



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I766882 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：106132939

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/04 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/29

英國

1616511.0

(71)申請人：英商使命醫療公司 (英國) MISSION THERAPEUTICS LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：史塔克利 馬丁 STOCKLEY, MARTIN LEE (GB)；肯普 馬克 KEMP, MARK IAN

(GB)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 105008344A

WO 2016/019237A2

WO 2016/065226A1

WO WO2016/192074A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 126 頁

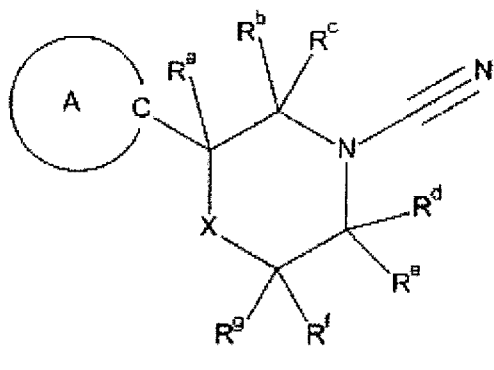
(54)名稱

新穎化合物類

(57)摘要

本發明關於具有作為去泛素化酶類(特別地泛素 C 端水解酶 30 或泛素特異性肽酶 30 (USP30))之抑制劑的活性之式(I)經氰基取代之雜環類，彼等可用於多種不同之治療領域，該治療領域包括治療癌症和涉及粒線體功能障礙之症狀。

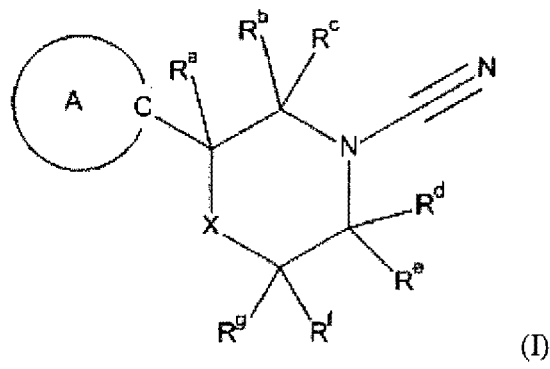
The present invention relates to a class of cyano-substituted-heterocycles of Formula (I) with activity as inhibitors of deubiquitilating enzymes, in particular, ubiquitin C-terminal hydrolase 30 or ubiquitin specific peptidase 30 (USP30), having utility in a variety of therapeutic areas including cancer and conditions involving mitochondrial dysfunction.



(I)

特徵化學式：

式 (I)



(I)



I766882

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穎化合物類

【英文發明名稱】

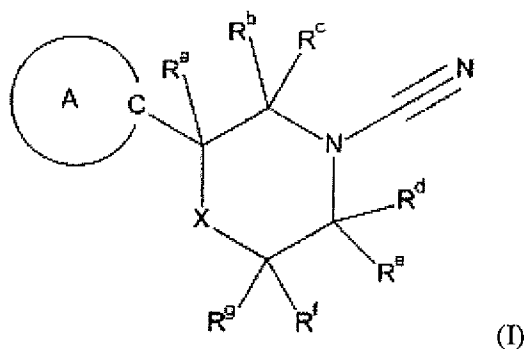
Novel compounds

【中文】

本發明關於具有作為去泛素化酶類(特別地泛素C端水解酶30或泛素特異性肽酶30 (USP30))之抑制劑的活性之式(I)經氰基取代之雜環類,彼等可用於多種不同之治療領域,該治療領域包括治療癌症和涉及粒線體功能障礙之症狀。

【英文】

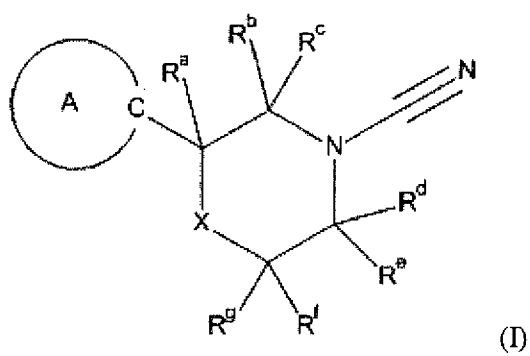
The present invention relates to a class of cyano-substituted-heterocycles of Formula (I) with activity as inhibitors of deubiquitinating enzymes, in particular, ubiquitin C-terminal hydrolase 30 or ubiquitin specific peptidase 30 (USP30), having utility in a variety of therapeutic areas including cancer and conditions involving mitochondrial dysfunction.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式 (I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎化合物類

【英文發明名稱】

Novel compounds

【技術領域】

本發明關於具有作為去泛素化酶類(特別地泛素C端水解酶30或泛素特異性肽酶30(USP30))之抑制劑的活性之經氰基取代之雜環類、彼等之用途、製備彼等之方法及含有該等抑制劑之組成物。該等抑制劑可用於多種不同之治療領域，其包括癌症和涉及粒線體功能障礙之症狀。

【先前技術】

泛素係由76個胺基酸組成之小蛋白且於細胞內調控蛋白功能上係重要的。泛素化和去泛素化係酶催化媒介之過程，藉由該過程泛素與標的蛋白共價鍵結或藉由去泛素化酶(DUB)類自該標的蛋白切除泛素，其中於人細胞內約有95種USB，該等USB依據序列同一性被分為數個次家族。該USB家族之特徵在於共有之Cys和His框，該等框含有對DUB活性具有關鍵性之Cys和His殘基。該等泛素化和去泛素化過程涉及許多細胞功能之調控，該等細胞功能包括細胞週期進展、細胞凋亡、細胞表面受體之修飾及DNA轉錄

和DNA修復之調控。因此，該泛素系統與多種疾病狀態之病因有關，該等疾病狀態包括發炎、病毒感染、代謝失調、中樞神經系統(CNS)疾病及腫瘤生成。

泛素係粒線體動態變化之主要調控者。粒線體係動態細胞器且彼之生合成、融合及分裂係由許多主要因子(諸如粒線體融合蛋白(mitofusin))之泛素化的轉譯後調控所調控。雖然已知泛素連接酶(諸如泊蛋白(parkin))係使多種粒線體蛋白泛素化，但是直至近來去泛素化酶依然難以瞭解。USP30係由517個胺基酸組成之蛋白且發現於粒線體外膜(參閱文獻 Nakamura et al., Mol Biol 19:1903-11, 2008)。USP30係唯一具有粒線體尋址信號之去泛素化酶且業已顯現使多種粒線體蛋白去泛素化。業已證實：USP30阻擾泊蛋白媒介之粒線體自噬且降低USP30活性可援救粒線體自噬之泊蛋白媒介的缺陷。

粒線體功能障礙可被定義為因粒線體活性和氧化磷酸化作用降低且因活性氧物種(ROS)生成調控所減少之粒線體含量(粒線體自噬或粒線體生合成)。因此，粒線體功能障礙於極多種老化過程和病理上扮演某種角色，該等老化過程和病理包括但不限於神經退化性疾病(例如帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)及多發性硬化症)、癌症、糖尿病、代謝失調、心血管疾病、精神疾病(例如精神分裂症)及骨關節炎。

例如，帕金森氏症(PD)全球影響大約1千萬人(帕金森氏症基金會)且其特徵為於黑質喪失多巴胺能神經元。PD之真正機轉仍不清楚；然而，粒線體功能障礙逐漸被認為是PD之多巴胺能神經元感受性之主要決定因素且係家族性和散發性疾病及毒素誘發之帕金森氏綜合症的特徵。泊蛋白係與早發性PD有關的多種蛋白之一。雖然大多數PD案例係與 α -突觸核蛋白之缺陷有關，但是10%之PD案例係與多種特定基因之缺陷有關，該等特定基因之一係泛素E3連接酶泊蛋白。泊蛋白與蛋白激酶PTEN誘導之推定激酶1(PINK1)合作以使受損害之粒線體的粒線體膜蛋白泛素化而導致粒線體自噬。未受調控之粒線體自噬導致增加之氧化壓力，該增加之氧化壓力業已被描述為PD之特徵。因此，抑制USP30可能是治療PD之潛在策略。例如，具有導致活性降低之泊蛋白突變的PD病患可藉由抑制USP30而被治療性補償。

已報導：損耗USP30能增進粒線體之粒線體自噬性清除且亦能增進泊蛋白誘導之細胞死亡。亦已顯示：USP30能調控與泊蛋白過度表現無關之BAX/BAK依賴性細胞凋亡。損耗USP30能使癌細胞對BH-3模擬物(諸如ABT-737)敏感且無需泊蛋白過度表現。業已證實USP30之抗細胞凋亡角色並因此USP30係抗癌治療之潛在標的。

該泛素-蛋白酶體系統已被關注為癌症治療之標的且隨後用於治療多發性骨髓瘤之該蛋白酶體之抑制劑“硼替佐米(Bortezomib)”(Velcade®)獲得批准。硼替佐米之延伸

治療因彼之相關毒性和抗藥性而受限。然而，預期標靶該蛋白酶體上游之該泛素-蛋白酶體途徑的特定標的(諸如DUB)之治療策略當具有較佳之耐受性(參閱文獻 Bedford et al., Nature Rev 10:29-46, 2011)。

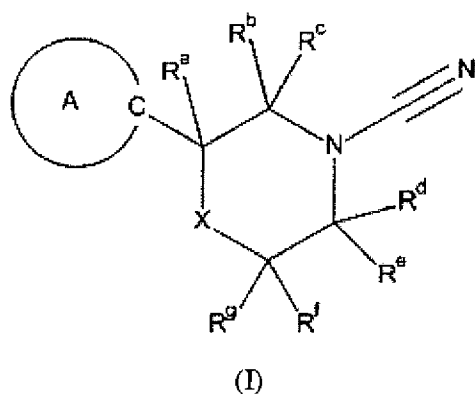
於是，需要用於治療抑制USP30為表徵之病症的作為USP30抑制劑的化合物。

作為去泛素化酶抑制劑之多個系列的經氰基取代之雜環類係揭露於PCT申請案WO 2016/046530、WO 2016/156816、WO 2017/009650、WO 2017/093718、WO 2017/103614及PCT/GB2017/050830。文獻 Falguyret et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 94-104和PCT申請案WO 01/77073揭露作為組織蛋白酶K和L之抑制劑的氰基吡咯啶類，該等化合物於治療骨質疏鬆症和其他骨吸收相關病症上具有潛在用途。PCT申請案WO 2015/179190揭露N-醯基乙醇胺水解酸醯胺酶抑制劑，該抑制劑於治療潰瘍性結腸炎和克隆(Crohn)氏症上具有潛在用途。PCT申請案WO 2013/030218揭露作為泛素特異性蛋白酶(諸如USP7)抑制劑之喹唑啉-4-酮化合物類，該等化合物於治療癌症、神經退化性疾病、發炎疾病及病毒感染上具有潛在用途。PCT申請案WO 2014/068527、WO 2014/188173、WO 2015/017502、WO 2015/061247、WO 2016/019237及WO 2016/192074揭露布魯頓(Bruton)氏酪胺酸激酶抑制劑，該抑制劑於治療疾病(諸如自體免疫疾病、發炎疾病及癌症)上具有潛在用途。PCT申請案WO 2009/026197、

WO 2009/129365、WO 2009/129370及WO 2009/129371揭露作為組織蛋白酶C抑制劑之氰基吡咯啉類，該等化合物於治療COPD上具有潛在用途。美國專利申請案US 2008/0300268揭露作為酪胺酸激酶受體PDGFR抑制劑之多芳香族化合物類。

【發明內容】

依據第一方面，本發明提供一種式(I)化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

X係選自O、N(R^h)及C(Rⁱ)(R^j)；

R^a係選自氫、氟、可選擇地經取代之C₁-C₃烷基及可選擇地經取代之C₁-C₃烷氧基；或R^a與R^b或Rⁱ連接以生成可選擇地經取代之C₃-C₄環烷基環；

R^b、R^c、R^d及R^e係各別獨立選自氫和可選擇地經取代之C₁-C₃烷基；或形成一或多個螺環基，其中R^b與R^c連接或R^d與R^e連接或R^b與R^a連接以生成可選擇地經取代之C₃-C₄環烷基環；

R^f 和 R^g 係各別獨立選自氫、氟、氰基、可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷基及可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷氧基；或形成螺環基，其中 R^f 與 R^g 連接或 R^g 與 R^i 連接以生成可選擇地經取代之 C_3-C_4 環烷基環；

當 X 係 O 或 $N(R^h)$ 時， R^a 、 R^f 及 R^g 皆非為氟或可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷氧基；

R^h 係選自氫、可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷基、可選擇地經取代之 $C(O)C_1-C_3$ 烷基、可選擇地經取代之 $S(O)_2C_1-C_3$ 烷基及可選擇地經取代之3至6員環；

R^i 和 R^j 係各別獨立選自氫、氟、氰基、可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_3 烷氧基及可選擇地經取代之3至6員環；或形成螺環基，其中 R^i 與 R^j 連接或 R^i 與 R^a 或 R^g 連接以生成可選擇地經取代之 C_3-C_4 環烷基環；

環 A 係5至10員單環或雙環之雜芳基或雜環基環，其未經取代或經一或多個 $Q^1(R^1)_n$ 基取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基可為相同或不同；

n 係0或1；

Q^1 係選自 Q^{1a} 和 Q^{1b} ；

Q^{1a} 係選自側氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 SR^4 、 NR^2R^3 、 $CONR^2R^3$ 、 C_0-C_3 伸烷基- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基及可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基；

Q^{1b} 係選自共價鍵、氧原子、硫原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 C_0-C_3 伸烷基- $C(O)NR^4$ - C_0-C_3 伸烷基、 C_0-C_3 伸烷基- NR^4 - C_0-C_3 伸烷基、 C_0-C_3 伸烷基- $NR^4C(O)$ - C_0-C_3 伸烷基、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、可選擇地經取代之 C_1-C_6 伸烷基及可選擇地經取代之 C_2-C_6 伸烯基；

R^1 係3至10員單環或雙環之雜環基、雜芳基、環烷基或芳基環；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係各別獨立選自氫和可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^7 係可選擇地經取代之 C_1-C_6 伸烷基；

R^1 係未經取代或經一或多個取代基取代，該等取代基各別獨立選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 SR^8 、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$

及 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$ ；

Q^{2a} 和 Q^{2b} 係各別獨立選自共價鍵、可選擇地經取代之 C_1-C_6 伸烷基及可選擇地經取代之 C_2-C_6 伸烯基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 係各別獨立選自氫和可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基；且

R^{11} 係選自可選擇地經取代之雜環基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之芳基及可選擇地經取代之環烷基；

以用於治療哺乳動物之已知或可顯示抑制USP30以產生有益功效之疾病或病症。

除非另有指明，該術語“經取代”表示經一或多個界定之基團取代。若其中該等基團可選自超過一個選項，該等選擇之基團可為相同或不同。該術語“獨立(地)”表示其中超過一個取代基係選自超過一種可能之取代基，該等取代基可為相同或不同。

除非另有指明，烷基、烯基及烷氧基(包括對應之二價基)可為直鏈或支鏈且含有1至6個碳原子且典型地1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基及己基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及正丁氧基。

C_x-C_y 烷基係指具有x至y個碳原子且可為直鏈或支鏈之飽和脂肪族烴基。例如， C_1-C_6 烷基含有1至6個碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 。“支鏈”表示基團中存在至少一個碳支點。例如，三級丁基和異丙基皆為支鏈基

團。C₁-C₆烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。屬於R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰及Q^{1a}的定義和屬於R¹之取代基的定義之C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基及C₁-C₃烷基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。因此，經取代之C₁-C₆烷基之實例包括CF₃、CH₂CF₃、CH₂CN、CH₂OH及CH₂CH₂OH。

C_x-C_y伸烷基或部分可為直鏈或支鏈且係指源自如上述定義之C_x-C_y烷基且少1個氫原子的二價烴基。C₁-C₆伸烷基可包括居間之雜原子(諸如氧)並因此包括伸烷氧基。本發明所使用之伸烷氧基亦延伸至其中氧原子(例如單一氧原子)係位於該伸烷基鏈內之實施態樣(例如CH₂CH₂OCH₂或CH₂OCH₂)。C₁-C₆伸烷基之實例包括伸甲基、伸甲氧基、伸乙基、伸乙氧基、伸正丙基、伸正丙氧基、伸正丁基、伸正丁氧基、甲基伸甲基及二甲基伸甲基。除非另有說明，屬於R⁷、Q^{1b}、Q^{2a}及Q^{2b}的定義之C₁-C₆伸烷基、C₁-C₄伸烷基及C₁-C₃伸烷基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

C₂-C₆烯基係指含有至少2個碳原子和至少1個雙鍵之

直鏈或支鏈烴鏈基且包括 C_2-C_4 烯基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-己烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基及1-己二烯基。除非另有說明，屬於 Q^{1a} 的定義和屬於 R^1 之取代基的定義之 C_2-C_6 烯基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

C_2-C_6 伸烯基係指源自如上述定義之 C_2-C_6 烯基且少1個氫原子的直鏈或支鏈烴基。 C_2-C_6 伸烯基之實例包括伸乙烯基、伸丙烯基及伸丁烯基。除非另有說明，屬於 Q^{1b} 、 Q^{2a} 及 Q^{2b} 之取代基的定義之 C_2-C_6 伸烯基和 C_2-C_4 伸烯基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

C_2-C_6 炔基係指含有至少2個碳原子和至少1個三鍵之直鏈或支鏈烴鏈基。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及1-己炔基。除非另有指明，屬於 R^1 之取代基的定義之 C_2-C_6 炔基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

C_1-C_6 烷氧基係指具有依據上述定義之 C_x-C_y 烷基的 $-O-C_x-C_y$ 烷基或彼之部分基團。 C_1-C_6 烷氧基含有1至6個碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 。 C_1-C_6 烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、戊氧基及己氧基。本發明所使用之烷氧基亦延伸至其中氧原子(例如單一氧原子)係位於該烷基鏈內之實施態樣(例如 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 CH_2OCH_3)。因此，該烷氧基可經由碳與分子之其餘部分連接(例如 $-CH_2CH_2OCH_3$)或可替代地該烷氧

基可經由氧與分子之其餘部分連接(例如 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基)。於一實例中，該烷氧基係經由氧與分子之其餘部分連接但該烷氧基含有其他氧原子(例如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)。除非另有指明，屬於 R^a 、 R^f 、 R^g 、 R^i 、 R^j 及 Q^{1a} 的定義和屬於 R^l 之取代基的定義之 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_3 烷氧基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。因此，經取代之 C_1 - C_6 烷氧基之實例包括 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

該術語"鹵素"或"鹵"係指氯、溴、氟或碘，特別地為氯或氟。鹵烷基和鹵烷氧基可含有一或多個鹵素取代基。實例為三氟甲基和三氟甲氧基。該術語"側氧基"係指 $=\text{O}$ 。該術語"硝基"係指 NO_2 且包括 SF_5 (即已知之硝基模擬物)。

本文揭露和屬於 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^{11} 及環 A 之取代基的定義之環烷基、雜環基、芳基及雜芳基環可為單環或雙環。雙環環系統包括橋連、稠合及螺環系統。特定地，該雙環環系統係稠合環系統。取代基若存在可與任何適當之環原子連接，該環原子可為碳原子或於雜芳基和雜環基環系統之情況可為雜原子。

"環烷基"係指單環之飽和或部分未飽和的非芳香族環，其中所有環原子係碳且具有指明之環原子數。例如， C_3 - C_{10} 環烷基係指含有 3 至 10 個碳原子之單環或雙環烴環。 C_3 - C_{10} 環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及十氫萘基。雙環環烷基包括橋連

環系統，諸如雙環庚烷和雙環辛烷。除非另有指明，屬於 R^a 、 R^b 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 及 R^{ll} 的定義之環烷基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

"芳基"基團/部分係指包含至少1個芳香族基且含有5至10個碳原子環員之任何單環或雙環烴基。芳基之實例包括苯基和萘基。雙環可為稠合芳香族環，其中2個環皆為芳香族環，例如萘基。較佳之芳基係苯基和萘基，更佳地係苯基。除非另有指明，屬於 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 及 R^{ll} 的定義之芳基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

本文使用之"雜芳基"係指多不飽和之單環或雙環5至10員芳香族基，其含有至少1個且達5個(特別地1、2或3個)選自N、O或S之雜原子且其他環原子為碳原子，該等雜原子和碳原子係呈熟習此技術之人士習知的安定組合。雜芳基環之氮和硫原子可選擇地經氧化且該氮原子可選擇地經季化。雜芳基環可為單一芳香族環或稠合雙環，其中該雙環環系統可為芳香族環或該稠合環之一者係芳香族環且另一者係至少部分飽和。其中一個環係芳香族環且另一環係至少部分飽和之稠合環的實例包括四氫吡啶並吡嗪基、四氫喹啉基及四氫異喹啉基。於此等情況下，該基團(例如該氰基吡咯啉核)與該雙環(即該基團之取代基)之連接係經由該雙環之芳香族環。於多個特定實例中，雙環雜芳基係其中整個稠合環系統係芳香族者。雙環雜芳基可於任一稠合環中含有至少一個雜原子。例如，含有芳香族環

與部分飽和環稠合之雙環可於該芳香族環或部分飽和環中含有至少一個雜原子。該基團與雙環(即該基團之取代基)之連接可經由含有雜原子之環或僅含有碳原子之環。該基團與雜芳基(即該基團之取代基)之連接位置可經由碳原子或雜原子(例如氮)。於其中環A係雜芳基環之多個實例中，連接該氰基吡咯啉核係經由芳香族環之碳環原子，其中該芳香族環可與另一芳香族環或部分飽和環稠合。

實例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡啶噻基、異吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、蔡啶基、喋啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑並吡啶基、吡唑並吡啶基、噻唑並吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、喹噁啉基、二氫苯並噁嗪基、四氫吡嗪基、四氫喹啉基、噁唑並吡啶基及四氫異喹啉基。除非另有指明，屬於 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^{11} 及環A之取代基的定義之雜芳基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

除非另有指明，本文用於描述環之“雜環基”或“雜環”表示單環之飽和或部分未飽和的非芳香族環或雙環之飽和或部分未飽和環，其中該雙環系統係非芳香族，該單環

或雙環含有例如3至10員或5至10員，其中該環之至少1員且達5員(特定地1、2或3員)係選自N、O或S之雜原子且其他環原子為碳原子，該等雜原子和碳原子係呈熟習此技術之人士習知的安定組合。雜環之環氮和硫原子可選擇地經氧化且該氮原子可選擇地經季化。如本發明所使用者，該雜環可為與另一環系統形成雙環之稠合環，即與另一環系統共有該雜環之1或2個環碳原子。於其中該雜環係雙環之多個實例中，該第二環可為芳香族，例如稠合之苯基、吡啶基、吡唑基或類似基。該雜環基可經由碳原子或雜原子與該分子之其他部分連接，且於其中該雜環基係雙環之多個實例中，該連接可經由該含有雜原子之環或該稠合環。於其中環A係雜環基環之多個實例中，連接該氰基吡咯啶核係經由該非芳香族環之環碳原子，其中該非芳香族環可與另一環稠合，該另一環可為芳香族環或非芳香族環。雜環基之實例包括四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基(例如2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基)、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啶基、噁嗪烷基、吡啶基、異吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基(例如3,4-二氫哌喃基、3,6-二氫哌喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡唑基、吡啶基、4H-喹啉基、奎寧環基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫吡咯並吡啶基、二氫苯並噁嗪基、吡咯並吡啶基、二氫蔡啶基、二氫異喹啉基

