202313009

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202313009 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111128145 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
C07D401/06 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01) *C07D409/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K45/06 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/28 美國 63/226,557
2022/01/31 美國 63/305,103
2022/07/08 美國 63/368,034

(71)申請人：美商努拉生物科技公司 (美國) NURA BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：柯魯利 拉歐 KOLLURI, RAO (US)；泰格利 克里斯多福 麥可 TEGLEY, CHRISTOPHER MICHAEL (US)；朱 柳生 ZHU, LIUSHENG (US)；布朗 尚恩 波米羅 BROWN, SEAN POMEROY (US)；塔斯可 安德魯 史都華 TASKER, ANDREW STEWART (GB)；格里斯 雪若 A GRICE, CHERYL A. (US)；萊諾斯 查爾斯 霍華 REYNOLDS, CHARLES HOWARD (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 173 頁

(54)名稱

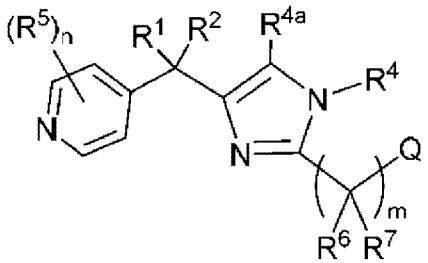
作為 SARM1 抑制劑之經取代的吡啶衍生物

(57)摘要

本發明係關於適用於抑制 SARM1 活性及/或治療或預防神經病症之吡啶衍生物、其組合物及相關方法。

This disclosure is drawn to pyridine derivatives, compositions thereof, and associated methods, useful for inhibition of SARM1 activity and/or for treating or preventing neurological disorders.

特徵化學式：



式IIa

20231211116
202315009
專利案號：111128145

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為SARM1抑制劑之經取代的吡啶衍生物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES AS SARM1 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於適用於抑制SARM1活性及/或治療或預防神經病症之吡啶衍生物、其組合物及相關方法。

【英文】

This disclosure is drawn to pyridine derivatives, compositions thereof, and associated methods, useful for inhibition of SARM1 activity and/or for treating or preventing neurological disorders.

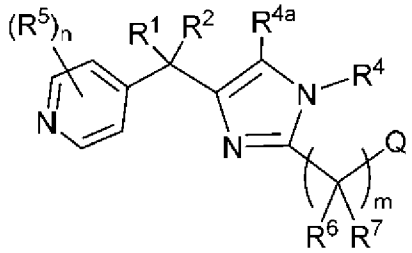
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式IIa

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為SARM1抑制劑之經取代的吡啶衍生物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES AS SARM1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於抑制SARM1活性及/或治療或預防神經病症之化合物及組合物及相關方法。

【先前技術】

【0002】 衰老係發生神經退化性疾病之主要危險因素。軸突變性為許多神經退化性病症及神經性病症中之重要病理事件，包括周邊神經病變及創傷性腦損傷(Gerdts, J.等人, Neuron, 2016, 89, 449-60)。軸突變性亦牽涉到例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症，其中變性先於症狀發作及分佈廣泛之神經元損失(Kurowska, Z.等人，J. Parkinson's Dis., 2016, 6, 703-07)。雖然此等神經病狀具有獨特潛在病因，但在病狀早期抑制軸突變性可藉由防止功能性突觸損失及維持神經元連接來減緩或阻止其進展(Essuman, K.等人, Neuron, 2017年3月22日, 93(6), 1334-43)。

【0003】 損傷後之軸突變性發生在近端細胞體(稱為逆行變性)與遠端軸突末端(稱為瓦勒氏(Wallerian)變性或正交變性)(Kanamori A.等人，Am. J. Pathol. 2012年7月；181(1)：62-73)。瓦勒氏變性發生在損傷部位遠端之軸突區段，在周邊神經系統(PNS)及中樞神經系統(CNS)兩者中之

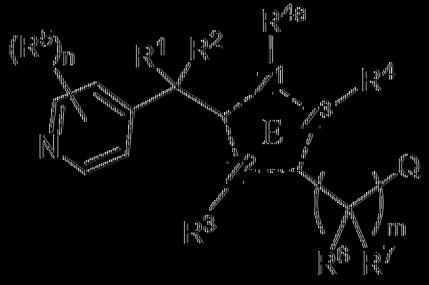
軸突損傷後發生。瓦勒氏變性通常在病變24-36小時內開始。在變性之前，軸突的遠端區段傾向於保持電興奮，而在損傷後，軸突骨架崩解且軸突膜斷裂開。

[0004] 細胞體死亡及軸突變性之過程為獨立事件。如上所述，有證據表明軸突變性先於神經退化性疾病之臨床症狀，且發生在細胞體損失之前。因此，軸突變性構成了病理過程中之早期事件，且提供了在神經元細胞死亡之前治療神經系統退化症的潛在治療目標(Salvadores, N.等人, Front. Neurosci., 2017, 11, 451)。

[0005] 鑒於以上內容，需要藉由預防軸突變性來治療神經性病症(諸如神經退化性疾病)之新模式。

[發明內容]

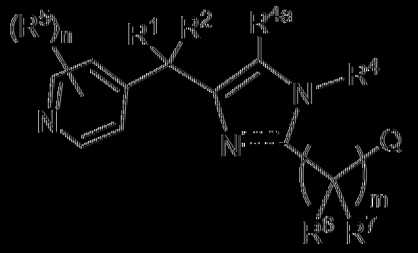
[0006] 本發明係關於SARM1之抑制劑，諸如式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成成員定義於本文中。

[0007] 在一個態樣中，本文描述一種式IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式IIa；

其中：

Q為-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

R^6及R^7各獨立地選自H、-OR^a、-NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-}

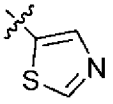
$_{4}$烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

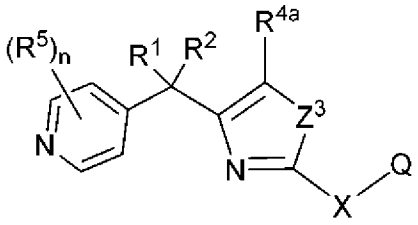
m為1或2。

【0008】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^2為H或甲基。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^2為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^4為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^{4a}為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^5為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6及R^7均為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為OH且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為NR^cR^d且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-CF_3。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Cy係選自C_{6-10}芳基及5-6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式

IIa化合物，其中Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為未經取代之噻唑基。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Cy為。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、

$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為0。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為1。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為2。

【0009】 在另一態樣中，本文描述一種式IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式IV；

其中：

Z^3為S或$N(R^4)$；

Q為-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

X為$-C(R^6)(R^7)-$、-C(O)-或C(=N-OH)-；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

R^6及R^7各獨立地選自H、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、

$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

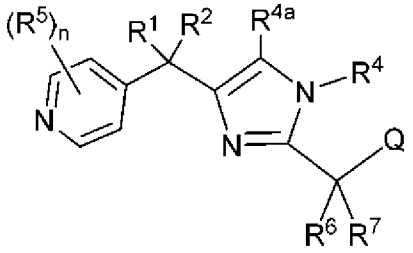
各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；及

n為0、1或2。

【0010】 在一些實施例中，為式IV化合物，其中X為$-C(R^6)(R^7)-$。在一些實施例中，為式IV化合物，其中X為-C(O)-。

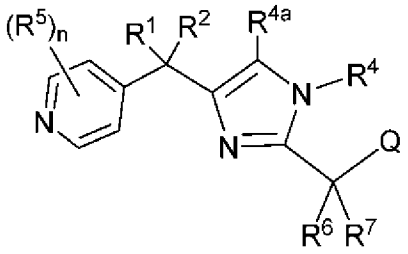
【0011】 在另一態樣中，本文描述式IVa化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式IVa。

【0012】 在一些實施例中，為式IVa化合物，其中R^4為H。

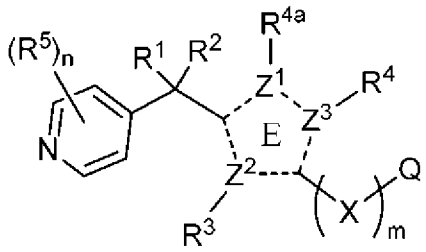
【0013】 在另一態樣中，本文中描述一種式IVb化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式IVb。

【0014】 在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^2為H或甲基。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^2為H。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^{4a}為H。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^6及R^7中之至少一者為H。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^6及R^7均為H。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中R^6為OH且R^7為H。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中n為0。在一些實施例中，為式IV、IVa或IVb之化合物，其中n為1。

【0015】 在另一態樣中，本文中描述式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式II；

其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、-C_{1-4}烷基-CN、-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

X為-C(R^6)(R^7)-、-C(O)-或C(=N-OH)-；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、-OR^a、-NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、

$C(=NR^c)R^b$、$C(=NR^c)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

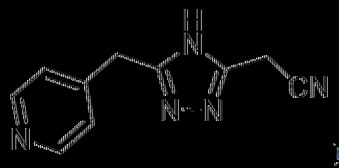
各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

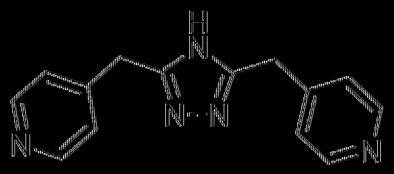
n為0、1或2；及

m為1或2，

其中該化合物不為：

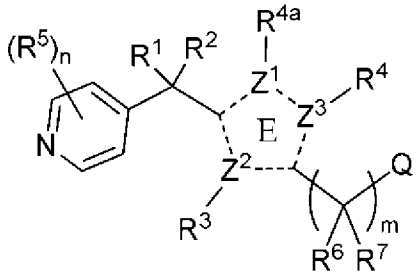

；


或


。

[0016] 在一典實施例中，為式II化合物，其中X為$C(R^6)(R^7)$。在一典實施例中，為式II化合物，其中X為C(O)。在一典實施例中，為式II化合物，其中X為C(=N-OH)。

[0017] 在另一態樣中，本文中描述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式I；

其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、-C_{1-4}烷基-CN、-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^c)R^b$、$C(=NR^c)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

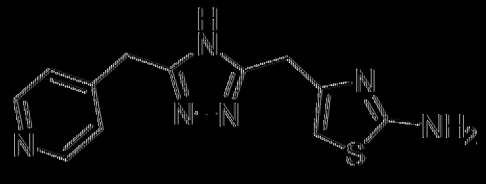
各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

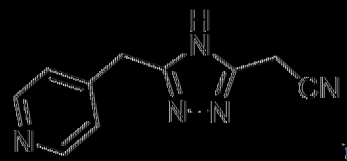
各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

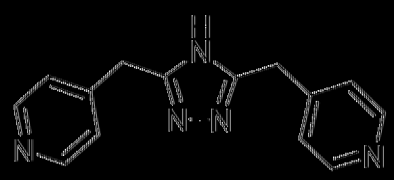
n為0、1或2；及

m為1或2，

其中該化合物不為：

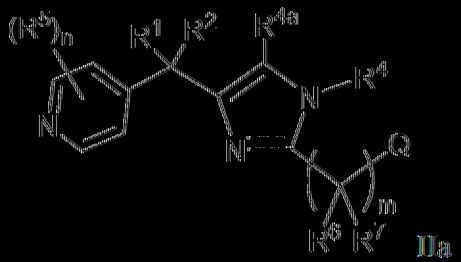

；


或

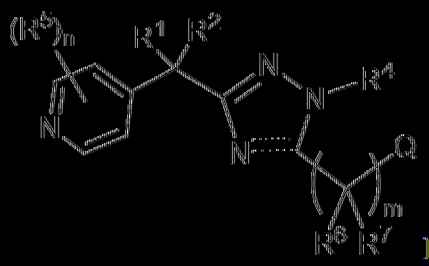

。

[0018] 在一典實施例中，式I或II之化合物為具有式IIa、IIb、

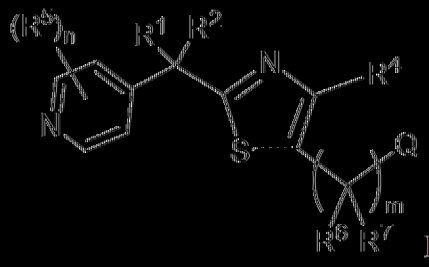
IIc、IId或IIe之結構的化合物：



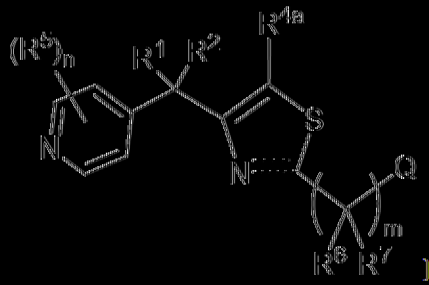
IIa



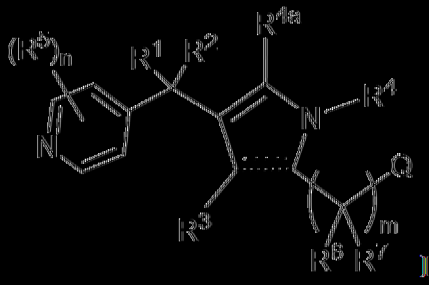
IIb



IIc

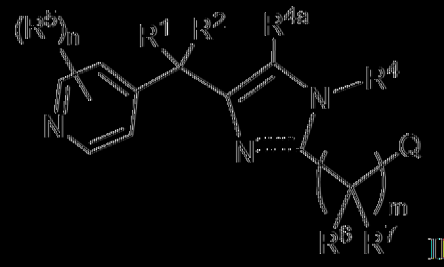


IId



IIe 。

[0019] 在一典型實施例中，式I或式II之化合物為具有式IIa之結構的化合物：



IIa。

[0020] 在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^2為H或甲基。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^2為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^3為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^4為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^{4a}為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^5為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6及R^7中之至少一者為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6及R^7均為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6為OH且R^7為H。在一些實施例中，為式II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6為$-OR^a$且R^7為H。在一些實施例中，為式II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6為-ORa，R^a為C_{1-4}烷基，且R^7為H。在一些實施例中，為式II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6為$-OCH_3$且R^7為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^6為NR^cR^d且R^7為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中R^7為H。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-CN或C_{1-4}烷基-CN。在一些實施例中，為式I、

II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-CN。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-CF_3。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Q為-Cy。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Cy係選自C_{6-10}芳基及5-6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、

$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Cy係選自噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中Cy為噻唑基。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中n為0。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中m為1。在一些實施例中，為式I、II、IIa、IIb、IIc、IId或IIe之化合物，其中m為2。

【0021】本發明進一步係針對一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0022】在另一態樣中，為一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之載劑及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 本發明進一步係針對一種抑制SARM1之方法，其包含使SARM1與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0024】 在另一態樣中，為一種抑制SARM1之方法，其包含使SARM1與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，為一種抑制SARM1之方法，其包含使SARM1與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中該接觸係在活體外進行。在一些實施例中，為一種抑制SARM1之方法，其包含使SARM1與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中該接觸係在活體內進行。

【0025】 本發明進一步係針對一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向該患者投與抑制量之本發明化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在另一態樣中，為一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向該患者投與抑制量之本文所述之化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，為一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向患者投與抑制量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中軸突變性係由軸突中之NAD+的異常減少或耗乏引起。

【0027】 本發明進一步係針對一種治療或預防有需要患者之神經病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在另一態樣中，為一種治療或預防有需要患者之神經性病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，為一種治療或預防有需要患者之神經性病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽，其中該神經性病症為神經退化性疾病。

【0029】 本發明進一步係針對一種治療或預防有需要患者之神經性病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一醫藥活性劑的組合。

【0030】 在一些實施例中，為一種治療或預防有需要患者之神經性病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一醫藥活性劑的組合。

【0031】 本發明進一步針對一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療或預防有需要患者之神經性病症。

【0032】 本發明進一步係針對一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製備用於治療或預防有需要患者的神經性病症之藥物。

【實施方式】

交互參考

【0033】 本申請案主張2021年7月28日提交之美國臨時申請案第63/226,557號、2022年1月31日提交之第63/305,103號及2022年7月8日提交之第63/368,034號的優先權，其各者以全文引用之方式併入本文中。

