



(21)申請案號：108144351

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D417/14 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/553 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2018/12/05

美國

62/775,558

(71)申請人：美商百健MA公司(美國) BIOGEN MA INC. (US)

美國

(72)發明人：根南 納森 GENUNG, NATHAN (US)；庫其安 凱文 M GUCKIAN, KEVIN M.

(US)；凡索斯 傑佛瑞 VESSELS, JEFFREY (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)；

加恩踏西歐 萊恩 GIANATASSIO, RYAN (US)；林 盈翔 LIN, EDWARD YIN

SHIANG (US)；忻 芷莉 XIN, ZHILI (US)

(74)代理人：陳長文

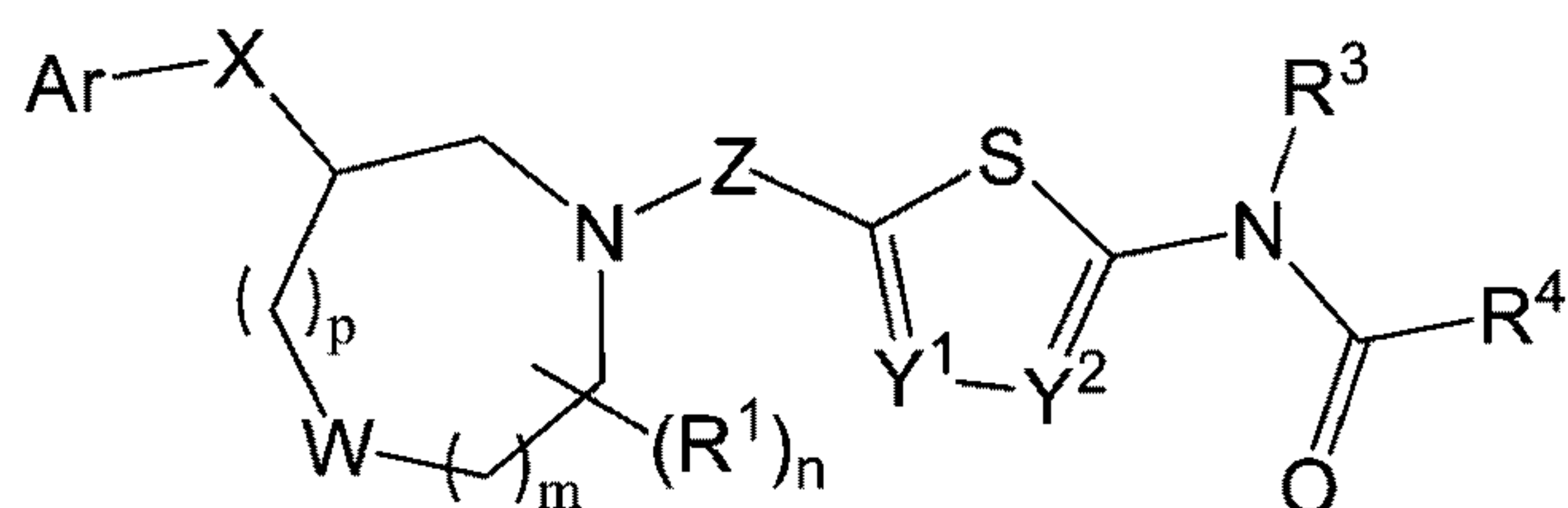
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 135 頁

(54)名稱

嗎啉基、哌嗪基、氧氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基 O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖哌喃糖苷酶抑制劑

(57)摘要

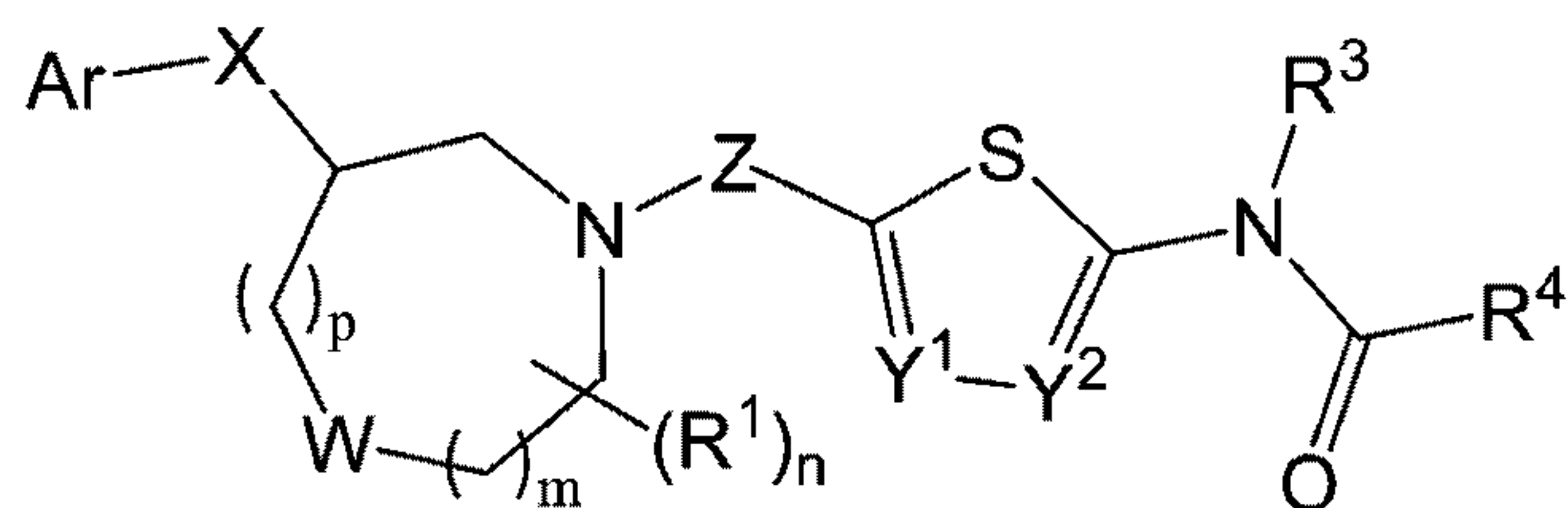
本文描述由式(I)表示之化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、包含其之醫藥組合物及其製備與使用方法。變數 Ar、X、R¹、R³、R⁴、Y¹、Y²、m、n 及 p 如本文所定義。

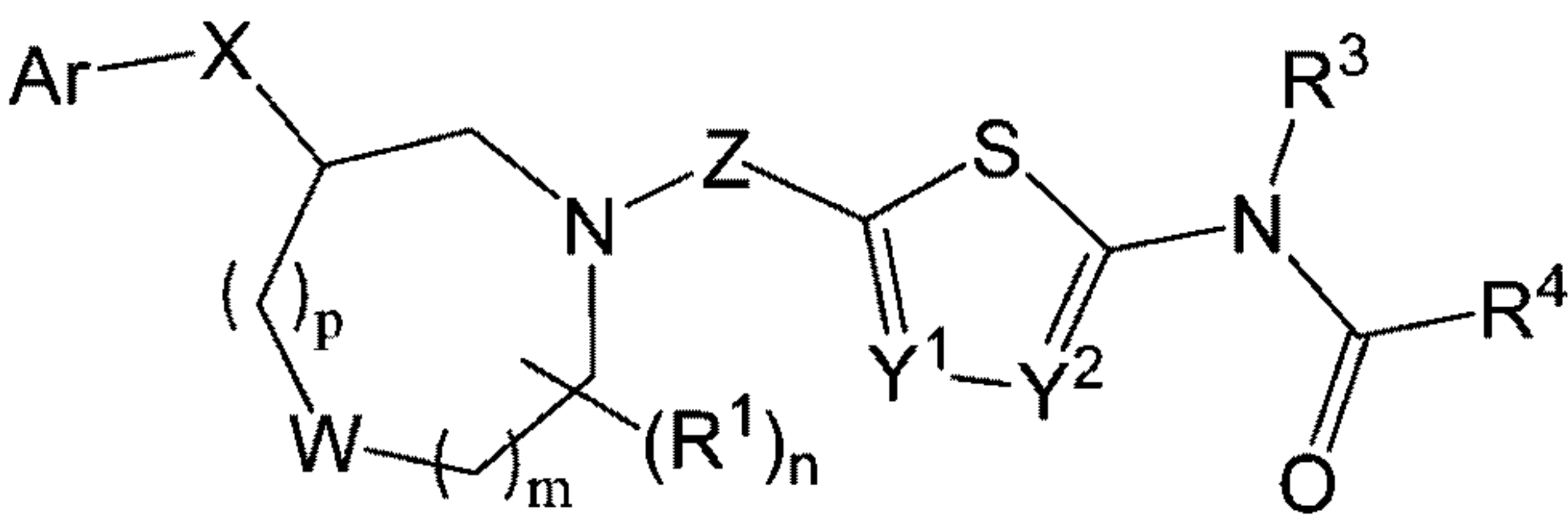
Described herein are compounds represented by formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions comprising the same and methods of preparing and using the same. The variables Ar, X, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y², m, n, and p are as defined herein.

特徵化學式：



(I)

202039482

【發明摘要】

【中文發明名稱】

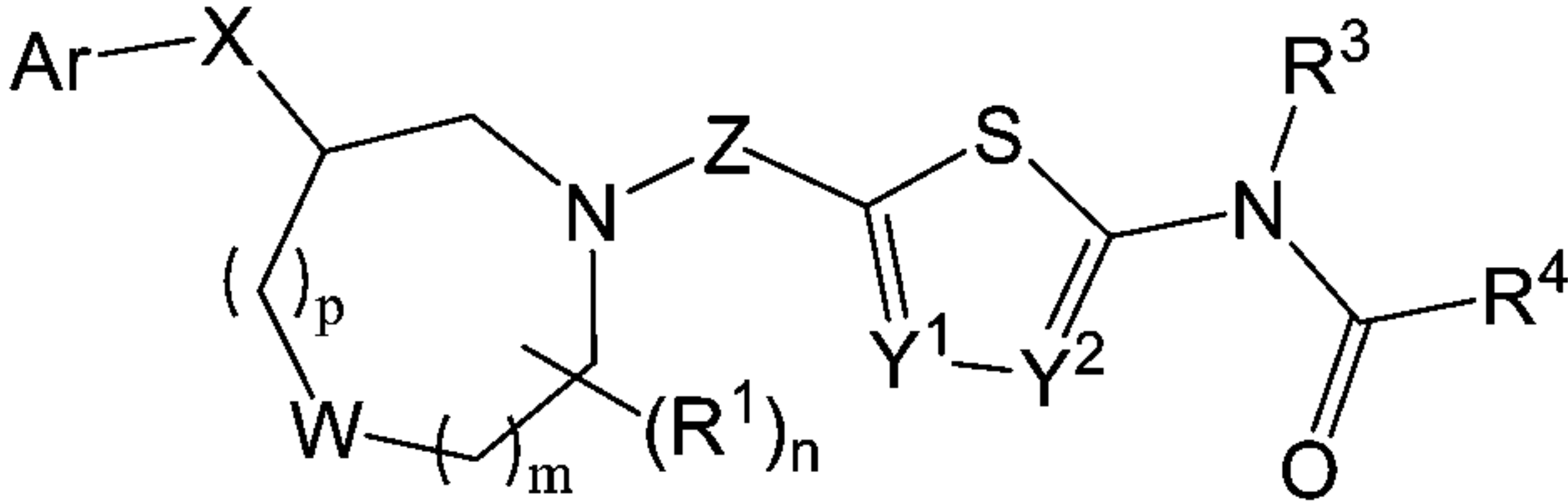
嗎啉基、哌嗪基、氧氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖哌喃醣苷酶抑制劑

【英文發明名稱】

MORPHOLINYL, PIPERAZINYL, OXAZEPANYL AND DIAZEPANYL O-GLYCOPROTEIN-2-ACETAMIDO-2-DEOXY-3-D-GLUCOPYRANOSIDASE INHIBITORS

【中文】

本文描述由式(I)表示之化合物

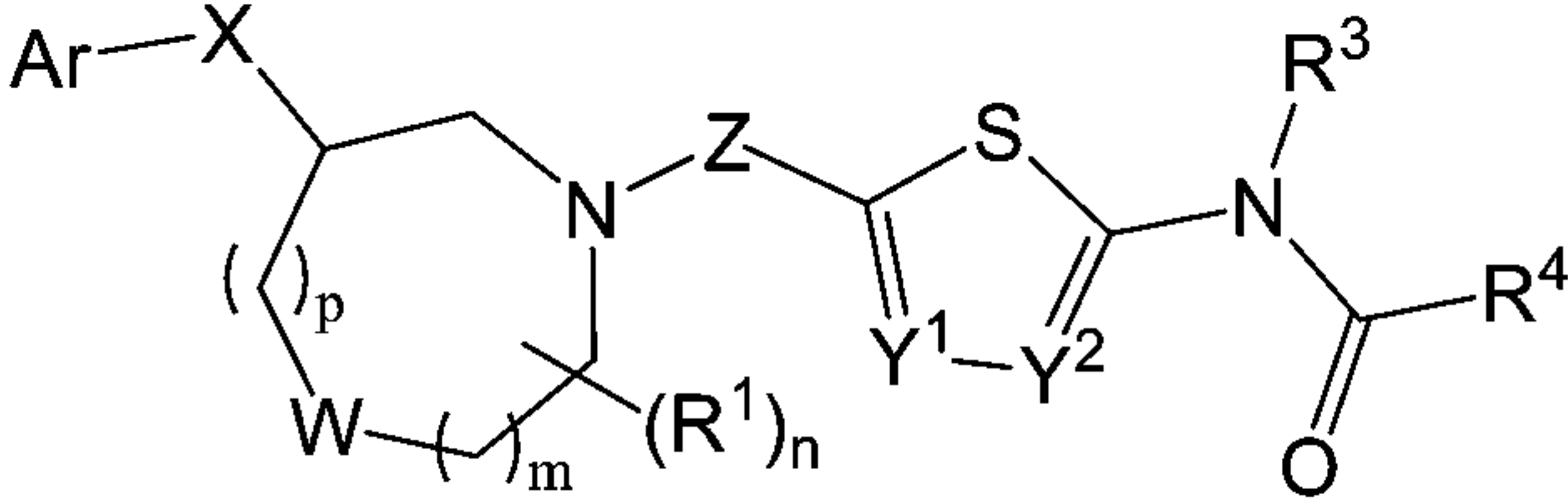


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、包含其之醫藥組合物及其製備與使用方法。變數Ar、X、R¹、R³、R⁴、Y¹、Y²、m、n及p如本文所定義。

【英文】

Described herein are compounds represented by formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions comprising the same and methods of preparing and using

the same. The variables Ar, X, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y², m, n, and p are as defined herein.

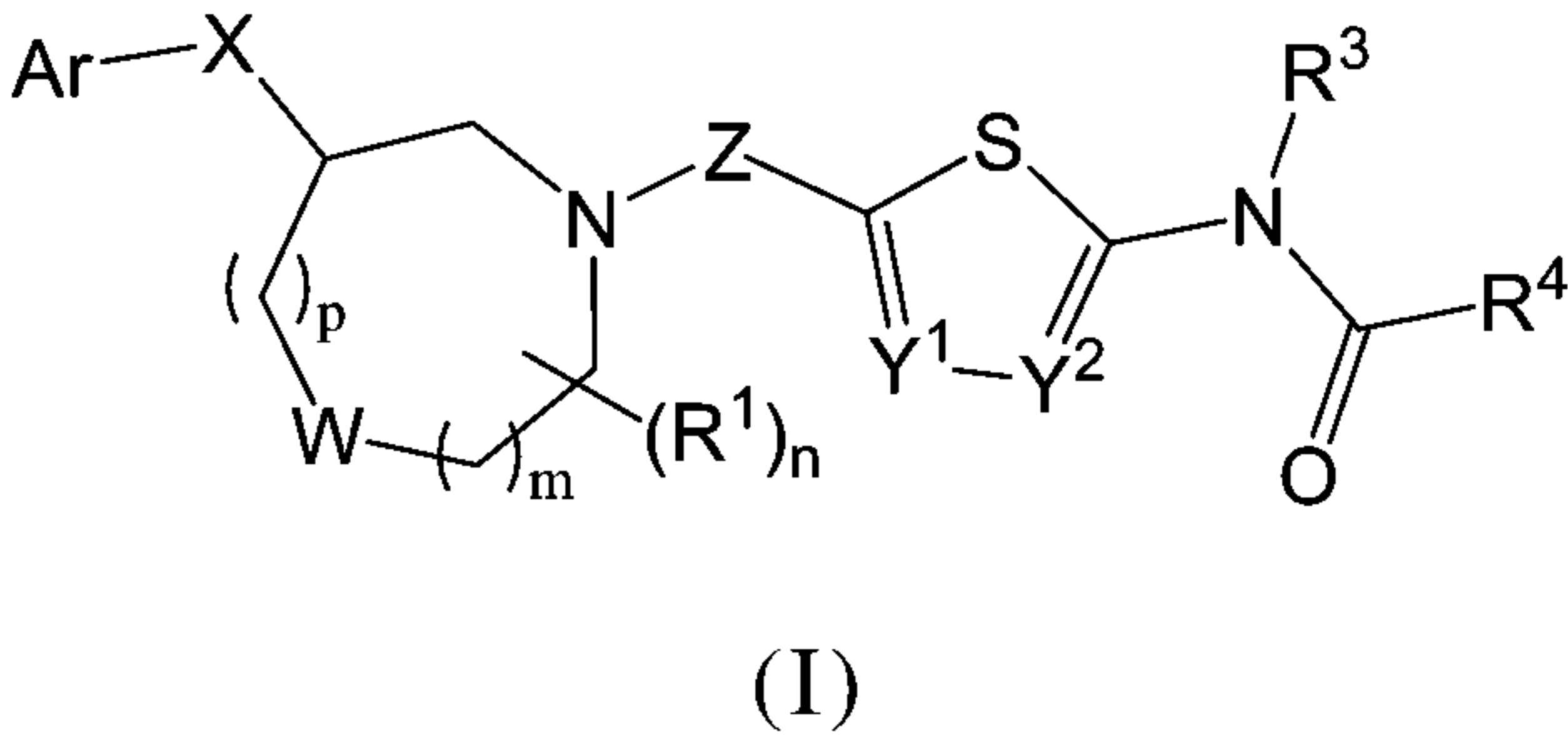
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

嗎啉基、哌嗪基、氧氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖哌喃醣苷酶抑制劑

【英文發明名稱】

MORPHOLINYL, PIPERAZINYL, OXAZEPANYL AND DIAZEPANYL O-GLYCOPROTEIN-2-ACETAMIDO-2-DEOXY-3-D-GLUCOPYRANOSIDASE INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 大範圍之細胞蛋白質(細胞核與細胞質)係藉由添加經由O-醣苷鍵連接之單醣2-乙醯胺基-2-去氧-β-D-葡萄糖哌喃醣苷(β-N-乙醯基葡萄糖胺)進行轉譯後修飾。此單醣一般稱作O-連接之N-乙醯基葡萄糖胺或O-GlcNAc。負責將β-N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)轉譯後連接至眾多細胞核細胞質蛋白質之特異性絲胺酸及蘇胺酸殘基的酶為O-GlcNAc轉移酶(OGTase)。第二種酶，稱為O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖哌喃醣苷酶或O-GlcNAcase或OGA，移除此轉譯後稀釋以釋放蛋白質，使得O-GlcNAc修飾變成在蛋白質之壽命期間發生若干次之動態循環。

【0002】 O-GlcNAc修飾之蛋白質調控大範圍的至關重要之細胞功能，包括例如轉錄、蛋白酶體降解及細胞信號傳導。O-GlcNAc亦在許多結構蛋白質上發現，包括細胞骨架蛋白質「tau」，其負責穩定對於將蛋白質及營養素分佈於神經元內所必需的微管之關鍵細胞網路。重要地，tau已明確牽涉於若干疾病之病源學中，該等疾病包括tau蛋白病、阿茲海

默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、癡呆及癌症。

【0003】 充分確立阿茲海默氏病及許多相關tau蛋白病，包括進行性核上麻痺(PSP)及肌萎縮性側索硬化(ALS)，係部分地以神經纖維纏結(NFT)之發展為特徵。此等NFT為成對螺旋細絲(PHF)之聚集體且由異常形式之tau組成。在AD患者中，tau變得超磷酸化，從而破壞其正常功能，形成PHF且最終聚集形成NFT。

【0004】 tau之六種同功型在人腦中發現。在AD患者中，tau之所有六種同功型在NFT中發現，且全部明顯地超磷酸化。健康腦組織中之tau僅帶有2個或3個磷酸酯基團，而在AD患者中腦中發現之彼等平均帶有8個磷酸酯基團。

【0005】 最近已發現磷酸化水準之增加使得O-GlcNAc水準降低，且相反地，增加之O-GlcNAc水準與降低之磷酸化水準相關聯。已顯示腦中降低之葡萄糖可用性導致tau超磷酸化。葡萄糖轉運及代謝之逐漸削弱導致O-GlcNAc減少及tau（及其他蛋白質）超磷酸化。因此，藉由防止自tau移除O-GlcNAc而防止tau超磷酸化之O-GlcNAcase抑制應補償健康個體以及罹患阿茲海默氏病或相關神經退化疾病之患者之腦內的葡萄糖代謝之年齡相關削弱。

【0006】 然而，開發用於阻斷包括O-GlcNAcase之哺乳動物糖苷酶之功能的抑制劑中之主要挑戰為存在於高等真核生物之組織中之大量功能相關酶。因此，在研究一種特定酶之細胞及有機體生理作用中非選擇性抑制劑之使用為複雜的，此係因為複雜表型由此類功能相關酶之伴隨抑制而產生。在β-N-乙醯基葡萄糖胺基糖苷酶之情況下，作用於阻斷O-GlcNAcase

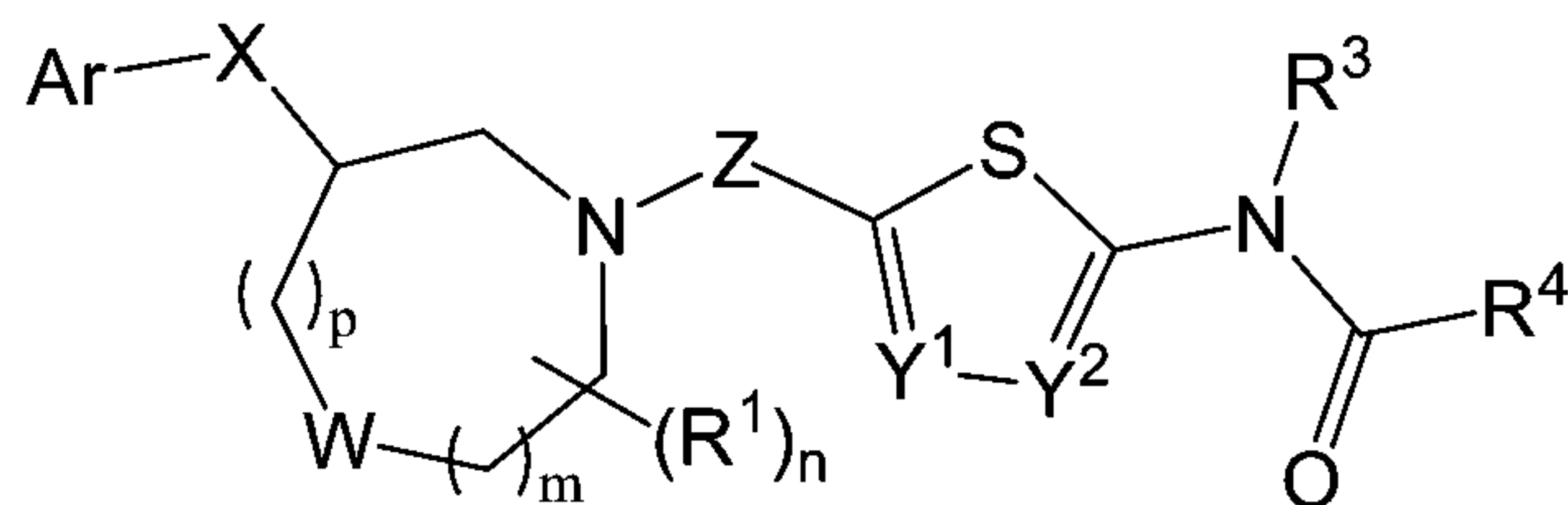
功能之現有化合物為非特異性的且強效地作用於抑制溶酶體 β -己糖胺酶。

【0007】 鑒於前述技術挑戰且考慮到O-GlcNAcase之調控用於治療AD、tau蛋白病及其他神經疾病之潛力，需要開發強效及選擇性O-GlcNAcase抑制劑。

【發明內容】

【0008】 本文描述適用於治療各種疾病、病症及醫學病狀，包括但不限於與由O-GlcNAcase修飾之蛋白質相關之彼等的化合物。

【0009】 本發明之化合物之第一個實施方案由以下結構式表示：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ar為視情況經取代之5員至10員芳基或視情況經取代之5員至10員雜芳基，其中當m與p之和為1時，Ar不為具有1至4個氮原子之9員雙環雜芳基；

W為O或-NR^d；

X為-CR²R²、-(CR²R²)₂、-(CR²R²)O-或-O(CR²R²)-；

Y¹及Y²各自為CR^c或N，其中Y¹或Y²中之至少一者為N；

Z為-CR²R²、-C(=O)、-(CR²R²)₂或-CH₂C(=O)；

R^c為-H、鹵基、-C₁-C₄烷基或-C₁-C₄鹵烷基；

R^d為-H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或-C(=O)C₁-C₄烷基；

m為1或2；

p為0或1，前提條件為m與p之和不為3；

n 為0或1至9之整數；

當 n 不為0時， R^1 在每次出現時獨立地為鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基或 $-C_1-C_4$ 烷氧基；

R^2 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-C_3-C_{10}$ 環烷基或 $-C_3-C_{10}$ 鹵環烷基；

或替代地，兩個 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 $-C_3-C_{10}$ 環烷基；

R^3 為 $-H$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基；且

R^4 為 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基或 $-C_3-C_6$ 環烷基；

或替代地， R^3 及 R^4 與其間插原子一起形成視情況經取代之5員至7員雜環基。

【0010】 提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】 亦提供一種治療患有選自神經退化疾病、tau蛋白病、糖尿病、癌症及壓力症之疾病或病狀之個體的方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0012】 亦提供一種抑制有需要之個體中之O-GlcNAcase的方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0013】 亦提供一種治療以腦中tau之超磷酸化為特徵之疾病或病狀

的方法，該方法包括向個體投與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或有效量之包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一個實施方案中，以腦中tau之超磷酸化為特徵之疾病或病狀為阿茲海默氏病。

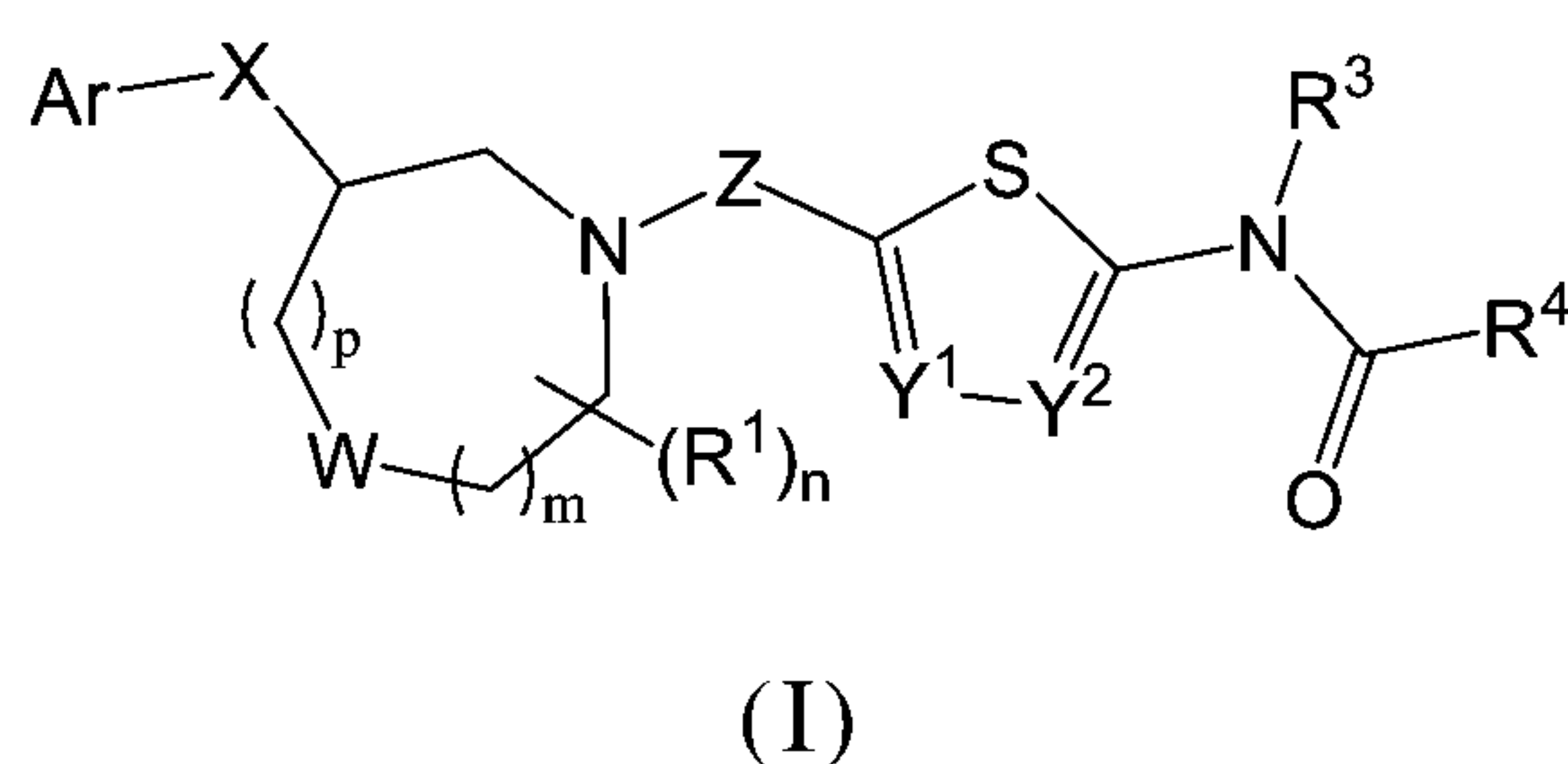
【實施方式】

相關申請案

【0014】 本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張2018年12月5日申請之美國臨時申請案第62/775,558號之申請日權益，該臨時申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

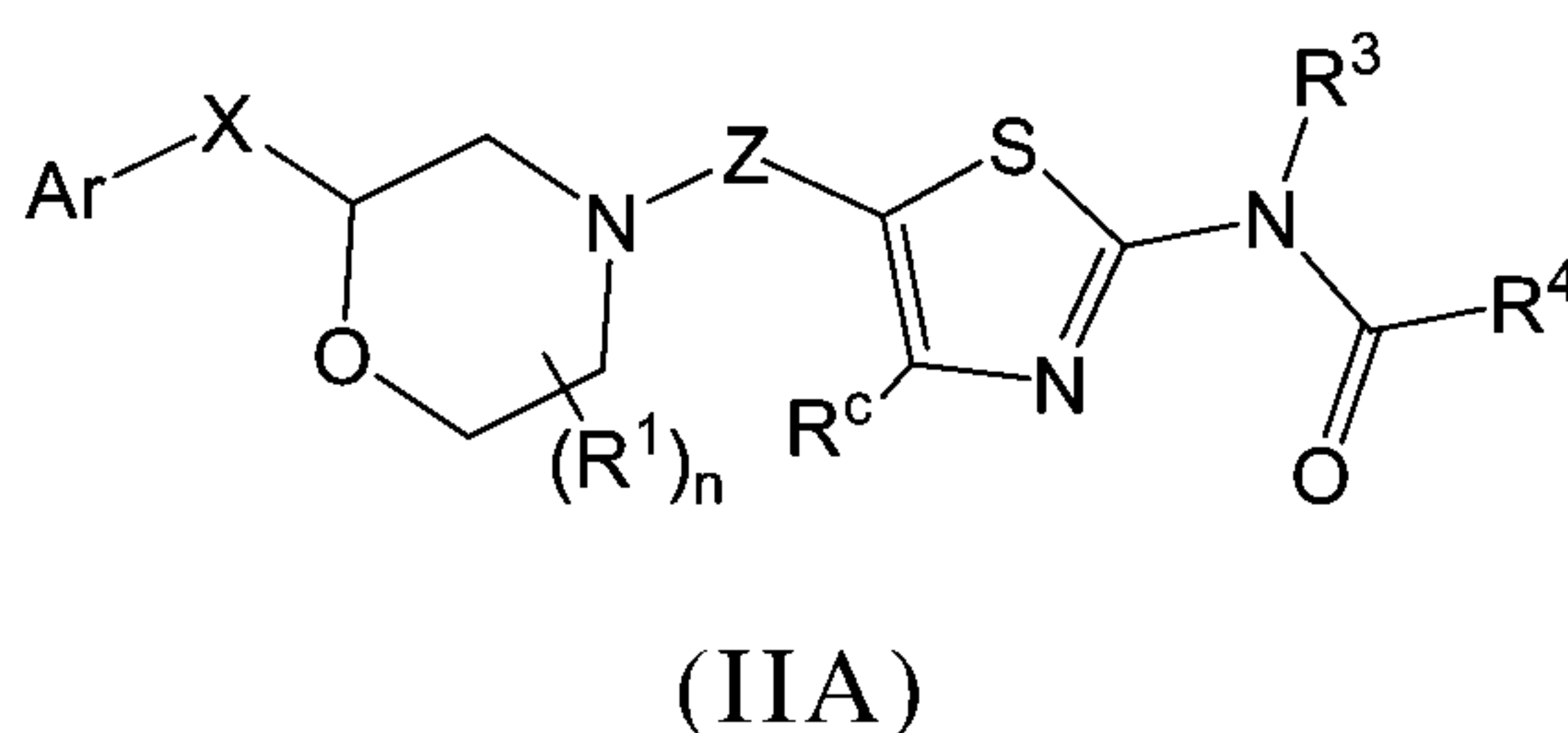
【0015】 本文描述適用於治療各種疾病、病症及醫學病狀，包括但不限於與由O-GlcNAcase修飾之蛋白質相關之彼等的化合物。

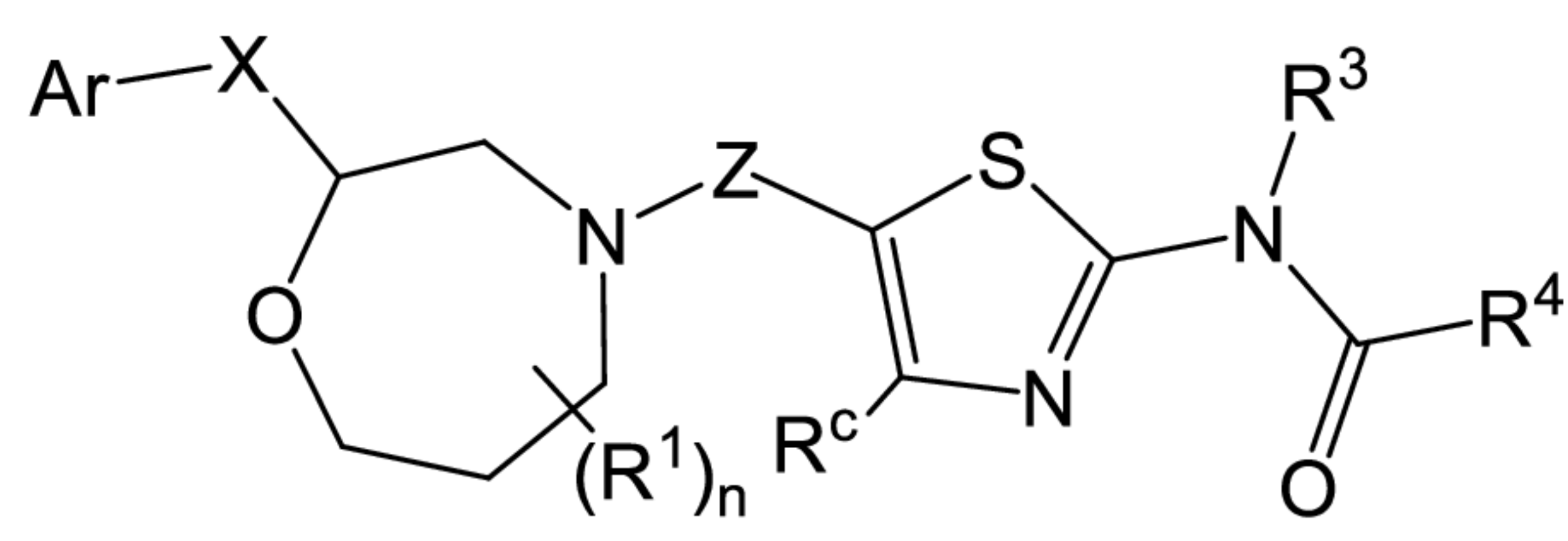
【0016】 在第一個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(I)表示：



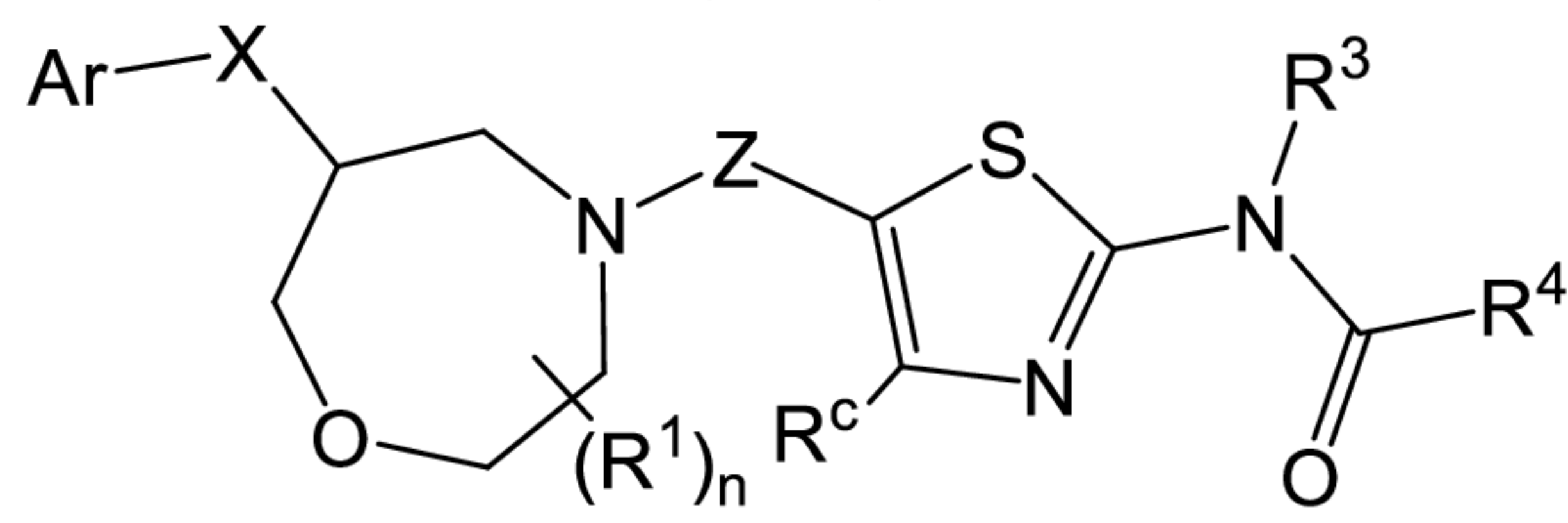
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文[發明內容]中對於由式(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽所定義。

【0017】 在第二個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IIA)、(IIB)、(IIB')或(IIC)之一表示：

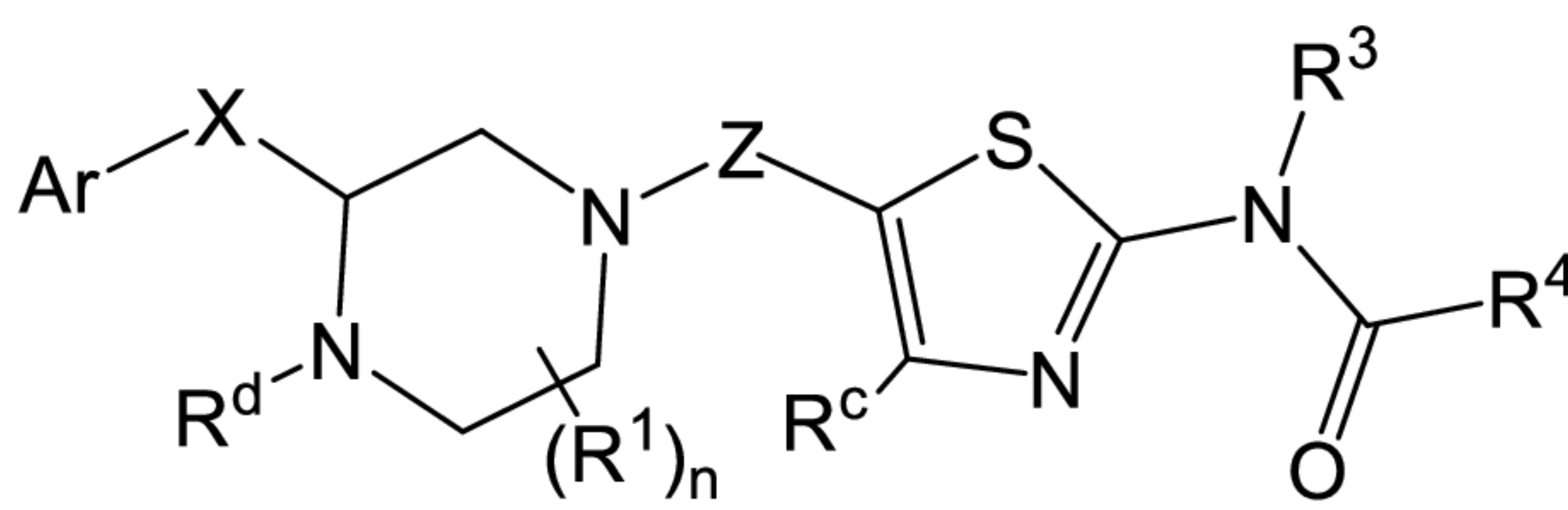




(IIB)



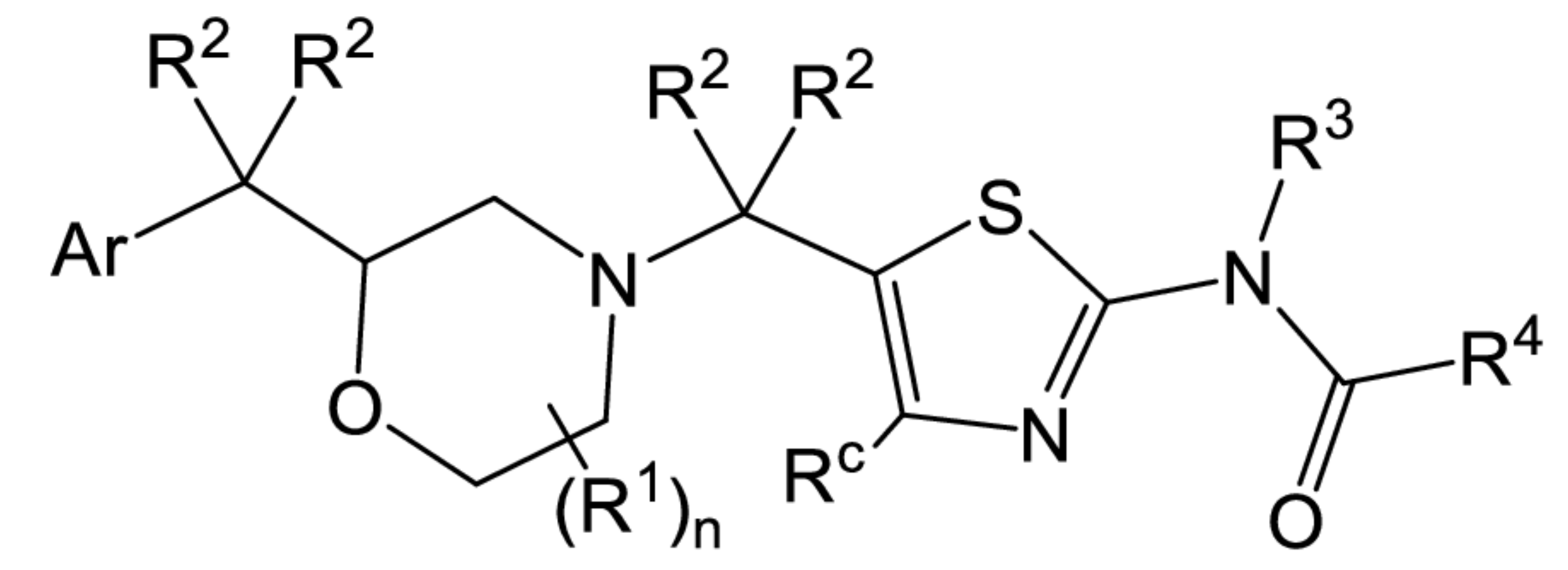
(IIB')



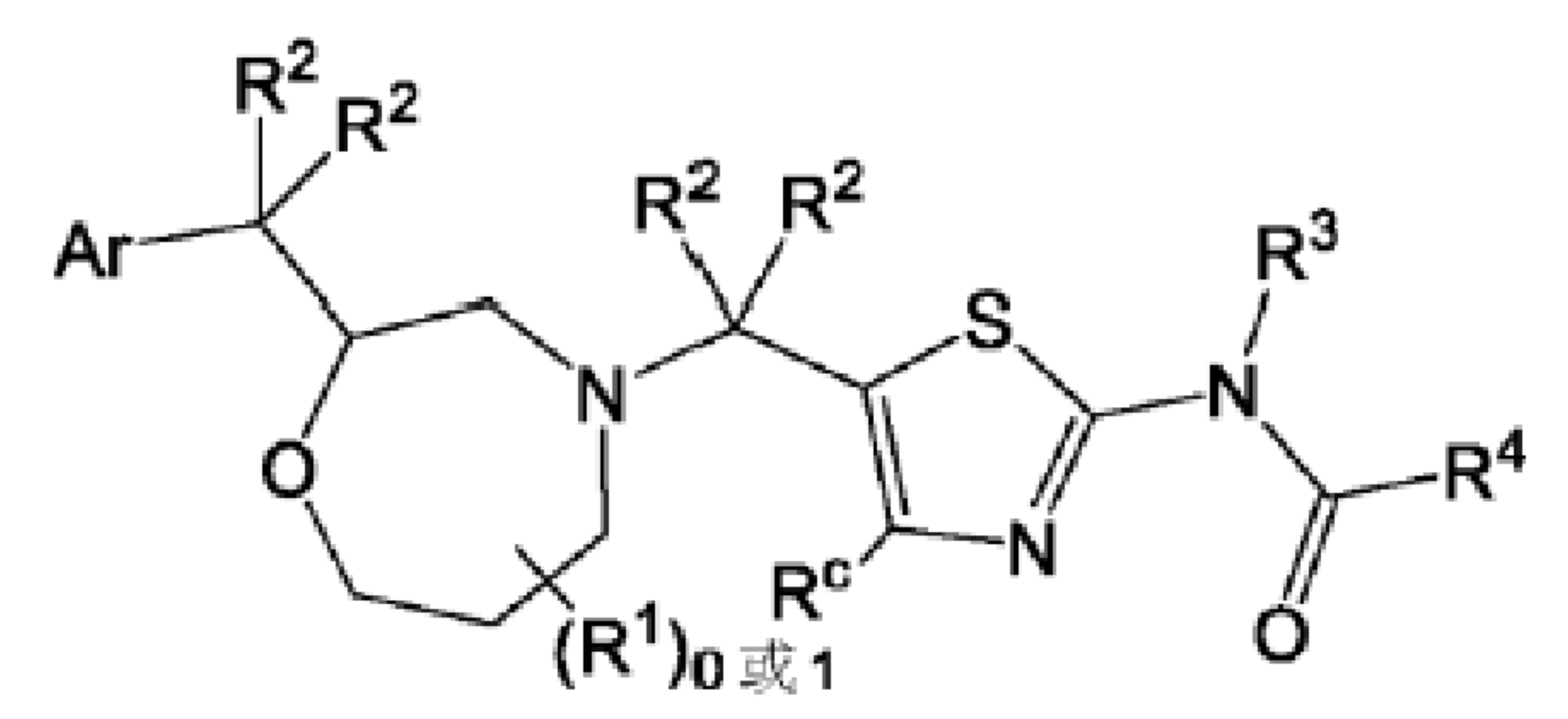
(IIC)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R¹為鹵基或-C₁-C₄烷基；其中其餘變數如第一個實施方案中所定義。

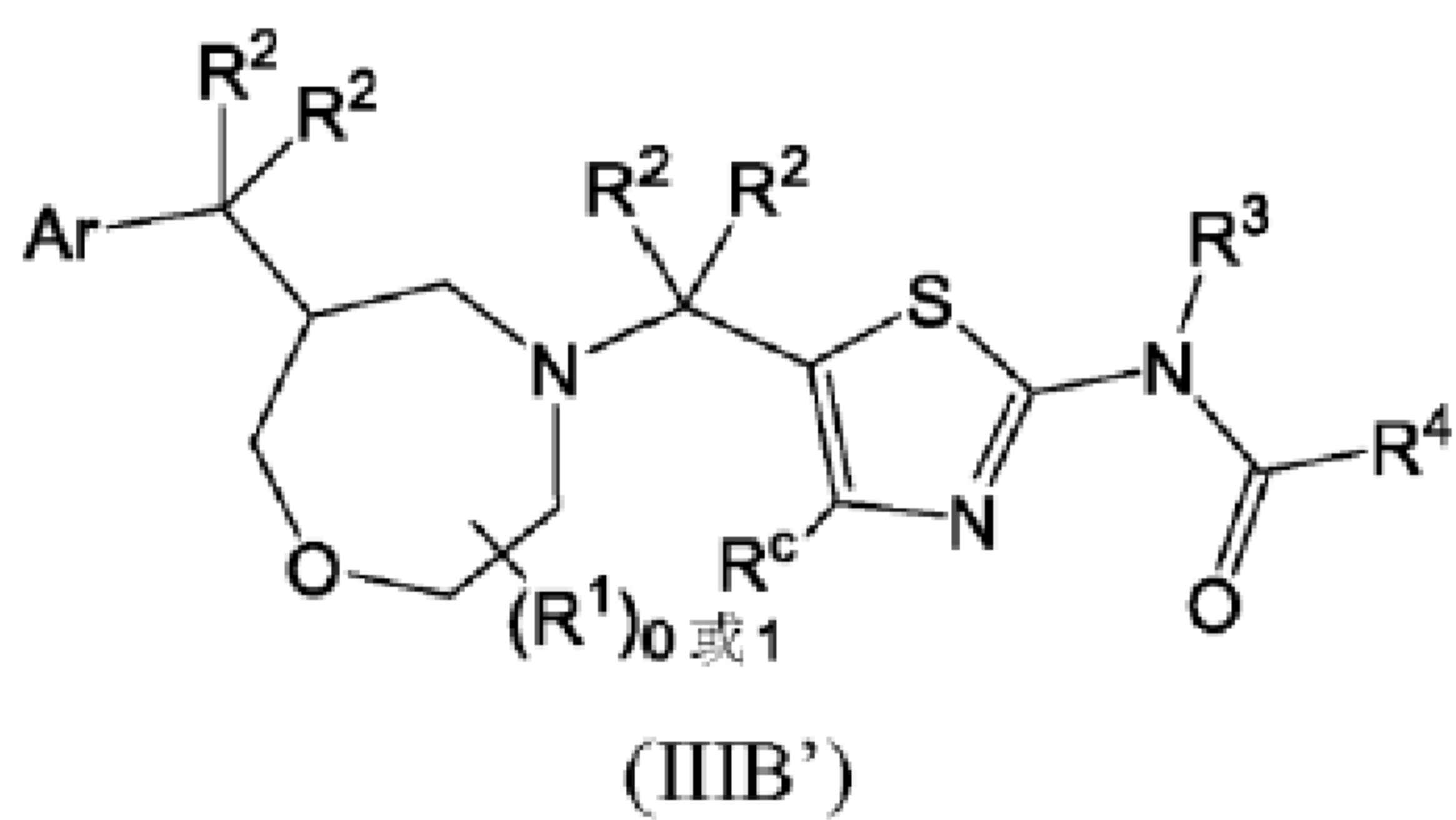
【0018】 在第三個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IIIA)、(IIIB)及(IIIB')之一表示：



(IIIA)

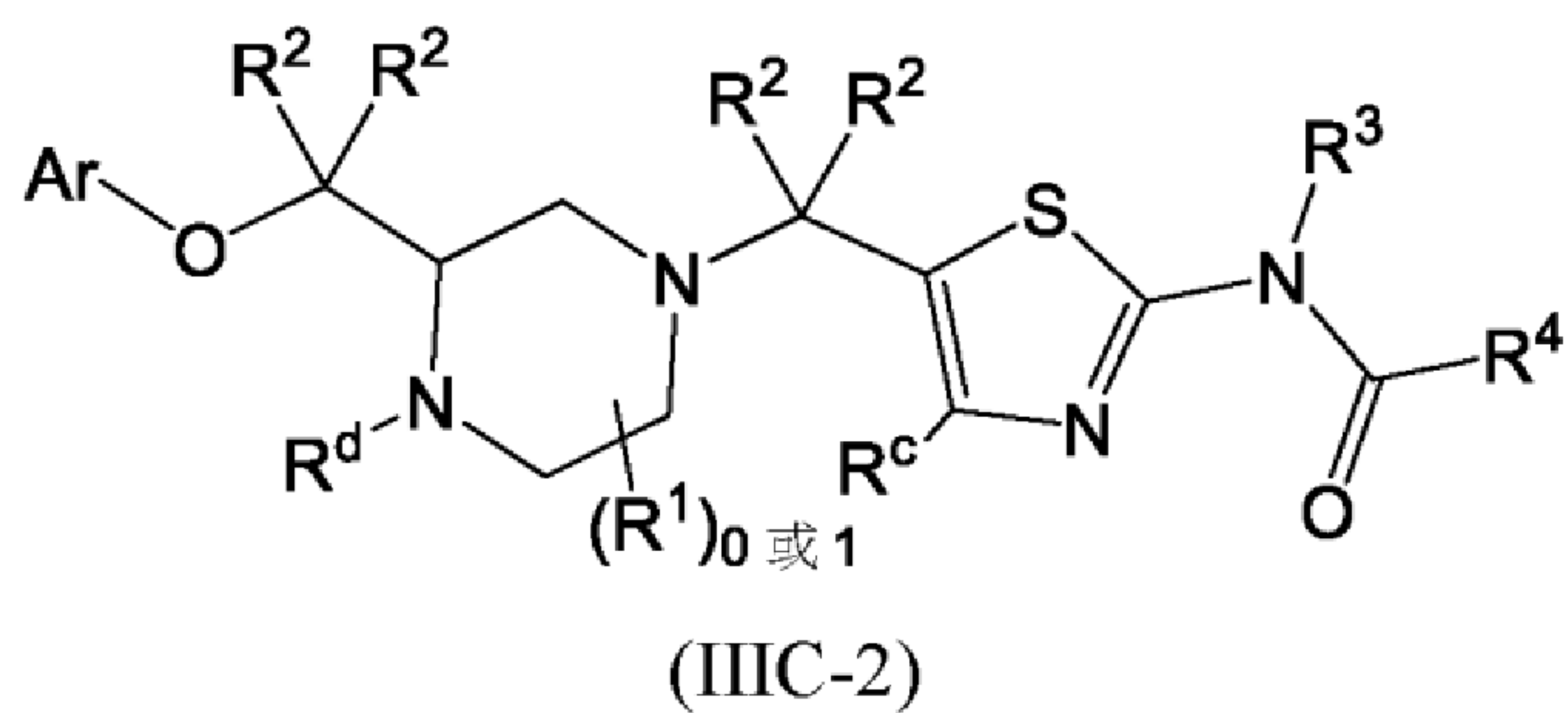
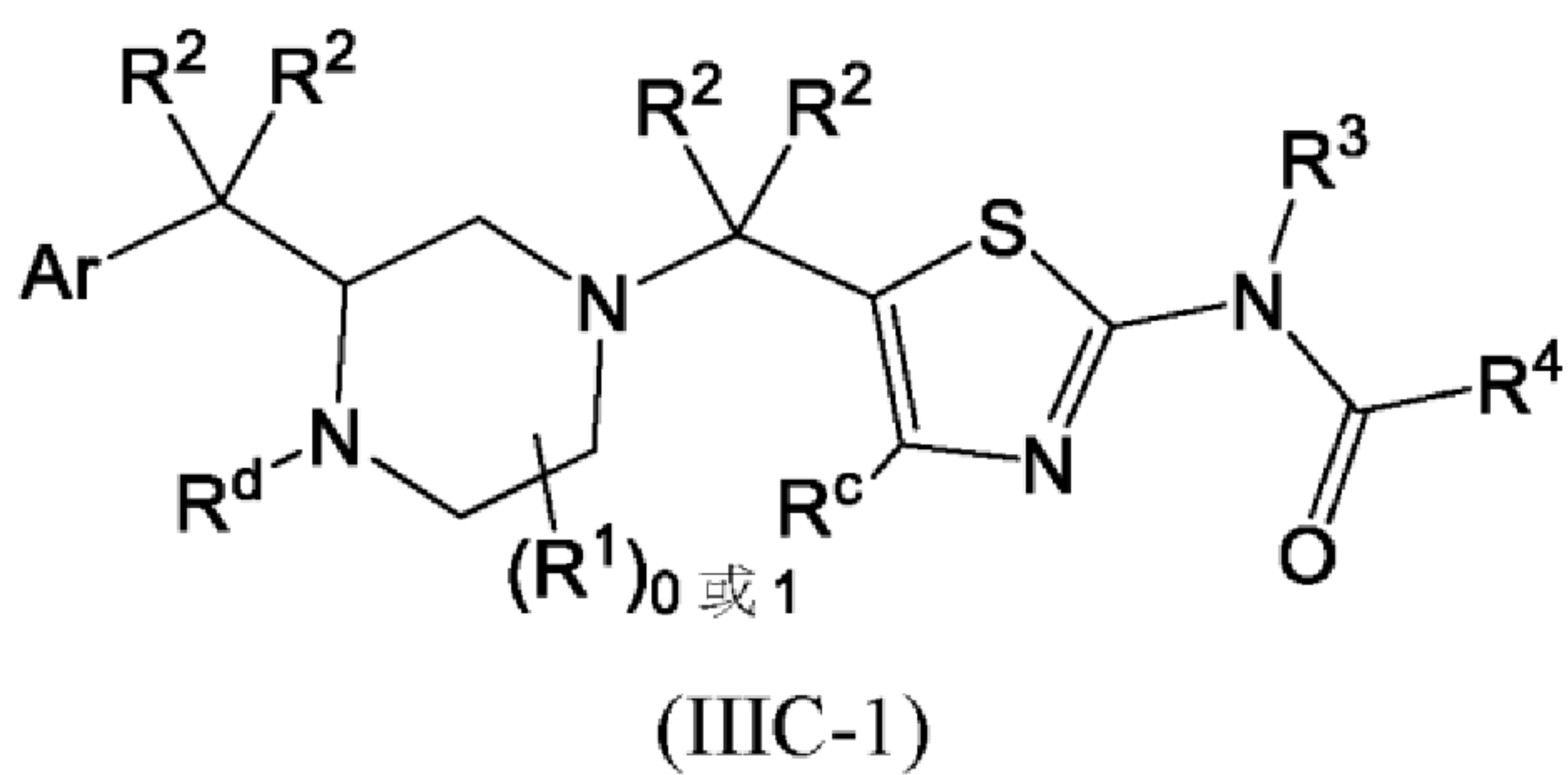


(IIIB)



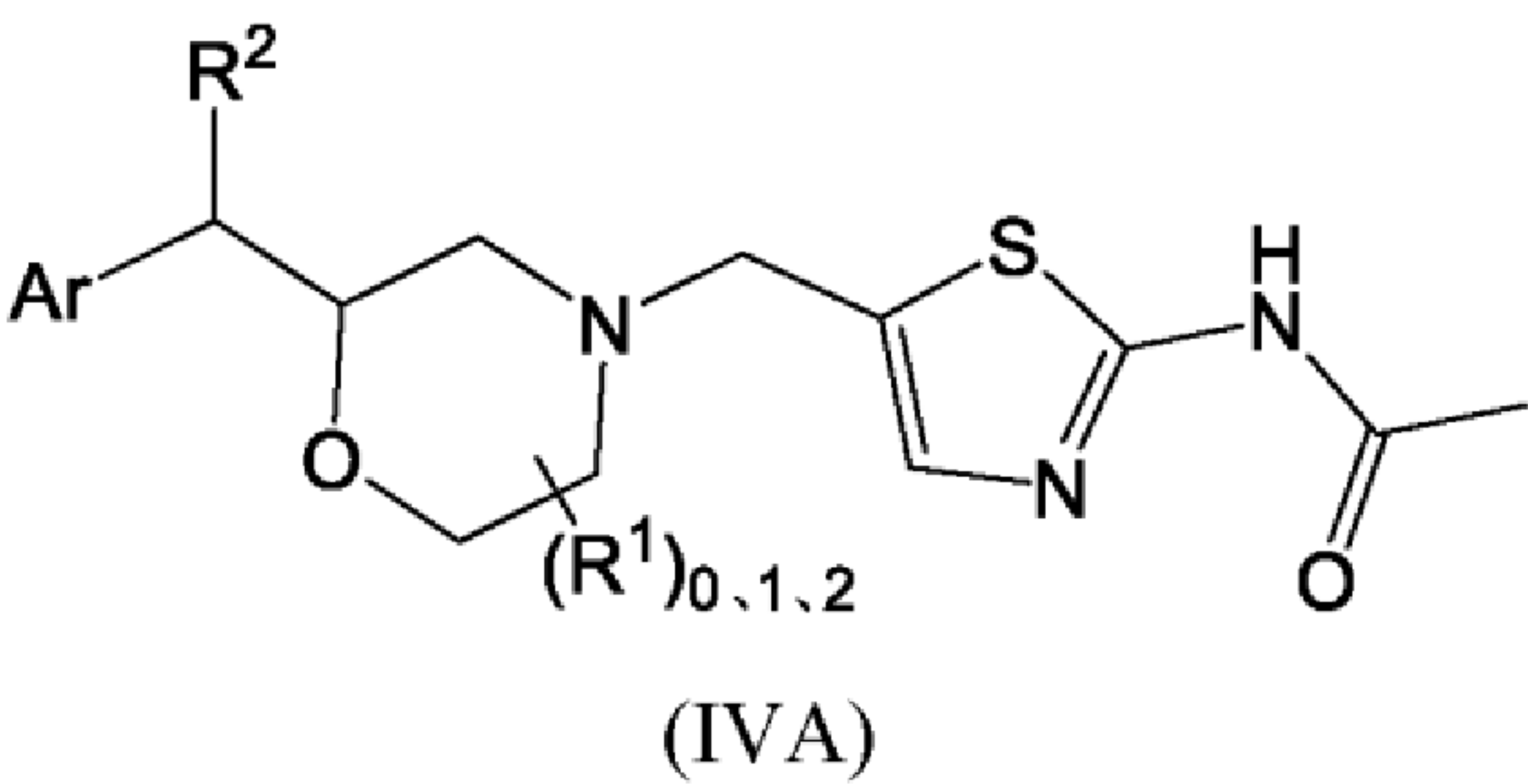
或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^2 在每次出現時獨立地為-H或 C_1-C_4 烷基；且其中其餘變數如第一個或第二個實施方案中所定義。

【0019】 在第四個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式 (IIIC-1)及(IIIC-2)之一表示：



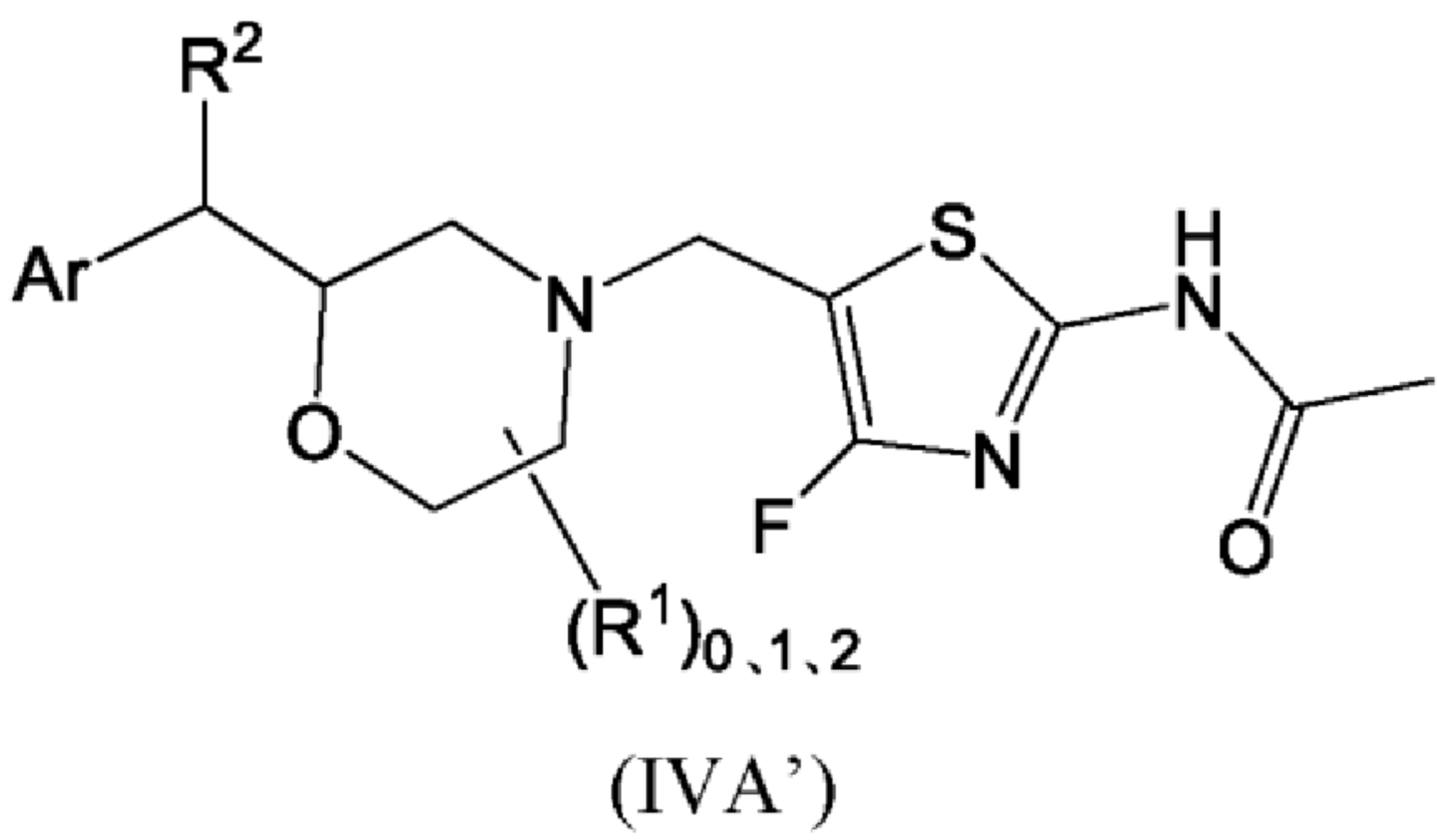
或其醫藥學上可接受之鹽；其中： R^d 為-H、-C₁-C₄烷基或-C(=O)C₁-C₄烷基； R^1 為-C₁-C₄烷基； R^2 在每次出現時獨立地為-H或C₁-C₄烷基；且其中其餘變數如第一個或第二個實施方案中所定義。

【0020】 在第五個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IVA)表示：



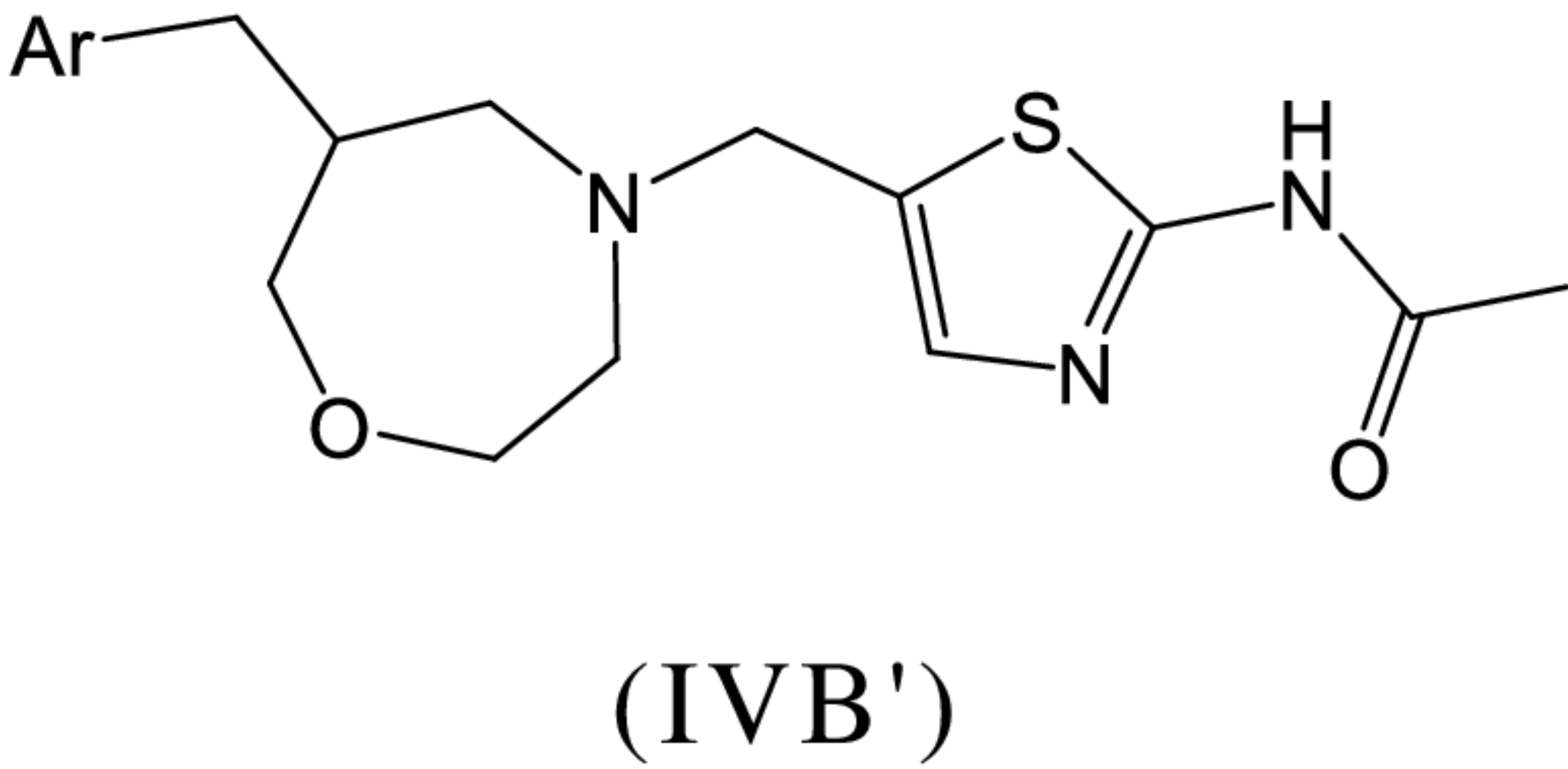
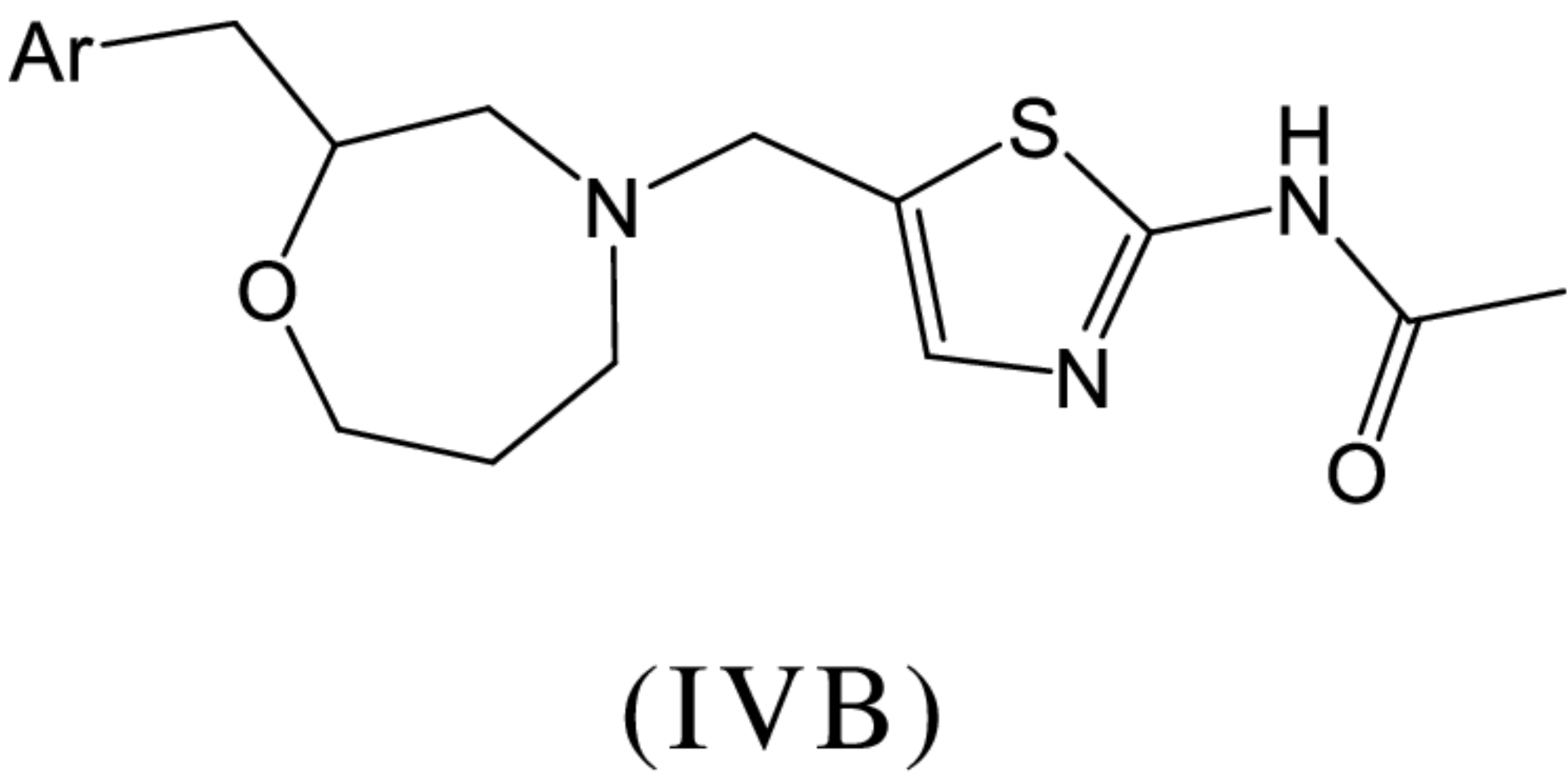
或其醫藥學上可接受之鹽；其中R¹為-C₁-C₄烷基且其中R²為-H、-CH₃或-CH₂CH₃；且其中其餘變數如第一個、第二個或第三個實施方案中所定義。

