

公告本

409129

申請日期	84.05.11.
案 號	84104681
類 別	5/08, 5/10, 7/02, 7/04, A61K 38/06, 38/08

A4
C4Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

409129

一、發明 名稱	中 文	因子Xa抑制劑
	英 文	FACTOR Xa INHIBITORS
二、發明 人	姓 名	1. 帕維爾·沙法 2. 艾倫納·史提倫多瓦 3. 彼得·史卓普 4. 法哈德·艾爾-歐貝第 5. 麥可·雷保 6. 詹士·A·歐斯特雷姆
	國 籍	1. 2. 3. 5. 捷克 4. 伊拉克 6. 美國
	住、居所	1. 美國亞利桑納州土森市北拉里塞夫路#6205 10700號 2. 美國亞利桑納州土森市北拉里塞夫路#6205 10700號 3. 美國亞利桑納州土森市北拉里塞夫路#9201 10700號 4. 美國亞利桑納州土森市法溫普拉姆路548號 5. 美國亞利桑納州土森市格蘭維爾肯永路1246011號 6. 美國亞利桑納州土森市東谷拉維斯塔路1202號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商色雷泰德公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國亞利桑納州土森市東哈雷大道1580號
	代 表 人 姓 名	柯林·達頓

裝

訂

線

409129

(由本局填寫)

承辦人代碼：	
大類：	
I.P.C分類：	

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：83.4.26 案號：08/233,054' ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明領域

本發明大體上是有關血液凝固蛋白質之抑制作用，且更特別地是有關血液凝固酵素Xa因子之特異性抑制劑。

發明背景

形成血液凝塊之能力是生存必要的。然而在某些疾病狀態中，在循環系內形成血塊本身是死亡率之根源。因此有時則極希望預防血塊形成。然而，並不希望完全抑制凝血系統，因要確保威脅生命之出血。

爲了減少血塊在管腔內形成，精藝者致力於發展凝血酶原酶或Xa因子之有效抑制劑，其納入凝血酶原酶複合物中，在此可於凝塊形成中活化凝血酶。

適當濃度之Xa因子抑制劑可增加啓動凝血所需之凝血酶原酶形成劑之水平，但一旦得到凝血酶閾值濃度將不會不當地延長凝血過程。然而，姑不論此抑制劑希求之長期認知，目前在臨床使用上尚無有效且特異的Xa因子抑制劑。

在許多臨床應用上，對於抗凝血治療有極大需求。目前可運用的藥物在許多特異的臨床應用上並不令人滿意。例如，進行總髖部復位的病人中有幾乎50%會發展出深靜脈血栓(DVT)。目前許可的治療法包括固定劑量之低分子量肝素(LMWH)及可變劑量之肝素。即使以這些藥物療程，病人中有10%至20%會發展成DVT，5%至10%發展出流血併發症。

需要更好的抗凝血劑的另一臨床狀況是有關進行照像冠

五、發明說明(2)

狀血管造形術者及有心肌梗塞危險性或罹患新月形咽峽炎者。目前傳統可接受之療法包括投予肝素及阿司匹靈，此和療程24小時內6%至8%突然的血管閉鎖率有關。由於使用肝素而需輸血療法的流血併發症比例也約有7%。再者，即使延緩閉鎖十分顯著，在療程結束後投予肝素也是毫無價值，且可能有害。

最被廣泛使用的凝血抑制劑為肝素及相關之硫酸化多醣，LMWH及硫酸肝素。這些分子經由促進凝血過程中天然調控子，抗-凝血酶III，與凝血酶及Xa因子之結合而展現其抗凝塊作用。肝素的抑制活性主要是針對凝血酶，其失去活性之速率較Xa因子約快100倍。硫酸肝素及LMWH雖和肝素有關，但和凝血酶抑制劑比較下，多少是較強力的Xa因子抑制劑，於試管內之差異是適度的(3-30倍)，且活體內之作用是不足道的。水蛭素及類水蛭素(hirulog)是目前臨床嚐試上二個額外的凝血酶-特異的抗凝血劑。然而，這些抗凝血劑可抑制血酶，也與流血併發症有關。

在狒狒及狗身上之臨證前研究已顯示，Xa因子特異的抑制劑可避免凝塊形成，但不會產生以直接凝血酶抑制劑作用所見之流血副作用。此Xa因子抑制劑包括有如：2,7-雙(4-脒基伸苳基)-環庚酮及N α -甲苯磺醯基甘胺醯基-3-脒基苳基丙胺酸甲酯("TENSTOP")，其有效的抑制濃度(K_i)約分別為20nM及800nM。(+)-(2S)-2-(4-((3S)-1-乙醯亞胺醯基-3-吡咯啉基}氧基)苳基)-3-(7-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

脒基-2-萘基)丙酸也是Xa因子抑制劑一類型的代表(Katakura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 197: 965-972 (1993))。然而目前為止這些化合物尚未在臨床上發展。

Xa因子特異的蛋白質抑制劑也已鑑定且包括有如抗滯素(antistasin)("ATS")及扁蝨抗凝血肽("TAP")。ATS分離自水蛭，南美水蛭(*Haementerin officinalis*)，含有119個胺基酸且對Xa因子之 K_i 值為0.05nM。TAP，分離自扁蝨，毛白鈍緣蜱(*Ornithodoros moubata*)，含有60個胺基酸，且對Xa因子之 K_i 值為約0.5nM。

重組產製之ATS及TAP之效力，已於許多動物模式系統中檢視過了。和其他抗凝血劑比較下，此二種抑制劑可減低流血時間，且在深靜脈血栓之由促凝血酶原激酶誘生之連接的頸靜脈模式中可預防凝血。在此模式中達到的結果，和利用目前首選藥物，肝素，所得之結果互相有關。

皮下ATS，頃發現也是瀰漫性管腔內凝血(DIC)由促凝血酶原激酶誘生模式中有效之療法。TAP可有效地預防"高切力"之動脈血栓及"減少的血流"，此是由於在造成經活化之部份促凝血酶原激酶時間(aPTT)臨床上可接受之延長水平下由手術安置一個聚酯("DACRON")之植入物所造成的，即少於約2倍之延長。比較下，標準的肝素即使在造成aPTT 5倍增加之劑量下，也不會預防血栓及植入物內減少之血流。aPTT是凝血作用臨床上之分析法，其對凝血酶抑制劑特別敏感。

ATS及TAP在臨床上尚未發展出來。此二種抑制劑的主

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

要缺點在於投予所需之重覆劑量時，會造成中和抗體之產生，因此限制其潛在之臨床用途。然而，TAP及ATS因分子大小因此不可能口服，進一步局限因此作用物而受惠之病人數目。

Xa因子特異的抑制劑在醫學實務上有實質之實行價值。特言之，Xa因子抑制劑在其中目前首選之藥－肝素及相關之硫酸化多醣無效或僅最低限有效之狀況下是有效的。因此，在此需有一種低分子量的Xa因子特異凝血抑制劑，其是有效的，但不會造成不佳之副作用。本發明滿足此需求，並提供相關之優點。

發明要點

本發明提出可特異抑制Xa因子活性之化合物。本發明化合物具有結構 $X_1-Y-I-R-X_2$ ，其中 X_1 是氫(H)，鹼基，烷基或芳基烷基1或一個以上的胺基酸，且 X_2 是經修飾的C-末端基團，一個以上的羧基保護基(見下文)，一個以上的胺基酸或其他取代基，且Y、I及R分別是指胺基酸酪胺酸，異白胺酸及精胺酸，及擬肽或有機結構，具有分別如酪胺酸，異白胺酸及精胺酸之相同功能活性。此外，本發明化合物具有結構 $A1-A2-(A3)_m-B$ ，如此中定義。

本發明化合物可為線型或環狀，介於約2及43個殘基長度，且在N-末端或C-末端或二者上有修飾。此化合物呈現Xa因子活性特異之抑制作用，具 $K_i \leq 100 \mu M$ ，較好 $K_i \leq 2 nM$ ，且實質上不會抑制凝血聯級中其他蛋白酶之活性。此化合物之特異實例包括：Ar-Tyr-Ile-Arg-Leu-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

Ala-NH₂ ; Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-(iBu)Tyr-Lie-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)O(CH₃) ; Ac-Tyr-{Ψ(CH₂NH)}-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ (其中"Ψ"表示假肽鍵，其如可為一種還原鍵，以"(CH₂NH)"表示；偽肽鍵以"Ψ"示出，框在括號內，"{Ψ}") ; Ac-Tyr-Ile-Arg-NH-CH₂(4-吡啶基) ; Ac-Tyr-Ile-{Ψ(CH₂NH)}-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-Tyr-Chg-Arg(NO₂)-{Ψ(CH₂NH)}-Leu-NH₂ ; Ac-Tyr-Ile-Arg-{Ψ(COCH₂)}-Gly-Pro-NH₂ ; Ac-Tyr-Ile-Dab(N⁺-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂ ; Ar-Tyr-Ile-PalMe(3)-NH₂ ; Tyr-Ile-Arg-NH₂ ; (D)-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly(3-胍基丙基)Gly-NH₂ ; 環(Gly-Tyr-Ile-Arg-Gly) ; Tfa-(iBu)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ; 及藥學上可接受之鹽類及C-末端衍生物，如其鹽胺，酯，醇及醛(也見表5)。也提出可特異抑制Xa因子活性，及於個體中抑制凝血之方法。以及提出偵測Xa因子水平或活性之方法。

附圖說明

圖1是圖示凝血聯級。

圖2示出本發明化合物之結構。

圖3示出製備本發明某些化合物之合成流程。

詳細說明

血液凝固是一個複雜的過程，其中涉及酵素活化作用反應逐漸擴大系列，其中血漿酶原為有限之蛋白水解作用依

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

序活化。就機制而言，凝血聯級可分成內在及外在路徑，其集中在X因子活化作用上，接下來經由單一共同路徑產生凝血酶(見圖1)。

目前的證據推想，內在路徑在血纖維蛋白形成之維持及生長上扮演重要角色，而外在路徑在凝血之最初階段中具有關鍵性。可被廣泛接受的是凝血是由形成組織因子，VIIa因子複合物而被物理性啟動。一旦形成後，此複合物由活化IX及X因子而可快速地啟動凝血。之後，新形成之Xa因子與Va因子及磷脂形成一對一複合物，以形成凝血酶原酶複合物，其則負責將可溶性纖維蛋白酶原轉化成不溶性纖維蛋白。隨著時間演進，VIIa因子/組織因子複合物之活性(外在路徑)可被Kunitz-型蛋白酶抑制劑蛋白質，TFPI，所遏上，其當與Xa因子複合時可直接抑制VIIa因子/組織因子之蛋白水解活性。為了維持經抑制之外在系統存在下之凝血過程，額外的Xa因子可經由凝血酶調升之內在路徑活性而產生。因此，凝血酶扮演一個雙重的自體催化角色，調介其本身之產製及將血纖維蛋白轉化成血纖維蛋白。

凝血酶產生之自體催化本質，是對抗無法控制之流血之重要的安全手段，其可在存在有閾值水平之凝血酶原酶下確保凝血進行至完全，以達成出血之結束。因此最希望發展出抑制凝血而不會直接抑制凝血酶之作用物。

本發明提出YIR肽，其為可抑制Xa因子活性之化合物，但不會實質地抑制凝血路徑中其他蛋白酶之活性。如此中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

所用的，"化合物"或"YIR肽"係指非自然生成之 Tyr-Ile-Arg(YIR)肽，及其同系物及擬似物，其可抑制 Xa 因子活性。YIR 序列本身在此是指"YIR 特徵"，且由酪胺酸 - 異白胺酸 - 精胺酸三肽或其官能同等物所組成，如 pAph-Chg-PalMe(3)，pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ 及 pAph-Chg-AMP(4)(見表 1 之縮寫)。本發明化合物含有至少一個 YIR 特徵或其官能同等物，且可特異地抑制 Xa 因子活性，為方便起見，所謂"化合物"及"YIR 肽"此中廣泛指本發明之肽，包括功能同等物，如肽同系物、肽擬物及合成的有機化合物。本發明 YIR 肽之功能同等物，其部份特徵可為具有如此中揭示之結構，且對抑制 Xa 因子活性而言具 $K_i \leq 100 \mu\text{M}$ (見實例 XXXVII)。

本發明 YIR 肽之肽同系物包括如：含有非自然生成胺基酸或經化學修飾胺基酸之肽，限制條件為化合物保有 Xa 因子之抑制活性(見如表 2)。類似地，肽擬物為非胺基酸之化學結構，其模倣本發明 YIR 肽之結構並保有 Xa 因子抑制劑活性。此擬物之特徵大體上在於可呈現相似的物理特性，如大小、電荷或疏水性，此以正常 YIR 肽對應部份中所見之適當空間方向呈現。肽擬物的特異實例是一種化合物，其中介於一個以上胺基酸間之醯胺鍵，為碳 - 碳鍵或其他技藝上熟知之鍵所取代(如見，Sawyer，於 Peptide Based Drug Design，pp 387-422(Acs, Washington DC 1995)，其已列為本案參考)。因此，本發明進一步提出具有結構 A1-A2-(A3)_m-B 之 Xa 因子抑制性化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

其中 m 是 0 或 1，如此中所揭示的(見下文)。此肽之實例，其可為擬似化合物，示於此。

如此中所用的，"胺基酸"以其最廣泛意義應用，表示 20 種自然生成之胺基酸，其轉譯自遺傳密碼並含蛋白質之構築體，除非另有所示包括 L-胺基酸及 D-胺基酸，以及化學修飾之胺基酸，如胺基酸同系物，自然生成但通常不納入蛋白質之胺基酸，如正白胺酸，及具有技藝已知特性且為胺基酸特徵之化學合成之化合物。如苯丙胺酸或脯胺酸之同系物或擬似物，其有如天然 Phe 或 Pro 般相同的肽化合物構型限制，也包括在"胺基酸"之定義中，且為精藝者已知的。此種同系物及擬似物在此稱之為胺基酸之"功能同等物"。胺基酸及胺基酸同系物之其他實例，列於 Roberts and Vellaccio (The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Eds, Gross and Meienhofer, vol. 5, P. 341, Academic Press, Inc., N. Y. 1983, 其已列為本案參考)。胺基酸之縮寫，胺基酸及擬似物之結構列於表 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

表 1

本說明書中所用之縮寫

化 合 物	縮 寫 #1	縮 寫 #2*
乙醯基	Ac	
丙胺酸	Ala	A
3-(2-噻唑基)-L-丙胺酸	Tza	
甲脒	AMDN	
偕胺肟(C(NH ₂)=N-OH)	(CNOH.NH ₂)	
(N-甲基吡啶)甲基	AMP	
(4-(N-甲基吡啶))甲基	AMP(4)	
1-(N-甲基吡啶)乙-1-基	AEMP	
1-(4-(N-甲基吡啶))		
乙-1-基	AEMP(4)	
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
苄醯基	Bz	
2-苄並呋喃羧基	Bzf	
苄基	Bzl	
苄氧羰基	cbz	
5-苄並咪唑羧基	5-Bzim	
第三丁氧羰基	Boc	
苄並三唑-1-基氧基-參		
(二甲胺基)六氟磷酸鎂	Bop	
β-丙胺酸	β Ala	
β-纈胺酸	β Val	
β-(2-吡啶基)-丙胺酸	Pal(2)	
β-(3-吡啶基)-丙胺酸	Pal(3)	
β-(4-吡啶基)-丙胺酸	Pal(4)	
β-(3-N-甲基吡啶)丙胺酸	PalMe(3)	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

溴-參-吡咯啉基六氟磷酸鎂

第三，丁基

第三，丁基氧羰基

咖啡酸

羧基二咪唑

半胱胺酸

5-氯吡啶-2-羧基

環己基

環己基丙胺酸

環己基甘胺酸

2,4-二胺基丁酸

Dab-衍生之二甲銻

2,3-二胺基丙酸

Dap-衍生之二甲銻

3,5-二硝基酪胺酸

3,5-二碘酪胺酸

3,5-二溴酪胺酸

N,N-二異丁基羧醯胺

N,N-二異丙基羧醯胺

4-N,N-二甲胺基吡啶

9-芴基甲氧羰基

5-氯吡啶-2-羧基

甲醯基

穀胺醯胺

穀胺酸

 γ -羧基穀胺酸

甘胺酸

組胺酸

高精胺酸

5-羧基吡啶-2-羧基

N-羧基苯並三唑

3-羧基脯胺酸

PyBroP

tBu, But

Boc

Coff

CDI

Cys

CICA

Chx

Cha

Chg

Dab

Dab(N^r-C₃H₇N)

Dap

Dap(N ^{β} -C₃H₇N)Tyr(3,5-NO₂)

Tyr(3,5-I)

Tyr(3,5-Br)

DIBA

DIPA

DMAP

Fmoc

FICA

For

Gln

Glu

Gla

Gly

His

hArg

5-Hic

HOBt

Hyp

C

Y(3,5-NO₂)

Y(3,5-I)

Y(3,5-Br)

Q

E

G

H

hR

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

亞胺基二醋酸	Ida	
5-胺基吡啶-2-羧基	5AM2IN	
5-硝基吡啶-2-羧基	5NOINDC	
DL-吡啶啉-2-羧基	2INCA	
異丁基	iBu	
異白胺酸	Ile	I
異菸鹼酸	Isn	
N-甲基異菸鹼酸	IsnMe	
異哌啶酸	Ina	
異丙醇	iProH	
1-異噻啉羧基	1-Iqc	
3-異噻啉羧基	3-Iqc	
白胺酸	Leu	L
第三白胺酸	Tle	
賴胺酸	Lys	K
巰基- β, β -環戊甲基-		
丙酸	Mpp	
巰基乙酸	Mpa	
巰基丙酸	Mpr	
甲醇	MeOH	
甲硫胺酸	Met	M
4-嗎福啉羧基鹽胺	MORA	
N-甲基嗎福啉	NMM	
1-萘基丙胺酸	Nal(1)	
2-萘基丙胺酸	Nal(2)	
菸鹼酸	Nic	
哌啶酸	Npa	
N-甲基菸鹼酸	NicMe	
正精胺酸	nArg	nR
正白胺酸	Nle	nL
正纈胺酸	Nva	nV
鳥胺酸	Orn	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

鳥胺酸衍生之二甲銻

苯基

苯丙胺酸

對位-胍基苯丙胺酸

對位-胺基苯丙胺酸

對位-氯苯丙胺酸

對位-氟苯丙胺酸

對位-硝基苯丙胺酸

對位-羥基苯基甘胺酸

對位-甲苯磺醯基

2,2,5,7,8-五甲基

色滿-6-磺醯基

間位-脒基苯丙胺酸

對位-脒基苯丙胺酸

苯基甘胺酸

苯基丙二酸

六氫吡啶基

1-六氫吡啶羧基醯胺

1-哌啶酸

脯胺酸

2-吡咩羧基

2-噻啉羧基

4-噻啉羧基

肉胺酸

S-第三丁基

SCAL連接子連結至"TENTAGEL"

絲胺酸

四氫異噻啉-3-羧基

蘇胺酸

三氟乙醯基

色胺酸

酪胺酸

Om(N^δ-C₃H₇N)

Ph

Phe

Phe(Gua)

Phe(NH₂)

Phe(Cl)

Phe(F)

Phe(NO₂)

Pgl(OH)

Tos

Pmc

mAph

pAph

Pgl

Pma

PIP

PIPA

Pip

Pro

Pza

2-Qca

4-Qca

Sar

SBut

SCAL-TG

Ser

Tic

Thr

Tfa

Trp

Tyr

F

F(pGua)

F(pNH₂)

F(pCl)

F(pF)

F(pNO₂)

P

S

T

W

Y

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (13)

3-磷酸胺酸

Tyr(3-I)

Y(3-I)

O-甲基酪胺酸

Tyr(Me)

Y(Me)

纈胺酸

Val

V

*D構型之胺基酸可以D一字首利用三字碼表示(如D-Ala, D-Cys, D-Asp, D-Trp),或以小寫字母利用一字碼表示(分別為a, c, d, w)。

如此中所用的,"Xa因子活性"指Xa因子本身或已知為凝血酶原酶複合物亞單位組合時,可催化凝血酶原轉化成凝血酶之能力。當用於參照Xa因子活性時,"抑制作用"包括Xa因子活性直接及間接之抑制作用。Xa因子活性之直接抑制作用,可由本發明之YIR肽與Xa因子或凝血酶原酶結合,以避免凝血酶原結合至凝血酶原酶複合物活性位置而完成。Xa因子活性之間接抑制作用,可由本發明化合物結合至可溶性Xa因子,以預防其組合成凝血酶原酶複合物而完成。

如此中所用的,"特異地"一詞於參照2Xa因子活性抑制作用時表示YIR肽可抑制Xa因子活性,但不會實質地抑制其他特異蛋白酶之活性,包括血纖維蛋白溶酶及凝血酶(利用相同的抑制劑濃度)。此種蛋白酶可涉及於血液凝結及血纖維溶解聯級中(見表2,也見實例XXVII)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (14)

表 2

所選定化合物拮抗五種酵素之抑制活性

 $K_i (\mu M)$

化合物	Xa	凝血酶	血纖維 蛋白酶	胰蛋白酶	彈性 蛋白酶
Ac-Y-I-R-L-A-					
A-F-T	1.5	100	NT	>200*	>100
Ar-Y-I-R-L-P	0.5	>200	>200	>200	>100
y-I-R-L-P	0.2	>200	>200	>200	>100
Ac-(iBu)Y-I-					
R-L-P	0.04	25	>200	NT	>100
"TENSTOP"	2	2	>200	NT	>200