及四氫異喹啉基。除非另有指明，屬於 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^{l1} 及環 A 之取代基的定義之雜環基可為未經取代或經一或多個如本文定義之取代基取代。

適用於任何基團之術語“可選擇地經取代”表示該基團如所欲地可經一或多個取代基(例如 1、2、3 或 4 個取代基)取代，該等取代基可為相同或不同。

屬於 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 Q^{1a} 的定義和屬於 R^1 之取代基的定義之“經取代”和“可選擇地經取代”之 C_1 - C_6 烷基(其包括 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_2 烷基)、 C_1 - C_6 烷氧基(其包括 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_2 烷氧基)、 C_2 - C_6 烯基(其包括 C_2 - C_4 烯基)及 C_2 - C_6 炔基(其包括 C_2 - C_4 炔基)以及屬於 R^7 、 Q^{1b} 、 Q^{2a} 及 Q^{2b} 的定義之 C_1 - C_6 伸烷基(其包括 C_1 - C_3 伸烷基)和 C_2 - C_6 伸烯基的適當取代基之實例包括 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基及硝基，特別地鹵素(較佳地氟或氯)、羥基及氰基。

屬於 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^1 、 R^{11} 及環 A 的定義之“經取代”和“可選擇地經取代”之環 (即環烷基、雜環基、芳基及雜芳基環) 的適當取代基之實例包括鹵素、氰基、側氧基、硝基、胺基、醯胺基、羥基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_3 烷氧基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、二- C_1 - C_3 烷基胺基、 C_1 - C_3 醯基胺基、二- C_1 - C_3 醯基胺基、羧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、羧醯胺基、單

-C₁₋₃胺甲醯基、二-C₁₋₃胺甲醯基及上述任一者中烴基部分本身係經鹵素(特別地氟)、烴基、氰基、胺基及硝基取代者。於含有氧原子之基團(諸如烴基和烷氧基)中，該氧原子可被硫替代以生成諸如巰基(SH)和烷硫基(S-烷基)之基團。因此，可選擇之取代基包括諸如S-甲基之基團。於烷硫基中，該硫原子可進一步經氧化以生成亞磺或磺並因此可選擇之取代基包括諸如S(O)-烷基和S(O)₂-烷基之基團。

"經取代"和"可選擇地經取代"之環的適當取代基之實例包括特別地鹵素、側氧基、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、雜環基、環烷基、雜芳基及芳基，其中該烷基或烷氧基可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)取代基取代，該(等)取代基選自鹵素、烴基、巰基、氰基、胺基及硝基。特定地，本文揭露之"經取代"和"可選擇地經取代"之環的適當取代基包括氟、氯、側氧基、氰基、C₁-C₃烷基及C₁-C₃烷氧基，其中該烷基或烷氧基可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)取代基取代，該(等)取代基選自鹵素、烴基、巰基、氰基、胺基及硝基，且特定地為一或多個氟。

因此，經取代之基團包括例如Br、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、t-Bu、OMe、OEt、OPr、C(CH₃)₃、CH(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(O)NHCH₃、環丙基、苯基等等。對於芳基，取代可由芳基環之相鄰碳原子呈環之形式，例如環形縮醛，諸如O-CH₂-O。

本發明所使用的該式(I)化合物之較佳實施態樣係定義

如下：

R^a 可代表氫。 R^a 可代表 C_1 - C_3 烷基。 R^a 可代表 C_1 - C_2 烷基(例如甲基或乙基)。 R^a 可代表甲基或經取代之甲基。當 X 係 $C(R^i)(R^j)$ 時， R^a 可代表氟。當 X 係 $C(R^i)(R^j)$ 時， R^a 可代表可選擇地經取代之 C_1 - C_3 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)。於一實施態樣中，當 R^a 不為氫時， R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 或 R^i 和 R^j 若存在時，各自代表氫。屬於 R^a 定義之烷基可為未經取代或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基、醯胺基及硝基。特定地，該烷基可選擇地經氟取代。

R^b 可代表氫。 R^b 可代表 C_1 - C_3 烷基。 R^b 可代表 C_1 - C_2 烷基(例如甲基或乙基)。 R^b 可代表甲基或經取代之甲基。當 R^b 代表 C_1 - C_3 烷基且 R^a 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 或 R^i 和 R^j 若存在時，各自代表氫。屬於 R^b 定義之烷基可為未經取代或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基、醯胺基及硝基。特定地，該烷基可選擇地經氟取代。

於一實施態樣中，當 R^b 不為氫時， R^c 係氫。當 R^c 不為氫時， R^b 可為氫，使得 R^b 和 R^c 中一者為氫。

於另一實施態樣中， R^b 和 R^c 可各別代表甲基。

R^d 可代表氫。 R^d 可代表 C_1 - C_3 烷基。 R^d 可代表 C_1 - C_2 烷基(例如甲基或乙基)。 R^d 可代表甲基或經取代之甲基。當 R^d 代表 C_1 - C_3 烷基且 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 或 R^i 和 R^j 若存在時，各自代表氫。屬於 R^d 定義之烷基可為未經取代

或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基、醯胺基及硝基。特定地，該烷基可選擇地經氟取代。

於一實施態樣中，當 R^d 不為氫時， R^e 係氫。當 R^e 不為氫時， R^d 可為氫，使得 R^d 和 R^e 中一者為氫。

於另一實施態樣中， R^d 和 R^e 可各別代表甲基。

R^f 可代表氫。 R^f 可代表氰基。 R^f 可代表 C_1 - C_3 烷基。 R^f 可代表 C_1 - C_2 烷基(例如甲基或乙基)。 R^f 可代表甲基或經取代之甲基。當 X 係 $C(R^i)(R^j)$ 時， R^f 可代表氟。當 X 係 $C(R^i)(R^j)$ 時， R^f 可代表可選擇地經取代之 C_1 - C_3 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)。當 R^f 不為氫時， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 及 R^h 或 R^i 和 R^j 若存在時，可各自代表氫。屬於 R^f 定義之烷基可為未經取代或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基、醯胺基及硝基。特定地，該烷基可選擇地經氟取代。

於一實施態樣中，當 R^f 不為氫時， R^g 係氫。當 R^g 不為氫時， R^f 可為氫，使得 R^f 和 R^g 中一者為氫。

於另一實施態樣中， R^f 和 R^g 可各別代表氟。可替代地， R^f 和 R^g 可各別代表甲基。

R^h 係僅當 X 代表 $N(R^h)$ 時存在。 R^h 可代表氫。 R^h 可代表 C_1 - C_3 烷基。 R^h 可代表 C_1 - C_2 烷基(例如甲基或乙基)。 R^h 可代表甲基或經取代之甲基。 R^h 可代表 3 至 6 員雜環基、環烷基、雜芳基或芳基環。當 R^h 不為氫時， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及 R^g 可各自代表氫。屬於 R^h 定義之烷基可為未經取

代或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基、醯胺基及硝基，其中該烷基和烷氧基可選擇地經鹵素取代。

Rⁱ和R^j係僅當X代表C(Rⁱ)(R^j)時存在。Rⁱ可代表氫。Rⁱ可代表氟。Rⁱ可代表氰基。Rⁱ可代表C₁-C₃烷基。Rⁱ可代表C₁-C₂烷基(例如甲基或乙基)。Rⁱ可代表甲基或經取代之甲基。Rⁱ可代表C₁-C₃烷氧基。Rⁱ可代表C₁-C₂烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)。Rⁱ可代表甲氧基或經取代之甲氧基。Rⁱ可代表3至6員雜環基、環烷基、雜芳基或芳基環。

於一實施態樣中，當Rⁱ不為氫時，R^j係氫。當R^j不為氫時，Rⁱ可為氫，使得Rⁱ和R^j中一者為氫。

可替代地，R^b和R^c可一起形成螺環。此外，或可替代地，R^d和R^e可一起形成螺環。此外，或可替代地，R^f和R^g可一起形成螺環。此外，或可替代地，Rⁱ和R^j若存在可一起形成螺環。於該等情況下，較佳地R^b/R^c、R^d/R^e、R^f/R^g及Rⁱ/R^j中僅一者形成螺環，其中其餘基團可各自代表氫。該螺環可含有3、4、5或6個碳環原子，特定地3或4個碳環原子。該螺環與該氰基吡咯啉核共有1個環原子。該螺環可為未經取代或經取代基取代，該取代基選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、胺基、醯胺基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₃烷基及C₁-C₆烷氧基或C₁-C₃烷氧基，其中該烷基和烷氧基可選擇地經鹵素取代。

與該氰基吡咯啉核之碳環原子連接的相鄰R基可一起形成可選擇地經取代之C₃-C₄環烷基環。例如，R^a與R^b—

起、 R^a 與 R^i 一起及 R^g 與 R^i 一起。於該等情況下，較佳地存在1個環烷基且其餘R基各自代表氫。該C₃-C₄環烷基環可為未經取代或經取代基取代，該取代基選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、胺基、醯胺基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₃烷基及C₁-C₆烷氧基或C₁-C₃烷氧基，其中該烷基和烷氧基可選擇地經鹵素取代。

於本文描述之所有情況下，X代表O、N(R^h)或C(R^i)(R^j)。

X可代表O。

X可代表N(R^h)。當X代表N(R^h)時， R^h 代表氫、可選擇地經取代之C₁-C₃烷基、可選擇地經取代之C(O)C₁-C₃烷基、可選擇地經取代之S(O)₂C₁-C₃烷基或可選擇地經取代之3至6員環。該3至6員環可為環烷基、芳基、雜環基或雜芳基環。

特定地， R^h 代表C₁-C₃烷基、C(O)C₁-C₃烷基、S(O)₂C₁-C₃烷基或5或6員芳基或雜芳基環。

可替代地，X可代表C(R^i)(R^j)。當X代表C(R^i)(R^j)時， R^i 和 R^j 各別獨立代表氫、氟、氰基、可選擇地經取代之C₁-C₃烷基、可選擇地經取代之C₁-C₃烷氧基、可選擇地經取代之3至6員環或螺環基，其中 R^i 與 R^j 連接或 R^i 與 R^a 或 R^g 連接以形成可選擇地經取代之C₃-C₄環烷基環。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中一者或 R^i 和 R^j 若存在可不為氫且其餘各自代表氫。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中二者或 R^i 和 R^j 若

存在可不為氫且其餘各自代表氫。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中三者或 R^i 和 R^j 若存在可不為氫且其餘各自代表氫。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中四者或 R^i 和 R^j 若存在可不為氫且其餘各自代表氫。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中五者或 R^i 和 R^j 若存在可不為氫且其餘各自代表氫。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中六者或 R^i 和 R^j 若存在可不為氫且其餘各自代表氫。

當 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中一、二、三、四、五或六者或 R^i 和 R^j 若存在不為氫時，其他R基代表上述定義之基團。特定地， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中一、二、三或四者或 R^i 和 R^j 若存在不為氫且其他各自代表氫。更特定地， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 中一或二者或 R^i 和 R^j 若存在不為氫且其他各自代表氫。

於一實施態樣中， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 或 R^i 和 R^j 若存在各自代表氫。

於本文定義之式(I)中，環A代表5至10員(例如5、6、7、8、9或10員)單環或雙環雜芳基或雜環基環。

環A可代表經一或多個(例如1、2、3或4個) $Q^1(R^1)_n$ (特定地1或2個 $Q^1(R^1)_n$)取代之5至10員雜芳基或雜環基環。

特定地，環A可代表經一或多個(例如1、2、3或4個) $Q^1(R^1)_n$ 取代之5至6員雜芳基或雜環基環。

可替代地，環A可代表經一或多個(例如1、2、3或4

個) $Q^1(R^1)_n$ 取代之9至10員雙環雜芳基或雜環基環。

環A可包含一或多個(例如1、2、3或4個)獨立選自N、O或S之雜原子。特定地，環A含有至少1個氮原子，例如1、2或3個氮原子，較佳地1或2個氮雜原子。

環A可選自四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基(例如2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基)、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啉基、噁嗪烷基、吡啶基、異吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基(例如3,4-二氫哌喃基、3,6-二氫哌喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡啶基、吡啶啉基、4H-喹啉基、奎寧環基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫吡咯並吡啶基、二氫苯並噁嗪基、吡咯並吡啶基、二氫蔡啶基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、異吡嗪基、嘌呤基、咪唑基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、蔡啶基、喋啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑並吡啶基、吡啶並吡啶基、噻唑並吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、噻噁啉基、二氫苯並噁嗪基及四氫吡嗪基。

特定地，環 A 係選自咪唑並吡啶基、三唑基、苯並咪唑基及噁唑基。

環 A 可經一或多個 $Q^1(R^1)_n$ 取代，其中每次出現之 $Q^1(R^1)_n$ 可為相同或不同，其中：

n 係 0 或 1；

Q^1 代表 Q^{1a} 或 Q^{1b} (即當 n 係 0 時， Q^1 係 Q^{1a} ，且當 n 係 1 時， Q^1 係 Q^{1b})；其中

Q^{1a} 係選自側氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 SR^4 、 NR^2R^3 、 $CONR^2R^3$ 、 C_0 - C_3 -伸烷基- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷氧基及可選擇地經取代之 C_2 - C_6 烯基；

Q^{1b} 係選自共價鍵、氧原子、硫原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 C_0 - C_3 -伸烷基- $C(O)NR^4$ - C_0 - C_3 伸烷基、 C_0 - C_3 -伸烷基- NR^4 - C_0 - C_3 伸烷基、 C_0 - C_3 -伸烷基- $NR^4C(O)$ - C_0 - C_3 伸烷基、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 伸烷基及可選擇地經取代之 C_2 - C_6 伸烯基；

R^1 代表可選擇地經取代之 3 至 10 員單環或雙環雜環基、雜芳基、環烷基或芳基環；

R^2 和 R^3 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中 R^2 和 R^3 不能皆為氫；

R^4 、 R^5 及 R^6 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 C_1 -

C₆烷基；

R⁷代表可選擇地經取代之C₁-C₆伸烷基；

較佳地，當R¹係含氮雜芳基環時，Q^{1b}不為-NH-。

環A可經1、2、3或4個Q¹(R¹)_n取代。例如，環A可經1、2或3個Q¹(R¹)_n取代。特定地，環A係經1或2個Q¹(R¹)_n取代。每次出現之Q¹(R¹)_n可為相同或不同。更特定地，環A係經1個Q¹(R¹)_n取代。Q¹、R¹及n係如本文定義者。

特定地，Q^{1a}可選自側氧基、鹵素(例如氟、氯或溴)、氰基、硝基、羥基、SR⁴(例如巰基)、NR²R³(例如N,N-二甲基胺基)、CONR²R³、C₀-C₃-伸烷基-NR⁴COR⁵(例如N-乙醯基)、NR⁴CONR⁵R⁶、COR⁴(例如乙醯基)、C(O)OR⁴(例如甲氧羰基或乙氧羰基)、SO₂R⁴(例如甲基磺醯基)、SO₂NR⁴R⁵(例如二甲基胺基磺醯基)、NR⁴SO₂R⁵、NR⁴SO₂NR⁵R⁶、NR⁴C(O)OR⁵、可選擇地經取代之C₁-C₄烷基(例如丙基、異丁基或三級丁基)、可選擇地經取代之C₁-C₂烷基(例如甲基、乙基或CF₃)、可選擇地經取代之C₁-C₆烷氧基(例如甲氧基、乙氧基或OCF₃)及可選擇地經取代之C₂-C₆烯基，其中該烷基、烷氧基及烯基可為未經取代或經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基及硝基。

Q^{1b}可選自共價鍵、氧原子、硫原子、OR⁷、SO、SO₂、CO、C(O)O、C₀-C₃-伸烷基-C(O)NR⁴-C₀-C₃伸烷基、C₀-C₃-伸烷基-NR⁴-C₀-C₃伸烷基、C₀-C₃-伸烷基-NR⁴C(O)-C₀-C₃伸烷基、NR⁴CONR⁵、SO₂NR⁴、NR⁴SO₂、NR⁴SO₂NR⁵、

$\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、可選擇地經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基及可選擇地經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 伸烯基，唯當 R^1 係含氮雜芳基環時， Q^{1b} 不為 NH 。該伸烷基或伸烯基可選擇地經一或多個取代基取代，該(等)取代基選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵素、羥基、巰基、氰基、胺基及硝基。

特定地， Q^{1b} 係共價鍵。

R^1 代表3至10員單環或雙環雜環基、環烷基、雜芳基或芳基環。 R^1 可選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲哚基、吲哚嗪基、異吲哚基、嘌呤基、呋吡基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、蔡啶基、喋啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑並吡啶基、吡唑並吡啶基、噻唑並吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、喹噁啉基、二氫苯並噁嗪基、四氫吡嗪基、四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基(例如2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基)、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啶基、噁嗪烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基(例如3,4二氫哌喃基、3,6-二氫哌喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡唑啉

基、吡啶啞基、4H-喹啉基、奎寧環基、四氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻啞基、苯並吡啶基、四氫喹啉基、二氫吡咯並吡啶基、二氫苯並噁啉基、吡咯並吡啶基、二氫蔡啶基、二氫異喹啉基及四氫異喹啉基。

R^1 可代表可選擇地經取代之5或6員雜環基、環烷基或芳基環。

可替代地， R^1 可代表可選擇地經取代之9或10員雙環雜環基、環烷基、雜芳基或芳基環。

特定地， R^1 係選自經取代或未經取代之苯基。

於一實施態樣中， R^1 不為二氫吡啶並噁啉基或吡啶基。

於本文描述之所有情況中， R^1 可選擇地經一或多個取代基取代，該(等)取代基獨立選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 SR^8 、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、

$Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$
及 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$ ；

其中 Q^{2a} 和 Q^{2b} 各別獨立代表共價鍵、可選擇地經取代之 C_1-C_6 伸烷基或可選擇地經取代之 C_2-C_6 伸烯基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基；且

R^{11} 代表可選擇地經取代之雜環基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之芳基或可選擇地經取代之環烷基。

特定地， R^1 係未經取代或經氰基、 $Q^{2a}-R^{11}$ 或 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 取代，其中 Q^{2a} 係共價鍵， Q^{2b} 係共價鍵且 R^{11} 係苯基，即 R^1 可經氰基、苯基或 O -苯基取代。

R^{11} 可代表 C_3-C_4 環烷基環或 5 或 6 員芳基或雜芳基環，該等環可為未經取代或經取代基取代，該取代基選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、胺基、醯胺基、羥基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 C_1-C_3 烷氧基，其中該烷基和烷氧基可選擇地經鹵素取代。

於某些實例中， R^{11} 係苯基。

R^1 可經一或多個(例如 1、2、3 或 4 個且特定地 1 或 2 個)取代基取代，該(等)取代基獨立選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 SR^8 、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$

、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 及 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ ；

其中 Q^{2a} 代表共價鍵、可選擇地經取代之 C_1-C_6 伸烷基或可選擇地經取代之 C_2-C_6 伸烯基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基。

R^1 可為未經取代、經單取代或經二取代。

於某些實例中， R^1 代表3至10員雜環基、環烷基、雜芳基或芳基環，該等基團選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲哚基、吲哚嗪基、異吲哚基、嘌呤基、呋呔基、咪唑基、吲唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、萘啶基、喹啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑並吡啶基、吡唑並吡啶基、噻唑並吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、喹噁啉基、二氫苯並噁嗪基、四氫呔啉基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基(例如2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基)、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啶基、噁嗪烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基(例

如 3,4-二氫哌喃基、3,6-二氫哌喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡唑啉基、吡唑啉基、4H-喹嗪基、奎寧環基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫吡咯並吡啶基、二氫苯並噁嗪基、吡咯並吡啶基、二氫蔡啶基、二氫異喹啉基及四氫異喹啉基，該等基團係未經取代或經一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，該(等)取代基選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 SR^8 、可選擇地經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、可選擇地經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、可選擇地經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、可選擇地經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{Q}^{2a}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-O-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-S-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-SO-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{CONR}^9\text{-Q}^{2a}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-COR}^8$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-CO-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{COR}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{CO-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{C(O)OR}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{C(O)O-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-SO}_2\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-CONR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-CONR}^8\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-CO}_2\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-SO}_2\text{NR}^8\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ 、 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及 $\text{Q}^{2a}\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{-Q}^{2b}\text{-R}^{11}$ ；

其中 Q^{2a} 和 Q^{2b} 各別獨立代表共價鍵、可選擇地經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基或可選擇地經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 伸烯基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且

R^{11} 代表可選擇地經取代之雜環基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之芳基或可選擇地經取代之環烷基。

R^1 可代表苯基，其中該苯基環係未經取代或經一或多個(特定地1或2個)取代基取代，該(等)取代基選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 SR^8 、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、可選擇地經取代之 C_2 - C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2 - C_6 炔基、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 及 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$ ；

其中 Q^{2a} 和 Q^{2b} 各別獨立代表共價鍵、可選擇地經取代之 C_1 - C_6 伸烷基或可選擇地經取代之 C_2 - C_6 伸烯基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各別獨立代表氫或可選擇地經取代之 C_1 - C_6 烷基；且

R^{11} 代表可選擇地經取代之雜環基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之芳基或可選擇地經取代之環烷基。

R^1 可代表苯基，其中該苯基環係未經取代或經氰基、 $-Q^{2a}-R^{11}$ 或 $-Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 取代，其中 Q^{2a} 和 Q^{2b} 各別代表共價鍵且 R^{11} 代表苯基。

依據第二方面，用於本發明之該式(I)化合物中：

X係選自O、 $N(R^h)$ 及 $C(R^i)(R^j)$ ；

R^a 係選自氫、氟、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基；或 R^a 與 R^b 或 R^i 連接以生成 C_3-C_4 環烷基環；

R^b 、 R^c 、 R^d 及 R^e 係各別獨立選自氫和 C_1-C_3 烷基；或形成一或多個螺環基，其中 R^b 與 R^c 連接或 R^d 與 R^e 連接或 R^b 與 R^a 連接以形成 C_3-C_4 環烷基環；

R^f 和 R^g 係各別獨立選自氫、氟、氰基、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基；或形成螺環基，其中 R^f 與 R^g 連接或 R^g 與 R^i 連接以形成 C_3-C_4 環烷基環；

當X係O或 $N(R^h)$ 時， R^a 、 R^f 及 R^g 皆不為氟或 C_1-C_3 烷氧基；

R^h 係選自氫、 C_1-C_3 烷基、 $C(O)C_1-C_3$ 烷基及 $S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

R^i 和 R^j 係各別獨立選自氫、氟、氰基、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基；或形成螺環基，其中 R^i 與 R^j 連接或 R^i 與 R^a 或 R^g 連接以形成 C_3-C_4 環烷基環；

環A係5至10員單環或雙環雜芳基或雜環基環，該等基團係未經取代或經1至6個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同；

n係0或1；

Q^1 係選自 Q^{1a} 和 Q^{1b} ；

Q^{1a} 係選自側氧基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 SR^4 、 NR^2R^3 、 $CONR^2R^3$ 、 C_0-C_3 -伸烷基- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 C_2-C_6 烯基；

