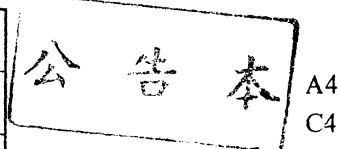


申請日期	87.2.11
案 號	8611P132
類 別	C01D249/82350



523510

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	透明質蛋白受體拮抗劑，其製法及其用途(二)
	英 文	Vitronectin receptor antagonism, their preparation and their use
二、發明 人	姓 名	1. 魏 維 瑪 (Volkmar WEHNER) 2. 施 漢 奇 (Hans Ulrich STILZ) 3. 潘 安 威 (Anuschirwan PEYMAN) 4. 柯 喬 亨 (Jochen KNOLLE) 5. 駱 依 麥 (Jean-Marie RUXER)
	國 籍	6. 柯 丹 斯 (Denis CARNIATO) 7. 李 麥 可 (Jean-Michel LEFRANCOIS) 8. 葛 理 查 (Thomas Richard GADEK) 9. 麥 羅 伯 (Robert MCDOWELL)
	住、居所	1.-4. 德國、5.-7. 法國、8.-9. 美國 1. 德國森伯格城利丹街1號 Lindenstraße 1, 97657 Sandberg, Germany 2. 德國法蘭克佛城橋薩城18號 Johannesallee 18, 65929 Frankfurt, Germany
	代 表 人 姓 名	3. 德國科爾漢城茲亞街46號 Zeilsheimer Straße 46, 65779 Kelkheim, Germany 4. 德國克瑞夫城哈奇街21號 Höchster Straße 21, 65830 Kriftel, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 5. 法國莫利斯城依得安街12號 12 Esplanade de la Manufacture, 92130 Issy les Moulineaux, France
	國 籍	1. 6. 法國瑪庫斯城依格奈街10號 10, avenue de l'Etang Neuf, 91460 Marcoussis, France
	住、居所 (事務所)	2. 7. 法國利維根城安杜布街13號 13 Allée du Boisandre, 931390 Livry Gargan, France
	代 表 人 姓 名	8. 美國加州歐克蘭市奇森街2838號 1. 2838 Chelsea Drive, Oakland, CA 94611, USA 2. 9. 美國加州舊金山教堂街1264號 1264 Church Street, San Francisco, CA 94114, USA

蔡專
中利
曾代
津理
師人

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地 區) 申請專利，申請日期：1996年12月20日 案號：19653647.2, ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

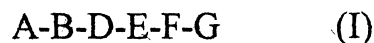
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (I)

說明

透明質蛋白受體拮抗劑，其製法及其用途

本發明相關於式 I 化合物



其中 A、B、D、E、F 及 G 具有底下所給予之意義，其生理上耐受之鹽類及包含此等化合物之醫藥製劑，以及相關於其之製法和作為透明質蛋白受體拮抗劑，以用於治療並預防於細胞—細胞或細胞—基質交互作用過程中，以透明質蛋白受體與其配體間交互作用作為基礎之疾病，例如發炎、癌症、腫瘤轉移、心血管疾病，譬如動脈硬化或再狹窄、視網膜病及腎病，以及以非所欲程度骨質重吸收為基礎之疾病，例如骨質疏鬆症。

人類骨頭易進行包含骨質重吸收與骨質合成之連續、動力性之重建過程。此等過程係經為此目的而特化之細胞類型所控制。骨質合成係以藉由成骨細胞進行骨基質之沈積為基礎，而骨質重吸收則係以藉由破骨細胞進行骨基質之分解為基礎。大多數的骨骼疾病係由於骨質形成與骨質重吸收間之平衡不協調所致。骨質疏鬆症特徵在於骨基質流失。經活化之破骨細胞為一種具有達 400 微米之直徑且毀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

壞骨基質之多核細胞。經活化之破骨細胞會附著於骨基質之表面，並分泌蛋白分解酵素與酸類至所謂的癒合區(sealing zone)，即，介於其細胞膜與骨基質間之區域。該酸性環境及蛋白酶分解骨頭。

研究已證實，破骨細胞附著至骨頭係由位於破骨細胞表面之整聯蛋白(integrin)受體所調節。

整聯蛋白為一種受體超家族，其包括(尤其是)位於血小板上之纖維蛋白原受體 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 及透明質蛋白受體 $\alpha_V\beta_3$ 。透明質蛋白受體 $\alpha_V\beta_3$ 為一種可於許多細胞如內皮細胞、血管平滑肌細胞、破骨細胞與腫瘤細胞之細胞表面上表現之胞膜糖蛋白。於破骨細胞膜上表現之透明質蛋白受體 $\alpha_V\beta_3$ 調節附著至骨質及骨質重吸收之過程，因此影響骨質疏鬆症。就此而論， $\alpha_V\beta_3$ 會與含有三肽基序 Arg-Gly-Asp(或 RGD)之骨質蛋白質，例如骨橋蛋白(osteopontin)、骨唾液蛋白(bone sialoprotein)與血小板反應蛋白(thrombospondin)結合。

作為透明質蛋白受體拮抗劑，此新穎之式 I 化合物係藉由破骨細胞以抑制骨質重吸收。此新穎化合物係可對抗骨骼疾病，特別是指骨質疏鬆症、高血鈣症、例如因骨質轉移造成之骨質減少症、牙疾病、甲狀旁腺機能過旺、類風溼性關節炎中特殊之糜爛與柏哲德氏病(Paget's disease)。此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

外，式 I 化合物又可用於減輕、預防或治療由於糖皮質激素、類固醇或皮質類固醇療法，或因缺乏性激素而造成之骨骼疾病。所有此等疾病之特徵皆為骨質流失，係歸因於骨質形成與骨質分解間之不平衡。

荷頓(Horton)與其同僚敘述抑制經由破骨細胞而造成之牙齒毀壞，及破骨細胞移動之 RGD 肽類與抗一透明質蛋白受體抗體(23C6) (荷頓(Horton)等人；實驗細胞研究(Exp. Cell. Res.) 1991, 195, 368)。於細胞生物學期刊(J. Cell Biol.) 1990, 111, 1713 中，佐藤(Sato)等人報導蝮蛇血抑肽(echistatin) (一種得自蛇毒液之 RGD 肽)，於組織培養中，為骨質重吸收之有效抑制劑，且為破骨細胞附著至骨骼之作用的抑制劑。費雪爾(Fischer)等人 (內分泌學(Endocrinology), 1993, 132, 1411)已證實，在大鼠中，蝮蛇血抑肽亦於活體中抑制骨質重吸收。

位於人類主動脈平滑血管肌肉系統細胞上之透明質蛋白受體 $\alpha v \beta 3$ ，刺激此等細胞移動以進入新血管內膜中，最終因而導致血管造形術後之動脈粥瘤硬化與再狹窄 (布朗(Brown)等人，心血管研究(Cardiovascular Res.) 1994, 28, 1815)。

布魯克斯(Brooks)等人 (細胞(Cell), 1994, 79, 1157) 證實對抗 $\alpha v \beta 3$ 或 $\alpha v \beta 3$ 拮抗劑之抗體，能夠藉由在血管生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

成期間誘發血管細胞之脫噬作用，而造成腫瘤萎縮。契爾許(Chers)等人(科學(Science)，1995，270，1500)敘述可抑制大鼠眼中經 bFGF-誘發之血管生成過程的抗 $\alpha v \beta 3$ 或 $\alpha v \beta 3$ 拮抗劑之抗體，係具有用於治療視網膜病之特性。

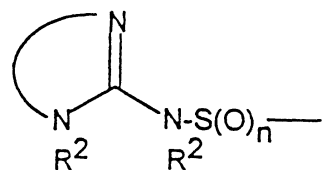
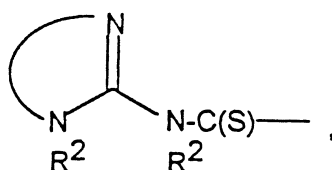
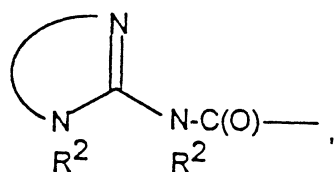
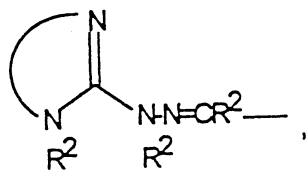
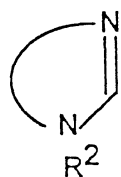
專利申請案 WO 94/12181 敘述經取代之芳族或非芳族環系，而 WO 94/08577 敘述作為纖維蛋白原受體之拮抗劑以及血小板聚集作用之抑制劑之經取代雜環。EP-A-0 528 586 與 EP-A-0 528 587 揭示經胺烷基或雜環基取代之苯丙胺衍生物，而 WO 95/32710 揭示作為因破骨細胞而造成骨質重吸收之抑制劑之芳基衍生物。WO 96/00574 與 WO 96/26190 敘述分別作為透明質蛋白受體之拮抗劑及整聯蛋白受體之拮抗劑之苯并二氮雜革類。WO 96/00730 所敘述纖維蛋白原受體拮抗劑之樣板(template)，特別是指與含氮之 5-員環鍵聯並作為透明質蛋白受體拮抗劑之苯并二氮雜革類。德國專利申請案 P 19629816.4，P 19629817.2 和 P 19610919.1 以及 EP-A-0 796 855 係敘述作為透明質蛋白受體拮抗劑之經取代芳族環系或 5-員環雜環。

本發明係相關於式 I 化合物

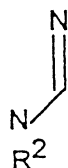


五、發明說明 (5)

其中：

A= A₁ 或 A₂，而
$$A_1 = R^2R^3N-C(=NR^2)NR^2C(O)- \quad , \quad R^2R^3N- \\ C(=NR^2)NR^2C(S)- \quad , \quad R^2R^3N-C(=NR^2)NR^2-S(O)_n \quad ,$$
以及 A₂=其中，於 A₁ 或 A₂

為 5-員至 10-員之單環或多環、芳族或非芳族環系，其可
包含以下基團



五、發明說明(6)

此外，並可包含選自 N、O 與 S 該群中之 1 至 4 個雜原子，且可視需要經 R¹²、R¹³、R¹⁴ 或 R¹⁵ 單一或多次取代，

B 為直接鍵聯(linkage)，(C₁-C₈)-烷二基、-CR²=CR³-、(C₅-C₁₀)-亞芳基、(C₃-C₈)-環烯基、-C≡C-，其各別可經(C₁-C₈)-烷基(例如，諸如甲基-苯基-甲基-、乙基-CH=CH-等等)單一或二次取代；

D 為直接鍵聯、(C₁-C₈)-烷二基、(C₅-C₁₀)-亞芳基、-O-、-NR²-、-CO-NR²-、-NR²-CO-、-NR²-C(O)-NR²-、-NR²-C(S)-NR²-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CO-、-CS-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NR²-、-S(O)-NR²-、-NR²-S(O)-、-NR²-S(O)₂-、-S-、-CR²=CR³-、-C≡C-、-NR²-N=CR²-、-N=CR²-、-R²C=N-、-CH(OH)-，其各別可經(C₁-C₈)-烷二基、-CR²=CR³-或(C₅-C₆)-芳基，例如甲基-苯基-CH=CH-、乙基-O-等單一或二次取代，亦有可能是，若 B 為直接鍵聯時，則 D 亦為直接鍵聯或如 D 底下所定義之自由基，將該自由基如 D 底下所述，經單一或二次取代，並藉由此等取代基之一而鍵聯至 B；

E a) 為一種選自纖維蛋白原受體拮抗劑系列之樣板，該樣板係取自於底下專利申請案、專利文件或參考文獻：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

阿狄爾公司(Adir et Compagnie)

FR 928004 , 1992 年 6 月 30 日, 富勞謝爾(Fauchere), J. L. , 等人。

EP 0578535 , 1993 年 6 月 29 日, 富勞謝爾(Fauchere), J. L. , 等人。

CA 2128560 , 1995 年 1 月 24 日, 加得浮洛伊德(Godfroid), J. J. , 等人。

朝日釀造所, 公司(Asahi Breweries, Ltd)

JP 05239030 , 1993 年 9 月 17 日。

朝日玻璃(Asahi Glass)

WO 90/02751 , 大葉(Ohba), M. , 等人, 1989 年 9 月 8 日。

WO 90/115950 , 1990 年 3 月 22 日, 大葉(Ohba), M. , 等人。

EP 0406428 , 1/9/91 。

WO 92/09627 , 磯相(Isoai), A. , 等人, 1991 年 11 月 29 日。

契隆(Chiron)

WO 93/07169 , (Der 93-134382/16) , 1993 年 3 月 15 日 , 戴爾文(Delvin), J. J. , 等人。

汽巴嘉基(Ciba Geigy)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

EP 0452210 , (Der 91-305246/42) , 1990 年 4 月 5 日。

EP 0452257 , 1991 年 3 月 26 日 , 艾倫(Allen), M. C. , 等人。

COR 治療物(COR Therapeutics)

WO 90/15620 , 1990 年 6 月 15 日。

EP 0477295 , 1992 年 4 月 1 日 , 史卡勃勞(Scarborough), R. M. , 等人。

WO 92/08472 , 1992 年 5 月 29 日 , 史卡勃勞(Scarborough), R. M. , 等人。

WO 93/15620 , 1993 年 4 月 27 日 , 司維伏特(Swift), R. L. , 等人。

EP 0557442 , 1993 年 9 月 1 日 , 史卡勃勞(Scarborough), R. M. , 等人。

史卡勃勞(Scarborough), R. M. ; 羅斯(Rose), J. W. ; 許(Hsu), M. A. ; 飛利浦斯(Phillips), D. R. ; 弗利得(Fried), V. A. ; 茨裴爾(Campell), A. M. ; 努尼茲(Nunnizzi), L. ; 夏洛(Charo), I. F. , Barbourin , 一種獲自小響尾蛇屬(Sistrurus) M. Barbouri 蛇毒之 GPIIb-IIIa-專一之整聯蛋白拮抗劑 , 生物化學期刊(J. Biol. Chem) , 266 , 9359 , 1991 。

第一製藥公司(Daiichi Pharm Co Ltd.)

JP 05078344-A , (Der 93-14039/17) , 1993 年 3 月 30 日。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

杜邦默克(DuPont Merck)

WO 93/07170 , 1993 年 4 月 15 日。

WO 94/11398 , 1994 年 5 月 26 日, 威爾斯(Wells), G. J. ,
等人。

IL 109237 , 1994 年 7 月 31 日。

WO 94/22909 , (Der 94-333113/41) , 1994 年 10 月 13 日 :
笛格雷多(DeGrado), W. F. , 等人。

WO 94/22910 , (Der 94-333114/41) , 1994 年 10 月 13 日 :
笛格雷多(DeGrado), W. F. , 等人。

WO 94/22494 , (Der 94-332838/41) , 1994 年 10 月 13 日 :
笛格雷多(DeGrado), W. F. , 等人。

EP 625164 , 1994 年 11 月 23 日 : 笛格雷多(DeGrado), W.
F. , 等人。

WO 95/14682 , 1995 年 6 月 1 日 : 威特亞克(Wityak), J ,
等人。

WO 95/14683 , 1995 年 6 月 1 日 : 威特亞克(Wityak), J ,
等人。

WO 95/18111 , 1995 年 7 月 6 日 : 笛格雷多(DeGrado), W.
F. , 等人。

WO 95/23811 , 1995 年 9 月 8 日 : 笛格雷多(DeGrado), W.
F. , 等人。

慕薩(Mousa), S. A. ; 玻紫斯(Bozarth), J. M. ; 佛爾希則
(Forsythe), M. S. ; 傑克森(Jackson), S. M. ; 黎彌(Leamy),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

A.;

狄莫(Diemer), M. M.; 卡皮爾(Kapil), R. P.; 克納博(Knabb), R. M.; 馬佑(Mayo), M. C.; 皮爾斯(Pierce), S. K.; DMP 728, 一種新穎血小板 GPIIb/IIIa 受體拮抗劑, 之抗血小板及抗血栓效能, 循環(Circulation), 89, 3, 1994。

傑克森(Jackson), S.; 笛格雷多(Degrado), W.; 德威飛第(Dwivedi), A.; 帕薩撒拉希(Parthasarathy), A.; 希格雷(Higley), A.; 克里烏寇(Krywko), J.; 洛克威爾(Rockwell), A.; 馬克瓦德(Markwalder), J.; 威爾斯(Wells), G.; 威克斯勒(Wexler), R.; 慕薩(Mousa), S.; 哈洛(Harlow), R., 經樣板限制之環肽: 設計用於 GPIIb/IIIa 之高親和性配基, 美國化學學會期刊(J. Amer. Chem. Soc.), 116, 3220, 1994。

E. 默克(Merck)

EP 0608759, 1994 年 1 月 19 日, 岡特(Gante), J., 等人。

EP 0623615, 1994 年 4 月 19 日, 瑞達茲(Raddatz), P., 等人。

EP 0645376, 1994 年 9 月 15 日, 岡特(Gante), J., 等人。

EP 0668278, 1995 年 2 月 14 日, 朱拉斯吉克(Juraszyk), H., 等人。

EP 0697408, 1995 年 8 月 10 日, 朱拉斯吉克(Juraszyk), H., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

DE 4310643 , (Der 94-311172/39) , 1994 年 10 月 6 日 , 瓊克吉克(Jonczyk), A. , 等人。

WO 9404093 , 1994 年 10 月 27 日 , 瓊克吉克(Jonczyk), A. , 等人。

EP 0632053 , 1995 年 1 月 4 日 , 瓊克吉克(Jonczyk), A. , 等人。

EP 576898 , 1994 年 1 月 5 日 , 瓊克吉克(Jonczyk), A. , 等人。

EP 0608759 A , 1994 年 8 月 3 日 , 高特(Gaute), J. P. , 等人。

HU 9400249 , 1994 年 5 月 30 日 , 岡特(Gante), J. , 等人。

厄莫尹德法瑪斯巴(Ellem Ind Farma Spa)

GB 2207922 , 1988 年 8 月 3 日。

法米塔利亞卡洛厄巴(Farmitalia Carlo Erba) SRL

EP 611765 (Der 94-265375/33) , 1994 年 8 月 24 日 , 寇茲(Cozzi), P. , 等人。

富士照相底片(Fuji Photo Film)

JP 04208296-A (Der. 92-303598/38) , 1990 年 11 月 30 日。

JP 04213311-A (Der. 92-305482/38) , 1990 年 11 月 27 日。

JP 04217693-A (Der. 92-312284/38) , 1990 年 10 月 23 日。

JP 04221394-A (Der. 92-313678/38) , 1990 年 10 月 26 日。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

JP 04221395-A (Der. 92-313679/38), 1990 年 10 月 26 日。

JP 04221396-A (Der. 92-313680/38), 1990 年 10 月 26 日。

JP 04221397-A (Der. 92-313681/38), 1990 年 12 月 20 日。

EP 0482649 A2, 1992 年 4 月 29 日, 古島(Kojima), M., 等人。

EP 0488258 A2, 1992 年 6 月 3 日, 駒沢(Komazawa), H., 等人。

EP 0503301-A2, 1991 年 2 月 14 日, 北口(Kitaguchi), H., 等人。

JP 05222092, 1993 年 5 月 21 日, 西川(Nishikawa), N., 等人。

JP 06239885, (Der 94-313705/39), 1993 年 8 月 30 日, 西川(Nishikawa), N., 等人。

WO 9324448, (Der 94-405663/50), 1993 年 12 月 9 日, 西川(Nishikawa), N., 等人。

JP 06228189, (Der 94-299801/37), 1994 年 8 月 16 日。

EP 0619118, (Der 94-311647/39), 1994 年 12 月 12 日, 西川(Nishikawa), N., 等人。

藤沢(Fujisawa)

EP 0513675, 1992 年 5 月 8 日, N. 梅喜多(Umekita), 等人。

WO 9409030-A1, 1994 年 4 月 28 日, 高杉(Takasugi), H., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

EP 0513675 , (Der 92-383589/47)。

WO 9500502 , 1995 年 1 月 5 日 , 奧(Oku), T , 等人。

WO 95/08536 , 1995 年 3 月 30 日 , 小久保(Ohkubo), M , 等人。

FR 144633 : 血栓形成與止血法(Thromb. Haem.), 69 , 706 , 1993 。

卡克斯(Cox), D. ; 青木(Aoki), T. ; 瀨木(Seki), J. ; 本山(Motoyama), Y. ; 吉田(Yoshida), K. , 戊烷脒 : 一種專一性非肽類 GPIIb/IIIa 拮抗劑 , 血栓形成與止血法(Thromb. Haem.), 69 , 707 , 1993 。

基南技術(Genentech)

WO 90/15072 (Der 91007159)。

WO 91/01331 (Der 91058116) , 1990 年 7 月 5 日 , P. L. 巴克(Barker) , 等人。

WO 91/04247 , 1990 年 9 月 24 日 , T. R. 偉博(Webb)。

WO 91/11458 (Der 91252610) , 1990 年 1 月 28 日 , P. L. 巴克(Barker) , 等人。

WO 92/07870 , 1991 年 10 月 24 日 , J. P. 伯恩尼耳(Burnier) , 等人。

WO 92/17492 , 1992 年 10 月 15 日 , 伯恩尼耳(Burnier), J. P. , 等人。

US 5250679 , 1993 年 10 月 5 日 , 布萊克伯恩(Blackburn), B. K. , 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

US 5403836 , 1995 年 4 月 4 日 , 布萊克伯恩(Blackburn), B. K. , 等人。

US 5565449 , 1996 年 10 月 15 日 , 布萊克伯恩(Blackburn) B. K. , 等人。

CA 2106314 , 1992 年 10 月 6 日 , 伯恩尼耳(Burnier), J. P. , 等人。

WO 93/08174 , 1991 年 10 月 15 日 , B. K. 布萊克伯恩(Blackburn) , 等人。

CA 2106314 , 1992 年 10 月 6 日 , 伯恩尼耳(Burnier), J. P. , 等人。

EP 0555328 , 1993 年 8 月 18 日 , J. P. 伯恩尼耳(Burnier) , 等人。

WO 95/04057 , 1995 年 2 月 9 日 , 布萊克伯恩(Blackburn) B. K. , 等人。

史卡勃勞(Scarborough), R. M. , 納弗頓(Naughton), M. A. , 羅斯(Rose), J. W. , 飛力浦斯(Phillips), D. R. , 納尼茲(Nannizzi), L. , 奧弗斯坦(Arfsten), A. , 茨裴爾(Campell), A. M. 及夏洛(Charo), I. F. , 生物化學期刊(J. Biol. Chem.) , 268 , 1066 , 1993 。

丹尼斯(Dennis), M. S. ; 漢茲爾(Henzel), W. J. ; 皮提(Pitti), R. M. ; T., L. M. ; 納皮爾(Napier), M. A. ; 笛胥爾(Deisher), T. A. ; 邦庭(Bunting), S. ; 雷紫洛斯(Lazarus), R. , 取自蛇毒血小板中糖蛋白 IIb-IIIa 蛋白質之拮抗劑：血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (15)

小板一聚集抑制劑家族之證據，美國國家科學院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)，87，2471，1989。

巴克(Barker), P. L.; 布能斯(Bullens), S.; 邦庭(Bunting), S.,
布耳狄克(Burdick), D. J.; 錢(Chan), K. S.; 笛胥爾
(Deisher), T.; 艾根布洛特(Eigenbrot), C.; 加德克
(Gadek), T. R.; 甘左斯(Gantzoz), R.; 利帕瑞(Lipari), M.
T.; 木依爾(Muir), C. D.; 納皮爾(Napier), M. A.; 皮
提(Pitti), R. M.; 帕度阿(Padua), A.; 夸恩(Quan), C.;
史坦利(Stanley), M.; 史初伯(Struble), M.; 湯姆(Tom),
J. Y. K.; 伯恩尼耳(Burnier), J. P., 作為抗血小板抗血
栓劑之環狀 RGD 肽，藥物化學期刊(J. Med. Chem.)，
35，2040，1990。

麥克朵威爾(McDowell), R. S.; 加德克(Gadek), T. R., 有效
受限之 RGD 肽結構之研究，美國化學學會期刊(J.
Amer. Chem. Soc.)，114，9245，1992。

葛蘭素(Glaxo)

EP 0537980，1992年10月13日，B.伯特(Porter)，等人。

EP 0542363，1992年11月10日，伯特(Porter), B., 等人。

WO 93/10091，1993年5月27日，伯特(Porter), B., 等人。

WO 93/14077，1993年7月22日，伯特(Porter), B., 等人。

WO 93/22303，1993年1月11日，米德賴米斯(Middlemiss),
D., 等人。

WO 93/14077，1993年1月15日，B.伯特(Porter)，等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (16)

EP 0609282 A1 , 1994 年 8 月 10 日 , 伯特(Porter), B. , 等人。

EP 0612313 , 1994 年 8 月 31 日 , 伯特(Porter), B. , 等人。

EP 903911769 , 1994 年 4 月 20 日 , 米德賴米斯(Middlemiss), D. , 等人。

EP 0637304 A1 , 1995 年 2 月 8 日 , 米德賴米斯(Middlemiss), D. , 等人。

漢(Hann), M. M. ; 卡特(Carter), B. ; 基琴(Kitchin), J. ; 瓦德(Ward), P. ; 派普(Pipe), A. ; 布倫海德(Broomhead), J. ; 何盧比(Horuby), E. ; 福斯特(Forster), M. ; 派瑞(Perry), C. , 於分子辨識中, 含環狀肽類並抑制人類血小板聚集之蛇毒肽類之 ARG-GLY-ASP 生物活性構形之研究: 化學與生物化學問題 II , S. M. 羅伯特(Roberts) 編輯, 皇家化學學會(The Royal Society of Chemistry), 劍橋(Cambridge), 1992。

羅斯(Ross), B. C. , 非肽類纖維蛋白原受體之拮抗劑, (導引發明 GR 144053 之 SAR) , 第 7 屆 RSC-SCI 藥物化學研討會, 皇家化學學會(The Royal Society of Chemistry)精細化學品及醫藥品以及 SCI 精細化學品類, 邱吉爾學院(Churchill College), 劍橋(Cambridge), 1993 , L20。

派克(Pike), N. B. ; 福斯特(Foster), M. R. ; 何盧比(Horuby), E. J. ; 倫雷(Lumley), P. , 纖維蛋白原受體拮抗劑 GR 144053 於靜脈內及經口投藥至狢及獼猴後, 對得自活

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

體血小板聚集之作用，血栓形成與止血法(Thromb. Haem.)，69，1071，1993。

霍夫曼拉羅什(Hofmann-La Roche)

AU 9344935，(Der 94-118783/15)，1994年3月10日。

EP 0592791，1994年4月20日，邦瓦斯(Bannwarth), W.，
等人。

工業技術品(Kogyo Gijutsuin)

JP 06179696，1994年6月28日，丸山(Maruyama), S.，
等人。

協和發酵工業公司(Kyowa Hakko Kogyo KK)

JP 05078244-A，1993年3月30日。

焦溫實驗室(Laboratoire Chauvin)

WO 9401456，1994年1月20日，瑞格努夫(Regnouf), D.
V. J.，等人。

拉荷雅癌症研究基金(La Jolla Cancer Res. Fndn)

WO 9500544，1994年1月5日，皮爾絮巴卻爾
(Pierschbacher), M. D.，等人。

US 079441，1994年1月5日，皮爾絮巴卻爾
(Pierschbacher), M. D.，等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

利利(Lilly)/COR

EP 0635492 , 1995 年 1 月 25 日 , 費雪兒(Fisher), M. J. ,
賈庫包斯基(Jakubowski), J. A. , 基尼克(Kinnick), M. D. ,
克萊恩(Kline), A. D. , 小莫鈴(Morin), Jr., J. M. , 沙耳(Sall),
M. A. , 菲西賴夫(Vasileff), R. T. 。

EP 0655439 , 1994 年 11 月 9 日 , 丹尼(Denney), M. L. ,
等人。

南卡羅來納醫藥大學(Medical University of South Carolina)

EP 587770 , 1994 年 3 月 23 日 , 哈魯席卡(Halushika), P.
V. , 史匹瑟(Spicer), K. M. 。

默克(Merck)

EP 0368486 (Der 90-149427/20) , 1988 年 11 月 10 日 。

EP 0382451 (Der 90248531) 。

EP 0382538 (Der 90248420) 。

EP 0410537 , 1990 年 7 月 23 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0410539 , 1990 年 7 月 25 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0410540 , 1990 年 7 月 25 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0410541 , 1990 年 7 月 25 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0410767 , 1990 年 7 月 26 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0411833 , 1990 年 7 月 26 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

EP 0422937 , 1990 年 10 月 11 日 , R. F.納特(Nutt), 等人 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (19)

EP 0422938 , 1990 年 10 月 11 日 , R. F. 納特(Nutt), 等人。

EP 0487238 , 1991 年 10 月 13 日 , 康諾利(Connolly), 等人。

EP 0437367 (Der 91209968) , M. 佐藤(Sato), 等人。

WO 9409029 , 1994 年 4 月 28 日 , 納特(Nutt), R. F. 及威柏(Veber), D. F. , 等人。

EP 618225 (Der 94-304404/38) , 1994 年 10 月 5 日。

EP 0479481 , 1991 年 9 月 25 日 , M. E. 杜剛(Duggan), 等人。

EP 0478362 , 1991 年 9 月 27 日 , M. E. 杜剛(Duggan), 等人。

EP 0512831 , 1992 年 5 月 7 日 , 杜剛(Duggan), M. E. , 等人。

EP 0540334 , 1992 年 10 月 29 日 , G. D. 哈特曼(Hartmann), 等人。

US 5264420-A , 1993 年 11 月 23 日。

US 5272158 , 1993 年 12 月 21 日 , 哈特曼(Hartmann), G. D. , 等人。

US 5281585 , 1994 年 1 月 25 日 , 伊勒(Ihle), N. , 等人。

GB 945317 A , 1994 年 3 月 17 日 (優先權 US 34042A , 1993 年 3 月 22 日) 。

GB 2271567 , 1994 年 4 月 20 日 , 哈特曼(Hartmann), G. D. , 等人。

WO 9408962 , 1994 年 4 月 28 日 , 哈特曼(Hartmann), G.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(20)

D.，等人。

WO 9409029 (Der 94-151241/18)，1994年4月28日，哈特曼(Hartmann), G. D.，等人。

US 5321043，1994年6月14日，杜剛(Duggan), M. E.，等人。

US 5334596，1994年8月2日，哈特曼(Hartmann), G. D.，等人。

US 5328900，1994年7月12日，克萊恩(Klein), S. I.，等人。

US 5332726，1994年7月26日，克萊恩(Klein), S. I.，等人。

US 5451578，1995年9月19日，克雷爾蒙(Claremon), D. A.，等人。

US 5455243，1995年10月3日，杜剛(Duggan), D. A.，等人。

WO 9418981，(Der 94-293975/36)，1994年9月1日，克雷爾蒙(Claremon), D. A.，等人。

GB 2276384，(Der 94-287743/36)，1994年9月28日，克雷爾蒙(Claremon), D. A.，利物頓(Liverton), N. J.。

WO 9422825，1994年10月13日，克雷爾蒙(Claremon), D. A.，利物頓(Liverton), N. J.。

WO 9504531，1995年2月16日，哈特曼(Hartmann), G. D.，等人。

WO 95/17397，1995年6月29日，哈特曼(Hartmann), G.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

D.，等人。

奴特(Nutt), R. F.; 布雷迪(Brady), S. F.; 科爾頓(Colton), C. D.; 西斯可(Sisko), J. T.; 西卡隆(Ciccarone), T. M.; 利維(Levy), M. R.; 杜剛(Duggan), M. E.; 伊瑪吉爾(Imagire), I. S.; 古爾德(Gould), R. J.; 安德遜(Anderson), P. S.; 維柏(Veber), D. F.，作為強力有效抗血栓劑之新穎、高選擇性纖維蛋白原受體拮抗劑之開發，肽類、化學與生物(In Peptides, Chem. and Biol. Proc.)，第 12 屆美國肽類研討會會刊(Proc. 12th Amer. Peptide Symp.)，J. A. 史密斯(Smith)與 J. E. 里佛(River)編輯，ESCOM，來登(Leiden)，1992；914。

哈特曼(Hartman), G. D.; 艾格柏特遜(Egbertson), M. S.; 赫斯珍科(Halszenko), W.; 拉斯威爾(Laswell), W. L.; 杜剛(Duggan), M. E.; 史密斯(Smith), R. L.; 奈洛爾(Naylor), A. M.; 滿濃(Manno), P. D.; 林赤(Lynch), R. J.; 蔣(Zhang), G.; 張(Chang), T. C.; 歌爾德(Gould), R. J.，非肽類纖維蛋白原受體拮抗劑 1. 外位(exosite)抑制劑，藥物化學期刊(J. Med. Chem.)，35，4640，1992。

歌爾德(Gould), R. J.; 巴雷特(Barrett), S.; 艾力斯(Ellis), J. D.; 荷拉漢(Holahan), M. A.; 斯特拉尼利(Stranieri), M. T.; 提奧哈里德斯(Theoharides), A. D.; 利赤(Lynch), J. J.; 福利德曼(Friedman), P. A.; 杜剛(Duggan), M. E.; 伊勒(Ihle), N. C.; 安德遜(Anderson), P. S.; 哈特曼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

(Hartman), G. D., L=703,014, 一種新穎纖維蛋白原受體拮抗劑之特徵, 根據口服投藥予犬, 血栓形成與止血法(Thromb. Haem.), 69, 539, 1993。

麥里爾道(Merrell Dow)

WO 93/24520, 1993 年 5 月 14 日, 哈柏森(Harbeson), S. L., 等人。

WO 9324520, 1993 年 12 月 9 日, 哈柏森(Harbeson), 比東提(Bitonti), J. A.。

WO 9429349, 1994 年 12 月 22 日, 哈柏森(Harbeson), 比東提(Bitonti), J. A.。

日本鋼鐵公司(Nippon Steel Corp)

WO 9405696, 1993 年 3 月 17 日, 佐藤(Sato), Y, 等人。

EP 628571, 1994 年 12 月 14 日, 佐藤(Sato), Y, 等人。

WO 9501371, 1995 年 1 月 12 日, 佐藤(Sato), Y, 等人。

ONO 醫藥品(ONO Pharmaceuticals)

JP 05286922 (Der 93-383035/48)。

洛舒(Roche)