* 顯示在受試化合物最高濃度下無顯著之酵素活性抑制作用。

示於表2之結果表示，本發明的YIR肽可充作Xa因子之抑制劑，但不會實質地抑制其他絲胺酸蛋白酶之活性，如凝血酶或血纖維蛋白，其係涉及於血液凝固及纖維蛋白水解過程中。

如此中所用的"取代基"係指各種化學基團中任一者，其替代在肽骨架或肽側鏈上、肽同系物。此中揭示之擬似物或有機化合物上。取代基可包括精藝者已知之各種不同部份中任一者(如見，Giannis and Kolter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32: 1244-1267(1993)，其已列為本案參考，可說明取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

代基取代的許多實例揭示於此，包括如， pNH_2 取代基取代在苯丙胺酸上以得F(pNH_2)，及鹵取代在酪胺酸中以得如Y(3-I)或Y(3,5-I)。此外，取代基可為如雜原子，如氮(N；見如Pal)，氧(O；見如O-甲基酪胺酸)或硫(S；見如Tyr(SO_3H))，其可為取代基所取代。因此，含有N-，S-或O-部份，如 $-SO_3H$ 可視為如此中定義之"取代基"。再者，取代基可為胺基保護基或羧基保護基。

如此中所用的"烷基"以其最廣泛定義使用，表示飽和的或不飽和的，約1至13個碳原子之線型、分支或環狀鏈。因此，"烷基"包括如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、第二-丁基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、正-戊基及正-己基、伸烷基、碳原子之環狀鏈如環己基及環戊基，以及線型或分支鏈之組合，及碳原子之環狀鏈，如甲基-環己基或環丙基-亞甲基。此外，應可確認，如此中定義之烷基可為取代基所取代。類似地，"鹽基"以其最廣泛意義使用，表示飽和的或不飽和的約1至約13個碳原子之線型，分支或環狀鏈，其含有一個羧基。因此，"鹽基"包括如甲鹽基、乙鹽基、苜鹽等。

"芳基"一詞指含有5至13個碳原子及至少一個具共軛 π 電子系統之"環"之芳族基團。芳基包括如雜環芳基、二芳基、及其同系物及衍生物，其全視所需地可為一個以上的取代基所取代。"芳烷基"指如上定義之烷基為芳基所取代。適合的芳烷基包括苜基，吡啶甲基及其他，其均可視所需地被取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (16)

"雜烷基"、"雜芳基烷基"及"雜芳基"也應用於此，且分別指烷基、芳烷基及芳基，其為一個以上如N、O或S原子之雜原子所取代。此外，"雜環"在此參照環狀烷基或芳基使用，其可為一個以上的雜原子所取代。雜烷基、雜芳烷基、雜芳基及雜環之許多實例，揭示於表1及表3，或為技藝中已知的。

本發明的肽可分別利用胺基保護基或羧基保護基在N-末端或C-末端修飾。許多此種變化揭示於此(如見表3)。肽或肽同系物之N-末端可予以化學修飾，如此N-末端胺基可為如乙醯、環戊羧基、異噻啉基羧基、呋喃甲醯基、甲苯磺醯基、吡啶羧基或其他此種基團，其可為上述之取代基所取代。N-末端胺基也可被取代，如為逆的醯胺鍵所取代。應可確認，此中所用的"胺基"廣泛地指任何自由態胺基，包括出現在肽上之一級、二級或三級胺基。比較下，"N-末端"指以傳統方式書寫出現在肽上的第一個胺基酸之 α -胺基。

本發明之肽，其N-末端可連接一個胺基保護基而予以保護之。"胺基保護基"廣泛應用於此，指可與自由態胺基反應之化學基團，包括如出現在本發明肽N-末端上之 α -胺基。經由與其反應，胺基保護基可保護另外的反應性胺基，以拮抗可能在合成過程中發生之不欲求之反應，或由於最終化合物之肽外酶活性所致之不欲求之反應。胺基之修飾作用也可提供額外的優點，包括如增加化合物之溶解度或活性。各種胺基保護基揭示於此(見表3)，或是技藝中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (17)

已知的，包括如鹽基，如乙鹽基、吡啶甲鹽基、第三丁基乙鹽基、第三丁氧羰基、苄氧羰基、苄鹽基，包括如苄肼，如2-芳基-2-O-苄肼(見實例XVI)，以及胺基鹽基殘基，其本身可為胺基保護基所修飾。其他的胺基保護基述於如 The Peptides, eds. Gross and Meienhofer, Vol. 3 (Academic Press, Inc., N.Y.1981)；及 Greene and Wuts, in Protective Groups in Organic Synthesis 2d ed., pages 309-405 (John Wiley & Sons, New York(1991)，其已列為此中參考。本發明肽或肽同系物N-末端胺基的任一此種修飾作用下之產物，在此指"N-末端衍生物"。

類似地，羧基如存在於肽C-末端之羧基可利用羧基保護基予以化學修飾。所謂"羧基"及"C-末端"此中使用的方方式和如上定義的"胺基"及"N-末端"符合。羧基如出現在肽C-末端者，可予以修飾即將C-末端羧基還原成醇或醛，或形成口服酯，或以取代基取代在羧基上，如噻唑基、環己基或其他基團。口服酯是技藝中熟知的，且包括如：烷氧甲基如甲氧甲基、乙氧甲基、異丙氧甲基及其他； α -(C₁-C₄)烷氧乙基，如甲氧乙基、乙氧乙基、丙氧乙基、異丙氧乙基等；2-酮基-1,3-二噁茂-4-基甲基，如5-甲基-2-酮基-1,3-二噁茂-4-基甲基，5-苯基-2-酮基-1,3-二噁茂-4-基甲基等；C₁-C₃烷硫甲基，如甲基硫甲基、乙基硫甲基、異丙基硫甲基等；鹽氧甲基、如三甲基乙鹽基氧甲基， α -乙鹽氧甲基等；乙氧羰基-1-甲基； α -鹽氧基- α -取代之甲基，如 α -乙鹽氧乙基，3-酞基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明(18)

5,6-二甲基酞基，1-(C₁-C₄烷氧羰氧基)乙-1-基，如1-(乙氧羰氧基)乙-1-基；及1-(C₁-C₄烷基胺羰氧基)乙-1-基，如1-(甲胺基羰氧基)乙-1-基。

本發明的肽可連接至羧基保護基而修飾之。羧基保護基是技藝中熟知的，且經由與肽之結合可保護羧基拮抗不佳之副反應(如見，Greens and Wuts，上文，P224-276(1991)，其已列為本案參考)。精藝者可確認如上述的此種修飾，在肽N-末端胺基或C-末端羧基上達成，可在任何反應性胺基或羧基上類似地達成，後者如出現在本發明肽之胺基酸或胺基酸同系物之側鏈上。進行此修飾作用之方法揭示於此，或是技藝中已知的。

本發明提出可特異抑制Xa因子活性之化合物。本發明化合物具有通式結構X₁-YIR-X₂，或其功能同等物，其中X₁是H，鹼基、烷基、芳烷基，或一種以上的胺基酸，且X₂是經修飾之C-末端基，一個以上的羧基保護基，或一種以上的胺基酸或其他取代基，如胺基保護基。本發明化合物可充作抗凝血劑，以治療各種臨床狀況。本發明化合物也可應用於各種實驗室過程中，以預防血樣之凝固。

本發明也提出可特異抑制Xa因子活性之化合物，具有通式A1-A2-(A3)_m-B，其中m是0或1，且A1是R₁-R₂-R₃，A2是R₄-R₅-R₆，且A3是R₇-R₈-R₉；其中R₁是選自下列基團，包括：1至20個胺基酸；

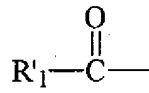
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

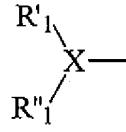
訂

像

五、發明說明 (19)



及



;

X是選自下列包括：N、CH及NC(O)，且R'₁及R''₁獨立選自下列包括：H、烷基、鹽基、芳基、芳烷基及胺基保護基，且其中R'₁可為取代基所取代；R₂是-CR₉₉R₁₀₀-，其中R₉₉及R₁₀₀獨立產自下列包括H；烷基、芳烷基、雜芳烷基及雜芳基，且其中R₉₉及R₁₀₀獨立地為取代基所取代；R₃是選自下列，包括-C(O)-，-CH₂-，-CHR₉₉-C(O)-及-C(O)-NR₃₅-CH₂-C(O)-，其中R₃₅是橋接基團-C(O)-CR₅₅-之CHR₅₅基團；R₄選自下列包括-CH₂-及-NR₅₀-，其中R₅₀選自下列包括：H、烷基、芳烷基及雜環；R₅是>CR₂₀₁R₂₀₂，其中R₂₀₁及R₂₀₂獨立選自下列包括：H、烷基，芳基及芳烷基，且其中R₂₀₁及R₂₀₂獨立地為取代基所取代；R₆是選自下列包括-C(O)-，-CH₂-及-CHR₉₉-C(O)-；R₇選自下列包括：-CH₂-及-NR₅₁-，其中R₅₁是H，烷基，芳烷基，雜烷基及雜芳烷基，且這些部份任一者可為選自下列之取代基所取代，包括：Q及-(CH₂)_n-Q，其中n是1至5，且其中Q選自下列包括：胺基，脒基，咪唑及胍基，其可為取代基所取代，及藥學上可接受鹽之單、二、三或四烷基銨，其異鹽脲或異硫鹽脲；R₈是-CR₂₁₀R₂₁₁-，其中R₂₁₀及R₂₁₁獨立選自下列包括：H，烷基，芳烷基及雜環，及這些部份任一者為選自下列之取代基所取代，包括Q及-(CH₂)_n-Q，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

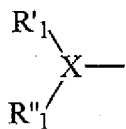
裝

訂

線

五、發明說明(20)

其中n是1至5，且其中Q選自下列包括胺基、脒基、咪唑及胍基，其可為取代基所取代，及藥學上可接受鹽之單、二、三或四烷基銨，其異鹽脲或異硫鹽脲； R_9 選自下列包括： $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ 及 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；且其中當m是1，B選自下列包括1至20個胺基酸， $-NHR_{52}$ ， $-NR_{60}R_{61}$ ， $-OR_{70}$ 及 $-CHR_{60}R_{61}$ ，其中 R_{52} 選自下列包括：H，烷基，芳烷基，雜芳烷基及雜芳基；其中 R_{60} 及 R_{61} 獨立選自下列包括：H，烷基，芳烷基，芳基，雜芳烷基及雜芳基，且其中 R_{70} 選自下列包括：H，鹽基、烷基、芳烷基及雜芳烷基，且其中當m是0，B選自下列包括1至20個胺基酸， $-OR_{70}$ ， $-NHR_{52}$ 及 $-NR_{60}R_{61}$ ，其可以鹽胺鍵或酯鍵結合至 R_6 ；其中乃可為取代基所取代，限制條件為當 R_3 是 $-CH_2-$ ，或 $-CHR_{99}-C(O)-$ ， R_4 是 NR_{50} ；當 R_4 是 $-CH_2-$ ， R_3 是 $-C(O)-$ 或 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；當 R_4 是 $-CH_2-$ ， R_3 是 $-C(O)-$ ，或 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；當 R_6 是 $-CH_2-$ ， R_7 是 $-NHR_{51}-$ ；當 R_7 是 CH_2 ， R_6 是 $-C(O)-$ 或 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；當 R_4 是 $-NR_{50}-$ 且 R_1 是



R_{50} 及 R'_1 一起形成具化式： $-C(O)-CHR_{55}-$ 之橋接基團，其中 CHR_{55} 代表 R_{50} ，且羰基代表 R'_1 ，且 R''_1 及 R_{55} 獨立地為H、 C_1-C_6 烷基或芳烷基；且當 R_3 是 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ ，則 R_4 是 $-NR_{50}-$ ， R_1 是

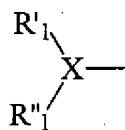
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

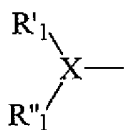
像

五、發明說明(21)



R_{35} 及 R'_1 一起形成具化式： $-C(O)CHR_{55}-$ 之橋接基團，其中 $C(O)$ 代表 R'_1 且 CHR_{55} 代表 R_{35} ； R''_1 及 R_{55} 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基(見如圖 2)。

本發明化合物可含有由 R_1 、 R_2 、 R_3 及若欲求之 R_4 所形成之環狀 N-末端。此化合物可為如上述之 A1-A2-(A3)_m-B 結構所界定，其中 R_4 是 $-NR_{50}-$ ， R_1 是



R_{50} 及 R'_1 一起形成化式 $-C(O)-CHR_{55}$ 之橋接基團，其中 R_{55} 是 H； R_1 是 H 或甲基； R_{99} 及 R_{100} 獨立選自下列包括：H、芳烷基、烷基及雜烷基或 1 至 3 個碳原子，且其中 R_{99} 及 R_{100} 可進一步連接成一部份，選自下列包括：苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、萘基、硫萘基、吡啶基或飽和的烷基、烷氧基、單烷胺基、二烷胺基、四烷銨、芳烷胺基、胺基烷芳基、羧基、鹵、羥基、胺基、醯胺基、脒基、脰基、三唑基及磺醯基。且 R_3 選自下列包括 $-C(O)-$ 及 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ 。

再者，在化合物 A1-A2-(A3)_m-B 中， R'_1 及 R''_1 部份可為多達 6 個取代基所取代，包括如：烷基、及視所需為下列基團所連接，如 $-OCH_2-$ ， $-SCH_2-$ ， $>N-CH_2-$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

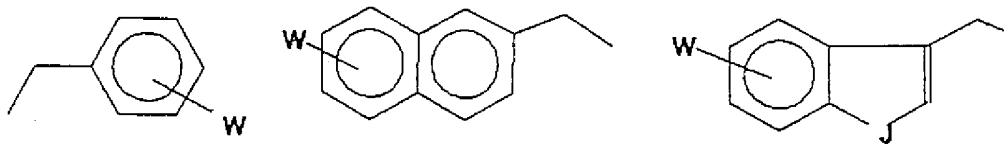
裝

訂

線

五、發明說明 (22)

$>NC(O)$ ， $-CO-$ ，或 $-NY-CO-NZ$ ，其中Y及Z可為H，烷基，芳烷基或雜芳烷基。再者， R_{99} 及 R_{100} 獨立地可為取代基所取代，如苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、萘基、硫萘基或吡啶基，或其相當之飽和基團，視所需為高達5個基團所取代，選自烷基、烷氧基、單、二或三烷基胺、四烷銨、芳烷基胺、胺基芳基、羧基、鹵、羥基、胺基、醯胺、脒基、胍基、三唑基或磺醯基。有取代基在 R_2 位置上之較佳化合物為其中 R_{100} 是H，且 R_{99} 是下列任一者



其中W在經取代化合物中可為如：鹵、羥基、胺基或脒基，且J可為如： $O=S$ 或 $-NR$ ，其中R是H或烷基、芳基或芳烷基。

本發明化合物，其在A2部份上含有取代基且呈現出Xa因子抑制活性，可使 R_{50} 、 R_{201} 或 R_{202} 取代作用上有一個以上雜原子取代基，如N、O或S。 R_{202} 也可為選自下列之取代基所取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (23)



其中X是C、N或S；R可不存在，或是H或烷基，其可為一個雜原子所取代，且n是1至5。

本發明化合物，其在A3部份含有取代基且呈現出Xa因子抑制活性，則可包括R₅₁為一個以上取代基之取代作用，如：H，烷基，芳烷基或雜環，視所需為雜原子如N、O或S所取代。R₂₁₀及R₂₁₁可為取代基-(CH₂)_n-Q，其中n是約1至5，且其中Q是胺基、脒基、尿素、咪唑、胍基、藥學上可接受鹽類之單、二、三或四烷基銨、異醯脲或異硫醯脲。另外：R₂₁₀或R₂₁₁可為如：烷基、芳基或烷芳基。這些基團可進一步為取代基所取代，如羥基或C₁-C₄烷氧基。

本發明化合物可含有取代基不同的排列，其中包括B部份。取代基此種不同的排列可包括如R₅₂為N、O或S之取代作用，或R₆₀、R₆₁或R₇₀為一個以上雜原子或烷基之取代作用。

此中揭示之一般結構代表本發明的各種化合物，其保有Xa因子抑制活性，如由三肽-YIR所傳達的。在此中所揭示結構內也代表含有非自然生成胺基酸；胺基酸擬似物及其他有機結構及呈現相似功能之取代基之化合物。此功能性同等物可提供欲求電荷及力量適合的空間基團，其可提供有效的Xa因子抑制劑功能。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

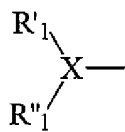
訂

象

五、發明說明 (24)

本發明化合物之特異實例包括如：Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂；Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)O(CH₃)；Ac-Tyr-{Ψ(CH₂NH)}-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-Tyr-Ile-Arg-NH-CH₂(4-吡啶基)；Ac-Tyr-Ile-{Ψ(CH₂NH)}-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-Tyr-Chg-Arg(NO₂)-{Ψ(CH₂NH)}-Leu-NH₂；Ac-Tyr-Ile-Arg-{Ψ(COCH₂)}-Gly-Pro-NH₂；Ac-Tyr-Ile-Dab(Nr-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂；Ac-Tyr-Ile-PalMe(3)-NH₂；Tyr-Ile-Arg-NH₂；D-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly-(3-胍基丙基)Gly-NH₂；環(Gly-Tyr-Ile-Arg-Gly)；Tfa-(iBu)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂；Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂；及Ac-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂。本發明額外的YIR肽示於表3及5中。

本發明也提出具結構A1-A2-(A3)_m-B之化合物，其中R₁是



R'₁選自下列包括：H、-CO-R_a、-SO₂-R_a，胺基保護基，1至6個胺基酸，其可被取代，其中1至6個胺基酸之N-末端為選自下列之取代基所取代，包括：H、-CO-R_a、-SO₂-R_a，及胺基保護基；且其中R_a選自下列包括：烷基、芳基及雜烷基；R''₁選自下列包括H、鹼基及烷基；X是N；R₂是-CHR₉₉-，其中R₉₉選自下列包括：烷基、芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (25)

基、芳烷基、雜烷基及雜芳基，其可為選自下列之取代基所取代，包括1至6個氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、脒基、鹽胺基、羧基、酯、醚及羥基； R_3 是 $-C(O)-$ ； R_4 是 $-NH-$ ， R_5 是 $-CHR_{201}-$ ，其中 R_{201} 是烷基； R_6 是 $-C(O)-$ ， R_7 是 $-NH-$ ； R_8 是 $-CHR_{210}-$ ，其中 R_{210} 是具至少一個克式量正電荷之雜烷基，其中雜原子是1至6個氮原子； R_9 是 $-C(O)-$ ；且B選自下列包括： $-OR_b$ 及 $-NR_cR_d$ ，其中 R_b 選自下列包括：H、烷基及羧基保護基， R_c 選自下列包括H及烷基，且 R_d 選自下列包括烷基、雜烷基及1至20個胺基酸，其可為取代基所取代，其中該化合物之C-末端可為羧基保護基所修飾，一級鹽胺，或部份的環狀肽的修飾，此係當與 R_1 之胺基形成二級或三級鹽胺。此化合物可含有一個以上的胺基保護基。

如，本發明之化合物，其A1可選自下列包括：Tyr、F(pNH₂)、mAph、pAph及Nal(2)，其含0或1個胺基保護基；A2選自下列包括Ile及Chg；A3選自下列包括：Arg，PalMe(3)，Dab(N^γ-C₃H₇N)，Dap(N^β-C₃H₇N)及Orn(N^δ-C₃H₇N)；且B選自下列包括： $-H$ ， $-OH$ ， $-NH_2$ ，1至5個胺基酸或其功能同等物及羧基保護基。此化合物之實例包括：Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-CH₂-Chx；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-Chx；Bzf-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-L-P-NH₂；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；環戊基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；3-Iqc-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；2-呋喃甲鹽基-pAph-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

Chg-PalMe(3)-NH₂ ; 5-Me-噻吩基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ; 及 Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-醇 (也見表 5)。

本發明進一步提出具結構 A1-A2-B 之化合物，即，A1-A2-(A3)_m-B，其中 m 是 0。在此化合物中，B 可為雜芳基烷基，如 (4-(N-甲基吡啶)) 甲基；2-(3-(N-甲基吡啶)) 乙-1-基；1-(4-(N-甲基吡啶)) 乙-1-基；(對位-脛基) 苄基；2-(4-(N-甲基吡啶)) 丙-2-基；及 2-(4-(N-甲基吡啶)) 乙-1-基。Ac-pAph-Chg-AMP(4) 及 Ac-pAph-Chg-AEMP(4) 為此化合物之實例。

在本發明化合物中，包括 L-或 D-胺基酸之選擇，部份可依肽欲求之特性而定。如，一個以上的 D-胺基酸納入可提供化合物於試管內或體內穩定性增加。納入一個以上的 D-胺基酸也可增加或減少化合物之藥理活性。在某些例子中，僅希望化合物保留短時期之活性。在此例子中，將一個以上的 L-胺基酸納入化合物中，可令個體內之內源性肽酶於活體內水解化合物，由是限制個體曝露於活性化合物之下。精藝者可決定本發明化合物所需欲求之特性，並考慮如個體之年齡及一般健康狀況。