【0021】 在第六個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IVA')表示：



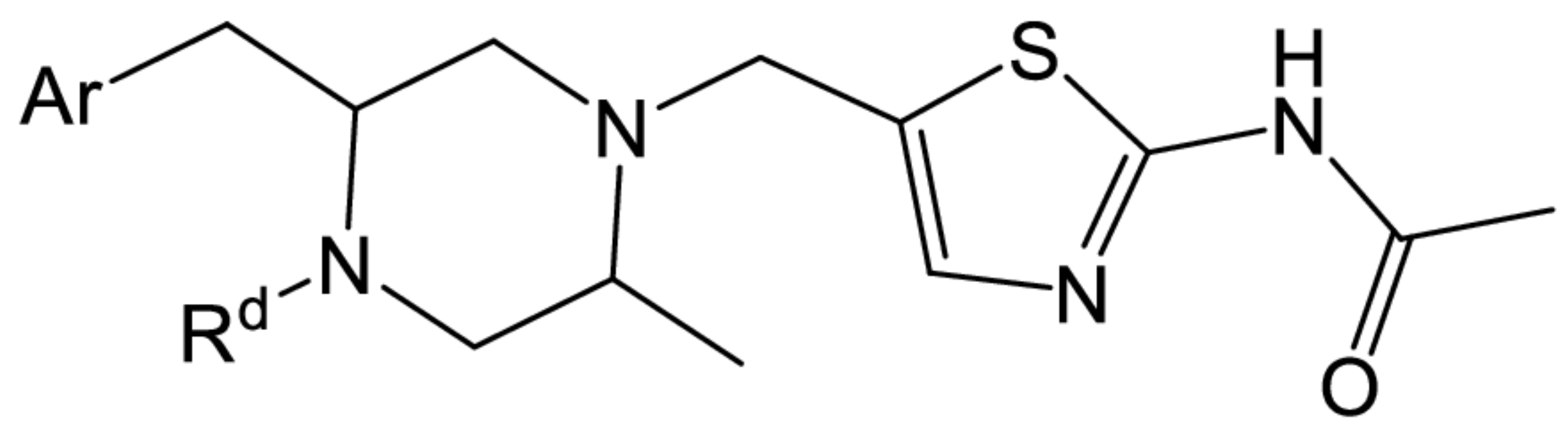
或其醫藥學上可接受之鹽；其中R¹為-C₁-C₄烷基且其中R²為-H、-CH₃或-CH₂CH₃；且其中其餘變數如第一個、第二個或第三個實施方案中所定義。

【0022】 在第七個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IVB)及(IVB')之一表示：

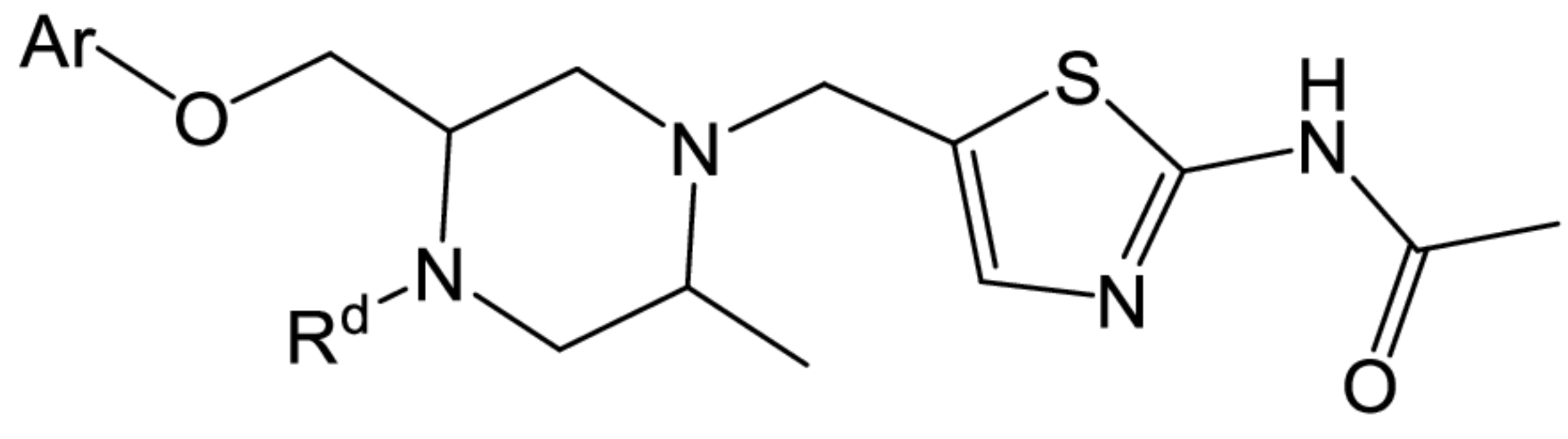


或其醫藥學上可接受之鹽；其中Ar如第一個、第二個或第三個實施方案中所定義。

【0023】 在第八個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(IVC-1)及(IVC-2)之一表示：



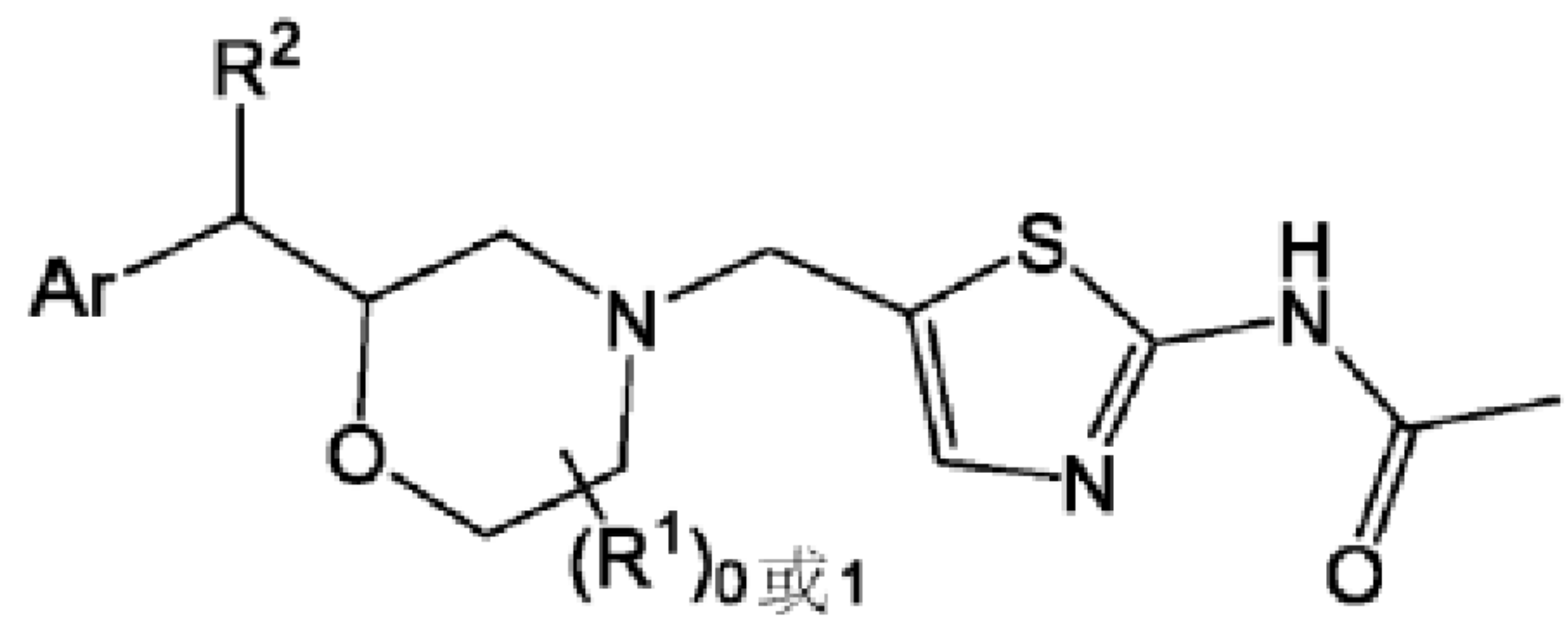
(IVC-1)，或



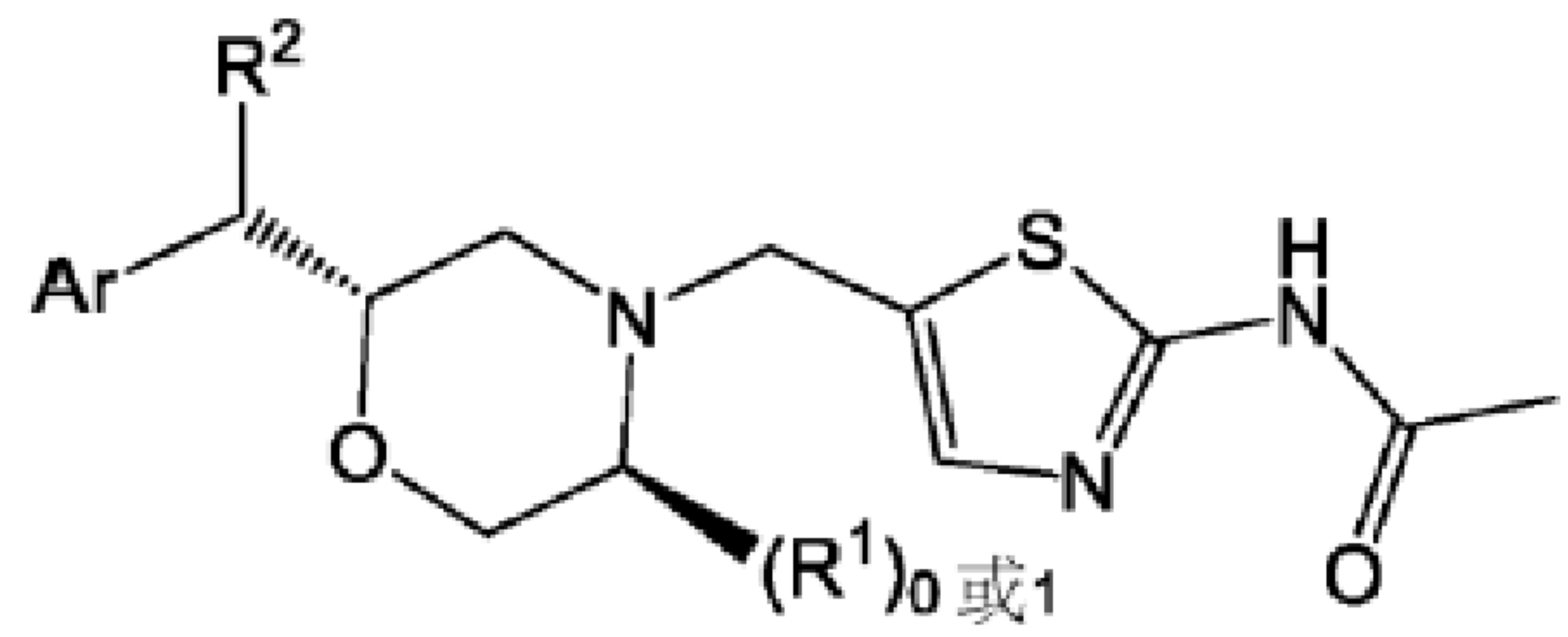
(IVC-2)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R^d為-H、-CH₃、-CH₂CH₃或-C(=O)CH₃；其中其餘變數如第一個、第二個或第四個實施方案中所定義。

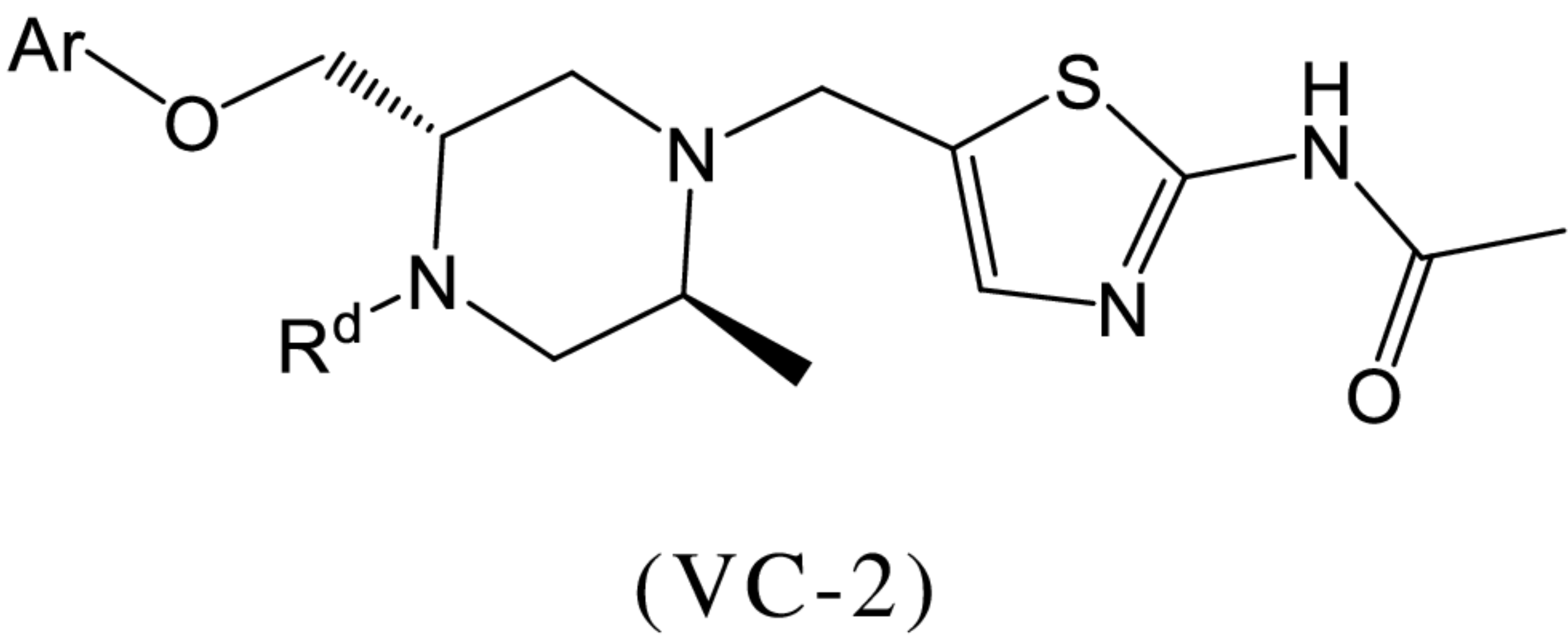
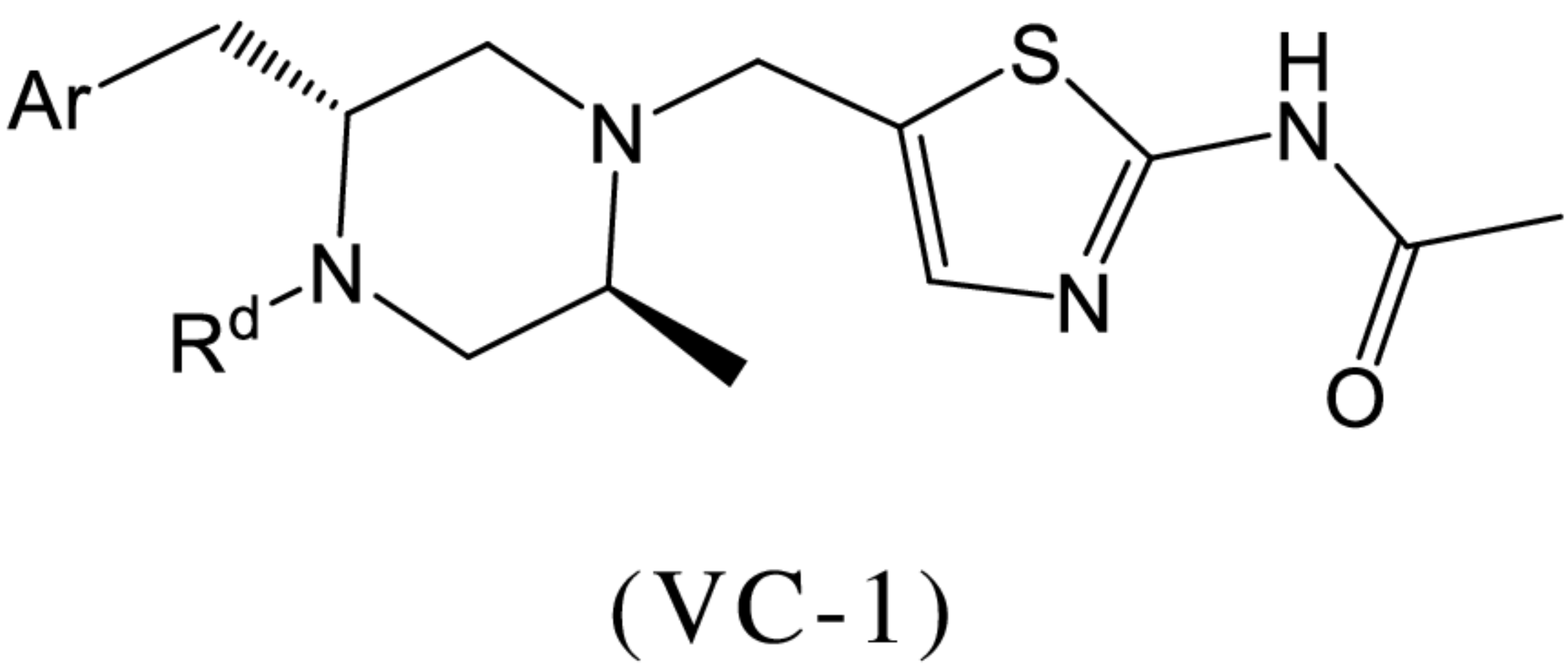
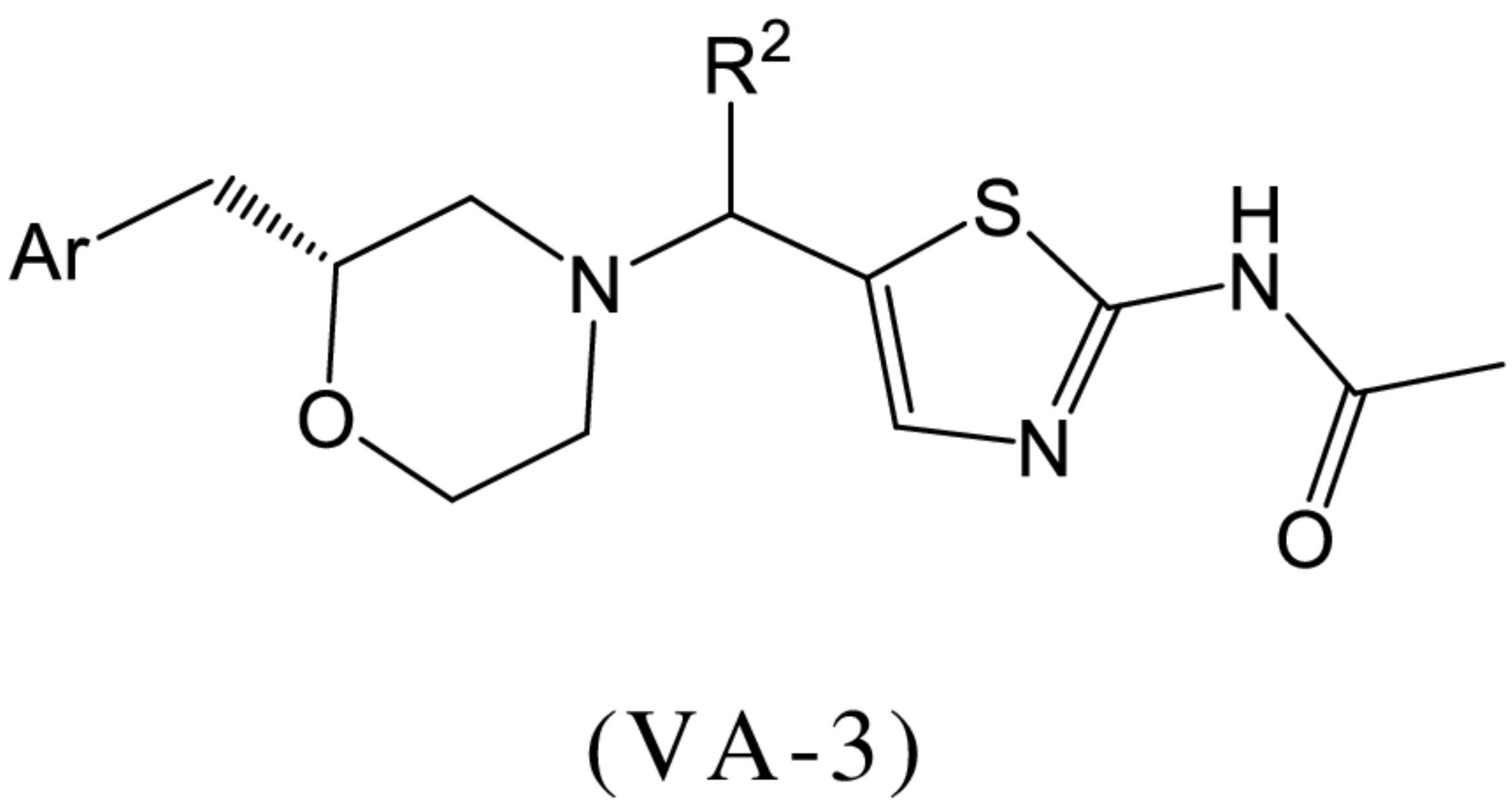
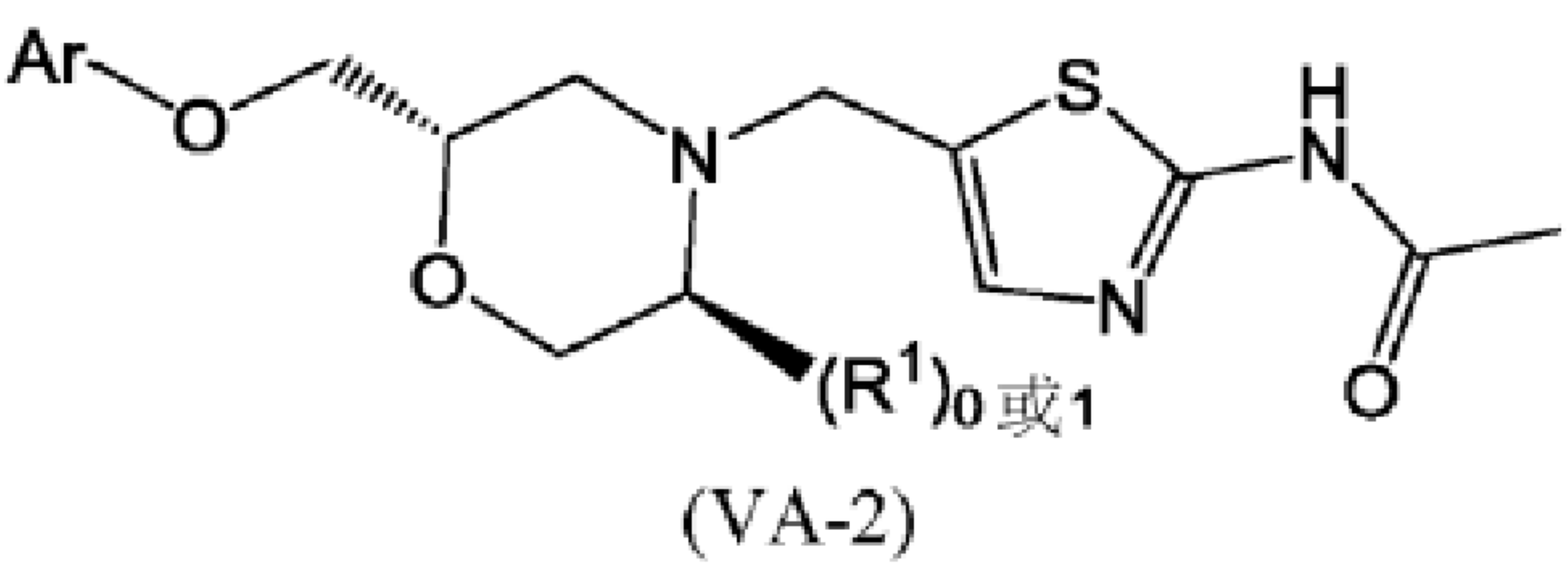
【0024】 在第九個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(VA)、(VA-1)、(VA-2)、(VA-3)、(VC-1)及(VC-2)之一表示：



(VA)

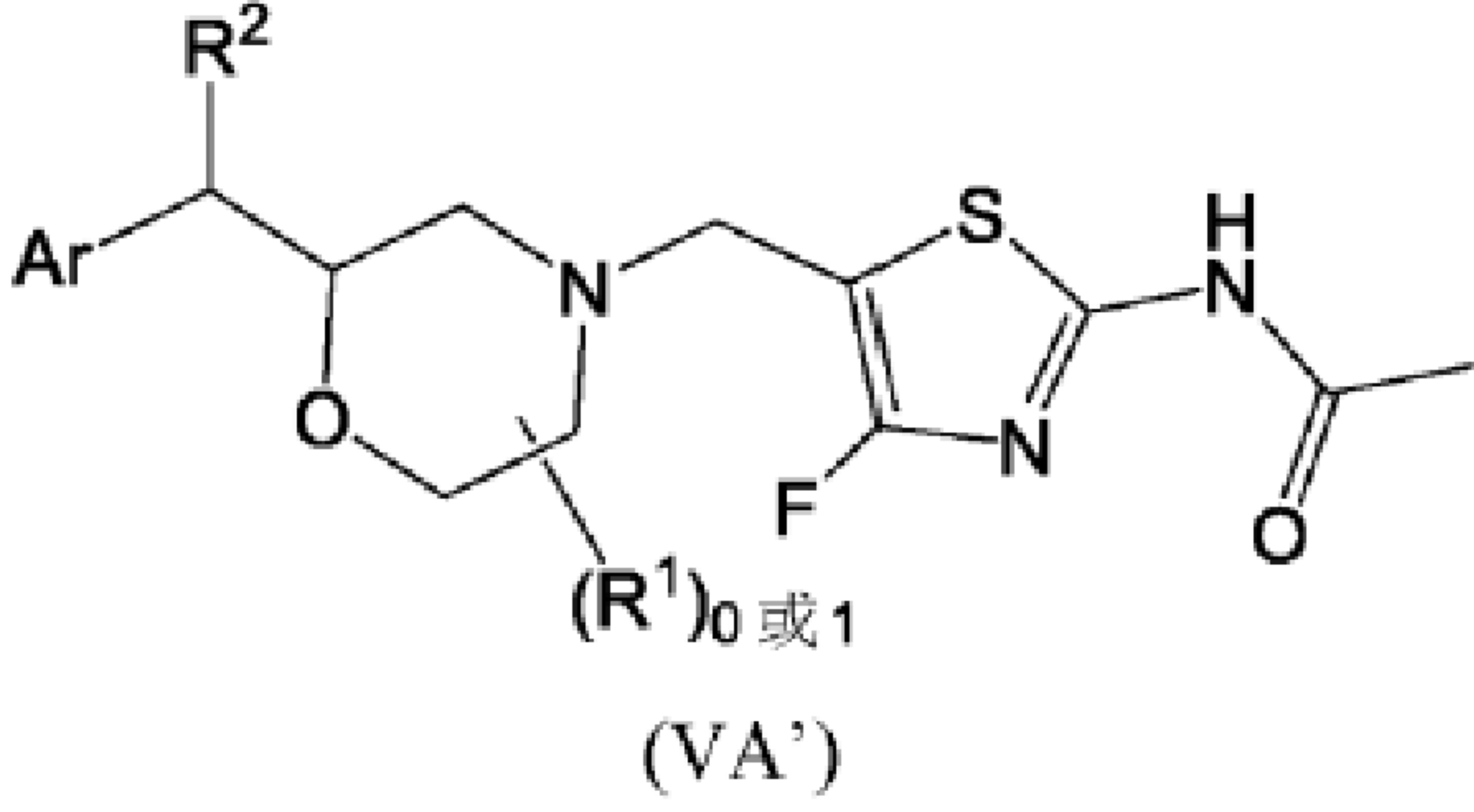


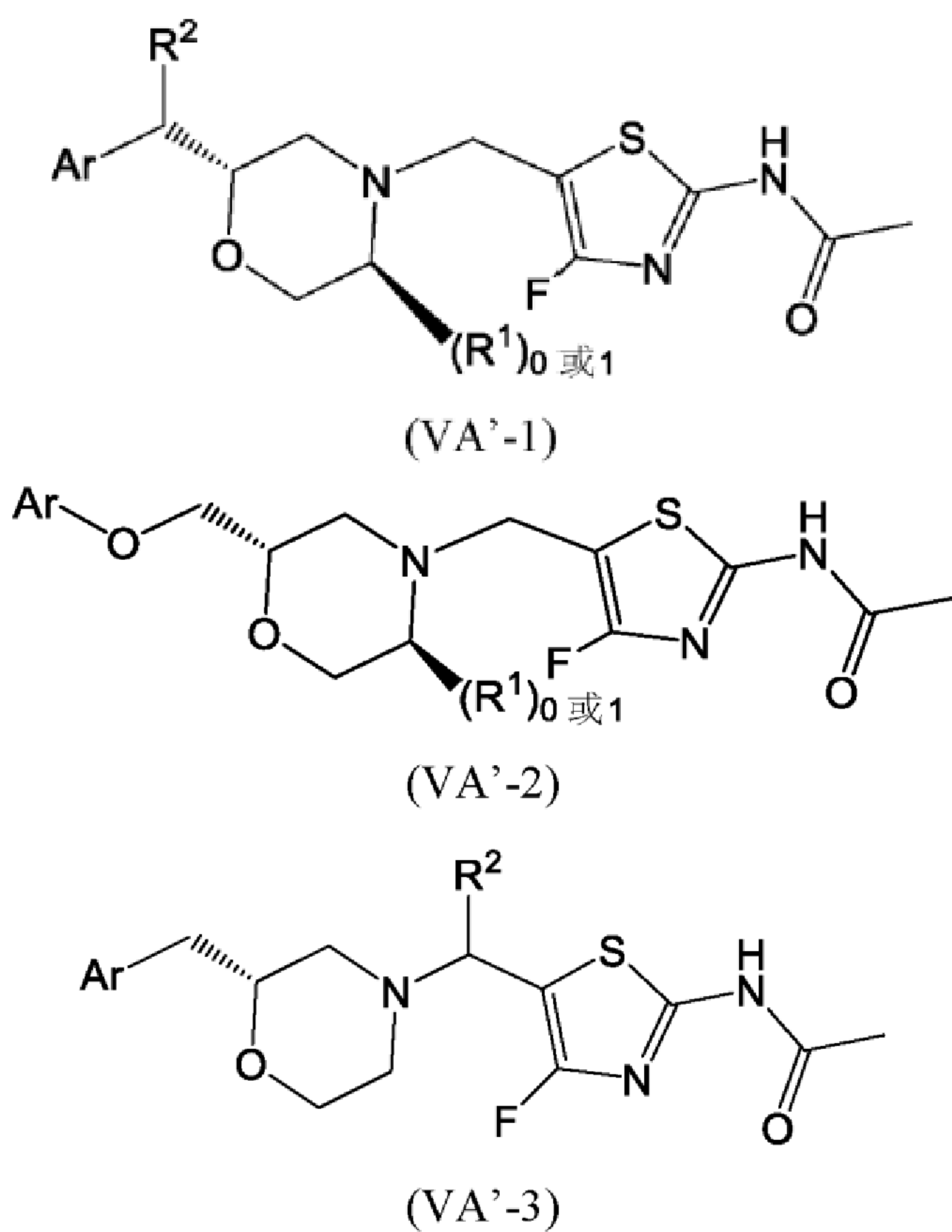
(VA-1)



或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為-CH₃； R^2 為-H或-CH₃；且 Ar 如第一個、第二個、第四個或第八個實施方案中所定義。

【0025】 在第十個實施方案中，本發明之化合物由以下結構式(VA')、(VA'-1)、(VA'-2)、(VA'-3)之一表示：





或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為 $-CH_3$ ；且 R^2 為 $-H$ 或 $-CH_3$ ；且Ar如第一個或第二個實施方案中所定義。

【0026】 在第十一個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個或第十個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為視情況經取代之5員或6員單環雜芳基。

【0027】 在第十二個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個或第十一個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為視情況經取代之包含一或多個氮原子之6員單環雜芳基。

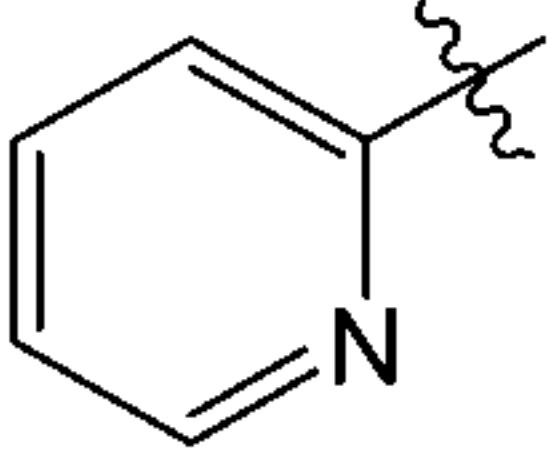
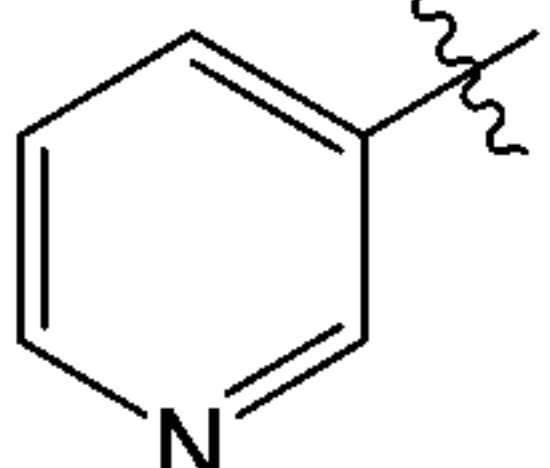
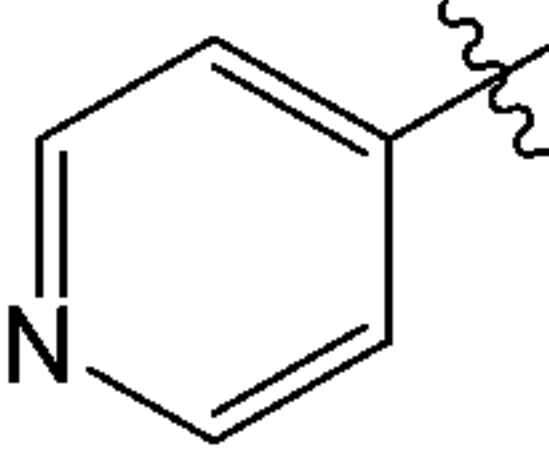
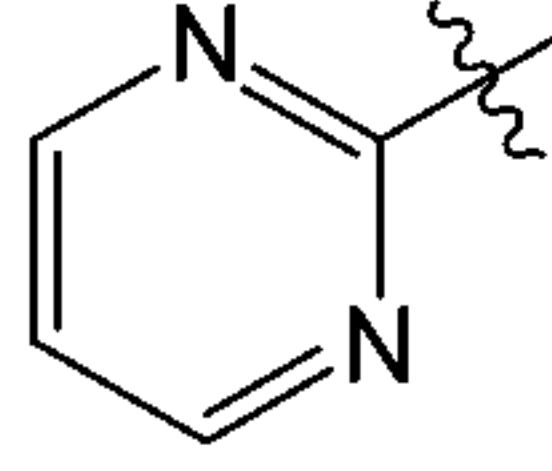
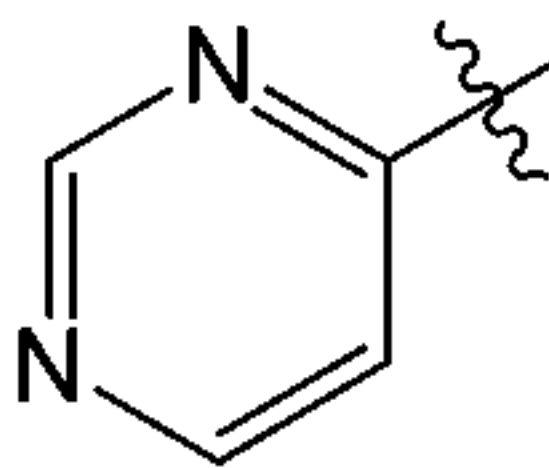
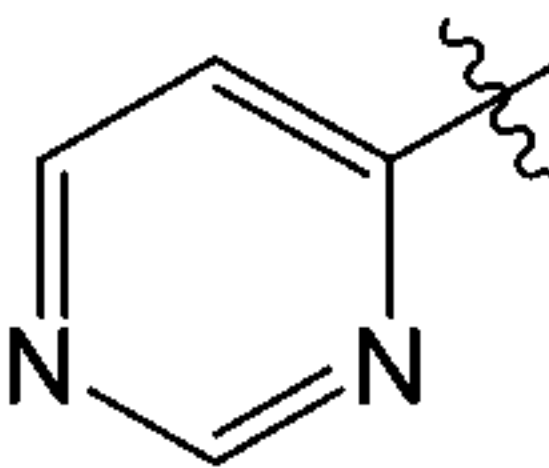
【0028】 在第十三個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個或第十二個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar

為視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基或視情況經取代之吡嗪基。

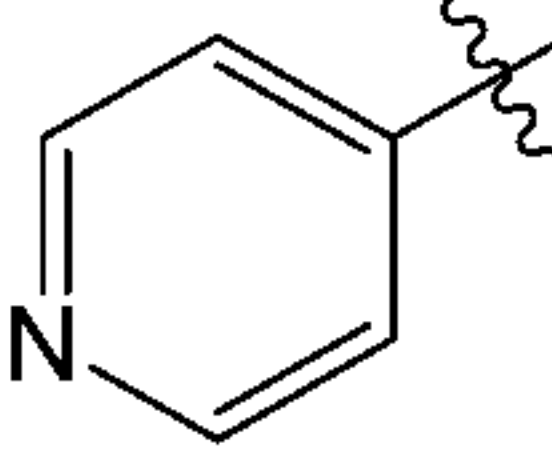
【0029】 在第十四個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個或第十個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為視情況經取代之包含一或多個氮原子之單環雜芳基。

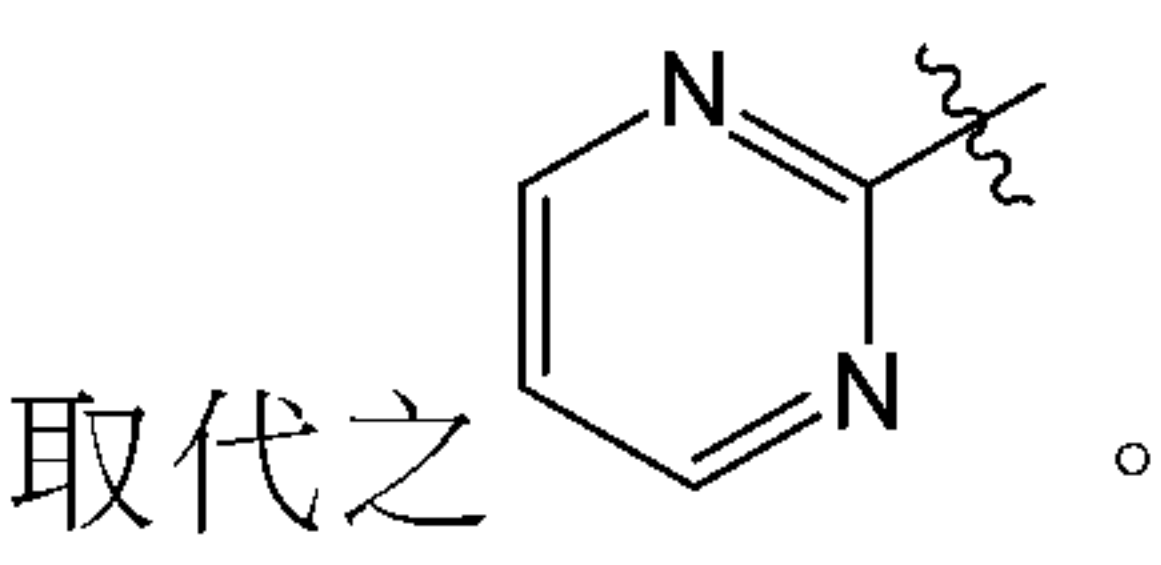
【0030】 在第十五個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個或第十三個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為吡啶基、視情況經取代之嘧啶基或視情況經取代之吡嗪基。

【0031】 在第十六個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個或第十四個實施方案之本發明化合物或其醫藥

學上可接受之鹽中，Ar為視情況經取代之 、視情況經取代之 、視情況經取代之 、視情況經取代之 、視情況經取代之  或視情況經取代之 。

【0032】 在第十七個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個、第十四個或第十五個實施方案之本發明化合

物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為視情況經取代之  或視情況經



【0033】 在第十八個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個、第十四個、第十五個、第十六個或第十七個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，其中Ar視情況經一或多個(例如兩個、三個、四個等)選自以下之基團取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆雜環基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基及單環雜芳基；

其中

Ar上之C₁-C₄烷基取代基視情況經以下取代：-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^y、C₃-C₆環烷基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；

Ar上之C₃-C₆環烷基、C₃-C₆雜環基、苯基及單環雜芳基取代基視情況且獨立地經以下取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^x；

各R^x及各R^y獨立地為-H、C₁-C₄烷基或C₃-C₈環烷基；其中由R^x或R^y表示之C₁-C₄烷基或C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)；

R^z為-H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₈環烷基或C₃-C₈雜環基；其中由R^z表示之C₁-C₄烷基或C₃-C₈環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-CN、鹵基、羥基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；且

i為0、1或2。

【0034】 在第十九個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個、第十四個、第十五個、第十六個、第十七個或第十八個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar視情況經一或多個(例如兩個、三個、四個等)選自以下之基團取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-OR^z及-NR^xR^y。

【0035】 在第二十個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個、第十四個、第十五個、第十六個、第十七個或第十八個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar視情況經一或多個(例如兩個、三個、四個等)選自以下之基團取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、-F、-Cl、-CN及-OR^z；其中R^z為視情況經一或多個鹵基取代之 C_1-C_4 烷基。

【0036】 在第二十一個實施方案中，在根據第一個、第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個、第十個、第十一個、第十二個、第十三個、第十四個、第十五個、第十六個、第十七個、第十八個或第十九個實施方案之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar視情況經一或多個(例如兩個、三個、四個等)選自以下之基團取代：-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-F、-OCH₃、-OCHF₂、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂及-OCH₂CF₃。

【0037】 在另一個實施方案中，本發明之化合物係選自本文之範例中所述之化合物。包括其醫藥學上可接受之鹽以及中性形式。

【0038】 在本發明之另一個實施方案中，化合物係選自由以下組成之群：

(R)-N-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻

唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-(4-氟-3-甲氧基苯基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-乙氧基吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-異丙氧基吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((2-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((*R*)-1-((*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))乙基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((*S*)-1-((*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))乙基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((*R*)-2-((*R*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((*R*)-2-((*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((*S*)-2-((*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((*S*)-2-((*R*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*R*,5*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻

唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*R*,5*S*)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((順)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*R*,6*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,6*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*S*)-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*S*)-*N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(R)-N-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(S)-N-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲

基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(4-氟-5-((2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(4-氟-5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-二甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙基-2-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-二甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙基-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽；

(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

N-(5-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*R*)-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

(*S*)-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；及

(*S*)-*N*-(5-((4-甲基-3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0039】 如本文所用之術語「烷基」係指完全飽和支鏈或直鏈烴部分。除非另有規定，否則烷基包含1至12個碳原子，較佳1至8個碳原子，更佳1至6個碳原子或最佳1至4個碳原子。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

【0040】 如本文所用之術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R為如上文所定義之烷基或環烷基。烷氧基之非限制性實例包括：-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-環丙基、-O-環丁基、-O-環戊基及-O-環己基。

【0041】 如本文所用之術語「芳基」、「芳基基團」、「芳基環」、「芳族基團」及「芳族環」可互換使用以指代芳族5員至12員單環

或雙環碳環系統。單環芳基系統之實例包括但不限於環戊-1,3-二烯-1-基、苯基、萘基及其類似基團。

【0042】基團中碳原子之數目在本文中由字首「C_{x-xx}」指定，其中x及xx為整數。舉例而言，「C₁₋₄烷基」為具有1至4個碳原子之烷基。

【0043】如本文所用之術語「鹵素」或「鹵基」可為氟、氯、溴或碘。

【0044】如本文所用之術語「鹵烷基」係指經一或多個如本文所定義之鹵基取代的如本文所定義之烷基。

【0045】如本文所用之術語「雜環基」、「雜環基基團」、「雜環」及「雜環狀環」可互換使用以指代飽和、不飽和、非芳族、單環或雙環(例如稠合)環系統，其具有3至12個環成員，或尤其3至6個環成員或5至7個環成員，其中至少一者為雜原子，且其中至多4者(例如1者、2者、3者或4者)可為雜原子，其中雜原子獨立地選自O、S及N，且其中C可經氧化(例如C(=O))，N可經氧化(例如N(O))或四級化(例如N⁺)，且S可視情況經氧化成亞磺及磺。非芳族雜環基之實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環戊烷基、咪唑啶基、吡唑啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、哌啶基、四氫哌喃基、硫雜環己烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、二氧雜環己烷基、二硫雜環己烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫哌喃基、乙內醯脲基、吡咯啶酮基、四氫硫代哌喃基、四氫吡啶基及硫代哌喃基，及其類似基團。雙環非芳族雜環狀環系統之實例包括苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、四氫吲哚基及2-氮雜螺[3.3]庚基，及其類似基團。

【0046】如本文所用之術語「雜芳基」、「雜芳基金團」、「雜芳族」及「雜芳族環」可互換使用以指代芳族5員至12員單環或雙環系統，其具有1至4個獨立地選自O、S及N之雜原子，且其中N可經氧化(例如N(O))或四級化，且S可視情況經氧化成亞磺及磺。「雜芳基」包括稠合至苯基或非芳族雜環之雜芳族基團，該非芳族雜環諸如四氫呋喃、吡喃、吡咯啉、哌啶及其類似基團。如本文所用之雜芳基Ar可在具有開放價數(open valency)之任何環處連接至本發明之化合物之其餘部分。雜芳基之實例包括吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噤嗪基、三嗪基、四嗪基、1-側氧基-吡啶基、噻吩基、氮雜吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、環戊二烯并咪唑基、環戊二烯并三唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲嗪基、吲哚基、異喹啉基、噁唑并吡啶基、嘌呤基、吡唑并[3,4]嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并嘧啶基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡咯并吡唑基、吡咯并咪唑基、吡咯并三唑基、喹啉基、喹啉基、噻唑并吡啶基、蔡啶基及其類似基團。

【0047】 如本文所用之術語「環烷基」係指3-12個碳原子、3-6個碳原子或5-7個碳原子之完全飽和單環或雙環(例如稠合)烴基。

【0048】如本文所用之術語「鹵環烷基」係指經一或多個如本文所定義之鹵基取代的如本文所定義之環烷基。

【0049】經取代之烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基基團為具有一或多個取代基之烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基

基團。適合之取代基為不顯著降低式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIB')、(IIC)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIB')、(IIIC-1)、(IIIC-2)、(IVA)、(IVA')、(IVB)、(IVB')、(IVC-1)、(IVC-2)、(VA)、(VA')、(VA-1)、(VA'-1)、(VA-2)、(VA'-2)、(VA-3)、(VA'-3)、(VC-1)、(VC-2)之化合物(下文統稱為式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽之O-GlcNAcase抑制活性的彼等。烷基、苯基、雜芳基、非芳族雜環基或雜環基基團之適合取代基之實例包括但不限於C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₃-C₆環烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、苯基及單環雜芳基。C₁-C₄烷基取代基視情況經以下取代：-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及-C(=O)R^y、C₃-C₆環烷基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自-CH₃、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)。C₃-C₆環烷基、苯基及單環雜芳基取代基視情況且獨立地經以下取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-

OR^z 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$ 、 $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^x$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$ 。在此等取代基中，各 R^x 及各 R^y 獨立地為 $-\text{H}$ 、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 環烷基，其中由 R^x 或 R^y 表示之 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基及苯基(視情況經一或多個選自 $-\text{CH}_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)。在此等取代基中， R^z 為 $-\text{H}$ 、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 環烷基，其中由 R^z 表示之 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基及苯基(視情況經一或多個選自 $-\text{CH}_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)。在此等取代基中， i 為0、1或2。

【0050】 本文所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽亦包括於本發明中。在本文所提供之化合物呈足夠鹼性或酸性以形成穩定無毒酸鹽或鹼鹽之情況下，呈醫藥學上可接受之鹽的化合物之製備及投與可能為適當的。醫藥學上可接受之鹽的實例為用形成生理學上可接受之陰離子之酸形成之有機酸加成鹽，例如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽或 α -甘油磷酸鹽。亦可形成無機鹽，包括鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

【0051】 醫藥學上可接受之鹽可使用此項技術中熟知之標準程序獲得，例如藉由使足夠鹼性之化合物(諸如胺)與適合之酸反應；得到生理學

上可接受之陰離子。亦可製成羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如鈣)鹽。

【0052】醫藥學上可接受之鹼加成鹽可自無機及有機鹼製備。適合之鹼包括但不限於鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽及其類似物。

【0053】一些所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在分子中含有一或多個不對稱中心。根據本揭示案，不指定立體化學之任何結構應理解為包涵呈純或實質上純形式之所有各種立體異構體(例如非對映異構體及對映異構體)，以及其混合物(諸如外消旋混合物或對映異構體富集之混合物)。此項技術中熟知如何製備此類光學活性形式(例如藉由再結晶技術解析外消旋形式，自光學活性起始物質合成，藉由對掌性合成或使用對掌性固定相層析分離)。所揭示之化合物可呈互變異構形式存在，且涵蓋混合物及單獨個別互變異構體。另外，一些化合物可展現多型性。

【0054】當所揭示之方法中使用之化合物之特定立體異構體(例如對映異構體、非對映異構體等)由名稱或結構描繪時，化合物之立體化學純度為至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。

「立體化學純度」意指所需立體異構體相對於所有立體異構體之組合重量的重量百分比。

【0055】當所揭示之化合物之立體化學由結構命名或描繪，且所命名或描繪之結構涵蓋多於一種立體異構體(例如，在非對映異構體對中)時，應瞭解，包括所涵蓋之立體異構體之一或所涵蓋之立體異構體之任何混合物。應進一步瞭解，所命名或描繪之立體異構體之立體異構純度至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在

此種情況下，立體異構純度係藉由用混合物中以名稱或結構涵蓋之立體異構體之總重量除以混合物中所有立體異構體之總重量來確定。

【0056】 如本文所用之術語「峰1」係指在對映異構體及/或非對映異構體分離期間之第一溶離峰，隨後繼之以溶離「峰2」，及視情況「峰3」及「峰4」。

【0057】 在一個實施方案中，由氫佔用之任何位置意欲同樣包括高於氘之天然豐度的氘富集。舉例而言，一或多個氫原子經氘置換，該氘之豐度為氘之天然豐度0.015%之至少3340倍(亦即，至少50.1%氘併入)、至少3500倍(在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000倍(60%氘併入)、至少4500倍(67.5%氘併入)、至少5000倍(75%氘)、至少5500倍(82.5%氘併入)、至少6000倍(90%氘併入)、至少6333.3倍(95%氘併入)、至少6466.7倍(97%氘併入)、至少6600倍(99%氘併入)或至少6633.3倍(99.5%氘併入)。在一個實施方案中，氘以其天然豐度存在於所有位置處。如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可呈互變異構形式存在，且涵蓋混合物及單獨個別互變異構體。

【0058】 本發明之一個態樣包括一種抑制細胞中之醣苷酶及/或醣苷酶信號傳導路徑之方法，該方法包括使細胞與有效量之式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。醣苷酶較佳為醣苷水解酶，更佳為家族84醣苷水解酶，甚至更佳為O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖吡喃醣苷酶(O-GlcNAcase或OGA)，最佳為哺乳動物O-GlcNAcase。在一個實施方案中，活體外或活體內接觸細胞。在一個實施方案中，接觸細胞包括向個體投與化合物。

【0059】 本發明之一個態樣包括一種抑制有需要之個體中之醣苷酶

及/或醣苷酶信號傳導路徑之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，從而活化個體中之醣苷酶。醣苷酶較佳為醣苷水解酶，更佳為家族84醣苷水解酶，甚至更佳為O-醣蛋白-2-乙醯胺基-2-去氧-3-D-葡萄糖哌喃醣苷酶(O-GlcNAcase或OGA)，最佳為哺乳動物O-GlcNAcase。

【0060】 本發明之一個態樣包括一種促進真核細胞(例如哺乳動物細胞)之存活或增加該細胞之壽命的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，從而促進真核細胞之存活或增加該細胞之壽命。

【0061】 本發明之一個態樣包括一種治療個體中由O-GlcNAcase活性引起、介導及/或傳播之疾病或病狀的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，疾病或病狀為神經病症、糖尿病、癌症或壓力症。更佳地，疾病或病狀為神經病症。在一個實施方案中，神經病症為一或多種選自以下之tau蛋白病：急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、布魯特病(Bluit disease)、皮質基底核退化(CBP)、拳擊手型癡呆、彌漫性神經纖維纏結伴發鈣化、唐氏症侯群(Down's syndrome)、癲癇、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與染色體17相關之額顳葉型癡呆伴發帕金森氏症(FTDP-17)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德羅普島型帕金森氏症(Guadeloupean parkinsonism)、哈勒沃登-施帕茨氏病(Halleorden-Spatz disease) (神經退化伴發1型腦鐵積聚)、缺血性中風、輕度認知障礙

(MCI)、多系統萎縮、肌強直性營養不良、尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick disease) (C型)、蒼白球-橋腦-黑質退化、關島型帕金森氏症-癡呆複合症(Parkinsonism-dementia complex of Guam)、皮克氏病(Pick's disease) (PiD)、腦炎後帕金森氏症(PEP)、普里昂疾病(Prion disease) (包括克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease) (GJD)、變異型克-雅二氏病(vCJD))、致命性家族性失眠症、庫魯病(Kuru)、進行性皮質上神經膠瘤病、進行性核上麻痺(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亞急性硬化性泛腦炎、單純纏結性癡呆、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及帕金森氏病。在另一個實施方案中，神經病症為一或多種選自以下之tau蛋白病：急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、癲癇、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在又一個實施方案中，神經病症為阿茲海默氏病。

【0062】本發明之一個態樣包括一種治療個體中以tau之超磷酸化(例如腦中tau之超磷酸化)為特徵之疾病或病狀的方法，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施方案中，疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、布魯特病、皮質基底核退化(CBP)、拳擊手型癡呆、彌漫性神經纖維纏結伴發鈣化、唐氏症侯群、癲癇、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與染色體17相關之額顳葉型癡呆伴發帕金森氏症(FTDP-17)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病、瓜德羅普島型帕金森氏症、哈勒沃登-施帕茨氏病(神經退化伴發1型腦鐵積聚)、

缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、多系統萎縮、肌強直性營養不良、尼曼-皮克氏病(C型)、蒼白球-橋腦-黑質退化、關島型帕金森氏症-癡呆複合症、皮克氏病(PiD)、腦炎後帕金森氏症(PEP)、普里昂疾病(包括克-雅二氏病(GJD)、變異型克-雅二氏病(vCJD))、致命性家族性失眠症、庫魯病、進行性皮質上神經膠瘤病、進行性核上麻痹(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯基症候群、亞急性硬化性泛腦炎、單純纏結性癡呆、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在另一個實施方案中，疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、癲癇、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。在又一個實施方案，疾病或病狀為阿茲海默氏病。

【0063】 如本文所用之術語「個體」及「患者」可互換使用，且意指有治療需要之哺乳動物，例如伴侶動物(例如犬、貓及其類似者)、農場動物(例如乳牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似者)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似者)。典型地，個體為有治療需要之人類。

【0064】 如本文所用之術語「治療(treat/treatment)」係指獲得所需藥理及/或生理作用。作用可為治療性的，其包括部分地或實質上達成以下結果中之一或多者：減輕疾病、病症或症候群之程度；使與病症相關之臨床症狀或適應症改善或好轉；及延遲、抑制或降低疾病、病症或症候群進展之可能性。

【0065】 術語「有效量」意指式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量，例如0.1毫克至1000毫克/公斤體重，當向個體投與時，該量得到有益或所需結果，包括臨床結果，亦即，逆轉、緩

和、抑制、減輕或減緩由式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可治療之疾病或病狀的進展，降低由式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可治療之疾病或病狀或其一或多種症狀復發的可能性，例如，如與對照相比由臨床症狀確定。表述「有效量」亦涵蓋有效增加正常生理功能之量，例如在0.01毫克/公斤/天至500毫克/公斤/天之間。

【0066】 本發明之另一個實施方案為一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0067】 亦包括式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療一或多種本文所述之疾病或病狀之藥劑。本文亦包括醫藥組合物，其包含式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況與醫藥學上可接受之載劑一起，該等醫藥組合物用於製造用以治療一或多種本文所述之疾病或病狀之藥劑。亦包括式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療患有一或多種本文所述之疾病或病狀的個體。進一步包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況與醫藥學上可接受之載劑一起，該等醫藥組合物用於治療一或多種本文所述之疾病或病狀。

【0068】 術語「醫藥學上可接受之載劑」係指無毒載劑、稀釋劑、佐劑、媒劑或賦形劑，其不會不利地影響與其一起調配之化合物之藥理活性，且對於人類使用亦為安全的。可用於本揭示案之組合物中之醫藥學上可接受之載劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、硬脂酸鎂、

卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠質二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質(例如微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖單水合物、月桂基硫酸鈉及交聯羧甲基纖維素鈉(crosscarmellose sodium))、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0069】亦可包括其他賦形劑，諸如調味劑；甜味劑；及防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯及對羥基苯甲酸丁酯。適合賦形劑之更完整清單可見於《醫藥賦形劑手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》(第5版，Pharmaceutical Press (2005))中。熟習此項技術者將知曉如何製備適合於各種類型之投藥途徑之調配物。用於適合調配物之選擇及製備的習知程序及成分描述於例如《雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(2003, 第20版)中及1999年出版之《美國藥典：國家處方集(The United States Pharmacopeia: The National Formulary)》(USP 24 NF19)中。

【0070】式(I)至(VC-2)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或者本發明教義之組合物可例如藉由經口、非經腸、舌下、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道、經皮、貼片、泵投藥或經由植入式儲集器投與，且將相應地調配醫藥組合物。非經腸投藥包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、經直腸及局部投藥模式。非經腸投藥可藉由經所選時間段連續輸注。

【0071】本揭示案中所包括之其他投藥形式如WO 2013/075083、

WO 2013/075084 、 WO 2013/078320 、 WO 2013/120104 、 WO 2014/124418 、 WO 2014/151142及WO 2015/023915中所述，其內容以引用之方式併入本文中。

【0072】 如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的適用劑量可藉由在動物模型中比較其活體外活性與活體內活性來確定。將小鼠及其他動物中之有效劑量外推至人類之方法在此項技術中為已知的；例如參見美國專利第4,938,949號，其以全文引用之方式併入。

範例

通用方法

【0073】 使用具有ELSD純化系統之Teledyne ISCO Combiflash RF或Grace Reveleris X2，使用20-40 μ M (粒度)、250-400目或400-632目矽膠進行矽膠層析。

分析型HPLC

【0074】 酸性HPLC：在具有用2.75 mL/4 L TFA/水(溶劑A)及2.5 mL/4 L TFA/乙腈(溶劑B)溶離之Ultimate C18 3.0 $\times$ 50 mm，3 μ m管柱之Shimadzu 20A儀器上藉由以下方法進行：

方法A：使用以下溶離梯度：經6分鐘0% - 60% (溶劑B)且在60%下保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm及254 nm。

方法B：使用以下溶離梯度：經6分鐘10% - 80% (溶劑B)且在60%下保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm及254 nm。

方法C：使用以下溶離梯度：經6分鐘30% - 90% (溶劑B)且在60%下

保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm、215 nm及254 nm。

【0075】 鹼性HPLC：在具有用2 mL/4 L $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /水(溶劑A)及乙腈(溶劑B)溶離之 Xbrige Shield RP-18，5 μm ，2.1 × 50 mm管柱之 Shimadzu 20A儀器上藉由以下方法進行：

方法D：使用以下溶離梯度：經4.0分鐘0% - 60% (溶劑B)且在60%下保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。

方法E：使用以下溶離梯度：經4.0分鐘10% - 80% (溶劑B)且在60%下保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。

方法F：使用以下溶離梯度：經4.0分鐘30% - 90% (溶劑B)且在60%下保持2分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。

分析型LCMS

【0076】 酸性LCMS：在配備有用1.5 mL/4 L TFA/水(溶劑A)及0.75 mL/4 L TFA/乙腈(溶劑B)溶離之C18管柱(2.1 mm x 30 mm，3.0 mm或2.1 mm x 50 mm，C18，1.7 μm)之Shimadzu 2010系列、Shimadzu 020系列或Waters Acquity UPLC BEH. (MS離子化：ESI)儀器上使用以下方法進行：

1.5分鐘方法：

通用方法：使用以下溶離梯度：經0.7分鐘5%-95% (溶劑B)且在95%下保持0.4分鐘，流動速率1.5毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

2分鐘方法：

【0077】 方法A：使用以下溶離梯度：經0.9分鐘0%-60% (溶劑B)且在60%下保持0.6分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0078】 方法B：使用以下溶離梯度：經0.9分鐘10%-80%（溶劑B）且在60%下保持0.6分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0079】 方法C：使用以下溶離梯度：經0.9分鐘30%-90%（溶劑B）且在60%下保持0.6分鐘，流動速率1.2毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

3.5分鐘方法：

【0080】 初始條件，溶劑A-95%:溶劑B-5%；初始保持0.0-0.1分鐘；在0.1-3.25分鐘之間線性勻變至溶劑A-5%:溶劑B-95%；在3.25-3.5分鐘之間保持溶劑A-5%:溶劑B-95%。二級體陣列/MS偵測。

4分鐘方法：

【0081】 方法A：使用以下溶離梯度：經3分鐘0%-60%（溶劑B）且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0082】 方法B：使用以下溶離梯度：經3分鐘10%-80%（溶劑B）且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0083】 方法C：使用以下溶離梯度：經3分鐘30%-90%（溶劑B）且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

7分鐘方法：

【0084】 方法A：使用以下溶離梯度：經6分鐘0%-60%（溶劑B）且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254

nm。

【0085】 方法B：使用以下溶離梯度：經6分鐘10%-80% (溶劑B)且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0086】 方法C：使用以下溶離梯度：經6分鐘30%-90% (溶劑B)且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

鹼性LCMS：

【0087】 在配備有用2 mL/4 L $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /水(溶劑A)及乙腈(溶劑B)溶離之XBridge Shield RP18，5 μm 管柱(2.1 mm x 30 mm，3.0 mm內徑)或2.1 mm x 50 mm，C18，1.7 μm 管柱的Shimadzu2020系列或Waters Acquity UPLC BEH (MS離子化：ESI)儀器上使用以下方法進行：

3分鐘方法：

方法A：使用以下溶離梯度：經2分鐘0%-60% (溶劑B)且在60%下保持0.48分鐘，流動速率1毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

方法B：使用以下溶離梯度：經2分鐘10%-80% (溶劑B)且在60%下保持0.48分鐘，流動速率1毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

方法C：使用以下溶離梯度：經2分鐘30%-90% (溶劑B)且在60%下保持0.48分鐘，流動速率1毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

3.5分鐘方法：

【0088】 初始條件，溶劑A-95%:溶劑B-5%；初始保持0.0-0.1分鐘；在0.1-3.25分鐘之間線性勻變至溶劑A-5%:溶劑B-95%；在3.25-3.5分鐘之間保持溶劑A-5%:溶劑B-95%。二級體陣列/MS偵測。

7分鐘方法：

【0089】 方法A：使用以下溶離梯度：經6分鐘0%-60% (溶劑B)且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0090】 方法B：使用以下溶離梯度：經6分鐘10%-80% (溶劑B)且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

【0091】 方法C：使用以下溶離梯度：經6分鐘30%-90% (溶劑B)且在60%下保持0.5分鐘，流動速率0.8毫升/分鐘。波長：UV 220 nm及254 nm。

SFC分析型製備

【0092】 儀器：Waters UPC2 分析型 SFC (SFC-H)。管柱：ChiralCel OJ，150 × 4.6 mm內徑，3 μm。移動相：A用於CO₂及B用於乙醇(0.05% DEA)。梯度：B 40%。流動速率：2.5 mL/min。背壓：100 巴。管柱溫度：35°C。波長：220 nm

製備型HPLC純化

【0093】 通用方法：在Gilson UV/VIS-156上進行製備型HPLC，其中在220/254 nm Gilson 281自動收集下UV偵測。

【0094】 酸性條件：所用兩種酸分級系統：鹽酸及甲酸。

【0095】 方法A：鹽酸：YMC-Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 μm，所用梯度含0-100%乙腈之水及相應酸(0.05% HCl)。

【0096】 方法B：甲酸：Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm，所用梯度含0-100%乙腈之水及相應酸(0.225%甲酸)，梯度形狀針

對個別分離最佳化。

【0097】 中性條件：Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 um，所用梯度0-100% (水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN)，梯度形狀針對個別分離最佳化。

【0098】 鹼性條件：Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 um，所用梯度0-100%水(0.04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-乙腈，梯度形狀針對個別分離最佳化。

製備型HPLC-MS純化

【0099】 所用管柱：

酸：Waters SunFire Prep，C18 5 um，OBD 19 x 100 mm

鹼：Waters XSelect CSH Prep C18 5 um OBD 19 x 100 mm

梯度型態：12分鐘運作：初始條件：A-95%:B-5%；初始保持0.0-0.5分鐘；在0.5-7.5分鐘之間自A-5%線性勻變至可變B-%（典型範圍為B-40%至B-75%）；7.5-8.0分鐘自B-%線性勻變至B-95%；在8.0-10.0分鐘之間保持A-5%:B-95%；DAD/MS偵測結束；在10.0-10.5分鐘之間線性勻降至初始條件；及初始保持1.5分鐘。

移動相：酸：A：含0.1%三氟乙酸之水(v/v)；移動相B：含0.1%三氟乙酸之乙腈(v/v)。鹼：A：含0.1%氨之水(v/v)；移動相B：含0.1%氨之乙腈(v/v)

製備型SFC純化

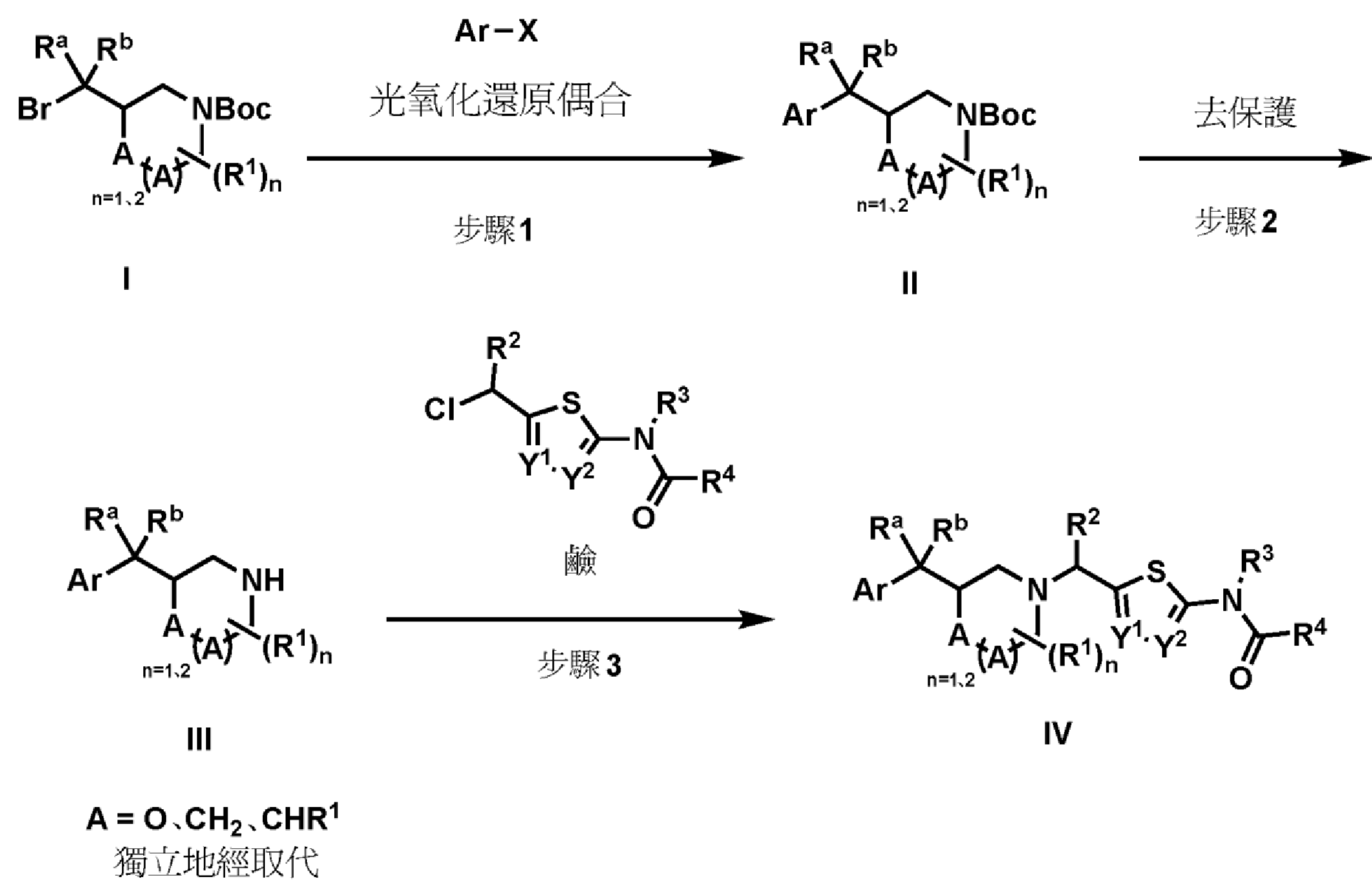
【0100】 儀器：MG III製備型SFC (SFC-1)。管柱：ChiralCel OJ，250 × 30 mm內徑，5 μm。移動相：A用於CO₂及B用於乙醇(0.1% NH₃H₂O)。梯度：B 50%。流動速率：40 mL/min。背壓：100巴。管柱溫度：38℃。波長：220 nm。循環時間：約8分鐘。

¹H-NMR

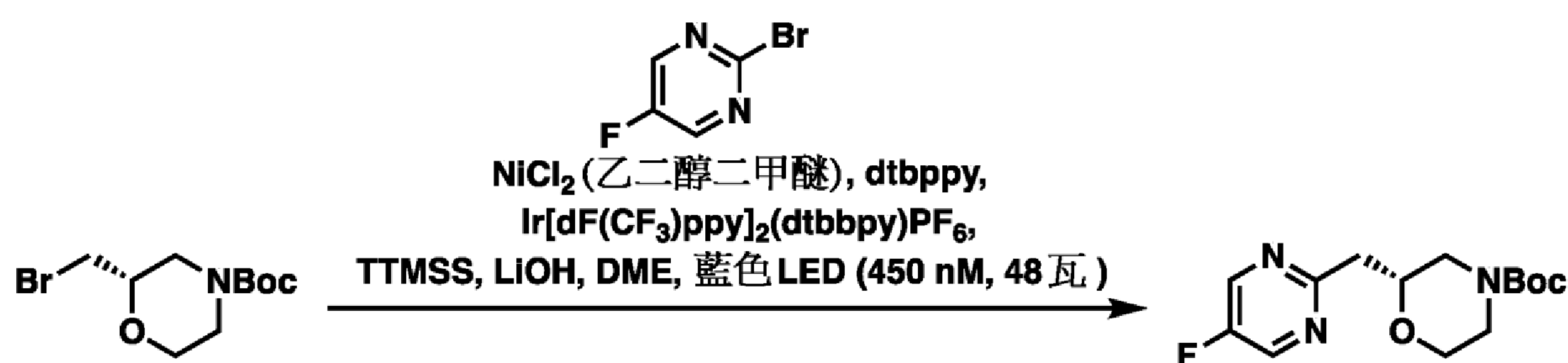
【0101】 在Bruker Avance III HD 500 MHz、Bruker Avance III 500 MHz、Bruker Avance III 400 MHz、Varian-400 VNMRs或Varian-400 MR上記錄NMR光譜。化學位移以百萬分率(ppm)單位表示。偶合常數(J)以赫茲(Hz)為單位。分裂模式描述表觀多重性且指定為s (單峰)、d (雙峰)、t (三重峰)、dd (雙二重峰)、dt (雙三重峰)、dq (雙四重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

【0102】 以下通用反應流程1、2、3及4提供用於製備本發明化合物之有用細節。必需之中間物在一些情況下可購得或可根據文獻程序製備。說明性反應流程不受所列化合物或受出於說明性目的而採用之任何特定取代基限制，如反應流程中所示之取代基標記(亦即，R基團)不一定與申請專利範圍中所用之彼基團相關聯，且為清楚起見，單一取代基常常示為連接至在上文式(I)之定義下允許多個取代基之化合物。

流程1

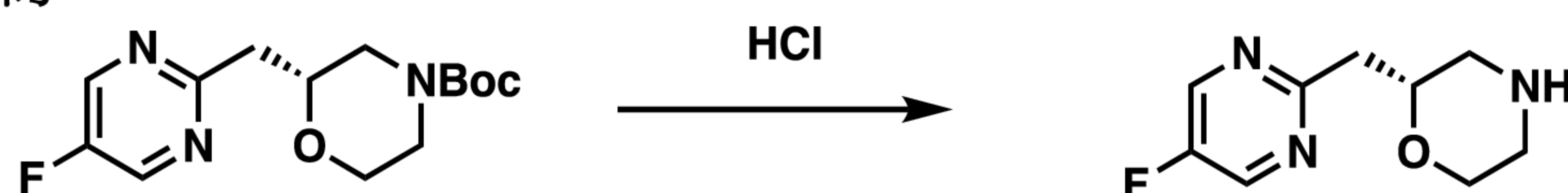


中間物1



【0103】 *(R)*-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯：將 NiCl_2 (乙二醇二甲醚) (0.039 g, 0.178 mmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶(0.048 g, 0.178 mmol)及 $\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (0.020 g, 0.018 mmol)於DME (8.9 mL)中之溶液用 N_2 鼓吹15分鐘。將鎳溶液添加至(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(0.499 g, 1.78 mmol)、2-溴-5-氟-嘧啶(0.315 g, 1.78 mmol)、參(三甲基矽基)矽烷(0.575 g, 2.31 mmol, 0.71 mL)及氫氧化鋰(0.170 g, 7.12 mmol)之混合物中。用 N_2 鼓吹混合物(15分鐘)之後，用藍色LED (48瓦, 450 hv)照射反應物隔夜。將矽藻土添加至反應物中，且用EtOAc稀釋混合物並過濾。用 NH_4Cl (水溶液)洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.10 g, 19%產率)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H} (-t\text{-Bu})]$ 242。

