



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I455928 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：098118477

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : *C07D273/02 (2006.01)* *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/155 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01) *A61P27/00 (2006.01)*
A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/06 歐洲專利局 08290520.9

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

(72)發明人：克魯斯 克里斯多夫 KALLUS, CHRISTOPHER (DE)；布魯斯普 馬克
 BROENSTRUP, MARK (DE)；艾爾斯 安德斯 EVERS, ANDREAS (DE)；葛羅畢
 奇 安捷 GLOBISCH, ANJA (DE)；史奇德 赫曼 SCHREUDER, HERMAN
 (NL)；華格納 麥可 WAGNER, MICHAEL (DE)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

WO 97/30080A

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 0 頁

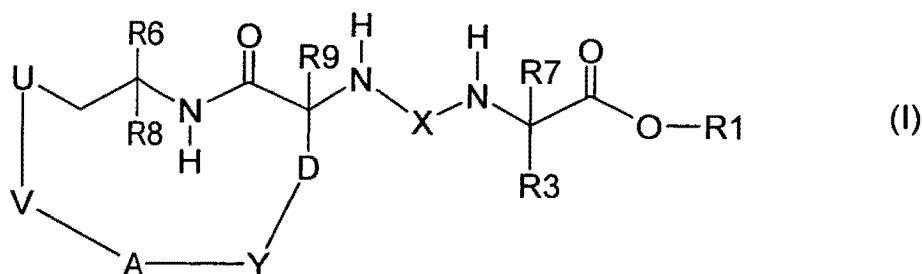
(54)名稱

作為 T A F I a 抑制劑之巨環脲衍生物及磺醯脲衍生物

MACROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND SULFAMIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
TAFIA

(57)摘要

本發明係有關一種式 I 化合物



其係可經活化之凝血酶活化之血纖維蛋白溶解作用之抑制劑。式 I 化合物適用於製造醫藥，供預防、二次預防及治療一種或多種與血栓形成、栓塞、過度凝血或纖維變性變化相關之疾病。

The invention relates to compounds of the formula I



(1)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請

※申請案號：98118477

※申請日：98.6.4

※IPC 分類：

C07D	273/02	2006.01
A61K	31/16.	2006.01
A61K	31/155	2006.01
A61P	9/00	2006.01
A61P	11/00	2006.01
A61P	27/00	2006.01
A61P	2/19.	2006.01

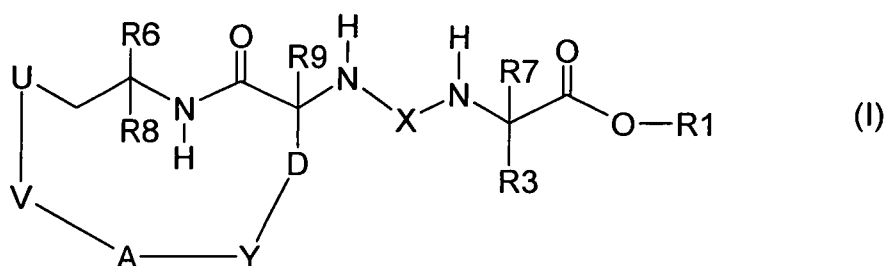
一、發明名稱：(中文/英文)

作為 TAFIa 抑制劑之巨環脲衍生物及磺醯脲衍生物

MACROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND SULFAMIDE
DERIVATIVES AS INHIBITORS OF TAFIA

二、中文發明摘要：

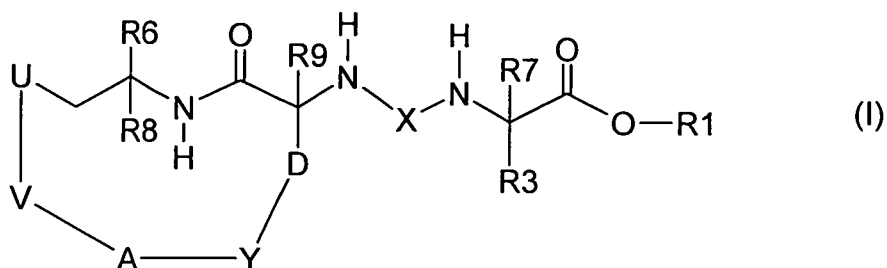
本發明係有關一種式 I 化合物



其係可經活化之凝血酶活化之血纖維蛋白溶解作用之抑制劑。式 I 化合物適用於製造醫藥，供預防、二次預防及治療一種或多種與血栓形成、栓塞、過度凝血或纖維變性變化相關之疾病。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of the formula I



which are inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis. The compounds of the formula I are suitable for manufacturing medicaments for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of one or more disorders associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

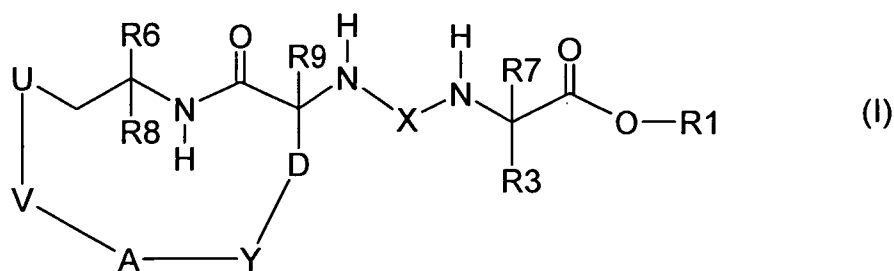
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種新穎之式 I 化合物，其可抑制酵素 TAFIa(可經活化之凝血酶活化之血纖維蛋白溶解作用抑制劑)，其製法及其作為醫藥之用途。

【先前技術】

酵素 TAFIa 係例如：由可經凝血酶活化之血纖維蛋白溶解作用抑制劑酶原(TAFI)活化凝血酶而產生。酵素 TAFI 亦稱為血漿羧基肽酶原 B、羧基肽酶原 U 或羧基肽酶原 R，且為類似羧基肽酶 B 之酶原(L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, pages 2511 – 2518)。

在形成凝血塊期間，凝血酶為連串凝血過程所產生之終產物，並誘發可溶性血漿血纖維蛋白原轉化成不可溶之血纖維蛋白基質。同時，凝血酶活化內因性血纖維蛋白溶解作用抑制劑 TAFI。因此在血栓形成期間產生活化之 TAFI(TAFIa)，並由酶原 TAFI 透過凝血酶之作用而溶解；血栓調控素(thrombomodulin)與凝血酶複合可提高此效應約 1250 倍。TAFIa 裂解血纖維蛋白羧基末端之鹼性胺基酸。失去羧基末端之離胺酸即作為血纖維蛋白溶酶原結合位置，結果抑制血纖維蛋白溶解。有效之 TAFIa 抑制劑可防止此等針對血纖維蛋白溶酶原之高親和性離胺酸結合位置流失，因此有助於血纖維蛋白溶酶進行內因性血纖維蛋白溶解作用：

TAFIa 抑制劑具有促血纖維蛋白溶解作用。

為了維持血液中之穩衡，已發展出造成血液凝結及打破凝血塊之機轉；其應維持平衡。若受到干擾之平衡偏向凝血，則大量產生血纖維蛋白，因此形成血栓之病理過程可能導致人類嚴重之病態。

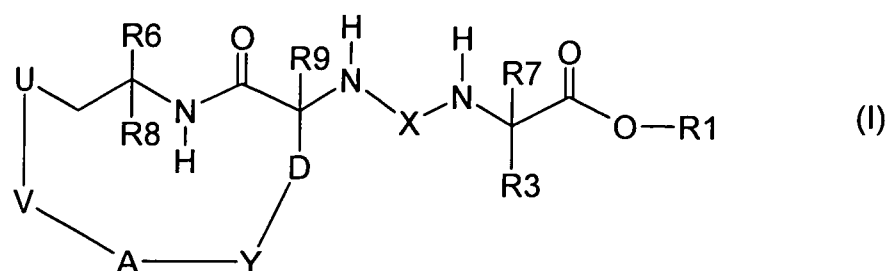
正如同過度凝血可能因血栓形成作用造成嚴重病態，抗血栓治療法則會因原本必需形成之止血栓受到干擾而致不期望之流血風險。抑制 TAFIa 會提高內因性血纖維蛋白溶解作用(不會影響凝血與血小板凝集)，亦即受到干擾之平衡將偏向血纖維蛋白溶解作用。因此可以抵抗臨床上相關之血栓形成，並提高已存在之凝血塊之溶解作用。另一方面，止血栓之形成過程並未受損，因此應該不會有出血素質(Bouma 等人之 J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, p.1566 – 1574)。

TAFIa 抑制劑過去曾說明於國際申請案 WO2005/105781。

【發明內容】

本發明之 TAFIa 抑制劑適用於預防及治療罹患與血栓形成、栓塞、過度凝血或纖維變性變化相關疾病之人類。其可用於二次預防，並適合急性與長期療法。

因此本發明係有關以式 I 化合物



與/或式 I 化合物之立體異構型與/或此等型式依任何比例形成之混合，與/或式 I 化合物之生理上可耐受之鹽類之用途，其中

X 為 -C(O)- 或 -SO₂-，

U 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH- 或 -(C₀-C₄)-伸烷基-

A 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH- -NH-C(O)-、-NR₂- 或 -(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 1)-(C₂-C₉)-伸烷基-，其中伸烷基未經取代或分別獨立經 -OH、NH₂ 或鹵素取代一次、二次或三次，

2)-(C₁-C₂)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基-(C₁-C₂)-伸烷基-，其中環烷基分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，或

3)-(C₃-C₉)-伸烯基-

D 為 -(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵，

2)-(C₃-C₁₂)-環烷基，其中環烷基分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，或

4)Het, 其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系, 其依環之大小而定, 包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子, 且其中 Het 未經取代或分別獨立經(C₁-C₃)-烷基、鹵素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃-取代一次、二次或三次,

R₁ 為 1)氫原子,

2)-(C₁-C₆)-烷基,

3)-(C₁-C₆)-烷基-OH,

4)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基,

5)-(C₁-C₁₀)-烷基-O-C(O)-O-R₂,

6)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次, 且 r 為零、1、2 或 3 之整數, 或

7)-(CH₂)_s-Het, 其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系, 其依環之大小而定, 包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子, 且其中 Het 未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次, 且 s 為零、1、2 或 3 之整數,

R₂ 為 1)-(C₁-C₆)-烷基,

2)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基未經取

代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或

3)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-O-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

3)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，且經-NH₂ 取代，及經 R15 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-NH₂ 或

6)-(C₀-C₆)-伸烷基-環狀胺，

R6 為 1)氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中伸

烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

R7 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R8 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R9 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素，且

R16 為-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素。

2)本發明進一步有關一種式 I 化合物，其中

X 為-C(O)-或-SO₂-，

U 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

A 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 1)-(C₂-C₉)-伸烷基-或
2)-(C₃-C₉)-伸烯基-

D 為-(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵，

2)-(C₃-C₁₂)-環烷基，其中環烷基分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，或

4)Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相

接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子，且

其中 Het 未經取代或分別獨立經-(C₁-C₃)-烷基、鹵素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃ 取代一次、二次或三次，

R1 為 1)氮原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，

3)-(C₁-C₆)-烷基-OH，

4)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷

5)-(C₁-C₁₀)-烷基-O-C(O)-O-R2

6)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 r 為零、1、2 或 3 之整數，

7)-(CH₂)_s-Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子，且其中 Het 未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 s 為零、1、2 或 3 之整數，

R2 為 1)-(C₁-C₆)-烷基，

2)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取

代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或
3)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，
2)-(C₁-C₄)-伸烷基-O-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，
3)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，
4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，且經-NH₂ 取代及經 R15 取代一次、二次或三次，
5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-NH₂ 或
6)-(C₀-C₆)-伸烷基-環狀胺，

R6 為 1) 氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，
3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，
4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，
5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中伸烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R₁₆ 取代一次、二次或三次，

R₇ 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R₈ 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R₉ 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R₁₅ 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素，且

R₁₆ 為-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素。

3)本發明進一步有關一種式 I 化合物，其中

X 為-C(O)-或-SO₂-，

U 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

A 為氧原子或-(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為-(C₂-C₈)-伸烷基-或-(C₃-C₆)-伸烯基-

D 為-(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵，

2)-(C₃-C₆)-環烷基，其中環烷基分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基係選自下列：苯基、萘基、蒽基或蒾基，且其中芳基未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，或

4)Het, 其中 Het 係選自下列：吡啶基、吡嗪基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并[1,3]二噁茂烷基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、二氫呋喃[2,3-b]-四氫呋喃基、二氫呋喃基、二噁茂烷基、二噁烷基、2H, 6H-1,5,2-二噻吩基、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶基、異喹啉基(苯并咪唑基)、異噻唑啉基、2-異噻唑啉基、異噻唑基、異噁唑基、異噁唑啉基、2-異噁唑基、嗎啉基、蔡啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑啉基、噁噻茂烷基、噻啉基、啡啉基、啡噻吩基、啡噁噻吩基、啡噁噻吩基、酞噻吩基、哌噻吩基、哌

啖基、蝶啖基、嘧呤基、哌喃基、吡咭基、
 吡唑啖基、吡唑啉基、吡唑基、嗒咭基、吡
 啖并喹唑基、吡啖并咪唑基、吡啖并噻唑基、
 吡啖并噻吩基、吡啖基(pyridinyl)、吡啖基
 (pyridyl)、嘧啖基、吡咯啖基、吡咯啉基、2H-
 吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異喹啉
 基、四氫喹啉基、四氫吡啖基、6H-1,2,5-噻
 嗒咭基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、
 1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、噻
 唑基、噻吩基、噻吩并咪唑基、噻吩并喹唑
 基、噻吩并吡啖基、噻吩并噻唑基、硫嗎啉
 基、噻吩基、三咭基、1,2,3-三唑基、1,2,3-
 三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-
 三唑基與咕噸基，且

其中 Het 未經取代或分別獨立經-(C₁-C₃)-烷基、鹵
 素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃ 取代一次、二次或三
 次，

R1 為 1) 氫原子或

2)-(C₁-C₄)-烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取
 代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基
 -NH₂ 或

3)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定

義，且經 -NH_2 取代及經 R15 取代一次、二次或三次，

R6 為 1) 氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，其中伸烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

R7 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R8 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R9 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、 -O-CF_3 、 -NH_2 、 -OH 、 -CF_3 或鹵素，且

R16 為 -O-CF_3 、 -OH 、 -CF_3 或 F。

4) 本發明進一步有關一種式 I 化合物，其中 X 為 -C(O)- ，

U 為氧原子，

A 為氧原子或 $-(C_0-C_4)$ -伸烷基-

V 為 1)- (C_2-C_8) -伸烷基-，其中伸烷基未經取代或分別獨立經 $-OH$ 、 F 或 Cl 取代一或二次，
2)- (C_1-C_2) -伸烷基-環丙基- (C_1-C_2) -伸烷基-，其中環丙基經 F 取代一或二次，或
3)- (C_3-C_6) -伸烯基-

D 為 $-(C_1-C_2)$ -伸烷基-

Y 為 1)共價鍵或

2)苯基，其中苯基未經取代或分別獨立經 R_{15} 取代一次、二次或三次，

R_1 為 1)氫原子或

2)- (C_1-C_4) -烷基，

R_3 為 1)- (C_2-C_6) -伸烷基- NH_2 ，

2)- (C_1-C_4) -伸烷基- SO_2 - (C_1-C_4) -伸烷基- NH_2 或

3)- (C_0-C_4) -伸烷基-吡啶基，其中吡啶基經 $-NH_2$ 取代及經 R_{15} 取代一次、二次或三次，

R_6 為 1)氫原子，

2)- (C_1-C_6) -烷基，

3)- CF_3 ，

4)- (C_0-C_4) -伸烷基-苯基或

5)- (C_0-C_4) -伸烷基- (C_3-C_6) -環烷基，

R_7 、 R_8 與 R_9 分別為氫原子，及

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-CF₃ 或鹵素。

5) 本發明進一步有關一種式 I 化合物，其中

X 為 -C(O)-，

U 為氧原子，

A 為氧原子或 -(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 -(C₂-C₈)-伸烷基-或 -(C₃-C₆)-伸烯基-

D 為 -(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1) 共價鍵或

2) 苯基，其中苯基未經取代或分別獨立經 R15

取代一次、二次或三次，

R1 為 1) 氫原子或

2) -(C₁-C₄)-烷基，

R3 為 1) -(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，

2) -(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基
-NH₂ 或

3) -(C₀-C₄)-伸烷基-吡啶基，其中吡啶基經
-NH₂ 取代或經 R15 取代一次、二次或三次，

R6 為 1) 氫原子，

2) -(C₁-C₆)-烷基，

3) -CF₃，

4) -(C₀-C₄)-伸烷基-苯基或

5) -(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基、

R7、R8 與 R9 分別為氫原子，與

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-CF₃ 或鹵素。

術語"(C₁-C₆)-烷基"意指烴基團，其碳鏈為直鏈或分支，且包含 1 至 6 個碳原子，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、2,3-二甲基丁烷或新己基。

術語"-(C₀-C₄)-伸烷基-"意指烴基團，其碳鏈為直鏈或分支，且包含 1 至 4 個碳原子，例如：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸異丁基、伸第三丁基。"-C₀-伸烷基"為共價鍵。

術語"-(C₃-C₉)-伸烷基-"意指烴基團，其碳鏈為直鏈或分支，且包含 3 至 9 個碳原子，例如：伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸戊基、伸異戊基、伸新戊基、伸己基、2,3-二甲基伸丁基、伸新己基、伸庚基、伸辛基或伸壬基。

術語"-(C₃-C₉)-伸烯基"意指烴基團，其碳鏈為直鏈或分支，且包含 3 至 9 個碳原子，且依鏈長而定，具有 1、2 或 3 個雙鍵，例如：伸乙烯基、伸丙烯基、伸異丙烯基、伸異丁烯基或伸丁烯基；雙鍵上之取代基原則上若可能時，可呈 E 或 Z 位置。

術語"(C₃-C₁₂)-環烷基"意指如：衍生自 3-至 12-員單環、雙環或三環或橋環化合物之基團，如：單環之環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷或環辛烷，衍生自雙環之雙環[4.2.0]辛烷、八氫茚、十氫萘、十氫萸、十氫苯并環庚烯或十二氫庚搭

烯，或衍生自三環，如：金剛烷，或衍生自橋環，如：螺[2.5]辛烷、螺[3.4]辛烷、螺[3.5]壬烷、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷或八氫-4,7-甲烷茚。

術語"-(C₆-C₁₄)-芳基"意指環中具有 6 至 14 個碳原子之芳香系碳基團。-(C₆-C₁₄)-芳基之實例為苯基、萘基，例如：1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基或蒾基。以萘基及尤指苯基為較佳芳基。

