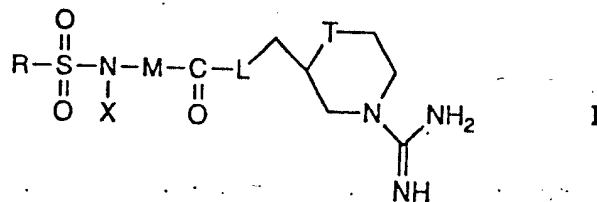


五、發明說明(1)

本發明有關具下式之新穎胍類：



其中

R 是芳基，雜芳基或雜環基，

T 是 CH_2 或 O，

L 是 NH 或 O 及

-N(X)-M- 是 $-\text{N}(\text{SO}_2-\text{R}^\circ-\text{CH}_2-$ 基團或異伸嗒啉基基團，視需要於苯基上取代，及

R° 具有與 R 相同之意義，或

X 是 H， $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ， $-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基， $-\text{CH}_2\text{CO}-$ (四至七亞甲基亞胺基) 或視需要 N-單或 N-二- C_{1-4} 烷基化 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ，及

M 是 $\text{R}'-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}=\text{}$ ， $\text{R}'-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{}$ ， $\text{R}''-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{}$ ，

$\text{R}'-(\text{CO})_{1-2}\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{}$ ，苄基 $-\text{OCONHCH}_2\text{CH}=\text{}$ ，或

$-\text{CH}_2[\text{R}'-(\text{CO})_{1-2}\text{NH}]\text{CH}-$ ， $-\text{CH}_2(\text{苄基}-\text{OCONH})\text{CH}-$ 或

$-\text{CH}(\text{CO}-\text{Q})\text{CH}_2$ 基團，

R' 是芳基，雜芳基，環烷基或雜環基，

R'' 是四-至七亞甲基亞胺基，視需要攜帶高至 2 個選自下列基團組之取代基：氧基， $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基，

$-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{H}$ ， $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基及視需要單-或

五、發明說明(2)

二 - C₁₋₄- 烷基化胺甲醯基，以及

Q 是苯胺基或四 - 至七亞甲基亞胺基，視需要插入 O 或 S 原子，且視需要由高至 2 個選自下列基團組之取代基取代：C₁₋₄- 烷基，COOH，-COO-C₁₋₄- 烷基，-CH₂OH 及 -CH₂O- 苯基，

以及其水合物或媒合物及生理可用鹽。

此外，本發明有關製造上述化合物，含此等化合物之醫藥製劑之方法，以及等化合物在製造醫藥製劑之用途。

式 I 之胍之生理可用鹽實例為具有生理可用礦酸之鹽，如鹽酸，亞硫酸，或磷酸；或具有機酸如甲烷磺酸，對 - 甲苯磺酸，醋酸，三氟醋酸，檸檬酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸酒石酸，琥珀酸或水楊酸。具有游離羧基之式 I 之胍亦可與生理可用鹼形成鹽。此類鹽之實例為鹼金屬，鹼土金屬，銨及烷基銨鹽如 Na, K, Ca, 或可呈兩性離子存在。

式 I 之胍可為媒合，尤其是水合的。水合作用發生於製造之過程中作用，或為吸濕特性之結果或初圍式 I 之無水化合物逐漸發生。

式 I 之胍可含至少二個對稱 C 原子，因此可呈非對映異構物之混合物或呈光學性純化合物存在。

本發明之範圍中，C₁₋₄- 烷基指直鏈 (C_{1-4-n}- 烷基) 或支鏈基團，如甲基，丙基，異丙基丁基，異丁基，及第三 - 丁基。

芳基指基團如苯基，萘基，恩基，視需要具有 1 至 4 個

五、發明說明(3)

取代基鹵素， NO_2 ， NH_2 ， CN ， OH ， CH_3 ，異丙基，及第三-丁基，苯基，苯基磺醯基， OCH_3 ，苄氧基，甲醯胺基， COOH ， COO-C_{1-4-n} -烷基，或視需要單-或二- C_{1-4} 烷基化胺基。

苯基上另可能取代基為 $-\text{NHSO}_2-\text{Ar}$ 或 $-\text{NHCO}-\text{Ar}$ (其中 Ar 是具有高至3個取代基之苯基，取代基如鹵素， NO_2 ， CF_3 ， COOH 及 C_{1-4} -烷基，例如 CH_3 ， $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COO}(\text{H}, \text{C}_{1-4}\text{-烷基或苄基})$ ，乙醯胺基， $-\text{NHCOCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{NHCOO}(\text{H}, \text{或}\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ ， $-\text{NHCOCO}(\text{H}, \text{或}\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ ， $-\text{NHCH}_2\text{COO}-\text{乙基}$ ， $\text{NHCOCOC}_6\text{H}_5$ ，及四-至七亞甲基亞胺基。

環己基及癸基為環烷基之實例。雜芳基基團含1或2環且含3至9個C原子及1或2個雜原子。其實例為咪唑基，噁噁基，駢噁噁基，噻啉基及吡啶基。其可經由，例如 CH_3 ，鹵素， $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或1-甲基-5-三氟甲基吡啶基取代。

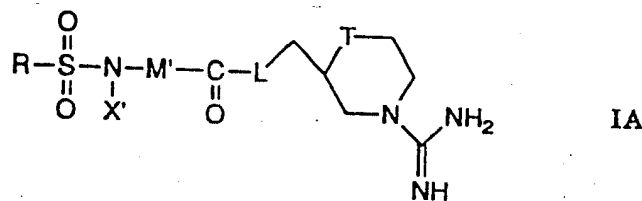
雜環基指含1或2環，4至7個碳原子及1至2個雜原子之基團，如四氫噻啉基，氮雜草基，六氫吡啶基，吡咯啉基，苯駢二氮雜草基，苯駢噁啉基，苯駢吡咯啉基，視需要可由甲基，鹵素，氧基， COOH 或 COOCH_3 。

四-至七亞甲基亞胺基基團之實例為1-六氫吡啶基，六氫氮雜草基，七氫氮雜草基。乙醯氧基，乙醯氧基甲基，羧甲氧基，肉甲氧基，碳乙氧基，二乙基胺甲醯基，丁醯氧基甲基異丁醯氧基甲基為如 R'' 之基團上取代基實例。

五、發明說明(4)

羧基氧氮雜草基，六氫硫氮雜草為四-至七亞甲基亞胺基基團之實例，其中插有O，或S原子，乙及其視需要為經取代的。

式 I 化合物之實例為具下式者



其中

-N(X')-M'-是異伸啞啞基基團，視需要於苯基環上取代，或

X' 是 H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄ 烷基, -CH₂CO- (四至七亞甲基亞胺基) 或視需要 N-單- 或 N-二-C₁₋₄-烷基化 -CH₂CONH₂, 及

M' 是 R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, 或 -CH(CO-Q)CH₂基團,

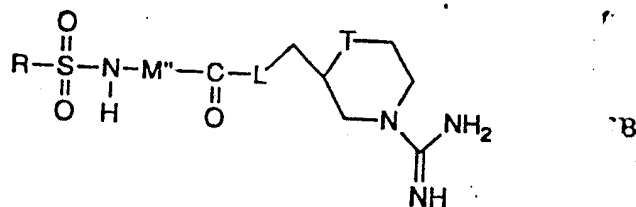
Q' 是苄胺基, 1-嗎啡啉基或四-至七亞甲基亞胺基,

R, R', L及 T 具有上述相同意義, 以及其水合物或媒合物及生理可用鹽。

IA中以其中 X'是 H且 R, M', L 及 T 具有上述相同意義者較佳。

化合物 I 中以具下式者較佳：

五、發明說明(5)



其中

M' 是 R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, 苄基
-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(苄基
-OCONH)CH-或 -CH(CO-Q'')CH₂ 基團,

Q'' 是四 - 至七亞甲基亞胺基, 視需要入 O 或 S 原子, 且
視需要由高至 2 個選自下列基組之取代基取代: C₁₋₄- 烷
基, COOH, -COO-C₁₋₄- 烷基, -CH₂OH 及 -CH₂O- 苄基,

R, R', R'', L 及 T 具有上述相同意義。

萘基, 羥基萘基, 4-聯苯基, 2-萸基, 碘苯基, 硝基苯
基, 苄氧基苯基, 二甲氧基苯基, 4-甲氧基-2,3,6-三甲
基苯基, 2,4,6-三異丙基苯基, 羧基苯基, 甲氧基羰基苯
基, 苄氧基萘基, 苯基磺醯基苯基, 六氫氮雜草醯苯基及
第三-丁基苯基為芳基基團 R 之實例。

3-甲基-8- 喹啉基, 5-(1- 甲基-5- 三氟甲基- 吡啶
-3- 基) -2- 噻吩基及苯駢噻吩基為雜芳基基團 R 之實例
。

3-甲基-1,2,3,4- 四氫-8- 喹啉基為雜環基基團 R 之實
例。

N-二甲基胺基萘基磺醯基胺基亞甲基是磺醯胺基團
-N(NO₂-R⁰-CH₂-作為 -N(X)-M-之實例。

五、發明說明(6)

此外，較佳的式 I 化合物為其中 X 是 H 或 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 者。

當 M 定義為是 $\text{R}'-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}=\text{時}$ ，此等基團之實例為 3-吡啶基亞乙基，2,3-二氧基 3-吡啶基亞乙基，苯基亞乙基，1,4-二氧基-5H-2,5-苯駢二氮雜草-5-基亞乙基，(氟，氯，碘，硝基，氨基，胺基，羧基，C 烷氧羰基，或羥基)-苯亞乙基，氯己基亞丙基，癸基亞乙基，咪唑基亞乙基，噁噁基亞乙基，(甲基，溴，氟或羰甲基)-3-吡啶基亞乙基，苯基亞乙基，(乙氧羰基羰基胺基，甲氧羰基乙基羰基胺基，苄氧基羰基乙基羰基胺基，乙氧基羰基胺基，苯甲醯基羰基胺基，羧基苯甲基胺基，甲氧乙氧乙醯胺基，乙醯胺基，羧基羰基胺基，羧基丙醯基胺基，甲苯基磺醯胺基，鎔苯基磺醯胺基，羧基苯基磺醯胺基或乙氧基羰基甲基胺基) 苯基亞乙基，氧基苯駢噁唑啉基亞乙基 5-溴-或 5-甲基-2,3-二氧基-1-吡啶基亞乙基。

當 M 定義為是 $(\text{R}'\text{或}\text{R}'')\text{COCH}_2\text{CH}=\text{時}$ ，此等基團之實例為六氫氮雜草醯亞乙基，(甲氧羰基或羧基)-吡咯烷醯基亞乙基，3,4-二氫-2(1H)-異噁啉基亞乙基，(硝基，胺基碘或甲醯胺基) 苯甲基亞乙基，嗎啡啉基亞乙基，七氫氮雜草醯亞乙基，(乙氧羰基，乙醯氧基甲基，二甲基胺甲醯基，異丁醯氧基甲基或異丁醯氧基甲基) 六氫吡啶醯基亞乙基，3-甲氧基羰基-4-氧基六氫吡啶醯基亞乙基，4-乙醯氧基-3-乙氧基羰基六氫吡啶醯基亞乙基。

當 M 定義為是 $\text{R}'-(\text{CO})_{1-2}\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{時}$ ，此等基團之實例為苯甲醯基羧基醯胺基亞乙基，噁噁醯基羧基醯胺基亞乙

(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)

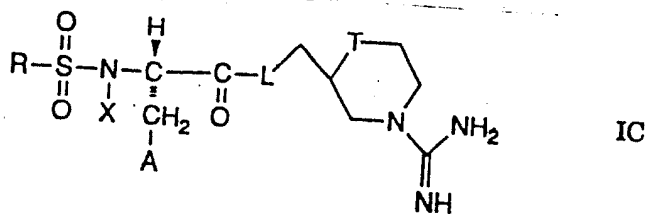
基，苯甲醯基醯胺基亞乙基或苄氧基羧基醯胺基亞乙基。

當 M 定義為是 $-CH[R'-(CO)_{1-2}NH]CH-$ 時，此等基團之實例為 2-(羧基苯甲醯基醯胺基)伸乙基，2-(苄氧基苯甲醯基醯胺基)伸乙基，2-(2-六氫吡啶基羧基醯胺基)伸乙基，2-(苯甲醯基醯胺基)伸乙基，2-(胺基苯甲醯基醯胺基)伸乙基。

當 M 定義為 $-CH(CO-Q'')CH_2$ 時，此等基團之實例為 1-(苄氧基胺基羧基)伸乙基，1-六氫氮雜草醯基)伸乙基，1-(嗎啡啉醯基)伸乙基，1-(七氫氮雜草醯基)伸乙基，1-[2-(苄氧基甲基嗎啡啉醯基)]伸乙基，1-[2-(經基甲基嗎啡啉醯基)]伸乙基，1-(2-乙氧基羧基-4-甲基六氫吡啶醯基)伸乙基，1-(2-羧基-4-甲基六氫吡啶醯基)伸乙基及 1-(3-羧基六氫-1,4-甲基氧雜氮雜草醯基)伸乙基。

上述式 R 中以芳基尤其是萘基或硝基或碘苯基較佳，L 以 NH 較佳且六氫吡啶或嗎啡啉環上之不對稱 C 原子以呈 (S) 構形較佳。

較佳之式 I 化合物進而為具下式者



其中 A 是芳基，芳醯基或雜環基，尤為苯基，硝基苯基

五、發明說明(8)

， 吡啶基， 2,3-二氧基-1-吡啶滿基或胺基苯甲醯基。

下列為較佳化合物實例：

(R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基-磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶烷丙醯胺，

(R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基-磺醯胺基)-鄰-硝基氫肉桂醯胺，

(R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(鄰-硝基-苯磺醯胺基)吡啶烷-3-丙醯胺，

(R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-吡啶苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺，

(R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-吡啶苯磺醯胺基)-鄰-硝基氫肉桂醯胺，

(R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]-3-(胺基苯甲醯基)(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺，

N-(R)- α -[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]甲基胺甲醯基]-苯乙基-N-(2-萘基磺醯胺基)甘胺酸，

(R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]-1,2,3,4-四氫-2-(2-萘基磺醯胺基)-3-異噁啉羧醯胺，

(S)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]六氫- β -(2-萘基磺醯胺基)- γ -氧基-1H-1-氮雜草丁醯胺，

(R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基-磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶烷丙醯胺，

4'-[(R)-2-[[[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基-磺醯胺基)乙基]苯胺羧酸，

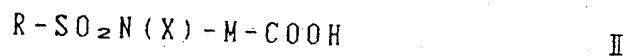
五、發明說明(9)

(S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]六氫-β-(2-萘基磺醯胺基)-γ-氧基-1(2H)-氮雜草丁醯胺，
(2RS,4R)-1-[N⁴-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-N²-(2-萘基磺醯胺基)-L-天冬醯胺基]-4-甲基-2-六氫吡啶羧酸，

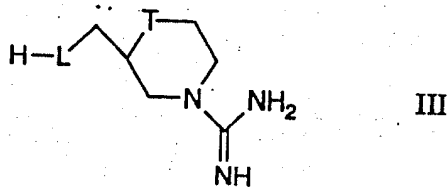
4'-[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基-磺醯胺基)乙基]琥珀醯替苯胺酸。

上述化合物可如下製造

a) 將下式酸，(具有存在於X,R或M基團之羧基保護基團)

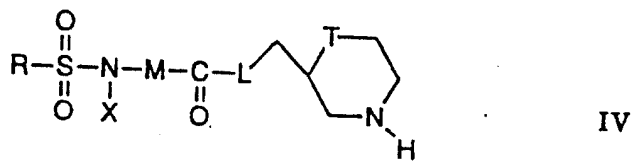


與下式之醇



或其鹽反應，或

b) 將下式化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

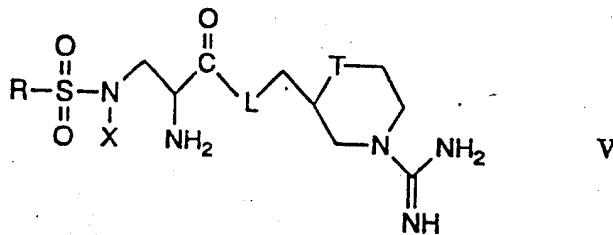
訂

線

五、發明說明(10)

與脘基化試劑反應，或

c) 將下式胺



與式 R'-COOH 酸或其官能衍生物反應，及

d) 若需要官能性修飾存在於式 I 化合物基團 M 上之反應性基團，及

e) 若需要，將式 I 化合物轉化成一種生理可用鹽，或將式 I 化合物轉化成游離酸或鹼。

媒劑（如二甲基甲醯胺 (DMF)）中之酸 II，可於室溫下，鹼存在下（如 4-乙基嗎啡啉或乙基二異丙胺），與式 III 化合物之鹽（例如，三氟乙酸鹽，二硫化物，硝酸鹽，氫氨酸鹽或氫碘酸鹽）及與六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參（二甲基胺基）鎂方便地反應。由此釋出受保護的羧基基團，例如，第三-丁基酯，存在於基團 X，R 或 M 中。

變法 b) 中，化合物 IV（於溶劑如 DMF 中），可在鹼如三乙胺之存在下與甲脘磺酸或硝酸 3,5-二甲基-1-吡唑基-甲銻，方便地於高至 50°C 之溫度下反應。

依據變異法 c)，胺 V 可與酸 R'-COOH 或官能衍生物（例如酸酐，在溶劑如 DMF 中，在鹼之存在下如 4-乙基嗎啡，於升溫下，例如高至 50 或 80°C 反應。

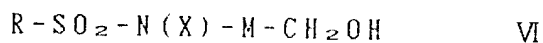
五、發明說明(11)

可提出下列作為變異 d) 之官能性修飾：

- 1 利用 Pd/C，於溶劑如乙醇，還原存在於基團 M 上之磺芳基基團成胺芳基基團；
- 2 利用鹼如氫氧化鈉水溶液，於如乙醇或甲醇中皂化酯基團如乙氧羰基；
- 3 利用 Pd/C，例如於乙醇中，皂化酯基團如苄氧羰基；
- 4 利用 Pd/C，在酸之存在（如氫氯酸或醋酸）下，於乙醇中斷裂苄基醚。

N-磺化胺基酸可由一種相關的反應性磺酸衍生物，如磺醯氯 $R-SO_2Cl$ ，與相關的游離胺基酸 $HN(X)-M-COOH$ ，在鹼如鹼金屬氫氧化物之存在下，於溶劑如醚，（例如二乙醚）或二噁烷及水中反應製得。

於一種變異法中，酸 II 可由氧化劑如裘式試劑 (Jones reagent) 氧化相關醇製得



（例如在溶劑中如丙酮）。同時，雜環根團 R' ，如 2-氧基-1-吡啶烷基。

醇 VI 可由相關 α -胺基醇 $NH(X)-M-CH_2OH$ ，在氫氧化鈉及重碳酸鈉水溶液中，與磺醯氯 $R-SO_2Cl$ 二噁烷反應製備。

胺基醇 $NH(X)-M-CH_2OH$ ，其中 M 是例如 $-CH(CH_2-R')$ 基團可由氫氯酸甲醇溶液斷裂相關噁唑烷製備，後者在 N 原子受保護，於 4-位上由 $-CH_2R'$ 取代（例如由 $-CH_2R'$ 取代），此例如 (R)-2,2-二甲基-4-(CH_2-R')-3-噁唑烷羧酸第三

五、發明說明(12)

- 丁酯。

上述噁唑烷可由已熟知之方法製備，例如，當R'是經由N原子連接之雜環根團，如2-氧基-1-吡啶烷基，由相關環胺H-R'與(S)-2,2-二甲基-4-(對-甲苯基-磺醯氧甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯，於氫化鈉DMF懸浮液之存在下反應。

為製備胺基酸II，其中R是經芳基根團，相關的磺醯氯R-SO₂Cl(其中OH呈保護型，例如乙醯氧基團)，可首先於丙酮中與胺基酸HN(X)-M-COOH在氫氧化鈉水溶液存在下反應，然後保護基，例如乙醯基，可用氫氧化鈉於水及甲醇之溶液斷裂。

為製備式其中X為-CH₂COOH之脈，磺醯氯R-SO₂Cl可首先與酯H₂N-M-COO-苄基之鹽，例如，對-甲苯磺酸鹽，在溶劑如二氯甲烷中，在鹼如三乙胺之存在下反應。所得之磺醯胺R-SO₂NH-M-COOC-苄基然後與溴醯酸第三丁基酯於溶劑例如THF中，在約-80℃，於丁基鋰存在下反應。之後，苄基基團由例如用Pd/C在乙醇中行錫媒性氫化反應，自所得之酯

R-SO₂N(CH₂COO-第三-丁基)-M-COO-苄基
中斷裂出。如上述，所得酸與式III化合物之反應，側鏈上之羧基基團(經保護呈第三-丁基酯)釋出：

酸起始物質R-SO₂NHCH(CO-Q)-CH₂COOH可由下法製備

a) 將天冬胺酸衍生物，例如

第三-丁氧基-CONHCH(COOH)CH₂COO-苄基

五、發明說明(13)

與一種相當於基團 Q' 之胺 H-Q，在溶劑如 DMF 中，六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參(二甲基胺基)鎘之存在下反應

b) 將所得之醯胺

第三-丁氧基-CONHCH(CO-Q)-CH₂COO-苄基

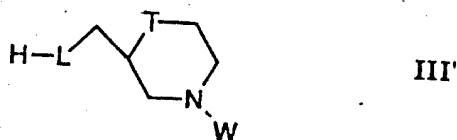
於溶劑如乙酸乙酯中，與酸如氫氨酸反應，然後於二噁烷中與氫氧化鈉，重碳酸鈉及磺醯氯 R-SO₂Cl 反應，及

c) 於溶劑如甲醇中，利用氫氧化鈉溶液，斷裂所得磺醯胺之苄基基團

R-SO₂NHCH(CO-Q)-CH₂COO-苄基

化合物 III，IV 及 V 為新穎的，且如此為本發明之目的。式 III 之六氫吡啶衍生物可如後文實例 1，2 及 3 所述自 3-吡啶羧醯胺製得，其 L=NH 或自 3-羥甲基吡啶其中 L=O 製得。式 III 之胺基甲基嗎啡衍生物可由 2-胺基甲基-4-苄基嗎啡啉 (J. Med Chem. 33, 1990, 1406-1413) 與二碳酸二-第三-丁基酯在二噁烷中反應，於乙醇中，Pd/C 存在下，氫化所得經 Boc 保護之胺成為 2-(第三-丁氧羰基-胺甲基)嗎啡啉，醯胺化後者獲得。式 III 之羥甲基嗎啡啉衍生物可由醯胺化 2-羥甲基嗎啡啉製得。

式 IV 化合物由相關酸 II 與下式化合物反應



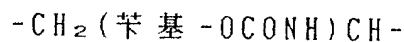
其中 W 是保護基如 Boc 或 Z，例如，如為 II 與 III 之反應

五、發明說明(14)

所述，接著斷裂保護基，例如，利用三氟乙酸之二氯甲烷溶液，對- 甲苯磺酸之乙腈溶液或氯化氫於乙酸乙酯之溶液。

式 III' 之醇可如實例 3a) 所述製備，在 3-經基甲基吡啶之 N 原子處引入保護基團，或可如實例 19a) 至 c)，自苄氧基甲基環氧乙烷開始經由 2-苄氧基甲基嗎啡啶製備，實例為經 Boc 保護的 2-苄氧基甲基嗎啡啶。所得之醇可轉化成相關胺 III'，如實例 6a) 至 d) 及 19d) 與 e) 所述。

胺 V 可於例如，乙醇中，利用 Pd/C，在氫氨酸之存在下，斷裂相關化合物 I 中之苄氧羰基基團，其中 M 是下列基團



式 I 之胍不僅抑制由凝血酵素所引起之血小板凝集，亦抑制血漿中凝血酵素所引致的纖維蛋白原凝塊。該化合物不僅影響血小板引起的，亦抑制血漿性之凝血。其因此尤其預防透明栓子以及富含血小板之栓子之形成，且可用於控制或預防疾病如血栓症，中風，心肌梗塞，發炎及動脈粥狀硬化。此外，此等化合物對腫瘤細胞有作用並預防轉移之形成。因此，其可作為抗腫瘤劑。

由上述化合物對凝血酵素及其他絲胺酸蛋白酶作區分性抑制是需要的，以得到具有儘可能高的專一性且同時避免可能之副作用。隨同其他受試的絲胺酸蛋白酶，可採用胰蛋白酶抑制對凝血酶抑制之比作為對化合物種別性（後文表中之 q）之一般評量，因為作為最不具種別性之絲胺酸

五、發明說明(15)

蛋白酶，胰蛋白酶可立即被最多種抑制劑抑制。為使凝血酶及胰蛋白酶，儘管使用不同之受質，仍可直接比較，測定獨立於受質及酵素濃度外之抑制常數K，可作為抑制作用之評量：

特殊生色胜肽受質可用於測定抑制上述蛋白酶之錫媒活性。上述酶抑制凝血酶及胰蛋白酶之解醣胺活性之作用可如下文所述測定。

於室溫，在微滴定盤上進行評量。為此，在盤之各井中混合150微升緩衝液（50mM Tris, 100 mM NaCl, 0.1% 聚乙二醇，pH 7.8）與50微升制劑（溶於DMSO，且稀釋於緩衝液中），加25微升人類凝血酶（0.5 nM終濃度）；培養10分鐘後，添加生色受質S-2238（H-D-Phe-Pip-Arg-對硝基苯胺，來自卡比凡伸（Kabivitrum）；10或50 μ M終濃度），在動力微滴定盤計讀器上分光光度測定後水解受質5分鐘。圖示抑制曲線後，依據Biochem. J. 55, 1955, 170-171所述之方法測定；同樣地產生胰蛋白酶之抑制作用，但使用受質S-2251（H-D-Val-Leu-Lys-對硝基苯胺），終濃度200及750 μ M：

自下表顯見結果

五、發明說明(16)

實例產品	8	9	13a	14i	17b
K _i (nM) 凝血酶	8.55	135	20.8	25	20.7
K _i (nM) 胰蛋白酶	20075	168700	29200	38000	6300
q	2350	1250	1400	1520	304

實例產品	17c	17f	17j	18f
K _i (nM) 凝血酶	58	41.3	26.1	16
K _i (nM) 胰蛋白酶	10000	18300	14800	18850
q	172	455	565	1180

式 I 之胍毒性低。因此，實例 8, 13a, 14i 及 18f，當靜脈注射時，在老鼠 LD₅₀ 為 30-50 毫克 / 公斤。

如前述，含有式 I 之胍，其媒合物或鹽之藥物同樣是本發明之目的，製造此種藥劑之方法亦是，此法包含將一種或多種該化合物，以及需要時，一種或多種其他具醫療價值受質攜入一種植物性藥物劑型內。藥物可經腸道投藥，例如呈錠劑，塗衣錠劑，糖衣丸，硬、軟明膠膠本，溶液，乳劑或懸浮劑形式，或直腸投藥，例如，呈栓劑或噴霧劑之形式。然而，亦可由腸道外投藥，例如，呈注射形式。

為製造錠劑，塗衣錠，糖衣錠及硬膠本，活性成份可與醫藥惰性，無機或有機賦形劑混合。可用乳糖，玉米澱粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其鹽，例如，作錠劑，塗衣錠，糖衣錠及硬膠束之此種賦形劑。供軟膠本用之適當賦形劑為例如，蔬菜油，石蠟，脂肪，半固體及液體多醇；依據活性成份之性質而定，但是，在軟膠束狀況中通常無

五、發明說明(17)

