鍵結之碳原子一起形成 3-至 6 貢碳環，其係未經取代或經 R10 取代一、二或三次，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，或-(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R12 為-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中該環烷基環係未經取代或經-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R10 取代一、二或三次，

R13 為氫原子、-OH 或 -O-(C₁-C₄)-烷基，

R14 與 R15 相同或相異，分別獨立為氫原子或-(C₁-C₄)-烷基，

R16 為氫原子、-OH 或 -O-(C₁-C₄)-烷基，

R21 與 R22 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，
- 3) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基，
- 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
- 5) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R8 單-、二-或三取代，
- 6) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 7) $-O-R_{12}$ 或
- 8) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R8 單-、二-或三取代，或

R21 與 R22 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，及

R23 為氫原子、-OH 或 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

- 2) 因此，本發明亦有關一種式 I 化合物，其中

M

為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為 -(C₀-C₃)- 伸烷基 -C(O)-R10 、 -(C₀-C₃)- 伸烷基 -C(O)-NH-R6 、 鹵素、

-(C₀-C₃)- 伸烷基 -C(O)-O-R10 、 -O-(C₁-C₄)- 烷基 、
-O-(C₁-C₃)- 氟烷基，

-(C₀-C₄)- 伸烷基 -(C₁-C₃)- 氟烷基 、 -(C₁-C₄)- 烷基， 其
中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

-(C₀-C₅)- 伸烷基 -(C₃-C₈)- 環烷基 -R23 、 -(C₀-C₄)- 伸烷
基 -芳基， 其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯
苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-
或三取代，或

-(C₀-C₄)- 伸烷基 -雜環基， 其中雜環基係選自下列基
團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜
環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑
基、1,3-苯并間二氫雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻
吩基 (benzothienyl) 、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基
(benzothiophenyl) 、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三
唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、
咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌
啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、
二𫫇阱基、1,3-二氫戊環基、1,3-二氫戊烯基、6H-1,5,2-
二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、

呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、節滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、2-異噁唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氳異喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩阱基、吩噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩噁阱基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、4H-喹阱基、喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、四氳呋喃基、四氳異喹諾啉基、四氳喹諾啉基、1,4,5,6-四氳-嗒阱基、四氳吡喃基、四氳吡啶基、四氳噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑基、噻

唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并𫫇唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三咁基、1,2,4-三咁基、1,3,5-三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與巰基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R2 與 R3 分別獨立為相同或相異之氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、鹵素、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R23，-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，或
-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R10，其中 t 為 1 或 2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且

伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

6) -(C₁-C₃)-氟烷基，

7) -O-(C₁-C₄)-烷基或

8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或

2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH

或甲氧基單-、二-或三取代，或

$-(C_0-C_3)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R10$ 、
 $-(C_3-C_8)$ -環烷基、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $O-R10$ 、
 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-N(R10)-S(O)_u-R10$ ，其中 u 為 1 或 2，
 $-S-R10$ 、 $-SO_r-R10$ ，其中 r 為 1 或 2，
 $-S(O)_v-N(R10)-R20$ ，其中 v 為 1 或 2，
 $-C(O)-R10$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷氧基、苯基、
苯基氧-、 $-O-R9$ 、 $-(C_1-C_3)$ -氟烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基
 $-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12$ 、 $-NH-C(O)-NH-R10$ 、
 $-NH-C(O)-NH-R6$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-NH-C(O)-O-R10$ ，或
 $-(C_0-C_4)$ -烷基- $C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12$ ，

R9 與 R11 相同或相異，分別獨立為氫、 $-(C_1-C_6)$ -烷基，或
與其所鍵結之碳原子一起形成 3-至 6 貢碳環，其係未
經取代或經 R10 取代一、二或三次，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、
 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基- OH 、 $-(C_1-C_3)$ -氟烷基、
 $-(C_0-C_4)$ -烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_5)$ -烷基
 $-(C_3-C_8)$ -環烷基、 $-(C_0-C_2)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如
上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經 $-(C_1-C_6)$ -
烷基、鹵素或 $-(C_3-C_8)$ -環烷基取代一、二或三次，或
 $-(C_0-C_2)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
雜環基係未經取代或分別獨立經 $-(C_1-C_6)$ -烷基、鹵素

或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R₁₂為-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中該環烷基環係未經取代或經-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或R₁₀取代一、二或三次，

R₁₃為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₆為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，與

R₂₃為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

3) 因此，本發明亦有關一種式I化合物，其中



為噻吩基，

X為鹵素、甲基或乙炔基，

R₁為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

R₂為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、

-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃、-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經R₈單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氫雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氫戊環基、1,3-二氫戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氫異

喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩阱基、吩噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩噁阱基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹諾啉基、四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒阱基、四氫吡喃基、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三阱基、1,2,4-三阱基、1,3,5-三阱基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與山基，且其中該雜環基係未經取代

或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R3 為氫原子、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-R_{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-NH-R_6$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-O-R_{10}$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、鹵素、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基、 $-(C_0-C_5)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基- R_{23} ,或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基，
- 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
- 5) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
- 6) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 7) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 8) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚

烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

- R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或
 2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為 鹵 素 、 -NO₂ 、 =O 、 -CF₃ 、 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基

-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，

-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10、-Si-(CH₃)₃、-N(R10)-S(O)_u-R10，其中 u 為 1 或 2，-S-R10、-SO_r-R10，其中 r 為 1 或 2，-S(O)_v-N(R10)-R20，其中 v 為 1 或 2，-C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯基氧-、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-氟烷基、-NH-C(O)-NH-R6 或-NH-C(O)-O-R10，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，或

$-(C_0-C_2)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
雜環基係未經取代或分別獨立經 (C_1-C_6) -烷基、鹵素
或 (C_3-C_8) -環烷基取代一、二或三次，

R13 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

R16 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，與

R23 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生
理上可耐受之鹽。

本發明亦有關一種式 I 化合物，其中

M

為噻吩基，

X 為鹵素，

R1 當附接在 2-位置時，為氫原子、鹵素、-O-(C₁-C₄)-烷
基、

-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、
-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R23 或-(C₁-C₄)-烷
基，

R2 當附接在 3-位置時，為氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基
-C(O)-R10、(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、鹵素、
-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-伸烷基
-C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、
-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₃)-伸烷基
-S(O)-R10、-(C₁-C₅)-伸烷基-S(O)₂-N(R14)-R15、

-(C_1-C_3)-伸烷基-S(O)₂-R₁₀、-(C_0-C_5)-伸烷基-
 -(C_3-C_8)-環烷基-R₂₃、-(C_1-C_4)-烷基，其中烷基係未
 經取代或經R₈取代一、二或三次，
 -(C_0-C_4)-伸烷基-苯基，其中苯基分別獨立經R₈單-、
 二-或三取代，或
 -(C_0-C_4)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基
 團：氮雜苯并咪唑基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、
 氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩
 基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三
 咪唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、
 咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色滿基、色烯基、十
 氢喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、
 6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、
 呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚
 滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-
 吲哚基、異苯并呋喃基、異吲唑基、異吲哚啉基、異
 吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻
 咪唑基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異
 呋唑啉基、酮基嗎啉基、酮基哌啶基、酮基哌阱基、
 酮基吡咯啶基、嗎啉基、萘啶基、八氫異喹諾啉基、
 呋二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇
 二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-
 氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯

基、1,2-𫫇唑基、1,3-𫫇唑基、1,4-𫫇唑基、𫫇唑啶基、
𫫇唑啉基、𫫇唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩阱基、吩
噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩𫫇阱基、苯基吡啶
基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、嘌呤基、吡喃基、吡
阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶
并咪唑基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、吡啶并𫫇唑基、
吡啶并嘧啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶
基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-
吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、
喹啉基、喹𫫇啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異
喹諾啉基、四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒阱基、四氫
吡喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻
二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二
唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-
噻阱基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、
噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩
并𫫇唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫酮基嗎
啉基、硫酮基哌啶基、硫酮基哌阱基、硫酮基吡咯啶
基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、1,2,3-
三阱基、1,2,4-三阱基、1,3,5-三阱基、1,2,3-三唑基、
1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基與1,3,4-三唑基，且其中該
雜環基係未經取代或分別獨立經R8單-、二-或三取代，
R1與R2與其分別鍵結之碳原子共同形成選自下列之

雙環狀芳基或雜環： α -萘基、 β -萘基、噁啉基、異噁啉基與吲哚基，

R3 當附接在 6-位置上時，為氫原子或鹵素，
 當附接在 5-位置上時，為氫原子或鹵素，或
 當附接在 4-位置上時，為氫原子-(C₀-C₄)-伸烷基-苯基，其中苯基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，或
 -(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：氮雜苯并咪唑基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基 (benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、十氫噉諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異噉諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氫異噉諾啉基、𫫇二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮

雜環庚烯基、1,2-𫫇咁基、1,3-𫫇咁基、1,4-𫫇咁基、
 嘧唑啶基、嘧唑啉基、嘧唑基、菲啶基、菲繞啉基、
 吲咁基、吲塞咁基、吲氧硫雜環己二烯基、吲𫫇咁基、
 苯基吡啶基、酞咁基、哌咁基、哌啶基、嘌呤基、吡
 喹基、吡咁基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒咁
 基、吡啶并咪唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、
 吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、
 嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、
 2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹咁
 基、喹啉基、喹𫫇啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四
 氢異喹諾啉基、四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒咁基、
 四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四咁基、四唑基、6H-1,2,5-噻
 二咁基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二
 唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2-噻咁基、1,3-噻咁基、1,4-
 噻咁基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、
 噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩
 并嘧啶基、噻吩并咪唑基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻
 吩基(thiophenyl)、1,2,3-三咁基、1,2,4-三咁基、1,3,5-
 三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基與
 1,3,4-三唑基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立
 經 R8 單-、二-或三取代，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

1) 氢原子，

- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基，
- 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
- 5) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
- 6) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 7) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 8) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基與伸烷基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或 R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- R6 為 1) 雜環基，其中雜環基未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或
- 2) 芳基，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，
- R7 為 鹵素、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-O-R_{10}$ 、 $-C(O)-R_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $=F_2$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、 NH_2 、

- OH 或 -O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，
 -(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，
 其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH
 或甲氧基單-、二-或三取代，或
 -(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
 係未經取代或分別獨立經 R₁₀ 單-、二-或三取代，
 R₈ 為鹵素、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R₁₀、
 -C(O)-N(R₂₁)-R₂₂、-N(R₂₁)-R₂₂、-(C₃-C₈)-環烷基、
 -(C₀-C₃)-伸烷基-O-R₁₀、-Si-(CH₃)₃、
 -N(R₁₀)-S(O)_u-R₁₀，其中 u 為 1 或 2，-S-R₁₀、
 -SO_r-R₁₀，其中 r 為 1 或 2，-S(O)_v-N(R₁₀)-R₂₀，其中
 v 為 1 或 2，-C(O)-R₁₀、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷
 氧基、苯基、苯基氧-、-(C₁-C₃)-氟烷基、-O-R₉、
 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-R₁₂、
 -NH-C(O)-NH-R₁₀、-NH-C(O)-NH-R₆、
 -N(R₂₁)-C(O)-R₂₂、-O-CF₃、-NH-C(O)-O-R₁₀，或
 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-O-R₁₂，
 R₉ 與 R₁₁ 相同或相異，分別獨立為氫原子、-(C₁-C₆)-烷
 基，或與其所鍵結之碳原子一起形成 3-至 6 賓碳環，
 其係未經取代或經 R₁₀ 取代一、二或三次，
 R₁₀ 與 R₂₀ 相同或相異，分別獨立為氫原子、-(C₁-C₆)-烷
 基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-
 烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基-(C₃-C₈)-環烷
 基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基係未經取代或分

別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，或-(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R₁₂為-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中該環烷基環係未經取代或經-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或R₁₀取代一、二或三次，

R₁₃為氫原子或-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₄與R₁₅相同或相異，分別獨立為氫原子或-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₆為氫原子或-(C₁-C₄)-烷基，

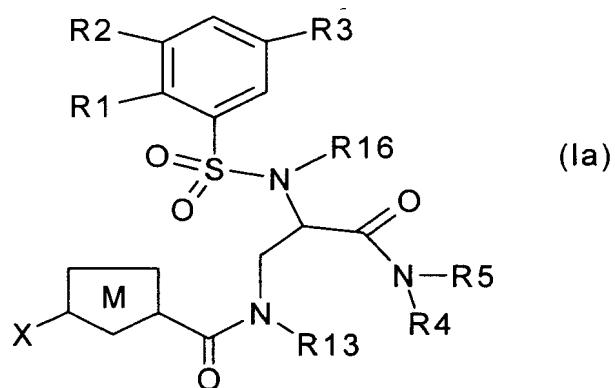
R₂₁與R₂₂相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經R₈單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中t為1或2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經R₈單-、二-或三取代，
- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-R₁₂或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中伸烷基與雜環基分

別獨立為未經取代或經 R8 單-、二-或三取代，或 R21 與 R22 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，及

R23 為氫原子或(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10，其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

4) 因此，本發明亦有關式 Ia 化合物，



其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基 -C(O)-R10 、 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基 -C(O)-NH-R6 、 鹵 素 、 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基 -C(O)-O-R10 、 -O-(C₁-C₄)- 烷 基 、

-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R₈ 取代一、二或三次，

R₂ 為 -(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、鹵素、

-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R₈ 取代一、二或三次，

-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃、-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經 R₈ 單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氫雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氫戊環基、1,3-二氫戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、

呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、節滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、2-異噁唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氳異喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩阱基、吩噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩噁阱基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、四氳呋喃基、四氳異喹諾啉基、四氳喹諾啉基、1,4,5,6-四氳-嗒阱基、四氳吡喃基、四氳吡啶基、四氳噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑

基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并𫫇唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三咁基、1,2,4-三咁基、1,3,5-三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與巰基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R3 為氫原子、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-R10、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-NH-R6、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-O-R10、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、鹵素、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基-(C1-C3)-氟烷基、 $-(C_0-C_5)$ -伸烷基-(C3-C8)-環烷基-R23 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-(C3-C8)-環烷基，
- 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
- 5) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
- 6) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 7) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基或

8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，

但其限制條件為R₄與R₅不同時為氫原子，或R₄與R₅與其所鍵結之氮原子一起形成4-至10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二噁唑、二噁阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異噁唑、異噁唑啉、異噁唑啶、2-異噁唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、噁唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-塞唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-塞吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、塞唑、塞二唑、塞唑啶、塞唑啉、硫嗎啉、塞吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取

代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或

2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為 鹵 素 、 -NO₂ 、 =O 、 -CF₃ 、 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基
-C(O)-O-R10 、 -C(O)-R10 、 -CN 、 -OH 、 -NH₂ 、
-C(O)-N(R10)-R20 、 -N(R10)-R20 、 =F₂ 、 -O-(C₁-C₃)-
氟烷基 、

-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，

-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為 鹵 素 、 -NO₂ 、 -CN 、 =O 、 -OH 、 -CF₃ 、 -C(O)-O-R10 、
-(C₃-C₈)- 環 烷 基 、 -(C₀-C₃)- 伸 烷 基 -O-R10 、
-Si-(CH₃)₃ 、 -N(R10)-S(O)_u-R10 ，其中 u 為 1 或 2 ，
-S-R10 、 -SO_r-R10 ，其中 r 為 1 或 2 ，
-S(O)_v-N(R10)-R20 ，其中 v 為 1 或 2 ，
-C(O)-R10 、 -(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、
苯基氧-、-O-CF₃ 、 -(C₁-C₃)-氟烷基、-NH-C(O)-NH-R6

或 -NH-C(O)-O-R10，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、
 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_3)$ -氟烷基、
 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O-(C1-C4)-烷基、 $-(C_0-C_5)$ -烷基
 $-(C_3-C_8)$ -環烷基、 $-(C_0-C_2)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如
 上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經(C1-C6)-
 烷基、鹵素或(C3-C8)-環烷基取代一、二或三次，或
 $-(C_0-C_2)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
 雜環基係未經取代或分別獨立經(C1-C6)-烷基、鹵素
 或(C3-C8)-環烷基取代一、二或三次，

R13 為氫原子、-OH 或 -O-(C1-C4)-烷基，

R16 為氫原子、-OH 或 -O-(C1-C4)-烷基，與

R23 為氫原子、-OH 或 -O-(C1-C4)-烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生
 理上可耐受之鹽。

5) 因此，本發明亦有關式 Ia 化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-R10、鹵素、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基
 $-C(O)-O-R10$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、
 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基-(C1-C3)-氟烷基或-(C1-C4)-烷基，其
 中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R2 為 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-R_{10}$ 、鹵素、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-O-R_{10}$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次， $-(C_0-C_4)$ -伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，或

$-(C_0-C_4)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：嗎啉基、噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,4-氧氮雜環庚烷基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基或噻唑基，其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R3 為氫原子、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-R_{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-O-R_{10}$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、鹵素、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基，
- 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
- 5) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、

二-或三取代，

6) -(C₁-C₃)-氟烷基，

7) -O-(C₁-C₄)-烷基或

8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，

但其限制條件為R₄與R₅不同時為氫原子，或

R₄與R₅與其所鍵結之氮原子一起形成4-至10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二噁唑、二噁阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異噁唑、異噁唑啉、異噁唑啶、2-異噁唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并

[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經R7單-、二-或三取代，

R7為鹵素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或甲氧基單-、二-或三取代，或-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經R10單-、二-或三取代，

R8為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10、-Si-(CH₃)₃、-N(R10)-S(O)_u-R10，其中u為1或2，-S-R10、-SO_r-R10，其中r為1或2，-S(O)_v-N(R10)-R20，其中v為1或2，-C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯基氧--O-CF₃、-(C₁-C₃)-氟烷基或-NH-C(O)-O-R10，

R10與R20相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、

-(C_0-C_4)-烷基-O-(C_1-C_4)-烷基、-(C_0-C_5)-烷基-
 -(C_3-C_8)-環烷基、-(C_0-C_2)-伸烷基-芳基，其中芳基如
 上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經-(C_1-C_6)-
 烷基、鹵素或-(C_3-C_8)-環烷基取代一、二或三次，或
 -(C_0-C_2)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且
 雜環基係未經取代或分別獨立經-(C_1-C_6)-烷基、鹵素
 或-(C_3-C_8)-環烷基取代一、二或三次，

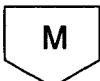
R13 為氫原子、-OH 或-O-(C_1-C_4)-烷基，

R16 為氫原子、-OH 或-O-(C_1-C_4)-烷基，與

R23 為氫原子、-OH 或-O-(C_1-C_4)-烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生
 理上可耐受之鹽。

6) 因此，本發明亦有關式 Ia 化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素，

R1 為-O-(C_1-C_4)-烷基、-O-(C_1-C_3)-氟烷基、-(C_0-C_3)-伸
 烷基-(C_1-C_3)-氟烷基或-(C_1-C_4)-烷基，

R2 為鹵素或-(C_0-C_4)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自
 下列基團：嗎啉基、噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁
 二唑基、1,4-氧氮雜環庚烷基、哌啶基、吡唑基、吡啶
 基、吡咯啶基或噻唑基，且其中該雜環基係未經取代
 或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R3 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₄)-烷基，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

1) 氫原子，

2) -(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R7 單取代，

3) -(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二噁唑、二噁阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異噁唑、異噁唑啉、異噁唑啶、2-異噁唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、噁唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、噁啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并

[3,2-c]吡啶、四唑、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,5-三唑、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經R7單-、二-或三取代，

R7為鹵素、=O、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-C(O)-R₁₀、-OH、-NH₂、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，

-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或甲氧基單-、二-或三取代，或-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自：嗎啉基、噁二唑基、哌啶基或吡咯啶基，且係未經取代或經R₁₀單取代，

R8為鹵素、=O或-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₀與R₂₀相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基，或-(C₀-C₃)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，與R₁₃與R₁₆分別為氫原子，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

咸了解，本文所採用術語烷基廣義指烴基，其可為線性(亦即直鏈)或分支。所有此等說明亦適用於出現在另一個殘基上作為取代基之烷基，例如：出現在烷氨基、烷氨基

基或芳烷基上之烷基。"-(C_1-C_8)-烷基"或"-(C_1-C_8)-伸烷基"實例為含有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基，其實例為甲基、亞甲基、乙基、伸乙基、丙基、伸丙基、丁基、伸丁基、戊基、伸戊基、己基、庚基或辛基、所有此等殘基之正-異構物、異丙基、異丁基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、異己基、第二丁基、tBu、第三戊基、第二丁基、第三丁基或第三戊基。術語"-(C_0-C_6)-烷基"或"(C_0-C_8)-伸烷基"為含有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基。術語"- C_0 -烷基"或"- C_0 -伸烷基"為共價鍵。

-(C_3-C_8)-環烷基環狀烷基實例為含有3、4、5、6、7或8個環碳原子之環烷基，如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其亦可經取代與/或不飽和。不飽和環狀烷基與不飽和環烷基如，例如：環戊烯基或環己烯基可利用任何碳原子鍵結。

術語"單環或雙環6至14員芳基"或"芳基"咸了解係指環中含有6至14個碳原子之芳香系烴基。芳基實例為苯基、萘基，例如：1-萘基與2-萘基、聯苯基例如：2-聯苯基、3-聯苯基與4-聯苯基、蒽基或茀基。聯苯基、萘基及特定言之，苯基為較佳芳基。

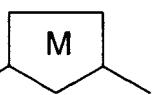
術語"-雜環基"指雜環之4至15個環碳原子中一個或多個被雜原子如：氮、氧或硫置換。

其實例為吖啶基、氮雜呡哚基(1H-吡咯并呡啶基)、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁

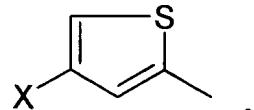
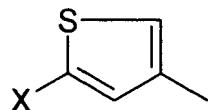
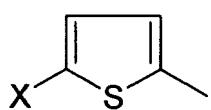
烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氧戊環基、1,3-二氧戊烯基、3,3-二側氧[1,3,4]𫫇噻阱基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、節滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啉基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氫異喹諾啉基、𫫇二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-𫫇阱基、1,3-𫫇阱基、1,4-𫫇阱基、𫫇唑啶基、𫫇唑啉基、𫫇唑基、氧雜環丁烷基、氧雜環辛烷基、菲啶基、菲繞啉基、吩咐基、吩噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩咐阱基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡啶基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并𫫇唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基(pyridinyl、pyridyl)、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹𫫇

啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異噃諾啉基、四氫噃諾啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四咁基、四唑基、6H-1,2,5-噻二咁基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、1,2-噻咁基、1,3-噻咁基、1,4-噻咁基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并𫫇唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三咁基、1,2,4-三咁基、1,3,5-三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與山基。

術語“R9 與 R11 與其所附接之碳原子共同形成 3-至 6 員碳環”係指選自：環丙基、環丁基、環戊基或環己基之結構式。



用於式 I 與 Ia 之術語“ $X - \text{C}_5\text{H}_8 - Y$ ”為選自下列之噻吩基：



術語“R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子”係指選自下列化合物之殘基，如：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、

氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

術語“=O”係指殘基如：羧基(C(O)-)、亞礦醯基(-S(O)-)或亞硝基(-N=O)。

術語“-(C₁-C₃)-氟烷基”為部份或完全氟化烷基，其可衍生自如下殘基：-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、

-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、
 -CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、
 -CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、
 -CHF-CH₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、
 -CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、
 -CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、
 -CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、
 -CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂ 或 -CF₂-CF₂-CH₂F。

術語“=F₂”為氟-乙烯。

鹵素為氟、氯、溴或碘，較佳為氟、氯或溴。特別佳為氯或氟。

式 I 或 Ia 化合物中之光學活性碳原子可分別獨立呈 R 組態或 S 組態。式 I 化合物可呈純對映異構物或純非對映異構物之型式或對映異構物與/或非對映異構物之混合物，例如：消旋物型。本發明係有關純對映異構物及對映異構物之混合物與純非對映異構物及非對映異構物之混合物。

本發明包括式 I 或 Ia 之 2 種或 2 種以上立體異構物之混合物，且包括立體異構物依所有比例形成之混合物。若式 I 或 Ia 化合物呈 E 異構物或 Z 異構物(或順式異構物或反式異構物)時，本發明係有關純 E 異構物與純 Z 異構物兩者及其依所有比例之 E/Z 混合物。本發明亦包括式 I 或 Ia 化合物之所有互變異構型。

非對映異構物，包括 E/Z 異構物，可經例如：層析法分離成個別異構物。消旋物可依一般方法分離成兩種對映

異構物，例如：於對掌性相上進行層析法或利用解析法，例如：使所得之非對映異構性鹽與光學活性酸或鹼進行結晶。立體化學性均一之式 I 或 Ia 化合物亦可採用立體化學性均一之起始物或採用立體選擇性反應製得。

