

# 發明專利說明書 200427681

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92/29585

※ 申請日期：93-10-24

※IPC 分類：C07D 401/14, 243/04, 239/86,  
495/04, 471/04, A61K 31/551,  
31/517, 31/437, 31/519,  
31/4523, A61P 3/10, 25/06

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

經選擇 CGRP 拮抗劑、彼等之製法及作為醫藥組合物之用途

SELECTED CGRP ANTAGONISTS, PROCESSES FOR PREPARING  
THEM AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰製藥公司

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

DR. HEINZ HAMMANN

2. 狄特 勞汀

DR. DIETER LAUDIEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國殷格翰市 D-55216 賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM RHEIN  
GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

參、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克勞斯 路道夫  
KLAUS RUDOLF
2. 史蒂芬 喬治 慕勒  
STEPHAN GEORG MUELLER
3. 迪克 史丹甘普  
DIRK STENKAMP
4. 菲利普 路斯頓伯格  
PHILIPP LUSTENBERGER
5. 亞歷山大 杜瑞爾  
ALEXANDER DREYER
6. 艾克哈特 鮑爾  
ECKHART BAUER
7. 馬克斯 辛德勒  
MARCUS SCHINDLER
8. 克斯頓 艾恩德特  
KIRSTEN ARNDT
9. 亨利 杜德  
HENRI DOODS

住居所地址：(中文/英文)

1. 德國華豪山市歐斯克威格街 11 號  
OESCHWEG 11, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY
2. 德國華豪山市梅爾塞爾街 13 號  
MAELZERSTRASSE 13, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY
3. 德國比伯瑞區市泰爾佛爾德街 42 號  
TALFELDSTR. 42, 88400 BIBERACH, GERMANY
4. 德國華豪山市梅爾塞爾街 8 號  
MAELZERSTRASSE 8, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY
5. 德國歐克森豪山市亞伯泰街 24 號  
ABTEISTRASSE 24, 88416 OCHSENHAUSEN, GERMANY
6. 德國比伯瑞區市尼克雪爾德街 11 號  
NICKELSHALDE 11, 88400 BIBERACH, GERMANY

7. 德國比伯瑞區市凱伯蘭威格街 3 號  
KAPELLENWEG 3, 88400 BIBERACH, GERMANY
8. 德國比伯瑞區市洛帕區威格街 22 號  
ROPACHWEG 22, 88400 BIBERACH, GERMANY
9. 德國華豪山市富雷赫-蒙-柯妮格街 6 號  
FREIHERR-VON-KOENIG-STR. 6, 88447 WARTHAUSEN,  
GERMANY

國 籍：(中文/英文)

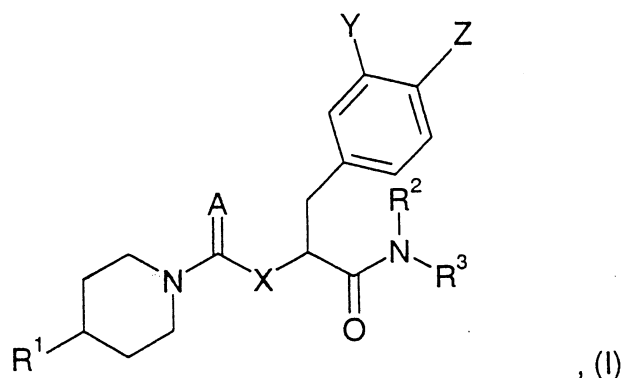
1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 瑞士 SWITZERLAND
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 荷蘭 THE NETHERLANDS



## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式如下之 CGRP 拮抗劑



其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、水合物、混合物，及其鹽以及此鹽之水合物，特別是其與無機或有機酸類之生理學上可接受鹽，含有此等化合物之醫藥組合物，其用途，及其製法。

### 【發明內容】

在上文通式 (I) 中，於第一項具體實施例中

A 表示氧或硫原子、苯基磺醯基亞胺基或氰基亞胺基，

X 表示氧或硫原子、視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞胺基或視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞甲基，

Y 與 Z 各互相獨立表示直鏈或分枝狀 C<sub>1-6</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高 2 個氟原子取代，且各甲基可被至高 3 個氟原子取代，

而上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成 4- 至 8- 員環，

R<sup>1</sup> 表示飽和、單-或二不飽和 5- 至 7- 員氮、二氮、三氮、氧

氮、硫氮、硫二氮或S,S-二氧化-硫二氮雜環族基團，

其中上文所提及之雜環係經由碳或氮原子連結，

含有一或兩個鄰近氮原子之羰基或硫代羰基，

可在其中一個氮原子處被烷基取代，

可是一個或在兩個碳原子處，被烷基，被苯基、苯基甲基、萘基、聯苯基、吡啶基、二吡基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3-呋唑基、1,3-噻唑基、異呋唑基、吡唑基、1-甲基吡唑基、咪唑基或1-甲基咪唑基取代，而取代基可為相同或不同，且

同時其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵，可稠合至苯基、萘基、吡啶、二吡、1,3-呋唑、噻吩基、呋喃、噻唑、吡咯、N-甲基吡咯或喹啉環，稠合至視情況在氮原子處被烷基取代之1H-喹啉-2-酮環，或稠合至咪唑或N-甲基咪唑環，或其中一個上文所提及不飽和雜環之兩個烯烴雙鍵亦可各稠合至苯環，

同時被包含在R<sup>1</sup>中之苯基、吡啶基、二吡基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3-呋唑基、1,3-噻唑基、異呋唑基、吡唑基、1-甲基吡唑基、咪唑基或1-甲基咪唑基，以及在碳骨架中之苯并-、噻吩并-、吡啶并-及二吡并稠合之雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、硝基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基磺醯基胺基、苯基、二氟甲基、三氟甲基、烷氧羰基、羧基、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯基、乙醯胺基、丙醯基胺基、胺基羰基、烷胺

基羰基、二烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七園烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡啶基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基、烷醯基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

$R^2$  表示氫原子，

苯基甲基，或  $C_{2-7}$ -烷基，其可在  $\omega$  位置被環己基、苯基、吡啶基、二吡基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、胺基羰基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-(1-六氫吡啶基)-1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、六氫-1H-1-一氮七園烯基、[雙-(2-羥乙基)]胺基、4-烷基-1-六氫吡啶基或 4-( $\omega$ -羥基- $C_{2-7}$ -烷基)-1-六氫吡啶基取代，苯基或吡啶基，

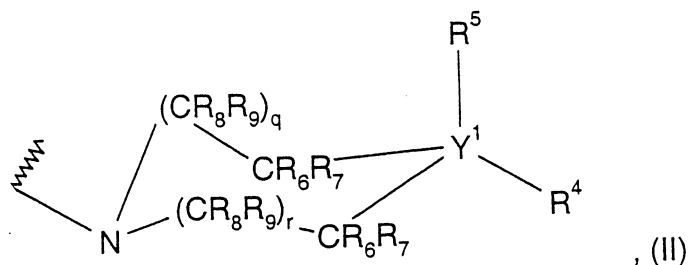
同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ -烷胺基、二-( $C_{1-3}$ -烷基)胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、甲基磺醯基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

$R^3$  表示氫原子，或  $C_{1-3}$ -烷基，視情況被苯基或吡啶基取代，

同時  $C_{1-3}$ -烷基可連結至存在於  $R^2$  中之烷基，或存在於  $R^2$

中之苯基或吡啶基環，且彼等所結合之氮原子，係形成環，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 為一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0、1或2，或

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氫原子、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷基、環烷基、胺基- $C_{2-7}$ -烷基、烷胺基- $C_{2-7}$ -烷基、二烷胺基- $C_{2-7}$ -烷基、胺基亞胺基甲基、胺基羰基胺基、烷胺基羰基胺基、環烷胺基羰基胺基、苯基胺基羰基胺基、胺基羰基烷基、胺基羰基胺基烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基或羧基烷基，

或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則為羧基、胺基甲基、烷胺基甲基或二烷胺基甲基，

苯基、吡啶基、二吡基、1-萘基、2-萘基、吡啶基羰基或苯基羰基，其每一個可在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、甲基磺醯基氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯胺基、胺基羰基、胺基羰

基胺基、胺基羰基胺基甲基、氰基、羧基、烷氧羰基、羧基烷基、烷氧羰基烷基、烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)烷基、 $\omega$ -(二烷胺基)羧基、 $\omega$ -(羧基)烷醯基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

4-至10-員氮環烷基、6-至10-員氧氮、硫氮或二氮環烷基、6-至10-員氮雙環烷基、1-烷基-4-六氮吡啶基羰基或4-烷基-1-六氮吡啶基羰基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳原子結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合至氮、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟原子取代，

上文所提及單-與雙環狀雜環以及環中之1-烷基-4-六氮吡啶基羰基-與4-烷基-1-六氮吡啶基羰基，可被 $C_{1-7}$ -烷基單或多取代，被苯基- $C_{1-3}$ -烷基、烷醯基、二烷胺基、苯基羰基、吡啶基羰基、羧基、羧基烷醯基、羧基-烷基、烷氧羰基烷基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基-羰基、烷基磺醯基、環烷基或環烷基烷基或被取代環烷基羰基、氮環烷基羰基、二氮環烷基羰基或氧氮環烷基羰基單取代，視情況在環中經烷基取代，

同時被包含在此等取代基中之脂環族部份基團各包含3至10個環員，且雜脂環族部份基團各包含4至10個環

員，且

被包含在上述基團中之苯基與吡啶基可依次被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、甲基磺醯基氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基胺基甲基、氰基、羧基、烷氧羰基、羧基烷基、烷氧羰基烷基、烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)烷醯基、 $\omega$ -(羧基)烷醯基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

$R^5$ 表示氮原子，

$C_{1-4}$ -烷基，而未分枝烷基可在 $\omega$ 位置被苯基、吡啶基、二吡基、胺基、烷胺基、二烷胺基、1-四氮吡咯基、1-六氮吡啶基、4-甲基-1-六氮吡啶基、4-嗎福啉基或六氮-1H-1-氮七園烯基取代，

烷氧羰基、氰基或胺基羰基，或若 $Y^1$ 表示氮原子，則亦為一對自由電子，

或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則亦為氟原子，或

$R^4$ 與 $R^5$ 及 $Y^1$ 一起表示4-至7-員環脂族環，其中亞甲基可被-NH或-N(烷基)-基團置換，

同時在上文所提及基團 $R^4$ 內結合至氮原子之氮原子可被保護基置換，

$R^6$ 與 $R^7$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子、 $C_{1-3}$ -烷基或二烷胺基，或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則亦為氟原子

，及

$R^8$ 與 $R^9$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氫原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基與烷氧基以及存在於其他所指定基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，同時各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，

所有上文所提及之環烷基以及存在於其他所指定基團內之環烷基，除非另有述及，否則可包含3至10個碳原子，而各亞甲基可被至高2個氟原子取代，

所有上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，及

於前文及隨後定義中提及之所謂保護基，係意指特別是肽化學所熟悉之保護基，

苯基烷氧羰基，在烷氧基部份基團中具有1至3個碳原子，視情況在苯基核中被鹵原子，被硝基或苯基，或被一或兩個甲氧基取代，

例如苄氧羰基、2-硝基-苄氧羰基、4-硝基-苄氧羰基、4-甲氧基-苄氧羰基、2-氯-苄氧羰基、3-氯-苄氧羰基、4-氯-苄氧羰基、4-聯苯基- $\alpha,\alpha$ -二甲基-苄氧羰基或3,5-二甲氧基- $\alpha,\alpha$ -二甲基-苄氧羰基，

烷氧羰基，具有總計1至5個碳原子在烷基部份基團中，

例如，甲氧羰基、乙氧羰基、正-丙氧羰基、異丙氧羰

基、正-丁氧基羰基、1-甲基丙氧羰基、2-甲基丙氧基-羰基或第三丁氧羰基，  
 烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯-(1,1-二甲基乙氧基)羰基或9-芡基甲氧羰基，或  
 甲醯基、乙醯基或三氟乙醯基。

本發明之第二項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A、X、Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如前文第一項具體實施例中所提及之定義，且

$R^1$ 表示單-或二不飽和5-至7-員氮、二氮、三氮或硫氮雜環族基團，

其中上文所提及之雜環係經由碳或氮原子連結，

含有一或兩個鄰近氮原子之羰基，

可在碳原子處被苯基、吡啶基、二吡基、噻吩基、吡咯基、1,3-噻唑基、異噁唑基、吡唑基或1-甲基吡唑基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵可稠合至苯基、萘基、吡啶、二吡、噻吩基或喹啉環，或稠合至1H-喹啉-2-酮環，視情況在氮原子處被甲基取代，

同時被包含在 $R^1$ 中之苯基、吡啶基、二吡基、噻吩基、吡咯基、1,3-噻唑基、異噁唑基、吡唑基或1-甲基吡唑基，以及在碳骨架中之苯并-、吡啶并-及二吡并稠合之雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷基-胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二

氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

同時上文所提及之烷基或被包含在上述基團中之烷基，除非另有述及，否則含有1至7個碳原子，且可為分枝或未分枝，同時各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，及

上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同。

本發明之第三項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A、X、Y、Z、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>均如前文第一項具體實施例中之定義，且

R<sup>1</sup>表示單不飽和5-至7-員二氮或三氮雜環族基團，

同時上文所提及之雜環係經由氮原子連結，

含有鄰近氮原子之羰基，

可另外在碳原子處被苯基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵，可稠合至苯基、噻吩基或喹啉環，

同時被包含在R<sup>1</sup>中之苯基以及碳骨架中之苯并稠合雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、甲氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，但較佳為未經取代，或被氟、氯或溴原子，

或被甲基或甲氧基單取代，

同時，除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同。

本發明之第四項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A、X、Y、Z、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>均如前文第一項具體實施例中之定義，且

R<sup>1</sup>表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氫-萸-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基，或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及碳骨架中之單-與雙環狀雜環可另外被甲氧基單取代，

同時上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相

同或不同。

本發明之第五項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A、X、Y、Z及 $R^1$ 均如前文第一項具體實施例中之定義，且

$R^2$ 表示氫原子，或

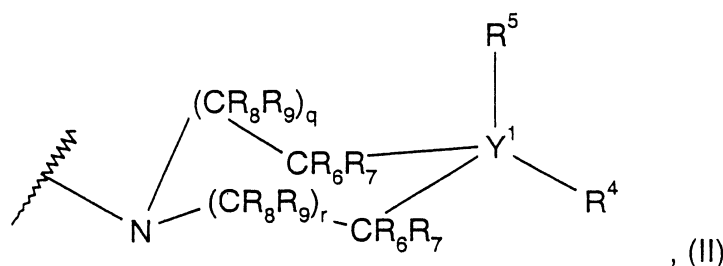
苯基甲基，或 $C_{2-7}$ -烷基，其可在 $\omega$ 位置被苯基、吡啶基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、胺基羰基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、[雙-(2-羥乙基)]胺基取代，

同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ -烷胺基、二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

$R^3$ 表示氫原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

同時 $C_{1-3}$ -烷基可連結至存在於 $R^2$ 中之烷基，或存在於 $R^2$ 中之苯基或吡啶基環，及彼等所結合之氮原子，係形成5-至7-員環，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  表示一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示碳原子，則表示數目 0 或 1，或

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$  表示氫原子、胺基、烷胺基或二烷胺基，

或若  $Y^1$  不表示氮原子，則為二烷胺基甲基，

苯基、吡啶基或二吡基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，或被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

4-至 7-員氮環烷基、6-至 7-員氧氮或二氮環烷基或 7-至 9-員氮雙環烷基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳原子結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合至氮、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟原子取代，且

上文所提及之單-與雙環狀雜環可被  $C_{1-3}$ -烷基，被苄基、 $C_{3-6}$ -環烷基烷基、 $C_{1-4}$  烷醯基、二- $(C_{1-3}$  烷基)-胺基或  $C_{1-3}$  烷基磺醯基，被烷氧羰基、烷氧羰基烷基、羧基或羧基烷基取代，

$R^5$  表示氫原子、 $C_{1-3}$ -烷基，或

若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氫原子或  $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基，及

$R^8$  與  $R^9$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氫原子或  $C_{1-3}$ -烷基，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含 1 至 7 個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同。

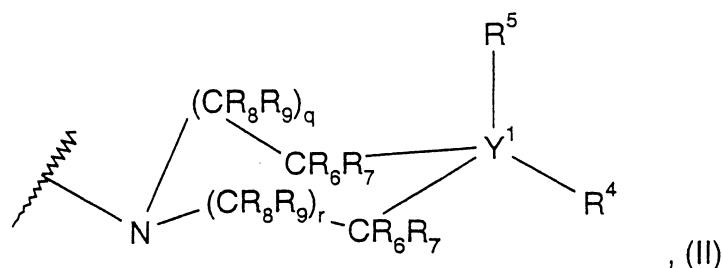
本發明之第六項具體實施例包括上文通式 (I) 化合物，其中 A、X、Y、Z 及  $R^1$  均如前文第一項具體實施例中之定義，且  $R^2$  表示苯基甲基或  $C_{2-7}$ -烷基，其可在  $\omega$  位置被苯基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代，

同時上文所提及之苯基可被胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基取代，或

$R^3$  表示氫原子或  $C_{1-3}$ -烷基，

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所結合之氮原子一起表示 7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或

$R^2$  與  $R^3$  和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

q 與 r，若  $Y^1$  表示碳原子，則表示數目 0 或 1，或

q 與 r，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$  表示氫原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、嗎福啉-4-基、4,4-二氟-六氫吡啶-1-基、8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基甲基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四園-1-基、1-(甲氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-1-基、1-羧甲基-六氫吡啶-4-基、4-羧甲基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$  表示氫原子，或若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$  於各情況中表示氫原子或二甲胺基，及

$R^8$  與  $R^9$  於各情況中表示氫原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

然而在上文所提及之所有具體實施例中，以下之化合物，其中

(i) A表示氧原子、氰基亞胺基或苯基磺醯基亞胺基，

X表示氧原子、亞胺基或亞甲基，且

Y與Z各互相獨立表示直鏈或分枝狀C<sub>1-4</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，

同時上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成5-至7-員環，

係具異常重要性，與

以下之化合物，其中

(ii) A表示氧原子或氰基亞胺基，

X表示氧原子、亞胺基或亞甲基，且

Y與Z各互相獨立表示甲基或乙基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且甲基可被至高3個氟原子取代，

同時上文所提及之甲基與乙基和彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成5-至6-員環，

係特別具顯著重要性。

本發明之第七項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中

A 表示氧原子、氰基亞胺基或苯基磺醯基亞胺基，

X 表示氧或硫原子，視情況被  $C_{1-6}$ -烷基取代之亞胺基或視情況被  $C_{1-6}$ -烷基取代之亞甲基，

Y 與 Z 各互相獨立表示直鏈或分枝狀  $C_{1-6}$ -烷基，其中各亞甲基可被至高 2 個氟原子取代，且各甲基可被至高 3 個氟原子取代，

同時上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成 4-至 8-員環，

$R^1$  表示單不飽和 5-至 7-員二氮或三氮雜環族基團，

同時上文所提及之雜環係經由氮原子連結，

含有鄰近氮原子之羰基，

可另外在碳原子處被苯基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵可稠合至苯基、噻吩基或喹啉環，

同時被包含在  $R^1$  中之苯基以及在碳骨架中之苯并稠合雜環可另外被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、甲氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，但較佳為未經取代，或被氟、氯或溴原子，或被甲基或甲氧基單取代，

$R^2$  表示氮原子，或

苯基甲基或  $C_{2-7}$ -烷基，其可在  $\omega$  位置被苯基、吡啶基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧羰基、羧基、胺基羰基

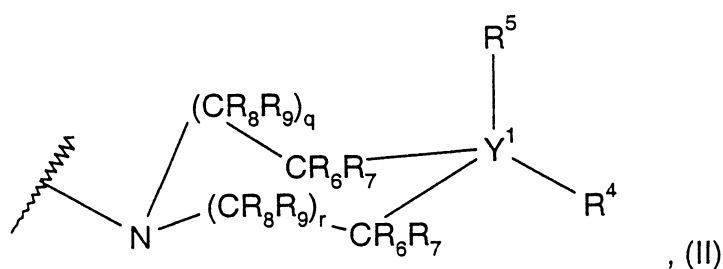
、胺基羧基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基或[雙-(2-羥乙基)]胺基取代，

同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C<sub>1-3</sub>-烷胺基、二-(C<sub>1-3</sub>-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-烷胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基或二-(C<sub>1-3</sub>-烷基)-胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

R<sup>3</sup>表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基，

同時C<sub>1-3</sub>-烷基可連結至存在於R<sup>2</sup>中之烷基，或存在於R<sup>2</sup>中之苯基或吡啶基環，及彼等所結合之氮原子，係形成5-至7-員環，或

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  表示一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

q與r，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

q 與 r，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$ 表示氫原子、胺基、烷胺基或二烷胺基，

或若  $Y^1$  不表示氮原子，則其表示二烷基氨基，  
 苯基、吡啶基或二吡基，其可在各情況中被氟、氯或溴  
 原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，  
 4-至 7-員氮環烷基、6-至 7-員氧氮或二氮環烷基或 7-至 9-  
 員氮雙環烷基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳原子  
 結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合至氮  
 、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟原子取  
 代，

上文所提及之單-與雙環狀雜環可被  $C_{1-3}$ -烷基，被苄基  
 、 $C_{3-6}$ -環烷基烷基、 $C_{1-4}$ -烷醯基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基  
 或  $C_{1-3}$ -烷基磺醯基，被烷氧羰基、烷氧羰基烷基、羧  
 基或羧基烷基取代，

$R^5$  表示氮原子、 $C_{1-3}$ -烷基，或

若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子或  
 $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基，及

$R^8$  與  $R^9$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子或  
 $C_{1-3}$ -烷基，

而除非另有述及，否則上文所提及之烷基或被包含在上述  
 基團中之烷基，係含有 1 至 7 個碳原子，且可為分枝或未分  
 枝，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或  
 溴原子，被氟基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為

相同或不同。

本發明之第八項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A表示氧原子、氰基亞胺基或苯基磺醯基亞胺基，

X表示氧原子、亞胺基或亞甲基，

Y與Z各互相獨立表示直鏈或分枝狀C<sub>1-4</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，

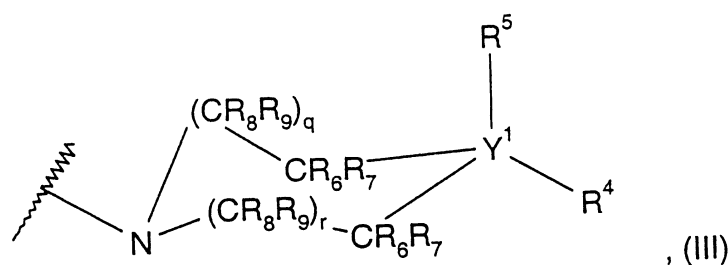
同時上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成5-至7-員環，

R<sup>1</sup>表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氫-萘-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基，或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及在碳骨架中之單-與雙環狀雜環可另外被甲氧基單取代，

R<sup>2</sup>表示苯基甲基或C<sub>2-7</sub>-烷基，其可在ω位置被苯基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代，

同時上文所提及之苯基可被胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基取代，或  
 $R^3$ 表示氮原子或 $C_{1-3}$ -烷基，  
 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所結合之氮原子一起表示7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或  
 $R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氮原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、4-嗎福啉-4-基、4,4-二氟-1-六氫吡啶-1-基、8-甲

基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基甲基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四環-1-基、1-(甲氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-1-基、1-羧甲基-六氫吡啶-4-基、4-羧甲基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$ 表示氮原子，或若 $Y^1$ 表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$ 與 $R^7$ 於各情況中表示氮原子或二甲胺基，及

$R^8$ 與 $R^9$ 於各情況中表示氮原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同。

本發明之第九項具體實施例包括上文通式(I)化合物，其中A表示氧原子或氰基亞胺基，

X表示氧原子、亞胺基或亞甲基，

Y與Z於各情況中互相獨立表示甲基或乙基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且甲基可被至高3個氟原子取代，

同時上文所提及之甲基與乙基和彼等所結合之碳原子一

起，可連接在一起，形成5-至6-員環，

$R^1$ 表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氫-莫-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環可另外在碳骨架中被甲氧基單取代，

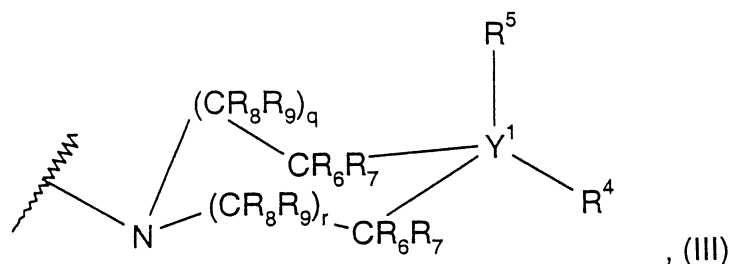
$R^2$ 表示苯基甲基或 $C_{2-7}$ -烷基，其可在 $\omega$ 位置被苯基、胺基烷胺基或二烷胺基取代，

同時上文所提及之苯基可被胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基取代，或

$R^3$ 表示氮原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

$R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所結合之氮原子一起表示7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示碳原子，則表示數目 0 或 1，或

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$  表示氫原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、4-嗎福啉-4-基、4,4-二氟-六氫吡啶-1-基、8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基甲基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四園-1-基、1-(甲氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基

甲基)-六氫吡啶-1-基、1-羧甲基-六氫吡啶-4-基、4-羧甲基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$ 表示氫原子，或若 $Y^1$ 表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

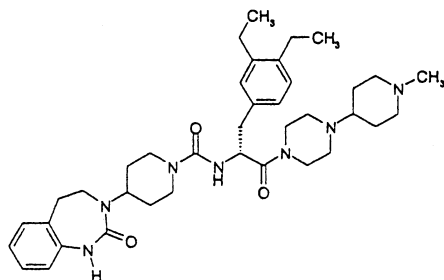
$R^6$ 與 $R^7$ 於各情況中表示氫原子或二甲胺基，及

$R^8$ 與 $R^9$ 於各情況中表示氫原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同。

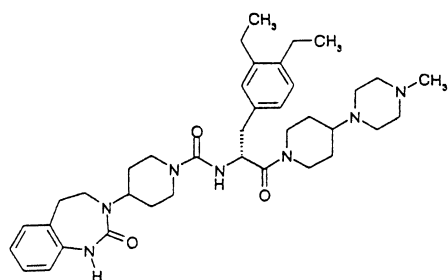
下列係被提及作為上文通式(I)最特佳化合物之實例：

(1)



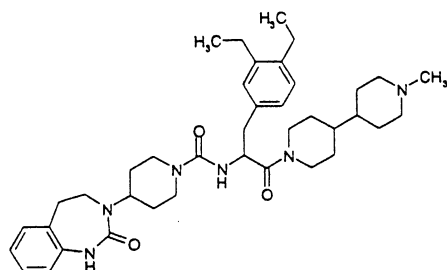
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(2)



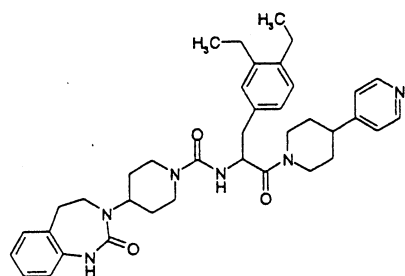
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(3)



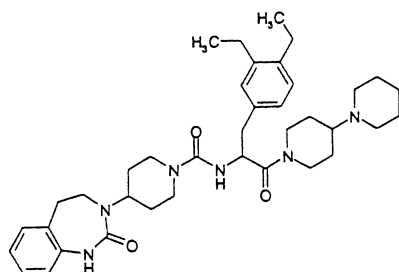
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(4)



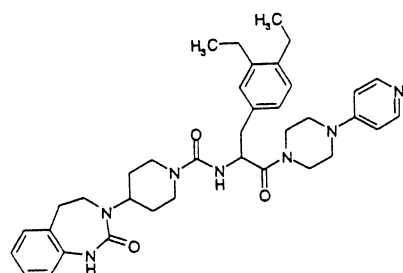
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺

(5)



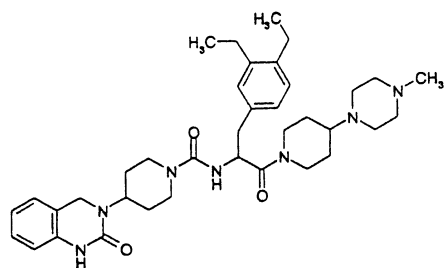
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(6)



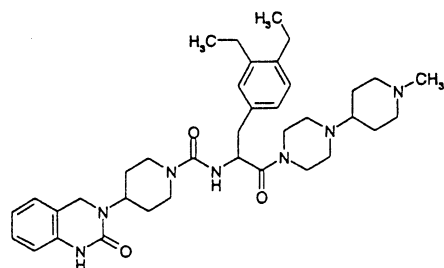
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

(7)



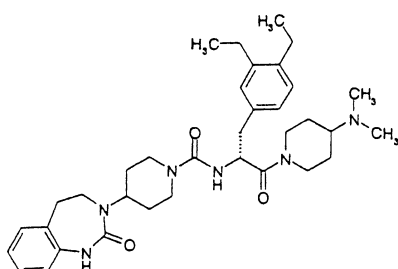
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苺基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(8)



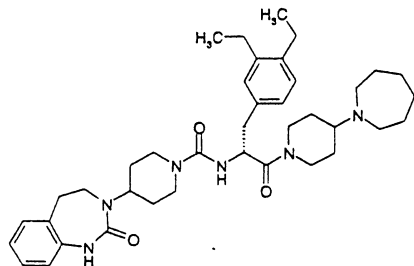
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苺基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(9)



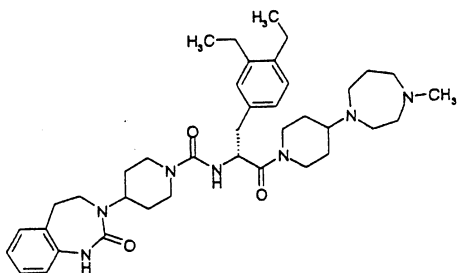
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(10)



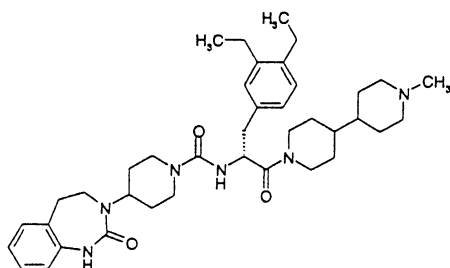
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-全氫-一氮七園烯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

(11)



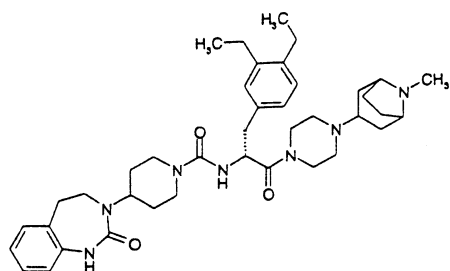
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(12)



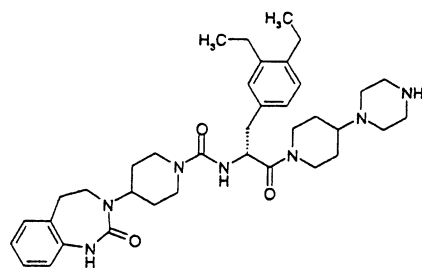
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(13)



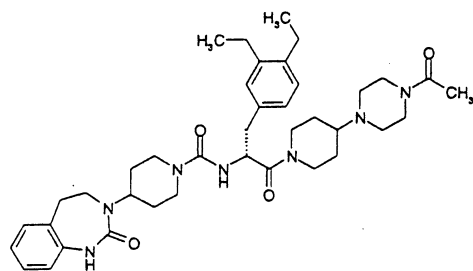
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-[4-(8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(14)



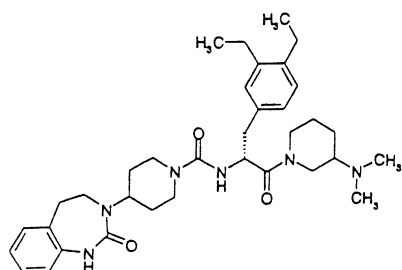
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基]-醯胺

(15)



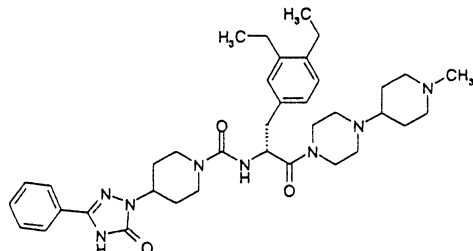
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(16)



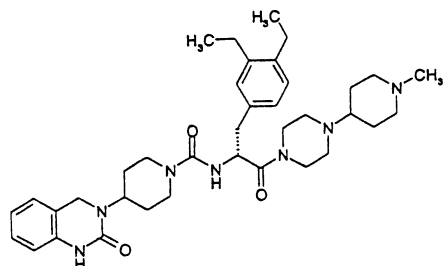
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(17)



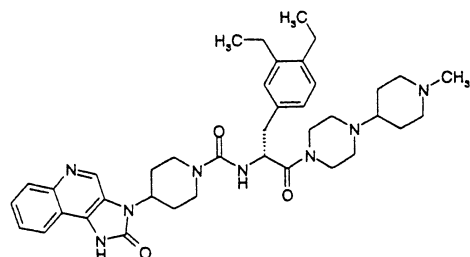
4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(18)



4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(19)

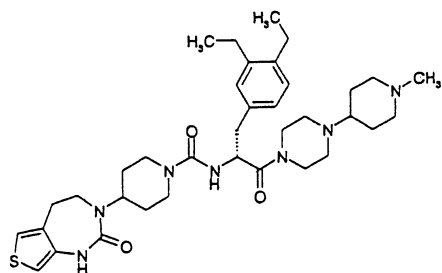


4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

C[C@H](Cc1ccc(C)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)N1CCN(CC1)CN2CCN(CC2)CC3CC4C=CC=CC=C4C5CCN(C5)C3=O)CC6CCN(CC6)C7=CC=CC=C7CN1CCN(CC1)C2CCN(CC2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccc(C)cc3C)C(=O)N4CCN(CC4)C5C(=O)N6C(=O)N(CS6)CC5CN1CCN(CC1)C2CCN(CC2)C(=O)C(NC(=O)N3CCN(CC3)C4C(=O)N5C(=O)N(C5)c6ccsc6)C4)C(=O)c7ccc(C)cc7CCC(C)c1ccc(cc1)[C@H](NC(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3CCN(C3)C(=O)N4CCN(C4)c5ccccc5)C(=O)N6CCN(C6)C(=O)N7C(=O)N8C(=O)c9ccccc98

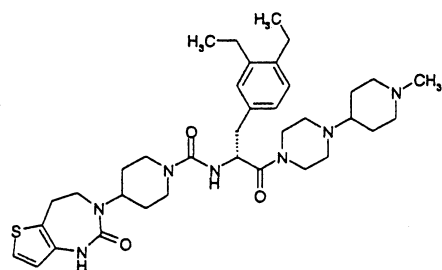
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

(24)



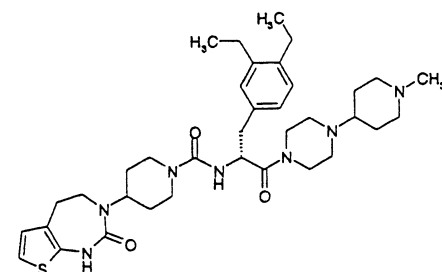
4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氮-莫-6-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(25)



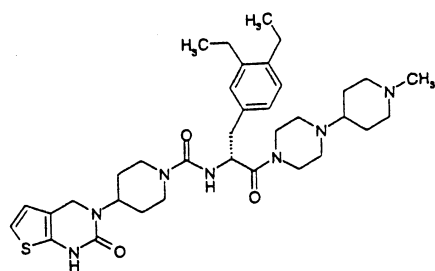
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(26)



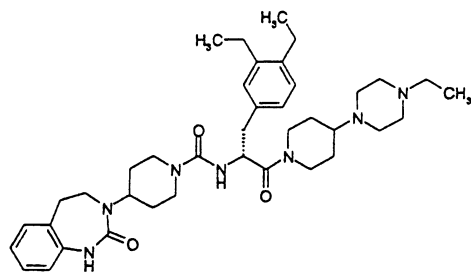
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(27)



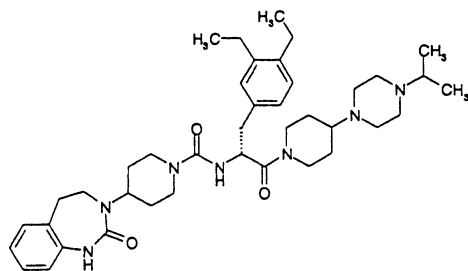
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(28)



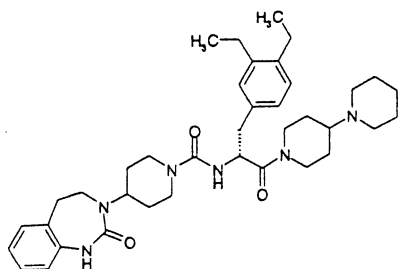
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(29)



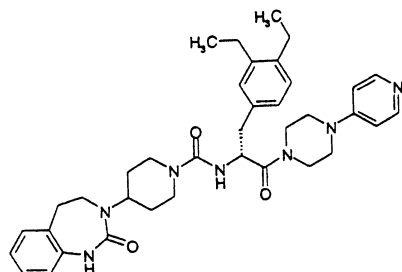
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺

(30)



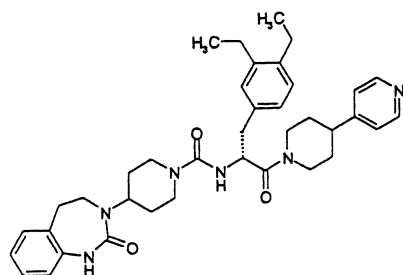
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(31)



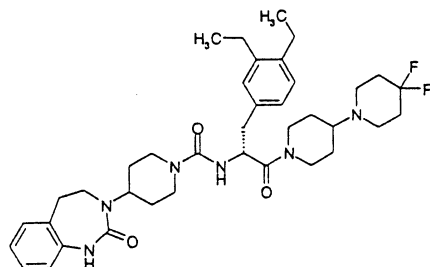
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

(32)



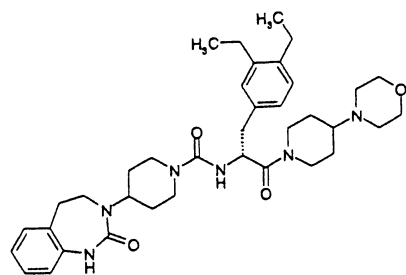
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺

(33)



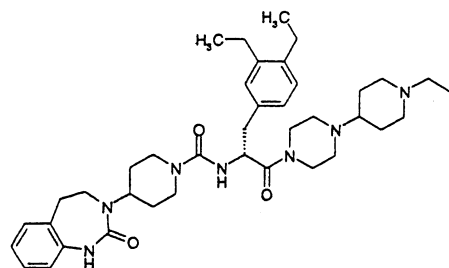
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4,4-二氟-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(34)



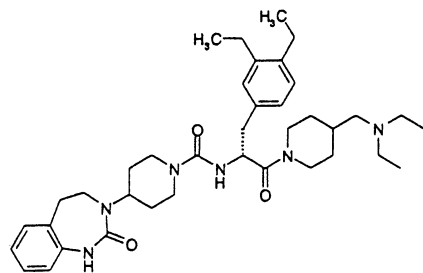
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-(4-嗎福啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(35)



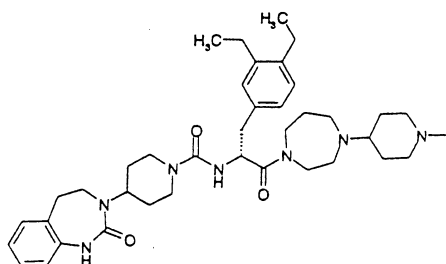
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸{(R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(36)



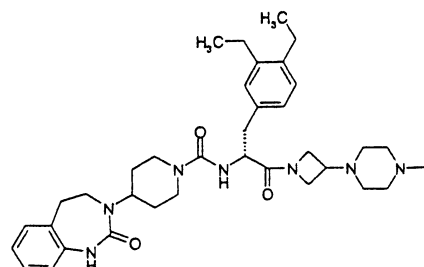
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸[(R)-2-(4-二乙胺基甲基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(37)



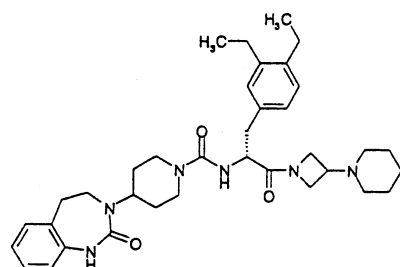
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-[1,4]二氮七園烷-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(38)



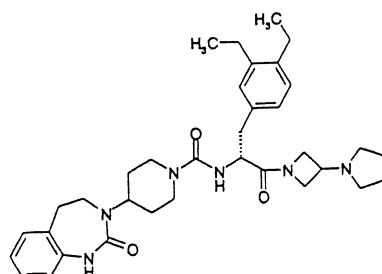
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-一氮四園-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(39)



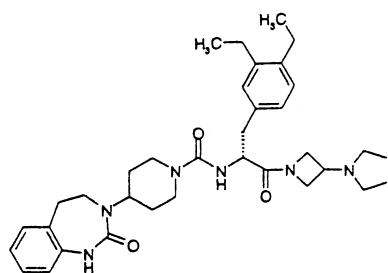
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-六氫吡啶-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺

(40)



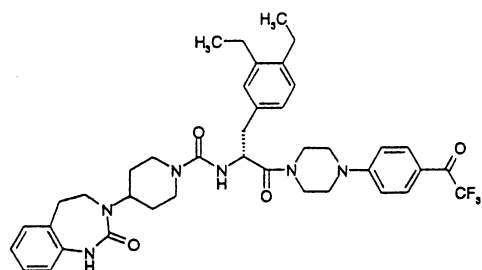
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-四氫吡咯-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺

(41)



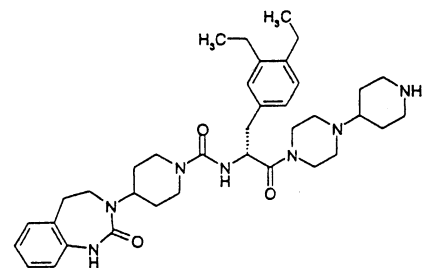
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-(3-二乙胺基-1-氮四園-1-基)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(42)



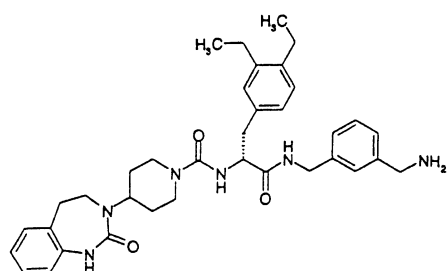
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 ((R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-2-{4[4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苺基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-醯胺

(43)