須賦形劑。製造溶液及糖漿之適當賦形劑為例如，水，多醇，蔗糖，鈍性糖及葡萄糖，注射溶液用之適當賦形劑為例如，水，醇，多醇，甘油及蔬菜油，適作栓劑之賦形劑為天然或硬化油，蠟，脂質，半液體或液體多醇。醫藥製劑亦可含保存劑，助溶劑，安定劑，濕潤劑，乳化劑，甜味劑，染色劑，矯味劑，改變滲透壓之鹽類，緩衝劑，包衣劑或抗氧化劑。

為控制或防止上述疾病，活性物質之劑量可在寬限內改變，且當然，適於各特定病況之個別需求。通常，在口服或直腸投藥之狀況中，每天約0.1至20毫克/公斤之劑量，以約0.5至4毫克/公斤較佳，應適供成人用，唯顯示需要時，上述上限亦可超過。

實例 1

a) 加66.6公克二碳酸二-第三-丁基酯200毫升二噁烷溶液至30公克3-吡啶甲基胺300毫升二噁烷之溶液內以使溫度不超過25°C。反應混合物在室溫攪拌3小時，蒸發。在矽膠上用乙酸乙酯過濾後，得到55.5公克3-第三-丁氧基羰基-吡啶甲基胺。

b) 45.4公克3-第三-丁氧基羰基-吡啶甲基胺溶於220毫升甲醇，用4.6公克鉬-鋁(5%)在60°C，100巴或氬下行錳酶性氫化。過濾錳酶蒸發溶劑後，得到46公克 rac-3-第三-丁氧基羰基胺乙基六氫吡啶。

c) 38.8公克b)產物溶於900毫升DMF中，用74.5毫升三乙胺處理。加26.5公克甲脒磺酸後反應混合物攪拌15分鐘

五、發明說明(18)

接著過濾。蒸發母液，殘餘物溶於水中，用乙酸乙酯萃取。蒸發水相，產物與乙醇，甲苯及二氯己烷共沸蒸發。殘餘物懸散於乙醚中，過濾。得到44.0公克半硫酸 rac-3-第三-丁氧基羰基胺甲基-1-脘基六氫吡啶酯，
MS:257(M⁺+1), 201, 157, 126, 96。

d) 27.8公克 c)產物溶於70毫升二氯甲烷中，在0℃用70毫升三氟醋酸處理1小時。蒸發反應物，產物與甲苯及乙醇共沸蒸發。得到27.6公克硫酸 rac-3-胺甲基-1-脘基六氫吡啶酯，MS:156(M⁺)126(M⁺-CH₂NH₂), 69, 45。

實例 2

5.3 公克 3-羥甲基吡啶於100 毫升 DMF 中之溶液用19 毫升三乙胺處理。加6.8 公克甲脘磺，反應混合物攪拌15 小時。過濾懸浮液，用乙醚清洗沉澱物，乾燥。得到10.3 公克半硫酸 rac-3-羥甲基-1-脘基六氫吡啶酯，
MS:158(M=1), 143, 116, 102; m.p.100℃。

實例 3

a) 加211.2 公克二碳酸二-第三-丁基酯500 毫升二噁烷溶液至92.9公克 rac-3-羥甲基六氫吡啶1 毫升二噁烷之溶液內以使溫度不超過25℃。反應混合物在室溫攪拌15 小時，蒸發。得到 rac-3-第三-丁氧基羰基-3-羥甲基六氫吡啶，m.p.78℃。

b) 100 毫克 a)產物4000毫升二氯甲烷溶液用56.2毫升吡啶處理，冷卻至0℃。一滴滴加58.3毫升丁噁氮以使溫度不超過10℃。反應混合物在室溫攪拌15小時。過濾懸浮液

五、發明說明(19)

，蒸發濾液，用乙溶解殘餘物。有機相用10% CuSO₄ 溶液清洗，乾燥，蒸發。殘餘物通過矽膠過濾，用己烷/ 乙酸乙酯溶離(8:2)。得到119.7 公克 rac-3-(丁氧基甲基)-1- 六氫吡啶羧酸第三丁基酯。

c) 116.6 公克 b) 產物於2 公升 0.1M 氯化鈉溶液及 80 毫升磷酸鈉緩衝液中，pH 7.0 乳化。用 1.0N 氫氧化鈉調整 pH 至 7.0，加 1.00 公克產自螢光假單孢菌之脂蛋白脂酶 (Lipase P-30, Aman) 10 毫升 0.1M 氯化鈉溶液開始反應。藉加 2.0 氫氧化鈉溶液保持 pH 7.0，同時攪拌。14 小時後，加 500 毫升二氯甲烷終止反應，反應混合物用二氯甲烷萃取，有機相乾燥蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用己烷/ 乙酸乙酯溶離。得到 36.6 公克 [S]-3- 羥基甲基-1- 六氫吡啶羧酸第三丁基酯。m.p. 80-90°C， $[\alpha]_{365}^{25} = +53.5^{\circ}$ (c = 1.0, EtOH)。

d) 65.7 公克來自 c) 之餾份，在 1.15 公升 0.1M 氯化鈉溶液及 45 毫升 0.1M 磷酸鈉緩衝液 (pH 7.0) 中乳化，並用 0.50 公克脂酶 P-30，在 5 毫升 0.1M 氯化鈉溶液中處理。加 2.0N 氫氧化鈉，同時攪拌，pH 維持在 7.0。40 小時後，加 400 毫升二氯甲烷終止反應，用二氯甲烷萃取反應混合物，反應混合物用二氯甲烷萃取，乾燥有機相並蒸發。殘餘物在矽膠上用己烷/ 乙酸乙酯層析，得到 49.5 公克 [R]-3-(丁氧基甲基)-1- 六氫吡啶羧酸第三- 丁酯。此溶於 250 毫升乙醇中，用 88 毫升 2N 氫氧化鈉溶液處理，攪拌過夜然後蒸發。殘餘物溶於 200 毫升二氯甲烷中，用

五、發明說明(20)

水清洗，水相用二氯甲烷萃取，乾燥有機相，濃縮。矽膠上用己烷／乙酸乙酯層析，得到33.7公克[R]-3-羥基甲基-1-六氫吡啶羧酸第三-丁基酯， $[\alpha]_{365}^{25} = -60.7^\circ$ (c=1.0, EtOH)。

e) 得自d)之產物5.0克於20毫升二氯甲烷之溶液冷卻至0℃，用15毫升三氟乙酸處理。2小時後，蒸發反應混合物，殘餘物溶於水中，用重碳酸鈉處理成pH 7.5。蒸發水相，晶體質塊懸散於100毫升二氯甲烷／乙醇(9:1)中。濾除鹽，蒸發濾液。殘餘物溶於30毫升DMF中，用9.7毫升三乙胺處理。加3.5公克甲脒磺酸後，攪拌反應混合物15小時。濾除沈澱物，蒸發溶劑。由逆相層析，在矽烷化矽膠RP-18上用水作純化。得到2.6公克半硫酸(R)-3-羥基-1-脒基六氫吡啶。FAB-MS:158(M+1)。

實例4

類似實例3e)，自[S]-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸第三-丁基酯製造半硫酸(S)-3-羥基-1-脒基六氫吡啶，FAB-MS:158(M+1)。

實例5

N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸1.5公克於30毫升DMF之溶液用1.5毫升乙基嗎啡啉處理。添加0.7公克硫化rac-3-胺甲基-1-脒基六氫吡啶(實例1)及1.7公克六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參(二-甲胺基)鎘後，反應混合物攪拌15小時。蒸發溶劑，殘餘物溶於50毫升水中，用100毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用水清洗，乾燥，

五、發明說明(21)

蒸發。粗物質在RP-18柱上，用水／乙腈（0-30%）純化。得到0.8公克貳硫化(R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺，
FAB-MS:533(M+H)⁺。

實例6

- a) (S)-3-脛甲基-1-六氫吡啶羧酸第三-丁基酯5.0公克（實例3c）在100毫升吡啶中之溶液用5.4公克對-氯磺醯氯。反應混合物攪拌15小時，蒸發，溶於200毫升乙酸乙酯中，用水及10% CuSO₄水溶液清洗。乾燥有機相並蒸發。濾除殘餘物，用己烷／乙酸乙酯（8/2）溶離。得到6.5公克(S)-3-(對-氯苯基磺醯氧甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯。
- b) a)產物在50毫升DMF中之溶液用3.25公克疊氮鈉處理。反應混合物在50℃攪拌15小時，蒸發。殘餘物溶於水及乙醚中，用水清洗。醚相乾燥及蒸發。得到4.0公克(S)-3-疊氮基-甲基-1-六氫吡啶羧酸第三-丁基酯。
- c) b)產物在100毫升乙醇中之溶液，在0.6公克氧化鉑存在，1巴之氫下，氫化。然後，在矽膠上過濾反應混合物，用甲醇溶離。得到3.4公克(R)-3-脛甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯， $[\alpha]_{365}^{25} = +23.0^{\circ}$ (c=0.4, EtOH)。
- d) 利用相同方法，自(R)-3-脛甲基-1-六氫吡啶羧酸酯得到(S)-3-脛甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯， $[\alpha]^{25} = -17.7^{\circ}$ (c=0.6, EtOH)。

五、發明說明(22)

e) 1.5 公克 N-(2- 萘基磺醯基) -D- 色胺酸於 50 毫升 DMF 中之溶液用 0.8 毫升乙基二異丙胺處理。加 1.0 公克 d) 之產物及六氟磷酸 1.7 公克苯駢三唑-1- 氧基- 參(二甲基胺基) 鎘後，反應混合物攪拌 15 小時。蒸發溶劑，殘餘物溶於水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用水清洗，乾燥及蒸發。在矽膠上用乙酸乙酯層析得到 2.3 公克

(R)[(S)-1-(第三丁氧羰基)-3-六氫吡啶基甲基]- α -萘基磺胺基吡啶-3-丙醯胺。

f) e) 產物在 10 毫升二氯甲烷中之溶液，在 0 °C，用 3 毫升三氟酸處理。反應混合物在 0 °C 攪拌 1 小時，蒸發，殘餘物與氯化乙烯共沸。殘餘物溶於水及乙酸乙酯中，用 10% 碳酸鈉調整至 pH 9，萃取。乾燥有機相，蒸發。得到 2.5 公 (R)- α -萘基磺醯胺基-N-[(S)-3-六氫吡啶基甲基]-吡啶-3-丙醯胺。

g) 來自 f) 之產物於 50 毫升 DMF 之溶液用 1.7 毫升三乙胺處理。加 0.7 公克甲脒磺酸後，反應混合物攪拌 15 小時。蒸發溶劑，殘餘物溶於乙酸乙酯及甲醇中。有機相用水清洗，乾燥及蒸發。產物於 RP-18 柱上用水/乙腈純化得到 1.85 公克貳硫化 (R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-吡啶-3-丙醯胺，FAB-MS: 533(M+H)⁺。

實例 7

a) 1.0 公克 N-2-萘基磺醯基-(D)-色胺酸於 20 毫升 DMF 中之溶液用 0.5 毫升乙基二異丙胺處理。添加 0.6 公克

五、發明說明(23)

(S)-3-經甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(實例3c)及1.1公克六氟磷酸苯駢三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鎂。蒸發溶劑，殘餘物溶於水中，用乙酸乙酯萃取。用水清洗乙酸乙酯相，乾燥，蒸發。在矽膠上用乙酸乙酯層析，得到1.0公克N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸

(S)-1-第三丁氧羰基-3-六氫吡啶基甲基酯。

b) a)之產物在10毫升乙腈中之溶液用對-甲苯磺酸處理。反應混合物攪拌15小時。蒸發後，殘餘物溶於乙酸乙酯中，用飽和重碳酸鈉清洗。乾燥有機相，蒸發。在RP柱上，用水/乙腈純化，得到0.47公克N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸(S)-3-六氫吡啶基甲基酯。

c) b)之產物在20毫升DMF中之溶液用0.4毫升三乙胺處理，加0.2公克甲脒磺酸後，反應混合物攪拌15小時。蒸發DMF，殘餘物溶於乙酸乙酯中，用水清洗。乾燥有機相，蒸發。在RP柱上用水/乙腈純化，得到貳硫N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基酯，FAB-MS:534(M+1)。

(實例8)

a) 10.7公克(R)-4-經甲基-2,2-二甲基-3-噁唑烷羧酸第三丁酯(J. Org. Chem. 52, 1987, 2361-64)於107毫升吡啶之溶液用9.7公克對-甲苯磺醯氯處理。反應混合物攪拌17小時，然後溶於乙酸乙酯中，用水洗。乾燥及蒸發後，殘餘物在矽膠上用己烷/乙酸乙酯(3:1)純化。得到15.1公克(S)-2,2-二甲基-4-(對-甲苯基磺醯氧基甲基

五、發明說明(24)

) -3- 噁唑烷羧酸第三-丁酯。

b) 4.6 公克 2-吡啶酮加至 0.82 公克氫化鈉 50 毫升 DMF 中之溶液，混合物攪拌 90 分鐘。然後，加入自 a) 之 6.6 公克產物於 60 毫升 DMF 之溶液，反應混合物在 50°C 攪拌隔夜。蒸除溶劑後，殘餘物溶於乙酸乙酯中，用水洗。乾燥，蒸發溶劑後，在矽膠上用乙酸乙酯/己烷 (1:4) 純化殘餘物。得到 2.5 公克 (R)-2,2-二甲基-4-(2-氧基-1-吡啶烷基甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯。

c) 2.5 公克來自 b) 之產物於 30 毫升甲醇之溶液用 36 毫升 2N 氫氨酸處理。蒸發溶劑後，殘餘物與甲苯共沸。所得之 1-[(R)-2-胺基-3-羥丙基]-2-吡啶酮 1.56 公克溶於 2 當量 1N 氫氧化鈉溶液中。加 0.8 公克重碳酸鈉於 8.1 毫升水之溶液至其中，接著加 1.46 公克 2-萘基磺醯氯於 28 毫升二噁烷之溶液，混合物攪拌隔夜。反應混合物倒至 200 毫升 5% 硫酸氫鉀/10% 硫酸鉀水溶液內，用乙酸乙酯萃取。用水清洗有機相後，乾燥，蒸除溶劑。殘餘物在二氧化矽膠上用二氯甲烷/甲醇 (98/2) 純化。得到 1.9 公克 N-[(R)-2-羥基-1-(2-氧基-1-吡啶烷基甲基)乙基]-2-萘基磺醯胺。

d) 1.82 公克 c) 產物於 70 毫升丙酮中之溶液在 0°C 用 17.4 毫升鍾斯 (Jones) 試劑處理，混合物攪拌 4 小時。反應混合物倒至冰上，用乙酸乙酯萃取。用水清洗有機相後，乾燥，蒸發，產物在矽膠上用二氯甲烷/甲醇 (19:1) 及 1% 醋酸萃取。得到 1.5 公克 N-(2-萘基磺醯基)

五、發明說明(25)

-3-(2,3-二氧基-1-吡啶基)-D-胺基丙酸。

e) 類似實例5，自產物d)得到(R)-N-[(RS)-1-脛基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯基-2,3-二氧基-1-吡啶基)丙醯胺醋酸(差向異構體1:1)，

FAB-MS:671(M+H)⁺。

實例9

a) 20公克2-萘基磺醯基於150毫升乙醚中，加至7.3公克(R)-苯基胺基甲酸於120毫升1N氫氧化鈉溶液中之溶液。反應混合物攪拌15小時，倒出。分離水相，用乙醚清洗，用HCl酸化之pH3，用乙酸乙酯萃取。乾燥有機相並蒸發。分離的晶體懸散在乙醚中，濾除。得到14.4公克N-(2-萘基磺醯基)-3-苯基-D-胺基丙酸，m.p. 146°C。

b) 利用同法製備下列N-磺化胺基酸：

N-(2-萘基磺醯基)-3-(對-氯苯基)-D-胺基丙酸，m.p. 154°C

N-(2-萘基磺醯基)-3-(對-氟基苯基)-D-胺基丙酸，m.p. 182°C

N-(2-萘基磺醯基)-3-(對-硝基苯基)-D-胺基丙酸，m.p. 218°C

N-(2-萘基磺醯基)-3-苄基-D-胺基丙酸，m.p. 138°C

N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸，m.p. 167°C

N-(2-聯苯基磺醯基)-D-色胺酸，m.p. 227-230°C

五、發明說明(26)

N-(2- 萘基磺醯基) -D- 色胺酸, m.p. 210°C

N-(4- 硝基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, MS: M+389

N-(2- 硝基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, m.p. 70-80°C

N-(3- 硝基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, m.p. 80-84°C

N-(4- 苄氧基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, m.p. 193°C

N-(3,4- 二甲氧基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, m.p.

182-184 °C

N-(2,3,6- 三甲基-4- 甲氧基苯基磺醯基) -D- 色胺酸
, MS: M+416

N-(2,4,6- 三異丙基苯基磺醯基) -D- 色胺酸, MS:
M+470

N-(2- 萘基磺醯基) -5- 甲基色胺酸, m.p. 192°C

(R)-2-(2- 萘基磺醯基) -1,2,3,4- 四氫異噻啉羧酸,
m/e 322, 191, 176, 150, 127。

c) 實例 5, 自 a) 產物得到 (R)-N-[(RS)-1-肟基-3-吡啶
基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺二亞硫酸 (差
向異構體 1:1), FAB-MS: 494(M+H)⁺。

實例 10

a) 1.1 公克氫化鈉懸浮劑 (60%) 分散在 50 毫升 DMF 中
。加入 5.23 公克 4-甲基-3H-1,4-苯駢二氮雜草
-2,5(1H,4H)-二酮, 使溫度不超過 35°C, 混合物在室溫攪
拌 90 分鐘。接著, 加 5.3 公克 (S)-2,2-二甲基-4-(對-甲
苯基磺醯氧基甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯 (實例 6a)
於 50 毫升 DMF 之溶液, 混合物在 50°C 攪拌隔夜。蒸發反應

五、發明說明(27)

混合物，殘餘物溶於乙酸乙酯中，用水清洗，乾燥。蒸發溶劑後，殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯/己烷(1:1)層析。得到1.85公克(R)-(2,3,4,5-四氫-4-甲基-2,5-二氧基-1H-1,4-苯駢二氮雜草-1-基甲基)-2,2-二甲基-3-噁唑烷羧酸第三丁酯。

b) a)之產物於37毫升甲醇之溶液用23毫升2N氫氯酸處理。隔夜攪拌後，蒸發反應混合物。1.37公克所得之

1-[(R)-2-胺基-3-氫丙基]-3,4-二氫-4-甲基-2H-1,4-苯駢二氮雜草-2,5-(1H)-二酮溶於15毫升吡啶內，用2.08公克2-萘基磺醯氯處理。3小時後，反應混合物倒至2N氫氯酸內，用乙酸乙酯萃取。萃出物用水清洗，蒸發溶劑。在矽膠上用二氯甲烷/甲醇(97.3)純化。分離出0.5公克N-[(R)-1-經甲基-2-(2,3,4,5-四氫-4-甲基-2,5-二氧基-1H-1,4-苯駢二氮雜草-1-基甲基)乙基]-2-萘基磺醯胺。

c) 0.4公克b)產物在12毫升丙酮內之溶液，在0℃用3毫升鍾斯(Jones)試劑處理。在室溫3小時後，反應混合物倒在冰上，用乙酸乙酯萃取。用水清洗並乾燥，於蒸發後，得到0.4公克N-(2-萘基磺醯基)-3-(2,3,4,5-四氫-4-甲基-2,5-二氧基-1H-1,4-苯駢二氮雜草-1-基)-D-胺基丙酸。

d) 類似實例5，自產物c)得到(R)-N-[(RS)-1-脲基-3-吡啶基甲基]-1,2,3,4-四氫-2-甲基- α -(2-萘基磺醯胺基)-1,4-二氧基-5H-2,5-苯駢二氮雜草-5-丙醯胺(差

五、發明說明(28)

向異構體 1:1), FAB-MS: 606(M+H)⁺。

實例 11

a) 1.25 公克 6-乙醯氧基萘基-2-磺醯氯 (蒙拿許 (Monatsh) 49, 1928, 96) 於 4.4 毫升丙酮之溶液一滴滴加至 0.9 公克 D-色胺酸在 4.8 毫升 1N NaOH 及 4.8 毫升丙酮內之溶液, 加 1N NaOH 維持 pH 為 9。然後蒸發丙酮, 所得懸浮液用 1N HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取。產物在矽膠上用乙酸乙酯/丙酮 (1:1) 萃取。主要之餾份溶於 8.8 毫升 0.5N NaOH 之甲醇溶液內, 攪拌 17 小時。蒸發溶液, 用水及 1N HCl 處理, 用乙酸乙酯萃取。在矽膠上用乙酸乙酯/丙酮 (3:2) 純化。得到 0.54 公克 N-(6-羥基-2-萘基磺醯基)-D-色胺酸, MS: M⁺ 410, m/e 207, 130。

b) 類似實例五, 自 a) 產物獲得 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(6-羥基-2-萘基磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸 (差向異構體 1:1), FAB-MS: 549(M+H)⁺。

實例 12

類似實例 5 及 9 製得下列化合物:

a) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-對-氟- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺二亞硫酸 (差向異構體 1:1), FAB-MS: 512(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-對-氟- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺二亞硫酸 (差向異構體 1:1), FAB-MS: 528(M+H)⁺。

五、發明說明(29)

c) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-對-氨基- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 519(M+H)⁺。

d) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-對-硝基氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 539(M+H)⁺。

e) (R)-對-胺基-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 509(M+H)⁺。

f) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-3-(對-經苯基)-2-(2-萘基磺醯胺基) 丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 510(M+H)⁺。

實例 13

類似實例 5 及 9 製得下列化合物：

a) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-鄰-硝基氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 539(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基) 環己烷丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 500(M+H)⁺。

c) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-2-(2-萘基磺醯胺基)-4-苯基丁醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 508(M+H)⁺。

d) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

基磺醯胺基)環己基丁醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1),
FAB-MS: 514(M+H)⁺。

e) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-2-(2-萘基磺醯胺基)-1-萘基丙醯胺二亞硫酸, FAB-MS:
586(M+H)⁺。

f) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-2-(2-萘基磺醯胺基)-2-萘基丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1),
FAB-MS: 544(M+H)⁺。

g) (α R, 2S, 4aR及/或S, 8aR及或S)(R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]十氫- α -(2-萘基磺醯胺基)-2-萘基丙醯胺二亞硫酸(非對映異構體之混合物),
FAB-MS: 554(M+H)⁺。

h) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-4-咪唑基丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 484(M+H)⁺。

i) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-2-噁噁基丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 500(M+H)⁺。

實例14

類似實例5及9製得下列化合物:

a) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(3-甲基-8-噁啉磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 548(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α

五、發明說明(31)

-[(RS)-3-甲基-1,2,3,4-四氫-8-噻啉磺醯胺基]吡啶
-3-丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS:
552(M+H)⁺。

c) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(4-苯
基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體1:1),
FAB-MS: 559(M+H)⁺。

d) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(2-萸
基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體1:1),
FAB-MS: 583(M+H)⁺。

e) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α
-[5-(1-甲基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-2-噻噁基磺醯
胺基]吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1),
FAB-MS: 637(M+H)⁺。

f) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-
碘苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體
1:1), FAB-MS: 609(M+H)⁺。

g) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(鄰-
碘苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體
1:1), FAB-MS: 608(M+H)⁺。

h) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-
硝基苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體
1:1), FAB-MS: 528(M+H)⁺。

i) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(鄰-
硝基苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體

五、發明說明(32)

1:1), FAB-MS: 528(M+H)⁺。

j) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(間-硝基苯磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體

1:1), FAB-MS: 528(M+H)⁺。

k) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-硝基苯磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體

1:1), FAB-MS: 589(M+H)⁺。

l) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α

-(3,4-二甲氧基苯磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體 1:1), FAB-MS: 543(M+H)⁺。

m) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺氯化氫

(差向異構體 1:1), FAB-MS: 555(M+H)⁺。

n) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α

-(2,4,6-三異丙基苯磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺氯化氫(差向異構體 1:1), FAB-MS: 609(M+H)⁺。

實例 15

類似實例 5 及 9 製得下列化合物：

a) (RS)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-5-甲基- α -(2-萘基磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸，

FAB-MS: 547(M+H)⁺。

b) (RS)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-5-氟- α -(2-萘基磺醯胺基) 吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸，

FAB-MS: 551(M+H)⁺。

五、發明說明(33)

c) 3-[(R)-2-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基胺甲酯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基]吡啶-1-醋酸二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 591(M+H)⁺。

實例 16

分別類似實例 6, 製得下列實例 7:

- a) (R)-N-[(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 533(M+H)⁺, 及分別為,
- b) N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS: 534(M+H)⁺。

實例 17

類似實例 6 及 7, 製得下列化合物:

- a) (R)-N-[(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-碘苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺對-甲苯磺酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 609(M+H)⁺。
- b) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-碘苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺對-甲苯磺酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 609(M+H)⁺。
- c) N-(對-碘苯基磺醯基)-D-色胺酸(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS: 609(M+H)⁺。
- d) N-(對-碘苯基磺醯基)-D-色胺酸(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS:

五、發明說明(34)

610(M+H)⁺。

e) (R)-N-[(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-碘苯磺醯胺基)-2-萘基丙醯胺對-甲苯磺酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 620(M+H)⁺。

f) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-碘苯磺醯胺基)-2-萘基丙醯胺對-甲苯磺酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 620(M+H)⁺。

g) N-(對-碘苯基磺醯基)-3-(2-萘基)-D-胺基丙酸(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS: 621(M+H)⁺。

h) N-(對-碘苯基磺醯基)-3-(2-萘基)-D-胺基丙酸(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS: 621(M+H)⁺。

i) (R)-N-[(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-碘苯磺醯胺基)-對-硝基氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 615(M+H)⁺。

j) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(對-碘苯磺醯胺基)-對-硝基氫月桂醯胺二亞硫酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 615(M+H)⁺。

k) N-(對-碘苯基磺醯基)-3-(對-硝基苯基)-D-胺基丙酸(R)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸(1:1), FAB-MS: 616(M+H)⁺。

l) N-(對-碘苯基磺醯基)-3-(對-硝基苯基)-D-胺基丙酸(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基酯對-甲苯磺酸

五、發明說明(35)

(1:1) , FAB-MS : 616(M+H)⁺ 。

實例 18

類似實例 5 , 製得下列化合物 :

- a) (R)-N-[(R)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基]六氫- α -
(2-萘基磺醯胺基)- γ -氧基-1H-氮雜草-1-丁醯胺二亞
硫酸 (差向異構體 1:1) , FAB-MS : 543(M+H)⁺ 。
- b) 1-[(R)-23-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基胺甲醯
基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙基]-L-脯胺酸甲基酯 (差向
異構體 1:1) , FAB-MS : 573(M+H)⁺ 。
- c) 1-[(R)-3-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基胺甲醯
基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙基]-L-脯胺酸 (差向異構體
1:1) , FAB-MS : 559(M+H)⁺ 。
- d) (R)-N-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基]-3,4-二氫
- α -(2-萘基磺醯胺基)- γ -氧基-2(1H)-異噻啉丁醯胺
(差向異構體 1:1) , FAB-MS : 577(M+H)⁺ 。
- e) (RS)-N-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基]-2-(2-
萘基磺醯胺基)-3-(鄰-硝基苯甲醯基)丙醯胺二亞硫酸
, FAB-MS : 567(M+H)⁺ 。
- f) (R)-N-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基]-3-(鄰-
硝基苯甲醯基)-2-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺二亞硫酸 (差
向異構體 1:1) , FAB-MS : 537(M+H)⁺ 。
- g) (R)-N-[(RS)-1-脘基-3-六氫吡啶基甲基]-3-鄰胺基
苯甲醯基-2-(對-硝基磺醯胺基)丙醯胺三氟乙酸 (差
向異構體 1:1) , FAB-MS : 613(M+H)⁺ 。