式 I 或 Ia 化合物之生理上可耐受之鹽類為生理上可接受之無毒性鹽類，特定言之醫藥上可利用之鹽類。含有酸性基團例如：羧基 COOH 之式 I 或 Ia 化合物之此等鹽類為例如：鹼金屬或鹼土金屬鹽，如：鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽與鈣鹽，及與生理上可耐受之四級銨離子(如：四甲基銨或四乙基銨)形成之鹽類，及與氨及生理上可耐受之有機胺(如：甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙基胺、三乙基胺、乙醇胺或參-(2-羥基乙基)胺)形成之酸加成鹽。式 I 或 Ia 化合物所含之鹼性基團(例如：胺基或胍基)可例如：與無機酸形成酸加成鹽，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，或與有機羧酸及礦酸形成酸加成鹽，如：甲酸、乙酸、草酸、檸檬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、甲礦酸或對甲苯礦酸。同時含有鹼性基團與酸性基團(例如：胍基與羧基)之式 I 或 Ia 化合物亦可呈兩性離子(甜菜鹼)，亦包括在本發明中。

式 I 或 Ia 化合物之鹽類可採用習此相關技藝之人士已知之一般方法製得，例如：於溶劑或勻散劑中組合式 I 或 Ia 化合物與無機或有機酸或鹼，或由其他鹽利用陽離子或陰離子交換法形成。本發明亦包括所有因生理上耐受性差而無法直接用於製藥之式 I 或 Ia 化合物之鹽類，但其可用

於例如：作為式 I 或 Ia 化合物之進一步化學修飾法之中間物，或作為製備生理上可耐受之鹽類之起始物。

本發明尚包括式 I 或 Ia 化合物之所有溶合物，例如：水合物或與醇之加合物。

本發明亦包括式 I 化合物之衍生物與修飾物，例如：前藥、保護型與其他生理上可耐受之衍生物，及式 I 或 Ia 化合物之活性代謝物。本發明特定言之係有關可於生理條件下轉化成式 I 或 Ia 化合物之式 I 或 Ia 化合物之前藥與保護型。相關技藝之人士已知式 I 或 Ia 化合物之合適前藥，亦即依所需方式改善其性質(例如：溶解性、生體可用率或作用時效)之式 I 或 Ia 化合物之化學修飾衍生物。有關前藥之更詳細資料可參見標準文獻如，例如：“前藥設計學(Design of Prodrugs)”，H. Bundgaard(編輯), Elsevier, 1985；Fleisher 等人之”高級藥物傳送法概論(Advanced Drug Delivery Reviews)“19(1996)115-130；或 H. Bundgaard, “未來藥物(Drugs of the Future)” 16(1991)443，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。式 I 或 Ia 化合物之合適前藥尤指可醯化之含氮基團(如：胺基及胍基)之醯基前藥與胺甲酸酯前藥，及式 I 或 Ia 化合物中之羧酸基團之酯前藥與醯胺前藥。醯基前藥與胺甲酸酯前藥中氮原子上之一個或多個例如：1 或 2 個氫原子被醯基或胺甲酸根(較佳為-(C₁-C₆)-烷氨基羧基)置換。醯基前藥與胺甲酸酯前藥之合適之醯基與胺甲酸根為例如： $R^{p1}-CO-$ 與 $R^{p2}O-CO-$ ，其中 R^{p1} 為氫、(C₁-C₁₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烷基-(C₁-C₄)-O-

烷基-、(C₆-C₁₄)-芳基、雜環基-、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-或雜環基-(C₁-C₄)-烷基-，其中 R^{p2} 如 R^{p1} 中除了氫以外之定義。

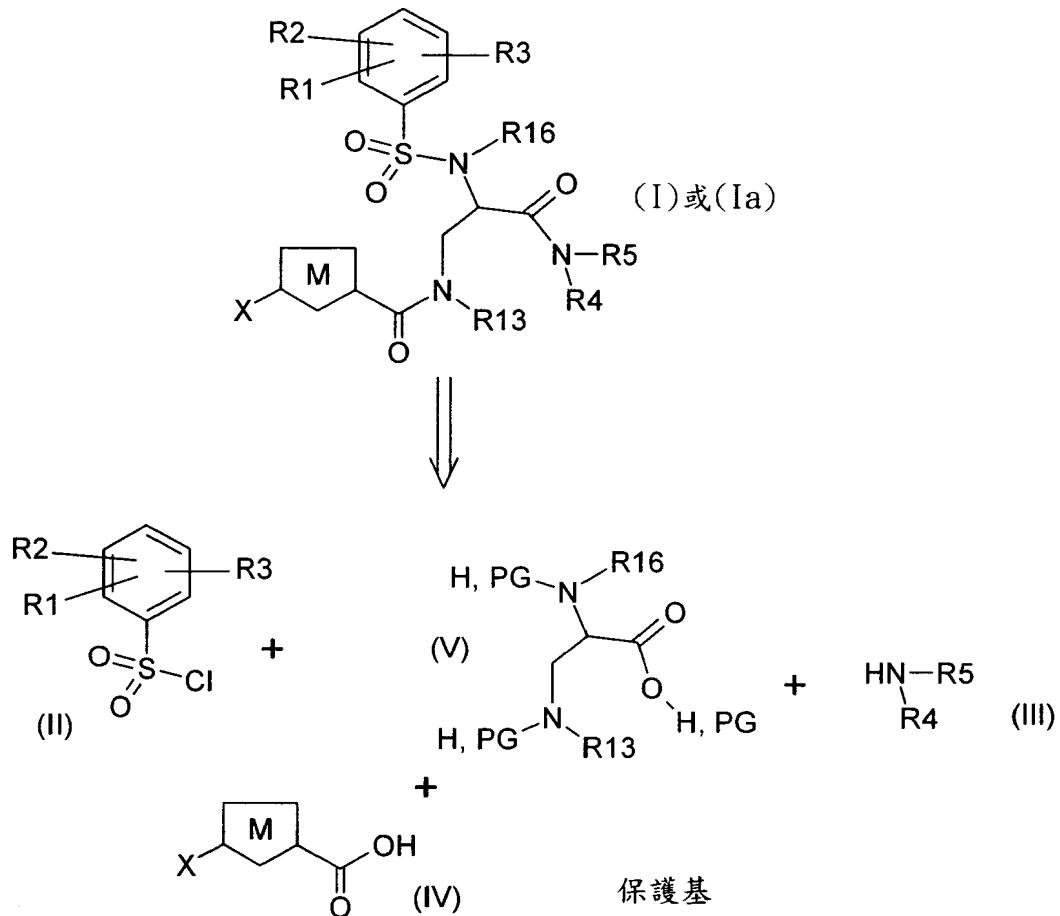
式 I 或 Ia 化合物可採用習此相關技藝之人士習知且適當之方法與技術製備。一般合成法所採用之起始物或構成嵌段可用於製備式 I 與 Ia 化合物，其係習此相關技藝之人士很容易取得者。許多情況下，其可自商品取得或已說明於文獻中。否則，其可由容易取得之前體化合物，類似文獻中說明之方法製備，或採用或類似本申請案中說明之方法製備。

一般而言，式 I 或 Ia 化合物可例如：於會聚合成法中，由兩個或多個自式 I 或 Ia 依反合成法衍生之片段聯結製成。

本發明亦有關可製得式 I 與 Ia 化合物之方法。式 I 與 Ia 化合物製法中通常適宜或必需在合成過程中保護可能在合成步驟中造成不期望之反應或副反應之官能基。可能出現在官能基上之保護基(或封端基)包括使用烯丙基、第三丁基、苯甲基、烯丙基氧羰基(Alloc)、第三丁氧羰基(Boc)、苯甲基氧羰基(Z)與 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)作為氨基與脒基之保護基。亦可使用酯、烷基、芳基與矽烷基保護基封阻羥基。羧酸可呈例如：甲酯、乙酯與苯甲酯之酯類保護。

特定言之，製備式 I 與 Ia 化合物時，可進行一種或多種縮合反應與/或加成反應(如：醯胺偶合法)進行嵌段聯結，例如：在一個嵌段之羧酸根與另一個嵌段之氨基之間形成醯胺鍵，或進行磺醯胺偶合法，例如：在一個嵌段之

磺醯氯基團與另一個嵌段之胺基之間形成磺醯胺鍵。例如：式 I 與 Ia 化合物可依反合成法，由式 II、III、IV 段嵌與合適之受保護核心 V 偶合製成。



此等反應可隨所使用之保護基，依任何順序進行。

可用於合成式 I 與 Ia 化合物之各種醯胺鍵形成法係習此相關技藝之人士習知者，例如：肽化學。進行醯胺偶合步驟時，宜使用游離羧酸(例如：式 IV 化合物)活化羧酸根，較佳係於原位，利用習知偶合試劑進行，如：碳化二亞胺，如：二環己基碳化二亞胺(DCC)或二異丙基碳化二亞胺(DIC)，或 N,N'-羰基二唑如：N,N'-羰基二咪唑，或脲鎘鹽

如：O-((氰基(乙氧羰基)亞甲基)胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽(TOTU)或 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)，或氯甲酸酯如：氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯，或甲苯磺醯氯，或丙基膦酸酐，等等，然後由活化之羧酸衍生物與式 V 胺基化合物反應。醯胺鍵亦可由胺基化合物與羧酸鹵化物反應後形成，特定言之，羧基氯(其可於獨立步驟或於原位，由羧酸與例如：亞硫醯氯製備)，或羧酸酯或硫酯(例如：甲酯、乙酯、苯基酯、硝基苯基酯、五氟苯基酯、甲基硫酯、苯基硫酯或吡啶-2-基硫酯)，亦即與式 IV 化合物反應。

活化反應與偶合反應通常在惰性溶劑(或稀釋劑)之存在下進行，例如：於非質子性溶劑，如：二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺(HMPT)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷，等等，或於此等溶劑之混合物之存在下進行。依特定製程而定，該反應溫度可在很大範圍內變化，例如：約-20°C 至該溶劑或稀釋劑之沸點。亦依特定製程決定，可能必需或適宜添加適量之一種或多種輔劑，例如：鹼類，如：三級胺，如：三乙胺或二異丙基乙基胺，或鹼金屬醇鹽，如：甲醇鈉或第三丁醇鉀，供調整 pH 或中和所形成之酸或使呈酸加成鹽使用之胺基化合物釋出游離鹼，或 N-羥基唑類，如：1-羥基苯并三唑，或觸媒，如：4-二甲基胺基吡啶。有關活化羧酸衍生物之製法及醯胺鍵與酯鍵形成法之詳細說明及文獻來源已說明於各種不同標準文

獻中，如，例如：J. March 之”高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)”，第 4 版，John Wiley & Sons 出版社，1992。

仍留在偶合反應產物中之保護基(PG)隨後可利用標準製程脫除。例如：第三丁基保護基，特定言之，用於保護胺基之第三丁氧羰基之保護基脫除法，亦即為以強酸(例如：鹽酸、三氟乙酸)處理，轉化成胺基。用於保護酸根之甲酯可於水之存在下，經強鹼(例如：LiOH、NaOH、KOH)或強酸(例如：HCl)處理，轉化成游離酸。如上述，繼偶合反應後，亦可由合適前體基團產生官能基。此外，隨後可依已知製程轉化成生理上可耐受之鹽。

通常，操作包含最終式 I 或 Ia 化合物或中間物之反應混合物，且若需要時，依習此相關技藝之人士習知方法純化產物。例如：所合成之化合物可採用習知方法純化，如：結晶法、層析法或逆相-高效液相層析法(RP-HPLC)或其他基於例如：化合物分子大小、電荷或疏水性之分離法。同樣地，可採用習知方法，如：胺基酸序列分析法、NMR、IR 與質譜(MS)來判別本發明化合物。

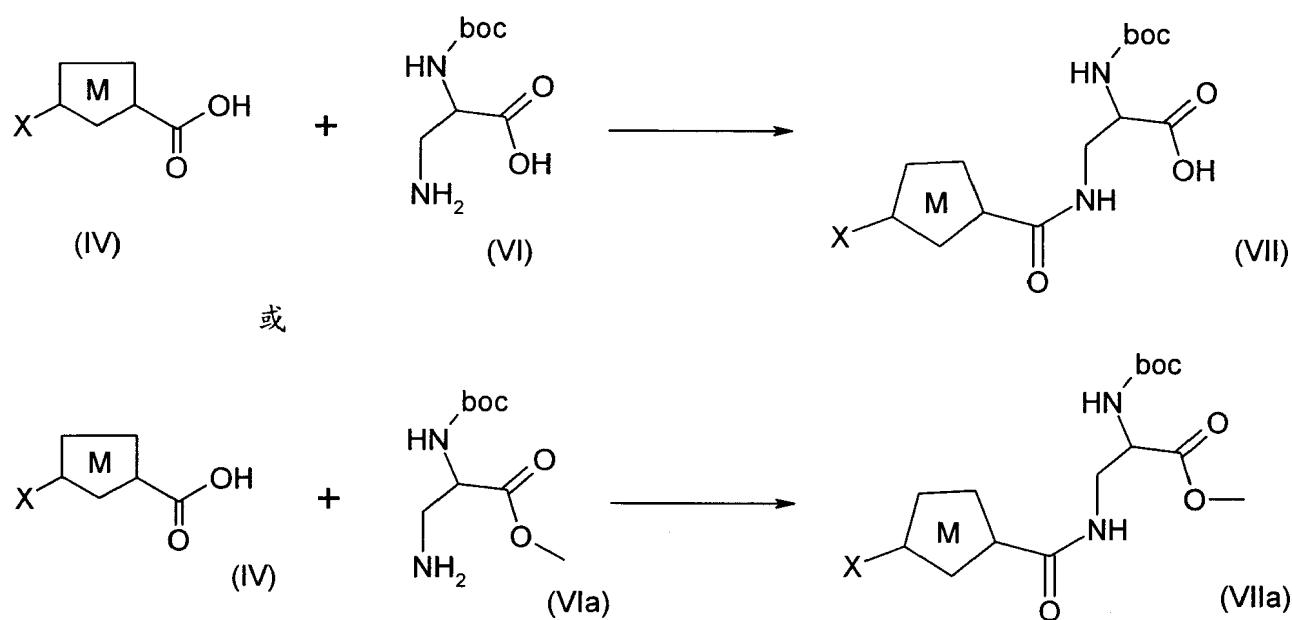
因其化學結構而出現對映異構型或非對映異構型之式 I 或 Ia 化合物可採用純對映異構性起始物形成純對映異構型，或與純對映異構性酸或鹼類形成鹽，於對掌性固相上層析法或利用純對掌性對映異構性化合物(如：胺基酸)衍化，而解析成純對映異構物，分離所得之非對映異構物，並脫除對掌性輔助基團。

式 I 或 Ia 化合物可單離成游離型，或若出現酸基或鹼基時，可轉化成生理上可耐受之鹽。

可形成鹽之式 I 或 Ia 化合物之生理上可耐受之鹽(包括其立體異構型)製法可依本身已知方法進行。羧酸可使用鹼性試劑，如：氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、醇鹽與氨或有機鹼類，例如：三甲胺或三乙胺、乙醇胺或三乙醇胺或鹼性胺基酸類，例如：離胺酸，鳥胺酸或精胺酸，形成穩定之鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或可視需要經取代之銨鹽。若式 I 或 Ia 化合物包含鹼性基團時，可使用強酸類製成穩定之酸加成鹽，例如：使用無機酸與有機酸，適合者為如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲礦酸、苯礦酸、對甲苯礦酸、4-溴-苯礦酸、環己基醯胺基礦酸、三氟甲基-礦酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸或三氟乙酸。

本申請案之化合物 I 與 Ia 製法特別可使用酸 IV 或其活化型(活性酯、醯基鹵化物)與 3-氨基-2-第三丁氧羧基胺基-丙酸 VI 或 3-氨基-2-第三丁氧羧基胺基-丙酸甲基酯 VIa(反應圖 1)之偶合法，形成式 VII 與 VIIa 中間物。

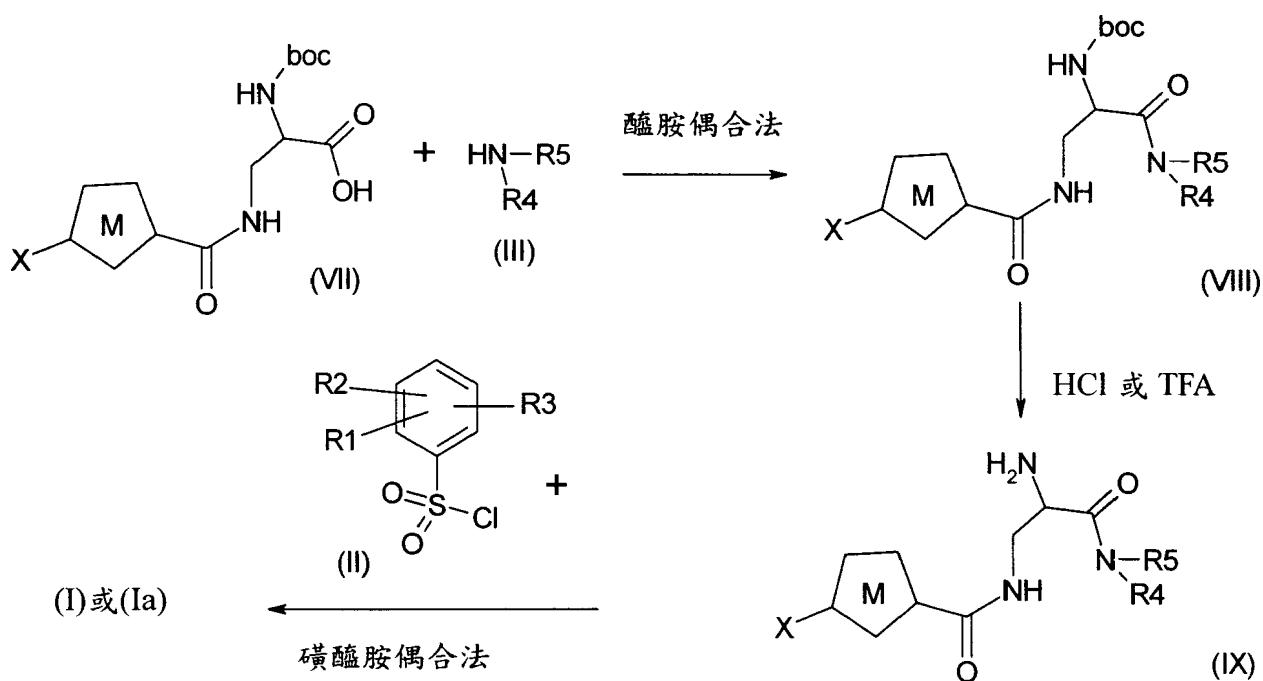
用於提供某些結構單位之式 IV 與 VI 或 VIa 起始化合物與其他可用於合成式 I 與 Ia 化合物之化合物可自商品取得或很容易由自商品取得之化合物製備或可類似下文或習此相關技藝之人士習知文獻中說明之製法製備。



反應圖 1：

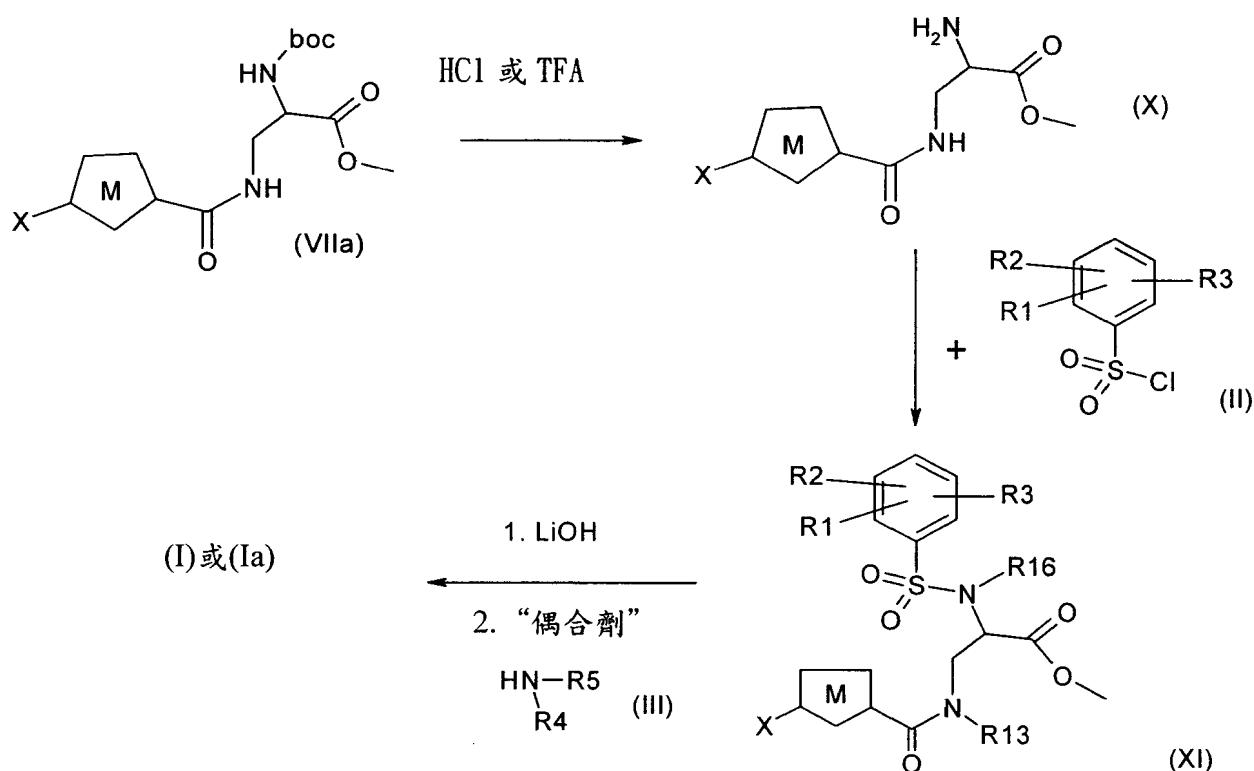
式 VIIa 化合物可利用上文說明之標準酯皂化法，例如：(LiOH/THF/水)轉化成化合物 VII。

式 VII 化合物可採用標準醯胺偶合技術，與式 III 化合物偶合，轉化成前體中間物 VIII(反應圖 2)。採用標準方法脫除 VIII 中胺基之保護基後，產生前體中間物 IX，由中間物 IX 與通式 II 磺醯氯進行標準磺醯胺偶合法，產生最終化合物 I 與 Ia(反應圖 2)：



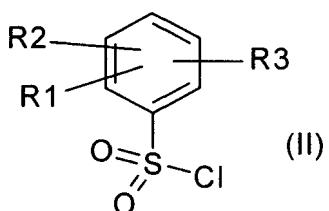
反應圖 2：

或者，式 VIIa 化合物可脫除保護基，產生前體中間物 X 後，再經由磺醯胺偶合法，使用式 II 磺醯氯轉化成前體中間物 XI。存在於式 XI 化合物之酯部份基團可於標準條件下皂化，所得酸再依反應圖 3 所示，與通式 III 肽偶合，產生最終化合物 I 與 Ia。



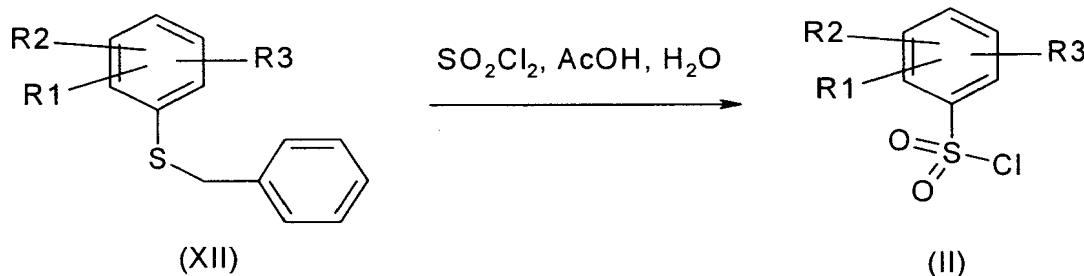
反應圖 3：

式 II 化合物可自商品取得或可依據下文反應圖與實例所示製法製備。



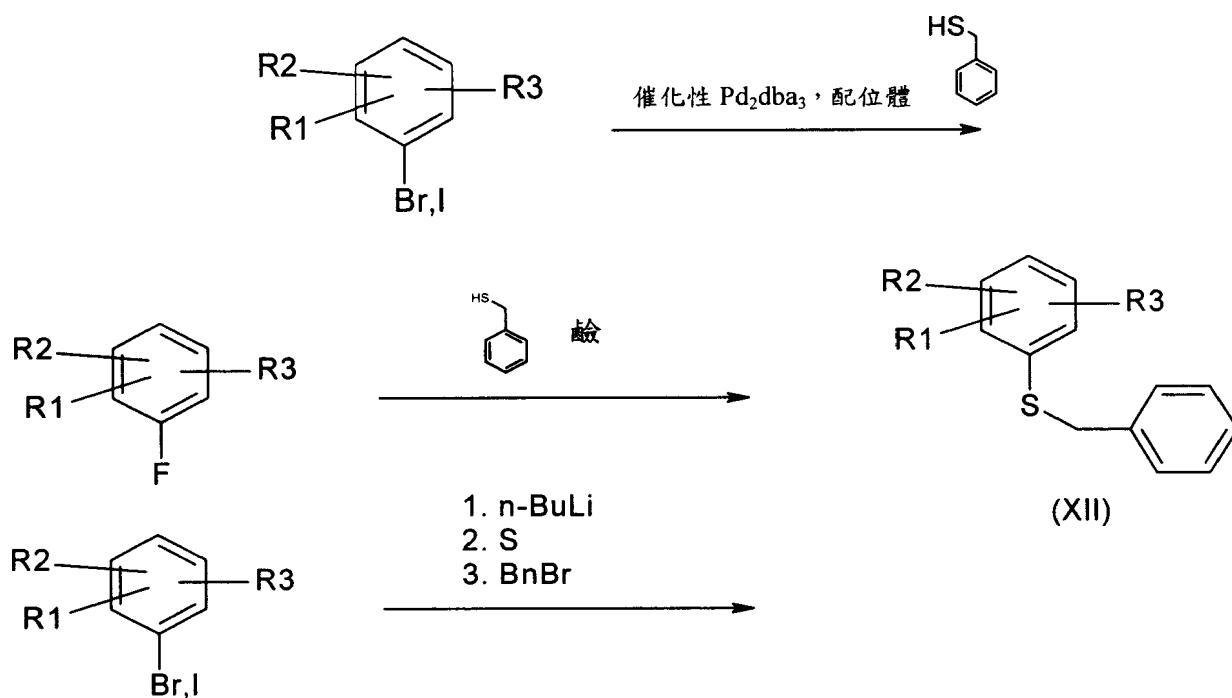
通常，式 II 官能基化磺醯氯可依文獻中說明之許多途徑製備，例如：芳基鋰衍生物可經 SO_2 處理，所得亞磺酸鹽可經 N-氯琥珀醯亞胺氯化。另一種式 II 磺醯氯之合適前體實例可為相應之硫化物 XII，其可自商品取得或依據下文中反應圖與實例說明之製法製備。此等硫化物 XII 可依反應圖 4 之說明，經由氧化性氯化法，使用例如：氯、N-氯

