申請日期	87 年 11 月 25 日
案號	87119488
類別	C07D 213/74, 213/75, 401/12, 409/12, A61K 31/44

公告本

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書 I222441

一、發明 新型 名稱	中文	雜芳基胺基胍類和烷氧基胍類以及彼等在充作蛋白酶抑制劑之用途
	英文	Heteroaryl Aminoguanidines and alkoxyguanidines and their use as protease inhibitors
二、發明 創作 人	姓名	(1) 魯天保 Lu, Tianbao (2) 布魯斯・湯姆查克 Tomczuk, Bruce E. (3) 湯瑪斯・馬柯坦 Markotan, Thomas P.
	國籍	(1) 中國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國賓州大學莊莎士比亞路四五六號 456 Shakespeare Road, Collegeville, PA 19426, U.S.A. (2) 美國賓州柯利基維利索尼特路三三三號 333 Sonnet Lane, Collegeville, PA 19426, U.S.A. (3) 美國賓州摩根城維佛路一三二號 132 Weaver Road, Morgantown, PA 19543, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	(1) 三次方製藥股份有限公司 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc.
	國籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國賓州艾斯頓史塔頓大道六六五號一〇四室 鷹野公司中心 Eagleview Corporate Center, 665 Stockton Drive, Suite 104, Exton, PA 19341, U.S.A.
	代表人姓名	(1) 史考特・哈維茲 Horvitz, Scott M.

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	87 年 11 月 25 日
案號	87119488
類別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	
	英文	
二、發明 創作 人	姓名	⑷ 柯林・席登 Siedem, Colleen
	國籍	⑷ 美國
	住、居所	⑷ 美國賓州肯納廣場米多班路七〇五號 705 Meadowbank Road, Kennett Square, PA 19348, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	
	國籍	
	住、居所（事務所）	
	代表人姓名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	1997 年 11 月 26 日	60/066,475	☑有主張優先權
美國	1997 年 12 月 5 日	60/067,324	☑有主張優先權
美國	1998 年 3 月 23 日	60/079,107	☑有主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

發明背景

發明領域

本發明係關於充作蛋白質水解酶抑制劑之新穎化合物類，且特別地係關於新穎之凝血酶抑制劑類。

相關技藝

蛋白酶係於單一，特定之肽鍵上切割蛋白質之酶。蛋白酶可分爲4屬類：絲氨酸蛋白酶，硫醇或半胱氨酸蛋白酶，酸性或天冬胺醯基蛋白酶，及金屬蛋白酶（Cuypers et al., J. Biol. Chem. 257: 7086 (1982)）。對許多生物活性，諸如消化，血液凝塊之成形和溶解，再生及對外來細胞和有機體之免疫反應，蛋白酶係必需的。異常之蛋白質水解係與人體和其他哺乳動物之許多疾病狀態有關。人體嗜中性白血球蛋白酶，彈性蛋白酶及組織蛋白酶G已被認爲係構成組織破壞所顯示之疾病狀態的因素。該等疾病狀態包括氣腫，類風濕性關節炎，角膜潰瘍及血管球性腎炎（Barret, in Enzyme Inhibitors as Drugs, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)）。其他之蛋白酶，諸如血纖維蛋白溶酶，C－1酯酶，C－3轉化酶，尿激酶，血纖維蛋白溶酶原激活因子，精蟲頭粒蛋白及激肽釋放酶，於哺乳動物正常之生物功能中扮演關鍵之角色。於許多情況下，在治療哺乳動物之療程中，有益的是破壞一種或多種蛋白質水解酶之功能。

絲氨酸蛋白酶包括，諸如，彈性蛋白酶（人類白血球

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（２）

），組織蛋白酶Ｇ，血纖維蛋白溶酶，Ｃ－１酯酶，Ｃ－３轉化酶，尿激酶，血纖維蛋白溶酶原激活因子，精蟲頭粒蛋白，胰凝乳蛋白酶，胰蛋白酶，凝血酶，因子Ｘａ及激肽釋放酶。

人體白血球彈性蛋白酶係於發炎部位由多形核白血球（ＰＭＮｓ）所釋出，因此係造成許多疾病狀態之原因。組織蛋白酶Ｇ係另一個人體嗜中性絲氨酸蛋白酶。能夠抑制該等酶之活性的化合物被預期係具有抗發炎功效以用於治療痛風，類風濕性關節炎及其他之發炎疾病，以及用於治療氣腫。胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶係消化分解酶。該等酶之抑制劑係用於治療胰炎。尿激酶和血纖維蛋白溶酶原激活因子之抑制劑係用於治療細胞過度生長疾病狀態，諸如良性前列腺肥大，前列腺癌及牛皮癬。

絲氨酸蛋白酶凝血酶於止血和栓塞上扮演主要之角色，且爲多因子蛋白質，對血小板，內皮細胞，平滑肌細胞，白血球，心臟及神經元誘導產生許多作用。經由內在途徑（接觸活化）或外部途徑（活化係藉由令血漿暴露於非內皮之表面，傷害血管壁或釋出組織因子）之凝固級聯（coagulation cascade）的活化作用，導致產生一系列焦點在凝血酶之生化反應。凝血酶切割血纖維蛋白原，最終導致生成止血塞（血塊形成），經由唯一之細胞表面凝血酶受體之蛋白質分解切割作用能有效地活化血小板（Coughlin, Seminars in Hematology 31(4): 270- 277 (1994)），且經由回饋機制自動放大其凝血酶本身之生成。因此，凝血酶功能

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

之抑制劑對於心血管和非心血管疾病之患者具有治療之功效。

因子Xa係於凝固途徑上另一個絲氨酸蛋白酶。於磷脂膜上，因子Xa結合因子Va和鈣以生成凝血酶原酶複合物。隨後，該凝血酶原酶複合物轉化凝血酶原至凝血酶（Claeson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5: 411- 436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47- S58 (1994)）。因子Xa之抑制劑被認爲係提供一種直接之便利劑以直接抑制凝血酶，因爲直接之凝血酶抑制劑仍允許顯著地生成新的凝血酶（Lefkovits and Topol, Circulation 90 (3): 1522-1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47- S58 (1994)）。

先前已有報告說明針對血管內血栓之活體內診斷顯影方法。該顯影方法所使用之化合物係以具放射活性或順磁性之原子加以可偵測地標記。例如，可使用r放射物In－111標記之血小板充作顯影劑以偵測血栓（Thakur, M. L. et al., Thromb Res. 9: 345 (1976); Powers et al., Neurology 32: 938 (1982)）。經Tc－99m標記之血栓溶解酶鏈激酶已被提及充作顯影劑（Wong, U. S. Patent No. 4,418, 052 (1983)）。經r放射物I－125和I－131標記之金黃色葡萄球菌（Staphylococcus aureus）所衍生之蛋白質A的血纖維蛋白結合區已被提及充作顯影劑（Pang, U. S. Patent No. 5,011, 686 (1991)）。經Tc－99m標記

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（4）

對血纖維蛋白（相對於血纖維蛋白原）具有專一性之單株抗體已被提及充作顯影劑（Berger et al., U. S. Patent No. 5,024,829 (1991); Dean et al., U.S. Pat. No. 4980,148 (1990)）。已有報告說明針對急性心肌梗塞之病患經由溶解血栓之治療，利用順磁性對比劑〝二乙烯三胺五乙酸釓〞進行磁共振顯影（De Roos, A. et al., Int. J. Card. Imaging 7: 133 (1991)）。放射性標記和順磁性標記之α－酮醯胺衍生物亦被提及充作血栓顯影劑（Abelman et al., U.S. Patent No. 5,656,600）。

文獻 Edwards et al., J. Amer. Chem. Soc. 114: 1854- 63 (1992)描述肽基α－酮基苯並噁唑類，其係可逆地抑制絲氨酸蛋白酶－人體白血球彈性蛋白酶和豬胰臟彈性蛋白酶。

歐洲公開申請案３６３　２８４描述肽酶基質之類似物，其中該基質肽之裂開的醯胺基之氮原子已被氫或經取代之羰基加以替代。

澳洲公開申請案８６２４５６７７亦描述肽酶抑制劑，其係具有經活化之親電子酮基部份，諸如氟亞甲基酮衍生物或α－酮羧基衍生物。

文獻 Brown et al., J. Med. Chem. 37: 1259- 1261 (1994)描述具口服活性非肽性之人體白血球彈性蛋白酶抑制劑，其係包含三氟甲基酮和吡啶酮部份。

文獻 H. Mack et al., J. Enzyme Inhibition, 9: 73- 86 (1995)描述脒基苯基丙氨酸凝血酶抑制劑，其係包含充作主要核心結構之吡啶酮部份。

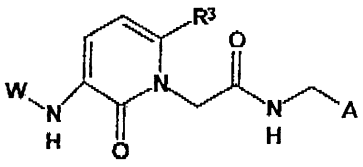
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

PCT WO 97／01338描述式I之吡啶酮化合物：



I

其中W係R^1，R^1OCO，R^1CO，R^1SO_2，或$(R^1)_m(CH_2)_nNH_qCO$；

R^1係$R^2(CH_2)_n$，

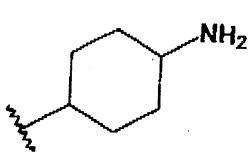
$(R^2)(OR^2)CH(CH_2)_p$，

$(R^2)_2CH(CH_2)_n$，或$R^2O(CH_2)_p$；

R^2係氫，可選擇地經取代之苯基，萘基，聯苯基，單環或雙環之雜環，$COOR^6$，C_{1-4}直鏈或支鏈烷基，C_{3-7}環烷基或C_{7-12}雙環烷基；

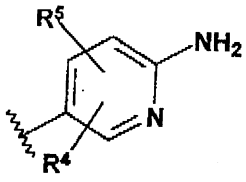
R^3係氫，C_{1-4}直鏈或支鏈烷基，C_{3-7}環烷基或三氟甲基；

A係爲

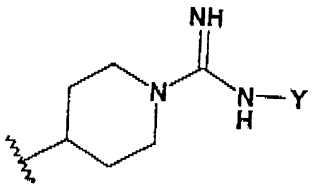


反式

II



III



IV

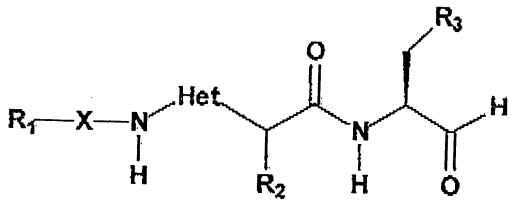
其中Y係氫，羥基或CN，且

R^6係氫，或C_{1-4}直鏈或支鏈烷基。

PCT WO 97／30708揭示通式V之吡啶酮化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

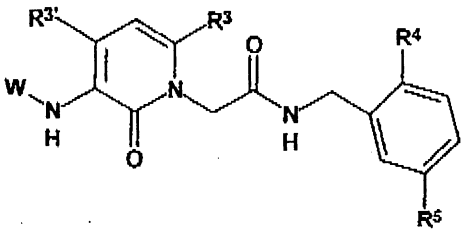
五、發明說明（6）



VI

所揭示之化合物係用於抑制凝血酶和有關之血栓閉塞。

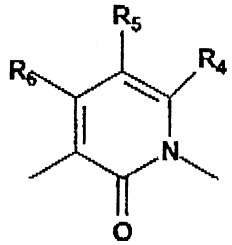
PCT WO 96/18644描述式VI之化合物：



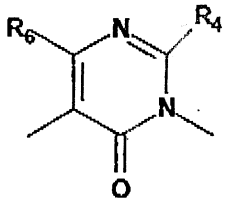
V

其中

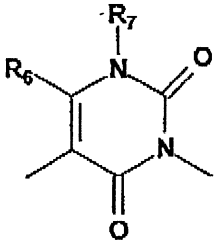
Het係選自



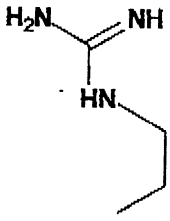
，



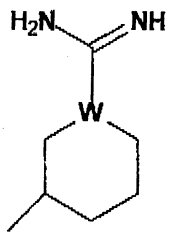
，或



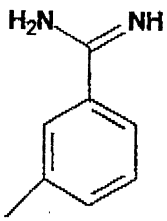
且R_3係選自



，



，或



所描述之化合物係充作凝血酶特定之抑制劑。

對有效且爲選擇性之蛋白酶抑制劑的非肽性化合物之需要係持續存在著，且該非肽性化合物須比現有之蛋白酶抑制劑具有較佳之生物可利用性和較少之副作用。因此，具有有效抑制功能和低哺乳動物毒性之特性的新穎有效之蛋白酶抑制劑係爲許多不同症狀之有效具價值之治療劑，包括治療許多哺乳動物之蛋白質分解的疾病。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

發明摘要

本發明係關於新穎之式Ⅶ胺基胍和烷氧基胍化合物（如下文所述）。本發明亦提供製備式Ⅶ化合物之方法。本發明之新穎化合物係有效之蛋白酶抑制劑，該蛋白酶特別係爲胰蛋白酶般之絲氨酸蛋白酶，諸如胰凝乳蛋白酶，胰蛋白酶，凝血酶，血纖維蛋白溶酶及因子Ｘａ。某些該等化合物具有抗血栓生成之活性，其係經由直接，選擇性地抑制凝血酶，或係爲中間產物以用於生成具有抗血栓生成活性之化合物。本發明亦提供抑制或治療哺乳動物異常之蛋白質分解的方法，及提供治療哺乳動物之血栓，局部缺血，猝發，再狹窄或發炎的方法，其係藉由投服有效用量之式Ⅶ化合物。

本發明包括用於哺乳動物抑制血液血小板損失，抑制血液血小板凝集之生成，抑制血纖維蛋白之生成，抑制血栓之生成及抑制栓塞之生成的組成物，其係包含本發明之化合物和藥學上可接受之載體。該組成物可選擇地包括抗凝固劑，抗血小板劑及血栓溶解劑。該組成物可加入至血液，血液製品或哺乳動物器官中以達成所欲之抑制功效。

本發明亦提供抑制或治療哺乳動物異常之蛋白質分解的方法，及提供治療心肌梗塞，不穩定狹痛，猝發，再狹窄，深靜脈栓塞，由創傷，敗血症或腫瘤轉移所引起之散佈性血管內凝固，血液透析，心肺繞道手術，成人呼吸困難徵候，內毒素性休克，類風濕性關節炎，潰瘍性結腸炎

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

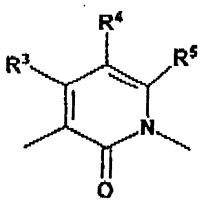
五、發明說明（9）

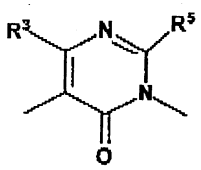
或其溶劑化物，水合物或藥學上可接受之鹽；其中

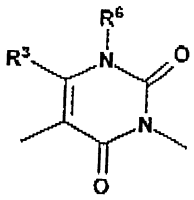
R^1係烷基，環烷基，環烷基烷基，烯基，炔基，芳基，芳烷基，雜環或雜環烷基，任何一個上述基團可爲選擇地經取代；

Z係－SO_2－，－OCO－，－CO－，－NR^2CO－或共價鍵，其中R^2係氫，烷基，芳烷基，芳基，羥基（C_{6-10}）烷基，胺基（C_{6-10}）烷基，單烷基胺基（C_{6-10}）烷基，二烷基胺基（C_{6-10}）烷基或羧基烷基；

Het係選自下列基團



，


，或


其中

R^3，R^4及R^5係各別爲氫，烷基，環烷基，烯基，炔基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳烷基，可選擇地經取代之雜芳基，三氟甲基，鹵素，羥基烷基，氰基，硝基，氨基甲醯基，－CO_2R^X，－CH_2OR^X或－OR^X，其中上述之R^X係各別爲氫，烷基或環烷基，其中該烷基或環烷基可選擇地具有一個或多個不飽和基；

R^6係氫，烷基，芳烷基，芳基，氰基（C_{6-10}）烷基，羥基（C_{6-10}）烷基，烷氧基（C_{6-10}）烷基，單

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

烷基胺基（C2-6）烷氧基，C2-10單（羧基烷基）胺基，二（C2-10羧基烷基）胺基，C6-14芳（C1-6）烷氧羰基，C2-6炔基羰基，C1-6烷基磺醯基，C2-6烯基磺醯基，C2-6炔基磺醯基，C6-10芳基磺醯基，C6-10芳（C1-6）烷基磺醯基，C1-6烷基亞磺醯基，C1-6烷基磺醯胺撐，C6-10芳基磺醯胺撐，C6-10芳（C1-6）烷基磺醯胺撐，脒基，胍基，C1-6烷基亞胺基胺基，甲醯亞胺基胺基，C2-6羧基烷氧基，C2-6羧基烷基，羧基烷基胺基，氰基，三氟甲氧基或全氟乙氧基加以取代。

特定適宜之化合物係包括式Ⅶ化合物，其中R1係苯基，苄基，萘基，萘基甲基，吡啶基，吡啶甲基，噻嗯基，噻嗯基甲基，喹啉基或喹啉基甲基，任何一個上述基團可爲選擇地經1，2或3個前段敘述所列示之可選擇之取代基加以取代，該取代基特別係爲鹵（諸如，氯或氟），甲氧基，甲基，三氟甲基，氰基，硝基，甲基磺醯基，胺基或二甲基胺基。

可用之R1係包括，例如，苄基，氟苄基，氯苄基，碘苄基，二氯苄基，溴苄基，三氟甲基苄基，甲基磺醯基苄基，二（三氟甲基）苄基，甲基苄基，特丁基苄基，甲氧基苄基，二甲氧基苄基，羥基苄基，羧基苄基，胺基苄基，甲基胺基苄基，正丁基胺基苄基，脒基苄基，胍基苄基，甲醯亞胺基胺基苄基，1－亞氨乙基胺基苄基，甲氧羰基苄基，乙氧羰基苄基，羧基甲氧基苄基，萘基甲基，羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

基萘基甲基，環己基甲基，環戊基甲基，苯基，氯苯基，碘苯基，二氯苯基，溴苯基，三氟甲基苯基，甲基磺醯基苯基，二（三氟甲基）苯基，甲基苯基，特丁基苯基，甲氧基苯基，二甲氧基苯基，羥基苯基，羧基苯基，胺基苯基，甲基胺基苯基，正丁基胺基苯基，脒基苯基，胍基苯基，甲醯亞胺基胺基苯基，1－亞氨乙基胺基苯基，甲氧羰基苯基，乙氧羰基苯基，羧基甲氧基苯基，萘基，羥基萘基，環己基及環戊基。另外可用之R^1係包括吡啶基，噻嗯基，異喹啉基，吡啶基甲基，異喹啉基甲基，四氫喹啉基及四氫喹啉基甲基。

較適宜之R^1係包括苯基，2－氯苯基，3－氯苯基，4－氯苯基，4－溴苯基，4－碘苯基，4－甲氧基苯基，4－甲基苯基，2－三氟甲基苯基，4－三氟甲基苯基，2－氟苯基，3－氟苯基，4－氟苯基，3，4－二氯苯基，3－氯－4－氟苯基，3，5－二氯苯基，2－甲基苯基，3－甲基苯基，4－乙基苯基，2－甲基磺醯基苯基，4－異丙基苯基，3，4－二甲氧基苯基，2，4，6－三甲基苯基，2，5－二甲基苯基，4－乙烯基苯基，2－氯－6－甲基苯基，3－溴－6－甲氧基苯基，3－氯－2－甲基苯基，2－氯－5－三氟甲基苯基，2，4－二氯苯基，2－丁氧基－5－（1，1－二甲基丙基）苯基，3－硝基苯基，4－氯－3－硝基苯基，4－甲基羰基胺基苯基，4－特丁基苯基，3－氰基苯基，4－甲基磺醯基苯基，五氟苯基，2，5－二氯苯基，2，

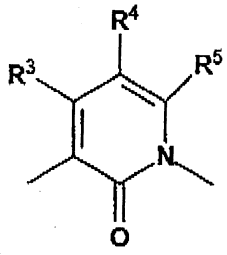
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

適宜之R^3和R^4係包括氫，C_{1-12}烷基及C_{2-6}烯基。最適宜之R^3和R^4係氫。

適宜之R^5係包括氫，鹵，C_{1-5}烷基，C_{3-6}烯基，C_{3-5}環烷基，三氟甲基及C_{1-4}烷氧基，較適宜的係C_{1-4}烷基，諸如甲基，乙基，丙基或異丙基。

特別適宜之Het（其中，R^3和R^4係各別選自氫或甲基）係



，

其中R^5係選自氫，甲基，乙基，丙烯基，烯丙基，丙基，異丙基，丁基，R－另丁基，S－另丁基，異丁基，1－戊基，R－2－戊基，S－2－戊基，3－戊基，S－1－（2－甲基）－丁基，R－2－（3－甲基）－丁基，1－（3－甲基）－丁基，R－1－（2－甲基）－丁基，環戊基，2－吡咯基，3－吡咯基，1－己基，S－2－己基，R－2－己基，R－3－己基或S－3－己基。特別適宜之Het係R^5爲氫，甲基，乙基，丙基或異丙基者。

適宜之Z係包括－SO_2－和共價鍵。

適宜之R^7係氫。

適宜之化合物係爲式Ⅶ，其中R^8係氫，C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

適宜之化合物（當X係NR^9）爲其中R^9係氫或C_{1-6}烷基者，其係可選擇地經1，2或3個，適宜地爲1個，胺基，單烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基，羥基，烷氧羰基，芳氧羰基，芳烷氧羰基，羰烷氧基，苯基，氰基，三氟甲基，乙醯胺基，吡啶基，苯硫基，呋喃基，吡咯基或咪唑基加以取代。

適當之R^9係包括氫，甲基，乙基，丙基，正丁基，苄基，苯乙基，2－羥基乙基，3－羥基丙基，4－羥基丁基，羧基甲基及羧基乙基。

最適宜之化合物係爲X係氧者。

適宜之化合物係爲式Ⅶ，其中R^{12}，R^{13}，R^{14}及R^{15}係各別爲氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}羥基烷基或C_{2-7}羧基烷基者。可用之R^{12}，R^{13}，R^{14}及R^{15}係包括氫，甲基，乙基，丙基，正丁基，苄基，苯基乙基，2－羥基乙基，3－羥基丙基，4－羥基丁基，2－羧基甲基，3－羧基乙基及4－羧基丙基。另外適宜之化合物係爲其中R^{12}和R^{13}一起形成－（CH_2）$_y$－者，其中y係2。

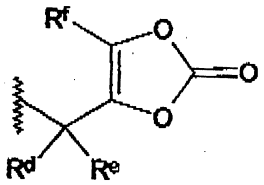
式Ⅶ中適宜之R^a，R^b及R^c係各別爲氫，羥基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，氰基或－CO_2R^W，其中上述之R^W係適宜地爲C_{1-4}烷基，C_{4-7}環烷基或苄基氧羰基。適當之R^a，R^b及R^c係包括氫，甲基，乙基，丙基，正丁基，羥基，甲氧基，乙氧基，氰基，－CO_2CH_3，－$CO_2CH_2CH_3$及－$CO_2CH_2CH_2CH_3$。最佳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

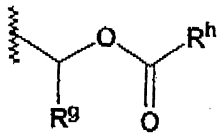
五、發明說明（18）

體系之R^a，R^b及R^c皆爲氫。

適宜之R^a，R^b及R^c係－CO_2R^W，其中R^W係爲



或



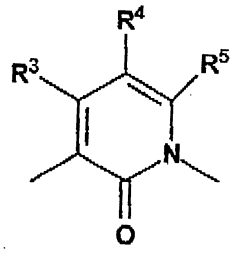
其中R^d－R^h係爲如上述所定義者。當R^a，R^b及R^c係爲－CO_2R^W（其中R^W係上述基團之一）時，所生成之化合物係前藥，具有所欲之調製性和生物可利用性。適宜之R^d，R^e及R^g係氫，R^f係甲基，且適宜之R^h包括苄基和特丁基。

式Ⅶ中適宜之n值包括0至6，較適宜地係0至4，且最適宜者係0，1或2。

適宜之m值係0至4，最適宜者係0，1或2。

最適宜之化合物中，m和n皆爲0。

特別適宜的係式Ⅶ之化合物，其中Z係－SO_2－，R^1係經取代或未經取代之芳基或芳烷基，Het係



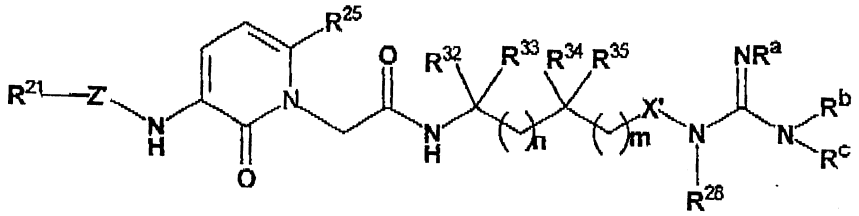
X係O，R^8係氫，C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷基，且R^a，R^b及R^c皆爲氫。非常適宜之化合物係爲其中R^1係經取代或未經取代之苄基或苯基，X係O，R^8係氫，C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基（C_{1-6}）烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

基，且R^a，R^b及R^c皆爲氫。

適宜之化合物係式Ⅷ：



VIII

或其溶劑化物，水合物或藥學上可接受之鹽；其中

Z´係－OCO－，－CO－，－SO_2－，－NHCO－，或共價鍵；

R^{21}係

R^{22}（CH_2）$_k$，其中k係0至4，

（R^{22}）（OR^{22}）CH（CH_2）$_p$，其中p係1至4，

（R^{22}）$_2$CH（CH_2）$_k$，其中k係0至4，且R^{22}可爲相同或不同，且其中（R^{22}）$_2$亦可爲CH上之環取代基，該環取代基係C_{3-7}環烷基，C_{7-12}雙環烷基，或可爲飽和或不飽和，且含有1至3個選自N，O及S之雜原子之5至7節單環或9至10節雙環之雜環，及

$R^{22}O$（CH_2）$_p$，其中p係1至4；

R^{22}係氫；苯基，其係未經取代或經1個或多個C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，鹵素，三氟甲基，羥基，COOH或$CONH_2$加以取代；萘基；聯苯基；可爲飽和或不飽和，且含有1至3個選自N，O及S之雜原子之5至7節單環或9至10節雙環之雜環；C_{1-4}烷基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）

C_{3-7}環烷基；或C_{7-12}雙環烷基；

R^{25}係氫，C_{1-4}烷基，C_{3-7}環烷基或三氟甲基；

R^a，R^b及R^c係各別爲氫，羥基或氰基；

R^{32}，R^{33}，R^{34}及R^{35}係各別爲氫，C_{1-6}烷基，C_{2-10}羧基烷基或C_{2-10}羥基烷基，或R^{32}和R^{33}一起形成－（CH_2）$_y$－，其中y係2至5，而R^{34}和R^{35}係爲如前述所定義者，或，R^{34}和R^{35}一起形成－（CH_2）$_q$－，其中q係2至5，而R^{32}和R^{33}係爲如前述所定義者；或，R^{32}和R^{34}一起形成－（CH_2）$_r$－，其中r係0（一個鍵結）或1至4，而R^{33}和R^{35}係爲如前述所定義者；

R^{28}係氫，C_{1-4}烷基或C_{6-10}芳基（C_{1-4}）烷基；

X´係O；

n係0至4；且，

m係0至2。

有用之化合物係爲其中Z´爲共價鍵或－SO_2－。進一步，有用之次類化合物係爲其中R^{21}係R^{22}（CH_2）$_k$，（R^{22}）$_2$CH（CH_2）$_k$，苯基，或（苯基）$_2$－CH。

另一有用之化合物係爲其中R^{25}係C_{1-4}烷基者，且特別係爲其中R^{25}係甲基，乙基，丙基或異丙基者。

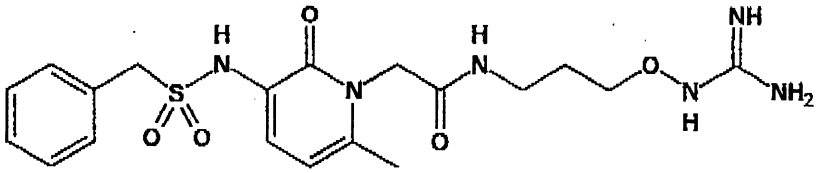
另一有用之化合物係爲其中R^{28}係氫或C_{1-4}烷基，且X´係O者。

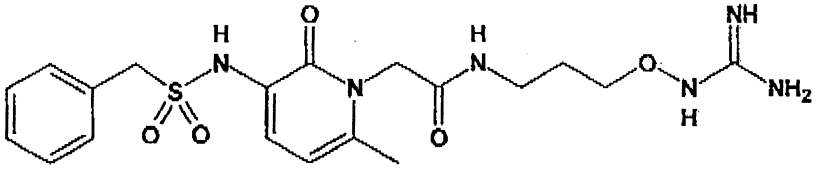
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

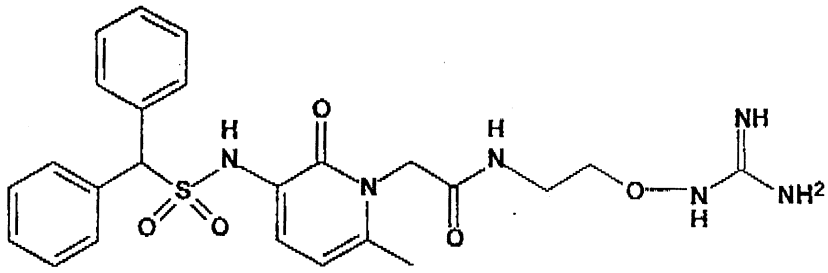
A7
B7

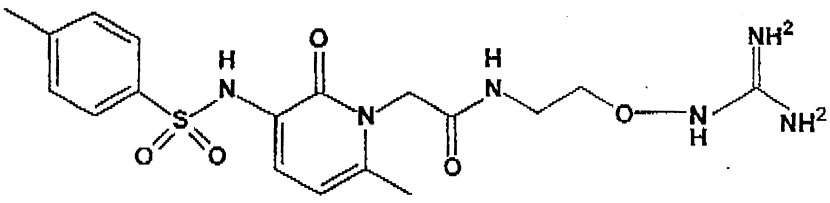
五、發明說明（21）

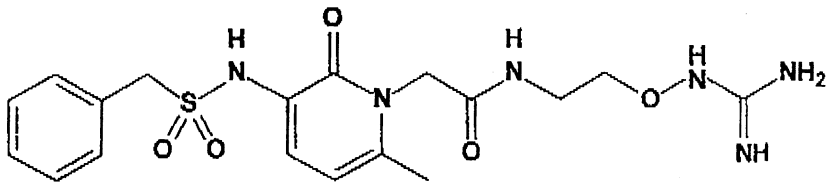
本發明範圍內之化合物的例示結構係包括下列：

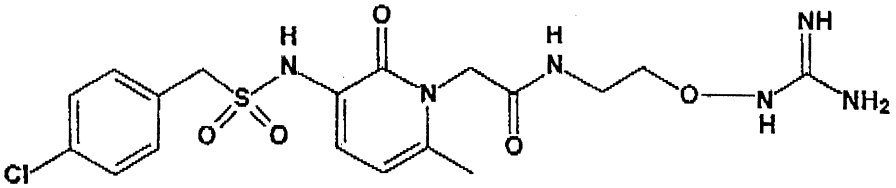


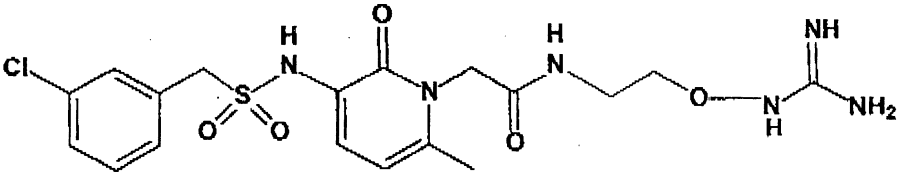






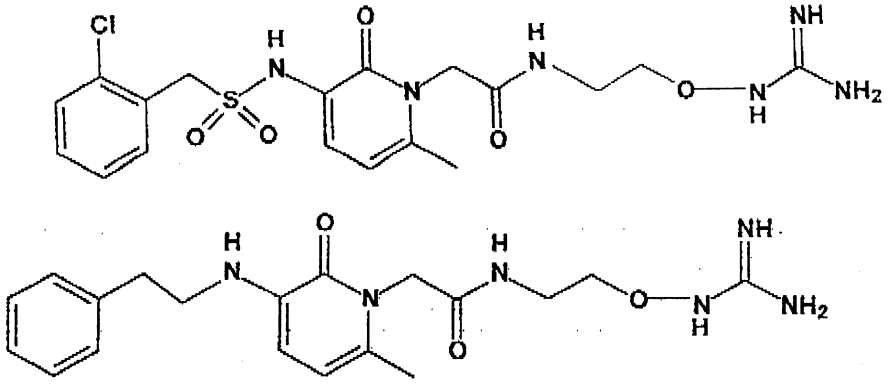






（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 22）



及其藥學上可接受之鹽類，例如其鹽酸鹽和醋酸鹽。

本發明範圍內之新穎個別化合物的實例係包括：

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（3－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－苄基磺醯胺基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（苄基氧羰基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（1－（1－胍基氧甲基）環丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（4－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

胍基氧）哌啶基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－三氟甲基苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－三氟甲基苄基）磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－碘苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－溴苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

酸鹽；

3－（（2－氯－6－氟）苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，3－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3，4－二氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，5－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（1－萘基甲基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

醋酸鹽；

3－（2－萘基甲基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－甲基苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯苄基磺醯基）－N－甲基胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3，4－二氯苄基磺醯基）－N－甲基胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（26）

3－（2－甲基磺醯基苯基）磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－溴苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－碘苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

3－（3，4－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯－4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－異丙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3，5－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3，4－二甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－噻嗯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（1－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（28）

3－（2，4，6－三甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，5－二甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氯－6－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－溴－6－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯－2－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氯－5－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（29）

3－（2，4－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－乙烯基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－丁氧基－5－（1，1－二甲基丙基）苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－氯－3－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－甲基羰基胺基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－特丁基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

3－（3－氰基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－甲基磺醯基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－丹黃酰基胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（五氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，5－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－二（4－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，5－二甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－丙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－甲基－5－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2，3－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－三氟甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－（3－氯－2－氰基苯氧基）苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－氯－4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－氯－6－甲氧基苯氧磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－甲氧基－5－甲基苯基磺醯基）胺基－6

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（32）

－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（4－苯基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（5－氯噻吩－2－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（6－氯萘－2－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（6－溴萘－2－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－溴苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（喹啉－8－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（喹啉－5－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（1－甲基咪唑－4－磺醯基）胺基－6－甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基喹啉－8－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（2－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－乙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）N－甲基胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－乙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－丙基－1－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

｛2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基｝－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－乙基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－苄基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－丁基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－（N－甲氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

〔（2－（N，N´，N″－三乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－（N，N´－二乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－（N－乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮。

本發明亦包括立體異構物和光學異構物，例如對映異構物之混合物及個別之對映異構物和非對異構物構物，其係源自本發明系列化合物之結構不對稱性。

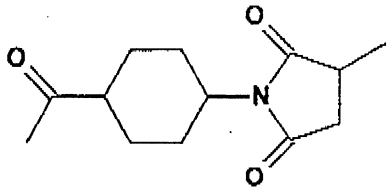
式Ⅶ化合物亦可溶劑化，特別係水合化。製備該化合物或含有該化合物之組成物時，可進行水合作用，或藉由該化合物之吸濕本性經時進行水合作用。

式Ⅶ範圍內之某些化合物係稱之爲前藥之衍生物。「前藥」一詞表示已知直接作用藥物之衍生物，該衍生物與該藥物相比具有增強之投遞性和治療價值，且經由酶催化或化學反應可將該衍生物轉化爲活性藥物。可用之前藥係爲其中R^a，R^b及／或R^c係$-CO_2R^w$者，其中R^w係爲如前述所定義者。參閱文獻USP 5，466，811和Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 1985- 1990 (1994)。

