



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I437986 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：098102784

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/426 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

C07D277/46 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/01/31 日本

2008-021588

(71)申請人：艾德克 上野股份有限公司 (日本) R-TECH UENO, LTD. (JP)
日本

(72)發明人：松川達也 MATSUKAWA, TATSUYA (JP) ; 增崎和浩 MASUZAKI, KAZUHIRO (JP) ; 河合陽介 KAWAI, YOSUKE (JP) ; 川崎晶子 KAWASAKI, AKIKO (JP) ; 赤坂阿希子 AKASAKA, AKIKO (JP) ; 竹脇誠 TAKEWAKI, MAKOTO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 2008/0015202A1

WO 2004/067521A1

審查人員：徐詩雯

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

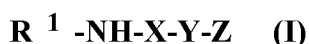
噻唑衍生物及使用該衍生物作為 V A P - 1 抑制劑之用途

THIAZOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF AS VAP-1 INHIBITOR

(57)摘要

本發明提供一種有用於作為血管黏附蛋白質-1(vascular adhesion proteih-1,VAP-1)抑制劑、VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑等之新穎之噻唑(thiazole)衍生物。

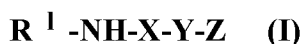
一種由式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式中，每個符號係如本案說明書中定義。

The present invention provides a novel thiazole derivative useful as a VAP-1 inhibitor, a pharmaceutical agent for the prophylaxis or treatment of VAP-1 associated diseases and the like.

A compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9810278X

A61K31/426 (2006.01)

※ 申請日： 98.1.23

※IPC 分類：

A61K31/427 (2006.01)

C07D277/46 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

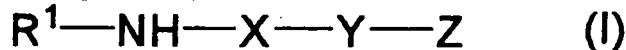
噻唑衍生物及使用該衍生物作為 VAP-1 抑制劑之用途

THIAZOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF AS VAP-1 INHIBITOR

二、中文發明摘要：

本發明提供一種有用於作為血管黏附蛋白質
-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1)抑制劑、VAP-1
相關疾病之預防或治療用醫藥劑等之新穎之噻唑
(thiazole)衍生物。

一種由式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

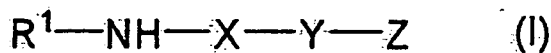


式中，每個符號係如本案說明書中定義。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a novel thiazole derivative useful as a VAP-1 inhibitor, a pharmaceutical agent for the prophylaxis or treatment of VAP-1 associated diseases and the like.

A compound represented by the formula (I):



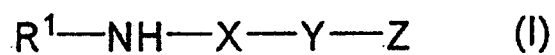
wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎之噻唑(thiazole)衍生物(由後述式(I)所示化合物(後文也稱為化合物(I))及其醫藥上可接受之鹽，後文也將此等有時總稱為本發明之化合物)。此外，本發明係有關含有本發明之化合物作為活性成分之血管黏附蛋白質-1(vascular adhesion protein-1)抑制劑、血管黏附蛋白質-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑等。

【先前技術】

血管黏附蛋白質-1 (後文簡稱為 VAP-1)係大量存在於人類血漿中之胺氧化酶(amine oxidase)(半卡肼(semicarbazide)敏感性胺氧化酶，SSAO)，在發炎部位之血管內皮及血管平滑肌中，該蛋白質之表現顯示顯著地增加。雖然 VAP-1 之生理作用係至今仍尚未解明，但於 1998 年已選殖出 VAP-1 基因，而且已有報告指出 VAP-1 為膜蛋白質，其作為黏附分子而在炎性細胞激素(cytokine)表現的調控下，調控淋巴球及 NK 細胞之滾動(rolling)及遷移(migration)。作為基質之胺雖係未知，咸認為係活體內之任何部位中所產生之甲基胺。也已知起因於分子中之胺氧化酶活性所產生之過氧化氫及醛為黏附活性之重要因子。

在最近之報告中已證實，血漿中之 VAP-1 酵素活性在 I 型與 II 型兩型的糖尿病患者中增加，且此增加在罹患視網膜病變併發症之糖尿病患者中特別顯著(Diabetologia, 42(1999)233-237(非專利文獻 1), Diabetes Medicine,

16(1999)514-521(非專利文獻 2))。

此外，已有報告指出 VAP-1 係與下列(1)至(6)之疾病相關：(1)肝硬化、原發性固定性高血壓(essential stabilized hypertension)、糖尿病、動脈硬化(參照 JA-A-61-239891(專利文獻 1)及美國專利第 4,888,283 號(專利文獻 2))；(2)(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病或尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、(糖尿病患者之)視網膜病變(參照 W01993/23023(專利文獻 3))；(3)(結締組織之)炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏(Reiter's)症候群、修格蘭氏(Sjogren's)症候群、貝塞特氏(Behcet's)症候群、復發性多軟骨炎(relapsing polychondritis)、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮膚炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏(Crohn's)病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(irritable bowel syndrome)(痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(口內炎)及復發性口瘡口內炎]；中樞神經系統之炎性疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默(Alzheimer's)症、及缺血性中風相關之缺血再灌注損傷)；肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病)；皮膚之(慢性之)炎性疾病或症狀(乾

癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹(pityriasis rosea)、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹(pityriasis rubra pilaris))；包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、血管視網膜病變、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症)；脂肪細胞之分化或功能異常或者平滑肌細胞之功能異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖)；血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化疾病、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏(Raynaud's)症及雷諾氏現象、血栓阻塞性血管炎(柏格氏(Buerger's)症)]；慢性關節炎；炎性腸疾病；皮膚病(參照 W02002/02090(專利文獻 4)、W02002/02541(專利文獻 5)及 US2002/0173521 號(專利文獻 6))；(4)糖尿病(參照 W02002/38152 號(專利文獻 7))；以及(5) SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)](參照 W02002/38153(專利文獻 8))；(6)血管通透性增高疾病[老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、

睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎(Thygeson's keratitis)、進行性侵蝕性角膜潰瘍(Mooren's ulcer)、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎](參照國際公開第 2004/087138 號(專利文獻 9))等。

在 W02004/067521(專利文獻 10)、W02004/087138(專利文獻 9)、W02006/011631(專利文獻 11)及 W02006/028269(專利文獻 12)描述具有特定構造之噻唑衍生物，且該噻唑衍生物可使用於 VAP-1 相關疾病，諸如，黃斑部水腫和血管通透性增高疾病等之預防或治療。

在 W02004/067521(專利文獻 10)、W02004/087138(專利文獻 9)及 W02006/028269(專利文獻 12)中所描述之具有特定構造之噻唑衍生物在概念上也包含分子末端具有肼基(hydrazino)或肼基羰基之化合物。然而，它們並無揭露本發明之具有特定官能基(肼基甲酸酯基、肼基甲酸硫酯基或半卡肼基)之新穎化合物。

國際公開第 2008/066145 號(專利文獻 13)描述具有特別結構之噻唑衍生物，但未揭露本發明之新穎化合物。



[專利文獻 1]JP-A-61-239891 號

[專利文獻 2]美國專利第 4,888,283 號

[專利文獻 3]W01993/23023

[專利文獻 4]W02002/02090

[專利文獻 5]W02002/02541

[專利文獻 6]美國專利申請公開第 2002/0173521A 號

[專利文獻 7]W02002/38152

[專利文獻 8]W02002/38153

[專利文獻 9]W02004/087138

[專利文獻 10]W02004/067521

[專利文獻 11]W02006/011631

[專利文獻 12]W02006/028269

[專利文獻 12]W02008/066145

[非專利文獻 1]Diabetologia, 42(1999)233-237

[非專利文獻 2]Diabetes Medicine, 16(1999)

514-521

【發明內容】

(發明欲解決的課題)

本發明係以提供有用於作為 VAP-1 抑制劑、VAP-1 相關疾病之預防及治療用醫藥劑等之新穎噻唑衍生物為目的。

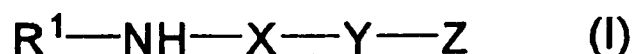
(解決課題的手段)

本發明人等係致力研究後，結果發現分子末端具有特定官能基(脒基甲酸酯(carbamic acid ester)基、脒基甲

酸硫酯(carbamic acid thioester)基或半卡肼(semicarbazide)基)之噻唑衍生物具有優良之 VAP-1 抑制作用，且酵素選擇性優良並可排除令人擔心之副作用，再進一步進行研究，才完成本發明。

因此，本發明係如下述。

(1) 一種由式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



[式中，

R^1 係鹼基；

X 係從視需要經取代之噻唑所衍生之二價殘基；

Y 係式(III)

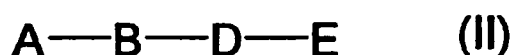


{式中，J 係鍵結、低級伸烷基、低級伸烯基、低級伸炔基、 $-(CH_2)_n-O-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-(CH_2)_n-CO-$ 、或 $-(CH_2)_n-SO_2-$ (式中，n 係 0 至 6 之整數)；

L 係鍵結、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-$ 、或 $-SO_2-$ ；

M 係鍵結、低級伸烷基、低級伸烯基、或低級伸炔基；惟，當 J 為 $-(CH_2)_n-O-$ 時，L 不為 $-O-$ 、 $-NH-$ 及 $-SO_2-$ ，當 J 為 $-(CH_2)_n-NH-$ 時，L 不為 $-O-$ 及 $-NH-$ ，當 J 為 $-(CH_2)_n-CO-$ 時，L 不為 $-CO-$ ，當 J 為 $-(CH_2)_n-SO_2-$ 時，L 不為 $-O-$ 及 $-SO_2-$ (各式中，n 係如上所同義)]；

Z 係式(II)：



{式中，A 係從視需要經取代之苯所衍生之二價殘基、

或從視需要經取代之噻吩(thiophene)所衍生之二價殘基;

B 係 $-(CH_2)_1-NR^2-CO-$ (式中, R^2 係氫、低級烷基、或醯基; 1 係 1 至 6 之整數)、 $-(CH_2)_m-O-CO-$ 或 $-(CH_2)_m-S-CO-$ (各式中, m 係 0 至 6 之整數)

D 係 $-NR^3-$ (式中, R^3 係氫、低級烷基、烷氧基羰基、或醯基); 以及

E 係視需要經取代之胺基}}。

(2) 如上述(1)之化合物或其醫藥上可接受之鹽, 其中該前述式(I)所示之化合物係肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、

肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯、

肼羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯、

肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酯、

肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酯、

肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯甲酯、

肼羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯、

2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(肼基羰基)氧基]乙基}苯酯、

肼羧酸 2-[4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}胺基)苯基]乙酯、

肼羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、

肼羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯、

肼羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯、

肼羧酸 {5-[2-(2-乙醯基胺基-1,3-噻唑-4-基)乙基]噻吩-2-基}甲酯、

肼羧酸 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙酯、

肼羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺、

N-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲基)肼甲醯胺、



N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
-3-氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
-2,3-二氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺
基)苯甲基]肼甲醯胺、

2-(乙醯基胺基)-N-(4-{[(肼基羰基)胺基]甲基}苯
基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺、

N-[2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}
苯基)乙基]肼甲醯胺、

2-(乙醯基羰基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(肼基羰基)
胺基]乙基}苯酯、

N-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯
甲基)肼甲醯胺、

N-[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯基)乙基]肼甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
噻吩-2-基)甲基]肼甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
噻吩-2-基)乙基]肼甲醯胺、

N-[3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
噻吩-2-基)丙基]肼甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
噻吩-3-基)丙基]肼甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙基]胍甲醯胺、

胍硫代羧酸 S-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)酯、

胍硫代羧酸 S-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]酯、或

胍硫代羧酸 S-[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]酯。

(3)如上述(1)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該前述式(I)所示之化合物係胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯或 N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胍甲醯胺。

(4)如上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用作為醫藥劑。

(5)一種醫藥組成物，包括上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

(6)一種 VAP-1 抑制劑，其包括上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

(7)一種 VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑，包括上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

(8)如上述(7)之醫藥劑，其中所提及之 VAP-1 相關疾病係黃斑部水腫(糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性

黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮膚炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節

性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(口內炎及復發性口瘡口內炎)]；中樞神經系統之炎性疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌流損傷)；肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病)；包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症)；脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖)；血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(柏格氏症)]；慢性關節炎；炎性腸疾病；或 SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症(Takayasu's disease)、依爾氏病(Eales disease)、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高



黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏)或白內障。

(9)一種上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造作為 VAP-1 抑制劑之醫藥劑。

(10) 一種上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造 VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑。

(11)如上述(10)之用途，其中所提及之 VAP-1 相關疾病係黃斑部水腫(糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽

喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮膚炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(口內炎及復發性口瘡口內炎)]；中樞神經系統之炎性疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌注損傷)；肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病)；包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症)；脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖)；血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性

心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(柏格氏症)]；慢性關節炎；炎性腸疾病；或 SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症(Takayasu's disease)、依爾氏病(Eales disease)、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏)或白內障。

(12)一種於個體中抑制 VAP-1 之方法，其包括投予有效量之上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

(13)一種於個體中用於預防或治療 VAP-1 相關疾病之方法，其包括投予有效量之上述(1)至(3)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

(14)如上述(13)之方法，其中所提及之 VAP-1 相關疾病係黃斑部水腫(糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡

葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮肌炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(痙攣性結腸)、肝臟之纖維

化、口腔黏膜之發炎(口腔炎及復發性口瘡口腔炎)];中樞神經系統之炎性疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌流損傷);肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病);包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症);脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖);血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(柏格氏症)];慢性關節炎;炎性腸疾病;或 SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症(Takayasu's disease)、依爾氏病(Eales disease)、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏]或白內障。

(發明的效果)

本發明之化合物具有優良的 VAP-1 抑制活性及優良的酵素選擇性，故可排除作為醫藥品之不宜副作用等。因此，該化合物係有用於作為 VAP-1 抑制劑、VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑等。

【實施方式】

在本說明書之上述以及以下之記載中，以下就本發明所使用之用語做詳細說明。

用語「低級」，只要無其他規定，即可使用於具有 1 至 6 個碳原子之基，且以 1 至 4 個碳原子為佳。

「低級烷基」之例子包括具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈之烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、三級戊基及己基)等，其中較佳者係 C_1 至 C_4 烷基。

「低級伸烷基」之例子包括具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈之伸烷基(例如：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、伸丙基、亞乙基及亞丙基)等，其中較佳者係 C_1 至 C_4 伸烷基。

「低級伸烯基」之例子包括具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈之伸烯基(例如：伸乙烯基、1-伸丙烯基、1-甲基-1-伸丙烯基、2-甲基-1-伸丙烯基、2-伸丙烯基、2-伸丁烯基、1-伸丁烯基、3-伸丁烯基、2-伸戊烯基、1-伸戊烯基、3-伸戊烯基、4-伸戊烯基、1,3-伸丁二烯基、1,3-伸戊二烯基、伸 2-戊烯-4-炔基(2-penten-4-ynylene)、2-伸己烯基、1-伸己烯基、5-伸己烯基、3-伸己烯基、4-伸

己烯基、3,3-二甲基-1-伸丙烯基、2-乙基-1-伸丙烯基、1,3,5-伸己三烯、1,3-伸己二烯、1,4-伸己二烯)等。其中較佳者係 C_2 至 C_4 伸烯基。

上述低級伸烯基係可分別為 E 體或 Z 體。當本發明之化合物具有低級伸烯基部分時，本發明之化合物包含該低級伸烯基部為 E-構造或 Z-構造之所有立體異構物。

「低級伸炔基」之例子包括具有 1 至 3 個三鍵之碳數 2 至 6 之直鏈或支鏈之伸炔基(例如：伸乙炔基、1-伸丙炔基、1-甲基-1-伸丙炔基、2-甲基-1-伸丙炔基、2-伸丙炔基、2-伸丁炔基、1-伸丁炔基、3-伸丁炔基、2-伸戊炔基、1-伸戊炔基、3-伸戊炔基、4-伸戊炔基、伸 2-戊炔-4-炔基(2-pentyn-4-ynylene)、2-伸己炔基、1-伸己炔基、5-伸己炔基、3-伸己炔基、4-伸己炔基、3,3-二乙基-1-伸丙炔基、2-乙基-1-伸丙炔基)。其中較佳者係 C_2 至 C_4 伸炔基。

「芳基」之例子包括 C_6 至 C_{10} 芳基(例如：苯基及萘基)等，該「芳基」係可經 1 至 3 個取代基取代，而取代位置係不特別限定。

「芳烷基」之例子包括芳基部分具有 6 至 10 個碳原子[即，芳基部分為上述「芳基」之 C_6 至 C_{10} 芳基]，且烷基部分具有 1 至 6 個碳原子[即，烷基部分為上述「低級烷基」之 C_1 至 C_6 烷基]之芳烷基(例如：苯甲基、苯乙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、3-苯基丙基、4-苯基丁基及 5-苯基戊基)等。

「環低級烷基」之例子包括具有 3 至 6 個碳原子之環

烷基(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基)等。

「環低級烷氧基羰基」之例子包括環烷基部分具有碳數 3 至 6 之環烷氧基羰基(例如：環丙氧基羰基、環丁氧基羰基、環戊氧基羰基、環己氧基羰基)等。

「雜環」之例子包括「芳香族雜環」及「非芳香族雜環」。「芳香族雜環」之例子包括除了碳原子以外含有選自氮、氧及硫原子之 1 至 3 個雜原子之 5 至 10 員芳香族雜環等，例如：噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑(oxazole)、異噁唑、吡啶、嗒吡(pyridazine)、嘧啶、吡嗪(pyrazine)等。「非芳香族雜環」之例子包括除了碳原子以外含有選自氮、氧及硫原子之 1 至 3 個雜原子之 5 至 10 員非芳香族雜環等，例如：吡咯啉(pyrrolidine)、咪唑啉(imidazoline)、吡唑啉(pyrazolidine)、吡唑啉(pyrazoline)、哌啶(piperidine)、哌嗪(piperazine)、嗎啉、硫代嗎啉(thiomorpholine)、二氧戊環(dioxolane)、噁唑啉(oxazolidine)、噻唑啉(thiazolidine)、三唑啉(triazolidine)等。

「醯基」之例子包含烷基羰基、芳基羰基等。

「烷基羰基」之例子包括烷基部分具有 1 至 6 個碳原子[即，烷基部分為上述「低級烷基」之 C_1 至 C_6 烷基]之烷基羰基(例如：乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、新戊醯基(pivaloyl)、己醯基、庚醯基及癸醯基)等。



「芳基羰基」之例子包括芳基部分具有 6 至 10 個碳原子[即，芳基部分為上述「芳基」之 C_6 至 C_{10} 芳基]之芳基羰基(例如：苯甲醯基、萘甲醯基)等。

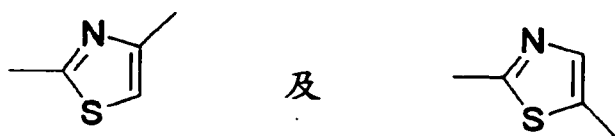
「烷基氧基羰基」之例子包含烷基氧基羰基、芳烷基氧基羰基等。

「烷基氧基羰基」之例子包括烷基部分具有碳數 1 至 10 之烷基氧基羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、二級丁氧基羰基、三級丁氧基羰基、戊氧基羰基、三級戊氧基羰基、己氧基羰基及癸氧基羰基等)等。

「芳烷基氧基羰基」之例子包括芳基部分具有碳數 6 至 10[即，芳基部分為上述「芳基」之 C_6 至 C_{10} 芳基]，且烷基部分具有碳數 1 至 6[即，烷基部分為上述「低級烷基」之 C_1 至 C_6 烷基]之芳烷基氧基羰基(例如：苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基、1-萘基甲氧基羰基、2-萘基甲氧基羰基、3-苯基丙氧基羰基、4-苯基丁氧基羰基及 5-苯基戊氧基羰基等)等。

在式(I)中以 R^1 表示之「醯基」之例子包括已在上述中定義者等，且以烷基羰基(該烷基羰基係與上述之定義相同)等為佳，並以乙醯基等為特佳。

在式(I)中以 X 表示之「從視需要經取代之噻唑所衍生之二價殘基」之例子包括：



「噻唑」可具有取代基，而取代位置不特別限定。上述「視需要經取代之噻唑」之「取代基」之例子包括記載於以下(1)至(12)之基等。

(1)鹵素(例如：氟、氯、溴)；

(2)上述所定義之烷氧基羰基(例如：乙氧基羰基)；

(3)視需要經取代之芳基(該芳基係與上述之定義相同，且該芳基可經 $-SO_2-$ (低級烷基)(式中，該低級烷基係與上述之定義相同)等取代，取代位置不特別限定)(例如：苯基及4-(甲基磺醯基)苯基)；

(4)式： $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (式中， R^a 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基， R^b 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基，該低級烷基、芳基或芳烷基係與上述之定義相同)之基(例如：N-甲基胺基羰基、N-苯基胺基羰基、N,N-二甲基胺基羰基及N-苯甲基胺基羰基)；

(5)式： $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_k-\text{芳基}$ [式中， k 係0至6之整數；該芳基係與上述之定義相同，視需要具有由 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2-$ (低級烷基)(式中，該低級烷基係與上述之定義相同)、 $-\text{CF}_3$ 及 $-O-$ 芳基(式中，該芳基係與上述之定義相同)組成之群組中選出之1至5個取代基，取代位置不特別限定]之基；

(6)式： $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_s-\text{雜環}$ (式中， s 係0至6之整數；且該雜環係與上述之定義相同(例如：吡啶))之基；

(7)式： $-\text{CO}-\text{雜環}$ [式中，該雜環係與上述之定義相同(例如：吡咯啉、哌啶、哌啉、硫代嗎啉)，且該雜環視需要具有由 $-\text{CO}-$ (低級烷基)(式中，該低級烷基係與上述之定義相



同)、 $-CO-O-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)、 $-SO_2-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)、酮基(oxo)(即 $=O$)及式: $-CONR^cR^d$ (式中, R^c 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, R^d 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, 且該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基組成之群組中選出之 1 至 5 個取代基, 取代位置不特別限定]之基;

(8)式: $-(CH_2)_t-$ 芳基[式中, t 係 1 至 6 之整數; 該芳基係與上述之定義相同, 且視需要具有由 $-S-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)、 $-SO_2-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)、 $-SO_2-NR^vR^w$ (式中, R^v 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, R^w 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, 且該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)、 $-CO_2-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)、 $-NHCO-O-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同)及式: $-CONR^eR^f$ (式中, R^e 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, R^f 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基, 且該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基組成之群組中選出之 1 至 5 個取代基, 取代位置不特別限定]之基;

(9)式: $-(CH_2)_o-$ 雜環[式中, o 係 0 至 6 之整數; 該雜環係與上述之定義相同(例如: 吡咯啉、哌啉、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉), 且視需要具有由酮基(即 $=O$); $-CO-$ (低級烷基)(式中, 該低級烷基係與上述之定義相同); $-CO-O-$ (低

級烷基)(式中，該低級烷基係與上述之定義相同)； $-SO_2-$ (低級烷基)(式中，該低級烷基係與上述之定義相同)； $-CO-$ (雜環)(式中，該雜環係與上述之定義相同(例如：吡咯啉、哌啶及嗎啉)，且視需要具有由低級烷基(該低級烷基係與上述之定義相同)及鹵素(例如：氟、氯、溴)組成之群組中選出之 1 至 5 個取代基，取代位置不特別限定)；及式： $-CONR^gR^h$ (式中， R^g 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基， R^h 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基，該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基組成之群組中選出之 1 至 5 個取代基，取代位置不特別限定]之基；

(10) 式： $-(CH_2)_p-NR^iR^j$ [式中， p 係 0 至 6 之整數； R^i 係氫、鹼基、低級烷基、芳基或芳烷基， R^j 係氫、鹼基、低級烷基、芳基或芳烷基，且該鹼基、低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同，且該低級烷基視需要具有由式： $-CONR^kR^l$ (式中， R^k 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基， R^l 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基，該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基組成之群組中選出之 1 至 5 個取代基，取代位置不特別限定]之基；

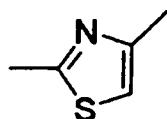
(11) 式： $-CON(H \text{ 或 低級烷基})-(CHR^m)_q-T$ [式中， q 係 0 至 6 之整數；該低級烷基係與上述之定義相同； R^m 係氫、已在上述中定義之芳烷基或已在上述中定義之烷基(特別是低級烷基)，且此等視需要地經由 $-OH$ 及 $-CONH_2$ 組成之群中選出之 1 至 3 個取代基取代，取代位置不特別限定； T 係氫；式： $-CONR^nR^o$ (式中， R^n 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基

基， R^0 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基，該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基； $-NH-CO-R^p$ (式中， R^p 係已在上述中定義之烷基或已在上述中定義之芳烷基)之基； $-NH-SO_2-$ (低級烷基) (式中，該低級烷基係與上述之定義相同)之基； $-SO_2-$ (低級烷基) (式中，該低級烷基係與上述之定義相同)之基；-雜環 (式中，該雜環係與上述之定義相同 (例如：吡啶、吡咯啉及嗎啉)，且視需要具有 1 至 3 個取代基 (例如：酮基 (即=O))，取代位置不特別限定)之基；或 $-CO-$ (雜環) (式中，該雜環係與上述之定義相同 (例如：哌啶及嗎啉))之基]之基；以及

(12) 式： $-(CH_2)_r-CO-NR^tR^u$ (式中， r 係 1 至 6 之整數； R^t 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基， R^u 係氫、低級烷基、芳基或芳烷基，該低級烷基、芳基及芳烷基係與上述之定義相同)之基。

芳基或雜環之取代位置可在其任何位置，且不特別限定。上述「視需要經取代之噻唑」之較佳「取代基」係甲基磺醯基苯甲基、胺磺醯基苯甲基 (例如：4-胺磺醯基苯甲基) 等。甲基磺醯基、胺磺醯基等取代位置不特別限定。

在式 (I) 中以 X 表示之「從視需要經取代之噻唑所衍生之二價殘基」之「從噻唑所衍生之二價殘基」部分係以：



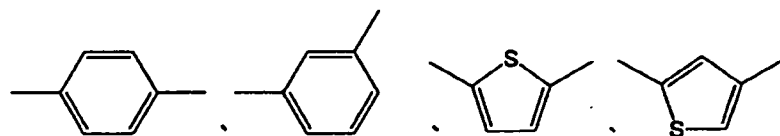
為佳。「從視需要經取代之噻唑所衍生之二價殘基」之「取代基」係以甲基磺醯基苯甲基、胺磺醯基苯甲基 (例如：4-

胺磺醯基苯甲基)等為佳。

在式(I)中以 Y 表示之式(III): J-L-M 之以 J 及 M 表示之低級伸烷基、低級伸烯基及低級伸炔基可舉例如已在上述中定義者等。

在式(I)中以 Y 表示之式(III): J-L-M 之實例包括:
 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n'}$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_{n'}$ 、 $-(CH_2)_n-O-CO-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_{n'}$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CO-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-SO_2-NH-(CH_2)_{n'}$ 及 $-(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_{n'}$ (各式
 中, n 係 0 至 6 之整數, 且 n' 係 0 至 3 之整數為佳)等。
 此等之中, 以 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_{n'}$ 、 $-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_{n'}$ 為佳, 且以 $-(CH_2)_n-$ 特佳。具體而
 言可提及 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-O-$ 、
 $-CO-NH-$ 等。

在式(I)中以 Z 表示之式(II): A-B-D-E 之以 A 表示之
 從視需要經取代之苯所衍生或從視需要經取代之噻吩所衍
 生之二價殘基之具體例包括:



等。

「苯」及「噻吩」可具有取代基, 而不特別限定。上述「視需要經取代之苯」及「視需要經取代之噻吩」之「取代基」包括鹵素(例如: 氟、氯、溴)、低級烷基(例如: 甲



基、乙基)、低級烷氧基(例如：甲氧基)、醯基(例如：乙醯基)、鹵化烷基(例如：三氟甲基)等。

以 B 表示之 $-(CH_2)_1-NR^2-CO-$ 中之以 R^2 表示之低級烷基及醯基之例子包括已在上述中定義者等。

以 B 表示之 $-(CH_2)_1-NR^2-CO-$ 中之 1 係 1 至 6 之整數(1 至 3 為佳)。

以 B 表示之 $-(CH_2)_m-O-CO-$ 及 $-(CH_2)_m-S-CO-$ 中之 m 係 0 至 6 之整數(0 至 3 為佳)。

B 之具體例包括 $-O-CO-$ 、 $-CH_2-O-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-CO-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-CH_2-S-CO-$ 及 $-(CH_2)_2-S-CO-$ 等。

以 D 表示之 $-NR^3-$ 中之以 R^3 表示之低級烷基、烷氧基羰基、醯基可舉包括已在上述中定義者等。D 之具體例包括： $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 等。

以 E 表示之「視需要經取代之胺基」之例子包括未經取代胺基、及經 1 或 2 個取代基取代之胺基。「視需要經取代之胺基」係以式 $-NR^4R^5$ 表示之。

R^4 及 R^5 之例子包括各可為未經取代或視需要經羥基取代之低級烷基、醯基(特別是，低級烷基羰基、羥基低級烷基羰基)、烷氧基羰基、羥基烷氧基羰基、芳基、芳烷基、環低級烷基、環低級烷氧基羰基、硫醯基(sulfuryl)、亞磺醯基(sulfinyl)、磷醯基(phosphoryl)、雜環之基等。該低級烷基、醯基(特別是，低級烷基羰基)、烷氧基羰基、芳基、芳烷基、環低級烷基、環低級烷氧基羰基及雜環係

與上述之定義相同。

R^4 及 R^5 之具體例包括氫、低級烷基(例如：甲基、乙基等)、乙醯基、丁醯基、癸醯基、3-羥基丙醯基、6-羥基己醯基等，乙氧基羰基、丁氧基羰基、癸氧基羰基、2-羥基乙氧基羰基等。

以 E 表示之「視需要經取代之胺基」之胺基部分可根據記載於“Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition”(John Wiley and Sons 發行, 1999 年)之方法等經保護(即取代)。 R^4 、 R^5 係可相同或不同。

至於式(I)中以 Z 表示之式(II)：A-B-D-E 之-B-D-E 部分(分子末端)，B 為 $-O-CO-$ 、 $-CH_2-O-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-CO-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-CH_2-S-CO-$ 或 $-(CH_2)_2-S-CO-$ ；D 為 $-NH-$ ；及 E- NH_2- 等。具體而言，-B-D-E 部分可舉例如： $-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH-CO-NH-NH_2$ 、 $-CH_2-S-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-S-CO-NH-NH_2$ 等。以 $-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-O-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO-NH-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-CO-NH-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CO-$ 或 $-(CH_2)_2-S-CO-$ 為佳。以 $-CH_2-O-CO-NH-NH_2$ 或 $-CH_2-NH-CO-NH-NH_2$ 為特佳。

化合物(I)之例子包括胼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、



胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯甲酯、

胍羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯基)乙酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} -2-氟苯甲酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} -3-氟苯甲酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} -2,3-二氟苯甲酯、

胍羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基} 苯基)乙酯、

2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(胍基羰基)氧基]乙基} 苯酯、

胍羧酸 2-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基} 胺基) 苯基]乙酯、

胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯酯、

胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯甲酯、

胍羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯基)乙酯、

胍羧酸 {5-[2-(2-乙醯基胺基-1,3-噻唑-4-基)乙基] 噻吩-2-基} 甲酯、

肼羧酸 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]
乙基}噻吩-2-基)乙酯、

肼羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]
乙基}噻吩-2-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]
乙基}噻吩-3-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]
乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯
甲基)肼甲醯胺、

N-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯基)乙基]肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-
2-氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-
3-氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-
2,3-二氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺
基)苯甲基]肼甲醯胺、

2-(乙醯基胺基)-N-(4-{[(肼基羧基)胺基]甲基}苯
基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺、

N-[2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}
苯基)乙基]肼甲醯胺、



2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(胍基羰基)胺基]乙基}苯酯、

N-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胍甲醯胺、

N-[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胍甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]胍甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙基]胍甲醯胺、

N-[3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙基]胍甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙基]胍甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙基]胍甲醯胺、

胍硫代羧酸 S-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)酯、

胍硫代羧酸 S-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]酯、或

胍硫代羧酸 S-[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]酯等。

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙

基}苯甲酯、N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺等為佳。

當化合物(I)在構造中具有不對稱碳原子時，本發明係包含所有鏡像異構物及非鏡像異構物。

化合物(I)也可轉換成醫藥上可接受之鹽。本發明中之醫藥上可接受之鹽只要為無毒性之一般醫藥上可接受之鹽，則無特別限制，可舉例如：與無機或有機鹼之鹽、酸加成鹽等。與無機或有機鹼之鹽之實例包括鹼金屬鹽(例如：鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如：鈣鹽、鎂鹽等)、銨鹽、及胺鹽(例如：三乙胺鹽、N-苯甲基-N-甲基胺鹽等)等，酸加成鹽之實例包括從礦酸(例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸)所衍生之鹽、及從有機酸(例如：酒石酸、醋酸、三氟乙酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、安息香酸、羥乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸及芳基磺酸(例如：對甲苯磺酸))所衍生之鹽等。

本發明之化合物能使用作為後述醫藥劑等之前驅藥物。術語「前驅藥物」表示投予後會在體內轉換成 VAP-1 抑制劑之任何化合物。該前驅藥物係可為本發明之化合物之任何醫藥上可接受之前驅藥物。

本發明之化合物能使用作為例如 VAP-1 抑制劑、VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑等醫藥劑之活性成分。

「血管黏附蛋白質-1(VAP-1)相關疾病」只要為疾病之表現及／或進展與 VAP-1 相關之疾病則無特別限定，且



包括從由血管通透性增高疾病[例如：黃斑部水腫(例如：糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(例如：乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎]、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(例如：糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(例如：類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、

圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮膚炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[例如：克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(例如：痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(例如：口內炎及復發性口瘡口內炎)]；中樞神經系統之炎性疾病或症狀(例如：多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌注損傷)；肺炎性疾病或症狀(例如：氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病)；包括微血管及大血管之疾病(例如：動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(例如：多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(例如：糖尿病及來自糖尿病之併發症)；脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(例如：動脈硬化及肥胖)；血管疾病[例如：動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(例如：柏格氏症)]；慢性關節炎；炎性腸疾病；SSAO 媒介併發症[例如：糖尿病(例如：胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(例如：心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、

視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症(Takayasu's disease)、依爾氏病(Eales disease)、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏]或白內障等組成之群中選出之疾病。

「血管黏附蛋白質-1(VAP-1)相關疾病之預防或治療」係為了上述 VAP-1 相關疾病之治療(包括預防、症狀之減輕、症狀之消退、進展停止及治癒)之目的，而將具有 VAP-1 抑制作用之本發明之化合物(即 VAP-1 抑制劑)對投予個體投予。