術語"4-至 15-員雜環系"或"Het"意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子。此等環系實例為下列基團：吡啶基、吡嗪基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑啉基、苯并咪唑基、苯并[1,3]二噁茂烷基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎寧環基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、二氫呋喃[2,3-b]-四氫呋喃基、二氫呋喃基、二噁茂烷基、二噁烷基、2H, 6H-1,5,2-二噻吩基、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶

基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶啉基、異吡啶基、異喹啉基(苯并咪啶基)、異噻唑啉基、2-異噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑基、異噻唑啉基、2-異噻唑啉基、嗎啉基、茶啉基、八氫異喹啉基、噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻噻茂烷基、噻啉基、啡啉基、啡繞啉基、啡吡基、啡噻吡基、啡噻噻吡基、啡噻吡基、酞吡基、哌吡基、哌啉基、蝶啉基、噻吩基、哌喃基、吡吡基、吡啶啉基、吡啶啉基、吡啶基、噻吡基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、噻啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫吡啶基、6H-1,2,5-噻噻吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噻基、噻唑基、噻吩基、噻吩并咪啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻唑基、硫嗎啉基、噻吩基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與咕噁基。

較佳 Het 環為下列基團：異噻唑基、苯并[1,3]二噻茂烷、噻吩基、咪啶與噻唑。

術語"鹵素"意指氟、氯、溴或碘，較佳為氟、

氯或溴，尤指氯或溴。

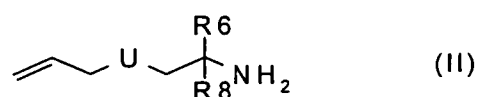
術語"-SO₂-"意指磺醯基。

術語"-C(O)-"意指羰基。

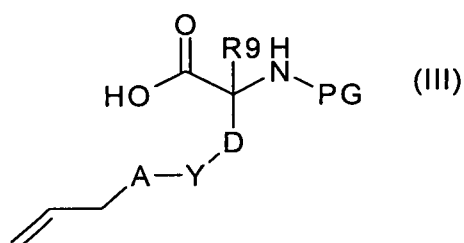
術語"環狀胺"意指如，例如：氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、吡嗪基、嗎啉基或硫嗎啉基之環狀胺之環系。

本發明進一步有關一種製備式 I 化合物之方法，其包括

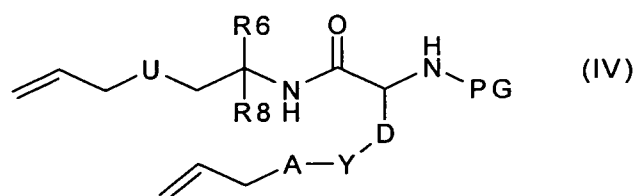
a) 由式(II)化合物



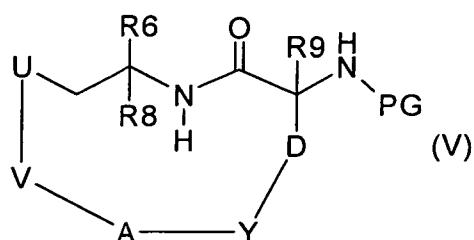
其中 U、R⁶ 與 R⁸ 如式(I)化合物中之定義，與式(III)胺基酸反應



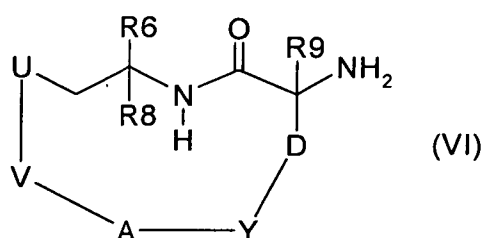
其中 R⁹、A、Y 與 D 如式(I)化合物中之定義，產生式(IV)化合物



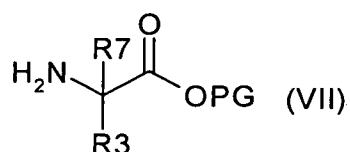
其在環封合複分解作用條件下轉化，隨後進行氫化，產生式(V)化合物



其中 V 為 $-(C_2-C_9)$ -伸烷基-或 $-(C_3-C_9)$ -伸烯基-，
然後脫除保護基 PG，得到式(VI)化合物，

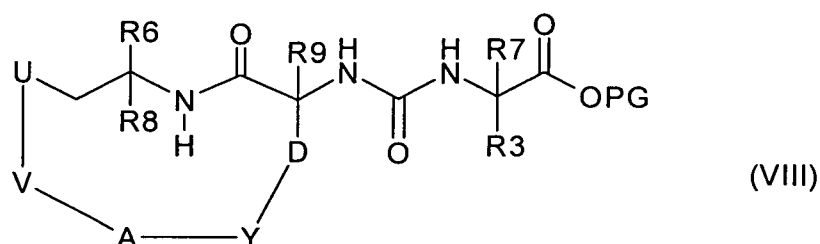


並與式(VII)化合物



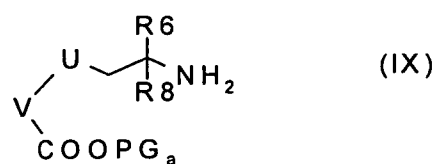
其中 R3 與 R7 如式(I)化合物中之定義，PG 為合適
之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基
保護基保護，

使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化
合物

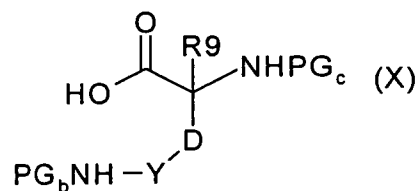


隨後脫除保護基 PG 及適當時出現在 R3 中氮上之
保護基，產生式(I)化合物，或

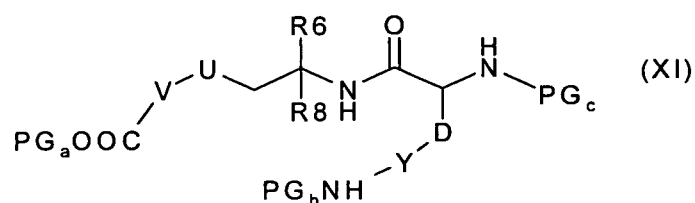
b) 由式(IX)化合物



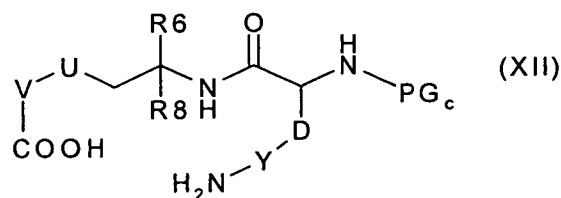
其中 U、V、R6 與 R8 如式(I)化合物中之定義，與 PG_a 為合適之羧基保護基，與式(X) 胺基酸反應



其中 R9、Y 與 D 如式 I 化合物中之定義，PG_b 與 PG_c 為合適之胺基保護基，產生式(XI)化合物



其在脫除保護基 PG_a 與 PG_b 後，轉化成式(XII)化合物



其利用醯胺偶合法，轉化成式(V)化合物，

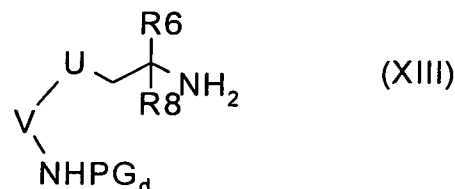
其中 A 如式 I 化合物中之定義，隨後脫除保護基，得到式(VI)化合物，

再與式(VII)化合物，

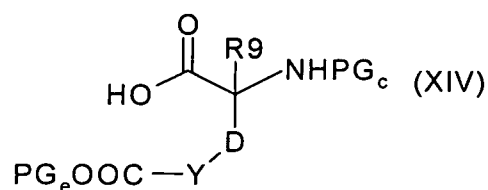
其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基

保護，使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫除保護基 PG 及適當時出現在 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

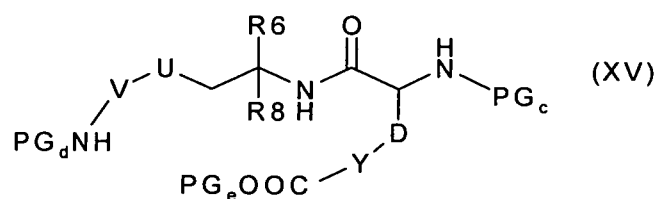
c) 由式(XIII)化合物



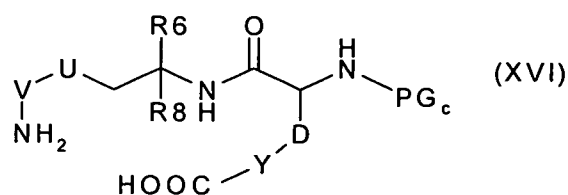
其中 U、V、R6 與 R8 如式 I 化合物中之定義，PG_d 為合適之胺基保護基，與式(XIV)胺基酸反應



其中 R9、Y 與 D 如式 I 化合物中之定義，PG_c 為合適之胺基保護基與 PG_e 為合適之羧基保護基，產生式(XV)化合物



其在脫除保護基 PG_d 與 PG_e 後，轉化成式(XVI)化合物



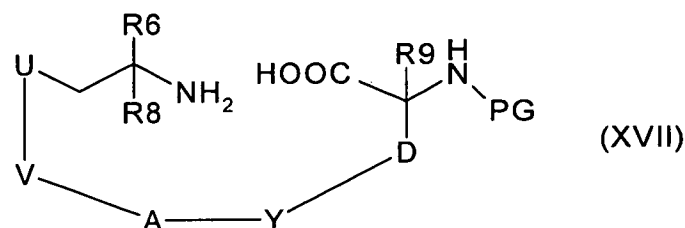
其反應產生式(V)化合物，

其中 A 如式 I 化合物中之定義，隨後脫除保護基，
得到式(VI)化合物，

再與式(VII)化合物，

其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫除保護基 PG 及適當時出現在 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

d) 由式 XVII 化合物



其中 U、V、A、Y、D、R₆、R₈ 與 R₉ 如式 I 化合物中之定義，

與式(V)化合物反應，

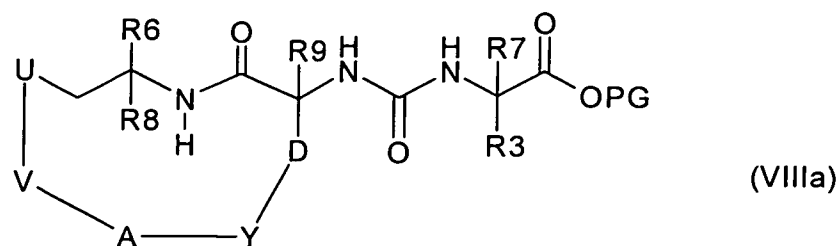
隨後脫除保護基，得到式(VI)化合物，

並與式(VII)化合物，

其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，

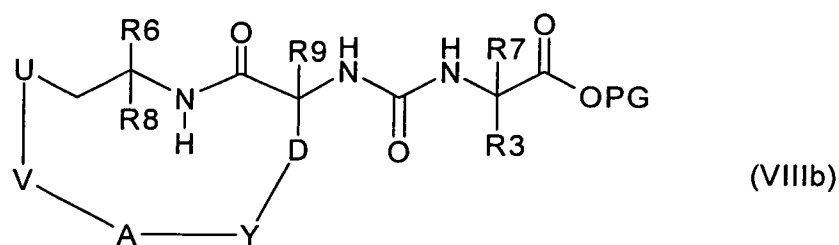
使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫除保護基 PG 及若適當時，脫除 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

e)轉化式(VIIIa)化合物



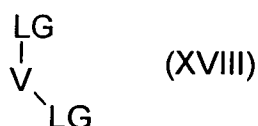
其中 V 為 $-(C_3-C_9)$ -伸烯基-

形成式(VIIIb)化合物

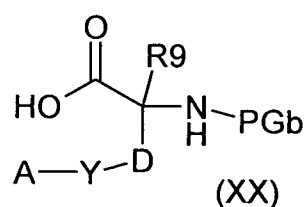
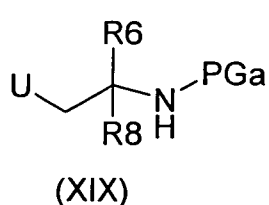


其中 V 為 $-(C_3-C_9)$ -伸烷基-，其中伸烷基分別獨立經 $-OH$ 、 NH_2 或鹵素取代一次、二次或三次，或為 $-(C_1-C_2)$ -伸烷基- $-(C_3-C_6)$ -環烷基- $-(C_1-C_2)$ -伸烷基-，其中環烷基分別獨立經 R_{15} 取代一次、二次或三次，隨後類似製法 a)轉化式(VIIIb)化合物形成式(I)化合物，或

f)由式(XVIII)化合物

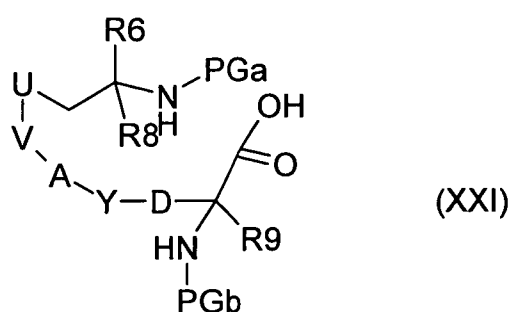


其中 V 如式(I)化合物之定義，依序與式(XIX)與(XX)化合物



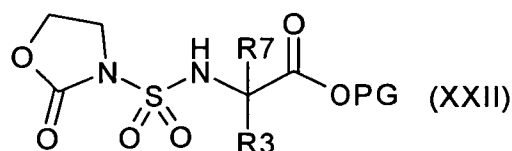
使用鹼，於極性之非質子性溶劑中反應，所得之式

(XXI)化合物

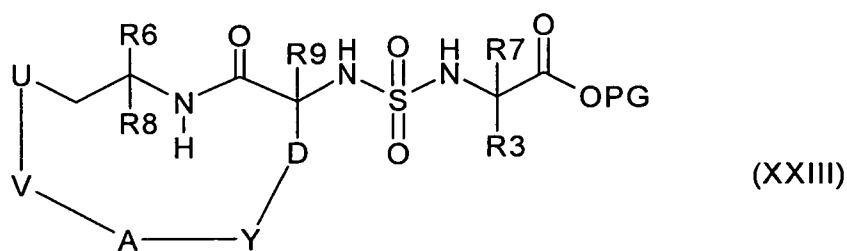


經脫除保護基 PGa，隨後形成肽鏈結，轉化成式(V)化合物，後者再依製法 a)反應，產生式(I)化合物，其中 R6、R8、R9 與 A、D、U、V 與 Y 如式(I)之定義，PG 為合適保護基，LG 為脫離基，如：氯、溴、碘或磺酸酯，或

g)由式 VI 化合物與式(XXII)化合物反應



其中 R3 與 R7 如式 I 化合物中之定義，PG 為合適之保護基，產生式(XXIII)化合物



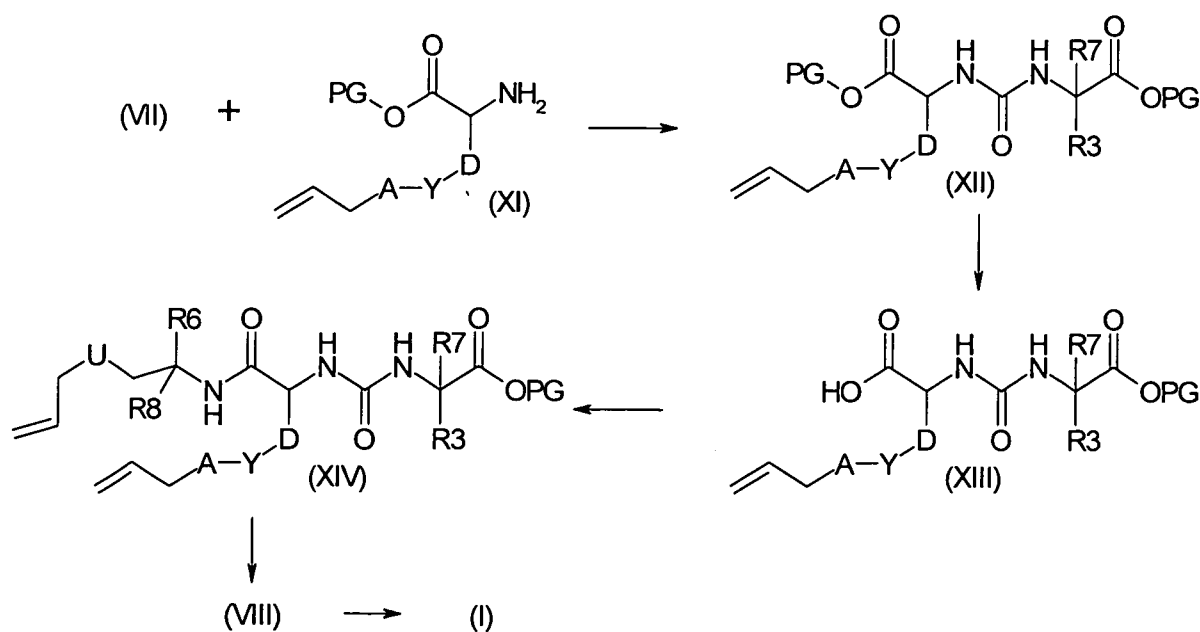
然後轉化成式(I)化合物，或

h)分離製法 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)製備之式(I)化合物，或因其化學結構產生對映異構型之合適式(I)前體，其係經由與純對映異構性之酸

或鹼形成鹽、於對掌性固相上進行層析或利用對掌性純對映異構性化合物(如：胺基酸)衍化，分離依此方式得到之非對映異構物，並脫除對掌性輔基，產生純對映異構物，或

i)單離出製法 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)製備之游離型式(I)化合物，或若含有酸或鹼基團時，轉化成生理上可耐受之鹽。

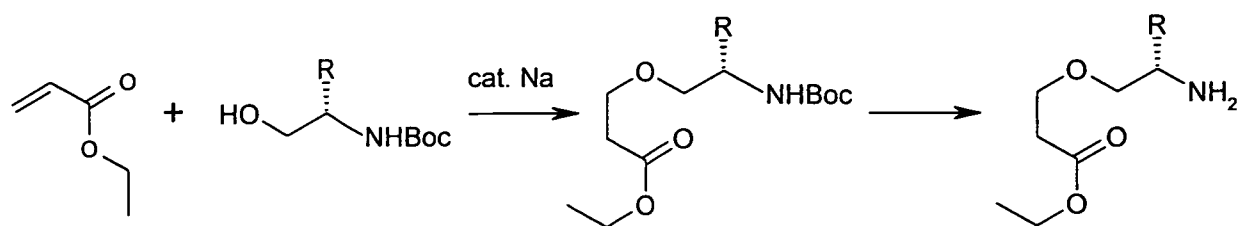
製法 a)至 f)說明之製法選項之製程步驟順序可以變化，並不限於依此方式說明之製程；因此例如：可先形成脲或磺醯胺鏈結，產生 XII 型化合物(本文中稱為脲型)，隨後脫除保護基，與 II 型化合物反應，產生 XIV 型化合物，然後類似 VIII，等等產生本發明式 I 化合物。