五、發明說明(36)

h) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-3-(鄰-甲醯胺基苯甲醯基)- α -(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺乙酸(差向異構體1:1), FAB-MS: 565(M+H)⁺。

實例 19

a) 加 199 公克硫酸氫 2-胺基甲基酯至 164 毫升 70% 氫氧化鈉溶液中，溶液加熱至 50°C，一滴滴加至 (RS)- 苄氧基甲基環氧乙烷於 280 毫升假醇之溶液內。50°C，1 小時後另加 280 毫升 70% 氫氧化鈉溶液，溶液攪拌隔夜。然後，將反應混合物倒至冰上，用甲苯萃取。用水清洗有機相，乾燥，蒸發。蒸餾後得到 26.8 公克 rac-2-苄氧基甲基嗎啡啉，MS:M⁺ -91 = 116 (苄基)。

b) 31.0 公克二碳酸二-第三-丁基酯於 287 毫升二噁烷之溶液加至 26.8 公克 a) 產物於二噁烷之溶液內，反應混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑及在矽膠上用乙酸乙酯/己烷層析後得到 15 公克 rac-2-苄氧基甲基嗎啡啉碳酸-第三-丁基酯，MS:M⁺ -56 = 251 (異丁烯)。

c) 15 公克 b) 產物於 300 毫升乙醇之溶液在 1.5 公克 Pd/C 之存在下，於一般條件氫化，過濾及蒸發溶液後，得到多量 rac-2-羥基甲基-4-嗎啡啉碳酸第三-丁基酯，MS:M⁺ = 217。

d) 8.8 公克 c) 產物於 44 毫升吡啶之溶液用 9.4 公克對-氯苯磺醯胺處理。攪拌 5 小時後，反應混合物蒸發，殘餘物溶於乙酸乙酯中用 10% 硫酸銅溶液萃取。有機相經乾燥後，蒸發溶液，殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯/己烷層析後

五、發明說明 (37)

得到 14.7 公克 rac-2-對-氯苯基磺醯氧甲基-4-嗎啡啉碳酸第三-丁基酯，MS:392。

e) 7.3 公克疊氮鈉加至 14.7 公克 d) 產物於 91 毫升 DMF 之溶液。50°C 攪拌 24 小時後，將反應混合物倒至冰上，用乙醚萃取。用水清洗有機相，乾燥，蒸發。得到 rac-2-疊氮基甲基-4-嗎啡啉碳酸第三-丁基酯 8.1 公克。

f) 8.1 公克 e) 產物於 92 毫升乙醇之溶液在 0.8 公克氧化鉑之存在下，於一般條件氫化 4 小時，分離 rac-2-胺基甲基-4-嗎啡啉碳酸第三-丁基酯，(MS:M+H)-56=159 (異丁烯)。

g) 3.0 公克 N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸 (實例 9) 在 35 毫升 DMF 中之溶液用 1.2 毫升 4-乙基-嗎啡啉與 3.4 公克六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參(二給基胺基)鎘處理。加 2.0 公克 f) 產物於 2 毫升 DMF 之溶液攪拌隔夜。然後，將蒸發溶劑，殘餘物乙酸乙酯萃取。用水清洗。乾燥，蒸發溶劑後，殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯層析後得到 4.5 公克 (RS)-2-N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺基胺基甲基-4-嗎啡啉碳酸第三-丁基酯，MS:(M+H)-56=537 (異丁烯)。

h) 2 公克 g) 產物於 20 毫升乙酸乙酯之溶液用 20 毫升 4 克分子 HCl 於乙酸乙酯之溶液處理。攪拌後蒸發至乾。殘餘物溶於 20 毫升 DMF 中，用 1.4 毫升三乙胺及 0.5 公克甲肼磺酸處理，在室溫攪拌 17 小時。然後，蒸發溶劑，殘餘物溶於 50 毫升乙酸乙酯及 10 毫升甲醇中，此溶液用水清洗。

五、發明說明(38)

乾燥有機相後，蒸發溶劑，殘餘物在RP柱（烷基矽烷基化矽膠）上用水／乙腈層析後得到0.1公克

(R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺二亞硫酸，MS:535(M+H)⁺。

實例 20

類似實例 19g)及 h)，自 rac-2-羥基甲基-4-嗎啡啶碳酸第三-丁基酯（實例 19c)及 N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸得到 N-(2-萘基磺醯基)-D-色胺酸 (RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基甲基酯二亞硫酸，MS:536(M+H)⁺。

實例 21

類似實例 19 得到

a) (R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-對-硝基氫月桂醯胺二亞硫酸，MS:541(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基甲基]- α -(2-萘基磺醯胺基)-2-噁嗪基丙醯胺二亞硫酸，MS:502(M+H)⁺。

c) (R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基甲基]-3-(鄰-胺基苯甲醯基)-2-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺二亞硫酸，MS:539(M+H)⁺。

實例 22

a) 10公克(D)-胺基丙酸苄基酯對-甲苯磺酸於150毫升二氯甲烷中之溶液用8.2毫升三乙胺處理，冷卻至0℃。其內加5.8公克2-萘基磺醯基，反應混合物於室溫攪拌12小時。蒸發反應混合物，殘餘物溶於200毫升乙酸乙酯

五、發明說明(39)

中，抽吸濾除沉澱的三乙胺氫鹽，母液用水清洗。蒸發有機相後，自己烷結晶得到9.7公克N-(2-萘基磺醯基)

-3-苯基-(D)-胺基丙酸苄基酯，m.p. 107°C。

b) 3公克a)產物於40毫升THF溶液，在-80°C用5毫升1.6 M 丁基鋰己烷溶液處理，然後用1.2毫升溴醋酸第三丁基酯處理。於室溫攪拌2小時反應混合物溶於200毫升乙酸乙酯中用水清洗，蒸發有機相。產物在矽膠上用己烷/乙酸乙酯純化。得到1.35公克N-(第三丁氧羰基甲基)-N-(2-萘基磺醯基)-3-苯基-(D)-胺基丙酸苄基酯，NMR(CDCl₃) 1.45(s, 9H, 第三丁基)。

c) 1.35公克b)產物於50毫升乙醇之溶液在0.3公克Pd/C之存在下氫化。蒸發反應混合物並與甲苯共沸後得到0.95公克N-(第三丁氧羰基甲基)-N-(2-萘基磺醯基)-3-苯基-(D)-胺基丙酸。

d) 類似實例5得到N-[(R)-α-[[S]-1-肱基-3-六氫吡啶基]甲基胺甲醯基]苄基-N-(2-萘基磺醯基)甘胺酸，FAB-MS: 552(M+H)⁺。

實例 23

a) 13.7公克六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參(二給基胺基)鎘與16.9毫升苄基胺加至10.0公克N-Boc-L-天冬胺酸β-苄基酯於200毫升DMF之溶液內，反應混合物在室溫攪拌徹夜。然後，蒸發溶劑，殘餘物乙酸乙酯萃取。用水清洗。乾燥蒸發後，在矽膠上用

b) 2.0公克a)產物於10毫升乙酸乙酯之溶液用10毫升4

五、發明說明(40)

克分子 HCl 於乙酸乙酯之溶液處理。攪拌 3 小時後，蒸發混合物，殘餘物懸散於 30 毫升二噁烷中。加 5 毫升 1N 氫氧化鈉，0.8 公克重碳酸鈉，20 毫升水，然後 1.1 公克 2-萘基磺醯氯 15 毫升二噁烷溶液，混合物在室溫攪拌徹夜。反應換合物倒至 5% 硫酸氫鈣 / 10% 硫酸鉀溶液內，用乙酸乙酯萃取。乾燥蒸發有機相後，殘餘物自乙酸乙酯 / 己烷再結晶。得到 1.8 公克 (S)-2-萘基羰基-N-(2-萘基磺醯基)-β-胺基丙酸苄基酯。

c) 1.0 公克 b) 產物於 20 毫升甲醇之溶液用 2 毫升 1N 氫氧化鈉溶液處理，在室溫攪拌徹夜。酸化混合物，用乙酸乙酯萃取，蒸發後，所得殘餘物自甲醇 / 二氯甲烷 / 己烷再結晶。得到 0.3 公克 (S)-2-萘基羰基-N-(2-萘基磺醯基)-β-胺基丙酸。

d) 類似實例 5 得到 (S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-3-萘基胺甲醯基-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺三氟乙酸(差向異構體 1:1)，FAB-MS:551(M+H)⁺。

實例 24

類似實例 23，經由 (R)-2-萘基羰基-N-(2-萘基磺醯基)-β-胺基丙酸得到 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-3-萘基胺甲醯基-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺氯化氫，FAB-MS:551(M+H)⁺。

實例 25

類似實例 23，利用六亞甲基亞胺替代萘基胺，得到 (S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]六氫-α

五、發明說明(41)

-(2-萘基磺醯胺基 - γ - 氧基 -1H-氮雜草 -1- 丁醯胺三氟乙酸，FAB-MS: 543(M+H)⁺。

實例 26

類似實例 6，得到 (R)-N-[(sssssssss-3- 六氫吡啶基甲基]1,2,3,4- 四氫 -2-(2-萘基磺醯基) 異噁啉碳醯胺氯化氫，FAB-MS: 506(M+H)⁺。

實例 27

類似實例 5 及 9，鄰-[(R)- α -[(RS)-1- 脞基 -3- 六氫吡啶基甲基胺甲醯基]-對- 硝基苯乙基胺磺醯基] 苯甲酸甲酯，FAB-MS: 547(M+H)⁺。

實例 28

類似實例 5 及 9，得到 [(RS)-N-[(RS)-1-脞基 -3- 六氫吡啶基] 甲基]-5-溴 - α -2- 萘基磺醯胺基吡啶 -3- 丙醯胺硫酸，FAB-MS: 661(M+H)⁺。

實例 29

類似實例 6 及 9，製得下列化合物：

a) (R)-N-[(RS)-1-脞基 -3- 六氫吡啶基] 甲基]-對- 碘 - α -2- 萘基磺醯胺基氫月桂醯胺對甲苯磺酸，FAB-MS: 620 (M+H)⁺。

b) (R)-N-[(S)-1- 脞基 -3- 六氫吡啶基] 甲基]- α -2- 萘基磺醯胺基 - 對- 硝基氫月桂醯胺對甲苯磺酸，FAB-MS: 539 (M+H)⁺。

實例 30

a) 30.1公克 (R)-4-經基甲基 -2,2- 二甲基 -3- 噁唑烷羧

五、發明說明(42)

酸第三丁基酯於400毫升二氯甲烷中，冷卻至0℃，用27.2毫升三乙胺處理。在0℃加12.1毫升甲烷磺醯氯後，反應混合物攪拌1小時。濾出鹽蒸發濾液，自己烷再結晶產物。得到32.7公克(S)-2,2-二甲基-4-(甲烷磺醯氧甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯， H^1 -NMR($CDCl_3$): 1.48, s, 9H, 第三丁基; 3.04, s, 3H, 甲磺醯基。

b) 29.1公克a)產物在200毫升DMF中之溶液用24.5公克疊氮鈉處理。懸浮液加熱至50℃，攪拌24小時。然後濾除鹽，蒸發濾液。粗產物溶於400毫升乙酸乙酯中，用水清洗。有機相乾燥及蒸發。得到20.2公克(R)-2,2-二甲基-4-(疊氮甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯，IR($CHCl_3$) 2140 cm^{-1} (疊氮帶)。

c) 20.2公克b)產物於400毫升二噁烷之溶液用4公克氧化鉑處理。反應混合物在室溫及常壓下氫化。過濾，蒸發濾液後，得到17.9公克(R)-2,2-二甲基-4-(胺基甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯。

d) 自c)之產物於300毫升二氯甲烷中之溶液，在0℃用19.9毫升赫尼格鹼(Hunig base)(乙基二異丙胺)及12.2毫升氮甲酸苄基酯。攪拌後，蒸發反應混合物，粗產物溶於400毫升乙酸乙酯中，用100毫升水清洗。乾燥，蒸發有機相，粗物質在矽膠上用乙酸乙酯/己烷(1:9)純化。得到(R)-2,2-二甲基-4-(碳苯駢氧胺甲基)-3-噁唑烷羧酸第三丁基酯。

e) 自d)之產物於300毫升甲醇之溶液用36.2毫升2N

五、發明說明(43)

HCl 處理。24小時後，蒸發溶液，殘餘物溶於400毫升二噁烷中，用72.43毫升1N NaOH處理。加30.4公克重碳酸鈉後，懸浮液用24.6公克2-萘基磺醯氯100毫升二噁烷溶液處理。懸浮液攪拌15小時，然後過濾反應混合物，蒸發，溶於乙酸乙酯中，用水清洗，乾燥。蒸發有機相，粗產物在矽膠上用乙酸乙酯/己烷(3:7)純化。得到25.85公克[(R)-3-羥基-2-2-萘基磺醯胺基)丙基]磺醯胺酸苄基酯。MS:415(M+H)⁺, 371(-CO₂), 347, 325, 281, 269, 225, 191, 135。

f) 加1公克10% Pd/C後，5公克e)產物於100毫升乙醇之溶液在室溫常壓下氫化24小時。濾除觸媒，用甲醇清洗。蒸發後得到2.8公克N-[(R)-2-胺基-1-羥甲基)乙基]-2-萘基磺醯胺，MS:281(M+H)⁺251, 250, 221, 191, 128, 127, 60。

g) 1.3公克f)產物於500毫升DMF中之溶液用0.83公克苯基二羥醯酸及0.9毫升赫尼格醯處理。加2.0公克六氟磷酸苯駢三唑-1-氧基-參(二甲基胺基)鎘後，反應混合物攪拌5小時。蒸發溶劑，在矽膠上用己烷/乙酸乙酯(1:1)純化粗產物。得到1.4公克N-[(R)-3-羥基-2-(2-萘基磺醯胺基)丙基]-2-苯基二羥醯酸胺。

h) 0.42公克g)產物於30毫升丙酮之溶液，在0°，用3.5毫升鍾斯試劑(2.67毫升CrO₃硫酸溶液)處理。混合物攪拌1小時，倒至冰上，用乙酸乙酯萃取。乾燥，蒸發有機相。得到0.44公克(R)-2-(2-萘基磺醯胺基)

五、發明說明(44)

-3-(2-苯基二羥醋酸醯胺基)丙酸，FAB-MS：427(M+H)⁺。

i) 類似實例5，自h)產物得到(R)-N-[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-萘基磺醯胺基-3-(2-苯基二羥醋酸醯胺基)丙醯胺對-甲苯磺酸。FAB-MS：565(M+H)⁺。

實例 31

類似實例5及9，得到

a) 經由N-[(6-苄氧基-2-萘基)磺醯基]-D-色胺酸，
FAB-MS：394(M+H)⁺。

(R)-N-[[(RS)-1-脞基醯胺基]吡啶-3-丙醯胺氯化氫，
FAB-MS：639(M⁺)，

b) 經由N-(1-萘基磺醯基)-D-色胺酸，FAB-MS：
394(M+H)⁺，

(R)-N-[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-α-
(1-萘基磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺氯化氫，FAB-MS：
533(M+H)⁺，

c) 經由N-(2-萘基磺醯基)-3-(間-硝基苯基)-DL-胺
基丙酸，MS：400(M⁺)，

(RS)-N-[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-α-
-[2-萘基磺醯胺基]間-硝基氫月桂醯胺氯化氫，
FAB-MS：539(M+H)⁺。

實例 32

a) 0.36公克碳酸氫鈉與0.50公克對-(氫磺醯基)苯甲酸
甲酯於10毫升乙醚之溶液加至0.71公克D-色胺酸4.8毫升

五、發明說明(45)

水及 2.13 毫升 1N NaOH 之溶液。所得懸浮液攪拌 22 小時。
 N-[[對-(甲氧基羰基)苯基]磺醯基]-D-色胺酸之鈉鹽，
 在抽吸下濾除，用水漂洗(0.52 公克)，MS: 400
 (M-Na)⁻。用檸檬酸酸化後自母液分離 0.38 公克產物，呈
 游離酸。

b) 類似實例 5 及 11，自 a) 之酸得到對
 -[[[(R)-1-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲
 醯基]-2-吡啶-3-基乙基]磺醯基]-苯甲酸甲酯氫化氫，
 FAB-MS: 541(M+H)⁺。

實例 33

類似實例 31，得到 (RS)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基
]甲基]- α -2-萘基磺醯胺基-間月桂醯胺氫化氫，
 FAB-MS: 539(M+H)⁺。

實例 34

0.15 公克 (RS)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基
]- α -2-萘基磺醯胺基-間月桂醯胺氫化氫，(實例 33)
 於 50 毫升乙醇之溶液用 0.12 公克 10% Pd/C 處理，於室溫常
 壓下氫化。反應混合物經過濾蒸發，殘餘物溶於甲醇中，
 用乙醚處理。抽吸過濾分離的 (RS)-N-[(S)-1-脞基-3-六
 氫吡啶基]甲基]-間-胺基- α -2-萘基磺醯胺基-月桂
 醯胺氫化氫，用乙醚漂洗；得到 0.12 公克，FAB-MS:
 509(M+H)⁺。

實例 35

a) 50 公克 N-(2-萘基磺醯基)-3-(對-硝基苯基)-D-

五、發明說明(46)

胺基丙酸(實例9b)於100毫升DMF中之溶液用45毫升瑞尼-鎳(Raney-nickel)處理,於室溫及常壓氫化。過濾反應溶液,倒入水中。抽吸濾出分離的3-(對-胺基苯基)-N-(2-萘基磺醯基)-D-胺基丙酸,用水洗,乾燥。產率37.6公克, m.p. 211-212°。MS: 370(M⁺)。

b) 1.0公克a)產物於15毫升二氯甲烷之懸浮液用1.13毫升三乙胺處理。所得溶液在冰浴中冷卻,用0.3毫升單乙基草醯氣5毫升二氯甲烷之溶液處理。再冰浴30分鐘後,室溫隔夜攪拌溶液。濃縮反應混合物,殘餘物溶於水中,用10%檸檬酸處理,抽吸濾出分離之產物。溶於乙酸乙酯中,用水清洗,乾燥。蒸發後,得到0.92公克草醯酯醯胺,類似實例5,得到0.87公克4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基)乙基]苯胺羧酸, FAB-MS: 609(M+H)⁺。

實例36

類似實例35,製得下列化合物:

- a) 4'-[(R)-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基)乙基]琥珀醯苯胺酸甲基酯氯化氫, FAB-MS: 623(M+H)⁺,
- b) 3'-[(RS)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基)乙基]琥珀醯苯胺酸甲基酯氯化氫, FAB-MS: 623(M+H)⁺,
- c) 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基)乙基]琥珀醯苯胺酸

五、發明說明(47)

基酯氯化氫，FAB-MS：699(M+H)⁺，

d) 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲酯基]-2-[(對-碘苯磺醯胺基)乙基]琥珀醯苯胺酸
甲基酯氯化氫，FAB-MS：699(M+H)⁺，

e) 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲酯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基)乙基]琥珀醯苯胺酸乙
基酯氯化氫，FAB-MS：581(M+H)⁺。

實例 37

類似實例 35，製得 N-(2-萘基磺醯胺基)-3-(2-萘基二
羥醋酸醯胺基)苯基]-D-胺基丙酸，MS：502(M⁺)，其類似
實例 6 e)-g)轉化成 (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]
]甲基]-α-(2-萘基磺醯基)-對-2(-苯基二羥醋酸月桂醯
胺氯化氫，FAB-MS：641(M+H)⁺。

實例 38

類似實例 35及 42，經由對-[對-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基
-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲酯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)
]乙基]苯醯胺基]苯甲酸甲基酯氯化氫，FAB-MS：
671(M⁺)，得到對-[對-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫
吡啶基]甲基]胺甲酯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基]
]苯醯胺基]苯甲酸氯化氫，FAB-MS：657(M⁺)。

實例 39

類似實例 35，得到 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]
]甲基]-對-[2-甲氧基乙氧基)乙醯胺基]-α-2-萘基磺
醯胺基氫月桂醯胺氯化氫，FAB-MS：625(M+H)⁺。

五、發明說明(48)

實例 40

類似實例 35，得到 4'-[(R)-2-[[[(S)-1- 脞基-3- 六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 苯胺羧酸氯化氫，FAB-MS: 581(M+H)⁺。

實例 41

0.7 公克 3-(對-胺基苯基)-N-(2-萘基磺醯基)-D-胺基丙酸(實例 35a)於 5 毫升吡啶之溶液用 1 毫升醋酸酐處理，室溫靜置 20 小時。加水及濃 HCl (冰冷) 後，抽吸過濾，溶於乙酸乙酯中，用水清洗，乾燥蒸發。產物溶於 20 毫升甲醇性 1N NaOH，靜置。分離溶液，殘餘物溶於水中，用濃 HCl 酸化，抽吸過濾出產物，溶於乙酸乙酯中，用水清洗。蒸發後殘餘物類似實例 35 反應，得到 (R)-對-乙醯胺基-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基- α -2-(萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺氯化氫，FAB-MS: 551(M+H)⁺。

實例 42

150 毫克 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 苯胺羧酸乙酯氯化氫(實例 35) 於 10 毫升乙醇性 0.1N NaOH 溶液內之懸浮液於室溫溶解同時攪拌。反應混合物用乙醇性 2.78N HCl 溶液酸化，分離之 NaCl 用抽吸濾出，濾液用乙醚萃取。傾出分離之 HCl 與乙醚攪拌。抽吸濾出產物。得到：60 毫克 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 苯胺羧酸

五、發明說明(49)

氯化氫，FAB-MS：581(M+H)⁺。

實例 43

0.5 公克 4'-[(R)-2-[[[(S)-1- 脞基-3- 六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 琥珀醯苯胺酸苄基酯氯化氫(實例 36c)於 20 毫升乙醇之溶液用 0.5 公克 10% Pd/C 處理氫化。濾除觸酶，濃縮濾液，殘餘物用乙醚處理，最後抽吸過濾。得到：0.35 公克 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3- 六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 琥珀醯苯胺羧酸氯化氫，FAB-MS：609(M+H)⁺。

實例 44

0.5 公克 3-(對-胺基苯基)-N-(2-萘基磺醯基)-D-胺基丙酸(實例 35a)於 1.35 毫升 1N NaOH 及 7 毫升水之溶液用 6 毫升二噁烷及 0.34 公克碳酸氫鈉處理。加 0.26 公克甲苯磺醯氯同時攪拌。在室溫攪拌 24 小時後，濃縮溶液，用水稀釋，用乙醚萃取。水相用 6 毫升 2N HCl 處理同時用冰塊冷卻，抽吸濾除分離之產物。後者不經純化轉成 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3- 六氫吡啶基] 甲基]- α -2-萘基磺醯胺基-對-(對-甲苯磺醯胺基) 氫月桂醯胺氯化氫，FAB-MS：663(M+H)⁺。

實例 45

類似實例 44 得到 (R)-N-[(S)-1- 脞基-3- 六氫吡啶基] 甲基]-對-(對-磺苯磺醯胺基)- α -(2-萘基磺醯胺基) 氫月桂醯胺氯化氫，FAB-MS：775(M+H)⁺。

五、發明說明(50)

實例 46

類似實例 44，經由對-[對-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 胺磺醯基] 苯甲酸甲基酯氯化氫，FAB-MS: 707(M⁺)，得到對-[對-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 胺磺醯基] 苯甲酸氯化氫，FAB-MS: 693(M⁺)。

實例 47

0.45 毫升 50% 二羥醋酸乙酯於甲苯之溶液加至 0.37 公克 3-(對-胺基苯基)-N-(2-萘基磺醯基)-D-胺基丙酸於 20 毫升二噁烷之懸浮液。反應混合物用 0.3 公克 10% Pd/C 處理，於室溫常壓下氫化。濾除錳劑，蒸發濾液，殘餘物如實例 5 反應。得到：89 公克 N-[對-[(R)-2-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-[(2-萘基磺醯胺基) 苯基] 甘胺酸乙基酯氯化氫，FAB-MS: 595(M+H)⁺。

實例 48

類似實例 26，得到 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基]-1,2,3,4-四氫-2-(2-萘基磺醯基)-3-異噁啉羧醯胺氯化氫 (差向異構體 1:1)， $[\alpha]_{D}^{25} = +76.8^{\circ}$ (MeOH, c=0.5%)，FAB-MS: 506(M+H)⁺。

實例 49

類似實例 5，得到 (RS)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基]-3-(間-胺基苯基)-2-(2-萘基磺醯胺基)

五、發明說明(51)

丙醯胺半亞硫酸，FAB-MS：537(M+H)⁺。

實例 50

類似實例 23 製得到下列化合物：

- a) (S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-β-2-萘基磺醯胺基-γ-氧基-4-嗎啡啉丁醯胺三氟醋酸，FAB-MS：531(M+H)⁺。
- b) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]六氫-β-2-萘基磺醯胺基-γ-氧基-1H-氮雜草丁醯胺三氟醋酸，FAB-MS：543(M+H)⁺。
- c) (S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]六氫-β-2-萘基磺醯胺基-γ-氧基-1(2H)-疊氮辛丁醯胺氯化氫，FAB-MS：543(M+H)⁺。

實例 51

- a) 5 公克二苯基亞砷-3-磺酸鉀 50 毫升硫醯氯之溶液之溶液在迴流下隔夜沸騰。濾出沈澱之物質，乾燥後，得到 3.2 公克二苯基亞砷-3-磺醯氯。
- b) 6.7 毫升 1N 氫氧化鈉溶液及 2.82 公克重碳酸鈉加至 1.52 公克對-硝基-D-胺基丙酸於 37 毫升二噁烷之溶液。加 a) 產物於 119 毫升二噁烷之溶液至其中，混合物在室溫攪拌徹夜。接著將反應混合物倒至冰上，用乙酸乙酯萃取。有機相用水清洗，乾燥，濃縮。如此得到 1.75 公克 3-(對-硝基苯基)-N-[[(間-苯基磺醯基) 苯基]磺醯基]-D-胺基丙酸。
- c) 類似實例 6 e)-g) 自上述酸製得 (R)-N-[(S)-1-脞基

五、發明說明(52)

-3- 六氫吡啶基] 甲基]-對- α -[間- 苯磺醯胺基) 苯磺醯基) 苯磺醯胺基] 氫月桂醯半亞硫酸, FAB-MS: 629(M+H)⁺。

實例 52

a) 2.3 公克對- 硝基-D- 胺基丙酸懸浮於 25 毫升噶烷中, 用 10 毫升 1N 氫氧化鈉溶液及 1.7 公克重碳酸鈉處理。將 2.6 公克 2- 氯磺醯基苯甲酸甲酯於 22 毫升二噶烷之溶液一滴滴加至其內, 混合物在室溫攪拌 9 小時。反應混合物倒至冰冷的 2N 氫氯酸內, 用乙酸乙酯萃取。有機相用水清洗, 乾燥, 蒸發。得到 3.2 公克 N-[[間-(甲氧羰基) 苯基] 磺醯基]-3-(對消基苯基)-D- 胺基丙酸。

b) 得自 a) 之物質溶於 30 毫升 DMF 中, 用 5.3 毫升六亞甲基亞胺處理, 在 80°C 攪拌 5 小時。蒸發反應混合物, 溶於乙酸乙酯中, 相對 2N 氫氯酸振搖一次, 對水振搖兩次。乾燥有機相後, 蒸發, 殘餘物在矽膠上層析, 得到 0.9 公克 N-[[間-[(六氫-1H-氮雜草-1-基) 羰基] 苯基] 磺醯基]-3-(對- 硝基苯基)-D- 胺基丙酸。

c) 類似實例 5, 自 b) 物質製得 (R)-N-[(RS)-1-脲基-3-六氫吡啶基] 甲基]- α -[間-[(六氫-1H-氮雜草-1-基) 羰基] 苯磺醯胺基]-對- 硝基氫月桂醯胺氯化氫, FAB-MS: 614(M+H)⁺。