當於式Ⅶ或任一成份中其變數（基團）出現超過一次

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 37）



及其類似物。

式Ⅶ化合物中之螯合配位基L亦包括能夠共價鍵結或非共價鍵結放射活性或順磁性原子之基團。該螯合物包括慣用於複合放射活性或順磁性原子者。此包括含有3至12個，適宜地3至8個鍵結至氮原子上之亞甲基膦酸基，亞甲基羰氧肟酸基，羧基亞乙基或特別是羧基亞甲基之螯合物。若僅有一個或二個該酸基係鍵結至該氮原子上，則該氮係經由可選擇經取代之亞乙基或經由可達至4個藉氮，氧或硫原子分隔之個別亞乙基單元，鍵結至另一個具有該等基團之氮原子上。適宜之螯合物係二乙撐三胺－N，N，N′，N″，N″－五醋酸（DTPA）。DTPA係已知之螯合物用於放射活性原子銦－111（In－111），鍀－99m（Tc－99m），及順磁性原子釓（Gd）。參閱文獻 Khaw, et al., Science 209: 295 (1980); Paik C.H. et al., U.S. Pat. No. 4,652,440 (1987); Gries, H. et al., U.S. Pat. No. 4,957,939 (1990)。適宜之螯合配位基L係1－（對－胺基苄基）－二乙撐三胺五醋酸。含有氫硫基或胺部份之化合物亦充作螯合物，該氫硫基和胺部份於任何組合之總和係至少爲4個。藉由至少2個原子（可分別爲碳，氮，氧或硫）以分開該氫硫基或胺部份

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

。特別適宜之螯合配位基L係金屬硫因，其係爲用於Tc－99m之已知螯合物。

「烷基」一詞表示可達至12個碳原子之直鏈和支鏈基團，諸如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，特丁基，異丁基，戊基，己基，異己基，庚基，4，4－二甲基戊基，辛基，2，2，4－三甲基戊基，壬基，癸基，十一烷基及十二烷基。

「烯基」一詞表示C_{2-20}直鏈或支鏈基團，除非鏈長有所限制，其係包括但不限於乙烯基，1－丙烯基，2－丙烯基，2－甲基－1－丙烯基，1－丁烯基，2－丁基烯及其類似物。適宜地，該烯基鏈長係2至10個碳原子，較適宜地係2至8個碳原子，最適宜地係2至4個碳原子。

「炔基」一詞表示C_{2-20}直鏈或支鏈基團，除非鏈長有所限制，其中至少一個三鍵存在於鏈中兩個碳原子之間，其係包括但不限於乙炔基，1－丙烯基，2－丙炔基及其類似物。適宜地，該炔基鏈長係2至10個碳原子，較適宜地係2至8個碳原子，最適宜地係2至4個碳原子。

上述存有烯基或炔基部份充作取代基時，未飽和之連結（即，乙烯基或乙炔基連結）適宜地並未直接連接至N，O或S上。

「烷氧基」一詞表示鍵結至O原子之C_{1-20}直鏈或支鏈基團，除非鏈長有所限制，其係包括但不限於甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基及其類似物。適宜地，該烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

氧基鏈長係１至１０個碳原子，較適宜地係１至８個碳原子。

「芳基」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示環部份含有６至１２個碳原子，適宜地６至１０個碳原子之單環或雙環芳族基團，諸如苯基，萘基或四氫萘基。

「雜芳基」一詞表示具有５至１４個環原子之基團，環列上分享６，１０或１４個π電子，且含有碳原子及１，２或３個氧，氮或硫雜原子（其中，雜芳基之實例係噻嗯基，苯並〔ｂ〕噻嗯基，萘並〔２，３－ｂ〕噻嗯基，噻蒽基，呋喃基，吡喃基，異苯並呋喃基，苯並噁唑基，色烯基，呫噸基，吩噻啉基（phenoxathiinyl），２Ｈ－吡咯基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噠嗪基，吲哚嗪基，異吲哚基，３Ｈ－吲哚基，吲哚基，吲唑基，嘌呤基，４Ｈ－喹嗪基，異喹啉基，喹啉基，酞嗪基，萘啶基，喹唑啉基，噌啉基，喋啶基，４αＨ－咔唑基，咔唑基，β－咔啉基，菲啶基，吖啶基，𠰁啶基，菲繞啉基，吩嗪基，異噻唑基，吩噻嗪基，異噁唑基，呋咱基，及吩噁嗪基）。

「芳烷基」或「芳基烷基」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示如上所述具有芳基取代基之Ｃ$_{1-6}$烷基，諸如苄基，苯基乙基或２－萘基甲基。

「環烷基」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示Ｃ$_{3-9}$環烷基。其典型實例係環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，及環壬基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

，2－酮基哌嗪基，2－酮基哌啶基，2－酮基吡咯烷基，2－酮基氮雜草基，氮雜草基，吡咯基，4－哌啶酮基，吡咯烷基，吡唑基，吡唑烷基，咪唑基，咪唑啉基，咪唑烷基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噠嗪基，噁唑基，噁唑烷基，異噁唑基，異噁唑烷基，嗎啉基，噻唑基，噻唑烷基，異噻唑基，奎寧環基，異噻唑烷基，吲哚基，喹啉基，異喹啉基，苯並咪唑基，噻二唑基，苯並吡喃基，苯並噻唑基，苯並噁唑基，呋喃基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，噻嗯基，苯並噻嗯基，噻嗎啉基，噻嗎啉亞碸，噻嗎啉碸及噁二唑基。嗎啉代係與嗎啉基相同。

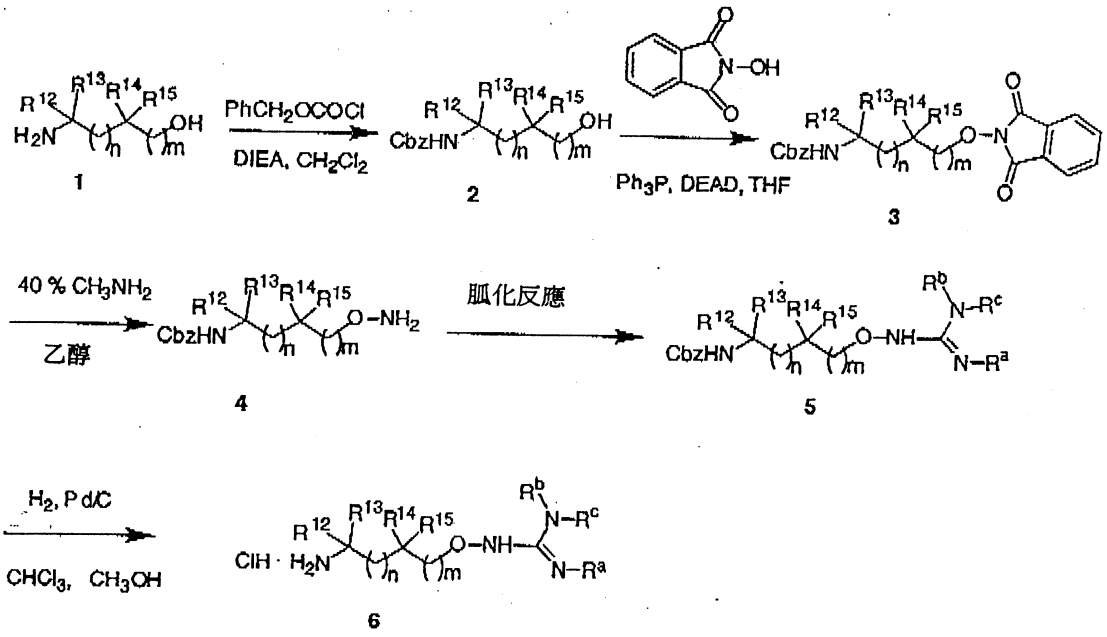
「雜原子」一詞表示氧原子（O），硫原子（S）或氮原子（N）。當雜原子爲N時，可生成NR^aR^b部份，其中R^a和R^b係各別爲氫或C_{1-8}烷基，或R^a和R^b以及其所鍵結之N原子形成飽和或未飽和之5，6或7節環。

反應示意圖1和2說明合成本發明之化合物，其中R^1-Z-係R^1-SO_2-。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 42）

反應示意圖 1



其中 R^{12}－R^{15}，R^a，R^b，R^c，N及M係爲如上述所定義者。

反應示意圖 1 中，利用諸如苄基氧羰基（Cbz）之標準胺基保護基保護胺基醇 1，以生成化合物 2。利用 Mitsunobu 偶合反應步驟（Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981)），令經保護之胺基醇 2 與 N－羥基酞醯亞胺相偶合，以生成化合物 3。適宜之偶合條件包括使用溶劑（諸如，四氫呋喃或二氯甲烷）和偶氮二羧酸二烷酯（諸如，偶氮二羧酸二乙酯）。利用此技藝習知之標準條件（Greene, T.W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如利用甲胺或肼，及適當之溶劑（諸如，乙醇或異丙醇），除去酞醯亞胺保護基以生成烷氧基胺 4。利用經取代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（43）

之胍化反應試劑，諸如N，N´－二（特丁氧羰基）－S－甲基硫脲（Bergeron, R.J. and McManis, J.S., J. Org. Chem., 52: 1700 (1987)）或N－R^a，N－R^b，N－R^c－1H－吡唑－1－羧基脒（Bernatowicz, M.S., et al., Tetrahedron Letter 34: 3389 (1993)），胍化該烷氧基胺4以生成化合物5。利用此技藝習知之標準步驟（Greene, T. W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如利用碳上鈀和適當之溶劑（諸如，甲醇或乙醇中之氯仿），脫去該胺基保護基以生成中間產物6。於某些情況下，添加酸（諸如，鹽酸）係有利的。

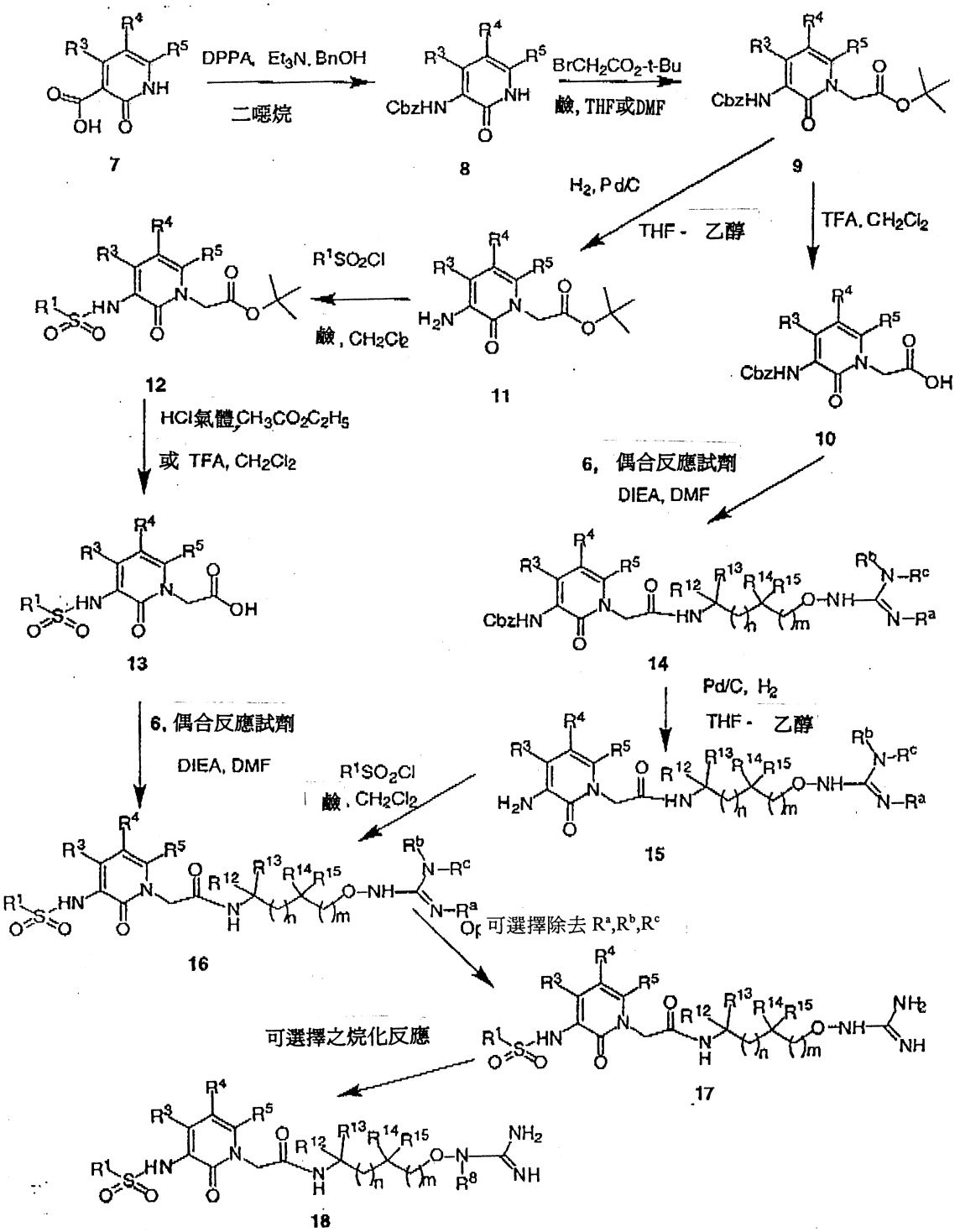
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（44）

反應示意圖 2



其中，R^1，R^3-R^5，$R^{12}-R^{15}$，R^8，R^a，R^b，R^c，n及m係爲如上述所定義者。

反應示意圖2中，於諸如二噁烷之適當溶劑中，令2

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（45）

－羥基－吡啶羧酸7與二苯基磷醯疊氮化物（ＤＰＰＡ），三乙胺及苄醇反應，以生成經保護之胺基吡啶酮８。於適當之溶劑（諸如，四氫呋喃或Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺）中，利用鹼（諸如，六甲基二矽疊氮化鋰，碳酸銫或氫化鈉），以甘氨酸當量（諸如，溴醋酸特丁酯）烷化該化合物８以生成化合物９。隨後，利用此技藝已習知之標準條件（Greene, T.W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如醋酸乙酯中之ＨＣｌ氣體或二氯甲烷中之三氟醋酸，以除去該特丁基，生成酸１０。於適當之溶劑（諸如，Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺）中，利用標準肽偶合反應試劑（諸如，Castro氏反應試劑（ＢＯＰ）或ＰｙＢＯＰ）和鹼（諸如，二異丙基乙胺），令該酸１０與中間產物６相偶合，以生成化合物１４。於溶劑（諸如，四氫呋喃和乙醇）中，利用觸媒（諸如，碳上鈀），經由氫化反應除去該Ｃｂｚ基團。於適當之溶劑（諸如，二氯甲烷）中，在鹼（諸如，４－甲基嗎啉）之存在下，令該胺１５與磺醯氯反應以生成化合物１６。

另外，利用標準步驟（諸如，於諸如四氫呋喃和乙醇之適當溶劑中，在諸如碳上鈀之觸媒的存下，進行氫化反應）以去保護化合物９之Ｃｂｚ基團。於諸如二氯甲烷之適當溶劑中，在諸如４－甲基嗎啉之鹼的存在下，令該胺１１與磺醯氯反應以生成化合物１２。利用此技藝已習知之標準步驟（Greene, T.W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（46）

in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如醋酸乙酯中之ＨＣｌ氣體或二氯甲烷中之三氟醋酸，以除去該特丁基，生成酸１３。於適當之溶劑（諸如，Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺）中，利用標準肽偶合反應溶劑（諸如，Castro氏反應溶劑（ＢＯＰ）或ＰｙＢＯＰ）和鹼（諸如，二異丙基乙胺），令該酸１３與中間產物６相偶合，以生成化合物１６。利用標準步驟，可選擇地除去R^a，R^b及R^c。當R^a和R^b爲特丁氧羰基（Ｂｏｃ）且R^c爲氫時，於適當之溶劑（諸如，二氯甲烷或二噁烷）中，利用酸（諸如，三氟醋酸或鹽酸）可除去該Ｂｏｃ基團以生成化合物１７。於諸如Ｎ，Ｎ´－二甲基甲醯胺之適當溶劑中，在諸如碳酸氫鈉之鹼的存在下，可選擇地利用烷基鹵烷化化合物１７，以生成化合物１８。

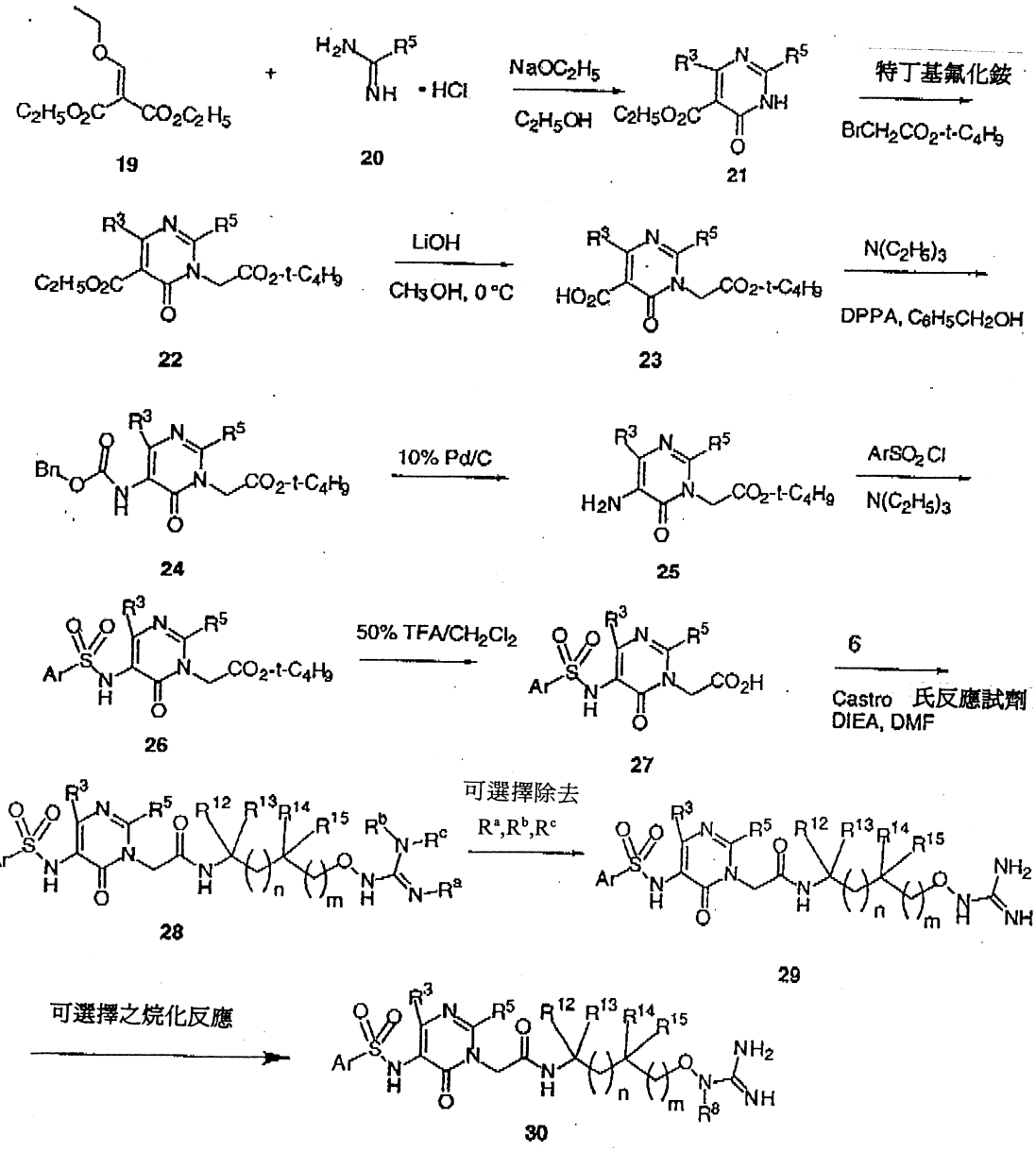
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

反應示意圖 3



其中R^3，R^5，$R^{12}-R^{15}$，R^a，R^b，R^c，n及m係爲如上述所定義者，且Ar係芳基。

反應示意圖3中，於諸如乙醇之適當溶劑中，在諸如乙醇鈉之鹼的存在下，令乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯19與脒20反應以生成經取代之嘧啶21。於適當之溶劑（諸如，四氫呋喃或N，N－二甲基甲醯胺）中，利用鹼（

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（48）

諸如，四丁基氟化銨，六甲基二矽疊氮化鋰或氫化鈉），以甘氨酸當量（諸如，溴醋酸特丁酯）烷化該化合物２１，生成酯２２。於適當之溶劑（諸如，甲醇或乙醇）中，以氫氧化鋰或氫氧化鈉水解該酯，生成酸２３。於諸如三乙胺之鹼的存在下，令該酸與二苯基磷醯疊氮化物（ＤＰＰＡ）反應以生成醯基疊氮化物，其係與苄基醇進行Curtius重排反應，以生成經苄基氧羰基（Ｃｂｚ）保護之５－胺基嘧啶酮２４。利用標準步驟，諸如於適當溶劑（諸如，四氫呋喃和乙醇）中，在諸如碳上鈀之觸媒的存在下，進行氫化反應，以去保護該化合物２４之Ｃｂｚ基團。於諸如二氯甲烷之適當溶劑中，在諸如４－甲基嗎啉或三乙胺之鹼的存在下，令該胺２５與磺醯氯反應以生成化合物２６。利用此技藝習知之標準步驟（Greene, T.W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如二氯甲烷中之三氟醋酸，除去該特丁基以生成酸２７。於諸如Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺之適當溶劑中，利用標準之肽偶合反應試劑（諸如，Castro氏反應試劑（ＢＯＰ）或ＰｙＢＯＰ）和鹼（諸如，二異丙基乙胺或三乙胺），令該酸２７與中間產物６相偶合，以生成化合物２８。利用標準步驟，可選擇地除去R^a，R^b及R^c。當R^a和R^b爲特丁氧羰基（Ｂｏｃ）且R^c爲氫時，於適當之溶劑（諸如，二氯甲烷或二噁烷）中，利用酸（諸如，三氟醋酸或鹽酸）可除去該Ｂｏｃ基團，以生成化合物２９。於諸如Ｎ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（49）

，Ｎ－二甲基甲醯胺之適當溶劑中，在諸如碳酸氫鈉之鹼的存在下，可選擇地利用烷基鹵烷化該化合物２９，以生成化合物３０。

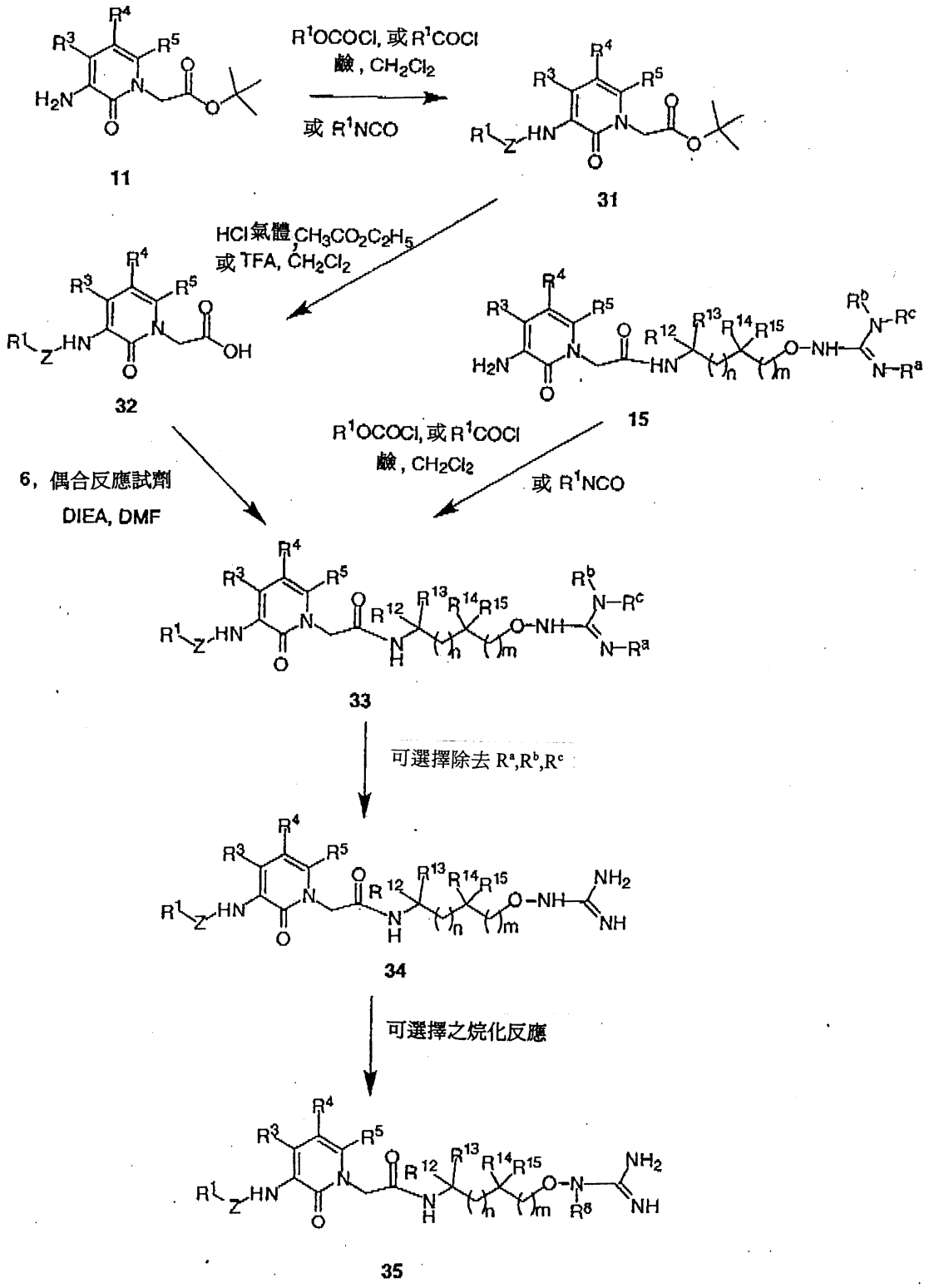
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7

B7

五、發明說明（ 50 ）

反應示意圖 4



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（51）

反應示意圖4說明製備本發明之化合物，其中Z係－OCO－，－CO－或－NR²CO－。於諸如二氯甲烷之適當溶劑中，在諸如4－甲基嗎啉或三乙胺之鹼的存在下，令該胺11與烷氧羰基氯，芳氧羰基氯或醯基氯反應，或於諸如二氯甲烷或甲苯之適當溶劑中，令該胺11與異氰酸酯反應，以生成化合物31。利用此技藝已習知之標準步驟（Greene, T.W., Wuts, P.G.W., Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, (1991)），諸如醋酸乙酯中之HCl氣體或二氯甲烷中之三氟醋酸，以除去該特丁基，生成酸32。於諸如N，N－二甲基甲醯胺之適當溶劑中，利用標準之肽偶合反應試劑（諸如，Castro氏反應試劑（BOP）或PyBOP）和鹼（諸如，二異丙基乙胺），令該酸32與中間產物6相偶合，以生成化合物33。另外，於諸如二氯甲烷之適當溶劑中，在諸如4－甲基嗎啉或三乙胺之鹼的存在下，令該胺15與烷氧羰基氯，芳氧羰基氯或醯基氯反應，或於諸如二氯甲烷或甲苯之適當溶劑中，令該胺15與異氰酸酯反應，以生成化合物33。利用標準之步驟，可選擇地除去R^a，R^a及R^c。當R^a和R^b爲特丁氧羰基（Boc）且R^c爲氫時，於諸如二氯甲烷或二噁烷之適當溶劑中，利用酸（諸如，三氟醋酸或鹽酸）可除去該Boc基團以生成化合物34。於諸如N，N－二甲基甲醯胺之適當溶劑中，在諸如碳酸氫鈉之鹼的存在下，可選擇地利用烷基鹵烷化該化合物34，以生成化合物35

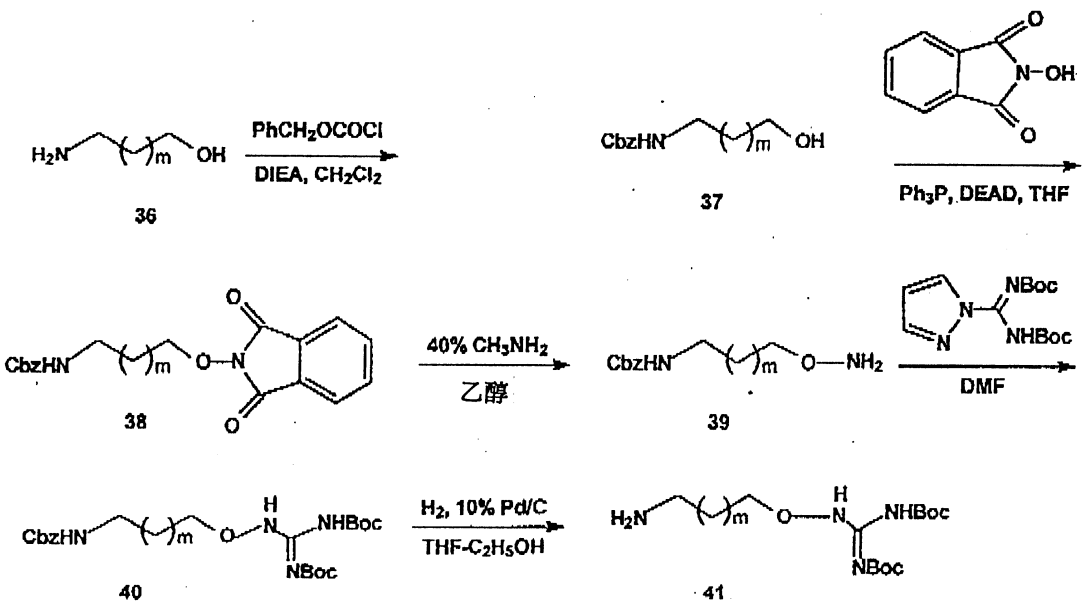
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

。

反應示意圖5和6提供反應示意圖1和2所描述之中間產物之實例和合成步驟，以生成式Ⅶ化合物，其中R^1-Z係R^1-SO_2-。反應示意圖中之變數「m」值爲0至8，適宜地爲0或1。反應示意圖中之合成步驟係例示於實施例1和2中。

反應示意圖5



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

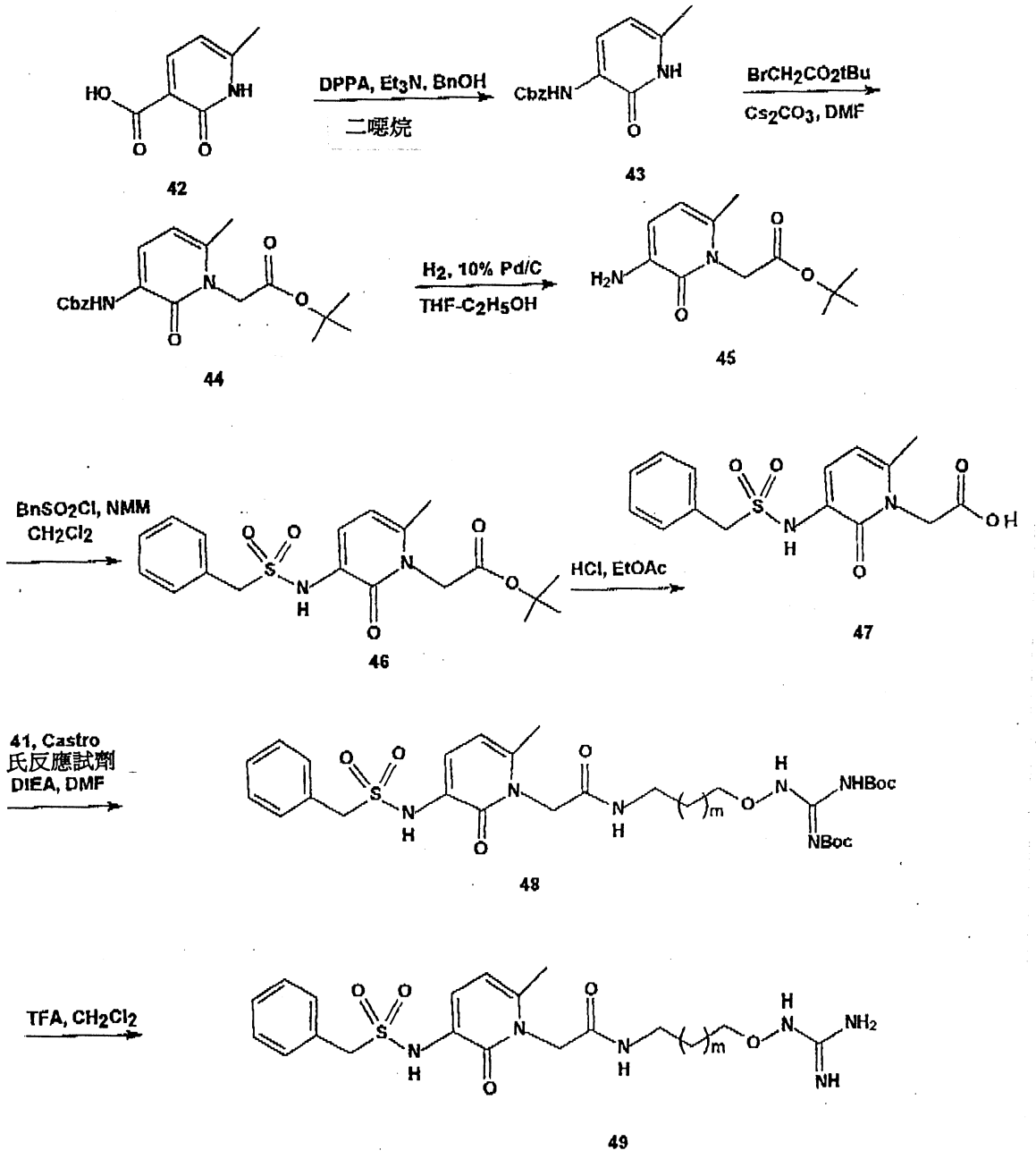
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

A7

B7

五、發明說明（53）

反應示意圖 6



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 54）

式Ⅶ化合物之藥學上可接受之鹽類（其型式爲水溶性，油溶性或可分散之產物）包括慣用之非毒性鹽類或季銨鹽類，其係由，例如，無機或有機酸或鹼所生成。該酸加成鹽之實例包括醋酸鹽，己二酸鹽，藻朊酸鹽，門冬氨酸鹽，苯甲酸鹽，苯磺酸鹽，硫酸氫鹽，丁酸鹽，檸檬酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊烷丙酸鹽，二葡糖酸鹽，十二烷基硫酸鹽，乙烷磺酸鹽，延胡索酸鹽，葡庚酸鹽，甘油磷酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫氯酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，2－羥基乙烷磺酸鹽，乳酸鹽，馬來酸鹽，甲烷磺酸鹽，2－萘磺酸鹽，菸酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，派莫鹽（pamoate，即1，1－亞甲基－二（2－羥基－3－萘酸鹽）），果膠酸鹽，過硫酸鹽，3－苯基丙酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，琥珀酸鹽，硫酸鹽，酒石酸鹽，硫氰酸鹽，甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽（諸如，鈉鹽和鉀鹽），鹼土金屬鹽（諸如，鈣鹽和鎂鹽），有機鹼鹽（諸如，二環己胺鹽和N－甲基－D－葡糖胺鹽），及胺基酸鹽（諸如，精氨酸鹽，離氨酸鹽等）。利用反應試劑，諸如低級烷基鹵（諸如，甲基氯，溴及碘；乙基氯，溴及碘；丙基氯，溴及碘；及，丁基氯，溴及碘），硫酸二烷酯（諸如，硫酸二甲酯，硫酸二乙酯，硫酸二丁酯及硫酸二戊酯），長鏈鹵化物（諸如，癸基氯，溴及碘；十二烷基氯，溴及碘；十四烷基氯，溴及碘；及，硬脂醯氯，溴及碘），芳烷基鹵（諸如，苄基溴和苯乙基溴）及其他化合物，亦可季化該鹼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

性含氮之基團。用於生成酸加成鹽類之酸適宜地爲鹽酸和醋酸。

本發明之化合物係爲新穎之金屬，酸性，硫醇及絲氨酸蛋白酶之有效抑制劑。本發明化合物所抑制之絲氨酸蛋白酶的實例包括嗜中性白血球彈性蛋白酶，涉及氣腫疾病生成之蛋白質分解酶；胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶，消化酶；胰彈性蛋白酶，組織蛋白酶Ｇ，亦與白血球有關之似胰凝乳蛋白酶之蛋白酶；凝血酶和因子Ｘａ，血液凝固途徑中之蛋白酶。抑制嗜熱菌蛋白酶（一種金屬蛋白酶）和胃蛋白酶（一種酸性蛋白酶）亦爲本發明化合物之預期用途。本發明之化合物係適宜地用於抑制似胰蛋白酶之蛋白酶。