Q^{1b} 係選自共價鍵、氧原子、硫原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 C_0-C_3 -伸烷基- $C(O)NR^4$ - C_0-C_3 伸烷基、 C_0-C_3 -伸烷基- NR^4 - C_0-C_3 伸烷基、 C_0-C_3 伸烷基- $NR^4C(O)$ - C_0-C_3 伸烷基、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、 C_1-C_6 伸烷基及 C_2-C_6 伸烯基；

R^1 係3至10員單環或雙環雜環基、雜芳基、環烷基或芳基環；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係各別獨立選自氫和 C_1-C_6 烷基；

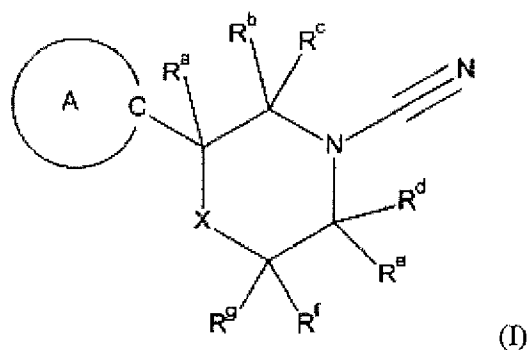
R^7 係 C_1-C_6 伸烷基；

R^1 係未經取代或經1至6個取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 R^{11} 及 $O-R^{11}$ ；且

R^{11} 係5至6員芳基或雜芳基環，該等基團可為未經取代或經1至5個取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自鹵素、氰基、側氧基、硝基、胺基、鹽胺基、羥基、 C_1-C_6

烷基及 C_1 - C_6 烷氧基，其中該烷基和烷氧基可選擇地經鹵素取代。

依據第三方面，本發明提供一種式 (I) 化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

X 係選自 O、 $N(R^h)$ 及 $C(R^i)(R^j)$ ；

R^a 係選自氟、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基；或 R^a 與 R^b 或 R^i 連接以生成 C_3 - C_4 環烷基環；

X、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 及環 A 係如本文定義者，特定地如本發明之第二、三、四、五及六方面的第一、二及三較佳實施態樣所定義者；且

當 X 係 O 或 $N(R^h)$ 時， R^a 、 R^f 及 R^g 皆不為氟或 C_1 - C_3 烷氧基。

於一較佳實施態樣中，X 係 $C(R^i)(R^j)$ 且最佳地 X 係 CH_2 ；

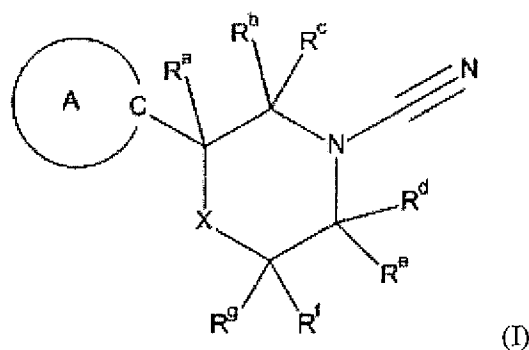
R^a 係選自氟、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基；且最佳地 R^a 係氟；且

R^i 和 R^j 係各別獨立選自氫和 C_1 - C_3 烷基；且最佳地各自

為氫。

於另一較佳實施態樣中，X係O；且 R^a 係 C_1-C_3 烷基。

依據第四方面，本發明提供一種式(I)化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係5至7員單環雜芳基或雜環基環，該等基團包含1至4個獨立選自N、O或S之雜原子且係未經取代或經1至6個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同；且

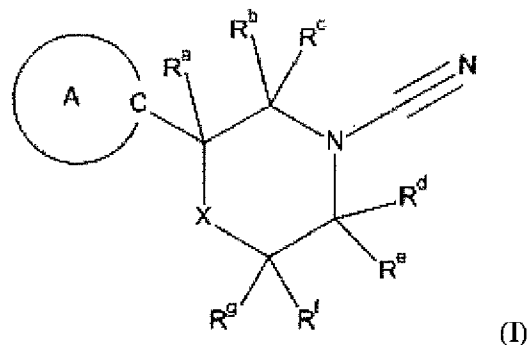
X、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 Q^1 、 R^1 及n係如本文定義者，特定地如本發明之第二、三、四、五及六方面的第一、二及三較佳實施態樣所定義者。

於一較佳實施態樣中，該雜芳基或雜環基環係選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啉基、噁嗪烷基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基、3,4-二氫哌喃基、3,6-二

氫哌喃基、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡唑啉基、吡唑啉基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋呔基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啶基及四氫吡嗪基。

更佳地，該雜芳基環係選自三唑基、噁唑基及噁二唑基。最佳地，該雜芳基環係選自1,3,4-三唑基、噁唑基及1-噁-3,4-二唑基。

依據第五方面，本發明提供一種式(I)化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係9至10員雙環雜芳基或雜環基環，該等基團包含1至4個獨立選自N、O或S之雜原子；

當環A係9員雜芳基時，至少一個雜原子係O或S；且

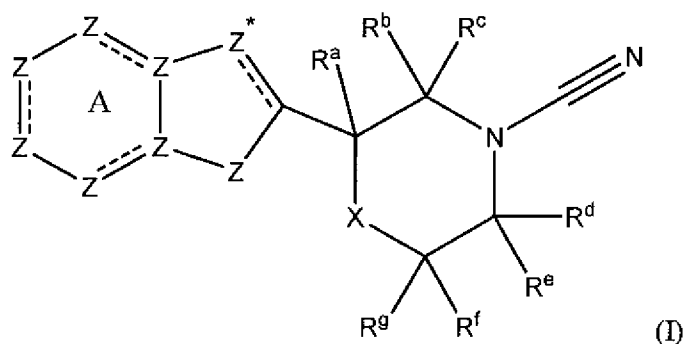
環A係未經取代或經1至6個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同；且

X 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 Q^1 、 R^1 及 n 係如本文定義者，特定地如本發明之第二、三、四、五及六方面的第一、二及三較佳實施態樣所定義者。

於一較佳實施態樣中，該雜芳基或雜環基環係選自苯並哌喃基、二氫苯並噁嗪基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、噻唑並吡啶基、二氫苯並噁嗪基、噁唑並吡啶基、4H-喹嗪基、苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫苯並噁嗪基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、蔡啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基及二氫苯並噁嗪基。

更佳地，該雜芳基環係選自噁唑並吡啶基和苯並噁唑基。最佳地，該雜芳基環係選自噁唑並[4,5-b]吡啶基、噁唑並[5,4-b]吡啶基及苯並噁唑基。

依據第六方面，本發明提供一種式(I)化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

環 A 係 9 員雙環雜芳基或雜環基環，該等基團具有 1 至 4 個各別獨立選自 N、O 或 S 之 Z 原子且其餘 Z 原子係碳；

環 A 係未經取代或經 1 至 6 個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同；且

X、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 Q^1 、 R^1 及 n 係如本文定義者，特定地如本發明之第二、三、四、五及六方面的第一、二及三較佳實施態樣所定義者。

於一較佳實施態樣中，該雜芳基環係選自吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、吡咯並吡啶基、吡啶基、吡啶嗪基、嘌呤基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、咪唑並吡啶基、噻唑並吡啶基、二氫吡咯並吡啶基及噁唑並吡啶基。

更佳地，該雜芳基環係選自咪唑並吡啶基、苯並咪唑基、噁唑並吡啶基及苯並噁唑基。最佳地，該雜芳基環係選自咪唑並 [4,5-b] 吡啶基、咪唑並 [1,2-a] 吡啶基、苯並咪唑基、噁唑並 [4,5-b] 吡啶基、噁唑並 [5,4-b] 吡啶基及苯並噁唑基。

於一更佳實施態樣中，Z* 係氮。

依據該第二、三、四、五及六方面的第一較佳實施態樣，用於本發明之該式 (I) 化合物中：

X 係 O；且

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及 R^g 係各別獨立選自氫和 C_1 - C_3 烷基。較佳地，彼等各自獨立選自氫、甲基及乙基。更

佳地，彼等之1、2或3者係甲基且其餘係氫。最佳地，彼等各自為氫。

依據該第二、三、四、五及六方面的第二較佳實施態樣，用於本發明之該式(I)化合物中：

X係 $N(R^h)$ ；且

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 係各別獨立選自氫和 C_1 - C_3 烷基。較佳地，彼等各自獨立選自氫、甲基及乙基。更佳地，彼等之1、2或3者係甲基且其餘係氫。最佳地，彼等各自為氫。

依據該第二、三、四、五及六方面的第三較佳實施態樣，用於本發明之該式(I)化合物中：

X係 $C(R^i)(R^j)$ ；

R^a 係選自氫、氟、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 烷氧基；且

R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 係各別獨立選自氫和 C_1 - C_3 烷基。

較佳地， R^a 係選自氫、氟、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。更佳地， R^a 係選自氫和氟。

較佳地， R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 係各別獨立選自氫、甲基及乙基。更佳地，彼等之1、2或3者係甲基且其餘係氫。最佳地，彼等各自為氫。

依據該第二、三、四、五及六方面的較佳實施態樣，用於本發明之該式(I)化合物中：

較佳地，環A係5至7員單環雜芳基或雜環基環或9至10員雙環雜芳基或雜環基環，該等基團包含1至4個獨立選自

N、O或S之雜原子且係未經取代或經1至6個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同。

更佳地，環A係選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、二氧環戊烷基、嗎啉基、噁唑啉基、噁嗪烷基、吡啶基、異吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、二氫哌喃基、3,4-二氫哌喃基、3,6-二氫哌喃基、高哌嗪基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡啶基、吡啶基、4H-喹啉基、奎寧環基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫吡咯並吡啶基、二氫苯並噁嗪基、吡咯並吡啶基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、噁吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、蔡啶基、喋啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑並吡啶基、吡啶並吡啶基、噻唑並吡啶基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯並吡啶基、噻噁啉基、二氫苯並噁嗪基、噁唑並吡啶基及四氫吡嗪基，該等基團係未經取代或經1至4個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同。

最佳地，環A係選自咪唑並吡啶基、三唑基、苯並咪唑基、噁唑基、噁唑並吡啶基、苯並噁唑基及噁二唑基，該等基團係未經取代或經1至4個 $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同。

依據該第二、三、四、五及六方面的每一較佳實施態樣，用於本發明之該式(I)化合物中：

較佳地，環A係未經取代或經1至6個(更佳地1至4個且最佳地1或2個) $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相同或不同；其中

(i) n 係0且 Q^1 係選自鹵素、氰基、羥基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基；或

(ii) n 係1； Q^1 係共價鍵或氧；且 R^1 係選自苯基和5至6員單環雜芳基；其中

R^1 係未經取代或經1至5個取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自鹵素、氰基、羥基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 R^{11} 及 $O-R^{11}$ ；且

R^{11} 係選自苯基和5至6員單環雜芳基，每個該等基團可為未經取代或經1至5個取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自鹵素、氰基、羥基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

依據該第二、三、四、五及六方面的每一較佳實施態樣，用於本發明之該式(I)化合物中：

更佳地，環A係未經取代或經1至6個(更佳地1至4個且最佳地1或2個) $Q^1(R^1)_n$ 基團取代，該等 $Q^1(R^1)_n$ 基團可為相

同或不同；其中

(i) n 係0且 Q^1 係選自氟、氯、氰基及甲基；或

(ii) n 係1； Q^1 係共價鍵或氧；且 R^1 係選自苯基和5至6員單環雜芳基，該等雜芳基包含1至4個獨立選自N、O或S之雜原子且最佳地為吡啶基和吡啶基；其中

R^1 係未經取代或經1至5個(較佳地1、2或3個)取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自氟、氯、氰基、甲基、 R^{11} 及 $O-R^{11}$ 且最佳地選自氰基、甲基、 R^{11} 及 $O-R^{11}$ ；且

R^{11} 係選自苯基和5至6員單環雜芳基，該等雜芳基包含1至4個獨立選自N、O或S之雜原子且最佳地為吡啶基；每個該等基團可為未經取代或經1至5個(較佳地1、2或3個)取代基取代，該(等)取代基各別獨立選自氟、氯、氰基及甲基且最佳地選自氰基。

對於本發明之所有較佳實施態樣，於一可替代之方面，環A未經 NH_2 或 $C(O)NH_2$ 取代，或其中環A係經含氮雜芳基環取代，該取代不經由NH連接子； R^2 和 R^3 不能皆為氫；且，當 R^1 係含氮雜芳基環時， Q^{1b} 不為NH。

依據本發明之所有方面，較佳之式(I)化合物選自：

3-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-腓；

2-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)嗎啉-4-腓；

3-(4-(3-氰基苯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)哌啶-1-腓；

2-(4-苯基-1H-苯並[d]咪唑-2-基)嗎啉-4-腓；

2-(4-(3-氰基苯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)嗎啉-4-腓；

2-(3-([1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)嗎啉-4-

脒；

3-(4-(2-苯氧基苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-脒；

3-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)噁唑-2-基)哌啶-1-脒；

(R)-3-(5-([1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-脒；

3-(5-([1,1'-聯苯]-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-脒；

(R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-脒；

(R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氰基吡啶；

(R)-2'-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-脒；

3-(6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-氟哌啶-1-脒；

(R)-3-氟-3-(5-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-脒；

(S)-3-(5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-脒；

3-(5-(1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-脒；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氰基吡啶；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡

啖-5-基)-2-氰基吡啶；

3-(6-(3-氰基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟
哌啶-1-腈；

(R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡
啶-5-基)-2-氰基吡啶；

(R)-3-(5-(3-氰基苯基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-
腈；

(R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)噻
啶-4-腈；

(R)-2-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)噻
啶-4-腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)-2-
氰基吡啶；

(R)-2-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)異
菸鹼甲腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-6-基)-2-
氰基吡啶；

3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-
1-腈；

3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-
1-腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)噁唑並[5,4-b]吡啶-6-
基)-2-氰基吡啶；及

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-

基)-2-氰基吡啶；

或彼等之醫藥上可接受之鹽。

該式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽包括彼之酸加成鹽和鹼鹽(其包括二鹽)。

由形成非毒性鹽之酸生成適當之酸加成鹽。

實例包括乙酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽、右旋樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、反式丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、羥基苯甲醯基苯甲酸鹽、氫氯化物/氯化物、氫溴化物/溴化物、氫碘化物/碘化物、磷酸氫鹽、羥乙基磺酸鹽、D-和L-乳酸鹽、蘋果酸鹽、順式丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽、葡萄糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、D-和L-酒石酸鹽及甲苯磺酸鹽。

由形成非毒性鹽之鹼生成適當之鹼鹽。實例包括鋁鹽、銨鹽、精胺酸鹽、苺星(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸、鎂鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇鹽及鋅鹽。

對適當鹽之回顧，參閱文獻 Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany(2002)。

藉由混合該式(I)化合物之溶液與如適當地所欲的酸或

鹼之溶液可輕易地製備該式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。該鹽可自溶液沉澱並藉由過濾加以收集或可藉由蒸發溶劑加以回收。

依據本發明，醫藥上可接受之溶劑化物包括水合物和溶劑化物，其中結晶之溶劑可經同位素取代，例如D₂O、丙酮-d₆及DMSO-d₆。

亦屬於本發明之範圍的是晶籠化合物(即藥物-宿主包含複合物)，其中相對於上述溶劑化物，該藥物和宿主係以非化學計量之方式存在。對該藥物-宿主包含複合物之回顧，參閱文獻 Haleblan, J. Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(1975年8月)。

下文中，所有該式(I)化合物包括該式(I)化合物本身、彼之鹽、溶劑化物和晶籠化合物及該溶劑化物和晶籠化合物之鹽。

本發明包括如本文上述定義之該式(I)化合物的所有多形體。

亦屬於本發明之範圍的是所謂之該式(I)化合物的"前藥"。因此，本身具有低藥理活性或不具有藥理活性之式(I)化合物的某些衍生物，當被施予至體內或體表面經代謝時，可生成具有所欲活性之式(I)化合物。該等衍生物被稱為"前藥"。

藉由例如熟習此技術之人士習知的某些基團作為"前基團"(例如文獻 H. Bundgaard, "Design of Prodrugs"(Elsevier, 1985)所描述者)以替代該式(I)化合物

之適當官能基，可製備本發明之前藥。

最後，某些式(I)化合物本身可作為其他式(I)化合物之前藥。

含有氮原子之式(I)化合物的某些衍生物亦可生成對應之N-氧化物且該等化合物亦屬於本發明之範圍。

含有一或多個非對稱性碳原子之式(I)化合物可以二或多個光學異構物存在。當式(I)化合物含有烯基或伸烯基時，幾何順式/反式(或Z/E)異構物係可能的，且當該化合物含有例如酮基或肟基時，互變異構性異構現象(即'互變異構現象')可能發生。亦即，單一化合物可存在超過一種類型之異構現象。

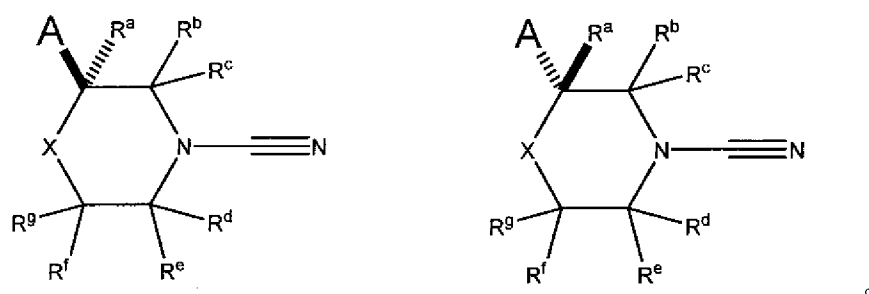
屬於本發明之範圍者包括該式(I)化合物之所有光學異構物、幾何異構物及互變異構型式，彼等包括存在超過一種類型之異構現象的化合物和該一或多種類型化合物之混合物。

藉由熟習此技術之人士習知的慣用技術，例如分級結晶和層析，可分離順式/反式異構物。

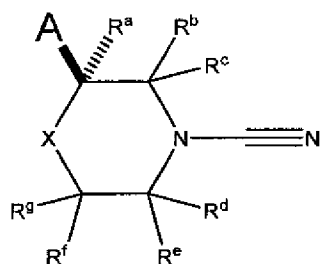
用於製備/分離個別鏡像異構物之慣用技術包括自適當之光學純前驅物進行手性合成或藉由使用例如手性高效能液相層析(HPLC)解析消旋物(或鹽或衍生物之消旋物)。可替代地，該消旋物(或消旋前驅物)可與適當之光學活性化合物(例如醇)反應或於該式(I)化合物含有酸性或鹼性基團之情況下與鹼或酸(諸如1-苯基乙胺或酒石酸)反應。所生成之非鏡像異構混合物可藉由層析及/或分級結晶加以

分離，且藉由熟習此技術之人士習知的方法可將該等非鏡像異構物之一或二者轉化為對應之純鏡像異構物。藉由層析(典型地HPLC)於非對稱性樹脂上使用由含有0至50體積%(典型地2至20體積%)之異丙醇和0至5體積%之烷胺(典型地0.1體積%之二乙胺)的烴(典型地庚烷或己烷)構成之移動相，可得到呈富含鏡像異構物形式的本發明之手性化合物(和彼之手性前驅物)。濃縮析出液以生成富含之混合物。本發明包括該式(I)化合物之所有晶型，其中該式(I)化合物包括彼之消旋物和消旋混合物(晶團)。藉由熟習此技術之人士習知的慣用技術(參閱例如文獻"*Stereochemistry of Organic Compounds*", E. L. Eliel和S. H. Wilen(Wiley, 紐約, 1994))，可分離立體異構性晶團。

特定地，該式(I)化合物於經 R^a 取代之環碳原子上含有手性中心，且該立體中心可呈(R)或(S)構形。依據IUPAC命名原則，指定立體異構物之絕對構形(R)和(S)係取決於取代基本性和順序規則程序。因此，該式(I)化合物可具有下式鏡像異構性構形之一者：

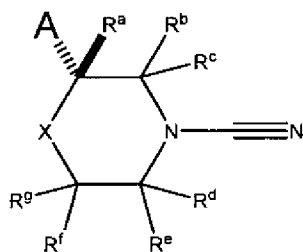


於一較佳方面，該式(I)化合物具有下式之絕對立體化學構形：



。

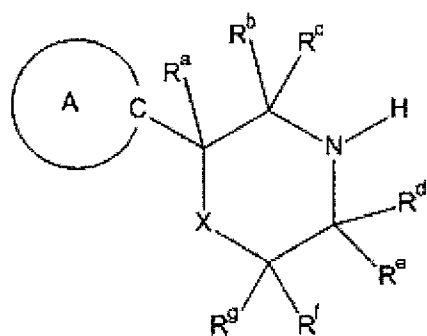
於另一較佳方面，該式(I)化合物具有下式之絕對立體化學構形：



。

屬於本發明之範圍者包括該式(I)化合物之呈個別型式的每一(R)和(S)立體異構物或彼等之混合物。當該式(I)化合物經分離呈單一立體異構物時，該化合物可以至少80%(較佳地至少90%，更佳地至少95%，例如96%、97%、98%、99%或100%)之鏡像異構物過量的形式存在。

本發明之另一方面提供一種製備式(I)化合物或彼之醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包含令式(II)之胺與溴化氰反應以生成式(I)之N-CN化合物的步驟：



其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、X 及環 A 係如本文定義者。

本發明之另一方面提供一種式 (II) 化合物和彼之個別異構物，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、X 及環 A 係如本文定義者。

本發明亦包括式 (I) 化合物之所有醫藥上可接受之同位素變異體。同位素變異體之定義為其中至少一個原子係經具有相同原子數但與通常天然存在之原子量不同的原子量之原子取代之化合物。

適合本發明之化合物含括的同位素之實例包括氫之同位素 (諸如 ^2H 和 ^3H)、碳之同位素 (諸如 ^{13}C 和 ^{14}C)、氮之同位素 (諸如 ^{15}N)、氧之同位素 (諸如 ^{17}O 和 ^{18}O)、磷之同位素 (諸如 ^{32}P)、硫之同位素 (諸如 ^{35}S)、氟之同位素 (諸如 ^{18}F) 及氯之同位素 (諸如 ^{36}Cl)。

該等同位素可為放射活性或非放射活性。於一實施態樣中，該等化合物不含有放射活性同位素。該等化合物較佳地係供醫藥用途。然而，於另一實施態樣中，該等化合物可含有一或多個放射性同位素。含有該(等)放射性同位

素之化合物可用於診斷。

某些經同位素標記之式(I)化合物，例如併入放射活性同位素之化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。考量易於併入和易於偵測，該等放射活性同位素(即 ^3H 和 ^{14}C)係特別有用於該等目的。經較重之同位素(即 ^2H)取代可提供因較佳之代謝安定性所產生之某些治療益處，例如增加之活體內半生期或減少之劑量要求，並因此於某些情況下可能係較佳的。經正子放射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)之取代可用於正電放射斷層掃描(PET)研究以檢驗受體佔據。通常藉由熟習此技術之人士習知的慣用技術或藉由類似於附隨之實施例和製備例所描述之方法，其中使用適當經同位素標記之試劑以替代先前使用之未經標記之試劑，可製備經同位素標記之式(I)化合物。

該式(I)化合物可以晶形或非晶形之型式存在且某些晶型可以多形體之型式存在，該多形體屬於本發明之範圍。使用多種慣用之分析技術，可特徵界定並區分該式(I)化合物之多形體型式，該等慣用之分析技術包括但不限於紅外線光譜、拉曼(Raman)光譜、X射線粉末繞射、微差掃描熱量分析、熱重分析及固態核磁共振。