EP 038,362, 1990 年 2 月 19 日, M.莫勒(Muller), 等人。

EP 0372486, 1990 年 6 月 13 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

EP 0381033, 1990 年 7 月 8 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

EP 0384362 , 1990 年 8 月 29 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

EP 0445796 , 1991 年 9 月 11 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

EP 0505868 , 1992 年 9 月 30 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

US 5273982-A , (Der 94-00613/01) , 1993 年 12 月 28 日。

US 5430024 , 1995 年 7 月 4 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

EP 0468231 , 1991 年 7 月 2 日, 艾克曼(Ackermann), J., 等人。

EP 0656348 , 1994 年 11 月 26 日, 艾利格(Allig), L., 等人。

艾利格(Allig), L.; 伊甸荷夫爾(Edenhofer), A.; 哈特瓦利(Hadvary), P.; 赫捷勒(Hurzeler), M.; 科納普(Knopp), D.; 莫勒(Muller), M.; 史泰納(Steiner), B.; 策洽卡(Trzeciak), A.; 威勒(Weller), T., R. J., 低分子量、非肽類纖維蛋白原受體拮抗劑, 藥物化學期刊(J. Med. Chem.), 35 , 4393 , 1992 。

羅納—普朗克洛爾(Rhone-Poulenc Rorer)

US 4952562 , 1989 年 9 月 29 日, S. I. 克萊恩(Klein), 等人。

US 5064814 , (Der 91-353169/48) , 1990 年 4 月 5 日。

WO 9104746 , 1990 年 9 月 25 日, S. I. 克萊恩(Klein), 等人。

WO 91/05562 , 1989 年 10 月 10 日, S. I. 克萊恩(Klein), 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(24)

WO 91/07976 , (Der 91-192965) , 1990 年 11 月 28 日 , S. I. 克萊恩(Klein) , 等人。

WO 91/04746 , S. I. 克萊恩(Klein) , 等人。

WO 92/18117 , 1991 年 4 月 11 日 , S. I. 克萊恩(Klein) , 等人。

US 5086069 , (Der 92-064426/08) , 1992 年 4 月 2 日。

WO 92/17196 , 1992 年 3 月 30 日 , S. I. 克萊恩(Klein) , 等人。

US 5328900 , (Der 94-221950/27) , 1992 年 7 月 12 日。

US 5332726 , (Der 94-241043/29) , 1994 年 7 月 26 日。

WO 93/11759 , 1992 年 12 月 7 日 , S. I. 克萊恩(Klein) , 等人。

EP 0577775 , 1994 年 1 月 12 日 , 克萊恩(Klein), S. I. , 等人。

WO 95/10295 , 1995 年 4 月 20 日 , 克萊恩(Klein), S. I. , 等人。

CA 2107088 , 1992 年 9 月 29 日 , 克萊恩(Klein), S. I. , 等人。

山道士(Sandoz)

EP 0560730 , 1993 年 3 月 8 日 , G. 科提里許(Kottirisch) 與 R. 美特尼許(Metternich)。

G. 科提里許(Kottirisch) , 等人 , 生物有機醫藥化學快報 (Biorg. Med. Chem. Lett) 3 , 1675-1680 , 1993 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

先靈(Schering) AG

EP 530937 , 1993 年 3 月 10 日 , 諾斯基-金布魯特
(Noeski-Jungblut), C. , 等人。

瑟勒/蒙三托(Searle/Monsanto)

EP 0319506 , (Der 89-3195506) , 1988 年 12 月 2 日 , S. P.
亞當斯(Adams) , 等人。

EP 0462,960 , 1991 年 6 月 19 日 , 特約安格(Tjoeng), F. S. ,
等人。

US 4857508 , S. P.亞當斯(Adams) , 等人。

EP 0502536 , (Der 92-301855) , 1991 年 3 月 3 日 , R. B.
加蘭(Garland) , 等人。

EP 0319506 , 1988 年 12 月 2 日 , S. P.亞當斯(Adams) ,
等人。

US 4992463 , 1989 年 8 月 18 日。

US 5037808 , 1990 年 4 月 23 日。

EP 0454651 A2 , 1991 年 10 月 30 日 , 特約安格(Tjoeng), F.
S. , 等人。

US 4879313 , 1988 年 7 月 20 日。

WO 93/12074 , 1991 年 11 月 19 日 , N.阿布德(Abood) ,
等人。

WO 93/12103 , 1991 年 12 月 11 日 , P. R.波維(Bovy) , 等
人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(26)

US 5091396 , 1992 年 2 月 25 日, 特約安格(Tjoeng), F. S. , 等人。

WO 92/15607 , 1992 年 3 月 5 日, 加蘭(Garland), R. B. , 等人。

WO 93/07867 , 1993 年 4 月 29 日, P. R.波維(Bovy), 等人。

US 888686 , 1992 年 5 月 22 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

CA 2099994 , 1992 年 9 月 7 日, 加蘭(Garland), R. B. , 等人。

EP 0513810 , 1992 年 5 月 15 日, 加蘭(Garland), R. B. , 等人。

US 5254573 , 1993 年 10 月 19 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

EP 0539343 , 1992 年 10 月 14 日, P. R.波維(Bovy), 等人。

WO 93/12074 , 1992 年 11 月 27 日, N. A.阿布德(Abood), 等人。

WO 93/12103 , 1992 年 12 月 11 日, P. R.波維(Bovy), 等人。

EP 0539343 , 1993 年 4 月 28 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

EP 0542708 , 1993 年 5 月 19 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

WO 94/00424 , 1994 年 1 月 6 日, 阿布德(Abood), N. A. , 等人。

WO 93/16038 , 1993 年 8 月 16 日, 宮野(Miyano), M. , 等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(27)

人。

WO 93US7975，1993年8月17日，紮布洛奇(Zablocki), J. A.，特約安格(Tjoeng), F. S.，等人。

WO 93/18058，1993年9月16日，波維(Bovy), P. R.，等人。

US 5254573，1993年10月19日，波維(Bovy), P. R.，等人。

US 5272162，1993年12月21日，特約安格(Tjoeng), F. S.，等人。

EP 0574545，1993年12月22日，加蘭(Garland), R. B.，等人。

WO 9401396，1994年1月20日，特約安格(Tjoeng), F. S.，等人。

WO 9405694，(Der 94-101119/12)，1994年3月17日，紮布洛奇(Zablocki), J. A.，等人。

US 5314902，1994年5月24日，亞當斯(Adams), S. P.，等人。

WO 9418162，1994年8月18日，亞當斯(Adams), S. P.，等人。

WO 9419341，1994年9月1日，特約安格(Tjoeng), F. S.，等人。

US 5344837，(Der 94-285503/35)，1994年9月6日，紮布洛奇(Zablocki), J. A.，等人。

EP 614360，1994年9月14日，波維(Bovy), P. R.，等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (28)

WO 9420457 , (Der 94-302907/37) , 1994 年 9 月 15 日 ,
特約安格(Tjoeng), F. S. , 等人。

WO 9421602 , (Der 94-316876/39) , 1994 年 9 月 29 日 ,
特約安格(Tjoeng), F. S. , 等人。

WO 9422820 , 1994 年 10 月 13 日, 阿布德(Abood), N. A. ,
等人。

EP 630366 , 1994 年 12 月 28 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

US 5378727 , 1995 年 1 月 3 日, 波維(Bovy), P. R. , 等人。

WO 95/06038 , 1995 年 3 月 2 日, 波維(Bovy), P. R. , 等
人。

WO 93/08164 , 1993 年 4 月 29 日, 波維(Bovy), P. R. , 等
人。

K. F. 福克(Fok), 等人, 國際肽與蛋白質研究期刊(Int. J.
Peptide Prot. Res.), 38 , 124-130 , 1991 , SAR 之
RGDY 類似物。

J. A. 紫布洛奇(Zablocki), 等人。藥物化學期刊(J. Med.
Chem.), 35 , 4914-4917 , 1992 , 胍基烷醇基-
Asp-Phe 類似物之 SAR 摘要。

特約安格(Tjoeng), F. S. ; 福克(Fok), K. F. ; 祖別克(Zupec),
M. E. ; 加蘭(Garland), R. B. ; 宮野(Miyano), M. ; 潘澤
一克諾德(Panzer-Knodle), S. ; 金(King), L. W. ; 泰德
(Taite), B. B. ; 尼可森(Nicholson), N. S. ; 福萊根
(Feigen), L. P. ; 亞當斯(Adams), S. P. , RGD 序列之肽
類擬物, 肽類、化學與生物會刊(In Peptides, Chem. and

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (29)

Biol. Proc.)，第 12 屆美國肽類研討會(12th Amer. Peptide Symp.)，J. A. 史密斯(Smith)與 J. E. 里佛(River)編輯，ESCOM，來登(Leiden)，1992；752。

尼可森(Nicholson), N.; 泰德(Taite), B.; 潘澤-克諾德(Panzer-Knodle), S.; 薩利爾(Salyers), A.; 哈斯(Haas), N.; 查隆尼(Szalony), J.; 紫布洛奇(Zablocki), J.; 菲根(Feigen), L.; 葛蘭(Glenn), K.; 凱勒(Keller), B.; 布洛查特(Broschat), K.; 海爾因(Herlin), M.; 雅各明(Jacqmin), P.; 伊斯納(Iesne), M., 經口之活性糖蛋白 IIb/IIIa 之拮抗劑-SC-54684，血栓形成與止血法(Thromb. Haem.)，69，975，1993。

史密斯克林比洽姆公司(Smithkline Beecham Corporation)
WO 91/07429，1991 年 5 月 30 日，艾利(Ali), F., 等人。
WO 92/07568，1992 年 5 月 14 日，卡拉漢(Callahan), J. F., 等人。
WO 92/13552，1992 年 8 月 20 日，艾利(Ali), F., 等人。
WO 93/00095，1993 年 1 月 7 日，邦迪那爾(Bondinell), W. E., 等人。
WO 93/09133，1993 年 5 月 13 日，卡拉漢(Callahan), J. F., 等人。
WO 94/12478，1994 年 6 月 9 日，基南(Keenan), R. M. C., 等人。
WO 94/14775，1994 年 7 月 7 日，邦迪那爾(Bondinell), W.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (30)

E. , 等人。

WO 94/22440 , 1994 年 10 月 13 日 , 卡拉漢(Callahan), J.

F. , 等人。

WO 94/14776 , 1994 年 7 月 7 日 , 邦迪那爾(Bondinell), W.

E. , 等人。

WO 94/15913 , 1994 年 7 月 21 日 , 薩曼恩(Samanen), J ,

等人。

WO 94/29273 , 1994 年 12 月 22 日 , 薩曼恩(Samanen), J ,

等人。

WO 95/18619 , 1995 年 7 月 13 日 , 邦迪那爾(Bondinell), W.

E. , 等人。

WO 96/06087 , 1996 年 2 月 29 日 , 克翁(Kwon), C. , 等人。

WO 96/00730 , 1996 年 1 月 11 日 , 艾利(Ali), F. , 等人。

住友製藥公司(Sumitomo Pharm. Co. Ltd)

WO 9501336 , 1994 年 6 月 6 日 , 池田(Ikeda), Y. , 等人。

住本清夜久公司(Sumitomo Seiyaku KK)

JP 06025290 , (Der 94-077374/10) , 1994 年 2 月 1 日。

大莊製藥(Taisho Pharm.) (天津公司(Teijin, Ltd))

JP 0520009 , (Der 93-317431/40) , 1992 年 2 月 24 日。

JP 9235479 , 1992 年 2 月 24 日。

WO 94/17804 , 1994 年 8 月 18 日 , 水島(Mizushima), Y.。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (31)

EP 0634171 , 1995 年 1 月 18 日 , 水島(Mizushima), M. 。

武田(Takeda)

EP 0529858 , 1993 年 4 月 3 日 , 杉原(Suigihara) , 等人。

EP 0606881 , 1994 年 7 月 20 日。

EP 0614664 , 1994 年 9 月 14 日 , 三宅(Miyake), A. , 等人。

田邊(Tanabe)

WO 89/07609 , T. J. 羅柏爾(Lobl) , 等人。

WO 92/00995 , 1991 年 7 月 9 日 , T. J. 羅柏爾(Lobl) , 等人。

WO 93/08823 , 1991 年 11 月 6 日 , T. C. 麥克坎茲(McKenzie) 。

CA 2087021 , 1991 年 1 月 10 日 , 羅柏爾(Lobl), T. J. , 等人。

WO 92/08464 , 1991 年 11 月 15 日 , T. C. 麥克坎茲(McKenzie) , 等人。

泰利歐斯/拉拉荷雅癌症研究(Telios/La Jolla Cancer Research)

US 4578079 , 1983 年 11 月 22 日 , E. 魯斯拉提(Ruoslahti) 與 M. 皮爾絮巴卻爾(Pierschbacher) 。

US 4614517 , 1985 年 6 月 17 日 , E. 魯斯拉提(Ruoslahti) 與 M. 皮爾絮巴卻爾(Pierschbacher) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (32)

US 4792,525 , 1985 年 6 月 17 日 , E.魯斯拉提(Ruoslahti)與 M.皮爾絮巴卻爾(Pierschbacher)。

US 4879237 , (Der 90-154405/20) , 1985 年 5 月 24 日。

WO 91/15515 , (Der 91-325173/44) , 1990 年 4 月 6 日。

US 5041380 , 1991 年 , E.魯斯拉提(Ruoslahti)與 M.皮爾絮巴卻爾(Pierschbacher)。

WO 95/00544 , 1995 年 1 月 5 日 , 葛萊格(Graig), W. S. , 等人。

張(Cheng), S. ; 葛萊格(Graig), W. S. ; 莫蘭(Mullen), D ; 契歐普(Tschopp), J. F. ; 狄克森(Dixon), D. ; 皮爾絮巴卻爾 (Pierschbacher), M. F. , 作為高效及選擇性整聯蛋白 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗劑之新穎環狀含 RGD 肽類 , 藥物化學期刊(J Medicin. Chem.) , 37 , 1 , 1994 。

科蘭(Collen), D. ; 盧(Lu), H. R. ; 史塔森(Stassen), J. M. ; 福瑞斯(Vreys), I. ; 安田(Yasuda), T. ; 邦庭(Bunting), S. ; 歌爾德(Gold), H. K. , 於動物模式中經血小板調節血栓形成時 , 人工合成之血小板 GPIIb/IIIa 抑制劑其抗血栓作用及出血時間延長 , 血栓形成與止血法(Thrombosis and Haemostasis) , 71 , 95 , 1994 。

普渡大學(Temple U.)

WO 9409036 , (Der 91-151248/18) , 1994 年 4 月 28 日。

照茂公司(Terumo KK)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

JP 6279389 , 1994 年 10 月 4 日。

卡爾湯姆斯/百靈佳因格海姆(Karl Thomas/Boehringer
Ingelheim)

EP 0483667 , 1992 年 5 月 6 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

EP 0496378 , 1992 年 1 月 22 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

EP 0503548 , 1992 年 9 月 16 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

AU A-86926/91 , 1992 年 5 月 7 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

EP 0528369 , 1993 年 2 月 24 日, 奧斯特爾(Austel), V.,
等人。

EP 0537696 , 1993 年 4 月 21 日, 林茲(Linz), G., 等人。
DE 4124942 , 1993 年 1 月 28 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

DE 4129603 , 1993 年 3 月 11 日, 皮柏(Piper), H., 等人。
EP 0547517 A1 , (Der 93-198544), 1993 年 6 月 23 日, 索
伊卡(Soyka), R., 等人。

EP 0567966 , 1993 年 11 月 3 日, 希莫巴哈(Himmelbach),
F., 等人。

EP 0567967 , 1993 年 11 月 3 日, 威森柏格(Weisenberger),
F., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

EP 0567968 , 1993 年 11 月 3 日 , 林茲(Linz), G. , 等人。
EP 0574808 , 1993 年 6 月 11 日 , 皮柏(Piper), H. , 等人。
Der 93-406657/51 , 奧斯特爾(Austel), V. , 等人。
EP 587134 , (Der 94-085077/11) , 1994 年 3 月 16 日 , 希
莫巴哈(Himmelbach), F. , 等人。
EP 589874 , 1994 年 4 月 6 日 , 葛瑞爾(Grell), W. , 等人。
(P534005) , DE 4234295 , 1994 年 4 月 14 日 , 皮柏(Piper),
H. , 等人。
EP 0592945 , 1994 年 4 月 20 日 , 皮柏(Piper), H. , 等人。
EP 0596326 , 1994 年 5 月 11 日 , 邁爾(Maier), R. , 等人。
DE 4241632 , 1994 年 6 月 15 日 , 希莫巴哈(Himmelbach),
F. , 等人。
EP 0525629 , 1992 年 7 月 22 日 , 希莫巴哈(Himmelbach),
F. , 等人。
EP 0531883 , 1992 年 9 月 3 日 , 奧斯特爾(Austel), V. , 等
人。
EP 0604800 , 1994 年 7 月 6 日 , 希莫巴哈(Himmelbach),
F. , 等人。
DE 4302051 , (Der 94-235999/29) , 1994 年 7 月 28 日。
EP 0608858 A , 1994 年 8 月 3 日 , 林茲(Linz), G. D. , 等
人。
DE 4304650 , (Der 94-256165/32) , 1994 年 8 月 18 日 , 奧
斯特爾(Austel), V. , 等人。
EP 611660 , 1994 年 8 月 24 日 , 奧斯特爾(Austel), V. , 等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (35)

人。

EP 0612741 , 1994 年 2 月 21 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

DE 4305388 , (Der 94-264904/33), 1994 年 8 月 25 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

EP 612741 , (Der 94-265886/33), 1994 年 8 月 31 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

EP 0639575 A , 1995 年 2 月 22 日, 林茲(Linz), G., 等人。

DE 4324580 , 1995 年 1 月 26 日, 林茲(Linz), G., 等人。

EP 0638553 , 1995 年 2 月 15 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

WO 95/24405 , 1995 年 9 月 14 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

WO 96/02514 , 1996 年 2 月 1 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

WO 96/02504 , 1996 年 2 月 1 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

DE 4427838 , 1996 年 2 月 8 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

WO 96/05194 , 1996 年 2 月 22 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

DE 4431868 , 1996 年 3 月 14 , 皮柏(Pieper), H., 等人。

DE 4429079 , 1996 年 2 月 22 日, 希莫巴哈(Himmelsbach), F., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (36)

- F. 希莫巴哈(Himmelsbach), V.奧斯特爾(Austel), G.克魯格(Kruger), H.威森柏格(Weisenberger), T. H.莫勒(Muller)與 W. G.愛色特(Eisert), 於第十二屆國際藥物化學研討會, 巴西(XIIth Int. Symp. on Med. Chem. Basel), 摘要集(Book of Abstracts), 第 47 頁, 1992。
- V.奧斯特爾(Austel), W.愛色特(Eisert), F. 希莫巴哈(Himmelsbach), G.克魯格(Kruger), G.林茲(Linz), T.莫勒(Muller), H.皮柏(Pieper), 與 J.威森柏格(Weisenberger), 美國化學學會國際會議(Natl. Mtg. Amer. Chem. Soc.), 摘要集(Book of Abstracts), 丹佛(Denver), 藥物化學部份(Div. Med. Chem.), 1993。
- 莫勒(Muller), T. H.; 舒爾(Schurer), H.; 瓦德曼(Waldmann), L.; 包爾(Bauer), E.; 希莫巴哈(Himmelsbach), F.; 賓德(Binder), K., BIBU 104, 一種非肽類纖維蛋白原受體拮抗劑 BIBU 52 之前體藥物(prodrug), 於老鼠及猴子中的口服活性, 血栓形成與止血法(Thromb. Haem.), 69, 975, 1993。

加州大學(Univ. California)

WO 94/14848, 1994 年 7 月 7 日, 紫內提(Zanetti), M., 等人。

紐約大學(Univ. New York)

WO 94/00144, 1993 年 6 月 29 日, 小島(Ojima), I., 等人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

雅達研究(Yeda Res.)與得文夏公司(Dey. Co.)

WO 93/09795 , (Der 93-182236/22) , 利多(Lido), O. , 等人。

捷尼察(Zeneca)

WO 9422834 , 1994 年 10 月 13 日 , 韋恩(Wayne), M. G. , 等人。

WO 9422835 , 1994 年 10 月 13 日 , 韋恩(Wayne), M. G. , 等人。

EP 632016 , 1995 年 1 月 4 日 , 布魯斯特(Brewster), A. G. , 等人。

EP 632019 , 1995 年 1 月 4 日 , 布朗(Brown), G. , 修特(Shute), R. E. 。

EP 632020 , 1995 年 1 月 4 日 , 布朗(Brown), G. , 修特(Shute), R. E. 。

WO 95/00472 , 1995 年 1 月 5 日 , 布魯斯特(Brewster), A. G. , 等人。

或

b) 為類似於選自纖維蛋白原受體拮抗劑系列之樣板並取自於底下專利申請案：

史密斯克林比洽姆公司(Smithkline Beecham Corp.)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

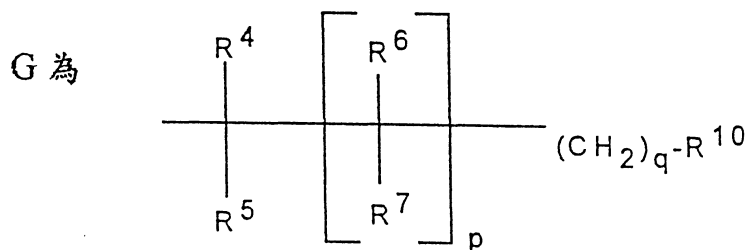
裝

叮



US 5 484 798 , 1996 年 1 月 16 日 , 布莱恩特(Bryant), H. U., 等人。

F 係如 D 所定義；



五、發明說明 (39)

R^2 與 R^3 係各自獨立，為 H、視需要經氟單一或多於一次取代之 (C_1-C_{10}) -烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基、 (C_3-C_{12}) -環烷基- (C_1-C_8) -烷基、 (C_5-C_{14}) -芳基、 (C_5-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷基、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8R^8NC(O)R^9$ 或 $R^8C(O)R^9$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立為 H、氟、OH、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基- (C_1-C_8) -烷基或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $R^8CO_2R^9$ 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8-(C_5-C_{14})$ -芳基- R^9 、 $R^8N(R^2)R^9$ 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)OR^9$ 、 $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8OC(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8S(O)_nR^9$ 、 $R^8SC(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 或 $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$ ；

R^8 為 H、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基- (C_1-C_8) -烷基、 (C_5-C_{14}) -芳基或 (C_5-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷二基，其中烷基自由基可經氟單一或多於一次取代；

R^9 為直接鍵聯或 (C_1-C_8) -烷二基；

R^{10} 為 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、 $P(O)(R^{11})_n$ 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)

四-員至八-員、飽和或未飽和雜環，其含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，例如四唑基、咪唑基、吡唑基、呋唑基或噻二唑基；

R¹¹ 為 OH、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₄)-芳氧基、(C₁-C₈)-烷羰氧基-(C₁-C₄)-烷氧基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷羰氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、NH₂、單-或二-((C₁-C₈)-烷基)-胺基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷胺基、(C₁-C₈)-二烷胺基羰基甲氧基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-二烷胺基羰基甲氧基或 (C₅-C₁₄)-芳基胺基或為 L-或 D-胺基酸之自由基；

R¹²、R¹³、R¹⁴ 及 R¹⁵ 各自獨立為 H、視需要經氟單一或多於一次取代之(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基、(C₃-C₁₂)-環烷基-(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₄)-芳基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷基、H₂N、R⁸ONR⁹、R⁸OR⁹、R⁸OC(O)R⁹、R⁸R⁸NR⁹、R⁸-(C₅-C₁₄)-芳基-R⁹、HO-(C₁-C₈)-烷基-N(R²)R⁹、R⁸N(R²)C(O)R⁹、R⁸C(O)N(R²)R⁹、R⁸C(O)R⁹、R²R³N-C(=NR²)-NR²-、R²R³N-C(=NR²)-、=O 或 =S；

其中 R¹² 至 R¹⁵ 之二相鄰取代基亦可一起為-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-或-OC(CH₃)O-；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

n 為 1 或 2 ；

p 與 q 各自獨立為 0 或 1 ；

全部以立體異構形式和其以任何比例之混合物，以及其生理上可耐受之鹽類

並排除其中 E 為下列之化合物

- a) 為 6-員芳族環系，其可包含達 4 個 N 原子且可經自 1 至 4 個相同或相異任意取代基，或
- b) 為 4-甲基-3-酮氧-2,3,4,5-四氫-1-H-1,4-苯并二氮雜革。

獲自纖維蛋白原受體拮抗劑系列之樣板經瞭解，係意指(纖維蛋白原受體拮抗劑)分子結構之中央部分，而於纖維蛋白原受體拮抗劑之例中，經由間隔物(spacer)而將鹼性基團及酸性基團鍵聯至其上，且若需要，該鹼性基團及/或酸性基團可以經保護之形式存在(前體藥物)。

於纖維蛋白原受體之拮抗劑中，鹼性基團一般為含 N 之基團，例如脒或胍，而酸性基團通常則是羧基，且在該鹼性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

基團及酸性基團之各例中，均可以經保護之形式存在。

纖維蛋白原受體之拮抗劑為抑制纖維蛋白原結合至血液中血小板受體 GPIIbIIIa 之活性化合物。

纖維蛋白原受體之拮抗劑係包含一經由間隔物而與鹼性基團及酸性基團鍵聯之中央部分（樣板），且若需要，該鹼性基團及/或酸性基團可以經保護之形式存在（前體藥物）。

烷基自由基可為直鏈或支鏈。而若其帶有取代基或以其他自由基之取代基呈現，例如於烷氧基、烷氧羰基或芳烷基時亦可應用。適當之(C₁-C₁₀)-烷基自由基之實例有：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、異丙基、異戊基、新戊基、異己基、3-甲基戊基、2,3,5-三甲基己基、第二-丁基及第三-戊基。較佳烷基自由基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基及第三-丁基。

烯基與炔基自由基亦可為直鏈或支鏈。烯基自由基之實例有：乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基及3-甲基-2-丁烯基，而炔基自由基之實例為乙炔基、1-丙炔基或炔丙基。

環烷基自由基可為單環或多環，例如雙環或三環。單環環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

烷基自由基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基，然而，其亦可經例如(C₁-C₄)-烷基所取代。可提及作為經取代環烷基自由基之實例為 4-甲基環己基及 2,3-二甲基環戊基。

作為位於 R⁴、R⁵、R⁶、與 R⁷ 中單環性(C₁₀-C₁₄)-環烷基自由基之母體物質之實例有環癸烷及環十二烷。

雙環與三環環烷基自由基可為未經取代或於任何適合之位置上，經一或多個氧基(oxo)及/或一或多個相同或相異之(C₁-C₄)-烷基，例如甲基或異丙基，較佳為甲基所取代。雙環或三環自由基之自由鍵(free bond)可位於分子中任何適合之位置上；因此該自由基可經由橋頭原子或位於橋中之原子鍵結。自由鍵亦可位於任何立體化學之位置上，例如位於向外或向內之位置上。

一種雙環系之實例為萘烷（十氫萘），而一種經氧基所取代之系統的實例則為 2-癸酮。

雙環系母體物質之實例為去甲莖(=雙環[2.2.1]庚烷)、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.1]辛烷。一種經氧基所取代之系統的實例為樟腦(= 1,7,7-三甲基-2-酮氧雙環[2.2.1]庚烷)。

三環系母體物質之實例為異三環癸烷(=三環[4.4.0.0^{3,8}]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

癸烷)、金剛烷(=三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、去甲金剛烷(=三環[3.3.1.0^{3,7}]壬烷)、三環[2.2.1.0^{2,6}]庚烷,三環[5.3.2.0^{4,9}]十二烷,三環[5.4.0.0^{2,9}]十一烷或三環[5.5.1.0^{3,11}]十三烷。

位於 R⁴、R⁵ 與 R⁶ 中之三環(C₁₀-C₁₄)-環烷基自由基的母體物質之實例為異三環癸烷(=三環[4.4.0.0^{3,8}]癸烷)、金剛烷(=三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、去甲金剛烷(=三環[3.3.1.0^{3,7}]壬烷)、三環[5.3.2.0^{4,9}]十二烷、三環[5.4.0.0^{2,9}]十一烷或三環[5.5.1.0^{3,11}]十三烷。

鹵素為氟、氯、溴或碘。

6-員芳族環系之實例為苯基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡咭基、1,3,5-三咭基、1,2,4-三咭基、1,2,3-三咭基及四咭基。

芳基為,例如,苯基、萘基、聯苯基、蒽基或萘基、1-萘基、2-萘基,而尤其以苯基為較佳。芳基,特別是苯基,可經相同或相異之選自(C₁-C₈)-烷基,特別是(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基,特別是(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素,如氟、氯與溴、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、亞甲二氧基、-OCH₂CH₂O-、-OC(CH₃)₂O-、氰基、羥羰基、胺羰基、(C₁-C₄)-烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

$(R^{17}O)_2P(O)$ 、 $(R^{17}O)_2P(O)-O$ -或四唑基，其中 R^{17} 為 H、 (C_1-C_{10}) -烷基、 (C_6-C_{14}) -芳基或 (C_6-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷基，而經一次或多次取代，較佳係經一、二或三次取代。

於經單取代之苯基自由基中，取代基可位於 2、3 或 4 之位置上，而以 3 及 4 之位置為較佳。若苯基經二取代，則取代基可位於相對另一者之 1,2 或 1,3 或 1,4 之位置上。於經二取代之苯基自由基中，該二取代基依照鍵聯部位排列於 3 及 4 位置上時為較佳。

芳基又可為其中 1 至 5 個碳原子可由 1 至 5 個雜原子置換之單環或多環芳族環系，例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、四噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、引哚基、異引哚基、引唑基、酞嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、幸啉基或 β -呋啉基，或此等自由基之苯并-稠合、環戊并-、環己并-或環庚并-稠合之衍生物。此等雜環可經如前述於碳環芳基系統中相同之取代基所取代。

對於此等之芳基，以具有 1 至 3 個選自 N、O 與 S 之雜原子的單環或雙環芳族環系為較佳，且其可經 1 至 3 個選自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、F、Cl、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、OH、 (C_1-C_4) -烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄氧基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(46)

苄基之取代基所取代。

於本內容中，具有 1 至 3 個選自 N、O 與 S 之雜原子的單環或雙環芳族 5-員至 10-員環系為特別較佳，且其可經 1 至 2 個選自(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、苄基、苄氧基、苄基或苄氧基之取代基所取代。

L-或 D-胺基酸可為天然或非天然之胺基酸。以 α -胺基酸為較佳。底下可提及之實例(參照，胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 XV/1 與 2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，斯圖加特(Stuttgart)，1974)為：

Aad、Abu、 γ Abu、ABz、2ABz、 ϵ Aca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、 β Aib、Ala、 β Ala、 Δ Ala、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、(Cys)₂、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、 β Lys、 Δ Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orn、

五、發明說明(47)

Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、 Δ Pro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、 β Thi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、第三-丁基甘胺酸(Tbg)、新戊基甘胺酸(Npg)、環己基甘胺酸(Chg)、環己基丙胺酸(Cha)、2-噻吩基丙胺酸(Thia)、2,2-二苯胺基乙酸、2-(對-甲苯基)-2-苯胺基乙酸和2-(對-氯苯基)胺基乙酸；

以及：

吡咯啉-2-羧酸；六氫吡啶-2-羧酸；1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸；十氫異喹啉-3-羧酸；八氫吲哚-2-羧酸；十氫喹啉-2-羧酸；八氫環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2-氮雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸；2-氮雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸；2-氮雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸；2-氮螺[4.4]壬烷-3-羧酸；2-氮螺[4.5]癸烷-3-羧酸；螺(雙環[2.2.1]庚烷-2,3-吡咯啉-5-羧酸；螺(雙環[2.2.2]辛烷-2,3-吡咯啉-5-羧酸；2-氮三環[4.3.0.1^{6,9}]癸烷-3-羧酸；十氫環庚烷并[b]吡咯-2-羧酸；十氫環辛烷并[c]吡咯-2-羧酸；八氫環戊烷并[c]吡咯-2-羧酸；八氫異吲哚-1-羧酸；2,3,3a,4,6a-六氫環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2,3,3a,4,5,7a-六氫吲哚-2-羧酸；四氫噻唑-4-羧酸；異噁唑啉-3-羧酸；吡唑啉-3-羧酸及羥基吡咯啉-2-羧酸，其皆可視需要經取代(參見下列分子式)：

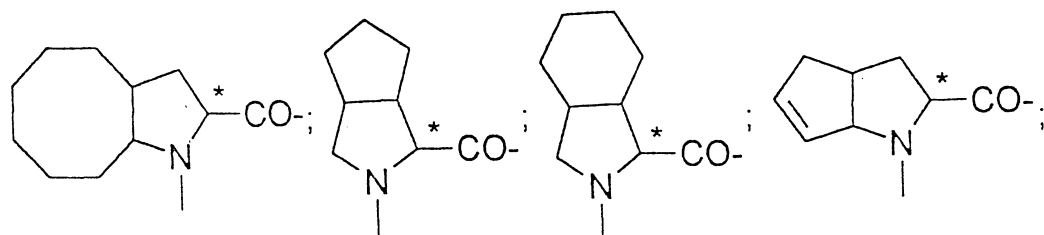
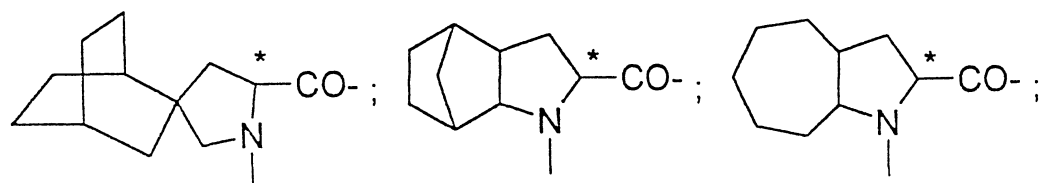
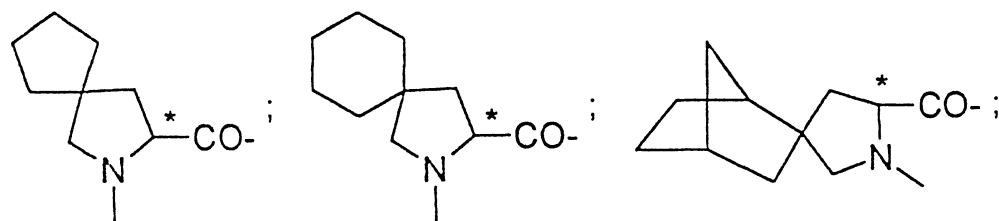
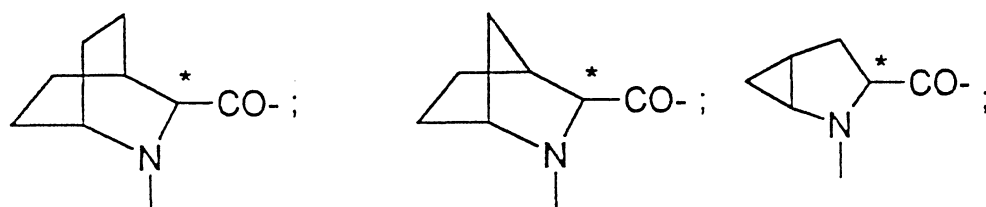
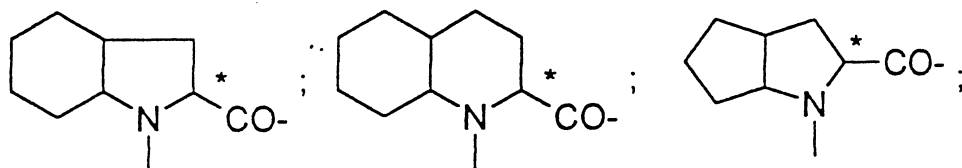
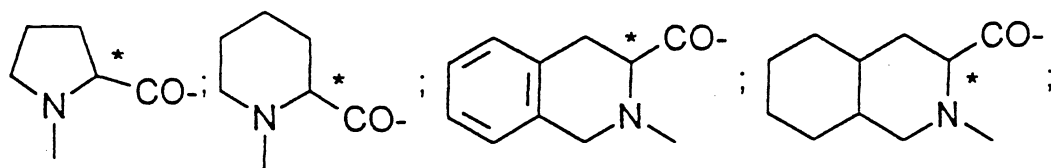
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