該化合物抑制胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶之最終用途係治療胰炎。對該最終用途，本發明化合物抑制酶之特性的功效和其他生化參數係由此技藝已習知之標準生化技術所確定。其特定最終用途之真正劑量範圍係由醫師所決定，取決於病患或病隻之疾病狀態的本性和嚴重性。爲達到有效之治療功效，所預期之有效劑量範圍係約０．０１至１０ｍｇ／ｋｇ／天。

本發明之化合物係具有抑制凝血酶之能力，可用於許多治療用途。充作凝血酶之抑制劑，本發明之化合物係抑制凝血酶之生成。因此，該化合物係用於治療或預防異常靜脈或動脈栓塞之症狀，該栓塞係涉及凝血酶之生成或作用。該症狀係包括，但不限於，深靜脈栓塞；敗血性休克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 56）

，病毒感染及癌症期間所發生之散佈性血管內凝固途徑；心肌梗塞；猝發；冠狀動脈繞道；眼內血纖維蛋白之生成；髖置換；及，源自血栓溶解治療或經皮徹照冠狀血管成形術（ＰＣＴＡ）之栓塞生成。其他用途包括使用該血栓抑制劑充作抗凝固劑，其係埋入或物理性地連結至用於製造裝置之物質，該裝置係用於血液收集，血液循環及血液貯存，諸如導尿管，血液透析儀，血液收集注射器和導管，及血液引流條。本發明之化合物亦可於體外血液迴路中充作抗凝固劑。

金屬移植膜已顯示能減輕再狹窄，但卻造成血栓。降低移植膜之血栓生成性的策略係塗覆，埋入，吸附或共價連結能抑制凝血酶之試劑至該移植膜之表面上。本發明之化合物能用於此一用途。本發明之化合物能連結至或埋入可溶性及／或生物可分解之聚合物中，隨後塗覆至該移植膜材料上。該聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮，多羥基－丙基異丁烯醯胺－酚，多羥基乙基－門冬醯胺－酚，經棕櫚醯殘基取代之聚氧化乙烯－聚離氨酸，聚乳酸，聚乙醇酸，聚乳酸和聚乙醇酸之共聚物，聚ε－己內酯，多羥基丁酸，聚原酸酯，聚縮醛，聚二氫吡喃，聚氰基丙烯酸酯，及水凝膠之交聯或跨越嵌段共聚物。參閱ＥＰ－Ａ　７６１　２５１，ＥＰ－Ａ　６０４　０２２，加拿大專利２，１６４，６８４及ＰＣＴ　ＷＯ　９６／１１６６８，ＷＯ　９６／３２１４３及ＷＯ　９６／３８１３６。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（57）

因凝血酶於細胞型態（諸如，平滑肌細胞，內皮細胞及嗜中性白血球）宿主上之作用，本發明本發明之化合物具有額外之用途以治療或預防成人呼吸困難徵候；發炎反應；傷口癒口；再灌流傷害；動脈硬化；及，諸如氣球血管造形術，動脈粥樣切除及置入動脈移植膜之傷害所造成之再狹窄。

本發明之化合物可用於治療贅瘤生成和轉移，以及神經變性疾病，諸如Alzheimer氏疾病和Parkinson氏疾病。

本發明化合物充作凝血酶抑制劑之投服有效用量係劑量範圍爲約０．１至約５００ｍｇ／ｋｇ體重，適宜地爲０．１至１０ｍｇ／ｋｇ體重，以全部單一劑量或２至４次個別劑量進行投服。

本發明化合物充作凝血酶抑制劑可與諸如組織胞漿素原活化因子，鏈球菌激酶及尿激素之血栓溶解劑併用。另外，本發明之化合物可與其他之抗血栓劑或抗凝固劑（諸如，但不限於，血纖維蛋白原拮抗劑和血栓烷受體拮抗劑）併用。

凝血酶抑制劑亦可與充作可爲標的之藥物載體的可溶性聚合物相偶合。該聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮，吡喃共聚物，多羥基－丙基異丁烯醯胺－酚，多羥基乙基－門冬醯胺－酚，或經由棕櫚醯殘基取代之聚氧化乙烯－聚離氨酸。再者，該凝血酶抑制劑可偶合至用於達成控制藥物釋放之生物可分解之聚合物上，該聚合物係，例如，聚乳酸，聚乙醇酸，聚乳酸和聚乙醇酸之共聚物，聚ε－己內

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 58）

酯，多羥基丁酸，聚原酸酯，聚縮醛，聚二氫吡喃，聚氰基丙烯酸酯，及水凝膠之交聯或跨越嵌段共聚物。

人體白血球彈性蛋白酶係於發炎部位由多形核白血球（ＰＭＮｓ）所釋出，因此係造成許多疾病狀態之原因。本發明之化合物被預期具有抗發炎之功效，以用於治療痛風，類風濕性關節炎及其他發炎疾病，以及用於治療氣腫。本發明化合物之白血球彈性蛋白酶抑制活性係由下述之方法加以測定。組織蛋白酶Ｇ亦與關節炎，痛風，氣腫，絲球體性腎炎，及由肺感染所造成之肺侵染的疾病狀態有關。於最終用途上，式Ｉ化合物之酶抑制活性係經此技藝已習知之標準生化技術加以確定。

本發明範圍內之化合物的組織蛋白酶Ｇ抑制活性係由下述之方法加以測定。經由 Baugh et al., Biochemistry 15: 836 (1979)之方法，獲致部份純化之人體組織蛋白酶Ｇ。白血球顆粒係爲製備白血球彈性蛋白酶和組織蛋白酶Ｇ（具有似胰凝乳蛋白酶之活性）的主要來源。溶解白血球並分離其顆粒。利用０．２０Ｍ醋酸鈉（ｐＨ４．０）萃取白血球顆粒，並利用０．０５Ｍ　Ｔｒｉｓ緩衝液（ｐＨ８．０，含有０．０５Ｍ　ＮａＣｌ）隔夜透析（４℃）萃取液。透析期間沈澱出蛋白質部份，進而將其離心加以分離。該蛋白質部份含有白血球顆粒之大部份似胰凝乳蛋白酶之活性。對每一種酶製備特定之基質，即Ｎ－Ｓｕｃ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－對硝基醯替苯胺和Ｓｕｃ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－對硝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

基醯替苯胺。後者並不爲白血球彈性蛋白酶所水解。於2.00ml之0.10M Hepes緩衝液（pH7.5，含有0.50M NaCl，10%二甲亞碸及0.0020M Suc－Ala－Ala－Pro－Phe－對－硝基醯替苯胺（充作基質））中，分析酶製備液。於25℃下，利用405nm監控該對硝基醯替苯胺基質之水解。

本發明化合物充作嗜中性白血球彈性蛋白酶抑制劑和組織蛋白酶G抑制劑之可用劑量範圍係由醫師所決定，取決於疾病狀態之本性和嚴重性，爲0.01至10mg／kg體重／天。

抑制尿激酶或血纖維蛋白溶酶原激活因子之本發明化合物係有效的用於治療細胞過度生長之疾病狀態。本發明之化合物亦可用於治療良性前列腺肥大症，前列腺癌及牛皮癬，並可充作墮胎藥。對其最終用途，本發明化合物之酶抑制特性的功效和其他生化參數係經由此技藝已習知之標準生化技術加以確定。此用途之真正劑量範圍係由醫師所決定，取決於病患或病隻之疾病狀態的本性和嚴重性。爲達到有效之治療功效，所預期之一般劑量範圍係爲約0.01至10mg／kg體重／天。

本發明化合物之另外用途係包括針對活性部位濃縮液分析商業用反應試劑酶。例如，利用胰凝乳蛋白酶充作標準反應試劑以用於臨床上定量胰液和糞便中之胰凝乳蛋白酶的活性。該分析係用於診斷胃腸疾病和胰疾病。亦利用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

胰彈性蛋白酶商品充作反應試劑以定量血漿中之α_1－抗胰蛋白酶。於數種發炎疾病之病程期間，血漿中α_1－抗胰蛋白酶之濃度會增加，且缺乏α_1－抗胰蛋白酶係與肺疾之發生次數增加有關。本發明之化合物可用於促進利用彈性蛋白酶商品充作反應試劑之滴定標準分析的準確性和再現性。參閱ＵＳＰ　４，４９９，０８２。

純化特定蛋白質期間，某些蛋白質萃取物中之蛋白酶活性係爲一再發生之問題，其係可使蛋白質分離之結果變爲複雜，並對其產生危害。於進行純化中，藉由利用本發明之化合物可抑制該萃取物中所存在之某些蛋白酶，而本發明之化合物係緊密地與各種不同之蛋白質分解酶相鍵結。

本發明之藥學組成物可投服至任何動物體內，以達到有益之功效。其中，最適宜者爲人體，雖然本發明並不僅限於此。

本發明之藥學組成物可以任何達到其所欲目的之途徑進行投藥。例如，可經由非經腸，皮下，靜脈內，肌內，腹膜內，經皮，經頰或經眼之途徑進行投藥。另外可選擇地，或同時進行地，可利用口服途徑進行投藥。投藥劑量係取決於受者之年齡，健康狀態及體重，共同治療的種類，治療次數，及所欲之功效性質。

除了該藥理活性化合物外，該新穎之藥學製劑可含有適當之藥學上可接受之載體（包含輔藥和佐劑），以促使將該活性化合物製備成藥學上可使用之製劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

藉由本身已習知之方式，例如，藉由利用慣用之混合，形成顆粒，製成糖衣錠，溶解或冷凍乾燥方法，製備本發明之藥學製劑。因此，製備口服用藥學製劑可藉由令該活性化合物與固體佐劑相結合，其係於加入適當之佐劑後，可選擇地研磨所生成之混合物並加工顆粒混合物，以獲致藥片或糖衣錠核。

適當之輔劑，詳言之，係填料（諸如，糖類，例如，乳糖或蔗糖，甘露糖醇或山梨糖醇，纖維素製劑及／或磷酸鈣，例如，磷酸三鈣或磷酸氫鈣），及黏合劑（諸如，澱粉膏，其係利用，例如，玉米澱粉，小麥澱粉，米澱粉，及馬鈴薯澱粉，明膠，西麻蓍膠，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，及／或聚乙烯吡咯烷酮）。如有需要，可加入崩解劑，諸如上述之澱粉類，及羥甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，瓊脂，或藻朊酸或其鹽，諸如藻朊酸鈉。佐劑係上述所有之流動調節劑和潤滑劑，例如二氧化矽，滑石，硬脂酸或其鹽類，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及／或聚乙二醇。對糖衣錠核提供適當之塗覆以抵抗胃液。對此，可使用濃縮之糖溶液，其係可選擇地含有阿拉伯樹膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇，及／或二氧化鈦，漆溶液及適當之有機溶劑或溶劑混合物。爲製備抵抗胃液之塗覆，係使用適當之纖維素製備物（諸如，乙醯纖維素酞酸酯或羥丙基甲基纖維素酞酸酯）溶液。爲了，例如，活性化合物劑量之鑑別或作特性結合，可將染料或顏料加入至藥片或糖衣錠核之塗覆中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

可用於口服之其他藥學製劑包括由明膠所製造之推合型（push-fit）膠囊，及由明膠和增塑劑（諸如，甘油或山梨糖醇）所製造之軟性封裝膠囊。該推合型膠囊可含有顆粒型式之該活性化合物，其係可與填料（諸如，乳糖），黏合劑（諸如，澱粉類），及／或潤滑劑（諸如，滑石或硬脂酸鎂），及可選擇之安定劑相混合。於軟性膠囊中，該活性化合物係適宜地溶解至或懸浮於適當之液體（諸如，脂油或液態石蠟）中。此外，可加入安定劑。

用於非經腸投藥之適當調製物係包括該活性化合物之水溶性型式（例如，水溶性鹽類，鹼溶液及環糊精包含之複合物）之水溶液。特別適宜之鹼鹽係爲銨鹽，其係由，例如，Ｔｒｉｓ，膽鹼氫氧化物，雙－Ｔｒｉｓ丙烷，Ｎ－甲基葡萄糖胺或精氨酸所製備。可利用一種或多種經修飾或未經修飾之環糊精以安定並增進本發明化合物之水性安定性。對此，可用之環糊精係揭示於ＵＳＰ　４，７２７，０６４、４，７６４，６０４及５，０２４，９９８中。

此外，可投服該活性化合物之懸浮液以充作適當之油性注射懸浮液。適當之親油性溶劑或載體係包括脂肪油類（例如，芝麻油），合成脂肪酸酯類（例如，油酸乙酯或甘油三酸酯），或聚乙二醇－４００（該化合物係溶於ＰＥＧ－４００中）。水性注射懸浮液可含有增進該懸浮液之黏度的物質，例如，羧甲基纖維素鈉，山梨糖醇，及／或糊精。該懸浮液亦可選擇地含有安定劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

利用放射活性碘（如述於下述之實施例3中）或利用交換反應，可標記式Ⅶ化合物。利用熱碘交換冰碘係爲已習知。另外，自相對應之溴化合物，經由三丁基甲錫烷基中間產物，可製備經放射性碘標記之化合物。參閱USP 5，122，361，該文獻併入本文中充作參考文獻。

本發明亦包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之組成物，其包含經放射活性原子複合之式Ⅶ化合物。

對式Ⅶ化合物，適當之放射活性原子係包括Co－57，Cu－67，Ga－67，Ga－68，Ru－97，Tc－99m，In－111，In－113m，Hg－197，Au－198及Pb－203。特別地，Tc－99m係用於顯影理想之放射活性原子（基於其核性質）。Tc－99m係γ放射者且具有140keV之單一光子能量，半衰期爲約6小時，並可自Mo－99／Tc－99供應商所獲致。Re－186和Re－188亦爲γ放射者，可進行顯影。適當之組成物含有放射活性原子，Tc－99m。

經由完成利用放射同位素（適於外部偵測）標記式Ⅶ化合物，可方便地製備本發明之組成物。

利用任一此技藝中已習知之技術，可標記式Ⅶ化合物以生成本發明之組成物。例如，藉由螯合劑（諸如，二乙烯－三胺五醋酸（DTPA）或金屬硫因）可標記式Ⅶ化合物，該2種螯合劑皆可共價鍵結至式Ⅶ化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

通常，藉由生成Ｔｃ－９９ｍ，還原劑及水溶性配位體之水性混合物，並令該混合物與本發明之式Ⅶ化合物相接觸，以製備含有Ｔｃ－９９ｍ之本發明的組成物。例如，製備本發明之顯影化合物係於還原劑之存在下，令Ｔｃ－９９ｍ（氧化狀態）與本發明之化合物（具有螯合劑）反應，以生成還原狀態（Ⅳ或Ⅴ價狀態）安定之Ｔｃ－９９ｍ複合物。

製備本發明組成物之一個較佳體系係藉由利用Ｔｃ－９９ｍ標記式Ⅶ化合物（具有ＤＴＰＡ螯合物）。其係可藉由結合預定量（５μｇ至０．５ｍｇ）之本發明化合物和含有檸檬酸鹽緩衝液及亞錫還原劑之水溶液，隨後加入剛流洗出之過錸酸鈉（含有預定量之放射活性，如１５ｍＣｉ）。經於室溫下培育該混合物後，藉由不透菌膜（０．２至０．２２微米）將該反應混合物置入遮蔽之注射器中，隨後如有需要可分散於用於注射之０．９％鹽水中。

製備本發明組成物之另一個較佳體系係藉由利用Ｔｃ－９９ｍ標記式Ⅶ化合物（具有金屬硫因螯合劑）。其係可藉由結合過錸－９９ｍ酸鈉水溶液和葡庚糖酸亞錫水溶液，以生成Ｔｃ－９９ｍ（還原狀態）和２個葡庚糖酸鹽分子之水溶性複合物，隨後令該溶液與具有連接之金屬硫因的式Ⅶ化合物相結合。於允許交換葡庚糖酸鹽複合物之Ｔｃ－９９ｍ與式Ⅶ化合物之金屬硫因的條件下，經培養該混合物達一定時間後，可生成本發明之Ｔｃ標記的組成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（65）

物。

Tc－99m之來源應適宜地爲水溶性。適宜之來源係鹼金屬和鹼土金屬過錸酸鹽（TcO_4^-）。最適宜地，係自無菌Tc－99m生成劑（如自慣用之Mo－99／Tc－99m生成劑）獲致新配製之過錸酸鈉型式的Tc－99m。然而，亦可使用生理上可接受之Tc－99m的任一其他來源。

該方法所使用之還原劑係爲生理上可接受者，以還原Tc－99m（自其氧化狀態還原至Ⅳ至Ⅴ價狀態）或還原鉮（自其氧化狀態）。可使用之還原劑係爲氯化亞錫，氟化亞錫，葡庚糖酸亞錫，酒石酸亞錫及連二亞硫酸鈉。適宜之還原劑係亞錫還原劑，特別係氯化亞錫或葡庚糖酸亞錫。例如，可使用1－1000μg／ml之還原劑氯化亞錫（$SnCl_2$）。特別適宜之濃度係約30－500μg／ml。

檸檬酸複合物和Tc－99m係迅速地生成安定之Tc－99m檸檬酸鹽複合物。與式Ⅶ化合物相接觸時，於溫和條件下迅速完成將自檸檬酸鹽複合物之Tc－99m實質定量地轉移至式Ⅶ化合物之螯合劑。檸檬酸（如檸檬酸鈉）之用量範圍係約0.5mg／ml至可溶於基質中之最大量。檸檬酸之適宜用量範圍係15至30μg／ml。

具有螯合劑之式Ⅶ化合物的用量範圍係爲0.001至約3mg／ml，適宜地爲約0.017至約0.15

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

ｍｇ／ｍｌ。最終，過鍝酸鹽型式之Ｔｃ－９９ｍ之用量範圍適宜地係爲約１至５０ｍＣｉ。本發明化合物（ｍｇ）中之ｍＣｉ含量係適宜地爲約３０－１５０。

本發明另外之組成物係包含經Ｉｎ－１１１標記之本發明的化合物。

本發明亦包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之本發明化合物的組成物，其係包含複合順磁性原子之式Ⅶ化合物。

適宜之順磁性原子係二價或三價原子序爲２１至２９，４２，４４及５８及７０之元素的離子。適當之離子包括Ｃｒ（Ⅲ），Ｍｎ（Ⅱ），Ｆｅ（Ⅲ），Ｆｅ（Ⅱ），Ｃｏ（Ⅱ），Ｎｉ（Ⅱ），Ｃｕ（Ⅱ），Ｐｒ（Ⅱ），Ｎｄ（Ⅲ），Ｓａ（Ⅲ）及Ｙｂ（Ⅲ）．適宜者爲Ｇｄ（Ⅲ），Ｔｂ（Ⅲ），Ｄｙ（Ⅲ），Ｈｏ（Ⅲ）及Ｅｒ（Ⅲ），因其具有非常強之磁矩。特別適宜之順磁性原子係Ｇｄ（Ⅲ）。

製備本發明之組成物可藉由令式Ⅶ化合物與順磁性原子相結合。例如，將適當之順磁性原子的金屬氧化物或金屬鹽（例如，硝酸鹽，氯化物或硫酸鹽）溶解於或懸浮於包含水和醇（諸如，甲醇，乙醇或異丙醇）之基質中。將該混合物加入至等莫耳量之式Ⅶ化合物的類似水性基質溶液中，並進行攪拌。適度地加熱該反應混合物，直到反應完成爲止。藉由過濾以分離所生成之不溶組成物，且藉由蒸發溶劑以分離可溶之組成物。若該螯合物之酸基團仍然

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

存在於本發明之組成物中，則可加入無機或有機鹼，甚至胺基酸以將該酸性複合物轉化爲中性複合物，以便利同質組成物之分離或純化。可使用有機鹼或鹼性胺基酸，及無機鹼（諸如，鈉，鉀或鋰之氫氧化物，碳酸鹽或碳酸氫鹽）以充作中和劑。

本發明亦包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之診斷用組成物，其係包含藥學上可接受之載體和診斷上有效用量之放射標記之式Ⅶ化合物。前述之組成物可便利地用於充作診斷組成物。

該組成物需要充作劑量之「診斷上有效用量」係取決於投藥途徑，欲治療之哺乳動物的類型，及特定哺乳動物之身體特徵。該等因素及其決定劑量之關係係爲熟習醫療診斷之技藝者所習知。可修改診斷上有效用量和投藥方法以達成最佳之功效，但其係取決於諸如體重，飲食，併行之醫療及其他習於醫藥領域者所能知曉之因素。無論如何，顯影劑量應足夠以於懷疑之血栓存在部位偵測出顯影劑之存在。典型上，對於放射顯影之需要，本發明藥學組成物於部位上提供之劑量係爲約5至20μCi，適宜地爲約10μCi。磁共振顯影之需要劑量係爲約0.001至5mmole／kg，適宜地爲約0.005至0.5mmole／kg之經順磁性原子複合之式Ⅶ化合物。事實上，真實劑量係取決於血栓之位置。

活體內使用之「藥學上可接受之載體」係爲藥學技藝者所習知，且係描述於，例如 Remington's Pharmaceutical

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)。

本發明亦包含貯存或投藥用之診斷組成物。其係額外地含有防腐劑，安定劑及染料。例如，可加入充作防腐劑之苯甲酸鈉，山梨酸及對－羥基苯甲酸之酯類。此外，可使用抗氧化劑和懸浮劑。

本發明之活體內顯影方法亦提供超越先前顯影技術之數項優點，以偵測或監控血栓之存在，大小，縮小或增大。詳言之，本發明提供化合物，組成物及診斷用組成物以非常緊密地鍵結至與血栓有關之凝血酶，因而能降低因未鍵結顯影劑所產生之循環放射活性或順磁性而生成之背景（background）。再者，冠狀動脈內注射本發明之化合物，組成物或診斷用組成物所產生之活體內顯影，被預期係幾乎即時之反應，因爲該顯影劑係立即地飽和鍵結至血栓之凝血酶。

因此，本發明亦包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之方法，其係包含下述之步驟：（1）將診斷上可接受用量之本發明的化合物，組成物或診斷用組成物投服至哺乳動物體內，及（2）偵測血管中之血栓。

藉由該方法活體內使用該化合物，組成物或診斷用組成物時，係經由非經腸之方式（全身或局部爲標的）進行「投藥」。全身性投藥係藉由注射本發明之化合物，組成物或診斷用組成物至便利且可使用之靜脈或動脈中。此包括但不不限於經由肘靜脈投藥。局部標的投藥係藉由注射本發明之化合物，組成物或診斷用組成物至懷疑含有血栓

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 69）

之靜脈或動脈中（注射部位係位於血液順流方向接近血栓之上游近端）。此包括但不限於直接注射至冠狀動脈血管以顯影冠狀血栓，至頸動脈以顯影腦血管血栓，或至足靜脈以顯影腿部之深靜脈血栓。

投服本發明之組成物至血栓部位之方式亦視爲涵蓋於「投藥」一詞之範圍內。例如，具有連接之螯合劑的式Ⅶ化合物可注射至哺乳動物體內，隨後注射放射活性之原子，以於活體內血栓部位形成本發明之組成物，其係包含複合放射活性原子之式Ⅶ化合物。另外，可選擇地將包含複合放射活性原子之式Ⅶ化合物的組成物注射至哺乳動物體內。

藉由血栓部位存有放射活性原子或順磁性原子，可利用顯影偵測血栓。

適宜地，利用能夠偵測γ放射線之放射偵測裝置（諸如，γ射線照像機或類似物），以顯影與本發明之組成物和診斷用組成物相連接之放射活性原子。典型上，放射顯影照像機係使用轉換基質（其中，吸收高能量之γ射線，置換放射光子之電子，當其返回至軌道狀態），位於偵測室之光電子偵測器（以測定放射光子之位置），及電路以分析偵測室所偵測到之光子並產生影像。

利用磁共振顯影（ＭＲＩ）系統偵測與本發明之組成物和診斷用組成物相連接之順磁性原子。該系統中，利用強磁場使病患體內之該原子的核旋轉矢量連成一線。藉由血栓部位存有順磁性原子以擾亂該磁場，並當核返回至平

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

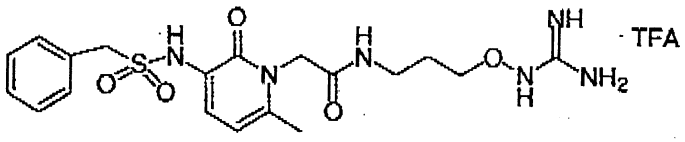
五、發明說明（70）

衡之排列狀態時，讀取病患之顯影。

下述實施例係用於說明，但不限制，本發明之方法和組成物。其他正常遭遇並爲熟習此技藝之人士所顯而易知之不同條件和參數的適當修改和調整，係涵蓋於本發明之精神和範圍中。

實施例1

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（3－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－2－吡啶酮

將二苯基磷醯疊氮化物（11.9ml，55mmol）加入至2－羥基－6－甲基吡啶－3－羧酸（7.65g，50mmol）和三乙胺（7.7ml，55mmol）之乾二噁烷（100ml）溶液中，並加熱所生成之溶液至迴流狀態。經16小時後，加入額外之三乙胺（7.7ml，55mmol）和苄醇（5.7ml，50mmol），並迴流該溶液達24小時。真空下濃縮該反應混合物，並令殘餘物分佈於二氯甲烷（200ml）和鹽水（100ml）中，進而利用10％HCl酸化至pH1。利用飽和$NaHCO_3$（2×100ml）和鹽水（100ml）沖洗有機層，將其置於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（71）

N_2SO_4上乾燥，並進行過濾。經於真空下蒸發溶劑後，將甲醇（100ml）和己烷（20ml）加入至該殘餘物中，進而收集固體，以甲醇（50ml）進行沖洗，經乾燥後生成白色固體之標的化合物（7.2g，56%）。

^1H-NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

12.82（s，1H），

8.06（d，J＝7.0Hz，1H），

7.69（s，1H），7.42（m，5H），

6.09（d，J＝7.5Hz，1H），

5.22（s，2H），2.32（s，3H）。

2．　3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

將溴醋酸特丁酯（3.9g，20mmol）加入至前述步驟所製備之3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－2－吡啶酮（5.15g，20mmol）和Cs_2CO_3（6.5g，20mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（50ml）之攪拌懸浮液中，並於40℃下進行隔夜攪拌。藉由過濾除去固體，並於高真空下濃縮濾液。將殘留物溶解於醋酸乙酯（150ml）中，利用水（2×50ml）和鹽水（50ml）進行沖洗，置於N_2SO_4上乾燥，並於真空下進行濃縮。經於真空下蒸發溶劑後，藉由閃蒸管柱層析法（25%懸浮液於己烷中）純化殘留物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（72）

以生成白色結晶固體（4.2g，56%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ
7.95（d，J＝7.3Hz，1H），
7.76（s，1H），7.37（m，5H），
6.09（d，J＝7.6Hz，1H），
5.19（s，2H），4.75（s，2H），
2.3（s，3H），1.47（s，9H）。

3．　3－胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

於氫氣（球形瓶）下，氫化前述步驟所製備之3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（4.1g，11mmol）和10% Pd／C（400mg）之乙醇（100ml）混合物達1.5小時。經由寅氏鹽（Celite）過濾以除去觸媒，並濃縮濾液以生成白色固體（2.55g，97%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ
6.49（d，J＝7.3Hz，1H），
5.92（d，J＝7.3Hz，1H），
4.75（s，2H），2.19（s，3H），
1.47（s，9H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（73）

4．　3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

於0℃下，將α－甲苯磺醯氯（765mg，4.0mmol）加入至前述步驟所製備之3－胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（960mg，4.0mmol）和N－甲基嗎啉（840μl，8.0mmol）之二氯甲烷（40ml）溶液中。於0℃下，攪拌該反應混合物達1小時。加入額外之二氯甲烷（50ml）。利用飽和$NaHCO_3$（2×50ml）溶液，10%檸檬酸（3×50ml）及鹽水（50ml）沖洗所生成之二氯甲烷溶液，並將其置於N_2SO_4上乾燥。濃縮除去溶劑後生成固體，其係經醋酸乙酯／己烷（1：2，60ml）沖洗後，生成白色固體（1.4g，89%）之標的化合物。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.35（d，J＝7.5Hz，1H），

7.31（m，5H），7.20（s，1H），

6.02（d，J＝7.4Hz，1H），

4.75（s，2H），4.31（s，2H），

2.27（s，3H），1.51（s，9H）。

5．　3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮

於0℃下，自前述步驟所製備之3－苄基磺醯胺基－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（74）

6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（1.4g，3.57mmol）之醋酸乙酯（15ml）之攪拌懸浮液中冒出HCl氣體，直到溶液形成。於室溫下經2小時後，生成濃稠懸浮液。利用氮氣對該混合液脫氣，並經過濾生成白色固體（1.1g，92%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

8.67（s，1H），7.34（m，5H），

7.12（d，J＝7.5Hz，1H），

6.10（d，J＝7.6Hz，1H），

4.78（s，2H），4.51（s，2H），

2.26（s，3H）。

6．　3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙醇

於0℃下，將氯甲酸苄酯（3.4g，20mmol）之二氯甲烷（10ml）溶液緩慢地加入至3－胺基－1－丙醇（3.75g，50mmol）之二氯甲烷（40ml）溶液中，並於0℃下攪拌該混合液達3小時時。加入額外之二氯甲烷（50ml），利用10%檸檬酸（3×50ml）和鹽水（50ml）沖洗該溶液，並置於N_2SO_4上乾燥。經真空下蒸發溶劑後，經由矽膠過濾（流洗液爲醋酸乙酯：己烷，1；1）以純化殘留物，生成白色固體（4.05g，97%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（75）

7.34（m，5H），5.17（br s，1H），
5.10（s，2H），
3.66（t，J＝5.8Hz，2H），
3.33（t，J＝6.1Hz，2H），
2.63（br s，1H），
1.69（pentet，J＝6.1Hz，2H）。

7. N－〔3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基〕酞醯亞胺

將偶氮二羧酸二乙酯（3.5g，20mmol）加入至前述步驟所製備3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙醇（4.0g，19mmol），N－羥基酞醯亞胺（3.26g，20mmol）及三苯膦（5.25g，20mmol）之四氫呋喃（80ml）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該反應混合物。加入醋酸乙酯（200ml），利用飽和$NaHCO_3$（2×100ml）溶液和鹽水（100ml）沖洗該溶液，並將其置於N_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由閃蒸管柱層析法（二氯甲烷至4%醋酸乙酯／二氯甲烷）純化殘留物，生成白色固體（6.85g，100%）之標的化合物。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.83（m，2H），7.77（m，2H），
7.36（m，5H），
5.67（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（76）

5．12（s，2H），
4．28（t，J＝5．8Hz，2H），
3．51（q，J＝6．1Hz，2H），
1．99（pentet，J＝6．0Hz，2H）。

8．　3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基胺

將40%甲胺（2ml，25mmol）加入至前述步驟所製備之N－〔3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基〕酞醯亞胺（1．42g，4．0mmol）之乙醇（20ml）和四氫呋喃（20ml）溶液中。室溫下，攪拌該溶液達1小時。蒸發溶劑，並令殘餘物通過矽膠（流洗液爲3：1醋酸乙酯：己烷至醋酸乙酯）以生成白色固體（870mg，97%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7．36（m，5H），5．38（br　s，2H），
5．09（s，2H），5．08（br　s，1H），
3．73（t，J＝5．9Hz，2H），
3．29（q，J＝6．2Hz，2H），
1．79（pentet，J＝6．2Hz，2H）。

9．　〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基胍

將〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕脒基吡唑（1．25g，4．0mmol）加入至前述步驟所製備之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（77）

3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基胺（860mg，3.84mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（20ml）溶液中。室溫下隔夜攪拌該混合物，高真空下蒸發溶劑，並利用閃蒸管柱層析法（0至5%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，以生成無色油狀之標的化合物（1.60g，89%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.10（br s，1H），

7.74（br s，1H），

7.35（m，5H），5.55（br s，1H），

5.10（s，2H），

4.12（t，J＝6.1Hz，2H），

3.32（t，J＝6.4Hz，2H），

1.87（pentet，J＝6.2Hz，2H），

1.50（s，9H），1.47（s，9H）。

10. 〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕3－胺基－1－丙氧基胍

於氫氣（球形瓶）下，氫化前述步驟所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕3－（苄基氧羰基胺基）－1－丙氧基胍（760mg，1.7mmol）和10% Pd／C（80mg）之乙醇（20ml）和四氫呋喃（20ml）之混合物達30分鐘。經由寅氏鹽過濾以除去觸媒，真空下濃縮濾液，並藉由Waters Sep-Pak（10g，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（78）

９５：５二氯甲烷：經氨飽和之甲醇）純化殘餘物，以生成無色油狀之標的化合物（１６０ｍ，２８％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

４．１２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），

２．８５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），

１．８４（ｐｅｎｔｅｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），

１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

１１．　３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔３－（胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮

將Castro氏反應試劑（ＢＯＰ）（２２１ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）加入至前述步驟５所製備之３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－羧基甲基－２－吡啶酮（１５２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ），前述步驟所製備之〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕３－胺基－１－丙氧基胍（１５０ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）及二異丙基乙胺（９０μｌ，０．５ｍｍｏｌ）之Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（１０ｍｌ）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（１００ｍｌ），利用飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２×５０ｍｌ），１０％檸檬酸（２×５０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）沖洗該溶液，並將其置於Ｎ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上乾燥。經於真空下蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（１０ｇ，４：１醋酸乙酯：己烷）純化殘餘物，以生成無色泡沫狀之標的化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（79）

合物（２７０ｍｇ，９２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．０２（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），

８．５８（ｓ，１Ｈ），

８．２７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．３４（ｍ，５Ｈ），

７．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

６．０８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

４．７０（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），

３．８８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），

３．１８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），

２．２４（ｓ，３Ｈ），

１．７５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），

１．３９（ｓ，１８Ｈ）。

１２．　３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－〔（３－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

室溫下，攪拌前述步驟所製備之３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔３－（胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮（１３０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）和三氟醋酸（２ｍｌ）之二氯甲烷（５ｍｌ）之混合物達１小時。經於真空下蒸發溶劑後，藉由 Waters Sep-Pak（１０ｇ，１０％甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物以生成無色泡沫之標的化合物（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（80）

55mg，61%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.57（s，1H），

8.35（t，J＝5.7Hz，1H），

7.62（br s，4H），7.34（m，5H），

7.12（d，J＝7.5Hz，1H），

6.09（d，J＝7.7Hz，1H），

4.70（s，2H），4.52（s，2H），

3.81（t，J＝6.4Hz，2H），

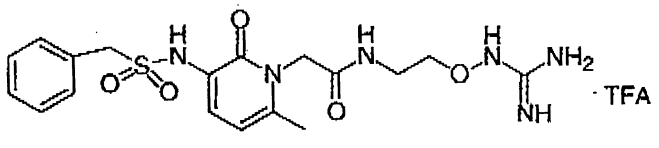
3.20（q，J＝6.4Hz，2H），

2.25（s，3H），

1.77（pentet，J＝6.5Hz，2H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{19}H_{26}N_6O_5S$：451.2（M＋H），473.2（M＋Na）；結果：451.5，473.5。

實施例2

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　N－〔2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基〕酞醯亞胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（81）

將偶氮二羧酸二乙酯（5.2g，30mmol）加入至N－（2－羥乙基）氨基甲酸苄酯（5.9g，30mmol），N－羥基酞醯亞胺（4.9g，30mmol）及三苯膦（7.9g，30mmol）之四氫呋喃（100m）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該反應混合物。加入三醋酸乙酯（200ml），利用飽和$NaHCO_3$（2×100ml）溶液和鹽水（100ml）沖洗該溶液，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由閃蒸管柱層析法（二氯甲烷至4%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體（9.3g，91%）之標的化合物。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.84（m，2H），7.78（m，2H），

7.37（m，5H），5.97（br s，1H），

5.14（s，2H），

4.27（t，J＝4.9Hz，2H），

3.51（q，J＝5.2Hz，2H）。

2．　2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基胺

將40%甲胺（2ml，25mmol）加入至前述步驟所製備之N－〔2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基〕酞醯亞胺（1.36g，4.0mmol）之乙醇（20ml）和四氫呋喃（20ml）溶液中。室溫下，攪拌該反應混合物達1小時。經蒸發溶劑後，令殘餘物通過矽膠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（82）

（3：1醋酸乙酯：己烷至醋酸乙酯），以生成白色固體（800mg，95%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.36（m，5H），5.47（br s，2H），
5.21（br s，1H），5.10（s，2H），
3.72（t，J＝5.0Hz，2H），
3.44（q，J＝5.0Hz，2H）。