於是，於其他實施態樣中，本發明提供任何描述之實施態樣的呈晶型之化合物。該化合物可呈50%至100%結晶且更特定地至少50%結晶或至少60%結晶或至少70%結晶或至少80%結晶或至少90%結晶或至少95%結晶或至少98%結晶或至少99%結晶或至少99.5%結晶或至少99.9%結晶，

例如100%結晶。該化合物可替代地呈非晶形。

本發明關於任何經製備之揭露的化合物之所有晶型、溶劑化物及水合物。對任何含有酸或鹼中心(諸如羧酸酯基或胺基)的本發明揭露之化合物，本發明包括該等化合物之所有鹽型式。對於醫藥用途，該鹽應為醫藥上可接受之鹽。

本發明關於該等化合物和彼等之鹽的溶劑化物。較佳之溶劑化物為併入非毒性醫藥上可接受之溶劑(下文稱溶劑化溶劑)分子至本發明之化合物的固態結構(例如晶體結構)所形成之溶劑化物。該等溶劑之實例包括水、醇(諸如乙醇、異丙醇及丁醇)及二甲亞砜。藉由使用含有溶劑化溶劑之溶劑或溶劑混合物使本發明之化合物再結晶，可製備溶劑化物。藉由使用習知之標準技術，諸如熱重分析(TGE)、微差掃描熱量分析(DSC)及X射線結晶，經進行分析化合物之晶體，可測定於任何給定情況下是否業已生成溶劑化物。

該等溶劑化物可呈化學計量型或非化學計量型溶劑化物。特定之溶劑化物可為水合物且水合物之實例包括半水合物、單水合物及二水合物。對於溶劑化物、製備彼之方法及彼之特徵界定的更為詳細之討論，參閱文獻Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, 第二版, SSCI, Inc.出版, West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3。

本發明之化合物可經活體內代謝。該式(I)化合物之代謝物亦屬於本發明之範圍。該"代謝物"乙詞係指於細胞或

有機體(較佳地哺乳動物)內由本發明之任何化合物衍生之所有分子。較佳地，該代謝物係指不同於任何該細胞或有機體於生理條件下存在之任何分子的分子。

本文定義之治療可以單一治療施予且可涉及除了本發明之化合物以外的慣用手術或放射線治療或化學治療。再者，該式(I)化合物亦可與現有之治療劑併用以治療與癌症有關之病症，該治療劑包括小分子治療劑或以抗體為基礎之治療劑。

本發明之另一方面提供一種醫藥組成物，其包含本發明定義之式(I)化合物或彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽和醫藥上可接受之稀釋劑或載體。

本發明之醫藥組成物包含任何本發明之化合物與任何醫藥上可接受之載體、佐劑或載劑之組合。醫藥上可接受之載體的實例係為熟習此技術之人士所習知且包括但不限於防腐劑、填充劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，彼等取決於投藥模式和劑型之本性。該等組成物可呈例如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、酏劑、口含錠、栓劑、糖漿及液體製劑之型式，該等液體製劑包括懸浮液和溶液。本發明之“醫藥組成物”意謂包含活性劑和額外地一或多種醫藥上可接受之載體的組成物。該組成物可進一步含有選自例如稀釋劑、佐劑、賦形劑、載劑、防腐劑、填充劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味

劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑之成分，彼等取決於投藥模式和劑型之本性。

該式(I)化合物係去泛素化酶USP30之抑制劑。

本發明之另一方面提供一種如本文定義之式(I)化合物、彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其係用於製備藥物。

本發明之另一方面提供一種治療哺乳動物之已知或可顯示抑制USP30以產生有益功效之疾病或病症之方法，其包含對該哺乳動物施予治療有效量之如本文定義之式(I)化合物、彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明之另一方面提供一種如本文定義之式(I)化合物、彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於製備藥物之用途，該藥物用於治療哺乳動物之已知或可顯示抑制USP30以產生有益功效之疾病或病症。

該"治療"或"處置"或"處理"乙詞包括預防並意謂改善、緩解症狀、暫時性或永久性除去該症狀之病因或防止或遲延已經命名之疾病或病症的症狀之出現。本發明之化合物係用於治療人和非人之動物。

該化合物之劑量係有效預防罹患疾病之病患的症狀之出現或治療該病患之該疾病的某些症狀之量。"有效量"或"治療有效量"或"有效劑量"意謂足以引起所欲之藥理或治療功效並因此能有效預防或治療該疾病之量。該疾病之預防係表現於遲延該疾病之症狀的開始至醫學上顯著程度。

該疾病之治療係表現於減輕與該疾病有關之症狀或改善該疾病之症狀的復發。

歸因於 **USP30** 活性之疾病或病症係選自涉及粒線體功能障礙之症狀和癌症。

於本發明之所有方面的一較佳實施態樣中，歸因於 **USP30** 活性之疾病或病症係涉及粒線體功能障礙之症狀。

粒線體功能障礙起因於粒線體缺陷，其中粒線體係存在於身體除了紅血球以外之每一細胞內的特定化腔室。當粒線體衰弱時，細胞產生愈來愈少之能量且隨後發生細胞損傷或甚至細胞死亡。若此過程於個體之身體內重複發生，則該個體之生命將嚴重受損。粒線體之疾病大多發生於極需能量之器官，諸如腦、心臟、肝、骨骼肌、腎及內分泌和呼吸系統。

涉及粒線體功能障礙之症狀可選自涉及粒線體自噬缺陷之症狀、涉及粒線體 **DNA** 突變之症狀、涉及粒線體氧化壓力之症狀、涉及粒線體膜電位缺陷之症狀、粒線體生合成、涉及粒線體形狀或形態的缺陷之症狀及涉及溶酶體儲存缺陷之症狀。

特定地，涉及粒線體功能障礙之症狀可選自：神經退化性疾病；多發性硬化症 (**MS**)；粒線體肌病；腦病；乳酸性酸中毒；類中風發作 (**MELAS**) 症候群；雷伯 (**Leber**) 氏遺傳性視神經萎縮症 (**LHON**)；癌症 (其包括例如乳癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、胃癌、結腸癌、睪丸癌、頭頸癌、胰癌、腦癌、黑色素瘤、骨癌或其他組織或器官之

癌和血液細胞之癌，諸如淋巴瘤和白血病、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌及非小細胞肺癌)；神經病；共濟失調；色素性視網膜炎；母系遺傳性萊(Leigh)氏症候群(NARP-MILS)；溶酶體儲積症；糖尿病；糖尿病性腎病；代謝失調；心臟衰竭；導致心肌梗塞之缺血性心臟病；精神疾病，例如精神分裂症；多發性硫酸脂酶缺乏症(MSD)；黏脂貯積症II(ML II)；黏脂貯積症III(ML III)；黏脂貯積症IV(ML IV)；GM1神經節苷脂儲積症(GM1)；神經元蠟樣脂褐質儲積症(NCL1)；阿爾卑斯病(Alpers disease)；巴氏症候群(Barth syndrome)； β 氧化缺陷症；肉毒鹼-醯基-肉毒鹼缺乏症；肉毒鹼缺乏症；肌酸缺乏症候群；輔酶Q10缺乏症；複合體I缺乏症；複合體II缺乏症；複合體III缺乏症；複合體IV缺乏症；複合體V缺乏症；COX缺乏症；慢性漸進外圍眼肌麻痺症候群(CPEO)；CPT I缺乏症；CPT II缺乏症；第II型戊二酸尿症；卡恩斯-塞爾(Kearns-Sayre)症候群；乳酸性酸中毒；長鏈醯基輔酶A去氫酶缺乏症(LCHAD)；萊(Leigh)氏症或症候群；致死性嬰兒心肌症(LIC)；勒夫特病(Luft disease)；第II型戊二酸尿症；中度鏈醯基輔酶A去氫酶缺乏症(MCAD)；肌抽躍癲癇合併紅色襁褓肌纖維(MERRF)症候群；粒線體細胞病變；粒線體退化性共濟失調症候群；粒線體DNA缺失性症候群；粒線體性神經胃腸腦病變；皮爾遜(Pearson)氏症候群；丙酮酸去氫酶缺乏症；丙酮酸羧化酶缺乏症；POLG突變；中度鏈/短鏈3-羥基醯基-輔酶A去氫酶缺乏症(M/SCHAD)；極

長鏈醯基輔酶A去氫酶缺乏症(VLCAD)；及，認知功能與肌肉強度之年齡依賴性下降。

涉及粒線體功能障礙之症狀可為CNS疾病，例如神經退化性疾病。

神經退化性疾病包括但不限於帕金森氏症、阿茲海默症、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症、局部缺血、中風、路易(Lewy)體癡呆症及額顳葉癡呆。

特定地，本發明之化合物可用於治療帕金森氏症(PD)，該PD包括但不限於與 α -突觸核蛋白、泊蛋白(parkin)及PINK1突變有關之PD、和常染色體隱性少年帕金森氏症(AR-JP)，其中泊蛋白經突變。

當用於治療涉及粒線體功能障礙之症狀時，本文描述之本發明之化合物或彼之醫藥組成物可與一或多種額外之藥劑組合。該等化合物可與一或多種額外之藥劑組合，該等藥劑選自左旋多巴、多巴胺激動劑、單胺加氧酶(MAO)B抑制劑、兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑、抗膽鹼劑、利魯唑(riluzole)、金剛烷胺、膽鹼酯酶抑制劑、美金剛胺、丁苯那嗪(tetrabenazine)、抗精神病藥劑、苯甲二氮革、氯硝西泮(clonazepam)、抗抑鬱劑及抗痙攣劑。

於本發明之所有方面的另一較佳實施態樣中，歸因於USP30活性之疾病或病症係癌症。該癌症可與粒線體功能障礙關連。較佳之癌症包括例如乳癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、胃癌、結腸癌、睪丸癌、頭頸癌、胰癌、腦癌、黑色素瘤、骨癌或其他組織或器官之癌和血液

細胞之癌，諸如淋巴瘤和白血病、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌及非小細胞肺癌。

特定地，本發明之化合物可用於治療癌症，其中細胞凋亡途徑失調且更特定地其中 **BCL-2** 家族蛋白經突變或過度或低下表現。

該"治療"包括治癒性、緩和性及預防性且包括意謂改善、緩解症狀、暫時性或永久性除去該症狀之病因或防止或遲延已經命名之疾病或病症的症狀之出現。本發明之化合物係用於治療人和非人之動物。

本文描述之本發明之化合物或彼之醫藥組成物可經單獨使用或與一或多種額外之藥劑組合。該等化合物可與額外之抗腫瘤治療劑組合，該抗腫瘤治療劑係例如化學治療藥物或其他調節性蛋白之抑制劑。於一實施態樣中，該額外之抗腫瘤治療劑係 **BH-3** 模擬物。於另一實施態樣中，該 **BH-3** 模擬物可選自但不限於 **ABT-737**、**ABT-199**、**ABT-263** 及奧巴克拉 (**Obatoclax**) 中一或多者。於另一實施態樣中，該額外之抗腫瘤治療劑係化學治療劑。該化學治療劑可選自但不限於奧拉帕尼 (**olaparib**)、絲裂黴素 **C**、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑 (**oxaliplatin**)、游離輻射 (**IR**)、喜樹鹼、伊立替康 (**irinotecan**)、托普迪肯 (**topotecan**)、替莫唑胺 (**temozolomide**)、紫杉烷、5-氟嘧啶、吉西他汀 (**gemcitabine**) 及阿黴素。

本發明之醫藥組成物可以任何適當有效之方式施予，諸如口服、非經腸、局部、吸入、鼻內、經直腸、陰道

內、經眼及經黏膜。適合投遞本發明之化合物的醫藥組成物和製備該醫藥組成物之方法將為熟習此技術之人士所習知。該醫藥組成物和製備該醫藥組成物之方法可見於例如文獻 "Remington's Pharmaceutical Sciences"，第19版 (Mack 出版社, 1995)。

口服施予

本發明之化合物可經口服施予。口服施予可能涉及吞嚥，使得該化合物進入胃腸道，或可使用經頰或舌下施予，使得該化合物直接自口進入血流。

適合口服施予之調製劑包括固體調製劑(諸如錠劑)、含有顆粒之膠囊、液體、粉末、口含錠(其包括填充液體者)、嚼劑、多重顆粒和奈米粒子、凝膠、膜(其包括黏膜黏附性膜)、胚珠、噴霧及液體調製劑。

液體調製劑包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。可使用該液體調製劑作為軟膠囊或硬膠囊之填充劑且該液體調製劑典型上包含載體(例如水、乙醇、丙二醇、甲基纖維素或適當之油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調製劑亦可由例如香袋之固體重組進行製備。

本發明之化合物亦可用於迅速溶解或迅速崩解之劑型，諸如文獻 Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986(2001)記載者。

使用調製化學家習知之標準方法，例如藉由直接壓縮、顆粒化(乾式、濕式或熔融)、熔融凝結或擠壓，可製

備典型之錠劑。該錠劑調製劑可包含一或多層且可經塗覆或未經塗覆。

適合口服施予之賦形劑的實例包括載體(例如纖維素、碳酸鈣、磷酸氫鈣、甘露醇及檸檬酸鈉)、粒化結合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及明膠)、崩解劑(例如澱粉羥乙酸鈉和矽酸鹽)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂和硬脂酸)、潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉)、防腐劑、抗氧化劑、調味劑及顏料。

用於口服施予之固體調製劑可經調製為立即及/或修飾釋外型。修飾釋外型調製劑包括遲延釋外型、持續釋外型、脈衝釋外型、控制雙重釋外型、標靶釋外型及程式化釋外型調製劑。適當修飾釋出技術(諸如高能量分散、滲透性粒子及塗覆粒子)之細節可見於文獻 Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14(2001)。其他之修飾釋外型調製劑係描述於美國專利號 6,106,864。

非經腸施予

本發明之化合物亦可直接被施予至血流、肌肉或內部器官。用於非經腸施予之適當方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、脊椎內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下施予。用於非經腸施予之適當裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

非經腸調製劑典型上係水溶液，其可含有賦形劑(諸如鹽、碳水化合物及緩衝劑(較佳地至 pH 3至9)但於某些

應用上較適當地經調製為無菌非水溶液或將與適當載劑(諸如無致熱原之無菌水)組合使用之乾燥型式。

使用熟習此技術之人士習知之標準製藥技術，可輕易地於無菌條件下藉由例如冷凍乾燥完成非經腸調製劑之製備。

藉由適當製程，例如使用高能噴霧乾燥分散技術(參閱 WO 01/47495)及/或適當調製技術(諸如使用溶解增進劑)，可增加用於製備非經腸溶液之該式(I)化合物的溶解度。

用於非經腸施予之調製劑可經調製為立即及/或修飾釋外型。修飾釋外型調製劑包括遲延釋外型、持續釋外型、脈衝釋外型、控制雙重釋外型、標靶釋外型及程式化釋外型調製劑。

本發明之醫藥組成物亦包括用於跨越血腦障礙之此技術習知的組成物和方法或可被直接注射至腦。供注射之適當區域包括大腦皮質、小腦、中腦、腦幹、下丘腦、脊髓及腦室組織以及周圍神經系統(PNS)區域(包括頸動脈體和腎上腺髓質)。

劑量

化合物之有效劑量的大小當然將會隨著欲治療之病症的嚴重性和投藥途徑而變化。適當劑量之選擇係屬醫師之職責。每日劑量範圍係約10 μg 至約100 mg/kg人和非人之動物的體重且通常可為大約10 μg 至30 mg/kg體重/劑量。

可給予上述劑量每日1至3次。

例如，口服施予可要求每日總劑量5至1000 mg，諸如5至500 mg，雖然靜脈內劑量可僅要求0.01至30 mg/kg體重，諸如0.1至10 mg/kg體重，較佳地0.1至1 mg/kg體重。該每日總劑量可以單一劑量或分開劑量施予。

熟習此技術之人士亦當能瞭解：對於治療某些病症，於“如要求”(即如需要或如所欲)之基礎上，本發明之化合物可以單一劑量攝取。

【實施方式】

合成方法

使用如下述之一般反應圖和代表性實施例所示之方法，可製備式(I)化合物。如適當地，反應圖所示之個別轉化反應可以不同之順序完成。

藉由液相層析-質譜(LCMS)或¹H NMR或該兩者可特徵界定所有化合物。

簡稱：

CDI	羰基二咪唑
d	雙峰(NMR訊號)
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺

DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
ES	電噴灑
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時(s)
m	多重峰(NMR訊號)
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
NaOEt	乙氧化鈉
psi	磅/平方吋
PTS	對甲苯磺醯
rt	室溫
s	單峰(NMR訊號)
TBTU	四氟硼酸O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

THF 四 氫 呋 喃

TMS 三 甲 基 矽 基

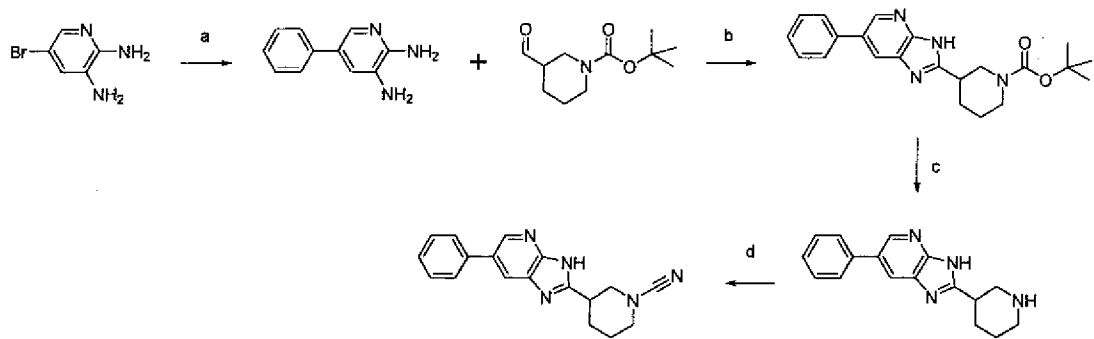
分析 方 法 ：

方法A		
管柱	X-bridge C18, 50×4.6mm, 3.5µm 或同等物	
移動相	(A) 0.1%氨水溶液；(B) 0.1%氨之MeCN溶液	
流速	1.0 ml/min	
	Time	%B
梯度	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95

方法B		
管柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7µm 或同等物	
移動相	(A) 5 mM乙酸銨 + 0.1%甲酸水溶液 (B) 0.1%甲酸之MeCN溶液	
流速	0.45 ml/min	
	Time	%B
梯度	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95

方法C		
管柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7µm 或同等物	
移動相	(A) 5 mM乙酸銨 + 0.1%甲酸水溶液 (B) 0.1%甲酸之MeCN溶液	
流速	0.55 ml/min	
梯度	Time	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100

實施例 1. 3-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-腈



步驟 a. 室溫下對 5-溴吡啶-2,3-二胺 (CAS 編號 38875-53-5 ; 1.000 g, 5.32 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷 : 水 (7 : 3, 13 ml) 溶液加入 Na₂CO₃ (1.691 g, 15.957 毫莫耳) 和 苯基硼酸 (1.297 g, 10.64 毫莫耳)。於加入 Pd(Ph₃)₄ (0.307 g, 0.265 毫莫耳) 之前，令反應混合物經脫氣 10 分鐘。令反應混合物於 90℃ 下經加熱 16 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經水 (50 ml) 稀釋。令所生成之混合物經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令

結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(4% MeOH之DCM溶液)純化以生成5-苯基吡啶-2,3-二胺(1.3 g, 定量)。LCMS：方法C；1.474分鐘；MS：ES+ 186.2。

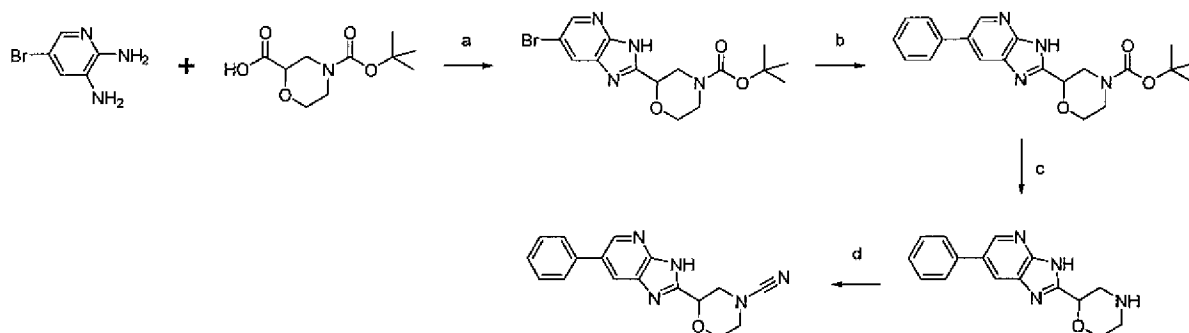
步驟b. 室溫下對5-苯基吡啶-2,3-二胺(0.208 g, 1.125毫莫耳)之乾燥DMF(5 ml)溶液加入3-甲醯基哌啶-1-羧酸三級丁酯(CAS編號118156-93-7；0.300 g, 1.406毫莫耳)和焦亞硫酸鈉(0.267 g, 1.406毫莫耳)。令反應混合物於120℃下經加熱16小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經水(25 ml)稀釋且經EtOAc(3×25 ml)萃取。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(36% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.100 g, 0.264毫莫耳)。LCMS：方法A；4.405分鐘；MS：ES+ 379.13。

步驟c. 於0℃下對3-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.100 g, 0.264毫莫耳)之DCM(5 ml)溶液加入TFA(0.5 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌1.5小時。令所生成之反應混合物於減壓下經濃縮並經共沸蒸餾(使用DCM(20 ml))。令所得之產物於真空下經乾燥以生成6-苯基-2-(哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶TFA鹽(0.1 g, 定量)。LCMS：方法A；3.389分鐘；MS：ES+ 279.13。

步驟d. 室溫下對6-苯基-2-(哌啶-3-基)-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶 TFA鹽 (0.100 g, 0.254毫莫耳)之 THF(5 ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.073 g, 0.508毫莫耳)。室溫下對該反應混合物加入溴化氰 (0.033 g, 0.305毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌30分鐘。令所生成之混合物經倒入水 (20 ml)中並經 EtOAc (3×20 ml)萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析 (95% EtOAc之己烷溶液)純化以生成標的化合物。LCMS：方法 A；3.469分鐘；MS：ES+ 304.1； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：12.63-12.95(m, 1H), 8.56-8.64(m, 1H), 8.06-8.21(m, 1H), 7.72-7.74(m, 2H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.37-7.42(m, 1H), 3.71-3.75(m, 1H), 3.33-3.45(m, 2H), 3.28-3.32(m, 1H), 3.09-3.18(m, 1H), 2.16-2.20(m, 1H), 1.81-1.90(m, 2H), 1.70-1.75(m, 1H)。

實施例 2. 2-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)嗎啉-4-腈



步驟 a. 室溫下對 5-溴吡啶-2,3-二胺 (CAS 編號 38875-53-5；0.100 g, 0.539毫莫耳)之 1,4-二噁烷 (5 ml)溶液加入 4-(三級丁氧羰基)嗎啉-2-羧酸 (CAS 編號 189321-66-2；0.120 g, 0.539毫莫耳)和 DIPEA (0.3 ml, 1.595毫莫耳)。加