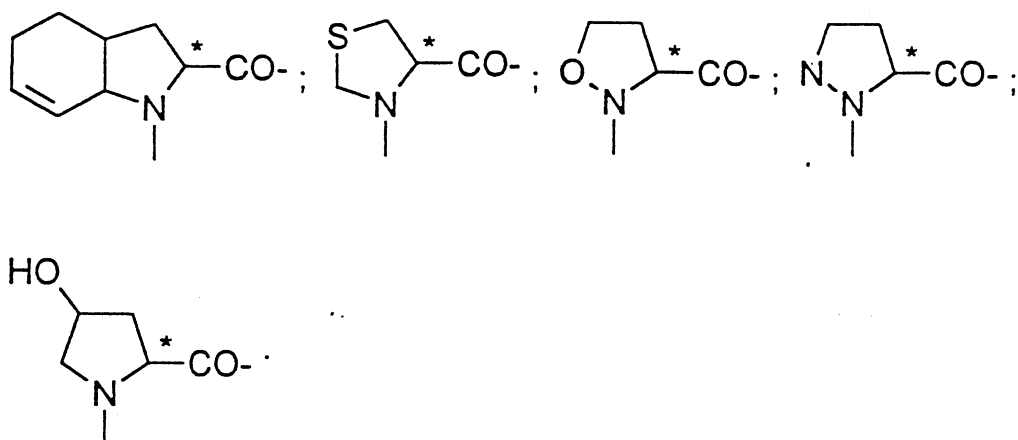
訂

泉

五、發明說明 (48)



五、發明說明 (49)



以上述自由基為主之雜環係經揭示於，例如， US-A-4,344,949；US-A-4,374,847；US-A-4,350,704；EP-A 29,488；EP-A 31,741；EP-A 46,953；EP-A 49,605；EP-A 49,658；EP-A 50,800；EP-A 51,020；EP-A 52,870；EP-A 79,022；EP-A 84,164；EP-A 89,637；EP-A 90,341；EP-A 90,362；EP-A 105,102；EP-A 109,020；EP-A 111,873；EP-A 271,865 及 EP-A 344,682。

此外，胺基酸亦可以酯類或醯胺類呈現，例如，甲基酯、乙基酯、異丙基酯、異丁基酯、第三-丁基酯、苯甲基酯、未經取代之醯胺類、乙基醯胺、半卡肼或四-胺基-(C₂-C₈)-烷基醯胺。

胺基酸之官能基可以經保護之形式表現。適宜之保護基，例如，甲烏拉坦保護基、羧基保護基與側鏈保護基，係經胡布赫(Hubbuch)，聯繫(Kontakte)(默克(Merck)) 1979，

五、發明說明 (50)

第 3 號，第 14 至 23 頁，以及於比爾斯巴哈(Billesbach)，
 聯繫（默克），第 1 號，第 23 至 35 頁中所述。特別可提
 及之該等有如：Aloc、Pyoc、Fmoc、Toboc、Z、
 Boc、Ddz、Bpoc、Adoc、Msc、Moc、Z(NO₂)、
 Z(Hal_n)、Bobz、Iboc、Adpoc、Mboc、Acm、第三-
 丁基、OBzl、ONbzl、OMbzl、Bzl、Mob、Pic、Trt。

式 I 化合物生理上可耐受之鹽類為，特別是醫藥上可使用
 或無毒性之鹽類。此等鹽類係從，例如，以含有酸性基團，
 如羧基之式 I 化合物，與鹼金屬或鹼土金屬，如 Na、K、
 Mg 及 Ca，以及與生理上可耐受之有機胺類，如三乙胺、
 乙醇胺或參-(2-羥乙基)胺而形成。含有鹼性基團，如胺基、
 鹽胺基或胍基之式 I 化合物係與無機酸，如氫氯酸、硫酸、
 磷酸，以及與有機羧酸或磺酸，如醋酸、檸檬酸、苯甲酸、
 順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、乳酸、甲磺酸或對-
 甲苯磺酸形成鹽類。

本發明之新穎式 I 化合物可含有具光學活性之碳原子，其
 可各自獨立具有 R 或 S 組態，因此而可以純鏡像異構物或
 純非鏡像異構物之形式，或以鏡像異構混合物或非鏡像異
 構混合物之形式存在。本發明係皆相關於按所有比例之純
 鏡像異構物與鏡像異構混合物，以及相關於按所有比例之
 非鏡像異構物與非鏡像異構混合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

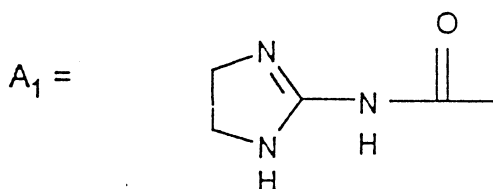
五、發明說明 (51)

本發明之新穎式 I 化合物係可各自獨立以 E/Z 異構混合物表現。本發明係皆關於純 E 及 Z 之異構物，以及關於 E/Z 之異構混合物。非鏡像異構物，包括 E/Z 異構物，可藉由層析術分離成為各別之異構物。消旋混合物可藉由不對稱相之層析術或藉由消旋混合物離析作用而分離成為兩種鏡像異構物。

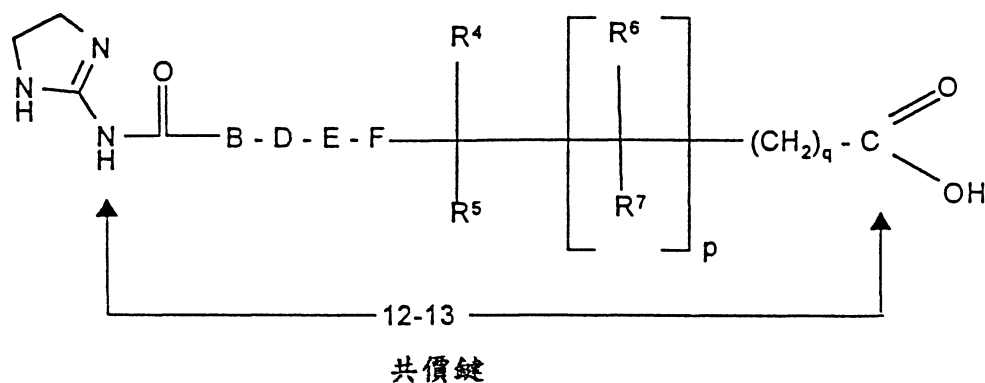
除此之外，本發明之新穎式 I 化合物可含有易移動之氫原子，即，可以不同之互變異構形式存在。本發明亦相關於所有此等互變異構物。

較佳之式 I 化合物，特別是在相關於纖維蛋白原受體時，為選擇性透明質蛋白受體之拮抗劑，即，較之於纖維蛋白原受體，其為透明質蛋白受體之更強的抑制劑。

式 I 化合物，特別是選擇性透明質蛋白受體之拮抗劑為較佳，而其中 R¹⁰ 與 A₁ 中第一個 N 原子間之距離為沿此等原子間有 12 至 13 個，而於 A₂ 中則是 11 至 12 個共價鍵時之最短路徑，係可經由底下之實例所述，如



五、發明說明 (52)

且 $R^{10} = \text{COOH}$:

較佳之式 I 化合物為該等其中至少一個選自 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之自由基為親脂性自由基。

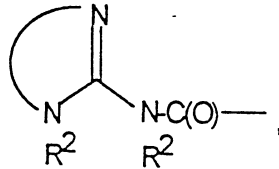
於 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 基團中，親脂性自由基之實例為新戊基、環己基、金剛基、環己基-(C_1 - C_8)-烷基、金剛基-(C_1 - C_8)-烷基、苯基、萘基、苯基-(C_1 - C_8)-烷基、萘基-(C_1 - C_8)-烷基、環己基甲氧基胺基、1-金剛基甲氧基胺基或苯甲氧基胺基，或一般自由基，其中 R^8 為，例如新戊基、環己基、金剛基、環己基-(C_1 - C_8)-烷基、金剛基-(C_1 - C_8)-烷基、苯基、萘基、苯基-(C_1 - C_8)-烷基或萘基-(C_1 - C_8)-烷基。

進一步之較佳式 I 化合物為該等其中：

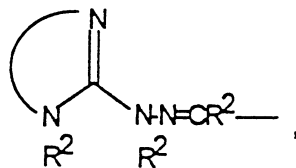
$A = A_1$ 或 A_2 ，而

五、發明說明 (53)

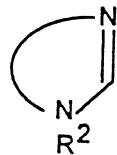
$A_1 = R^2R^3N-C(=NR^2)NR^2C(O)-$ 或



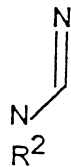
以及 $A_2 =$



其中，於 A_1 或 A_2



為 5-員至 10-員之單環或多環、芳族或非芳族環系，其可包含以下基團



此外，並可包含選自 N、O 與 S 該群中之 1 至 4 個雜原子，且可視需要經 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 單一或多次取代，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

B 為直接鍵聯，-NH-、-O-、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₈)-亞芳基、(C₅-C₆)-環烯基、-CR²=CR³-、-C≡C-，其各別可經(C₁-C₆)-烷基單一或二次取代；

D 為直接鍵聯、(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₀)-亞芳基、-O-、-NR²-、-CO-NR²-、-NR²-CO-、-NR²-C(O)-NR²-、-NR²-C(S)-NR²-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CO-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NR²-、-NR²-S(O)₂-、-S-、-CR²=CR³-、-C≡C-、-N=CR²-、-R²C=N-，其各別可經(C₁-C₈)-烷基、-CR²=CR³-或(C₅-C₆)-芳基單一或二次取代，亦有可能是，若 B 為直接鍵聯時，則 D 亦為直接鍵聯或如 D 底下所定義之自由基，而該自由基如 D 底下所述，經單一或二次取代，並藉由此等取代基之一而鍵聯至 B；

E 為一種選自纖維蛋白原受體拮抗劑群之樣板，而該樣板係取自：

WO 93/08174 ， 1991 年 10 月 15 日，布萊克伯恩 (Blackburn), B. K. 等人。

US 5 250 679 ， 1993 年 10 月 5 日，布萊克伯恩 (Blackburn), B. K. 等人。

US 5 403 836 ， 1995 年 4 月 4 日，布萊克伯恩 (Blackburn), B. K. 等人。

WO 95/04057 ， 1995 年 2 月 9 日，布萊克伯恩 (Blackburn), B. K. 等人。

五、發明說明 (55)

EP 0 655 439 , 1994 年 11 月 9 日 , 丹尼(Denney), M. L. 等人。

WO 94/18981 , 1994 年 9 月 1 日 , 克雷耳蒙(Claremon), D. A. 等人。

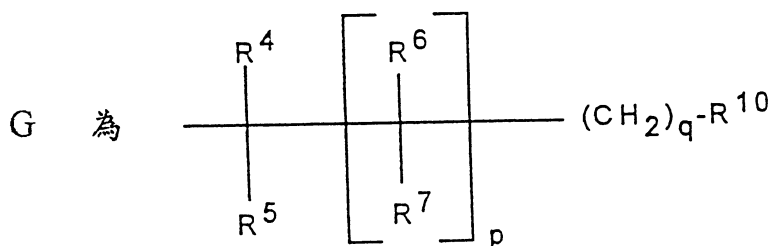
WO 94/08962 , 1994 年 4 月 28 日 , 哈門(Harrrmann), G. D. 等人。

EP 0 668 278 , 1995 年 2 月 14 日 , 朱拉斯吉克(Juraszyk), H. 等人。

WO 94/12478 , 1994 年 6 月 9 日 , 奇南(Keenan), E. Mc. C. 等人。

EP 0 531 883 , 1992 年 9 月 3 日 , 奧斯特爾(Austel), V. , 等人。

F 係如 D 所定義；



R² 與 R³ 係各自獨立，為 H、視需要經氟單一或多次取代之(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₂)-芳基、(C₅-C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷基、R⁸OC(O)R⁹、R⁸R⁸NC(O)R⁹ 或

五、發明說明 (56)

$R^8C(O)R^9$;

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係各自獨立，為 H、氟、OH、(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基-(C₁-C₈)-烷基，或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $R^8CO_2R^9$ 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8-(C_5-C_{14})$ -芳基- R^9 、 $R^8N(R^2)R^9$ 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)OR^9$ 、 $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8OC(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8S(O)_nR^9$ 、 $R^8SC(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 或 $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$;

R^8 為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₂)-芳基或(C₅-C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基自由基可經氟單一或多次取代；

R^9 為直接鍵聯或(C₁-C₆)-烷二基；

R^{10} 為 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、 $P(O)(R^{11})_n$ 或四-員至八-員、飽和或未飽和之雜環，其含有 1、2、3 或 4 個選自 N、O 與 S 該群之雜原子；

R^{11} 為 OH、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₅-C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (57)

氧基、(C₅-C₁₂)-芳氧基、(C₁-C₆)-烷羰氧基-(C₁-C₄)-
 烷氧基、(C₅-C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷羰氧基-(C₁-C₆)-
 烷氧基、NH₂、單-或二-((C₁-C₆)-烷基)-胺基、(C₅-
 C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷胺基、(C₁-C₆)-二烷胺基羰基甲
 氧基；

R¹²、R¹³、R¹⁴及R¹⁵係各自獨立，為H、視需要經氟
 單一或多次取代之(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、
 (C₃-C₈)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₂)-芳基、(C₅-
 C₁₂)-芳基-(C₁-C₆)-烷基、H₂N、R⁸ONR⁹、
 R⁸OR⁹、R⁸OC(O)R⁹、R⁸-(C₅-C₁₄)-芳基-R⁹、
 R⁸R⁸NR⁹、HO-(C₁-C₈)-烷基-N(R²)R⁹、
 R⁸N(R²)C(O)R⁹、R⁸C(O)N(R²)R⁹、R⁸C(O)R⁹、
 R²R³N-C(=NR²)、R²R³N-C(=NR²)-NR²、=O 或
 =S；

其中 R¹² 至 R¹⁵ 之二相鄰取代基亦可一起為-
 OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-或-OC(CH₃)₂O-；

n 為 1 或 2；

p 與 q 係各自獨立，為 0 或 1；

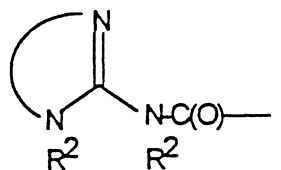
全部以其立體異構形式和其以任何比例之混合物，以及其
 生理上可耐受之鹽類。

五、發明說明 (58)

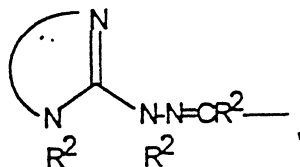
特別較佳式 I 化合物為該等其中：

A = A₁ 或 A₂，而

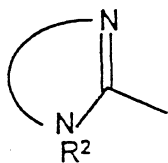
A₁ = R²R³N-C(=NR²)NR²C(O)- 或



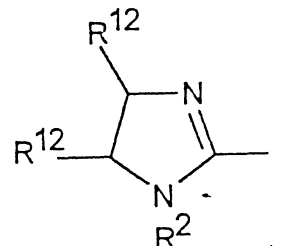
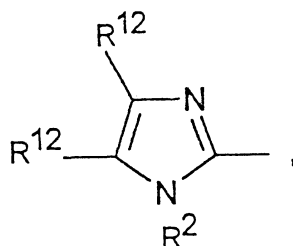
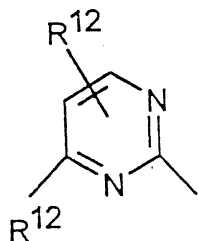
以及 A₂ =



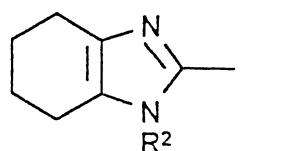
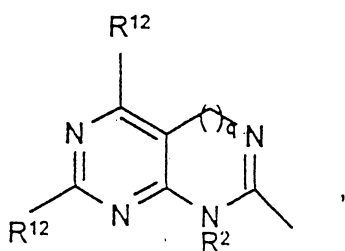
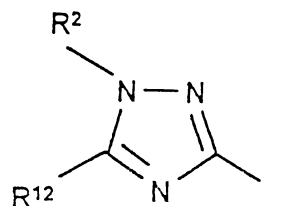
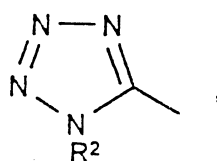
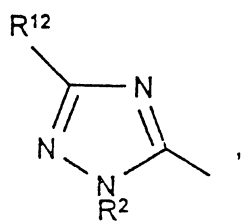
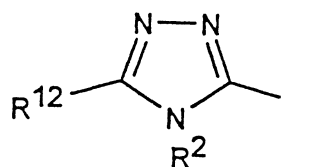
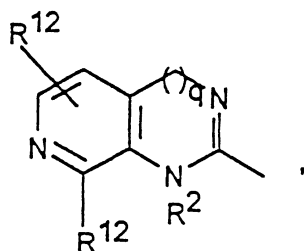
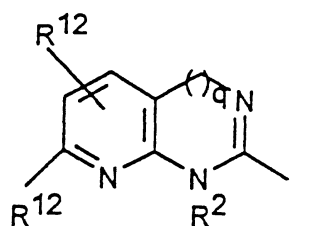
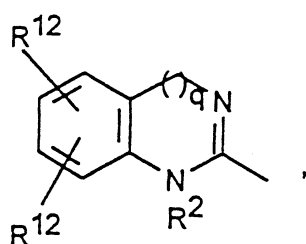
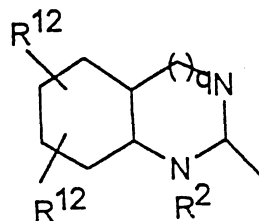
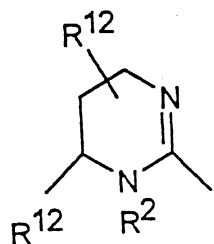
其中，於 A₁ 或 A₂ 自由基



係選自以下之自由基



五、發明說明 (59)

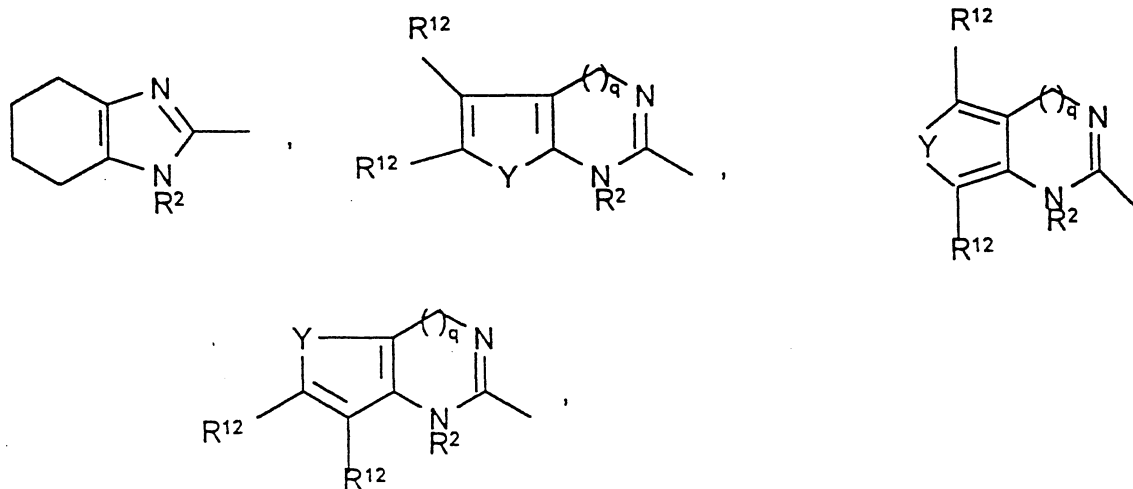


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)



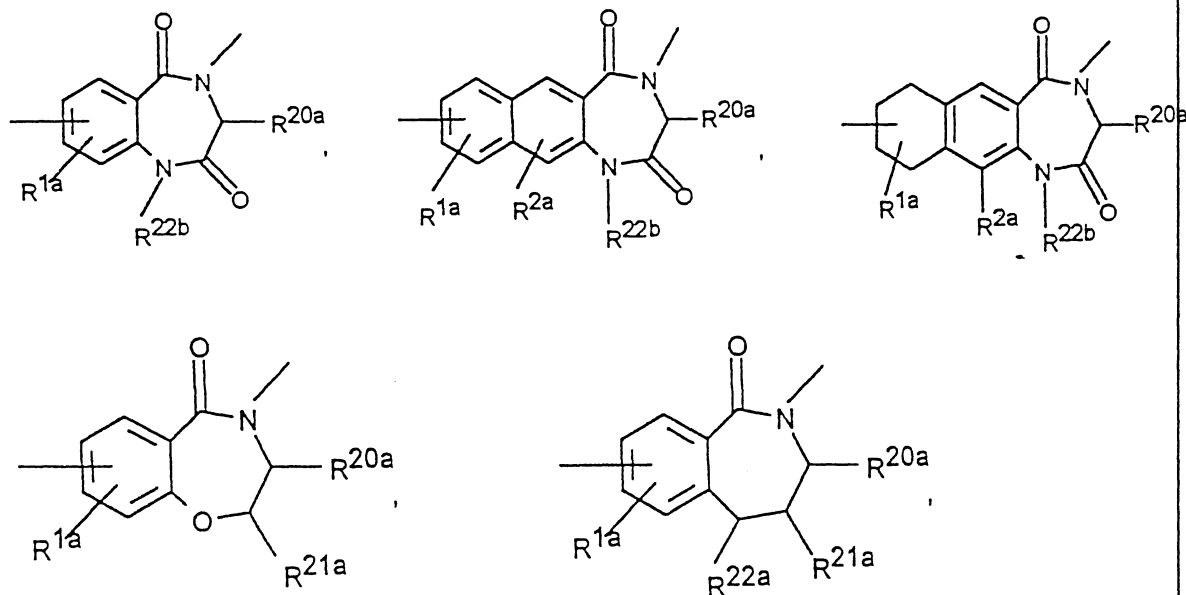
其中 $Y = NR^2$ 、O 或 S：

B 為直接鍵聯、 (C_1-C_6) -烷二基、 (C_5-C_6) -亞芳基、 $-CR^2=CR^3-$ ，其各別可經 (C_1-C_6) -烷基單一或二取代；

D 為直接鍵聯、 (C_1-C_6) -烷二基、 (C_5-C_8) -亞芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 或 $-CR^2=CR^3-$ ，其各別可經 (C_1-C_6) -烷基、 $-CH=CH-$ 或苯基單一或二取代，亦有可能是，若 B 為直接鍵聯時，則 D 亦為直接鍵聯或如 D 底下所定義之自由基，而該自由基如 D 底下所述，經單一或二次取代，並藉由此等取代基之一而鍵聯至 B；

E a) 為選自 WO 93/08174、US 5 250 679、US 5 403 836 或 US 5,565,449 之樣板，特別是：

五、發明說明 (61)



其中 R1a、R2a、R20a、R21a 與 R22a 係如 US 5,403,836，第 249 欄，第 9-22 行；以及第 252 欄，第 66 行至第 253 欄，第 68 行中 R¹、R²、R²⁰、R²¹ 與 R²² 之定義，且因此：

R1a 與 R2a 係各自獨立，為選自氫、鹵素、氰基、羧基、胺基、胺甲酯氧基、甲酯氧基、甲酯基、疊氮基、硝基、脲基、硫脲基、羥基、巰基或磺醯胺基所組成系列之一至三個基團，或視需要為選自 C₁-C₁₂-烷基、C₂-C₁₂-烯基、C₃-C₁₂-炔基、C₃-C₁₂-環烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₁₂-烷氧基、C₆-C₁₄-芳氧基及 C₁-C₁₂-醯胺基該群中之經取代自由基，其中該取代基係選自鹵素、氰基、疊氮基、硝基、羥基、巰基、磺醯胺基、脲基、硫脲基、羧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

鹽胺基、胺甲鹽氧基、甲鹽氧基、甲鹽基、C₁-C₄-
烷氧基、苯基及苯氧基之自由基；

R^{20a} 氫、鹵素(氟、氯、溴或碘)、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-
烷基、苯基、苯甲基或鹵素-C₁-C₄-烷基，

R^{21a} 與 R^{22a} 係各自獨立，為

1. 氫
2. (C₁-C₁₂)-烷基
3. (C₆-C₁₄)-芳基、
4. (C₃-C₁₄)-環烷基、
5. (C₁-C₁₂)-烷基-(C₆-C₁₄)-芳基、
6. (C₁-C₁₂)-烷基-(C₃-C₁₄)-環烷基，其中自由基係
如 2.至 6.底下所定義，可經選自
鹵素(氟、氯、溴或碘)；硝基；羥基；羧基；
四唑；異羥肟酸酯；磺鹽胺；三氟鹽亞胺；膦酸
酯；C₁-C₆-烷基；C₆-C₁₄-芳基；苯甲基；C₃-
C₁₄-環烷基；COR^{24a}或CONR²⁵R²⁶中之一或
多個自由基所取代；其中

R^{24a} 為選自 C₁-C₈-烷氧基；C₃-C₁₂-烯氧
基；C₆-C₁₂-芳氧基；二-C₁-C₈-烷胺
基-C₁-C₈-烷氧基、鹽胺基-C₁-C₈-烷
基，例如乙鹽胺基乙氧基、菸鹼鹽胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

基乙氧基、琥珀醯胺基乙氧基、三甲
基乙醯基乙氧基；或 C₆-C₁₂-芳基-
C₁-C₈-烷氧基該群中之自由基，其中
芳基可視需要經選自硝基、鹵素、
C₁-C₄-烷氧基、胺基、羥基、羥基-
C₂-C₈-烷氧基或二羥基- C₃-C₈-烷氧
基中之一至三個自由基所取代；

R²⁵ 與 R²⁶ 係各自獨立，為

氫、 C₁-C₁₀-烷基、 C₃-C₁₀-烯基、
C₆-C₁₄-芳基或 C₁-C₆-烷基-C₆-C₁₀-芳
基，或

R²⁵ 與 R²⁶ 一起形成三亞甲基、四亞甲基、五亞
甲基或 3-氧五亞甲基自由基；

7. Q²-L³，其中

Q² 為氫或 Q¹；且

L³ 為化學鍵， L¹ 或 L²；

Q¹ 為經取代或未經取代、帶有正電荷之
含氮自由基，

L¹ 為含有 3 至 9 個亞甲基之二價自由
基，其中 1 至所有的亞甲基可經由一
或多個烯基、炔基、芳基或含有選自
N、O 或 S 中雜原子之官能基所置
換，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

L^2 為視需要經取代、二價自由基；

其中 Q^1 、 L^1 及 L^2 之較佳自由基係該等如述於 US 5,403,836 中第 249 欄，第 27 行至第 251 欄，第 6 行 (Q^1)，第 251 欄，第 7 行至第 252 欄，第 18 行 (L^1)，以及第 252 欄，第 19-45 行 (L^2) 之自由基；

且 R^{22b} 係如 US 5,565,449，第 296 欄，第 38 行至第 297 欄，第 38 行中 R^{22} 之定義，且為：

1. 氫
2. (C_1-C_{12}) -烷基
3. (C_6-C_{14}) -芳基、
4. (C_3-C_{14}) -環烷基、
5. (C_1-C_{12}) -烷基- (C_6-C_{14}) -芳基、
6. (C_1-C_{12}) -烷基- (C_3-C_{14}) -環烷基，其中自由基係如 2. 至 6. 底下所定義，可經選自
 鹵素（氟、氯、溴或碘）；硝基；羥基；羧基；
 四唑；異羧酸酯；磺醯胺；三氟磺基胺；膦酸
 酯； C_1-C_6 -烷基； C_6-C_{14} -芳基；苯甲基； C_3 -
 C_{14} -環烷基； COR^{24a} 或 $CONR^{25}R^{26}$ 中之一或
 多個自由基所取代；其中
 R^{24a} 為選自 C_1-C_8 -烷氧基； C_3-C_{12} -烯氧
 基； C_6-C_{12} -芳氧基；二- $((C_1-C_8))$ -烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (65)

基)-胺基-C₁-C₈-烷氧基、醯胺基-C₁-C₈-烷氧基，例如乙醯胺基乙氧基、菸鹼醯胺基乙氧基、琥珀醯胺基乙氧基或三甲基乙醯基乙氧基；或 C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₈-烷氧基中之自由基，其中芳基可視需要經選自硝基、鹵素、C₁-C₄-烷氧基、胺基、羥基、羥基-C₂-C₈-烷氧基或二羥基-C₃-C₈-烷氧基其中之一至三個自由基所取代；

R²⁵ 與 R²⁶ 係各自獨立，為

氫、C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-烯基、C₆-C₁₄-芳基或 C₁-C₆-烷基-C₆-C₁₀-芳基，或

R²⁵ 與 R²⁶ 一起形成三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基或 3-氧五亞甲基自由基；

7. Q²-L³，其中

Q² 為氫或 Q¹；且

L³ 為化學鍵、L¹ 或 L²；

Q¹ 為經取代或未經取代、帶有正電荷之含氮自由基，

L¹ 為含有 3 至 9 個亞甲基之二價自由基，其中 1 至所有的亞甲基可經由一或多個烯基、炔基、芳基或含有選自 N、O 或 S 中雜原子之官能基所置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

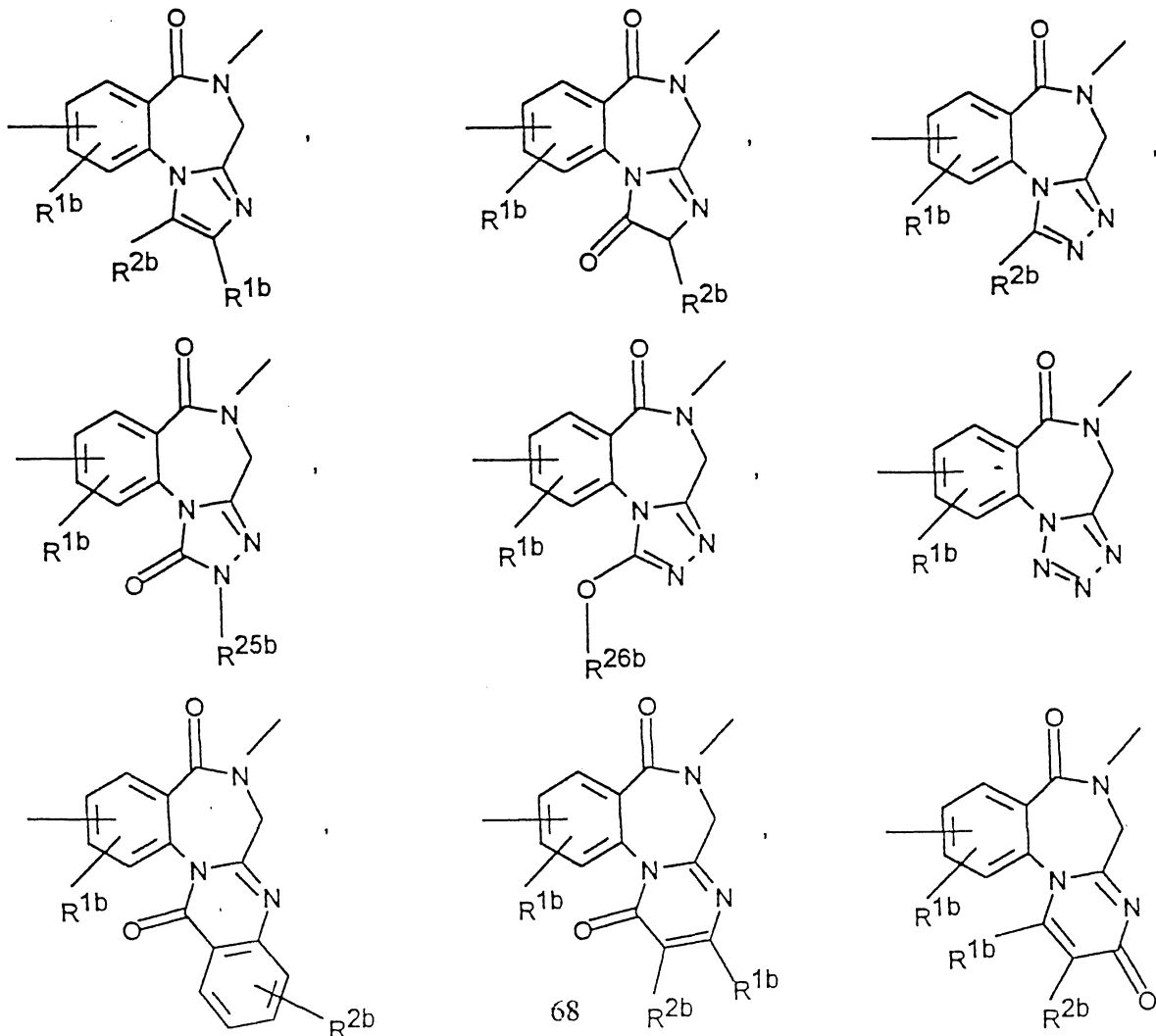
五、發明說明 (66)

