



(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 I669291 B

(45)公告日：中華民國 108(2019)年 08 月 21 日

(21)申請案號：104111396

(51)Int. Cl. : *C07D213/82 (2006.01)*
C07D277/56 (2006.01)
C07D307/79 (2006.01)
C07D407/12 (2006.01)
C07D409/14 (2006.01)
C07D417/14 (2006.01)
A61K31/351 (2006.01)
A61K31/415 (2006.01)
A61K31/433 (2006.01)
A61K31/455 (2006.01)

(22)申請日：中華民國 104(2015)年 04 月 09 日

C07D231/14 (2006.01)
C07D285/135 (2006.01)
C07D333/38 (2006.01)
C07D409/12 (2006.01)
C07D417/12 (2006.01)
A61K31/343 (2006.01)
A61K31/381 (2006.01)
A61K31/427 (2006.01)
A61K31/4523 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/11 日本

2014-082057

(71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：松本重充 MATSUMOTO, SHIGEMITSU (JP)；服部靖志 HATTORI, YASUSHI (JP)；豊福昌志 TOYOFUKU, MASASHI (JP)；森本真二 MORIMOTO, SHINJI (JP)；大仁將揮 DAINI, MASAKI (JP)；小島拓人 KOJIMA, TAKUTO (JP)；加來智弘 KAKU, TOMOHIRO (JP)；伊藤光博 ITO, MITSUHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2010/143582A1

WO 2013/022047A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 306 頁

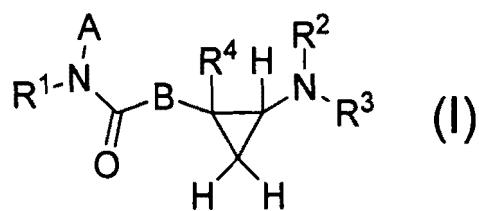
(54)名稱

環丙胺化合物及其用途

CYCLOPROPANAMINE COMPOUND AND USE THEREOF

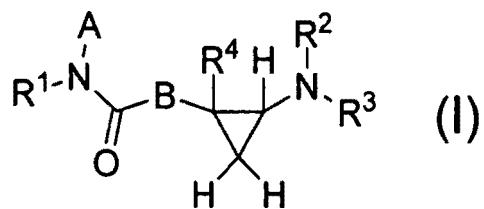
(57)摘要

本發明提供一種具有離胺酸專一性去甲基酶-1 抑制作用的化合物，且有用於作為醫藥，諸如用於精神分裂症、發展障礙、特別是具有智能障礙的疾病(例如，自閉症譜系疾患、雷特氏症、唐氏症、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退化性疾病(例如，阿茲海默症、帕金森氏症、脊髓小腦萎縮症(例如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)及亨丁頓氏症)、癲癇(例如，得拉維特症候群)或藥物依賴性等之預防或治療劑。化合物為下式所示者或其鹽



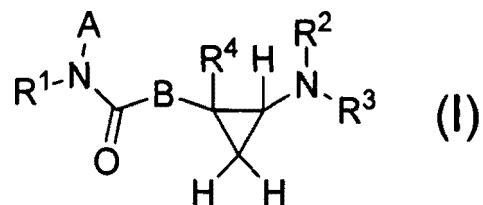
其中各符號如本案說明書所定義。

The present invention provides a compound having a lysine-specific demethylase-1 inhibitory action, and useful as a medicament such as a prophylactic or therapeutic agent for schizophrenia, developmental disorders, particularly diseases having intellectual disability (e.g., autistic spectrum disorders, Rett syndrome, Down's syndrome, Kabuki syndrome, fragile X syndrome, Kleefstra syndrome, neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, tuberous sclerosis), neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's disease, spinocerebellar degeneration (e.g., dentatorubral pallidoluysian atrophy) and Huntington's disease), epilepsy (e.g., Dravet syndrome) or drug dependence, and the like. A compound represented by the formula



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

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

環丙胺化合物及其用途

CYCLOPROPANAMINE COMPOUND AND USE

THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明涉及環丙胺化合物，該環丙胺化合物具有離胺酸特異性去甲基化酵素 1(本說明書中有時簡稱為 LSD1)抑制作用，及適用作為藥物諸如下列疾病之預防或治療藥劑：癌症、精神分裂症、發展障礙、特別是具有智能障礙之疾病(如，泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉(Kleefstra)氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症(如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)及亨丁頓氏症)、癲癇症(如，得拉維特(Dravet)症候群)或藥物依賴，等等。

【先前技術】

【0002】 LSD1 為組蛋白去甲基化酵素，催化組蛋白 H3 第 4 離胺酸殘基之單甲基化產物及二甲基化產物(H3K4me1/2)的去甲基化反應，並形成副產物甲醛。此外，LSD1 與黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)形成複合物，而 FAD 為輔酶之一種，且 FAD 作為氧化還原介體藉由酵素促進離胺

酸殘基之氧化。

【0003】 將具有 LSD1 抑制活性之化合物施用於神經元細胞時，GAD1 基因啓動子附近之組蛋白 H3 甲基化特別是 H3K4 甲基化經由透過抑制 LSD1 之組蛋白去甲基化活性而增加(之後將提及之實驗例 3)。有許多公開發表分析基因表現程度與組蛋白 H3K4 甲基化狀態間之關係，結論為在基因啓動子上促進組蛋白 H3K4 甲基化導致該基因之活化轉錄(Becker, Nature 2006, 442: 31-32; Ruthenburg et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007, 8: 983-994)。

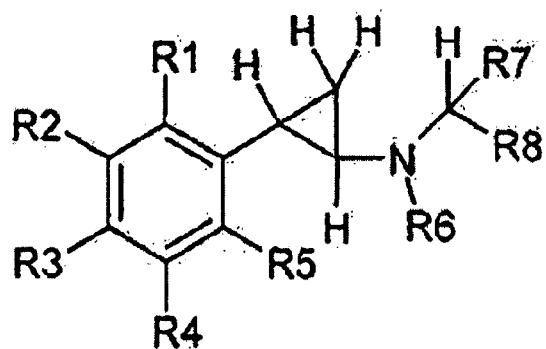
因此，一般認為給藥具有 LSD1 抑制活性之化合物會在大腦中的神經元積聚組蛋白 H3K4 甲基化，轉而導致 GAD1 mRNA 在大腦中的表現。眾所周知，GAD1 mRNA 在大腦中的表現之誘發對治療中樞神經系統疾病有效用。例如，已知對帕金森氏症患者腦內注射 GAD1 基因表現載體會誘發 GAD1 mRNA 表現並改善帕金森氏症患者症狀(LeWitt et al. Lancet Neurol. 2011, 10: 309-319; Carlson, Physiology of Behavior 11th edition 2013)。從以上所述，一般認為給藥 LSD1 抑制劑增加組蛋白 H3K4 甲基化並導致大腦中 GAD1 表現程度之增加，其可能對治療中樞神經系統疾病有效用。

【0004】 另一方面，LSD1 亦催化組蛋白 H3 第 9 異胺酸殘基之甲基化產物(H3K9me)的去甲基化反應。已報告一些疾病之動物模型，例如，可卡因依賴及克里夫斯特拉(Kleefstra)氏症候群之動物模型中，H3K9 甲基化之減少(Science 8 Jan. 2010, 327, 213-216, Genes Dev. Apr. 2005, 19,

815-826)。已知 H3K9 甲基化之減少造成一些基因之不正常加強表現。因此，一般認為給藥具有 LSD1 抑制活性之化合物加速大腦神經元中組蛋白 H3K9 甲基化，其轉而降低該不正常表現基因在大腦中之表現。從以上所述，一般認為 LSD1 抑制劑可能對治療甲基化 H3K9 減少之某些疾病有效用。

【0005】 WO 2010/084160 (專利文獻 1) 揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0006】

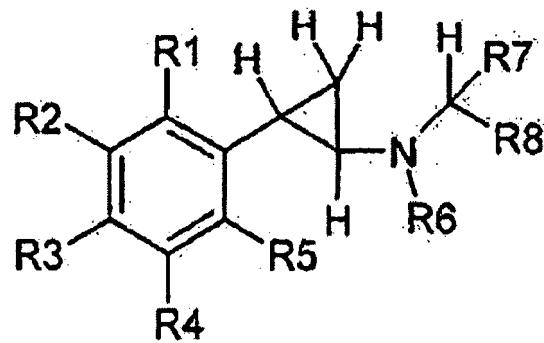


化學式 I

【0007】 其中 R1 至 R5 為 H、齒基等；R6 為 H 或烷基；R7 為 H、烷基或環烷基；R8 為 -L- 雜環基或 -L- 芳基其中 L 為 -(CH₂)_n-(CH₂)_m-、-(CH₂)_nO(CH₂)_m- 或 -(CH₂)_nS(CH₂)_m-，及 n 為 0、1、2 或 3。

【0008】 WO 2010/043721 (專利文獻 2) 揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0009】

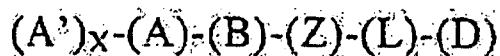


化學式 I

【0010】 其中 R1 至 R5 為 H、鹵基等；R6 為 H 或烷基；R7 為 H、烷基或環烷基；R8 為 $-C(=O)NR_xR_y$ 或 $-C(=O)R_z$ 其中 Rx 及 Ry 各獨立為 H、烷基等，及 Rz 為 H、烷氧基等。

【0011】 WO 2011/035941 (專利文獻 3) 揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0012】

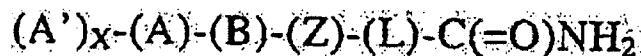


I

【0013】 其中 (A') 為芳基、芳基烷氧基、雜環基等；(A) 為雜芳基或芳基；X 為 0、1、2 或 3；(B) 為環丙基環；(Z) 為 $-NH-$ ；(L) 為 $-CH_2CH_2-$ 等；(D) 為 $-N(-R1)-R2$ 、 $-O-R3$ 或 $-S-R3$ 其中 R1 及 R2 各獨立為 H、烷基等；及 R3 為 H、烷基等。

【0014】 WO 2011/042217 (專利文獻 4) 揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0015】

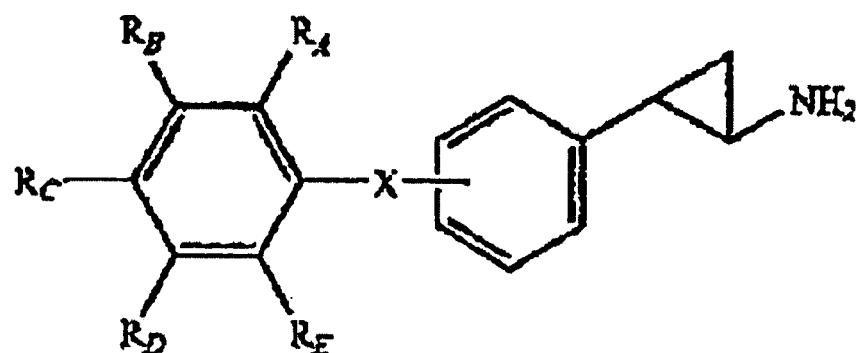


(I)

【0016】 其中(A')為芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、雜環基等；(A)為雜芳基或芳基；X 為 0、1、2 或 3；(B)為環丙基環；(Z)為-NH-；(L)為-(CH₂)_mCR₁R₂-其中m為0、1、2、3、4、5或6；及R₁及R₂各獨立為H或C₁₋₆烷基。

【0017】 US 2010/0324147 (專利文獻 5)揭露下列化學式之化合物或其鹽作為LSD1抑制劑：

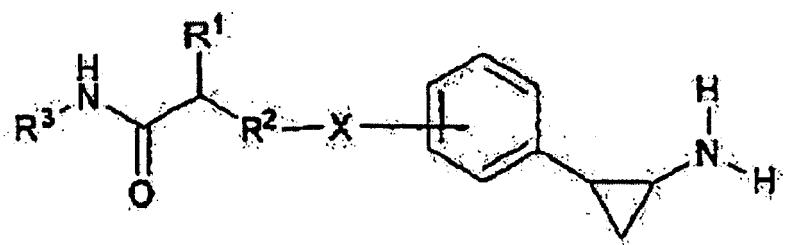
【0018】



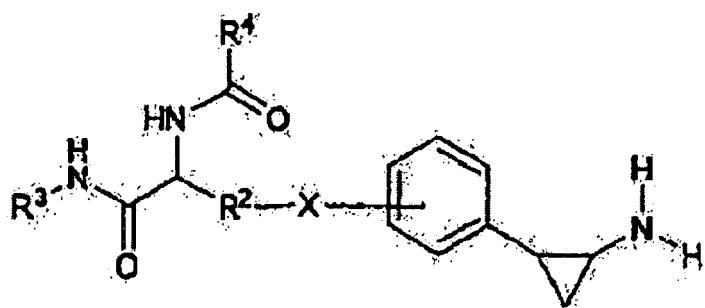
【0019】 其中X為鍵結、O、S或NH；及R_A、R_B、R_C、R_D及R_E各獨立為H、C₁₋₇烷基等。

【0020】 WO 2010/143582 (專利文獻 6)揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為LSD1抑制劑：

【0021】



(I)

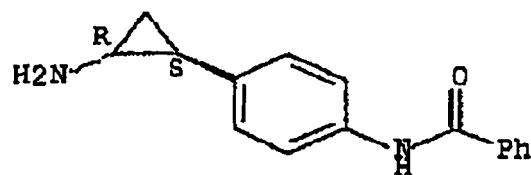


(II)

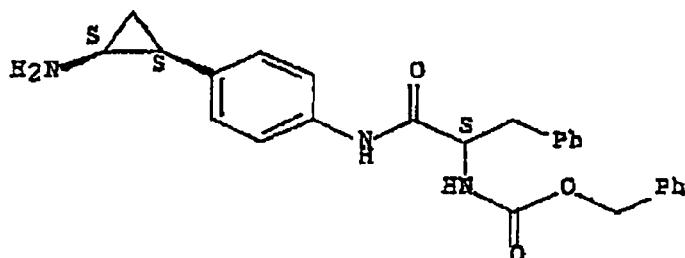
【0022】 其中 R^1 為 H 、視需要具有附著於此之取代基的烷基等； R^2 為視需要具有附著於此之取代基的伸烷基等； R^3 為視需要具有附著於此之取代基的烷基、視需要具有附著於此之取代基的苯基等； R^4 為視需要具有附著於此之取代基的烷基、視需要具有附著於此之取代基的苯基等；及 X 為 O 、 NH_2 、 NHCO 、 CONH 、 S 或 CH_2 。

【0023】 J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (非專利文獻 1) 揭露下列化學式之化合物作為 LSD1/2 抑制劑：

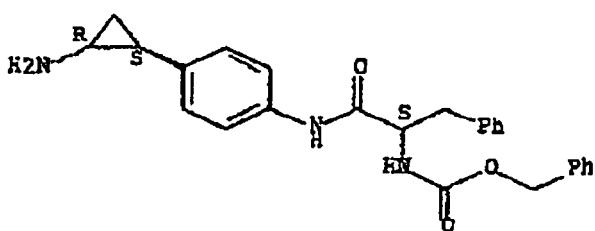
【0024】



● HCl (13b)



(15e)



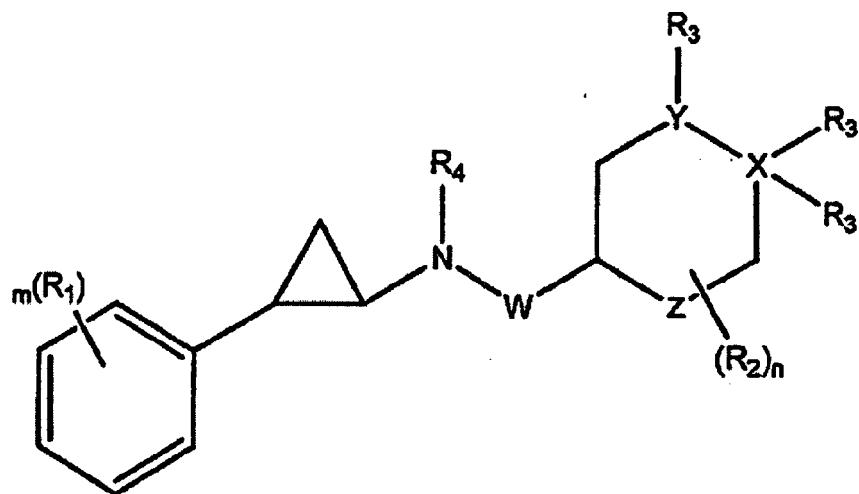
● HCl (14e)

【0025】 WO 2012/156531 (專利文獻 7) 揭露 LSD1 抑制劑用於預防或治療炎症之用途。

【0026】 WO 2012/156537 (專利文獻 8) 揭露 LSD1 抑制劑用於預防或治療血栓、血栓形成或循環系統疾病之用途。

【0027】 WO 2012/135113 (專利文獻 9) 揭露下列化學式之化合物或其藥學上可接受之鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0028】



【0029】 其中

R_1 係選自由 $C_{1\sim 6}$ 烷基、 $-NSO_2Me$ 、 $-NSO_2Ph$ 、芳基烷氧基、 $C_{3\sim 7}$ 環烷基、 $-NC(O)Ra$ 、1-甲基-1H-吡唑-4-基、羥基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、鹵素、醯胺、胺基、經取代之胺基及 $-C(O)ORa$ 所構成之群組；

R_2 為 H 或 COOH；

各 R_3 係獨立選自由芳基、雜芳基、H、 $C_{1\sim 6}$ 烷基、 $-SO_2Ra$ 、 $-NC(O)Ra$ 、 $-CH_2C(O)ORa$ 、 $-C(O)ORa$ 、 $-C(O)Ra$ 、 $-C(O)NRaRb$ 、經取代之胺基、胺基、尿素、醯胺、礦醯胺、芳基烷基及雜芳基烷基所構成之群組；

各 Ra 獨立為 H、苯基、苯基甲基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、 $C_{3\sim 7}$ 環烷基、 $C_{1\sim 6}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim 3}$ 烷胺基或 $-NHPh$ ；

Rb 為 H 或 $C_{1\sim 3}$ 烷基，或附著於同一個原子時， Ra 及 Rb 一起形成 5-或 6-員雜環烷基環；

R_4 為 $C_{1\sim 4}$ 烷基、醯基、 $-C(O)CF_3$ 或 H；

W 為 $-(CH_2)_{1\sim 4}$ 或 $-CH(Rc)(CH_2)_{0\sim 3}$ 其中 Rc 為 CN 或 $C_{1\sim 4}$ 烷基；

Y 為 N 或 C；

X 為 N 或 C；

Z 為 O 或 $(CH_2)_q$ 其中 q 為 0 至 2，及 q 為 0 時，Z 為鍵結；

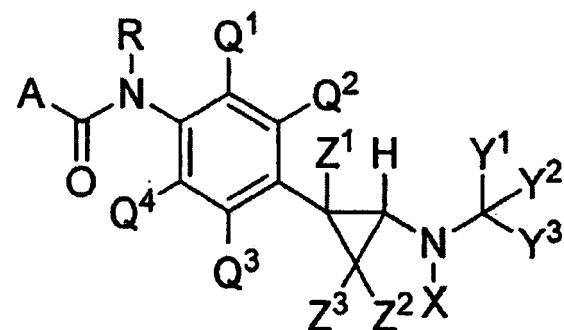
m 為 0 至 3，n 為 0 至 3；

限制條件為當 Z 為 O 時，Y 為 N 及 X 為 C；

並且限制條件為當 X 為 C 時，至少一個附著於 X 之 R_3 基團不為 H。

【0030】 WO 2013/022047 (專利文獻 10) 揭露下列化學式之化合物或其鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0031】



【0032】 其中

A 為視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基；

R 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基；或

A 與 R 為視需要彼此鍵結而形成視需要具有取代基之環；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 各獨立為氫原子或取代基； Q^1 與 Q^2 ，及 Q^3 與 Q^4 ，各視需要彼此鍵結而形成視需要具有取代基之環；

X 為氫原子、視需要具有取代基之非環烴基或視需要具有取代基之飽和環基；

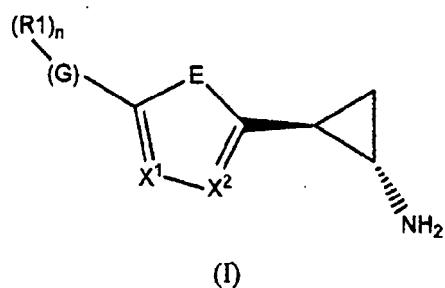
Y¹、Y²及 Y³各獨立為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基；

X 與 Y¹，及 Y¹與 Y²，各視需要彼此鍵結而形成視需要具有取代基之環；及

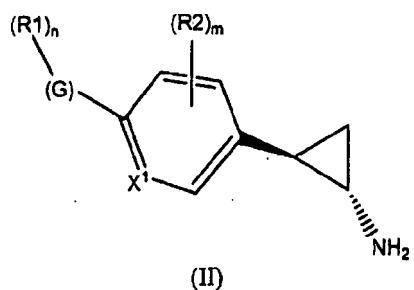
Z¹、Z²及 Z³各獨立為氫原子或取代基。

【0033】 WO 2012/013727 (專利文獻 11) 揭露下列化學式之化合物或其鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0034】



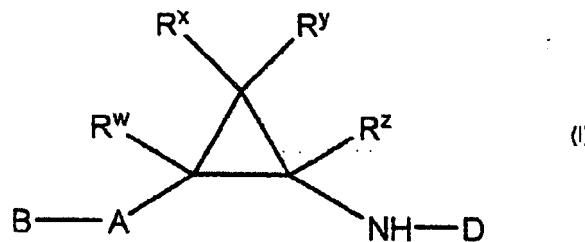
【0035】



【0036】 其中各符號如專利文獻 11 中定義。

【0037】 WO 2013/057322 (專利文獻 12) 揭露下列化學式之化合物或其鹽作為 LSD1 抑制劑：

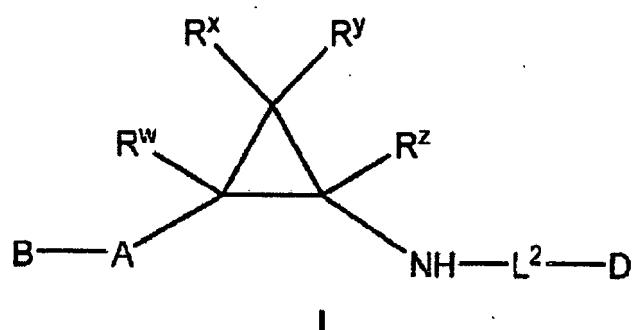
【0038】



【0039】其中各符號如專利文獻 12 中定義。

【0040】WO 2013/057320 (專利文獻 13)揭露下列化學式之化合物或其鹽作為 LSD1 抑制劑：

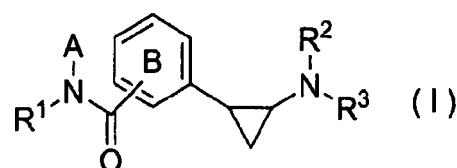
【0041】



【0042】其中各符號如專利文獻 13 中定義。

【0043】WO 2014/058071 (專利文獻 14)揭露下列化學式之化合物或其鹽作為 LSD1 抑制劑：

【0044】



【0045】其中各符號如專利文獻 14 中定義。

【0046】The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42): 11254-11262 (非專利文獻 2)揭露在精神分裂症患者大腦中觀察到組蛋白 H3K4 甲基化之減少及 Gad1 mRNA 表現之減少。此外，Nature Neuroscience, Feb. 2015,

18, 199-209 (非專利文獻 3) 揭露 H3K4 甲基化途徑深入涉及精神病諸如精神分裂症等。

【0047】 MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311(非專利文獻 4) 揭露 LSD1 為蛋白質複合物之成分，其調控 β -球蛋白之轉錄並潛在地涉及 β -球蛋白轉錄之抑制。已知活化 β -球蛋白之轉錄對治療镰狀細胞貧血症及地中海貧血症有效用，由此一般認為抑制 LSD1 導致 β -球蛋白轉錄之抑制解除，而提供治療效果。

● [文獻列表]

專利文獻

【0048】

專利文獻 1 : WO 2010/084160

專利文獻 2 : WO 2010/043721

專利文獻 3 : WO 2011/035941

專利文獻 4 : WO 2011/042217

專利文獻 5 : US 2010/0324147

專利文獻 6 : WO 2010/143582

專利文獻 7 : WO 2012/156531

專利文獻 8 : WO 2012/156537

專利文獻 9 : WO 2012/135113

專利文獻 10 : WO 2013/022047

專利文獻 11 : WO 2012/013727

專利文獻 12 : WO 2013/057322

專利文獻 13 : WO 2013/057320

專利文獻 14：WO 2014/058071

非專利文獻

【0049】

非專利文獻 1：J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833

非專利文獻 2：The Journal of Neuroscience, October 17, 2007,
27(42):11254-11262

非專利文獻 3：Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209

非專利文獻 4：MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY,
Aug. 2011, 31(16), 3298-3311

【發明內容】

(發明欲解決的問題)

【0050】 本發明之目的為提供具有優異 LSD1 抑制作用及高 LSD1 選擇性之環丙胺化合物，而該環丙胺化合物適用作為藥物諸如下列疾病之預防或治療藥劑：癌症、精神分裂症、發展障礙，特別是具有智能障礙之疾病(如，泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症(如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)及亨丁頓氏症(亨丁頓舞蹈症))、癲癇症(如，得拉維特症候群)或藥物依賴諸如可卡因依賴，等等。

(解決問題的方法)

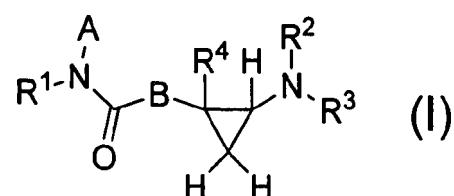
【0051】 本發明者等進行深入研究試圖解決上述問

題而發現下列化學式(I)表示之化合物具有優異的 LSD1 抑制作用及高 LSD1 選擇性，其導致本發明之完成。

【0052】據此，本發明係有關下列者。

[1]式

【0053】



● 【0054】所表示之化合物或其鹽(下文中亦稱為化合物(I))，其中

A 為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之烴基；

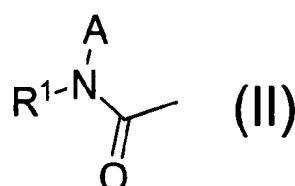
B 為選自下列者之環

(1) 視需要與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之 5-或 6-員芳香雜環，及

(2) 與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之苯環，

其中 B 表示之該環為視需要經取代，並透過有 1 個原子在其間之 2 個相鄰碳原子而結合至

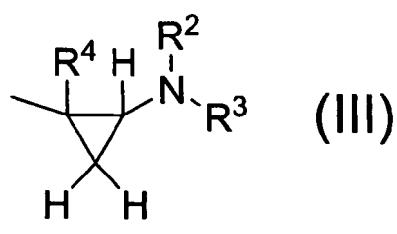
【0055】式



所表示之基團，及

【0056】式

【0057】



所表示之基團；

【0058】 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基；

A 與 R^1 視需要彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成視需要經取代之環基；及

● R^2 及 R^3 視需要彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成視需要經取代之環基。

【0059】 [2] [1] 之化合物或其鹽，其中 A 為
 (1) 視需要經取代之雜環基，或
 (2) 視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基。

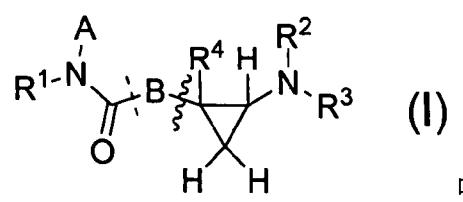
【0060】 [3] [1] 或 [2] 之化合物或其鹽，其中 B 為選自下列者之環

● (1) 5-或 6-員芳香雜環，及
 (2) 與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之苯環，

其中 B 表示之環視需要經取代，並透過有 1 個原子在其間之 2 個相鄰碳原子而結合至由式 (II) 表示之基團，及由式 (III) 表示之基團。

【0061】 [4] [1]、[2] 或 [3] 之化合物或其鹽，其中，

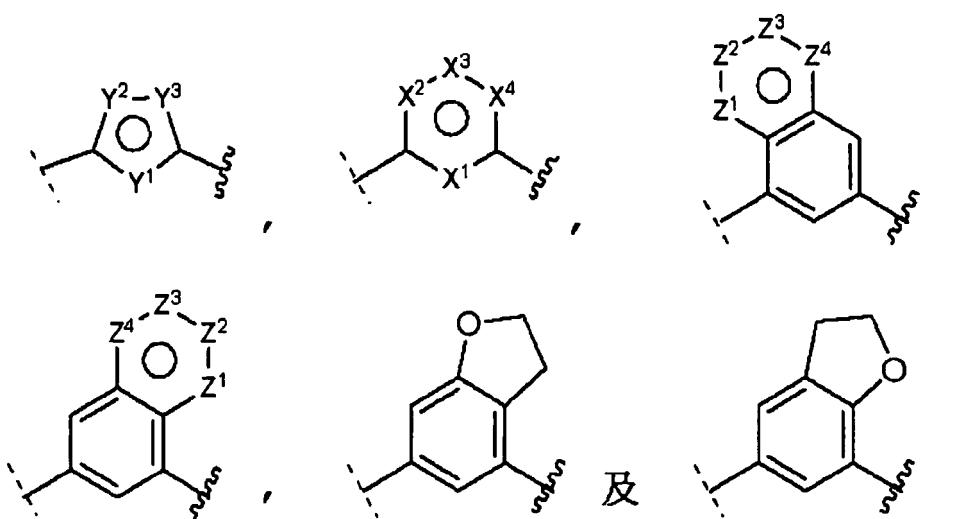
【0062】 該式



中，

【0063】 B 為選自下列者之環

【0064】



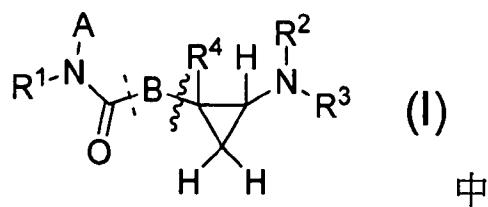
【0065】 其中

X¹、X²、X³及X⁴各獨立為碳原子或氮原子；X¹、X²、X³及X⁴中至少一個為氮原子；Y¹、Y²及Y³各獨立為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；Y¹、Y²及Y³中至少一個為氮原子、氧原子或硫原子；及Z¹、Z²、Z³及Z⁴各獨立為碳原子或氮原子，而該環視需要經取代。【0066】 [5] [1]、[2]、[3]或[4]之化合物或其鹽，其中R¹、R²及R⁴各獨立為氫原子或視需要經取代之C₁₋₆烷基。【0067】 [6] [1]、[2]、[3]、[4]或[5]之化合物或其鹽，其中R³為

- (1) 氢原子，
- (2) 視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基，
- (3) 視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基，或
- (4) 視需要經取代之雜環基。

【0068】 [7] [1] 之化合物或其鹽，其中，該式

【0069】



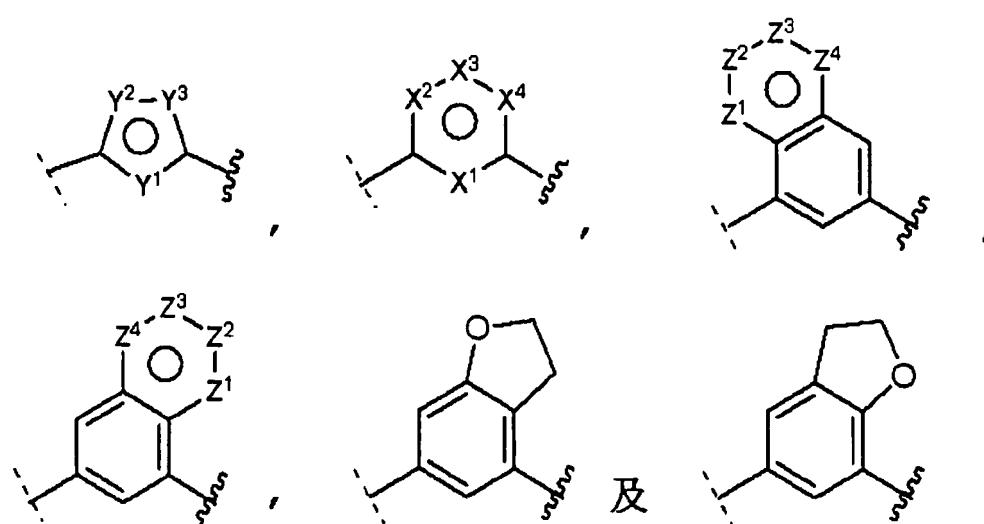
中

【0070】 A 為

- (1) (i) 5-或 6-員芳香雜環基或(ii) 4-至 6-員非芳香雜環基，其各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子取代，或
- (2) 視需要經鹵素原子取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；

B 為選自下列者之環

【0071】



及

【0072】 其中

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各獨立為碳原子或氮原子；
 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中至少一個為氮原子；
 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 各獨立為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；
 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一個為氮原子、氧原子或硫原子；及
 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各獨立為碳原子或氮原子，而該環視需要
 經 C_{1-6} 烷基取代。

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

R^3 為

(1) 氢原子，

(2) 視需要經選自下列者之取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) C_{3-10} 環烷基，

(b) 視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基，

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 4-至 6-員非芳香雜環基，而該 C_{1-6} 烷基視需要經選自羧基及視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基之取代基取代，及

(d) 視需要經胺基取代之 5-或 6-員芳香雜環基，

(3) 視需要經選自胺基及鹵素原子之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基或

(4) 視需要經選自下列者之取代基取代之 4-至 6-員非芳香雜環基

(a) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) C_{3-10} 環烷基，

(c) C_{1-6} 烷基-羧基，及

(d) C_{3-10} 環烷基-羧基；及

R^4 為氫原子。

【0073】 [7A] [1]之化合物或其鹽，其中 A 為

(1) (i) 5-及 6-員芳香雜環基或(ii) 4-至 6-員非芳香雜環基，其各視需要經 C_{1-6} 烷基取代，而該 C_{1-6} 烷基視需要經鹵素原子取代，或

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-10} 環烷基；

B 為選自噻吩、噻唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，其中該環視需要經 C_{1-6} 烷基取代；

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

R^3 為

(1) 氢原子，

(2) 視需要經選自下列者之取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) C_{3-10} 環烷基，

(b) 視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基，

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 4-至 6-員非芳香雜環基，而該 C_{1-6} 烷基視需要經選自羧基及視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基之取代基取代，及

(d) 視需要經胺基取代之 5-或 6-員芳香雜環基，

(3) 視需要經選自胺基及鹵素原子之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基或

(4) 視需要經選自下列者之取代基取代之 4-至 6-員非芳香雜環基

(a) 視需要經鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) C₃₋₁₀ 環烷基，

(c) C₁₋₆ 烷基-羧基，及

(d) C₃₋₁₀ 環烷基-羧基；及

R⁴ 為氫原子。

【0074】 [8] [1] 之化合物或其鹽，其中 A 為

(1) 嘧啶基、異噁唑基、吡唑基、噁二唑基、噁唑基、四氫哌喃基、氧雜環丁基、噁二唑基、噁吩基、吡啶基或噁唑基，其各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子取代，或

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；

B 為選自噁吩、噁唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，其中該環視需要經 C₁₋₆ 烷基取代；

R¹ 為氫原子；

R² 為氫原子；

R³ 為

(1) 氢原子，

(2) 視需要經選自下列者之取代基取代之 C₁₋₆ 烷基

(a) C₃₋₁₀ 環烷基，

(b) 視需要經羧基取代之 C₆₋₁₄ 芳基，

(c) 各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之四氫哌喃基或哌啶基，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經選自羧基及視需要經羧基取代之 C₆₋₁₄ 芳基之取代基取代，及

(d) 視需要經胺基取代之噁二唑基，

(3) 視需要經選自胺基及鹵素原子之取代基取代之 C₃₋₁₀ 環烷基或

(4) 各視需要經選自下列者之取代基取代之四氫哌喃基或哌啶基

(a) 視需要經鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) C₃₋₁₀ 環烷基，

(c) C₁₋₆ 烷基-羧基，及

(d) C₃₋₁₀ 環烷基-羧基；及

R⁴ 為氫原子。

【0075】 [8A] [1] 之化合物或其鹽，其中 A 為

(1) 哌啶基、異噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噁唑基、四氫哌喃基、氧雜環丁基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基或噁唑基，其各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 或 2 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代，或

(2) 環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代；

B 為選自噻吩、噁唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，其中該環視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代；

R¹ 為氫原子；

R² 為氫原子；

R³ 為

(1) 氢原子，

(2) 視需要經選自下列者之取代基(較佳地，1個取代基)取代之 C₁₋₆ 烷基

(a) 環丙基或環丁基，

(b) 視需要經羧基(較佳地，1個羧基)取代之苯基，

(c) 各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1個 C₁₋₆ 烷基)取代之四氫哌喃基或哌啶基，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經選自羧基及視需要經羧基(較佳地，1個羧基)取代之苯基之取代基(較佳地，1個取代基)取代，及

(d) 視需要經胺基(1個胺基)取代之噁二唑基，

(3) 各視需要經選自胺基及鹵素原子之取代基(較佳地，1或2個取代基)取代之環丁基或環己基，或

(4) 各視需要經選自下列者之取代基(較佳地，1個取代基)取代之四氫哌喃基或哌啶基

(a) 視需要經鹵素原子(較佳地，1至3個鹵素原子)取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) 環丙基，

(c) C₁₋₆ 烷基-羰基，及

(d) 環丙基-羰基；及

R⁴ 為氫原子。

【0076】 [9] [1] 之化合物或其鹽，其中 A 為

(1) 吡唑基、噁二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1或2個 C₁₋₆ 烷基)取代，或

(2) 視需要經鹵素原子(較佳地，1或2個鹵素原子)取代之環己基；

B 為

噻吩環，該環視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代；

R¹ 為 氢原子；

R² 為 氢原子；

R³ 為 環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基甲基、環丁基或四氫哌喃基；及

R⁴ 為 氢原子。

【0077】 [9A] [1]之化合物或其鹽，其中 A 為
吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，

B 為

噻吩環，該環視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代；

R¹ 為 氢原子；

R² 為 氢原子；

R³ 為 環丙基甲基、四氫哌喃基甲基或環丁基；及

R⁴ 為 氢原子。

【0078】 [10] [1]之化合物或其鹽，其中 A 為
吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，

B 為

噻吩環，該環視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代；

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

R^3 為環丙基甲基或環丁基；及

R^4 為氫原子。

【0079】 [11] 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-甲醯胺或其鹽。

【0080】 [12] 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-甲醯胺或其鹽。

● 【0081】 [13] 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-甲醯胺或其鹽。

【0082】 [14] 包括[1]至[13]、[7A]、[8A]及[9A]中任一者之該化合物或其鹽之藥物。

【0083】 [15] [14]之藥物，其為LSD1抑制劑。

● 【0084】 [15A] [14]之藥物，其為精神分裂症、阿滋海默症、帕金森氏症或亨丁頓氏症(亨丁頓舞蹈症)之預防或治療藥劑。

● 【0085】 [16] [14]之藥物，其為精神分裂症、發展障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第1型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴之預防或治療藥劑。