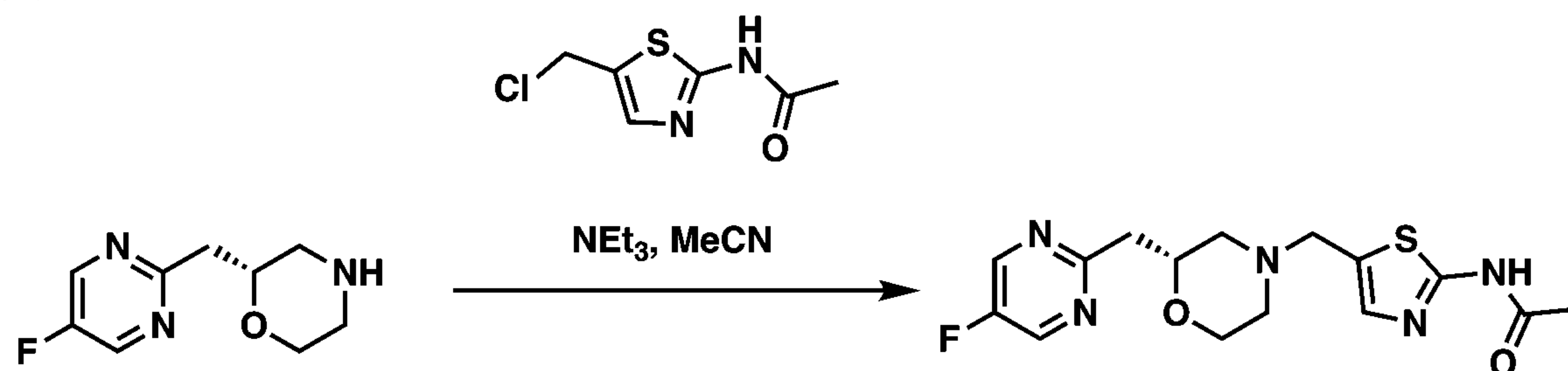
中間物2



【0104】 *(R)*-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)嗎啉鹽酸鹽：將HCl於二噁烷中之溶液(4.0 M, 0.840 mL, 3.36 mmol)添加至(*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(0.100 g, 0.336 mmol)於 CH_2Cl_2 (1.68 mL)中之溶液中。2小時後，在真空中濃縮混合物，得到標題化合物(0.078 g,

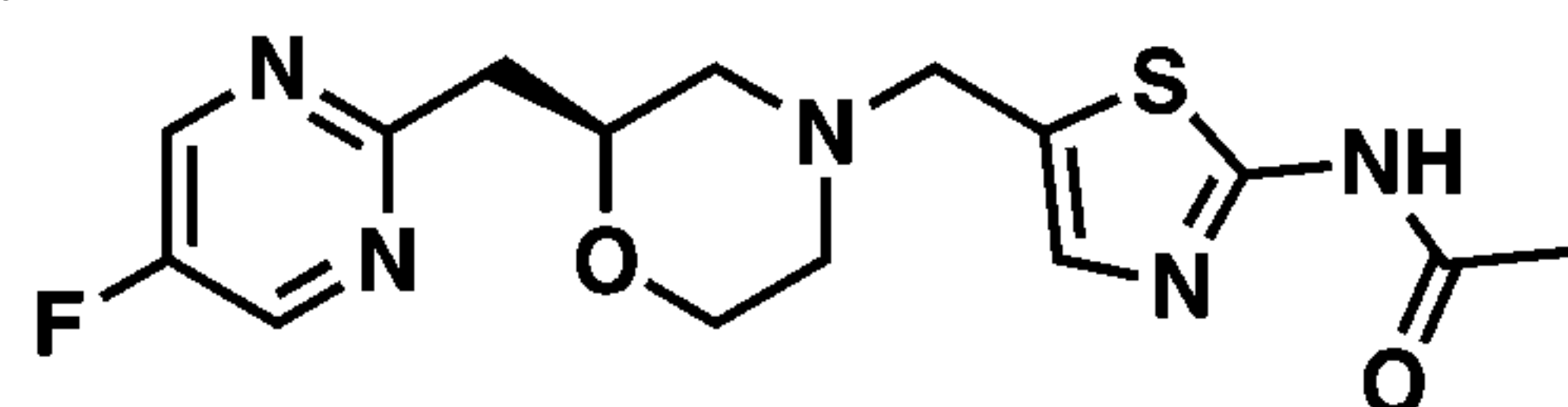
99%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 198。

實施例1-1



【0105】 *(R)*-*N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向(*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)嗎啉鹽酸鹽(0.039 g，0.198 mmol)及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺(0.040 g，0.208 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.082 mL，0.593 mmol)，且使混合物升溫至55°C隔夜。使反應物冷卻至室溫，且用EtOAc稀釋混合物並用飽和NH₄Cl (水溶液)洗滌。經MgSO₄乾燥有機物，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10-70% EtOAc:乙醇(3:1 v/v)/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.030 g，43%產率)。LCMS: [M+H] 352。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) 12.09 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.16 (dd, *J*=7.94, 14.04 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=4.27, 14.04 Hz, 1H), 2.90 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.71 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (dt, *J*=2.75, 11.14 Hz, 1H), 2.10 (br t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-2

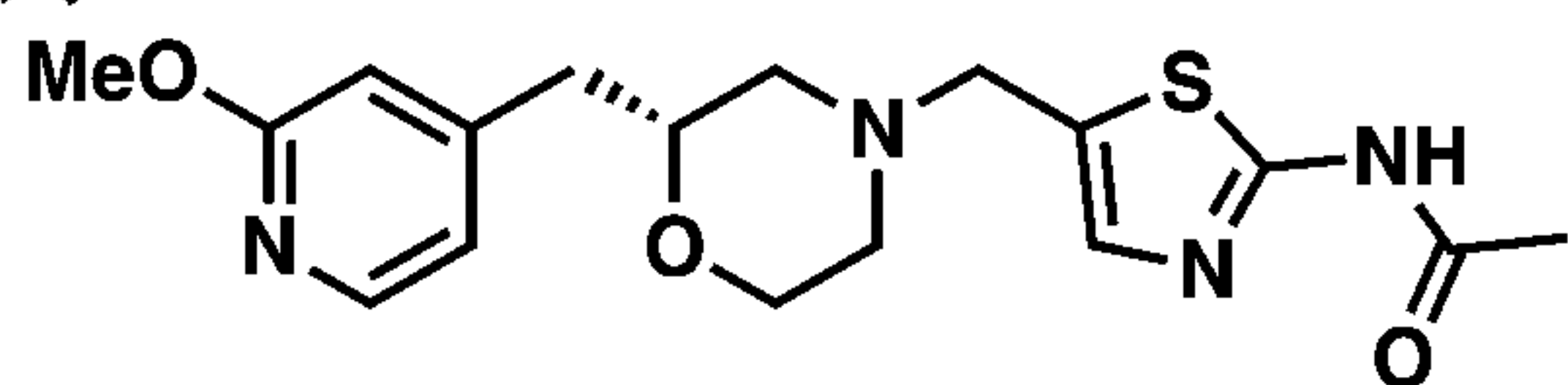


【0106】 *(S)*-*N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*R*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁

酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。

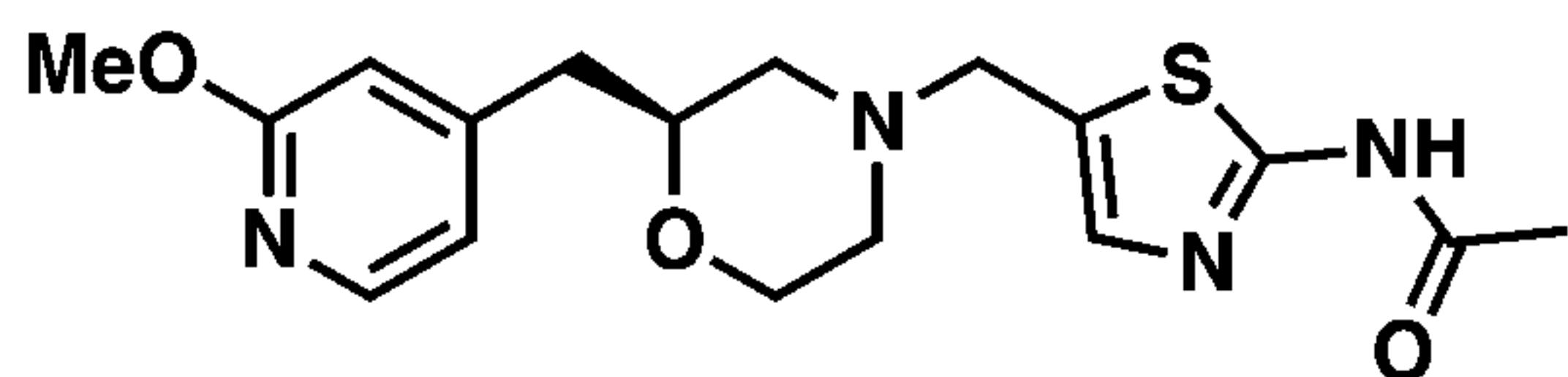
LCMS (ESI): [M+H]⁺ 352。 ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.87 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (dt, *J*=2.44, 11.29 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=7.94, 14.04 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=4.88, 14.04 Hz, 1H), 2.89 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 2.08 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-3



【0107】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363。 ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.87 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=5.27 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, *J*=1.51, 5.27 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.70 (br d, *J*=11.04 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (dt, *J*=3.26, 11.17 Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)。

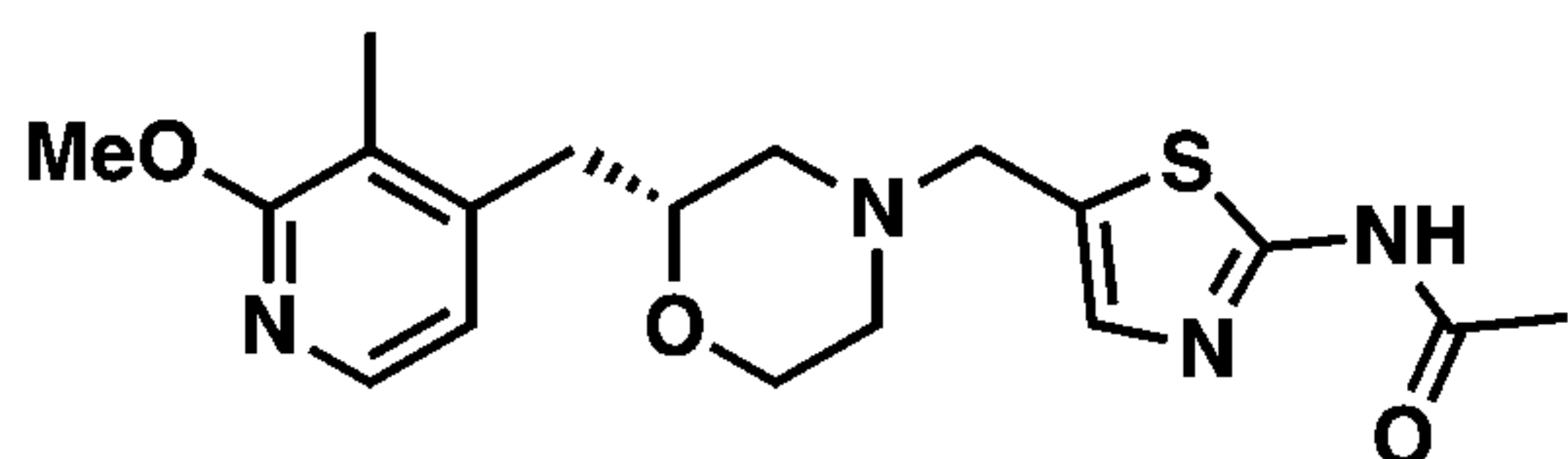
實施例1-4



【0108】 (*S*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*R*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級

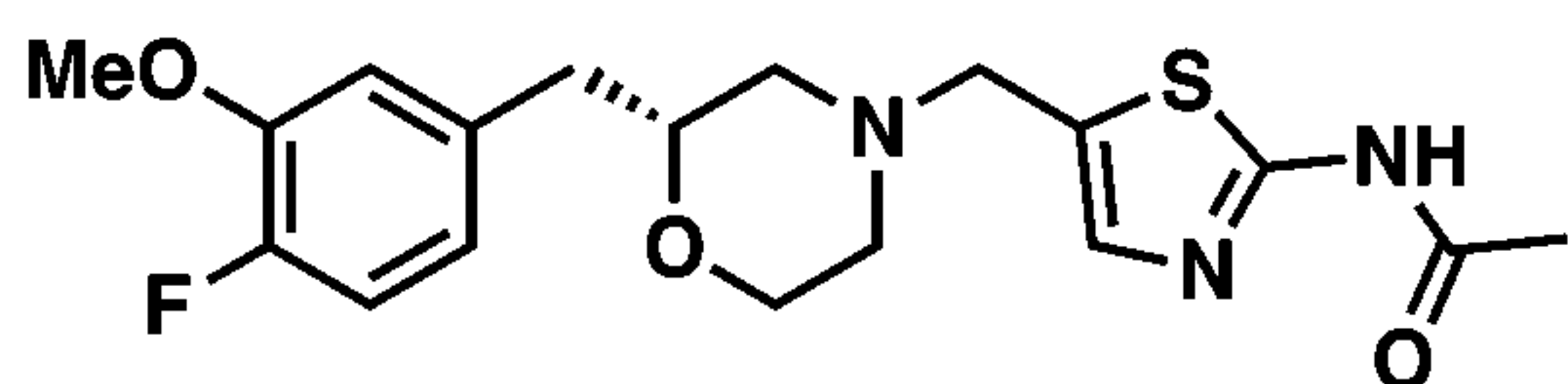
丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 363。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.59 (br s, 1H), 8.06 (d, *J*=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, *J*=1.22, 4.88 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.70 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J*=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-5



【0109】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 377。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.19 (br s, 1H), 7.90 (d, *J*=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 2.83 (dd, *J*=7.33, 14.04 Hz, 1H), 2.75 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

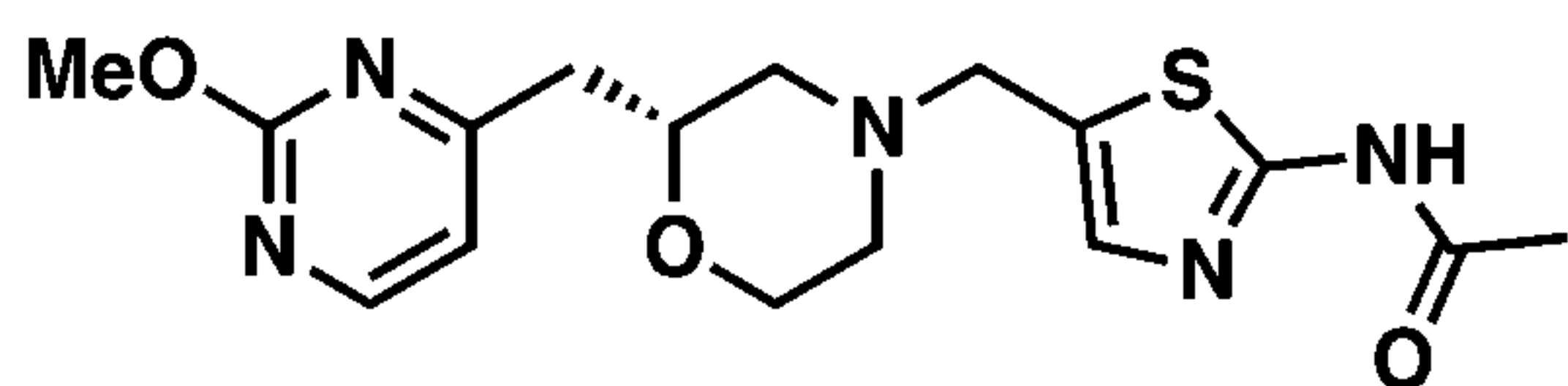
實施例1-6



【0110】 (*R*)-*N*-(5-((2-(4-氟-3-甲氧基苯基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁

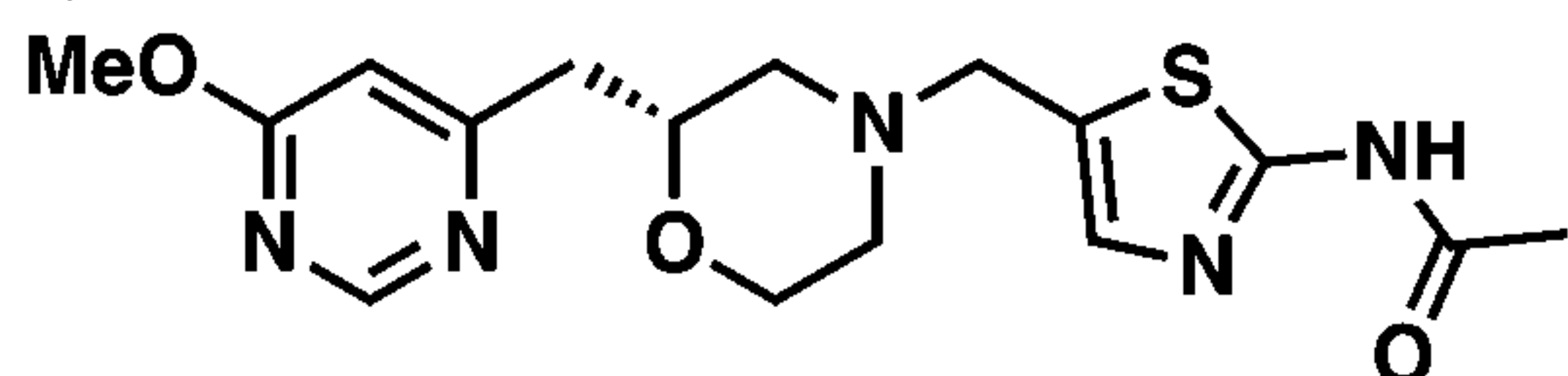
酯、4-溴-1-氟-2-甲氧基苯及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 380。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (dd, *J*=7.94, 10.99 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=1.83, 7.94 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.63 (dd, *J*=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)。

實施例1-7



【0111】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基咪啉-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-氯-2-甲氧基咪啉及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 364。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (br s, 1H), 8.39 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.71 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H)。

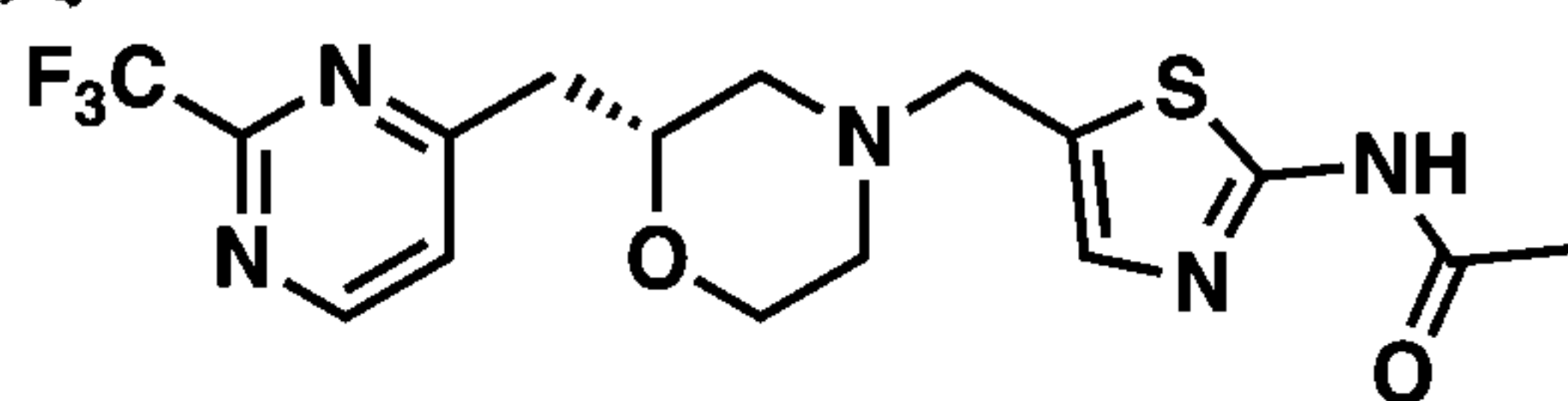
實施例1-8



【0112】 (*R*)-*N*-(5-((2-((6-甲氧基咪啉-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級

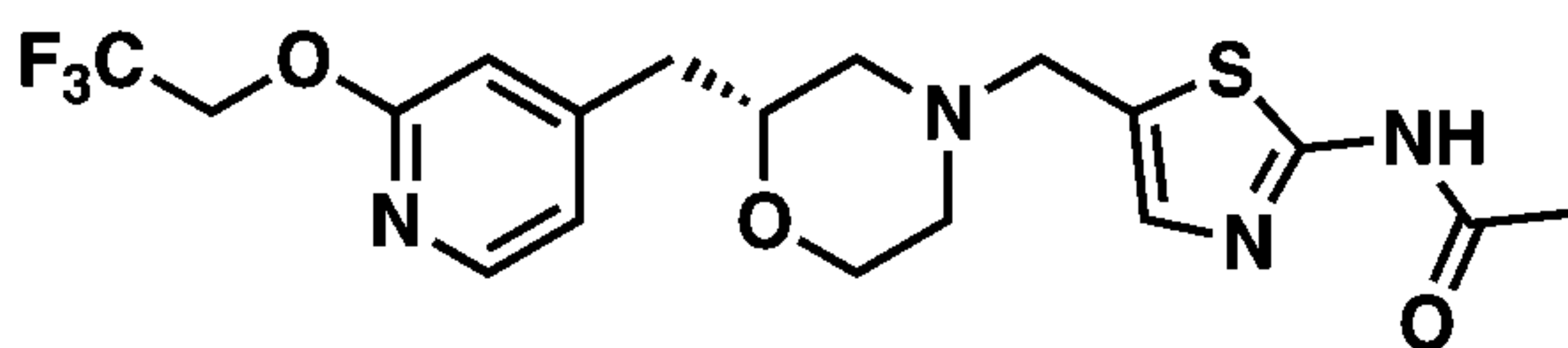
丁酯、4-氯-6-甲氧基嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 364。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.59 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.93-4.01 (m, 4H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.67 (d, *J*=2.44 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J*=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.70 (br d, *J*=11.60 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 2.04 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-9



【0113】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 402。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (br s, 1H), 8.75 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.80 (dd, *J*=1.53, 9.46 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.60 (dt, *J*=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.88 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.71 (br d, *J*=11.60 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H)。

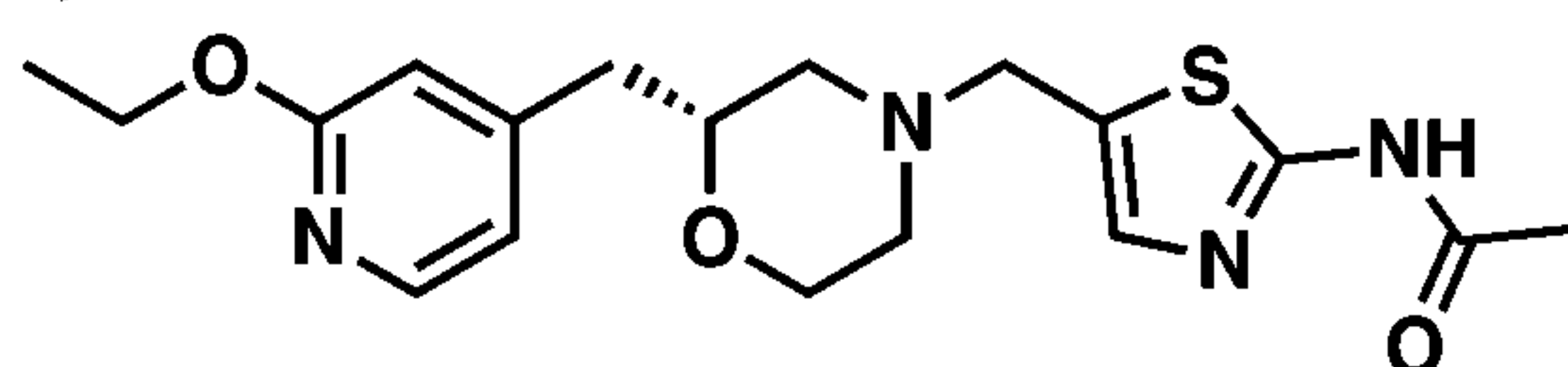
實施例1-10



【0114】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑

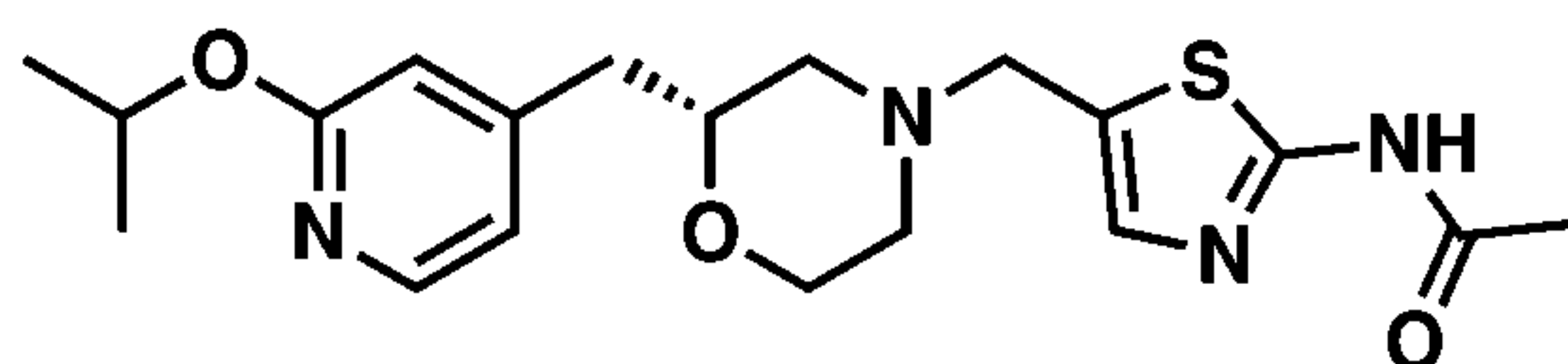
-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 431。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.55 (br s, 1H), 8.03 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (dd, *J*=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.74 (q, *J*=8.95 Hz, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.71 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.98 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-11



【0115】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-乙氧基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-乙氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 377。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (br s, 1H), 8.04 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.73 (dd, *J*=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.34 (q, *J*=7.33 Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.70 (br d, *J*=10.99 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J*=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.38 Hz, 1H), 1.39 (t, *J*=7.02 Hz, 3H)。

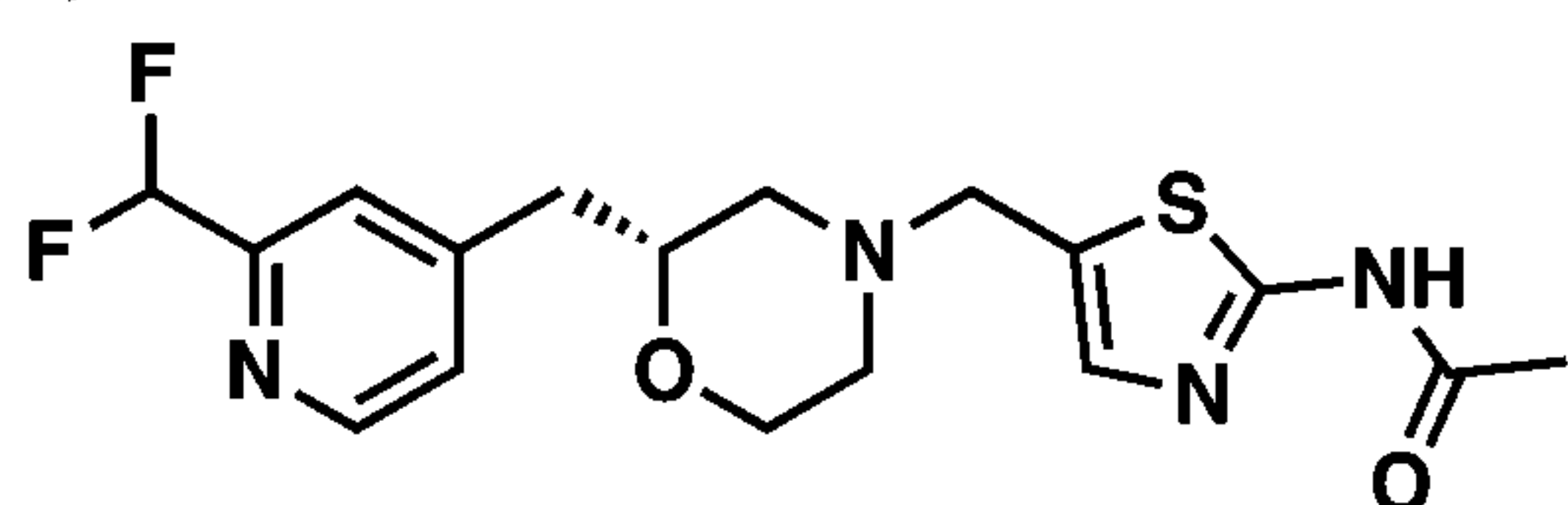
實施例1-12



【0116】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-異丙氧基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-異丙氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標

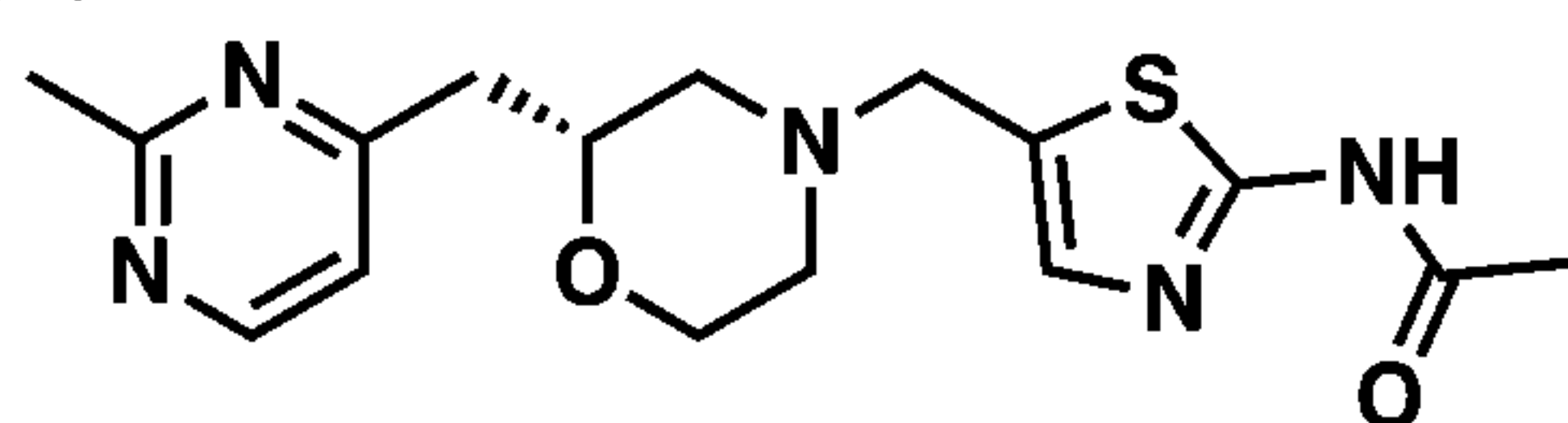
題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 391。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (br s, 1H), 8.03 (d, *J*=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (dd, *J*=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.27 (spt, *J*=6.10 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 3H), 2.67-2.82 (m, 3H), 2.60 (dd, *J*=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, *J*=3.66, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.68 Hz, 1H), 1.34 (d, *J*=6.10 Hz, 6H)。

實施例1-13



【0117】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-(二氟甲基)吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 383。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (br s, 1H), 8.55 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (t, *J*=54.33 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (dt, *J*=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H)。

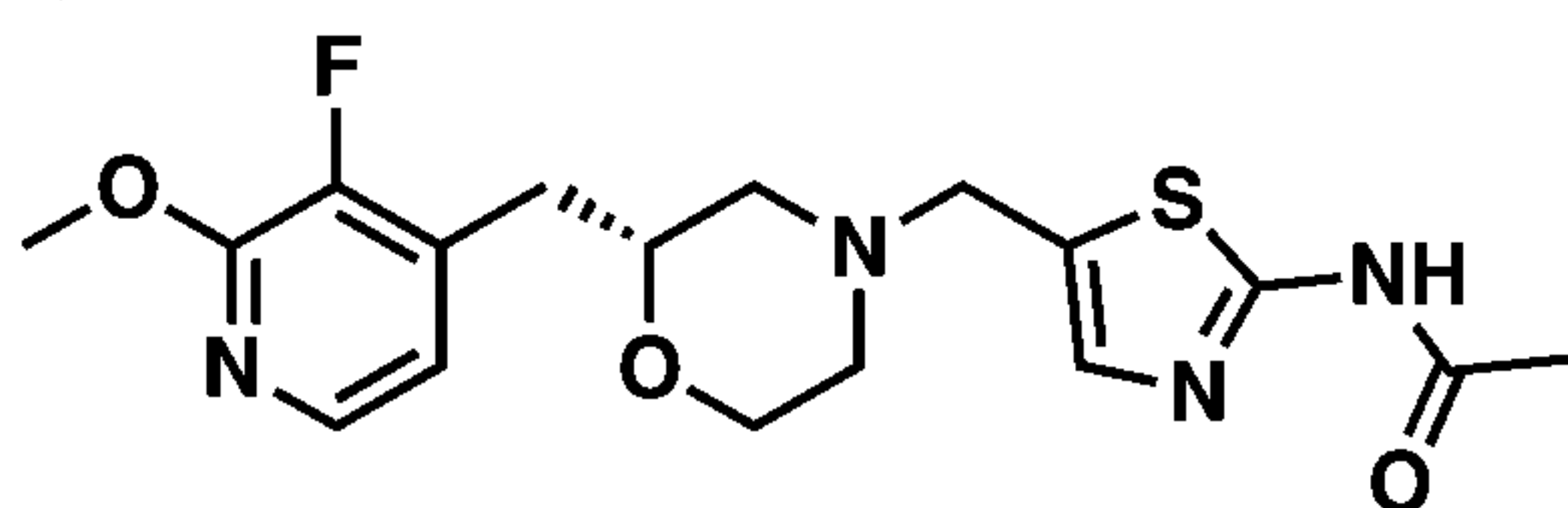
實施例1-14



【0118】 (*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-氯-2-甲基嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。

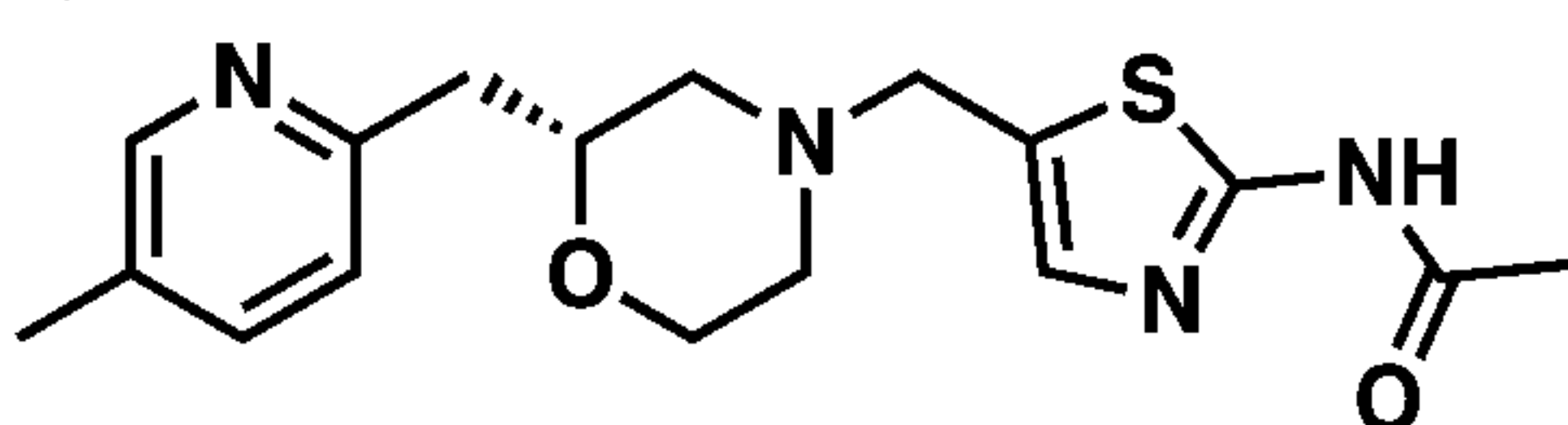
LCMS (ESI): [M+H] 348。

實施例1-15



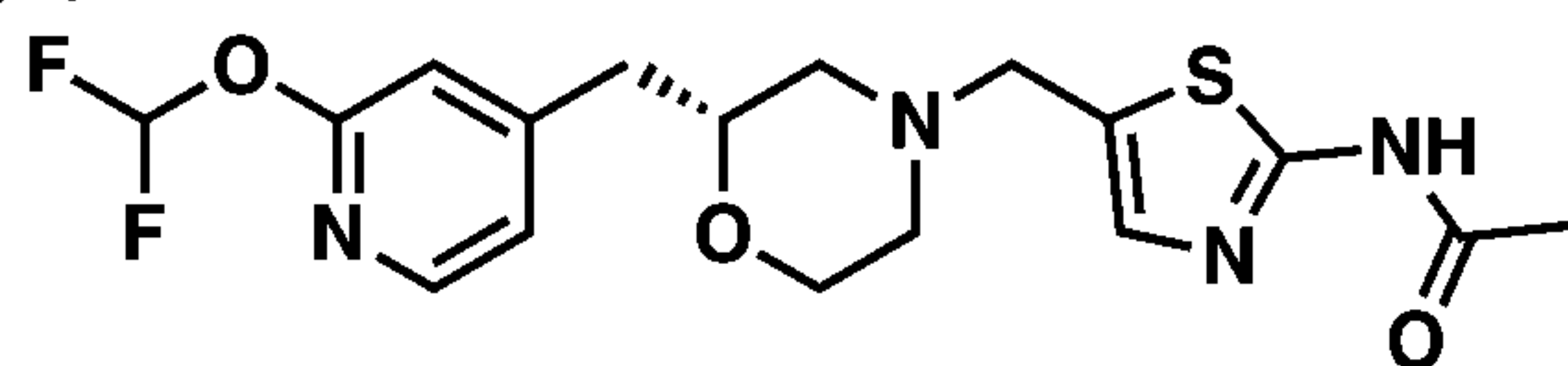
【0119】 *(R)*-*N*-(5-((2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-3-氟-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 381。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (t, *J*=4.58 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 3H), 2.73-2.88 (m, 3H), 2.69 (dd, *J*=1.53, 11.29 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 2.01 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-16



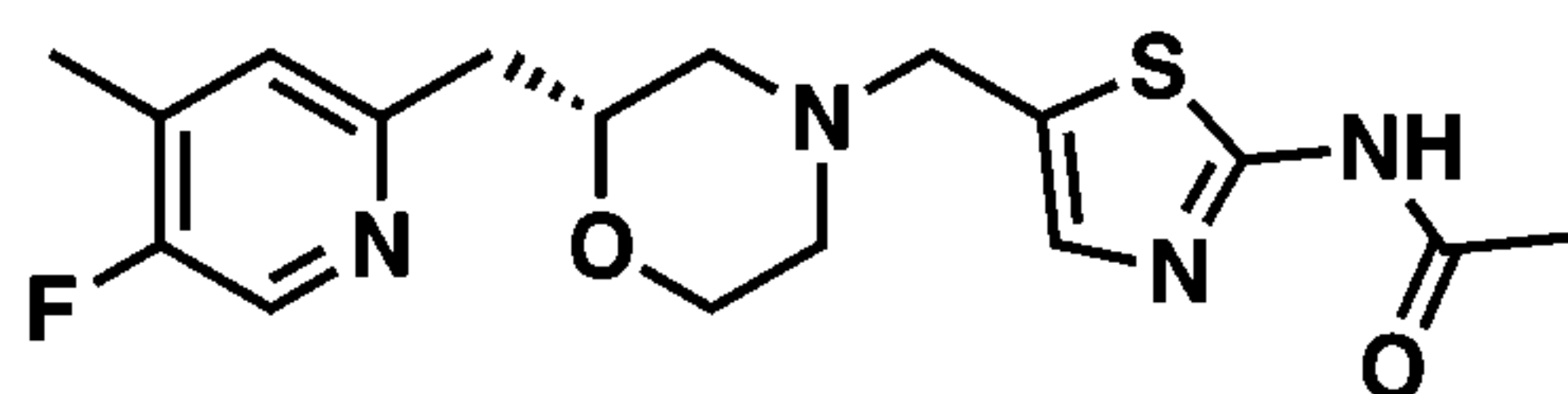
【0120】 *(R)*-*N*-(5-((2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 347。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (br s, 1H), 8.33 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=2.44, 7.94 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=7.94 Hz, 1H), 3.84 (br d, *J*=11.60 Hz, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.65 (d, *J*=3.05 Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.69 (br d, *J*=11.60 Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

實施例1-17



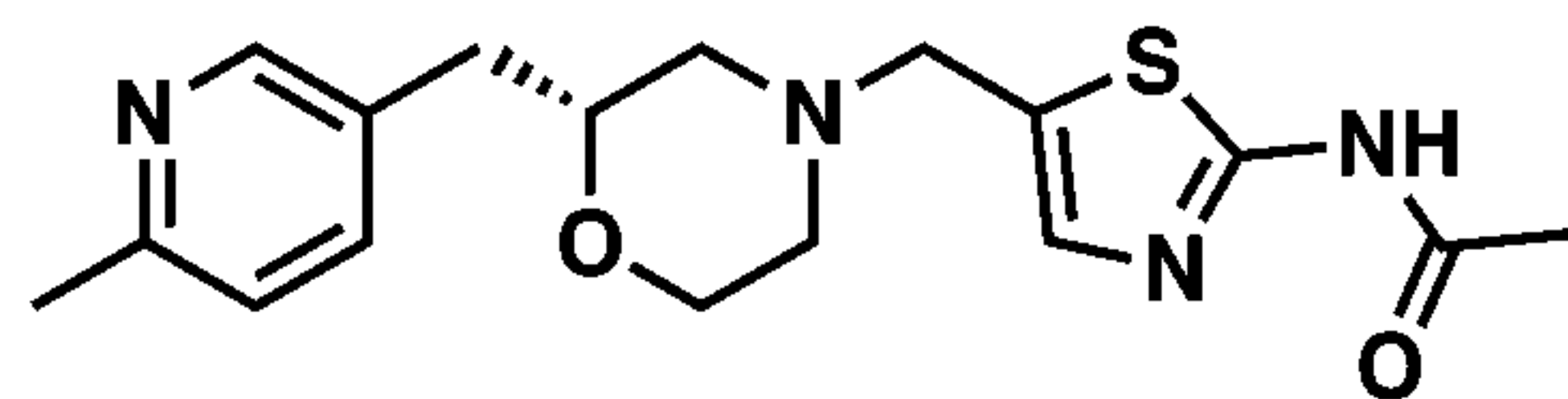
【0121】 *(R)*-*N*-(5-((2-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 399。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (br s, 1H), 8.08 (d, *J*=5.49 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=72.60 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (dd, *J*=1.53, 5.19 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (dt, *J*=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.66-2.85 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dt, *J*=3.66, 11.29 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J*=9.77, 10.99 Hz, 1H)。

實施例1-18



【0122】 *(R)*-*N*-(5-((2-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-氯-5-氟-4-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 365。

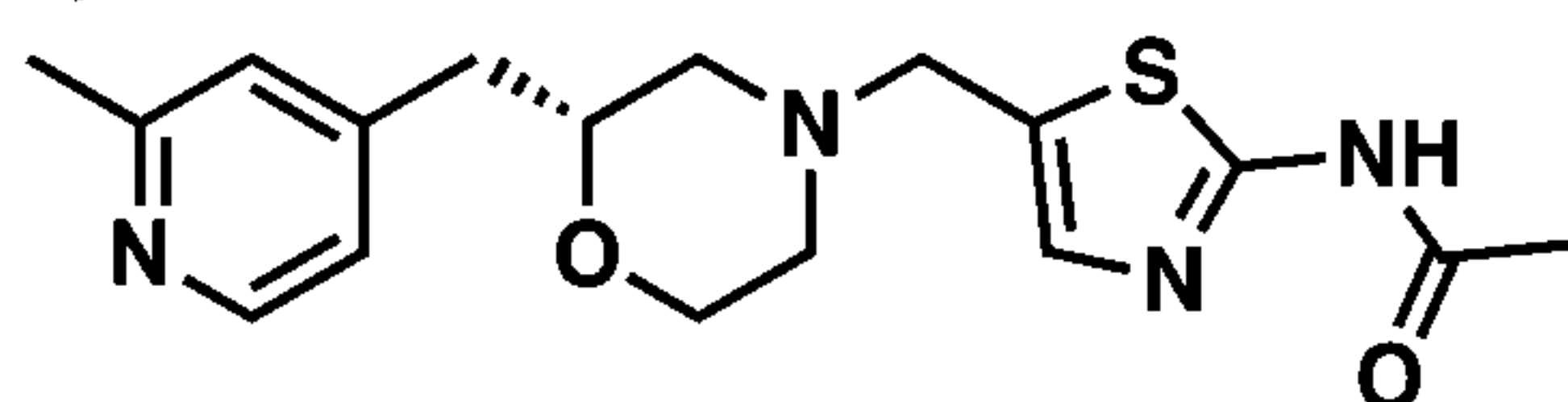
實施例1-19



【0123】 *(R)*-*N*-(5-((2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、5-溴-2-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。

LCMS (ESI): [M+H] 347。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) 12.03 (br s, 1H), 8.33 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=2.44, 7.94 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=7.94 Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.64 (d, *J*=2.44 Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 2H), 2.69 (dd, *J*=1.22, 10.99 Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (dt, *J*=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)。

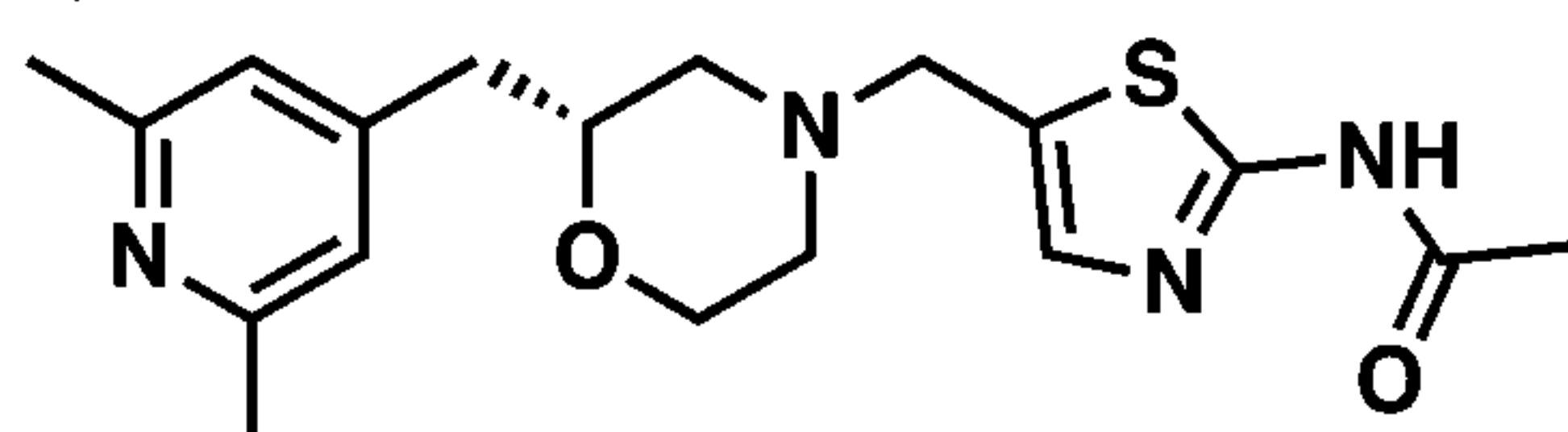
實施例1-20



【0124】 *(R)*-*N*-(5-((2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。

LCMS (ESI): [M+H] 347。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (br s, 1H), 8.39 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 2.67-2.83 (m, 3H), 2.63 (dd, *J*=4.88, 14.04 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, *J*=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=10.38 Hz, 1H)。

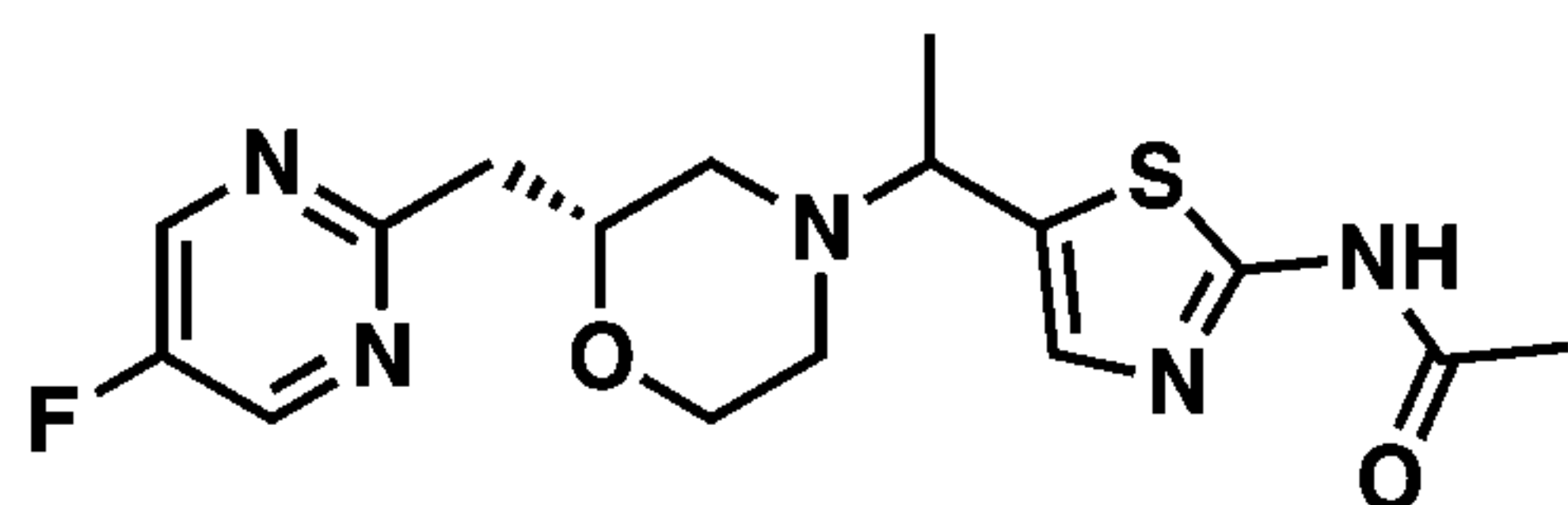
實施例1-21



【0125】 *(R)*-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2,6-二甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 361。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ

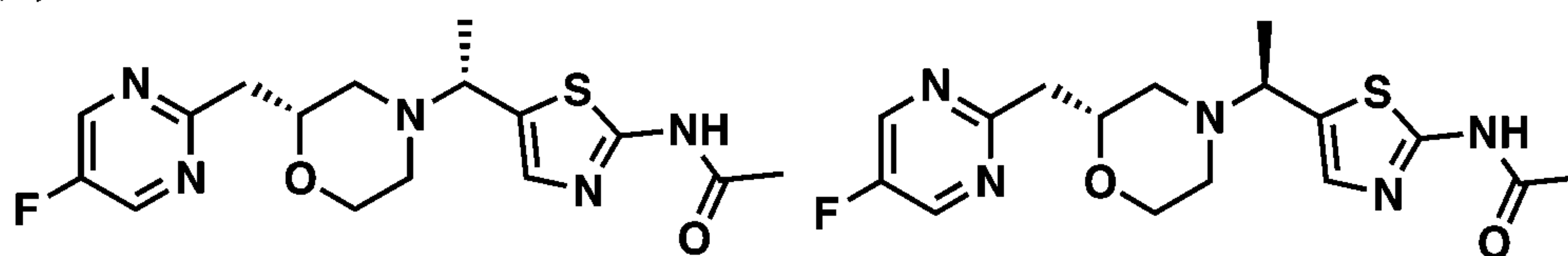
11.39 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 2.67-2.79 (m, 3H), 2.58 (dd, $J=5.49, 14.04$ Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, $J=3.36, 11.14$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J=9.77, 10.99$ Hz, 1H)。

實施例1-22



【0126】 *N*-(5-(-1-((*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))乙基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-(5-(1-氯乙基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

實施例1-23

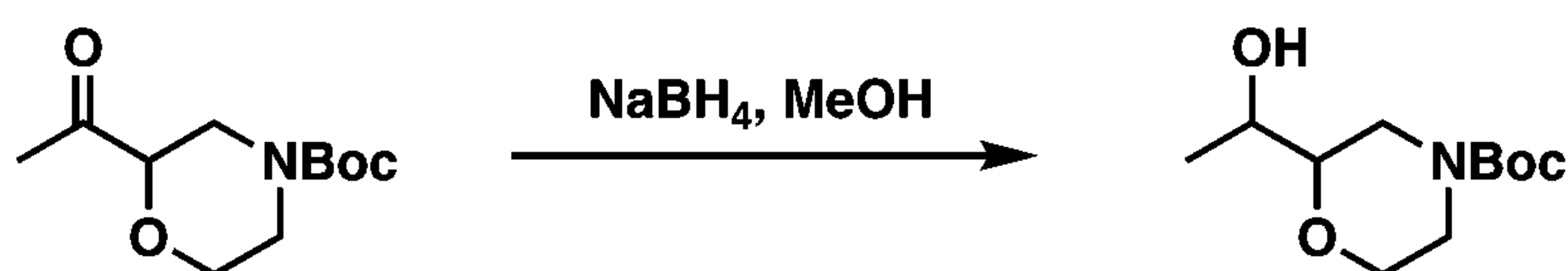


【0127】 使用以下條件分離來自實施例1-22之非對映異構體之所得混合物，亦即，*N*-(5-((*R*)-1-((*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))乙基)噻唑-2-基)乙醯胺及*N*-(5-((*S*)-1-((*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)(*N*-嗎啉基))乙基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μ m。方法：含0.1%二乙胺之30%異丙醇，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 60 psi，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H] 366。LCMS (ESI): [M+H] 366。

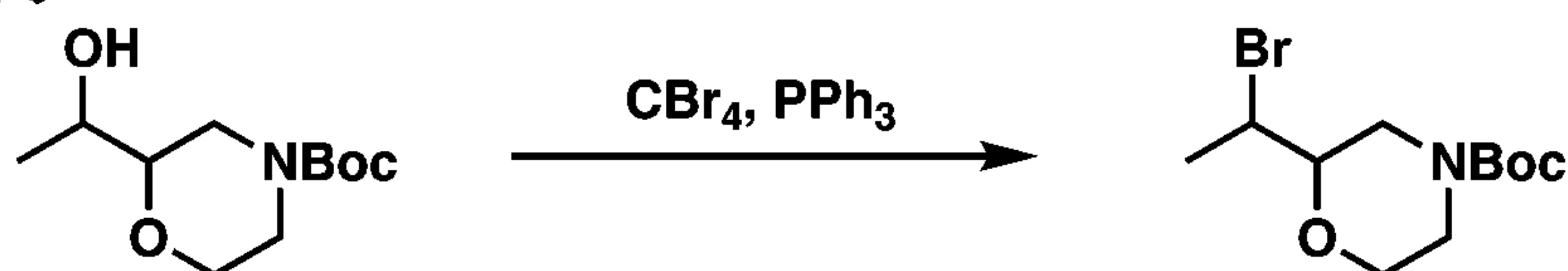
峰2：LCMS (ESI): [M+H] 366。

中間物3



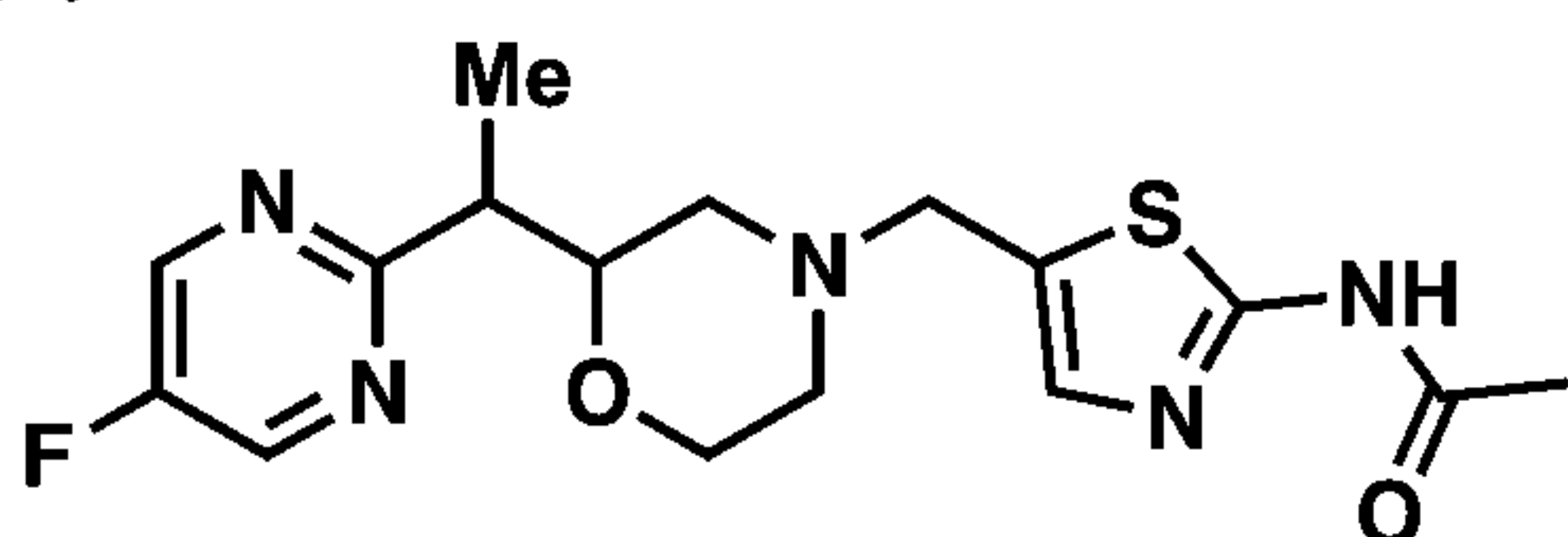
【0128】 2-(1-羥乙基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯：向2-乙醯基嗎啉-4-甲酸三級丁酯(1.01 g，4.40 mmol)於乙醇(22.00 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.250 mg，6.60 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用水稀釋殘餘物。用5%硫酸氫鈉水溶液處理混合物且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌萃取物，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物(1.00 g，98%產率)。

中間物4



【0129】 2-(1-溴乙基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯：向2-(1-羥乙基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(1.00 g，4.40 mmol)、三苯基膦(2.54 g，9.68 mmol)及吡啶(1.74 g，22.0 mmol)於乙腈(22.0 mL)中之經攪拌溶液中添加四溴甲烷(3.21 g，9.68 mmol)於乙腈(22.0 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。向反應混合物中添加Et₂O (100 mL)，且藉由過濾移除所得沈澱物。用水及鹽水洗滌濾液，經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮。經SiO₂ (0-50% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.54 g，41%產率)。LCMS (ESI): [M+H (-tBu)] 238。

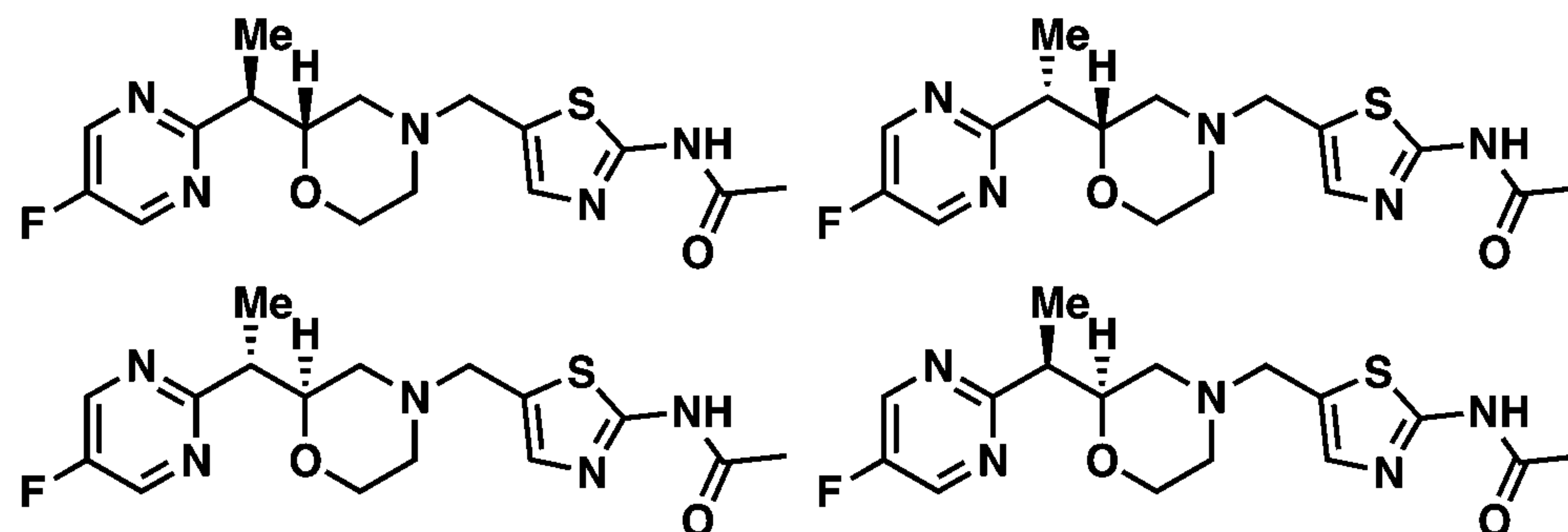
實施例1-24



【0130】 N-(5-((2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；以流程1之類似方式自2-(1-溴乙基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、

2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。

實施例1-25



【0131】 使用以下條件分離來自實施例1-24之非對映異構體與對映異構體之所得混合物，亦即，*N*-(5-(((*R*)-2-((*R*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺、*N*-(5-(((*R*)-2-((*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺、*N*-(5-(((*S*)-2-((*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及*N*-(5-(((*S*)-2-((*R*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μm。方法：含0.1%二乙胺之30%異丙醇，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 60 psi，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.88 (ddd, *J*=1.83, 3.36, 11.29 Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.60 (d, *J*=1.22 Hz, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.92 (dd, *J*=9.77, 11.60 Hz, 1H), 1.36 (d, *J*=7.33 Hz, 3H)。

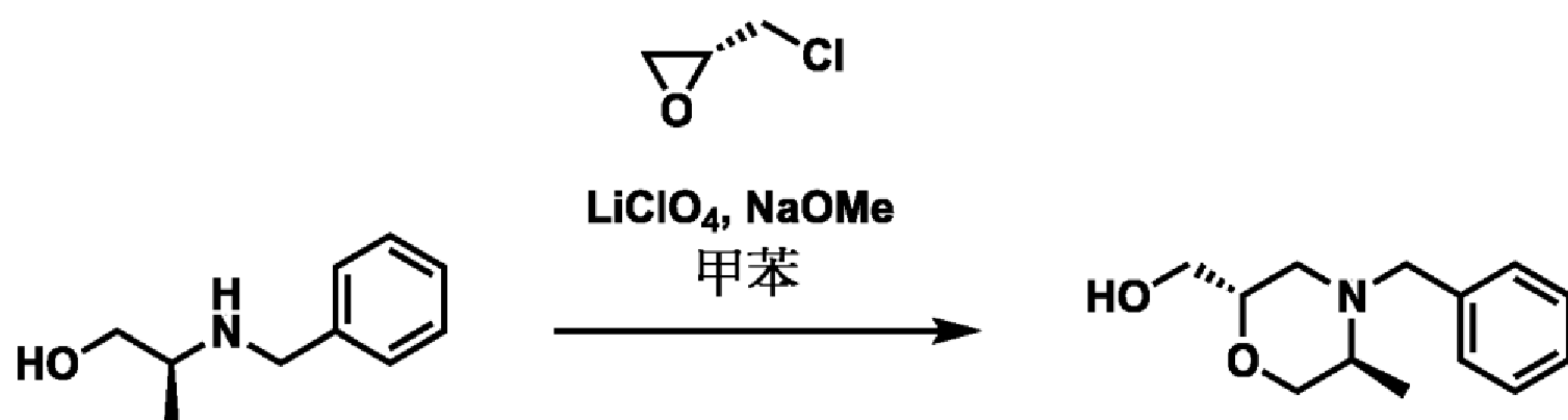
峰2：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.15 (dd, *J*=7.02, 8.24 Hz, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.41-

2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.92 (dd, $J=9.77$, 11.60 Hz, 1H), 1.36 (d, $J=7.33$ Hz, 3H)。

峰3：LCMS (ESI): $[M+H]$ 366。 ^1H NMR: (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, $J=2.44$, 11.29 Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=1.83$, 10.99 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.05 (dd, $J=10.07$, 11.29 Hz, 1H), 1.22 (d, $J=7.33$ Hz, 3H)。

峰4：LCMS (ESI): $[M+H]$ 366。 ^1H NMR: (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, $J=2.44$, 11.29 Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.02 (d, $J=10.99$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J=1.83$, 11.60 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.05 (dd, $J=9.77$, 10.99 Hz, 1H), 1.22 (d, $J=7.33$ Hz, 3H)。

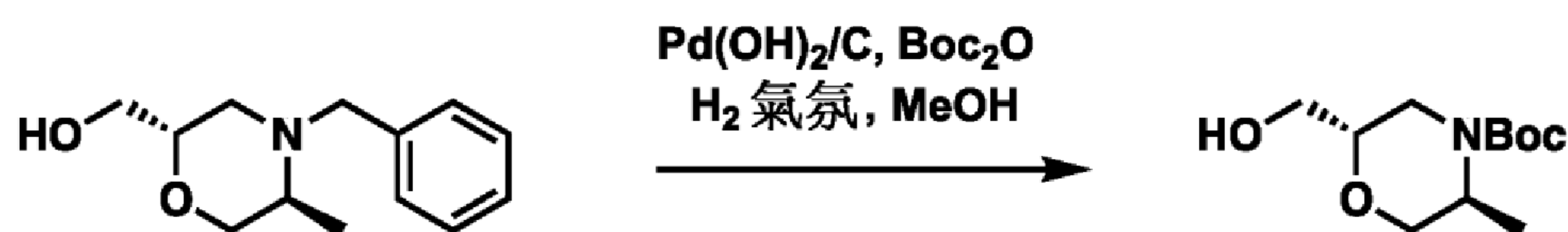
中間物5



【0132】 ((2S,5S)-4-苯甲基-5-甲基嗎啉-2-基)甲醇：將(S)-2-(苯甲基胺基)丙-1-醇(3.0 g)溶解於甲苯(57.6 mL)中，且添加(2R)-2-(氯甲基)環氧乙烷(2.50 g，27.1 mmol，2.12 mL)。添加過氯酸鋰(2.88 g，27.1 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。將NaOH (2.14 g，53.6 mmol)溶解於甲醇(30 mL)中，且緩慢添加混合物，且在室溫下攪拌36小時。濃縮反應物，溶解於 CH_2Cl_2 中，且添加水。分離各層，且經 Na_2SO_4 乾燥有機物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)純化殘餘物，得

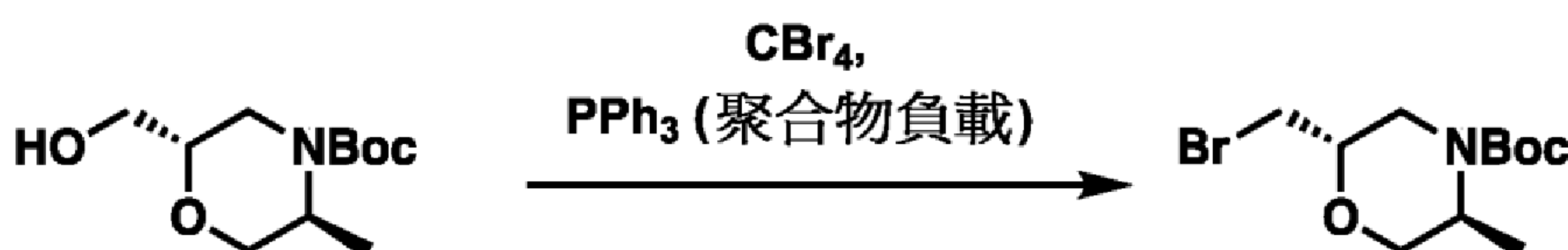
到標題化合物(3.70 g, 92%產率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 222。 ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.35 (m, 5H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.30-3.49 (m, 5H), 2.58 (dd, *J*=11.6, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J*=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 1.09 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

中間物6



【0133】 (2*S*,5*S*)-2-(羥甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：將((2*S*,5*S*)-4-苯甲基-5-甲基嗎啉-2-基)甲醇(3.70 g, 16.72 mmol)溶解於甲醇(100.0 mL)中。添加氫氧化鈣/碳(1.88 g, 2.68 mmol, 20% w/w)，繼而添加Boc酸酐(3.65 g, 16.7 mmol)。在H₂氣氛下攪拌反應物16小時。經矽藻土過濾反應物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-10% CH₂Cl₂:MeOH)純化殘餘物，得到標題化合物(2.32 g, 59%產率)。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.78-3.94 (m, 3H), 3.65 (dd, *J*=14.0, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.33-3.48 (m, 3H), 1.45-1.47 (m, 9H), 1.24 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

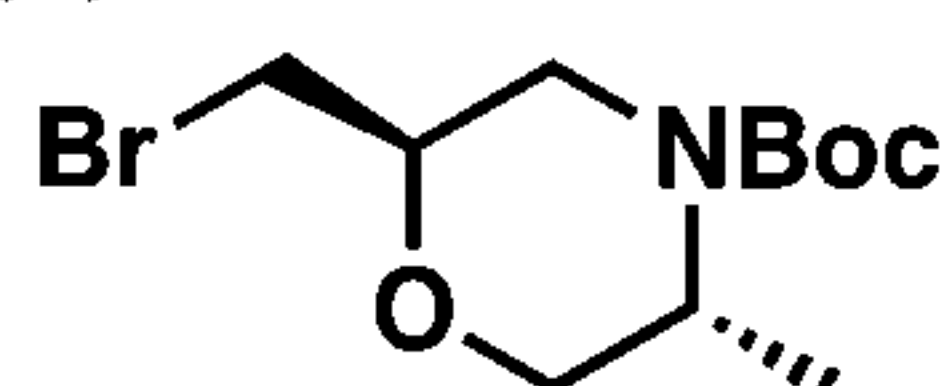
中間物7



【0134】 (2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：將(2*S*,5*S*)-2-(羥甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯(939 mg, 4.06 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (16.2 mL)中。使混合物冷卻至0°C，且添加苯基膦(聚合物負載)(3.19 g, 12.2 mmol)，繼而添加四溴化碳(2.69 g, 8.12 mmol)。使反

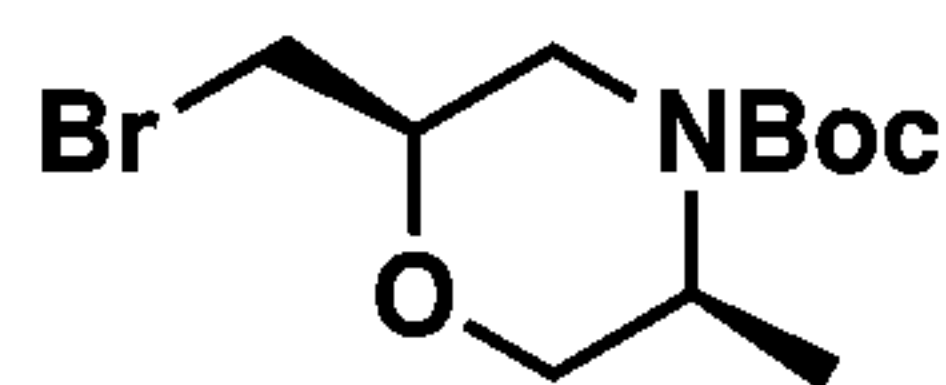
應物達到周圍溫度且在室溫下攪拌16小時。經二氧化矽襯墊過濾反應物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-50% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(405 mg，33%產率)。LCMS (ESI): [M-Boc] 194。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (dt, *J*=6.9, 3.6 Hz, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, *J*=11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 9H), 1.24 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)

中間物8



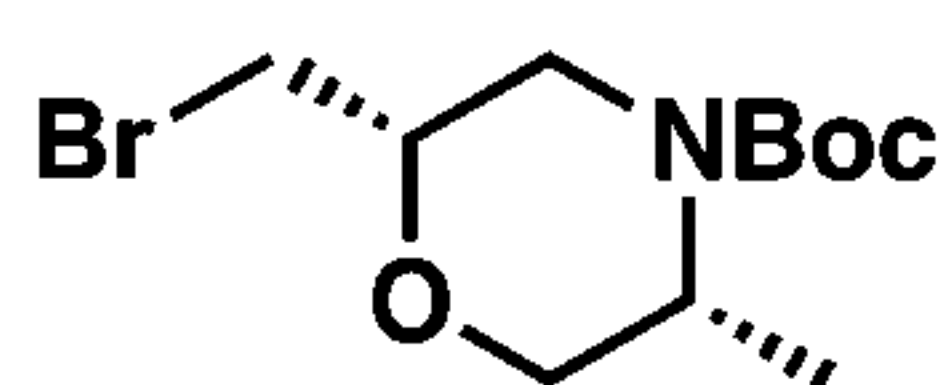
【0135】 (2*R*,5*R*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：以中間物7之類似方式自(2*S*)-2-(苯甲基胺基)丙-1-醇及(2*S*)-2-(氯甲基)環氧乙烷製備標題化合物。LCMS (ESI): [M-Boc] 194。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (dt, *J*=6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J*=11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 9H), 1.24 (d, *J*=7.3 Hz, 3H)。