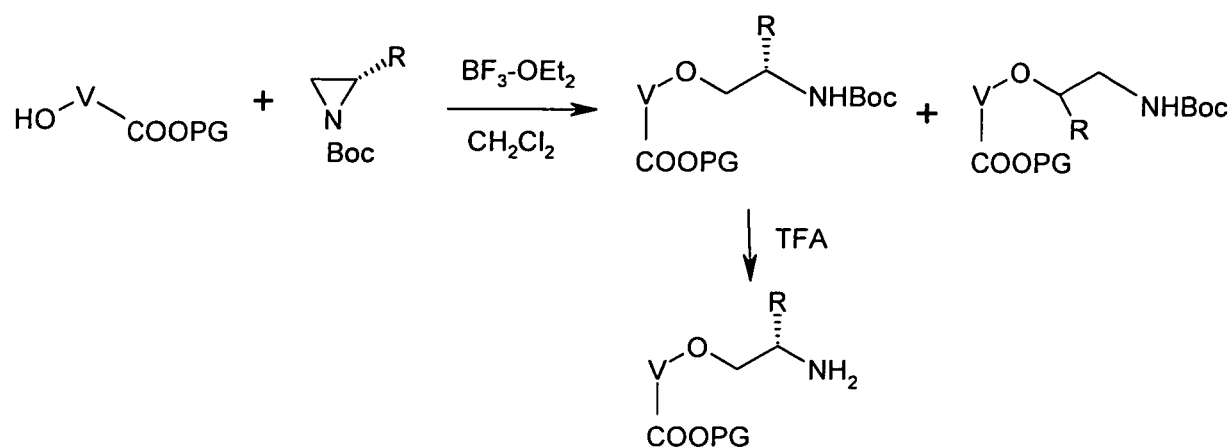
II 型化合物製法為例如：由自商品取得之胺基

醇使用烯丙基化劑，如：烯丙基鹵化物或烯丙基磺酸酯，於極性非質子性溶劑如：四氫呋喃(THF)或二甲基甲醯胺(DMF)中，使用強鹼如：氫化鈉、六甲基二矽胺烷化鋰或鹼金屬碳酸鹽，依 Organic Preparations and Procedures International, 34(5) 511-514 中之說明直接烯丙基化。或者，可先保護胺基，例如：依 Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 : Organic and Bio-Organic Chemistry, (14), 2139-2145 ; 1997 所述形成希夫氏鹼(Schiff's bases)。保護基之脫除法可在酸性介質(以稀鹽酸較佳)中，於水可溶性有機溶劑(如：THF或甲醇或數種此等溶劑之混合物)中進行。III 型化合物可自商品取得或可由自商品取得之如上述胺基酸衍生物，於原子上，較佳於側鏈之雜原子上進行烯丙基化。VII 型化合物可自商品取得或可依保護基化學之標準製法製得(參見下文)。

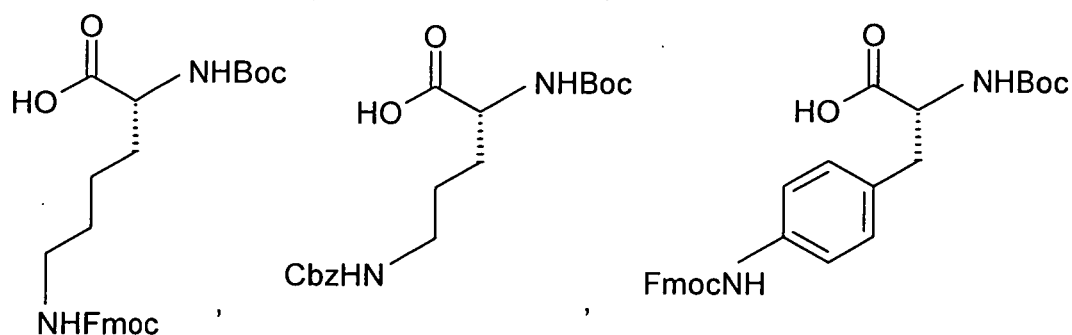
IX 型化合物可依標準有機化學製法製備，如：由經取代之 β -胺基醇與 α, β -不飽和酯化合物，於觸媒量鈉存在下進行之米契爾加成法(Michael addition)(J. Org. Chem. Vol. 69, No. 5, 2004, 1716-1719)



或由經適當取代之醇與受保護之氮雜環丙烷進行
路易士酸(Lewis acid)催化之加成法

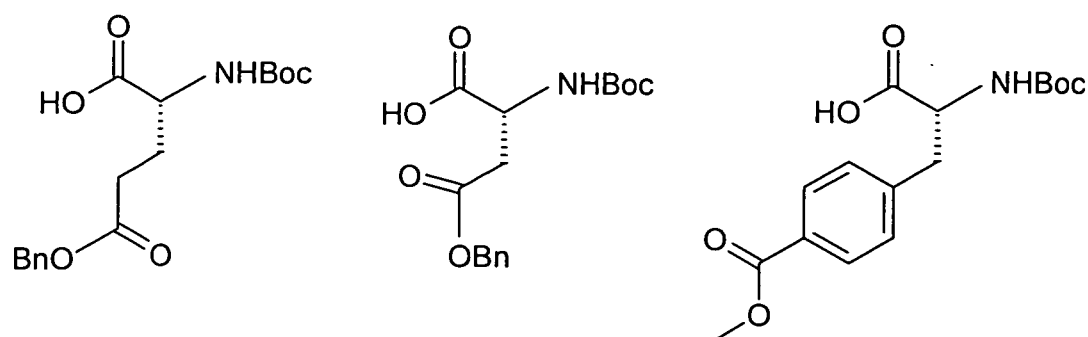


X 型化合物通常可自商品取得，如



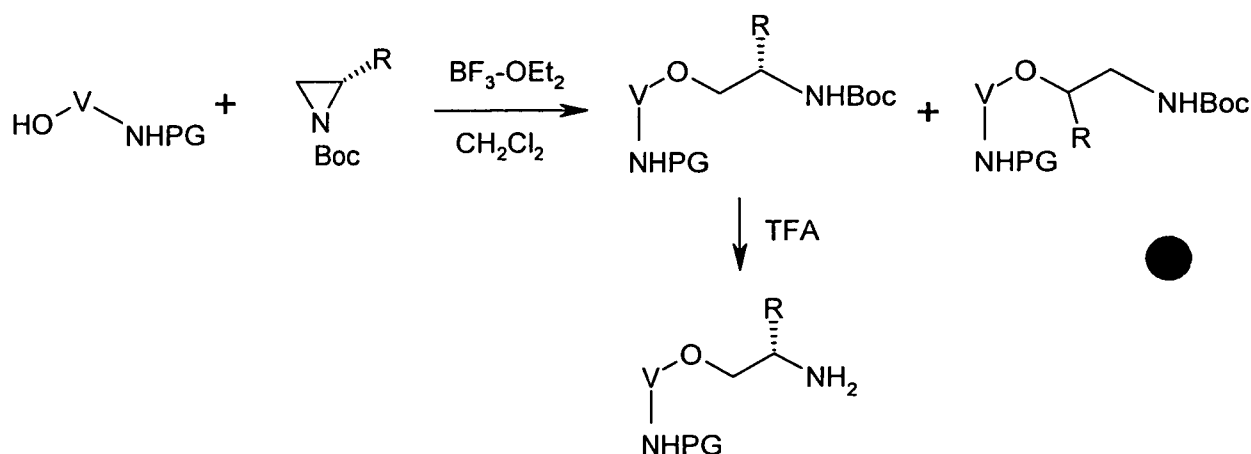
或可依標準轉形法製備。

同樣地，XIV 型化合物可自商品取得，如：



或可依標準轉形法製備。

XIII 型化合物可如上述，由適當胺基醇與受保護之經取代之氮雜環丙烷進行路易士酸催化之加成法製得



其說明於 Tetrahedron Letters, Vol. 34, No. 41, 1993, 6513-6516。

XVIII 型 2-側氧基嘧啶-3-磺醯胺之製法及隨後轉化成磺醯胺係說明於例如：Organic Preparation Research & Development(2006), 10(4), 770-775，且可在本文中用於已知之胺基酸衍生物。

肽偶合法說明於例如：Bodanszky 文獻(M. Bodanszky之”Principles of Peptide Synthesis”，第2版，柏林Springer出版社，1993)。許多種已知活化羧酸之方法可述及例如：碳化二亞胺法(J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1067)與活性酯法，如，例

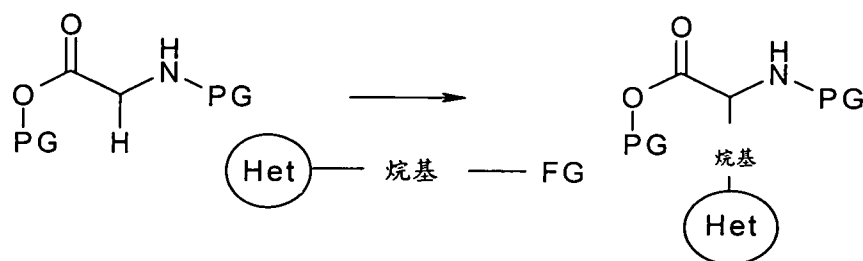
如：使用磷鹽(Tetrahedron Lett., 1975, 14 ; Int, J. Peptide Protein Res. 1988, 31, 231)或脲鎂鹽(Tetrahedron Lett., 1978, 1269, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 201)。保護基、其引進法、脫除法與穩定性說明於例如：Greene文獻(T. W. Greene, P.G.M. Wuts之”Protective Groups in Organic Synthesis”，第3版，紐約Wiley出版社，1999)。較佳保護基為例如：胺基保護基，如：第三丁氧羰基、苄基氧羰基、苯甲基氧羰基、亞苯甲基或二苯基亞甲基保護基；較佳羧基保護基為烷基酯，如：甲酯、乙酯、苯甲酯或矽烷基酯，如：三甲基矽烷基酯。脲類之製法詳細說明於例如：G. Sartori ; R. Maggi之”Acyclic and cyclic ureas” Science of Synthesis(2005), 18, 665-758。此例中兩種胺基成份係於極性或非極性非質子性溶劑如：DM、二氯甲烷、乙腈中，若適當時，可添加鹼，如：鹼金屬碳酸鹽或有機氮鹼，較佳為三乙基胺或二異丙基乙基胺，且若適當時，添加鹽化觸媒，如：二甲基胺基吡啶，與碳醯氯、三光氣、二光氣或碳醯氯同等物，如：1,1'-羰基二咪唑或碳酸二琥珀基酯或氯甲酸酯反應，形成活化之脲前體。脲鏈結之形成法亦可使用改兩種偶合對象中之一之適當異氰酸酯進行。環封合複分解反應(烯烴複分解反應)意指兩個烯基

之間利用葛氏(Grubbs)、何氏-葛氏(Hoyveda-Grubbs)或史洛克(Schrock)之金屬碳烯觸媒之作用，於溶劑(如，例如：二氯甲烷、苯、戊烷或THF)中脫除乙烯，較佳在25至50°C之溫度間形成環封合碳-碳鏈結，其說明於例如：Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2039-2041；Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18-29；Handbook of Metathesis, Grubbs, R. H.編輯，德國 Weinheim 市 Wiley-VCH 出版社，2003；Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1900-1923；Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 4490-4527。氫化反應意指已知之氫轉移至不飽和碳-碳鍵上之反應，其係在合適溶劑，如：低碳數醇類、醚類與酯類中，透過氫氛圍之作用，使用過渡金屬作為觸媒進行。此等反應及其他碳多重鍵結之修飾反應，如：氫硼酸化反應、氧氫硫化反應與過氧化反應已詳細說明於例如：Organikum, Wiley-VCH, 第22版，p.288以後。雙鍵之二羥基化反應可例如：採用蕭普雷斯(Sharpless)二羥基化反應，使用鐵觸媒、化學計量之氧化劑(如： $K_3Fe(CN)_6$)，於緩衝劑中，若適當時可添加對掌性配位體或預製混合物(如：AD—Mix)，於合適溶劑中，轉化碳多重鍵形成1,2-二醇。環丙烷化反應可採用碳烯源，於惰性溶劑(如：醚類)中，於碳多重鍵上進行，例如：依Simmons-Smith(二鹵甲烷與鋅

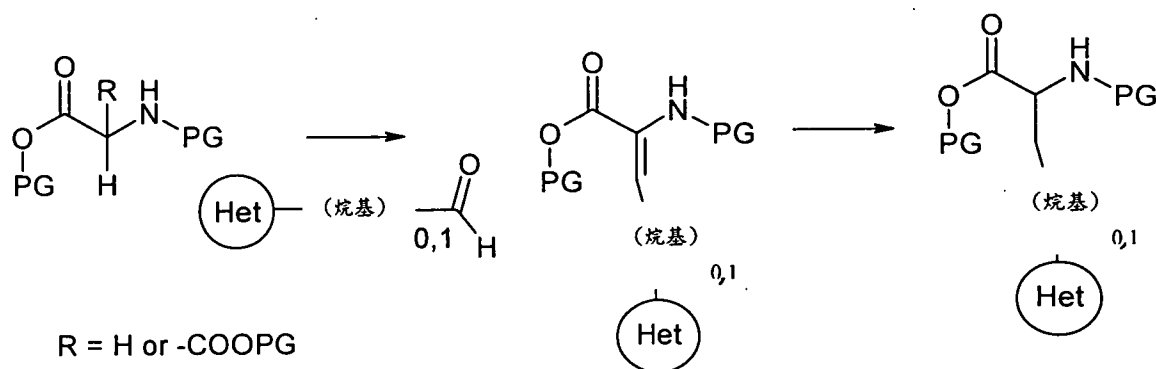
/銅偶合物)或Furukawa(二鹵甲烷與二乙基鋅)之方法，其說明於例如：J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5323-5324；二氟環丙烷化反應可依J. Fluorine Chem. 2004, 125, 459之說明進行，例如：與氟磺醯基二氟乙酸三甲基矽烷基酯與觸媒量氟化物，在不使用稀釋劑下或於惰性高沸點溶劑中進行。

在側鏈上具有磺基之胺基酸衍生物製法可為例如：於惰性溶劑中，使用氧化劑，如，例如：過氧單硫酸鉀試劑(oxone)或間氯過苯甲酸氧化相應之半胱胺酸衍生物或其他含硫側鏈。

側鏈具有Het-亞烷基之胺基酸衍生物可自商品取得或可依下列反應圖所示之烷化法，於上述烯丙基化反應說明之條件下製得。



其中 FG 為合適之脫離基，如：鹵素或磺酸酯，PG 為合適之保護基。此等胺基酸之對映異構物可經例如：對掌性層析法製得。或者，該衍生物製法可由雜環醛與胺基酸或胺基丙二酸衍生物縮合，若適當時，添加礦物酸或有機酸觸媒或乾燥劑，如：原甲酸酯或無機硫酸鹽，隨後氫化，若適當時，使用對掌性氫化觸媒。



其中 PG 為合適之保護基。

依此等製法製備之式 I 化合物，或因其化學結構產生對映異構型之合適式(I)前體之分離法可經由與純對映異構性之酸或鹼形成鹽、於對掌性固相上進行層析或利用對掌性純對映異構性化合物(如：胺基酸)衍化，分離依此方式得到之非對映異構物，並脫除對掌性輔基，產生純對映異構物(製法 b)，或依反應圖 1 或 3 製備之式 I 化合物可呈游離型單離或若含有酸或鹼基團時，可轉化成生理上可耐受之鹽(製法 d)。

製法步驟 h)中，當式 I 化合物呈非對映異構物或對映異構物之混合物或於選用之合成法中得到其混合物時，可於視需要呈對掌性之擔體材料上進行層析法分離成純立體異構物，或若式 I 消旋化合物可形成鹽時，則使用光學活性鹼或酸作為輔劑，形成非對映異構性鹽後，進行分段結晶法。對映異構物之薄層或管柱層析分離法之合適對掌性固相實例為：經修飾之矽膠擔體(稱為柏克相(Pirkle

phase))與高分子量碳水化合物，如：三乙醯基纖維素。用於分析時，亦可在依習此相關技藝之人士已知之適當衍化法之後，於對掌性固相上進行氣相層析法。分離消旋性羧酸之對映異構物時，使用一般自商品取得之鹼如：(-)-菸鹼、(+)-與(-)-苯基乙基胺、奎寧鹼、L-離胺酸或 L-與 D-精胺酸形成不同溶解度之非對映異構性鹽，溶解度較低之成份呈固體單離出，溶解度較高之非對映異構物則自母液中沉積，因此即可依此方式自非對映異構性鹽中得到純對映異構物。原則上可依相同方式，由包含鹼性基團(如：胺基)之消旋性式 I 化合物使用光學活性酸，如：(+)-樟腦-10-磺酸、D-與 L-酒石酸、D-與 L-乳酸與(+)-與(-)-扁桃酸轉化成純對映異構物。亦可使包含醇或胺官能基之對掌性化合物使用適當活化或可視需要 N-受保護之純對映異構性胺基酸，轉化成相應酯或醯胺，或反之，由對掌性羧酸使用羧基受保護之純對映異構性胺基酸轉化成醯胺，或使用純對映異構性羧基羧酸如：乳酸轉化成相應對掌性酯。可再利用引進純對映異構型中之胺基酸或醇殘基之對掌性來分離異構物，其係由現有之非對映異構物進行結晶或於合適固相上層析分離後，再採用合適方法脫離所含之對掌性分子部份。

此外，有些本發明化合物可能使用純非對映異

構性或對映異構性起始物製備主結構。因此若適當時，亦可採用其他或簡化之製程來純化終產物。此等起始物已先採用文獻中已知方法製備純對映異構型或非對映異構型。特定言之，此表示可在基本結構之合成法中採用對映異構性選擇性製法，或可在合成法之早期階段而不在終產物階段分離對映異構物。此等分離法之簡化法同樣可分兩個或更多個階段完成。

式 I 化合物之酸性或鹼性產物可呈其鹽型或游離型。較佳為醫藥上可接受之鹽類，例如：鹼金屬或鹼土金屬鹽類，如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、半硫酸鹽、所有可能之磷酸鹽，及胺基酸、天然鹼或羧酸之鹽類。

生理上可耐受之鹽類係於製法之步驟 h) 中，依本身已知方式，由可形成鹽之式 I 化合物(包括其立體異構型)製備。式 I 化合物可與鹼性試劑，如：氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、醇鹽與氨，或與有機鹼類，例如：三甲基胺或三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、三甲醇胺基甲烷或鹼性胺基酸，例如：離胺酸、鳥胺酸或精胺酸形成安定之鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽或若適當時經取代之銨鹽。當式 I 化合物具有鹼性基團時，亦可使用強酸製備安定之酸加成鹽。因此適用之酸類為無機酸與有機酸，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、半硫酸、磷酸、甲

磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、4-溴苯磺酸、環己基醯胺基磺酸、三氟甲基磺酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、甘油磷酸、乳酸、蘋果酸、己二酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、葡糖酸、葡糖醛酸、棕櫚酸或三氟乙酸。