本發明之醫藥劑、醫藥組成物、VAP-1 抑制劑、VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑(後文也將此等總稱為本發明之醫藥劑)之投予個體係各種動物(例如：人類、小鼠、大鼠、豬、犬、貓、馬、牛等哺乳動物，特別是人類)等。

本發明之醫藥劑係能經由任何途徑投予。本發明中之投予途徑包括全身投予(例如：經口投予或注射投予)、局部投予(例如：滴注投予、眼內投予、及經皮投予)等。本發明醫藥劑之投予途徑可依對 VAP-1 相關疾病之應用為預防或治療性等而適當決定。

本發明之醫藥劑係以哺乳動物、特別是人類之投予個體，在判斷為具有 VAP-1 相關疾病之風險後迅速投予(預防性治療)，或者該投予個體在 VAP-1 相關疾病開始發病後迅

速投予(治療性治療)為佳。治療計畫可根據所使用之活性成分之種類、投予量、投予途徑、病因、及需要時依 VAP-1 相關疾病之自覺程度等而適當選擇。

本發明之醫藥劑之投予方法能使用一般醫藥劑本身已周知之方法。投予途徑可適當選擇一個或多個有效途徑。因此，上述投予途徑係僅為例示，並非限定於此等。

針對包括人類之動物，特別是人類之投予個體之本發明醫藥劑之用量，只要在合理之期間內對投予個體皆足以達到所需之反應之量即可。用量可依包括所使用活性成分之強度、投予個體之年齡、種類、症狀或疾病之狀態及體重以及疾病之嚴重程度、投予之途徑、時機及頻率等多種因子而適當決定。劑量也可依投予途徑、時機及頻率等而適當調控。依症狀或疾病之狀態，有時也可能必須施予需複數次投予之長期治療。

劑量及投予計畫能依該領域中具通常知識者在周知範圍之技術決定。一般而言，治療或預防係從化合物之最適劑量更少之劑量開始。之後，在此狀況下逐漸增加劑量直到獲得最適效果。本發明之醫藥劑(VAP-1 抑制劑等)通常能以約 0.03 奈克(ng)/公斤(kg)體重/日至約 300 毫克(mg)/kg 體重/日之劑量，較宜以約 0.003 微克(μ g)/kg 體重/日至約 10mg/kg 體重/日之劑量，每日投予單次或是投予 2 至 4 次或持續投予。

本發明之醫藥組成物係含有「醫藥上可接受之載劑」、及作為活性成分之足量的本發明之化合物(VAP-1 抑制劑)



以預防性或治療性處置 VAP-1 相關疾病為佳。載體可為任何可使用作為醫藥劑之載體，且除了考慮物理化學上之項目(例如：溶解度、及對於該化合物之反應性之欠缺)及投予途徑所限定之情形外，不特別限定。

本發明醫藥劑中本發明化合物之量依組成物之配方改變，通常在 0.00001 至 10.0 重量%，且以 0.001 至 5 重量%為佳，以 0.001 至 1 重量%更佳。

本發明醫藥劑之投予形態不特別限定，為了達到所需之 VAP-1 抑制作用能以各種型態投予。本發明之醫藥劑係將本發明之化合物單獨或與醫藥上可接受之載劑或如稀釋劑等添加劑組合而調配後，再經口或非經口投予。製劑之特性及性質係依活性成分之溶解度及化學性質、所選擇之投予途徑及標準之藥學實務而決定。用於經口投予之製劑可為固體劑形(例如：膠囊、錠劑、粉劑)或液體形態(例如：溶液或懸浮液)等。用於非經口投予之製劑可為無菌溶液或懸浮液形態之注射、點滴等。固體經口製劑可含有一般之賦形劑等。液體經口製劑可含有各種芳香劑、著色劑、防腐劑、安定化劑、溶解化劑、懸浮劑等。非經口製劑係例如：無菌之水性或非水性之溶液或懸浮液，且可含有特定之各種防腐劑、安定化劑、緩衝劑、溶解化劑、懸浮劑等。依需要，也可添加各種等滲透壓劑。

本發明之醫藥劑只要不妨礙本發明之效果，則也可含有其他藥學上之活性化合物。

本發明之醫藥劑只要不妨礙本發明之效果，可同時投

予其他藥學上之活性化合物。「同時投予」意指將其他藥學上之活性化合物，在投予本發明醫藥劑之前、同時(例如：在相同製劑或不同製劑中)或在投予本發明醫藥劑之後投予。能同時投予例如：皮質類固醇(corticosteroid)、強體松(prednisone)、甲基強體松、地塞米松(dexamethasone)或是曲安奈德(triamcinolone acetonide)或非皮質類固醇抗炎性化合物(例如：伊布洛芬(ibuprofen)或氟比洛芬(flurbiprofen))。同樣地，能同時投予維生素及礦物質(例如：鋅、抗氧化劑(例如：類胡蘿蔔素(例如：如葉黃素(xanthophyll)類胡蘿蔔素之玉米黃質(zeaxanthin)或黃體素(lutein))))以及微量營養素等。

本發明之化合物係有用於製造如 VAP-1 抑制劑之醫藥劑以及 VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑。

化合物(I)能以以下方法製造，但並非限定於該方法。該方法可依一般本身已周知之方法改變。

化合物(I)也能以下式表示：



(式中，各記號係同前述定義)。

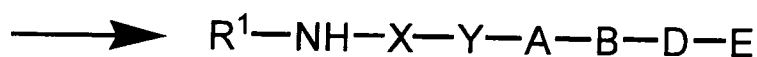
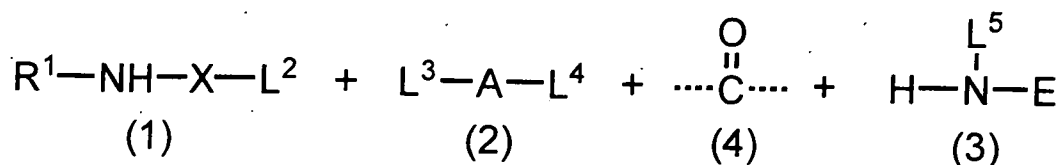
將化合物(I)之製造方法之步驟示於下述方案 1。

化合物(I)可將下述方案 1 所示之部分構造之 4 個化合物(1)、(2)、(3)、及一氧化碳等價體(4)進行化學鍵結而製造。化合物(1)、(2)、(3)也可為鹽的形式。

鍵結之順序可為經由一氧化碳等價體(4)使(1)與(2)鍵結後再與(3)鍵結，或者先經由一氧化碳等價體(4)使(2)

與(3)鍵結最後與(1)鍵結。化合物(I)可以兩種順序製造。依需要而進行 D-E 去保護反應，轉換成醫藥上可接受之鹽等。化合物(I)之製造方法係並非限定於上述者，且能依一般本身已周知之方法而適當改變步驟

方案 1



各式中， R^1 、 X 、 Y 、 A 、 B 、 D 及 E 係同前述定義。 L^2 係與化合物(2)之 L^3 形成化學鍵結而形成 Y 之反應性官能基。 L^3 係與化合物(1)之 L^2 形成化學鍵結而形成 Y 之反應性官能基。 L^4 係經由一氧化碳等價體(4)與化合物(3)反應而形成 B ，藉以在化合物(I)之分子末端構築胍羧酸酯構造、胍羧酸硫酯構造及半卡胍結構之官能基。 L^5 係氫、低級烷基、烷氧基羰基、鹽基或保護基。

化合物(1)之 L^2 係與化合物(2)之 L^3 形成化學鍵結而形成 Y 之反應性官能基。其例子包括 $-(CH_2)_u-CHO$ 、 $-(CH_2)_u-OH$ 、 $-(CH_2)_u-$ 鹵素、 $-(CH_2)_u-COOH$ 、 $-(CH_2)_u-CO-$ 鹵素、 $-(CH_2)_u-NH_2$ 、 $-(CH_2)_u-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_u-SO_2-$ 鹵素、或從 $-(CH_2)_u-OH$ 所衍生之 $-(CH_2)_u-O-$ 鹽基(例如： $-(CH_2)_u-O-$ 乙鹽基等)、 $-(CH_2)_u-$ 磺酸酯(例如： $-(CH_2)_u-OSO_2CH_3$ 等)、或者從 $-(CH_2)_u-$ 鹵素等所衍生之 Wittig 試劑等(各式中， u 係 0 至 6 之整數，且鹵素為氯、溴或碘)，但並非限定於此等。

化合物(1)及其鹽可為市售物，或也能依記載於國際公開第 2004/067521 號等之本身已周知之方法製造。

化合物(2)之 L^3 係與化合物(1)之 L^2 形成化學鍵結而形成 Y 之反應性官能基，其例子包括 $-(CH_2)_v-CHO$ 、 $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v$ -鹵素、 $-(CH_2)_v-COOH$ 、 $-(CH_2)_v-CO$ -鹵素、 $-(CH_2)_v-NH_2$ 、 $-(CH_2)_v-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_v-SO_2$ -鹵素、或從 $-(CH_2)_v-OH$ 所衍生之 $-(CH_2)_v-O$ -鹽基(例如： $-(CH_2)_v-O$ -乙鹽基等)、 $-(CH_2)_v$ -磺酸酯(例如： $-(CH_2)_v-OSO_2CH_3$ 等)、或者從 $-(CH_2)_v$ -鹵素等所衍生之 Wittig 試劑等(各式中， v 係 0 至 6 之整數，且鹵素為氯、溴、碘)，但並非特別限定。 L^4 係經由一氧化碳等價體(4)與化合物(3)反應之官能基或由前述結合一氧化碳等價體(4)至化合物(3)所得之化合物而形成 B，藉以在化合物(I)之分子末端構築胼羧酸酯構造、胼羧酸硫酯構造及半卡胼結構。其例子包括 $-(CH_2)_w-OH$ 、 $-(CH_2)_w-SH$ 、 $-(CH_2)_t-NHR^2$ 、 $R^2-(CH_2)_w$ -鹵素等(各式中， w 係 0 至 6 之整數。鹵素為氯、溴或碘。 R^2 係同前述定義)，但並非特別限定。

化合物(2)及其鹽可為市售物，或也能依記載於國際公開第 2004/067521 號、國際公開第 2006/011631 號等之本身已周知之方法製造。

化合物(3)係在化合物(I)之分子末端構築胼羧酸酯構造、胼羧酸硫酯構造及半卡胼結構用之胼等價體，且可為市售物，或也能依本身已周知之方法製造。 L^5 之保護基，係為了避免不必要反應而導入，且於合適步驟中移除之官

能基。其例子包括如製造例中所示之 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OCO}-$ 保護基等。 L^5 中之低級烷基、烷氧基羰基、鹽基之例子係與前述以 R^3 表示之低級烷基、烷氧基羰基、鹽基為同樣者。

(4)為提供羰基至B之一氧化碳之等價體(合成組元)，且可為市售品，或根據本身已周知之方法製造。具體而言，可非限制性地使用1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸酯、光氣、貳(三氟甲基)碳酸酯[三光氣]等。

當製造Y為碳鏈之化合物(I)時，係利用Wittig反應、Horner-Emmons反應、醛醇縮合反應、Claisen縮合、或類似之碳-碳鍵結形成反應，使化合物(1)或其鹽、與化合物(2)或其鹽(或者已預先經由一氧化碳等價體(4)而使化合物(2)與(3)縮合所得之化合物)進行化學鍵結，而構築含有低級伸烯基或者低級伸炔基之Y。化合物(1)及(2)之適當鹽類可為與已例示於化合物(I)者相似。雖可利用各種碳-碳鍵結形成反應，但利用Wittig反應或其類似反應時，較佳例包括 L^2 為 $-(\text{CH}_2)_u-\text{CHO}$ ，且 L^3 為從 $-(\text{CH}_2)_v-$ 鹵素等所衍生之磷鹽類(Wittig試劑)，或 L^2 為從 $-(\text{CH}_2)_u-$ 鹵素等所衍生之磷鹽類(Wittig試劑)，且 L^3 為 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHO}$ (各式中，u及v係與前述定義相同，鹵素為氯、溴或碘)。反應通常在如N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷(dimethyl sulfoxide)、四氫呋喃、二氯甲烷之一般溶劑，或其他不會對反應造成不良影響之其他有機溶劑、或該等之混合物中，在三級丁醇鉀、氫化鈉、氫氧化鈉等一般鹼存在下進行。反應溫度不特別重要，且反應係在冷卻下或加熱下進

行。所得產物係藉由已周知之分離或純化手段、濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等分離或精製手段而單離或精製，或也能轉換成與已例示於化合物(I)之鹽相似之鹽。

依需要，低級伸烯基或者低級伸炔基經氫化而轉換成低級伸烷基。當將 Y 轉換成伸烷基鍵結時，係在各種均一系觸媒、或不均一系觸媒存在下，依一般方法進行氫化反應。其中尤以使用不均一系觸媒之進行催化性氫化為佳，且在如鈀碳或雷氏鎳之觸媒存在下進行。

當製造 Y 為酯、醯胺或磺醯胺之化合物(I)時，係使化合物(1)或其鹽與化合物(2)或其鹽(或者已預先經由一氧化碳等價物(4)而使化合物(2)與(3)縮合所得之化合物)縮合，而構築酯或醯胺鍵結。在這種情況下， L^2 為 $-(CH_2)_u-OH$ 、 $-(CH_2)_u-NH_2$ 、 $-(CH_2)_u-$ 鹵素等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-COOH$ 、 $-(CH_2)_v-CO-$ 鹵素、 $-(CH_2)_v-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_v-SO_2-$ 鹵素等，或 L^2 為 $-(CH_2)_u-COOH$ 、 $-(CH_2)_u-CO-$ 鹵素、 $-(CH_2)_u-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_u-SO_2-$ 鹵素等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v-NH_2$ 、 $-(CH_2)_v-$ 鹵素等，並能按照一般有機合成手法構築 Y(各式中，u、v 係與前述定義相同。鹵素為氯、溴或碘)。反應通常在如二氯甲烷、丙酮、四氫呋喃、乙醚及 N,N-二甲基甲醯胺之一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物中進行。依需要，使用 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺(carbodiimide)鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳二亞胺、1,1'-

羰基二咪唑等縮合劑。此外，也可在如 N,N-二甲基-4-胺基吡啶、1-羥基苯并三唑、1-羥基琥珀鹽亞胺基、3,4-二氫-3-羥基-4-酮基-1,2,3-苯并三吡(benzotriazine)之添加劑存在下進行。反應溫度不特別重要，且反應係在冷卻下或加熱下進行。

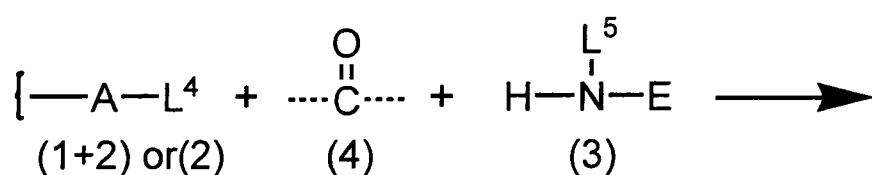
當製造 Y 為含有胺之基之化合物(I)時， L^2 為 $-(CH_2)_u-NH_2$ 或其鹽等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-CHO$ 、 $-(CH_2)_v$ -鹵素等，或 L^2 為 $-(CH_2)_u-CHO$ 、 $-(CH_2)_u$ -鹵素等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-NH_2$ 或其鹽等，並能按照一般有機合成手法構築 Y(各式中，u 及 v 係與前述定義相同，且鹵素為氯、溴及碘)。一般而言，在如四氫呋喃、乙醚、醇類等一般溶劑中、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物作為反應溶劑，且使胺與醛縮製得席夫鹼(Schiff base)後，經硼氫化鈉或氫硼氫化鈉等還原，藉以構築二級胺構造。經由胺與鹵素化合物之縮合反應也可構築相同構造。當利用鹵素化合物時，係使用 N,N-二異丙胺、三乙胺、碳酸鉀等鹼作為反應劑，且使用如四氫呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺之一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物作為反應溶劑。反應溫度不特別重要，且反應係在冷卻下或加熱下進行。所得產物也能轉換成與已例示於化合物(I)之鹽為相似之鹽。

當製造 Y 為含有醚鍵結之基之化合物(I)時， L^2 為 $-(CH_2)_u-OH$ 等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v$ -鹵素、 $-(CH_2)_v$ -磺酸酯等，或 L^2 為 $-(CH_2)_u-OH$ 、 $-(CH_2)_u$ -鹵素、 $-(CH_2)_u$ -磺

酸酯等，且 L^3 為 $-(CH_2)_v-OH$ 等，並能按照一般有機合成手法構築 Y(各式中，u 及 v 係與前述定義相同，且鹵素為氯、溴或碘)。能依 Williamson 法、使用銅觸媒等之從芳族鹵化物之醚合成法、光延(Mitsunobu)反應、其他本身已周知之製造方法而形成醚鍵結。此等反應係通常在如乙腈、二氯甲烷、丙酮、四氫呋喃及 N,N-二甲基甲醯胺等一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物中進行。反應溫度不特別重要，且反應係在冷卻下至加熱下進行。生成物也能轉換成與已例示於化合物(I)之鹽為相似之鹽。

化合物(I)之分子末端係胍羧酸酯構造、胍羧酸硫酯構造或半卡胍結構。

於化合物(I)之分子末端導入胍羧酸酯構造、胍羧酸硫酯構造或半卡胍結構之方法之一例係如下述方案 2 所示：
方案 2



(各式中， R^1 、X、Y、A、B、D 及 E 係與化合物(I)中之定義相同。 L^4 及 L^5 係與上述定義相同)。

當製造胍酸酯(即，B 為 $-(CH_2)_w-O-CO-$ 之化合物(I))時，化合物(2)(或者經由使化合物(1)與(2)鍵結所得之化合物)之 L^4 應為 $-(CH_2)_w-OH$ 結構。可預先在化合物(2)中加



入羥基而作為原料，或也可經由對應之羧酸、羧酸酯或醛之還原作用、鹵化物或酯之水解作用、烯烴之水合作用、硼氫化作用等構築為合成步驟之一部分。

可使 $L_4: -(\text{CH}_2)_w\text{-OH}$ 與如作為一氧化碳之合成等價體 (4) 之 1, 1' - 羰基二咪唑反應，然後與胍 (或經保護之胍) 縮合，藉以在化合物 (I) 之分子末端構築胍羧酸酯結構 (式 (I) 中，B 為 $-(\text{CH}_2)_w\text{-O-CO-}$ 、D 為 $-\text{NR}^3\text{-}$ 且 E 為視需要經取代之胺基) (式中，w 係與前述定義相同)。另外，可經由將胍 (或經保護之胍) 與例如合成自 1, 1' - 羰基二咪唑與 $L_4: -(\text{CH}_2)_w\text{-OH}$ 、或其金屬醇鹽化物 [$-(\text{CH}_2)_w\text{-ONa-}$ 等] 之 1H-咪唑-1-卡胍反應而在化合物 (I) 之分子末端構築胍羧酸酯結構。反應通常在如四氫呋喃、N, N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷及乙腈之一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物中進行。依需要，在適當之步驟中進行去保護作用 (deprotection) 製得目標化合物。

當製造胍羧酸硫酯 (即，B 為 $-(\text{CH}_2)_w\text{-S-CO-}$ 之化合物 (I)) 時，化合物 (2) (或由使化合物 (1) 和 (2) 鍵結所得之化合物) 之 L^4 應須為 $-(\text{CH}_2)_w\text{-SH}$ 之構造。可預先在化合物 (2) 中加入磺醯基而作為原料，或可經由如對應之醇或鹵化合物等之如官能基轉換之一般疏製備法構築為合成步驟之一部分。

可使 $L_4: -(\text{CH}_2)_w\text{-SH}$ 與如作為一氧化碳之合成等價體 (4) 之 1, 1' - 羰基二咪唑反應，然後與胍 (或經保護之胍)

縮合而在化合物(I)之分子末端構築胍羧酸硫酯結構(式(I)中, B 為 $-(CH_2)_w-S-CO-$ 、D 為 $-NR^3-$, 且 E 為視需要經取代之胺基)(式中, w 係與前述定義相同)。另外, 可藉由將胍(或經保護之胍)與例如合成自 1, 1'-羰基二咪唑與 L_4 : $-(CH_2)_w-SH$ 、或其金屬醇化物 $[-(CH_2)_w-SNa-$ 等]]之 1H-咪唑-1-卡胍反應而在化合物(I)之分子末端構築胍羧酸硫酯結構。反應通常在如四氫呋喃、N, N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷及乙腈之一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物中進行。依需要, 在適當之步驟中進行去保護作用製得目標化合物。

當製造半卡胍(即, B 為 $-(CH_2)_1-NR^2-CO-$ 之化合物(I))時, L^4 應為 $-(CH_2)_t-NHR^2$ 結構, 式中, t 係 1 至 6 之整數。可預先在化合物(2)中加入胺基或經保護之胺基而做為原料, 或可藉由硝基、氰基或甲醯胺基之還原作用、醇或鹵化物之官能基轉換等構築為合成步驟之一部分。能以例如自 1, 1'-羰基二咪唑和胍羧酸三級丁氧酯等所製備之胍羧酸 2-(1H-咪唑-1-基羰基)三級丁酯處理胺基而構築分子末端結構(式中, B 為 $-(CH_2)_1-NR^2-CO-$ 、D 為 $-NR^3-$, 且 E 為視需要經取代之胺基)。反應通常在如二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃及 N, N-二甲基甲醯胺之一般溶劑、或不會對反應造成不良影響之任何其他有機溶劑、或該等之混合物中進行。反應溫度不特別重要, 且反應係在當冷卻下或加熱下進行。需要時, 在適當之步驟中進行去保護作用製得目標化合物。

如此進行所製造之化合物(I)係能藉由結晶、再結晶、相轉移、層析等已周知之分離或純化手段而單離或純化。此外，能轉換成醫藥上可接受之鹽。

以下，藉由實施例(製造例及試驗例)進一步詳細說明本發明，但並非限定本發明。

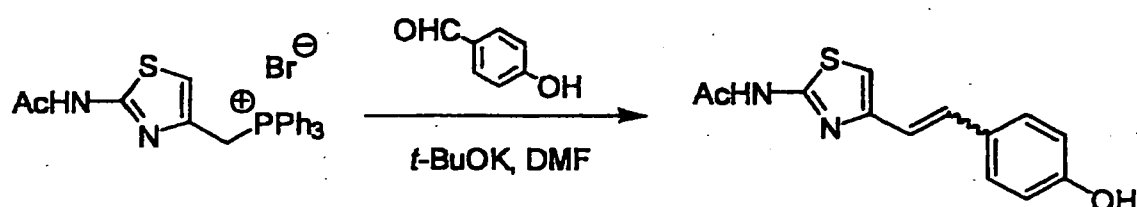
(實施例)

下述製造例中所使用之原料化合物係能依已周知之方法(國際公開第 2004/067521 號、國際公開第 2006/011631 號、國際公開第 2006/028269 號、國際公開第 2008/066145 號等)製造、或購買市售品。

製造例 1

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯鹽酸鹽

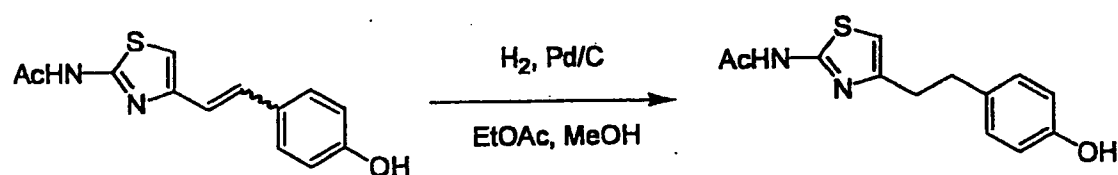
步驟 1



將{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)溴化磷(261.1 毫克(mg), 0.525 毫莫耳(mmol))和 4-羥基苯甲醛(183.2 mg, 1.50 mmol)溶解於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升(ml))中，且在 0°C 加入三級丁氧基鉀(56.1 mg, 0.50 mmol)。在 90°C 攪拌 24 小時後，將混合物冷卻至室溫。加入水和醋酸乙酯，且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將水層以醋酸乙酯萃取，且經合併之有機層以飽和

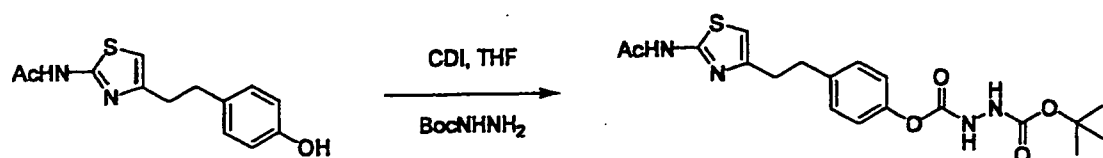
鹽水洗淨，以無水之硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將經濃縮之殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 25 g, 醋酸乙酯：己烷=4：6→5：5)純化，得到白色固體之 N-{4-[2-(4-(羥基苯基)乙烯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺(87.9 mg, 0.338 mmol, 產率 67.5%)。

步驟 2



在 N-{4-[2-(4-(羥基苯基)乙烯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺(932.3 mg, 3.58 mmol)之醋酸乙酯(50 mL)之溶液中加入 10%鈀碳，且使混合物在室溫和大氣壓力下氫化。反應完成後，使反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 30g, 二氟甲烷：甲醇=40：1→20：1)純化，得到白色固體之 N-{4-[2-(4-(羥基苯基)乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺(771.3 mg, 2.94 mmol, 產率 82.1%)。

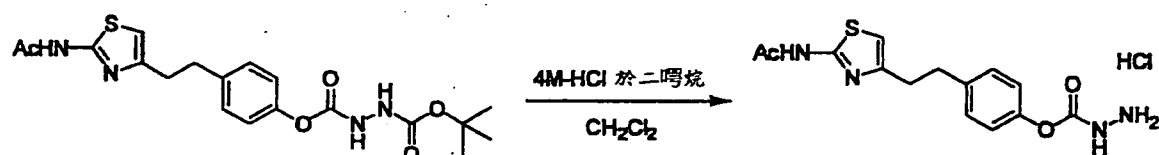
步驟 3



在 N-{4-[2-(4-(羥基苯基)乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺(655.8 mg, 2.50 mmol)之無水四氫呋喃(12 ml)溶液

中加入 1,1'-羰基二咪唑(608.1 mg, 3.75 mmol)。在 45 °C 攪拌 1 小時後，將混合物冷卻至室溫。加入胥羧酸三級丁酯(495.6 mg, 3.75 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 15 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 80 g, 醋酸乙酯：己烷=1：1→3：2)及化學修飾之矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. DM-2035 45 g, 二氯甲烷：己烷=50：1→20：1)純化，得到白色固體之胥基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯三級丁酯(526.4 mg, 1.252 mmol, 產率 50.0%)。

步驟 4



在胥基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯三級丁酯(455.2 mg, 1.06 mmol)之無水二氯甲烷(5.3 ml)懸浮液中加入 4 莫耳濃度(M)氯化氫二噁烷溶液(5.3 ml, 21.3 mmol)。在室溫攪拌 2 小時後，將反應混合物減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加醋酸乙酯，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物懸浮於醋酸乙酯中，且將固體經由過濾而收集，以醋酸乙酯洗淨二次，並減壓乾燥，得到白色固體之標題化合物(380.5 mg, 定量)。

熔點：167 至 169 °C

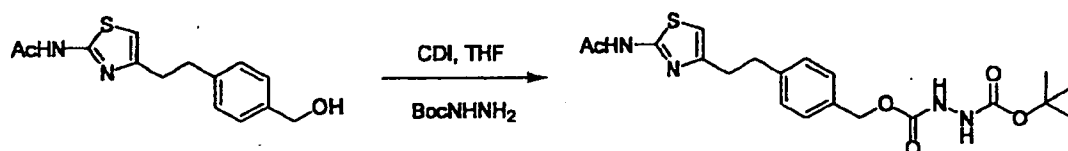
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 12.11 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 7.25 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.74 (1H, s), 3.05-2.77 (4H, m), 2.10 (3H, s)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 168.5, 157.8, 154.4, 150.1, 148.4, 139.4, 129.6, 121.5, 107.7, 34.0, 32.9, 22.7

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 321.1018 [$\text{M}(\text{free})+\text{H}$] $^+$

製造例 2

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯鹽酸鹽

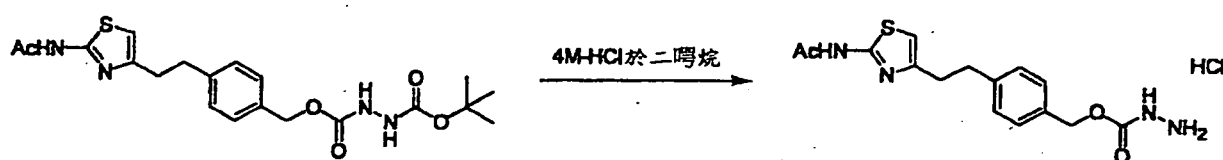
步驟 1



在 $\text{N}-(4-\{2-[4-(\text{羥基甲基})\text{苯基}]乙基\}-1,3\text{-噻唑}-2\text{-基})乙醯胺$ (161.5 mg, 0.584 mmol) 之無水四氫呋喃 (2.4 ml) 溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (142.1 mg, 0.876 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。加入胍羧酸三級丁酯 (115.9 mg, 0.877 mmol), 且將混合物攪拌 16 小時。加入胍羧酸三級丁酯 (77.3 mg, 0.584 mmol), 且將混合物攪拌 4 小時。再加入胍羧酸三級丁酯 (77.3 mg, 0.584 mmol), 且將混合物攪拌 2 小時。再加入胍羧酸三級丁酯 (115.9 mg, 0.877 mmol), 且將混合物攪拌 4 小時。將反應混合物減壓濃縮, 且將殘留物經由矽膠管柱層析法 (FUJI SILYSIA

CHEMICAL LTD. BW-300SP 10 g, 醋酸乙酯: 己烷=5:5→6:4→7:3) 純化。將殘留物進一步經由矽膠管柱層析法(FUJISILYSIA CHEMICAL LTD. DM2035 5 g, 醋酸乙酯: 己烷=5:5→1:10) 純化, 得到白色固體之胍基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯甲酯三級丁酯 (207.0 mg, 0.476 mmol, 產率 81.6 %)。

步驟 2



在胍基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基} 苯甲酯三級丁酯 (203.0 mg, 0.467 mmol) 之無水二氯甲烷 (2.3 ml) 懸浮液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液 (2.3 ml, 9.2 mmol)。在室溫攪拌 2.5 小時後, 將混合物減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加醋酸乙酯, 且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物懸浮於醋酸乙酯中並過濾。將經過濾之產物以醋酸乙酯洗淨並減壓乾燥, 得到白色固體之標題化合物 (179.3 mg, 定量)。

熔點: 162 至 164°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.06 (1H, brs), 10.25 (3H, br), 7.29 (2H, d, J=8.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 6.71 (1H, s), 5.13 (2H, s), 3.00-2.78 (4H, m), 2.10 (3H, s)

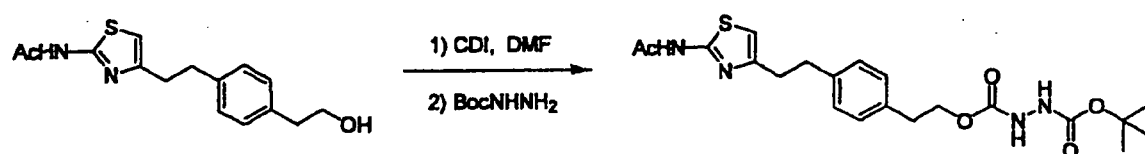
^{13}C -NMR(50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):168.5, 157.7, 155.8, 150.2, 141.8, 133.5, 128.6, 128.5, 107.7, 67.2, 34.4, 32.8, 22.7

MS(ESI $^{+}$):357.0965[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 3

胍羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯鹽酸鹽

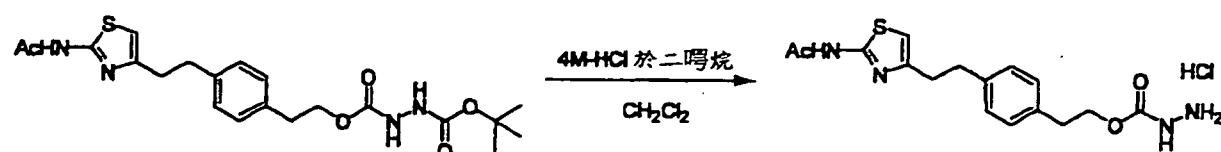
步驟 1



在 N-(4-{2-[4-(2-羥基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(552.5 mg, 1.799 mmol)之無水四氫呋喃(8 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(437.8 mg, 2.700 mmol), 且將混合物在 45°C 攪拌 0.5 小時。加入胍羧酸三級丁酯(356.8 mg, 2.700 mmol)。攪拌 1 小時後, 加入胍羧酸三級丁酯(356.6 mg, 2.698 mmol)。攪拌 3 小時後, 進一步加入胍羧酸三級丁酯(357.0 mg, 2.701 mmol)。攪拌 24 小時後, 將混合物減壓濃縮, 且將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. DM1025 60 g, 醋酸乙酯: 己烷=5:5 $\rightarrow$ 7:3)純化。將殘留物進一步經由矽膠管柱層析法(Sep pak-5 g, 醋酸乙酯: 己烷=7:3)純化, 得到白色結晶之胍基-1,2-二羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯三級丁酯(755.9

mg, 1.685 mmol, 產率 93.6 %).