琥珀醯亞胺或 SO_2Cl_2 /乙酸，轉化成相應之式 II 磺醯氯：



反應圖 4：

式 XII 硫化物之一般製法可由芳基鹵化物與相應硫醇進行過渡金屬催化之轉化法或由芳基氟化物進行親核性芳香系取代法或由芳基鹵化物進行金屬-鋰交換法，然後使用硫及合適苯甲基化試劑(如：苯甲基溴化物)捕捉鋰化物質(反應圖 5)：

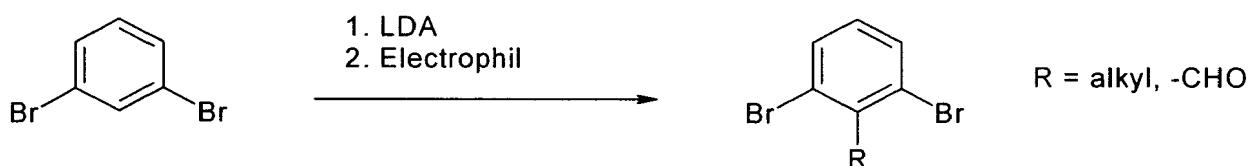


反應圖 5：

下文中簡要出示且提及對本發明具體實施例特別有利之製程，然而，其係文獻中已詳細討論之標準製程，且係習此相關技藝之人士習知者。雖然未完全說明，但有些例子中，下文述及反應之合成期間將出現異構物。儘管如此，此等異構物混合物仍可採用最新分離技術分離，如，例如：製備性 HPLC。

- 由芳基環去質子化後，使用親電子物捕捉，進行官能化：

例如：活化之芳基環系(如：1,3-二溴苯)可使用強鹼(如：LDA)去質子化後，使用親電子物(如：烷基鹵化物)或甲醯化劑(如：DMF)捕捉(反應圖 6)：



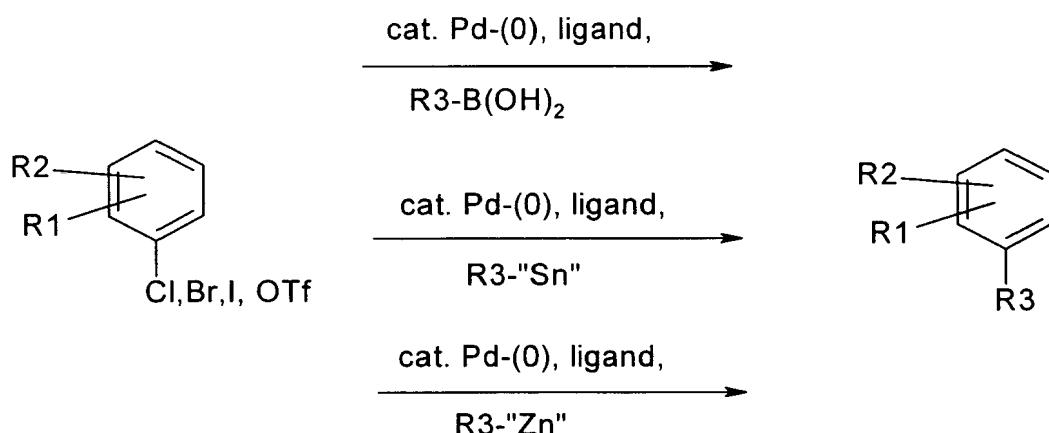
反應圖 6：

- 芳基環可經過渡金屬催化反應進行官能化：

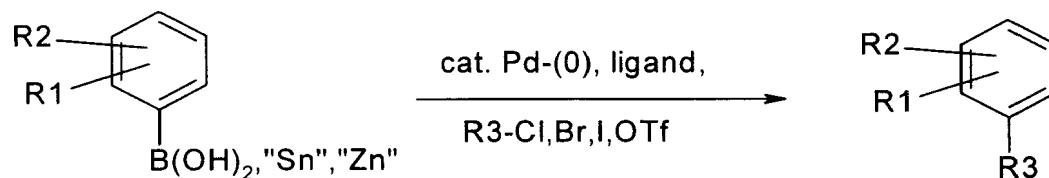
最新交叉偶合技術廣泛說明於許多文獻中(參見下文文獻中)，可由芳基環系利用交叉偶合法，使用合適偶合對象進行選擇性官能化。

例如：鈴木(Suzuki)偶合法可使用芳基鹵化物或三氟甲磺酸鹽及硼酸偶合對象進行(反應圖 7)。或者，此類偶合法

亦可能例如：使用芳基鹵化物與有機錫或有機鋅偶合對象，分別採用史迪爾(Stille)或納吉西(Negishi)偶合法進行（反應圖 7）：

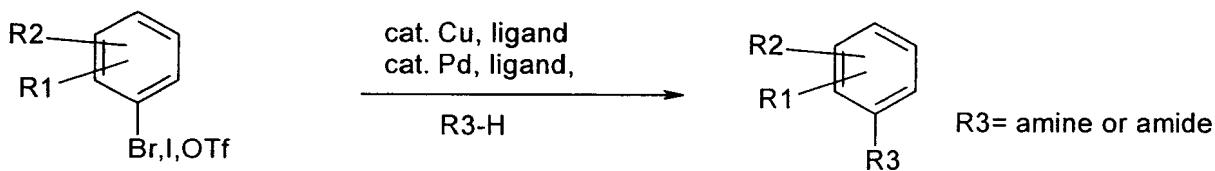


習此相關技藝之人士咸了解，此等偶合法可依偶合對象之反轉方式進行，例如：交換相應偶合對象之官能基（反應圖 8）：



反應圖 8：

另一項實例中，芳基鹵化物可經由過渡金屬催化反應轉化成胺或醯胺。反應圖 9 說明採用銅或鉑催化反應轉化芳基鹵化物形成胺或醯胺之例子。



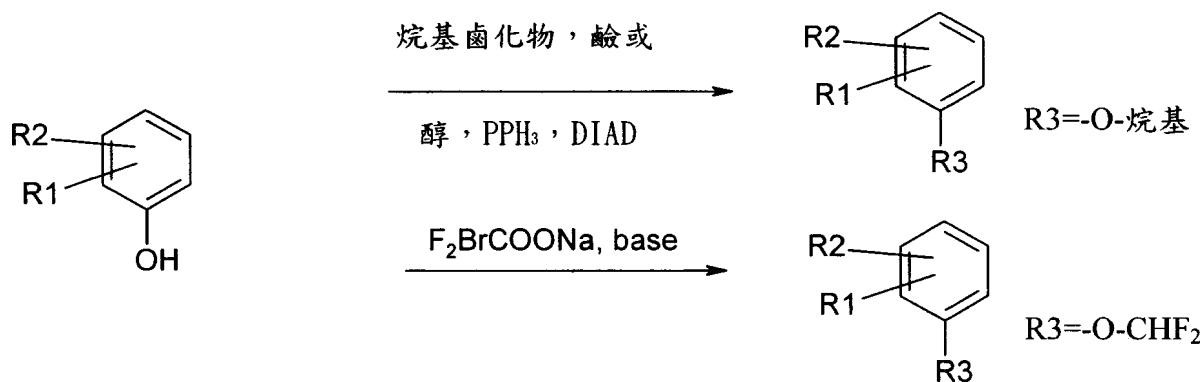
反應圖 9：

有關過渡金屬催化化學之參考文獻：(F. Diederich, P. Stang 之”金屬催化之交叉偶合反應(Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions)”, Wiley-VCH, 1998；或 M. Beller, C. Bolm 之”用於有機合成法之過渡金屬(Transition Metals for Organic Synthesis)”, Wiley-VCH, 1998；J. Tsuji 之”鉑試劑與觸媒(Palladium Reagents and Catalysts)”, Wiley, 1996；J. Hartwig, Angew. Chem. 1998, 110, 2154；B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem.(1999)576,125；T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I(1999)2323；D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky.J. Nash, J. Med. Chem.(1994)37,4347；P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett.(1998)39, 2941；D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett.(1998)39,2933；V. Farina, V. Krishna murthy, W. Scott 之”史迪爾反應法(The Stille Reaction)”, Wiley, 1994；F. Qing 等人之 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I(1997)3053；S. Buchwald 等人之 J. Am. Chem Soc.(2001)123,7727；S. Kang 等人之 Synlett(2002)3, 427；S. Buchwald 等人之 Organic

Lett.(2002)4, 581 ; T. Fuchikami 等人之 Tetrahedron Lett.(1991)32, 91 ; O. Chen 等人之 Tetrahedron Lett.(1991)32, 7689)。

3) 醣之合成法：

例如：酚系-OH 基團可經合適親電子物，於鹼之存在下處理，轉化成醚。O-烷基醚可使用烷基鹵化物，於鹼之存在下製備。或者，可由苯酚及醇類使用 PPh_3/DIAD ，利用米茲諾(Mitsunobu)反應製備醚類。反應圖 10 出示代表性製程：



反應圖 10：

4) 硝基還原法：

例如：硝基可利用各種還原劑(如：硫化物、連二亞硫酸鹽(dithionite)、錯合氫化物或催化性氫化法還原成胺基。

5) 酯-皂化法：

存在之酯基可水解成相應羧酸，經過活化後，可再與

胺或醇於標準條件下反應，分別產生醯胺或酯。

一般說明：

前述用於轉化官能基之反應一般詳細說明於有機化學教科書中，如：M. Smith, J. March 之"馬其氏高級有機化學 (March's Advanced Organic Chemistry)", Wiley-VCH, 2001 與文獻如：Houben-Weyl 之 "Methoden der Organischen Chemie(有機化學方法)"，德國 Stuttgart 市 Georg Thieme 出版社，可在其中發現有關反應詳細說明與原始來源文獻。本例中有時候可能必須採用特定反應條件或原則上在多種可用於轉化反應之不同試劑中選擇特定試劑，或採行特定方法來達成所需轉化反應，例如：利用保護基技術。然而，在此等情況下尋找合適反應變化與反應條件不會對習此相關技藝之人士造成任何困難。

保護基：

參見例如：Greene 與 Wuts 之"有機合成法之保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)", Wiley, 1991, 或 P. Kocienski 之"保護基 (Protective Groups)", Thieme 1994)。

醯胺-偶合法：

氮原子與例如：經取代之噻吩羧酸衍生物進行 N-醯化法產生最終式 I 或 Ia 化合物之方法可例如：於標準條件下，使用肽合成法中常用之偶合試劑進行。此等偶合試劑為例

如：碳化二亞胺(如：二環己基碳化二亞胺(DCC)或二異丙基碳化二亞胺、羰基二唑(如：羰基二咪唑(CDI)與類似試劑、丙基膦酸酐、O-((氯基-(乙氧羰基)-亞甲基)胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽(TOTU)、O-(7-氮雜-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘-六氟磷酸鹽(HATU)、二乙基磷醯基氯化物(DEPC)或雙-(2-側氨基-3-噁唑啶基)-磷醯氯(BOP-Cl)，等等。N-醯化反應亦可與相應醯基氯、醯基氟或醯基溴或相應酸酐反應。

本發明化合物為絲氨酸蛋白酶抑制劑，其抑制凝血酵素因子 Xa 與凝血酶之活性。其為專一性絲氨酸蛋白酶抑制劑，因為其不會顯著抑制其他不希望受抑制之蛋白酶之活性。式 I 或 Ia 化合物之活性可例如：於下文說明之分析法中或採用習此相關技藝之人士已知之分析法測定。以因子 Xa 與凝血酶抑制作用而言，本發明較佳具體實施例所包括化合物於下文說明之分析法中，對因子 Xa 與凝血酶之抑制作用之 $K_i < 1\text{mM}$ ，且最好對不希望受抑制之涉及凝血與血纖維蛋白溶解作用之其他蛋白酶活性沒有實質上之抑制作用(採用相同抑制劑濃度下)。本發明化合物可在促凝血球蛋白複合物中或形成可溶性次單位，直接抑制因子 Xa 催化活性，或經由抑制因子 Xa 與促凝血球蛋白組合形成複合物而間接抑制。

作為因子 Xa 與凝血酶抑制劑之式 I 或 Ia 化合物及其生理上可耐受之鹽類與其前藥通常適用於治療及預防會受因子 Xa 與/或凝血酶之活性影響或影響達到不期望之程度時

之病症，或可藉由抑制因子 Xa 與凝血酶或降低其活性而產生有利影響，或可預防、減輕或治癒醫師期望抑制因子 Xa 與凝血酶或降低其活性之病症。由於抑制因子 Xa 與凝血酶會影響凝血及血纖維蛋白溶解作用，因此式 I 或 Ia 化合物及其生理上可耐受之鹽類與其前藥通常適用於降低凝血，或用於治療與預防會受凝血系統活性影響或影響已達不期望程度時之病症，或可藉由降低凝血而產生有利影響，或可預防、減輕或治癒醫師期望降低凝血系統活性之病症。因此本發明之特定主題為降低或抑制不期望之凝血作用，特定言之在個體中進行，其係投與有效量之式 I 化合物或其生理上可耐受之鹽或其前藥，及其醫藥製劑。

本發明亦有關式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽與/或其前藥於製造醫藥，供抑制因子 Xa 與凝血酶或影響凝血、發炎反應或血纖維蛋白溶解作用上之用途，或於治療或預防上述或下述疾病上之用途，例如：用於製造供治療與預防心血管疾病、血栓性插塞疾病或再狹窄上之醫藥。本發明亦有關以式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽與/或其前藥於抑制因子 Xa 與凝血酶或影響凝血或血纖維蛋白溶解作用，或於治療或預防上述或下述疾病上之用途，例如：用於治療與預防心血管疾病、血栓性插塞疾病或再狹窄，及有關針對此等治療目的之方法，包括該治療與預防方法。本發明亦有關醫藥製劑(或醫藥組合物)，其包含有效量之至少一種式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽與/或其前藥，及一般醫藥上可接受之載劑，亦即一

種或多種醫藥上可接受之載劑物質或賦形劑與/或輔劑物質或添加物。

本發明亦有關治療如下列病症之方法：異常血栓形成、急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、血栓性插塞、與血栓溶解療法或經皮式穿血管冠狀動脈血管造形術(PTCA)有關之急性血管閉塞、暫時性腦缺血、中風、間歇跛或冠狀動脈或周邊動脈之繞道移植、血管腔縮窄、冠狀動脈或靜脈血管造形術後之再狹窄、維持長期血液透析患者之血管通暢、接受腹部、膝蓋或臀部手術後之下肢靜脈中發生之病理性血栓形成、接受腹部、膝蓋與臀部手術後之下肢靜脈中發生之病理性血栓形成、肺部血栓性插塞危險，或敗血性休克、某些病毒感染或癌症期間之血管系統發生多發性全身血管內凝血病變。

本發明化合物亦可用於降低發炎反應。式 I 或 Ia 化合物可用於治療或預防之特定病變實例為冠狀動脈心臟病、心肌梗塞、心絞痛、血管再狹窄，例如：如 PTCA 之血管造形術之後之血管再狹窄、成人呼吸困難症候群、多重器官衰竭與多發性血管內凝血病變。與手術有關之併發症實例為可能在手術後發生之如：深部靜脈或近端靜脈血栓之栓塞。

式 I 或 Ia 化合物與其生理上可耐受之鹽與其前藥可投與動物，較佳為哺乳動物，特定言之人類，作為治療或預防用之醫藥。其本身即可投藥，或與另一種藥劑混合投藥，或呈可經腸或非經腸式投藥之醫藥製劑形式投藥。

該醫藥可口服投藥，例如：呈丸劑、錠劑、包塗層之錠劑、包衣錠劑、粒劑、硬性與軟性明膠囊、溶液、糖漿、乳液、懸浮液或氣霧劑混合物。然而亦可經直腸投藥，例如：呈栓劑形式，或非經腸式投藥，例如：經靜脈內、經肌內或皮下，呈注射溶液或輸液形式、微膠囊、植入物或桿狀物投藥，或經皮膚或局部投藥，例如：呈油膏、溶液或酊劑或其他方式投藥，例如：呈氣霧劑或鼻噴液。

根據本發明醫藥製劑係依本身已知方式及習此相關技藝之人士熟悉之方式製備，其中除了式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽類與/或其前藥外，尚使用醫藥上可接受之惰性無機與/或有機載劑。製備丸劑、錠劑、包衣錠劑與硬明膠囊時，可使用例如：乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類，等等。用於軟性明膠囊與栓劑之載劑為例如：脂肪、蠟、半固體與液體多元醇、天然或硬化油類，等等。適合製備溶液例如：注射液或乳液或糖漿之載劑為例如：水、生理食鹽水、醇類、甘油、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、植物油，等等。適合微膠囊、植入物或桿狀物之載劑為例如：乙醇酸與乳酸之共聚物。該醫藥製劑中通常包含約 0.5 % 至 90 % 重量比之式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽類與/或其前藥。式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽類與/或其前藥之活性成分於醫藥製劑中之含量為約 0.5 毫克至約 1000 毫克，較佳為約 1 毫克至約 500 毫克。

除了活性成分式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受

之鹽類與/或前藥及載劑物質外，該醫藥製劑尚可包含添加物如，例如：填料、崩解劑、結合劑、潤滑劑、濕化劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、香料、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、溶解劑、達成儲積效果之製劑、改變滲透壓之鹽類、包衣劑或抗氧化劑。其中亦可包含兩種或多種式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽類與/或其前藥。若醫藥製劑含有兩種或多種式 I 或 Ia 化合物時，可針對該醫藥製劑之特定整體醫藥圖形選擇個別化合物。例如：可由短效性高效力化合物與長效性較低效力化合物組合。在式 I 或 Ia 化合物中選擇取代基之彈性，可使控制化合物之生物與物化性質上有極大空間，因此得以選擇所需化合物。此外，除了至少一種式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽與/或其前藥外，該醫藥製劑亦可包含一種或多種其他醫療或預防活性成分。

當使用式 I 或 Ia 化合物時，其劑量可在相當大範圍內變化，其係醫師習知者，且應配合各病例中個別條件之需求。其依據例如：所使用之特定化合物、所治療疾病之性質與嚴重性、投藥模式與計畫、或所治療之病症為急性或慢性、或是否進行預防性處理而定。適當劑量可採用醫藥技藝習知之臨床方法決定。通常，體重約 75 公斤之成人體內要達到所需結果之每日劑量為 0.01 毫克/公斤至 100 毫克/公斤，較佳為 0.1 毫克/公斤至 50 毫克/公斤，特定言之 0.1 毫克/公斤至 10 毫克/公斤(分別以每公斤體重之毫克量計)。該每日劑量可分割，特定言之若用量相當大時，可分

成數個例如：2、3 或 4 個小劑量投藥。通常，依個別表現而定，可能需將指示之每日劑量向上或向下調整。

式 I 或 Ia 化合物亦宜用為體外之抗凝血劑。例如：由有效量之本發明化合物與新鮮抽出之血液檢體接觸時，可預防血液檢體凝血。此外，式 I 或 Ia 化合物或其鹽類可用於診斷目的，例如：活體外診斷，及作為生化檢測之輔劑。例如：式 I 或 Ia 化合物可用於分析法中，鑑定因子 Xa 或凝血酶之存在或用於單離相當純型之因子 Xa 或凝血酶。本發明化合物可標記例如：放射性同位素，該與因子 Xa 或凝血酶結合之有標記之化合物隨後可採用適用於檢測該特定標記物之例行方法檢測。因此，式 I 或 Ia 化合物或其鹽可用為活體內、試管內或活體外檢測因子 Xa 與凝血酶位置或含量之探針。

此外，式 I 或 Ia 化合物可用為製備其他化合物之合成中間物，特定言之用於合成其他醫藥活性成分，其製法可由式 I 或 Ia 化合物經例如：引進取代基或修飾官能基製得。

製備適用於本發明化合物之一般合成製程說明於下文實例中。若適當時，將說明本發明不同方面之詳細內容及真正製程。下列實例僅供說明本發明，並無意限制其範圍或內涵。習此相關技藝之人士咸了解，實例中說明之已知條件與製程之變化均可用於合成本發明化合物。當化合物合成法中最後步驟使用如：三氟乙酸或鹽酸之酸類時，例如：當使用三氟乙酸來脫除 tBu 基團時或有時候當化合物使用含此等酸之溶離液進行層析法純化時，依操作過程而

定，例如：冷凍乾燥之詳細過程而定，所得化合物會部份或完全與所使用之酸形成鹽類，例如：呈三氟乙酸鹽或鹽酸鹽。

此外，式 I 化合物可用為製備其他化合物之合成中間物，特定言之用於合成其他醫藥活性成分，其製法可由式 I 化合物經例如：引進取代基或修飾官能基製得。

咸了解，不會實質影響本發明各項具體實施例之活性之該等修飾均包括在本文所揭示之本發明範圍內。因此，下列實例僅供說明本發明，並無意限制其範圍。

所使用之縮寫：

乙酸	AcOH
乙腈	AcN
水溶液	aq
(雙-(2-甲氧基乙基-)胺基-)硫三氟化物	BAST
正丁基鋰	n-BuLi
第三丁基	tBu
2,2'-雙(二苯基膦基-1,1'-聯萘基	Binap
雙-(側氨基-3-噁唑啶基)-磷醯氯	BOP-Cl
濃縮	conc.
二亞苯甲基丙酮	dba
二氯甲烷	DCM
二環己基-碳化二亞胺	DCC
二乙基磷醯基氰化物	DEPC

二異丙基乙基胺	DIPEA
4-二甲基胺基吡啶	DMAP
N,N-二甲基甲醯胺	DMF
二甲亞砜	DMSO
1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵	DPPF
O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘-六氟磷酸鹽	HATU
二異丙基胺化鋰	LDA
甲醇	MeOH
第三丁基甲基醚	MTBE
N-溴琥珀醯亞胺	NBS
N-氯琥珀醯亞胺	NCS
N-碘琥珀醯亞胺	NIS
N-乙基嗎啉	NEM
室溫 20°C 至 25°C	RT
飽和	sat.
O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽	TBTU
三乙胺	TEA
四氫呋喃	THF
三氟乙酸	TFA
O-((乙氧羰基)氨基亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽	TOTU
9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)呫噠	Xantphos

【實施方式】

實例 1：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺

1.1) (S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸(中間物 1)：

自商品取得 (S)-3-胺基-2-第三丁氧羰基胺基-丙酸 (BOC-Dap-OH)(408 mg, 2 mmol), 懸浮於 4 ml DCM 與 DIPEA(1.75 ml, 10 mmol)。慢慢添加 5-氯-噻吩-2-羧基氯(362 mg, 2 mmol)(說明於 WO 2005068456)之 4 ml DCM 溶液，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應過濾，蒸發溶劑。所得固體(895 mg)未再純化即用於下一個步驟。

1.2) [(S)-1-{{[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-甲基}-2-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-2-側氧基-乙基]-胺甲酸第三丁酯(中間物 2)：

取來自步驟 1.1 之中間物 1 溶於 10 ml DCM，依序添加 (3S)-甲基嗎啉鹽酸鹽(276 mg, 2 mmol)與 DIPEA(1.4 ml, 8 mmol)及 HATU(761 mg, 2 mmol)。於室溫下攪拌 1 小時後，反應混合物蒸發至乾，經製備性 HPLC 單離產物。產量：306 mg, 35 %(2 個步驟)。

1.3) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-胺基-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺(中間物 3)：

取來自步驟 1.2 之中間物 2(306 mg, 0.708 mmol)溶於

3 ml DCM，冷卻至 0°C，慢慢添加 1.42 ml(1.42 mmol)BBr₃-溶液(1M DCM 溶液)處理。於 0°C 下 2 小時後，添加 7 ml 鮑和 NaHCO₃ 水溶液與 3 ml H₂O，於室溫下攪拌反應 15 分鐘。分離有機層，以 DCM 萃取水相。合併之有機層經水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發至乾。得到 191 mg 粗產物，其未再純化即用於步驟 1.8。