本發明化合物可化學合成，利用如自動化合成儀 (見實例 1)。反應性基團之選擇性修飾作用，如存在於胺基酸側鏈上之基團，或肽中 N-末端或 C-末端之反應性基團，可給予欲求之特性，如增加本發明化合物之溶解度或加強抑制功能。

當應用固相合成方法時，化合物之化學組成可操作，而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(27)

初期的肽粘附至樹脂上，或於肽自樹脂中解離後，可以得到例如N-末端衍生物，如N-末端乙醯基化之化合物。類似的修飾作用也可在化合物之羰基上完成，包括C-末端羧基，其可被醯胺化。精藝者也可利用溶液相之有機化學來合成本發明之YIR肽。經合成之化合物可利用熟知方法來純化，如逆相高性能液相層析(RP-HPLC；見實例1)或其他以化合物之大小、電荷或疏水性為基礎之分離方法，類似地，可使用熟知的方法來鑑定本發明化合物之結構，如胺基酸序列分析或質量光譜(MS)(見實例1)。

本發明的YIR肽可為線型或環狀(如見下表3)。環化作用可在二個非相鄰殘基、部份或取代基之間形成一橋而完成，其可位在YIR特徵之內或之外。環化作用也可在YIR特徵內一個殘基及YIR序列外一個非相鄰殘基、部份或取代基間形成一橋而完成。如，肽或肽擬物可經由S-S，-CH₂-S-，-CH₂-O-CH₂-，內醯胺或酯鍵或如先前報告般而環化(見：Hruby, Life Sci. 31 : 189-199(1982)；Toniolo, Int. J. Pept. Prot. Res. 35 : 287-300(1990)；Kates et al., Tetr. Lett. 34 : 1549-1552(1993)，各自己列為本案參考)。

如此中所用的"YIR特徵之外"表示不包括YIR序列之酪胺酸、異白胺酸或精胺酸殘基，或在本發明YIR肽中存在之其同等物。相反的，"在YIR特徵之內"表示包括YIR序列及其同等物中酪胺酸、異白胺酸及精胺酸殘基至少一者。在環狀化合物中所指之"橋"表示在本發明YIR肽中二個非相鄰胺基酸間形成之鍵。

五、發明說明(28)

環化作用可由在 X_1 及 X_2 間形成二硫化物鍵或內醯胺鍵而達成。可形成二硫化物鍵之殘基包括如：Cys、Pen、Mpr及Mpp及其含有2-胺基之同等物。可形成內醯胺橋之殘基包括如：Asp、Glu、Lys、Orn、 α, β -二胺基丙酸， α -胺基己二酸， α, γ -二胺基丁酸，二胺基乙酸，胺基苯甲酸及醯基苯甲酸。此中揭示之化合物可予以環化，如經由內醯胺鍵；其可利用一個非相鄰殘基之側鏈基團，以共價粘附至 X_1 或Y之N-末端胺基上。也可用來環化本發明化合物之不同的橋接結構包括如肽及擬肽，其可經由S-S，-CH₂-S-，-CH₂-O-CH₂-，內醯胺，酯或其他鏈結予以環化(如見Hruby，上文，1982；Toniolo，上文，1990；Kates et al.，上文，1993)。

本發明之組成物可呈均勻之組成物，或為含各種取代基組成之化合物混合物。由取代基選擇所致之彈性，使得有較肽化合物同系物之物化特性更大的控制性。取代基之選擇也影響化合物之結合親和力(見實例)。

含有不同取代基排列的各種化合物，對Xa因子呈現不同的抑制活性水平。這些化合物依實例中所述之步驟合成。可利用實例XXXVII及XXXVIII中所述之分析法完成肽抑制活性之試驗。利用此方法，精藝者可合成如此中揭示之化合物，包括其修飾，並決定化合物之Xa因子抑制活性。

本發明提出可特異抑制Xa因子活性之化合物。此化合物具 $K_i \leq 100 \mu M$ ，較好 $\leq 2 nM$ (對Xa因子活性而言)，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(29)

不會實質地抑制其他涉及於凝血及纖維溶解中蛋白酶之活性。此相較於Xa因子之抑制作用而言(見表2, 上文)。其他此類蛋白酶如凝血酶及血纖維蛋白。本發明化合物之特性示於下文實例XXXVII中(見上表2)。

本發明化合物可有益地充作抗凝血劑, 其可與血樣接觸以避免凝血。如, 有效劑量的本發明化合物可與新鮮抽出之血樣接觸以避免血樣之凝固。如此中所用的, "有效劑量" 當用於本發明化合物時表示可抑制Xa因子活性之化合物用量。精藝者可確認, 有效劑量的本發明化合物可利用此中揭示之方法決定(見實例XXXVII及XXXVIII), 或技藝中已知之其他方法。基於所揭示的本發明化合物之利用性, 精藝者也要確認, 如肝素一類作用物可以本發明化合物替代之。本發明化合物此一用途, 可造成和其他抗凝血劑比較下較減省之費用。

此外, 本發明化合物可投予至個體以治療各種臨床症狀, 包括如治療心血管疾病或與感染或手術有關之併發症。心血管失調症之實例包括血管造形術後之再狹窄, 成人呼叫痛苦症候群, 及器官衰竭, 中風及瀰漫性血管內凝血凝塊失調症。與手術有關之併發症實例包括如深靜脈及近靜脈血栓, 其可能在手術後發生。因此, 本發明化合物可充作藥物, 以減少或抑制個體不良之凝血。

由於本發明的YIR肽可抑制Xa因子活性, 此化合物可用來減少或抑制個體之血液凝固。如此中所用的"個體"表示脊椎動物, 包括哺乳動物之人類, 其中Xa因子涉及於凝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (30)

血聯級中。

個體血液之凝固可由投予治療有效劑量之本發明 YIR 肽而減少或抑制。如此中所用的，"治療有效劑量"表示為抑制個體中 Xa 因子活性所必需投予至個體之 YIR 肽劑量。更特別地，治療有效劑量的本發明化合物，可以在凝血酶原酶複合物內或呈可溶性亞單位般直接地抑制 Xa 因子催化活性，或抑制 Xa 因子組合成凝血酶原酶複合物而間接地抑制。特別地，此化合物抑制 Xa 因子活性之公值 $\leq 100 \mu\text{M}$ ，且較好是 $\leq 2 \text{ nM}$ 。可利用如實例 XXXVII 及 XXXVIII 中所述之方法，或技藝中已知之其他方法決定治療有效劑量。

在實行本發明之治療方法中，得到藥學組成物治療有效劑量以投予個體之特殊劑量依各種考量而定，包括如疾病之本質或嚴重性，投藥流程及個體之年齡及身體特性。利用醫學技藝中熟知之臨床方法，可確立適合的劑量。因此，本發明提出可特異抑制 Xa 因子活性之方法，係將 Xa 因子與具序列 $X_1\text{-YIR-X}_2$ 或 $A1\text{-A2-(A3)}_m\text{-B}$ ，其中 m 是 0 或 1，或其功能同等物之化合物接觸。本發明進一步提出減低或抑制個體形成血塊之方法，此方法係投予治療有效劑量的本發明化合物。

本發明化合物通常以組成物型式投予至個體，其中含有化合物及藥學上可接受之載劑。所謂"藥學上可接受之載劑"係指對個體無毒性或由適合之調控機構決定為可接受毒性之介質或組成物。如此中所用的，藥學上可接受之載

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (31)

劑包括任一標準的藥學載劑，如磷酸鹽緩衝之食鹽水，水，乳劑如油水型或水油型乳劑，或各種沾濕劑。適合的藥學載劑及其調和物述於 Martin (Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. (Mack Publishing Co., Easton 1975) 其已列為本案參考)。此組成物一般含有治療有效劑量之本發明化合物，加上適量的載劑，如包含適合投予至個體之適當劑量。因此，所申請專利之化合物可充作藥物，以抑制 Xa 因子活性及個體之血液凝固。

藥學上可接受之載劑也包括如其他的介質，化合物或對 Xa 因子抑制劑化合物之修飾，以加強其藥理功能。藥學上可接受之介質包括如酸加成鹽，如與無機酸形成之鹽，如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸或過氯酸，或與有機酸形成之鹽，如醋酸、草酸、馬來酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸。其他藥學上可接受之鹽，包括如無機之硝酸鹽、硫酸鹽、醋酸鹽、蘋果酸鹽、甲酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、對位-甲苯磺酸鹽等，包括但不限於以鹼及鹼土金屬為基礎之陽離子，如鈉、鋰、鉀、鈣或鎂，以及無毒之銨、四級銨及胺陽離子，如銨、甲銨、二甲銨、三甲銨、四甲銨、乙銨、三乙銨、及四乙銨。

加強化合物藥理功能之修飾作用實例包括：酯化作用，如形成 C_1-C_6 烷基酯，較好是 C_1-C_4 烷基酯，其中烷基是直或支鏈。其他可接受之酯包括如： C_5-C_7 環烷基酯及芳烷基酯，如苄酯。此種酯可製備自此中所述之化合物，利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (32)

用肽化學技藝中熟知之傳統方法進行。

藥學上可接受之修飾作用也包括如：形成肽醯胺。可在本發明化合物上達成之此種醯胺修飾作用包括衍生自氮，一級 C_1-C_6 二烷基胺者，其中烷基為直或分支鏈，或具有各種取代作用之芳基胺類。在二級胺之例子中，胺也可呈 5 或 6 員雜環型式，含有如氮原子。此醯胺之製備方法是技藝中熟知的。

在本發明之另一具體實例中，YIR 肽可應用於分析中以鑑定 Xa 因子之存在，或將 Xa 因子以實質上純化型式分離。較好，本發明化合物可標記上放射同位素，且經標記之化合物可利用偵測特殊標幟之例常方法偵測之。此外，YIR 肽可有益地充作探針，以於活體內、試管內或活體外偵測 Xa 因子活性之所在或含量。

應了解，不會實質上影響本發明各種具體實例活性之修飾作用，是包括在此中揭示之本發明中。因此，以下實例用以說明而非限制本發明。

實例 I肽合成步驟

用於合成之起始物質得自化學賣方，如 Aldrich, Sigma, Fluka, Nova Biochem Advance Chemtech。在這些化合物之合成中，用於這些方法中之胺基酸衍生物官能基，由阻斷基保護以避免偶合步驟中之副反應。適合的保護基及其用法之實例述於 The Peptides，上文，1981 及 vol. 9, Udenfriend and Meienhofer ed. 1987，其已列為本案參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (33)

之用。

一般的固相肽合成可用來產製本發明化合物。此方法如 Steward 及 Young 所述之 Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman and Co., San Francisco, 1969, 已列為本案之參考。

除非另有所示，肽在交聯有1%二乙烯基苯之聚苯乙烯樹脂上合成。將一個對酸敏感之連接子(Rink連接子)偶合至固相載體(Rink, Tetr. Lett. 28: 3787(1987); Sieber, Tetr. Lett. 28: 2107(1987), 各列為本案參考)。偶合利用 N,N-二異丙基碳化二亞胺(DIC)進行，並有等量 HOBt 之存在。所有的偶合均在 N,N-二甲替甲醯胺(DMF)或 DMF : 二氯甲烷(1:1混合物)下，於室溫中進行40分鐘。偶合之完全可由水合茚滿三酮試驗來追蹤。

Fmoc基之去保護作用可利用50%六氫吡啶於DMF中10分鐘。Fmoc釋出量可以溶液去保護作用後在300nm下之吸光度，洗液體積及合成中所用之樹脂劑量來決定。當第一例中之偶合不完全時，可進行第二(雙重)偶合。各偶合循環及方法如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (34)

步驟	作用	試劑及溶劑
1.	1克肽樹脂	10毫升DMF
2.	2.4倍過量之胺基酸衍生物	
3.	2.4當量	DIC
4.	2.4當量	HOBt
5.	偶合40分	
6.	洗滌(3x8毫升)	DMF
7.	水合茚滿第三酮試驗	
8.	保護作用(10分鐘)六氫吡啶/DMF	8毫升5%
9.	洗滌(6x8毫升)	DMF
10.	洗滌(2x8毫升)	二氯甲烷(DCM)
11.	水合茚滿第三酮試驗	
12.	重覆自2步驟開始	

肽在樹脂上組合完全後，可進行最終的Fmoc去保護作用，再行正常的洗滌循環，並決定由去保護作用所釋出之Fmoc基團含量。在某些例子中，N^α-未保護之肽可乙醯化之，即肽樹脂與20倍過量之醋酐/吡啶(1:1)於DCM中震盪15分。肽樹脂相繼以DCM、DMF及DCM洗滌，再於真空下乾燥。

肽樹脂懸浮於K試劑(King et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 36: 255-266(1990)，其已列為本案參考)摻雜液中(5毫升/克肽樹脂)在RT下歷180分，經解離之混合物過濾至無水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (35)

二乙醚中，固體沉澱物再以離心分離，並在KOH固體粒子上以真空乾燥之。經乾燥的肽接受HPLC純化，利用0.1%TFA於水及乙腈(ACN)之適當梯度。收集含有欲求合成產物之峰後，肽溶液冷凍乾燥，再接受鑑定過程，其中包括電子掃描MS及胺基酸分析以證實所合成的是正確的化合物。

於肽純化時，粗製冷凍乾燥肽樣品溶解於0.1%TFA含有10%-50%ACN之混合物中。肽溶液通常經由注射器連接至0.45微米耐綸"ACRODISC" 13 (Gelman Sciences; Ann Arbor MI)濾膜而過濾。經過濾之肽溶液取適量注入半製備之C18管柱(Vydac Protein and Peptide C18, 218TP1010; The Separation Group; Hesperia CA)。溶離劑之0.1%TFA緩衝溶液及ACN (HPLC級)梯度或等密度混合物，利用Beckman "SYSTEM GOLD" HPLC維持其流速。肽之溶離則以230毫微米下之UV偵測追蹤之(Beckman, System Gold, Programmable Solvent Module 126 and Programmable Detector Module 166 Controlled by "SYSTEM GOLD"軟體)。以MS鑑定出相當於合成下化合物之峰後，化合物再收集、冷凍乾燥及進行生物試驗。MS利用SCIEX API III+儀器進行。此外，NMR利用General Electric儀器(300MHz)進行。於NMR時，樣品通常在六氘二甲基亞砷或氘氯仿(CDCl₃; Aldrich)中偵測。

胺基酸醛可利用技藝中熟知之方法製備。胺基酸及肽醛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (36)

已由如 Fehrentz 及 Castro, Synthesis 676 (1983); Bajusz et al., J. Med. Chem. 33 : 1729 (1990); Kawamura et al., Chem. Pharm. Bull. 17 : 1902 (1969), 及 Someno et al., Chem. Pharm. Bull., 34 : 1748 (1986), 中所述, 其各自已列為本案參考。還原肽鍵之合成, 可在溶液中之二肽階段完成 (如 Tyr- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Ile), 經適當保護之二肽利用固相肽合成偶合至樹脂上其餘的肽上。另外, 經保護的胺基酸醛可利用 Ho et al 之方法偶合至樹脂上其他的肽上 (Pept. Res. 6 : 10-12 (1993), 且列為此中參考)。

實例 II合成 Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂

於合成 Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂ 時, 1 克的 Rink 樹脂 (0.6 毫莫耳 NH₂/克樹脂) 用於如上述之步驟。生成之肽以 MS 分析。(M+H)⁺ 實測值 659.4, 估計值 659.9。

實例 III合成 Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂

合成 Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ 時, 1 克的 Rink 樹脂 (0.6 毫莫耳/克樹脂) 用於如實例 I 之步驟中。生成之肽具 (M+H)⁺ 實測值 685.4, 估計值 685.9。

實例 IV合成 Ac-(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂

使用 1 克的 Rink 樹脂 (0.6 毫莫耳 NH₂/克樹脂) 使用上文所列之一般固相合成法。Tyr 去保護及肽樹脂適當的洗滌之後, 加入 50 當量異丁醛於含有 2% 冰醋酸之 DMF 中。生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (37)

成的混合物在RT下震盪4小時。肽樹脂以含有2%醋酸之DMF洗滌後(2x8毫升)，加入1克 NaBH_3CN 於10毫升含有2%醋酸之DMF。肽樹脂震盪30分，肽樹脂再過濾且 NaBH_3CN 於DMF/醋酸之新鮮混合物加入，反應再繼續30分鐘。

之後肽樹脂以DMF/2%醋酸(2x8毫升)及DMF(2x8毫升)洗滌。生成的單烷化肽樹脂，以醋酐三乙胺混合物於DMF(30當量，6小時)醃化之。肽樹脂經適當洗滌後，肽解離及如實例I般去保護之。經HPLC純化之肽，再以MS分析。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 實測值758.4，估計值，758.5。

實例V

合成Tfa-(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂

使用實例IV所述之相同方法以製備(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-Rink樹脂。將肽-樹脂以0.7M三氟醋酐在二異丙基乙胺(DIEA)及N-甲基咪唑(NMI)(1:3:0.3當量)存在下處理45分而進行最終之三氟乙醃化作用。如實例IV所述般進行肽自樹脂上之解離，並分離肽。經純化的肽以MS鑑定。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 實測值812.4，估計值812.5。

實例VI

合成Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)O(CH₃)

依文獻步驟完成Boc-Arg(N^G-Tos)-N(CH₃)O(CH₃)之合成(Fehrentz and Castro, 上文, 1983)。Boc-Arg(N^T-Tos)、N(CH₃)O(CH₃)(200毫克)混合以5毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (38)

升三氯醋酸(TFA)，在RT下並攪拌20分鐘。以薄層層析(TLC)追蹤起始物是否失蹤，利用 CHCl_3 : MeOH : CH_3COOH (90 : 9 : 1)進行，並以水合茚三酮噴霧具象化及UV照明。其餘的TFA在真空下蒸發及在真空及KOH團塊下乾燥可生成有適當質量之固體物質。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 實測值371.2，估計值371.4。

在一個燒瓶中，將如上製備之150毫克物質溶於1毫升DMF中，再加57微升三乙胺且混合物冷卻至 0°C 。在第二燒瓶中，將171毫克的Z-Tyr-Ile-OH (Biochem Bioscience Inc., philadelphia PA)溶於無水四氫呋喃中，再冷卻至 -10°C ，之後在 N_2 下加入44微升NNM及52微升氯甲酸異丁酯，混合物再攪拌15分。先前製備之Arg(Tos) $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 於DMF之溶液，加至Z-Tyr-Ile-OH二肽混合酐中，且混合物在 -10°C 下攪拌30分，再於RT下歷一夜。

反應混合物如實例1所述般操作後，肽在真空下乾燥，並取少部份以HPLC純化再以MS分析；肽具預求之分子量(781)。生成之肽Z-Tyr-Ile-Arg(Tos)- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 混合500微升茴香醚，並接受一般方法之HF去保護作用。經處理後，169毫克產物Tyr-Ile-Arg- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3)$ 分離並以MS鑑定(實測值493.6，估計值494)。殘留的肽再溶於1毫升1N HCl中並冷凍乾燥之。

Tyr-Ile-Arg- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ (26毫克)溶於ACN，冷卻至 6°C 再加13微升吡啶，之後加15微升醋酐。混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (39)

在 0°C 下攪拌 3 小時，且反應之完全以水合茚三酮試驗追蹤。經在 RT 下攪拌 8 小時後，反應混合物處理，且產物 Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)OCH₃，以 MS 鑑定 (實測值：535.6，估計值 535.3)

實例 VII

合成 Ac-Tyr- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂

a. 合成 Fmoc-Tyr(But)-H

4.6 克 (10.0 毫莫耳) Fmoc-Tyr(But)-OH，2.1 克 (10.1 毫莫耳) 二環己基碳化二亞胺 (DCC)，1.26 克 (10.1 毫莫耳) 苄基硫醇及 0.12 克 DMAP 於 DCM 中反應，如 Ho and Ngu 所述 (J.Org.Chem.58:2315(1993)，其已列為本案參考)。處理後，分離出 Fmoc-Tyr(But)-s-CH₂C₆H₅，再以三乙基矽烷於 10%pd/c 下攪拌而還原硫酯，再以快速層析純化以生成 81% 產率之 Fmoc-Tyr(But)-H。產物之 NMR 及質量依據所欲求之範圍。

b. 合成 Fmoc-Tyr(But)- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Ile-(O-烯丙基)

0.73 克 (1.66 毫莫耳) Fmoc-Tyr(But)-OH 及 0.209 克 (3.32 毫莫耳) NaBH₃CN 於 20 毫升 1% AcOH 於 DMF，加至 0.516 克 (1.82 毫莫耳) TFA.Ile-(O-烯丙基) 於 2 毫升 DMF 之溶液中。2 小時後，反應混合物處理，且經產物以快速層析純化 (乙酸乙酯：己烷；35：65) 以生成油狀產物，有適當的 NMR 及 MS。(M+H) 實測值 599，估計值 598.7。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (40)

c. 合成 $\text{Fmoc-Tyr}-\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}-\text{Ile}-\text{OH}$