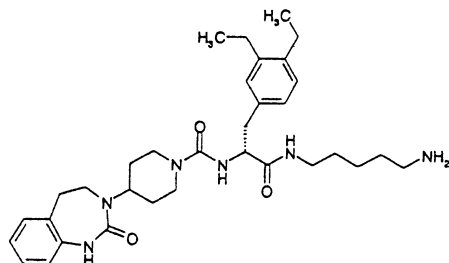
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

(44)



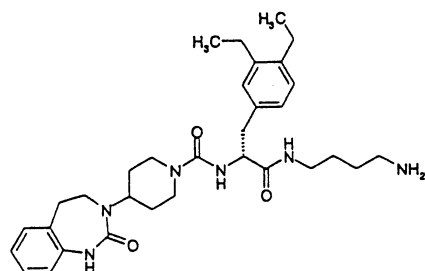
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(3-胺基甲基-苄基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-鹽胺

(45)



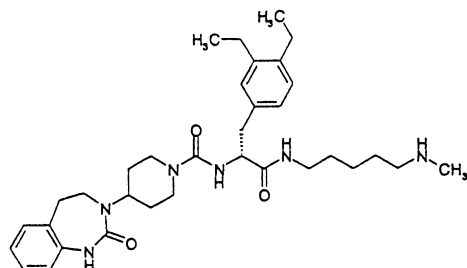
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(5-胺基-戊基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-鹽胺

(46)



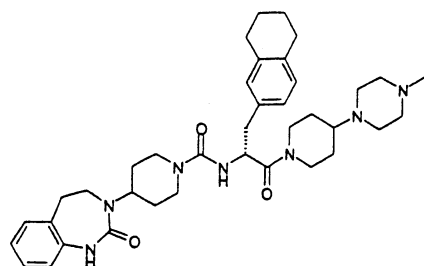
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -[(R)-1-(4-胺基-丁基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-鹽胺

(47)



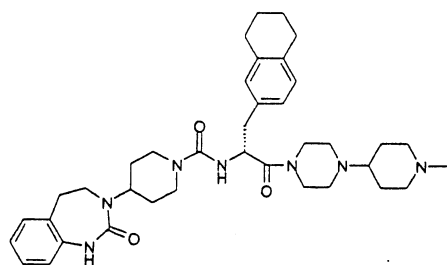
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -[(R)-2-(3,4-二乙基-苯基)-1-(5-甲胺基-戊基胺甲鹽基)-乙基]-鹽胺

(48)



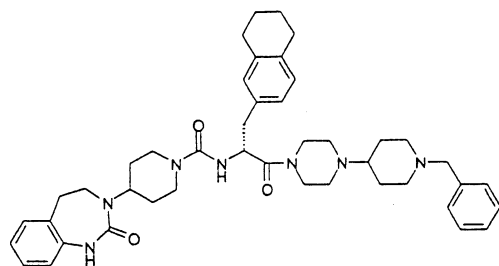
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺

(49)



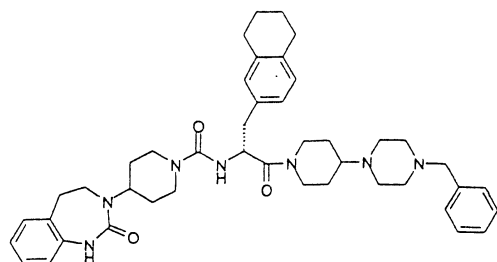
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺

(50)



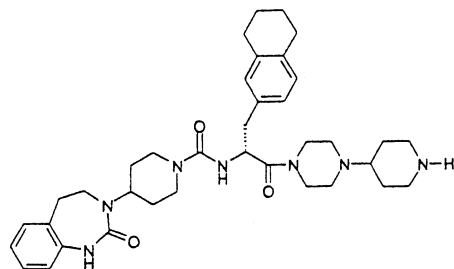
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺

(51)



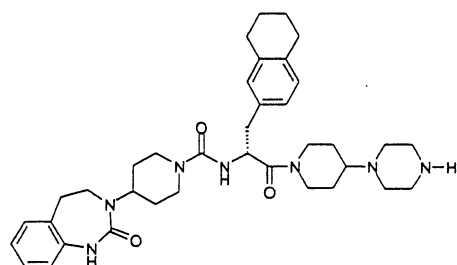
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(52)



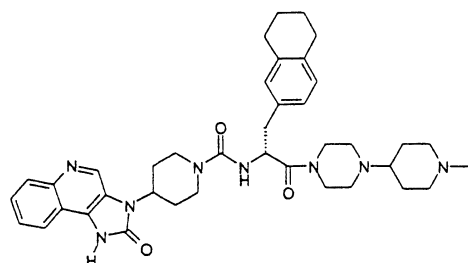
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(53)



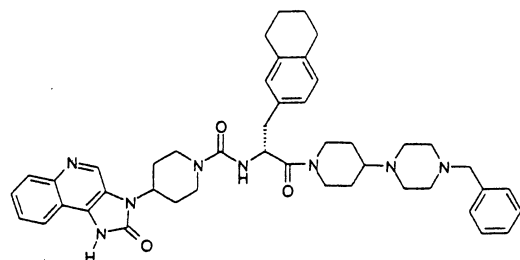
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(54)



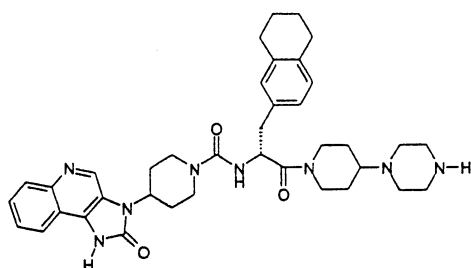
4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(55)



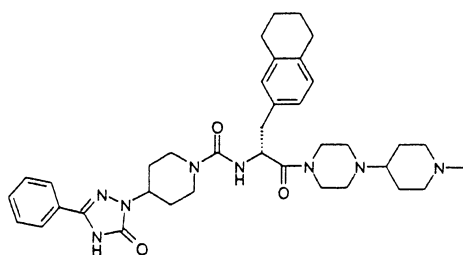
4-(2-酮基-1,2-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氢吡啶-1-基)-六氢吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(56)



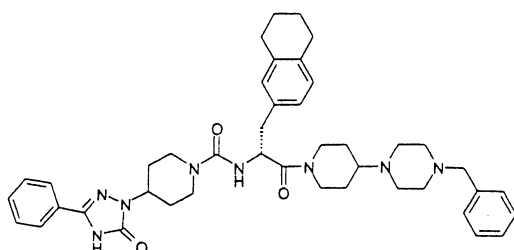
4-(2-酮基-1,2-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸 [(R)-2-酮基-2-(4-六氢吡啶-1-基-六氢吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(57)



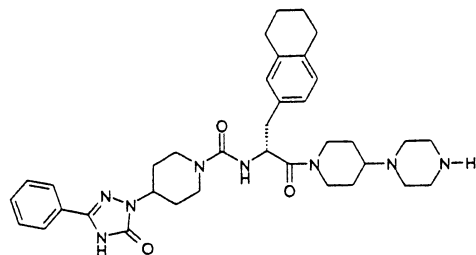
4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑-1-基)-六氢吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-六氢吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(58)



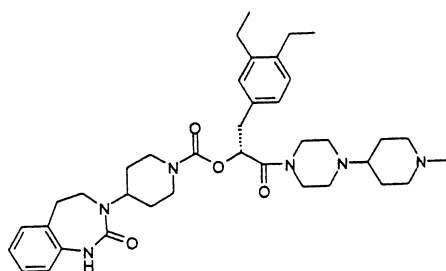
4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(59)



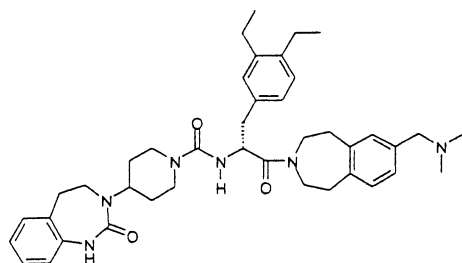
4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

(60)



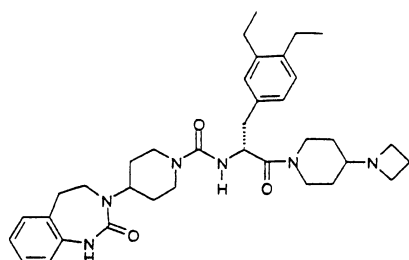
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯

(61)



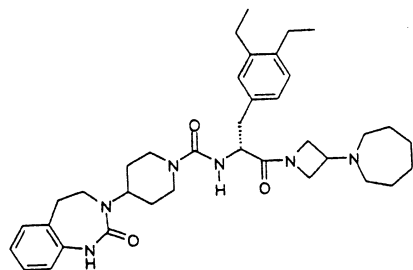
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七環烯基-3-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(62)



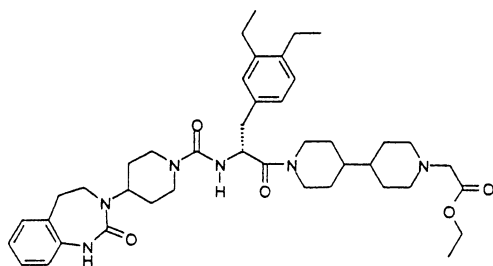
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-一氮四環-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(63)



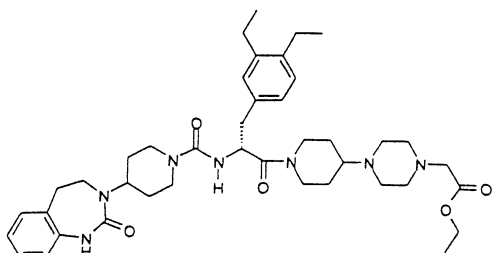
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-(3-一氮七園烷-1-基-一氮四園-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺

(64)



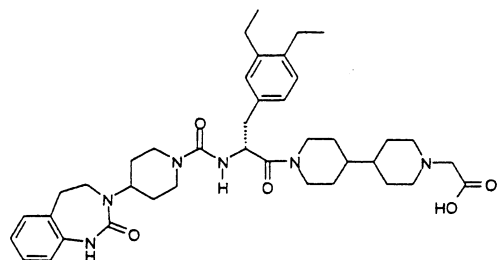
[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯

(65)



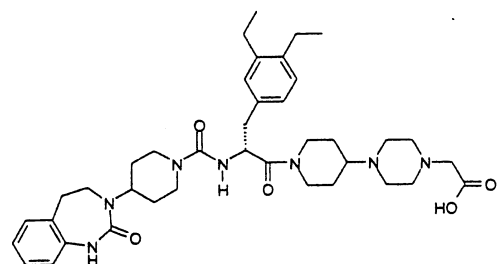
{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙鹽基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯

(66)



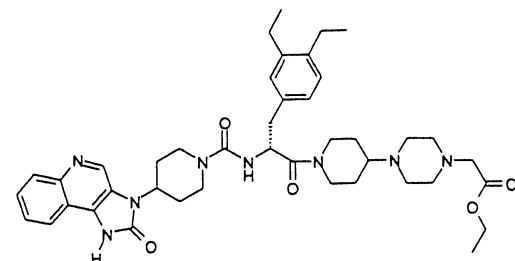
[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙鹽基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸

(67)



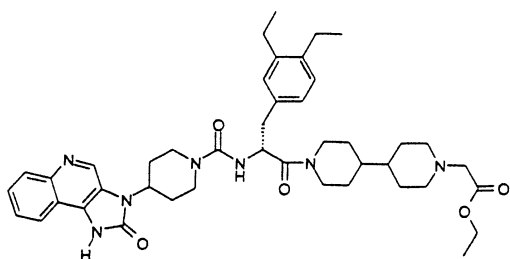
{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙鹽基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸

(68)



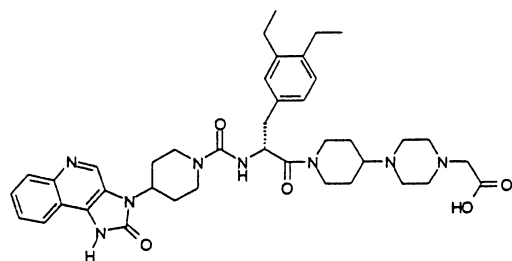
{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙鹽基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯

(69)



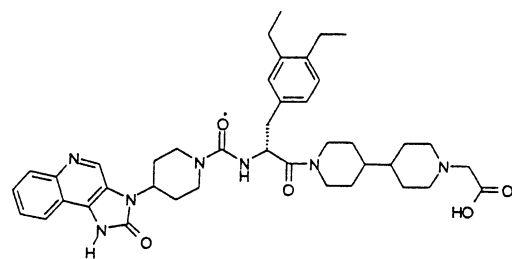
[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并  
[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙  
六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯

(70)



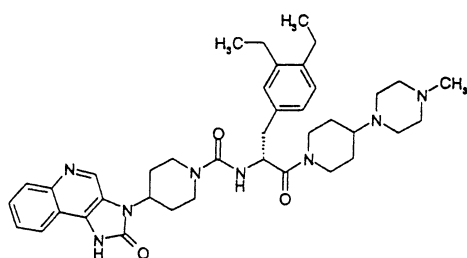
{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并  
[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡  
啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸

(71)



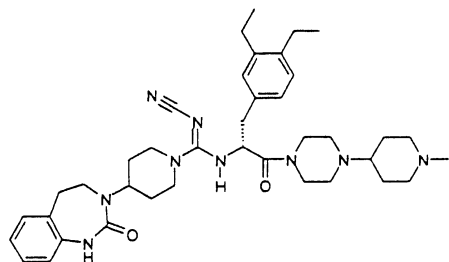
[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并  
[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙  
六氫吡啶基-1-基]-醋酸

(72)



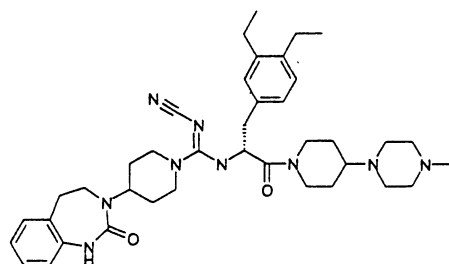
4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 酸{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六  
 氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(73)



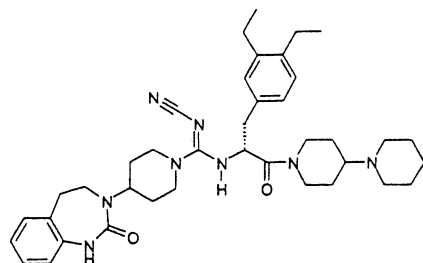
N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-  
 六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-  
 1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺

(74)



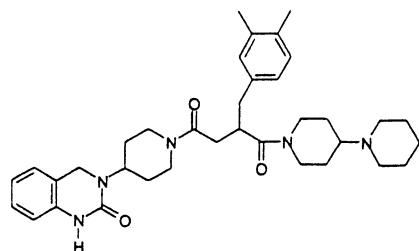
N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-  
 六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-  
 1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺

(75)



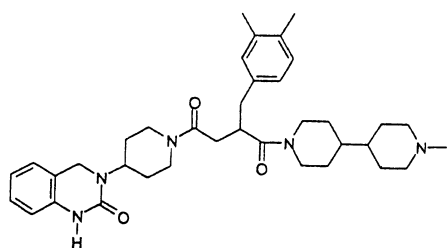
N-[1-[(R)-2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-  
 酮基-乙胺基]-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-  
 3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺

(76)



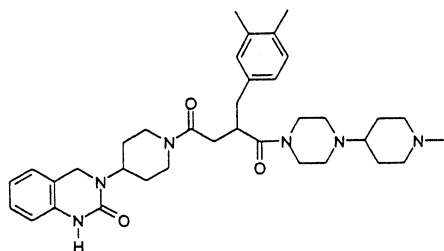
1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二甲基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(77)



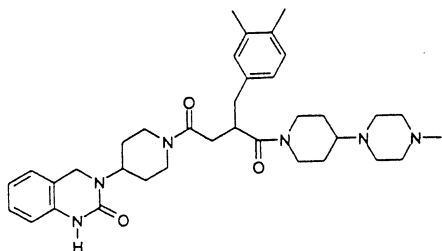
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(78)



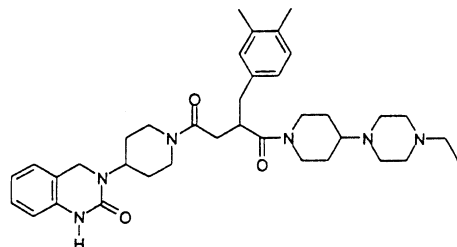
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(79)



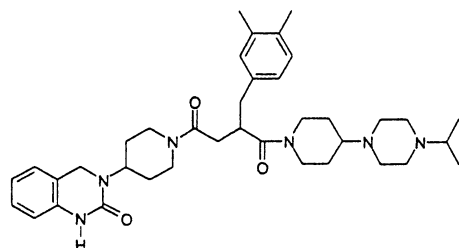
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-六氢吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(80)



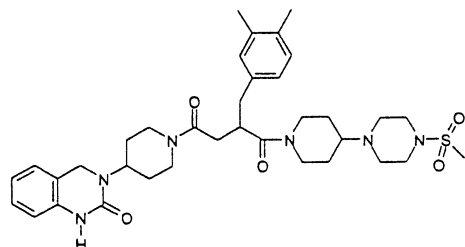
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-乙基-六氢吡啶-1-基)-六氢吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(81)



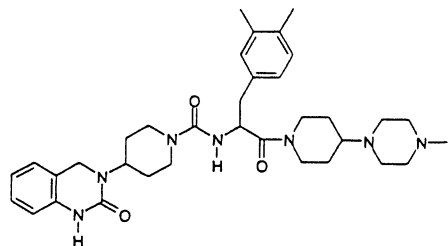
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-异丙基-六氢吡啶-1-基)-六氢吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(82)



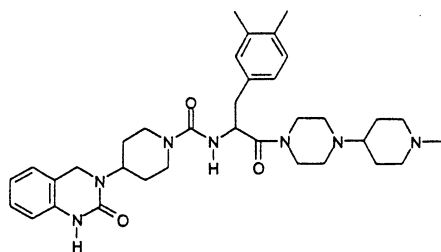
2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基)-六氢吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(83)



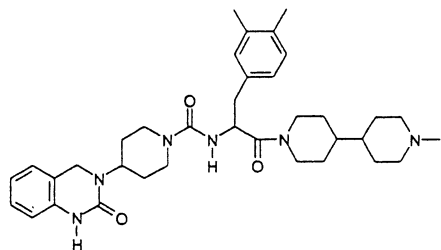
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(84)



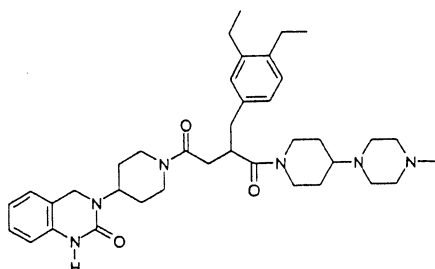
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(85)



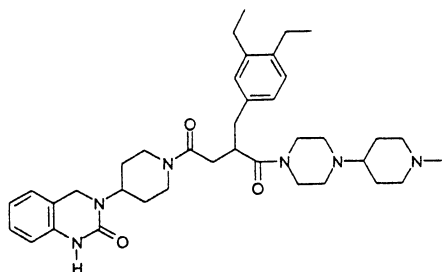
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [1-(3,4-二甲基-苄基)-2-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(86)



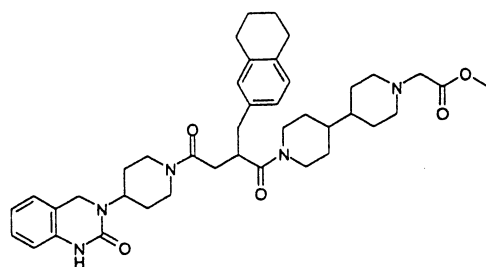
2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-六氫吡咩-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡咩-1-基]-丁-1,4-二酮

(87)



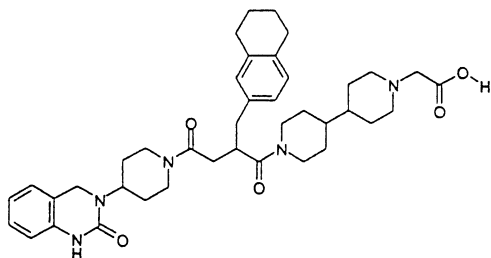
2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡咩-4-基)-六氫吡咩-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡咩-1-基]-丁-1,4-二酮

(88)



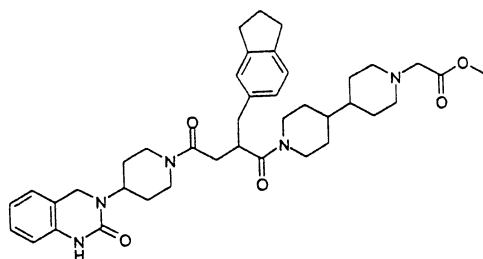
{1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡咩-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁醯基]-[4,4']雙六氫吡咩基-1-基}-醋酸甲酯

(89)



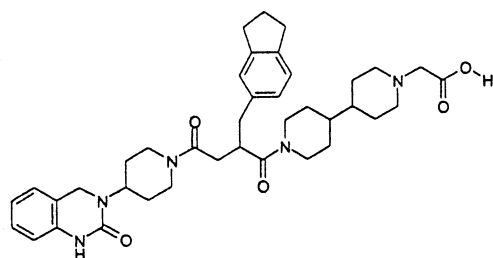
{1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡咩-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁醯基]-[4,4']雙六氫吡咩基-1-基}-醋酸

(90)



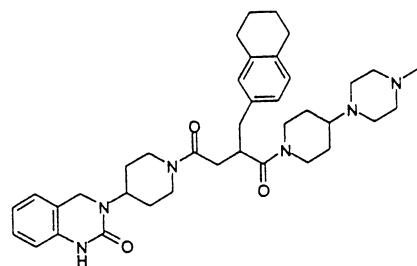
(1'-{2-氫茛-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁鹽基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸甲酯

(91)



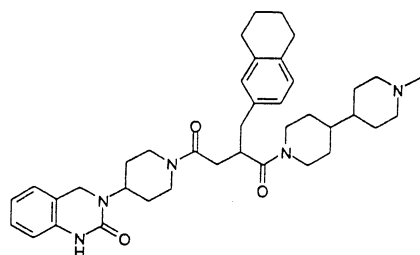
((1'-{2-氫茛-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁鹽基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸

(92)



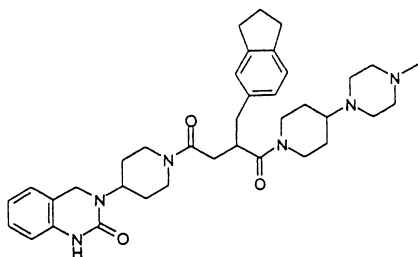
1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

(93)



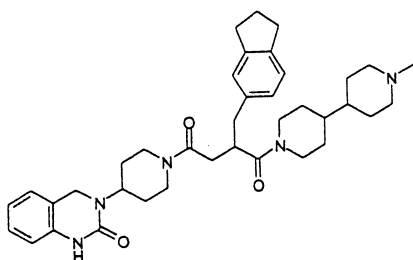
1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

(94)



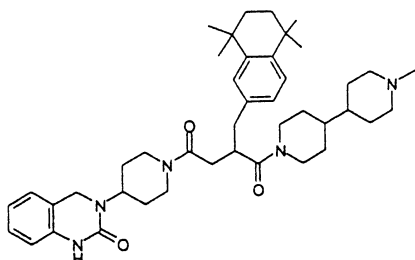
2-氫茛-5-基甲基-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(95)



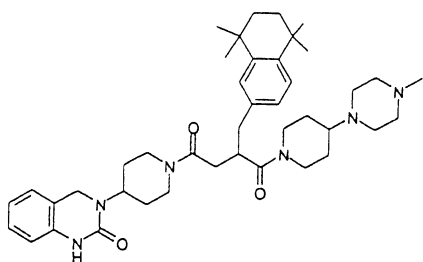
2-氫茛-5-基甲基-1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(96)



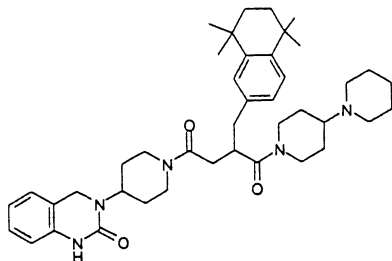
1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

(97)



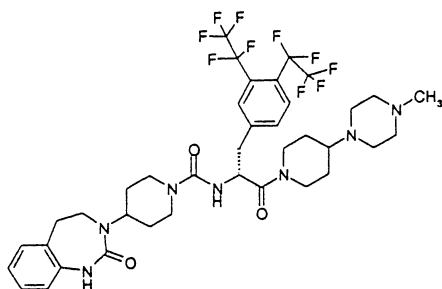
1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

(98)



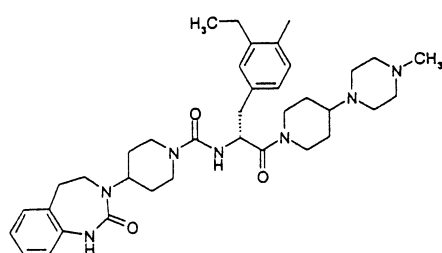
1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

(99)



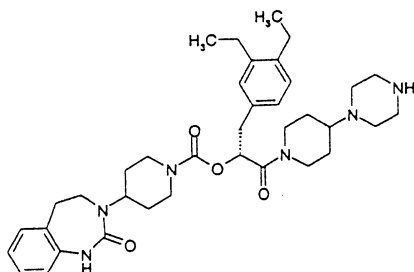
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {(R)-1-(3,4-雙-五氟乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺

(100)



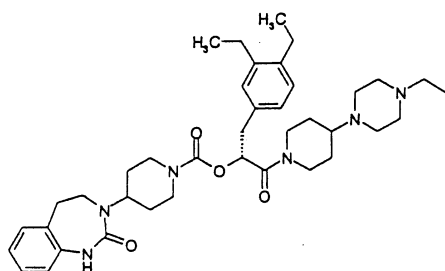
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸{(R)-1-(3-乙基-4-甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(101)



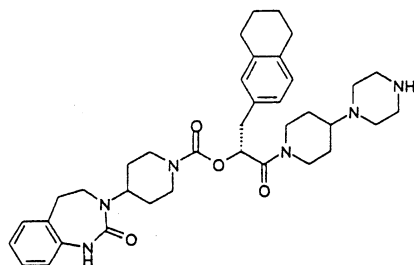
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙酯

(102)



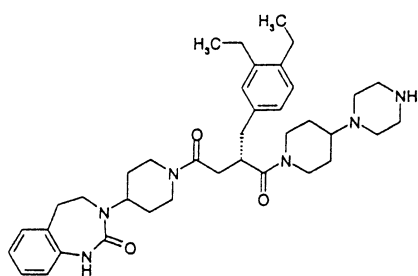
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯

(103)



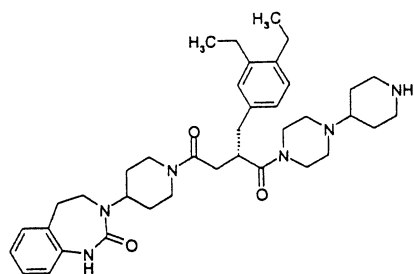
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙酯

(104)



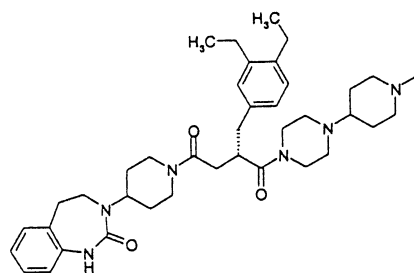
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-丁-1,4-二酮

(105)



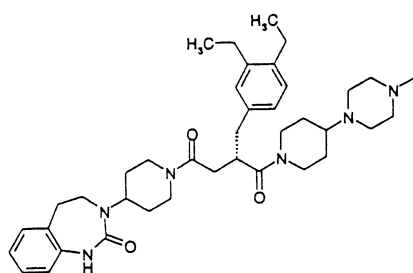
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-丁-1,4-二酮

(106)



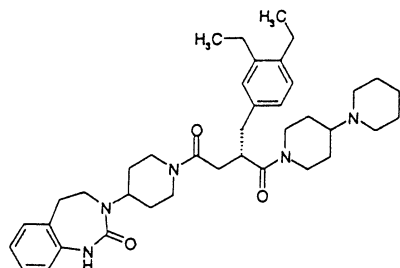
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(107)



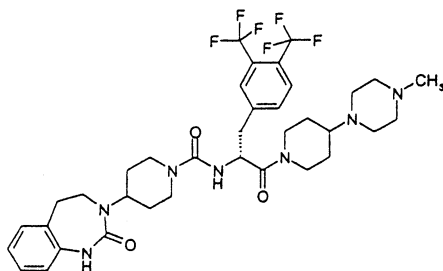
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(108)



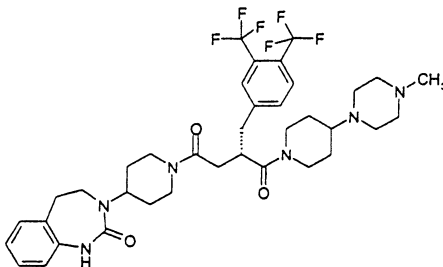
(S)-1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(109)



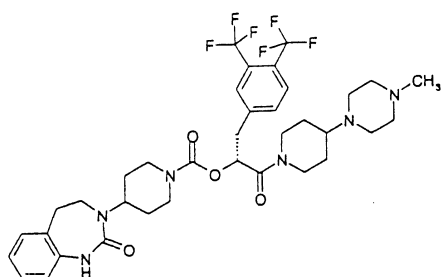
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {(R)-1-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺

(110)



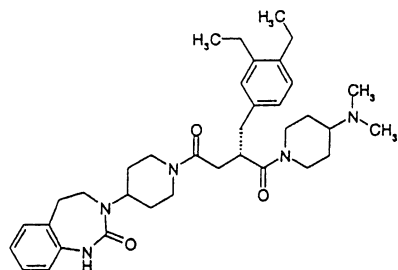
(S)-2-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(111)



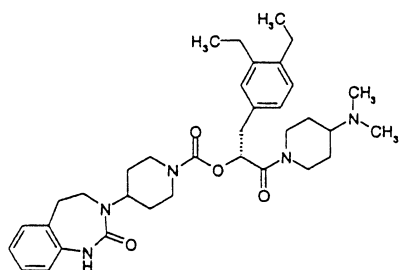
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯

(112)



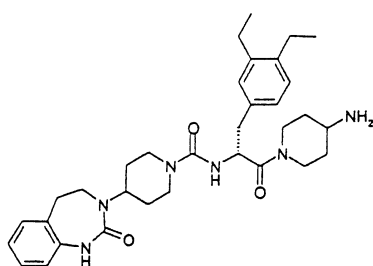
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(113)



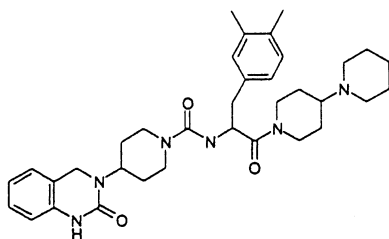
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙酯

(114)



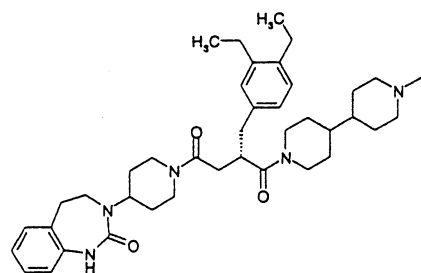
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(115)



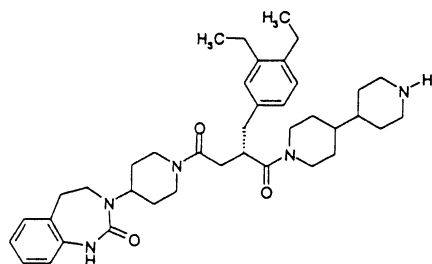
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(116)



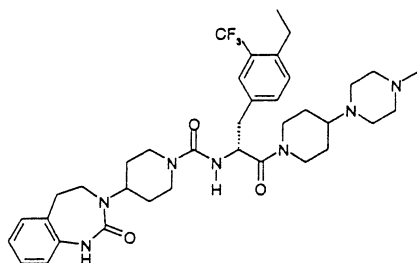
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(117)



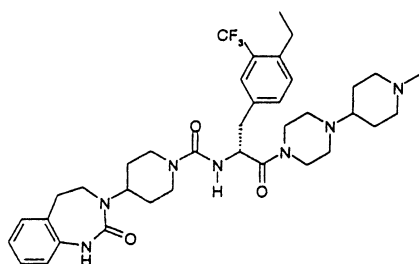
(S)-1-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

(118)



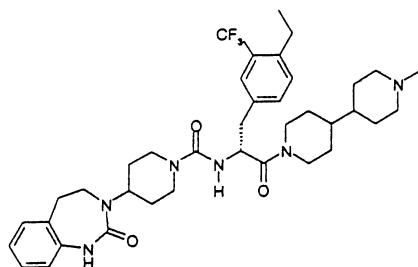
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(119)



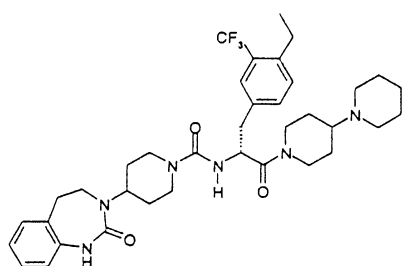
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(120)



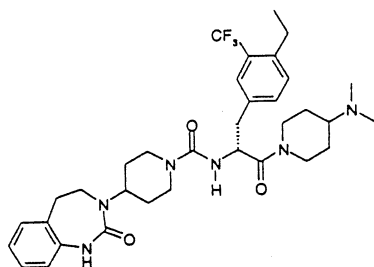
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(121)



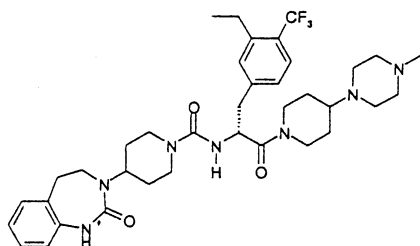
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(122)



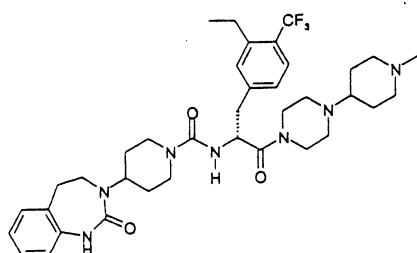
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(123)



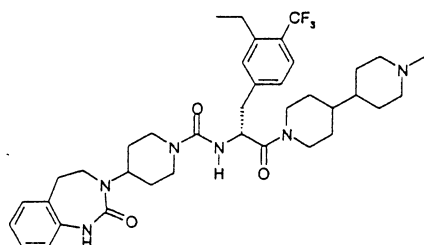
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(124)



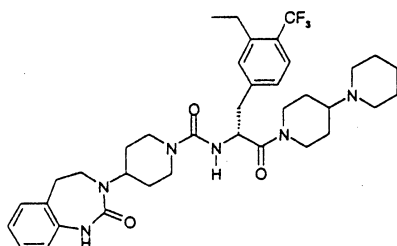
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

(125)



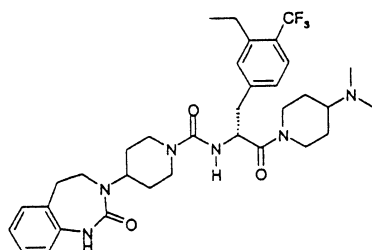
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(126)



4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

(127)



4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，

其對掌異構物、非對映異構物及鹽，而以下化合物

- (1) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (2) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (3) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (4) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (5) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-鹽胺，
- (6) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (7) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (8) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-

基)-2-酮基-乙基]-醯胺，

- (9) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-全氫-一氮七園烯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (10) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (11) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (12) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (13) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (14) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (15) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (16) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶

- 1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (17) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (18) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (19) 4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (20) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (21) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-四氫吡咯-1-基)-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (22) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (23) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (24) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-

酮基-乙基]-醯胺，

- (25) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (26) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺，
- (27) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (28) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (29) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二乙胺基甲基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (30) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-[1,4]二氮七園烷-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (31) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-一氮四園-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (32) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-

六氫吡咩-1-基)-乙基]-醯胺，

- (33) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-六氫吡咩-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (34) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡咩-4-基)-六氫吡咩-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (35) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡咩-4-基-六氫吡咩-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (36) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡咩-1-基-六氫吡咩-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (37) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡咩-4-基)-六氫吡咩-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (38) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡咩-1-基)-六氫吡咩-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (39) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡咩-1-基-六氫吡咩-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (40) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡咩-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡咩-4-基)-六氫吡咩-1-基]-2-酮基

- 1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (41) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (42) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯，
- (43) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-一氮四環-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (44) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，
- (45) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯，
- (46) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯，
- (47) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，
- (48) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六

氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (49) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氮吡啶-4-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (50) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (51) N-[1-[(R)-2-[1,4']雙六氮吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙胺基]-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (52) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氮吡啶-4-基)-六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (53) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (54) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-乙基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (55) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (56) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{1-

(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

(57) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二甲基-苄基)-2-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，

(58) 2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

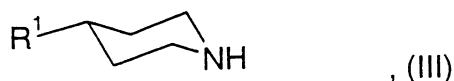
(59) 2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

其對掌異構物、非對映異構物及鹽為特佳。

通式(I)化合物係藉原則上已知之方法製成。下述方法已証實對製備根據本發明之通式(I)化合物是特別令人滿意的：

(a) 為製備通式(I)化合物，其中X表示氧原子或NH基團，且R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>均如前文定義，其附帶條件是，此等基團未含有任何自由態羧酸官能基：

使通式如下之六氫吡啶類



其中R<sup>1</sup>係如前文定義，

(i) 與通式如下之碳酸衍生物



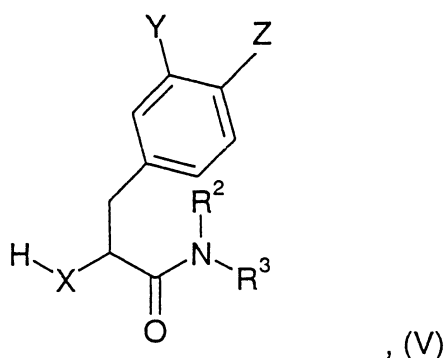
其中A係如前文定義，且G表示離核性基團，較佳為苯氧基、1H-咪唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、三氯基甲氧基或2,5-二酮基四氫吡咯-1-基氧基，其附帶條件是X表示NH基團，或

(ii) 與通式如下之碳酸衍生物



其中A表示氧原子，且G表示離核性基團，其可為相同或不同，較佳為氯原子或對-硝基苯氧基或三氯基甲氧基，其附帶條件是X表示氧原子，

及與通式如下之化合物反應



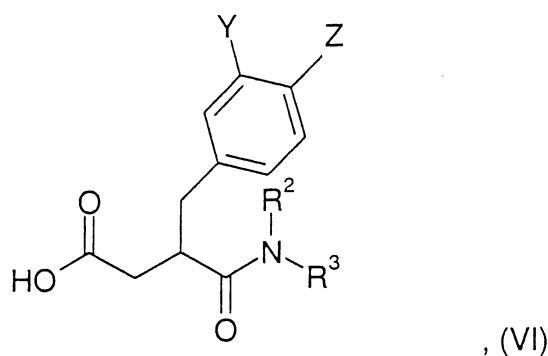
其中X表示氧原子或-NH基團，且Y、Z、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>均如前文定義，其附帶條件是，R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>未含有任何自由態羧酸，任何其他自由態一級或二級脂族胺官能基或任何其他自由態羰基官能基。

基本兩步驟反應通常係以單鍋方法進行，其中，在第一個步驟中，較佳係使兩種成份(III)或(V)之一與等莫耳量之通式(IV)碳酸衍生物，在適當溶劑中，於較低溫度下反應，然後添加至少等莫耳量之其他成份(III)或(V)，並在較高溫度下完成反應。與雙-(三氯甲基)-碳酸酯之反應較佳係於至少2當量

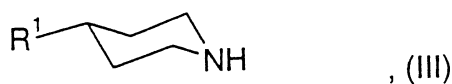
(以雙-(三氯甲基)-碳酸酯為基準)之三級鹼存在下進行，例如三乙胺、N-乙基二異丙基胺、吡啶、1,5-二氮雙環并-[4.3.0]-壬-5-烯、1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷或1,8-二氮雙環并-[5.4.0]-十一-7-烯。所使用且應為無水之溶劑，可為例如四氫呋喃、二氧陸園、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-四氫吡咯酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮或乙腈，而若使用碳酸雙-(三氯甲基)-酯作為羰基成份，則無水氯化烴類，例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或三氯乙烯係為較佳。關於第一個反應步驟之反應溫度，係在-30°C與+25°C之間，較佳為-5°C與+10°C之間，關於第二個反應步驟，係在+15°C與所使用溶劑之沸點溫度之間，較佳係在+20°C與+70°C之間(亦參閱：H. A. Staab與W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Preparativen Organischen Chemie, 第V卷，第53-93頁，Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967；P. Majer與R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 第1937-1938頁(1994)；K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara及H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983))；S.R. Sandler與W. Karo "有機官能基製備", 第II卷，S. 223-245, Academic出版社，New York 1971)。

(b) 為製備通式(I)化合物，其中X表示亞甲基，且R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>均如前文定義，其附帶條件是，此等基團未含有任何自由態羧酸及/或其他自由態一級或二級脂族胺官能基：

使通式如下之羧酸



其中 Y、Z、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 均如前文定義，偶合至通式如下之六氫吡啶



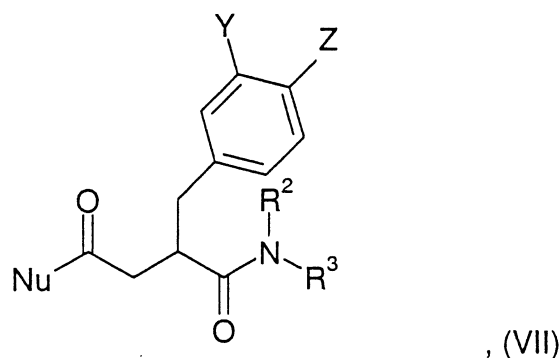
其中 R<sup>1</sup> 具有前文所予之意義。

此偶合較佳係使用得知自肽化學之方法進行(參閱例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie 第 15/2 卷)，例如使用碳化二亞胺，譬如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)或乙基-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N'-N',N'-四甲基鏷六氟磷酸鹽(HBTU)或四氟硼酸鹽(TBTU)或六氟磷酸 1H-苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-鏷(BOP)。藉由添加 1-羥基苯并三唑(HOBt)或 3-羥基-4-酮基-3,4-二氫-1,2,3-苯并三吡(HOOBt)，可增加反應速度。偶合通常係以等莫耳量之偶合成份以及偶合試劑，在溶劑中，譬如二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)或其混合物，及在 -30 與 +30°C，較佳係在 -20 與 +25°C 間之溫度下進行。若必要則較佳係使用 N-乙基-二異丙基胺(DIEA)(Hunig 氏鹼)作為另一種輔助鹼。