1.4) 1,3-二溴-2-乙基-苯(中間物 4)：

以氫氣沖刷三頸圓底燒瓶後，添加無水 THF(1.2 l)、1,3-二溴苯(121 g，0.514 mol)與乙基碘(95.4 g，0.611 mol)。混合物冷卻至 -78°C，慢慢添加 LDA(64.2 g，0.697 mol)(2 M THF / 正庚烷/乙基苯溶液)，同時避免溫度上升超過 -65°C。攪拌 2.75 小時後，反應倒至 1 升鮑和 NH₄Cl 水溶液上，激烈攪拌 20 分鐘。以 DCM 萃取(2 次)，產生無色油狀物(167 g)，其未再純化即用於下一個步驟。

1.5) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-乙基-苯(中間物 5)：

依據 J. Org. Chem. 2004, 69, 3236-3239：

取含中間物 4(528 mg，2 mmol)之 13 ml THF 冷卻至 -78°C 後，以 n-BuLi(1.25 ml，2 mmol)(1.6 M 庚烷溶液)處理。於 -78°C 下攪拌 15 分鐘後，於氫氣下添加硫(64 mg，2 mmol)，反應溫度再保持在 -78°C 30 分鐘。然後添加 BnBr(0.238 ml，2 mmol)之 2 ml THF 溶液，續於 -78°C 下攪拌 90 分鐘。添加 10 ml 鮑和 NH₄Cl 水溶液與 150 ml H₂O

中止反應。以 DCM 萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鎂脫水，蒸發至乾，產物經矽膠層析法純化。產量：488 mg，79 %

1.6) 4-(3-苯甲基硫基-2-乙基-苯基)-嗎啉-3-酮(中間物 6)：

於氫氣下，取中間物 5(1.075 g, 3.5 mmol)、嗎啉-3-酮(389 mg, 3.85 mmol)、CuI(67 mg, 0.35 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(75 μ l, 0.7 mmol)與 K₂CO₃(1.064 g, 7.7 mmol)懸浮於甲苯(30 ml)，加熱至 110°C 20 小時。冷卻至 RT 後，添加 100 ml 鮑和 NH₄Cl 水溶液、150 ml 濃縮 NH₃ 水溶液與 100 ml 水中止反應，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併有機層，以水與鮑和 NaCl 水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發至乾。所得油狀物於靜置時結晶，使用正庚烷-MTBE(19:1)磨製。

產量：974 mg，85 %

1.7) 2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯氯(中間物 7)：

取 1.6)之中間物 6(197 mg, 0.6 mmol)溶於 4 ml DCM，以水(44 μ l, 2.4 mmol)、AcOH(138 μ l, 2.4 mmol)與 SO₂Cl₂(193 μ l, 2.4 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘及於室溫下攪拌 90 分鐘後，反應再冷卻回 0°C，添加 10 ml 水中止反應。以 DCM 萃取水溶液(3x)，合併之有機層經冷水洗滌。經硫酸鎂脫水，蒸發至乾，產生 209 mg 中間物 7 粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

1.8) 5-氯-塞吩-2-羧酸[(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺：

取 5-氯-塞吩-2-羧酸[(S)-2-胺基-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺，中間物 3(95 mg, 0.287 mmol)溶於 2 ml DCM 與 DIPEA(151 μ l, 0.861 mmol)。慢慢添加含 2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯氯，中間物 7(91 mg, 0.3 mmol)之 2 ml DCM，攪拌反應 75 分鐘。然後蒸發溶液至乾，經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後，得到標題化合物之無色非晶型固體。產量：108 mg, 63 %
 MS(ES^+)：m/e = 599.1 / 601.0，氣型態。

實例 2：5-氯-塞吩-3-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺：

標題化合物之製法類似實例 1 中製法步驟 1.1)-1.8)。
 1.1) 中第一個步驟改用 4-氯-塞吩-2-羧基氯替代 5-氯-塞吩-2-羧基氯。經 HPLC 分離法與冷凍乾燥法後，製得 62 mg 無色非晶型固體。

MS(ES^+)：m/e = 599.1 / 601.0，氣型態。

實例 3：5-氯-塞吩-2-羧酸[(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-2-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺：

3.1) (S)-2-第三丁氧羧基氨基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯(中間物 8)：

取含 5-氯-噻吩-2-羧酸(16.26 g, 0.1 mol)之 500 ml DCM 溶液與 DIPEA(51.04 ml, 0.3 mol)及 TOTU(32.8 g, 0.1 mmol)於室溫下攪拌 5 分鐘。添加自商品取得之(S)-3-氨基-2-第三丁氧羧基氨基-丙酸甲基酯鹽酸鹽(25.4 g, 0.1 mol)，於室溫下攪拌反應混合物一夜後，蒸發。所得固體懸浮於 400 ml DCM，依序以飽和 NaHCO_3 水溶液、1N HCl 與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物與 DCM 磨製，濾出固體。得到 18.4 g 白色非晶型固體，其未再純化即用於下一個步驟。

3.2) (S)-2-氨基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸甲基酯三氟乙酸鹽(中間物 9)：

取含中間物 8(13.3 g, 36.66 mmol)之 75 ml DCM 經 25 ml TFA 處理，於室溫下攪拌一夜。蒸發溶劑，殘質溶於 DCM，再蒸發一次。

產量：21g(TFA 鹽)，油狀物，粗產物

3.3) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基氨基]-丙酸甲酯(中間物 10)：

在含中間物 9(2.9 g, 8.25 mmol)之 80 ml DCM 溶液中添加 DIPEA(5.61 ml, 33 mmol)與含中間物 7(2.506 g, 8.25 mmol)之 60 ml DCM 溶液。於室溫下攪拌混合物一夜。蒸

發後，所得固體溶於乙酸乙酯，依序以 1N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

產量：3.1 g，71 %

3.4) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸(中間物 11)：

在含中間物 10(3.1 g，5.85 mmol)之 60 ml THF 溶液、20 ml 甲醇與 20 ml 水中添加 LiOH(421 mg，17.55 mmol)，續攪拌 4 小時。蒸發後，殘質經 HCl 酸化，以乙酸乙酯萃取該酸溶液。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。

產量：2.6 g，86 %，粗產物

3.5) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-2-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺：

在含中間物 11(200 mg，0.39 mmol)之 DCM/DMF 2 : 1(7ml) 中添加 (R)-2-甲基-嗎啉(說明於 EP 656365)、HATU(162 mg，0.43 mmol) 與 DIPEA(263 μl，1.55 mmol)。攪拌一夜後，混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：26 mg，11 %，無色非晶型固體。

MS(ES⁺) : m/e = 599.2 / 601.2，氣型態。

實例 4：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉

-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺：

4.1) (R)-3-甲氧基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(中間物 12)：

取含自商品取得之(R)-3-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.5 g, 22.36 mmol)之 60 ml DMF, 於 0°C 下, 分三份攪拌添加 NaH(1.3 g, 33.54 mmol, 55-65 %礦物油中)。20 分鐘後, 添加甲基碘(4.76 g, 33.54 mmol), 反應回升至室溫, 再攪拌 3 小時。以飽和 NaHCO₃ 水溶液中止反應後, 以乙酸乙酯萃取混合物。有機層經 1N KHSO₄ 與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾, 蒸發。粗產物經矽膠層析法純化。產量：4.6 g, 96 %

4.2) (R)-3-甲氧基-哌啶三氟乙酸鹽(中間物 13)：

在含中間物 12(4.6 g, 21.37 mmol)之 10 ml DCM 中添加 10 ml TFA。於室溫下攪拌 1 小時後, 蒸發反應。產量： \sim 10 g, 粗產物

4.3) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺

在含中間物 11(250 mg, 0.48 mmol)之 DCM/DMF 2 : 1(6ml)中添加中間物 13(56 mg, 0.48 mmol)、HATU(221 mg, 0.58 mmol)與 DIPEA(330 μ l, 1.94 mmol)。攪拌 2 小時

後，混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：200 mg，68%，無色非晶型固體。

MS(ES^+)： $m/e = 613.1 / 615.2$ ，氯型態。

實例 5：5-氯-塞吩-2-羧酸 { (S) -3-氯雜環庚烷-1-基-2-[2-氯-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺：

5.1) $((S)$ -2-氯雜環庚烷-1-基-1-{[(5-氯-塞吩-2-羧基)-胺基]-甲基}-2-側氨基-乙基)-胺甲酸第三丁酯(中間物 14)：

在含中間物 1(1.5 g, 4.3 mmol)之 20 ml DCM 攪拌溶液中添加氯雜環庚烷(426 mg, 4.3 mmol)、TOTU(1.692 g, 5.16 mmol)與 DIPEA(1.46 ml, 8.60 mmol)。2 小時後，混合物依序經飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物(2.2g)未再純化即用於下一個步驟。

5.2) 5-氯-塞吩-2-羧酸((S) -2-氨基-3-氯雜環庚烷-1-基-3-側氨基-丙基)-醯胺鹽酸鹽(中間物 15)：

取中間物 14(1.848 g, 4.30 mmol)經 30 ml 4N HCl 之二噁烷溶液處理。混合物完全轉化後，蒸發至乾。得到中間物 15 粗產物(1.8 g)，其未再純化即用於步驟 5.6。

5.3) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-氯-苯(中間物 16)：

於氮氣下，在含苯基-甲硫醇(14.8 g, 119.36 mmol)之 175 ml DMF 攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (38.89 g, 119.36

mmol)。10 分鐘後，添加 1-溴-2-氯-3-氟-苯(25 g, 119.36 mmol)之 25 ml DMF 溶液，續於室溫下攪拌一夜後，於 80°C 下攪拌 3 小時。冷卻後，以乙酸乙酯/水稀釋混合物，依序以 1 N HCl 與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。經矽膠層析法純化，產生 22 g(59 %)之非晶形無色固體。

5.4) 4-(3-苯甲基硫基-2-氯-苯基)-嗎啉-3-酮(中間物 17)：

取中間物 16(10 g, 31.38 mmol)經嗎啉-3-酮(389 mg, 3.85 mmol)依據 1.6)說明之製程處理。

經矽膠層析法(正庚烷-乙酸乙酯)後之產量：7.2 g(68 %)。

5.5) 2-氯-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯氯(中間物 18)：

取中間物 17(1 g, 3.05 mmol)採用 1.7)說明之製程轉化成標題磺醯氯化合物。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

5.6) 5-氯-噻吩-2-羧酸 {*(S)*-3-氯雜環庚烷-1-基-2-[2-氯-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺：

取中間物 14(319 mg, 0.97 mmol)與中間物 18(300 mg, 0.97 mmol)採用 1.8)說明之製程偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：192 mg, 33 %，無色非晶型固體。

MS(ES^+)：m/e = 603.1 / 605.2，氣型態。

實例 6：5-氯-噻吩-2-羧酸 {*(S)*-3-氯雜環庚烷-1-基-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺

6.1) 1-苯甲基硫基-3-溴-5-氟-2-甲氧基-苯(中間物 19)：

取 1,3-二溴-5-氟-2-甲氧基-苯(14.2 g, 50 mmol)、苯基-甲硫醇(5.86 ml, 50 mmol)、Pd₂dba₃(1.145 g, 1.25 mmol, 2.5 mol-%)、Xantphos(1.447 g, 2.5 mmol, 5 mol-%)與 DIPEA(17.5 ml, 100 mmol)溶於 130 ml 無水脫氣 1,4-二噁烷中，加熱至回流 3 小時。冷卻後，混合物過濾與蒸發。殘留固體(22g)經矽膠使用正庚烷-MTBE 為溶離液層析。產量：12.42 g, 76%。

6.2) 4-(3-苯甲基硫基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-嗎啉-3-酮(中間物 20)：

取中間物 19(8.18 g, 25 mmol)極類似 1.6)說明之製程轉化成中間物 20。產量：5.31 g, 61%。

6.3) 5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯氯(中間物 21)：

取中間物 20(1.83 g, 5.25 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 21。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

6.4) *(S)*-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸甲酯(中間物 22)：

取中間物 21(1.70 g, 5.25 mmol)與中間物 9(1.88 g, 5.00 mmol)極類似 3.3)說明之製程轉化成中間物 22。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

6.5) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸(中間物 23)：

取中間物 22(0.99 g, 1.8 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 23。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

6.6) 5-氯-噻吩-2-羧酸 {((S)-3-氯雜環庚烷-1-基-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺

取中間物 23(225 mg, 0.42 mmol)與氮雜環庚烷(57 μ l, 0.462 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：199 mg, 77 %, 無色非晶型固體。MS(ES^+): m/e = 617.1 / 619.1, 氣型態。

實例 7：5-氯-噻吩-2-羧酸 {((S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氧基-2-[3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基胺基]丙基}-醯胺三氟乙酸鹽

7.1) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-三氟甲基-苯(中間物 24)：

取苯基-甲硫醇(4.0 g, 37.0 mmol)經自商品取得之 1-溴-3-氟-2-三氟甲基-苯(10.0 g, 41.1 mmol)，依極類似步驟

5.3) 說明之製程處理。操作後之粗產物(10.5 g)未再層析純化即用於下一個步驟。

7.2) 1-(3-苯甲基硫基-2-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮(中間物 25)：

取中間物 24(10.5 g, 30.24 mmol)與哌啶-2-酮(3.597 g, 36.29 mmol)極類似步驟 1.6)說明之製程進行偶合。經過操作後，油狀粗產物經矽膠層析法純化(正庚烷-乙酸乙酯 4 : 1)。

產量：2.4 g, 16 %(2 個步驟)

7.3) 3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯氯(中間物 26)：

取中間物 25(2.3 g, 6.3 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 26。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

7.4) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-[3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基胺基]-丙酸甲酯(中間物 27)：

取中間物 26(2.14 g, 6.27 mmol)與中間物 9(2.15 g, 5.7 mmol)極類似 3.3)說明之製程進行偶合，形成中間物 27。粗產物經製備性 HPLC 純化，與冷凍乾燥。產量：744 mg, 23%。

7.5) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-[3-(2-側氨基-哌啶

-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基胺基]-丙酸(中間物 28)：

取中間物 27(738 mg, 1.3 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 28。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

7.6) 5-氯-噻吩-2-羧酸 { (S) -3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氧基-2-[3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基胺基]丙基}鹽胺三氟乙酸鹽：

取中間物 28(260 mg, 0.43 mmol)與 1-環丙基-哌啶二鹽酸鹽(90 mg, 0.45 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：172 mg, 52%，無色非晶型固體。

MS(ES^+)： $m/e = 662.3 / 664.4$ ，氣型態。

實例 8：5-氯-噻吩-2-羧酸 $\{(S)\text{-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}\}$ -鹽胺三氟乙酸鹽

8.1) 1,3-二溴-2-二氟甲氧基-苯(中間物 29)：

類似(J. Org. Chem. 2005, 3021-3030)：

取 2,6-二溴-苯酚(25.19 g, 100mmol)與 K_2CO_3 (16.59 g, 120 mmol)溶於 180 ml DMF 與 20 ml 水中。添加氯二氟乙酸鈉(24.39 g, 160 mmol)，混合物加熱至 100°C 3 小時。冷卻後，產物加水磨製。過濾與洗滌後，產生 28.2 g, 93%。

8.2) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-二氟甲氧基-苯(中間物 30)：

取中間物 29(28.08 g, 93 mmol)依 6.1)詳細說明之製程轉化成中間物 30。矽膠層析後之產量：18.78 g, 59 %, 油狀物。

8.3) 1-(3-苯甲基硫基-2-二氟甲氧基-苯基)-哌啶-2-酮(中間物 31)：

取中間物 30(18.64 g, 54 mmol)依 7.2)詳細說明之製程轉化成中間物 31。產量：8.98 g, 46 %, 自正庚烷-乙酸乙酯(4 : 1)中結晶之固體

8.4) 2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯氯(中間物 32)

取中間物 31(1.563 g, 4.3 mmol)進行步驟 7.3 說明之化學反應。產量：1.25 g, 86 %, 自 MTBE-正庚烷(9 : 1)中結晶之固體。

8.5) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸甲酯(中間物 33)：

取中間物 32(1.25 g, 3.69 mmol)與中間物 9(1.39 g, 3.69 mmol)極類似 3.3)說明之製程進行偶合，形成中間物 33。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

8.6) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸(中間物 34)：

取中間物 33(2.09 g, 3.69 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 34。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

8.7) 5-氯-噻吩-2-羧酸 {((S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺三氟乙酸鹽：

取中間物 34(249 mg, 0.45 mmol)與 1-環丙基-哌啶二鹽酸鹽(96 mg, 0.48 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：274 mg, 79 %，無色非晶型固體。MS(ES^+)： $m/e = 660.3 / 662.4$ ，氣型態。

實例 9：1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-4-羧酸乙酯：

取中間物 34(258 mg, 0.467 mmol)與哌啶-4-羧酸乙酯(81 mg, 0.514 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：253 mg, 78 %，無色非晶型固體。
MS(ES^+)： $m/e = 691.1 / 693.2$ ，氣型態。

實例 10：1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-4-羧酸

取來自實例 9 之乙酯(1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟-甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-4-羧酸乙酯)(128 mg, 0.185 mmol)經 LiOH(222 μ l, 0.555 mmol, 2.5 N 水溶液), 於 THF/乙醇/水(2 ml, 1 ml, 0.5 ml)中處理。2.5 小時後, 使用 2 N HCl 調整反應至 pH=1-2, 再以 30 ml 水稀釋。產物自水層中結晶, 可以過濾分離。產量: 54 mg, 44 %, 無色結晶。
MS(ES^+): m/e = 663.4 / 665.4, 氣型態。



實例 11: 5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(3-甲基-[1,2,4]𫫇二唑-5-基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺：

取含來自實例 10 之 1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-4-羧酸(69 mg, 0.104 mmol)之 DMF(1 ml)與 DIPEA(91 μ l, 0.52 mmol)經 TBTU(35 mg, 0.109 mmol)與 HOAT(3 mg, 0.021 mmol)處理, 攪拌 2 分鐘後, 添加 N-羥基-乙胩(9 mg, 0.115 mmol)。續於室溫下攪拌 1.25 小時。然後於 110°C 下加熱反應混合物 2 小時。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量: 44 mg, 60 %, 無色非晶型固體。MS(ES^+): m/e = 701.2 / 703.2, 氣型態。



實例 12: 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氯-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-

丙基]-醯胺三氟乙酸鹽：

12.1) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-氯-5-氟-苯(中間物 35)：

取得自商品之 1,3-二溴-2-氯-5-氟-苯(25 g, 86.7 mmol)依 6.1) 說明之製程轉化成中間物 35。操作後殘留之固體(33 g)經矽膠使用正庚烷-乙酸乙酯(4:1)為溶離液層析。產量：16 g, 56%。

12.2) 1-(3-苯甲基硫基-2-氯-5-氟-苯基)-哌啶-2-酮(中間物 36)：

取中間物 35(4 g, 12.06 mmol)與哌啶-2-酮(1.434 g, 14.47 mmol)極類似步驟 1.6) 說明之製程進行偶合。經過操作後，油狀粗產物經矽膠層析法純化(正庚烷-乙酸乙酯 4:1)。

產量：1.8 g, 43 %

12.3) 2-氯-5-氟-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯氯(中間物 37)：

取中間物 36(1.8 g, 5.14 mmol)極類似 1.7) 說明之製程轉化成中間物 37。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

12.4) (S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸甲酯(中間物 38)：

取中間物 37(1.63 g, 5 mmol)與中間物 9(1.31 g, 5 mmol)極類似 3.3) 說明之製程進行偶合，形成中間物 38。粗產物

未再純化即用於下一個步驟。

12.5) (S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[(5-氟-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸(中間物 39)：

取中間物 38(1.10 g, 1.99 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 39。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

12.6) 5-氟-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽：

取中間物 39(300 mg, 0.56 mmol)與 1-甲基-哌啶(55.8 mg, 0.56 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：234 mg, 57 %，無色非晶型固體。MS(ES⁺)：m/e = 620.3

實例 13：5-氟-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-氯-5-氟-3-吡咯啶-1-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽

13.1) 1-(3-苯甲基硫基-2-氯-5-氟-苯基)-吡咯啶(中間物 40)：

取中間物 35(1 g, 3.02 mmol)、吡咯啶(0.257 g, 3.62 mmol)、Pd₂dba₃(55 mg, 0.06 mmol, 2 mol-%)、BINAP(75 mg, 0.12 mmol, 4 mol-%)與 NaOtBu(376 mg, 3.92 mmol)懸浮於 25 ml 無水脫氣甲苯中，於氰氣下回流 2 小時。完全轉化後，反應混合物冷卻，以 30 ml H₂O 與乙酸乙酯萃取純化。有機

層經硫酸鎂脫水，與蒸發，形成油狀物。產物未再純化即用於下一個步驟。

13.2) 2-氯-5-氟-3-吡咯啶-1-基-苯磺醯氯(中間物 41)：

取中間物 40(1.1 g, 3.42 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 41。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

13.3) (S)-2-(2-氯-5-氟-3-吡咯啶-1-基-苯磺醯基胺基)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯三氟乙酸鹽(中間物 42)：

取中間物 41(894 mg, 3 mmol)與中間物 9(788 mg, 3 mmol)極類似 3.3)說明之製程進行偶合，形成中間物 42。粗產物使用製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：0.23 g, 12%。

13.4) (S)-2-(2-氯-5-氟-3-吡咯啶-1-基-苯磺醯基胺基)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸(中間物 43)：

取中間物 42(230 mg, 0.44 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 43。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

13.5) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-氯-5-氟-3-吡咯啶-1-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽

取中間物 43(240 mg, 0.47 mmol)與 1-甲基-哌啶(47.1 mg, 0.47 mmol)極類似 3.5)說明之製程進行偶合。混合物經

製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：121 mg，37 %，無色非晶型固體。MS(ES⁺)：m/e = 592.1/594.1，氯型態。

實例 14：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽：

14.1) 1-(3-苯甲基硫基-2-氯-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 44)：

取中間物 35(35 g，313.6 mmol)與吡咯啶-2-酮(11.396 g，133.91 mmol)極類似步驟 1.6)說明之製程進行偶合。經過操作後，粗產物未再純化即使用。

14.2) 2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯氯(中間物 45)：

取中間物 44(3.0 g，9.44 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 45。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

14.3) (S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸甲酯(中間物 46)：

取中間物 45(2.647 g，9 mmol)與中間物 9(2.364 g，9 mmol)極類似 3.3)說明之製程進行偶合，形成中間物 46。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

14.4) (S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸(中間物 47)：

取中間物 46(4.6 g，8.84 mmol)極類似 3.4)說明之製程

轉化成中間物 47。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

14.5) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽：

取中間物 47(200 mg, 0.39 mmol)與 1-甲基-哌啶(39.6 mg, 0.39 mmol)極類似 3.5)說明之製程進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：70.4 mg, 26 %，無色非晶型固體。MS(ES^+)： $m/e = 588.2/590.2$ ，氣型態。

實例 15：5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-哌啶-1-基-丙基}-醯胺：

取中間物 47(150 mg, 0.3 mmol)與哌啶(25.5 mg, 0.3 mmol)極類似 3.5)說明之製程進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：14.5 mg, 7 %，無色非晶型固體。

MS(ES^+)： $m/e = 574.2/576.2$ ，氣型態

實例 16：5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[5-氯-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺三氟乙酸鹽：

16.1) 3-溴-5-氯-2-甲基-苯基胺(中間物 48)：

在含鐵粉(325 篩目, 2.25 g, 40.3 mmol)之 30 ml 水與 80 ml 異丙醇中添加含自商品取得之 1-溴-5-氯-2-甲基-3-硝

基-苯(3.04 g, 13 mmol)之 45 ml 異丙醇與 NH₄Cl(1.46 g, 27.3 mmol)。所得混合物於 110°C 下加熱 2 小時。蒸發排除大部份異丙醇後，以乙酸乙酯萃取水溶液 3 次。合併之有機層經水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

16.2) 1-(3-溴-5-氟-2-甲基-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 49)：

- a) 取含中間物 48(2.92 g, 14.3 mmol)之 DCM(23ml)與吡啶(1.5 ml, 18.59 mmol)經 4-氯-丁醯氯(1.6 ml, 14.3 mmol)之 DCM(7 ml)溶液處理，於室溫下攪拌 1.25 小時。反應混合物蒸發至乾，所得固體溶於 MTBE 與乙酸乙酯。以水與鹽水洗滌後，經硫酸鎂脫水，溶液過濾，與蒸發。產物於靜置時結晶(3.8 g)。
- b) 於氫氣下，分 3 份添加 KOtBu(1.47 g, 13.09 mmol)處理含 3.67 g(11.9 mmol)此產物之 DMF(40 ml)。於室溫下攪拌 1 小時後，混合物倒至 1N KHSO₄ 水溶液(150 ml)上，5 分鐘後加水(150 ml)。以 MTBE 萃取水溶液 3 次。合併之有機層經水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物經矽膠層析法純化。產量：1.728 g, 53%。

16.3) 1-(3-苯甲基硫基-5-氟-2-甲基-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 50)：