實例 53

類似實例 52 製得到下列化合物:

a) (R)-N-[(RS)-1-脲基-3-六氫吡啶基] 甲基]- α -[對

五、發明說明(53)

- 第三丁基苯磺醯胺基)-對-硝基氫月桂醯胺醋酸，
FAB-MS: 545(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-對-硝基- α -(苯駢[b]噁吩磺醯胺基)氫月桂醯胺氯化氫，
FAB-MS: 545(M+H)⁺。

實例 54

類似實例 90a) 及 23 得到 (β S, 2RS)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-苄氧基甲基- β -2-萘基磺醯胺基- γ -氧基-4-嗎啡啉丁醯胺醋酸，FAB-MS:
651(M+H)⁺。

實例 55

實例 54 產物於乙醇 / 1N 氫氯酸之溶液在 10% Pd/C 存在正常條件下氫化 30 小時。得至 (β S, 2RS)-N-[[RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-羥甲基- β -2-萘基磺醯胺基- γ -氧基-4-嗎啡啉丁醯胺氯化氫，FAB-MS:
561(M+H)⁺。

實例 56

A) a) 23.3 公克 rac-2-(胺基乙基)-4-苄基嗎啡啉於 250 毫升二噁烷之溶液用 27.1 公克二碳酸第三丁基酯於 250 毫升之溶液處理，在室溫攪拌 17 小時。然後蒸發溶劑，殘餘物在矽膠上用亞甲基氯 / 乙酸乙酯 (3:1) 作層析。自二氯甲烷 / 己烷再結晶，得到 25.6 公克 rac-[(4-苄基-2-嗎啡啉基)甲基胺基甲酸第三丁基酯。

A) b) a) 產物於 500 毫升乙酸乙酯及 50 毫升醋酸之溶液用

五、發明說明(54)

2.6 公克 Pd/C 處理，在室溫平常條件下氫化 5 小時。過濾蒸發後，殘餘物溶於 230 毫升 DMF 中，用 46 毫升三乙胺及 10.8 公克甲脞磺酸處理，在室溫攪拌 20 小時。接著，蒸發反應混合物，殘餘物配分於乙酸乙酯及水間。乾燥有機相及蒸發後，得到 rac-[(4-脞基-2-嗎啡啉基)甲基]-胺基甲酸第三丁基酯半亞硫酸。

A)c) 6.5 公克得自 b) 之物質懸浮於 50 毫升二氯甲烷中，在 0° 用 20 毫升 TFA 處理。0°，7 小時後，蒸發反應混合物，殘餘物與乙烯氣及甲苯共沸。分離 rac-2-(胺基乙基)-4-嗎啡啉羧脞三氟醋酸。

B) 0.8 公克 (S)-β-2 萘基磺醯胺基-γ-氧基-4-嗎啡啉丁酸，類似實例 23a)-c) 獲得，於 16 毫升 DMF 之溶液用 0.76 毫升 4-乙基嗎啡啉，0.89 公克六氟磷酸苯駢三唑-1-基氧基-參-(二甲基胺基)鎘及 1.16 公克得自 A)c) 之物質處理，混合物在室溫攪拌 17 小時。接著，反應混合物用 1N 氫氯酸處理，蒸發。在 RP-18 柱上用水/乙醯脞作層析，得到 0.5 公克 (S)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啉基]甲基]-β-2-萘基磺醯胺基-γ-氧基-嗎啡啉丁醯胺氯化氫，FAB-MS: 533(M+H)⁺。

實例 57

類似實例 56 製得到下列化合物：

a) (S)-N-4-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啉基]甲基]-β-2-萘基磺醯胺基六氫-γ-氧基-1H-氮雜草-1-丁醯胺氯化氫，FAB-MS: 545(M+H)⁺。

五、發明說明(55)

b) (S)-N-4-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基]甲基]六氫-β-2-萘基磺醯胺基-γ-氧基-1(2H)-疊氮辛-1-丁醯胺氯化氫，FAB-MS: 559(M+H)⁺。

實例 58

類似實例 8 得到 (R)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-α-(2-萘基磺醯胺基)-2-氧基-3-苯駢噁唑啉丙醯胺三醋酸，FAB-MS: 551(M+H)⁺。

實例 59

類似實例 8 及 56 製得到下列化合物：

a) (R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基]甲基]-α-2-萘基磺醯胺基-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺氯化氫，FAB-MS: 565(M+H)⁺。

b) (R)-N-[(RS)-4-脞基-2-嗎啡啶基]甲基]-α-2-萘基磺醯胺基-2-氧基-3-苯駢噁唑啉丙醯胺氯化氫，FAB-MS: 553(M+H)⁺。

實例 60

A)a) 3.7 公克硫酸氫四丁銨及 100 毫升 1N 氫氧化鈉溶液添加至 10.0 公克 (S)-3-胺基甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (實例 6d) 於 400 毫升己烷及 100 毫升水之溶液內。將 9.3 毫升氯甲酸苄基酯一滴滴加至本混合物中，混合物在室溫攪拌 3 小時。接著，分離有機相，用水，10% 檸檬酸，水與飽和重碳酸鈉溶液清洗，乾燥及分離。得到 (S)-3-[(1-苄氧基)甲醯胺基]-甲基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯。

五、發明說明 (56)

A) b) 11.3 公克 a) 所得物質溶於 120 毫升乙酸乙酯中，在 4°，用 120 毫升 4 克分子氫氯酸乙酸乙酯溶液處理，在室溫攪拌 5 小時。接著，濃縮反應溶液，殘餘物溶於 265 毫升 DMF 中，用 18 毫升三乙胺及 4.3 公克甲脞磺酸處理，於室溫攪拌 17 小時。蒸發溶劑，殘餘物用 1N 氫氯酸處理，再次濃縮，於 RP-18 柱上用水 / 乙腈作層析。如此分離 5.4 公克 [(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺基甲酸苄基酯氯化氫。

A) c) 6.6 公克在 b) 所得之物質溶於 165 毫升乙醇及 165 毫升 1N 氫氯酸中，用 1 公克 Pd/C 處理，在一般條件下氫化 2 小時。過濾，蒸發，與乙醇共沸後，得到 4.5 公克 (S)-1-脞基-3-(胺基乙基) 六氫吡啶二氯化氫，m.p. 252-254 °C，FAB-MS: 156 (M⁺)，[α]_D -16.9° (c=1.0 水)。

B) 1.9 公克 N-(2-萘基磺醯基)-3-(2,3-二氧基吡啶滿基)-D-胺基丙酸在 30 毫升 DMF 中之溶液用 2.3 毫升 4-乙基嗎啡啉，2.0 公克六氟磷酸苯駢三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鎘，1.0 公克 A) c) 所得之物質處理，並於室溫攪拌 20 小時。濃縮反應混合物，用 1N 氫氯酸處理，再次蒸發，殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯 / 丙酮 / 醋酸 / 水 (16:2:1:1) 作層析。分離 0.8 公克 (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(2-萘基磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺醋酸，FAB-MS: 563 (M+H)⁺。

實例 61

五、發明說明(57)

類似實例 8 及 60 製得到下列化合物：

- a) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]- α -
-(2-萘基磺醯胺基)-2-氧基-3-苯駢噁唑啉丙醯胺氯化氫
， FAB-MS：551(M+H)⁺。
- b) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-5-溴-
 α -2-萘基磺醯胺基-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺四醋
酸， FAB-MS：643(M+H)⁺。
- c) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-5-甲基
- α -2-萘基磺醯胺基-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺醋
酸， FAB-MS：577(M+H)⁺。
- d) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]- α -[(
對-碘苯基)磺醯基]-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺氯化
氫， FAB-MS：639(M+H)⁺。
- e) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]- α -[(
間-硝基苯磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶滿丙醯胺氯化
氫， FAB-MS：558(M+H)⁺。

實例 62

a) 21.4公克 2-萘基磺醯胺於 200 毫升乙醚之溶液一滴滴
加至 15公克 N- α -Z-2,3-二胺基丙酸於 100 毫升 1N 氫氧化
鈉溶液中，同時攪拌。反應混合物另攪拌 6 小時。接著，
將反應混合物倒至冰冷的 2N 氫氯酸內，用乙酸乙酯萃取。
有機相用水清洗，乾燥並蒸發。殘餘物在矽膠上用二氯甲
烷/甲醇/醋酸(94:5:1)作層析，分離 17.9公克 N-[(萘氧
基)羰基]-3-(2-萘基磺醯胺基)-L-胺基丙酸。

五、發明說明(58)

b) 類似實例5，自a)所得產物製得(S)-1-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基胺基甲酸苄基酯，FAB-MS: 567(M+H)⁺。

實例 63

a) 1.1 公克實例62b)所得產物於22毫升1N氫氯酸及11毫升乙醇中之溶液用0.2公克Pd/C處理並於一般條件下氫化5小時。過濾及蒸發後，得到0.96公克(S)-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-胺基-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺二氯化氫，FAB-MS: 433(M+H)⁺。

b) 0.95公克a)所得物質於20毫升DMF中之溶液用0.24毫升4-甲基嗎啡啉及0.3公克酞酸酐處理，在50℃攪拌6小時。蒸發反應混合物，殘餘物在RP-18柱上用水/乙腈作層析。得到0.3公克間-[[[(S)-1-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)胺甲醯基]苯甲酸，FAB-MS: 581(M+H)⁺。

實例 64

1.4 公克實例63a)所得產物於28毫升DMF中之溶液用1.05毫升4-甲基嗎啡啉，1.23公克六氟磷酸苯駢三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鎘及0.95公克間-(駢氧基)苯甲酸處理，在室溫攪拌隔夜。蒸發反應混合物，殘餘物配分在水及乙酸乙酯中。有機相經乾燥並蒸發。殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯/丙酮/醋酸/水(16:2:1:1)作層析。分離0.2公克(S)-2-N-[間-(苄氧基)苯醯胺基]-3-(2-萘基磺醯胺基)-N-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]

五、發明說明(59)

丙醯胺醋酸，FAB-MS：643(M+H)⁺。

實例 65

a) 類似實例 64，利用第三丁基-(R)-2-六氫吡啶二羧酸取代間-(苄氧基)苯甲酸得到(R)-2-[(S)-1-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基胺甲醯基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯三氟醋酸，FAB-MS：644(M+H)⁺。

b) 300 毫克 a) 所得物質 5 毫升乙酸乙酯中之溶液用 5 毫升 4 克分子氫氯酸乙酸乙酯溶液處理。在室溫攪拌 3 小時，蒸發懸浮液，得到(R)-N-(S)-1-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)-2-六氫吡啶羧醯胺二氯化氫，FAB-MS：544(M+H)⁺。

實例 66

120 毫克實例 64 所得產物於 12 毫升醋酸中之溶液用 50 毫克 Pd/C 處理並於一般條件下氫化 6 小時。過濾及蒸發後，得到 80 毫克(S)-N-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-(2-羥基苯醯胺基)-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺醋酸，FAB-MS：553(M+H)⁺。

實例 67

a) 依據實例 62A) 所得產物類似實例 6a)-e) 反應：得到(S)-3-[[[N-[(苄氧基碳基)-3-(2-萘基磺醯胺基)-L-胺丙基]胺基]甲基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯，FAB-MS：525(M+H)⁺Boc。

b) 3.0 公克依據 a) 所得產物於 80 毫升乙酸乙酯 / 醋酸

五、發明說明(60)

(1:1) 中之溶液用 0.8 公克 Pd/C 處理並於一般條件下氫化 6 小時。過濾及蒸發後，殘餘物溶於 DMF 中，加 1.6 毫升 4-乙基嗎啡啉及 0.81 公克 乙酮酸酐，混合物在 80°C 攪拌 16 小時。蒸發溶劑，殘餘物配分在水及乙酸乙酯中。有機相用水清洗，經乾燥並蒸發，殘餘物在矽膠上用二氯甲烷 / 乙酸乙酯 (3:1) 作層析。分離 1.3 公克 (S)-3-[[[N- 苄基 -3-(2-萘基磺醯胺) -L- 胺丙基] 胺基] 甲基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯，FAB-MS: 610(M+H)⁺。

c) 依據 b) 分離之產物類似實例 6f)-g)。得到 N-[(S)-1-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基) 乙基間-胺基苯醯胺半亞硫酸，FAB-MS: 552(M+H)⁺。

實例 68

類似實例 23a) - c) 及實例 60B)，利用 rac-反式-甲基-2-六氫吡啶羧酸酯取代苄基胺得到 (2RS,4R)-1-[(S)-3-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基) 丙醯基]-4-甲基-2-六氫吡啶羧酸乙基酯醋酸，(差向異構體 1:1)，FAB-MS: 615(M+H)⁺。

實例 69

用甲醇性氫氧化鈉處理得自實例 68 之產物，得到 (2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基]-N²-(2-萘基磺醯胺基) -L-天冬醯胺基]-4-甲基-2-六氫吡啶羧酸，(差向異構體 1:1)，FAB-MS: 587(M+H)⁺。

五、發明說明(61)

實例 70

- a) 在 10°C 將 22.4 毫升 2N NaOH 一滴滴加至 5 公克 D-天冬胺酸 β -苄基酯及 5.07 公克 2-萘基磺醯氯於 80 毫升冷卻至 10°C 之二噁烷溶液內。反應混合物接著在室溫攪拌 2 小時，然後用 25 毫升 1N 氫氯酸處理。蒸發二噁烷後，殘餘物溶於乙酸乙酯中，用水洗。乾燥並蒸發乙酸乙酯相後，得到 9.1 公克 1-氫 N-(2-萘基磺醯基)-D-天冬胺酸 4-苄基酯， $R_f = 0.53$ (乙酸乙酯 / 冰醋酸 0.97 : 0.03)。
- b) 3.72 毫升赫尼格鹼，9.67 公克六氟磷酸苯駢三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎘及 4.68 公克(S)-3-胺基甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯依續攪拌加入 a) 產物於 100 毫升 DMF 之溶液內。反應混合物攪拌 4 小時，接著溶於乙醚，用水清洗醚相。乾燥，蒸發醚相後，殘餘物在矽膠上用乙醚 / 己烷 (9:1) 作層析。得到 9.1 公克 (R)-3-[[[(S)-1-(第三丁氧羰基)-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙酸苄基酯， $R_f = 0.35$ (乙醚 / 己烷 9:1)。
- c) 3.0 公克 b) 產物溶於 60 毫升甲醇中，加 10% Pd/C 後，在室溫常壓下氫化。8 小時後，濾除觸媒，濃縮甲醇溶液。得到 2.38 公克 (R)-3-[[[(S)-1-(第三丁氧羰基)-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)-丙酸， $R_f = 0.08$ (乙酸乙酯)。
- d) 1 公克 c) 之羧酸於 18 毫升二氯甲烷之溶液冷卻至

五、發明說明(62)

-23°C，將0.25毫升N-甲基嗎啡啉及0.3毫升氯甲酸異丁基酯依續加至其中。然後，在-23°攪拌反應混合物，用0.36毫升六氫吡啶-3-羧酸乙酯處理。反應混合物接著溶於100毫升乙醚中。用1N氫氯酸及水清洗醚溶液。乾燥，蒸發醚相後，殘餘物在矽膠上用乙酸乙酯/己烷(4:1)作層析。得到917毫克(R,S)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-(第三丁氧羰基)-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)-丙醯基]-3-六氫吡啶羧酸乙酯，Rf=0.4(乙酸乙酯/己烷4:1)。

e) 將1.2毫升三氟醋酸加至400毫克d)產物於9.5毫升二氯甲烷之溶液內，同時攪拌。接著於50°C蒸發二氯甲烷及三氟醋酸。殘餘物溶於甲醇，用0.42毫升三乙胺及150毫克甲脒磺酸處理甲醇溶液。反應混合物接著在室溫攪拌8小時。另以2小時間隔，加三次0.09毫升三乙胺及75毫升甲脒磺酸。濃縮反應混合物，殘餘物懸浮於20毫升武田溶液(Takeda solution)/乙酸乙酯(1:1)中(武田溶液=乙酸乙酯/丙酮/水/冰醋酸6:2:1:1)，過濾。濃縮濾液，殘餘物在矽膠上用武田溶液/乙酸乙酯(1:1)作層析。層析得到114毫克(RS)-1-[(R)-[[[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)-丙醯基]-3-六氫吡啶羧酸乙酯，Rf=0.34 MS(EI):601(M+H)。

實例 71

類似實例70製得到下列化合物：

a) 醋酸[(R)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]

五、發明說明(63)

甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯基]-3-六氫吡啶基]甲基酯， $R_f = 0.61$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

b) 甲苯磺酸[(R)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯基]-3-六氫吡啶基]甲基酯(1:1)， $R_f = 0.29$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

c) [(RS)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯基]-3-六氫吡啶基羧酸甲基酯醋酸(1:1)， $R_f = 0.27$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

d) 醋酸[(S)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)乙醯基]-3-六氫吡啶基]甲基酯醋酸， $R_f = 0.29$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

e) 醋酸[(R)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)乙醯基]-3-六氫吡啶基]甲基酯醋酸， $R_f = 0.35$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

f) [(RS)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-3-(2-萘基磺醯胺基)丙醯基]-3-六氫吡啶基羧甲醯胺醋酸二甲基酯， $R_f = 0.3$ (武田溶液)，FAB-MS：601(M+1)。

g) 異丁酸[(S)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基

五、發明說明(64)

] 甲基] 胺甲醯基]-3-(2- 萘基磺醯胺基) 丙醯基]-3-六
氫吡啶基] 甲基酯醋酸, $R_f = 0.43$ (武田溶液),

FAB-MS: 629(M+1)。

h) 丁酸[(S)-1-[(S)-3-[[[S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]
甲基] 胺甲醯基]-3-(2- 萘基磺醯胺基) 丙醯基]-3-六
氫吡啶基] 甲基酯醋酸, $R_f = 0.47$ (武田溶液), FAB-MS:
629(M+1)。

i) (3R,4R)-4-乙醯氧基-1-[(R)-3-[[[S)-1-脒基-3-
六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-3-(2- 萘基磺醯胺基) 丙
醯基]-3-六氫吡啶羧酸乙基酯醋酸(1:1), $R_f = 0.21$ (武
田溶液), FAB-MS: 659(M+1)。

j) (3S,4S)-4-乙醯氧基-1-[(R)-3-[[[S)-1-脒基-3-
六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-3-(2- 萘基磺醯胺基) 丙
醯基]-3-六氫吡啶羧酸乙基酯醋酸(1:1), $R_f = 0.24$ (武
田溶液), FAB-MS: 659(M+1)。

使用S-天冬胺酸 β -苄基酯取代D-天冬胺酸 β -苄基酯
(實例70a)) 製造產物a), b), g)及h)。

製造a), b), d), e), i), 及j)產物之中間物依據下列
方法合成:

2.0 公克(S)-3-羥甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯或
(R)-3-羥甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯與0.88毫升醋
酸酐, 2.63毫克二甲胺基吡啶及3.0 毫升吡啶攪拌30分鐘
。反應混合物接著溶於醚中, 用20%檸檬酸, 飽和重碳酸
鈉及水清洗。乾燥及蒸發醚相後, 2.44公克產物, $R_f =$

五、發明說明(65)

0.85 (乙醚)，溶於50毫升二氯甲烷中，用12毫升三氟醋酸處理。反應溶液攪拌30分鐘，接著濃縮至乾燥。於d)中使用(S)-或(R)-3-乙醯氧基甲基-1-六氫吡啶羧酸三氟醋酸鹽， $R_f = 0.14$ (武田溶液) 與當量三乙胺。

合成實例g)及h)產物的中間物如下製備：

170毫克二甲胺基吡啶及3.4毫克吡啶加至3.0公克(S)-3-羥甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯內。一滴滴加1.66毫升異丁醯氯至其中。然後濃縮反應混合物。殘餘物溶於乙醚中，依續用20毫升檸檬酸，水，重碳酸鈉溶液及水清洗醚相。乾燥，蒸發醚相後得到3.9公克(S)-3-異丁醯氧基甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯， $R_f = 0.87$ (醚)。此醚3.09公克溶於80毫升二氯甲烷中，用20毫升三氟醋酸處理。攪拌30分鐘後，濃縮溶液。加30毫升甲醇至殘餘物內，然後一滴滴加飽和的重碳酸鈉溶液。水相用二氯甲烷萃取，乾燥，濃縮二氯甲烷萃出物。得到2.82公克(S)-3-異丁醯氧基甲基-1-六氫吡啶羧酸三氟醋酸鹽， $R_f = 0.4$ (武田溶液)。

依據同法，得到(S)-3-丁醯氧基甲基-1-六氫吡啶羧酸三氟醋酸鹽， $R_f = 0.4$ (武田溶液)。

實例72

a) 將14.4毫升三乙胺一滴滴加至6.91公克甘胺酸第三丁基酯氯化氫與12.1公克2-萘基磺醯氯於70毫升二氯甲烷之溶液內。反應混合物接著用200毫升乙醚稀釋。有機相用1N氫氯酸及水清洗。乾燥，蒸發後，殘餘物懸浮於乙醚中

五、發明說明(66)

，抽吸過濾。乾燥後，得到11.57公克N-(2-萘基磺醯基)甘胺酸第三丁基酯， $R_f = 0.49$ (乙醚/己烷2:1)。

b) 1公克a)產物，923毫克丹醯氯(Dansyl chloride) 0.48毫克三乙胺及418毫克二甲胺基吡啶一起於10毫升二氯甲烷中攪拌。反應混合物溶於100毫升乙醚中，用1N氫氯酸及水清洗。乾燥，蒸發後，得到1.67公克N-[[5-(二甲胺基)-1-萘基]-磺醯基]-N-(2-萘基磺醯基)甘胺酸， $R_f = 0.33$ (二氯甲烷/正-己烷9:1)。

c) 引導氫氯酸在0至5℃通過b)產物17毫升二氯甲烷之溶液。濃縮反應溶液後，得到1.7公克羧酸， $R_f = 0.72$ (乙醚乙酯/甘胺酸97:3)。將844毫克二環己基羰二亞醯胺(DCC)於室溫加至本產物於17毫升二氯甲烷中之溶液。然後，(S)-3-胺甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯377毫克溶於3毫升二氯甲烷加至其中。過濾反應混合物，蒸發濾液，殘餘物在矽膠上用二氯甲烷/乙醚(9:1)作層析。得到0.82公克(S)-3-[[N-[[5-(二甲胺基)-1-萘基]-磺醯基]-N-(2-萘基磺醯基)甘胺醯]胺基]甲基]-1-六氫吡啶羧酸第三丁基酯， $R_f = 0.2$ (二氯甲烷/乙醚9:1)。

0.82公克類似實例70e)轉化成316毫克N-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-[[[5-(二甲基胺基)-1-萘基]-磺醯基]-(2-萘基磺醯基)胺基]乙醯胺醯酸， $R_f = 0.46$ (武田溶液)。FAB-MS:637(M+H)。

實例73

類似實例70製得到下列化合物：

五、發明說明(67)

- a) (R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-2-(2-萘基磺醯胺基)-3-(α -氧-2-噁吩乙醯胺對甲苯磺酸(1:1))，FAB-MS: 571(M+H)⁺。
- b) N-[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基]苯醯胺對甲苯磺酸(1:1)，FAB-MS: 537(M+H)⁺，bzw。
- c) 苄基-[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基]苯醯胺胺基甲酸酯(1:1)，FAB-MS: 567(M+H)⁺。

實例 74

自實例 27 之產物，用氫氧化鈉水溶液處理，得到間-[[[(R)- α -[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-對-硝基苯乙基]-胺磺醯基]苯甲酸，FAB-MS: 533(M+H)⁺。

實例 75

類似實例 68 及 69，得到 (R)-4-[(S)-3-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)丙醯基]六氫-1,4-氧氮雜草-3-羧酸，FAB-MS: 589(M+H)⁺。

實例 76

類似實例 52 (但使用 2-萘基磺醯胺) 及 60，得到對-[(RS)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基)乙基]苯甲酸，FAB-MS: 538(M+H)⁺。

五、發明說明(68)

實例 77

類似實例 43 4'-(R)-2-[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基] 甲基] 胺甲醯基]-2-(2-萘基磺醯胺基) 乙基] 琥珀醯替 苯胺, FAB-MS: 609(M+H)⁺。

式 I 化合物, 媒合物或其鹽可以本身已知方式用作製造 例如下列組合物錠劑及膠本之醫藥製劑之活性物質:

實例 A

	每	錠
活性成份	200	毫克
微晶纖維素	155	毫克
玉米澱粉	25	毫克
滑石	20	毫克
經丙基甲基纖維素	20	毫克

	425	毫克

實例 B

	每膠囊
活性成份	100.0 毫克
玉米澱粉	20.0 毫克
乳糖	95.0 毫克
滑石	4.5 毫克
硬脂酸鎂	0.5 毫克

	220.0 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

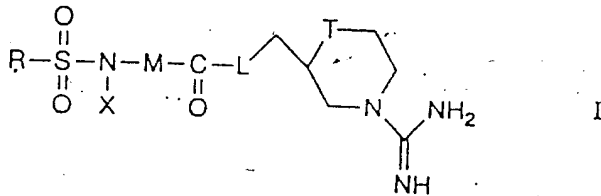
訂

線

201303

中文發明摘要(發明之名稱: 胍類化合物)

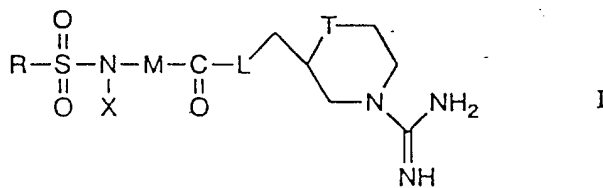
下式之新穎胍類:



(其中L, M, R, T及X具有說明中所予之意義), 以及其水合物或媒合物, 抑制血漿中凝血酵素引致之血小板凝集, 以及纖維蛋白原凝成血塊。依據L 是否是NH或O 由醯胺化作用或由醯胺生成或酯化作用製造。

英文發明摘要(發明之名稱: "GUANIDINES")

The novel guanidines of the formula



wherein L, M, R, T and X have the significance given in the description, as well as hydrates or solvates thereof inhibit thrombin-induced platelet aggregation and clotting of fibrinogen in plasma. They are manufactured by amidination or, depending on whether L is NH or O, by amide formation or esterification.

附註: 本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

瑞士

1990.7.5.

2250/90

瑞士

1991.5.2.