【0034】 與計劃性細胞死亡途徑(例如細胞凋亡)類似，回應於損傷或疾病之軸突變性刺激局部信號傳導級聯，導致受損軸突段的破壞(Summers D.W.等人, PNAS USA, 2016年10月11日, 113(41):E6271-E6280)。在損傷之後，軸突骨架崩解，且軸突膜斷裂開。在軸突變性之後，髓鞘降解，隨後巨噬細胞浸潤；巨噬細胞與許旺氏細胞(Schwann cell)一起清除由變性產生之細胞碎片(Coleman M.P.等人, PNAS USA, 1998年8月, 95(17):9985-90)。

【0035】 SARM1(含無菌α及TIR模體1)蛋白(NP_055892)為一種參與軸突變性之724個胺基酸的蛋白質。其亦牽涉到感染性及發炎性病症。SARM1蛋白，亦稱為FLJ36296、KIAA0524、MyD88-5、含SAM域之蛋白2及SAMD2，包含四個域，i)粒線體定位信號，ii)由犰狳(armadillo)/HEAT模體組成的自動抑制性N端區，iii)兩個負責多聚合之無菌α模體，及iv)具有酶促活性之C端鐸(Toll)/介白素-1受體(Essuman K.等人, Neuron 2017年3月., 93(6):1334-43.e5)。

【0036】 SARM1蛋白在瓦勒氏變性途徑中起關鍵作用。SARM1之活化觸發受損軸突遠端區段NAD+含量之快速下降，然後發生變性(Gerdts J.等人, Science 2015年4月, 348(6233):453-57)。促進SARM1之鐸/介白素受體(TIR)域之二聚化已展示足以促進NAD^+損失及軸突變性。

【0037】 SARM1之活性至少部分負責存活因子NMNAT2的保護性質，因為已發現NMKNAT酶可防止SARM1介導的NAD^+耗乏。其他促變性信號傳導途徑，包括MAP激酶途徑，與SARM1活化相關。MAPK信號傳導已經展示促進NMNAT2的損失，其促進SARM1活化(參見，例如，Yang J.等人, Cell 2015年1月, 160(1-2):161-76)。

【0038】 SARM1涉及先天性免疫反應。其促進神經元細胞回應於應激及其他刺激而死亡。SARM1藉由抑制TLR3及TLR4依賴性基因之誘導，作為TICAM1/TRIF依賴性類鐸受體信號傳導的負調控因子，在活化損傷後之軸突變性中發揮關鍵作用。此外，SARM1特異性阻斷TICAM1/TRIF依賴性轉錄因子活化及基因誘導，而不影響MYD88依賴性途徑或非TLR信號傳導。其亦為NF-κ-B及IRF活化之負調節因子。(參見例如Summers, D.W.等人, J Neurosci., 2014年7月9日, 34(28):9338-50)。

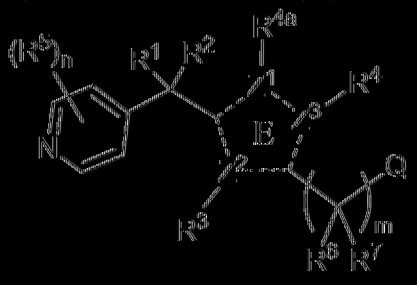
[0039] 在一些實施例中，本發明提供SARM1之抑制劑。SARM1活化可導致受損軸突中NAD+含量迅速降低，然後發生變性。在特定實施例中，該等化合物抑制軸突變性，包括由NAD+的減少或耗乏(例如，抑制SARM1 NADase)引起的軸突變性。

[0040] 本文進一步描述活性位點SARM1 NAD水解酶抑制劑。在一些態樣中，本文所述之抑制劑在催化袋中起作用，但不直接與受質結合競爭。在一些態樣中，抑制劑為非競爭性的前體抑制劑，其藉由機會性地攔截NAD水解反應且經歷與反應產物二磷酸腺苷酸核糖(ADPR)的共價結合而起作用。在一些實施例中，所得小分子-ADPR加合物在活體內賦予其因切除樣軸突保護、降低可轉譯生物標記神經絲輕鏈之含量且賦予功能保護。在一些實施例中，本文所述的為一種藥理學抑制模式，其不僅對SARM1具有影響，而且對與年齡相關衰退及疾病相關之更廣泛的相關NAD水解酶組具有影響。

化合物

[0041] 本文所述之化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物及醫藥學上可接受之溶劑合物為SARM1之抑制劑。

[0042] 本發明係關於SARM1之抑制劑，諸如式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、-C_{1-4}烷基-CN、-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、

$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

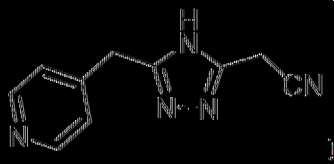
各R^c獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

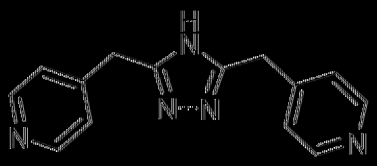
m為1或2。

在一典型實施例中，化合物不為：

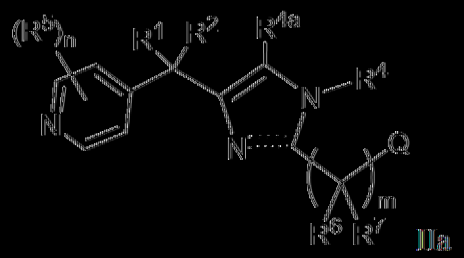
；



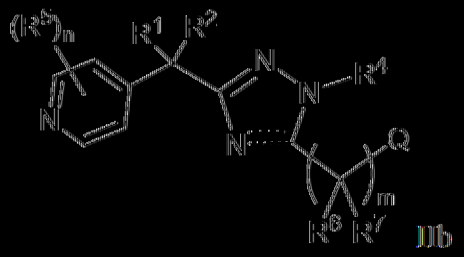
或

。

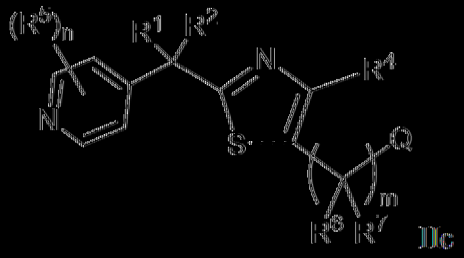
[0043] 在一典型實施例中，本發明化合物具有式IIa、IIb、IIc、IId或IIe：



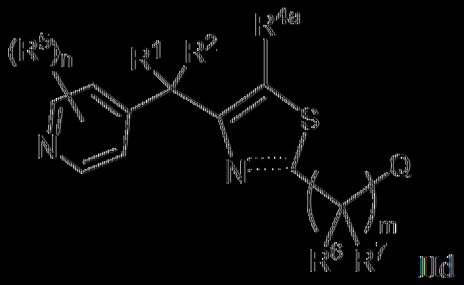
IIa



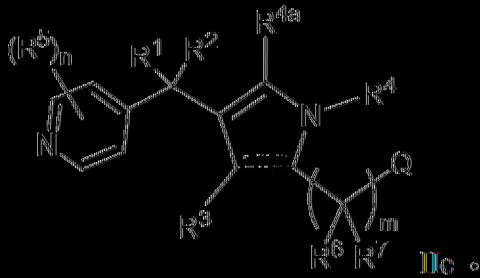
IIb



IIc



IId



IIe。

[0044] 在一典實施例中，環E為選自吡咯、吡唑、咪唑、三唑、噻唑、異噁唑、噁唑、異噁唑、呋喃及噻吩之5員芳環。在一典實施例中，環E為選自吡咯、咪唑、三唑及噻唑之5員芳環。

[0045] 在一典實施例中，R^2為H或甲基。在一典實施例中，R^2為

H。

【0046】 在一些實施例中，R^3為H。

【0047】 在一些實施例中，R^4為H。

【0048】 在一些實施例中，R^{4a}為H。

【0049】 在一些實施例中，各R^5為H。

【0050】 在一些實施例中，R^6及R^7各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，R^6及R^7中之至少一者為H。在一些實施例中，R^6及R^7兩者均為H。

【0051】 在一些實施例中，Q為-CN、-C_{1-4}烷基-CN、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。在一些實施例中，Q為-CN或-C_{1-4}烷基-CN。在一些實施例中，Q為-CN。在一些實施例中，Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。在一些實施例中，Q為-CF_3。在一些實施例中，Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。在一些實施例中，Q為-Cy。

【0052】 在一些實施例中，Cy係選自C_{6-10}芳基及5至6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0053】 在一些實施例中，Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、

$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0054】在一些實施例中，Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0055】在一些實施例中，Cy係選自噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0056】在一些實施例中，Cy為噻唑基。

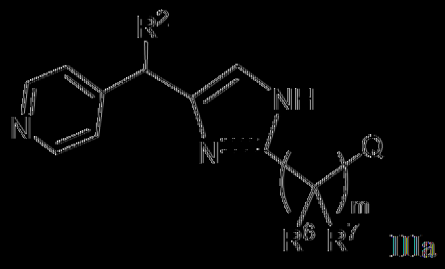
【0057】在一些實施例中，各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0058】在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些

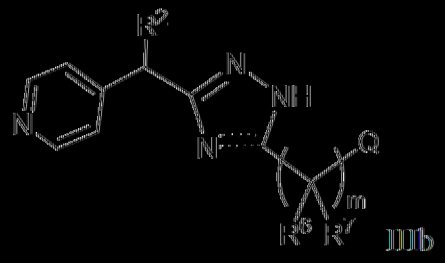
實施例中，n為2。

〔0059〕在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。

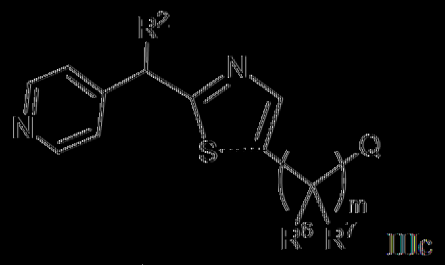
〔0060〕在一些實施例中，化合物為式IIIa、IIIb、IIIc、IIId或IIIe化合物：



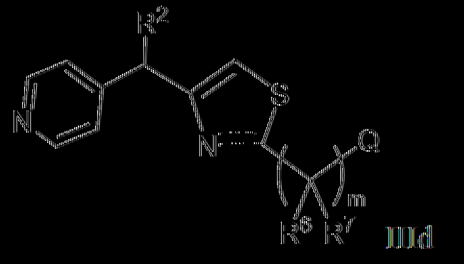
IIIa



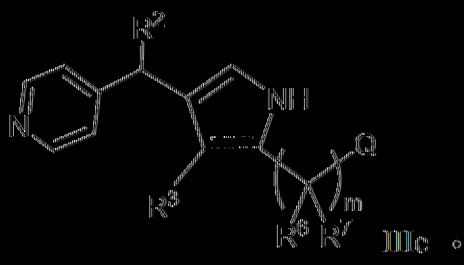
IIIb



IIIc

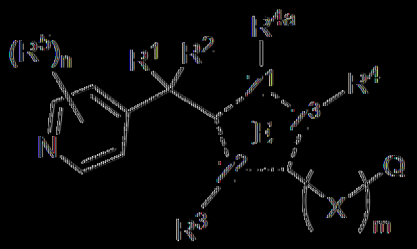


IIId



IIIe 。

[0061] 在一些實施例中，本文所述為SARM1抑制劑，其為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式II；

其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基-CN、Cy、C_{1-4}烷基-Cy、CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

X為$C(R^6)(R^7)$、C(O)或C(=N-OH)；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為O、S或N時，R^3不存在；

其中當Z^3為O、S或N時，R^4不存在；

其中當Z^1為O、S或N時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OR^a、NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、

$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

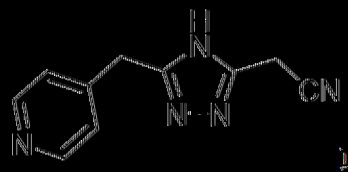
各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

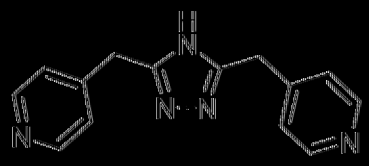
n為0、1或2；及

m為1或2，

其中該化合物不為：


;


或


。

[0062] 在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(R^6)(R^7)。在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(O)。在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(R^6)(R^7)且m為1。在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(R^6)(R^7)且m為2。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}及R^{7}各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，為式II化合物，其中至少一個R^{6}及R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}及R^{7}均為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為OH且R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為OR^{a}且R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為OR^a，R^{a}為C$_{1-4}$烷基，且R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為OCH$_3$且R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為NR^{c}R^{d}且R^{7}為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^{6}為NH$_2$且R^{7}為H。

[0063] 在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(O)。在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(O)且m為1。

[0064] 在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(=N-OH)。在一些實施例中，為式II化合物，其中X為C(=N-OH)且m為1。

[0065] 在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為CN或C$_{1-4}$烷基

-CN。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-CN。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-C_{1-4}烷基-CN。

【0066】在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-CF_3。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為C_{1-4}烷基-CF_3。

【0067】在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-C_{1-4}烷基-Cy。

【0068】在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自C_{6-10}芳基及5-6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地

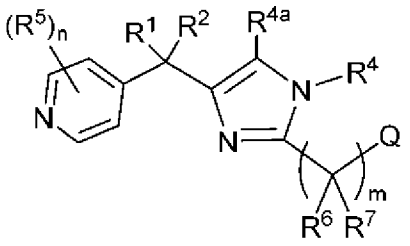
選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy為噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy為視情況經1或2個R^{Cy}取代基取代之噻唑基，且各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0069】 在一些實施例中，為式II化合物，其中Q為-Cy且Cy為未經取代之噻唑基。

【0070】 在一些實施例中，為式II化合物，其中n為0。在一些實施例中，為式II化合物，其中n為1。在一些實施例中，為式II化合物，其中n為2。

【0071】 在一些實施例中，為式II化合物，其中R^2為H或甲基。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^2為H。在一些實施例中，為式II化合物，其中R^2為甲基。

【0072】 在一些實施例中，本文描述式IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式IIa；

其中：

Q為-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

R^6及R^7各獨立地選自H、-OR^a、-NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、

NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ ，及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

m為1或2。

【0073】 在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^4係選自H及C_{1-4}烷基。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^4為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^4為C_{1-4}烷基。

【0074】 在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^{4a}係選自H及C_{1-4}烷基。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^{4a}為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^{4a}為C_{1-4}烷基。

【0075】 在一些實施例中，為式IIa化合物，其中m為1。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中m為2。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中至少一個R^6及R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6及R^7均為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為OH且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為-OR^a且R^7為H。在一些實施例

中，為式IIa化合物，其中R^6為-ORa，R^a為C_{1-4}烷基，且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為$-OCH_3$且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為NR^cR^d且R^7為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^6為NH_2且R^7為H。

【0076】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為$-CF_3$或C_{1-4}烷基$-CF_3$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為$-CF_3$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為C_{1-4}烷基$-CF_3$。

【0077】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy或$-C_{1-4}$烷基-Cy。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為$-C_{1-4}$烷基-Cy。

【0078】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自C_{6-10}芳基及5-6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、

$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy為噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy為視情況經1或2個R^{Cy}取代基取代之噻唑基，且各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

【0079】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中Q為-Cy且Cy為未經取代之噻唑基。

【0080】在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為0。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為1。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中n為2。

【0081】 在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^2為H或甲基。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^2為H。在一些實施例中，為式IIa化合物，其中R^2為甲基。

【0082】 在一些實施例中為選自以下之化合物：

4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-*1H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈；

3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈；

外消旋-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(R)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(S)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑；

4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶；

2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

外消旋-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮；

(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮肟；

4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*E*/*Z*)-2, 2, 2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-

醇；

3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；及

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0083】 在一些實施例中為選自以下之化合物：

3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

2-氟-4-((2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇；

(*S*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇；

(*R*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

(*S*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

(*S*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

(*R*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇；

3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

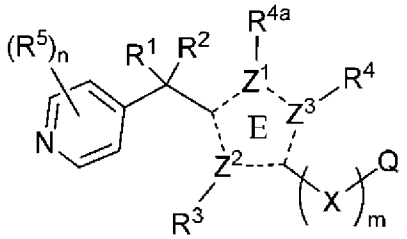
1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；及