【0086】 [17] 使用[1]至[13]、[7A]、[8A]及[9A]中任一者之該化合物或其鹽用於預防或治療精神分裂症、發展

障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴。

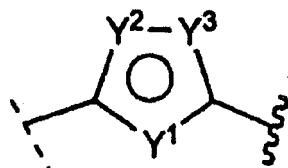
【0087】 [18] 抑制哺乳動物中 LSD1 之方法，包括將有效量之 [1] 至 [13]、[7A]、[8A] 及 [9A] 中任一者之該化合物或其鹽給藥哺乳動物。

【0088】 [19] 預防或治療哺乳動物之精神分裂症、發展障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴之方法，包括將有效量之 [1] 至 [13]、[7A]、[8A] 及 [9A] 中任一者之該化合物或其鹽給藥哺乳動物。

【0089】 [20] [1] 至 [13]、[7A]、[8A] 及 [9A] 中任一者之該化合物或其鹽之用途，用於製造預防或治療精神分裂症、發展障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴之藥劑。

【0090】 [7B] [4] 之化合物或其鹽，其中 B 為式

【0091】



表示之環

【0092】 其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 各獨立為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；及

● Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一個為氮原子、氧原子或硫原子，而該環視需要經取代。

【0093】 [8B] [1]之化合物或其鹽，其中 B 為選自噻吩及噻唑之環，而該環視需要經取代。

【0094】 [9B] [1]、[7B]或[8B]之化合物或其鹽，其中 R^2 為氫原子及 R^3 為環丙基甲基。

● 【0095】 [10B] [1]、[7B]或[8B]之化合物或其鹽，其中 R^2 為氫原子及 R^3 為環丁基。

● 【0096】 [11B] [1]、[7B]或[8B]之化合物或其鹽，其中 R^2 為氫原子及 R^3 為四氫哌喃基。

【0097】 [12B] [1]、[7B]或[8B]之化合物或其鹽，其中 R^2 為氫原子及 R^3 為四氫哌喃基甲基。

【0098】 [13B] [1]、[7B]或[8B]之化合物或其鹽，其中 R^2 為氫原子及 R^3 為視需要經取代之哌啶基(較佳地，為視需要經 1 個 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，而該 C_{1-6} 烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代)。

【0099】 [14B] [1]及[7B]至[13B]中任一者之該化合物或其鹽，其中 R¹為氫原子。

【0100】 [15B] [1]及[7B]至[14B]中之任一者之該化合物或其鹽，其中 A 為

(1) 嘧啶基、異噁唑基、吡唑基、噁二唑基、噁唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代，或

(2) 環戊基或環己基，各視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0101】 將本說明書中使用的各取代基的定義在下面詳細說明。除非另有說明，各取代基有下述的定義。

在本說明書中，“鹵原子”的實例包括氟、氯、溴及碘。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷基”的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷基。該

等的具體例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基，異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及6,6,6-三氟己基。

在本說明書中，“C₂₋₆ 烯基”的實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及5-己烯基。

在本說明書中，“C₂₋₆ 炔基”的實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及4-甲基-2-戊炔基。

在本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烷基”的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

在本說明書中，“可經鹵化的C₃₋₁₀ 環烷基”的實例包括可以有1至7個，理想是1至5個鹵原子的C₃₋₁₀ 環烷基。該等的具體實例包括環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

在本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烯基”的實例包括環丙烯

基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

在本說明書中，“C₆₋₁₄ 芳基”的實例包括苯基，1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及9-蒽基。

在本說明書中，“C₇₋₁₆ 芳烷基”的實例包括苄基、苯乙基、萘甲基及苯丙基。

【0102】 在本說明書中，“C₁₋₆ 烷氧基”的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基”的實例包括可以有1至7個，理想是1至5個鹵原子的 C₁₋₆ 烷氧基。該等的具體例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，“C₃₋₁₀ 環烷氧基”的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷硫基”的實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基”的實例包括可以有1至7個，理想是1至5個鹵原子的 C₁₋₆ 烷硫基。該等的具體實例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、

戊硫基及己硫基。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷羰基”的實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C₁₋₆ 烷羰基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷羰基。該等的具體例包括乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷氧羰基”的實例包括甲氧基羰基，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、戊氧基羰基及己氧基羰基。

在本說明書中，“C₆₋₁₄ 芳羰基”的實例包括苄醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

在本說明書中，“C₇₋₁₆ 芳烷羰基”的實例包括苯乙醯基及苯丙醯基。

在本說明書中，“5-至 14-員芳族雜環羰基”的實例包括菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基及呋喃甲醯基。

在本說明書中，“3-至 14-員非芳族雜環羰基”的實例包括嗎啉基羰基、哌啶基羰基及吡咯啶基羰基。

【0103】 在本說明書中，“單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基”的實例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

在本說明書中，“單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基”的

實例包括苄基胺甲醯基及苯乙基胺甲醯基。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷磺醯基”的實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、二級丁礦基及三級丁磺醯基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C₁₋₆ 烷磺醯基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷磺醯基。該等的具體實例包括甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、4,4,4-三氟丁磺醯基，戊磺醯基及己磺醯基。

在本說明書中，“C₆₋₁₄ 芳磺醯基”的實例包括苯磺醯基，1-萘磺醯基及 2-萘磺醯基。

【0104】 在本說明書中，“取代基”的實例包括鹵原子、氰基、硝基、可經取代的烴基、可經取代的雜環基、醯基、可經取代的胺基、可經取代的胺甲醯基、可經取代的胺硫甲醯基(thiocarbamoyl)、可經取代的胺磺醯基，可經取代的羥基、可經取代的氫硫基(sulfanyl (SH) group) 及可經取代的矽基(silyl group)。

在本說明書中，“烴基”(包括“可經取代的烴基”的“烴基”)的實例包括 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基及 C₇₋₁₆ 芳烷基。

【0105】 在本說明書中，“可經取代的烴基”的實例包括可經由選自下述取代基 A 群的取代基取代的烴基。
[取代基 A 群]

(1) 鹵原子，

- (2) 硝基，
- (3) 氟基，
- (4) 側氧基，
- (5) 羥基，
- (6) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，
- (7) C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)，
- (8) C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苄氧基)，
- (9) 5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)，
- (10) 3-至 14-員非芳族雜環氧基(例如，嗎啉基氧基、哌啶基氧基)，
- (11) C₁₋₆ 烷基-羧基(例如，乙醯基、丙醯基)，
- (12) C₆₋₁₄ 芳基-羧基(例如，苄醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基)，
- (13) C₁₋₆ 烷氧基-羧基(例如，甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、丁氧基羧基)，
- (14) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基)，
- (15) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯胺甲醯基、萘胺甲醯基)，
- (16) 5-至 14-員芳族雜環羧基(例如，菸鹼醯基)，
- (17) 3-至 14-員非芳族雜環羧基(例如，嗎啉基羧基、哌啶基羧基)，
- (18) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯基(alkylsulfonyloxy group)

- (例如，甲基磺醯氨基、三氟甲基磺醯氨基)，
- (19) 可經 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₄ 芳基磺醯氨基(例如，苯磺醯氨基，甲苯磺醯氨基)，
- (20) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基，
- (21) 5-至 14-員芳族雜環基，
- (22) 3-至 14-員非芳族雜環基，
- (23) 甲醯基，
- (24) 羧基，
- (25) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羰基，
- (26) C₆₋₁₄ 芳基-羰基，
- (27) 5-至 14-員芳族雜環羰基，
- (28) 3-至 14-員非芳族雜環羰基，
- (29) C₁₋₆ 烷氧基-羰基，
- (30) C₆₋₁₄ 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)，
- (31) C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羰基(例如，苄氧基羰基，苯乙氧基羰基)，
- (32) 胺甲醯基，
- (33) 胺硫甲醯基，
- (34) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基，
- (35) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)，
- (36) 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基、噁唑基胺甲醯基)，
- (37) 3-至 14-員非芳族雜環胺甲醯基(例如，嗎啉基胺甲醯基)

- 基，哌啶胺甲醯基)，
- (38) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基碘醯基，
- (39) C₆₋₁₄ 芳基碘醯基，
- (40) 5-至 14-員芳族雜環碘醯基(例如，吡啶碘醯基、噻吩基碘醯基)，
- (41) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基亞碘醯基，
- (42) C₆₋₁₄ 芳基亞碘醯基(例如，苯亞碘醯基、1-萘亞碘醯基、2-萘亞碘醯基)，
- (43) 5-至 14-員芳族雜環亞碘醯基(例如，吡啶亞碘醯基、噻吩亞碘醯基)，
- (44) 胺基，
- (45) 單或二-C₁₋₆ 烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)，
- (46) 單或二-C₆₋₁₄ 芳胺基(例如，苯胺基)，
- (47) 5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)，
- (48) C₇₋₁₆ 芳烷胺基(例如，苄胺基)，
- (49) 甲醯胺基，
- (50) C₁₋₆ 烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基)，
- (51) (C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基-羰基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)，
- (52) C₆₋₁₄ 芳基-羰胺基(例如，苯基羰胺基、萘基羰胺基)，
- (53) C₁₋₆ 烷氧基-羰胺基(例如，甲氧基羰胺基、乙氧基羰胺

- 基、丙氧基羰胺基，丁氧基羰胺基，三級丁氧基羰胺基)，
 (54) C₇₋₁₆芳烷氨基-羧胺基(例如，苯氨基羧胺基)，
 (55) C₁₋₆烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)，
 (56) 可經 C₁₋₆烷基取代的 C₆₋₁₄芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基，甲苯磺醯胺基)，
 (57) 可經鹵化的 C₁₋₆烷基，
 (58) C₂₋₆烯基，
 (59) C₂₋₆炔基，
 (60) C₃₋₁₀環烷基，
 (61) C₃₋₁₀環烯基，及
 (62) C₆₋₁₄芳基。

【0106】 上述的取代基在“可經取代的烴基”中的數目是，舉例而言，1至5個，理想是1至3個。當取代基的數目是2個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，“雜環基”的實例(包括“可經取代的雜環基”的“雜環基”)包括(i)芳族雜環基，(ii)非芳族雜環基及(iii)7-至10-員橋聯雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

【0107】 在本說明書中，“芳族雜環基”的實例(包括“5-至14-員芳族雜環基”)包括5-至14-員(理想是5-至10-員)芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

“芳族雜環基”的理想的實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環基例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡阱基、嘧啶基、嗒阱基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、三唑基、四唑基、三阱基等；及

8-至 4-員稠合多環(理想是雙或三環芳族雜環基例如苯並噻吩基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並三唑基、噁唑並吡啶基(imidazopyridinyl)、噻吩並吡啶基(thienopyridinyl)、呋喃並吡啶基(furopyrnidinyl)、吡咯並吡啶基(pyrrolopyridinyl)、吡唑並吡啶基(pyrazolopyridinyl)、噁唑並吡啶基(oxazolopyridinyl)，噁唑並吡啶基、噁唑並吡啶基、噁并[2,3-b]噻吩基、啡噁噻基(phenoxythiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、呔阱基(phthalazinyl)，萘啶基(naphthyridinyl)，喹噁啉基(quinoxalinyl)、喹唑啉基、噌啉基(cinnolinyl)、咔唑基、 β -咔唑基(β -carbolinyl)、啡啶基、吖啶基(acridinyl)、啡阱基(phenazinyl)、啡噁阱基、啡噁阱基(phenoxyazinyl)等。

【0108】 在本說明書中，“非芳族雜環基”的實例(包括“3-至 14-員非芳族雜環基”)包括 3-至 14-員(理想是

4-至 10-員)非芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

理想的“非芳族雜環基”的實例包括 3-至 8-員單環非芳族雜環基例如為氮丙啶基(aziridinyl)、環氧化乙基(oxiranyl)、環硫乙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidinyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothienyl)、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啉基(imidazolinyl)、噁唑啉基(oxazolinyl)、噁唑啶基(oxazolidinyl)、吡唑啉基(pyrazolinyl)、吡唑啶基(pyrazolidinyl)、噻唑啉基(thiazolinyl)、四氫噻唑基(thiazolidinyl)、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、呱啶基(piperazinyl)、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噁哌喃基(dihydrothiopyranyl)、四氫嘧啶基、四氫嗒啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫噁哌喃基、嗎啉基、噁嗎啉基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛基(azocanyl)、二氮雜環辛基等；及

9-至 14-員稠合多環(理想是雙或三環非芳族雜環基，例如二氫苯並呋喃基、二氫苯並咪唑基、二氫苯並噁唑基、二氫苯並噁唑基、二氫苯並異噁唑基、二氫萘並[2,3-b]噻吩基、四氫異噁啉基、四氫噁啉基、4H-喹啉基(quinolizinyl)、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫噁吩並[2,3-c]吡啶基、四氫苯並氮雜環庚三烯基、四氫噁噁啉基、四氫啡啶基、六氫

啡噁咜基、六氫啡噁咜基、四氫咗咜基、四氫萘啶基、四氫喹唑啉基、四氫噠啉基、四氫咔唑基、四氫- β -咔啉基、四氫吖啶基(tetrahydroacridinyl)、四氫咜咜基、四氫硫雜蒽基(tetrahydrothioxanthenyl)、八氫異喹啉基，等。

【0109】 在本說明書中，理想的“7-至10-員橋聯雜環基”的實例包括呴啶基(quinuclidinyl)及7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

在本說明書中，“含氮雜環基”的實例包括含有至少一個氮原子做為環構成原子的“雜環基”。

在本說明書中，“可經取代的雜環基”的實例包括可經由前述選自取代基A群的取代基取代的雜環基。

在“可經取代的雜環基”中的取代基的數目是，舉例而言，1至3個。當取代基的數目是2個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0110】 在本說明書中，“醯基”的實例包括甲醯基、羧基、胺甲醯基、胺硫甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及膦醯基，各可具有“1或2個由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烯基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、5-至14-員芳族雜環基及3-至14-員非芳族雜環基選擇的取代基，而該等取代基各別可具有1至3個由鹵原子、可經鹵化的C₁₋₆烷氧基、羥基、硝基、氟基、胺基及、胺甲醯基選擇的取代基”。

“醯基”的實例也包括煙-磺醯基、雜環磺醯基、煙-亞磺醯基及、雜環亞磺醯基。

在這裡，烴-礦醯基就是與烴基結合的礦醯基，雜環礦醯基就是與雜環基結合的礦醯基，烴-亞礦醯基就是與烴基結合的亞礦醯基而雜環亞礦醯基就是與雜環基結合的亞礦醯基。

理想的“醯基”的實例包括甲醯基、羧基、C₁₋₆烷基-羰基、C₂₋₆烯基-羰基(例如，巴豆醯基)、C₃₋₁₀環烷基-羰基(例如，環丁烷羰基、環戊烷羰基、環己烷羰基、環庚烷羰基)、C₃₋₁₀環烯基-羰基(例如，2-環己烯羰基)、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環羰基、3-至14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、C₆₋₁₄芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基)、C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基(例如，苄氧基羰基、苯乙氧基羰基)、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺甲醯基(例如，苯胺甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、5-至14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)、胺硫甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基、單或二-C₂₋₆烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基，環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苄基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、5-至14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)

基)、亞礦酸基、C₁₋₆烷基亞礦醯基(例如，甲基亞礦醯基、乙基亞礦醯基)、礦基、C₁₋₆烷基礦醯基、C₆₋₁₄芳基礦醯基、膦醯基及單或二-C₁₋₆烷基膦醯基(例如，二甲基膦醯基、二乙基膦醯基、二異丙基膦醯基、二丁基膦醯基)。

【0111】 在本說明書中，“可經取代的胺基”的實例，包括可具有“1或2個選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環羰基、3-至14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆烷基礦醯基及、C₆₋₁₄芳基礦醯基之取代基，該等取代基各別可具有1至3個選自取代基A群的取代基”的胺基。

理想的可經取代的胺基的實例包括胺基、單或二-(可經鹵化的C₁₋₆烷基)胺基(例如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基，乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單或二-C₂₋₆烯胺基(例如，二烯丙胺基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基胺基(例如，環丙胺基、環己胺基)、單或二-C₆₋₁₄芳基胺基(例如，苯胺基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷胺基(例如，苄胺基、二苄胺基)、單或二-(可經鹵化的C₁₋₆烷基)-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-羰胺基(例如，苯並胺基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-羰胺基(例如，苄基羰胺基)、單或二-5-至14-員芳族雜環基羰胺基(例如，菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單或二-3-至14-員非芳族雜環基羰胺基(例如，哌啶

基羥胺基)、單或二-C₁₋₆烷氧基-羥胺基(例如，三級丁氧基羥胺基)、5-至14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)、胺甲醯胺基、(單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基)胺基(例如，甲基胺甲醯胺基)、(單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基)胺基(例如，苯基胺甲醯胺基)、C₁₋₆烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)、C₆₋₁₄芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基)、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-羥基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)及(C₁₋₆烷基)(C₆₋₁₄芳基-羥基)胺基(例如，N-苯醯基-N-甲胺基)。

【0112】 在本說明書中，“可經取代的胺甲醯基”的實例包括可具有“1或2個由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羥基、C₆₋₁₄芳基-羥基、C₇₋₁₆芳烷基-羥基、5-至14-員芳族雜環羥基、3-至14-員非芳族雜環羥基、C₁₋₆烷氧基-羥基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基，該等取代基各別可具有1至3個選自取代基A群的取代基”的胺甲醯基。

理想的可經取代的胺甲醯基的實例包括胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環己基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-羥基-胺甲醯基(例如，乙醯基胺甲醯基、丙醯基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-羥基-胺甲

醯基(例如，苄醯基胺甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)。

【0113】 在本說明書中，“可經取代的胺硫甲醯基”的實例包括可具有“1 或 2 個由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基 C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺硫甲醯基。

理想的可經取代的胺硫甲醯基的實例包括胺硫甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、乙基胺硫甲醯基、二甲基胺硫甲醯基、二乙基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苄基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺硫甲醯基(例如，乙醯基胺硫甲醯基、丙醯基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺硫甲醯基(例如，苄醯基胺硫甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)。

【0114】 在本說明書中，“可經取代的胺磺醯基”的實例包括可具有“1 或 2 個由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀

環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環羰基、3-至14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基，該等取代基各別可具有1至3個選自取代基A群的取代基”的胺磺醯基。

理想的可經取代的胺磺醯基的實例包括胺磺醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺磺醯基(例如，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基)、單或二-C₂₋₆烯基-胺磺醯基(例如，二烯丙基胺磺醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺磺醯基(例如，環丙基胺磺醯基、環己基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺磺醯基(例如，苯基胺磺醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺磺醯基(例如，苄基胺磺醯基苯乙基胺磺醯基)、單或二-C₁₋₆烷基-羰基-胺磺醯基(例如，乙醯胺磺醯基、丙醯基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-胺磺醯基(例如，苄醯基胺磺醯基)及5-至14-員芳族雜環基胺磺醯基(例如，吡啶基胺磺醯基)。

【0115】 在本說明書中，“可經取代的羥基”的實例包括可具有“由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至14-員芳族雜環羰基、3-至14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆烷基磺醯基及C₆₋₁₄芳基磺醯基選擇之取代

基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的羥基。

理想的可經取代的羥基的實例包括羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯氧基(例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、2 戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀ 環烷氧基(例如，環己氧基)、C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苄氧基，苯乙氧基)、C₁₋₆ 烷基-羧基(例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、三甲基乙醯基)、C₆₋₁₄ 芳基-羧基(例如，苄基羧基)、C₇₋₁₆ 芳烷基-羧基(例如，苄基羧基)、5-至 14-員芳族雜環羧基(例如，菸鹼醯基)、3-至 14-員非芳族雜環羧基(例如，哌啶基羧基)、C₁₋₆ 烷氧基-羧基(例如，三級丁氧基羧基)、5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)、胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基) C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基(例如，苄基胺甲醯基) C₁₋₆ 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基)及 C₆₋₁₄ 芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基)。

【0116】 在本說明書中，“可經取代的氫硫基(sulfanyl)”的實例包括可具有“由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羧基、C₆₋₁₄ 芳基-羧基及 5-至 14-員芳族雜環基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的氫硫基及鹵化氫硫基。

理想的可經取代的氫硫基的實例包括氫硫基(-SH)、

C_{1-6} 烷基硫基、 C_{2-6} 烯硫基(例如，烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、 C_{3-10} 環烷基硫基(例如，環己硫基)、 C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基)、 C_{7-16} 芳烷基硫基(例如，苄硫基、苯乙硫基)、 C_{1-6} 烷基-羧基硫基(例如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基、 C_{6-14} 芳基-羧基硫基(例如，苄醯基硫基)、5-至14-員芳族雜環基硫基(例如，吡啶硫基)及鹵化硫基(例如，五氟硫基)。

【0117】 在本說明書中，“可經取代的 矽基”的實例包括可具有“1至3個由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 烷基選擇的取代基，該等取代基各別可具有1至3個選自取代基A群的取代基”的矽基。

理想的可經取代的矽基的實例包括三- C_{1-6} 烷基矽基(例如，三甲基矽基、三級丁基(二甲基)矽基)。

【0118】 本說明書中，“5-或6-員芳香雜環”的實例包含含有除碳原子之外的1至4個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之5-或6-員芳香雜環。

“5-或6-員芳香雜環”的較佳實例包含5-或6-員芳香雜環諸如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡阱、嘧啶、嗒阱、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、三唑、三阱等。

【0119】 A為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之烴基。

【0120】 A較佳為

- (1) 視需要經取代之雜環基，或
- (2) 視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基。

【0121】 A 更佳爲

- (1) 雜環基(較佳地，(i) 5-或 6-員芳香雜環基或(ii) 4-至 6-員非芳香雜環基，其各含有除碳原子之外的 1 至 4 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作爲環構成原子)(如，哌啶基、異噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噁唑基、四氫哌喃基、氧雜環丁基、噁二唑基、噁吩基、吡啶基、噁唑基)，其視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 或 2 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代，或
- (2) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基)，其視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代。

【0122】 A 更佳爲

- (1) 哌啶基、異噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噁唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代，或
- (2) 環戊基或環己基，各視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代。

【0123】 A 特別佳爲

- (1) 吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，或
- (2) 環戊基或環己基，各視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2

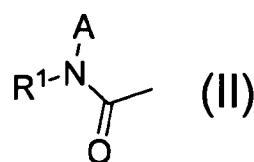
個鹵素原子)取代。

【0124】 B 為選自下列者之環

(1) 視需要與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之 5-或 6-員芳香雜環，及

(2) 與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之苯環，及 B 表示之環為視需要經取代，並透過有 1 個原子在其間之 2 個相鄰碳原子而結合至

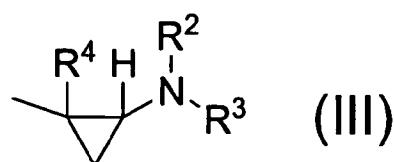
【0125】 式



表示之基團，

【0126】 及

【0127】 式



表示之基團。

【0128】 該“視需要經取代之 5-或 6-員環”的實例包含視需要具有選自上述取代基群組 A 之取代基的 5-或 6-員環。

【0129】 該“視需要經取代之 5-或 6-員環”之取代基的數目為，例如，1 至 3。當該取代基的數目為 2 或更多時，各個取代基可為相同或不同。

【0130】 B 視需要具有的取代基為，例如，選自上述

取代基群組 A 之取代基。

【0131】 B 視需要具有之取代基的數目為，例如，1 至 3，較佳為 1 或 2，更佳為 1。當該取代基的數目為 2 或更多時，各個取代基可為相同或不同。

【0132】 B 較佳為選自下列者之環

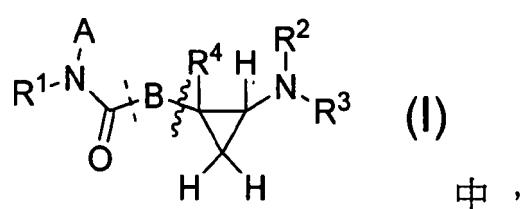
(1) 5-或 6-員芳香雜環，及

(2) 與視需要經取代之 5-或 6-員環稠合之苯環，

及 B 表示之環為視需要經取代，並透過有 1 個原子在其間之 2 個相鄰碳原子而結合式(II)表示之基團，及式(III)表示之基團。

【0133】 式

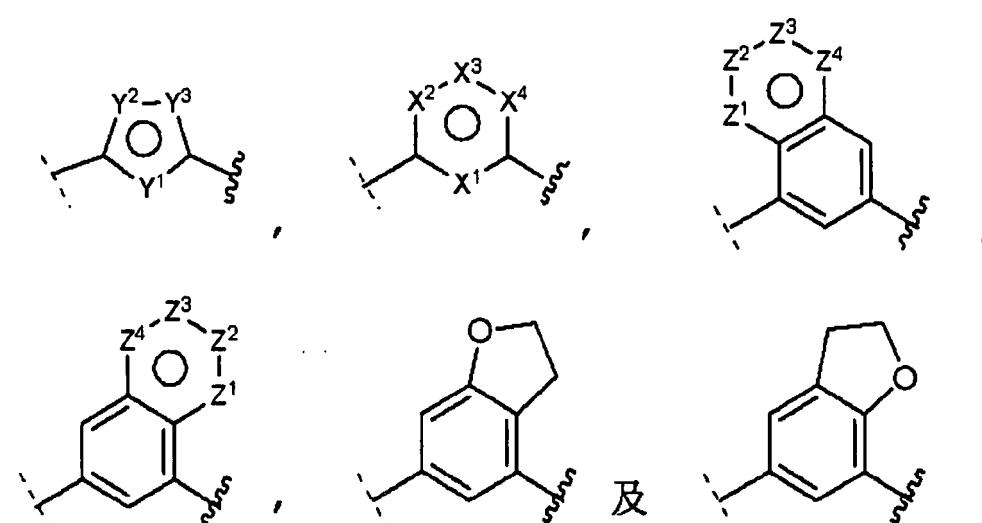
【0134】



中，

【0135】 B 更佳為選自下列者之環

【0136】



【0137】 其中

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各獨立為碳原子或氮原子；

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中至少一個為氮原子；

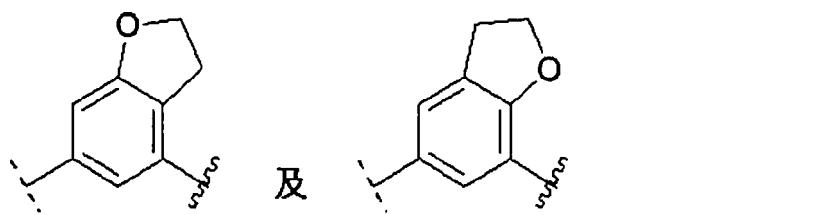
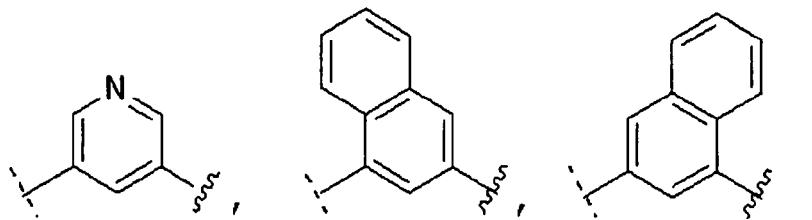
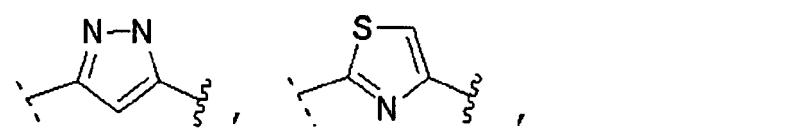
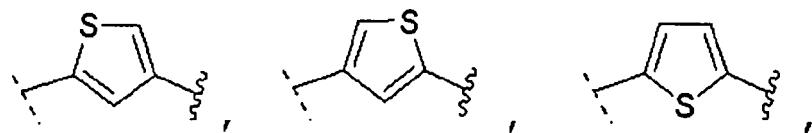
Y^1 、 Y^2 及 Y^3 各獨立為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一個為氮原子、氧原子或硫原子；及

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各獨立為碳原子或氮原子，而該環視需要經取代。

【0138】 B 的較佳實例包含選自下列者之環

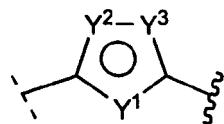
【0139】



【0140】 該環視需要經 1 或 2 個(較佳 1 個) C_{1-6} 烷基取代。

【0141】 B 更佳為式

【0142】



表示之環

【0143】 其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 各獨立為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一個為氮原子、氧原子或硫原子，而該環視需要經取代。

● 【0144】 B 特別佳為選自噻吩及噻唑之環，而該環視需要經取代。

【0145】 另一個 B 之較佳具體實施例為各視需要經 1 或 2 個(較佳 1 個) C_{1-6} 烷基取代之噻吩或噻唑。

【0146】 B 之更佳具體實施例為視需要經 1 個 C_{1-6} 烷基取代之噻吩。

● 【0147】 B 之再更佳具體實施例為

【0148】

【0149】 其中 R^7 為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

【0150】 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各獨立為氫原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基。

【0151】 R^1 較佳為氫原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷

基，更佳為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，特別佳為氫原子。

【0152】 A 與 R¹ 視需要彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成視需要經取代之環基。

【0153】 藉由 A 與 R¹ 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之該“環基”的實例包含含有除碳原子之外的 1 個氮原子作為環構成原子，及視需要進一步含有 1 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之 4-至 10-員雜環基等。該“4-至 10-員雜環基”的實例包含氮雜環丁烷-1-基(azetidin-1-yl)、吡咯啶-1-基、吡咯啉-1-基、吡唑啉-1-基、咪唑啉-1-基、四氫噻唑-3-基、噁唑啶-3-基、異四氫噻唑-2-基、異噁唑啶-2-基、噻唑啉-3-基、噁唑啉-3-基(oxazolin-3-yl)、異噻唑啉-2-基、異噁唑啉-2-基(isoxazolin-2-yl)、哌啶-1-基、哌阱-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、氮雜環庚烷-1-基、二氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧化氮雜環庚烷-4-基、1,4-硫雜氮雜環庚烷-4-基、5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]呪啶-6-基等。

藉由 A 與 R¹ 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之該取代基的實例包含選自上述取代基群組 A 之取代基。

經由 A 與 R¹ 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之取代基的數目為，例如，1 至 3。當取代基的數目為 2 或更多時，各個取代基可為相同或不同。

【0154】 藉由 A 與 R¹ 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之該“視需要經取代之環基”的較佳實例包含含有除

碳原子之外的 1 個氮原子作為環構成原子，及視需要進一步含有 1 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之 4-至 10-員雜環基(如，氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)，及該雜環基視需要經 1 至 3 個選自羥基及氟基之取代基取代。

【0155】 至於-N(R¹)(A)部分，

R¹ 較佳為氫原子。

A 較佳為

- (1) 哌啶基、異噁唑基、吡唑基、噁二唑基、噁唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代，或
- (2) 各視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代之環戊基或環己基。

【0156】 R² 較佳為氫原子或視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基，更佳為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，特別佳為氫原子。

【0157】 R³ 較佳為

- (1) 氢原子，
- (2) 視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基，
- (3) 視需要經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基，或
- (4) 視需要經取代之雜環基。

【0158】 R³ 更佳為

- (1) 氢原子，
- (2) 經 1 個 C₃₋₁₀ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷基(如，環丙基甲基)，

(3) 經 1 個 4-至 6-員非芳香雜環基(較佳地，含有除碳原子之外的 1 或 2 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之 4-至 6-員非芳香雜環基)取代之 C₁₋₆ 烷基(如，四氫哌喃基甲基)，

(4) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丁基、環己基)，其視需要經 1 個胺基取代，或

(5) 4-至 6-員非芳香雜環基(較佳地，含有除碳原子之外的 1 或 2 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之 4-至 6-員非芳香雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基)，而該雜環基視需要經選自下列者之 1 個取代基取代

(a) 視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代之 C₁₋₆ 烷基，及

(b) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)。

【0159】 R³ 更佳為氫原子、環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基或四氫哌喃基。

【0160】 R³ 特別佳為環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基或四氫哌喃基。

【0161】 R² 與 R³ 為視需要彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成視需要經取代之環基。

【0162】 藉由 R² 與 R³ 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之該“環基”的實例包含含有除碳原子之外的 1 個氮原子作為環構成原子，及視需要進一步含有 1 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之 4-至 10-員雜環基等。該“4-至 10-員雜環基”的實例包

含氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、吡咯啉-1-基、吡唑啉-1-基、咪唑啉-1-基、四氫噻唑-3-基、噁唑啶-3-基、異四氫噻唑-2-基、異噁唑啶-2-基、噁唑啉-3-基、噁唑啉-3-基、異噁唑啉-2-基、異噁唑啉-2-基、哌啶-1-基、哌阱-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、氮雜環庚烷-1-基、二氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基、1,4-硫雜氮雜環庚烷-4-基、5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基等。

藉由 R^2 與 R^3 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之該取代基的實例包含選自上述取代基群組 A 之取代基。

藉由 R^2 與 R^3 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之“視需要經取代之環基”之該取代基的數目為，例如，1 至 3。當取代基的數目為 2 或更多時，各個取代基可為相同或不同。

【0163】 藉由 R^2 與 R^3 彼此鍵結而與相鄰氮原子一起形成之該“視需要經取代之環基”的較佳實例包含含有除碳原子之外的 1 個氮原子作為環構成原子，及視需要進一步含有 1 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子之 4-至 10-員雜環基(如，吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基)，而該雜環基視需要經 1 至 3 個側氧基取代。

【0164】 R^2 與 R^3 之較佳組合為
氫原子與環丙基甲基、
氫原子與環丁基、
氫原子與四氫哌喃基、

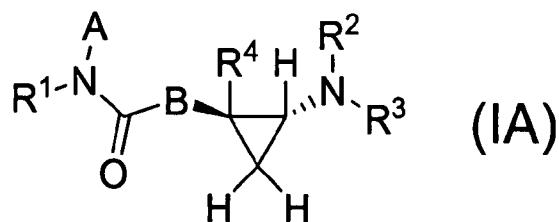
氫原子與四氫哌喃基甲基，或
氫原子與視需要經取代之哌啶基(較佳地，視需要經 1 個
C₁₋₆ 烷基取代之哌啶基，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經 1 至 3 個鹵
素原子取代)。

【0165】 R⁴ 較佳為氫原子或視需要經取代之 C₁₋₆ 烷
基，更佳為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，特別佳為氫原子。

【0166】 式(I)中，該環丙烷環上之式(R¹)(A)-CO-B-
所表示之取代基及式-N(R²)(R³)所表示之取代基的相對組
態為順式或反式，較佳為反式。

【0167】 具有較佳相對組態之式(I)化合物由下列式
(IA)表示。

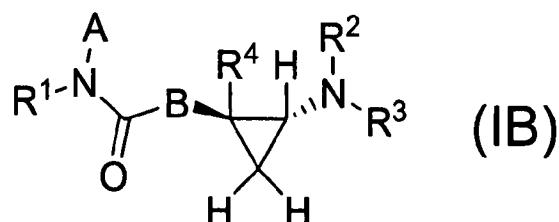
【0168】 相對組態

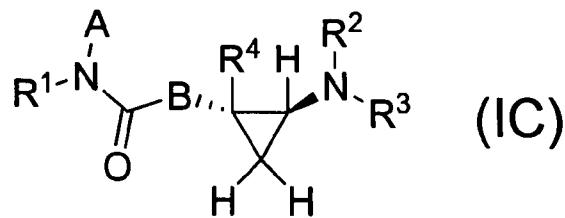


【0169】 其中 A、B、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如上文定義。

化合物(I)包含具有下列式(IB)或(IC)表示之絕對組態
之化合物或彼等以任何比率混合之混合物。

【0170】 絕對組態





【0171】 其中 A、B、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如上文定義。

【0172】 化合物(I)的較佳實例包含下列化合物。

[化合物 A]

化合物(I)其中

B 係選自噻吩、噻唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，而該環視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 個 C₁₋₆ 烷基)取代；

A 為

(1) 雜環基(較佳地，為(i) 5-或 6-員芳香雜環基或(ii) 各含有除碳原子之外的 1 至 4 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之 4-至 6-員非芳香雜環基)(如，哌啶基、異噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噻唑基、四氫哌喃基、氧雜環丁基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、噁唑基)，其視需要經 C₁₋₆ 烷基(較佳地，1 或 2 個 C₁₋₆ 烷基)取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代或

(2) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基)，其視需要經鹵素原子(較佳地，1 或 2 個鹵素原子)取代；

R¹ 為氫原子；

R² 為氫原子；

R³ 為

- (1) 氢原子，
- (2) 經 1 個 C_{3-10} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基(如，環丙基甲基)，
- (3) 經 1 個 4-至 6-員非芳香雜環基(較佳地，含有除碳原子之外的 1 或 2 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之 4-至 6-員非芳香雜環基)取代之 C_{1-6} 烷基(如，四氫哌喃基甲基)，
- (4) C_{3-10} 環烷基(如，環丁基、環己基)，其視需要經 1 個胺基取代，或
- (5) 4-至 6-員非芳香雜環基(較佳地，含有除碳原子之外的 1 或 2 個選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子作為環構成原子之 4-至 6-員非芳香雜環基)(如，四氫哌喃基、哌啶基)，其視需要經選自下列者之取代基取代
 - (a) 視需要經鹵素原子(較佳地，1 至 3 個鹵素原子)取代之 C_{1-6} 烷基，及
 - (b) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)；及
 R^4 為氫原子。

【0173】 [化合物 B]

化合物(I)其中

B 為選自噻吩、噻唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，其中該環視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳地，1 個 C_{1-6} 烷基)取代；

A 為

- (1) 吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳地，1 個 C_{1-6} 烷基)取代，或

(2) 環戊基或環己基，各視需要經鹵素原子(較佳地，1或2個鹵素原子)取代；

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

R^3 為氫原子、環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基或四氫哌喃基；及

R^4 為氫原子。

【0174】 [化合物 C]

化合物(I)其中

B 為選自噁吩及噁唑之環，且該環視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳地，1個 C_{1-6} 烷基)取代；

A 為

(1) 吡唑基、噁二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳地，1個 C_{1-6} 烷基)取代，或

(2) 環戊基或環己基，各視需要經鹵素原子(較佳地，1或2個鹵素原子)取代；

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

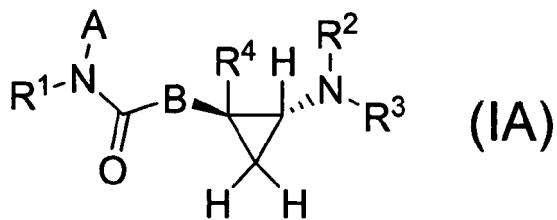
R^3 為環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基或四氫哌喃基；及

R^4 為氫原子。

【0175】 [化合物 D]

由式(IA)表示之化合物或其鹽

【0176】

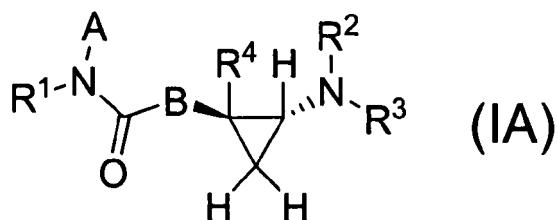


【0177】 其中 A、B、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如用於化合物 A 之定義，及立體組態顯示相對組態。