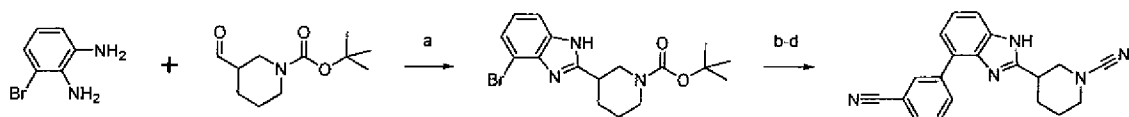
入 T3P(50% EtOAc 溶液；0.676 g, 1.063 毫莫耳)並令反應混合物於 120°C 下經加熱 16 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並與藉由相同方法經相同規模所製備之另外 3 批樣品組合。令混合物經倒入水(150 ml)中並經 EtOAc(2×100 ml)萃取。令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(2% MeOH 之 DCM 溶液)純化以生成 2-(6-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.654 g, 1.707 毫莫耳)。LCMS：方法 C；2.038 分鐘；MS：ES+ 383.3, 385。

步驟 b. 室溫下對 2-(6-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.350 g, 0.913 毫莫耳)之 DMF：水(1：1；8 ml)溶液加入 K₃PO₄(0.582 g, 2.748 毫莫耳)和苯基硼酸(0.168 g, 1.374 毫莫耳)。於加入 PdCl₂(dppf)(0.067 g, 0.091 毫莫耳)之前，令反應混合物經脫氣 10 分鐘。令該反應混合物於 120°C 下經加熱 16 小時並隨後冷卻至室溫且經過濾。令濾液於減壓下經蒸發並於 60°C 下經加熱。令所得之殘餘物溶解於 10% MeOH 之 DCM 溶液(3×20 ml)並經過濾。令結合之濾液置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 2-(6-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.965 g, 定量)。該產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法 C；2.039 分鐘；MS：ES+ 381.41。

步驟 c 和 d. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法

B ; 3.364 分鐘 ; MS : ES+ 306.32 ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 12.98-13.34(m, 1H), 8.63-8.69(m, 1H), 8.05-8.29(m, 1H), 7.73-7.74(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 4.99-5.09(m, 1H), 3.99-4.01(m, 1H), 3.76-3.88(m, 2H), 3.51-3.62(m, 1H), 3.40-3.42(m, 2H)。

實施例 3. 3-(4-(3-氰基苯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)哌啶-1-腈

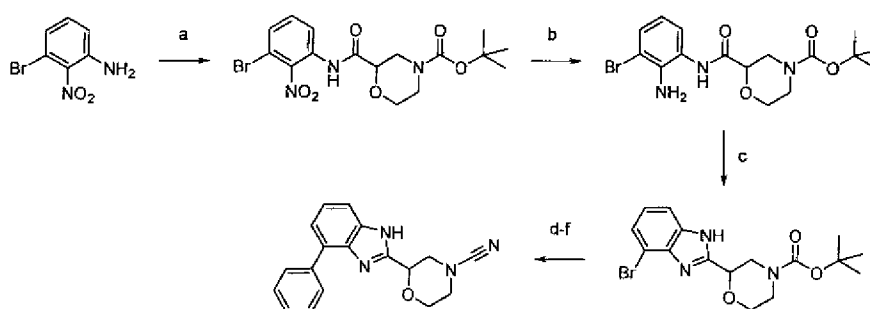


步驟 a. 室溫下對 3-甲醯基哌啶-1-羧酸三級丁酯 (CAS 編號 118156-93-7 ; 0.300 g, 1.407 毫莫耳) 和 3-溴苯-1,2-二胺 (CAS 編號 1575-36-6 ; 0.264 g, 1.407 毫莫耳) 之乾燥 DMF (5.0 ml) 的攪拌溶液加入焦亞硫酸鈉 (0.267 g, 1.407 毫莫耳)。令反應混合物於 125°C 下經加熱 1.5 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經倒入水 (50 ml) 中且經 EtOAc (2 x 50 ml) 萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析 (2% MeOH 之 DCM 溶液) 純化以生成 3-(4-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.325 g, 0.854 毫莫耳)。LCMS : 方法 C ; 2.266 分鐘 ; MS : ES+ 380.00, 382.00。

步驟 b 至 d. 使用類似於實施例 2 之步驟 b 至 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS : 方法

B ; 3.539 分鐘 ; MS : ES+ 328.5 ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , TFA滴) δ ppm : 8.23(s, 1H), 8.09(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.85(m, 2H), 7.59-7.65(m, 2H), 3.78-3.81(m, 1H), 3.37-3.55(m, 3H), 3.09-3.16(m, 1H), 2.21-2.23(m, 1H), 1.84-1.99(m, 2H), 1.70-1.73(m, 1H)。

實施例 4. 2-(4-苯基-1H-苯並[d]咪唑-2-基)嗎啉-4-腈



步驟 a. 對 3-溴-2-硝基苯胺(0.500 g, 2.303 毫莫耳)和 4-((三級丁氧羰基)嗎啉-2-羧酸(CAS 編號 189321-66-2 ; 0.692 g, 2.995 毫莫耳)之 DCM(5 ml)攪拌溶液加入吡啶(0.911 g, 11.519 毫莫耳)並隨後於 0°C 下逐滴加入 POCl_3 (1.06 g, 6.911 毫莫耳)。令所生成之反應混合物緩慢回溫至室溫並經攪拌 45 分鐘且隨後經飽和 NaHCO_3 溶液(30 ml)驟冷和經 DCM(3×50 ml)萃取。令結合之有機層經鹽水溶液(50 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 2-((3-溴-2-硝基苯基)胺甲醯基)-嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.910 g, 2.115 毫莫耳)。該產物未經任何進一步純化而用於下一個步驟。LCMS : 方法 C ; 2.275 分鐘 ; MS : ES+ 430.60,

432.60。

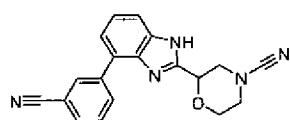
步驟 b. 室溫下對 2-((3-溴-2-硝基苯基)胺甲醯基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯 (0.900 g, 2.091 毫莫耳) 之 THF : 水 (1 : 1 ; 14 ml) 攪拌溶液先後加入鐵粉末 (0.584 g, 10.46 毫莫耳) 和 NH_4Cl (0.559 g, 10.456 毫莫耳)。令所生成之反應混合物於 60°C 下經加熱 18 小時並隨後冷卻至室溫，經通過寅氏鹽墊過濾且經 EtOAc (100 ml) 沖洗。令濾液經 EtOAc (3×100 ml) 萃取。令結合之有機層經鹽水溶液 (50 ml) 沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經正戊烷沖洗並於減壓下經濃縮以生成 2-((2-胺基-3-溴苯基)胺甲醯基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯 (0.830 g, 2.075 毫莫耳)。該產物未經任何進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法 C；1.943 分鐘；MS：ES+ 400.50, 402.50。

步驟 c. 令 2-((2-胺基-3-溴苯基)胺甲醯基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯 (0.800 g, 1.998 毫莫耳) 之乙酸 (8 ml) 攪拌溶液於 40°C 下經加熱 3 小時。令所生成之反應混合物於減壓下經濃縮。令所得之殘餘物經急速管柱層析 (25% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 2-(4-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-嗎啉-4-羧酸三級丁酯 (0.650 g, 1.701 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.892 分鐘；MS：ES+ 382.50, 384.40。

步驟 d 至 f. 使用類似於實施例 2 之步驟 b 至 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.722 分鐘；MS：ES+ 305.5； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：12.53-12.75 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz,

2H), 7.46-7.57(m, 3H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.28-7.32(m, 1H), 4.89-5.01(m, 1H), 4.00-4.03(m, 1H), 3.84-3.90(m, 1H), 3.66-3.79(m, 1H), 3.49-3.54(m, 1H), 3.38-3.43(m, 2H)。

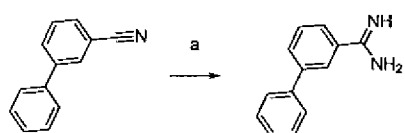
實施例 5. 2-(4-(3-氰基苯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)嗎啉-4-腈



使用類似於實施例 4 所描述之方法，進行合成。

LCMS：方法 A；4.014 分鐘；MS：ES+ 330.02；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：12.85(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.46(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.52(m, 2H), 7.31(t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98-5.00(m, 1H), 3.97-3.99(m, 1H), 3.82-3.87(m, 1H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.46-3.52(m, 1H), 3.32-3.40(m, 2H)。

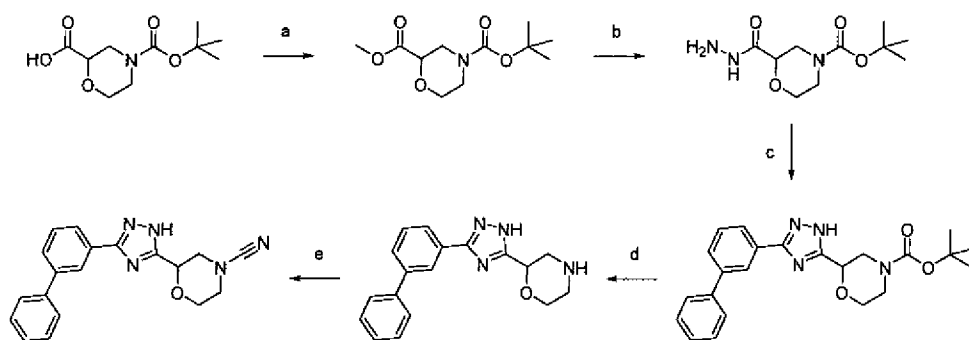
中間產物 A. [1,1'-聯苯基]-3-甲脒



步驟 a. 於 0°C 下對 [1,1'-聯苯基]-3-腈 (CAS 編號 24973-50-0；2.000 g, 11.17 毫莫耳) 之 MeOH(15 ml) 溶液加入

SOCl_2 (2.4 ml, 33.51毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌24小時。令氨氣通入該反應混合物達1小時並令所生成之混合物於室溫下經攪拌48小時。藉由過濾收集所得之黃色沉澱物並經MeOH (20 ml)沖洗。令粗產物經急速管柱層析 (10% MeOH之DCM溶液)純化以生成[1,1'-聯苯基]-3-甲脒 (2.000 g, 10.20毫莫耳)。LCMS：方法C；1.479分鐘；MS：ES+ 197.23。

實施例6. 2-(3-([1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)嗎啉-4-腈



步驟a. 室溫下對4-(三級丁氧羰基)嗎啉-2-羧酸 (CAS 編號 189321-66-2；0.500 g, 2.164毫莫耳)之乾燥DMF (3 ml)溶液加入 K_2CO_3 (1.190 g, 8.66毫莫耳)和甲基碘 (0.922 g, 6.49毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌36小時並隨後經倒入至1M HCl溶液 (20 ml)且經EtOAc (3×50 ml)萃取。令結合之有機相經水 (50 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成嗎啉-2,4-二羧酸 (2-甲酯)(4-三級丁酯) (0.624 g, 定量)。該產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；1.756分鐘；MS：ES+ 246.48。

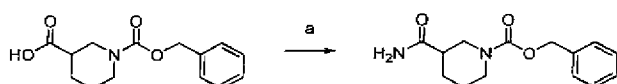
步驟 b. 室溫下對嗎啉-2,4-二羧酸(2-甲酯)(4-三級丁酯)(0.624 g, 2.54毫莫耳)之 MeOH(1 ml)溶液加入胍一水合物(3.72 ml)。令反應混合物於 50°C 下經加熱 5 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經倒入水(50 ml)中且隨後經 EtOAc(3×25 ml)萃取。令結合之有機相經水(50 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 2-(胍羰基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.539 g, 2.200毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.426分鐘；MS：ES+ 246.48。

步驟 c. 室溫下對 2-(胍羰基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.399 g, 1.628毫莫耳)和 [1,1'-聯苯基]-3-甲脒(中間產物 A；0.351 g, 1.790毫莫耳)之 EtOH(6 ml)溶液加入 NaOEt(0.332 g, 4.885毫莫耳)。令反應混合物於 80°C 下經加熱 40 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經倒入至鹽水溶液(100 ml)且經 EtOAc(3×50 ml)萃取。令結合之有機相經水(50 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(60% EtOAc之己烷溶液)純化以生成 2-(3-([1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)嗎啉-4-羧酸三級丁酯(0.225 g, 0.554毫莫耳)。LCMS：方法 C；2.203分鐘；MS：ES+ 407.60。

步驟 d 和 e. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.934分鐘；MS：ES+ 332.43；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：14.33-14.40(m, 1H), 8.25-8.29(m, 1H), 7.97-8.0(m, 1H), 7.81-7.83(m, 1H), 7.70-7.77(m, 2H), 7.62-

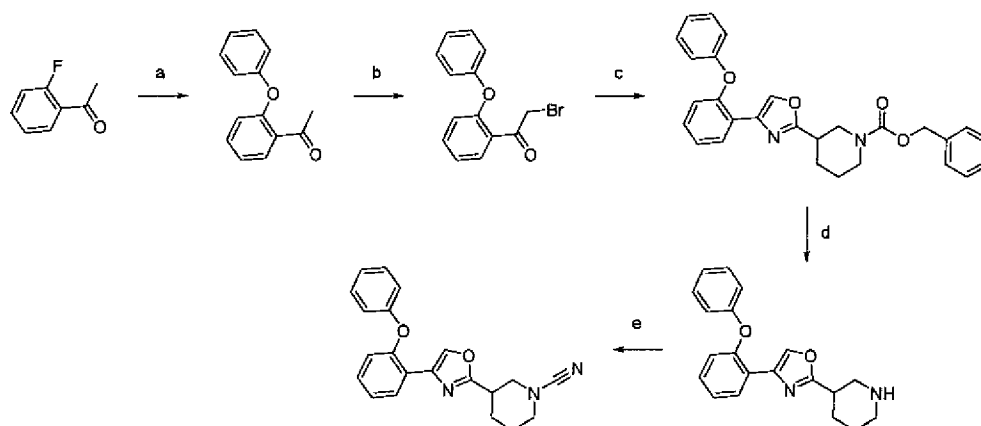
7.66(m, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.41-7.45(m, 1H), 4.73-4.98(m, 1H), 3.91-4.04(m, 1H), 3.73-3.87(m, 2H), 3.58-3.60(m, 1H), 3.35-3.50(m, 2H)。

中間產物 B. 3-胺甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯



步驟 a. 於 0°C 下對 1-((苄氧基)羰基)哌啶-3-羧酸 (CAS 編號 78190-11-1; 3.000 g, 11.390 毫莫耳) 之 MeCN (20 ml) 攪拌溶液加入 CDI (2.210 g, 13.670 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 1 小時。室溫下將氨溶液 (30% 水溶液; 40 ml) 緩慢加入至該反應混合物並經攪拌 16 小時。令所生成之混合物經水 (50 ml) 稀釋並經飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化且經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令結合之有機相經檸檬酸水溶液 (50 ml) 沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析 (4% MeOH 之 DCM 溶液) 純化以生成 3-胺甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯 (2.700 g, 10.30 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.585 分鐘；MS：ES+ 263.39。

實施例 7. 3-(4-(2-苯氧基苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-腈



步驟 a. 室溫下對 1-(2-氟苯基)乙-1-酮 (CAS 編號 445-27-2; 0.500 g, 3.620 毫莫耳) 和 酚 (0.374 g, 3.981 毫莫耳) 之 DMA (5 ml) 溶液加入 K_2CO_3 (0.450 g, 3.258 毫莫耳)。令反應混合物於 $155^\circ C$ 下經加熱 4 小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並與藉由相同方法經相同規模所製備之另外 1 批樣品組合。令反應混合物經倒入水 (50 ml) 中並經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令結合之有機層經鹽水溶液 (50 ml) 沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析 (1% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 1-(2-苯氧基苯基)乙-1-酮 (0.850 g, 4.01 毫莫耳)。LCMS：方法 C；2.275 分鐘；MS：ES+ 213.33； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm：7.87 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.92-6.94 (m, 1H), 2.66 (s, 3H)。

步驟 b. 於 $0^\circ C$ 下對 1-(2-苯氧基苯基)乙-1-酮 (0.750 g, 3.53 毫莫耳) 之 THF (10 ml) 攪拌溶液分批加入三溴化苯基三甲基銨 (1.460 g, 3.887 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時。令所生成之混合物經水 (30 ml) 稀釋並經

EtOAc(3×50 ml)萃取。令結合之有機相經鹽水溶液(30 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(3% EtOAc之己烷溶液)純化以生成2-溴-1-(2-苯氧基苯基)乙-1-酮(0.900 g, 3.10毫莫耳)。LCMS：方法C；2.417分鐘；MS：ES+ 291.00, 293.00；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm：7.93-7.98(m, 1H), 7.42-7.49(m, 3H), 7.16-7.24(m, 2H), 7.10-7.24(m, 2H), 6.83-6.89(m, 1H), 4.67(s, 2H)。

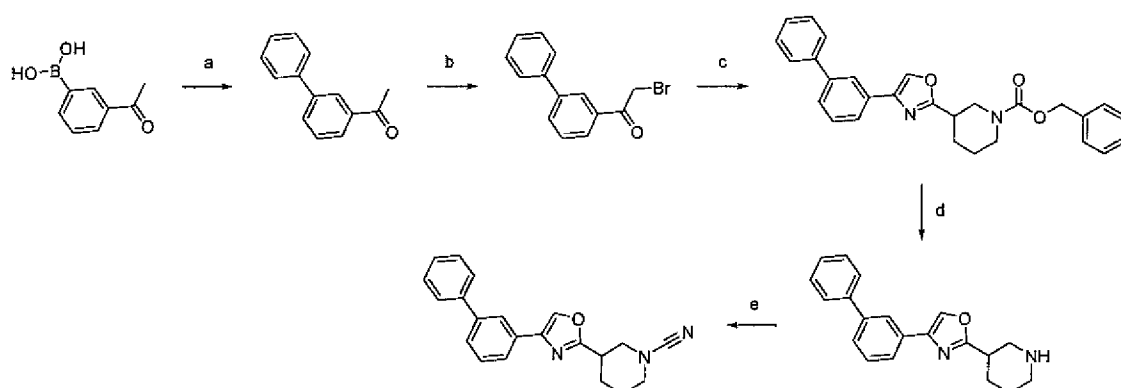
步驟c. 室溫下對2-溴-1-(2-苯氧基苯基)乙-1-酮(0.500 g, 1.72毫莫耳)和3-胺甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯(中間產物B；0.540 g, 2.06毫莫耳)之EtOAc(10 ml)攪拌溶液分批加入三氟甲磺酸銀(0.515 g, 2.060毫莫耳)。令反應混合物於80℃下經加熱24小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並經水(50 ml)稀釋且經EtOAc(3×50 ml)萃取。令結合之有機相經鹽水溶液(50 ml)沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(5% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(4-(2-苯氧基苯基)噁唑-2-基)-哌啶-1-羧酸苄酯(0.405 g, 0.890毫莫耳)。LCMS：方法C；2.849分鐘；MS：ES+ 455.75。

步驟d. 室溫下對3-(4-(2-苯氧基苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(0.380 g, 0.830毫莫耳)之EtOH(10 ml)攪拌溶液加入10% Pd/C(50%濕氣；0.076 g)。令反應混合物於室溫下經氫氣清洗5小時。令所生成之反應混合物小心地經過矽藻土過濾並經EtOAc(100 ml)沖洗。使用4M HCl之

1,4-二噁烷(1 ml)溶液使結合之濾液酸化。令所生成之有機相於減壓下經濃縮以生成4-(2-苯氧基苯基)-2-(哌啶-3-基)噁唑HCl鹽(0.220 g, 0.617毫莫耳)。該產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；1.725分鐘；MS：ES+ 321.48。

步驟e. 於0℃下對4-(2-苯氧基苯基)-2-(哌啶-3-基)噁唑HCl鹽(0.210 g, 0.588毫莫耳)之THF：DMF(5：1；10 ml)之溶液加入K₂CO₃(0.406 g, 2.940毫莫耳)。於加入溴化氰(0.074 g, 0.708毫莫耳)之前，令反應混合物於0℃下經攪拌5分鐘。令反應混合物回溫至室溫，經攪拌2小時並隨後經倒入水(50 ml)中且經EtOAc(3×50 ml)萃取。令結合之有機相經鹽水(30 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(20% EtOAc之己烷溶液)純化以生成標的化合物(0.120 g, 0.347毫莫耳)。LCMS：方法A；5.469分鐘；MS：ES+ 346.00；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.25(s, 1H), 8.11(dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.42(m, 2H), 7.32-7.34(m, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 6.94-6.96(m, 1H), 3.63-3.67(m, 1H), 3.35-3.42(m, 1H), 3.30-3.32(m, 1H), 3.19-3.24(m, 1H), 3.12-3.16(m, 1H), 2.06-2.07(m, 1H), 1.66-1.79(m, 3H)。

實施例8. 3-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)噁唑-2-基)哌啶-1-腈



步驟 a. 室溫下對 (3-乙醯基苯基) 硼酸 (CAS 編號 204841-19-0 ; 1.253 g, 7.64 毫莫耳) 和 溴苯 (1.00 g, 6.37 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷 : 水 (8 : 2 ; 10 ml) 溶液加入 Na_2CO_3 (2.006 g, 19.1 毫莫耳)。於加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.367 g, 0.318 毫莫耳) 之前，令反應混合物經脫氣 30 分鐘。令反應混合物於 90°C 下經加熱 1.5 小時。令所生成之反應混合物冷卻至室溫並經倒入水 (50 ml) 中且經 EtOAc (4×30 ml) 萃取。令結合之有機層經鹽水溶液 (50 ml) 沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析 (9% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 1-([1,1'-聯苯]-3-基) 乙-1-酮 (0.850 g, 4.336 毫莫耳)。LCMS : 方法 C ; 2.599 分鐘 ; MS : ES+ 197.20 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.21 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)。

步驟 b. 室溫下對 1-([1,1'-聯苯]-3-基) 乙-1-酮 (0.790 g, 4.030 毫莫耳) 之 THF (5 ml) 攪拌溶液加入三溴化苯基三甲基

鉅(1.662 g, 4.433毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌1小時。令所生成之混合物經水(25 ml)稀釋且經EtOAc(3×30 ml)萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成1-([1,1'-聯苯]-3-基)-2-溴乙-1-酮(1.1 g, 定量)。該產物未經進一步純化而用於下一個步驟。MS: ES+ 275.0, 277.0。