1315/91

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局印製

201303

修正 81.1.1.1
本頁
補充

公告本

申請日期	80.6.13.
案號	80104619
類別	C09D 21/62, 21/60, 418/00, 401/00, 513/00, 401/00, 481/00, A4 449/00, 501/00, 1193/00, 495/00, 1199/00, 405/00, 413/00, 410/00, 411/00, CA (以上各欄由本局填註) 419/00, A61K 31/395

修正頁 A.12

發明專利說明書
新型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中文	胍類化合物
	英文	"GUANIDINES"
二、發明人	姓名	1 琴·亞克曼 JEAN ACKERMANN 2 大衛·班納 DAVID BANNER 3 克勞斯·古柏納圖 KLUS GUBERNATOR 4 保羅·哈維利 PAUL HADVARY 5 柯特·希波特 KURT HILPERT 6 克勞斯·慕勒 KLUS MULLER
	籍貫 (國籍)	1 4 5 6 瑞士 2 英國 3 德國
	住、居所	1 瑞士貝士勞市伊塞瑟街137號 2 瑞士貝士勞市尼貝斯街129號 3 德國佛瑞堡市卡爾-瑪利亞-威伯街D-7800號 4 瑞士畢爾班肯市尼梅坦威格路8號 5 瑞士赫斯帝坦市伊坎街5號 6 瑞士慕坎斯坦市格利林格街5號
三、申請人	姓名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
	籍貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代表人姓名	1 彼得·尤瑞其 PETER URECH 2 菲杜林·克勞士納 FRIDOLIN KLAUSNER

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

201303

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

	中 文	
一、發明名稱 創作	英 文	
二、發明人 創作	姓 名 籍 貫 (國籍) 住、居所	7. 路威克·雷勒 LUDVIK LABLER 8. 格瑞德·史克米德 GERARD SCKMID 9. 湯瑪斯·比·史喬波 THOMAS B. TSCHOPP 10. 漢斯·彼得·維索 HANS PETER WESSEL 11. 畢特·威茲 BEAT WIRZ 7. 8. 9. 11. 瑞士 10. 德國 7. 瑞士波特明根市史泰林倫路12號 8. 瑞士基恩堡市米特諾斐德威格路4號 9. 瑞士伊蒂根市裘諾威格路2號 10. 德國海特夏姆市伊貝契克路7號 11. 瑞士瑞納契市威登路4號
三、申請人	姓 名 (名稱) 籍 貫 (國籍) 住、居所 (事務所) 代表人 姓 名	

(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

201363

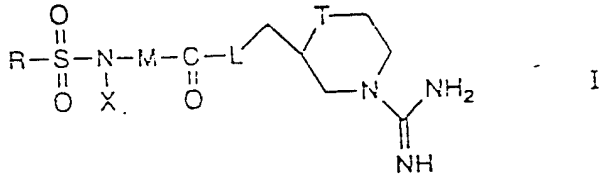
第 20104619 號專利申請案
 申請專利範圍修正本 () 年 () 月

公告 A7
 B7
 97
 D7

六、申請專利範圍

修正
 本 年 月 日
 補充 82. 1. 24

1. 一種具下式之胍



R 是芳基，雜芳基或雜環基，

T 是 CH₂ 或 O，

L 是 NH 或 O 及

-N(X)-M- 是 -N(SO₂-R^o-CH₂)-基團或 1,2,3,4-四氫異伸
 啞啉基基團，及

R^o 具有與 R 相同之意義，或

X 是 H，-CH₂COOH，-CH₂COO-C₁₋₄ 烷基，-CH₂CO-(四
 至七亞甲基亞胺基) 或視需要 N-單或 N-二-C₁₋₄ 烷基化
 -CH₂CONH₂，及

M 是 R'-(CH₂)₁₋₂CH=，R'-COCH₂CH=，R''-COCH₂CH=，

R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=，苄基-OCONHCH₂CH=，

-CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-，-CH₂(苄基-OCONH)CH-或

-CH(CO-Q)CH₂基團，

R' 是芳基，雜芳基，環己基或環癸基或雜環基，

R'' 是四-至七亞甲基亞胺基，視需要攜帶高至 2 個選
 自下列基團組之取代基：氧基，-COO-C₁₋₄-烷基，

-(CH₂)₀₋₁OH，-(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-烷基及視需要單-

或二-C₁₋₄-烷基化胺甲醯基，以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

Q 是苄胺基或四-至七亞甲基亞胺基，視需要插入O或S原子，且視需要由高至2個選自下列基團組之取代基取代：C₁₋₄-烷基，COOH，-COO-C₁₋₄-烷基，-CH₂OH及-CH₂O-苄基，

其中，芳基係指苯基，萘基或蒽基基團，其為未經取代或經1至4個NO₂，NH₂，CN，OH，C₁₋₄烷基，苯基，苯磺醯基，C₁₋₄烷氧基，苄氧基，甲醯胺基，COOH，COO-C_{1-4-n}-烷基，或單-或二-C₁₋₄烷基化之胺基取代，或芳基中之苯基經-NHCOCH₂CH₂COOH，NHCOCH₂CH₂COOC₁₋₄-烷基，NHCOCH₂CH₂COO苄基，乙醯胺基，-NHCOCH₂OCH₂CH₂OCH₃，-NHCOOH₂，NHCOO-C₁₋₄-烷基，-NHCOCOOH，NHCOCOO-C₁₋₄-烷基，-NHCH₂COO-乙基，NHCOCO-C₆H₅，四-至七亞甲基亞胺基，或-NHSO₂-Ar或-NHCO-Ar取代（其中Ar是未經取代之苯基，或經鹵素，COOH或C₁₋₄-烷基取代之苯基）；

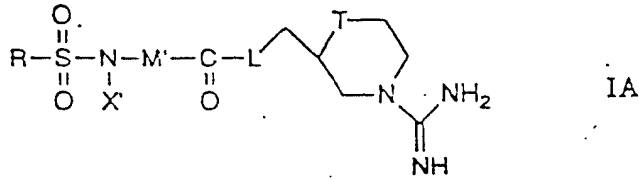
雜芳基含1或2環且含3至9個C原子及1或2個雜原子，其可經C₁₋₄烷基，鹵素，-CH₂COOH或1-甲基-5-三氟甲基吡啶基取代；

雜環基指含1或2環，4至7個碳原子及1至2個雜原子之飽和環狀基團，可經C₁₋₄烷基，鹵素，氧基，COOH或COOC₁₋₄烷基取代；

及其生理可用鹽。

2 根據申請專利範圍第1項之胍，其具下式：

六、申請專利範圍



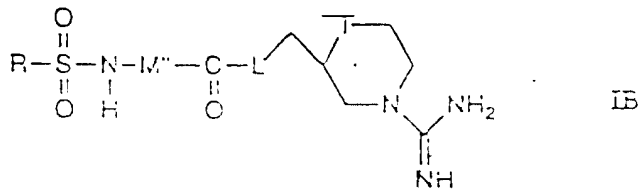
其中

-N(X')-M'-是1,2,3,4-四氫異仲嗒啉基基團，或
X' 是H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄ 烷基, -CH₂CO- (四至七亞甲基亞胺基) 或視需要N-單-或N-二-C₁₋₄-烷基化-CH₂CONH₂，及

M' 是R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, 或
-CH(CO-Q')CH₂基團，

Q' 是苄胺基，1-嗎啡啉基或四-至七亞甲基亞胺基，
R, R', L及T 具有上述相同意義，及其生理可用鹽。

3. 根據申請專利範圍第2項之胍，其中X'是H及R，M'，L及T 具有申請專利範圍第2項之定義。
4. 根據申請專利範圍第1項之胍，其具下式：



其中

M'' 是R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, 苄基

201303

六、申請專利範圍

-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(苄基
-OCONH)CH-或 -CH(CO-Q'')CH₂- 基團，

Q'' 是四 - 至七亞甲基亞胺基，視需要插入 O 或 S 原子，且視需要由高至 2 個選自下列基團組之取代基取代：

C₁₋₄- 烷基，COOH，-COO-C₁₋₄- 烷基，-CH₂OH 及
-CH₂O-苄基，

R, R', R'', L 及 T 具有申請專利範圍所示相同定義。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 R, L, T, M 或 N(X)-M- 及 X 具有申請專利範圍第 1 項之相同意義，但 X 不是 H。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 R 是芳基，尤為萘基，經基萘基，4-聯苯基，2-萸基，碘苯基，硝基苯基，苄氧基苯基，二甲氧基苯基，4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基，2,4,6-三異丙基苯基，羧基苯基，甲氧基羰基苯基，苄氧基萘基，苯基磺醯基苯基，六氫氮雜草醯苯基及第三-丁基苯基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 R 是雜芳基，尤為 3-甲基-8-噁啉基，5-(1-甲基-5-三氟甲基-吡唑-3-基)-2-噁啉基或苯駢噁啉基。

8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之胍，其中 R 是雜環基，尤為 3-甲基-1,2,3,4-四氫-8-噁啉基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 -N(X)-M- 是 1,2,3,4-四氫異伸噁啉基或 N-二甲基胺基萘基磺醯基胺基亞甲基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之胍，其中 X 是 H 或 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 M 是 $\text{R}'-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}=\text{基團}$ ，尤為 3-吡啶基亞乙基，(2,3-二氧基-1-吡啶基亞乙基)，苯基亞乙基，1,4-二氧基-5H-2,5-苯駢二氮雜草-5-基亞乙基，(氟，氯，碘，硝基，氰基，胺基，羧基， C_{1-4} 烷氧羰基，或羥基)-苯亞乙基，環己基亞丙基，癸基亞乙基，咪唑基亞乙基，噁噁基亞乙基，(甲基，溴，氟或羰甲基)-3-吡啶基亞乙基，萘基亞乙基，(乙氧羰基羰基胺基，甲氧羰基乙基羰基胺基，苄氧基羰基乙基羰基胺基，乙氧基羰基胺基，苯甲醯基羰基胺基，羧基苯甲醯基胺基，甲氧乙氧乙醯胺基，乙醯胺基，羧基羰基胺基，羧基丙醯基胺基，甲苯基磺醯胺基，鈉苯基磺醯胺基，羧基苯基磺醯胺基或乙氧基羰基甲基胺基) 苯基亞乙基，氧基苯駢噁唑基亞乙基或 5-溴-或 5-甲基-2,3-二氧基-1-吡啶基亞乙基。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之胍，其中 M 是 (R' 或 R'') $\text{COCH}_2\text{CH}=\text{基團}$ ，尤為六氫氮雜草醯亞乙基，(甲氧羰基或羧基)-吡咯烷醯基亞乙基，3,4-二氫-2(1H)-異噁唑基亞乙基，(硝基，胺基，碘或甲醯胺基) 苯甲醯基亞乙基，嗎啡基亞乙基，七氫氮雜草醯亞乙基，(乙氧羰基，乙醯氧基甲基，二甲基胺甲醯基，異丁醯氧基甲基或丁醯氧基甲基) 六氫吡啶醯基亞乙基，3-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

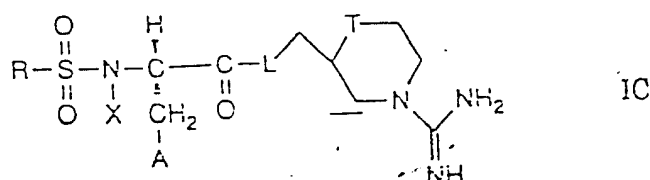
線

六、申請專利範圍

羰基-4-氧基六氫吡啶醯基亞乙基，4-乙醯氧基-3-乙氧基羰基六氫吡啶醯基亞乙基。

13. 根據申請專利範圍第1項之胍，其中M是
 $R'-(CO)_{1-2}NHCH_2CH=$ 基團。尤為苯甲醯基醯胺基亞乙基，噻唎醯基醯胺基亞乙基，苯甲醯胺基亞乙基或苄氧基醯胺基亞乙基。
14. 根據申請專利範圍第1項之胍，其中M是
 $-CH_2[R'-(CO)_{1-2}NH]CH-$ 基團，尤為2-(羧基苯甲醯胺基)伸乙基，2-(苄氧基苯甲醯胺基)伸乙基，2-(2-六氫吡啶基醯胺基)伸乙基，2-(羥基苯甲醯胺基)伸乙基，2-(胺基苯甲醯胺基)伸乙基。
15. 根據申請專利範圍第1項之胍，其中M是
 $-CH(CO-Q)CH_2-$ 時，此等基團之實例為1-(苄基胺基羰基)伸乙基，1-六氫氮雜草醯基)伸乙基，1-(嗎啡啉醯基)伸乙基，1-(七氫氮雜草醯基)伸乙基，
 1-[2-(苄氧基甲基嗎啡啉醯基)]伸乙基，1-[2-(羥基甲基嗎啡啉醯基)]伸乙基，1-(2-乙氧基羰基-4-甲基六氫吡啶醯基)伸乙基，1-(2-羧基-4-甲基六氫吡啶醯基)伸乙基及1-(3-羧基六氫-1,4-氧基氮雜草醯基)伸乙基。
16. 根據申請專利範圍第1，2或6項之胍，其中R為芳基，尤其是萘基或硝基或碘苯基，L為NH，且六氫吡啶或嗎啡啉環上之不對稱C原子呈(S)構形。
17. 根據申請專利範圍第1，11或12項之胍，其具下式

六、申請專利範圍



- 其中 A 是芳基，芳基或雜環基，尤為苯基，硝基苯基，吡啶基，2,3-二氧基-1-吡啶基或胺基苯甲醯基
18. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之胍，形成下列基團：
- (R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基-磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶烷丙醯胺，
 - (R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(2-萘基-磺醯胺基)-鄰-硝基氫肉桂醯胺，
 - (R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(鄰-硝基-苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺，
 - (R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-碘基苯磺醯胺基)吡啶-3-丙醯胺，
 - (R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]- α -(對-碘基苯磺醯胺基)-對-硝基氫肉桂醯胺，
 - (R)-N-[(RS)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]-3-(鄰-胺基苯甲醯基)(2-萘基磺醯胺基)丙醯胺，
 - N-[(R)- α -[[S)-1-脒基-3-六氫吡啶基]甲基胺甲醯基]-苯乙基]-N-(2-萘基磺醯胺基)甘胺酸，
 - (R)-N-[(S)-1-脒基-3-六氫吡啶基甲基]-1,2,3,4-四氫-2-(2-萘基磺醯基)-3-異噁啉醯胺，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

(S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]六氫-β-(2-萘基磺醯胺基)-γ-氧基-1H-1-氮雜草丁醯胺，
(R)-N-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]-α-(2-萘基-磺醯胺基)-2,3-二氧基-1-吡啶烷丙醯胺，
4'[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基-磺醯胺基)乙基]草醯胺苯酸，
(S)-N-[(RS)-1-脞基-3-六氫吡啶基甲基]六氫-β-(2-萘基磺醯胺基)-γ-氧基-1(2H)-氮雜草丁醯胺，

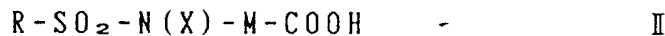
(2RS,4R)-1-[N⁴-[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]-N²-(2-萘基磺醯胺基)-L-天冬醯胺基]-4-甲基-2-六氫吡啶羧酸。

4'[(R)-2-[[[(S)-1-脞基-3-六氫吡啶基]甲基]胺甲醯基]-2-(2-萘基-磺醯胺基)乙基]琥珀醯胺苯酸。

19. 根據申請專利範圍第1-7, 9及11-15項中任一項之胍，係作為因凝血酵素引起之血小板凝集及纖維蛋白原在血漿中凝成血塊之抑制劑。

20. 一種製備根據申請專利範圍第1-7, 9及11-15項中任一項之胍之方法，此方法包含：

a) 將下式之酸



(基團X, R或M上如具有羧基基團，則有暫時性保護基團)，與下式之胺或醇

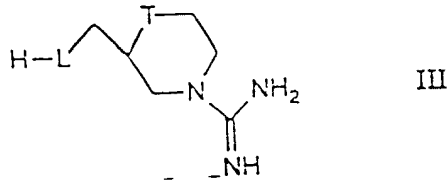
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

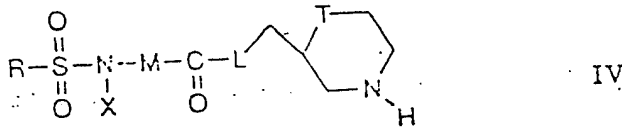
線

六、申請專利範圍



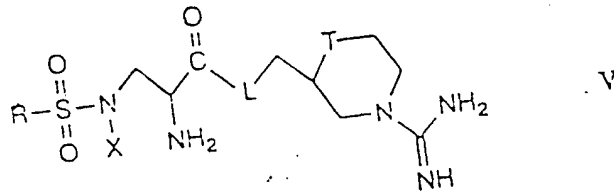
或其鹽反應，或

b) 將下式化合物



與一種脘基化劑反應，或

c) 將下式胺



與式 R'-COOH 酸或其官能性衍生物反應，及

d) 若需要，修飾存在於式 I 化合物中基團 M 之反應性基團，及

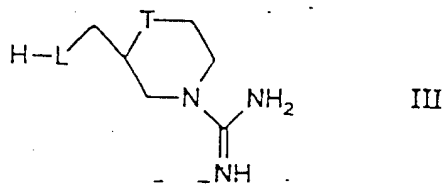
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
打
線

六、申請專利範圍

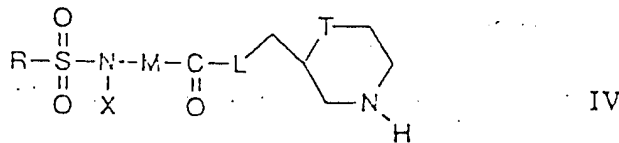
e) 若需要，將式 I 化合物轉化成生理上可接受鹽，或將式 I 化合物之鹽轉化成游離酸或鹼。

21. 一種用於抑制預防由凝血酵素引致的血小板凝集或血漿中纖維蛋白原凝成血塊之醫藥組合物，其含根據申請專利範圍第 1 - 7, 9 及 11 - 15 項中任一項之化合物作為活性成份。
22. 一種式 III 化合物



其中 L 及 T 之定義如申請專利範圍第 1 項。

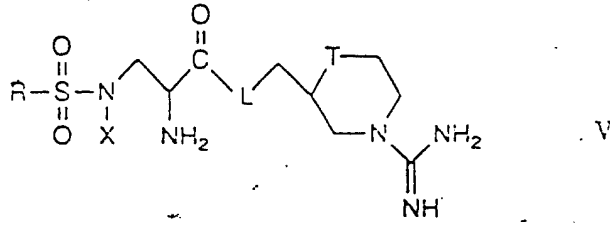
23. 一種式 IV 化合物



其中 R、X、M、L 及 T 之定義如申請專利範圍第 1 項。

24. 一種式 V 化合物

六、申請專利範圍



其中 R、X、L、及 T 之定義如申請專利範圍第 1 項。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

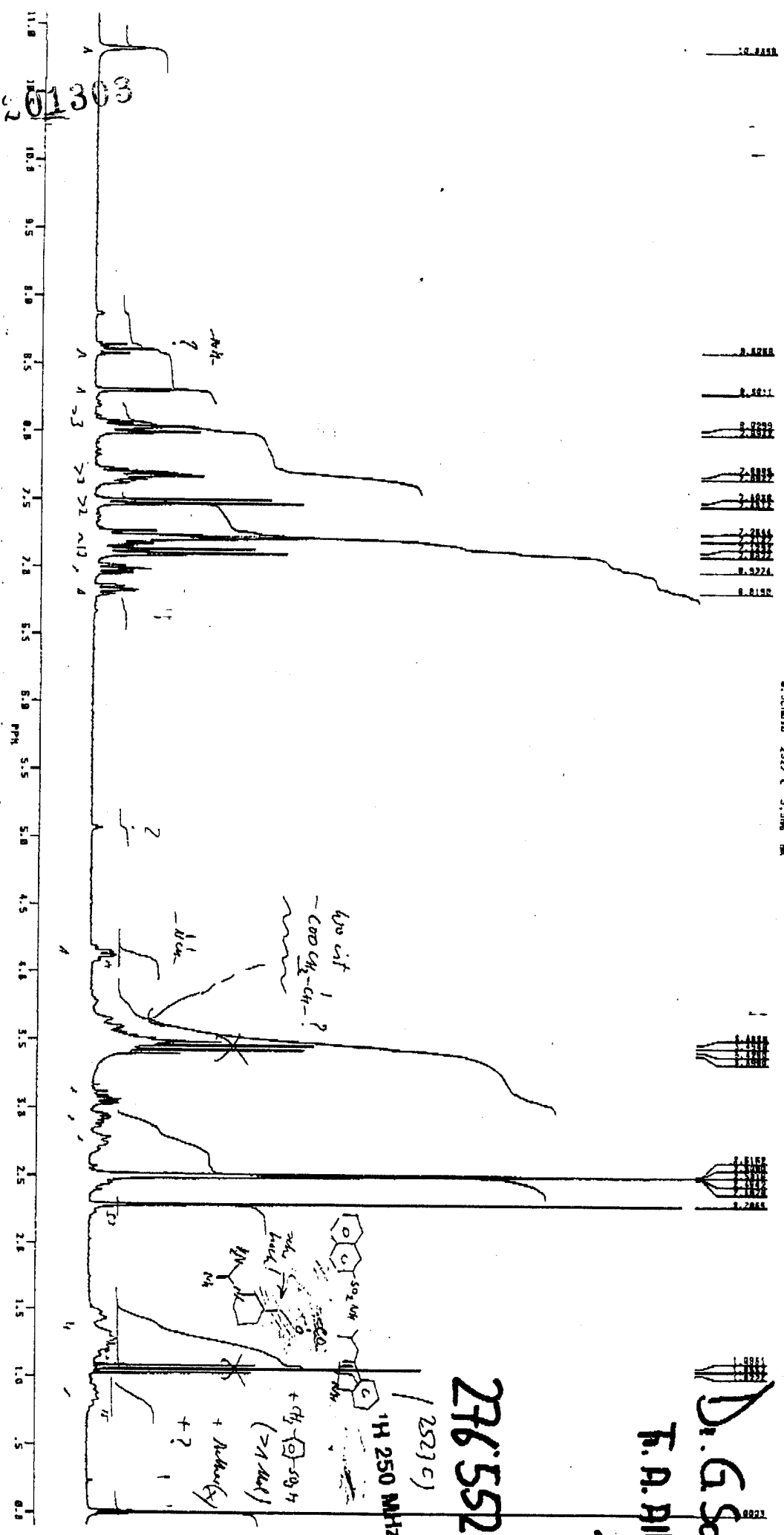
裝

訂

線

實例 7C

G. SCHMID 2527 C 5.5MG HK



D. G. Schmit
 F. A. Billema

5/91

276.552
 122101

1H 250 MHz

NOISE: 1.00
 RU PRD: 1.00
 DATE: 13.07
 TIME: 18.07
 SA MD: 1.00
 SR MD: 1.00
 SOLVENT: 200
 SF: 250.1305
 OF: 0.00
 59 82.771 54
 NS 288
 RG 189
 NO 288
 MS 288
 TV 6388
 DZ 6388
 DE 6388
 LB 88
 EC 88
 F1 292
 F2 292
 B2/CM 50
 PR/CM 50
 SR 4837

10

10 DEZ '92

15:32 ROCHF BASEL CIP +41

實例 8e

K. HILPERT 6633-175 C 3MG (F8)

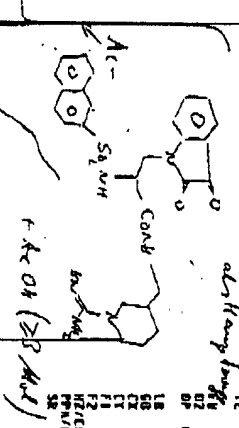
100%
100%
100%

D. K. Hilpert
T. Buschor

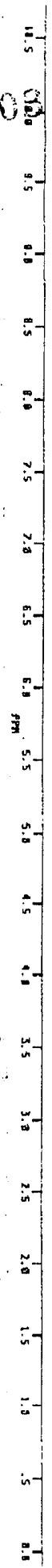
75725

279.378
/ 6634.135°C

¹H 250 MHz



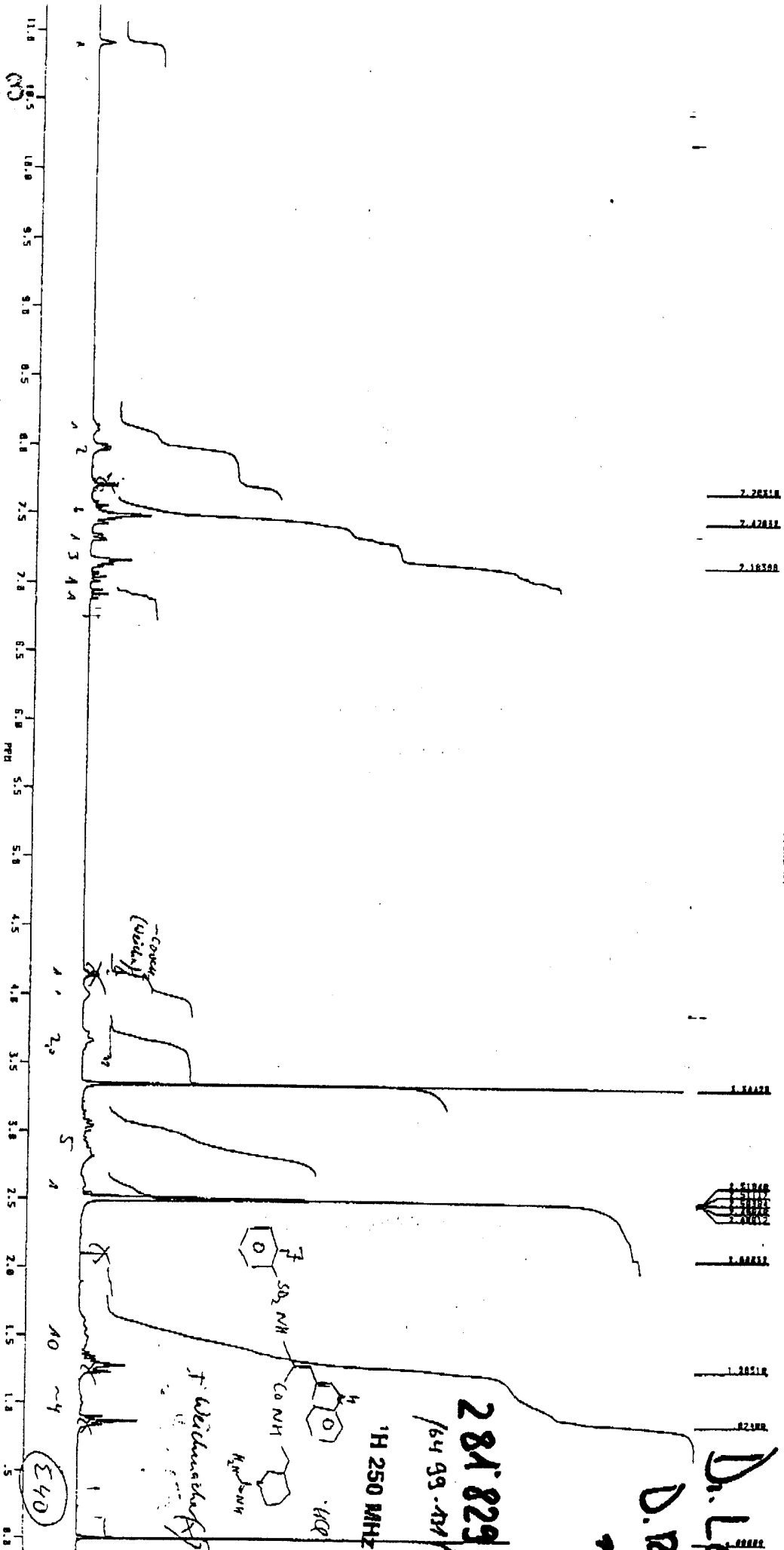
10	1.0	3.0
11	1.0	3.0
12	1.0	3.0
13	1.0	3.0
14	1.0	3.0
15	1.0	3.0
16	1.0	3.0
17	1.0	3.0
18	1.0	3.0
19	1.0	3.0
20	1.0	3.0
21	1.0	3.0
22	1.0	3.0
23	1.0	3.0
24	1.0	3.0
25	1.0	3.0
26	1.0	3.0
27	1.0	3.0
28	1.0	3.0
29	1.0	3.0
30	1.0	3.0
31	1.0	3.0
32	1.0	3.0
33	1.0	3.0
34	1.0	3.0
35	1.0	3.0
36	1.0	3.0
37	1.0	3.0
38	1.0	3.0
39	1.0	3.0
40	1.0	3.0
41	1.0	3.0
42	1.0	3.0
43	1.0	3.0
44	1.0	3.0
45	1.0	3.0
46	1.0	3.0
47	1.0	3.0
48	1.0	3.0
49	1.0	3.0
50	1.0	3.0
51	1.0	3.0
52	1.0	3.0
53	1.0	3.0
54	1.0	3.0
55	1.0	3.0
56	1.0	3.0
57	1.0	3.0
58	1.0	3.0
59	1.0	3.0
60	1.0	3.0
61	1.0	3.0
62	1.0	3.0
63	1.0	3.0
64	1.0	3.0
65	1.0	3.0
66	1.0	3.0
67	1.0	3.0
68	1.0	3.0
69	1.0	3.0
70	1.0	3.0
71	1.0	3.0
72	1.0	3.0
73	1.0	3.0
74	1.0	3.0
75	1.0	3.0
76	1.0	3.0
77	1.0	3.0
78	1.0	3.0
79	1.0	3.0
80	1.0	3.0
81	1.0	3.0
82	1.0	3.0
83	1.0	3.0
84	1.0	3.0
85	1.0	3.0
86	1.0	3.0
87	1.0	3.0
88	1.0	3.0
89	1.0	3.0
90	1.0	3.0
91	1.0	3.0
92	1.0	3.0
93	1.0	3.0
94	1.0	3.0
95	1.0	3.0
96	1.0	3.0
97	1.0	3.0
98	1.0	3.0
99	1.0	3.0
100	1.0	3.0