使用所謂酐程序作為進一步偶合方法，以合成通式(I)化合物(亦參閱：M. Bodanszky, "肽化學", Springer-Verlag 1988, 第 58-59 頁；M. Bodanszky, "肽合成之原理", Springer-Verlag 1984, 第 21-27 頁)。混合酐程序之 Vaughan 變型為較佳(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951))，其中欲被偶合之通式(VI)羧酸與碳酸單異丁酯之混合酐，係使用氯碳酸異丁酯，於譬如 4-甲基-嗎福啉或 4-乙基嗎福啉之鹼存在下獲得。此混合酐之製備，及與胺類之偶合，係以單鍋方法，使用上文所提及之溶劑，並在 -20 與 +25°C，較佳係在 0°C 與 +25°C 間之溫度下進行。

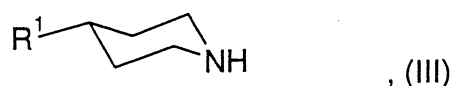
(c) 為製備通式(I)化合物，其中 X 表示亞甲基，且 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 均如前文定義，其附帶條件是，此等基團未含有任何自由態一級或二級胺：

使通式如下之化合物



其中 Y、Z、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 均如前文定義，其附帶條件是，R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 未含有任何自由態一級或二級胺，且 Nu 表示脫離基，例如鹵原子，譬如氯、溴或碘原子，在烷基部份中具有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基氧基，苯基磺醯基氧基或萘基磺醯基氧基，視情況被氯或溴原子，或被甲基或硝基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，1H-咪唑-1-基，1H-吡唑-

1-基，視情況在碳骨架中被一或兩個甲基取代，1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3,4-四唑-1-基、乙烯基、炔丙基、對-硝基苯基、2,4-二硝基苯基、三氯苯基、五氯苯基、五氟苯基、哌喃基或吡啶基、二甲胺基氧基、2(1H)-酮基吡啶-1-基-氧基、2,5-二酮基四氫吡咯-1-基氧基、鄰苯二甲酰亞胺基氧基、1H-苯并-三唑-1-基氧基或疊氮化基團，與通式如下之六氫吡啶偶合

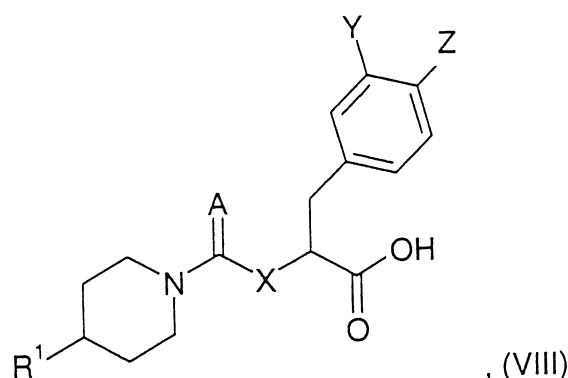


其中R<sup>1</sup>係如前文定義。

反應係於 Schotten-Baumann 或 Einhorn 條件下進行，意即諸成份係於至少一當量之輔助鹼存在下，在 -50°C 與 +120°C 間之溫度下，較佳係在 -10°C 與 +30°C 之間，及視情況於溶劑存在下反應。所使用之輔助鹼較佳為鹼金屬與鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈾，鹼金屬醋酸鹽，例如醋酸鈉或鉀，以及三級胺類，例如吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、喹啉、三乙胺、N-乙基-二異丙基胺、N-乙基-二環己基胺、-1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷或1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯，所使用之溶劑可為例如二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二氧陸園、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-四氫吡咯酮或其混合物；若使用鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、鹼金屬碳酸鹽或醋酸鹽作為輔助鹼，則亦可將水添加至反應混合物中，作為共溶劑。

(d) 為製備通式(I)化合物，其中所有基團均如前文定義：

使通式如下之羧酸



其中所有基團均如前文定義，與通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺偶合，其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  均如前文定義，其附帶條件是，其未含有任何自由態羧酸及 / 或其他自由態一級或二級脂族胺官能基。

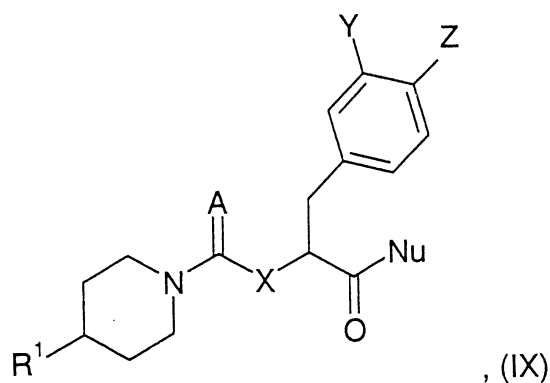
此偶合較佳係使用得知自肽化學之方法進行(參閱例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 第 15/2 卷)，例如使用碳化二亞胺，譬如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)或乙基-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N'-N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HBTU)或四氟硼酸鹽(TBTU)或六氟磷酸 1H-苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-磷(BOP)。藉由添加 1-羥基苯并三唑(HOBT)或 3-羥基-4-酮基-3,4-二氫-1,2,3-苯并三吡(HOObt)，可增加反應速度。此偶合通常係以等莫耳量之偶合成份以及偶合試劑，在溶劑中，譬如二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)或其混合物，及在 -30 與 +30°C，較佳係在 -20 與 +25°C 間之溫度下進行。若必要則較佳係使用 N-乙基-二異丙基胺(DIEA)(Hunig 氏鹼)作為另一種輔

助鹼。

使用所謂酐程序作為進一步偶合方法，以合成通式(I)化合物(亦參閱：M. Bodanszky, "肽化學", Springer-Verlag 1988, 第 58-59 頁；M. Bodanszky, "肽合成之原理", Springer-Verlag 1984, 第 21-27 頁)。混合酐程序之 Vaughan 變型為較佳(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951))，其中欲被偶合之通式(VI)羧酸與碳酸單異丁酯之混合酐，係使用氯碳酸異丁酯，於譬如 4-甲基-嗎福啉或 4-乙基嗎福啉之鹼存在下獲得。此混合酐之製備，及與胺類之偶合，係以單鍋方法，使用上文所提及之溶劑，及在 -20 與 +25°C，較佳係在 0°C 與 +25°C 間之溫度下進行。

(e) 為製備通式(I)化合物，其中  $R^1$  係如前文定義，其附帶條件是，沒有任何自由態一級或二級胺存在：

使通式如下之化合物



其中所有基團均如前文定義，且 Nu 表示脫離基，例如鹵原子，譬如氯、溴或碘原子，在烷基部份中具有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基氧基，苯基磺醯基氧基或萘基磺醯基氧基，視情況被氯或溴原子，被甲基或硝基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，1H-咪唑-1-基，1H-吡唑-1-基，

視情況在碳骨架中被一或兩個甲基取代，1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3,4-四唑-1-基、乙烯基、炔丙基、對-硝基苯基、2,4-二硝基苯基、三氯苯基、五氯苯基、五氟苯基、哌喃基或吡啶基、二甲胺基氧基、2(1H)-酮基吡啶-1-基-氧基、2,5-二酮基四氫吡咯-1-基氧基、鄰苯二甲醯亞胺基氧基、1H-苯并-三唑-1-基氧基或疊氮化基團，與通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺偶合，其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  均如前文定義，其附帶條件是，沒有任何自由態羧酸及 / 或其他自由態一級或二級脂族胺官能基存在。

反應係於 Schotten-Baumann 或 Einhorn 條件下，意即諸成份係於至少一當量之輔助鹼存在下，在  $-50^\circ\text{C}$  與  $+120^\circ\text{C}$ ，較佳係在  $-10^\circ\text{C}$  與  $+30^\circ\text{C}$  間之溫度下，及視情況於溶劑存在下反應。所使用之輔助鹼較佳為鹼金屬與鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈾，鹼金屬醋酸鹽，例如醋酸鈉或鉀，以及三級胺類，例如吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、喹啉、三乙胺、N-乙基-二異丙基胺、N-乙基-二環己基胺、1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷或1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯，所使用之溶劑可為例如下：二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二氧陸園、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-四氫吡咯酮或其混合物；若使用鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、鹼金屬碳酸鹽或醋酸鹽作為輔助鹼，則亦可將水添加至反應混合物中，作為共溶劑。

根據本發明之新穎通式(I)化合物含有一或多個對掌中心。

若例如有兩個對掌中心，則化合物可以兩對非對映異構對映體之形式存在。本發明係涵蓋個別異構物以及其混合物。非對映異構物可根據其不同物理-化學性質，例如自適當溶劑藉由分級結晶，使用對掌性或較佳為非對掌固定相，藉由高壓液相或管柱層析分離。

由通式(I)所涵蓋之外消旋物，可例如藉由HPLC，於適當對掌固定相(例如 Chiral AGP、Chiralpak AD)上分離。含有鹼性或酸性官能基之外消旋物亦可經由非對映異構光學活性鹽分離，其係在與光學活性酸，例如(+)或(-)-酒石酸、(+)或(-)-二乙醯基酒石酸、(+)或(-)-酒石酸單甲酯或(+)-樟腦磺酸，或光學活性鹼，例如與(R)-(+)-1-苯基乙胺、(S)-(-)-1-苯基乙胺或(S)-番木鱉鹼反應時製成。

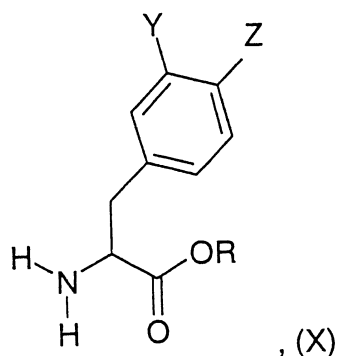
根據分離異構物之習用方法，係使通式(I)化合物之外消旋物與上文所提及之光學活性酸或鹼之一，以等莫耳量，在溶劑中反應，而其所形成之結晶性、非對映異構、光學活性鹽係利用其不同溶解度分離。此反應可在任何類型之溶劑中進行，其條件是以鹽之溶解度觀之，其係足夠不同。較佳係使用甲醇、乙醇或其混合物，例如比例為50：50體積比。然後，使各光學活性鹽溶於水中，以鹼，譬如碳酸鈉或碳酸鉀，或以適當酸，例如稀鹽酸或甲烷磺酸水溶液小心中和，且依此方式，其相應之自由態化合物係以(+)或(-)形式獲得。

由通式I化合物所涵蓋之單獨(R)或(S)對掌異構物或兩種光學活性非對映異構物之混合物，亦可經由進行上述合成，

使用適當反應成份，以(R)或(S)組態獲得。

若通式(III)起始化合物不為文獻上已知或甚至是市購可得，則其可根據WO 98/11128與DE 19952146中所述之方法獲得。通式(IV)起始化合物係為市購可得。通式(V)化合物可藉由肽化學師熟悉之方法，得自經保護之苯基丙胺酸與通式 $\text{HNR}^2\text{R}^3$ 胺類。

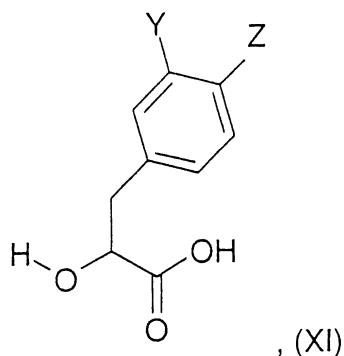
製備通式(V)光學上純化合物所需要之苯基丙胺酸衍生物，可藉由外消旋物分裂，製自通式如下之化合物



其中Y與Z均如前文定義，且R表示未分枝烷基，較佳為甲基或乙基。

此外消旋物分裂可使用酵素方法進行，然而外消旋物只有一種對掌異構物經轉變，然後，使用物理化學方法，較佳係使用層析方法，將所製成之混合物分離。關於此步驟之適當酵素系統，包括酵素Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd)。接著，可使通式(X)化合物藉由肽化學師熟悉之方法，轉化成通式(V)對掌異構上純化合物。

若在通式(V)化合物中之基團X表示氧原子，則用以合成所需要之具有以下通式之羧基羧酸

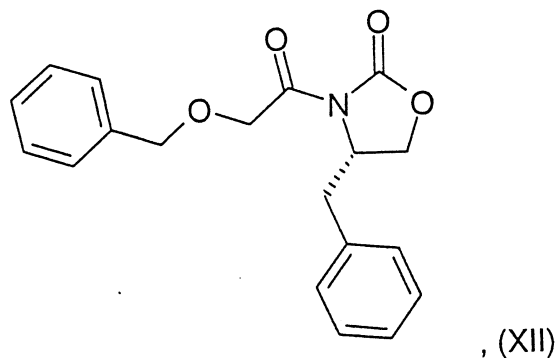


其中 Y 與 Z 均如前文定義，

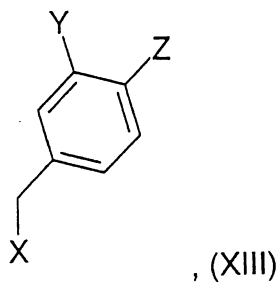
可製自通式 (X) 化合物，其附帶條件是 R 表示氫原子。

通式 (XI) 化合物可藉由通式 (X) 化合物以適當重氮化試劑，較佳為亞硝酸鈉，在酸性媒質中之重氮化作用而獲得。若使用對掌異構上純之化合物，則獲得其相應之對掌異構上純之羧基羧酸化合物，且在反應期間保有其組態。

獲得通式 (XI) 化合物之另一種方法，包括使以下化合物



以通式如下之相應經取代苄基氯化物、苄基溴化物或苄基碘化物烷基化



其中 X 表示氯、溴或碘原子，類似文獻上已知之方法 (Michael

T. Crimmins, Kyle A. Emmitte 與 Jason D. Katz, *Org. Lett.* 2, 2165-2167 [2000])。

然後，可藉由物理-化學方法，較佳係使用層析方法，將所獲得之非對映異構產物分離。對掌性輔助劑之水解分裂，與通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺類偶合，及使苄基保護基分裂，亦提供獲取通式 (V) 對掌異構上純羧基羧酸化合物之方式。

通式 (VI) 起始化合物係例如經由使通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺類與 2-(烷氧羰基甲基)-3-芳基-丙酸反應，接著以水解方式使烷基分裂而獲得。所需要之 2-(烷氧羰基甲基)-3-芳基-丙酸可類似文獻上已知之方法製成 (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin 及 Jason S. Tedrow, *J. Org. Chem.* 64, 6411-6417 [1999]；Saul G. Cohen 與 Aleksander Milovanovic, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3495-3502 [1968]；Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida 及 Hidenori Kumobayashi, *Tetrahedron Letters* 28, 1905-1908 [1987])。通式 (VIII) 羧酸類一般可根據 WO 98/11128 中所述之方法，製自可取得之起始物質。

所獲得之通式 I 化合物，若其含有適當鹼性官能基，特別是關於醫藥用途，則可被轉化成其與無機或有機酸類之生理學上可接受之鹽。適當酸類，包括例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、醋酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸、苯乙醇酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

再者，新穎式 (I) 化合物，若其含有羧酸官能基，則若需要可被轉化成其與無機或有機鹼之加成鹽，特別是關於醫藥

用途，成為生理學上可接受之加成鹽。關於此之適當鹼，包括例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氨、環己胺、二環己基胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

若通式(I)化合物僅具有一個對掌性要件，則本發明係關於外消旋物。但是，本申請案亦包括對映體之個別非對映異構物對或其混合物，其係在若通式(I)化合物中有一個以上之對掌性要件時獲得，以及構成上文所提及外消旋物之個別光學活性對掌異構物。

亦被包含在本發明之主題事項之中者，係為根據本發明之化合物，包括其鹽，其中一或多個氫原子係被氘置換。

新穎通式(I)化合物及其生理學上可接受之鹽，具有有價值之藥理學性質，以其選擇性CGRP-拮抗性質為基礎。本發明進一步關於含有此等化合物之醫藥組合物，其用途及其製備。

新穎通式I化合物及其生理學上可接受之鹽，具有CGRP-拮抗性質，並在CGRP受體結合研究中展示良好親和力。此化合物係在後文所述之藥理學試驗系統中顯示CGRP-拮抗性質。

進行下述實驗以証實上文所提及化合物對人類CGRP-受體之親和力及其拮抗性質：

#### A. 使用SK-N-MC細胞(表現人類CGRP受體)之結合研究

使SK-N-MC細胞在"Dulbecco氏變性Eagle培養基"中培養。將培養基自匯合培養物移除。將細胞以PBS緩衝劑(Gibco 041-04190 M)洗滌兩次，藉由添加PBS緩衝劑分離，與0.02% EDTA混合，及藉離心單離。再懸浮於20毫升"平衡鹽溶液"[BSS

(以 mM 表示) : NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-葡萄糖 5.5, HEPES 30, pH 7.40] 中之後, 使細胞在 100 x 克下離心兩次, 及再懸浮於 BSS 中。在已測得細胞數目後, 將細胞使用 Ultra-Turrax 均化, 並於 3000 x 克下離心 10 分鐘。拋棄上層清液, 並使顆粒在富含 1% 牛血清白蛋白與 0.1% 桿菌肽之三羥甲基胺基甲烷 (Tris) 緩衝液 (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) 中再離心, 及再懸浮 (1 毫升 / 1000000 個細胞)。使已均化之產物於 -80°C 下冷凍。細胞膜製劑在此等條件下係安定超過 6 週。

於解凍後, 將已均化之產物以檢測緩衝液 (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) 稀釋 1 : 10, 並以 Ultra-Turrax 均化 30 秒。使 230 微升已均化之產物於環境溫度下, 以 50 pM <sup>125</sup>I-碘基酪胺鹽基-降血鈣素-基因-相關肽 (Amersham), 及漸增待測物質在總體積 250 微升中之濃度, 一起培養 180 分鐘。使培養結束, 其方式是使用細胞採集器, 迅速過濾經過以聚乙炔亞胺 (0.1%) 處理之 GF/B-玻璃纖維濾器。蛋白質結合之放射活性係使用  $\gamma$  計數器度量。非專一性結合係被定義為在培養期間, 於 1  $\mu$ M 人類 CGRP- $\alpha$  存在下結合之放射活性。

濃度結合曲線係使用電腦輔助之非線性曲線配合作分析。

在所述之試驗中, 前文提及之化合物顯示 IC<sub>50</sub> 值  $\leq$  10000 nM。

#### B. SK-N-MC 細胞中之 CGRP 拮抗作用

將 SK-N-MC 細胞 (1 百萬個細胞) 以 250 微升培養緩衝劑 (Hanks' HEPES, 1 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤, 1% BSA, pH 7.4) 洗滌兩次, 並於 37°C 下預培養 15 分鐘。在以漸增濃度 ( $10^{-11}$  至  $10^{-6}$  M)

添加 CGRP (10 微升) 作為催動劑，或以 3 至 4 種不同濃度另外添加物質後，使混合物再培養 15 分鐘。

然後，藉由添加 20 微升 1M HCl 及離心分離 (2000 x 克，4°C，歷經 15 分鐘)，萃取胞內 cAMP。使上層清液在液態氮中冷凍，並儲存於 -20°C 下。

試樣之 cAMP 含量係藉由放射免疫測定法 (Messrs. Amersham) 測得，而以拮抗方式作用物質之  $pA_2$  值係以圖形方式測得。

通式 I 化合物係在所述之活體外試驗模式中，於  $10^{-12}$  與  $10^{-5}$  M 間之劑量範圍中展示 CGRP-拮抗性質。

鑒於其藥理學性質，因此，通式 I 化合物及其與生理學上可接受酸之鹽，係適合頭痛之急性與預防治療，特別是偏頭痛或群集頭痛。再者，通式 I 化合物亦對下列疾病具有正面作用：非胰島素依賴性糖尿病 ("NIDDM")、心與血管疾病、嗎啡耐藥性、因梭菌毒素所造成之腹瀉，皮膚病，特別是熱與輻射引致之皮膚傷害，包括晒斑，炎性疾病，例如關節之炎性疾病 (關節炎)、口腔黏膜之神經性發炎、炎性肺病、過敏性鼻炎、氣喘、伴隨著過度血管擴張之疾病及對組織所形成之降低血液供應，例如休克與敗血病。此外，根據本發明之化合物具有一般疼痛舒解作用。在雌激素缺乏之女性中，因血管擴張與增加血液流量所造成之斷經期熱潮紅之病徵，及患有前列腺癌而經激素治療之病患，係有利地受本申請案之 CGRP-拮抗劑以預防與急性治療能力所影響，此治療途徑與激素置換不同之處在於副作用不存在。

達成相應作用所需要之劑量，當以靜脈內方式或皮下方式投予時，可合宜地為 0.0001 至 3 毫克 / 公斤體重，較佳為 0.01 至 1 毫克 / 公斤體重，而當經口、經鼻或藉吸入投予時，為 0.01 至 10 毫克 / 公斤體重，較佳為 0.1 至 10 毫克 / 公斤體重，於各情況中一天 1 至 3 x。

若使用 CGRP 拮抗劑及 / 或 CGRP 釋出抑制劑之治療係以習用激素取代之補充給予，則最好減少上文所指定之劑量，於此種情況中，劑量可為上文所提下限之 1/5，至高為所指定上限之 1/1。

根據本發明製成之化合物可無論是獨自或視情況併用治療偏頭痛之其他活性物質，藉由靜脈內、皮下、肌內、直腸內、鼻內途徑，藉吸入、經皮方式或經口方式投藥，然而氣溶膠調配物特別適合供吸入用。此組合可無論是同時或相繼投藥。

可併用之活性物質種類，包括例如止吐藥、前促動劑、致類神經病症劑、抗抑鬱劑、神經激肽拮抗劑、抗搐搦藥、組織胺-H1 受體拮抗劑、抗蠅蕈鹼、 $\beta$ -阻斷劑、 $\alpha$ -催動劑與  $\alpha$ -拮抗劑、麥角生物鹼、溫和止痛劑、非類固醇消炎劑、皮質類固醇、鈣拮抗劑、5-HT<sub>1B/1D</sub> 催動劑或其他抗偏頭痛劑，其可與一或多種惰性習用載劑及 / 或稀釋劑一起調配，例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯基四氫吡咯酮、檸檬酸、酒石酸、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 花楸醇、水 / 聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素，或脂肪物質，譬如硬質脂肪，

或其適當混合物，成為習用蓋倫製劑，譬如平素或經塗層之片劑、膠囊、粉末、懸浮液、溶液、經計量之劑量氣溶膠或栓劑。

因此，可用於上文所提及組合之其他活性物質，包括例如非類固醇消炎劑、阿謝可洛吩拿克(aceclofenac)、阿謝美塔辛(acemetacin)、乙醯柳酸、硝基脒唑硫嘌呤、二可吩拿克(diclofenac)、二氟苯柳酸、聯苯丁酮酸、菲諾丙吩(fenoprofen)、氟雙丙吩、異丁苯丙酸(ibuprofen)、吲哚美塔辛(indometacin)、酮基丙吩(ketoprofen)、列弗諾麥得(leflunomide)、洛諾氧胺(lornoxicam)、甲滅酸、那丙新(naproxen)、苯基保泰松(phenylbutazone)、吡氧胺(piroxicam)、硫沙拉辛(sulphasalazin)、周美皮克(zomepirac)或其藥學上可接受之鹽，以及美氧胺(meloxicam)及其他選擇性COX2-抑制劑，例如羅費庫西比(rofecoxib)與塞拉庫西比(celecoxib)。

亦可使用麥角胺、二氫麥角胺、胃復安(metoclopramide)、冬培利酮(domperidone)、苯海拉明(diphenhydramine)、環利吡(cyclizine)、異丙吡(promethazine)、氯丙吡(chlorpromazine)、威賈巴林(vigabatrin)、替莫羅(timolol)、異美些亨(isometheptene)、哌苯環庚吩(pizotifen)、玻拓克斯(botox)、加巴潘亭(gabapentin)、托皮拉美(topiramate)、核黃素、蒙帖路卡斯特(montelukast)、利辛諾普利(lisinopril)、前氯伯拉吡(prochloroperazine)、地塞米松、氟苯桂吡(flunarizine)、右旋丙氧吩、嘜啉、美多心安(metoprolol)、丙諾羅(propranolol)、萘羥心安(nadolol)、胺鹽心安(atenolo)、可樂寧(Clonidine)、吲哚哌胺、胺甲鹽氮草、苯妥英、法普酸

鹽、阿米催替林 (amitryptiline)、利多卡因或迪耳替阿簡 (diltiazem) 及其他 5-HT<sub>1B/1D</sub> 拮抗劑，例如阿莫催坦 (almotriptan)、阿維催坦 (avatriptan)、也理催坦 (eletriptan)、弗瓦催坦 (frovatriptan)、那拉催坦 (naratriptan)、利雜催坦 (rizatriptan)、沙馬催坦 (sumatriptan) 及坐米催坦 (zolmitriptan)。

此等活性物質之劑量最好為最低建議劑量之 1/5 至正常建議劑量之 1/1，意即例如 20 至 100 毫克沙馬催坦 (sumatriptan)。

本發明進一步關於根據本發明化合物之用途，其係作為製造並純化(藉由親和層析法)抗體之有價值佐劑，以及在 RIA 與 ELISA 檢測中，於適當放射性標識後，例如藉由適當先質之氙化作用，例如經由以氙之催化性氫化，或以氙置換鹵原子，及在神經遞質研究中作為診斷或分析佐劑。

## 【實施方式】

### 實驗段落

通常已獲得關於所製成化合物之 IR、<sup>1</sup>H-NMR 及 / 或質譜。除非另有述及，否則 R<sub>f</sub> 值係使用現成之矽膠 TLC 板 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, 項目編號 1.05714) 獲得，未使用展開槽飽和。以 Alox 為名所獲得之 R<sub>f</sub> 值，係使用現成之氧化鋁 60 F254 TLC 板 (E. Merck, Darmstadt, 項目編號 1.05713) 獲得，未使用展開槽飽和。所予溶離劑之比例係關於討論中溶劑之體積比單位。所予 NH<sub>3</sub> 之體積比單位係以 NH<sub>3</sub> 在水中之濃溶液為基準。

除非另有述及，否則用於處理反應溶液之酸、鹼及鹽水溶液係為具有特定濃度之水溶液。

關於層析純化，係使用由 Millipore 製造之矽膠 (MATREX<sup>TM</sup>,

35-70 微米)。關於層析純化，係使用 Alox (E. Merck, Darmstadt, 標準化氧化鋁 90, 63-200 微米, 物件編號 1.01097.9050)。

所提供之 HPLC 數據係使用下文指定之參數度量：分析管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技術)、SB (Stable Bond) - C18；3.5 微米；4.6 x 75 毫米；柱溫：30°C；流量：0.8 毫升 / 分鐘；注射體積：5 微升；在 254 毫微米下偵測

#### 方法 A：

| 時間(分鐘) | 水之體積百分比<br>(具有 0.1% 甲酸) | 乙腈之體積百分比<br>(具有 0.1% 甲酸) |
|--------|-------------------------|--------------------------|
| 0      | 90                      | 10                       |
| 9      | 10                      | 90                       |
| 10     | 10                      | 90                       |
| 11     | 90                      | 10                       |

在預備之 HPLC 純化中，通常係使用如用以提升分析 HPLC 數據之相同梯度液。產物係在質量控制下收集，並將含有產物之溶離份合併，及凍乾。若未給予關於組態之任何詳細資訊，則係不明瞭其是否為純對掌異構物，或是否已發生部份或甚至完全外消旋作用。

下列縮寫係用於實驗之描述中：

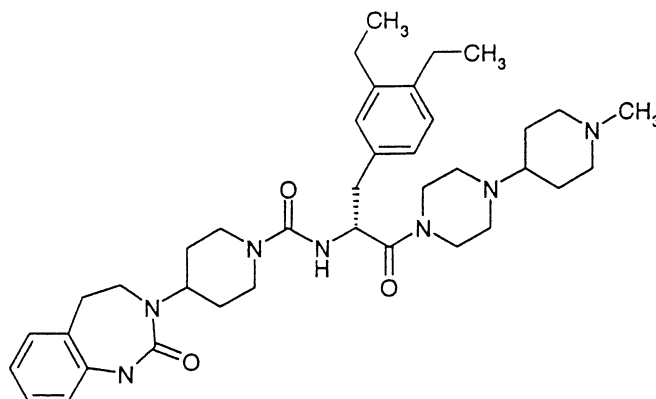
|      |                     |
|------|---------------------|
| abs. | 無水                  |
| Boc  | 第三-丁氧羰基             |
| CDI  | N,N'-羰基二咪唑          |
| CDT  | 1,1'-羰基二-(1,2,4-三唑) |
| Cyc  | 環己烷                 |
| DCM  | 二氯甲烷                |

|           |                                              |
|-----------|----------------------------------------------|
| DMF       | N,N- 二 甲 基 甲 醯 胺                             |
| EtOAc     | 醋 酸 乙 酯                                      |
| EtOH      | 乙 醇                                          |
| h         | 小 時                                          |
| semiconc. | 半 濃                                          |
| HCl       | 鹽 酸                                          |
| HOAc      | 醋 酸                                          |
| HOBt      | 1-羥基苯并三唑-水合物                                 |
| i.vac.    | 在真空中(於真空中)                                   |
| KOH       | 氫氧化鉀                                         |
| conc.     | 濃 縮                                          |
| MeOH      | 甲 醇                                          |
| NaCl      | 氯化鈉                                          |
| NaOH      | 氫氧化鈉                                         |
| org.      | 有 機                                          |
| PE        | 石 油 醚                                        |
| RT        | 室 溫                                          |
| TBTU      | 四 氟 硼 酸 2-(1H-苯 并 三 唑 -1-基 )-1,1,3,3-四 甲 基 錄 |
| tert.     | 三 級                                          |
| TFA       | 三 氟 醋 酸                                      |
| THF       | 四 氫 呋 喃                                      |

#### 實 例 1

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-

## 基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



## 1a) 3,4-二乙基苯甲酸

將 152.8 毫升 (3.0 莫耳) 溴慢慢逐滴添加至 394.8 克 (9.87 莫耳) NaOH 在 3.3 升水中之冰冷溶液內。然後，於 10°C 下，將 174 克 (0.99 莫耳) 1-(3,4-二乙基-苯基)-乙酮在 400 毫升 1,4-二氧陸園中之溶液逐滴添加至此溶液中。將其在室溫下攪拌 2 小時，分離出所獲得之溴仿，將水相以 400 毫升乙醚洗滌兩次，並以半濃 HCl 調整至 pH ~3。抽氣過濾已沉澱之產物，以水洗滌，並自 PE 再結晶。獲得所要之產物，呈白色固體形式。

產量： 100.0 克 (理論值之 57%)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 177

## 1b) 3,4-(二乙基-苯基)-甲醇

於室溫下，將 90 克 (0.51 莫耳) 3,4-二乙基苯甲酸在 300 毫升 THF 中之溶液逐滴添加至 20.8 克 (0.55 莫耳) 氫化鋰鋁在 1500 毫升 THF 中之懸浮液內。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，並回流 1 小時。在以冰冷卻時，逐滴添加 15 毫升 20% NaOH，然後是足量水，直到形成粒狀沉澱物為止。抽氣過濾沉澱物，以 THF 洗滌兩次，並於減壓下蒸乾濾液。獲得所要之產物，

呈黃色油形式。

產量： 75.0 克 (理論值之 90%)

ESI-MS:  $(M-H)^- 163$

1c) 4-溴基甲基-1,2-二乙基-苯

將 16.1 毫升 (0.17 莫耳) 三溴化磷逐滴添加至 81.0 克 (0.49 莫耳) 3,4-(二乙基-苯基)-甲醇在 500 毫升乙醚中之溶液內，同時以冰冷卻。將反應混合物於 30°C 下攪拌 30 分鐘，小心傾倒在冰上，藉由添加  $NaHCO_3$  溶液中中和，並以乙醚徹底萃取。使合併之乙醚萃液脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。獲得 104.0 克 (92%) 油，使其進一步反應，無需任何進一步純化。

EI-MS:  $M^+ 226/228 (Br)$

1d) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-N-((1s,2S)-2-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基)-N-甲基-丙醯胺

於三頸燒瓶中，在氮大氣下，將 250 毫升鋰-雙-(三甲基矽烷基)-胺 (250 毫莫耳) 與 15.4 克 (64.1 毫莫耳) (1S,2S)-假麻黃鹼-甘胺醯胺水合物之 1 莫耳濃度溶液添加至 500 毫升 THF 中，同時以冰冷卻。將混合物於 0°C 下攪拌 1.5 小時，慢慢與 15.4 克 (67.1 毫莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二乙基-苯合併，溶於 10 毫升 THF 中，並在 0°C 下攪拌 2 小時。在以冰冷卻時，逐滴添加 10 毫升水與 6 毫升半濃 HCl，再攪拌 20 分鐘，並以濃氨溶液使其呈鹼性。以 EtOAc 徹底萃取反應混合物，使合併之有機相脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。使留下之殘留物經過矽膠純化。獲得所要之產物，呈固體形式。

產量： 7.4 克 (理論值之 31%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  369

1e) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸

將 7.8 克 (21.2 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-N-((1S,2S)-2-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基)-N-甲基-丙醯胺、50 毫升水及 50 毫升 1,4-二氧陸圈之混合物回流 7 天。於減壓下蒸乾反應混合物，將留下之殘留物與 EtOH 一起攪拌，並抽氣過濾。獲得所要之產物，呈白色固體形式。

產量: 4.0 克 (理論值之 85%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  222;  $(M-H)^-$  220

R<sub>f</sub>: 0.25 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

1f) (R)-2-第三-丁氧羰基胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸

將 4.0 克 (18.1 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸、4.2 克 (39.2 毫莫耳) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、100 毫升水及 25 毫升 THF 之混合物，與溶於 25 毫升 THF 中之 5.0 克 (22.2 毫莫耳) 二碳酸二-第三-丁酯合併，同時以冰冷卻。將其攪拌 30 分鐘，同時以冰冷卻，並於室溫下 3 小時。分離出有機相，並將水相以乙醚重複萃取。將合併之有機相以 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液萃取，以 1 M KHSO<sub>4</sub> 溶液使合併之水相酸化，並以 EtOAc 徹底萃取。使合併之有機萃液以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。獲得所要之產物，呈無色油形式。

產量: 4.9 克 (理論值之 84%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  320

R<sub>f</sub>: 0.33 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

1g) {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫

吡 啶 -1-基 ]-2-酮 基 -乙 基 }-胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

將 4.9 克 (15.25 毫 莫 耳) (R)-2-第 三 -丁 氧 羰 基 胺 基 -3-(3,4-二 乙 基 -  
苯 基 )-丙 酸、5.3 克 (16.5 毫 莫 耳) TBTU、2.1 克 (15.23 毫 莫 耳) HOBt  
、17 毫 升 N-乙 基 二 異 丙 基 胺、15 毫 升 DMF 及 150 毫 升 THF 之  
混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 30 分 鐘，與 6.2 克 (19.9 毫 莫 耳) 1-(1-甲 基 -  
六 氫 吡 啶 -4-基 )-六 氫 吡 啶 合 併，並 再 攪 拌 4 小 時。於 減 壓 下  
蒸 乾 反 應 混 合 物，將 留 下 之 殘 留 物 與 15%  $K_2CO_3$  溶 液 合 併，  
並 以 DCM 萃 取 三 次。使 合 併 之 有 機 萃 液 以  $MgSO_4$  脫 水 乾 燥，  
蒸 乾，並 使 留 下 之 殘 留 物 經 過 矽 膠 純 化。獲 得 所 要 之 產 物  
，呈 淡 黃 色 油 形 式。

產 量： 5.0 克 (理 論 值 之 67%)

EI-MS:  $M^+$  486

$R_f$ : 0.56 (矽 膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70: 15: 15: 2)

1h) (R)-2-胺 基 -3-(3,4-二 乙 基 -苯 基 )-1-[4-(1-甲 基 -六 氫 吡 啶 -4-基 )-  
六 氫 吡 啶 -1-基 ]-丙 -1-酮

將 5.0 克 (10.27 毫 莫 耳) {(R)-1-(3,4-二 乙 基 -苺 基 )-2-[4-(1-甲 基 -六  
氫 吡 啶 -4-基 )-六 氫 吡 啶 -1-基 ]-2-酮 基 -乙 基 }-胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯  
、100 毫 升 DCM 及 20 毫 升 TFA 中 之 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 1.5 小  
時。然 後，在 減 壓 下 蒸 乾 反 應 混 合 物，將 殘 留 物 與 15%  $K_2CO_3$   
溶 液 合 併，並 以 DCM 徹 底 萃 取。使 合 併 之 有 機 萃 液 脫 水 乾  
燥，並 於 減 壓 下 蒸 乾。獲 得 所 要 之 產 物，呈 鮮 明 黃 色 油 形  
式。

產 量： 3.6 克 (理 論 值 之 91%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  387

$R_f$  : 0.22 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

1i) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

將已溶於 25 毫升 THF 中之 1.70 克 (4.39 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮慢慢逐滴添加至 75 毫升 THF 與 0.80 克 (4.63 毫莫耳) CDT 之冰冷混合物中。然後將混合物在冰浴中攪拌 30 分鐘，並於室溫下再 45 分鐘，接著添加 1.1 克 (4.48 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮在 20 毫升 DMF 中之溶液，及回流 4 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與 50 毫升 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液合併，並以 DCM 徹底萃取。將合併之有機萃液以水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，蒸乾，及經過矽膠純化。自丙酮結晶化。獲得所要之產物，呈結晶性固體形式。

產量 : 1.2 克 (理論值之 42%)

ESI-MS : (M+H)<sup>+</sup> 658

$R_f$  : 0.28 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺-二順丁烯二酸酯

使 0.5 克 (0.76 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺與 0.176 克 (1.52 毫莫耳) 順丁烯二酸懸浮於 20 毫升丙酮中，並在添加 5 毫升甲

醇後，使混合物回流。於冷卻至環境溫度後，濾出所形成之沉澱物，以丙酮洗滌，及乾燥。

產量： 0.5 克 (理論值之 74%)

熔點： 165°C (分解)

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺-苯磺酸鹽

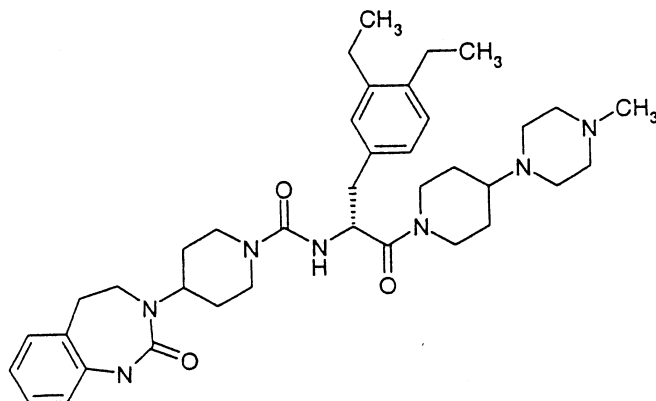
使 1.0 克 (1.52 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺與 0.24 克 (1.52 毫莫耳) 苯磺酸在 20 毫升異丙醇中回流。然後，使溶液連續冷卻三天，從 50°C 至 25°C，於此段時間內，形成結晶性沉澱物。濾出所形成之固體，以異丙醇洗滌，並乾燥。

產量： 0.58 克 (理論值之 47%)

熔點： 192°C (分解)

## 實例 2

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



2a)  $\{(R)-1-(3,4\text{-二乙基-苄基})-2-[4-(4\text{-甲基-六氫吡啶-1-基})\text{-六氫吡啶-1-基}]-2\text{-酮基-乙基}\}$ -胺基甲酸第三丁酯

將 4.2 毫升乙基二異丙基胺添加至 3.7 克 (11.52 毫莫耳) (R)-2-第三-丁氧羰基胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-丙酸、3.9 克 (12 毫莫耳) TBTU、1.7 克 (12 毫莫耳) HOBt 及 2.2 克 (11.6 毫莫耳) 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶在 100 毫升 THF 中之混合物內，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，將留下之殘留物與  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液合併，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，並蒸乾。獲得所要之產物，呈淡黃色油形式。

產量： 5.5 克 (理論值之 97%)

$R_f = 0.5$  (Alox, DCM/MeOH = 30/1)

2b) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮

將 5.4 克 (11.1 毫莫耳)  $\{(R)-1-(3,4\text{-二乙基-苄基})-2-[4-(4\text{-甲基-六氫吡啶-1-基})\text{-六氫吡啶-1-基}]-2\text{-酮基-乙基}\}$ -胺基甲酸第三丁酯、100 毫升 DCM 及 20 毫升 TFA 之混合物於室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物逐滴添加至  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中，攪拌 10 分鐘，然後分離出有機相，及以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥。於真空中移除溶劑。獲得所要之產物，呈鮮明黃色油形式。

產量： 4.2 克 (理論值之 98%)

$R_f = 0.54$  (Alox, DCM/MeOH = 19/1)

2c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸- $\{(R)-1-(3,4\text{-二乙基-苄基})-2-[4-(4\text{-甲基-六氫吡啶-1-基})\text{-六氫吡啶-1-基}]-2\text{-酮基-乙基}\}$ -胺基甲酸第三丁酯

## 六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺

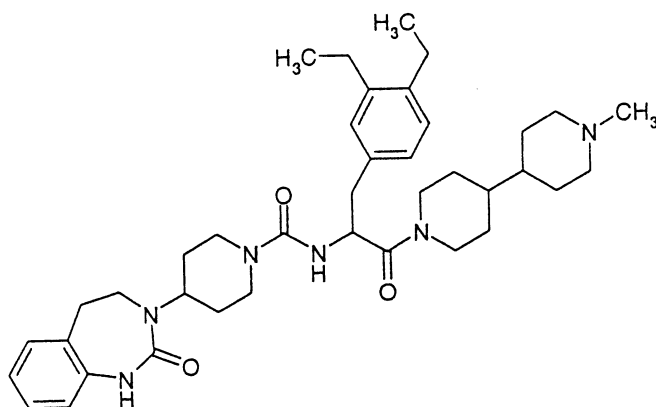
將已溶於 50 毫升 THF 中之 4.1 克 (10.61 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮慢慢逐滴添加至 150 毫升 THF 與 1.9 克 (11.2 毫莫耳) CDT 之冰冷混合物中。然後，將混合物在冰浴中攪拌 30 分鐘，並於室溫下再 45 分鐘，接著添加 2.7 克 (11.0 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-2-酮在 20 毫升 DMF 中之溶液，並使混合物回流 4 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液合併，並以 EtOAc 徹底萃取。將合併之有機萃液以水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，蒸乾，及以氧化鋁純化。以固體獲得產物。

產量： 4.2 克 (理論值之 60%)

$R_f = 0.32$  (Alox, DCM/MeOH = 30/1)

## 實例 3

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺



3a) 2-乙鹽胺基-2-(3,4-二乙基-苄基)-丙二酸二乙酯

於氮大氣下，將 8.14 克 (354 毫莫耳) 鈉分批添加至 200 毫升無水 EtOH 中，並攪拌直到完全溶解為止。將 76.9 克 (354 毫莫耳) 2-乙醯胺基丙二酸二乙酯添加至此溶液中，此時所形成之鈉鹽進行沉澱。於添加 150 毫升 1,4-二氧陸園後，將 80 克 (352 毫莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二乙基-苯在 500 毫升 1,4-二氧陸園中之溶液逐滴添加至此懸浮液中。將反應溶液於 50°C 下保持 2 小時，然後在室溫下攪拌過夜。於真空中蒸餾出溶劑，將油狀殘留物與水合併，此時獲得產物，呈白色結晶形式。將其抽氣過濾，以水洗滌，並反應，無需任何進一步純化。