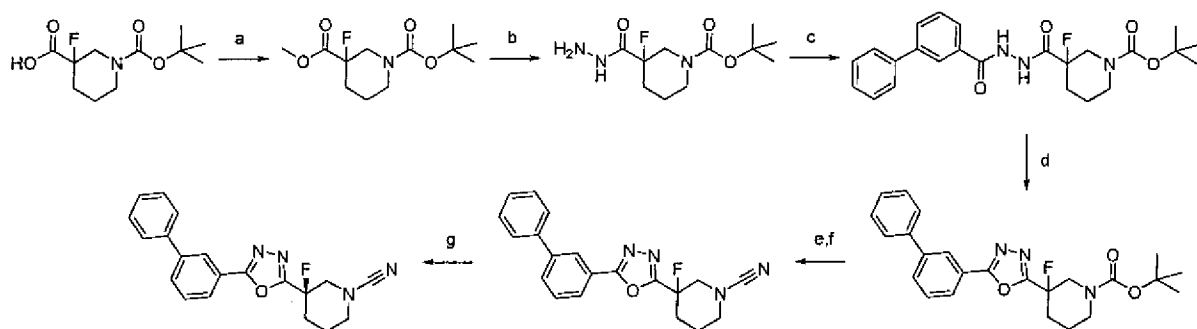
步驟c. 令1-([1,1'-聯苯]-3-基)-2-溴乙-1-酮(0.650 g, 2.37毫莫耳)與3-胺甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯(中間產物B; 0.621 g, 2.37毫莫耳)之混合物於150°C下經加熱5小時。令所生成之混合物冷卻至室溫並先後經EtOAc(20 ml)和飽和NaHCO₃溶液(20 ml)稀釋且經EtOAc(3×20 ml)萃取。令結合之有機相經水(20 ml)沖洗, 置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(10% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(0.160 g, 0.365毫莫耳)。LCMS: 方法C; 3.312分鐘; MS: ES+ 439.20。

步驟d. 室溫下對3-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(0.180 g, 0.410毫莫耳)之EtOH(10 ml)攪拌溶液先後加入催化用量之濃HCl和10% Pd/C(50%濕氣; 0.036 g)。令反應混合物於室溫和H₂氣壓(100 psi)下經攪拌16小時。令所生成之反應混合物小心地經通過矽藻土過濾並令濾液於減壓下經濃縮以生成4-([1,1'-聯苯]-3-基)-2-(哌啶-3-基)噁唑(0.200 g, 定量)。該產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS: 方法C; 2.085分鐘; MS:

ES+ 305.20。

步驟 e. 使用類似於實施例 1 之步驟 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；4.594 分鐘；MS：ES+ 330.68； ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：8.69(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.77(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.78(m, 2H), 7.62(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 3H), 7.38-7.42(m, 1H), 3.65-3.69(m, 1H), 3.38-3.44(m, 1H), 3.30-3.33(m, 1H), 3.21-3.26(m, 1H), 3.12-3.17(m, 1H), 2.05-2.10(m, 1H), 1.65-1.82(m, 3H)。

實施例 9. (R)-3-(5-([1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-腈



步驟 a. 對 1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (0.400 g, 1.62 毫莫耳) 之丙酮 (4 ml) 攪拌溶液加入 K_2CO_3 (0.670 g, 4.86 毫莫耳) 並隨後於 0°C 和氬氣下加入甲基碘 (0.689 g, 4.86 毫莫耳) 且令所生成之混合物於室溫下經攪拌 12 小時。令所生成之反應混合物於減壓下經濃縮並令粗產物經水 (50 ml) 稀釋且經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 3-

氟哌啶-1,3-二羧酸(1-三級丁酯)(3-甲酯)(0.400 g, 1.53毫莫耳；粗產物)。LCMS：方法C；1.933分鐘；MS：ES+ 262.58。

步驟b. 於0℃下對3-氟哌啶-1,3-二羧酸(1-三級丁酯)(3-甲酯)(0.800 g, 3.07毫莫耳；粗產物)之MeOH(10 ml)攪拌溶液逐滴加入胍水合物(0.383 g, 7.66毫莫耳)並令所生成之混合物於室溫下經攪拌16小時。令反應混合物於減壓下經濃縮並令粗產物經水(50 ml)稀釋且經DCM(2×150 ml)萃取。令結合之有機萃取物置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成3-氟-3-(胍羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.825 g, 3.16毫莫耳；粗產物)。粗產物未經任何進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；1.503分鐘；MS：ES+ 262.43。

步驟c. 對[1,1'-聯苯基]-3-羧酸(0.285 g, 1.44毫莫耳；粗產物)之THF(3 ml)攪拌溶液加入DIPEA(0.70 ml, 3.85毫莫耳)並隨後於0℃下加入HATU(0.730 g, 1.92毫莫耳)。經於相同溫度下經攪拌15分鐘後，於0℃下加入3-氟-3-(胍羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.25 g, 0.96毫莫耳)之THF(2 ml)溶液並於室溫下持續攪拌3小時。令所生成之反應混合物經水(50 ml)稀釋且經EtOAc(3×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液經飽和碳酸氫鈉水溶液(4×50 ml)沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成3-(2-([1,1'-聯苯基]-3-羰基)胍-1-羰基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.62 g, 1.41毫莫耳；粗產物)。粗產物未經任何進一步純化而用於

下一個步驟。LCMS：方法C；2.285分鐘；MS：ES-440.48。

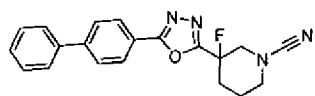
步驟d. 對3-(2-([1,1'-聯苯基]-3-羰基)肼-1-羰基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.600 g, 1.36毫莫耳)之DCM(5 ml)攪拌溶液加入三乙胺(0.413 g, 0.57 ml, 4.09毫莫耳)並隨後於0°C下加入甲苯磺醯氯(0.388 g, 2.05毫莫耳)。令所生成之混合物於室溫下經攪拌2小時。令所生成之反應混合物經水(50 ml)稀釋且經DCM(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗產物，該粗產物經管柱層析(矽膠；25% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(5-([1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.420 g, 0.99毫莫耳)。LCMS：方法C；2.609分鐘；MS：ES+ 424.48。

步驟e和f. 使用類似於實施例1之步驟c和d所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。

步驟g. 於下述條件下，藉由手性SFC使消旋物分離以生成呈第二溶析異構物之標的化合物：Waters SFC 200和UV偵測器，使用Chiralpak IC 250×21 mm, 5μM，管柱流：75.0 ml/分鐘，移動相：(A)液態二氧化碳和(B) IPA，25%B之等強度梯度經11分鐘。LCMS：方法A；4.402分鐘；MS：ES+ 349.1；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.31(s, 1H), 8.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45(t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-

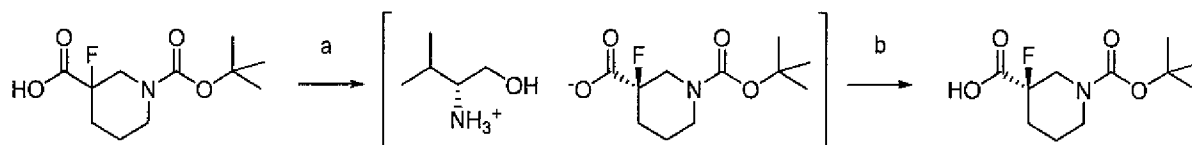
3.99(m, 1H), 3.85(dd, $J = 29.6$ Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.46-3.43(m, 1H), 3.27-3.22(m, 1H), 2.38-2.25(m, 1H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.79-1.76(m, 1H)。

實施例 10. 3-(5-([1,1'-聯苯]-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-腈



使用類似於實施例 9 之步驟 a 至 f 所描述之方法，合成標的化合物。LCMS：方法 A；4.510 分鐘；MS：ES+ 349.1； ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：8.17(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.95(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.98-3.94(m, 1H), 3.85(dd, $J = 29.2$ Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.46-3.43(m, 1H), 3.28-3.25(m, 1H), 2.38-2.25(m, 1H), 1.99-1.95(m, 1H), 1.79-1.76(m, 1H)。

中間產物 (R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸



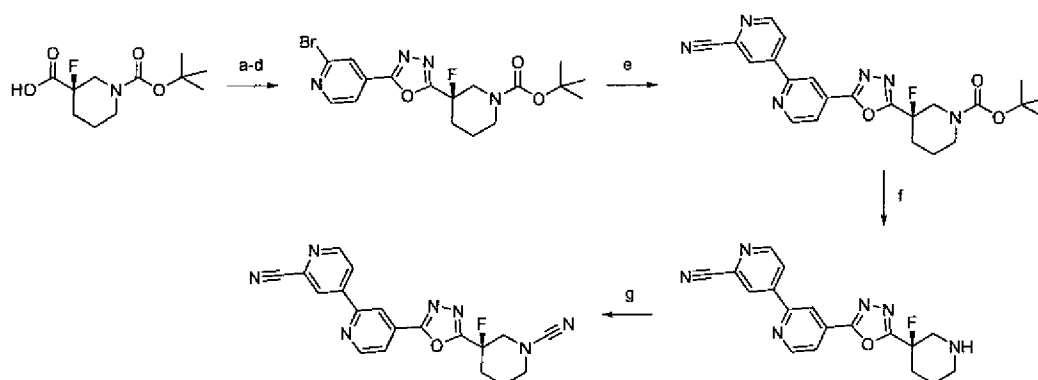
步驟 a. 對 1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (CAS 編號 934342-39-9；285.3 g, 1.15 莫耳) 之 MeCN (1.4 L；含有 1.5% 水) 溶液加入 D-纈胺醇 (107.1 g, 1.04 莫耳) 之 MeCN (1.4 L；含有 1.5% 水) 溶液。固體沉澱並令混合物於回流下經攪

拌直至該固體完全溶解且隨後於室溫下持續攪拌16小時。令所得之固體經過濾並經MeCN(500 ml)沖洗。結晶物樣品之絕對立體化學藉由單晶X射線繞射測定為(R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸之(R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇(D-纈胺醇)鹽。

步驟b. 令收集之固體懸浮於DCM並經0.5M氫氯酸溶液處理。令有機相經0.5M氫氯酸溶液沖洗2次，置於硫酸鎂上乾燥並經過濾和真空下濃縮以生成標的產物(110 g, 37%產率, 98% ee)(藉由含有苯胺之樣品的衍生化檢測該產物之鏡像異構物過量)。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 4.14(bs, 1H), 3.98-4.02(d, 1H), 3.30-3.50(m, 1H), 2.91(bs, 1H), 1.95-2.08(m, 2H), 1.59-1.80(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

使用L-纈胺醇可製備相反之鏡像異構物。

實施例 11.(R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-腈



步驟 a至 d. 前4個步驟依循類似於實施例 9之步驟 a至 d

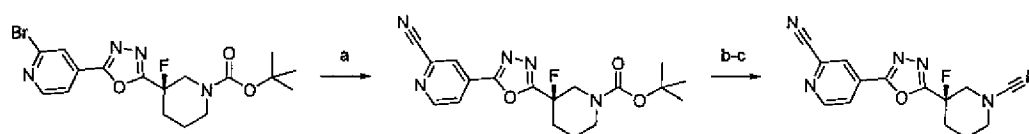
所描述之方法，其中步驟a使用(R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸且步驟c使用2-溴異菸鹼酸甲酯(CAS編號26156-48-9)。

步驟e. 室溫下對(R)-3-(5-(2-溴吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.160 g, 0.38毫莫耳)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)-2-氰基吡啶(0.129 g, 0.56毫莫耳)之DMF-水(5:1; 6 ml)攪拌溶液加入NaHCO₃(0.094 g, 1.13毫莫耳)。令反應混合物經氮氣脫氣15分鐘並加入PdCl₂(dppf)(0.027 g, 0.04毫莫耳)至該反應混合物。令所生成之反應混合物於90℃下經加熱1小時。經冷卻至室溫後，令該反應混合物經倒入冰水(100 ml)中且經EtOAc(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(40% EtOAc之己烷溶液)純化以生成(R)-3-(5-(2'-氰基-[2,4'-聯吡啶]-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.160 g, 0.36毫莫耳)。LCMS: 方法C; 1.763分鐘; MS: ES+ 451.66。

步驟f和g. 使用類似於實施例1之步驟c和d所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS: 方法A; 3.510分鐘; MS: ES+ 376; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.07(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.55(dd, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.21(dd, J = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.87(dd, J = 29.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.49-3.46(m, 1H),

3.30-3.24(m, 1H), 2.50-2.26(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H)。

實施例 12. (R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氰基吡啶

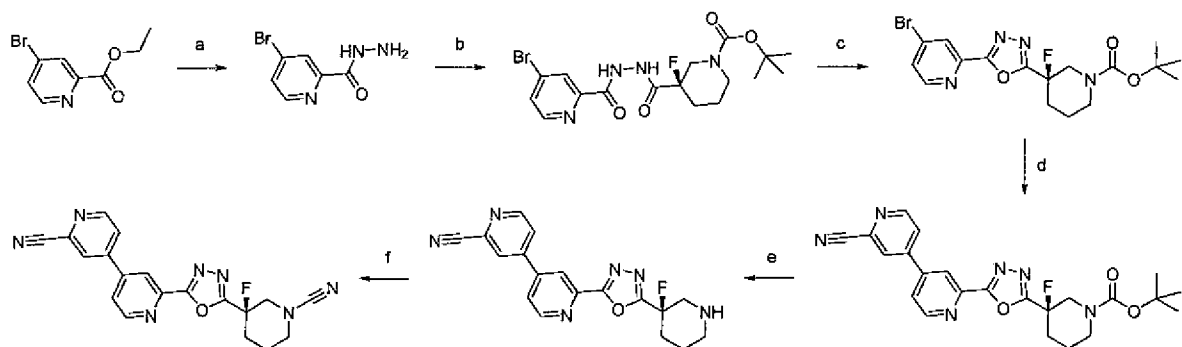


步驟 a. 室溫下對 (R)-3-(5-(2-溴吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (彼之合成描述於實施例 11 之步驟 a 至 d; 0.200 g, 0.47 毫莫耳) 之 DMF (5 ml) 攪拌溶液加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.110 g, 0.94 毫莫耳)。令反應混合物經氮氣脫氣 10 分鐘並加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.054 g, 0.05 毫莫耳) 至該反應混合物且令所生成之反應混合物於 90°C 下經加熱 4 小時。令該反應混合物冷卻至室溫並經倒入冰冷水 (100 ml) 中且經 EtOAc (2×100 ml) 萃取。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之粗殘餘物經急速管柱層析 (20% EtOAc 之正己烷溶液) 純化以生成 (R)-3-(5-(2-氰基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.110 g, 0.29 毫莫耳)。LCMS: 方法 C; 1.729 分鐘; MS: ES(MH-56) 318.3。

步驟 b 和 c. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS: 方法 A; 3.075 分鐘; MS: ES+ 316.1 (MH+18); ^1H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 9.03(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.37(dd, J = 5.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.83(dd, J = 30.0 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.48-3.44(m, 1H), 3.28-3.23(m, 1H), 2.50-2.27(m, 2H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.80-1.77(m, 1H)。

實施例 13.(R)-2'-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-[4,4'-聯吡啶]-2-腈



步驟 a. 於 0°C 下對 4-溴吡啶甲酸乙酯 (CAS 編號 62150-47-4 ; 0.700 g, 3.04 毫莫耳) 之乙醇 (7 ml) 攪拌溶液逐滴加入胼水合物 (0.456 g, 9.12 毫莫耳)。令反應溫度自 0°C 升至室溫並經攪拌 30 分鐘。於減壓下除去乙醇。對粗反應物加入水 (50 ml) 並令產物經 EtOAc (2×50 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 4-溴甲基吡啶醯肼 (0.620 g, 2.88 毫莫耳, 粗產物)。粗固體未經純化而直接用於下一個步驟。LCMS : 方法 C ; 1.291 分鐘 ; MS : ES+ 216.13。

步驟 b. 於 0°C 下對 (R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (0.686 g, 2.78 毫莫耳) 之 THF 攪拌溶液加入 DIPEA (1.00

g, 7.75毫莫耳)和TBTU(1.300 g, 4.05毫莫耳)並於相同溫度下經攪拌1小時。對反應混合物加入4-溴甲基吡啶鹽肼(0.600 g, 2.78毫莫耳)。令反應溫度升至室溫並進行攪拌5小時。加入水(50 ml)並令混合物經EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(矽膠；40% EtOAc之正己烷溶液)純化以生成(R)-3-(2-(4-溴吡啶甲鹽基)肼-1-羰基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.900 g, 2.02毫莫耳)。LCMS：方法C；1.624分鐘；MS：ES+ 447.30。

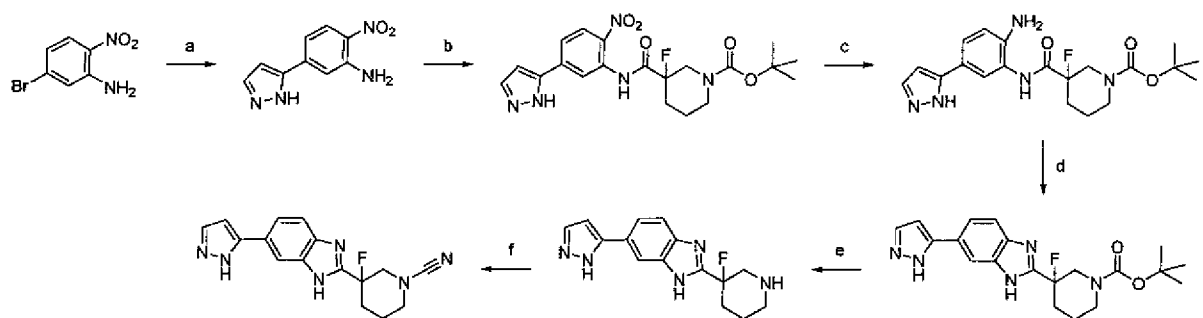
步驟c. 對(R)-3-(2-(4-溴吡啶甲鹽基)肼-1-羰基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.870 g, 1.96毫莫耳)之DCM(9 ml)攪拌溶液加入DIPEA(0.156 g, 1.21毫莫耳)並隨後於0℃下分批加入PTS-Cl(0.557 g, 2.93毫莫耳)和硫酸鈉(0.555 g, 3.91毫莫耳)。令反應溫度升至室溫並持續攪拌1小時。對反應物加入水(100 ml)並經EtOAc(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(20% EtOAc之正己烷溶液)純化以生成(R)-3-(5-(4-溴吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.750 g, 1.76毫莫耳)。LCMS：方法C；1.748分鐘；MS：ES+ 427.45。

步驟d. 對(R)-3-(5-(4-溴吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.300 g, 0.70毫莫耳)之DMF：水(30：1；3.1 ml)攪拌溶液加入NaHCO₃(0.177 g, 2.11毫莫耳)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)-

2- 氰基吡啶 (0.323 g, 1.40 毫莫耳)。於加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.051 g, 0.07 毫莫耳) 之前，令反應混合物經氮氣脫氣 15 分鐘，並令所生成之混合物經加熱至 100°C 達 2 小時。對反應物加入水 (50 ml) 並經 EtOAc (2×50 ml) 萃取。令結合之有機萃取液進一步經水 (3×50 ml) 沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析 (30% EtOAc 之正己烷溶液) 純化以生成 (R)-3-(5-(2'-氰基-[4,4'-聯吡啶]-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.310 g, 0.69 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.801 分鐘；MS：ES+ (MH-56) 395.4。

步驟 e 和 f. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 A；3.195 分鐘；MS：ES+ 376.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：9.02(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.96(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.74(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.35(dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.23(dd, $J = 5.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.12-3.82(m, 2H), 3.49-3.45(m, 1H), 3.30-3.25(m, 1H), 2.50-2.25(m, 2H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.81-1.78(m, 1H)。

實施例 14. 3-(6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-氟哌啶-1-腓



步驟 a. 室溫下對 5-溴 -2-硝基苯胺 (CAS 編號 5228-61-5 ; 0.700 g, 3.23 毫莫耳) 和 1H-吡啶 -5-基硼酸 (CAS 編號 376584-63-3 ; 0.720 g, 6.45 毫莫耳) 之 DMF : 水 (2 : 1 ; 9 ml) 攪拌溶液加入 Na_2CO_3 (1.03 g, 9.68 毫莫耳)。令反應混合物經氮氣脫氣 20 分鐘並加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.166 g, 0.23 毫莫耳) 至該反應混合物。於微波照射下令該混合物於 130°C 下經加熱 1 小時。令該反應混合物冷卻至室溫並經倒入水 (40 ml) 中且經 EtOAc (2×40 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析 (60% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 2-硝基 -5-(1H-吡啶 -5-基) 苯胺 (0.69 g, 定量)。LCMS : 方法 C ; 1.568 分鐘 ; MS : ES+ 205.38。

步驟 b. 對 2-硝基 -5-(1H-吡啶 -5-基) 苯胺 (0.522 g, 2.56 毫莫耳) 和 1-(三級丁氧羰基) -3-氟哌啶 -3-羧酸 (CAS 編號 934342-39-9 ; 0.758 g, 3.07 毫莫耳) 之 DCM (20 ml) 攪拌溶液加入吡啶 (1.03 ml, 12.79 毫莫耳)。令反應混合物冷卻至 0°C 並逐滴加入 POCl_3 (0.74 ml, 7.68 毫莫耳) 至該反應混合物。令反應混合物於 0°C 下經攪拌 1 小時。令該反應混合物倒入至飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 ml) 並經 DCM (2×40 ml) 萃

取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成3-氟-3-((2-硝基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基)胺甲醯基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.27 g, 2.93毫莫耳；粗產物)。該粗產物未經進一步純化而直接用於下一個步驟。LCMS：方法C；2.162分鐘；MS：ES+ 434.63。

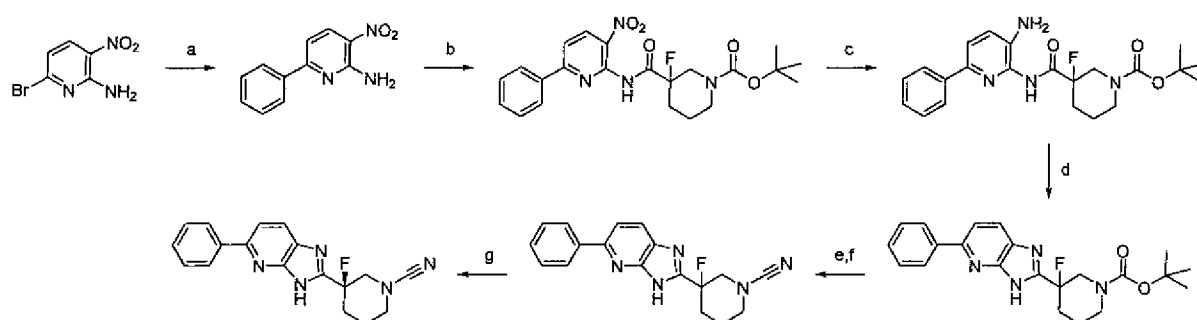
步驟c. 於0℃下將胼水合物(6.3 ml, 5倍體積)逐滴加入至甲酸(12.15 g, 263.97毫莫耳)並於室溫下經攪拌20分鐘。於0℃下將該溶液(6 ml)逐滴加入至3-氟-3-((2-硝基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基)胺甲醯基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.27 g, 2.93毫莫耳)和鋅粉(1.92 g, 29.33毫莫耳)於MeOH：THF混合物(1：1；60 ml)之懸浮液並於室溫下經攪拌16小時。將反應混合物倒入至水：EtOAc混合物(1：1；100 ml)並經NaHCO₃固體鹼化。分離有機層並令水層經EtOAc(50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以得到3-((2-胺基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.0 g, 粗產物)，該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；1.707分鐘；MS：ES+ 404.51。

步驟d. 令3-((2-胺基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.970 g, 2.40毫莫耳)之乙酸(9.7 ml, 10倍體積)攪拌溶液於60℃下經加熱45分鐘。令反應混合物冷卻至室溫並經倒入至飽和NaHCO₃水溶液(100 ml)且經EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘

餘物經急速管柱層析(70% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(6-(1H-吡啶-5-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.346 g, 0.90毫莫耳)。LCMS：方法C；1.752分鐘；MS：ES+ 386.53。