步驟 2



在胍基-1, 2-二羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1, 3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯三級丁酯(620.0 mg, 1.382 mmol)之無水二氯甲烷(6.9 ml)懸浮液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液(6.9 ml, 27.6 mmol)。在室溫攪拌 13 小時後，將反應混合物減壓濃縮。在殘留物中加入二氯甲烷，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作二次。在殘留物中進一步加入醋酸乙酯，且將混合物減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物減壓乾燥，得到粗產物(570.4 mg)。將該粗產物溶解於甲醇(18 ml)中，且加入醋酸乙酯(144 ml)以將該粗產物再結晶。將結晶經由過濾而收集，以醋酸乙酯洗淨，且減壓乾燥，得到白色固體之標題化合物(474.8 mg, 1.234 mmol, 產率 89.3%)。

熔點：172 至 174°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.09(1H, brs), 11.0-9.6(3H, br), 7.25-6.95(4H, m), 6.74(1H, s), 4.27(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.01-2.68(6H, m), 2.11(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.5, 157.8, 155.9, 150.2, 139.7, 135.3, 129.1, 128.5, 107.6, 66.5, 34.3, 32.9, 22.7

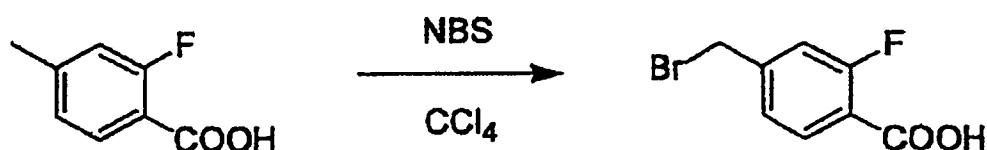
MS(ESI⁺): 349.1332[M(free)+H]⁺,

371.1147[M(free)+Na]⁺

製造例 4

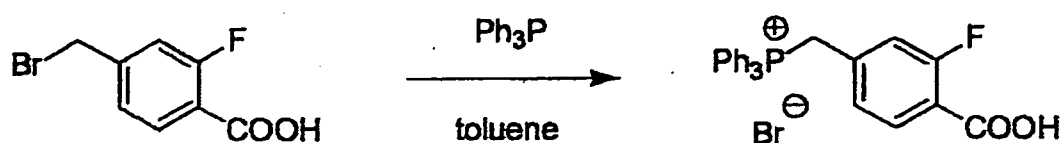
肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-
氟苯甲酯鹽酸鹽

步驟 1



在 2-氟-4-甲基苯甲酸(1.029 g, 6.678 mmol)之四氯化碳(10 ml)溶液中加入 N-溴琥珀醯亞胺(1.189 g, 6.682 mmol)和 2,2'-偶氮雙異丁腈(43.9 mg, 0.267 mmol)。在 90℃ 攪拌 30 分鐘及在 100℃ 攪拌 2.5 小時後，將混合物冷卻至 0℃。將沈澱物經由過濾而收集，且以己烷和水洗淨，得到粗產物。將該粗產物溶解於醋酸乙酯(5 ml)中，且加入己烷(10 ml)。將沈澱之固體經由過濾而收集，且減壓乾燥，得到淺黃色固體之 4-(溴甲基)-2-氟苯甲酸(838.6 mg, 3.599 mmol, 產率 53.9%)。

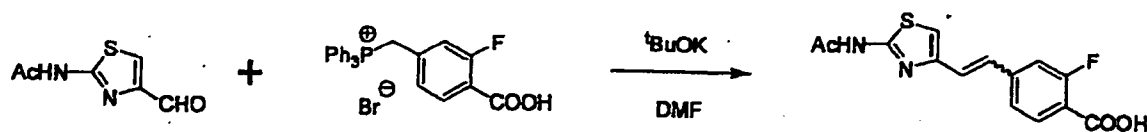
步驟 2



在 4-(溴甲基)-2-氟苯甲酸(914.2 mg, 3.923 mmol)之甲苯(20 ml)懸浮液中加入三苯基膦(1.029 g, 3.923

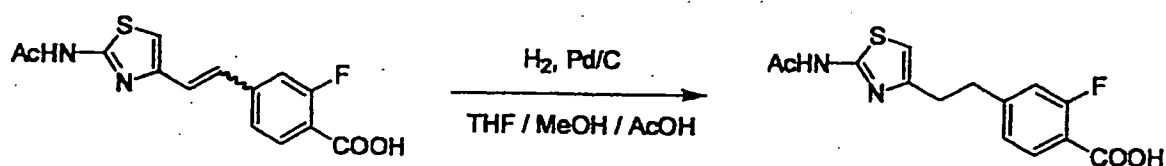
mmol)。將混合物迴流加熱 6 小時後，將反應混合物冷卻至室溫。將沈澱物經由過濾而收集，且減壓乾燥，得到白色固體之(4-羧基-3-氟苯甲基)(三苯基)溴化磷(2.057 g，定量)。

步驟 3



在(4-羧基-3-氟苯甲基)(三苯基)溴化磷(2.037 g，4.112 mmol)和 N-(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(599.5 mg，3.523 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(15 ml)溶液中加入三級丁氧基鉀(1.180 g，10.52 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 3 小時。在反應混合物中加入水(150 ml)，且將混合物以醋酸乙酯洗淨三次。攪拌時，在水層中加入 1M 鹽酸(10.5 ml)。將沈澱之固體經由過濾而收集並以水洗淨。將固體減壓乾燥，得到黃色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}-2-氟苯甲酸(735.9 mg，2.461 mmol，產率 69.9%)。

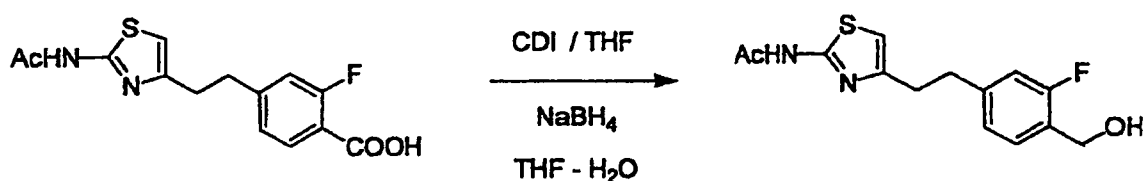
步驟 4



在 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}-2-氟苯甲酸(738.9 mg，2.412 mmol)之四氫呋喃(105 ml)、甲醇(105 ml)及醋酸(21 ml)之混合溶液中加入 10%

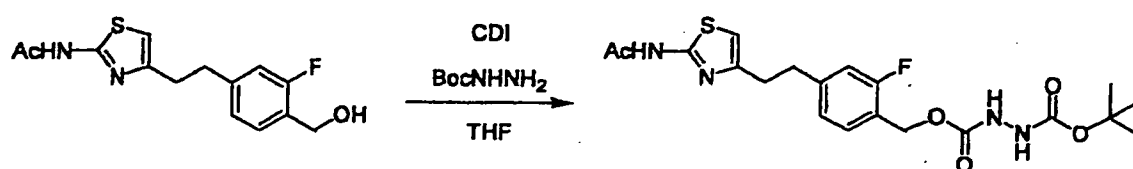
鈹碳(539.0 mg, 含有 50%水), 且使混合物在室溫及大氣壓力下氫化。將反應混合物通過矽藻土過濾, 且將濾液減壓濃縮。將所產生之固體經由過濾而收集, 以異丙醚洗淨, 且減壓過濾, 得到白色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酸(576.2 mg, 1.869 mmol, 產率 77.5%)。

步驟 5



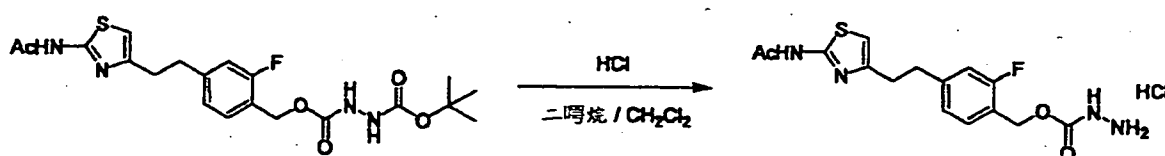
在 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酸(550.0 mg, 1.800 mmol)之無水四氫呋喃(4 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(364.8 mg, 2.250 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。反應混合物滴加至硼氫化鈉(1.362 g, 36.0 mmol)、四氫呋喃(36 ml)及已冷卻至 -25°C 之水(9 ml)之混合物。不超過 0°C 而攪拌 1 小時後, 在反應混合物中加入水, 且將混合物以醋酸乙酯萃取兩次。經合併之有機層以 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗淨, 並以無水硫酸鎂乾燥。將有機層減壓濃縮, 且在殘留物中加入甲醇(0.5 ml)和異丙醚(15 ml)之混合物。將沈澱物經由過濾而收集, 且減壓乾燥, 得到白色固體之 N-(4-{2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(342.8 mg, 1.165 mmol, 產率 64.7%)。

步驟 6



在 N-(4-{2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(118.8 mg, 0.4036 mmol)之無水四氫呋喃(1.5 ml)懸浮液中加入 1,1'-羥基二咪唑(98.1 mg, 0.605 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 2.5 小時。加入胼羧三級丁酯(160.3 mg, 1.213 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 20 小時。加入水、1M 鹽酸及醋酸乙酯, 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將有機層以水洗淨二次, 且以飽和鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後, 將殘留物減壓濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷(15 ml)中並過濾。以二氯甲烷洗淨後, 將殘留物減壓乾燥, 並經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 12 g, 醋酸乙酯: 己烷=1:1)純化。濃縮含有目標產物的部分而得固體, 其懸浮於三級丁基甲基醚(5 ml)和己烷(5 ml)之混合物中並過濾。將經過濾之產物減壓乾燥, 得到白色固體之胼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酯三級丁酯(153.7 mg, 0.340 mmol, 產率 84.2%)。

步驟 7



在胼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻

唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酯三級丁酯(147.0 mg, 0.325 mmol)之無水二氯甲烷(2 ml)懸浮液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液(2 ml)。在室溫攪拌 2 小時後，將混合物減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加入二氯甲烷，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物懸浮於乙醇(2 ml)和醋酸乙酯(8 ml)之混合物中並過濾。將經過濾之產物以醋酸乙酯洗淨二次，且減壓乾燥，得到白色固體之胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲酯鹽酸鹽(129.1 mg, 定量)。

熔點：162 至 165°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.07(1H, brs), 10.5-9.8(2H, br), 10.28(1H, brs), 7.38(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$), 6.74(1H, s), 5.19(2H, s), 2.99-2.87(4H, m), 2.12(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.2, 160.3(d, $J=246.9\text{Hz}$), 157.4, 155.4, 149.7, 145.1(d, $J=8.2\text{Hz}$), 131.0(d, $J=4.5\text{Hz}$), 124.3(d, $J=3.0\text{Hz}$), 119.8(d, $J=15.0\text{Hz}$), 115.1(d, $J=21.0\text{Hz}$), 107.5, 61.2, 33.8, 32.1, 22.4

$^{19}\text{F-NMR}$ (376Hz, DMSO- d_6): δ (ppm): -120.9

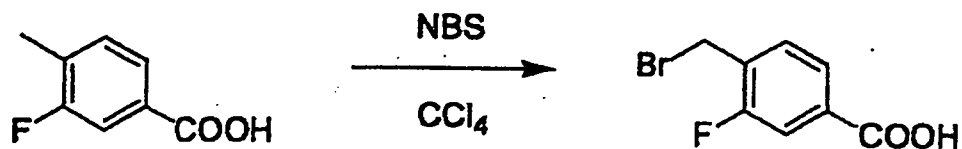
MS(ESI $^+$): 353.1037[M(free)+H] $^+$,

375.0859[M(free)+Na] $^+$

製造例 5

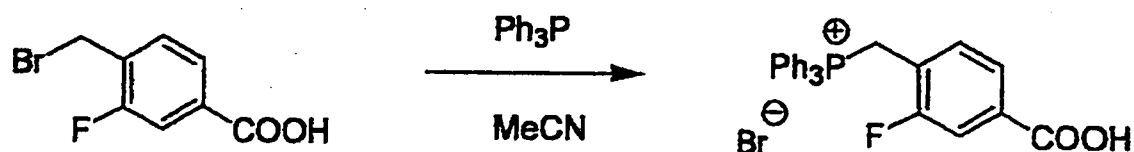
肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-
氟苯甲酸鹽

步驟 1



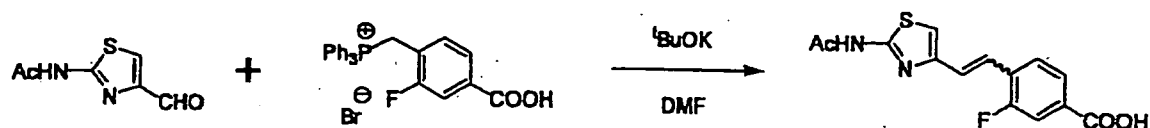
依與製造例 4 步驟 1 類似之方法，使 3-氟-4-甲基苯
甲酸(2.541 g, 16.49 mmol)溴化，得到白色固體之 4-(溴
甲基)-3-氟苯甲酸(2.539 g, 10.90 mmol, 產率 66.1%)。

步驟 2



依與製造例 4 步驟 2 類似之方法，從 4-(溴甲基)-3-
氟苯甲酸(2.526 g, 10.84 mmol)得到(4-羧基-3-氟苯甲
基)(三苯基)溴化磷(4.130 g, 8.338 mmol, 產率 76.9%)。

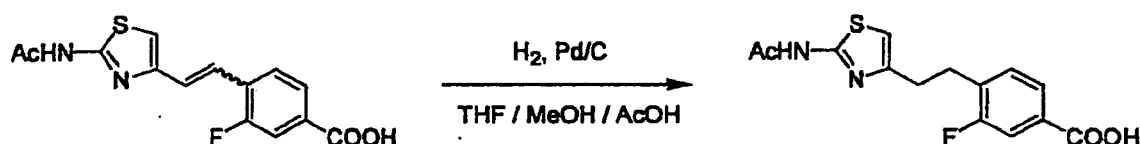
步驟 3



依與製造例 4 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-甲醯基
-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(941.7 mg, 5.533 mmol)和(4-羧
基-3-氟苯甲基)(三苯基)溴化磷(4.111 g, 8.300 mmol)
縮合，得到淡黃色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻
唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酸(1.086 g, 3.547 mmol, 產

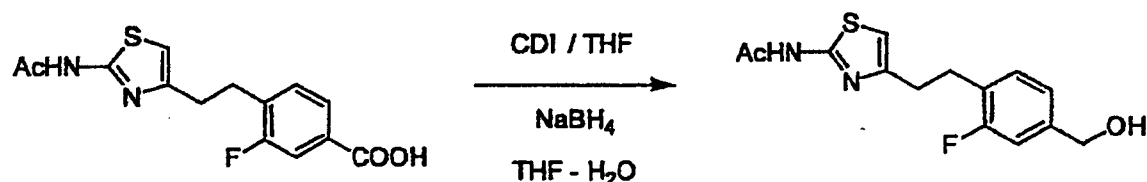
率 64.1%)。

步驟 4



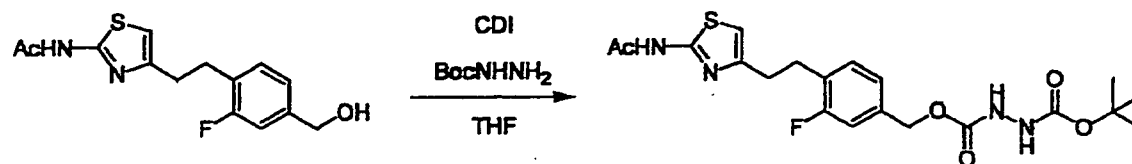
依與製造例 4 步驟 4 類似之方法，使 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}-3-氟苯甲酸 (1.000 g, 3.265 mmol) 氫化，得到淡黃色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酸 (620 mg, 2.011 mmol, 產率 61.7%)。

步驟 5



依與製造例 4 步驟 5 類似之方法，使 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酸 (593.4 mg, 1.924 mmol) 還原，得到白色固體之 N-(4-{2-[2-氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (406.9 mg, 1.382 mmol, 產率 71.8%)。

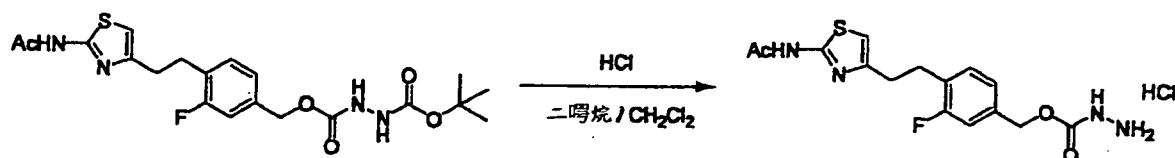
步驟 6



依與製造例 4 步驟 6 類似之方法，從 N-(4-{2-[2-氟

-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(191.0 mg, 0.649 mmol)得到淡黃色固體之胼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酯三級丁酯(196.0 mg, 0.433 mmol, 產率 66.7%)。

步驟 7



依與製造例 4 步驟 7 類似之方法，使胼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲酯三級丁酯(154.0 mg, 0.341 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(123.0 mg, 0.316 mmol, 產率 92.9%)。熔點 204 至 208°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.09(1H, brs), 10.43(3H, bs), 7.27(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.74(1H, s), 5.14(2H, s), 2.97-2.82(4H, m), 2.10(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.4, 160.5(d, $J=24.2\text{Hz}$), 157.7, 149.9, 136.3(d, $J=7.4\text{Hz}$), 131.0, 128.0(d, $J=14.9\text{Hz}$), 124.0, 114.8(d, $J=14.9\text{Hz}$), 107.7, 66.3, 31.5, 27.8, 22.6

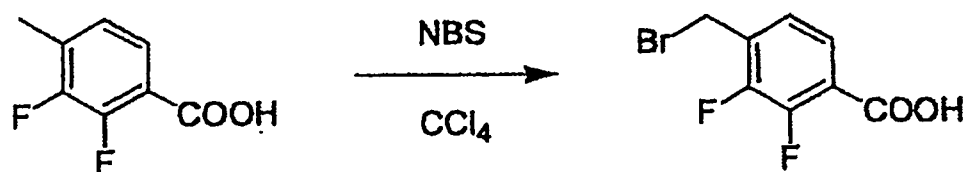
MS(ESI $^+$): 353.1075[M(free)+H] $^+$,

375.0895[M(free)+Na] $^+$

製造例 6

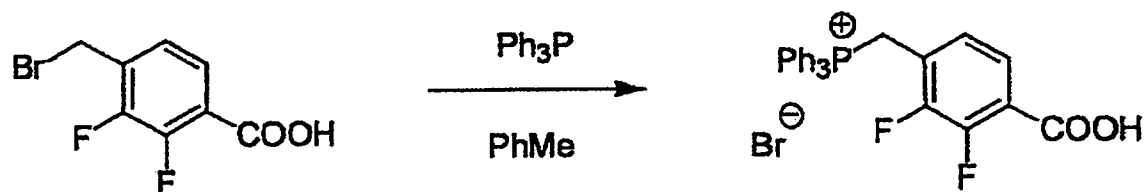
肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-
2,3-二氟苯甲酯鹽酸鹽

步驟 1



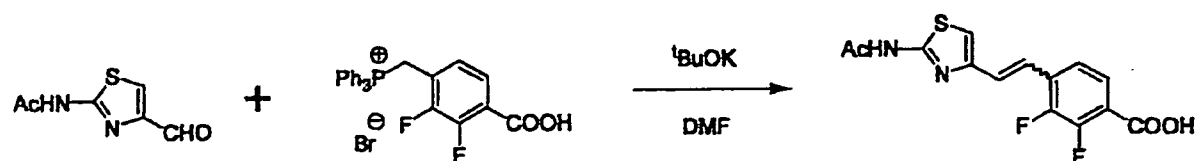
依與製造例 4 步驟 1 類似之方法，使 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸(4.689 g, 27.24 mmol)溴化，得到淺黃色固體之 4-(溴甲基)-2,3-二氟苯甲酸(1.724 g, 6.869 mmol, 產率 25.2%)。

步驟 2



依與製造例 4 步驟 2 類似之方法，從 4-(溴甲基)-2,3-二氟苯甲酸(1.667 g, 6.640 mmol)得到(4-羧基-2,3-二氟苯甲基)(三苯基)溴化磷(3.246 g, 6.323 mmol, 產率 95.2%)。

步驟 3

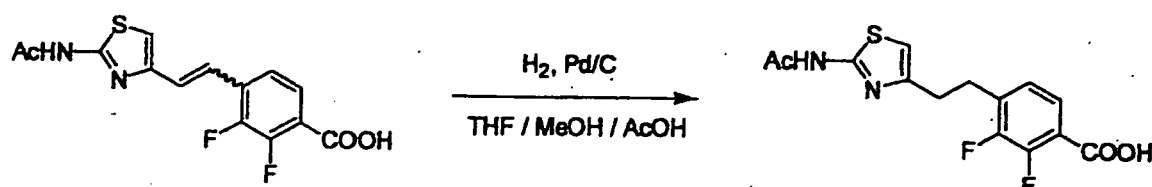


依與製造例 4 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(1.071 g, 6.292 mmol)和(4-羧基



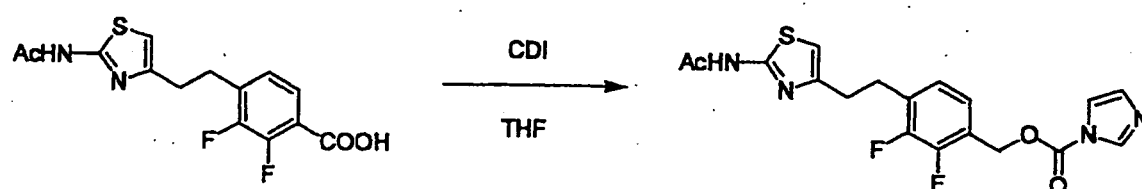
-2,3-二氟苯甲基)(三苯基)溴化磷(3.227 g, 6.287 mmol) 縮合，得到黃色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯甲酸(1.550 g, 4.778 mmol, 產率 76.0%)。

步驟 4



依與製造例 4 步驟 4 類似之方法，使 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}-2,3-二氟苯甲酸(1.523 g, 4.728 mmol)氫化，得到淡黃色固體之 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯甲酸(1.325 g, 4.059 mmol, 產率 85.8%)。

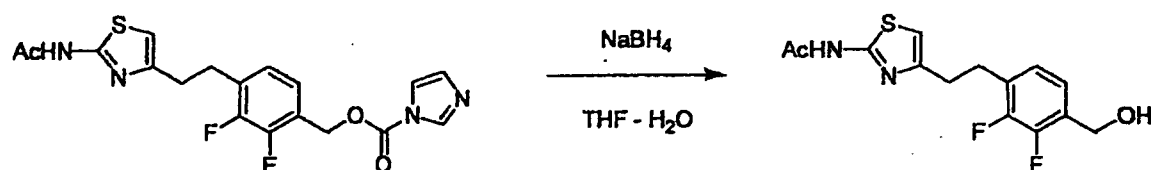
步驟 5



在 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯甲酸(654.0 mg, 2.004 mmol)之無水四氫呋喃(5 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(408.2 mg, 2.517 mg)，且將混合物在室溫攪拌 2.5 小時。加入 1,1'-羰基二咪唑(61.0 mg, 0.376 mg)，且將混合物在室溫攪拌 0.5 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將沈澱物懸浮於醋酸乙酯(10 ml)中並過濾。將經過濾之產物減壓乾燥，得到白色

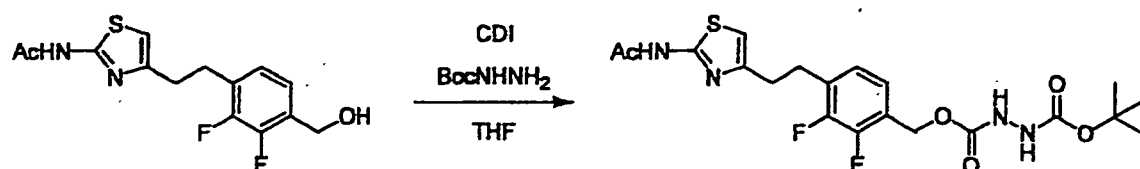
固體之 N-(4-{2-[2,3-二氟-4-(1H-咪唑-1-基羰基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(516.0 mg, 1.371 mmol, 產率 68.4%)。

步驟 6



將硼氫化鈉(1.009 g, 26.66 mmol)懸浮於四氫呋喃(36 ml)和水(9 ml)之混合物中，並將懸浮液冷卻至 -20°C 。滴加 N-(4-{2-[2,3-二氟-4-(1H-咪唑-1-基羰基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(503.5 mg, 1.388 mmol)之無水四氫呋喃(4 ml)懸浮液。不超過 0°C 而攪拌 2.5 小時後，加入飽和氯化銨(50 ml)。將混合物以醋酸乙酯萃取三次，且經合併之有機層以飽和氯化銨水溶液和飽和鹽水洗淨。將有機層以硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。在殘留物中加入甲醇(0.5 ml)和異丙醚(25 ml)，且將混合物攪拌並過濾。將經過過濾之產物減壓乾燥，得到白色固體之 N-(4-{2-[2,3-二氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(316.8 mg, 1.014 mmol, 產率 75.8%)。

步驟 7

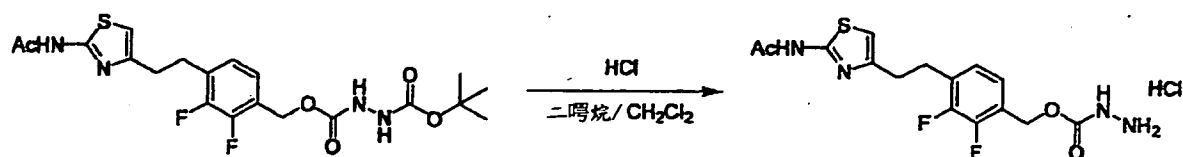


依與製造例 4 步驟 6 類似之方法，從 N-(4-{2-[2,3-



二氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
(125.0 mg, 0.400 mmol)得到白色固體之胍基-1,2-二羧酸
4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟
苯甲酯三級丁酯(173.4 mg, 0.369 mmol, 產率 92.3%)。

步驟 8



依與製造例 4 步驟 7 類似之方法，使胍基-1,2-二羧
酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二
氟苯甲酯三級丁酯(164.8 mg, 0.350 mmol)去保護，得到
白色固體之標題化合物(145.2 mg, 定量)。

熔點 154 至 160°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):12.10(1H, brs),
10.41(4H, brs), 7.22(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.12(1H, t,
 $J=7.3\text{Hz}$), 6.76(1H, s), 5.23(2H, s), 3.03-2.87(4H, m),
2.12(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):168.2, 157.5,
155.2, 149.3, 148.1(dd, $J=248.7, 12.6\text{Hz}$), 147.9(dd,
 $J=244.6, 11.9\text{Hz}$), 131.0(d, $J=12.8\text{Hz}$), 125.2, 125.1,
122.6(d, $J=12.0\text{Hz}$), 107.7, 60.7, 30.9, 27.5, 22.4

$^{19}\text{F-NMR}$ (376Hz, DMSO- d_6): δ (ppm):-144.8(1F, d,
 $J_{\text{FF}}=19.1\text{Hz}$), -145.9(1F, d, $J_{\text{FF}}=19.1\text{Hz}$)

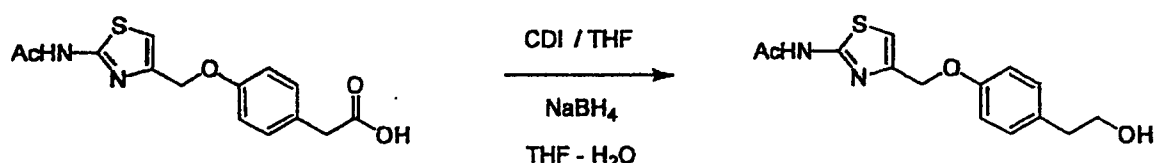
MS(ESI+):371.0950[M(free)+H] $^+$,

393.0768[M(free)+Na]⁺

製造例 7

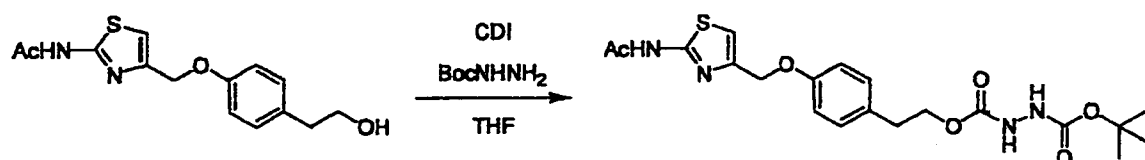
肼羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯

步驟 1



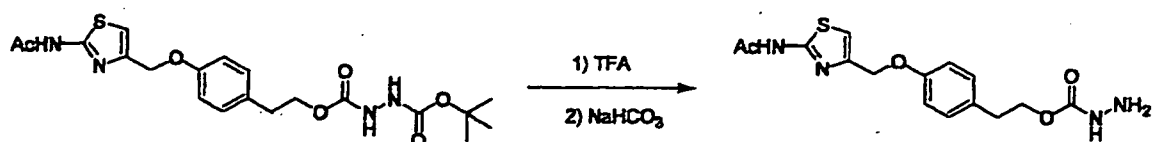
依與製造例 4 步驟 5 類似之方法，使(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)醋酸(644.0 mg, 2.102 mmol)還原，得到白色固體之 N-(4-{[4-(2-羥基甲基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(577.6 mg, 1.976 mmol，產率 94.0%)。

步驟 2



依與製造例 4 步驟 6 類似之方法，從 N-(4-{[4-(2-羥基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(250.0 mg, 0.855 mmol)，得到白色固體之肼基-1,2-二羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯三級丁酯(479.4 mg，定量)。

步驟 3



於 0°C ，在胼基-1,2-二羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯三級丁酯(0.855 mmol)之二氯甲烷(30 ml)溶液中加入三氟醋酸(3.18 ml, 42.8 mmol)。在 0°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，在殘留物中加入碳酸氫鈉水溶液，且將混合物以醋酸乙酯萃取 4 次。經合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮。加入醋酸乙酯(20 ml)以懸浮殘留物。將懸浮液過濾並以醋酸乙酯洗淨一次及以乙醚洗淨五次，且減壓乾燥得到白色固體之標題化合物(105.9 mg, 0.302 mmol, 產率 35.3%)。

熔點 177 至 180°C

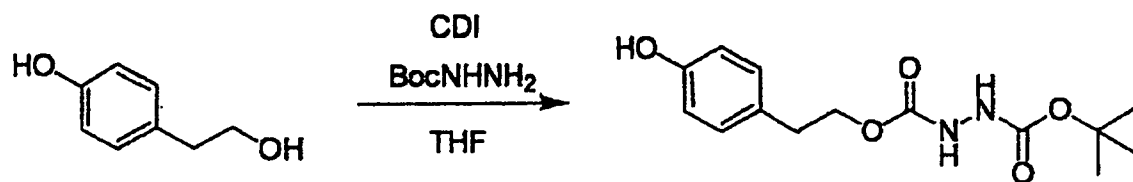
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 12.13(1H, brs), 8.09(1H, brs), 7.16(1H, s), 7.14(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.00(2H, s), 4.10(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.99(2H, brs), 2.77(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.12(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 168.6, 158.2, 156.9, 146.6, 130.4, 130.0, 114.8, 111.4, 65.6, 64.9, 34.2, 22.6

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 351.1090 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 373.0911 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

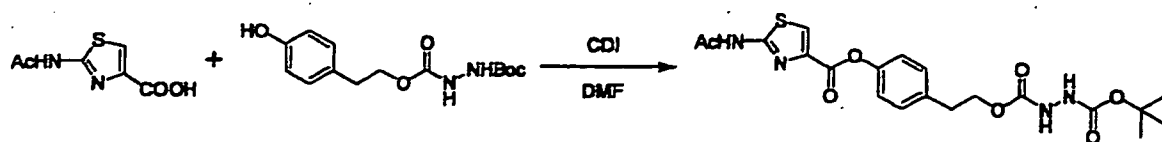
製造例 8

2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(肼基羰基)氧基]乙基}苯酯

步驟 1

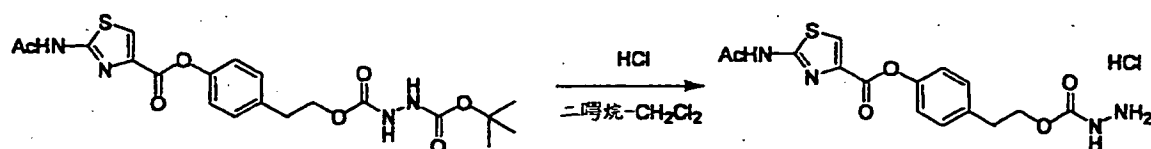
在 1,1'-羰基二咪唑(1.620 g, 9.989 mmol)之無水四氫呋喃(20 ml)懸浮液中加入 2-(4-羥基苯基)乙醇(1.383 g, 10.01 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 3 小時。加入肼羧酸三級丁酯(1.323 g, 10.01 mg), 且將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。在反應混合物中加入水(100 ml)及醋酸乙酯(100 ml), 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將水層以醋酸乙酯萃取, 且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮, 且將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 40 g, 醋酸乙酯: 己烷=4:6→5:5)純化。將含有目標產物的部分減壓濃縮, 將將所得之固體懸浮於二異丙醚(50 ml)中並過濾。將經過濾之產物以二異丙醚洗淨三次並減壓乾燥, 得到白色固體之肼基-1,2-二羧酸三級丁酯 2-(4-羥基苯基)乙酯(616.7 mg, 2.08 mmol, 產率 20.8%)。

步驟 2



在 2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸(466.2 mg, 2.504 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(405.7 mg, 2.502 mmol), 且將混合物在 50℃ 攪拌 2.5 小時。加入胼基-1,2-二羧酸三級丁酯 2-(4-羥基苯基)乙酯(594.8 mg, 2.001 mmol), 且將混合物在 50℃ 攪拌 18 小時。在反應混合物中加入水(40 ml)及醋酸乙酯(40 ml), 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將有機層以水及飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 40 g, 醋酸乙酯: 己烷=6:4→5:5)純化。將含有目標產物的部分減壓濃縮, 將所得之固體懸浮於己烷(40 ml)和三級丁基甲基醚(20 ml)中。將懸浮液過濾並減壓乾燥, 得到白色固體之胼基-1,2-二羧酸 2-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氧基)苯基]乙酯三級丁酯(539.2 mg, 1.161 mmol, 產率 58.0%)。

步驟 3



在胼基-1,2-二羧酸 2-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氧基)苯基]乙酯三級丁酯(371.6 mg,

0.800 mmol)之無水二氯甲烷(4 ml)溶液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液(4 ml)。在室溫攪拌 2.5 小時後，將反應混合物減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加入醋酸乙酯，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作二次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物懸浮於乙醇(5 ml)和醋酸乙酯(30 ml)之混合物中，且將懸浮液過濾。將經過濾之產物以醋酸乙酯洗淨並減壓乾燥，得到白色固體之標題化合物(317.7 mg, 0.793 mmol, 產率 99.1%)。

熔點 179 至 184°C

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.55(1H, brs), 10.09(4H, br), 8.28(1H, s), 7.35(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.16(3H, s)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.1, 159.4, 158.2, 155.7, 148.9, 139.7, 135.4, 129.9, 124.4, 121.6, 66.0, 33.7, 22.3