取中間物 49(1.714 g, 6.3 mmol)依 6.1)說明之製程轉化成中間物 50。操作後殘留之固體經矽膠使用正庚烷-乙酸乙

酯(45：1)為溶離液層析。產量：1.476 g，74%。

16.4) 5-氟-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯氯(中間物 51)：

取中間物 50(726 mg, 2.3 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 37。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

16.5) (S)-3-[(5-氟-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸甲酯(中間物 52)：

取中間物 51(873 mg, 2.3 mmol)與中間物 9(787 mg, 2.09 mmol)極類似 3.3)說明之製程轉化成中間物 52。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

16.6) (S)-3-[(5-氟-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙酸(中間物 53)：

取中間物 52(236 mg, 0.455 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 53。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

16.7) 5-氟-噻吩-2-羧酸 {((S)-2-[5-氟-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺三氟乙酸鹽：

取中間物 53(183 mg, 0.363 mmol)與 1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶(58 mg, 0.399 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化。冷

凍乾燥後之產量：217 mg，80%，無色非晶型固體。

MS(ES^+)： $m/e = 630.1, 632.1$ ，氯型態。

實例 17：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽

17.1) 1,3-二溴-2-二氟甲基-苯(中間物 54)：

取 2,6-二溴-苯甲醛(5.96 g, 22.5 mmol)(依 J. Org. Chem., 2003, 5384-5387 之說明製備)置入塗覆鐵弗龍之燒瓶中，溶於 DCM(200 ml)。慢慢添加 BAST(9.96 g, 45 mmol)，於室溫下攪拌反應混合物 6 小時。於冰冷卻下，慢慢添加反應混合物至激烈攪拌之飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(400 ml)中。1 小時後分層，水層經 DCM 萃取 3 次。合併之有機層經水洗滌 2 次。經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發至乾。粗產物未再純化即使用。

17.2) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-二氟甲基-苯(中間物 55)：

取中間物 54(7.25 g, 22.75 mmol)依 6.1)說明之製程轉化成中間物 55。操作後殘留之固體經矽膠使用正庚烷-乙酸乙酯為溶離液層析。產量：2.035 g, 27%(2 個步驟)。

17.3) 1-(3-苯甲基硫基-2-二氟甲基-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 56)：

取中間物 55(2.008 g, 6.1 mmol)與吡咯啶-2-酮(0.623

g, 7.32 mmol)極類似步驟 1.6)說明之製程進行偶合。經過操作後，油狀粗產物靜置一夜後結晶，使用 MTBE 磨製。產量：1.216 g, 60 %

17.4) 2-二氟甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯氯(中間物 57)：

取中間物 56(1.2 g, 14.4 mmol)極類似 1.7)說明之製程轉化成中間物 57。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

17.5) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-二氟甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙酸甲酯(中間物 58)：

取中間物 57(1.58 g, 2.88 mmol)與中間物 9(1.085 g, 2.88 mmol)極類似 3.3)說明之製程進行偶合，形成中間物 58。粗產物經矽膠層析純化。產量：138 mg, 9%。

17.6) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-二氟甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙酸(中間物 59)：

取中間物 58(138 mg, 0.257 mmol)極類似 3.4)說明之製程轉化成中間物 59。粗產物未再純化即用於下一個步驟。

17.7) 5-氯-噻吩-2-羧酸[(S)-2-[2-二氟甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺三氟乙酸鹽：

取中間物 59 粗產物(270 mg)與 1-甲基-哌啶(32 μl,

0.283 mmol)極類似 3.5)說明之製程，使用 DMF 作為溶劑進行偶合。混合物經製備性 HPLC 純化 2 次。冷凍乾燥後之產量：63 mg，34 % (2 個步驟)，無色非晶型固體。
 $\text{MS}(\text{ES}^+)$ ：m/e = 604.0/606.1，氣型態。

實例 18：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-乙基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

18.1) 2-(3-溴-2-乙基-苯基)-吡啶(中間物 60)：

於室溫與氫氣下滴加 iPrMgCl 之溶液 (16.50 ml, 2M THF 溶液, 33 mmol.) 至中間物 4 (7.92 g, 30 mmol) 中後，於 65°C 下加熱 1.5 小時。經由針筒添加混合物至冷卻至 0°C 且於氫氣下之含無水 ZnCl₂ (4.1 g, 30 mmol) 之無水 THF 溶液 (15 mL) 中。所得懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後添加 2-溴-吡啶 (2.87 ml, 30 mmol) 與 PdCl₂*dppf (1.22 g)，混合物回流 2 小時。小心添加 5% 檸檬酸溶液 (150 mL) 中止反應混合物之反應，以乙酸乙酯萃取 (2 x 200 ml)。有機層依序經 5% 檸檬酸溶液 (150 ml) 與鹽水洗滌 (150 ml)，經硫酸鈉脫水，過濾，減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯/環己烷溶離，產生 4.7 g (60 %) 標題化合物之無色油狀物。

18.2) 2-乙基-3-吡啶-2-基-苯磺醯氯(中間物 61)：

在含中間物 60 (17.94 g, 68.46 mmol) 之無水 THF (120 ml) 溶液中，於 -78°C 與氫氣下滴加 n-BuLi (2.5 M, 30.12 ml，

75.31 mmol)，其滴加速度應避免溫度上升超過-60°C。於-78°C下1小時後，以SO₂處理反應混合物，於室溫下以戊烷稀釋，過濾，以戊烷洗滌，產生17.3 g相應亞礦酸鋰，並存放在氬氣下，產量：99%。

於室溫及氬氣下，在含亞礦酸鋰(1.09 g，4.30 mmol)之DCM(20ml)溶液中分批添加NCS(0.75 g，5.59 mmol)。於室溫下1.5小時後，以醚(100 ml)稀釋反應混合物，依序以水(40 ml)與鹽水(40 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，減壓蒸發。粗產物經矽膠快速層析法。使用醚/戊烷之0至100%醚溶液溶離，產生0.936 g中間物61之黃色油狀物，產量：77%。

18.3) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-乙基-3-吡啶-2-基-苯-礦醯基胺基)-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

取5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-胺基-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺(中間物3)(95 mg，0.287 mmol)溶於2 ml DCM與DIPEA(151 μl，0.861 mmol)。慢慢添加含中間物61(81 mg，0.287 mmol)之2 ml DCM，攪拌反應1.5小時。然後蒸發溶液至乾，經製備性HPLC純化。冷凍乾燥後，得到標題化合物之無色非晶型固體。產物溶於20 ml水，添加150 μl 4N HCl之二噁烷溶液。溶液再度冷凍乾燥。產量：77 mg，44%。MS(ES⁺)：m/e = 577.1 / 579.1，氯型態。

實例 19：5-氯-塞吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(1-氧-吡啶-2-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺

取實例 18 之 5-氯-塞吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-乙基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基-胺基)-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽(34 mg, 0.055 mmol)溶於 DCM(2 ml), 以 2 N NaOH 水溶液萃取 2 次。分離有機層，以 MCPBA(27 mg, 0.11 mmol)攪拌處理 17 小時。然後以 DCM(20 ml)稀釋混合物，以飽和 NaHCO_3 水溶液(10 ml)萃取 5 次。合併之水層經 DCM 洗滌。合併之有機層經 1N NaOH 水溶液萃取 4 次(10 ml)。合併之水層使用 2 N HCl 酸化(pH ~1)，以 DCM 萃取 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾，蒸發。粗產物再經製備性 HPLC 純化與冷凍乾燥。產量：23 mg, 71%。

$\text{MS}(\text{ES}^+)$: $m/e = 593.2 / 595.2$, 氣型態。

實例 20：5-氯-塞吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-乙基-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺：

20.1)2-(3-苯甲基硫基-2-乙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氫環戊烷(中間物 62)：

取含中間物 5(10 g, 32.6 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氫環戊烷](11.6 g, 45.6 mmol)與 KOAc(12.8 g, 130.2 mmol)之 DMSO(35 ml)混合物於氬氣與

室溫下攪拌 15 分鐘，然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})(1.2 \text{ g}, 1.63 \text{ mmol})$ ，於 110°C 下加熱混合物 2.5 小時。冷卻至 RT 後，以乙酸乙酯(300 ml)稀釋混合物，以水($2\times 400\text{ml}$)與鹽水(200 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法，使用醚/戊烷之 0 至 5% 醚溶液溶離，產生 8 g 標題化合物，產率 = 77%，黃色油狀物。

20.2) 3-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(中間物 63)：

於 0°C 與氫氣下，在含 3-溴-吡啶-2-醇($2.06 \text{ g}, 11.5 \text{ mmol}$)之 DMF(10 ml)溶液中分批添加 $\text{NaH}(60\%, 0.50 \text{ g}, 12.64 \text{ mmol})$ 。30 分鐘後，滴加甲基碘($0.79 \text{ ml}, 12.64 \text{ mmol}$)，於室溫下攪拌反應混合物 15 小時。以乙酸乙酯(100 ml)稀釋混合物，以水($2\times 200\text{ml}$)與鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯/環己烷之 0 至 50% 乙酸乙酯溶液溶離，產生 0.92g 中間物 63，產率 = 42%，黃色油狀物。

20.3) 3-(3-苯甲基硫基-2-乙基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(中間物 64)：

取含中間物 63($0.9 \text{ g}, 4.79 \text{ mmol}$)、中間物 62($1.69 \text{ g}, 4.79 \text{ mmol}$)與 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}(4.53 \text{ g}, 14.36 \text{ mmol})$ 之水(1.0 ml)與 DMSO(10 mL)混合物於室溫與氫氣下攪拌 15 分鐘。然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})(0.175, 0.24 \text{ mmol})$ ，於 110°C 下攪拌混合物 3 小時。冷卻至 RT 後，以乙酸乙酯(200 ml)稀釋混合物，

以水(2x 300ml)與鹽水(200 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯 / 環己烷之 0 至 50% 乙酸乙酯溶液溶離，產生 1.09 g 中間物 64 之綠色油狀物，產率 = 68%。

20.4) 3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-乙基-苯磺醯氯(中間物 65)：

取中間物 62(79 mg, 0.235 mmol)溶於 3 ml DCM，以水(21 μ l, 1.175 mmol)、AcOH(67 μ l, 1.175 mmol)與 SO_2Cl_2 (95 μ l, 1.175 mmol)依據 1.7)製程處理。經硫酸鎂脫水後，蒸發至乾，中間物 65 粗產物未再純化即用於下一個步驟。

20.5) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-乙基-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺：

取 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-胺基-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺，中間物 3(78 mg, 0.235 mmol)溶於 3 ml DCM/1,4-二噁烷(1 : 1)與 DIPEA(164 μ l, 0.94 mmol)。慢慢添加含中間物 65(82 mg, 0.235 mmol)之 1.5 ml DCM，攪拌反應 2 小時。溶液蒸發至乾，經製備性 HPLC 純化。冷凍乾燥後，得到標題化合物之無色非晶型固體。產量：35 mg, 23 % MS(ES^+) : m/e = 641.1 / 643.1，氯型態。

實例 21：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯磺醯基胺基]-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

21.1) 3-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(中間物 63)，大規模製法：

在 0°C 之含 3-溴-吡啶-2-醇(10 g, 57.47 mmol)之 DMF(100 ml)溶液中，於氮氣下分批添加 NaH(60%, 2.52 g, 63.22 mmol)。30 分鐘後，滴加甲基碘(4.29 ml, 68.97 mmol)，於室溫下攪拌反應混合物 15 小時。以乙酸乙酯(100 ml)稀釋混合物，以水(2x 200 ml)與鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物未再純化即用於步驟 21.5)。

21.2) 2,6-二溴-甲氧基-苯(中間物 66)

在 0°C 之含 2,6-二溴-苯酚(30 g, 119.09 mmol)之 DMF(160 ml)溶液中，於氮氣下分批添加 NaH(60%, 5.72 g, 142.91 mmol)。30 分鐘後，滴加甲基碘(7.78 ml, 125.05 mmol)，於室溫下攪拌反應混合物 4 小時。以乙酸乙酯(100 ml)稀釋混合物，以水(2x 200 ml)與鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法純化(溶離液：AcOEt/環己烷 1/4)。產量：29.08 g, 92 %

21.3) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-甲氧基-苯(中間物 67)：

取中間物 66(42 g, 157.94 mmol)類似 6.1)說明之製程轉化成中間物 67。添加 150 ml H_2O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸

發至乾，產物經矽膠層析法純化(環己烷/乙酸乙酯 100/0 至 4/1)。

產量：45 g，92 %

21.4) 2-(3-苯甲基硫基-2-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氫環戊環(中間物 68)：

取含中間物 67(5 g, 16.17 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氫環戊環](5.75 g, 22.64 mmol)與 KOAc(6.35 g, 64.68 mmol)之 DMSO(100 ml)混合物於室溫與氮氣下攪拌 15 分鐘。然後添加 PdCl₂(dppf)(0.66 g, 0.81 mmol)，於 110°C 下加熱混合物 16 小時。冷卻至 RT 後，以乙酸乙酯(300 ml)稀釋混合物，以水(2x 400 ml)與鹽水(200 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水，與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法純化(以環己烷/乙酸乙酯之 0 至 5 %乙酸乙酯溶液溶離)。產量：5.24 g，91%。

21.5) 3-(3-苯甲基硫基-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(中間物 69)

取含來自步驟 21.1 之中間物 63(1.58 g, 8.42 mmol)、中間物 68(3 g, 8.42 mmol)與 Ba(OH)₂·8H₂O(7.97 g, 25.26 mmol)之水(1.82 ml)與 DMSO(17 ml)混合物於室溫與氮氣下攪拌 15 分鐘。然後添加 PdCl₂(dppf)(0.344 g, 0.42 mmol)，於 110°C 下加熱混合物 4 小時。冷卻至 RT 後，以乙酸乙酯(200 ml)稀釋混合物，以水(2x 300 ml)與鹽水(200 ml)洗滌，

經硫酸鈉脫水，與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法純化。以 DCM/MeOH 之 0 至 2% MeOH 溶液溶離，產生 0.812 g，產率 = 29 % 中間物 69。

21.6) 2-甲氧基-3-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯
礦醯氯與 3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-
甲氧基-苯礦醯氯(中間物 70a 與 70b 之混合物)

取中間物 69(1.497 g, 4.44 mmol)溶於 20 ml DCM，以水(0.32 ml, 17.74 mmol)、AcOH(1.27 ml, 22.18 mmol)與 SO₂Cl₂(1.44 ml, 17.74 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後，於室溫下攪拌 20 分鐘。反應再冷卻回 0°C。添加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌。經硫酸鈉脫水與蒸發至乾，產生 1.39 g(產率 92%)中間物 70a 與 70b 之混合物粗產物(比例：3 : 7)，其未再純化即用於下一個步驟。

21.7) (S)-2-[3-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯礦醯基-胺基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸甲基酯與(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯礦醯基-胺基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸甲酯(中間物 71a 與 71b 之混合物)：

取得自步驟 21.6)之中間物混合物(1.28 g, 3.68 mmol)依 3.3 說明之製程轉化成標題化合物。混合物減壓蒸發，經矽膠層析法純化；以 DCM/戊烷之 0 至 10% DCM 溶液溶離。

中間物呈 2:3 混合物(71a/71b)用於下一個步驟。

21.8) (S)-2-[3-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氨基-苯磺醯基-氨基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸與(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氨基-苯磺醯基氨基]-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸(中間物 72a 與 72b 之混合物)：

取得自 21.7)之中間物混合物(1.31 g, 2.28 mmol)溶於 20 ml 二噁烷，添加 NaOH 水溶液(1 N)(4.57 ml, 4.57 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時後，添加 HCl 水溶液(1N)(9 ml)，蒸發溶劑，添加乙酸乙酯與正丁醇。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。固體與二異丙醚磨製，並過濾。產量：1.28 g(100%) 粗產物。該中間物呈 2:3 混合物(72a/72b)用於下一個步驟。

21.9) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(5-氯-1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氨基-苯磺醯基氨基]-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

取得自 21.8 之混合物(400 mg, 0.71 mmol)溶於 20 ml DCM，依序添加 N-環丙基哌啶(278 mg, 0.79 mmol)、DIPEA(0.56 ml, 3.21 mmol)與 TBTU(252 mg, 0.79 mmol)。於室溫下攪拌 16 小時後，蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化(以 DCM/甲醇之 0 至 10% 甲醇溶液溶離)。蒸發溶劑後所得兩份固體分別溶於 DCM，然後添加 HCl(2 M)之 Et₂O 溶液(5 ml)，蒸發溶劑，產生無色粉末。

產量：302 mg，60%。(標題化合物), MS(ES⁺)：m/e = 668。與 94 mg，20 % (5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯磺醯基胺基]-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽)。

實例 22：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺二鹽酸鹽

22.1) 3-(3-溴-2-甲基-苯基)-吡啶(中間物 73)：

取(3-溴-2-甲基苯基)二羥硼酸(3 g, 13.96 mmol)與 3-溴吡啶(2.69 ml, 27.92 mmol)於甲苯(24 ml)中於氳氣下攪拌後，添加 Na₂CO₃(5.18 g, 48.86 mmol)與 Pd(PPh₃)₄(161 mg, 0.14 mmol)，反應加熱至 110°C 48 小時。蒸發溶劑後，添加乙酸乙酯。有機層經寅氏鹽過濾後，以水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，所得產物未再純化即用於步驟 22.2。產量：3.01 g, 87 %

22.2) 3-(3-苯甲基硫基-2-甲基-苯基)-吡啶(中間物 74)：

取含中間物 73(3 g, 12.09 mmol)之二噁烷溶液(50 ml)於氳氣下攪拌後，添加 DIPEA(3.82 ml, 24.18 mmol)、xantphos(0.42 g, 0.73 mmol)與 Pd₂(dba)₃(0.33 g, 0.36 mmol)，反應加熱至 100°C。慢慢添加苯基-甲硫醇(1.56 ml, 13.3 mmol)，攪拌反應 16 小時。添加 150 ml H₂O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸

鈉脫水，蒸發至乾所得化合物未再純化即用於步驟 22.3。

22.3) 2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯氯(中間物 75)：

取中間物 74(1.33 g , 3.19 mmol)溶於 20 ml DCM，以水(0.23 ml , 12.76 mmol)、AcOH(0.91 ml , 15.95 mmol)與 SO₂Cl₂(1.03 ml , 12.76 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C。添加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌。經硫酸鈉脫水與蒸發至乾，產生 1.3 g 中間物 75 粗產物，未再純化即用於下一個步驟。

22.4) (S)-2-第三丁氧羰基氨基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸甲酯(中間物 8)：

取自商品取得之(S)-3-氨基-2-第三丁氧羰基氨基-丙酸(BOC-Dap-OH)(18.09 g , 88.56 mmol)一起與 N-羥基-琥珀醯亞胺(16.99 g , 147.61 mmol)與 N,N'-二異丙基碳化二亞胺(11.43 ml , 73.8 mmol)懸浮於 100 ml DCM 中，然後慢慢添加含 5-氯-噻吩-2-羧酸(12 g , 73.8 mmol)與 DIPEA(25.51 ml , 147.61 mmol)之 60 ml DCM。於室溫下攪拌混合物 2 小時後，冷卻至 0°C，添加 TMS-重氮甲烷。於室溫下攪拌反應 2 小時。添加 HCl 溶液(0.5 M)，分離有機層，以 H₂O 洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。所得固體與二異丙基醚磨製 16 小時，過濾，以二異丙基醚洗滌，於 60°C 下真空乾燥。得到 24.4 g 粗產物，未再純化即可使用。

22.5) (S)-2-胺基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-丙酸甲酯鹽酸鹽(中間物 76)：

取 33 g(110.24 mmol)來自步驟 22.4)之中間物 8 溶於 600 ml 乙酸乙酯，添加 250 ml HCl(2N 乙醚溶液)。於室溫下攪拌 20 小時後，過濾反應，固體減壓乾燥。

22.6) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-(2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-丙酸甲酯(中間物 77)：

取中間物 75(0.85 g, 3.17 mmol)溶於 10 ml DCM 與 TEA(1.55 ml, 11.11 mmol)。於 0°C 下慢慢添加中間物 76(876 mg, 3.33 mmol)之 10 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。溶液蒸發至乾後，經矽膠層析法純化(環己烷/AcOEt 之 0% 至 100%AcOEt 溶液)。產量：589 mg, 38%

22.7) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-(2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-丙酸(中間物 78)：

取中間物 77(589 mg, 1.19 mmol)溶於 20 ml THF，添加氫氧化鈉(1N 水溶液)(2.38 ml, 2.38 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時後，添加 HCl 1 N(2 ml)，蒸發溶劑，添加 DCM。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。固體與二異丙醚磨製，並過濾。得到 550 mg(產量：96%)粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

22.8) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-(2-

甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺二鹽酸鹽：

取中間物 78(202 mg, 0.42 mmol)溶於 10 ml DCM，依序添加 N-環丙基哌啶(105 mg, 0.84 mmol)及 DIPEA(0.29 ml, 1.68 mmol)與 TBTU(202 mg, 0.63 mmol)。於室溫下攪拌 1 小時後，溶液蒸發至乾，經矽膠層析法純化(以 DCM/甲醇之 0 至 10% 甲醇溶液溶離)。蒸發溶劑後所得固體溶於 DCM，添加 HCl 2M 之 Et₂O 溶液(5 ml)。蒸發溶劑。產量：163 mg, 59%。MS(ES⁺)：m/e = 588。

實例 23：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

23.1) 4-(3-苯甲基硫基-2-甲氧基-苯基)-吡啶(中間物 79)：

取含吡啶-4-基二羥硼酸(3.85 g, 18.77 mmol)、中間物 67(5.81 g, 18.77 mmol)與 Ba(OH)₂*8H₂O(11.84 g, 37.55 mmol)之水(4.06 ml)與 DMSO(37 ml)於室溫與氬氣下攪拌 15 分鐘。然後添加 PdCl₂(dppf)(0.69 g, 0.94 mmol)，混合物於 110°C 下加熱 6 小時。冷卻至 RT 後，以乙酸乙酯(200 ml)稀釋混合物，以水(2 x 300 ml)與鹽水(200 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾。粗產物經矽膠層析法純化。以環己烷/乙酸乙酯之 0 至 20% 乙酸乙酯溶液溶離，產生 2.73 g，產率 = 47%。

23.2) 2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯氯(中間物 80)：

取中間物 79(2.28 g, 7.42 mmol)溶於 20 ml DCM, 以水(0.53 ml, 29.67 mmol)、AcOH(2.12 ml, 37.08 mmol)與 SO₂Cl₂(2.4 ml, 29.67 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C，添加水(10 ml)中止反應。水溶液經 DCM(3x)萃取，合併之有機層經冷水洗滌。經硫酸鈉脫水與蒸發至乾，產生 2.3 g(產率 92%)中間物 80 粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

23.3) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基胺基)-丙酸甲酯(中間物 81)

取中間物 80(1.2 g, 4.25 mmol)依 3.3)說明之製程轉化成中間物 81。混合物減壓蒸發，經矽膠層析法純化，以 DCM/戊烷之 0 至 10% DCM 溶液溶離。中間物直接用於下一個步驟。

23.4) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基胺基)-丙酸(中間物 82)：

取中間物 81(1.08 g, 2.12 mmol)溶於 20 ml THF，添加氫氧化鈉(1 N 水溶液)(4.24 ml, 4.24 mmol)。於室溫下攪拌 16 小時後，添加 1 N HCl(9 ml)，蒸發溶劑，添加正丁醇。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。1.05 g(產量：99%)粗產物。該中間物直接用於下一個步驟。

23.5) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

取中間物 82(170 mg, 0.34 mmol)溶於 10 ml DCM, 依序添加 N-環丙基哌啶(134 mg, 0.38 mmol)、DIPEA(0.27 ml, 1.54 mmol)與 TBTU(121 mg, 0.38 mmol)。於室溫下攪拌 16 小時後，蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化(以 DCM/甲醇之 0 至 10% 甲醇溶液溶離)。蒸發溶劑後所得固體溶於 DCM，添加 HCl 2M Et₂O 溶液(5 ml)，蒸發溶劑，產生白色粉末。產量：112 mg, 50 % MS(ES⁺)：m/e = 604。

實例 24：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

24.1) 1-苯甲基硫基-3-溴-2-甲基-苯(中間物 83)：

取含 2,6-二溴甲苯(20 g, 100 mmol)之二噁烷溶液(160 ml)於氮氣下攪拌。然後添加 DIPEA(30.9 ml, 160 mmol)、xantphos(2.77 g, 4.8 mmol)與 Pd₂(dba)₃(2.4 g, 2.4 mmol)，反應加熱至 100°C。慢慢添加苯基-甲硫醇(9.4 ml, 80 mmol)，攪拌反應 6 小時。添加 150 ml H₂O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，產物經矽膠層析法純化。

產量：17 g, 72 %

24.2) 1-(3-苯甲基硫基-2-甲基-苯基)- 吡咯啶-2-酮(中間物 84)：

於氮蒙氣下，取中間物 83(7 g, 23.87 mmol)、吡咯啶-2-酮(4.06 g, 47.74 mmol)、CuI(909 mg, 4.77 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(10.28 ml, 95.49 mmol)與 K₂CO₃(7.25 g, 52.52 mmol)懸浮於甲苯(10 ml)，加熱至 110°C 16 小時。冷卻至 RT 後，添加 100 ml 水中止反應混合物之反應，以乙酸乙酯萃取(3 次)。合併有機層，以水與飽和 NaCl 水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾，經矽膠層析法純化。