08103

實例 14g

LABLER 5199.131/R 2.1MG NR



201303

D. L. P. 61
D. Roever
95/1/1

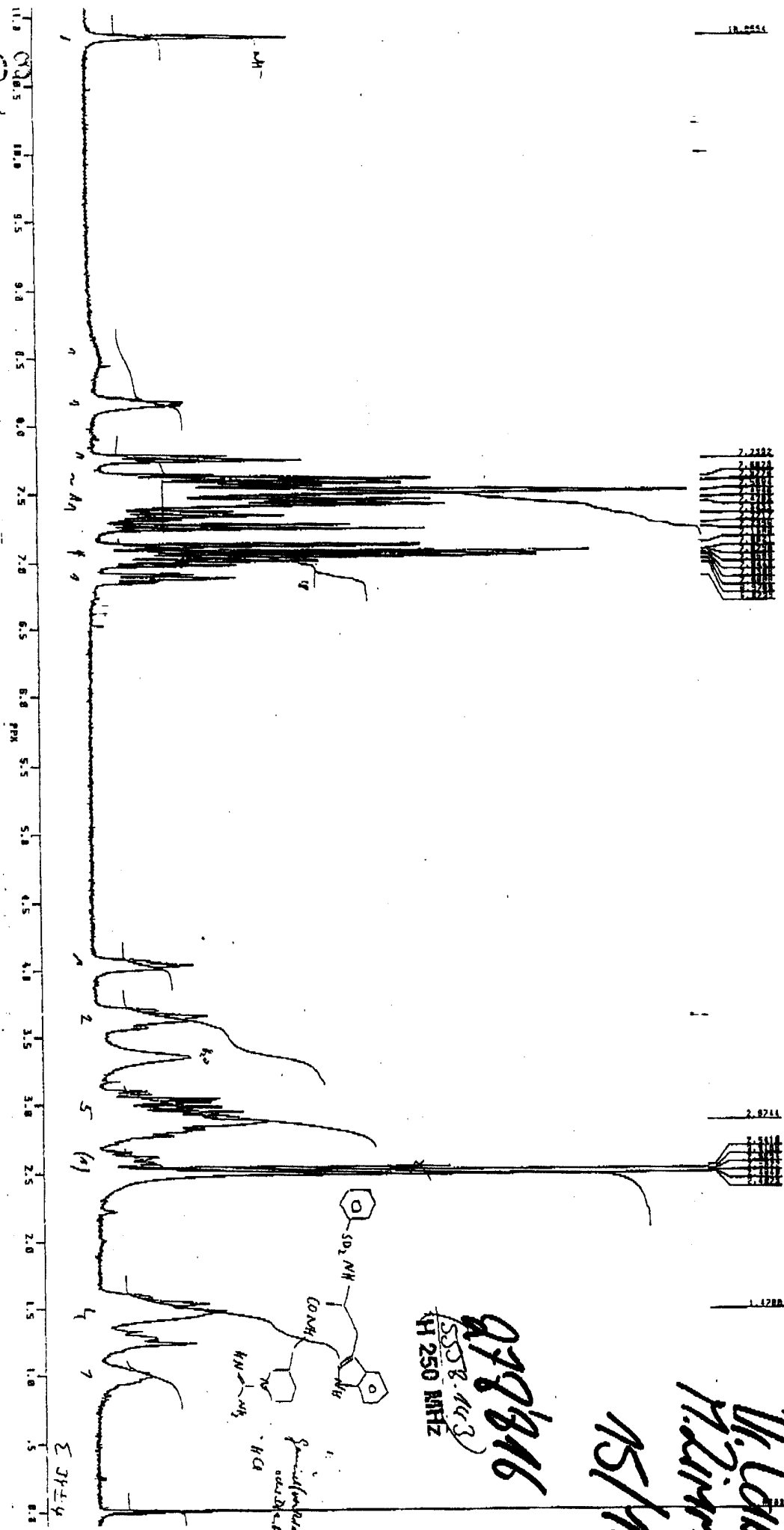
281829
/64 99.77 (10)

¹H 250 MHz

TEZ: 50.1
SOL: CDCl₃
PUL: zgpg30
LEN: 1.00
SR: 141.61
F2: 68813951
F1: 20
PRN: 48
SR: 20

貴例 141

UMBLER 5558.143 7.8MG NR



20130

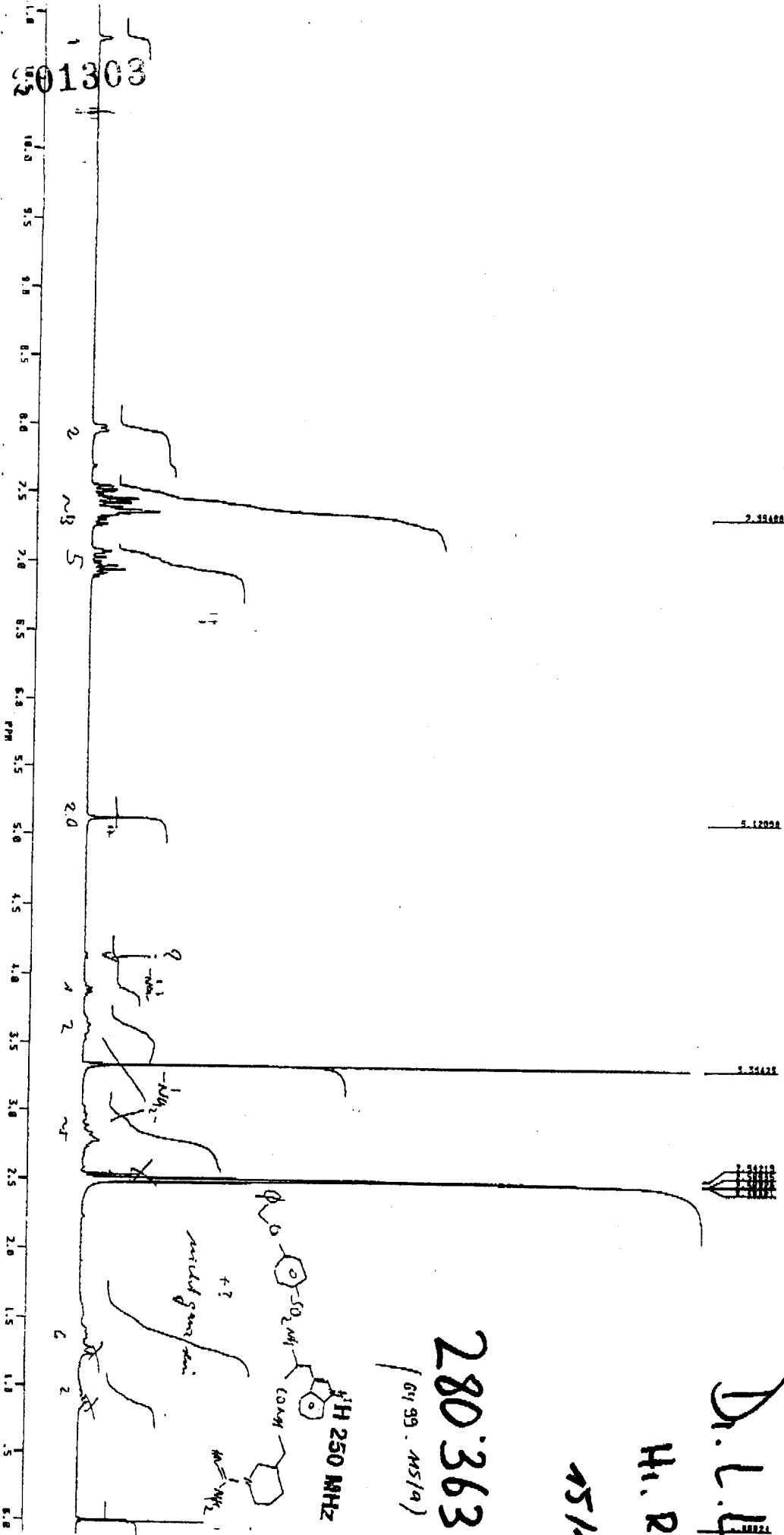
078816
5558.143
41 250 MHz

D. Löhler
H. Zimmer
NS/1228

JMODS: 1
 NMR QM
 DATE 7-1-1
 TIME 16:
 SN JR WZ
 SRI WZ
 SF 1235
 ST 98.1
 OI 51 5226
 SI 10 3221
 NZ/PT
 PE RD
 PD QD
 MS TE
 FE WZ
 OR 02
 07 631
 SN 1395
 21081395
 61 6881395
 CIP 41
 ROCHE
 BRSEL
 15:35
 92

實例 14K

BRUKER AC200 499.115/M 5.3MG (F3)



D. L. Labl

H. Ruegg

451128

280.363

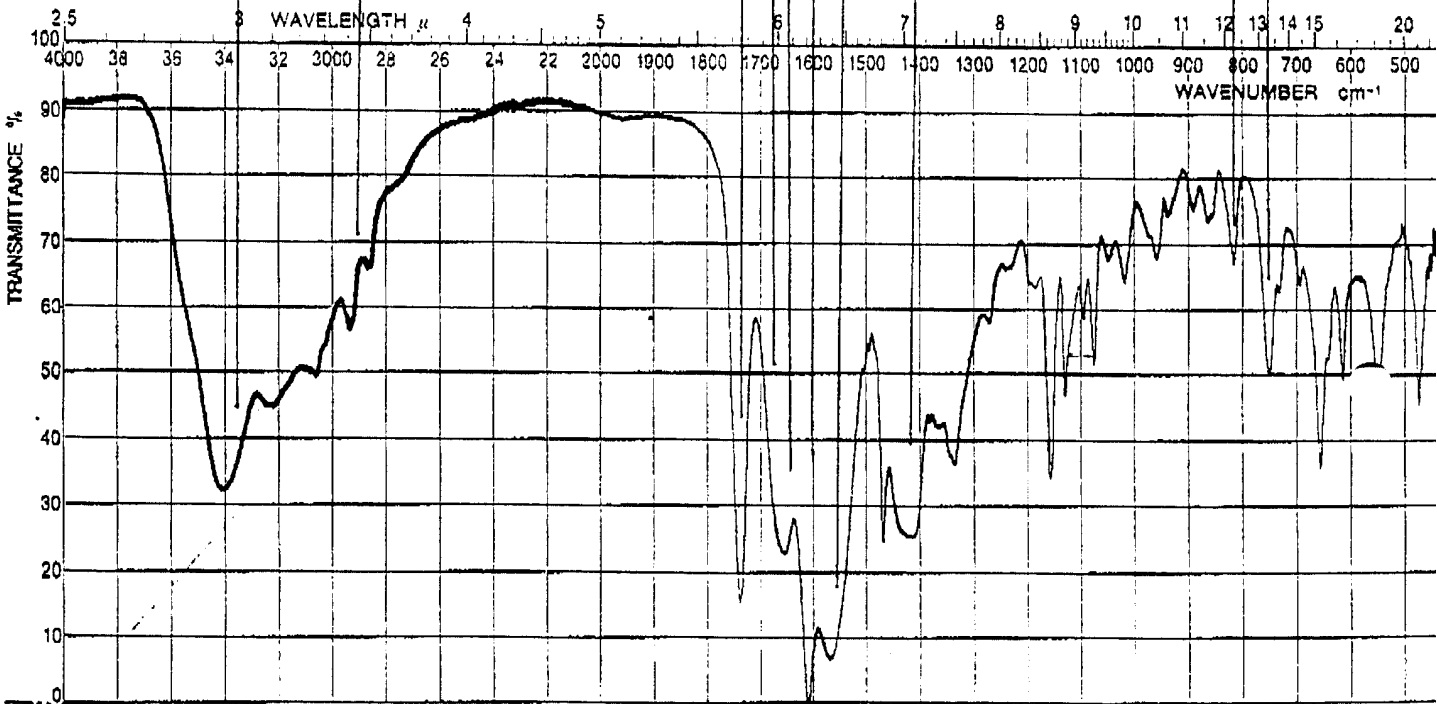
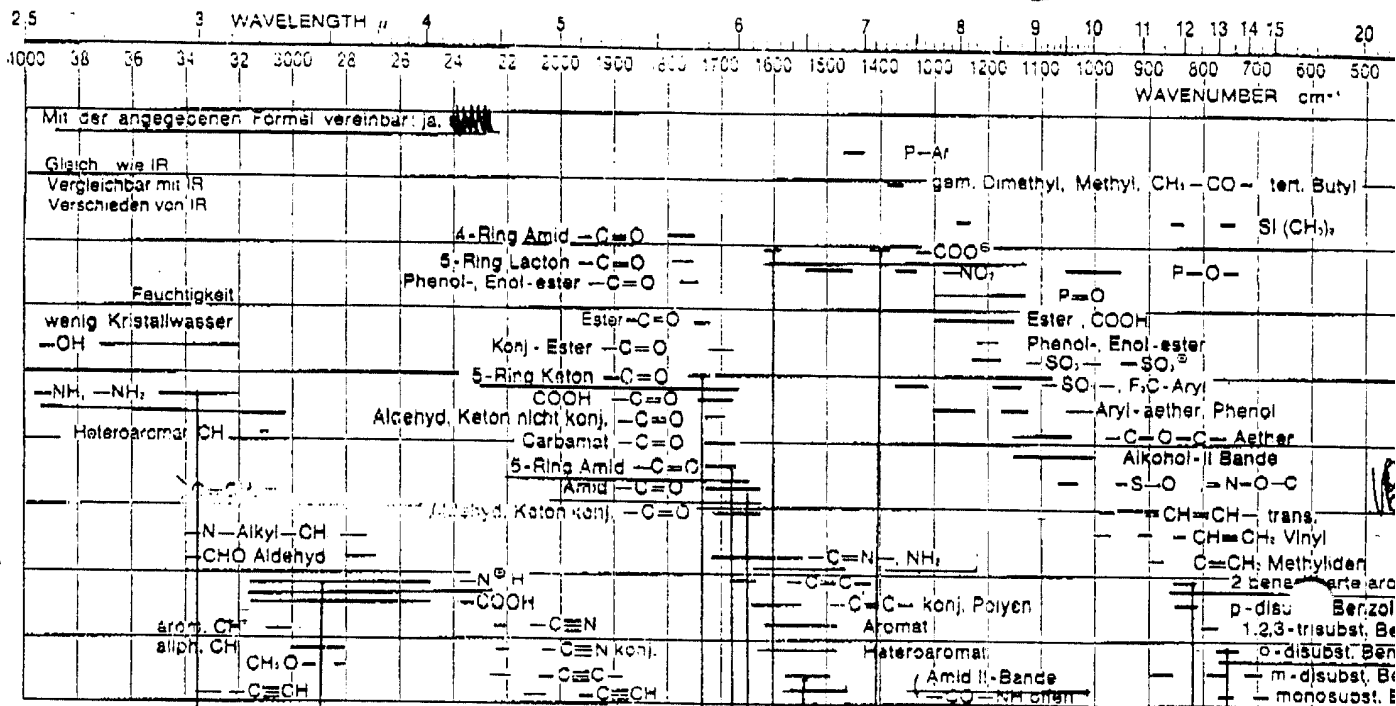
(61.99. MS/a)

01303
 NO. 01
 DATE 30
 TIME 14
 SA. NO. 10
 SOLVENT CD
 SF 21.01
 FI 6048.1
 TO 3228
 IN 5000.1
 NZPT
 NO 3
 NC 54
 NS 280
 FV 6380
 OF 62
 DP 63L P0
 LG 0.0
 CI 58.5
 CT 384.5
 ET 322.4
 HZ/CN 58.6
 PPM/CN 4837.1
 SR

P. 15

201303

附件 11



REMARKS
NICOLET - FT IR

CAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time = 30.42
01/12/90 06:50:25

KBR

6631-175-C

Sample

Hilpert K.

Origin

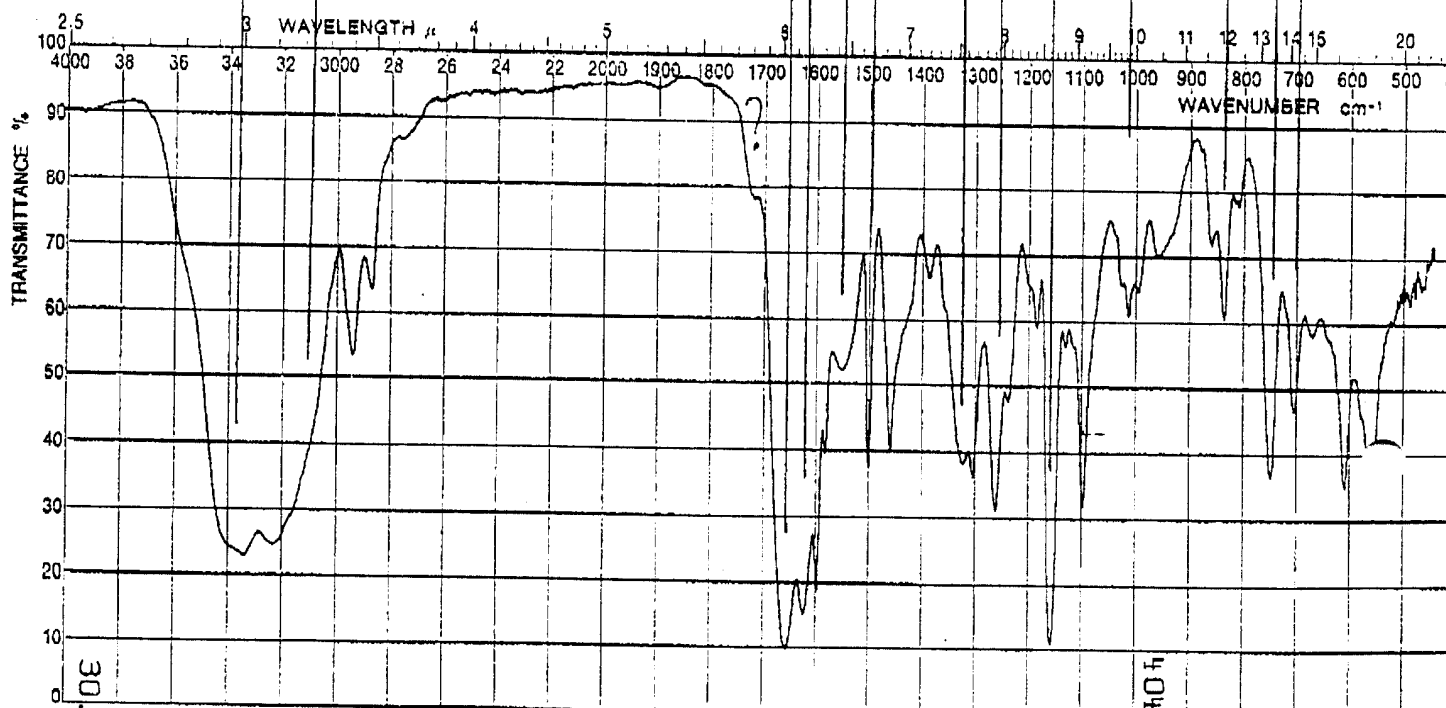
實例 8e

400112-146

IR Number

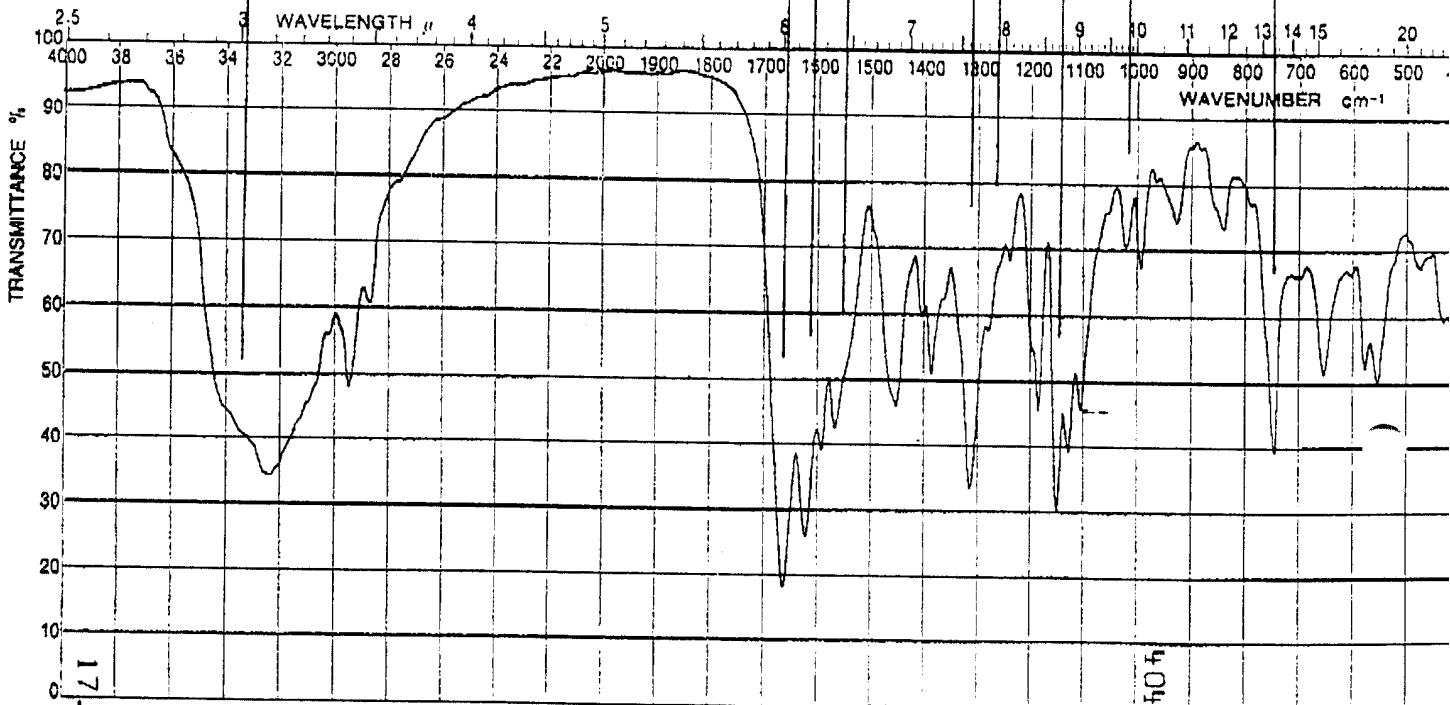
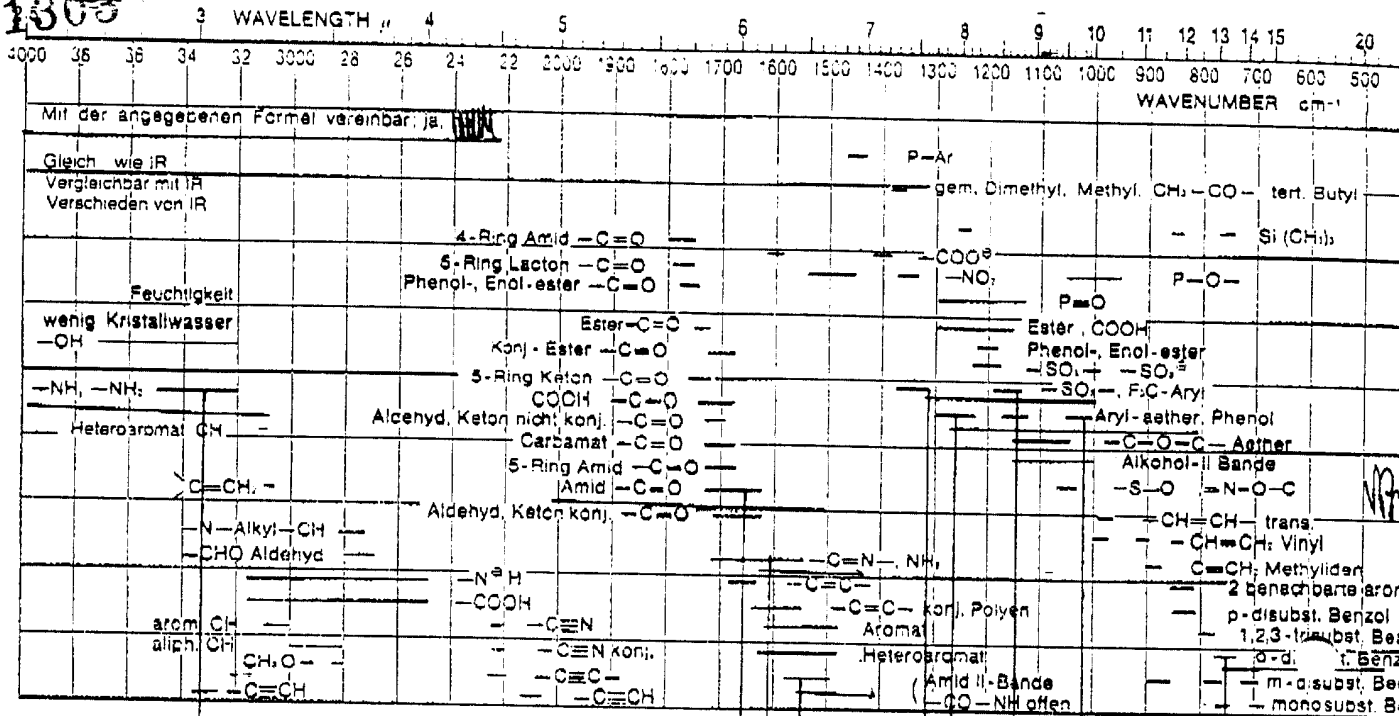
201303

WAVELENGTH μ	WAVENUMBER cm^{-1}	Assignment
3.5 - 3.6	2800 - 2700	aliph. CH
3.4 - 3.5	2900 - 2800	arom. CH
3.3 - 3.4	3000 - 3100	aliph. CH
3.2 - 3.3	3100 - 3000	arom. CH
2.9 - 3.0	3400 - 3300	OH
2.7 - 2.8	3600 - 3500	NH, NH ₂
2.2 - 2.3	4500 - 4000	Heteroaromat. CH
2.1 - 2.2	4700 - 4600	C=C, -
2.0 - 2.1	5000 - 4900	N-Alkyl-CH
1.9 - 2.0	5100 - 5000	CHO Aldehyd
1.7 - 1.8	5800 - 5600	Aldehyd, Keton konj., -C=O
1.6 - 1.7	6000 - 5800	Aldehyd, Keton nicht konj., -C=O
1.5 - 1.6	6400 - 6200	Carbamat, -C=O
1.4 - 1.5	7000 - 6800	5-Ring Amid, -C=O
1.3 - 1.4	7500 - 7300	Amid, -C=O
1.2 - 1.3	8300 - 8100	5-Ring Amid, -C=O
1.1 - 1.2	9000 - 8800	Aldehyd, Keton konj., -C=O
1.0 - 1.1	10000 - 9800	Aldehyd, Keton nicht konj., -C=O
0.9 - 1.0	11100 - 10900	COOH
0.8 - 0.9	12500 - 12300	N ⁺ H
0.7 - 0.8	14300 - 14100	C=C
0.6 - 0.7	15000 - 14800	C=C konj., Polyen
0.5 - 0.6	17000 - 16800	Aromat
0.4 - 0.5	25000 - 24800	Heteroaromat
0.3 - 0.4	30000 - 29800	Amid II-Bande
0.2 - 0.3	50000 - 49800	CO-NH offen