對 0.467 克 (0.78 毫莫耳) $\text{Fmoc-Tyr(But)}-\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}-\text{Ile}-\text{O}-\text{烯丙基}$ 於 10 毫升 DCM 中，加入 89 微升 (1.56 毫莫耳) HOAc ，20 微升三乙胺 (TEA) 及 0.02 克複合的 $\text{PdCl}_2(\text{ph}_3)_2$ 。一次加入 231 微升 (0.86 毫微莫耳) Bu_3SnH ，且混合物在 RT 下攪拌 1 小時。反應混合物經適當的處理後，產物在快速層析上純化 ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 20:1) 可生成 69% 產率 (0.319 克) 預期肽。($\text{M}+\text{H}^+$) 實測值 559，估計值 558。 $\text{Fmoc-Tyr(But)}-\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}-\text{Ile}-\text{OH}$ 再與 $\text{Arg(Pmc)}-\text{Leu-pro-Rink}$ 樹脂利用如實例 1 般之一般固相方法偶合。所完成之肽樹脂 $\text{Ac-Tyr(But)}-\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}-\text{Ile-Arg(Pmc)-Leu-Pro-Rink}$ 如實例 I 般去保護及解離之，並在 C18 管柱之 HPLC 上純化。

實例 VIII

合成 $\text{Ac-Tyr-Ile-Arg-NH-CH}_2(4\text{-吡啶基})$

肽樹脂 (DeGrado and Kaiser, J.Org.Chem. 45: 1295(1980) (0.862 克的 0.6 毫莫耳/克) 與 Boc-Arg(Tos)-OH ，在 DIC/HOBt 存在下偶合一夜。樹脂以 DMF 及 DCM 洗滌，並以醋酐/DIEA (1:1 當量) 於 DCM 乙醯化之。經以 DCM，DMF 及 DCM 先後洗滌樹脂之後，以 25% TFA/DCM 去保護 30 分鐘。經去保護之樹脂以 DCM，異丙醇及 DCM 洗滌。將 TFA， Arg(Tos)-OxmR 偶合上呈對稱酐型式之 Boc-Ile-OH (3 當量) 於 1.5 當量 DIEA/DCM 存在下。重覆上述之洗滌，乙醯化作用及去保護作用循環。經去保護後， Boc-Tyr(2-BrZ)-OH 如 Ile 之相似方式偶合，所完成之肽樹脂 $\text{Boc-Tyr(2-BrZ)-Ile-}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (41)

Arg(Tos)-OxmR去保護及乙醯化之，以生成Ac-Tyr(2-BrZ)-Ile-Arg(Tos)-OxmR。肽樹脂在真空下乾燥，以生成0.216克之總收獲。

對1/3的樹脂加入100微升(800微莫耳)4-(二甲胺基)吡啶，並有6微升冰醋酸及120微升DIEA/6毫升DCM之存在。樹脂在RT下震盪一夜。DCM溶液過濾後，樹脂以3毫升DMF洗滌，且洗液與DCM濾液混合。溶劑蒸發後，殘留的肽以HF/茴香醚去保護，並如一般地處理以得欲求的肽。進行電子掃描MS。(M+H)⁺實測值582.3，估計值582。

實例IX

合成Ac-Tyr-Ile- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Arg-Leu-Pro-NH₂

a. 合成Boc-Ile-H

醛合成自1克Boc-Ile-1N(Me)OMe如Fehrentz and Castro所述(上文, 1983)。醛以TLC及NMR鑑定，如參考中所述。

b. 合成Arg(Tos)-Leu-pro-MBHA

三肽樹脂之合成，依實例I所述之一般固相方法進行。

c. 合成Boc-Ile- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Arg(Tos)-Leu-pro-MBHA

Boc-Ile-H偶合至三肽樹脂Arg(Tos)-Leu-pro-MBHA，利用NaBN₃CH於含有1%乙酸之DMF中行還原胺化作用而成。Boc-基如常地解離，Ac-Tyr-OH利用DIC/HOBt偶合。完成之肽樹脂(0.7克)予以去保護及自樹脂中解離，利用HF/硫茴香醚混合物進行。19毫克粗製的Ac-Tyr-Ile- $\{\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Arg-Leu-Pro-NH₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (42)

$\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\}$ -Arg-Leu-pro-NH₂在C18管柱上行HPLC純化，以生成約5毫克>90%純度預求之肽。(M+H)⁺實測值688.4，估計值687.9。

實例X

合成Ac-Tyr-Ile-Dab(N^r-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂

0.2克的SCAL-TG(0.2毫莫耳NH₂/克)(Patek & Lebl, Tetr. Lett. 32: 3891-3894(1991)，已列入參考)，與Fmoc-Ala-OH，Fmoc-Leu-OH，Fmoc-Dab(Boc)-OH，Fmoc-Ile-OH，Fmoc-Tyr(But)-OH，利用實例I所述方法偶合。N-末端乙醯化及以TFA將側鏈去保護之後，洗滌肽樹脂Ac-Yyr-Ile-Dab-Leu-Ala-SCAL-TG，中和及以0.3M PyBroP/NMI於DMF中處理2小時。所完成的肽自樹脂中解離，利用1M三苯膦/(CH₃)₃SiCl於DCM(3×1小時)，再以100%TFA(1小時)。粗製肽以二乙醚沉澱分離，肽自0.1%TFA水溶液中冷凍乾燥。肽Ac-Tyr-Ile-Dab(N^r-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂利用HPLC純化，再以MS鑑定。(M+H)⁺實測值676.4，估計值676.4。

實例XI

合成Ac-Tyr-Ile-PalMe(3)-NH₂

對1.0克Rink樹脂(0.48毫莫耳NH₂/克)利用實例I方法與Fmoc-Pal(3)-OH，Fmoc-Ile-OH及Fmoc-Tyr(But)-OH偶合。於0.25克完成之肽樹脂中，Fmoc-Tyr(But)-Ile-Pal(3)-Rink，加入500微升甲基碘(MeI)於DCM，且肽樹脂震盪6小時。所完成之肽樹脂，Fmoc-Tyr(But)-Ile-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (43)

PalMe(3)-Rink，如實例I般去保護及醃化並解離。部份的粗製肽以HPLC純化，且最終的肽以MS鑑定。

實例XII合成Ac-環(Glu-Tyr-Ile-Arg-Leu-Lys)-NH₂

1克SCAL-TG (0.29毫莫耳NH₂/克)(見實例X)利用實例I之方法偶合至Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Tyr(But)-OH及Fmoc-Glu(OtBu)-OH。於Fmoc移去後，肽樹脂乙醃化，並先後以DMF及DCM洗滌。肽樹脂，Ac-Glu(OtBu)-Tyr(But)-Ile-Arg(Pmc)-Leu-Lys(Boc)-SCAL-TG，以K試劑去保護，洗滌，中和及環化，利用BOP/HOBt/DIEA(5:5:5當量)於DMF中歷2小時。偶合之完成以水合茚三酮試驗追蹤，如Kaiser所述(Kaiser et al; Anal. Biochem. 34: 595(1970)，其已列為本案參考)。於環化作用之後，肽自樹脂上解離，以HPLC純化再以MS鑑定。(M+H)⁺實測值：844.5，估計值844.5。

實例XIII合成環(Gly-Tyr-Ile-Arg-Gly)

1克的肽樹脂(見實例VIII)(0.6毫莫耳NH₂/克)與Boc-Gly-OH在DIC/HOBt存在下偶合一夜。樹脂經洗滌及去保護作用後，利用如實例VIII所述方法偶合Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Ile-OH及Boc-Tyr(2-BrZ)-OH。1/3的樹脂，Boc-Tyr(2-BrZ)-Ile-Arg(Tos)-Gly-肽樹脂，去保護並與Boc-Gly利用DIC/HOBt偶合。所完成的肽樹脂去保護、中和並在含有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(44)

1%醋酸之DMF中環化一夜。樹脂過濾並洗滌(DMF)，濾液混合且有機溶劑在真空下蒸發移去。殘留的肽去保護(HF/茴香醚)，冷凍乾燥，HPLC純化及以MS鑑定(M+H)⁺實測值：547.8，估計值547.8。

實例XIV

合成N-經取代之甘胺酸化合物：

合成Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly-(3-胍基丙基)Gly-NH₂

合成N-經取代之甘胺酸時使用Zuckermann et al.之方法(J.Am.Chem.Soc.114: 10646(1992)，已列為本案參考)。1克SCAL-TG(0.29毫莫耳NH₂/克)(見實例X)與溴乙酸經對稱酞於DCM/DMF中偶合。各偶合反應重覆二次。於Br-CH₂CO-SCAL-TG樹脂上加入Boc-NH-CH₂CH₂CH₂NH₂於DMSO，且樹脂震盪2小時。去保護作用後，改變Br-CH₂COOH偶合至樹脂及溴乙酸樹脂與適當胺之反應而重覆過程。(Bzl)Gly-(Chx)Gly-(Boc-NH-(CH₂)₃)Gly-SCAL-TG樹脂以醋酐/DIEA/NMI(1:1:0.25)於DMF中醃化一夜。Boc基團去保護後，樹脂，Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly-(3-胺丙基)Gly-SCAL-TG，以1.8M羧基胍基吡啶。HCl(Bernatowicz et al., J.Org.Chem.57: 2497-2502(1992)，已列入此中參考)，於DIEA(1:1)於DMF存在下，於RT下處理3小時。胍化作用之完全以克氏(Kaiser)試驗法追蹤。生成的肽如實例X般解離及處理，再以MS分析。(M+H)⁺實測值502.3，估計值502.3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (45)

實例 XV合成二酮基六氫吡啶化合物：合成環(Ser-Ida)-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂

起始的經保護四肽，Fmoc-Ile-Arg(Pmc)-Leu-Ala-Rink，以Fmoc策略在Rink樹脂上製備(見實例I)。肽樹脂經Fmoc去保護作用後，Fmoc-Ida(OMe)-OH(3當量；DIC，HOBt)及Fmoc-Ser(tBu)-OH(7當量；對稱酞)相繼偶合。曝於50%六氫吡啶/DMF下1小時後，同時進行最終的去保護作用及自立閉環作用。於洗滌步驟後，最終的肽解離及去保護，利用TFA/硫茴香醚/H₂O(95:2.5:2.5)。生成的肽如上述般處理，並以HPLC分析(>95%)及MS分析。(M+H)⁺實測值655.4，估計值655.38。

實例 XVI合成Ph-C(NOCH₂Ph)-CO-I-R-NH₂

0.2克Rink樹脂與Fmoc-Arg(Pmc)-OH，Fmoc-Ile-OH偶合，再移去Fmoc保護作用(見實例I)。在肽樹脂上，Ile-Arg(Pmc)-Rink，利用上述之DIC/HOBt方法偶合Ph-C(NOCH₂Ph)-COOH。所完成之肽樹脂，Ph-C(NOCH₂Ph)-CO-Ile-Arg(Pmc)-Rink，如實例I所述處理，並以MS分析。(M+H)⁺實測值524.3，估計值524.6。

實例 XVII合成Ac-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂

利用以下胺基酸衍生物，依據實例I方法在100毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(46)

Rink樹脂(0.48毫莫耳/克)上進行合成：Fmoc-Pro-OH，Fmoc-Leu-OH，Fmoc-Arg(Pmc)-OH，Fmoc-Ile-OH及Fmoc-pAph-(Fmoc)-OH(外消旋混合物)。肽之解離及分離，依實例I所述進行。二種非對映立體異構肽，以RP-HPLC分離，再以MS鑑定(M+H)⁺實測值754.4，估計值754.5。

實例XVIII

合成Ac-Tyr-Chg-Arg-醇

肽序列利用實例I之方法，在0.25克Fmoc-Arg(Pmc)-Sasrin樹脂(0.5毫莫耳NH₂/克樹脂；Bachem Bioscience)上構築。經N-末端Fmoc去保護作用及乙醯化作用之後，經保護的肽自樹脂上以還原性解離予以解離呈C-末端醇(Mergler et al., Peptides pp.177-178(eds. Schneider and Eberle; Leiden 1993)，其已列為本案參考)。肽樹脂與NaBH₄(4當量)於2毫升THF：EtOH(6：1)之溶液共震盪24小時。經解離反應後，樹脂以DCM洗滌，再混合解離溶液與洗液並冷凍乾燥之。經冷凍乾燥的肽，以TFA/水/硫茴香醚(90：5：5)處理2小時以去保護，再以沉澱分離。經HPLC純化之肽以MS分析。(M+H)⁺實測值505.3，估計值505.3。

實例XIX

合成Ac-Tyr-Chg-Arg-醇. 醋酸鹽

經保護之肽醇，如實例XVIII般製備。10毫米粗製的物質溶於DCM/ACN中，並以醋酐(2毫莫耳)在TEA(2.4毫

五、發明說明 (47)

莫耳)存在下處理20分鐘。溶液過濾，蒸發，且肽如上述般去保護。HPLC純化之肽以MS分析。 $(M+H)^+$ 實測值547.3，估計值547.3。

實例XX

合成 Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Orn(C(NH)CH₃)-Leu-Pro-NH₂

1克 "TENTAGEL S" NH₂ 樹脂 (0.28毫莫耳NH₂/克樹脂; RaPP Polymer; Tubingen Germany) 以SCAL連接子如實例X般官能化，再偶合下列胺基酸：Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Orn(Boc)-OH及Fmoc-Chg-OH。肽樹脂 Fmoc-Chg-Orn(Boc)-Leu-Pro-SCAL-TG 以50%TFA於DCM中處理(1次洗滌1分鐘，再次洗滌30分鐘)，以DCM洗3X，以5%DIEA/DCM中和(2X30秒)再以DCM2X。在肽樹脂中加入1.5克乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(Aldrich)於4毫升1:1吡啶:DIEA及3毫升DMF中之溶液，再繼續偶合，於RT下歷一夜。

肽樹脂，Fmoc-Chg-Orn(C(NH)CH₃)-Leu-Pro-SCAL-TG，以20%六氫吡啶於DMF去保護12分鐘，以DMF洗滌4次，DCM 4X，再利用DIC/HOBt於DMF中與Fmoc-Phe(pNH-BOC)-OH偶合。經Fmoc去保護作用及以醋酐:吡啶(1:1)醯化20分鐘，可生成肽樹脂Ac-Phe(pNH-BOC)-Chg-Orn(C(NH)CH₃)-Leu-Pro-SCAL-TG。SCAL連接子還原及肽解離，繼以粗製產物之HPLC純化可生成欲求化合物。 $(M+H)^+$ 實測值740.2，估計值740.48。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(48)

實例XXI

合成 $\text{Ac-Phe(pNH}_2\text{)-Chg-Dap(N}^\beta\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{N)-Leu-Pro-NH}_2$

0.5 克的 SCAL-TG (0.32 毫莫耳 NH_2 /克) 與 Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH 及 Fmoc-Chg-OH 偶合。利用 50% TFA 作用 20 分鐘移去側鏈中之 Boc 基團, 且肽樹脂以 10% DIEA/DCM 洗滌以中和。側鏈之自由態胺基轉形成二甲基銻基, 係以 0.3 M PyBroP/NMI 於 DMF 中處理肽樹脂 20 分。Fmoc 基以 50% 六氫吡啶/DMF 去保護 60 分鐘, 以造成二甲基銻為六氫吡啶基取代於 Dap 之側鏈上。偶合 Fmoc-Phe(BOC)-OH 及將 Fmoc 去保護之可完成序列。肽如實例 X 所述地乙酰化及解離。HPLC 純化之肽以 MS 分析。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 實測值 752.4, 估計值 752.4。

實例XXII

合成 $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$

以乙醯胺基丙二酸酯方法 (Wagner et al., DDR 專利案 NO. 155,954, 公告於 1982 年 7 月 21 日; 於 1988 年 11 月 9 日再檢查, 其已列入本案參考) 合成外消旋的 H-Phe(pCN)-OH。外消旋的 Ac-pAph-OH 之合成係將氰基由相當的甲基硫亞胺酸酯行氰解作用轉化而成 (氰基以硫化氫反應而提供), 並再以 MeI 甲基化之。

1 克的 "TENTAGEL" 樹脂 (置換作用為 0.21 毫莫耳 NH_2 /克樹脂) 及 Knorr 連接子 (Bernatowicz et al., Tetr. Lett. 30: 4645 (1989), 已列入本案參考) 用來合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(49)

成肽。二肽，Fmoc-Chg-Pal-Knorr-TG，依實例I所述組合。3-吡啶基丙胺酸接下來以1毫升MeI/DCM甲基化一夜。Fmoc去保護後，Ac-pAph-OH利用DIC/HOBt方法偶合，且肽如實例I般處理。 $(M+H)^+$ 實測值550.3，估計值550.31。

實例XXIII

合成Ac-Tyr-Chg-pAph-Leu-Pro-NH₂

五肽，Ac-Tyr(But)-Chg-Phe(pCN)-Leu-Pro-Knorr-TG，如實例I所述一般在0.4克"TENTAGEL"上組合(置換作用=0.2毫莫耳NH₂/克樹脂)。樹脂在密閉的注射器中，以8毫升吡啶/三乙胺(75:25)飽和以H₂S處理一夜。與樹脂結合之硫鹽胺利用0.5毫升MeI/8毫升丙酮中甲基化30分鐘(50°C下)，再以丙酮及甲醇洗滌。甲基硫鹽亞胺與醋酸銨在甲醇中反應，50°C下歷3小時以得到最終化合物，其自樹脂中解離再如上述般純化。 $(M+H)^+$ 實測值761.4，估計值760.43。

實例XXIV

合成Ac-Phe(pCH₂NH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂

Ac-DL-Phe(pCN)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂(粗製的肽)在1克Rink樹脂中合成(0.6毫莫耳/克樹脂)，如實例I所述。125毫克粗製的肽溶於50毫升MeOH中，再加0.5毫升阮來鐳懸浮液(Aldrich)。肽與催化劑之混合物在35psi下以RT氫化4小時。催化劑過濾，溶液再蒸發至乾。殘留物自0.1%含有30%ACN之TFA水溶液中冷凍乾燥。

五、發明說明 (50)

。粗製的乾燥產物以HPLC純化再以MS分析。 $(M+H)^+$ 實測值741.4，估計值741.7。

實例XXV

合成Ac-Phe(pC(NO₂H)NH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂

如實例XXIV所述製備之21.1毫克粗製的肽，與60.3毫克NH₂OH·HCl(Aldrich)於1.5毫升MeOH，0.7毫升吡啶及0.5毫升TEA混合。混合物在RT下攪拌72小時，溶劑及揮發性物質再於真空下蒸發。肽以HPLC純化並以MS分析。 $(M+H)^+$ 實測值770.4，估計值770.3。

實例XXVI

合成A1-A2-B化合物

A1-A2-B化合物，即A1-A2-(A3)_m-B化合物，其中m是0，如圖3所示般製備。簡言之，以L-環己基甘胺酸甲酯(H-Chg-OMe)偶合外消旋的N-乙醯基-4-氯基苯基丙胺酸；生成二個非對映立體異構二肽之混合物，其再以層析分離。外消旋的N-乙醯基-4-氯基苯基丙胺酸與L-環己基甘胺酸甲酯形成鹽而部份解析。較不溶的D,L-鹽可容易地結晶，再偶合後生成實質上純型式之Ac-f(pCN)-Chg-OMe。母液中富含L,L-鹽，經偶合可生成粗製的Ac-f(pCN)-Chg-OMe，其以矽膠層析再進一步純化。這些二肽酯水解生相當的酸，利用RT下氫氧化鋰/甲醇/水進行。二個二肽酸再利用適合的胺，RNH₂以傳統偶合方式轉化成經取代之醯胺。胺無法買得到，可以標準的化學方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(51)

利用標準化學方法進行氰基至相當脘類之轉化，可經由硫醯胺及甲基硫亞胺酸酯或由相當之偕胺肟氫化而成(實例XXV)。後者可由脘與羥胺反應而得。下述之實例說明標題化合物以這些選定方法所進行之製備。可確認本發明化合物可利用各種其他方法製備，且此中示範之步驟乃為方便而選擇。

實例XXVII

合成Ac-pAph-Chg-NHCH₂-(4-甲基吡啶)

Ac-pAph-Chg-NHCH₂-(4-甲基吡啶)之合成，由Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂-(4-吡啶基)利用實例XXII方法轉化而完成。終產物以HPLC純化，如實例I所述。MS分析：(M+H)⁺實測值493.3，估計值493.29。

起始物之製備如下：

a) Ac-(D,L)-F(pCN)，2.32克(10毫莫耳)溶於75毫升乙醇中，其中伴有加熱。加入L-環己基甘胺酸甲酯(1.75克，10毫莫耳)且混合物在RT下攪拌2小時。所沉澱之晶體濾出再乾燥可得1.55克D,L-鹽。濾液部份蒸發並以乙醚稀釋。分出之晶體收集再乾燥，留下2.1克摻雜有D,L-鹽之L,L-鹽。粗製的L,L-鹽混合以20毫升DMF，0.71克HOBt及1.18克DCC。混合物在RT下攪拌24小時。尿素濾出，並蒸發濾液。殘留物溶於二氯甲烷，且溶液以1N.HCl及飽和的碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層乾燥再蒸發。殘留物在60克矽膠上利用20%(v/v)丙酮於二氯甲烷中層析。混合的乾淨流份自二氯甲烷/乙醚/己烷中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (52)

結晶，可生成呈無色晶狀之1.6克Ac-F(pCN)-Chg-OMe，熔點(mp)178-180°C。

b) 1.93克(5毫莫耳)Ac-F(pCN)-Chg-OMe(自實例XXVII，a, 上文)，100毫升甲醇，10毫升水及0.75克氫氧化鋰-水合物混合物，在氮氣及RT下攪拌24小時。加入2毫升乙酸之後，溶劑蒸發且殘留物分配於含有20%異丙醇之二氯甲烷及1N HCl中。有機層乾燥並蒸發，且殘留物自二氯甲烷/乙醚/己烷中結晶，以留下1.6克Ac-F(pCN)-Chg-OH，呈無色晶體，mp 216-218°C。

c) 150毫克(0.6毫莫耳)Ac-F(pCN)-Chg-OH(上文)，65毫克(0.6毫莫耳)4-胺甲基吡啶，124毫克(0.6毫莫耳)DCC，60毫克(0.44毫莫耳)HOBT及5毫升DMF之混合物在RT下攪拌20小時。尿素以過濾移去，濾液再蒸發。殘留物在甲醇中淤漿，且不溶產物以過濾收集以留下140毫克無色的Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂(4-吡啶基)。分析級樣品以矽膠層析得到，利用丙酮：二氯甲烷：甲醇(4：5：1)進行。晶狀固體mp>250°C。