【0178】 [化合物 E]

由式(IA)表示之化合物或其鹽

【0179】

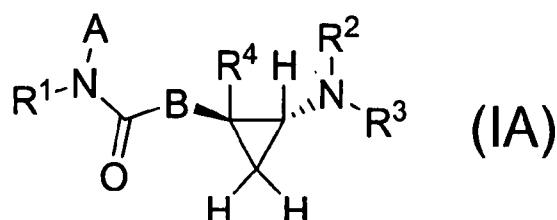


【0180】 其中 A、B、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如用於化合物 B 之定義，及立體組態顯示相對組態。

【0181】 [化合物 F]

由式(IA) 表示之化合物或其鹽

【0182】



【0183】 其中 A、B、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如用於化合物 C 之定義，及立體組態顯示相對組態。

【0184】 化合物(I)之鹽較佳為藥理上可接受之鹽。
這種鹽的實例包含與無機鹼所成之鹽類、與有機鹼所成之鹽類、與無機酸所成之鹽類、與有機酸所成之鹽類及與鹼

性或酸性胺基酸所成之鹽類。

與無機鹼所成之鹽類的較佳實例包含鹼金屬鹽類諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽類諸如鈣鹽、鎂鹽等；鋁鹽；及銨鹽。

與有機鹼所成之鹽類的較佳實例包含與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N,N-二苯甲基乙二胺等所成之鹽類。

與無機酸所成之鹽類的較佳實例包含與氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽類。

與有機酸所成之鹽類的較佳實例包含與甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽類。

與鹼性胺基酸所成之鹽類的較佳實例包含與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽類。

與酸性胺基酸所成之鹽類的較佳實例包含與天門冬胺酸、麩胺酸等所成之鹽類。

化合物(I)之鹽較佳為與無機酸(較佳地，氫氯酸)或有機酸(較佳地，三氟乙酸)所成之鹽類。

【0185】 化合物(I)亦可被使用作為前藥。化合物(I)之前藥意指在活體內的生理條件下由於酵素、胃酸等之反應而轉化成化合物(I)之化合物，即，依據酵素而氧化、還原、水解等而轉化成化合物(I)之化合物；由於胃酸之水解等而轉化成化合物(I)之化合物，等等。化合物(I)之前藥可

為使化合物(I)中之胺基進行醯化、烷化或磷酸化而得到之化合物(如，使化合物(I)中之胺基進行二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羧基化、(5-甲基-2-側氨基-1,3-二氫雜環戊烯-4-基)甲氧羧基化、四氫呋喃化、吡咯啶基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化及第三丁基化等而得到之化合物);使化合物(I)中之羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼化而得到之化合物(如，使化合物(I)中之羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化及二甲基胺基甲基羧基化而得到之化合物);使化合物(I)中之羧基進行酯化或醯胺化而得到之化合物(如，使化合物(I)中之羧基進行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氨基-1,3-二氫雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己氧基羧基乙基酯化及甲基醯胺化而得到之化合物)等。這些化合物之任一種可從化合物(I)藉由本來已知的方法製造。

【0186】 如 Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990) 中說明，該化合物(I)之前藥為可在生理條件下轉化成化合物(I)之化合物。

化合物(I)可用同位素(如， ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F)等標記。

經同位素標記或經同位素取代之化合物(I)可被用於，例如，作為使用於正子斷層掃描(PET)之示蹤劑(PET

示蹤劑)，並適用於醫療診斷之領域等。

化合物(I)可為無水物或水合物。化合物(I)可為溶劑合物或非溶劑合物，再者，化合物(I)可為氘代化合物。

化合物(I)可為晶體，化合物(I)中包含單晶體及晶體混合物兩者。可根據本來已知之結晶方法經由結晶而製造晶體。

此外，化合物(I)可為藥學上可接受之共晶體或共晶體鹽。此處，共晶體或共晶體鹽意指由兩種或更多種特別物質構成之晶體物質，而該等特別物質在室溫為固體，各具有不同物理性質(如，結構、熔點、熔解熱、吸濕性及穩定性)。可經由本來已知之共結晶方法製造共晶體或共晶體鹽。

當化合物(I)包含異構物諸如光學異構物、立體異構物、位置異構物、轉動異構物、幾何異構物等時，化合物(I)亦包含該些異構物之一及混合物。

【0187】 化合物(I)或其前藥(下文中有時簡稱為本發明化合物)具有低毒性(如，急毒性、慢毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性)，可照原樣使用或與藥理上可接受之載體等混合後以醫藥組成物形式(本說明書中，有時簡稱為“本發明藥物”)使用於哺乳動物(如，人類、小鼠、大鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴)作為預防或治療下述各種疾病之藥劑。

【0188】 此處使用普通有機或無機載體物質作為藥學上可接受之載體而作為調配原料。載體被添加作為固體

配方中的賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑；以及液體配方中的溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。如需要，可使用配方添加物諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等。

【0189】 賦形劑的較佳實例如下：乳糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山梨醇、澱粉、 α -澱粉、糊精、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯膠、普魯藍多醣、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁及偏矽酸鋁鎂。

【0190】 潤滑劑的較佳實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽溶膠等。

【0191】 黏合劑的較佳實例如下： α -澱粉、蔗糖、明膠、阿拉伯膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、蔗糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、普魯藍多醣、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯烷酮。

【0192】 崩解劑的較佳實例如下：乳糖、蔗糖、澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、輕質無水矽酸及低取代羥丙基纖維素。

【0193】 溶劑的較佳實例如下：注射用水、生理食鹽水、林格氏溶液、酒精、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油及棉籽油。

【0194】 助溶劑的較佳實例如下：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉、水楊酸鈉及

乙酸鈉。

【0195】懸浮劑的較佳實例包含表面活性劑諸如硬脂基三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯銨、氯化苯銨松寧、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、羥丙基纖維素等；聚山梨醇酯及聚氫化蓖麻油。

● 【0196】等張劑的較佳實例包含氯化鈉、甘油、D-甘露醇、D-山梨醇及葡萄糖。

【0197】緩衝劑的較佳實例包含緩衝溶液諸如磷酸鹽類、乙酸鹽類、碳酸鹽類及檸檬酸鹽類。

【0198】舒緩劑的較佳實例包含苯甲醇。

【0199】防腐劑的較佳實例包含對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸及山梨酸。

● 【0200】抗氧化劑的較佳實例包含亞硫酸鹽類及抗壞血酸鹽類。

【0201】著色劑的較佳實例包含水溶性可食焦油色素(如，可食色素諸如食用紅色2號及3號、食用黃色4號及5號，食用藍色1號及2號等)；水不溶性色漬色素(如，上述水溶性可食焦油色素之鋁鹽)及天然色素(如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、氧化鐵紅)。

【0202】甜味劑的較佳實例包含糖精鈉鹽、甘草酸二鉀、阿斯巴甜及甜菊糖。

【0203】本發明藥物劑型的實例包含口服製劑諸如

錠劑(包含舌下錠、口腔崩散錠)、膠囊(包含軟膠囊、微膠囊)、顆粒劑、粉劑、口含錠、糖漿、乳狀液、懸浮液等；及腸外藥劑諸如注射劑(如，皮下注射劑、靜脈注射劑、肌肉內注射劑、腹膜內注射劑、點滴)、外用製劑(如，皮膚製劑、軟膏)、栓劑(如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小粒劑、鼻製劑、肺製劑(吸入劑)、滴眼劑等，其可分別安全地經口服或腸外給藥。

【0204】這些製劑可為釋控製劑(如，持續釋放膠囊)諸如立即釋放製劑、持續釋放製劑等。

【0205】本發明藥物可藉由調配技術領域之普通方法製造，例如，日本藥典所列方法等。

【0206】本發明藥物中本發明化合物的含量基於本發明化合物劑型、劑量等而變化。例如，約為 0.1 至 100 wt%。

【0207】本發明化合物具有優異的 LSD1 抑制作用並可被使用作為哺乳動物(如，人類、小鼠、大鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴)之許多疾病之預防或治療藥劑。而且，因為本發明化合物顯示低單胺氧化酶 A(MAO-A)及單胺氧化酶 B(MAO-B)之抑制活性及高 LSD1 選擇性，所以引起較少副作用。

【0208】此外，轉移至大腦後，預期本發明化合物顯現抑制組蛋白 H3K4 甲基化之減少及抑制 Gad1 mRNA 表現之減少，其係衍生自 LSD1 的抑制。因此，基於其優異作用諸如神經功能、加強神經可塑性、促進神經生成及促

進 BDNF 製造，本發明化合物亦適用作為藥物。

此外，本發明化合物轉移至大腦後，衍生自 LSD1 之抑制，而可抑制組蛋白 H3K9 甲基化之減少。因此，本發明化合物對治療有關甲基化 H3K9 減少之某些疾病有效用。

【0209】 可使用本發明化合物作為癌症之預防或治療藥劑。該癌症的實例包含乳癌、攝護腺癌、胰腺癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、鼻咽癌、腦瘤、神經鞘瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝癌、腎癌、膽管癌，子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、膀胱癌、皮膚癌、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、甲狀腺癌、骨瘤、血管纖維瘤、視網膜母細胞瘤、陰莖癌、兒童實體腫瘤、卡波西氏肉瘤、AIDS 相關性卡波西氏肉瘤、上頷竇腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤及白血病。其中，該化合物較佳適用於攝護腺癌、白血病及惡性淋巴瘤。

【0210】 咸知 LSD1 之基質 H3K4me2 的濃度與記憶力的改善是相關的(Nature 2007, Vol. 447, page 175)，而本發明化合物具有優異 LSD1 抑制作用可被使用作為神經退行性疾病之預防或治療藥劑。

【0211】 可使用本發明化合物作為貧血症之治療藥劑。貧血症的實例包含鐮狀細胞貧血症及地中海貧血症。

【0212】 可使用本發明化合物作為中樞神經系統之預防或治療藥劑。其係適用作為諸如下列疾病之預防或治療藥劑：

- (1) 精神疾病[如，憂鬱症、重度憂鬱症、躁鬱症、輕鬱症、情緒失常(季節性情緒失常等)、復發性憂鬱症、產後憂鬱症、壓力疾患、憂鬱症狀、躁狂、焦慮、廣泛性焦慮症、焦慮症候群、情緒障礙、恐慌症、恐懼症、社交恐懼症、社交焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群、創傷後壓力症、妥瑞氏症候群、失調症、雙極性障礙、神經官能症、精神分裂症(如，正性症狀、負性症狀、認知功能障礙)、慢性疲勞症候群、焦慮性神經官能症、強迫性神經官能症、恐慌症、焦慮症狀、焦慮心智狀態、情緒性異常、循環精神病、神經性過度興奮、暈厥、上癮、性欲低下、注意力不足過動症(ADHD)、精神病性重度憂鬱症、難治性重度憂鬱症、難治型憂鬱症]，
- (2) 神經退行性疾病[如，阿滋海默症、阿滋海默型老年痴呆症、帕金森氏症、亨丁頓氏症(亨丁頓舞蹈症)、多次腦梗塞性失智症、額顳葉失智症、帕金森氏症型額顳葉失智症、進行性核上眼神經麻痺症、Pick 氏症候群、Niemann-Pick 氏症候群、皮質基底核退化症、血管型失智症、腦炎後型帕金森氏綜合症、路易體失智症、HIV 失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、運動神經新生症(MND)、Creutzfeldt-Jakob 氏症或普利昂症、腦性麻痺、進行性核上眼神經麻痺症、多發性硬化症、脊髓小腦退化症(如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)]，
- (3) 發展障礙，特別是有智能障礙之疾病(如，泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色

體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群(Kleefstra)、神經纖維瘤第1型、努南氏症候群、結節性硬化症，

(4) 年齡相關性認知記憶障礙[如，年齡相關性記憶障礙、老年痴呆症]，

(5) 睡眠障礙[如，內因性睡眠障礙(如，心理生理性失眠症等)、外因性睡眠障礙、晝夜節律失調(如，時區變換症候群(時差)、輪班工作睡眠障礙、不規律的睡眠-醒覺模式、延遲型睡眠週期症候群、提前型睡眠週期症候群、非24小時睡眠清醒週期疾病等)、異常睡眠症、與內科或精神障礙(如，慢性阻塞性肺部疾病、阿滋海默症、帕金森氏症、腦血管失智症、精神分裂症、憂鬱症、焦慮性神經官能症)有關聯之睡眠障礙、壓力失眠症、失眠症、失眠症患者神經官能症、睡眠呼吸中止症候群]，

(6) 麻醉造成之呼吸抑制、創傷後遺症或神經退行性疾病等，

(7) 癲癇症(如，得拉維特症候群)、創傷性腦損傷、腦中風、神經官能性厭食症、飲食障礙症、神經性厭食症、食慾過度、其他飲食障礙症、酒精依賴、酗酒、酒後失憶症、酒精妄想症、嗜酒、酒精戒斷症候群、酒中毒性精神病、酒精中毒、酒精性嫉妒症、酒中毒性躁狂、酒精依賴精神障礙、酒精中毒性精神病、藥物依賴、藥物中毒、嗜藥癖、藥物恐懼症、藥物癖、藥物戒斷症候群、偏頭痛、壓力性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病神經病變、肥胖症、糖尿病、肌肉痙攣、梅尼爾氏症、自律神經失調、禿髮症、青光眼、

失聰、高血壓、心臟病、心搏過速、充血性心臟衰竭、過度換氣症候群、氣管性氣喘、呼吸暫停、嬰兒猝死症候群、發炎性疾病、過敏性疾病、陽痿、更年期障礙、不孕、癌症、感染 HIV 造成之後天免疫缺乏症候群、壓力造成之後天免疫缺乏症候群、腦脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、新陳代謝症候群、骨鬆症、消化性潰瘍、大腸躁鬱症、發炎性腸道疾病、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、壓力性腸胃疾病、壓力性嘔吐、壓力性潰瘍、腹瀉、便祕、手術後腸阻塞等。

【0213】 本發明化合物特別適用作為預防或治療諸如下列疾病之藥劑：精神分裂症、發展障礙，特別是具有智能障礙之疾病(如，泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症(如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)及亨丁頓氏症(亨丁頓舞蹈症))、癲癇症(如，得拉維特症候群)或藥物依賴，等。

【0214】 因為本發明化合物具有優異的 LSD1 抑制活性，預期對上述疾病顯示優異治療效果。

【0215】 本發明化合物劑量取決於給藥對象、給藥途徑、目標疾病、症狀等而變化。例如，用於成年癌症患者之口服給藥，一般單次劑量為約 0.01 至 100 mg/kg 體重，較佳為 0.1 至 50 mg/kg 體重，更佳為 0.5 至 20 mg/kg 體重，及此劑量較佳每天給藥 1 至 3 次。

【0216】 本發明化合物可與藥物諸如化療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子作用藥物及其受體組合使用(下文中時簡稱為合併用藥)。

藉由組合本發明化合物與合併用藥，可達到優異效果諸如

- (1) 與單一給藥本發明化合物或合併用藥比較，劑量可降低，
- (2) 根據患者狀況(中度症狀、重度症狀等)，可選擇與本發明化合物組合之藥物，
- (3) 藉由選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥，可設定較長治療期間，
- (4) 藉由選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥，可設計持續治療效應，
- (5) 藉由本發明化合物及合併用藥的組合使用可提供加乘效應，等。

【0217】 下文中本發明化合物及合併用藥之組合使用被稱為“本發明組合藥劑”。

使用本發明組合藥劑時，本發明化合物及合併用藥的給藥時間沒有限制，而本發明化合物或其醫藥組成物及合併用藥或其醫藥組成物可同時給予給藥對象，或可在不同時間給予。該合併用藥之劑量可根據臨床所使用的劑量而決定，及該合併用藥之劑量可取決於給藥對象、給藥途徑、疾病、組合等而被適當地選擇。

本發明組合藥劑之給藥模式無特別限制，只要將本發

明化合物及合併用藥組合給藥即可。這種給藥模式的實例包含下列方法：

(1) 細藥藉由同時處理本發明化合物及該合併用藥而得到之單一製劑，(2) 藉由相同給藥途徑，同時給藥被分開製造之本發明化合物及該合併用藥之兩種製劑，(3) 藉由相同給藥途徑，以交錯方式給藥被分開製造之本發明化合物及該合併用藥之兩種製劑，(4) 經不同給藥途徑，同時給藥被分開製造之本發明化合物及合併用藥之兩種製劑，(5) 經不同給藥途徑，以交錯方式(如，依本發明化合物然後合併用藥之順序給藥，或依相反之順序給藥)給藥被分開製造之本發明化合物及該合併用藥之兩種製劑等。

該合併用藥之劑量可基於臨床狀況採用之劑量而適當地被決定。本發明化合物與合併用藥之混合比率可取決於給藥對象、給藥途徑、目標疾病、症狀、組合等而適當地被決定。

例如，本發明組合藥劑中之本發明化合物含量取決於製劑形式而不同，基於該製劑，本發明化合物含量通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

本發明組合藥劑中之該合併用藥含量取決於製劑形式而不同，基於該製劑，該合併用藥含量通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

本發明組合藥劑中之添加物諸如載體等之含量取決於

製劑形式而不同，基於製劑，該添加物之含量通常為約 1 至約 99.99 wt%，較佳為約 10 至約 90 wt%。

當本發明化合物與合併用藥係分別調配至製劑中時，其含量與上述相似。

【0218】 該化療劑的實例包含烷化劑(如，氮芥子氣、氮芥-N-氧化物鹽酸鹽、氮芥苯丁酸(chlorambutyl)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、塞替派(thiotepa)、卡波醌(carboquone)、英丙舒凡甲苯磺酸鹽(improsulfan tosylate)、白消安(busulfan)、尼莫司汀(nimustine)鹽酸鹽、二溴甘露醇(mitobronitol)、美法侖(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、三伸乙基密胺(曲他胺)(triethylenemelamine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、哌泊溴烷(pipobroman)、依託格魯(etoglucid)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、米帕(miboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧克賽鉑(oxaliplatin)、六甲基噁胺(altretamine)、氨莫司汀(ambamustine)、二溴螺銨(dibrospidium)鹽酸鹽、福莫司汀(fotemustine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、嘌嘧替派(pumitepa)、鹽酸苯達莫司汀(ribomustin)、替莫唑胺(temozolomide)、曲奧舒凡(treosulphan)、氯乙環磷醯胺(trophosphamide)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿多來新(adozelesin)、半胱胺亞硝脲(cystemustine)、比折來新(bizelesin))、代謝拮抗劑(如，

巯 基 嘌 吡 (mercaptopurine) 、 6- 巯 基 嘌 吡 核 苷
 (6-mercaptopurine riboside) 、 硫 肌 苷 (thioinosine) 、 甲 胺 蝶 吡
 (methotrexate) 、 培 美 曲 塞 (pemetrexed) 、 依 諾 他 濱
 (enocitabine) 、 阿 糖 胞 苷 (cytarabine) 、 阿 糖 胞 苷 十 八 烷 基 磷
 酸 鹽 (cytarabine ocfosfate) 、 環 胞 苷 (ancitabine) 鹽 酸 鹽 、 5-FU
 藥 物 (如， 氟 尿 嘧 呤 (fluorouraci) 、 替 加 氟 (tegafur) 、 UFT 、
 去 氧 氟 尿 苷 (doxifluridine) 、 卡 莫 氟 (carmofur) 、
 gallocitabine 、 乙 嘧 替 氟 (emitefur) 、 卡 培 他 濱
 (capecitabine)) 、 腺 嘧 吡 (aminopterin) 、 奈 拉 濱 (nelzarabine) 、
 亞 葉 酸 鈣 (leucovorin calcium) 、 tabloid 、 甘 氨 硫 嘌 吡
 (butocene) 、 甲 四 氢 葉 酸 鈣 (folinate calcium) 、 左 旋 甲 四 氢 葉
 酸 鈣 (levofolinate calcium) 、 克 拉 屈 濱 (cladribine) 、 乙 嘧 替
 氟 、 氟 達 拉 濱 (fludarabine) 、 吉 西 他 濱 (gemcitabine) 、 羥 基
 脲 (hydroxycarbamide) 、 噴 司 他 丁 (pentostatin) 、 吡 曲 克 辛
 (piritrexim) 、 碘 苷 (idoxuridine) 、 丙 胍 脇 (mitoguazone) 、 嘧
 哒 羚 胍 核 苷 (tiazofurin) 、 氨 莫 司 汀 (ambamustine) 、 苯 達 莫
 司 汀 (bendamustine)) 、 抗 腫 瘤 抗 生 素 (如， 放 線 菌 素 D 、 放
 線 菌 素 C 、 絲 裂 黴 素 C 、 色 黴 素 A3(chromomycin A3) 、 博 來
 黴 素 (bleomycin) 鹽 酸 鹽 、 博 來 黴 素 (bleomycin) 硫 酸 鹽 、 培
 洛 黴 素 (peplomycin) 硫 酸 鹽 、 柔 紅 黴 素 (daunorubicin) 鹽 酸
 鹽 、 多 柔 比 星 (doxorubicin) 鹽 酸 鹽 、 阿 柔 比 星 (aclarubicin)
 鹽 酸 鹽 、 吡 柔 比 星 (pirarubicin) 鹽 酸 鹽 、 表 柔 比 星 (epirubicin)
 鹽 酸 鹽 、 新 制 癌 菌 素 (neocarzinostatin) 、 光 神 黴 素
 (mithramycin) 、 肉 瘤 黴 素 (sarkomycin) 、 嗜 癌 黴 素

(carzinophilin)、米托坦(mitotane)、佐柔比星(zorubicin)鹽酸鹽、米托蒽醌(mitoxantrone)鹽酸鹽、伊達比星(idarubicin)鹽酸鹽)，及植物衍生的抗腫瘤劑(如，依託泊昔(etoposide)、依託泊昔(etoposide)磷酸鹽、長春鹼(vinblastine)硫酸鹽、長春新鹼(vincristine)硫酸鹽、長春地辛(vindesine)硫酸鹽、替尼泊昔(teniposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、長春瑞賓(vinorelbine))。

【0219】 免疫治療劑的實例包含溶鏈菌製劑(picibanil)、靈芝多醣(krestin)、裂褶菌素(schizophyllan)、蘑菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、白介素、巨噬細胞集落-刺激因子、粒細胞集落-刺激因子、紅細胞生成素(erythropoietin)、淋巴細胞毒素、BCG 疫苗、小棒狀桿菌(corynebacterium parvum)、左旋咪唑(levamisole)、多醣 K(polysaccharide K)、苯咪唑丙酸(procodazole)及抗 CTLA4 抗體。

【0220】 “抑制細胞生長因子及其受體之作用的藥物”的實例包含抗 VEGF 抗體(如，貝伐單抗(Bevacizumab))、抗 HER2 抗體(如，曲妥單抗(Trastuzumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab))、抗 EGFR 抗體(如，西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab))、抗 VEGFR 抗體、抗 HGF 抗體、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)、埃洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、達沙替尼(Dasatinib)、拉帕替尼

(Lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、4-(4-氟-2-甲基-IH-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]喹唑啉(AZD-2171)、來他替尼(Lestaurtinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、卡拉替尼(Canertinib)、坦度替尼(Tandutinib)、3-(4-溴-2,6-二氟苯甲氧基)-5-[3-[4-(1-吡咯啶基)丁基]脲基]異噁唑-4-甲醯胺(CP-547632)、阿西替尼(Axitinib)、N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-2-(吡啶-4-基甲基胺基)吡啶-3-甲醯胺(AMG-706)、尼洛替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌啶-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、西羅莫司(Temsirolimus)、依維莫司(Everolimus)、恩札妥林(Enzastaurin)、N-[4-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基胺基)嘧啶-2-基硫基]苯基]環丙烷甲醯胺(VX-680)、2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)胺甲醯基甲基]-1H-吡唑-3-基胺基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基胺基]乙基磷酸鹽(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮雜環庚三烯-2-基胺基]苯甲酸(MLN-8054)、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺醯基甲基]苯基]甘氨酸鈉鹽(0N-1910Na)、4-[8-環戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-側氨基-5,6,7,8-四氫蝶啶-2-基胺基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺(BI-2536)、5-(4-溴-2-氯苯基胺基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-羧肟胺(carbohydroxamic acid)2-羥乙基酯(AZD-6244)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺

(PD-0325901) 及依維莫司(everolimus) (RAD001)。

【0221】 用於中樞神經系統之合併用藥的實例包含下列者。

● 莎并二氮平(benzodiazepine)(氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)、安定羧酸鉀鹽(potassium clorazepate)、樂耐平(lorazepam)、氯硝西泮(clonazepam)、阿普唑侖(alprazolam)等)、L-型鈣通道抑制劑(普瑞巴林(pregabalin)等)、三環或四環抗鬱劑(丙咪嗪(imipramine)鹽酸鹽、阿密替林(amitriptyline)鹽酸鹽、脫甲丙咪嗪(desipramine)鹽酸鹽、氯米帕明(clomipramine)鹽酸鹽等)、選擇性血清素再吸收抑制劑(氟伏沙明(fluvoxamine)馬來酸鹽、氟西汀(fluoxetine)鹽酸鹽、西酞普蘭(citalopram)溴酸鹽、舍曲林.sertraline)鹽酸鹽、帕羅西汀(paroxetine)鹽酸鹽、右旋西酞普蘭 escitalopram)草酸鹽等)、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(文拉法辛(venlafaxine)鹽酸鹽、度洛西汀(duloxetine)鹽酸鹽、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)鹽酸鹽等)、正腎上腺素再吸收抑制劑(瑞波西汀(reboxetine)甲磺酸鹽等)、米氮平(mirtazapine)、曲唑酮(trazodone)鹽酸鹽、奈法唑酮(nefazodone)鹽酸鹽、安非他酮(bupropion)鹽酸鹽、司普替林(setiptiline)馬來酸鹽、5-HT_{1A}致效劑(丁螺環酮(buspirone)鹽酸鹽、坦度螺酮(tandospirone)檸檬酸鹽、奧莫佐坦(osemozotan)鹽酸鹽等)、5-HT₃拮抗劑(氯美馬嗪(Cyamemazine)等)、非心臟選擇性β阻斷劑(普萘洛爾(propranolol)鹽酸鹽、氧烯洛爾(oxprenolol)鹽酸鹽等)、組

纖胺 H₁ 拮抗劑(羥嗪(hydroxyzine)鹽酸鹽等)、精神分裂症治療藥物(氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、氯氮平(clozapine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)鹽酸鹽、氟奮乃靜(fluphenazine)鹽酸鹽、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)富馬酸鹽、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)等)、CRF 拮抗劑、其他抗焦慮藥物(美普魯巴麻(meprobamate)等)、速激肽拮抗劑(MK-869、沙瑞度坦(saredutant)等)、作用於代謝性麴胺酸受體之藥劑、CCK 拮抗劑、β3 腎上腺素拮抗劑(阿米貝隆(amibegron)鹽酸鹽等)、GAT-1 抑制劑(加賓(tiagabine)鹽酸鹽等)、N-型鈣通道抑制劑、碳酸酐酶 II 抑制劑、NMDA 甘氨酸位點致效劑、NMDA 拮抗劑(美金剛(memantine)等)、外周苯并二氮平受體致效劑、血管增壓拮抗劑、血管增壓 V_{1b} 拮抗劑、血管增壓 V_{1a} 拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、鴉片拮抗劑、鴉片致效劑、尿苷、菸鹼酸受體拮抗劑、甲狀腺素(T₃、T₄)、TSH、TRH(普羅瑞林(Hirtonin)、他替瑞林(Ceredist))、MAO 抑制劑(苯乙肼硫酸鹽(phenelzine sulfate)、反苯環丙胺硫酸鹽(tranylcypromine sulfate)、嗎氯貝胺(moclobemide)等)、5-HT_{2A} 拮抗劑、5-HT_{2A} 反向致效劑、COMT 抑制劑(恩他卡朋(entacapone)等)、雙極性障礙治療藥物(碳酸鋰、丙戊酸鈉、拉莫三嗪(lamotrigine)、利魯唑(riluzole)、非氨酯(felbamate)等)、大麻素 CB₁ 拮抗劑(利莫那班(rimonabant)等)、FAAH 抑制劑、鈉通道抑制劑、抗-ADHD 藥物(哌醋甲酯(methylphenidate)鹽酸鹽、甲基安

非他命(methamphetamine)鹽酸鹽等)、酒精依賴治療藥物、自閉症治療藥物、慢性疲勞症候群治療藥物、痙攣治療藥物、纖維肌痛症候群治療藥物、頭痛治療藥物、失眠症治療藥物(依替唑侖(etizolam)、佐匹克隆(zopiclone)、三唑侖(triazolam)、唑吡坦(zolpidem)、雷美爾通(ramelteon)、茚地普隆(indiplon)等)、戒煙治療藥物、重症肌無力症治療藥物、大腦梗塞治療藥物、躁狂治療藥物、嗜睡症治療藥物、疼痛治療藥物、輕鬱症治療藥物、自律神經失調治療藥物、男性及女性性功能障礙治療藥物、偏頭痛治療藥物、病理性賭博治療藥物、不寧腿症候群治療藥物、藥物成癮治療藥物(伐尼克蘭(varenicline)等)、酒精相關症候群治療藥物、大腸躁鬱症治療藥物、阿滋海默症治療藥物(多奈呱齊(donepezil)、卡巴拉汀(galanthamine)、美金剛(memantine)等)、帕金森氏症治療藥物、亨丁頓氏症(亨丁頓舞蹈症)治療藥物、ALS治療藥物(利魯唑(riluzole)等)、神經營養因子(neurotrophic factor)等)、抗癲癇藥物(苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenytoin)、丙戊酸、可那氮平(clonazepam)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、苯巴比妥、乙琥胺(ethosuximide)等)、脂肪代謝異常治療藥物諸如降膽固醇藥物(他汀系列(普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀(atrovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、瑞舒伐他汀/rosuvastatin)等)、貝特(氯貝丁酯(clofibrate)等)、角鯊烯合成酶抑制劑)、異常行為治療藥物或老年癡呆症引起之漂泊狂壓制劑(鎮靜劑、抗焦慮藥物等)、細胞

凋亡抑制劑、減肥藥物、糖尿病治療藥物、高血壓治療藥物、低血壓治療藥物、風濕症(DMARD)治療藥物、抗癌劑、副甲狀腺(PTH)治療藥物、鈣受體拮抗劑、性激素或其衍生物(黃體素、雌二醇、雌二醇苯甲酸酯等)、神經分化促進劑、神經再生促進劑、非類固醇類消炎藥物(美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、阿司匹林(aspirin)、吲哚美辛(indomethacin)等)、固醇類(地塞米松(dexamethasone)、乙酸可體松(cortisone acetate)等)、抗細胞激素藥物(TNF抑制劑、MAP激酶抑制劑等)、抗體藥物、核酸或核酸衍生物、核酸適合體藥物等。

【0222】 可將上述合併用藥兩種或多種以適當比率組合而使用。

當本發明化合物與合併用藥組合而使用時，考慮該各自藥物之相反效果，可將各自之劑量降至安全範圍內。結果，可安全地防止這些藥劑所導致之相反效果。

本發明化合物亦可與非藥物療法組合使用。非藥物療法的具體實例包含(1)手術；(2)使用血管收縮素II等之高血壓化學療法；(3)基因療法；(4)高溫療法；(5)冷凍療法；(6)雷射消熔法；(7)放射療法；及(8)免疫療法。

【0223】 [製造方法]

以下說明本發明化合物之製造方法。所屬領域中具有通常技術者可根據下列製造方法及實例之各步驟中所顯示

的方法，或其類似方法而製造化合物(I)。

【0224】 下述製造方法之各步驟中所使用的起始材料及試劑，以及所得化合物各可形成鹽。該鹽之實例包含與本發明之前述化合物等的鹽類相似者。

【0225】 當各步驟中所得化合物為游離化合物時，其可根據所屬技術領域習知方法轉化為所期望的鹽。相反地，當各步驟中所得化合物為鹽時，起可根據所屬技術領域習知方法轉化為所期望的游離形式或所期望的其他的鹽類型。

【0226】 雖然各步驟中所得化合物可以反應混合物的形式或作為粗產物直接使用於次一反應，該各步驟中所得化合物可根據慣用方法自該反應混合物中藉由分離手段諸如濃縮、結晶、再結晶、蒸餾、溶劑萃取、分餾、層析等而被分離(isolated)及/或純化。

【0227】 當各步驟之起始材料之化合物或試劑為商業可得時，可直接使用該商業可得產品。

【0228】 各步驟之反應中，雖然反應時間隨所使用的試劑及溶劑而變化，但除非特別指明，通常為1分鐘至72小時，較佳為10分鐘至8小時。

【0229】 各步驟之反應中，雖然反應溫度隨所使用的試劑及溶劑而變化，但除非特別指明，通常為-78°C至300°C，較佳為-78°C至150°C。

【0230】 各步驟之反應中，雖然壓力隨所使用的試劑及溶劑而變化，但除非特別指明，通常為1大氣壓至20

大氣壓，較佳為 1 大氣壓至 3 大氣壓。

【0231】 各步驟之反應中，有時使用諸如 Biotage 所製造之起始器(Initiator)等微波合成器。雖然反應溫度隨所使用的試劑及溶劑而變化，但除非特別指明，通常為室溫至 300°C，較佳為 50°C 至 250°C。雖然反應時間隨所使用的試劑及溶劑而變化，但除非特別指明，通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 1 分鐘至 8 小時。

【0232】 各步驟之反應中，除非特別指明，相對於該受質，該試劑使用為 0.5 當量至 20 當量，較佳為 0.8 當量至 5 當量。當使用試劑作為催化劑時，相對於該受質，該試劑使用為 0.001 當量至 1 當量，較佳為 0.01 當量至 0.2 當量。當試劑亦被使用作為反應溶劑時，該試劑使用為溶劑量。

【0233】 各步驟之反應中，除非特別指明，該反應係於無溶劑、或藉由將起始材料溶解或懸浮於適當溶劑中進行。該溶劑的具體實例包含實施例中所描述之溶劑，以及下述者。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；

醚類：二乙基醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；

芳族烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、己烷等；

醯胺類：N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮等；

煙鹵化物類：二氯甲烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞礦類：二甲亞礦等；

芳族有機鹼類：吡啶等；

酸酐類：乙酸酐等；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；

無機酸類：鹽酸、硫酸等；

酯類：乙酸乙酯等；

酮類：丙酮、甲基乙基酮等；

水。

上述溶劑之二種或更多種可以適當比例混合及使用。

【0234】 當鹼被使用於各步驟之反應中時，例如，以下所示之鹼或實施例中所描述之鹼被使用。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鎂、氫氧化鋰等；

鹼性鹽類：碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈉等；

有機鹼類：三乙基胺、二乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、咪唑、哌啶等；

金屬烷氧化物類：乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等；

鹼金屬氫化物類：氫化鈉等；

金屬醯胺類(metal amides)：胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等；

有機鋰類：正丁基鋰等。

【0235】 當酸或酸性催化劑被使用於各步驟之反應中時，例如，以下所示之酸或酸性催化劑或實施例中所描

述者。

無機酸類：氫氯酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易士酸類：三氟化硼二乙基醚複合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵等。

【0236】除非另外指明，各步驟之反應係藉由所屬技術領域習知的方法進行，例如，Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 5th Edition, Volumes 13-19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), Volumes 14-15 (The Chemical Society of Japan ed.); Seimitsu Yuki Gosei (Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory), Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Edition Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESES Collective Volumes I-VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY PRESS); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1-Vol.14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic

Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989 等當中所描述的方法，或實施例中所描述的方法。

【0237】 各步驟中，官能基的保護或去保護係根據所屬技術領域習知的方法進行，例如，Wiley-Interscience, 2007, “Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); Thieme, 2004, “Protecting Groups 3rd Ed.” (P. J. Kocienski)等當中所描述的方法，或實施例中所描述的方法。

用於醇等之羥基以及酚系羥基的保護基的實例包含醚型保護基諸如甲氧基甲基醚、苄基醚、第三丁基二甲基矽基醚、四氫哌喃基醚等；羧酸酯型保護基諸如乙酸酯等；磺酸酯型保護基諸如甲烷磺酸酯等；碳酸酯型保護基諸如第三丁基碳酸酯等；及其類似物。

用於醛之羰基之保護基的實例包含縮醛型保護基諸如二甲基縮醛等；環狀縮醛型保護基諸如環狀 1,3-二噁烷等；及其類似物。

用於酮之羰基的保護基的實例包含縮酮型保護基諸如二甲基縮酮等；環狀縮酮保護基諸如環狀 1, 3-二噁烷等；肟型保護基諸如 O-甲基肟等；腙型保護基諸如 N,N-二甲基腙等；及其類似物。

用於羧基之保護基之實例包含酯型保護基諸如甲基酯等；醯胺型保護基諸如 N, N-二甲基醯胺等；及其類似物。

用於硫醇之保護基之實例包含醚型保護基諸如苄基硫醚等；酯型保護基諸如硫代乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代胺

甲酸酯等；及其類似物。

用於胺基及芳族雜環諸如咪唑、吡咯、吲哚等之保護基之實例包含胺甲酸酯型保護基諸如胺甲酸苄基酯、胺甲酸第三丁基酯等；醯胺型保護基諸如乙醯胺等；烷基胺型保護基諸如 N-三苯基甲基胺等；礦醯胺型保護基諸如甲烷礦醯胺等；及其類似物。

保護基可藉由所述技術領域習知的方法移除，例如，使用酸、鹼、紫外射線、聯胺、苯基聯胺、N-甲基二硫代胺甲酸鈉、氟化四丁基胺、乙酸鈀、三烷基矽基鹵化物(例如，三甲基矽基碘、三甲基矽基溴)的方法、還原方法等。

【0238】 當各步驟中進行還原反應時，使用之還原劑包含金屬氫化物諸如氫化鋰鋁、三乙醯氧基硼氫化鈉、氟基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)、硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫四甲基銨等；硼烷諸如硼烷-四氫呋喃複合物等；雷尼氏鎳；雷尼氏鈷；氫；甲酸等。當還原碳-碳雙鍵或參鍵時，可使用利用鈀-碳、林德拉催化劑等方法。

【0239】 當各步驟中進行氧化反應時，使用氧化劑包含過酸類諸如間-氯過苯甲酸(MCPBA)、過氧化氫、第三丁基氫過氧化物等；過氯酸鹽類諸如過氯酸四丁基銨等；氯酸鹽類諸如氯酸鈉等；亞氯酸鹽類諸如亞氯酸鈉等；過碘酸類諸如過碘酸鈉等；超價電試劑諸如亞碘醯苯等；具有錳之試劑諸如二氧化錳、過錳酸鉀等；鉛化合物諸如四乙酸鉛等；具有鉻之試劑諸如氯鉻酸吡啶鎘(PCC)、重鉻酸吡啶鎘(PDC)、瓊森試劑等；鹵素化合物諸如 N-溴琥珀醯

亞胺(NBS)等；氯；臭氧；三氧化硫-吡啶複合物；四氧化鐵；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯并醌(DDQ)等。