01/31/90 00:37:44
 30.49 SEC. MEAS. TIME
 NICOLET - FT IR
 Remarks
 FSZ = 22528
 NSD = 32
 VEL = 34
 DEN = 5
 CAN = 1
 6499-115 / A
 Sample
 404 KBR DR. LABLER
 Origin
 實例 14k
 IR Number
 CSN = 400131
 EXT = 104

201303



12/19/89 04:09:54

17.74 SEC. MENS. TIME

Remarks

NICOLET - FT IR

FSZ = 22528
NSD = 32
VEL = 40
DFN = 5
GRN = 1

5558-139

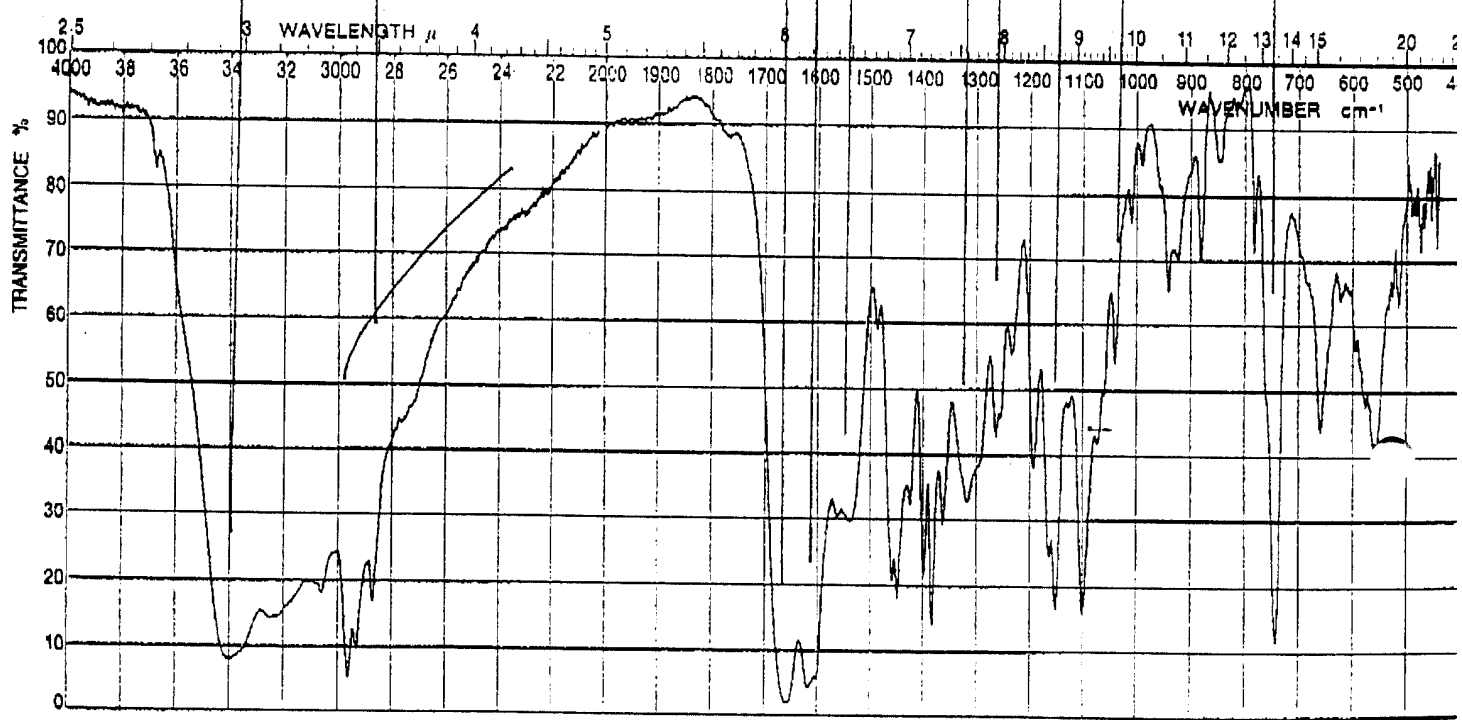
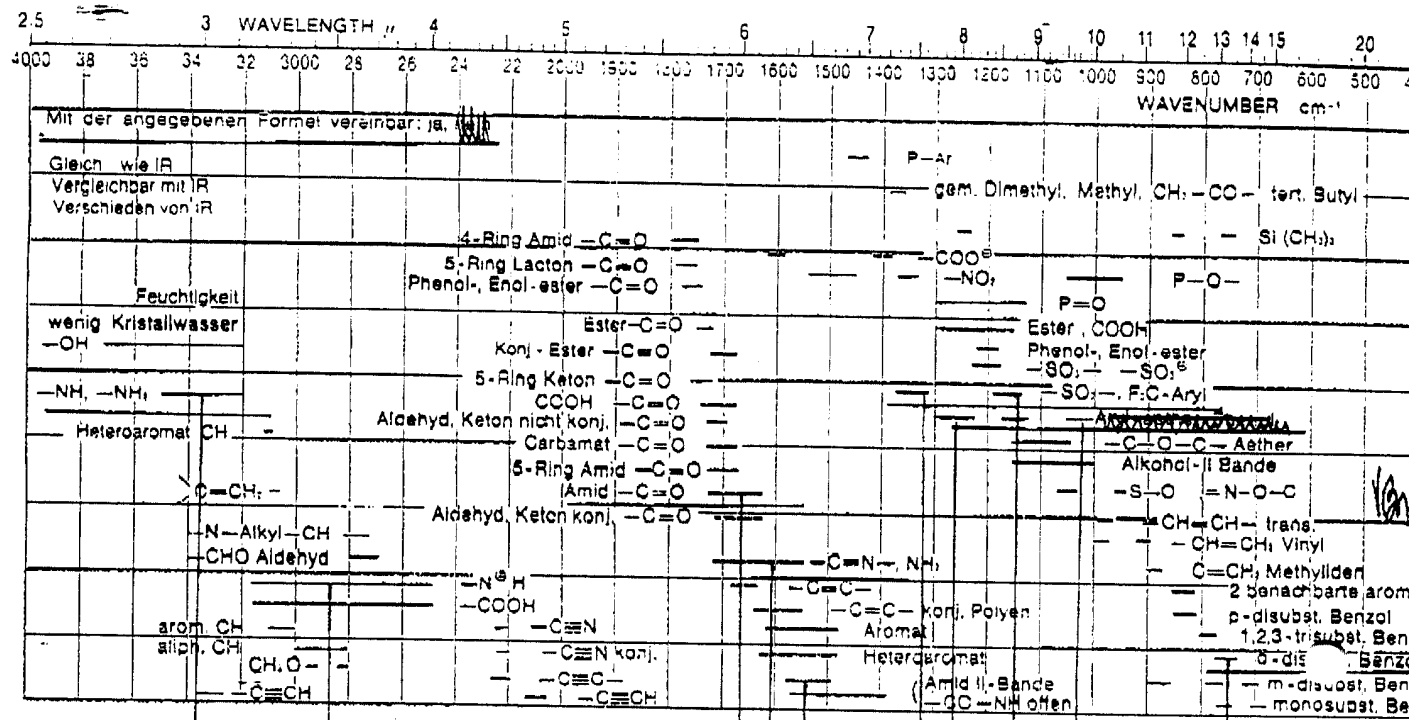
Sample

404 KBR DR. LABLER

Origin 實例 14m

IR Number
CSN = 391219
EXT = 208

01303



IR Number 391211-203

Origin Labler 實例 14n

Sample 5558-135

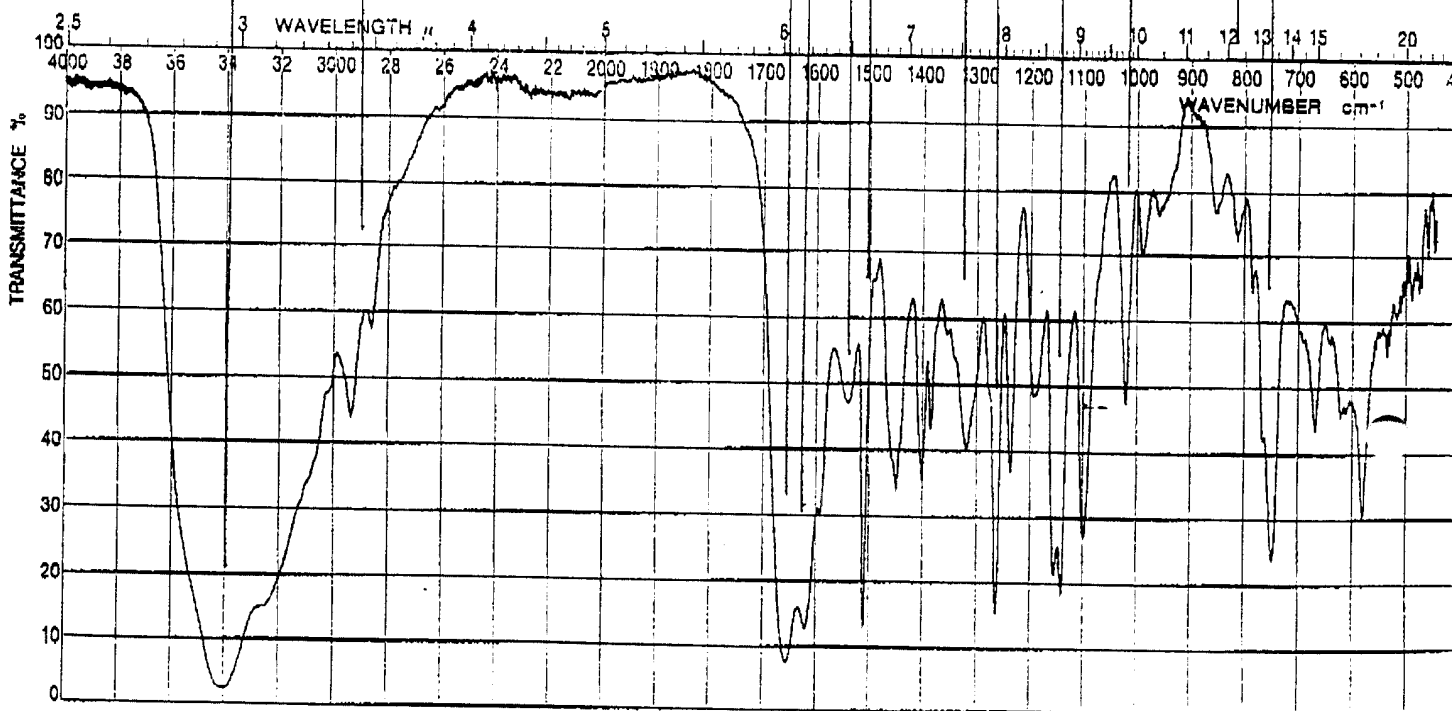
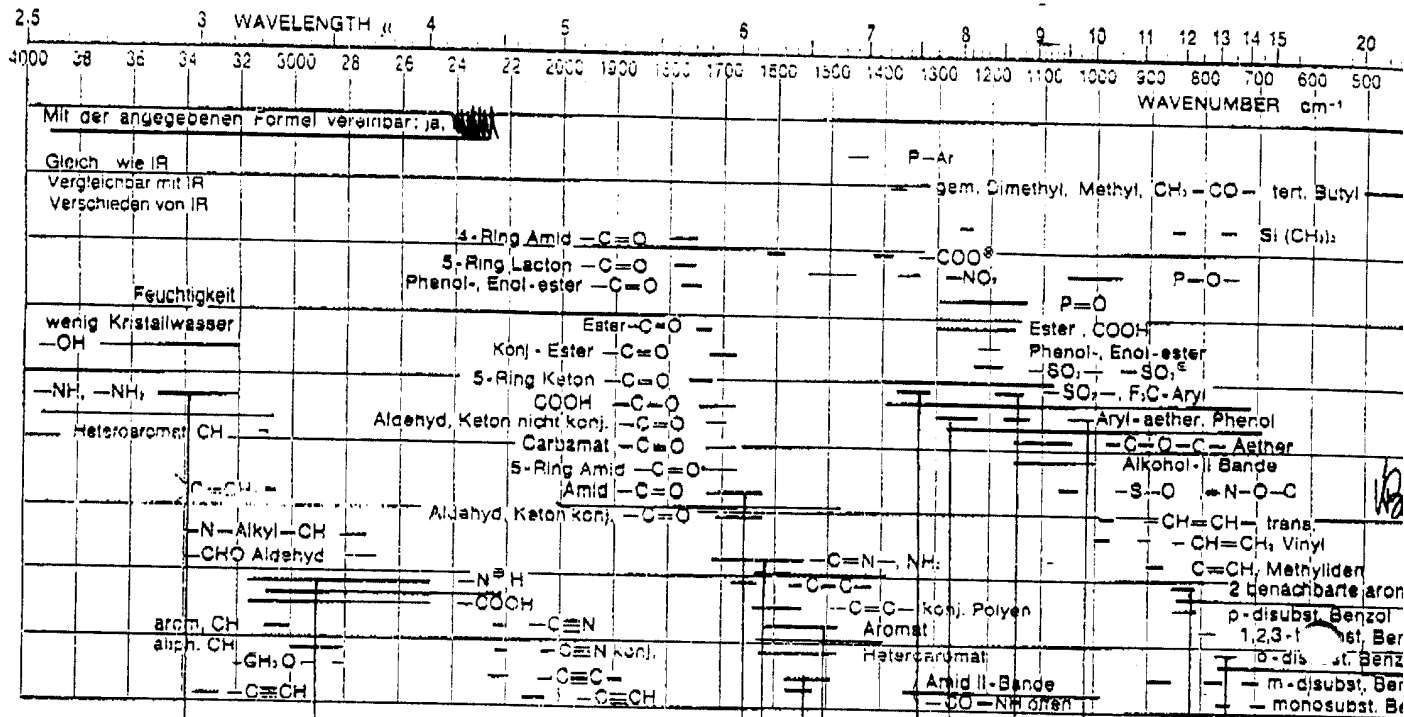
KBR

Remarks

NICOLET - FT IR

GAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 30.42
12/11/89 04.27.01

201303



IR Number 391130-208

Origin 實例 141

Lobler Dr.

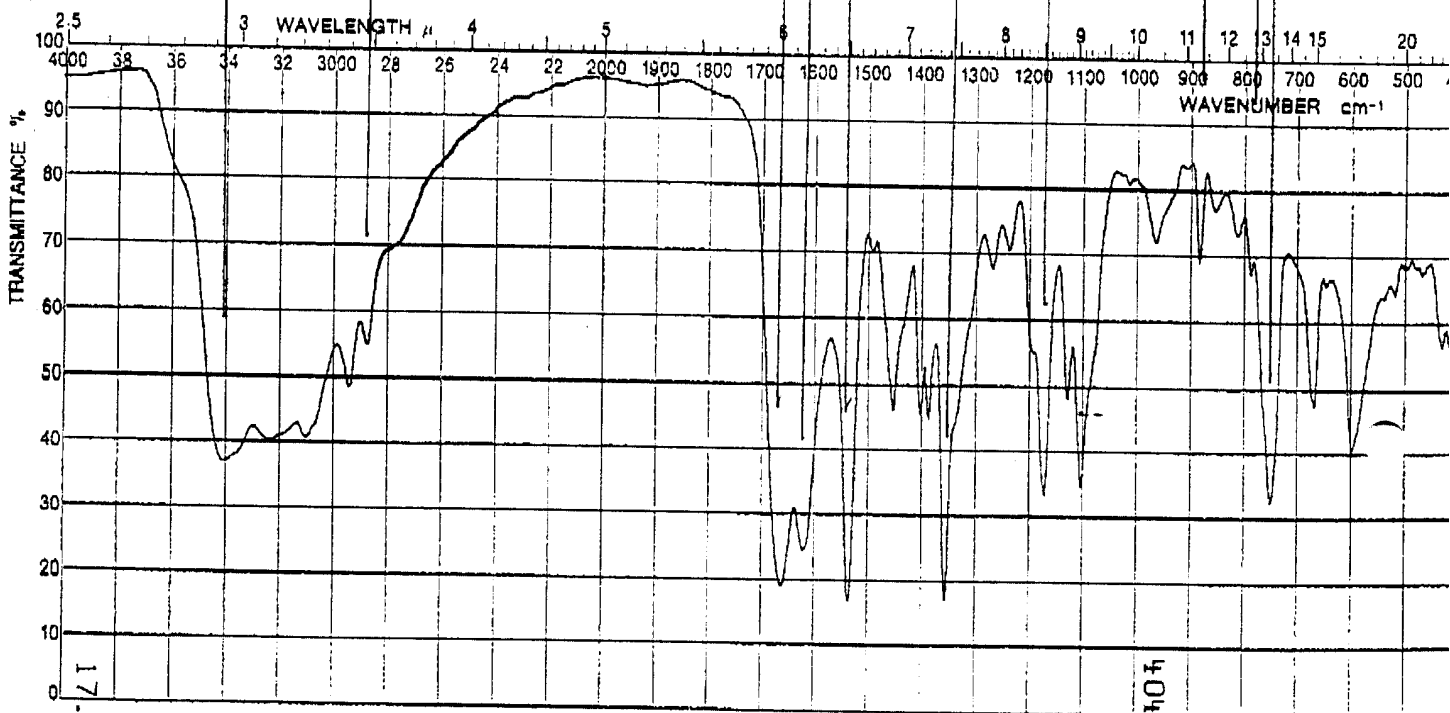
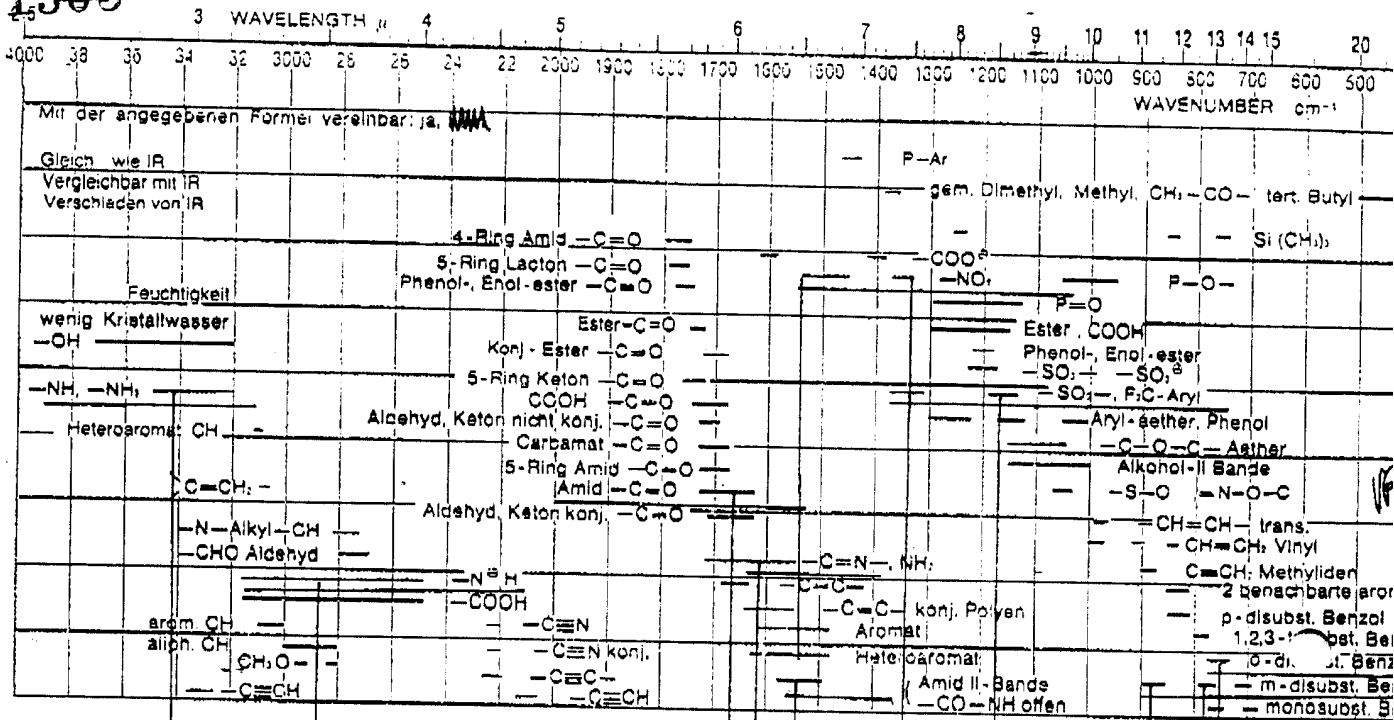
Sample 5558-133

KBR

GAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 30.52
11/30/87 02:24:54

REMARKS
NICOLET - FTIR

201363



12/20/89 06:47:05

17.74 SEC. MEAS. TIME

REMARKS
NICOLET - FTIR

FSZ = 22528
NSD = 32
VEL = 40
DFN = 5
GAN = 1

5558.141

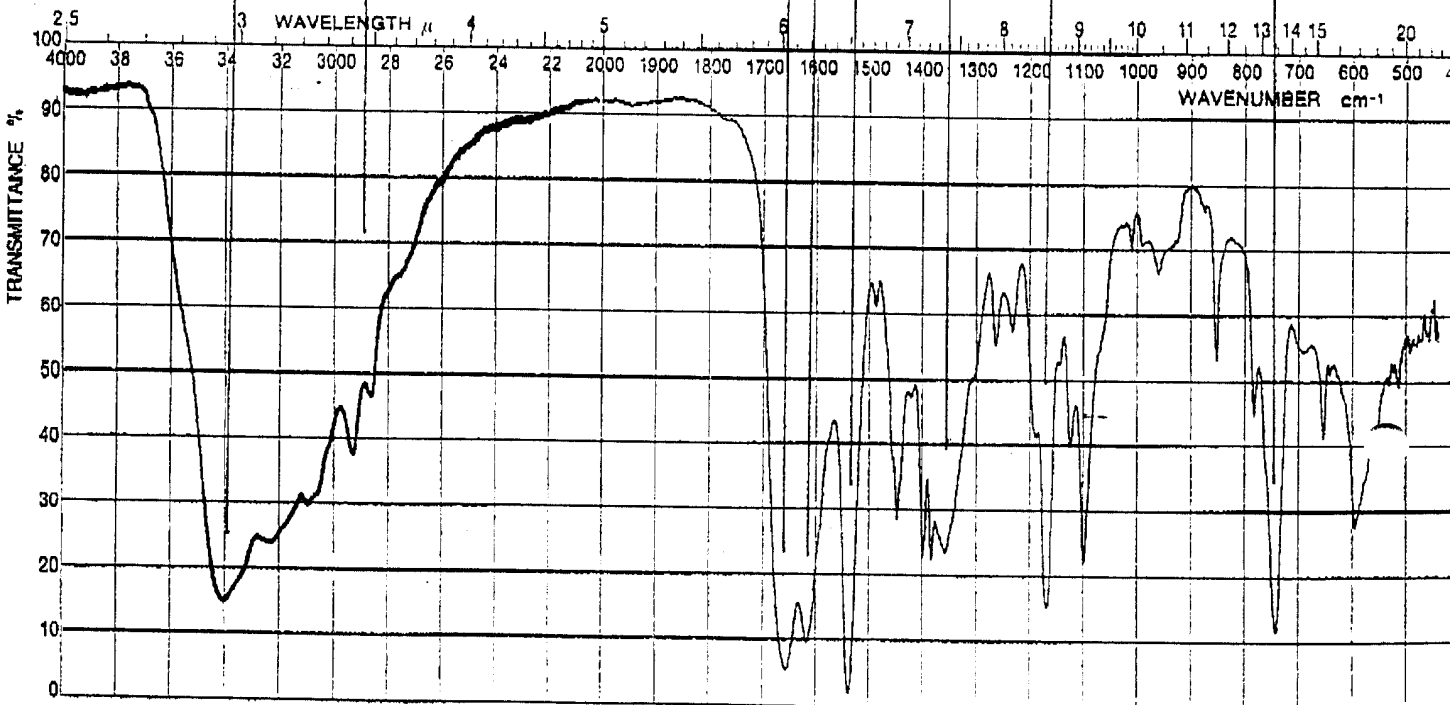
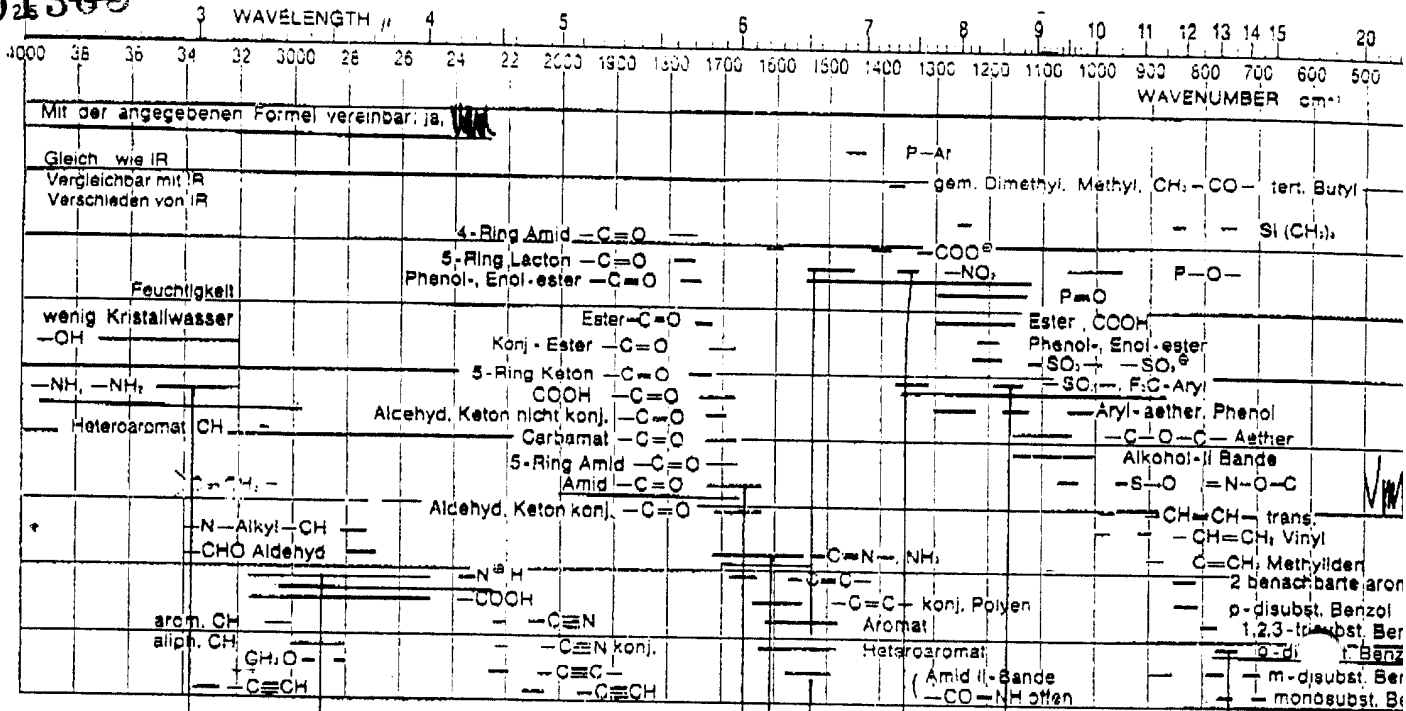
SAMPLE

404 KBR DR. LABLER 實例 14j

ORIGIN

IR Number = 391219
EXT = 213

201363



IR Number 400102-109

Origin 實例 14i

Labler DR.