本發明亦有關一種醫藥，其特徵為包含作為活性成份之至少一種式I化合物與/或式I化合物之生理上可耐受之鹽與/或可視需要之式I化合物之立體異構型，及醫藥上合適且生理上可耐受之載劑、添加物與/或其他活性成份與賦形劑。

基於本發明化合物之醫藥性質，其適用於預防、二次預防與治療所有可藉由抑制 TAFIa 而治療之病變。因此，TAFIa 抑制劑適合人類之預防及治療用途。其同時適合用於急性治療與長期療法。TAFIa 抑制劑可用於罹患與血栓形成、栓塞、過度凝血或纖維變性變化相關之健康受損或病變之患者。

其包括心肌梗塞、狹心症與所有其他型式之急性冠心病症候群、中風、周邊血管病變、深部靜脈血栓形成作用、肺栓塞、因心律不整造成之栓塞或血栓病症、心血管疾病如：繼血管再造、血管造型術與類似過程，如：植入人工支架及繞道手術後之再狹窄。TAFIa 抑制劑亦可用於所有會使血液與外來物表面接觸之過程，如，例如：用於血液透析患

者及植入導管之患者。TAFIa抑制劑可用於降低手術過程後(如：膝蓋與臀部關節手術)血栓形成之風險。

TAFIa 抑制劑適合治療罹患多發性血管內凝血、敗血症及其他血管內病症之患者。TAFIa 抑制劑亦適合預防及治療罹患動脈粥樣硬化、糖尿病與代謝症候群及其後遺症之患者。穩衡系統(例如：血纖維蛋白沉積)已涉及造成腫瘤生長及腫瘤轉移、發炎及退化性關節疾病(如：類風濕關節炎)之機轉。TAFIa 抑制劑適合減緩或防止此等過程。

其他可使用 TAFIa 抑制劑之適應症為肺部之纖維變性變化，如：慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)，及眼睛之纖維變性變化，如：手術後之血纖維蛋白沉積。TAFIa 抑制劑亦適合預防與/或治療結疤。

本發明醫藥可經口、吸入、經直腸或穿皮式投藥，或經皮下、關節內、腹膜內或靜脈內注射。以經口投藥較佳。可使用TAFIa抑制劑塗覆會與體內血液接觸之人工支架及其他表面。

本發明亦有關一種製造醫藥之方法，其包括由式 I 化合物與醫藥上合適且生理上可耐受之載劑，及若適當時，再與其他合適活性成份、添加物或賦形劑形成合適之投藥型式。

合適之固體或醫藥調配物為例如：粒劑、粉劑、

包衣錠劑、錠劑、(微)膠囊、栓劑、糖漿、溶液、懸浮液、乳液、滴劑或注射液，及延緩活性成份釋出之製劑，其係採用習知之輔劑如：載劑、崩解劑、結合劑、包衣劑、膨脹劑、助流劑或潤滑劑、調味劑、甜味劑與溶解劑製備。常用賦形劑可述及碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、甘露糖醇與其他糖類、滑石、奶蛋白質、明膠、澱粉、纖維素與其衍生物、動物油與植物油類如：魚肝油、葵花油、花生油或芝麻油、聚乙二醇，及溶劑如，例如：無菌水與單-或多元醇類，如：甘油。

醫藥製劑最好製成劑量單位投藥，各單位包含特定劑量之本發明式 I 化合物作為活性成份。若為固體劑量單位如：錠劑、膠囊、包衣錠劑或栓劑時，此劑量至高可達約 1000 毫克，但較佳為約 50 至 300 毫克，且若為安瓶裝注射液時，至高可達約 300 毫克，但較佳為約 10 至 100 毫克。

用於治療體重約 70 公斤之成人患者時，依據式 I 化合物之活性，指示之每日劑量為約 2 毫克至 1000 毫克活性成份，較佳為約 50 毫克至 500 毫克。然而，有時候亦可能適當採用較高或較低之每日劑量。該每日劑量可呈單一劑量單位型式單次投與，或投與數個較小劑量單位，或在特定間隔時間下，將劑量分成多次投與。

TAFIa 抑制劑可作為單方療法與組合療法，或與

所有抗血栓劑(抗凝血劑與血小板凝結抑制劑)、溶血栓劑(每一種血纖維蛋白溶酶原活化劑)、具有促血纖維蛋白溶解活性之其他物質、抗高血壓劑、血糖調節劑、降血脂劑與抗心律不整劑。

【實施方式】

實例

終產物通常係由質譜分析法(FAB-、ESI-MS)與¹H NMR 決定；其中分別指出主峰或兩個主峰。溫度以攝氏表示，RT 意指室溫(21°C 至 24°C)。TFA 意指三氟乙酸，THF 意指四氫呋喃，DMF 意指二甲基甲醯胺，HATU 意指 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽，HOAt 意指 1-羥基-7-氮雜苯并三唑。所採用之縮寫已經解釋或相當於一般用法。

除非本文中另有說明，否則 LC/MS 分析法係於下列條件下進行：

方法 A：= 方法管柱：YMC Jsphere H80 20x2 mm，填裝材料 4 μm，移動相：CH₃CN：H₂O + 0.05% 三氟乙酸(TFA)，梯度：4：96(0 分鐘)至 95：5(2.0 分鐘)至 95：5(2.4 分鐘)至 4：96(2.45 分鐘) 流速：1.0 ml/min.，溫度：30°C。

方法 B：管柱：Phenomenex LunaC₁₈ 10 x 2.0 mm，填裝材料 3 μm，移動相：CH₃CN：H₂O + 0.05% TFA，梯度：7：93(0 分鐘)至 95：5(1.2

分鐘)至 95 : 5(1.4 分鐘)至 7 : 93(1.45 分鐘)，流速：1.1 ml/min，溫度：30°C。

方法C：管柱：Waters XBridgeC₁₈，4.6*50 mm，2.5 μm，梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 95 : 5(0分鐘)至95 : 5(0.3分鐘)至5 : 95(3.5分鐘)至5 : 95(4分鐘)，流速：1.3 ml/min，溫度：40°C。

方法D：管柱：Waters XBridge C₁₈ 4.6*50 mm；2.5 μm 梯度：H₂O + 0.1% 甲酸：CH₃CN + 0.08% 甲酸 97 : 3(0分鐘)至40 : 60(3.5分鐘)至2 : 98(4分鐘)至2 : 98(5分鐘)至97 : 3(5.2分鐘)至97 : 3(6.5分鐘)，流速：1.4 ml/min，溫度：RT。

方法E：管柱：YMC Jsphere 33*2 mm，4 μm，H80，梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 98 : 2(1分鐘)至5 : 95(5.0分鐘)至5 : 95(6.25分鐘)，流速：1 ml/min，溫度：RT。

方法F：管柱：Waters XBridgeC₁₈，4.6*50 mm，2.5 μm，梯度：H₂O + 0.1% 甲酸：CH₃CN + 0.1% 甲酸 97 : 3(0分鐘)至40 : 60(3.5分鐘)至2 : 98(4分鐘)至2 : 98(5分鐘)至97 : 3(5.2分鐘)至97 : 3(6.5分鐘)，溫度：RT。

方法G：管柱：Waters XBridgeC₁₈，4.6*50 mm，2.5 μm；梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 95 : 5(0分鐘)至95 : 5(0.2分鐘)至5 : 95(2.4分鐘)至5 : 95(3.5分鐘)至95 : 5(3.6分鐘)至95 : 5(4.5

分鐘)，流速：1.7 ml/min，溫度：50°C。

方法H：管柱 Waters XBridgeC₁₈，4.6*50 mm，2.5 μm；梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 95：5(0分鐘)至95：5(0.2分鐘)至5：95(2.4分鐘)至5：95(3.2分鐘)至95：5(3.3分鐘)至95：5(4.0分鐘)，流速：1.7 ml/min，溫度：40°C。

方法I：管柱 Merck Chromolith FastGrad RP-18e，50x2 mm；梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 98：2(0.2分鐘)至2：98(2.4分鐘)至2：98(3.2分鐘)至98：2(3.3分鐘)至98：2(4分鐘)，流速：2.0 ml/min，溫度：RT。

方法J：管柱：YMC Jsphere 33*2 mm，4 μm，梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 98：2(1分鐘)至5：95(5.0分鐘)至5：95(6.25分鐘)，流速：1ml/min，溫度：RT。

方法K：管柱 YMC Jsphere 33*2 mm，4 μm，H80，梯度：H₂O + 0.05% TFA：CH₃CN + 0.05% TFA 96：4(0分鐘)至5：95(2.0分鐘)至5：95(2.4分鐘)至96：4(2.45分鐘)。

方法L：管柱 YMC Jsphere 33*2 mm，4 μm，梯度：CH₃OH + 0.05% TFA：H₂O + 0.05% TFA 2：98(1分鐘)至95：5(5分鐘)至95：5(6.25分鐘)，流速：1 ml/min，溫度：RT。

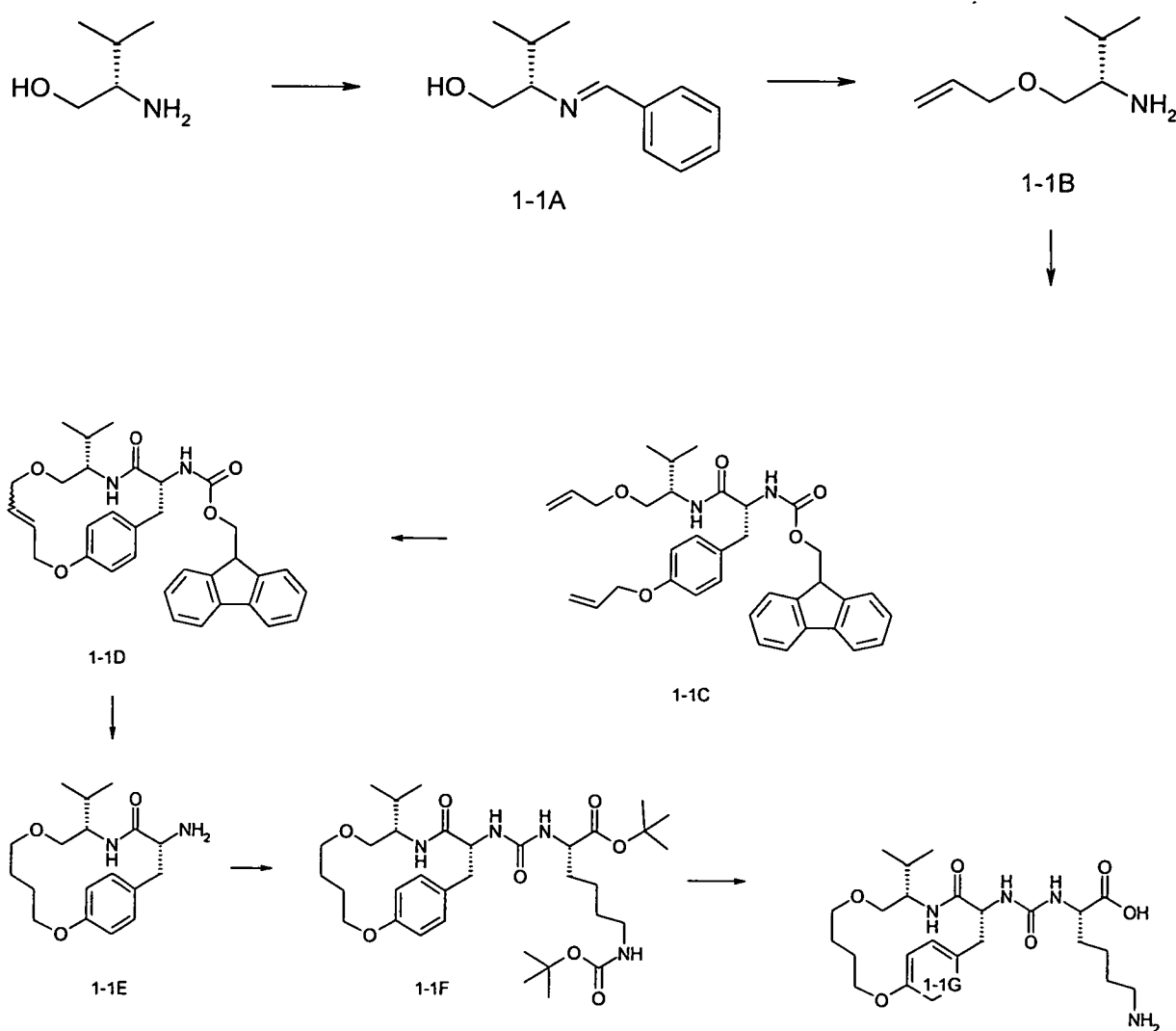
除非本文中另有說明，否則層析分離法係於矽

膠上，使用乙酸乙酯/庚烷混合物作為移動相進行。除非本文中另有說明，否則於逆向(RP)矽膠上進行之製備性分離法(HPLC)係以 C18-RP 相作為固定相，以 H₂O-TFA-乙腈混合物為移動相進行。

溶劑之蒸發法通常在減壓下，於 35°C 至 45°C 之旋轉蒸發器上進行。

實例 1-1

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸



A. (S)-3-甲基-2-{[1-苯基亞甲基]胺基}丁烷-1-醇
 添加 2.64 ml(2.78 g, 26.16 mmol)苯甲醛至含
 2.57 g(24.91 mmol)L-纈胺醇之 28 ml 甲苯攪拌溶
 液中，混合物使用水收集器於回流下加熱 1 小時。
 冷卻後，濃縮，自庚烷中再結晶。抽吸濾出無色固
 體，減壓乾燥(3.74g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm]= 8.23(s, 1H),
 7.77(d, 2H), 7.45-7.40(m, 3H), 4.49(t, 1H),
 3.68-3.31(m, 1H), 3.48-3.40(m, 1H), 2.96(ddd, 1H),
 1.94-1.81(m, 1H), 0.88(s, 5H)。

B. (S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺

添加 1.25 g(60%, 31.36 mmol)氫化鈉至含
 3.00 g(15.68 mmol)(S)-3-甲基-2-{[1-苯基亞甲基]
 胺基}丁烷-1-醇之 28 ml 無水 THF 溶液中，於室溫
 下攪拌混合物 45 分鐘。然後添加
 1.43 ml(16.46 mmol)烯丙基溴，再於室溫下攪拌混
 合物一夜。添加 20 ml 甲醇中止反應，混合物經
 1N 鹽酸酸化(pH 1)，繼續攪拌。3 小時後，以二氯
 甲烷洗滌反應混合物 2 次，合併之二氯甲烷相經
 1N 鹽酸萃取。合併之水相經 1N 氫氧化鈉溶液鹼
 化(pH 14)，經氯化鈉飽和，以乙酸乙酯萃取 3 次，
 每次萃取步驟後再調整 pH。合併之有機相經硫酸
 鈉乾燥，過濾與濃縮，溶於二氯甲烷中一次後，再

濃縮。得到 1.56 g 標題化合物之淺黃色液體。

LC/MS(方法 A): $R_t = 0.68$ 分鐘, m/z : 144.2 $[MH^+]$ 。

C. [(R)-1-((S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)-2-(4-烯丙基氧苯基)乙基]胺甲酸 9H-蒽-9-基甲基酯

添加 25.74 g(58.04 mmol)(R)-3-(4-烯丙基氧苯基)-2-(9H-蒽-9-基甲氧羰基胺基)丙酸至 400 ml THF 中, 依序添加 8.88 g(58.04 mmol)N-羥基苯并三唑與 11.98 g(58.04 mmol)N,N'-二環己基碳化二亞胺後, 於室溫下攪拌。混合物靜置一夜後, 過濾與濃縮。殘質溶於乙酸乙酯, 依序以飽和碳酸氫鈉溶液與稀鹽酸洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥與濃縮, 殘質經矽膠層析法分離。得到 13.55 g 所需產物。LC/MS(方法 A): $R_t = 1.95$ 分鐘, m/z : 569.3 $[MH^+]$ 。

D. ((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)胺甲酸 9H-蒽-9-基甲基酯

取含 1.25 g(2.20 mmol)[(R)-1-((S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)-2-(4-烯丙基氧苯基)乙基]胺甲酸 9H-蒽-9-基甲基酯與 0.40 g(0.659 mmol)二氯(鄰-異丙氧苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦(何氏-葛氏(Hoyveda-Grubbs)觸媒)之 610 ml 二氯甲烷溶液於 40°C 下攪拌 24 小時。反應混合物隨後濃縮,

殘質經矽膠層析法純化。得到 1.03 g 所需產物之無色固體。

LC/MS(方法 A): $R_t = 1.75$ 分鐘, $m/z: 541.3 [MH^+]$ 。

E. (9S,12R)-12-胺基-9-異丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-11-酮

取含 6.82 g(12.62 mmol)((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)-胺甲酸 9H-第-9-基甲基酯與 4.4 g 10% Pd/C 之 880 ml 甲醇混合物於氬氛圍及室溫下攪拌。6 小時後，過濾，並排除溶劑。殘質經製備性 HPLC 分離。合併所需溶離份，蒸發排除乙腈，所得水溶液經碳酸氫鈉調成微鹼性。水相經乙酸乙酯萃取數次，合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。使用乙酸乙酯/甲醇混合物進行矽膠層析法，產生標題化合物(2.90 g)。

LC/MS(方法 A): $R_t = 1.02$ 分鐘, $m/z: 321.2 [MH^+]$ 。

F.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯

取含 1.59 g(4.68 mmol)(S)-2-胺基-6-第三丁氧羰基胺基己酸第三丁酯鹽酸鹽、1.43 ml(1.04 g, 10.30 mmol)三乙基胺與 0.76 g(4.68 mmol)羰基二咪唑之 25 ml 二甲基甲醯胺(DMF)溶液於室溫下攪

拌 1 小時後，添加含 1.5 g 之 20 ml DMF 溶液。於室溫下攪拌混合物，靜置一夜後。蒸發溶劑後，分溶於乙酸乙酯與水之間，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 分離，合併所需溶離份，排除乙腈。添加碳酸氫鈉至呈微鹼性，以乙酸乙酯萃取混合物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 0.73 g 標題化合物。

LC/MS(方法 A): $R_t = 1.68$ 分鐘, $m/z: 649.4 [MH^+]$ 。

G. (S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸

取 0.71 g(1.10 mmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯溶於 11 ml 二氯甲烷，添加等體積三氟乙酸。於室溫下攪拌 4 小時後，濃縮，殘質經製備性 HPLC 分離。合併所需溶離份，蒸發乙腈後，與稀鹽酸混合，進一步濃縮，最後冷凍乾燥。得到 0.42 g 標題化合物之鹽酸鹽。

1H -NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm]= 7.79(3H, s, br), 7.22(1H, d), 6.99-6.90(m, 3H), 6.87(d, 1H), 6.29(d, 1H), 5.79(d, 1H), 4.32-4.17(m, 3H), 4.10(dd, 1H), 3.29-3.18(m, 3H), 3.12(dd, 1H), 2.96-2.87(m, 2H), 2.83-2.72(m, 2H), 2.65(dd, 1H), 1.78-1.2(m,

11H), 0.72(d, 3H), 0.67(d, 2H) ;

LC/MS(方法 A): $R_t = 0.94$ 分鐘, $m/z: 493.4$ [MH^+].