1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0084】 其他實施例：

1.一種式II化合物：



式II；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、-C_{1-4}烷基-CN、-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

X為-C(R^6)(R^7)-、-C(O)-或C(=N-OH)-；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

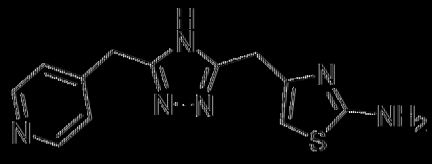
各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

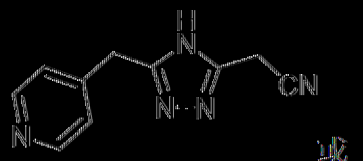
各R^6獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

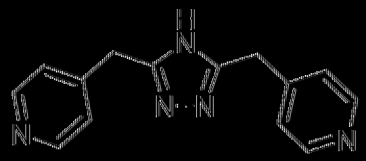
n為0、1或2；及

m為1或2，

其中該化合物不為：


；

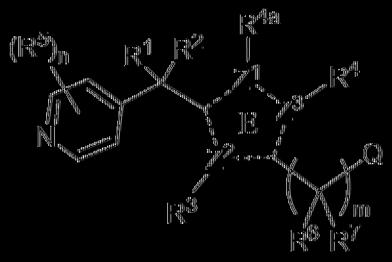

或


。

2.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為$C(R^6)(R')$。

3.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為C(O)。

4.一種式I化合物：



式I；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基CN、Cy、C_{1-4}烷基Cy、CF_3或C_{1-4}烷基CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-}

烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

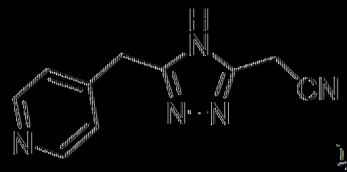
各R^6獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

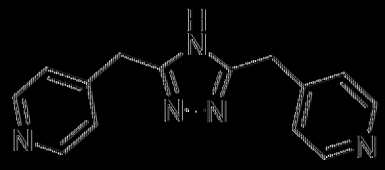
n為0、1或2；及

m為1或2，

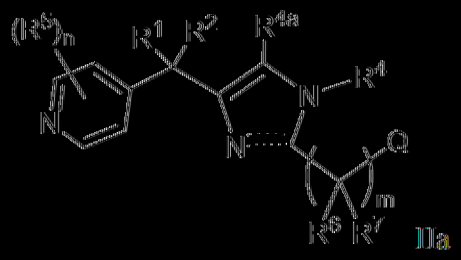
其中該化合物不為：


；

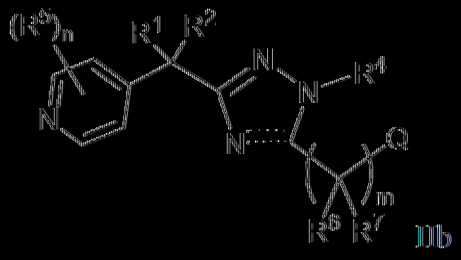

或


。

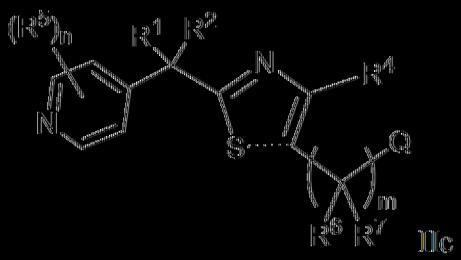
5.如實施例1或實施例4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式IIa、IIb、IIc、IId或IIe：



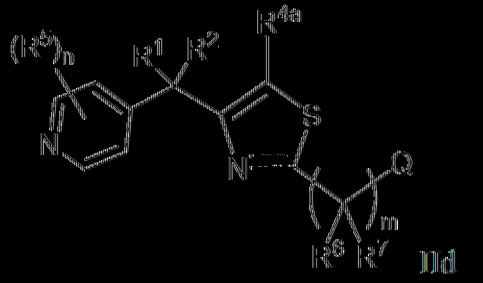
IIa



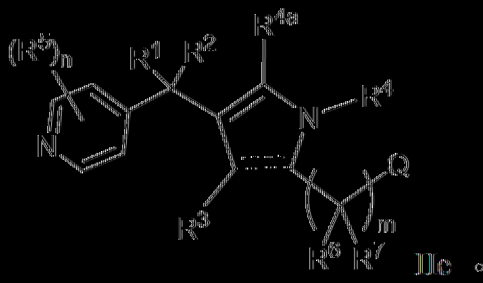
IIb



IIc

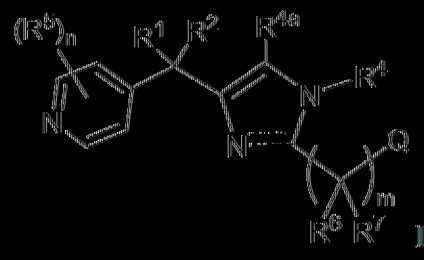


IId



IIe。

6.如實施例5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式IIa：



IIa。

7.如實施例1至6中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H或甲基。

8.如實施例1至7中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H。

9.如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為H。

10. 如實施例1至9中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為H。

11. 如實施例1至10中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4a}為H。

12. 如實施例1至11中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^5為H。

13. 如實施例1至12中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。

14. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7中之至少一者為H。

15. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7均為H。

16. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為OH且R^7為H。

17. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為NR^cR^d且R^7為H。

18. 如實施例17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為NH_2且R^7為H。

19. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CN或-C_{1-4}烷基-CN。

20. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CN。

21. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。

22. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CF_3。

23. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。

24. 如實施例1至18中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-Cy。

25. 如實施例1至18、23及24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自C_{6-10}芳基及5-6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、

$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

26. 如實施例1至18、23及24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自5-6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

27. 如實施例1至18、23及24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

28. 如實施例1至18、23及24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy為噻唑基，其視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

29. 如實施例1至18、23及24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy為未經取代之噻唑基。

30. 如實施例1至18及23至28中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

31. 如實施例1至30中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

32. 如實施例1至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

33. 如實施例1至31中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2。

34. 如實施例1之化合物，其選自：

4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈；

3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈；

外消旋-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(R)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(S)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑；

2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇；

4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶；

2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

外消旋-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(12a)；

2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽；

(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮肟；

4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*E*/*Z*)-2, 2, 2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇；

(1*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((S)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

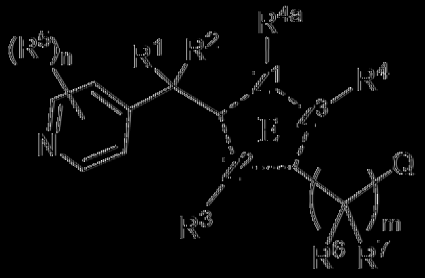
3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；及

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

35. 一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形及如實施例1至34中任一者之化合物或式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基-CN、Cy、C_{1-4}烷基-Cy、CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為-O-、-S-或-N=時，R^3不存在；

其中當Z^3為-O-、-S-或-N=時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-}

烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

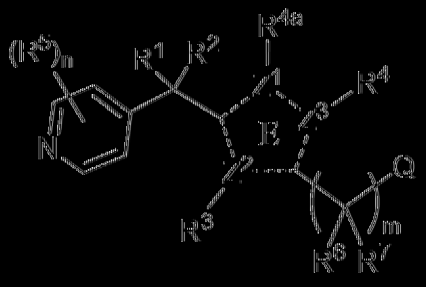
各R^c獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

m為1或2。

36. 一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形及如實施例1至34中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

37. 一種抑制SARM1之方法，其包含使該SARM1與如實施例1至34中任一者之化合物或式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基-CN、Cy、C_{1-4}烷基-Cy、CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為O、S或N時，R^3不存在；

其中當Z^3為O、S或N時，R^4不存在；

其中當Z^1為-O-、-S-或-N=時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

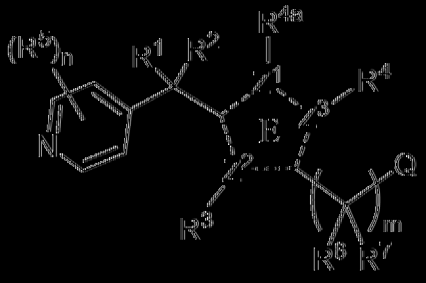
m為1或2。

38. 一種抑制SARM1之方法，其包含使該SARM1與如實施例1至34中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

39. 如實施例37或實施例38之方法，其中該接觸係在活體外進行。

40. 如實施例37或實施例38之方法，其中該接觸係在活體內進行。

41. 一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向該患者投與抑制量之如實施例1至34中任一者之化合物或式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基-CN、Cy、C_{1-4}烷基-Cy、CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為O、S或N時，R^3不存在；

其中當Z^3為O、S或N時，R^4不存在；

其中當Z^1為O、S或N時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各

視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

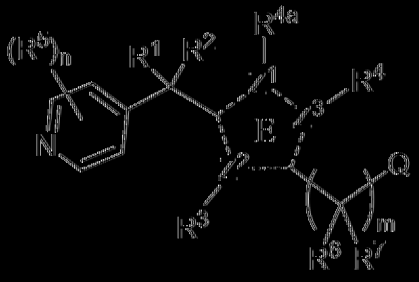
m為1或2。

42. 一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向該患者投與抑制量之如實施例1至34中任一者之化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。

43. 如實施例41或實施例42之方法，其中該軸突變性係由該軸突中

之NAD+的異常減少或耗乏引起。

44. 一種治療或預防有需要患者之神經病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如實施例1至34中任一者之化合物或式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1、Z^2及Z^3各獨立地選自O、S、N或C，其中環E為5員芳環；

Q為CN、C_{1-4}烷基-CN、Cy、C_{1-4}烷基-Cy、CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^3、R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

其中當Z^2為O、S或N時，R^3不存在；

其中當Z^3為O、S或N時，R^4不存在；

其中當Z^1為O、S或N時，R^{4a}不存在；

R^6及R^7各獨立地選自H、OH及C_{1-4}烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、

$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

m為1或2。

45. 一種治療或預防有需要患者之神經病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如實施例1至35中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

46. 如實施例44或實施例45之方法，其中該神經病症為神經退化性疾病。

47. 如實施例44至46中任一者之方法，其包含向該患者投與治療有

效量之如實施例1至35中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一醫藥活性劑的組合。

【0085】 此外應瞭解，為清楚起見而在單獨具體實例之上下文中所描述的本發明之某些特徵亦可於單一具體實例中組合提供。相反，為了簡便起見而描述於單個實施例之上下文中之本發明的各種特徵亦可分開或以任何適合的子組合形式提供。

【0086】 在本發明書中各個位置處，本發明之化合物的取代基以群組或範圍形式揭示。特別期望本發明包括該等群及範圍之成員中的每個個別子組合。舉例而言，術語「C_{1-6}烷基」尤其意欲個別地揭示甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基及C_6烷基。

【0087】 在本說明書中之各個位置，描述各種芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環。除非另外規定，否則此等環可在如價數所允許之任何環成員處連接至分子之其餘部分。舉例而言，術語「吡啶基(pyridinyl)」、「吡啶基(pyridyl)」或「吡啶環」可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

【0088】 在本說明書中之各位置處，可存在二價或連接基團。各連接基團理解為在任一方向上連接。亦即，若連接基團描述為-A-B-，則應理解，除非另外規定，否則連接基團不受方向限制且亦可為-B-A-。舉例而言，當鍵聯基團書寫為-C(=O)-O-時，其亦意謂-O-C(=O)-。

【0089】 術語「n員」(其中「n」為整數)通常描述部分中成環原子之數目，該部分中成環原子之數目為「n」。舉例而言，哌啶基為6員雜環烷基環之實例，吡唑基為5員雜芳環之實例，吡啶基為6員雜芳環之實例，且1,2,3,4-四氫-萘為10員環烷基之實例。

【0090】 對於一變數出現超過一次之本發明之化合物，各變數可為獨立地選自定義該變數之群的不同部分。舉例而言，在描述具有同時存在於同一化合物上之兩個R基團的結構時，兩個R基團可表示獨立地選自R所定義之群的不同部分。

【0091】 如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。

【0092】 如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經非氫基團置換。應瞭解，既定原子處之取代受價數限制。在一些實施例中，經側氧基(=O)取代之原子具有兩個經側氧基取代基置換之氫原子。

【0093】 如本文所用，與化學基團組合使用之術語「C_{i-j}」(其中i及j為整數)表示化學基團中碳原子數之範圍，其中i-j界定範圍。舉例而言，C_{1-6}烷基係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。

【0094】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有1至7個、1至6個、1至4個或1至3個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基及其類似基團。在一些實施例中，烷基係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，烷基為甲基。

【0095】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，鹵基為F或Cl。

【0096】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷基」係指具有至多鹵素原子取代基之完整價數之烷基，該等取代基可相同

或不同。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。實例鹵烷基包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5及其類似基團。

【0097】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團。實例烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、三級丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

【0098】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-(鹵烷基)之基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。實例鹵烷氧基為$-OCF_3$。

【0099】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之「胺基」係指NH_2。

【0100】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指包括環化烷基及烯基之非芳族環烴。環烷基可包括單環或多環(例如，具有2、3、或4個稠合、橋連或螺環)環系統。環烷基之定義亦包括具有一或多個稠合至環烷基環(即，具有與其相同之鍵)之芳族環(例如，芳基或雜芳基環)的部分，例如環戊烷、環己烯、環己烷之苯并衍生物及其類似物，或環戊烷或環己烷之吡啶并衍生物。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基取代。環烷基亦包括環亞烷基。術語「環烷基」亦包括橋頭環烷基(例如，含有至少一個橋頭碳之非芳族環烴部分，諸如金剛烷-1-基)及螺環烷基(例如，含有在單一碳原子處稠合之至少兩個環的非芳族烴部分，諸如螺[2.5]辛烷及其類似物)。在一些實施例中，環烷基具有3至10個環成員或3至7個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。

在一些實施例中，環烷基為單環。在一些實施例中，環烷基為C_{3-7}單環環烷基。實例環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片烷基、降蒎基、降莕烷基(norcarnyl)、四氫萘基、八氫萘基、茚烷基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0101】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基或伸炔基作為環結構之部分，該環結構具有獨立地選自氮、硫、氧及磷之至少一個雜原子環成員。雜環烷基可包括單環或多環(例如，具有2、3或4個稠合、橋連或螺環)環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有獨立地選自氮、硫及氧之1、2、3或4個雜原子的單環或雙環基團。雜環烷基之定義中亦包括具有稠合至非芳族雜環烷基環(亦即，具有與其相同之鍵)之一或多個芳族環(例如，芳基或雜芳基環)的部分，例如1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似基團。雜環烷基亦可包括橋頭雜環烷基(例如含有至少一個橋頭原子之雜環烷基部分，諸如氮雜金剛烷-1-基及其類似基團)及螺雜環烷基(例如，含有在單一原子處稠合之至少兩個環的雜環烷基部分，諸如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]及其類似基團)。在一些實施例中，雜環烷基具有3至10個成環原子、4至10個成環原子或約3至8個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有2至20個碳原子、2至15個碳原子、2至10個碳原子或約2至8個碳原子。在一些實施例中，雜環烷基具有1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個雜原子或1至2個雜原子。雜環烷基之環中的碳原子或雜原子可經氧化以形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鍵)，或可四級銨化氮原子。在一些實施例中，雜環烷基部分為C_{2-7}單環雜環烷基。在

一些實施例中，雜環烷基為嗎啉環、吡咯啶環、哌啡環、哌啶環、四氫哌喃環、四氫吡啶、氮雜環丁烷環或四氫呋喃環。

【0102】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指單環或多環(例如稠環系統)芳族烴部分，諸如但不限於苯基、1-萘基、2-萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子或6個碳原子。在一些實施例中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施例中，芳基為苯基或萘基。在一些實施例中，芳基為苯基。

【0103】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」係指具有一或多個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環或多環(例如稠環系統)芳族烴部分。在一些實施例中，雜芳基為具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環或雙環基團。