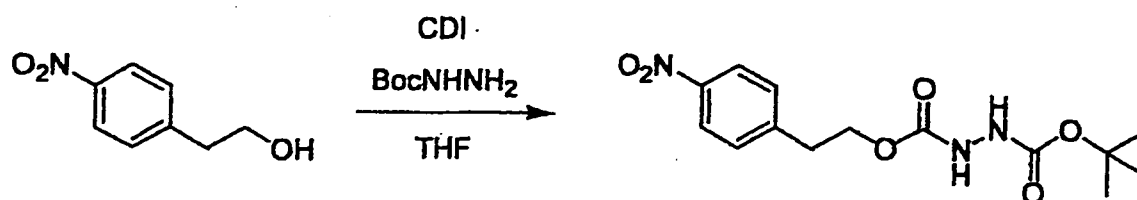
MS(ESI+): 387.0729[M(free)+Na] $^+$,

403.0478[M(free)+K] $^+$

製造例 9

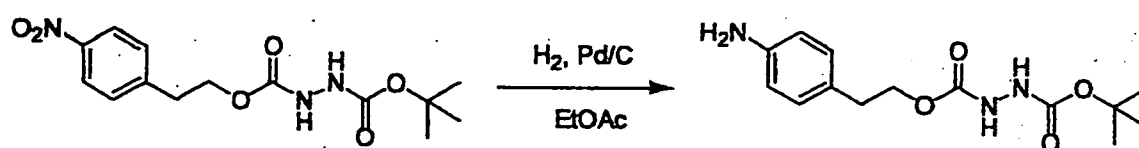
胍羧酸 2-[4-({[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)苯基]乙酯鹽酸鹽

步驟 1



在 2-(4-硝基苯基)乙醇(5.015 g, 30.00 mmol)之無水四氫呋喃(50 ml)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(5.839 g, 36.01 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。加入肼基-1,2-二羧酸三級丁酯(5.956 g, 45.06 mg), 且將混合物在室溫攪拌 16 小時及進一步在 50°C 攪拌 8 小時。在反應混合物中加入 0.5M 鹽酸(100 ml)和醋酸乙酯(100 ml), 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將有機層以 0.5 M 鹽酸、水及飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 200 g, 醋酸乙酯: 己烷=4:6→5:5)純化, 得到淺黃色固體之肼基-1,2-二羧酸三級丁酯 2-(4-硝基苯基)乙酯(9.780 mg, 定量)。

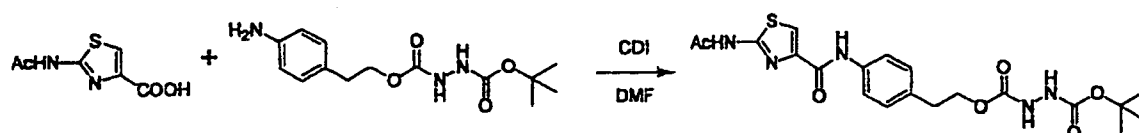
步驟 2



在肼基-1,2-二羧酸三級丁酯 2-(4-硝基苯基)乙酯(9.780 g, 30.00 mmol)之醋酸乙酯(100 ml)溶液中加入 10%鈀碳(980.0 mg, 含有 50%水), 且使混合物在室溫及大氣壓力下氫化。將反應混合物通過矽藻土過濾, 且將濾液減壓濃縮。將殘留物懸浮於己烷(70 ml)和醋酸乙酯(30 ml)

之混合物中，過濾並減壓乾燥，得到白色固體之胍基-1,2-二羧酸 2-(4-胺基苯基)乙酯三級丁酯(5.207 g, 17.63 mmol, 產率 58.8%)。

步驟 3



在 2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸(557.3 mg, 2.993 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(531.7 mg, 3.279 mmol)，且將混合物在 50°C 攪拌 2 小時。加入胍基-1,2-二羧酸 2-(4-胺基苯基)乙酯三級丁酯(1.065 g, 3.607 mg)，且將混合物在室溫攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水(100 ml)和醋酸乙酯(100 ml)，且攪拌混合物、靜置並分液。將有機層以 0.5 M 鹽鹽酸、碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，並減壓濃縮。將殘留物懸浮於三級丁基甲基醚(30 ml)中，過濾，以三級丁基甲基醚洗淨三次，且減壓乾燥，得到白色固體之胍基-1,2-二羧酸 2-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}胺基)苯基]乙酯三級丁酯(1.098 g, 2.368 mmol, 產率 79.1%)。

步驟 4



在胍基-1,2-二羧酸 2-[4-([2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)胺基)苯基]乙酯三級丁酯(370.8 mg, 0.800 mmol)之無水二氯甲烷(4 ml)溶液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液(4 ml), 且將混合物在室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加入醋酸乙酯, 且將混合物再減壓濃縮。進行此操作二次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物懸浮於醋酸乙酯中, 過濾, 以醋酸乙酯洗淨三次及以甲醇洗淨三次, 且減壓乾燥, 得到白色固體之胍羧酸 2-[4-([2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基)胺基)苯基]乙酯鹽酸鹽(280.8 mg, 0.702 mmol, 產率 87.8%)。

熔點 225 至 233°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.33(1H, brs), 10.18(3H, brs), 9.71(1H, brs), 7.94(1H, s), 7.67(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.30(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.89(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.18(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.2, 159.3, 158.0, 155.9, 144.5, 136.9, 133.2, 129.3, 120.1, 118.3, 66.3, 34.1, 22.6

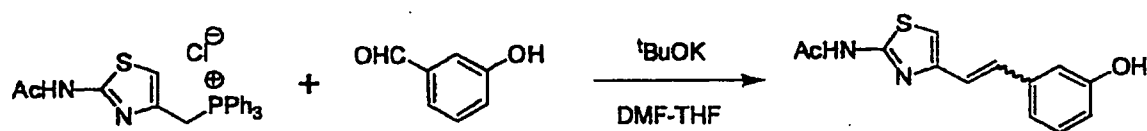
MS(ESI $^+$): 364.1066[M(free)+H] $^+$,

386.0889[M(free)+Na] $^+$

製造例 10

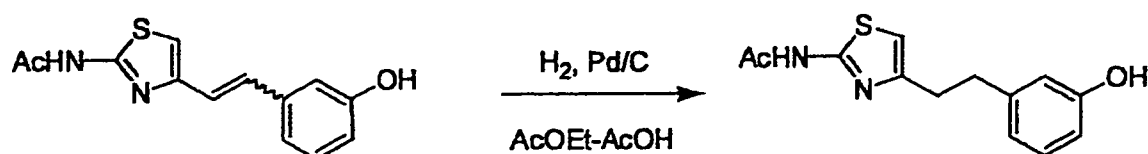
胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯鹽酸鹽

步驟 1



於 0°C 時，在 { [2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基] 甲基 } (三苯基) 溴化磷 (3.894 g, 8.598 mmol) 和 3-羥基苯甲醛 (1.000 g, 8.189 mmol) 之無水 N,N-二甲基甲醯胺 (42 ml) 溶液中滴入三級丁氧基鉀四氫呋喃溶液 (1M, 25.4 ml, 25.4 mmol)。在 0°C 攪拌 30 分鐘後，將混合物在室溫攪拌 2 小時。將反應物冷卻至 0°C ，並加入冰水 (100 ml)。將混合物以醋酸乙酯洗淨二次，且使水層以 1M 鹽鹽酸 (pH 2.5) 酸化。將混合物以醋酸乙酯萃取三次，且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨二次，以無水之硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法 (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 120 g, 醋酸乙酯：己烷=1：1) 純化，得到淺黃色固體之 N-{3-[2-(4-(羥基苯基)乙烯基)]-1,3-噻唑-2-基} 乙醯胺 (1.953 g, 7.503 mmol, 產率 91.6%)。

步驟 2

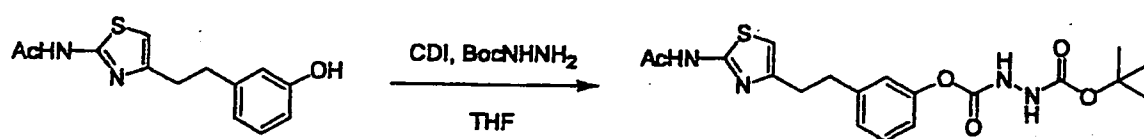


將 N-{3-[2-(4-(羥基苯基)乙烯基)]-1,3-噻唑-2-基} 乙醯胺 (1.900 g, 7.299 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (300 ml) 和醋酸 (50 ml) 之混合物中，並加入 10% 鈀碳 (760 mg, 含



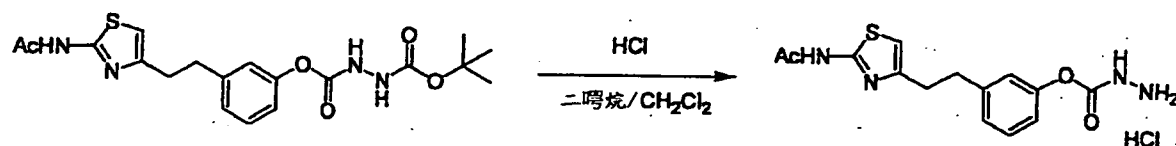
有 50% 水)。使混合物在 4 至 5 大氣壓力(atm)下在室溫氫化。反應完成後，將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液減壓濃縮。將殘留物經由加熱而溶解於醋酸乙酯中，且經由冷卻而再結晶，得到白色固體之 N-{3-[2-(4-(羥基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺(1.834 g, 6.993 mmol, 產率 95.8%)。

步驟 3



依與製造例 1 步驟 3 類似之方法，從 N-{3-[2-(4-羥基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺(750.0 mg, 2.859 mmol)得到白色固體之肼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯三級丁酯(636.1 mg, 1.513 mmol, 產率 52.9%)。

步驟 4



依與製造例 1 步驟 4 類似之方法，使肼基-1,2-二羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯三級丁酯(260.0 mg, 0.618 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(219.0 mg, 0.614 mmol, 產率 99.3%)。

熔點 158 至 162°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 12.11(1H, brs), 10.99(1H, brs), 11.2-9.8(2H, br), 8.8-7.6(1H, br), 7.32(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.02-6.97(2H, m), 6.74(1H, s), 2.97-2.86(4H, m), 2.11(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 168.6, 157.9, 154.3, 150.4, 150.3, 143.8, 129.8, 126.4, 121.6, 119.4, 107.9, 34.5, 32.8, 22.9

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 321.0972 $[\text{M}(\text{free})+\text{H}]^+$,

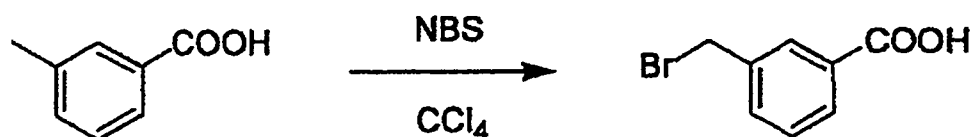
343.0793 $[\text{M}(\text{free})+\text{Na}]^+$

製造例 11

胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯

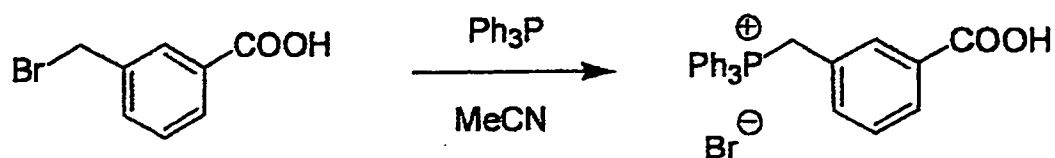
甲酯鹽酸鹽

步驟 1



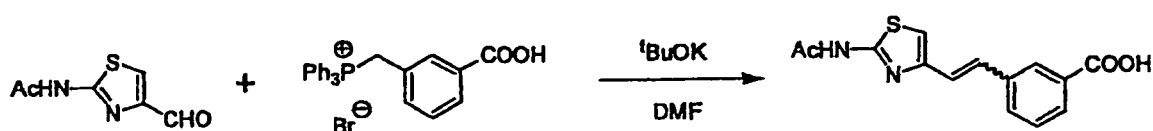
依與製造例 4 步驟 1 類似之方法，使間甲苯甲酸 (13.62 g, 100 mmol) 溴化，得到淡黃色固體之 3-(溴甲基) 苯甲酸 (16.85 g, 78.36 mmol, 產率 78.4%)。

步驟 2



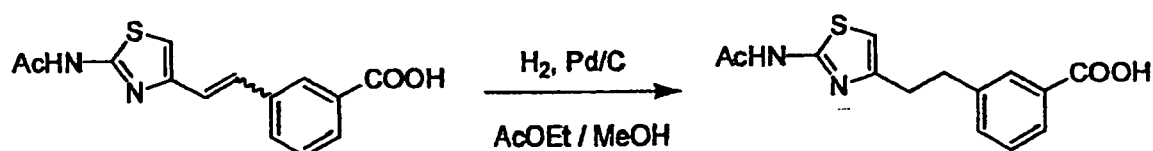
在 3-(溴甲基)苯甲酸(16.50 g, 76.73 mmol)之乙腈(76.7 ml)溶液中加入三苯基膦(22.14 g, 84.40 mmol)。將混合物迴流加熱 2 小時後，將反應混合物冷卻至室溫。將沈澱物經由過濾而收集並減壓乾燥，得到白色固體之(3-羧基苯甲基)(三苯基)溴化磷(30.13 g, 63.12 mmol, 產率 82.3%)。

步驟 3



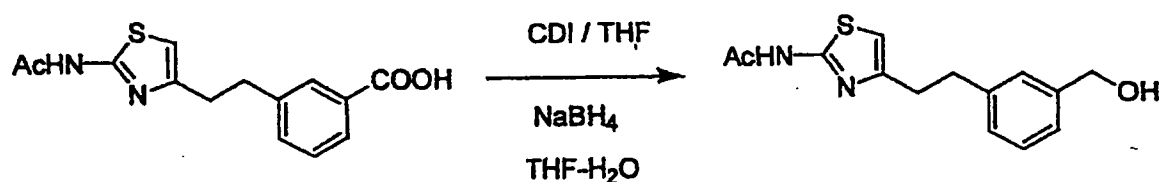
依與製造例 4 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(1.702 g, 10.00 mmol)和(3-羧基苯甲基)(三苯基)溴化磷(5.251 g, 11.00 mmol)縮合，得到淡黃色固體之 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酸(2.862 g, 9.926 mmol, 產率 99.3%)。

步驟 4



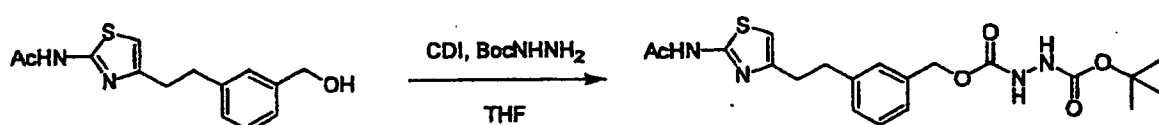
依與製造例 4 步驟 4 類似之方法，使 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酸(1.780 g, 6.174 mmol)氫化，得到白色固體之 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-苯甲酸(1.323 g, 4.557 mmol, 產率 73.8%)。

步驟 5



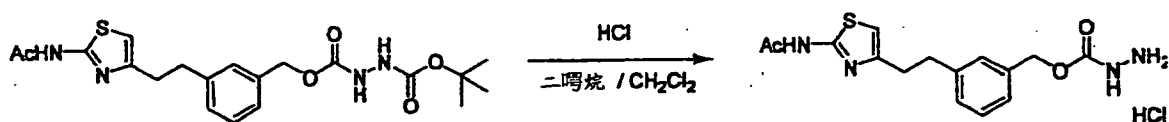
依與製造例 4 步驟 5 類似之方法，使 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-苯甲酸(844.6 mg, 2.909 mmol)還原，得到米色固體之 N-(4-{2-[3-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(850.0 mg, 定量)。

步驟 6



依與製造例 4 步驟 6 類似之方法，從 N-(4-{2-[3-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(524.0 mg, 1.896 mmol)得到白色固體之胼基-1,2-二羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯三級丁酯(710.0 mg, 1.634 mmol, 產率 86.2%)。

步驟 7



依與製造例 1 步驟 4 類似之方法，使胼基-1,2-二羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯三級丁酯(406.0 mg, 0.934 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(329.1 mmol, 0.887 mmol, 產率 95.0%)。熔點 113 至 119°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.07(1H, brs), 10.37(3H, brs), 7.30-7.16(4H, m), 6.74(1H, s), 5.14(2H, s), 3.55-2.86(4H, m), 2.11(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.7, 157.9, 156.2, 150.6, 142.2, 136.2, 128.9, 128.7, 128.5, 126.2, 107.9, 67.6, 34.9, 33.2, 22.9

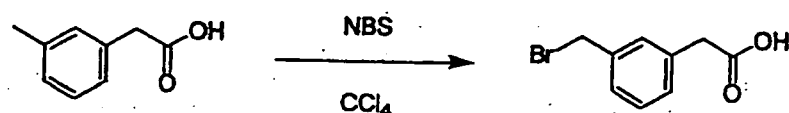
MS(ESI+): 335.1145[M(free)+H] $^+$,

357.0957[M(free)+Na] $^+$

製造例 12

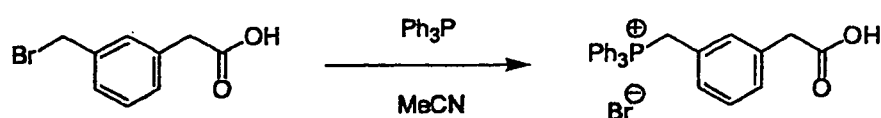
肼羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯鹽酸鹽

步驟 1



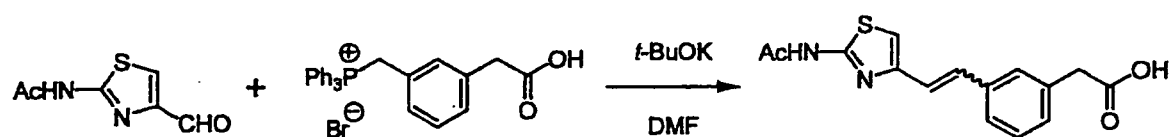
在間甲苯乙酸(25.00 g, 166.5 mmol)之無水四氯甲烷(200 ml)溶液中加入 N-溴琥珀醯亞胺(30.00 g, 168.6 mmol), 且將混合物逐漸加熱至沸點。迴流加熱 5.5 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 且將不溶之材料經由過濾而除去, 且以四氯甲烷(100 ml)洗淨二次。將濾液濃縮, 加入四氯甲烷(60 ml), 且經由在約 70°C 加熱使殘留物溶解。將溶液冷卻至約 40°C, 並滴入己烷(300 ml)。在室溫攪拌 30 分鐘後, 過濾沈澱之結晶, 以己烷洗淨並減壓乾燥, 得到白色固體之(3-溴甲基苯基)醋酸(22.80 g, 99.53 mmol, 產率 59.8%)。

步驟 2



將(3-溴甲基苯基)醋酸(22.00 g, 96.04 mmol)和三苯基磷(30.23 g, 115.2 mmol)之無水乙腈(300 ml)溶液迴流加熱 16 小時。冷卻至室溫後，將溶液減壓濃縮至約 100 g。加入乙醚(200 ml)，且將混合物在室溫攪拌 1 小時。將沈澱之結晶經由過濾而收集，以乙醚洗淨三次並減壓乾燥，得到白色固體之 [(3-羰基甲基)苯甲基](三苯基)溴化磷(43.60 g, 88.73 mmol, 產率 92.4%)。

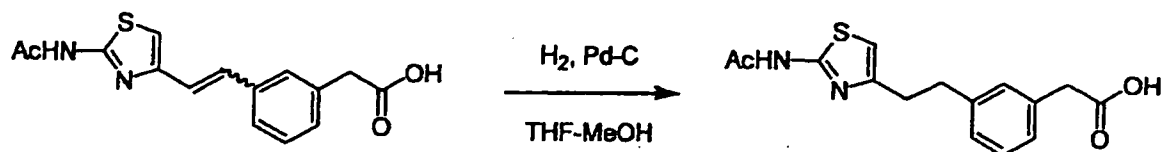
步驟 3



於 0°C，在 [(3-羰基甲基)苯甲基](三苯基)溴化磷(9.529 g, 19.39 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(85 ml)懸浮液中以分批小量方式加入三級丁氧基鉀(5.935 g, 52.89 mmol)。在室溫攪拌 30 分鐘後，加入(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(3.000 g, 17.63 mmol)，且將混合物攪拌 3 小時。冷卻至 0°C 後，加入水(200 ml)，且以醋酸乙酯(100 ml)洗淨混合物二次。於 0°C，在水層中滴入 6M 鹽酸以將 pH 調整至 3，並將混合物攪拌 30 分鐘。將沈澱物經由過濾而收集，以水洗淨三次及以異丙醚洗淨二次，且減壓乾燥，得到白色固體之 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-

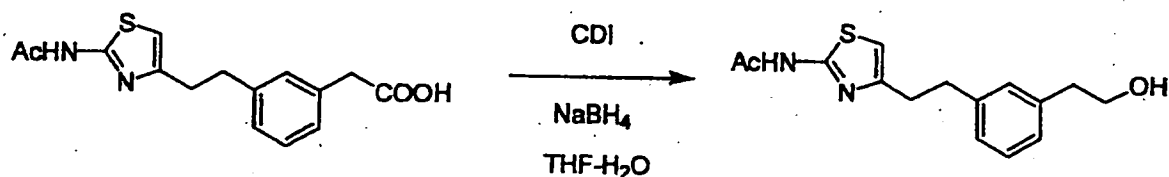
噻唑-4-基]乙基}苯基醋酸(4.625 g, 15.30 mmol, 產率 86.8%)。

步驟 4



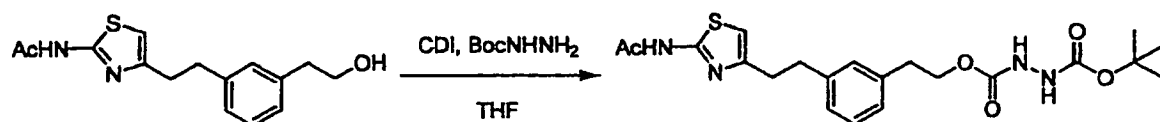
將 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基醋酸(4.500 g, 14.88 mmol)溶解於四氫呋喃(225 ml)和甲醇(90 ml)之混合溶劑中，且加入 20%鈀碳(含有 50% 水, 1.800 g)。在室溫(30℃, 4 大氣壓力)進行氫化作用。反應完成後，將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液濃縮。在殘留物中加入乙醚(100 ml)，且將沈澱物經由過濾而收集。將經過濾之產物以醋酸乙酯洗淨三次，並減壓乾燥，得到白色固體之 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基醋酸(4.152 g, 13.64 mmol, 產率 91.7%)。

步驟 5



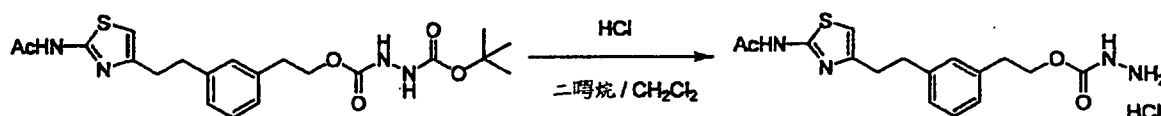
依與製造例 4 步驟 5 類似之方法，使(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)醋酸(935.0 mg, 3.072 mmol)還原，得到白色固體之 N-(4-{2-[3-(2-羥基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(670.0 mg, 2.307 mmol, 產率 75.1%)。

步驟 6



依與製造例 4 步驟 6 類似之方法，從 N-(4-{2-[3-(2-羥基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(300.0 mg, 1.033 mmol)得到白色固體之肼基-1,2-二羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯三級丁酯(534.9 mg, 定量)。

步驟 7



依與製造例 4 步驟 7 類似之方法，使肼基-1,2-二羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯三級丁酯(1.033 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(399.5 mmol, 定量)。

熔點 138 至 140°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm):12.06(1H, brs), 10.8-9.8(4H, br), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.11-7.04(3H, m), 6.73(1H, s), 4.30(2H, t, J=6.9Hz), 2.92-2.85(6H, m), 2.11(3H, s)

¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ (ppm):168.7, 157.9, 156.2, 150.8, 142.0, 138.0, 129.3, 128.8, 126.9, 107.8, 66.7, 35.0, 34.9, 33.3, 22.9

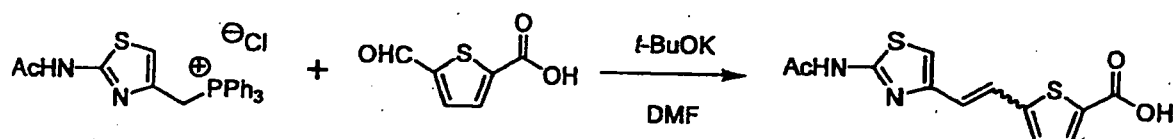
MS(ESI⁺): 349.1292[M(free)+H]⁺,

371.1106[M(free)+Na]⁺

製造例 13

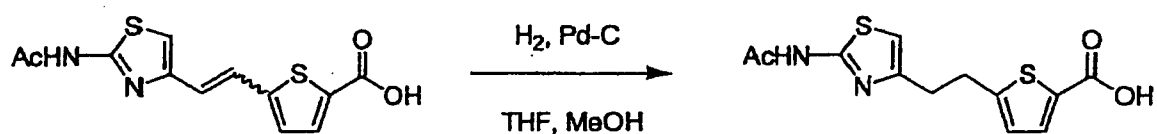
脞羧酸{5-[2-(2-乙醯基胺基-1,3-噻唑-4-基)乙基]噻吩-2-基}甲酯鹽酸鹽

步驟 1



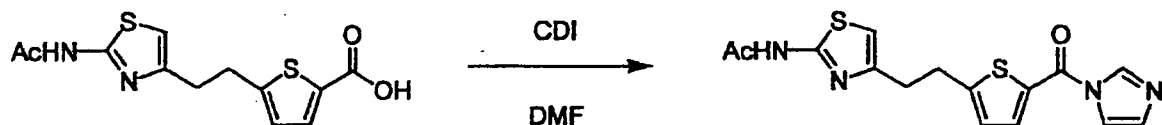
於 0°C，在{[2-(2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)氯化磷(3.771 g, 8.325 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(35 ml)溶液中加入三級丁氧基鉀(2.515 g, 22.41 mmol)，且將混合物攪拌 15 分鐘。以分批小量方式加入 5-甲醯基噻吩-2-羧酸(1.000 g, 6.404 mmol)，且將混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。將混合物加溫至室溫，攪拌 2 小時，且倒入冰水(300 ml)中。攪拌 30 分鐘後，將混合物以醋酸乙酯(100 ml)洗淨二次。將水層冷卻至 0°C，且經由滴入 6M 鹽酸將 pH 調整至 3。在 0 至 5°C 攪拌 2 小時後，將沈澱之結晶經由過濾而收集，以水洗淨三次及以異丙醚洗淨兩次，並減壓乾燥，得到土黃色固體之 5-{2-[2-(2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}噻吩-2-羧酸(1.104 g, 3.751 mmol，產率 58.6%)。

步驟 2



將 5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}噻吩-2-羧酸(900.0 mg, 3.058 mmol)溶解於四氫呋喃(250 ml)和甲醇(100 ml)之混合溶劑中。加入 20%鈀碳，且使混合物在 4 大氣壓力下在室溫氫化。反應完成後，將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液減壓濃縮。在經濃縮之殘留物中加入乙醚(100 ml)，且將沈澱物經由過濾而收集，以乙醚洗淨，並減壓乾燥，得到米色固體之 5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-羧酸(738.1 mg, 2.490 mmol, 產率 81.4%)。

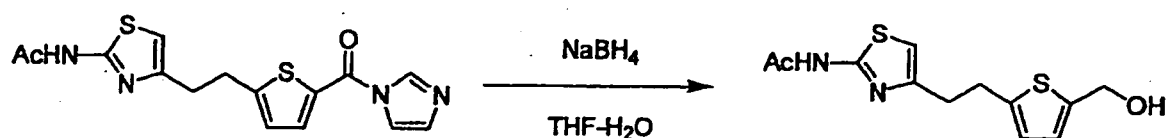
步驟 3



在 5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-羧酸(350.0 mg, 1.181 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(287.2 mg, 1.771 mmol)，且將混合物在 50°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，滴入異丙醚(15 ml)。攪拌 5 分鐘後，將沈澱物經由過濾而收集，以異丙醚洗淨二次及以醋酸乙酯洗淨三次，且減壓乾燥，得到黃色固體之 N-(4-{2-[5-(咪唑-1-羰基)-噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(346.2

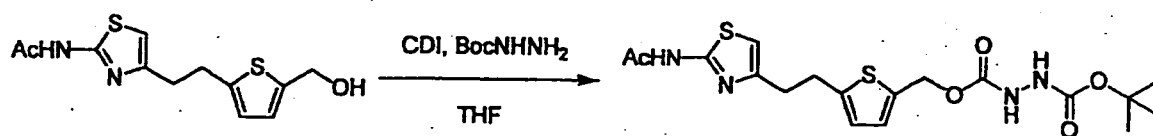
mg, 0.999 mmol, 產率 84.6%)。

步驟 4



將 N-(4-{2-[5-(1H-咪唑-1-基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(220.0 mg, 0.635 mmol)之無水四氫呋喃(17.6 ml)冷卻至 0°C, 且加入水(4.4 ml)和硼氫化鈉(240.2 mg, 6.350 mmol)。在 0°C 攪拌 1.5 小時後, 將反應混合物濃縮至約 2 ml, 並滴入飽和氯化銨水溶液(20 ml)。以醋酸乙酯萃取三次, 且經合併之有機層以氯化銨水溶液和飽和鹽水洗淨。將這混合物以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將經濃縮之殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJISILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 100 g, 醋酸乙酯: 己烷=2:1)純化, 得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(羥基苯基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(157.1 mg, 0.556 mmol, 產率 87.6%)。

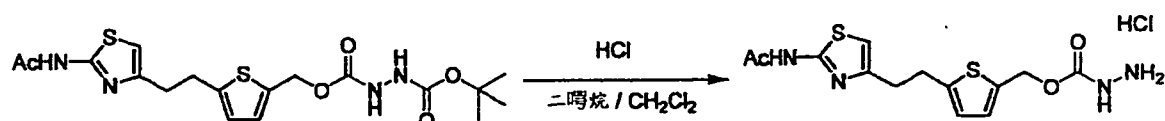
步驟 5



依與製造例 4 步驟 6 類似之方法, 從 N-(4-{2-[5-(羥基苯基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(100.0 mg, 0.353 mmol)得到白色固體之肼基-1,2-二羧酸

(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲酯三級丁酯(158.2 mg, 定量)。

步驟 6



依與製造例 4 步驟 7 類似之方法，使胼基-1,2-二羧酸(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲酯三級丁酯(0.353 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(73.0 mg, 0.194 mmol, 產率 54.9%)。

熔點 137 至 141°C

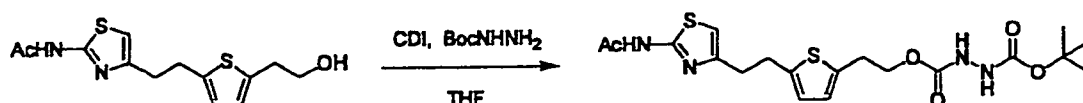
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm):12.06(1H, brs), 7.5-6.7(4H, br), 6.96(1H, d, J=3.6Hz), 6.77(1H, s), 6.69(1H, d, J=3.6Hz), 4.93(2H, s), 3.12(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 2.10(3H, s)

¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ (ppm):168.4, 157.7, 149.6, 146.2, 137.9, 128.4, 124.6, 108.1, 41.3, 32.9, 29.1, 22.6

製造例 14

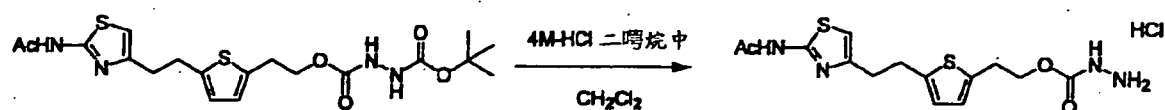
胼羧酸 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙酯鹽酸鹽

步驟 1



依與製造例 2 步驟 1 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(2-
 羥基乙基)噻唑-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
 (300.0 mg, 1.012 mmol) 得到白色固體之胍基-1,2-二羧酸
 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻唑-2-
 基)乙酯三級丁酯(571.6 mg, 定量)。

步驟 2



依與製造例 2 步驟 2 類似之方法，從胍基-1,2-二羧
 酸 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻唑
 -2-基)乙酯三級丁酯(571.6 mg, 對應 1.012 mmol) 得到白
 色固體之標題化合物(263.4 mg, 0.674 mmol, 產率 66.6%)。
 熔點：(熔點不甚明確，在約 240°C 分解)

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 12.06(1H, brs),
 9.06(1H, brs), 7.23(2H, brs), 6.77(1H, s), 6.69(2H,
 d, J=3.3Hz), 6.65(2H, d, J=3.3Hz), 4.17(2H, t,
 J=6.5Hz), 3.15-2.95(4H, m), 2.95-2.84(2H, m),
 2.10(3H, s)

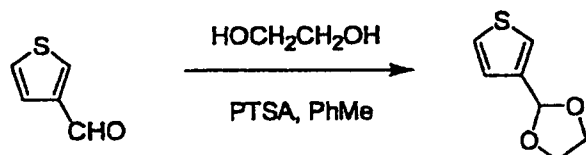
¹³C-NMR (50MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 168.4, 157.7, 157.2,
 149.9, 142.4, 137.7, 125.5, 124.5, 107.9, 65.2, 33.2,
 29.4, 29.0, 22.7

MS(ESI⁺): 355.0896[M(free)+H]⁺,
 377.0724[M(free)+Na]⁺

製造例 15

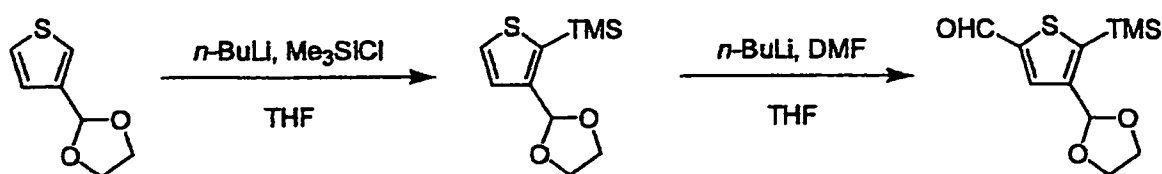
肼羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酯鹽酸鹽