中間物9



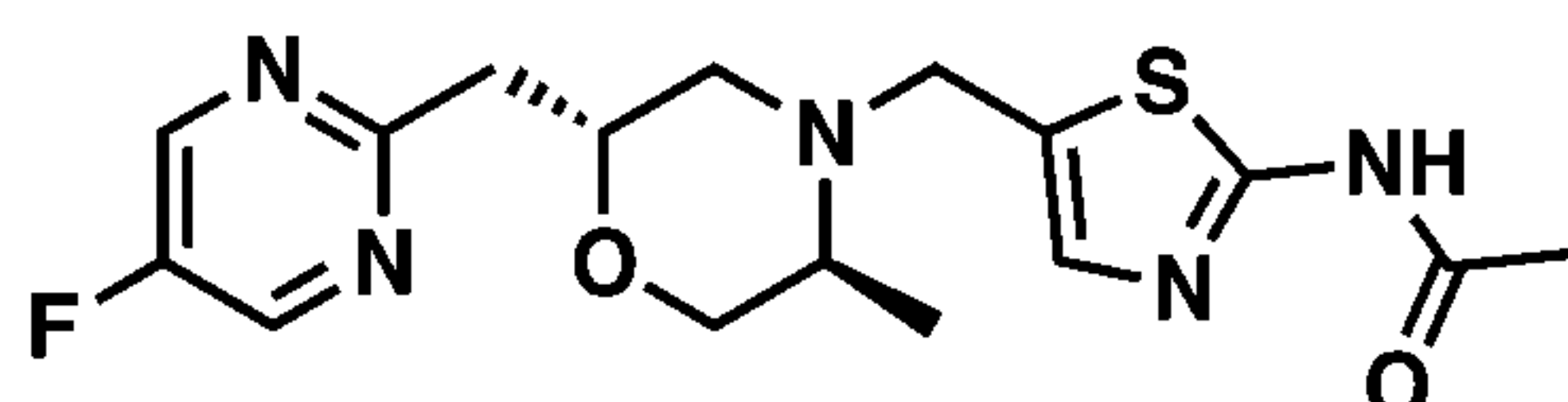
【0136】 (2*R*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：以中間物7之類似方式自(2*S*)-2-(苯甲基胺基)丙-1-醇及(2*S*)-2-(氯甲基)環氧乙烷製備標題化合物。LCMS (ESI): [M-Boc] 194。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.81-4.03 (m, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.44-1.49 (m, 9H), 1.19-1.34 (m, 3H)。

中間物10



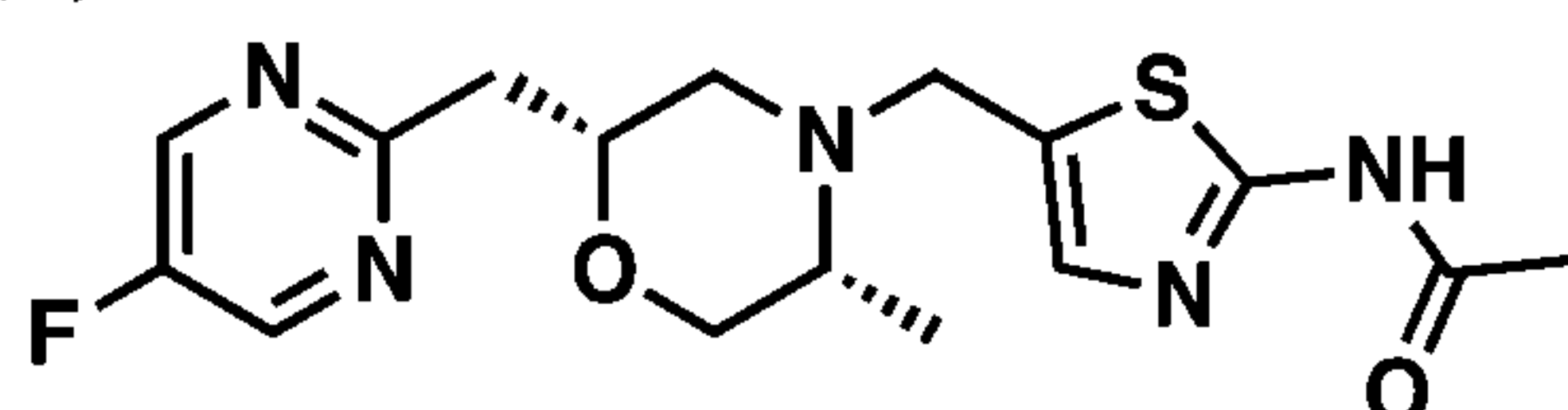
【0137】 (2*S*,5*R*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：以中間物7之類似方式自(2*R*)-2-(苯甲基胺基)丙-1-醇及(2*R*)-2-(氯甲基)環氧乙烷製備標題化合物。LCMS (ESI): [M-Boc] 194。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.67-3.86 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.45-1.51 (m, 9H), 1.23 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

實施例1-26



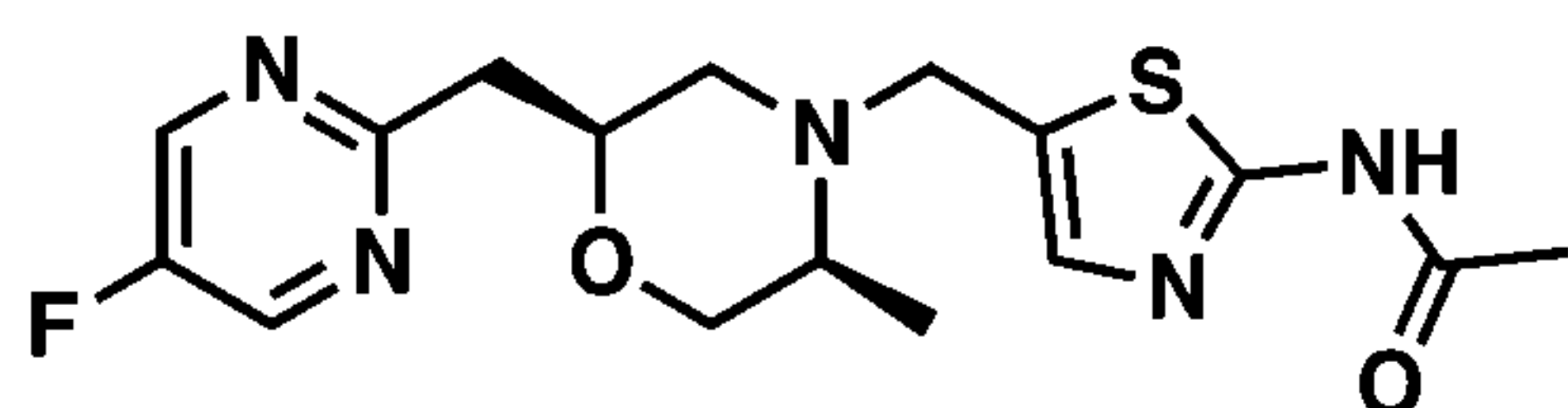
【0138】 *N*-(5-(((2*R*,5*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 366。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.68 (dd, *J*=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*=14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J*=14.3, 4.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J*=11.3, 2.1 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J*=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.04-1.09 (m, 4H)。

實施例1-27



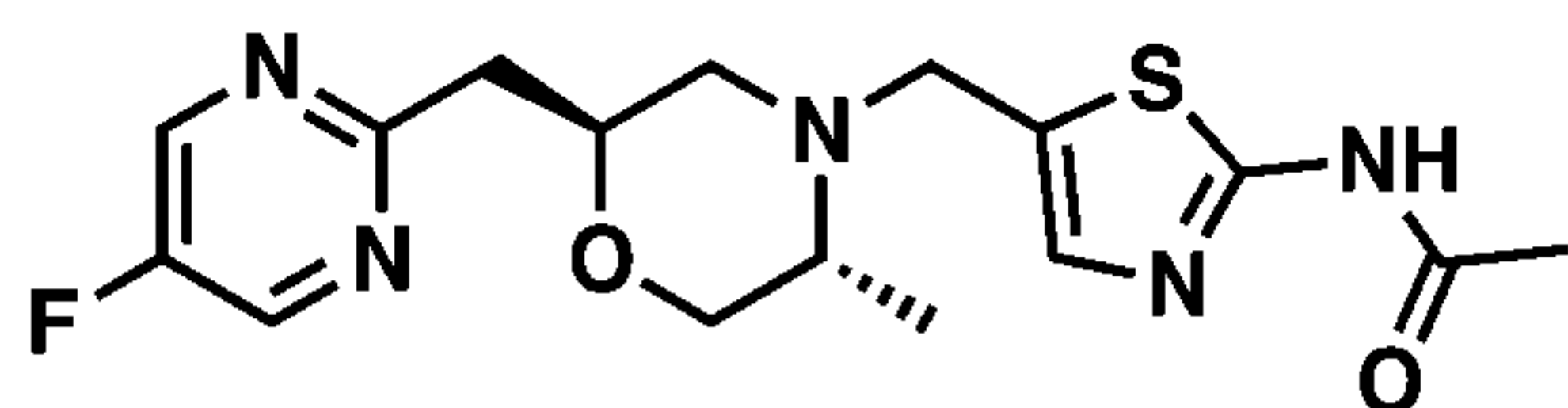
【0139】 *N*-(5-(((2*R*,5*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*R*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 366。¹HNMR: (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.17 (dd, *J*=4.9, 3.7 Hz, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.25 (dd, *J*=14.0, 7.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.11 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

實施例1-28



【0140】 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*R*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 366。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 4H), 3.24-3.43 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*=14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

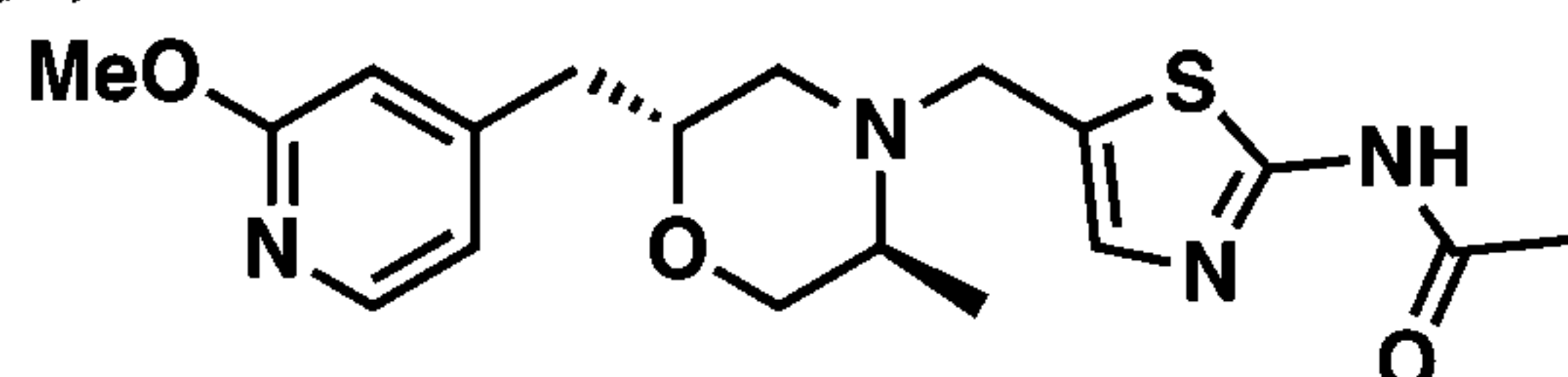
實施例1-29



【0141】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*R*,5*R*)-2-(溴甲基)-5-

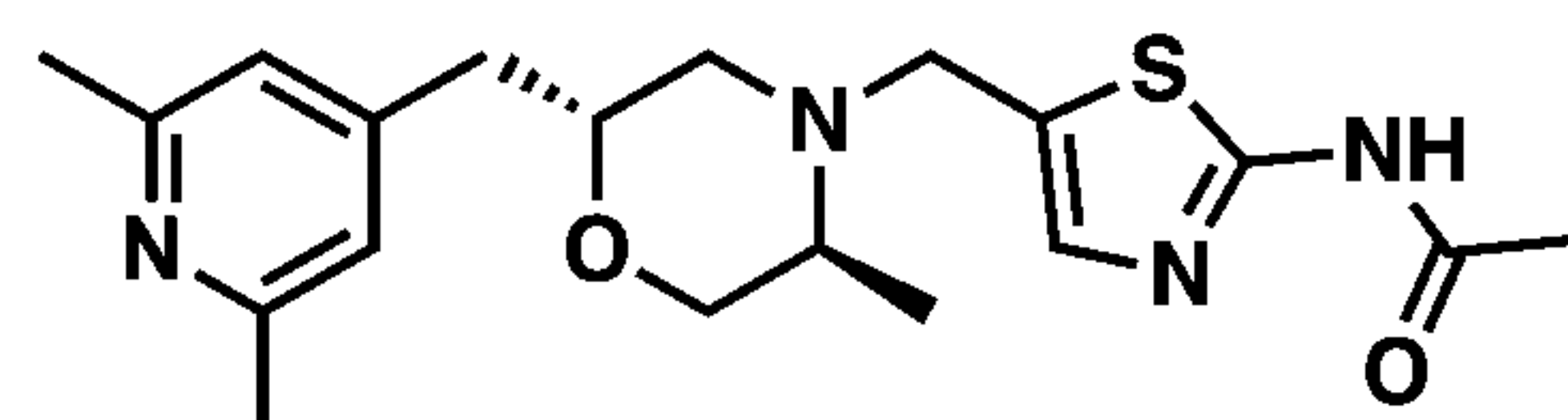
甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 3.68 (dd, *J*=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.09 (dd, *J*=14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J*=14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J*=11.6, 1.8 Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (dd, *J*=11.6, 10.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)

實施例1-30



【0142】 *N*-(5-(((2*R*,5*S*)-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 377。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.57 (br s, 1H), 8.03 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.89-3.94 (m, 3H), 3.62-3.81 (m, 6H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.67 (dd, *J*=14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.06 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)

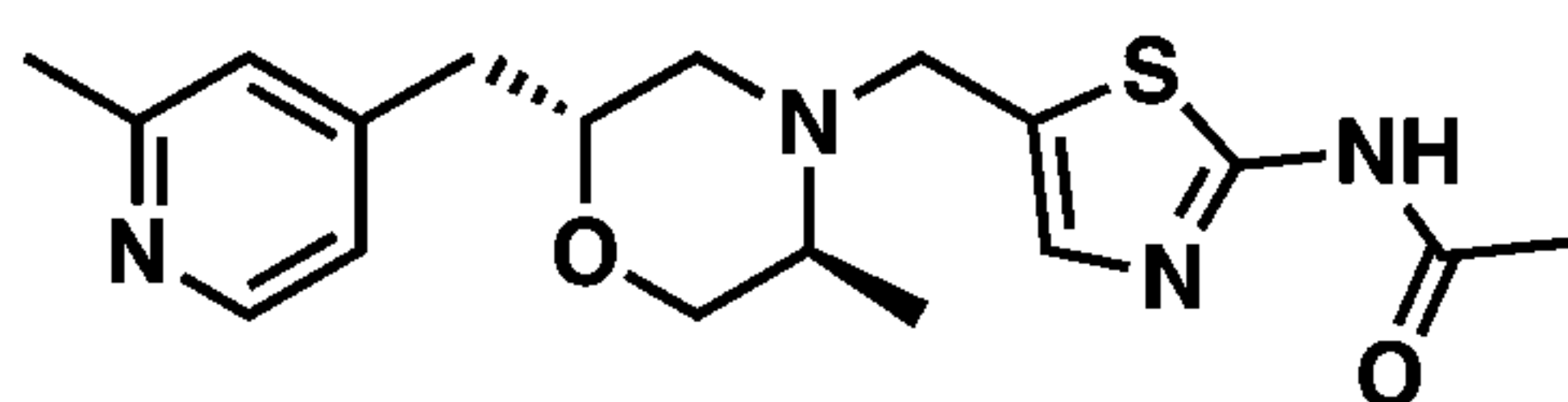
實施例1-31



【0143】 *N*-(5-(((2*R*,5*S*)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-5-甲基(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲

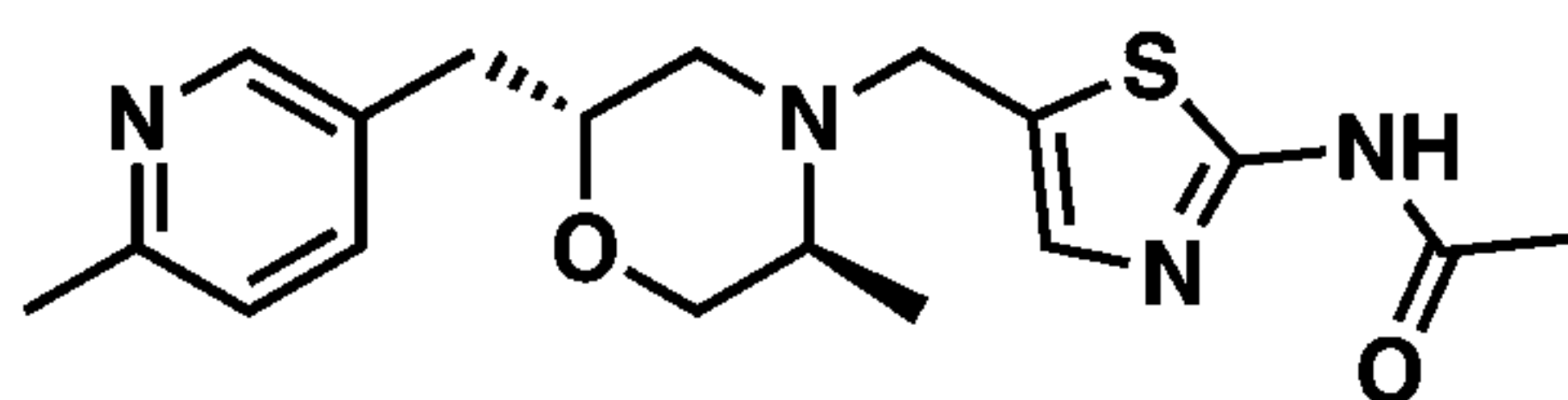
基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2,6-二甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 375。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.12-12.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.06 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.60 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J=10.7 Hz, 1H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3H)

實施例1-32



【0144】 *N*-(5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 361。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.06 (br s, 1H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.57 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J=10.7 Hz, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (ddd, J=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.04-1.21 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H)

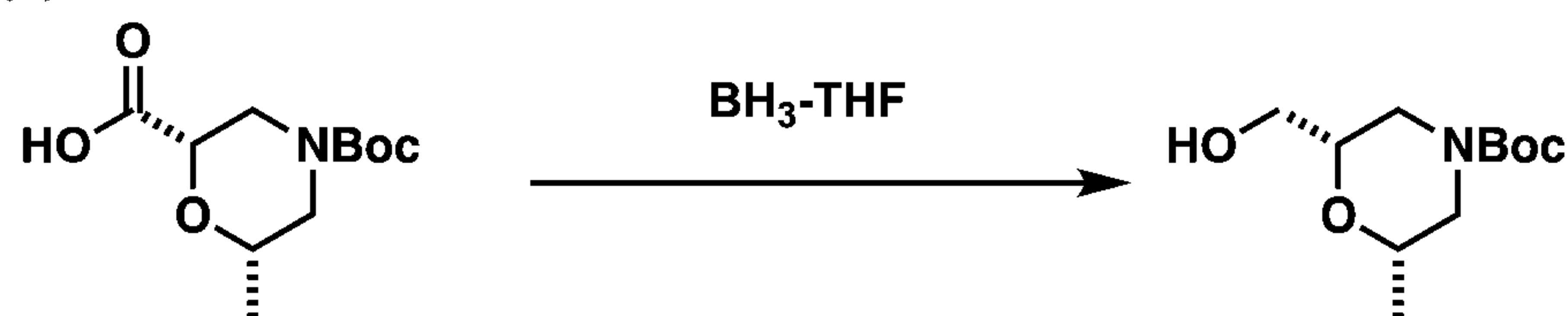
實施例1-33



【0145】 *N*-(5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉

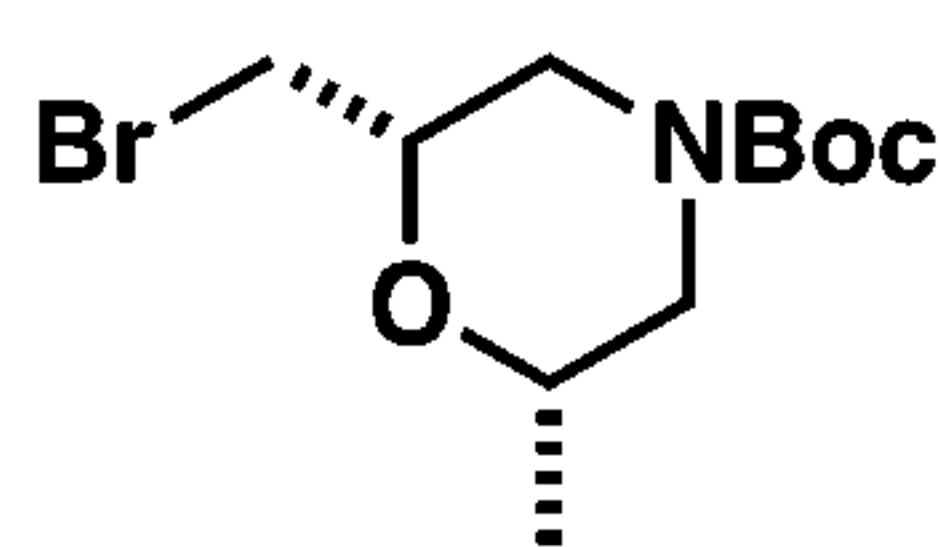
基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、5-溴-2-甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 361。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.60 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.21 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.58-2.75 (m, 3H), 2.50-2.55 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)

中間物11



【0146】 順-2-(羥甲基)-6-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：將順-4-(三級丁氧基羰基)-6-甲基嗎啉-2-甲酸(0.75 g, 3.06 mmol)溶解於THF (10.0 mL)中且冷卻至0°C。經25分鐘逐滴添加BH₃-THF溶液(1.0 M, 5.51 mL)。使反應物升溫至室溫且用MeOH:乙酸(9:1, 5 mL)淬滅。在減壓下濃縮混合物且繼續進行下一步轉化。LCMS (ESI): [M+H (-*t*Bu)] 176。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.77-3.99 (m, 2H), 3.68 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.57 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.42-1.48 (m, 9H), 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

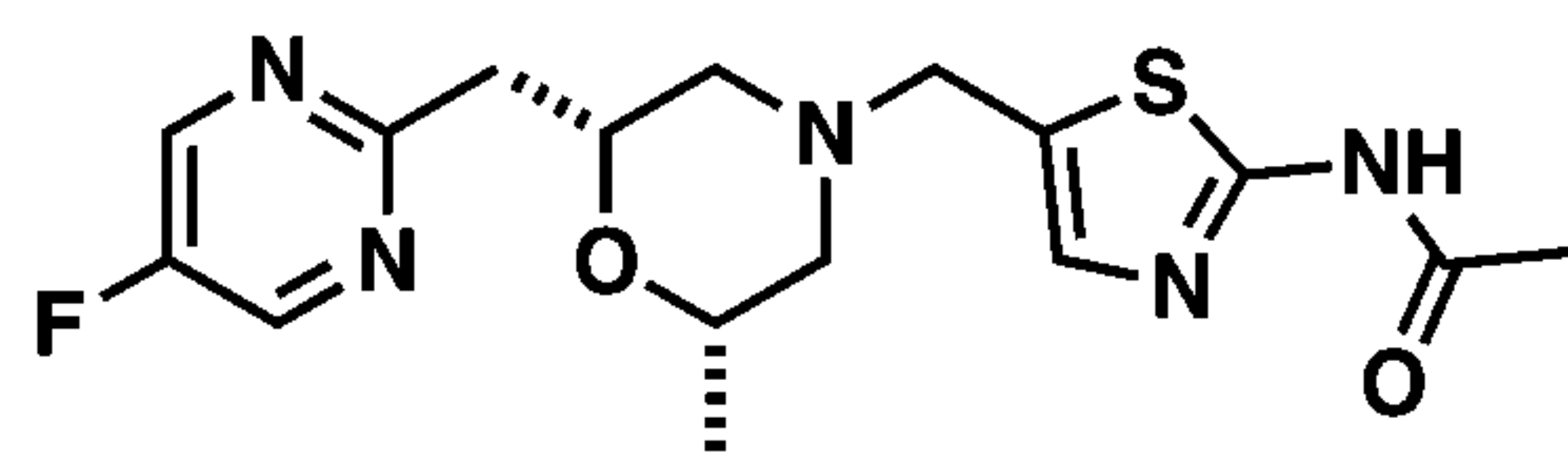
中間物12



【0147】 (順)-2-(溴甲基)-6-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯：以中間物7之類似方式自順-2-(羥甲基)-6-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯製備標題化合物

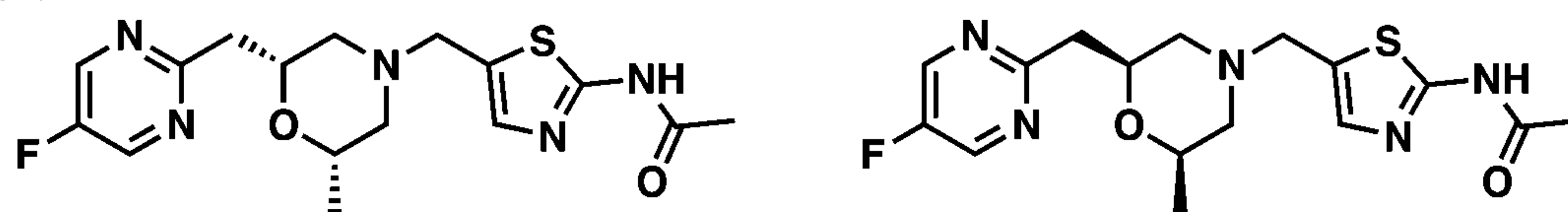
物。LCMS (ESI): $[M]^+$ 293。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.08 (dt, $J=6.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=11.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 9H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實施例1-34



【0148】 *N*-(5-(((順)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自(順)-2-(溴甲基)-6-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 366。 ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 11.18 (br s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.19 (dd, $J=14.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=14.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.85 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.73 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.29-2.31 (m, 3H), 1.98 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.80 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

實施例1-35

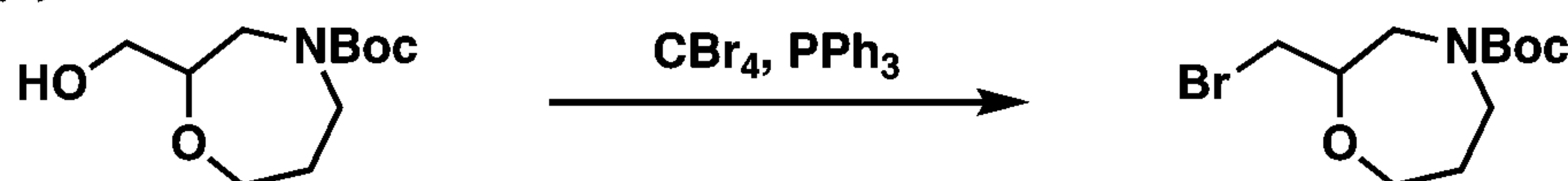


【0149】 使用以下條件分離實施例1-34之對映異構體之混合物，亦即，*N*-(5-(((2*R*,6*S*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及*N*-(5-(((2*S*,6*R*)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-甲基(N-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK IC 30 x 250 mm，5 μm 。方法：含0.1%二乙胺之40% MeOH，於 CO_2 中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 40 psi，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H] 366。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.87 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.69-2.81 (m, 3H), 2.07-2.25 (m, 3H), 1.93 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.79 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)

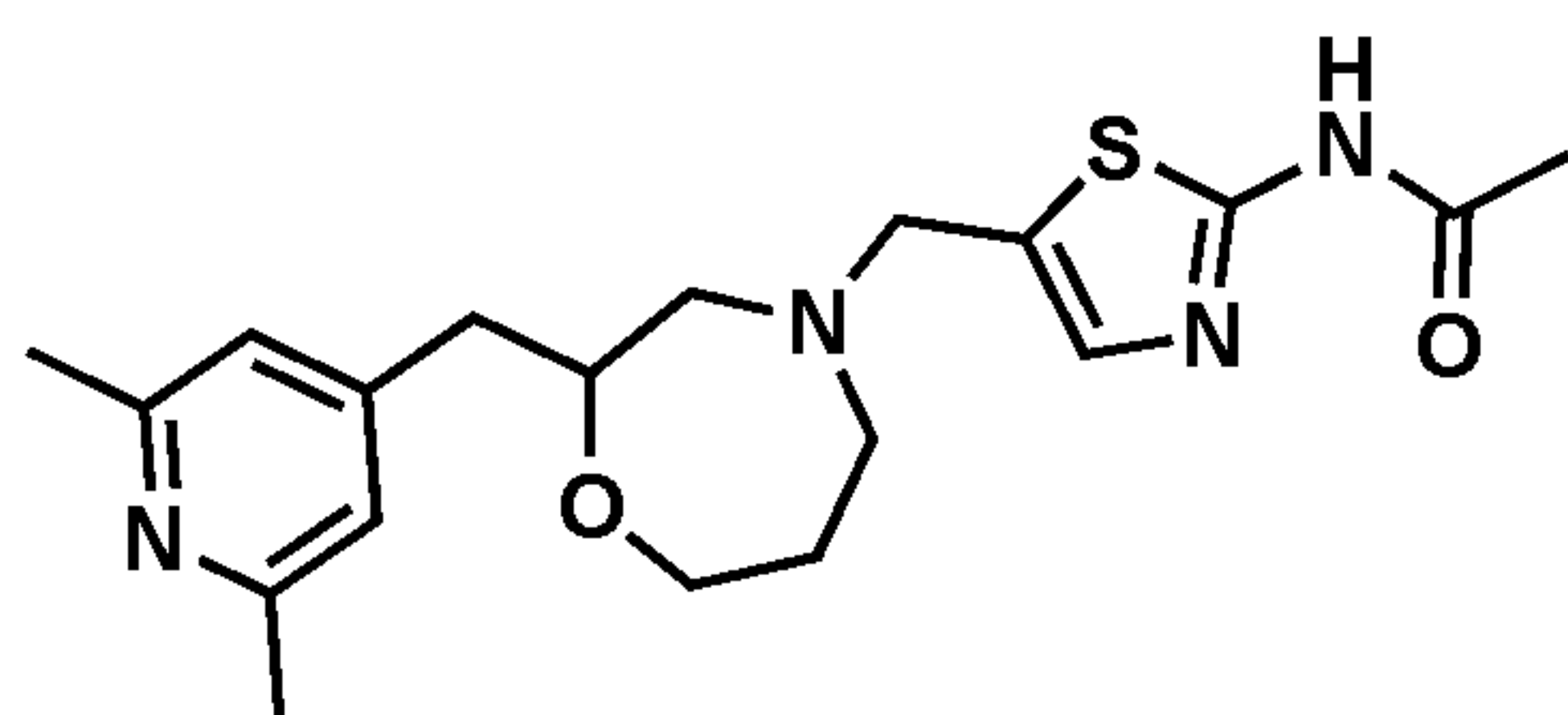
峰2：LCMS (ESI): [M+H] 366。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.96-3.17 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 3H), 2.16-2.28 (m, 3H), 1.93 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.79 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.13-1.27 (m, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)

中間物13



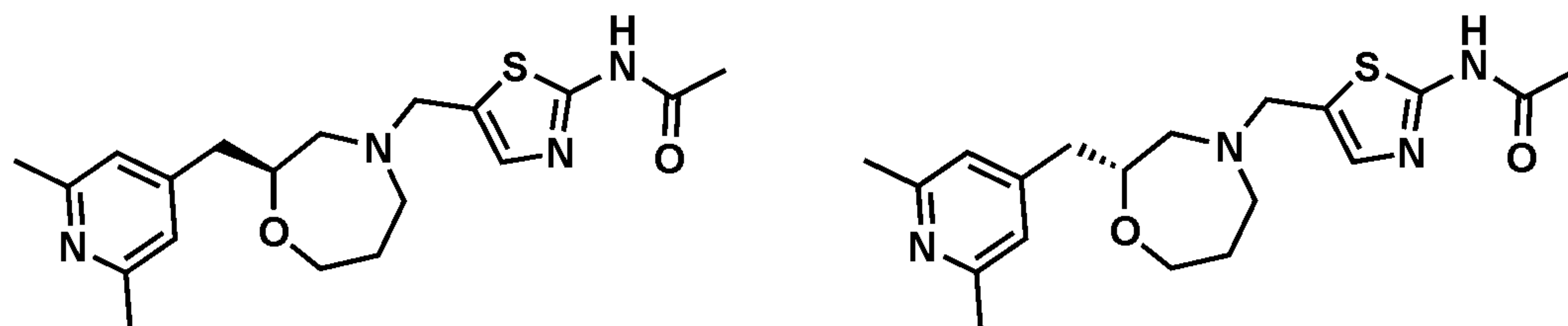
【0150】 2-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯：在0℃下向2-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(3.00 g，12.9 mmol)於CH₂Cl₂ (65 mL)中之溶液中添加三苯基膦(聚合物負載) (10.21 g，38.9 mmol)，繼而添加四溴化碳(8.60 g，25.9 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌72小時。經矽藻土過濾混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-70% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(2.26 g，59%產率)。LCMS (ESI): [M-*t*Bu)] 237。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.04-4.18 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 3.64-3.81 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.20-3.43 (m, 3H), 2.98-3.12 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.46 (d, J=3.05 Hz, 9H)

實施例1-36



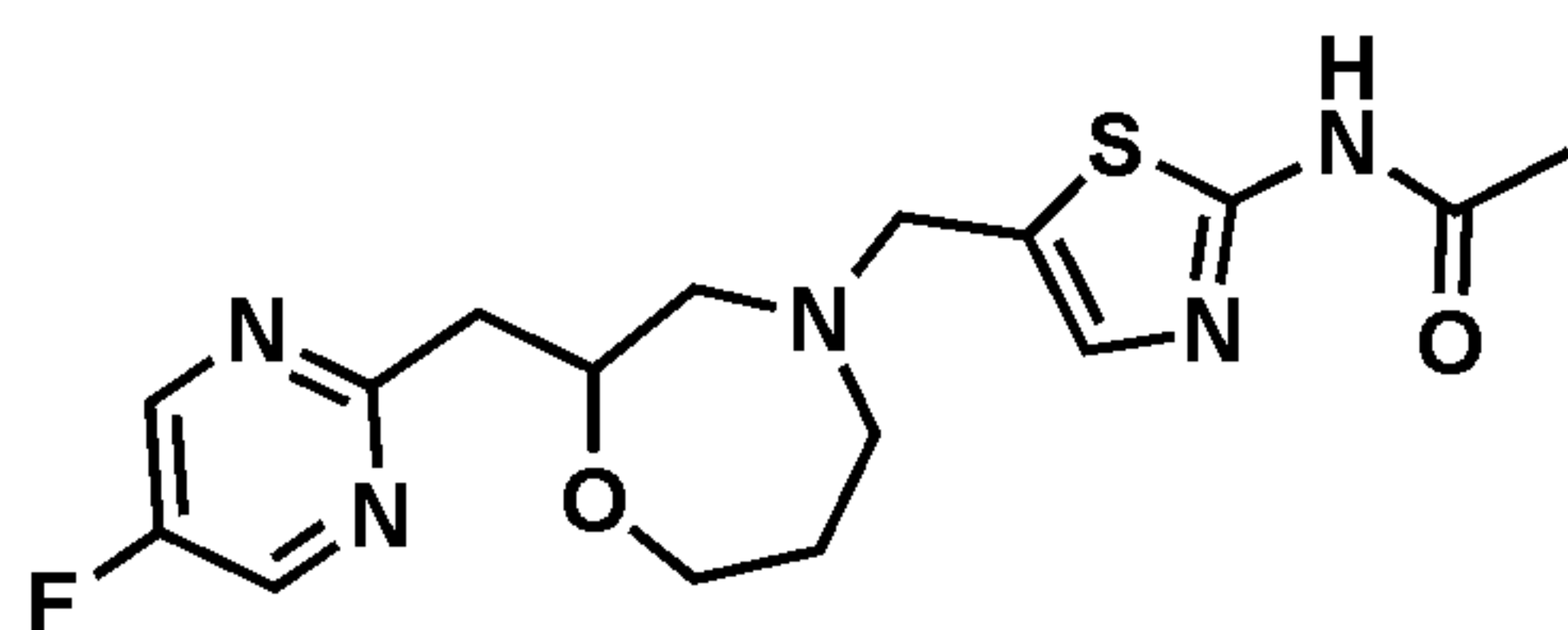
【0151】 *N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自2-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2,6-二甲基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 375。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.79 (d, *J*=3.66 Hz, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.69 (dd, *J*=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J*=4.27, 8.55, 12.82 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J*=5.80, 13.73 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.43 (dd, *J*=9.16, 13.43 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H)。

實施例1-37



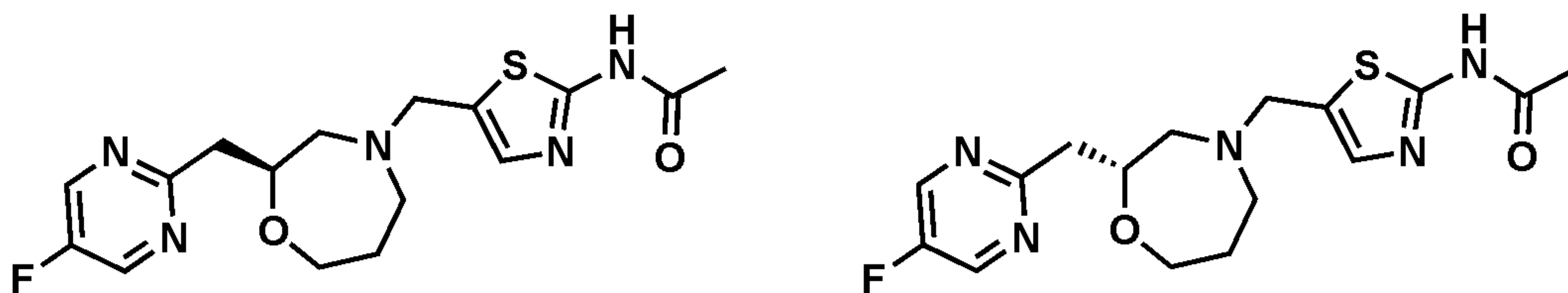
【0152】 使用以下條件分離實施例1-36之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μm。方法：含0.1%二乙胺之30% IPA，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 60 psi，呈峰1及峰2。

實施例1-38



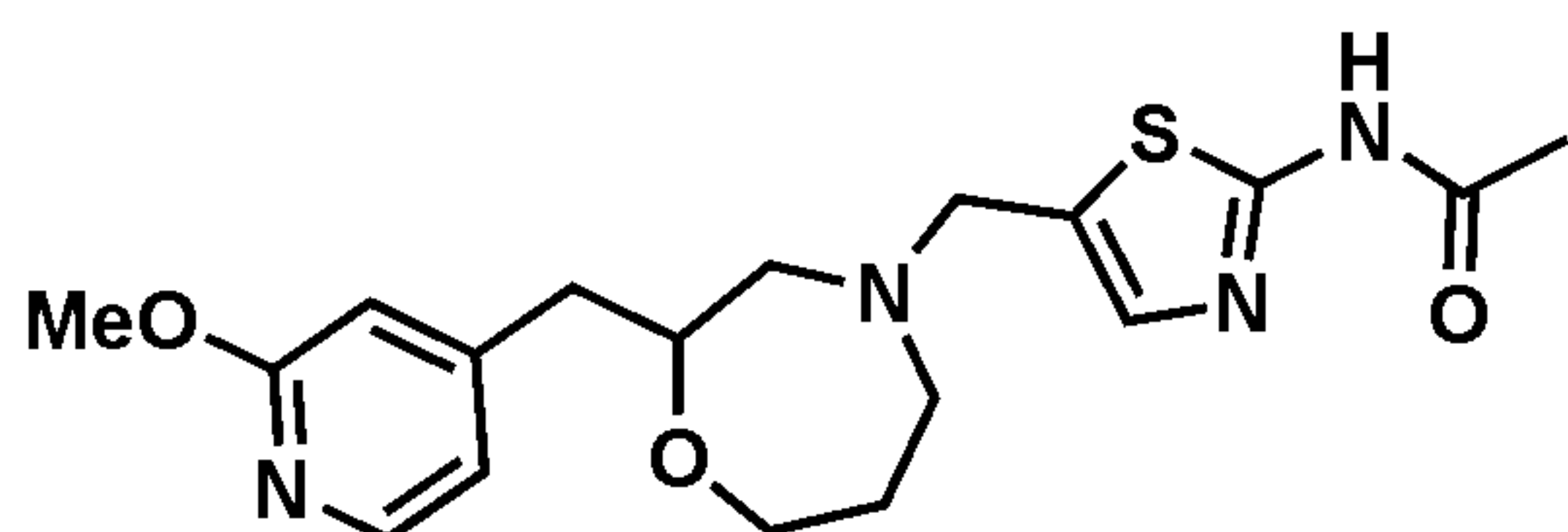
【0153】 *N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自2-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 366。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.67 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.26 (q, *J*=7.33 Hz, 1H), 3.77-3.91 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.13 (dd, *J*=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.55 (dd, *J*=8.85, 13.12 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H)。

實施例1-39



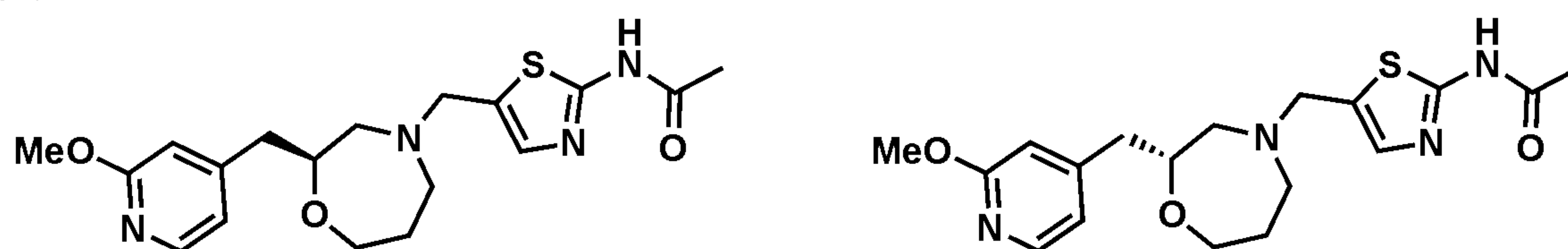
【0154】 使用以下條件分離實施例1-38之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK IC 30 x 250 mm，5 μm。方法：含0.1%二乙胺之40% EtOH，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 40 psi，呈峰1及峰2。

實施例1-40



【0155】 *N*-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自2-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 377。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.10 (br s, 1H), 8.03 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.72 (dd, *J*=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.72 (dd, *J*=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.56 (dd, *J*=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J*=8.85, 13.12 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H)。

實施例1-41



【0156】 使用以下條件分離實施例1-40之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μm。方法：含0.1%二乙胺之35% IPA，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 60 psi，呈峰1及峰2。

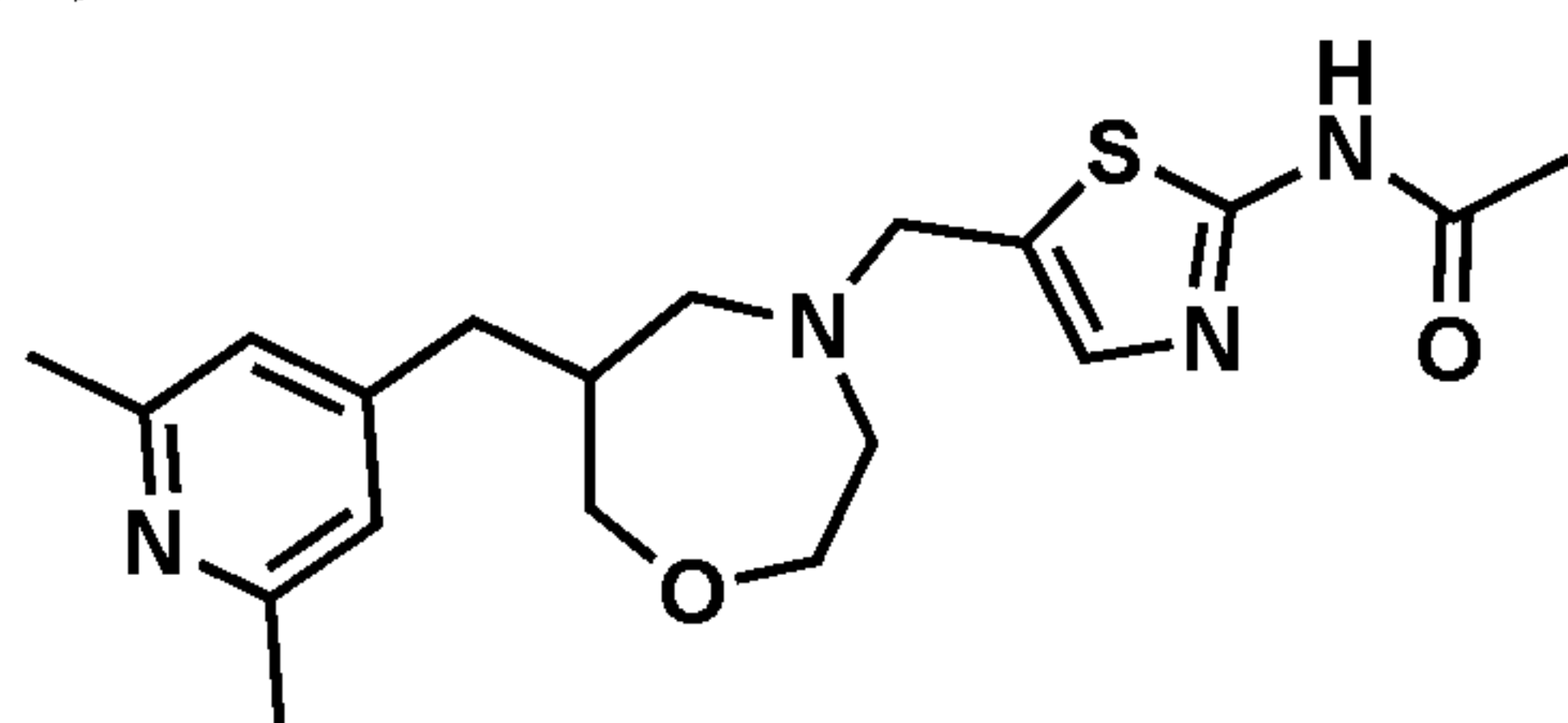
中間物14



【0157】 6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯：在0℃下向6-(羥甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯(3.18 g，13.7 mmol)於CH₂Cl₂ (65 mL)中之溶液中添加三苯基膦(聚合物負載) (10.82 g，41.2

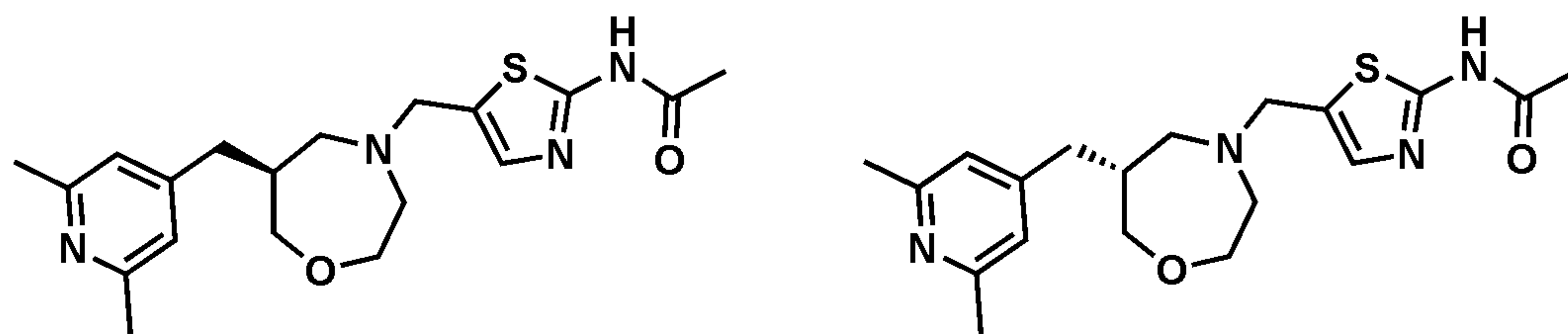
mmol)，繼而添加四溴化碳(9.12 g，27.5 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌72小時。經矽藻土過濾混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(2.71 g，67%產率)。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.56-3.79 (m, 6H), 3.31-3.45 (m, 4H), 2.35-2.47 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.48 ppm (br d, *J*=10.4 Hz, 9H)。

實施例1-42



【0158】 *N*-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [*M*+*H*] 375。¹HNMR: (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.16 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 5H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.76-2.91 (m, 1H), 2.69 (dq, *J*=12.9, 3.6 Hz, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.27-2.39 (m, 3H), 2.24 (s, 3H)。

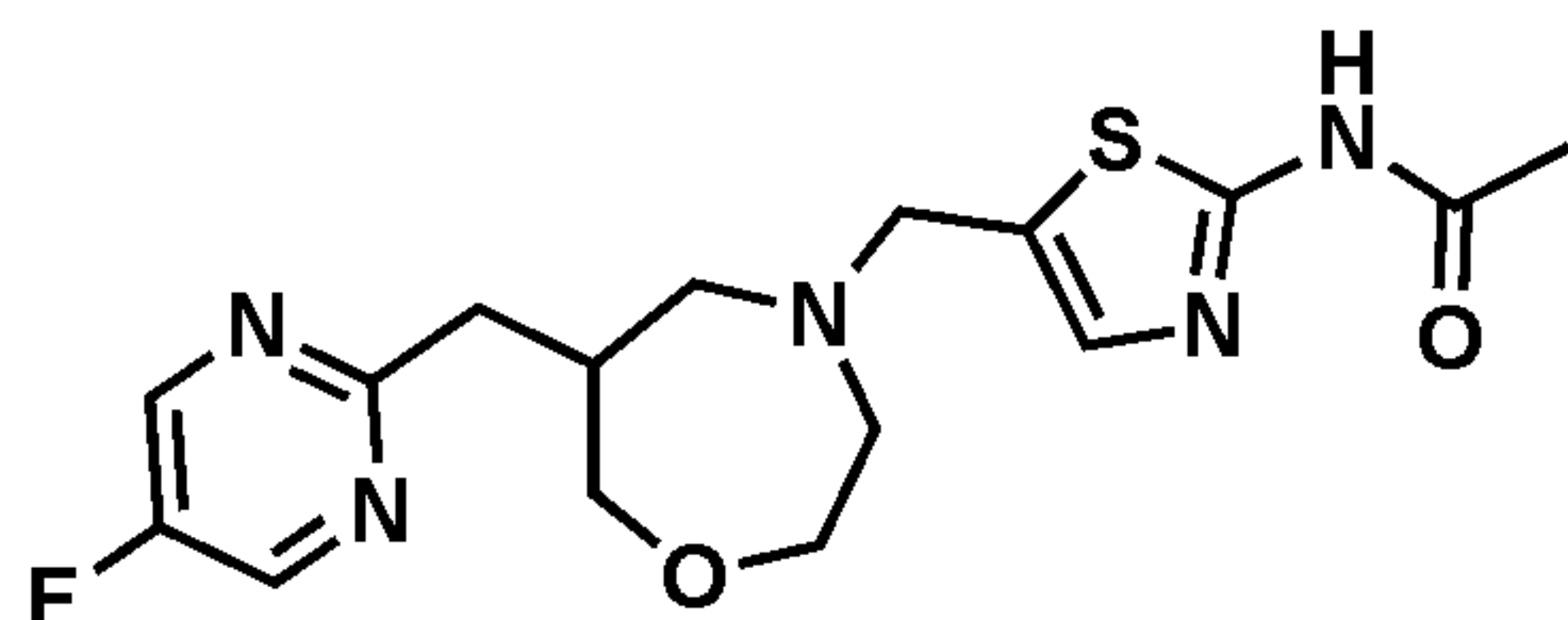
實施例1-43



【0159】 使用以下條件分離實施例1-42之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-

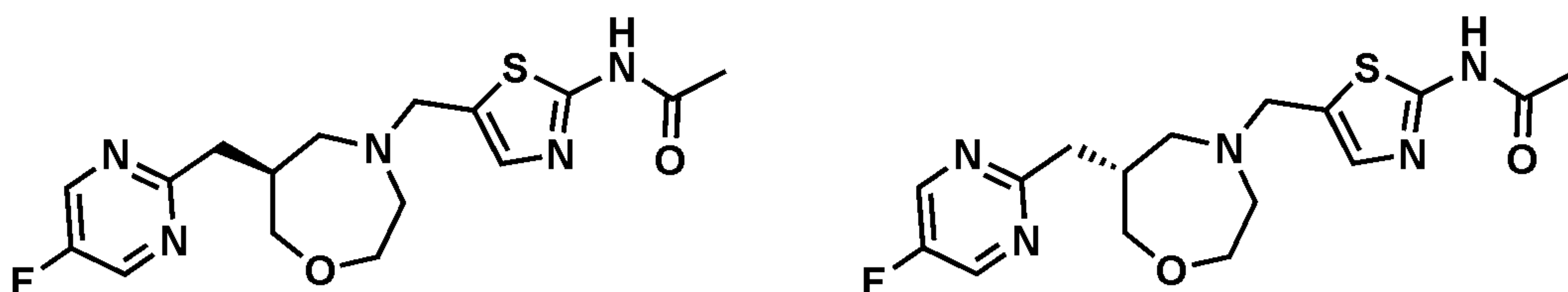
氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μ m。方法：含0.1%二乙胺之40% IPA，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 40 psi，呈峰1及峰2。

實施例1-44



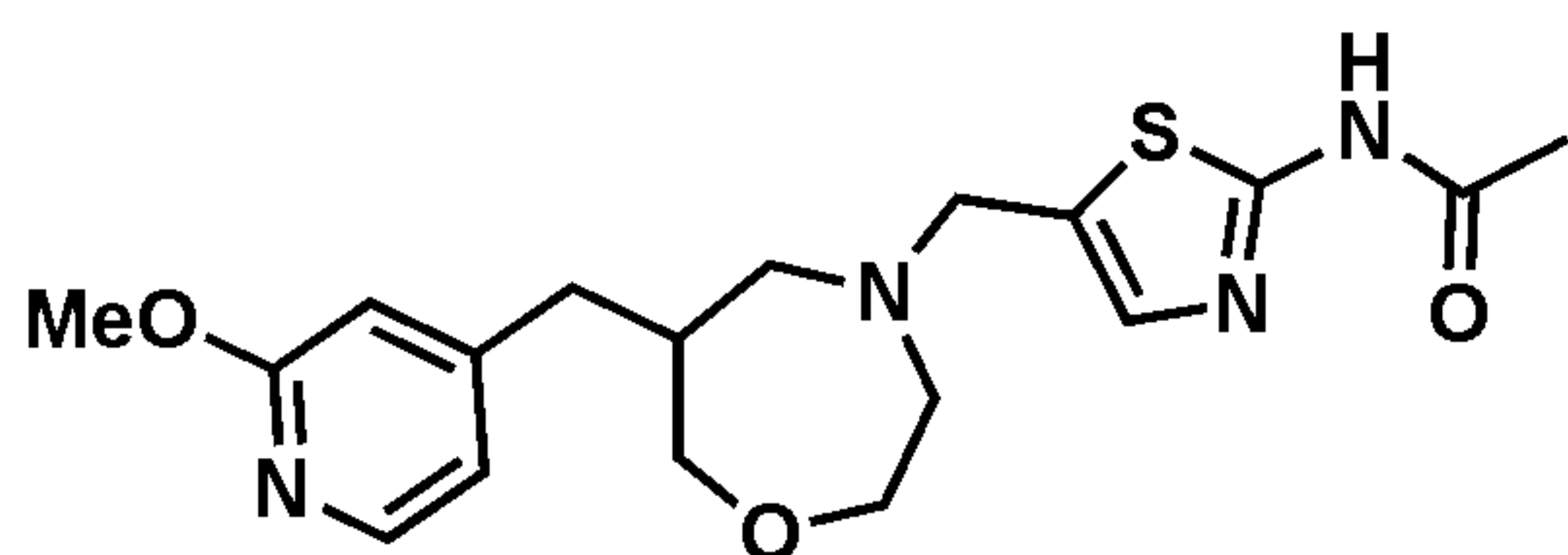
【0160】 *N*-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、2-溴-5-氟-嘧啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.97 (dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.67-3.84 (m, 5H), 3.49-3.58 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 5H), 2.46 (dd, J=13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 4H)。

實施例1-45



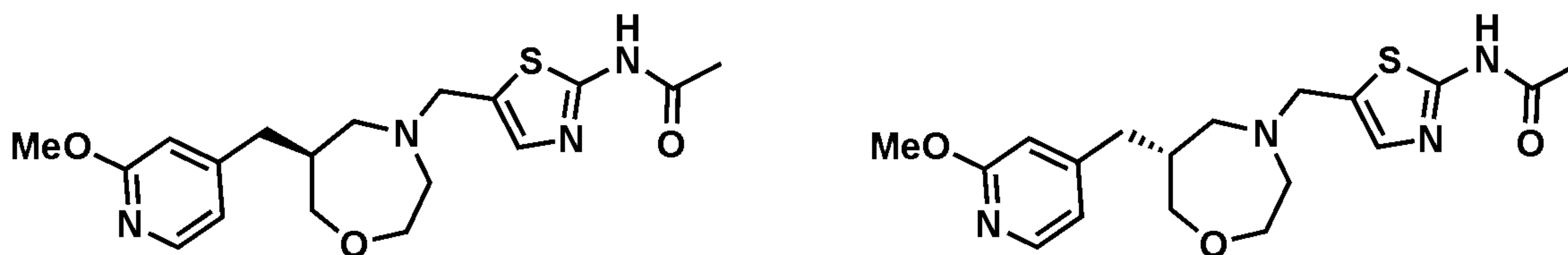
【0161】 使用以下條件分離實施例1-44之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK AD-H 30 x 250 mm，5 μ m。方法：含0.1%二乙胺之40% IPA，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 60 psi，呈峰1及峰2。

實施例1-46



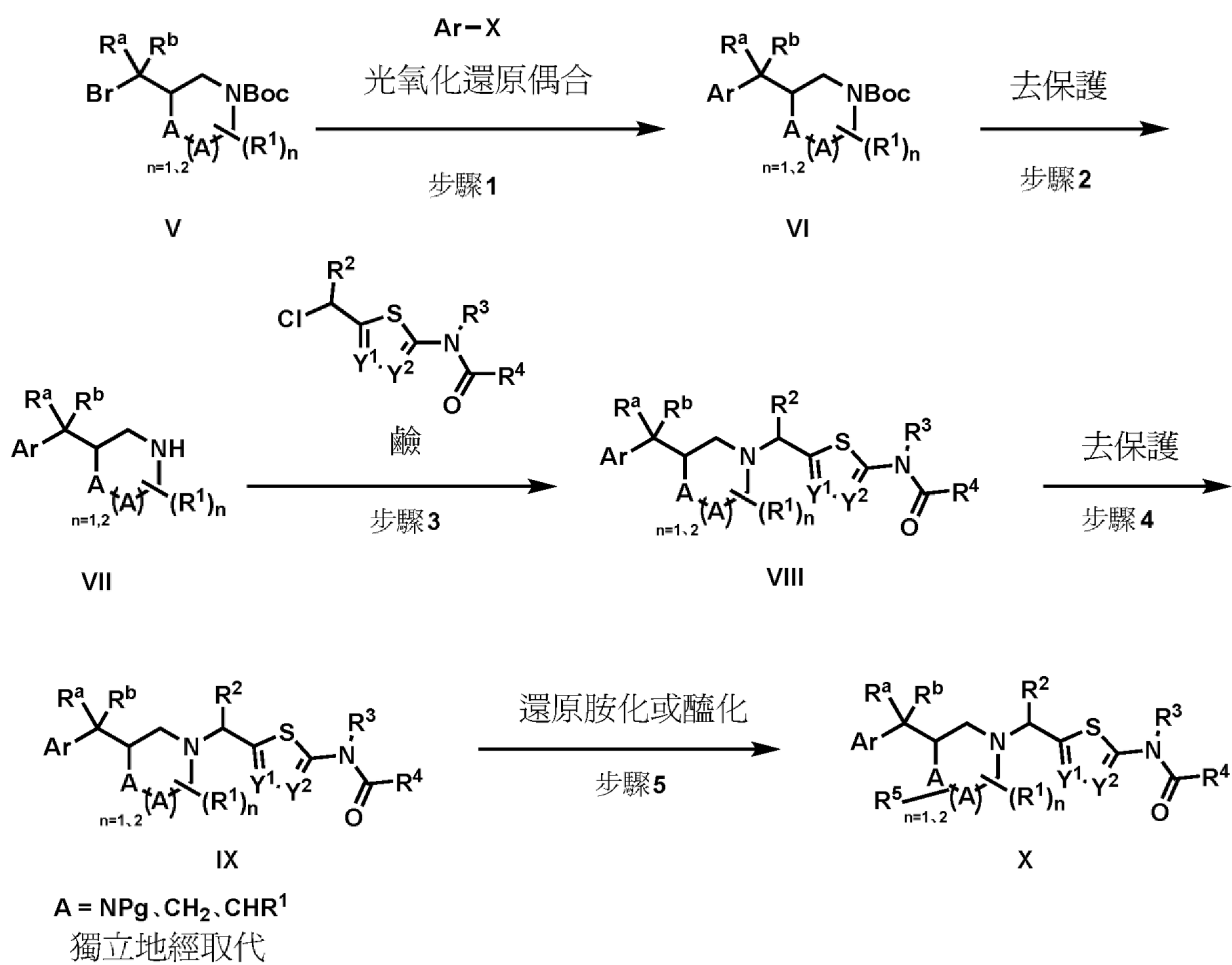
【0162】 *N*-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1之類似方式自6-(溴甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸三級丁酯、4-溴-2-甲氧基吡啶及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 377。 ¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (dd, J=5.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 3H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.49 (dd, J=12.2, 7.9 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。

實施例1-47

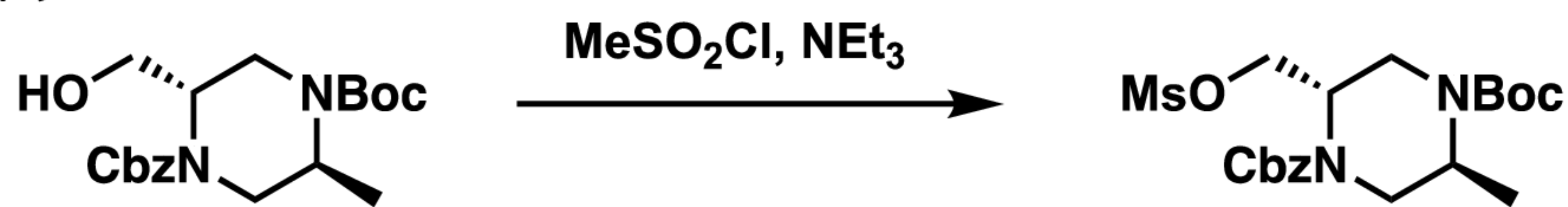


【0163】 使用以下條件分離實施例1-46之對映異構體之混合物，亦即，(*S*)-*N*-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*R*)-*N*-(5-((6-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：管柱：CHIRALPAK IC 30 x 250 mm，5 μm。方法：含0.1%二乙胺之40% IPA，於CO₂中(流動速率：100 mL/min)，ABPR 120巴，MBPR 40 psi，呈峰1及峰2。

流程2

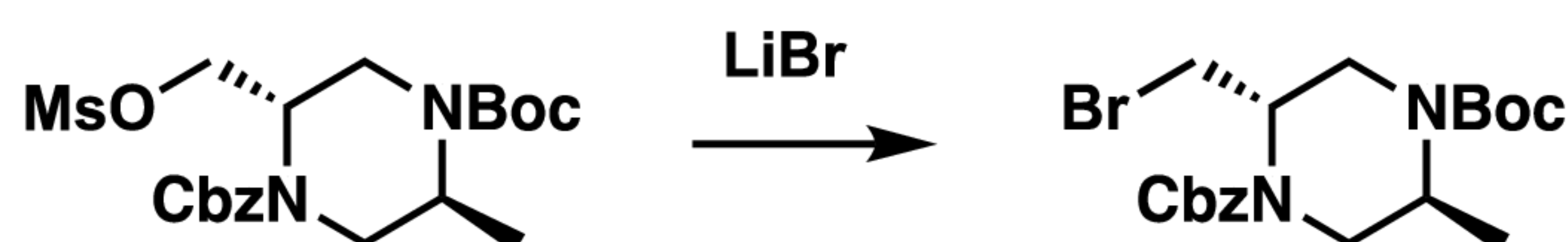


中間物15



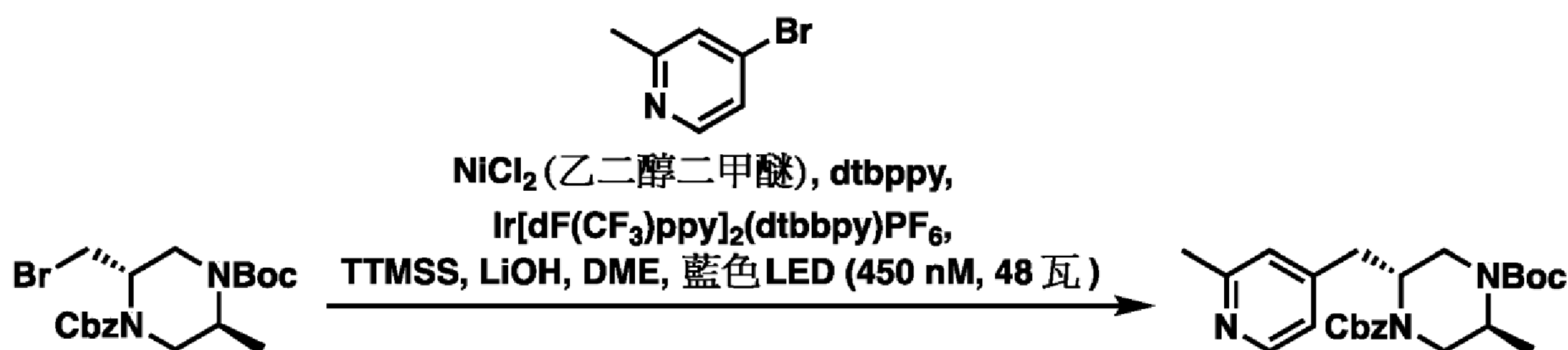
【0164】 (2S,5S)-5-甲基-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：在0℃下將甲烷磺醯氯(6.0 g，53 mmol，4.1 mL)逐滴添加至(2S,5S)-2-(羥甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(16 g，43.9 mmol)及三乙胺(9.1 g，90 mmol，12.5 mL)於乙醚(200 mL)中之溶液中。接著在室溫下攪拌反應物2小時。用水、鹽水洗滌反應溶液，接著經 MgSO_4 乾燥，且過濾。在真空下濃縮濾液，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]$ 465 (M+Na)。

中間物16



【0165】 (2S,5S)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：向(2S,5S)-5-甲基-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(19 g, 42.9 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加LiBr (29.8 g, 343.4 mmol)。在回流下加熱反應物3小時。3小時後，再添加5 g LiBr。在回流下加熱混合物1小時，接著再添加5 g。將反應物在回流下再保持一小時。使混合物冷卻至室溫，濾除固體，且在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠層析(0-100% EtOAc:庚烷)純化，得到標題化合物(12.5 g, 68%產率)。LCMS (ESI): [M+H]未觀測，觀測到327及329 (M-Boc)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.43 (m, 5H), 5.09-5.26 (m, 2H), 3.99-4.62 (m, 3H), 3.69-3.92 (m, 1H), 3.33-3.58 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.07-1.21 (m, 3H)。

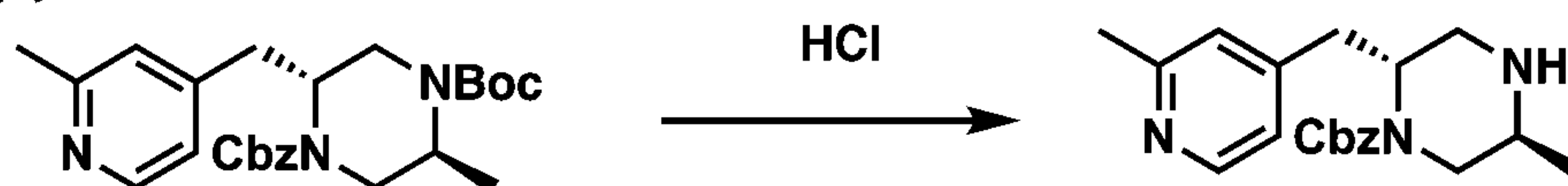
中間物17



【0166】 (2R,5S)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：將NiCl₂乙二醇二甲醚(17.9 mg, 81.4 μmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (18 mg, 16.3 μmol)及BBBPY (21.8 mg, 81.4 μmol)於DME (20 ml)中之混合物用氮氣吹掃10分鐘。在另一個小瓶中，將4-溴-2-甲基-吡啶(280 mg, 1.6 mmol)、(2S,5S)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(696 mg, 1.6 mmol)、氫

氧化鋰(156 mg, 6.5 mmol)及雙(三甲基矽基)矽基-三甲基-矽烷(810 mg, 3.3 mmol, 1.0 mL)於DME (6 mL)中之混合物用氮氣吹掃10分鐘。在氮氣下將第一溶液添加至第二溶液中。接著在40°C下用2 X藍色克瑟燈(blue Kessel Lamp) (藍光)照射反應混合物隔夜。用木炭處理反應混合物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10-100% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(323 mg, 45%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 440。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.61 (m, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 7.29 (br d, *J*=2.51 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.84-7.13 (m, 1H), 4.86-5.19 (m, 2H), 4.17-4.61 (m, 2H), 3.56-4.00 (m, 2H), 3.27 (br d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.06-3.21 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.49 (br d, *J*=13.30 Hz, 9H), 1.17 (br dd, *J*=6.78, 19.32 Hz, 3H)。

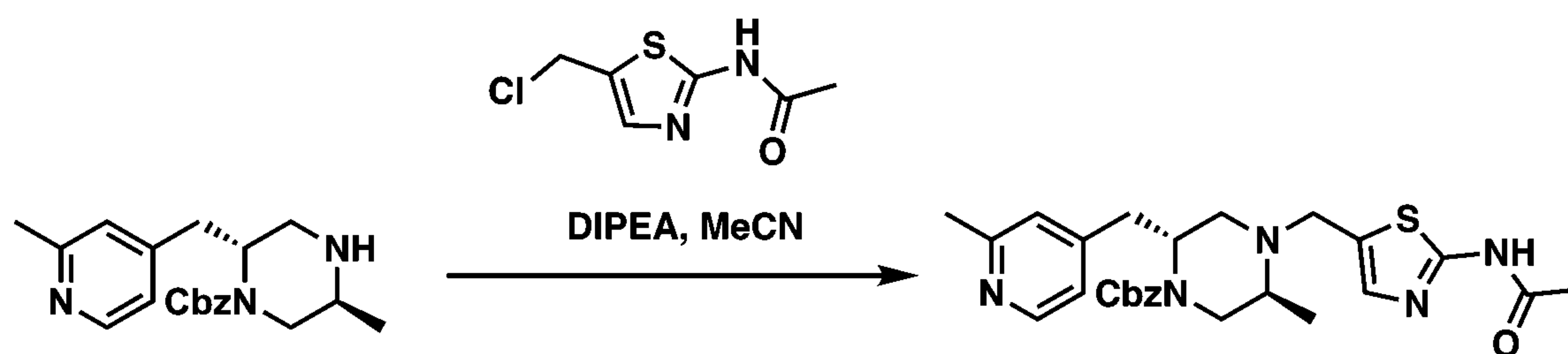
中間物18



【0167】 (2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯

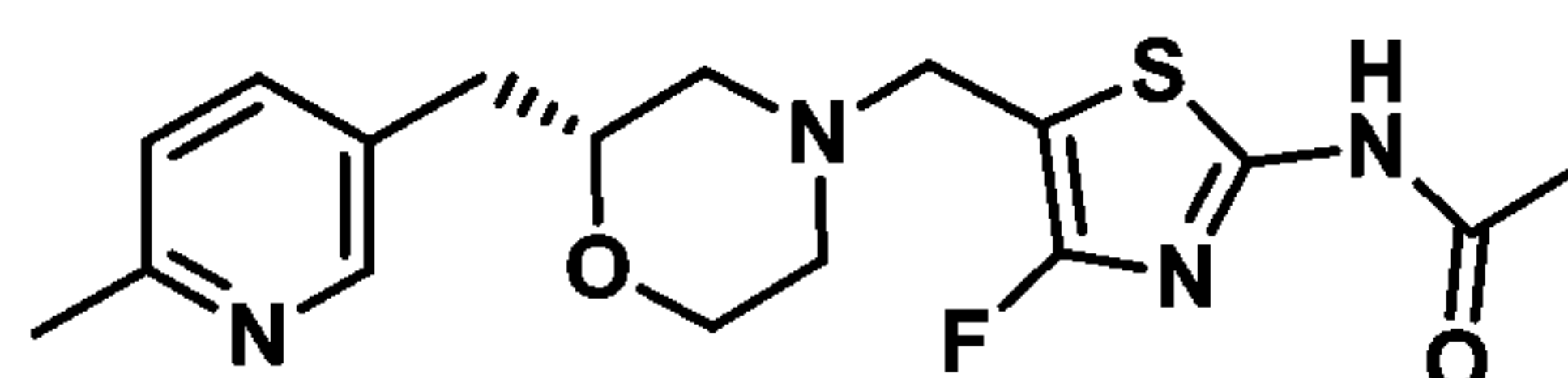
甲酯：向(2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)-甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(320 mg, 0.728 mmol)於CH₂Cl₂ (5.0 mL)中之溶液中添加HCl於二噁烷中之溶液(4 M, 0.910 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮混合物且未經純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI): [M+H] 340。

中間物19



【0168】 (2*R*,5*S*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-5-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯：向(2*R*,5*S*)-5-甲基-2-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]哌嗪-1-甲酸苯甲酯(270 mg, 0.718 mmol, 鹽酸鹽)及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺(164 mg, 0.862 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之混合物中添加二異丙基乙胺(0.557 g, 4.3 mmol, 0.753 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-80% EtOAc-EtOH (3:1 v/v 2% NH₄OH):庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(316 mg, 89%產率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 494；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.12 (br s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.16-7.27 (m, 3H), 6.97 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.65 (d, *J*=14.05 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=3.39, 13.18 Hz, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.66 (br dd, *J*=3.64, 11.92 Hz, 1H), 2.36 (br s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (d, *J*=6.53 Hz, 3H)。

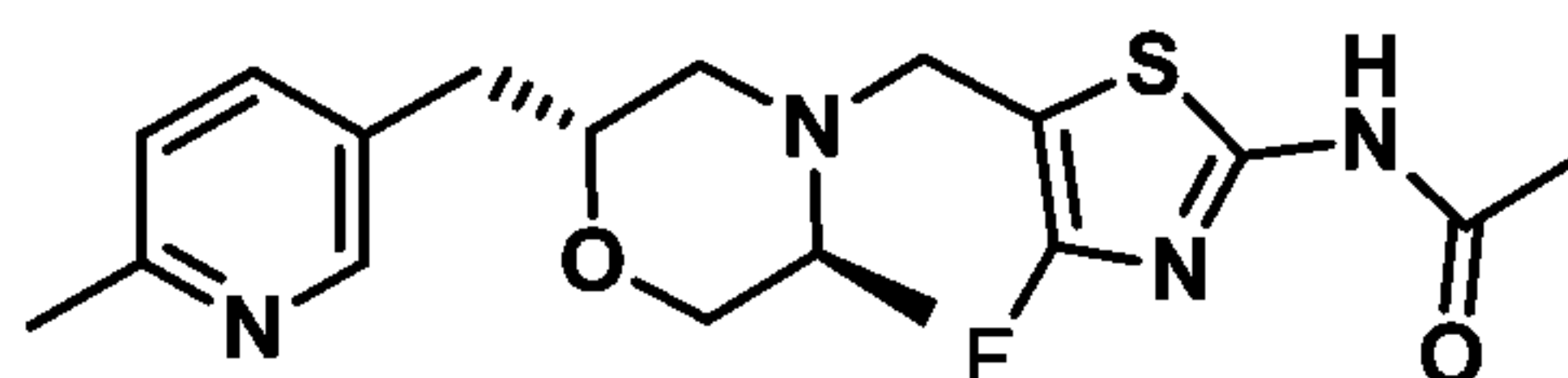
實施例1-48



【0169】 (*R*)-*N*-(4-氟-5-((2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1及中間物26之類似方式自(*S*)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯、5-溴-2-甲基吡啶及*N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺(根據WO2018/140299A1中所述之文獻程序製備)製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 364。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J*=2.44