依類似方法, 改用適當胺基醇替代纈胺醇, 得到下列實例:

實例	名稱	R_t (分鐘)	m/z [MH^+]	方法
1-2	(S)-6-胺基-2-[3-((R)-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-2-基)脲基]己酸	0.77	451.4	A
1-3	(S)-6-胺基-2-[3-((R)-9,9-二甲基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	0.93	479.2	A
1-4	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-11-側氧基-9-苯基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	0.96	527.5	A
1-5	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-苯甲基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	1.03	541.3	A
1-6	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-環己基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	1.02	533.3	A
1-7	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-乙	2.26	479.2	C

	基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸		6	
1-8	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-甲基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	2.21	465.2 5	C
1-9	(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-第三丁基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸	2.39	507.3 3	E
1-10	(S)-6-胺基-2-{3-[(9S,12R)-9-((S)-第二丁基)-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基]脲基}己酸	2.41	507.2 4	C

實例 2-1

(S)-6-胺基-2-[3-((13S,16R)-13-異丙基-15-側氧基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),18(22),19-三烯-16-基)脲基]己酸

A. (R)-1-(2-庚-6-烯基氧乙基)-2-甲基丙基胺

於氬氣下，取 3.00 g(15.68 mmol)(S)-3-甲基-2-{[1-苯基亞甲基]胺基}丁烷-1-醇(1-1A)於 28 ml 無水 THF 中製成溶液，添加 1.50 g(60%，

37.51 mmol) 氫化鈉，攪拌混合物 45 分鐘。添加 2.83 g (15.68 mmol) 7-溴庚-1-烯後，再攪拌一夜，小心添加 20 ml 甲醇中止反應，然後添加 300 ml 1N 鹽酸(pH = 1)，於 40°C 下攪拌 2 小時。以二氯甲烷洗滌混合物，以 1N 氫氧化鈉溶液調整水相至 pH 14，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 0.91 g 粗產物。粗產物未再純化即用於下一個反應。

LC/MS(方法 B): $R_t = 0.72$ 分鐘, $m/z: 200.2 [MH^+]$ 。

B. [(R)-2-(4-烯丙基氧苯基)-1-((S)-1-庚-6-烯基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)乙基]胺甲酸 9H-芴-9-基-甲基酯

取含 2.02 g (4.57 mmol) N- α -(9-芴基甲基氧羰基)-O-烯丙基-D-酪胺酸之 46 ml DMF 溶液與 0.77 g (5.02 mmol) 1-羥基苯并三唑及 1.04 g (5.02 mmol) N,N'-二環己基碳化二亞胺混合，於室溫下攪拌 2 小時。然後添加 0.91 g (4.57 mmol) (R)-1-(2-庚-6-烯基氧乙基)-2-甲基丙基胺，再於室溫下攪拌混合物，靜置一夜。濾出沉澱，濾液濃縮，殘質溶於乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉溶液與稀鹽酸洗滌，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 分離，合併所需溶離份，排除乙腈，經乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 1.02 g 標題化合物。

物(方法 D): $R_t = 5.49$ 分鐘, $m/z: 669$

$[M-H+HCOOH]^-$ 。

C. ((13S,16R)-13-異丙基-15-側氧基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),4,18(22),19-四烯-16-基)胺甲酸 9H-芴-9-基-甲基酯

取含 1.01 g (1.61 mmol) [(R)-2-(4-烯丙基氧苯基)-1-((S)-1-庚-6-烯基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)乙基]胺甲酸 9H-芴-9-基-甲基酯與 0.15 g (0.24 mmol) 二氯(鄰-異丙氧苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦(何氏-葛氏(Hoyveda-Grubbs)觸媒)之 460 ml 二氯甲烷溶液於 40°C 下攪拌 24 小時。反應混合物隨後濃縮,殘質經矽膠層析法純化。得到 0.87 g 所需產物之無色固體。LC/MS(方法 C): $R_t = 4.30$ 分鐘, $m/z: 597.39 [MH^+]$ 。

D. (13S,16R)-16-胺基-13-異丙基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),18(22),19-三烯-15-酮

取含 0.87 g (1.46 mmol) ((13S,16R)-13-異丙基-15-側氧基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),4,18(22),19-四烯-16-基)-胺甲酸 9H-芴-9-基-甲基酯與 0.16 g 10% Pd/C 之 100 ml 甲醇混合物於氬氛圍及室溫下攪拌。攪拌一夜後,添加 0.5 ml 吡啶。續攪拌 2 小時,混合物過濾,並排除溶劑。殘質經製備性 HPLC 分離。合併所需溶離

份，冷凍乾燥。得到 0.18 g 標題化合物之三氟乙酸鹽。

LC/MS(方法 C)： $R_t = 3.07$ 分鐘， m/z ：377.22
[MH^+]。

E. (S)-6-胺基-2-[3-((13S,16R)-13-異丙基-15-側氧基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),18(22),19-三烯-16-基)脲基]己酸

取含 0.18 g(0.37 mmol)(13S,16R)-16-胺基-13-異丙基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環[16.2.2]二十二碳-1(21),18(22),19-三烯-15-酮之 3.8 ml DMF 溶液加至 60 mg(0.37 mmol)1,1'-羰基二咪唑中，添加 0.2 ml (0.15 g, 1.47 mmol)三乙基胺後，於氫氣下攪拌。10 分鐘後，添加 124 mg(0.37 mmol)(S)-2-胺基-6-第三丁氧羰基胺基己酸第三丁酯鹽酸鹽，攪拌混合物 3 小時。濃縮。分溶於水與乙酸乙酯之間，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。合併所需溶離份，濃縮。殘質溶於 20 ml 二氯甲烷/TFA(1：1，v/v)，並靜置 2 小時。混合物濃縮，溶於含少量乙腈之 1N 鹽酸中，冷凍乾燥。得到呈鹽酸鹽之非晶形固體(0.12 g)。

LC/MS(方法 C)： $R_t = 2.88$ 分鐘， m/z ：549.21
[MH^+]。

實例 3-1 (S)-6-胺基-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八

碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)脲基]己酸

類似實例 1-1 製備標題化合物，但其中省略氫化步驟，且未使用鹽酸進行最後之冷凍乾燥，直接形成三氟乙酸鹽。LC/MS(方法 A)： $R_t = 0.89$ 分鐘， m/z ：491.2 $[MH^+]$ 。

實例 4-1 (S)-6-胺基-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]己酸

類似實例 2-1，改用 Fmoc-D-烯丙基甘胺酸替代 Fmoc-D-O-烯丙基酪胺酸，製備標題化合物。

LC/MS(方法 C)： $R_t = 2.35$ 分鐘， m/z ：443.34 $[MH^+]$ 。

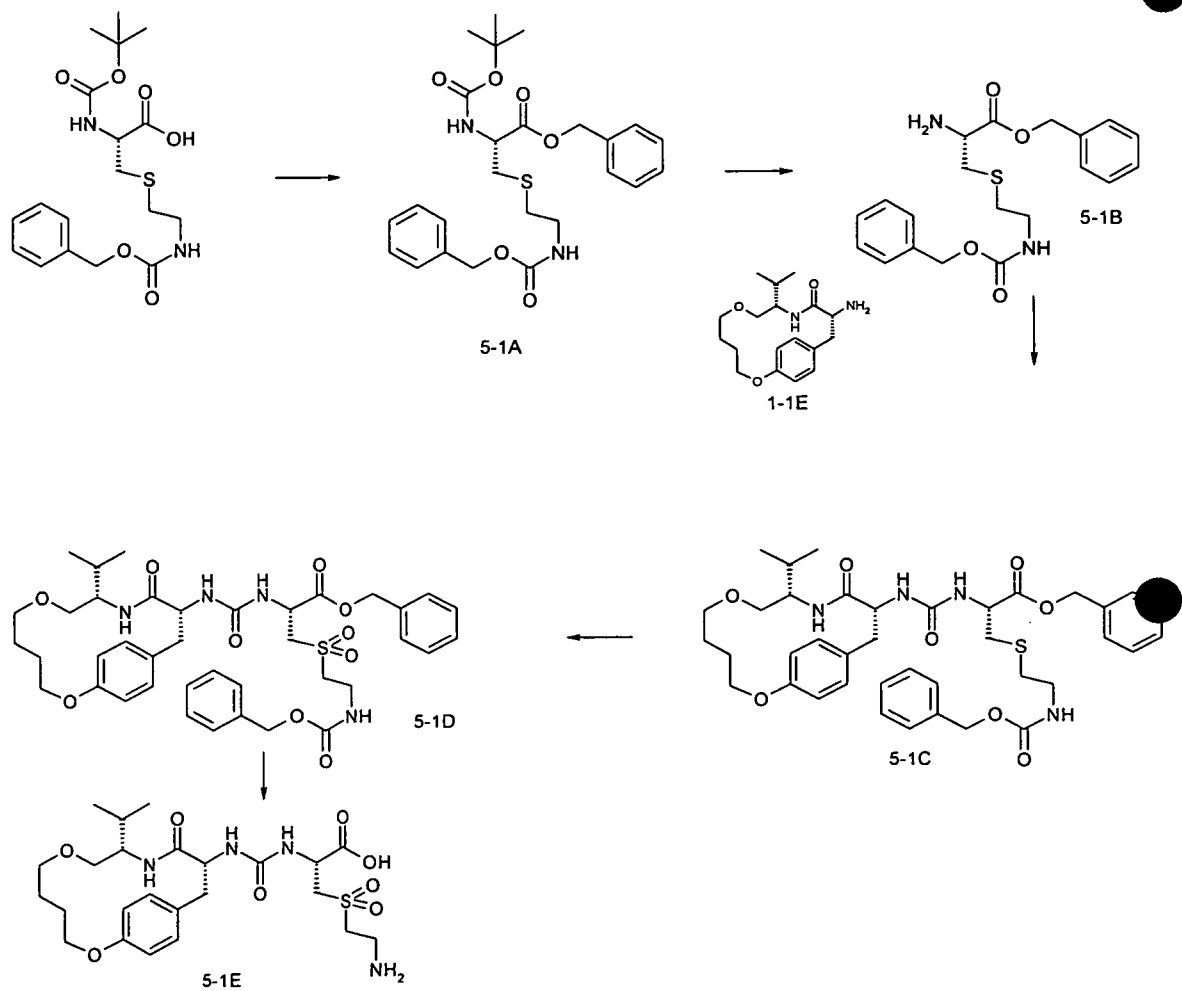
依相同方式，但改用其他胺基醇及若適當時，使用或引進酯保護基，製備下列化合物：

實例	名稱	R_t (分鐘)	m/z $[MH^+]$	方法
4-2	(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸	2.52	478.27	H
4-3	(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-甲基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸	1.66	450.26	G
4-4	(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-	0.66	506.4	B

	基)脲基]丙酸乙酯			
4-5	(S)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-甲基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸乙酯	1.81	478.37	G

實例 5-1

(R)-3-(2-氨基乙磺基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸



A. (R)-3-(2-苯甲基氧羰基氨基乙基硫基)-2-第三

丁氧羰基氨基丙酸苯甲基酯

取含 2.30 g(5.77 mmol)(R)-3-(2-苯甲基氧羰基氨基乙基硫基)-2-第三丁氧羰基氨基丙酸、0.60 ml(0.62 g, 5.77 mmol)苯甲基醇、0.07g(0.58 mmol) 4-二甲基氨基吡啶與 1.33 g(6.93 mmol)N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽之 30 ml 二氯甲烷溶液於室溫下攪拌一夜。反應混合物依序經 1N 鹽酸、1N 碳酸氫鈉溶液與水洗滌。經硫酸鈉乾燥後，過濾與濃縮。殘質經矽膠層析。得到 2.09 g 標題化合物之無色油狀物。 LC/MS(方法 C): $R_t = 3.63$ 分鐘， m/z : 389.17 $[M-Boc+H^+]$ 。

B. (R)-2-氨基-3-(2-苯甲基氧羰基氨基乙基硫基)丙酸苯甲基酯

取含 0.50 g(1.023 mmol)(R)-3-(2-苯甲基氧羰基氨基乙基-硫基)-2-第三丁氧羰基氨基丙酸苯甲基酯之 5 ml 二氯甲烷溶液與等體積之三氟乙酸混合，於室溫下靜置 1 小時。然後濃縮，直接繼續反應。

LC/MS(方法 A): $R_t = 1.06$ 分鐘， m/z : 389.1 $[MH^+]$ 。

C. (R)-3-(2-苯甲基氧羰基氨基乙基硫基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸苯甲基酯

取含 166 mg(1.02 mmol) 1,1'-羰基二咪唑之 8 ml DMF 溶液與 515 mg(1.02 mmol)步驟 B 之三氟乙酸鹽及 0.57 ml(415 mg, 4.10 mmol)三乙基胺混合。於氬氣下添加含 328 mg(1.02 mmol)(9S,12R)-12-胺基-9-異丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-11-酮(1-1E)之 8 ml DMF 溶液至此混合物中，於室溫下攪拌混合物一夜。反應混合物隨後濃縮，經製備性 HPLC 分離。合併所需溶離份，排除乙腈。所得水溶液經乙酸乙酯萃取，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 222 mg 標題化合物。LC/MS(方法 A): $R_t = 1.72$ 分鐘， $m/z: 735.3 [MH^+]$ 。

D. (R)-3-(2-苯甲基氧羰基胺基乙磺醯基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸苯甲基酯

取含 222 mg(0.30 mmol)(R)-3-(2-苯甲基氧羰基胺基乙基-磺基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸苯甲基酯之 5 ml 甲醇與 5 ml 水溶液冷卻至 0°C，分批添加 742 mg(1.21 mmol)過氧單硫酸鉀試劑(oxone)。2 小時後，以乙酸乙酯稀釋混合物，分離有機相，再以乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過

濾與濃縮。得到 198 毫克，其未再純化即用於下一個反應。

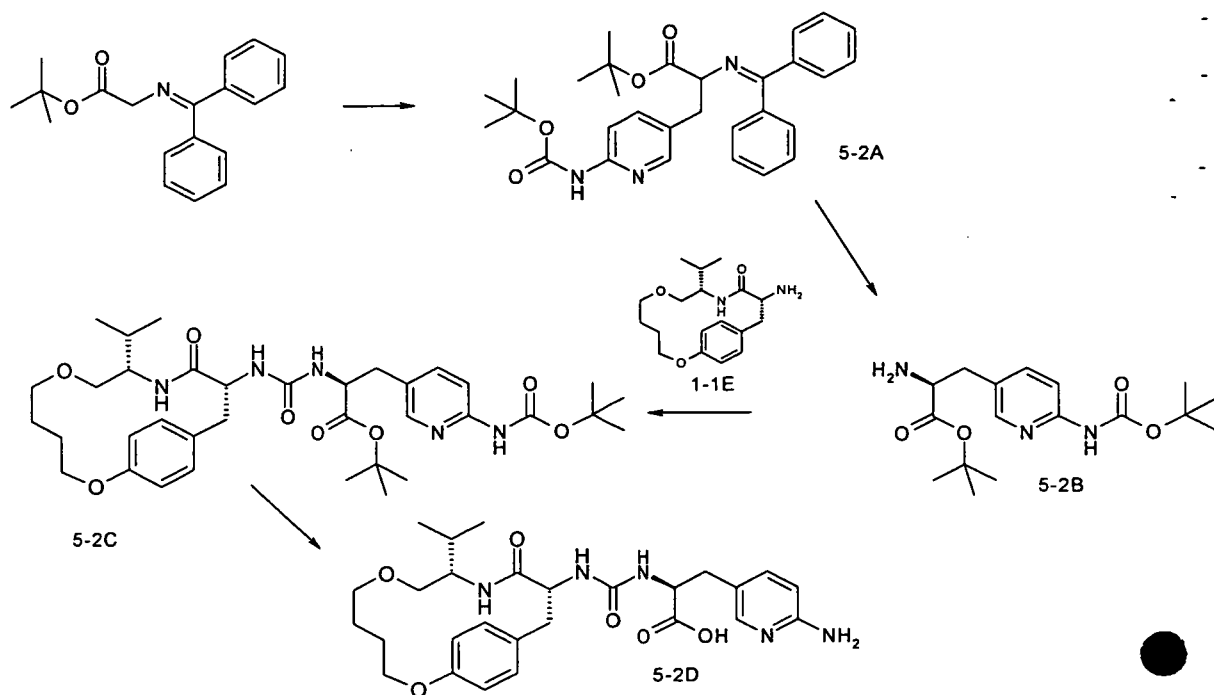
LC/MS(方法 A): $R_t = 1.54$ 分鐘, $m/z: 767.3 [MH^+]$ 。

E. (R)-3-(2-胺基乙磺醯基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸

添加 83 mg 5%鈹/C 至含 198 mg(0.26 mmol)

(R)-3-(2-苯甲基氧羰基胺基乙磺醯基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸苯甲基酯之 10 ml 甲醇溶液中，混合物於氬氛圍(氬汽球)下氬化。靜置 2 天後，混合物過濾，濃縮，經製備性 HPLC 純化。合併所需溶離份，添加 1N 鹽酸後冷凍乾燥。得到 23 mg 標題化合物之鹽酸鹽。LC/MS(方法 C): $R_t = 2.35$ 分鐘, $m/z: 543.26 [MH^+]$ 。

實例 5-2 (S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸



A. 2-(二苯亞甲基胺基)-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)丙酸第三丁酯

於氫氣與 0°C 下，滴加含 84.64 ml(84.64 mmol) 1M 雙(三甲基矽烷基)胺化鋰之 THF 溶液至含 25.00 g(84.64 mmol)N-(二苯基亞甲基)甘胺酸第三丁酯之 185 ml THF 溶液中。於此溫度下攪拌 15 分鐘後，添加 24.31g(84.64 mmol)(5-溴甲基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯之固體，續攪拌 1 小時。小心加水稀釋反應混合物，經乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 44.08 g 粗產物，其未再純化即用於下一個反應。

LC/MS(方法 A): $R_t = 1.68$ 分鐘, $m/z: 502.2 [MH^+]$ 。

B. (S)-2-胺基-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)

丙酸第三丁酯

添加 4.14 g 10% 鈦/碳至含 19.50 g (38.87 mmol) 步驟 A 粗產物之 1.8 l 甲醇溶液中，於自發性壓力下氫化。反應完成後，混合物過濾與濃縮。粗混合物溶於庚烷，與 45 ml 1N 鹽酸及 90 ml 水混合，添加水相至 90 ml 1N 氫氧化鈉溶液中，以乙酸乙酯萃取 4 次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。消旋物經對掌性層析法分離。