換，且

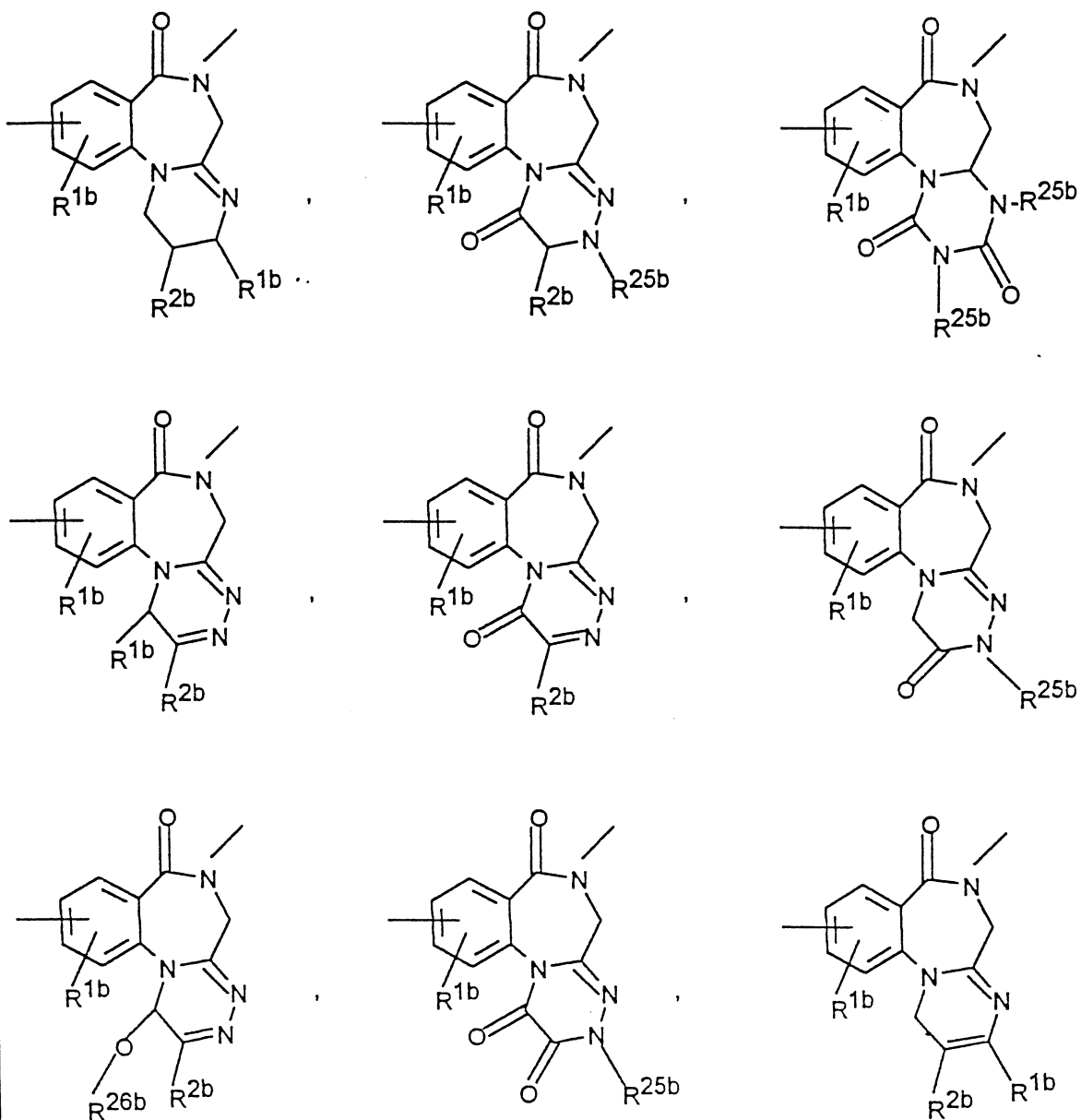
L² 為視需要經取代、二價之自由基；

其中對於 Q¹、L¹ 及 L² 較佳之自由基係該等如述於 US 5,403,836 中第 289 欄，第 9 行至第 293 欄，第 17 行(Q¹)，第 293 欄，第 18 行至第 295 欄，第 28 行(L¹)，以及第 295 欄，第 29 行至第 296 欄，第 11 行 (L²) 之自由基；

或 b)為取自 WO 95/04057 之樣板，特別是：



五、發明說明 (67)



其中 R^{1b} 與 R^{2b} 係如 US 5,403,836，第 249 欄，第 9-22 行中 R¹ 與 R² 之定義；且：

五、發明說明 (68)

R^{1b} 與 R^{2b} 係各自獨立，為選自氫、鹵素、氰基、羧基、醯胺基、胺甲醯氧基、甲醯氧基、甲醯基、疊氮基、硝基、脲基、硫脲基、羥基、巰基或磺醯胺基所組成系列之一至三個基團，或視需要經選自 C₁-C₁₂-烷基、C₂-C₁₂-烯基、C₃-C₁₂-炔基、C₃-C₁₂-環烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₁₂-烷氧基、C₆-C₁₄-芳氧基及 C₁-C₁₂-醯胺基該群中之自由基所取代，其中該取代基係選自鹵素、氰基、疊氮基、硝基、羥基、巰基、磺醯胺基、脲基、硫脲基、羧基、醯胺基、胺甲醯氧基、甲醯氧基、甲醯基、C₁-C₄-烷氧基、苯基及苯氧基之自由基；且

R^{25b} 與 R^{26b} 係如 US 5,565,449 中 R²⁵ 與 R²⁶ 係之定義，且：

R^{25b} 與 R^{26b} 係各自獨立，為
 氫、C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-烯基、C₆-C₁₄-芳基或
 C₁-C₆-烷基-C₆-C₁₀-芳基，或
 R^{25b} 與 R^{26b} 一起形成三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基或 3-氧五亞甲基自由基；

或 c)

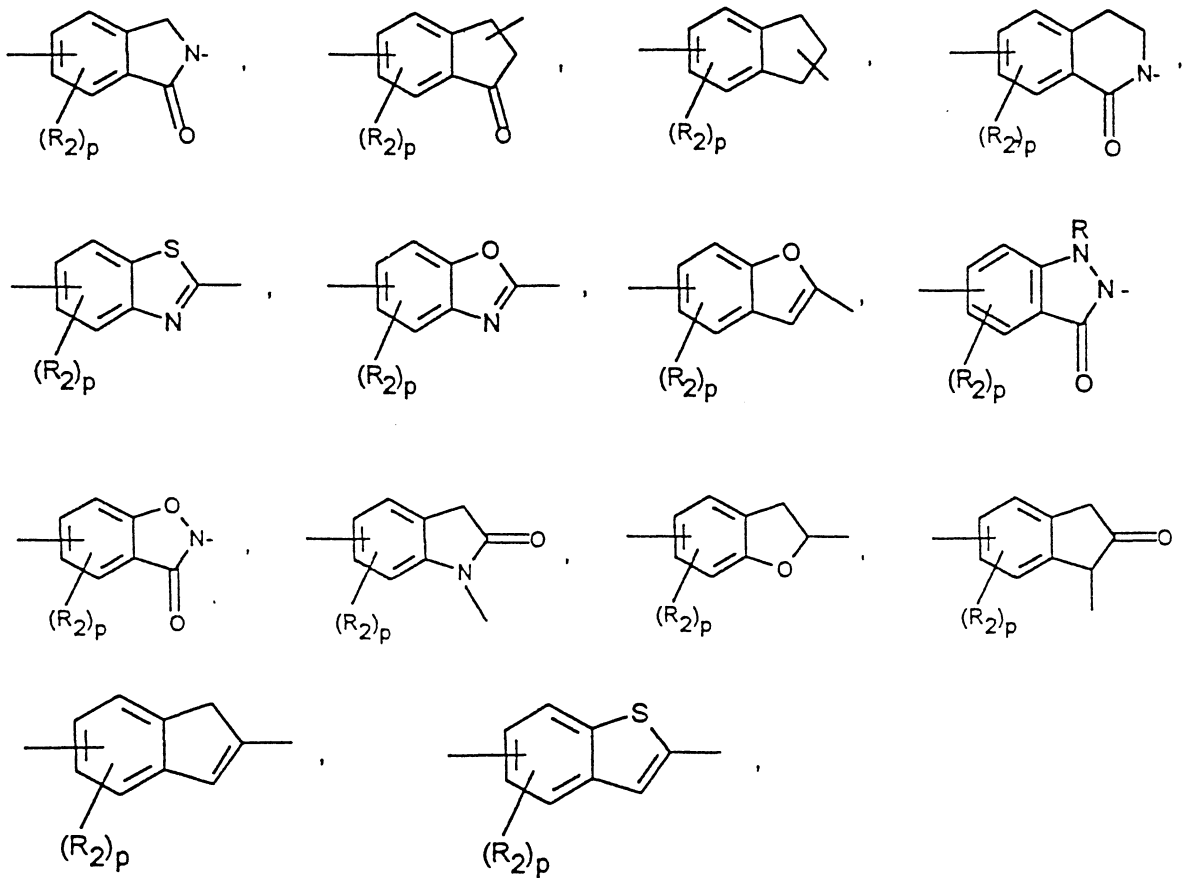
為選自 EP-A 0655 439 之樣板，特別是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)



其中

 $(R_2)_p$

為鍵結至 6-員環上之一或更多個碳原子且各自獨立，為選自氫、烷基、經鹵素取代之烷基、羧烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、羧基、烷氧基、芳烷氧基、胺甲酯基、胺基、經取代之胺基、酯基、氰基、鹵素、硝基以及硫基；

R

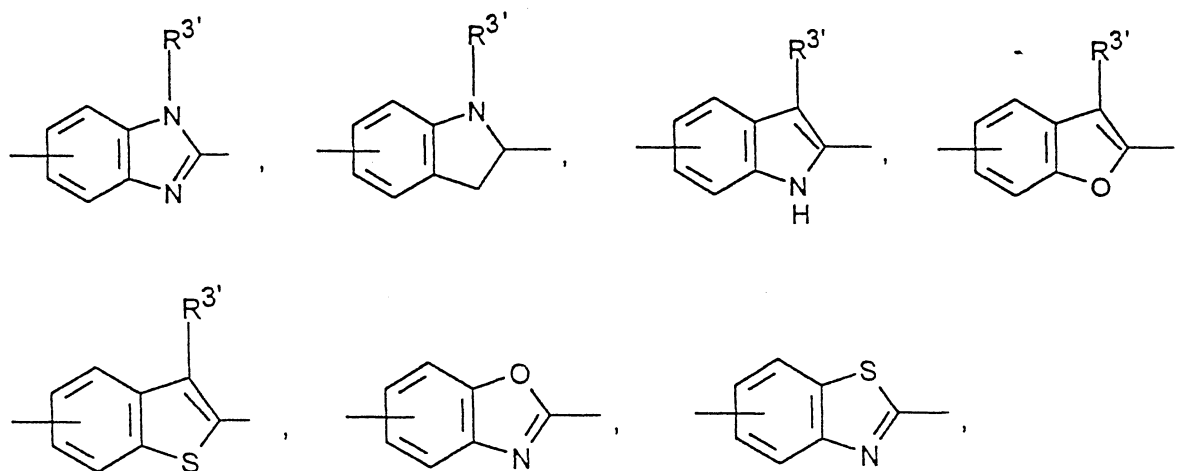
為(C₁-C₄)-烷基

五、發明說明 (70)

p 為 1 至 3 之整數，

或 d)

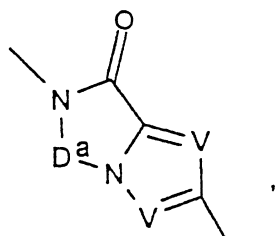
為選自 WO 94/12478 之樣板，特別是



其中 $R^{3'}$ 為氫、 (C_1-C_6) -烷基或芳基- (C_1-C_6) -烷基，

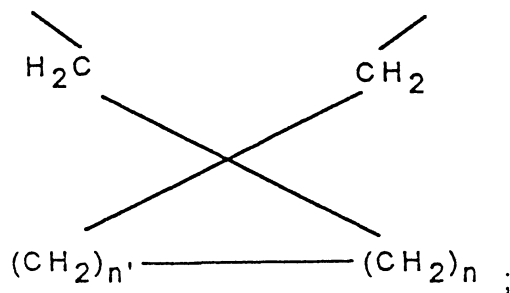
或 e) 為選自 WO 94/18981 之樣板，特別是

1.

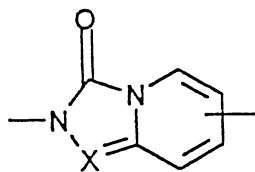


五、發明說明 (71)

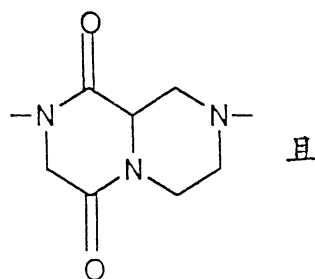
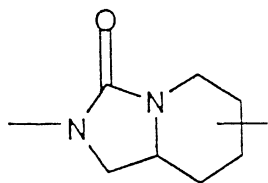
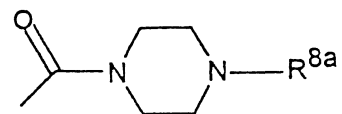
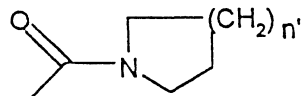
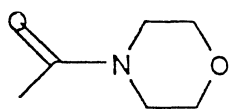
其中 V 為 CR^{7a} 或 N，且
Da 為 CH₂、CH₂-CH₂、CH₂C(R^{7a})₂CH₂ 或



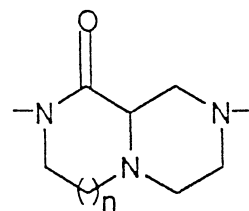
2.



其中 X 為 CR^{3a} 或 N，
其中 R^{3a} 為 CN、C(O)N(R^{7a})R^{8a}，



且

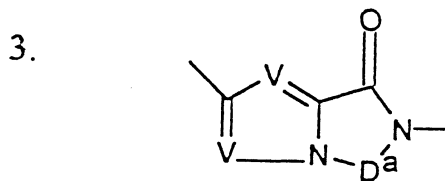


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

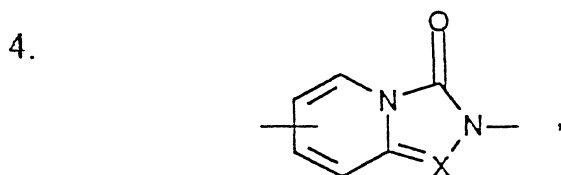
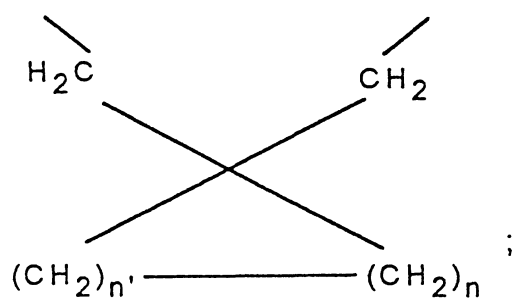
裝

訂

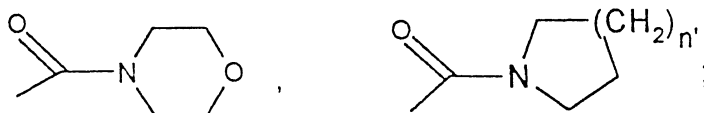
五、發明說明 (72)



其中 V 為 CR^{7a} 或 N，且
 Da 為 CH_2 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C(R}^{7a})_2\text{CH}_2$ 或



其中 X 為 CR^{3a} 或 N，其中
 R^{3a} 為 CN 、 $\text{C(O)N(R}^{7a})\text{R}^{8a}$ ，



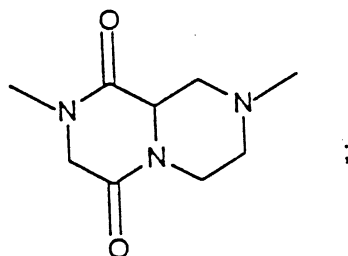
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

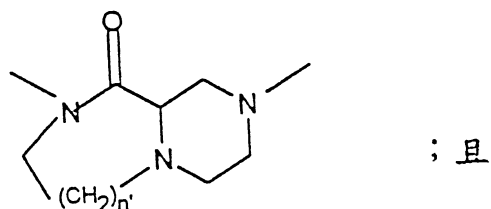
訂

五、發明說明(73)

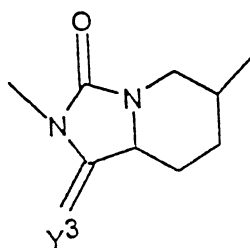
5.



6.



7.



其中 Y^3 為 O 或 H_2 ，且

R^{7a} 為氫、視需要經 OH 或 (C_1-C_4) -烷氧基所取代之 C_1-C_4 -烷基；視需要經 (C_1-C_4) -烷氧基所取代之 C_2-C_6 -烯基；或 OH (C_1-C_4) -烷芳基；或視需要為經選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷氧基、羥基或 (C_1-C_4) -烷基之相同或相異自由基所取代之芳基，

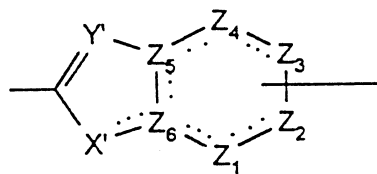
五、發明說明 (74)

R^{8a} 為氫或(C₁-C₄)-烷基，

n 為 0 至 7 之整數，且

n' 為 0 至 3 之整數；

或 f) 為一種取自 EP-A 0531 883 之樣板，特別是



其中：

X' 為氧、硫或氮原子或-NR^{2b}-基、其中

R^{2b} 為氫原子、具有 1 至 15 個碳原子之直鏈或支鏈
 烷基、各別具有 3 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈
 烯基或炔基，其中雙鍵或參鍵不可直接連接至氮
 原子、於環烷基部份各別具有 3 至 7 個碳原子之
 環烷基或環烷基烷基、芳基、在對自-NR^{2b}-基團
 之氮原子算起為β位置上，經 R^{3b}O-、(R^{3b})₂N-、
 R^{4b}CO-NR^{3b}-、烷基磺醯基-NR^{3b}-、芳基磺醯基
 -NR^{3b}-、烷基次磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺
 醯基或 R^{5b}基所取代而具有 2 至 6 個碳原子之烷
 基、經以一或二個芳基、R^{6b}OCO-、
 (R^{3b})₂NCO-、R^{5b}-CO-、R^{3b}O-CO-亞烷基-

五、發明說明 (75)

NR₃-CO-、(R^{3b})₂N-CO- 亞烷基-NR^{3b}-CO- 或 R^{5b}CO-亞烷基-NR^{3b}-CO-基所取代而具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中 R^{3b} 與 R^{5b} 係如底下所述，而 R^{6b} 為氫原子、具有 1 至 6 個碳原子之烷基、具有 5 至 7 個碳原子之環烷基或芳烷基，

Y' 為 NO-基，視需要可將氮原子或次甲基以烷基取代，

Z₁、Z₂、Z₃ 與 Z₄，可為相同或相異，為次甲基、碳原子、亞胺基或氮原子，且鄰接於氮原子之一或二個次甲基各別可經羰基所取代，

Z₅ 與 Z₆ 各別為碳原子，或者是 Z₅ 或 Z₆ 自由基之一為氮原子而其餘之 Z₅ 或 Z₆ 自由基則為碳原子，

R^{3b} 為氫原子、具有 1 至 6 個碳原子之烷基、或芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羰氧基，

R^{4b} 為氫原子、各具有 1 至 6 個碳原子之烷基或烷氧基、或於烷基部份各具有 1 至 6 個碳原子之芳基或芳烷基，且

R^{5b} 為三亞甲五胺基、吡咯啉基、六亞甲基亞胺基或七亞甲基亞胺基或 N-六氫吡啶基，其中位於亞甲基之第 4 位置可經氧原子、經次磺胺、亞磺胺或磺胺基、或經以 R₃、R₄CO-、烷基磺胺基或芳基磺胺基取代之亞胺基所置換，其中 R₃ 與 R₄ 係如上所定義；

F 為直接鍵聯、(C₁-C₆)-烷二基、-O-、-CO-NR²-、-NR²-CO-、-NR²-C(O)-NR²-、-OC(O)-、-C(O)O-、-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

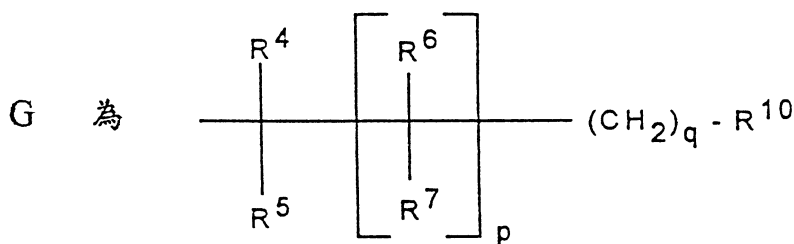
裝

訂

線

五、發明說明 (76)

CO-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NR²-、-NR²-S(O)₂-、-CR²=CR³-、-C≡C-，其各別可經(C₁-C₆)-烷基單一或二取代；



R² 與 R³ 係各自獨立，為 H、視需要經氟單一或多次取代之(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₆)-環烷基、(C₅-C₆)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、(C₅-C₁₀)-芳基、(C₅-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基、R⁸OC(O)R⁹、R⁸R⁸NC(O)R⁹ 或 R⁸C(O)R⁹；

R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 係各自獨立，為 H、氟、OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基-(C₁-C₆)-烷基、或 R⁸OR⁹、R⁸CO₂R⁹、R⁸OC(O)R⁹、R⁸-(C₅-C₁₀)-芳基-R⁹、R⁸NHR⁹、R⁸R⁸NR⁹、R⁸NHC(O)OR⁹、R⁸S(O)_nNHR⁹、R⁸OC(O)NHR⁹、R⁸C(O)NHR⁹、R⁸C(O)R⁹、R⁸NHC(O)NHR⁹、R⁸NHS(O)_nNHR⁹、R⁸NHC(O)R⁹ 或 R⁸NHS(O)_nR⁹，其中至少一個選自 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 基團中之自由基為親脂性自由基，例如苯甲氧

五、發明說明 (77)

羰基胺基、環六甲基羰基胺基等；

R⁸ 為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基、(C₅-C₁₄)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、(C₅-C₁₀)-芳基或(C₅-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基自由基可經 1 至 6 個氟原子所取代；

R⁹ 為直接鍵聯或(C₁-C₆)-烷二基；

R¹⁰ 為 C(O)R¹¹；

R¹¹ 為 OH、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₅-C₁₀)-芳基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₅-C₁₀)-芳氧基、(C₁-C₆)-烷基羰氧基-(C₁-C₄)-烷氧基、(C₅-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基羰氧基-(C₁-C₄)-烷氧基、NH₂ 或單-或二-((C₁-C₆)-烷基)-胺基；

R¹² 為 H、視需要經氟單一或多次取代之(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₆)-環烷基、(C₃-C₆)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、(C₅-C₁₀)-芳基、(C₅-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基、H₂N、R⁸OR⁹、R⁸OC(O)R⁹、R⁸-(C₅-C₁₀)-芳基-R⁹、R⁸R⁸NR⁹、R⁸NHC(O)R⁹、R⁸C(O)NHR⁹、H₂N-C(=NH)-NH-或=O；

其中 R¹² 之二相鄰取代基亦可一起為-OCH₂O-或-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)



n 為 1 或 2 ; 且

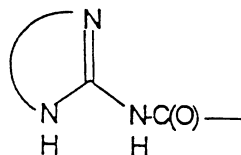
p 與 q 係各自獨立，為 0 或 1 ;

全部以其立體異構形式和其以任何比例之混合物，以及其生理上可耐受之鹽類。

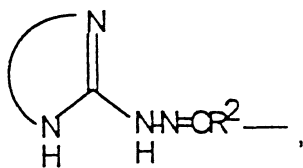
非常特別之較佳式 I 化合物為該等其中：

A = A₁ 或 A₂，而

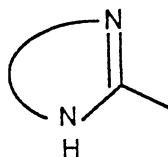
A₁ = R²R³N-C(=NR²)NR²C(O)- 或



以及 A₂ =

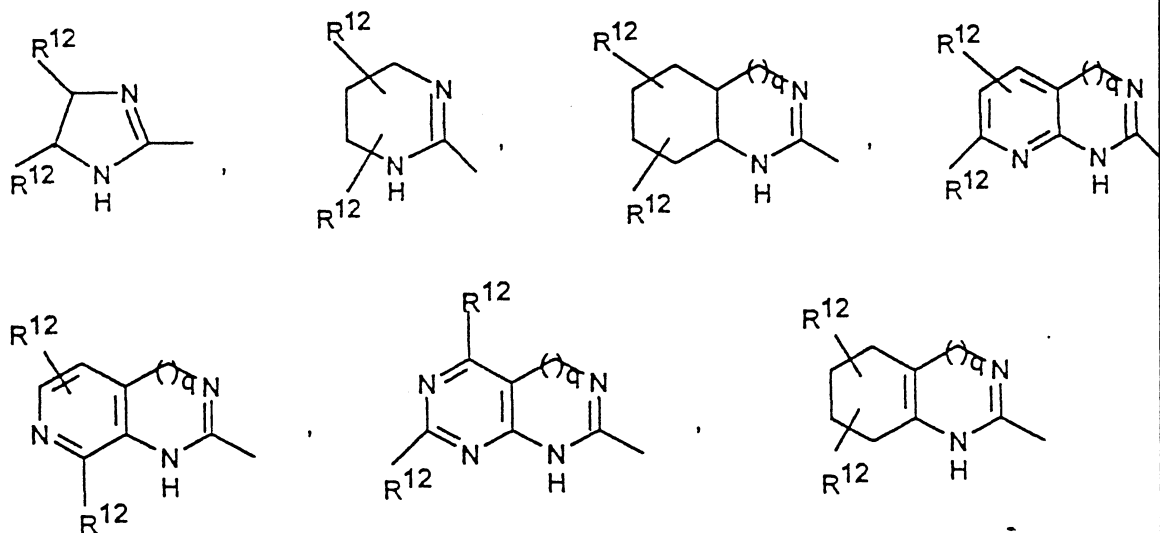


其中，於 A₁ 或 A₂ 自由基



五、發明說明 (79)

係選自以下之自由基

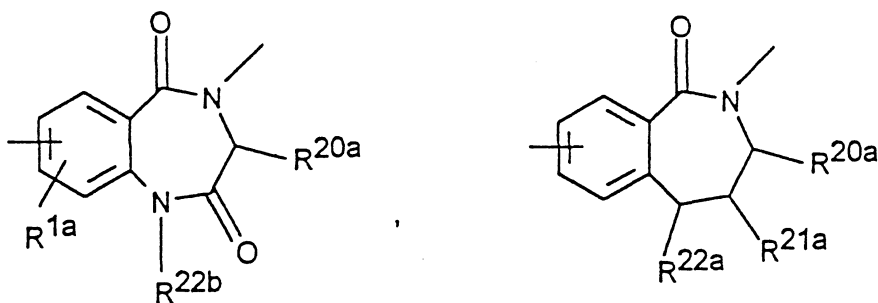


B 為(C₁-C₄)-烷二基、伸苯基、吡啶二基、硫伸苯二基、呋喃二基或-CR²=CR³-, 其各別係可經(C₁-C₄)-烷基單一或二取代；

D 為直接鍵聯、(C₁-C₄)-烷二基或伸苯基、-O-、-NR²-、-NR²C(O)-、-C(O)-NR²-、-NR²-C(O)-NR²-、-C(O)-或-CR²=CR³-, 其各別係可經(C₁-C₄)-烷基單一或二取代；

五、發明說明 (80)

E a)為一種取自 WO 93/08174、US 5 250 679、US 5 403 836 或 US 5,565,449 之樣板，特別是：



其中 R1a、R20a、R21a、R22a 與 R22b 係如：

R1a 係各自獨立，為選自氫及鹵素（氟、氯、溴或碘）所組成系列之一至三個基團；

R20a 為氫；

R21a 與 R22a 係各自獨立，為

1. 氫
2. (C1-C6)-烷基
3. (C6-C12)-芳基、
4. (C6-C12)-環烷基、
5. (C1-C6)-烷基-(C6-C12)-芳基、
6. (C1-C6)-烷基-(C6-C12)-環烷基，其中自由基係如 2.至 6.底下所定義，可經選自氟、氯、羥基、異羥肟酸酯、磺醯胺、C1-C6-烷基、

五、發明說明 (81)

C₆-C₁₂-芳基、苯甲基或(C₆-C₁₂)-環烷基中之一或多個自由基所取代；

- R^{22b} 為
1. 氫
 2. (C₁-C₁₂)-烷基
 3. (C₆-C₁₄)-芳基、
 4. (C₃-C₁₄)-環烷基、
 5. (C₁-C₁₂)-烷基-(C₆-C₁₄)-芳基、
 6. (C₁-C₁₂)-烷基-(C₃-C₁₄)-環烷基，其中自由基係如 2.至 6.底下所定義，可經選自鹵素（氟、氯、溴或碘）；硝基；羥基；羧基；四唑；異羧酸酯；磺醯胺；三氟醯亞胺；膦酸酯；C₁-C₆-烷基；C₆-C₁₄-芳基；苯甲基；C₃-C₁₄-環烷基；COR^{24a} 或 CONR²⁵R²⁶ 中之一或多個自由基所取代；其中

R^{24a} 為選自 C₁-C₈-烷氧基；C₃-C₁₂-烯氧基；C₆-C₁₂-芳氧基；二-C₁-C₈-烷胺基-C₁-C₈-烷氧基、醯胺基-C₁-C₈-烷氧基，例如乙醯胺基乙氧基、菸鹼醯胺基乙氧基、琥珀醯胺基乙氧基或三甲基乙醯基乙氧基；或 C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₈-烷氧基中之自由基，其中芳基可視需要經選自硝基、鹵素、C₁-C₄-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

五、發明說明 (82)

烷氧基、胺基、羥基、羥基- C₂-C₈-
 烷氧基或二羥基- C₃-C₈-烷氧基中之
 一至三個自由基所取代；

R²⁵ 與 R²⁶ 係各自獨立，為

氫、 C₁-C₁₀-烷基、 C₃-C₁₀-烯基、
 C₆-C₁₄-芳基或 C₁-C₆-烷基-C₆-C₁₀-芳
 基，或

R²⁵ 與 R²⁶ 一起形成三亞甲基、四亞甲基、
 五亞甲基或 3-氧五亞甲基自由基；

7. Q²-L³，其中

Q² 為氫或 Q¹；且

L³ 為化學鍵或 L¹；

Q¹ 為胺基、甲脒基、胺烯基亞胺基、
 亞胺烯基胺基或胍基，較佳為甲
 脒基；

L¹ 為 C₆-C₁₄-芳基-C₂-C₄-亞炔基；
 C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₃-亞烷基；
 C₆-C₁₄-芳基-C₂-C₄-亞烷氧基或-
 R^{14c}-CO-NR^{6c}R^{15c}，其中

R^{6c} 為氫、 C₁-C₄-烷氧基、 C₁-C₄-
 烷基或鹵素-C₁-C₄-烷基；

R^{14c} 為化學鍵， C₁-C₈-亞烷基、 C₃-
 C₇-亞環烷基； C₂-C₅-亞烯基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

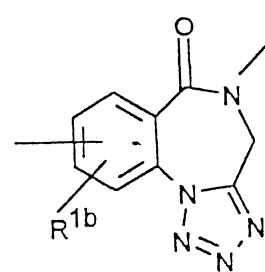
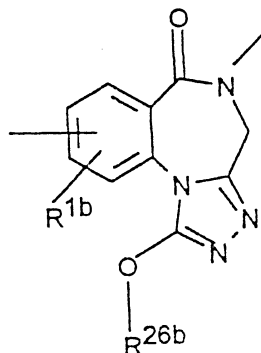
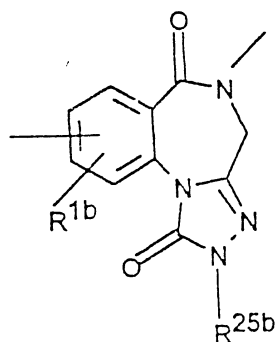
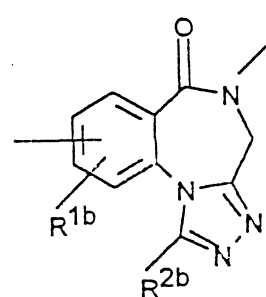
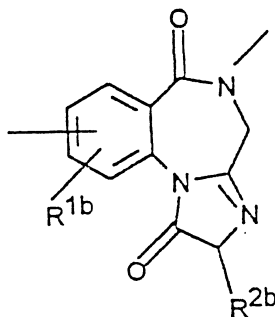
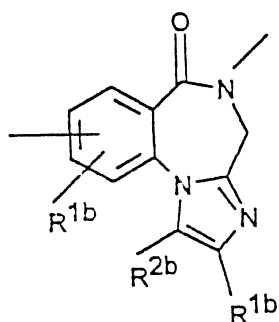
線

五、發明說明 (83)

C₃-C₅-亞炔基； C₆-C₁₀-亞芳基、 C₁-C₃-烷基-C₆-C₁₂-亞芳基、 C₁-C₂-烷基-C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₂-亞烷基或 C₆-C₁₀-芳氧基-C₁-C₂-亞烷基，且

R^{15c}為化學鍵， C₁-C₄-亞烷基、 C₂-C₄-亞烯基； C₂-C₄-亞炔基、 C₆-C₁₀-亞芳基或 C₁-C₃-烷基-C₆-C₁₂-亞芳基；

或 b)為一種取自 WO 95/04057 之樣板，特別是：



五、發明說明 (84)

其中 R1b、R2b、R25b 與 R26b 係如：

R1b 與 R2b 係各自獨立，為選自氫及鹵素（氟、氯、溴或碘）所組成系列之一至三個基團；且

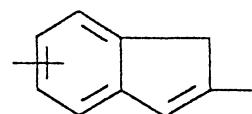
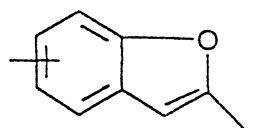
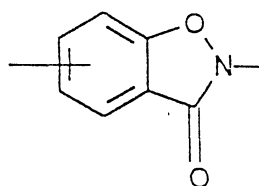
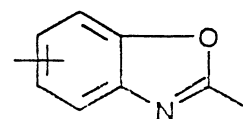
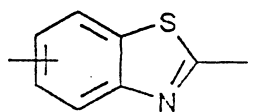
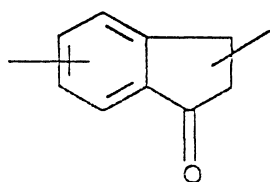
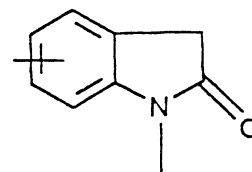
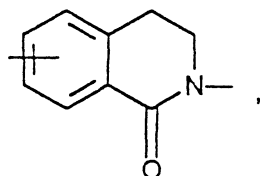
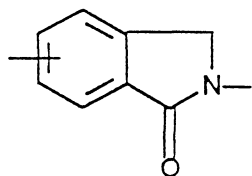
R25b 與 R26b 係各自獨立，為

氫、C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-烯基、C₆-C₁₄-芳基或

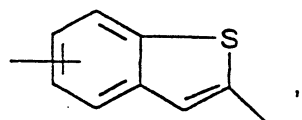
C₁-C₆-烷基-C₆-C₁₀-芳基，或

R25b 與 R26b 一起形成三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基或 3-氧五亞甲基自由基；