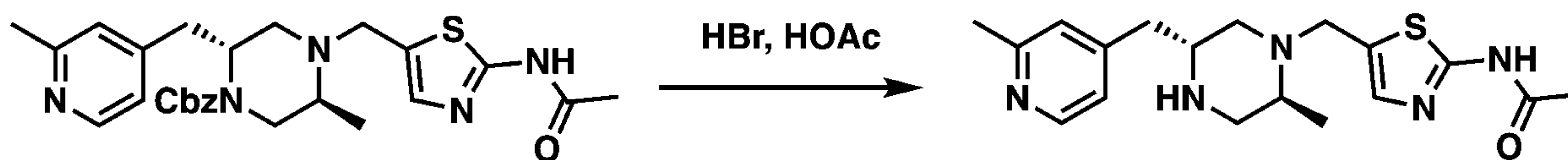
Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.24, 2.14$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 4.12 (dd, $J=13.43, 3.05$ Hz, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.50 (br d, $J=12.21$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 2.97 - 3.08 (m, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.23 - 2.25 (m, 3 H)。

實施例1-49



【0170】 *N*-(4-氟-5-(((2*R*,5*S*)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)(*N*-嗎啉基))甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程1及中間物26之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基嗎啉-4-甲酸三級丁酯、5-溴-2-甲基吡啶及*N*-(4-氟-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺(根據WO2018/140299A1中所述之文獻程序製備)製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 378.1。 ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 11.67 (br s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.46 (dd, $J=7.94, 1.83$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.94$ Hz, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 5 H) 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 2.70 (dd, $J=14.34, 5.19$ Hz, 1 H) 2.57 (s, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.07 (d, $J=6.71$ Hz, 3 H)

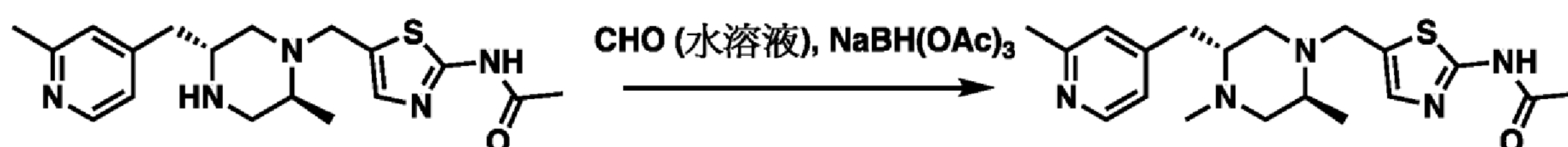
實施例2-1



【0171】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：將(2*R*,5*S*)-4-[(2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基]-5-甲基-2-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]哌嗪-1-甲酸苯甲酯(300 mg, 0.607 mmol)及HBr (33%, 於HOAc中, 1.0 mL)之混合物在室溫下攪拌4小時。用乙醚稀釋混合物，且過濾所得沈澱物且用乙醚洗滌，接著在真空下乾

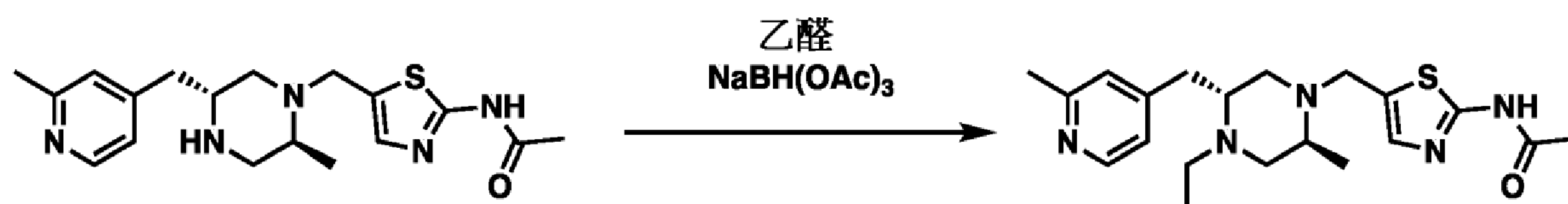
燥，得到標題化合物(282 mg，105%產率，氫溴酸鹽)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.69 (d, *J*=6.27 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=6.02 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.60 (d, *J*=14.81 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J*=8.53 Hz, 1H), 3.65-3.88 (m, 3H), 3.37-3.53 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=6.27 Hz, 3H)。

實施例2-2



【0172】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-二甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向*N*-[5-[[[(2*S*,5*R*)-2-甲基-5-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]哌嗪-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(50 mg，0.114 mmol，氫溴酸鹽)、三乙醯氧基硼氫化鈉(48 mg，0.227 mmol)及甲醛(37%，於水中，1.00 mL)之混合物中添加三乙胺(23 mg，0.227 mmol，31 uL)。接著在80°C下在微波中加熱反應溶液20分鐘。在真空中濃縮混合物且藉由HPLC純化，得到標題化合物(24 mg，43%產率，三氟乙酸鹽)。(ESI): [M+H]⁺ 374。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.61 (d, *J*=6.27 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (br d, *J*=6.02 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 4.13-4.27 (m, 1H), 3.85 (d, *J*=14.81 Hz, 1H), 3.60 (br d, *J*=11.29 Hz, 2H), 3.47 (d, *J*=10.04 Hz, 1H), 3.00-3.23 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.40-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26-1.35 (m, 3H)。

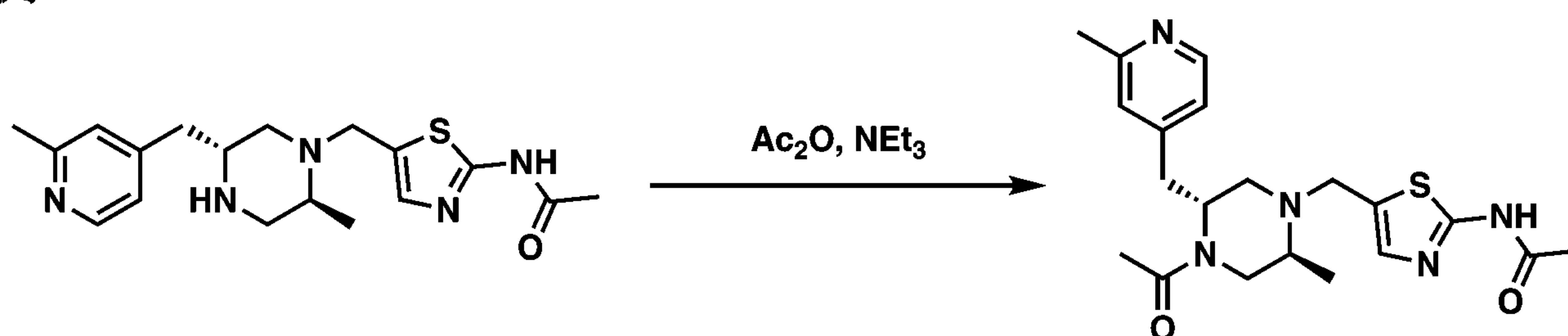
實施例2-3



【0173】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙基-2-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)

哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向*N*-[5-[(*2S,5R*)-2-甲基-5-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]哌嗪-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(50 mg, 0.114 mmol, 氫溴酸鹽)、三乙醯氧基硼氫化鈉(48 mg, 0.227 mmol)、乙醛(0.3 mL)及水(0.6 mL)之混合物中添加三乙胺(57 mg, 0.568 mmol, 79 μ L)。接著在80°C下在微波中加熱反應溶液20分鐘。在真空中濃縮混合物且藉由HPLC純化，得到標題產物(19 mg, 33%產率, 三氟乙酸鹽)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 388。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.62 (d, *J*=6.27 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=6.27 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.18 (br d, *J*=14.81 Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=14.56 Hz, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.65 (br dd, *J*=4.27, 14.05 Hz, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.06-3.26 (m, 2H), 2.95 (br d, *J*=9.54 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J*=3.01, 13.30 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (dd, *J*=10.54, 13.30 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.28 Hz, 3H), 1.33 (d, *J*=5.52 Hz, 3H)。

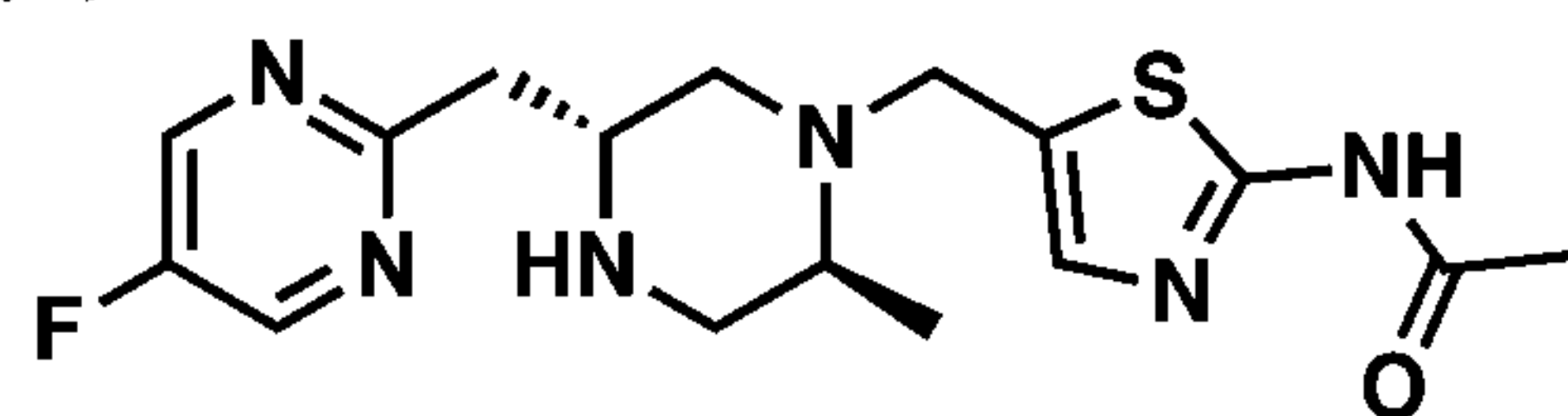
實施例2-4



【0174】 *N*-(5-(((*2S,5R*)-4-乙醯基-2-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向*N*-[5-[(*2S,5R*)-2-甲基-5-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]哌嗪-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(50 mg, 0.114 mmol, 氫溴酸鹽)於CH₂Cl₂ (1.0 mL)中之溶液中添加乙酸酐(116 mg, 1.1 mmol, 107 μ L)及三乙胺(57 mg, 0.567 mmol, 79 μ L)。在室溫下攪拌反應物2小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由HPLC純化，得到標題化合

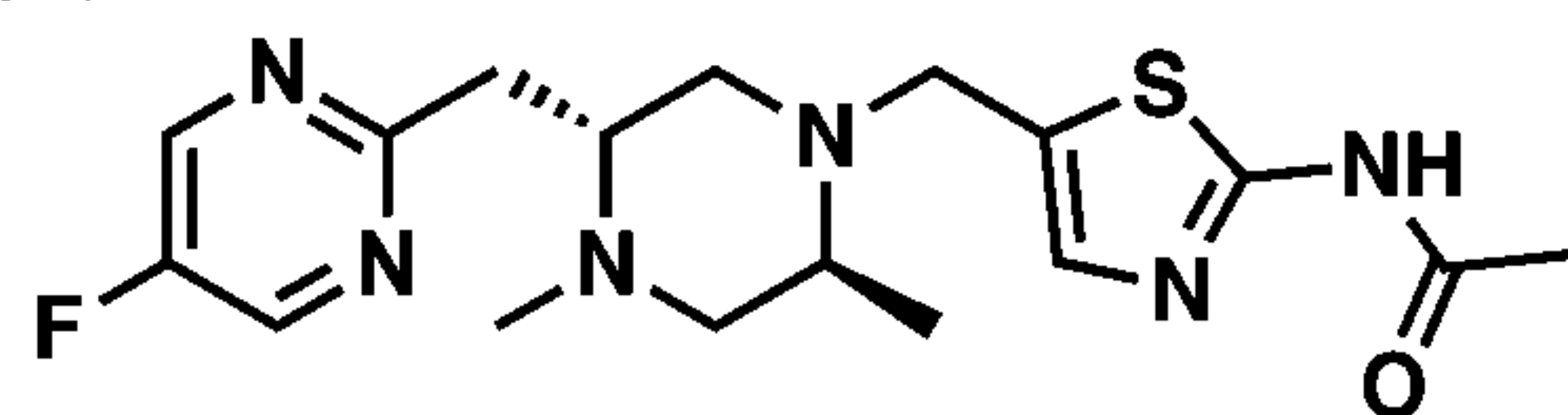
物(34 mg, 58%產率, 三氟乙酸鹽)。LCMS (ESI): [M+H] 402。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (br d, *J*=5.77 Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.24-4.48 (m, 2H), 3.82-4.06 (m, 2H), 3.69 (br d, *J*=6.78 Hz, 1H), 3.37-3.58 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.08 (br d, *J*=12.55 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.19-1.43 (m, 3H)。

實施例2-5



【0175】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自2-溴-5-氟嘧啶、(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 365。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.74 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.96 (d, *J*=14.81 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=14.56 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 3.41-3.60 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.67 (d, *J*=6.27 Hz, 3H)。

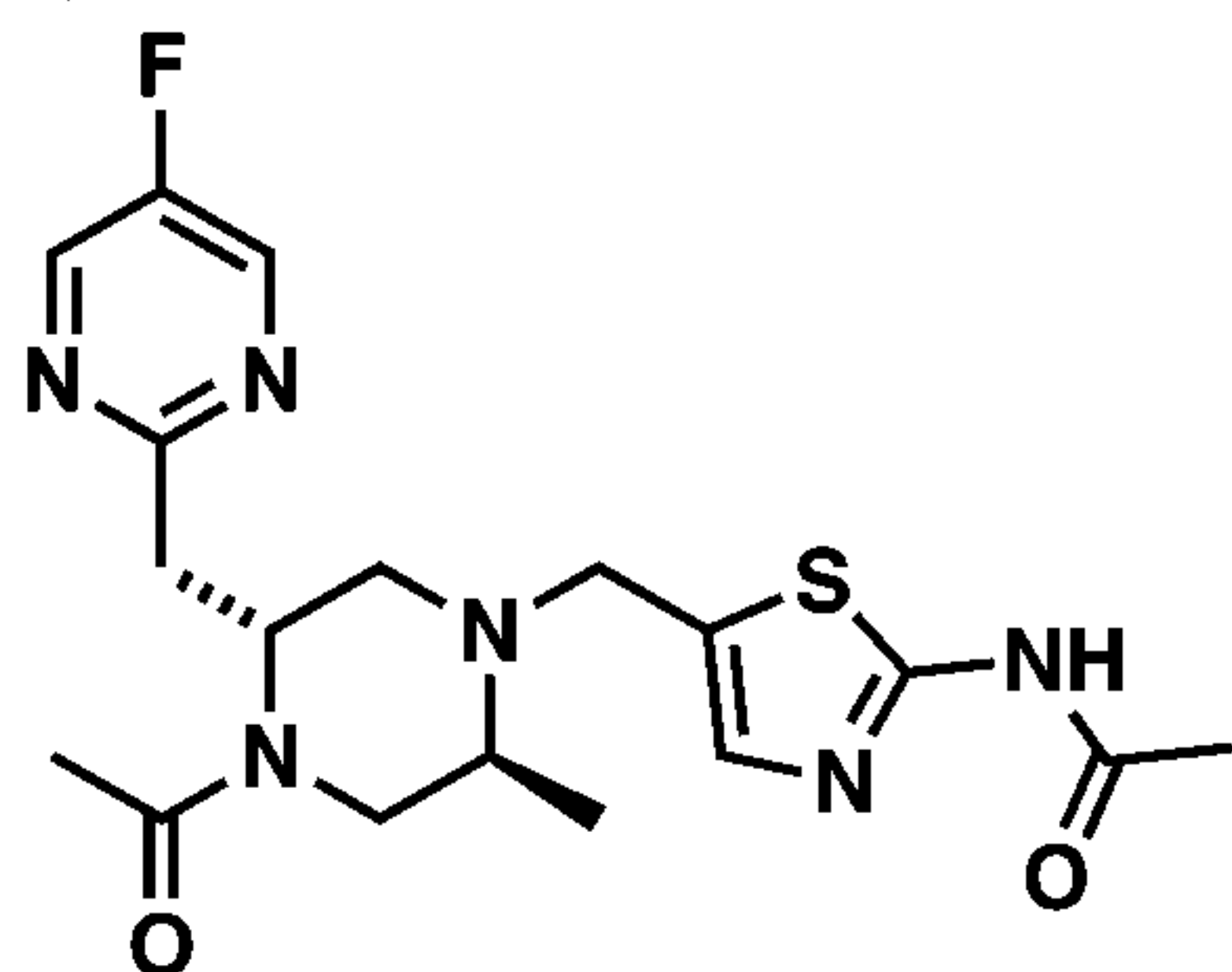
實施例2-6



【0176】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 379。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.68 (d, *J*=0.75 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.21 (d, *J*=14.56 Hz, 1H), 3.71-

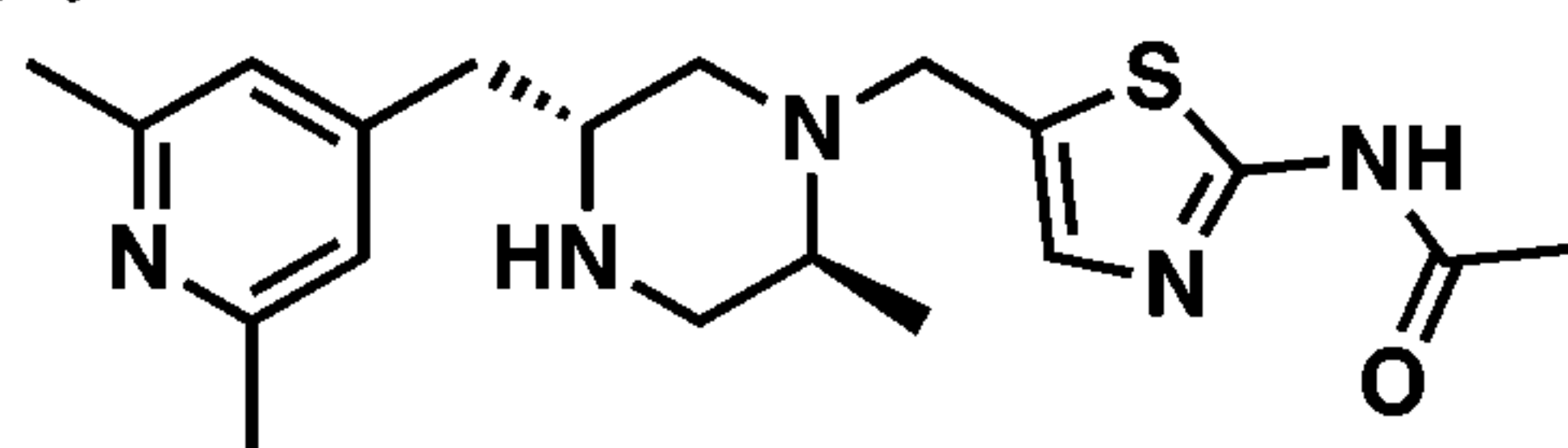
3.91 (m, 2H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.46 (dd, $J=11.29, 13.30$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.27$ Hz, 3H)。

實施例2-7



【0177】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙醯基-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 407。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.61 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.06-5.44 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.79 (br d, $J=6.78$ Hz, 1H), 3.33-3.63 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.32-1.54 (m, 3H)。

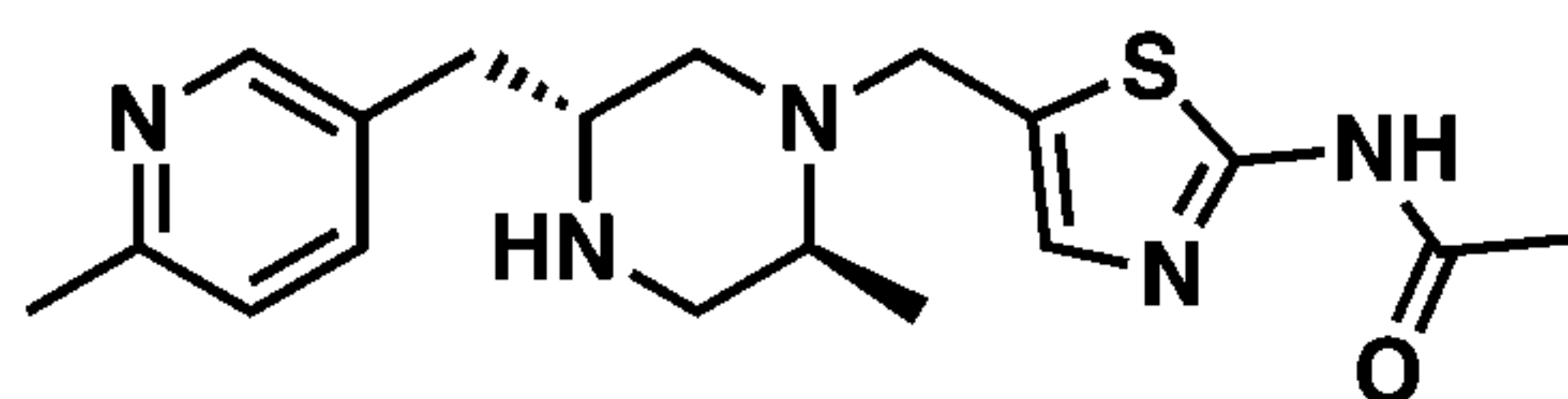
實施例2-8



【0178】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2,6-二甲基吡啶、(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 373。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.68 (d, $J=14.81$ Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.82-

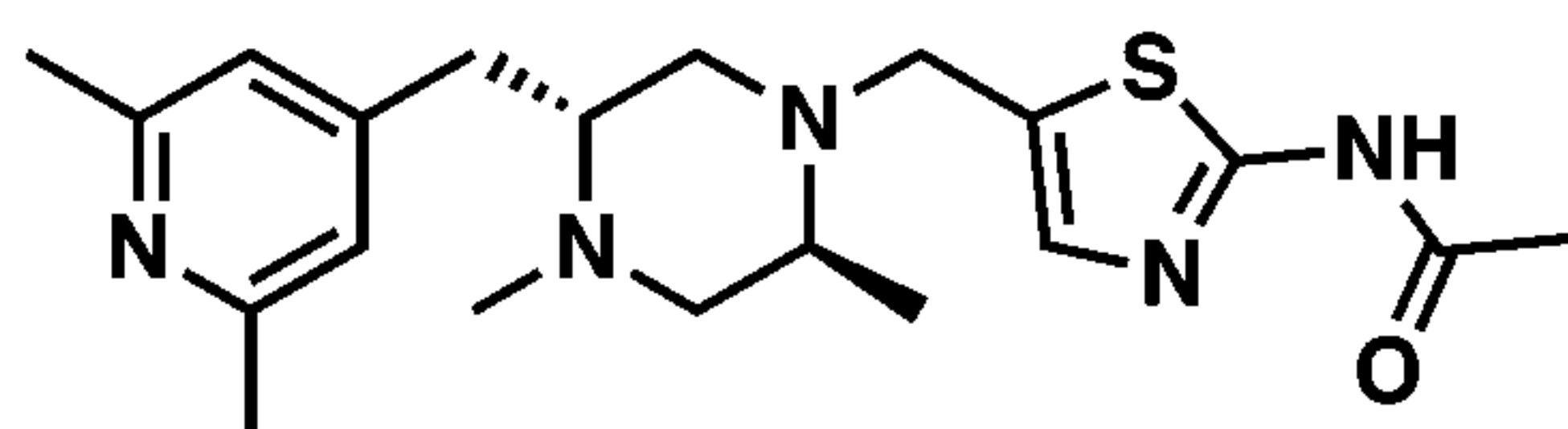
3.93 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.39 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.53$ Hz, 3H)。

實施例2-9



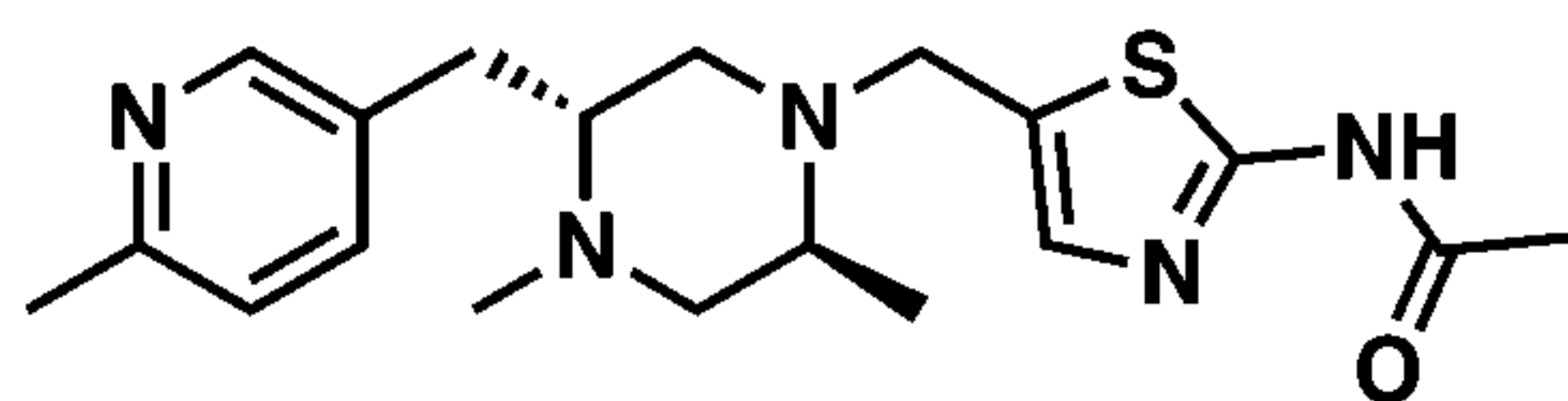
【0179】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自5-溴-2-甲基吡啶、(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 360。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.86 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=2.01, 8.28$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.67 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 3.70-3.95 (m, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 3.41 (d, $J=7.53$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.53$ Hz, 3H)。

實施例2-10



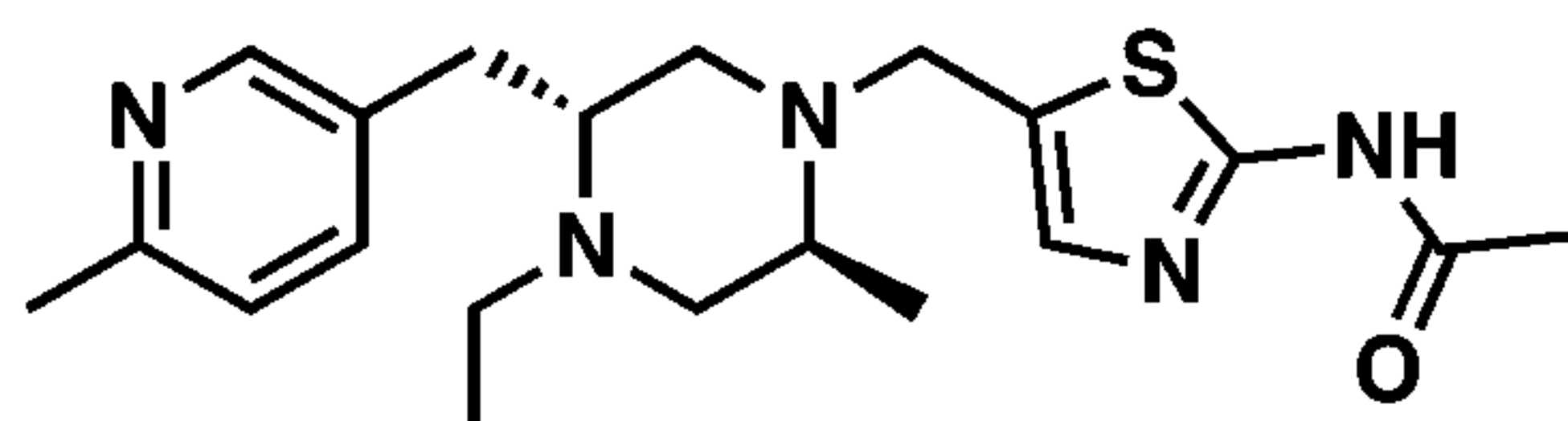
【0180】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 388。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.61 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.19 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=14.81$ Hz, 1H), 3.43-3.66 (m, 3H), 2.83-3.04 (m, 7H), 2.70 (s, 6H), 2.39-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.02$ Hz, 3H)。

實施例2-11



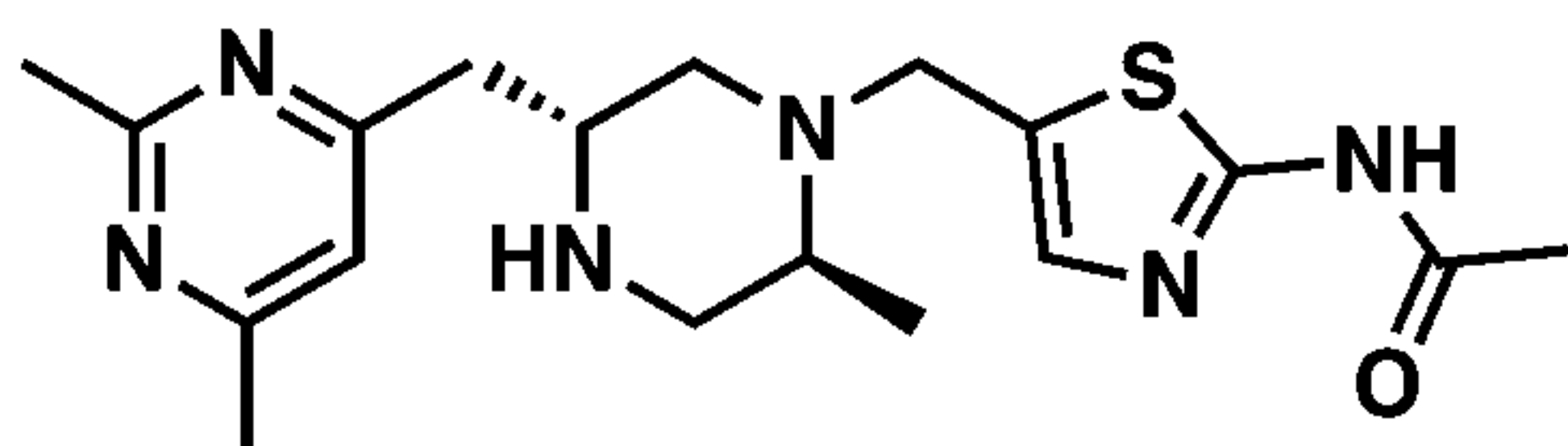
【0181】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2,4-二甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 374。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.67 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J*=2.01, 8.53 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.19 (d, *J*=14.56 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=14.81 Hz, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 2.84-3.08 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.49 (dd, *J*=10.79, 13.05 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (d, *J*=5.77 Hz, 3H)。

實施例2-12



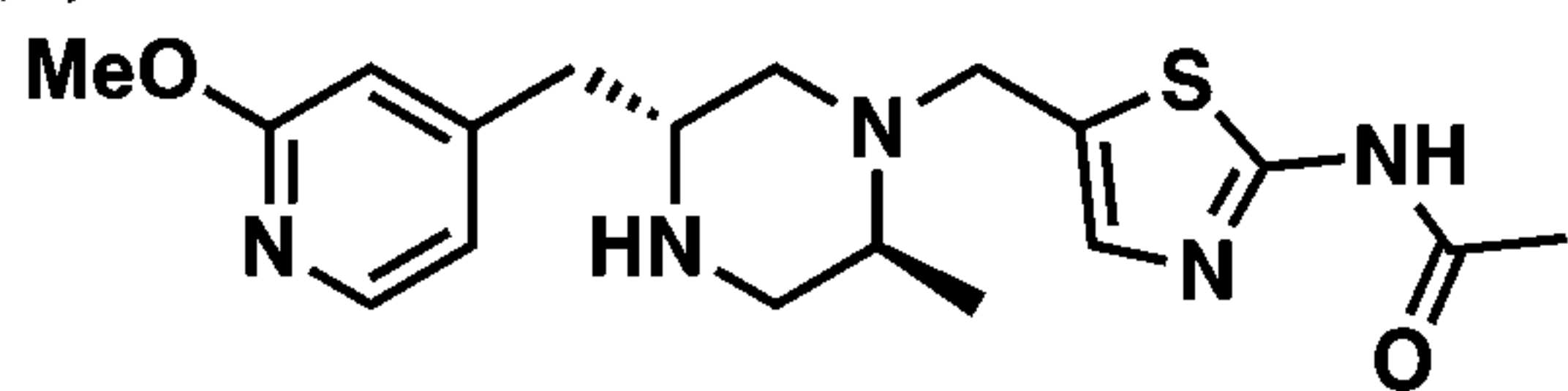
【0182】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙基-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-3之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 388。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.67 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J*=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.15 (br d, *J*=14.56 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=14.81 Hz, 1H), 3.45-3.73 (m, 4H), 3.21 (q, *J*=7.28 Hz, 2H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.49 (dd, *J*=10.42, 13.18 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.28 Hz, 3H), 1.31-1.34 (m, 3H)。

實施例2-13



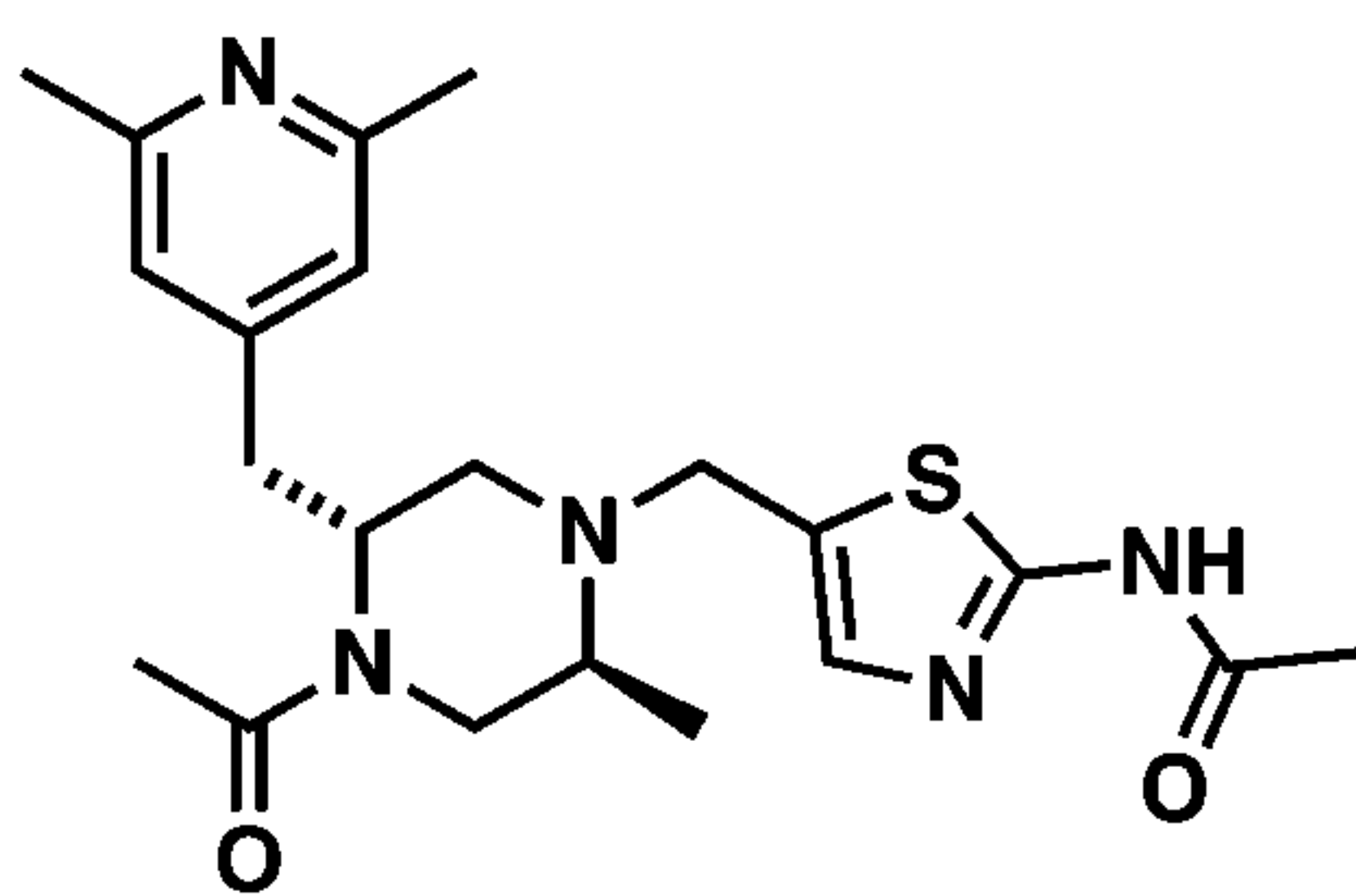
【0183】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2,6-二甲基嘧啶、(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 375。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.83 (br d, *J*=13.05 Hz, 1H), 3.63-3.78 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.58 (d, *J*=6.27 Hz, 3H)。

實施例2-14



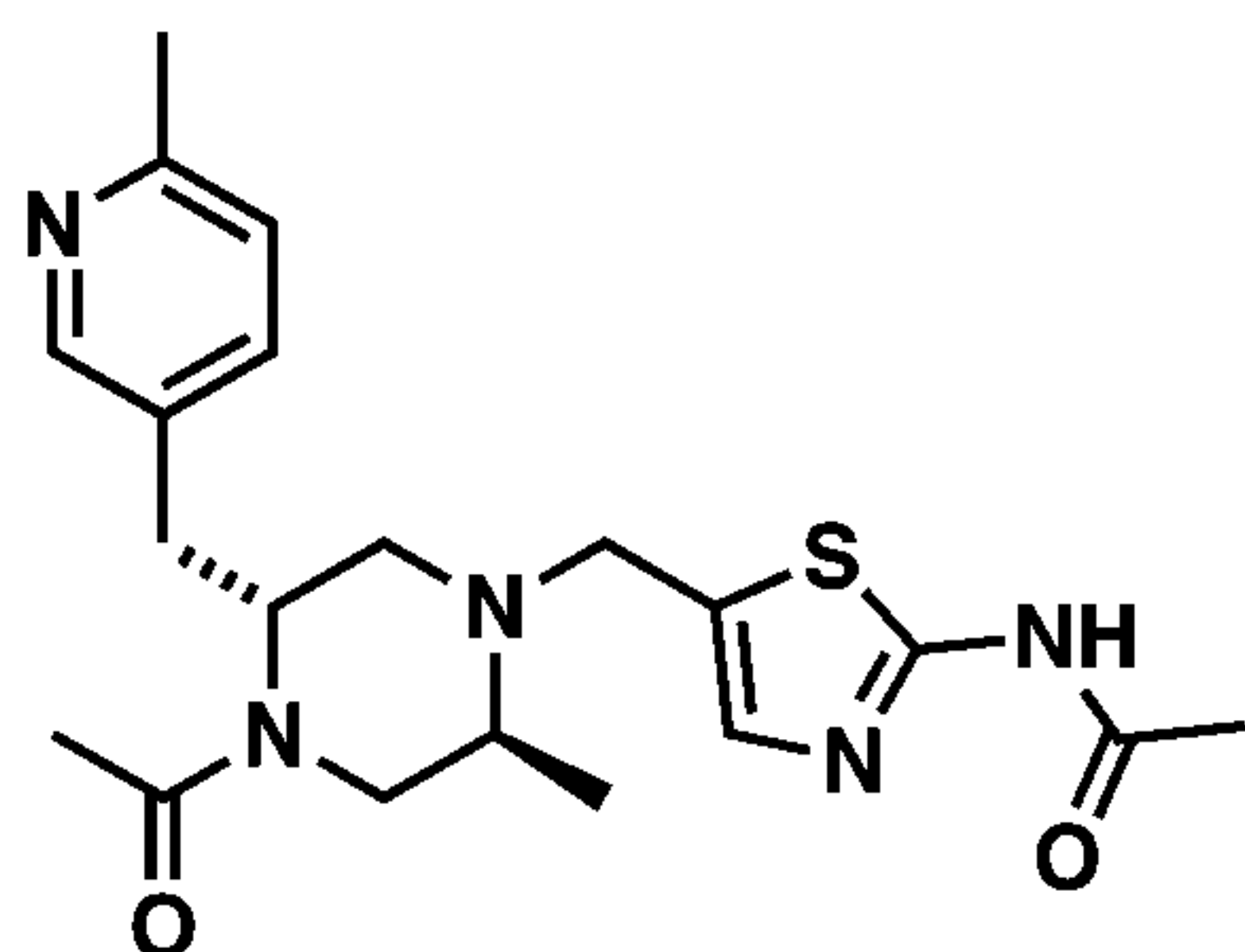
【0184】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2-甲氧基吡啶、(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 376。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.34 (d, *J*=6.27 Hz, 1H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.49 (dd, *J*=1.38, 6.15 Hz, 1H), 4.77 (br d, *J*=14.81 Hz, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 4H), 3.55-3.73 (m, 3H), 3.33-3.44 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (d, *J*=6.27 Hz, 3H)。

實施例2-15



【0185】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙硫基-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙硫胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙硫胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 416。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.55 (d, *J*=4.27 Hz, 3H), 5.09 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.26-4.47 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 2H), 3.71 (br d, *J*=6.02 Hz, 1H), 3.13-3.28 (m, 2H), 3.06 (br d, *J*=12.55 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 3H), 1.22-1.44 (m, 3H)。

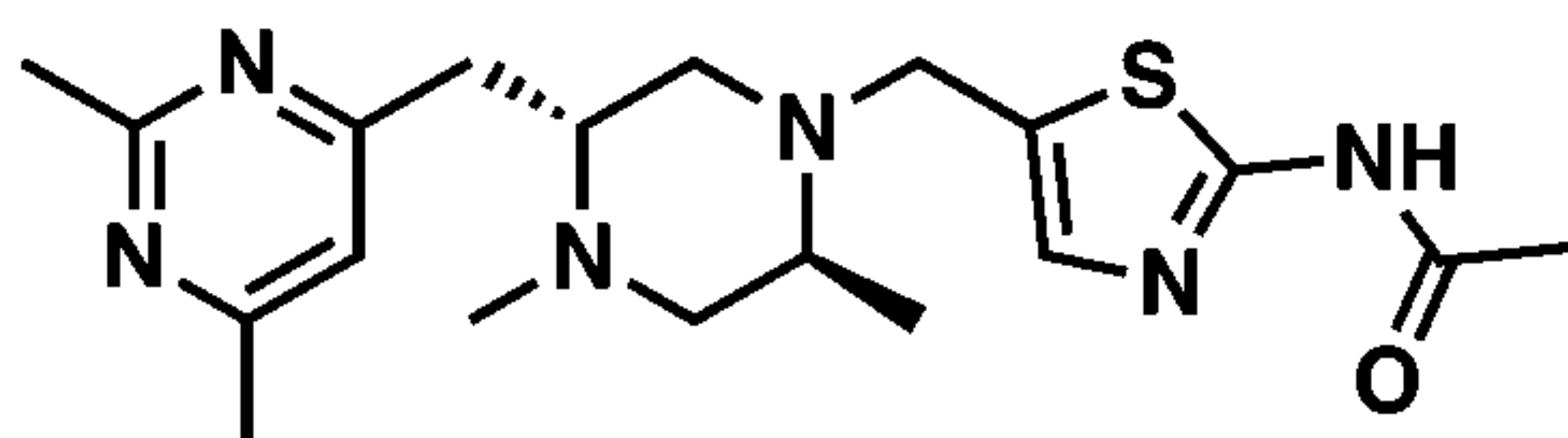
實施例2-16



【0186】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-4-乙硫基-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙硫胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙硫胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 402。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.60 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.03 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.13-4.37 (m, 2H), 3.72-3.96 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.06-3.25 (m,

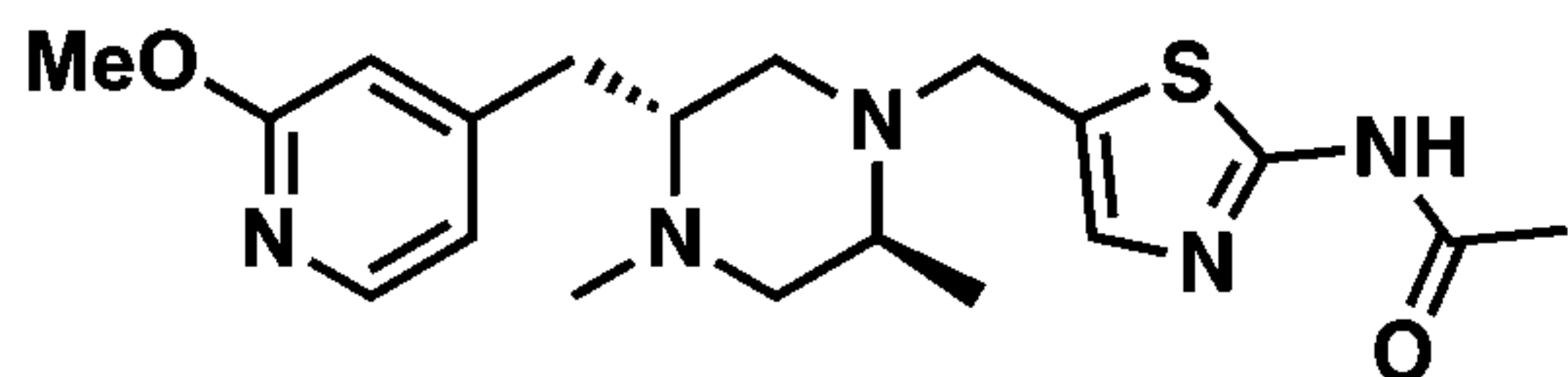
2H), 2.99 (br d, $J=12.80$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.14-1.39 (m, 3H)。

實施例2-17



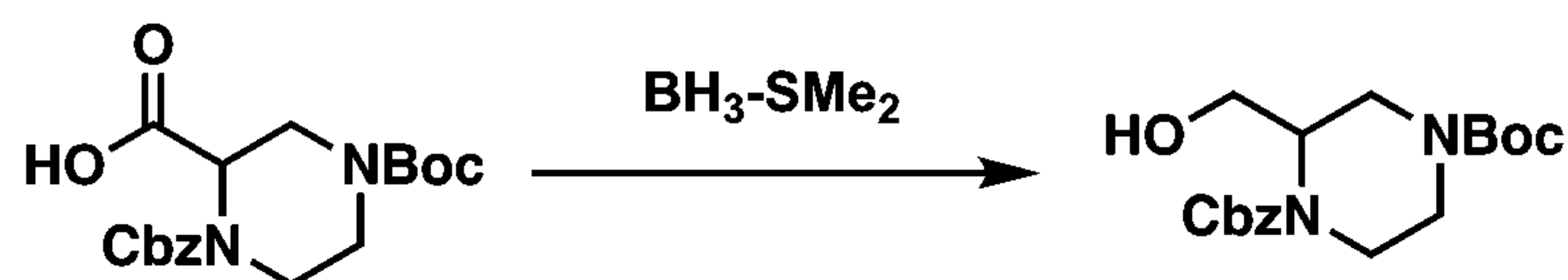
【0187】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 389。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.61 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.19 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=14.81$ Hz, 1H), 3.43-3.66 (m, 3H), 2.83-3.04 (m, 7H), 2.70 (s, 6H), 2.39-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.02$ Hz, 3H)。

實施例2-18



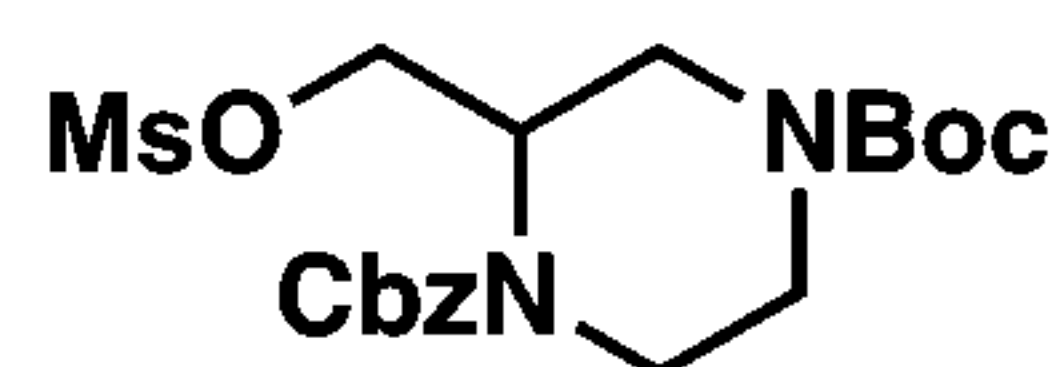
【0188】 *N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 390。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.01 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=1.38, 5.40$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.16 (d, $J=14.31$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.36 (br dd, $J=3.89, 13.68$ Hz, 1H), 2.92-3.04 (m, 4H), 2.81 (dd, $J=2.89, 13.43$ Hz, 2H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, $J=6.27$ Hz, 3H)。

中間物20



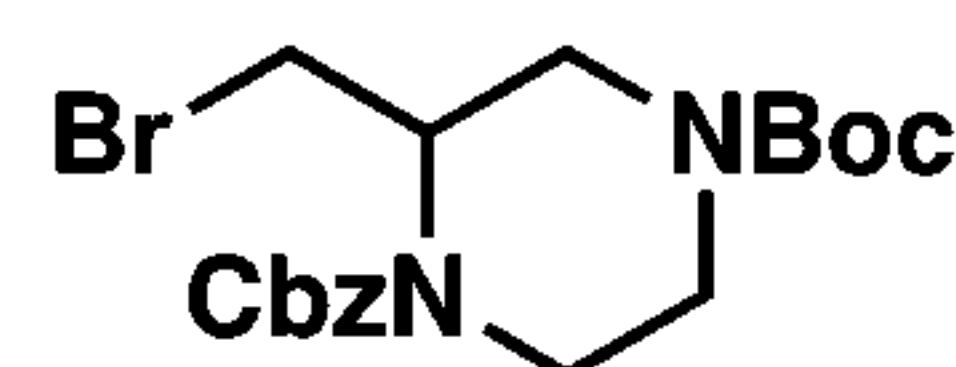
【0189】 2-(羥甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：在0°C下將硼烷二甲硫醚錯合物(10 M，1.67 mL)逐滴添加至1-((苯甲氧基)羰基)-4-(三級丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸(3.05 g，8.37 mmol)於THF (50.0 mL)中之混合物中，接著在70°C下攪拌混合物1小時。使混合物冷卻至0°C，用MeOH淬滅且在70°C下再攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 3/1)純化殘餘物，得到標題化合物(1.01 g，34%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.37 (m, 5H), 5.10-5.17 (m, 2H), 4.17-4.33 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 2.75-3.34 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

中間物21



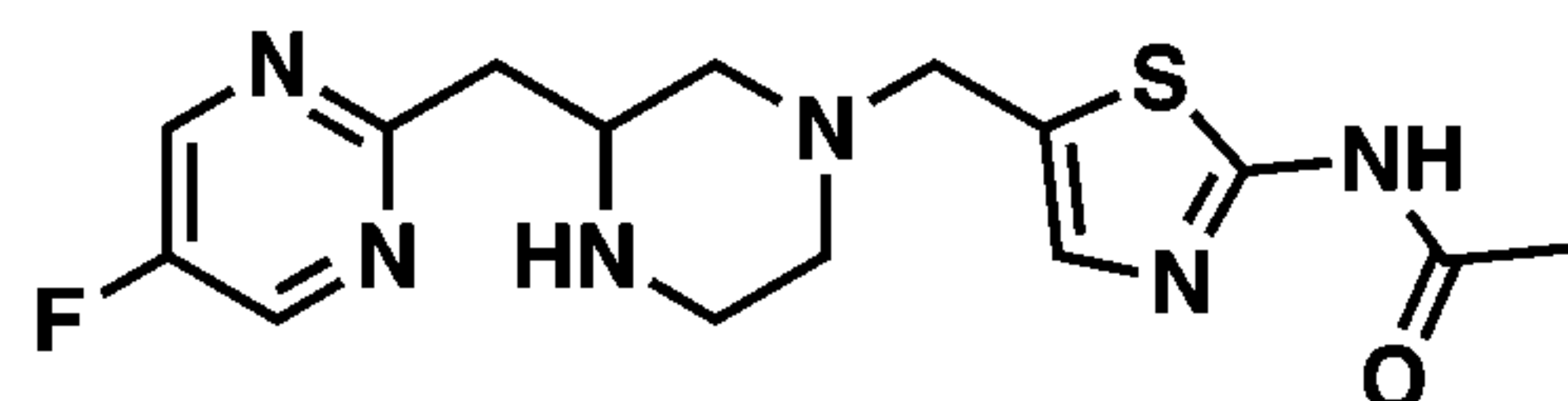
【0190】 2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：以中間物15之類似方式製備標題化合物。所獲得之粗物質未經任何進一步純化即用於下一步驟中。

中間物22



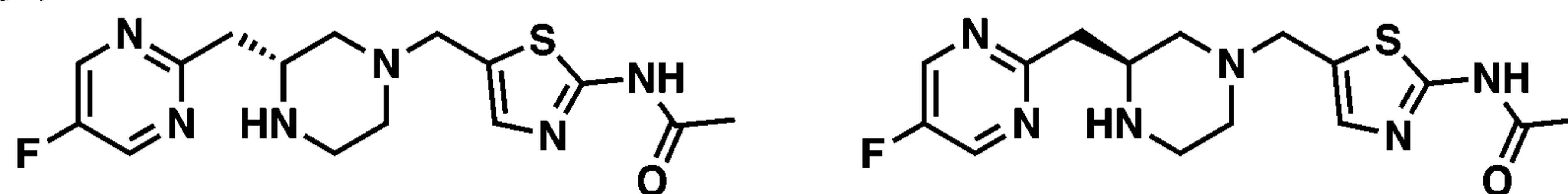
【0191】 2-(溴甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：以中間物16之類似方式製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.39 (m, 5H), 5.14-5.18 (m, 2H), 4.22-4.48 (m, 2H), 3.83-4.01 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.82-3.07 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

實施例2-19



【0192】 *N*-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自2-溴-5-氟嘧啶、2-(溴甲基)哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

實施例2-20

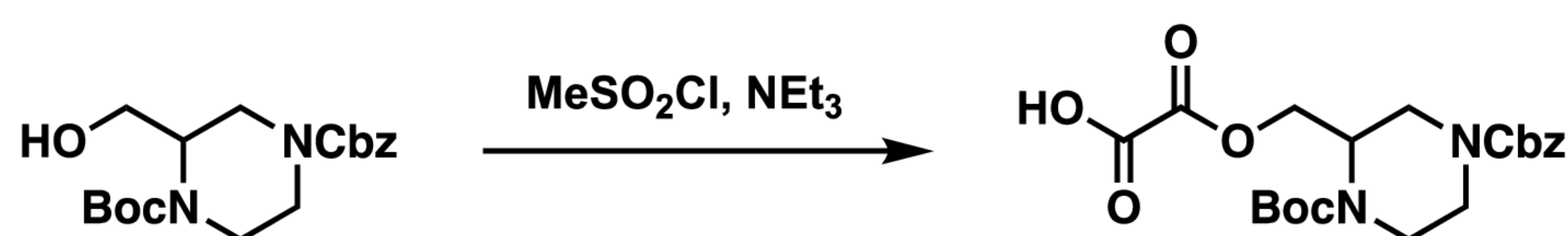


【0193】 分離實施例2-19之對映異構體之混合物，亦即，(*R*)-*N*-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺。掌性分離方法：SFC，管柱：CHIRALPAK IC 250 x 30 mm，10 μm；0.1% NH₃H₂O EtOH，流動速率(ml/min)：80。產物為：

峰1：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.65 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.00-3.02 (m, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H)。

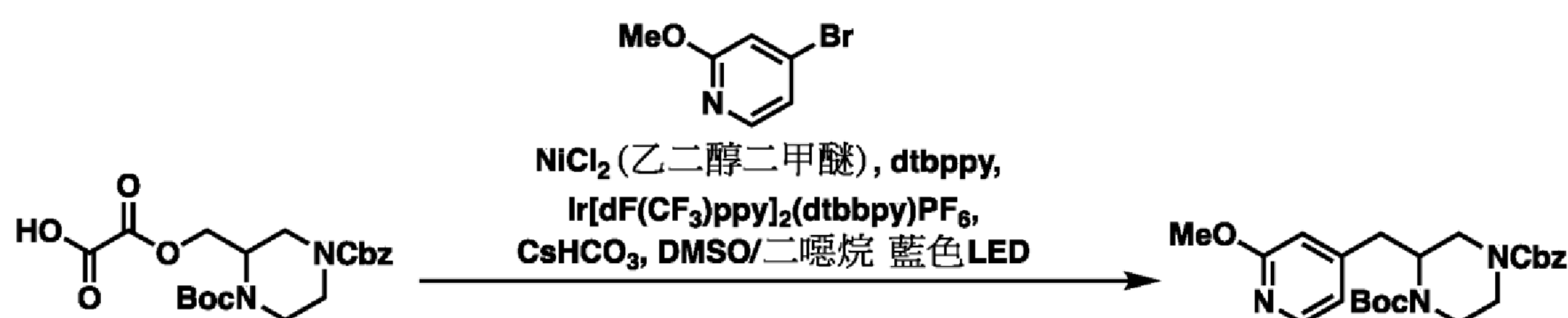
峰2：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 351。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.65 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.00-3.02 (m, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H)。

中間物23



【0194】 2-((4-((苯甲氧基)羰基)-1-(三級丁氧基羰基)哌嗪-2-基)甲氧基)-2-側氧基乙酸：向圓底燒瓶中裝入2-(羥甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(8.0 g，22.83 mmol)，繼而添加乙醚(35.0 mL)。使溶液冷卻至0℃。逐滴添加草醯氯(5.8 g，45.66 mmol，2.0當量)。使均質反應混合物升溫至28℃且攪拌18小時。使反應物冷卻至0℃且藉由緩慢添加H₂O (90 mL)淬滅。在25℃下攪拌1小時後，將所得混合物轉移至分液漏斗，且用EtOAc (20 mL x 3)萃取水層混合物。用鹽水洗滌組合之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(3.0 g，31%產率)。LCMS (ESI): [M-Boc+H] 323。

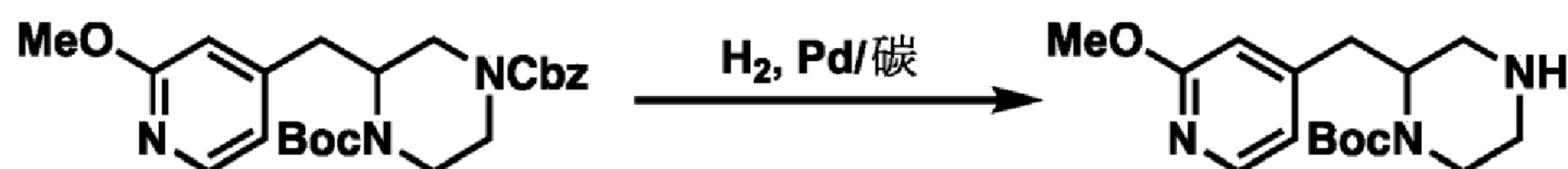
中間物24



【0195】 2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：向4-溴-2-甲氧基吡啶(50.0 mg，0.265 mmol)及2-((4-((苯甲氧基)羰基)-1-(三級丁氧基羰基)哌嗪-2-基)甲氧基)-2-側氧基乙酸(112.3 mg，0.265 mmol，1.0當量)於二噁烷(16.0 mL)及DMSO (4.0 mL)中之懸浮液中添加NiCl₂ 乙二醇二甲醚 (5.8 mg，26.59 μmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (3.0 mg，2.66 μmol)、4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶(10.7 mg，39.89 μmol)及CsHCO₃ (154.7 mg，797.79 μmol)。攪拌混合物且在N₂下在60℃下用藍色LED照射60小時。濃縮反應混合物且用水(20 mL)處理殘餘物，用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。用

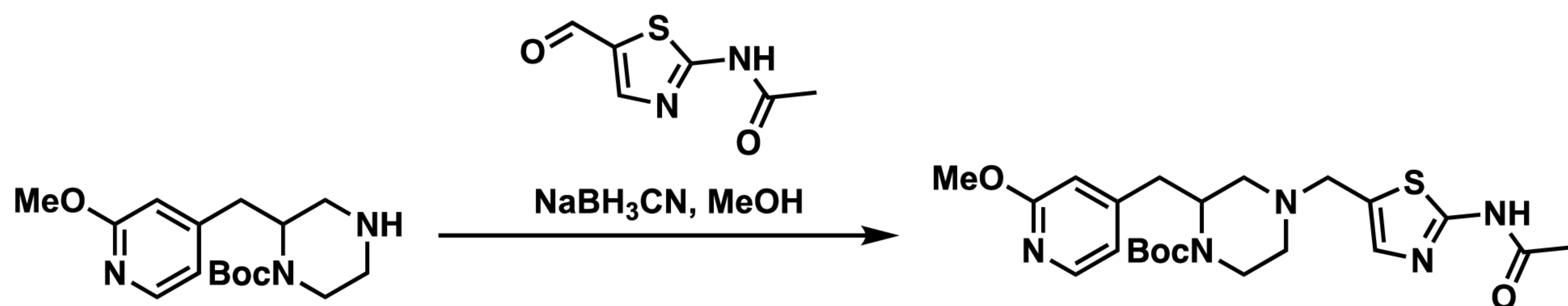
水(2 x 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌組合之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:EtOAc = 3:1)純化殘餘物，得到20 mg不純產物，藉由製備型HPLC ((0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)；移動相B：乙腈；管柱：water Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5 μm ；偵測波長：220 nm)純化，得到標題化合物(5.0 mg，4.26%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.93 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 5H), 6.74-6.53 (m, 2H), 5.29-5.11 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.72-2.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

中間物25



【0196】 2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(80.0 mg, 0.181 mmol)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (28.9 mg, 0.271 mmol)。在40 psi H₂ (g)下在30°C下攪拌反應混合物3小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到標題化合物(50.0 mg, 89%產率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 308。

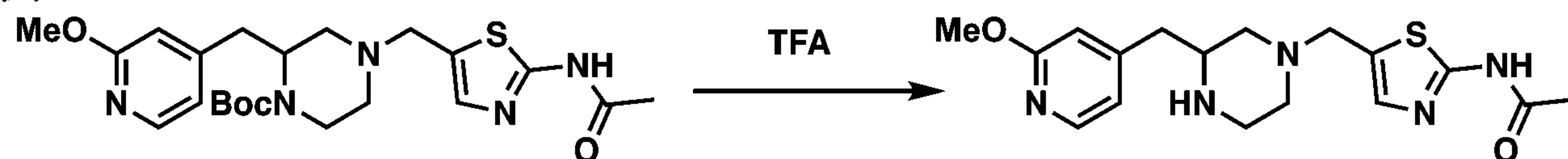
中間物26



【0197】 4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg, 0.162 mmol)及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺(41.52

mg, 0.244 mmol)於MeOH (5.0 mL)中之溶液在50°C下攪拌0.5小時。添加氰基硼氫化鈉(25.6 mg, 0.406 mmol)且在50°C下攪拌混合物16小時。藉由製備型TLC (石油醚/EtOAc = 1/1)純化反應混合物, 得到標題化合物 (70.0 mg, 93%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 462。

實施例2-21



【0198】 *N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(70.0 mg, 0.151 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。在30°C下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物且用NH₃·H₂O鹼化至pH 9。藉由製備型HPLC (移動相：水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN；管柱：xtimate prep OBD C₁₈ 150 x 25 mm x 5 μm；偵測波長：220 nm)純化殘餘物, 得到標題化合物(30.0 mg, 54%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 362。使用掌性SFC分離所得對映異構體。

實施例2-22



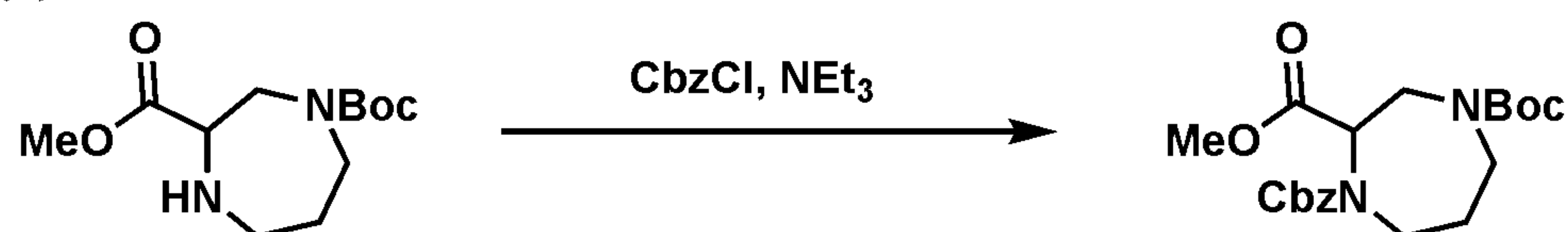
【0199】 分離實施例2-21之對映異構體之混合物, 亦即, (*R*)-*N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺。掌性分離方法：SFC, 管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μm)；乙醇(0.1% NH₃·H₂O), 於CO₂中。產物為：

峰1：LCMS (ESI): [M+H] 362。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ

8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H)。

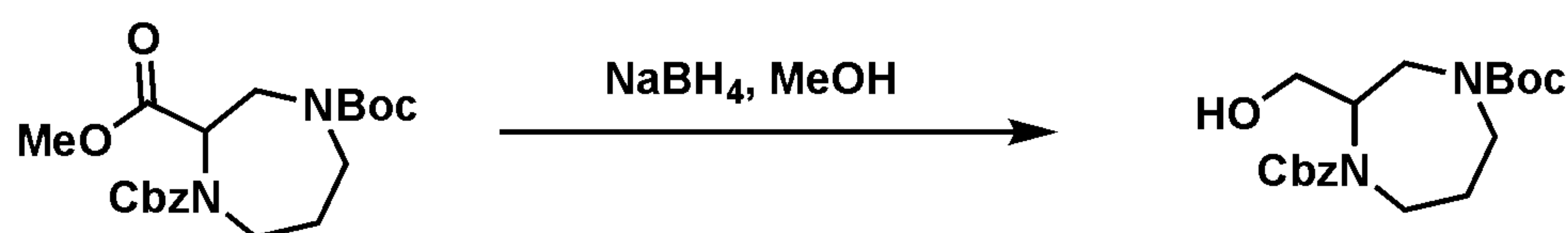
峰2：LCMS (ESI): $[M+H]$ 362。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 3H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H)。

中間物27



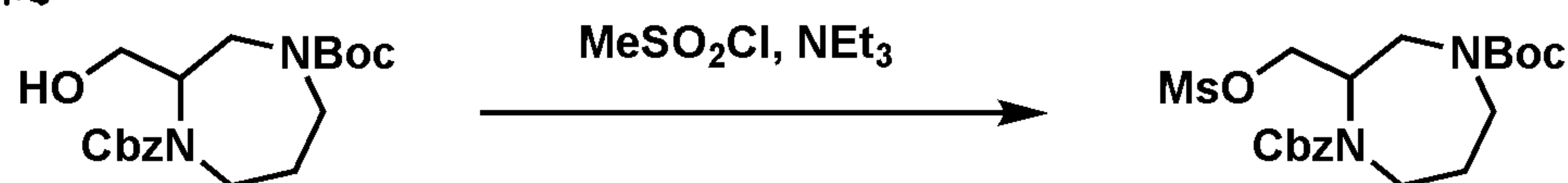
【0200】 1,4-二氮雜環庚烷-1,2,4-三甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯2-甲酯：在0℃下向1,4-二氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-(三級丁基)酯3-甲酯(5.00 g, 19.36 mmol)及三乙胺(4.11 g, 41 mmol, 5.6 mL)於二氯甲烷(120 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(3.63 g, 21.3 mmol, 3.0 mL)。使所得混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。接著藉由添加水淬滅反應物。用水、接著用鹽水洗滌有機層。接著分離有機層，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(含0-100% EtOAc之庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(6.80 g, 89%產率)。LCMS (ESI): $[M-Boc]$ 293。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.23-7.43 (m, 5H), 5.15-5.25 (m, 1H), 4.99-5.13 (m, 2H), 4.15-4.32 (m, 1H), 3.84-4.07 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 3H), 3.11-3.29 (m, 2H), 2.72-3.02 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 9H)。

中間物28



【0201】 2-(羥甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：在0°C下向1,4-二氮雜環庚烷-1,2,4-三甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00 g, 2.55 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中小份添加添加硼氫化鈉(145 mg, 3.82 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。接著添加硼氫化鈉(50 mg)。攪拌反應物30分鐘。再添加一份硼氫化鈉(50 mg)。再攪拌30分鐘。用鹽水淬滅反應物。在真空中濃縮混合物且用乙酸乙酯稀釋殘餘物，用鹽水洗滌，乾燥且藉由矽膠層析(含0-100% EtOAc之庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(855 mg, 92%產率)。LCMS (ESI): [M+Na] 387。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.22-7.42 (m, 5H), 5.03-5.23 (m, 2H), 4.45-4.69 (m, 1H), 3.88-4.10 (m, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.97-3.14 (m, 1H), 2.71-2.93 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.48-1.61 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 9H)。

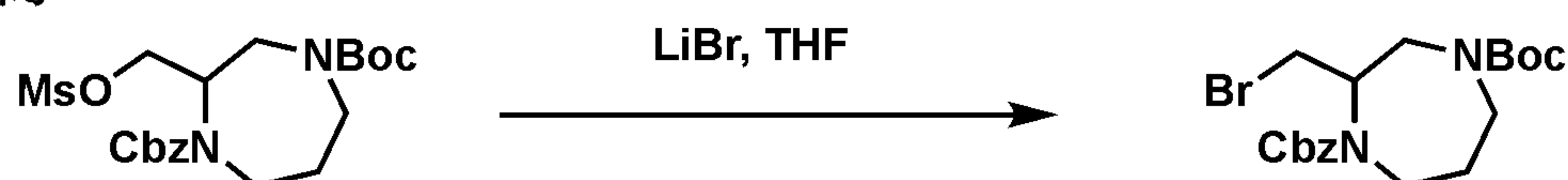
中間物29



【0202】 2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：在0°C下將甲烷磺醯氯(320 mg, 2.80 mmol, 216 μL)逐滴添加至2-(羥甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(850 mg, 2.33 mmol)及三乙胺(589 mg, 5.83 mmol, 807 μL)於乙醚(10 mL)中之溶液中。接著使反應物升溫至室溫。2小時後，用乙酸乙酯稀釋反應物且用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且蒸發，得到標題化合物(880 mg, 85%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟

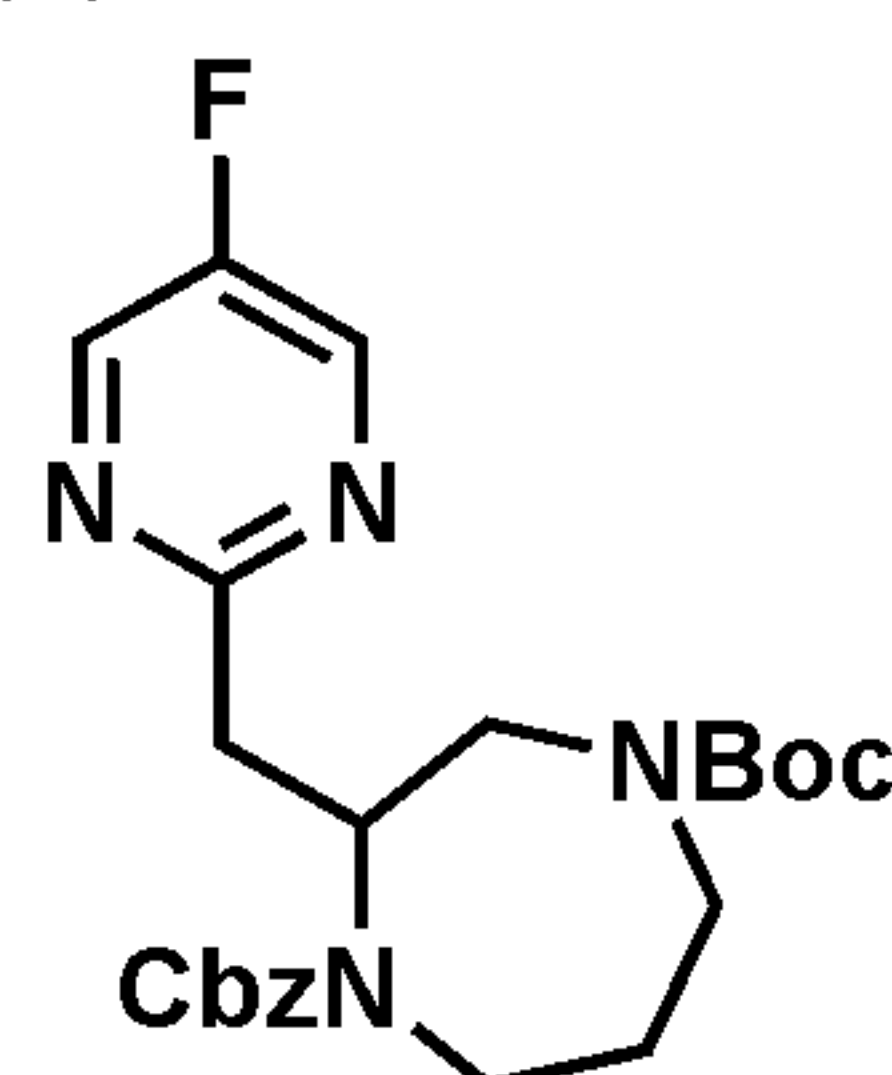
中。LCMS (ESI): [M+Na] 465 ; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.22-7.50 (m, 5H), 5.01-5.28 (m, 2H), 4.15-4.47 (m, 2H), 3.79-4.12 (m, 3H), 3.38-3.79 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 2.95-3.12 (m, 3H), 2.72-2.94 (m, 1H), 1.73-1.94 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.28-1.50 (m, 9H)。