實例XXVIIIAc-f(4-脛基)-Chg-NHCH₂(4-甲基吡啶)

此化合物之製備係以150毫克Ac-f(pCN)-Chg-NHCH₂(4-吡啶基)(見上)與硫化氫反應，再與甲基碘及醋酸銨反應。產物以HPLC分離成均質物質。MS分析：(M+H)⁺實測值493.3，估計值493.29。

起始物之製備如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (53)

a) 2.8克 Ac-f(pCN) ，(L)-環己基甘胺酸甲酯，94 毫克 HOBt ，1.57克 DCC 及 30 毫升 DMF 之混合物在 RT 下攪拌 2 天。尿素以過濾移去，且濾液蒸發。殘留物再溶於二氯甲烷中，並以 1N HCl 及 10% 碳酸鈉水溶液洗滌溶液。有機相乾燥並蒸發。殘留物自二氯甲烷/乙醚/己烷中結晶，可生成 2.05 克無色的 Ac-f(pCN)-Chg-OMe ， $\text{mp } 181-183^\circ\text{C}$ 。

b) 1.93 克 Ac-f(pCN)-Chg-OMe (上文) 以 0.75 克氫氧化鋰-水合物於 100 毫升甲醇水解，並如上文實例 XXVII 中 L,L- 異構物般以 10 毫升水處理，自二氯甲烷/乙醚中結晶可產生 1.65 克 Ac-f(pCN)-Chg-OH ， $\text{mp } 180-182^\circ\text{C}$ 。

c) 225 毫克 Ac-f(pCN)-Chg-OH (上文)，100 毫克 4-胺基甲基吡啶，90 毫克 HOBt ，180 毫克 DCC 及 6 毫升 DMF 之混合物在 RT 下攪拌一個週末。尿素濾去且濾液蒸發。殘留物以甲醇攪拌，且固體粒子以過濾移去以留下 190 毫克晶狀 $\text{Ac-f(pCN)-Chg-NHCH}_2$ (4-吡啶基)， $\text{mp} > 250^\circ\text{C}$ 。

實例 XXIX

$\text{Ac-pAph-Chg-NHCH}_2\text{CH}_2$ -(3-甲基吡啶)

125 毫克 $\text{Ac-F(pCN)-Chg-NHCH}_2\text{CH}_2$ (3-吡啶基)，2 毫升 DMSO ，10 毫升吡啶及 5 毫升三乙胺之混合物，以硫化氫飽和，並在冰/水中冷卻。經在密封的小瓶中以 RT 攪拌一夜後，溶劑蒸發且殘留物以丙酮/乙醚收集及乾燥以留下 129 毫克硫鹽胺。此物質混合以 2 毫升 DMSO ，5 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (54)

升丙酮及0.75毫升甲基碘，且混合物在密封小瓶中，RT下攪拌一夜。經以甲苯稀釋後，溶劑蒸發且殘留物以乙醚攪拌。乙醚傾析，以新鮮的乙醚置換並繼續攪拌直到樹脂質的物質固化為止，留下之乙醚再濾去並乾燥殘留物。

生成的殘留物溶於20毫升甲醇中，再以0.3毫升醋酸及0.4克醋酸銨處理。混合物加熱至55-60°C歷2.5小時，溶劑再蒸發。殘留物溶於水/ACN/TFA中再冷凍乾燥。粗製產物以HPLC純化。MS分析： $(M+H)^+$ 實測值507.3，估計值507.31。

起始物獲得如下。150毫克(0.4毫莫耳)Ac-F(pCN)-Chg-OH，120毫克(0.6毫莫耳)2-(3-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽，125毫克DCC，60毫克HOBt，0.5毫升二異丙基乙胺及10毫升DMF之混合物在RT下混合24小時。溶劑蒸發後，殘留物與甲醇共攪拌，不溶產物以過濾收集並以甲醇及乙醚洗滌以留下110毫克無色晶體。濾液蒸發且殘留物溶於二氯甲烷/異丙醇中。此溶液以10%碳酸鈉水溶液洗滌，乾燥再蒸發。殘留物在14克矽膠上層析，利用二氯甲烷：丙酮：甲醇(5：4：1)可生成40毫克Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂CH₂(3-吡啶基)，mp 265-268°C。

b) 2-(3-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽如下製備。1.3克3-吡啶基乙胺，約3克阮來鐳及30毫升含有10%氬(按體積計)甲醇之混合物在35psi下氬化20小時，利用巴爾氬化器進行。催化劑在Celite上濾去，且濾液蒸發。殘留物溶於二氯甲烷，以硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。產物利用氯化氬/二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(55)

嘧啶轉化成二鹽酸鹽。自甲醇/乙醚中結晶，可生1.4克無色晶體，mp 145-148°C。

實例XXX

Ac-pAph-Chg-NHCH₂CH₂(4-甲基吡啶)

此化合物之製備係利用如上述之方法，以硫化氫反應Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂CH₂(4-吡啶基)，再以甲基碘甲基化及與醋酸銨反應。粗製產物以HPLC純化。MS分析(M+H)⁺實測值507.3，估計值507.31。

起始物之獲得是偶合Ac-F(pCN)-Chg-OH與2-(4-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽，如上實例XXIX所述。

2-(4-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽，如2-(3-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽般製備，係在氫存在下於阮來鐳上氫化吡啶基-4-乙腈。二鹽酸鹽具mp 220°C。

實例XXXI

Ac-pAph-Chg-NHCH₂(4-脛基苯鎂)

此化合物之製備類似上述方法，係以硫化氫於DMSO，吡啶及三乙胺中處理Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂(4-氰苯基)。所得的雙硫鹽胺以甲基碘於DMSO/丙酮中甲基化，再如上述般與醋酸銨反應。粗製產物以HPLC純化。MS分析：(M+H)⁺實測值520.3，估計值520.3。

起始物如下獲得。75毫克(0.2毫莫耳)的Ac-F(pCN)-Chg-OH，50毫克(0.3毫莫耳)(4-氰基苯基)甲胺鹽酸鹽，62毫克DCC，30毫克HOBt，0.2毫升DIEA及2毫升DMF之混合物，在RT下攪拌24小時。經過過濾後，溶劑蒸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(56)

發且殘留物溶於二氯甲烷(含有20%異丙醇)中。溶液以1N HCl及10%碳酸鈉水溶液洗滌，再乾燥及蒸發。殘留物以少量甲醇/水攪拌，且分出的固體粒子再收集及乾燥，以留下80毫克Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂(4-氯苯基)。

(4-氯苯基)甲胺鹽酸鹽如下述般製備。2克(10毫莫耳) α -溴-對位-甲苯腈，2克(10.8毫莫耳)酞醯亞胺鉀及30毫升DMF之混合物，迴流加熱1分鐘。經冷卻後，混合物以醋酸酸化，再加水稀釋以結晶產物。晶體過濾，以水洗滌再乾燥以留下2.24克無色的N-(4-氯苯基)甲基酞醯亞胺，mp 182-184°C。

1.5克N-(4-氯苯基)甲基酞醯亞胺懸浮於50毫升沸騰的甲醇中。再以1毫升水合肼處理。5分鐘後生成澄清的溶液。甲醇蒸發，殘留物以2N HCl處理。懸浮液加熱至沸騰再於冰上冷卻。固體粒子濾出且濾液蒸發，殘留物溶於水中。溶液加熱至再次沸騰，冷卻並過濾。濾液以氫氧化鈉使呈鹼性，並以含有異丙醇之二氯甲烷萃取。有機相乾燥並蒸發，且殘留物轉化成鹽酸鹽，自異丙醇/乙醚中結晶，可生成0.43克無色晶體，mp > 260°C。

(3-氯苯基)甲胺鹽酸鹽之製備係反應 α -溴-間位-甲苯腈與酞醯亞胺鉀，可生成mp 147-148°C之N-(3-氯苯基)甲基酞醯亞胺。此物質與水合肼反應，並如上述般轉化成鹽酸鹽可得mp 223-226°C之(3-氯苯基)甲胺。

五、發明說明 (57)

實例 XXXIIAc-pAph-Chg-NHCH₂(3-脛基苯錠)

此化合物製備方法如上述。Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂(3-氯苯基)以硫化氫於DMSO，吡啶及三乙胺處理。所得的雙硫鹽胺以甲基碘於DMSO/丙酮中甲基化之，再與醋酸銨反應如上述。粗製產物以HPLC純化。MS分析： $(M+S)^+$ 實測值520.3，估計值520.30。

起始物如下般得到。300毫克(0.8毫莫耳) Ac-F(pCN)-Chg-OH，200毫克(1.2毫莫耳)(3-氯基苯基)甲胺鹽酸鹽，250毫克DCC，120毫克HOBt，98毫升DIEA及10毫升DMF之混合物，在RT下攪拌24小時。過濾後，溶劑蒸發。殘留物溶於大量含有20%異丙醇之二氯甲烷中。溶液以1N HCl及10%碳酸鈉水溶液洗滌，乾燥及蒸發。殘留物與異丙醇/乙醚共攪拌，收集分出之固體粒子並乾燥以留下400毫克Ac-F(pCN)-Chg-NHCH₂(3-氯苯基)。

實例 XXXIIIAc-pAph-Chg-NHCH(Me)(4-甲基吡錠)

標題化合物非對映立體異構混合物之製備是將Ac-F(pCN)-Chg-NHCH(Me)(4-吡錠基)二個非對映立體異構物與硫化氫，再與MeI及醋酸銨反應。非對映立體異構物以HPLC分離。MS分析： $(M+H)^+$ 實測值507.3，估計值507.31。

起始物製備如下。150毫克(0.4毫莫耳)的Ac-F(pCN)-Chg-OH，120毫克(0.6毫莫耳)外消旋的1-(4-吡錠基)乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(58)

胺二鹽酸鹽，125毫克DCC，60毫克HOBt，0.5毫升DIEA及10毫升DMF之混合物在RT下攪拌24小時。過濾後，溶劑蒸發且殘留物溶於大量二氯甲烷(含有20%異丙醇)中。溶液以10%碳酸鈉水溶液洗滌，乾燥並蒸發。殘留物攪拌於異丙醇/乙醚中，且分出之固體粒子收集再乾燥，以留下129毫克的Ac-F(pCN)-Chg-NHCH(Me) (4-吡啶基)，為二個非對映立體異構物之混合物。

外消旋的1-(4-吡啶基)乙胺二鹽酸鹽之製備如下。1克4-乙醯基吡啶-N-氧化物、2克的阮來鎳及30毫升含20%氬(v/v)甲醇之混合物，在30psi下氬化24小時。催化劑以過濾(Celite)移去並蒸發濾液。殘留物溶於二氯甲烷中，過濾並蒸發。殘留物溶於異丙醇中，再以氯化氬/乙醚處理。所沉澱之晶體收集後乾燥，可產生mp198-200°C之物質0.9克。

實例XXXIV合成DIPA(m)pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂a) 合成(對位-氰基苄基)丙二酸之N,N-二異丙基鹽胺(DIPA(m)Phe(pCN)OH)

可以修飾的方法(見Pinori et al., U.S專利No. 5,061,911 (1991年10月)，其已列入本案參考)合成2-(對位-氰基苄基)丙二酸。對3.8克2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(Meldrum's酸; Aldrich)及1.12克NaCNBH₃ (Aldrich)於25毫升DMF之溶液中，加入2.3克對位-氰基苄醛(Aldrich)，且混合物在RT下攪拌2小時。在反應混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (59)

中加入400毫升水，且溶液於冰浴中冷卻，再逐滴加20% HCl水溶液調至pH 3.8-4。白色的沉澱物收集於布瓦玻璃漏斗中，再以冷水洗滌。所收集之沉澱物於真空下以CaCl₂乾燥24小時。所收集固體於CDCl₃之NMR顯示出為化合物2,2-二甲基-5-(對位-氯基)苄基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(DCBD)，其mp 135-142°C，且R_f值0.45 (CHCl₃ : MeOH : 醋酸 ; 95 : 4 : 1)。

對1.5毫升二異丙胺於45毫升DCM中加入3毫升N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(BSA)，且溶液在裝置有磁性攪拌器及以CaCl₂管保衛之冷凝管之反應燒瓶中迴流7小時。溶液冷卻至RT後，加入0.8克DCBD，且反應混合物迴流3小時(直到由TLC顯示已完全轉化為產物為止)。反應混合物冷卻後，小心加入5-8毫升20% HCl水溶液。分層後，有機層以水洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾以生成乾淨產物，可用於下一步驟而勿需進一步純化。可以NMR(於CDCl₃中)及MS完成化合物之鑑定。

b) 合成 DIPA(m)pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂

以實例I之方法合成肽樹脂DIPA(m)Phe(pCN)-Chg-Arg(PMC)-Leu-Pro-Rink。生成之肽樹脂如實例XXV所述般以羥胺鹽酸鹽處理，可生成DIPA(m)Phe(pC(NO₂))NH₂-Chg-Arg(PMC)-Leu-Pro-Rink。肽自樹脂中解離後再冷凍乾燥，粗製產物(120毫克)溶於80毫升MeOH及10毫升NH₃於MeOH飽和溶液中。在反應混合物中加入0.25毫升阮來鎳懸液(Aldrich)，且混合物在45psi下氫化24小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (60)

時。催化劑過濾且溶劑蒸發至乾，殘留物自 1 : 1 0.1% TFA 水溶液及 ACN 中冷凍乾燥。粗製的肽以 HPLC 純化，且化合物以 MS 鑑定。 $(M+H)^+$ 實測值 824.2，估計值 824.5。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (61)

實例 XXXV

合成有多重取代基之化合物，且發現是Xa因子強力之抑制劑：

No.	化合物	(實測值)
1.	Ac-(2-CF ₃ Bzl)-Y-I-R-L-P-NH ₂	860.5 (860.3)
2.	Ac-(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂)-Y-I-R-L-P-NH ₂	786.5 (786.5)
3.	CH ₃ OCO-Y-I-R-L-P-NH ₂	742.4 (742.4)
4.	Ac-Y-Chg-R-NH ₂	518.2 (518.2)
5.	Nal(2)-Cha-R-D(O-Allyl)-NH ₂	679.4 (679.4)
6.	γ-Tle-R-Nle-P-NH ₂	660.4 (660.4)
7.	Phe(pF)-I-R-L-P-NH	662.3 (662.3)
8.	Ac-(D)Tic(OH)-I-R-L-P-NH ₂	714.4 (714.4)
9.	Ac-Phe(pCN)-I-R-L-P-NH ₂	711.4 (711.4)
10.	Ac-Phe(pCONH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	755.4 (755.4)
11.	γ-Chg-R-NH ₂	476.2 (476.2)
12.	Ac-W-Chg-R-L-P-NH ₂	751.3 (751.3)
13.	Ac-Y-I-R-NH-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CH ₃	562.3 (562.3)
14.	Ac-Y-Pgl-R-L-P-NH ₂	722.2 (722.2)
15.	Ac-Y-Chg-R-Ina-NH ₂	629.4 (629.4)
16.	Ac-Tza-Chg-R-NH ₂	509.3 (509.3)
17.	Ac-Y-Chg-R-Pip-NH ₂	629.4 (629.4)
18.	Ac-Phe(pNH ₂)-Chg-R-NH ₂	517.2 (517.2)
19.	Ac-(Bzl)G-(Chx)Gly-(β-胍基丙基)G-NH ₂	502.3 (502.3)
20.	Ac-Y-Chg-R-ol. 醋酸鹽	547.3 (547.3)
21.	Ac-Y-Chg-R-OCH ₃	533.3 (533.3)
22.	Ac-Y-Chg-R-OH	519.3 (519.3)
23.	Bz-Y-Chg-R-NH ₂	532.2 (532.2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (62)

實例 XXXVI個別未必具改進活性之化學變化組合可改進活性

偵測 Xa 因子活性之抑制作用。然而，任何生物活性之相關測度，如本發明 YIR 肽對凝血之影響，活體內強度，活體內半衰期，口服生物利用率，口服強度或半衰期均可決定以爲本發明肽活性之測度。

示出許多特異的變化。至於實例，混合二種變化以證明由變化之組合可得活性進一步之改進，即使原先單一的變化並不顯著改進活性。單一化學變化產生 Ac-Y-I-R-L-P，其 $K_i \leq 0.49 \mu M$ ，且 (iBu)-T-I-R-L-P， $K_i \leq 2.6 \mu M$ ，與母化合物 Y-I-R-QL-P ($K_i \leq 5.3 \mu M$) 比較而言。混合此二種變化產生 Ac-(iBu)-Y-I-R-L-P-NH₂，其 $K_i = 0.04 \mu M$ 。因此，這些結果證明本發明的肽由二種化學變化組合下可實質地增加 Xa 因子之抑制活性，此與相當的單一變化同系物比較而言，即使和母系 Y-I-R-L-P-NH₂ 比較下，一母化合物如 (iBu)Y-I-R-^L_AP-NH₂ 無顯著改進之活性。

表3示例出特異的化學修飾，其造成化合物對 Xa 因子抑制作用之 K_i 值介於 $100 \mu M$ 及 $1 pM$ 之間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (63)

Table 3

Factor Xa Inhibitors having a $K_i < 100 \mu M$

Structure	MS*	AA*
(2,2-DiMe-Propyl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(2-CF ₃ -Bzl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(2-Et-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(2-Me-Bzl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(2-Me-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(2-Me-nPentyl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(3,3-DiMe-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
3-phenoxypropionic-Y-Chg-R-NH ₂	OK	OK
5-Bzim-CO-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
5-Bzim-CO-F(pNH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Y(3,5-Br)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Y(3,5-I)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(Chx-CH ₂)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(iBu)Y-I-R-OH	OK	OK
(iBu)Y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
(iBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(Me)y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
(Me)Y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
(Me)y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(Me)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
5-Hic-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(1,2,3,6-4H-Bzl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(1,2,3,6-4H-Bzl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2,3-DiMe-nPentyl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2,3-DiMe-nPentyl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-CF ₃ -Bzl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-CF ₃ -Bzl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2Et-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-Me-Bzl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-Me-Bzl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

Ac-(2-Me-nBu)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-Me-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-Me-nPentyl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(2-Me-nPentyl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(3,3-DiMe-nBu)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(3,3-DiMe-nBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(3,3-DiMe-nPentyl)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(3,5,5-Me-3-nHexyl)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(3,5,5-Me-3-nHexyl)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(4-pyridyl-CH ₂ -)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(4-MeO-Bzl)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(Bzl)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(Chx-CH ₂)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Cyclopropyl-CH ₂)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Cyclopropyl-CH ₂)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Et-CH=C(CH ₃)-CH ₂)Y(SO ₃ H)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Et-CH=C(CH ₃)-CH ₂)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)F(pNH ₂)-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)F(pNH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Nal(2)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-I-Dab(N ⁷ -C ₃ H ₇ N)-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-I-Orn(N ⁶ -C ₃ H ₇ N)-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(iBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Me)Y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Me)Y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-(Me)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(nBu)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-(trans-CH ₃ -CH=C(CH ₃)-CH ₂)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Tyr(3,5-NO ₂)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-(Bzl)G-(Chx)Gly-(3-GuanidoPropyl)G-NH ₂	OK	OK
Ac-βAla-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
Ac-E-Y-I-R-L-K-NH ₂ **	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (65)

Ac-E-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pCONH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pCONH ₂)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pF)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-f(pF)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pCN)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-Chg-R-(Bzl)G-G-OH	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-Chg-R-(Chx)G-G-OH	OK	OK
Ac-F(pNH ₂)-Chg-R-(CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃))G-G-OH	OK	OK
Ac-G-G-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
Ac-G-Y-Nle-R-L-NH ₂	OK	OK
Ac-G-y-Nle-R-L-NH ₂	OK	OK
Ac-G-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
Ac-G-Y-I-R-L-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(1)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(2)-Cha-R-D(O-Allyl)-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(2)-Cha-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(2)-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(2)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Nal(2)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Pgl(OH)-I-R-L-NH ₂	OK	OK
Ac-pAph-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-pAph-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Phe(pGua)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-S-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-W-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-W-L-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-Y(Me)-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-Y(Me)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-(allo-I)-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-Cha-R-L-P-NH ₂	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (66)