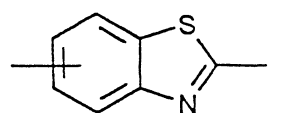
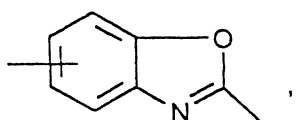
或 c) 為一種取自 EP 0 655 439 之樣板，特別是：



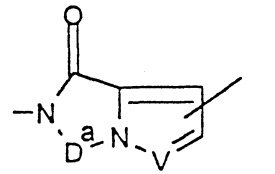
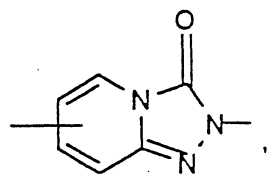
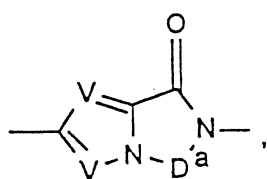
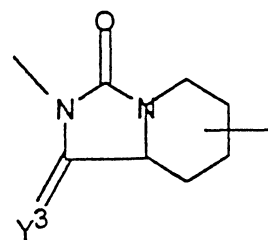
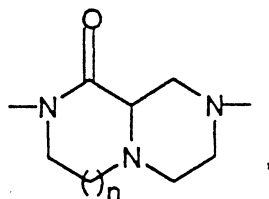
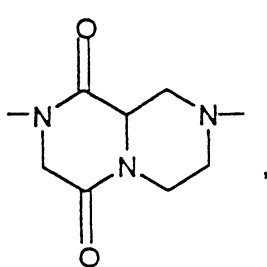
五、發明說明 (85)



或 d) 為一種取自 WO 94/12478 之樣板，特別是：



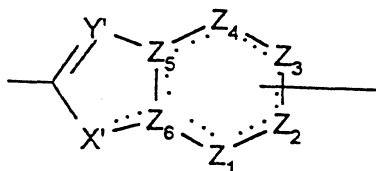
或 e) 為一種取自 WO 94/18981 之樣板，特別是：



其中 Y^3 、V 及 D^a 係如上述所定義；

或 f) 為一種取自 EP 0 531 883 之樣板，特別是：

五、發明說明 (86)



其中：

X' 為氧、硫或氮原子或-NR^{2b}-基，其中

R^{2b} 為氫原子、具有 1 至 15 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、各別具有 3 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烯基或炔基，其中雙鍵或參鍵不可直接連接至氮原子、於環烷基部份各別具有 3 至 7 個碳原子之環烷基或環烷基烷基、芳基、在對自-NR^{2b}-基團之氮原子算起為β位置上經 R^{3b}O-、(R^{3b})₂N-、R^{4b}CO-NR^{3b}-、烷磺醯基-NR^{3b}-、芳磺醯基-NR^{3b}-、烷次磺醯基、烷亞磺醯基、烷磺醯基或 R^{5b}基所取代而具有 2 至 6 個碳原子之烷基、或經以一或二個芳基、R^{6b}OCO-、(R^{3b})₂NCO-、R^{5b}-CO-、R^{3b}O-CO- 亞烷基-NR^{3b}-CO-、(R^{3b})₂N-CO- 亞烷基-NR^{3b}-CO- 或 R^{5b}CO- 亞烷基-NR^{3b}-CO-基所取代而具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中 R^{3b} 與 R^{5b} 係如底下所述，而 R^{6b} 為氫原子、具有 1 至 6 個碳原子之烷基、具有 5 至 7 個碳原子之環烷基或芳烷基，

Y' 為 NO-基，視需要可將氮原子或次甲基以烷基取代，

五、發明說明 (87)

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 與 Z_4 ，可為相同或相異，係次甲基、碳原子、亞胺基或氮原子，其中至少一個自 Z_1 至 Z_4 之自由基必須包含碳原子，且鄰接於氮原子之一或二個次甲基可各別經羰基所取代，

Z_5 與 Z_6 各別為碳原子，或者是 Z_5 或 Z_6 自由基之一為氮原子而其餘之 Z_5 或 Z_6 自由基則為碳原子，

R^{3b} 為氫原子、具有 1 至 6 個碳原子之烷基、或芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羰基，

R^{4b} 為氫原子、各別具有 1 至 6 個碳原子之烷基或烷氧基、或於烷基部份各別具有 1 至 6 個碳原子之芳基或芳烷基，且

R^{5b} 為三亞甲五胺基、六亞甲基亞胺基或七亞甲基亞胺基或 N-六氫吡啶基，其中位於甲基之第 4 位置可經氧原子、經次磺胺基、亞磺胺基或磺胺基、或經以 R^{3b} 、 $R^{4b}CO$ -、烷磺胺基或芳磺胺基取代之亞胺基所置換，其中 R^{3b} 與 R^{4b} 係如上所定義；

F 為直接鍵聯、 (C_1-C_6) -烷二基、 $-O-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-CR^2=CR^3-$ 、或 $-C\equiv C-$ ，其各別可經 (C_1-C_4) -烷基單一或二取代；

G 為

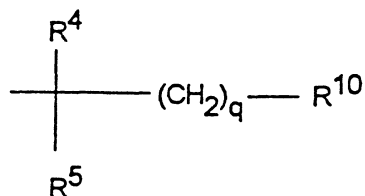
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)



R^2 與 R^3 係各自獨立，為 H、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、(C₅-C₆)-環烷基、(C₅-C₆)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、苯基或苯甲基；

R^4 為(C₁₀-C₁₄)-環烷基、(C₁₀-C₁₄)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、或 R^{16}OR^9 、 $\text{R}^{16}\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{NHC(O)OR}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{S(O)}_n\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{OC(O)NHR}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{C(O)NHR}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{R}^{16}\text{NHC(O)NHR}^9$ 或 $\text{R}^{16}\text{NHS(O)}_n\text{NHR}^9$ ；

R^5 為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₅-C₆)-環烷基、(C₅-C₆)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基或苯甲基；

R^8 為 H、(C₁-C₄)-烷基、(C₅-C₆)-環烷基、(C₅-C₆)-環烷基-(C₁-C₂)-烷基、苯基、苯甲基、三氟甲基或五氟乙基；

R^9 為直接鍵聯或(C₁-C₄)-烷二基；

五、發明說明 (89)

R^{10} 為 $C(O)R^{11}$ ；

R^{11} 為 OH 、 (C_1-C_6) -烷氧基、苯氧基、苯甲氧基、 (C_1-C_4) -烷羧氧基- (C_1-C_4) -烷氧基、 NH_2 或單-或二- (C_1-C_6) -烷基)胺基；

R^{12} 為 H 、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、五氟乙基、 (C_5-C_6) -環烷基、 (C_5-C_6) -環烷基- (C_1-C_2) -烷基、 (C_5-C_6) -芳基、 (C_5-C_6) -芳基- (C_1-C_2) -烷基、 H_2N 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8NHC(O)R^9$ 、 $H_2N-C(=NH)$ 或 $H_2N-C(=NH)-NH-$ ；其中 R^{12} 之二相鄰取代基亦可一起為 $-OCH_2O-$ 或 $-OCH_2CH_2O-$ ；

R^{16} 為可經 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、苯基、苯甲基、 (C_1-C_4) -環氧基、苯氧基、苯甲氧基、 $=O$ 、或單-或二- $((C_1-C_4)$ -烷基)-胺基單一或二取代之 $(C_{10}-C_{14})$ -環烷基或 $(C_{10}-C_{14})$ -環烷基- (C_1-C_4) -烷基，其中環烷基自由基較佳為可經如上所述進行取代之 1-金剛基或 2-金剛基；

n 為 1 或 2；且

q 為 0 或 1；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (90)

全部以其立體異構形式和其以任何比例之混合物，以及其生理上可耐受之鹽類。

較佳之式 I 化合物，其中 A、B、D、F 及 G 係如上非常特別較佳之式 I 化合物中所定義，而 E 則是取自 WO 95/04057、EP 0668 278、WO 94/18981、WO 94/08962、EP 0668 278、WO 94/12478 或 EP 0531 883 中之樣板，後者較佳係如上特別較佳之式 I 化合物中所定義，而特別較佳則係如上非常特別較佳之式 I 化合物中所定義。

本發明之另一標的為可將本身為已知之纖維蛋白原受體拮抗劑，藉由將纖維蛋白原受體拮抗劑之鹼性基團（含間隔物），以上述式 I 中所定義之殘基 A-B-D，而其中 R¹⁰ 與 A₁ 中第一個 N 原子間之距離為沿此等原子間有 12 至 13 個，而於 A₂ 中則是 11 至 12 個共價鍵時之最短路徑，進行置換，而轉換成選擇性透明質蛋白受體拮抗劑。

式 I 化合物一般可例如於匯聚合成過程中，藉由將二或多個可逆向合成地衍生自式 I 之片段鍵聯而製備得。於式 I 化合物之製備中，通常可在合成過程中，需要暫時藉由適用於合成問題且為習於該項技藝人士所已知之保護基策略方式，而將於各別合成步驟中會導致非所欲之反應或副反應的官能基給予阻斷。片段鍵聯方法並不限定於以下實施

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

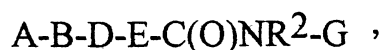
訂

泉

五、發明說明 (91)

例，但通常可應用於合成式 I 化合物。

例如，如下類型之式 I 化合物



其中 $F=C(O)NR^2$ ，可藉由將式 II 化合物



其中 M 為羥基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧羰基或經活化之羧酸衍生物，如酸氯化物、活性酯類或經混合之酐類，與 HNR^2-G 縮合而製備得。

為將二片段縮合以形成醯胺鍵，有利地使用胜肽化學中本身已知之偶合方法（參見，例如胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 15/1 與 15/2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，1974）。對此，照例，於縮合期間，需要藉由可逆性保護基將存在之非反應胺基保護。相同情形亦應用於未參與該反應之羧基，較佳係使用 (C_1-C_6) -烷基、苄基或第三-丁基酯類。若所產生之胺基仍以硝基或氟基表現，且僅於偶合作用後藉由氫化作用形成時，則毋需對胺基保護。經偶合作用後，將所存之保護基以適宜之方式去除。例如， NO_2 基（胍基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

五、發明說明 (92)

保護基)、苄氧基羰基與苄基酯類可藉由氫化作用去除。
第三-丁基類型之保護基係於酸性條件下裂解,而 9-芴基甲
氧羰基自由基則係藉由第二級胺類去除。

其中 $R^{10} \equiv SO_2R^{11}$ 之式 I 化合物係,例如,藉由將其中
 $R^{10} \equiv SH$ 之式 I 化合物以得自文獻之已知方法(參照,胡
本-威利(Houben-Weyl),有機化學之方法(Methoden der
organischen Chemie),卷 E12/2,喬治提姆出版(Georg
Thieme Verlag),斯圖加特(Stuttgart) 1985, p. 1058 及後續
等頁)氧化而成其中 $R^{10} = SO_3H$ 之式 I 化合物,然後直
接從其或經由相對應之磺酸鹵化物,藉由酯化作用或醯胺
鍵之鍵聯而製備其中 $R^{10} = SO_2R^{11}(R^{11} \neq OH)$ 之式 I 化
合物。若需要,於進行氧化反應之前先藉由適宜保護基,
將分子中對氧化作用敏感之基團,例如胺基、醯胺基或胍
基給予保護。

其中 $R^{10} \equiv S(O)R^{11}$ 之式 I 化合物係,例如藉由將其中 R^{10}
 $= SH$ 之式 I 化合物轉化成相對應之硫化物($R^{10} = S^\ominus$),
然後與間-氯過氧苯甲酸氧化而成亞磺酸($R^{10} = SO_2H$)(參
照,胡本-威利(Houben-Weyl),有機化學之方法(Methoden
der organischen Chemie),卷 E11/1,喬治提姆出版(Georg
Thieme Verlag),斯圖加特(Stuttgart) 1985, p. 618 及後續
等頁),從其可藉由得自文獻之已知方法而製備得相對應
之亞磺酸酯類或醯胺類 $R^{10} = S(O)R^{11}(R^{11} \neq OH)$ 。通常

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (93)

亦可使用其他得自文獻之已知方法製備得其中 $R^{10} \equiv S(O)_n R^{11}$ ($n \equiv 1, 2$) 之式 I 化合物 (參照, 胡本-威利 (Houben-Weyl), 有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie), 卷 E11/1, 喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag), 斯圖加特 (Stuttgart) 1985, p. 618 及後續等頁或卷 E11/2, 斯圖加特 (Stuttgart) 1985, p. 1055 及後續等頁)。

其中 $R^{10} \equiv P(O)(R^{11})_n$ ($n \equiv 1, 2$) 之式 I 化合物, 係藉由得自文獻之已知方法 (參照, 胡本-威利 (Houben-Weyl), 有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie), 卷 E1 與 E2, 喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag), 斯圖加特 (Stuttgart) 1982), 從適宜之前驅物, 配合該所選之合成方法, 以合成得該標靶分子。

其中 $R^{10} \equiv C(S)R^{11}$ 之式 I 化合物, 可藉由得自文獻之已知方法製備得 (參照, 胡本-威利 (Houben-Weyl), 有機化學之方法 (Methoden der organischen Chemie), 卷 E5/1 與 E5/2, 喬治提姆出版 (Georg Thieme Verlag), 斯圖加特 (Stuttgart) 1985)。

其中 $R^{10} \equiv S(O)_n R^{11}$ ($n \equiv 1$ 或 2)、 $P(O)(R^{11})_n$ ($n \equiv 1$ 或 2) 或 $C(S)R^{11}$ 之式 I 化合物, 當然亦可如前所述, 藉由適當之片段鍵聯而製備, 例如, 當如欲將 (市售可得之) 胺基磺酸、胺基亞磺酸、胺基膦酸或胺基亞膦酸、或從其衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

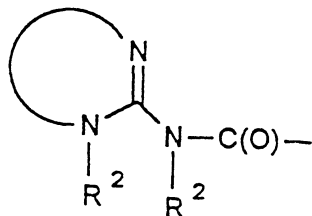
象

五、發明說明 (94)

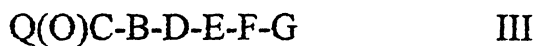
生得之衍生物，例如酯類或醯胺類，係包含於式 I 之 F-G 中。

其中 $A=A_1=$

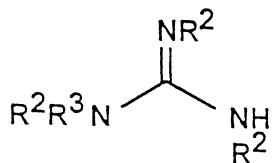
$R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2C(O)-$ 或以下類型環狀醯基胍之式 I 化合物，



係以，例如將式 III 化合物



其中 Q 為可容易經親核性取代之離去基，與以下類型之相應胍（衍生物）



或以下類型之環狀胍（衍生物）

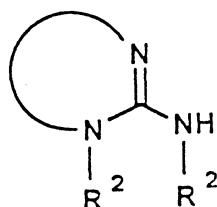
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

五、發明說明 (95)



反應而製備得。

經活化之式 III 酸衍生物，其中 Q 為烷氧基，較佳為甲氧基、苯氧基、苯硫基、甲硫基或 2-吡啶硫基，或氮雜環，較佳為 1-咪唑基，係有利地以本身已知之方法，從以其為主之羧酸(Q = OH)或羰基氯化物(Q = Cl)而獲得。後者係依次以本身已知之方法，從以其為主之羧酸(Q = OH)，例如藉由與硫醯氯反應而獲得。

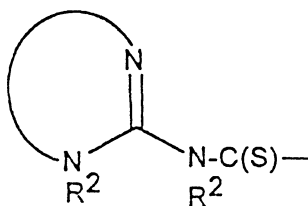
除了羰基氯化物(Q = Cl)之外，其他 Q(O)C-類型之經活化酸衍生物亦可以本身已知之方法，直接從其相應之羧酸(Q = OH)，例如，甲基酯類(Q = OCH₃)，係藉由以存於甲醇中之氣態 HCl 處理，咪唑化物(Q = 1-咪唑基)係藉由以羰基二咪唑處理〔參照，史塔伯(Staab)，應用化學國際版英國(Angew. Chem. Int. Ed. Engl.) 1, 351-367 (1962)〕，以及混合之酐類(Q = C₂H₅OC(O)O 或 TosO)則係藉由以 Cl-COOC₂H₅ 或甲磺醯氯於三乙胺存在下，於惰性溶劑中處理而製備得。羧酸亦可經二環己基二亞胺(DCCI)或四氟硼酸 O-[(氯基(乙氧基-羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基錫("TOTU")〔威斯(Weiss)與克洛馬(Krommer)，化學時報

五、發明說明(96)

(Chemiker Zeitung) 98 , 817 (1974)] 及其他習用於肽化學之活化劑而活化。許多適合製備式 II 經活化羧酸衍生物之方法，係經指示於 J.馬奇(March)，高等有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第三版(約翰威利父子(John Wiley & Sons)，1985)，第 350 頁中之原始文獻。

式 III 之經活化羧酸衍生物與相關胍(衍生物)之反應，係以本身已知之方法，於質子性或非質子性極性但為惰性之有機溶劑中完成。於本文中，甲醇、異丙醇或四氫呋喃(THF)，於 20 °C 至高達此等溶劑沸點之溫度下，經證實係可提供適合甲基酯類($Q = \text{OMe}$)與相關胍之反應條件。大多數式 III 化合物與不含鹽之胍反應，係有利地於非質子惰性溶劑如 THF、二甲氧乙烷及二噁烷中進行。然而，若使用鹼(例如 NaOH)時，則亦可能於式 III 化合物與胍之反應中，使用水做為溶劑。若 $Q = \text{Cl}$ ，則在添加酸捕獲劑之存在下，例如以過量胍(衍生物)之形式，以便與氫鹵酸鍵結，而有利於該反應之完成。

式 I 化合物，其中 $A=A_1=R^1R^2N-C(=NR^2)-NR^2-C(S)-$ 或

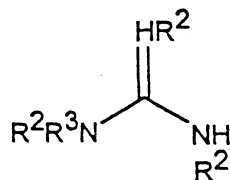


五、發明說明 (97)

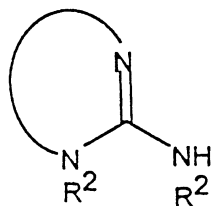
係如所述，藉由將式 XI 化合物



其中 Q 係如上所述，與相應之以下類型的胍（衍生物）

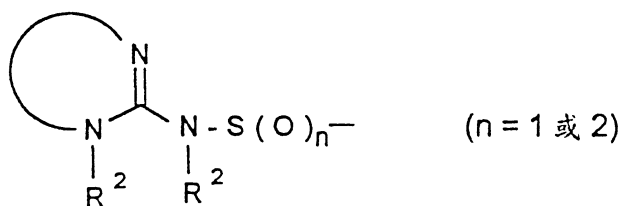


或與如上所述之以下類型的環狀胍（衍生物）



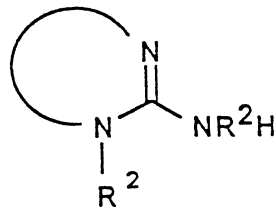
反應，而製備得用於相應開鏈或環狀鹽基胍（衍生物）之合成。

其中 A=A₁ 為 R²R³N-C(=NR²)-NR²-S(O)_n- (n=1 或 2) 類型之磺基胍或亞磺基胍，或

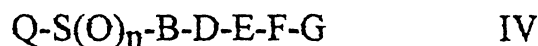


五、發明說明 (98)

之式 I 化合物，係藉由得自文獻中之已知方法，將
 $R^2R^3N-C(=NR^3)NR^2H$ 或

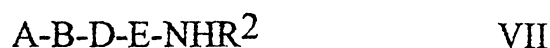


與式 IV 之亞磺酸衍生物或磺酸衍生物



其中 Q 為，例如，Cl 或 NH_2 ，類似於 S.伯特威爾(Birtwell)等人，化學學會期刊(J. Chem. Soc.) (1946) 491 或胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 E4，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，斯圖加特(Stuttgart) 1983；第 620 頁及後續等頁之方法反應而製備得。

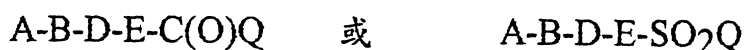
其中 F 為 $-R^2N-C(O)-NR^2-$ 或 $-R^2N-C(S)-NR^2-$ 之式 I 化合物係，例如藉由自文獻所得知之方法，將式 VII 化合物



與異氰酸酯 $OCN-G$ 或異硫氰酸酯 $SCN-G$ 反應而製備得。

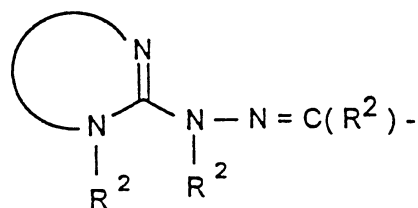
五、發明說明 (99)

其中 F 為 $-C(O)NR^2$ 、 $-SO_2NR^2$ 或 $-C(O)O-$ 之式 I 化合物
係，例如藉由自文獻所得知之方法，將



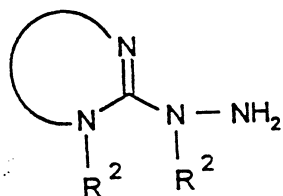
(Q 為可容易進行親核性取代之離去基，例如， OH 、
Cl 、 OMe 等) 與 HR^2N-G 或 $HO-G$ 反應而製備得。

式 I 化合物，其中 $A=A_2=$



係，例如，藉由自文獻，如類似於 N.戴西德瑞(Desideri)
等人，藥物文獻(Arch. Phar.) 325 (1992) 773-777，A.阿爾
菲茲(Alves)等人，歐洲藥物化學化學治療(Eur. J. Med.
Chem. Chim. Ther.) 21 (1986) 297-304，D.海柏(Heber)等
人，藥物(Pharmazie) 50 (1995) 663-667，T. P.汶茲(Wunz)
等人，藥物化學期刊(J. Med. Chem.) 30 (1987) 1313-1321，
K. -H.布赫海特(Buchheit)等人，藥物化學期刊(J. Med.
Chem.) 38 (1995)，2331-2338 中得知之習用方法，將

五、發明說明 (100)



與具 $O=C(R^2)$ -類型之酮類或醛類，或相應之縮醛或縮酮進行濃縮而製備得。

上述甲脒基脒結果可為 E/Z 異構混合物，而其係可使用習用之層析法而離析。

其中 D 為 $-C\equiv C-$ 之式 I 化合物可，例如，藉由將式 IX 化合物

X-E-F-G

IX

其中 X 為 I 或 Br，與 $A-B-C\equiv CH$ 類型之化合物，於經鈀催化之作用下，例如，依 A. 艾卡迪(Arcadi)等人，四面體快報(Tetrahedron Lett.) 1993, 34, 2813 或 E.C. 泰勒(Taylor)等人，有機化學期刊(J. Org. Chem.) 1990, 55, 3222 中所述反應而製備得。

相類似地，其中 F 為 $-C\equiv C-$ 之式 I 化合物可，例如藉由將式 X 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

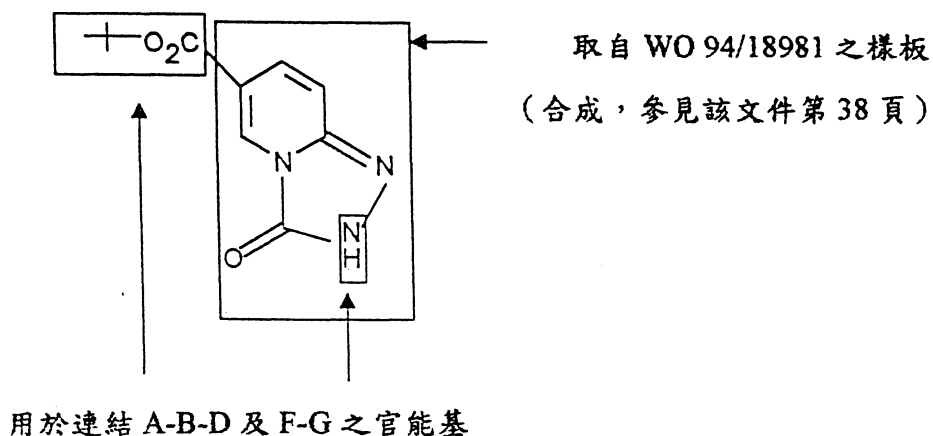
五、發明說明 (101)

A-B-D-E-X

X

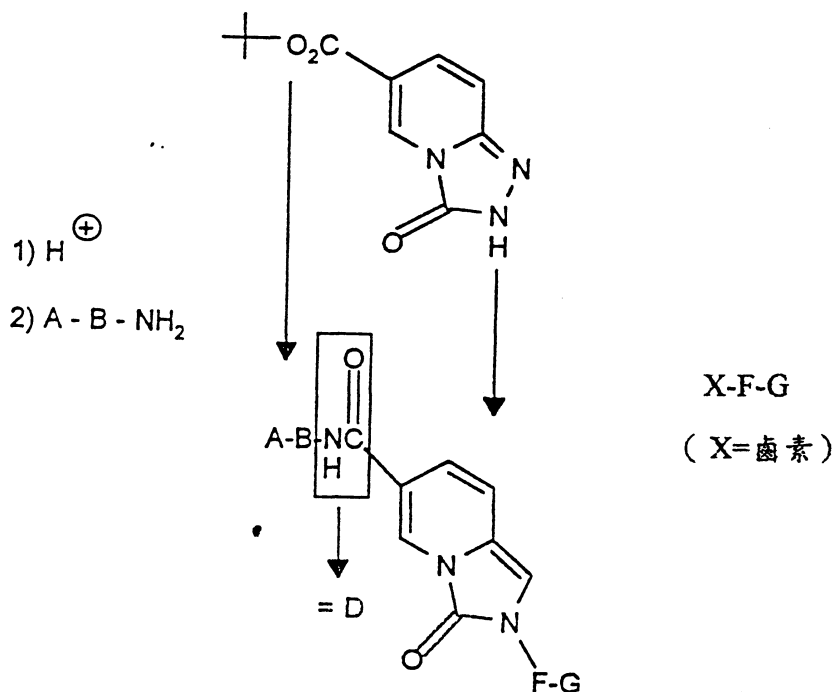
其中 X 為 I 或 Br，與 $\text{HC}\equiv\text{C-G}$ 類型之化合物，於經鈇催化之作用下反應而製備得。

纖維蛋白原受體拮抗劑之樣板 E，係如相關專利、專利申請案或公開案中所述，於該樣板合成期間或之後，較佳係於該樣板合成期間，經與欲併入該樣板或欲附著至該樣板之官能基合成而得，該基係容許藉由片段鍵聯，其後經由如下所述之實例，而將 A-B-D 及 F-G 連結(linking-on)至取自 WO 94/18981 之樣板：



A-B-D 及 F-G 之連結實例

五、發明說明 (102)



自文獻得知之製備方法係，例如，述於 J.馬奇(March)，高等有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第三版(約翰威利父子(John Wiley & Sons)，1985)中。

式 I 化合物，及其生理上可耐受鹽類，係可獨自作為醫藥品，以互相混合或以可經內服或非經腸道投藥之藥劑形式，其係包含作為活性組成物、含有有效劑量之至少一種式 I 化合物或其鹽類，與習用之醫藥上無毒之載體和輔助物質，投藥予動物，較佳係投藥予哺乳動物，特別是指人類。正常下該等製劑含有大約 0.5 至 90% 以重量計之治療上具活性化合物。

該等醫藥品可，例如以丸劑、片劑、經塗覆之片劑、糖包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (103)

覆片劑、粒劑、硬與軟明膠膠囊、溶液、糖漿、乳液、懸浮液或噴霧劑混合物之形式經口服投藥。然而亦可，例如以栓劑之形式經直腸完成投藥，或例如以注射或注入溶液、微膠囊或藥棒之形式而非經腸道投藥，或例如以軟膏或酊劑之形式經皮膚投藥，或例如以鼻部噴霧劑之形式經鼻部投藥。

醫藥製劑係以本身已知之方法，使用醫藥上為惰性之無機或有機載體物質而製備得。對於丸劑、片劑、糖包覆片劑與硬明膠膠囊之製造，可能使用，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等。用於軟明膠膠囊與栓劑之載體物質為，例如脂質、蠟類、半固態與液態多醇類、天然或經硬化之油類等。適用於製備溶液與糖漿之載體物質為，例如水、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、多醇類等。適用於製造注射溶液之載體物質為水、醇類、甘油、多醇類、植物油等。適合微膠囊、植入劑或藥棒之載體物質為羧乙酸與乳酸經混合之聚合物。

不只是活性化合物與載體物質，醫藥製劑亦可含有添加劑，例如，填充劑、增效劑、崩解劑、黏著劑、潤滑劑、溼潤劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑或芳香劑、增稠劑、稀釋劑或緩衝物質，其他溶劑或助溶劑或用於達到緩釋功效之試劑，以及用於改變滲透壓之鹽類，塗覆劑或抗氧化劑。彼等亦可含有二或多種式 I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (104)

化合物或其生理上可耐受鹽類；彼等又不只是含有至少一種式 I 化合物，亦可含有一或多種不同之治療上具活性之物質。

劑量可於廣範圍內有所變化，且可針對各別個體之案例而調整至個體之狀況。

於經口服投藥之個案中，每日劑量一般為 0.01 至 100 毫克/公斤，較佳係 0.1 至 5 毫克/公斤，尤其是 0.3 至 0.5 毫克/公斤(體重)，以達到有效之結果；於靜脈內投藥之個案中，每日劑量一般為大約 0.01 至 100 毫克/公斤，較佳係 0.05 至 10 毫克/公斤(體重)。特別是在相對大量投藥之情形下，可將每日劑量劃分成許多次，例如 2、3 或 4 個部分而分別投藥。若需要，視個體之反應而定，增加或減少所給定之每日劑量。

除作為活性藥物外，式 I 化合物可於診斷程序，例如於活體外之診斷中經使用，或當意圖抑制透明質蛋白受體時，作為於生物化學研究中之工具。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (105)

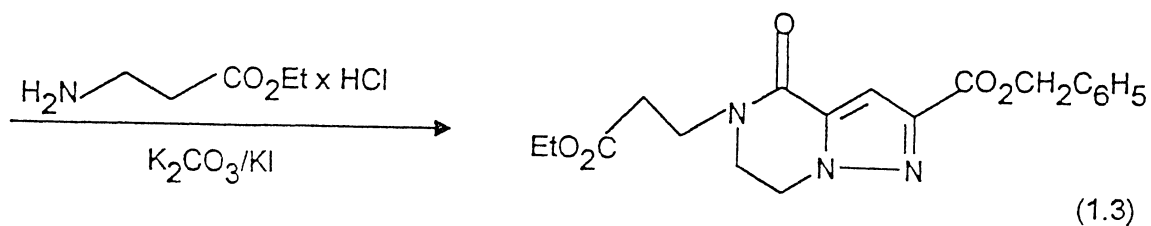
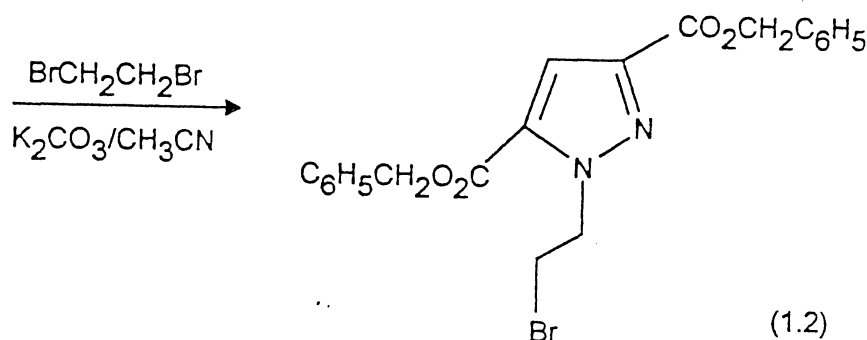
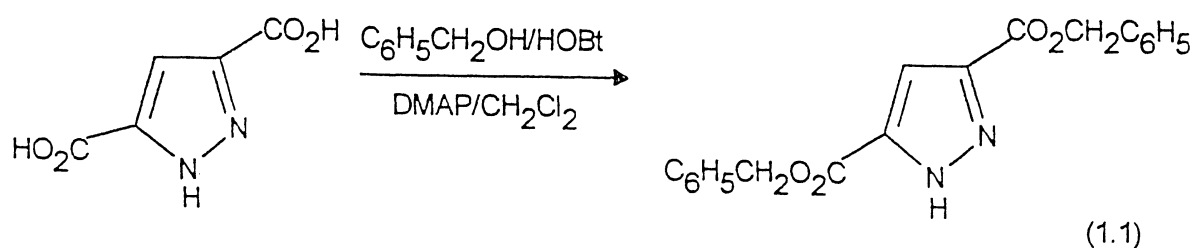
實施例

產物係藉由其質譜及/或 NMR 光譜鑑定。

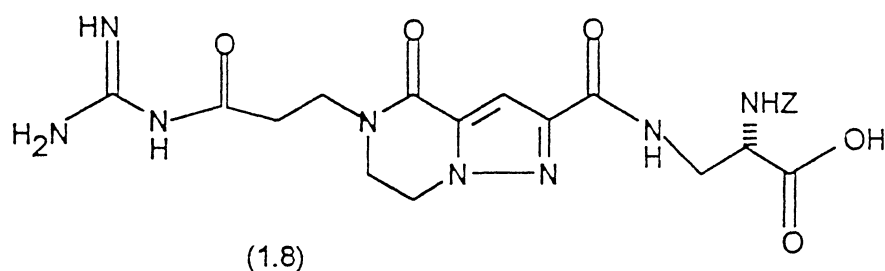
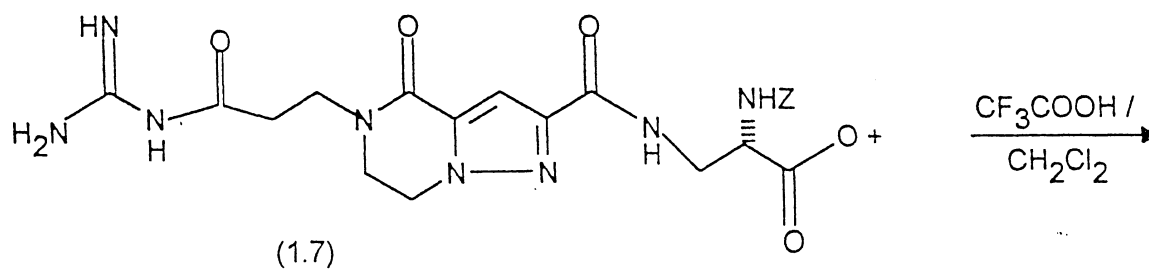
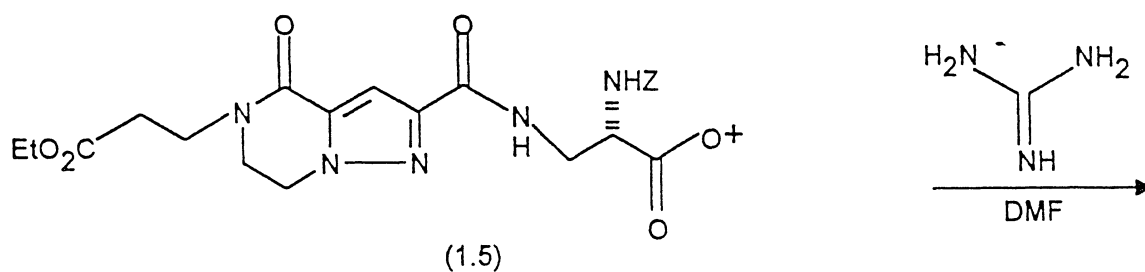
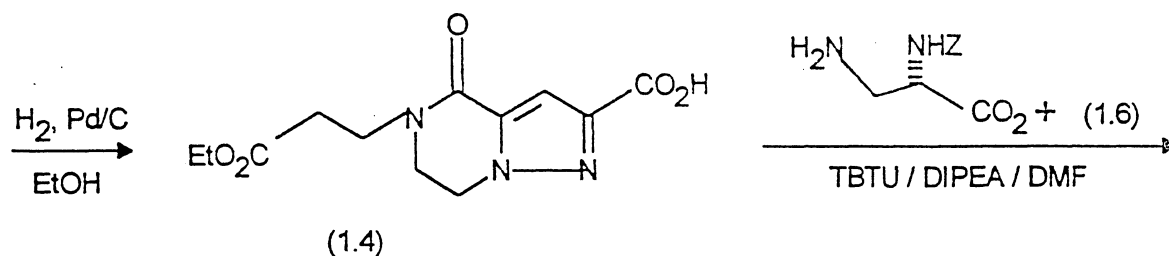
實施例 1