3.〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基胍

將〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕脒基吡唑（1.25g，4.0mmol）加入至前述步驟所製備之2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基胺（780mg，3.7mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（20ml）溶液。室溫下，隔夜攪拌該混合物，並於高度真空下蒸發溶劑。藉由閃蒸管柱層析法（0至5%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成無色油狀之標的化合物（1.55g，93%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
9.08（s，1H），7.67（s，1H），
7.33（m，5H），6.21（br s，1H），
5.21（br s，1H），5.11（s，2H），
4.12（t，J＝4.8Hz，2H），
3.54（q，J＝4.9Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（83）

1.49（s，9H），1.46（s，9H）。

4.　〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－胺基乙氧基胍

於氫氣（球形瓶）下，氫化前述步驟所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基胍（730mg，1.5mmol）和10%　Pd／C（70mg）之乙醇（20ml）和四氫呋喃（20ml）之混合物達30分鐘。藉由寅氏鹽過濾以除去該觸媒，並於真空下濃縮濾液。藉由Waters Sep-Pak（10g，95：5二氯甲烷：經氨飽和之甲醇）純化殘餘物，生成無色油狀之標的化合物（290mg，61%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（br　s，1H），

4.08（t，J＝5.2Hz，2H），

2.99（q，J＝5.1Hz，2H），

1.50（s，9H），1.48（s，9H）。

5.　3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－｛〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮

將Castro氏反應溶劑（BOP）（221mg，0.5mmol）加入實施例1步驟5所製備之3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（84）

１５２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ），前述步驟所製備之〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕２－胺基乙氧基胍（１４３ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）及二異丙基乙胺（９０μｌ，０．５ｍｍｏｌ）之Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（１０ｍｌ）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（１００ｍｌ），利用飽和ＮａＨＣＯ３溶液（２×５０ｍｌ），１０％檸檬酸（２×５０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）沖洗該溶液，並將其置於Ｎａ２ＳＯ４上乾燥。經於真空下蒸發溶劑後，藉由 Waters Sep-Pak（１０ｇ，４：１醋酸乙酯：己烷）純化殘餘物，生成無色泡沫之標的化合物（２７０ｇ，９４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ

９．２２（ｓ，１Ｈ），

８．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），

８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），

７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｍ，５Ｈ），

５．９９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），

４．８９（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），

４．１３（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

３．６２（ｑ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），

２．３０（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），

１．４８（ｓ，９Ｈ）。

６．　３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－〔（２－（胍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（85）

基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

室溫下，攪拌前述步驟所製備之3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮（255mg，0.4mmol）和三氟醋酸（4ml）之二氯甲烷（8ml）混合物達1小時。經於真空下蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（10g，10%甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成無色泡沫（160mg，92%）之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

8.58（s，1H），

8.49（t，J＝5.5Hz，1H），

7.73（br s，4H），7.35（m，5H），

7.13（d，J＝7.6Hz，1H），

6.11（d，J＝7.7Hz，1H），

4.74（s，2H），4.52（s，2H），

3.84（t，J＝5.3Hz，2H），

3.40（m，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{24}N_6O_5S$：437.2（M＋H），

459.1（M＋Na）；結果：437.3，

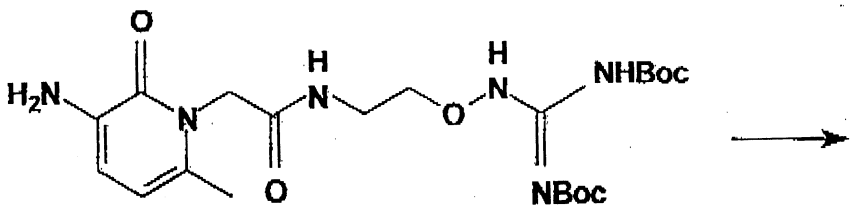
459.2。

實施例3

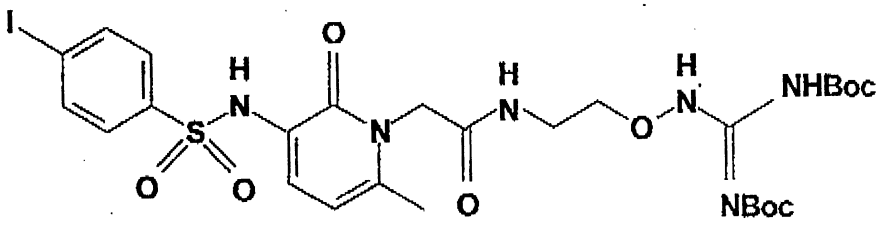
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（86）



1

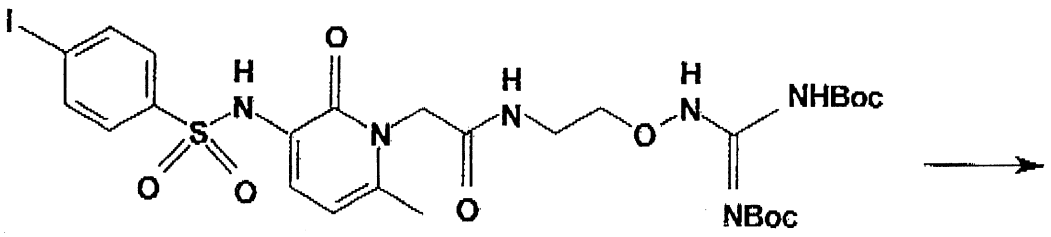


2

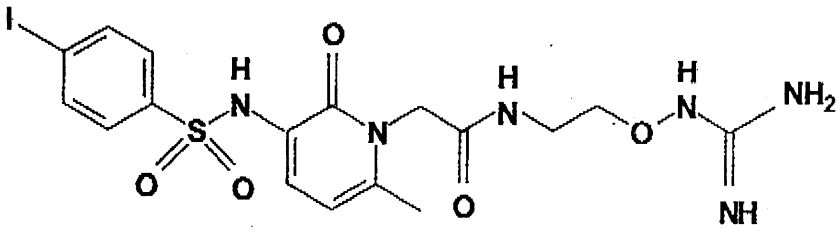
a．利用二乙基胺基乙基聚苯乙烯樹脂（Fluka，0.033g，0.098mmol）和4－碘苯磺醯氯（0.03g，0.1mmol）處理該胺1（0.025g，0.052mmol）之二氯甲烷（2ml）溶液。在加入充作過多之磺醯氯之清除劑的胺基甲基聚苯乙烯樹脂（Adv. Chem. Tech., 0.1g, 0.2mmol）之前，於周溫下搖動該混合物達5小時。加入額外之二氯甲烷（2ml），並隔夜搖動該混合物。將含有該樹脂之反應混合物倒入至矽膠管柱（5g SepPak）中，並以10至50%醋酸乙酯之二氯甲烷梯度溶液進行流洗。收集適當之部份，並於Savant上蒸發至乾燥狀態。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（87）



2



3

b．周溫下，利用三氟醋酸（1ml）處理該磺醯醯胺2之二氯甲烷（2ml）溶液，並搖動達4小時。於Savant上除去二氯甲烷，並利用矽膠管柱（5g SepPak）藉由5%甲醇之二氯甲烷溶液進行流洗，以純化殘餘物。結合適當之部份，並蒸發至乾燥狀態，生成19.6mg（69%產率，超過2個步驟）之膠狀物3。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

10.95（s，1H），9.48（s，1H），

8.42（t，2H，J＝5.6Hz），

7.90（d，2H，J＝8.6Hz），

7.72（s，4H），

7.56（d，2H，J＝8.6Hz），

7.26（d，1H，J＝7.5Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

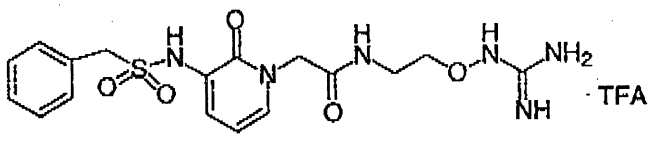
五、發明說明（88）

6.10（d，1H，J＝7.7Hz），
4.60（s，2H），3.96（s，2H），
3.80（t，2H，J＝5.3Hz），
2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SI$：549.1。結果：549.0。

c.〔I－125〕對－碘苯磺醯氯（A. S. Keston et al., J. Amer. Chem. Soc. 68: 1390 (1946)）可於生成冷－碘化合物之步驟a中經取代以生成〔I－125〕3。

實施例4

3－苄基磺醯胺基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1.　3－苄基磺醯胺基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

於0℃下，將α－甲苯磺醯氯（950mg，5.0mmol）加入至3－胺基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（1.12g，5.0mmol）和N－甲基嗎啉（1.5ml，10.0mmol）之二氯甲烷（40ml）溶液中。於0℃下，攪拌該反應混合物達1小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（89）

時。加入額外之二氯甲烷（５０ｍｌ）。利用飽和之ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×５０ｍｌ），１０％檸檬酸（３×５０ｍｌ）及鹽水（５０ｍｌ）沖洗所生成之溶液，將其置於Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上乾燥並進行過濾，濃縮濾液以生成固體，其係經醋酸乙酯／己烷（１：２，６０ｍｌ）沖洗後，生成白色固體之標的化合物（１．８ｇ，９６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

７３．６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），

７．３１（ｍ，５Ｈ），

６．９２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），

６．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），

４．５８（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），

１．５１（ｓ，９Ｈ）。

２．　３－苄基磺醯胺基－１－羧基甲基－２－吡啶酮

於０℃下，自前述步驟所製備之３－苄基磺醯胺基－１－（特丁氧羰基甲基）－２－吡啶酮（１．７ｇ，４．５ｍｍｏｌ）之醋酸乙酯（１５ｍｌ）的攪拌懸浮液中冒出ＨＣｌ氣體，直到形成溶液爲止。於室溫下經２小時後，形成濃稠懸浮液。利用氮氣對該混合物進行脫氣，經過濾後生成白色固體之標的化合物（１．４ｇ，９７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（90）

8.76（s，1H），
7.45（dd，J＝7.0，1.8Hz，1H），
7.32（m，5H），
7.19（dd，J＝7.2，1.8Hz，1H），
6.16（t，J＝7.1Hz，1H），
4.69（s，2H），4.56（s，2H）。

3．　3－苄基磺醯胺基－1－｛〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－2－吡啶酮

將Castro氏反應試劑（BOP）（221mg，0.5mmol）加入至前述步驟所製備之3－苄基磺醯胺基－1－羧基甲基－2－吡啶酮（129mg，0.4mmol），實施例2之步驟4所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕－2－胺基乙氧基胍（143g，0.45mmol）及二異丙基乙胺（90μl，0.5mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（10ml）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（100ml），利用飽和$NaHCO_3$溶液（2×50ml），10%檸檬酸（2×50ml）及鹽水（50ml）沖洗該溶液，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經於真空下蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（10g，4：1醋酸乙酯：己烷）純化殘餘物，生成無色泡沫狀之標的化合物（170mg，68%）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（91）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_{3}$）δ
9.22（s，1H），8.49（br s，1H），
7.44（s，1H），
7.34（dd，J＝7.3，1.7Hz，1H），
7.29（m，5H），
7.02（dd，J＝7.0，1.7Hz，1H），
6.12（t，J＝7.1Hz，1H），
4.73（s，2H），4.34（s，2H），
4.15（m，2H），3.65（m，2H），
1.52（s，9H），1.49（s，9H）。

4．　3－苄基磺醯胺基－1－〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

室溫下，攪拌前述步驟所製備之3－苄基磺醯胺基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮（155mg，0.25mmol）和三氟醋酸（2ml）之二氯甲烷（3ml）之混合物達2小時。經於真空下蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（10g，10%甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成無色泡沫狀之標的化合物（160mg，92%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d$_{6}$）δ
11.00（s，1H），8.66（s，1H），
8.45（t，J＝5.3Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（92）

7.72（br s，4H），

7.40（d，J＝6.9Hz，1H），

7.33（m，5H），

7.19（d，J＝7.0Hz，1H），

6.19（d，J＝7.0Hz，1H），

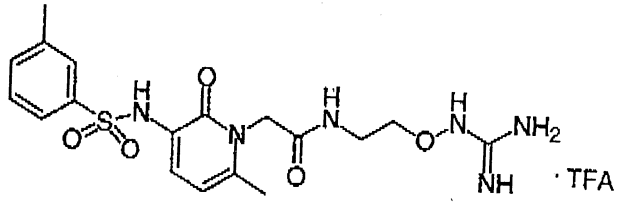
4.62（s，2H），4.55（s，2H），

3.83（t，J＝5.1Hz，2H），

3.39（m，2H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{17}H_{22}N_6O_5S$：423.1（M＋H），445.1（M＋Na）；結果：423.3，445.0。

實施例5

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

於0℃下，將3－甲基苯磺醯氯（1.12g，5.88mmol）加入至實施例1之步驟3所製備之3－胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（93）

酮（1.42g，5.88mmol）和N－甲基嗎啉（1.29ml，11.76mmol）之二氯甲烷（40ml）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該反應混合物。加入額外之二氯甲烷（60ml）。利用飽和$NaHCO_3$溶液（2×50ml），10%檸檬酸（3×50ml）及鹽水（50ml）沖洗所生成之二氯甲烷溶液，將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由閃蒸管柱層析法（5至10%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（2.1g，91%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.63（m，2H），7.55（br s，1H），

7.42（d，1H，J＝8Hz），

7.32（m，2H），

6.01（d，1H，J＝8Hz），

4.64（s，2H），2.37（s，3H），

2.20（s，3H），1.43（s，9H）。

2．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮

於0℃下，自前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（2.0g，5.09mmol）之醋酸乙酯的攪拌懸浮液中冒出HCl氣體，直到形成溶液爲止。以超過2小時回溫至室溫後，生成濃稠懸浮液。利用氮氣對該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（94）

混合物進行脫氣，經過濾後生成白色固體之標的化合物（1.36g，80%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.38（s，1H），7.62（m，2H），

7.41（m，2H），

7.25（d，1H，J＝8Hz），

6.09（d，1H，＝8Hz），

4.67（s，2H），2.35（s，3H），

2.20（s，3H）。

3．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮

將Castro氏反應試劑（BOP）（2.0g，4.47mmol）加入至前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮（1.26g，3.75mmol），實施例2之步驟4所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕－2－胺基－1－乙氧基胍鹽酸鹽（1.33g，3.75mmol）及二異丙基乙胺（1.29g，10.0mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（30ml）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（150ml），利用飽和$NaHCO_3$溶液（2×50ml），10%檸檬酸（2×50ml）及鹽水（50ml）沖洗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（95）

該溶液，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經於真空下蒸發溶劑後，藉由管柱層析法（1：1醋酸乙酯：己烷；隨後之2%甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物2次，生成白色固體之標的化合物（2.25g，92%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.17（s，1H），

8.34（t，J＝5.1Hz，1H），

7.66（m，4H），

7.48（d，J＝7.6Hz，1H），

7.32（m，2H），

6.00（d，J＝7.7Hz，1H），

4.80（s，2H），

4.10（t，J＝5.3Hz，2H），

3.59（q，J＝5.4Hz，2H），

2.38（s，3H），2.25（s，3H），

1.55（s，9H），1.45（s，9H）。

4．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（3－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

室溫下，攪拌前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－｛〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－2－吡啶酮（2.24g，3.44mmol）和三氟醋酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（96）

（１０ｍｌ）之二氯甲烷（２０ｍｌ）的混合物達４小時。經於真空下蒸發溶劑後，藉由管柱層析法（１０％甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（１．５９ｇ，８２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

７．６１（ｍ，２Ｈ），

７．４７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），

７．３８（ｍ，２Ｈ），

６．２０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，０．７Ｈｚ），４．７０（ｓ，２Ｈ），

３．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

３．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{18}H_{24}SN_6O_5$：４３７．５（Ｍ＋Ｈ）；結果：４３７．２。

５．　３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（３－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮鹽酸鹽

利用水（１０ｍｌ）和鹽水（８０ｍｌ）處理前述步驟所製備之３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（３－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽（２．７５ｇ，５．０ｍｍｏｌ）。利用２０％鹽酸調整該混合物之ｐＨ至１，攪拌所生成之混合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（97）

物直到產物結晶。藉由過濾以收集沈澱物，並利用冰冷水加以沖洗，且於真空下45℃烤箱乾燥達2天，以生成灰白色固體之標的化合物（2.25g，95%）。

mp：177－179℃。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.1（s，1H），9.3（s，1H），

8.6（t，J＝7.5Hz，1H），

7.75（br s，4H），7.42（m，4H），

7.25（d，J＝7.6Hz，1H），

6.10（d，J＝7.7Hz，1H），

4.65（s，2H），

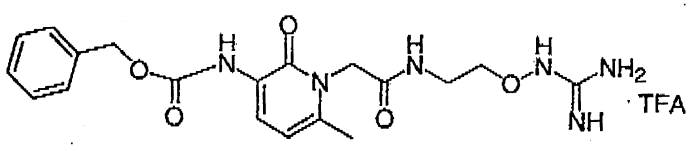
3.80（t，J＝5.2Hz，2H），

3.40（q，J＝5.2Hz，2H），

2.35（s，3H），2.24（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{24}SN_6O_5$：437.5（M＋H）；結果：437.2。

實施例6

3－（苄基氧羰基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用實施例1之步驟5及實施例2之步驟5和6之方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（98）

法，自實施例1之步驟2所製備之3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.03（s，1H），

8.47（t，J＝5.4Hz，1H），

8.30（s，1H），7.76（br s，4H），

7.73（d，J＝7.5Hz，1H），

7.40（m，5H），

6.18（d，J＝7.7Hz，1H），

5.15（s，2H），4.73（s，2H），

3.82（t，J＝5.3Hz，2H），

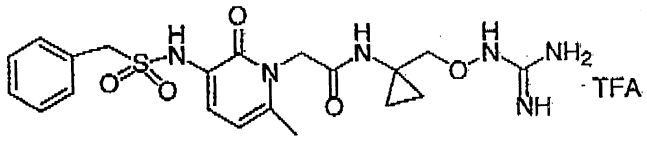
3.38（m，2H），2.24（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{19}H_{24}N_6O_5$：417.2（M＋H），439.2（M＋Na），455.1（M＋K）；結果：417.3，439.4，455.4。

實施例7

3－（苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔1－（1－胍基氧甲基）環丙基〕胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）



1．　1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲醇

於0℃下，將B_2H_6加入至1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷羧酸（500mg，2.1mmol）之四氫呋喃（5ml）溶液中。THF（1M，2.1ml，2.1mmol）。周溫下，隔夜攪拌該混合物，藉由K_2CO_3（1.0g，5ml水）溶液處理，並以二氯甲烷（3×10ml）進行萃取。利用鹽水（10ml）沖洗有機層，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由層析法（1：1醋酸乙酯：己烷）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（200mg，43%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.35（m，5H），5.30（br　s，1H），5.10（s，2H），3.61（s，2H），3.02（br　s，1H），0.86（s，4H）。

2．　N－〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕酞醯亞胺

利用實施例2之步驟1之方法，自前述步驟所製備之1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲醇（200mg，0.9mmol），製備白色固體之標的化合物（295mg，90%）。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝　訂　線

五、發明說明（100）

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.83（m，2H），7.79（m，2H），
7.37（m，5H），6.23（br s，1H），
5.13（s，2H），4.18（s，2H），
0.93（m，2H），0.72（m，2H）。

3．〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕胺

利用實施例2之步驟2之方法，自前述步驟所製備之N－〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕酞醯亞胺（290mg，0.8mmol），製備無色油狀物之標的化合物（180mg，95%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
7.35（m，5H），5.60（br s，2H），
5.23（br s，1H），5.09（s，2H），
3.64（s，2H），0.89（m，4H）。

4．〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕胍

利用實施例2之步驟3之方法，自前述步驟所製備之〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕胺（180mg，0.76mmol）和（N，N´－二－特丁氧羰基）脒基吡唑（280mg，0.9mmol），製備無色油狀物之標的化合物（330mg，91%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（101）

9．10（br　s，1H），
8．02（br　s，1H），7．35（m，5H），
5．74（br　s，1H），5．09（s，2H），
4．03（s，2H），1．49（s，9H），
1．47（s，9H），0．91（m，4H）。

5．〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕（1－胺基環丙烷甲氧基）胍

利用實施例2之步驟4之方法，自前述步驟所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔1－（苄基氧羰基胺基）環丙烷甲氧基〕胍（330mg，0．69mmol），製備無色油狀物之標的化合物（200mg，84%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
9．09（br　s，1H），3．96（s，2H），
1．52（s，9H），1．48（s，9H），
0．67（m，2H），0．60（m，2H）。

6．3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔1－（1－（胍基氧甲基）環丙基胺基）羰基甲基〕}－2－吡啶酮

利用實施例2之步驟5之方法，自前述步驟所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔1－環丙烷甲氧基〕胍（100mg，0．3mmol）和實施例1之步驟5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（102）

所製備之3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮（100mg，0.3 mmol），製備無色泡沫之標的化合物（120mg，60%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.08（br s，1H），7.74（s，1H），

7.72（s，1H），

7.31（d，J＝7.5Hz，1H），

7.26（m，5H），

6.00（d，J＝7.7Hz，1H），

4.79（s，2H），4.30（s，2H），

3.97（s，2H），2.31（s，3H），

1.51（s，9H），1.48（s，9H），

1.04（m，2H），0.87（m，2H）。

7．　3－（苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（1－（1－胍基氧甲基）環丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

利用實施例2之步驟6之方法，自前述步驟所製備之3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔1－（1－（胍基氧甲基）環丙基胺基）羰基甲基〕}－2－吡啶酮（110mg，0.166 mmol），製備白色固體之標的化合物（85mg，89%）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（103）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

1.88（br s，1H），8.78（s，1H），

8.60（s，1H），7.73（br s，4H），

7.33（m，5H），

7.13（d，J＝7.5Hz，1H），

6.11（d，J＝7.7Hz，1H），

4.71（s，2H），4.50（s，2H），

3.80（s，2H），2.23（s，3H），

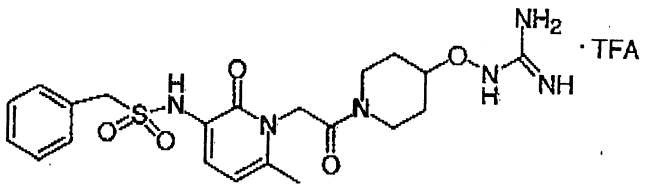
0.86（m，2H），0.78（m，2H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{20}H_{26}N_6O_5S$：463.2（M＋H），

485.2（M＋Na）；結果：463.1，

485.2。

實施例8

3－（苄基磺醯）胺基－6－甲基－1－〔（4－胍基氧）哌啶基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用實施例1之步驟6－10之方法及實施例2之步驟5－6之方法，自4－羥基哌啶製備無色泡沫之標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

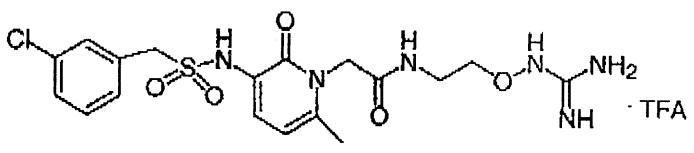
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（104）

11.14（s，1H），8.57（s，1H），
7.74（br s，4H），7.34（m，5H），
7.12（d，J＝7.6Hz，1H），
6.09（d，J＝7.9Hz，1H），
5.02（s，2H），4.52（s，2H），
3.89（m，3H），3.36（m，1H），
3.13（m，1H），2.20（s，3H），
2.00（m，1H），1.81（m，1H），
1.72（m，1H），1.56（m，1H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{21}H_{28}N_6O_5S$：477.2（M＋H），
499.2（M＋Na），515.1（M＋K）；結果：477.0，498.9，514.9。

實施例9

3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　3－氯苄基磺醯氯

令3－氯苄基氯（1.61g，10mmol），硫代硫酸鈉（1.6g，10mmol），甲醇（10ml）及水（10ml）之混合物加熱至迴流狀態達3小時。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（105）

冷卻該混合物至0℃，並加入冰醋酸（10ml）和冰。自所生成之懸浮液冒出氯氣達40分鐘，定時地加入冰以維持冰／液體之混合物。經額外之1小時後，利用乙醚（3×20ml）萃取該混合物，利用5%硫酸氫鈉溶液（2×20ml）和鹽水（20ml）沖洗結合之萃取液，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由閃蒸管柱層析法（二氯甲烷）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（1.5g，67%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.30－7.50（m，4H），

4.83（s，2H）。

2．　3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

利用實施例1之步驟4之方法，自前述步驟所製備之3－氯苄基磺醯氯（113mg，0.5mmol）和實施例1之步驟3所製備之3－胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（120mg，0.5mmol），製備白色固體之標的化合物（180mg，84%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.37（d，J＝7.6Hz，1H），

7.30（m，4H），7.20（s，1H），

6.02（d，J＝7.7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（106）

4．78（s，2H），4．27（s，2H），
2．27（s，3H），1．50（s，9H）。

3．　3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮

利用實施例1之步驟5之方法，自前述步驟所製備之3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（170mg，0．4mmol），製備灰白色固體之標的化合物（150mg，100％）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ
8．83（s，1H），7．45（s，1H），
7．37（m，3H），
7．18（d，J＝7．5Hz，1H），
6．11（d，J＝7．6Hz，1H），
4．79（s，2H），4．56（s，2H），
2．27（s，3H）。

4．　3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮

利用實施例2之步驟5之方法，自前述步驟所製備之3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮（140mg，0．38mmol）和實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（107）

施例２之步驟４所製備之〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕－２－胺基乙氧基胍（１２０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ），製備無色泡沫之標的化合物（１４０ｍｇ，５７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），
８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），
７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），
６．００（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），
４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），
４．１４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），
３．６３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），
２．３１（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），
１．４９（ｓ，９Ｈ）。

５．　３－（３－氯苄基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

利用實施例２之步驟６之方法，自前述步驟所製備之３－（３－氯苄基磺醯基）胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮（１４０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ），製備白色固體之標的化合物（９５ｍｇ，７４％）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

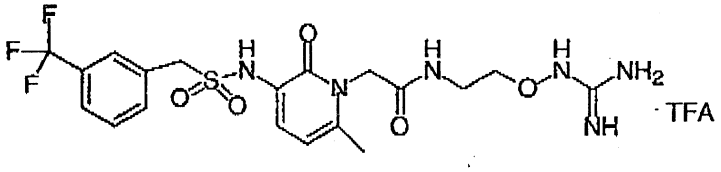
五、發明說明（108）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 11.00（s，1H），8.74（s，1H），8.49（t，J＝5.5Hz，1H），7.74（br s，4H），7.45（s，1H），7.40（m，3H），7.18（d，J＝7.5Hz，1H），6.12（d，J＝7.7Hz，1H），4.75（s，2H），4.56（s，2H），3.83（t，J＝5.4Hz，2H），3.41（m，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$：471.1（M＋H），493.1（M＋Na），509.1（M＋K）；結果：471.2，493.2，509.2。

類似實施例9之方式，製備下述實施例10－27之化合物。

實施例10

3－（3－三氟甲基苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

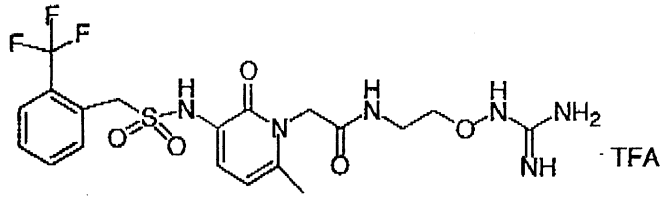
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（109）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.97（s，1H），8.79（s，1H），8.50（t，J＝4.6Hz，1H），7.74（br s，4H），7.68（m，4H），7.17（d，J＝7.5Hz，1H），6.11（d，J＝7.5Hz，1H），4.74（s，2H），4.68（s，2H），3.83（t，J＝5.4Hz，2H），3.41（m，2H），2.25（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{19}H_{23}F_3N_6O_5S$：505.1（M＋H），527.1（M＋Na），543.1（M＋K）；結果：505.1，527.1，543.1。

實施例11

3－（2－三氟甲基苄基）磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 11.00（s，1H），9.12（s，1H），8.50（t，J＝5.5Hz，1H），

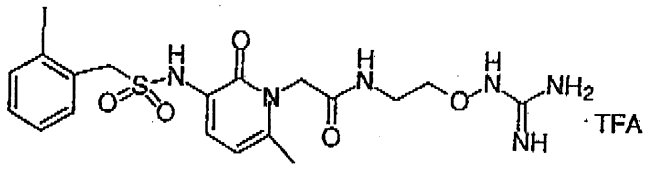
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（110）

7．75（br　s，4H），
7．68（m，3H），7．57（m，1H），
7．24（d，J＝7．6Hz，1H），
6．16（d，J＝7．7Hz，1H），
4．76（s，2H），4．66（s，2H），
3．83（t，J＝5．4Hz，2H），
3．39（m，2H），2．28（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{19}H_{23}F_3N_6O_5S$：505．1（M＋H），
527．1（M＋Na）；結果：505．1，
527．1。

實施例12

3－（2－碘苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11．06（s，1H），8．90（s，1H），
8．51（t，J＝5．5Hz，1H），
7．89（d，J＝7．9Hz，1H），
7．78（br　s，4H），
7．52（d，J＝7．7Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（111）

7.39（t，J＝7.5Hz，1H），

7.24（d，J＝7.5Hz，1H），

7.09（t，J＝7.6Hz，1H），

6.15（d，J＝7.7Hz，1H），

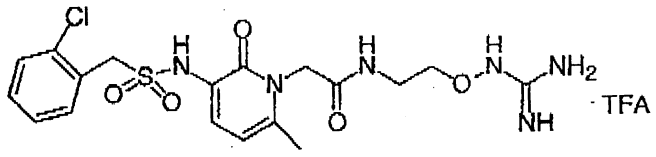
4.75（s，2H），4.65（s，2H），

3.83（t，J＝5.4Hz，2H），

3.41（m，2H），2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}IN_6O_5S$：563.1（M＋H），585.1（M＋Na）；結果562.7，584.7。

實施例13

3－（2－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.95（s，1H），8.90（s，1H），

8.50（t，J＝5.5Hz，1H），

7.70（br s，4H），

7.54（d，J＝7.1Hz，1H），

7.48（d，J＝7.5Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

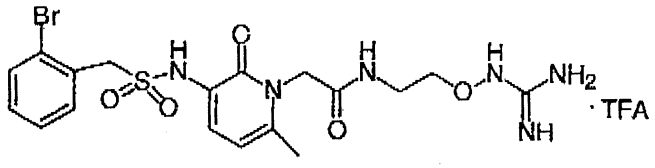
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（112）

7.36（t，J＝7.3Hz，2H），
7.20（d，J＝7.5Hz，1H），
6.14（d，J＝7.7Hz，1H），
4.75（s，2H），4.66（s，2H），
3.83（t，J＝5.3Hz，2H），
3.41（m，2H），2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$：471.1（M＋H），
493.1（M＋Na）；結果：470.7，
492.7。

實施例14

3－（2－溴苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.99（s，1H），8.91（s，1H），
8.50（t，J＝5.6Hz，1H），
7.74（br s，4H），
7.65（d，J＝7.8Hz，1H），
7.55（d，J＝7.6Hz，1H），
7.38（t，J＝7.5Hz，1H），

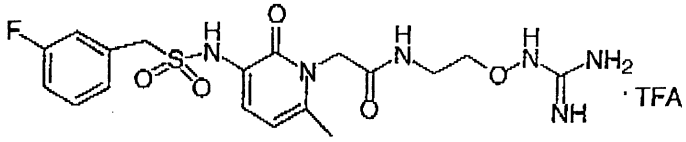
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（113）

7.29（t，J＝7.7Hz，1H），
7.21（d，J＝7.5Hz，1H），
6.14（d，J＝7.7Hz，1H），
4.75（s，2H），4.67（s，2H），
3.83（t，J＝5.3Hz，2H），
3.41（m，2H），2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}BrN_6O_5S$：515.1（M＋H），
537.1（M＋Na）；結果：514.8，
536.7。

實施例15

3－（3－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.92（s，1H），8.73（s，1H），
8.49（t，J＝5.4Hz，1H），
7.69（br s，4H），7.38（m，1H），
7.22（m，3H），
7.17（d，J＝7.5Hz，1H），
6.12（d，J＝7.7Hz，1H），

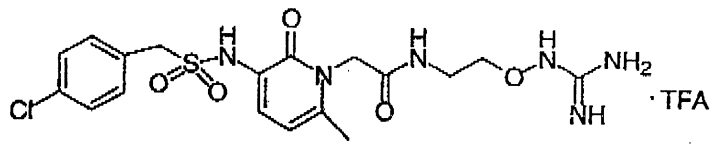
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（114）

4.74（s，2H），4.56（s，2H），
3.83（t，J＝5.3Hz，2H），
3.39（m，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{18}H_{23}FN_6O_5S$：455.2（M＋H），477.1（M＋Na），493.1（M＋K）；結果：455.3，477.3，493.2。

實施例16

3－（4－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11.02（s，1H），8.66（s，1H），
8.50（t，J＝5.5Hz，1H），
7.75（br s，4H），7.39（s，4H），
7.16（d，J＝7.5Hz，1H），
6.11（，dJ＝7.6Hz，1H），
4.74（s，2H），4.54（s，2H），
3.83（t，J＝5.4Hz，2H），
3.41（m，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析

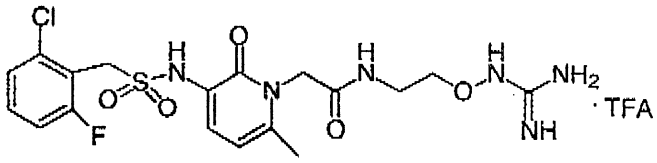
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（115）

$C_{18}H_{23}ClN_6O_5S$：471.1（M+H），493.1（M+Na）；結果：471.1，493.1。

實施例17

3－（（2－氯－6－氟）苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.96（s，1H），9.11（s，1H），8.49（t，J＝5.5Hz，1H），7.71（br s，4H），7.45（dd，J＝8.1，2.1Hz，1H），7.37（d，J＝7.6Hz，1H），7.28（d，J＝8.1Hz，1H），7.23（d，J＝7.5Hz，1H），6.16（d，J＝7.8Hz，1H），4.74（s，2H），4.68（s，2H），3.83（t，J＝5.4Hz，2H），3.40（t，J＝5.3Hz，2H），2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（116）

4－羥基肉桂酸基質）計算分析

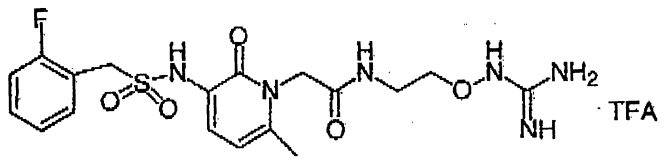
$C_{18}H_{22}ClFN_6O_5S$：489.1（M＋H），

511.1（M＋Na）；結果：488.9，

510.9。

實施例18

3－（2－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.03（s，1H），8.86（s，1H），

8.51（t，J＝5.5Hz，1H），

7.76（br s，4H），7.47（m，2H），

7.20（m，3H），

6.13（d，J＝7.7Hz，1H），

4.74（s，2H），4.55（s，2H），

3.83（t，J＝5.5Hz，2H），

3.39（t，J＝5.6Hz，2H），

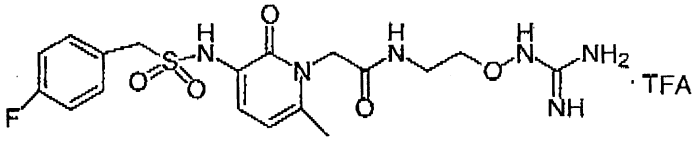
2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}FN_6O_5S$：455.2（M＋H），477.1（M＋Na）；結果：455.0，477.1。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（117）

實施例19

3－（4－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

11.04（s，1H），8.63（s，1H），

8.51（t，J＝5.6Hz，1H），

7.76（br s，4H），

7.39（m，2H），7.16（m，3H），

6.11（d，J＝7.7Hz，1H），

4.74（s，2H），4.53（s，2H），

3.84（t，J＝5.3Hz，2H），

3.41（t，J＝5.5Hz，2H），

2.25（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{23}FN_6O_5S$：455.2（M＋H），477.1（M＋Na）；結果：455.0，476.9。

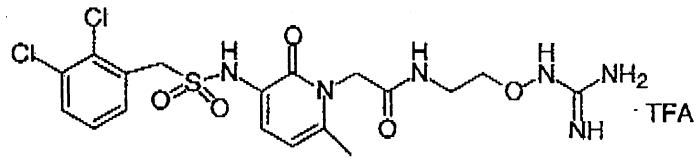
實施例20

3－（2，3－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（118）

醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.92（s，1H），9.02（s，1H），

8.49（t，J＝5.5Hz，1H），

7.69（br s，4H），

7.64（d，J＝8.0Hz，1H），

7.54（d，J＝7.7Hz，1H），

7.36（t，J＝7.9Hz，1H），

7.23（d，J＝7.5Hz，1H），

6.15（d，J＝7.7Hz，1H），

4.75（s，4H），

3.83（t，J＝5.3Hz，2H），

3.41（t，J＝5.5Hz，2H），

2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$：505.1（M＋H），527.1（M＋Na）；結果：504.8，527.1。