【0240】 當各步驟中進行環化反應時，使用自由基起始劑包含偶氮化合物諸如偶氮雙異丁腈(AIBN)等；水可溶自由基起始劑諸如 4,4'-偶氮雙-4-氟基戊酸(ACPA)等；於空氣或氧存在下的三乙基硼；苄醯基過氧化物等。使用自由基反應試劑包含三丁基錫、參(三甲基矽基)矽烷、1,1,2,2-四苯基二矽烷、二苯基矽烷、碘化釤等。

【0241】 當各步驟中進行 Wittig 反應時，使用 Wittig 試劑包含亞烷基磷烷類等。亞烷基磷烷類可藉由所屬技術領域習知的方法製備，例如藉由將磷鎓鹽與強鹼反應。

【0242】 當在各步驟進行 Horner-Emmons 反應時，使用之試劑包含膦醯基乙酸酯諸如二甲基膦醯乙酸甲酯、二乙基膦醯乙酸乙酯、二乙基膦醯乙酸第三丁酯等；鹼類諸如鹼金屬氫化物類、有機鋰類、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等；氯化鋰、碘化鈉等。

【0243】 當各步驟中進行 Friedel-Crafts 反應時，使用試劑包含路易士酸及酸氯化物或烷基化試劑(例如，烷基鹵化物、烯烴等)。或者，亦可使用有機酸及無機酸替代路易士酸，以及亦可使用諸如乙酸酐等酸酐替代酸氯化物。

【0244】 當各步驟中進行芳族親核性取代反應時，使用親核性試劑(例如，胺類、咪唑等)以及鹼類(例如，鹼性鹽類、有機鹼類等)作為試劑。

【0245】 當各步驟中進行藉由親核性試劑之親核性

加成反應、藉由碳陰離子之親核性加成反應、藉由碳陰離子之親核性 1,4-加成反應(Michael 加成)或藉由碳陰離子之親核性取代反應時，用於產生碳陰離子之鹼包含有機鋰類、金屬烷氧化物、無機鹼類、有機鹼類等。

【0246】 當各步驟中進行 Grignard 反應時，Grignard 試劑包含：芳基鎂鹵化物，諸如苯基鎂溴化物等；烷基鎂鹵化物，諸如甲基鎂溴化物等。Grignard 試劑可藉由所屬技術領域習知的方法製備，例如，藉由將頑基鹵化物或芳基鹵化物與金屬鎂於作為溶劑之醚或四氫呋喃中反應。

【0247】 當各步驟中進行 Knoevenagel 縮合時，使用活性亞甲基化合物(例如，丙二酸、丙二酸二乙基酯、丙二腈等)以及挾持於二個拉電子基之間的鹼類(例如，有機鹼類、金屬烷氧化物、無機鹼類)作為試劑。

【0248】 當各步驟中進行 Vilsmeier-Haack 反應時，使用磷醯氯及醯胺衍生物(例如，N,N-二甲基甲醯胺等)作為試劑。

【0249】 當各步驟中進行醇類、烷基鹵化物類或磺酸酯類的疊氮化反應時，使用疊氮化劑包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)、三甲基矽基疊氮化物、疊氮化鈉等。例如，當將醇類疊氮化時，可使用利用二苯基磷醯基疊氮化物及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的方法、利用三甲基矽基疊氮化物及路易士酸的方法等。

【0250】 當在各步驟進行還原胺化反應時，使用之還原劑包含三乙醯基硼氫化鈉、氟基硼氫化鈉、氫、甲

酸、硼氫化鈉、2-甲基吡啶硼烷複合物等。當基質為胺化合物時，使用之羥基化合物包含多聚甲醛、醛類諸如乙醛等，及酮類諸如環己酮等。當基質為羥基化合物時，使用之胺化合物包含一級胺諸如氨、甲胺等；二級胺諸如二甲胺等，等。添加物諸如原甲酸三甲酯等可被添加於該反應中。

【0251】 當各步驟中進行 Mitsunobu 反應時，使用偶氮二羧酸酯類(例如，偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)等)以及三苯基膦作為試劑。

【0252】 當各步驟中進行酯化反應、醯胺化反應或脲反應時，使用試劑包含醯基鹵化物類諸如酸氯化物、酸溴化物等；以及活性羧酸類諸如酸酐、活性酯形式、硫酸酯形式等。羧酸脂活化劑包含碳二亞胺型縮合劑諸如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSCD)等；三嗪型縮合劑諸如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物-n-水合物(DMT-MM)等；碳酸酯型縮合劑諸如 1,1-羥基二咪唑(CDI)等；二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)；苯并三唑-1-基氧基-參二甲基胺基磷鎓鹽(BOIP 試劑)；2-氯-1-甲基-吡啶噁鹽碘化物(Mukaiyama 試劑)；亞硫醯氯；鹼甲酸低碳數烷基酯諸如氯甲酸乙酯等；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；或其等之組合等。當使用碳二亞胺型縮合劑時，可進一步對反應添加加成劑諸如 1-羥基苯并三唑(HOBT)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)等。

【0253】 當各步驟中進行偶合反應時，使用之金屬催化劑包含鈀化合物諸如乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯雙(三乙基膦)鈀(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)等；鎳化合物諸如肆(三苯基膦)鎳(0)等；銻化合物諸如肆(三苯基膦)氯化銻(III)等；鈷化合物；銅化合物諸如氧化銅、碘化亞酮(I)等；鉑化合物等。再者，可添加鹼至反應，以及該鹼之實例包含無機鹼類、鹼性鹽類等。

【0254】 當各步驟中進行硫羰基化時，使用五硫化二磷作為硫羰基化劑。然而，除了五硫化二磷以外，可使用諸如 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環己烷-2,4-二硫化物(勞森試劑)之具有 1,3,2,4-二硫雜二磷雜環己烷-2,4-二硫化物結構的試劑。

【0255】 當各步驟中進行 Wohl-Ziegler 反應時，可使用鹵化劑包含 N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、溴、碘醯氯等。再者。反應可藉由對反應添加諸如熱、光、苯甲醯過氧化物、偶氮雙異丁腈等自由基起始劑而加速。

【0256】 當各步驟中進行羥基的鹵化時，使用之鹵化試劑包含氫鹵酸及無機酸的酸鹵化物，具體地，氫氯酸、亞硫醯氯、氯化磷等用於氯化，以及 48% 氢溴酸等用於溴化。此外，可使用藉由三苯基膦及四氯化碳或四溴化碳等的反應，自醇獲得烷基鹵化物的方法。或者，可使用藉

由包含將醇轉化為礦酸酯以及將其與溴化鋰、氯化鋰或碘化鈉反應之2-步驟反應而合成烷基鹵化物的方法。

【0257】 當各步驟中進行Arbuzov反應時，使用之試劑包含烷基鹵化物諸如溴乙酸乙酯等；以及亞磷酸酯諸如亞磷酸三乙酯、亞磷酸三(異丙酯)等。

【0258】 當各步驟中進行礦醯化反應時，使用之礦醯化劑包含甲烷礦醯氯、對甲苯礦醯氯、甲烷礦酸酐、對甲苯礦酸酐等。

【0259】 當於各步驟中進行水解時，使用酸或鹼作為試劑。當進行第三丁基酯的酸水解時，有時添加甲酸、三乙基矽烷等以還原性地捕捉副產物第三丁基陽離子。

【0260】 當於各步驟中進行脫水反應時，使用之脫水劑包含硫酸、氯化磷、N,N'-二環己基碳二亞胺、氧化鋁、多磷酸等。

【0261】 當在各步驟進行Corey-Chaykovsky環丙烷化反應時，使用之試劑包含三甲基碘化亞碸、第三丁氧化鉀、氫化鈉等。

【0262】 當在各步驟藉由醇進行一氧化碳插入反應及隨後之親核性取代反應時，使用之金屬觸媒包含鈀化合物諸如乙酸鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三乙基膦)-二氯化鈀(II)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)等；及膦配基的實例包含三苯基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基、2-(二第三丁基膦基)聯苯基、2-(二環己基

膦基)聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯基、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、三第三丁基膦、三環己基膦、(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)等。

該醇的實例包含甲醇、乙醇、2-丙醇、苯甲醇等。

一般在惰性溶劑中於一氧化碳蒙氣下從正常壓力至約10 atm，如需要，使用膦配基而進行此反應。

【0263】 當在各步驟進行 Curtius 重排反應時，使用之試劑包含疊氮磷酸二苯酯及第三丁醇等。亦可使用氯甲酸乙酯、鹼、疊氮化鈉、第三丁醇等作為試劑。

當在各步驟進行非鏡像異構鹽解析方法時，使用之光學活性有機鹼包含，例如，((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲胺、(R)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇等。

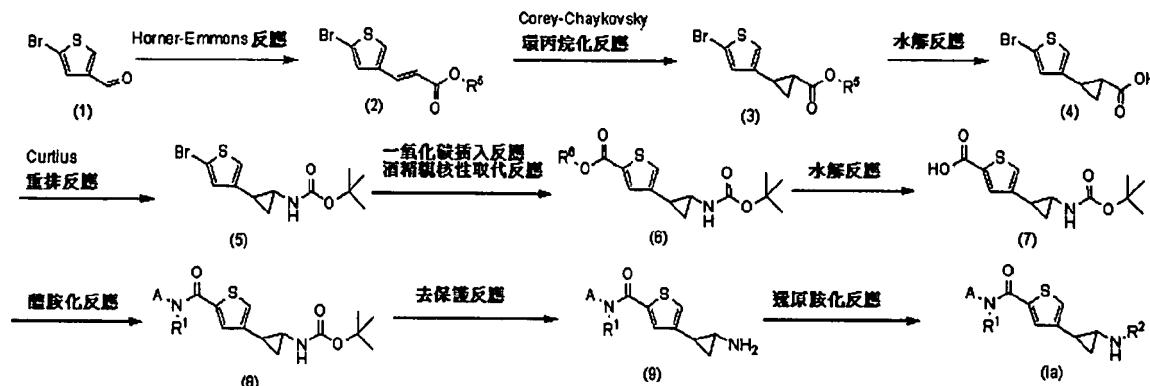
各步驟中得到之該化合物可在藉由已知之方法諸如手性管柱層析法、光學分段結晶、非鏡像異構物衍生化等光學解析後而被使用。

【0264】 圖示中， R^5 及 R^6 為烷基諸如甲基、乙基、第三丁基等，其他符號各如上文定義。化合物(Ia)至化合物(Ik)、化合物(Iaa)及化合物(Iga)皆被包含於上述化合物(I)，其各顯示化合物(I)之一種化合物基團其中 $R^3=H$ 。該噁吩環、吡唑環、萘環、二氫苯并呋喃環、吡啶環及噁唑環各視需要在其環上具有取代基。

【0265】 <反應圖示 1>

藉由下列方法可從化合物(1)製造化合物(Ia)。

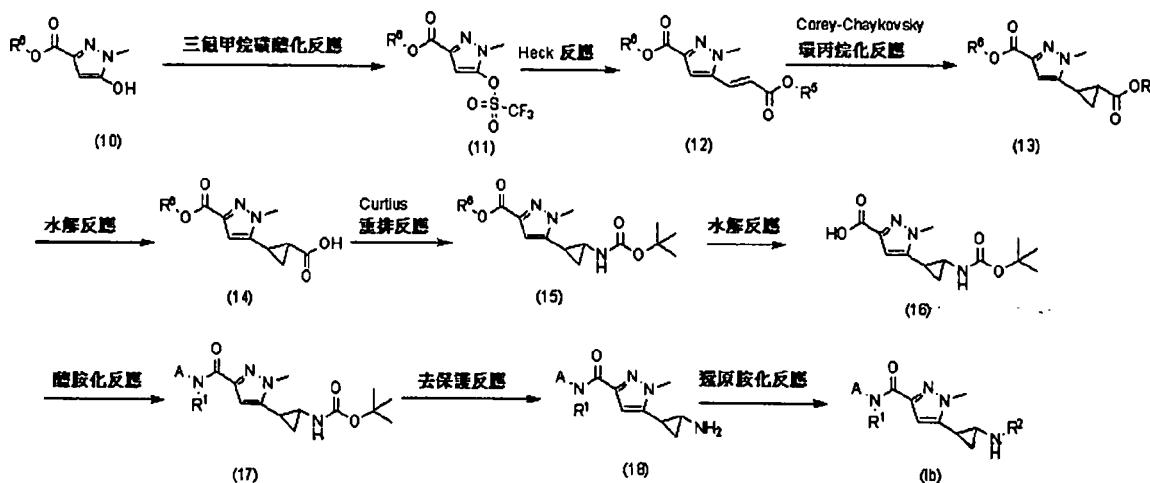
【0266】



【0267】 <反應圖示 2>

藉由下列方法可從化合物(10)製造化合物(Ib)。

【0268】



【0269】 藉由使化合物(10)與 N-苯基雙(三氟甲基磺醯亞胺)及鹼反應可製造化合物(11)。該鹼的實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸三鉀、甲氧鈉、乙氧鈉、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等。

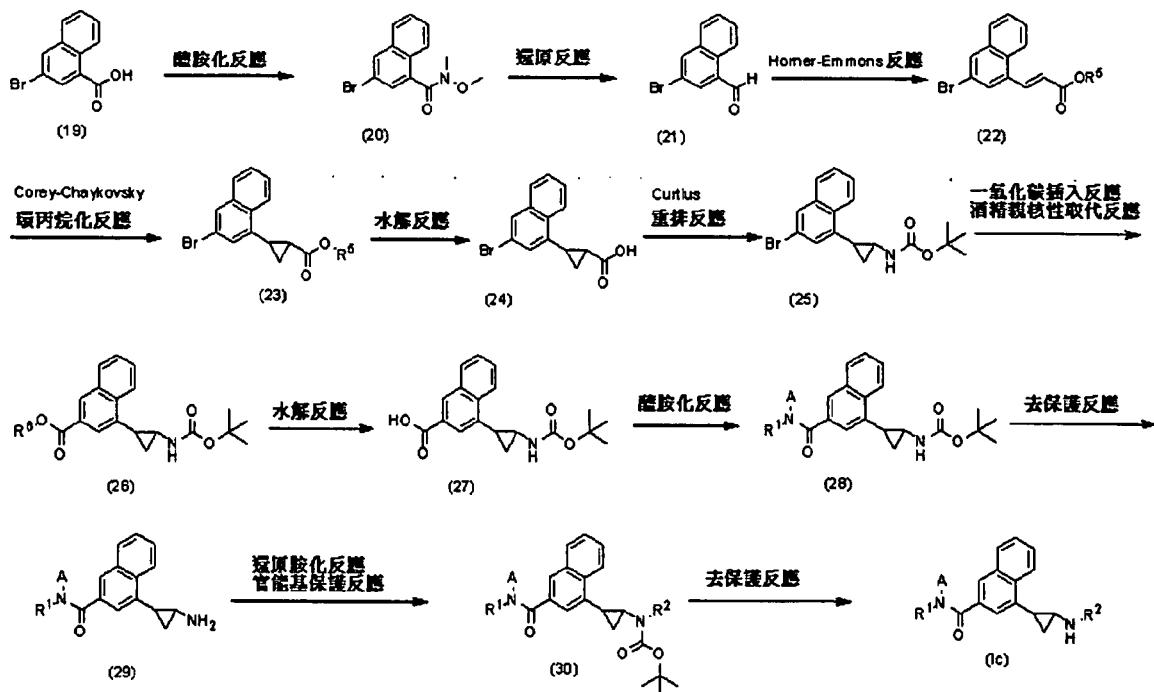
藉由使化合物(11)與丙烯酸酯反應可製造化合物

(12)。使用鹼及鈀觸媒進行此反應及，需要時亦可使用聯配基。使用之該丙烯酸酯包含丙烯酸第三丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯等。使用之鈀觸媒包含乙酸鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三乙基膦)-二氯化鈀(II)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)等。聯配基的實例包含三苯基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基、2-(二第三丁基膦基)聯苯基、2-(二環己基膦基)聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯基、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、三第三丁基膦、三環己基膦、(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)、三(鄰甲苯基)膦等。鹼的實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸三鉀、甲氧鈉、乙氧鈉、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等。此步驟中，例如，亦可使用微波合成器諸如 Biotage 製造之 Initiator 等。

【0270】 <反應圖示 3>

藉由下列方法可從化合物(19)製造化合物(Ic)。

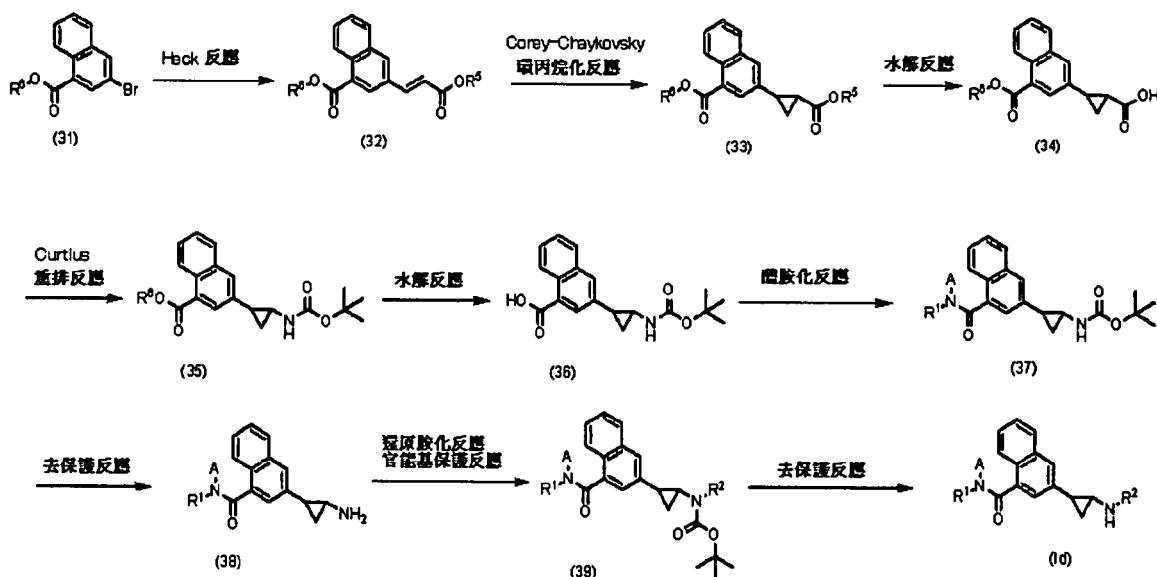
【0271】



【0272】 <反應圖示 4>

藉由下列方法可從化合物(31)製造化合物(Id)。

【0273】



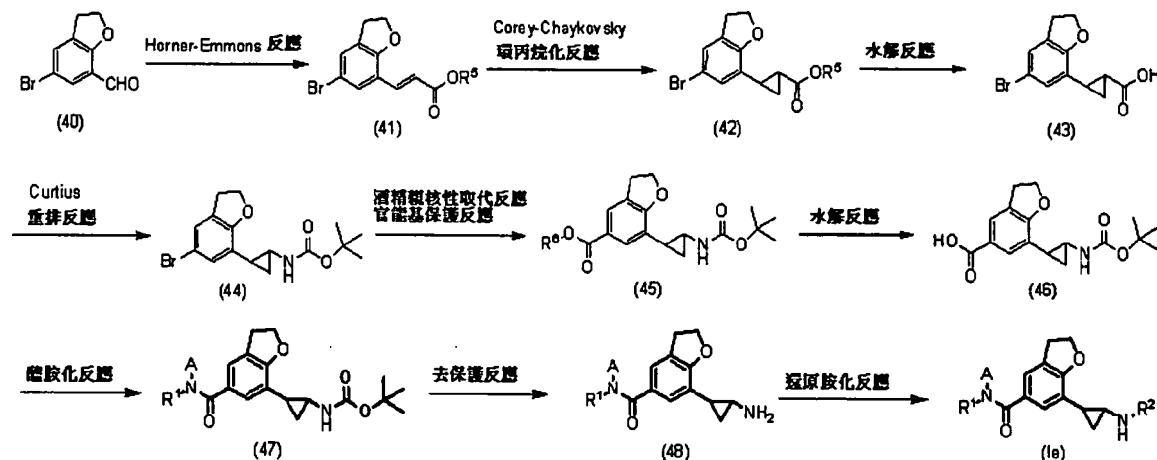
【0274】 藉由使化合物(31)與丙烯酸酯反應可製造化合物(32)。使用鹼及鈀觸媒進行此反應，需要時亦可使用膦配基。使用之丙烯酸酯包含丙烯酸第三丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯等。使用之鈀觸媒包含乙酸鈀(II)、四(三

苯基膦)鈀(0)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三乙基膦)-二氯化鈀(II)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)等。膦配基的實例包含三苯基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基、2-(二第三丁基膦基)聯苯基、2-(二環己基膦基)聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基、2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯基、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、三第三丁基膦、三環己基膦、(9,9--二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)、三(鄰甲苯基)膦等。鹼的實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸三鉀、甲氧鈉、乙氧鈉、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等。此步驟中，例如，亦可使用微波合成器諸如 Biotage 製造之 Initiator 等。

【0275】 <反應圖示 5>

藉由下列方法可從化合物(40)製造化合物(Ie)。

【0276】

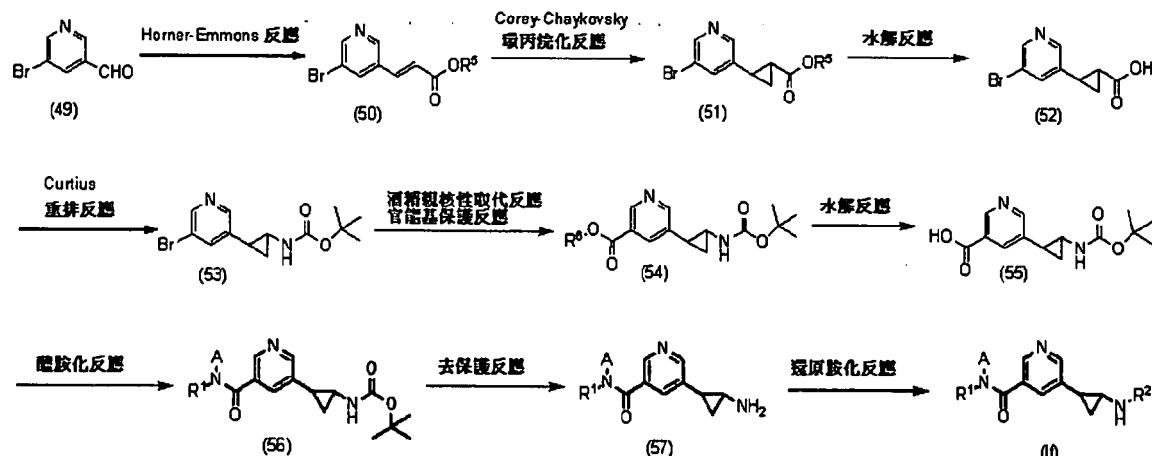


【0277】 <反應圖示 6>



藉由下列方法可從化合物(49)製造化合物(I_f)。

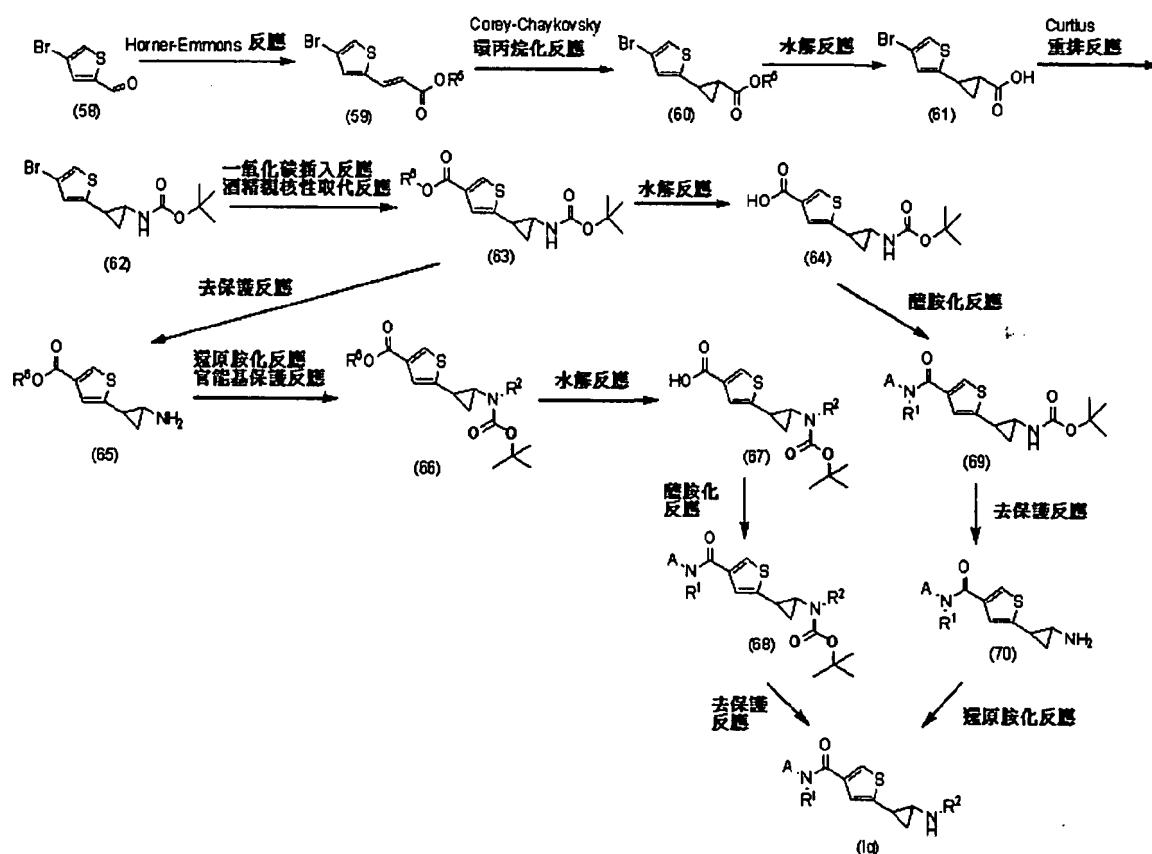
【0278】



【0279】 <反應圖示 7>

藉由下列方法可從化合物(58)製造化合物(I_g)。

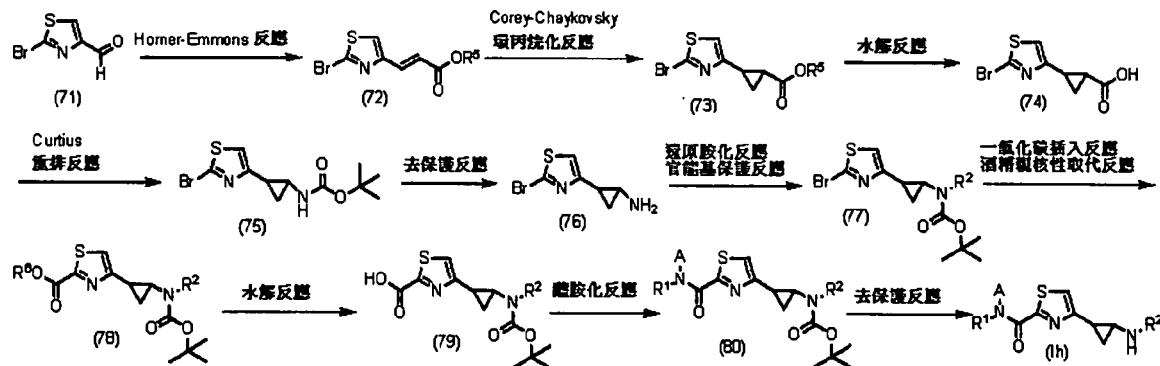
【0280】



【0281】 <反應圖示 8>

藉由下列方法可從化合物(71)製造化合物(I_h)。

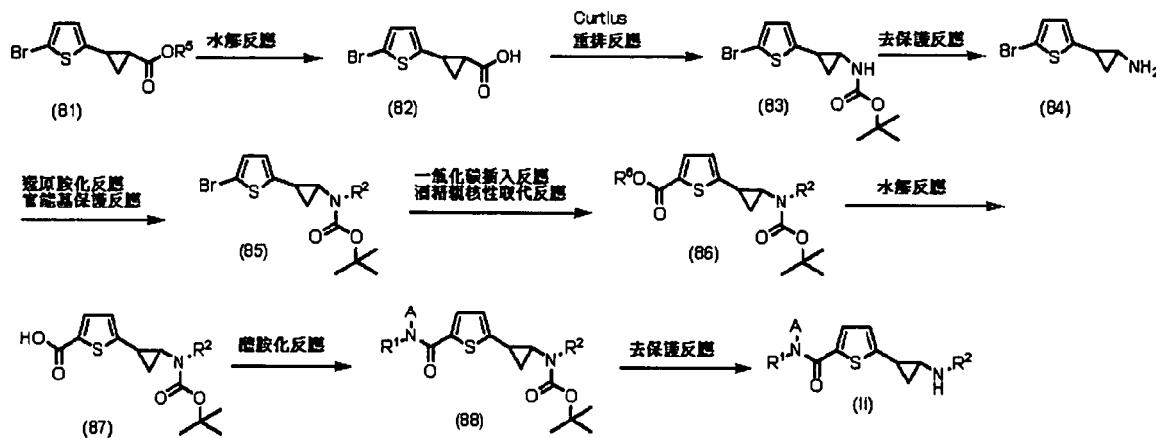
【0282】



【0283】 <反應圖示 9>

藉由下列方法可從化合物(81)製造化合物(Ii)。

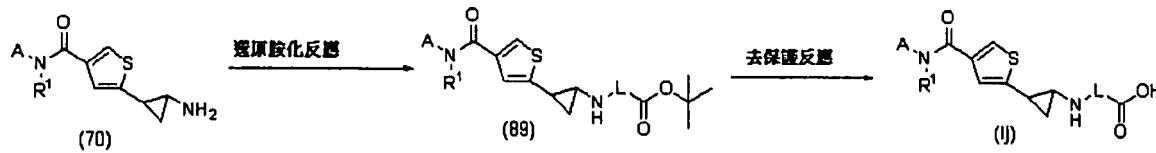
【0284】



【0285】 <反應圖示 10>

藉由下列方法可從化合物(70)製造化合物(Ij)。

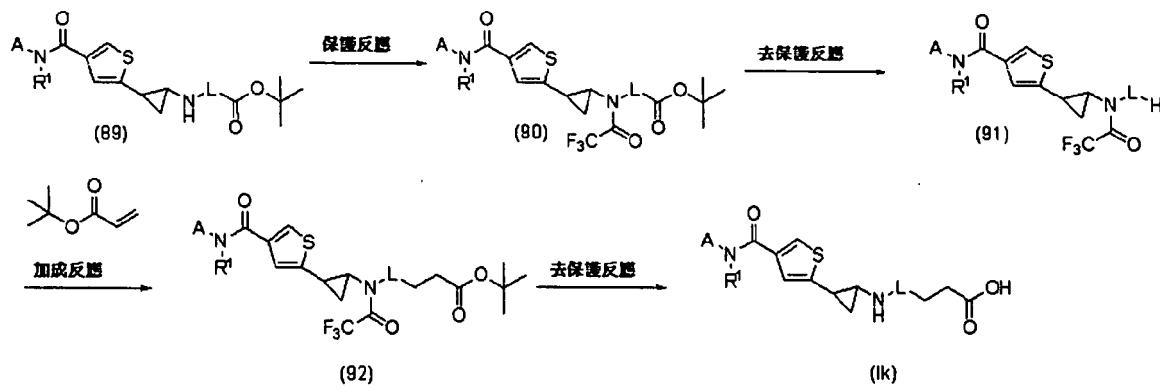
【0286】



【0287】 <反應圖示 11>

藉由下列方法可從化合物(89)製造化合物(Ik)。

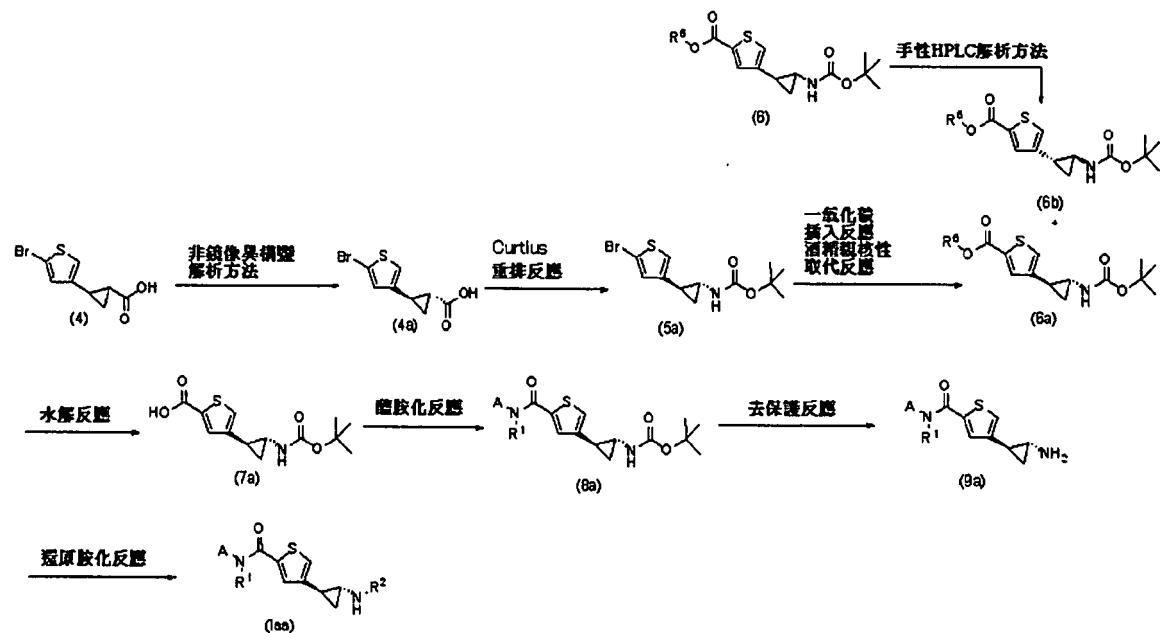
【0288】



【0289】 <反應圖示 12>

藉由下列方法可從化合物(6)或化合物(4)製造化合物(Iaa)。

【0290】

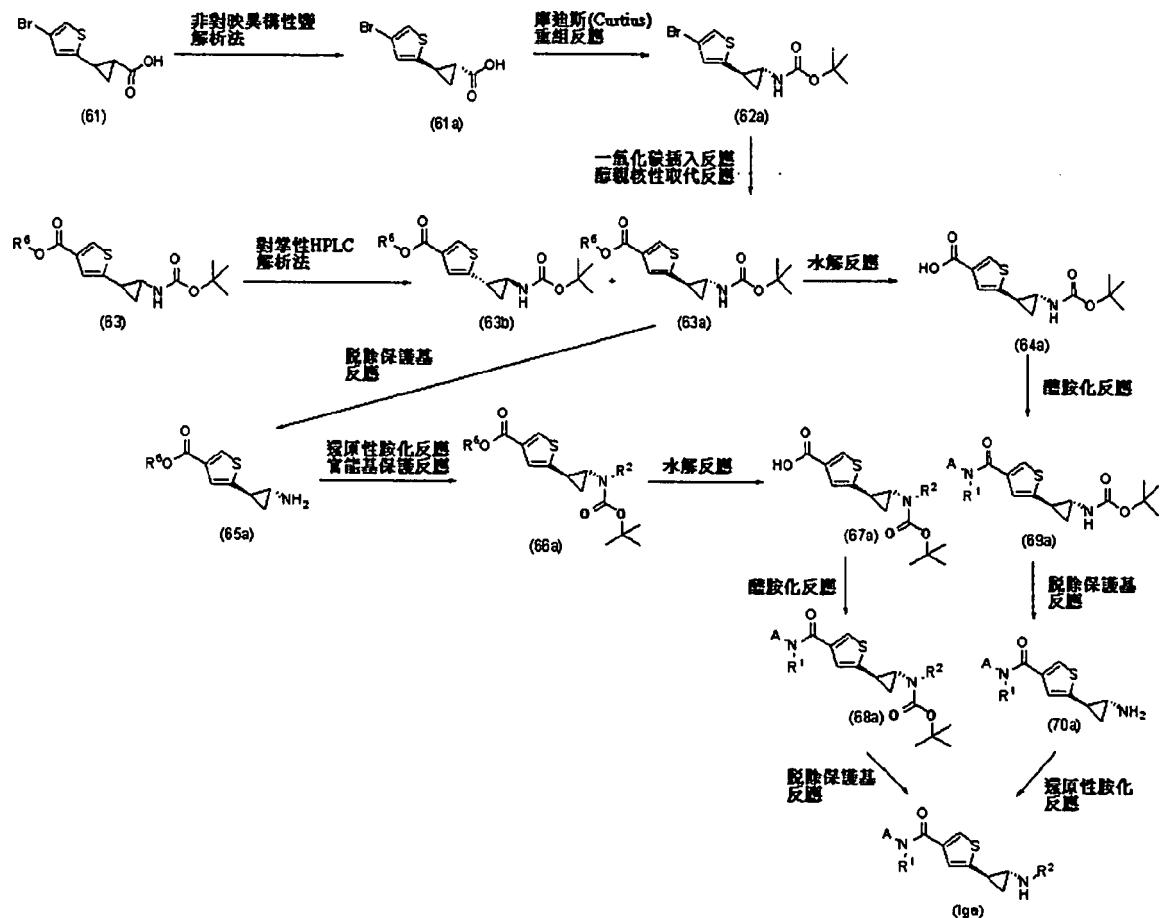


【0291】 <反應圖示 13>

藉由下列方法可從化合物(61)或化合物(63)製造化合物(Iga)。

【0292】





實例

【0293】 以下將參考實例、實驗實例與調配實例詳細說明本發明。然而，該等實例並未限制本發明，且可在本發明之範圍內修飾本發明。

【0294】 下列實例中，“室溫”通常為約 10°C 至約 35°C。除非另有說明，否則混合溶劑之比例為體積混合比，且除非另有說明，否則 % 意指重量 %。

【0295】 砂膠管柱層析法中，指明 NH 時，意指使用與胺基丙基矽烷-鍵結之矽膠。HPLC(高效液相層析法)中，指明 C18 時，意指使用與十八碳烷基-鍵結之矽膠。除非另有說明，否則溶離溶劑之比例為體積混合比。

【0296】 下列實例中，採用下列縮寫。

mp：熔點

MS：質譜

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$ ：分子態離子峰

M：莫耳濃度

N：當量

$CDCl_3$ ：氘化氯仿

DMSO- d_6 ：氘化二甲亞碸

1H NMR：質子核磁共振

LC/MS：液相層析法/質譜儀

ESI：電噴灑電離化

APCI：大氣壓化學電離化

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞碸

TFA：三氟乙酸

SFC：超臨界流體層析法

TEA：三乙基胺

AA：乙酸

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

【0297】 1H NMR 係使用傅利葉轉換 (Fourier-transform) NMR 測定。使用 ACD/SpecManager (商品名稱) 及類似方法分析。顯示為羥基、胺基或類似基團之極溫和質子之波峰未說明。

【0298】 MS 係採用 LC/MS 測定。而電離化方法係使

用 ESI 法或 APCI 法。數據表示經測量之數值(測定值)。通常係觀察到分子態離子波峰。然而，當化合物具有第三丁氧基羰基時，可能觀察到沒有第三丁氧基羰基或第三丁基之波峰之片段離子。當化合物具有羥基時，可能觀察到沒有 H_2O 之波峰之片段離子。若為鹽時，通常觀察到分子態離子波峰或游離型之片段離子波峰。

【0299】 在旋光度($[\alpha]_D$)中之樣本濃度單位(c)為 g/
100 mL。

● 元素分析(Anal.)中，係描述計算值(Calcd)與測定值(Found)。

【0300】 實例 1

4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)
噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

A) (E)-3-(5-溴-2-甲基噁吩-3-基)丙烯酸乙酯

於 -5°C，在含第三丁醇鉀(4.59 g)與無水 THF (60 mL)之混合物中添加二乙基磷羧基乙酸乙酯(7.5 mL)，攪拌該混合物 20 分鐘。於 -5°C，在該反應混合物中添加含 5-溴-2-甲基噁吩-3-甲醛(7.0 g)與無水 THF (10 mL)之混合物，攪拌該混合物 30 分鐘。在該反應混合物中添加水(100 mL)，以乙酸乙酯萃取該混合物 2 次(各 100 mL)。合併萃取液，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，以產生標題化合物(7.2 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.17-1.35 (3H, m), 2.45 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.78 (1H, s).