【0104】 在一些實施例中，雜芳基為5-14員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5-10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5-6員雜芳基。例示性雜芳基包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒哌基、三哌基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、吡咯基、唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或其類似基團。雜芳基之環中之碳原子或雜原子可經氧化以形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他經氧化鍵)或氮原子可經四級銨化，限制條件為保留環之芳族性質。在一些實施例中，雜芳基具有3至10個碳原子、3至8個碳原子、3至5個碳原子、1至5個碳原子或5至10個碳原子。在一些實施例中，雜芳基含有3至14個、4至12個、4至8個、9至10個或5至6個成

環原子。在一些實施例中，雜芳基具有1至4個、1至3個或1至2個雜原子。

【0105】 本文所述之化合物可以是不對稱的(例如具有一或多個立構中心)。除非另外指明，否則意指所有立體異構體，諸如鏡像異構體及非鏡像異構體。含有經不對稱取代之碳原子之本發明的化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中已知如何自光學非活性起始物質製備光學活性形式之方法，諸如解析外消旋混合物或立體選擇性合成。本文中所述之化合物中亦可存在烯烴、C=N雙鍵及其類似物之幾何異構體，且本發明中考慮所有此類穩定異構體。本發明之化合物的順式及反式幾何異構體可以異構體之混合物形式或以分開的異構形式分離。

【0106】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵之交換以及伴隨之質子遷移而產生。互變異構形式包括處於具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態的質子轉移互變異構體。實例質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置的環形形式，例如*1H*-咪唑及3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吲哚及2*H*-異吲哚，以及1*H*-吡唑及2*H*-吡唑。

【0107】 本發明之化合物亦包括中間物或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。在一些實施例中，本發明化合物包括至少一個氘原子。

【0108】 除非另外規定，否則如本文所用之術語「化合物」意欲包括所描繪結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。術

語「化合物」亦不受製備其之方式限制。因此，本發明化合物包括藉由合成方法或藉由生物方法(諸如經由酶轉化或代謝)或其組合製備之分子。

【0109】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可與諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如呈水合物及溶劑合物形式)或可經分離。

【0110】 在一些實施例中，實質上分離本發明之化合物或其鹽。「實質上經分離」意謂該化合物至少部分或實質上與其形成或偵測所在之環境分離。部分分離可包括例如富集有本發明之化合物的組合物。實質分離可包括含有按重量計至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%本發明化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之例行工作。

【0111】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0112】 本發明亦包括本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式而修飾母體化合物。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物的無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使游離酸或鹼形式

之此等化合物與化學計算量之適當鹼或酸於水中或於有機溶劑中或於兩者之混合物中反應來製備。合適的鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁及*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，其中之各者以全文引用的方式併入本文中。

使用方法

【0113】本發明化合物可抑制SARM1之活性。舉例而言，本發明化合物可用於藉由向需要抑制酶之細胞、個體或患者投與抑制量之本發明化合物來抑制細胞或個體或患者中之SARM1活性或功能。如本文所用，術語「在細胞中」包括細胞膜內部及細胞膜表面兩者上。

【0114】作為SARM1抑制劑之本發明化合物可增加細胞中NAD+之含量。因此，本發明進一步係針對一種增加樣品或患者中NAD+之含量的方法，其包含使樣品接觸或向患者投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中NAD+之含量增加係相對於在接觸或投與之前NAD+之含量。

【0115】作為SARM1抑制劑之本發明化合物可抑制軸突變性。因此，本發明進一步係針對一種抑制樣品或患者中之軸突變性的方法，其包含使樣品接觸或向患者投與抑制量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0116】本發明化合物適用於治療及預防與SARM1之異常表現或活性相關的各種疾病。舉例而言，本發明化合物適用於治療及預防神經性病症。術語「神經性病症」一般係指影響神經系統，包括中樞神經系統或周邊神經系統之病症。術語「神經性病症」亦包括與神經系統具有關係之

眼部適應症。

【0117】 在一些實施例中，可藉由投與本發明化合物治療或預防之神經性病症包括神經退化性疾病。神經退化性疾病之特徵在於中樞神經系統損傷且可藉由通常以突觸方式互連之特定神經元群體之進行性功能障礙、變性及死亡來鑑別。神經退化性疾病之實例包括帕金森氏症(PD)、阿茲海默氏症(AD)、杭丁頓氏症(Huntington's disease；HD)、朊病毒病、運動神經元疾病(MND)、脊髓小腦失調(SCA)、脊髓性肌萎縮(SMA)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)及癲癇症。

【0118】 根據本發明方法可治療或可預防之神經性病症的實例包括脊髓性肌萎縮(SMA)、化療誘發之周邊神經病變(代表性化療劑包括長春花生物鹼、紫杉醇及鉑類)、多發性硬化症(MS)、創傷性腦損傷(TBI)、脊髓損傷、中風、帕金森氏症、青光眼、杭丁頓氏症、阿茲海默氏症、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease；CMT)、色素性視網膜炎(RP)、年齡相關性黃斑變性(AMD)、小纖維神經病變、周邊神經病變(例如病毒性神經病變)、脊髓小腦共濟失調、囊腫性纖維化、家族性澱粉樣變性多發性神經病、海綿狀腦病、脊髓延髓肌肉萎縮、遺傳性齒狀核紅核蒼白球路易氏體萎縮症、腎上腺腦白質營養不良、腎上腺脊髓神經病、亞歷山大氏病(Alexander's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、巴森-科恩茨威格症候群(Bassen-Kornzweig syndrome)、貝爾麻痹(Bell's palsy)、進行性核上麻痹(PSP)、中央腦橋髓鞘溶解症(central pontine myelolysis)、叢集性頭痛、先天性髓鞘形成不良、皮質基底核變性、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、癲癇症、癡呆症(例如額顳葉型癡呆及路易體性癡呆)、脫髓鞘病症(例如缺血性脫髓鞘)、腦脊髓炎、弗里德希

氏共濟失調(Friedrich's ataxia)、高歇氏病(Gaucher's disease)、遺傳性感覺及自主神經病變(HSAN)、賀勒侯症群(Hurler syndrome)、克拉伯氏病(Krabbe's disease)、異染性腦白質營養不良、偏頭痛及緊張性頭痛、輕度認知障礙、運動性脊髓神經病、視神經脊髓炎、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、視神經炎、佩利措伊斯梅茨巴赫(Pelizaeus Merzbacher)病、周邊神經病變、腦室周圍白質軟化症、帶狀疱疹後神經痛、朊病毒病、進行性核上麻痹、進行性多病灶腦白質病、Tay-Sacks病、胸椎間盤突出、橫斷性脊髓炎、三叉神經痛、瓦勒氏變性、小腦變性、基亞里畸形(chiari malformation)、肌肉緊張不足、腦炎(例如小兒病毒性腦炎及拉克羅斯(La Crosse)病毒腦炎)、過度驚嚇症、多灶性運動神經病變、肌肉失養症、重症肌無力、肌病、神經纖維瘤、神經性類蠟脂褐質病、神經病變(例如周邊神經病變)、假延髓病影響、不寧腿症候群、脊柱裂(spina bifida)、脊髓空洞症、胸廓出口症候群及橫斷性脊髓炎。

【0119】在其他實施例中，可藉由投與本發明化合物治療或預防之神經性病症為神經病變。如本文所用，術語「神經病變」廣泛地指神經系統之疾病狀況，包括多發性神經病變；神經病變、共濟失調及視網膜色素變性(NARP)；家族性澱粉狀蛋白神經病變；糖尿病性神經病變(由糖尿病引起之周邊神經病變)；周邊神經病變(例如，化療誘發之周邊神經病變(CIPN)，包括長春花生物鹼、硼替佐米(bortezomib)、伊沙匹隆(lxabepilone)、沙利度胺及其類似物、紫杉烷及基於鉑之藥物引起的CIPN)；以及顱神經病變(例如聽覺神經病變及視神經病變)。該術語亦包括與遺傳病症(例如NMNAT2基因突變病症)相關之其他神經病變。

【0120】在另其他實施例中，可藉由投與本發明化合物治療或預防

之神經性病症為眼部神經病變(例如視神經病變)。術語「視神經病變」係指由多種病因造成之視神經損傷。視神經病變之類型包括缺血性視神經病變(例如前部及後部缺血性視神經疾病)；視神經炎(例如，慢性復發性炎性視神經病變(CRION)、單一孤立性視神經炎(SION)及復發性孤立性視神經炎)；壓迫性視神經病變；浸潤性視神經病變；創傷性視神經病變；粒線體視神經病變；以及遺傳性視神經病變(例如，萊伯遺傳性視神經病變(Leber's hereditary optic neuropathy；LHON)、易患壓力性麻痺之遺傳性神經病變(HNPP)及顯性視神經萎縮)。

【0121】 在另其他實施例中，藉由投與本發明化合物可治療或可預防之神經性病症為多發性硬化(MS)、化療誘發之周邊神經病變(CIPN)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、青光眼、創傷性腦損傷(TBI)或中風。

【0122】 如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣品的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為存活於生物體(諸如哺乳動物)中之細胞。

【0123】 如本文所用，術語「接觸」係指將所指示部分彙集於活體外系統或活體內系統中。例如，「接觸」SARM1或使細胞與本發明化合物「接觸」包括將本發明化合物投與具有SARM1之個體或患者，諸如人，以及例如將本發明化合物引入包含含有SARM1之細胞或純化製劑的樣品中。

【0124】 如本文所用，術語「個體」或「患者」可互換使用，係指

哺乳動物，且特定言之人類。個體或患者可需要治療。

【0125】 如本文所用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或藥物反應的活性化合物或醫藥劑之量。

【0126】 如本文所用，片語「抑制量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引發可量測SARM1抑制或軸突變性的活性化合物或藥劑之量。

【0127】 如本文所使用，術語「治療(treating/treatment)」係指1)抑制經歷或顯示疾病之病理學或症候學之個體之疾病(亦即，遏制病理學及/或症候學進一步發展)，或2)改善經歷或顯示疾病之病理學或症候學之個體之疾病(亦即，逆轉病理學及/或症候學)。

【0128】 如本文所使用，術語「預防(preventing/prevention)」係指預防可能易患疾病但尚未經歷或顯示疾病之病理學或症候學之個體的疾病。在一些實施例中，本發明係針對一種藉由向患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽來預防該患者之疾病的方法。

組合療法

【0129】 一或多種額外醫藥活性劑或治療方法可與本發明化合物組合使用。該等藥劑可以與本發明化合物合併成單一劑型，或該等藥劑可作為各別劑型同時或依序投與。額外藥劑之實例包括阿坎酸酯(acamprosate)、阿戈美拉汀(agomelatine)、阿莫曲普坦(almotriptan)、金剛烷胺(amantadine)、胺磺必利(amisulpride)、阿米曲替林(amitriptyline)、阿樸嗎啡(apomorphine)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、阿托西汀(atomoxetine)、巴氯芬(baclofen)、A型肉毒

桿菌毒素、溴麥角環肽(bromocriptine)、頰內咪達唑侖(buccal midazolam)、丁丙諾啡(buprenorphine)、丁螺環酮(buspirone)、卡麥角林(cabergoline)、卡馬西平(carbamazepine)、氯二氮卓(chlordiazepoxide)、氯丙嗪(chlorpromazine)、西酞普蘭(citalopram)、氯巴占(clobazam)、氯美噻唑(clomethiazole)、氯米帕明(clomipramine)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平(clozapine)、登氮平(denzapine)、複方貝內爾多帕(co-beneldopa)、複方卡列多帕(co-escitalopram)、丹曲洛林(dantrolene)、地西泮(dexamfetamine)、安定(diazepam)、雙丙戊酸鈉、多奈哌齊(donepezil)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、依來曲普坦(eletriptan)、恩他卡彭(entacapone)、腎上腺素、埃西酞普蘭(escitalopram)、埃司卡巴地平(eslicarbazepine)、乙磺脲(ethosuximide)、芬戈莫德(fingolimod)、氟西汀(fluoxetine)、氟哌噻噸(flupentixol)、氟哌噻噸、氟非那嗪(fluphenazine)長效注射劑(莫代特(modecate))、氟伏沙明(fluvoxamine)(法維林(Faverin))、氟伐替坦(frovatriptan)、加巴噴丁(gabapentin)、加蘭他明(galantamine)、氟哌啶醇(haloperidol)、丙咪嗪(imipramine)、拉科醯胺(lacosamide)、拉莫三嗪(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、左旋丙嗪(levomepromazine)、利地塞米胺(lisdexamfetamine)、鋰、洛夫帕明(lofepramine)、洛普唑侖(loprazolam)、勞拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、魯拉西酮(lurasidone)、褪黑素(melatonin)、美金剛胺(memantine)、哌醋甲酯(methylphenidate)、米安色林(mianserin)、米氮平(mirtazapine)、莫氯貝胺(moclobemide)、莫達非尼(modafinil)、納曲普坦(naratriptan)、新斯的明(neostigmine)、硝西泮(nitrazepam)、諾曲

林(nortriptyline)、奧氮平(olanzapine)、奧利司他(orlistat)、奧芬那君(orphenadrine)、奧沙西泮(oxazepam)、奧卡西平(oxcarbazepine)、帕潘立酮(paliperidone)、帕潘立酮、帕羅西汀(paroxetine)、吡侖帕奈(perampanel)、培高利特(pergolide)、哌氰嗪(pericyazine)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenytoin)、吡拉西坦(piracetam)、苯噻啶(pizotifen)、普拉克索(pramipexole)、普瑞巴林(pregabalin)、普利米酮(primidone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、丙環定(procyclidine)、吡啶斯的明(pyridostigmine)、喹硫平(quetiapine)、雷沙吉蘭(rasagiline)、瑞波西汀(reboxetine)、利培酮(risperidone)、雷斯替明(rivastigmine)、利紮曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼洛(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、盧非醯胺(rufinamide)、司來吉蘭(selegiline)、舍曲林(sertraline)、羥丁酸鈉、丙戊酸鈉、舒必利(sulpiride)、舒馬曲坦(sumatriptan)、替馬西泮(temazepam)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、硫加賓(tiagabine)、替紮尼定(tizanidine)、托卡彭(tolcapone)、托吡酯、曲唑酮、苯海索(trihexyphenidyl)、曲米帕明(trimipramine)、丙戊酸半鈉、文拉法辛(venlafaxine)、喜保寧(vigabatrin)、沃替西汀(vortioxetine)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、唑吡坦(zolpidem)、唑尼沙胺(zonisamide)、佐匹克隆(zopiclone)及左氯苯噻醇(zuclopenthixol)。

【0130】在一些實施例中，一或多種額外醫藥活性劑可包括神經保護劑。在一些實施例中，神經保護劑為雙重白胺酸-拉鏈激酶(DLK)抑制劑。在一些實施例中，神經保護劑為菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶(NAMPT)抑制劑。

【0131】在一些實施例中，一或多種額外醫藥活性劑可為NAD+或

NAD+前驅物。NAD+前驅體包括例如菸鹼醯胺核糖苷(NR)、菸鹼酸(NA)、菸鹼酸核糖苷(NaR)、菸鹼醯胺(NAM)、菸鹼醯胺單核苷酸(NMN)、菸鹼酸單核苷酸(NaMN)、色胺酸、維生素B3及菸鹼酸腺嘌呤二核苷酸(NAAD)。

醫藥調配物及劑型

【0132】 本發明化合物當用作藥劑時可以醫藥組合物形式投與。醫藥組合物係指本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合。

【0133】 此等組合物可以醫藥技術熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，此根據需要局部或全身治療及所治療之區域而定。醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑(包括賦形劑及助劑)來調配，該一或多種載劑促使活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。關於適用於本文中所描述醫藥組合物之賦形劑的其他細節可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.,編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)中，此揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0134】 投藥可為經口、局部(包括經眼及至黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、經肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣

管內、鼻內、表皮及經皮)、經眼(例如滴眼劑或玻璃體內、結膜下、筋膜囊下或眼球後注射)或非經腸。

【0135】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有上述本發明化合物中之一或多者與一或多種醫藥學上可接受之載劑之組合作為活性成分。在製備本發明之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分的媒劑、載劑或介質。因此，調配物組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體狀或於液體介質中)、軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑形式。