$R_f=0.35$  (矽膠，PE/EtOAc = 2/1)

### 3b) (R,S)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸

使實例 3a) 中所述之粗產物溶於 250 毫升 AcOH 中，並與 250 毫升濃 HCl 及 150 毫升水合併。使反應溶液回流 3 小時，在真空中藉蒸發濃縮溶劑，使殘留物溶於 EtOH 中，將所形成之沉澱物抽氣過濾，並以乙醚洗滌。

產量： 45 克 (理論值之 57%)

ESI-MS:  $(M+H)^+ 222$

$R_f=0.35$  (矽膠，EtOAc/MeOH/AcOH = 90 : 10 : 3)

### 3c) 2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸甲酯

將 41 克 (159 毫莫耳) (R,S)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸與 300 毫升 HCl 飽和之 MeOH 合併，並在室溫下留置過夜，於此段時間內，沉澱析出所要之鹽酸鹽。將其加熱至 50°C，此時放出 HCl，並使產物返回溶液中。於真空中使溶液蒸乾至其原先體積之 1/3，將已沉澱之產物與乙醚一起攪拌，抽氣過

濾，並以乙醚洗滌兩次。使粗產物反應，無需任何進一步純化。

產量： 42 克 (理論值之 97%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  236

$R_f = 0.7$  (矽膠, MeOH)

3d) 3-(3,4-二乙基-苯基)-2-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸甲酯

將 7.4 克 (45 毫莫耳) CDT 添加至 10.5 克 (44.6 毫莫耳) 2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸甲酯在 250 毫升 THF 中經冷卻至 0°C 之溶液內，並於此溫度下再攪拌 30 分鐘。然後，添加 10.9 克 (44.6 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮，並於此溫度下將反應溶液再保持 20 分鐘，接著回流 30 分鐘。於真空中移除溶劑，使殘留物溶於飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中，以乙醚 / EtOAc (1 : 1) 徹底萃取，並以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥。脫除乾燥劑與溶劑後，使粗產物反應，無需任何進一步純化。

產量： 定量

$R_f = 0.6$  (矽膠 : EtOAc / 石油醚 = 6 : 4)

3e) 3-(3,4-二乙基-苯基)-2-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸

使 26 克 3d) 中所述之粗產物溶於 200 毫升 EtOH 中，與 2.3 克 (55 毫莫耳) 氫氧化鋰水合物合併，並在室溫下攪拌過夜。在真空中藉蒸發濃縮反應溶液，以水使殘留物溶解，以乙醚萃取，以檸檬酸溶液酸化，及以 EtOAc 徹底萃取。使合併之有機相以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，並於真空中蒸乾。

產量： 19 克 (理論值之 75%)

$R_f$ ： 0.1 (矽膠，EtOAc / 石油醚 6：4)

3f) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

將 0.3 毫升三乙胺、323 毫克 (1.01 毫莫耳) TBTU、155 毫克 (1.01 毫莫耳) HOBt 及 184 毫克 (1.01 毫莫耳) 甲基-[4,4']雙六氫吡啶添加至 500 毫克 (1.02 毫莫耳) 3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸在 50 毫升 THF 中之溶液內，並於室溫下攪拌 4 小時，及在 40 °C 下 2 小時。蒸乾反應混合物，將殘留物與 40 毫升飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液一起攪拌，抽氣過濾已沉澱之產物，以水洗滌兩次，及以 EtOH 研製。抽氣過濾已沉澱之白色物質，並以乙醚洗滌兩次。

產量： 420 毫克 (理論值之 63%)

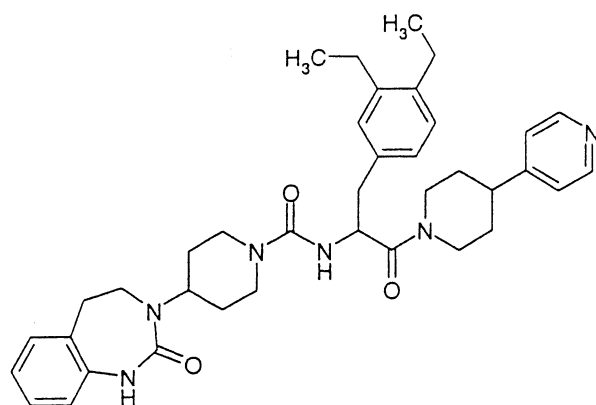
ESI-MS：  $(M+H)^+$  657

$R_f$ = 0.45 (矽膠，MeOH)

#### 實例 4

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺

---



類似實例 3f)，製自 3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 1,2,3,4,5,6-六氫-[4,4']聯吡啶。

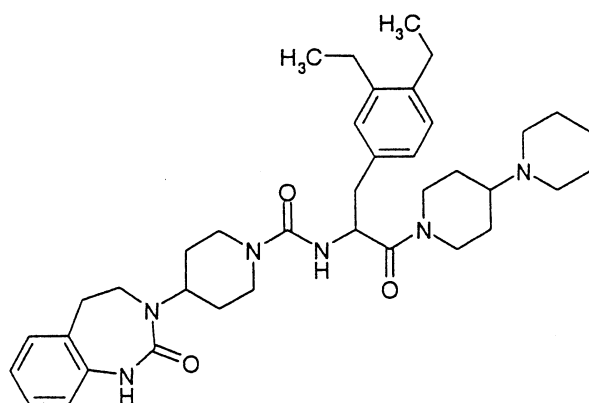
產量： 270 毫克(理論值之 42%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 637

R<sub>f</sub>= 0.55 (矽膠，MeOH)

#### 實例 5

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 - [2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺



類似實例 3f)，製自 3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 [1,4']-雙六氫吡啶。

產率： 理論值之 37%

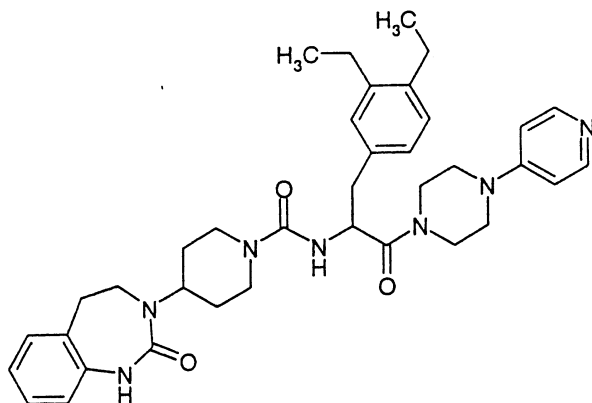
ESI-MS：  $(M+H)^+$  643

$R_f$ ： 0.55 (矽膠，MeOH)

#### 實例 6

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺

---



類似實例 3f)，製自 3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 1-吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率： 理論值之 57%

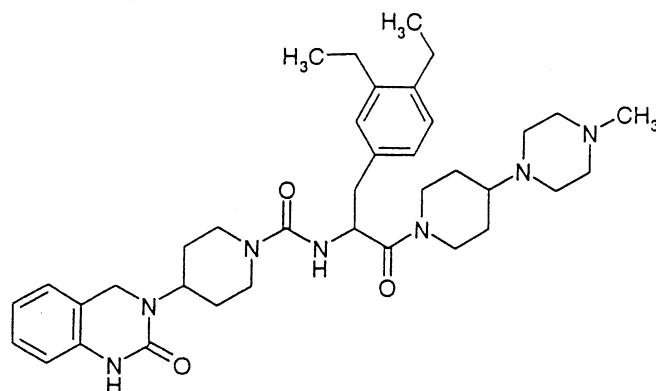
ESI-MS：  $(M+H)^+$  638

$R_f$ ： 0.45 (矽膠，MeOH)

#### 實例 7

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

---



7a) 3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸甲酯

將 3.3 毫升 乙基二異丙基-胺與 2.06 克 (12.6 毫莫耳) CDT 添加至 2.95 克 (12.54 毫莫耳) 2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸甲酯在 200 毫升 THF 中之冰冷溶液內，並於 0-10°C 下再攪拌 90 分鐘。然後添加 20 毫升 DMF，將混合物再攪拌 30 分鐘，添加 2.91 克 (12.6 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，並使此懸浮液回流 10 小時。於真空中蒸乾反應混合物，與半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液合併，以 EtOAc 徹底萃取，並以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥。脫除乾燥劑與溶劑後，使粗產物反應，無需任何進一步純化。

產量： 6.0 克 (理論值之 97%)

R<sub>f</sub>： 0.8 (矽膠，EtOAc/MeOH/AcOH 30：10：1)

7b) 3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸

將 7a) 中所述之粗產物 (6 克，11.84 毫莫耳) 放置在 120 毫升 MeOH 中，與 40 毫升 1M NaOH (40 毫莫耳) 合併，並回流 5 小時。於真空中藉蒸發濃縮反應混合物，將殘留物與 150 毫升水

及 40 毫升 1 M HCl 合併，以 DCM 徹底萃取，並以  $\text{MgSO}_4$  使合併之有機相脫水乾燥。脫除乾燥劑與溶劑後，將殘留物以二異丙基醚研製，並抽氣過濾。

產量： 3.5 克 (理論值之 62%)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  479

$R_f$ : 0.5 (矽膠, PE/EtOAc/AcOH 70: 30: 3)

7c) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

將 336 毫克 (1.05 毫莫耳) TBTU、161 毫克 (1.05 毫莫耳) HOBt、0.75 毫升三乙胺及 192 毫克 (1.05 毫莫耳) 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶添加至 500 毫克 (1.05 毫莫耳) 3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-丙酸在 100 毫升 THF 中之溶液內，並於室溫下攪拌 4 小時，及在 40°C 下 2 小時。於真空中移除溶劑，使殘留物溶於 40 毫升飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中，以 EtOAc 徹底萃取，並以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥。脫除乾燥劑與溶劑後，使粗產物藉層析 (矽膠, MeOH/ $\text{NH}_3$  100: 3) 純化。

產量： 350 毫克 (理論值之 52%)

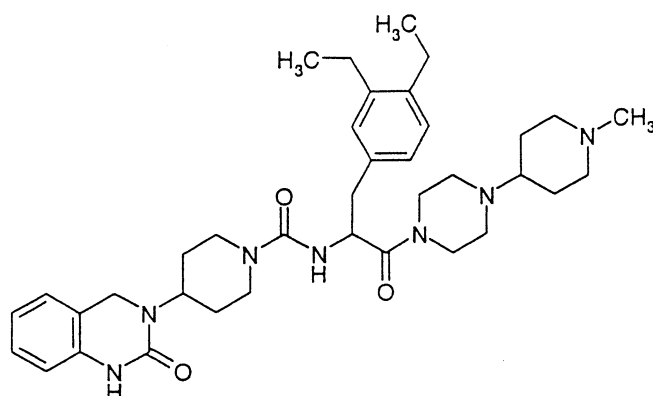
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  644

$R_f$ : 0.3 (矽膠, MeOH/ $\text{NH}_3$  100: 3)

### 實例 8

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

基}-醯胺



將 336 毫克 (1.05 毫莫耳) TBTU、161 毫克 (1.05 毫莫耳) HOBt、1.02 毫升三乙胺及 326 毫克 (1.05 毫莫耳) 1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶 (以參-鹽酸鹽使用) 添加至 500 毫克 (1.05 毫莫耳) 3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸在 100 毫升 THF 中之溶液內，於室溫下攪拌 4 小時，及在 40°C 下 2 小時。於真空中移除溶劑，將殘留物與 40 毫升飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液一起攪拌，抽氣過濾已沉澱之產物，溶於 MeOH 中，及於矽膠上藉層析 (MeOH) 純化。蒸乾產物溶離份，將殘留物以乙醚研製，抽氣過濾，以乙醚洗滌兩次，及乾燥。

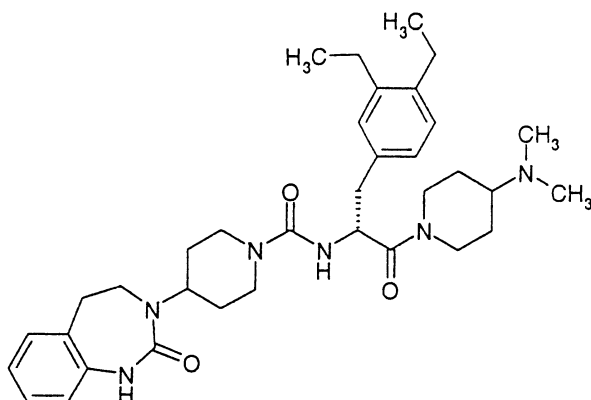
產量： 120 毫克 (理論值之 18%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 644

R<sub>f</sub>： 0.35 (矽膠，MeOH/NH<sub>3</sub> 100：3)

### 實例 9

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺



9a) 2-乙醯胺基-2-(3,4-二乙基-苺基)-丙二酸二乙酯

於氬大氣下，將 6.7 克 (0.29 莫耳) 鈉添加至 300 毫升 EtOH 中。將 60.0 克 (0.27 莫耳) 乙醯胺基丙二酸乙酯添加至所形成之溶液中，攪拌 1.5 小時，然後慢慢逐滴添加 62.0 克 (0.27 莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二乙基-苯。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，傾倒在 1 升水上，並於室溫下激烈攪拌 1 小時。抽氣過濾所形成之沉澱物，以少量水懸浮兩次，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 93.5 克 (理論值之 95%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  364

$R_f$ : 0.72 (矽膠, DCM/MeOH 19: 1)

9b) 2-乙醯胺基-2-(3,4-二乙基-苺基)-丙二酸單乙酯

將 50 克 (138 毫莫耳) 2-乙醯胺基-2-(3,4-二乙基-苺基)-丙二酸二乙酯在 300 毫升 EtOH 中之溶液與已溶於 46 毫升水中之 5.8 克 (138.2 毫莫耳) 氫氧化鋰水合物合併，並將反應混合物在室溫下攪拌 19 小時。於減壓下蒸乾溶劑，將殘留物與 100 毫升水合併，並以第三-丁基甲基醚洗滌兩次。然後，藉由添加 2 M HCl 使水相酸化，同時冷卻，抽氣過濾沉澱物，以水洗滌，及乾燥。

產量： 37.2 克 (理論值之 81%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  336

$R_f$ : 0.10 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70: 15: 15: 2)

9c) 2-乙醯胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸乙酯

使 35.2 克 (104.9 毫莫耳) 2-乙醯胺基-2-(3,4-二乙基-苄基)-丙二酸單乙酯與 400 毫升甲苯之混合物回流 15 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，使殘留物溶於 DCM 中，並將有機相以飽和  $NaHCO_3$  溶液洗滌。然後使有機相脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。

產量： 29.7 克 (理論值之 97%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  290

$R_f$ : 0.70 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70: 15: 15: 2)

9d) (R)-2-乙醯胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸乙酯

將 27 毫升 Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) 於 37 °C 之溫度下，添加至 38.0 克 (213.5 毫莫耳) 磷酸氫二鈉二水合物在 500 毫升水中之溶液內，並藉由添加磷酸二氫鈉二水合物，將 pH 值調整至 7.5。然後，於 37°C 下，逐滴添加已溶於 150 毫升丙酮中之 29.7 克 (101.9 毫莫耳) 2-乙醯胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸乙酯，並攪拌。將反應混合物之 pH 值藉由添加 1M NaOH，不變地保持在 pH 7.4 至 pH 7.6 之範圍內。於添加已結束後，將混合物在 37°C 下攪拌 4 小時。以第三丁基甲基醚將反應混合物萃取三次，將合併之有機萃液以 15%  $K_2CO_3$  溶液洗滌，脫水乾燥，及在減壓下蒸乾。

產量： 13.8 克 (理論值之 47%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  292

$R_f$ : 0.77 (矽膠, EtOAc)

ee 值: >99% [HPLC: Chiralpak, AD, 10 微米, 4.6 x 250 毫米; 溶離劑: EtOH / 己烷 15: 85 + 0.1% 二乙胺]

9e) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸

使 13.8 克 (47.4 毫莫耳) (R)-2-乙醯胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸乙酯與 160 毫升 6 M HCl 之混合物在油浴中回流 3 小時。使反應混合物在冰浴中冷卻，並抽氣過濾所形成之沉澱物。

產量: 10.6 克 (理論值之 87%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  222

9f) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸甲酯

於 1.5 小時內，將 44 毫升 (607 毫莫耳) 二氯化亞硫醯逐滴添加至 600 毫升甲醇中，同時以冰冷卻。然後，在以冰冷卻之同時，添加 40.2 克 (156 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸，並將混合物於室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，與第三-丁基甲基醚一起攪拌兩次，抽氣過濾，及乾燥。

產量: 41.7 克 (理論值之 98%)

9g) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸甲酯

將 41.7 克 (0.153 莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸甲酯、800 毫升 THF 及 28 毫升 (0.161 莫耳) 乙基二異丙基胺之混合物，與 25.04 克 (0.157 莫耳) CDT 合併，然後是 38.0 克 (0.155 莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮，同時以冰

浴冷卻，並回流3小時，及攪拌。接著，將反應混合物以300毫升10%檸檬酸溶液萃取，以100毫升液份之水與200毫升飽和NaCl溶液萃取三次，脫水乾燥，及在減壓下蒸乾。

產量： 74.4克(理論值之96%)

9h) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸

將已溶於600毫升THF中之74.4克(0.147莫耳)(R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸甲酯，與5.4克(0.221莫耳)氫氧化鋰水合物在300毫升水中合併，同時以冰浴冷卻，及在室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，添加300毫升水，並將混合物以200毫升EtOAc萃取三次。於減壓下，自有機溶劑去除水相，並與500毫升2MHCl合併，及攪拌，且以冰浴冷卻。抽氣過濾所形成之沉澱物，以水洗滌，並乾燥。

產量： 67.8克(理論值之94%)

9i) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

將400毫克(0.81毫莫耳)(R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸、280毫克(0.87毫莫耳)TBTU、0.17毫升(0.97毫莫耳)乙基二異丙基胺及45毫升THF之混合物於室溫下攪拌1小時，然後與130毫克(1.01毫莫耳)二甲基-六氫吡啶-4-基-胺及5毫升DMF合併，並攪拌過夜。藉由添加30毫升EtOAc將反應混合

物稀釋，以 30 毫升 15%  $K_2CO_3$  溶液萃取，並使有機相脫水乾燥。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

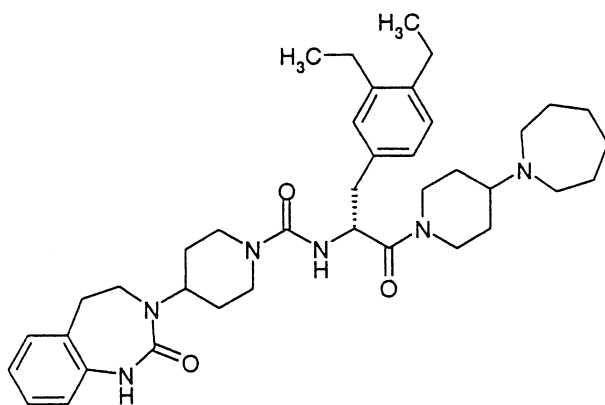
產量： 490 毫克 (理論值之 41%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  603

$R_f$ : 0.61 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 10

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-全氫-一氮七園烯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-丙酸與 180 毫克 (0.99 毫莫耳) 1-六氫吡啶-4-基-一氮七園烷。

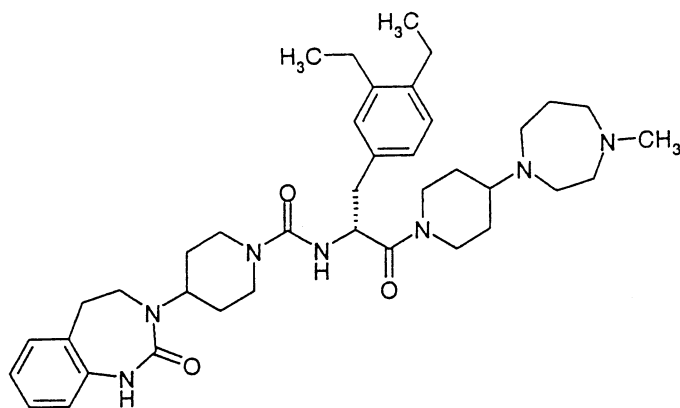
產量： 200 毫克 (理論值之 38%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  657

$R_f$ : 0.66 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 11

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基)-六  
 氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯  
 基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-  
 1-羧基]-胺基}-丙酸與 200 毫克 (1.01 毫莫耳) 1-甲基-4-六氫吡啶-  
 4-基-[1,4]二氮七園烷。

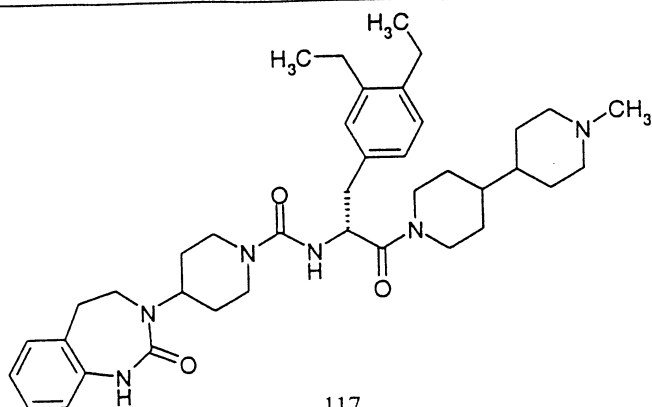
產量： 12 毫克 (理論值之 2%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 672

R<sub>f</sub>： 0.54 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 12

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮  
 基-乙基]-鹽胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 260 毫克 (1.02 毫莫耳) 1-甲基-[4,4']雙六氫吡啶。

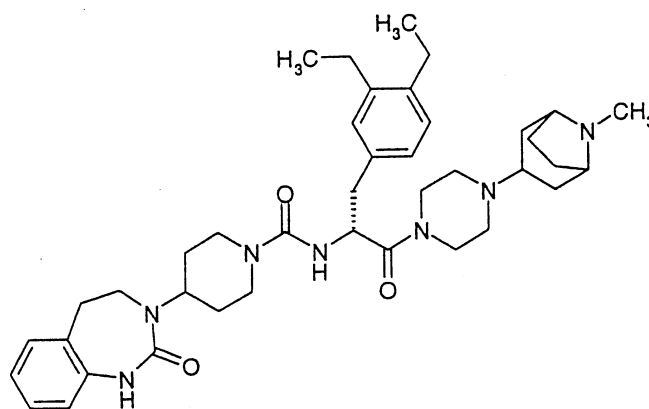
產量： 200 毫克 (理論值之 38%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 657

R<sub>f</sub>： 0.60 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 13

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-  
六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 320 毫克 (1.00 毫莫耳) 8-甲基-3-六氫吡啶-1-基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛烷三鹽酸鹽。

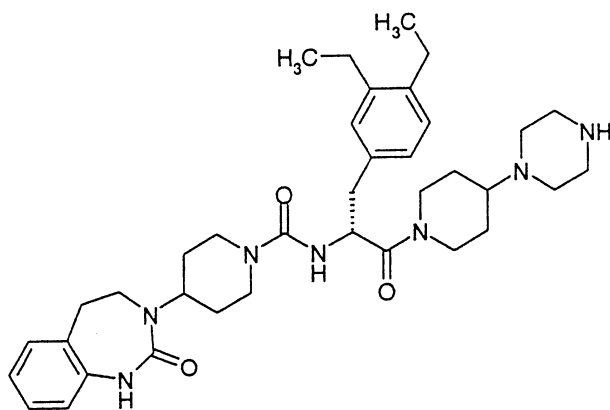
產量： 160 毫克 (理論值之 29%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 684

R<sub>f</sub>： 0.60 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

## 實例 14

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[*(R)*-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺



將 500 毫克 (1.02 毫莫耳) (*(R)*-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸、320 毫克 (1.09 毫莫耳) TBTU、0.22 毫升 (0.97 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 45 毫升 THF 之混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後與 310 毫克 (1.20 毫莫耳) 1-苄基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶及 5 毫升 DMF 合併，並攪拌過夜。藉由添加 30 毫升 EtOAc 將反應混合物稀釋，以 30 毫升 15%  $K_2CO_3$  溶液萃取，並使有機相脫水乾燥。於減壓下蒸乾有機相，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾中間產物溶離份，使留下之殘留物 (260 毫克) 溶於 20 毫升 MeOH 中，並於 50°C 及 3 巴氫壓力下，在熱壓鍋中，於 50 毫克 Pd/C (10%) 存在下氫化，直到所計算之氫體積已被吸收為止。濾出觸媒，於減壓下脫除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 110 毫克 (理論值之 17%)

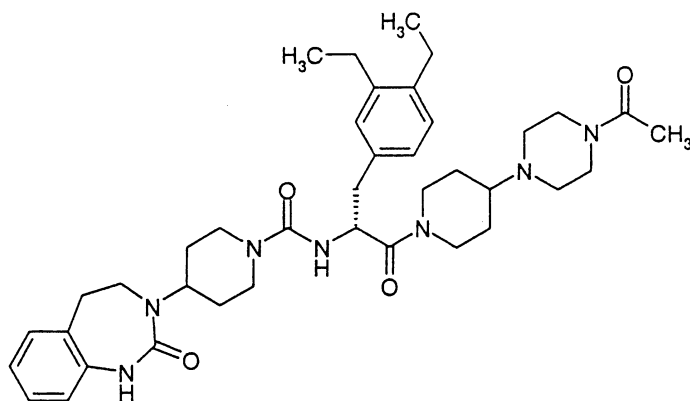
ESI-MS:  $(M+H)^+$  644

$R_f$ : 0.50 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 15

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
[(R)-2-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-  
苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

---



類似實例 9i), 製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 230 毫克 (1.09 毫莫耳) 1-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙酮。

產量： 280 毫克 (理論值之 50%)

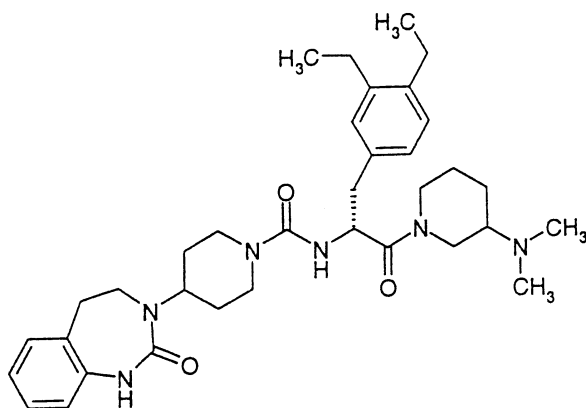
ESI-MS:  $(M+H)^+$  686

$R_f$ : 0.57 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 16

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙  
基]-醯胺

---



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 130 毫克 (1.01 毫莫耳) 二甲基-六氫吡啶-3-基-胺。

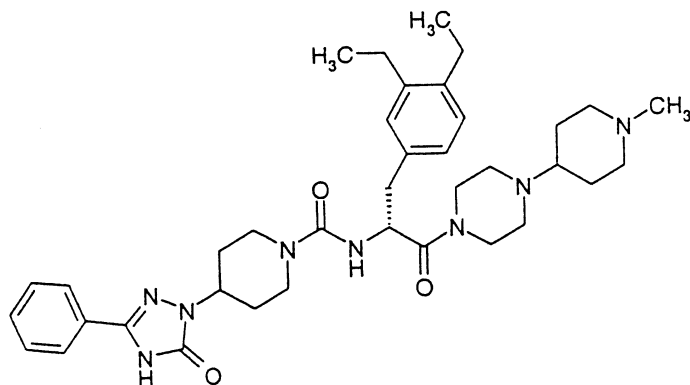
產量： 160 毫克 (理論值之 33%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 603

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 17

4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺}



將 400 毫克 (1.04 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-1-[4-(1-

甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮、205 毫克(1.25 毫莫耳) CDT、0.2 毫升(1.15 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 50 毫升 THF 之混合物攪拌 1 小時，同時以冰浴冷卻，並於室溫下攪拌 1 小時，然後與 270 毫克(1.11 毫莫耳) 5-苄基-2-六氫吡啶-4-基-2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮合併，及回流 4 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液合併，並以 DCM 徹底萃取。使合併之有機相脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 180 毫克(理論值之 27%)

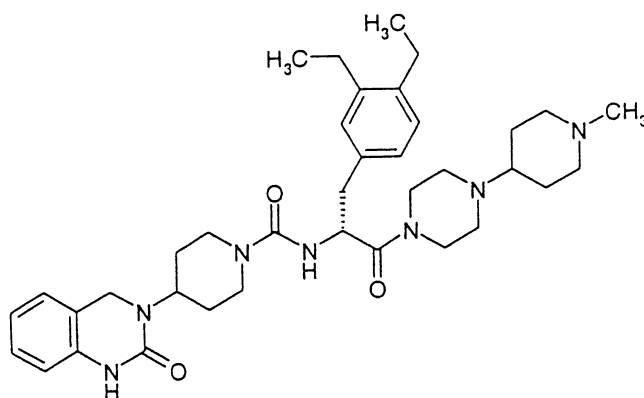
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  657

$R_f$ : 0.37 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $\text{NH}_3$  70 : 15 : 15 : 2)

下列係據此而獲得：

#### 實例 18

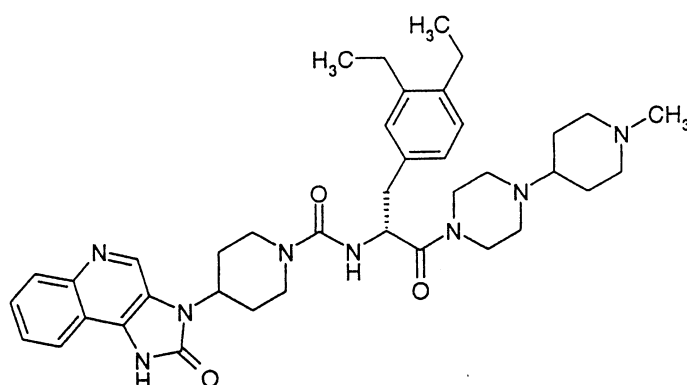
4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



產量： (理論值之 50%)

ESI-MS :  $(M+H)^+$  644 $R_f$  : 0.29 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)實例 19

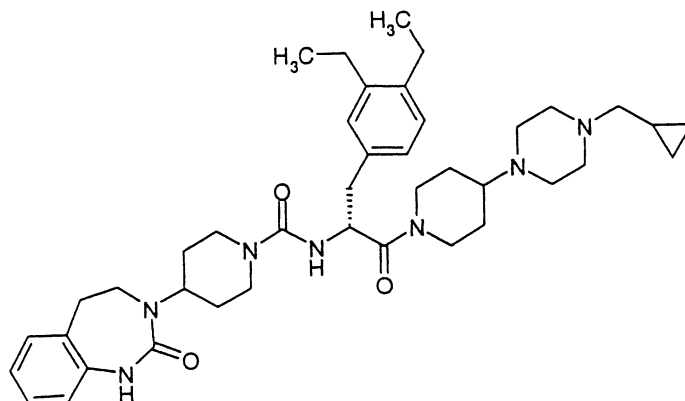
4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-  
 基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



產量 : (理論值之 45%)

ESI-MS :  $(M+H)^+$  681 $R_f$  : 0.20 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)實例 20

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
 [(R)-2-[4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二  
 乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺



20a) 4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-  
丁酯

於室溫下，將 1.26 克 (20.0 毫莫耳) 氰基硼氫化鈉分批添加至 1.71 克 (5.0 毫莫耳) 4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯二鹽酸鹽、0.75 毫升 (10.0 毫莫耳) 環丙烷羧甲醛、30 毫升 EtOH 及 20 毫升 MeOH 之經攪拌混合物中，並於室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，使殘留物溶於飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，抽氣過濾，於減壓下蒸乾，及在矽膠上藉管柱層析純化。

產量： 1.36 克 (理論值之 84%)

EI-MS:  $(\text{M})^+ 323$

20b) 1-環丙基甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶參-三氟醋酸鹽

將 5.0 毫升 TFA 逐滴添加至 1.36 克 (4.20 毫莫耳) 4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 30 毫升 DCM 中之溶液內，同時以冰浴冷卻，並將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。於減壓下脫除溶劑，將殘留物與乙醚一起攪拌，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 1.86 克 (理論值之 78%)

EI-MS:  $(\text{M})^+ 223$

20c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-  
羧酸 [(R)-2-[4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-  
基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺

類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯

基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與350毫克(0.62毫莫耳)1-環丙基甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶參-三氟醋酸鹽。

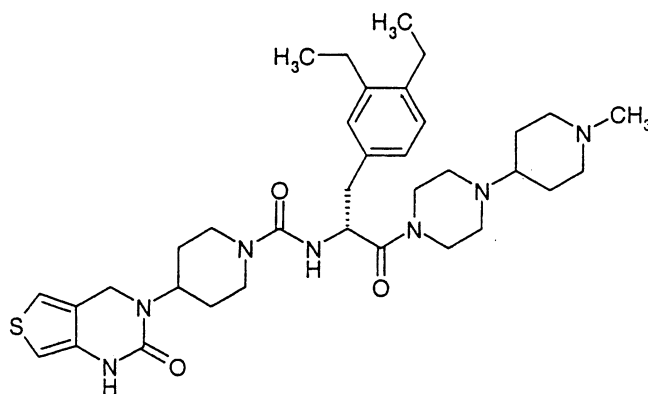
產量： 100 毫克(理論值之18%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 698

R<sub>f</sub>： 0.73 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

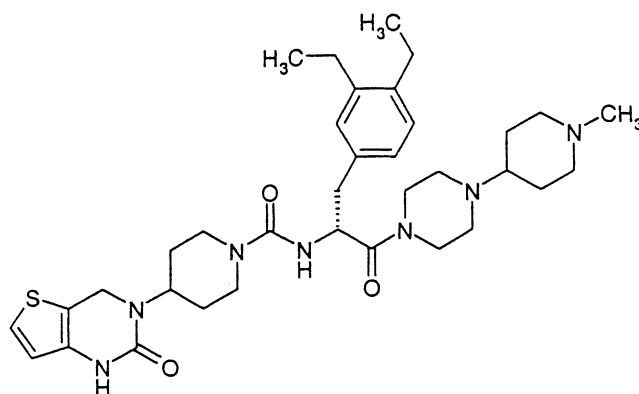
#### 實例 21

4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘓啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



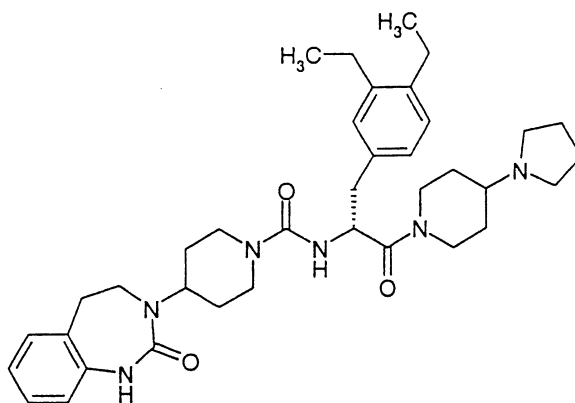
#### 實例 22

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘓啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



實例 23

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-  
基)-乙基]-醯胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-丙酸與 160 毫克 (0.99 毫莫耳) 4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶。

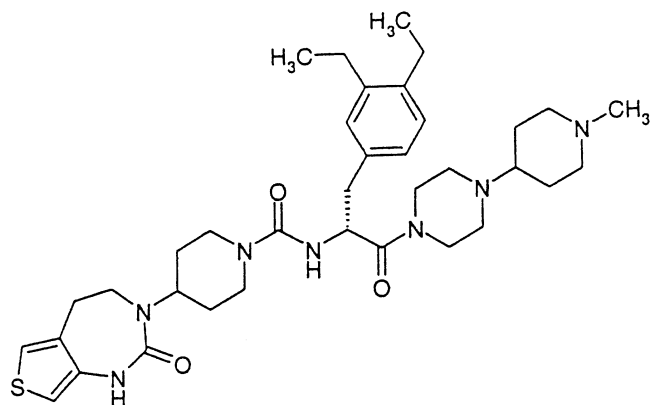
產量： 170 毫克 (理論值之 33%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 629

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

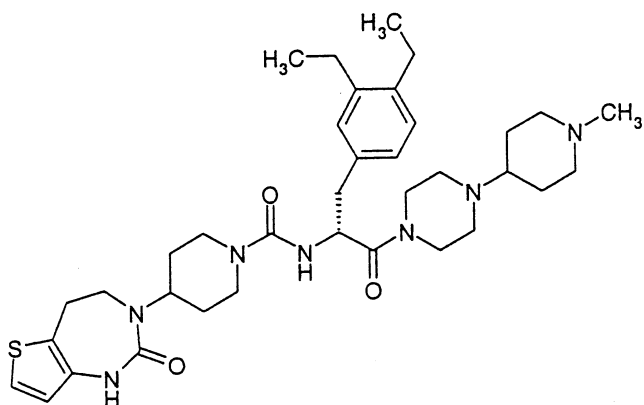
實例 24

4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氮-莫-6-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-  
基]-2-酮基-乙基}-醯胺



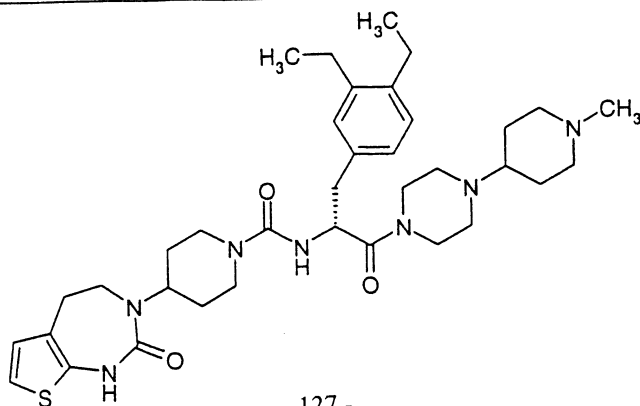
## 實例 25

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



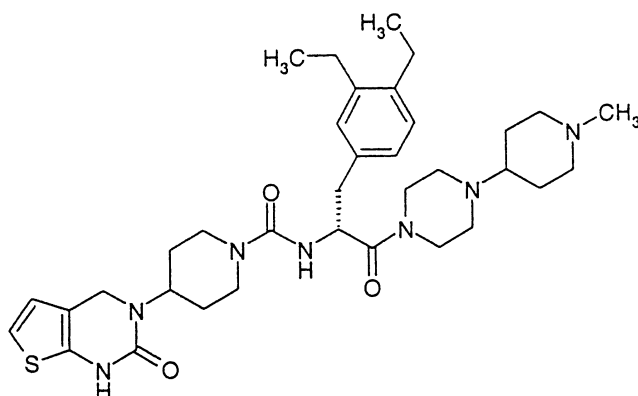
## 實例 26

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

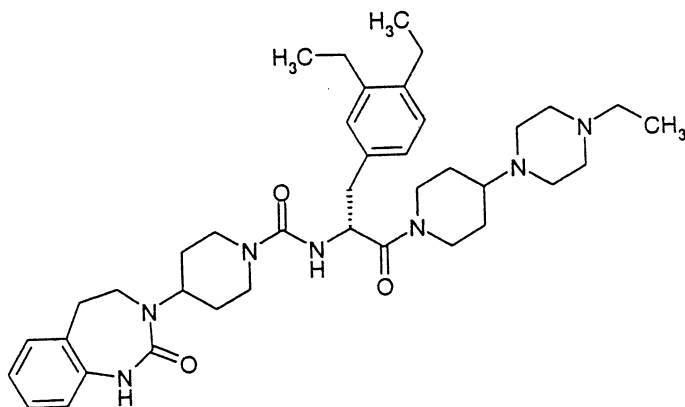


實例 27

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-  
 基]-2-酮基-乙基}-醯胺

實例 28

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-  
 基]-2-酮基-乙基}-醯胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-丙酸與 550 毫克 (1.02 毫莫耳) 1-乙基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-參-三氟醋酸鹽。

產量： 250 毫克 (理論值之 46%)

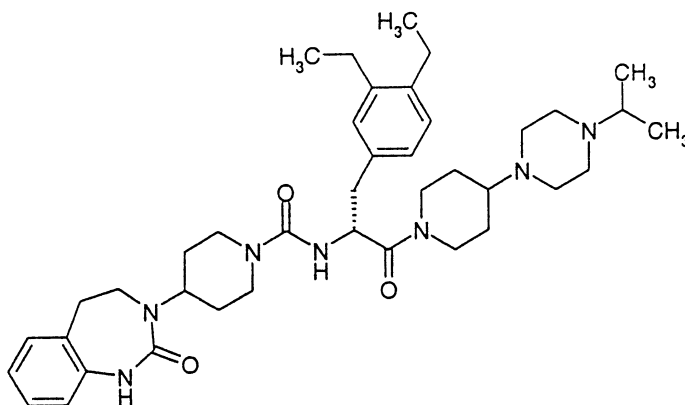
ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 672

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 29

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡  
啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

---



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯  
基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-  
1-羧基]-胺基}-丙酸與 210 毫克 (0.99 毫莫耳) 1-異丙基-4-六氫吡  
啶-4-基-六氫吡啶。

產量： 80 毫克 (理論值之 14%)

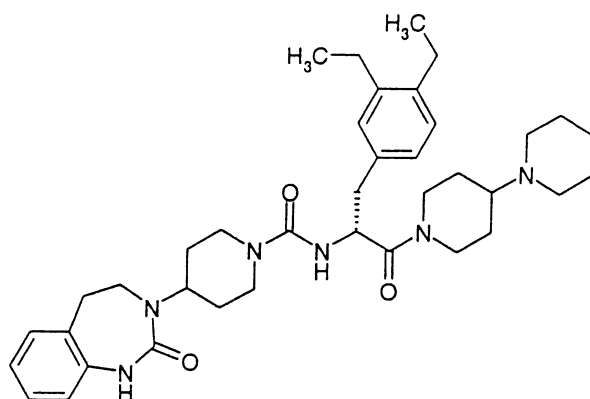
ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 686

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 30

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
[(R)-2,1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-  
醯胺

---



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 170 毫克 (1.01 毫莫耳) [1,4']雙六氫吡啶。

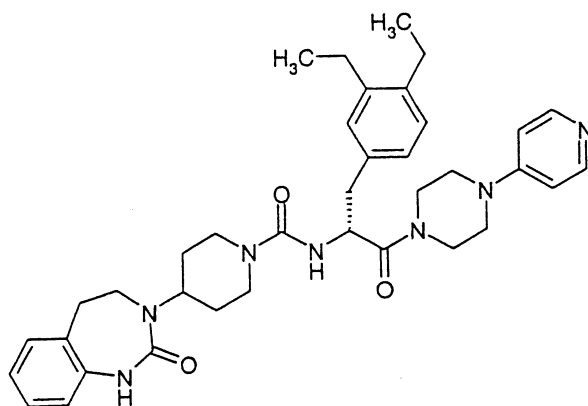
產量： 230 毫克 (理論值之 44%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 643

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 31

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-鹽胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-