Ac-Y-Chg-R-NH ₂ ⁺	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₄	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-Bzl-4-OMe	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ -Chx	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ CH ₂ -N-(CH ₃) ₂	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₃	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ CH ₂ -COOH	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-Chx	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ (2-(1-Et)pyrrolidinyl)	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-NH-CH ₂ (2-(6-EtO)benzylthiazolyl)	OK	OK
Ac-Y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-Chg-R(NO ₂)-{Ψ(CH ₂ NH)}-L-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-Nva-R-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-Pen(Me)-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-Pgl-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-{Ψ(CH ₂ N(Ac))}-I-R-L-P-NH ₂	OK	ok
Ac-Y-{Ψ(CH ₂ NH)}-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-{Ψ(COCH ₂)}-G-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-Dab(N ⁺ -C ₃ H ₇ N)-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-hR-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-nR-L-A-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-PalMe(3)-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-PalMe(3)-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-{Ψ(CH ₂ NH)}-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-N(Me)O-CH ₃	OK	OK
Ac-Y-I-R-NH-CH ₂ -4-Pyridyl	OK	OK
Ac-Y-I-R-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-NH-4-morpholinyl	OK	OK
Ac-Y-I-R-NH-OCH ₃	OK	OK
Ac-Y-I-R-Nle-Hyp	OK	OK
Ac-Y-I-R-Nle-Δ ² P	OK	OK
Ac-Y-I-R-Piperidyl	OK	OK
Ac-Y-I-R-I	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (67)

Ac-Y-I-R-I-P	OK	OK
Ac-Y-I-R-L	OK	OK
Ac-y-I-R-L-A	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-A	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-A-A-F-T-NH ₂	OK	OK
Ac-y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-P-Dab(Ac-Y-I-R-L-P(G-A) ₃)-OH	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-P-Dab(Ac-Y-I-R-L-P(G-A) ₆)-OH	OK	OK
Ac-Y-I-R-L-P-Dab(Ac-Y-I-R-L-P)-OH	OK	OK
Ac-Y-I-R-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-K-R-L-E-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-N-R-L-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-N-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Ac-Y-T(Me)-R-L-P-NH ₂	OK	OK
<u>BAla-Y-I-R-G</u>	OK	OK
BAla-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
Caff-I-R-NH ₂	OK	OK
Cbz-I-R-L-NH ₂	OK	OK
Cbz-Y-I-R-NH ₂	OK	OK
CClF ₂ -CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CF ₂ H-CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CF ₃ -CF ₂ CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CH ₃ -CHCl-CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CH ₃ -O-CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CH ₃ -SO ₂ -Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
CH ₃ CH ₂ -O-CO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Cl ₂ CHCO-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
ClCH ₂ CO-Y-I-R-NH ₂	OK	OK
<u>C-Y-I-R-L-C-NH₂</u>	OK	OK
D-Tic-I-R-L-A-A-F-T-NH ₂	OK	OK
Et(Et)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
<u>E-Y-I-R-K-NH₂</u>	OK	OK
<u>E-Y-I-R-L-K-NH₂</u>	OK	OK
<u>E-Y-I-R-L-P-K-NH₂</u>	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (68)

F(pCl)-I-R-I-Sar-NH ₂	OK	OK
F(pF)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
f(pF)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
F(pNH ₂)-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
F(pNO ₂)-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
f-I-R-F-P-NH ₂	OK	OK
f-I-R-I-P-NH ₂	OK	OK
F-I-R-L-NH ₂	OK	OK
F-I-R-L-P-H-Y-G-NH ₂	OK	OK
F-I-R-L-Y-V-W-N-NH ₂	OK	OK
For-y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
For-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
G-G-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-D-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-F-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
<u>G-Y-I-R-G</u>	OK	OK
G-Y-I-R-H-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-I-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-K-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-P-A-M-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-P-P-V-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-P-Q-T-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-L-P-S-Q-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-S-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-T-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-V-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-W-NH ₂	OK	OK
G-Y-I-R-Y-NH ₂	OK	OK
(pOH)C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ (OH)-CO-I-R-L-Sar-NH ₂	OK	OK
(pOH)C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ CO-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
(pOH)C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ CO-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(pOH)C ₆ H ₄ -CH ₂ CHOH-CO-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (69)

(pOH)C ₆ H ₄ -OCH(CH ₃)CO-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
(pOH)C ₆ H ₄ -OCH ₂ CO-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
I-H-L-W-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
I-H-L-W-y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
I-Q-L-G-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
4-MeO-C ₆ H ₄ -CO-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
N-morpholinyl-CO-F-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Nal(2)-Cha-R-D(O-Allyl)-NH ₂	OK	OK
Nal(2)-Cha-R-D(O-Allyl)-Sar-NH ₂	OK	OK
Nal(2)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Nal(2)-I-R-C(Me)-P-NH ₂	OK	OK
N-G-Y-I-R-L-I-H-NH ₂	OK	OK
pal-C(SBut)-R-L-P-NH ₂	OK	OK
pal-I-R-C(SBut)-Hyp-NH ₂	OK	OK
pal-I-R-C(SBut)-P-NH ₂	OK	OK
Pgl(OH)-I-R-L-NH ₂	OK	OK
Ph-C(NOCH ₂ Ph)-CO-I-R-NH ₂	OK	OK
Ph-CH=CH-CO-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Ph-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Ph-CH ₂ CH ₂ CO-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Pth-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
S-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)F(pNH ₂)-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)F(pNH ₂)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Nal(2)-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-Dab(N ⁷ -C ₃ H ₇ N)-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-Orn(N ⁶ -C ₃ H ₇ N)-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-PalMe(3)-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-R-OH	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-R-G-NH ₂	OK	OK
Tfa-(iBu)Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-(Me)Y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (70)

Tfa-Y(Me)-I-R-L- Δ^2 P-NH ₂	OK	OK
Tfa-Y-Chg-R-NH ₂	OK	OK
Tfa-Y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Tfa-Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
T-F-G-Y-I-R-K-A-NH ₂	OK	OK
Tos-Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Tos-G-I-R-V-Sar-NH ₂	OK	OK
Tyr(Me)-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
W-F-R-E-M-G-G-G-G-NH ₂	OK	OK
W-I-R-E-K-NH ₂	OK	OK
W-I-R-N-P-NH ₂	OK	OK
W-I-R-T-P-NH ₂	OK	OK
w-L-R-L-A-NH ₂	OK	OK
W-L-R-L-A-NH ₂	OK	OK
W-L-R-L-A-G-G-G-G-NH ₂	OK	OK
W-L-R-V-A-NH ₂	OK	OK
w-L-R-V-A-NH ₂	OK	OK
W-L-R-V-A-G-G-G-G-NH ₂	OK	OK
y(Me)-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
y-Chg-R-NH ₂	OK	OK
y-Chg-R-L-NH ₂	OK	OK
y-Chg-R-L-P-NH ₂	OK	OK
y-Tle-R-Nle-P-NH ₂	OK	OK
y-Tle-R-Nle- Δ^2 P-NH ₂	OK	OK
Y-I-(nR)-L-A-NH ₂	OK	OK
y-I-R(COCH ₂)-G-P-NH ₂	OK	OK
y-I-R-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-E-F-S-D-Y-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-G-A-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-I-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-I-Y-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-I-Y-E-R-E-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-NH ₂	OK	OK

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

<u>Y</u> -I-R-L-A-NH ₂ ¹⁸	OK	OK
Y-I-R-L-a-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-A-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-A-A-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-A-A-F-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-A-A-F-T-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-M-E-M-T-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-P-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-P-G-L-L-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-L-T-K-M-W-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-V-A-Q-L-Y-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-V-M-N-H-R-NH ₂	OK	OK
Y-I-R-Y-R-N-P-I-NH ₂	OK	OK
Y-R-Y-P-R-D-R-N-NH ₂	OK	OK
Y-L-R-F-P-NH ₂	OK	OK

* MS，質量光譜；AA，胺基酸分析。

** - 底下劃線表示肽之環化部份。

實例 XXXVII

所選定經純化之凝血酵素及其他絲胺酸蛋白酶之試管內抑制作用

評估本發明化合物抑制Xa因子、凝血酶、血纖維蛋白酶、彈性蛋白酶及胰蛋白酶之能力，係決定YIR肽抑制50%酵素活性(IC₅₀)之濃度。純化之酵素應用於產色分析法中。為決定抑制常數，IC₅₀值利用下式針對與受質之競爭作用而校正之：

$K_i = IC_{50} \times (1 / \{1 + ((\text{受質濃度}) / \text{受質 } K_m)\})$ (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 : 3099-3018(1973)，其已列為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

本案參考)。

a. Xa 因子分析

此分析中使用 TBS-P 緩衝溶液 (50mM Tris-Cl, pH7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v) NaN₃)。IC₅₀ 值之決定係混合下列於適當的 Costar 半面積微量滴定盤孔洞中：25 微升人類的 Xa 因子 (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend IN) 於 TBS-P；40 微升 10% (v/v) DMSO 於 TBS-P (未抑制之對照組) 或各種濃度的欲試驗肽於 10% (v/v) DMSO 於 TBS-P；及受質 S-2765 (N α -苄氧羰基-D-Arg-Gly-L-Arg-對位-硝基鹽替苯胺, Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin OH) 於 TBS-P。

分析之進行係將肽抑制劑加酵素預先培育 10 分鐘，分析之始動是加受質使終體積為 100 微升。以 405nm 下吸光度之變化偵測產色受質水解之最初速率，係在時間曲線之線性部份中 (通常加入受質後 1-5 分鐘) 以 25°C 之 Bio-tek 儀器動力盤計讀機 (Ceres UV900H Di) 進行。預測在受質水解速率中會造成 50% 減少之抑制劑濃度，即在水解相對速率 (與未抑制之對照組比較) 對肽濃度對數值作圖後行線性回歸而預測。酵素濃度為 0.5nM，受質濃度 140 μ M。

b. 凝血酶分析法

此分佈中採用 TBS-P 緩衝溶液。如實例 XXXVIIa 中所述決定 IC₅₀ 值，除了受質為 S-2366 (L-熱 Glu-L-Pro-L-Arg-對位硝基鹽替苯胺；Kabi) 且酵素為人類凝血酶 (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend IN)。酵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

素濃度為1nM且受質濃度^為175 μ M。

c. 血纖維蛋白酶分析

於此分析中使用TBS-P緩衝溶液。如實例XXXVII.a.所述決定IC₅₀，除了受質為S-2251((D)-Val-L-Leu-L-Lys-對位-硝基醯替苯胺；Kabi)且酵素為人類纖維蛋白酶(Kabi)。酵素濃度為5nM，受質濃度為300 μ M。

d. 胰蛋白酶分析

於此分析中使用含有10mM CaCl₂之TBS-P緩衝溶液。如實例XXXVIIa中所述般決定IC₅₀，除了受質為BAPNA(苄醯基-L-Arg-對位-硝基醯替苯胺；Sigma Chemical Co.；St. Louis MO)，且酵素為牛胰臟之胰蛋白酶(XIII型經TPCK處理；Sigma)。酵素濃度為50nM，且受質濃度為300 μ M。

e. 彈性蛋白酶分析

於此分析中使用Tris-HCl，pH7.4，300mM NaCl，2% (v/v)N-甲基吡咯啉酮，0.01%(w/v)NaN₃緩衝溶液。如實例XXXVII.a.般決定IC₅₀，除了受質為琥珀基-Ala-Ala-Ala-對位-硝基醯替苯胺(Calbiochem-Nova Biochem Corp.；San Diego CA)，且酵素為人類嗜中性彈性蛋白酶(Athens Research and Technology, Inc.；Athens GA)。酵素濃度為75nM，且受質濃度為600 μ M。

上表2中示出所選出之受試化合物與對照化合物"TENSTOP" (N- α -甲苯醯基-Gly-對位-脒基苯基丙胺酸甲酯；American Diagnostica, Inc.；Greenwich CT)，其為可逆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(74)

的 Xa 因子抑制劑，(Sturzebecher et al., Thromb. Res. 54 : 245-252(1989) ; Hauptmann et al., Thromb. Haem. 63 : 220-223(1990) , 各自己列為本案參考)比較下之 Ki 值。結果證明本發明之 YIR 肽可抑制 Xa 因子活性，但不會實質地抑制其他各種絲胺酸蛋白酶之活性，包括凝血酶及纖維蛋白酶，其涉及於血液凝固及纖維蛋白水解過程中。

實例 XXXVIII決定凝血抑制之分析法

評估本發明化合物抑制 Xa 因子活性之能力。以試管內凝血酶原時間(PT)分析法，利用匯集的人類供血者血漿評估各種化合物之效力。也使用活體外的分析法，其中血漿在大鼠及兔子靜脈內(iv)投予化合物後或大鼠十二指腸內投予化合物後各種時間點時收集，並利用 PT 分析法分析以決定血漿半衰期。PT 分析法之開始是選擇促凝血酶原激酶稀釋倍數，以得延長的且高度可再現之凝血終點，如下述稱之為"稀釋的 PT 分析法"。也利用血栓形成之活體內大鼠動脈靜脈支路模式決定各種化合物之效力。

a. 試管內稀釋的凝血酶原時間分析

100 微升預溫熱(37°C)之經匯集的人類血小板貧乏的血漿(PPP)加至纖維計小杯中(Baxter Diagnostics., Inc. : McGaw Park IL)。加入含鈣的 50 微升各種濃度的受試化合物於 TBS-BSA (50mM Tris-Cl, 100mM NaCl, 0.1%(w/v) 牛血清白蛋白, 20mM CaCl₂)。在對照實驗中，TBS-BSA 加鈣但無受試化合物用於偵測未經抑制之凝血時間。

五、發明說明 (75)

150微升有鈣的稀釋且預熱的兔子促凝血酶原激酶 (Baxter) 加至纖維計小杯中，並啟動纖維計中之計時器。在測試化合物前先得到兔子促凝血酶原激酶之稀釋曲線，並用來選擇對未抑制對照組而言有約30秒PT時間之促凝血酶原激酶稀釋倍數。自稀釋曲線時間中估計可造成受試化合物(見下表4)凝血作用50%抑制(EC_{50})之實驗濃度。

另外，在 Instrumentation Laboratories (IL) ACL 3000(+) 自動化凝血儀器上(IL: Milan, 意大利)利用"研究"模式進行稀釋的凝血酶原時間分析。稀釋促凝血酶原激酶直到達到30-35秒之凝固時間為止，此凝血時間取為100%活性。連續2倍稀釋經稀釋之促凝血酶原激酶試劑(兔子腦之IL-品牌促凝血酶原激酶)以確立校正之標準曲線。在分析中，50微升樣品(以離心分離血漿)混合以100微升促凝血酶原激酶試劑，並讀取濁度指數達169秒以上。自儀器估計之最大光掃描變化速率中決定凝血時間。抑制作用以與校正曲線比較下所決定之活性百分率來表示。

b. 活體外稀釋的凝血酶原時間分析

受試化合物依循許可的方法，或經由尾部靜脈(大鼠)或耳靜脈(兔子)投予。投予受試化合物係在適當間隔時間時自插有導管之頸動脈(大鼠)或耳動脈(兔子)取出1毫升血樣。經離心得到PPP後，血漿立即貯放於冰中或冷凍。

於決定稀釋的凝血酶原時間時，血漿預加溫並如上述般分析。自促凝血酶原激酶稀釋曲線中估計抑制百分率，其

五、發明說明 (76)

以各系列樣品來進行，並用來決定血漿中留有約50%最初抗凝血活性之時間。此實驗之結果證明，本發明的YIR肽可於試管內抑制血液凝固及活體內投藥後抑制血液凝固(見表4)。

表 4

所選定抑制劑之活性及半衰期

結構	EC ₅₀	T _{1/2}	
	經匯集之人類	大鼠	兔子
	試管內	活體外	活體內
Ac-Y-Chg-R-NH ₂	2.5 μM	5分鐘	5分鐘
Ac-Y-Chg-R-L-P-NH ₂	225nM	5分鐘	5分鐘
Ac-Nal(2)-Chg-R-L-P-NH ₂	140nM	6分鐘	5分鐘
Tfa-(iBu)Y-Chg-R-L-P-NH ₂	300nM	15分鐘	10分鐘

也檢查各化合物之抗凝血活性，利用各種劑量iv，大量投予至大鼠後之活體外稀釋的凝血酶原時間分析法進行。列於表5之化合物證明，於所示化合物投予≤2毫克/公斤後10分鐘有至少30%抑制作用。這些結果證明，本發明各種具代表性之YIR肽有實質的抗凝血活性。列於表5中的所有化合物結構已以MS及AA證實。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (77)

TABLE 5

1. Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-CH₂-Chx
2. Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-2CMT
3. Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-Chx
4. Ac-F(pNH₂)-Chg-Dab(N^V-C₃NH₇)-L-P-NH₂
5. Bz-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
6. Tos-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
7. Ac-Y(3-I)-Chg-R-L-P-NH₂
8. Ac-pAph-Chg-AMP(4)
9. y-Chg-R-L-NH₂
10. Ac-F(pNH₂)-Chg-R-ol
11. Cyclopentyl-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
12. 3-Iqc-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
13. Bzf-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
14. 3-Iqc-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
15. Ac-F(pNH₂)-Chg-R-Thiazolyl
16. 2-Furoyl-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
17. 5-Me-thienyl-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
18. Ac-Nal(2)-Chg-R-Thiazolyl
19. 2-Bzf-f(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
20. Ac-pAph-Chg-Dab(N^V-C₃NH₇)-L-P-NH₂
21. Ac-Orn-Nal(2)-Chg-PalMe(3)-Sar-E-NH₂
22. Ac-Phe(3-I,4-NH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
23. Ac-(iBu)pAph-Chg-R-L-P-NH₂
24. Ac-pAph-Chg-R-Gla-P-NH₂
25. Ac-pAph-Chg-R-Pen(CH₂COOH)-P-NH₂
26. Ac-pAph-Chg-R-L-P-NH₂
27. Ac-F(pNH₂)-Chg-R-(Me)L-P-NH₂
28. Ac-F(pNH₂)-Chg-R-OEt
29. Ac-F(pNH₂)-Chg-Orn(N⁶-C₃H₇N)-L-P-NH₂
30. Ac-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (78)

31. Ac-Nal(2)-Chg-R-L-P-NH₂
32. Ac-pAph-Chg-Dab(N⁺-C₃H₇N)
33. Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂
34. Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-L-P-NH₂
35. Ac-pAph-Chg-R-NH₂
36. Ac-pAph-Chg-R-OH
37. Ac-Y-Chg-R-NH-Nip-NH₂
38. Ac-K-Nal(2)-Chg-R-Hyp-E-NH₂
39. DIPA-pAph-Chg-R-L-P-NH₂
40. DIPA-mF(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
41. Isn-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
42. Pza-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
43. Tfa-(iBu)F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂
44. Tfa-(iBu)Y-Chg-R-L-P-NH₂
45. Tfa-(iBu)Y-I-Orn(N⁺-C₃H₇N)-L-P-NH₂

— 底線意指化合物之環狀部份。

在某些實驗中，受試化合物利用十二指腸內給藥方法投予至大鼠。重約300克公的 Sprague-Dawley 大鼠，以 ketamine/xylazine 皮下方式依循許可之方法麻醉之。右頸動脈插導管以供採血。進行剖腹手術，十二指腸再插上一個球尖狀的針，並綁緊以確保縫合處距嵌入點較遠。在接近嵌入點處再綁上一個結，以避免胃內容物溢漏。在各實驗結論時以壓力測試來試驗縫合處避免化合物到達嵌入部份之效力。嵌入點距十二指腸-胃接合處約4公分。所投予的化合物置1毫升生理食鹽水中。投予受試化合物前及投藥後15、30、60、90及120分鐘時抽出0.7毫升血樣。離心分出血漿，並利用稀釋的凝血酶原時間分析法分析凝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

血之抑制作用。

以下化合物顯示，在 ≤ 50 毫克/公斤化合物十二指腸內投藥後，在稀釋的凝血酶原時間分析上顯示至少30%抑制作用：
 $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-CH}_2\text{-Chx}$ ； $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-Chx}$ ； $\text{Bzf-pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ；
 $\text{Ac-F(pNH}_2\text{)-Chg-R-L-P-NH}_2$ ； $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-L-P-NH}_2$ ；
 $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ； Ac-Aph-Chg-AMP(4) ；環戊基- $\text{CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ；3-Iqc-
 $\text{pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ；2-咪喃鹽基- $\text{pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ；5-Me-噻吩基- $\text{CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH}_2$ ；
 $\text{Ac-Y(3-1)-Chg-R-L-P-NH}_2$ ， $\text{Ac-F(pNH}_2\text{)-Chg-R-醇}$ 及 $\text{Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-醇}$ 。

c. 血栓形成之大鼠動脈靜脈支路模式

利用大鼠的體外動脈靜脈(AV)支路評估本發明各種化合物之抗血栓效力。AV支路迴路包括一個20公分長的聚乙烯(PE)60管子，嵌入右頸動脈中，一個6公分長的PE160管子含有6.5公分長的塞入之棉線(有5公分曝於血流中)及一個第二長的PE60管子(20公分)，完成至左頸靜脈之迴路。在嵌入前整個迴路先充滿生理食鹽水。

利用注射泵及蝶形導管，將受試化合物以連續輸注方式投予至尾靜脈(輸注體積1.02毫升/小時)。化合物投予30分鐘，再打開支路並令血流動15分鐘(共45分鐘之輸注)。於15分鐘末了，夾緊支路並小心移去棉線，並在分析天平上稱重。利用自對照大鼠中得到之血栓重量，可估計血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (80)

栓形成之抑制百分率，對照組係以食鹽水輸注。

以下化合物在 ≤ 3.3 微克/公斤/分之輸注後，可抑制血栓生成達至少約 30%：Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-CH₂-Chx；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH-Chx；Bzf-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-L-P-NH₂，Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；Ac-pAph-Chg-AMP(4)；環戊基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；3-Iqc-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；2-呋喃鹽基-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；5-Me-噻吩基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂；Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-醇及 Tos-F(pNH₂)-Chg-R-L-P-NH₂。