【0301】 B) 反 -2-(5-溴 -2-甲基 嘻吩 -3-基)環丙烷羧酸乙酯

在氫化鈉(50%油中，2.26 g)之 DMSO (50 mL)懸浮液中添加碘化三甲銥(10.4 g)，於室溫下攪拌該混合物 1 小時。在該反應混合物中添加含(E)-3-(5-溴 -2-甲基 嘻吩 -3-基)丙烯酸乙酯(6.5 g)與 DMSO (30 mL)之混合物，於室溫下攪拌該混合物 4 小時。在該反應混合物中添加冰水(200 mL)，該混合物以乙酸乙酯萃取(100 mL，2 次)。合併萃取液，以飽和鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(3.5 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J = 5.2 Hz), 1.24-1.29 (1H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.23-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.82 (1H, s).

【0302】 C) 反 -2-(5-溴 -2-甲基 嘻吩 -3-基)環丙烷羧酸

反 -2-(5-溴 -2-甲基 嘻吩 -3-基)環丙烷羧酸乙酯(500 mg)溶於甲醇(8 mL)，於 0°C 添加含氫氧化鈉(138 mg)與水(2 mL)之混合物，於室溫攪拌該混合物 2 小時。該反應混合物經減壓濃縮，在內溫不超過 10°C，以 2 mol/L 鹽酸調整至 pH 6。經過濾，收集沉澱之固體，並減壓乾燥，以產生標題化合物(350 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.27 (1H, m), 1.31-1.36

(1H, m), 1.72-1.76 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

**【0303】 D) (反-2-(5-溴-2-甲基噻吩-3-基)環丙基)胺
甲酸第三丁基酯**

於室溫，在含反-2-(5-溴-2-甲基噻吩-3-基)環丙烷羧酸(1.5 g)與第三丁醇(70 mL)之混合物中添加三乙基胺(8.3 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(3.7 mL)，於 90°C 攪拌該混合物 16 小時。該反應混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。在殘質中添加水(100 mL)，以乙酸乙酯萃取該混合物 2 次(各 200 mL)。合併萃取液，以飽和鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。該殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(0.75 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.05 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.72-1.76 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52-2.54 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s).

【0304】 E) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

含(反-2-(5-溴-2-甲基噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(1.3 g)、二異丙基乙基胺(3.42 mL)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鉑(0.96 g)與甲醇(45 mL)之混合物於一氧化碳蒙氣(10 atm)下及 80°C 加熱 16 小時。冷卻至室溫後，濾除不可溶物質，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，以產生標題化合物(0.90 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.15 (2H, m), 1.36 (9H,

s), 1.73-1.78 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 3.76 (3H, s), 7.25 (1H, brs), 7.34 (1H, s).

【0305】 F) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(900 mg)溶於甲醇(45 mL)，於 0°C 添加含氫氧化鈉(1160 mg)與水(15 mL)之混合物，於室溫下攪拌混合物 16 小時。該反應混合物經減壓濃縮，添加水(10 mL)至該殘質中。在內溫不超過 10°C，使用 2 mol/L 鹽酸調整該混合物至 pH 6，使用 20% 甲醇-二氯甲烷溶液萃取(各 100 mL)。合併萃取液，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，以產生標題化合物(660 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02-1.07 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.72-1.76 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.49-2.54 (1H, m), 7.24 (2H, s), 12.79 (1H, s).

【0306】 G) (反-2-(2-甲基-5-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸(100 mg)、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(44.8 mg)與三乙基胺(0.187 mL)溶於 DMF(3.0 mL)，該混合物冷卻至 0°C。添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(153 mg)，於室溫攪拌該混合物一夜。該反應混合物倒至水中，使用乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫

水，及減壓濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化與減壓濃縮。所得殘質以乙酸乙酯-THF 稀釋，依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，以產生標題化合物(64 mg)。

MS : [M+H]⁺ 395.2。

【0307】 H) 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於室溫，在含(反-2-(2-甲基-5-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(64 mg)、乙酸乙酯(5 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.811 mL)，於室溫攪拌該混合物 3 天。經過濾收集沉澱之固體，及減壓乾燥，以產生標題化合物(45 mg)。

【0308】 實例 2

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於室溫，在含 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(42 mg)、碳酸氫鈉(38.4 mg)、THF(0.5 mL)與甲醇(0.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(13 μ L)。於氮蒙氣下，於 50°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，於室溫下 1 小時。於室溫，在該反應混合物中添加環丙烷甲醛(8.8 μ L)，於 50°C 及氮蒙氣下攪拌混合物 1.5 小時，於室溫下 30 分鐘。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(8.7 mg)，於氮蒙氣下攪拌反應混合物 30 分鐘。於冰冷

卻下，在該反應混合物中添加乙酸乙酯(5 mL)、水與飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，並以乙酸乙酯與 THF 之混合物萃取該水層。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。該殘質以乙酸乙酯與二異丙基醚之混合物洗滌，並溶於甲醇中。添加 2 mol/L 氯化氫/甲醇溶液(2 mL)，該混合物經減壓濃縮。該殘質自乙醇/二異丙基醚中結晶，以產生標題化合物(25.9 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.43 (2H, m), 0.55-0.65 (2H, m), 1.06-1.14 (1H, m), 1.16-1.27 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.85-3.02 (3H, m), 7.85 (1H, brs), 9.24 (2H, brs), 12.66 (1H, brs).

【0309】 實例 3

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) 1-甲基-5-(((三氟甲基)磺醯基)氨基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

於 0°C，在含 5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(2.404 g)、二異丙基乙基胺(5.38 mL)與 DMF(24 mL)之混合物中添加 N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(6.05 g)，於室溫及氮蒙氣下攪拌混合物一夜。該反應混合物倒至水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，及減壓濃縮，產生標題化合物(3.92 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.69 (1H, s).

【0310】 B) 5-((1E)-3-第三丁氧基-3-側氨基丙-1-烯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

含 1-甲基-5-(((三氟甲基)磺醯基)氨基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(890 mg)、丙烯酸第三丁酯(1.35 mL)、三(鄰甲苯基)膦(188 mg)、乙酸鈀(69.3 mg)、三乙基胺(1.29 mL)與 DMF (8 mL)之混合物於 80°C 與氮蒙氣下攪拌 3 小時。於室溫將該反應混合物倒至水中，以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，及減壓濃縮，產生標題化合物(144 mg)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.07 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 15.9 Hz).

【0311】 C) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

採用類似實例 1 步驟 B 之方法，得到標題化合物。

MS : [M+H]⁺ 281.2。

【0312】 D) 2-(3-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)環丙烷羧酸

於 0°C，在 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(135 mg)中添加三氟乙酸(2 mL)，於室溫攪拌該混合物 4 小時，及減壓濃縮。添加水

至該殘質中，以乙酸乙酯萃取混合物，依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質以乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離該水層，以 2 mol/L 鹽酸酸化，以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質以甲苯稀釋，及減壓濃縮，產生標題化合物(100 mg)。

MS : [M+H]⁺225.1。

【0313】 E) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 D、F、G 與 H 及實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0314】 實例 4

5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 3 步驟 A、B、C 與 D 與實例 1 步驟 D、F、G 與 H 之方法，得到標題化合物。

【0315】 實例 5

4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺二鹽酸鹽

A) 3-溴-N-甲氧基-N-甲基-1-萘甲醯胺

3-溴-1-萘甲酸(3.00 g)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.32 g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.80 g)與無水 1-羥基苯并三唑(1.94 g)溶於無水 DMF (60.0 mL) 中，添加三乙基胺(4.16 mL)，於室溫攪拌該混合物 16 小

時。添加水至該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。該殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(2.69 g)。

MS : [M+H]⁺ 293.9。

【0316】 B) 3-溴-1-萘醛

於 0°C，在含 3-溴-N-甲氧基-N-甲基-1-萘甲醯胺(2.69 g)之 THF (50.0 mL)溶液中慢慢添加 1.5 mol/L 二異丁基氯化鋁甲苯溶液(9.15 mL)，於 0°C 與氮蒙氣下攪拌該混合物 2 小時。於 0°C，在該反應混合物中添加 1 mol/L 鹽酸，以乙酸乙酯萃取混合物。該萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(1.52 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.66 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, s), 9.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.36 (1H, s).

【0317】 C) (E)-3-(3-溴萘-1-基)丙烯酸第三丁基酯

氯化鋰(0.28 g)真空乾燥，並添加乙腈(20.0 mL)。於 0 °C，在該混合物中添加 3-溴-1-萘醛 (1.52 g)與二乙基磷羧基乙酸第三丁基酯(1.71 g)，於 0°C 與氮蒙氣下攪拌該混合物 5 分鐘。於 0°C，在該反應混合物中添加 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.02 mL)，於室溫與氮蒙氣下攪拌混合物 18 小時。於室溫添加水至該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水

硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。該殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(1.93 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (9H, s), 6.46 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 15.9 Hz).

【0318】 D) 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 B、D、E、F、G 與 H 與實例 3 步驟 D 之方法，得到標題化合物。

【0319】 實例 6

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-2-萘甲醯胺鹽酸鹽

A) (反-2-(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)萘-1-基)環丙基)((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺二鹽酸鹽 (56.6 mg) 與 碳酸氫鈉 (35.9 mg) 溶於 THF(5.00 mL)/甲醇(5.00 mL) 中，添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛 (19.5 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 3 小時，並於 0°C 添加氫硼化鈉 (10.8 mg)。於室溫攪拌反應混合物 2 小時，在該反應混合物中添加二碳酸二-第三丁基酯 (0.099 mL)，於室溫下攪拌該混合物 16 小時。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。該殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物

(33.5 mg)。

MS : [M+H]⁺ 523.1。

【0320】 B) N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-2-萘甲醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 H 之方法，得到標題化合物。

分析 : C₂₃H₂₆N₄O₂S HCl 計算值 : C, 60.19; H, 5.93; N, 12.21。
實測值 : C, 59.52; H, 5.87; N, 11.88。

【0321】 實例 7

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 6 之方法，得到標題化合物。

分析 : C₂₁H₂₂N₄OS 2HCl : 計算值 : C, 55.88; H, 5.36; N, 12.41。實測值 : C, 56.60; H, 5.56; N, 12.39。

【0322】 實例 8

N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) (反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)-2-甲基噁吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸 (100 mg)、4,4-二氟己烷胺鹽酸鹽 (63.5 mg) 與三乙基胺 (0.187 mL) 溶於 DMF (1.0 mL)，於室溫添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽 (153 mg)，攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，及經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物 (140 mg)。

MS : [M+H]⁺ 415.3。

【0323】 B) 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫下，在含(反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)-2-甲基噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(140 mg)之乙酸乙酯溶液(2.0 mL)中添加 4 mol/L 鹽酸/乙酸乙酯溶液(2.0 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 天。經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物(90 mg)。

● MS : [M-HCl+H]⁺ 315.2。

【0324】 C) N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在含 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(48.9 mg)、碳酸氫鈉(46.8 mg)、THF (1 mL)與甲醇(1 mL)之混合物中添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛(19.1 mg)。於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(7.91 mg)。於氮蒙氣下，於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。於冰冷卻下，在該反應混合物中添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌。該有機層經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，該混合物經減壓濃縮，產生標題化合物(42.3 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.34 (3H, m), 1.54-2.12

(13H, m), 2.83-3.04 (4H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.86 (3H, dd, J = 11.3, 2.3 Hz), 7.40 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, brs), 9.39 (2H, brs).

【0325】 實例 9

7-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 1 之方法，得到標題化合物。

【0326】 實例 10

7-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0327】 實例 11

7-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 G 與 H 與實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0328】 實例 12

N-(4,4-二氟環己基)-7-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0329】 實例 13

5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-6-甲基菸鹼醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 1 之方法，得到標題化合物。

【0330】 實例 14

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-6-甲基菸鹼醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0331】 實例 15

3-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-萘甲醯胺二鹽酸鹽

A) (E)-3-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-1-萘甲酸甲酯

含 3-溴-1-萘甲酸甲酯(500 mg)、丙烯酸第三丁基酯(0.422 mL)、三(鄰甲苯基)膦(114 mg)、乙酸鈀(43.2 mg)、三乙基胺(0.781 mL)與無水 DMF(3.00 mL)之混合物在微波照射下以 100°C 加熱 1 小時。該反應混合物倒至水中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，及減壓濃縮，產生標題化合物(575 mg)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (9H, s), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【0332】 B) 3-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-萘甲醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 B、D、F、G 與 H 與實例 3 步驟

D 之方法，得到標題化合物。

分析： $C_{17}H_{16}N_4OS\ 2HCl\ H_2O$ ：計算值：C, 49.16; H, 4.85; N, 13.49。實測值：C, 49.12; H, 5.47; N, 13.12。

【0333】 實例 16

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基
甲基)胺基)環丙基)-1-萘甲醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 6 之方法，得到標題化合物。

分析： $C_{23}H_{26}N_4O_2S\ 2HCl$ 計算值：1.4H₂O：C, 53.06; H, 5.96;
N, 10.76。實測值：C, 52.93; H, 5.96; N, 10.31。

【0334】 實例 17

4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二
唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 1/2 富馬酸鹽

於室溫，在含 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(45 mg)、三乙基胺(0.034 mL)、原甲酸三甲酯(0.027 mL)與甲醇(2.0 mL)之混合物中添加環丁酮(0.014 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(9.3 mg)，於 0°C 攪拌反應混合物 10 分鐘。攪拌後，於冰冷卻下添加水，並以乙酸乙酯萃取混合物。以水與飽和鹽水洗滌萃取液。該有機層經無水硫酸鎂脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化及減壓濃縮。所得殘質懸浮於乙酸乙酯中，於室溫添加富馬酸(14.2 mg)之乙醇溶液。攪拌該反應混合物 30 分鐘，及經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物(23 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78-0.88 (1H, m), 0.91-1.02 (1H, m), 1.52-1.83 (5H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.61 (3H, s), 6.57-6.62 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m).

【0335】 實例 18

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

採用類似實例 19 之方法，合成標題化合物。

【0336】 實例 19

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

A) (反-2-(2-甲基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸 (100 mg)、四氫-2H-哌喃-4-胺 (37.4 mg) 與三乙基胺 (0.187 mL) 溶於 DMF (1.0 mL)，於室溫添加 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽 (153 mg)，並攪拌該混合物一夜。該反應混合物倒至水中，及經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物 (122 mg)。

MS : [M+H]⁺ 381.2。

【0337】 B) 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在(反-2-(2-甲基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯 (122 mg) 與乙酸

乙酯(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.60 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物(95 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 281.2。

【0338】 C) 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

於室溫，在 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(45 mg)、三乙基胺(0.040 mL)與甲醇(2.0 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(14.9 mg)，於室溫攪拌該反應混合物一夜。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(10.8 mg)，於 0°C 攪拌該反應混合物 10 分鐘。攪拌後，於冰冷卻下添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以水與飽和鹽水洗滌萃取液。該有機層經無水硫酸鎂脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化與減壓濃縮。所得殘質懸浮於乙酸乙酯中，於室溫添加富馬酸(13.5 mg)之乙醇溶液，並攪拌該反應混合物 30 分鐘。攪拌後，經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物(40 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.09-0.18 (2H, m), 0.38-0.47 (2H, m), 0.82-0.98 (2H, m), 1.02-1.13 (1H, m), 1.41-1.59 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.36-2.45 (4H, m), 2.57 (2H, dd, J = 6.82, 1.89 Hz), 3.28-3.42 (2H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 6.57 (2H, s), 7.26 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.57 Hz).

【0339】 實例 20

5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(反-2-((四氫-2H-哌

喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 2 之方法，合成標題化合物。

【0340】 實例 21

N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(49 mg)與硼烷-2-甲基吡啶複合物(44.8 mg)溶於甲醇(2.0 mL)/乙酸(0.20 mL)中，添加四氫-4H-哌喃-4-酮(21.0 mg)，於室溫攪拌該混合物一夜。於冰冷卻下，在該反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水與減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化與減壓濃縮。所得殘質溶於乙酸乙酯中，於室溫添加含富馬酸(9.32 mg)之乙醇溶液，攪拌該反應混合物 30 分鐘。攪拌後，該混合物經減壓濃縮，產生標題化合物(12 mg)。

¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.04-1.15 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.41-2.16 (14H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.77-3.96 (3H, m), 6.58-6.64 (2H, m), 7.14-7.17 (1H, m).

【0341】 實例 22

4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於室溫下，在 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基

-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(50 mg)、三乙基胺(0.040 mL)、原甲酸三甲酯(0.032 mL)與甲醇(2.0 mL)之混合物中添加環丁酮(15.1 mg)，於室溫攪拌混合物一夜。於冰冷卻添加氫硼化鈉(10.8 mg)，攪拌該反應混合物 10 分鐘。於冰冷卻下添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以水與飽和鹽水洗滌萃取液。該有機層經無水硫酸鎂脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，該反應混合物經減壓濃縮。所得殘質自乙醇/庚烷中結晶，產生標題化合物(10 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.22 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.47-2.49 (3H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 9.47-9.67 (2H, m) 10.25-10.32 (1H, m).

【0342】 實例 23

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

A) (2E)-3-(4-溴噻吩-2-基)丙烯酸乙酯

氯化鋰(453 mg)於高度真空下乾燥，添加乙腈(40 mL)。於 0°C，在此混合物中添加 4-溴噻吩-2-甲醛(2.00 g)與二乙基磷羧基乙酸乙酯(2.46 g)，於 0°C 與氮蒙氣下攪拌該混合物 5 分鐘。於 0°C，在該反應混合物中添加 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.66 mL)，於室溫與氮蒙氣下攪

拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(2.52 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18-1.31 (3H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.07 Hz), 6.37 (1H, d, J = 15.90 Hz), 7.58-7.89 (3H, m).

【0343】 B) 反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸乙酯

在碘化三甲銻(2.54 g)之 DMSO(20 mL)懸浮液中添加氫化鈉(60%油中，461 mg)，並於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。在該反應混合物中添加含(2E)-3-(4-溴噻吩-2-基)丙烯酸乙酯(2.51 g)之 DMSO(10 mL)溶液，於室溫與氮蒙氣下攪拌該混合物一夜。於 0°C 添加水至該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(1.27 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.35-1.54 (2H, m), 1.97 (1H, ddd, J = 8.42, 5.40, 3.98 Hz), 2.58-2.67 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0344】 C) 反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸

反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸乙酯(1.27 g)溶於 THF(5 mL)與乙醇(5 mL)中，於 0°C 添加 8 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.44 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C 以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取

液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(1.11 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29-1.50 (2H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.49 (1H, brs).

【0345】 D) (反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸(1.10 g)與第三丁醇(10 mL)之混合物中添加三乙基胺(0.745 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(1.15 mL)，於室溫攪拌該混合物2小時，接著置於80°C一夜。該反應混合物冷卻至室溫，添加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(930 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.09, 6.06, 3.03 Hz), 2.61 (1H, brs), 6.80 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.22-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0346】 E) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯

(反-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(925 mg)、三乙基胺(0.810 mL)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂

鐵)鈀(425 mg)與甲醇(100 mL)之混合物於 90°C 與一氧化碳
蒙氯(3 atm)下攪拌 8 小時。濾除不可溶物，以甲醇洗滌，
及該濾液經減壓濃縮。殘質以乙酸乙酯與水萃取，該有機
層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘
質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合
物(813 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08-1.23 (2H, m), 1.39 (9H,
s), 2.08 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs),
3.76 (3H, s), 7.08-7.15 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J
= 1.51 Hz).

【0347】 F) 5-(反-2-胺基環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯鹽
酸鹽

於 0°C，在含 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)
噻吩-3-羧酸甲酯(450 mg)與乙酸乙酯(5 mL)之混合物中添
加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(3.78 mL)，於室溫攪拌混
合物一夜。該反應混合物經減壓濃縮，殘質溶於甲醇，添
加乙酸乙酯。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，
產生標題化合物(320 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (1H, dt, J = 7.76, 6.15
Hz), 1.47 (1H, ddd, J = 10.13, 5.96, 4.73 Hz), 2.56 (1H, ddd, J
= 9.75, 6.15, 3.79 Hz), 2.81-2.94 (1H, m), 3.73-3.80 (3H, m),
7.23 (1H, d, J = 0.76 Hz), 8.12-8.18 (1H, m), 8.51 (3H, brs).

【0348】 G) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)
胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯

含 5-(反-2-胺基環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯鹽酸鹽(50.0 mg)、碳酸氫鈉(44.9 mg)、THF (2 mL)與甲醇(2 mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘，並添加環丙烷甲醛(18.0 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 2 小時，於 0°C 添加氫硼化鈉(12.1 mg)。於氮蒙氣下，於室溫攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於冰冷卻下，添加乙酸乙酯與水至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液使用水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，所得殘質溶於 THF(3 mL)。添加三乙基胺(0.037 mL)與二碳酸二-第三丁基酯(0.077 mL)，並於室溫攪拌該反應混合物一夜。添加水，並以乙酸乙酯萃取混合物。該有機層以飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(75.7 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.09-0.30 (2H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.91-1.01 (1H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 1.28-1.43 (10H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J = 14.39, 7.19 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.20, 7.00 Hz), 3.73-3.80 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0349】 H) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(73.0 mg)溶於 THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)

中，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(0.260 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。使用 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(66.5 mg)。

MS : [M+2H-Boc]⁺ 238.2。

【0350】 I) (環丙基甲基)(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸 (33.0 mg)、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(12.4 mg)與三乙基胺(0.027 mL)溶於 DMF (2 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(44.6 mg)，於室溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。該有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(27.4 mg)。

MS : [M+H]⁺ 435.3。

【0351】 J) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

於 0°C，在含(環丙基甲基)(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(27.0 mg)與乙酸乙酯(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.310 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。該反應混合物經減壓濃縮，殘質以 LC/MS 分離(C18，移動

相：水/乙腈(含 0.1% TFA))。所得區分以乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質溶於乙酸乙酯中，添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，及於室溫攪拌該混合物 2 小時。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(22.9 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.35-0.44 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.80 (1H, ddd, J = 9.75, 6.15, 3.79 Hz), 2.90-2.99 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 1.51 Hz), 9.57 (2H, brs), 10.08 (1H, brs), 12.36-13.00 (1H, m).

【0352】 實例 24

N-(4,4-二氟環己基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸
5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸
甲酯(450 mg)溶於甲醇(5 mL)與 THF (5 mL)，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.89 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C，以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(385 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02-1.23 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.09, 6.25, 3.22 Hz), 2.59 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.28 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 1.51

Hz), 12.61 (1H, brs).

【0353】 B) N-(4,4-二氟環己基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 G 與 H 與實例 2 之方法，得到標題化合物。

【0354】 實例 25

4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

● 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸 (50 mg)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (27 mg) 與三乙基胺 (0.094 mL) 溶於 DMF (1.0 mL) 中，於室溫添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎰六氟磷酸鹽 (77 mg)，及於室溫攪拌該混合物一夜。該應混合物倒至水中，以乙酸乙酯萃取，以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水與減壓濃縮。於室溫，在含所得殘質與乙酸乙酯 (2.0 mL) 之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液 (2.0 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物 (55 mg)。

MS : [M-2HCl+H]⁺ 277.1。

【0355】 實例 26

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

在含 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽 (15 mg)

與乙酸乙酯之混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。於室溫，在所得殘質與乙酸乙酯之混合物中添加富馬酸(4.13 mg)之乙醇溶液，攪拌該反應混合物 30 分鐘。經過濾收集所得沉澱物，產生標題化合物(9.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ 0.26-0.36 (2H, m), 0.58-0.69 (2H, m), 1.01-1.12 (1H, m), 1.13-1.22 (1H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 7.52-7.65 (1H, m).

【0356】 實例 27

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

A) (E)-3-(5-溴噁吩-3-基)丙烯酸乙酯

於 0°C，在氯化鋰(174 mg)與乙腈(15 mL)之懸浮液中添加 5-溴噁吩-3-甲醛(770 mg)與二乙基磷羧基乙酸乙酯(0.840 mL)，於 0°C 攪拌該混合物 10 分鐘。在該反應混合物中添加 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.638 mL)，及於室溫攪拌混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(1.01 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19-1.29 (3H, m), 4.11-4.23

(2H, m), 6.48 (1H, d, $J = 15.90$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 1.51$ Hz).

【0357】 B) 反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸乙酯

於氮蒙氣下，在碘化三甲銻(1.01 g)之 DMSO (10 mL)懸浮液中添加氫化鈉(60%油中，184 mg)，及於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。在反應混合物中添加(E)-3-(5-溴噻吩-3-基)丙烯酸乙酯(1.00 g)與 DMSO(5 mL)之混合物，於室溫與氮蒙氣下攪拌該混合物一夜。於室溫添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(263 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.24 (3H, m), 1.27-1.42 (2H, m), 1.92 (1H, ddd, $J = 8.33, 5.30, 4.16$ Hz), 2.44 (1H, ddd, $J = 9.18, 6.72, 4.16$ Hz), 4.03-4.14 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 1.89$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 1.51$ Hz).

【0358】 C) 反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸

反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸乙酯(260 mg)溶於 THF(2 mL) 與乙醇(2 mL)中，並於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.18 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。使用 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(215 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.40 (2H, m), 1.78 (1H,

ddd, $J = 8.33, 5.30, 4.16$ Hz), 2.39 (1H, ddd, $J = 9.09, 6.44, 4.16$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 12.35 (1H, brs).

【0359】 D) (反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸(230 mg)與第三丁醇(3 mL)之混合物中添加三乙基胺(0.156 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(0.241 mL)，及於室溫攪拌該混合物2小時，接著於80°C一夜。該反應混合物冷卻至室溫，添加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(205 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-1.10 (2H, m), 1.34-1.41 (9H, m), 1.87 (1H, ddd, $J = 9.28, 6.25, 3.41$ Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 7.20 (1H, brs).

【0360】 E) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

含(反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(330 mg)、三乙基胺(0.289 mL)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(152 mg)與甲醇(30 mL)之混合物於90°C與一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌8小時。濾除不可溶物，及該濾液經減壓濃縮。殘質以乙酸乙酯與水萃取，有機層以飽和鹽

水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(253 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 2.60 (1H, brs), 3.80 (3H, s), 7.22 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0361】 F) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯(250 mg)溶於 THF (4 mL)與甲醇(4 mL)中，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.05 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C 以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，及以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(235 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.58 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.39-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.99 (1H, brs).

【0362】 G) (反-2-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸(80.0 mg)、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(35.8 mg)與三乙基胺(0.079 mL)溶於 DMF(3 mL)，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(129 mg)，於室溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，及以乙酸乙

酯萃取該混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(58.2 mg)。

MS : [M+H]⁺ 381.2。

【0363】 H) 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於 0°C，在(反-2-(5-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(55.0 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.361 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(26.3 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.23 (1H, m), 1.44 (1H, ddd, J = 10.03, 5.87, 4.54 Hz), 2.43 (1H, ddd, J = 9.75, 6.15, 3.41 Hz), 2.62 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 7.76, 3.98 Hz), 7.73 (1H, s), 7.92-8.19 (1H, m), 8.54 (3H, brs).

【0364】 I) 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於室溫，在 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(24.0 mg)、碳酸氫鈉(14.3 mg)、THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(5.71 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫下 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(3.86 mg)，於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混

合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，於室溫攪拌該反應混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(17.6 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.44 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.05-1.17 (1H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.52-1.66 (1H, m), 2.55-2.67 (4H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 9.37-9.60 (2H, m).

【0365】 實例 28

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) (反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸(150 mg)、4,4-二氟環己烷胺鹽酸鹽(100 mg)與三乙基胺(0.295 mL)溶於 DMF (6 mL)中，於室溫添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(242 mg)，並攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，及以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(211 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-1.12 (2H, m), 1.33-1.42 (9H, m), 1.48-1.69 (2H, m), 1.79-2.14 (7H, m), 2.62 (1H, brs),

3.92 (1H, d, $J = 7.57$ Hz), 7.22 (1H, brs), 7.31 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 1.14$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.95$ Hz).

【0366】 B) 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於 0°C，在(反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(210 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.31 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱固體，以乙酸乙酯洗滌，及減壓乾燥，產生標題化合物(108 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 301.2。

【0367】 C) 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(18.7 mg)、THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(7.49 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(5.05 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜，並經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，及減壓乾燥，產生標題化合物(18.1 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.36 (2H, brs), 0.59 (2H, brs), 0.97-1.34 (2H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.80-2.13 (6H, m), 2.94 (3H, d, J = 7.57 Hz), 3.92 (2H, brs), 7.44-7.75 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.33 Hz), 9.19 (1H, brs).

【0368】 實例 29

N-(4,4-二氟環己基)-4-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

在 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(18.7 mg)、THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(10.7 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(5.05 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(甲醇/乙酸乙酯)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜，並經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(14.8 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.33 (1H, m), 1.42-2.20 (15H, m), 2.93 (1H, brs), 3.38-3.55 (2H, m), 3.92 (3H, d, J = 10.60 Hz), 7.43-7.71 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 6.82 Hz), 9.43 (1H, brs).

【0369】 實例 30

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) (反-2-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸(100 mg)、4,4-二氟環己烷胺鹽酸鹽(66.6 mg)與三乙基胺(0.197 mL)溶於 DMF(4 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(161 mg)，及於室溫攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(92.1 mg)。

MS : [M+H]⁺ 401.2。

【0370】 B) 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

● 於 0°C，在(反-2-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(90.0 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.562 mL)，及於室溫攪拌混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(76.8 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 301.2。

【0371】 C) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)

噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(18.7 mg)、THF(1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(7.49 mg)。於氮蒙氣下，於60°C攪拌該反應混合物1.5小時，及於室溫30分鐘，於0°C添加氫硼化鈉(5.05 mg)。於氮蒙氣下，於室溫攪拌該反應混合物1小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取該混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，在所得區分中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌反應混合物一夜，並經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(14.6 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.38 (2H, m, J = 3.41 Hz), 0.58 (2H, d, J = 6.44 Hz), 1.07 (1H, brs), 1.20-1.38 (1H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.86 (3H, m), 2.03 (3H, m), 2.69 (2H, m), 2.95 (2H, d, J = 7.19 Hz), 3.93 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.26 (2H, brs).

【0372】 實例 31

N-(4,4-二氟環己基)-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(18.7 mg)、THF(1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(10.7 mg)。於氮蒙氣下，於60°C攪拌該反應混合

物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(5.05 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(甲醇/乙酸乙酯)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜，並經過濾收集沉淀之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(18.1 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25-1.41 (1H, m), 1.62 (5H, d, J = 10.60 Hz), 1.77-2.15 (9H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.89-3.08 (1H, m), 3.39-3.59 (1H, m), 3.92 (3H, d, J = 9.47 Hz), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.44 (2H, brs).

【0373】 實例 32

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) (2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸(50.0 mg)、四氫-2H-哌喃-4-胺(19.6 mg)與三乙基胺(0.049 mL)溶於 DMF (2 mL)中，於室溫添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(81.0 mg)，攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，及以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液使用飽和鹽水洗滌，經無水硫

酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(61.8 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.11 (1H, m), 1.12-1.21 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.44-1.62 (2H, m), 1.72 (2H, dd, J = 12.49, 2.27 Hz), 2.06 (1H, ddd, J = 8.99, 5.77, 3.41 Hz), 2.62 (1H, brs), 3.33-3.42 (2H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, brs), 7.83 (1H, d, J = 1.51 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.95 Hz).

● 【0374】 B) 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於 0°C，在(2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(59.0 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.402 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(45.5 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.31 (1H, m), 1.40-1.62 (3H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 2.55 (1H, td, J = 6.44, 3.41 Hz), 2.75-2.88 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.79-4.01 (3H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.51 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.95 Hz), 8.55 (3H, d, J = 2.65 Hz).

● 【0375】 C) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

在 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(43.0 mg)、碳酸氫鈉(29.8 mg)、THF(2 mL)

與甲醇(2 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(11.9 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(8.06 mg)。於氮蒙氣下，於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，依序以水與飽和鹽水洗滌萃取液。萃取液經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，於冰冷卻下，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物 2 小時。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(29.8 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.31-0.44 (2H, m), 0.51-0.66 (2H, m), 0.98-1.15 (1H, m), 1.21-1.38 (1H, m), 1.42-1.66 (3H, m), 1.66-1.81 (2H, m), 2.70 (1H, ddd, J = 9.66, 6.25, 3.41 Hz), 2.91-3.01 (3H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.78-4.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.51 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.57 Hz), 9.30 (2H, brs).

【0376】 實例 33

5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

A) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丁基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯

在 5-(反-2-胺基環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯鹽酸鹽(100 mg)、碳酸氫鈉(90.0 mg)、THF(4 mL)與甲醇(4 mL)之混合

物中添加環丁酮(36.0 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(24.3 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，及添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。使用乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質溶於 THF(3 mL)中，並添加三乙基胺(0.090 mL)與二碳酸二-第三丁基酯(0.120 mL)。於室溫攪拌該反應混合物一夜，以乙酸乙酯與水萃取混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(98.9 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.33 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.45-1.68 (2H, m), 2.01-2.32 (5H, m), 2.62 (1H, ddd, J = 7.10, 5.02, 3.41 Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-4.09 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0377】 B) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丁基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丁基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(95.0 mg)溶於 THF (2 mL)與甲醇(2 mL)中，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(0.338 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C，使用 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，及以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(90.1 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.32 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.48-1.67 (2H, m), 2.04-2.30 (5H, m), 2.61 (1H, ddd, J = 7.29, 4.45, 3.41 Hz), 3.94-4.07 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.60 (1H, brs).

【0378】 C) 環丁基(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丁基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸 (45.0 mg)、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺 (18.4 mg) 與三乙基胺 (0.028 mL) 溶於 DMF (3 mL) 中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 (60.8 mg)，及於室溫攪拌該混合物一夜。以乙酸乙酯與水萃取該反應混合物，有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物 (38.3 mg)。

● ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.43 (11H, m), 1.48-1.69 (2H, m), 2.04-2.34 (5H, m), 2.58-2.67 (4H, m), 4.03 (1H, quin, J = 8.52 Hz), 7.47 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.14 Hz), 12.64 (1H, brs).

[0379]

【0379】 D) 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

於 0°C，在環丁基(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯 (36.0 mg) 與乙酸乙酯 (2 mL) 之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫 / 乙酸乙

酯溶液(0.207 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(26.5 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (1H, t, J = 7.00 Hz), 1.26-1.42 (1H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.29 (4H, d, J = 13.63), 2.69-3.11 (3H, m), 3.60-4.26 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 9.67-10.18 (1H, m), 13.03 (1H, brs).

【0380】 實例 34

● 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) 環丁基(反-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丁基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸 (45.0 mg)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(15.5 mg)與三乙基胺(0.028 mL)溶於 DMF (3 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(60.8 mg)，及於室溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，及以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(24.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.35 (2H, m), 1.36-1.42 (9H, m), 1.47-1.70 (2H, m), 2.01-2.34 (5H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.76-3.85 (3H, m), 3.93-4.15 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.50 (1H, s), 7.93 (2H, s), 10.11 (1H, s).

【0381】 B) 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於 0°C，在環丁基(反-2-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(22.0 mg)與乙酸乙酯(1 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.132 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(11.2 mg)。

● ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24-1.38 (1H, m), 1.51-1.66 (1H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.12-2.40 (4H, m), 2.74 (1H, ddd, J = 9.94, 6.15, 3.22 Hz), 2.82-2.96 (1H, m), 3.75-3.95 (4H, m), 7.29-8.12 (4H, m), 9.76 (2H, brs), 10.26 (1H, s).

【0382】 實例 35

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻唑-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) (E)-3-(2-溴噻唑-4-基)丙烯酸乙酯

於 0°C，在氯化鋰(450 mg)之乙腈(30 mL)懸浮液中添加 2-溴噻唑-4-甲醛(2.00 g)與二乙基磷羧基乙酸乙酯(2.17 mL)，於氮蒙氣與 0°C 下攪拌該混合物 5 分鐘。於 0°C，在該反應混合物中添加 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.65 mL)，於氮蒙氣與室溫下攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，及以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(2.34 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, t, J = 7.00 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.94 Hz), 6.54 (1H, d, J = 15.52 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.52 Hz), 8.14 (1H, s).

【0383】 B) 反-2-(2-溴噻唑-4-基)環丙烷羧酸乙酯

於氮蒙氣下，在碘化三甲鎓(2.35 g)之 DMSO (20 mL)懸浮液中添加氯化鈉(50%油中，512 mg)，及於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。在反應混合物中添加(E)-3-(2-溴噻唑-4-基)丙烯酸乙酯(2.33 g)與 DMSO(10 mL)之混合物，及於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C 添加水至該反應混合物中，及以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(912 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.23 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.94 Hz), 7.56 (1H, s).

【0384】 C) 反-2-(2-溴噻唑-4-基)環丙烷羧酸

反-2-(2-溴噻唑-4-基)環丙烷羧酸乙酯(905 mg)溶於 THF(5 mL)與乙醇(5 mL)中，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(4.10 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。使用 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(809 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.45 (2H, m), 1.88 (1H, ddd, J = 8.24, 5.40, 4.16 Hz), 2.53-2.60 (1H, m), 7.54 (1H, s),

12.42 (1H, brs).

【0385】 D) (反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙烷羧酸 (805 mg) 與第三丁醇(10 mL)之混合物中添加三乙基胺(0.543 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(0.838 mL)，及於室溫攪拌該混合物2小時，並接著置於80°C一夜。該反應混合物冷卻至室溫，添加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(514 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.14 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.06 (1H, td, J = 7.57, 3.03 Hz), 2.79 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 7.36 (1H, s).

【0386】 E) 反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙烷胺鹽酸鹽

於0°C，在(反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(200 mg)與乙酸乙酯(3 mL)之混合物中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.57 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(158 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (1H, dt, J = 7.95, 6.06 Hz), 1.36-1.46 (1H, m), 2.56 (1H, ddd, J = 9.75, 6.15, 3.41 Hz), 2.81-2.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.54 (3H, brs).