LC/MS(方法 A)： $R_t = 0.89$ 分鐘， m/z ：338.1 $[MH^+]$ 。對掌性層析法(Chiralpak AD-H/44, 250x4.6mm，乙醇：甲醇 1：1 + 0.1% 二乙基胺，40min)： $R_t = 17.48$ 分鐘。

C.(S)-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸第三丁酯

添加 112 mg (0.69 mmol) 1,1'-羰基二咪唑至含 234 mg (0.69 mmol) (S)-2-胺基-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)-丙酸第三丁酯與 106 μ l (77 mg, 0.76 mmol) 三乙基胺之 2.5 ml DMF 溶液中。於室溫下攪拌溶液 1 小時後，添加含 222 mg (0.69 mmol) (9S,12R)-12-胺基-9-異丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-11-酮(1-1E)之 2.5 ml DMF 溶液。混合物靜

置一夜後，濃縮。分溶於水乙酸乙酯之間。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。合併所需溶離份，排除乙腈，以碳酸氫鈉調成微鹼性，經乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。LC/MS(方法 A)： $R_t = 1.47$ 分鐘， m/z ：684.3 $[MH^+]$ 。

D. (S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸

取 160 mg(0.23 mmol)(S)-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸第三丁酯溶於 6 ml 二氯甲烷，添加等體積 TFA 後，於室溫下攪拌。5 小時後，混合物濃縮。經製備性 HPLC 純化。合併所需溶離份，排除乙腈，與 1N 鹽酸混合，進一步濃縮，最後冷凍乾燥。得到 108 mg 標題化合物之鹽酸鹽。

LC/MS(方法 A)： $R_t = 0.92$ 分鐘， m/z ：528.3 $[MH^+]$ 。

實例 5-3

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-環丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸

類似實例 5-2，由(S)-2-胺基-2-環丙基乙醇(US 6,191,306)替代 1-1E，使用(9S,12R)-12-胺基-9-環丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-11-酮製備標題化合物。

LC/MS(方法 J)： $R_t = 2.39$ 分鐘， m/z ：526.41 $[MH^+]$ 。

實例 5-4

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]-6-甲基庚酸

類似實例 5-2，使用(S)-2,6-二胺基-6-甲基庚酸乙酯鹽酸鹽，並添加三乙基胺作為輔助鹼，製備標題化合物。LC/MS(方法 C)： $R_t = 2.34$ 分鐘， m/z ：521.26 $[MH^+]$ 。

實例 5-5

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸乙酯

類似實例 5-2，改用 N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙酯替代 N-(二苯基亞甲基)甘胺酸第三丁酯，製備標題化合物。LC/MS(方法 C)： $R_t = 2.53$ 分鐘， m/z ：556.2 $[MH^+]$ 。

依類似方法製得：

實例 5-6

(S)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜-雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)-脲基]-3-哌啶-3-基-丙酸

LC/MS(方法 I) : $R_t = 1.20$ 分鐘, m/z : 519.38 $[MH^+]$ 。

實例 6-1

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-11-基)脲基]丙酸

A.(R)-3-(1-烯丙基-1H-咪唑-4-基)-2-苯甲基氧羰基胺基丙酸

於 0°C 及攪拌下, 添加 3.53 ml(4.24 g, 24.84 mmol)氯甲酸苯甲基酯至含 4.85 g(24.84 mmol)(R)-3-(1-烯丙基-1H-咪唑-4-基)-2-胺基丙酸(為說明於 Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5981-5988 中之(S)-對映異構物)之 13 ml 2N 氫氧化鈉溶液中, 續於此溫度下攪拌添加 13 ml 2N 氫氧化鈉溶液 2 小時, 混合物回升至室溫。在反應混合物上覆上一層乙酸乙酯, 以 6N 鹽酸調整至 pH3 至 4。分離有機相, 再以乙酸乙酯洗滌水相一次後, 冷凍乾燥。殘質與 THF 與 DMF 混合至可以攪拌之程度, 並攪拌均勻, 過濾懸浮液。所得溶液濃縮, 其未再純化即用於下一個反應。

LC/MS(方法 B) : $R_t = 0.52$ 分鐘, m/z : 330.2

[MH⁺].

B. [(R)-2-(1-烯丙基-1H-咪唑-4-基)-1-((S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)乙基]胺甲酸苯甲基酯

取含步驟 A 產物之 180 ml DMF 溶液與 4.18 g(27.32 mmol) N-羥基苯并三唑及 5.64 g(27.32 mmol)N,N'-二環己基碳化二亞胺混合，於室溫下攪拌 2 小時。添加 3.56 g(24.84 mmol)(S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺(1-1B)後，於室溫下攪拌 24 小時，然後濃縮，殘質分溶於乙酸乙酯與飽和 NaHCO₃ 溶液之間。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。經飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌後，得到 5.02 g 標題化合物。

LC/MS(方法 B)：R_t = 0.75 分鐘，m/z：454.9 [MH⁺].

C.((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-3,13(16),14-三烯-11-基)胺甲酸苯甲基酯

取含 0.735 g(1.62 mmol)[(R)-2-(1-烯丙基-1H-咪唑-4-基)-1-((S)-1-烯丙基氧甲基-2-甲基丙基胺甲鹽基)乙基]胺甲酸苯甲基酯之 370 ml 二氯甲烷溶液與 0.210 g(0.24 mmol)苯亞甲基[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基]二氯(三環己基膦)鈦(葛氏 II 代觸媒)混合，於室溫下攪拌。於室溫下攪

拌混合物並重覆添加葛氏 II 代觸媒數天，直到不再出現起始物為止(LC/MS)。混合物濃縮。殘質經矽膠層析(二氯甲烷/ 甲醇 99 : 1 → 9 : 1)。得到 0.506 g 標題化合物。

LC/MS(方法 B): $R_t = 0.64$ 分鐘, $m/z : 427.3 [MH^+]$ 。

D.(8S,11R)-11-胺基-8-異丙基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-10-酮

取含步驟 C 之 0.49 g(1.14 mmol)((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-3,13(16),14-三烯-11-基)胺甲酸苯甲基酯之 80 ml 甲醇溶液經 0.12 g 鈀/碳(10%)，於氫氛圍下，在自生壓力及室溫下氫化。起始物反應完成後，混合物過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。得到 0.06 g 標題化合物。

LC/MS(方法 B): $R_t = 0.22$ 分鐘, $m/z : 295 [MH^+]$ 。

E.(S)-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-

基)-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-11-基)脲基]丙酸第三丁酯

取含 56 mg(190 μ mol)步驟 D 之(8S,11R)-11-胺基-8-異丙基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-10-酮之 5 ml DMF 溶液冷卻至 0°C，同時攪拌，添加 32 mg(194 μ mol) 1,1'-羰基二咪唑。攪拌混合物 30 分鐘後，添加 64

mg(190 μ mol)(S)-2-胺基-3-(6-第三丁氧羰基胺基吡啶-3-基)丙酸第三丁酯，使混合物回升至 RT。靜置一夜後，再添加等量之 1,1'-羰基二咪唑，再攪拌混合物 24 小時。然後濃縮，經製備性 HPLC 純化。得到 27 mg 所需產物。

LC/MS(方法 B): $R_t = 0.58$ 分鐘, $m/z: 658.9 [MH^+]$ 。
F.(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-11-基)脲基]丙酸

取含 27 mg(41 μ mol)之 6 ml TFA/二氯甲烷(1:1, v/v)溶液於室溫下攪拌 4 小時。然後濃縮，溶於 1N 鹽酸，隨後冷凍乾燥。得到 20 mg 標題化合物之鹽酸鹽。LC/MS(方法 B): $R_t = 0.36$ 分鐘, $m/z: 502.9 [MH^+]$ 。

實例 6-2

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3R,6S)-6-異丙基-4-側氧基-8-氧雜-5-氮雜雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-3-基)脲基]丙酸

A.(R)-3-(4-烯丙基苯基)-2-第三丁氧羰基胺基丙酸

取含 2.03 g(6.36 mmol)(R)-3-(4-烯丙基苯基)-2-第三丁氧羰基胺基丙酸甲酯(依 Synlett, 2005, 12, 1877-1880 製備)之 20 ml 二噁烷/水 (1:1, v/v)與 0.30 g(12.71 mmol)氫氧化鋰溶液於室溫下攪拌 2 小時後，以 1N 鹽酸中和。以乙酸乙酯萃取反應混

合物，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 1.90 g 標題化合物。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.97$ 分鐘， m/z ：206.0 $[MH^+]$ 。

類似實例 5-2，改用該化合物替代(R)-3-(4-烯丙基氧苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)丙酸，製備實例 6-2。用於替代 Fmoc 保護基之 Boc 保護基係依已知方式，使用二氯甲烷/TFA 混合物脫除。

LC/MS(方法 I)： $R_t = 1.29$ 分鐘， m/z ：512.3 $[MH^+]$ 。

實例 6-3

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-16-氟-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸
A.(R)-3-(4-烯丙基氧-3-氟苯基)-2-第三丁氧羰基胺基丙酸

於 0°C 下攪拌添加 1.18 g(60%, 29.39 mmol)氫化鈉至含 4.0 g(13.36 mmol)(R)-2-第三丁氧羰基胺基-3-(3-氟-4-羥基苯基)丙酸之 23 ml DMF 溶液中，於此溫度下攪拌混合物。15 分鐘後，添加 1.27ml(1.78 g, 14.7 mmol)烯丙基溴，續攪拌 1 小時，同時使混合物達到室溫。以甲醇中止反應後，冷卻，於旋轉蒸發器上排除過量甲醇。以乙醚稀釋後，以 1N 鹽酸酸化，水相再經乙醚萃取 2 次，合

併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 4.50 g 黃色油狀物。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.94$ 分鐘， m/z ：239.9 $[MH^+]$ 。

類似實例 5-2，改用該化合物替代(R)-3-(4-烯丙基氧苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)丙酸，製備實例 6-3。用於替代 Fmoc 保護基之 Boc 保護基係依已知方式使用二氯甲烷/TFA 混合物脫除。

LC/MS(方法 E)： $R_t = 2.40$ 分鐘， m/z ：546.43 $[MH^+]$ 。

如上述相同方式，改用(R)-3-烯丙基氧-2-第三丁氧羰基氨基丙酸(類似 JACS, 129(22), 6986-6987, 2007 之說明製備)替代(R)-3-(4-烯丙基氧苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)丙酸製備下列實例：

實例	名稱	R_t (分鐘)	m/z $[MH^+]$	方法
6-4	(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜環十二碳-6-基)脲基]丙酸	1.42	452.29	G
6-5	(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜環十二碳-6-基)脲基]丙酸甲酯	2.40	466.33	D
6-6	(S)-6-胺基-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜	1.94	417.23	C

	環十二碳-6-基)脲基]-己酸			
--	-----------------	--	--	--

實例 6-7

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12S)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環-[12.2.2]十八碳-12-基)脲基]己酸

A.(S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-(4-羥基環己基)丙酸
添加 0.74 g(7.17 mmol)銨至含 7.00

g(24.88 mmol)(S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-(4-羥基苯基)丙酸之 50 ml 甲醇溶液中，於 50°C/6 巴氫氣壓下氫化。完全轉化後，濾出觸媒，濾液濃縮。產物之純度足以繼續反應。

LC/MS(方法 K)：R_t = 1.00 分鐘，m/z：188.2 [MH⁺]。

B.(S)-3-(4-烯丙基氧環己基)-2-第三丁氧羰基胺基丙酸

取含 5.42 g(18.86 mmol)(S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-(4-羥基-環己基)丙酸之 20 ml DMF 溶液，以 30 分鐘時間滴加至 0°C 之含 1.89 g(47.14 mmol)60%氫化鈉 之 20 ml DMF 溶液中。然後添加 2.28 g(18.86 mmol)烯丙基溴。混合物回升至室溫後，攪拌 3 小時。小心添加水中止反應，與濃縮。殘質溶於水，以乙酸乙酯洗滌。以 6M HCl 調整水相至 pH 2，經乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。依此方式得到之標

題化合物未再純化即用於下一個反應。

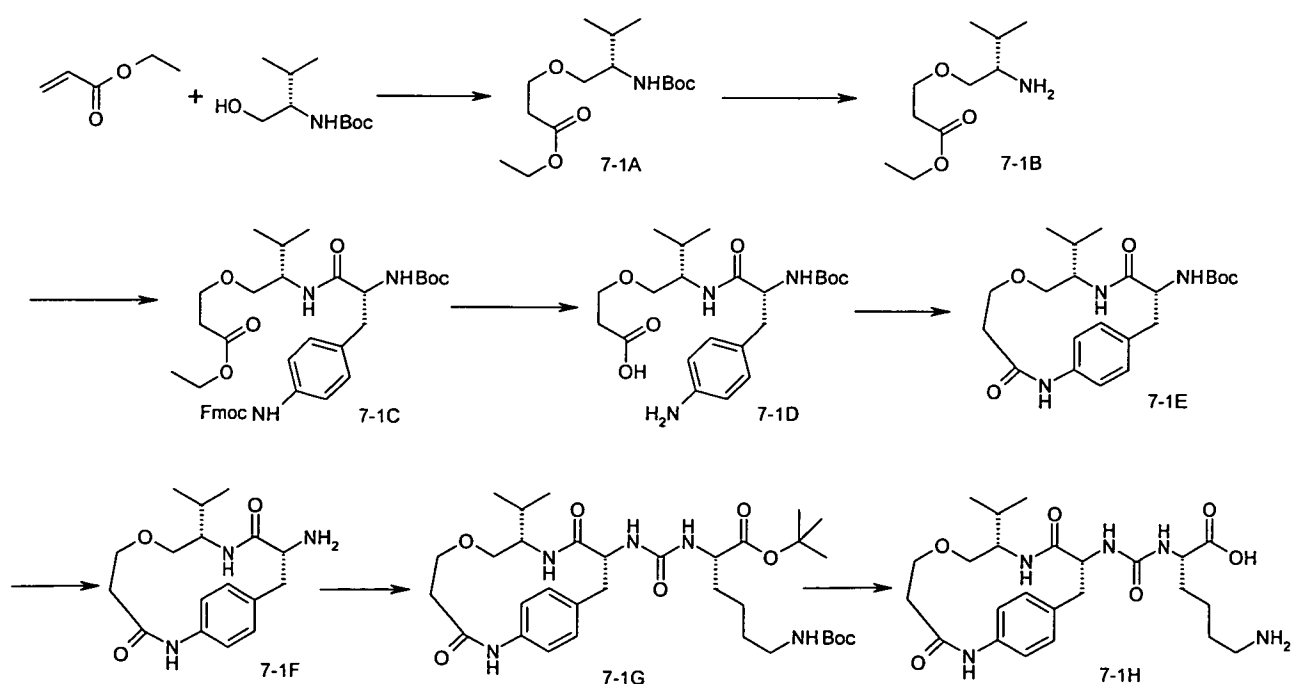
LC/MS(方法 K): $R_t = 1.46$ 分鐘, m/z : 228.1
[MH⁺-Boc]。

如上述改用 B. 替代 D-Boc-O-烯丙基酪胺酸繼續反應, 產生實例 6-7。

LC/MS(方法 F): $R_t = 2.8$ 分鐘, m/z : 499.55
[MH⁺]。

實例 7-1

(S)-6-胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸



A. 3-((S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁氧基)

丙酸乙酯

於氫氣下添加約 200 mg 鈉至含 3.00 g(14.76 mmol)Boc-L-纈胺醇之 20 ml 無水 THF 溶液中。2 小時後，利用針筒轉移溶液至經氫氣沖刷之燒瓶中，留下未溶解之鈉。添加 2.25 ml(2.22 g, 22.14 mmol)丙烯酸乙酯至溶液中，且於室溫下攪拌混合物 2 小時。添加 6 滴冰醋酸至反應混合物中，真空濃縮。採用依此方式得到之粗產物殘質(4.45 g 無色油狀物)用於下一個步驟。

B. 3-((S)-2-胺基-3-甲基丁氧基)丙酸乙酯

取 7-1 A 得到之粗產物(~ 4.45 g) 溶於 10 ml CH_2Cl_2 與 10 ml TFA 之混合物中，於室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，混合物真空濃縮，與甲苯共蒸餾數次。依此方式得到之粗產物經製備性 HPLC 純化(乙腈/水+添加 0.5% TFA)。依此方式得到 370 mg 3-((S)-2-胺基-3-甲基-丁氧基)丙酸乙酯之三氟乙酸鹽之無色油狀物(產率~ 8%)。 LC/MS(方法 B): $R_t = 0.52$ 分鐘， m/z : 204.3 [MH^+]。

C. 3-((S)-2-((R)-2-第三丁氧羰基胺基-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧-羰基胺基)苯基]丙醯基胺基}-3-甲基丁氧基)丙酸乙酯

依序添加 158.7 mg(1.17 mmol)HOAt、0.6 ml(3.5 mmol)N,N-二異丙基乙基胺與 443.3 mg(1.17 mmol)HATU 至含 586.0 mg(1.17 mmol)(R)-2-第三丁氧羰基胺基

-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)苯基]丙酸與 370.0 mg(1.17 mmol)3-((S)-2-胺基-3-甲基丁氧基)丙酸乙酯之 10 ml DMF 混合物中，且於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷，以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，乾燥與減壓排除溶劑。依此方式得到之粗產物經矽膠急驟層析法純化(庚烷/乙酸乙酯 1:1)。依此方式得到 355.0 mg 純的 3-((S)-2-{(R)-2-第三丁氧羰基胺基}-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧-羰基胺基)苯基]丙醯基胺基}-3-甲基丁氧基)丙酸乙酯(產率~44%)。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 1.23$ 分鐘， m/z ：588.3 $[\text{M-Boc}+\text{H}^+]$ 。

D.3-{(S)-2-[(R)-3-(4-胺基苯基)-2-第三丁氧羰基胺基丙醯基胺基]-3-甲基丁氧基}丙酸

取 355.0 mg(0.52 mmol)3-((S)-2-{(R)-2-第三丁氧羰基胺基-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)苯基]丙醯基胺基}-3-甲基丁氧基)丙酸乙酯溶於含 9 ml THF 與 3 ml MeOH 之混合物中。添加 1.29 ml(1.29 mmol) 1M LiOH 水溶液，所得反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應完成後，添加少量 1N HCl 水溶液中和混合物，減壓濃縮，與甲苯共蒸餾。使用依此方式得到之粗產物(225.0 mg)用於下一個反應。LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.63$ 分鐘， m/z ：438.3 $[\text{MH}^+]$ 。

E.((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)胺甲酸第三丁酯

取 7-1 D 得到之粗產物 3-{(S)-2-[(R)-3-(4-胺基苯基)-2-第三丁氧羰基胺基丙醯基胺基]-3-甲基丁氧基}丙酸(~ 225 mg)溶於 225 ml DMF。依序添加 70.0 mg(0.51 mmol)HOAt、0.26 ml(1.5 mmol)N,N-二異丙基乙基胺與 195.4 mg(0.51 mmol)HATU 至此溶液中，且於室溫下攪拌混合物 1 小時。反應混合物真空濃縮。依此方式得到之殘質溶於 CH_2Cl_2 ，以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，與真空排除溶劑。使用依此方式得到之環封合粗產物用於下一個步驟。產量：215.0 mg。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.76$ 分鐘， m/z ：364.3
 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}^+]$ 。