步驟 1



在噻吩-3-甲醛(25.00 g, 222.9 mmol)之甲苯(250 ml)溶液中加入乙二醇(69.18 g, 1115 mmol)和對甲苯磺酸(424.0 mg, 2.229 mmol)。將混合物迴流加熱 4 小時，同時使用 Dean-Stark 分離器(trap)分離所產生之水。冷卻至 0°C 後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)，且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將水層以乙酸乙酯萃取二次。經合併之有機層以水及飽和鹽水洗淨，且以無水硫酸鎂乾燥。將殘留物減壓濃縮，過濾通過矽膠墊(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 100 g)，並以醋酸乙酯/己烷(1:2, 1000 ml)之混合溶劑洗淨。將濾液減壓濃縮，得到黃色油之 2-(噻吩-3-基)-1,3-二氧雜環戊烷(33.40 g, 213.8 mmol, 產率 95.9%)。

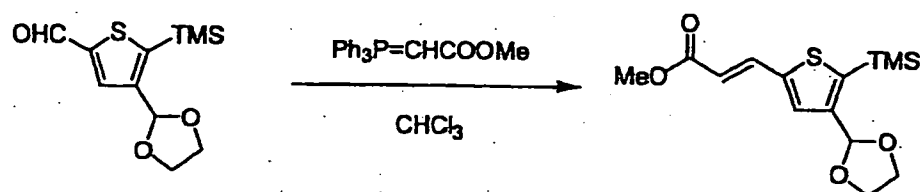
步驟 2



將 2-(噻吩-3-基)-1,3-二氧雜環戊烷(10.00 g, 64.02

mmol)之無水四氫呋喃(50 ml)溶液在乾冰-甲醇浴中冷卻，並滴入正丁基鋰己烷溶液(1.59M, 44.3 ml, 70.4 mmol)，同時預防反應混合物超過 -55°C 。攪拌1小時後，滴入氯三甲基矽烷(8.94 ml, 70.4 mmol)，同時預防反應混合物超過 -60°C 。在 -78 至 -60°C 攪拌30分鐘後，將混合物歷經30分鐘加溫至 0°C ，並在 0°C 攪拌1小時。再次將反應混合物在乾冰-甲醇浴中冷卻，並滴入正丁基鋰己烷溶液(1.59M, 46.3 ml, 73.6 mmol)，同時預防反應混合物超過 -60°C 。在 -78 至 -60°C 攪拌1小時後，滴入N,N-二甲基甲醯胺(12.4 ml, 160 mmol)，且將混合物進一步攪拌1小時。將混合物歷經1小時加溫至 0°C ，並加入飽和氯化銨水溶液(100 ml)。將混合物以醋酸乙酯萃取三次，且經合併之有機層以0.2M鹽酸洗淨二次及以飽和鹽水洗淨一次。在有機層中加入無水硫酸鎂和活性碳，且將混合物攪拌5分鐘並過濾。將濾液減壓濃縮，得到橘色油之4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-甲醛(16.09 g, 67.76 mmol, 產率 98.0%)。

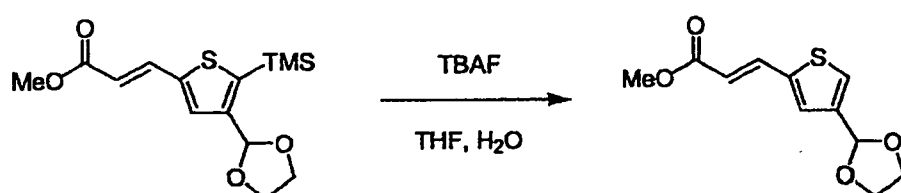
步驟 3



於 0°C ，在4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-甲醛(12.82 g, 50.00 mmol)之氯仿(128 ml)溶液中以分批小量方式加入(三苯基亞膦基)醋酸甲酯

(17.55 g, 52.50 mmol)。在 0°C 攪拌 1 小時後，將混合物在室溫攪拌 12 小時。將反應混合物減壓濃縮，在殘留物中加入乙醚(200 ml)，且將混合物攪拌。將不溶物質(主要係三苯基氧化膦)過濾，並以乙醚(50 ml)洗淨四次。將濾液減壓濃縮，且經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 450 g，醋酸乙酯：己烷=1：6)純化經濃縮之殘留物，得到淺黃色油之(2E)-3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-基]丙烯酸甲酯(13.76 mg, 44.04 mmol 產率 88.1%)。

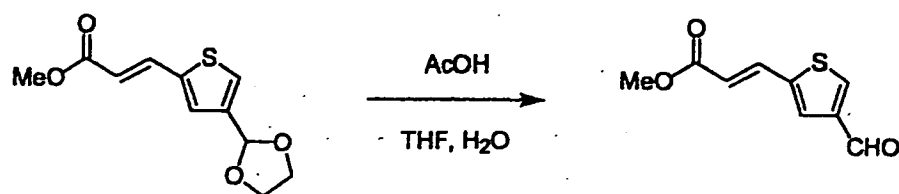
步驟 4



在(2E)-3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-基]丙烯酸甲酯(4.000 g, 12.80 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中加入水(20 ml)，且將混合物冷卻至 0°C。加入四丁基氟化銨四氫呋喃溶液(1M, 13.4 ml, 13.4 mmol)，且將混合物在 0°C 攪拌 5 分鐘及在室溫攪拌 10 分鐘。將混合物冷卻至 0°C，加入飽和氯化銨水溶液(40 ml)，且將混合物以醋酸乙酯萃取三次。經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 200 g，醋酸乙酯：己烷=1：3)純化，得到無色油之(2E)-3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噻吩-2-基]丙

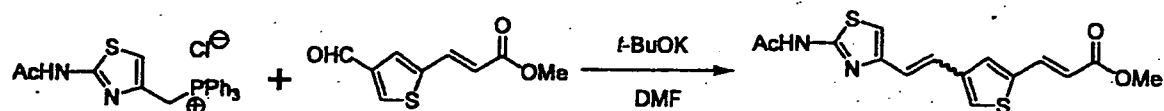
烯酸甲酯(3.065 g, 12.76 mmol, 產率 99.7%)。

步驟 5



在(2E)-3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噻吩-2-基]丙烯酸甲酯(3.050 g, 12.69 mmol)之四氫呋喃(10 ml)溶液中加入醋酸(30 ml)和水(10 ml), 且將將混合物在 50°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後, 將反應物減壓濃縮, 且在殘留物中加入水。將混合物以醋酸乙酯萃取三次, 且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮至約 50 ml, 且加入己烷(200 ml)。將混合物再減壓濃縮至約 50 ml, 且將沈澱物經由過濾而收集, 以己烷洗淨三次, 且減壓乾燥, 得到白色固體之(2E)-3-(4-甲醯基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯(2.213 g, 11.28 mmol, 產率 88.9%)。

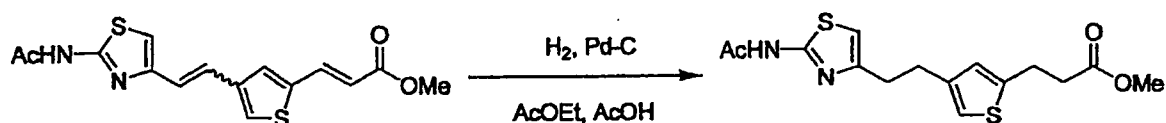
步驟 6



在{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)溴化磷(6.602 g, 14.58 mmol)中加入無水 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml), 且將混合物冷卻至 0°C。加入三級丁氧基鉀(3.146 g, 28.03 mmol), 且將混合物在 0°C 攪拌 15 分鐘。滴入(2E)-3-(4-(甲基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯(2.200 g, 11.21 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)溶液, 且將

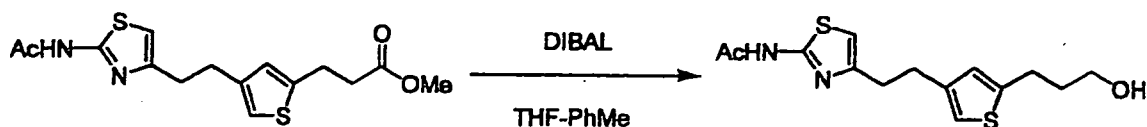
混合物在 0℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物倒入冰冷卻之稀鹽酸(600 ml, 含有 15 mmol 之 HCl)中。加入氯化鈉(10 g), 且將混合物以醋酸乙酯萃取三次。經合併之有機層以飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 450 g, 醋酸乙酯: 己烷=1:1)純化, 得到黃白色固體之 (2E)-3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}噻吩-2-基)丙烯酸甲酯 (3.090 g, 9.241 mmol, 產率 82.4%)。

步驟 7



將 (2E)-3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}噻吩-2-基)丙烯酸甲酯 (3.00 g, 8.971 mmol) 溶解於醋酸乙酯(400 ml)和醋酸(100 ml)中。加入 20% 鈀碳, 且使混合物在大氣壓力下於室溫氫化。反應完成後, 濾掉觸媒, 並將濾液減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 100 g, 醋酸乙酯: 己烷=2:3)純化, 得到淡黃色固體之 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酸甲酯 (2.521 g, 7.449 mmol 產率 83.0%)。

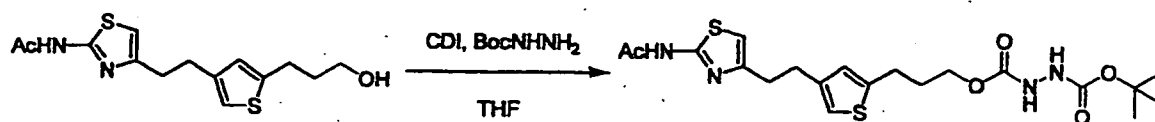
步驟 8



於 -50°C ，歷經 30 分鐘在 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酸甲酯(1.450 g, 4.284 mmol)之無水四氫呋喃(28 ml)溶液中滴入 1.5 M 氫化二異丁基銨(10.7 ml, 16.1 mmol)。在 -50 至 -40°C 攪拌 2 小時後，加入飽和酒石酸鉀鈉水溶液(60 ml)。將混合物加溫至室溫，並攪拌 1.5 小時。將混合物以醋酸乙酯萃取三次，以 1M 鹽鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將混合物減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.

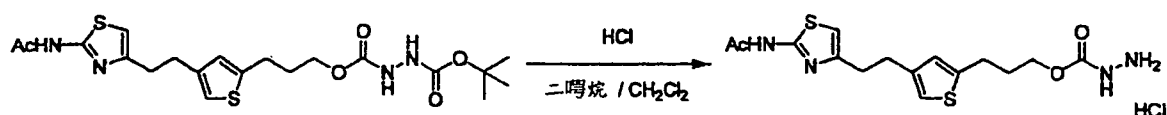
BW-300SP 100 g, 醋酸乙酯：己烷=2：1)純化，得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(3-羥基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(499.9 mg, 1.610 mmol, 產率 37.6%)。

步驟 9



依與製造例 2 步驟 1 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(3-羥基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(205.0 mg, 0.660 mmol)得到無色油之肼基-1,2-二羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酯三級丁酯(362.9 mg, 定量)。

步驟 10



依與製造例 2 步驟 2 類似之方法，從胼基-1,2-二羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酯三級丁酯(0.660 mmol)得到白色固體之標題化合物(207.9 mmol, 0.513 mmol, 產率 77.7%)。

熔點 150 至 153°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.06(1H, brs), 11.0-9.8(4H, br), 6.92(1H, s), 6.73(1H, s), 6.72(1H, s), 4.12(2H, t, J=5.5Hz), 2.90-2.80(4H, m), 2.80(2H, t, J=7.6Hz), 2.11(3H, s), 1.90(2H, tt, J=7.6, 5.5Hz)

¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 168.5, 157.7, 155.9, 150.3, 143.5, 141.6, 126.2, 118.5, 107.5, 65.0, 31.9, 30.5, 29.5, 25.7, 22.7

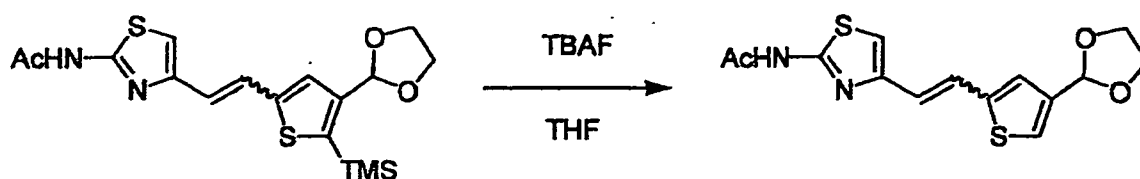
MS(ESI⁺): 369.1006[M(free)+H]⁺,

391.0827[M(free)+Na]⁺

製造例 16

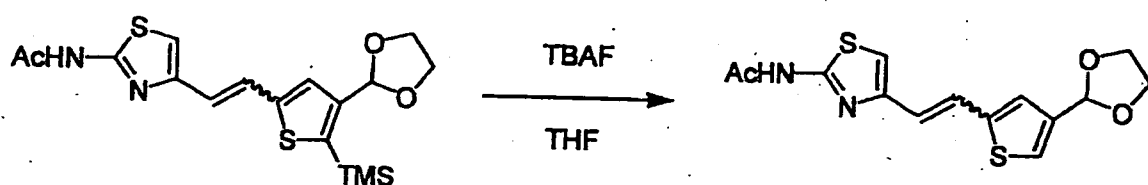
胼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯鹽酸鹽

步驟 1



於 0°C，在 {[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基} (三苯基)溴化磷(7.970 g, 16.03 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(32 ml)溶液中滴入三級丁氧基鉀(3.687 g, 32.86 mmol)，且將混合物攪拌 1 小時。滴入 4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-甲醛(2.740 g, 10.69 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)溶液，且將混合物攪拌 1 小時。加入 1M 鹽酸(17.0 ml)和冰水(170 ml)，且將混合物以醋酸乙酯萃取三次。經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，以及減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 200 g, 醋酸乙酯：二氯甲烷=1：6)純化，得到米色固體之 N-(4-{2-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(4.010 g, 10.16 mmol, 產率 95.0%)。

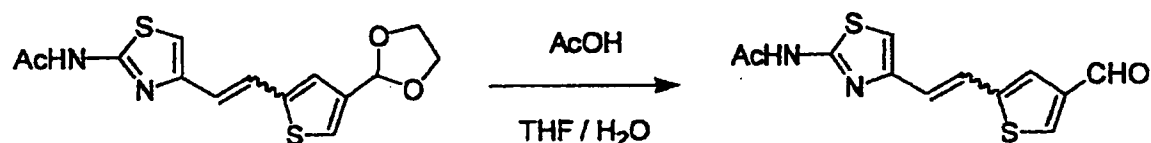
步驟 2



於室溫，在 N-(4-{2-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三甲基矽烷基)噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(3.980 g, 10.09 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中加入 1M 四丁基銨氟化物四氫呋喃溶液(11.1 ml, 11.1 mmol)，且將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將殘留物經由矽膠管柱層析法(Merck 7734 100 g, 醋酸

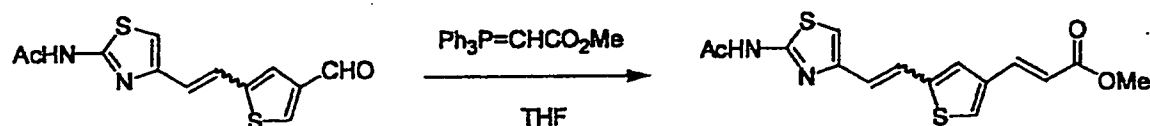
乙酯：二氯甲烷=1:4→1:2)純化，得到 N-(4-{2-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(3.03 g, 9.40 mmol, 產率 93.2%)。

步驟 3



在 N-(4-{2-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(1.418 g, 4.398 mmol)中加入醋酸(16.8 ml)、四氫呋喃(5.6 ml)及水(5.6 ml)，且將混合物在 55°C 攪拌 2.5 小時。將反應混合物濃縮，且加入二異丙醚。將沈澱之固體經由過濾而收集，將沈澱之固體以異丙醚洗淨，且減壓濃縮，得到淡黃色固體之 N-{4-[2-(4-甲醯基噻吩-2-基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺(1.136 g, 4.081 mmol, 產率 92.8%)。

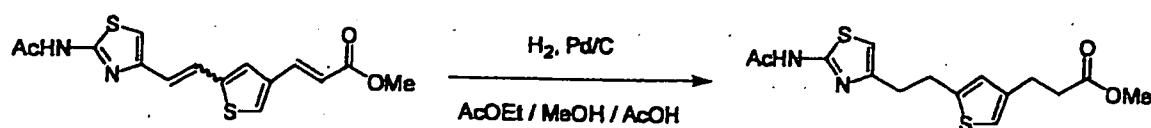
步驟 4



在 N-{4-[2-(4-甲醯基噻吩-2-基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺(1.133 g, 4.070 mmol)之四氫呋喃(80 ml)溶液中加入(三苯基亞磷基)醋酸甲酯(1.497 g, 4.477 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將殘留物經由膠管柱層析法(FUJI SILYSIA

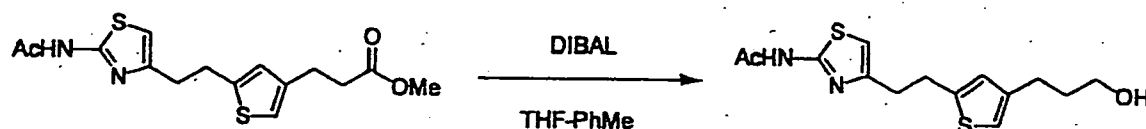
CHEMICAL LTD. FL60D 60 g, 醋酸乙酯：二氯甲烷=1：5) 純化，得到淡黃色固體之(2E)-3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}噻吩-3-基)-2-丙烯酸甲酯 (2.320 g, 含有三苯基氧化膦)。

步驟 5



將(2E)-3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}噻吩-3-基)-2-丙烯酸甲酯(對應 4.070 mmol)溶解於醋酸乙酯(120 ml)、甲醇(40 ml)及醋酸(40 ml)之混合物中。加入 10%鈀碳(700.0 mg, 含有 50%水)，且使混合物在室溫及大氣壓力下氫化。反應完成後，將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 60 g, 醋酸乙酯：二氯甲烷=1：7)純化，得到米色固體之 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}噻吩-3-基)丙烯酸甲酯(917.4 mg, 2.711 mmol, 來自步驟 4 之總產率 66.6%)。

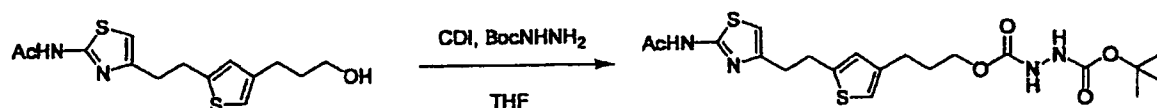
步驟 6



依與製造例 15 步驟 8 類似之方法，使 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}噻吩-3-基)丙烯酸甲酯

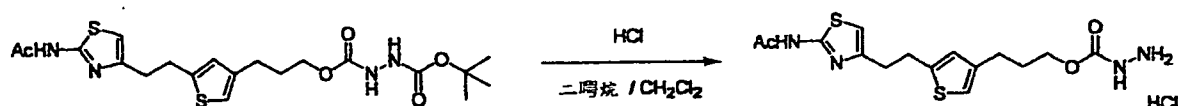
(845.0 mg, 2.497 mmol)還原，得到米白色固體之
N-(4-{2-[4-(3-羥基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-
基)乙醯胺(555.1 mg, 1.788 mmol, 產率 71.6%)。

步驟 7



依與製造例 2 步驟 1 類似之方法，從 N-(4-{2-[4-(3-
羥基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
(184.6 mg, 0.595 mmol)得到淡黃色固體之胼基-1,2-二羧
酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩
-3-基)丙酯三級丁酯(277.4 mmol, 0.592 mmol, 產率
99.5%)。

步驟 8



依與製造例 2 步驟 2 類似之方法，從胼基-1,2-二羧
酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩
-3-基)丙酯三級丁酯(277.0 mg, 0.591 mmol)得到白色固
體之標題化合物(238.4 mg, 0.589 mmol, 產率 99.7%)。

熔點 98 至 102°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ(ppm):12.07(1H, brs),
10.6-9.6(3H, br), 6.90(1H, s), 6.76(1H, s), 6.71(1H,
s), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.09(2H, t, J=7.3Hz),
2.88(2H, t, J=7.3Hz), 2.55(2H, t, J=6.6Hz), 2.10(3H,

s), 1.85(2H, quint, J=6.6Hz)

^{13}C -NMR (50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):168.4, 158.03, 157.79, 149.8, 144.1, 141.0, 126.0, 118.6, 108.0, 65.4, 33.17, 33.15, 29.1, 26.1, 22.7

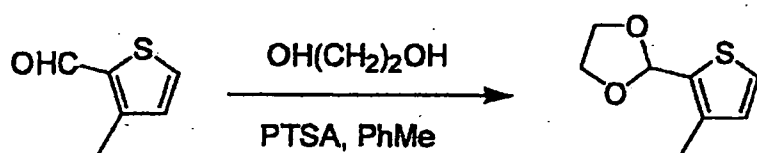
MS(ESI $^{+}$):369.1047[M(free)+H] $^{+}$,

391.0864[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 17

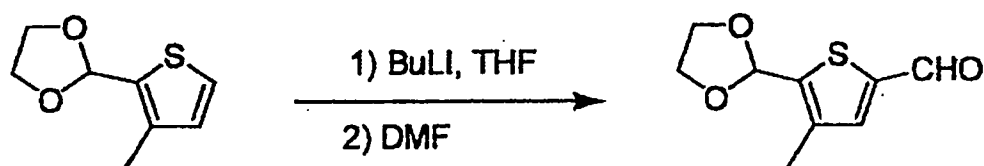
胍羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯鹽酸鹽

步驟 1



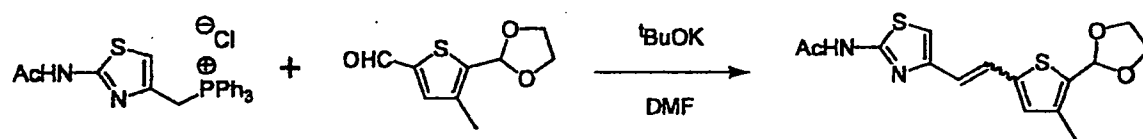
在 3-甲基噻吩-2-甲醛(3.53 g, 28.0 mmol)之甲苯(75 ml)溶液中加入乙二醇(31.2 g, 560 mmol)和觸媒量之對甲苯磺酸。將混合物迴流加熱 17 小時，同時使用 Dean-Stark 分離器分離所產生之水。將反應混合物冷卻至室溫，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗淨，且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(Merck 7734 80 g, 醋酸乙酯：己烷=1：10)純化，得到淡黃色油之 2-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3-二氧雜環戊烷(3.93 g, 23.1 mmol, 產率 82.5%)。

步驟 2



於 -78°C ，在 2-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3-二氧雜環戊烷(3.198 g, 18.79 mmol)之無水四氫呋喃(30 ml)溶液中滴入 1.55M 丁基鋰己烷溶液(12.1 ml, 18.8 mmol)。攪拌 30 分鐘後，滴入無水 N,N-二甲基甲醯胺(4.36 ml, 56.3 mmol)。在 -78°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物加溫，加入飽和氯化銨水溶液，且將混合物以醋酸乙酯萃取二次。經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮，且將殘留物經由經由膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 80 g, 醋酸乙酯：二氯甲烷=1：5)純化，得到褐色油之 5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-甲醛(3.309 g, 16.69 mmol, 產率 88.8%)。

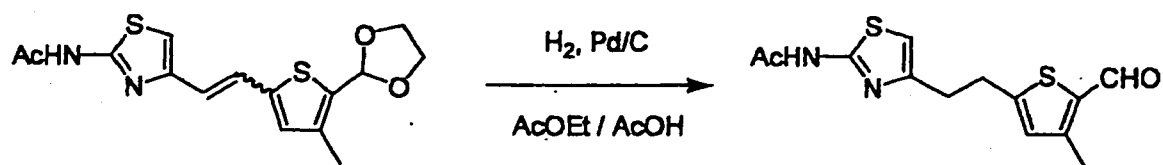
步驟 3



依與製造例 16 步驟 1 類似之方法，使{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)氯化磷(12.03 g, 26.56 mmol)和 5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-甲醛(3.51 g, 17.7 mmol)縮合，得到黃色固體之 N-(4-{2-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(4.450 g, 13.23 mmol, 產率 88.8%)。

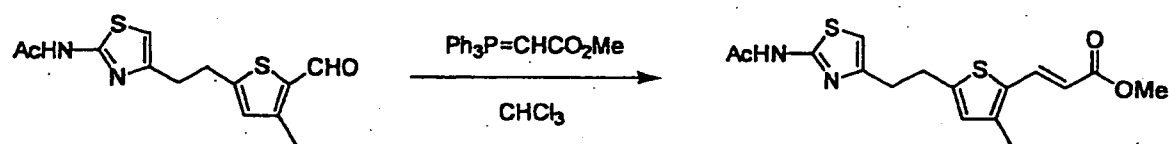
產率 74.7%)。

步驟 4



將 N-(4-{2-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (4.42 g, 13.1 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (400 ml) 和醋酸 (100 ml) 之混合物中，並加入 10% 鈀碳 (2.21 g, 含有 50% 水)。使混合物在室溫及大氣壓力下氫化。將反應混合物通過矽藻土過濾，且將濾液減壓濃縮。將殘留物經由膠管柱層析法 (FUJII SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 200 g, 醋酸乙酯：二氯甲烷=1：6) 純化，得到黃色固體之 N-{4-[2-(5-甲醯基-4-甲基噻吩-2-基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙醯胺 (2.26 g, 7.68 mmol, 產率 58.4%)。——

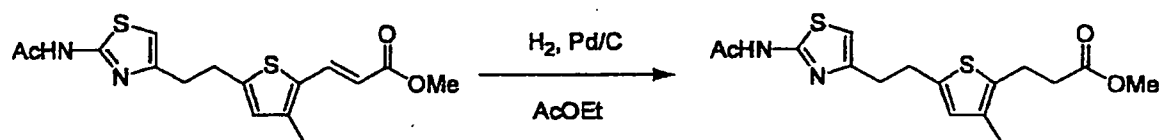
步驟 5



於 0°C，在 N-(4-{2-[5-甲醯基-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (468.0 mg, 1.590 mmol) 之氯仿 (4.7 ml) 溶液中滴入 (三苯基亞膦基) 醋酸甲酯 (797.4 mg, 2.385 mmol) 之氯仿 (2 ml) 溶液。使混合物加熱以達室溫並攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將殘留物經

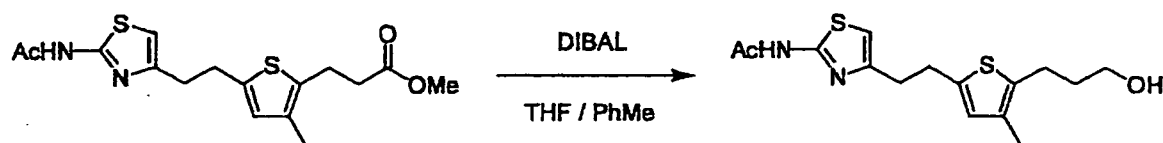
由膠管柱層析法(Merck 9385 60g, 醋酸乙酯:二氯甲烷=1:8)純化, 得到淡黃色油之(2E)-3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)-2-丙酸甲酯(591.6 mg, 含有三苯基氧化膦)。

步驟 6

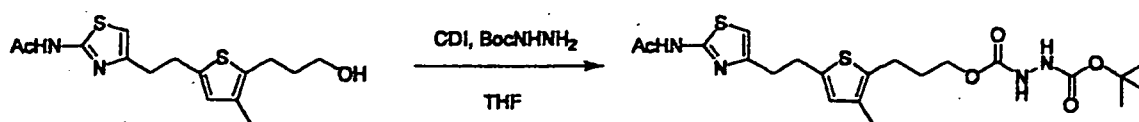


在(2E)-3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)-2-丙酸甲酯(對應 1.590 mmol)之醋酸乙酯(30 ml)溶液中加入 10%鈀碳(296 mg, 含有 50%水)。使混合物在室溫及大氣壓力下氫化。通過矽藻土過濾反應混合物, 且將濾液減壓濃縮, 得到 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)-2-丙酸甲酯(376.9 mg, 1.069 mmol, 自步驟 5 之總產率 67.2%)。

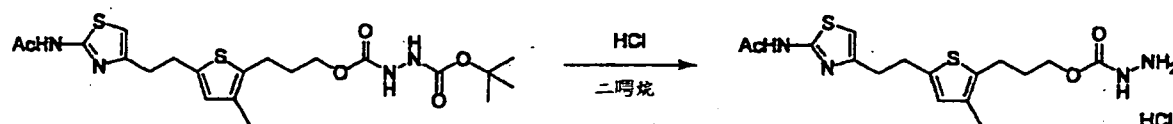
步驟 7



依與製造例 15 步驟 8 類似之方法, 從 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)-2-丙酸甲酯(214.7 mg, 0.609 mmol)得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(3-羥基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(105.9 mg, 0.326 mmol, 產率 53.6%)。

步驟 8

依與製造例 15 步驟 9 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(3-羥基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(115.6 mg, 0.356 mmol)得到白色固體之胼基-1,2-二羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯三級丁酯(155.7 mg, 0.323 mmol, 產率 90.7%)。

步驟 9

依與製造例 15 步驟 10 類似之方法，使胼基-1,2-二羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯三級丁酯(155.7 mg, 0.323 mmol)去保護，得到淡黃色固體之標題化合物(112.3 mg, 0.258 mmol, 產率 79.9%)。

熔點 111 至 115°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 12.05(1H, brs), 10.8-9.8(4H, br), 6.75(1H, s), 6.53(1H, s), 4.09(2H, t, J=6.4Hz), 3.00(2H, t, J=7.6Hz), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 2.10(3H, s), 2.01(3H, s).

s), 1.80(2H, tt, J=7.5, 7.6Hz)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.2, 157.5, 155.8, 149.7, 139.6, 134.0, 132.2, 127.5, 107.7, 64.9, 32.9, 30.2, 28.8, 23.3, 22.5, 13.3

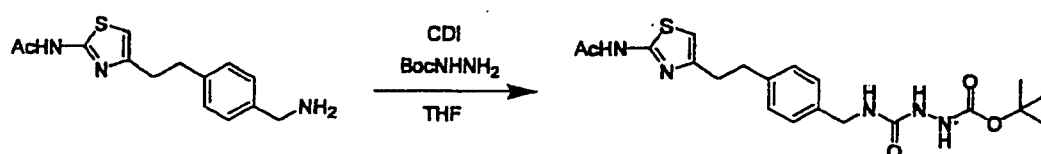
MS(ESI+): 383.1227[M(free)+H] $^+$,

405.1058[M(free)+Na] $^+$

製造例 18

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺鹽酸鹽

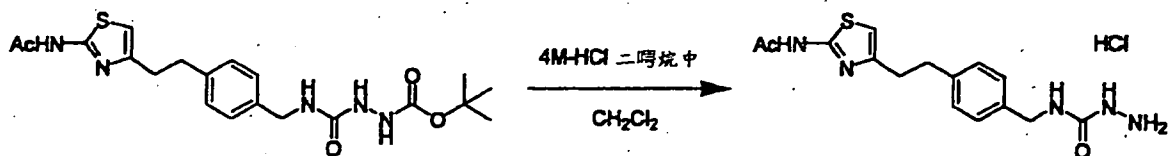
步驟 1



在 1,1'-羰基二咪唑(332.1 mg, 2.048 mmol)之無水四氫呋喃(1.3 ml)懸浮液中加入肼羧酸三級丁酯(270.7 mg, 2.048 mmol)。在室溫攪拌 15 分鐘後，加入 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(282.6 mg, 1.024 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 6 小時並減壓濃縮。在殘留物中加入醋酸乙酯和水，且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將水層以醋酸乙酯萃取，且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 24 g, 二氯甲烷：甲醇=30：1→20：1)純化。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI

SILYSIA CHEMICAL LTD. DM-2035 16 g, 二氯甲烷: 甲醇 =30:1) 純化, 得到白色固體之 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胺甲醯基]脒羧酸三級丁酯 (348.3 mg, 0.803 mmol, 產率 78.5%)。

步驟 2



在 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胺甲醯基]脒羧酸三級丁酯 (281.8 mg, 0.65 mmol) 之無水二氯甲烷 (3.25 ml) 懸浮液中加入 4 M 氯化氫二噁烷溶液 (3.25 ml, 13.0 mmol)。在室溫攪拌 1 小時後, 將反應混合物減壓濃縮。在殘留物中加醋酸乙酯, 且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物在醋酸乙酯中懸浮並過濾。將經過濾之產物以醋酸乙酯洗淨二次, 且減壓乾燥, 得到白色固體之標題化合物 (245.1 mg, 定量)。

熔點 167 至 169°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 12.08(1H, brs), 9.92(3H, brs), 8.87(1H, brs), 7.53(1H, t, J=5.7Hz), 7.22-7.04 (4H, m), 6.71(1H, s), 4.22(2H, d, J=5.7Hz), 2.98-2.75(4H, m), 2.10(3H, s)

¹³C-NMR (50MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 168.5, 157.7, 157.5, 150.3, 140.2, 137.3, 128.4, 127.3, 107.6, 42.8, 34.3,

33.0, 22.7

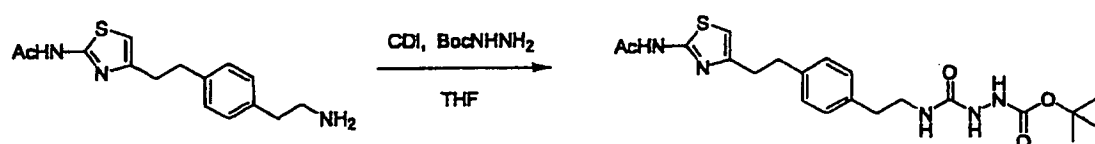
MS(ESI⁺): 334.1316[M(free)+H]⁺,

356.1129[M(free)+Na]⁺

製造例 19

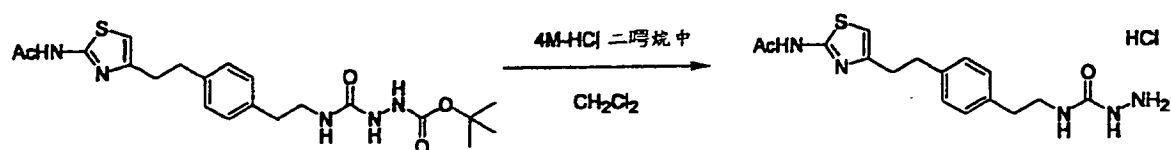
N-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胍甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