1-羧基]-胺基}-丙酸與 170 毫克 (1.04 毫莫耳) 1-吡啶-4-基-六氫吡  
 咩。

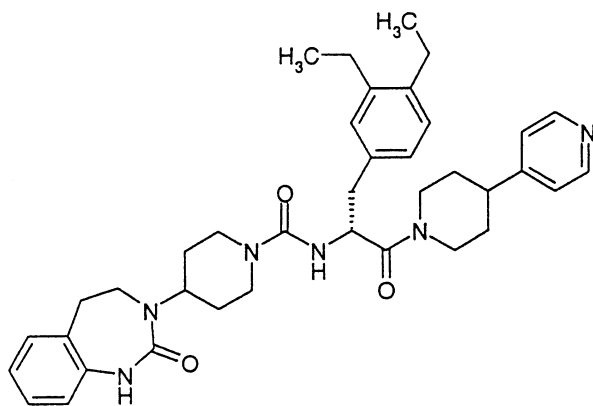
產量： 150 毫克 (理論值之 29%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 638

R<sub>f</sub>： 0.56 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 32

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-  
 基)-乙基]-鹽胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯  
 基)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-  
 1-羧基]-胺基}-丙酸與 170 毫克 (1.04 毫莫耳) 1,2,3,4,5,6-六氫-[4,4']  
 聯吡啶。

產量： 280 毫克 (理論值之 54%)

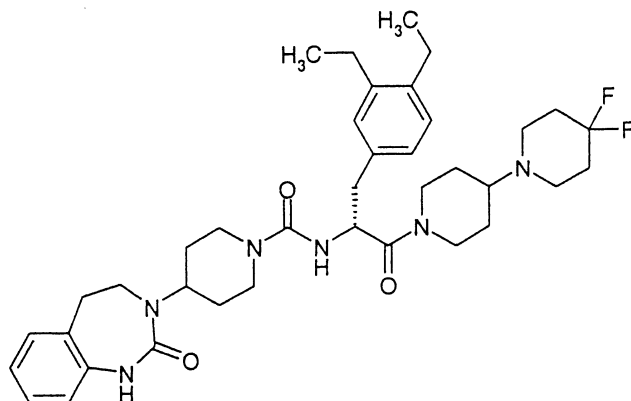
ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 637

R<sub>f</sub>： 0.62 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 33

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-

[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4,4-二氟-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺



### 33a) 1'-苄基-4,4-二氟-[1,4']雙六氫吡啶基

於氮大氣及室溫下，將 6.8 克 (25.0 毫莫耳) 1'-苄基-[1,4']雙六氫吡啶基-4-酮與 60 毫升 DCM 之混合物，和 7.8 毫升 (42.4 毫莫耳) 三氟化[雙-(2-甲氧基乙基)-胺基]-硫在 40 毫升 DCM 中之溶液，然後與 0.3 毫升 EtOH 合併，並攪拌。將反應混合物攪拌過夜，添加另外 15.6 毫升三氟化[雙-(2-甲氧基乙基)-胺基]-硫與 0.6 毫升 EtOH，並將混合物攪拌 24 小時。接著，將反應混合物與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液合併，以 DCM 徹底萃取，乾燥，及在減壓下，去除有機溶劑。使殘留物於矽膠上藉層析純化。

產量： 2.8 克 (理論值之 38%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 295

R<sub>f</sub>: 0.50 (矽膠，DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

### 33b) 4,4-二氟-[1,4']雙六氫吡啶基

使 2.8 克 (9.5 毫莫耳) 1'-苄基-4,4-二氟-[1,4']雙六氫吡啶在 300 毫升 MeOH 中之溶液，於 1.2 克 Pd/C (10%) 存在下，在 50°C 及 50 psi 氫壓力下，藉由添加數滴 1 M HCl 氫化，直到所計算之氫體

積已被吸收為止。濾出觸媒，並於減壓下蒸乾濾液。將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，並乾燥。

產量： 0.56 克 (理論值之 29%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  204

$R_f$ : 0.10 (矽膠, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

33c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4,4-二氟-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 200 毫克 (0.98 毫莫耳) 4,4-二氟-[1,4']雙六氫吡啶。

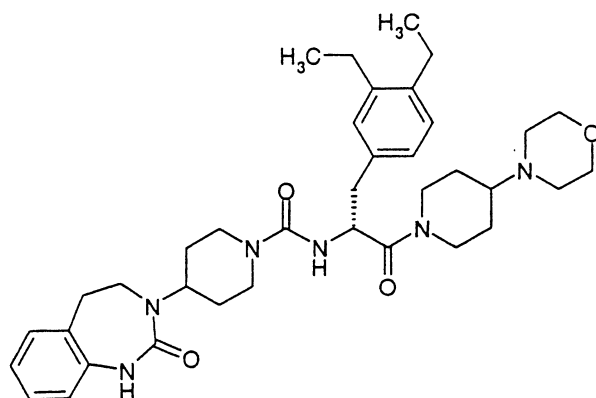
產量： 270 毫克 (理論值之 49%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  679

$R_f$ : 0.65 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### 實例 34

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺



類似實例 9i)，製自 400 毫克 (0.81 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 170 毫克 (1.00 毫莫耳) 4-六氫吡啶-4-基-嗎福啉。

產量： 330 毫克 (理論值之 63%)

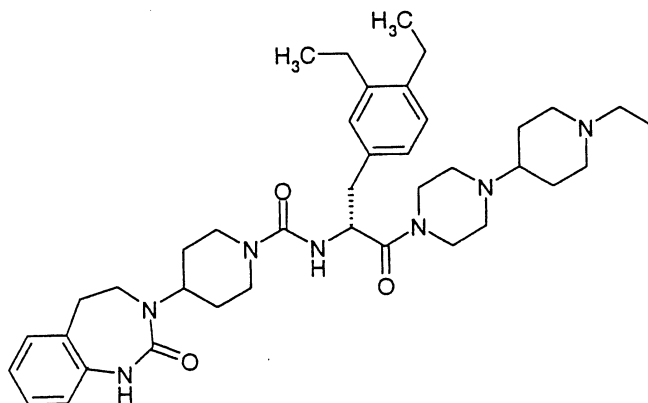
ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 645

R<sub>f</sub>： 0.62 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

下列係據此而獲得：

#### 實例 35

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



產率： 理論值之 7%

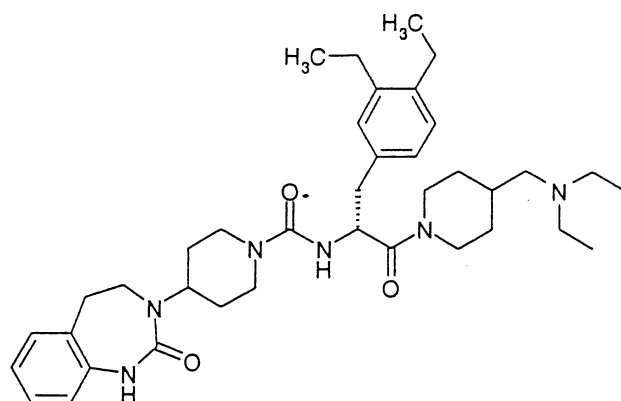
ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 672

R<sub>f</sub>： 0.60 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 36

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
[(R)-2-(4-二乙胺基甲基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮

基-乙基]-鹽胺



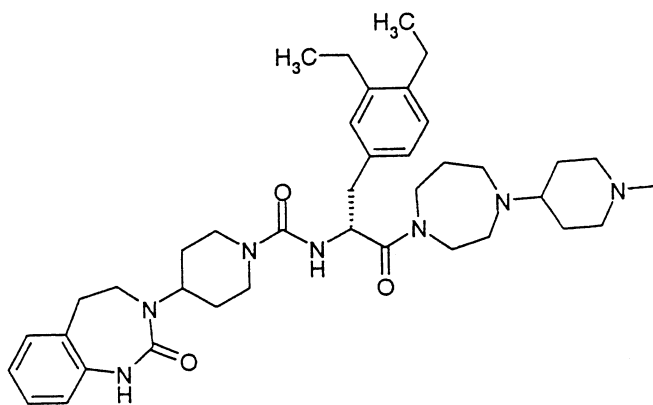
產率： 理論值之 15%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  645

$R_f$ ： 0.60 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70：15：15：2)

#### 實例 37

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-[1,4]二氮七  
 園烷-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



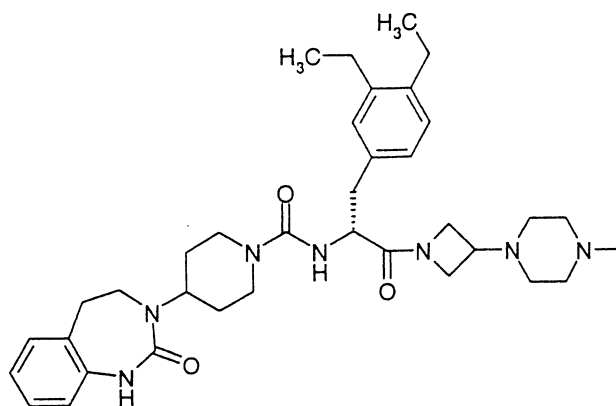
產率： 理論值之 59%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  672

$R_f$ ： 0.45 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70：15：15：2)

#### 實例 38

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-一氮四園-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



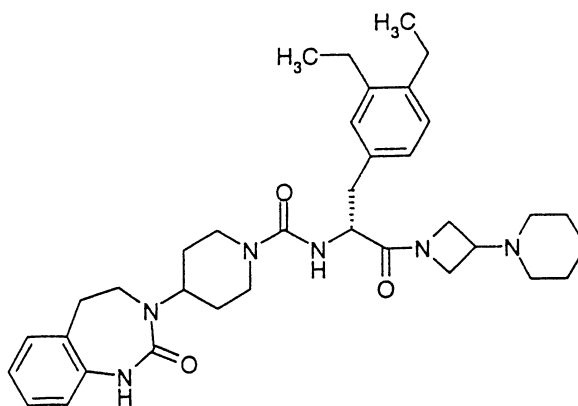
產率： 理論值之 33%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 630

R<sub>f</sub>： 0.53 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 39

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-六氫吡啶-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺



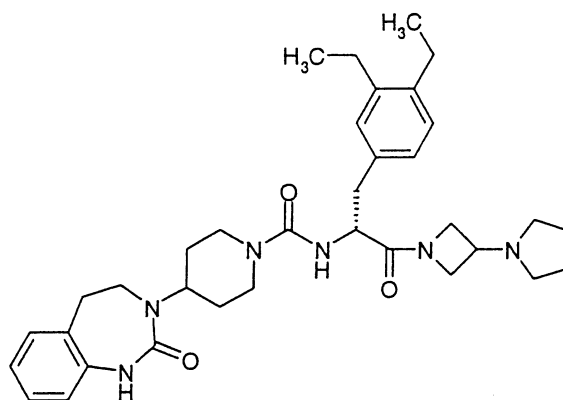
產率： 理論值之 42%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 630

$R_f$  : 0.70 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 40

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-四氫吡咯-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺



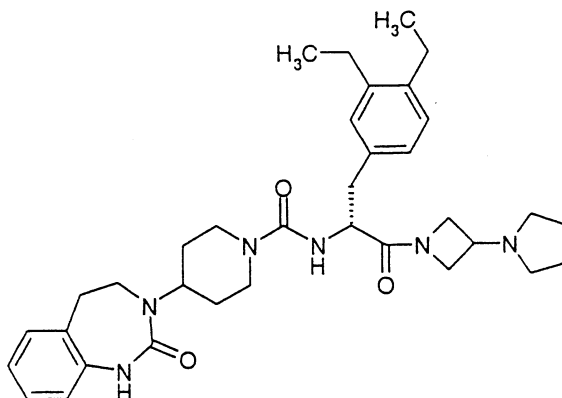
產率 : 理論值之 49%

ESI-MS : (M+H)<sup>+</sup> 601

$R_f$  : 0.70 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 41

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-(3-二乙胺基-一氮四園-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺



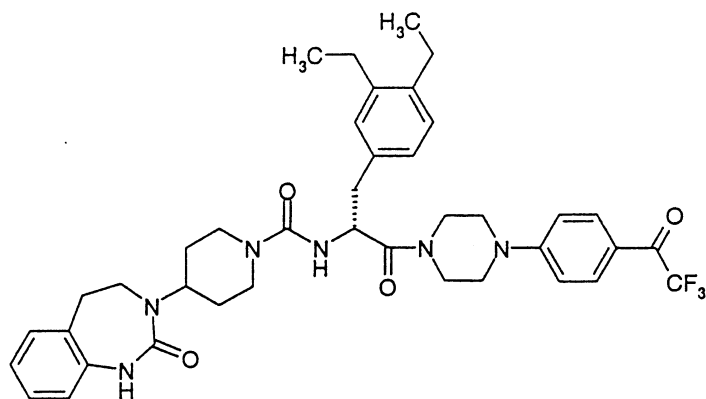
產率： 理論值之 29%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 603

R<sub>f</sub>： 0.79 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 42

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
((R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苯基]-  
六氫吡啶-1-基}-乙基)-醯胺



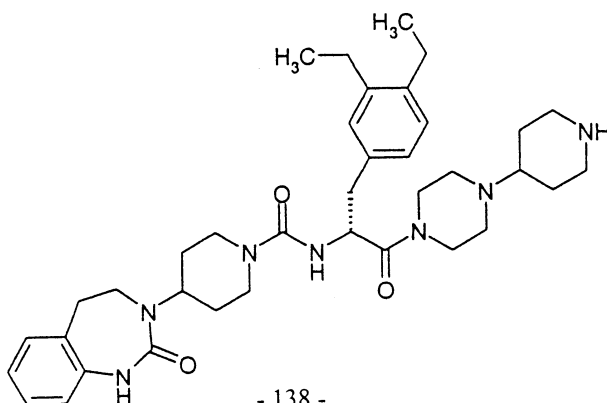
產率： 理論值之 78%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 733

R<sub>f</sub>： 0.20 (矽膠，EtOAc)

#### 實例 43

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-  
基)-乙基]-醯胺



類似實例 14)，製自 500 毫克 (1.02 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 720 毫克 (1.20 毫莫耳) 1-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-參-三氟醋酸鹽。

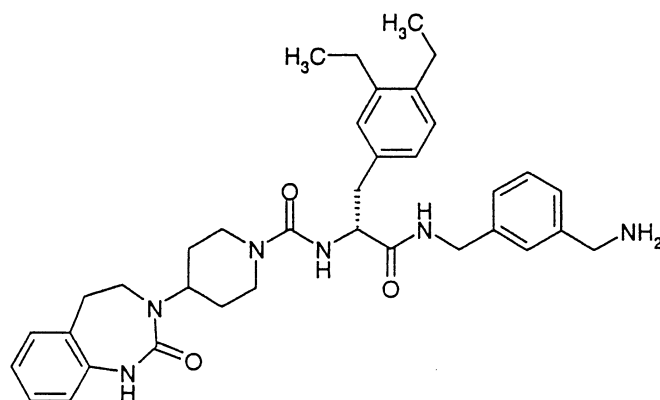
產量： 160 毫克 (理論值之 25%)

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 644

R<sub>f</sub>： 0.36 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 44

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
[(R)-1-(3-胺基甲基-苄基)胺基甲鹽基]-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-鹽胺



將 500 毫克 (1.02 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸、350 毫克 (1.09 毫莫耳) TBTU、0.5 毫升 (2.8 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 45 毫升 THF 之混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後與 290 毫克 (1.23 毫莫耳) (3-胺基甲基-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯及 5 毫升 DMF 合併，並攪拌過夜。藉由添加 30 毫升 EtOAc 將反應混合物稀釋，並以 30 毫升 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液萃取。使有機相脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物在矽膠上藉層析

純化。蒸乾中間產物溶離份，將留下之殘留物(600毫克)與20毫升DCM及1.5毫升(19.6毫莫耳)TFA合併，並攪拌過夜。接著將反應混合物傾倒在60毫升15%  $K_2CO_3$  溶液上，分離有機相，脫水乾燥，及在減壓下蒸乾。使留下之殘留物於矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 90毫克(理論值之15%)

ESI-MS：  $(M+H)^+$  611

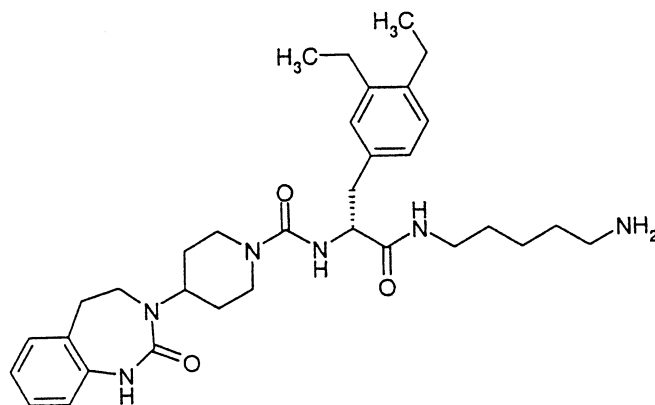
$R_f$ ： 0.55 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70：15：15：2)

下列化合物係以類似方式製成：

#### 實例 45

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸

[(R)-1-(5-胺基-戊基胺甲醯基)-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-醯胺



產率： 理論值之48%

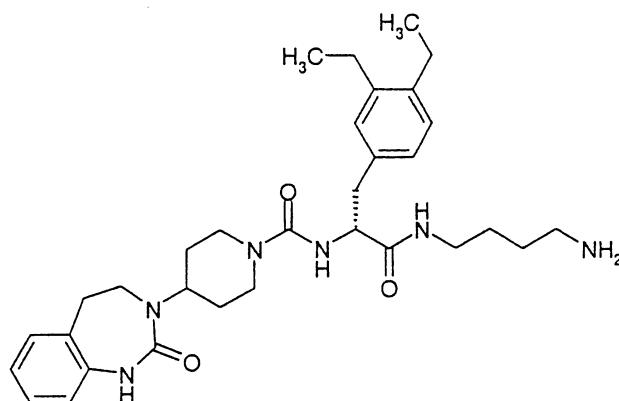
ESI-MS：  $(M+H)^+$  577

$R_f$ ： 0.33 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70：15：15：2)

下列化合物可以類似方式製成：

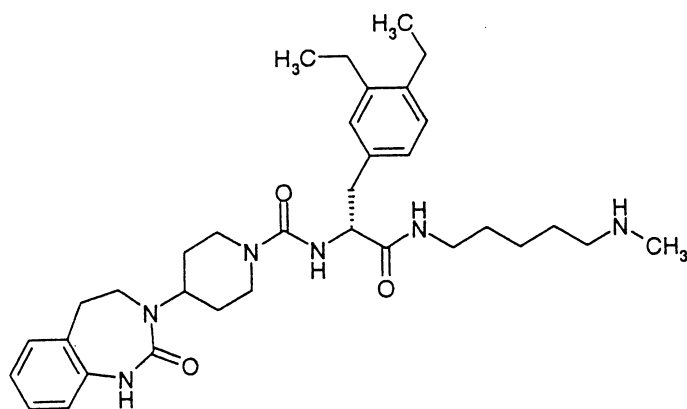
#### 實例 46

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
 [(R)-1-(4-胺基-丁基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙基]-鹽胺



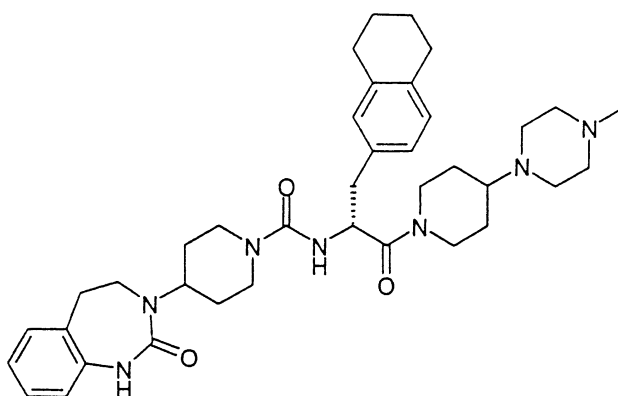
#### 實例 47

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 -  
 [(R)-2-(3,4-二乙基-苯基)-1-(5-甲胺基-戊基胺甲鹽基)-乙基]-鹽胺



#### 實例 48

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-  
 四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺



48a) 2-乙醯胺基-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丙二酸單乙酯

將 19 毫升 6 M NaOH (114 毫莫耳) 逐滴添加至 38.5 克 (106.5 毫莫耳) 2-乙醯胺基-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丙二酸二乙酯在 250 毫升 EtOH 中之經攪拌溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，在減壓下脫除溶劑，並使殘留物溶於 250 毫升水中。伴隨著攪拌並以冰浴冷卻，添加 120 毫升 1M HCl，抽氣過濾沉澱物，以 100 毫升液份水懸浮兩次，抽氣過濾，及乾燥。  
產量： 30.1 克 (理論值之 85%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  334

$R_f$ : 0.08 (矽膠, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

48b) 2-乙醯胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

使 29.2 克 (87.6 毫莫耳) 2-乙醯胺基-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丙二酸單乙酯與 400 毫升甲苯之混合物回流 5 小時。然後，將反應混合物以 1 M NaOH 與水洗滌，脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。

產量： 22.1 克 (理論值之 87%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  290

$R_f$ : 0.40 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

## 48c) (R)-2-乙醯胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

將 20 毫升 Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) 於 37 °C 之溫度下，添加至 28.3 克 (159 毫莫耳) 磷酸氫二鈉二水合物在 500 毫升水中之溶液內，並藉由添加磷酸二氫鈉，將 pH 值調整至 7.5。然後，在 37°C 下，逐滴添加已溶於 130 毫升丙酮中之 22.0 克 (76.0 毫莫耳) 2-乙醯胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯，並攪拌。將反應混合物之 pH 值藉由添加 1 M NaOH，保持在 pH 7.4 至 pH 7.6 之範圍內。於添加已結束後，將混合物於 37°C 下攪拌 3 小時，並在室溫下過夜。以第三-丁基甲基醚將反應混合物萃取三次，將合併之有機萃液以 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液洗滌，脫水乾燥，及在減壓下蒸乾。

產量： 10.3 克 (理論值之 47%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 290

R<sub>f</sub>: 0.75 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

ee 值: 99.8% [HPLC (Chiralpak AD, 10 微米, 4.6 x 250 毫米; 溶離

劑: 正-己烷 / EtOH 90: 10)]

## 48d) (R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸

使 10.0 克 (34.6 毫莫耳) (R)-2-乙醯胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯與 120 毫升 6 M HCl 之混合物回流 3 小時。使反應混合物在冰浴中冷卻，抽氣過濾沉澱物，以水與二異丙基醚洗滌，並乾燥。

產量: 8.4 克 (理論值之 95%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 220

R<sub>f</sub>: 0.10 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

## 48e) (R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

將 3.7 克 (14.5 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸與 150 毫升 EtOH 之混合物和 50 毫升含乙醇 HCl 合併，並攪拌。將反應混合物攪拌 2 小時，在減壓下蒸乾，並使殘留物溶於 DCM 中。將有機溶液以 15%  $K_2CO_3$  溶液洗滌，脫水乾燥，及在減壓下蒸乾。

產量： 3.3 克 (理論值之 92%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  248

$R_f$ : 0.05 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70: 15: 15: 2)

## 48f) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基]-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

將 20 毫升 THF、1.65 克 (6.7 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯及 1.25 克 (7.6 毫莫耳) CDT 之混合物，在冰浴中攪拌 1 小時，並於室溫下 1 小時。然後，添加 1.70 克 (6.9 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮，並使混合物回流 3 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與 15%  $K_2CO_3$  溶液合併，抽氣過濾沉澱物，並乾燥。

產量： 3.4 克 (理論值之 98%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  519

$R_f$ : 0.47 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70: 15: 15: 2)

## 48g) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基]-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸

將 20 毫升 THF 與 3.4 克 (6.5 毫莫耳) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基]-3-(5,6,7,8-四氫-

萘-2-基)-丙酸乙酯之混合物，和 0.58 克 (13.5 毫莫耳) 氫氧化鋰水合物在 5 毫升水中之溶液合併，並攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，使殘留物溶於水中，並藉由添加 1 M HCl 酸化。抽氣過濾沉澱物，並乾燥。

產量： 2.9 克 (理論值之 90%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  491

$R_f$ : 0.47 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

48h) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

將 500 毫克 (1.02 毫莫耳) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸、350 毫克 (1.09 毫莫耳) TBTU、0.19 毫升 (1.08 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 30 毫升 THF 之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，然後與 195 毫克 (1.06 毫莫耳) 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶合併，並攪拌過夜。將反應混合物傾倒在 100 毫升 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液上，並以 DCM 萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 430 毫克 (理論值之 64%)

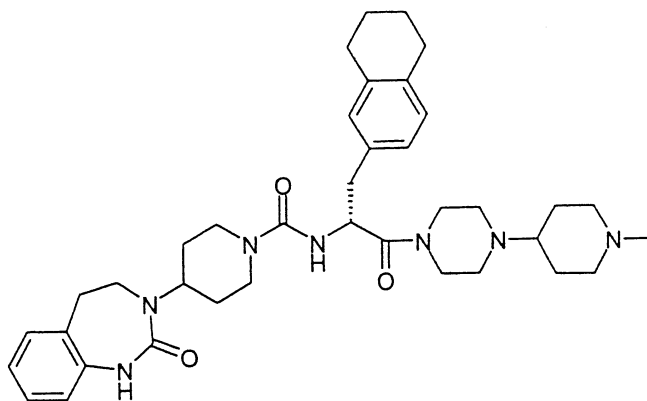
ESI-MS:  $(M+H)^+$  656

$R_f$ : 0.49 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

下列係據此而獲得：

實例 49

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-  
 四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



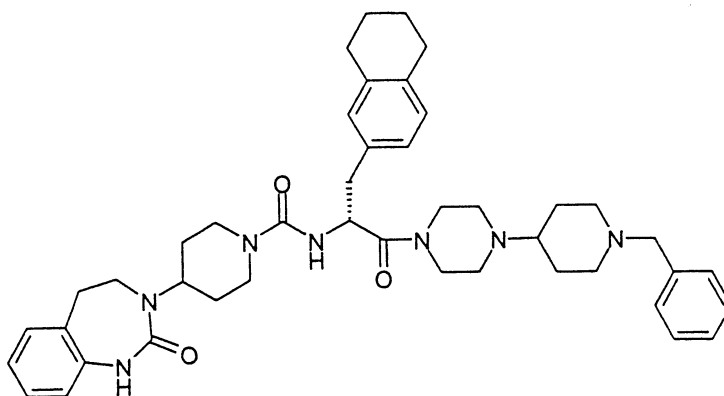
產率： 理論值之 52%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 656

R<sub>f</sub>： 0.42 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

實例 50

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-[4-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-  
 四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

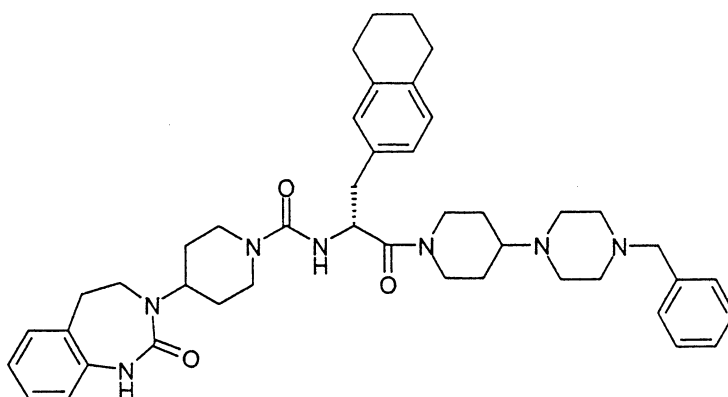


產率： 理論值之 16%

ESI-MS :  $(M+H)^+$  732 $R_f$  : 0.55 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)實例 51

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

---

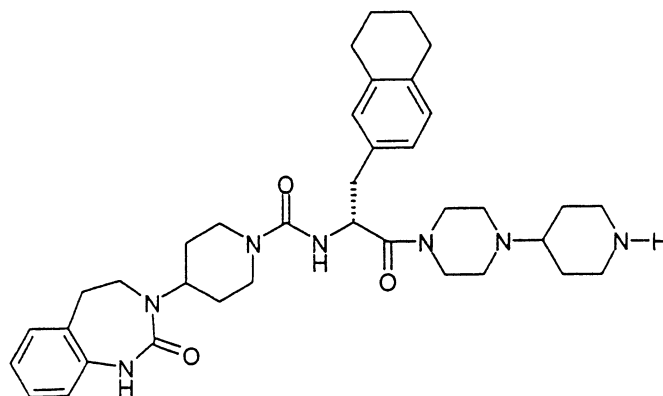


產率 : 理論值之 42%

ESI-MS :  $(M+H)^+$  732 $R_f$  : 0.57 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)實例 52

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

---



使 100 毫克 (0.14 毫莫耳) 4-(2-酮基 -1,2,4,5-四氫 -1,3-苯并二氮七  
 園 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-苄基 -六氫吡啶 -4-基) -六氫  
 吡啶 -1-基] -2-酮基 -1-(5,6,7,8-四氫 -萘 -2-基甲基) -乙基] -鹽胺 (實例  
 50) 在 10 毫升 MeOH 中之溶液，於 20 毫克 Pd/C (10%) 存在下，  
 在 50°C 及 3 巴氫壓力下氫化，直到所計算之氫體積已被吸收  
 為止。濾出觸媒，於減壓下脫除溶劑，並使殘留物在矽膠  
 上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，並乾燥。

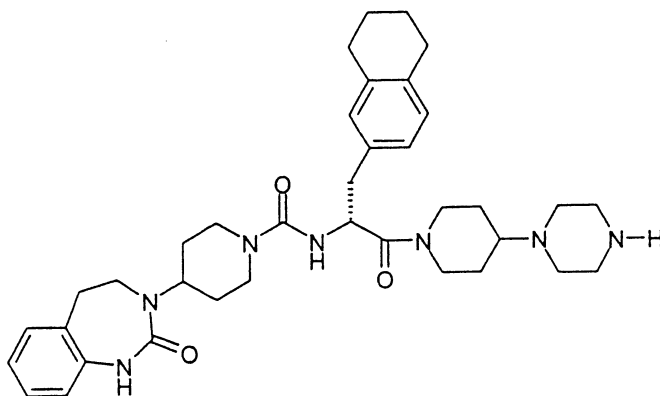
產量： 22 毫克 (理論值之 25%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  642

下列係據此而獲得：

#### 實例 53

4-(2-酮基 -1,2,4,5-四氫 -1,3-苯并二氮七園 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸  
 [(R)-2-酮基 -2-(4-六氫吡啶 -1-基 -六氫吡啶 -1-基) -1-(5,6,7,8-四氫 -萘 -  
 2-基甲基) -乙基] -鹽胺



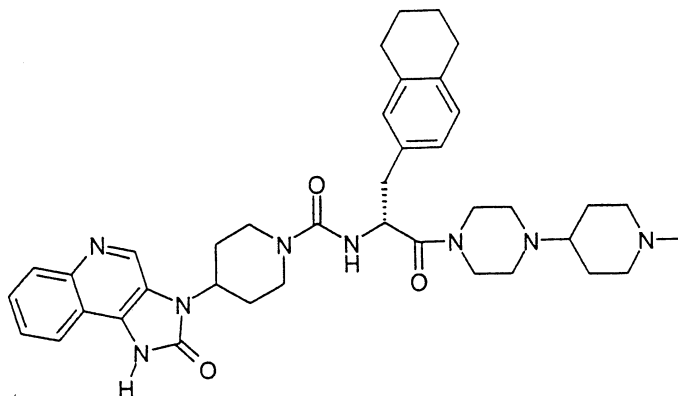
產率： 理論值之 10%

ESI-MS:  $(M+H)^+$  642

#### 實例 54

4-(2-酮基 -1,2-二氫 -咪唑并 [4,5-c] 喹啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [(R)-

2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



54a) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

將 15 毫升 THF、0.825 克 (3.3 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯及 0.63 克 (3.8 毫莫耳) CDT 之混合物在冰浴中攪拌 1 小時，並於室溫下 1 小時。然後，添加 0.95 克 (3.5 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮，並回流 3 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與 15%  $K_2CO_3$  溶液合併，抽氣過濾沉澱物，並乾燥。

產量： 1.65 克 (理論值之 91%)

MS： (M-H) 540

$R_f$ ： 0.30 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70 : 15 : 15 : 2)

54b) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸

將 15 毫升 THF 與 1.65 克 (3.0 毫莫耳) (R)-2-[[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯之混合物，和 0.40 克 (6.3 毫莫耳) 氫氧化鋰

水合物在5毫升水中之溶液合併，並攪拌過夜。於減壓下蒸乾反應混合物，使殘留物溶於水中，並藉由添加1 M HCl 酸化。抽氣過濾沉澱物，並乾燥。

產量： 1.1 克(理論值之70%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  514

$R_f$ : 0.14 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

54c) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

將500毫克(0.97毫莫耳)(R)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸、350毫克(1.09毫莫耳)TBTU、0.19毫升(1.08毫莫耳)乙基二異丙基胺及30毫升THF之混合物於室溫下攪拌30分鐘，然後與195毫克(1.06毫莫耳)1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶合併，並攪拌過夜。將反應混合物傾倒在100毫升15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液上，並以DCM萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 345 毫克(理論值之52%)

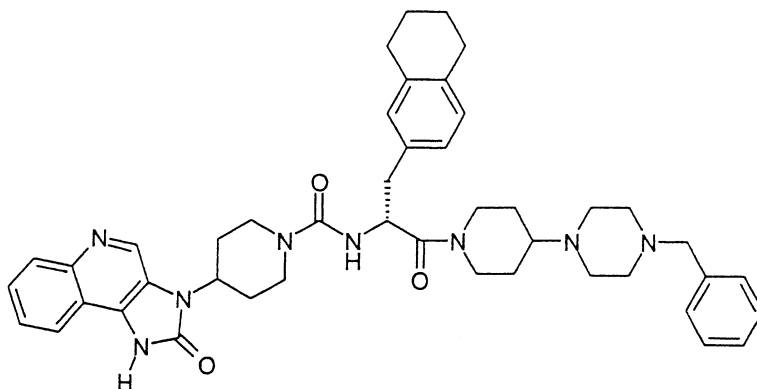
ESI-MS:  $(M+H)^+$  677

$R_f$ : 0.38 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

下列係據此而獲得：

實例 55

4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



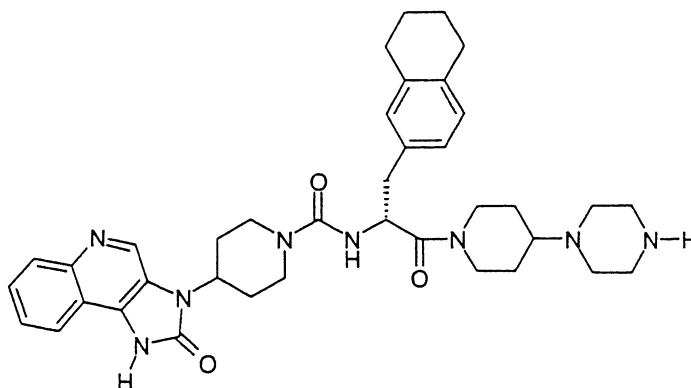
產率： 理論值之 50%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  753

$R_f$ ： 0.49 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70：15：15：2)

#### 實例 56

4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



使 300 毫克 (0.40 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡

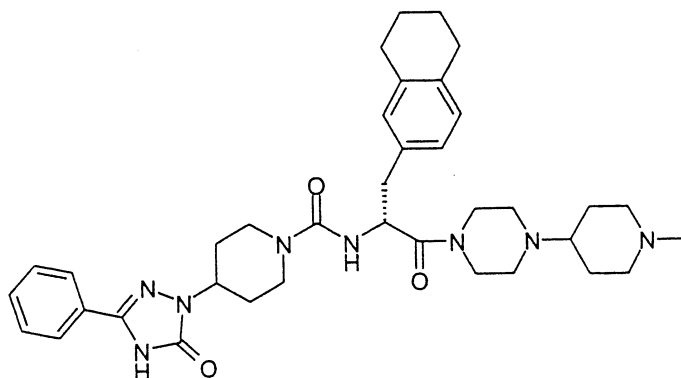
啉-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺在10毫升MeOH中之溶液，於30毫克Pd/C(10%)存在下，在50°C及3巴氫壓力下氫化，直到所計算之氫體積已被吸收為止。濾出觸媒，於減壓下脫除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，並乾燥。

產量： 80 毫克(理論值之30%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  665

#### 實例 57

4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺



57a) (R)-2-[[4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯

將15毫升THF、0.830克(3.4毫莫耳)(R)-2-胺基-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯及0.63克(3.8毫莫耳)CDT之混合物在冰浴中攪拌1小時，並於室溫下1小時。然後添加0.83克(3.4毫莫耳)5-苯基-2-六氫吡啶-4-基-2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮，並使混合物回流3小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與15%  $K_2CO_3$

溶液合併，抽氣過濾沉澱物，並乾燥。

產量： 1.50 克 (理論值之 86%)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> 516

R<sub>f</sub>: 0.34 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

57b) (R)-2-{[4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸

類似實例 54b)，製自 1.50 克 (2.9 毫莫耳) (R)-2-{[4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸乙酯。

產量： 0.80 克 (理論值之 56%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 490

R<sub>f</sub>: 0.15 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

57c) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

類似實例 54c)，製自 300 毫克 (0.61 毫莫耳) (R)-2-{[4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-3-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丙酸與 120 毫克 (0.66 毫莫耳) 1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶。

產量： 150 毫克 (理論值之 37%)

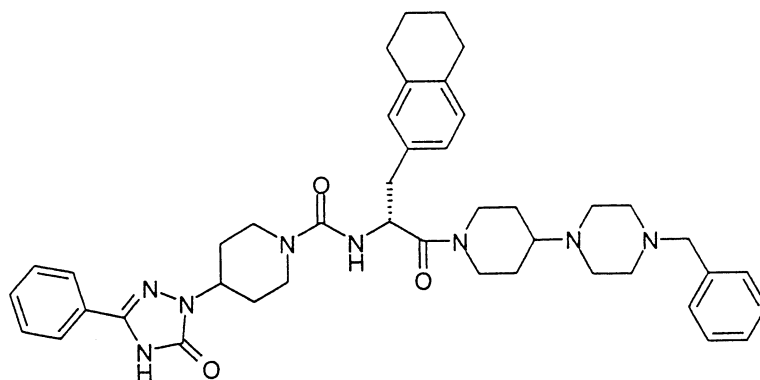
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 653

R<sub>f</sub>: 0.41 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

下列係據此而獲得：

實例 58

4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



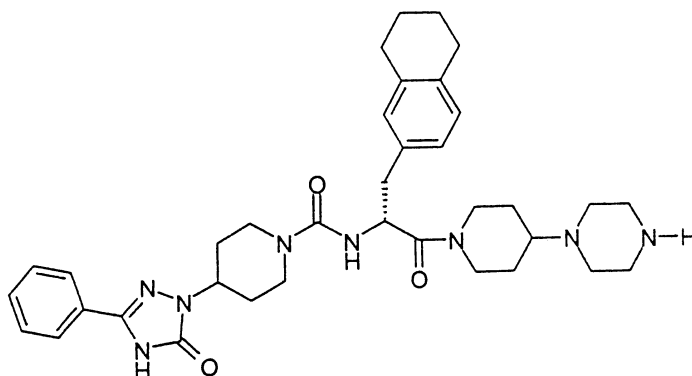
產率： 理論值之 25%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 729

R<sub>f</sub>： 0.54 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 59

4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺



使 80 毫克 (0.11 毫莫耳) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺

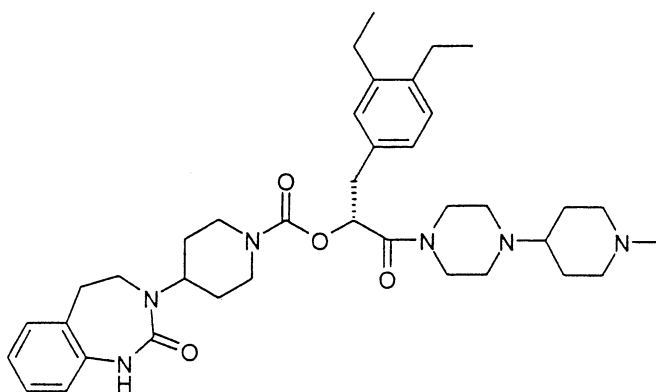
1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺在10毫升MeOH中之溶液，於10毫克Pd/C(10%)存在下，在50℃及3巴氫壓力下氫化，直到所計算之氫體積已被吸收為止。濾出觸媒，於減壓下脫除溶劑，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，並乾燥。

產量： 15毫克(理論值之22%)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 641

#### 實例 60

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯



#### 60a) (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-羧基-丙酸

將3.2克(47毫莫耳)亞硝酸鈉在20毫升水中之溶液，慢慢逐滴添加至2.0克(7.8毫莫耳)(R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-丙酸在60毫升0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中之冰冷混合物內，並攪拌。將反應混合物攪拌3小時，同時以冰冷卻，並於室溫下攪拌3天，與80毫升乙醚合併，激烈攪拌，及分離有機相。以80毫升乙醚再一次萃取水相，使合併之有機相脫水乾燥，並於減壓下

蒸乾。使殘留物於矽膠上藉層析純化，並在減壓下蒸乾產物溶離份。

產量： 0.64 克 (理論值之 37%)

ESI-MS:  $(M-H)^- 221$

60b) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸苄酯

使 0.64 克 (2.9 毫莫耳) (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-羥基-丙酸溶於 10 毫升 MeOH 與 1 毫升水中，並藉由添加 20%  $CS_2CO_3$  溶液，將 pH 值調整至 7.0。蒸乾反應混合物，使殘留物溶於 10 毫升 DMF 中，並於減壓下再一次蒸乾溶液。使油狀殘留物溶於 10 毫升 DMF 中，並將冰冷溶液與 0.34 毫升 (2.9 毫莫耳) 溴化苄在氬大氣下合併。將反應混合物攪拌 2 小時，同時以冰浴冷卻，並於室溫下攪拌兩天，然後與 10 毫升水合併，且以 20 毫升乙醚萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥，蒸乾，及在矽膠上藉層析純化。

產量： 0.67 克 (理論值之 74%)

ESI-MS:  $(M-H)^- 311$

$R_f$ : 0.40 (矽膠, cyc/EtOAc 8: 2)

60c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基氯

將 6 克 (12.1 毫莫耳) 光氣 (20 重量%，在甲苯中) 添加至 2.5 克 (10.2 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮與 2.6 毫升 (14.9 毫莫耳) 乙基二異丙基胺在 75 毫升 DCM 中經冷卻至 0°C 之溶液內，並將反應混合物於此溫度下攪拌 30 分鐘。使其升溫至室溫，在真空中蒸乾至約 50 毫升，並經過

矽膠過濾，將其以 200 毫升 DCM/EtOAc (1 : 1) 洗滌，且使合併之濾液於真空中再一次蒸乾。將殘留物與二異丙基醚一起攪拌，抽氣過濾，並於真空中乾燥。

產量： 2.42 克 (理論值之 77%)