【0136】 組合物可以單位劑型調配。術語「單位劑型」係指適合以單位劑量形式用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，各單位含有經計算以產生所需治療效應之預定量之活性物質，其與適合之醫藥賦形劑結合。

【0137】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且一般以醫藥學上有效量投與。然而，應理解，實際投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情況來判定，包括待治療之病狀、所選投與途徑、實際投與化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況。

【0138】 為了製備固體組合物(諸如錠劑)，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均勻組合物時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中，以便該組合物可容易地再分成同等有效之單位劑型，諸如錠

劑、丸劑及膠囊。此固體預調配物隨後再分為上文所描述之類型的單位劑型。

【0139】 本發明之錠劑或丸劑可經包衣或另外經混配以提供具有延長作用之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈包覆前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。各種材料可用於此類腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0140】 可併有本發明之化合物及組合物以經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液；適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液；及具有可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之調味乳液；以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0141】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，以及散劑。液體或固體組合物可含有如上文所述之適合的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物以用於局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體而霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或霧化裝置可連接至面罩托或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0142】 向患者投與的化合物或組合物之量將視所投與之物質、投藥目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似者而變化。在治療性應用中，可向已患有疾病之患者以足以治癒或至少部分地遏制疾病及其併發症之症狀的量投與組合物。有效劑量將視所治療之疾病病狀而定，

以及由主治臨床醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似者之因素進行判斷。

【0143】 向患者投與之組合物可呈上文所描述之醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可按原樣封裝使用或凍乾，凍乾製劑在投與前與無菌水性載劑組合。

【0144】 本發明化合物之治療劑量可根據例如治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中之本發明化合物比例或濃度可視多種因素而變，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。劑量很可能視諸如以下之變數而定：疾病或病症之類型及發展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方及其投與途徑。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推得到。

【0145】 本發明將藉助於特定實例更詳細地加以描述。出於說明之目的而提供以下實例，而不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別出可改變或修改以產生基本上相同結果之各種非關鍵參數。根據本文所提供之分析中之一或多者，發現實例之化合物為SARM1之抑制劑。

實例

一般實驗：

【0146】 對空氣或水分敏感之所有反應均在火焰乾燥玻璃器皿中在氮氣氛圍下進行。所有市售試劑均購自供應商，諸如Sigma-Aldrich (MilliporeSigma)、Combi-Blocks、Enamine、Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC)及Alfa Aesar，且除非另外指出，否則不經純化即使

用。在Bruker AVIII 400或Bruker AVIII 500光譜儀上記錄質子核磁共振(^{1}H NMR)光譜。將樣品溶解於氘化氯仿($CDCl_3$)、二甲亞碸(DMSO-d_6)、乙腈(CD_3CN)或甲醇(CD_3OD)中。化學位移以百萬分率(ppm)記錄且參考氘代氯仿(δ 7.26 ppm)、DMSO-d_6 (δ 2.50 ppm)、CD_3CN (δ 1.94 ppm)或CD_3OD (δ 3.31 ppm)之中心線。資料如下報導：化學位移，多重性(s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，qt=五重峰，m=多重峰，br=寬峰)。以赫茲(Hz)為單位給出偶合常數(*J*值)。在Agilent 1200 HPLC/6100 SQ系統或Agilent 1260 Infinity II HPLC/6125 SQ系統上記錄低解析度ESI質譜。在Agilent 1200 HPLC/6100 SQ系統上記錄LC-MS量測值。

縮寫之清單：

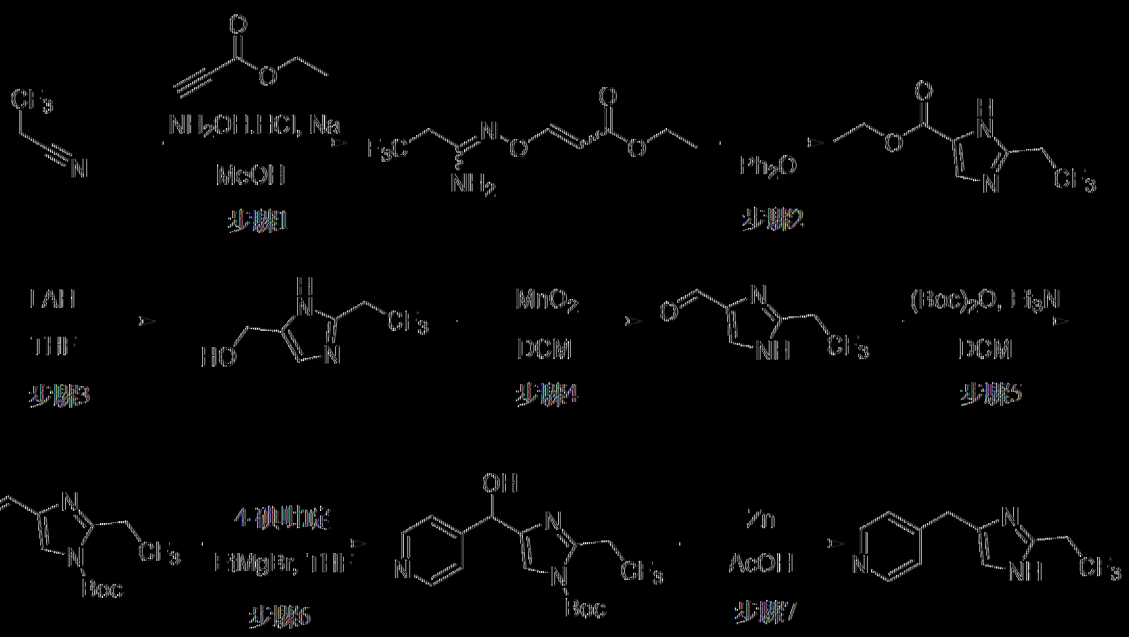
aq	水溶液
Boc	三級丁基氧基羰基
Boc_2O	Boc-酸酐或二碳酸二-三級丁酯
CDI	1,1'-羰基-二咪唑
d	天
D	^{2}H(氘)
DABCO	1,4-二氮雙環[2.2.2]辛烷
dba	二亞苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DMP	戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷或三乙酸3-側氧基-1λ^5,2-苯并碘氧雜戊環-1,1,1(3*H*)-三基酯
DEA	二乙胺
DHP	3,4-二氫哌喃

DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
EDC·HCl	*N*-乙基-*N*'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
ESI-MS	電噴霧電離-質譜法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
equiv	當量
FA	甲酸
h	小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸酯
HOBt	1-羥基苯并三唑
LAH	氫化鋁鋰
LCMS	液相層析質譜法
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
MS	質譜
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇

MHz	百萬赫茲
min	分鐘
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
M	莫耳濃度
MeCN	乙腈
mol	莫耳
Ms	甲烷磺醯基
MW	微波
N	當量濃度
NBS	*N*-溴丁二醯亞胺
NCS	*N*-氯丁二醯亞胺
OTf	三氟甲烷磺酸酯
Pd/C	鈀/碳
PE	石油醚
Ph	苯基
PTSA	對甲苯磺酸
^{1}H NMR	質子核磁共振
RP-HPLC	逆相高效液相層析
RT	滯留時間
rt	室溫
sat	飽和

SEM	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
SFC	超臨界流體層析
T3P	丙基膦酸酐
TBAF	氟化四丁銨
TBPH	氫過氧化三級丁基溶液(Luperox®，TBH70X)
t-BuOK	三級丁醇鉀
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫哌喃
TLC	薄層層析
Tol	甲苯
TosMIC	對甲苯磺醯基甲基胂
wt %	重量百分比
v/v %	體積比體積百分比
w/v %	重量比體積百分比
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

實例1：4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶



[0147] 步驟1：3-(((1-胺基-3,3,3-三氟丙烷-2-亞基)胺基)氧基)丙烯酸乙酯。使用加料漏斗緩慢地向容納金屬鈉(843 mg，36.7 mmol)之MeOH (10 mL)之燒瓶中添加$NH_2OH·HCl$ (2.55 g，36.7 mmol)於MeOH (10 mL)中之懸浮液。將所得混合物攪拌15 min。過濾懸浮液，將濾液冷卻至0℃且添加3,3,3-三氟丙腈(4 g，36.7 mmol)。將反應混合物攪拌1 h。減壓蒸發溶劑且將所得油狀物溶解於MeCN (150 mL)中且將TEA (3.72 g，36.7 mmol)添加至溶液中。將所得混合物加熱至80℃且添加丙炔酸乙酯(3.6 g，36.7 mmol)於MeCN (20 mL)中之溶液。在80℃下攪拌所得反應物18 h。隨後將反應物冷卻至室溫，減壓蒸發溶劑，且藉由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈黃色油狀物的3-(((1-胺基-3,3,3-三氟丙烷-2-亞基)胺基)氧基)丙烯酸乙酯(7.1 g，81%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$。

[0148] 步驟2：2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯。將3-(((1-胺基-3,3,3-三氟丙烷-2-亞基)胺基)氧基)丙烯酸乙酯(5 g，20.8 mmol)及Ph_2O (60 mL)加熱至180℃且攪拌30 min。使反應物冷卻且經由矽膠管柱層析來純化粗混合物，得到呈黃色油狀物之2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯(1.8 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS

ESI-MS *m/z*: 223 $[M+H]^+$。

【0149】 **步驟3：(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲醇**. 在0℃下將含1 M LAH之THF (11.2 mL，11.2 mmol)添加至2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯(1 g, 4.5 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中。使所得混合物升溫到室溫並且攪拌3 h。藉由添加水來淬滅反應物且過濾。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(560 mg)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 181 $[M+H]^+$。

【0150】 **步驟4：2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醛.** 向(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(560 mg, 3.11 mmol)於DCM (50 mL)及MeCN (50 mL)中之溶液中添加MnO_2(2.64 g，31.1 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌3 h。過濾反應混合物且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之粗製2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醛(498 mg)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 179 $[M+H]^+$。

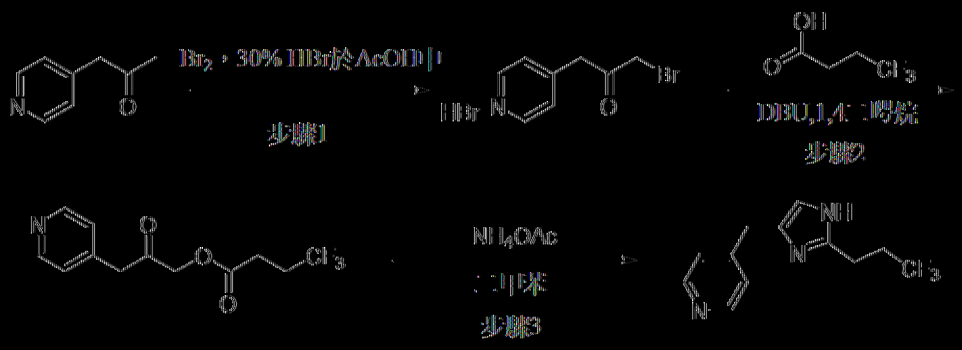
【0151】 **步驟5：4-甲醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯.** 在室溫下攪拌2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醛(1 g, 5.61 mmol)、TEA (1.13 g，11.2 mmol)及$(Boc)_2O$ (2.45 g，11.2 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液16 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅混合物且將有機物萃取至EtOAc (3×100 mL)中。合併有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之4-甲醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(716 mg, 46%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 179 $[M+H-Boc]^+$。

【0152】 **步驟6：4-(羥基(吡啶-4-基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-**

咪唑-1-甲酸三級丁酯. 將4-碘吡啶(839 mg，4.09 mmol)於THF (30 mL)中之溶液冷卻至0℃，且向其中逐滴添加EtMgBr(4.10 mL，4.09 mmol，1.0 M於THF中)。在0℃下將混合物攪拌1 h，且在0℃下添加4-甲醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(716 mg，2.57 mmol)。在添加之後，使所得混合物升溫至室溫且攪拌16 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅混合物且將有機物萃取至EtOAc (3×80 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈棕色油狀物之粗製4-(羥基(吡啶-4-基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(2.87 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 358 $[M+H]^+$。

【0153】 **步驟7：4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 將粗製4-(羥基(吡啶-4-基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(2.87 g, 8.03 mmol)及Zn (5.22 g, 80.3 mmol)於AcOH (50 mL)中之混合物加熱至130℃維持16 h。過濾所得混合物，且用MeOH (50 mL)沖洗沈澱物。減壓濃縮濾液。向此殘餘物中添加飽和$NaHCO_3$(50 mL)且將有機物萃取至DCM/MeOH (10:1，3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(308 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm): δ 12.01 (s, 1 H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.65 (q, *J* = 10.8 Hz, 2 H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$。

實例2：4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶



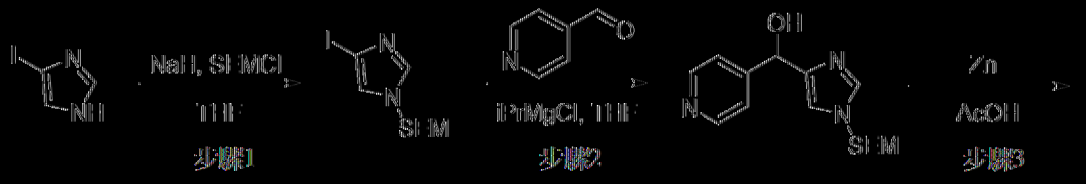
[0154] 步驟1：1-溴-3-(吡啶-4-基)丙-2-酮氫溴酸鹽. 在15℃下在氮氣氛圍下向1-(吡啶-4-基)丙-2-酮(25 g，185 mmol)、HBr(30%於AcOH中)(250 mL)之攪拌混合物中逐滴添加溴(29.6 g，185 mmol)。在室溫下將混合物攪拌5 h。用Et_2O (1 L)稀釋混合物。過濾所得混合物且用Et_2O (2×20 mL)洗滌濾餅。此濾餅減壓濃縮時產生呈淺黃色固體狀之1-溴-3-(吡啶-4-基) 丙-2-酮氫溴酸鹽(49.8 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 214, 216 [M+H]+。

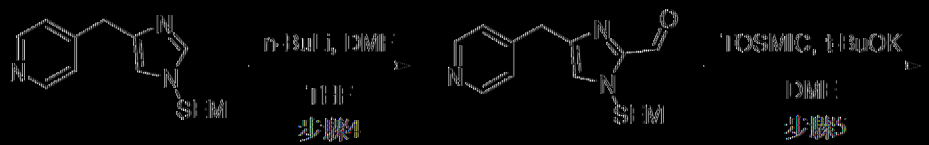
[0155] 步驟2：4,4,4-三氟丁酸2-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙酯. 在室溫下在氮氣氛圍下將4,4,4-三氟丁酸(3.32 g，23.3 mmol)及DBU (8.89 g，58.4 mmol)於1,4-二㗁烷(150 mL)中之混合物攪拌5分鐘。向此混合物中添加1-溴-3-(吡啶-4-基)丙-2-酮(5 g，23.4 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。將所得混合物萃取至EtOAc (3×500 mL)中。合併之有機層用鹽水(2×300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之4,4,4-三氟丁酸2-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙酯(2 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 276 [M+H]+。

[0156] 步驟3：4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)吡啶. 在微波管中在160℃下將4,4,4-三氟丁酸2-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙酯(0.2 g，0.727 mmol)及乙酸銨(0.56 g，7.27 mmol)於1,2-二甲苯(4 mL)中之混

合物攪拌10 min(×10個反應，總共2 g 4,4,4-三氟丁酸2-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙酯)。藉由製備型HPLC純化合併之混合物，得到呈黃色固體狀之4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(79.2 mg，4.3%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.65 (s, 1H), 8.61 - 8.33 (m, 2H), 7.33 - 7.12 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.55 (m, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

實例3：2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈







[0157] 步驟1：4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑。使4-碘-1*H*-咪唑(10 g，0.052 mol)於無水THF (50 mL)中的溶液冷卻至0 ℃，且添加NaH (2.47 g，0.062 mol，60%)。在0℃下將反應混合物攪拌1 h，隨後添加SEM-Cl (10.3 g，0.062 mol)。隨後使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅反應物且將所得混合物萃取至EtOAc (3×100 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠管柱層析來純化粗殘餘物，得到呈棕色液體狀之4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑(9.58 g，57%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 325 [M+H]$^+$。