中間物30



【0203】 2-(溴甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：向2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(870 mg, 1.97 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加溴化鋰(1.37 g, 15.76 mmol)。接著在50°C下加熱反應混合物6小時，冷卻至室溫，隨後在真空中濃縮。用二氯甲烷稀釋殘餘物，形成白色沈澱物且藉由過濾移除。濃縮溶離液且藉由矽膠層析(含0-100% EtOAc之庚烷)純化，得到標題化合物(125 mg, 15%產率)。LCMS (ESI): [M+Na] 449/451。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.29-7.45 (m, 5H), 5.06-5.26 (m, 2H), 4.57-4.89 (m, 1H), 3.91-4.25 (m, 3H), 3.29-3.58 (m, 2H), 2.64-3.27 (m, 3H), 1.67-2.00 (m, 2H), 1.36-1.53 (m, 9H)。

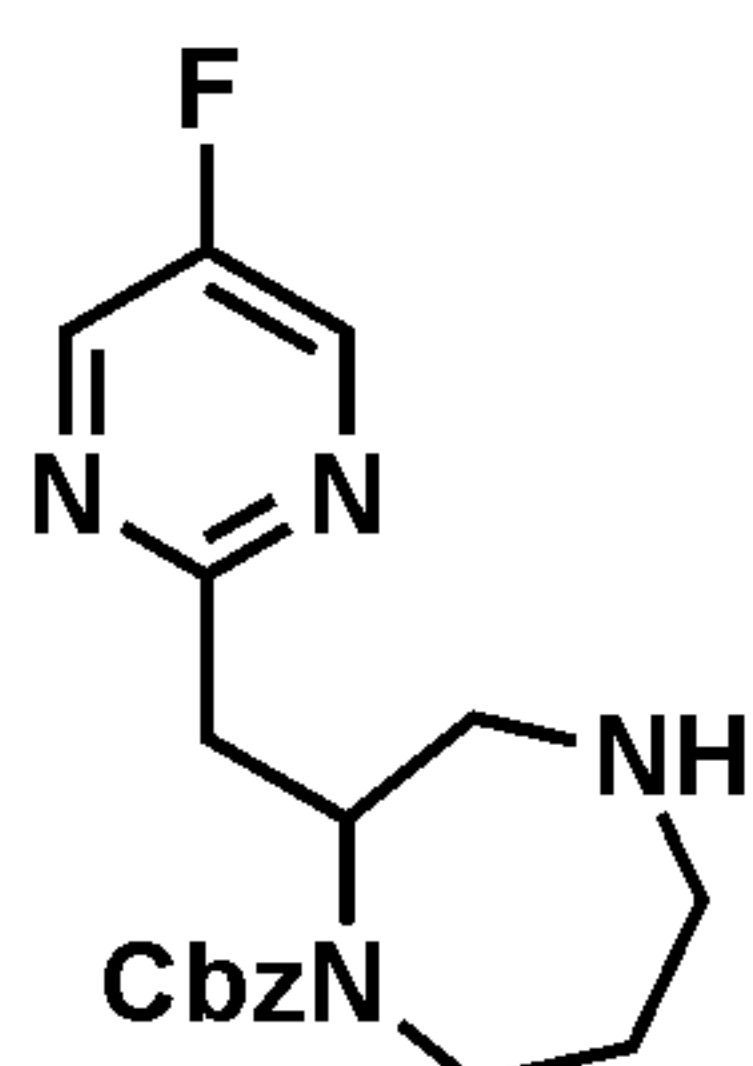
中間物31



【0204】 2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：以中間物1之類似方式自2-溴-5-氟嘧啶及2-(溴甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯製備標題化合

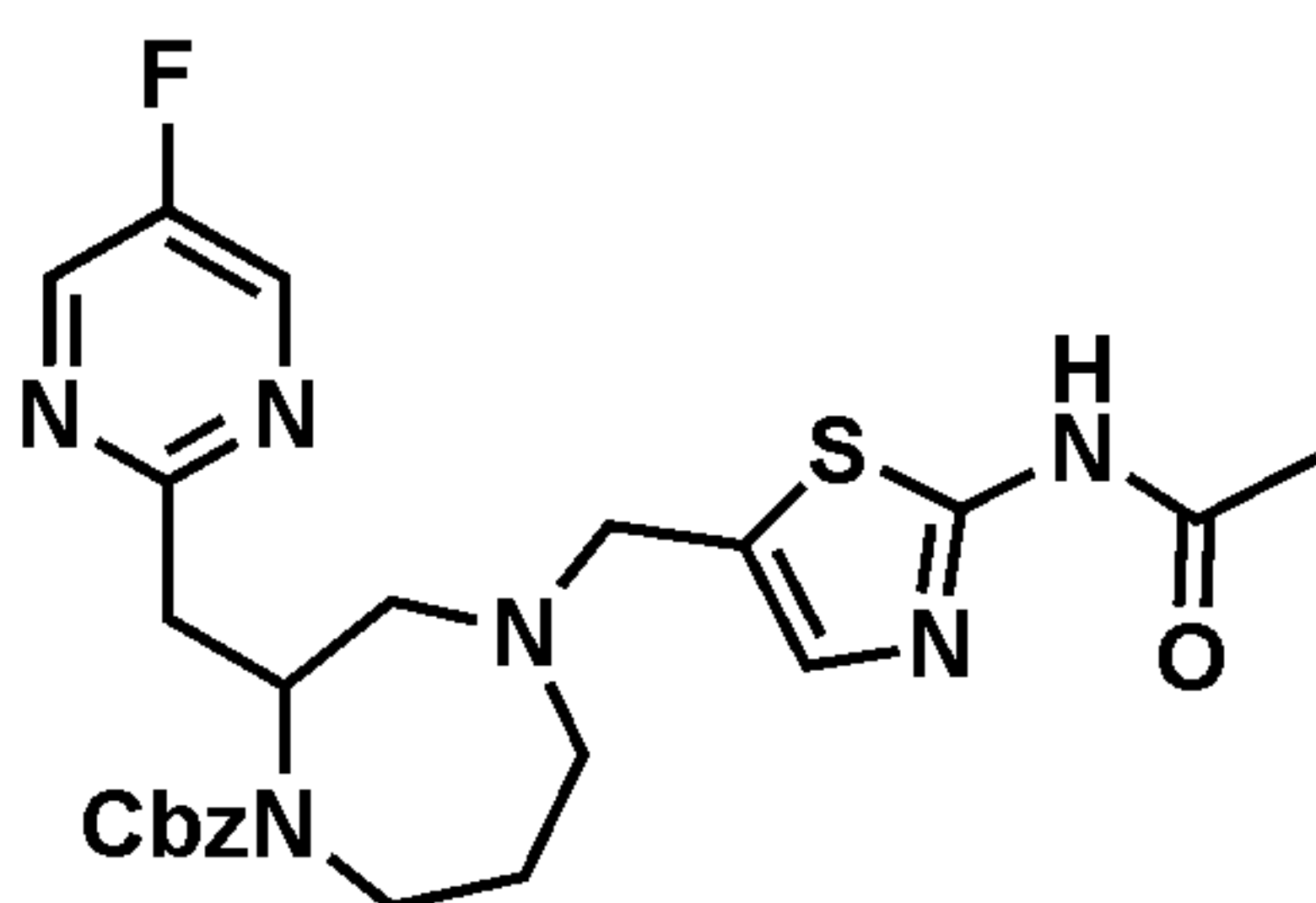
物。LCMS (ESI): [M+H] 445。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31-8.51 (m, 2H), 7.09-7.44 (m, 5H), 4.88-5.10 (m, 2H), 4.68-4.80 (m, 1H), 3.84-4.12 (m, 3H), 3.12-3.26 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 3H), 2.76-2.92 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.33-1.44 (m, 9H)。

中間物32



【0205】 2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽：以中間物2之類似方式自2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 345。

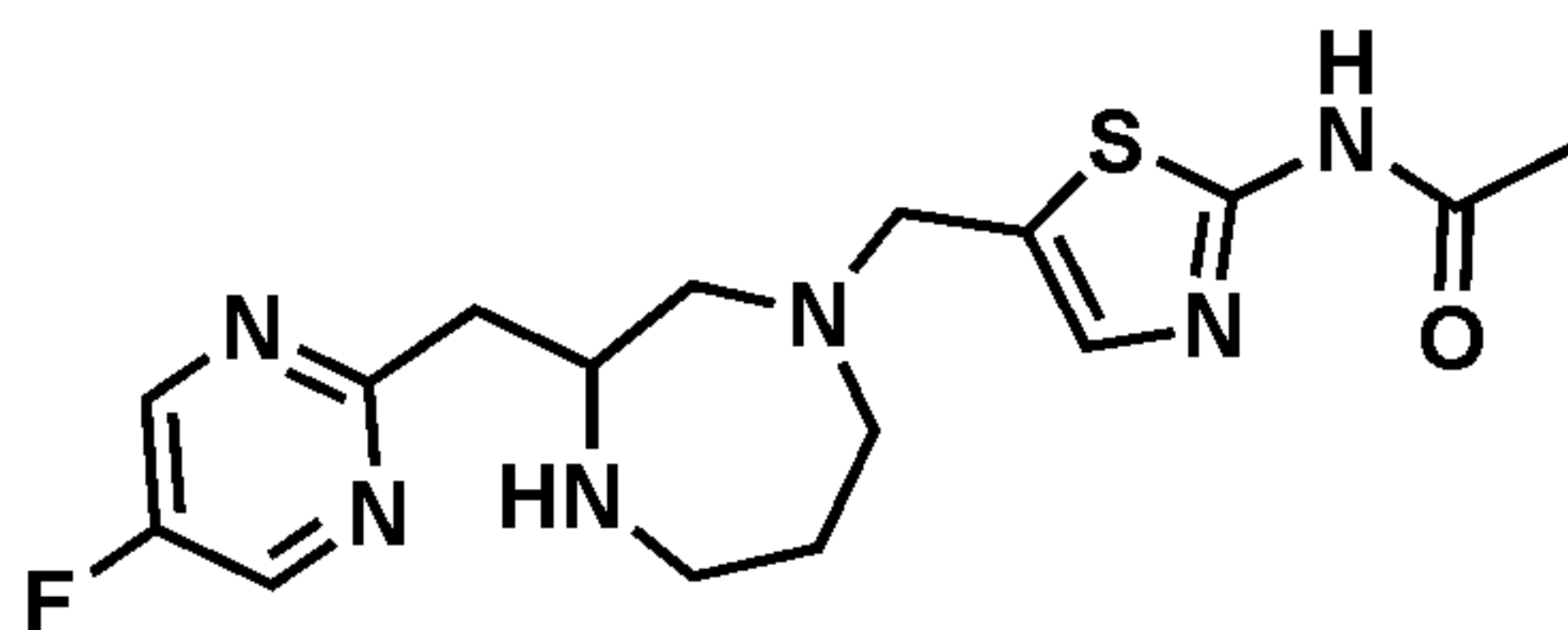
中間物33



【0206】 4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯：以中間物19之類似方式自2-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽及N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 499； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.27-8.46 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 4H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.89-4.94 (m, 0.5H), 4.73-4.79 (m, 0.5H), 4.49-4.66 (m, 1H), 3.72-3.92 (m, 3H), 3.07-3.21 (m, 2H), 2.81-3.05 (m, 3H),

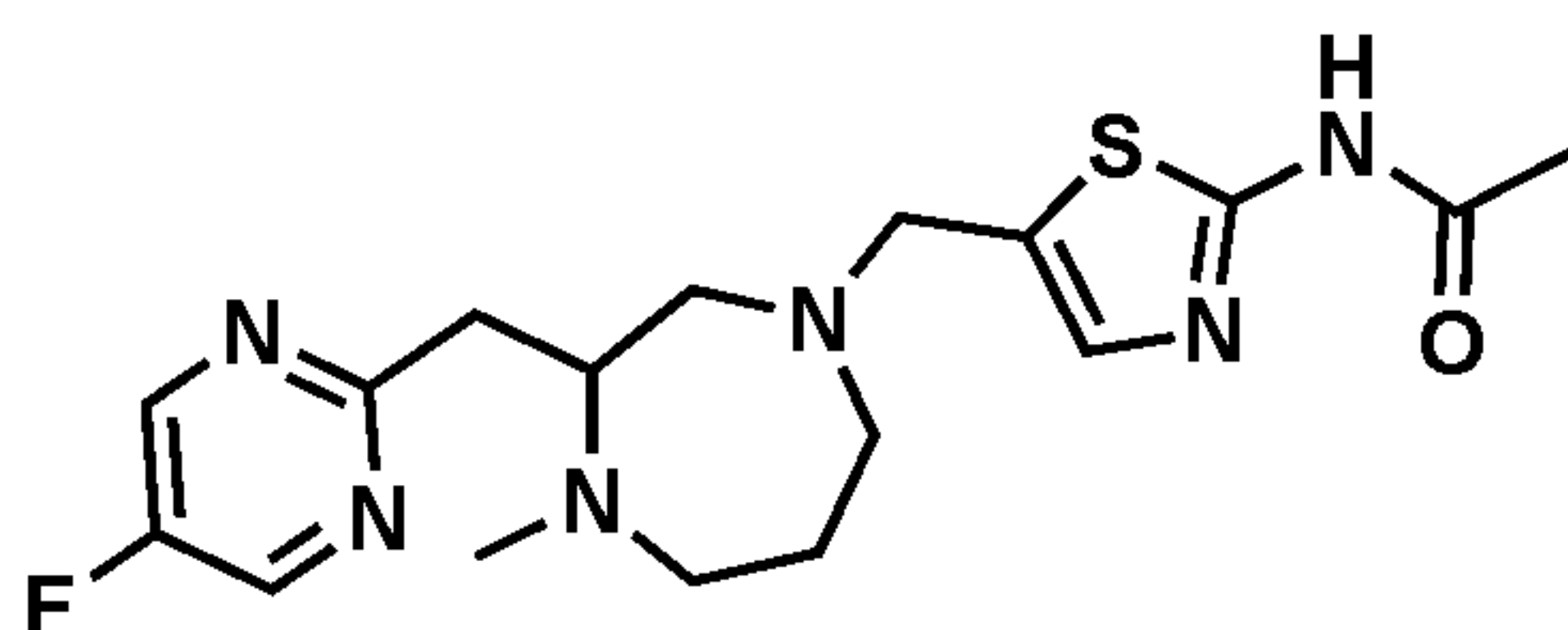
2.51-2.69 (m, 2H), 2.20 (d, $J=2.76$ Hz, 3H), 1.77-1.97 (m, 1H), 1.63 (br d, $J=10.54$ Hz, 1H)。

實施例2-23



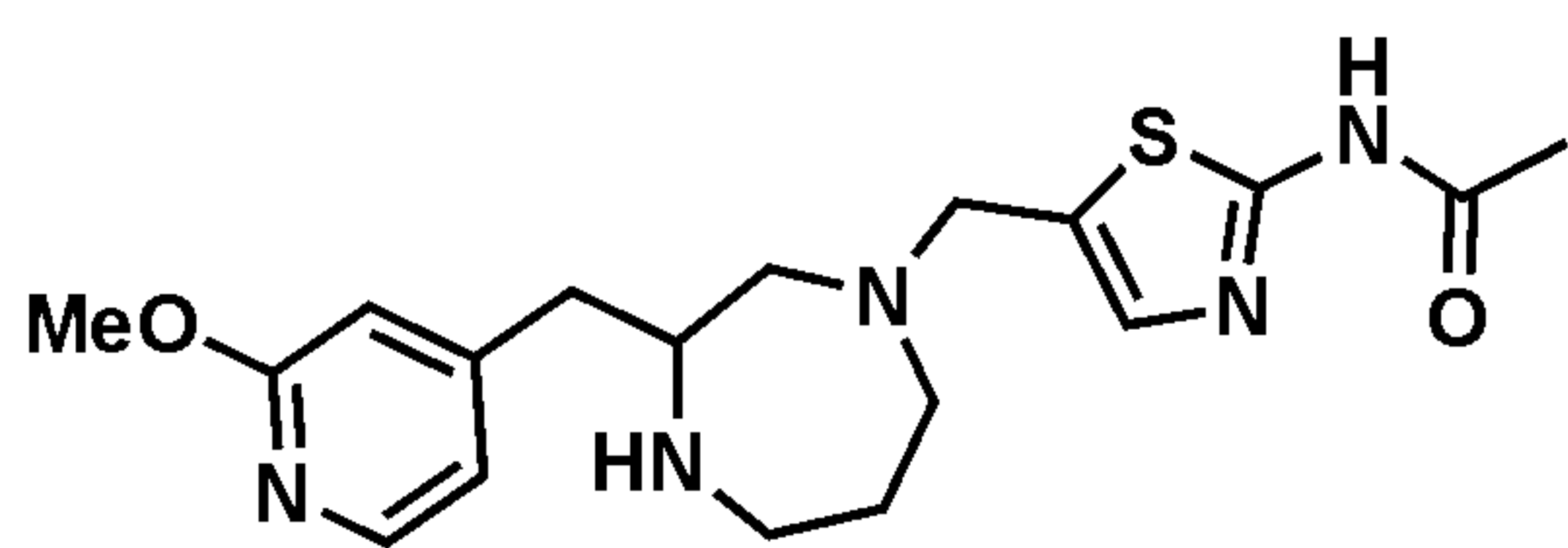
【0207】 *N*-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-1之類似方式自4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 365。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.67 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.00 (dd, $J=8.53, 15.31$ Hz, 1H), 3.74-3.87 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 5H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

實施例2-24



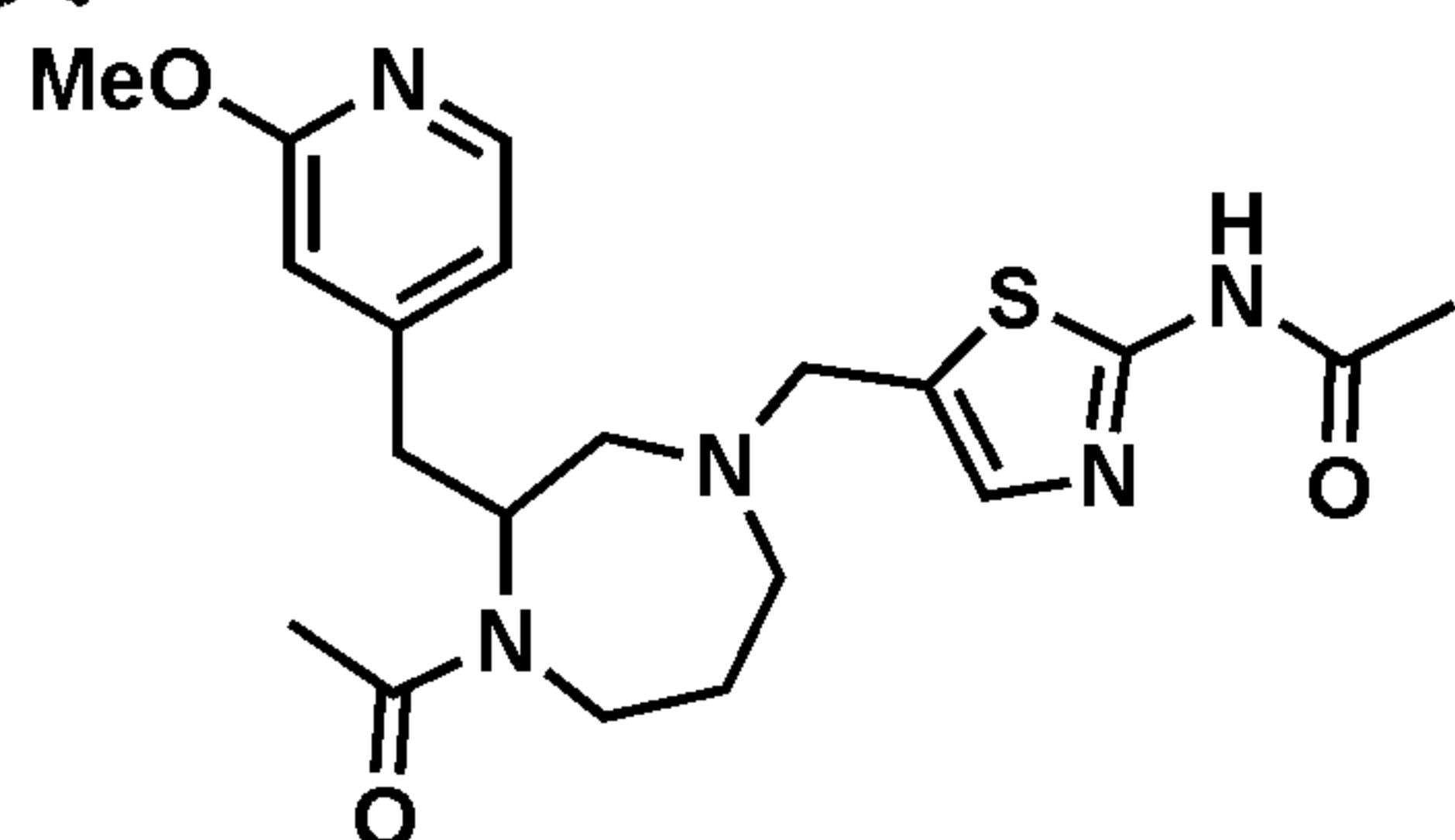
【0208】 *N*-(5-((3-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-[5-[[3-[(5-氟嘧啶-2-基)甲基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 379。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.59 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.40 (d, $J=6.78$ Hz, 2H), 3.01-3.11 (m, 5H), 2.80-2.97 (m, 2H), 2.08-2.27 (m, 5H)。

實施例2-25



【0209】 *N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2-甲氧基吡啶、2-(溴甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 376。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.32 (d, *J*=6.02 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=5.77 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 1H), 3.76 (br dd, *J*=6.65, 13.43 Hz, 1H), 3.56-3.72 (m, 3H), 3.44-3.56 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.52 (br t, *J*=8.91 Hz, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

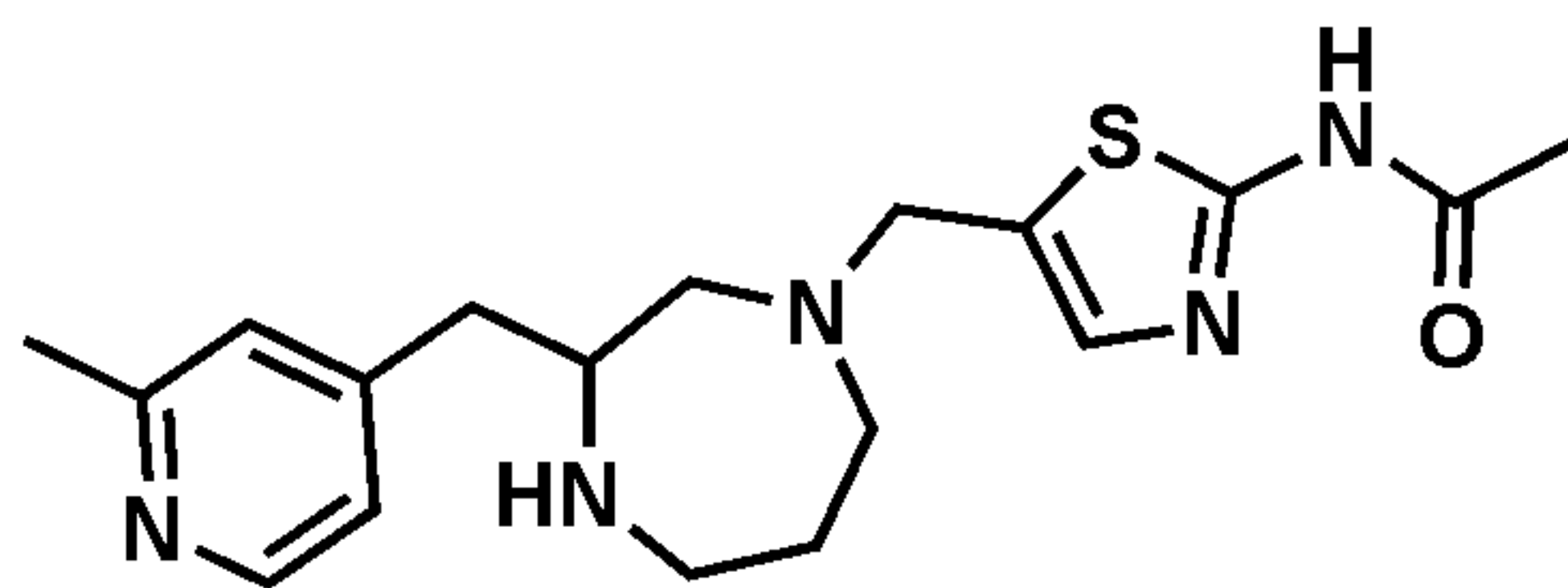
實施例2-26



【0210】 *N*-(5-((4-乙醯基-3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺氫溴酸鹽製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 418。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90-8.02 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.59 (d, *J*=7.53 Hz, 1H), 4.54-4.74 (m, 1H), 3.99-4.19 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=2.01 Hz, 3H), 3.67-3.84 (m, 2H), 3.14 (dd, *J*=6.40, 15.18 Hz, 1H), 2.85-3.03 (m, 2H), 2.45-2.80 (m, 3H), 2.20 (d, *J*=1.76 Hz, 3H),

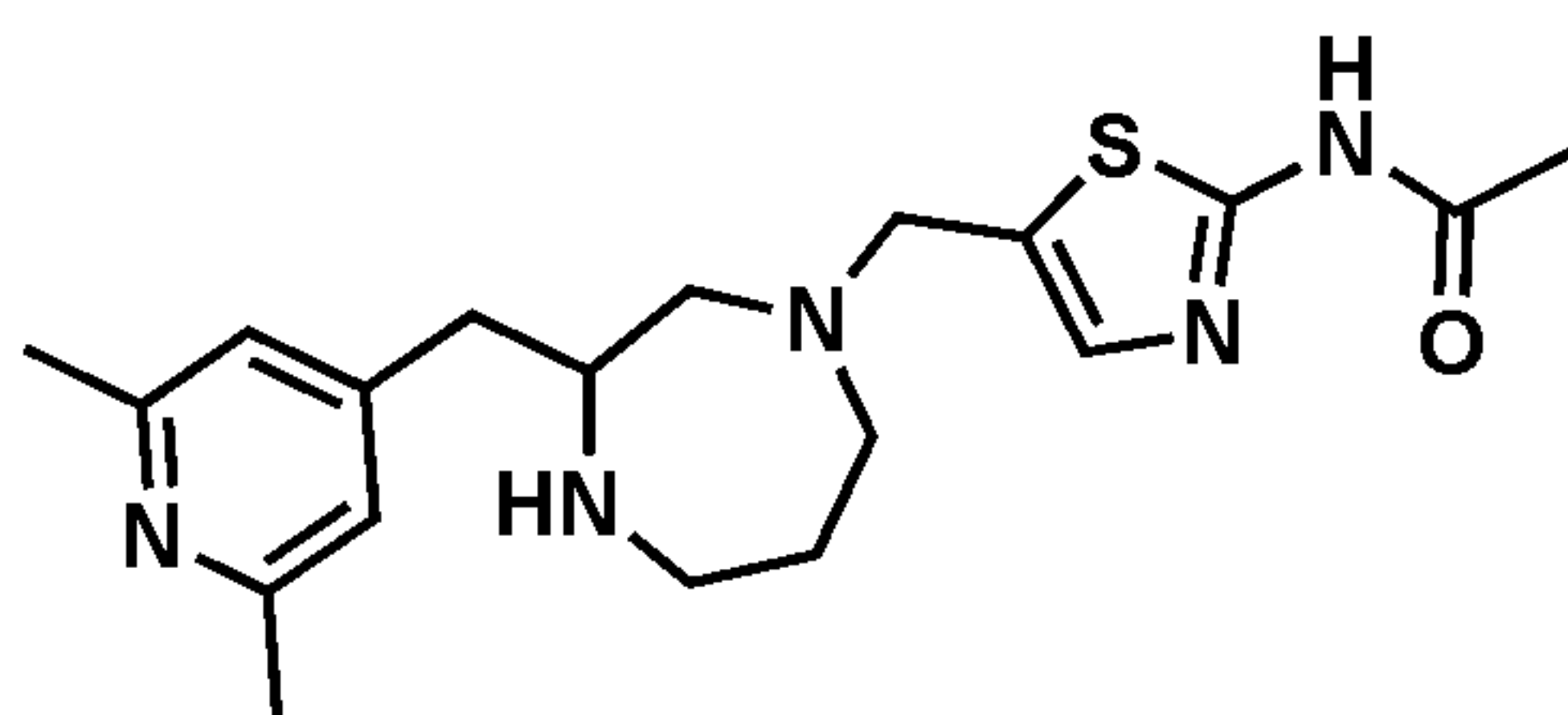
1.92-2.16 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.58 (br d, $J=12.55$ Hz, 1H)。

實施例2-27



【0211】 *N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2-甲基吡啶、2-(溴甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 360。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.67 (d, $J=6.02$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (br d, $J=6.02$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.64-4.76 (m, 2H), 4.01 (dd, $J=9.03, 15.56$ Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.40-3.59 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)。

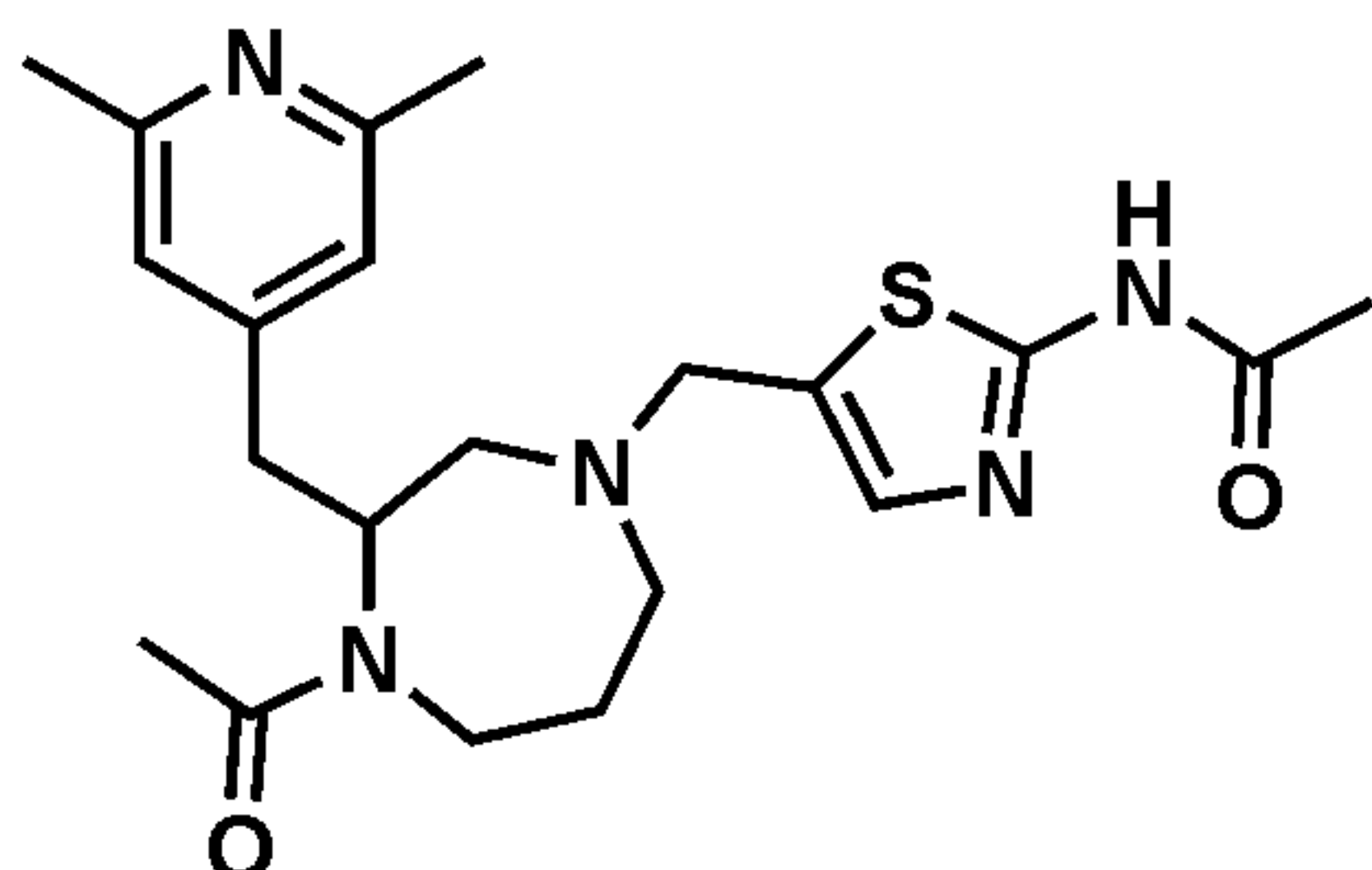
實施例2-28



【0212】 *N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自4-溴-2,6-二甲基吡啶、2-(溴甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 374。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.86 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (dd, $J=8.91, 15.43$ Hz, 1H), 3.77 (br dd,

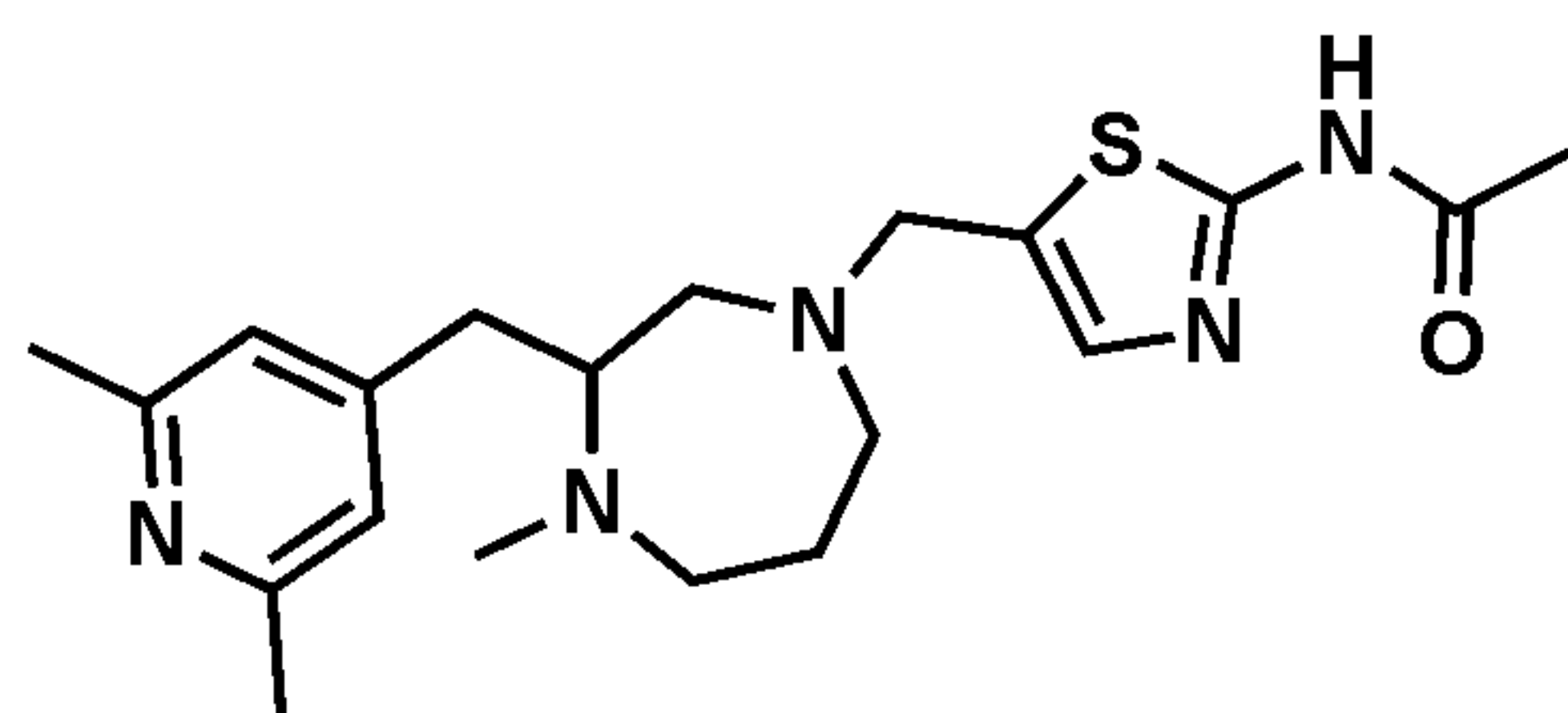
$J=6.53, 13.55$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J=3.01, 7.03$ Hz, 2H), 3.45-3.59 (m, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.48-2.64 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 3H)。

實施例2-29



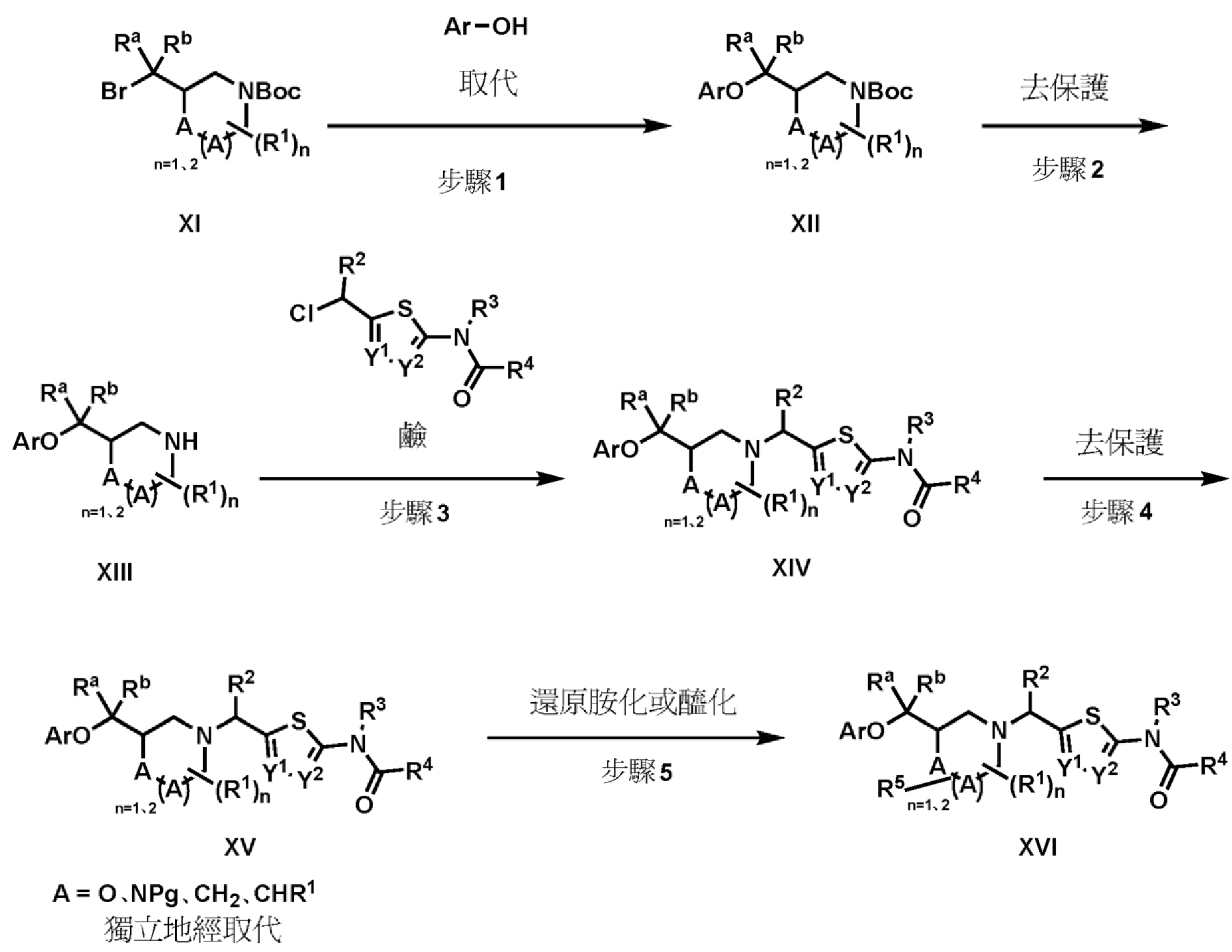
【0213】 *N*-(5-((4-乙醯基-3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 416。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.16 (d, $J=18.57$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=19.58$ Hz, 2H), 4.00-4.69 (m, 1H), 3.63-3.93 (m, 3H), 2.91-3.16 (m, 2H), 2.65-2.91 (m, 2H), 2.41-2.61 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.01-2.15 (m, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H)。

實施例2-30

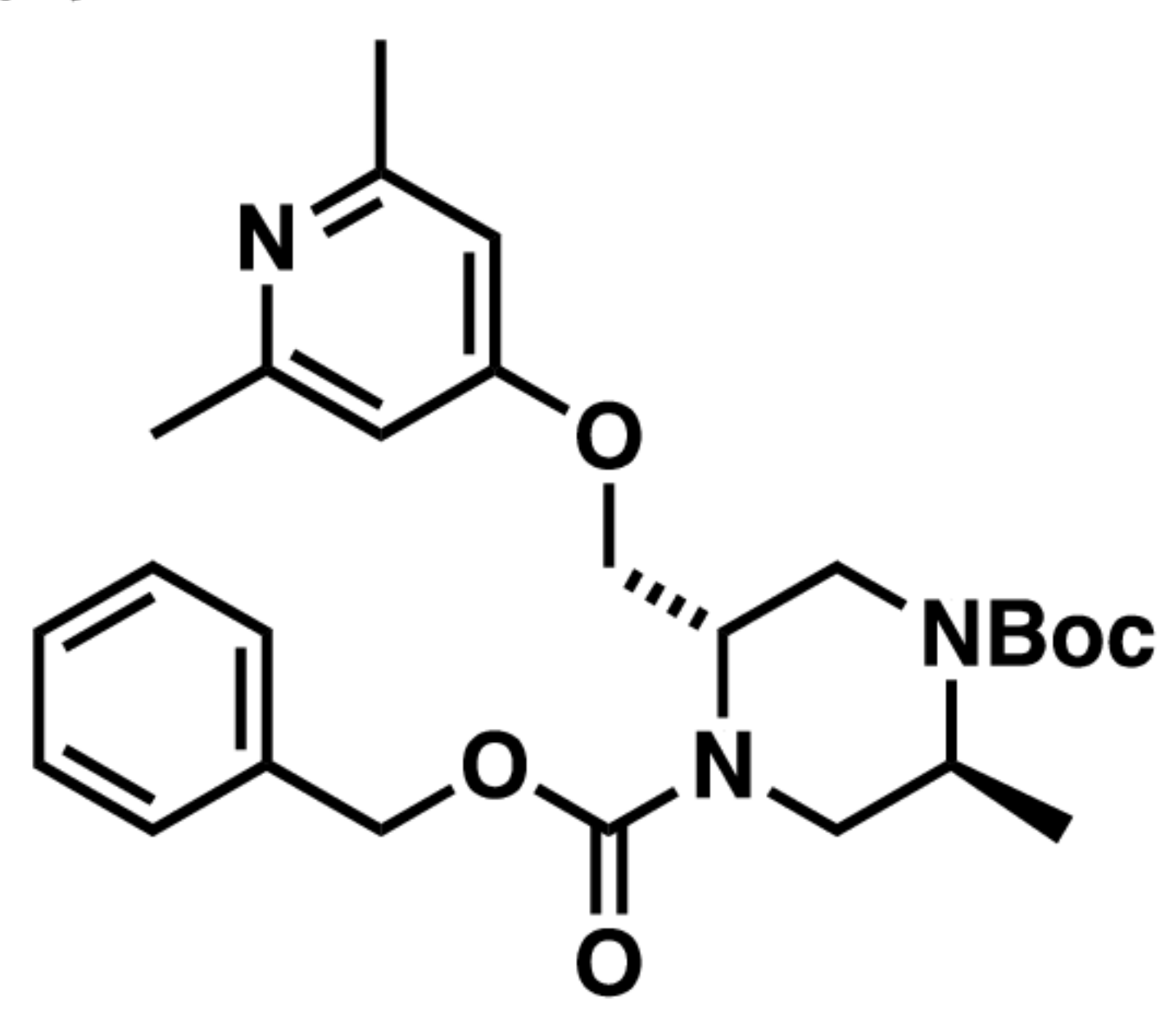


【0214】 *N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程2之類似方式自*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 388。

流程3



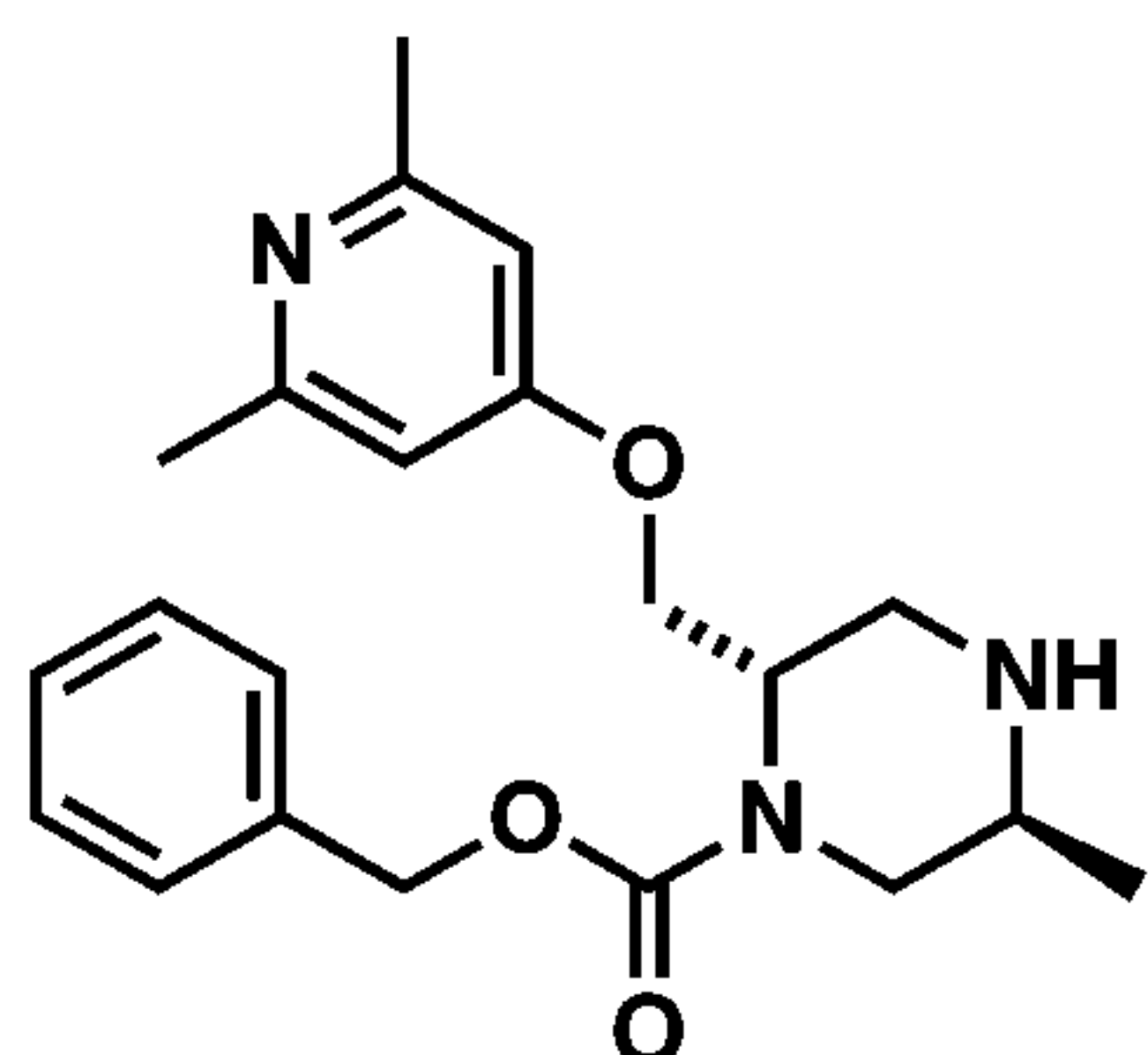
中間物34



【0215】 (2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯：向2,6-二甲基吡啶-4-醇(255 mg，2.1 mmol，193 uL)及K₂CO₃ (572 mg，4.2 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加(2*S*,5*S*)-2-(溴甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯(885 mg，2.1 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。接著在80℃下加熱反應混合物2小時。在真空下移除所有溶劑。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc:庚烷)純化殘餘物，得到標題產物(116 mg，12%產率)。LCMS (ESI):

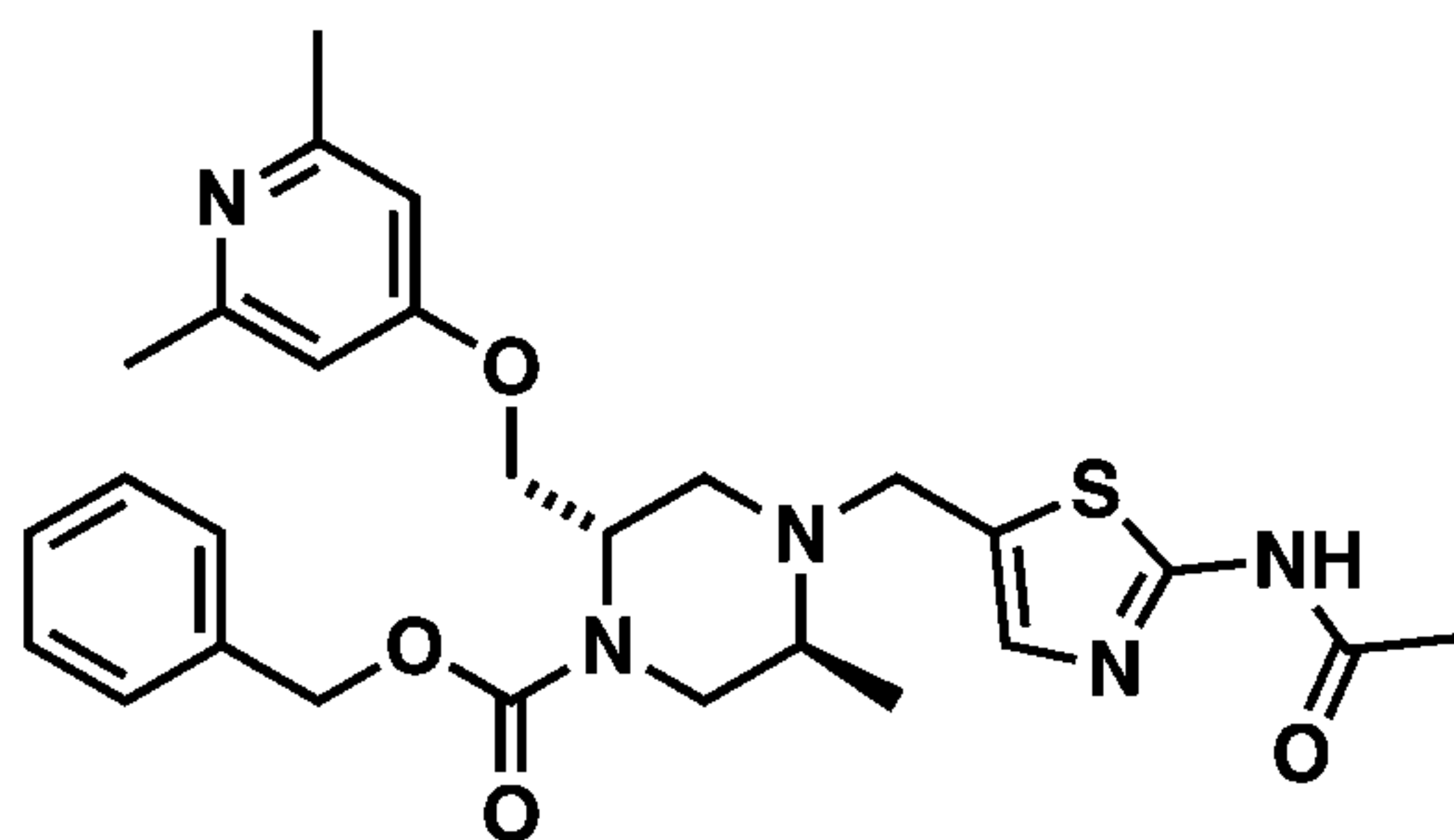
[M+H]⁺ 470。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.25-7.44 (m, 5H), 6.50-6.75 (m, 2H), 5.04-5.24 (m, 2H), 4.43-4.70 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 3.81 (br, d, =13.55 Hz, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.40 (br, d, =15.56 Hz, 6H), 1.29-1.51 (m, 9H), 1.17 (t, =7.53 Hz, 3H)。

中間物35



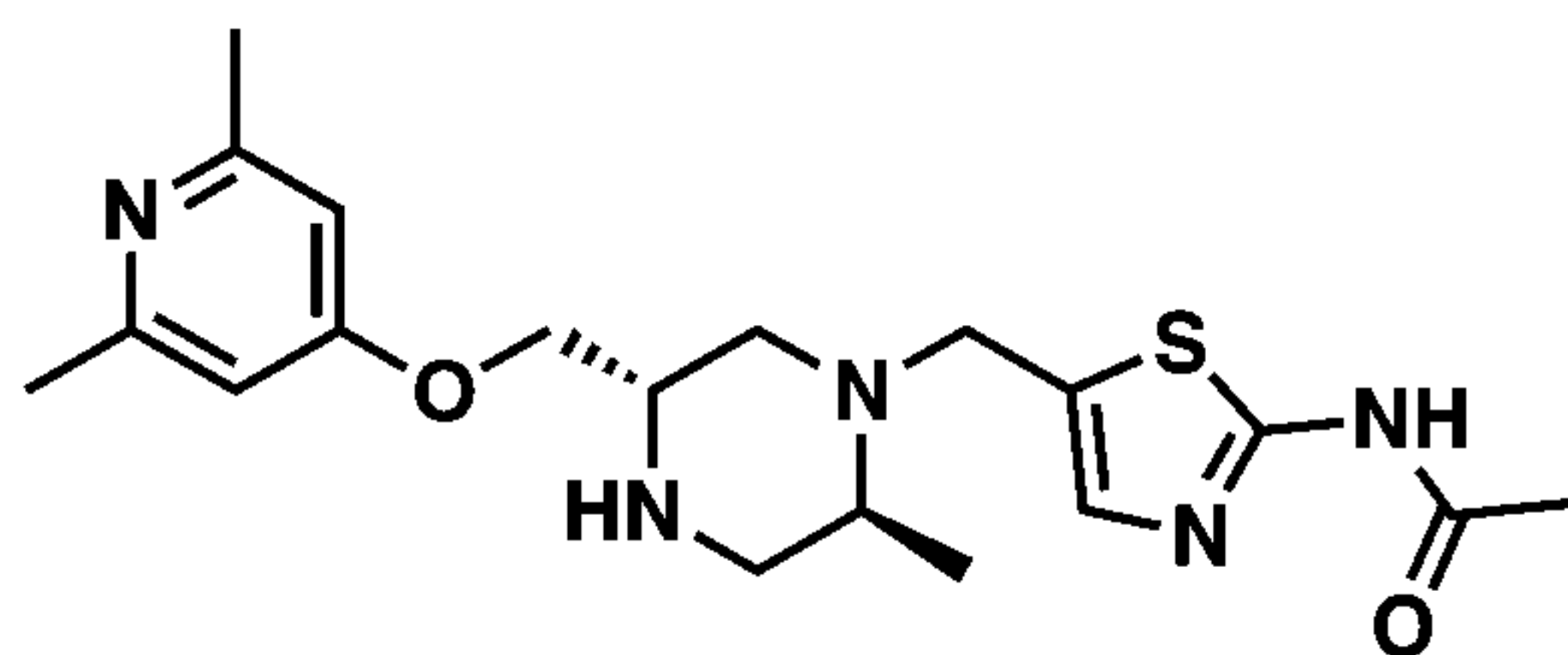
【0216】 (2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸苯甲酯：以流程3之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-(三級丁基)酯製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 370。

中間物36



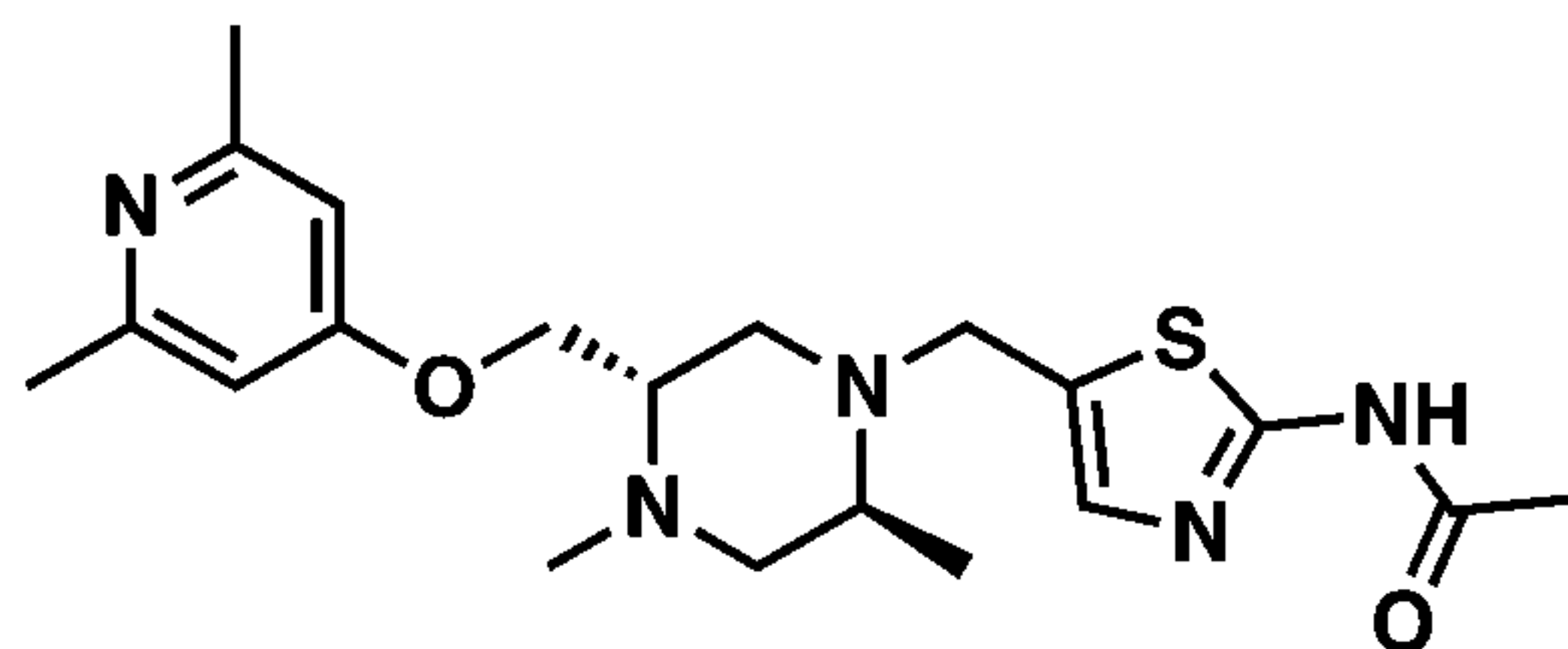
【0217】 (2*S*,5*S*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸苯甲酯：以流程3之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸苯甲酯及*N*-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 524。

實施例3-1



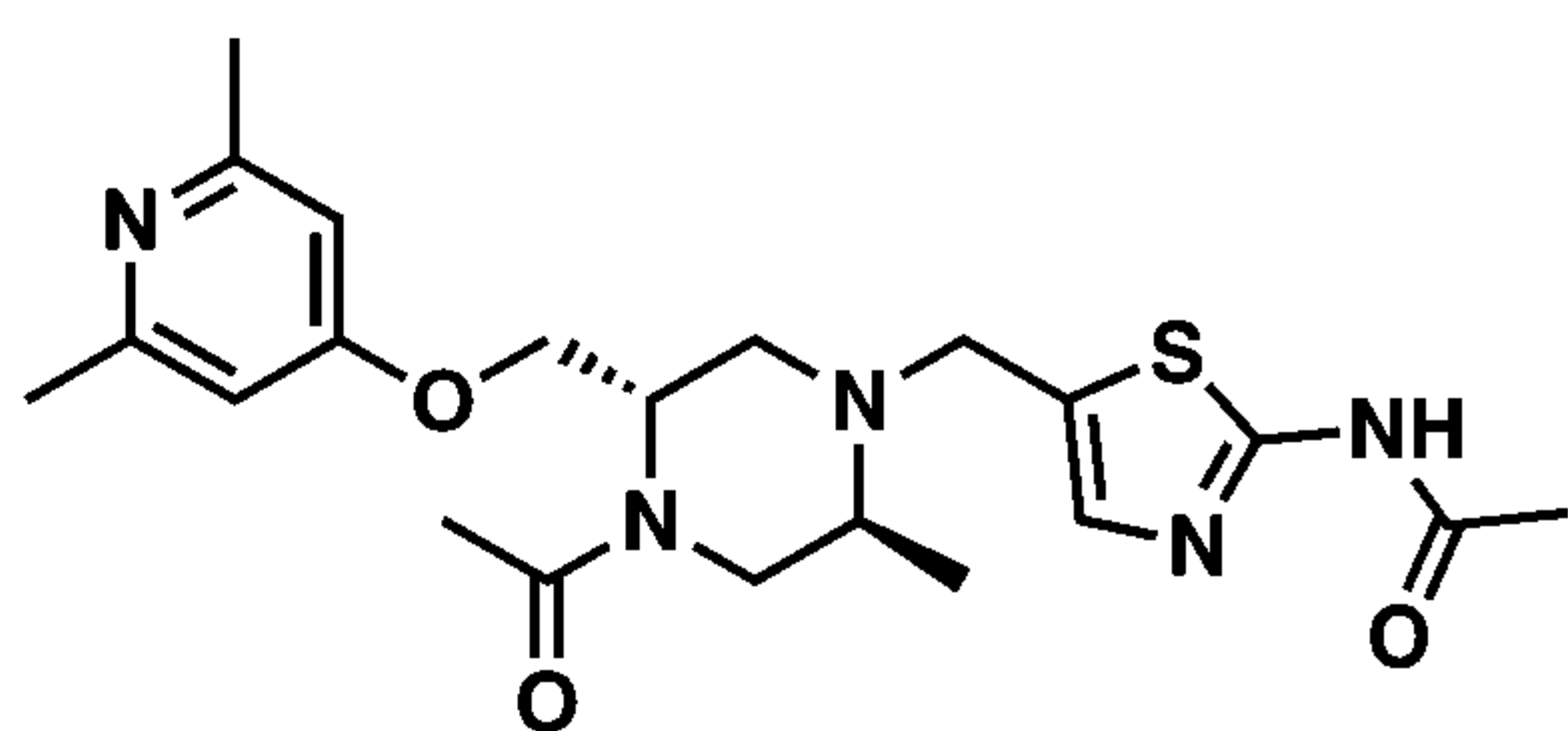
【0218】 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程3之類似方式自(2*S*,5*S*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸苯甲酯製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 390。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.82 (br d, *J*=14.56 Hz, 1H), 4.58-4.72 (m, 2H), 4.46 (br d, *J*=14.56 Hz, 1H), 4.26 (br d, *J*=8.78 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J*=3.01, 13.43 Hz, 3H), 3.33-3.51 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=6.27 Hz, 3H)。

實施例3-2



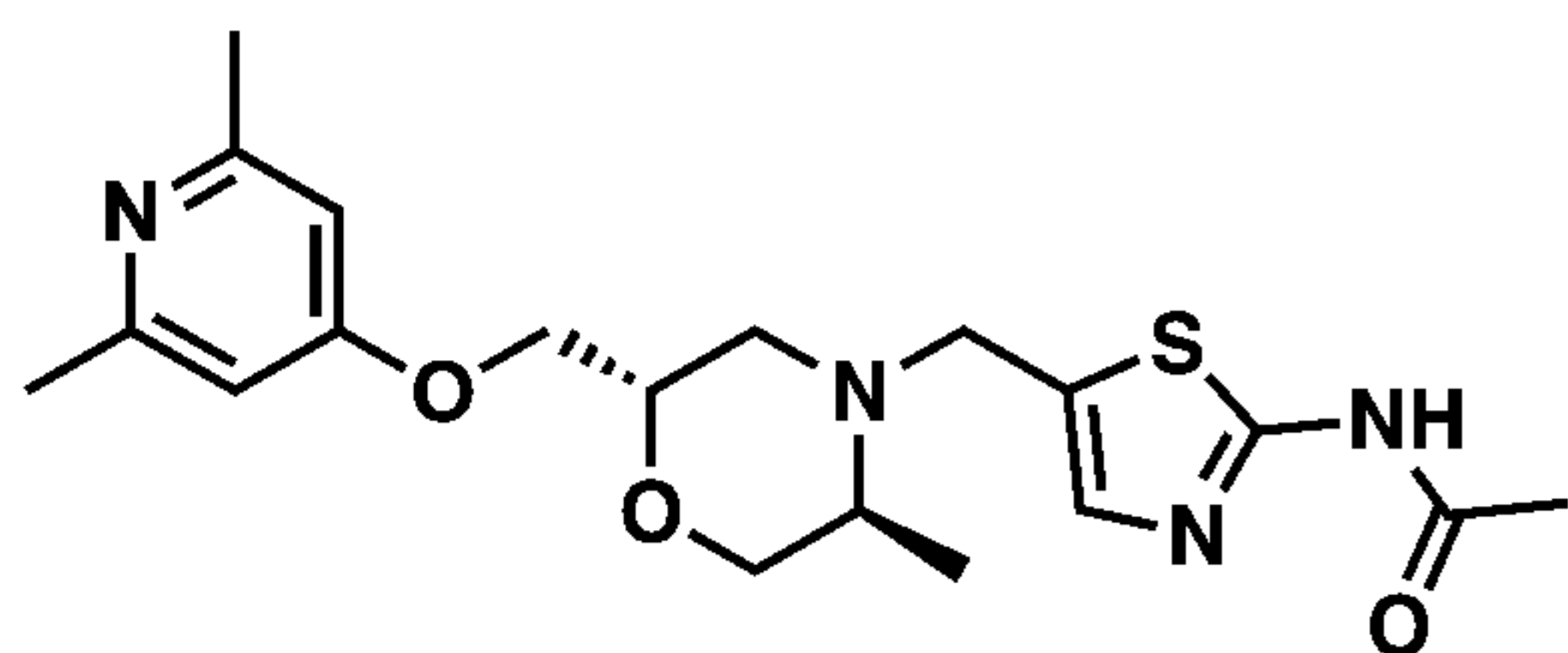
【0219】 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 404。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ。

實施例3-3



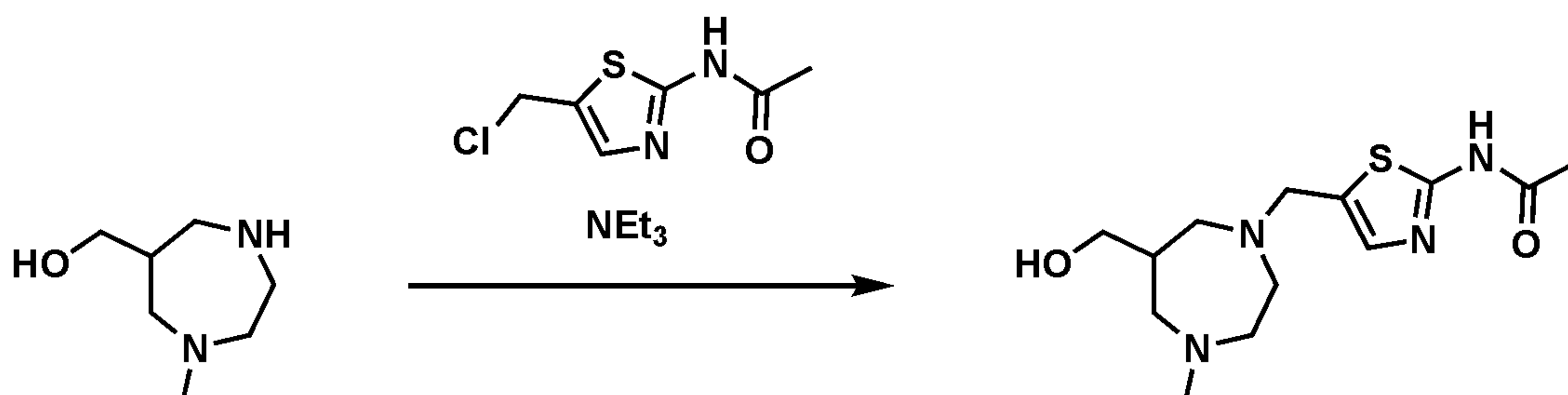
【0220】 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-4-乙醯基-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-4之類似方式自*N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 432。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ。

實施例3-4



【0221】 *N*-(5-(((2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基嗎啉-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以流程3之類似方式自(2*S*,5*S*)-2-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)-5-甲基嗎啉-1-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 391。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ。

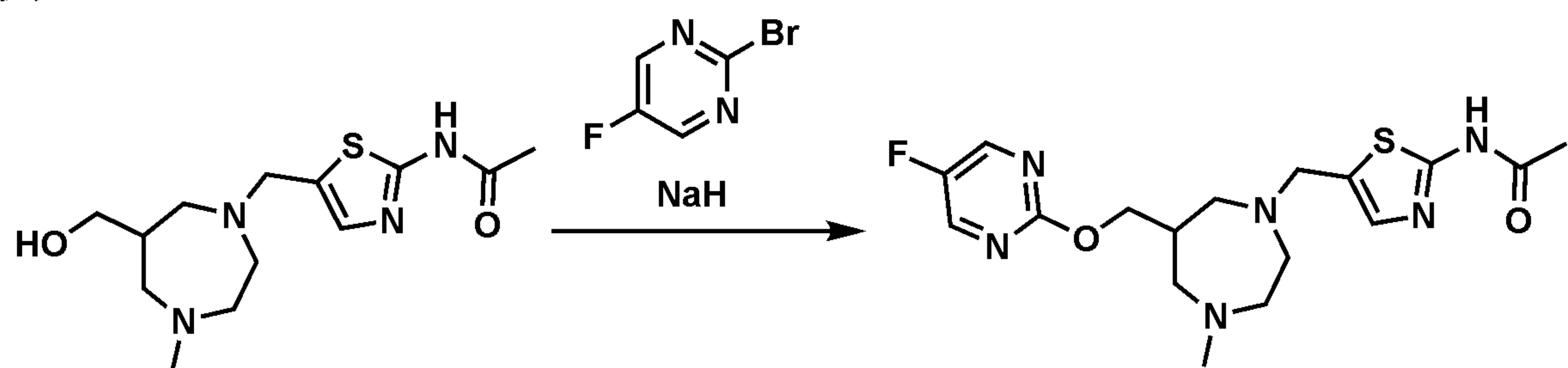
中間物37



【0222】 *N*-(5-((6-(羥甲基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向(1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-6-基)甲醇(1.0 g，6.6

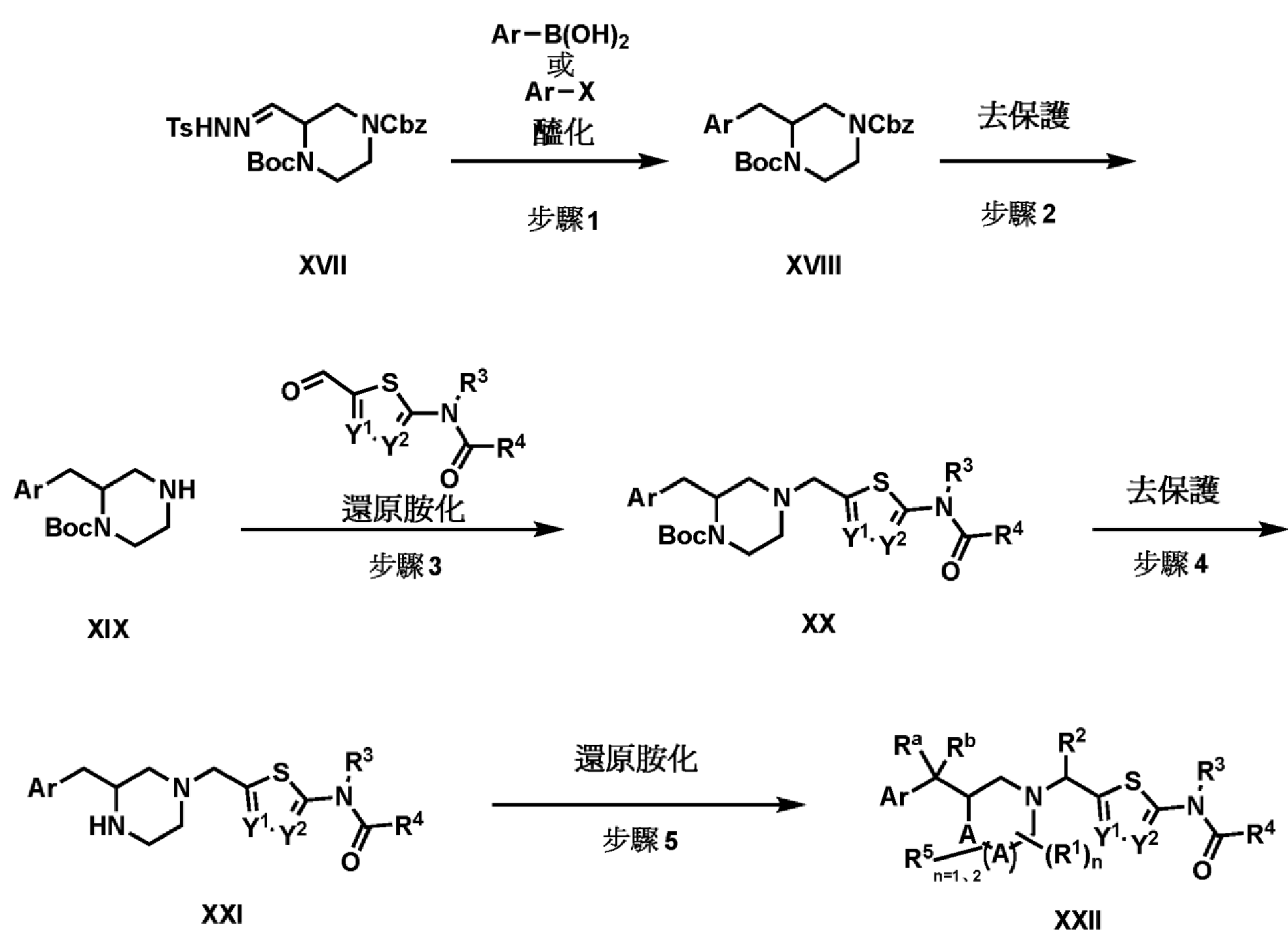
mmol)及*N*-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙醯胺(1.26 g, 6.6 mmol)於乙腈(20 mL)及DMF (1.0 mL)中之混合物中添加胡寧氏鹼(Hunig's base) (1.70 g, 13.18 mmol, 2.30 mL)。在室溫下攪拌反應物4小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠層析(含50-100% EtOAc-EtOH 3:1與2% NH₄OH之庚烷)純化殘餘物, 得到標題化合物(1.2 g, 55%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 299。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.23 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 3H), 2.61-2.80 (m, 4H), 2.56 (dd, *J*=8.78, 12.55 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H)。