產量：6.55 g, 91 %

24.3) 2-甲基-3-(吡咯啶-2-酮)-苯磺醯氯(中間物 85)：

取中間物 84(6.52 g, 21.93 mmol)溶於 22 ml DCM，以水(1.58 ml, 87.71 mmol)、AcOH(6.27 ml, 109.64 mmol)與 SO₂Cl₂(7.11 ml, 87.71 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C，添加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌，經硫酸鈉脫水與蒸發至乾，產生中間物 85 粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

24.4) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙酸甲酯(中間物 86)：

取中間物 76(3.46 g, 11.59 mmol)溶於 25 ml DCM 與 TEA(8.49 ml, 61.03 mmol)。於 0°C 下慢慢添加中間物

85(3.34 g, 12.21 mmol)之 20 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。然後蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化。產量：5.69 g, 93 %

24.5) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙酸(中間物 87)：

取中間物 86 溶於 20 ml THF，添加氫氧化鈉(1N 水溶液)(38.16 ml, 38.16 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時後，反應混合物經乙醚萃取，添加 1 N HCl(38.16 ml, 38.16 mmol)至水層中。水層經正丁醇萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。得到 8.28 g 粗產物，未再純化即用於步驟 24.6。

24.6) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

取中間物 87(802 mg, 1.65 mmol)溶於 10 ml DCM，依序添加 N-甲基哌啶(0.73 ml, 6.60 mmol)、DIPEA(0.55 ml, 3.3 mmol)與 TBTU(636 mg, 1.98 mmol)。於室溫下攪拌 1 小時後，溶液蒸發至乾，經矽膠層析法純化。化合物溶於 DCM，添加 HCl(2 M 乙醚溶液(5 ml))，蒸發溶劑，產生白色粉末。產量：651 mg, 70%。MS(ES⁺)：m/e = 568。

實例 25：5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-[4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯磺醯基氨基]-3-側氧基-丙

基}-醯胺鹽酸鹽：

25.1) (S)-2-第三丁氧羧基氨基-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-丙酸(中間物 88)：

取中間物 8(15 g, 41.34 mmol)溶於 800 ml THF，添加氫氧化鈉(1 N 水溶液)(82.68 ml, 82.68 mmol)。於室溫下攪拌 5 小時後，以 DCM 萃取反應混合物，以 HCl(0.2M)、水與鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。得到 13.4 g(產率 = 93%)粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

25.2) [(S)-1-{{[(5-氯-噻吩-2-羧基)-氨基]-甲基}-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-側氨基-乙基]-胺甲酸第三丁酯(中間物 89)：

取中間物 88(13.4 g, 38.42 mmol)溶於 200 ml DCM，依序添加 N-甲基哌啶(8.52 ml, 76.83 mmol)、DIPEA(26.77 ml, 153.67 mmol)與 TBTU(18.5 g, 57.63 mmol)。於室溫下攪拌 16 小時後，溶液蒸發至乾，經矽膠層析法純化。產量：13.05 g, 79%。

25.3) (5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-氨基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺二鹽酸鹽(中間物 90)：

取 13.05 g(30.28 mmol)中間物 89 溶於 300 ml 乙酸乙酯，添加 60 ml HCl(2 N 乙醚溶液)。於室溫下攪拌 5 小時後，反應過濾，固體減壓乾燥。產率 = 9.78 g, 80 %，無色粉末。

25.4) 5-氯-噻吩-2-羧酸 { (S) -3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-[4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺鹽酸鹽：

取中間物 90(0.2 g, 0.5 mmol)溶於 10 ml DCM 與 TEA(0.35 ml, 2.5 mmol)。於 0°C 下慢慢添加含自商品取得之 4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯磺醯氯(130 mg, 0.47 mmol)之 5 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。然後蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化。化合物溶於 DCM，添加 HCl(2 M 乙醚溶液(500 ml))，蒸發溶劑至乾。

產量：175.7 mg, 58 %，無色固體。MS(ES^+)：m/e = 568。

實例 26：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -2-[3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺：

取中間物 90(0.2 g, 0.5 mmol)與自商品取得之磺醯氯(0.122 g, 0.47 mmol)依極類似 25.4)說明之製程偶合。產量：105 mg, 39 %，無色固體。MS(ES^+)：m/e = 553。

實例 27：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -2-[3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

取中間物 90(0.202 g, 0.5 mmol)與自商品取得之磺醯氯(0.122 g, 0.47 mmol)依極類似 25.4)說明之製程偶合。產量：220.7 mg, 76 %，無色固體。MS(ES^+)：m/e = 553。

實例 28：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-4-氧化物-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

取 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-4-氧化物-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽(156 mg, 0.27 mmol)溶於 2 ml DCM，添加 m-CPBA(92.3 mg, 0.41 mmol)。於室溫下攪拌 30 分鐘後，添加 HCl(2M 乙醚溶液)(過量)。過濾無色固體。

產量：105 mg, 66%。MS(ES⁺)：m/e = 584。

實例 29：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡唑-1-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

29.1) 2-甲基-3-溴-苯磺醯氯(中間物 91)：

取中間物 83(3.5 g, 11.94 mmol)溶於 100 ml DCM，以水(0.86 ml, 47.74 mmol)、AcOH(3.41 ml, 59.68 mmol)與 SO₂Cl₂(3.87 ml, 47.74 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C。添加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌，經硫酸鈉脫水與蒸發至乾，產生 3.2 g 中間物粗產物，其未再純化即用於下一個步驟。

29.2) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-溴-1-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺(中間物

92) :

取中間物 90(5 g, 12.38 mmol)溶於 50 ml DCM 與 TEA(6.03 ml, 43.34 mmol)。於 0°C 下慢慢添加中間物 91(3.17 g, 11.76 mmol)之 20 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。然後蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化。產量：5.6 g, 80 %

29.3) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡唑-1-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

於氮蒙氣下，於密封試管中，取中間物 92(0.5 g, 0.89 mmol)、吡唑(54.3 mg, 0.8 mmol)、CuI(16.9 mg, 0.09 mmol)、L-脯胺醇(20 μl, 0.18 mmol)與 K₂CO₃(0.245 g, 1.77 mmol)懸浮於 DMSO(10 ml)，加熱至 140°C 2 天。冷卻至 RT 後，添加 100 ml 水中止反應混合物之反應，以乙酸乙酯萃取(3 次)。合併有機層以水與飽和 NaCl 水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾，經矽膠層析法純化。化合物溶於 DCM，添加 HCl(2 M Et₂O 溶液(5 ml))，蒸發溶劑，產生無色粉末。產量：25 mg, 5 % MS(ES⁺) : m/e = 551。

實例 30：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2,6-二氯-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

30.1) 1-(3-溴-2,4-二氟-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 93)：

取 1,3-二溴-2,4-二氟-苯(5 g, 18.5 mmol)與吡咯啶-2-

酮(1.56 g, 18.5 mmol)之二噁烷溶液(160 ml)於氮氣下攪拌。添加 Cs_2CO_3 (7.19 g, 22 mmol)、xantphos(1.27 g, 2 mmol)與 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.675 g, 0.5 mmol)，反應加熱至 85°C 16 小時。添加 150 ml H_2O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，產物經矽膠層析法純化(乙酸乙酯/環己烷之 0 至 20% 乙酸乙酯溶液)。產量：1 g, 20 %

30.2) 1-(3-苯甲基硫基-2,4-二氟-苯基)- 吡咯啶-2-酮(中間物 94)：

取中間物 93(1 g, 3.62 mmol)之二噁烷溶液(30 ml)於氮氣下攪拌。添加 DIPEA(1.26 ml, 7.24 mmol)、xantphos(0.126 g, 0.22 mmol)與 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.099 g, 0.11 mmol)，反應加熱至 100°C 。慢慢添加苯基-甲硫醇(0.41 ml, 3.44 mmol)，攪拌反應 3 小時。添加 150 ml H_2O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，產物經矽膠層析法純化。

產量：0.5 g, 30 %

30.3) 2,6-二氟-3-(吡咯啶-2-酮)-苯磺醯氯(中間物 95)：

取中間物 94(0.5 g, 1.57 mmol)溶於 22 ml DCM，以水(0.11 ml, 6.26 mmol)、 AcOH (0.45 ml, 7.83 mmol)與 SO_2Cl_2 (0.51 ml, 6.26 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C ，添

加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾。中間物粗產物未再純化即用於下一個步驟。

30.4) 5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2,6-二氟-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

取中間物 90(0.666 g, 1.65 mmol)溶於 20 ml DCM 與 TEA(0.8 ml, 5.77 mmol)中。於 0°C 下慢慢添加中間物 95(0.463 mg, 1.57 mmol)之 5 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。然後蒸發溶液至乾，經矽膠層析法純化。化合物溶於 DCM，添加 HCl(2M 乙醚溶液(5 ml))，蒸發溶劑至乾。產量：231 mg, 23 %，無色固體。MS(ES⁺)：m/e = 590。

實例 31：5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氟-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

31.1) 3-溴-2-氟-苯基胺(中間物 96)：

添加 1-溴-2-氟-3-硝基-苯(3 g, 13.64 mmol)、鐵(2.28 g, 40.91 mmol)、水(34.39 ml, 1909 mmol)與乙酸(11.7 ml, 204.55 mmol)至乙醇(60 ml)中，加熱至回流 2 小時。反應混合物經寅氏鹽過濾與蒸發。加水，添加 2 N NaOH 調整溶液呈鹼性後，以 DCM 萃取。有機層經水與鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，得到粗產物，未再純化即可使用。產

量：1.46 g，56 %

31.2) N-(3-溴-2-氟-苯基)-4-氯-丁醯胺(中間物 97)：

在含中間物 96(1.45 g, 7.66 mmol)與 Na₂HPO₄(2.17 g, 15.33 mmol)之 CHCl₃(15 ml)溶液中，於室溫下慢慢添加 4-氯丁醯氯(1.08 g, 7.66 mmol)。攪拌反應 16 小時，加水中止反應，以 DCM 萃取。有機層經水與鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，蒸發至乾。黃色粉末與二異丙醚磨製，並過濾。產量：1.81 g，80 %(無色固體)

31.3) 1-(3-溴-2-氟-苯基)-吡咯啶-2-酮(中間物 98)：

於室溫下添加鈉(1.1 g, 47.93 mmol)至乙醇(20 ml)中。完全轉化後，慢慢添加含中間物 97 之乙醇溶液(20 ml)，攪拌反應 30 分鐘。反應混合物經濃 HCl 中和，蒸發至乾。加水(100 ml)，水層經乙酸乙酯萃取(3 次)。合併有機層，以水與飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，得到粗產物，未再純化即可使用。

產量：1.48 g，93 %(無色固體)。

31.4) 1-(3-苯甲基硫基-2-氟-苯基)- 吡咯啶-2-酮(中間物 99)：

取含中間物 98(1.48 g, 5.73 mmol)之二噁烷溶液(50 ml)於氫氣下攪拌。添加 DIPEA(2 ml, 11.47 mmol)、xantphos(0.2 g, 0.34 mmol)與 Pd₂(dba)₃(0.157 g, 0.17 mmol)，反應加熱

至 100°C。慢慢添加苯基-甲硫醇(0.64 ml, 5.45 mmol),攪拌反應 1 小時。添加 50 ml H₂O 中止反應。以乙酸乙酯萃取(3 次)後，合併之有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾，產物經矽膠層析法純化。

產量：0.97 g, 56%。

31.5) 2-氟-3-(吡咯啶-2-酮)-苯磺醯氯(中間物 100)：

取中間物 99(0.3 g, 1 mmol)溶於 10 ml DCM, 以水(0.07 ml, 3.98 mmol)、AcOH(0.28 ml, 4.98 mmol)與 SO₂Cl₂(0.32 ml, 3.98 mmol)於 0°C 下處理。於 0°C 下攪拌 5 分鐘後及於室溫下攪拌 20 分鐘後，反應冷卻回到 0°C 添加 10 ml 水中止反應。水溶液經 DCM 萃取(3 次)，合併之有機層經冷水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發至乾。中間物粗產物未再純化即用於下一個步驟。

31.6) 5-氟-噁吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氟-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

取中間物 90(0.42 g, 1.04 mmol)溶於 10 ml DCM 與 TEA(0.51 ml, 3.64 mmol)。於 0°C 下慢慢添加含中間物 100(0.274 g, 0.99 mmol)之 5 ml DCM 溶液，攪拌反應 16 小時。蒸發溶液至乾後，經矽膠層析法純化。化合物溶於 DCM，添加 HCl(2M 乙醚溶液(500 ml))，蒸發溶劑至乾。產量：0.429 g, 68 %，無色固體。MS(ES⁺)：m/e = 572。

實例 32：5-氯-塞吩-3-羧酸 [(S)-3-(4-二氟亞甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽：

32.1) 2-(3-溴-2-甲基-苯基)-吡啶(中間物 101)：

於室溫與氫氣下，滴加 i-PrMgCl 溶液(27.49 ml, 2M THF 溶液, 55 mmol)至含自商品取得之 1,3-二溴-2-甲基-苯(12.5 g, 50 mmol)，於 65°C 下加熱 1.5 小時。經由針筒添加混合物至含無水 ZnCl₂(6.83 g, 50 mmol)之無水 THF (20 ml)懸浮液中，於氫氣下冷卻至 0°C。所得懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後添加 2-溴-吡啶(4.78 ml, 50 mmol.)與 PdCl₂*dppf(2.03 g)，混合物回流 2 小時。添加 5% 檸檬酸溶液(200 ml)中止反應反應混合物之反應，以乙酸乙酯(2x 250ml)萃取。合併之有機層依序經 5% 檸檬酸溶液(150ml)與鹽水(150 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，減壓蒸發。粗產物經矽膠層析。產量：7.7 g, 78%。

32.2) 2-(3-苯甲基硫基-2-甲基-苯基)-吡啶(中間物 102)

取含中間物 101(15.0 g, 60.53 mmol)、正-三丁基錫烷基-硫基甲基-苯(27.5 g, 66.6 mmol)(說明於 J. Org. Chem. 1984, 5206)、KF(5.3 g, 90.8 mmol)與 Xantphos (1.05 g, 1.82 mmol)之無水 NMP(30 ml)混合物於室溫與氫氣下攪拌 15 分鐘。然後添加 Pd₂dba₃(1.66 g, 1.82 mmol)，混合物於 100°C 下加熱 10 小時。冷卻至 RT 後，反應混合物經 5% KF 溶液(100 mL)攪拌處理 15 分鐘後，以乙酸乙酯(200 ml)稀釋，經

寅氏鹽 545 過濾。有機層依序經水($2 \times 200\text{ ml}$)與鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物混合物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯 / 環己烷之 0 至 20% 乙酸乙酯溶液溶離，產生 7.7 g 中間物 102 之無色油，產率 = 78%。

32.3) 2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺醯氯(中間物 103)：

取中間物 102(2.33 g , 8 mmol)依 1.7 說明之製程轉化成中間物 103。粗產物經乙酸乙酯(100 ml)稀釋，以 1% NaHCO_3 溶液(50 ml)、水(50 ml)與鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與減壓蒸發。粗產物經矽膠快速層析法，使用醚/戊烷之 0 至 100% 醚溶液溶離，產生 0.95 g 中間物 103 之無色油狀物。產率 = 44%。

32.4) (S)-2-第三丁氧羰基氨基-3-[(5-氯-噻吩-3-羰基)-氨基]-丙酸(中間物 104)：

於激烈攪拌下滴加含(S)-3-氨基-2-第三丁氧羰基氨基-丙酸(1.72 g , 9.5 mmol)之 THF(5 ml)溶液至含 5-氯-噻吩-3-羰基氯(1.94 g , 9.5 mmol)之 1N NaOH 水溶液(10 ml)混合物中。2 小時後，以乙酸乙酯(200 ml)萃取反應混合物，以 1 N HCl 水溶液(30 ml)與鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。得到 1.8 g 中間物 104 之非晶型固體，其未再純化即用於下一個步驟。

32.5) [(S)-1-{{[(5-氯-噻吩-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-(4-二氟亞

甲基-哌啶-1-基)-2-側氨基-乙基]-胺甲酸第三丁酯(中間物 105)：

取中間物 104(1.74 g, 4.99 mmol)類似 1.2)說明之製程，使用 4-二氟亞甲基-哌啶(0.93 g, 5.49mmol)(如說明於 PCT 國際申請案 2005009943)與 DIPEA(2.62 ml, 14.97 mmol)，於 DCM(16ml)轉化成中間物 105。改用 TBTU 替代 HATU 作為偶合試劑。粗產物經矽膠層析法，使用 MeOH/DCM 之 0 至 10% MeOH 溶液溶離，產生 1.5 g 中間物 105 之非晶型固體，產率 = 65%。

32.6) 5-氯-噻吩-3-羧酸 [(S)-3-(4-二氟亞甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺鹽酸鹽

取含中間物 105(1.46 g, 3.15mmol)之乙酸乙酯(50 ml)溶液於 0°C 下經鹽酸飽和。1 小時後，反應混合物減壓蒸發，在含此物質與三乙胺(0.55ml, 4.0mmol)之 DCM(7ml)中分批添加中間物 103(0.30 g, 1 mmol)。3 小時後，反應混合物減壓蒸發，粗產物經 HPLC 純化。冷凍乾燥後之產量：0.31 g, 50%。MS(ES+) : m/e = 595, 氣型態。

依據前述實例可依極類似方式製得下列化合物：

實例 編號	化合物 名稱	質量(得自 LC/MS)	Rt(得自 LC/MS) (分鐘)	LC/MS 方法
33	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-側 氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4- 甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	602	5.41	T
34	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(2- 側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基 -丙基]-醯胺	583.08/585.11	1.49	Q
35	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(5- 側氧基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基)-苯磺 醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3- 側氧基-丙基]-醯胺	613.10/615.13	1.45	Q
36	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((S)-3-甲基- 嗎啉-4-基)-2-[2-甲基-3-(3-側氧基-嗎 啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙 基}-醯胺	584.97/597.00	1.4	Q
37	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(2- 側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基 -丙基]-醯胺	597.04/599.09	1.51	Q
38	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(3- 側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-	585.15/587.17	1.36	Q

	嗎啉-4-基-3-側氧基-丙基}-醯胺			
39	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	613.17/615.20	1.51	Q
40	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	619.15/621.17	1.61	Q
41	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	619.15/621.18	1.58	Q
42	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-哌啶-1-基-丙基}-醯胺	583.13/585.16	1.55	Q
43	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	613.15/615.18	1.45	Q
44	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-羟基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	599.25/601.26	1.28	Q

45	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-氮雜環庚烷-1-基-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	597.26/599.29	1.61	Q
46	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-[1,4]氧化氮雜環庚烷-4-基-3-側氧基-丙基}-醯胺	599.26/601.29	1.41	Q
47	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(1S,4S)-2-氧化雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基-3-側氧基-丙基}-醯胺	597.28/599.21	1.65	P
48	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-羥基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	599.20/601.23	1.52	M
49	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-羥基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	599.27/601.28	1.5	M
50	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	613.10/615.13	1.5	Q

51	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	619.07/621.10	1.66	Q
52	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-氮杂环庚烷-1-基-2-[2-乙基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	595.14/597.18	1.7	Q
53	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-3-哌啶-1-基-丙基}-酰胺；與三氟乙酸化合	582.13/584.17	1.27	Q
54	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	611.13/613.17	1.57	Q
55	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-侧氨基-吗啉-4-基)-苯磺酰基胺基]-3-((S)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	613.14/615.18	1.52	Q
56	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-侧氨基-吗啉-4-基)-苯磺酰基胺基]-3-((S)-2-甲氧基-甲基-吡咯啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	613.14/615.16	1.77	M

57	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-2-羥基-甲基-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	599.14/601.15	1.53	M
58	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-2-羥基-甲基-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	599.13/601.13	1.53	M
59	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	585.13/587.14	1.4	M
60	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	597.16/599.17	2	M
61	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-乙基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	612.17/614.19	1.18	M
62	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-2-甲氧基-甲基-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	613.14/615.16	1.75	M

63	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((S)-3-二甲基氨基-吡咯啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺；與三氟乙酸化合	612.16/614.18	1.17	M
64	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-羥基-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	613.16/615.17	1.49	M
65	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(3-羥基-氯雜環丁烷-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	571.09/573.10	1.42	M
66	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-氟-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	601.13/603.15	1.82	M
67	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺；與三氟乙酸化合	598.15/600.17	1.17	M
68	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((R)-3-二甲基氨基-吡咯啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺；與三氟乙酸化合	612.17/614.19	1.17	M

69	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-吡咯啶-1-基-丙基}-醯胺	569.13/571.14	1.63	M
70	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-羟基-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	585.11/587.13	1.26	Q
71	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	597.12/599.16	1.62	Q
72	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((S)-3-氯-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	587.09/589.11	1.43	Q
73	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	611.13/613.16	1.72	Q
74	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-側氧基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-氯-吡咯啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	587.08/589.11	1.44	Q
75	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-乙基-3-(3-	615.13/617.14	1.36	Q

	側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-((R)-3-羥基-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺			
76	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-氯雜環庚烷-1-基-3-側氨基-2-[3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-丙基}-醯胺	569.16/571.20	1.56	Q
77	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-羥基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	605.12/607.13	1.28	Q
78	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	633.08/635.09	1.53	Q
79	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(3-側氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	644.18/646.19	1.26	M
80	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	642.13/644.17	1.25	Q
81	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-異丙基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	644.15/646.19	1.26	Q

	基-丙基]-醯胺			
82	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[5-氯-2-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基氨基]-3-(4-异丙氧基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	659.15/661.18	1.75	Q
83	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-异丙基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-2-[3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基氨基]-丙基}-醯胺；与三氟乙酸化合	664.30/666.31	1.37	M
84	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((R)-3-羟基-吡咯啶-1-基)-3-侧氨基-2-[3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基氨基]-丙基}-醯胺	623.21/625.23	1.56	M
85	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基氨基]-3-((R)-3-羟基-吡咯啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	589.26/591.27	1.43	M
86	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基氨基]-3-(4-异丙基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺；与三氟乙酸化合	630.31/632.32	1.3	M
87	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基氨基]-3-(4-环丙基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	628.30/630.31	1.34	M

	胺；與三氟乙酸化合			
88	5-氯-噁吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-(4-異丙基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺；與三氟乙酸化合	662.36/664.38	1.37	M
89	5-氯-噁吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-((S)-3-氯-吡咯啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	623.26/625.29	1.85	M
90	((S)-2-[2-氯-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-[(5-氯-噁吩-2-羧基)-氨基]-丙醯基}-環丙基-胺基)-乙酸乙酯	645.19/647.23	2.01	U
91	((S)-2-[2-氯-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-3-[(5-氯-噁吩-2-羧基)-氨基]-丙醯基}-環丙基-胺基)-乙酸	617.17/619.17	1.44	Q
92	((S)-3-[(5-氯-噁吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙醯基}-環丙基-胺基)-乙酸乙酯	677.08/679.11	2.14	M
93	((S)-3-[(5-氯-噁吩-2-羧基)-氨基]-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基氨基]-丙醯基}-環丙基-胺基)-乙酸	649.17/651.23	1.53	Q

94	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰胺基]-3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	648.30/650.35	1.21	Q
95	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰胺基]-3-((S)-3-二甲基氨基-吡咯啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	648.30/650.35	1.2	Q
96	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-乙酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-[2-二氟-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	676.30/678.36	1.42	Q
97	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-环丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺酰基-胺基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	588	5.79	T
98	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-环丙基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	610	5.48	T
99	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺酰基-胺基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	561	7.82	T
100	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-羟基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺酰基-胺基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	563	6.48	T

	基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺			
101	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-異丙基-哌 啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺 醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	590	5.52	T
102	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯 磺醯基-胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	604	5.55	T
103	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基 -[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-2-[2-甲氧基 -3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	638	5.49	T
104	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-異丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-哌啶 -1-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氨基-丙 基}-醯胺	610	5.37	T
105	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌 啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙 基}-醯胺	624	5.6	T
106	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(1-甲基-2-側氨 基-1,2-二氮-吡啶-3-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	634	5.7	T
107	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-羥基-哌啶	579	6.3	T

	-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺 醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺			
108	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-羟基-哌啶 -1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-哌啶-1- 基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氨基-丙基}- 醯胺	583	6.45	T
109	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[3-(5-氯-1-甲 基-2-側氨基-1,2-二氢-吡啶-3-基)-2-甲 氧基-苯磺醯基-胺基]-3-(4-異丙基-哌 啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	670	5.8	T
110	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-異丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(1-甲基-2-側氨 基-1,2-二氢-吡啶-3-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	636	5.43	T
111	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(5-氯-2-甲氧 基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-側氨基- 3-吡咯啶-1-基-丙基]-醯胺	567	8.04	T
112	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲氧基 -3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氨基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙基)- 哌啶-1-基]-丙基}-醯胺	665	8.04	T
113	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-乙醯基-哌 啶-1-基)-2-[2-二氟-甲氧基-3-(2-側氨基- 哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}- 醯胺	662.29/664.34	1.44	Q