【0158】 **步驟2：吡啶-4-基(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇.** 在0℃下，向4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑(8.52 g，0.026 mol)於THF (50 mL)中之溶液中添加*i*PrMgCl (24.3 mL，0.032 mol，1.3 M於THF中)。在0℃下攪拌混合物1 h，且添加異菸鹼醛(3.38 g，0.032 mol)。將所得混合物升溫至室溫且攪拌16 h。隨後藉由添加H_2O (20 mL)淬滅混合物且萃取至EtOAc (3×100 mL)中。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈棕色液體狀之吡啶-4-基(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(10.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS ESI-MS *m/z* = 306 $[M+H]^+$。

【0159】 **步驟3：4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 將吡啶-4-基(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(10.4 g, 0.034 mol)及Zn (22.2 g, 0.34 mol)於AcOH (100 mL)中之溶液加熱至130℃且攪拌16 h。過濾混合物且用MeOH (50 mL)沖洗。隨後減壓濃縮濾液。將殘餘物添加至飽和$NaHCO_3$溶液(200 mL)中，且將有機物萃取至EtOAc (3×200 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。粗殘餘物係藉由矽膠管柱純化，得到呈棕色液體狀之4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(5.50 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS ESI-MS *m/z:* 290 $[M+H]^+$。

【0160】 **步驟4：4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛.** 在氮氣氛圍下向4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(2.22 g，7.67 mmol)於-70℃之無水THF (20

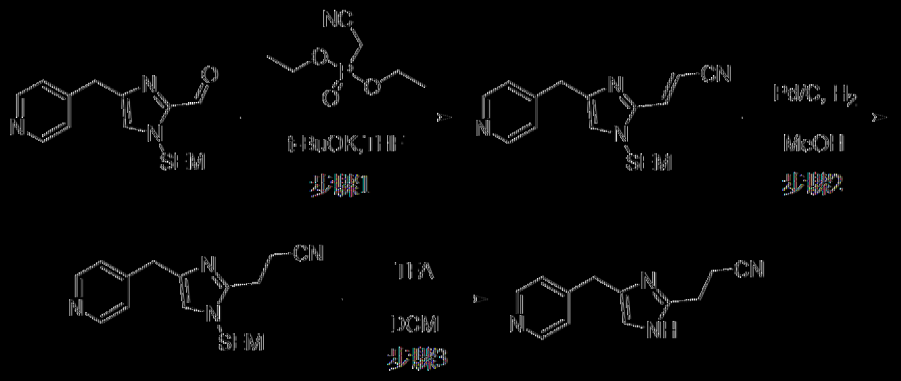
mL)中之攪拌溶液中添加*n*-BuLi (9.2 mL，23 mmol，2.5 M於己烷中)。在-70℃下將反應混合物攪拌2 h，隨後添加DMF (0.841 g，11.5 mmol)。隨後使混合物升溫至室溫且攪拌16 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅所得混合物且將有機物萃取至EtOAc (3×100 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化粗殘餘物，得到呈棕色油狀物之4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(1.05 g, 43%)。LCMS ESI-MS *m/z:* 318 $[M+H]^+$。

【0161】 **步驟5：2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈.** 向4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(250 mg，0.788 mmol)及TosMIC (231 mg，1.18 mmol)於DME(10 mL)中之攪拌溶液中添加*t*-BuOK(134 mg，1.18 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h，且隨後添加MeOH (50 mL)。將所得混合物加熱至回流且攪拌2 h。此時，藉由添加H_2O (20 mL)淬滅反應物且萃取至EtOAc (3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色液體狀之2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈(300 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS ESI-MS *m/z*: 329 $[M+H]^+$。

【0162】 **步驟6：2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈.** 在室溫下攪拌2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈(300 mg，0.913 mmol)於DCM/TFA (10 mL，v/v=2:1)中之溶液3 h。減壓移除揮發物，將殘餘物添加至飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL)中，且將有機物萃取至EtOAc (3×20 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。粗殘餘物經製備型HPLC純化，得到呈棕色油狀物

之2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈(37 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm): δ 11.99 (s, 1 H), 8.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 199 [M+H]$^+$。

實例4：3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈



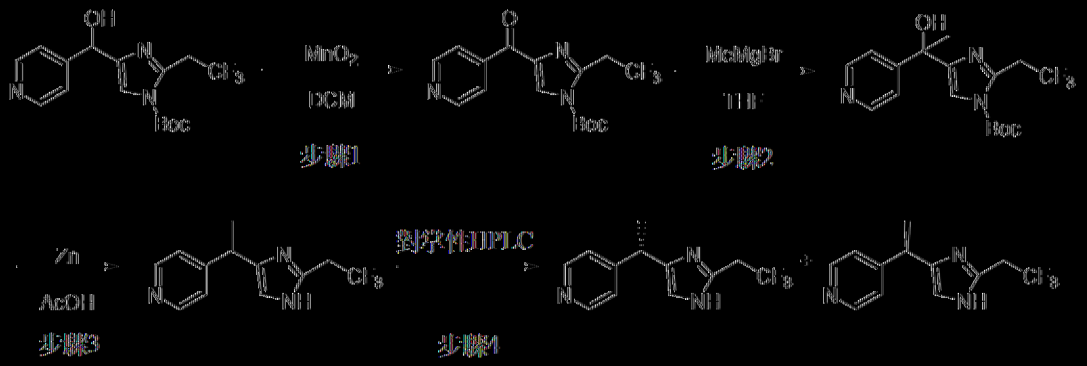
[0163] 步驟1：(*E*)-3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙烯腈。將(氰基甲基)膦酸二乙酯(167 mg，0.945 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，隨後添加*t*-BuOK(106 mg，0.945 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h之後，添加4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(實例3，步驟4，250 mg，0.788 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。接著藉由添加H_2O (20 mL)淬滅反應物且將有機物萃取至EtOAc (3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之(*E*)-3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙烯腈(150 mg，47%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 341 [M+H]$^+$。

[0164] 步驟2：3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌(*E*)-3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙烯腈(150

mg，0.441 mmol)及Pd/C(15 mg，10 wt%/wt)於MeOH (10 mL)中之混合物2 h。過濾所得混合物且減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之粗製3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈(126 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS ESI-MS *m/z*: 343 [M+H]$^+$。

[0165] 步驟3：3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈. 在室溫下攪拌3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈(126 mg，0.368 mmol)於DCM/TFA (10 mL，v/v: 2:1)中之溶液3 h。隨後減壓濃縮反應物且將殘餘物添加至飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL)中且萃取至EtOAc (3×20 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈褐色油狀物之3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈(53 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.67 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.94-2.79 (m, 4H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 213 [M+H]$^+$。

實例5、5a及5b：(外消旋)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶、(*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶，及(*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶



[0166] 步驟1：4-異菸鹼醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲

酸三級丁酯. 在室溫下將4-(羥基(吡啶-4-基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(635 mg，1.78 mmol，實例1，步驟7)、MnO_2 (1.55 g，17.8 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液攪拌16 h。過濾所得混合物，且減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之4-異菸鹼醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(355 mg)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 $[M+H-Boc]^+$。

【0167】 **步驟2：4-(1-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯**. 將4-異菸鹼醯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(355 mg，1.00 mmol)於THF (20 mL)中之溶液冷卻至0℃。向此混合物中逐滴添加MeMgBr (2 mL，2 mol，1.0 M於THF中)，升溫至室溫且攪拌16 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅所得混合物，且將有機物萃取至EtOAc (3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈棕色油狀物之粗製4-(1-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(420 mg)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

【0168】 **步驟3：**(外消旋)**-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶.** 將粗製4-(1-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸三級丁酯(420 mg，1.13 mmol)及Zn (735 mg，11.3 mol)於AcOH (50 mL)中之混合物加熱至130℃維持16 h。過濾混合物，用MeOH (50 mL)沖洗沈澱物且減壓濃縮濾液。向此殘餘物中添加飽和$NaHCO_3$(50 mL)且將有機物萃取至DCM/MeOH (10:1，3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(95

mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*, ppm) δ 8.42 (s, 2 H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.58 (q, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

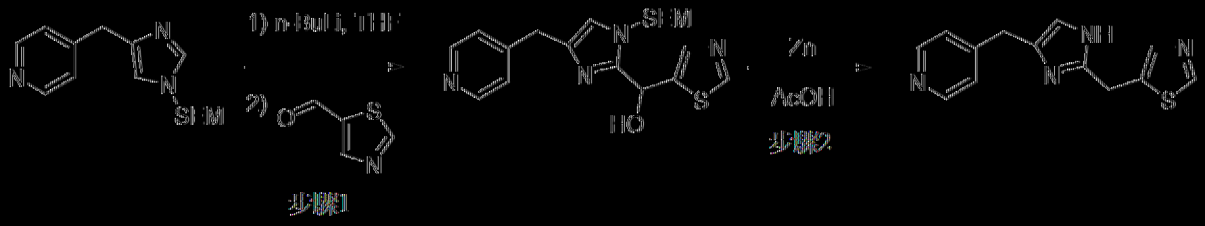
[0169] 步驟4：(*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶，及(*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶。藉由對掌性HPLC分離4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(150 mg，0.588 mmol)，得到呈白色固體狀之早期溶離異構體4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(實例5a，50.5 mg)及晚期溶離異構體4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(實例5b，44.1 mg)。

[0170] 峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.0 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.64 (q, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

[0171] 峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.96 (s, 1 H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 4.02-4.035 (m, 1 H), 3.64 (q, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

[0172] 任意指定絕對立體化學。

實例6：5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑



[0173] 步驟1：(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)

甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇. 向4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(實例3，步驟3，700 mg，2.42 mmol)於在氮氣氛圍下冷卻至-70℃之無水THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.42 mL，6.04 mmol，2.5 M己烷溶液)。在-70℃下攪拌所得反應物1 h，且經5 min緩慢添加噻唑-5-甲醛之溶液(812 mg，7.35 mmol)。隨後使反應物升溫至室溫且攪拌3 h。藉由添加H_2O (20 mL)淬滅混合物且將有機物萃取至EtOAc (3×100 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈棕色油狀物之粗製(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(1.02 g)，且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$。

【0174】 **步驟2：5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑.** 在130℃下將(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(1.02 g，粗產物，2.53 mmol)及Zn (1.65 g，25.3 mmol)於AcOH (10 mL)中之混合物攪拌16 h。過濾所得混合物，用MeOH (20 mL)沖洗；減壓濃縮濾液。將殘餘物添加至飽和$NaHCO_3$溶液(50 mL)中，且將有機物萃取至DCM/MeOH (10:1 v/v，3×50 mL)中。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑(51 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$。

實例7及7a：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇

及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇



[0175] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇。向4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(實例3，步驟4，15.5 g，48.9 mmol，1.0 eq)及THF (155 mL)之混合物中添加$TMSCF_3$ (8.3 g，58.4 mmol，1.2 eq)。將所得混合物冷卻至0℃且添加CsF。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。過濾所得混合物且減壓蒸發濾液，且藉由逆相管柱層析來純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(15 g，79%)。

[0176] 步驟2：(外消旋)-2,2,2-三氟-1-[4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]乙醇。在氮氣氛圍下，在室溫下攪拌2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(300 mg，0.77 mmol)於TFA (3 mL)及DCM (3 mL)中之混合物隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到紅色油狀物。藉由製備型HPLC純化粗物質(230 mg)，得到呈白色固體狀之(外消旋)-2,2,2-三氟-1-[4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]乙醇(113 mg，57%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.19 (d, *J* = 40.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 65.5 Hz, 1H), 5.23 - 4.94 (m, 1H), 3.33 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 258 $[M+H]^+$。

[0177] 步驟3：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇。藉由製備型SFC純化(外消旋)-2,2,2-三氟-1-[4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]乙醇(1 g)。將峰1分離為白色固體(395 mg，29%)且峰2分離為白色固體(391 mg，29%)。

峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.25 (s, 1H), 8.51 - 8.34 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.25 - 5.01 (m, 1H), 3.86 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 258 [M+H]$^+$。

峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.24 (s, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 3.86 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 258 [M+H]$^+$。

[0178] 任意指定絕對立體化學。

實例8：4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶



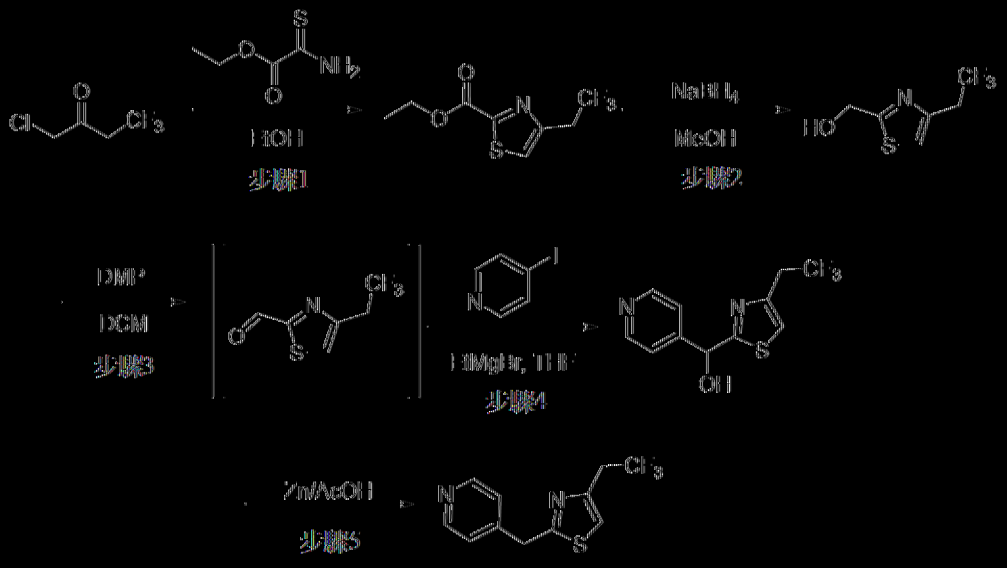
[0179] 步驟1：2-(吡啶-4-基)乙醯肼。在75℃下將2-(吡啶-4-基)乙酸甲酯(206 mg，1.36 mmol)及單水合肼(102 mg，2.04 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液攪拌16 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈無色油狀物之2-(吡啶-4-基)乙醯肼(120 mg，58%)且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 152 [M+H]$^+$。

[0180] 步驟2：3,3,3-三氟亞胺基丙酸乙酯。在0℃下，將HCl (4 N於

烷中，2.5 mL，10 mmol)緩慢添加至3,3,3-三氟丙腈(404 mg，3.7 mmol)於EtOH中之溶液中，且在室溫下攪拌16 h。減壓濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之3,3,3-三氟丙醯亞胺乙酯，且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 156 [M+H]$^+$。

[0181] 步驟3：4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶。將3,3,3-三氟丙醯亞胺乙酯(40 mg，0.26 mmol)添加至2-(吡啶-4-基)乙醯肼(39 mg，0.26 mmol)於MeCN (1.5 ml)中之溶液中，且將其在室溫下攪拌10分鐘且在50℃下攪拌20分鐘。隨後將其在105℃下攪拌1 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈無色油狀物之4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶(2.4 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-*d3*, ppm) δ 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 243 [M+H]$^+$。

實例9：2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑



[0182] 步驟1：4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-甲酸乙酯。向小瓶中裝入1-氯-4,4,4-三氟丁-2-酮(1.81 mL，0.36 mmol)及EtOH (2 mL)。接著添

加胺基甲硫醯甲酸乙酯(57.7 mg，0.43 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃。在16 h之後，減壓濃縮反應混合物，得到呈無色固體狀之4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-甲酸乙酯(43 mg)，且化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 240 $[M+H]^+$。

【0183】 **步驟2：(4-(2,2,2-三氟乙基)-噻唑-2-基)甲醇**. 向小瓶中裝入4-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-2-甲酸乙酯(10.4 mL，1.04 mmol)及MeOH (2 mL)。將硼氫化鈉(118 mg，3.11 mmol)添加至反應混合物中且攪拌1 h。藉由添加水(10 mL)淬滅反應物且用DCM (3×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基)甲醇(200 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: ESI-MS *m/z*: 198 $[M+H]^+$。