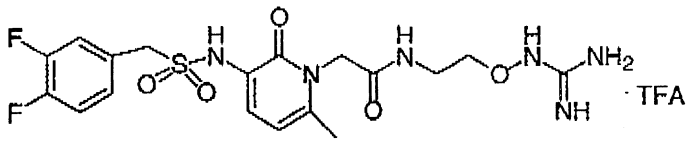
實施例21

3－（3，4－二氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（119）

醋酸鹽



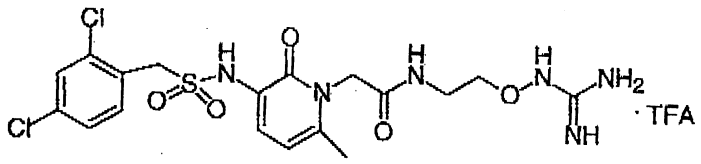
^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.99（s，1H），8.77（s，1H），8.49（t，J＝5.5Hz，1H），7.67（br s，4H），7.49（m，1H），7.42（m，1H），7.24（m，1H），7.19（d，J＝7.5Hz，1H），6.13（d，J＝.7Hz，1H），4.74（s，2H），4.54（s，2H），3.83（t，J＝5.3Hz，2H），3.39（t，J＝5.4Hz，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{22}F_2N_6O_5S$：473.1（M＋H），495.1（M＋Na）；結果：473.1，495.1。

實施例22

3－（2，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（120）



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.99（s，1H），8.99（s，1H），8.51（t，J＝5.5Hz，1H），7.74（br s，4H），7.66（s，1H），7.58（d，J＝8.4Hz，1H），7.44（d，J＝8.3Hz，1H），7.22（d，J＝7.6Hz，1H），6.15（d，J＝7.9Hz，1H），4.75（s，2H），4.66（s，2H），3.83（t，J＝5.3Hz，2H），3.41（t，J＝5.2Hz，2H），2.27（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$：505.1（M＋H），527.1（M＋Na）；結果：505.1，527.1。

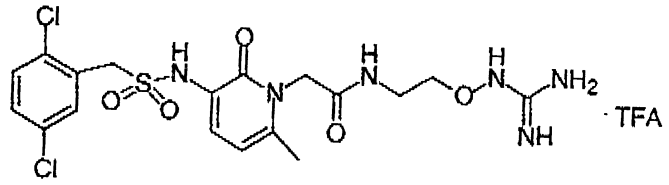
實施例23

3－（2，5－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（121）



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.95（s，1H），9.07（s，1H），

8.49（t，J＝5.5Hz，1H），

7.71（br s，4H），7.66（s，1H），

7.52（d，J＝8.5Hz，1H），

7.45（d，J＝8.6Hz，1H），

7.24（d，J＝7.5Hz，1H），

6.15（d，J＝7.8Hz，1H），

4.76（s，2H），4.67（s，2H），

3.83（t，J＝5.4Hz，2H），

3.38（t，J＝5.5Hz，2H），

2.27（s，3H），。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析

$C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_5S$：505.1（M＋H），

527.1（M＋Na）；結果：505.1，

526.9。

實施例24

3－（3，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

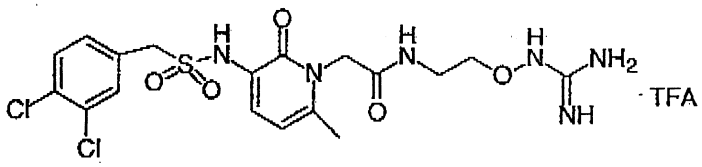
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（122）



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.96（s，1H），8.82（s，1H），8.50（t，J＝5.5Hz，1H），7.72（br s，4H），7.66（s，1H），7.61（d，J＝8.3Hz，1H），7.60（d，J＝8.3Hz，1H），7.22（d，J＝7.6Hz，1H），6.12（d，J＝7.7Hz，1H），4.75（s，2H），4.59（s，2H），3.83（t，J＝5.4Hz，2H），3.38（m，2H），2.26（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{18}H_{22}Cl_2N_6S$：505.1（M＋H），527.1（M＋Na）；結果：504.8，526.8。

實施例25

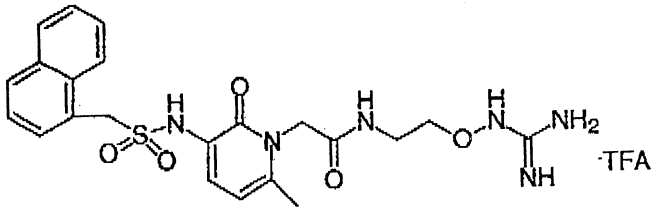
3－（1－萘基甲基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

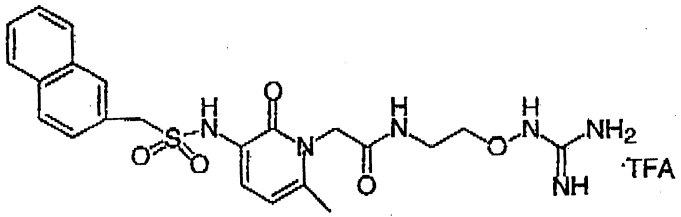
五、發明說明（123）



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 11.02（s，1H），8.72（s，1H），8.51（t，J＝5.5Hz，1H），8.20（m，1H），7.93（m，1H），7.75（br s，4H），7.67（m，1H），7.53（m，4H），7.16（d，J＝7.5Hz，1H），6.10（d，J＝7.5Hz，1H），5.08（s，2H），4.74（s，2H），3.84（t，J＝5.2Hz，2H），3.42（t，J＝5.3Hz，2H），2.26（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{22}H_{26}N_6O_5S$：487.5（M＋H）；結果：487.8。

實施例26

3－（萘基甲基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



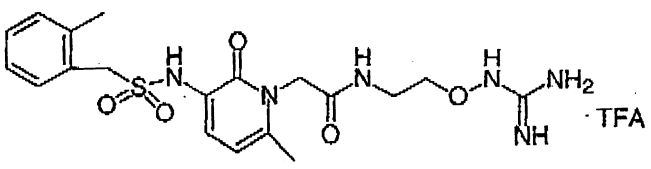
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（124）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11.06（s，1H），8.62（s，1H），
8.52（t，J＝5.3Hz，1H），
7.86（m，4H），7.78（br s，4H），
7.52（m，3H），
7.21（d，J＝7.5Hz，1H），
6.07（d，J＝7.7Hz，1H），
4.74（s，2H），4.69（s，2H），
3.85（t，J＝5.2Hz，2H），
3.43（t，J＝5.3Hz，2H），
2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{22}H_{26}N_6O_5S$：487.5（M＋H）；結果：487.1。

實施例27

3－（2－甲基苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11.07（s，1H），8.72（s，1H），
8.51（t，J＝5.5Hz，1H），

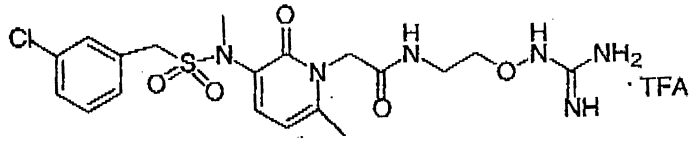
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（125）

7．78（br　s，4H），7．21（m，4H），
7．12（d，J＝7．5Hz，1H），
6．11（d，J＝7．7Hz，1H），
4．75（s，2H），4．54（s，2H），
3．83（t，J＝5．4Hz，2H），
3．41（t，J＝5．4Hz，2H），
2．34（s，3H），2．26（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_5S$：451．3（M＋H）；結果：451．2。

實施例28

3－（3－氯苄基磺醯基）－N－甲基胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　3－（3－氯苄基磺醯基）－N－甲基胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

將碘甲烷（142mg，1．0mmol）加入至實施例9之步驟2所製備之3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（190mg，0．44mmol）和碳酸鉀（276mg，2．0mmol）之乙腈（10ml）懸浮液中。周溫

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝　訂　線

五、發明說明（126）

下，隔夜攪拌該混合物。加入水（５０ｍｌ），利用醋酸乙酯（３×３０ｍｌ）萃取該混合物。利用鹽水（２×３０ｍｌ）沖洗有機層，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。蒸發溶劑後生成無色泡沫之標的化合物（１９５ｍｇ，１００％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ

７．５１（ｓ，１Ｈ），

７．４８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），

７．３３（ｍ，３Ｈ），

６．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

４．７５（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），

３．２２（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），

１．４９（ｓ，９Ｈ）。

２．　３－（３－氯苄基磺醯基）－Ｎ－甲基胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

利用實施例１之步驟５之方法及實施例２之步驟５－６之方法，自前述步驟所製備之３－（３－氯苄基磺醯基）－Ｎ－甲基胺基－６－甲基－１－（特丁氧羰基甲基）－２－吡啶酮，製備白色固體之標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ

１０．９７（ｓ，１Ｈ），

８．５０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），

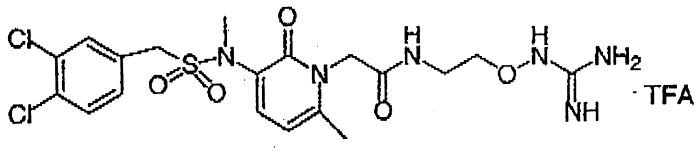
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（127）

7.73（br s，4H），7.53（s，1H），
7.42（m，3H），
7.37（d，J＝7.5Hz，1H），
6.12（d，J＝7.5Hz，1H），
4.76（s，2H），4.53（s，2H），
3.83（t，J＝5.4Hz，2H），
3.39（t，J＝5.5Hz，2H），
3.05（s，3H），2.31（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{19}H_{25}ClN_6O_5S$：485.1（M＋H），507.1（M＋Na）；結果：485.1，507.1。

實施例29

3－（3，4－二氯苄基磺醯基）－N－甲基胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例28之方式，製備標的化合物。

^1H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.97（s，1H），
8.51（t，J＝5.5Hz，1H），

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

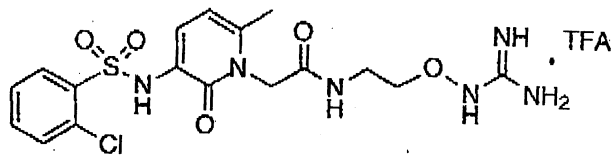
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（128）

7.74（br s，5H），
7.66（d，J＝8.2Hz，1H），
7.45（m，1H），
7.42（d，J＝7.5Hz，1H），
6.22（d，J＝7.6Hz，1H），
4.77（s，2H），4.55（s，2H），
3.83（t，J＝5.3Hz，2H），
3.39（t，J＝5.6Hz，2H），
3.05（s，3H），2.32（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析 $C_{19}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ 519.1（M＋H），541.1（M＋Na）；結果：519.3，541.4。

實施例30

3－（2－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．3－（苄基氧羰基）胺－6－甲基－1－羧基甲基－2－吡啶酮

將三氟醋酸（12ml）加入至實施例1之步驟2所製備3－苄基氧羰基胺－6－甲基－1－（特丁氧羰基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（129）

基）－２－吡啶酮（６．０ｇ，１７ｍｍｏｌ）之二氯甲烷（１２ｍｌ）溶液中，並於周溫下攪拌該反應溶液。經３０分鐘後，真空下濃縮該反應溶液，將其溶於二氯甲烷中，並以己烷進行稀釋。藉由過濾以收集沈澱之產物，並經真空下乾燥以生成定量產率之白色固體。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

１３．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

８．３６（ｓ，１Ｈ），

７．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

７．３５（ｍ，５Ｈ），

６．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

５．１５（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），

２．２５（ｓ，３Ｈ）。

２．　３－苄基氧羰基胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基〕｝－２－吡啶酮

將Ｎ，Ｎ－二異丙基乙胺（０．５９ｍｌ，３．４ｍｍｏｌ）和Castro氏反應試劑（ＢＯＰ；１．３１ｇ，３．０ｍｍｏｌ）加入至前述步驟所製備之３－（苄基氧羰基）胺基－６－甲基－１－羧基甲基－２－吡啶酮（０．８５ｇ，２．５ｍｍｏｌ）和實施例２之步驟４所製備之〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕－３－胺基－１－乙氧基胍（０．８６ｇ，２．７ｍｍｏｌ）之Ｎ，Ｎ－二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（130）

甲基甲醯胺（42ml）溶液中。經周溫下攪拌2小時後，真空下濃縮反應溶液，自3：1醋酸乙酯：己烷中再結晶粗產物，生成無色之固體。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

9.11（s，1H），8.71（s，1H），

8.36（m，1H），8.30（s，1H），

7.74（d，1H，J＝7.6Hz），

7.37（m，5H），

6.16（d，1H，J＝8.1Hz），

5.15（s，2H），4.72（s，2H），

3.87（t，2H，J＝5Hz），

3.39（m，2H），

2.81（d，2H，J＝11Hz），

2.24（s，3H），1.42（s，9H），

1.39（s，9H）。

3．　3－胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基〕}－2－吡啶酮

將10％　Pd（O）／活性碳（64mg）加入至前述步驟所製備之3－苄基氧羰基胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基〕}－2－吡啶酮（0.80g，1.3mmol）之乙醇：四氫呋喃（2：1）（96ml）溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（131）

液中。經以氮氣脫氣並回填後，於大氣壓力和氫氣環境下攪拌該反應溶液達１小時，隨後經由寅氏鹽過濾，並於真空下濃縮濾液，生成無色之固體，其係未經進一步之純化而逕予使用。

４．　３－（２－氯苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基〕｝－２－吡啶酮

將２－氯苯磺醯氯（０．０４８ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）和Ｎ－甲基嗎啉（０．０２４ｍｌ，０．２２ｍｍｏｌ）加入至前述步驟所製備之３－胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基〕｝－２－吡啶酮（０．１１ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）之二氯甲烷（４ｍｌ）溶液中。經於周溫下攪拌達４小時後，利用額外之二氯甲烷稀釋該反應溶液，並以飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液，１０％檸檬酸水溶液及鹽水加以沖洗。隨後，分離有機層，經真空下蒸發後產物，其係未經進一步之純化而逕予使用。

５．　３－（２－氯苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

令前述步驟所製備之３－（２－氯苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（132）

2－（胍基氧乙基）胺基羰基〕}－2－吡啶酮溶解於二氯甲烷（約4ml）中，並於周溫下以新配製之三氟醋酸（約2ml）進行處理達4小時。經蒸發後，將粗產物溶解於二氯甲烷中，利用飽和$NaHCO_3$水溶液，10%檸檬酸水溶液及鹽水進行沖洗，隨後置於Na_2SO_4上乾燥，並進行過濾和蒸發。藉由Waters二氧化矽Sep-Pak（梯度流洗液：10－50%，醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化粗產物，生成標的化合物（0.11g，89%）。

^1H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.97（s，1H），9.21（s，1H），

8.45（t，1H，J＝5.6Hz），

8.01（m，1H），7.73（br s，4H），

7.64（m，2H），7.49（m，1H），

7.21（d，1H，J＝7.6Hz），

6.08（d，1H，J＝7.9Hz），

4.64（s，2H），

3.80（t，2H，J＝5.3Hz），

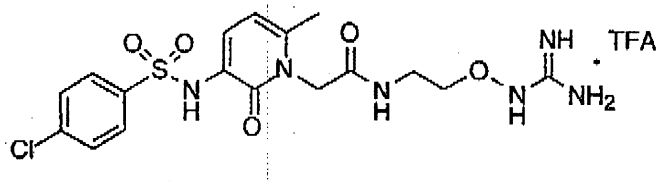
3.40（m，2H），2.19（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$：479.1（M＋Na），457.1（M＋H）。結果：479.4，457.3。

實施例31

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（133）

3－（4－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例30般，利用4－氯苯磺醯氯（0.048g，0.23mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.94（s，1H），9.50（s，1H），

8.41（t，1H，J＝5.6Hz），

7.80（m，2H），7.69（br s，4H），

7.60（m，2H），

7.28（d，1H，J＝7.6Hz），

6.11（d，1H，J＝7.7Hz），

4.60（s，2H），

3.79（t，2H，J＝5.3Hz），

3.39（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$：479.1（M＋Na），457.1（M＋H）。結果：479.4，457.0。

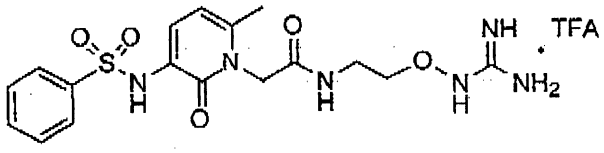
實施例32

3－（苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（134）

氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



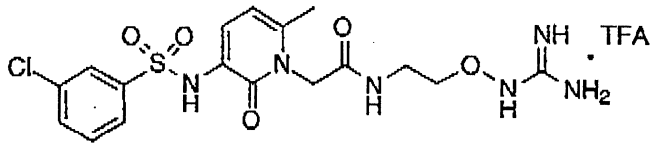
如實施例30般，利用苯磺醯氯（0.030ml，0.23mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 11.00（s，1H），9.34（s，1H），8.43（t，1H，J＝5.5Hz），7.82（m，2H），7.75（br s，4H），7.60（m，3H），7.26（d，1H，J＝7.6Hz），6.09（d，1H，J＝7.6Hz），4.61（s，2H），3.79（t，2H，J＝5.3Hz），3.38（m，2H），2.19（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$：445.1（M＋Na），423.1（M＋H）。結果：445.1，423.0。

實施例33

3－（3－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（135）



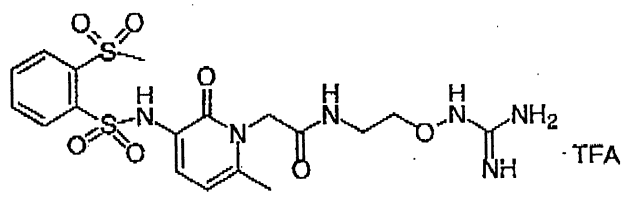
如實施例30般，利用3－氯苯磺醯氯（0.048g，0.23mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 11.14（br s，1H），9.63（s，1H），8.45（br s，1H），7.77（m，6H），7.55（t，1H，J＝7.9Hz），7.29（d，1H，J＝7.6Hz），6.11（d，1H，J＝7.7Hz），4.61（s，2H），3.79（t，2H，J＝5.3Hz），3.39（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$：479.1（M＋Na），457.1（M＋H）。結果：479.0，457.0。

實施例34

3－（2－甲基磺醯苯基）磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（136）



利用類似實施例３０之方法，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

８．３２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），

８．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

８．１３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，Ｈ），

７．９２（ｍ，２Ｈ），

７．４３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），

６．２１（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

６．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），

４．５８（ｓ，２Ｈ），

３．６８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），

３．４７（ｓ，３Ｈ），

３．２９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），

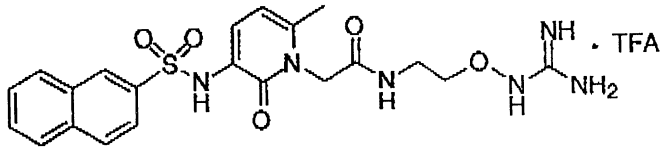
２．１７（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＭＡＬＤＩ-ＴＯＦ，α－氰基－４－羥基肉桂酸基質）計算分析Ｃ$_{18}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$：５０１．１（Ｍ＋Ｈ），５２３．１（Ｍ＋Ｎａ），５３９．１（Ｍ＋Ｋ）；結果：５０１．１，５２３．３，５３９．４。

實施例３５

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（137）

3－（2－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．　3－（2－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基〕}－2－吡啶酮

將2－萘磺醯氯（0.023g，0.10mmol）和二乙基胺基甲基－聚苯乙烯樹脂（0.033g，約0.10mmol）加入至實施例30之步驟3所製備之3－胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基〕}－2－吡啶酮（0.050g，0.10mmol）之二氯甲烷（2ml）溶液中。周溫下經攪拌5小時後，加入胺基甲基化之聚苯乙烯樹脂（0.10g，約0.20mmol）和額外之二氯甲烷（2ml），並另攪拌該反應溶液達16小時。將所生成之懸浮液倒入Waters二氧化矽Sep-Pak中，利用10－50%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液進行流洗，真空下濃縮流洗之產物，將其直接用於下一個步驟中。

2．　3－（2－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（138）

將前述步驟之產物溶解於二氯甲烷（約２ｍｌ）中，並於周溫下利用新配製之三氟醋酸（約１ｍｌ）進行處理達４小時。經蒸發後，藉由Waters二氧化矽Sep-Pak（５％甲醇之二氯甲烷溶液）純化粗產物，生成標的化合物（０．００７ｇ，１２％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

８．４２（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｍ，３Ｈ），

７．７８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１．９Ｈｚ），７．６３（ｍ，２Ｈ），

７．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），

６．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，０．８Ｈｚ），４．６４（ｓ，２Ｈ），

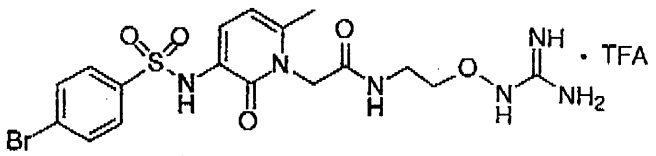
３．８３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），

３．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），

２．２６（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SCl$：４７３．３（Ｍ＋Ｈ）。結果：４７３．２。

實施例３６

３－（４－溴苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



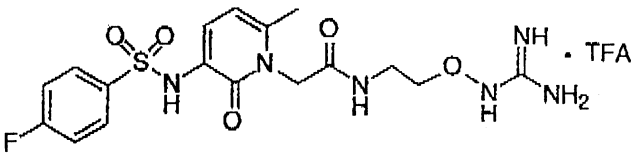
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（139）

如實施例35般，利用4－溴苯磺醯氯（0.026g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.90（s，1H），9.51（s，1H），8.41（t，1H，J＝5.6Hz），7.71（m，8H），7.28（d，1H，J＝7.5Hz），6.11（d，1H，J＝7.7Hz），4.60（s，2H），4.11（m，2H），3.79（t，2H，J＝5.3Hz），3.40（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SBr$：503.0（M＋H）。結果：503.0。

實施例37

3－（4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－氟苯磺醯氯（0.020g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.90（s，1H），9.41（s，1H），

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

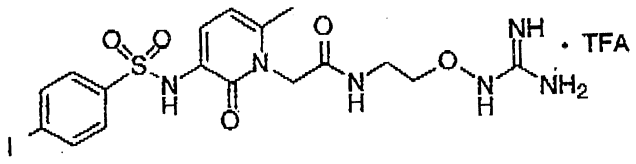
裝 訂 線

五、發明說明（140）

8．41（t，1H，J＝5．7Hz），
7．87（m，2H），7．68（br s，4H），
7．36（m，2H），
7．28（d，1H，J＝7．5Hz），
6．10（d，1H，J＝7．7Hz），
4．60（s，2H），4．10（brd s，2H），3．79（t，2H，5．3Hz），
3．41（m，2H），2．20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SF$：441．2（M＋H）。結果：441．2。

實施例38

3－（4－磺苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－碘苯磺醯氯（0．030g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．95（s，1H），9．48（s，1H），
8．42（t，1H，J＝5．6Hz），
7．91（d，2H，J＝8．6Hz），
7．72（br s，4H），

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（141）

7.56（d，2H，J＝8.6Hz），

7.27（d，1H，J＝7.6Hz），

6.10（d，1H，J＝7.7Hz），

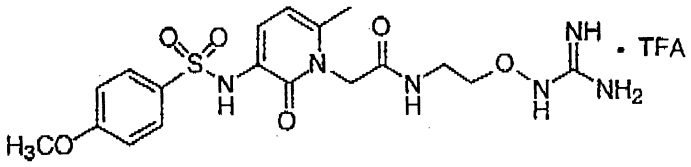
4.60（s，2H），

3.80（t，2H，J＝5.3Hz），

3.39（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SI$：549.1（M＋H）。結果：549.0。

實施例39

3－（4－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－甲氧基苯磺醯氯（0.021g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.93（s，1H），9.11（s，1H），

8.42（m，1H），

7.77（d，2H，J＝9.0Hz），

7.67（m，4H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

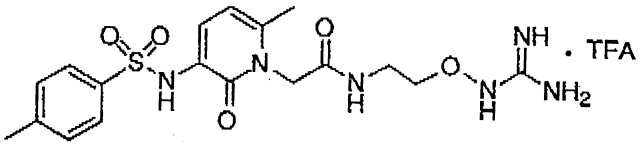
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（142）

7.24（d，1H，J＝7.5Hz），
7.04（d，2H，J＝8.9Hz），
6.08（d，1H，J＝8.0Hz），
4.61（s，2H），3.79（m，5H），
3.40（m，2H），2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{24}N_6O_6S$：453.3（M＋H）。結果：453.2。

實施例40

3－（4－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－甲基苯磺醯氯（0.021g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.93（s，1H），9.21（s，1H），
8.43（t，1H，J＝5.5Hz），
7.70（m，6H），
7.33（d，2H，J＝8.2Hz），
7.24（d，1H，J＝7.6Hz），

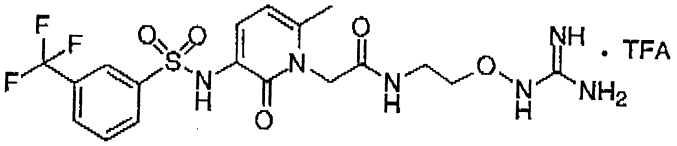
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（143）

6.08（d，1H，J＝7.8Hz），
4.61（s，2H），4.10（m，2H），
3.79（t，2H，J＝5.3Hz），
3.41（m，2H），2.35（s，3H），
2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{24}N_6O_5S$：437.3（M＋H）。結果：437.2。

實施例41

3－（3－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3－（三氟甲基）苯磺醯氯（0.025g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.86（s，1H），9.76（s，1H），
8.40（t，1H，J＝5.5Hz），
8.15（s，1H），
8.09（d，1H，J＝8.0Hz），
8.01（d，1H，J＝7.9Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（144）

7．76（t，1H，J＝7．9Hz），

7．67（br s，4H），

7．32（d，1H，J＝7．5Hz），

6．12（d，1H，J＝7．7Hz），

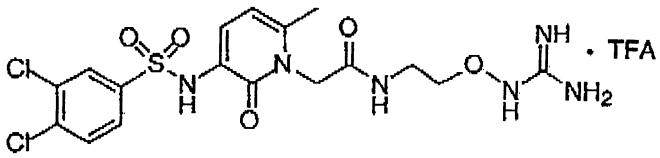
4．59（s，2H），

3．78（t，2H，J＝5．3Hz），

3．39（m，2H），2．20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$：491．2（M＋H）。結果：491．1。

實施例42

3－（3，4－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3，4－二氯苯磺醯氯（0．025g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10．90（s，1H），9．73（s，1H），

8．41（t，1H，J＝5．5Hz），

8．05（d，1H，J＝2．1Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（145）

7．80（d，1H，J＝8．3Hz），

7．70（m，5H），

7．32（d，1H，J＝7．5Hz），

6．13（d，1H，J＝7．7Hz），

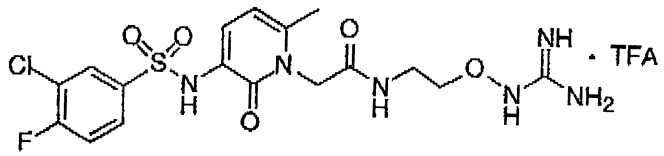
4．60（s，2H），

3．79（t，2H，J＝5．3Hz），

3．40（m，2H），2．21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$：491．2（M＋H）。結果：491．2。

實施例43

3－（3－氯－4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3－氯－4－氟苯磺醯氯（0．023g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10．86（s，1H），9．64（s，1H），

8．40（t，1H，J＝5．6Hz），

8．05（dd，1H，J＝6．9Hz，2．3Hz）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝．訂．線

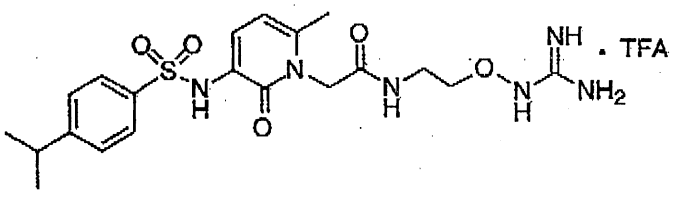
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（146）

，7.79（ddd，1H，J＝8.7Hz，
4.5Hz，2.3Hz），
7.65（brd s，4H），
7.57（t，1H，J＝8.9Hz），
7.31（d，1H，J＝7.5Hz），
6.12（d，1H，J＝7.6Hz），
4.60（s，2H），
3.79（t，2H，J＝5.3Hz），
3.40（m，2H），2.21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SFCl$：475.2（M＋H）。結果：475.2。

實施例44

3－（4－異丙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－異丙苯磺醯氯（0.022g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.87（s，1H），9.25（s，1H），

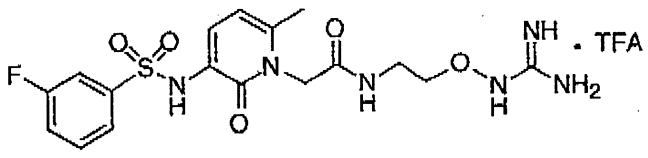
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（147）

8.43（t，1H，J＝5.5Hz），
7.77（d，2H，J＝8.4Hz），
7.66（br s，4H），
7.41（d，2H，J＝8.4Hz），
7.25（d，1H，J＝7.6Hz），
6.09（d，1H，J＝7.7Hz），
4.62（s，2H），
3.79（t，2H，J＝5.3Hz），
3.39（m，2H），
2.95（p，1H，J＝6.9Hz），
2.21（s，3H），
1.19（d，6H，J＝6.9Hz）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：465.3（M＋H）。結果：465.2。

實施例45

3－（3－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3－氟苯磺醯氯（0.020g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

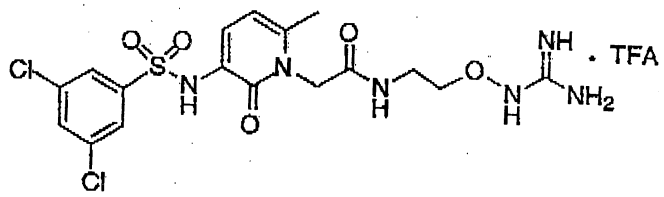
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（148）

１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），
８．４１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），
７．５９（ｍ，８Ｈ），
７．９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），
６．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），
４．６１（ｓ，２Ｈ），
３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），
３．４１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SF$：４４１．２（Ｍ＋Ｈ）。結果：４４１．１。

實施例４６

３－（３，５－二氯苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用３，５－二氯苯磺醯氯（０．０２５ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ
０．８６（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），
８．４１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），

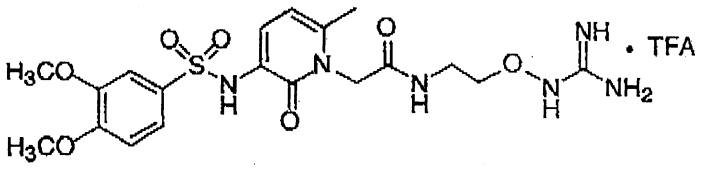
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（149）

7.93（t，1H，J＝1.8Hz），
7.83（d，2H，J＝1.8Hz），
7.66（br s，4H），
7.33（d，1H，J＝7.6Hz），
6.14（d，1H，J＝7.6Hz），
4.62（s，2H），
3.79（t，2H，J＝5.3Hz），
3.40（m，2H），2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$：491.2（M＋H）。結果：491.2。

實施例47

3－（3，4－二甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3，4－二甲氧基苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.84（s，1H），9.13（s，1H），
8.42（t，1H，J＝5.6Hz），

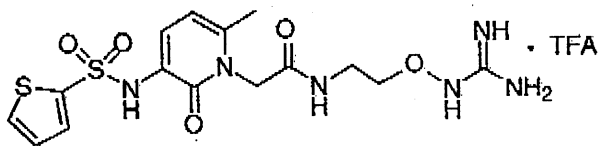
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（150）

7.65（br s，4H），7.41（m，2H），
7.26（d，1H，J＝7.5Hz），
7.05（d，1H，J＝9.1Hz），
6.09（d，1H，J＝7.9Hz），
4.62（s，2H），3.79（m，9H），
3.40（m，2H），2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_7S$：483.3（M＋H）。結果：483.1。

實施例48

3－（2－噻嗯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－噻吩磺醯氯（0.020g，0.11mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.90（s，1H），9.48（s，1H），
8.44（t，1H，J＝5.4Hz），
7.90（dd，1H，J＝5.0Hz，1.3Hz），7.69（br s，4H），
7.61（dd，1H，J＝3.8Hz，1.3Hz），7.33（d，1H，J＝7.6Hz），

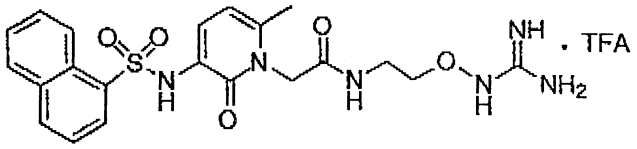
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（151）

7.12（dd，1H，J＝4.9Hz，3.8Hz），6.14（d，1H，J＝7.7Hz），4.63（s，2H），3.79（t，2H，J＝5.3Hz），3.37（m，2H），2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{15}H_{20}N_6O_5S_2$：429.6（M＋H）。結果：429.1。

實施例49

3－（1－萘基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用1－萘磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.89（s，1H），9.73（s，1H），8.74（m，1H），8.40（t，1H，J＝5.6Hz），8.21（m，2H），8.08（m，1H），7.67（m，7H），7.18（d，1H，J＝7.5Hz），6.04（d，1H，J＝8.0Hz），

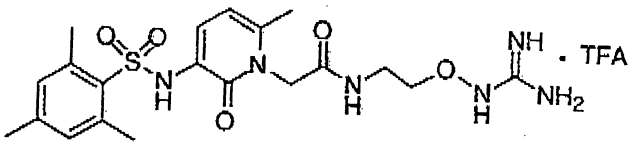
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（152）

4．55（s，2H），
3．77（t，2H，J＝5．3Hz），
3．32（m，2H），2．15（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{24}N_6O_5S$：473．6（M＋H）。結果：473．2。

實施例50

3－（2，4，6－三甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－萘磺醯氯（0．021g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．93（s，1H），8．94（s，1H），
8．43（t，1H，J＝5．5Hz），
7．71（brd　s，4H），
7．12（d，1H，J＝7．5Hz），
6．99（s，2H），
6．07（d，1H，J＝7．7Hz），
4．60（s，2H），
3．79（t，2H，J＝5．3Hz），

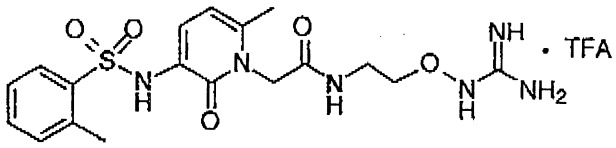
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（153）

3．35（q，2H，J＝5．2Hz），
2．55（s，6H），2．23（s，3H），
2．18（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：465．6（M＋H）。結果：465．2。

實施例51

3－（2－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用鄰－甲苯磺醯氯（0．019g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．89（s，1H），9．27（s，1H），
8．43（t，1H，J＝5．5Hz），
7．81（dd，1H，J＝7．9Hz，1．2Hz），7．70（m，4H），
7．49（td，1H，J＝7．5Hz，1．3Hz），7．34（dd，2H，J＝11Hz，8Hz），
7．19（d，1H，J＝7．5Hz），
6．06（d，1H，J＝7．7Hz），

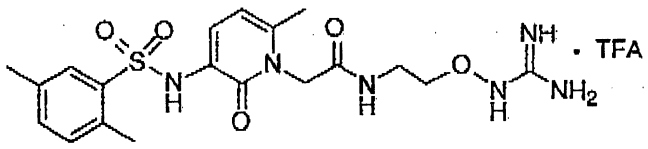
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（154）

4．61（s，2H），
3．79（t，2H，J＝5．2Hz），
3．36（m，2H），2．61（s，3H），
2．18（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{24}N_6O_5S$：437．6（M＋H）。結果：437．1。