	基-丙基}-醯胺			
114	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氧基-吡 咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	610	5.48	T
115	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲基-3-(2- 側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氧基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙基)- 哌啶-1-基]-丙基}-醯胺	636	7.94	T
116	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-[4-(2-氟-乙 基)-哌啶-1-基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基- 吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	600	5.38	T
117	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯 啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙 基}-醯胺	594	5.51	T
118	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基甲 基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基- 吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	608	5.47	T
119	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(5-氟-2-甲氧 基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-羥 基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	597	7.14	T

120	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶-2-基 -苯磺醯基-氨基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	622	6.14	T
121	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-羥基-哌啶 -1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氨基-吡咯 啶-1-基)-苯磺醯基-氨基]-3-側氨基-丙 基}-醯胺	585	6.39	T
122	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-羥基-哌啶 -1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶 -1-基)-苯磺醯基-氨基]-3-側氨基-丙 基}-醯胺	569	6.39	T
123	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-羥基-哌啶 -1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺醯 基氨基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	563	6.06	T
124	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-3-側氨基-2-[3-(3-側氨基-嗎 啉-4-基)-苯磺醯基-氨基]-丙基}-醯胺	596.26/598.30	1.14	Q
125	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(3-側 氨基-嗎啉-4-基)-苯磺醯基氨基]-3-(4- 環丙基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯 胺	630.23	1.22	Q
126	((R)-1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)- 氨基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌 啶-1-基)-苯磺醯基-氨基]-丙醯基}-哌	687.31/689.35	1.82	Q

	啶-2-基)-乙酸乙酯			
127	(S)-1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-丙酰基}-吡咯啶-3-羧酸乙酯	659.17/661.31	1.64	Q
128	1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-丙酰基}-哌啶-4-羧酸乙酯	673.29/675.33	1.7	Q
129	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-2-基-苯磺酰基-胺基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺	562	4.95	T
130	(S)-1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-丙酰基}-吡咯啶-3-羧酸	631.13/633.15	1.58	M
131	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	608	4.6	T
132	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((S)-3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-3-侧氨基-丙基}-酰胺	598	5.16	T

133	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-環戊基胺甲 醯基-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎 啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-乙基}-醯胺	603.16/605.21	1.6	Q
134	1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺 基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(2-側氧基-哌 啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶 -4-羧酸	645.12/647.15	1.64	M
135	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-2-(2-甲基-3-吡啶-3-基-苯磺 醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	562	5	T
136	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-[4-(2,2-二氟- 乙基)-哌啶-1-基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧 基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側 氧基-丙基}-醯胺	618	6.97	T
137	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((S)-3-羥基- 吡咯啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氧基 -吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧 基-丙基}-醯胺	571	6.36	T
138	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟 -3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氧基- 丙基]-醯胺	646.36/649.42	1.25	Q
139	(S)-1-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺 基]-2-[5-氟-2-甲氧基-3-(3-側氧基-嗎 啉-4-基)-苯磺醯基胺基]-乙基}-醯胺	675.20/677.24	1.68	Q

	咻-4-基)-苯磺醯基-胺基]-丙醯基}-哌啶-3-羧酸乙酯			
140	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	566	5.03	T
141	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-乙基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-侧氨基-丙基}-醯胺	582	5.29	T
142	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	582	5.18	T
143	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	596	5.72	T
144	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-侧氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(1,3-二氢-異吲哚-2-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	653.18/655.20	1.77	Q
145	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-侧氨基-3-(1,4,6,7-四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-丙基]-醯胺	591	5.14	T

146	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-(3-側氧基-哌啶-1-基)-丙基]-醯胺	568	6.21	T
147	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-環丙烷基-哌啶-1-基)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	688.23/690.24	1.55	Q
148	4-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯	654	8.13	T
149	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-哌啶-1-基-丙基}-醯胺	554	5.16	T
150	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	634.12/636.15	1.22	Q
151	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-二氟甲氧基-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-3-側氧基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	648.16/650.16	1.4	Q
152	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-	591	6.34	T

	側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-3-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-丙基]-醯胺			
153	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-甲基-3-側氨基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	582	6.43	T
154	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	607	8.04	T
155	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	606.10/608.11	1.78	V
156	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-二甲基胺基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	596	5.23	T
157	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(5,7-二氫-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	626.04/628.04	2.04	V
158	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氨基-丙基)-3-側氨基-丙基]-酰胺	626.06/628.06	1.8	V

	-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-(1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶 -2-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺			
159	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氯 -3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-(2-甲基-4,6-二氫-吡咯并 [3,4-d]噻唑-5-基)-3-側氨基-丙基]-醯 胺	646.19/648.19	2.22	V
160	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氯 -3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-3-側 氨基-丙基]-醯胺	625.20/627.21	2.42	V
161	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氯 -3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-側氨基-3-哌啶-1-基-丙基}-醯 胺	592.04/594.04	2.5	N
162	4-{(S)-2-[2-氯-5-氯-3-(2-側氨基-吡咯 啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[(5-氯-噻吩 -2-羧基)-胺基]-丙醯基}-哌啶-1-羧酸 乙酯	664.11/666.12	2.25	V
163	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(六氫-吡咯 并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[2-甲基-3-(2-側 氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3- 側氨基-丙基}-醯胺	594	5.3	T

164	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-3-侧氨基-2-(4-吡唑-1-基-苯 磺酰基胺基)-丙基]-醯胺	537	97.3	T
165	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(1-甲基-1H- 吲哚-4-磺酰基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1- 基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	524	5.33	T
166	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-2-[3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯磺 酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-醯胺	568	5.67	T
167	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-2-(萘-1-磺酰基胺基)-3-侧氨基- 丙基]-醯胺	521	5.7	T
168	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-2-(萘-2-磺酰基胺基)-3-侧氨基- 丙基]-醯胺	521	5.77	T
169	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-3-侧氨基-2-[4-(2-侧氨基-吡 咯啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-丙基}-醯胺	554	4.99	T
170	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(3-溴-2-甲基- 苯磺酰基-胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1- 基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	563	5.85	T
171	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(2-甲基-6,7- 二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5- 基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1- 基)-3-侧氨基-丙基]-酰胺}	622	6.97	T

	基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺			
172	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-吗啉-4-基-3-側氨基-丙基}-醯胺	555	6.35	T
173	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-乙醯基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	596	5.98	T
174	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(3-氯-5-氟-2-甲基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	537	5.88	T
175	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	632.18/634.19	1.74	V
176	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	618.17/620.18	1.67	V
177	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-3-(3-三氟-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-丙	660	7.2	T

	基]-醯胺			
178	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(1,3-二氫-異 吲哚-2-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡 咯啶-1-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	587.14/589.18	2.29	O
179	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(2,2-二甲基- 哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡 咯啶-1-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	582.20/584.23	1.71	O
180	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(3,3-二甲基- 哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡 咯啶-1-基)-苯磺醯基-胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	582.19/584.22	1.73	O
181	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氟 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-側氧基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙 基)-哌啶-1-基]-丙基}-醯胺	674.08	2.37	V
182	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氟 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-3-側氧 基-丙基]-醯胺	632.12/634.14	1.81	V
183	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氟 -3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氧基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-	688.06	2.4	V

	哌啶-1-基]-丙基}-醯胺			
184	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((1R,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂-雙環[2.2.1]庚-2-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	580.14/582.18	1.66	O
185	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-基]-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	598.12/600.15	2.28	O
186	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	612.10/614.15	2.38	O
187	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基-3-(3-三氟-甲基-哌啶-1-基)-丙基]-醯胺	622.07/624.12	2.52	O
188	N-{(S)-1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-異噁唑-3-基甲基]-2-側氨基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-1-基]-乙基}-2-甲基-3-(2-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯胺	659.95/661.98	3.54	N
189	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-[3-(2-羥基-乙基)-4-甲基-哌啶-1-基]-2-[2-甲基	612.39/614.39	1.26	R

	-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺			
190	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-5-氯 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜-雙 環[2.2.1]庚-2-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	618.03	2.35	O
191	(4-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺 基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1- 基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-1- 基)-乙酸乙酯	640	6.31	T
192	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-乙醯基 -[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-2-[2-甲基 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基- 胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	610	6.47	T
193	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(6-甲基-八氫 -吡咯并[3,4-b]吡啶-1-基)-2-[2-甲基 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	608	5.46	T
194	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2- 側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-哌啶-1- 基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	636.06/638.11	2.85	O
195	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲基-3-(2- 側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺	651	4.73	T

	基]-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺			
196	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(1-甲基-4,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	591.11/593.15	2.36	O
197	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-4,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基]-丙基}-醯胺	659.08/661.13	2.59	O
198	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	583.15/585.15	2.33	O
199	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	650.02	2.43	O
200	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(S)-六氫-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	594	5.32	T

201	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(八氫-吡啶并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	608	5.44	T
202	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[5-氯-2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	586	5.39	T
203	(4-{(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羧基)-胺基]-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙醯基}-哌啶-1-基)-乙酸	612	5.27	T
204	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-1-基]-丙基}-醯胺	656.07/658.08	3.23	N
205	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	650.09/652.10	2.5	N
206	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-5-氟-3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	664.13/666.13	2.62	N

207	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-氯-3-(2-側 氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并 [4,3-a]吡啶-7-基)-3-側氧基-丙基]-醯 胺	612.12/614.10	3.15	S
208	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(5,6-二氫 -8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7- 基)-2-[2-甲基-3-(2-側氧基-吡咯啶-1- 基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基-丙基}-醯 胺	592.02/594.05	2.35	O
209	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[5-氯-2-甲基 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1- 基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	616.21/618.18	2.85	S
210	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-氯-3-(2-側 氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-[4-(2-異丙氧基-乙基)-哌啶-1- 基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	660.23	2.55	O
211	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((3S,7R,8aS)-7-羥基-3-甲基-六 氫-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[2-甲基 -3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-側氧基-丙基}-醯胺	624	5.27	T
212	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲基-3-(2-	582	5.49	T

	甲基-5-側氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基 胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基- 丙基]-醯胺			
213	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-甲基-哌 啶-1-基)-3-側氨基-2-[3-(2-側氨基-哌 啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-丙基}-醯胺	568	5.38	T
214	乙酸(S)-1-{3-[(S)-1-{[(5-氯-噻吩-2-羧 基)-胺基]-甲基}-2-(4-甲基-哌啶-1- 基)-2-側氨基-乙基-胺磺醯基]-2-甲基- 苯基}-吡咯啶-2-基甲酯	626	6.17	T
215	(S)-N-(5-氯-噻吩-3-基)-4-(4-二氟亞甲 基-哌啶-1-基)-3-(2-甲基-3-吡啶-2-基- 苯磺醯基-胺基)-4-側氨基-丁醯胺	595	8.3	T
216	5-氯-噻吩-3-羧酸 [(S)-3-(4-二氟亞甲 基-哌啶-1-基)-2-(2-乙基-3-吡啶-2-基- 苯磺醯基胺基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	609	8	T
217	(S)-N-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(4-二氟亞甲 基-哌啶-1-基)-3-(2-甲基-3-吡啶-2-基- 苯磺醯基胺基)-4-側氨基-丁醯胺	595	7.9	T
218	5-氯-噻吩-3-羧酸 {(S)-3-(4-二氟亞甲 基-哌啶-1-基)-2-[2-乙基-3-(2-側氨基- 吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氨基 -丙基}-醯胺	615	8.3	T
219	5-氯-噻吩-3-羧酸 [(S)-2-(2-乙基-3-吡	563	6.5	T

	啶-2-基-苯磺醯基-胺基)-3-嗎啉-4-基 -3-側氧基-丙基]-醯胺			
220	5-氯-噻吩-3-羧酸 [(S)-2-(2-乙基-3-吡 啶-2-基-苯磺醯基-胺基)-3-((S)-3-甲基 -嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	577	6.9	Z
221	5-氯-噻吩-3-羧酸 {(S)-3-(4-二氟亞甲 基-哌啶-1-基)-2-[2-乙基-3-((S)-2-羥基 甲基-吡咯啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3- 側氧基-丙基}-醯胺	631	8	Z
222	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-((S)-3-氟-吡 咯啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氧基- 哌啶-1-基)-苯磺醯基胺基]-3-側氧基- 丙基}-醯胺	587	14.5	T
223	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-2-[2-甲氧基 -3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-側氧基-3-吡咯啶-1-基-丙基}-醯 胺	569	7.58	T
224	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲氧基 -3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙 基]-醯胺	598	5.48	T
225	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲氧基 -3-(2-側氧基-哌啶-1-基)-苯磺醯基胺 基]-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基	599	7.55	T

	-丙基]-醯胺			
226	5-氯-噻吩-2-羧酸 { (S) -3-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基胺基]-3-侧氨基-丙基}-醯胺	569	7.41	T
227	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	568	5.38	T
228	5-氯-噻吩-2-羧酸 { (S) -3-((S)-3-氟-吡咯啶-1-基)-2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-3-侧氨基-丙基}-醯胺	557	7.44	T
229	5-氯-噻吩-2-羧酸 { (S) -2-[2-甲基-3-(2-侧氨基-吡咯啶-1-基)-苯磺酰基-胺基]-3-侧氨基-3-吡咯啶-1-基-丙基}-醯胺	539	7.47	T
230	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺酰基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	578	4.98	T
231	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺酰基胺基)-3-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-3-侧氨基-丙基]-醯胺	579	6.77	T
232	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S) -3-((S)-3-氟-吡	567	6.73	T

	咯啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基-胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺			
233	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-3-吡咯啶-1-基-丙基]-醯胺	549	6.78	T
234	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-((S)-3-氯-吡咯啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基-胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	567	7.2	T
235	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-3-吡咯啶-1-基-丙基]-醯胺	549	7.28	T
236	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	578	5.42	T
237	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	579	7.26	T
238	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶-2-基-苯磺醯基-胺基)-3-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	597	8.01	T
239	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-異丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-3-基-苯磺醯基胺基)-3-側氧基-丙基]-醯胺	606	5.39	T

240	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基-氨基]-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	597	8.11	T
241	5-氯-噻吩-2-羧酸 {(S)-3-(4-異丙基-哌啶-1-基)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基-氨基]-3-側氨基-丙基}-醯胺	626	5.53	T
242	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-2-[2-甲氧基-3-(2-側氨基-哌啶-1-基)-苯磺醯基-氨基]-3-(2-甲基-哌啶-1-基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	597.20	8.04	T
243	5-氯-噻吩-2-羧酸 [(S)-3-(4-異丙基-哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基-3-吡啶-4-基-苯磺醯基氨基)-3-側氨基-丙基]-醯胺	606	5.09	T

LC/MS 光譜係依據下列方法記錄：

方法 A：管柱：YMC J'shere H80 33x2.1mm 4μm

溶劑：ACN+0.05%TFA : H₂O+0.05%TFA(流速
1.3mL/min)

梯度：5:95(0min)至 95:5(2.5min)至 95:5(3.0min)

離子化：ESI+

方法 D：管柱：YMC J'shere ODS H80 20x2.1mm 4 μm

溶劑：ACN : H₂O+0.05%TFA(流速 1mL/min)

梯度 : 4 : 96(0min) 至 95 : 5(2min) 至 95 : 5(2.4min)

至 96 : 4(2.45min)

離子化 : ESI+

方法 E : 管柱 : YMC J'shere 33x2 mm, 4 μm

溶劑 : H₂O+0.05%TFA : ACN+0.05%TFA 95 :
5(0 min) 至 5 : 95(2.5min) 至 95 : 5

MS 方法 : LCT 系統, 質量 170 - 1300 之掃瞄時
間 0.33 秒

方法 F : 管柱 : YMC J'shere 33x2 mm, 4 μm

溶劑 : H₂O+0.05%TFA : ACN+0.05%TFA 95 :
5(0 min) 至 5 : 95(3.7min)

MS 方法 : MUX 系統, 質量 100 - 1500 之掃瞄
時間 0.15 秒

方法 L : 管柱 : (S,S)Whelk-O1, 250x4 mm,

溶劑 : Hep : EtOH : MeOH 1 : 1 : 1 + 0.1% NH₄Ac

方法 M : 管柱 : YMC Jsphere 33*2

梯度 AcN+0.05%TFA : H₂O+0.05%TFA

5 : 95(0min) 至 95 : 5(3.4min) 至 95 : 5(4.4min) (流
速 1ml/min)

MS 方法 : LCT 系統, TOF MS ES+

方法 N : 管柱 : YMC Jsphere 33*2

梯度 AcN+0.05%TFA : H₂O+0.05%TFA

2 : 98(1min) 至 95 : 5(5min) 至 95 : 5(6.25min) (流
速 1ml/min)

MS 方法 : LCT 系統 , TOF MS ES+<MUX96>> :

C3 : C

方法 O : 管柱 : Waters XBridge C18 4

梯度 (AcN+0.05% TFA) : H₂O+0.05% TFA

5 : 95(0min) 至 5 : 95(0.3min) 至 95 : 5(3.5min)

至 95 : 5(4min)

MS 方法 : LCT 系統 , TOF MS ES+

方法 P : 管柱 : YMC J Sphere 33x2,1

梯度 : (AcN+0.08% FA) : H₂O+0.1% FA

5 : 95(0min) 至 95 : 5(2.5min) 至 95 : 5(3min)

方法 Q : 管柱 : YMC J 'Shere 33x2 4μM

梯度 : (AcN+0.05% TFA) : H₂O+0.05% TFA

5 : 95(0min) 至 95 : 5(2.5min) 至 95 : 5(3min)

方法 R : 管柱 : YMC Pack Pro C18 RS 33x2.1

梯度 : (AcN+0.1% FA) : H₂O+0.1% FA

5 : 95(0min) 至 95 : 5(2.5min) 至 95 : 5(3min)

方法 S : 管柱 : ColWaters XBridge 4

梯度 : H₂O+0.1%FA : AcN+0.08%FA

97 : 3(0min) 至 40 : 60(3.5min) 至 2 : 98(4min) 至

2 : 98(5min) 至 97 : 3(5.2 min) 至 97 : 3(6.5 min)

方法 T : 管 柱 : Symmetry C18(2.1x50mm)3.5 μm
n°WAT200650

溶劑 : A=0.005%TFA+H₂O pH=3.05

B=CH₃CN+0.05%TFA(流速 0.4mL/min)

梯度：100%A(0min)至 90%(10min)與 5.0min
100% B

注射體積 = 2 μ L 溶液 0.5mg/mL MeOH 溶液

離子化：API-ES⁺

藥理試驗：

式 I 或 Ia 化合物抑制凝血酶或因子 Xa 或如：VIIa 因子、血纖維蛋白溶酶或胰蛋白酶之其他酵素之能力可藉由測定式 I 或 Ia 化合物抑制酵素活性達 50% 時之濃度來分析，亦即 IC₅₀ 值，其與抑制作用常數 Ki 相關。產色分析法中使用純化之酵素。使受質水解作用之速率降低 50% 時之抑制劑濃度係由水解作用之相對速率(相對於未抑制之對照組)相對於式 I 或 Ia 化合物濃度之對數值作圖後，進行線性迴歸分析測得。計算抑制作用常數 Ki 時，採用下列公式校正與受質競爭之 IC₅₀ 值

$$Ki = IC_{50} / \{1 + (\text{受質濃度} / Km)\}$$

其中 Km 為 Michaelis-Menten 常數(Chen 與 Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22(1973)3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125)。

F Xa 與凝血酶抑制作用之測定法：

採用產色分析法測試申請專利權之物質對 F Xa/凝血酶之抑制作用。以 10 μ M 至 10pM 化合物於含最高最終濃度 DMSO(0.1%)之分析緩衝液(50 mM TRIS, 100 mM NaCl, 0.1

% BSA, pH 7.5) 中，分析其對 25 μL 酶素(人類凝血因子 Xa：酶素研究實驗室(Enzyme Research Laboratories HFXa)，最終濃度 0.003UI/ml；人類凝血酶來自 CTS Strasbourg，最終濃度 0.125UI/ml)之活性。混合反應物，離心，於 37°C 下，在 96 孔微滴定板中培養 10 分鐘。添加 50 μL 受質(F Xa : S-2765，Biogenic 參考編號 821413，最終濃度 62.5 μM ；凝血酶：S-2238，Biogenic 參考編號 820324，最終濃度 83 μM)開始酵素反應。採用微滴定板讀數機(Tecan M200)於 405 nm 下追蹤反應過程 20 分鐘。

採用內建軟體 Speed 1.1，由化合物之一系列稀釋液之二重覆平均值計算 IC50。對因子 Xa 與凝血酶之抑制作用結果示於表 1。

表 1 :

實例	IC ₅₀ (凝血酶) [nM]	IC ₅₀ (FXa) [nM]
1	28	1.8
2	250	9.8
3	55	1.48
4	61	2.8
5	49	9.8
6	5.64	0.88
7	222	1.02
8	10.4	0.98
9	10.5	0.52
11	381	1.74
12	10.5	0.52
13	19	1.44
14	31	1
15	658	1.32
16	54	1.3
17	28	1.81
18	23	1.1
24	31	0.58
34	13	0.48
154	3.48	1.92
183	40	0.4
202	27	1.31

200948366

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請

※申請案號： 98105198

※申請日： 98.2.19 ※IPC 分類：

A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61K	31/437	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	471/04	2006.01
A61P	9/00	2006.01
A61P	7/02.	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

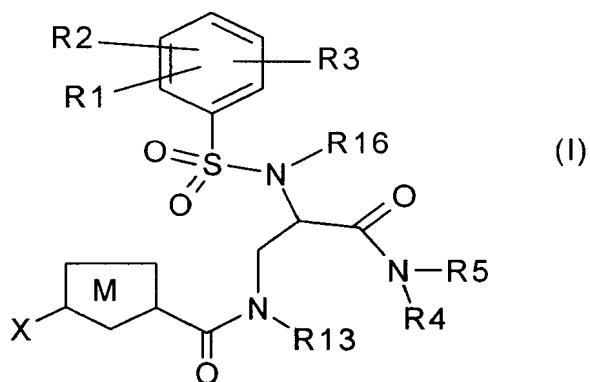
作為凝血因子 Xa 及凝血酶抑制劑之氯噻吩-醯胺

CHLOROTHIOPHENE-AMIDES AS INHIBITORS OF

COAGULATION FACTORS XA AND THROMBIN

二、中文發明摘要：

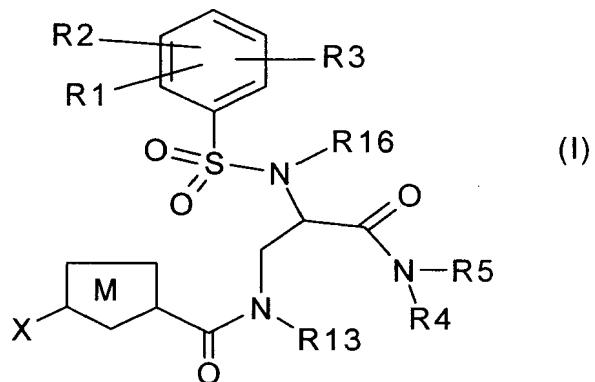
本發明係有關一種式 I 化合物，



其中 R1；R2；R3；R4；R5、R13、R16、X 與 M 如申請專利範圍中指示之定義。式 I 化合物為有價值之醫藥活性化合物。其具有強力抗血栓效應，適合例如：醫療與預防心血管病變，如：血栓栓塞性疾病或術後再狹窄。其為凝血酵素因子 Xa(FXa)與凝血酶之可逆性抑制劑，通常可用於不希望出現因子 Xa 與/或凝血酶活性時之病症或用於治療或預防希望抑制因子 Xa 之病症。本發明尚有關一種製備式 I 化合物之方法，其用途，特定言之作為醫藥之活性成分之用途，及含其之醫藥製劑。

三、英文發明摘要：

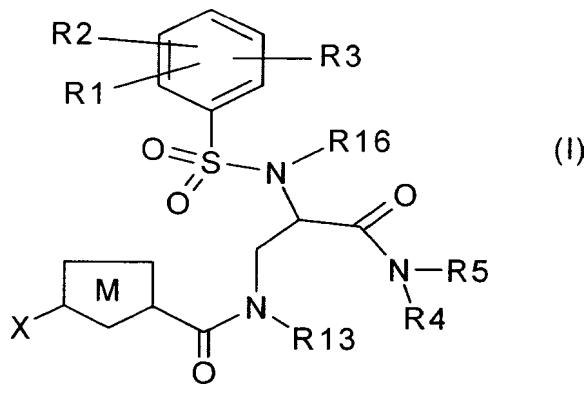
The present invention relates to compounds of the formula I,



wherein R1 ; R2 ; R3 ; R4 ; R5, R13, R16, X and M have the meanings indicated in the claims. The compounds of formula I are valuable pharmacologically active compounds. They exhibit a strong anti-thrombotic effect and are suitable, for example, for the therapy and prophylaxis of cardio-vascular disorders like thromboembolic diseases or restenoses. They are reversible inhibitors of the blood clotting enzymes factor Xa (FXa) and thrombin and can in general be applied in conditions in which an undesired activity of factor Xa and/or thrombin are present or for the cure or prevention of which an inhibition of factor Xa and thrombin are intended. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物：



其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1、R2 與 R3 分別獨立為相同或相異之氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-N(R₂₁)-R₂₂、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、鹵素、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₃)-伸烷基-S(O)-R₁₀、-(C₁-C₅)-伸烷基-S(O)₂-N(R₁₄)-R₁₅、-(C₁-C₃)-伸烷基-S(O)₂-R₁₀、-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃、-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R₈ 取代一、二或三次，-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經 R₈ 單-、二-或三取代，或-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基