$R_f$  = 0.43 (矽膠，DCM/EtOAc 1 : 1)

60d) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-苄氧羰基-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙酯

將 87 毫克 (2.0 毫莫耳) 氫化鈉 (在礦油中之 55%) 添加至 600 毫克 (1.9 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙酸苄酯與 40 毫升 THF 之冰冷混合物中，於室溫下攪拌 30 分鐘，在冰浴中冷卻，並於 10 分鐘內，逐滴添加 20 毫升 THF 中之 660 毫克 (2.1 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基氯。將反應混合物再攪拌 30 分鐘，同時以冰冷卻，並於室溫下攪拌 1 小時，然後在減壓下蒸乾。使殘留物溶於 EtOAc 中，並在矽膠上藉層析純化。

產量： 0.36 克 (理論值之 32%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  584

$R_f$ : 0.56 (矽膠，EtOAc/cyc 2 : 1)

60e) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-羧基-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙酯

使 350 毫克 (0.60 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-苄氧羰基-2-(3,4-二乙基-苯基)-乙酯與 30 毫升 MeOH 之混合物，於 50 毫克 Pd/C (5%) 存在下，在室溫及 3 巴氫壓力下氫化，直到所計算之氣體積已被吸收為

止。濾出觸媒，於減壓下溶劑脫除。

產量： 0.30 克 (理論值之 100%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  494

滯留時間 (HPLC): 8.97 分鐘 (方法 A)

60f) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯

將 150 毫克 (0.30 毫莫耳) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 (R)-1-羧基-2-(3,4-二乙基-苄基)-乙酯、98 毫克 (0.30 毫莫耳) TBTU、0.2 毫升 (1.1 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 15 毫升 THF 以及 3 毫升 DMF 之混合物，於室溫下攪拌 1 小時，然後與 56 毫克 (0.30 毫莫耳) 1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶合併，並攪拌 2 小時。將反應混合物與 30 毫升半飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液合併，並以 30 毫升 EtOAc 萃取。使有機相脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量： 39 毫克 (理論值之 20%)

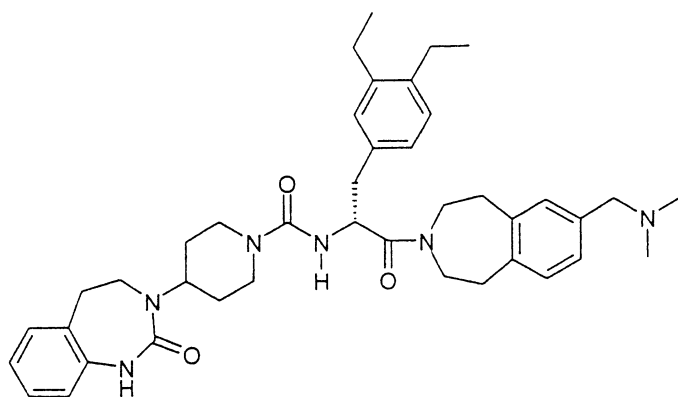
ESI-MS:  $(M+H)^+$  659

$R_f$ : 0.37 (矽膠, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2)

#### 實例 61

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺

---



61a) 1-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮

將 11.7 毫升 (23.4 毫莫耳) 在 THF 中之 2 M 二甲胺溶液添加至 4.5 克 (16.59 毫莫耳) 3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并一氮七園烯基-7-羧甲醛在 150 毫升 THF 中之溶液內，並以 1 毫升冰醋酸將溶液調整至 pH 值 5。30 分鐘後，添加 4.62 克 (21.79 毫莫耳) 三乙醯氧基硼氫化鈉，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應溶液小心地與飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液合併，攪拌 30 分鐘，以 EtOAc 徹底萃取，分離有機相，並以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物，使其進一步反應，無需純化。

產量： 4.5 克 (理論值之 90%)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 301$

$R_f = 0.76$  (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $\text{NH}_3$  70 : 15 : 15 : 2)

61b) 二甲基-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并一氮七園烯基-7-基甲基)-胺

將 50 毫升水與 8.5 克 (61.51 毫莫耳)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  添加至 4.5 克 (14.98 毫莫耳) 1-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮在 50 毫升 MeOH 中之溶液內，並將反應混合

物於室溫下攪拌 72 小時。使反應溶液於真空中蒸乾，將殘留物與 DCM 合併，過濾以移除不溶性成份，及在真空中蒸乾。獲得所要之產物，呈淡褐色油形式。

產量： 2.9 克 (理論值之 95%)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 205$

$R_f = 0.39$  (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

61c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基)-2-酮基-乙基]-醯胺

類似實例 34，製自 (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與二甲基-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并一氮七園烯基-7-基甲基)-胺。

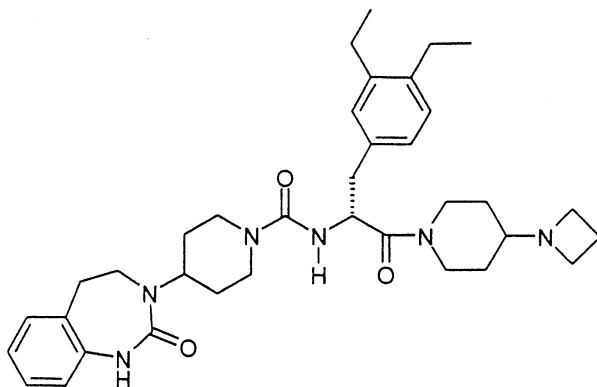
產率： 理論值之 45%

ESI-MS:  $(M+H)^+ 679$

$R_f : 0.56$  (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

### 實例 62

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-一氮四園-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺



## 62a) 4-一氮四園-1-基-1-苄基-六氫吡啶

將 1.0 毫升 (17.5 毫莫耳) 冰醋酸添加至 3.0 毫升 (16.5 毫莫耳) 1-苄基-4-六氫吡啶酮、1.0 克 (17.5 毫莫耳) 一氮四園及 100 毫升 DCM 之攪拌混合物中。然後，於一小時內，分批添加 6.0 克 (39.5 毫莫耳) 三乙醯氧基-硼氫化鈉，同時以冰浴冷卻，並將混合物於室溫下再攪拌 12 小時。將反應混合物以 200 毫升 EtOAc 萃取，使有機相脫水乾燥，於減壓下蒸乾，並使殘留物藉層析純化。

產量： 3.2 克 (理論值之 84%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  231

$R_f$ : 0.57 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

## 62b) 4-一氮四園-1-基-六氫吡啶

使已溶於 50 毫升 MeOH 中之 3.2 克 (13.9 毫莫耳) 4-一氮四園-1-基-1-苄基-六氫吡啶，在熱壓鍋中，於 0.5 克 Pd/C (10%) 存在下，在 50°C 及 3 巴氫壓力下氫化，直到所計算之氫體積已被吸收為止。濾出觸媒，並於減壓下溶劑脫除。

產量： 1.9 克 (理論值之 98%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  141

$R_f$ : 0.19 (矽膠, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 75: 25: 5)

62c) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [(R)-2-(4-一氮四園-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺

類似實例 34，製自 (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 4-

一氮四環-1-基-六氫吡啶。

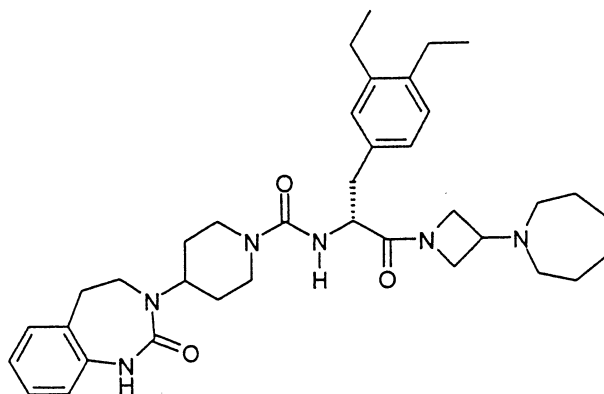
產率： 理論值之36%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 615

R<sub>f</sub>： 0.53 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 63

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
[(R)-2-(3-一氮七環烷-1-基-一氮四環-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-  
酮基-乙基]-醯胺



類似實例 34，製自 (R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 1-一氮四環-3-基-全氫-一氮七環烯。

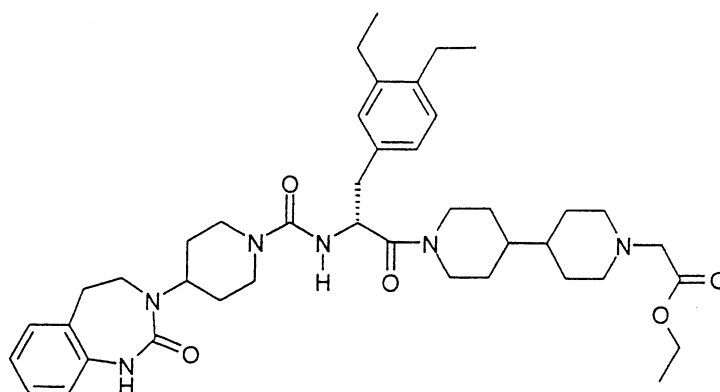
產率： 理論值之37%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 629

R<sub>f</sub>： 0.66 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

### 實例 64

[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯



類似實例 34，製自 (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 [4,4']雙六氫吡啶基-1-基-醋酸乙酯。

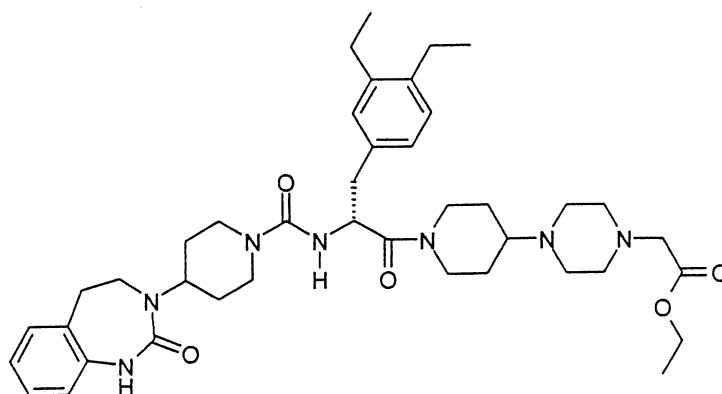
產率： 理論值之 42%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 729

#### 實例 65

{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-戊酮)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯

---



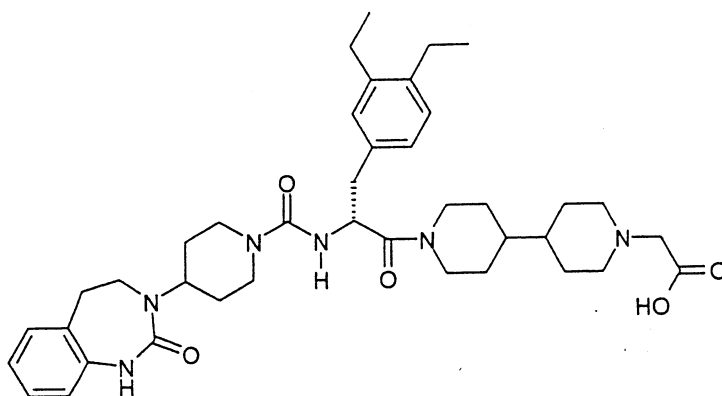
類似實例 34，製自 (R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 (4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-醋酸乙酯。

產率： 理論值之 33%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  730

#### 實例 66

[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸



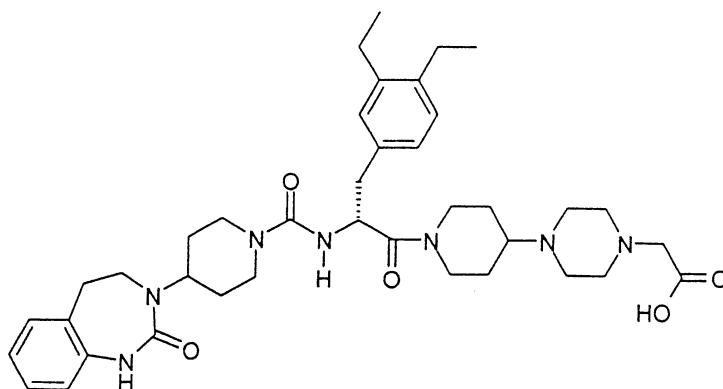
將 150 毫克 (0.21 毫莫耳) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯、20 毫升 THF 及 2.5 毫升 0.1 M NaOH 之混合物於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下脫除有機溶劑，並藉由添加 0.1 M HCl，將反應混合物之 pH 值調整至剛好 7.0。抽氣過濾沉澱物，以少量水洗滌，並乾燥。

產量： 139 毫克 (理論值之 90%)

ESI-MS：  $(M+H)^+$  701

#### 實例 67

{4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基]-醋酸



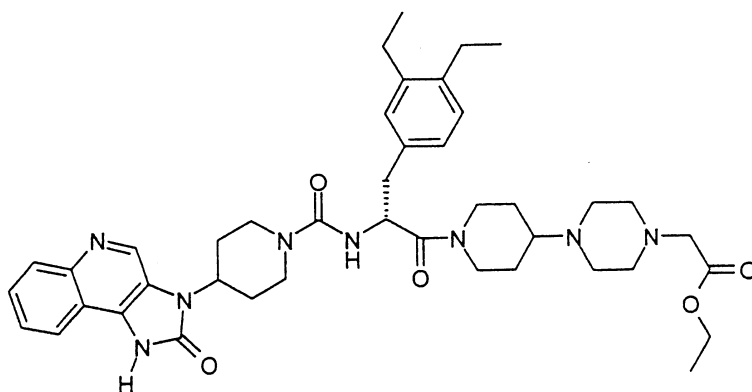
類似實例 66，製自 {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七圈-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯。

產率： 理論值之 99%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 702

#### 實例 68

{4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯



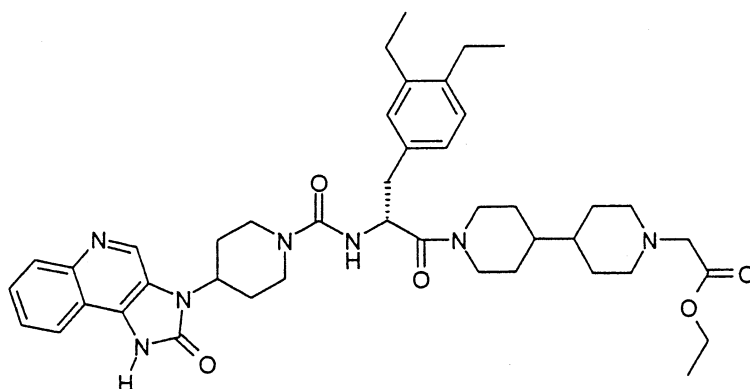
類似實例 1i)，製自 3-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮與 (4-{1-[(R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙醯基]-六氫吡啶-4-基}-六氫吡啶-1-基)-醋酸乙酯。

產率： 理論值之 64%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  753

### 實例 69

[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯



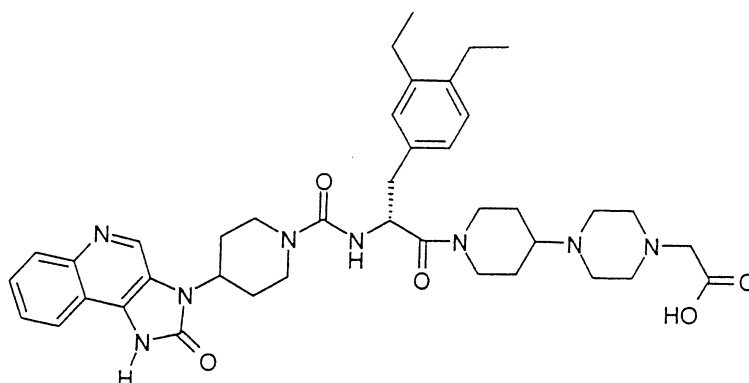
類似實例 1i)，製自 3-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮與 {1'-[(R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-丙醯基]-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基}-醋酸乙酯。

產率： 理論值之 49%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  752

### 實例 70

{4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸



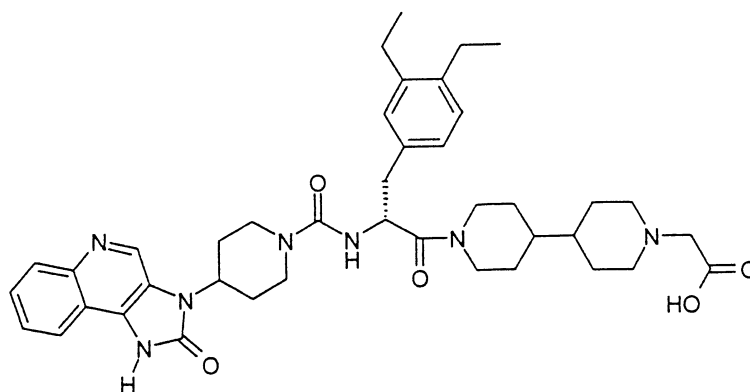
類似實例 66，製自 {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯。

產率： 理論值之 42%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 725

#### 實例 71

[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸



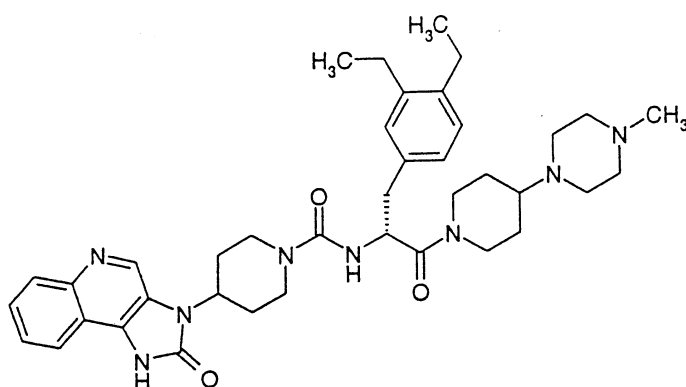
類似實例 66，製自 [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯

產率： 理論值之 69%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  724

### 實例 72

4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



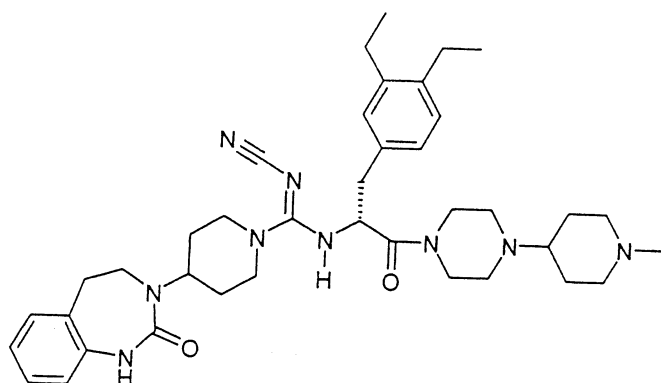
類似實例 17)，製自 (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮與 3-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮。

產率： 理論值之 25%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  681

### 實例 73

N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺



將 390 毫克 (1.01 毫莫耳) (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苯基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮、270 毫克 (1.01 毫莫耳) 氰基-碳亞胺酸二苯酯及 50 毫升 DCM 之混合物，於室溫下攪拌 4 小時，然後在減壓下蒸乾。將殘留物與 30 毫升乙腈及 270 毫克 (1.10 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-2-酮合併，並回流 14 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，並使殘留物藉層析純化。蒸乾產物溶離份，將殘留物以 PE 研製，並抽氣過濾。

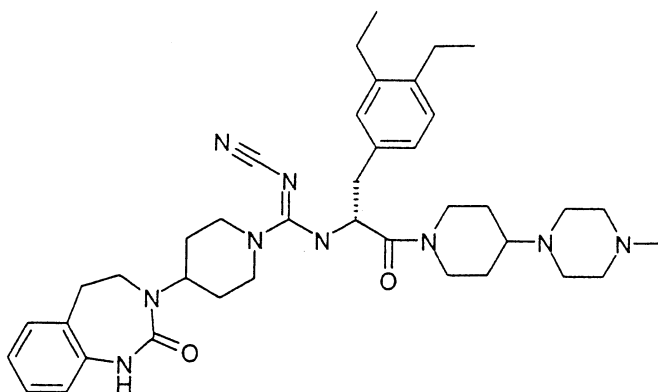
產量： 200 毫克 (理論值之 29%)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  682

$R_f$ : 0.33 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 74

N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺



類似實例 73，製自 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-苯并[d][1,3]二氮七園-2-酮與 (R)-2-胺基-3-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮。

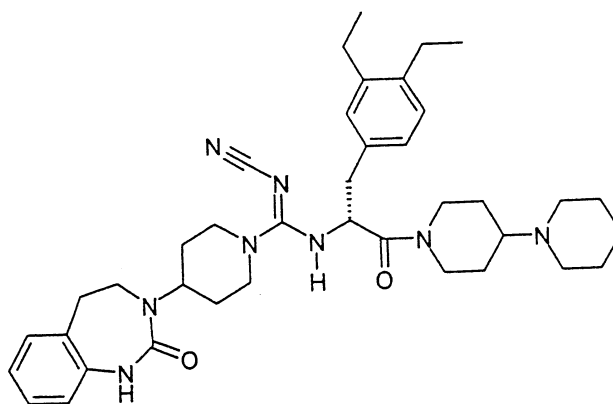
產率：理論值之 26%

ESI-MS：(M+H)<sup>+</sup> 682

R<sub>f</sub>：0.47 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 75

N-[1-[(R)-2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙胺基]-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺



類似實例 73，製自 3-六氫吡啶-4-基-1,3,4,5-四氫-苯并[d][1,3]二氮七園-2-酮與 (R)-2-胺基-1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-3-(3,4-二乙

基-苯基)-丙-1-酮。

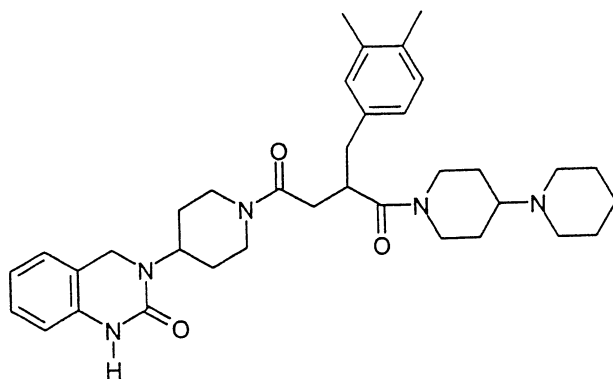
產率： 理論值之 15%

ESI-MS:  $(M+H)^+$  667

$R_f$ : 0.49 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70: 15: 15: 2)

#### 實例 76

1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二甲基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二  
氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



76a) 4-(3,4-二甲基-苄基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸第三-丁酯

將 1.56 克 (35.7 毫莫耳) 氫化鈉 (在礦油中之 55%) 分批添加至 8.80 毫升 (34.0 毫莫耳) 2-乙氧羰基-琥珀酸 4-第三-丁酯在 140 毫升 THF 中之溶液內，同時以冰冷卻，並將混合物攪拌 1 小時。然後，將已溶於 70 毫升 THF 中之 6.5 克 (32.6 毫莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二甲基-苯慢慢逐滴添加至冰冷混合物中，並在室溫下攪拌 1 小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與 20% 檸檬酸溶液合併，並以 EtOAc 萃取三次。使合併之有機相脫水乾燥，並於減壓下蒸乾。

產量： 11.6 克 (理論值之 91%)

$R_f$ : 0.6 (矽膠, PE / EtOAc / 冰醋酸 8: 2: 0.5)

## 76b) 4-(3,4-二甲基-苯基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸

將 11.6 克 (29.5 毫莫耳) 4-(3,4-二甲基-苯基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸第三-丁酯與 100 毫升 DCM 之混合物，和 20 毫升 TFA 合併，將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，及在減壓下蒸乾。

產量： 10.0 克 (理論值之 100%)

R<sub>f</sub>： 0.35 (矽膠，PE / EtOAc / 冰醋酸 8：2：0.5)

## 76c) 2-(3,4-二甲基-苄基)-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯

將 10.0 克 (29.7 毫莫耳) 4-(3,4-二甲基-苯基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸、10.5 克 (32.7 毫莫耳) TBTU、4.2 克 (30.5 毫莫耳) HOBt、5.8 毫升 (32.4 毫莫耳) 乙基二異丙基胺、270 毫升 THF 及 30 毫升水之混合物，於室溫下攪拌 15 分鐘，然後，與 7.6 克 (32.9 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮合併。將反應混合物於室溫下攪拌 5 小時，並在減壓下蒸乾。將殘留物與 150 毫升飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液一起攪拌，抽氣過濾，以水洗滌，並在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量： 15.6 克 (理論值之 96%)

R<sub>f</sub>： 0.77 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

## 76d) 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸

將 15.5 克 (28.2 毫莫耳) 2-(3,4-二甲基-苄基)-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯在 100 毫升 EtOH 中之溶液，與已溶於 150 毫升水中之 11.2 克 (169.7 毫莫耳) KOH 合併，並使混合物回流 5 小時。於添加另

外已溶於150毫升水中之11.2克(169.7毫莫耳)KOH後，使混合物再回流5小時，然後與150毫升水合併，並抽氣過濾沉澱物。使濾餅溶於500毫升水中，以100毫升EtOAc洗滌兩次，並藉由添加濃HCl調整至pH4。抽氣過濾所形成之沉澱物，並在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量： 6.7克(理論值之53%)

R<sub>f</sub>： 0.18(矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

76e) 1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二甲基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

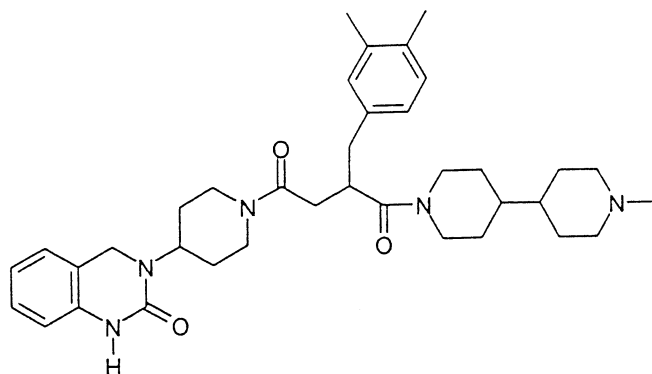
將0.9克(2.0毫莫耳)2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸、0.71克(2.2毫莫耳)TBTU、0.28克(2.1毫莫耳)HOBt、0.39毫升(2.2毫莫耳)乙基二異丙基胺、45毫升THF及5毫升水之混合物，於室溫下攪拌10分鐘，與0.37克(2.1毫莫耳)[1,4']雙六氫吡啶合併，及再攪拌4小時。於減壓下蒸乾反應混合物，將殘留物與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液合併，並以DCM/MeOH(95：5)萃取三次。使合併之有機相脫水乾燥，於減壓下蒸乾，及在矽膠上藉層析純化。於減壓下蒸乾產物溶離份，將殘留物以二異丙基醚研製，並抽氣過濾。

產量： 0.6克(理論值之50%)

R<sub>f</sub>： 0.52(矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 77

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



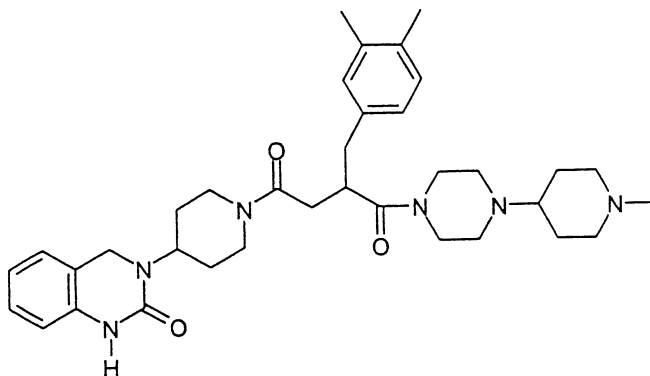
類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-甲基-[4,4']雙六氫吡啶。

產率： 理論值之 33%

$R_f$ ： 0.36 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 78

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



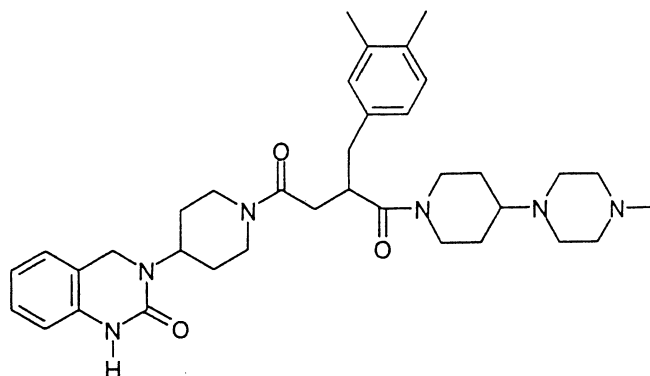
類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶。

產率： 理論值之 27%

$R_f$  : 0.35 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

### 實例 79

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-  
4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



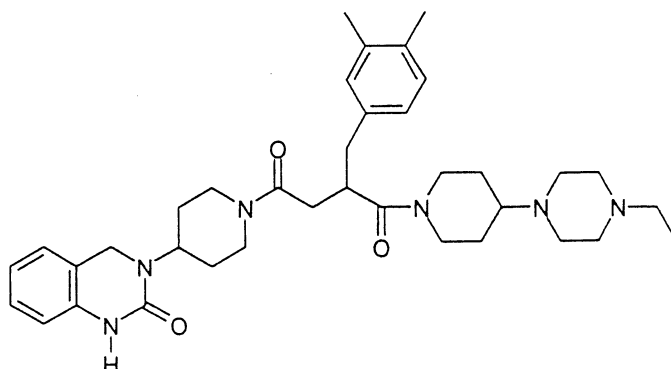
類似實例 76e), 製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率 : 理論值之 33%

$R_f$  : 0.53 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

### 實例 80

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-  
4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



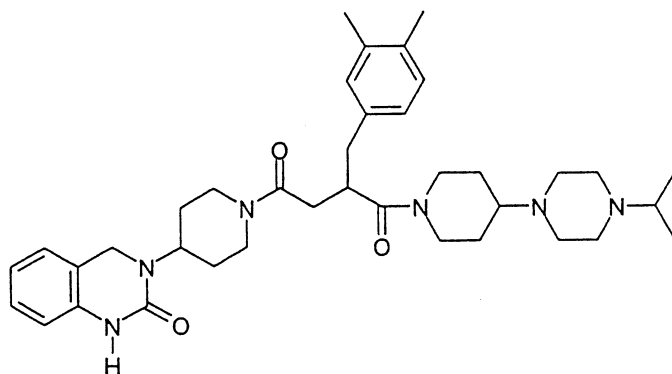
類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-乙基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率： 理論值之 29%

R<sub>f</sub>： 0.61 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 81

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



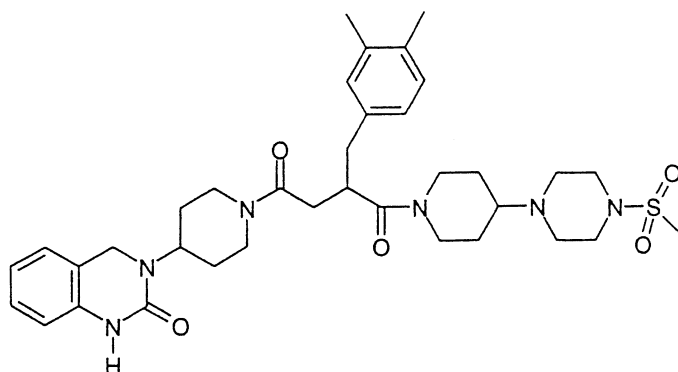
類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-異丙基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率： 理論值之 18%

R<sub>f</sub>： 0.59 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 82

2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



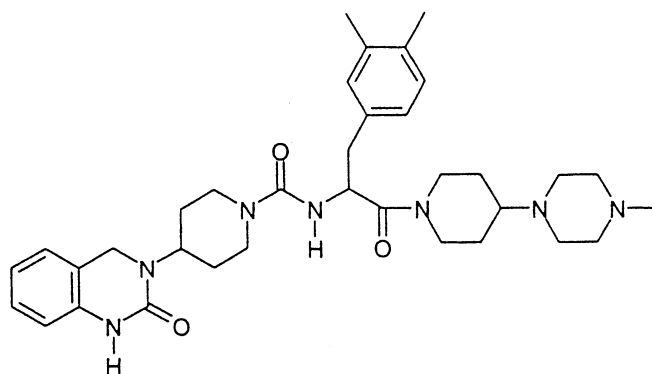
類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二甲基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-甲烷磺醯基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率： 理論值之 45%

$R_f$ ： 0.65 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $\text{NH}_3$  70 : 15 : 15 : 2)

### 實例 83

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



83a) 2-胺基-3-(3,4-二甲基-苄基)-丙酸乙酯

使 18.6 克 (93.5 毫莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二甲基-苯、25.0 克 (93.5 毫莫耳) (二苯亞甲基-胺基)-醋酸乙酯、3.29 克 (10.0 毫莫耳) 四

丁基溴化鉍、41.3 克 (250 毫莫耳)  $K_2CO_3 \times 1.5 H_2O$  及 600 毫升乙腈之混合物回流過夜。過濾反應混合物，在減壓下蒸乾濾液，使殘留物溶於 500 毫升乙醚中，並與 250 毫升半濃 HCl 合併，且激烈攪拌。然後，分離出有機相，將水相以乙醚萃取兩次，並藉由添加固體  $NaHCO_3$  而中和。經由與 200 毫升 EtOAc 一起振盪三次以萃取水相，將合併之有機相以水洗滌一次，以  $Na_2SO_4$  脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸乾。

產率： 11.3 克 (理論值之 55%)

$R_f$ ： 0.62 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70 : 15 : 15 : 2)

83b) 3-(3,4-二甲基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸乙酯

將 10.0 克 (57.9 毫莫耳) CDT 添加至 11.0 克 (49.7 毫莫耳) 2-胺基-3-(3,4-二甲基-苯基)-丙酸乙酯在 250 毫升 THF 中，在冰浴中冷卻之溶液內，攪拌 1 小時，同時以冰浴冷卻，並於室溫下攪拌 1 小時。然後添加 12.7 克 (54.7 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，使反應混合物回流 2.5 小時，並於減壓下蒸乾。使殘留物於飽和  $NaHCO_3$  溶液與 EtOAc 之間作分液處理，並將水相以 EtOAc 再萃取兩次。使合併之有機相以  $Na_2SO_4$  脫水乾燥，過濾，並於減壓下蒸乾。

產量： 17.5 克 (理論值之 74%)

$R_f$ ： 0.6 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/ $NH_3$  70 : 15 : 15 : 2)

83c) 3-(3,4-二甲基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸

將已溶於 100 毫升 MeOH 中之 17.5 克 (36.6 毫莫耳) 3-(3,4-二甲基

-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸乙酯，與200毫升1 M NaOH合併，並於室溫下攪拌過夜。過濾反應混合物，將濾液以第三-丁基甲基醚洗滌三次，並與200毫升1 M HCl合併。以EtOAc將水相萃取三次，使合併之有機相脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸乾。將殘留物以二異丙基醚研製，抽氣過濾，與乙醚一起攪拌，並於50℃下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量： 6.0 克(理論值之36%)

83d) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺

將0.90克(2.80毫莫耳)TBTU、0.35克(2.55毫莫耳)HOBt、0.49毫升(2.80毫莫耳)乙基異丙胺，添加至1.15克(2.55毫莫耳)3-(3,4-二甲基-苯基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與100毫升THF之混合物中，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。然後添加20毫升DMF，將混合物攪拌15分鐘，並與0.49克(2.65毫莫耳)1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶合併。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，在減壓下蒸乾，並將殘留物與70毫升飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液合併。以DCM將水相萃取三次，使合併之有機相以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸乾。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，在減壓下蒸乾產物溶離份，以乙醚研製，及抽氣過濾。

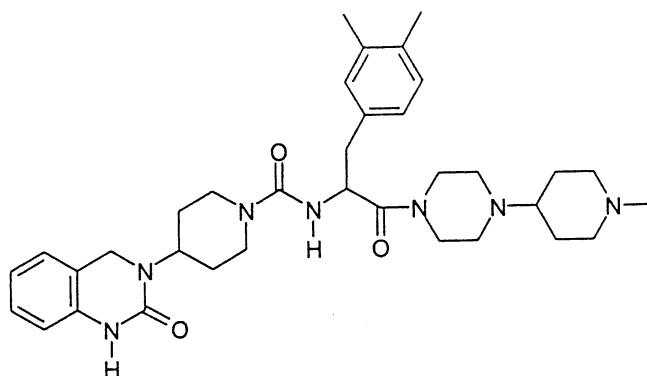
產量： 0.45 克(理論值之29%)

EI-MS (M)<sup>+</sup> 615

R<sub>f</sub> : 0.49 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 84

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 {1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



類似實例 83d), 製自 3-(3,4-二甲基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙酸與 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

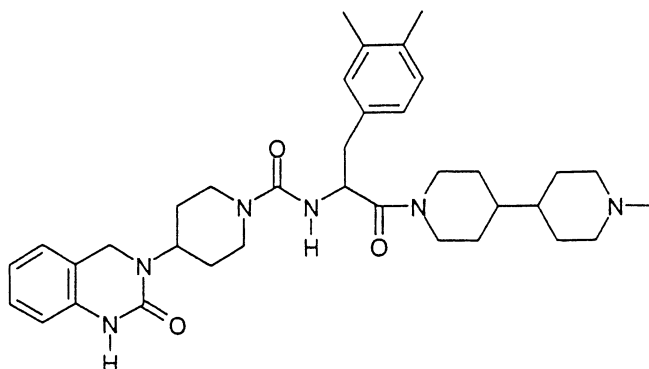
產率 : 理論值之 19%

EI-MS (M)<sup>+</sup> 615

R<sub>f</sub> : 0.25 (矽膠, DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70 : 15 : 15 : 2)

#### 實例 85

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [1-(3,4-二甲基-苄基)-2-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺



類似實例 83d)，製自 3-(3,4-二甲基-苯基)-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙酸與 1-甲基-[4,4']雙六氫吡啶。

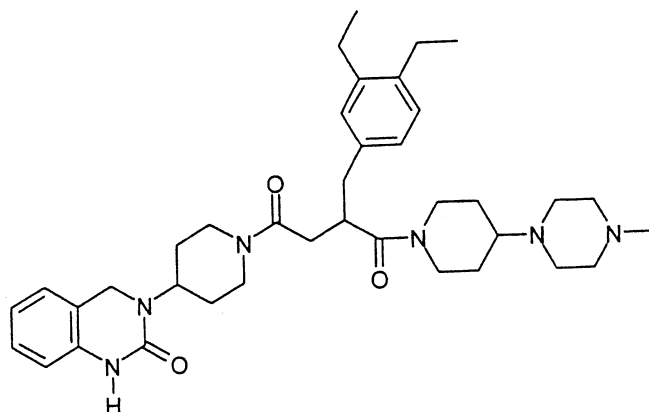
產率： 理論值之 35%

EI-MS (M)<sup>+</sup> 614

R<sub>f</sub>： 0.42 (矽膠，DCM/MeOH/cyc/NH<sub>3</sub> 70：15：15：2)

#### 實例 86

2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



86a) 4-(3,4-二乙基-苄基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸第三-丁酯

類似實例 76a)，製自 2-乙氧羰基-琥珀酸 4-第三-丁酯與 4-溴基甲基-1,2-二乙基-苯。

產率： 理論值之 97%

R<sub>f</sub>： 0.35 (矽膠，PE/EtOAc 4：1)

86b) 4-(3,4-二乙基-苄基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸

類似實例 76b)，製自 (3,4-二乙基-苄基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸第三-丁酯。

產率： 理論值之 100%

86c) 2-(3,4-二乙基-苄基)-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯

類似實例 76c)，製自 4-(3,4-二乙基-苄基)-3,3-雙-乙氧羰基-丁酸與 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

產率：理論值之 50%

R<sub>f</sub>：0.6 (矽膠，EtOAc)

86d) 2-(3,4-二乙基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸

類似實例 76d)，製自 (3,4-二乙基-苄基)-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯

產率：理論值之 67%

R<sub>f</sub>：0.6 (矽膠，PE / EtOAc / 冰醋酸 7 : 3 : 0.3)

86e) 2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二乙基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

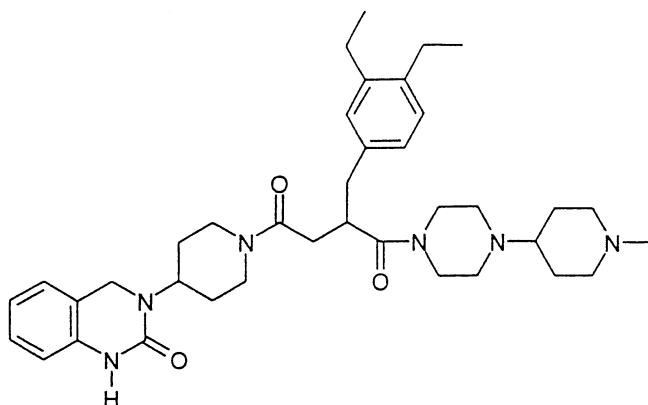
產率：理論值之 16%

ESI-MS：(M+H)<sup>+</sup> 643

R<sub>f</sub>：0.3 (矽膠，MeOH)

#### 實例 87

2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



類似實例 76e)，製自 2-(3,4-二乙基-苄基)-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶。

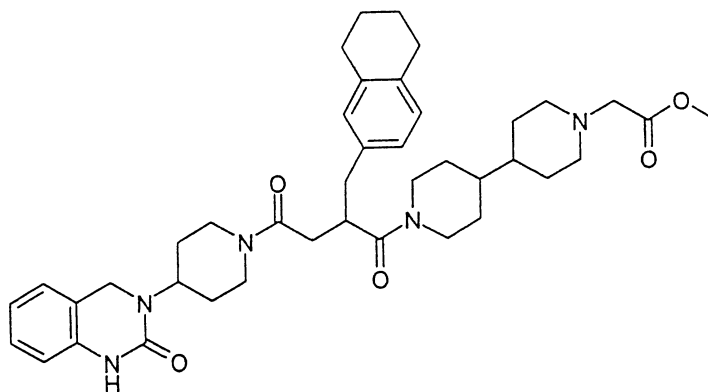
產率： 理論值之 18%

ESI-MS：  $(M+H)^+$  643

$R_f$ ： 0.15 (矽膠，MeOH/NH<sub>3</sub> 10：0.3)

#### 實例 88

{1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁醯基]-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基}-醋酸甲酯



88a) 3,3-雙-乙氧羰基-4-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丁酸第三-丁酯

類似實例 76a)，製自 2-乙氧羰基-琥珀酸 4-第三-丁酯與 6-溴

基甲基-1,2,3,4-四氫-萘。

產率： 理論值之66%

88b) 3,3-雙-乙氧羰基-4-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丁酸

類似實例 76b)，製自 3,3-雙-乙氧羰基-4-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丁酸第三-丁酯。

產率： 理論值之100%

88c) 2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丙二酸二乙酯

類似實例 76c)，製自 3,3-雙-乙氧羰基-4-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-丁酸與 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

產率： 理論值之71%

88d) 4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁酸

類似實例 76d)，製自 2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丙二酸二乙酯。

產率： 理論值之95%

88e) {1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁醯基]-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基}-醋酸甲酯