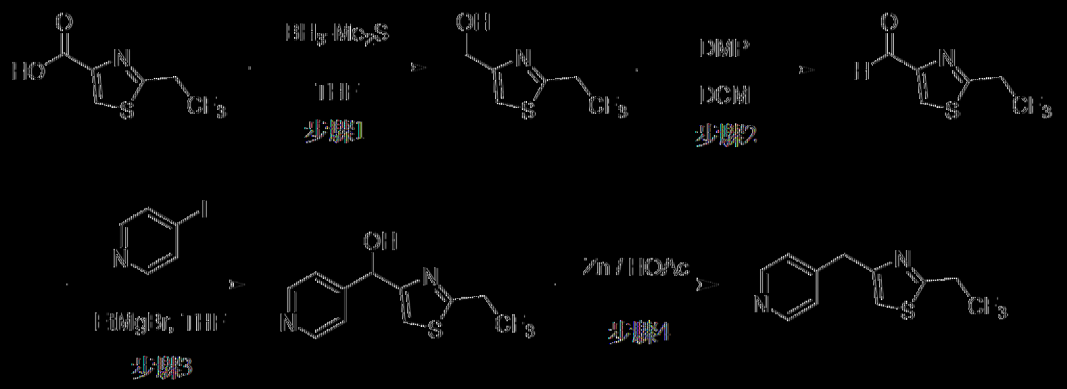
【0184】 **步驟3：4-(2,2,2-三氟乙基)-噻唑-2-甲醛.** 向小瓶中裝入(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-2-基)甲醇(10.4 mL，1.04 mmol)且溶解於DCM (10 mL)中。隨後向反應混合物中添加乙酸1,1-雙(乙醯基氧基)-3-側氧基-3*H*-1λ^5,2-苯碘醯-1-基酯(617 mg，1.46 mmol)。在12 h之後，反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，用水(1×10 mL)、鹽水(1×10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀物之粗製4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-甲醛(82 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0185】 **步驟4：吡啶-4-基(4-(2,2,2-三氟乙基)-噻唑-2-基)甲醇.** 向小瓶中裝入4-碘吡啶(1.51 mL，0.302 mmol)且溶解於THF (1.4 mL)中。將溶液冷卻至0℃且經30秒逐滴添加溴化乙基鎂(0.12 mL，0.363 mmol)。向反應混合物中添加4-(2,2,2-三氟乙基-噻唑-2-甲醛(來自步驟3

之粗物質；59 mg，0.3 mmol)且在0℃下將所得混合物攪拌10分鐘。隨後使反應物升溫至室溫且攪拌。在30分鐘之後，藉由添加水(20 mL)淬滅反應混合物且將有機物萃取至EtOAc (3×30 mL)中。合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌且經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由正相層析來純化粗混合物，得到吡啶-4-基(4-(2,2,2-三氟乙基)-噻唑-2-基)甲醇(22 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.68 - 8.44 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。

【0186】 步驟5：2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑. 向小瓶中裝入(吡啶-4-基)(2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(1.42 mL，0.142 mmol)且溶解於乙酸(1.4 mL)中。接著添加鋅(52.4 mg，0.802 mmol)且將反應物加熱至80℃。18 h後添加另一份鋅(52.4 mg，0.802 mmol)。2 h後，添加另一份鋅(52.4 mg，0.802 mmol)且在80℃下再攪拌2小時。使反應物冷卻至室溫且經矽藻土過濾，且用EtOAc (10 mL)及MeOH (10 mL)洗滌。用EtOAc (30 mL)稀釋濾液且用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)淬滅。用EtOAc (3×30 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥。濃縮反應混合物且藉由正相層析來純化，得到呈黃色透明油狀物之2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑(12 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.63 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。

實例10：4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑



[0187] 步驟1：(2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基)甲醇。烘箱乾燥之小瓶中裝入2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-甲酸(435 mg，2.06 mmol)且在氬氣下懸浮於THF (4.7 mL)中。接著經2 min逐滴添加硼烷-甲硫(586 μL，6.18 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後，使反應混合物冷卻至0℃且藉由緩慢添加1 M HCl溶液淬滅。在鼓泡停止之後，將反應混合物萃取至EtOAc (3×30 mL)中。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由層析來純化殘餘物，得到呈黃色透明油狀物之吡啶-4-基(2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基)甲醇(209 mg，51%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 198 [M+H]$^+$。

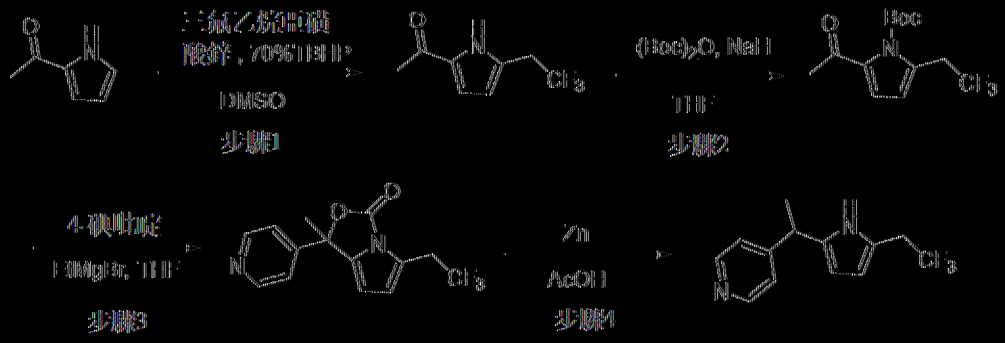
[0188] 步驟2：2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-甲醛。向小瓶中裝入(2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(202 mg，1.02 mmol)且溶解於DCM (4 mL)中。在氬氣下迅速攪拌反應混合物且添加戴斯-馬丁高碘烷(739 mg，1.74 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，藉由添加水(20 mL)來淬滅反應混合物且用EtOAc (30 mL)稀釋。分離各層且將水層萃取至EtOAc (3×20 mL)中。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到呈無色油狀物之2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-甲醛(113 mg，56%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 196 [M+H]$^+$。

[0189] 步驟3：吡啶-4-基(2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基)甲醇。向燒瓶中裝入4-碘吡啶(1.28 mL，256 μmol)且溶解於THF (1.4 mL)中。將

溶液冷卻至0℃且經30秒逐滴添加溴化乙基鎂(0.133 mL，0.44 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌30分鐘之後，緩慢添加含2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-甲醛之THF (1 mL)且將其在室溫下攪拌1 h。藉由添加水(20 mL)來淬滅反應混合物且用EtOAc (30 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到呈透明油狀物之吡啶-4-基(2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基)甲醇(54 mg，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.68 - 8.44 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。

【0190】 **步驟4：4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑.** 向小瓶中裝入(吡啶-4-基)(2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(39 mg，0.142 mmol)及乙酸(1.4 mL)。隨後添加鋅(93 mg，1.42 mmol)且將反應物加熱至80℃持續18 h。再添加鋅(93 mg，1.42 mmol)且在80℃下將反應物攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且用EtOAc (10 mL)及MeOH (10 mL)沖洗。用EtOAc (30 mL)稀釋濾液且用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)中和且用pH紙檢查為約pH 7。用EtOAc (3×30 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到呈黃色透明油狀物之4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑(18 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.72 - 8.40 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.84 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。

實例11：(外消旋)-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶



[0191] 步驟1：1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙-1-酮。向1-(1*H*-吡咯-2-基)乙-1-酮(100 mg，0.916 mmol)及DMSO (2 mL)之攪拌溶液中添加三氟乙烷甲磺酸鋅(461 mg，0.916 mmol)，接著添加氫過氧化三級丁基(389 mg，3.02 mmol，70%水溶液)。在4 mL反應小瓶中將反應混合物加熱至60℃。在2 h之後，直接藉由矽膠層析來純化反應混合物，得到呈白色固體之1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙-1-酮(54 mg)且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 192 [M+H]$^+$。

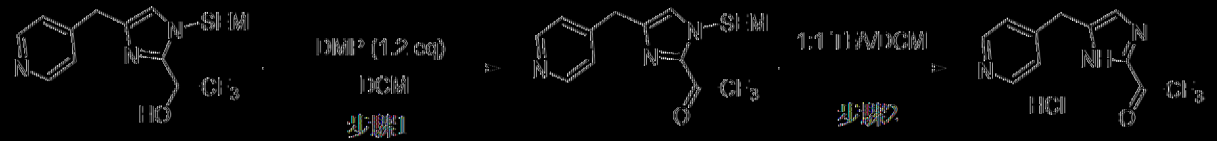
[0192] 步驟2：2-乙醯基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯。在0℃下在氮氣氛圍下，向1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙-1-酮(54 mg，0.282 mmol)及THF (5 mL)之溶液中添加60% NaH (25 mg，0.625 mmol)。在30分鐘之後，添加二碳酸二三級丁酯(93 mg，0.424 mmol)。3 h後，藉由添加水來淬滅反應物且用EtOAc萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析來純化粗產物，得到2-乙醯基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯(37 mg，45%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 236 [M-*t*Bu]$^+$。

[0193] 步驟3：1-甲基-1-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*,3*H*-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮。在氮氣氛圍下向5 mL圓底燒瓶中添加4-碘吡啶

(6.35 mL，1.27 mmol)及THF (3 mL)。將溶液冷卻至0℃且經30秒逐滴添加溴化乙基鎂溶液(0.423 mL，1.27 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。在0℃下添加含乙醯基-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.956 mmol)之THF (2 mL)且將反應物升溫至室溫。在1 h之後，藉由添加水來淬滅反應物，且添加固體NH_4Cl以使水層飽和。分離水層，且有機層經Na_2SO_4乾燥。過濾有機層且減壓濃縮，得到粗產物。藉由二氧化矽層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-甲基-1-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*,3*H*-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(23.7 mg，69%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 297 $[M+H]^+$。

[0194] 步驟4：(外消旋)-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶。向1-甲基-1-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*,3*H*-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(23.7 mg，0.088 mmol)及乙酸(1 mL)之溶液中添加鋅粉(57.3 mg，0.877 mmol)，且在4 mL反應小瓶中在125℃下將所得混合物加熱2 h。經由矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之(外消旋)-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶(22 mg，99%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.38 (br s, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.11-6.08 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.26 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。

實例12：2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-吡咯-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽



[0195] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽

烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-酮. 在室溫下在氮氣氛圍下將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(實例7，步驟1，300 mg，0.77 mmol)及DMP(394 mg，0.93 mmol)於DCM (6 mL)中之混合物攪拌2 h。在室溫下用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10 mL)淬滅反應物。所得混合物用DCM (2×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黑色油狀物之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮(290 mg，97%)。LCMS ESI-MS m/z: 386 $[M+H]^+$。

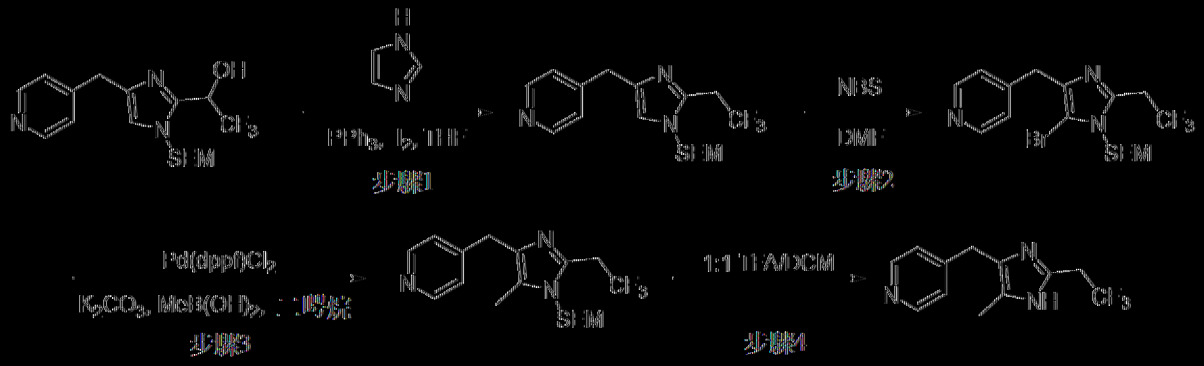
【0196】 **步驟2：2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽.** 在室溫下在氮氣氛圍下將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮(290 mg，0.75 mmol)、DCM (2.9 mL)及TFA (2.9 mL)之混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得溶液，得到黃色油狀物。將殘餘物溶解於含4 M HCl之二噁烷(10 mL)中，接著在室溫下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物，得到黃色油狀物。經由製備型HPLC純化粗產物(200 mg)，得到呈黃色固體狀之粗產物(105 mg)。粗產物再次藉由製備型HPLC純化。合併之產物溶離份(500 mL)用濃HCl (5 mL)處理且減壓濃縮，得到粗產物且藉由製備型HPLC純化以移除NH_4Cl鹽，得到呈黃色固體狀之2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽(31 mg，14%)。^1H NMR (400 MHz, D_2O, ppm): δ 8.75 - 8.58 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.42 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 271 $[M+H]^+$。

實例13：(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮肟



[0197] 在室溫下在氮氣氛圍下，向2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮2,2,2-三氟乙酸鹽(實例12，110 mg，0.298 mmol)於EtOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加$NH_2OH.HCl$ (41 mg，0.596 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液將所得混合物鹼化至pH 8。藉由製備型HPLC純化粗產物(100 mg)，得到呈白色固體狀之(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮肟(16 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.72 (s, 2H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.98 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 271 [M+H]$^+$。

實例14：4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶



[0198] 步驟1：4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在25℃下將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(實例7，步驟1，1.2 g)、三苯膦(0.97 g, 3.7 mmol)、咪唑(0.25 g, 3.7 mmol)、碘(0.47 g，1.8 mmol)及四氫呋喃(12 mL)合併於20 mL小瓶中。在70℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。在0-10℃下用飽和Na_2SO_3水溶液淬

滅所得混合物，且用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(1×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相管柱層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(0.56 g)。LCMS ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$。

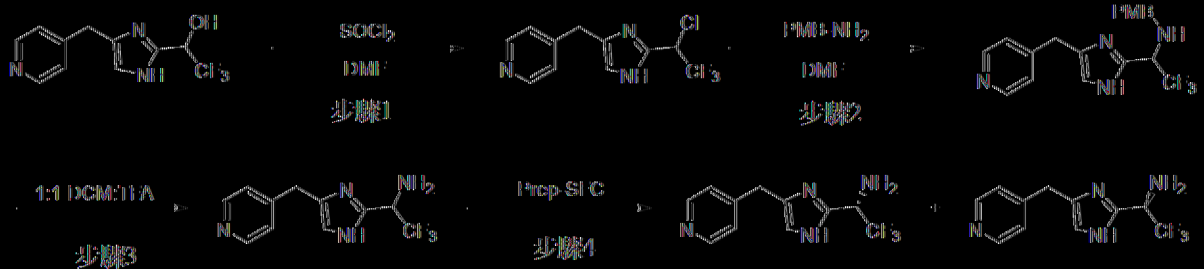
【0199】 步驟2：4-((5-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶. 在室溫下在氮氣氛圍下將4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(520 mg，1.4 mmol)及NBS (274 mg，1.54 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物攪拌3 h。在0-5℃下用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅反應物。所得混合物用EtOAc (2×10 mL)萃取，且合併之有機層用鹽水(1×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色油狀物(300 mg)。藉由逆相管柱層析來純化粗物質，得到呈棕色固體狀之4-((5-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(150 mg)。LCMS ESI-MS *m/z*: 450/452 $[M+H]^+$。

【0200】 步驟3：4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶. 向4-((5-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(120 mg, 0.27 mmol)及甲基硼酸(24 mg, 0.40 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)之溶液中添加K_2CO_3(110 mg，0.80 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(4 mg，0.005 mmol)。用N_2使混合物鼓泡1分鐘。所得混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，隨後在0-5℃用冷卻水淬滅。用EtOAc (2×5 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。粗產物4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(100 mg，棕色油)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 386 [M+H]$^+$。