依與製造例 3 步驟 1 類似之方法，從 N-(4-{2-[4-(2-胺基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(492.0 mg, 1.700 mmol)得到白色固體之 2-{[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胺甲醯基}胍羧酸三級丁酯(674.7 mg, 1.508 mmol, 產率 88.7%)。

步驟 2



依與製造例 3 步驟 2 類似之方法，從 2-{[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胺甲醯基}胍羧酸三級丁酯(513.8 mg, 1.148 mmol)得到白色固體之標題化合物(422.1 mg, 1.100 mmol, 產率 95.8%)。

熔點 171 至 173°C

^1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.12(1H, brs), 10.00(3H, brs), 8.82(1H, brs), 7.30-6.96(4H, m), 6.73(1H, s), 3.39-3.18(2H, m), 2.97-2.77(4H, m), 2.66(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.10(2H, s)

^{13}C -NMR (50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.5, 157.7, 157.3, 150.3, 139.4, 136.8, 128.8, 128.5, 107.6, 35.4, 34.4, 32.9, 22.7

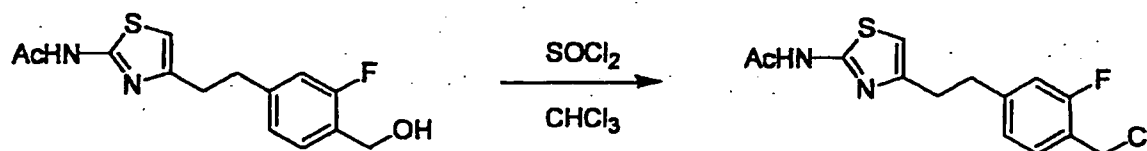
MS(ESI $^+$): 348.1490[M(free)+H] $^+$,

370.1307[M(free)+Na] $^+$

製造例 20

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯基)肼甲醯胺鹽酸鹽

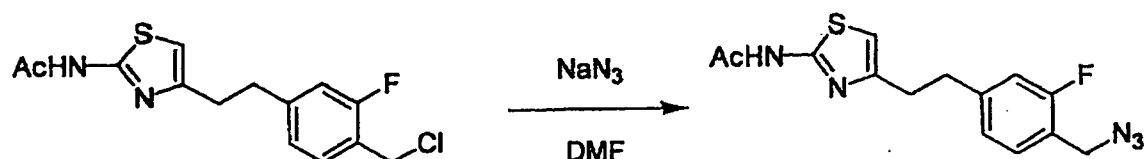
步驟 1



在 N-(4-{2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(196.6 mg, 0.668 mmol)之氯仿(10 ml)溶液中加入亞硫醯氯(0.144 ml, 2.00 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 1 小時。加入亞硫醯氯(0.077 ml, 1.00 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 1 小時並濃縮。在殘留物中加醋酸乙酯(10 ml), 且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去亞硫醯氯。在殘留物中加入醋酸乙酯(1 ml)和

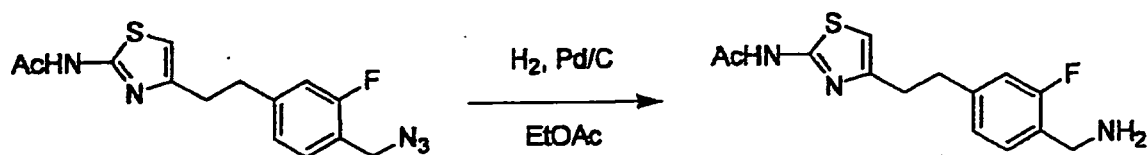
異丙醚(10 ml)，且將沈澱物經由過濾而收集並減壓濃縮，得到淺黃色固體之 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(205.3 mg, 0.656 mmol, 產率 98.3%)。

步驟 2



在 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(203.3 mg, 0.650 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶液中加入疊氮化鈉(233.7 mg, 3.595 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 3.5 小時。在反應混合物中加入水(20 ml)和醋酸乙酯(20 ml)，將混合物以醋酸乙酯萃取、靜置並接著分液。將水層以醋酸乙酯萃取，且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。在殘留物中加入異丙醚(10 ml)，並將混合物過濾且減壓濃縮，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(160.5 mg, 0.503 mmol, 產率 77.3%)。

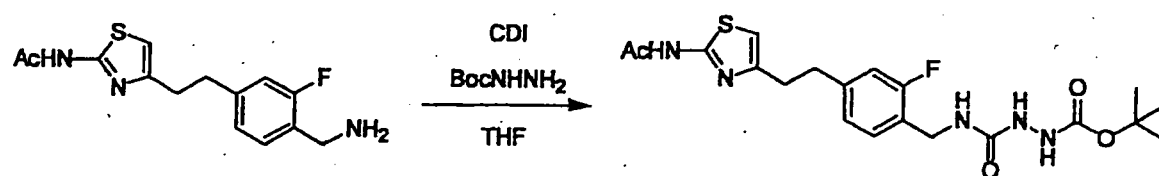
步驟 3



在 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-

噻唑-2-基)乙醯胺(152.3 mg, 0.477 mmol)之醋酸乙酯(21 mL)溶液中加入 10% 鈀碳(30.5 mg, 含有 50%水), 且使混合物在室溫和大氣壓力下氫化。在反應混合物中加入醋酸乙酯(5 mL)及甲醇(5 mL), 且通過矽藻土過濾混合物。將濾液減壓濃縮, 且將所產生之固體經由過濾而收集, 以三級丁基甲基醚(5 mL)洗淨並減壓乾燥, 得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(119.3 mg, 0.407 mmol, 產率 85.3%)。

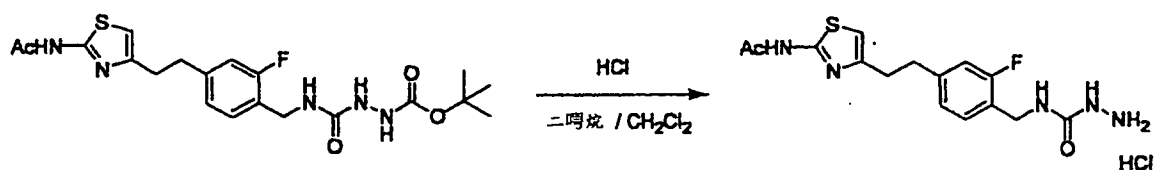
步驟 4



在 1,1'-羰基二咪唑(129.7 mg, 0.800 mmol)之無水四氫呋喃(0.8 mL)溶液中加入肼羧酸三級丁酯(105.7 mg, 0.800 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 15 分鐘。加入 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)-3-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(114.2 mg, 0.389 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 3 小時。在反應混合物中加入醋酸乙酯(15 mL)、水(12 mL)及 1M 鹽酸(3 mL), 且將混合物攪拌。將混合物靜置並接著分液, 且將有機層以水(15 mL)和飽和鹽水(15 mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將殘留物在醋酸乙酯(5 mL)和己烷(5 mL)之混合物中懸浮, 且將懸浮液過濾並減壓濃縮, 得到白色固體之 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯基)胺基]肼羧酸三級丁酯

(150.0 mg, 0.332 mmol, 產率 85.3%)。

步驟 5



在 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲基)胺甲醯基]肼羧酸三級丁酯(141.6 mg, 0.314 mmol)之無水二氯甲烷(2 ml)懸浮液中加入 4 M 氯化氫二噁烷溶液(2 ml)。將混合物在室溫攪拌 2 小時後減壓濃縮。在殘留物中加醋酸乙酯(10 ml)，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物在乙醇(2 ml)和醋酸乙酯(4 ml)之混合物中懸浮，過濾，以醋酸乙酯洗淨二次，並減壓濃縮，得到白色固體之 N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲基)肼甲醯胺(123.6 mg, 0.319 mmol, 定量)。

熔點 172 至 175°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.08(1H, brs), 9.96(3H, brs), 8.91(1H, brs), 7.53(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03-6.99 (2H, m), 6.74(1H, s), 4.27(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.96-2.85(4H, m), 2.12(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.2, 159.7(d, $J=243.9\text{Hz}$), 157.4, 157.1, 149.8, 142.9(d, $J=7.5\text{Hz}$), 129.1(d, $J=4.5\text{Hz}$), 124.0(d, $J=3.0\text{Hz}$), 123.4(d, $J=14.9\text{Hz}$), 114.7(d, $J=20.9\text{Hz}$), 107.4, 36.6(d,

$J=3.8\text{Hz}$), 33.7, 32.2, 22.4

^{19}F -NMR (376Hz, DMSO- d_6): δ (ppm): -121.0

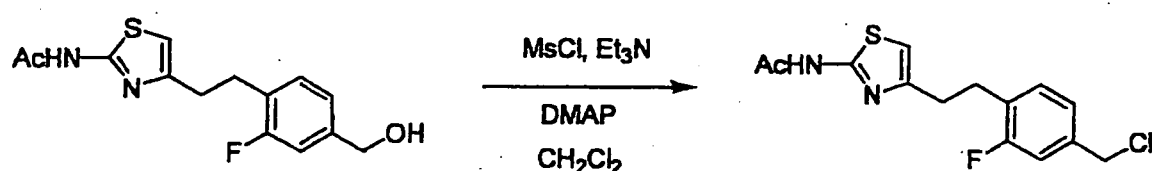
MS(ESI+): 352.1183[M(free)+H] $^+$,

374.1003[M(free)+Na] $^+$

製造例 21

N-(4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯
甲基)胍甲醯胺鹽酸鹽

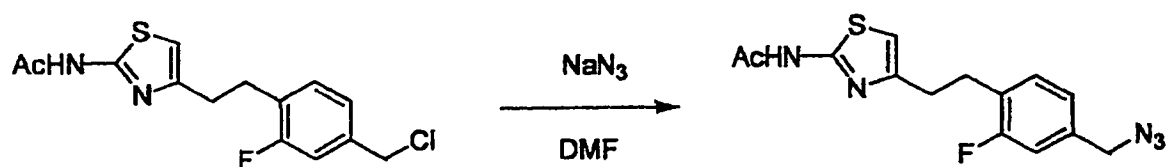
步驟 1



在 N-(4-{2-[2-氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻
唑-2-基)乙醯胺(194.7 mg, 0.655 mmol)之二氯甲烷(2 ml)
溶液中加入三乙胺(0.17 ml, 1.20 mmol)與 4-二甲基氨基
吡啶(8.1 mg, 0.066 mmol), 且將混合物冷卻至 0°C 。滴
入甲烷磺醯氯(77 微升(μl), 1.0 mmol), 且將混合物在
室溫攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 0°C , 加入三乙胺(93 μl
1, 0.67 mmol)和甲烷磺醯氯(51 μl , 0.67 mmol), 且將混
合物在室溫攪拌 5 分鐘。在反應混合物中加入冰水, 且將
混合物靜置並分液。有機層以二氯甲烷萃取三次, 且經合
併之有機層以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥
並減壓濃縮。將經濃縮之殘留物經由矽膠管柱層析法
(Merck 9385 16 g, 醋酸乙酯: 己烷=2:3)純化, 得到淡
黃色固體之 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-2-氟苯基]乙基}-1,3-

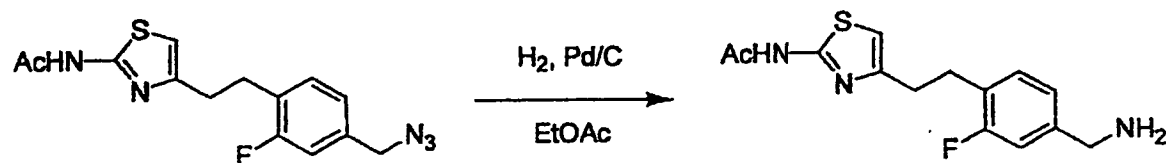
噻唑-2-基)乙醯胺(59.6 mg, 0.191 mmol, 產率 28.7%)。

步驟 2



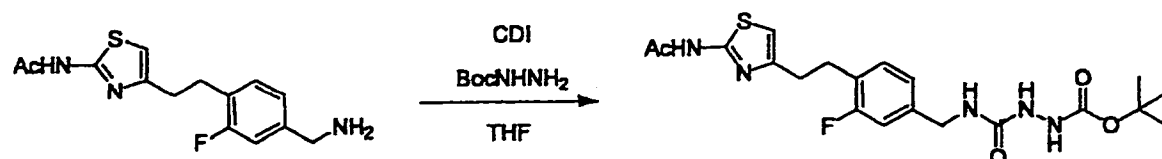
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法,使 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-2-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(59.1 mg, 0.189 mmol)疊氮化,得到淡黃色固體之 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-2-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(54.8 mg, 0.172 mmol, 產率 91.0%)。

步驟 3



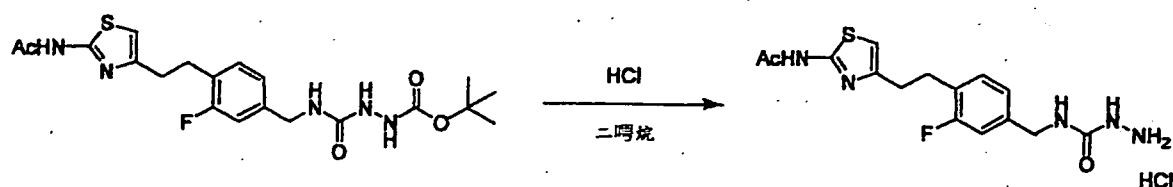
依與製造例 20 步驟 3 類似之方法,使 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-2-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(54.0 mg, 0.169 mmol)氫化,得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)-2-氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(48.8 mg, 0.166 mmol, 產率 98.2%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法,從 N-(4-{2-[4-(胺

步驟 5



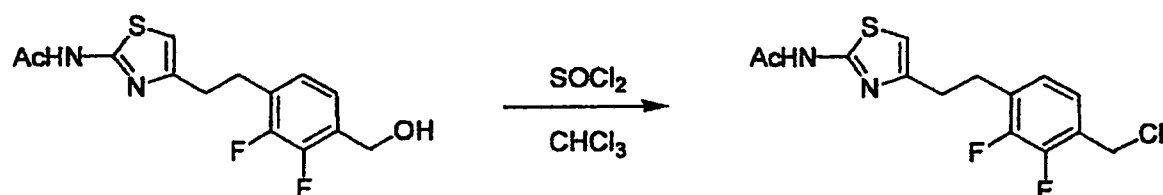
熔點 165 至 169°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm):12.07(1H, brs),
10.5-9.0(3H, br), 8.83(1H, brs), 7.57(1H, t, J=2.0Hz),
7.27-7.14(1H, m), 7.03-6.98(2H, m), 6.73(1H, s),
4.23(2H, d, J=6.0Hz), 2.92-2.81(4H, m), 2.10(3H, s)
MS(ESI+):352.1210[M(free)+H]⁺,
374.1038[M(free)+Na]⁺

製造例 22

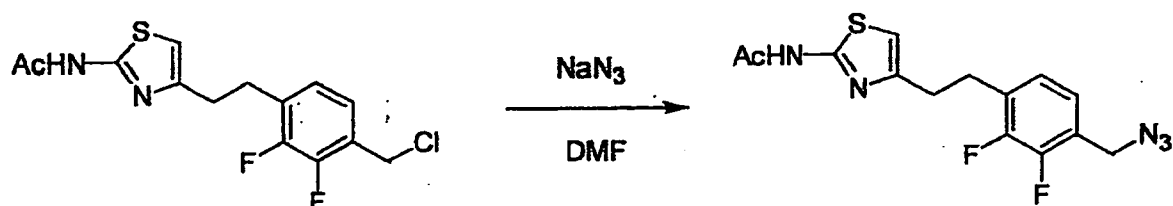
N-(4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯基)肼甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



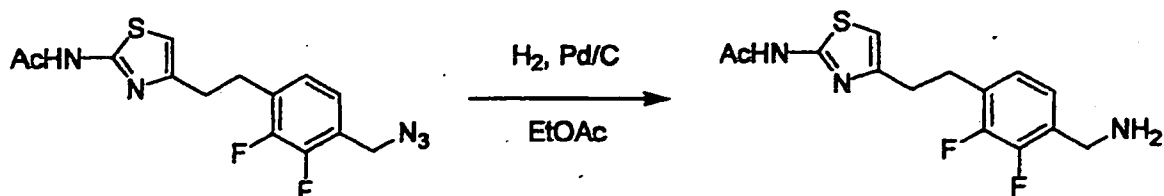
依與製造例 20 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[2,3-二氟-4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (193.2 mg, 0.619 mmol) 氯化，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (212.7 mg)。

步驟 2



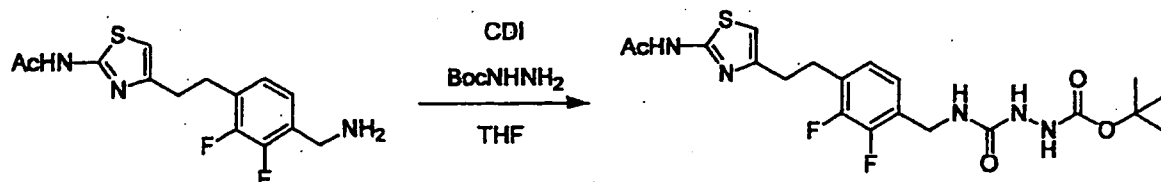
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使 N-(4-{2-[4-(氯甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)甲醯胺 (201.9 mg, 0.610 mmol) 疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (180.3 mg, 0.535 mmol, 產率 87.6%)。

步驟 3



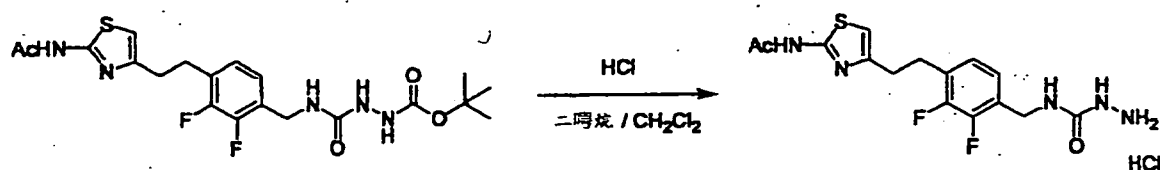
依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[4-(疊氮基甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (178.0 mg, 0.528 mmol) 氫化，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (132.1 mg, 0.424 mmol, 產率 80.4%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[4-(胺基甲基)-2,3-二氟苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (126.7 mg, 0.781 mmol) 得到白色固體之 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯基)胺甲醯基]肼羧酸三級丁酯 (135.2 mg, 0.288 mmol, 產率 73.7%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-[(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-

二氟苯甲基)胺甲鹽基]脒羧酸三級丁酯(130.2 mg, 0.277 mmol)去保護, 得到白色固體之標題化合物(101.4 mg, 0.250 mmol, 產率 90.1%)。

熔點 163 至 166°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.10(1H, brs), 9.95(3H, brs), 8.96(1H, brs), 7.61(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08-7.03 (2H, m), 6.76(1H, s), 4.31(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.96-2.85(4H, m), 2.13(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.2, 157.5, 157.1, 149.5, 147.9(dd, $J=243.1, 10.5\text{Hz}$), 147.5(dd, $J=240.1, 7.5\text{Hz}$), 128.9(d, $J=12.7\text{Hz}$), 126.3(d, $J=11.2\text{Hz}$), 124.8, 123.6, 107.6, 36.5, 31.1, 27.4, 22.4

$^{19}\text{F-NMR}$ (376Hz, DMSO- d_6): δ (ppm): -146.2(1F, d, $J_{\text{FF}}=19.1\text{Hz}$), -146.7(1F, d, $J_{\text{FF}}=19.1\text{Hz}$)

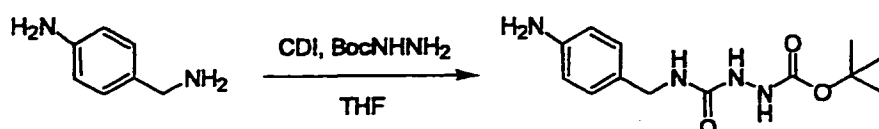
MS(ESI $^+$): 370.1101[M(free)+H] $^+$,

392.0915[M(free)+Na] $^+$

製造例 23

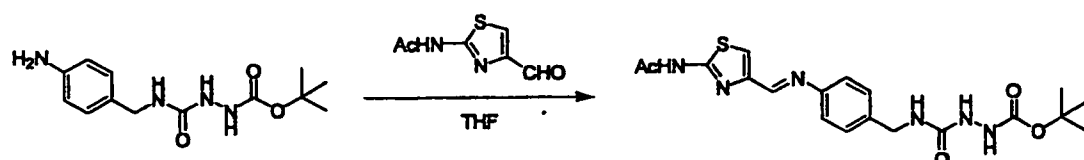
N-[4-({[2-(乙鹽基胺基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}胺基)苯甲基]脒甲鹽胺二鹽酸鹽

步驟 1



在 1,1'-羰基二咪唑(1.783 mg, 11.00 mmol)之無水四氫呋喃(7 ml)溶液中加入肼羧酸三級丁酯(1.322 g, 10.00 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。加入 4-(胺基甲基)苯胺(1.228 g, 10.05 mmol)之無水四氫呋喃(3 ml), 且在將混合物在室溫攪拌 1 攪拌。將溶劑減壓蒸發, 且在殘留物中加入醋酸乙酯(50 ml)和水(50 ml)。將混合物攪拌、靜置並分液。將水層以醋酸乙酯萃取二次, 且經合併之有機層以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將經濃縮之殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 90 g, 醋酸乙酯: 己烷=7:3→8:2→9:1)純化, 得到白色固體之 2-[(4-胺基苯甲基)胺甲鹽基]肼羧酸三級丁酯(2.180 g, 7.778 mmol, 產率 77.8%)。

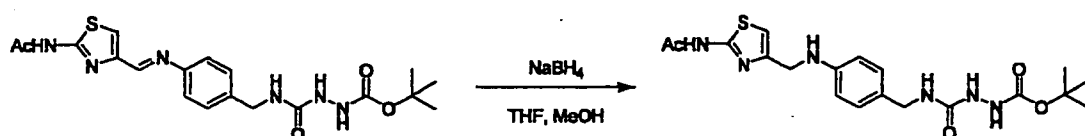
步驟 2



在 2-[(4-胺基苯甲基)胺甲鹽基]肼羧酸三級丁酯(700.7 mg, 2.500 mmol)之無水四氫呋喃(10 ml)溶液中加入 N-(4-甲鹽基-1,3-噻唑-2-基)乙鹽胺(425.5 mg, 2.500 mmol)。將混合物迴流加熱 1 小時, 冷卻至室溫, 且減壓濃縮。在殘留物中加入四氫呋喃(5 ml)和三級丁基甲基醚(10 ml), 且將混合物攪拌。將所產生之固體經由過濾而收集, 以三級丁基甲基醚洗淨並減壓乾燥, 得到 2-{[4-({[2-(乙鹽基胺基)-1,3-噻唑-4-基]亞甲基}胺基)苯甲鹽基]胺甲

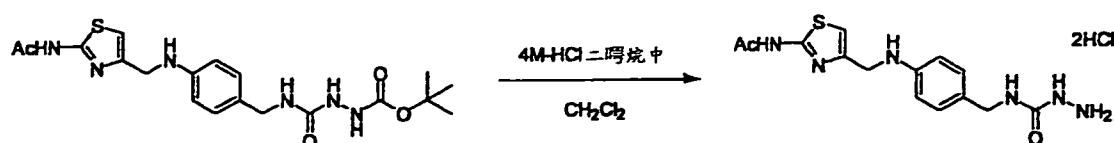
醯基}肼羧酸三級丁酯(1.097 g, 定量)。

步驟 3



將 2-{[4-([2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]亞甲基)胺基]苯甲醯基}肼羧酸三級丁酯(778.5 mg, 1.800 mmol)溶解於無水四氫呋喃(18 ml)和無水甲醇(9 ml)之混合溶劑中，且將混合物冷卻至 0°C。加入硼氫化鈉(68.1 mg, 1.80 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。加入醋酸(0.22 ml, 3.85 mmol)，且將混合物攪拌 15 分鐘並減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJISILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 40 g, 二氯甲烷：甲醇=20：1→15：1)純化。將純部分減壓濃縮，在殘留物中加入醋酸乙酯(30 ml)和三級丁基甲基醚(10 ml)，且將所產生之固體經由過濾而收集並減壓濃縮，得到白色固體之 2-{[4-([2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基)胺基]苯甲醯基}肼羧酸三級丁酯(653.1 g, 1.503 mmol, 產率 83.5%)。

步驟 4



在 2-{[4-([2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基)

胺基)苯甲醯基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯(306.2 mg, 0.705 mmol)之無水二氯甲烷(7 ml)懸浮液中加入 4M 氯化氫二噁烷(7.0 ml, 28.0mmol)。將混合物在室溫攪拌 2 小時，且減壓濃縮。在殘留物中加入醋酸乙酯，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫氣體。將殘留物在醋酸乙酯中懸浮，且將懸浮液過濾。將殘留物經由溶解於甲醇(3.6 ml)中而再結晶，並接著加入醋酸乙酯(12 ml)。將結晶經由過濾而收集，且減壓乾燥，得到白色固體之標題化合物(272.8 mg, 0.670 mmol, 產率 95.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):12.07(1H, brs), 9.87(3H, brs), 8.75(1H, brs), 7.40(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 6.74(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.27(2H, s), 4.12(2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.11(3H, s)

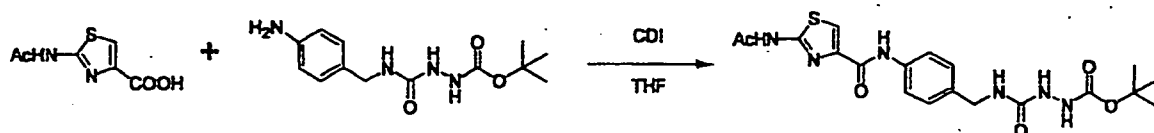
$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, D_2O): δ (ppm):174.6, 162.2, 160.8, 143.1, 142.2, 135.8, 131.2, 125.7, 119.1, 57.1, 53.1, 24.9

MS(ESI $^+$):335.1293[M(free)+H] $^+$

製造例 114

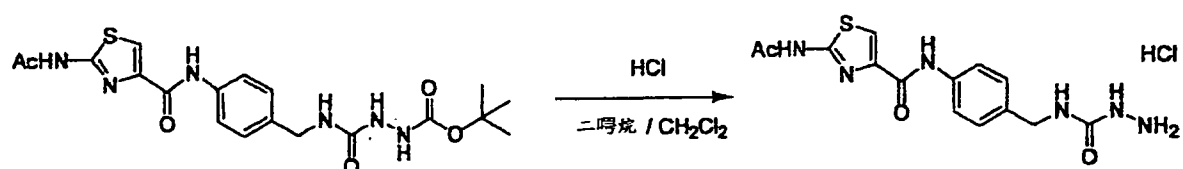
2-(乙醯基胺基)-N-(4-{[(肼基羧基)胺基]甲基}苯基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



在 2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-羧酸(558.6 mg, 3.000 mmol)之無水四氫呋喃(10 ml)懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑(535.2 mg, 3.301 mmol)和無水四氫呋喃(10 ml), 且將混合物在 50°C 攪拌 2 小時。加入 2-[(4-氨基苯甲基)胺甲醯基]胥羧酸三級丁酯(841.0 mg, 3.000 mmol), 且將混合物攪拌 24 小時。在 2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-羧酸(280.2 mg, 1.505 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(243.2 mg, 1.500 mmol), 且將混合物在 50°C 攪拌 30 分鐘。在以上所獲得之混合物中加入這溶液, 且將混合物在 50°C 攪拌 3 小時, 且在室溫攪拌 65 小時。在反應混合物中加入水和醋酸乙酯, 且將混合物攪拌。將沈澱之固體過濾, 以醋酸乙酯清洗, 且減壓乾燥, 得到白色固體之 2-{[4-({[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)苯甲基]胺甲醯基}胥羧酸三級丁酯(1.223 g, 2.728 mmol, 產率 90.9%)。

步驟 2



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法, 使 2-{[4-({[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}氨基)苯甲基]胺甲醯基}胥羧酸三級丁酯(298.0 mg, 0.664 mmol)去保護, 得到白色固體之標題化合物(257.4 mg, 定量)。

熔點 231 至 234°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 12.33(1H, brs), 9.83(3H, brs), 9.72(1H, brs), 8.80(1H, brs), 7.93(1H, s), 7.68(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.18(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 169.2, 159.3, 158.0, 157.4, 144.4, 137.2, 135.1, 127.7, 119.9, 118.3, 42.7, 22.5

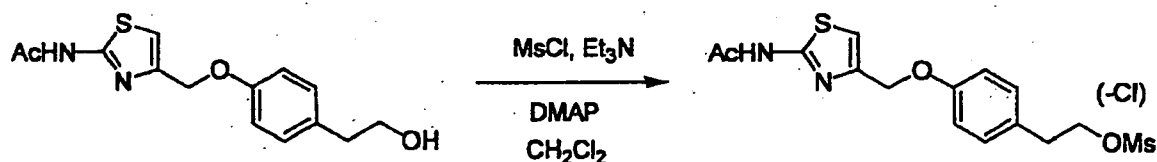
MS(ESI $^+$): 371.0872[M(free)+Na] $^+$,

387.0612[M(free)+K] $^+$

製造例 25

N-[2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胼甲醯胺三氟醋酸鹽

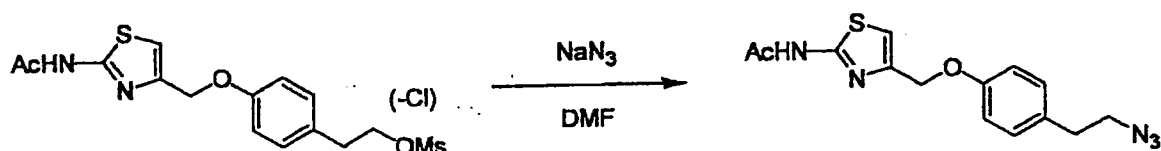
步驟 1



在 N-(4-{[4-(2-羥基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(310.0 mg, 1.060 mmol)之無水二氯甲烷(8 ml)溶液中加入三乙胺(0.27 ml, 1.91 mmol)與 4-二甲基胺基吡啶(13.0 mg, 0.106 mmol), 且將混合物冷卻至 0°C。在 0°C 滴入甲烷磺醯氯(0.12 ml, 1.60 mmol)。將混合物加溫至室溫並攪拌 1 小時。在反應混合物中加入冰水(20 ml), 且將混合物攪拌 20 分鐘, 以醋酸乙酯萃取三次。經合併之有機層以 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗淨,

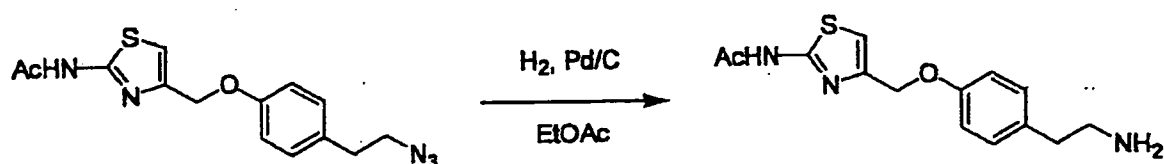
以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮，得到橘色固體之甲烷磺酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯 (410.8 mg，含有 N-(4-{[4-(2-氯乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺)。

步驟 2



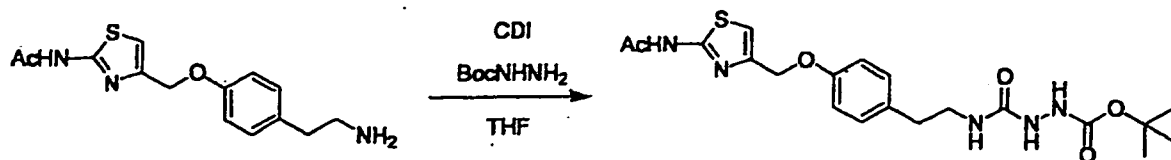
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使甲烷磺酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙酯 (對應 1.060 mmol) 疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{[4-(2-疊氮基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (240.7 mg，0.758 mmol，產率 71.5%)。

步驟 3



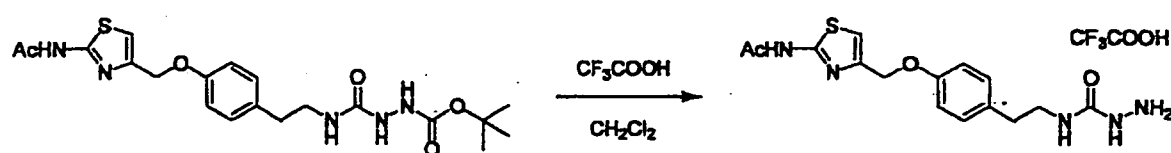
依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{[4-(2-疊氮基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (240.0 mg，0.756 mmol) 氫化，得到白色固體之 N-(4-{[4-(2-胺基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (217.6 mg，0.747 mmol，產率 98.5%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{[4-(2-氨基乙基)苯氧基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(205.0 mg, 0.704 mmol)得到白色固體之 2-{[2-(4-{[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胺甲醯基}胼羧酸三級丁酯(309.7 mg, 0.689 mmol, 產率 97.9%)。

步驟 5



在 0°C 時，在 2-{[2-(4-{[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胺甲醯基}胼羧酸三級丁酯(305.0 mg, 0.667 mmol)之無水二氯甲烷(20 ml)溶液中加入三氟醋酸(2.48 ml, 33.4 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌 2 小時後，減壓濃縮。在殘留物中加入二氯甲烷(20 ml)，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去三氟醋酸。在殘留物中加入醋酸乙酯(30 ml)，且將混合物攪拌。將沈澱物經由過濾而收集，以醋酸乙酯洗淨五次及以乙醚洗淨五次，且減壓濃縮，得到白色固體之標題化合物(253.4 mg, 0.547 mmol, 產率 81.9%)。

熔點 195 至 197.5°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm):12.14(1H, brs),

10.0-9.0(2H, br), 8.52(1H, brs), 7.16(1H, s), 7.03(1H, brs), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 5.00(2H, s), 3.40-3.34(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.3Hz), 2.12(3H, s)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):168.6, 158.3, 157.5, 156.9, 146.7, 131.5, 129.8, 114.8, 111.4, 65.6, 41.3, 39.1, 34.8, 22.6 (peak of trifluoroacetic acid was weak in sensitivity and difficult to distinguish from the noise)