團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氳雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氳喹諾啉基、4,5-二氳𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氳戊環基、1,3-二氳戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氳呋喃并[2,3-b]-四氳呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氳異喹諾啉基、𫫇二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-𫫇阱基、1,3-𫫇阱基、1,4-𫫇阱基、𫫇唑啶基、𫫇唑啉基、菲啶基、菲繞啉基、吩咐基、吩咐噻阱基、吩咐硫雜環己二烯基、吩咐𫫇阱基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、

本發明係屬化學領域，尤其係屬藥物領域，係指一種含有雜環基的化合物及其製備方法與應用。

吡啶基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、噁唑基、
 吡啶并咪唑基、吡啶并𫫇唑基、吡啶并嘧啶基、吡
 吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡
 咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯
 基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹啉基、喹啉基、喹
 呶啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹諾啉基、
 四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-噁唑基、四氫吡喃基、
 四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四
 吲基、四唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-塞二唑基、
 1,2,4-塞二唑基、1,2,5-塞二唑基、1,3,4-塞二唑基、
 噻噁基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、1,3-
 噁唑基、噁唑基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁吩基
 (thienyl)、硫雜環丁烷基、噁吩并噁唑基、噁吩并𫫇
 唐基、噁吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、
 硫苯酚基、噁吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三
 吲基、1,2,4-三吲基、1,3,5-三吲基、1,2,3-三唑基、
 1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與山基，
 且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、
 二-或三取代，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，

- 4) $-\text{SO}_t\text{-R10}$ ，其中 t 為 1 或 2，
 5) $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-伸烷基-芳基}$ ，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
 6) $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-氟烷基}$ ，
 7) $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 或
 8) $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-伸烷基-雜環基}$ ，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或 R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或
 2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-伸烷基}$
 $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-R10}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-N(R10)-R20}$ 、 $-\text{N(R10)-R20}$ 、 $=\text{F}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-氟烷基}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-伸烷基-(C}_1\text{-C}_3)\text{-氟烷基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ ，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、

NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，
 -(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、
 -OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或
 -(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，
 且係未經取代或分別獨立經 R₁₀ 單-、二-或三取代，

R₈ 為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R₁₀、
 -C(O)-N(R₂₁)-R₂₂、-N(R₂₁)-R₂₂、-(C₃-C₈)-環烷基、
 -(C₀-C₃)-伸烷基-O-R₁₀、-Si-(CH₃)₃、
 -N(R₁₀)-S(O)_u-R₁₀，其中 u 為 1 或 2，-S-R₁₀、
 -SO_r-R₁₀，其中 r 為 1 或 2，-S(O)_v-N(R₁₀)-R₂₀，其中 v 為 1 或 2，-C(O)-R₁₀、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-
 烷氧基、苯基、苯基氧-、-(C₁-C₃)-氟烷基、-O-R₉、
 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-R₁₂、
 -NH-C(O)-NH-R₁₀、-NH-C(O)-NH-R₆、
 -N(R₂₁)-C(O)-R₂₂、-O-CF₃、-NH-C(O)-O-R₁₀、或
 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R₉,R₁₁)-O-C(O)-O-R₁₂，

R₉ 與 R₁₁ 相同或相異，分別獨立為氫、-(C₁-C₆)-烷基，
 或與其所鍵結之碳原子一起形成 3-至 6 員碳環，其
 係未經取代或經 R₁₀ 取代一、二或三次，

R₁₀ 與 R₂₀ 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、
 -(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基
 -(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基

如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，或

-(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R₁₂ 為-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中該環烷基環係未經取代或經-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R₁₀ 取代一、二或三次，

R₁₃ 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₄ 與 R₁₅ 相同或相異，分別獨立為氫原子或-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₆ 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

R₂₁ 與 R₂₂ 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R₈ 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中 t 為 1 或 2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R₈ 單-、二-或三取代，

- 6) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
 7) $-O-R_{12}$ 或
 8) $-(C_0-C_6)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R8 單-、二-或三取代，或

R21 與 R22 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，及

R23 為氫原子、 $-OH$ 或 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-R_{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-NH-R_6$ 、鹵素、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $C(O)-O-R_{10}$ 、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基， $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次， $-(C_0-C_5)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基-R23、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽

基或茀基，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氳雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氳喹諾啉基、4,5-二氳噁唑啉基、二噁唑基、二噁阱基、1,3-二氳戊環基、1,3-二氳戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氳呋喃并[2,3-b]-四氳呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、節滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚阱基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、2-異噁唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氳異喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、噁唑啶基、噁唑啉基、

呋唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩咐基、吩咐并噁唑基、吩咐硫雜環己二烯基、吩咐并噁唑基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并呋唑基、吡啶并噁啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、噁啶基、吡咯阱基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹啉基、喹呋啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹諾啉基、四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒阱基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并呋唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三阱基、1,2,4-三阱基、1,3,5-三阱基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與山基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R2 與 R3 分別獨立為相同或相異之氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、

-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、卤素、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-环烷基-R₂₃，-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R₈ 取代一、二或三次，-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且分別獨立經 R₈ 單-、二-或三取代，或-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R₈ 單-、二-或三取代，R₄ 與 R₅ 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R₇ 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-环烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中 t 為 1 或 2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R₇ 單-、二-或三取代，
- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-(C₁-C₄)-烷基或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R₇ 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R₄ 與 R₅ 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其中除了氮原子外，尚可包含 1、2 或 3 個選自氧、硫與氮之相同或相異之環雜原子，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或
2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基
 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-C(O)-R_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $=F_2$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、 NH_2 、 $-OH$ 或 $-O-(C_1-C_6)$ -烷基單-、二-或三取代，
 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- (C_3-C_8) -環烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、 NH_2 、 $-OH$ 或 甲氧基單-、二-或三取代，或
 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -環烷基、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基- $O-R_{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R_{10})-S(O)_u-R_{10}$ ，其中 u 為 1 或 2， $-S-R_{10}$ 、 $-SO_r-R_{10}$ ，其中 r 為 1 或 2，

-S(O)_v-N(R10)-R20，其中 v 為 1 或 2，
 -C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、
 苯基氧-、-O-R9、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基
 -C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12 、
 -NH-C(O)-NH-R10 、 -NH-C(O)-NH-R6 、 -O-CF₃ 、
 -NH-C(O)-O-R10，或
 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12，
 R9 與 R11 相同或相異，分別獨立為氫、-(C₁-C₆)-烷基，
 或與其所鍵結之碳原子一起形成 3-至 6 賓碳環，其
 係未經取代或經 R10 取代一、二或三次，
 R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、
 -(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷
 基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基
 -(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基
 如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經
 -(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二
 或三次，或
 -(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，
 且雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、
 鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，
 R12 為-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基
 -O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基
 -O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₁-C₆)-烷基
 -(C₃-C₈)-環烷基，其中該環烷基環係未經取代或經

-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或R₁₀取代一、二或三次，
 R₁₃為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，
 R₁₆為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，與
 R₂₃為氫原子、-OH或-O-(C₁-C₄)-烷基，
 其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其
 生理上可耐受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之式I化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R₁ 為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

R₂ 為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R₆、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃、-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經R₈單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氳雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氳喹諾啉基、4,5-二氳𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氳戊環基、1,3-二氳戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氳呋喃并[2,3-b]-四氳呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、嗎啉基、萘啶基、八氳異喹諾啉基、𫫇二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-𫫇阱基、1,3-𫫇阱基、1,4-𫫇阱基、𫫇唑啶基、𫫇唑啉基、𫫇唑基、菲啶基、菲繞啉基、吩咐基、吩咐啉基、吩咐噻阱基、吩咐氧硫雜環己二烯基、吩咐𫫇阱基、苯基吡啶基、酞

呋基、哌呋基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、
 吡呋基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒呋基、
 吡啶并咪唑基、吡啶并𫫇唑基、吡啶并嘧啶基、
 吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、
 吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、
 吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹呋基、喹啉基、
 喹啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹諾啉基、
 四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒呋基、四氫吡喃基、
 四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四
 呋基、四唑基、6H-1,2,5-噻二呋基、1,2,3-噻二唑基、
 1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、
 噻噁基、1,2-噻呋基、1,3-噻呋基、1,4-噻呋基、1,3-
 噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基
 (thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并𫫇
 唐基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、
 硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三
 呋基、1,2,4-三呋基、1,3,5-三呋基、1,2,3-三唑基、
 1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與山基，
 且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、
 二-或三取代，

R3 為氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、齒素、
 -(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-伸烷基
 -C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷
 基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₅)-伸

烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃，或-(C₁-C₄)-烷基，其中
烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

R₄與R₅相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經R₇單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中t為1或2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，
- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-(C₁-C₄)-烷基或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，

但其限制條件為R₄與R₅不同時為氫原子，或

R₄與R₅與其所鍵結之氮原子一起形成4-至10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氮-1H-異吲哚、2,3-二氮-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氮-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氮-4H-吡咯并[3,4-d]

噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氳-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氳-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氳-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氳-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氳吡啶、1,4,5,6-四氳-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氳-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氳-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氳-噻吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

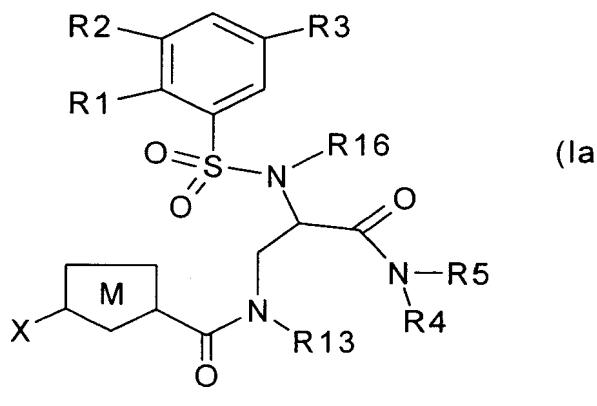
R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或
 2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為齒素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-C(O)-R₁₀、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R₁₀)-R₂₀、-N(R₁₀)-R₂₀、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經齒素、

NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，
 -(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、
 -OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或
 -(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，
 且係未經取代或分別獨立經 R₁₀ 單-、二-或三取代，
 R₈ 為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R₁₀、
 -(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R₁₀、
 -Si-(CH₃)₃、-N(R₁₀)-S(O)_u-R₁₀，其中 u 為 1 或 2，
 -S-R₁₀、-SO_r-R₁₀，其中 r 為 1 或 2，
 -S(O)_v-N(R₁₀)-R₂₀，其中 v 為 1 或 2，
 -C(O)-R₁₀、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、
 苯基氧--O-CF₃、-(C₁-C₃)-氟烷基、-NH-C(O)-NH-R₆
 或-NH-C(O)-O-R₁₀，
 R₁₀ 與 R₂₀ 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、
 -(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基
 -(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基
 如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經
 -(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二
 或三次，或
 -(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，
 且雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、
 鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R13 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，
 R16 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，與
 R23 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，
 其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其
 生理上可耐受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 Ia 化合物，



其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-伸烷基
 -C(O)-NH-R6、鹵素、
 -(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、
 -O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷
 基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取
 代一、二或三次，

R2 為-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-伸烷基
 -C(O)-NH-R6、鹵素、
 -(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、

-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R₂₃、-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經R₈單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：吖啶基、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、氮雜環庚烯基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、1,3-苯并間二氫雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異𫫇唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹諾啉基、4,5-二氫𫫇唑啉基、二𫫇唑基、二𫫇阱基、1,3-二氫戊環基、1,3-二氫戊烯基、6H-1,5,2-二噻阱基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、茚滿基、1H-吲唑基、吲哚啉基、吲哚阱基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹諾啉基、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異𫫇唑基、異𫫇唑啉基、異𫫇唑啶基、2-異𫫇唑啉基、酮基哌阱基、

嗎啉基、茶啶基、八氫異喹諾啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-硫雜環庚烷基、1,2-氧硫戊環基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烯基、1,2-噁阱基、1,3-噁阱基、1,4-噁阱基、噁唑啶基、噁唑啉基、噁阱基、菲啶基、菲繞啉基、吩阱基、吩噻阱基、吩氧硫雜環己二烯基、吩噁阱基、苯基吡啶基、酞阱基、哌阱基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡阱基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒阱基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹諾啉基、4H-喹阱基、喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹諾啉基、四氫喹諾啉基、1,4,5,6-四氫-嗒阱基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四阱基、四唑基、6H-1,2,5-噻二阱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、1,2-噻阱基、1,3-噻阱基、1,4-噻阱基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑啶基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫雜環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫雜環丁烷基、硫嗎啉基、硫苯酚基、噻吩基(thiophenyl)、硫吡喃基、1,2,3-三阱基、1,2,4-三阱基、

1,3,5-三咁基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與呂基，且其中該雜環基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R3 為氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R10、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₅)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-R23 或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R10，其中 t 為 1 或 2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，
- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-(C₁-C₄)-烷基或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經 R7 單-、二-或三取代，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或

R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經 R7 單-、二-或三取代，

R6 為 1) 雜環基，其中雜環基如上述定義，且未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代或

本發明係屬化學技術領域，尤其係屬製造含有芳基的化合物之方法。本發明之目的為提供一種製造含有芳基的化合物之方法，該方法能有效率地製造含有芳基的化合物。

2) 芳基，其如上述定義，其中芳基分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、

-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，

-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH 或甲氧基單-、二-或三取代，或

-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經 R10 單-、二-或三取代，

R8 為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10、-Si-(CH₃)₃、-N(R10)-S(O)_u-R10，其中 u 為 1 或 2，-S-R10、-SO_r-R10，其中 r 為 1 或 2，-S(O)_v-N(R10)-R20，其中 v 為 1 或 2，-C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯基氧-、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-氟烷基、-NH-C(O)-NH-R6 或-NH-C(O)-O-R10，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷

基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基、 $-(C_0-C_5)$ -烷基- (C_3-C_8) -環烷基、 $-(C_0-C_2)$ -伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經 $-(C_1-C_6)$ -烷基、鹵素或 $-(C_3-C_8)$ -環烷基取代一、二或三次，或

$-(C_0-C_2)$ -伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且雜環基係未經取代或分別獨立經 $-(C_1-C_6)$ -烷基、鹵素或 $-(C_3-C_8)$ -環烷基取代一、二或三次，

R13 為氫原子、-OH 或-O- (C_1-C_4) -烷基，

R16 為氫原子、-OH 或-O- (C_1-C_4) -烷基，與

R23 為氫原子、-OH 或-O- (C_1-C_4) -烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之式 Ia 化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素、甲基或乙炔基，

R1 為 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-R10、鹵素、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-O-R10、-O- (C_1-C_4) -烷基、-O- (C_1-C_3) -氟烷基、 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基- (C_1-C_3) -氟烷基或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基係未經取代或經 R8 取代一、二或三次，

R2 為 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-R10、鹵素、 $-(C_0-C_3)$ -伸烷基-C(O)-O-R10、-O- (C_1-C_4) -烷基、-O- (C_1-C_3) -氟烷

基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中芳基係選自下列基團：苯基、萘基、聯苯基、蒽基或茀基，其中芳基分別獨立經R₈單-、二-或三取代，或-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：嗎啉基、噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,4-氧氮雜環庚烷基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基或噻唑基，其中該雜環基係未經取代或分別獨立經R₈單-、二-或三取代，

R₃ 為氫原子、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-R₁₀、鹵素、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R₁₀、-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經R₈取代一、二或三次，

R₄ 與 R₅ 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氢原子，
- 2) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經R₇單-、二-或三取代，
- 3) -(C₀-C₆)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，
- 4) -SO_t-R₁₀，其中t為1或2，
- 5) -(C₀-C₆)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且伸烷基與芳基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，

- 6) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 7) -O-(C₁-C₄)-烷基或
- 8) -(C₀-C₆)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且伸烷基與雜環基分別獨立為未經取代或經R₇單-、二-或三取代，

但其限制條件為R₄與R₅不同時為氫原子，或R₄與R₅與其所鍵結之氮原子一起形成4-至10-員單-或雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、哌阱、哌啶、哌啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑啶、嗒阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡

啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經R7單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、-NO₂、=O、-CF₃、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或甲氧基單-、二-或三取代，或-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且係未經取代或分別獨立經R10單-、二-或三取代，

R8 為鹵素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-O-R10、-Si-(CH₃)₃、-N(R10)-S(O)_u-R10，其中u為1或2，-S-R10、-SO_r-R10，其中r為1或2，-S(O)_v-N(R10)-R20，其中v為1或2，-C(O)-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯基氧-、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-氟烷基或-NH-C(O)-O-R10，

R10 與 R20 相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、

-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-(C₀-C₂)-伸烷基-芳基，其中芳基如上述定義，且芳基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，或

-(C₀-C₂)-伸烷基-雜環基，其中雜環基如上述定義，且雜環基係未經取代或分別獨立經-(C₁-C₆)-烷基、鹵素或-(C₃-C₈)-環烷基取代一、二或三次，

R₁₃ 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

R₁₆ 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，與

R₂₃ 為氫原子、-OH 或-O-(C₁-C₄)-烷基，

其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

6. 根據申請專利範圍第4與5項之式Ia化合物，其中



為噻吩基，

X 為鹵素，

R₁ 為-O-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，

R₂ 為鹵素或-(C₀-C₄)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自下列基團：嗎啉基、𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,3,4-𫫇二唑基、1,4-氧氮雜環庚烷基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基或噻唑基，且其中該雜環

基係未經取代或分別獨立經 R8 單-、二-或三取代，
 R3 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₄)-烷基，
 R4 與 R5 相同或相異，分別獨立為

- 1) 氬原子，
- 2) -(C₁-C₄)-烷基，其中烷基係未經取代或經 R7 單取代，
- 3) -(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

但其限制條件為 R4 與 R5 不同時為氫原子，或
 R4 與 R5 與其所鍵結之氮原子一起形成 4-至 10-員單-或
 雙環狀雜環，其係選自：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]
 庚烷、氮雜環庚烯、氮雜環丁烷、2,5-二氮雜-雙環
 [2.2.1]庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、1,2-二氮雜環庚烯、
 1,3-二氮雜環庚烯、1,4-二氮雜環庚烯、2,3-二氫-1H-
 異吲哚、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、6,7-二氫
 -5H-吡咯并[3,4-b]吡啶、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]
 噻唑、二𫫇唑、二𫫇阱、咪唑、咪唑啉、咪唑啶、
 異噻唑、異噻唑啶、異噻唑啉、異𫫇唑、異𫫇唑啉、
 異𫫇唑啶、2-異𫫇唑啉、嗎啉、八氫-吡啶并[1,2-a]
 吡阱、八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶、八氫-吡咯并[1,2-a]
 吡阱、[1,4]氧氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烯、𫫇唑、
 呲阱、𫫇啶、𫫇啶酮、吡阱、吡唑、吡唑啉、吡唑
 啶、𫫇阱、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯啶、
 吡咯啶酮、吡咯啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,3-c]
 吡啶、四氫吡啶、1,4,5,6-四氫-吡咯并[3,4-c]吡唑、

4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡阱、4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶、四阱、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑啶、噻唑啉、硫嗎啉、噻吩、1,2,3-三阱、1,2,4-三阱、1,3,5-三阱、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中該雜環係未經取代或分別獨立經R7單-、二-或三取代，

R7 為鹵素、=O、-(C₀-C₃)-伸烷基-C(O)-O-R10、-C(O)-R10、-OH、-NH₂、=F₂、-O-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₁-C₃)-氟烷基、-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或-O-(C₁-C₆)-烷基單-、二-或三取代，-(C₀-C₃)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基、-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基係未經取代或分別獨立經鹵素、NH₂、-OH或甲氧基單-、二-或三取代，或-(C₀-C₃)-伸烷基-雜環基，其中雜環基係選自：嗎啉基、噁二唑基、哌啶基或吡咯啶基，且係未經取代或經R10單取代，

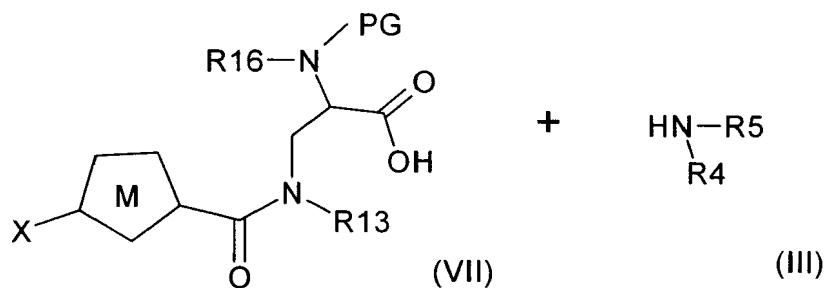
R8 為鹵素、=O或-(C₁-C₄)-烷基，

R10 與R20相同或相異，分別獨立為氫原子、鹵素、-(C₁-C₆)-烷基，或-(C₀-C₃)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，與

R13與R16分別為氫原子，

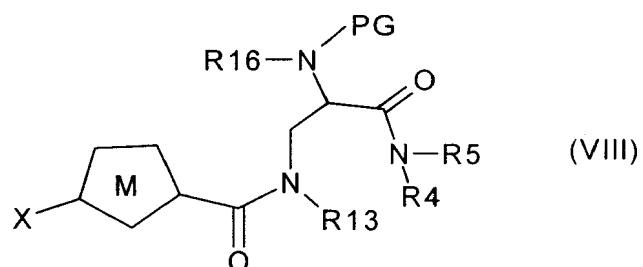
其所有立體異構型及其依任何比例形成之混合物，及其生理上可耐受之鹽。

7. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 6 項之式 I 或 Ia 化合物之方法，其包括連結式 VII 化合物與式 III 化合物，

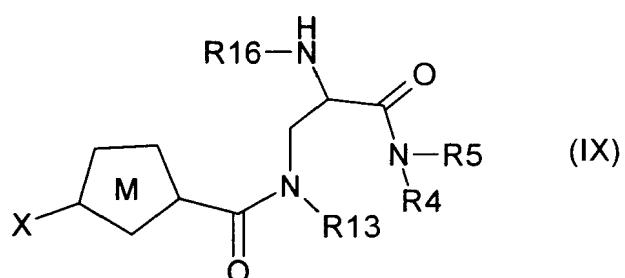


其中 X、M、R13、R16、R4 與 R5 如式 I 中之定義，以及 PG 為保護基，

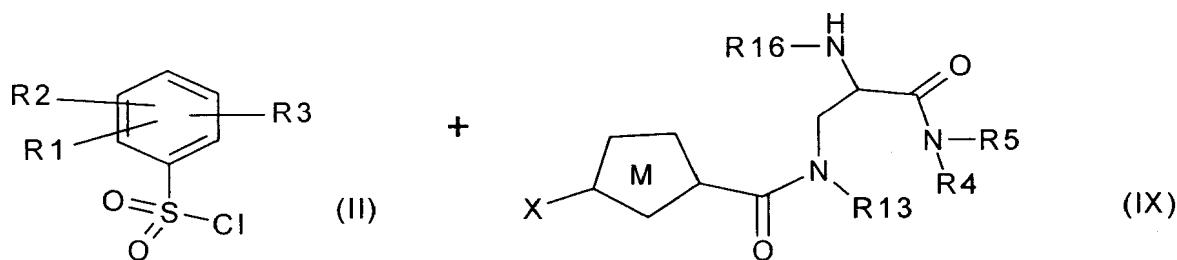
其在式 VII 之羧酸根與式 III 之胺基之間形成醯胺鍵，形成式 VIII 化合物，



脫除式 VIII 化合物之保護基，形成式 IX 化合物，



並連結式 II 化合物與式 IX 化合物



其係在式 IIa 化合物之磺醯氯基團與式 IX 化合物之胺基之間形成磺醯胺鍵，形成式 I 或 Ia 化合物。

8. 一種醫藥組合物，其包含至少一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項之式 I 或 Ia 化合物、其所有立體異構型與其依任何比例形成之混合物或其生理上可耐受之鹽，與醫藥上可接受之載劑。
9. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 6 項之式 I 或 Ia 化合物與/或其生理上可耐受之鹽於治療或預防心血管病變、血栓栓塞性疾病或術後再狹窄的方法之用途。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之用途，其係用於治療血栓形成異常、急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、血栓性插塞、與血栓溶解療法或經皮式穿血管冠狀動脈血管造形術(PTCA)有關之急性血管閉塞、暫時性腦缺血、中風、間歇跛或冠狀或周邊動脈之繞道移植、血管腔縮窄、冠狀動脈或靜脈血管造形術後之再狹窄、維持長期血液透析患者之血管通暢、接受腹部、膝蓋或臀部手術後之下肢靜脈中發生之病理性血栓形成、接受腹部、膝蓋與臀部手術後之下肢靜脈中發生之病理性血栓形成、肺部血栓

性插塞危險、或敗血性休克、某些病毒感染或癌症期間之血管系統發生多發性全身血管內凝血病變，或降低發炎反應，或治療或預防冠狀動脈心臟病、心肌梗塞、心絞痛、血管再狹窄，繼血管造形術後之血管再狹窄、成人呼吸窘迫症候群、多重器官衰竭與多發性血管內凝血病變、或治療在手術後發生之深部靜脈或近端靜脈血栓之栓塞。

200948366

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無