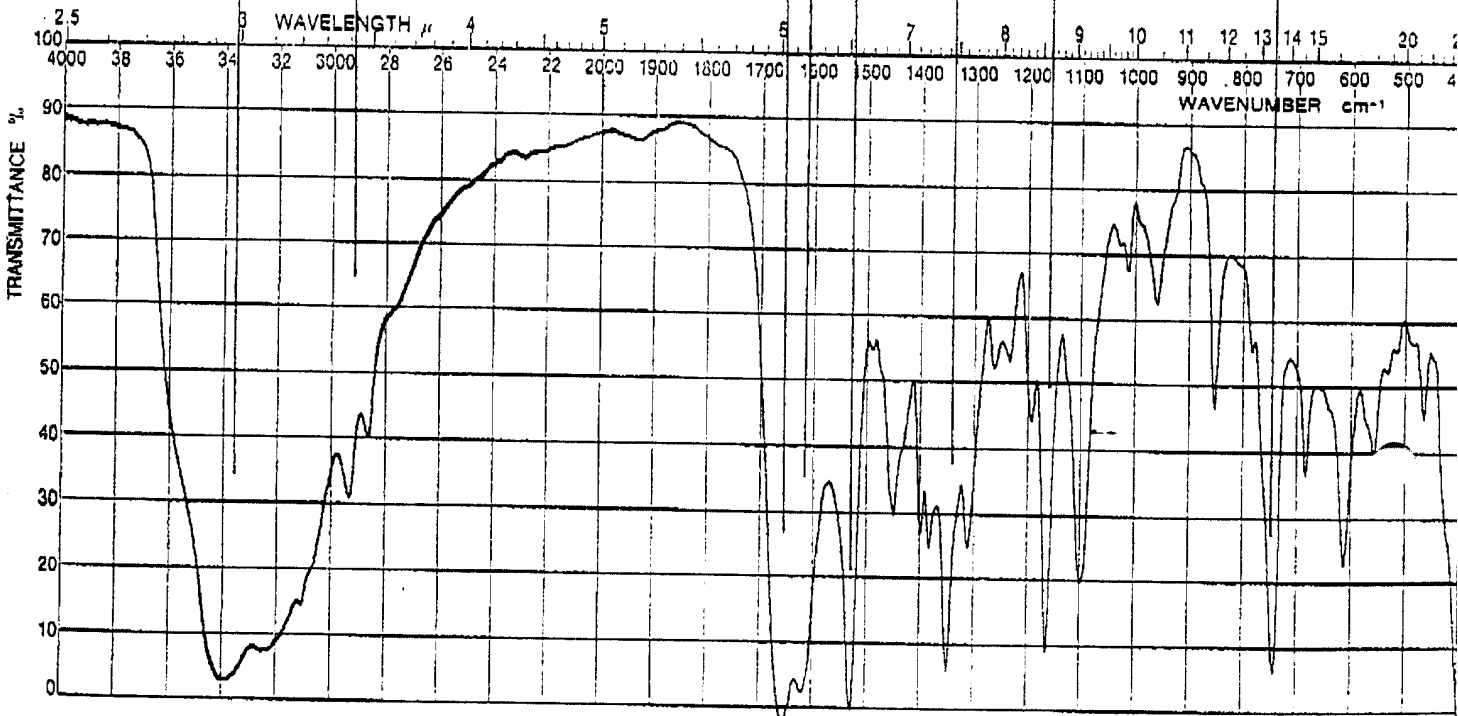
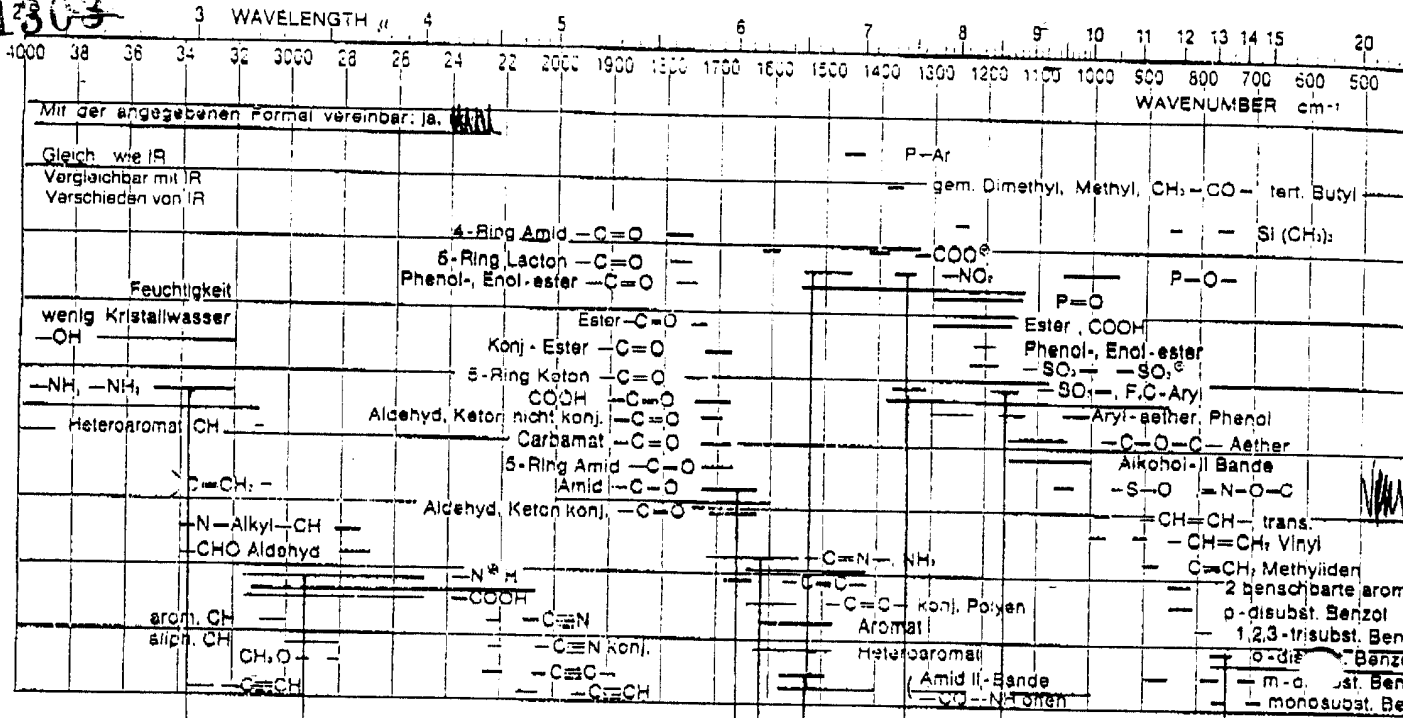
Sample 5558-143

KBR

GAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 30.45
01/02/90 03:32:30

REMARKS
NICOLET - FT IR

201303



IR Number 391218-218

Origin 實例 14h

Labler x.

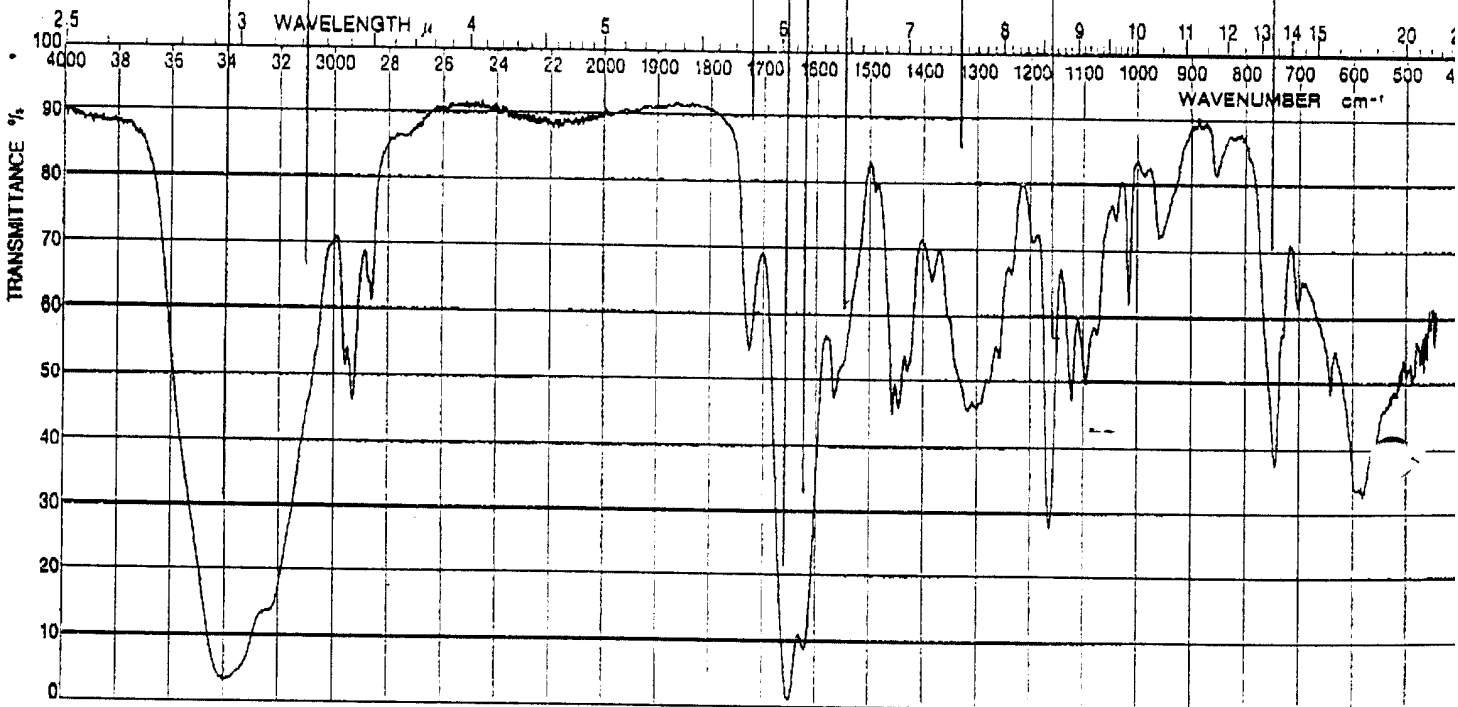
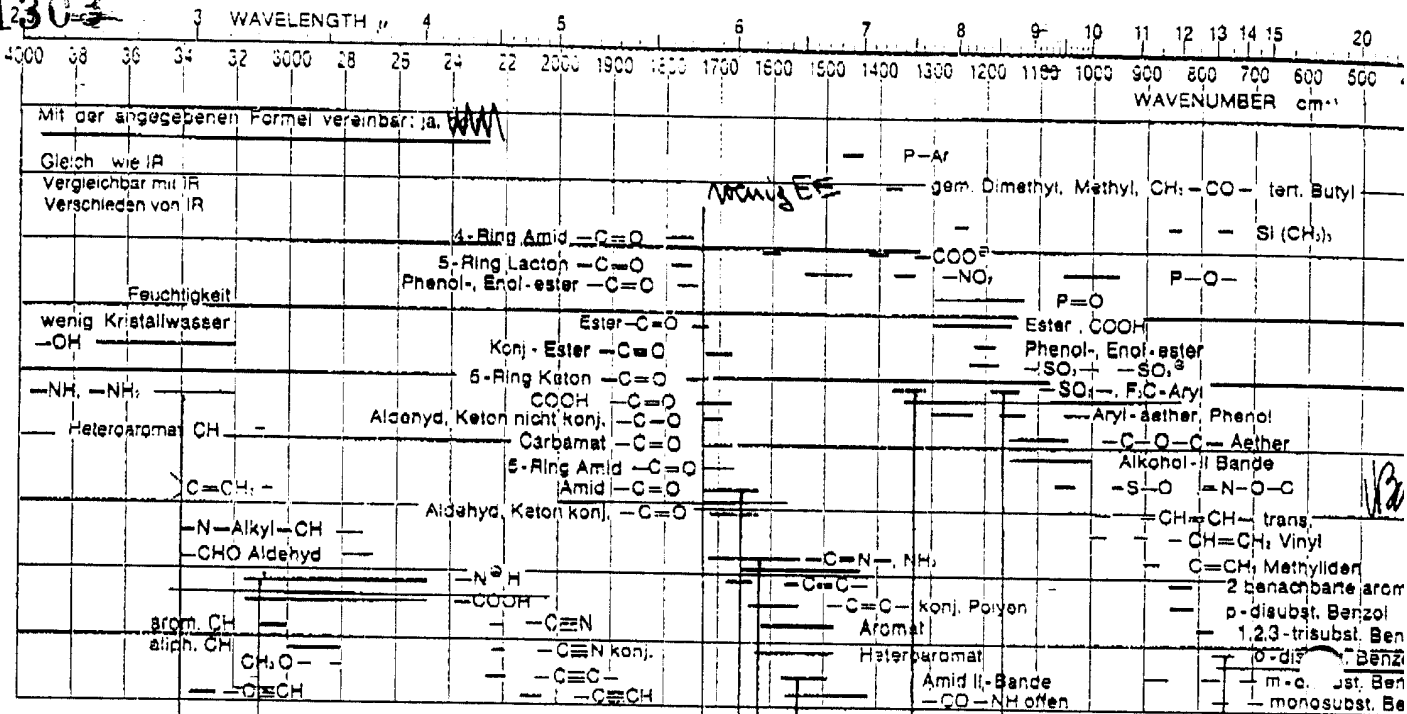
Sample 6499-102-A

KBR

GAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 17.76
12/18/89 08:37:06

REMARKS
NICOLET - FT IR

201303



Remarks

NICOLET - FT IR

GAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 30.50
02/22/90 04.37.30

KBR

6499-131-A

Sample

Labler X.

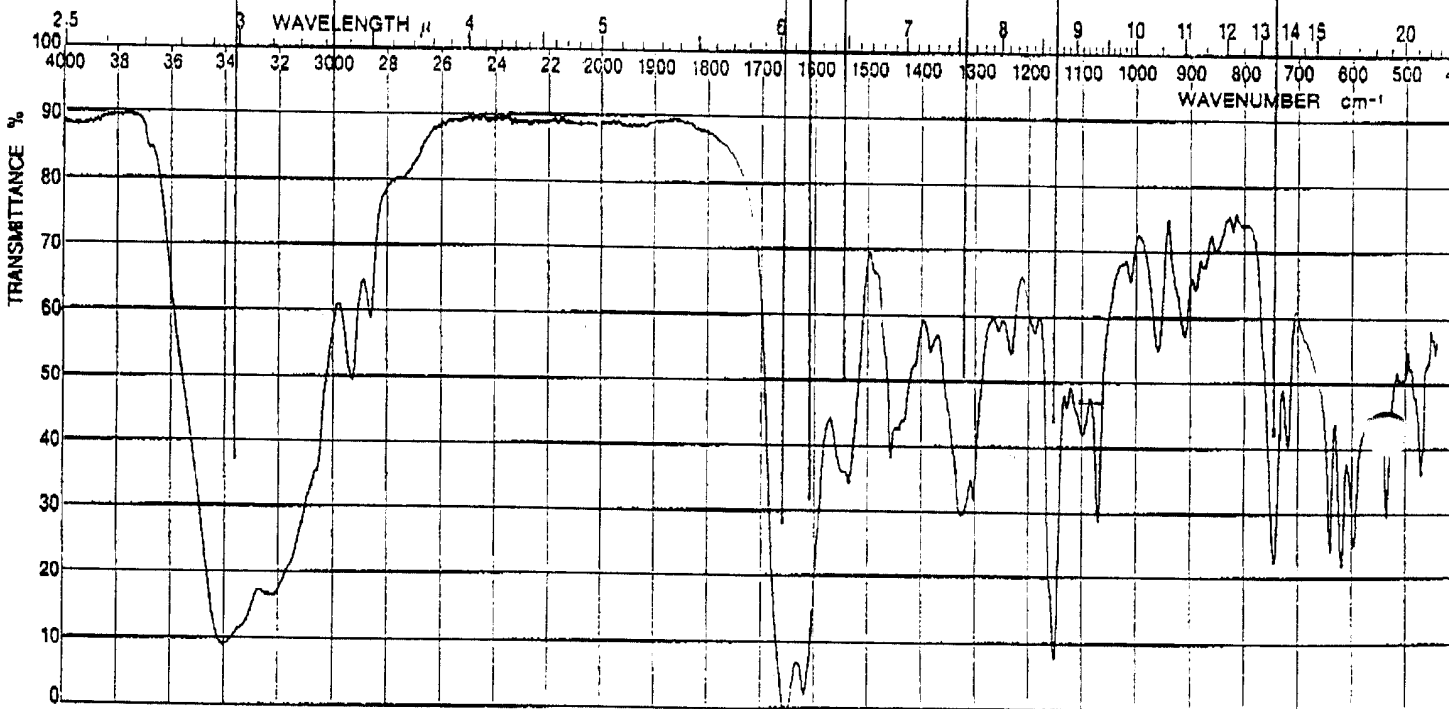
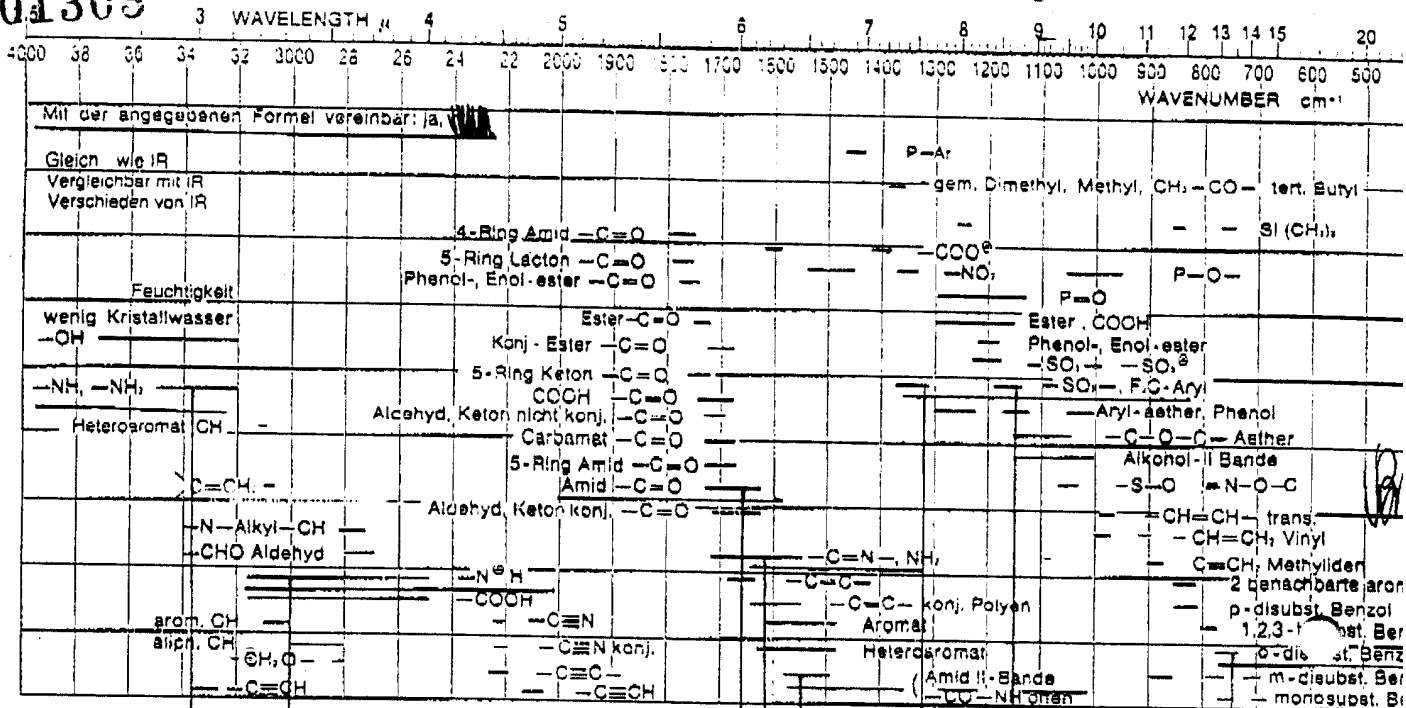
實例 14g

Origin

400222-115

IR Number

201303



IR Number 391012-216

Origin Labler

Sample 6500-86

KBR

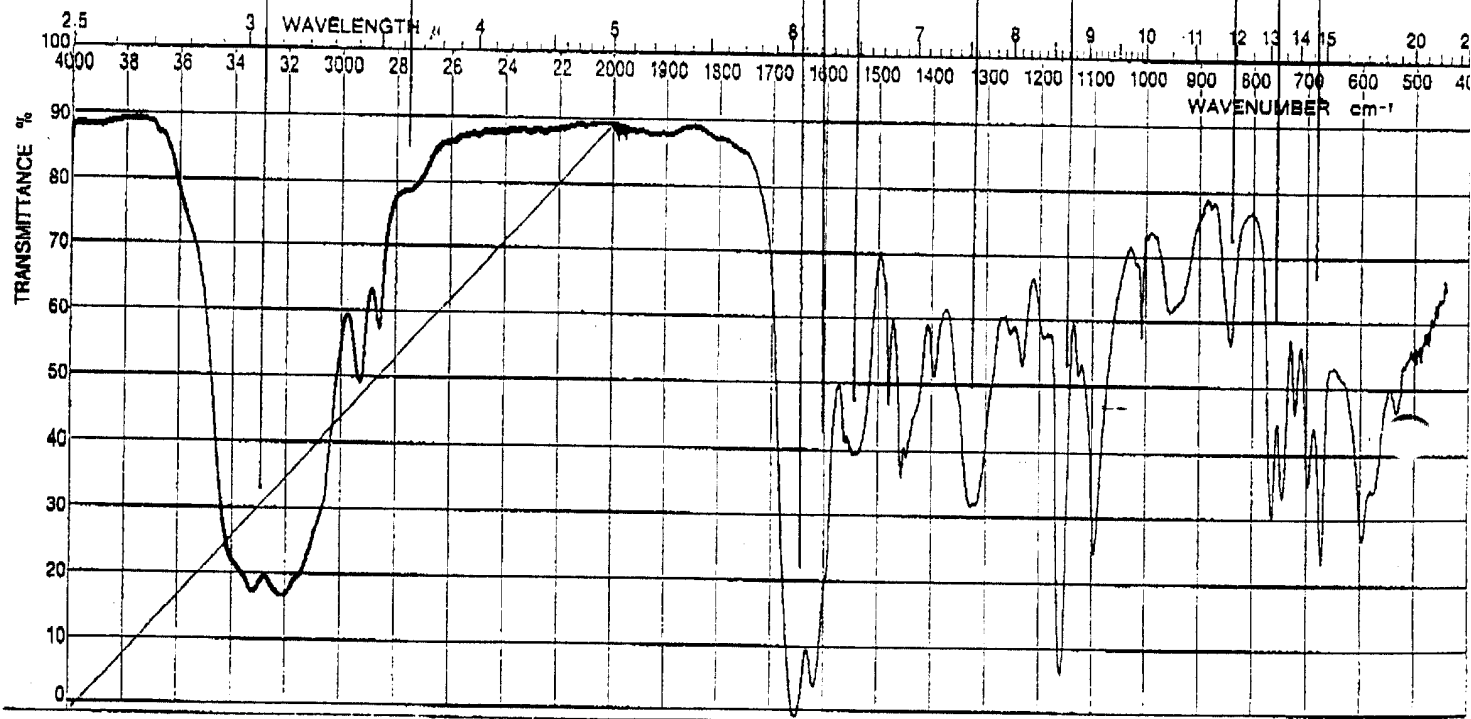
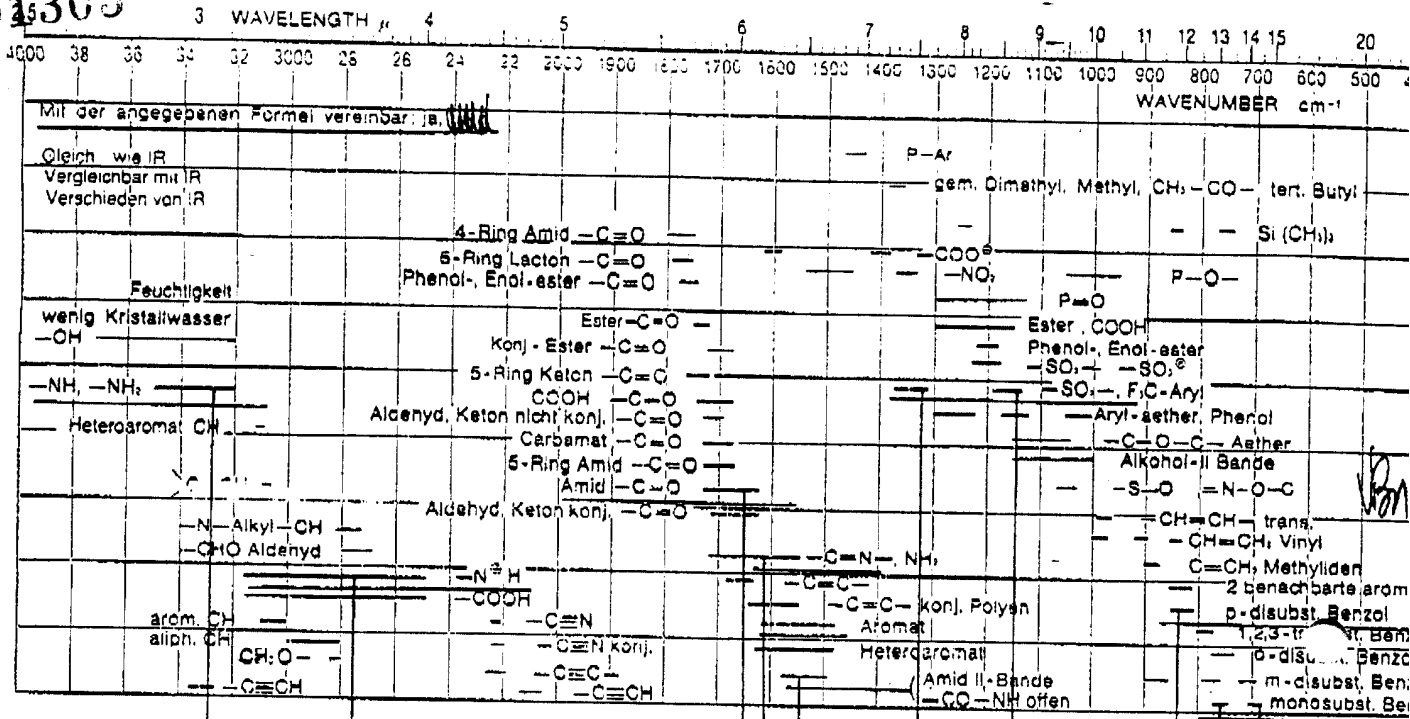
COLETT - FT IR

Remarks

CAN = 1
NSD = 32
FSZ = 22528
Time: 30.45
10/12/89, 07.07.08

實例 14 d

201305



IR Number 391005-214

Origin 實例 14c

Labler X

Sample 6500-85

KBR

GAN = 1

NSD = 32

FSSZ = 22528

Time: 30.39

10/05/89 06.44.39

NICOLET - FTIR

Remarks