實施例3-5

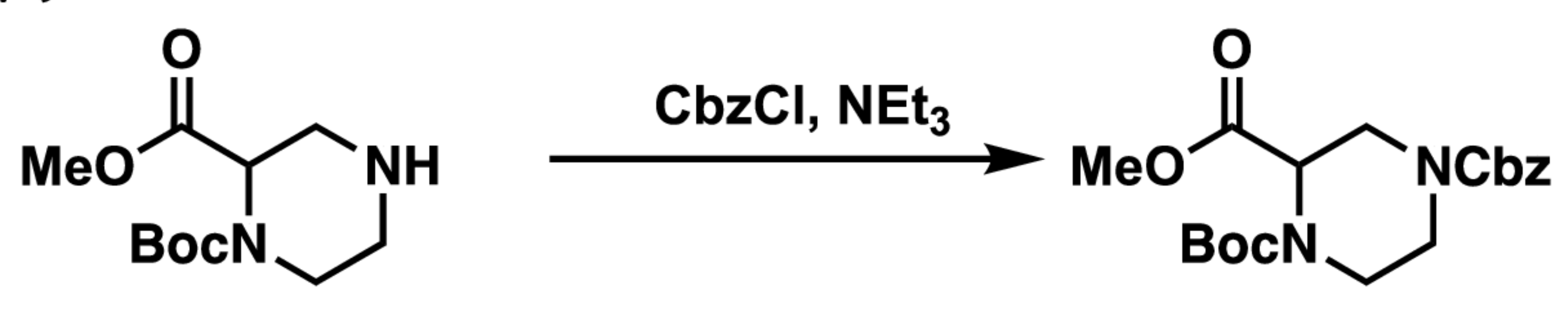


【0223】 *N*-(5-((6-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：向*N*-[5-[[6-(羥甲基)-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]甲基]噻唑-2-基]乙醯胺(100 mg, 335 μmol)及2-溴-5-氟嘧啶(59 mg, 335 μmol)於THF (2.00 mL)及DMF (0.5 mL)中之溶液中添加NaH (20.11 mg, 503 μmol, 60%純度)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將甲醇添加至混合物中, 隨後在真空中濃縮。藉由HPLC純化殘餘物, 得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(8 mg, 5%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 395。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.26-4.42 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.51-3.65 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 4H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

流程4



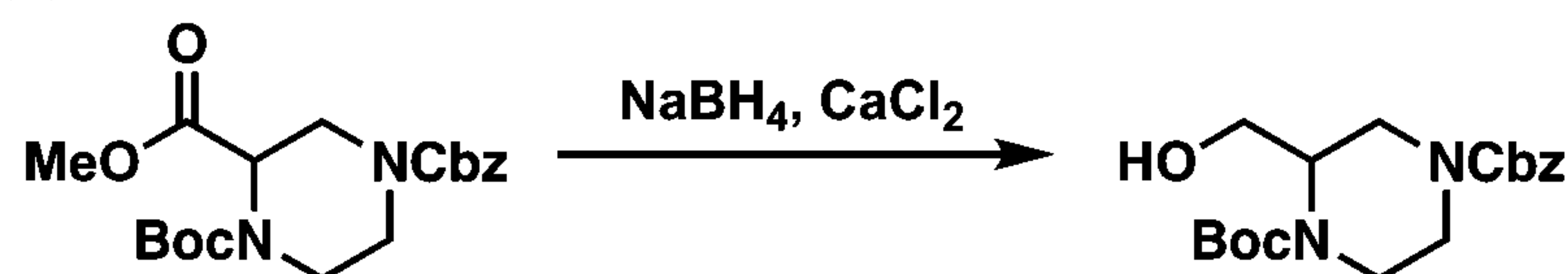
中間物38



【0224】 哌嗪-1,2,4-三甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯2-甲酯：在0℃下在N₂下向哌嗪-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(10.0 g，40.9 mmol)及Et₃N (4.56 g，45.0 mmol)於DCM (100.0 mL)中之溶液中逐滴添加Cbz-Cl (7.68 g，45.0 mmol)。添加後，溶液變得混濁且在0℃下攪拌混合物30分鐘。使反應物升溫至30℃持續10小時。用NH₄Cl水溶液(20 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3 x 60 mL)萃取。用鹽水(2 x 50 mL)洗滌組合之有機物且經Na₂SO₄乾燥。接著在減壓下濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 5/1)純化，得到標題化合物(10.5 g，67.79%產率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.36 (m, 5H), 5.07-5.17 (m, 2H), 4.56-4.76 (m,

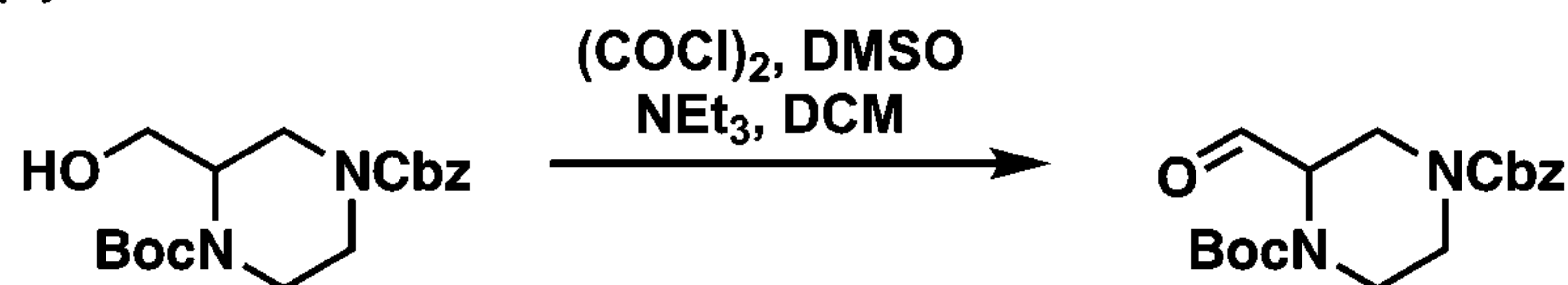
3H), 3.59-3.87 (m, 4H), 3.28-2.90 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

中間物39



【0225】 2-(羥甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：向哌嗪-1,2,4-三甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯2-甲酯(7.0 g，18.5 mmol)於THF (30.0 mL)及EtOH (30.0 mL)中之溶液中添加CaCl₂ (3.29 g，29.6 mmol)，將其在30°C下攪拌直至鹽溶解。使所得混合物冷卻至0°C且添加NaBH₄ (3.5 g，92.5 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘，接著升溫至30°C且攪拌4小時。用HCl (2 M，10 mL)淬滅反應物且攪拌直至停止起泡。接著用EtOAc (3 x 50 mL)萃取混合物。用鹽水(2 x 30 mL)洗滌組合之有機物且經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 1/1)純化，得到標題化合物(5.12 g，79%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.39 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.85-4.19 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 3.00 (br s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

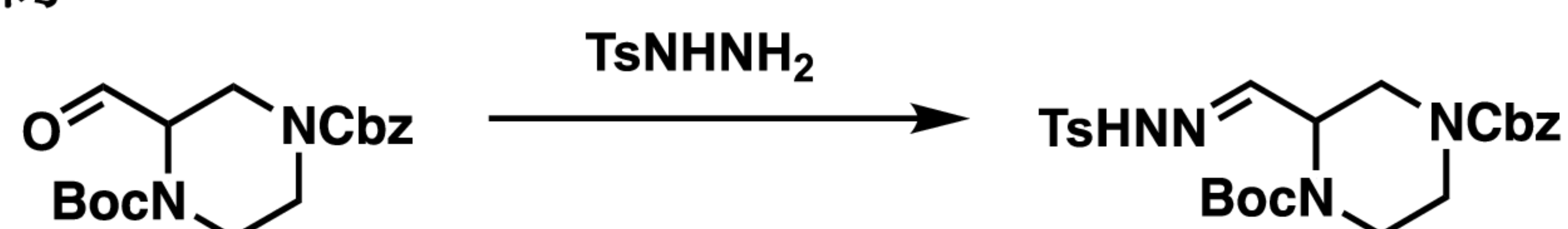
中間物40



【0226】 2-甲醯基哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：在-70°C下向(COCl)₂ (17.39 g，137.00 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO (16.06 g，205.5 mmol)且攪拌30分鐘。逐滴添加2-(羥甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(12.0 g，34.25 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液，且在-70°C下攪拌混合物1小時。在-70°C下逐滴添加Et₃N (27.7 g，274.0 mmol)且在-70°C下攪拌混合物1小時，接著升溫至

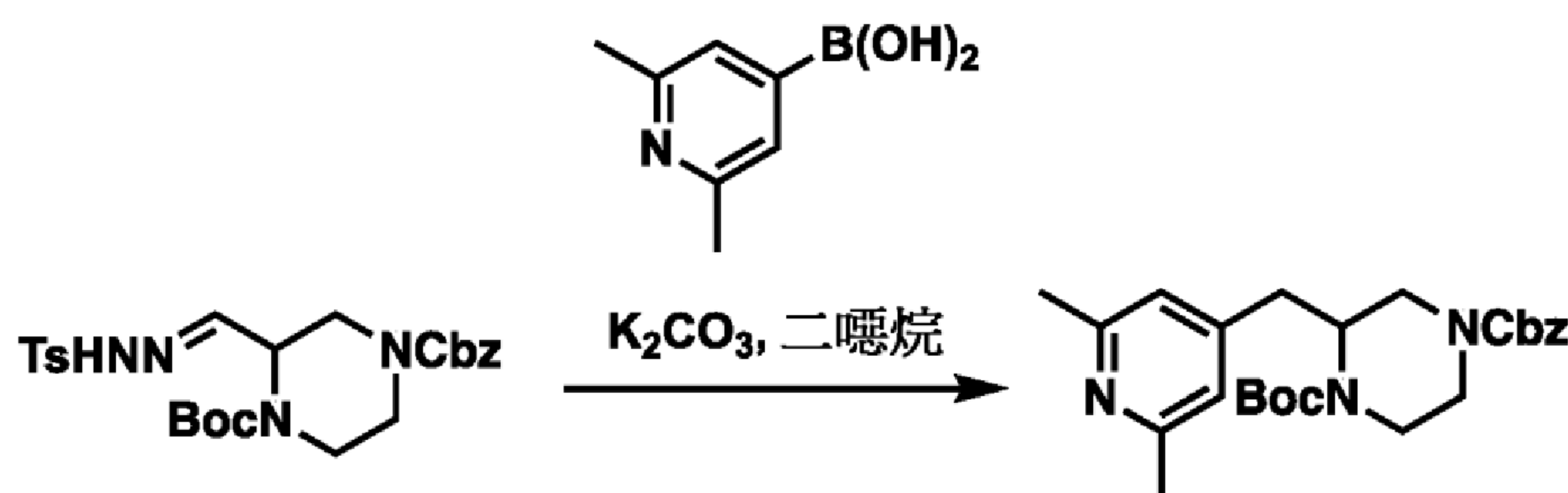
0°C 且再攪拌1小時。用水(200 mL)緩慢淬滅反應物，用DCM (2 x 200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌組合之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc = 10/1至5/1)純化殘餘物，得到標題化合物(8.20 g，68%產率)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (brs, 1H), 7.32-7.36 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.64 (m, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 2.98-3.21 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

中間物41



【0227】 2-((2-甲苄磺醯亞肼基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：向2-甲醯基哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(8.20 g，23.54 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加TsNHNH₂ (4.34 g，23.54 mmol)。在25°C下攪拌混合物16小時。移除溶劑且藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc = 10:1至5:1，接著3:1)純化殘餘物，得到標題化合物(11.50 g，95%產率)。LCMS (ESI): [M+H (-Boc)] 417。

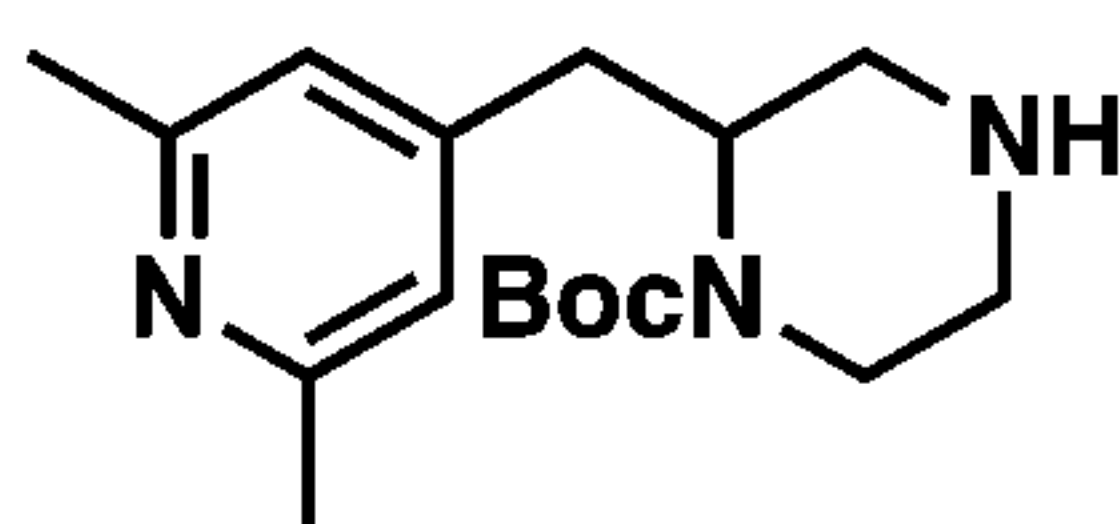
中間物42



【0228】 2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：向2-((2-甲苄磺醯亞肼基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(1.00 g，1.94 mmol)於二噁烷(10.0 mL)中之溶液中添加(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(292.23 mg，1.94 mmol)及K₂CO₃ (802.60

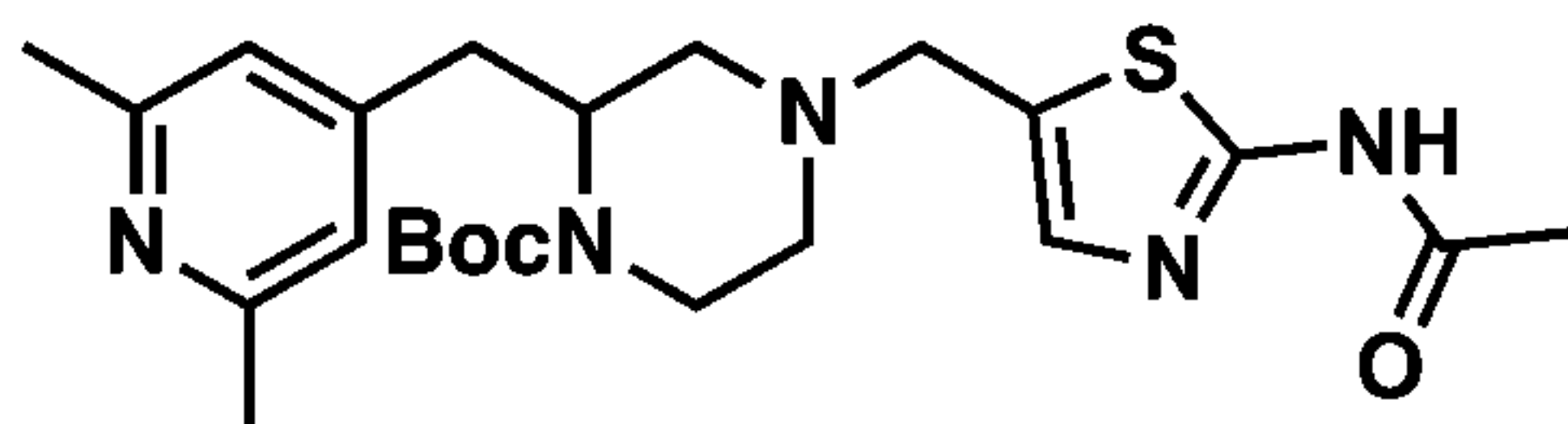
mg, 5.81 mmol)。在110°C下攪拌混合物5小時。移除溶劑且用水(20 mL)處理殘餘物，用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌組合之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc = 3/1至1/1)純化殘餘物，得到標題化合物(500.0 mg, 59%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.36 (m, 5H), 6.75-6.80 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.93-4.20 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 3H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

中間物43



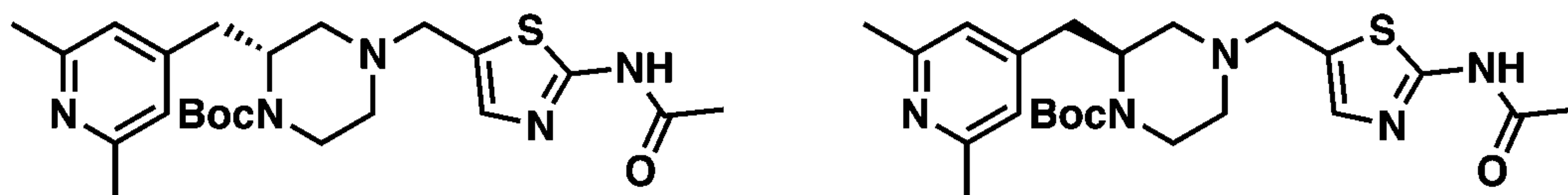
【0229】 2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：以中間物25之類似方式製備標題化合物。

中間物44



【0230】 4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：以中間物26之類似方式製備標題化合物。使用掌性SFC分離所得對映異構體。

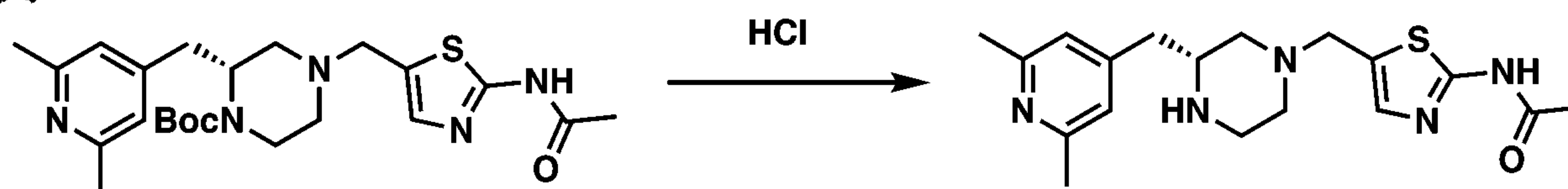
中間物45



【0231】 使用SFC (管柱：REGIS (*s,s*) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μm)；條件：0.1% NH₃H₂O EtOH)分離中間物44之對映異構體之混合物，亦即，(*R*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2,6-二甲基吡啶-

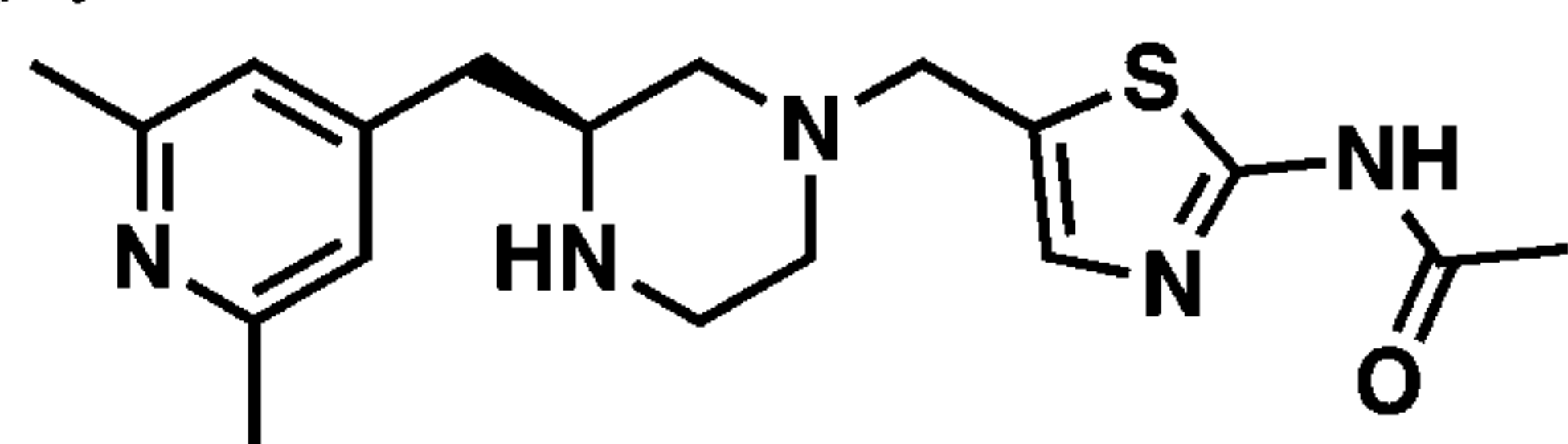
4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯及(*S*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯，得到標題化合物(100.0 mg，31產率， $R_t = 4.56$ 分鐘)，呈峰1及峰2。

實施例4-1



【0232】 (*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽：將HCl於二噁烷中之溶液(0.217 mmol，1.00 mL)添加至(*R*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯；中間物45 (100.0 mg，0.217 mmol)中，且在25°C下攪拌混合物2小時。濃縮混合物且用水(5 mL)處理殘餘物並凍乾，得到標題化合物(80.0 mg，鹽酸鹽)。LCMS (ESI): $[M+H]$ 360。 ^1H NMR: (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 3H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)。

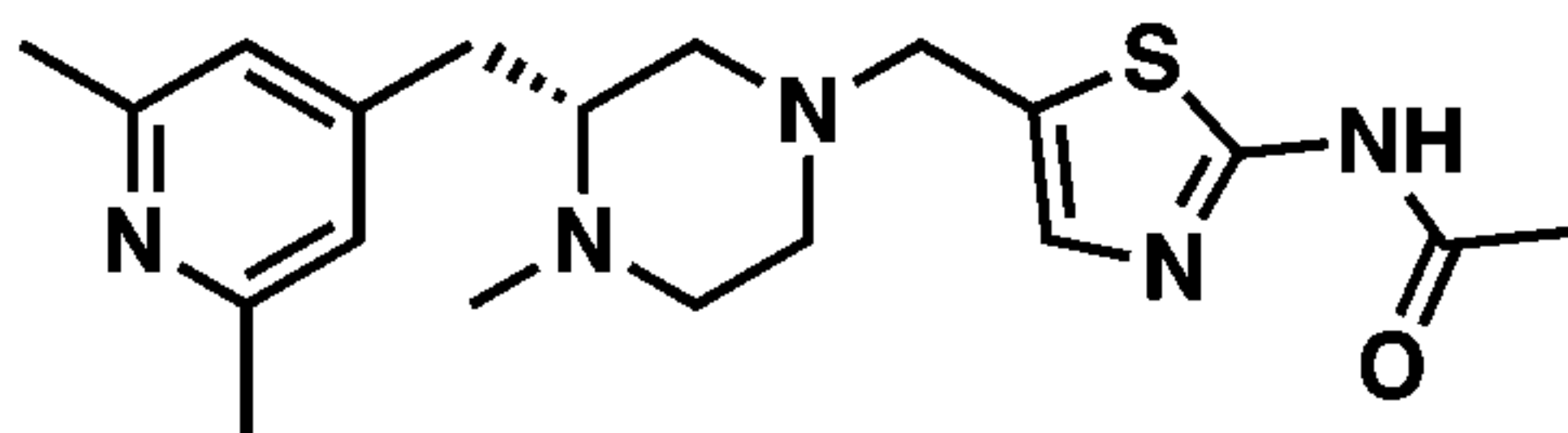
實施例4-2



【0233】 (*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽：以實施例4-1之類似方式自(*S*)-4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯；中間物46製備標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 360。 ^1H NMR: (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.20-4.23 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 4H), 2.76 (s,

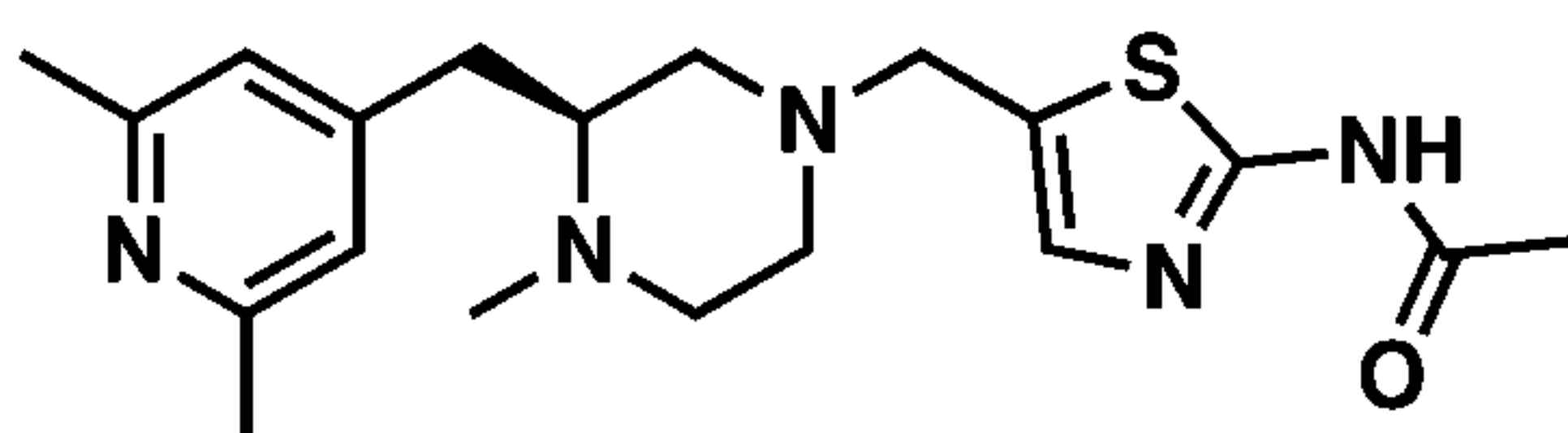
6H), 2.26 (s, 3H)。

實施例4-3



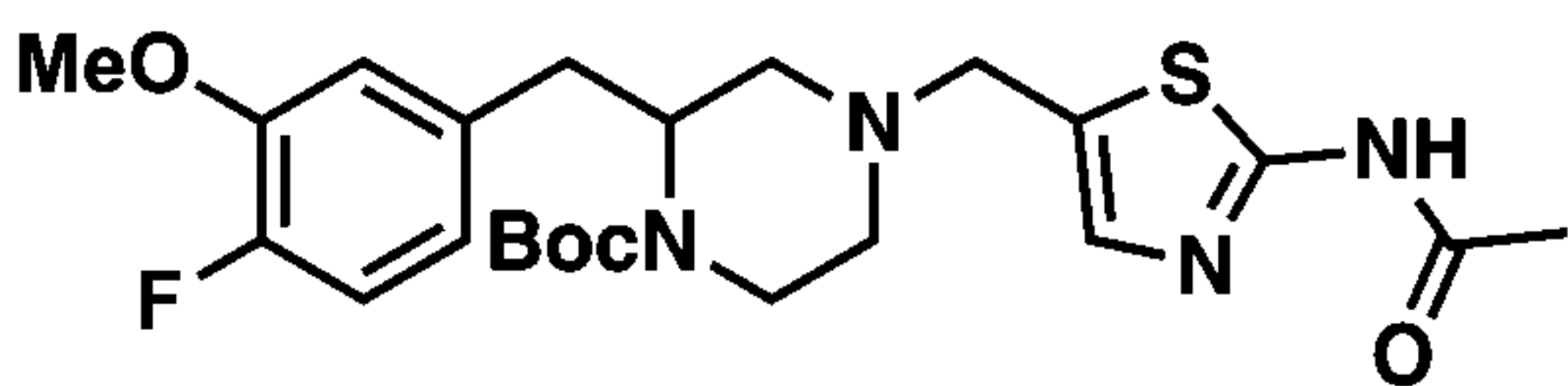
【0234】 *(R)*-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*(R)*-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽；實施例4-1製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 374。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.33-2.53 (m, 14H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H)。

實施例4-4



【0235】 *(S)*-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自*(S)*-*N*-(5-((3-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽；實施例4-2製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 374。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 14H), 2.28 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H)。

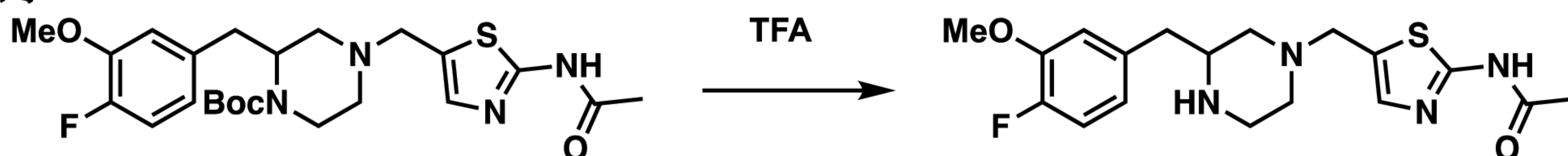
中間物47



【0236】 4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)

哌嗪-1-甲酸三級丁酯：以中間物26之類似方式自2-((2-甲苄磺醯亞肼基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯、(4-氟-3-甲氧基苯基)硼酸及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 479。

實施例4-5



【0237】 *N*-(5-((3-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-

基)乙醯胺：向4-((2-乙醯胺基噻唑-5-基)甲基)-2-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(80.0 mg, 0.167 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (2.98 g, 2.0 mL)。在28°C下攪拌反應混合物1小時。用NH₃·H₂O將混合物調整至pH 8。添加水(5 mL)且用DCM (10 mL x 2)萃取。經Na₂SO₄乾燥組合之有機相，過濾且濃縮。藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 μm；移動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA))分離所得對映異構體，得到實施例4-6。

實施例4-6



【0238】 分離實施例4-5之對映異構體之混合物，亦即，(*R*)-*N*-(5-

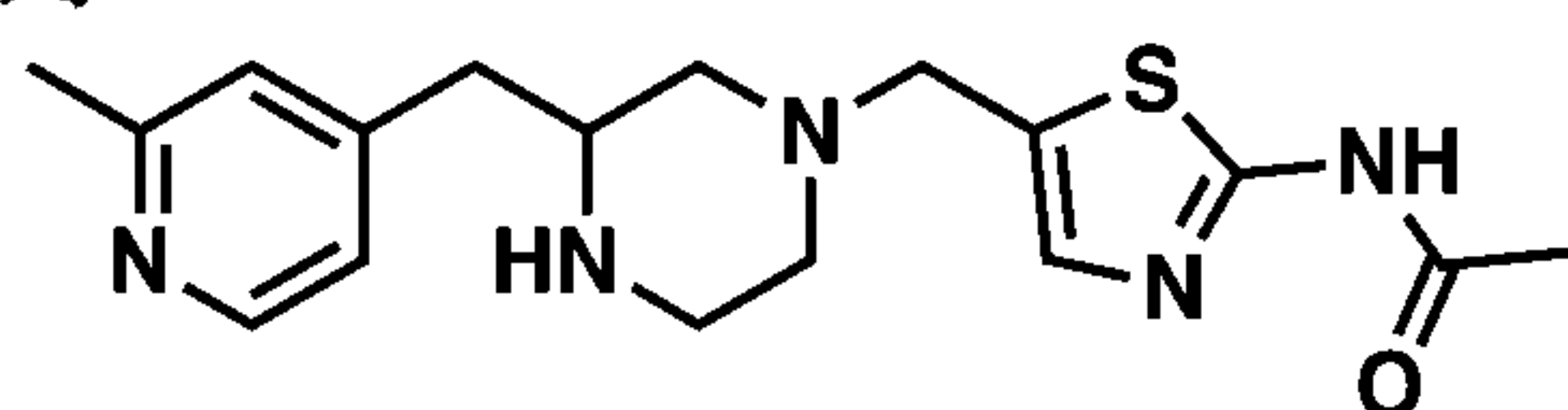
((3-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H] 379。¹HNMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.20 (s, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H),

3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 3H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17-2.18 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H)。

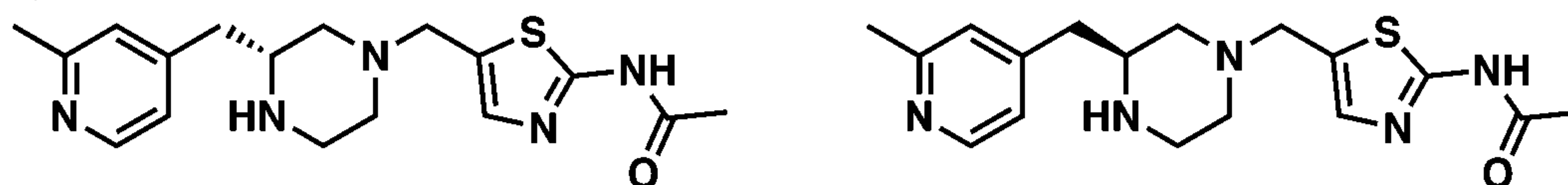
峰2：LCMS (ESI): [M+H] 379。¹HNMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.22 (s, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 3H), 2.72-2.74 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H)。

實施例4-7



【0239】以實施例4-6之類似方式自2-((2-甲磺醯亞胍基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸及*N*-(5-甲磺基噻唑-2-基)乙磺胺製備標題化合物。

實施例4-8



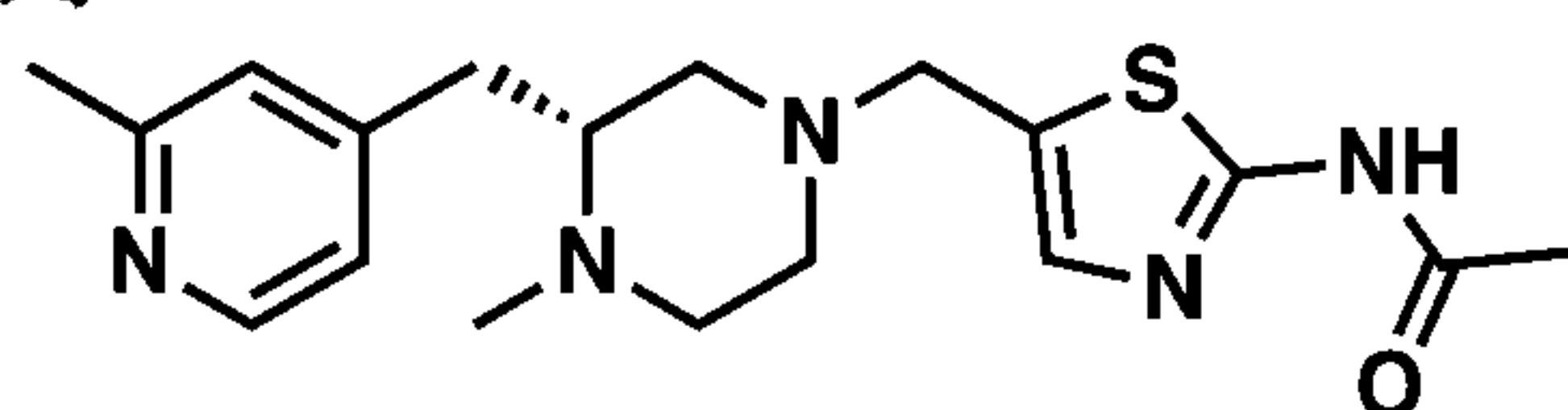
【0240】藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm)，條件：0.1% NH₃H₂O EtOH，流動速率(ml/min)：50)分離實施例4-7之對映異構體之所得混合物，亦即，*(R)*-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙磺胺及*(S)*-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙磺胺，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H] 346。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 3H), 3.66-2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18-

2.29 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H)。

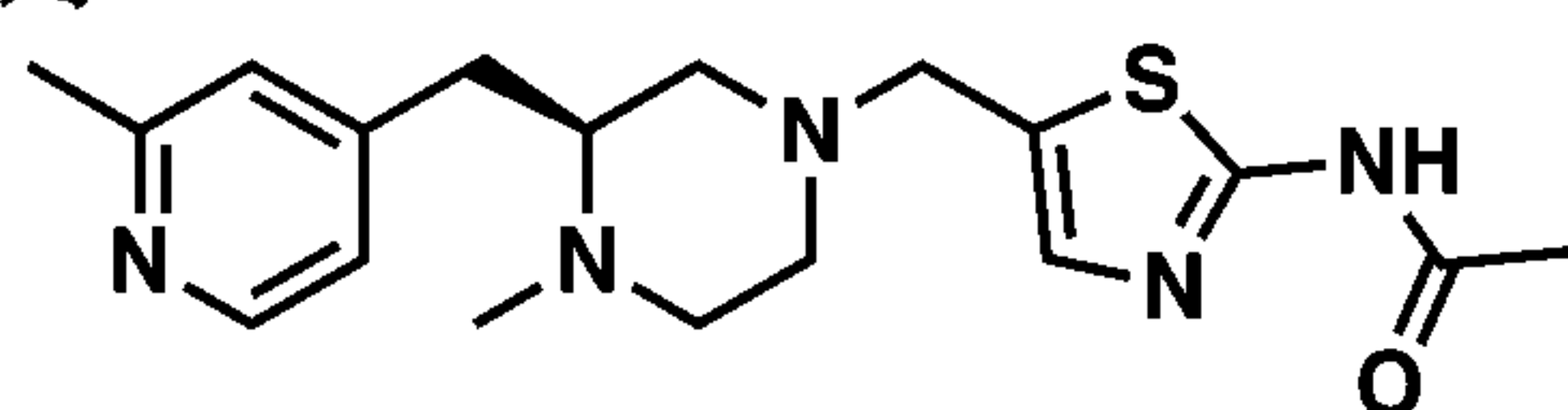
峰 2 : LCMS (ESI): [M+H] 346。¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 3H), 3.66-2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H)。

實施例4-9



【0241】 (*R*)-*N*-(5-((4-甲基-3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自(*R*)-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；實施例4-8製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 360。¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.85-2.86 (m, 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 1.99-2.19 (m, 1H)。

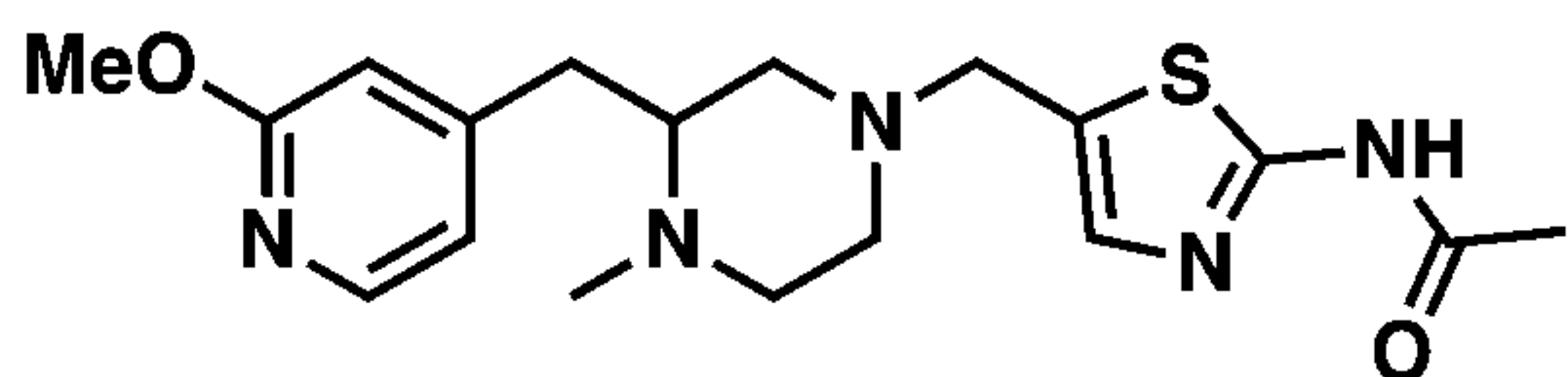
實施例4-10



【0242】 (*S*)-*N*-(5-((4-甲基-3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自(*S*)-*N*-(5-((3-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；實施例4-9製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H] 360。¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21

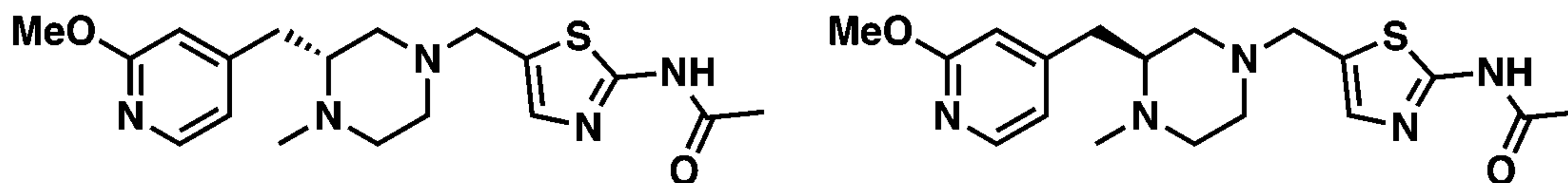
(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.09-3.12 (m, 1H), 2.85-2.86 (m, 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 1.99-2.19 (m, 1H)。

實施例4-11



【0243】 *N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例4-10之類似方式自2-((2-甲苄磺醯亞胼基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄甲酯1-(三級丁基)酯、(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

實施例4-12

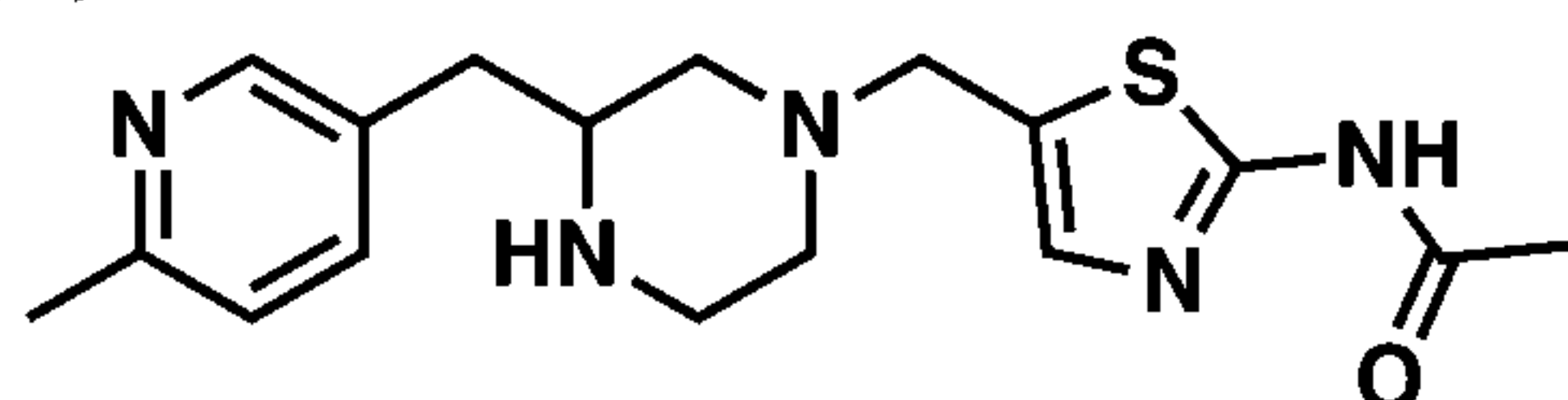


【0244】 藉由(管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 10 μ m)，條件：0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH)分離來自實施例4-12之對映異構體之所得混合物，亦即，(*R*)-*N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，呈：

峰1：LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 376。 ^1H NMR: (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.66 (s, 2H), 3.06-3.08 (m, 1H), 2.84-2.85 (m, 1H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H)。

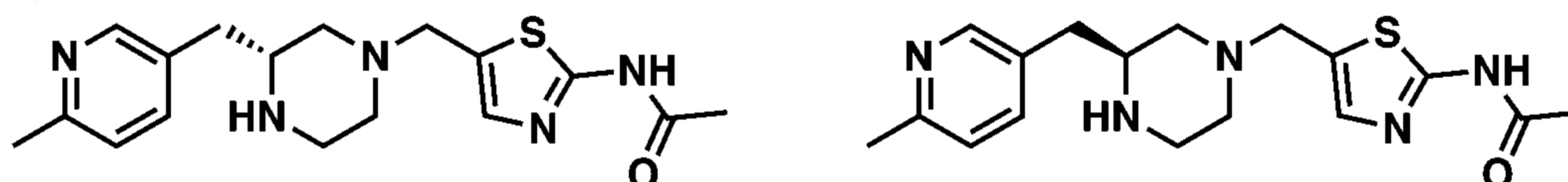
峰2：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 376。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.69 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H)。

實施例4-13



【0245】 *N*-(5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例4-6之類似方式自2-((2-甲苄磺醯亞胍基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

實施例4-14

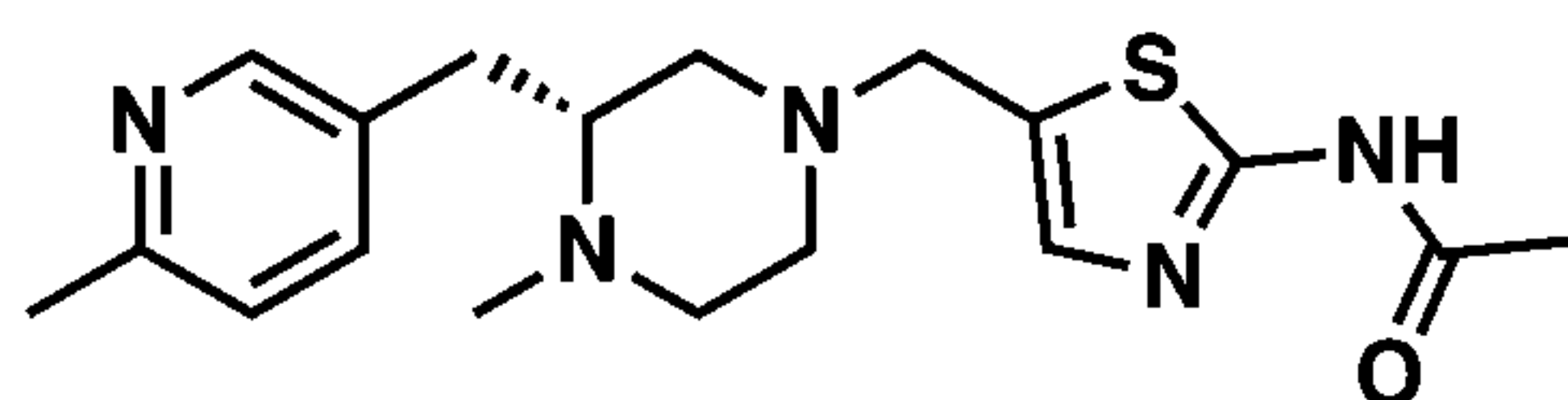


【0246】 藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm)；開始B：45%；結束B：45%；流動速率(ml/min)：50)分離來自實施例4-14之對映異構體之所得混合物，亦即，(*R*)-*N*-(5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，呈：

峰1：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 346。¹H NMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05-4.06 (m, 1H), 3.31-3.65 (m, 6H), 3.16-3.17 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

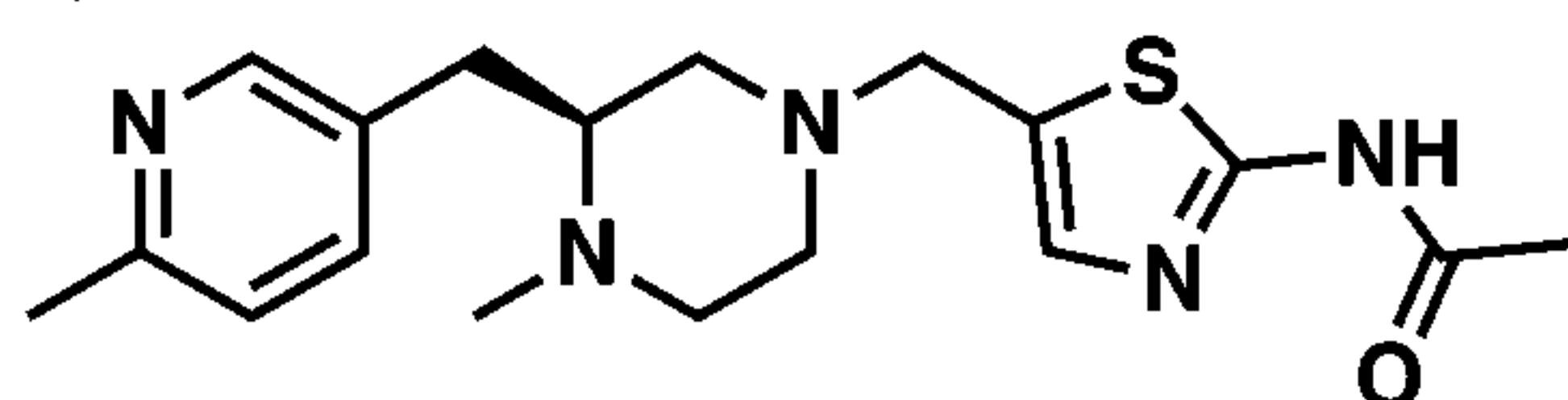
峰2：LCMS (ESI): [M+H]⁺ 346。 ¹HNMR: (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.38-3.52 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實施例4-15



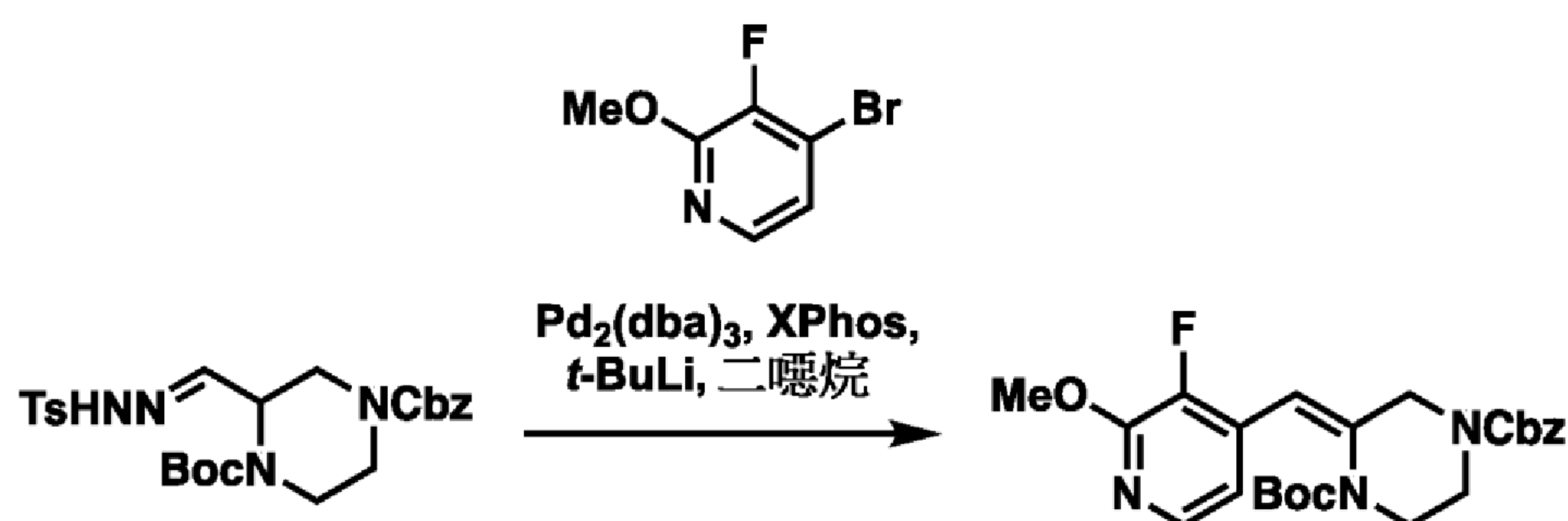
【0247】 (*R*)-*N*-(5-((4-甲基-3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自(*R*)-*N*-(5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；實施例4-14製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360。 ¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.34-2.50 (m, 11H), 2.19 (s, 3H), 1.94-1.97 (m, 1H)。

實施例4-16



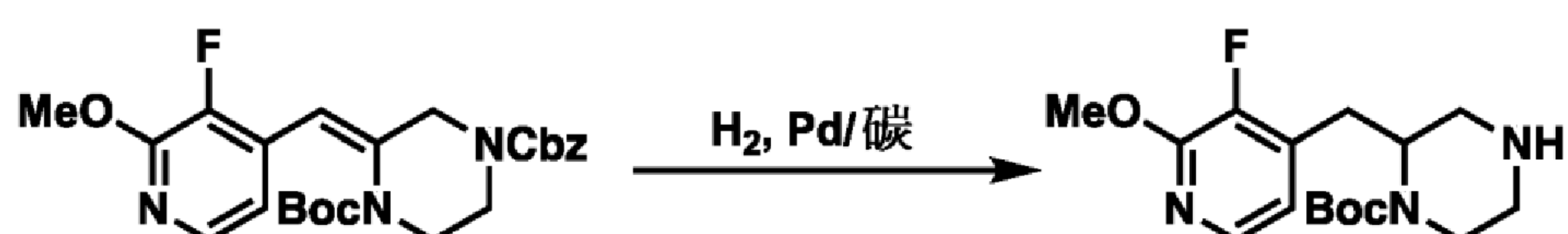
【0248】 (*S*)-*N*-(5-((4-甲基-3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-2之類似方式自(*S*)-*N*-(5-((3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺；實施例4-15製備標題化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360。 ¹HNMR: (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.34-2.54 (m, 11H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.97 (m, 1H)。

中間物48



【0249】 (Z)-2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)亞甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯：向(Z)-2-((2-甲苄磺醯亞胼基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(1.0 g，1.94 mmol)及4-溴-3-氟-2-甲氧基吡啶(0.599 g，2.91 mmol)於二噁烷(10.0 mL)中之溶液中添加Pd₂(dba)₃ (0.177 g，0.194 mmol)、XPhos (0.092 g，0.194 mmol)及2-甲基丙-2-醇鋰(0.465 g，5.82 mmol)。在N₂下在80℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 5/1)純化，得到標題化合物(118 mg，13%產率)。LCMS (ESI): [M+H] 458。

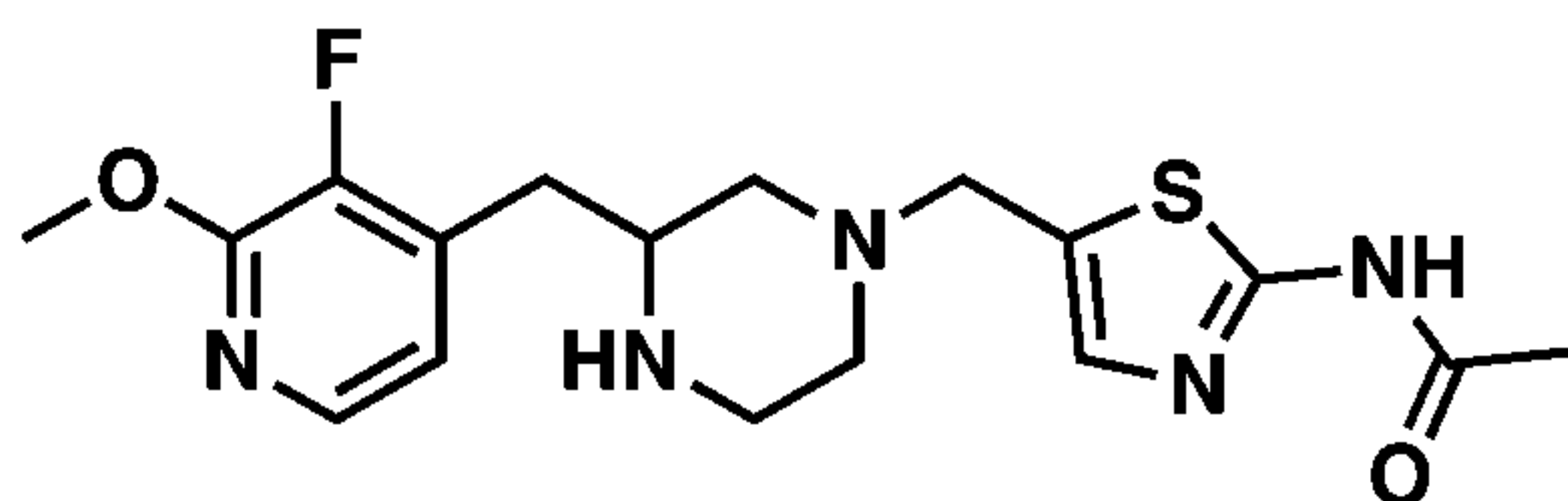
中間物49



【0250】 2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在N₂氣氛下向(Z)-2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)亞甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苯甲酯1-(三級丁基)酯(94 mg，0.205 mmol)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (29 mg，0.021 mmol，10%純度)。使懸浮液脫氣且用H₂吹掃三次。在H₂ (40 Psi)下在30℃下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且在減壓下濃縮溶離液，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 1/2)純化，得到標題化合物(32.0 mg，48%產率)。LCMS (ESI): [M+H]

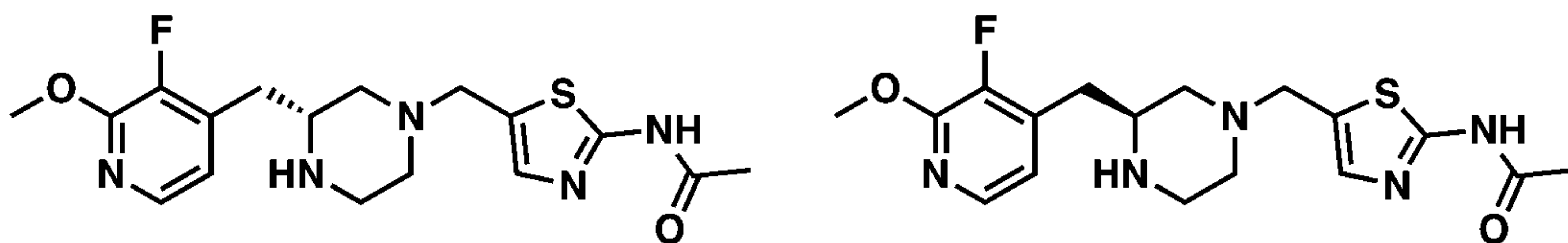
326。

實施例4-17



【0251】 *N*-(5-((3-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺：以實施例2-22之類似方式自2-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(中間物X；上述)及*N*-(5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺製備標題化合物。

實施例4-18



【0252】 藉由SFC (儀器：SFC-14；條件：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA)；管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm, 5 μm)；開始B：35%；結束B：35%；流動速率(ml/min)：50)分離來自實施例4-18之對映異構體之所得混合物，亦即，(*R*)-*N*-(5-((3-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺及(*S*)-*N*-(5-((3-((3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)乙醯胺，呈：

峰1：LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 380。 ^1H NMR: (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H)。

峰2：LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 380。 ^1H NMR: (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.98 (s,

3H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.25-3.26 (m, 1H), 3.07-3.10 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 4H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

生物數據

OGA酶抑制生物化學檢定

【0253】 重組全長人類OGA酶購自Origene。4-MUGlcNAc受質購自Sigma。所有其他試劑購自Sigma或Fisher。檢定緩衝液由McIlvaine緩衝系統pH 6.4 (0.2 M Na₂HPO₄與0.1 M檸檬酸混合)及0.01% BSA組成。反應物由1 nM OGA、100 μM 4-MUGlcNAc (K_m)及化合物組成，最終體積10 μl。在室溫下培育反應物90分鐘，且用40 μl 3 M甘胺酸(pH 10)淬滅，且在Perkin Elmer Envision盤讀取器(激發：355 nm/發射：460 nm)上讀取。自20 μM起始以4倍稀釋，用10點劑量反應測試化合物。使用GraphPad Prism使用具有可變斜率之4參數擬合來擬合數據。

OGA IC ₅₀ (nM)		OGA IC ₅₀ (nM)		OGA IC ₅₀ (nM)	
實施例1-1	16	實施例2-1	7.4	實施例3-1	21
實施例1-2	4400	實施例2-2	9.8	實施例3-2	38
實施例1-3	43	實施例2-3	26	實施例3-3	11000
實施例1-4	11000	實施例2-4	7500	實施例3-4	17
實施例1-5	61	實施例2-5	19	實施例3-5	>20000
實施例1-6	100	實施例2-6	17		
實施例1-7	110	實施例2-7	9600	實施例4-1	7000
實施例1-8	130	實施例2-8	9.1	實施例4-2	350
實施例1-9	1500	實施例2-9	45	實施例4-3	1600
實施例1-10	160	實施例2-10	34	實施例4-4	200
實施例1-11	130	實施例2-11	45	實施例4-5	ND
實施例1-12	270	實施例2-12	180	實施例4-6	11000

實施例1-13	260
實施例1-14	180
實施例1-15	56
實施例1-16	160
實施例1-17	136
實施例1-18	200
實施例1-19	110
實施例1-20	84
實施例1-21	38
實施例1-23 峰1	19
實施例1-23 峰2	360
實施例1-25 峰1	5.3
實施例1-25 峰2	73
實施例1-25 峰3	160
實施例1-25 峰4	1300
實施例1-26	5.1
實施例1-27	6600
實施例1-28	150
實施例1-29	12000
實施例1-30	17000

實施例2-13	22
實施例2-14	7.5
實施例2-15	5900
實施例2-16	20000
實施例2-17	41
實施例2-18	4.9
實施例2-19	ND
實施例2-20 峰1	560
實施例2-20 峰2	>20000
實施例2-21	ND
實施例2-22 峰1	18000
實施例2-22 峰2	850
實施例2-23	5600
實施例2-24	12000
實施例2-25	>20000
實施例2-26	>20000
實施例2-27	9900
實施例2-28	12000
實施例2-29	>20000
實施例2-30	ND

峰1	
實施例4-6 峰2	4100
實施例4-8 峰1	6700
實施例4-8 峰2	490
實施例4-9	>20000
實施例4-10	660
實施例4-12 峰1	950
實施例4-12 峰2	>20000
實施例4-14 峰1	>20000
實施例4-14 峰2	4400
實施例4-15	>20000
實施例4-16	2000
實施例4-18 峰1	14000
實施例4-18 峰2	1500

實施例1-47 峰1	1000				
實施例1-47 峰2	17				
實施例1-48	140				
實施例1-49	170				

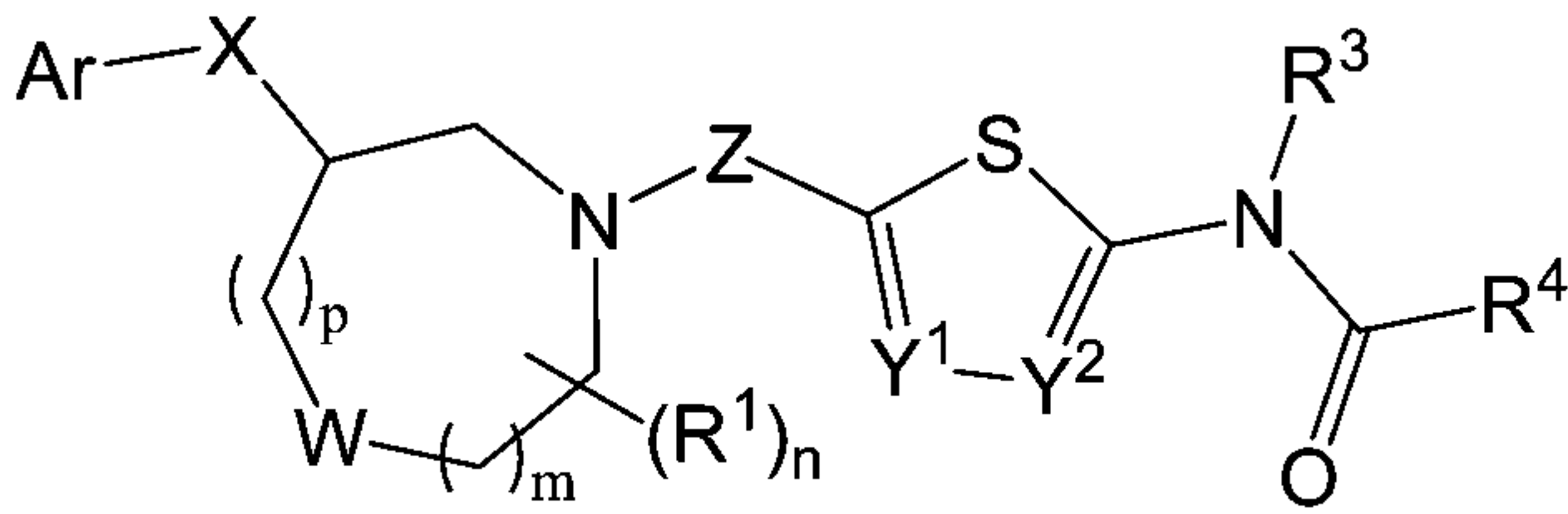
【0254】 儘管吾等已描述關於此之許多實施方案，但顯而易見，可改變基礎實例以提供利用本揭示案之化合物及方法之其他實施方案。因此，應瞭解，本揭示案之範疇將由隨附申請專利範圍而非已經由實例表示之特定實施方案界定。

【0255】 本申請案通篇引用之所有參考文獻(包括文獻參考、已發佈專利、已公開專利申請案及共同未決專利申請案)之內容特此以全文引用之方式明確併入本文中。除非另有規定，否則本文所用之所有技術及科學術語依照一般熟習此項技術者通常已知之含義。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由以下結構式表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Ar為視情況經取代之5員至10員芳基或視情況經取代之5員至10員雜芳基，其中當m與p之和為1時，Ar不為具有1至4個氮原子之9員雙環雜芳基；

W為O或-NR^d；

X為-CR²R²、-(CR²R²)₂、-(CR²R²)O-或-O(CR²R²)-；

Y¹及Y²各自為CR^c或N，其中Y¹或Y²中之至少一者為N；

Z為-CR²R²、-C(=O)、-(CR²R²)₂或-CH₂C(=O)；

R^c為-H、鹵基、-C₁-C₄烷基或-C₁-C₄鹵烷基；

R^d為-H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或-C(=O)C₁-C₄烷基；

m為1或2；

p為0或1，前提條件為m與p之和不為3；

n為0或1至9之整數；

當n不為0時，R¹在每次出現時獨立地為鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基或-C₁-C₄烷氧基；

R²在每次出現時獨立地為-H、鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基、-C₃-C₁₀環烷基或-C₃-C₁₀鹵環烷基；

或替代地，兩個 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 $-C_3-C_{10}$ 環烷基；

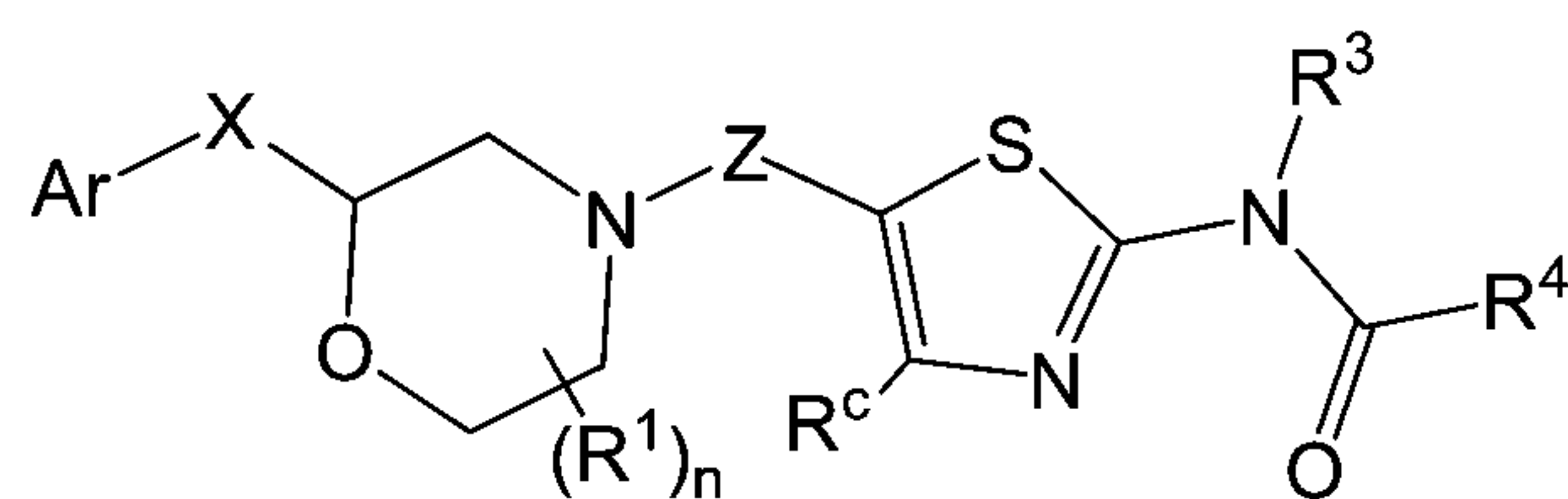
R^3 為 $-H$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基；且

R^4 為 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基或 $-C_3-C_6$ 環烷基；

或替代地， R^3 及 R^4 與其間插原子一起形成視情況經取代之5員至7員雜環基。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：

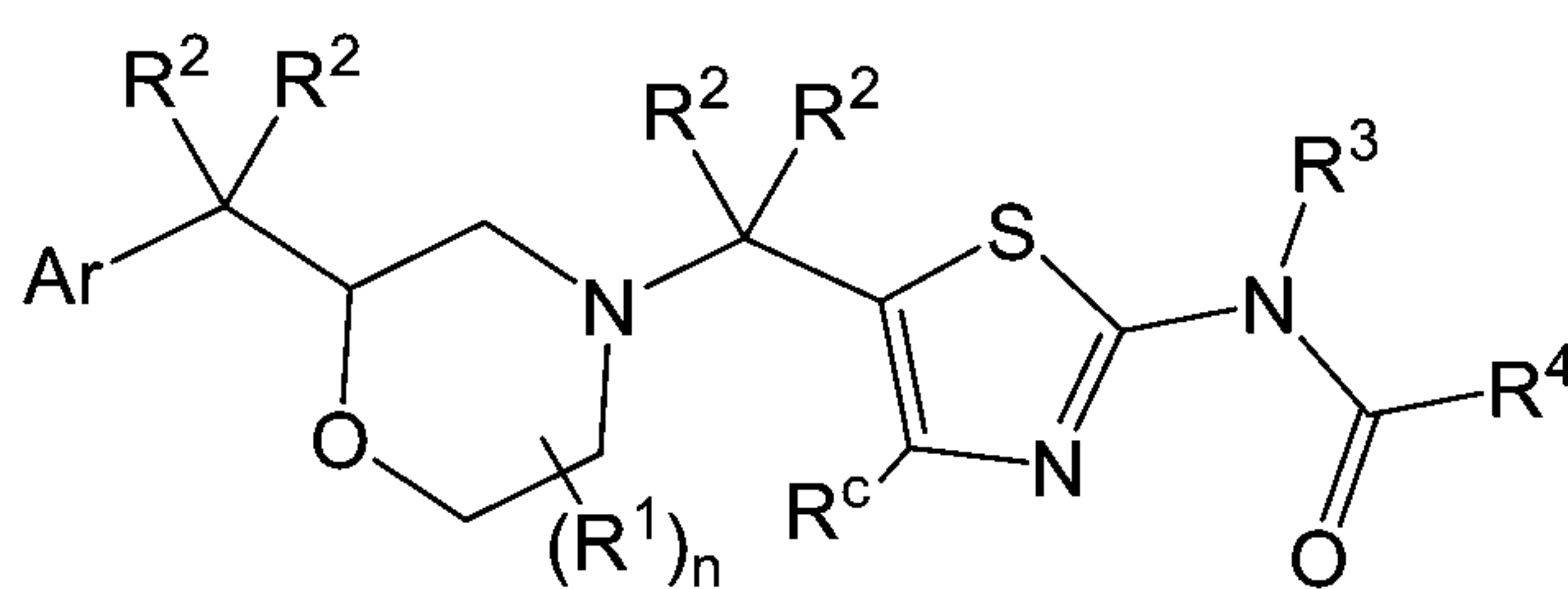


(IIA)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為鹵基或 $-C_1-C_4$ 烷基。

【請求項3】

如請求項1及2中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：



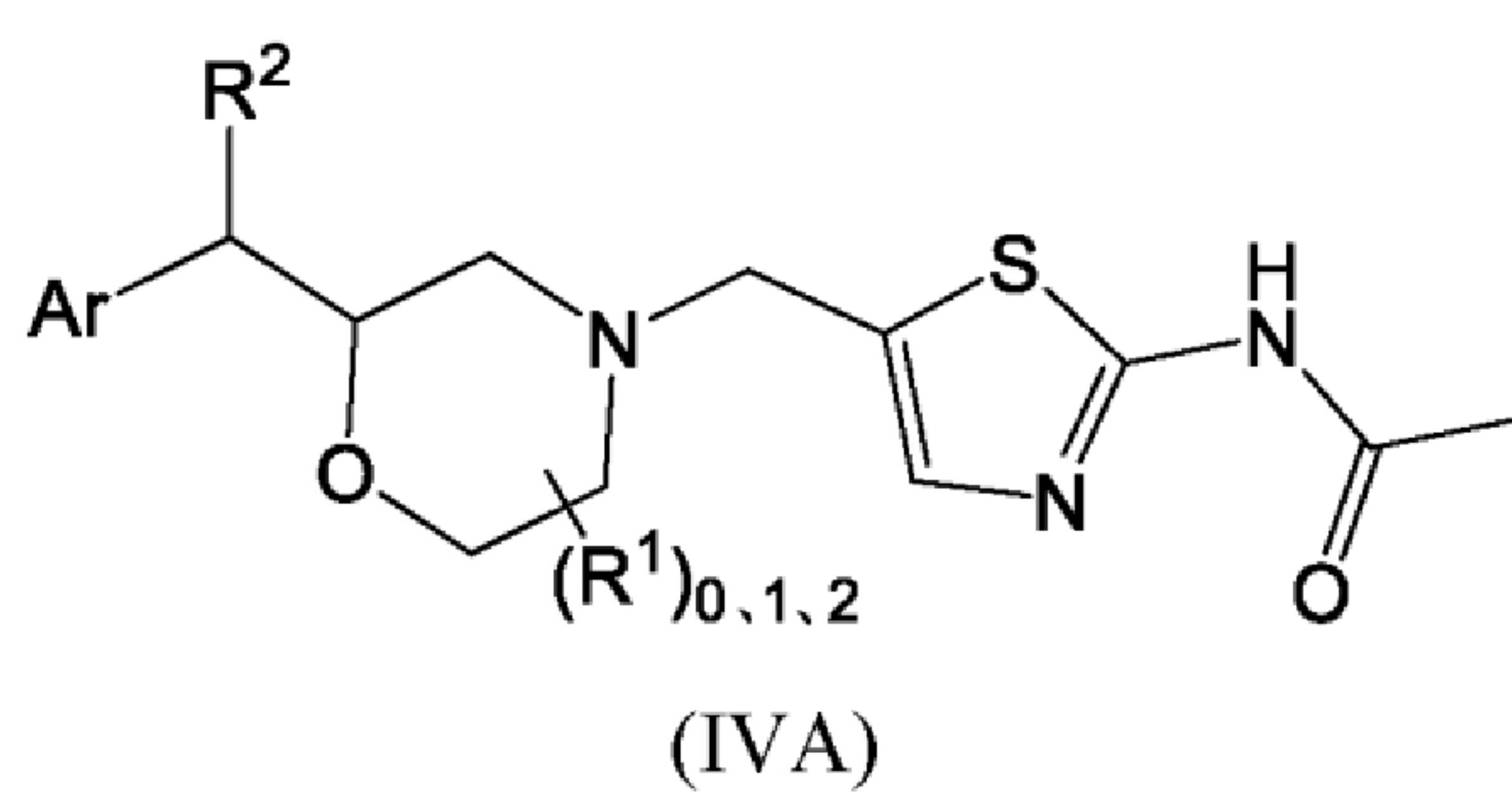
(IIIA)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^2 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表