類似實例 76e)，製自 4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁酸與 [4,4']雙六氫吡啶基-1-基-醋酸甲酯。

產率： 理論值之6%



## 90a) 3,3-雙-乙氧羰基-4-氫茛-5-基-丁酸第三-丁酯

類似實例 76a)，製自 2-乙氧羰基-琥珀酸 4-第三-丁酯與 5-溴基甲基-氫茛。

產率：理論值之 100%

## 90b) 3,3-雙-乙氧羰基-4-氫茛-5-基-丁酸

類似實例 76b)，製自 3,3-雙-乙氧羰基-4-氫茛-5-基-丁酸第三-丁酯

產率：理論值之 100%

## 90c) 2-氫茛-5-基甲基-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯

類似實例 76c)，製自 3,3-雙-乙氧羰基-4-氫茛-5-基-丁酸與 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮。

產率：理論值之 61%

## 90d) 2-氫茛-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸

類似實例 76d)，製自 2-氫茛-5-基甲基-2-{2-酮基-2-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-丙二酸二乙酯。

產率：理論值之 100%

## 90e) (1'-{2-氫茛-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸甲酯

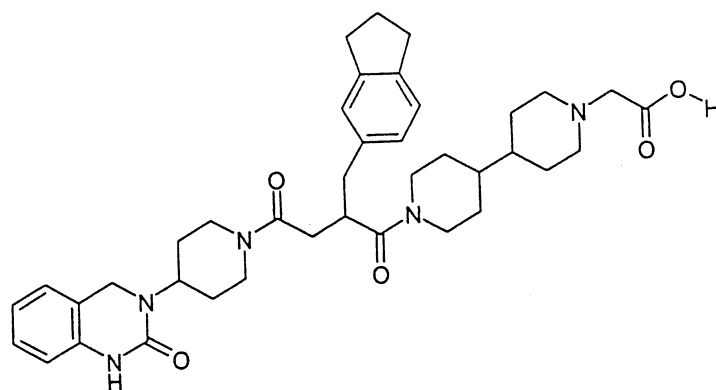
類似實例 76e)，製自 2-氫茛-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸與 [4,4']雙六氫吡啶基-1-基-醋酸甲酯。

產率： 理論值之5%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 684

### 實例 91

((1'-{2-氫茛-5-基 甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸



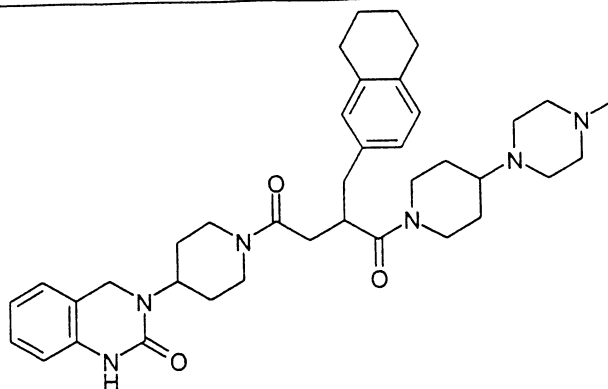
類似實例 66)，製自 (1'-{2-氫茛-5-基 甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸甲酯。

產率： 理論值之10%

ESI-MS： (M+H)<sup>+</sup> 670

### 實例 92

1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮



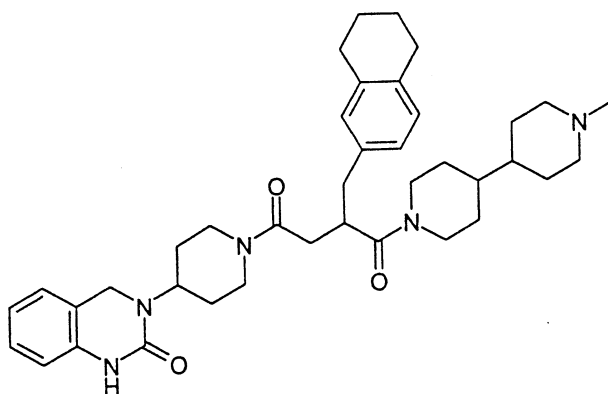
類似實例 76e)，製自 4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁酸與 1-甲基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶。

產率： 理論值之 46%

滯留時間 (HPLC)： 6.0 分鐘 (方法 A)

### 實例 93

1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮



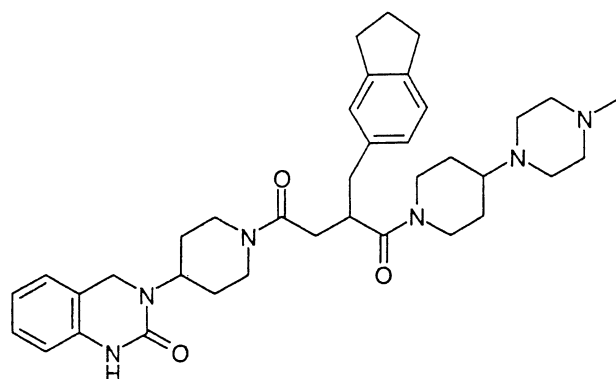
類似實例 76e)，製自 4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁酸與 1-甲基-[4,4']雙六氫吡啶。

產率： 理論值之 44%

滯留時間 (HPLC)： 6.5 分鐘 (方法 A)

### 實例 94

2-氫茛-5-基甲基-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮



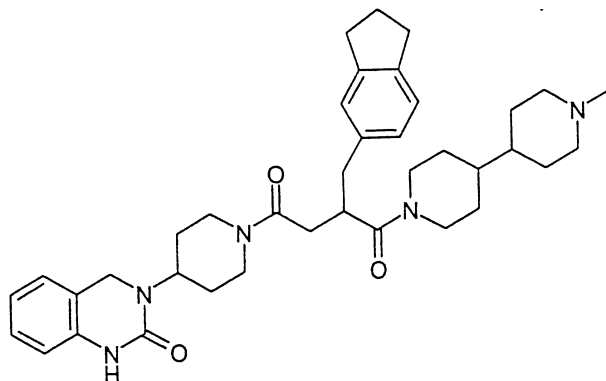
類似實例 76e)，製自 2-氫茛 -5-基 甲基 -4-酮基 -4-[4-(2-酮基 -1,4-二氫 -2H-喹唑啉 -3-基)-六氫吡啶 -1-基]-丁酸與 1-甲基 -4-六氫吡啶 -4-基 -六氫吡啶。

產率： 理論值之 51%

滯留時間 (HPLC)： 5.7 分鐘 (方法 A)

#### 實例 95

2-氫茛 -5-基 甲基 -1-(1'-甲基 -(4,4')雙六氫吡啶基 -1-基)-4-[4-(2-酮基 -1,4-二氫 -2H-喹唑啉 -3-基)-六氫吡啶 -1-基]-丁 -1,4-二酮



類似實例 76e)，製自 2-氫茛 -5-基 甲基 -4-酮基 -4-[4-(2-酮基 -1,4-二氫 -2H-喹唑啉 -3-基)-六氫吡啶 -1-基]-丁酸與 1-甲基 -[4,4']雙六氫吡啶。

產率： 理論值之 51%

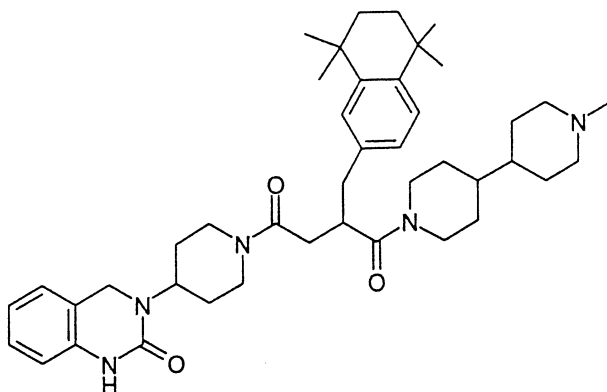
滯留時間 (HPLC)： 6.2 分鐘 (方法 A)

下列化合物可藉由上述之方法製成：

實例 96

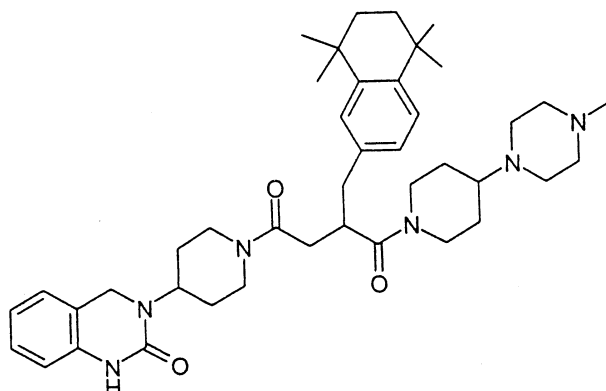
1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

---

實例 97

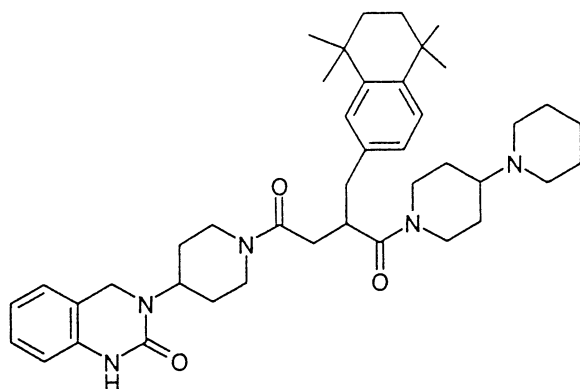
1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

---

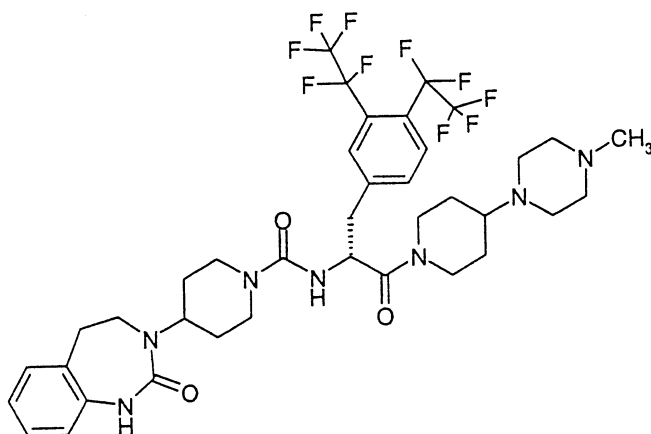
實例 98

1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮

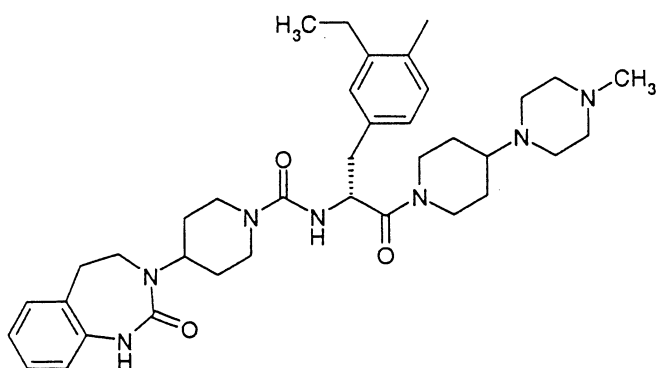
---

實例 99

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 {(R)-1-(3,4-雙-五氟乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫  
 吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺

實例 100

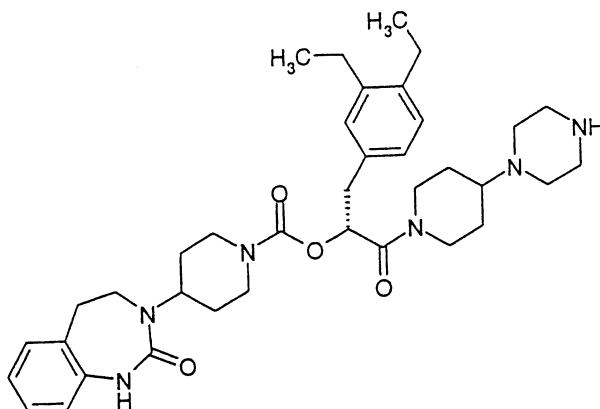
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 {(R)-1-(3-乙基-4-甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡  
 啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



實例 101

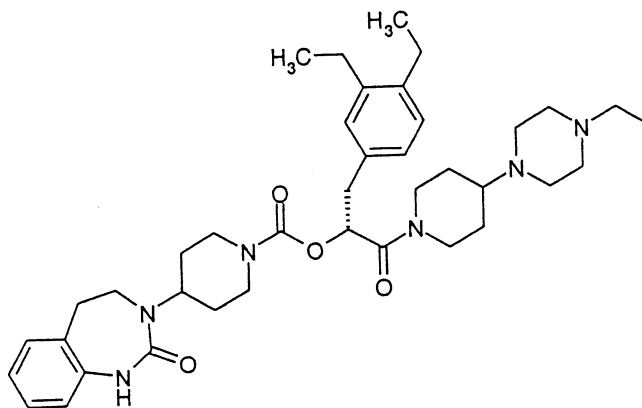
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙酯

---

實例 102

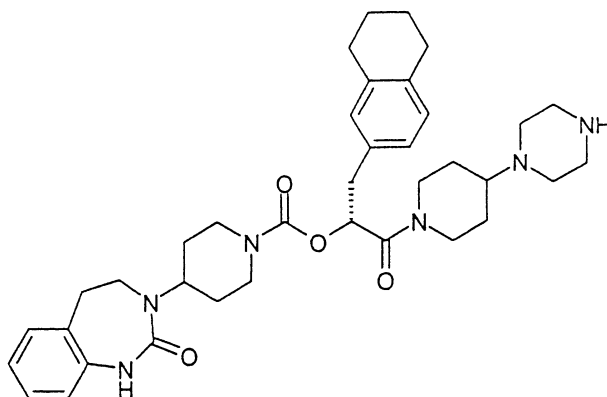
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯

---

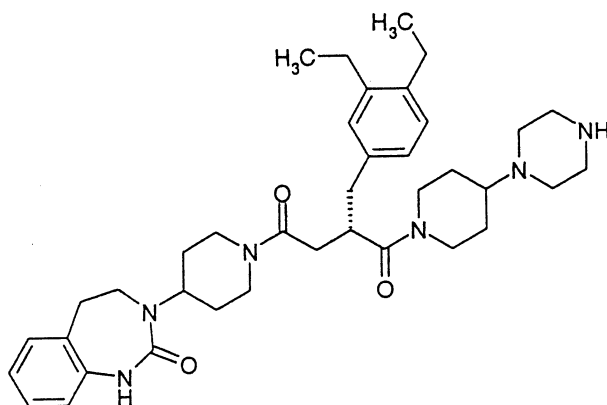
實例 103

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 (R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-乙酯

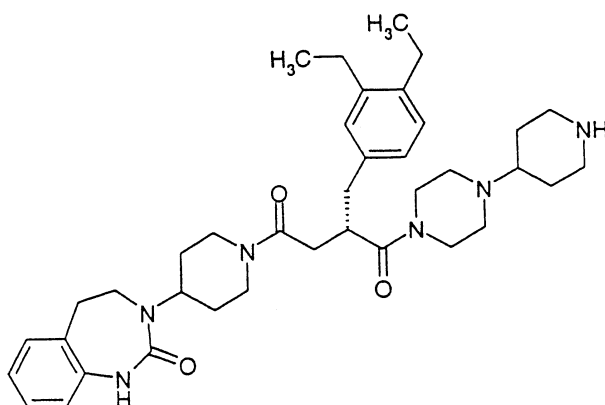
---

實例 104

(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七  
 園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(4-六氫吡啶-1-基)-丁-  
 1,4-二酮

實例 105

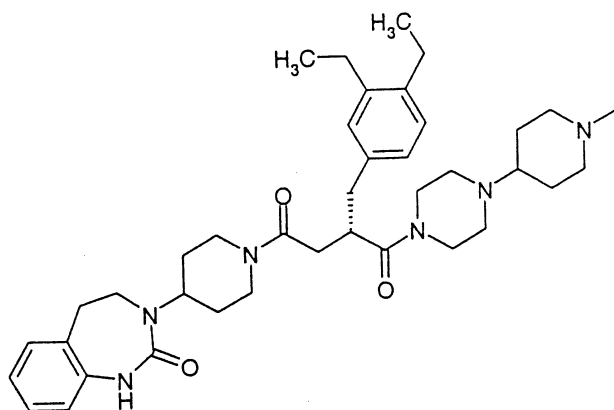
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七  
 園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-丁-  
 1,4-二酮



實例 106

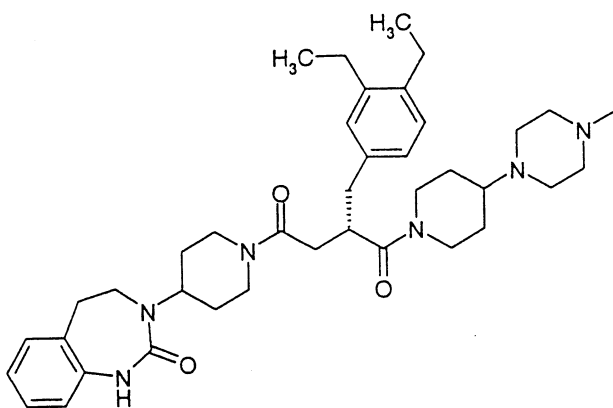
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

---

實例 107

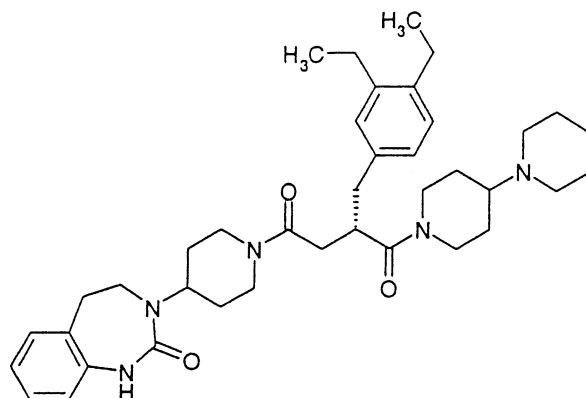
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

---

實例 108

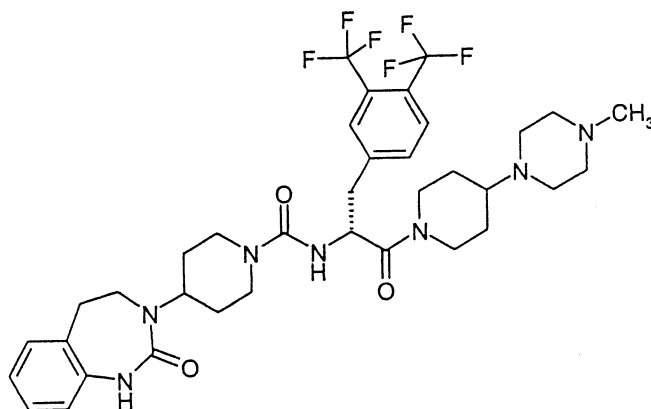
(S)-1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

---



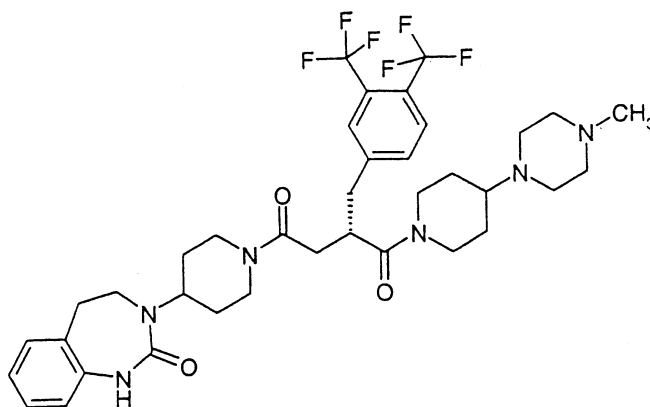
### 實例 109

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 {(R)-1-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫  
 吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



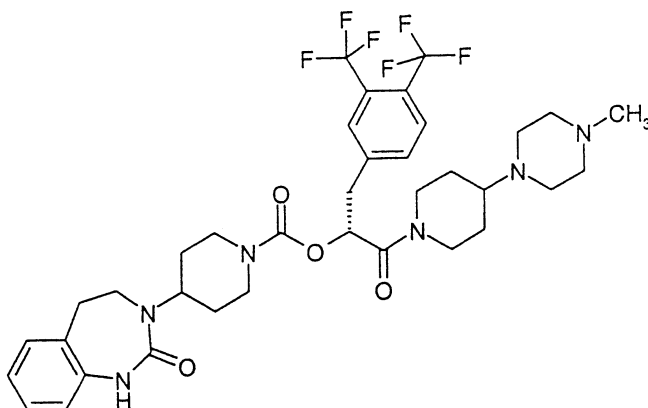
### 實例 110

(S)-2-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫  
 吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫  
 吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

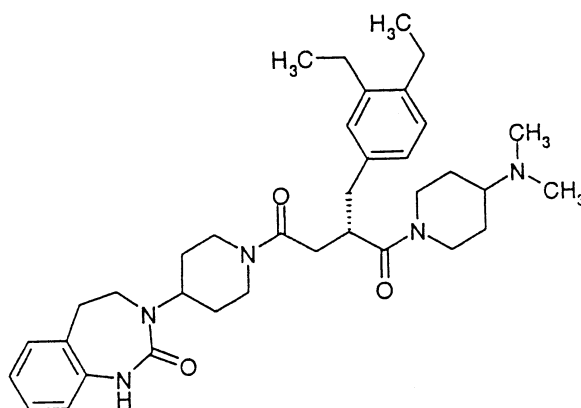


實例 111

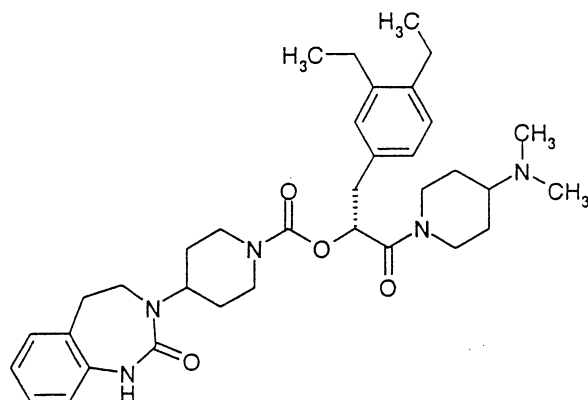
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 (R)-1-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡  
 啶-1-基]-2-酮基-乙酯

實例 112

(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-4-[4-(2-酮  
 基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

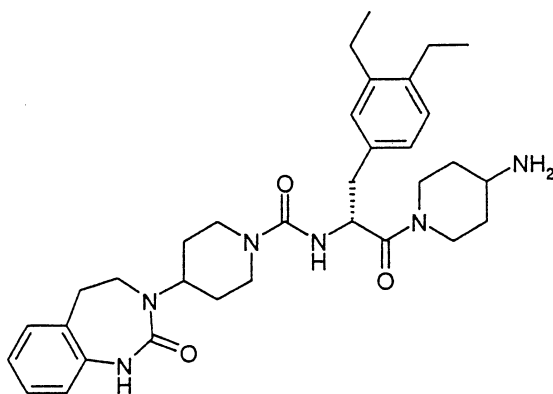
實例 113

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙酯



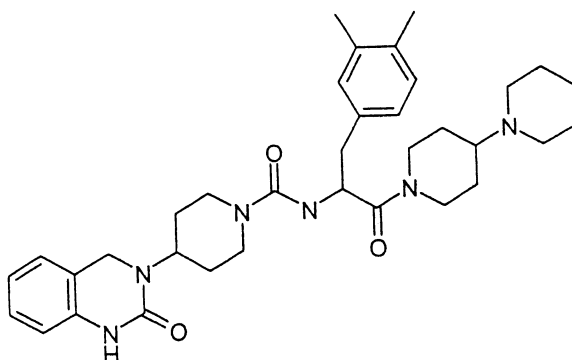
## 實例 114

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸  
 [(R)-2-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苺基)-2-酮基-乙基]-  
 鹽胺酯



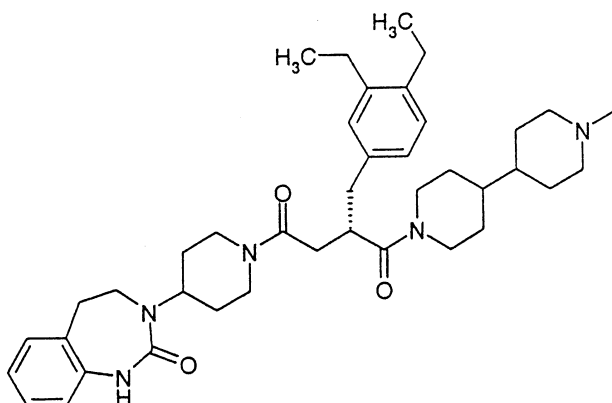
## 實例 115

4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [2-[1,4']雙六  
 氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二甲基-苺基)-2-酮基-乙基]-鹽胺

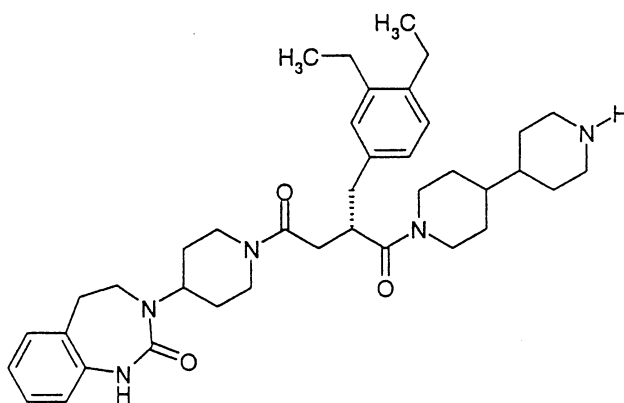


實例 116

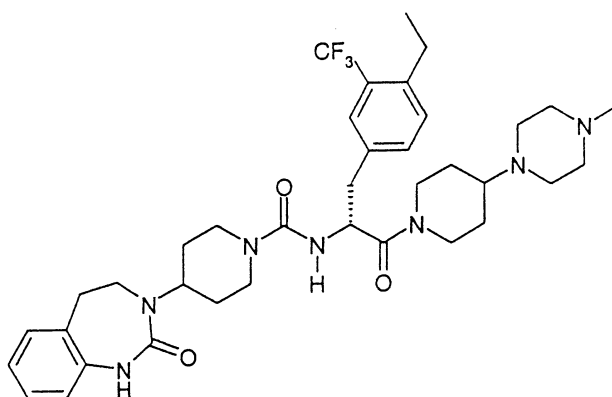
(S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

實例 117

(S)-1-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮

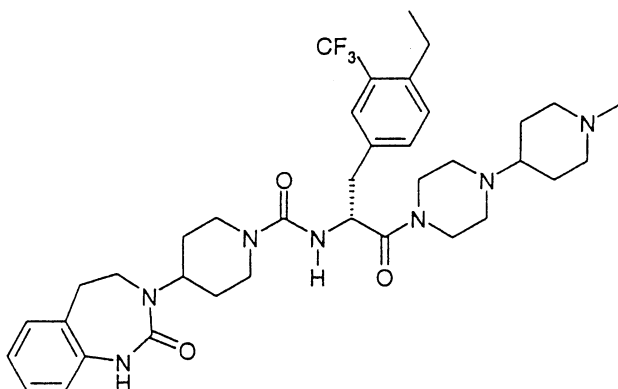
實例 118

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
{(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六  
氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



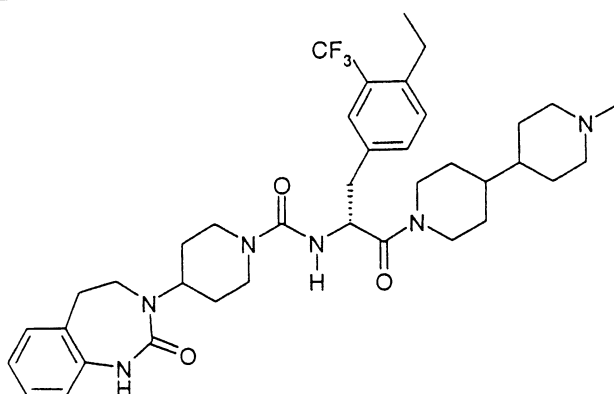
### 實例 119

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六  
 氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



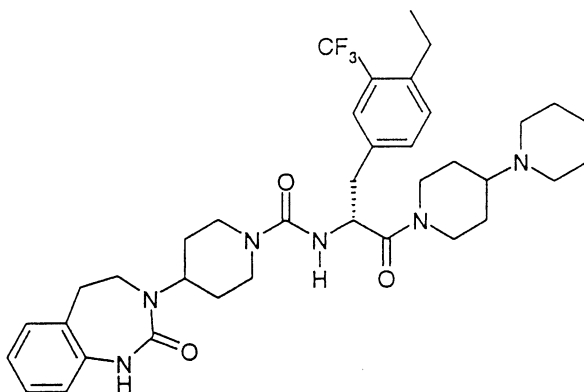
### 實例 120

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-  
 基)-2-酮基-乙基]-醯胺

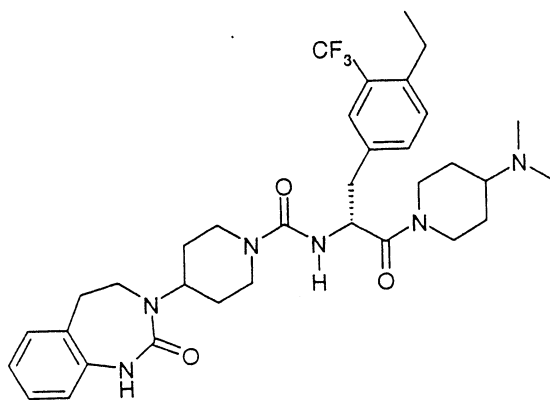


實例 121

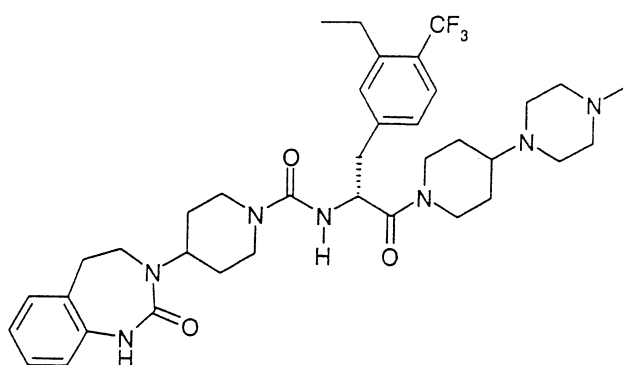
4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-酮  
 基-乙基]-醯胺

實例 122

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-  
 2-酮基-乙基]-醯胺

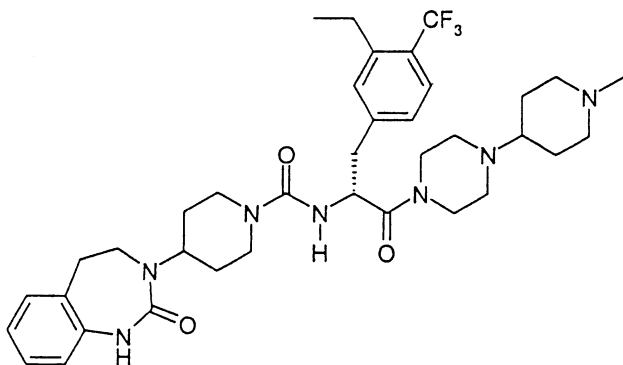
實例 123

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六  
 氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺



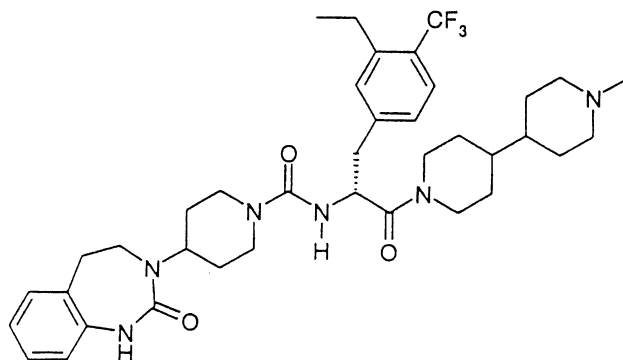
## 實例 124

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 {(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六  
 氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺



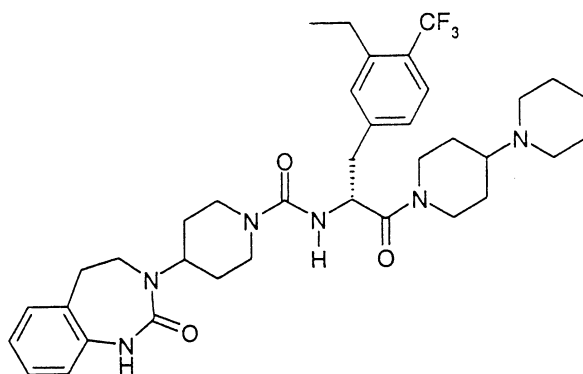
## 實例 125

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-  
 基)-2-酮基-乙基]-鹽胺

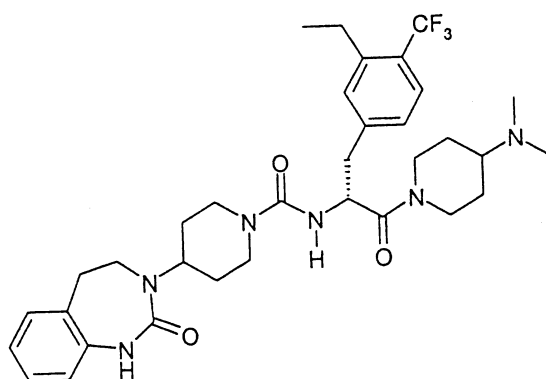


實例 126

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-酮  
 基-乙基]-醯胺

實例 127

4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-  
 [(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-  
 2-酮基-乙基]-醯胺



下述實例係說明醫藥配方之製備，其含有作為活性物質之  
 任何所要通式(I)化合物：

實例 I

供粉末吸入用之膠囊，含有1毫克活性成份

組合物：

1個供粉末吸入用之膠囊含有：

|       |         |
|-------|---------|
| 活性成份  | 1.0 毫克  |
| 乳糖    | 20.0 毫克 |
| 硬明膠膠囊 | 50.0 毫克 |
|       | 71.0 毫克 |

#### 製備方法：

將活性成份研磨成吸入物質所需要之粒子大小。將磨碎之活性成份與乳糖均勻地混合。將混合物轉移至硬明膠膠囊中。

#### 實例 II

供 Respimat® 用之可吸入溶液，含有 1 毫克活性成份

組合物：

1 次噴氣含有：

|        |           |
|--------|-----------|
| 活性成份   | 1.0 毫克    |
| 氯化苳烷氧銨 | 0.002 毫克  |
| 乙底酸二鈉  | 0.0075 毫克 |
| 純水至    | 15.0 微升   |

#### 製備方法：

使活性成份與氯化苳烷氧銨溶於水中，並轉移至 Respimat® 藥筒中。

#### 實例 III

供霧化罐用之可吸入溶液，含有 1 毫克活性成份

組合物：

1 個小玻璃瓶含有：

|      |       |
|------|-------|
| 活性成份 | 0.1 克 |
|------|-------|

|        |         |
|--------|---------|
| 氯化鈉    | 0.18 克  |
| 氯化苳烷氧銨 | 0.002 克 |
| 純水至    | 20.0 毫升 |

製備方法：

使活性成份、氯化鈉及氯化苳烷氧銨溶於水中。

實例 IV

推進劑氣體操作之計量氣溶膠，含有 1 毫克活性成份

組合物：

1 次噴氣含有：

|        |         |
|--------|---------|
| 活性成份   | 1.0 毫克  |
| 卵磷脂    | 0.1%    |
| 推進劑氣體至 | 50.0 微升 |

製備方法：

使微粉化活性成份均勻地懸浮於卵磷脂與推進劑氣體之混合物中。將此懸浮液轉移至具有計量閥之加壓容器中。

實例 V

鼻噴霧劑，含有 1 毫克活性成份

組合物：

|        |          |
|--------|----------|
| 活性成份   | 1.0 毫克   |
| 氯化鈉    | 0.9 毫克   |
| 氯化苳烷氧銨 | 0.025 毫克 |
| 乙底酸二鈉  | 0.05 毫克  |
| 純水至    | 0.1 毫升   |

製備方法：

使活性成份與賦形劑溶於水中，並轉移至適當容器內。

#### 實例 VI

可注射溶液，每5毫升含有5毫克活性物質

組合物：

|         |        |
|---------|--------|
| 活性物質    | 5 毫克   |
| 葡萄糖     | 250 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 10 毫克  |
| 糖呋喃醛    | 250 毫克 |
| 注射用水至   | 5 毫升   |

製備：

使糖呋喃醛與葡萄糖溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 構成所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶中。

#### 實例 VII

可注射溶液，每20毫升含有100毫克活性物質

組合物：

|                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| 活性物質                                                        | 100 毫克 |
| 磷酸二氫單鉀 = $\text{KH}_2\text{PO}_4$                           | 12 毫克  |
| 磷酸氫二鈉 = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 毫克   |
| 氯化鈉                                                         | 180 毫克 |
| 人類血清白蛋白                                                     | 50 毫克  |
| 聚花楸酸酯 80                                                    | 20 毫克  |
| 注射用水至                                                       | 10 毫升  |

製備：

使聚花楸酸酯 80、氯化鈉、磷酸二氫單鉀及磷酸氫二鈉溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 構成所指定之體積；轉移至安甌瓶中。

### 實例 VIII

凍乾物，含有 10 毫克活性物質

組合物：

|         |        |
|---------|--------|
| 活性物質    | 10 毫克  |
| 甘露醇     | 300 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 20 毫克  |
| 注射用水至   | 2 毫升   |

製備：

使甘露醇溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 構成所指定之體積；轉移至小玻瓶中；凍乾。

凍乾物用之溶劑：

|                     |        |
|---------------------|--------|
| 聚花楸酸酯 80 = Tween 80 | 20 毫克  |
| 甘露醇                 | 200 毫克 |
| 注射用水至               | 10 毫升  |

製備：

使聚花楸酸酯 80 與甘露醇溶於注射用水(WfI)中；轉移至安甌瓶中。

### 實例 IX

片劑，含有 20 毫克活性物質

組合物：

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 活性物質               | 20 毫克  |
| 乳糖                 | 120 毫克 |
| 玉米澱粉               | 40 毫克  |
| 硬脂酸鎂               | 2 毫克   |
| 波威酮(Povidone) K 25 | 18 毫克  |

製備：

將活性物質、乳糖及玉米澱粉均勻地混合；以波威酮水溶液粒化；與硬脂酸鎂混合；在壓片機中壓縮；片劑重量為 200 毫克。

實例 X

膠囊，含有 20 毫克活性物質

組合物：

|         |        |
|---------|--------|
| 活性物質    | 20 毫克  |
| 玉米澱粉    | 80 毫克  |
| 高度分散之矽石 | 5 毫克   |
| 硬脂酸鎂    | 2.5 毫克 |

製備：

將活性物質、玉米澱粉及矽石均勻地混合；與硬脂酸鎂混合；將混合物在膠囊裝填機中，裝填至 3 號硬明膠膠囊內。

實例 XI

栓劑，含有 50 毫克活性物質

組合物：

|                |         |
|----------------|---------|
| 活性物質           | 50 毫克   |
| 硬質脂肪(動物脂固體)足量至 | 1700 毫克 |

製備：

使硬質脂肪於約38℃下熔解；將磨碎之活性物質均勻地分散於熔融態硬質脂肪中；於冷卻至約35℃後，將其倒入已急冷之模具中。

實例 XII

可注射溶液，每1毫升含有10毫克活性物質

組合物：

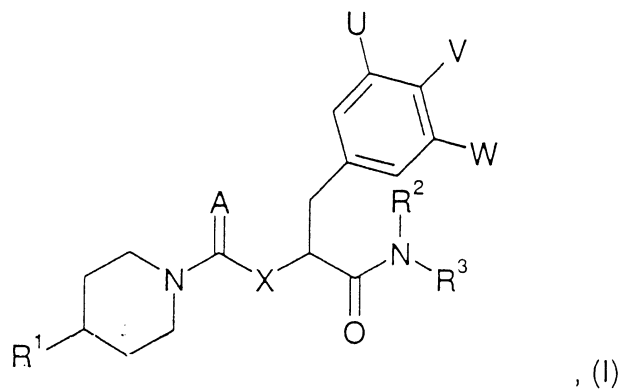
|         |       |
|---------|-------|
| 活性物質    | 10 毫克 |
| 甘露醇     | 50 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 10 毫克 |
| 注射用水至   | 1 毫升  |

製備：

使甘露醇溶於注射用水(Wfl)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 Wfl 構成所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶中。

# 伍、中文發明摘要：

本發明係關於通式如下之 CGRP 拮抗劑

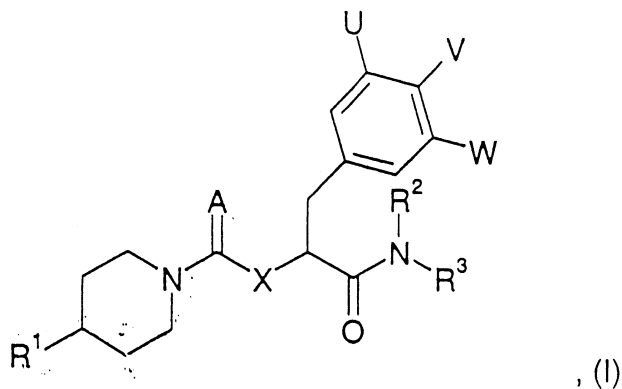


其中 A、X、Y、Z 及 R<sup>1</sup> 至 R<sup>3</sup> 均如申請專利範圍第 1 項中之定義，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、水合物、混合物，及其鹽以及此鹽之水合物，特別是其與無機或有機酸類之生理學上可接受鹽，含有此等化合物之醫藥組合物，其用途，及其製法。

## 陸、英文發明摘要：

The present invention relates to CGRP antagonists of general formula

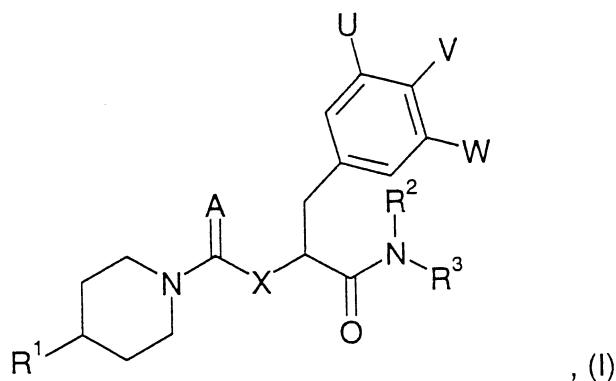


wherein A, X, Y, Z and R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> are defined as in claim 1,

the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures thereof and the salts thereof as well as the hydrates of the salts, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, pharmaceutical compositions containing these compounds, the use thereof and processes for preparing them.