^{19}F -NMR (376Hz, DMSO- d_6): δ (ppm):-75.1

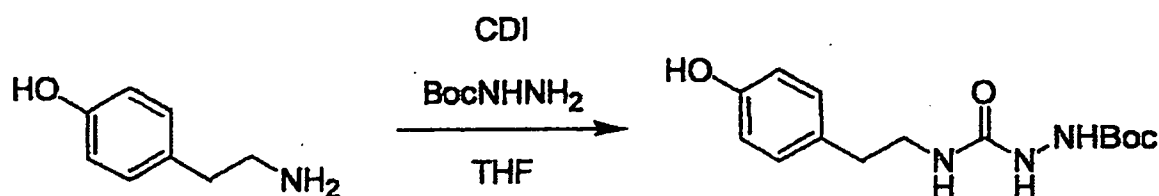
MS(ESI $^{+}$):350.1262[M(free)+H] $^{+}$,

372.1085[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 26

2-(乙醯基氨基)-1,3-噁唑-4-羧酸 4-{2-[(肼基羰基)胺基]乙基}苯酯鹽酸鹽

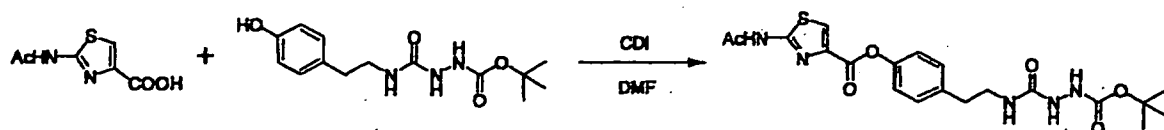
步驟 1



在 1,1-羰基二咪唑(1.621 g, 9.994 mmol)之無水四氫呋喃(20 ml)懸浮液中加入肼羧酸三級丁酯(1.322 g, 10 ml), 且將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。加入 4-(2-胺基乙基)酚(1.371 g, 9.991 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 6 小時。在反應混合物中加入水(40 ml), 且將沈澱物經由過

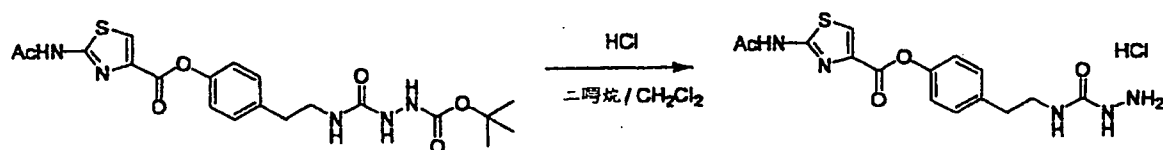
濾而收集，以水洗淨三次及以醋酸乙酯洗淨二次，並減壓濃縮，得到白色固體之 2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺甲醯基}脒羧酸三級丁酯 (2.417 g, 8.184 mmol, 產率 81.9%)。

步驟 2



在 2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (559.5 mg, 3.005 mmol) 之無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 ml) 懸浮液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (534.2 mg, 3.294 mmol)，且將混合物在 50°C 攪拌 2 小時。加入 2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺甲醯基}脒羧酸三級丁酯 (591.6 mg, 2.003 mmol)，且將混合物在 50°C 攪拌 24 小時及在室溫攪拌 17 小時。在反應混合物中加入水 (50 ml) 和醋酸乙酯 (50 ml) 並將混合物攪拌，靜置並接著分液。將水層以醋酸乙酯萃取。經合併之有機層以 0.5M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓乾燥。在殘留物中加入甲醇 (20 ml) 和三級丁基甲基醚 (40 ml)，且將沈澱之固體經由過濾而收集並減壓乾燥，得到白色固體之 2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-[2-({[2-(三級丁氧基羰基)脒基]羰基}胺基)乙基]苯酯 (417.7 mg, 0.890 mmol, 產率 44.5%)。

步驟 3



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-[2-({[2-(三級丁氧基羰基)肼基]羰基}胺基)乙基]苯酯(375.2 mg, 0.810 mmol)去保護，得到標題化合物(300.8 mg, 0.752 mmol, 產率 92.9%)。

熔點 204 至 207°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.56(1H, brs), 9.87(3H, brs), 8.74(1H, brs), 8.28(1H, s), 7.30(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.35-3.30(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.16(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.1, 159.4, 158.2, 157.1, 148.6, 139.7, 136.9, 129.6, 124.4, 121.5, 40.8, 34.7, 22.3

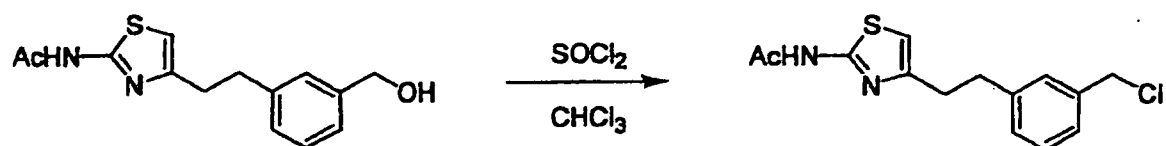
MS(ESI $^+$): 386.0897[M(free)+Na] $^+$,

402.0639[M(free)+K] $^+$

製造例 27

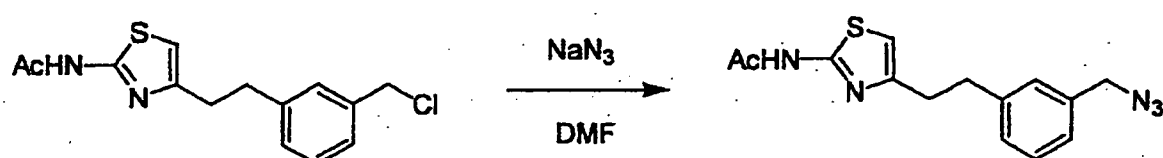
N-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



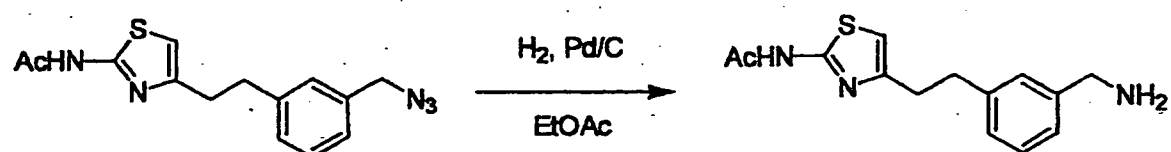
依與製造例 20 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[3-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (2.909 mmol) 氯化，得到淺黃色固體之 N-(4-{2-[3-(氯甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (718.7 mg, 2.438 mmol, 產率 83.8%)。

步驟 2



依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使 N-(4-{2-[3-(氯甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (716.0 mg, 2.429 mmol) 疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{2-[3-(疊氮基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (555.9 mg, 2.019 mmol, 產率 83.1%)。

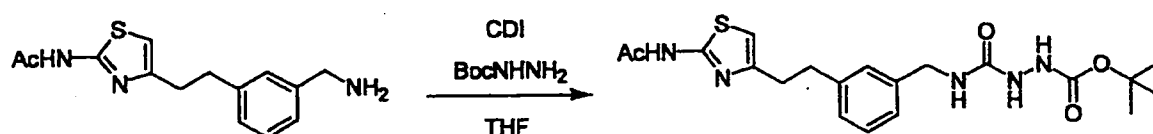
步驟 3



依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[3-(疊氮基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (553.0 mg, 1.835 mmol) 氫化，得到白色固體之 N-(4-{2-[3-(胺

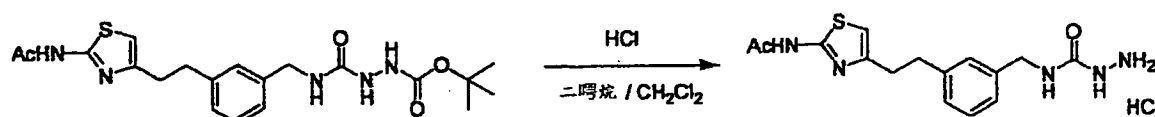
基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(467.5 mg, 1.698 mmol, 產率 92.5%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[3-(胺基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(444.7 mg, 1.615 mmol)得到白色固體之 2-[(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胺甲醯基]脒羧酸三級丁酯(483.2 mg, 1.115 mmol, 產率 69.0%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-[(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胺甲醯基]脒羧酸三級丁酯(412.6 mg, 0.952 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(341.0 mg, 0.922 mmol, 產率 96.8%)。

熔點 123 至 127°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.08(1H, brs), 9.96(3H, brs), 8.93(1H, brs), 7.56(1H, brt, J=5.8Hz), 7.21(1H, t, J=7.6Hz), 7.14(1H, s), 7.09-7.05(2H, m),

6.75(1H, s), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 2.91-2.83(4H, m),
2.11(3H, s)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.4, 157.7,
157.5, 150.3, 141.6, 139.7, 128.4, 127.2, 126.9,
124.9, 107.6, 43.0, 34.8, 32.9, 22.6

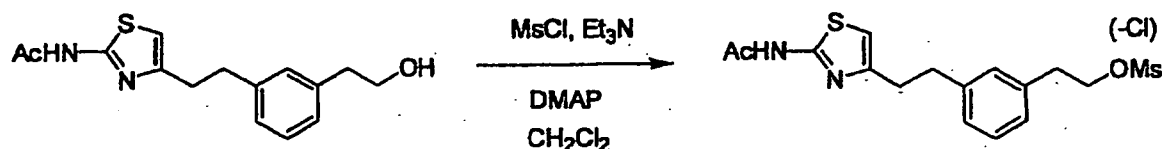
MS(ESI $^{+}$): 334.1328[M(free)+H] $^{+}$,

356.1147[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 28

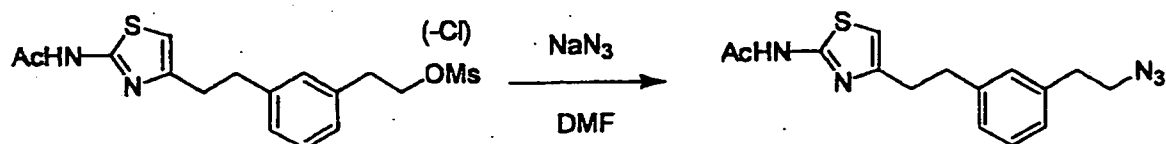
N-[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)
乙基]肼甲磺胺鹽酸鹽

步驟 1



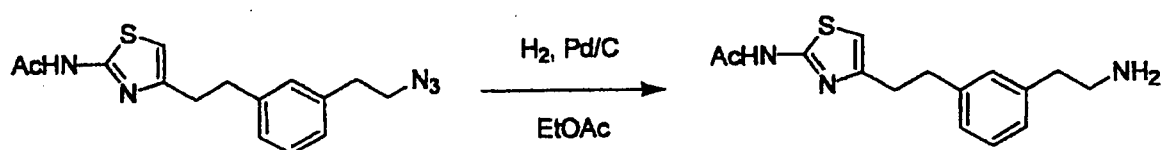
依與製造例 25 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[3-(2-
羥基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(360.0
mg, 1.240 mmol) 甲磺酸化(mesylate)，得到黃色固體之
甲磺酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙
基}苯基)乙酯(454.9 mg，含有 N-(4-{2-[3-(2-氯乙基)苯
基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺)。

步驟 2



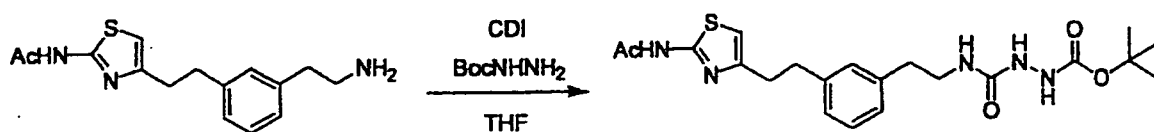
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使甲烷磺酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酯(對應 1.240 mmol)疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{2-[3-(2-疊氮化乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(304.7 mg, 0.966 mmol, 來自步驟 1 之總產率 77.9%)。

步驟 3



依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[3-(2-疊氮化乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(300.0 mg, 0.951 mmol)氫化，得到白色固體之 N-(4-{2-[3-(2-胺基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(329.8 mg)。

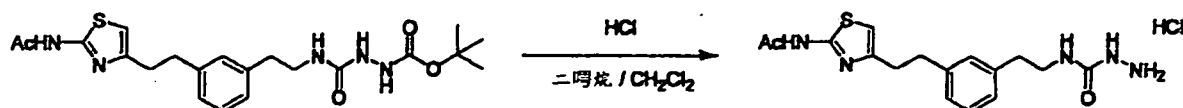
步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[3-(2-胺基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(對應 0.951 mmol)得到白色固體之 2-{[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯(238.2 mg, 0.532 mmol, 來自步驟 3 之總產率

55.9%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-[[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯(225.0 mg, 0.503 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(191.6 mg, 0.499 mmol, 產率 99.2%)。

熔點 176 至 179°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.09(1H, brs), 9.95(3H, brs), 8.79(1H, brs), 7.18(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.06-7.01(4H, m), 6.73(1H, s), 3.40-3.20(2H, m), 2.91-2.84(4H, m), 2.68(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.11(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.4, 157.6, 157.3, 150.4, 141.6, 139.2, 128.8, 128.5, 126.4, 126.3, 107.5, 41.1, 35.7, 34.8, 33.0, 22.6

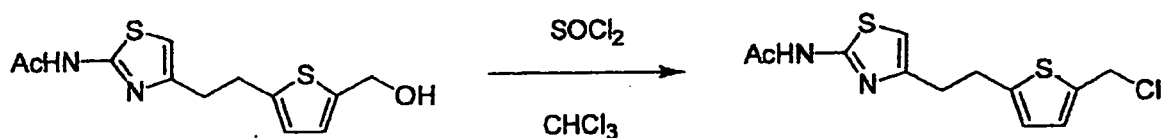
MS(ESI $^+$): 348.1429[M(free)+H] $^+$,

370.1252[M(free)+Na] $^+$

製造例 29

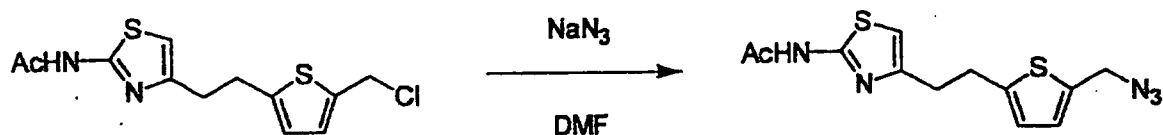
N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]肼甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



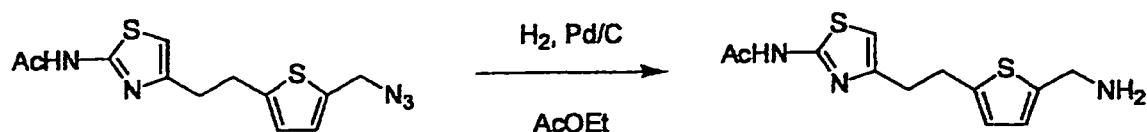
於約 20°C 之水浴中，在 N-(4-{2-[5-(羥基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (500.0 mg, 1.771 mmol) 之無水氯仿 (2.5 ml) 懸浮液中加入亞硫醯氯 (0.77 ml, 10.6 mmol)。在室溫攪拌 1 小時後，將反應混合物減壓濃縮。在殘留物中加入無水氯仿 (5 ml)，且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去亞硫醯氯。將殘留物減壓乾燥，得到淡褐色固體之 N-(4-{2-[5-(氯甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (633.2 mg)。

步驟 2



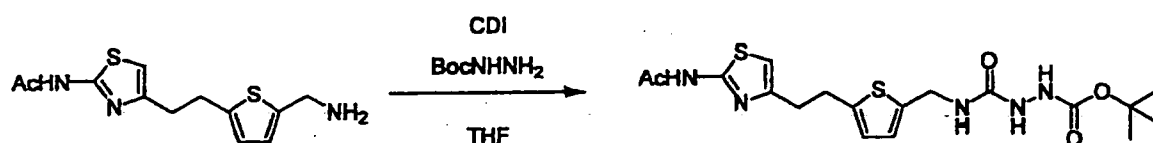
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(氯甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (對應 1.771 mmol) 疊氮化，得到淺黃色固體之 N-(4-{2-[5-(疊氮基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (489.8 mg, 1.593 mmol, 產率 90.0%)。

步驟 3



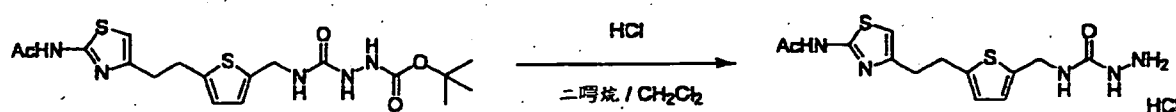
依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(疊氮基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (480.0 mg, 1.562 mmol) 氫化，得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(胺基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (376.1 mg, 1.337 mmol, 產率 85.6%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(胺基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (350.0 mg, 1.244 mmol) 得到白色固體之 2-{[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯 (307.9 mg, 0.700 mmol, 產率 56.3%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-{[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯 (250.0 mg, 0.569 mmol) 去保護，得到白色固體之標題化合物 (208.7 mg, 0.555 mmol, 產率 97.6%)。

熔點 158 至 161°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 12.08(1H, brs), 9.98(3H, brs), 8.93(1H, brs), 7.54(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77(1H, s), 6.74(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.64(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.32(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.08(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.87(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.10(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 168.5, 157.7, 157.1, 149.8, 143.3, 140.2, 125.3, 124.2, 108.0, 38.4, 33.1, 29.0, 22.7

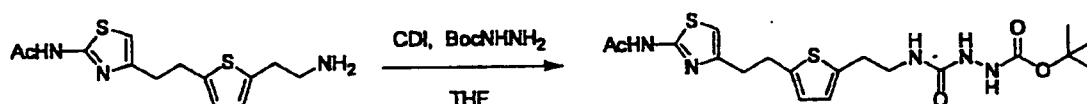
$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 340.0855 $[\text{M}(\text{free})+\text{H}]^+$,

362.0670 $[\text{M}(\text{free})+\text{Na}]^+$

製造例 30

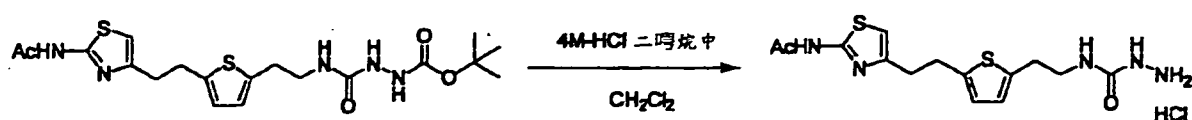
N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙基]胍甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(2-氨基乙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (475.0 mg, 1.608 mmol) 得到白色固體之 2-{[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙基]胺甲醯基}胍羧酸三級丁酯 (658.6 mg, 1.452 mmol, 產率 90.3%)。

步驟 2



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2- $\{[2-(5-\{2-[2-(\text{乙醯基胺基})-1,3\text{-噻唑}-4\text{-基}]\text{乙基}\}\text{噻吩}-2\text{-基})\text{乙基}\}$ 肼羧酸三級丁酯 (650.0 mg, 1.433 mmol) 去保護。將粗產物溶解於水中，且經由加入乙腈再結晶。將沈澱物經由過濾而收集，以乙腈洗淨三次並減壓乾燥，得到白色固體之標題化合物 (485.1 mg, 1.244 mmol, 產率 86.8%)。

熔點 178 至 181°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.09(1H, brs), 9.97(3H, brs), 8.85(1H, brs), 7.11(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 6.78(1H, s), 6.70-6.60(2H, m), 3.35-5.15(2H, m), 3.15-3.00(2H, m), 2.95-2.80(4H, m), 2.11(3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.7, 158.0, 157.6, 150.8, 142.4, 139.4, 125.3, 124.8, 108.3, 41.5, 38.7, 30.4, 29.3, 22.9

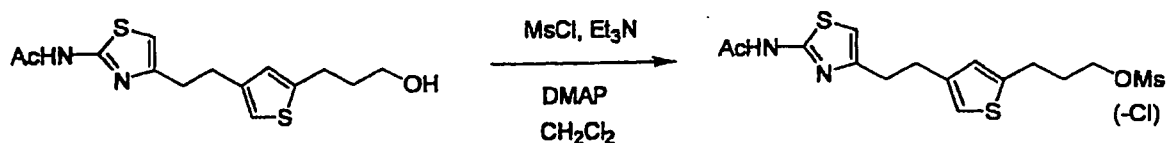
MS(ESI $^+$): 354.1049 $[\text{M}(\text{free})+\text{H}]^+$,

370.1252 $[\text{M}(\text{free})+\text{Na}]^+$

製造例 31

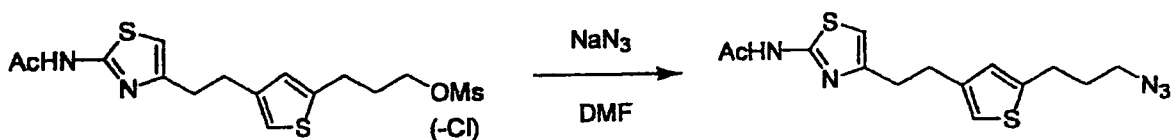
N-[3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙基]肼甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



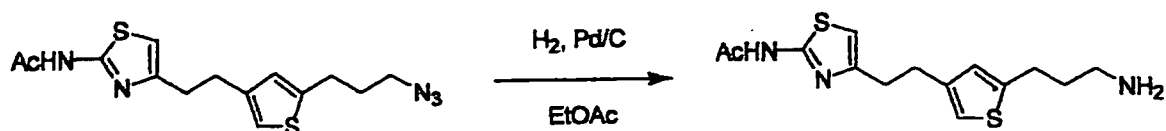
依與製造例 25 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(3-羥基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (290.0 mg, 0.934 mmol) 甲烷磺酸化，得到淡橘色固體之 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯 (362.4 mg, 含有少量之 N-(4-{2-[5-(3-氯丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺，0.933 mmol 為磺酸鹽，產率 99.8%)。

步驟 2



依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯 (360.0 mg, 0.927 mmol) 疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(3-疊氮基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (286.4 mg, 0.854 mmol, 產率 92.1%)。

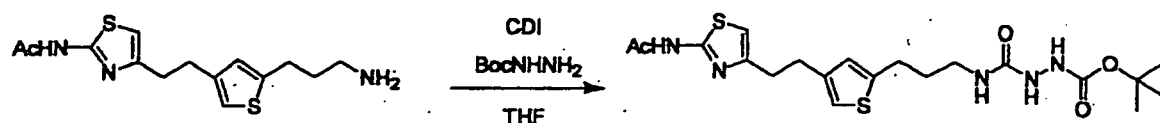
步驟 3



依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(3-

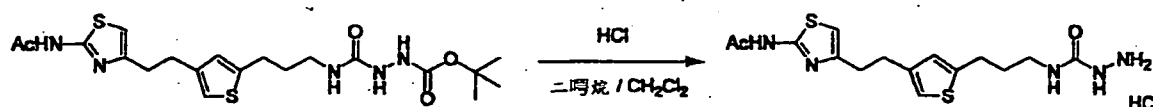
疊氮基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
(280.0 mg, 0.843 mmol) 氫化，得到白色固體之
N-(4-{2-[5-(3-氨基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑
-2-基)乙醯胺(247.1 mg, 0.799 mmol, 產率 94.7%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(3-
氨基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
(170.0 mg, 0.549 mmol) 得到白色固體之
2-{[3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻
吩-2-基)丙基]胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯(180.3 mg,
0.386 mmol, 產率 70.2%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-{[3-(4-{2-
[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙基]
胺甲醯基}肼羧酸三級丁酯(180.0 mg, 0.385 mmol) 去保
護，得到白色固體之標題化合物(102.7 mg, 0.254 mmol,
產率 66.0%)。

熔點 153 至 156°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.04(1H, brs),
9.72(3H, brs), 8.61 (1H, brs), 7.10(1H, brt), 6.91(1H,

s), 6.73(1H, s), 6.71(1H, s), 3.12-3.06(2H, m),
2.90-2.80(4H, m), 2.73(2H, t, J=7.6Hz), 2.10(3H, s),
1.72(2H, tt, J=7.6, 6.4Hz)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm):168.4, 157.6,
150.6, 144.1, 141.6, 126.0, 118.4, 107.4, 32.0, 31.7,
29.5, 26.9, 22.6

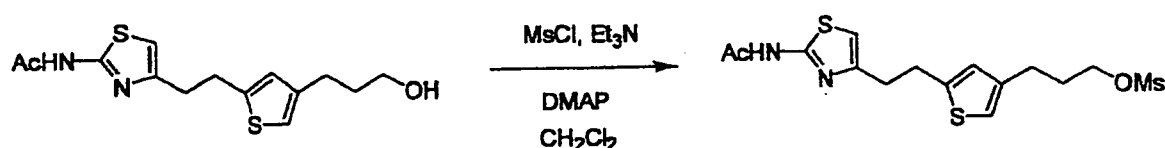
MS(ESI $^{+}$):368.1182[M(free)+H] $^{+}$,

390.0097[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 32

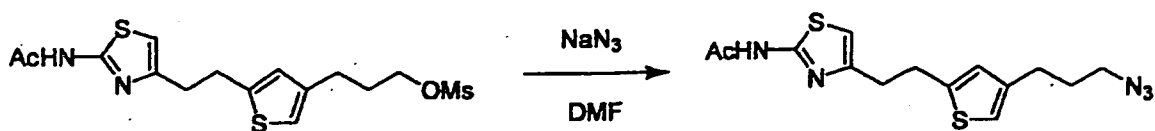
N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙基]胍甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1



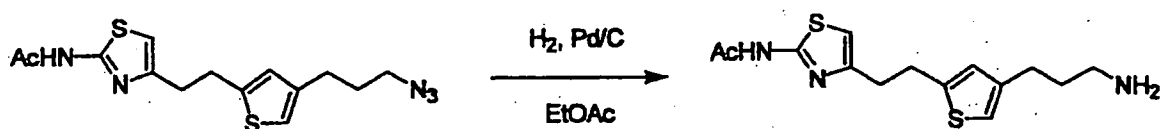
依與製造例 25 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(3-
羥基丙基)噻吩-3-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺
(380.0 mg, 1.224 mmol) 甲烷磺酸化。將粗產物經由矽膠
管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 70g,
二氯甲烷：甲醇=40：1)純化，得到米色固體之甲烷磺酸
3-(5-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-
基)丙酯(461.3 mg, 1.187 mmol, 產率 97.0%)。

步驟 2



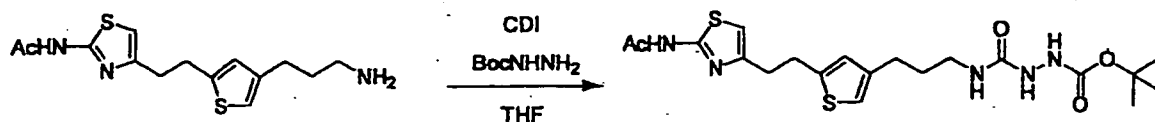
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使甲磺酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯(460.0 mg, 1.184 mmol)疊氮化，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(3-疊氮基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(322.8 mg, 0.962 mmol, 產率 81.3%)。

步驟 3



依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[4-(3-疊氮基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(310.4 mg, 0.925 mmol)氫化，得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(3-胺基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(284.5 mg, 0.919 mmol, 產率 99.4%)。

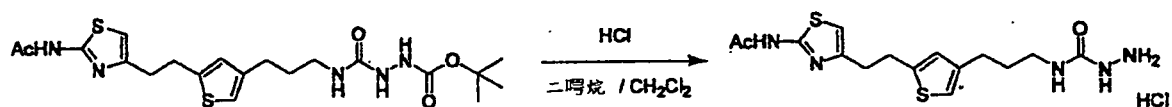
步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[4-(3-胺基丙基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(280.1 mg, 0.905 mmol)得到米色固體之

2-{[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙基]胺甲醯基}脒羧酸三級丁酯(423.0 mg, 0.905 mmol, 產率 100%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-{[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙基]胺甲醯基}脒羧酸三級丁酯(420.1 mg, 0.898 mmol)去保護，得到白色固體之標題化合物(333.5 mg, 0.831 mmol, 產率 92.5%)。

熔點 111 至 115°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.08(1H, brs), 9.96(3H, brs), 8.80(1H, brs), 7.15(1H, brs), 6.89(1H, s), 6.77(1H, s), 6.70(1H, s), 3.30-2.95(6H, m), 2.95-2.80(2H, m), 2.11(3H, s), 1.98-1.64(2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.4, 157.7, 157.4, 149.8, 143.9, 141.5, 126.1, 118.4, 108.0, 33.2, 30.3, 29.1, 27.2, 22.7

MS(ESI $^+$): 368.1194[M(free)+H] $^+$,

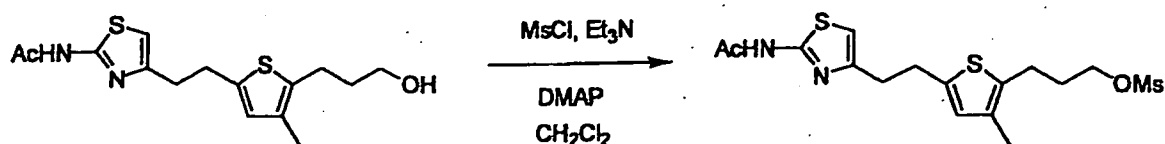
390.1015[M(free)+Na] $^+$

製造例 33

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-

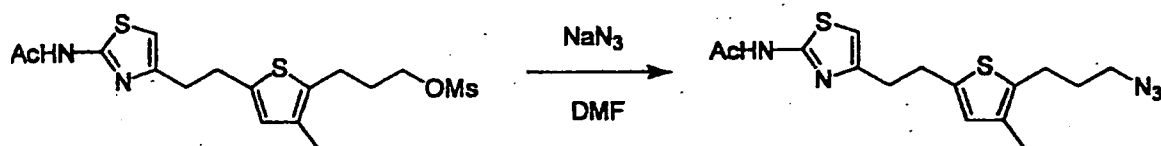
甲基噻吩-2-基)丙基]肼甲磺胺鹽酸鹽

步驟 1



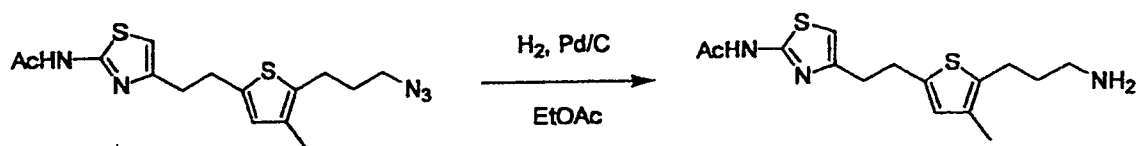
依與製造例 25 步驟 1 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(3-
 羥基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙
 胺(102.1 mg, 0.315 mmol)甲磺酸化。將粗產物經由矽
 膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP
 15g, 二氯甲烷: 甲醇=30:1)純化，得到淡黃色固體之甲
 磺酸 3-(5-{2-[2-(乙基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙
 基}3-甲基噻吩-2-基)丙酯(93.0 mg, 0.231 mmol, 產率
 73.3%)。

步驟 2



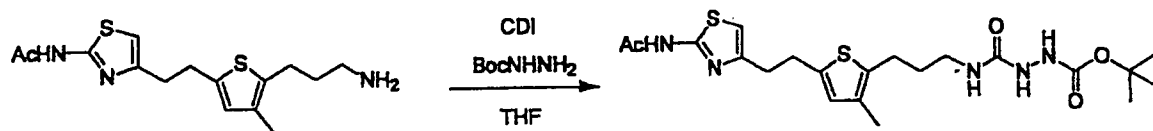
依與製造例 20 步驟 2 類似之方法，使甲磺酸
 3-(5-{2-[2-(乙基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲
 基噻吩-2-基)丙酯(88.0 mg, 0.219 mmol)疊氮化，得到淡黃
 色固體之 N-(4-{2-[5-(3-疊氮基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]
 乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙胺(52.0 mg, 0.149 mmol, 產
 率 68.0%)。

步驟 3



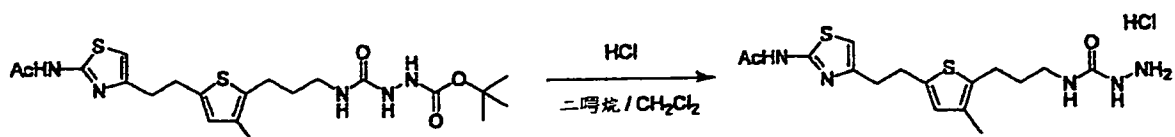
依與製造例 20 步驟 3 類似之方法，使 N-(4-{2-[5-(3-疊氮基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(47.2 mg, 0.135 mmol)氫化，得到淡黃色固體之 N-(4-{2-[5-(3-胺基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(42.7 mg, 0.132 mmol, 產率 97.8%)。

步驟 4



依與製造例 20 步驟 4 類似之方法，從 N-(4-{2-[5-(3-胺基丙基)-4-甲基噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(42.5 mg, 0.131 mmol)得到淡黃色固體之 2-{[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙基]胺甲醯基}脒羧酸三級丁酯(60.9 mg, 0.126 mmol, 產率 96.2%)。

步驟 5



依與製造例 20 步驟 5 類似之方法，使 2-{[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-

基)丙基]胺甲鹽基}肼羧酸三級丁酯(48.4 mg, 0.101 mmol)
去保護, 得到白色固體之標題化合物(41.9 mg, 0.100
mmol, 產率 99.0%)。

熔點 152 至 157°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm):12.06(1H, brs),
9.87(3H, brs), 8.72(1H, brs), 7.13(1H, brt), 6.76(1H,
s), 6.51(1H, s), 3.11-3.05(2H, m), 3.01(2H, t,
J=7.4Hz), 2.85(2H, t, J=7.4Hz), 2.60(2H, t, J=7.6Hz),
2.10(3H, s), 2.01(3H, s), 1.63(2H, quint, J=7.6Hz)

¹³C-NMR(100MHz, DMSO-d₆): δ(ppm):168.3, 157.5, 157.3,
149.8, 139.3, 134.8, 131.9, 127.5, 107.8, 33.0, 31.5,
28.9, 24.6, 22.5, 13.4