【0387】 F) 反-2-(2-溴噁唑-4-基)-N-(環丙基甲基)環

丙烷胺

反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙烷胺鹽酸鹽(100 mg)、碳酸氫鈉(131 mg)、THF(3 mL)與甲醇(3 mL)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘，添加環丙烷甲醛(32.9 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 2 小時，於 0°C 添加氫硼化鈉(22.2 mg)。於氮蒙氣下，於室溫攪拌該反應混合物 1.5 小時，於冰冷卻添加乙酸乙酯與水至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(NH，己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(84.4 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.02-0.09 (2H, m), 0.33-0.41 (2H, m), 0.76-0.89 (1H, m), 0.90-1.03 (2H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.36-2.47 (4H, m), 7.27 (1H, s).

【0388】 G) (反-2-(2-溴噁唑-4-基)環丙基)(環丙基甲基)胺甲酸第三丁基酯

反-2-(2-溴噁唑-4-基)-N-(環丙基甲基)環丙烷胺(81.0 mg)溶於 THF (4 mL)中，添加三乙基胺(0.062 mL)與二碳酸二-第三丁基酯(0.103 mL)。於室溫攪拌該反應混合物一夜，並以乙酸乙酯與水萃取。有機層以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(106 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.06-0.28 (2H, m), 0.33-0.53 (2H, m), 0.87-1.03 (1H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.57, 6.44 Hz), 1.35 (9H, s), 2.18-2.33 (1H, m), 2.79-2.99 (2H, m), 3.21 (1H,

dd, $J = 14.39, 6.82$ Hz), 7.44 (1H, s).

【0389】 H) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻唑-2-羧酸甲酯

(反-2-(2-溴噻唑-4-基)環丙基)(環丙基甲基)胺甲酸第三丁基酯(80.0 mg)、三乙基胺(0.060 mL)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(31.4 mg)與甲醇(15 mL)之混合物於 90 °C 與一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌 8 小時。冷卻至室溫後，濾除不可溶物，該濾液經減壓濃縮。殘質以乙酸乙酯與水萃取，有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(76.0 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.05-0.28 (2H, m), 0.32-0.53 (2H, m), 0.87-1.05 (1H, m), 1.27-1.37 (11H, m), 2.36 (1H, td, $J = 7.86, 3.22$ Hz), 2.87-3.03 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J = 14.39, 6.82$ Hz), 3.82-3.93 (3H, m), 7.85 (1H, s).

【0390】 I) 4-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻唑-2-羧酸

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻唑-2-羧酸甲酯(93.0 mg)溶於甲醇(5 mL)，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(0.330 mL)，及於室溫攪拌該混合物 1 小時。於 0°C 以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(78.9 mg)。

MS : [M+H]⁺ 339.2。

【0391】 J) (環丙基甲基)(反-2-(2-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻唑-4-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻唑-2-羧酸(38.0 mg)、4,4-二氟環己烷胺鹽酸鹽(21.2 mg)與三乙基胺(0.063 mL)溶於 DMF(3 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(51.2 mg)，及於室溫攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(17.6 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.07-0.28 (2H, m), 0.32-0.54 (2H, m), 0.90-1.04 (1H, m), 1.23-1.42 (11H, m), 1.64-1.95 (5H, m), 1.99-2.12 (3H, m), 2.29 (1H, ddd, J = 9.47, 6.25, 3.22 Hz), 2.94-3.07 (2H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.96 (1H, d, J = 7.95 Hz), 7.66 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.71 Hz).

【0392】 K) 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻唑-2-羧醯胺鹽酸鹽

於 0°C，在(環丙基甲基)(反-2-(2-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻唑-4-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(16.0 mg)與乙酸乙酯(1.5 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.088 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(10.1 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.36 (2H, d, J = 4.16 Hz), 0.57 (2H, d, J = 6.44 Hz), 1.00-1.18 (1H, m), 1.33-1.49 (1H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 2.05 (3H, brs), 2.76-2.85 (1H, m), 2.94 (2H, d, J = 6.44 Hz), 3.13 (1H, brs), 3.97 (2H, brs), 7.78 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 8.71 Hz), 9.33-9.67 (2H, m).

【0393】 實例 36

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) 反-2-(5-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸

於室溫，在氫氧化鋰單水合物(12.7 g)、水(100 mL)與甲醇(100 mL)之混合物中添加反-2-(5-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸乙酯(16.7 g)。於室溫攪拌 24 小時後，減壓蒸發甲醇。該水層以二氯甲烷洗滌，以 2 mol/L 鹽酸酸化，並以乙酸乙酯萃取。萃取液經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(14.7 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.40 (1H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 3.6 Hz).

【0394】 B) (2-(5-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

反-2-(5-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸(14.7 g)溶於丙酮(150 mL)，添加三乙基胺(9.03 g)後，於-20°C 添加氯甲酸乙酯(9.68 g)。於-10°C 至-20°C 攪拌 2 小時後，添加疊氮化鈉(6.57

g)與水(20 mL)之混合物，於-10°C至-20°C攪拌該混合物3小時。減壓濃縮蒸發丙酮，添加水(150 mL)與甲苯(150 mL)。該水層以甲苯(100 mL)萃取2次。合併之萃取液經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮至150 mL。在所得混合物中添加第三丁醇(25 mL)，於回流下加熱混合物18小時。該混合物經減壓濃縮，殘質經矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(8.66 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.46 (9H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.2 Hz).

【0395】 C) 反-2-(5-溴噻吩-2-基)環丙烷胺鹽酸鹽

於0°C，在(2-(5-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(200 mg)與乙酸乙酯(5 mL)之混合物中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.57 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(135 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (1H, dt, J = 7.95, 6.25 Hz), 1.36-1.51 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 3.79, 1.14 Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 8.50 (2H, brs).

【0396】 D) (2-反-(5-溴噻吩-2-基)環丙基)(環丙基甲基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在反-2-(5-溴噻吩-2-基)環丙烷胺鹽酸鹽(130 mg)、碳酸氫鈉(107 mg)、THF(4 mL)與甲醇(4 mL)之混合

物中添加環丙烷甲醛(43.0 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，接著於室溫下 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(29.0 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質溶於 THF (5 mL) 中，添加三乙基胺(0.094 mL) 與二碳酸二-第三丁基酯(0.156 mL)，於室溫攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(160 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.08-0.27 (2H, m), 0.35-0.52 (2H, m), 0.88-1.06 (1H, m), 1.14-1.24 (1H, m), 1.25-1.34 (1H, m), 1.39 (9H, s), 2.20-2.32 (1H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 3.79, 0.76 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.79 Hz).

【0397】 E) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

含(2-反-(5-溴噻吩-2-基)環丙基)(環丙基甲基)胺甲酸第三丁基酯(155 mg)、三乙基胺(0.116 mL)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(60.9 mg)與甲醇(15 mL)之混合物於 90 °C 及一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌 8 小時。冷卻至室溫後，濾除不可溶物，該濾液經減壓濃縮。殘質以乙酸乙酯與水

萃取，有機層以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(138 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.06-0.30 (2H, m), 0.33-0.52 (2H, m), 0.84-1.05 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.35-1.49 (10H, m), 2.39 (1H, ddd, J = 9.47, 6.25, 3.22 Hz), 2.76-2.87 (1H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 14.20, 7.00 Hz), 3.73-3.82 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.79 Hz).

【0398】 F) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯(130 mg)溶於甲醇(5 mL)，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(0.462 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於 0°C 使用 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(125 mg)。

MS : [M+2H-(Boc)]⁺ 238.2。

【0399】 G) (環丙基甲基)(反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧酸(35.0 mg)、4,4-二氟環己烷胺鹽酸鹽(19.6 mg)與三乙基胺(0.058 mL)溶於 DMF(3 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(47.3

mg)，於室溫攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(42.3 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.08-0.28 (2H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.88-1.04 (1H, m), 1.18-1.27 (1H, m), 1.32-1.42 (10H, m), 1.50-1.69 (2H, m), 1.77-1.96 (3H, m), 1.97-2.13 (3H, m), 2.32 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.89-3.04 (1H, m), 3.10-3.26 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 7.57 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.57 Hz).

【0400】 H) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

(環丙基甲基)(反-2-(5-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(40.0 mg)溶於乙酸乙酯(3 mL)中，於 0°C 添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.220 mL)，及於室溫攪拌該混合物 4 小時。經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(22.1 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.31-0.44 (2H, m), 0.51-0.64 (2H, m), 0.97-1.15 (1H, m), 1.23-1.40 (1H, m), 1.50-1.72 (3H, m), 1.78-2.10 (6H, m), 2.74 (1H, ddd, J = 9.84, 6.25, 3.60 Hz), 2.87-3.05 (3H, m), 3.82-4.00 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 3.79 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.39 (2H, brs).

【0401】 實例 37

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

A) (環丙基甲基)(反-2-(5-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)(環丙基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧酸(35.0 mg)、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(13.1 mg)與三乙基胺(0.029 mL)溶於 DMF(3 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(47.3 mg)，及於室溫攪拌混合物一夜。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(23.7 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.08-0.31 (2H, m), 0.35-0.53 (2H, m), 0.90-1.07 (1H, m), 1.20-1.50 (11H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.78-2.88 (1H, m), 2.90-3.07 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J = 14.39, 6.82 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.08 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

【0402】 B) 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於 0°C，在(環丙基甲基)(反-2-(5-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(22.0 mg)與乙酸乙酯(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸

乙酯溶液(0.127 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯與甲醇洗滌，產生標題化合物(10.2 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.44 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.97-1.19 (1H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 1.65-1.81 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.78-2.90 (1H, m), 2.96 (2H, d, J = 5.68 Hz), 3.01-3.11 (1H, m), 3.86 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 3.79 Hz), 8.09 (1H, s), 9.55 (2H, brs).

【0403】 實例 38

N-環戊基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

A) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)

B) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間短)

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之消旋物(16.9 g)經 SFC 分離(管柱：CHIRALPAK AD，20mmID × 250mL，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/甲醇 = 820/180)，所得區分經減壓濃縮，產生滯留時間短之標題化合物(7.23 g)與滯留時間長之標題化合物(7.39 g)。

【0404】 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻

吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.25 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, J = 9.09, 6.25, 3.22 Hz), 2.60 (1H, d, J = 5.30 Hz), 3.76 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.14 Hz).

HPLC 滯留時間 2.859 分鐘(管柱：CHIRALPAK ADH(商標名稱)，4.6mmID×150mmL，移動相：二氯化碳/甲醇=820/180，流速：4.0 mL/min，溫度：35°C，檢測：UV 220 nm，濃度：0.5 mg/mL，注射體積：0.005 mL)。

【0405】 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間短)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08-1.24 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.08 (1H, ddd, J = 8.99, 6.15, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs), 3.77 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 1.51, 0.76 Hz), 7.29 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.14 Hz).

HPLC 滯留時間 1.950 分鐘(管柱：CHIRALPAK ADH(商標名稱)，4.6mmID×150mmL，移動相：二氯化碳/甲醇=820/180，流速：4.0 mL/min，溫度：35°C，檢測：UV 220 nm，濃度：0.5 mg/mL，注射體積：0.005 mL)。

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)經證實為 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯。

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間短)經證實為 5-((1S,2S)-2-

((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯。

【0406】 C) 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)(458 mg)溶於甲醇(5 mL)中，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.93 mL)，及於室溫攪拌混合物一夜。於 0°C 以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(435 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.22 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.09, 6.06, 3.03 Hz), 2.59 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.28 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.61 (1H, brs).

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸。

【0407】 D) (反-2-(4-(環戊基胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光

學異構物，滯留時間長)]

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸
[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)](70.0 mg)、環戊烷胺(23.1 mg)與三乙基胺(0.069 mL)溶於 DMF(3 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(113 mg)，及於室溫下攪拌混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(77.8 mg)。

MS : [M+H]⁺ 351.3。

(反-2-(4-(環戊基胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 ((1R,2R)-2-(4-(環戊基胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯。

【0408】 E) 5-(反-2-胺基環丙基)-N-環戊基噁吩-3-羧酰胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於 0°C，在(反-2-(4-(環戊基胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學

異構物，滯留時間長)] (75.0 mg)與乙酸乙酯(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.535 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(56.2 mg)。

MS : [M+H-(HCl)]⁺ 251.2。

5-(反-2-胺基環丙基)-N-環戊基噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽
 [光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]
 經證實為 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-環戊基噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽。

【0409】 F) N-環戊基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽 [光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於室溫，在 5-(反-2-胺基環丙基)-N-環戊基噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)] (53.0 mg)、碳酸氫鈉(38.8 mg)、THF (3 mL) 與甲醇(3 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(22.2 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫下 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(10.5 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，及添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫

水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜，並過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(38.9 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-1.39 (1H, m), 1.39-1.75 (9H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.73 (1H, ddd, J= 9.75, 6.34, 3.60 Hz), 2.99 (1H, brs), 3.24-3.34 (2H, m), 3.47 (1H, brs), 3.85-4.02 (2H, m), 4.15 (1H, sxt, J = 6.74 Hz), 7.29 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 1.14 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.19 Hz), 9.54 (2H, brs).

N-環戊基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 N-環戊基-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

【0410】 實例 39

N-環戊基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間短)]

採用類似實例 38 之方法，得到標題化合物。

N-環戊基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異

構物，滯留時間短)]經證實為 N-環戊基-5-((1S,2S)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺。

【0411】 實例 40

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

A) (反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)] (70.0 mg)、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(31.3 mg)與三乙基胺(0.069 mL)溶於 DMF (3 mL)，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(113 mg)，及於室溫攪拌混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(37.6 mg)。

MS : [M+H]⁺ 381.2。

(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-

(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯。

【0412】 B) 5-(反-2-氨基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於 0°C，在(反-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)](37.6 mg)、乙酸乙酯(2 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.247 mL)，及於室溫攪拌混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(34.5 mg)。

MS : [M+H-(2HCl)]⁺ 281.1。

5-(反-2-氨基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 5-((1R,2R)-2-氨基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽。

【0413】 C) N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺二鹽

酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於室溫，在 5-(反-2-氨基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)](33.0 mg)、碳酸氫鈉(19.6 mg)、THF(2 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛(12.8 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉(5.30 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。使用乙酸乙酯萃取混合物，萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(19.6 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.41 (3H, m), 1.60-1.77 (3H, m), 1.84-2.06 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.70-2.84 (1H, m), 2.94-3.11 (3H, m), 3.29 (2H, t, J = 11.93 Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.26 (2H, brs).

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-3-

羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為
N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃
-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽。

【0414】 實例 41

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基
甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，
衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧
酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間短)]

採用類似實例 40 之方法，得到標題化合物。

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃
-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構
物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-
羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間短)]經證實為
N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-((1S,2S)-2-((四氫-2H-哌喃
-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽。

【0415】 實例 42

5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩
-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧
基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構
物，滯留時間長)]

A) (反-2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙
基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三
丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學
異構物，滯留時間長)]

5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噁吩-3-羧酸
 [光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]
 (70.0 mg)溶於 DMF(3 mL)。添加四氫-2H-哌喃-4-胺(27.5 mg)、三乙基胺(0.069 mL)與 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(113 mg)，並於室溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(71.8 mg)。

MS : $[M+H]^+$ 367.2。

(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氨基)甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氨基)甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯。

【0416】 B) 5-(反-2-氨基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於 0°C，在(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氨基)甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯

之化合物(光學異構物，滯留時間長)] (69.5 mg)與乙酸乙酯 (2 mL)之混合物中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液 (0.474 mL)，於室溫攪拌混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物 (53.6 mg)。

MS : [M+H-(2HCl)]⁺ 267.2。

5-(反-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽。

【0417】 C) 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

於室溫下，在 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)] (51.0 mg)、碳酸氫鈉 (35.4 mg)、THF (2 mL)與甲醇 (2 mL)之混合物中添加環丁酮 (14.2 mg)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫下 30 分鐘，於 0°C 添加氫硼化鈉 (9.56 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯萃取混合物，且該萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫

水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，且在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。於室溫攪拌該反應混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(28.7 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (2H, d, J = 6.06 Hz), 1.22-1.36 (1H, m), 1.43-1.62 (3H, m), 1.65-1.91 (4H, m), 2.11-2.32 (4H, m), 2.65 (1H, brs), 2.85 (1H, d, J = 3.41 Hz), 3.77-4.00 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.49 (2H, brs).

5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]經證實為 5-((1R,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽。

【0418】 實例 43

5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間短)]

採用類似實例 42 之方法，得到標題化合物。

5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽[光學異構物，衍生自 5-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間短)]經證實為 5-((1S,2S)-2-(環丁基胺基)

環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噃吩-3-羧醯胺鹽酸鹽。

【0419】 實例 44

N-(4,4-二氟環己基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噃吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) ((1R,2R)-2-(4-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噃吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噃吩-3-羧酸(400 mg)溶於 DMF (10 mL)，添加 4,4-二氟環己烷胺鹽酸鹽(291 mg)、三乙基胺(0.59 mL)與 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(644 mg)，及於室溫攪拌混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(680 mg)。標題化合物未進一步純化即用於下一個反應。

MS : [M-tBu(C₄H₉)+2H]⁺ 345.1。

● 【0420】 B) 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噃吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

((1R,2R)-2-(4-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)噃吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(680 mg)與 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.7 mL)於室溫攪拌一夜。經過濾收集沉澱之固體，產生標題化合物(500 mg)。

MS : [M+H-(HCl)]⁺ 301.1。

【0421】 C) N-(4,4-二氟環己基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噃吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(62.0 mg)、硼烷-2-甲吡啶複合物(29.5 mg)、甲醇(2.0 mL)與乙酸(0.2 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(58.2 mg)。於室溫攪拌該反應混合物18小時，並於0°C添加飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物，且該萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經NH矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，在所得區分中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液。該反應混合物經減壓濃縮，所得殘質自乙醇/庚烷中結晶，產生標題化合物(40.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.41 (1H, m), 1.49-1.72 (5H, m), 1.77-2.16 (8H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.89-3.08 (1H, m), 3.26-3.39 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.83-4.02 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 7.99-8.08 (1H, m), 8.99-9.48 (2H, m).

【0422】 實例45至59之化合物可根據本說明書中所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例45

5-((1R,2R)-2-(順-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

或

5-((1R,2R)-2-(反-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例46

5-((1R,2R)-2-(反-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟
環己基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

或

5-((1R,2R)-2-(順-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟
環己基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 47

5-((1R,2R)-2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-
哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 48

5-((1R,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基
-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 49

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃
-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 50

N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基
胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 51

N-(4,4-二氟環己基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)
胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 52

5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-N-
(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 53

N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 54

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 55

N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

● 實例 56

N-環丙基-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 57

4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

● 實例 58

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 59

4-(反-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

【0423】 實例 60

3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)-2-噁吩基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙酸三鹽酸鹽

A) 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)

噻吩-2-基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

採用類似實例 2 之方法，得到標題化合物。

MS : [M+H]⁺ 478.3。

【0424】 B) 4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

於室溫下，在 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(301 mg)、三乙基胺(127.0 mg)與 THF (4.0 mL) 之混合物中添加三氟乙酸酐(355.0 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 18 小時，及於 0°C 添加飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物，且該萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經 NH 索膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，產生標題化合物(213.0 mg)。

MS : [M+H]⁺ 574.1。

【0425】 C) N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-三氟-N-(哌啶-4-基甲基)乙醯胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 H 之方法，得到標題化合物。

MS : [M-HCl+H]⁺ 474.1。

【0426】 D) 3-(4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)丙酸第三丁基酯

於室溫，在 N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-三氟-N-(哌啶-4-基甲基)乙醯胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(50.0 mg)、三乙基胺(10.9 mg)與乙醇(2.0 mL)之混合物中添加丙烯酸第三丁基酯(12.6 mg)。於室溫攪拌該反應混合物一夜，及減壓蒸發溶劑。在殘質中添加乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液使用飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑，及該殘質經矽膠管層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，產生標題化合物(44.0 mg)。

MS : [M+H]⁺ 602.1。

【0427】 E) 3-(4-((((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙酸第三丁基酯

於室溫，在 3-(4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)噁吩-2-基)環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)丙酸第三丁基酯(44.0 mg)、甲醇(1.0 mL)與 THF (1.0 mL)之混合物中添加 1 mol/L 氢氧化鈉水溶液(1.0 mL)。於室溫攪拌該反應混合物 10 分鐘，及於室溫添加水。以乙酸乙酯萃取混合物，且該萃取液使用飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑，產生標題化合物(30.0 mg)。

MS : [M+H]⁺ 506.2。

【0428】 F) 3-(4-((((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲醯基)-2-噁吩基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)

丙酸三鹽酸鹽

3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲
醯基)噁吩-2-基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙酸第三丁
基酯(30.0 mg)與 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(1.0 mL)之混
合物於室溫攪拌一夜，及減壓蒸發溶劑，產生標題化合物
(33.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29-1.41 (1H, m), 1.44-1.64
(2H, m), 1.72 (1H, brs), 2.01 (3H, d, J = 12.49), 2.63 (3H, s),
2.76-3.08 (7H, m), 3.17-3.35 (3H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 7.51
(1H, s), 8.46 (1H, d, J = 1.14), 9.36-9.73 (2H, m), 9.96-12.92
(2H, m).

【0429】 實例 61 至 66 之化合物可根據本說明書所描
述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 61

4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁
吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 62

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-
基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 63

4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩
-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 64

4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)

噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 65

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 66

N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

【0430】 實例 67

N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

在 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(10.8 mg)、THF(1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(9.48 μ L)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，並於冰冷卻下添加氫硼化鈉(4.85 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，並以乙酸乙酯稀釋。添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，及攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(15.6 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.36 (1H, m), 1.49-1.75 (5H, m), 1.78-2.09 (9H, m), 2.53 (3H, s), 2.64 (1H, brs), 2.89

(1H, brs), 3.45 (1H, brs), 3.93 (3H, d, $J = 10.98$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 7.95$ Hz), 9.50 (2H, brs).

【0431】 實例 68

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0432】 實例 69

5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

在 5-(反-2-胺基環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽(30.0 mg)、碳酸氫鈉(17.2 mg)、THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛($7.32 \mu\text{L}$)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(4.63 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，並以乙酸乙酯稀釋。添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，及攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(22.1 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.65 (2H, m), 1.03-1.20 (1H, m), 1.24-1.36 (1H, m), 1.59-1.70 (1H,

m), 2.60-2.75 (8H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.47 (1H, s), 9.51 (2H, d, J = 4.54 Hz).

【0433】 實例 70

2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書說明之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0434】 實例 71

5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) ((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲烷胺(1R,2R)-2-(4-溴噁吩-2-基)環丙烷羧酸鹽

於 40 °C，((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲烷胺(1.040 g)溶於甲醇(3.2 mL)與二異丙基醚(15.7 mL)，並添加反-2-(4-溴噁吩-2-基)環丙烷羧酸(900 mg)。在相同溫度攪拌該反應混合物 5 分鐘，並添加甲醇(8 mL)。加熱該反應混合物至 53°C 以溶解沉澱物。該反應混合物冷卻至 46°C，於 46-47°C 攪拌 2 小時。讓反應混合物慢慢冷卻至室溫(28°C)並攪拌一夜。經過濾收集沉澱物，所得固體以乙酸乙酯/己烷(1/5 = 乙酸乙酯/己烷 (v/v), 4 mL)混合溶劑洗滌，產生標題化合物(594 mg, 95.7% d.e.)。

MS : [M-H-(C₂₀H₃₁N)]⁻ 245.0。

管柱 : CHIROBIOTIC R 4.6 mmID×250 mmL

溶離溶劑 : 甲醇/TEA/AA=1000/3/1 (v/v/v)

流速 : 1.0 mL/min

滯留時間 : 4.4 分鐘

溫度 : 30°C

檢測 : UV 254 nm

濃度 : 0.5 mg/mL

注射體積 : 0.010 mL

● 【0435】 B) ((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲烷胺(1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸鹽

於 62 °C , ((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲烷胺(1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸鹽(290 mg, 95.7% d.e.)溶解於乙醇(3.77 mL)與二異丙基醚(1.45 mL)中，並進一步於 62°C 滴加二異丙基醚(8.12 mL)。混合物冷卻至 46°C ，並於 45-47°C 攪拌 2 小時。混合物慢慢冷卻至室溫(28°C)並攪拌一夜。混合物再於 0°C 攪拌 1 小時。經過濾收集沉澱物，所得固體以乙酸乙酯/己烷(1/5=乙酸乙酯/己烷(v/v) , 2 mL)洗滌，產生標題化合物(246 mg, 99.6% d.e.)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (3H, s), 1.00-1.76 (19H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.71-2.87 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.5 Hz).

管柱 : CHIROBIOTIC R 4.6 mmID×250 mmL

溶離溶劑 : 甲醇/TEA/AA=1000/3/1 (v/v/v)

流速 : 1.0 mL/min

滯留時間 : 4.3 分鐘

溫度 : 30°C

檢測 : UV 254 nm

濃度 : 0.5 mg/mL

注射體積 : 0.010 mL

● 【0436】 C) (1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸

於室溫，在((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲烷胺(1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸鹽(26.8 g)之乙酸乙酯(300 mL)懸浮液中添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液(60.4 mL)與水(200 mL)，及於室溫攪拌該混合物5分鐘。分離水層，並以乙酸乙酯洗滌(200 mL, 2次)。於冰冷卻之0°C，在該水層中添加2 mol/L鹽酸(35.2 mL)，以使該混合物從pH 2調整至pH 3，並以乙酸乙酯(100 mL, 2次)萃取混合物。分離有機層，萃取液以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑，產生標題化合物(11.7 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (1H, ddd, J = 8.5, 6.4, 4.7 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 1.5, 0.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.5 Hz).

● 【0437】 D) ((1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在(1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙烷羧酸(15 g)與第三丁醇(150 mL)之溶液中添加三乙基胺(10.15 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(13.07 mL)，於室溫攪拌該混合物1小時，並接著於80°C一夜。該反應混合物冷卻至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，及以乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層，依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(14.6 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-1.24 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.18, 6.15, 3.22 Hz), 2.61 (1H, brs), 6.80 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0438】 E) 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸甲酯

於室溫，在((1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(7.2 g)之甲醇(180 mL)溶液中添加三乙基胺(6.31 mL)與二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(828 mg)，並於90°C與一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌混合物6小時。該反應混合物通過矽藻土過濾，並以甲醇洗滌。該濾液經減壓濃縮，添加水至殘質中，並以乙酸乙酯萃取混合物。經過濾排除有機層中之雜質，該濾液經濃縮，產生殘質A。

於室溫，在((1R,2R)-2-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(7.2 g)之甲醇(180 mL)溶液中添加三乙基胺(6.31 mL)與二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(828 mg)，

於 90°C 與一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌該混合物 6 小時。反應混合物通過矽藻土過濾，並以甲醇洗滌。該濾液經減壓濃縮，添加水至殘質中，並以乙酸乙酯萃取混合物。經過濾排除有機層中之雜質，該濾液經減壓濃縮，產生殘質 B。

合併殘質 A 與 B，及經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(11.1 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 2.08 (1H, ddd, J = 9.18, 6.34, 3.03 Hz), 2.60 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 0.76 Hz), 7.28 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 1.51 Hz).

【0439】 F) 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸

採用類似實例 38 步驟 C 之方法，得到標題化合物。

【0440】 G) ((1R,2R)-2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

採用類似實例 42 步驟 A 之方法，得到標題化合物。

【0441】 H) 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

採用類似實例 42 步驟 B 之方法，得到標題化合物。

【0442】 I) 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫下，在 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽 (1.54 g)、三乙基胺(2.12 mL)、THF (20 mL)與甲醇(20 mL)之混合物中添加環丙烷甲

醛(0.428 g)。於室溫攪拌該反應混合物 2 小時，並於 0°C 添加氫硼化鈉(0.231 g)。反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，並加至水中。減壓蒸發甲醇與四氫呋喃，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，該混合物經減壓濃縮。所得殘質自乙醇/庚烷中結晶，產生標題化合物(1.04 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.43 (2H, m), 0.51-0.64 (2H, m), 0.99-1.15 (1H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 1.42-1.65 (3H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.90-3.04 (3H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.79-4.00 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.25 (2H, brs).

【0443】 實例 72 至 80 之化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 72

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1S,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 73

4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 74

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1R,2S)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 75

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 76

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 77

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 78

4-((1S,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 79

4-((1R,2S)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 80

5-((1R,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

【0444】 實例 81

N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

A) ((1R,2R)-2-(4-((5-甲基異𫫇唑-3-基)胺甲醯基)噻吩-2-基)環丙基)((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯

於 0°C，在 5-((1R,2R)-2-((第三丁氧基羰基)((四氫-2H-

哌喃-4-基)甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧酸(50.0 mg)與 THF (2 mL)之混合物中添加草醯氯(0.014 mL)，於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。減壓蒸發溶劑，產生醯氯中間物。

於 60°C，在 5-甲基異噁唑-3-胺(19.3 mg)、DMAP (8.01 mg)與吡啶(2 mL)之混合物中添加上述醯氯與 THF(1.5 mL)之混合物，於 60°C 攪拌該混合物 2 小時。該反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經硫酸鎂脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(17.2 mg)。

MS : [M-Boc+H]⁺ 362.3。

【0445】 B) N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

採用類似實例 1 步驟 H 之方法，得到標題化合物。

【0446】 實例 82

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

A) (R)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸酯

於 57°C，反-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸(47.8 g)與(R)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(29.2 g)溶於乙醇(480 mL)中，添加二異丙基醚(480 mL)，並冷卻該混合物至 53°C。於 53 °C 攪拌該反應混合物 1 小時，冷卻至室溫，並攪拌一夜。

該反應混合物冷卻至 0°C 並攪拌 1 小時。經過濾收集沉澱物，並以乙酸乙酯/己烷(1/2 =乙酸乙酯/己烷(v/v))混合溶劑洗滌，產生標題化合物(32.6 g, >99% d.e.)。

MS : [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246.8。

【0447】 B) (R)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸酯

於 60°C, (R)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸酯(32.5 g)溶於乙醇(430 mL)，添加二異丙基醚(850 mL)，並冷卻該混合物至 55°C。於 55°C 攪拌該反應混合物 1 小時，冷卻至室溫，並攪拌一夜。該反應混合物冷卻至 0°C，攪拌 1 小時，並經過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯/己烷(1/2 =乙酸乙酯/己烷(v/v))混合溶劑洗滌，產生標題化合物(27.5 g, >99% d.e.)。

MS : [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246.8。

【0448】 C) (1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸

在(R)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸酯(26.0 g)與乙酸乙酯之混合物中添加 1 mol/L 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。添加甲苯至該殘質中，混合物經減壓濃縮，產生標題化合物(16.1 g)。

MS : [M-H]⁻ 246.8。

【0449】 D) ((1R,2S)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

於室溫，在(1R,2R)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙烷羧酸(16.0 g)與第三丁醇(200 mL)之混合物中添加三乙基胺(10.8 mL)與二苯基磷醯基疊氮化物(16.7 mL)，及於室溫攪拌該混合物2小時及於80°C一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液依序使用水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(18.1 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-1.11 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.87 (1H, ddd, J = 9.28, 6.25, 3.41 Hz), 2.56 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.18 (1H, brs).

【0450】 E) 4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

在((1R,2S)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(9.00 g)與甲醇(200 mL)之混合物中添加三乙基胺(7.88 mL)與1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物(1.04 g)，及於90°C與一氧化碳蒙氣(3 atm)下加熱該混合物6小時。經矽藻土濾除不可溶物，以甲醇洗滌，該濾液經減壓濃縮，並以乙酸乙酯與水萃取。萃取液使用飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，產生殘質A。

在((1R,2S)-2-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(9.00 g)與甲醇(200 mL)之混合物中添加三乙基胺(7.88 mL)與1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物(1.04 g)，並於90°C與一氧化碳蒙氣(3 atm)下攪拌該混合物6小

時。經矽藻土濾除不可溶物，並以甲醇洗滌，及該濾液經減壓濃縮，及以乙酸乙酯與水萃取。合併該萃取液與殘質A，以5%氨水(2次)、N-乙醯基-L-半胱氨酸水溶液(2次)、水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(15.2 g)。

MS : [M-Boc+2H]⁺ 198.1。

【0451】 F) 4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-2-羧酸

於0°C，在4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-2-羧酸甲酯(15.2 g)之THF(50 mL)/甲醇(50 mL)溶液中添加2 mol/L氫氧化鈉水溶液(63.9 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於0°C以1 mol/L鹽酸酸化該反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。所得殘質以二異丙基醚洗滌，產生標題化合物(13.4 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.11 (2H, m), 1.34-1.42 (9H, m), 1.92 (1H, ddd, J = 9.09, 6.25, 3.22 Hz), 2.54-2.66 (1H, m), 7.21 (1H, br. s.), 7.42 (1H, d, J = 1.14 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.99 (1H, brs).

【0452】 G) ((1R,2S)-2-(5-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

在4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)噻吩-2-羧酸(13.3 g)之DMF(200 mL)溶液中添加5-甲基-1,3,4-

噻二唑-2-胺(6.49 g)、三乙基胺(13.08 mL)與 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(21.42 g)，及於室溫攪拌該混合物一夜。在該反應混合物中添加水與乙酸乙酯，經過濾收集沉澱物，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(12.1 g)。該濾液以乙酸乙酯萃取。有機層依序以 0.1 mol/L 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。在殘質中添加乙酸乙酯，及經過濾收集沉澱物。所得固體以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(2.86 g)。

MS : [M+H]⁺ 381.1。

【0453】 H) 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於 0°C，在((1R,2S)-2-(5-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(1.67 g)之乙酸乙酯(10 mL)與甲醇(10 mL)懸浮液中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(10.97 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(1.55 g)。

MS : [M+H-(2HCl)]⁺ 281.0。

【0454】 I) 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(1.00 g)、碳酸氫鈉(549 mg)、THF(15 mL)與甲醇(15 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛

(254 μ L)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(161 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，及以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液，及攪拌該混合物一夜與減壓濃縮。殘質自甲醇/二異丙基醚中結晶，產生標題化合物(723 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.42 (2H, m), 0.54-0.65 (2H, m), 1.01-1.17 (1H, m), 1.20-1.32 (1H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 2.56-2.65 (4H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 9.26-9.56 (2H, m).

【0455】 實例 83

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0456】 實例 84

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

於室溫，在(1S,2R)-4-(2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(3.36 g)、THF (30 mL)與甲醇(30 mL)之混合物中添加三乙基胺(3.31 mL)、原甲酸

三乙酯(2.10 mL)與環丁酮(0.856 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(540 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物1小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，及以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化。在所得區分中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液，攪拌該混合物一夜，及經減壓濃縮。殘質自乙醇/水/乙酸乙酯中結晶，產生標題化合物(2.17 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18-1.29 (1H, m), 1.48-1.60 (1H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.12-2.39 (4H, m), 2.54-2.67 (4H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 3.74-3.92 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.14 Hz), 8.06 (1H, s), 9.79 (2H, brs).

【0457】 實例85至92之化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 85

4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 86

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 87

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 88

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 89

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 90

4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 91

5-((1R,2R)-2-((1-乙醯基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

實例 92

5-((1R,2R)-2-((1-(環丙基羰基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

【0458】 實例 93

N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-((1S,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

A) 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基
噻吩-2-羧酸 (50 mg)、4,4-二氟環己烷胺 (27.3 mg) 與三乙基
胺 (0.094 mL) 溶於 DMF (1 mL)，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-
基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽 (77 mg)，及於室溫攪

拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得殘質(70.5 mg)與 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(4.0 mL)於室溫攪拌一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(51 mg)。MS : [M-HCl+H]⁺ 315.1。

【0459】 B) N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-((1S,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

於室溫下，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(40.0 mg)、硼烷-2-甲吡啶複合物(36.7 mg)、甲醇(2.0 mL)與乙酸(0.2 mL)之混合物中添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(17.1 mg)。於室溫攪拌該反應混合物 18 小時，並於 0°C 添加飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取該混合物，及該萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，所得殘質溶於乙酸乙酯，於室溫添加含富馬酸(9.3 mg)之乙醇溶液。於室溫攪拌該反應混合物 30 分鐘，及減壓蒸發溶劑，產生標題化合物(40.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-0.91 (1H, m), 0.95-1.04 (1H, m), 1.21-1.40 (2H, m), 1.48-1.66 (2H, m), 1.69-2.11 (9H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.75-2.87 (1H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 3.76-3.96 (3H, m), 6.60 (2H, s), 7.21 (1H,

s), 7.94-8.05 (1H, m).

【0460】 實例 94

N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-((1R,2S)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0461】 實例 95

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

A) 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基
噻吩-2-羧酸(150 mg)、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(69.7 mg)
與三乙基胺(0.281 mL)溶於 DMF(5 mL)，添加 O-(7-氮雜苯
并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(230 mg)，
及於室溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，
經過濾收集沉澱物，產生固體 A。該濾液以乙酸乙酯萃取。
有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，及減壓
濃縮，產生固體 B。由所得固體 A 與 B 合併之固體(197 mg)
與 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(4 mL)於室溫攪拌一夜。
經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化
合物(120 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 295.1。

【0462】 B) 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙

基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(40.0 mg)、三乙基胺(22.0 mg)、THF (1.0 mL)與甲醇(1.0 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(11.8 mg)。於 50°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫攪拌 1 小時。於 0°C 添加氫硼化鈉(8.2 mg)，於 0°C 攪拌該反應混合物 30 分鐘，及添加乙酸乙酯、水與飽和碳酸氫鈉水溶液至該反應混合物中。以乙酸乙酯/THF萃取該混合物，及該萃取液以飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(甲醇/乙酸乙酯)純化，所得殘質懸浮於乙酸乙酯中，並於室溫添加含富馬酸(8.4 mg)之乙醇溶液。於室溫攪拌該反應混合物 30 分鐘，及經過濾收集固體，產生標題化合物(28.0 mg)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.10-0.21 (2H, m), 0.37-0.49 (2H, m), 0.85-1.00 (2H, m), 1.04-1.16 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.48(3H, s), 2.56-2.60 (2H, m), 2.61 (3H, s), 6.58 (2H, s), 7.76 (1H, s).

【0463】 實例 96

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺富馬酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0464】 實例 97

5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1S,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(40.0 mg)、三乙基胺(22.0 mg)、THF(1.0 mL)與甲醇(1.0 mL)之混合物中添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛(18.6 mg)。於室溫攪拌該反應混合物一夜，於 0°C 添加氫硼化鈉(8.2 mg)，及於 0°C 攪拌反應混合物 10 分鐘。在該反應混合物中添加乙酸乙酯與水，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(甲醇/乙酸乙酯)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。該反應混合物減壓濃縮，所得殘質自乙醇/庚烷中結晶，產生標題化合物(31.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.35 (4H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.86-2.06 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.86-3.09 (3H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.79-3.95 (2H, m), 7.70-8.03 (1H, m), 8.94-9.41 (2H, m), 12.34-12.97 (1H, m).