(2S)-3-[5-(2-胍基羧乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]-吡啉-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸(1.8)

該合成係根據下列反應程序而完成：



五、發明說明 (106)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (107)

吡唑-3,5-二羧酸二苄酯(1.1)

將 0.77 克(6.3 毫莫耳) 4-二甲基氨基吡啶、 8.53 克(63.1 毫莫耳) 1-羥基苯并三唑水合物、 12.1 克(63.1 毫莫耳) 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基羰二亞胺鹽酸鹽以及 6.5 毫升(6.8 克, 62.8 毫莫耳)苄醇加入 5.0 克(28.7 毫莫耳)存於 150 毫升二氯甲烷之吡唑-3,5-二羧酸單一水合物中。將混合物於氮大氣壓下室溫時攪拌約 20 小時,直到此反應完成(薄層色層分析術(TLC): 矽石凝膠; 乙醚/戊烷 50/50)。將此混合物以 100 毫升水稀釋,然後過濾,並將有機相分離且以 2×100 毫升水、 2×50 毫升 5%乙酸及 100 毫升水洗滌。待於硫酸鈉上乾燥後,將溶劑於真空中去除。將殘餘物於矽石凝膠上(甲醇/二氯甲烷 5/95)進行層析術。產量: 4.3 克(45%)。

熔點: 120°C (科夫勒(Kofler)階段)

TLC : $R_f=0.3$ (矽石凝膠; 二乙醚/戊烷 50/50)

IR (CHCl_3): 3420 ($=\text{C}-\text{NH}$); 1728 (CO); $1558-1495$ 公分 $^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$)。

^1H NMR (CDCl_3) 250 MHz : 5.38 (s, 2CH_2); 7.38 (s, CH); 7.37 (m, Ph); 11.5 ppm (bs, NH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (108)

CHN 分析： 計算值 C 67.85 ; H 4.79 ; N 8.33
實驗值 C 67.5 ; H 4.6 ; N 8.2

1-(2-溴乙基)吡唑-3,5-二羧酸二甲酯(1.2)

將 400 毫克(1.19 毫莫耳) 吡唑-3,5-二羧酸二甲酯(1.1)、
225 毫克(1.63 毫莫耳)碳酸鉀以及 1.04 毫升(2.27 克, 12.0
毫莫耳)存於 10 毫升乙腈之 1,2-二溴乙烷, 於氮大氣壓中
回流下加熱, 直到此反應完成(大約 2 小時; TLC: 矽石
凝膠; 甲醇/二氯甲烷 5/95)。將反應混合物過濾並於真
空中濃縮。將殘餘物通過矽石凝膠(二氯甲烷, 然後甲醇/
二氯甲烷 2/98)進行層析術。產量: 450 毫克(85%)。

熔點: 112 °C (科夫勒(Kofler)階段)

TLC: $R_f=0.3$ (矽石凝膠; 二氯甲烷)

IR (CHCl_3): 1727 (CO); 1558-1529-1498 公分^{-1} (C=C)。

^1H NMR (CDCl_3) 250 MHz : 3.72 (t, CH_2); 5.03 (t,
 CH_2); 5.34 (s, CH_2Ph); 5.38 (s, CH_2Ph); 7.30-7.47 ppm
(m, 11H)。

CHN 分析: 計算值 C 56.90 ; H 4.32 ; N 6.32 ; Br 18.02
實驗值 C 56.9 ; H 4.2 ; N 6.2 ; Br 18.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (109)

5-(2-乙氧基羧乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸苄酯(1.3)

將 4.00 克(9.02 毫莫耳) 1-(2-溴乙基)吡啶-3,5-二羧酸二苄酯(1.2)、 3.11 克(22.5 毫莫耳)碳酸鉀、 300 毫克碘化鉀以及 1.52 克(9.90 毫莫耳)存於 250 毫升二噁烷之三胺基丙酸乙酯鹽酸鹽之混合物，於氮大氣壓中及回流下加熱，直到此反應完成（大約 48 小時；TLC；矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95）。將反應混合物過濾並於真空中濃縮。將殘餘物通過矽石凝膠（二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷 1/99）進行層析術。產量：1.60 克(48 %)，油。

TLC：R_f=0.4（矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95）

IR (CHCl₃)：1729-1666 (CO)；1552-1497 公分⁻¹ (C=C)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz：1.26 (t, CH₃)；2.73 (t, CH₂)；3.79 (t, CH₂)；3.94 (m, CH₂)；4.14 (q, CH₂)；4.44 (m, CH₂)；5.38 (s, CH₂Ph)；7.35 (s, CH)；7.28-7.47 ppm (m, 5CH)。

質譜： 計算值 371.40
實驗值 372 (MH⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (110)

5-(2-乙氧基羰乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(1.4)

將 600 毫克(1.61 毫莫耳) 5-(2-乙氧基羰乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸苄酯(1.3)及 200 毫克存於 50 毫升乙醇中之鈀(5 %位於活性碳上)之混合物，於氫氣下攪拌，直到反應完成(大約 4 小時；TLC；矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95)。將催化劑濾除並將濾液於真空中濃縮。產量：420 毫克(92 %)，非晶形粉末。

TLC：R_f=0.1 (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90)

IR (CHCl₃)：3510 (OH)；1724-1709-1667 (CO)；1553-1503-1495 公分⁻¹ (C=N, C=C)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz：1.26 (t, CH₃)；2.75 (t, CH₂)；3.81 (t, CH₂)；3.98 (m, CH₂)；4.15 (q, CH₂)；4.48 (m, CH₂)；6.39 (bs, COOH)；7.41 ppm (s, CH)。

質譜： 計算值 281.27
實驗值 282 (MH⁺)；288 (MLi⁺)。

(2S)-3-[5-(2-乙氧基羰乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羰胺基]-2-[苄氧基羰胺基]丙酸第三-丁酯(1.5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (111)

將 420 毫克(1.49 毫莫耳) 5-(2-乙氧基羰基-1-乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(1.4)、0.82 毫升(608 毫克； 4.71 毫莫耳)二異丙基乙胺、685 毫克(2.13 毫莫耳)四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂以及 414 毫克(1.41 毫莫耳)存於 50 毫升二甲基甲醯胺之(2S)-3-胺基-2-[苄氧基羰胺基]丙酸第三-丁酯(1.6)之混合物，於氮大氣壓下攪拌過夜。將反應混合物以 50 毫升乙酸乙酯稀釋，並將有機相以 10 毫升 1 N 氫氯酸洗滌二次，30 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌二次以及 30 毫升飽和氯化鈉溶液洗滌二次。待經於硫酸鈉上乾燥並過濾後，將溶劑於真空中去除，而殘餘物通過矽石凝膠（二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷 2/98）以進行層析術。產量：450 毫克(53 %)，油。

TLC : $R_f=0.6$ (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90)

$[\alpha]_D^{20}=+10^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=1.49$)

IR (CHCl_3) : 3420 (NH) ; 1722-1677 (CO) ; 1546-1506 cm^{-1} (C=N, C=C, N-CO)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 250 MHz : 1.26 (t, CH_3) ; 1.45 (s, Bu) ; 2.73 (t, CH_2) ; 3.79 (t, CH_2) ; 3.80-4.00 (m, 2CH_2) ; 4.14 (q, CH_2) ; 4.35 (m, CH_2) ; 4.42 (m, CH) ; 5.11 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (112)

CH₂Ph) ; 5.78 (d, NH) ; 7.13 (t, NH) ; 7.26-7.40 ppm (m, 6CH)。

質譜： 計算值 557.61
實驗值 558 (MH⁺) ; 564 (MLi⁺)。

(2S)-3-胺基-2-苄氧基羰胺基丙酸第三-丁酯(1.6)

將存於 100 毫升二噁烷、 100 毫升異丁烯及 8 毫升濃 H₂SO₄ 混合物之 10 克(42 毫莫耳) (2S)-3-胺基-2-苄氧基羰胺基丙酸，於高壓釜中及 20 atm.之 N₂ 壓力下搖盪三天。將過量異丁烯吹除，並將 150 毫升二乙醚及 150 毫升飽和 NaHCO₃ 溶液加至剩餘溶液中。分離該等相，並將水相每次以 100 毫升二乙醚萃取二次。經合併之有機相則以 2 × 100 毫升 H₂O 洗滌並於 Na₂SO₄ 上乾燥。待經於真空中將溶劑去除後，獲得呈淡黃色之油 9.58 克(78 %)之(1.6)。

(2S)-3-[5-(2-胍基羰乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰胺基]-2-[苄氧基羰胺基]丙酸第三-丁酯(1.7)

將 300 毫克(0.54 毫莫耳) (2S)-3-[5-(2-乙氧基羰乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰胺基]-2-[苄氧基羰胺基]丙酸第三-丁酯(1.5)及 64 毫克(1.08 毫莫耳)存於 15 毫升二甲基甲醯胺之胍於氮大氣壓下攪拌過夜。將反應混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (113)

合物於真空中濃縮並將殘餘物通過矽石凝膠（二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷 15/95，然後甲醇/二氯甲烷/乙酸/水 15/85/2/2）以進行層析術。產量：40 毫克(13 %)，油。

TLC： $R_f=0.4$ （矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水 15/85/2/2）

^1H NMR (DMSO- d_6) 300 MHz：1.34 (s, tBu)；2.43 (t, CH_2)；3.40-3.75 (m, 2CH_2)；3.84 (m, CH_2)；4.14 (m, CH)；4.39 (m, CH_2)；5.04 (s, CH_2Ph)；6.94 (s, NH)；6.98 (s, CH)；7.35 (m, 5CH)；7.73 (d, NH)；8.35 ppm (m, NH)。

質譜： 計算值 570.61
實驗值 571 (MH $^+$)。

(2S)-3-[5-(2-胍基羧乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸(1.8)

將 40 毫克(0.07 毫莫耳) (2S)-3-[5-(2-胍基羧乙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(1.6)及 1.0 毫升存於 5 毫升二甲基甲醯胺之四氫乙酸於氮大氣壓下攪拌直到反應完全（大約 3 小時；TLC：矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水 15/85/2/2）。將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

五、發明說明 (114)

殘餘物從乙酸乙酯中吸取出，且將沈澱物濾出並以乙酸乙酯洗滌數次，然後於真空中乾燥。產量：25 毫克(70%)，非晶形粉末。

TLC : $R_f=0.20$ (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水 15/85/2/2)

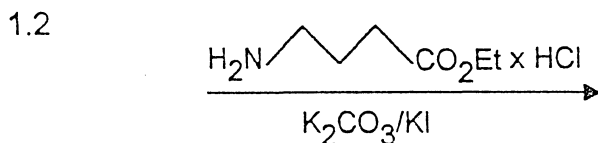
^1H NMR (DMSO- d_6) 300 MHz : 2.60 (m, CH_2) ; 3.56 (m, CH_2) ; 3.69 (m, CH_2) ; 3.84 (m, CH_2) ; 4.38 (m, CH_2) ; 4.05 (m, CH) ; 5.02 (s, CH_2Ph) ; 6.98 (m, CH) ; 7.34 (m, 5CH) ; 7.70 (m, NH) ; 8.24 (寬 m, NH) ; 8.35 (m, H)。

質譜： 計算值 514.50
實驗值 515 (MH+)。

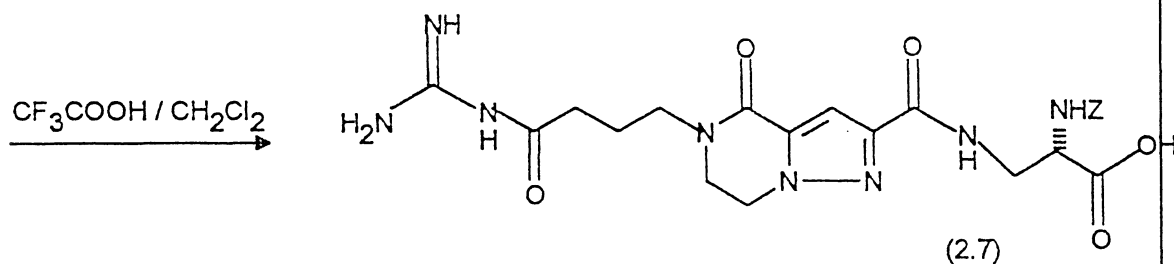
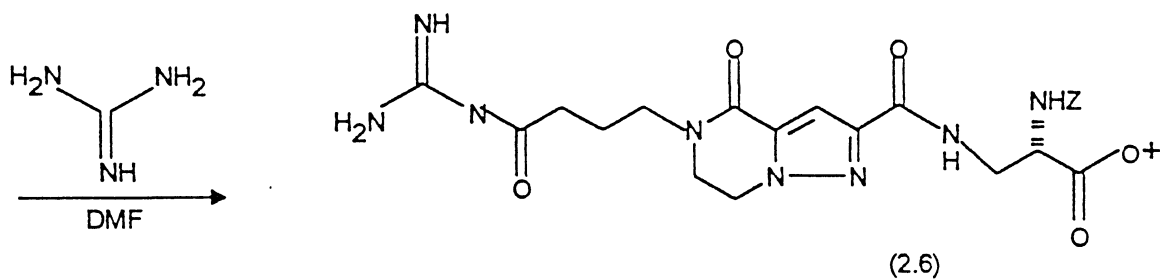
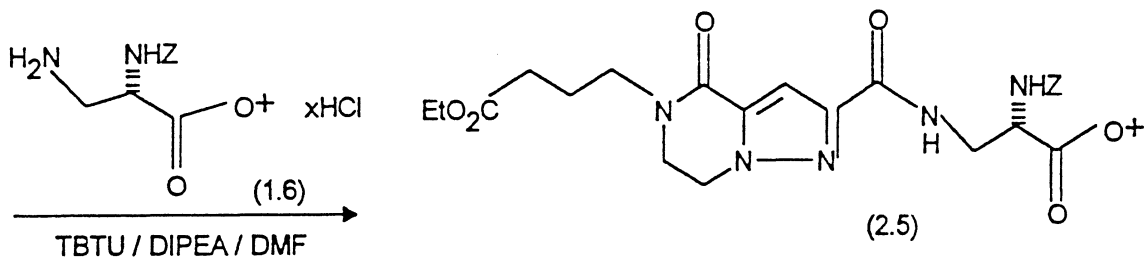
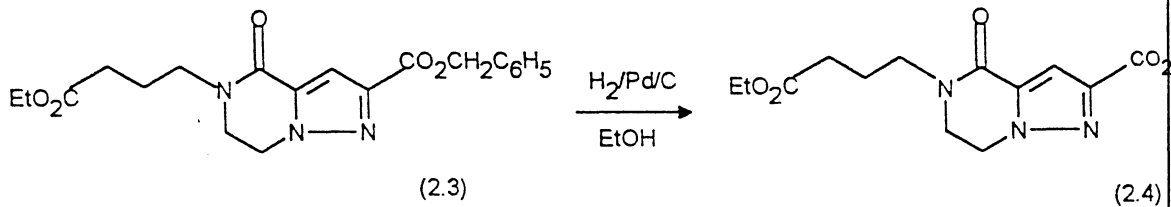
實施例 2

(2S)-3-[5-(3-胍基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡嗪并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸(2.7)

該合成係根據下列反應程序而完成：



五、發明說明 (115)



5-(3-乙氧基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-羧酸二苄酯(2.3)

將 500 毫克(1.13 毫莫耳) 1-(2-溴乙基)吡唑-3,5-二羧酸二苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (116)

酯、315 毫克(2.28 毫莫耳)碳酸鉀、20 毫克碘化鉀以及 206 毫克(1.23 毫莫耳)存於 50 毫升乙腈之 4-胺基丁酸乙酯鹽酸鹽於氮大氣壓中回流下加熱，直到此反應完成（大約 40 小時；TLC：矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90）。將此混合物過濾並於真空中濃縮。將此殘餘物通過矽石凝膠（二氯甲烷，然後甲醇/二氯甲烷 1/99）進行層析術。產量：240 毫克(55 %)，油。

TLC：R_f=0.6（矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95）

IR (CHCl₃): 1729-1667 (CO); 1552-1496 公分⁻¹ (C=N, C=C)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz: 1.24 (t, CH₃); 1.96 (m, CH₂); 2.40 (t, CH₂); 3.61 (t, CH₂); 3.81 (m, CH₂); 4.10 (q, CH₂); 4.48 (m, CH₂); 5.40 (s, CH₂Ph); 7.36 (s, CH); 7.48 ppm (m, 5CH)。

質譜： 計算值 385.42

實驗值 386(MH⁺), 392(MLi⁺)。

5-(3-乙氧基羰丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(2.4)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (117)

將 700 毫克(1.82 毫莫耳) 5-(3-乙氧基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸苄酯(2.3)及 217 毫克存於 50 毫升乙醇之鈀 (5 %位於活性碳上)，於氫氣下攪拌，直到反應完成 (大約 4 小時；TLC：矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90)。將催化劑濾除並將濾液於真空中濃縮。產量：240 毫克(75%)，非晶形粉末。

熔點：175 °C (科夫勒(Kofler)階段)

TLC：R_f=0.1 (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90)

IR (液體石蠟(Nujol))：1715-1625 (CO)；1580-1554 公分⁻¹ (C=N, C=C)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz：1.16 (t, CH₃)；1.81 (m, CH₂)；2.34 (t, CH₂)；3.48 (t, CH₂)；3.81 (m, CH₂)；4.03 (q, CH₂)；4.45 (m, CH₂)；7.03 (s, CH)；13.0 ppm (s, COOH)。

質譜：計算值 295.30

實驗值 296 (MH⁺)，318 (MNa⁺)。

(2S)-3-[5-(3-乙氧基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(2.5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (118)

將 400 毫克(1.35 毫莫耳) 5-(3-乙氧基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(2.4)、0.70 毫升(519 毫克；4.01 毫莫耳)二異丙基乙胺、589 毫克(1.83 毫莫耳) 四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基錄以及 356 毫克(1.21 毫莫耳)存於 50 毫升二甲基甲醯胺之(2S)-3-胺基-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(1.6) (就合成言，參見實施例 1)，於氮大氣壓下攪拌 48 小時。將反應混合物以 50 毫升乙酸乙酯稀釋，並將有機相以 10 毫升 1 N 氫氯酸洗滌二次，20 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌二次以及 30 毫升飽和氯化鈉溶液洗滌二次。待經於硫酸鈉上乾燥後，將有機相於真空中濃縮，並將殘餘物通過矽石凝膠 (二氯甲烷至甲醇/二氯甲烷 2/98) 以進行層析術。產量：440 毫克(57%)，油。

TLC : $R_f=0.2$ (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95)

$[\alpha]_D^{20}=+5^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0.58$)

IR (CHCl_3) : 3420 (NH) ; 1722-1676 (CO) ; 1547-1505 cm^{-1} (C=N, C=C, N-CO)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 250 MHz : 1.23 (t, CH_3) ; 1.45 (s, Bu) ; 1.96 (m, CH_2) ; 2.39 (t, CH_2) ; 3.60 (t, CH_2) ; 3.78 (t, CH_2) ; 3.87 (m, CH_2) ; 4.10 (q, CH_2) ; 4.32 (t, CH_2) ; 4.40

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (119)

(m, CH) ; 5.14 (s, CH₂Ph) ; 5.81 (d, NH) ; 7.17 (t, NH) ;
7.32 ppm (m, 6CH) 。

質譜： 計算值 571.64

實驗值 572 (MH⁺) ; 610 (MK⁺) 。

(2S)-3-[5-(3-胍基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡
啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(2.6)

將 200 毫克(0.35 毫莫耳) (2S)-3-[5-(3-乙氧基羧丙基)-
4,5,6,7-四氫-4-氧吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧胺基]-2-[苄氧基
羧胺基]丙酸第三-丁酯(2.5)及 42 毫克(0.71 毫莫耳)存於 10
毫升二甲基甲醯胺之胍，於氮大氣壓中室溫下攪拌過夜。
將反應混合物於真空中濃縮，並將殘餘物通過矽石凝膠(二
氯甲烷至甲醇/二氯甲烷 15/85，然後甲醇/二氯甲烷/乙酸/
水 15/85/2/2)以進行層析術。產量：60 毫克(29%)，油。

TLC : R_f=0.3 (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水
15/85/2/2) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz : 1.33 (s, tBu) ; 1.78 (m,
CH₂) ; 2.19 (t, CH₂) ; 3.30-3.70 (m, 2CH₂) ; 3.83 (m,
CH₂) ; 4.42 (m, CH₂) ; 4.13 (m, CH) ; 5.03 (s, CH₂Ph) ;
6.99 (m, CH) ; 7.36 (m, 5CH) ; 7.75 (d, NH) ; 8.35 ppm (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (120)

NH)。

質譜： 計算值 584.64

實驗值 585 (MH⁺)， 607 (MNa⁺)。

(2S)-3-[5-(3-胍基羧丙基)-4,5,6,7-四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡
啉-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]丙酸(2.7)

將 35 毫克(0.06 毫莫耳) (2S)-3-[5-(3-胍基羧丙基)-4,5,6,7-
四氫-4-氧吡唑并[1,5-a]吡啉-2-羧胺基]-2-[苄氧基羧胺基]
丙酸第三-丁酯(2.6)及 0.5 毫升存於 1.5 毫升二氯甲烷之四
氯乙酸，於氮大氣壓下攪拌直到反應完全（大約 1 小時；
TLC：矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水 15/85/2/2）。將
反應混合物以 5 毫升甲苯稀釋並於真空中濃縮。將殘餘物
以乙醚/二氯甲烷混合物洗滌，並將沈澱物過濾且以乙醚/
二氯甲烷洗滌數次，然後於真空中乾燥。產量：30 毫克(95
%)，非晶形粉末。

TLC：R_f=0.15（矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷/乙酸/水
15/85/2/2）。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz：1.84 (m, CH₂)；2.45 (m,
CH₂)；3.51 (m, 2CH₂)；3.81 (m, CH₂)；4.09 (m, CH)；
4.44 (m, CH₂)；5.02 (s, CH₂Ph)；7.01 (m, CH)；7.34 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (121)

5H)； 8.24 ppm (寬 m, H)。

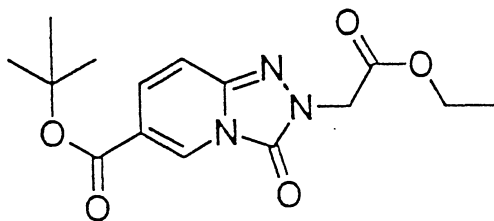
質譜： 計算值 528.53
實驗值 529 (MH⁺)， 551 (MNa⁺)。

實施例 3

3-[2-胍基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸(3.5)

該合成係根據下列步驟而完成。

2-(乙氧基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(3.1)



將 2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯〔經如 WO 94-18981 而製備得〕(350 毫克， 1.49 毫莫耳)、碳酸鉍(485 毫克， 1.49 毫莫耳)以及存於乙腈(50 毫升)之二溴乙酸乙酯(0.26 毫升， 2.26 毫莫耳)之混合物於 1 小時內進行回流。待經冷卻至室溫後，將沈澱物藉由過濾

五、發明說明 (122)

而拋棄，濾液則是於減壓下經蒸發至乾。將殘餘物進行層析（矽石凝膠；以氯仿/乙酸乙酯 80/20 v/v 離析），並從二異丙醚中將固體再結晶而獲得淡黃色結晶(330 毫克，68 %)。

熔點：108 °C。

TLC：R_F=0.60（矽石凝膠；氯仿/乙酸乙酯 80/20 v/v）。

IR (CHCl₃)：1751, 1734, 1718 (C=O)，1634, 1559, 1539 公分⁻¹ (C=N + C=C)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz：1.30 (t, 3H, CH₃)，1.59 (s, 9H, t-Bu)，4.26 (q, 2H, CH₂)，4.77 (s, 2H, CH₂)，7.08 (dd, 1H, 芳族)，7.59 (dd, 1H, 芳族)，8.47 ppm (t, 1H, 芳族)。

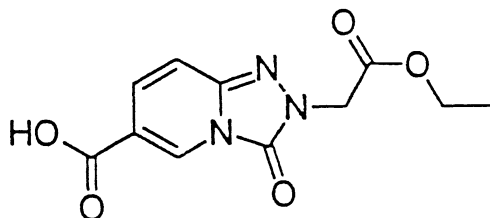
CHN 分析： 計算值 C 56.07； H 5.96； N 13.08。
實驗值 C 56.3； H 6.1； N 12.8。

2-(乙氧基羰甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(3.2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (123)



將三氯乙酸(5 毫升)加至經冷卻至 0 °C 而存於二氯甲烷(5 毫升)之 2-(乙氧基羰甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并 [4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(300 毫克, 0.93 毫莫耳)溶液中。將此混合物於 0 °C 下攪拌 4 小時。待經減壓下蒸發至乾後,從二異丙醚/二異丙醇中,將固體殘餘物再結晶而獲得結晶(155 毫克, 63 %)。

熔點: 188 °C。

TLC: $R_f=0.20$ (矽石凝膠; 氯仿/乙酸乙酯 80/20 v/v)。

IR (CHCl_3): 1743, 1734, 1700 (C=O), 1641, 1558, 1536 公分^{-1} ($\text{C=N} + \text{C=C}$)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 250 MHz: 1.21 (t, 3H, CH_3), 4.17 (q, 2H, CH_2), 4.84 (s, 2H, CH_2), 7.30 (dd, 1H, 芳族), 7.55 (dd, 1H, 芳族), 8.29 (dd, 1H, 芳族), 13.44 ppm (寬 s, 1H, COOH)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

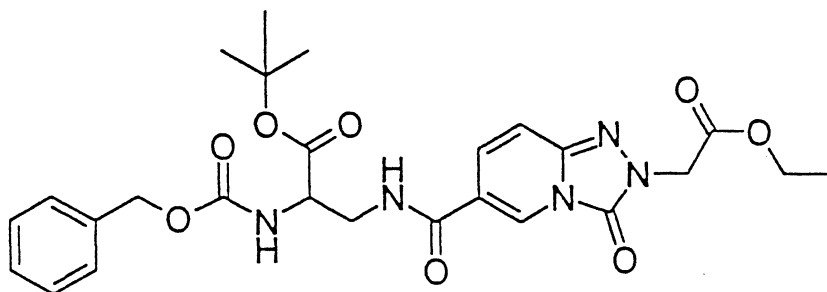
訂

五、發明說明 (124)

CHN 分析： 計算值 C 49.81; H 4.18; N 15.84。

實驗值 C 49.7; H 4.0; N 15.7。

3-[2-(乙氧基羰甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸，第三-丁酯(3.3)



連續將 N,N-二異丙基乙胺(0.435 毫升， 2.5 毫莫耳)、四氫硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂(362 毫克， 1.13 毫莫耳)以及 3-胺基-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(244 毫克， 0.83 毫莫耳)加至存於乾二甲基甲醯胺(5 毫升)之 2-(乙氧基羰甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(220 毫克， 0.83 毫莫耳)溶液中，並將此混合物於惰性大氣壓中室溫下攪拌整夜。待經將乙酸乙酯(150 毫升)添加後，將有機相以 1 N 氫氯酸(2 × 50 毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 50 毫升)以及鹽水(1 × 50 毫升)洗滌，在硫酸鎂上乾燥並於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以氯仿/乙酸乙酯 98/2 v/v 離析)，獲得淺黃色油(170 毫克， 38%)。

五、發明說明 (125)

TLC : $R_f=0.70$ (矽石凝膠; 乙酸乙酯/三乙胺 98/2 v/v)。

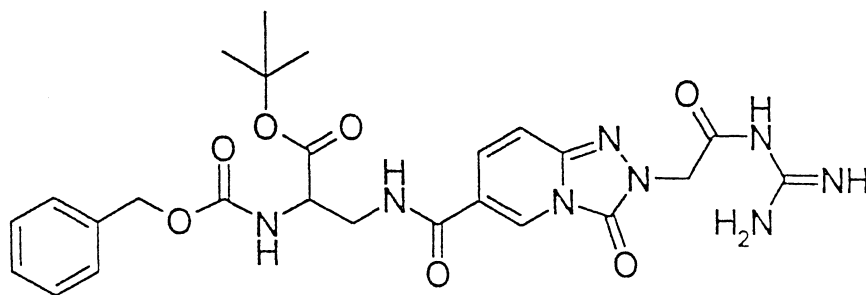
IR (CHCl_3) : 3414 (NH), 1729, 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1642, 1630, 1560, 1532, 1506 公分^{-1} ($\text{C}=\text{C} + \text{C}=\text{N} + \text{醯胺}$)。

^1H NMR (CDCl_3) 250 MHz : 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.48 (s, 9H, t-Bu), 3.79 (m, 2H, CH_2), 4.27 (q, 2H, CH_2), 4.45 (m, 1H, CH), 4.77 (s, 2H, CH_2), 5.14 (s, 2H, CH_2Ph), 5.89 (d, 1H, NH), 7.08 (dd, 1H, 芳族), 7.33 (m, 6H, 芳族+NH), 7.41 (d, 1H, 芳族), 8.31 ppm (s, 1H, 芳族)。

CHN 分析 : 計算值 C 57.66; H 5.77; N 12.93。

實驗值 C 57.6; H 5.9; N 12.6。

3-[2-(胍基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸, 第三-丁酯(3.4)



將 3-[2-(乙氧基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸第三-丁酯(170

五、發明說明 (126)

毫克，0.31 毫莫耳)及存於乾四氫呋喃(10 毫升)之胍鹼(30 毫克，0.51 毫莫耳)混合物以及第三-丁醇(0.5 毫升)於惰性大氣壓中室溫下攪拌整夜。將混合物於減壓下蒸發至乾，並將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以二氯甲烷/甲醇 85/15 v/v 離析)，獲得無色油(100 毫克，58%)。

TLC : $R_f=0.40$ (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇 85/15 v/v)。

IR (CHCl_3): 3505, 3405, 3310 (NH/NH_2), 1731, 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1667, 1627, 1607, 1532 公分^{-1} ($\text{C}=\text{O} + \text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C} + \text{NH}/\text{NH}_2$)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 300 MHz : 1.35 (s, 9H, tBu), 3.58 (m, 2H, CH_2), 4.22 (m, 1H, CH), 4.46 (s, 2H, CH_2), 5.05 (m, 2H, CH_2Ph), 6.66 (寬 s, NH), 7.27 (d, 1H, 芳族), 7.34 (m, 5H, 芳族), 7.52 (dd, 1H, 芳族), 7.69 (d, 1H, NH), 7.73 (寬 s, NH), 8.47 (寬 s, 1H, 芳族), 8.67 ppm (t, 1H, NH)。

質譜 : 555 (MH^+), 577 (MNa^+)。

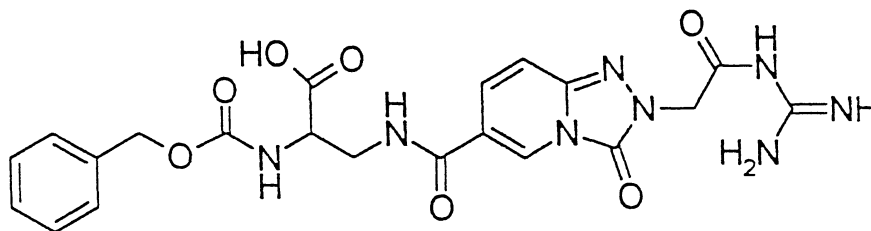
CHN 分析 : 計算值 C 54.15; H 5.45; N 20.21 。
 實驗值 C 52.5; H 5.2; N 19.0 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (127)

3-[2-(胍基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸(3.5)



將三氟乙酸(2 毫升)加至經冷卻至 0 °C 而存於二氯甲烷(5 毫升)之 3-[2-(胍基羧甲基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸第三-丁酯(95 毫克, 0.17 毫莫耳)溶液中。待經達室溫後, 將該溶液攪拌另 3 小時。在經添加甲苯(20 毫升)後, 將此混合物於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 70/30/4 v/v/v 離析), 獲得淡黃色粉末(20 毫克, 24 %)。

熔點: >250 °C 分解。

TLC : $R_f=0.30$ (矽石凝膠; 二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 70/30/4 v/v/v)。

IR (液體石蠟(Nujol)) : 3374 (NH/OH), 1710 (C=O), 1654 (C=O + C=N), 1632, 1525 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

五、發明說明 (128)

^1H NMR (DMSO- d_6) 300 MHz : 3.59 (m, 2H, CH_2), 4.23 (q, 1H, CH), 4.46 (s, 2H, CH_2), 5.03 (AB, 2H, CH_2Ph), 6.71 (寬 s, 1H, NH), 7.09 (寬 s, NH), 7.26 (d, 1H, 芳族), 7.33 (m, 5H, 芳族), 7.53 (寬 d, 1H, 芳族), 7.78 (寬 s, NH), 8.47 (寬 s, 1H, 芳族), 8.72 ppm (t, NH)。

質譜：499 (MH $^+$)。

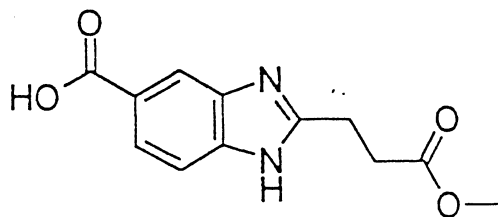
CHN 分析： 計算值 C 50.60; H 4.45; N 22.48。
實驗值 C 48.1; H 4.6; N 19.0。