步驟e和f. 使用類似於實施例1之步驟c和d所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法B；2.958分鐘；MS：ES+ 311.4；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ + TFA滴) δ ppm：8.14(s, 1H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.80(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 3.98-3.92(m, 1H), 3.76(dd, J = 34.0 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.53-3.50(m, 1H), 3.25-3.22(m, 1H), 2.35-2.33(m, 1H), 2.28-2.22(m, 1H), 2.05-2.98(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H)。

實施例15.(R)-3-氟-3-(5-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-腈



步驟a. 室溫下對6-溴-3-硝基吡啶-2-胺(CAS編號84487-04-7；0.500 g, 2.29毫莫耳)於DME-水-EtOH混合物(5：0.25：0.25；5.5 ml)之攪拌溶液加入Na₂CO₃(0.360 g, 3.44毫莫耳)和苯基硼酸(0.550 g, 4.59毫莫耳)。令反應混

合物經氮氣脫氣15分鐘並於相同溫度下加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.053 g, 0.05毫莫耳)至該反應混合物。於微波照射下令所生成之反應混合物於100℃下經加熱30分鐘並隨後冷卻至室溫。於同樣之反應條件下進行2個與6-溴-3-硝基吡啶-2-胺(每次500 mg)之並行反應並於處理前結合所有3個批次。令結合之混合物經倒入水(50 ml)中並經EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經急速管柱層析(3% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-硝基-6-苯基吡啶-2-胺(0.280 g, 1.34毫莫耳)。LCMS：方法C；1.979分鐘；MS：ES+ 216.28。

步驟b. 於0℃下對3-硝基-6-苯基吡啶-2-胺(0.800 g, 3.72毫莫耳)、1-(三級丁氧羰基)-3-氟吡啶-3-羧酸(CAS編號934342-39-9；1.10 g, 4.47毫莫耳)及吡啶(1.49 ml, 18.6毫莫耳)之DCM(8 ml)攪拌溶液逐滴加入 POCl_3 (1.06 ml, 11.16毫莫耳)。令反應混合物緩慢回溫至室溫並經攪拌16小時。令該反應混合物經倒入水(50 ml)中且經DCM(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(24% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-氟-3-((3-硝基-6-苯基吡啶-2-基)胺甲醯基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.600 g, 1.35毫莫耳)。LCMS：方法C；2.424分鐘；MS：ES+ 445.58。

步驟c. 室溫下對3-氟-3-((3-硝基-6-苯基吡啶-2-基)胺甲醯基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.510 g, 1.15毫莫耳)於

EtOH：水混合物(5：1；6 ml)之攪拌溶液加入NH₄Cl(0.904 g, 17.22毫莫耳)並令所生成之混合物回流15分鐘。室溫下加入鐵粉末(0.224 g, 4.02毫莫耳)並再經加熱至回流狀態達2小時。經冷卻至室溫後，令混合物經倒入水(50 ml)中並經EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(26.5% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-((3-胺基-6-苯基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.245 g, 0.59毫莫耳)。LCMS：方法C；2.121分鐘；MS：ES+ 415.57。

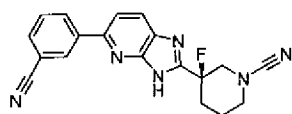
步驟d. 令3-((3-胺基-6-苯基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.220 g, 0.53毫莫耳)之乙酸(0.3 ml)攪拌溶液於60℃下經加熱1小時。經冷卻至室溫後，令反應混合物經倒入至飽和NaHCO₃水溶液(30 ml)且經EtOAc(3×30 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成3-氟-3-(5-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.145 g, 0.366毫莫耳；粗產物)。該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；2.173分鐘；MS：ES+ 397.43。

步驟e和f. 使用類似於實施例1之步驟c和d所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。

步驟g. 於下述條件下，藉由手性SFC使消旋物分離以生成呈第二溶析異構物之標的化合物：Waters SFC 200和

UV偵測器，使用 Chiralpak IC 250×21 mm, 5 μM，管柱流：75.0 ml/分鐘，移動相：(A)液態二氧化碳和(B) IPA，25%B之等強度梯度經11分鐘。LCMS：方法B；3.543分鐘；MS：ES+ 340.2；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.11(d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.8-3.73(m, 2H), 3.84-3.45(m, 2H), 3.33-3.24(m, 2H), 1.99-1.96(m, 1H), 1.78-1.75(m, 1H)。

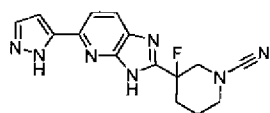
實施例 16.(S)-3-(5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腈



使用類似於實施例 15之步驟 a至f所描述之方法，合成呈消旋物之標的化合物，其中步驟 a使用 3-氰基苯基硼酸 (CAS編號 150255-96-2)。於下述條件下，藉由手性 SFC使消旋物分離以生成呈第一溶析異構物之標的化合物：Waters SFC 200和UV偵測器，使用 Chiralpak IC 250×21 mm, 5 μM，管柱流：75.0 ml/分鐘，移動相：(A)液態二氧化碳和(B) IPA，25%B之等強度梯度經11分鐘。LCMS：方法A；3.316分鐘；MS：ES+ 347.1；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：13.50(br, 1H), 8.55(s, 1H), 8.48(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92-

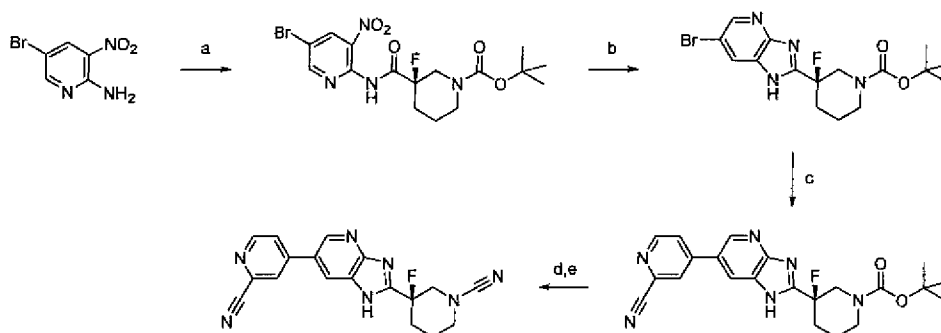
3.74(m, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.30-3.23(m, 1H), 2.42-2.19(m, 2H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.79-1.75(m, 1H)。

實施例 17. 3-(5-(1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腈



使用類似於實施例 15 之步驟 a 至 f 所描述之方法，合成呈消旋物之標的化合物，其中步驟 a 使用 (1-(三級丁氧羰基)-1H-吡唑-3-基) 硼酸 (CAS 編號 1162261-97-3)。LCMS：方法 A；2.298 分鐘；MS：ES+ 348；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.89(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.19(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.82(m, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.50-2.19(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.81-1.78(m, 1H)。

實施例 18.(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氰基吡啶



步驟 a. 於 0°C 下對 1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (0.200 g, 0.81 毫莫耳) 和 5-溴-3-硝基吡啶-2-胺 (CAS 編號 6945-68-2; 0.264 g, 1.21 毫莫耳) 之吡啶 (5 ml) 攪拌溶液加入 POCl_3 (0.7 ml, 8.09 毫莫耳) 並於室溫下經攪拌 40 分鐘。令所生成之反應混合物經倒入水 (100 ml) 中並經 EtOAc (2×100 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗殘餘物，該粗殘餘物經管柱層析 (15% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基) 胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.180 g, 0.40 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.745 分鐘；MS：ES+ 447.5。

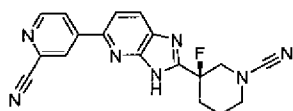
步驟 b. 室溫下對 3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基) 胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.160 g, 0.36 毫莫耳) 之 THF：水 (1：1；3 ml) 攪拌溶液先後加入鐵粉末 (0.100 g, 1.79 毫莫耳) 和乙酸 (1.6 ml, 10 倍體積)。令所生成之反應混合物於 130°C 下經加熱 5 小時。令該反應混合物經倒入水 (100 ml) 中並經 NaHCO_3 固體鹼化 (pH 約 10) 且經 EtOAc (2×100 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 3-(6-溴-3H-咪唑並 [4,5-b] 吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.14 g, 0.35 毫莫耳；粗產物)，該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法 C；1.660 分鐘；MS：ES+ 399.3。

步驟 c. 室溫下對 3-(6-溴-3H-咪唑並 [4,5-b] 吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.110 g, 0.28 毫莫耳) 和 4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)-2-氰基吡啶(CAS 編號 741709-62-6 ; 0.095 g, 0.41毫莫耳)之 MeCN : 水 (5 : 4 ; 9 ml)攪拌溶液加入 KOAc(0.108 g, 1.11毫莫耳)。令反應混合物經氮氣脫氣 20分鐘並加入 PdCl₂(dppf)(0.020 g, 0.03毫莫耳)至該反應混合物。令所生成之反應混合物於 80 °C 下經加熱 5 小時。令該混合物冷卻至室溫並經倒入水 (100 ml)中且經 EtOAc(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗殘餘物。令該粗殘餘物經管柱層析(70% EtOAc之正己烷溶液)純化以生成 3-(6-(2-氰基吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.046 g, 0.11毫莫耳)。LCMS : 方法 C ; 1.570分鐘 ; MS : ES+ 423.42。

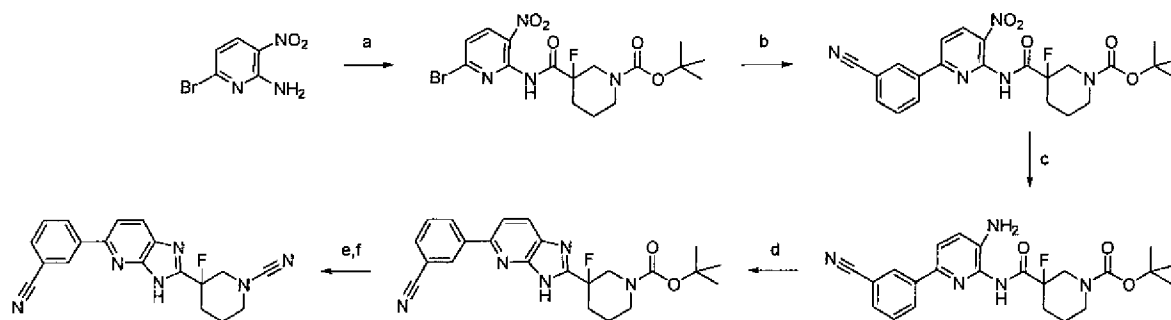
步驟 d 和 e. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS : 方法 A ; 2.730 分鐘 ; MS : ES+ 348.0 ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 13.86(brs, 1/2H ; 互變異構物), 13.62(brs, 1/2H ; 互變異構物), 8.96(s, 1H), 8.84(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.24(dd, J = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.92-3.75(m, 2H), 3.50-3.47(m, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 2.50-2.19(m, 2H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.80-1.76(m, 1H)。

實施例 19.(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氰基吡啶



使用類似於實施例 18 所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟 a 使用 2-胺基-6-溴-3-硝基吡啶 (CAS 編號 84487-04-7)。LCMS：方法 A；3.316 分鐘；MS：ES+ 347.1；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：13.50(br, 1H), 8.55(s, 1H), 8.48(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92-3.74(m, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.30-3.23(m, 1H), 2.42-2.19(m, 2H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.79-1.75(m, 1H)。

實施例 20. 3-(6-(3-氰基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腓



步驟 a. 於 0°C 下對 1-(三級丁氧羰基)-3-氟吡啶-3-羧酸 (1.0 g, 4.05 毫莫耳) 和 5-溴-3-硝基吡啶-2-胺 (1.3 g, 6.07 毫莫耳) 之吡啶 (15 ml) 攪拌溶液逐滴加入 POCl₃ (1.85 g, 12.15 毫莫耳) 並令所生成之混合物於室溫下經攪拌 1 小時。令反應混合物經水 (50 ml) 稀釋且經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令結

合之有機萃取液經鹽水(30 ml)沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經管柱層析(12% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g, 2.47毫莫耳)。LCMS：方法C；1.816分鐘；MS：ES+ 447.3, 449.3。

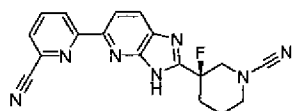
步驟b. 對3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.400 g, 0.90毫莫耳)和(3-氰基苯基)硼酸(CAS編號150255-96-2；0.197 g, 1.35毫莫耳)於MeCN：水混合物(1：1；8 ml)之攪拌溶液加入KOAc(0.351 g, 3.583毫莫耳)。於加入PdCl₂(dppf)(0.065 g, 0.09毫莫耳)之前，令所生成之混合物經氮氣脫氣15分鐘並令所生成之混合物於80℃下經加熱12小時。令反應混合物冷卻至室溫並經水(30 ml)稀釋且經EtOAc(2×30 ml)萃取。令結合之有機萃取液經鹽水(20 ml)沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗產物，該粗產物經急速管柱層析(矽膠；30% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-((5-(3-氰基苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.200 g, 0.43毫莫耳)。LCMS：方法C；1.836分鐘；MS：ES+ 470.35。

步驟c. 室溫下對3-((5-(3-氰基苯基)-3-硝基吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.190 g, 0.40毫莫耳)之THF：水(1：1；4 ml)攪拌溶液加入NH₄Cl(0.226 mg, 4.05毫莫耳)和鐵粉末(0.218 g, 4.051毫莫耳)並令所生成之

混合物於 60℃ 下經加熱 4 小時，經冷卻至室溫並經水 (30 ml) 稀釋且經 EtOAc (3×30 ml) 萃取。令結合之有機萃取液經鹽水 (20 ml) 沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 3-((3-胺基-5-(3-氰基苯基)吡啶-2-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.180 g, 0.41 毫莫耳；粗產物)。該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法 C；1.591 分鐘；MS：ES+ 440.50。

步驟 d 至 f. 使用類似於實施例 15 之步驟 d 至 f 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.279 分鐘；MS：ES+ 347.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + TFA 滴) δ ppm：8.89(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.15(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89-3.78(m, 2H), 3.51-3.45(m, 1H), 3.25-3.22(m, 1H), 2.50-2.33(m, 2H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H)。

實施例 21. (R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氰基吡啶

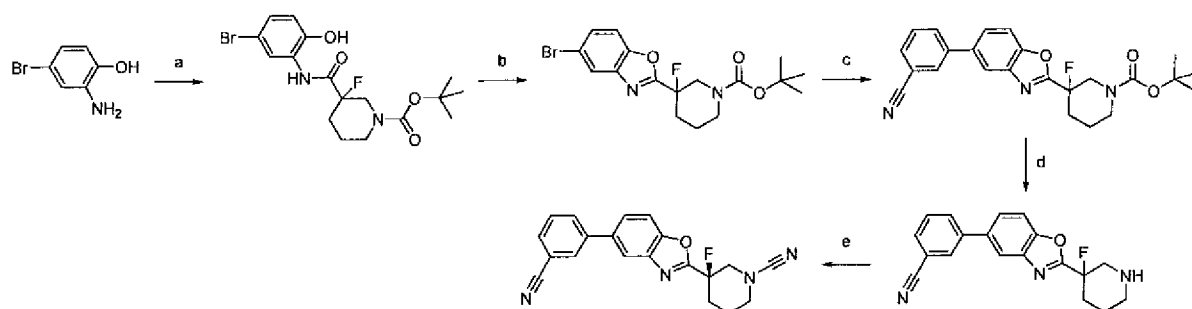


室溫下對 6-溴-2-氰基吡啶 (CAS 編號 122918-25-6；0.400 g, 2.19 毫莫耳) 於 1,2-DME-DMF 混合物 (8：1；9 ml) 之攪拌溶液加入六丁基二錫 (1.900 g, 3.28 毫莫耳)。於加入 Pd(PPh₃)₄ (0.224 g, 0.19 毫莫耳) 之前，令反應混合物經

氮氣脫氣30分鐘並令所生成之混合物於100℃下經加熱8小時。令該反應混合物冷卻至室溫並經冰水(100 ml)稀釋且經EtOAc(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所得之殘餘物經急速管柱層析(10% EtOAc之己烷溶液)純化以生成6-(三丁基錫基)-2-氰基吡啶(0.350 g, 0.89毫莫耳)。LCMS：方法C；3.515分鐘；MS：ES+ 395.58。

使用類似於實施例18所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟a使用2-胺基-6-溴-3-硝基吡啶(CAS編號84487-04-7)且步驟c使用6-(三丁基錫基)-2-氰基吡啶(如上述者)。LCMS：方法A；3.264分鐘；MS：ES+ 348；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：13.85(brs, 1/2H；互變異構物), 13.45(brs, 1/2H；互變異構物), 8.72-8.67(m, 1H), 8.37(br, 1H), 8.26-8.22(m, 2H), 8.11-8.09(m, 1H), 3.92-3.75(m, 2H), 3.50-3.47(m, 1H), 3.31-3.30(m, 1H), 2.50-2.22(m, 2H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.80-1.77(m, 1H)。

實施例22.(R)-3-(5-(3-氰基苯基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-腭



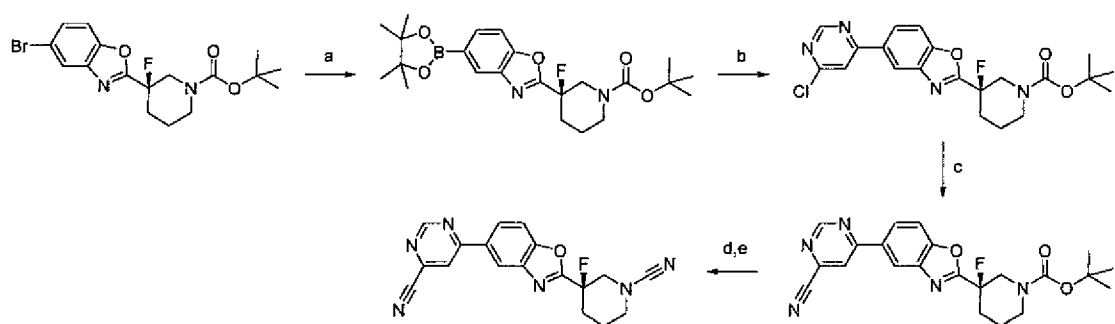
步驟 a. 室溫下對 2-胺基-4-溴酚(0.400 g, 2.13 毫莫耳)之 DCM(10.0 ml)攪拌溶液加入 EDC·HCl(0.611 g, 3.19 毫莫耳)和 HOBt(0.430 g, 3.19 毫莫耳)。於加入 1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸(CAS 編號 934342-39-9; 0.525 g, 2.13 毫莫耳)之前, 令所生成之混合物經攪拌 1 小時。令反應物於室溫下經攪拌 16 小時並隨後倒入至水(50 ml)中且經 DCM(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 3-((5-溴-2-羥基苯基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.43 g, 1.03 毫莫耳; 粗產物)。該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS: 方法 C; 2.236 分鐘; MS: ES+ 417.19。

步驟 b. 室溫下對 3-((5-溴-2-羥基苯基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.430 g, 1.03 毫莫耳; 粗產物)之 THF(5 ml)攪拌溶液加入三苯基膦(0.541 g, 2.06 毫莫耳)。經攪拌 20 分鐘後, 對反應混合物加入 DIAD(0.42 g, 2.06 毫莫耳)並令所生成之混合物於 70°C 下經攪拌 4 小時。令反應物倒入至水(50 ml)中並經 DCM(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗殘餘物, 該粗殘餘物經快速(combi-flash)層析(15% EtOAc 之正己烷溶液)純化以生成 3-(5-溴苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.25 g, 0.62 毫莫耳)。LCMS: 方法 C; 2.493 分鐘; MS: ES+ 399.32; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.89(s, 1H), 7.52(d, J = 8 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26-4.39(m, 1H), 3.87-

3.91(m, 1H), 3.70-3.86(m, 1H), 3.10-3.16(m, 1H), 2.25-2.39(m, 2H), 1.94-2.00(m, 1H), 1.76-1.79(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

步驟 c 至 e. 使用類似於實施例 18 之步驟 c 至 e 所描述之方法，自上述之中間產物合成呈消旋物之標的化合物。藉由製備性手性 SFC 分離鏡像異構物且第一溶析異構物即為標的化合物。LCMS：方法 A；4.173 分鐘；MS：ES+ 347.2；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.27(s, 2H), 8.12(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.72(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99-3.83(m, 2H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.29-3.24(m, 1H), 2.50-2.24(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.81-1.77(m, 1H)。

實施例 23. (R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-腈



步驟 a. 對 (R)-3-(5-溴苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (依據實施例 22 之步驟 a 和 b 製備，其中步驟 a 使用 (R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸；0.700 g, 1.75 毫莫耳) 之 DMF(10 ml) 攪拌溶液加入 KOAc(0.343 g,

3.50毫莫耳)和雙(頻哪醇合)二硼(0.668 g, 2.63毫莫耳)且隨後加入PdCl₂(dppf)·DCM錯合物(0.143 g, 0.18毫莫耳)並令所生成之混合物於80℃下經加熱4小時。經冷卻至室溫後，令該混合物倒入至水(10 ml)中並經EtOAc(3×10 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經正己烷(3×10 ml)沖洗純化並令結合之有機萃取物於減壓下經濃縮以得到(R)-3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)苯並[d]噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.900 g, 粗產物)，該粗產物未經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：方法C；2.196分鐘；MS：ES+ 447.52。

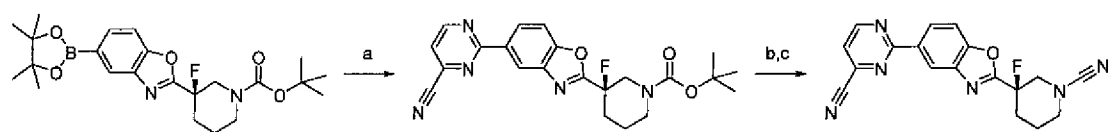
步驟b. 室溫下對(R)-3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)苯並[d]噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.400 g, 0.90毫莫耳；粗產物)於1,4-二噁烷：水混合物(8：1；10 ml)之攪拌溶液加入Cs₂CO₃(0.584 g, 1.79毫莫耳)和4,6-二氯嘧啶(CAS編號1193-21-1；0.200 g, 1.34毫莫耳)。於加入PdCl₂(dppf)(0.032 g, 0.044毫莫耳)之前令反應物經氮氣清洗脫氣5分鐘，並令所生成之混合物於100℃下經加熱5小時。經冷卻至室溫後，令該混合物倒入至水(10 ml)中並經EtOAc(3×15 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經管柱層析(20% EtOAc之己烷溶液)純化以生成(R)-3-(5-(6-氯嘧啶-4-基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.200 g, 0.46毫莫耳)。LCMS：方法C；2.044

分鐘；MS：ES+ 433.39。

步驟 c. 對 (R)-3-(5-(6-氯嘧啶-4-基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯 (0.200 g, 0.42 毫莫耳) 之 DMF (5 ml) 攪拌溶液加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.065 g, 0.56 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.042 g, 0.05 毫莫耳) 及 dppf (0.051 g, 0.09 毫莫耳) 並於微波照射下令所生成之混合物於 130°C 下經加熱 1 小時。經冷卻至室溫後，令該混合物倒入至水 (5 ml) 中並經 EtOAc (3×5 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成 (R)-3-(5-(6-氰基嘧啶-4-基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟吡啶-1-羧酸三級丁酯 (0.200 g, 粗產物)，該粗產物未經純化而用於下一個步驟。LCMS：方法 C；1.943 分鐘；MS：ES+ 424.4。