【0465】 實例 98

5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1R,2S)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0466】 實例 99

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(40.0 mg)、三乙基胺(22.0 mg)、原甲酸三甲酯(17.3 mg)、甲醇(1.0 mL)與 THF(1.0 mL)之混合物中添加環丁酮(11.8 mg)，及於室溫攪拌該混合物 3 小時。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(8.2 mg)，攪拌該反應混合物 30 分鐘，及添加乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯/THF 萃取該混合物，及該萃取液以飽和鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，及減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。該反應混合物經減壓濃縮，所得殘質以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(18.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.24 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.17-2.31 (4H, m), 2.34-2.46 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.71-2.86 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.76-3.94 (1H, m), 7.70-7.91 (1H, m), 9.06-9.71 (2H, m), 12.20-13.03 (1H, m).

【0467】 實例 100

4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0468】 實例 101

4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)-2-噁吩基)環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸二鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0469】 實例 102

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(35.0 mg)、碳酸氫鈉(21.0 mg)、THF (1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丙烷甲醛(8.99 μ L)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於冰冷卻下添加氫硼化鈉(5.69 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋，添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。攪拌該混合物一夜，並經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(32.6 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.45 (2H, m), 0.50-0.66 (2H, m), 1.00-1.26 (2H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.82-3.05 (3H, m), 3.80 (3H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, s), 9.41 (2H, brs), 10.34 (1H, s).

MS : [M-2HCl+H]⁺ 331.2.

【0470】 實例 103

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書說明之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

【0471】 實例 104

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(35.0 mg)、碳酸氫鈉(21.0 mg)、THF(1.5 mL)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加環丁酮(9.01 μ L)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於冰冷卻下添加氫硼化鈉(5.69 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋，添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液。攪拌該混合物一夜，並經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(29.6 mg)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.24 (1H, m), 1.49-1.60 (1H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.15-2.35 (4H, m), 2.39-2.48 (4H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.76-3.91 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m),

7.92 (1H, s), 9.72 (2H, d, J = 3.79 Hz), 10.33 (1H, s).

【0472】 實例 105 至 107 之化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 105

4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽[光學異構物，衍生自4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯之化合物(光學異構物，滯留時間長)]

實例 106

4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

實例 107

4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

【0473】 實例 108

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) ((1R,2S)-2-(2-甲基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基
噻吩-2-羧酸(100 mg)、四氫-2H-哌喃-4-胺(0.042 mL)與三乙
基胺(0.117 mL)溶於 DMF(5 mL)，添加 O-(7-氮雜苯并三唑
-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(153 mg)，及於室
溫攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙

酸乙酯萃取該混合物。有機層依序以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，產生標題化合物(114 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 381.3。

【0474】 B) 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

在((1R,2S)-2-(2-甲基-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(110 mg)之乙酸乙酯(3 mL)溶液中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.723 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(92 mg)。

MS : [M-HCl+H]⁺ 281.2。

【0475】 C) 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽(35.0 mg)、碳酸氫鈉(13.9 mg)、THF(1.5 mL) 與 甲醇(1.5 mL) 之混合物中添加環丁酮(9.94 μ L)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌該反應混合物 1.5 小時，及於室溫 30 分鐘，於冰冷卻下添加氫硼化鈉(6.27 mg)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，添加水與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加 4 mol/L 氯

化氫/乙酸乙酯溶液。攪拌該混合物一夜，及經過濾收集沉澱之固體，及以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(29.7 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.19 (1H, m), 1.43-1.59 (3H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.69-2.81 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.76-3.97 (4H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.95 Hz), 9.56 (2H, brs).

【0476】 實例 109

● 4-((1R,2S)-2-(環丁基氨基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

該標題化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

● 【0477】 實例 110 與 111 之化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 110

● 4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)-2-噁吩基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸

實例 111

5-((1R,2R)-2-(((5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺

【0478】 實例 112

5-((1R,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺

於室溫，在 5-((1R,2R)-2-胺基環丙基)-N-(四氫-2H-哌

喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺二鹽酸鹽(40 mg)、三乙基胺(0.055 mL)、THF(1 mL)與甲醇(1 mL)之混合物中添加環丁烷甲醛(13.33 mg)。於室溫攪拌該反應混合物5分鐘，及於0°C添加氫硼化鈉(7.5 mg)。於室溫攪拌該反應混合物10分鐘。在該反應混合物中添加水、乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，在所得區分中添加4 mol/L氯化氫/乙酸乙酯溶液。該反應混合物經減壓濃縮，所得殘質以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(31 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.35 (1H, m), 1.44-1.65 (3H, m), 1.82 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.98-2.14 (2H, m), 2.57-2.79 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.01-9.34 (2H, m).

【0479】 實例 113

5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺蘋果酸鹽

於60°C，在L-(-)-蘋果酸(50.2 mg, 0.37 mmol)之乙酸乙酯(2 mL)懸浮液中添加5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺(120 mg, 0.37 mmol)之乙醇溶液(1 mL)。於室溫攪拌該反應混合物1小時，及減壓濃縮。在殘質中添加乙酸乙酯(2 mL)與乙醇(0.5 mL)，再添加乙酸乙酯(2 mL)。經過濾收集沉澱物，產生標

題化合物(106 mg)。所得標題化合物(106 mg)自乙醇(0.3 mL)與乙酸乙酯(1.2 mL)中再結晶，產生標題化合物(65.0 mg)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.12-0.25 (2H, m), 0.37-0.54 (2H, m), 0.82-1.12 (2H, m), 1.23 (1H, dt, J = 9.6, 4.9 Hz), 1.41-1.62 (2H, m), 1.72 (2H, dd, J = 12.9, 2.3 Hz), 2.14-2.29 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.52-2.73 (4H, m), 3.17-3.46 (2H, m), 3.81-4.00 (3H, m), 4.06 (1H, dd, J = 7.6, 6.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0480】 實例 114

5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺琥珀酸鹽

於 60°C，在琥珀酸(36.9 mg, 0.31 mmol)之乙醇溶液(3 mL)中添加 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺(100 mg, 0.31 mmol)。於室溫攪拌該反應混合物 1 小時，及減壓濃縮。在殘質中添加乙酸乙酯(2 mL)與乙醇(0.5 mL)，再添加乙酸乙酯(2 mL)。經過濾收集沉澱物，產生標題化合物(105 mg)。所得標題化合物(105 mg)自乙醇(0.8 mL)與乙酸乙酯(1.2 mL)中再結晶，產生標題化合物(62.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.06-0.19 (2H, m), 0.34-0.49 (2H, m), 0.78-1.15 (3H, m), 1.41-1.61 (2H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.32-2.43 (5H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.75-4.01 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.8 Hz),

7.79 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0481】 實例 115

5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺富馬酸鹽

於 60°C，在富馬酸(42.7 mg, 0.37 mmol)之乙醇溶液(1 mL)中添加 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺(118 mg, 0.37 mmol)之乙酸乙酯(3 mL)溶液。在該反應混合物中添加乙酸乙酯(2 mL)，於室溫攪拌混合物，及經過濾收集沉澱物，產生標題化合物(122 mg)。所得標題化合物(122 mg)自乙醇(1.08 mL)與乙酸乙酯(1.8 mL)中再結晶，產生標題化合物(85 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.06-0.17 (2H, m), 0.36-0.48 (2H, m), 0.82-1.18 (3H, m), 1.52 (2H, qd, $J = 11.9, 4.4$ Hz), 1.66-1.80 (2H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.36 (2H, td, $J = 11.5, 1.9$ Hz), 3.75-4.01 (3H, m), 6.59 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0482】 實例 116

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺磷酸鹽

於室溫下，在 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺(100 mg)與乙醇(4 mL)之混合物中添加 1 mol/l 磷酸水溶液(0.329 mL)，及於室溫攪拌該混合物 3 小時。經過濾收集沉澱之固體，自乙醇/

水/二異丙基醚中結晶，產生標題化合物(97.0 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90-1.12 (2H, m), 1.52-1.74 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 1.95-2.21 (3H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.34-3.50 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.98-8.04 (1H, m).

【0483】 實例 117

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺琥珀酸鹽

於 70°C，在 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺(100 mg)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中添加琥珀酸(35.3 mg)與乙醇(1 mL)之混合物，及於室溫攪拌該混合物 2 小時。經過濾收集沉澱之固體，自乙醇/水/二異丙基醚中結晶，產生標題化合物(78.2 mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-1.02 (2H, m), 1.49-1.82 (4H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.40 (4H, s), 2.62 (3H, s), 3.31 (2H, dt, J = 15.52, 7.76 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.14 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.14 Hz), 10.00 (2H, brs).

【0484】 實例 118

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺硫酸鹽

A) 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(13.3 g)、THF(120 mL)與甲醇(120 mL)之懸浮液中添加三乙基胺(15.7 mL)、原甲酸三乙基酯(8.32 mL)與環丁酮(3.39 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。於冰冷卻下添加氫硼化鈉(2.14 g)，及於室溫攪拌該反應混合物 1 小時。於 0°C，在該反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，於 0°C 攪拌該混合物 30 分鐘。減壓蒸發有機溶劑。在殘質中添加飽和碳酸氫鈉水溶液與 THF，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液依序以水與飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，產生標題化合物(6.35 g)。

MS : [M+H]⁺ 335.0。

【0485】 B) 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺硫酸鹽

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺(9.51 g)與 THF(150 mL)之混合物中添加 10% 硫酸水溶液(27.4 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。在反應混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)，再攪拌該混合物 1 小時。經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌。所得固體(10.8 g)於 65°C 溶於乙醇(100 mL)與水(65 mL)，及於 65°C 攪拌該混合物 30 分鐘。在該反應混合物中滴加乙酸乙酯(250 mL)。反應混合物慢慢冷卻至室溫，於室溫攪拌一夜。經過濾收集沉澱之固體，以乙

酸乙酯洗滌，產生標題化合物(9.46 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.32 (1H, m), 1.42 (1H, ddd, J = 10.22, 6.06, 4.54 Hz), 1.74-1.92 (2H, m); 2.06-2.31 (4H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.84 (1H, dt, J = 7.48, 4.02 Hz), 3.87 (1H, quin, J = 8.05 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.14 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.14 Hz)。

【0486】 實例 119

● 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺

在 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(650 mg)中添加乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合物。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(523 mg)。

● ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82-1.00 (2H, m), 1.48-1.88 (5H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.20-3.41 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.14 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.14 Hz).

【0487】 實例 120

5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺

在 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽(600 mg)中添加乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取該混合

物。萃取液以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(520 mg)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06-0.17 (2H, m), 0.42-0.55 (2H, m), 0.86-1.04 (2H, m), 1.10-1.22 (1H, m), 1.44-1.57 (2H, m), 1.91-2.13 (3H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 4.06-4.25 (1H, m), 5.62-5.77 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0488】 實例 121 與 122 之化合物可根據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 121

4-((1S,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 122

4-((1S,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

【0489】 實例 123

4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

A) 4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

4-(反-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(8 g)利用 SFC 分離(管柱：CHIRALPAK AD, 20 mmID×250 mmL，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/甲醇=900/100)，所得區分經減壓濃縮，產生 4-((1S,2R)

-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間短)(3.68 g)與 4-((1R,2S)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)(3.72 g)。

4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間短)。

HPLC 滯留時間 4.834 分鐘(管柱：CHIRALPAK ADH, 4.6 mmID×150 mmL，移動相：二氯化碳/甲醇 = 900/100，流速：2.5 mL/min，溫度：35°C，檢測：UV 220 nm，濃度：0.5 mg/mL，注射體積：0.005 mL)。

MS : [M-tBu+2H]⁺ 256.1。

4-((1R,2S)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸甲酯(光學異構物，滯留時間長)

HPLC 滯留時間 6.885 分鐘 (管柱：CHIRALPAK ADH, 4.6 mmID×150 mmL，移動相：二氯化碳/甲醇 = 900/100，流速：2.5 mL/min，溫度：35°C，檢測：UV 220 nm，濃度：0.5 mg/mL，注射體積：0.005 mL)。

MS : [M-tBu+2H]⁺ 256.1。

【0490】 B) 4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸

4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧酸甲酯(3.2 g)溶於甲醇(20 mL)與四氫呋喃(10 mL)，於 0°C 添加 2 mol/L 氢氧化鈉水溶液(12.9 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。以 1 mol/L 鹽酸酸化該反應混合

物，並以乙酸乙酯萃取。萃取液以水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(3.06 g)。MS : [M-H]⁻ 296.0。

【0491】 C) ((1R,2S)-2-(2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯

● 4-((1S,2R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)環丙基)-5-甲基噻吩-2-羧酸(3.06 g)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽(1.37 g)與三乙基胺(5.73 mL)溶於 DMF(30 mL)中，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(4.69 g)，及於 40°C 攪拌該混合物一夜。添加水至該反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和碳酸氫鈉水溶液、水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯與甲醇/乙酸乙酯)純化，產生標題化合物(3.7 g)。

MS : [M+H]⁺ 377.1。

【0492】 D) 4-((1S,2R)-2-氨基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

● 於 0°C，在((1R,2S)-2-(2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸第三丁基酯(3.7 g)之乙酸乙酯(45 mL)與甲醇(25 mL)懸浮液中添加 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液(49.1 mL)，及於室溫攪拌該混合物一夜。經過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(3 g)。

MS : [M+H-2HCl]⁺ 277.1.

【0493】 E) 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

於室溫，在 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽(3 g)之甲醇(40 mL)懸浮液中添加三乙基胺(2.99 mL, 21.5 mmol)、三甲氧基甲烷(1.90 mL, 17.2 mmol)與環丁酮(0.77 mL, 10.3 mmol)。於室溫攪拌該反應混合物一夜，於-40°C 冷卻下添加氫硼化鈉(487 mg)。於-40°C 攪拌該反應混合物 1 小時，添加飽和氯化銨水溶液，及該混合物經減壓濃縮。在殘質中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以飽和鹽水洗滌，及經無水硫酸鎂脫水。減壓蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，產生標題化合物(2 g)。

MS : [M+H]⁺ 331.1。

【0494】 F) 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺鹽酸鹽

於 0°C，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯溶液(6.08 mL, 24.33 mmol)至含 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺 (2.68 g, 8.11 mmol)之乙酸乙酯(20 mL)溶液中。經過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，產生白色固體。所得白色固體自乙醇、水與乙酸乙酯中再結晶，產生標題化合物(1.920 g)之白色固體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.26 (1H, m), 1.51-1.55 (1H, m), 1.66-1.94 (2H, m), 2.14-2.36 (4H, m), 2.39-2.50 (4H,

m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.70-3.93 (4H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.92 (1H, s), 9.68 (2H, brs), 10.33 (1H, s)。

【0495】 實例 124 與 125 化合物可依據本說明書所描述之製法、實例所示之方法、或其類似方法製造。

實例 124

4-((1S,2R)-2-氨基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁
吩-2-羧醯胺二鹽酸鹽

實例 125

5-((1S,2S)-2-((環丙基甲基)氨基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃
-4-基)噁吩-3-羧醯胺鹽酸鹽

【0496】 實例化合物示於下表中。表中之 MS 出示測量之數值。

【0497】 [表 1-1]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 1 | 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 295.0 |
| 2 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 349.1 |
| 3 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺 | | HCl | 353.1 |
| 4 | 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺 | | HCl | 299.1 |
| 5 | 4-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺 | | 2HCl | 325.1 |
| 6 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-2-萘甲醯胺 | | HCl | 421.1 |



【0498】 [表 1-2]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 7 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-萘甲醯胺 | | 2HCl | 379.2 |
| 8 | N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁二唑-2-羧醯胺 | | HCl | 413.2 |
| 9 | 7-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺 | | 2HCl | 317.0 |
| 10 | 7-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺 | | 2HCl | 371.1 |
| 11 | 7-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺 | | HCl | 391.2 |
| 12 | N-(4,4-二氟環己基)-7-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺 | | HCl | 435.2 |

【0499】 [表 1-3]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|-------------|-------|
| 13 | 5-(反-2-胺基環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-6-甲基菸鹼醯胺 | | 2HCl | 310.2 |
| 14 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-6-甲基菸鹼醯胺 | | 2HCl | 364.2 |
| 15 | 3-(反-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-萘甲醯胺 | | 2HCl | 325.1 |
| 16 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-1-萘甲醯胺 | | 2HCl | 423.2 |
| 17 | 4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 1/2 富馬酸鹽 | 349.1 |
| 18 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 369.1 |

【0500】 [表 1-4]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|----------|-------|
| 19 | 4-(反-2-((環丙基 甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四 氫-2H-哌喃-4-基) 噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬 酸鹽 | 335.1 |
| 20 | 5-甲基-N-(5-甲基 -1,3,4-噁二唑-2- 基)-4-(反-2-((四 氫-2H-哌喃-4-基 甲基)胺基)環丙 基)噁吩-2-羧醯 胺 | | 2HCl | 391.1 |
| 21 | N-(4,4-二氟環己 基)-5-甲基-4-(反 -2-(四氫-2H-哌喃 -4-基胺基)環丙 基)噁吩-2-羧醯 胺 | | 富馬 酸鹽 | 399.2 |
| 22 | 4-(反-2-(環丁基 胺基)環丙基)-5- 甲基-N-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)噁 吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 331.3 |
| 23 | 5-(反-2-((環丙基 甲基)胺基)環丙 基)-N-(5-甲基- -1,3,4-噁二唑-2- 基)噁吩-3-羧醯 胺 | | 2HCl | 335.1 |
| 24 | N-(4,4-二氟環己 基)-5-(反-2-((四 氫-2H-哌喃-4-基 甲基)胺基)環丙 基)噁吩-3-羧醯 胺 | | HCl | 399.2 |

【0501】 [表 1-5]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 25 | 4-(反-2-胺基環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 277.1 |
| 26 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 349.1 |
| 27 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 335.1 |
| 28 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 355.2 |
| 29 | N-(4,4-二氟環己基)-4-(反-2-(四氟-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 385.1 |
| 30 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 355.2 |

【0502】 [表 1-6]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 31 | N-(4,4-二氟環己基)-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 385.1 |
| 32 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 321.1 |
| 33 | 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 335.1 |
| 34 | 5-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 317.2 |
| 35 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁唑-2-羧醯胺 | | HCl | 356.2 |
| 36 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 355.1 |

【0503】 [表 1-7]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 37 | 5-(反-2-((環丙基 甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基 -1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 335.1 |
| 38 | N-環戊基-5-((1R, 2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基) 環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 335.1 |
| 39 | N-環戊基-5-((1S, 2S)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基) 環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 335.1 |
| 40 | N-(5-甲基-1,3,4- 噁二唑-2-基)-5- ((1R,2R)-2-((四氫 -2H-哌喃-4-基甲 基)胺基)環丙基) 噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 379.1 |
| 41 | N-(5-甲基-1,3,4- 噁二唑-2-基)-5- ((1S,2S)-2-((四氫 -2H-哌喃-4-基甲 基)胺基)環丙基) 噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 379.1 |
| 42 | 5-((1R,2R)-2-((環 丁基胺基)環丙基)- N-(四氫-2H- 哌喃-4-基)噁吩 -3-羧醯胺 | | HCl | 321.1 |

【0504】 [表 1-8]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 43 | 5-((1S,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 321.1 |
| 44 | N-(4,4-二氟環己基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 385.0 |
| 45 | 5-((1R,2R)-2-(順-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 或 5-((1R,2R)-2-(反-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 398.1 |
| 46 | 5-((1R,2R)-2-(順-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 或 5-((1R,2R)-2-(反-(4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 398.1 |

【0505】 [表 1-9]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 47 | 5-((1R,2R)-2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 385.0 |
| 48 | 5-((1R,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 403.9 |
| 49 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 364.9 |
| 50 | N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-((1R,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 364.0 |
| 51 | N-(4,4-二氟環己基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 399.0 |
| 52 | 5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 446.1 |

【0506】 [表 1-10]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 53 | N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-((1R,2R)-2-((四氳-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 378.0 |
| 54 | N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氳-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 375.0 |
| 55 | N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氳-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 375.1 |
| 56 | N-環丙基-5-((1R,2R)-2-((四氳-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 57 | 4-(反-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 335.0 |
| 58 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(反-2-((四氳-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 379.1 |

【0507】 [表 1-11]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 59 | 4-(反-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 404.2 |
| 60 | 3-((4-(((1R,2R)-2-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基)-環丙基)-2-噁吩基)-環丙基)胺基)-甲基)哌啶-1-基)丙酸 | | 3HCl | 450.0 |
| 61 | 4-(反-2-(環丁基胺基)-環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 317.1 |
| 62 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)-環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 317.0 |
| 63 | 4-(反-2-(環丁基胺基)-環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 64 | 4-(反-2-((環丙基甲基)胺基)-環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |

【0508】 [表 1-12]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 65 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 369.1 |
| 66 | N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 413.1 |
| 67 | N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(反-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 399.0 |
| 68 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 335.1 |
| 69 | 5-(反-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 349.0 |
| 70 | 2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(反-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 393.0 |

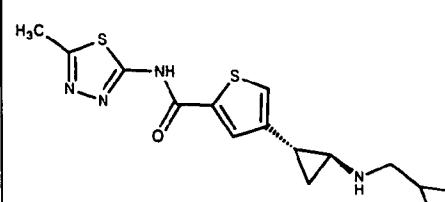
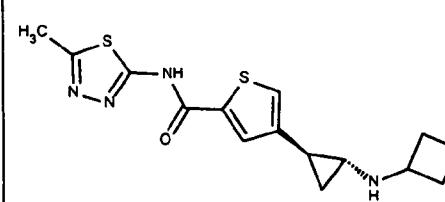
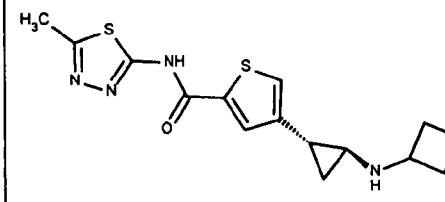
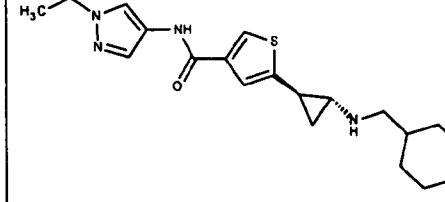
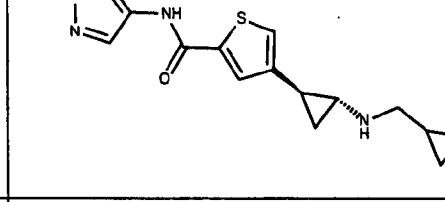
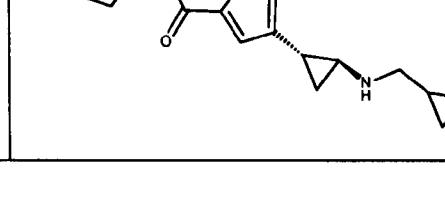
【0509】 [表 1-13]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|-----|-------|
| 71 | 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 72 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1S,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 377.0 |
| 73 | 4-((1R,2S)-2-((環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 74 | N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1R,2S)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 379.0 |
| 75 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 76 | 4-((1S,2R)-2-((環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |

【0510】 [表 1-14]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 77 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 321.0 |
| 78 | 4-((1S,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 404.0 |
| 79 | 4-((1R,2S)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 404.0 |
| 80 | 5-((1R,2R)-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 424.0 |
| 81 | N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 362.0 |
| 82 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 335.0 |

【0511】 [表 1-15]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|--|------|-------|
| 83 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 335.0 |
| 84 | 4-((1S,2R)-2-((環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 335.0 |
| 85 | 4-((1R,2S)-2-((環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 335.0 |
| 86 | N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-((1R,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺 |  | 2HCl | 375.1 |
| 87 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 317.1 |
| 88 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 317.1 |

【0512】 [表 1-16]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 89 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 317.1 |
| 90 | 4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 317.0 |
| 91 | 5-((1R,2R)-2-((1-乙醯哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺 | | HCl | 426.1 |
| 92 | 5-((1R,2R)-2-((1-(環丙基羰基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺 | | HCl | 452.1 |
| 93 | N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-((1S,2R)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 399.0 |

【0513】 [表 1-17]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|------|-------|
| 94 | N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-((1R,2S)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 399.0 |
| 95 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 349.0 |
| 96 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 富馬酸鹽 | 349.0 |
| 97 | 5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((1S,2R)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺 | | HCl | 391.0 |



【0514】 [表 1-18]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 98 | 5- 甲基 -N-(5- 甲基 -1,3,4- 噻二 呋 -2- 基)-4-((1R,2S)-2-((四氫 -2H- 哌喃 -4- 基 甲基)胺基)環丙基) 噻吩 -2- 羧醯胺 | | HCl | 391.0 |
| 99 | 4-((1S,2R)-2-(環丁 基胺基)環丙基)-5- 甲基 -N-(5- 甲基 -1,3,4- 噻二 呋 -2- 基)噻吩 -2- 羧醯胺 | | HCl | 349.0 |
| 100 | 4-((1R,2S)-2-(環丁 基胺基)環丙基)-5- 甲基 -N-(5- 甲基 -1,3,4- 噻二 呋 -2- 基)噻吩 -2- 羧醯胺 | | HCl | 349.0 |
| 101 | 4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4- 二 氟 環己 基)胺甲醯基)-2- 噻 吩基)環丙基)胺基) 甲基)哌啶 -1- 基)甲 基)苯甲酸 | | 2HCl | 532.1 |

【0515】 [表 1-19]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|------|-------|
| 102 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 331.1 |
| 103 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 331.1 |
| 104 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 331.1 |
| 105 | 4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 | | 2HCl | 331.1 |

【0516】 [表 1-20]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|----|-----|-------|
| 106 | 4-((1S,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噃吩-2-羧醯胺 | | HCl | 335.0 |
| 107 | 4-((1R,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噃吩-2-羧醯胺 | | HCl | 335.0 |
| 108 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噃吩-2-羧醯胺 | | HCl | 335.0 |
| 109 | 4-((1R,2S)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噃吩-2-羧醯胺 | | HCl | 335.0 |

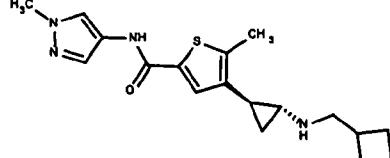
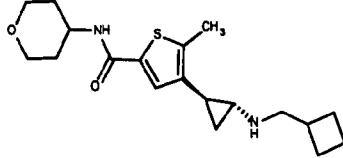
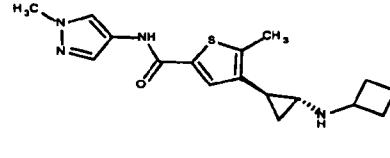
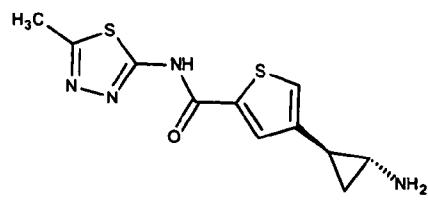
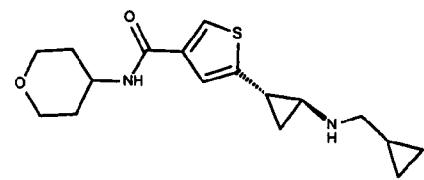
【0517】 [表 1-21]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|-----------|-------|
| 110 | 4-((((1R,2R)-2-(4-((4,4-二氟環己基)胺甲醯基)-2-噁吩基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸 | | HCl | HCl |
| 111 | 5-((1R,2R)-2-(((5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺 | | 2HCl | 398.0 |
| 112 | 5-((1R,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | HCl | 335.1 |
| 113 | 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | L-malate | 321.2 |
| 114 | 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | succinate | 321.2 |
| 115 | 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | fumarate | 321.1 |

【0518】 [表 1-22]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|---|----|--------------------------------|-------|
| 116 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | H ₃ PO ₄ | 335.1 |
| 117 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | succinate | 335.1 |
| 118 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | H ₂ SO ₄ | 335.1 |
| 119 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 | | | 335.0 |
| 120 | 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 | | | 321.1 |

【0519】 [表 1-23]

| 實例 編號 | IUPAC 名稱 | 結構 | 鹽 | MS |
|----------|--|--|------|-------|
| 121 | 4-((1S,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 345.1 |
| 122 | 4-((1S,2R)-2-((環丁基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | HCl | 349.1 |
| 123 | 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | HCl | 331.2 |
| 124 | 4-((1S,2R)-2-胺基環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺 |  | 2HCl | 281.1 |
| 125 | 5-((1S,2S)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺 |  | HCl | 321.2 |

【0520】 式(I)所示化合物之其他較佳具體實例包括實例中所示下列化合物、其光學活性形式、及其光學活性形式之混合物。實例中所示下列化合物、其光學活性形式、及其光學活性形式之混合物可根據前述製法、實例中所示之方法、或其類似方法予以製造。環丙烷環上取代基之相對組態為順式或反式，較佳為反式。

【0521】 實例 A1

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A2

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A3

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A4

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A5

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-環戊基噻吩-2-羧醯胺

實例 A6

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A7

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)
噁吩-2-羧醯胺

實例 A8

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噁吩
-2-羧醯胺

實例 A9

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噁吩
-2-羧醯胺

● 實例 A10

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噁吩
-2-羧醯胺

【0522】 實例 A11

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)
噁吩-2-羧醯胺

● 實例 A12

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑
-4-基)噁吩-2-羧醯胺

● 實例 A13

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)
噁吩-2-羧醯胺

● 實例 A14

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑
-5-基)噁吩-2-羧醯胺

● 實例 A15

N-環戊基-4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A16

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A17

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A18

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A19

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A20

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(氧化雜環丁-3-基)噻吩-2-羧醯胺

【0523】 實例 A21

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3,3-二氟環丁基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A22

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A23

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-2-噻吩基)噻吩

-2-羧醯胺

實例 A24

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(吡啶-4-基)噻吩-2-羧
醯胺

實例 A25

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-𫫇唑-5-基)
噻吩-2-羧醯胺

實例 A26

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻
二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A27

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基氧雜環丁-3-基)
噻吩-2-羧醯胺

實例 A28

N-環丙基-4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A29

N-環戊基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-2-羧
醯胺

實例 A30

N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環
丙基)噻吩-2-羧醯胺

【0524】 實例 A31

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-
噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A32

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A33

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A34

N-環戊基-4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A35

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A36

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A37

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A38

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A39

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-𫫇唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A40

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

【0525】 實例 A41

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A42

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A43

N-環戊基-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A44

4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A45

N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A46

N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A47

N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A48

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A49

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A50

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

【0526】 實例 A51

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A52

N-環戊基-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A53

N-(4,4-二氟環己基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A54

N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A55

N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 A56

N-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A57

N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A58

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A59

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A60

N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

【0527】 實例 A61

N-(4,4-二氟環己基)-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 A62

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺

【0528】 實例 B1

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

實例 B2

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B3

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B4

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B5

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-環戊基-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B6

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B7

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B8

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B9

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B10

4-(2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)
噁吩-2-羧醯胺

【0529】 實例 B11

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡
唑-4-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B12

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑
-4-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

● 實例 B13

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-
基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B14

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑
-5-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

● 實例 B15

N-環戊基-4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-
羧醯胺

實例 B16

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟
乙基)哌啶-4-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B17

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁
唑-3-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B18

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B19

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B20

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(氧雜環丁-3-基)噻吩-2-羧醯胺

● 【0530】 實例 B21

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3,3-二氟環丁基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

實例 B22

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B23

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-2-噁基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B24

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(吡啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B25

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B26

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B27

4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(3-甲基氧雜環丁-3-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B28

N-環丙基-4-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

● 實例 B29

N-環戊基-5-甲基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B30

5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

【0531】 實例 B31

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-羧醯胺

● 實例 B32

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B33

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B34

N-環戊基-4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基
噁吩-2-羧醯胺

實例 B35

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 B36

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B37

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B38

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B39

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B40

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

【0532】 實例 B41

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噁吩-2-羧醯胺

實例 B42

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B43

N-環戊基-5-甲基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B44

5-甲基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-2-羧酰胺

● 實例 B45

5-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B46

5-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

● 實例 B47

5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-4-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B48

5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B49

5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)环丙基)噻吩-2-羧酰胺

實例 B50

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

【0533】 實例 B51

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B52

N-環戊基-5-甲基-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B53

N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B54

5-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B55

5-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B56

5-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

實例 B57

5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-4-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-2-羧醯胺

【0534】 實例 C1

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C2

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C3

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C4

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C5

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-環戊基噻吩-3-羧醯胺

實例 C6

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C7

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C8

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C9

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噻吩

-3-羧醯胺

實例 C10

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噁吩

-3-羧醯胺

【0535】 實例 C11

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)

噁吩-3-羧醯胺

實例 C12

● 5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C13

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)

噁吩-3-羧醯胺

實例 C14

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C15

N-環戊基-5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C16

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌

啶-4-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C17

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)

噁吩-3-羧醯胺

實例 C18

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)
噻吩-3-羧醯胺

實例 C19

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)
噻吩-3-羧醯胺

實例 C20

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(氧化雜環丁-3-基)噻吩
-3-羧醯胺

【0536】 實例 C21

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3,3-二氟環丁基)噻吩
-3-羧醯胺

實例 C22

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑
-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C23

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-2-噁吩基)噻吩
-3-羧醯胺

實例 C24

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(吡啶-4-基)噻吩-3-羧
醯胺

實例 C25

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)
噻吩-3-羧醯胺

實例 C26

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C27

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基氧雜環丁-3-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C28

N-環丙基-5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺

● 實例 C29

N-環戊基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C30

N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噁吩-3-羧醯胺

【0537】 實例 C31

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C32

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C33

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 C34

N-環戊基-5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C35

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C36

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C37

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C38

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C39

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-𫫇唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C40

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0538】 實例 C41

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C42

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C43

N-環戊基-5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C44

5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C45

N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C46

N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C47

N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-(2-((四氢-2H-哌喃-4-基甲基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C48

N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C49

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氨基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C50

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0539】 實例 C51

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C52

N-環戊基-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C53

N-(4,4-二氟環己基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C54

N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

● 實例 C55

N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C56

N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 C57

N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0540】 實例 D1

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

實例 D2

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

實例 D3

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

● 實例 D4

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 D5

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-環戊基-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

● 實例 D6

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

● 實例 D7

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 D8

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)噁吩-3-羧醯胺

實例 D9

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)

噻吩-3-羧醯胺

實例 D10

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)

噻吩-3-羧醯胺

【0541】 實例 D11

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D12

● 5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D13

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D14

● 5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D15

N-環戊基-5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D16

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D17

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁

唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D18

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D19

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D20

● 5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(氧化雜環丁-3-基)噻吩-3-羧醯胺

【0542】 實例 D21

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D22

● 5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D23

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-2-噁吩基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D24

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(吡啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D25

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噁

唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D26

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D27

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(3-甲基氧雜環丁-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D28

N-環丙基-5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D29

N-環戊基-2-甲基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D30

2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0543】 實例 D31

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D32

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D33

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-

吡唑-5-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D34

N-環戊基-5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基
噻吩-3-羧醯胺

實例 D35

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己
基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D36

● 5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-
(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D37

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基
-1,2-𫫇唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D38

● 5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(3-甲基
-1,2-𫫇唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D39

5-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基
-1,3-𫫇唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D40

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃
-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0544】 實例 D41

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基

甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D42

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D43

N-環戊基-2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D44

● 2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D45

2-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D46

● 2-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D47

2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D48

2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D49

2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)

哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D50

N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0545】 實例 D51

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D52

● N-環戊基-2-甲基-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D53

N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D54

● 2-甲基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D55

2-甲基-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D56

● 2-甲基-N-(3-甲基-1,2-𫫇唑-5-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D57

2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-5-(2-((1-(2,2,2-三氟乙基)

哌啶-4-基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D58

5-(2-(環丁基胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D59

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D60

● 2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

【0546】 實例 D61

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 D62

● N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D63

N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)環丙基)噻吩-3-羧醯胺

實例 D64

5-(2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

【0547】 實例 E1

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑

-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E2

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E3

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E4

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E5

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E6

● 4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E7

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E8

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E9

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-

基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E10

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

【0548】 實例 E11

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E12

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E13

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E14

● 4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

實例 E15

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E16

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E17

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-

基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E18

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E19

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E20

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

【0549】 實例 E21

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E22

● 4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E23

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E24

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E25

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E26

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

實例 E27

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E28

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E29

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E30

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

【0550】 實例 E31

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E32

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E33

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E34

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

實例 E35

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E36

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E37

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E38

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)-5-甲基噻吩-2-羧醯胺

● 實例 E39

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實例 E40

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑

-5-基)噻吩-3-羧醯胺

【0551】 實例 E41

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噻

吩-2-羧醯胺

實例 E42

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 E43

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

實例 E44

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺

實例 E45

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-2-羧醯胺

實例 E46

● 4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-5-甲基噁吩-2-羧醯胺

實例 E47

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)-2-甲基噁吩-3-羧醯胺

實例 E48

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(4,4-二氟環己基)噁吩-3-羧醯胺

實例 E49

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-𫫇唑-3-

基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E50

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-羧醯胺

【0552】 實例 E51

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E52

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E53

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E54

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E55

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E56

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E57

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噁唑-5-

基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E58

4-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E59

5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E60

● 5-(2-((3-胺基環丁基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

【0553】 實例 E61

4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E62

● 4-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E63

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E64

5-(2-((4-胺基環己基)胺基)環丙基)-N-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E65

4-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-

基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E66

4-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E67

5-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E68

● 5-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E69

4-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺

實例 E70

● 4-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-5-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-2-羧醯胺

【0554】 實例 E71

5-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-2-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

實例 E72

5-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-羧醯胺

【0555】 實驗例 1

以下描述之遺傳工程方法係根據書 (Maniatis et al.,

Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) 上所述方法或試劑所附加之實驗流程中所述之方法進行。

(1) 具 TEV 蛋白酶切割序列之 GST 標記之表現載體之建構

具 TEV 蛋白酶切割序列之 GST 標記之表現載體係經連續兩次 PCR 方法建構。首先，使用 pGEX6P1 (GE Healthcare) 作為模板)、兩個引子

GST-Sw-F :

5'-AGAACATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R1 :

5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTGGAGGAT
GGTCG-3'

[SEQ ID NO: 2]

與 PrimeStar GXL DNA 聚合酶 (Takara Bio Inc.) 進行 PCR。

將模板 DNA $0.5 \mu\text{L}$ 、PrimeStar GXL DNA 聚合酶緩衝液 $10 \mu\text{L}$ 、 2.5 mM dNTP 溶液 $4 \mu\text{L}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 引子溶液各 $1.5 \mu\text{L}$ 、PrimeStar GXL DNA 聚合酶 $1 \mu\text{L}$ 、及無菌蒸餾水 $31.5 \mu\text{L}$ 混合。於 98°C 處理 1 分鐘後，以 35 個重複之 $98^\circ\text{C} 10$ 秒、 $65^\circ\text{C} 5$ 秒、及 $72^\circ\text{C} 25$ 秒之反應開始 PCR，隨後於 72°C 反應 1 分鐘。然後，使用所得 PCR 產物作為模板、兩個引子

GST-Sw-F :

5'-AGAACATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R2 :

5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[SEQ ID NO: 3]