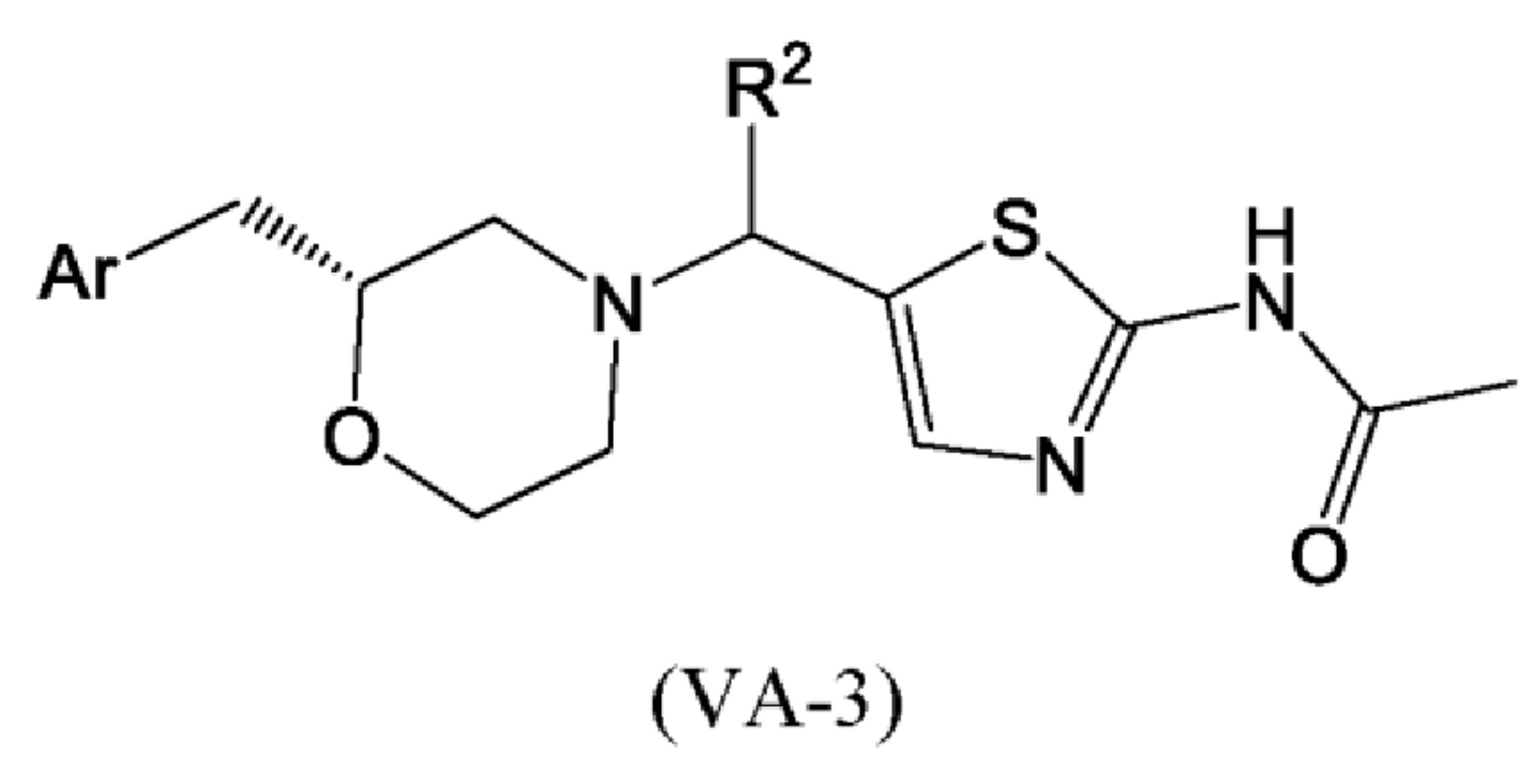
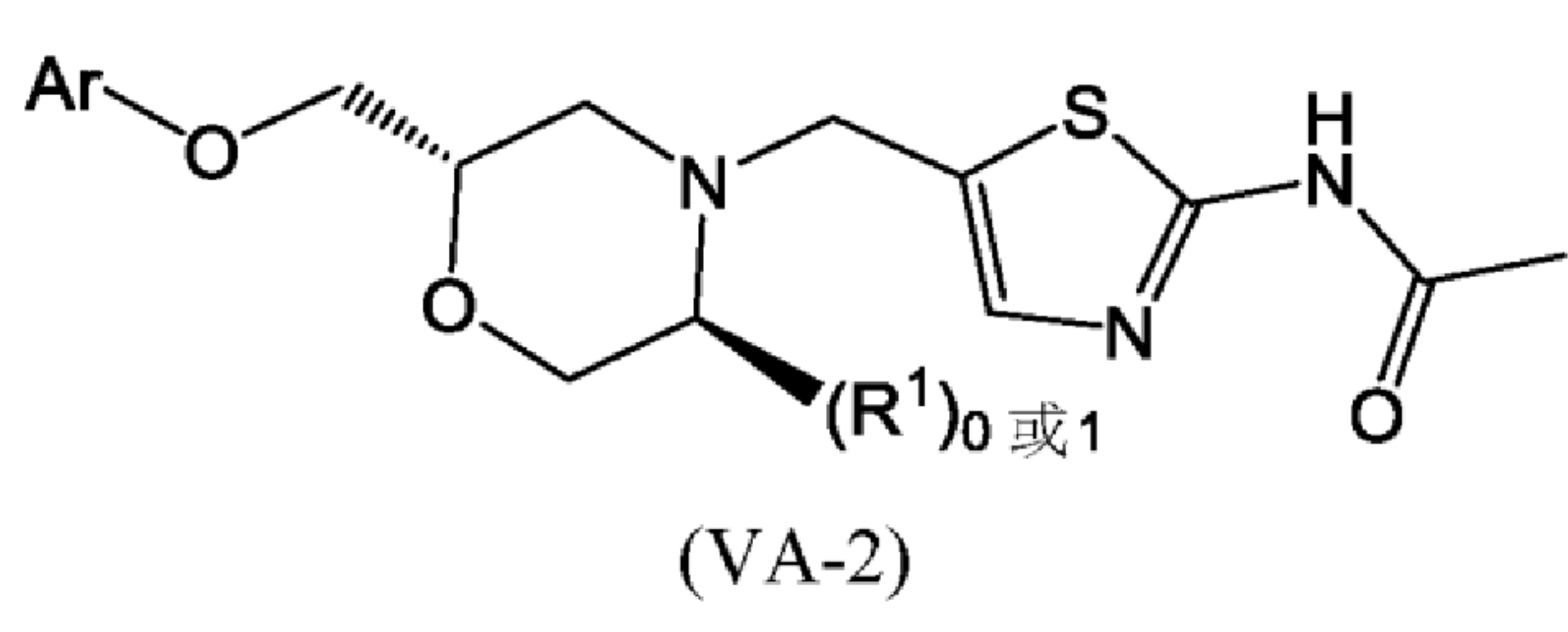
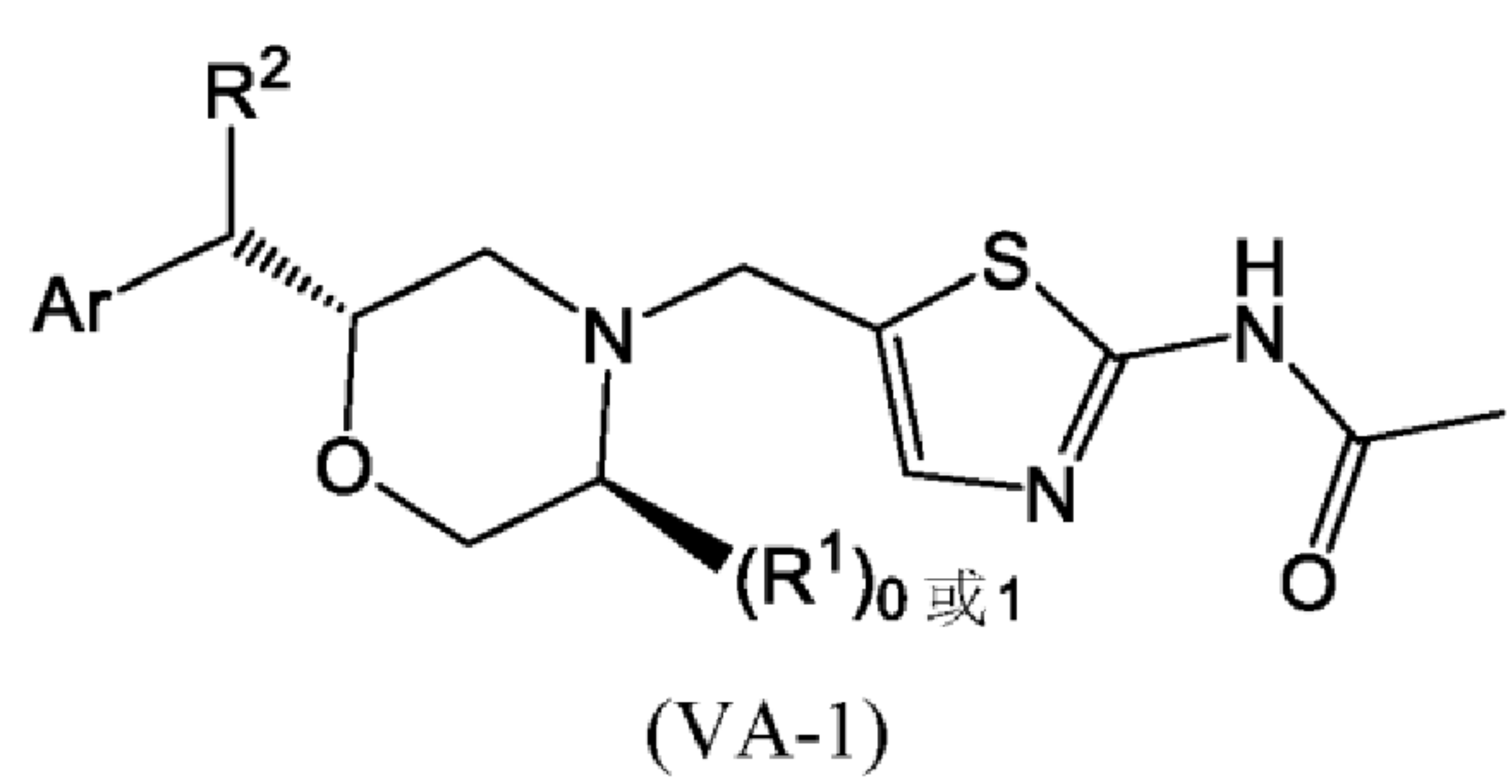
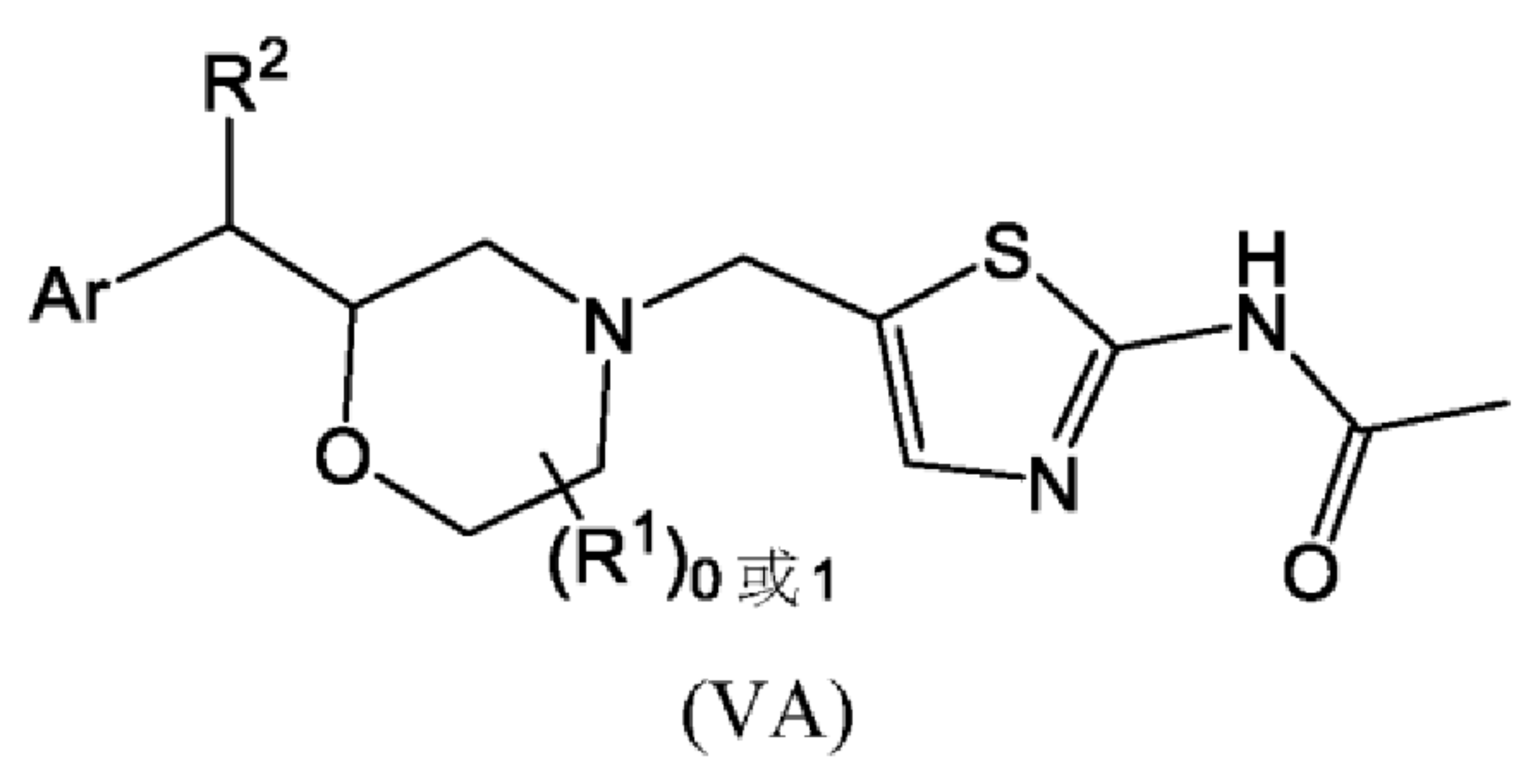
示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中R¹為-C₁-C₄烷基且其中R²為-H、-CH₃或-CH₂CH₃。

【請求項5】

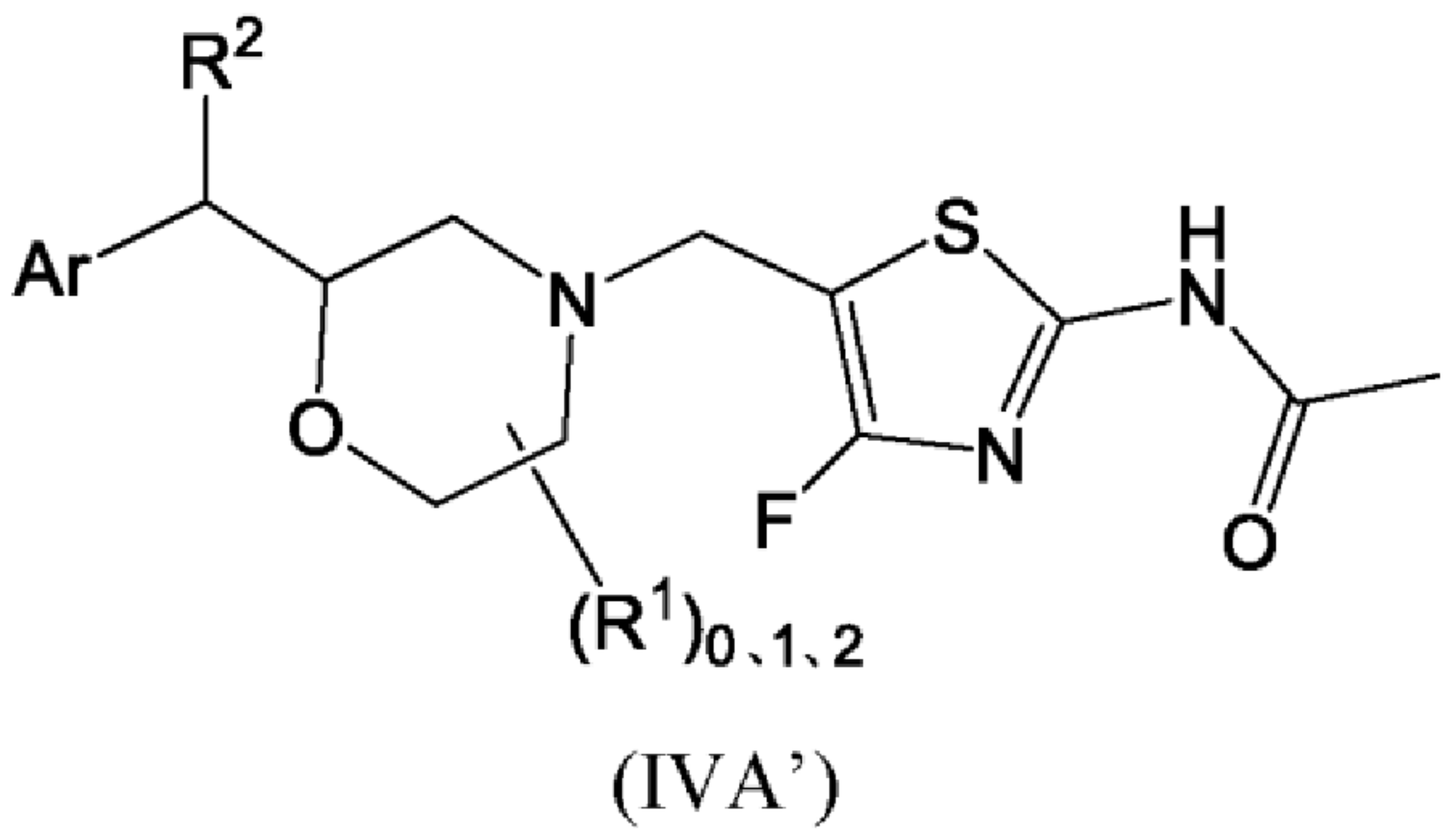
如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物由選自以下之結構式表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為 $-CH_3$ ；且 R^2 為 $-H$ 或 $-CH_3$ 。

【請求項6】

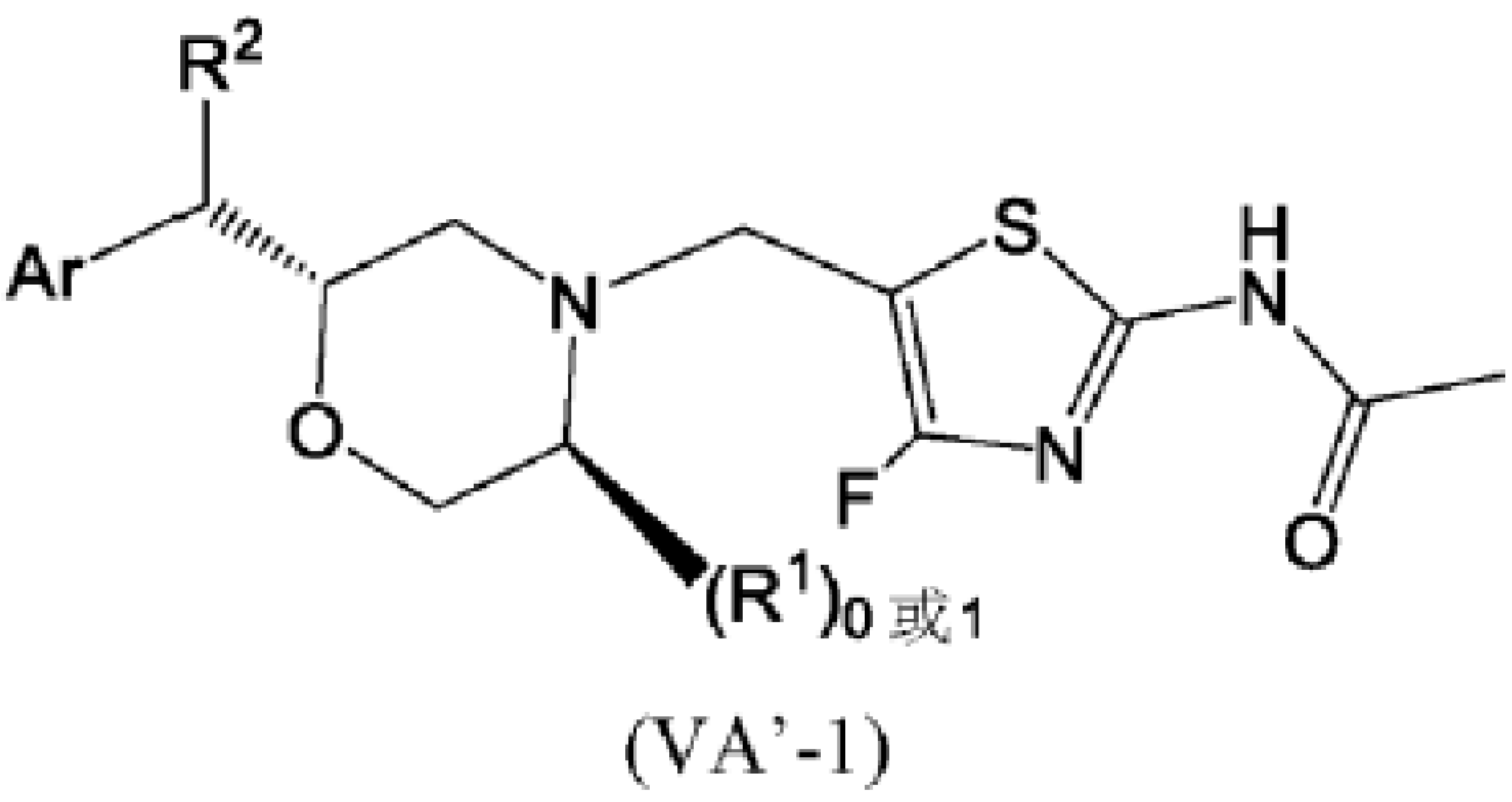
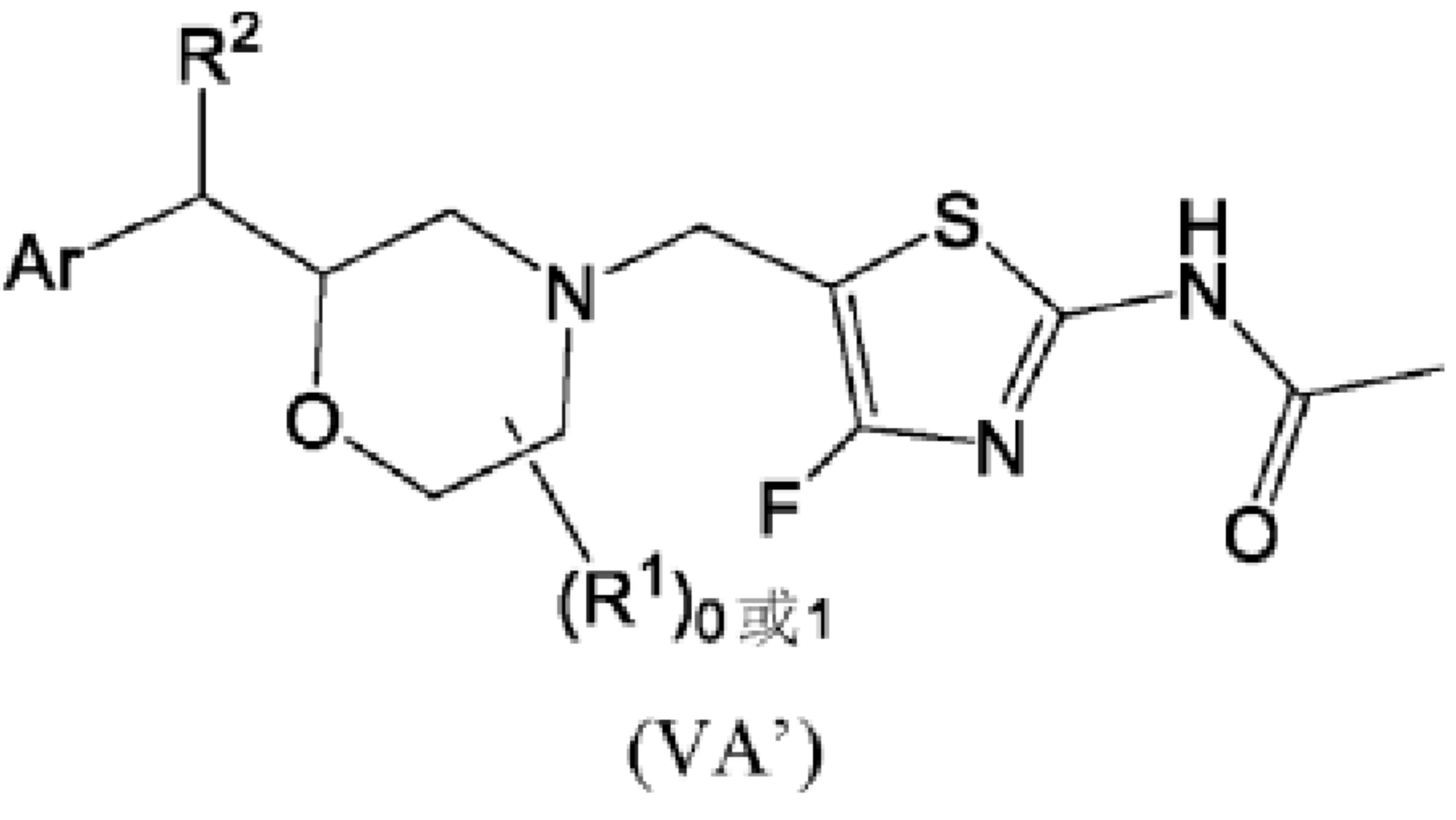
如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：

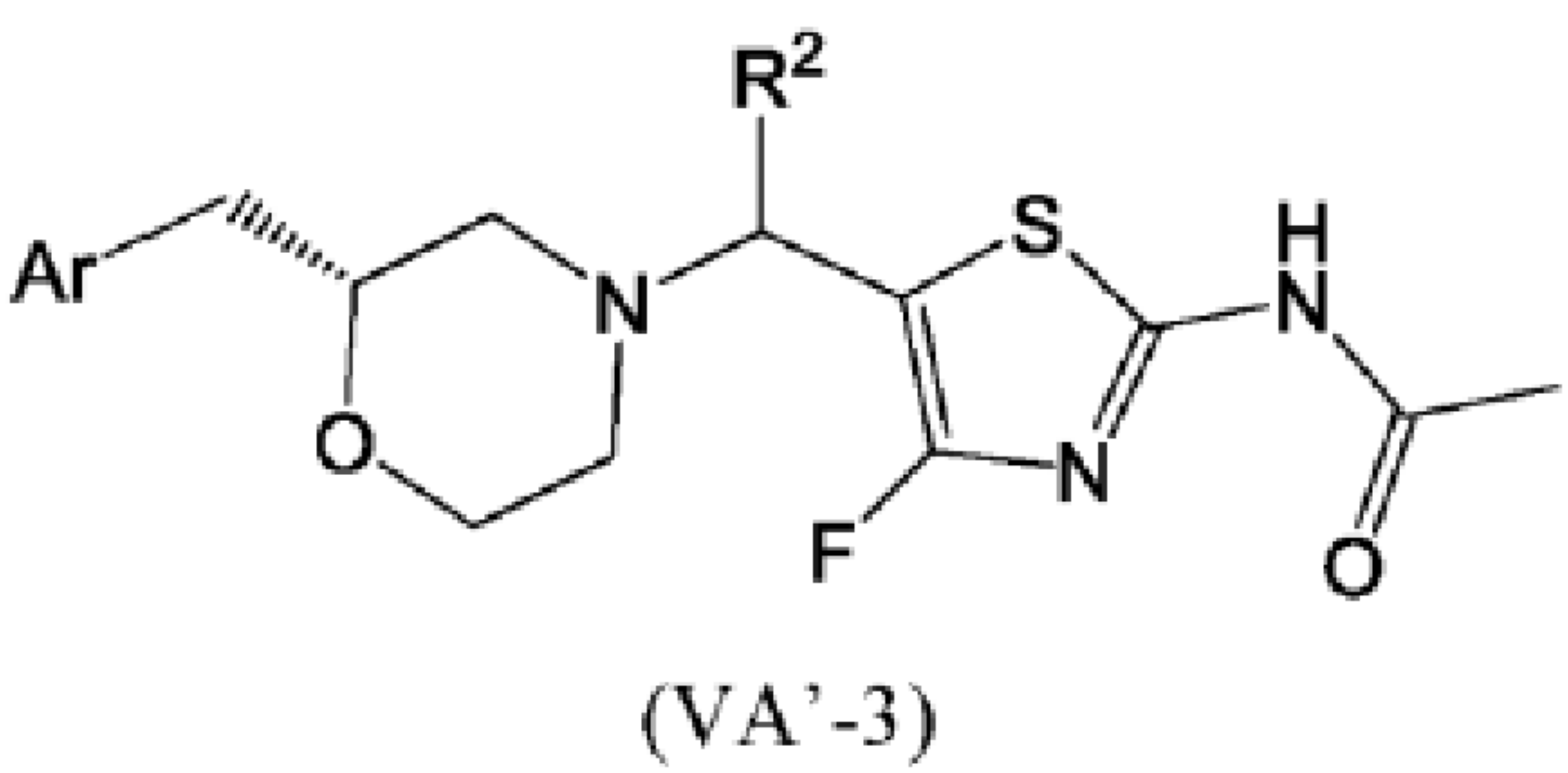
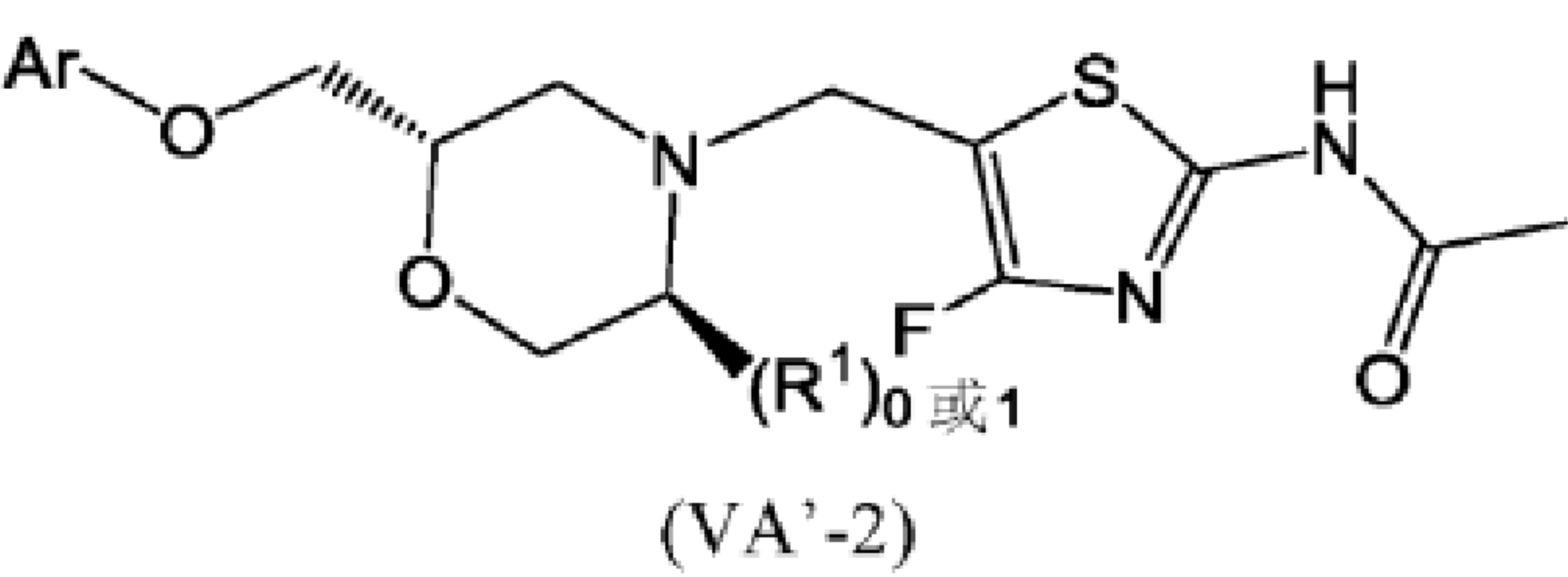


或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為 $-C_1-C_4$ 烷基且其中 R^2 為 $-H$ 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物由選自以下之結構式表示：

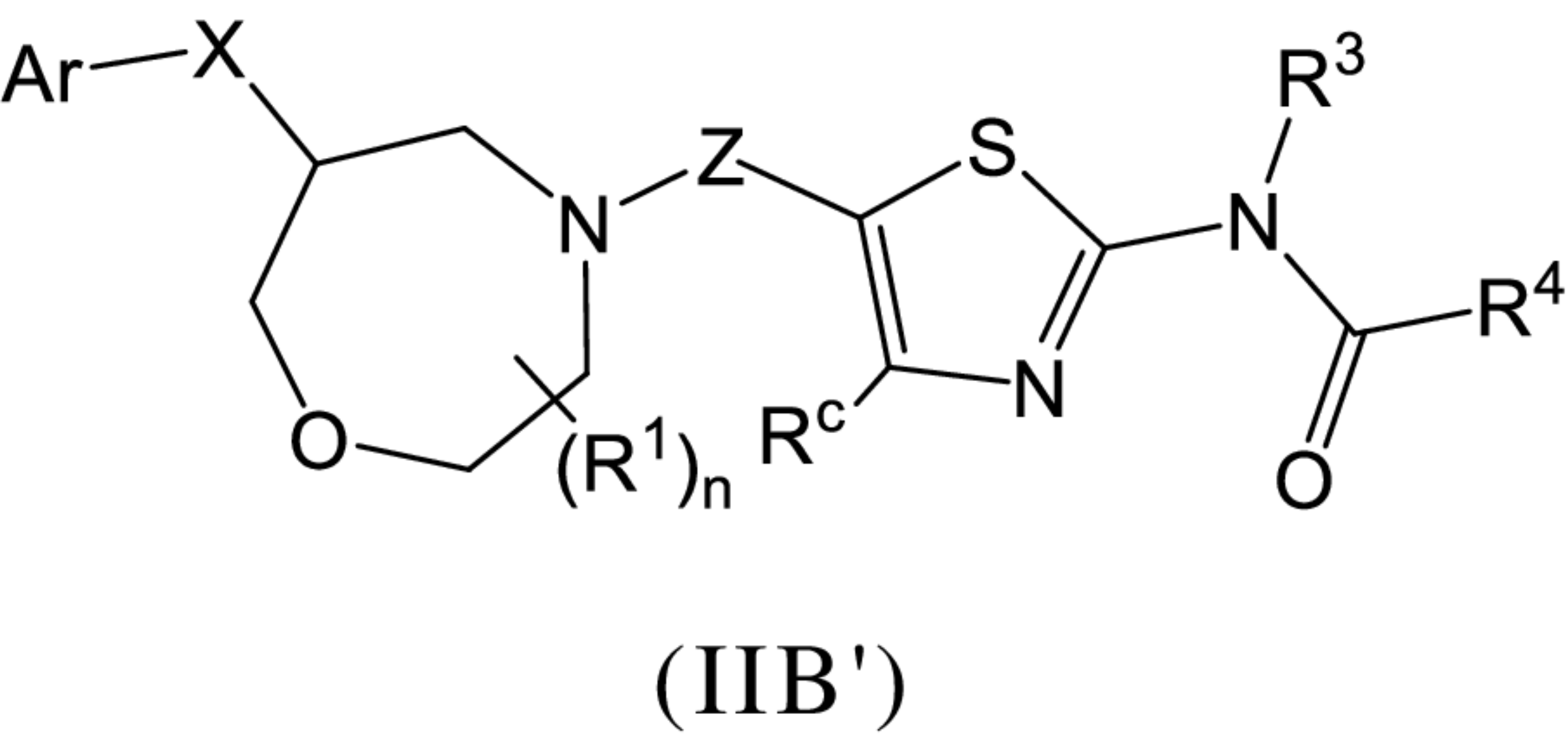
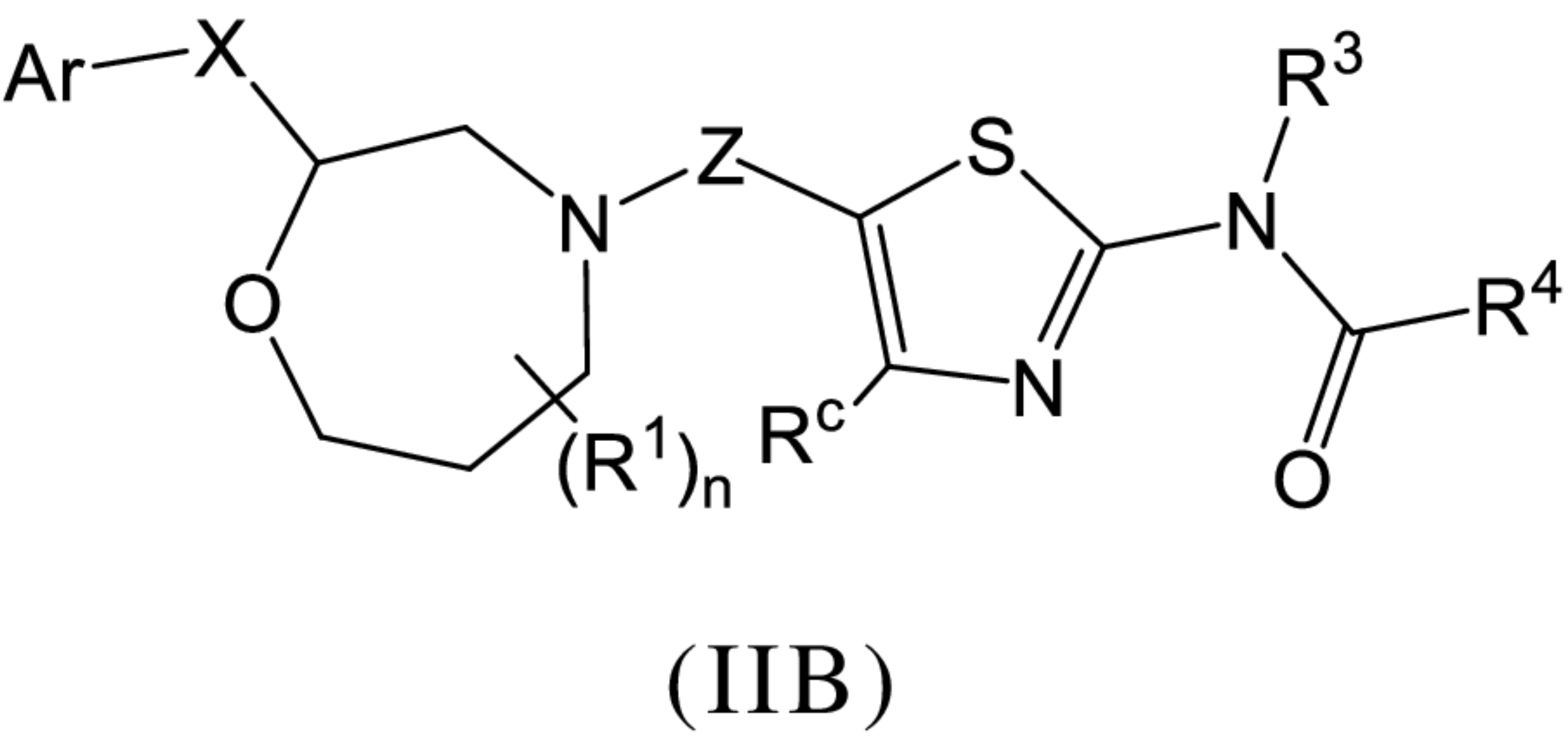




或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為-CH₃；且 R^2 為-H或-CH₃。

【請求項8】

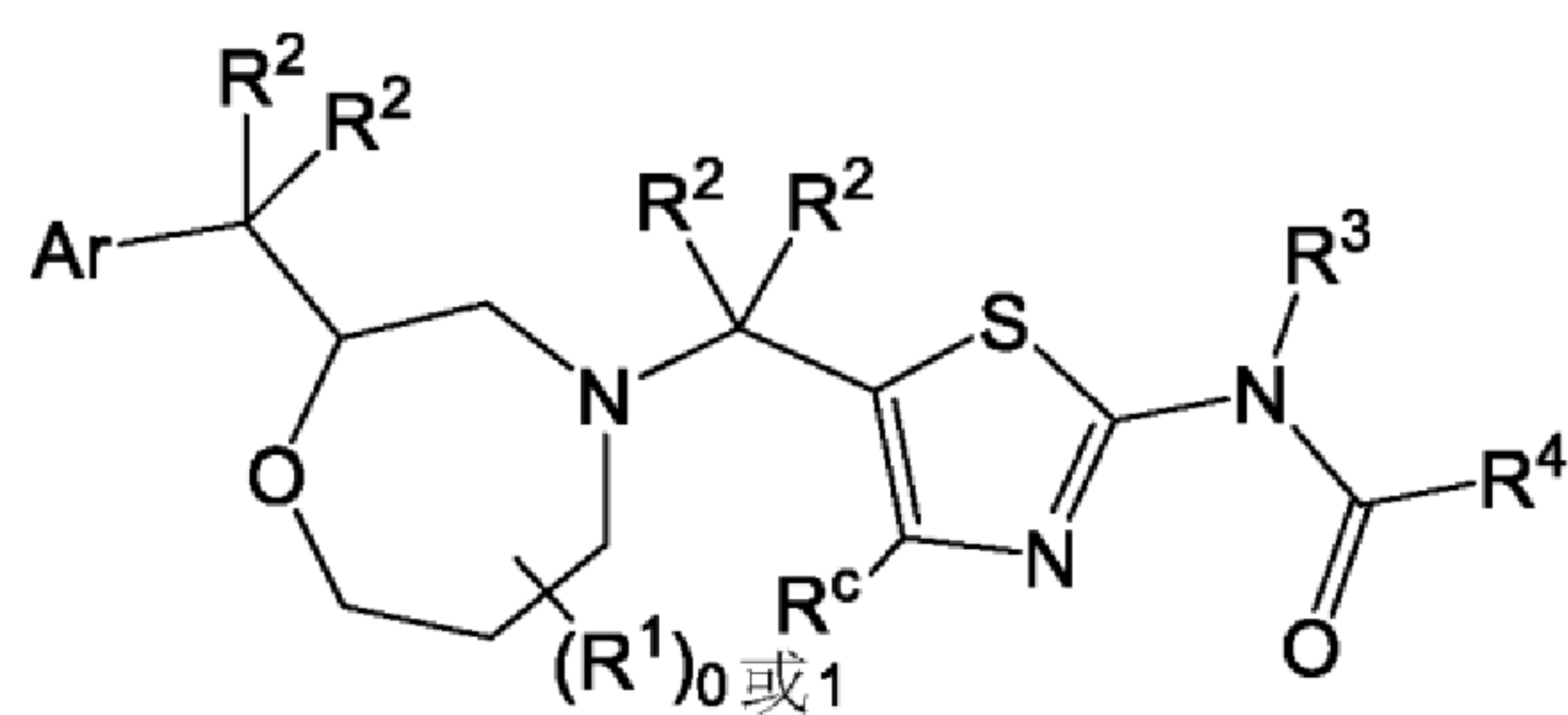
如請求項1之化合物，其中該化合物由選自以下之結構式表示：



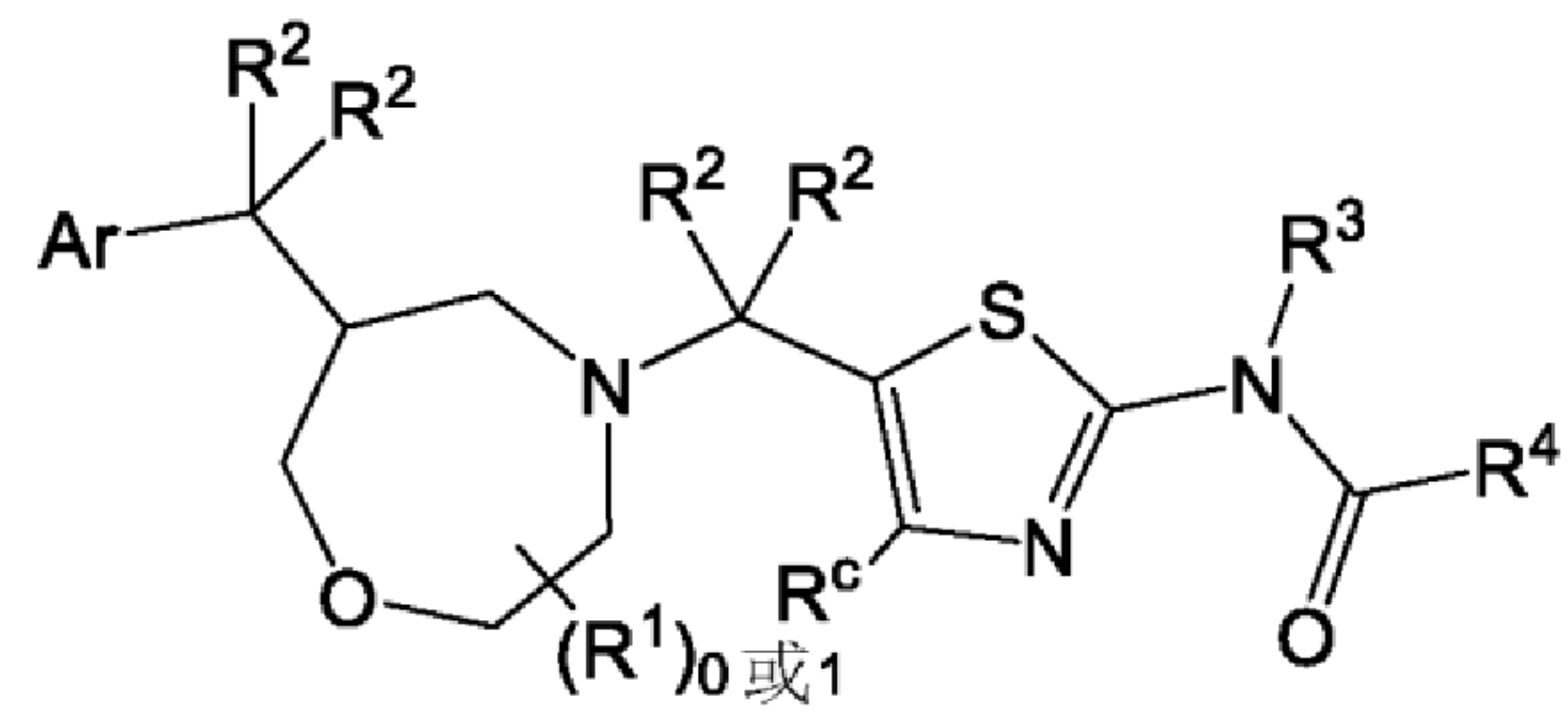
或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 為鹵基或-C₁-C₄烷基。

【請求項9】

如請求項1及8中任一項之化合物，其中該化合物由選自以下之結構式表示：



(IIIB)

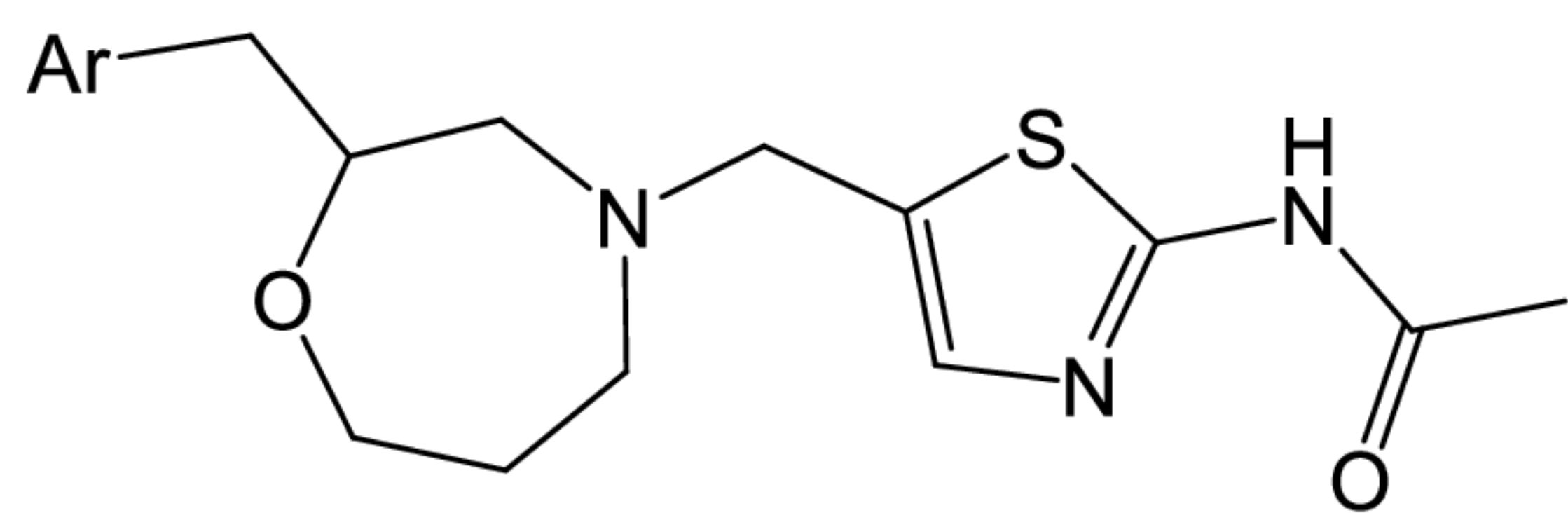


(IIIB')

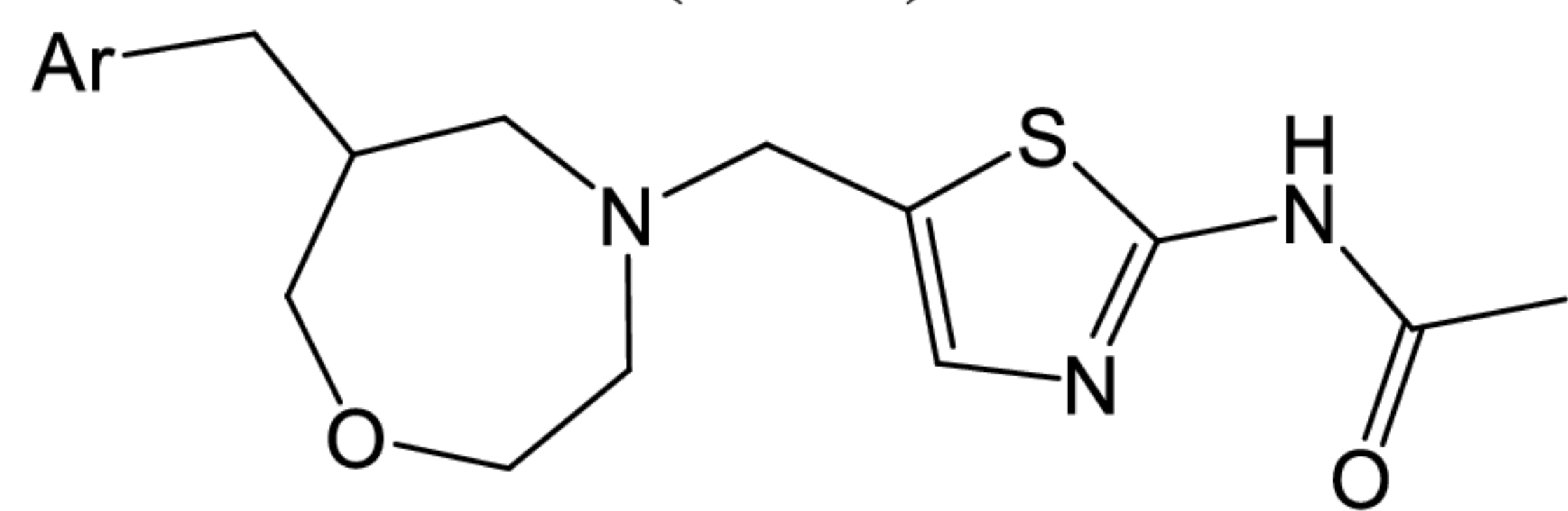
或其醫藥學上可接受之鹽；其中R²在每次出現時獨立地為-H或-C₁-C₄烷基。

【請求項10】

如請求項1、8及9中任一項之化合物，其中該化合物由選自以下之結構式表示：



(IVB)

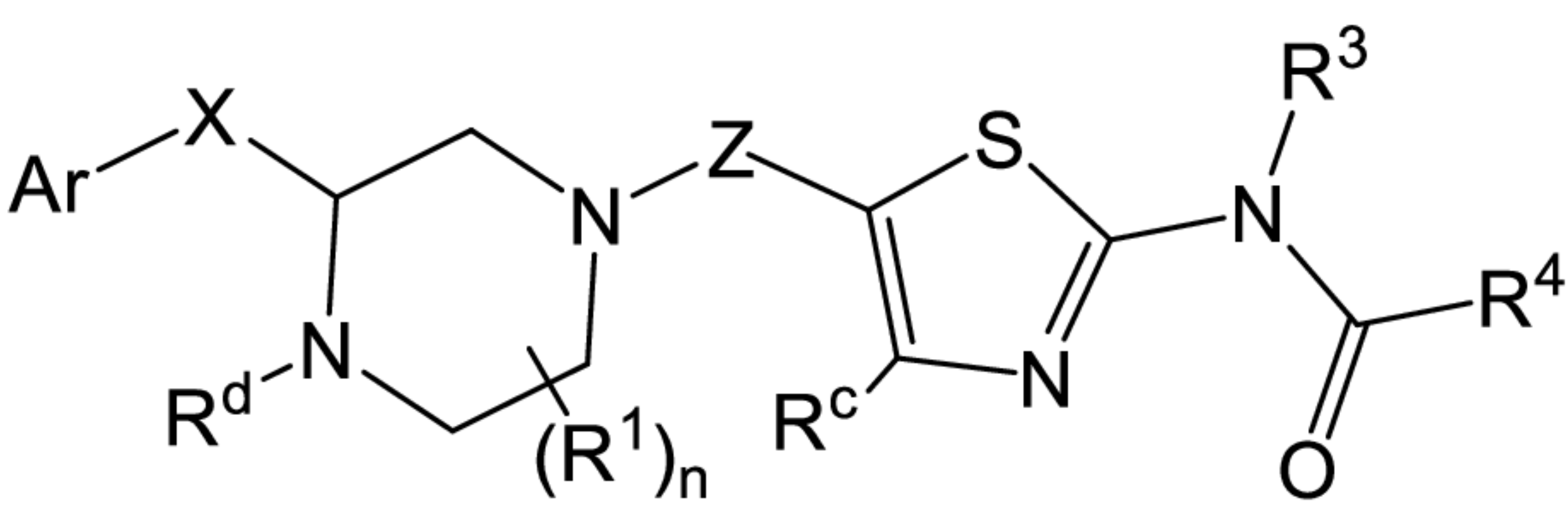


(IVB')

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1之化合物，其中該化合物由以下結構式表示：

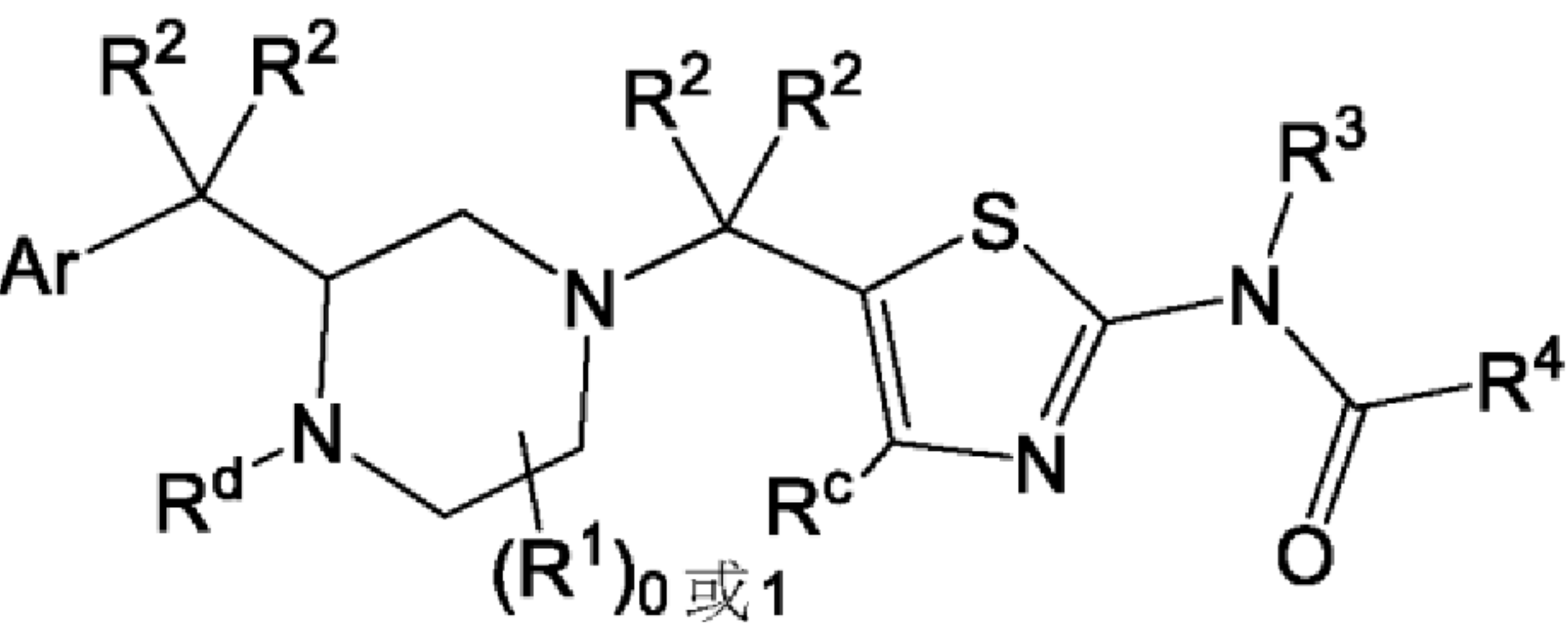


(IIC)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中R¹為鹵基或-C₁-C₄烷基。

【請求項12】

如請求項1及11中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式之一表示：



(IIIC-1)



(IIIC-2)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

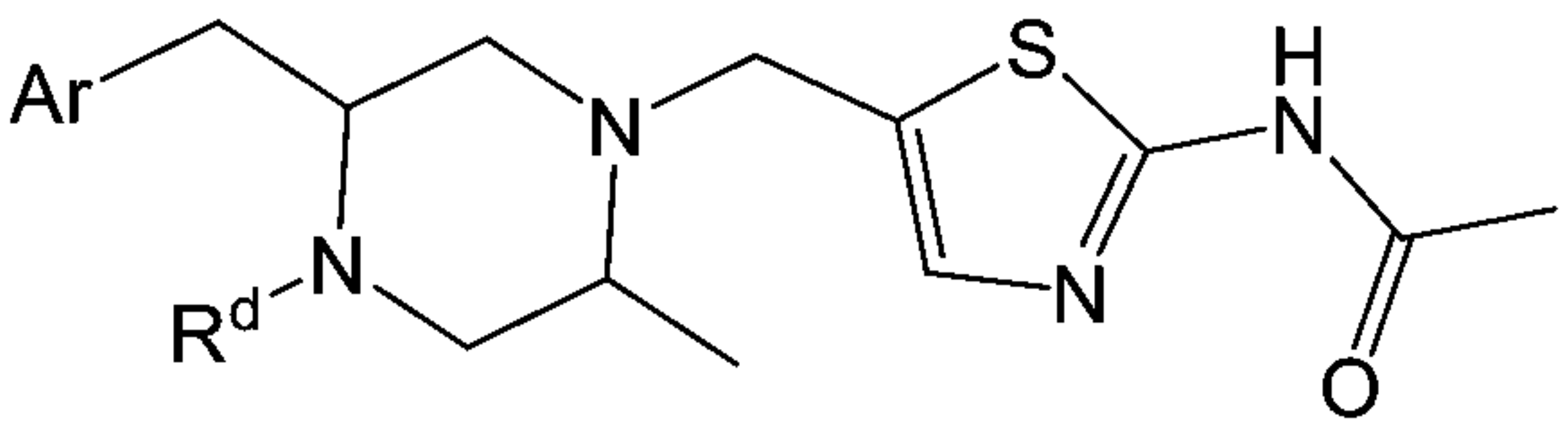
R^d為-H、-C₁-C₄烷基或-C(=O)C₁-C₄烷基；

R¹為-C₁-C₄烷基；

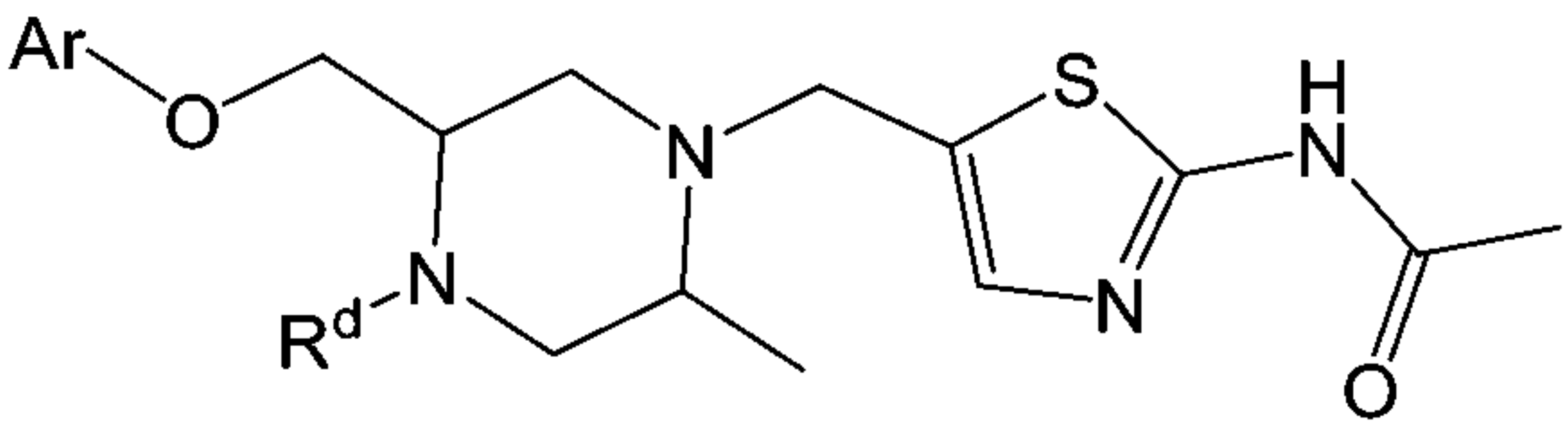
R²在每次出現時獨立地為-H或C₁-C₄烷基。

【請求項13】

如請求項1、11及12中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式之一表示：



(IVC-1)，或

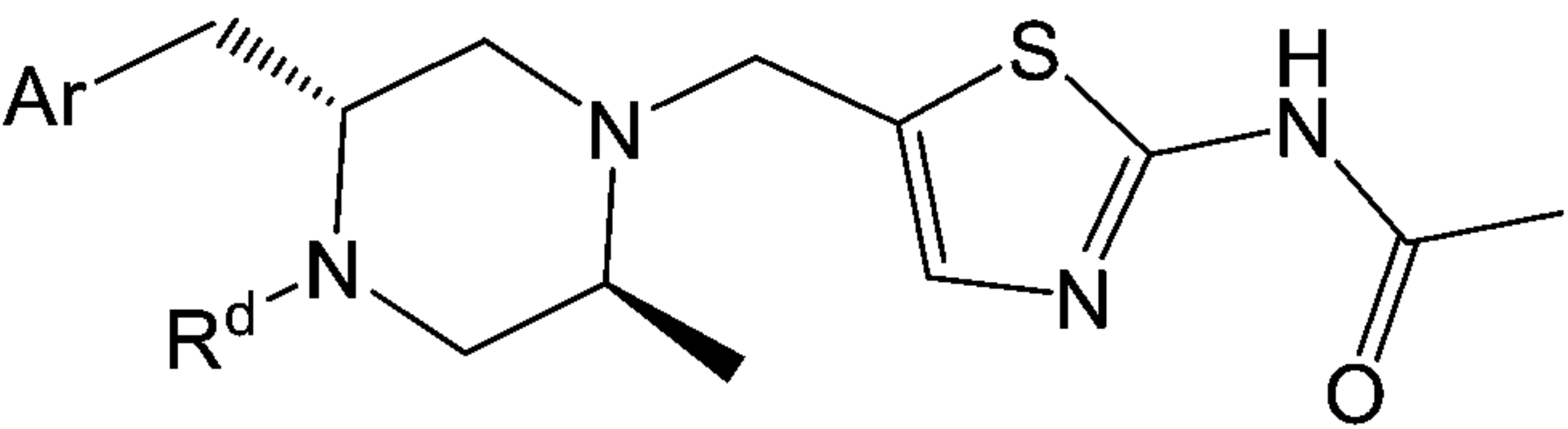


(IVC-2)

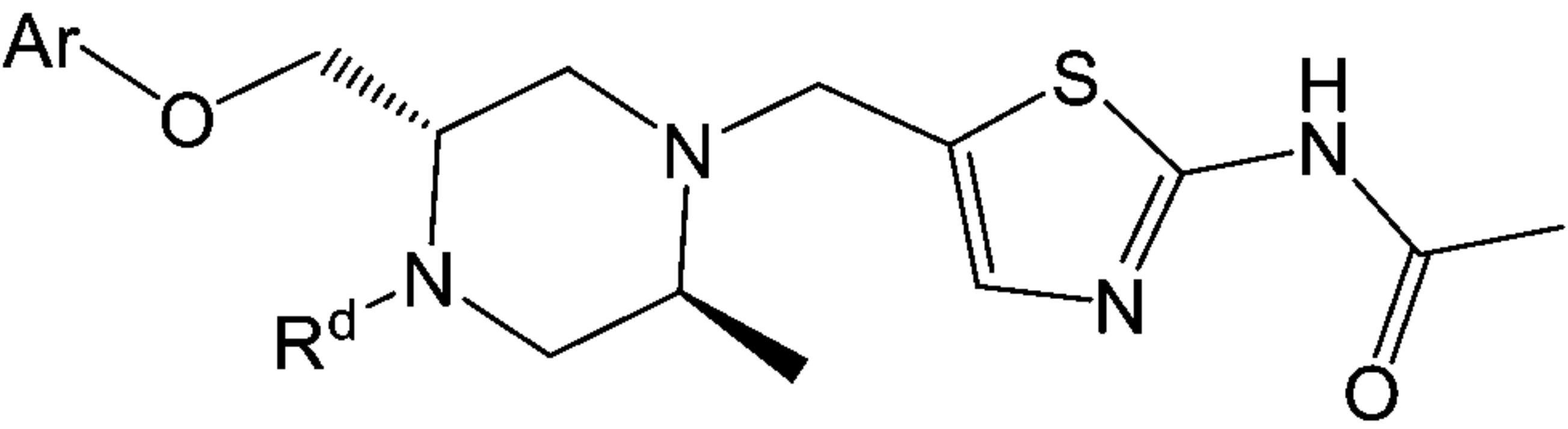
或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^d 為 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-C(=O)CH_3$ 。

【請求項14】

如請求項1及11至13中任一項之化合物，其中該化合物由以下結構式之一表示：



(VC-1)



(VC-2)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中Ar為視情況經取代之5員或6員單環雜芳基。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中Ar為視情況經取代之包含一

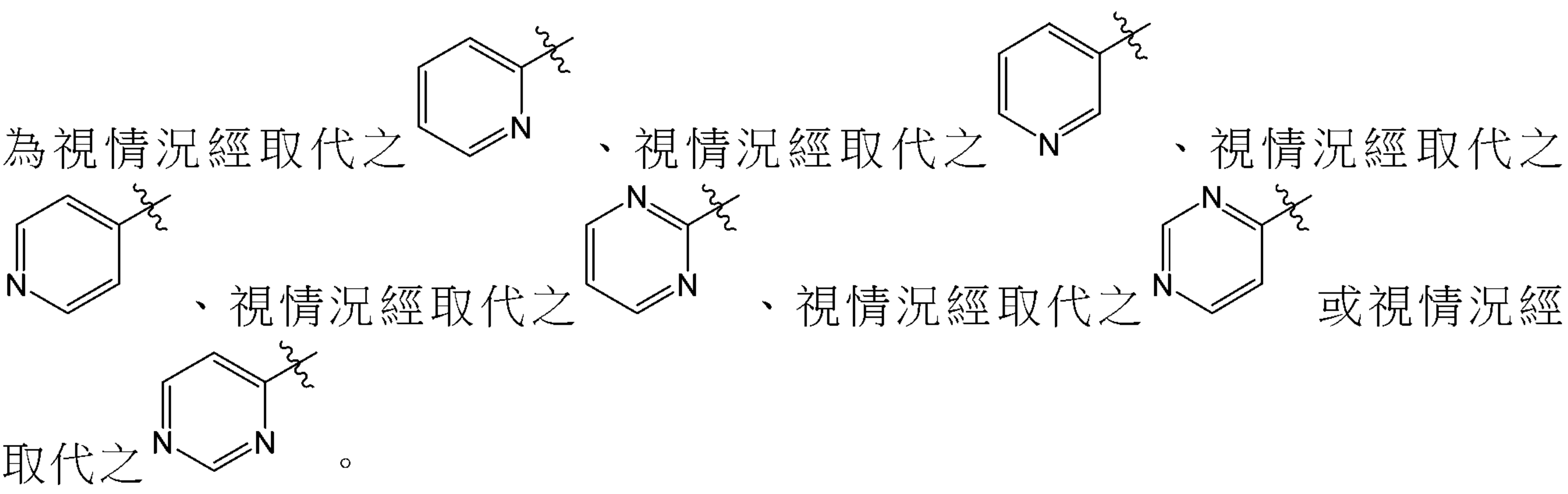
或多個氮原子之6員單環雜芳基。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar為視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基或視情況經取代之吡嗪基。

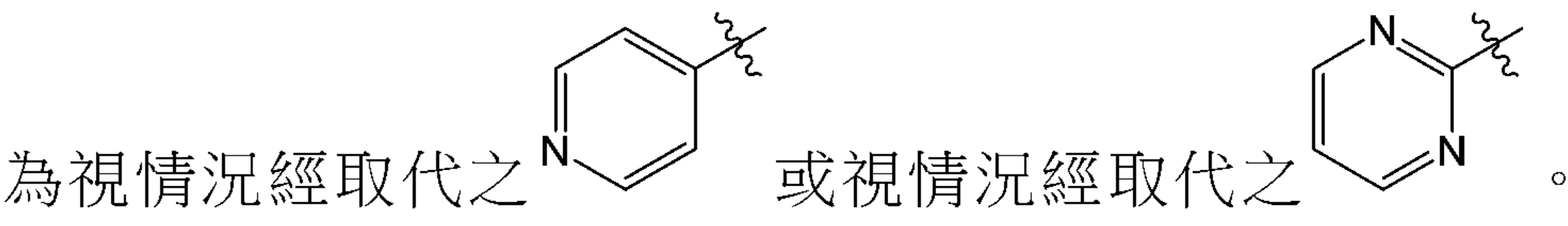
【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar



【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar



【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar視情況經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆雜環基、鹵基、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-

$C(=O)R^x$ 、苯基及單環雜芳基；

其中

Ar上之該 C_1 - C_4 烷基取代基視情況經以下取代： $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及 $-C(=O)R^y$ 、 C_3 - C_6 環烷基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)、單環雜芳基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)及苯基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；

Ar上之該 C_3 - C_6 環烷基、該 C_3 - C_6 雜環基、該苯基及該單環雜芳基取代基視情況且獨立地經以下取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及 $-C(=O)R^x$ ；

各 R^x 及各 R^y 獨立地為 $-H$ 、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_8 環烷基；其中由 R^x 或 R^y 表示之該 C_1 - C_4 烷基或該 C_3 - C_8 環烷基視情況經一或多個選自以下

之取代基取代：鹵基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基及苯基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基或鹵甲氧基之基團取代)；

R^z 為 $-H$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基或 C_3 - C_8 雜環基；其中由 R^z 表示之該 C_1 - C_4 烷基或該 C_3 - C_8 環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代： $-CN$ 、鹵基、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基及苯基(視情況經一或多個選自 $-CH_3$ 、鹵甲基、鹵基、甲氧基及鹵甲氧基之基團取代)；且

i 為0、1或2。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、鹵基、 $-CN$ 、 $-OR^z$ 及 $-NR^xR^y$ 。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 及 $-OR^z$ ；其中 R^z 為視情況經一或多個鹵基取代之 C_1 - C_4 烷基。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar 視情況經一或多個選自以下之基團取代： $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 及 $-OCH_2CF_3$ 。

【請求項24】

一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【請求項25】

一種治療患有選自神經退化疾病、tau蛋白病、糖尿病、癌症及壓力症之疾病或病狀之個體的方法，該方法包括向該個體投與有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或有效量之如請求項24之醫藥組合物。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、布魯特病(Bluit disease)、皮質基底核退化(CBP)、拳擊手型癡呆、彌漫性神經纖維纏結伴發鈣化、唐氏症侯群(Down's syndrome)、癲癇、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、與染色體17相關之額顳葉型癡呆伴發帕金森氏症(FTDP-17)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德羅普島型帕金森氏症(Guadeloupean parkinsonism)、哈勒沃登-施帕茨氏病(Halleorden-Spatz disease) (神經退化伴發1型腦鐵積聚)、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、多系統萎縮、肌強直性營養不良、尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick disease) (C型)、蒼白球-橋腦-黑質退化、關島型帕金森氏症-癡呆複合症(Parkinsonism-dementia complex of Guam)、皮克氏病(Pick's disease) (PiD)、腦炎後帕金森氏症(PEP)、普里昂疾病(Prion disease) (包括克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease) (GJD)、變異型克-雅二氏病(vCJD))、致命性家族性失眠症、庫魯病(Kuru)、進行性皮質上神經膠瘤病、進行性核上麻痺(PSP)、斯蒂爾-理查森-歐斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亞急性硬化性泛腦炎、單純纏結性癡呆、亨廷頓氏病

(Huntington's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)。

【請求項27】

如請求項25及26中任一項之方法，其中該疾病或病狀係選自急性缺血性中風(AIS)、阿茲海默氏病、癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化伴發認知障礙(ALSci)、嗜銀顆粒性癡呆、癲癇、缺血性中風、輕度認知障礙(MCI)、亨廷頓氏病及帕金森氏病。

【請求項28】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該疾病或病狀為阿茲海默氏病。

【請求項29】

一種抑制有需要之個體中之O-GlcNAcase的方法，該方法包括：向該個體投與有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或有效量之如請求項24之醫藥組合物。

【請求項30】

一種治療以腦中tau之超磷酸化為特徵之疾病或病狀的方法，該方法包括向該個體投與有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或有效量之如請求項24之醫藥組合物。