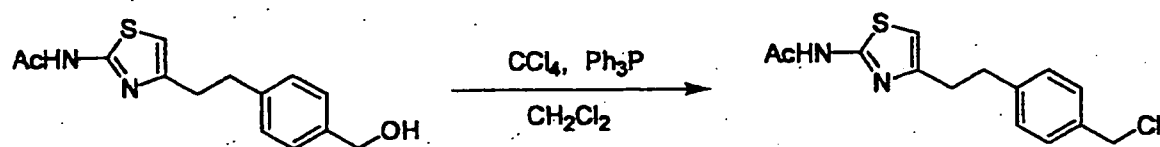
MS(ESI⁺):382.1351[M(free)+H]⁺,

405.1098[M(free)+Na]⁺

製造例 34

肼硫代羧酸 S-(4-{2-[2-(乙鹽基胺基)-1,3-噻唑-4-基]
乙基}苯甲基)酯鹽酸鹽

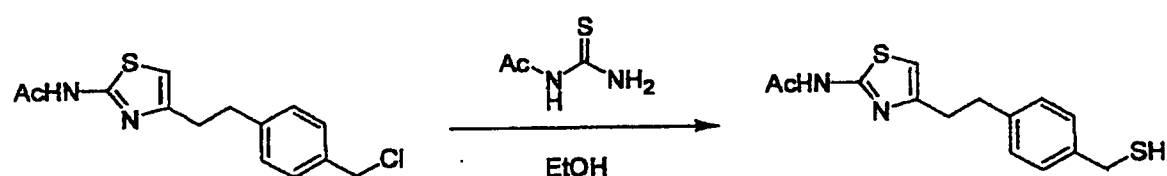
步驟 1



在 N-(4-{2-[4-(羥基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-
基)乙鹽胺(1.383 g, 5.005 mmol)之無水二氯甲烷(60 ml)
懸浮液中加入四氯化碳(5.8 ml, 60 mmol)和三苯基磷

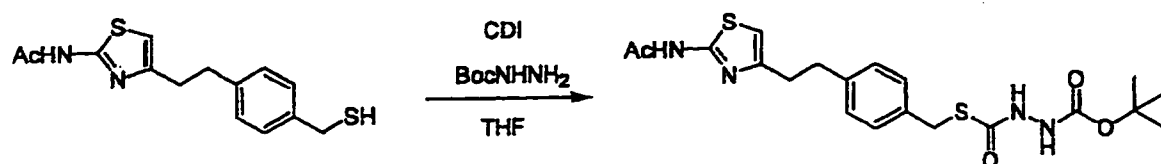
(1.574 g, 6.000 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 22.5 小時。加入三苯基膦(786.0 mg, 2.997 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 100g, 醋酸乙酯: 己烷=2:3)純化, 得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(氯甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(1.224 g, 4.153 mmol, 產率 83.0%)。

步驟 2



在 N-(4-{2-[4-(氯甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(589.7 mg, 2.000 mmol)之乙醇(10 ml)懸浮液中加入 1-乙醯基-2-硫脲(472.6 mg, 4.000 mmol), 且將混合物迴流加熱 19 小時。冷卻至室溫後, 將混合物減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 30g, 醋酸乙酯: 己烷=2:3)純化, 得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(氫硫基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(507.7 mg, 1.736 mmol, 產率 86.8%)。

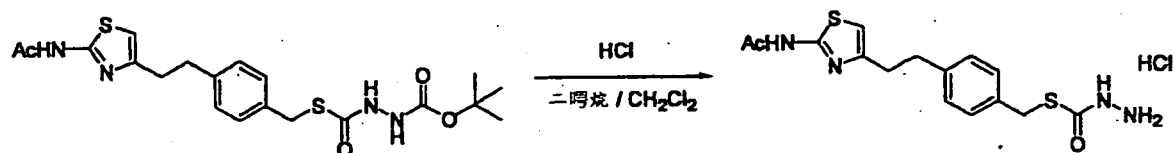
步驟 3



在 N-(4-{2-[4-(氫硫基甲基)苯基]乙基}-1,3-噻唑

-2-基)乙醯胺(468.9 mg, 1.604 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(390.6 mg, 2.409 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 3 小時。加入胍羧酸三級丁酯(422.4 mg, 3.196 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 21 小時。加入水(15 ml)、1M 鹽酸(15 ml)及醋酸乙酯(30 ml), 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將有機層以水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 且減壓濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷(15 ml)中, 且將懸浮液過濾, 以二氯甲烷洗淨, 並減壓乾燥, 得到白色固體之 2-([2-(4-{2-[(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)甲基]硫基}羰基)胍羧酸三級丁酯(602.2 mg, 1.337 mmol, 產率 83.3)。

步驟 4



在 2-([2-(4-{2-[(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)甲基]硫基}羰基)胍羧酸三級丁酯(450.4 mg, 1.000 mmol)之無水二氯甲烷(5 ml)懸浮液中加入 4M 氯化氫二噁烷溶液(5 ml), 且將混合物在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮。在殘留物中加入醋酸乙酯(20 ml), 且將混合物再減壓濃縮。進行此操作三次以共沸地除去氯化氫。將殘留物於乙醇(5 ml)和醋酸乙酯(15 ml)之混合物中懸浮, 且將懸浮液過濾, 以醋酸乙酯洗淨二次, 並減壓乾燥, 得到白色固體之標題化合物(375.6 mg, 0.971 mmol,

產率 97.1%)。

熔點 149 至 158°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.03(1H, brs), 10.99(1H, brs), 10.8-9.6(3H, br), 7.22(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.72(1H, s), 4.11(2H, s), 2.92-2.81(4H, m), 2.10(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.1, 167.2, 157.4, 150.0, 140.3, 135.3, 128.6, 128.3, 107.3, 34.0, 32.5, 32.4, 22.4

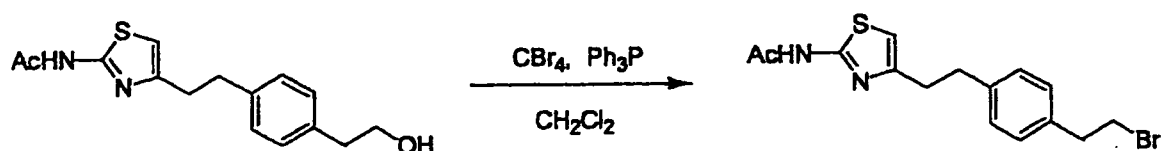
MS(ESI $^+$): 351.0931[M(free)+H] $^+$,

373.0757[M(free)+Na] $^+$

製造例 35

肼硫代羧酸 S-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]酯鹽酸鹽

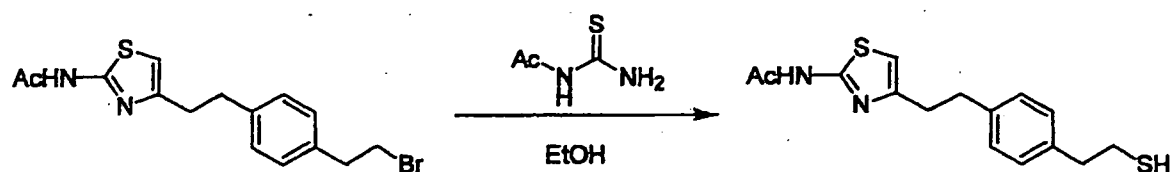
步驟 1



在 N-(4-{2-[4-(2-羥基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(1.452 g, 4.998 mmol)之無水二氟甲烷(60 ml)懸浮液中加入四溴化碳(2.001 g, 6.035 mmol)和三苯基膦(1.571 g, 5.989 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 3 小時。將反應混合物減壓濃縮，且將殘留物經由矽膠管柱層析法(BW-300SP 10g, 醋酸乙酯：己烷=2:3 $\rightarrow$ 1:1)純化，

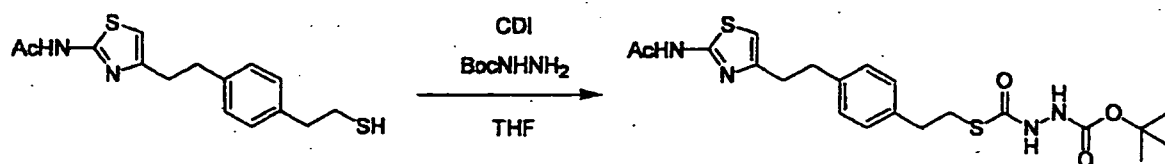
得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(2-溴乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (1.553 g, 4.396 mmol, 產率 88.0%)。

步驟 2



在 N-(4-{2-[4-(2-溴乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (353.3 mg, 1.000 mmol) 之乙醇 (4 ml) 懸浮液中加入 1-乙醯基-2-硫脲 (177.4 mg, 1.501 mmol), 且將混合物迴流加熱 7 小時。加入 1-乙醯基-2-硫脲 (176.6 mg, 1.495 mmol), 且將混合物迴流加熱 17 小時。將混合物冷卻至室溫, 且加入醋酸乙酯 (10 ml), 並將沈澱之固體濾掉。將濾液減壓濃縮, 並經由矽膠管柱層析法 (FUJUSILYSIA CHEMICAL LTD. DM-2035 21 g, 醋酸乙酯: 己烷 = 2:3 → 1:1) 純化, 得到白色固體之 N-(4-{2-[4-(2-巯基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (210.4 mg, 0.687 mmol, 68.7%)。

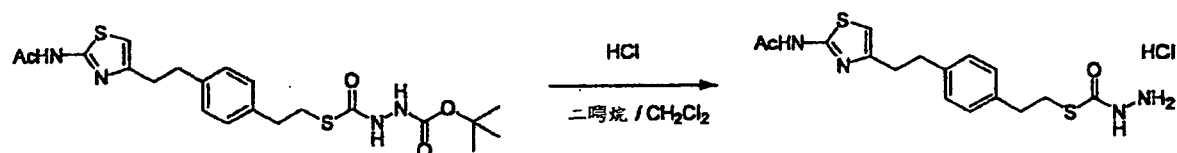
步驟 3



在 N-(4-{2-[4-(2-巯基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (368.0 mg, 1.201 mmol) 之無水四氫呋喃

(30 ml)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(291.4 mg, 1.797 mmol), 且將混合物在室溫混合 1 小時。加入肼羧酸三級丁酯(477.9 mg, 3.616 mmol)和無水四氫呋喃(2 ml), 並將混合物在室溫攪拌 19 小時。加入水(20 ml)、1M 鹽酸(10 ml)及醋酸乙酯(30 ml), 且將混合物攪拌、靜置並接著分液。將有機層以飽和鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 且減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 30 g, 醋酸乙酯: 己烷=1:1)純化, 得到白色固體之 2-([2-(4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]硫基)羰基)肼羧酸三級丁酯(469.9 mg, 1.011 mmol, 產率 84.2%)。

步驟 4



依與製造例 33 步驟 4 類似之方法, 使 2-([2-(4-{2-[2-(乙醯基氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]硫基)羰基)肼羧酸三級丁酯(449.3 mg, 0.967 mmol)去保護, 得到白色固體之標題化合物(308.0 mg, 0.769 mmol, 產率 79.5%)。

熔點 146 至 149°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.05(1H, brs), 11.22(1H, brs), 11.0-9.8(3H, br), 7.13(4H, s), 6.72(1H, s), 3.10(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.92-2.78(6H, m),

2.11(3H, s)

^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.1, 167.5, 157.4, 150.1, 139.4, 137.1, 128.3, 128.2, 107.2, 35.2, 34.1, 32.6, 30.1, 22.4

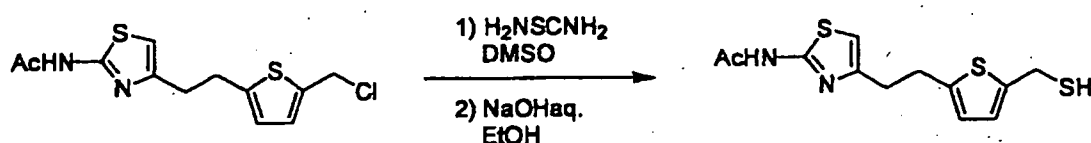
MS(ESI $^{+}$): 365.1057[M(free)+H] $^{+}$,

387.0875[M(free)+Na] $^{+}$

製造例 36

脒硫代羧酸 S-[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]酯鹽酸鹽

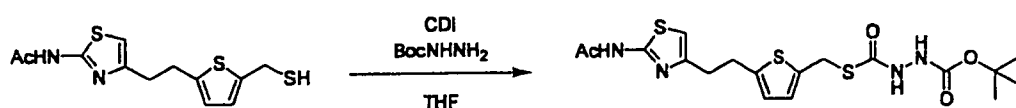
步驟 1



在 N-(4-{2-[5-(氯甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺之無水二甲亞碲(1.5 ml)懸浮液中加入硫脲(479.9 mg, 6.304 mmol), 且將混合物在室溫攪拌 21 小時。在反應混合物中加入醋酸乙酯(200 ml), 並在 20 至 40°C 置於超音波浴中 1 小時。在室溫攪拌 45 分鐘後, 將沈澱物經由過濾而採集, 以醋酸乙酯洗淨五次並減壓乾燥, 得到黃白色固體(1.489 g)。將固體溶解於乙醇(150 ml)和水(30 ml)之混合溶劑中, 並冷卻至 0°C。加入冰冷卻之 8M 氫氧化鈉水溶液(30 ml, 240 mmol), 且在 0°C 攪拌 30 分鐘。加入冰冷卻之 1M 鹽酸(600 ml, 600 mmol)以使反應混合物酸化。在 0°C 攪拌 30 分鐘後, 將混合物濃縮至約 350 ml。

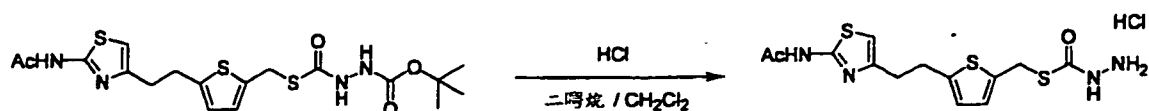
將混合物以醋酸乙酯萃取五次，且經合併之有機層以飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，並減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LET. BW-300SP 120 g，醋酸乙酯：己烷=1：1)純化，得到白色固體之 N-(4-{2-[5-(氫硫基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(493.3 mg，1.653 mmol，產率 52.4%)。

步驟 2



於 0°C，在 1,1'-羰基二咪唑(326.0 mg，2.010 mmol)之無水四氫呋喃(8 ml)溶液中滴入 N-(4-{2-[5-(氫硫基甲基)噻吩-2-基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺(400.0 mg，1.340 mmol)之無水四氫呋喃(10 ml)溶液。將混合物在 0°C 攪拌 15 分鐘及在室溫攪拌 1 小時。加入肼羧酸三級丁酯(351.4 mg，4.021 mmol)，且將混合物在室溫攪拌 16 小時。將混合物濃縮，且在殘留物中加水(40 ml)並以醋酸乙酯萃取三次。經合併之有機層以 1M 氫氯酸、飽和的碳酸氫鈉水溶液和飽和鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥並減壓濃縮。將殘留物經由矽膠管柱層析法(FUJI SILYSIA CHEMICAL LED. BW-300SP 100 g，醋酸乙酯：己烷=1：1)純化，得到白色固體之 2-({[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]硫基}羰基)肼羧酸三級丁酯(316.7 mg，0.694 mmol，產率 51.8%)。

步驟 3



依與製造例 1 步驟 4 類似之方法，使

2-([[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]硫基}羰基)肼羧酸三級丁酯(315.0 mg, 0.690 mmol)去保護，得到淺黃白色固體之標題化合物(222.8 mg, 0.567 mmol, 產率 82.2%)。

熔點 147 至 153°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 12.07(1H, brs), 11.36(1H, brs), 11.0-9.8(3H, br), 6.80(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.77(1H, s), 6.63(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 4.31(2H, s), 3.07(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.11(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.5, 167.1, 157.1, 149.7, 144.1, 138.4, 126.8, 124.4, 108.0, 33.0, 29.1, 28.0, 22.7

MS(ESI $^+$): 357.0485[M(free)+H] $^+$

試驗例 1

對於人類及大鼠之 VAP-1 酵素(SSAO)之酵素活性抑制效果

在製造例中所得之本發明之化合物係以下述方法，調查對於人類及大鼠之 VAP-1 酵素(SSAO)之酵素活性抑制效果。

在人類及大鼠兩者之 VAP-1 酵素(SSAO)活性係使用

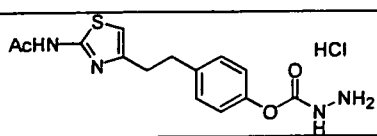
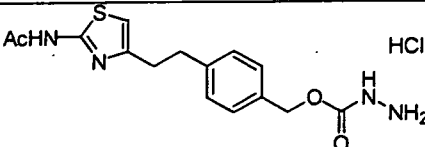
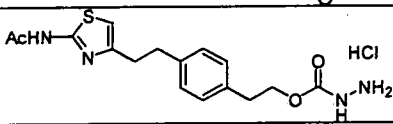
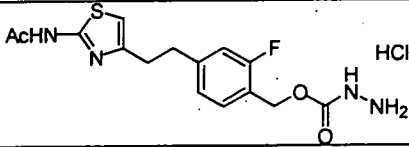
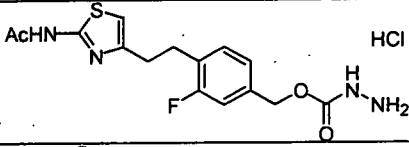
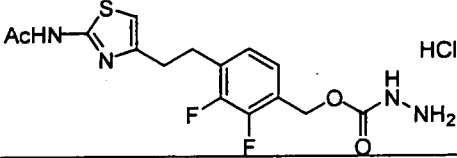
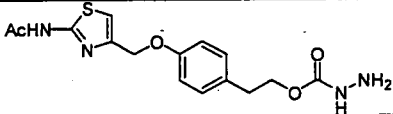
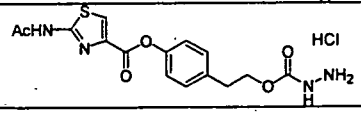
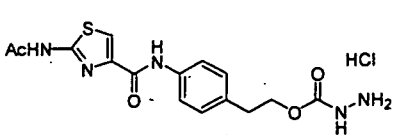
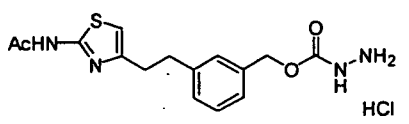
^{14}C -苯甲基胺作為人工基質經由放射化學-酵素測定法測定。從 cDNA 資料庫(library)純株化人類或大鼠 VAP-1，

並於細胞中表現。將細胞萃取液與測試化合物溶液(最終濃度 1×10^{-7} 至 $1 \times 10^{-11} \text{ mol/L}$)同時在室溫預培養 (preincubate) 20 分鐘。接著，加入 ^{14}C -苯甲基胺(最終濃度 $1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$)，且以最終體積 $200 \mu\text{L}$ ，在 37°C 培養 2 小時。加入 2 mol/L ($200 \mu\text{L}$) 檸檬酸使酵素反應結束。將氧化產物以 1 mL 甲苯／醋酸乙酯(1:1)萃取，且以液體閃爍計數器測定其放射活性。結果係如表 1 及 2 所示。

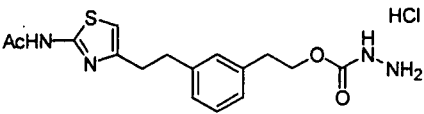
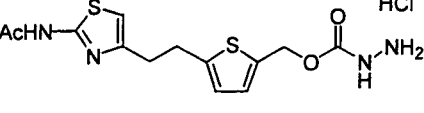
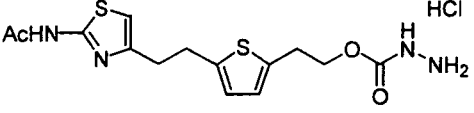
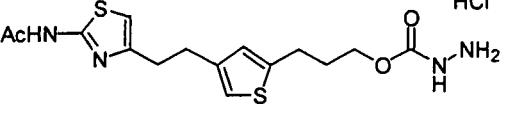
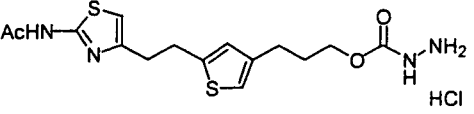
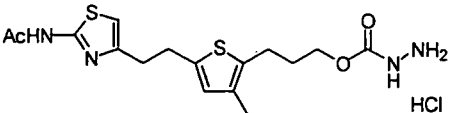
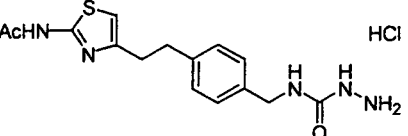
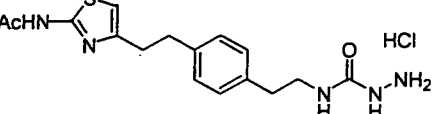
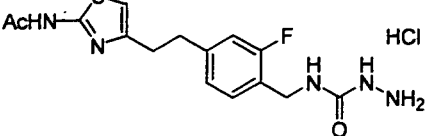
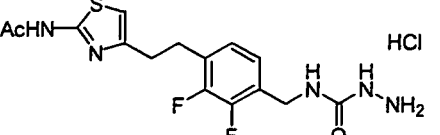
如表 1 所示，本發明之化合物係顯著地抑制人類及大鼠 SSAO 之酵素活性。

[表 1]

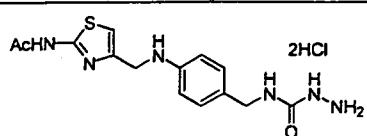
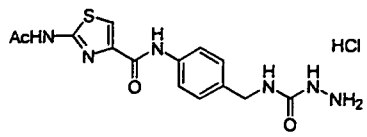
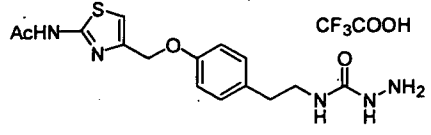
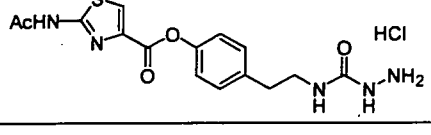
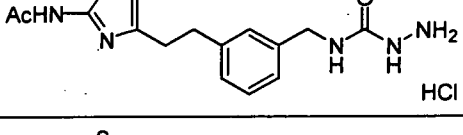
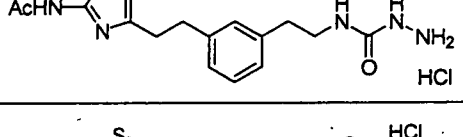
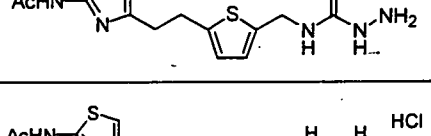
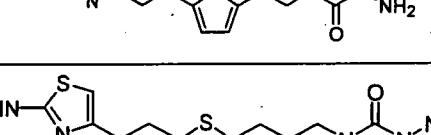
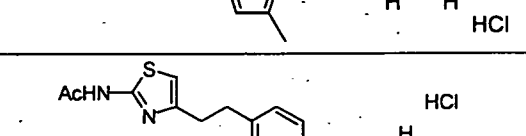
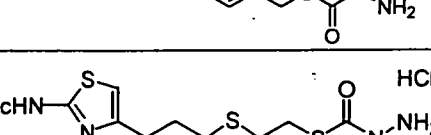
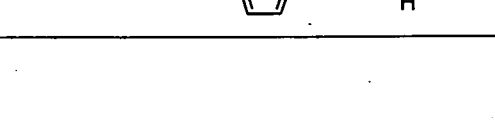
人類及大鼠之 VAP-1 酵素(SSAO)之酵素活性抑制效果

製造例	化學結構	IC ₅₀ 奈莫耳濃度(nM)	
		人類	大鼠
1		2.5	0.2
2		0.9	0.7
3		11.7	2.3
4		0.8	0.4
5		1.2	1.1
6		1.3	0.6
7		57.0	7.1
8		6.4	1.7
9		17.1	1.0
11		1.3	0.2

[表 1](續)

製造例	化學結構	IC ₅₀ 奈莫耳濃度(nM)	
		人類	大鼠
12		3.2	0.5
13		3.4	0.7
14		5.1	5.3
15		13.4	0.6
16		16.7	10.5
17		68.7	5.0
18		4.0	1.3
19		12.2	2.3
20		2.8	1.6
22		5.5	2.2

[表 1](續)

製造例	化學結構	IC ₅₀ 奈莫耳濃度(nM)	
		人類	大鼠
23		16.8	8.4
24		7.3	1.0
25		48.5	1.5
26		13.3	3.3
27		2.1	0.6
28		44.3	5.6
29		1.8	0.6
30		18.8	3.8
33		108	2.1
34		23.2	4.6
36		2.3	0.6

試驗例 2

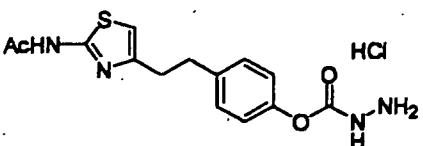
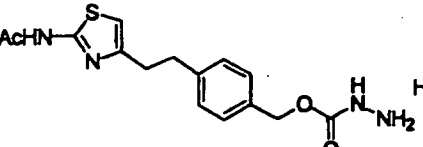
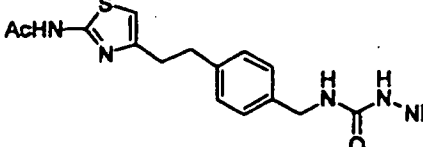
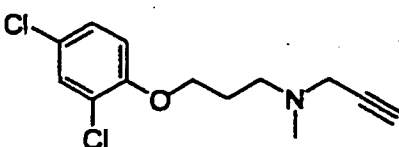
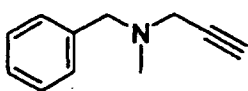
對於人類單胺氧化酶(MAO-A 及 MAO-B)之酵素活性抑制效果

在製造例中所得之本發明之化合物係以下述方法，調查對於人類單胺氧化酶(MAO-A 及 MAO-B)之酵素活性抑制效果。

基因重組之人類 MAO-A 及 MAO-B 酵素係購得自 Sigma 公司。人類 MAO-A 及 MAO-B 活性係使用 MAO Detection Kit(Fluoro MAO, Cell Technology Inc.)測定。測定法係在 96 孔盤內進行。在各孔中添加 1xReaction buffer 40 μ L，並且進一步加入 50 μ L 之 MAO-A 或 MAO-B。接著加入測試化合物溶液(最終濃度 1×10^{-5} 至 1×10^{-10} mol/L)10 μ L，在 37°C 培養 20 分鐘。添加 Reaction cocktail 100 μ L 後，以最終體積 200 μ L，在 37°C 培養 2 小時。之後，使用 Multispectral Microplate Reader (Varioskan, Thermo Fisher Scientific)，以激發光 570nm，偵測 590nm 之螢光。結果係如表 2 所示。

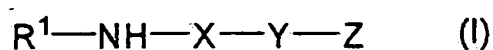
如表 2 所示，本發明之化合物對於人類 MAO-A 及 MAO-B 未顯示顯著之抑制作用。因實際上不會對其它單胺氧化酶顯示抑制作用，故得知本發明之化合物對 SSAO 顯示選擇性特異性之抑制作用。

[表 2] 對於人類單胺氧化酶(MAO-A 及 MAO-B)之酵素活性抑制效果

化合物	化學結構	MAO-A 抑制 IC ₅₀ 毫莫耳 濃度(μM)	MAO-B 抑制 IC ₅₀ 毫莫耳 濃度(μM)
製造例 1		>100	>100
製造例 2		>100	>100
製造例 18		>100	>100
氯吉林 (clorgyline)		0.0011	無數據
巴吉林 (pargyline)		無數據	0.103

(產業上之可應用性)

本發明係提供有用於作為 VAP-1 抑制劑之式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽；醫藥組成物；例如黃斑部水腫及血管通透性增加疾病、與缺氧或缺血相關之眼疾及白內障等 VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑等



(式中，各記號係與上述之定義相同)。

本申請案係以在日本所申請之專利申請案

2008-021588 號為基礎，其內容係皆包含於本說明書中。

【圖式簡單說明】

無

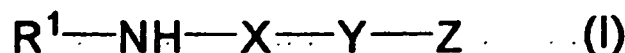
【主要元件符號說明】

無

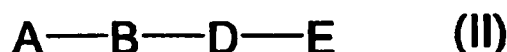
102. 12. 12 修正頁(本)
年 月 日 劃線

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式中，

 R^1 係 C_{1-6} 烷基-羰基； X 係從視需要經取代之噻唑所衍生之二價殘基； Y 係 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{n'}$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_{n'}$ 、
 $-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_{n'}$ 或 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_{n'}$ -(式中， n 及 n' 係各別為 0 至 6 之整數) Z 係式(II)：式中， A 係從視需要經取代之苯所衍生之二價殘基、或從視需要經取代之噻吩(thiophene)所衍生之二價殘基； B 係 $-(CH_2)_l-NR^2-CO-$ ，式中， R^2 係氫； l 係 1 至 6 之整數， $-(CH_2)_m-O-CO-$ 或 $-(CH_2)_m-S-CO-$ (各式中， m 係 0 至 6 之整數) D 係 $-NR^3-$ (式中， R^3 表示氫)；以及 E 表示視需要經取代之胺基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y 為 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-O-$ 或 $-CO-NH-$ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該前述式(I)所表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯甲酯、

胍羧酸 2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙
基}苯基)乙酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
-2-氟苯甲酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
-3-氟苯甲酯、

胍羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
-2,3-二氟苯甲酯、

胍羧酸 2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧
基}苯基)乙酯、

2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(胍基羧基)
氧基]乙基}苯酯、

胍羧酸 2-[4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}
胺基]苯基]乙酯、

胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯酯、

胍羧酸 3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}
苯甲酯、

胍羧酸 2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙
基}苯基)乙酯、

肼羧酸{5-[2-(2-乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基}甲酯、

肼羧酸 2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙酯、

肼羧酸 3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙酯、

肼羧酸 3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙酯、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺、

N-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2-氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-2,3-二氟苯甲基)肼甲醯胺、

N-[4-({[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺基)苯甲基]肼甲醯胺、

2-(乙醯基胺基)-N-(4-{[(肼基羰基)胺基]甲基}苯基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺、

N-[2-(4-{[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胍甲醯胺、

2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸 4-{2-[(胍基羰基)胺基]乙基}苯酯、

N-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)胍甲醯胺、

N-[2-(3-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]胍甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]胍甲醯胺、

N-[2-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)乙基]胍甲醯胺、

N-[3-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)丙基]胍甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-3-基)丙基]胍甲醯胺、

N-[3-(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}-3-甲基噻吩-2-基)丙基]胍甲醯胺、

胍硫代羧酸 S-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)酯、

胍硫代羧酸 S-[2-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]酯、或

胍硫代羧酸 S-[(5-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}噻吩-2-基)甲基]酯。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該前述式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯酯、肼羧酸 4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲酯或 N-(4-{2-[2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯甲基)肼甲醯胺。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用作為對 VAP-1 酵素具有抑制劑效果的醫藥。
6. 一種醫藥組成物，包括申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。
7. 一種 VAP-1(血管黏附蛋白質-1)抑制劑，包括申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。
8. 一種作為 VAP-1 相關疾病之預防或治療用的醫藥劑，包括申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。
9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其中該 VAP-1 相關疾病係黃斑部水腫(糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、

結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮肌炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎)；消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(口

內炎及復發性口瘡口內炎)]];中樞神經系統之炎症疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌注損傷);肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病);包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症(糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變));脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖);血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化疾病、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(柏格氏症)]];慢性關節炎;炎症腸疾病;或 SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM)及非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症(Takayasu's disease)、依爾氏病(Eales disease)、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜

- 病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏)或白內障。
10. 一種申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造作為 VAP-1 抑制劑之醫藥劑。
 11. 一種申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造 VAP-1 相關疾病之預防或治療用醫藥劑。
 12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該 VAP-1 相關疾病係黃斑部水腫(糖尿病性及非糖尿病性黃斑部水腫)、老年性黃斑部退化、老年性盤狀黃斑部退化、囊狀黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病變、脈絡視網膜病變、新生血管性黃斑部病變、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、眼內炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、視神經炎、球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜剝離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、塞格森氏角膜炎、進行性侵蝕性角膜潰瘍、由細菌感染或病毒感染及由眼科手術引起之眼炎性疾病、由眼睛之物理性損傷引起之眼炎性疾病、由包括癢、發紅、水腫及潰瘍之眼炎性疾病引起之症狀、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環狀紅斑、硬腫症、皮膚炎(乾癬、過敏性病變、扁平苔癬、玫瑰糠疹、接觸性皮膚炎、異

位性皮膚炎、毛囊性紅色糠疹)、血管神經病性水腫、咽喉水腫、聲門水腫、聲門下咽喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽喉炎、鼻竇炎及咽喉炎或中耳炎、肝硬化、原發性固定性高血壓、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化及高血壓之)內皮損傷、糖尿病及尿毒症相關之心血管疾病、痛風及關節炎相關之疼痛、結締組織之炎性疾病或症狀(類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及骨關節炎或退化性關節疾病、萊特氏症候群、修格蘭氏症候群、貝塞特氏症候群、復發性多軟骨炎、全身性紅斑性狼瘡、圓盤狀紅斑性狼瘡、全身性硬化症、嗜酸性筋膜炎、多發性肌炎、皮肌炎、風濕性多肌痛症、血管炎、暫時性關節炎、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、混合結締組織疾病、及幼年型類風濕性關節炎);消化管之炎性疾病或症狀[克隆氏病、潰瘍性大腸炎、腸躁症(痙攣性結腸)、肝臟之纖維化、口腔黏膜之發炎(口內炎及復發性口瘡口內炎)];中樞神經系統之炎性疾病或症狀(多發性硬化症、阿滋海默症、及缺血性中風相關之缺血再灌流損傷);肺炎性疾病或症狀(氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺疾病);包括微血管及大血管之疾病(動脈硬化、視網膜病變、腎病、腎病症候群及神經病變(多發性神經病變、單一神經病變及自律神經病變)、足潰瘍、關節之問題及感染風險之增加)之碳水化合物代謝相關疾病(糖尿病及來自糖尿病之併發症(糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病

變));脂肪細胞之分化或機能或者平滑肌細胞之機能之異常相關之疾病(動脈硬化及肥胖);血管疾病[動脈粥狀硬化、非動脈粥狀硬化疾病、包括心肌梗塞及周邊動脈阻塞之缺血性心臟疾病、雷諾氏症及雷諾氏現象、阻塞性血栓性血管炎(柏格氏症)];慢性關節炎;炎性腸疾病;或 SSAO 媒介併發症[糖尿病(胰島素依賴型糖尿病及非胰島素依賴型糖尿病)及血管併發症(心臟病發作、狹心症、中風、切除、失明及腎功能不全)]、缺氧症或缺血相關之眼疾[早產兒視網膜病變、前增生性糖尿病視網膜病變、息肉狀脈絡膜血管病變、視網膜血管瘤增殖、視網膜動脈閉塞、視網膜靜脈閉塞、柯氏症、家族性滲出性玻璃體視網膜病變、無脈症(高安氏症)、依爾氏病、抗磷脂抗體症、白血病視網膜病變、高黏滯血症、大球蛋白血症、干擾素相關之視網膜病變、高血壓性視網膜病變、放射性視網膜病變、角膜上皮幹細胞之缺乏)或白內障。