實施例52

3－（2，5－二甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用對－二甲苯－2－磺醯氯（0．022g，0．11mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．92（s，1H），9．19（s，1H），
8．45（t，1H，J＝5．4Hz），
7．68（m，5H），7．24（m，3H），
6．07（d，1H，J＝7．6Hz），
4．63（s，2H），
3．80（t，2H，J＝5．2Hz），

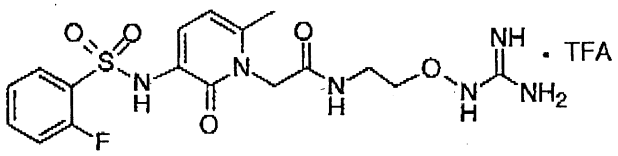
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（155）

3．37（m，2H），2．54（s，3H），
2．28（s，3H），2．18（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_5S$：451．6（M＋H）。結果：451．1。

實施例53

3－（2－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－氟苯磺醯氯（0．020g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ
7．85（t，1H，J＝7．5Hz），
7．63（m，1H），
7．43（d，1H，J＝7．7Hz），
7．27（m，2H），
6．17（d，1H，J＝7．7Hz），
4．70（s，2H），
3．94（t，2H，J＝5．0Hz），
3．49（t，2H，J＝5．0Hz），
2．29（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_6O_5SF$：441．5（M＋H）。結

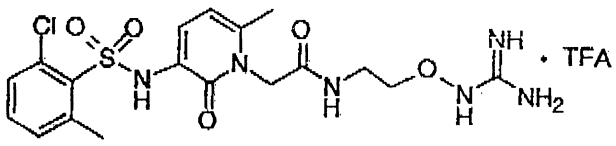
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（156）

果：４４１．１。

實施例５４

３－（２－氯－６－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用２－氯－６－甲苯磺醯氯（０．０２２ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

１０．９８（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），

８．４４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），

７．７４（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｍ，１Ｈ），

７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

６．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），

３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），

３．３６（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），

２．１９（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{18}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{5}$ＳＣｌ：４７１．０（Ｍ＋Ｈ）。

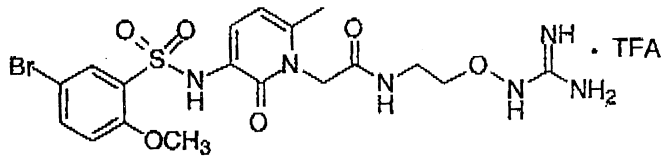
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（157）

結果：４７１．１。

實施例５５

３－（３－溴－６－甲氧基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用５－溴－２－甲氧基苯磺醯氯（０．０２９ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ

１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），

８．４５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），

７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），

６．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），

４．６５（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｍ，５Ｈ），

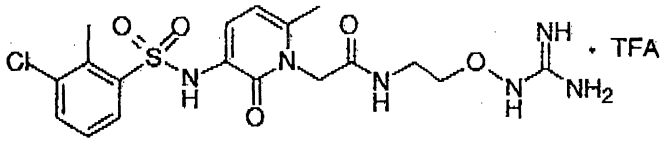
３．３７（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{18}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_6$Ｏ$_6$ＳＢｒ：５３３．０（Ｍ＋Ｈ）。結果：５３３．０。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（158）

實施例56

3－（3－氯－2－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3－氯－2－甲基苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.89（s，1H），9.65（s，1H），

8.43（t，1H，J＝5.5Hz），

7.81（dd，1H，J＝7.9Hz，0.8Hz），7.69（m，5H），

7.33（t，1H，J＝8.0Hz），

7.23（d，1H，J＝7.6Hz），

6.08（d，1H，J＝7.7Hz），

4.61（s，2H），

3.80（t，2H，J＝5.3Hz），

3.36（m，2H），2.65（s，3H），

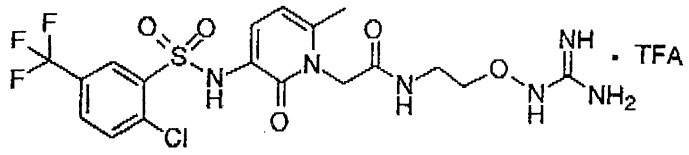
2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{23}N_6O_5SCl$：471.0（M＋H）。結果：471.1。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（159）

實施例57

3－（2－氯－5－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－氯－5－（三氟甲基）苯磺醯氯（0.027g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.89（s，1H），9.90（s，1H），

8.43（t，1H，J＝5.5Hz），

8.31（d，1H，J＝1.8Hz），

8.01（dd，1H，J＝8.5Hz，2.0Hz），

7.90（d，1H，J＝8.3Hz），

7.69（br s，4H），

7.32（d，1H，J＝7.6Hz），

6.13（d，1H，J＝7.8Hz），

4.64（s，2H），

3.79（t，2H，J＝5.4Hz），

3.35（m，2H），2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{20}N_6O_5SClF_3$

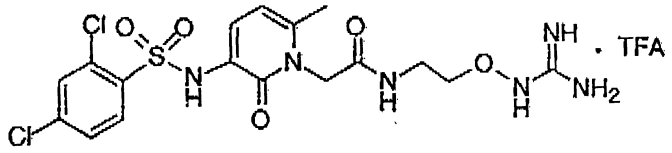
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（160）

：５２５．０（Ｍ＋Ｈ）。結果：５２５．１。

實施例５８

３－（２，４－二氯苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用２，４－二氯苯磺醯氯（０．０２５ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ

１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．４６（ｓ，１Ｈ），

８．４３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），

７．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），

７．８６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），

７．６９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

７．５７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２．１Ｈｚ），７．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），

６．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），

３．８０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

３．３７（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。質譜（

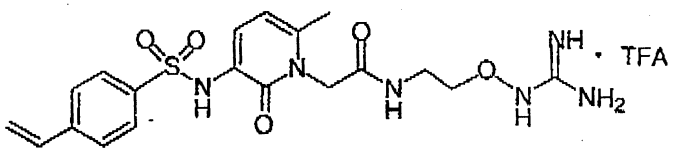
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（161）

ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{17}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{5}$ＳＣｌ$_{2}$：４９１．４（Ｍ）。結果：４９１．１。

實施例５９

３－（４－乙烯基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用對－苯乙烯磺醯氯（０．０２１ｇ，０．１１ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

１０．９２（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），

８．４２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），

７．７９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），

７．７１（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），

７．６２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），

７．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），

６．７８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，

１１．０Ｈｚ），

６．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

５．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），

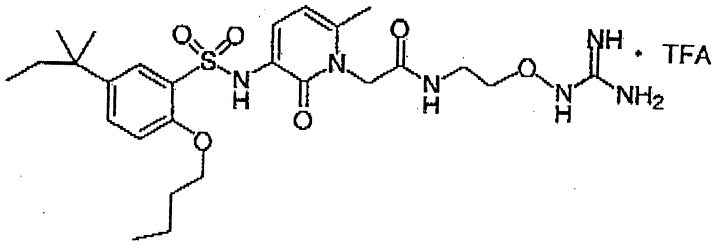
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（162）

5.44（d，1H，J＝11.1Hz），
4.60（s，2H），
3.78（t，2H，J＝5.2Hz），
3.35（m，2H），
2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{24}N_6O_5S$：449.6（M＋H）。結果：449.2。

實施例60

3－（2－丁氧基－5－（1，1－二甲基丙基）苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－（正－丁氧基）－5－（2´－異戊基）苯磺醯氯（0.033g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.88（brd　s，1H），
8.44（br　s，1H），
8.11（s，1H），7.68（m，5H），
7.53（dd，1H，J＝8.7Hz，2.4Hz），7.16（d，1H，J＝7.6Hz），

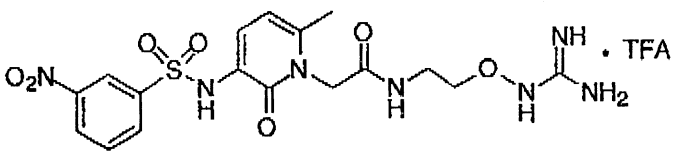
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（163）

7.10（d，1H，J＝8.8Hz），
6.03（d，1H，J＝7.8Hz），
4.66（s，2H），
4.01（t，2H，J＝6.4Hz），
3.80（t，2H，J＝5.2Hz），
3.39（m，2H），2.14（s，3H），
1.76（m，2H），1.57（m，2H），
1.47（m，2H），1.22（s，6H），
0.94（t，3H，J＝7.4Hz），
0.55（t，3H，J＝7.3Hz）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{26}H_{40}N_6O_6S$：565.8（M＋H）。結果565.2。

實施例61

3－（3－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用3－硝基苯磺醯氯（0.022g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

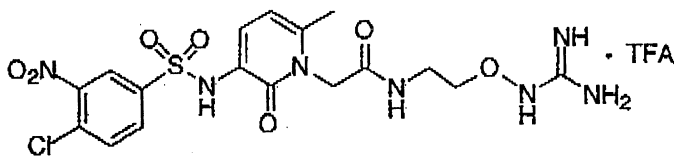
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（164）

10.81（br s，1H），
9.85（br s，1H），
8.56（t，1H，J＝1.9Hz），
8.43（dd，1H，J＝8.3Hz，1.4Hz），8.34（m，1H），
8.18（d，1H，J＝8.2Hz），
7.81（t，1H，J＝8.0Hz），
7.60（br s，4H），
7.34（d，1H，J＝7.6Hz），
6.13（d，1H，J＝7.7Hz），
4.55（s，2H），3.77（m，2H），
3.38（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_7O_7S$：468.2（M＋H）。結果：469.2。

實施例62

3－（4－氯－3－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－氯－3－硝基苯磺醯氯（0.026g，0.10mmol）充作起始物，製備標

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（165）

的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.90（br s，1H），

9.92（br s，1H），

8.44（d，1H，J＝2.1Hz），

8.38（t，1H，J＝5.6Hz），

8.02（dd，1H，J＝8.5Hz，2.1Hz），

7.92（d，1H，J＝8.5Hz），

7.68（br s，4H），

7.36（d，1H，J＝7.5Hz），

6.15（d，1H，J＝7.9Hz），

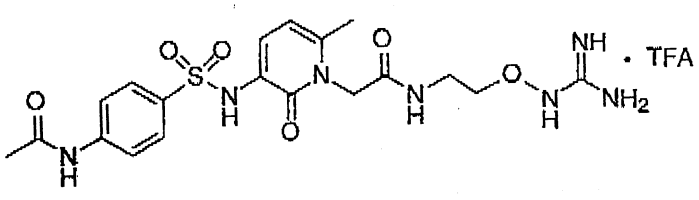
4.58（br s，2H），

3.79（t，2H，J＝5.4Hz），

3.38（m，2H），2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_7O_7SCl$：502.0（M＋H）。結果：502.1。

實施例63

3－（4－甲基羰基胺基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（166）

如實施例35般，利用4－（乙醯胺基）苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.86（br s，1H），

10.32（s，1H），9.13（s，1H），

8.41（t，1H，J＝5.5Hz），

7.76（d，2H，J＝8.9Hz），

7.69（d，2H，J＝9.0Hz），

7.63（br s，4H），

7.23（d，1H，J＝7.6Hz），

6.08（d，1H，J＝8.1Hz），

4.61（s，2H），

3.79（t，2H，J＝5.4Hz），

3.39（m，2H），2.19（s，3H），

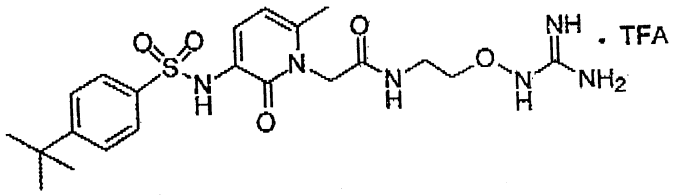
2.07（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{25}N_7O_6S$：480.2（M＋H）。結果：480.2。

實施例64

3－（4－特丁基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（167）



如實施例35般，利用4－（特丁基）苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.85（s，1H），9.27（s，1H），

8.43（t，1H，J＝5.4Hz），

7.79（d，2H，8.5Hz），

7.65（br s，4H），

7.56（d，2H，J＝8.6Hz），

7.25（d，1H，J＝7.6Hz），

6.09（d，1H，J＝7.9Hz），

4.62（s，2H），

3.79（t，2H，J＝5.3Hz），

3.40（m，2H），2.19（s，3H），

1.28（s，9H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{30}N_6O_5S$：479.3（M＋H）。結果：479.2。

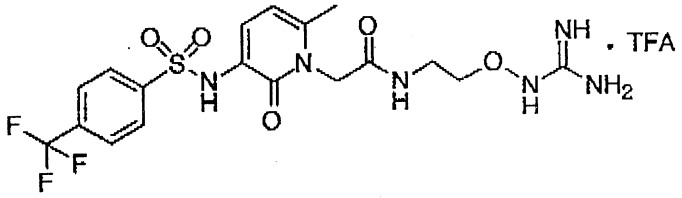
實施例65

3－（4－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（168）

醋酸鹽



如實施例35般，利用4－（三氟甲基）苯磺醯氯（0.025g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.92（s，1），9.73（s，1H），

8.40（t，1H，J＝5.5Hz），

8.01（d，2H，J＝8.2Hz），

7.91（d，2H，J＝8.5Hz），

7.69（br s，4H），

7.31（d，1H，J＝7.5Hz），

6.12（d，1H，J＝8.0Hz），

4.59（s，2H），

3.78（t，2H，J＝5.3Hz），

2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$：491.2（M＋H）。結果：491.2。

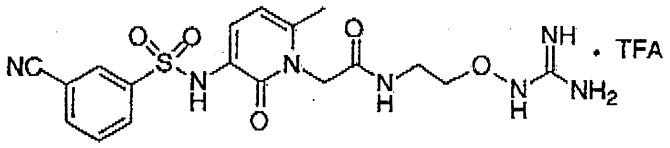
實施例66

3－（3－氰基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（169）

鹽



如實施例35般，利用3－氰基苯磺醯氯（0.020g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.91（br s，1H），9.73（br s，1H），8.40（t，1H，J＝5.6Hz），8.27（t，1H，J＝1.6Hz），8.09（dd，1H，J＝7.9Hz，1.6Hz），7.72（m，5H），7.33（d，1H，J＝7.5Hz），6.12（d，1H，J＝7.6Hz），4.59（s，2H），4.10（br s，2H），3.79（t，2H，J＝5.3Hz），3.38（m，2H），2.21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{21}N_7O_5S$：448.2（M＋H）。結果：449.2。

實施例67

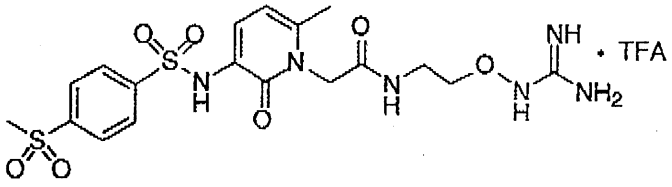
3－（4－甲基磺醯基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（170）

－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例３５般，利用４－（甲基磺醯基）苯磺醯氯（０．０２４ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）充作起始物，製備標的化合物。

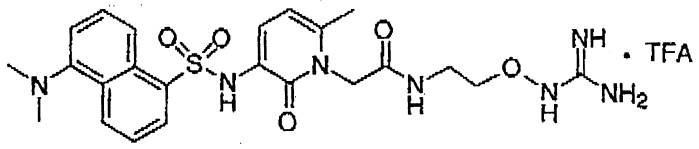
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．０６（ｓ，４Ｈ），７．６６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），６．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．５９（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{18}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$：５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。結果：５０１．１。

實施例６８

３－丹黃酰基胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（171）



如實施例35般，利用丹黃酰醯氯（0.027g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.98（s，1H），9.66（s，1H），8.39（m，3H），8.20（d，1H，J＝7.3Hz），7.75（br s，4H），7.58（m，2H），7.25（d，1H，J＝7.6Hz），7.16（d，1H，J＝7.6Hz），6.04（d，1H，J＝7.7Hz），4.59（s，2H），3.79（t，2H，J＝5.1Hz），3.35（m，2H），2.82（s，6H），2.15（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{23}H_{29}N_7O_5S$：516.7（M＋H）。結果：516.2。

實施例69

3－（五氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

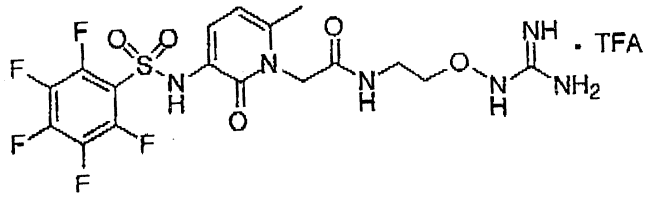
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

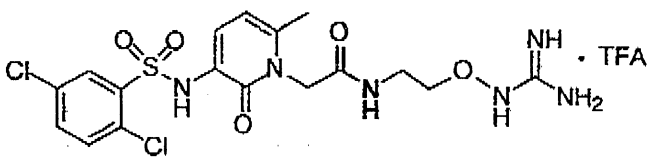
五、發明說明（172）



如實施例35般，利用五氟苯磺醯氯（0.028g，0.11mmol）充作起始物，製備標的化合物。^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ 7.55（d，1H，J＝7.6Hz），6.27（d，1H，J＝7.6Hz），4.68（s，2H），3.94（t，2H，J＝5.0Hz），3.48（t，2H，J＝5.0Hz），2.33（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{16}H_{17}N_6O_5SF_5$：513.5（M＋H）。結果：513.1。

實施例70

3－（2，5－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2，5－二氯苯磺醯氯（0.025g，0.10mmol）充作起始物，製備標

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（173）

的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10.89（s，1H），9.68（s，1H），

8.44（t，1H，J＝5.5Hz），

8.03（d，1H，J＝2.1Hz），

7.70（m，6H），

7.29（d，1H，J＝7.6Hz），

6.13（d，1H，J＝7.9Hz），

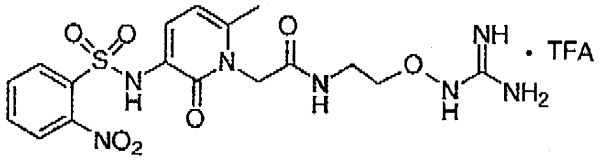
4.65（s，2H），

3.80（t，2H，J＝5.2Hz），

3.39（m，2H），2.22（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$：491.0（M＋H）。結果：491.1。

實施例71

3－（2－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－硝基苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

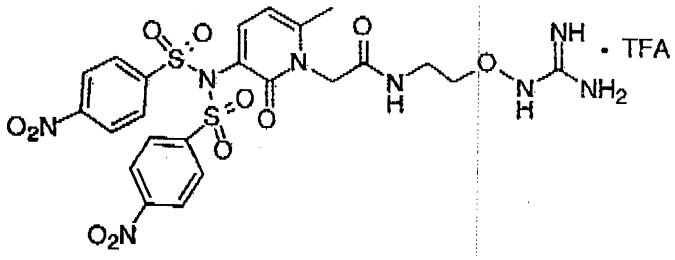
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（174）

^{1}H NMR（300MHz，CD_3OD）δ
8.00（dd，1H，J＝7.6Hz，1.7Hz），7.91（dd，1H，J＝7.8Hz，1.4Hz），7.77（m，2H），
7.59（d，1H，J＝7.6Hz），
6.26（dd，1H，J＝7.7Hz，0.8Hz），4.70（s，2H），
3.92（t，2H，J＝5.2Hz），
3.48（t，2H，J＝5.2Hz），
2.31（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{21}N_7O_7S$：468.5（M＋H）。結果：468.1。

實施例72

3－二（4－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－硝基苯磺醯氯（0.022g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

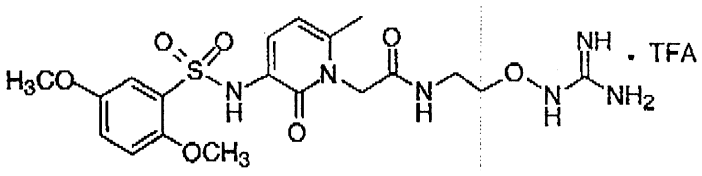
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（175）

11.17（s，1H），
8.43（d，4H，J＝8.9Hz），
8.12（d，4H，J＝8.9Hz），
7.84（m，4H），
7.60（d，1H，J＝7.6Hz），
6.34（d，1H，J＝7.8Hz），
4.63（s，2H），3.82（m，2H），
3.38（m，2H），2.29（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{23}H_{24}N_8O_{11}S_2$：653.6（M＋H）。結果：653.1。

實施例73

3－（2，5－二甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2，5－二甲基苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ
7.38（d，1H，J＝7.7Hz），
7.35（d，1H，J＝2.8Hz），

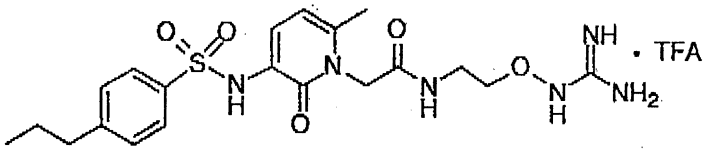
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（176）

7.12（dd，J＝9.0Hz，2.8Hz），
7.04（d，1H，J＝9.0Hz），
6.13（d，1H，J＝7.7Hz），
4.73（s，2H），
3.95（t，2H，J＝5.0Hz），
3.83（s，3H），3.76（s，3H），
3.50（t，2H，J＝5.1Hz），
2.26（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_7S$：483.6（M＋H）。結果：483.1。

實施例74

3－（4－丙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－正丙基苯磺醯氯（0.022g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ
7.70（m，2H），
7.47（d，1H，J＝7.6Hz），

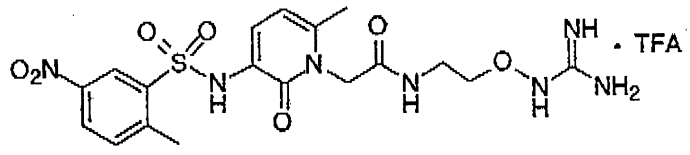
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（177）

7.30（d，2H，J＝7.9Hz），
6.19（d，1H，J＝7.7Hz），
4.70（s，2H），
3.93（t，2H，J＝5.0Hz），
3.48（t，2H，J＝5.0Hz），
2.63（t，2H，J＝7.6Hz），
2.29（s，3H），
1.63（sextet，2H，J＝7.5Hz），
0.92（t，3H，J＝7.3Hz）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：465.6（M＋H）。結果：465.2。

實施例75

3－（2－甲基－5－硝基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－甲基－5－硝基苯磺醯氯（0.024g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11.04（s，1H），9.87（s，1H），

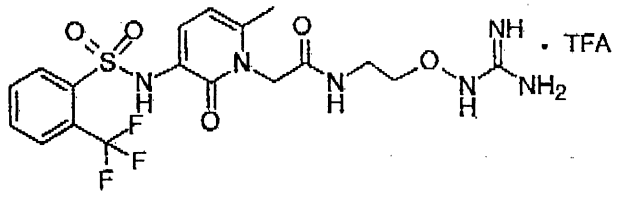
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（178）

8.45（d，1H，J＝2.5Hz），
8.38（t，1H，J＝5.5Hz），
8.30（dd，1H，J＝8.4Hz，2.5Hz），
7.77（br s，4H），
7.65（d，1H，J＝8.5Hz），
7.32（d，1H，J＝7.5Hz），
6.12（d，1H，J＝7.6Hz），
4.55（s，2H），
3.78（t，2H，J＝5.3Hz），
3.32（m，2H），2.75（s，3H），
2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{23}N_7O_7S$：482.5（M＋H）。結果：482.1。

實施例76

3－（2－三氟甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－（三氟甲基）苯磺醯氯（0.025g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

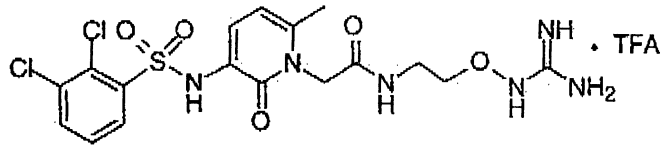
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（179）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.95（s，1H），9.50（s，1H），8.45（t，1H，J＝5.4Hz），8.15（m，1H），7.98（m，1H），7.80（m，2H），7.73（br s，4H），7.28（d，1H，J＝7.6Hz），6.12（d，1H，J＝7.7Hz），4.63（s，2H），3.80（t，2H，J＝5.2Hz），3.36（m，2H），2.21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{21}N_6O_5SF_3$：491.5（M＋H）。結果：491.1。

實施例77

3－（2，3－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2，3－二氯苯磺醯氯（0.023g，0.09mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

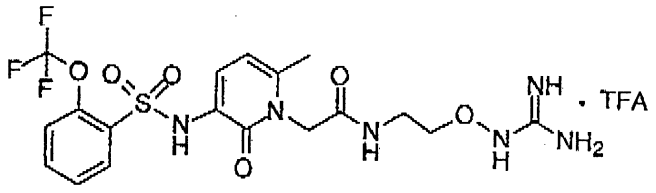
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（180）

11.02（s，1H），9.58（s，1H），
8.45（t，1H，J＝5.5Hz），
7.97（dd，1H，J＝8.0Hz，1.3Hz），7.91（dd，1H，J＝8.1Hz，1.3Hz），7.77（br s，4H），
7.50（t，1H，J＝8.0Hz），
7.24（d，1H，J＝7.5Hz），
6.10（d，1H，J＝7.7Hz），
4.63（s，2H），
3.80（t，2H，J＝5.2Hz），
3.36（m，2H），2.21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SCl_2$：491.0（M＋H）。結果：491.1。

實施例78

3－（2－三氟甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－（三氟甲氧基）苯磺醯氯（0.025g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

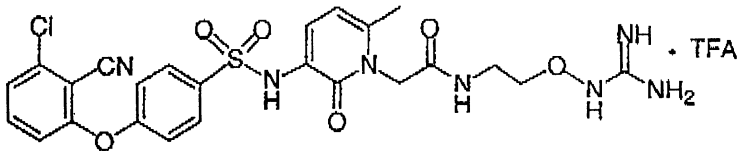
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（181）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.93（s，1H），9.31（s，1H），8.44（t，1H，J＝5.5Hz），7.98（dd，1H，J＝7.9Hz，1.6Hz），7.75（m，5H），7.51（m，2H），7.26（d，1H，J＝7.5Hz），6.11（d，1H，J＝7.7Hz），4.63（s，2H），3.80（t，2H，J＝5.3Hz），3.36（m，2H），2.21（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{21}N_6O_6SF_3$：507.5（M＋H）。結果：507.1。

實施例79

3－（4－（3－氯－2－氰基苯氧基）苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－（3－氯－2－氰基苯氧基）苯磺醯氯（0.032g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

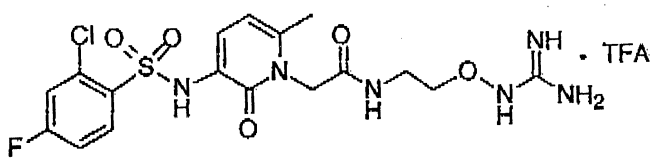
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（182）

10.95（s，1H），9.43（s，1H），
8.43（t，1H，J＝5.3Hz），
7.89（d，2H，J＝8.7Hz），
7.72（m，5H），
7.57（d，1H，J＝8.1Hz），
7.30（m，3H），
7.11（d，1H，J＝8.4Hz），
6.11（d，1H，J＝7.7Hz），
4.61（s，2H），
3.79（t，2H，J＝5.0Hz），
3.34（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{24}H_{24}N_7O_6SCl$：574.0（M＋H）。結果：574.1。

實施例80

3－（2－氯－4－氟苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－氯－4－氟苯磺醯氯（0.023g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

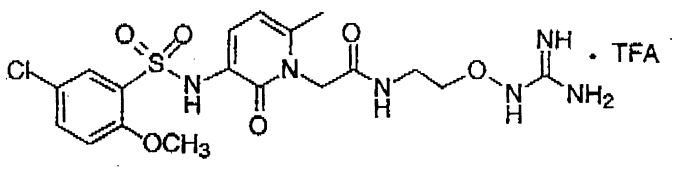
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（183）

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ 10.92（m，1H），9.34（s，1H），8.44（t，1H，J＝5.5Hz），8.04（dd，1H，J＝8.9Hz，5.9Hz），7.69（m，5H），7.36（m，1H），7.23（d，1H，J＝7.6Hz），6.10（d，1H，J＝7.7Hz），4.63（s，2H），3.80（t，2H，J＝5.0Hz），3.37（m，2H），2.20（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SCl$F：475.0（M＋H）。結果：475.1。

實施例81

3－（5－氯－2－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用5－氯－2－甲氧基苯磺醯氯（0.025g，0.11mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

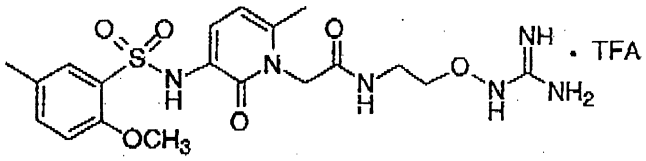
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（184）

10.89（s，1H），8.67（s，1H），
8.44（t，1H，J＝5.4Hz），
7.68（m，6H），7.23（m，2H），
6.10（d，1H，J＝7.8Hz），
4.65（s，2H），3.79（m，5H），
3.38（m，2H），2.19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{18}H_{23}N_6O_6SCl$：487.0（M＋H）。結果：487.1。

實施例82

3－（2－甲氧基－5－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－甲氧基－5－甲基苯磺醯氯（0.023g，0.11mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.88（s，1H），
8.45（t，1H，J＝5.5Hz），
8.29（s，1H），7.68（br s，4H），
7.58（d，1H，J＝1.9Hz），

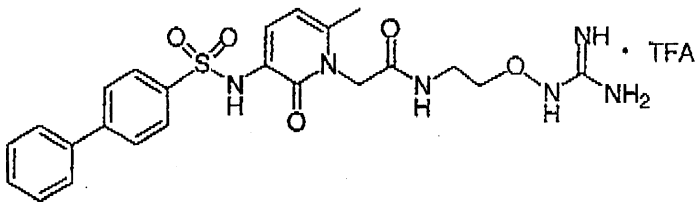
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（185）

7.40（dd，1，J＝8.5Hz，1.9Hz），
7.20（d，1H，J＝7.6Hz），
7.07（d，1H，J＝8.5Hz），
7.16（d，1H，J＝8.9Hz），
6.07（d，1H，J＝7.7Hz），
4.65（s，2H），3.80（m，5H），
3.39（m，2H），2.27（s，3H），
2.17（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_6S$：467.6（M＋H）。結果：467.1。

實施例83

3－（4－苯基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用4－苯基苯磺醯氯（0.026g，0.10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.90（s，1H），9.41（s，1H），
8.42（t，1，J＝5.4Hz），

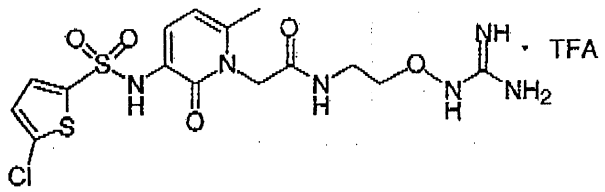
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（186）

7．91（d，2H，J＝8．5Hz），
7．83（d，2H，J＝8．5Hz），
7．71（m，6H），7．46（m，3H），
7．31（d，1H，J＝7．6Hz），
6．11（d，1H，J＝7．7Hz），
4．61（s，2H），
3．76（t，2H，J＝5．0Hż），
3．37（m，2H），2．19（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{23}H_{26}N_6O_5S$：499．6（M＋H）。結果：499．2。

實施例84

3－（5－氯噻吩－2－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用5－氯噻吩－2－磺醯氯（0．023g，0．11mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．93（s，1H），9．76（s，1H），
8．44（t，1H，J＝5．5Hz），

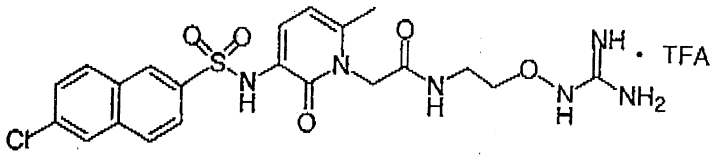
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（187）

7．67（br　s，4H），
7．46（d，1H，J＝4．1Hz），
7．34（d，1H，J＝7．5Hz），
7．18（d，1H，J＝4．1Hz），
6．16（d，1H，J＝7．7Hz），
4．64（s，2H），
3．80（t，2H，J＝5．2Hz），
3．38（m，2H），2．24（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{15}H_{19}N_6O_5S_2Cl$：463．0（M＋H）。結果：463．1。

實施例85

3－（6－氯萘－2－硫醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－（6－氯）萘磺醯氯（0．026g，0．10mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10．87（s，1H），9．53（s，1H），
8．53（s，1H），

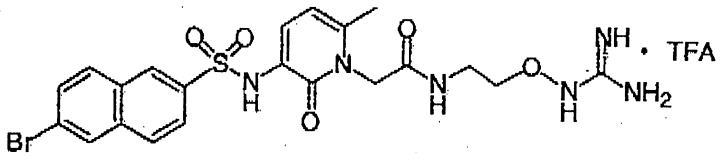
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（188）

8.38（t，1H，J＝5.5Hz），
8.17（m，2H），
8.05（d，1H，J＝8.8Hz），
7.91（dd，1H，J＝8.7Hz，1.8Hz），7.68（m，5H），
7.32（d，1H，J＝7.6Hz），
6.09（d，1H，J＝7.9Hz），
4.56（s，2H），
3.76（t，2H，J＝5.2Hz），
3.36（m，2H），2.17（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{23}N_6O_5SCl$：507.0（M＋H）。結果：507.1。

實施例86

3－（6－溴萘－2－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例35般，利用2－（6－溴）萘磺醯氯（0.033g，0.11mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

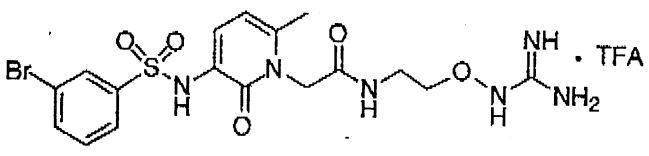
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（189）

10.85（s，1H），9.53（s，1H），
8.52（s，1H），
8.38（t，1H，J＝5.4Hz），
8.33（s，1H），
8.11（d，1H，J＝8.8Hz），
8.04（d，1H，J＝8.8Hz），
7.90（dd，1H，J＝8.7Hz，1.6Hz），7.79（dd，1H，J＝8.8Hz，1.8Hz），7.66（br s，4H），
7.32（d，1H，J＝7.6Hz），
6.08（d，1H，J＝7.7Hz），
4.56（s，2H），
3.76（t，2H，J＝5.2Hz），
3.39（m，2H），2.17（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{23}N_6O_5SBr$：553.0（M＋H）。結果：553.0。

實施例87

3－（3－溴苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



如實施例2般，利用3－溴苯磺醯氯（0.128g

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（190）

，0.501mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.98（t，1H，J＝1.8Hz），

7.75（m，2H），

7.50（d，1H，J＝7.6Hz），

7.40（t，1H，J＝8.0Hz），

6.22（d，1H，J＝7.6Hz），

4.69（s，2H），

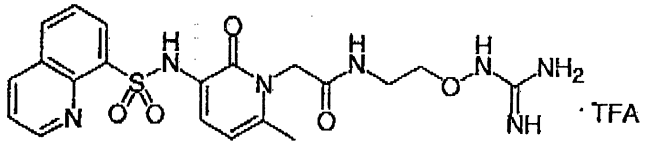
3.93（t，2H，J＝5.2Hz），

3.49（t，2H，J＝5.2Hz），

2.31（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{17}H_{20}N_6O_5SBr$：501.5（M＋H）。結果：501.3。

實施例88

3－（喹啉－8－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例30之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

9.06－9.05（m，1H），

8.40－8.37（m，2H），

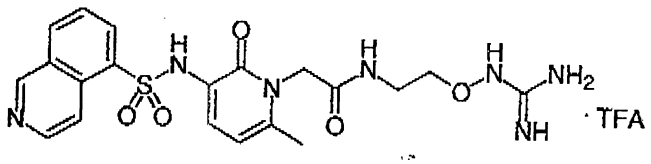
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（191）

8．16（d，J＝7．0Hz，1H），
7．68－7．59（m，3H），
6．06（d，J＝7．6Hz，1H），
4．57（s，2H），
3．71（t，J＝10．5Hz，2H），
3．34－3．33（m，2H），
2．17（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{23}SO_5N_7$：474．4（M＋H）；結果：474．3。

實施例89

3－（喹啉－5－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例30之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ
9．32（br　s，1H），
8．62－8．30（m，4H），
7．73－7．70（m，1H），
7．28（br　s，1H），
6．12（d，J＝6．6Hz，1H），
4．62（s，2H），