本發明雖已參考所揭示之具體實例加以描述，然而精藝者可容易地了解，所詳述之特殊實驗僅為說明本發明。應了解，各種修飾只要不偏離本發明精神可進行於其中。因此，本發明僅以下列申請專利範圍加以限制。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

四、中文發明摘要(發明之名稱: 因子Xa抑制劑)

本發明提出可特異地抑制Xa因子活性之化合物。化合物由結構 $X_1-YIR-X_2$ 組成，其中 X_1 是H，醯基，烷基，醯基烷基或一個以上的胺基酸，且 X_2 是經修飾的C-末端基團，一個以上的羧基保護基或一個以上的胺基酸或其他取代基，且Y、I及R分別是酪胺酸，異白胺酸及精胺酸，或具有如Y、I及R分別的相同功能活性之擬肽或有機結構。此外，本發明提出具有 $A1-A2-(A3)_m-B$ 結構之化合物，其中m是0或1。本發明化合物可為線型或環狀，且長約2及43個殘基。本發明化合物部份特徵在於，其呈現Xa因子

英文發明摘要(發明之名稱: FACTOR Xa INHIBITORS)

The invention provides compounds which specifically inhibit factor Xa activity. The compounds consist of the structure $X_1-YIR-X_2$, wherein X_1 is H, acyl, alkyl, acylalkyl, arylalkyl or one or more amino acids, and X_2 is a modified C-terminal group, one or more carboxy-protecting groups or one or more amino acids or other substituent, and Y, I and R are tyrosine, isoleucine and arginine, respectively, or peptidomimetic or organic structures that possess the same functional activity as Y, I and R, respectively. In addition, the present invention provides a compound having the structure $A1-A2-(A3)_m-B$, where m is 0 or 1. A compound of the invention can be linear or cyclic and can be about 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

活性特異之抑制作用， $K_i \leq 100 \mu M$ ，較好 $\leq 2 nM$ ，且實質上並不抑制凝血聯級中其他蛋白酶之活性。本發明進一步提出於試管內及於個體中可特異抑制Xa因子活性及抑制血液凝固之方法，及偵測Xa因子水平或活性之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

and 43 residues in length. A compound of the invention is characterized, in part, in that it exhibits a specific inhibition of factor Xa activity with a K_i of $\leq 100 \mu M$, preferably $\leq 2 nM$, and does not substantially inhibit the activity of other proteases involved in the coagulation cascade. The invention further provides methods of specifically inhibiting the activity of factor Xa and of inhibiting blood clotting in vitro and in an individual and methods of detecting factor Xa levels or activity.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充

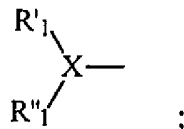
本89年7月25日

1. 一種醫藥組合物，其含有可特異抑制Xa因子活性之化合物，該化合物具有通式 $A_1-A_2-(A_3)_m-B$ ，

其中 m 是 1 或 0；

其中 A_1 是 $R_1-R_2-R_3$ ； A_2 是 $R_4-R_5-R_6$ ； A_3 是 $R_7-R_8-R_9$ ；

其中 R_1 選自下列包括：



X 係 N；

R'_1 係選自異丁基，2-甲基戊基，環己基甲基，環己烯基甲基，2-甲基丁基，-H 及 2,3-二甲基戊基；

R''_1 係選自 2-苯並呋喃鹽基，alloc，乙鹽基，三氟乙鹽基，2-喹啉鹽基，3-吡啶鹽基，4-異喹啉鹽基，5-苄基咪唑鹽基，2-萘甲基，5-吡啶亞胺鹽基，苄鹽基，2-吡啶鹽基，甲苯磺鹽基，3-喹啉鹽基，2-萘基磺鹽基，2-甲基苄基，2-呋喃鹽基，3,4-二氯苄鹽基，2-噻吩基乙鹽基，N(5-甲基-2-噻吩基)，乙氧基羰基，2-氯苄鹽基，第三丁氧羰基，苄基及 1 至 20 個胺基酸；

R_2 是 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 $-R_{2A}$ 及 $-R_{2B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，4-脒並苯基甲基，4-胺苯基甲基，4-羥基苯基甲基，2-萘基甲基，4-(N-甲基吡啶基)甲基，(3-碘-4-羥基苯基)甲基，(4-氯基苯基)甲基，(4-羥基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

公告本

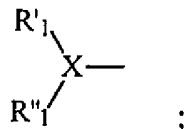
修正
補充
本89年7月25日

1. 一種醫藥組合物，其含有可特異抑制Xa因子活性之化合物，該化合物具有通式 $A_1-A_2-(A_3)_m-B$ ，

其中 m 是1或0；

其中 A_1 是 $R_1-R_2-R_3$ ； A_2 是 $R_4-R_5-R_6$ ； A_3 是 $R_7-R_8-R_9$ ；

其中 R_1 選自下列包括：



X係N；

R'_1 係選自異丁基，2-甲基戊基，環己基甲基，環己烯基甲基，2-甲基丁基，-H及2,3-二甲基戊基；

R''_1 係選自2-苯並呋喃鹽基，alloc，乙鹽基，三氟乙鹽基，2-喹啉鹽基，3-吡啶鹽基，4-異喹啉鹽基，5-苄基咪唑鹽基，2-萘甲基，5-吡啶亞胺鹽基，苄鹽基，2-吡啶鹽基，甲苯磺鹽基，3-喹啉鹽基，2-萘基磺鹽基，2-甲基苄基，2-呋喃鹽基，3,4-二氯苄鹽基，2-噻吩基乙鹽基，N(5-甲基-2-噻吩基)，乙氧基羰基，2-氯苄鹽基，第三丁氧羰基，苄基及1至20個胺基酸；

R_2 是 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 $-R_{2A}$ 及 $-R_{2B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，4-脛並苯基甲基，4-胺苯基甲基，4-羥基苯基甲基，2-萘基甲基，4-(N-甲基吡啶基)甲基，(3-碘-4-羥基苯基)甲基，(4-氯基苯基)甲基，(4-羥基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

基) 甲基；

R_3 係 $-C(O)-$ ；

R_4 係 $-NH-$ ；

R_5 是 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自下列包括 H、2-丁基及環己基；

R_6 係 $-C(O)-$ ；

R_7 係 $-NH-$ ；

R_8 是 $-CR_{8A}R_{8B}-$ ，其中 $-R_{8A}$ 及 $-R_{8B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，3-脲基丙基，(二甲基脒鎗)胺甲基，(二甲基脒鎗)胺乙基，3-(N-甲基吡啶基)甲基及4-(N-甲基吡啶基)甲基；

R_9 係 $-C(O)-$ ；且

B 為 $-Leu-Pro-NH_2$ ， $Leu-Hyp-NH_2$ ， $Pen(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， $Cys(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， γ -羧基麩胺酸- $Pro-NH_2$ ，(N-羧甲基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-羧乙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-1,3-二羧基丙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-甲基)Leu- $Pro-NH_2$ ， $Leu-NH_2$ ， $Leu-OH$ ， $-NH-(4-三甲基銨苳基)-NH-[4-(1-甲基吡啶)甲基]$ 及 $-NH-(4-脒並苳基)$ 。

2. 一種醫藥組合物，其含有可特異抑制Xa因子活性之化合物，該化合物具有通式 $A_1-A_2-(A_3)_m-B$ ，

其中 m 是 1；

其中 A_1 是 $R_1-R_2-R_3$ ； A_2 是 $R_4-R_5-R_6$ ； A_3 是 $R_7-R_8-R_9$ ；

六、申請專利範圍

基) 甲基；

R_3 係 $-C(O)-$ ；

R_4 係 $-NH-$ ；

R_5 是 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自下列包括 H、2-丁基及環己基；

R_6 係 $-C(O)-$ ；

R_7 係 $-NH-$ ；

R_8 是 $-CR_{8A}R_{8B}-$ ，其中 $-R_{8A}$ 及 $-R_{8B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，3-脲基丙基，(二甲基脒鎗)胺甲基，(二甲基脒鎗)胺乙基，3-(N-甲基吡啶基)甲基及4-(N-甲基吡啶基)甲基；

R_9 係 $-C(O)-$ ；且

B 為 $-Leu-Pro-NH_2$ ， $Leu-Hyp-NH_2$ ， $Pen(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， $Cys(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， γ -羧基麩胺酸- $Pro-NH_2$ ，(N-羧甲基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-羧乙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-1,3-二羧基丙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-甲基)Leu- $Pro-NH_2$ ， $Leu-NH_2$ ， $Leu-OH$ ， $-NH-(4-三甲基胺苳基)-NH-[4-(1-甲基吡啶)甲基]$ 及 $-NH-(4-脒並苳基)$ 。

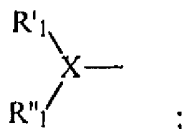
2. 一種醫藥組合物，其含有可特異抑制Xa因子活性之化合物，該化合物具有通式 $A_1-A_2-(A_3)_m-B$ ，

其中 m 是 1；

其中 A_1 是 $R_1-R_2-R_3$ ； A_2 是 $R_4-R_5-R_6$ ； A_3 是 $R_7-R_8-R_9$ ；

六、申請專利範圍

其中 R_1 選自下列包括：



X 係 N；

R'_1 係選自異丁基，2-甲基戊基，環己基甲基，環己烯基甲基，2-甲基丁基，-H 及 2,3-二甲基戊基；

R''_1 係選自 2-苯並呋喃鹽基，alloc，乙鹽基，三氟乙鹽基，2-噻啉鹽基，3-吡啶鹽基，4-異噻啉鹽基，5-苄基咪唑鹽基，2-萘甲基，5-吡啶亞胺鹽基，苄鹽基，2-吡啶鹽基，甲苯磺鹽基，3-噻啉鹽基，2-萘基磺鹽基，2-甲基苄基，2-呋喃鹽基，3,4-二氯苄鹽基，2-噻噁基乙鹽基，N(5-甲基-2-噻噁基)，乙氧基羰基，2-氯苄鹽基，第三丁氧羰基，苄基及 1 至 20 個胺基酸；

R_2 是 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 $-R_{2A}$ 及 $-R_{2B}$ 獨立地選自下列包括：-H，4-脛並苯基甲基，4-胺苯基甲基，4-羥基苯基甲基，2-萘基甲基，4-(N-甲基吡啶基)甲基，(3-碘-4-羥基苯基)甲基，(4-氯基苯基)甲基，(4-羥基苯基)甲基；

R_3 係選自下列包括： $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ ， $-CHR_{99}-C(O)-$ 及 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ ，其中 R_{35} 是橋接基團 $-C(O)-CR_{55}-$ 之 CHR_{55} 基團；

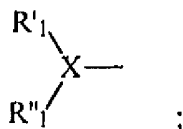
R_4 係 $-NH-$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

其中 R_1 選自下列包括：



X 係 N；

R'_1 係選自異丁基，2-甲基戊基，環己基甲基，環己烯基甲基，2-甲基丁基，-H 及 2,3-二甲基戊基；

R''_1 係選自 2-苯並呋喃鹽基，alloc，乙鹽基，三氟乙鹽基，2-噻啉鹽基，3-吡啶鹽基，4-異噻啉鹽基，5-苄基咪唑鹽基，2-萘甲基，5-吡啶亞胺鹽基，苄鹽基，2-吡啶鹽基，甲苯磺鹽基，3-噻啉鹽基，2-萘基磺鹽基，2-甲基苄基，2-呋喃鹽基，3,4-二氯苄鹽基，2-噻噁基乙鹽基，N(5-甲基-2-噻噁基)，乙氧基羰基，2-氯苄鹽基，第三丁氧羰基，苄基及 1 至 20 個胺基酸；

R_2 是 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 $-R_{2A}$ 及 $-R_{2B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，4-脛並苯基甲基，4-胺苯基甲基，4-羥基苯基甲基，2-萘基甲基，4-(N-甲基吡啶基)甲基，(3-碘-4-羥基苯基)甲基，(4-氯基苯基)甲基，(4-羥基苯基)甲基；

R_3 係選自下列包括： $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ ， $-CHR_{99}-C(O)-$ 及 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ ，其中 R_{35} 是橋接基團 $-C(O)-CR_{55}-$ 之 CHR_{55} 基團；

R_4 係 $-NH-$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

R_5 是 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自下列包括 H、2-丁基及環己基；

R_6 係 $-C(O)-$ ；

R_7 係 $-NH-$ ；

R_8 是 $-CR_{8A}R_{8B}-$ ，其中 $-R_{8A}$ 及 $-R_{8B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，3-脲基丙基，(二甲基脒鎗)胺甲基，(二甲基脒鎗)胺乙基，3-(N-甲基吡啶基)甲基及4-(N-甲基吡啶基)甲基；

R_9 係選自下列包括： $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ 及 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；
且

B 為 $-Leu-Pro-NH_2$ ， $Leu-Hyp-NH_2$ ， $Pen(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， $Cys(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， γ -羧基麩胺酸- $Pro-NH_2$ ，(N-羧甲基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-羧乙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-1,3-二羧基丙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-甲基)Leu- $Pro-NH_2$ ， $Leu-NH_2$ ， $Leu-OH$ ， $-NH-(4-三甲基銨苳基)-NH-[4-(1-甲基吡啶)甲基]$ 及 $-NH-(4-脒並苳基)$ 。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-$ 。
4. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_9 為 $-C(O)-$ 。
5. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_9 為 $-C(O)-$ 。
6. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

六、申請專利範圍

R_5 是 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自下列包括 H、2-丁基及環己基；

R_6 係 $-C(O)-$ ；

R_7 係 $-NH-$ ；

R_8 是 $-CR_{8A}R_{8B}-$ ，其中 $-R_{8A}$ 及 $-R_{8B}$ 獨立地選自下列包括： $-H$ ，3-脲基丙基，(二甲基脒鎗)胺甲基，(二甲基脒鎗)胺乙基，3-(N-甲基吡啶基)甲基及4-(N-甲基吡啶基)甲基；

R_9 係選自下列包括： $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ 及 $-CHR_{99}-C(O)-$ ；
且

B 為 $-Leu-Pro-NH_2$ ， $Leu-Hyp-NH_2$ ， $Pen(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， $Cys(CH_2COOH)-Pro-NH_2$ ， γ -羧基麩胺酸- $Pro-NH_2$ ，(N-羧甲基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-羧乙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-1,3-二羧基丙基)Gly- $Pro-NH_2$ ，(N-甲基)Leu- $Pro-NH_2$ ， $Leu-NH_2$ ， $Leu-OH$ ， $-NH-(4-三甲基銨苳基)-NH-[4-(1-甲基吡啶)甲基]$ 及 $-NH-(4-脒並苳基)$ 。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-$ 。
4. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_9 為 $-C(O)-$ 。
5. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 R_9 為 $-C(O)-$ 。
6. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

六、申請專利範圍

$\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-(\text{iBu})\text{Phe}(\text{NH}_2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-(\text{iBu})\text{Nal}(2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-Phe}(3\text{l}, 4\text{NH}_2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{-Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

(5-苯並呋喃鹽基)- $\text{Phe}(\text{NH}_2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-(\text{iBu})\text{Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-(Chx-CH}_2\text{)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{D-Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$; 及

$\text{Ac-Trp-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$ 。

7. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{Tyr-Chg-Arg-Pen-Pro-NH}_2$;

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{pAph-Chg-Pal}(3)\text{Me-Pen}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Cys}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{Pro-NH}_2$;

(Alloc)- $\text{pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{pAph-Chg-Arg-Pen}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Pal}(3)\text{Me-Pen}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-(HOOC-CH}_2\text{)Gly-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg(HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{)Gly-Pro-HN}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Gla-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Cys}(\text{CH}_2\text{-COOH})\text{-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-Pal}(4)\text{Me-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

六、申請專利範圍

$\text{CF}_3\text{C(O)}-(\text{iBu})\text{Phe}(\text{NH}_2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C(O)}-(\text{iBu})\text{Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-Phe(3I, 4NH}_2\text{)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C(O)-Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

(5-苯並呋喃鹽基)- $\text{Phe}(\text{NH}_2)\text{-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{CF}_3\text{C(O)}-(\text{iBu})\text{Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-(Chx-CH}_2\text{)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{D-Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$; 及

$\text{Ac-Trp-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$ 。

7. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{Tyr-Chg-Arg-Pen-Pro-NH}_2$;

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{pAph-Chg-Pal(3)Me-Pen(CH}_2\text{COOH)-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Cys(CH}_2\text{COOH)Pro-NH}_2$;

(Alloc)- $\text{pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

(2-苯並呋喃鹽基)- $\text{pAph-Chg-Arg-Pen(CH}_2\text{COOH)-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-Pen(CH}_2\text{COOH)-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-(HOOC-CH}_2\text{)Gly-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg(HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{)Gly-Pro-HN}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Gla-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-pAph-Chg-Arg-Cys(CH}_2\text{-COOH)-Pro-NH}_2$;

$\text{Ac-Pal(4)Me-Chg-Arg-Leu-Pro-NH}_2$;

六、申請專利範圍

- Ac-(iBu)Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(p-CONH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Dap(CH=N(CH₃)₂)-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-喹啉鹽基)-Phe(NH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N(羧甲基)Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-(羧乙基)Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-mAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Alloc-pAph-Chg-Pal(3)Me-Pen(CH₂COOH)-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-(Me)Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(Chx-CH₂)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (3-吡啶鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (3-吡啶鹽基)-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Pal(4)Me-Chg-Pal(4)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- Alloc-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (4-異喹啉鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Cha-Pal(3)Me-(Me)Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-萘基)-(CH₂)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (5-吡嘰鹽基)Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (苳鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲基戊基)-Try-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

封

六、申請專利範圍

- Ac-(iBu)Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(p-CONH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Dap(CH=N(CH₃)₂)-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-喹啉鹽基)-Phe(NH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N(羧甲基)Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-(羧乙基)Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-mAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Alloc-pAph-Chg-Pal(3)Me-Pen(CH₂COOH)-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-(Me)Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(Chx-CH₂)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (3-吡啶鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (3-吡啶鹽基)-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Pal(4)Me-Chg-Pal(4)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- Alloc-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (4-異喹啉鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Cha-Pal(3)Me-(Me)Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-萘基)-(CH₂)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (5-吡嘰鹽基)Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (苳鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲基戊基)-Try-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

封

六、申請專利範圍

- (2-吡啶鹽基)Phe(pNH₂)Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (苄鹽基)-Phe(pNH₂)Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲基戊基)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(iBu)Phe(pCN)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲丁基)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Hyp-NH₂ ;
- Ac-Tyr-Chg-Arg-leu-Pro-NH₂ ;
- (2-萘基磺鹽基)-Phe(pHN₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-甲基苄基)-Phe(pHN₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-苯並呋喃鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Dab(CH=N(CH₃)₂)-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(環戊烯基-CH₂)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Pal(4)Me-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(iBu)-phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; 及
- Ac-(Chx-CH₂)-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ 。
8. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- Ac-pAph-Chg-Arg-leu-NH₂ ; 及
- Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-OH 。
9. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- (2-苯並呋喃鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ; 及
- Ac-(iBu)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-NH₂ 。
10. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- Alloc-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

六、申請專利範圍

- (2-吡啶鹽基)Phe(pNH₂)Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (苄鹽基)-Phe(pNH₂)Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲基戊基)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(iBu)Phe(pCN)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(2-甲丁基)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Hyp-NH₂ ;
- Ac-Tyr-Chg-Arg-leu-Pro-NH₂ ;
- (2-萘基磺鹽基)-Phe(pHN₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-甲基苄基)-Phe(pHN₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- (2-苯並呋喃鹽基)-Phe(pNH₂)-Chg-Dab(CH=N(CH₃)₂)-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(環戊烯基-CH₂)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-Pal(4)Me-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ;
- Ac-(iBu)-phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ; 及
- Ac-(Chx-CH₂)-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ 。
8. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- Ac-pAph-Chg-Arg-leu-NH₂ ; 及
- Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-OH 。
9. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- (2-苯並呋喃鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ; 及
- Ac-(iBu)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-NH₂ 。
10. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：
- Alloc-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

六、申請專利範圍

(2-喹啉鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH(1-甲氧羰基)-1-環己基 ;
 Ac-pAph-Chg-Arg-NH₂ ;
 (2-吡啶鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 CF₃C(O)-(iBu)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(1-甲氧羰基)-1-環戊基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-甲氧羰基-環己基)甲基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(3-噻嗪基-2-羧酸甲酯) ;
 Ac-pAph-Chg-Arg-NH₂ ;
 CF₃C(O)-(iBu)Tyr-Chg-Arg-OH ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-甲氧羰基-環己基)甲基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Pgl-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ao-pAph-Chg-Pal(3)(CH₂COOH)-NH₂ ;
 (2-喹啉羧基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-羧環己基)甲基 ; 及
 CF₃C(O)(iBu)Tyr-Ile-Arg-NH₂ 。

11. 一種醫藥組合物，其包含可特異抑制 Xa 因子活性之化合物，該化合物具有通式 A₁-A₂-(A₃)_m-B，其中 m 為 0；

其中 A₁ 為 R₁-R₂-R₃；且 A₂ 為 R₄-R₅-R₆；

其中

R₁ 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

(2-喹啉鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH(1-甲氧羰基)-1-環己基 ;
 Ac-pAph-Chg-Arg-NH₂ ;
 (2-吡啶鹽基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 CF₃C(O)-(iBu)Phe(pNH₂)-Chg-Arg-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(1-甲氧羰基)-1-環戊基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-甲氧羰基-環己基)甲基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(3-噻嗪基-2-羧酸甲酯) ;
 Ac-pAph-Chg-Arg-NH₂ ;
 CF₃C(O)-(iBu)Tyr-Chg-Arg-OH ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-甲氧羰基-環己基)甲基 ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Pgl-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ao-pAph-Chg-Pal(3)(CH₂COOH)-NH₂ ;
 (2-喹啉羧基)-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH₂ ;
 Ac-pAph-Chg-Pal(3)Me-NH-(4-羧環己基)甲基 ; 及
 CF₃C(O)(iBu)Tyr-Ile-Arg-NH₂ 。