F.(8S,11R)-11-胺基-8-異丙基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-3,10-二酮

取 7-1 E 得到之粗產物(~ 215 mg)於含 4.75 ml TFA、0.13 ml 水與 0.13 ml 三異丙基矽烷之混合物中，於室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，混合物真空濃縮，與甲苯共蒸餾數次。依此方式得到之粗產物經製備性 HPLC 純化(乙腈/水+ 添加 0.1% TFA)。依此方式得到 80 mg(8S,11R)-11-胺基-8-異丙基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳

-1(16),13(17),14-三烯-3,10-二酮之三氟乙酸鹽，呈無色非晶形物質。LC/MS(方法 B): $R_t = 0.44$ 分鐘， m/z : 321.3 $[MH^+]$ 。

G.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸第三丁酯

取 81.9 mg(0.41 mmol)氯甲酸 4-硝基苯基酯溶於 3 ml CH_2Cl_2 。於冰浴冷卻下，添加含 80 mg(0.19 mmol)得自 7-1 F 之(8S,11R)-11-胺基-8-異丙基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-3,10-二酮與 69 μ l(0.41 mmol)N,N-二異丙基乙基胺之 3 ml CH_2Cl_2 溶液。於室溫下攪拌混合物 3 小時。以飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水與飽和 $NaCl$ 溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，與真空濃縮。依此方式得到之殘質溶於 3 ml DMF，與含 68.8 mg(0.2 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu 鹽酸鹽及 65.9 μ l(0.39 mmol)N,N-二異丙基乙基胺之 3 ml DMF 溶液混合。於室溫下攪拌反應混合物一夜後，真空濃縮。依此方式得到之粗產物經矽膠急驟層析法純化(庚烷/乙酸乙酯 1:1)。產量：20 mg(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸第三丁酯。

LC/MS(方法 B) : $R_t = 0.91$ 分鐘 , m/z : 648.5 $[MH^+]$ 。

H. (S)-6-胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸

取 20.0 mg(0.03 mmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸第三丁酯於 0.95 ml TFA、25 μ l 水與 25 μ l 三異丙基矽烷之混合物中，於室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，混合物真空濃縮，與甲苯共蒸餾數次。依此方式得到之粗產物經製備性 HPLC 純化(乙腈/水+ 添加 0.1% TFA)。依此方式得到 5 mg 標題化合物之三氟乙酸鹽，呈無色非晶形物質。

LC/MS(方法 B) : $R_t = 0.47$ 分鐘 , m/z : 492.3 $[MH^+]$ 。

依類似方式得到下列化合物：

實例 7-2

(S)-3-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-[3-((8S,11R)-8-甲基-3,10-二側氧基-6-氧雜-

2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)-脲基]-丙酸 LC/MS(方法 B) : $R_t = 0.28$ 分鐘 , m/z : 499.25 $[MH^+]$ 。

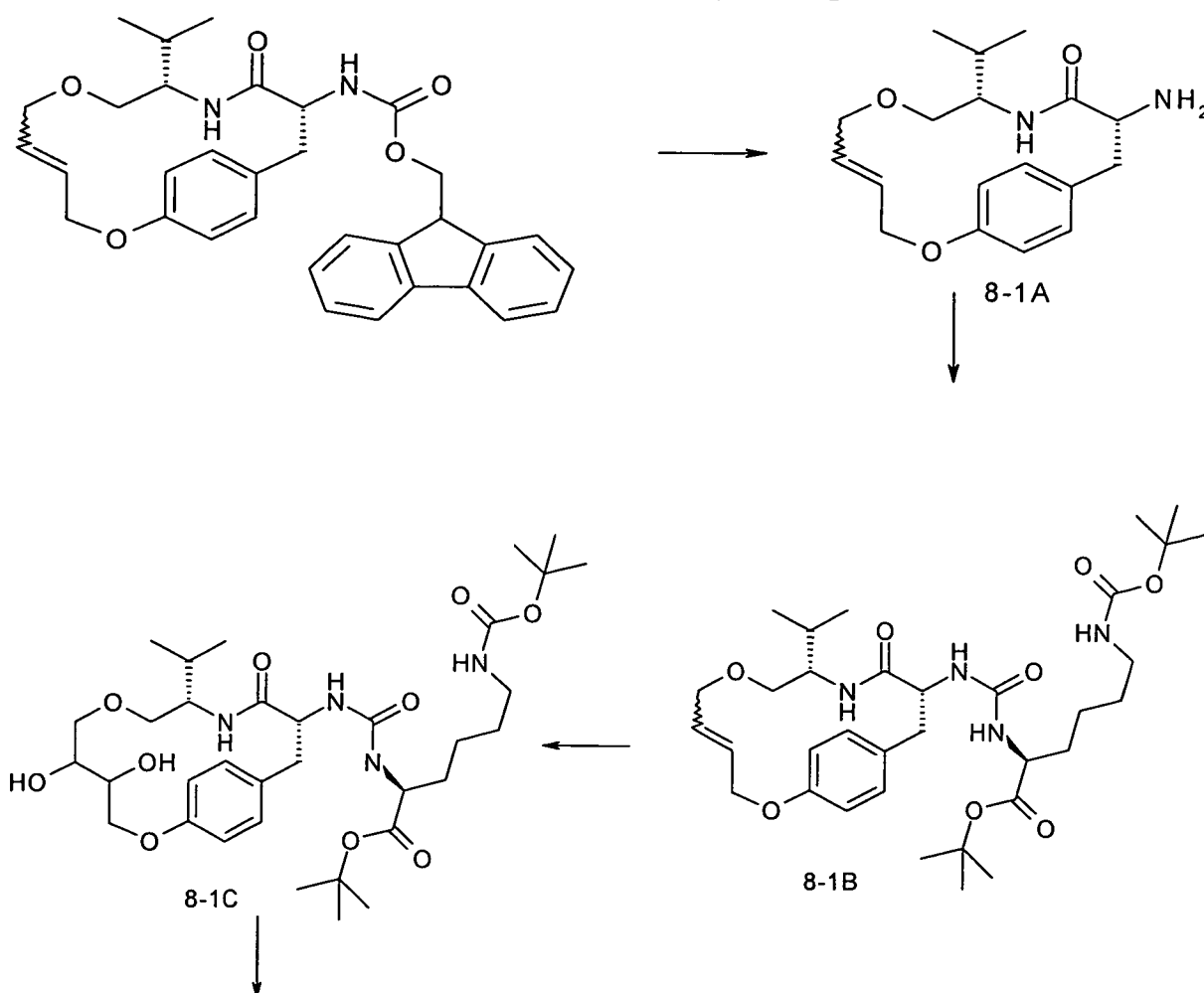
實例 7-3

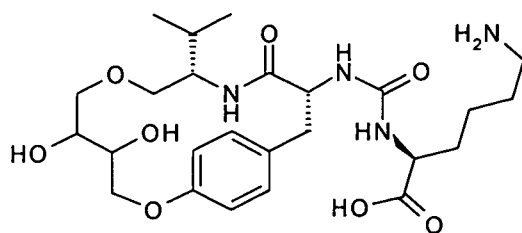
(S)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5,9-二側氧基-1-氧雜-4,10-重氮環十三碳-6-基)-脲基]-丙酸

LC/MS(方法 B) : $R_t = 0.42$ 分鐘, $m/z : 479.33$ $[MH^+]$ 。

實例 8-1

(S)-6-氨基-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸





8-1D

A.(9S,12R)-12-胺基-9-異丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-11-酮

取含 3.66 g(6.78 mmol)((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)胺甲酸 9H-芐-9-基甲基酯(1-1D)之 300 ml 二氯甲烷溶液與 75 ml 二乙基胺混合，於室溫下攪拌 5 小時。混合物濃縮，經製備性 HPLC 純化。於旋轉蒸發器中排除合併產物溶離份中之乙腈，添加飽和 NaHCO_3 溶液，以乙酸乙酯萃取混合物 2 次，經氯化鈉飽和後，再以乙酸乙酯萃取一次。合併之乙酸乙酯相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。所得物質之純度足以繼續反應。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.58$ 分鐘， m/z ：319.2 $[\text{MH}^+]$ 。

B.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯

依 1-1F 之說明進行反應。得到 1.13 g 標題化合物。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 1.00$ 分鐘， m/z ：647.3

[MH⁺].

C.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯

添加 8 mg(9.7 μmol)(DHQ)2PHAL(氫化奎寧 1,4-酞吡二基乙醚化物)至含 541 mg(387 μmol)AD-Mix-α與 3 mg(7.7 μmol)鉞酸鉀之第三丁醇/水(1:1, v/v)混合物中。形成澄清溶液後，反應混合物冷卻至 0°C，添加 41 mg(425 μmol) 甲磺醯胺，於此溫度下攪拌混合物 15 分鐘。然後添加 250 mg(387 μmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯(步驟 B)，混合物回升至室溫，靜置一個週末。添加 195 mg(1.55 mmol)亞硫酸鈉，於室溫下攪拌混合物 1 小時。以乙酸乙酯萃取反應混合物，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，於旋轉蒸發器中濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。得到 164 mg 標題化合物。

LC/MS(方法 B): R_t = 0.84 分鐘，m/z: 681.3 [MH⁺].

D.(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八

碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸

如上述，於 TFA/二氯甲烷混合物中脫除保護基。得到非對映異構物之混合物。

LC/MS(方法 B): $R_t = 0.42$ 分鐘(雙重峰), m/z : 525.3 $[MH^+]$ 。

實例 8-2

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-5-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸與

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-4-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸

A.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-5-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]-己酸第三丁酯

取 1.55 ml(773 μmol)(0.5M 於 THF 中)9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷至含 50 mg(77 μmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)脲基]己酸第三丁酯(8-1B)之 1.5 ml THF 溶液中，於室溫下攪拌混合物一夜。添加 250 μl (1.49 mmol)6N 氫氧化鈉溶液與 207 μl (1.83 mmol)過氧化氫後，以二氯甲烷萃取。

有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.86$ 分鐘， m/z ：665.5 $[MH^+]$ 。

B.(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-5-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸與
(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-4-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸

如上述，於 TFA/二氯甲烷混合物中脫除保護基，隨後於 1 N HCl 中攪拌。

LC/MS(方法 B)： $R_t = 0.48$ 分鐘， m/z ：509.2 $[MH^+]$ 。

實例 8-3

3-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜-雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)-脲基]-丙酸

類似上述實例得到標題化合物。

LC/MS(方法 L)： $R_t = 2.15$ 分鐘， m/z ：560.26 $[MH^+]$ 。

實例 9-1

(S)-6-胺基-2-(((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸
A.(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-(((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸
第三丁酯

取含 387 mg(0.858 mmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺基-2-(2-側氧基嘧啶-3-磺醯基胺基)己酸第三丁酯與 250 mg(0.780 mmol)(9S,12R)-12-胺基-9-異丙基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-11-酮(化合物 1-1E)之 15 ml 乙腈溶液於 80°C 下攪拌。1 天後，添加等量嘧啶，攪拌混合物 1 天。反應混合物濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化。合併含產物溶離份，蒸發排除乙腈，以飽和 NaHCO₃ 溶液調成微鹼性，以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾與濃縮。得到 78 mg 標題化合物。

LC/MS(方法 B)：R_t = 1.16 分鐘，m/z：585.9 [MH-Boc⁺]。

B.(S)-6-胺基-2-(((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸。

取含 78 mg(0.114 mmol)(S)-6-第三丁氧羰基胺

基-2-(((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸第三丁酯之 3 ml 二氯甲烷/TFA(1:1, v/v)混合物於室溫下靜置 2 小時後，濃縮。粗產物經製備性 HPLC 純化。合併所需溶離份，添加 1N 鹽酸後冷凍乾燥。得到 34 mg 標題化合物之鹽酸鹽。LC/MS(方法 F)： $R_t = 2.97$ 分鐘， m/z ：529.23 $[MH^+]$ 。

實例 9-2

(S)-6-胺基-2-(((9S,12S)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸

類似上述實例得到標題化合物。LC/MS(方法 F)： $R_t = 2.81$ 分鐘， m/z ：529.23 $[MH^+]$ 。

藥理實例

使用來自 American Diagnostica 之 Actichrome Plasma TAFI 活性套組(產品編號 874)測試所製備物質之 TAFIa 抑制作用。其係添加 28 μ l 分析緩衝液(20 mM Hepes, 150 mM NaCl, pH 7.4)與 10 μ l TAFIa(American Diagnostica 產品編號 874TAFIA; 2.5 μ g/ml)至 2 μ l 該物質之 2.5 mM DMSO 溶液中，於 96 半孔微滴定板中，於室溫下培養 15 分鐘。添加 10 μ l TAFIa 展開劑(先經分析緩衝液稀釋 1:2)啟動酵素反應。於 420 nm 下，於微滴定板讀數

機(SpectraMax plus 384 ; Molecular Devices)中，隨時間追蹤反應過程 15 分鐘。

利用 Softmax Pro 軟體(4.8 版 ; Molecular Devices)，由物質之一系列稀釋液之平均值(二重覆測定)計算 IC₅₀ 值。

表 1 出示結果。

表 1：

實例編號	IC ₅₀ [μ M]	實例編號	IC ₅₀ [μ M]	實例編號	IC ₅₀ [μ M]	實例編號	IC ₅₀ [μ M]
1-1	0.006	1-7	0.049	5-1	0.649	6-4	0.055
1-2	9.044	1-8	0.029	5-2	0.009	6-6	0.053
1-3	0.269	1-9	0.019	5-3	0.032	7-1	0.022
1-4	0.071	2-1	0.0088	6-1	0.052	8-1	0.023
1-5	0.105	3-1	0.0077	6-2	0.021	8-3	0.059
1-6	0.811	4-1	0.017	6-3	0.012		

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，或

4)Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子，
且

其中 Het 未經取代或分別獨立經-(C₁-C₃)-烷基、鹵素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃ 取代一次、二次或三次，

R1 為 1)氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，

3)-(C₁-C₆)-烷基-OH，

4)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

5)-(C₁-C₁₀)-烷基-O-C(O)-O-R₂，

6)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，
且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或

7)-(CH₂)_s-Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子，且其中 Het 未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 s 為

零、1、2 或 3 之整數，

R2 為 1)-(C₁-C₆)-烷基，

2)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或

3)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-O-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

3)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，且係經-NH₂ 取代及經 R15 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-NH₂ 或

6)-(C₀-C₆)-伸烷基-環狀胺，

R6 為 1)氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定

義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中伸烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

R7 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R8 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R9 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素，且

R16 為-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中 X 為-C(O)-或-SO₂-，

U 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

A 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 1)-(C₂-C₉)-伸烷基-或
2)-(C₃-C₉)-伸烯基-

D 為-(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵，

2)-(C₃-C₁₂)-環烷基，其中環烷基分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，或

4)Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同或相異雜原子，
且

其中 Het 未經取代或分別獨立經-(C₁-C₃)-烷基、鹵素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃ 取代一次、二次或三次，

R₁ 為 1)氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，

3)-(C₁-C₆)-烷基-OH，

4)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

5)-(C₁-C₁₀)-烷基-O-C(O)-O-R₂，

6)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，
且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或

7)-(CH₂)_s-Het，其中 Het 意指具有 4 至 15 個環原子相接出現在 1、2 或 3 個環系中之 4-至 15-員雜環系，其依環之大小而定，包含 1、2、3 或 4 個選自氧、氮或硫中之相同

或相異雜原子，且其中 Het 未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 s 為零、1、2 或 3 之整數，

R2 為 1)-(C₁-C₆)-烷基，

2)-(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，且 r 為零、1、2 或 3 之整數，或

3)-(C₀-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-O-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

3)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，且係經-NH₂ 取代及經 R15 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基-NH₂ 或

6)-(C₀-C₆)-伸烷基-環狀胺，

R6 為 1)氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分

別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₈)-環烷基，其中伸烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

R7 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R8 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R9 為氫原子、鹵素或-(C₁-C₆)-烷基，

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-O-CF₃、-NH₂、
-OH、-CF₃ 或鹵素，且

R16 為-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃ 或鹵素。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，
其中

X 為-C(O)-或-SO₂-，

U 為氧原子、硫原子、NH、-C(O)-NH-或-(C₀-C₄)-伸烷基-

A 為氧原子或-(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為-(C₂-C₈)-伸烷基-或-(C₃-C₆)-伸烯基-

D 為-(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵，

2)-(C₃-C₆)-環烷基，其中環烷基分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，

3)-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基係選自下列：苯基、萘基、蒽基或蒾基，且其中芳基未經取代或分別獨立經 R15 取代一次、二次或三次，或

4)Het，其中 Het 係選自下列：吡啶基、吡喃基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并[1,3]二噁茂烷基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異呋喃基、苯并異噻吩基、呋喃基、4aH-呋喃基、呋喃基、噻吩基、4H-噻吩基、噻吩基、奎寧環基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、二氫呋喃[2,3-b]-四氫呋喃基、二氫呋喃基、二噁茂烷基、二噁烷基、2H, 6H-1,5,2-二噻吩基、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶基、異噻吩基(苯并咪唑基)、異噻吩基、2-異噻吩基、異噻

唑基、異噁唑基、異噁唑啉基、2-異噁唑啉基、嗎啉基、茶啉基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、噁噻茂烷基、噻啉基、啡啉基、啡繞啉基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁噻吡基、啡噁吡基、酞吡基、哌吡基、哌啉基、蝶啉基、嘧啶基、哌喃基、吡吡基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、噻吡基、吡啉并噁唑基、吡啉并咪唑基、吡啉并噻唑基、吡啉并噻吩基、吡啉基(pyridinyl)、吡啉基(pyridyl)、噻啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫吡啉基、6H-1,2,5-噻噻吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噻基、噻唑基、噻吩基、噻吩并咪唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并吡啉基、噻吩并噻唑基、硫嗎啉基、噻吩基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與咕噻基，與

其中 Het 未經取代或分別獨立經-(C₁-C₃)-烷基、鹵素、-NH₂、-CF₃ 或-O-CF₃ 取代一次、二次或三次，

R1 為 1) 氫原子或

2)-(C₁-C₄)-烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，其中伸烷基未經取代或經鹵素取代一次、二次、三次或四次，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基-NH₂ 或

3)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，且係經-NH₂ 取代及經 R15 取代一次、二次或三次，

R6 為 1) 氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

3)-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-Het，其中 Het 如上述定義，其中伸烷基與 Het 未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-芳基，其中伸烷基與芳基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，或

6)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，其中伸烷基與環烷基未經取代或分別獨立經 R16 取代一次、二次或三次，

R7 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R8 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R9 為氫原子、F 或-(C₁-C₄)-烷基，