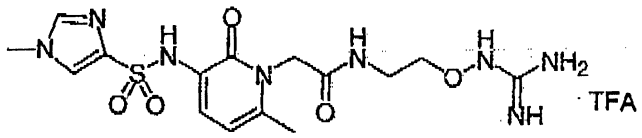
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（192）

3.64（br s，2H），
3.37（br s，2H），
2.23（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{23}SO_5N_7$：474.4（M+H）；結果：474.3。

實施例90

3-（1-甲基咪唑-4-磺醯基）胺基-6-甲基-1-〔（2-胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕-2-吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例30之方法，製備標的化合物。

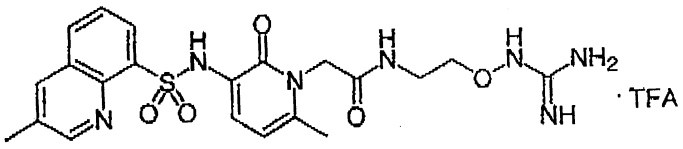
^{1}H-NMR（300MHz，CD_3OD）δ
7.73（br s，2H），7.36（d，1H），
6.37-6.35（m，2H），
4.89（s，2H），3.86（bs，2H），
3.43（br s，2H），3.34（s，3H），
2.34（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{15}H_{22}SO_5N_8$：427.4（M+H）；結果427.4。

實施例91

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（193）

3－（3－甲基喹啉－8－磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例30之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

8.89（d，J＝2.2Hz，1H），

8.30（dd，J＝1.3，7.3Hz，1H），

8.17－8.16（m，1H），

8.10（dd，J＝1.3，7.0Hz，1H），

7.62（t，J＝7.4Hz，1H），

7.50（d，J＝7.6Hz，1H），

6.09（d，J＝7.1Hz 1H），

4.59（s，2H），

3.90（t，J＝5.1Hz，2H），

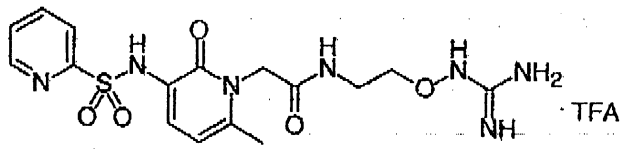
2.55（s，3H），2.19（S，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{26}SO_5N_7$：488.5（M＋H）；結果488.5。

實施例92

3－（2－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（194）



1．　3－（2－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮

自2－氫硫基吡啶（500mg，4.5mmol）和1N　HCl（5ml）之攪拌反應混合物，於0℃下冒出氯氣達1小時。利用二氯甲烷（3×50ml）萃取該反應混合物，置於Na_2SO_4上乾燥，並濃縮生成澄清油狀物，其係立即使用。將N，N－二甲基胺基吡啶（200mg）加入至2－吡啶磺醯氯（50mg，0.178mmol）和實施例30之步驟3所製備之3－胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔3－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮（78mg，0.162mmol）之二氯甲烷（2ml）的攪拌反應混合物中。攪拌反應混合物達16小時，經真空下濃縮及矽膠管柱層析（4%甲醇／96%／二氯甲烷）純化後，生成白色固體之標的化合物（34mg，30%產率）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{26}H_{37}SO_9N_7$：624.6（M＋H）；結果624.1。

2．　3－（2－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（195）

〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

將三氟醋酸（０．５ｍｌ）加入至３－（２－吡啶基磺醯基）胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮（３４ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）之二氯甲烷（１ｍｌ）的攪拌反應混合物中。周溫下攪拌該反應混合物達２小時，並藉由 Waters Sep-Pak（２ｇ）（１０％甲醇／８９％二氯甲烷／１％三氟醋酸）加以純化，生成黃色固體之標的化合物（９ｍｇ，３９％產率）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ

８．９２（ｓ，１Ｈ），

８．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），

７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），

６．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

４．６７（ｓ，１Ｈ），

３．９１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

３．４７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

２．３０（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析 $C_{16}H_{21}SO_5N_7$：４２４．４（Ｍ＋Ｈ）；結果４２４．１。

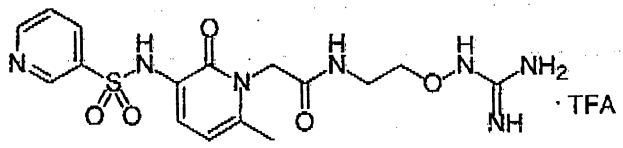
實施例９３

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（196）

3－（3－吡啶基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例92之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

8.92（br s，1H），

8.70（br s，1H），

8.16（d，J＝8.0Hz，1H），

7.57－7.49（m，2H），

6.23（d，J＝7.6Hz，1H），

4.67（s，2H），

3.9（t，J＝5.0Hz，2H），

3.47（t，J＝5.0Hz，2H），

2.30（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{16}H_{21}SO_5N_7$：424.4（M＋H）；結果424.1。

實施例94

3－（4－乙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

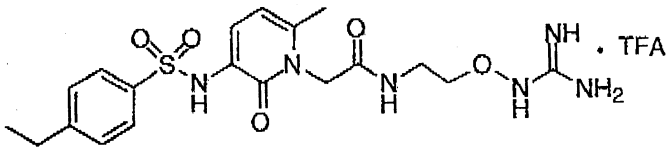
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（197）



如實施例2般，利用4－乙基苯磺醯氯（0.102g，0.498mmol）充作起始物，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.71（d，2H，J＝8.4Hz），

7.47（d，1H，J＝7.6Hz），

7.31（d，2H，J＝8.4Hz），

6.19（dd，1H，J＝7.7Hz，0.5Hz），4.71（s，2H），

3.93（t，2H，J＝5.1Hz），

3.48（t，2H，J＝5.1Hz），

2.68（q，2H，J＝7.6Hz），

2.29（s，3H），

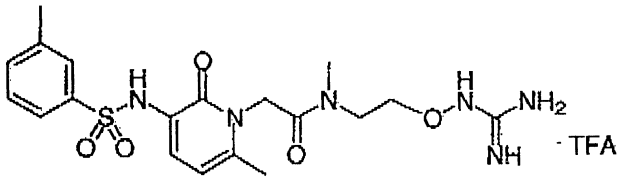
1.22（t，3H，J＝7.6Hz），。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{19}H_{25}N_6O_5S$：450.5（M＋H）。結果：451.2。

實施例95

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）－N－甲基胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（198）



利用實施例1之步驟6－10之方法及實施例2之步驟5和6之方法，自2－（甲基胺基）乙醇製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，CD_3OD）δ

7.65（m，2H），7.35（m，2H），

6.16（m，1H），

5.04－5.01（m，2H），

3.97－3.92（m，2H），

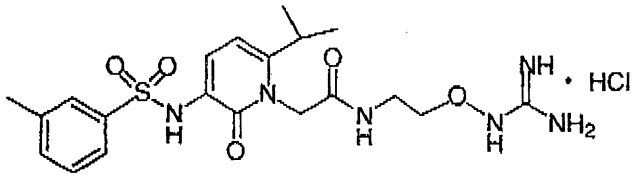
3.69－3.63（m，2H），

3.29（s，3H），2.36（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）結果$C_{19}H_{26}SO_5N_6$：

451.4（M＋H）；結果：451.4。

實施例96

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽



1．　3－氰基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮

於氮氣下，將3－氰基－6－甲基－2（1H）－吡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（199）

啶酮（10.0g，74.6mmol）之無水四氫呋喃（100ml）溶液冷卻至－78℃，並令其緩慢地與經由注射器注入之二異丙基醯胺鋰溶液（40ml之1.4M溶液和85ml之2.0M溶液，總計爲226mmol）反應。經回溫至0℃並攪拌達2小時之後，加入甲基碘（10ML，160mmol），並於周溫下攪拌該反應混合物達18小時。將反應混合物倒入至0.67N NaOH溶液（300ml）中，令相分離，利用二乙醚沖洗水層，並利用水萃取結合之有機層。利用6N HCl酸化結合之水層至pH4，並利用二氯甲烷進行萃取，以鹽水沖洗該二氯甲烷層，將其置於Na_2SO_4上乾燥，進而進行過濾。真空下濃縮濾液，並藉由閃蒸管柱層析法（1：1 二氯甲烷：醋酸乙酯）純化殘留物，生成淡黃色固體之標的化合物（2.15g，18%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

13.25（br s，1H），

7.84（d，1H，J＝7.5Hz），

6.23（d，1H，J＝7.5Hz），

3.00（septet，1H，J＝7.0Hz），

1.36（s，3H），1.34（s，3H）。

自管柱亦回收單甲基化之副產物3－氰基－6－乙基－2（1H）－吡啶酮（5.50g，50%），其係用於製備實施例97之標的化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（200）

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ
7.84（d，J＝7.5Hz，1H），
6.23（d，J＝7.4Hz，1H），
2.76（q，J＝7.6Hz，2H），
1.35（t，J＝7.5Hz，3H）。

2．　3－羧基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮

令前述步驟所製備之3－氰基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮（2.92g，18.0mmol）溶解於熱50％（v／v）硫酸（45ml）中，並迴流達3小時。經冷卻至周溫後，將反應混合物倒入至冰水（200ml）中，經由過濾以收集所生成之沈澱物，利用水進行沖洗，隨後經由空氣和真空乾燥，生成白色固體之標的化合物（2.83g，87％）。

^{1}H－NMR（300MHz，CDCl$_3$）δ
13.67（s，1H），
12.75（br　s，1H），
8.56（d，1H，J＝7.5Hz），
6.56（dd，1H，J＝7.6Hz，1.6Hz），3.02（septet，1H，J＝6.9Hz），
1.41（s，3H），1.39（s，3H）。

3．　3－（苄基氧羰基）胺基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（201）

令前述步驟所製備之3－羧基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮（2.82g，15.6mmol），二苯基磷醯疊氮化物（3.50ml，16.2mmol）及三乙胺（2.30ml，16.5mmol）之1，4－二噁烷（100ml）溶液迴流達16小時。加入苄醇（1.65ml，15.9mmol）和額外之三乙胺（2.40ml，17.2mmol），並令該反應溶液迴流另24小時。經於真空下濃縮該反應混合物後，令殘餘物溶解於二氯甲烷中，利用pH1之鹽水，飽和$NaHCO_3$水溶液及pH7之鹽水進行沖洗，將其置於$MgSO_4$上乾燥，並進行過濾。藉由閃蒸管柱層析法（梯度流洗液，10－25%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化經蒸發之濾液，生成淡黃色固體之標的化合物（1.10g，25%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

11.61（br s，1H），

8.05（br d，1H，J＝7.2Hz），

7.67（s，1H），7.39（m，5H），

6.08（d，1H，J＝7.7Hz），

5.21（s，2H），

2.80（septet，1H，＝6.9Hz），

1.28（s，3H），1.26（s，3H）。

4．　3－（苄基氧羰基）胺基－6－異丙基－1－（特

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（202）

丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

令前述步驟所製備之3－（苄基氧羰基）胺基－6－異丙基－2（1H）－吡啶酮（1.10g，3.84mmol）溶解於無水四氫呋喃（30ml）中，並於氮氣下將其冷卻至0℃。藉由注射器加入1.0M二（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰之己烷溶液（4.2ml，4.2mmol），並攪拌該反應混合物達1小時。隨後，藉由注射器加入溴醋酸特丁酯（0.70ml，4.3mmol），並於周溫下攪拌該反應混合物達16小時。經於真空下濃縮後，藉由閃蒸管柱層析法（1：1 己烷：醋酸乙酯）純化粗產物，生成灰黃色油狀之標的化合物（1.38g，90%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.00（br d，1H，J＝7.8Hz），

7.78（s，1H），7.36（m，5H），

6.15（d，1H，J＝7.9Hz），

5.19（s，2H），4.79（s，2H），

2.72（m，1H），1.46（s，9H），

1.26（s，3H），1.23（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，龍膽酸基質）計算分析$C_{22}H_{28}N_2O_5$：423.2（M＋Na）。結果423.6。

5． 3－胺基－6－異丙基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（203）

令前述步驟所製備之3－（苄基氧羰基）胺基－6－異丙基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（1.35g，3.37mmol）和10% Pd（O）／活性碳（0.12g）溶解於甲醇（50ml）中，進行脫氣，回填氮氣，並於同溫，同壓及氫氣下攪拌達2小時。經由寅氏鹽過濾該反應混合物，經蒸發濾液後，生成金色油狀物之標的化合物，其係未經進一步之純化而逕予使用。

6． 3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮

令前述步驟所製備之3－胺基－6－異丙基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（假定係3.37 mmol）和N－甲基嗎啉（1.0ml，9.1 mmol）溶解於二氯甲烷（20ml）中，並令其冷卻至0℃。加入間－甲苯磺醯氯（0..67g，3.5 mmol）之二氯甲烷（5ml）溶液，並於周溫下攪拌該反應混合物達16小時。經於真空下蒸發後，令粗產物溶解於二氯甲烷中，利用10%檸檬酸水溶液，飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水進行沖洗，將其置於$MgSO_4$上乾燥，並進行過濾。蒸發濾液生成褐色固體之標的化合物（1.24g，88%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ 7.65（m，2H），7.58（br s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（204）

7.46（d，1H，J＝7.8Hz），
7.33（m，2H），
6.08（d，1H，J＝7.9Hz），
4.69（s，2H），2.67（m，1H），
2.38（s，3H），1.41（s，9H），
1.22（s，3H），1.19（s，3H）。

7．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－（羧基甲基）－2－吡啶酮

令前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－（特丁氧羰基甲基）－2－吡啶酮（1.24g，2.95mmol）溶解於二氯甲烷（20ml）中，並於周溫下與三氟醋酸（8ml）反應達2小時。經於真空下蒸發後，令粗產物溶解於二氯甲烷中，利用pH7緩衝液和鹽水進行沖洗，將其置於$MgSO_4$上乾燥，並進行過濾。蒸發濾液生成淡黃色固體之標的化合物（0.72g，67%）。質譜（LCMS，ESI），計算分析$C_{17}H_{20}N_2O_5S$：365.4（M＋H），結果：365.1。

8．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕－2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基}－2－吡啶酮

令前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（205）

基－6－異丙基－1－（羧基甲基）－2－吡啶酮（0.71g，1.95mmol），Castro氏試劑（BOP，0.905g，2.05mmol）及實施例2之步驟4所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕－2－胺基乙氧基胍（0.710g，2.00mmol）溶解於二氯甲烷（40ml）中，並於周溫下與三乙胺（0.75ml，5.4mmol）反應達3天。經於真空下濃縮後，令粗產物溶解於二氯甲烷中，利用10%檸檬酸水溶液，飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水進行沖洗，將其置於Na_2SO_4上乾燥，並進行過濾。藉由閃蒸管柱層析法（5%甲醇之二氯甲烷溶液）純化經蒸發之濾液，生成淡黃色固體之標的化合物（0.70g，54%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.15（s，1H），

8.34（br t，1H，J＝5.0Hz），

7.67（m，3H），7.59（s，1H），

7.40（d，1H，J＝7.9Hz），

7.34（m，2H），

6.06（d，1H，J＝7.9Hz），

4.86（s，2H），4.09（m，2H），

3.58（dd，2H，J＝8.8Hz，5.0Hz），2.86（m，1H），2.38（s，3H），

1.52（s，9H），1.47（s，9H），

1.20（s，3H），1.17（s，3H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（206）

9．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－｛2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基｝－2－吡啶酮鹽酸鹽

令前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－｛〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕－2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基｝－2－吡啶酮（0．70g，1．05mmol）溶解於二氯甲烷（10ml）中，並於周溫下與三氟醋酸（5ml）反應達2．5小時。自乙腈／水中冷凍乾燥經蒸發之粗產物，藉由閃蒸管柱層析法（梯度流洗液，經氣體氨飽和之10－20%甲醇之二氯甲烷溶液）純化該粗產物，並自4N HCl之乙醇（20ml）溶液蒸發後，生成白色固體之標的化合物（0．36g，68%）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

10．91（br　s，1H），

9．34（brd　s，1H），

8．49（t，1H，J＝5．5Hz），

7．65（m，6H），7．43（m，2H），

7．28（d，1H，J＝7．8Hz），

6．14（d，1H，J＝7．9Hz），

4．69（s，2H），

3．79（t，2H，J＝5．3Hz），

3．38（m，2H），2．19（m，1H），

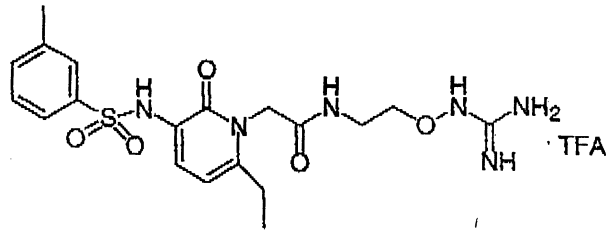
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（207）

2.35（s，3H），1.13（s，3H），
1.08（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：465.5（M+H）。結果：465.1。

實施例97

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－乙基－1－〔（2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基）－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例96之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
10.92（s，1H），9.32（s，1H），
8.42（t，J＝5.6Hz，1H），
7.71（br s，4H），
7.67（s，1H），
7.64（t，J＝3.0Hz，1H），
7.42（d，J＝6.1Hz，1H），
7.29（d，J＝7.7Hz，1H），
6.07（d，J＝7.8Hz，1H），
4.62（s，2H），
3.79（t，J＝5.4Hz，2H），

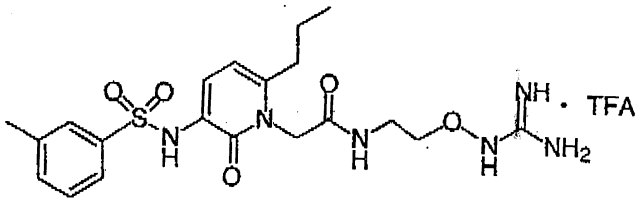
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（208）

3．34（t，J＝5．6Hz，2H），
2．24（s，3H）。質譜（MALDI-TOF，α－氰基－4－羥基肉桂酸基質）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_5S$：451．2（M＋H），473．2（M＋Na）；結果：451．1，473．0。

實施例98

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－丙基－1－｛2－（胍基氧乙基）胺基羰基甲基｝－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



利用類似實施例96之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ
11．25（s，1H），9．32（s，1H），
8．48（t，1H，J＝5．5Hz），
7．91（br s，4H），7．63（m，2H），
7．42（m，2H），
7．29（d，1H，J＝．7Hz），
6．07（d，1H，J＝7．7Hz），
4．61（s，2H），
3．81（t，2H，J＝5．3Hz），
3．35（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（209）

２．４５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝．７Ｈｚ），

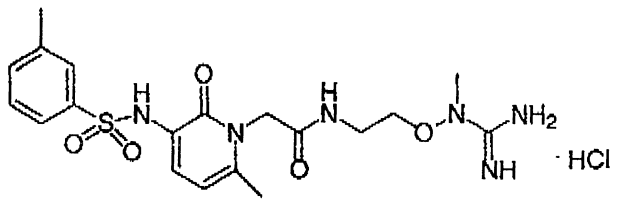
２．３５（ｓ，３Ｈ），

１．５０（ｓｅｘｔｅｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

０．８９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：４６５．５（Ｍ＋Ｈ）。結果：４６５．１。

實施例９９

３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－Ｎ″－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮鹽酸鹽



先後利用碳酸氫鈉（０．７８ｇ，９．２ｍｍｏｌ）和甲基碘（０．３２ｍｌ，５ｍｍｏｌ）處理實施例５之步驟５所製備之３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽（０．２ｇ，０．４２ｍｍｏｌ）的Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（６ｍｌ）溶液，並於室溫下攪拌達２．５小時。高真空下蒸發該反應混合物，利用鹽水處理殘餘物，並以１Ｍ　ＨＣｌ調整其ｐＨ至１。藉由過濾以收集不溶物。利用二氯甲烷（５ｘ）萃取水層。利用飽和之碳酸氫鈉溶液（２ｘ）萃取結合之二氯甲烷萃取液。利

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（210）

用１Ｍ　ＨＣｌ調整結合之水性碳酸氫鹽萃取液之ｐＨ至１。藉由過濾以收集不溶物，並令其與自酸性鹽水處理所獲致之先前固體相結合。高真空下隔夜乾燥該固體，隨後利用甲醇處理，並經過濾以除去不溶物。蒸發發濾液以生成白色固體之標的化合物（１５４ｍｇ，７５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

９．３０（ｓ，１Ｈ），

８．８５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），

８．１４（ｓ，４Ｈ），

７．６１－７．６６（ｍ，２Ｈ），

７．３９－７．４４（ｍ，２Ｈ），

７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

６．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），

４．６７（ｍ，２Ｈ），

３．９１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），

３．９３（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），

２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{19}H_{26}N_6O_5S$：４５１（Ｍ＋Ｈ）；結果：４５１．２。ＭＳ－ＭＳ　ｏｆ　４５１．２　ｐｅａｋ　ｇａｖｅ４０８．９（Ｍ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ）。

實施例１００

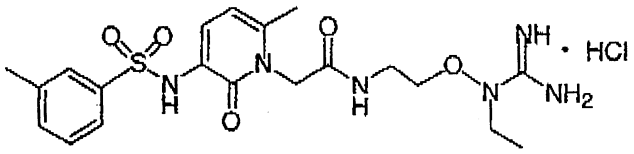
３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－丙基－１－〔（

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝　訂　線

五、發明說明（211）

2－N″－乙基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽



利用類似實施例９９之方法，製備標的化合物。

^{1}H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ

９．２６（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），

８．５５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

７．９５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．６４（ｍ，２Ｈ），

７．４２（ｍ，２Ｈ），

７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

６．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

４．６３（ｓ，２Ｈ），

３．８７（ｂｒ　ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），

３．６６（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），

２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），

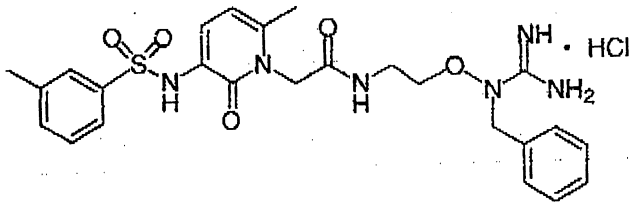
１．０９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析$C_{20}H_{28}N_6O_5S$：４６５．５（Ｍ＋Ｈ）。結果：４６５．１。ＭＳ－ＭＳ　ｏｆ　４６５．１　peak gave４２３．０（Ｍ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ）。

實施例１０１

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（212）

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－苄基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽

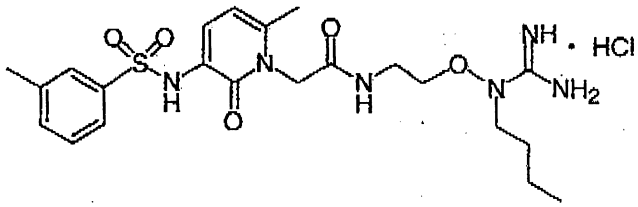


利用類似實施例99之方法，製備標的化合物。

質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{25}H_{30}N_6O_5S$：527.6（M+H）。結果：527.0。MS－MS of 527.0 peak gave 485.0（M－C（=NH）NH）。

實施例102

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－丁基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽



利用類似實施例99之方法，製備標的化合物。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$／CD_3OD）

δ7.64（m，2H），

7.42（d，1H，J＝7.7Hz），

7.36（m，2H），

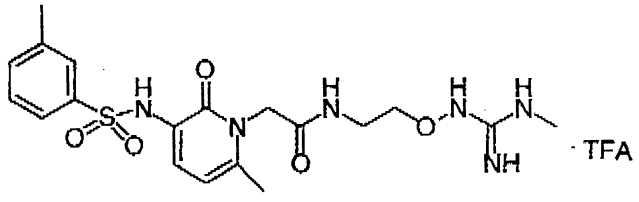
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（213）

6.11（d，1H，J＝7.7Hz），
4.70（s，2H），
3.58（t，2H，J＝7.3Hz），
3.49（t，2H，J＝4.9Hz），
2.39（s，3H），2.30（s，3H），
1.64（m，2H），1.36（m，4H），
0.95（t，3H，J＝7.2Hz）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{22}H_{32}N_6O_5S$：493.6（M＋H）。結果：493.3。MS－MS of 493.3 peak gave 452.0（M－C（＝NH）NH）。

實施例103

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽



1．〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基－N－甲基胍

將偶氮二羧酸二乙酯（520mg，3.0mmol）加入至實施例2之步驟3所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基胍（905

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（214）

mg，2.0mmol），甲醇（121μl，3.0mmol）及三苯膦（790mg，3.0mmol）之四氫呋喃（30ml）溶液中。周溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（50ml），利用飽和$NaHCO_3$溶液（40ml），鹽水（2×40ml）進行沖洗，將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由閃蒸層析法（0－4%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（385mg，41%）。

^1H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

7.36（m，5H），5.30（br s，1H），

5.11（s，2H），

4.12（t，J＝5.0Hz，2H），

3.50（t，J＝5.0Hz，2H），

3.07（s，3H），1.48（s，9H），

1.43（s，9H）。

2.　〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－胺基乙氧基－N－甲基胍

於氫氣（球形瓶）下，氫化前述步驟所製備之〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕2－（苄基氧羰基胺基）乙氧基－N－甲基胍（700mg，1.5mmol）和10%Pd／C（70mg）之甲醇（20ml）和氯仿（5ml）之混合物達1小時。經由寅氏鹽過濾以除去觸媒，並於真空下濃縮濾液。藉由閃蒸層析法（95：5二氯甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（215）

烷：經氨飽和之甲醇）純化殘餘物，生成無色泡沫之標的化合物（２５０ｍｇ，５０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

４．１４（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

３．０９（ｓ，３Ｈ），

３．０６（ｑ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），

１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

３．　３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－｛〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕〔２－（Ｎ－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕｝－２－吡啶酮

將Castro氏反應試劑（ＢＯＰ）（３５５ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）加入至實施例５之步驟２所製備之３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－羧基甲基－２－吡啶酮（２５３ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ），前述步驟所製備之〔Ｎ，Ｎ´－二（特丁氧羰基）〕２－胺基乙氧基－Ｎ－甲基胍（２５０ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）及二異丙基乙胺（１８０μｌ，１．０ｍｍｏｌ）之Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（１０ｍｌ）溶液中。室溫下，隔夜攪拌該混合物。加入醋酸乙酯（５０ｍｌ），利用飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２×２０ｍｌ），１０％檸檬酸（２×２０ｍｌ）及鹽水（２０ｍｌ）進行沖洗，將其置於Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上乾燥。經於真空下蒸發溶劑後，藉由管柱層析法（２：１醋酸乙酯：己烷；隨後２％甲醇之二氯甲烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（216）

溶液）純化殘餘物2次，生成白色固體之標的化合物（380mg，78%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.12（s，1H），7.67（m，3H），

7.48（d，J＝7.6Hz，1H），

7.34（s，1H），7.31（s，1H），

7.09（m，1H），

6.08（d，J＝7.8Hz，1H），

4.61（s，2H），

4.02（t，J＝5.1Hz，2H），

3.46（q，J＝5.3Hz，2H），

3.09（s，3H），2.39（s，3H），

2.37（s，3H），1.53（s，9H），

1.47（s，9H）。

4．　3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮三氟醋酸鹽

室溫下，攪拌前述步驟所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔N，N´－二（特丁氧羰基）〕〔2－（N－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕}－2－吡啶酮（370mg，0.57mmol）和三氟醋酸（2ml）之二氯甲烷（3ml）混合物達2小時。經於真空下蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（10g

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（217）

，１０％甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成無色泡沫之標的化合物（３１０ｍｇ，９６％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

１０．９１（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），

８．４３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），

８．０９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），

７．９３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），

７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｍ，２Ｈ），

７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），

６．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），

４．６２（ｓ，２Ｈ），

３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

３．３５（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），

２．７７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），

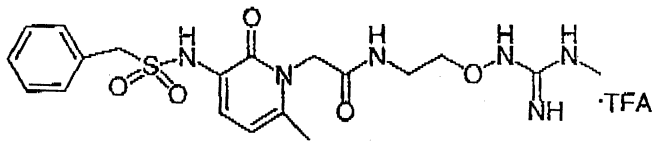
２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{19}$Ｈ$_{26}$ＳＮ$_{6}$Ｏ$_{5}$：４５１．０（Ｍ＋Ｈ）；結果：４５１．１。ＭＳ－ＭＳ　ｏｆ　４５１．１　ｐｅａｋ　ｇａｖｅ３９４．９（Ｍ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＣＨ$_{3}$）。

實施例１０４

３－（苄基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－Ｎ－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮三氟醋酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（218）



利用類似實施例１０３之方法，製備標的化合物。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８９（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，２Ｈ），７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）。質譜（ＭＡＬＤＩ-ＴＯＦ，α－氰基－４－羥基肉桂酸基質）計算分析Ｃ$_{19}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{5}$Ｓ：４５１．２（Ｍ＋Ｈ），４７３．２（Ｍ＋Ｎａ）；結果：４５１．４，４７３．５。ＭＳ－ＭＳ　ｏｆ ４５１．４　ｐｅａｋ ｇａｖｅ ３９４．９（Ｍ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＣＨ$_{3}$）。

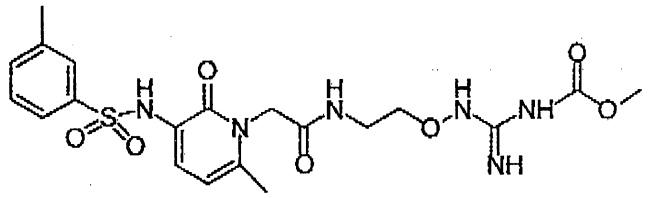
實施例１０５

３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（219）

2－（N－甲氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮



利用N，N－二異丙基乙胺（0.08ml，0.46mmol）和焦碳酸二甲酯（0.05ml，0.46mmol）處理實施例5之步驟5所製備之3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽（0.2g，0.42mmol）之乙腈（10ml）懸浮液。室溫下，隔夜攪拌該反應混合物。加入額外之溶劑N，N－二甲基甲醯胺（5ml）以形成溶液。加入額外之焦碳酸二甲酯（0.30ml，2.76mmol），並攪拌該反應混合物2天。高真空下蒸發該反應混合物至乾燥狀態，並藉由矽膠管柱（5g Sep-Pak；4%甲醇之二氯甲烷溶液爲流洗溶劑）純化殘餘物，生成白色固體之所欲產物（0.071g，29%產率）。

^{1}H－NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ

9.65（s，1H），9.30（s，1H），

8.28（t，J＝5.5Hz，1H），

7.60－7.67（m，2H），

7.38－7.44（m，2H），

7.23（d，J＝7.5Hz，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（220）

6．20（s，2H），

6．06（d，J＝7．6Hz，1H），

4．61（m，2H），

3．73（t，J＝5．5Hz，2H），

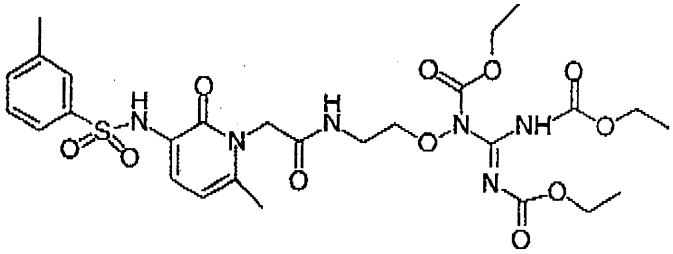
3．61（s，3H），

3．27－3．31（m，2H），

2．35（s，3H），2．18（s，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{20}H_{26}N_6O_7S$：495（M＋H）；結果：495．0。

實施例106

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－（N，N´，N″－三乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮



將焦碳酸二乙酯（150μl，1．0mmol）加入至實施例5之步驟5所製備之3－（3－甲基苯基）磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽（237mg，0．5mmol）和N，N´－二異丙基乙胺（180μl，1．0mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（10ml）溶液中。周溫下，隔夜攪拌該混合物。高真

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（221）

空下蒸發該N，N－二甲基甲醯胺，令殘餘物溶解於二氯甲烷（50ml）中，利用10%檸檬酸（2×20ml）和鹽水（20ml）進行沖洗，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（10g，30－40%醋酸乙酯之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體之標的化合物（210mg，65%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

9.33（br s，1H），8.64（s，1H），

8.58（br s，1H），7.97（m，2H），

7.52（d，J＝7.5Hz，1H），

7.26（m，2H），

6.15（d，J＝7.7Hz，1H），

4.70－5.00（m，2H），

4.40（q，J＝7.1Hz，2H），

4.21（q，J＝7.2Hz，2H），

4.07（q，J＝7.1Hz，2H），

3.85（m，2H），3.54（m，2H），

2.41（s，3H），2.39（s，3H），

1.41（t，J＝7.1Hz，3H），

1.30（t，J＝7.2Hz，3H），

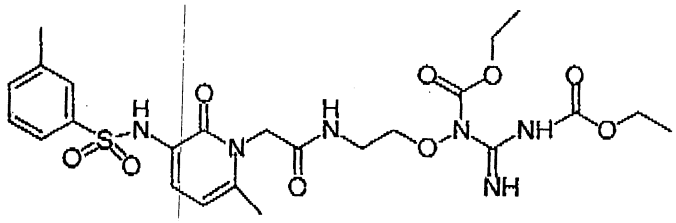
1.09（t，J＝7.1Hz，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{27}H_{36}N_6O_{11}S$：653.0（M＋H）；結果：653.0。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

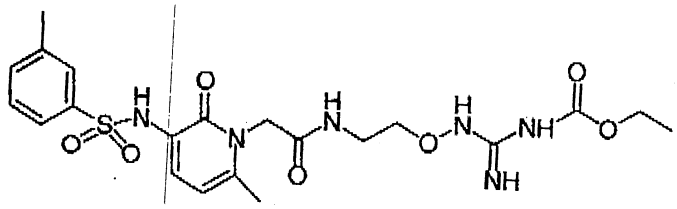
五、發明說明（222）

實施例１０７

３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－（Ｎ，Ｎ´－二乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮



和３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－（Ｎ－乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮



將焦碳酸二乙酯（１５０μｌ，１．０ｍｍｏｌ）加入至實施例５之步驟５所製備之３－（３－甲基苯基）磺醯基胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮鹽酸鹽（４７５ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）和Ｎ－甲基嗎啉（２２０μｌ，２．０ｍｍｏｌ）之Ｎ，Ｎ´－二甲基甲醯胺（１０ｍｌ）溶液中。周溫下，隔夜攪拌該混合物。高真空下蒸發該Ｎ，Ｎ´－二甲基甲醯胺，令殘餘物溶解於二氯甲烷（５０ｍｌ）中，利用１０％檸檬酸（２×２０ｍｌ）和鹽水（２０ｍｌ）進行沖洗，並將其置於Na_2SO_4上乾燥。經蒸發溶劑後，藉由Waters Sep-Pak（１０ｇ，３０－４０％

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（223）

醋酸乙酯之二氯甲烷溶液，及隨後之２５％甲醇之二氯甲烷溶液）純化殘餘物，生成白色固體之３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－（Ｎ，Ｎ´－二乙氧羰基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮（３２０ｍｇ，５５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

９．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），

８．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），

７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），

７．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），

７．３２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），

６．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），

４．９７＋４．６７（ｍ，２Ｈ），

４．４０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

４．３６＋３．９１（ｍ，２Ｈ），

３．５２（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），

２．２６（ｓ，３Ｈ），

１．４２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），

１．２１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{24}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{9}$Ｓ：５８１．２（Ｍ＋Ｈ）；結果：５８１．０。

及白色固體之３－（３－甲基苯基磺醯基）胺基－６－甲基－１－〔（２－（Ｎ－乙氧羰基）胍基氧乙基）胺

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（224）

基羰基甲基〕－2－吡啶酮（80mg，16%）。

^{1}H－NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

8.30（br s，1H），

8.17（br s，1H），

7.56（m，4H），7.33（m，2H），

6.14（d，J＝7.7Hz，1H），

5.77（br s，2H），

4.67（br s，2H），

4.35（q，J＝7.1Hz，2H），

3.85（m，2H），3.42（m，2H），

2.44（s，3H），2.36（s，3H），

1.39（t，J＝7.1Hz，3H）。質譜（LCMS，ESI）計算分析$C_{21}H_{28}N_6O_7S$：

50.1（M＋H）；結果：509.1。

實施例108

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{〔（2－N″－（3－苯基丙基）胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮鹽酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（226）

藥片之製備

如下所述，製備分別含有２５．０，５０．０及１００．０ｍｇ之下列活性化合物的藥片：

ａ．３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－〔（３－胍基氧丙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮；及

ｂ．３－苄基磺醯胺基－６－甲基－１－〔（２－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－２－吡啶酮