實施例 4

2-(苄氧基羰胺基)-3-[[2-(2-(胍基羰基)-1-乙基)-5-苯并咪唑基]羰胺基]丙酸(4.5)

該合成係根據下列步驟而完成。

3-[5-羧基-2-苯并咪唑基]丙酸，甲酯(4.1)



五、發明說明 (129)

將存於四氫呋喃(100 毫升)之氯化 3-羧甲氧基丙酸(2.4 毫升, 20 毫莫耳)溶液, 於室溫及惰性大氣壓下, 於 20 分鐘內加至 3,4-二胺基苯甲酸(3.0 克, 20 毫莫耳)及存於四氫呋喃(400 毫升)之三乙胺(5.5 毫升, 40 毫莫耳)之混合物中。將此棕色混合物於室溫下攪拌 24 小時。藉由過濾將所形成之固體拋棄, 並將濾液於減壓下蒸發至乾。將乙酸(300 毫升)加至殘餘物中, 並將全部進行回流 5 小時。將此混合物於減壓下蒸發至乾, 並將殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以二氯甲烷/乙酸乙酯 50/50 v/v, 然後二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇 50/50/5 v/v/v, 最後二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇/乙酸 50/50/5/2 v/v/v/v 離析), 獲得非晶形固體(2.6 克, 52%)。

TLC : $R_f=0.05$ (矽石凝膠; 乙酸乙酯)。

IR (液體石蠟(Nujol)) : 3250 (OH, NH), 1717, 1685 (C=O), 1624, 1593, 1542, 1480 公分^{-1} (C=N + 芳族)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 250 MHz : 2.91 (m, 2H, CH_2), 3.12 (m, 2H, CH_2), 3.61 (s, 3H, CH_3), 7.52 (d, 1H, 芳族), 7.77 (dd, 1H, 芳族), 8.06 (寬 s, 1H, 芳族), 12.60 ppm (寬 m, 2H, NH + OH)。

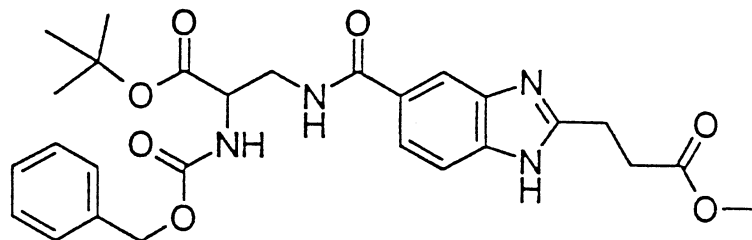
質譜 : 248 (M^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (130)

3-[5-[2-(苄氧基羰胺基)-2-第三-丁氧羰基-1-乙胺基羰基]-2-苯并咪唑基]丙酸，甲酯(4.2)



將 3-[5-羧基-2-苯并咪唑基]丙酸甲酯(1.7 克， 6.8 毫莫耳)、3-胺基-2-(苄氧基羰胺基)丙酸第三-丁酯(2.6 克， 8.8 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(1.1 克， 8.1 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基羰二亞胺鹽酸鹽(1.7 毫升， 8.8 毫莫耳)以及存於二甲基甲醯胺(50 毫升)之 N-甲基嗎啉(1.5 毫升， 13.6 毫莫耳)混合物，於惰性大氣壓中室溫下攪拌 48 小時。將此混合物於減壓下蒸發至乾，並對殘餘物進行層析(矽石凝膠；乙酸乙酯)，獲得非晶形固體(2.0 克， 55%)。

TLC : $R_f=0.40$ (矽石凝膠；乙酸乙酯)。

IR (CHCl_3) : 3445, 3413 (NH), 1722, 1661 (C=O), 1626, 1600, 1580, 1536 (芳族), 1440 (COOMe), 1370 公分^{-1} (COOtBu)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 300 MHz : 1.45 (s, 9H, t-Bu), 2.90 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

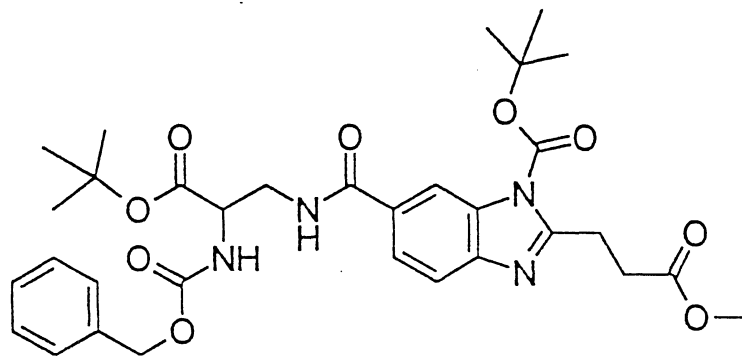
訂

五、發明說明 (131)

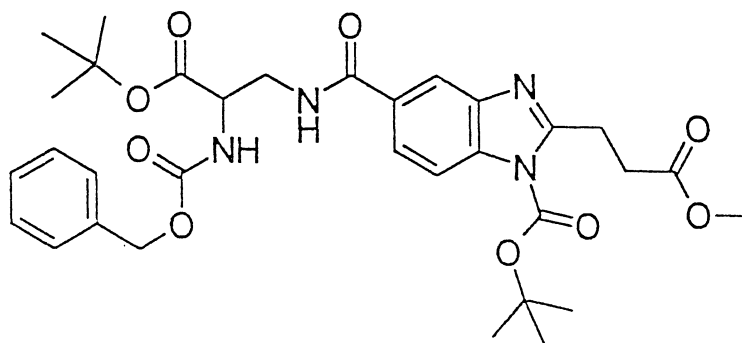
2H, CH₂) , 3.23 (m, 2H, CH₂) , 3.72 (s, 3H, CH₃) , 3.87 (t, 2H, CH₂) , 4.43 (q, 1H, CH) , 5.10 (寬 s, 2H, CH₂Ph) , 6.05 (d, 1H, NH) , 7.05 (t, 1H, NH) , 7.29 (m, 5H, 芳族) , 7.54 (m, 1H, 芳族) , 7.59 (m, 1H, 芳族) , 7.98 ppm (寬 s, 1H, 芳族)。

質譜：525 (MH⁺) , 547 (MNa⁺)。

3-[5-[2-(苄氧基羰胺基)-2-第三-丁氧羰基-1-乙胺基羰基]-1-第三-丁氧羰基-2-苯并咪唑基]丙酸，甲酯與
3-[5-[2-(苄氧基羰胺基)-2-第三-丁氧羰基-1-乙胺基羰基]-3-第三-丁氧羰基-2-苯并咪唑基]丙酸，甲酯(4.3)



及/或



五、發明說明 (132)

將三乙胺(260 微升， 1.86 毫莫耳)於室溫下加至惰性大氣壓中之 3-[5-[2-(苄氧基羰胺基)-2-第三-丁氧羰基-1-乙胺基羰基]-2-苯并咪唑基]丙酸甲酯(965 毫克， 1.84 毫莫耳)、(Boc)2O(405 毫克， 1.85 毫莫耳)以及存於二氯甲烷(80 毫升)之 4-二甲胺基吡啶(224 毫克， 1.83 毫莫耳)混合物中。待經攪拌半小時後，將二乙醚(100 毫升)及水(50 毫升)加入。分離出有機層，於硫酸鎂上乾燥並於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以二氯甲烷/二乙醚，從 100/0 至 0/100 之梯度進行離析)，獲得白色非晶形固體(790 毫克， 68 %)。

TLC : $R_f=0.90$ (矽石凝膠；乙酸乙酯)。

IR (CHCl_3) : 3416 (NH)， 1736, 1661 ($\text{C}=\text{O}$)， 1620, 1588, 1507 公分^{-1} (芳族+醯胺)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 300 MHz : 1.30 及 1.36 (2s, $2\times 9\text{H}$, tBu)， 2.91 (t, 2H, CH_2)， 3.40 (td, 2H, CH_2)， 3.62 (sd, 3H, CH_3)， 3.69 及 3.96 (2m, 2H, CH_2)， 5.03-5.20 (m, 3H, $\text{CH} + \text{CH}_2\text{Ph}$)， 7.30-7.34 (m, 5H, 芳族)， 7.68 及 7.93 (2d, 1H, 芳族)， 7.75 及 7.82 (2d, 1H, 芳族)， 8.10 及 8.40 (2s, 1H, 芳族)， 8.75 ppm (d, 1H, NH)。

質譜： 625 (MH^+)， 647 (MNa^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

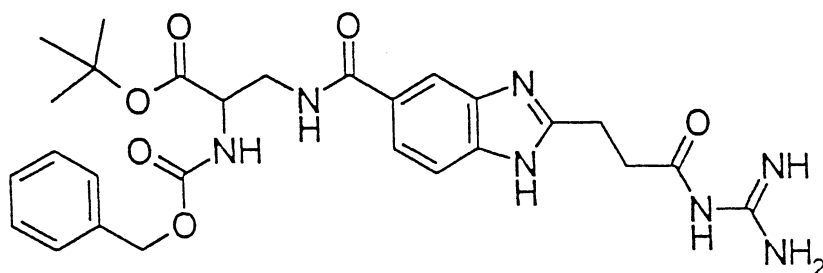
裝

訂

象

五、發明說明 (133)

2-(苄氧基羰胺基)-3-[[2-(2-(胍基羰基)-1-乙基)-5-苯并咪唑基]羰胺基]丙酸，第三-丁酯(4.4)



將 3-[5-[2-(苄氧基羰胺基)-2-第三-丁氧羰基-1-乙胺基羰基]-1(及 3)-第三-丁氧羰基-2-苯并咪唑基]丙酸甲酯(790 毫克， 1.26 毫莫耳)及存於乾四氫呋喃(30 毫升)之胍鹼(780 毫克， 13 毫莫耳)混合物，於惰性大氣壓中室溫下攪拌 1 小時。將混合物於減壓下蒸發至乾，並將殘餘物進行層析 (矽石凝膠；以二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 90/10/1/1 至 85/15/2/2 及最後 70/30/6/3 之梯度離析)，獲得白色粉末(860 毫克)。將甲醇(6 毫升)加至該固體中，對此溶液過濾，並令濾液澆至乙酸乙酯/二乙醚/戊烷(600 毫升 1/1/1 v/v/v)之混合物中。將沈澱物過濾，以戊烷洗滌並於真空下乾燥，獲得非晶形固體(470 毫克， 68 %)。

TLC : $R_f=0.28$ (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 85/15/2/2 v/v/v/v)。

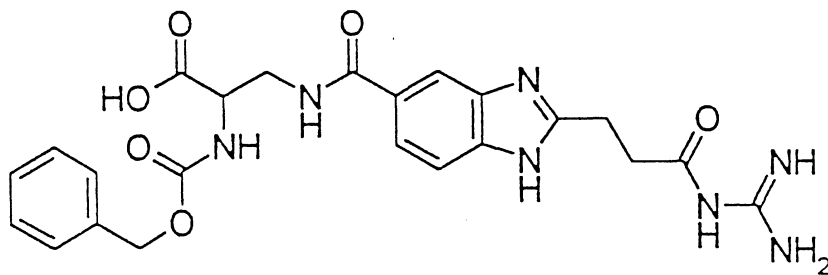
五、發明說明 (134)

IR (液體石蠟(Nujol)) : 1730, 1701 (C=O), 1623, 1540 公分⁻¹ (C=O + C=N + 芳族 + 醯胺)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz : 1.33 及 1.40 (2s, 9H, t-Bu), 2.92 (t, 2H, CH₂), 3.09 (t, 2H, CH₂), 3.58 及 3.70 (m, 2H, CH₂), 4.24 (q, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH₂Ph), 7.11 (寬 s, NH), 7.32 (寬 m, NH), 7.35 (s, 5H, 芳族), 7.48 (d, 1H, 芳族), 7.62 (寬 d, 1H, 芳族), 7.71 (寬 d, NH), 7.90 (寬 s, 1H, 芳族), 8.42 ppm (寬 m, NH)。

質譜 : 552 (MH⁺)。

2-(苄氧基羰胺基)-3-[[2-(2-(胍基羰基)-1-乙基)-5-苯并咪唑基]羰胺基]丙酸(4.5)



將三氯乙酸(2 毫升)逐滴加入存於二氯甲烷(10 毫升)之 2-(苄氧基羰胺基)-3-[[2-(2-(胍基羰基)-1-乙基)-5-苯并咪唑基]羰胺基]丙酸第三-丁酯(230 毫克, 0.42 毫莫耳)懸浮液中。將此混合物於室溫下攪拌 2 小時,並將甲苯(50 毫升)加入。

五、發明說明 (135)

將此混合物於減壓下蒸發至乾，並將殘餘物溶解於甲醇(1.5 毫升)中。將此溶液澆至二乙醚－乙酸乙酯溶液(200 毫升， 1/1)中，收集沈澱物並經相同之步驟再沈澱，待經過濾及真空中乾燥後，獲得非晶形粉末(85 毫克， 41 %)。

TLC : $R_f=0.05$ (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 85/15/2/2 v/v/v/v)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 300 MHz : 3.04 (m, 2H, CH_2), 3.14 (m, 2H, CH_2), 3.62 (m, 2H, CH_2), 4.24 (m, 1H, CH), 5.02 (寬 s, 2H, CH_2Ph), 7.32 (m, 5H, 芳族), 7.51 (m, 2H, 芳族 +NH), 7.65 (d, 1H, 芳族), 7.99 (寬 s, 1H, 芳族), 8.20-8.70 (寬 m, 4H, NH), 12.53 ppm (m, 2H, NH+COOH)。

質譜： 518 (MNa⁺)， 496 (MH⁺)。

實施例 5

3-[2-(2-(胍基羰基-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基)-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸(5.5)

該合成係根據下列步驟而完成。

2-(2-乙氧羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

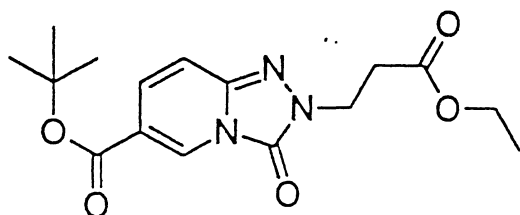
裝

訂

象

五、發明說明 (136)

吡啶-6-羧酸第三-丁酯(5.1)



將 2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯〔經如 WO 94-18981 而製備得〕(500 毫克，2.1 毫莫耳)、碳酸鉀(1.38 克，4.2 毫莫耳)以及存於乙腈(50 毫升)之 3-溴丙酸乙酯(0.41 毫升，3.2 毫莫耳)之混合物，於 8 小時內進行回流，並於室溫下攪拌整夜。將沈澱物藉由過濾而拋棄，而濾液則是於減壓下經蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以氯仿/乙酸乙酯 80/20 v/v 離析)，獲得淡黃色油(500 毫克，71%)。

TLC : $R_f=0.71$ (矽石凝膠；氯仿/乙酸乙酯 60/40 v/v)。

IR (CHCl_3) : 1717 (C=O) , 1641, 1557, 1535 公分^{-1} ($\text{C=N} + \text{C=C}$)。

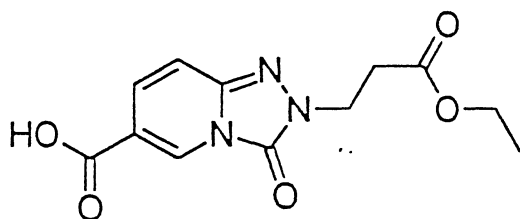
^1H NMR (CDCl_3) 250 MHz : 1.25 (t, 3H, CH_3) , 1.58 (s, 9H, t-Bu) , 2.87 (t, 2H, CH_2) , 4.16 (q, 2H, CH_2) , 4.31 (t, 2H, CH_2) , 7.06 (dd, 1H, 芳族) , 7.56 (dd, 1H, 芳族) , 8.45 ppm (t, 1H, 芳族)。

五、發明說明 (137)

CHN 分析： 計算值 C 57.30; H 6.31; N 12.53 。

實驗值 C 57.3; H 6.2; N 12.4 。

2-(2-乙氧基羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]
吡啶-6-羧酸(5.2)



將三氟乙酸(20 毫升)加至經冷卻至 0℃ 而存於二氯甲烷(20 毫升)之 2-(2-乙氧基羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(1.3 克, 3.9 毫莫耳)溶液中。將此混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時, 然後於室溫下 24 小時。待經減壓下蒸發至乾後, 從二異丙醚中, 將固體殘餘物再結晶, 以獲得結晶(800 毫克, 74%)。

熔點: 138℃。

TLC: $R_f=0.30$ (矽石凝膠; 氯仿-乙酸乙酯 60/40 v/v)。

IR (CHCl_3): 1731, 1701 (C=O), 1640, 1560, 1538 cm^{-1} ($\text{C=N} + \text{C=C}$)。

五、發明說明 ()

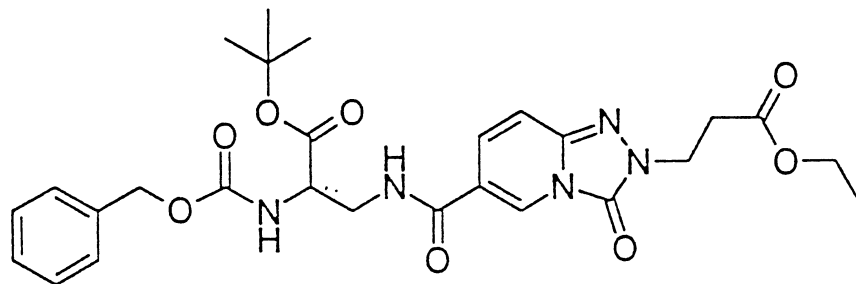
138

^1H NMR (CDCl_3) 300 MHz : 1.26 (t, 3H, CH_3), 2.90 (t, 2H, CH_2), 4.17 (q, 2H, CH_2), 4.34 (t, 2H, CH_2), 7.13 (dd, 1H, 芳族), 7.61 (dd, 1H, 芳族), 8.71 (m, 1H, 芳族), 10.00 ppm (寬 s, 1H, COOH)。

CHN 分析： 計算值 C 51.61; H 4.69; N 15.05。

實驗值 C 51.7; H 4.7; N 14.7。

3-[2-(2-乙氧基羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸，第三-丁酯 (5.3)



連續將 N,N-二異丙基乙胺(1.5 毫升， 8.6 毫莫耳)、四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂(1.25 克， 3.9 毫莫耳)以及 3-胺基-2-[苄氧基羧胺基]丙酸第三-丁酯(760 毫克， 2.58 毫莫耳)加至存於乾二甲基甲醯胺(20 毫升)之 2-(2-乙氧基羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(800 毫克， 2.86 毫莫耳)溶液中，並將此混合物

五、發明說明 (139)

於惰性大氣壓中室溫下攪拌 6 小時。待經將乙酸乙酯(100 毫升)添加後，將有機相以 1 N 氫氯酸(2 × 50 毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 50 毫升)以及鹽水(1 × 50 毫升)洗滌，在硫酸鎂上乾燥並於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以乙酸乙酯/三乙胺 100/2 v/v 離析)，獲得淡黃色油(800 毫克，50%)。

TLC : $R_f=0.73$ (矽石凝膠；乙酸乙酯/三乙胺 98/2 v/v)。

IR (CHCl_3) : 3409, 3344 (NH), 1729, 1670 (C=O), 1641, 1628, 1560, 1529, 1507 公分^{-1} (C=C + C=N+ 醯胺)。

^1H NMR (CDCl_3) 300 MHz : 1.24 (t, 3H, CH_3), 1.47 (s, 9H, t-Bu), 2.87 (t, 2H, CH_2), 3.82 (m, 2H, CH_2), 4.15 (q, 2H, CH_2), 4.30 (t, 2H, CH_2), 4.47 (m, 1H, CH), 5.12 (AB, 2H, CH_2Ph), 5.93 (寬 d, 1H, NH), 7.06 (dd, 1H, 芳族), 7.20-7.40 (m, 6H, 芳族+NH), 7.44 (dd, 1H, 芳族), 8.36 ppm (寬 s, 1H, 芳族)。

CHN 分析 : 計算值 C 58.37; H 5.90; N 12.61。

實驗值 C 58.1; H 6.0; N 12.6。

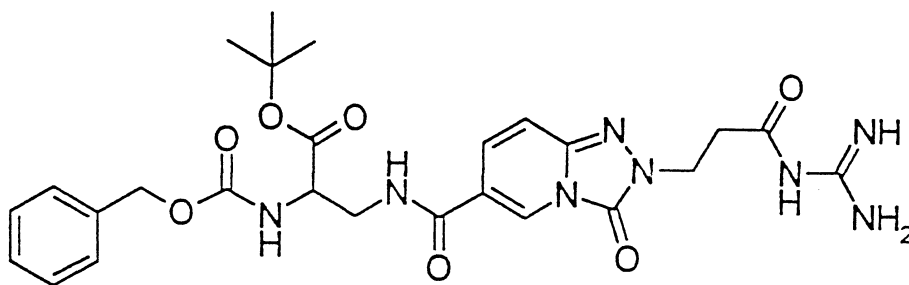
3-[2-(2-胍基羧-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸，第三-丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (140)

(5.4)



將 3-[2-(2-乙氧基羰-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基]-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸第三-丁酯(300 毫克, 0.54 毫莫耳)及存於乾四氫呋喃(10 毫升)中之肼鹼(160 毫克, 2.71 毫莫耳)混合物, 於惰性大氣壓中室溫下攪拌 30 小時。將混合物於減壓下蒸發至乾, 並將殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 90/10/1/1 v/v/v/v 離析), 獲得無色粉末(90 毫克, 29%)。

熔點: 120 °C 分解。

TLC : $R_f=0.26$ (矽石凝膠; 二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 90/10/1/1 v/v/v/v)。

IR (CHCl_3): 3360 (NH/NH_2), 1730, 1714 (C=O), 1670, 1603, 1539, 1531 公分^{-1} ($\text{C=O} + \text{C=N} + \text{C=C} + \text{NH/NH}_2$)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 300 MHz : 1.35 (s, 9H, tBu), 2.61 (t,

五、發明說明 (141)

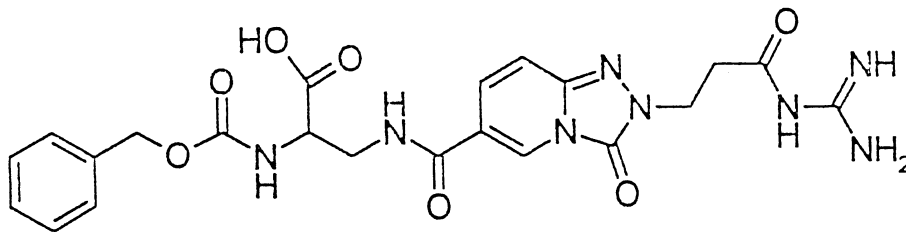
2H, CH₂) , 3.57 (m, 2H, CH₂) , 4.10 (t, 2H, CH₂) , 4.22 (q, 1H, CH) , 5.05 (AB, 2H, CH₂Ph) , 6.66 (寬 m, NH) , 7.25-7.40 (m, 5H, 芳族) , 7.29 (m, 1H, 芳族) , 7.53 (dd, 1H, 芳族) , 7.68 (d, 1H, NH) , 7.70 (寬 m, NH) , 8.44 (寬 s, 1H, 芳族) , 8.65 ppm (t, 1H, NH) 。

質譜： 569 (MH⁺) 。

CHN 分析： 計算值 C 54.92; H 5.67; N 19.71 。

實驗值 C 52.5; H 5.9; N 17.6 。

3-[2-(2-胍基羧-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸(5.5)



將三氟乙酸(3 毫升)加至經冷卻至 0 °C 而存於二氯甲烷(10 毫升)之 3-[2-(2-胍基羧-1-乙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸第三-丁酯(85 毫克, 0.15 毫莫耳)溶液中。待經達室溫後, 將該溶液攪拌另 5 小時。在經添加甲苯(20 毫升)後, 將此混合物於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析兩次(矽石凝膠;

五、發明說明 (142)

以氯仿/甲醇/水/乙酸 70/30/6/3 v/v/v/v 離析)，獲得淡黃色粉末(45 毫克，58 %)。

熔點：125 °C 分解。

TLC：R_f=0.39 (矽石凝膠；氯仿/甲醇/水/乙酸 70/30/6/3 v/v/v/v)。

IR (液體石蠟(Nujol))：3340 (NH/OH)，1706 (C=O)，1653 (C=O + C=N)，1600, 1545, 1530, 1499 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz：2.63 (t, 2H, CH₂)，3.48 (m, 2H, CH₂)，3.92 (m, 1H, CH)，4.09 (t, 2H, CH₂)，4.99 (AB, 2H, CH₂Ph)，6.73 (d, 1H, NH)，7.00 (寬 m, NH)，7.15-7.40 (m, 7H, 芳族+NH)，7.48 (寬 d, 1H, 芳族)，8.00 (寬 m, NH)，8.34 (s, 1H, 芳族)，8.70 ppm (sl, NH)。

質譜：513 (MH⁺)，535 (MNa⁺)，551 (MK⁺)。

CHN 分析：	計算值	C 51.56;	H 4.72;	N 21.86。
	實驗值	C 48.7;	H 4.7;	N 18.2。

實施例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

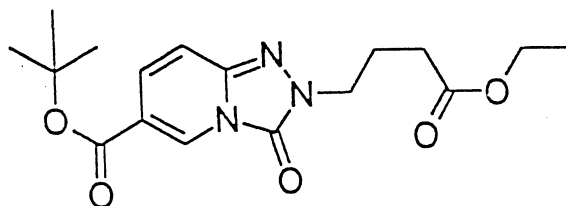
訂

五、發明說明 (143)

3-[2-(3-(胍基羰基-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基)-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸(6.5)

該合成係根據下列步驟而完成。

2-(3-乙氧羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(6.1)



將 2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯〔經如 WO 94-18981 而製備得〕(1.00 克，4.25 毫莫耳)、碳酸鉀(2.70 克，8.28 毫莫耳)以及存於乙腈(100 毫升)中之 3-溴丁酸乙酯(1.24 克，6.36 毫莫耳)混合物，於 1 小時內進行回流，並於室溫下攪拌整夜。將沈澱物藉由過濾而拋棄，而濾液則在減壓下經蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以二氯甲烷/乙酸乙酯 80/20 v/v 離析)，獲得淺黃色油(1.30 克，87%)。

TLC : $R_f=0.58$ (矽石凝膠；氯仿/乙酸乙酯 60/40 v/v)。

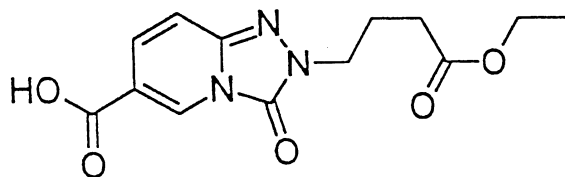
五、發明說明 (144)

IR (CHCl₃) : 1717 (C=O), 1641, 1557, 1536 公分⁻¹ (C=N + C=C)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz : 1.25 (t, 3H, CH₃), 1.58 (s, 9H, t-Bu), 2.18 (m, 2H, CH₂), 2.40 (m, 2H, CH₂), 4.07 (t, 2H, CH₂), 4.13 (q, 2H, CH₂), 7.07 (dd, 1H, 芳族), 7.57 (dd, 1H, 芳族), 8.46 ppm (t, 1H, 芳族)。

CHN 分析： 計算值 C 58.44; H 6.64; N 12.03。
實驗值 C 58.4; H 6.7; N 11.9。

2-(3-乙氧基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(6.2)



將三氟乙酸(20 毫升)加至經冷卻至 0℃ 而存於二氯甲烷(20 毫升)之 2-(3-乙氧基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(1.3 克, 3.7 毫莫耳)溶液中。將此混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時, 然後於室溫下 6 小時。待經減壓下蒸發至乾後, 從二異丙醚中, 將固體殘餘物再結晶, 以獲得結晶(750 毫克, 68%)。

五、發明說明 (145)

熔點：140 °C。

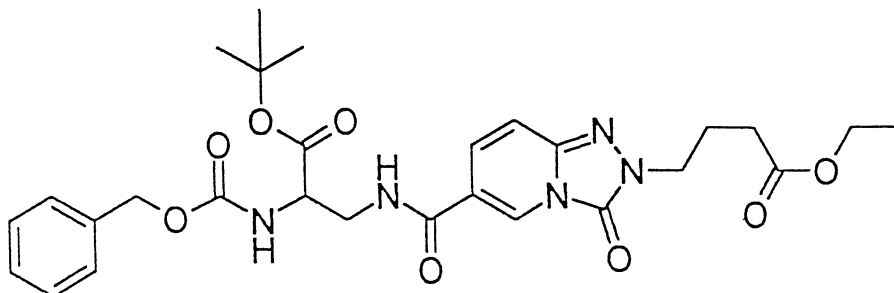
TLC： $R_f=0.16$ （矽石凝膠；氯仿/乙酸乙酯 60/40 v/v）。

IR (CHCl_3)：1728, 1701 ($\text{C}=\text{O}$)，1640, 1560, 1535 公分^{-1} ($\text{C}=\text{N} + \text{C}=\text{C}$)。

^1H NMR (CDCl_3) 300 MHz：1.25 (t, 3H, CH_3)，2.20 (t, 2H, CH_2)，2.42 (t, 2H, CH_2)，4.10 (m, 2H, CH_2)，4.14 (q, 2H, CH_2)，7.04 (dd, 1H, 芳族)，7.62 (dd, 1H, 芳族)，8.72 (t, 1H, 芳族)，8.70 ppm (寬 s, 1H, COOH)。

CHN 分析： 計算值 C 53.24；H 5.16；N 14.33。
實驗值 C 53.3；H 5.1；N 14.3。

3-[2-(3-乙氧基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基]-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸，第三-丁酯
(6.3)



五、發明說明 (146)

連續將 N,N-二異丙基乙胺(1.69 毫升, 9.70 毫莫耳)、四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基錄(1.41 克, 4.40 毫莫耳)以及 3-胺基-2-[苄氧基羰胺基]丙酸第三-丁酯(900 毫克, 3.06 毫莫耳)加至存於乾二甲基甲醯胺(20 毫升)之 2-(3-乙氧基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(950 毫克, 3.24 毫莫耳)溶液中, 並將此混合物於惰性大氣壓中室溫下攪拌 48 小時。待經將乙酸乙酯(100 毫升)添加後, 將有機相以 1 N 氫氯酸(2 × 50 毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 50 毫升)以及鹽水(1 × 50 毫升)洗滌, 在硫酸鎂上乾燥並於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以乙酸乙酯/三乙胺 98/2 v/v 離析), 獲得淺黃色油(1.00 克, 54 %)。

TLC : $R_f=0.75$ (矽石凝膠; 乙酸乙酯/三乙胺 98/2 v/v)。

IR (CHCl_3) : 3409, 3344 (NH), 1726, 1670 (C=O), 1641, 1629, 1560, 1529, 1506 公分^{-1} (C=C + C=N+ 醯胺)。

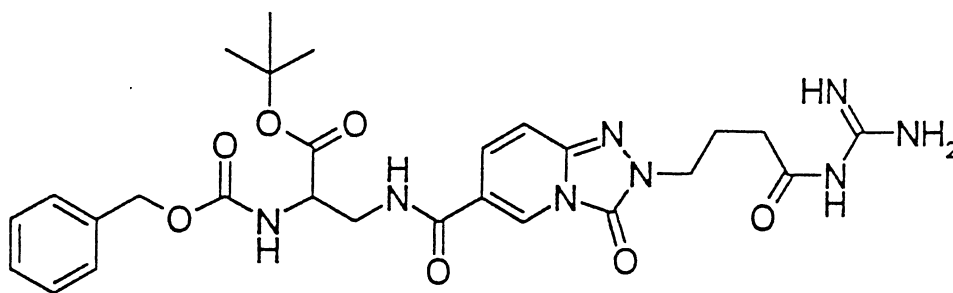
^1H NMR (CDCl_3) 300 MHz : 1.24 (t, 3H, CH_3), 1.47 (s, 9H, t-Bu), 2.17 (m, 2H, CH_2), 2.39 (t, 2H, CH_2), 3.81 (m, 2H, CH_2), 4.06 (t, 2H, CH_2), 4.12 (q, 2H, CH_2), 4.46 (m, 1H, CH), 5.12 (AB, 2H, CH_2Ph), 5.96 (寬 d, 1H, NH), 7.07 (dd, 1H, 芳族), 7.31 (m, 5H, 芳族), 7.34 (m, 1H, NH), 7.44 (dd, 1H, 芳族), 8.36 ppm (寬 s, 1H, 芳族)。

五、發明說明 (147)

CHN 分析： 計算值 C 59.04; H 6.19; N 12.29。

實驗值 C 58.7; H 6.1; N 12.2。

3-[2-(3-胍基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基]-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸，第三-丁酯 (6.4)



將 3-[2-(3-乙氧基羰-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰胺基]-2-[(苯甲氧基)羰胺基]丙酸第三-丁酯(295 毫克， 0.52 毫莫耳)及存於乾四氫呋喃(10 毫升)中之胍鹼(152 毫克， 2.57 毫莫耳)混合物，於惰性大氣壓中室溫下攪拌 30 小時。將混合物於減壓下蒸發至乾，並將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以二氯甲烷/甲醇/水/乙酸 70/30/1/1 v/v/v/v 離析)，獲得淺顏色之粉末(60 毫克， 20%)。

熔點： 110 °C 分解。

TLC : $R_f=0.20$ (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇/水/乙酸

五、發明說明 (148)

90/10/1/1 v/v/v/v) 。

IR (CHCl₃) : 3364 (NH/NH₂) , 1713 (C=O) , 1669, 1602, 1532 公分⁻¹ (C=O + C=N + C=C + NH/NH₂) 。

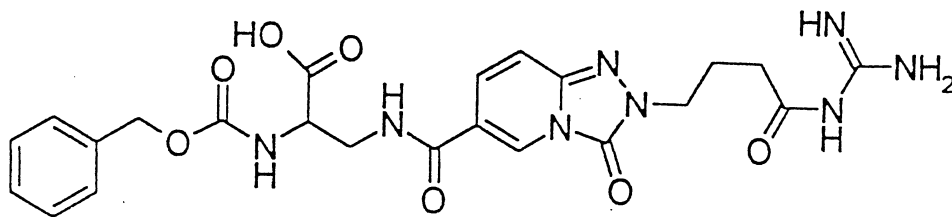
¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz : 1.35 及 1.39 (s, 9H, tBu) , 1.95 (m, 2H, CH₂) , 2.17 (t, 2H, CH₂) , 3.57 (m, 2H, CH₂) , 3.90 (t, 2H, CH₂) , 4.21 (q, 1H, CH) , 5.04 (AB, 2H, CH₂Ph) , 7.25-7.40 (m, 5H, 芳族) , 7.27 (d, 1H, 芳族) , 7.52 (dd, 1H, 芳族) , 7.70 (寬 d, NH) , 8.45 (寬 s, 1H, 芳族) , 8.65 ppm (t, 1H, NH) 。