與 PrimeStar GXL DNA 聚合酶進行 PCR。將模板 DNA 0.5 μ L、PrimeStar GXL DNA 聚合酶緩衝液 10 μ L、2.5 mM dNTP 溶液 4 μ L、10 μ M 引子溶液各 1.5 μ L、PrimeStar GXL DNA 聚合酶 1 μ L、及無菌蒸餾水 31.5 μ L 混合。於 98°C 處理 1 分鐘後，以 25 個重複之 98°C 10 秒、65°C 5 秒、與 72°C 25 秒之反應開始 PCR，隨後於 72°C 反應 1 分鐘。所得 PCR 產物於瓊脂膠體(1%)上進行電泳，然後從該膠體上回收含部分 GST 基因之約 0.3 kbp DNA 片段。以限制酶 Swa I (New England Biolabs)與 Bam HI(Takara Bio Inc.)切割該回收之 DNA 片段，然後將其嵌入 pGEX6P1 之 Swa I/Bam HI 位點，以建構表現載體 pGEX7V1。

【0556】 (2) 人類 LSD1 (AOF2) cDNA 之選殖

使用腦 cDNA 資料庫(Takara Bio Inc.)作為模板、兩個引子

hLSD1-NheI-ko-F :

5'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAACCGCG
GCAGC-3'

[SEQ ID NO: 4]

hLSD1-St-NotI-R :

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTGGGGACTGCTGTGC-
3'

[SEQ ID NO: 5]

與 Pyrobest DNA 聚合酶 (Takara Bio Inc.)，以 PCR 方法選殖人類 LSD1 cDNA。將模板 DNA $0.5 \mu L$ 、Pyrobest DNA 聚合酶緩衝液 $5 \mu L$ 、 2.5 mM dNTP 溶液 $4 \mu L$ 、 $10 \mu M$ 引子溶液各 $2.5 \mu L$ 、Pyrobest DNA 聚合酶 $0.5 \mu L$ 、及無菌蒸餾水 $35 \mu L$ 混合。於 98°C 反應 1 分鐘後，以 35 個重複之 98°C 10 秒、 68°C 5 秒、與 72°C 2.5 分鐘之反應開始 PCR，隨後於 72°C 反應 1 分鐘。所得 PCR 產物於瓊脂膠體(1%)上進行電泳，然後從該膠體上回收含人類 LSD1 cDNA 之約 2.5 kbp DNA 片段。以限制酶 Nhe I 與 Not I (Takara Bio Inc.)切割該回收之 DNA 片段，然後將其嵌入 pcDNA3.1(+) (Invitrogen) 之 Nhe I/Not I 位點，以建構表現質體 pcDNA3.1/hLSD1。

【0557】 (3) 人類 LSD1 (172-833) 於大腸桿菌中之表現質體之建構

使用 pcDNA3.1/hLSD1 作為模板、兩個引子
 hLSD1-172aa-Bgl2-F：
 5'-ATAATAAGATCTCGGGTGTGGAGGGCGCAGCTT-3'
 [SEQ ID NO: 6]
 hLSD1-833aa-St-NotI-R：
 5'-ATAATAGCGGCCGCCATGGCCCCAAAAACTGGTCTGCA-3'
 [SEQ ID NO: 7]

與 PrimeStar MAX DNA 聚合酶 (Takara Bio Inc.)，以 PCR 方法建構於大腸桿菌中表現人類 LSD1(172-833)之質體。將模板 DNA $1 \mu L$ 、PrimeStar MAX DNA 聚合酶 PreMix $25 \mu L$ 、

10 μ M 引子溶液各 1.5 μ L、及無菌蒸餾水 21 μ L 混合。於 98°C 反應 1 分鐘後，以 25 個重複之 98°C 10 秒與 68°C 8 秒之反應開始 PCR，隨後於 72°C 反應 1 分鐘。所得 PCR 產物於瓊脂膠體(1%)上進行電泳，然後從該膠體上回收含人類 LSD1(172-833) cDNA 之約 2 kbp DNA 片段。以限制酶 Bgl II 與 Not I(Takara Bio Inc.)切割該回收之 DNA 片段，然後將其嵌入 pGEX7V1 之 Bam HI/Not I 位點，以建構表現質體 pGEX7V1/GST-hLSD1 (172-833)。

【0558】 (4) LSD1 之製備

將表現質體 pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833)轉形至大腸桿菌 C43(DE3)pLysS。所得重組大腸桿菌接種於添加 100 mg/L 安比西林與 35 mg/L 氯黴素之 TB 培養基(1.2%胰蛋白胨、2.4%酵母萃取物、0.4%甘油、17 mM 磷酸二氫鉀與 72 mM 磷酸氫二鉀)中，並於 37°C 培養。混濁度達到 500 克萊特(Klett)單位時，將培養溫度改為 16°C，添加最終濃度為 0.5 mM 之 IPTG(異丙基 β -D-1-硫代半乳糖苷)以誘發表現，進一步培養細胞 14 小時。培養液於 6,000 g 離心 15 分鐘，收集大腸桿菌沉澱物。

【0559】 12 L 培養液之大腸桿菌沉澱物懸浮於 1000 mL PBS (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) 中，添加 0.15 M NaCl、5% (V/V) 甘油(緩衝液 A)、與 5000 單位 Benzonase (Merck)、1000 mg 溶菌酶、及 10 錠蛋白酶抑制劑(Roche)。使用布蘭森(Branson)超音波崩散器，經超音波處理 3 分鐘以破壞(disrupted)懸浮液，然後以 33,000 g 離心

60 分鐘，回收上清液。將上清液施加於先行以 0.1 M Tris (pH 8.0)、0.15 M NaCl、5%(V/V)甘油(緩衝液 B)平衡的兩個 GSTrap 4B 5 mL 管柱(GE Healthcare)，此二管柱各以 30 mL 細衝液 B 洗滌。以添加 13 mL GSH 至最終濃度為 20 mM 之緩衝液 B 從各管柱溶洗出 GST-hLSD1 (172-833)，將其施加於先行以緩衝液 B 平衡的兩個 HiLoad 26/60 Superdex 200 pg 管柱(GE Healthcare)，並以 380 mL 細衝液 B 進行溶洗。將總共 60 mL 之含 GST-hLSD1 (172-833) 之區分以 20 mM Tris (pH 8.0)(緩衝液 C)稀釋 5 倍，將其施加於先行以緩衝液 C 平衡之 Mono Q 10/100 GL 管柱(GE Healthcare)，進行 0-500 mM NaCl 梯度溶洗，得到純化之 GST-hLSD1 (172-833)。添加 3.4 mg His-TEV 蛋白酶至約 34 mg GST-hLSD1 (172-833) 中，於 4°C，以 50 mM Tris (pH 8.0)、0.5 mM EDTA、1 mM DTT 處理該混合物 16 小時以切割 GST 標記。將切割反應後之反應混合物施加於具 Ni-NTA Superflow Cartridges 1 mL(QIAGEN)及先行以添加最終濃度 20 mM 之咪唑之緩衝液 A 平衡之 GSTrap 4B 5 mL 管柱(GE Healthcare)的兩個串聯耦合管柱，回收含不帶 GST 標記之 hLSD1(172-833) 之流過區分。以 AmiconUltra 15(NWCO 30K)(Millipore Japan)將其濃縮至 10 mL，並用以緩衝液 A 平衡之 HiLoad 26/60 Superdex 200 pg 管柱(GE Healthcare)純化，得到 hLSD1 純化產物(8.4 mg)。利用 BCA 蛋白質分析套組(Thermo Fisher Scientific K.K.)，使用牛血清白蛋白為標準，測量 hLSD1 之蛋白質濃度。

【0560】 (5) LSD1 抑制活性之測量

添加溶於 DMSO 之測試化合物至含 LSD1 酵素之反應溶液 [50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、0.1% BSA、1 mM DTT] 中，此混合物於室溫反應 60 分鐘。添加生物素-組蛋白 H3 單甲基化 K4 胜肽溶液 [NH2-ART(me-K) QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(生物素)-CONH₂] 以啓始反應。於室溫反應 5 分鐘後，添加 2-PCPA 溶液以終止反應。進一步添加含鏑標識之抗組蛋白 H3 抗體 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 與鏈黴抗生物素蛋白 -XL665 (Cisbio) 之檢測溶液 (800 mM 氟化鉀、0.1% BSA)，並使混合物靜置 60 分鐘。利用 Envision (PerkinElmer) 測量時間解析螢光 (激發 320 nm，發射 615 nm、665 nm)。利用下式計算該測試化合物之 LSD1 抑制率 (%)。

$$\text{抑制率} (\%) = [1 - (\text{測試化合物計數} - \text{空白組}) \div (\text{對照組} - \text{空白組})] \times 100$$

未添加化合物條件下之 LSD1 酵素反應混合物之計數表示對照組；未添加化合物及未添加 LSD1 酵素條件下之計數表示空白組；達到 50% 抑制率所需濃度為 IC₅₀ 值；結果示於表 2。

【0561】 實驗例 2

(1) MAO-A 抑制活性之測量

以下描述之 MAO-A 抑制活性評估係遵循 Promega KK 之 MAO-Glo(註冊商標)分析之實驗流程。

添加溶於 DMSO 之測試化合物至含 MAO-A 酵素

(Sigma-Aldrich Co. LLC.)之反應溶液[100 mM HEPES (pH 7.5)、5%甘油]中，該混合物於室溫反應 15 分鐘。添加 MAO 基質(Promega KK)以啓始反應，於室溫反應 60 分鐘後，添加冷光素(Luciferine)檢測試劑(Promega KK)以終止反應。攪拌下，於室溫反應 20 分鐘後，利用 Envision (PerkinElmer) 測量冷光。利用下式計算該測試化合物之 MAO-A 抑制率(%)。

$$\text{抑制率(%)} = [1 - (\text{測試化合物計數} - \text{空白組}) \div (\text{對照組} - \text{空白組})] \times 100$$

未添加化合物條件下之 MAO-A 酵素反應混合物之計數表示對照組；未添加化合物與未添加 MAO-A 酵素條件下之計數表示空白組；達到 50% 抑制率所需濃度為 IC_{50} 值；結果示於表 2。

【0562】 (2) MAO-B 抑制活性之測量

以下描述之 MAO-B 抑制活性評估係遵循 Promega KK MAO-Glo(註冊商標)分析之實驗流程。

添加溶於 DMSO 之測試化合物至含 MAO-B 酵素 (Sigma-Aldrich Co. LLC.)之反應溶液[100 mM HEPES(pH 7.5)、5%甘油、10% DMSO]中，該混合物於室溫反應 15 分鐘。添加 MAO 基質(Promega KK)以啓始反應，於室溫反應 60 分鐘後，添加冷光素檢測試劑(Promega KK)(50 μ L)以終止反應。於室溫攪拌反應 20 分鐘後，利用 Envision (PerkinElmer) 測量冷光。利用下式計算該測試化合物之 MAO-B 抑制率(%)。

抑制率(%) = [1 - (測試化合物計數 - 空白組) ÷ (對照組 - 空白組)] × 100

未添加化合物條件下之 MAO-B 酵素反應混合物之計數表示對照組，未添加化合物與未添加 MAO-B 酵素條件下之計數表示空白組；達到 50% 抑制率所需濃度為 IC₅₀ 值。結果示於表 2。

【0563】 [表 2-1]

| 實例 編號 | LSD1 IC_{50} 值 (μM) | MAO-A IC_{50} 值 (μM) | MAO-B IC_{50} 值 (μM) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 1.3 | >100 | >100 |
| 2 | 0.33 | >100 | >100 |
| 3 | 0.29 | >100 | >100 |
| 4 | 1.7 | >100 | >100 |
| 5 | 4.6 | >100 | >100 |
| 6 | 0.11 | >100 | >100 |
| 7 | 0.26 | 82 | >100 |
| 8 | 0.25 | >100 | >100 |
| 9 | 3.0 | >100 | >100 |
| 10 | 0.23 | >100 | >100 |
| 11 | 0.18 | >100 | >100 |
| 12 | <0.1 | >100 | >100 |
| 13 | 12 | >100 | 93 |
| 14 | 2.4 | >100 | 28 |
| 15 | 0.73 | 89 | 66 |
| 16 | <0.1 | >100 | >100 |
| 17 | 0.22 | >100 | >100 |
| 18 | 0.26 | >100 | >100 |
| 19 | 0.65 | >100 | >100 |
| 20 | <0.1 | >100 | >100 |
| 21 | 0.23 | >100 | 88 |
| 22 | 0.14 | >100 | >100 |
| 23 | <0.1 | >100 | >100 |
| 24 | <0.1 | >100 | >100 |
| 25 | 3.0 | >100 | >100 |
| 26 | 0.50 | >100 | >100 |
| 27 | 0.33 | >100 | >100 |
| 28 | <0.1 | >100 | >100 |
| 29 | 0.40 | >100 | >100 |
| 30 | <0.1 | >100 | >100 |

【0564】 [表 2-2]

| 實例 編號 | LSD1 IC_{50} 值 (μM) | MAO-A IC_{50} 值 (μM) | MAO-B IC_{50} 值 (μM) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 31 | <0.1 | >100 | >100 |
| 32 | <0.1 | >100 | >100 |
| 33 | <0.1 | >100 | >100 |
| 34 | <0.1 | >100 | >100 |
| 35 | 0.68 | >100 | >100 |
| 36 | 3.8 | 22 | 6.0 |
| 37 | 99 | 85 | 90 |
| 38 | <0.1 | >100 | >100 |
| 39 | <0.1 | 23 | >100 |
| 40 | <0.1 | >100 | >100 |
| 41 | <0.1 | 67 | >100 |
| 42 | <0.1 | >100 | >100 |
| 43 | 0.13 | >100 | >100 |
| 44 | <0.1 | >100 | 100 |
| 45 | <0.1 | >100 | >100 |
| 46 | <0.1 | >100 | >100 |
| 47 | <0.1 | >100 | >100 |
| 48 | <0.1 | 31 | >100 |
| 49 | <0.1 | >100 | >100 |
| 50 | <0.1 | >100 | >100 |
| 51 | <0.1 | >100 | >100 |
| 52 | <0.1 | >100 | >100 |
| 53 | <0.1 | 61 | 96 |
| 54 | <0.1 | >100 | >100 |
| 55 | <0.1 | >100 | >100 |
| 56 | <0.1 | >100 | >100 |
| 57 | 0.44 | >100 | >100 |
| 58 | <0.1 | >100 | >100 |
| 59 | <0.1 | >100 | >100 |
| 60 | <0.1 | >100 | >100 |

【0565】 [表 2-3]

| 實例 編號 | LSD1 IC_{50} 值 (μM) | MAO-A IC_{50} 值 (μM) | MAO-B IC_{50} 值 (μM) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 61 | <0.1 | >100 | >100 |
| 62 | <0.1 | >100 | >100 |
| 63 | 0.32 | >100 | >100 |
| 64 | 0.30 | >100 | >100 |
| 65 | <0.1 | 25 | >100 |
| 66 | <0.1 | 98 | >100 |
| 67 | 0.10 | 76 | >100 |
| 68 | 0.14 | >100 | >100 |
| 69 | <0.1 | 33 | >100 |
| 70 | <0.1 | 10 | 23 |
| 71 | <0.1 | >100 | >100 |
| 72 | <0.1 | >100 | >100 |
| 73 | 0.58 | >100 | >100 |
| 74 | <0.1 | >100 | >100 |
| 75 | 0.34 | >100 | >100 |
| 76 | 0.20 | >100 | >100 |
| 77 | 0.36 | >100 | >100 |
| 78 | <0.1 | >100 | >100 |
| 79 | 0.27 | >100 | >100 |
| 80 | <0.1 | >100 | >100 |
| 81 | <0.1 | 36 | >100 |
| 82 | 0.24 | >100 | >100 |
| 83 | 0.28 | >100 | >100 |
| 84 | 0.23 | >100 | >100 |
| 85 | 0.81 | >100 | >100 |
| 86 | <0.1 | 87 | >100 |
| 87 | 0.18 | >100 | >100 |
| 88 | <0.1 | >100 | >100 |
| 89 | <0.1 | >100 | >100 |
| 90 | 0.10 | >100 | >100 |

【0566】 [表 2-4]

| 實例 編號 | LSD1 IC_{50} 值 (μM) | MAO-A IC_{50} 值 (μM) | MAO-B IC_{50} 值 (μM) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 91 | <0.1 | >100 | >100 |
| 92 | <0.1 | >100 | >100 |
| 93 | 0.16 | >100 | >100 |
| 94 | 0.21 | >100 | >100 |
| 95 | 0.18 | >100 | >100 |
| 96 | 0.59 | >100 | >100 |
| 97 | <0.1 | >100 | >100 |
| 98 | 0.27 | >100 | >100 |
| 99 | <0.1 | >100 | >100 |
| 100 | 0.82 | >100 | >100 |
| 101 | <0.1 | >100 | >100 |
| 102 | 0.21 | >100 | >100 |
| 103 | 0.15 | >100 | >100 |
| 104 | <0.1 | >100 | >100 |
| 105 | 0.21 | >100 | >100 |
| 106 | 0.44 | >100 | >100 |
| 107 | 1.40 | >100 | >100 |
| 108 | 0.34 | >100 | >100 |
| 109 | 2.30 | >100 | >100 |
| 110 | <0.1 | 49 | >100 |
| 111 | 0.10 | 61 | >100 |
| 112 | <0.1 | >100 | >100 |
| 113 | <0.1 | >100 | >100 |
| 114 | <0.1 | >100 | >100 |
| 115 | <0.1 | >100 | >100 |
| 116 | 0.29 | >100 | >100 |
| 117 | 0.26 | >100 | >100 |
| 118 | 0.24 | >100 | >100 |
| 119 | 0.19 | >100 | >100 |
| 120 | <0.1 | >100 | >100 |

【0567】 [表 2-5]

| 實例 編號 | LSD1 IC_{50} 值 (μM) | MAO-A IC_{50} 值 (μM) | MAO-B IC_{50} 值 (μM) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 121 | 0.12 | >100 | >100 |
| 122 | 0.17 | >100 | >100 |
| 123 | 0.10 | >100 | >100 |
| 124 | 1.90 | >100 | >100 |
| 125 | <0.1 | >100 | >100 |

【0568】 如表 2 所示，本發明化合物具優異之 LSD1 抑制活性。此外，本發明化合物之 MAO-A 抑制活性與 MAO-B 抑制活性低，及本發明化合物具選擇性的 LSD1 抑制活性。

【0569】 實驗例 3

大鼠初代培養神經細胞中之 Gad1 H3K4 甲基化誘導活性 實驗方法

從胚胎期第 19 天之 SD 大鼠胎兒中，分離海馬迴與大腦皮層，使用神經細胞解離培養基(Nerve Cell Dissociation Medium)(SUMITOMO BAKELITE，MS-0006L)製備細胞懸浮液，以每槽 900000 個細胞之密度平板培養於塗覆聚 L-離胺酸之 6 槽盤(SUMITOMO BAKELITE，MS-0006L)上。於 37°C 與 5% CO₂ 條件下，將細胞培養於含 B27 補充劑(Invitrogen，#17504044，1：50 稀釋)、2 mM L-麩胺醯胺(Lonza，#B76053)、100 U/mL 青黴素/100 $\mu g/mL$ 鏈黴素(Lonza，#17-602E)、與 20 $\mu g/mL$ 健大黴素(gentamicin)硫酸鹽(Lonza，#17-519Z)之神經幹細胞培養基(Invitrogen，

#211103049)中 10 天。

【0570】 之後，添加化合物至最終濃度為 $10 \mu M$ ，進一步培養細胞 3 天，然後進行染色質免疫沈澱。使用 ChIP-IT Express Enzymatic(Active Motif，#53009) 與 H3K4me2 抗體(Millipore，#07-030)進行染色質免疫沈澱。吸出培養物上清液，添加冰冷之 PBS，使用細胞刮杓(CELL SCRAPER)(IWAKI)於冰上收集細胞懸浮物。以 3000 rpm、4 °C 離心 5 分鐘，以移除上清液。添加溶解緩衝液($500 \mu L$)至該沈澱物，於冰上培育 30 分鐘以溶解細胞。之後，使懸浮液於 2400 g、4 °C 離心 10 分鐘，移除上清液，使沈澱物懸浮於細胞溶解緩衝液[60 mM KCl、15 mM NaCl、5 mM MgCl₂、0.1 mM EGTA、15 mM Tris-HCl(pH 7.6)、1.2 M 蔗糖、0.5 mM DTT、蛋白酶抑制劑(Roche，#4693132)]($500 \mu L$)中，然後於 10000 g、4 °C 離心該懸浮液 10 分鐘。移除上清液，使沈澱物懸浮於分解緩衝液($120 \mu L$)中，並於 37 °C 預培育 5 分鐘。添加剪切雞尾酒(shearing cocktail)，該混合物於 37 °C 培育 20 分鐘。添加 0.5 M EDTA($2.4 \mu L$)，該混合物於冰上培育 10 分鐘，然後於 18000 rpm、4 °C 離心 10 分鐘。收集上清液作為染色質區分，並進行免疫沈澱反應。

【0571】 使用經染色質免疫沈澱得到之 DNA 作為模板，進行 Gad1 基因上游基因體區之定量 PCR，以該測量值作為 Gad1 H3K4me2 量。定量 PCR 係使用前置引子：5'-TGATCTTTCCCTGCTGTCA-3'(SEQ ID NO: 8)、反置引子：5'-TCCCAGTGAATCCAGAACG-3'(SEQ ID NO: 9)，

利用 ABI PRISM 7900HT 序列檢測系統 (Applied Biosystems)，及 SYBR Green Realtime PCR Master Mix-Plus-(TOYOBO, #QPK-212)進行。利用該化合物之 Gad1 H3K4me2 誘導，係以添加該化合物時，相較於對照組(未添加化合物) H3K4me2 量為 100% 之 H3K4me2 量表示。

Gad1 H3K4me2 誘導活性(%) (以對照組之百分比表示 H3K4me2 之誘導) = (添加化合物之 H3K4me2 量 ÷ 未添加化合物之 H3K4me2 量) × 100

● 利用上述方法測量之各化合物之 Gad1 H3K4me2 誘導活性示於表 3。

【0572】 [表 3]

| 實施例編號 | Gad1 H3K4me2 誘導活性(%) |
|-------|----------------------|
| | 10 μ M |
| 102 | 153 |
| 82 | 115 |
| 123 | 143 |
| 99 | 146 |
| 97 | 184 |
| 71 | 182 |
| 118 | 233 |

【0573】 從表 3 之結果證實，本發明化合物具有對 H3K4 甲基化之誘導效應。

【0574】 實驗例 4

小鼠血球數之評估

實驗方法

ICR 公小鼠(下文之小鼠)於飼養設施中馴化至少 1 週。小鼠係於 12：12 小時之光暗循環下，在可控制溫度與濕度之飼養室中飼養，且允許自由攝取飼料與水。

使化合物懸浮於 0.5%甲基纖維素/0.5%檸檬酸/蒸餾水中，並經口給予。所有化合物係以 1 mg/kg、10 mg/kg 或 100 mg/kg(體重)之劑量，重複給予小鼠 7 或 9 天。於最後給予化合物後 1 天，收集全血。

● 使用 Sysmex XT-1800i (Sysmex Corporation)測量所收集全血每單位體積中之白血球數、紅血球數、與血小板數。藉由計算未給予化合物之小鼠(0 mg/kg 組)之各種血球數平均值，及給予化合物之小鼠全血中之各種血球數平均值，決定各化合物對各種血球數之影響。利用上述方法所測量血球數之數值示於表 4。

【0575】 [表 4-1]

| 實施例 編號 | 白血球(10 個細胞) | | | | | | | |
|-----------|-------------|------|---------|------|----------|------|-----------|------|
| | 0 mg/kg | | 1 mg/kg | | 10 mg/kg | | 100 mg/kg | |
| | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. |
| 102 | 457 | 71 | 335 | 40 | 425 | 34 | 361 | 50 |
| 99 | 340 | 30 | 399 | 46 | 378 | 40 | 347 | 28 |
| 97 | 397 | 59 | 377 | 43 | 366 | 44 | 332 | 34 |
| 71 | 275 | 15 | 275 | 29 | 276 | 20 | 323 | 16 |
| 82 | 322 | 17 | 403 | 47 | 424 | 51 | 329 | 21 |
| 84 | 312 | 44 | 370 | 30 | 339 | 41 | 313 | 38 |
| 118 | 275 | 15 | 299 | 51 | 312 | 34 | 245 | 12 |
| 123 | 389 | 42 | 390 | 47 | 368 | 22 | 380 | 24 |
| 104 | 375 | 22 | 373 | 44 | 397 | 28 | - | - |
| 95 | 375 | 22 | 422 | 46 | 408 | 27 | - | - |

【0576】 [表 4-2]

| 實施例 編號 | 紅血球(10^4 個細胞) | | | | | | | |
|-----------|------------------|------|---------|------|----------|------|-----------|------|
| | 0 mg/kg | | 1 mg/kg | | 10 mg/kg | | 100 mg/kg | |
| | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. |
| 102 | 888 | 16 | 903 | 12 | 929 | 18 | 929 | 16 |
| 99 | 863 | 17 | 892 | 17 | 915 | 20 | 876 | 19 |
| 97 | 902 | 12 | 902 | 12 | 890 | 25 | 929 | 18 |
| 71 | 830 | 32 | 873 | 23 | 817 | 20 | 853 | 8 |
| 82 | 872 | 11 | 899 | 20 | 926 | 21 | 903 | 19 |
| 84 | 884 | 25 | 910 | 18 | 880 | 24 | 900 | 12 |
| 118 | 830 | 32 | 853 | 17 | 907 | 19 | 881 | 13 |
| 123 | 829 | 13 | 846 | 14 | 854 | 13 | 866 | 7 |
| 104 | 883 | 8 | 870 | 16 | 872 | 16 | - | - |
| 95 | 883 | 8 | 888 | 15 | 898 | 12 | - | - |

【0577】 [表 4-3]

| 實施例 編號 | 血小板(10^3 個細胞) | | | | | | | |
|-----------|------------------|------|---------|------|----------|------|-----------|------|
| | 0 mg/kg | | 1 mg/kg | | 10 mg/kg | | 100 mg/kg | |
| | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. | 平均值 | S.E. |
| 102 | 1401 | 53 | 1387 | 56 | 1499 | 43 | 1417 | 61 |
| 99 | 1468 | 71 | 1442 | 65 | 1380 | 49 | 1519 | 99 |
| 97 | 1466 | 22 | 1462 | 65 | 1483 | 78 | 1533 | 55 |
| 71 | 1148 | 63 | 1178 | 76 | 1197 | 67 | 1322 | 91 |
| 82 | 1389 | 35 | 1399 | 44 | 1445 | 38 | 1411 | 58 |
| 84 | 1515 | 60 | 1533 | 43 | 1627 | 58 | 1665 | 107 |
| 118 | 1148 | 63 | 1051 | 71 | 1158 | 66 | 1176 | 60 |
| 123 | 1130 | 58 | 1086 | 79 | 1234 | 68 | 1333 | 75 |
| 104 | 1345 | 33 | 1370 | 32 | 1404 | 77 | - | - |
| 95 | 1345 | 33 | 1352 | 66 | 1482 | 66 | - | - |

【0578】 從表 4 之結果證實，本發明化合物減少對白血球數、紅血球數、與血小板數之影響。

【0579】 實驗例 5

小鼠海馬迴分佈(hippocampal distribution)之評估

實驗方法

ICR 公小鼠(下文之小鼠)於飼養設施中馴化至少 1 週。小鼠係於 12:12 小時之光暗循環下，在可控制溫度與濕度之飼養室中飼養，且允許自由攝取飼料與水。

使化合物懸浮於 0.5% 甲基纖維素 / 0.5% 檸檬酸 / 蒸餾水中，並經口給予。所有化合物係以 10 mg/kg (體重) 之劑量給予小鼠。

自給予化合物 0.5 小時或 1 小時時，收集血液試樣，

同時分離海馬迴。利用 LC/MS/MS 方法測量各測試化合物之血漿濃度與海馬迴濃度，計算比率(海馬迴/血漿濃度比率)，評估至海馬迴之分佈。結果示於表 5。

【0580】 [表 5]

| 實施例 編號 | 給予後 時間 (h) | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 或 $\mu\text{g/g}$) | | | | 比率 (海馬迴 / 血漿) | |
|-----------|---------------|--|-------|-------|-------|------------------|-------|
| | | 血漿 | | 海馬迴 | | | |
| | | 平均值 | S.D. | 平均值 | S.D. | 平均值 | S.D. |
| 102 | 1 | 0.348 | 0.008 | 0.104 | 0.021 | 0.298 | 0.062 |
| 99 | 1 | 2.948 | 0.934 | 0.640 | 0.168 | 0.223 | 0.047 |
| 97 | 1 | 0.978 | 0.182 | 0.194 | 0.012 | 0.205 | 0.051 |
| 71 | 1 | 0.229 | 0.027 | 0.082 | 0.015 | 0.358 | 0.063 |
| 82 | 1 | 1.327 | 0.115 | 0.170 | 0.021 | 0.128 | 0.015 |
| 84 | 1 | 0.523 | 0.120 | 0.177 | 0.040 | 0.339 | 0.014 |
| 118 | 1 | 0.405 | 0.113 | 0.151 | 0.022 | 0.384 | 0.061 |
| 123 | 0.5 | 1.107 | 0.123 | 0.369 | 0.089 | 0.333 | 0.070 |

【0581】 如表 5 所示，本發明化合確實已全部分佈至海馬迴中。

【0582】 調配例 1

含本發明化合物作為活性成分之藥劑，舉例而言，可根據下述配方製造。

1. 膠囊

| | | |
|-------|------------|--------|
| (1) | 實例 1 所得化合物 | 10 mg |
| (2) | 乳糖 | 90 mg |
| (3) | 結晶纖維素 | 70 mg |
| (4) | 硬脂酸鎂 | 10 mg |
| 1 個膠囊 | | 180 mg |

摻合總量之上述(1)、(2)與(3)及 5 mg (4)，將混合物造粒。於其內添加剩餘 5 mg (4)，整個密封於明膠膠囊中。

【0583】 2. 錠劑

| | | |
|-------|------------|--------|
| (1) | 實例 1 所得化合物 | 10 mg |
| (2) | 乳糖 | 35 mg |
| (3) | 玉米澱粉 | 150 mg |
| (4) | 結晶纖維素 | 30 mg |
| (5) | 硬脂酸鎂 | 5 mg |
| 1 個錠劑 | | 230 mg |

摻合總量之上述(1)、(2)與(3)、20 mg (4)及 2.5 mg (5)，將混合物造粒。於其內添加剩餘 10 mg (4)與 2.5 mg (5)，壓縮模製此混合物，得到錠劑。

工業應用性

【0584】 本發明化合物具優異之 LSD1 抑制作用，且有用於作為醫藥，諸如用於癌症、精神分裂症、發育障礙、特別是具智能障礙之疾病(例如，自閉症譜系疾患、雷特氏

症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退化性疾病(例如，阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦萎縮症(例如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)與亨丁頓氏症)、癲癇(例如，得拉維特症候群)或藥物依賴性等之預防或治療劑。

【0585】 本申請案係根據於日本提出申請之專利申請案 No. 2014-82057，其全部內容併入本文以資參考。

● 【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 環丙胺化合物及其用途

<130> 092297

<150> JP 2014-082057

<151> 2014-04-11

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 1

agaatcattt aaatgggtgat catgtaaccc atcct

35

<210> 2

<211> 44

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 2

cgcctgaaa gtacaggttc tcatccgatt ttggaggatg gtcg

44

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 3

ataataggat ccgcctgaa agtacaggtt ctc

33

<210> 4

<211> 44

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

I669291

<223> 引子

<400> 4
tattatgcta gcgccaccat gttatctggg aagaaggcgg cagc 44

<210> 5
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 5
tattatgcgg ccgctcacat gcttggggac tgctgtgc 38

<210> 6
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 6
ataataagat ctccgggtgt ggagggcgca gctt 34

<210> 7
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 7
ataatagcgg ccgccatggc ccccaaaaac tggtctgca 39

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子

<400> 8
tgatctttc cctgctgtca 20

<210> 9
<211> 21
<212> DNA

I669291

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 9

tcccatgagt aatccagaac g

21

I669291

發明摘要

※ 申請案號：104111396

※ 申請日：104年4月9日

※ I P C 分類：

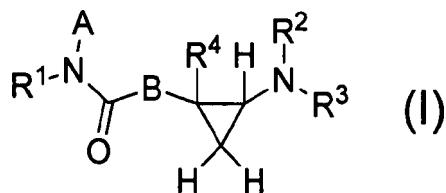
【發明名稱】(中文/英文)

環丙胺化合物及其用途

CYCLOPROPANAMINE COMPOUND AND USE
THEREOF

【中文】

本發明提供一種具有離胺酸專一性去甲基酶-1抑制作用的化合物，且有用於作為醫藥，諸如用於精神分裂症、發展障礙、特別是具有智能障礙的疾病(例如，自閉症譜系疾患、雷特氏症、唐氏症、歌舞伎症候群、X染色體易裂症、克里夫斯特拉氏症候群、神經纖維瘤第1型、努南氏症候群、結節性硬化症)、神經退化性疾病(例如，阿茲海默症、帕金森氏症、脊髓小腦萎縮症(例如，齒狀紅核蒼白球肌萎縮症)及亨丁頓氏症)、癲癇(例如，得拉維特症候群)或藥物依賴性等之預防或治療劑。化合物為下式所示者或其鹽

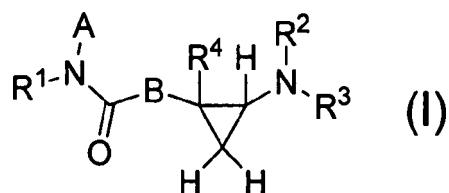


其中各符號如本案說明書所定義。

C07D 213/82 (2006.01)
 C07D 231/14 (2006.01)
 C07D 277/56 (2006.01)
 C07D 285/135 (2006.01)
 C07D 307/79 (2006.01)
 C07D 333/38 (2006.01)
 C07D 407/12 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01)
 A61K 31/343 (2006.01)
 A61K 31/351 (2006.01)
 A61K 31/381 (2006.01)
 A61K 31/415 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01)
 A61K 31/433 (2006.01)
 A61K 31/4523 (2006.01)
 A61K 31/455 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

【英文】

The present invention provides a compound having a lysine-specific demethylase-1 inhibitory action, and useful as a medicament such as a prophylactic or therapeutic agent for schizophrenia, developmental disorders, particularly diseases having intellectual disability (e.g., autistic spectrum disorders, Rett syndrome, Down's syndrome, Kabuki syndrome, fragile X syndrome, Kleefstra syndrome, neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, tuberous sclerosis), neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's disease, spinocerebellar degeneration (e.g., dentatorubral pallidoluysian atrophy) and Huntington's disease), epilepsy (e.g., Dravet syndrome) or drug dependence, and the like. A compound represented by the formula



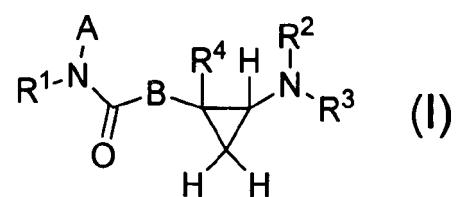
wherein each symbol is as defined in the present specification, or a salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

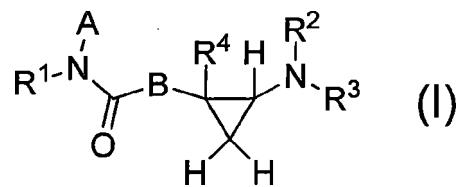
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種化合物或其鹽，該化合物係由式



表示之化合物

其中

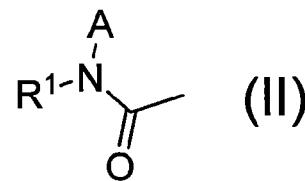
A 為

(1) 味啶基、異噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噻唑基、四氫味喃基、氧雜環丁基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基或噁唑基，其各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代，而該 C₁₋₆ 烷基視需要經鹵素原子取代，或

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；

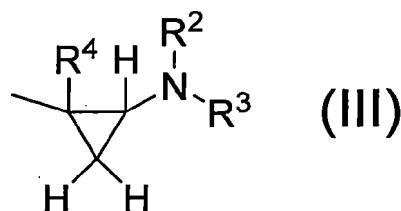
B 為選自噻吩、噻唑、吡唑、吡啶、萘及 2,3-二氫苯并呋喃之環，

其中 B 表示之該環為視需要經 C₁₋₆ 烷基取代，並透過有 1 個原子在其間之 2 個相鄰碳原子而結合至式



表示之基團，及

式



表示之基團；

R^1 為氫原子；

R^2 為氫原子；

R^3 為

(1) 氢原子，

(2) 視需要經選自下列者之取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) C_{3-10} 環烷基，

(b) 視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基，

(c) 各自視需要經 C_{1-6} 烷基取代之四氫哌喃基或哌啶基，而該 C_{1-6} 烷基視需要經選自羧基及視需要經羧基取代之 C_{6-14} 芳基之取代基取代，及

(d) 視需要經胺基取代之噁二唑基，

(3) 視需要經選自胺基及鹵素原子之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基，或

(4) 各自視需要經選自下列者之取代基取代之四氫哌喃基或哌啶基

(a) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) C_{3-10} 環烷基，

(c) C_{1-6} 烷基-羧基，及

(d) C_{3-10} 環烷基-羧基；及

R^4 為氫原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 A 為

(1) 吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代，或

(2) 視需要經鹵素原子取代之環己基；

B 為

噻吩環，該環視需要經 C₁₋₆ 烷基取代；

R¹ 為氫原子；

R² 為氫原子；

R³ 為環丙基甲基、四氫哌喃基甲基、環丁基甲基、環丁基或四氫哌喃基；及

R⁴ 為氫原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 A 為

吡唑基、噻二唑基或四氫哌喃基，其各視需要經 C₁₋₆ 烷基取代，

B 為

噻吩環，該環視需要經 C₁₋₆ 烷基取代；

R¹ 為氫原子；

R² 為氫原子；

R³ 為環丙基甲基或環丁基；及

R⁴ 為氫原子。

4. 一種化合物或其鹽，該化合物係 5-((1R,2R)-2-((環丙基甲基)胺基)環丙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)噻吩-3-甲醯

胺。

5. 一種化合物或其鹽，該化合物係 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噁吩-2-甲醯胺。
6. 一種化合物或其鹽，該化合物係 4-((1S,2R)-2-(環丁基胺基)環丙基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噁吩-2-甲醯胺。
7. 一種藥物，其包括申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之藥物，該藥物為 LSD1 抑制劑。
9. 如申請專利範圍第 7 項所述之藥物，該藥物為下列疾病之預防或治療藥劑：精神分裂症、發展障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特拉(Kleefstra)氏症候群、神經纖維瘤第 1 型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴。
10. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽之用途，其係用於製造抑制哺乳動物 LSD1 之藥劑。
11. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽之用途，其係用於製造下列疾病之治療藥劑：精神分裂症、發展障礙、泛自閉症障礙、雷特氏症候群、唐氏症候群、歌舞伎症候群、X 染色體易裂症候群、克里夫斯特

拉(Kleefstra)氏症候群、神經纖維瘤第1型、努南氏症候群、結節性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症、脊髓小腦退化症、亨丁頓氏症、癲癇症或藥物依賴。