步驟 d 和 e. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.827 分鐘；MS：ES+ 349.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：9.48(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.49(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.07(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.00-3.83(m, 2H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.50-2.25(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.81-1.77(m, 1H)。

實施例 24. (R)-2-(2-(1-氰基-3-氟吡啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-腈

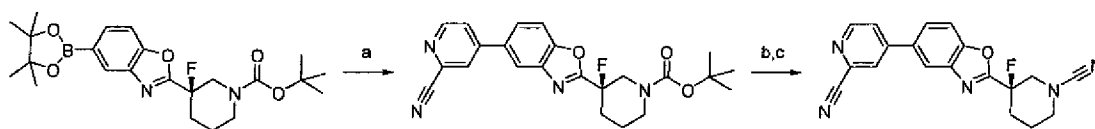


步驟 a. 室溫下對 (R)-3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)苯並[d]噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (依據實施例 23 之步驟 a 製備；0.08 g, 0.18 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷：水混合物 (4：1；5 ml) 之攪拌溶液先後加入 2-氯-嘓啶-4-腈 (0.025 mg, 0.18 毫莫耳) 和 Cs_2CO_3 (0.116 g, 0.39 毫莫耳)。於加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.007 g, 0.01 毫莫耳) 之前令所生成之反應混合物經氮氣通過該混合物清洗脫氣 10 分鐘，並令所生成之混合物於 80°C 下經加熱 4 小時。令反應混合物冷卻至室溫並經水 (5 ml) 稀釋且經 EtOAc (3×5 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經管柱層析 (30% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 (R)-3-(5-(4-氰基嘓啶-2-基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.07 g, 0.17 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.902 分鐘；MS：ES+ 424.37。

步驟 b 和 c. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.930 分鐘；MS：ES+ 349.4 ($\text{M}-\text{H}^+$)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm：9.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.50-2.27 (m, 2H),

2.00-1.97(m, 1H), 1.80-1.76(m, 1H)。

實施例 25. (R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)-2-氰基吡啶

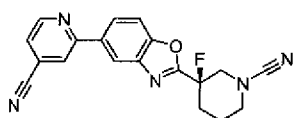


步驟 a. 對 (R)-3-氟-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)苯並[d]噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(依據實施例 23 之步驟 a 製備；0.200 g, 0.45 毫莫耳)於 1,4-二噁烷：水(4：1；10 ml)之攪拌溶液加入 Cs_2CO_3 (0.292 g, 0.90 毫莫耳)和 4-溴-2-氰基吡啶(0.123 g, 0.67 毫莫耳)。於加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 之前令反應混合物經氮氣脫氣 10 分鐘，並令反應物於 80°C 下經加熱 4 小時。令反應混合物冷卻至室溫並經倒入水(5 ml)中且經 EtOAc(3×5 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮以生成粗產物，該粗產物經管柱層析(20% EtOAc 之正己烷溶液)純化以生成 (R)-3-(5-(2-氰基-吡啶-4-基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.110 g, 0.261 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.914 分鐘；MS：ES+ 423.5。

步驟 b 和 c. 使用類似於實施例 1 之步驟 c 和 d 所描述之方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 B；3.965 分鐘；MS：ES+ 348.3(M-H⁺)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.84(d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(dd, J = 4.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.10-

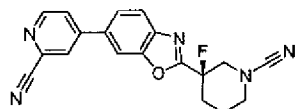
8.03(m, 2H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.30-3.25(m, 1H), 2.50-2.25(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.81-1.78(m, 1H)。

實施例 26.(R)-2-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)異菸鹼甲腈



使用類似於實施例 25 所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟 a 使用 2-溴-4-氰基吡啶。LCMS：方法 B；3.983 分鐘；MS：ES+ 348.4；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.96(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65(s, 2H), 8.36(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88(d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.83(m, 2H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 2.50-2.26(m, 2H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.81-1.77(m, 1H)。

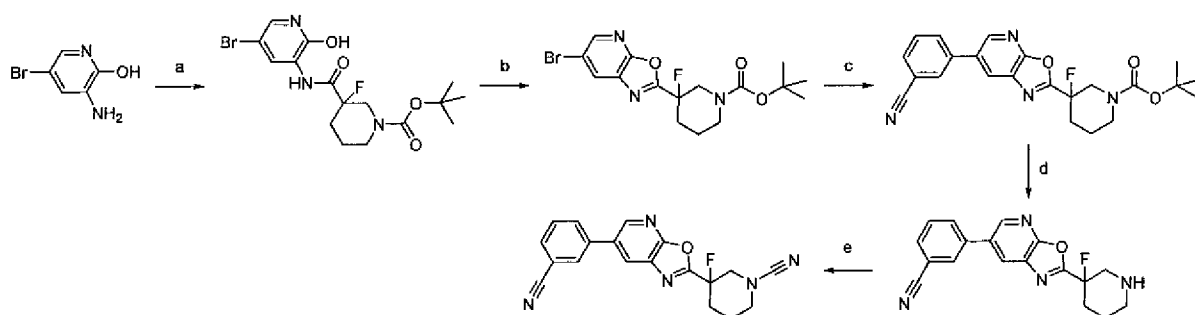
實施例 27.(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-6-基)-2-氰基吡啶



使用類似於實施例 25 所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟 a 使用 2-胺基-5-溴酚。LCMS：方法 A；3.705 分鐘；MS：ES+ 348；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm : 8.86(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.21(dd, $J = 5.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 3.95-3.82(m, 2H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.29-3.23(m, 1H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.80-1.77(m, 1H)。

實施例 28. 3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腈



步驟 a. 於 0°C 下對 1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (0.500 g, 2.02 毫莫耳) 之 THF (8 ml) 攪拌溶液先後加入 DIPEA (0.523 g, 4.05 毫莫耳) 和 TBTU (0.975 g, 3.04 毫莫耳)。室溫下經攪拌 1 小時後，加入 3-氨基-5-溴吡啶-2-醇 (0.383 g, 2.02 毫莫耳) 且於室溫下持續攪拌 16 小時。令反應混合物經倒入水 (50 ml) 中且經 EtOAc (3×50 ml) 萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經管柱層析 (30% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成 3-((5-溴-2-羥基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.466 g, 1.12 毫莫耳)。LCMS：方法 C；1.944 分鐘；MS：[M-56] 362.2。

步驟 b. 於室溫和氬氣下對 3-((5-溴-2-羥基吡啶-3-基)

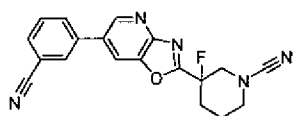
胺甲醯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.450 g, 1.08毫莫耳)之 CHCl_3 (12 ml)攪拌溶液加入 TEA(0.87 g, 8.61毫莫耳)、三苯基磷(0.85 g, 3.23毫莫耳)及六氯乙烷(0.625 g, 2.64毫莫耳)並經攪拌18小時。令所生成之混合物經倒入水(100 ml)中且經 DCM(2×100 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經管柱層析(15% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(6-溴噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.240 g, 0.60毫莫耳)。LCMS：方法C；2.341分鐘；MS：[M-56] 344.02。

步驟c. 室溫下對3-(6-溴噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.200 g, 0.50毫莫耳)於1,4-二噁烷：水混合物(4：1；8 ml)之攪拌溶液加入(3-氰基苯基)硼酸(0.110 g, 0.750毫莫耳)和 K_2CO_3 (0.207 g, 1.50毫莫耳)。於加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.018 g, 0.03毫莫耳)之前，令反應混合物經氮氣脫氣30分鐘。令所生成之反應混合物於75℃下經加熱1小時。令該反應混合物冷卻至室溫並經倒入水(50 ml)中且經 EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經管柱層析(20% EtOAc之己烷溶液)純化以生成3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.205 g, 0.49毫莫耳)。LCMS：方法C；2.281分鐘；MS：ES+ 423.4。

步驟d和e. 使用類似於實施例1之步驟c和d所描述之

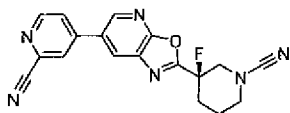
方法，自上述之中間產物合成標的化合物。LCMS：方法 A；3.836分鐘；MS：ES+ 348(M+H⁺)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：8.89(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.19(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.82(m, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.50-2.19(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.81-1.78(m, 1H)。

實施例 29. 3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶啉-1-腈



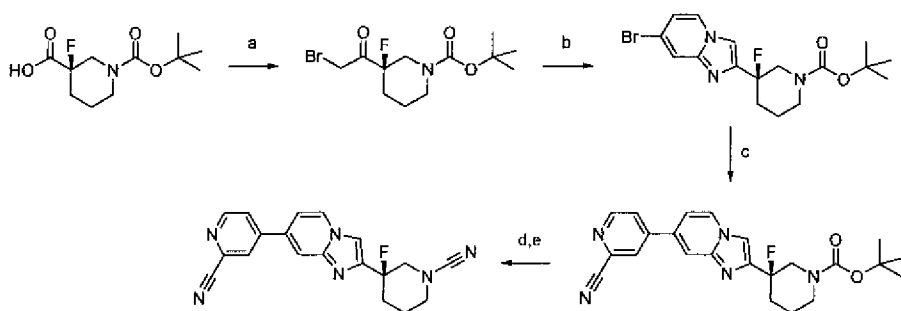
使用類似於實施例 28 所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟 a 使用 2-胺基-5-溴-3-羥基吡啶 (CAS 編號 39903-01-0)。LCMS：方法 A；3.646 分鐘；MS：ES+ 348；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：9.05(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.83(m, 2H), 3.50-3.47(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 2.50-2.24(m, 2H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H)。

實施例 30. (R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶啉-3-基)噁唑並[5,4-b]吡啶-6-基)-2-氰基吡啶



使用類似於實施例 28 所描述之方法，合成標的化合物，其中步驟 c 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)-2-氰基吡啶 (CAS 編號 741709-62-6)。LCMS：方法 B；3.513 分鐘；MS：ES+ 349.5；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm：9.06(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91(d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.29(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.97-3.83(m, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.30-3.29(m, 1H), 2.50-2.29(m, 2H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H)。

實施例 31. (R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氰基吡啶



步驟 a. 於 0°C 下對 (R)-1-(三級丁氧羰基)-3-氟哌啶-3-羧酸 (1.000 g, 4.05 毫莫耳) 之 DCM (10 ml) 攪拌溶液加入草酰氯 (0.76 ml, 8.91 毫莫耳) 和催化用量之 DMF (0.044 g, 0.61 毫莫耳) 並令混合物回溫至室溫且經攪拌 30 分鐘。令反應物於減壓下經濃縮並溶解於 THF：MeCN 混合物 (1：1；

10 ml)。經冷卻該溶液至0℃後，於氮氣下逐滴加入TMS-重氮甲烷(0.6M己烷溶液；23.5 ml, 14.1毫莫耳)。令反應物於0℃下經攪拌2.5小時並隨後加入48% HBr水溶液(6.71 ml, 39.8毫莫耳)。令反應物回溫至室溫並經攪拌10分鐘。令所生成之反應混合物經倒入水(50 ml)中且經EtOAc(2×50 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令殘餘物經管柱層析(6% EtOAc之正己烷溶液)純化以生成(R)-3-(2-溴乙醯基)-3-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.627 g, 1.94毫莫耳)。LCMS：方法C；1.739分鐘；MS：ES+ 324.4。

步驟b. 室溫下對4-溴吡啶-2-胺(CAS編號84249-14-9；0.214 g, 1.24毫莫耳)之乙醇(3 ml)攪拌溶液加入(R)-3-(2-溴乙醯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.200 g, 0.62毫莫耳)並令所生成之混合物於100℃下經加熱5小時。令反應混合物於減壓下經濃縮並令粗產物經倒入水(30 ml)中且經EtOAc(2×30 ml)萃取。令結合之有機萃取液置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和減壓下濃縮。令所生成之殘餘物經管柱層析(28% EtOAc之正己烷溶液)純化以生成(R)-3-(7-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.165 g, 0.42毫莫耳)。LCMS：方法C；1.775分鐘；MS：ES+ 398.4。

步驟c. 室溫下對(R)-3-(7-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.150 g, 0.38毫莫耳)之DMF：水(4：1；5 ml)攪拌溶液加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁

茂 硼 烷 -2- 基)-2- 氰 基 吡 啶 (0.129 g, 0.57 毫 莫 耳) 和 NaHCO₃(0.095 g, 1.13 毫 莫 耳)。於 加 入 PdCl₂(dppf)(0.028 g, 0.04 毫 莫 耳)之 前 令 反 應 物 經 脫 氣 15 分 鐘，並 令 所 生 成 之 混 合 物 於 100℃ 下 經 加 熱 3 小 時。令 該 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 並 經 倒 入 水 (25 ml)中 且 經 EtOAc(2×25 ml)萃 取。令 結 合 之 有 機 萃 取 液 置 於 無 水 硫 酸 鈉 上 乾 燥 並 經 過 濾 和 減 壓 下 濃 縮。令 殘 餘 物 經 管 柱 層 析 (100% EtOAc 之 正 己 烷 溶 液)純 化 以 生 成 (R)-3-(7-(2- 氰 基 -吡 啶 -4-基)咪 唑 並 [1,2-a]吡 啶 -2-基)-3- 氟 哌 啶 -1- 羧 酸 三 級 丁 酯 (0.095 g, 0.23 毫 莫 耳)。 LCMS： 方 法 C； 1.719 分 鐘； MS： ES+ 422.5。

步 驟 d 和 e. 使 用 類 似 於 實 施 例 1 之 步 驟 c 和 d 所 描 述 之 方 法，自 上 述 之 中 間 產 物 合 成 標 的 化 合 物。LCMS： 方 法 B； 3.180 分 鐘； MS： ES+ 347.5(M+H⁺)； ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm： 8.84(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.77(dd, J = 5.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.13(dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.75-3.53(m, 3H), 3.21(t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36-2.24(m, 3H), 1.80-1.76(m, 1H)。

本發明之化合物的生物活性
簡稱

TAMRA	羧基四甲基玫瑰紅
PCR	聚合酶鏈反應
PBS	磷酸鹽緩衝溶液

EDTA	乙二胺四乙酸
Tris	2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇
NP-40	Nonidet P-40；辛基苯氧基聚乙氧基乙醇
BSA	牛血清白蛋白
PNS	周圍神經系統
BH3	BCL-2同源結構域3
PTEN	磷酸酶和張力蛋白同源物

活體外 USP30抑制分析

USP30生化動力檢測

藉由黑色384孔槽盤(小體積，Greiner 784076)且於最終反應體積(21 μl)進行二重複反應。USP30 CD(57-517, #64-0057-050, Ubiquigent)經反應緩衝劑(40 mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM β-巯基乙醇)稀釋為0、0.005、0.01、0.05、0.1及0.5 μl/孔槽等分。緩衝劑係對最佳溫度、pH、還原劑、鹽類、培育時間及清潔劑最佳化。藉由加入經作為螢光偏極受質的TAMRA標記之肽(50 nM)以起始反應，該肽經由非肽鍵與泛素連接。於室溫下培育反應且每2分鐘讀取數據達120分鐘。使用Pherastar Plus(BMG Labtech)讀取數據。激發波長(λ)為540 nm且發射波長(λ)為590 nm。

USP30生化IC50檢測

使用96孔槽聚丙烯V型底部盤(Greiner #651201)且於50% DMSO製備21倍最終濃度稀釋盤(2100 μM 用於製備最終濃度100 μM)。典型8點稀釋系列為100、30、10、3、1、0.3、0.1及0.03 μM (最終)。藉由黑色384孔槽盤(小體積, Greiner 784076)且於最終反應體積(21 μl)進行二重複反應。對該盤加入1 μl 之50% DMSO或經稀釋之化合物。USP30經反應緩衝劑(40 mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM β -巰基乙醇)稀釋為0.05 μl /孔槽等分且將經稀釋之USP30(10 μl)加入至該化合物。室溫下培育該酶和化合物30分鐘。藉由加入經作為螢光偏極受質的TAMRA標記之肽(50 nM)以起始反應, 該肽經由非肽鍵與泛素連接。於加入受質後立即且隨後於室溫下經2小時培育後讀取反應數據。使用Pherastar Plus(BMG Labtech)讀取數據。激發波長(λ)為540 nm且發射波長(λ)為590 nm。

例示性化合物於USP30生化IC50檢測之活性：

範圍：

$$0.01 < A < 0.1 \mu\text{M} ;$$

$$0.1 < B < 1 \mu\text{M} ;$$

$$1 < C < 10 \mu\text{M} ;$$

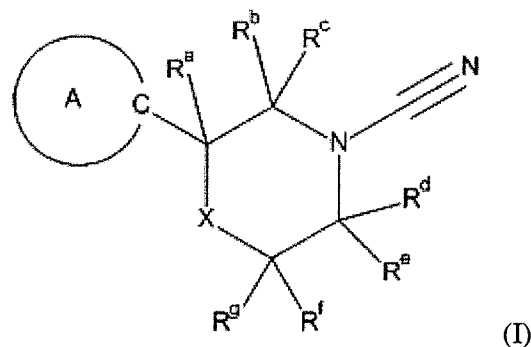
實施例	IC50 範圍
1	D
2	D
3	D
4	D
5	D
6	C
7	D
8	D
9	A
10	B
11	B
12	C
13	C
14	C
15	B
16	A

實施例	IC50 範圍
17	C
18	B
19	B
20	B
21	C
22	A
23	B
24	B
25	A
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中：

X係 CH_2 ；

R^a 係氟；

R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及 R^g 各別獨立係氫；

環A係選自咪唑並吡啶基、三唑基、苯並咪唑基、噁唑基、噁唑並吡啶基、苯並噁唑基及噁二唑基；

環A係未經取代或經 R^1 取代；且

R^1 係選自苯基、聯苯基、吡唑基、吡啶基、聯吡啶基及嘧啶基，其中 R^1 係未經取代或經氰基或苯氧基取代。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中環A係經 R^1 取代之咪唑並吡啶基，其中 R^1 係選自苯基、吡唑基及吡啶基，其中 R^1 係未經取代或經氰基取代。

【第3項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之三唑基，其中 R^1 係聯苯基。

【第 4 項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之苯並咪唑基，其中 R^1 係選自苯基和吡唑基，其中 R^1 係未經取代或經氰基取代。

【第 5 項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之噁唑基，其中 R^1 係選自苯基和聯苯基，其中 R^1 係未經取代或經苯氧基取代。

【第 6 項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之噁唑並吡啶基，其中 R^1 係選自苯基和吡啶基，其中 R^1 係未經取代或經氰基取代。

【第 7 項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之苯並噁唑基，其中 R^1 係選自苯基、吡啶基及嘧啶基，其中 R^1 係未經取代或經氰基取代。

【第 8 項】

如請求項 1 之化合物，其中環 A 係經 R^1 取代之噁二唑基，其中 R^1 係選自聯苯基、吡啶基及聯吡啶基，其中 R^1 係未經取代或經氰基取代。

【第 9 項】

如請求項 1 之化合物，其係選自：

(R)-3-(5-([1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟
哌啶-1-腓；

3-(5-([1,1'-聯苯]-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-
1-腓；

(R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-
[2,4'-聯吡啶]-2'-腓；

(R)-4-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-
2-氰基吡啶；

(R)-2'-(5-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-
[4,4'-聯吡啶]-2-腓；

3-(6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-氟哌啶-
1-腓；

(R)-3-氟-3-(5-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-
1-腓；

(S)-3-(5-(3-氰基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-
氟哌啶-1-腓；

3-(5-(1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-
氟哌啶-1-腓；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡
啶-6-基)-2-氰基吡啶；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡
啶-5-基)-2-氰基吡啶；

3-(6-(3-氰基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟
哌啶-1-腓；

(R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氰基吡啶；

(R)-3-(5-(3-氰基苯基)苯並[d]噁唑-2-基)-3-氟哌啶-1-腈；

(R)-6-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-腈；

(R)-2-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)-2-氰基吡啶；

(R)-2-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-5-基)異菸鹼甲腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)苯並[d]噁唑-6-基)-2-氰基吡啶；

3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腈；

3-(6-(3-氰基苯基)噁唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氟哌啶-1-腈；

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)噁唑並[5,4-b]吡啶-6-基)-2-氰基吡啶；及

(R)-4-(2-(1-氰基-3-氟哌啶-3-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氰基吡啶；

彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

一種如請求項1之化合物、彼之互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於製備用於治療涉及粒線體功能障礙之症狀的藥物之用途。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該涉及粒線體功能障礙之症狀係選自CNS疾病；神經退化性疾病；多發性硬化症(MS)；粒線體腦病、乳酸性酸中毒及類中風發作(MELAS)症候群；雷伯(Leber)氏遺傳性視神經萎縮症(LHON)；神經病；共濟失調；色素性視網膜炎；母系遺傳性萊(Leigh)氏症候群(NARP-MILS)；溶酶體儲積症；代謝失調；心臟衰竭；導致心肌梗塞之缺血性心臟病；精神疾病；精神分裂症；多發性硫酸脂酶缺乏症(MSD)；黏脂貯積症II(ML II)；黏脂貯積症III(ML III)；黏脂貯積症IV(ML IV)；GM1神經節苷脂儲積症(GM1)；神經元蠟樣脂褐質儲積症(NCL1)；阿爾卑斯病(Alpers disease)；巴氏症候群(Barth syndrome)； β 氧化缺陷症；肉毒鹼-醯基-肉毒鹼缺乏症；肉毒鹼缺乏症；肌酸缺乏症候群；輔酶Q10缺乏症；複合體I缺乏症；複合體II缺乏症；複合體III缺乏症；複合體IV缺乏症；複合體V缺乏症；COX缺乏症；慢性漸進外圍眼肌麻痺症候群(CPEO)；CPT I缺乏症；CPT II缺乏症；第II型戊二酸尿症；卡恩斯-塞爾(Kearns-Sayre)症候群；長鏈醯基輔酶A去氫酶缺乏症(LCHAD)；萊(Leigh)氏症或症候群；致死性嬰兒心肌症(LIC)；勒夫特病(Luft

disease)；中度鏈醯基輔酶 A 去氫酶缺乏症(MCAD)；肌抽躍癲癇合併紅色襁褓肌纖維(MERRF)症候群；粒線體細胞病變；粒線體退化性共濟失調症候群；粒線體 DNA 缺失性症候群；粒線體性神經胃腸腦病變；皮爾遜(Pearson)氏症候群；丙酮酸去氫酶缺乏症；丙酮酸羧化酶缺乏症；POLG 突變；中度鏈/短鏈 3-羥基醯基-輔酶 A 去氫酶缺乏症(M/SCHAD)；極長鏈醯基輔酶 A 去氫酶缺乏症(VLCAD)；及認知功能與肌肉強度之年齡依賴性下降。

【第 12 項】

如請求項 11 之用途，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、阿茲海默症、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症、局部缺血、中風、路易(Lewy)體癡呆症、額顳葉癡呆及與 α -突觸核蛋白、泊蛋白(parkin)及PINK1突變有關之帕金森氏症和常染色體隱性少年帕金森氏症(AR-JP)，其中泊蛋白經突變。

【第 13 項】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 9 中任一項之化合物和一或多種醫藥上可接受之賦形劑。