質譜 : 583 (MH⁺) 。

CHN 分析 : 計算值 C 55.66; H 5.88; N 19.23 。

實驗值 C 51.8; H 6.1; N 14.8 。

3-[2-(3-胍基羧-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸(6.5)



五、發明說明 (149)

將三氟乙酸(3 毫升)加至經冷卻至 0 °C 而存於二氯甲烷(10 毫升)之 3-[2-(3-胍基羧-1-丙基)-2,3-二氫-3-氧-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧胺基]-2-[(苯甲氧基)羧胺基]丙酸第三-丁酯(60 毫克, 0.10 毫莫耳)溶液中。待經達室溫後, 將該溶液攪拌另 7 小時。在經添加甲苯(20 毫升)後, 將此混合物於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以氯仿/甲醇/水/乙酸 70/30/6/3 v/v/v/v 離析), 獲得淡黃色粉末(17 毫克, 31 %)。

熔點: 190 °C 分解。

TLC: $R_f=0.50$ (矽石凝膠; 氯仿/甲醇/水/乙酸 70/30/6/3 v/v/v/v)。

IR(液體石蠟(Nujol)): 1705 (C=O), 1650 (C=O + C=N), 1595, 1525 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz: 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.34 (t, 2H, CH₂), 2.50 (隱藏 m, 2H, CH₂), 3.89 (t, 2H, CH₂), 3.95 (q, 1H, CH), 4.99 (m, 2H, CH₂Ph), 6.81 (寬 s, 1H, NH), 7.20-7.38 (m, 7H, 芳族+NH), 7.47 (d, 1H, 芳族), 8.30 (寬 s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, 芳族), 8.44 (寬 s, NH)。

質譜: 527 (MH⁺), 549 (MNa⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

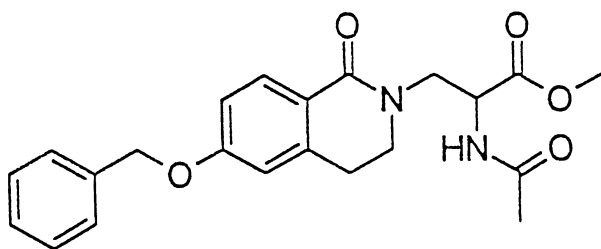
五、發明說明 (150)

實施例 7

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(胍基羰甲氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸(7.10)

該合成係根據下列步驟而完成。

2-(乙醯胺基)-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(H)-異喹啉]丙酸, 甲酯(7.1)



於室溫下將四甲氧基矽烷(4 毫升, 27.12 毫莫耳)加至惰性大氣壓中 6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(H)-異喹啉[經如藥物化學期刊(J. Med. Chem.) (1997), 40 (13), 2085-2101 中所述而製備得](1.41 克, 5.57 毫莫耳)以及存於四氫呋喃(15 毫升)之乾氟化鉀(1.68 克, 11.06 毫莫耳)之懸浮液中。將此混合物於室溫下攪拌 1 小時, 然後加熱至 50 °C。於此溫度下, 將存於四氫呋喃(7 毫升)之乙醯胺丙烯酸甲酯(1.60 克, 11.18 毫莫耳)溶液於 1 小時內加入。將此混合物維持

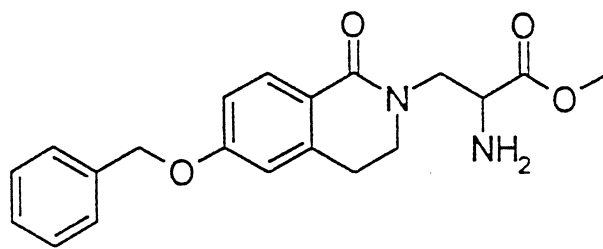
五、發明說明 (151)

在 50 °C 達 1 小時，並在冷卻至室溫後，於減壓下經蒸發至乾。將殘餘物進行層析（矽石凝膠；以乙酸乙酯/二氯甲烷 50/50 v/v 離析），獲得所需呈油之化合物(0.7 克，31 %)。

TLC : $R_f=0.26$ (乙酸乙酯/二氯甲烷 60/40 v/v) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 250 MHz : 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.80-3.00 (m, 2H, CH_2), 3.40-3.65 (m, 2H, CH_2), 3.65-3.80 (m, 1H, CH_2), 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.90-4.05 (m, 1H, CH_2), 4.60-4.80 (m, 1H, CH), 5.50 (s, 2H, CH_2Ph), 6.70 (d, 1H, 芳族), 6.90 (dd, 1H, 芳族), 7.05 (d, 1H, NH), 7.25-7.45 (m, 5H, 芳族), 7.95 ppm (d, 1H, 芳族)。

2-胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸，
甲酯(7.2)



將存於甲醇(25 毫升)之 2-(乙醯胺基)-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸甲酯(0.97 克，2.45 毫莫耳)及濃氫氯酸(4.2 毫升)混合物於 50 °C 下攪拌 92 小時。待經冷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (152)

卻至室溫後，將此混合物於減壓下蒸發至乾後並進行層析
(矽石凝膠；以甲醇/二氯甲烷 3/97 v/v 離析)，獲得結晶
(0.19 克，21 %)。

熔點：104 °C。

TLC：R_f=0.05 (矽石凝膠；甲烷/二氯甲烷 5/95 v/v)。

IR (CHCl₃)：3390, 3316 (NH₂)，1737, 1643 (C=O)，1606,
1578, 1498 公分⁻¹ (芳族+NH₂)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz：1.67 (寬 s, 2H, NH₂)，2.85-
3.05 (m, 2H, CH₂)，3.50-3.95 (m, 5H, 2CH₂+CH)，3.75 (s,
3H, CH₃)，5.20 (s, 2H, CH₂)，6.75 (d, 1H, 芳族)，6.91
(dd, 1H, 芳族)，7.25-5.45 (m, 5H, 芳族)，8.00 ppm (d, 1H,
芳族)。

質譜：355 (MH⁺)，377 (MNa⁺)。

CHN 分析：計算值 C 67.78；H 6.26；N 7.90。

實驗值 C 67.3；H 6.4；N 7.9。

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]
丙酸，甲酯(7.3)

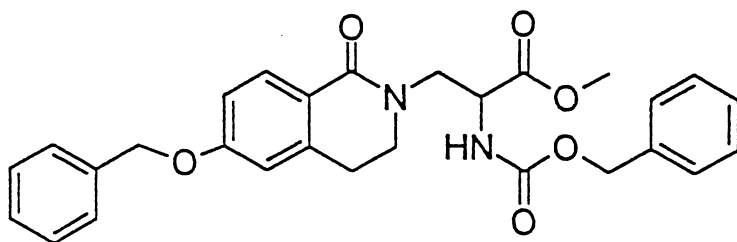
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (153)



於室溫下及惰性大氣壓中，將存於 1,2-二甲氧乙烷(13 毫升)之 N-(苄氧基羰氧基)琥珀醯亞胺(0.45 克，1.80 毫莫耳)加至存於 1,2-二甲氧乙烷(6 毫升)之 2-胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸甲酯(0.61 克，1.72 毫莫耳)懸浮液中。將此混合物於室溫下攪拌 2 小時，並於減壓下蒸發至乾。將此殘餘物進行層析(矽石凝膠；以甲醇/二氯甲烷 3/97 v/v 離析)獲得油(0.84 克，定量)。

TLC : $R_f=0.25$ (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 5/95 v/v)。

IR (CHCl_3) : 3422 (NH), 1746, 1719, 1642 (C=O), 1606, 1578, 1512, 1500, 1480 公分^{-1} (芳族+醯胺)。

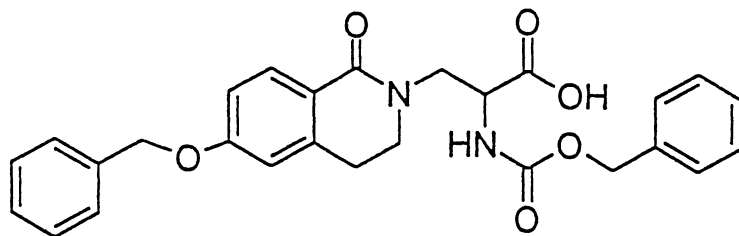
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 300 MHz : 2.81 (t, 2H, CH_2), 3.45-3.60 (m, 2H, CH_2), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.80 (dd, 1H, CH_2), 4.03 (dd, 1H, CH_2), 4.45-4.57 (m, 1H, CH), 5.06 (m, 4H, CH_2Ph), 6.14 (寬 d, 1H, NH), 6.73 (d, 1H, 芳族), 6.92 (dd, 1H, 芳族), 7.28 (m, 5H, 芳族), 7.40 (m, 5H, 芳族)。

五、發明說明 (154)

族)，7.40 (m, 5H, 芳族)，7.97 ppm (d, 1H, 芳族)。

質譜：499 (MH⁺)，511 (MNa⁺)。

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]
丙酸(7.4)



於室溫下將 2 N NaOH 溶液加至溶解於甲醇(6 毫升)之 2-苄氧基羰胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸中。將此混合物於該溫度下攪拌 2 小時。待經減壓下蒸發至乾後，將殘餘物進行層析(矽石凝膠；以二氯甲烷/甲醇/乙酸 98/2/1 v/v/v 離析)，獲得一種油(0.73 克，89%)。

TLC：R_f=0.36 (矽石凝膠；甲醇/二氯甲烷 10/90 v/v)。

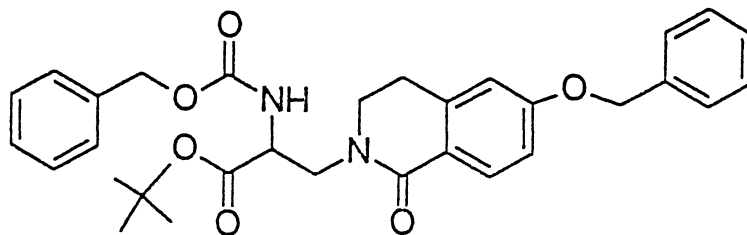
IR (CHCl₃)：3412 (NH)，1746, 1714, 1637 (C=O)，1604, 1577, 1507, 1498 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

五、發明說明 (155)

^1H NMR (CDCl_3) 250 MHz : 2.85 (m, 2H, CH_2), 3.45-4.50 (m, 5H, CH_2+CH), 5.06 (寬 s, 4H, CH_2Ph), 6.68 (寬 s, 1H, 芳族), 6.85 (m, 1H, 芳族), 7.20-7.40 (m, 10H, 芳族), 7.94 ppm (m, 1H, 芳族)。

質譜：473 (MH^+)。

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸, 第三-丁酯(7.5)



將 2-苄氧基羰胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸(0.71 克, 1.49 毫莫耳)及二甲基甲醯胺二第三-丁縮醛(15 毫升)於惰性大氣壓中 90°C 下加熱 3 小時。將此溶液於減壓下蒸發至乾並對殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以甲醇/二氯甲烷 10/90 v/v 離析), 獲得一種油(0.57 克, 72%)。

TLC : $R_f=0.73$ (矽石凝膠; 甲醇/二氯甲烷 10/90 v/v)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

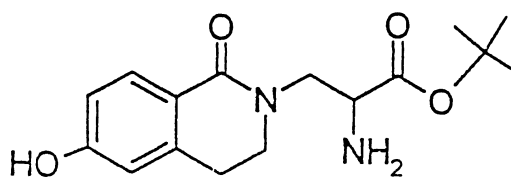
五、發明說明 (156)

IR (CHCl₃): 3424 (NH), 1740, 1714, 1648, 1631 (C=O), 1606, 1579, 1505, 1499 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz: 1.35 (s, 9H, tBu), 2.80-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.85 (mAB, 2H, CH₂), 4.45 (m, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH₂Ph), 5.10 (s, 2H, CH₂Ph), 5.90 (寬 d, 1H, NH), 6.65 (d, 1H, 芳族), 6.90 (dd, 1H, 芳族), 7.10-7.40 (m, 10H, 芳族), 7.90 ppm (d, 1H, 芳族)。

質譜: 553 (MNa⁺)。

2-胺基-3-[3,4-二氫-6-羥基-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸, 第三-丁酯(7.6)



將 2-苄氧基羧胺基-3-[6-(苄氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸第三-丁酯(0.55 克, 1.03 毫莫耳)、位於活性碳(0.28 克)上之 20 %氫氧化鈉以及存於甲醇(15 毫升)之環己烯(2.4 毫升)混合物進行回流 3 小時。待經於活性碳上過濾後, 將濾液於減壓下蒸發至乾。將殘餘物進行層析(矽石

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (157)

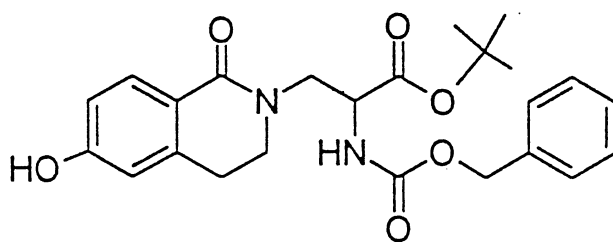
凝膠；以甲醇/二氯甲烷 5/95 v/v 離析)，獲得一種油(0.11 克，34 %)。

TLC：R_f=0.15 (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 90/10 1/1 v/v/v/v)。

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz：1.40 (s, 9H, t-Bu)，2.65-2.80 (m, 2H, CH₂)，3.45-3.75 (m, 4H, CH₂+可交換)，3.80-4.20 (m, 4H, CH+CH₂+可交換)，6.35 (寬 s, 1H, 芳族)，6.55 (dd, 1H, 芳族)，7.65 ppm (d, 1H, 芳族)。

質譜：305 (M-H)，249 (M-tBu)，162。

2-苄氧基羰胺基-3-[3,4-二氫-6-羥基-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸，第三-丁酯(7.7)



於室溫下及惰性大氣壓中，將存於 1,2-二甲氧乙烷(3 毫升)之 N-(苄氧基羰氧基)琥珀醯亞胺(0.094 克，0.38 毫莫耳)之溶液逐滴加至存於 1,2-二甲氧乙烷(1.3 毫升)之 2-胺基-3-[3,4-二氫-6-羥基-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸第三-丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (158)

(0.110 克，0.36 毫莫耳)溶液中。將此混合物於室溫下攪拌 2 小時，並於減壓下蒸發至乾，而且將此殘餘物進行層析（矽石凝膠；以二氯甲烷/甲醇 97/3 v/v 離析）獲得一種油（0.16 克，定量）。

TLC：R_F=0.50（矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇 90/10 v/v）。

IR (CHCl₃)：3594 (OH)，3424 (NH)，1744, 1715, 1642 (C=O)，1611, 1587, 1507, 1480 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz：1.43 (s, 9H, t-Bu)，2.85 (m, 2H, CH₂)，3.58 (m, 2H, CH₂)，3.78-3.99 (AB dd, 2H, CH₂)，4.47 (m, 1H, CH)，5.06 (s, 2H, CH₂Ph)，5.84 (寬 d, 1H, NH)，6.59 (d, 1H, 芳族)，6.75 (dd, 1H, 芳族)，7.27 (寬 s, 5H, 芳族)，7.90 (d, 1H, 芳族)。

質譜：439 (M-H)，275，162。

2-苄氧基羰胺基-3-[3,4-二氫-6-(甲氧基羰甲氧基)-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸，第三-丁酯(7.8)

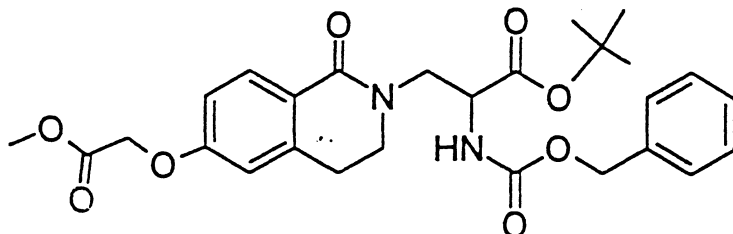
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (159)



將 2-苄氧基羰胺基-3-[3,4-二氫-6-羥基-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸第三-丁酯(140 毫克, 0.32 毫莫耳)、碳酸鉍(220 毫克, 0.67 毫莫耳)以及存於乙腈(10 毫升)之溴乙酸甲酯(56 毫克, 0.37 毫莫耳)之混合物進行回流 1 小時。將此混合物於減壓下經蒸發至乾並對殘餘物進行層析(矽石凝膠; 以二氯甲烷/乙酸乙酯 90/10 v/v 離析), 獲得一種油(117 毫克, 72%)。

TLC : $R_f=0.45$ (矽石凝膠; 二氯甲烷/乙酸乙酯 80/20 v/v)。

IR (CHCl_3): 3420 (NH), 1754, 1737, 1717, 1644 (C=O), 1607, 1580, 1513, 1502 (芳族+醯胺), 1440 (CO_2Me), 1370 公分^{-1} (CO_2tBu)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 250 MHz: 1.43 (s, 9H, tBu), 2.90 (t, 2H, CH_2), 3.59 (m, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.90-4.20 (m, 2H, CH_2), 4.47 (m, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, CH_2CO), 5.04 (s, 2H, CH_2Ph), 5.89 (d, 1H, NH), 6.67 (d, 1H, 芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

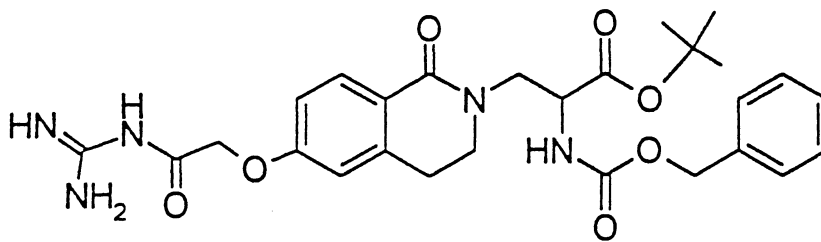
線

五、發明說明 (160)

族)，6.82 (dd, 1H, 芳族)，7.24-7.40 (m, 5H, 芳族)，8.00 ppm (d, 1H, 芳族)。

質譜：535 (MNa⁺)。

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(胍基羰甲氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸，第三-丁酯(7.9)



將 2-苄氧基羰胺基-3-[3,4-二氫-6-(甲氧基羰甲氧基)-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸第三-丁酯(55 毫克，0.11 毫莫耳)及存於乾二甲基甲醯胺(1 毫升)之胍鹼(13 毫克，0.22 毫莫耳)混合物於惰性大氣壓中室溫下攪拌 1 小時。將混合物於減壓下經蒸發至乾，並將殘餘物溶解於最少量之二氯甲烷及甲醇中，然後澆至二異丙醚。藉由過濾收集該固體，並於真空中乾燥，獲得非晶形粉末(18 毫克，31%)。

TLC：R_f=0.60 (矽石凝膠；二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 85/15/2/2 v/v/v/v)。

五、發明說明 (161)

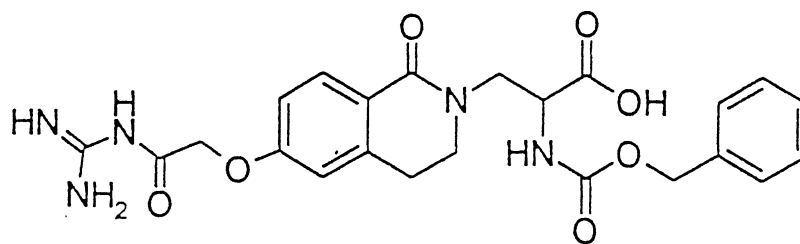
IR (CHCl₃) : 3508, 3475, 3418 (NH/NH₂) , 1736, 1716 (C=O) , 1639 (C=O) , 1606, 1577, 1516, 1500, 1480 公分⁻¹ (C=N + 芳族 + 醯胺 + NH/NH₂) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz : 1.26-1.34 (2s, 9H, tBu) , 2.63 (m, 2H, CH₂) , 3.31 (m, 1H, CH₂) , 3.53 (m, 2H, CH₂) , 4.11 (dd, 1H, CH₂) , 4.29 (m, 1H, CH) , 4.49 (s, 2H, CH₂CO) , 5.02 (s, 2H, CH₂Ph) , 6.69 (d, 1H, 芳族) , 6.78 (dd, 1H, 芳族) , 7.26-7.31 (m, 5H, 芳族) , 7.74 ppm (d, 1H, 芳族) 。

質譜 : 562 (MNa⁺) , 540 (MH⁺) , 484 (M-tBu) , 440 , 423 。

CHN 分析 : 計算值 C 60.10; H 6.16; N 12.98 。
實驗值 C 58.5; H 6.1; N 12.8 。

2-苄氧基羰胺基-3-[6-(胍基羧甲氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸(7.10)



五、發明說明 (162)

於室溫下將三氟乙酸(3.5 毫升)逐滴加至存於二氯甲烷(10 毫升)之 2-苄氧基羰胺基-3-[6-(胍基羰甲氧基)-3,4-二氫-1-氧-2(1H)-異喹啉]丙酸第三-丁酯(37.8 毫克, 0.07 毫莫耳)溶液中。將此混合物於室溫下攪拌 3 小時, 將甲苯(20 毫升)加入, 並將全部於減壓下經蒸發至乾。將此殘餘物溶解於乙酸中, 並於異丙醚物中沈澱出。將結果所得之粉末於真空中乾燥, 獲得非晶形固體(8.7 毫克, 25 %)。

TLC : $R_f=0.25$ (矽石凝膠; 二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 85/15/2/2 v/v/v/v)。

IR (液體石蠟(Nujol)) : 1704, 1634 (C=O), 1602 公分⁻¹ (芳族+醯胺)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 300 MHz : 2.79 (m, 2H, CH₂), 3.52 (m, 2H, CH₂), 3.52 及 3.58 (2m, 2H, CH₂), 4.11 (m, 1H, CH), 4.49-4.86 (2s, 2H, CH₂CO), 4.95 (AB, 2H, CH₂Ph), 6.66 及 6.70 (2d, 1H, 芳族), 6.77 及 6.87 (2dd, 1H, 芳族), 7.25-7.31 (m, 5H, 芳族), 7.74-7.78 ppm (2d, 1H, 芳族)。

質譜 : 506 (MNa⁺), 484 (MH⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (163)

骨質重吸收受此新穎化合物之抑制作用可，例如使用如類似於 WO 95/32710 中之破骨細胞重吸收測試(“PIT 分析”)而測定得。用來測定新穎化合物對透明質蛋白受體 $\alpha\text{V}\beta_3$ 拮抗作用之測試方法係如下所述。

測試方法 1：

人類透明質蛋白(Vn)結合至人類透明質蛋白受體(VnR) $\alpha\text{V}\beta_3$ 之抑制作用：ELISA 測試。

(測試方法 1 記以 Vn/VnR 作為簡稱)

1. 人類透明質蛋白之純化

人類透明質蛋白係使用矢藤(Yatohyo)等人，細胞結構與功能(Cell Structure and Function)，1988，23，281-292 所述之方法，從人類血漿中分離出，並藉由親和性層析術而純化得。

2. 人類透明質蛋白受體($\alpha\text{V}\beta_3$)之純化

人類透明質蛋白受體係使用皮特拉(Pytela)等人，酵素學方法(Methods Enzymol.) 1987，144，475 所述之方法，從人類胎盤而獲得。人類透明質蛋白受體 $\alpha\text{V}\beta_3$ 亦可自以某些編碼透明質蛋白受體次單位，例如 αV 與 β_3 之 DNA 序列所共轉感染之細胞系(例如從 293 細胞，一種人類胚胎腎細胞系)中分離出。該等次單位係以辛基糖苷萃取得，然後於伴刀豆球蛋白 A、肝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (164)

素一瓊脂糖凝膠及 S-300 上進行層析術。

3. 單株抗體

專一於透明質蛋白受體次單位 β_3 之鼠類單株抗體，係使用紐曼(Newman)等人，血液(Blood)，1985，227-232 所述之方法，或藉由相似之方法製備得。經辣根過氧化酶所共軛之兔子 Fab 2 抗-老鼠 Fc(抗-老鼠 Fc HRP)係訂購自皮爾費茲(Pel Freeze) (目錄編號 715 305-1)。

4. ELISA 測試

於 4 °C 下，將拏克(Nunc)最高吸附型(Maxisorp) 96-槽微滴定平盤以存於 PBS (經磷酸鹽緩衝之氯化鈉溶液)之人類透明質蛋白(0.002 毫克/毫升，0.05 毫升/槽)覆蓋。將平盤以 PBS/0.05 % 吐溫(Tween) 20 清洗，並藉由將其與牛血清白蛋白 (BSA，0.5%，RIA 等級或更佳等級)於 Tris-HCl (50 mM)、NaCl (100 mM)、MgCl₂ (1 mM)、CaCl₂ (1 mM)、MnCl₂ (1 mM)，pH 7 下培育以進行阻斷。濃度為 2×10^{-12} - 2×10^{-6} 莫耳/升之已知抑制劑與受測物質之溶液係於分析緩衝液[BSA(0.5%，RIA 等級或更佳等級)於 Tris-HCl (50 mM)、NaCl (100 mM)、MgCl₂ (1 mM)、CaCl₂ (1 mM)、MnCl₂ (1 mM)，pH 7]中製備得。將已受阻斷之平盤淨空，並將各含有確定濃度(2×10^{-12} - $2 \times$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (165)

10^{-6} 之已知抑制劑或受測物質之溶液 0.025 毫升，添加入各槽中。將 0.025 毫升存於測試緩衝液(0.03 毫克/毫升)之透明質蛋白受體溶液，以滴管滴入平盤之各槽中，並將該平盤於室溫下於搖晃器上培育 60-180 分鐘。同時，專一於透明質蛋白受體次單位 β_3 之鼠類單株抗體溶液(6 毫升/平盤)係於分析緩衝液(0.0015 毫克/毫升)中製備得。將一種抗-老鼠 Fc HRP 抗體共軛物之第二種兔子抗體加入此溶液中(0.001 毫升儲存溶液/6 毫升鼠類抗- β_3 -抗體溶液)，並於受體/抑制劑作用期間，培育此含鼠類抗- β_3 -抗體與兔子抗-老鼠 Fc HRP 抗體共軛物之混合物。

將測試平盤以含有 0.05 % 吐溫-20 之 PBS 溶液清洗 4 次，接著將各 0.05 毫升/槽之抗體混合物，以滴管滴入平盤之各槽中，並培育 60-180 分鐘。將平盤以 PBS/0.05 % 吐溫-20 清洗 4 次，然後以 0.05 毫升/槽含有 0.67 毫克/毫升鄰-伸苯二胺及 0.012 % H_2O_2 之 PBS 溶液顯色。另供選擇地，可將鄰-伸苯二胺用於含有 Na_3PO_4 (50 mM)及檸檬酸(0.22 mM)之緩衝液(PH 5)中。以 1 N H_2SO_4 (0.05 毫升/槽)終止顯色。於 492-405 毫微米(nm)下測量各槽之吸收值，並將該等數據以標準方法進行分析。

測試方法 2：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (166)

蝮蛇毒素結合至人類透明質蛋白受體(VnR) $\alpha\text{v}\beta_3$ 之抑制作用：ELISA 測試

(測試方法 2 記以蝮蛇毒素/VnR 作為簡稱)

1. 蝮蛇毒素之純化

蝮蛇毒素係使用丹尼斯(Dennis)等人，述於美國國家科學院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1989，87，2471-2475 及蛋白質：結構、功能與遺傳學(PROTEINS：Structure, Function and Genetics) 1993，15，312-321 中所述之方法純化而得。

2. 人類透明質蛋白受體($\alpha\text{v}\beta_3$)之純化

參見測試方法 1。

3. 單株抗體

參見測試方法 1。

4. ELISA 測試

物質抑制蝮蛇毒素結合至透明質蛋白受體之作用的能力可使用 ELISA 測試決定。為達此目的，將拏克(Nunc) 96-槽微滴定平盤，使用丹尼斯(Dennis)等人述於蛋白質：結構、功能與遺傳學(PROTEINS：Structure, Function and Genetics) 1993，15，312-321 中之方法，以蝮蛇毒素溶液(0.002 毫克/毫升)覆蓋。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (167)

隨後 ELISA 測試之實驗係如測試方法 1，第 4 項中所述而完成。

測試方法 3：

對經 $\alpha\text{v}\beta_3$ 轉感染之 293 細胞結合至人類透明質蛋白之抑制作用：

(測試方法 2 記以 Vn/293 細胞測試作為簡稱)

細胞測試

使用 FACS 方法，篩選具有高表現率($> 500,000$ $\alpha\text{v}\beta_3$ 受體/細胞)之 293 細胞，其為一種受編碼透明質蛋白受體之 αv 與 β_3 次單位之 DNA 序列所共轉感染的人類胚胎腎細胞系。將所篩選得之細胞培養，並以 FACS 再次篩檢而獲得每個細胞具有表現率為 $> 1,000,000$ 個 $\alpha\text{v}\beta_3$ 樣模數之穩定細胞系(15D)。

於 4°C 下，將具有平底的林柏爾(Limbro) 96-槽組織培養盤，以存於經磷酸鹽緩衝之氯化鈉溶液中之人類透明質蛋白(0.01 毫克/毫升，0.05 毫升/槽)覆蓋，然後以 0.5%BSA 阻斷。含有 10^{-10} 至 2×10^{-3} 莫耳/升濃度之受測物質溶液係於含有葡萄糖之 DMEM 培養基中製備得，並將各為 0.05 毫升/槽之溶液加入平盤中。將表現出高含量 $\alpha\text{v}\beta_3$ 之細胞(例如 15D)懸浮於含有葡萄糖之 DMEM 培養基中，並將懸浮液調整為含 25,000 個細胞/0.05 毫升培養基。然後，將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (168)

0.05 毫升此細胞懸浮液加至各槽中，並將該平盤於 37 °C 下培育 90 分鐘。將平盤以溫 PBS 清洗 3 次以去除未結合之細胞。將已結合之細胞置於含有 0.25% 三通(Triton) X-100 之檸檬酸鹽緩衝液(25 毫莫耳，pH 5.0)中溶解。然後將己糖醯胺酶之受質，對-硝苯基-N-乙醯基-β-D-葡萄糖醯亞胺加入，並將平盤於 37 °C 下培育 90 分鐘。將反應以甘胺酸(50 mM)/EDTA (5 mM)緩衝液(pH 10.4)終止，並於 405-650 毫微米(nm)下測量各槽之吸收值。

本發明之化合物對於纖維蛋白原受體 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 之拮抗效用，特別是在於測定選擇性時，係以 US 5 403 836 中，第 237 頁所述而確定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱： 透明質蛋白受體拮抗劑，其製法
及其用途（二））

本發明關於具式 I 之化合物，

A-B-D-E-F-G (I)

其中 A、B、D、E、F 與 G 具有如申請專利範圍中所指示之意義，關於其製備方法以及彼等作為醫藥品之用途。本發明之化合物係用做為作為透明質蛋白受體拮抗劑，及做為骨吸收作用抑制劑。

英文發明摘要（發明之名稱： Vitronectin receptor antagonists,)
their preparation and their use

The present invention relates to compounds of the formula I

A-B-D-E-F-G (I)

in which A, B, D, E, F and G have the meanings given in the patent claims, to their preparation and to their use as medicaments. The compounds of the invention are used as vitronectin receptor antagonists and as inhibitors of bone resorption.

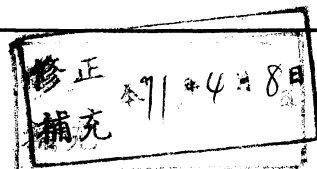
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

六、申請專利範圍



專利申請案第 86119132 號
 ROC Patent Appln. No.86119132
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
Amended Claims in Chinese - Encl. I
 (民國 91 年 4 月 8 日 送呈)
 (Submitted on April 8, 2002)

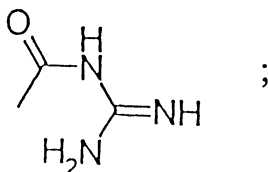


1. 一種式(I)化合物



其中：

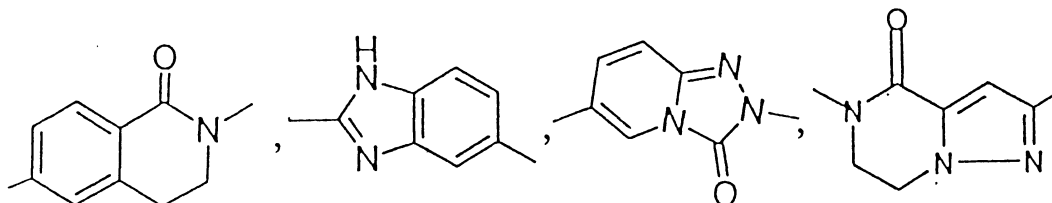
A 為



B 為一直接鍵結或(C₁-C₄)-烷二基；

D 為一直接鍵結或-O-；

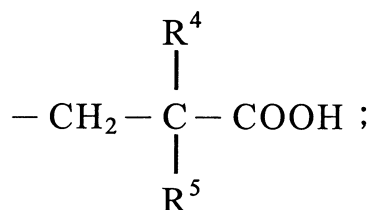
E 為下列基團中之一：



F 為一直接鍵結、-C(O)-NH-或(C₁-C₃)-烷二基；

G 為

六、申請專利範圍



其中 R^4 及 R^5 分別獨立地為 H 或苺氧基羰胺基；
其所有之立體異構物和其任何比例之立體異構混合物，以及其生理上可耐受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，及/或其生理上可耐受鹽類，其係用做為具透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗活性之醫藥劑。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，及/或其生理上可耐受鹽類，其係用作由破骨細胞造成之骨質吸收的抑制劑，作為腫瘤生長或腫瘤轉移之抑制劑，作為炎症抑制劑，用於治療或預防心血管疾病，用於治療或預防神經病症或視網膜病，或作為用以治療或預防基於透明質蛋白受體與其配體間於細胞-細胞或細胞-基質反應過程中的交互作用而造成之疾病的透明質蛋白受體拮抗劑。
4. 一種具透明質蛋白受體 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗活性之醫藥組合物，其包含至少一種根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，及/或其生理上可耐受鹽類，以及醫藥上可接受之載體與輔助物質。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其係用作由破骨細胞造成之骨質吸收的抑制劑，作為腫瘤生長或

六、申請專利範圍

腫瘤轉移之抑制劑，作為炎症抑制劑，用於治療或預防心血管疾病，用於治療或預防神經病症或視網膜病，或作為用以治療或預防基於透明質蛋白與其配體間於細胞-細胞或細胞-基質反應過程中的交互作用而造成之疾病的透明質蛋白受體拮抗劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線