11. 一種醫藥組合物，其包含可特異抑制 Xa 因子活性之化合物，該化合物具有通式 A₁-A₂-(A₃)_m-B，其中 m 為 0；

其中 A₁ 為 R₁-R₂-R₃；且 A₂ 為 R₄-R₅-R₆；

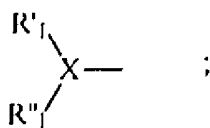
其中

R₁ 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



X 係 N ；

R'_1 係選 H，烷基，鹼基，芳基，芳基烷基及胺基保護性基團；

R''_1 係選自 2-呋喃鹼基，3,4-二氯苄鹼基，2-噻吩基乙鹼基，5-甲基-2-噻吩鹼基，乙鹼基，乙氧基羰基，2-氯苄鹼基，alloc 及第三丁氧羰基；

R_2 為 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 R_{2A} 及 R_{2B} 係獨立地選自 -H，烷基，芳基烷基，雜芳基烷基及雜芳基，且其中 R_{2A} 及 R_{2B} 可經一取代基取代；

R_3 係選自 $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ ， $-CHR_{99}-C(O)-$ 及 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ ，其中 R_{35} 為橋基團 $-C(O)-CR_{55}-$ 之 CHR_{55} 基團；

R_4 為 $-NH-$ ；

R_5 為 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自 -H 及環己基；

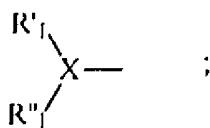
R_6 為 $-C(O)-$ ；且

B 為 $-NH-(4-三甲基銦苄基)$ ， $-NH[4-(1-甲基吡啶基)甲基]$ ， $-NH-[4-(1-乙基吡啶基)甲基]$ ，及 $-NH-(4-脒並苄基)$ 。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物，其中 R'_1 為 H。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物，其中 $-R_{2A}$ 為

六、申請專利範圍



X 係 N ；

R'_1 係選 H，烷基，鹼基，芳基，芳基烷基及胺基保護性基團；

R''_1 係選自 2-呋喃鹼基，3,4-二氯苄鹼基，2-噻吩基乙鹼基，5-甲基-2-噻吩鹼基，乙鹼基，乙氧基羰基，2-氯苄鹼基，alloc 及第三丁氧羰基；

R_2 為 $-CR_{2A}R_{2B}-$ ，其中 R_{2A} 及 R_{2B} 係獨立地選自 -H，烷基，芳基烷基，雜芳基烷基及雜芳基，且其中 R_{2A} 及 R_{2B} 可經一取代基取代；

R_3 係選自 $-C(O)-$ ， $-CH_2-$ ， $-CHR_{99}-C(O)-$ 及 $-C(O)-NR_{35}-CH_2-C(O)-$ ，其中 R_{35} 為橋基團 $-C(O)-CR_{55}-$ 之 CHR_{55} 基團；

R_4 為 $-NH-$ ；

R_5 為 $-CR_{5A}R_{5B}-$ ，其中 $-R_{5A}$ 及 $-R_{5B}$ 獨立選自 -H 及環己基；

R_6 為 $-C(O)-$ ；且

B 為 $-NH-(4-三甲基銦苄基)$ ， $-NH[4-(1-甲基吡啶基)甲基]$ ， $-NH-[4-(1-乙基吡啶基)甲基]$ ，及 $-NH-(4-脒並苄基)$ 。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物，其中 R'_1 為 H。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物，其中 $-R_{2A}$ 為

六、申請專利範圍

p-脛並苯基甲基。

14. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組合物，其中R₃為 -C(O)-。

15. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中-R_{2A}為 p-脛並苯基甲基。

16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中R₃為 -C(O)-。

17. 一種化合物，其為 Ac-pAph-Chg-NH[4-(1-甲基-吡錠基)甲基]。

18. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

(2-呋喃醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(3,4-二氯苄醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-噻吩基乙醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(N-(5-甲基-2-噻吩醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

Ac-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(乙氧羰基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-氯苄醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

Ac-pAph-Chg-NH-(4-脛並苄基)；

Alloc-pAph-Chg-NH-[4-(1-甲基吡錠基)-甲基]；

(第三丁氧羰基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-呋喃醯基)-pAph-Chg-NH-1-[3(N-甲基吡錠基)]-1-(甲基乙酸)乙基；

Ac-pAph-Chg-NH-1-[3(N-甲基吡錠基)]-1-(甲基乙酸)乙基；

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡錠基)乙基]；

六、申請專利範圍

p-脛並苯基甲基。

14. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組合物，其中R₃為-C(O)-。

15. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中-R_{2A}為p-脛並苯基甲基。

16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中R₃為-C(O)-。

17. 一種化合物，其為Ac-pAph-Chg-NH[4-(1-甲基-吡錠基)甲基]。

18. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

(2-呋喃醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(3,4-二氯苄醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-噻吩基乙醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(N-(5-甲基-2-噻吩醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

Ac-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(乙氧羰基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-氯苄醯基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

Ac-pAph-Chg-NH-(4-脛並苄基)；

Alloc-pAph-Chg-NH-[4-(1-甲基吡錠基)-甲基]；

(第三丁氧羰基)-pAph-Chg-NH-(4-三甲基銨苄基)；

(2-呋喃醯基)-pAph-Chg-NH-1-[3(N-甲基吡錠基)]-1-(甲基乙酸)乙基；

Ac-pAph-Chg-NH-1-[3(N-甲基吡錠基)]-1-(甲基乙酸)乙基；

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡錠基)乙基]；

六、申請專利範圍

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡啶基)甲基]；及

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡啶基)-2-羥基]乙基。

19. 一種化合物，其係選自下列包括：

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- CH₂- Chx ；

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- 2CMT ；

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- Chx ；

Ac- F(pNH₂) - Chg- Dab(N^γ - C₃NH₇) - L - P - NH₂ ；

Bz- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Tos- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- Y (3 - I) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Y - Chg- R - L - NH₂ ；

Ac- F (pNH₂) - Chg- R - 醇 ；

環戊基 - CO- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

3 - Iqc- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

Bzf- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

3 - Iqc- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- F (pNH₂) - Chg- R - NH- 2 - 噻唑基 ；

2 - 呋喃鹽基 - pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

5 - Me - 2 - 噻吩基 - CO- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

Ac- Nal(2) - Chg- R - NH- 2 - 噻唑基 ；

2 - Bzf- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- pAph- Chg- Dab(N^γ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ ；

Ac- (iBu) pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- pAph- Chg- R - Gla- P - NH₂ ；

六、申請專利範圍

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡啶基)甲基]；及

Ac-pAph-Chg-NH-[1-(1-甲基-4-吡啶基)-2-羥基]乙基。

19. 一種化合物，其係選自下列包括：

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- CH₂- Chx ；

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- 2CMT ；

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- Chx ；

Ac- F(pNH₂) - Chg- Dab(N^γ - C₃NH₇) - L - P - NH₂ ；

Bz- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Tos- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- Y (3 - I) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Y - Chg- R - L - NH₂ ；

Ac- F (pNH₂) - Chg- R - 醇 ；

環戊基 - CO- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

3 - Iqc- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

Bzf- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

3 - Iqc- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- F (pNH₂) - Chg- R - NH- 2 - 噻唑基 ；

2 - 呋喃鹽基 - pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

5 - Me - 2 - 噻吩基 - CO- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ；

Ac- Nal(2) - Chg- R - NH- 2 - 噻唑基 ；

2 - Bzf- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- pAph- Chg- Dab(N^γ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ ；

Ac- (iBu) pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ；

Ac- pAph- Chg- R - Gla- P - NH₂ ；

六、申請專利範圍

Ac- pAph- Chg- R - Pen(CH₂COOH) - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - (Me) L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - OEt ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- Orn(N^δ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- Nal(2) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- Dab(N^γ - C₃H₇N) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - L - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - OH ;
 Ac- pAph- Chg- R - 醇 ;
 DIPA- (m) pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ;
 DIPA- (m)F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Isn- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Pza- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Tfa- (iBu) Y - Chg- R - L - P - NH₂ ; 及
 Tfa- (iBu) Y - I - Orn(N^δ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ 。

20. 一種化合物，其係選自下列包括

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- CH₂- Chx ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- Chx ;
 Bzf- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - L - P - NH₂ ,

六、申請專利範圍

Ac- pAph- Chg- R - Pen(CH₂COOH) - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - (Me) L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - OEt ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- Orn(N^δ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ ;
 Ac- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- Nal(2) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- Dab(N^γ - C₃H₇N) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - L - P - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- R - OH ;
 Ac- pAph- Chg- R - 醇 ;
 DIPA- (m) pAph- Chg- R - L - P - NH₂ ;
 DIPA- (m)F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Isn- F(pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Pza- F (pNH₂) - Chg- R - L - P - NH₂ ;
 Tfa- (iBu) Y - Chg- R - L - P - NH₂ ; 及
 Tfa- (iBu) Y - I - Orn(N^δ - C₃H₇N) - L - P - NH₂ 。

20. 一種化合物，其係選自下列包括

Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- CH₂- Chx ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - NH- Chx ;
 Bzf- pAph- Chg- PalMe(3) - NH₂ ;
 Ac- pAph- Chg- PalMe(3) - L - P - NH₂ ,

六、申請專利範圍

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

環戊基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

3-Iqc-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

2-呋喃醯基-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

5-Me-噻吩基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ; 及

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-醇。

21. 一種化合物，其選自下列包括：

Ac-pAph-Chg-AMP(4)及

Ac-pAph-Chg-AEMP(4)。

22. 一種化合物，其選自下列包括：

Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)O(CH₃) ,

Ac-Tyr-{Ψ(CH₂NH)}-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-NH-CH₂(4-吡啶基) ,

Ac-Tyr-Ile-{Ψ(CH₂NH)}-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Chg-Arg(NO₂)-{Ψ(CH₂NH)}-Leu-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-{Ψ(COCH₂)}-Gly-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Dab(Nr-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-PalMe(3)-NH₂ ,

Tyr-Ile-Arg-NH₂ ,

D-Try-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly(3-胍基丙基)Gly-NH₂ ,

六、申請專利範圍

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

環戊基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

3-Iqc-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

2-呋喃鹽基-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ;

5-Me-噻吩基-CO-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ ; 及

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-醇。

21. 一種化合物，其選自下列包括：

Ac-pAph-Chg-AMP(4)及

Ac-pAph-Chg-AEMP(4)。

22. 一種化合物，其選自下列包括：

Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Ala-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-(iBu)Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-N(CH₃)O(CH₃) ,

Ac-Tyr-{Ψ(CH₂NH)}-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-NH-CH₂(4-吡啶基) ,

Ac-Tyr-Ile-{Ψ(CH₂NH)}-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Chg-Arg(NO₂)-{Ψ(CH₂NH)}-Leu-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Arg-{Ψ(COCH₂)}-Gly-Pro-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-Dab(Nr-C₃H₇N)-Leu-Ala-NH₂ ,

Ac-Tyr-Ile-PalMe(3)-NH₂ ,

Tyr-Ile-Arg-NH₂ ,

D-Tyr-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-(Bzl)Gly-(Chx)Gly(3-胍基丙基)Gly-NH₂ ,

六、申請專利範圍

環 (Gly-Tyr-Ile-Arg-Gly) ,

Tfa-(iBu)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ , 及

其藥學上可接受的鹽類、醯胺，酯，醇及醛。

23. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Gla-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Cys(CH₂-COOH)-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-N(羧甲基)Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-(羧乙基)Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Alloc-D-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ; 及

Ac-D-pAph-Chg-Arg-NH₂ 。

24. 一種化合物，其為 Ac-D-pAph-Chg-Pal(Me)-Leu-Pro-NH₂ 。

25. 一種化合物，其為 Ac-D-pAph-Chg-Pal(Me)-NH₂ 。

26. 一種化合物，其為 Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ 。

27. 一種可特異抑制 Xa 因子活性之方法，此方法包括將 Xa 因子與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸。

28. 一種抑制個體血液凝固之醫藥組合物，包括根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

六、申請專利範圍

環 (Gly-Tyr-Ile-Arg-Gly) ,

Tfa-(iBu)Tyr-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-Nal(2)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ,

Ac-pAph-Chg-PalMe(3)-NH₂ , 及

其藥學上可接受的鹽類、醯胺，酯，醇及醚。

23. 一種化合物，其係選自包括下列之群組：

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Gla-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-Cys(CH₂-COOH)-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-N(羧甲基)Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-(羧乙基)Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Arg-N[1(1,3-二羧基)丙基]Gly-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Ile-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Alloc-D-pAph-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ ;

Ac-D-pAph-Chg-Pal(3)Me-Leu-Pro-NH₂ ; 及

Ac-D-pAph-Chg-Arg-NH₂ 。

24. 一種化合物，其為 Ac-D-pAph-Chg-Pal(Me)-Leu-Pro-NH₂ 。

25. 一種化合物，其為 Ac-D-pAph-Chg-Pal(Me)-NH₂ 。

26. 一種化合物，其為 Ac-Phe(pNH₂)-Chg-Arg-Leu-Pro-NH₂ 。

27. 一種可特異抑制 Xa 因子活性之方法，此方法包括將 Xa 因子與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸。

28. 一種抑制個體血液凝固之醫藥組合物，包括根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

六、申請專利範圍

29. 一種活體外偵測樣品中 Xa 因子含量之方法，此方法包括將樣品與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸，並偵測結含量。
30. 一種活體外偵測樣品中活性 Xa 因子含量之方法，此方法包括將樣品與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸，並偵測 Xa 因子酵素活性含量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

簽

六、申請專利範圍

29. 一種活體外偵測樣品中 Xa 因子含量之方法，此方法包括將樣品與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸，並偵測結含量。
30. 一種活體外偵測樣品中活性 Xa 因子含量之方法，此方法包括將樣品與根據申請專利範圍第 1 項所定義之化合物接觸，並偵測 Xa 因子酵素活性含量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

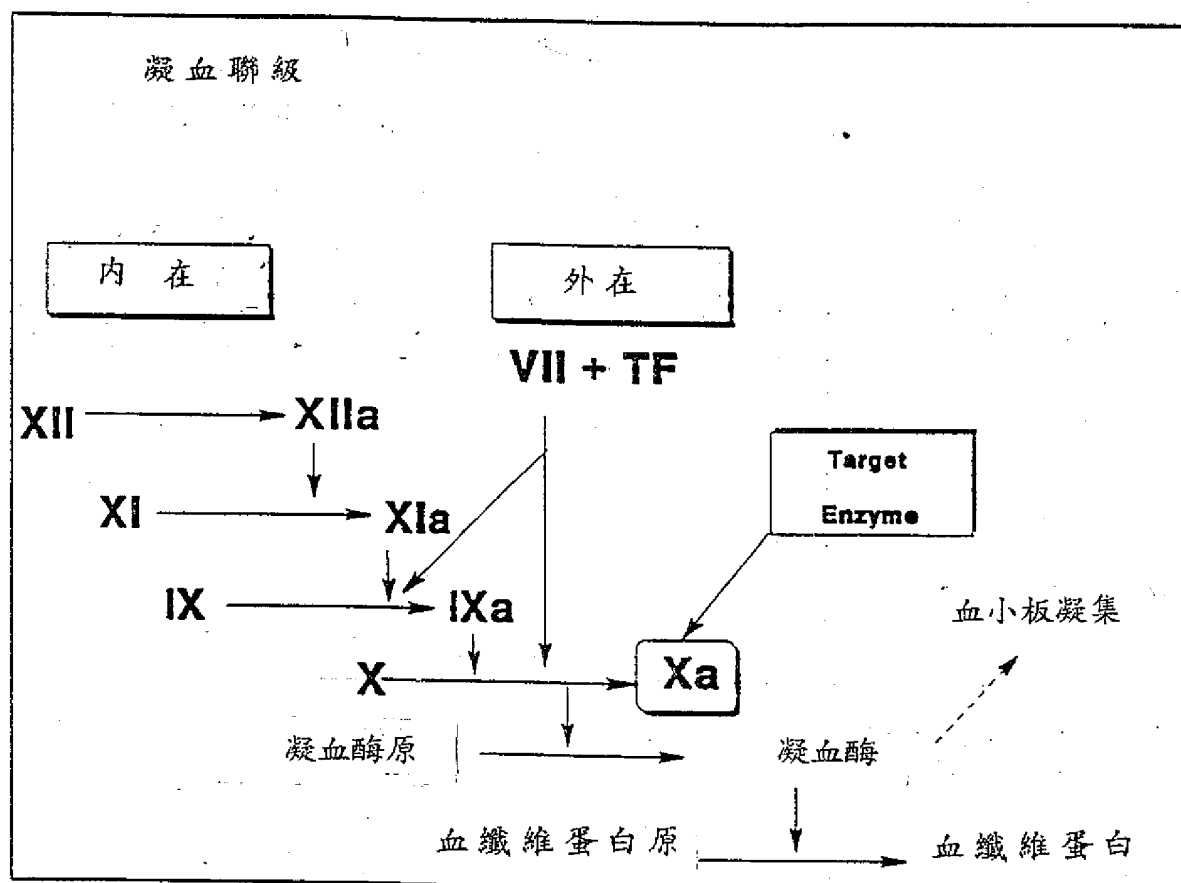
訂

簽

409129

公告

圖 1





409129

圖 3

流程 1

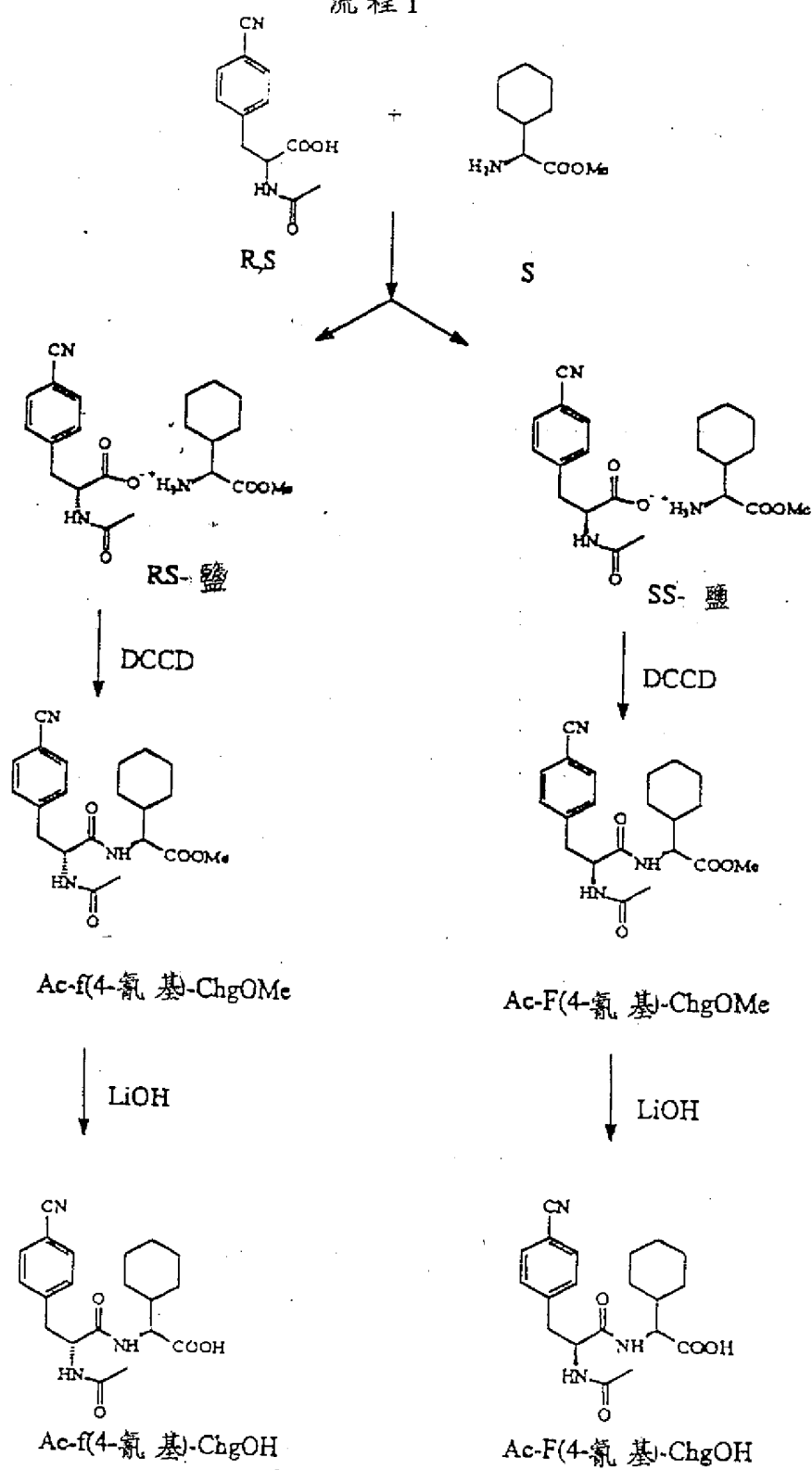


圖 3(續)