# 拾、申請專利範圍：

## 1. 一種通式如下之 CGRP 拮抗劑



其中

A 表示氧或硫原子、苯基磺醯基亞胺基或氰基亞胺基，

X 表示氧或硫原子、視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞胺基或視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞甲基，

Y 與 Z 各互相獨立表示直鏈或分枝狀 C<sub>1-6</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高 2 個氟原子取代，且各甲基可被至高 3 個氟原子取代，

而上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成 4-至 8-員環，

R<sup>1</sup> 表示飽和、單-或二不飽和 5-至 7-員氮、二氮、三氮、氧氮、硫氮、硫二氮或 S,S-二氧化-硫二氮雜環族基團，

其中上文所提及之雜環係經由碳或氮原子連結，

含有一或兩個鄰近氮原子之羰基或硫代羰基，

可在其中一個氮原子處被烷基取代，

可在一個或在兩個碳原子處，被烷基，被苯基、苯基甲基、萘基、聯苯基、吡啶基、二吡基、呋喃基、噻

吩基、吡咯基、1,3-呋唑基、1,3-噻唑基、異呋唑基、吡唑基、1-甲基吡唑基、咪唑基或1-甲基咪唑基取代，而取代基可為相同或不同，且

同時其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵，可稠合至苯基、萘基、吡啶、二吡、1,3-呋唑、噻吩基、呋喃、噻唑、吡咯、N-甲基吡咯或喹啉環，稠合至視情況在氮原子處被烷基取代之1H-喹啉-2-酮環，或稠合至咪唑或N-甲基咪唑環，或其中一個上文所提及不飽和雜環之兩個烯烴雙鍵亦可各稠合至苯環，

同時被包含在R<sup>1</sup>中之苯基、吡啶基、二吡基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3-呋唑基、1,3-噻唑基、異呋唑基、吡唑基、1-甲基吡唑基、咪唑基或1-甲基咪唑基，以及在碳骨架中之苯并-、噻吩并-、吡啶并-及二吡并稠合之雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、硝基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基磺醯基胺基、苯基、二氟甲基、三氟甲基、烷氧羰基、羧基、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯基、乙醯胺基、丙醯胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七元烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡啶基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基、烷醯基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-

或三取代，而取代基可為相同或不同，

$R^2$  表示氮原子，

苯基甲基，或  $C_{2-7}$ -烷基，其可在  $\omega$  位置被環己基、苯基、吡啶基、二吡基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、胺基羰基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-(1-六氫吡啶基)-1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、六氫-1H-1-氮七園烯基、[雙-(2-羥乙基)]胺基、4-烷基-1-六氫吡啶基或 4-( $\omega$ -羥基- $C_{2-7}$ -烷基)-1-六氫吡啶基取代，

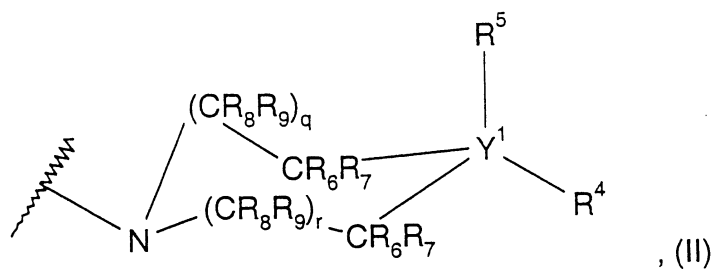
苯基或吡啶基，

同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ -烷胺基、二-( $C_{1-3}$ -烷基)胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、甲基磺醯基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

$R^3$  表示氮原子，或  $C_{1-3}$ -烷基，視情況被苯基或吡啶基取代，

同時  $C_{1-3}$ -烷基可連結至存在於  $R^2$  中之烷基，或存在於  $R^2$  中之苯基或吡啶基環，且彼等所結合之氮原子，係形成環，或

$R^2$  與  $R^3$  和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  為一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示碳原子，則表示數目 0、1 或 2，或

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$  表示氫原子、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷基、環烷基、胺基- $C_{2-7}$ -烷基、烷胺基- $C_{2-7}$ -烷基、二烷胺基- $C_{2-7}$ -烷基、胺基亞胺基甲基、胺基羰基胺基、烷胺基羰基胺基、環烷胺基羰基胺基、苯基胺基羰基胺基、胺基羰基烷基、胺基羰基胺基烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基或羧基烷基，

或若  $Y^1$  不表示氮原子，則為羧基、胺基甲基、烷胺基甲基或二烷胺基甲基，

苯基、吡啶基、二吡基、1-萘基、2-萘基、吡啶基羰基或苯基羰基，其每一個可在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、甲基磺醯基氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基胺基甲基、氰基、羧基、烷氧羰基、羧基烷基、烷氧羰基烷基、烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)羥烷

基、 $\omega$ -(羧基)烷醯基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，  
 4-至10-員氮環烷基、6-至10-員氧氮、硫氮或二氮環烷基、6-至10-員氮雙環烷基、1-烷基-4-六氫吡啶基羰基或4-烷基-1-六氫吡啶基羰基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳原子結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合至氮、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟原子取代，

上文所提及單-與雙環狀雜環以及環中之1-烷基-4-六氫吡啶基羰基-與4-烷基-1-六氫吡啶基羰基，可被 $C_{1-7}$ -烷基單或多取代，被苯基- $C_{1-3}$ -烷基、烷醯基、二烷胺基、苯基羰基、吡啶基羰基、羧基、羧基烷醯基、羧基-烷基、烷氧羰基烷基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基-羰基、烷基磺醯基、環烷基或環烷基烷基或被取代環烷基羰基、氮環烷基羰基、二氮環烷基羰基或氧氮環烷基羰基單取代，視情況在環中經烷基取代，

同時被包含在此等取代基中之脂環族部份基團各包含3至10個環員，且雜脂環族部份基團各包含4至10個環員，且

被包含在上述基團中之苯基與吡啶基可依次被氟、

氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、甲基磺醯基氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基胺基甲基、氰基、羧基、烷氧羰基、羧基烷基、烷氧羰基烷基、烷醯基、 $\omega$ -(二烷胺基)烷醯基、 $\omega$ -(羧基)烷醯基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基或三氟甲基磺醯基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

$R^5$  表示氮原子，

$C_{1-4}$ -烷基，而未分枝烷基可在 $\omega$ 位置被苯基、吡啶基、二吡基、胺基、烷胺基、二烷胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-甲基-1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基或六氫-1H-1-氮七園烯基取代，

烷氧羰基、氰基或胺基羰基，或若 $Y^1$ 表示氮原子，則亦為一對自由電子，

或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則亦為氟原子，或

$R^4$ 與 $R^5$ 及 $Y^1$ 一起表示4-至7-員環脂族環，其中亞甲基可被-NH或-N(烷基)-基團置換，

同時在上文所提及基團 $R^4$ 內結合至氮原子之氮原子可被保護基置換，

$R^6$ 與 $R^7$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子、 $C_{1-3}$ -烷基或二烷胺基，或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則亦為氟原子，及

$R^8$ 與 $R^9$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子

或  $C_{1-3}$ -烷基，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基與烷氧基以及存在於其他所指定基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，同時各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，

所有上文所提及之環烷基以及存在於其他所指定基團內之環烷基，除非另有述及，否則可包含3至10個碳原子，而各亞甲基可被至高2個氟原子取代，

所有上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、水合物、混合物，及其鹽以及此鹽之水合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A、X、Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，且

$R^1$ 表示單-或二不飽和5-至7-員氮、二氮、三氮或硫氮雜環族基團，

其中上文所提及之雜環係經由碳或氮原子連結，

含有一或兩個鄰近氮原子之羰基，

可在碳原子處被苯基、吡啶基、二吡基、噻吩基、吡咯基、1,3-噻唑基、異噁唑基、吡唑基或1-甲基吡唑基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵可稠

合至苯基、萘基、吡啶、二吡、噻吩基或喹啉環，或稠合至1H-噻啉-2-酮環，視情況在氮原子處被甲基取代，同時被包含在 $R^1$ 中之苯基、吡啶基、二吡基、噻吩基、吡咯基、1,3-噻唑基、異噁唑基、吡唑基或1-甲基吡唑基，以及在碳骨架中之苯并-、吡啶并-及二吡并稠合之雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被烷基、烷氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷基-胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

同時上文所提及之烷基或被包含在上述基團中之烷基，除非另有述及，否則係含有1至7個碳原子，且可為分枝或未分枝，同時各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，及

上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A、X、Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，且

$R^1$ 表示單不飽和5-至7-員二氮或三氮雜環族基團，

同時上文所提及之雜環係經由氮原子連結，

含有鄰近氮原子之羰基，

可另外在碳原子處被苯基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵，可稠合至苯基、噻吩基或喹啉環，

同時被包含在 $R^1$ 中之苯基以及碳骨架中之苯并稠合雜環，可另外被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、甲氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，但較佳為未經取代，或被氟、氯或溴原子，或被甲基或甲氧基單取代，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

#### 4. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A、X、Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，且

$R^1$ 表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、

4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氮-莨-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基，或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及碳骨架中之單-與雙環狀雜環可另外被甲氧基單取代，

同時上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氟基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A、X、Y、Z及R<sup>1</sup>均如申請專利範圍第1項中之定義，且R<sup>2</sup>表示氫原子，或

苯基甲基，或C<sub>2-7</sub>-烷基，其可在ω位置被苯基、吡啶基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、胺基羰基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、[雙-(2-羥乙基)]胺基取代，

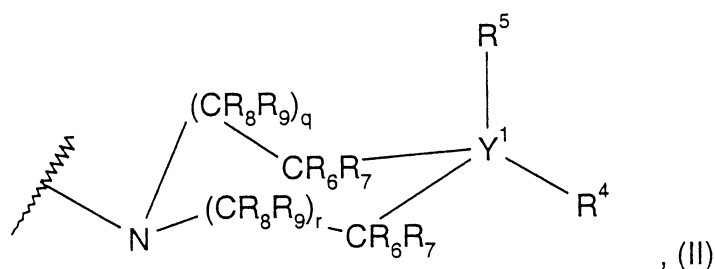
同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲

基、三氟甲基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ -烷胺基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

$R^3$ 表示氫原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

同時 $C_{1-3}$ -烷基可連結至存在於 $R^2$ 中之烷基，或存在於 $R^2$ 中之苯基或吡啶基環，及彼等所結合之氮原子，係形成5-至7-員環，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 表示一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氫原子、胺基、烷胺基或二烷胺基，

或若 $Y^1$ 不表示氮原子，則為二烷胺基甲基，

苯基、吡啶基或二吡基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，或被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

4-至7-員氮環烷基、6-至7-員氧氮或二氮環烷基或7-至

# 9- 員氮雙環烷基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳原子結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合至氮、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟原子取代，且

上文所提及之單-與雙環狀雜環可被C<sub>1-3</sub>-烷基，被苄基、C<sub>3-6</sub>-環烷基烷基、C<sub>1-4</sub>烷醯基、二-(C<sub>1-3</sub>烷基)-胺基或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，被烷氧羰基、烷氧羰基烷基、羧基或羧基烷基取代，

R<sup>5</sup>表示氫原子、C<sub>1-3</sub>-烷基，或

若Y<sup>1</sup>表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

R<sup>6</sup>與R<sup>7</sup>，其可為相同或不同，於各情況中表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基或二-(C<sub>1-3</sub>-烷基)-胺基，及

R<sup>8</sup>與R<sup>9</sup>，其可為相同或不同，於各情況中表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

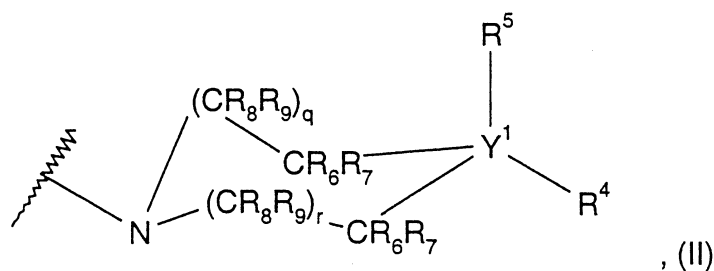
6. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A、X、Y、Z及 $R^1$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，且 $R^2$ 表示苯基甲基或 $C_{2-7}$ -烷基，其可在 $\omega$ 位置被苯基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代，

同時上文所提及之苯基可被胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基取代，或 $R^3$ 表示氫原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

$R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所結合之氮原子一起表示7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

q與r，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

q與r，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氫原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-

基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、嗎福啉-4-基、4,4-二氟-六氫吡啶-1-基、8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基甲基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四環-1-基、1-(甲氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-1-基、1-羧甲基-六氫吡啶-4-基、4-羧甲基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$  表示氫原子，或若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$  於各情況中表示氫原子或二甲胺基，及

$R^8$  與  $R^9$  於各情況中表示氫原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

7. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A 表示氧原子、氰基亞胺基或苯基磺醯基亞胺基，

X 表示氧或硫原子，視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞胺基或視情況被 C<sub>1-6</sub>-烷基取代之亞甲基，

Y 與 Z 各互相獨立表示直鏈或分枝狀 C<sub>1-6</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高 2 個氟原子取代，且各甲基可被至高 3 個氟原子取代，

同時上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成 4- 至 8- 員環，

R<sup>1</sup> 表示單不飽和 5- 至 7- 員二氮或三氮雜環族基團，

同時上文所提及之雜環係經由氮原子連結，

含有鄰近氮原子之羰基，

可另外在碳原子處被苯基取代，且

其中一個上文所提及不飽和雜環之一個烯烴雙鍵可稠合至苯基、噻吩基或喹啉環，

同時被包含在 R<sup>1</sup> 中之苯基以及在碳骨架中之苯并稠合雜環可另外被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、甲氧基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、乙醯胺基、乙醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基單-、二-或三取代，而取代基可為相同或不同，但較佳為未經取代，或被氟、氯或溴原子，或被甲基或甲氧基單取代，

R<sup>2</sup> 表示氫原子，或

苯基甲基，或 C<sub>2-7</sub>-烷基，其可在  $\omega$  位置被苯基、吡啶基、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧羰基、羧基、

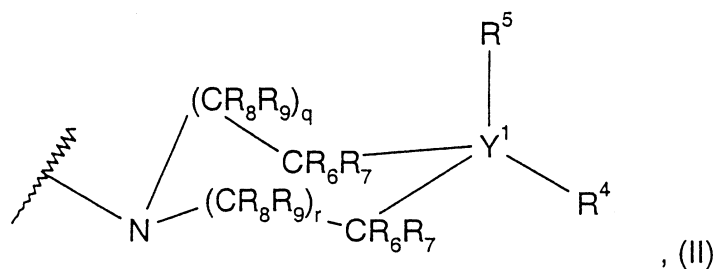
胺基羰基、胺基羰基胺基、乙醯胺基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基或[雙-(2-羥乙基)]胺基取代，

同時上文所提及之雜環族基團與苯基可另外在碳骨架中被氟、氯、溴或碘原子，被甲基、烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ -烷胺基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

$R^3$ 表示氫原子或 $C_{1-3}$ -烷基，

同時 $C_{1-3}$ -烷基可連結至存在於 $R^2$ 中之烷基，或存在於 $R^2$ 中之苯基或吡啶基環，及彼等所結合之氮原子，係形成5-至7-員環，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 表示一對自由電子，則其亦可表示氮原子，

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氫原子、胺基、烷胺基或二烷胺基，

或若  $Y^1$  不表示氮原子，則其表示二烷胺基甲基，  
 苯基、吡啶基或二吡基，其可在各情況中被氟、氯或  
 溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，  
 4-至7-員氮環烷基、6-至7-員氧氮或二氮環烷基或7-至  
 9-員氮雙環烷基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環係經由氮或碳  
 原子結合，

在上文所提及之單-與雙環狀雜環中，未直接結合  
 至氮、氧或硫原子之任何亞甲基，可被一或兩個氟  
 原子取代，

上文所提及之單-與雙環狀雜環可被  $C_{1-3}$ -烷基，被  
 苄基、 $C_{3-6}$ -環烷基烷基、 $C_{1-4}$ -烷醯基、二- $(C_{1-3}$ -烷  
 基)-胺基或  $C_{1-3}$ -烷基磺醯基，被烷氧羰基、烷氧羰  
 基烷基、羧基或羧基烷基取代，

$R^5$  表示氮原子、 $C_{1-3}$ -烷基，或

若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子  
 或  $C_{1-3}$ -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)-胺基，及

$R^8$  與  $R^9$ ，其可為相同或不同，於各情況中表示氮原子  
 或  $C_{1-3}$ -烷基，

而除非另有述及，否則上文所提及之烷基或被包含在上  
 述基團中之烷基，係含有1至7個碳原子，且可為分枝或  
 未分枝，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟  
 、氯或溴原子，被氰基或羰基單-、二-或三取代，且取

代基可為相同或不同，

其互變異構物、對掌異構物、非對映異構物、混合物及其鹽。

8. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A表示氧原子、氰基亞胺基或苯基磺醯基亞胺基，

X表示氧原子、亞胺基或亞甲基，

Y與Z各互相獨立表示直鏈或分枝狀C<sub>1-4</sub>-烷基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且各甲基可被至高3個氟原子取代，

同時上文所提及之烷基與彼等所結合之碳原子一起，可互相連接，形成5-至7-員環，

R<sup>1</sup>表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氮-莖-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基，或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及在碳骨架中之單-與雙環狀雜環可另外被甲氧基單取代，

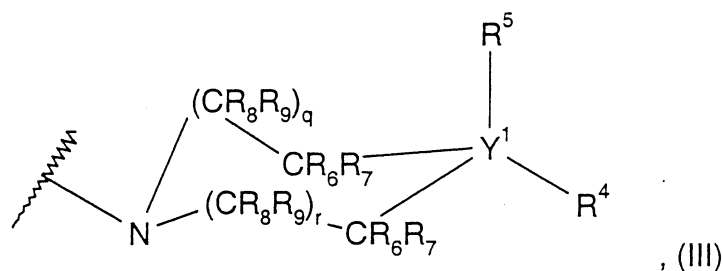
$R^2$  表示苯基甲基或  $C_{2-7}$ -烷基，其可在  $\omega$  位置被苯基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代，

同時上文所提及之苯基可被胺基- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -烷胺基- $C_{1-3}$ -烷基或二-( $C_{1-3}$ -烷基)-胺基- $C_{1-3}$ -烷基取代，或

$R^3$  表示氫原子或  $C_{1-3}$ -烷基，

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所結合之氮原子一起表示 7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或

$R^2$  與  $R^3$  和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$  表示碳原子，或若  $R^5$  表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示碳原子，則表示數目 0 或 1，或

$q$  與  $r$ ，若  $Y^1$  表示氮原子，則表示數目 1 或 2，

$R^4$  表示氫原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙

基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、4-嗎福啉-4-基、4,4-二氟-1-六氫吡啶-1-基、8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四環-1-基、1-(甲氧羰基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基)-六氫吡啶-1-基、1-羧基-六氫吡啶-4-基、4-羧基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$  表示氮原子，或若  $Y^1$  表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$  與  $R^7$  於各情況中表示氮原子或二甲胺基，及

$R^8$  與  $R^9$  於各情況中表示氮原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其對掌異構物、非對映異構物及鹽。

9. 根據申請專利範圍第1項之通式(I)化合物，其中

A 表示氧原子或氰基亞胺基，

X 表示氧原子、亞胺基或亞甲基，

Y與Z於各情況中互相獨立表示甲基或乙基，其中各亞甲基可被至高2個氟原子取代，且甲基可被至高3個氟原子取代，

同時上文所提及之甲基與乙基和彼等所結合之碳原子一起，可連接在一起，形成5-至6-員環，

R<sup>1</sup>表示4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氫-萘-6-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基、4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噻吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基或4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-基，

同時上文所提及之單-與雙環狀雜環可另外在碳骨架中被甲氧基單取代，

R<sup>2</sup>表示苯基甲基或C<sub>2-7</sub>-烷基，其可在 $\omega$ 位置被苯基、胺基烷胺基或二烷胺基取代，

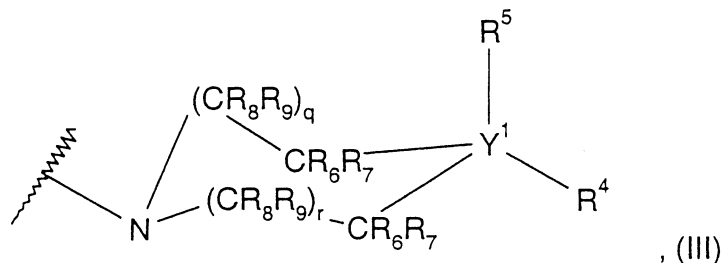
同時上文所提及之苯基可被胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-烷胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基或二-(C<sub>1-3</sub>-烷基)-胺基-C<sub>1-3</sub>-烷基取代，或

R<sup>3</sup>表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基，

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>和彼等所結合之氮原子一起表示7-二甲胺基甲基-

1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七園烯基-3-基，或

$R^2$ 與 $R^3$ 和所包圍之氮原子一起表示通式如下之基團



其中

$Y^1$ 表示碳原子，或若 $R^5$ 表示一對自由態電子，則其亦可表示氮原子，

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示碳原子，則表示數目0或1，或

$q$ 與 $r$ ，若 $Y^1$ 表示氮原子，則表示數目1或2，

$R^4$ 表示氮原子，

苯基或吡啶基，其可在各情況中被氟、氯或溴原子，被三氟甲基羰基、甲基或甲氧基取代，

二甲胺基、二乙胺基、全氫-一氮七園烯-1-基、4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、六氫吡啶-1-基、4-乙醯基-六氫吡啶-1-基、4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、4-乙基-六氫吡啶-1-基、4-異丙基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-4-基、4-嗎福啉-4-基、4,4-二氟-六氫吡啶-1-基、8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基、吡啶-4-基、3-二甲胺基-六氫吡啶-1-基、1-乙基-六氫吡啶-4-基、4-胺基-六氫吡啶-1-基、4-(二甲胺基)-六氫吡啶-1-基、4-(二乙胺基甲基)-六氫吡啶-1-基、對-三氟甲基羰基-苯基、1-

苄基-六氫吡啶-4-基、4-苄基-六氫吡啶-1-基、一氮四環-1-基、1-(甲氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、1-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-4-基、4-(乙氧羰基甲基)-六氫吡啶-1-基、1-羧甲基-六氫吡啶-4-基、4-羧甲基-六氫吡啶-1-基、4-甲基磺醯基-六氫吡啶-1-基或4-甲基-六氫吡啶-1-基，

$R^5$ 表示氫原子，或若 $Y^1$ 表示氮原子，則其亦可表示一對自由態電子，

$R^6$ 與 $R^7$ 於各情況中表示氫原子或二甲胺基，及

$R^8$ 與 $R^9$ 於各情況中表示氫原子，

而除非另有述及，否則所有上文所提及之烷基以及存在於其他基團內之烷基，係包含1至7個碳原子，且可為直鏈或分枝狀，且上文所提及之芳族與雜芳族基團可另外被氟、氯或溴原子，或被氰基或羥基單-、二-或三取代，且取代基可為相同或不同，

其對掌異構物、非對映異構物及鹽。

10. 根據申請專利範圍第1項之下列通式(I)化合物：

- (1) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸- $\{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基\}$ -醯胺，
- (2) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸- $\{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基\}$ -醯胺，
- (3) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六

- 氮吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (4) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺，
- (5) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-[2-1,4'-雙六氮吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (6) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氮吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (7) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (8) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氮吡啶-4-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (9) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氮吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (10) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-全氫-一氮七園烯-1-基-六氮吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (11) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-全

氮-1,4-二氮七園-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-  
醯胺，

- (12) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-  
雙六氮吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (13) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(8-甲基-8-  
氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙  
基}-醯胺，
- (14) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六  
氮吡啶-1-基-六氮吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (15) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-乙醯基-六氮吡啶-1-基)-六氮  
吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (16) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(3-二甲胺基-  
六氮吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (17) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氮-1,2,4-三唑-1-基)-六氮吡啶-  
1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氮吡  
啶-4-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (18) 4-(2-酮基-1,4-二氮-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸  
-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氮吡啶-4-基  
)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (19) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (20) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (21) 4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噁吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (22) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噁吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (23) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (24) 4-(5-酮基-4,5,7,8-四氫-2-硫-4,6-二氮-莫-6-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (25) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噁吩并[3,2-d]-1,3-二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (26) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-噁吩并[2,3-d]-1,3-二氮七園-3-

基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (27) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (28) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (29) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (30) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2,1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (31) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (32) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺，
- (33) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4,4-二氟-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，

- (34) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (35) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (36) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二乙胺基甲基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (37) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-[1,4]二氮七園烷-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (38) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-一氮四園-1-基]-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (39) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-六氫吡啶-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺，
- (40) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3-四氫吡咯-1-基-一氮四園-1-基)-乙基]-醯胺，
- (41) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(3-二乙胺基-一氮四園-1-基)-1-

(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

- (42) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-鹽胺，
- (43) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-鹽胺，
- (44) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3-胺基甲基-苄基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苄基)-乙基]-鹽胺，
- (45) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(5-胺基-戊基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苄基)-乙基]-鹽胺，
- (46) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(4-胺基-丁基胺甲鹽基)-2-(3,4-二乙基-苄基)-乙基]-鹽胺，
- (47) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(5-甲胺基-戊基胺甲鹽基)-乙基]-鹽胺，
- (48) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，

- (49) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (50) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (51) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (52) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (53) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (54) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (55) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，

- (56) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (57) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (58) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (59) 4-(5-酮基-3-苯基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (60) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 (R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯，
- (61) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(7-二甲胺基甲基-1,2,4,5-四氫-3-苯并一氮七環烯基-3-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (62) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-一氮四環-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (63) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(3-一氮七環烷-1-基-一氮四環-1-

- 基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (64) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯，
- (65) {4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯，
- (66) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸，
- (67) {4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，
- (68) {4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯，
- (69) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯，
- (70) {4-[1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，
- (71) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪

唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸，

- (72) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (73) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (74) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (75) N-[1-[(R)-2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙胺基]-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (76) 1-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-2-(3,4-二甲基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (77) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (78) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-

六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

- (79) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (80) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (81) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (82) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (83) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (84) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二甲基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (85) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二甲基-苄基)-2-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (86) 2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-

六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

- (87) 2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (88) {1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁鹽基]-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基}-醋酸甲酯，
- (89) {1'-[4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁鹽基]-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基}-醋酸，
- (90) (1'-{2-氫茚-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁鹽基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸甲酯，
- (91) ((1'-{2-氫茚-5-基甲基-4-酮基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁鹽基}-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-醋酸，
- (92) 1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮，
- (93) 1-(1'-甲基-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮，
- (94) 2-氫茚-5-基甲基-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六

氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

- (95) 2-氮茚-5-基甲基-1-(1'-甲基-[4,4']雙六氮吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氮-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (96) 1-(1'-甲基-[4,4']雙六氮吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,4-二氮-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氮-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮，
- (97) 1-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,4-二氮-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氮-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮，
- (98) 1-[1,4']雙六氮吡啶基-1'-基-4-[4-(2-酮基-1,4-二氮-2H-喹啉-3-基)-六氮吡啶-1-基]-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氮-萘-2-基甲基)-丁-1,4-二酮，
- (99) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-雙-五氟乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (100) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸{(R)-1-(3-乙基-4-甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (101) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氮吡啶-1-基-六氮吡啶-1-基)-乙酯，
- (102) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氮

吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六  
氮吡啶-4-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯，

(103) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸(R)-2-酮基-2-(4-六氮吡啶-1-基-六氮吡啶  
-1-基)-1-(5,6,7,8-四氮-萘-2-基甲基)-乙酯，

(104) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯  
并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-基]-1-(4-六氮吡啶-1-  
基-六氮吡啶-1-基)-丁-1,4-二酮，

(105) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯  
并二氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-基]-1-(4-六氮吡啶-4-  
基-六氮吡啶-1-基)-丁-1,4-二酮，

(106) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氮吡啶-4-基)-  
六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二  
氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

(107) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-  
六氮吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二  
氮七園-3-基)-六氮吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

(108) (S)-1-[1,4']雙六氮吡啶基-1'-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-  
[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

(109) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氮-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氮  
吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-雙-三氟基甲基-苄基)-2-[4-(4-  
甲基-六氮吡啶-1-基)-六氮吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-  
醯胺，

- (110) (S)-2-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-1-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (111) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯，
- (112) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (113) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙酯，
- (114) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (115) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (116) (S)-2-(3,4-二乙基-苄基)-1-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，
- (117) (S)-1-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基-2-(3,4-二乙基-苄基)-4-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁-1,4-二酮，

- (118) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (119) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-[4(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (120) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (121) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (122) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(4-乙基-3-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (123) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-鹽胺，
- (124) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-[4(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-

鹽胺，

(125) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

(126) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

(127) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-1-(3-乙基-4-三氟甲基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

其對掌異構物、非對映異構物及鹽。

11. 根據申請專利範圍第1項之下列通式(I)化合物：

(1) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-鹽胺，

(2) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基]-鹽胺，

(3) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

(4) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，

- (5) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (6) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (7) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (8) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (9) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-全氫-一氮七園烯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (10) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (11) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(1'-甲基-4,4'-雙六氫吡啶基-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (12) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(8-甲基-8-氮-雙環并[3.2.1]辛-3-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (13) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (14) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (15) 4-(5-酮基-3-苄基-4,5-二氫-1,2,4-三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (16) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (17) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (18) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-環丙基甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (19) 4-(2-酮基-1,2-二氫-4H-噻吩并[3,4-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (20) 4-(2-酮基-1,4-二氫-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (21) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (22) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (23) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (24) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-1,4'-雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (25) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (26) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(3,4,5,6-四氫-2H-4,4'-聯吡啶基-1-基)-乙基]-醯胺，
- (27) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-(4-嗎福啉-4-基-六氫吡啶-1-基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (28) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，

- (29) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-二乙胺基甲基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-醯胺，
- (30) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-[1,4]二氮七園烷-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (31) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-一氮四園-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (32) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺，
- (33) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (34) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (35) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，
- (36) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七園-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-醯胺，

- (37) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，
- (38) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，
- (39) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，
- (40) 4-(5-酮基-3-苄基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，
- (41) 4-(5-酮基-3-苄基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-酮基-2-(4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基甲基)-乙基]-鹽胺，
- (42) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙酯，
- (43) 4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-[(R)-2-(4-一氮四環-1-基-六氫吡啶-1-基)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙基]-鹽胺，
- (44) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基}-丙鹽基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，

- (45) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸乙酯，
- (46) [1'-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-基]-醋酸乙酯，
- (47) {4-[1-((R)-3-(3,4-二乙基-苄基)-2-{[4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羰基]-胺基}-丙醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-醋酸，
- (48) 4-(2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙基}-醯胺，
- (49) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (50) N-[1-{(R)-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基]-2-酮基-乙胺基}-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (51) N-[1-[(R)-2-[1,4']雙六氫吡啶基-1'-基-1-(3,4-二乙基-苄基)-2-酮基-乙胺基]-1-[4-(2-酮基-1,2,4,5-四氫-1,3-苯并二氮七環-3-基)-六氫吡啶-1-基]-亞甲(Z)-基]-氰胺，
- (52) 2-(3,4-二甲基-苄基)-1-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡

吡 -1-基 ]-4-[4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-丁 -1,4-二 酮 ,

(53) 2-(3,4-二 甲 基 -苄 基 )-1-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 啉 -1-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-4-[4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-丁 -1,4-二 酮 ,

(54) 2-(3,4-二 甲 基 -苄 基 )-1-[4-(4-乙 基 -六 氫 吡 啉 -1-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-4-[4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-丁 -1,4-二 酮 ,

(55) 4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡 啉 -1-羧 酸 -  
{1-(3,4-二 甲 基 -苄 基 )-2-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 啉 -1-基 )-六 氫  
吡 啉 -1-基 ]-2-酮基 -乙 基 }-鹽 胺 ,

(56) 4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡 啉 -1-羧 酸 -  
{1-(3,4-二 甲 基 -苄 基 )-2-[4-(1-甲 基 -六 氫 吡 啉 -4-基 )-六 氫  
吡 啉 -1-基 ]-2-酮基 -乙 基 }-鹽 胺 ,

(57) 4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡 啉 -1-羧 酸 -[1-  
(3,4-二 甲 基 -苄 基 )-2-(1'-甲 基 -[4,4']雙 六 氫 吡 啉 基 -1-基 )-2-  
酮基 -乙 基 ]-鹽 胺 ,

(58) 2-(3,4-二 乙 基 -苄 基 )-1-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 啉 -1-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-4-[4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-丁 -1,4-二 酮 ,

(59) 2-(3,4-二 乙 基 -苄 基 )-1-[4-(1-甲 基 -六 氫 吡 啉 -4-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-4-[4-(2-酮基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基 )-六 氫 吡  
啉 -1-基 ]-丁 -1,4-二 酮 ,

其對掌異構物、非對映異構物及鹽。

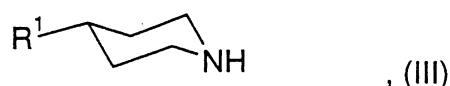
12. 一種根據根據申請專利範圍第1至11項中至少一項之化合物與無機或有機酸或鹼之生理學上可接受之鹽。
13. 一種醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1至11項中至少一項之化合物，或根據申請專利範圍第12項之生理學上可接受鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
14. 一種根據申請專利範圍第1至12項中至少一項之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物係用於急性與預防治療頭痛，特別是偏頭痛或群集頭痛。
15. 一種根據申請專利範圍第1至12項中至少一項之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物係用於對抗非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)。
16. 一種根據申請專利範圍第1至12項中至少一項之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物係用於治療心與血管疾病、嗎啡耐藥性、因梭菌毒素所造成之腹瀉，皮膚病，特別是熱與輻射引致之皮膚傷害，包括晒斑，炎性疾病，例如特別是關節之炎性疾病，譬如關節炎、口腔黏膜之神經性發炎、炎性肺病、過敏性鼻炎、氣喘，伴隨著過度血管擴張之疾病，及所形成之降低血液循環，例如特別是休克與敗血病，以一般性地緩和疼痛或預防或急性治療處理在斷經期雌激素缺乏婦女中因血管擴張與增加血液流動所造成之熱潮紅病徵，及患有前列腺癌而經激素治療之病患。
17. 一種製備根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物之方法

，其特徵在於藉由非化學方法，將根據申請專利範圍第1至12項中至少一項之化合物摻入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

18. 一種製備根據申請專利範圍第1至11項中至少一項之通式(I)化合物之方法，其特徵在於

(a) 為製備通式(I)化合物，其中X表示氧原子或NH基團，且 $R^1$ 至 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是，此等基團未含有任何自由態羧酸官能基：

使通式如下之六氫吡啶類



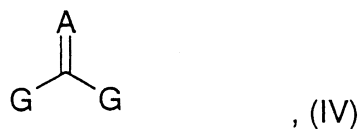
其中 $R^1$ 係如申請專利範圍第1項中之定義，

(i) 與通式如下之碳酸衍生物



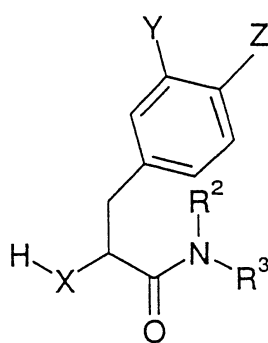
其中A係如申請專利範圍第1項中之定義，且G表示離核性基團，其附帶條件是X表示NH基團，或

(ii) 與通式如下之碳酸衍生物



其中A表示氧原子，且G表示離核性基團，其可為相同或不同，其附帶條件是X表示氧原子，

及與通式如下之化合物反應

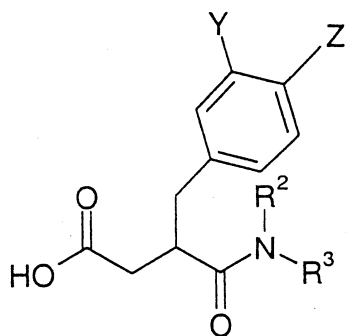


(V)

其中X表示氧原子或-NH基團，且Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是 $R^2$ 與 $R^3$ 未含有任何自由態羧酸，任何其他自由態一級或二級脂族胺官能基，或任何其他自由態羰基官能基，或

(b) 為製備通式(I)化合物，其中X表示亞甲基，且 $R^1$ 至 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是沒有任何自由態羧酸及/或其他自由態一級或二級脂族胺官能基存在：

使通式如下之羧酸



(VI)

其中Y、Z、 $R^2$ 及 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，偶合至通式如下之六氫吡啶

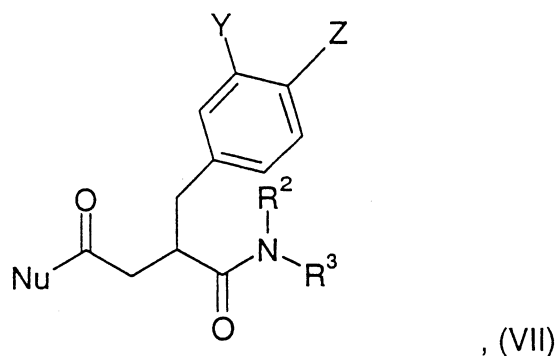


(III)

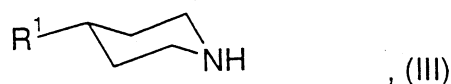
其中 $R^1$ 係如申請專利範圍第1項中之定義，或

(c) 為製備通式(I)化合物，其中X表示亞甲基，且 $R^2$ 與 $R^3$ 均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是，沒有任何自由態一級或二級胺存在：

使通式如下之化合物



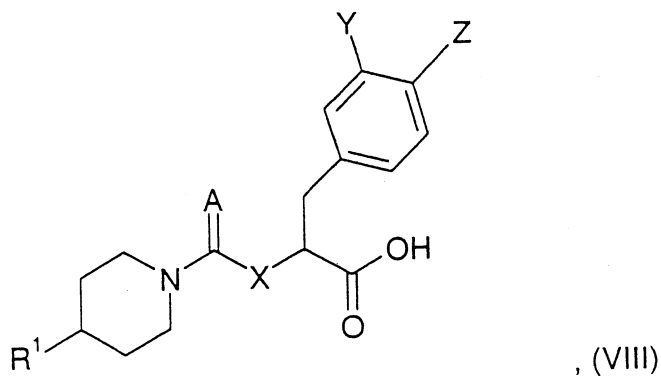
其中Y、Z、 $R^2$ 、 $R^3$ 及W均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是， $R^2$ 與 $R^3$ 未含有任何自由態一級或二級胺，且Nu表示脫離基，  
與通式如下之六氫吡啶偶合



其中 $R^1$ 係如申請專利範圍第1項中之定義，或

(d) 為製備通式(I)化合物，其中所有基團均如申請專利範圍第1項中之定義：

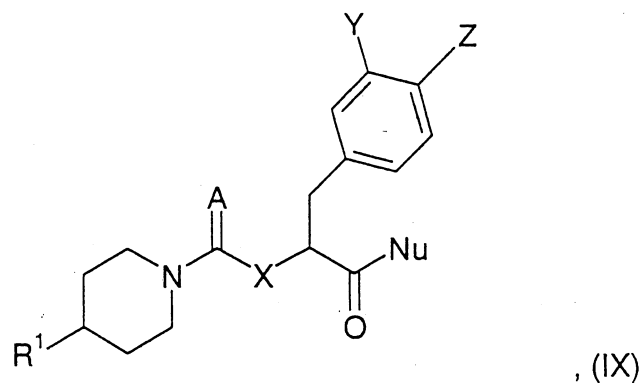
使通式如下之羧酸



其中所有基團均如申請專利範圍第1項中之定義，與通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺偶合，其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是，沒有任何自由態羧酸及 / 或其他自由態一級或二級脂族胺官能基存在，或

(e) 為製備通式 (I) 化合物，其中  $\text{R}^1$  係如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是，沒有任何自由態一級或二級胺存在：

使通式如下之化合物



其中所有基團均如申請專利範圍第1項中之定義，且 Nu 表示脫離基，

與通式  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  胺偶合，其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  均如申請專利範圍第1項中之定義，其附帶條件是，沒有任何自由態羧酸及 / 或其他自由態一級或二級脂族胺官能基存在，且

若必要則使上述反應中所使用之任何保護基再一次分裂，及 / 或

使如此獲得之化合物中所使用之任何先質官能基轉化，及 / 或

若需要則使如此獲得之通式 (I) 化合物解析成立體異構物

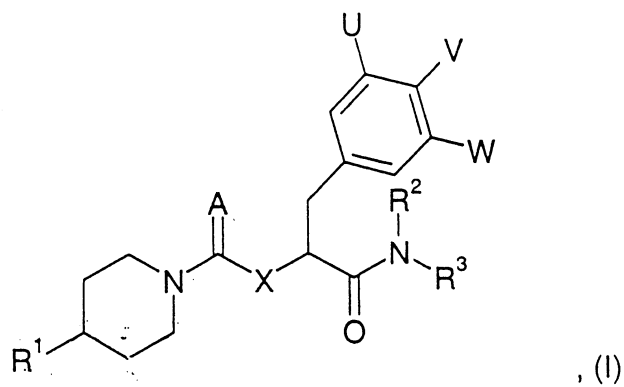
，及 / 或

使如此獲得之通式(I)化合物轉化成其鹽，特別是關於醫藥用途，成為其生理學上可接受之鹽。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

本發明係關於通式如下之 CGRP 拮抗劑

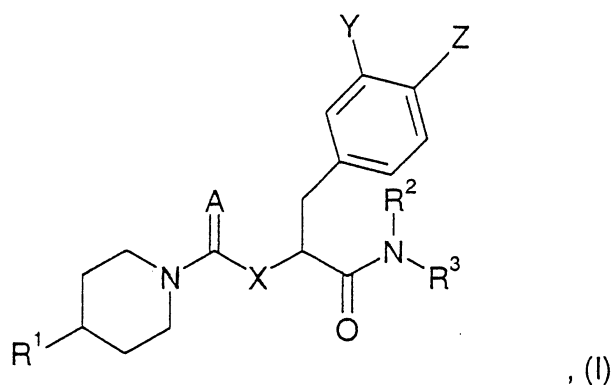


1a

**SELECTED CGRP ANTAGONISTS, PROCESSES FOR PREPARING THEM  
 AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

WO 98/11128 discloses modified aminoacids possessing CGRP antagonistic properties and being thus suitable for treatment of migraine and cluster headaches and other CGRP-related indications. Related compounds are disclosed in WO 00/55154, WO 01/32648, WO 01/32649, and WO 01/49676. Furthermore, in WO 01/10425 is disclosed that CGRP antagonists can be used also for treatment and prevention of hot flushes in post menopausal women.

The present invention relates to CGRP antagonists of general formula



the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures thereof and the salts thereof as well as the hydrates of the salts, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, pharmaceutical compositions containing these compounds, the use thereof and processes for the preparation thereof.

In the above general formula (I) in a first embodiment

A denotes an oxygen or sulphur atom, a phenylsulphonylimino or cyanoimino group,

X denotes an oxygen or sulphur atom, an imino group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group or a methylene group optionally substituted by a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

Y and Z independently of one another each denote a straight-chain or branched C<sub>1-6</sub>-alkyl group wherein each methylene group may be substituted by up to 2 fluorine atoms and each methyl group may be substituted by up to