含有２５－１００ｍｇ活性化合物劑量之藥片

	含量（ｍｇ）		
活性化合物	25.0	50.0	100.0
微結晶纖維素	37.25	100.0	200.0
改質之食品玉米澱粉	37.25	4.25	8.5
硬脂酸鎂	0.50	0.75	1.5

混合所有之活性化合物，纖維素及部份之玉米澱粉，並將其顆粒化成爲１０％玉米澱粉糊。濾篩所生成之顆粒糊，進行乾燥並摻合剩餘之玉米澱粉和硬脂酸鎂。將所生成之顆粒壓縮成藥片，其係分別含有２５．０，５０．０及１００．０ｍｇ之活性成份／藥片。

實施例１１０

靜脈內注射溶液之製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（227）

如下所述，製備上述活性化合物之靜脈內投藥劑型：

活性化合物	0.5-10.0 mg
檸檬酸鈉	5-50 mg
檸檬酸	1-15 mg
氯化鈉	1-8 mg
注射用水(USP)	達至 1 ml

利用上述組成，活性化合物係於室溫下溶解於預先製備之溶液（含有氯化鈉，檸檬酸，檸檬酸鈉及注射用水（ＵＳＰ））中。參閱第１６３６頁，United States Pharmacopeia/National Formulary (1995), United States Pharmacopeial Convention, Inc., 出版，Rockville, Maryland (1994)。

實施例１１１

活體外抑制純化之酶

反應試劑：所有之緩衝鹽類係獲自於 Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)且爲可達之最高純度。酶基質Ｎ－對甲苯磺醯基－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺（Sigma B7632），Ｎ－苯甲醯基－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺鹽酸鹽（Sigma B2291），Ｎ－苯甲醯基－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－對硝基醯替苯胺（Sigma T6140），Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（228）

Pro－Phe－對硝基醯替苯胺（Sigma S7388）及N－CBZ－Val－Gly－Arg－對硝基醯替苯胺（Sigma C7271）係獲致於Sigma。N－琥珀醯基－Ala－Ala－Pro－Arg－對硝基醯替苯胺（BACHEM L-1720）和N－琥珀醯基－Ala－Ala－Pro－Val－對硝基醯替苯胺（BACHEM L-1770）係獲致於BACHEM（King of Prussia, PA）。

人體α－凝血酶，因子Xa及血纖維蛋白溶酶係獲致於Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana)。牛α－胰凝乳蛋白酶（Sigma C4129），牛胰蛋白酶（Sigma T8642）及人體腎臟細胞尿激酶（Sigma U5004）係獲致於Sigma。人體白血球彈性蛋白酶係獲致於Elastin Products (Pacific, MO)。

K_i之測定：所有分析係基於測試化合物抑制酶的能力，該酶係催化肽對－硝基醯替苯胺基質之水解。於典型之K_i測定中，利用DMSO製備基質溶液，並利用分析緩衝液（由50mM HEPES，200mM NaCl，pH7.5）進行稀釋。每一種基質之最終濃度係如下所示。通常，基質濃度係低於K_m之實驗測定值。製備1.0mg／ml測試化合物之DMSO溶液。利用DMSO進行稀釋，產生包含200倍濃度範圍之8個最終濃度。利用分析緩衝液製備下述濃度之酶溶液。

對典型上K_i之測定，96孔槽盤中之每一個孔槽皆吸量注入280ml基質溶液和10ml測試化合物溶液，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（229）

且於Molecular Devices盤讀數器中，在３７℃下，令該盤達到熱平衡超過１５分鐘。藉由加入１０ｍｌ酶溶液以起始反應，並記錄４０５ｎｍ下增加之吸收度達１５分鐘。對應於低於１０％總基質水解之數據係用於計算。不含有測試化合物之樣品的速度（吸收度改變之速率對時間之函數）係除以含有測試化合物之樣品的速度，且其比值係對測試化合物濃度之函數作圖。此數據符合線性迴歸，並計算該直線之斜率值。此斜率之倒數即爲實驗測定之K_i值。

凝血酶：藉由水解基質Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺之能力，分析凝血酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲３２ｍＭ之基質溶液（３２ｍＭ＜＜K_m＝１８０ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之人體α－凝血酶，使其濃度爲１５ｎＭ。最終反應濃度爲：〔凝血酶〕＝０．５ｎＭ，〔基質Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝３２ｍＭ。

因子Ｘ〔ＦＸａ〕：藉由水解基質Ｎ－苯甲醯基－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺鹽酸鹽之能力，分析ＦＸａ之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲５１ｍＭ之基質溶液（５１ｍＭ＜＜K_m＝１３０ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化經活化之人體因子Ｘ，使其濃度爲３００ｎＭ。最終反應劑濃度爲：〔ＦＸａ〕＝１０ｎＭ，〔Ｎ－苯甲醯基－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺鹽酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（230）

鹽〕＝５１ｍＭ。

血纖維蛋白溶酶：藉由水解基質Ｎ－對甲苯磺醯基－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－對硝基醯替苯胺之能力，分析血纖維蛋白溶酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲３７ｍＭ之基質溶液（３７ｍＭ＜＜K_m＝２４３ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之人體血纖維蛋白溶酶，使其濃度爲２４０ｎＭ。最終反應劑濃度爲：〔血纖維蛋白溶酶〕＝８ｎＭ，〔Ｎ－對甲苯磺醯基－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－對硝基醯替苯胺〕＝３７ｍＭ。

胰凝乳蛋白酶：藉由水解基質Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－對硝基醯替苯胺之能力，分析胰凝乳蛋白酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲１４ｍＭ之基質溶液（１４ｍＭ＜＜K_m＝６２ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之牛胰凝乳蛋白酶，使其濃度爲８１ｎＭ。最終反應劑濃度爲：〔胰凝乳蛋白酶〕＝２．７ｎＭ，〔Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－對硝基醯替苯胺〕＝１４ｍＭ。

胰蛋白酶：藉由水解基質Ｎ－苯甲醯基－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺之能力，分析胰蛋白酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲１３ｍＭ之基質溶液（１３ｍＭ＜＜K_m＝２９１ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之牛胰蛋白酶，使其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（231）

濃度爲１２０ｎＭ。最終反應劑濃度爲：〔胰蛋白酶〕＝４ｎＭ，〔Ｎ－苯甲醯基－Ｐｈｅ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝１３ｍＭ。

彈性蛋白酶：藉由水解基質Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－對硝基醯替苯胺之能力，分析彈性蛋白酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲１９ｍＭ之基質溶液（１９ｍＭ＜＜K_m＝８９ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之人體白血球彈性蛋白酶，使其濃度爲７５０ｎＭ。最終反應劑濃度爲：〔彈性蛋白酶〕＝２５ｎＭ，〔Ｎ－琥珀醯基－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－對硝基醯替苯胺〕＝１９ｍＭ。

尿激酶：藉由水解基質Ｎ－ＣＢＺ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺之能力，分析尿激酶之活性。利用分析緩衝液製備濃度爲１００ｍＭ之基質溶液（１００ｍＭ＜K_m＝１２０ｍＭ）。最終ＤＭＳＯ濃度爲４．３％。利用分析緩衝液稀釋純化之人體腎臟尿激酶，使其濃度爲１．２ｍＭ。最終反應劑濃度爲：〔尿激酶〕＝４０ｎＭ，〔Ｎ－ＣＢＺ－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－對硝基醯替苯胺〕＝１００ｍＭ。

本發明化合物之測試結果係示於下表中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（232）

表 1

分析 K_i(nM)或(nM)下之抑制%

化合物	凝血酶	FXa	胰凝乳蛋白酶	彈性蛋白酶	血纖維蛋白溶酶	胰蛋白酶
1	53	0@24,000	0@24,000	0@24,000	0@24,000	0@24,000
2	7.9	24,000	14,000	0@24,500	0@24,500	0@24,500
4	29	7,900		0@79,000		
5	6.0		0@24,600	0@24,600	0@24,600	0@24,600
8	43			0@56,000		0@56,000
16	2.0	2,200		0@19,000		4,000
24	2.0	2,200		0@18,000		7,600
30	61	7.600	0@23,500	0@23,500	0@23,500	0@23,500
38	51	420	0@20,000	0@20,000	0@20,000	0@20,000
55	220	2,100				2,300
71	580	8,700	0@12,000	0@12,000	0@12,000	0@12,000
85	290	1,300	0@18,000	0@18,000	0@18,000	1,600

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（233）

結果顯示本發明之化合物係爲凝血酶有效且具高度選擇性之抑制劑。

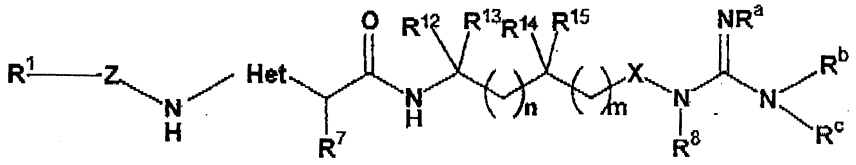
基於充分地描述本發明，熟習此技藝之人士應當了解，在未影響本發明之範圍或其任何較佳體系下，於條件，調製組成及其他參數之寬廣和對等範圍內，可實施本發明。所有引證專利和文獻係併入本發明中充作參考資料。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：雜芳基胺基胍類和烷氧基胍類以及彼等在充作蛋白酶抑制劑之用途）

本發明描述胺基胍和烷氧基胍化合物類，包括式Ⅶ之化合物類



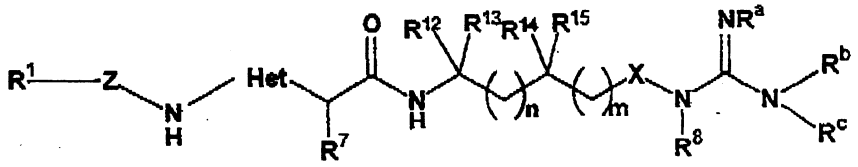
VII

其中X係O或NR⁹，且Het，R¹，R⁷，R⁸，R¹²至R¹⁵，Rᵃ，Rᵇ，Rᶜ，Z及n係如說明書中所描述者，及其水合物，溶劑化物或藥學上可接受之鹽類，其係抑制蛋白質水解酶，諸如凝血酶。本發明亦描述用於製備該等化合物之方法。本發明之化合物類係有效之蛋白酶抑制劑，該蛋白酶特別係胰蛋白酶般之絲氨酸蛋白酶，諸如胰凝乳蛋白酶，胰蛋白酶，凝血酶，血纖維蛋白溶酶及因子Xa。某些該等化合物具有抗血栓形成之活性，其係經由直接，選擇性地抑制凝血酶。本發明包括用於哺乳動物抑制血液血小板損失，抑制血液血小板凝集之生成，抑制血

英文發明摘要（發明之名稱：）

Heteroaryl Aminoguanidines and Alkoxyguanidines and Their Use as Protease Inhibitors

Aminoguanidine and alkoxyguanidine compounds are described, including compounds of the Formula *VII*:



VII

wherein X is O or NR⁹ and Het, R¹, R⁷, R⁸, R¹²-R¹⁵, Rᵃ, Rᵇ, Rᶜ, Z, and n are set forth in the specification, as well as hydrates, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit proteolytic enzymes such as thrombin. Also described are methods for preparing such compounds. The compounds of the invention are potent inhibitors of proteases, especially trypsin-like serine proteases, such as chymotrypsin, trypsin, thrombin, plasmin and factor Xa.

（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

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

纖維蛋白之生成，抑制血栓之生成及抑制栓塞之生成的組成物，其係包含本發明之化合物和藥學上可接受之載體。本發明化合物之其他用途係充作抗凝固劑以埋入或物理性地連結至用於製造裝置之物質，該裝置係用於血液收集，血液循環及血液貯存，諸於導尿管，血液透析儀，血液收集注射器及導管，血液導管及引流條。另外，該等化合物可偵測地被標記及用於活體內之血栓顯影。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

Certain of the compounds exhibit antithrombotic activity via direct, selective inhibition of thrombin. The invention includes a composition for inhibiting loss of blood platelets, inhibiting formation of blood platelet aggregates, inhibiting formation of fibrin, inhibiting thrombus formation, and inhibiting embolus formation in a mammal, comprising a compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier. Other uses of compounds of the invention are as anticoagulants either embedded in or physically linked to materials used in the manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, blood lines and stents. Additionally, the compounds can be detectably labeled and employed for *in vivo* imaging of thrombi.

（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

89.12.19 修正 補充

五、發明說明（ 8 ）

，硬化，轉移，化學治療期間之過度凝固能力，Alzheimer氏疾病，Down氏徵候，眼內血纖維蛋白之生成，及傷口癒合之方法。本發明化合物之其他用途係充作抗凝固劑，其係埋入或物理性地連結至用於製造裝置之物質，該裝置係用於血液收集，血液循環及血液貯存，諸如導尿管，血液透析儀，血液收集注射器及導管，血液導管及引流條。

本發明亦包括一種減低哺乳動物表面之血栓生成的方法，其係藉由令本發明之化合物共價地或非共價地連接至該表面上。

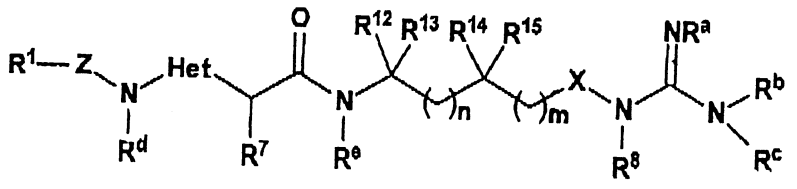
另一方面，本發明包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之組成物，其係包含能於體外被偵測之本發明的化合物。適宜地，該組成物包含本發明之化合物和可偵測之標記物，諸如具放射活性或順磁性之原子。

另一方面，本發明提供用於哺乳動物活體內血栓顯影之組成物，其係包含藥學上可接受之載體和診斷上有效用量之本發明的化合物或組成物。

另一方面，本發明包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之方法。

較佳體系之詳細敘述

本發明之化合物包括式Ⅶ之化合物



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正補充 8年12月19日

五、發明說明（10）

－和二－烷基胺基（C6-10）烷基，或羧基烷基；

R7係氫，C1-4烷基或C2-4烯基；

R8係氫，烷基，烯基，芳烷基，芳基，羥基烷基，胺基烷基，單烷基胺基（C6-10）烷基，二烷基胺基（C2-10）烷基或羧基烷基；

R12，R13，R14及R15係各別爲氫，烷基，芳烷基，芳基，羥基烷基，胺基烷基，單烷基胺基烷基，二烷基胺基烷基或羧基烷基；或

R12和R13一起形成－（CH2）y－，其中y爲2至7,適宜地爲2至5,而R14和R15係爲如上述所定義者；或

R14和R15一起形成－（CH2）q－，其中q爲2至7,適宜地爲2至5,而R12和R13係爲如上述所定義者；或

R12和R14一起形成－（CH2）r－，其中r爲0（一個鍵結）或爲1至7，適宜地爲0至4，而R13和R15係爲如上述所定義者；

X係氧或NR9，其中R9係氫，烷基，環烷基或芳基；其中該烷基，環烷基或芳基係可選擇地經胺基，單烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基，羥基，羧基，烷氧羰基，芳氧羰基，芳烷氧羰基，芳基，雜芳基，醯基胺基，氰基或三氟甲基加以取代；

Ra，Rb及Rc係各別爲氫，烷基，羥基，烷氧基，芳氧基，芳烷氧基，烷氧羰基氧，氰基或－CO2Rw，

Rd係甲基或4－硝基苯基磺醯基；

Re係氫，或Re和R15係一起形成－（CH2）2－

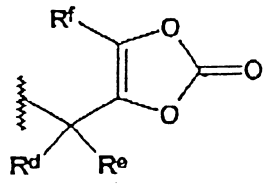
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

89年12月19日 修正補充

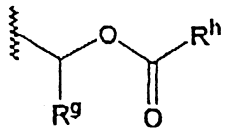
五、發明說明（11）

，而R^{12}，R^{13}及R^{14}係如上述所定義者；

其中R^{w}係烷基，環烷基，苯基，苄基，



或



其中R^{d}和R^{e}係各別爲氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基或苯基，R^{f}係氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基或苯基，R^{g}係氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基或苯基，且R^{h}係芳烷基或C_{1-6}烷基；

n係0至8；及

m係0至6。

本發明所涵蓋之適宜化合物係包括式Ⅶ化合物，其中R^{1}係C_{6-10}芳（C_{1-4}）烷基，C_{6-10}芳基，C_{4-7}環烷基（C_{1-4}）烷基，雜環或雜環（C_{1-4}）烷基，其中該雜環係爲飽和或不飽和且含有1至3個選自N，O及S之雜原子之5至7節單環或9至10節雙環之雜環。任何一個該R^{1}基團可爲選擇地經1至5個，適宜地爲1，2或3個，羥基，硝基，三氟甲基，鹵素，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{6-10}芳基，C_{1-6}烷氧基，C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷氧基，C_{1-6}胺基烷基，C_{1-6}胺基烷氧基，胺基，單（C_{1-4}）烷基胺基，二（C_{1-4}）烷基胺基，C_{2-6}烷基羰基胺基，C_{2-6}烷氧羰基胺基，C_{2-6}烷氧羰基，羧基，C_{1-6}羥基烷基，C_{2-6}羥基烷氧基，（C_{1-6}）烷氧基（C_{2-6}）烷氧基，單－和二－C_{1-4}

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

89年12月19日 修正補充

五、發明說明（14）

4－二甲氧基苯基，2－甲基－5－硝基苯基，3－氯－2－氰基苯氧基苯基，2－氯－4－氟苯基，3－氯－6－甲氧基苯基，2－甲氧基－5－甲基苯基，4－苯基苯基，5－氯－2－甲氧基苯基，2－氰基苯基，2－（N－羥基）胺基苯基，2－（4－聯苯基甲氧基）苯基，2－（3－聯苯基甲氧基）苯基，苄基，2－（苯基磺醯基）苯基，2，4－二（甲基磺醯基）苯基，2－氯－4－甲基磺醯基苯基，苄基，3－氯苄基，3－三氟甲基苄基，2－三氟甲基苄基，2－碘苄基，2－氯苄基，2－溴苄基，3－氟苄基，4－氯苄基，2－氯－6－氟苄基，2－氟苄基，2，3－二氯苄基，3，4－二氟苄基，2，4－二氯苄基，2，5－二氯苄基，3，4－二氯苄基，2－甲基苄基，5－氯－2－甲氧基苄基，2－氰基苄基，2－（4－聯苯基甲氧基）苄基，2－（3－聯苯基甲氧基）苄基，2－（苯基磺醯基）苄基，2，4－二（甲基磺醯基）苄基，3－甲基磺醯基苄基，2－氯－4－甲基磺醯基苄基，1－萘基甲基，2－萘基甲基及萘基。

另外適宜之R^1係包括丹黃酰基（dansyl），噻嗯－2－基，吡啶－2－基，3－甲基喹啉－1－基，1－甲基咪唑－4－基，喹啉－5－基，喹啉－8－基，6－溴萘－2－基，6－氯萘－2－基，5－氯噻嗯－2－基，5－甲基－8－喹啉基，8－喹啉基甲基，5－甲基－8－喹啉基甲基，4－苯並－2，1，3－噻二唑基，及5－氯－1，3－二甲基－4－吡唑基。

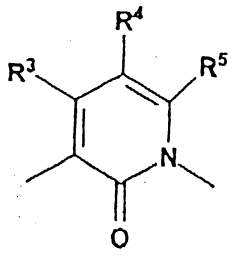
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

89年12月19日 修正補充

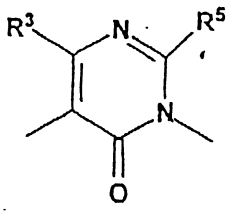
五、發明說明（15）

式Ⅶ中較佳之R^2係包括氫，C_{1-6}烷基，C_{6-10}芳（C_{1-6}）烷基，C_{6-10}芳基，C_{2-10}羥基烷基，C_{2-10}胺基烷基，C_{2-7}羧基烷基，單（C_{1-4}烷基）胺基（C_{1-8}）烷基，及二（C_{1-4}烷基）胺基（C_{1-8}）烷基。適當之R^2係包括氫，甲基，乙基，丙基，正丁基，苄基，苯基乙基，2－羥基乙基，3－羥基丙基，4－羥基丁基，2－胺基乙基，2－羧基甲基，3－羧基乙基，4－羧基丙基及2－（二甲基胺基）乙基，其中最適宜者爲氫。

適宜之Ｈｅｔ係包括



和



適宜之化合物係爲其中R^3，R^4及R^5各別爲氫，C_{1-4}烷基，C_{3-7}環烷基，C_{6-14}芳基，特別係C_{6-10}芳基，C_{6-10}芳（C_{1-4}）烷基，三氟甲基，鹵，羥基烷基，氰基，硝基，羧醯胺基，羧基，烷氧羰基，羧基甲基，烷氧羰基甲基，或環烷氧羰基。

可用之R^3，R^4及R^5係包括氫，甲基，乙基，丙基，氯，溴，三氟甲基，羥基甲基，甲氧基，乙氧基，羧醯胺基，硝基，苯基，環丙基，羥基，異丙基，甲氧羰基，乙氧羰基及苄基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

87年12月17日 修正補充

五、發明說明（ 36）

時，每次出現之變數定義係無關於其另外出現之變數定義。再者，可允許取代基及／或變數之結合，唯其該結合產生穩定之化合物。

另外，本發明包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之組成物，其係包含本發明之化合物，該化合物可於體外被偵測。適宜地，該組成物包含本發明之化合物和可偵測之標記物，諸如放射活性或順磁性原子。

再者，本發明包括用於哺乳動物活體內血栓顯影之方法。

適宜地，可用之化合物係爲其中R^1取代基經可偵測之標記物加以取代，該標記物係諸如放射活性碘原子，諸如Ｉ－１２５，Ｉ－１３１或Ｉ－１２３。對此，R^1適宜地爲具有對位Ｉ－１２３，對位Ｉ－１２５或對位Ｉ－１３１取代基之苯基，或爲具有間位Ｉ－１２３，間位Ｉ－１２５或間位Ｉ－１３１取代基之苯基。

該可偵測之標記物亦可爲放射活性或順磁性螯合物，其中適當之配位基（Ｌ）係直接地或經由二價連接基團Ａ″連結至R^1取代基。另外，基團－Ａ″－Ｌ係取代式″中之基團－Ｚ－R^1。適當之配位基係能夠螯合放射活性或順磁性金屬離子之有機部份。

該等化合物中之二價連接基Ａ″係包括能夠共價鍵結自由胺基及該螯合物之基團。例如，Ａ″可爲-C(=S)-，-C(=O)-,-C(=NH)-$(CH_2)_6$-C(=NH)-,-C(=O)-$(CH_2)_6$-C(=O),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

89年11月19日 修正補充

五、發明說明（40）

「C$_{7-12}$雙環烷基」一詞係包括雙環〔2.2.1〕庚基（原冰片基），雙環〔2.2.2〕辛基，1，1，3－三甲基雙環〔2.2.1〕庚基（冰片基），及其類似物。

「烷氧基」一詞表示連結至氧原子之任一上述烷基。

「鹵素」或「鹵」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示氯，溴，氟或碘，其中適宜者爲氯。

「單烷基胺基」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示經1個C$_{1-6}$烷基取代之胺基。

「二烷基胺基」一詞本身或作爲其他基團之一部份係表示經2個分別爲C$_{1-6}$烷基取代之胺基。

「羥基烷基」一詞表示任何上述之烷基係經1個或多個羥基加以取代。

「羧基烷基」一詞表示任何上述之烷基係經1個或多個羥酸基加以取代。

「雜環」一詞，除非另有說明，係表示穩定之5至7節單或雙環系統或7至10節雙環雜環系統，任一上述之環可爲飽和或未飽和且係由碳原子和1至3個選自N，O及S之雜原子所構成，其中該氮和硫雜原子可選擇地經氧化，且該氮雜原子可選擇地經季化，並包括任一雙環，其中上述之雜環係與苯環稠合。特別可用之環含有1個氧或硫原子，1至3個氮原子，或1個氧或硫原子結合1個或2個氮原子。可於任何一個雜原子或碳原子連接該雜環，以產生穩定之結構。該雜環基之實例包括哌啶基，哌嗪基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

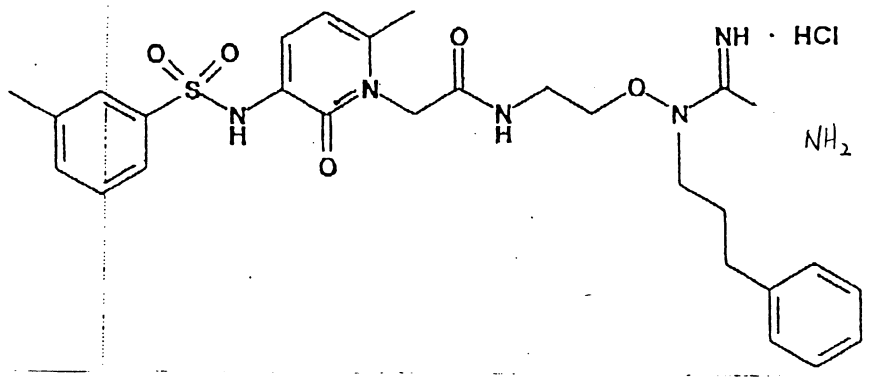
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

99年12月9日 修正補充

五、發明說明（225）



利用類似實施例９９之方法，製備標的化合物。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ

９．２５（ｓ，１Ｈ），

８．６５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），

８．０３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），

７．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６４（ｍ，２Ｈ），

７．２６（ｍ，１０Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），

４．６３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），

３．８９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），

３．７１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），

２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），

２．１６（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｍ，２Ｈ）。質譜（ＬＣＭＳ，ＥＳＩ）計算分析Ｃ$_{27}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_6$Ｏ$_5$Ｓ：５５５．０（Ｍ＋Ｈ）。結果：５５５．１。ＭＳ－ＭＳ　ｏｆ　５５５．１　ｐｅａｋ ｇａｖｅ ５１３．０（Ｍ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ）。

實施例１０９

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

修正補充 本93年6月25日

附件2a:

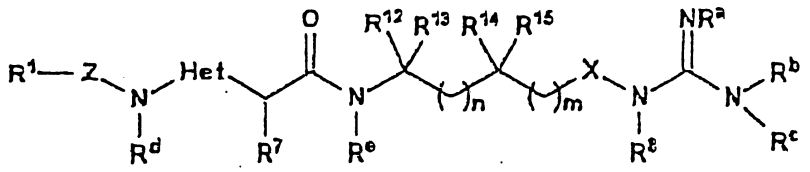
公告本

第 87119488 號專利申請案

中文申請專利範圍無劃線替換本

民國 93 年 6 月 25 日修正

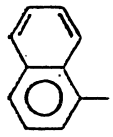
1．一種式Ⅶ之化合物



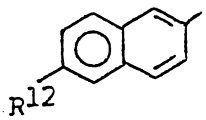
VII

或其藥學上可接受之鹽；其中

R^1係苯基，其係未經取代，以鹵，C_{1-4}烷基，CF_3，OCF_3，H_3CO-，$-S(=O)(=O)C_{1-4}$烷基，$-C\equiv C$，NO_2，CN或$-NH(C=O)C_{1-4}$烷基加以單取代，以相同或不同之鹵，C_{1-6}烷基，CF_3，C_{1-4}烷氧基，H_3CO-或NO_2加以雙取代，以相同或不同之C_{1-4}烷基加以三取代，或以相同或不同之鹵加以四取代或五取代；苄基，其係未經取代，以鹵，C_{1-4}烷基或CF_3加以單取代，或以相同或不同之鹵加以雙取代；聯苯基；



其中R^{11}係H或C_{1-4}烷基；



其中R^{12}係H或鹵；吡啶基；

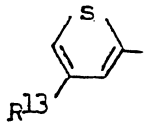
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

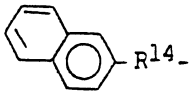
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

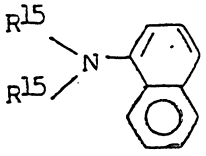
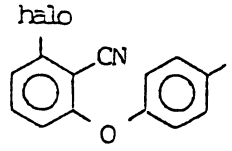
裝 訂 線

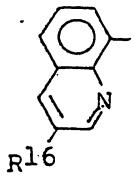
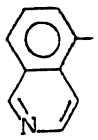
A8
B8
C8
D8

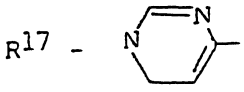
六、申請專利範圍

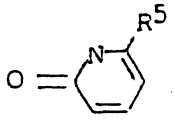


其中R^{13}係H或鹵；  其中R^{14}係H或C$_{1-4}$烷基；

 其中R^{15}係H或C$_{1-4}$烷基；  ；

 其中R^{16}係H或C$_{1-4}$烷基；  ；或

 其中R^{17}係H或C$_{1-4}$烷基；

Het係  ，其中R^{5}係H或C$_{1-4}$烷基；

X係O；

Z係－S（＝O）＝O－或－OC（＝O）－；

R^{8}係H，C$_{1-4}$烷基，苯基－C$_{1-4}$烷基－或C$_{1-4}$烷基－C（＝O）O－；

R^{a}係H或C$_{1-4}$烷基－C（＝O）O－；

R^{c}係H，C$_{1-4}$烷基或C$_{1-4}$烷基－C(＝O)O－；

R^{d}係H、C$_{1-4}$烷基或硝基苯基磺醯基；

R^{7}，R^{b}，R^{e}，R^{12}，R^{13}，R^{14}及R^{15}係H，或R^{12}和R^{13}以及其所連接之碳原子一起形成環丙撐基，

或R^{e}和R^{15}一起形成－（CH$_2$）$_p$－，而R^{12}，R^{13}及R^{14}係如上述所定義者；

m和n係各別爲0或1；及

p係1至4之整數。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

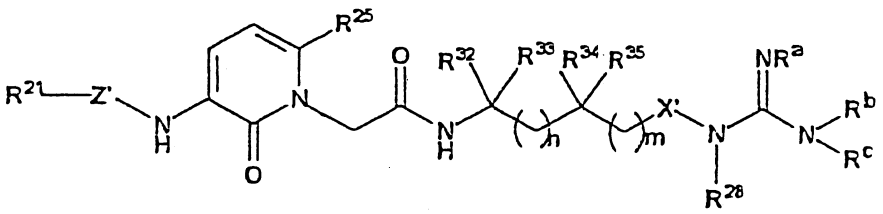
2．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z係－SO_2－。

3．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^8係氫或C_{1-4}烷基。

4．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^a，R^b及R^c皆爲氫。

5．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1係經取代或未經取代之苄基或苯基。

6．如申請專利範圍第1項之化合物，其係如式Ⅷ所示：



VIII

或其藥學上可接受之鹽；其中

R^{21}係苯基，其係未經取代，以鹵，C_{1-4}烷基，CF_3，OCF_3，H_3CO－，－S（＝O）（＝O）C_{1-4}烷基，－C＝C，NO_2，CN或－NH（C＝O）C_{1-4}烷基加以單取代，以相同或不同之鹵，C_{1-6}烷基，CF_3，C_{1-4}烷氧基，H_3CO－或NO_2加以雙取代，以相同或不同之C_{1-4}烷基加以三取代，或以相同或不同之鹵加以四取代或五取代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

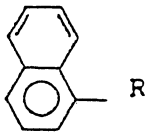
裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

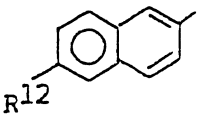
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

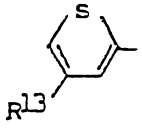
；苄基，其係未經取代，以鹵，C_{1-4}烷基或CF_3加以單取代，或以相同或不同之鹵加以雙取代；聯苯基；



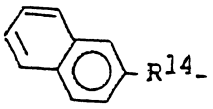
其中R^{11}係H或C_{1-4}烷基；



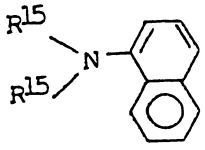
其中R^{12}係H或鹵；吡啶基；



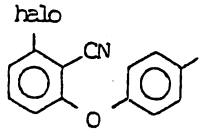
其中R^{13}係H或鹵；



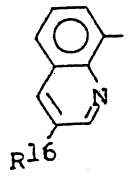
其中R^{14}係H或C_{1-4}烷基；



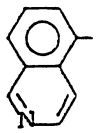
其中R^{15}係H或C_{1-4}烷基；



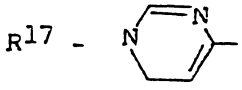
；



其中R^{16}係H或C_{1-4}烷基；



；或



其中R^{17}係H或C_{1-4}烷基；

X´係O；

Z´係－S（＝O）＝O－或－OC（＝O）－；

R^{28}係H，C_{1-4}烷基，苯基－C_{1-4}烷基－或C_{1-4}烷基－C（＝O）O－；

R^a係H或C_{1-4}烷基－C（＝O）O－；

R^c係H，C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷基－C(＝O)O－；

R^b，R^{32}，R^{33}，R^{34}及R^{35}係H，或R^{32}和R^{33}以及其所連接之碳原子一起形成環丙撐基；

R^{25}係H或C_{1-4}烷基；

m和n係各別爲0或1。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

7．如申請專利範圍第6項之化合物，其中Z´係－SO_2－。

8．如申請專利範圍第6項之化合物，其中R^{25}係C_{1-4}烷基。

9．如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^{25}係甲基。

10．如申請專利範圍第6項之化合物，其中R^{28}係氫或C_{1-4}烷基。

11．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1係苯基，苄基，1－萘基甲基，2－萘基甲基，吡啶基，喹啉基或喹啉基甲基。

12．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1係8－喹啉基，5－甲基－8－喹啉基，8－喹啉基甲基，5－甲基－8－喹啉基甲基，4－苯並－2，1，3－噻二唑，5－氯－2－苯硫基，5－氯－1，3－二甲基－4－吡唑基，吡啶基，異喹啉基，吡啶基甲基，異喹啉基甲基，四氫喹啉基或四氫喹啉基甲基。

13．如申請專利範圍第1項之化合物，其中m和n皆爲0，且R^{12}，R^{13}，R^{14}及R^{15}皆爲氫。

14．如申請專利範圍第1項之化合物，其係爲

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

3－苄基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（1－（1－胍基氧甲基）環丙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－碘苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－溴苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（4－氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－氯－6－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（4－氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2，3－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

3－（3，4－二氟苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2，5－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3，4－二氯苄基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（1－萘基甲基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（2－甲基苄磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－苯基磺醯胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（4－甲氧基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3，4－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

；

3－（3－溴苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3，4－二氯苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（4－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（4－乙基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－異丙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－乙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－丙基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－甲基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－N″－丁基胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮；

3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－{（2－N″－（3－苯基丙基）胍基氧乙基）胺基羰基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

甲基}－2－吡啶酮；

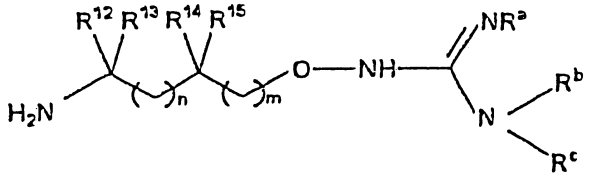
或其藥學上可接受之鹽類。

15．如申請專利範圍第1至14項中任一項之化合物，其係用於抑制血液中之凝血酶、抑制血液中之血液血小板凝集之生成、或抑制血栓之生成。

16．一種用於哺乳動物抑制蛋白質水解之藥學組成物，其係包含抑制蛋白質水解有效含量之申請專利範圍第1至14項中任一項之化合物，及藥學上可接受之載體或稀釋劑。

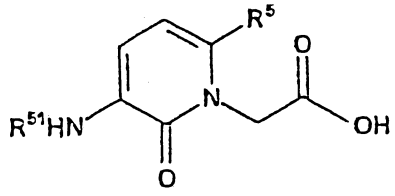
17．如申請專利範圍第16項之藥學組成物，其係包含有效含量之該化合物以抑制胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶。

18．一種製備申請專利範圍第1項之式Ⅶ化合物之方法，其係包含令式Ⅸ之化合物



Ⅸ

或其鹽，與式Ⅹ之化合物



Ⅹ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

反應，其中R^5，R^{12}，R^{13}，R^{14}，R^{15}，R^a，R^b，R^c，n及m係爲如申請專利範圍第1項所定義者，且R^{51}係氫或R^1-Z-，其中R^1和Z係爲如申請專利範圍第1項所定義者，唯其R^a，R^b及R^c不爲氫。

19.如申請專利範圍第1項之化合物，其係爲3－（3－甲基苯基磺醯基）胺基－6－甲基－1－〔（2－胍基氧乙基）胺基羰基甲基〕－2－吡啶酮或其藥學上可接受之鹽。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製