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-O-CF₃、-NH₂、
-OH、-CF₃ 或鹵素，且

R16 為-O-CF₃、-OH、-CF₃ 或 F。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，
其中

X 為-C(O)-，

U 為氧原子，

A 為氧原子或-(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 1)-(C₂-C₈)-伸烷基-，其中伸烷基未經取代或
分別獨立經-OH、F 或 Cl 取代一或二次，

2)-(C₁-C₂)-伸烷基-環丙基-(C₁-C₂)-伸烷基-，
其中環丙基經 F 取代一或二次，或

3)-(C₃-C₆)-伸烯基-

D 為-(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1)共價鍵或

2)苯基，其中苯基未經取代或分別獨立經 R15
取代一次、二次或三次，

R1 為 1)氫原子或

2)-(C₁-C₄)-烷基，

R3 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基

-NH₂ 或

3)-(C₀-C₄)-伸烷基-吡啶基，其中吡啶基經

-NH₂ 取代及經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，

R₆ 為 1) 氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，

3)-CF₃，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-苯基或

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R₇、R₈ 與 R₉ 分別為氫原子，及

R₁₅ 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-CF₃ 或鹵素。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，
其中

X 為 -C(O)-，

U 為氧原子，

A 為氧原子或 -(C₀-C₄)-伸烷基-

V 為 -(C₂-C₈)-伸烷基-或 -(C₃-C₆)-伸烯基-

D 為 -(C₁-C₂)-伸烷基-

Y 為 1) 共價鍵或

2) 苯基，其中苯基未經取代或分別獨立經 R₁₅
取代一次、二次或三次，

R₁ 為 1) 氫原子或

2)-(C₁-C₄)-烷基，

R₃ 為 1)-(C₂-C₆)-伸烷基-NH₂，

2)-(C₁-C₄)-伸烷基-SO₂-(C₁-C₄)-伸烷基

-NH₂ 或

3)-(C₀-C₄)-伸烷基-吡啶基，其中吡啶基經

-NH₂ 取代或經 R15 取代一次、二次或三次，

R6 為 1) 氫原子，

2)-(C₁-C₆)-烷基，

3)-CF₃，

4)-(C₀-C₄)-伸烷基-苯基或

5)-(C₀-C₄)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基，

R7、R8 與 R9 分別為氫原子，與

R15 為氫原子、-(C₁-C₄)-烷基、-CF₃ 或鹵素。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，

其係式 I 化合物

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基

-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳

-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((R)-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮

雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)

脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((R)-9,9-二甲基-11-側氧基-2,7-二

氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-

三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-11-側氧基-9-苯基-2,7-

二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳

-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-苯甲基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-環己基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-乙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-甲基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-第三丁基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-{3-[(9S,12R)-9-((S)-第二丁基)-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環 [12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基]脲基}己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((13S,16R)-13-異丙基-15-側氧基-2,11-二氧雜-14-氮雜雙環 [16.2.2]二十二碳-1(21),18(22),19-三烯-16-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),4,14(18),15-四烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]己酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-甲基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸乙酯，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-甲基-5-側氧基-1-氧雜-4-氮雜環十四碳-6-基)脲基]丙酸乙酯，

(R)-3-(2-胺基乙磺醯基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-環丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]-6-甲基庚酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1-(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸乙酯，

(S)-2-[3-((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜-雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)-脲基]-3-哌啶-3-基-丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-10-側氧基-6-氧雜-1,9,14-三氮雜雙環[11.2.1]十六碳-13(16),14-二烯-11-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3R,6S)-6-異丙基-4-側氧基-8-氧雜-5-氮雜雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-3-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-16-氟-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜環十二碳-6-基)脲基]丙酸，

(S)-3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜環十二碳-6-基)脲基]丙酸甲酯，

(S)-6-胺基-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5-側氧基-1,8-二氧雜-4-氮雜環十二碳-6-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12S)-9-異丙基-11-側氧基

-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環-[12.2.2]十八碳-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((8S,11R)-8-異丙基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮雙環[11.2.2]十七碳

-1(16),13(17),14-三烯-11-基)脲基]己酸，

(S)-3-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-[3-((8S,11R)-8-甲基-3,10-二側氧基-6-氧雜-2,9-重氮-雙環[11.2.2]十七碳-1(16),13(17),14-三烯-11-基)-脲基]-丙酸，

(S)-3-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-[3-((3S,6R)-3-異丙基-5,9-二側氧基-1-氧雜-4,10-重氮-環十三碳-6-基)-脲基]-丙酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

(S)-6-胺基-2-[3-((9S,12R)-5-羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)脲基]己酸，

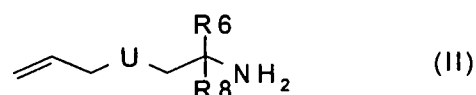
3-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-[3-((9S,12R)-4,5-二羥基-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜-雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)-脲基]-丙酸，

(S)-6-胺基-2-[((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環[12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基)胺磺醯基)胺基]己酸或

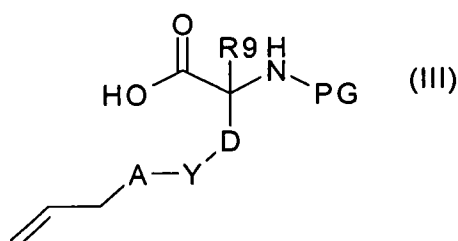
(S)-6-胺基-2-[((9S,12R)-9-異丙基-11-側氧基-2,7-二氧雜-10-氮雜雙環 [12.2.2]十八碳-1(17),14(18),15-三烯-12-基胺磺醯基)胺基]己酸。

7. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 6 項中一項或多項之式 I 化合物之方法，其包括

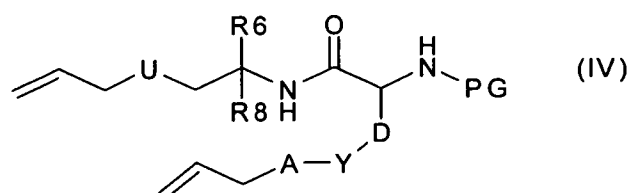
a)由式(II)化合物



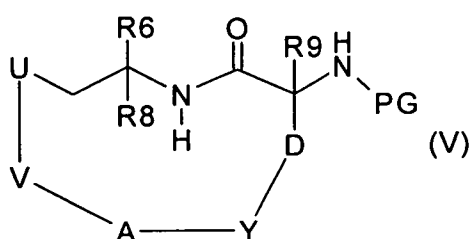
其中 U、R6 與 R8 如式(I)化合物中之定義，
與式(III)胺基酸反應



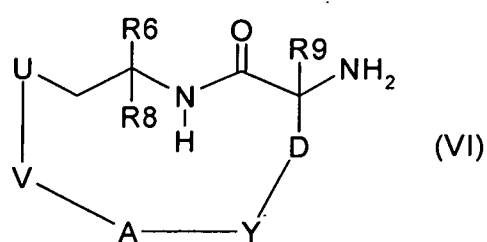
其中 R9、A、Y 與 D 如式(I)化合物中之定義，
產生式(IV)化合物



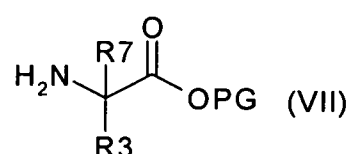
其再於環封合複分解反應條件下及隨後氫化所得
雙鍵下，轉化成式(V)化合物



其中 V 為-(C₂-C₉)-伸烷基-或-(C₃-C₉)-伸烯基-，隨後脫除保護基 PG，得到式(VI)化合物，

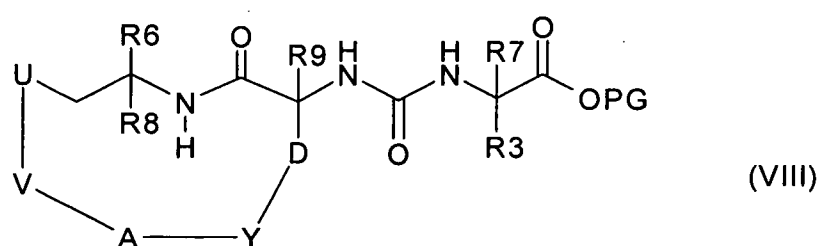


並與式(VII)化合物



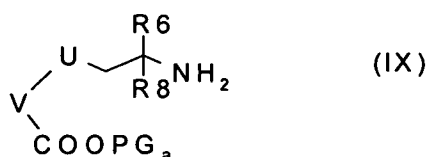
其中 R₃ 與 R₇ 如式(I)化合物中之定義，PG 為合適之酯保護基，R₃ 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，

使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物

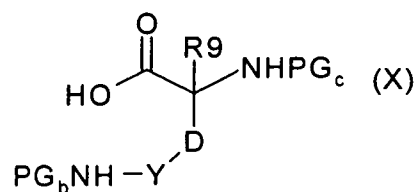


隨後脫除保護基 PG 與若適當時出現在 R₃ 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

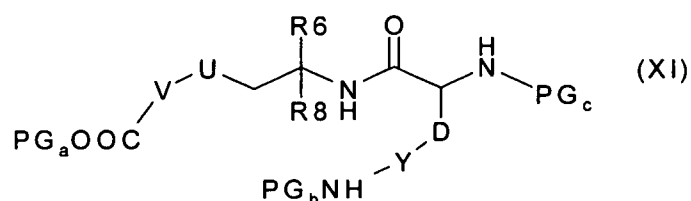
b) 由式(IX)化合物



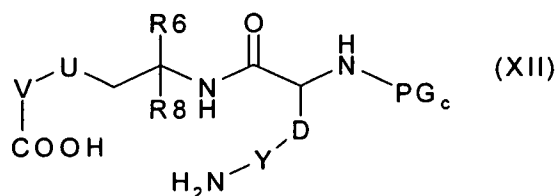
其中 U、V、R6 與 R8 如式(I)化合物中之定義，PG_a 為合適之羧基保護基，與式(X)胺基酸反應



其中 R9、Y 與 D 如式 I 化合物中之定義，PG_b 與 PG_c 為合適之胺基保護基，產生式(XI)化合物



脫除保護基 PG_a 與 PG_b 後，轉化成式(XII)化合物



其利用醯胺偶合法轉化成式(V)化合物，

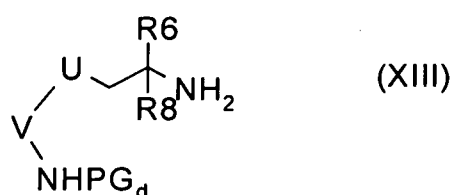
其中 A 如式 I 化合物中之定義，隨後脫除保護基，得到式(VI)化合物，

並與式(VII)化合物

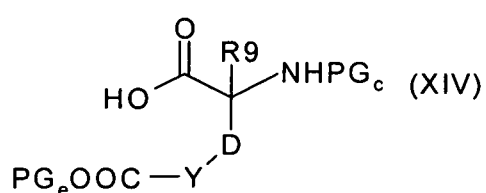
其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，

使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫除保護基 PG 及適當時出現在 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

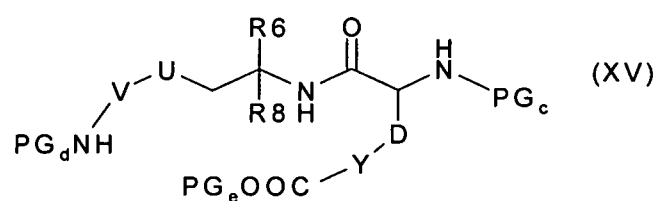
c) 由式(XIII)化合物



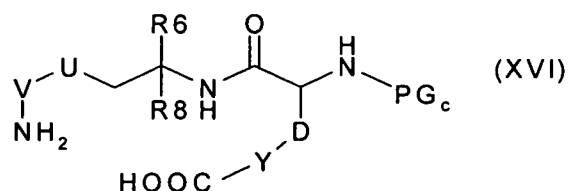
其中 U、V、R6 與 R8 如式 I 化合物中之定義，PG_d 為合適之胺基保護基，與式(XIV)胺基酸反應



其中 R9、Y 與 D 如式 I 化合物中之定義，PG_c 為合適之胺基保護基與 PG_e 為合適之羧基保護基，產生式(XV)化合物



脫除保護基 PG_d 與 PG_e 後，轉化成式(XVI)化合物



其反應產生式(V)化合物，

其中 A 如式 I 化合物中之定義，隨後脫除保護基，

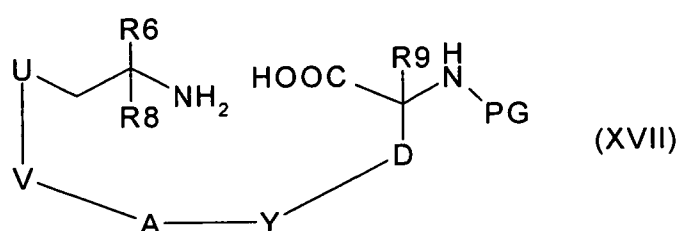
得到式(VI)化合物，

並與式(VII)化合物，

其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，

使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫除保護基 PG 及適當時出現在 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

d)由式 XVII 化合物

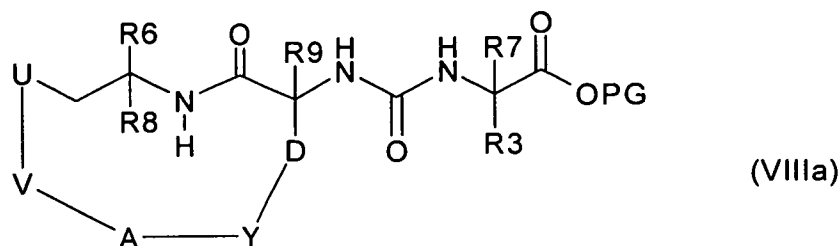


其中 U、V、A、Y、D、R₆、R₈ 與 R₉ 如式 I 化合物中之定義，與式(V)化合物反應，隨後脫除保護基，得到式(VI)化合物，

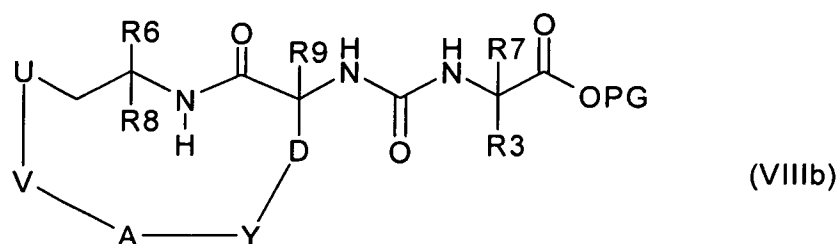
並與式(VII)化合物，

其中 R3 與 R7 如式 I 中之定義，PG 為合適之酯保護基，R3 中之氮若適當時可使用合適胺基保護基保護，使用碳醯氯或碳醯氯同等物反應，產生式(VIII)化合物，隨後脫離保護基 PG 及若適當時出現在 R3 中氮上之保護基，產生式(I)化合物，或

e)轉化式(VIIIa)化合物

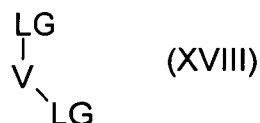


其中 V 為-(C₃-C₉)-伸烯基-，形成式(VIIIb)化合物

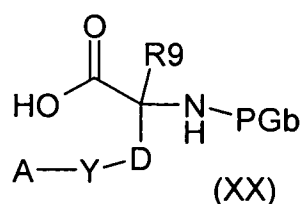
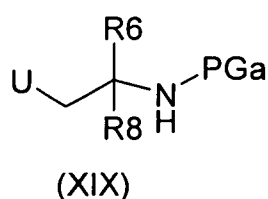


其中 V 為-(C₃-C₉)-伸烷基-，其中伸烷基分別獨立經-OH、NH₂ 或鹵素取代一次、二次或三次，或為-(C₁-C₂)-伸烷基-(C₃-C₆)-環烷基-(C₁-C₂)-伸烷基-，其中環烷基分別獨立經 R₁₅ 取代一次、二次或三次，隨後類似製法 a)轉化式(VIIIb)化合物形成式(I)化合物，或

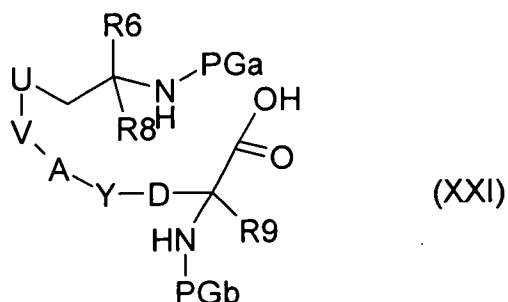
f)由式(XVIII)化合物



其中 V 如式(I)化合物之定義，
依序與式(XIX)與(XX)化合物

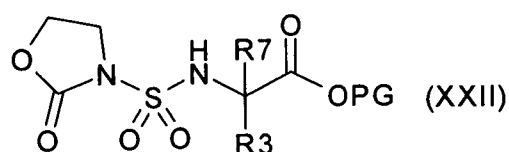


使用鹼，於極性非質子性溶劑中反應，所得式(XXI)化合物

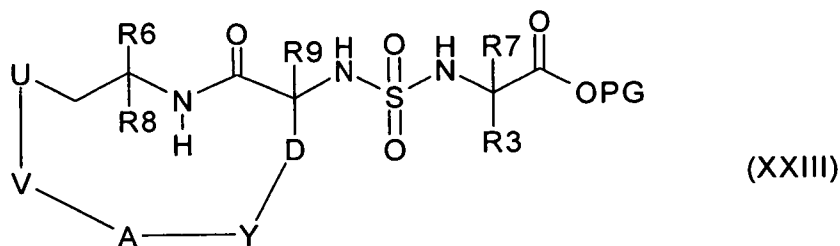


經脫除保護基 PGa，隨後形成肽鏈結，轉化成式(V)化合物，後者再依製法 a)反應，產生式(I)化合物，其中 R6、R8、R9 與 A、D、U、V 與 Y 如式(I)化合物之定義，PG 為合適保護基，LG 為脫離基，如：氯、溴、碘或磺酸酯，或

g)由式 VI 化合物與式(XXII)化合物反應



其中 R3 與 R7 如式 I 化合物中之定義，PG 為合適之保護基，產生式(XXIII)化合物



然後轉化成式(I)化合物，或

h)分離製法 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)製備之式(I)化合物，或因其化學結構產生對映異構型之合適式(I)前體，其係經由與純對映異構性之酸或鹼形成鹽、於對掌性固相上進行層析或利用對掌性純

對映異構性化合物(如：胺基酸)衍化，分離依此方式得到之非對映異構物，並脫除對掌性輔基，產生純對映異構物，或

i)單離出製法 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)製備之游離型式(I)化合物，或若含有酸或鹼基團時，轉化成生理上可耐受之鹽。

8. 一種藥品，其包含有效量之至少一種根據申請專利範圍第1至6項中一項或多項之式I化合物，及醫藥上合適且生理上可耐受之載劑、添加劑與/或其他活性成份與賦形劑。