[0201] 步驟4：4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在室溫下，在氮氣氛圍下，向4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(100 mg，0.21 mmol，約81%純度)於DCM (1 mL)中的攪拌混合物中逐滴添加含TFA (1 mL)。所得混合物在45℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物且將殘餘物溶解於EtOAc (5 mL)及H_2O (5 mL)中，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH 8。用EtOAc (3×5 mL)萃取溶液。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到棕色油狀物(80 mg)。經由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(12 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.78 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (d, 2H), 3.58 (m, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 2H), 2.20 - 1.97 (d, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

實例15及15a：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺



[0202] 步驟1：(外消旋)-4-((2-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-

基)甲基)吡啶. 將$SOCl_2$(3 mL)於DMF (8.5 mg，0.117 mmol)中之溶液冷卻至0℃。在0℃下逐份添加(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(實例7，步驟2，300 mg，1.2 mmol)，接著在室溫下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之(外消旋)-4-([2-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基]甲基)吡啶(300 mg)。LCMS ESI-MS *m/z*: 276 $[M+H]^+$。

【0203】 步驟2：(外消旋)- 2,2,2-三氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺. 在0℃下在氮氣氛圍下向(外消旋)-4-([2-(1-氯-2,2,2-三氟乙基) -1*H*-咪唑-4-基]甲基)吡啶(300 mg，1.1 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加4-甲氧基-苯甲胺(1.5 g，10.9 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物，得到棕色固體。藉由逆相管柱層析來純化粗產物(500 mg)，得到呈黃色固體狀之(外消旋)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苄基)-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(200 mg，49%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$。

【0204】 步驟3：(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-胺. 在氮氣氛圍下在室溫下向(外消旋)-2,2,2-三氟-N-(4-甲氧基苄基)-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(180 mg，0.478 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)，且攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物，得到黃色固體。藉由製備型HPLC純化粗產物(200 mg)，得到呈黃色油狀物之(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(80 mg，65%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 257 $[M+H]^+$。

【0205】 步驟4：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-

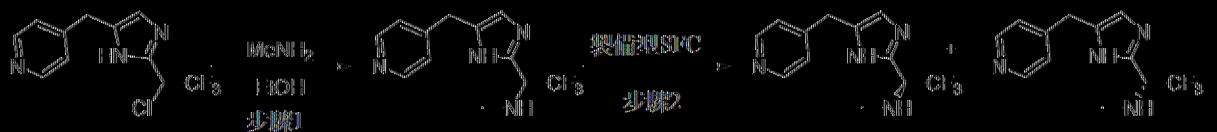
基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺。藉由製備型SFC純化(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(100 mg)。將峰1分離為白色固體(22 mg，28%)且峰2分離為白色固體(17 mg，21%)。

峰1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.48 - 8.42 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.86 (s, 2H); LCMS ESI-MS *m/z*: 257 [M+H]$^+$。

峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.48 - 8.42 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H); LCMS ESI-MS *m/z*: 257 [M+H]$^+$。

[0206] 任意指定絕對立體化學。

實例16及16a：(*S*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺



[0207] 步驟1：(外消旋)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺。在0℃下在氮氣氛圍下，向4-((2-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶(實例15，步驟1，300 mg，1.09 mmol)於EtOH (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加CH_3NH_2(1 mL，30%於EtOH中)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h且減壓濃縮，得到棕色油狀物。藉由製備型HPLC純化粗產物(100 mg)，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-N-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(60 mg，20%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 271 [M+H]$^+$。

[0208] 步驟2：(*S*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺。藉由製備型SFC純化外消旋混合物(60 mg)。將峰1分離為黃色半固體(23 mg，38%)且峰2分離為黃色半固體(21 mg，35%)。

[0209] 峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 271 [M+H]$^+$。

[0210] 峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 271 [M+H]$^+$。

[0211] 任意指定絕對立體化學。

實例17及17a：(*S*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺



[0212] 步驟1：(外消旋)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺。在0℃下在氮氣氛圍下，向4-((2-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶(實例15，步驟1，300 mg，1.1 mmol)於EtOH (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二甲胺(30%於EtOH中，1 mL)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。減壓濃縮所得混合

物，得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC純化粗產物(150 mg)，得到呈黃色油狀物之(外消旋)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(100 mg，32.3%)。LCMS ESI-MS m/z: 285 [M+H]$^+$。

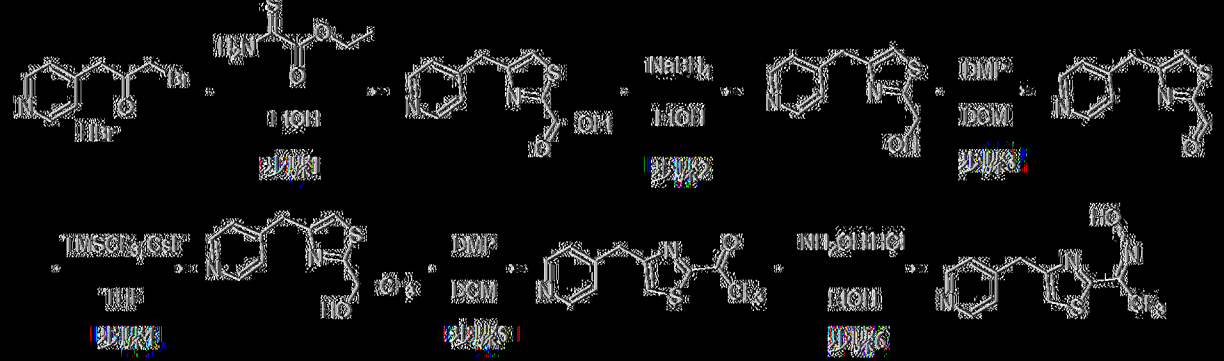
[0213] 步驟2：(*S*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺. 藉由製備型SFC純化(外消旋)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺(100 mg)。將峰1分離為黃色油狀物(28 mg，28%)且峰2分離為黃色油狀物(22 mg，22%)。

[0214] 峰1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.98 (s, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)。LCMS ESI-MS m/z: 285 [M+H]$^+$。

[0215] 峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.99 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (s, 0H), 4.48 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.29 (s, 6H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 285 [M+H]$^+$。

[0216] 任意指定絕對立體化學。

實例18：(*E*/*Z*)-2, 2, 2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟



[0217] 步驟1：4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯. 在氮氣氛圍下

在80℃下將1-溴-3-(吡啶-4-基)丙-2-酮氫溴酸鹽(13.7 g，46.7 mmol)及2-胺基-2-硫酮基乙酸乙酯(6.8 g，51.4 mmol)於EtOH (80 mL)中之混合物攪拌4 h，隨後冷卻至室溫。用飽和$NaHCO_3$(水溶液)將混合物調節至pH 7，用EtOAc (3×50 mL)萃取。有機萃取物用鹽水(1×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(7.0 g，60%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 249 $[M+H]^+$。

【0218】 **步驟2：(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)甲醇.** 在室溫下在氮氣氛圍下用$NaBH_4$(5.4 g，141.0 mmol)將4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(7.0 g，28.2 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液處理4 h。藉由添加0℃飽和NH_4Cl(水溶液)(200 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×80 mL)萃取。減壓濃縮所得有機萃取物，得到呈黃色油狀物之(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)甲醇(6.0 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 207 $[M+H]^+$。

【0219】 **步驟3：4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-甲醛.** 在氮氣氛圍下在室溫下用DMP(10.2 g，24 mmol)將(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)甲醇(6.0 g，22 mmol)於DCM (130 mL)中之溶液處理2 h。藉由在0℃下添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅反應物。用飽和$NaHCO_3$水溶液將所得混合物鹼化至pH 7。用EtOAc (3×80 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物，得到呈棕色油狀物之4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-甲醛(6.0 g)。此化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$。

【0220】 **步驟4：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-醇.** 用$TMSCF_3$ (2.5 g，17.6 mmol)處理4-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-甲

醛(6.0 g，14.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液且在室溫下在氮氣氛圍下攪拌5分鐘。隨後在0℃逐份添加CsF (2.7 g，17.6 mmol)且在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-醇(1.8 g，44%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。

【0221】 步驟5：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮. 在氮氣氛圍下，在室溫下向2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-醇(500 mg，1.8 mmol)於DCM (15 mL)之混合物中逐份添加DMP(850 mg，2.0 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。藉由在0℃下添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)淬滅反應物。用飽和$NaHCO_3$水溶液將所得混合物鹼化至pH 7。用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈白色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮(400 mg，80%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【0222】 步驟6：(*E/Z*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟. 在氮氣氛圍下，在80℃下將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮(400 mg，1.5 mmol)及$NH_2OH{\cdot}HCl$ (204 mg，2.9 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。用飽和$NaHCO_3$水溶液將混合物鹼化至pH 7。用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物，得到黃色固體。用EtOAc (20 mL)濕磨固體且濾出，得到黃色固體，藉由製備型HPLC將其純化，得到呈白色固體狀之(*E/Z*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟(31 mg，7%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.47 (s, 2H), 7.30 (s, 2H),

7.16 (s, 1H), 4.15 (s, 2H); LCMS ESI-MS *m/z*: 288 [M+H]$^+$。

實例19及19a：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2, 2, 2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺



[0223] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺。在室溫下用6 M HCl (20 mg，0.5 mmol)將(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟(實例18，步驟6，400 mg，1.4 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液處理2 min，隨後在室溫下逐份添加Pd/C(160 mg，40 wt%)且在室溫，在氫氣氣圍下攪拌隔夜。過濾所得混合物且減壓濃縮濾液，得到黃色固體。經由製備型HPLC純化粗物質(180 mg)，得到呈白色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺(100 mg，26%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 274 [M+H]$^+$。

[0224] 步驟2：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺。藉由製備型SFC純化2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺之外消旋混合物(100 mg)。將峰1分離為白色固體(23 mg，6%)且峰2分離為白色固體(23 mg，6%)。

[0225] 峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.45-8.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.3 (m, 2H), 4.90 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.86 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 274 [M+H]$^+$。

[0226] 峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.42-8.55

(m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.2-7.33 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.84 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 274 [M+H]$^+$。

[0227] 任意指定絕對立體化學。

實例20及20a：(*S*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇及(*R*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇



[0228] 步驟1：(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇。在0℃下在氮氣氛圍下，用iPrMgCl·LiCl (1.6 mL，2.1 mmol)將5-溴噻唑(310 mg，1.9 mmol)於THF (15 mL)中之溶液處理30分鐘，隨後在0℃下，逐滴添加4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(實例3，步驟4，500 mg，1.6 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。藉由在0℃下添加水/冰(10 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×10 mL)萃取。減壓濃縮合併之有機萃取物。經由逆相層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(200 mg，31%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 403 [M+H]$^+$。

[0229] 步驟2：(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇。在室溫下在氮氣氛圍下，用TFA (8.0 mL)將(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇

(200 mg，0.5 mmol)於DCM (8.0 mL)中之溶液處理隔夜。減壓濃縮所得混合物，接著在0℃下用乙烷-1,2-二胺(0.5 mL)處理。減壓濃縮所得混合物，得到黃色固體。首先經由逆相層析來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(180 mg，60%)。接著經由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(100 mg，74%)。

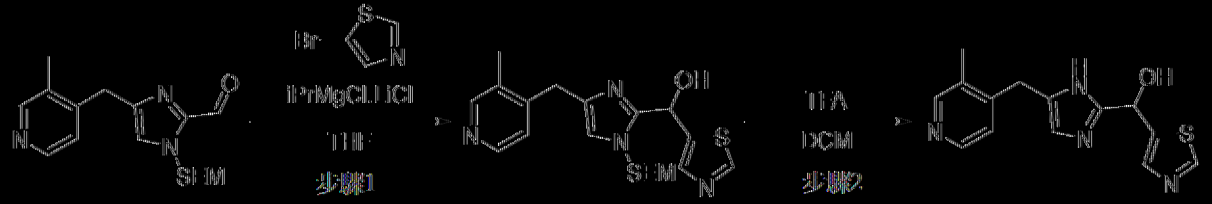
【0230】 **步驟3：(*S*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇及(*R*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇.**藉由製備型SFC純化(外消旋)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(100 mg)。將峰1分離為白色固體(29 mg，22%)且峰2分離為白色固體(29 mg，21%)。

【0231】 **峰1.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.95 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.50 - 8.36 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【0232】 **峰2.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.00 (d, *J* = 62.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.63 - 6.50 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H). LCMS ESI-MS *m/z*: 273 $[M+H]^+$。

【0233】 任意指定絕對立體化學。

實例21：(外消旋)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇

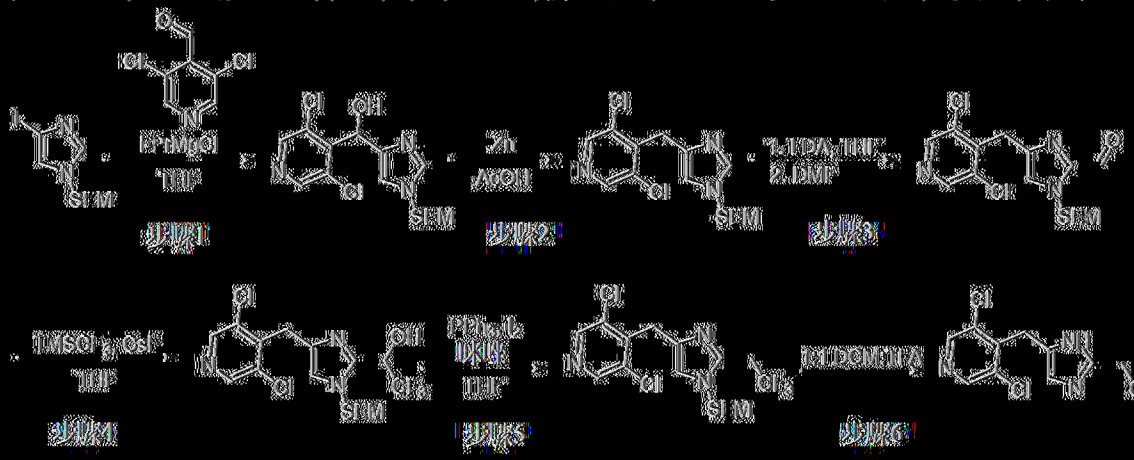


[0234] 步驟1：(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇。在0℃下在氮氣氛圍下歷經10分鐘向5-溴-1,3-噻唑(430 mg，2.62 mmol)於THF (25 mL)之攪拌溶液中逐滴添加iPrMgCl·LiCl (1.92 mL，2.49 mmol，1.3 M於THF中之溶液)。將反應混合物攪拌10分鐘且向反應物系統中逐滴添加(外消旋)-4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(實例25，步驟4，435 mg，1.31 mmol)於1 mL THF之溶液。將所得混合物攪拌1 h。將此物質與另一50 mg批料合併且在0℃下用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅所得混合物。接著用EtOAc (2×30 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥、過濾、減壓濃縮。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡棕色油狀物之(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(423 mg，63%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 417 $[M+H]^+$。

[0235] 步驟2：(外消旋)-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇。在0℃下，向(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(373 mg，0.89 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (4 mL)。使所得混合物升溫到室溫並且攪拌12 h。將此混合物與另一50.0 mg批料合並且減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$使殘餘物鹼化至pH 8-9，且用DCM (3×20 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到

呈淡黃色固體狀之(外消旋)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(101 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.98 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 287 [M+H]$^+$。

實例22：3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶



[0236] 步驟1：(3,5-二氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇。在-15℃下在氮氣氛圍下經10分鐘向4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑(6.0 g，18.5 mmol)於四氫呋喃(60 mL)之溶液中逐滴添加溴(異丙基)鎂(22.2 mL，22.2 mmol)，且攪拌30分鐘。向所得混合物中逐份添加3,5-二氯異菸鹼醛(3.9 g，22.2 mmol)且再攪拌30分鐘。將此混合物與另一500 mg批料合併且在0℃下藉由添加飽和NH$_4$Cl (200 mL)淬滅所得混合物。用EtOAc (2×50 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到淡黃色油狀物。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之(3,5-二氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(6.40 g，85%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 374 [M+H]$^+$。

[0237] 步驟2：3,5-二氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-

1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶. 在室溫下在氮氣氛圍下用鋅(12.1 g，186 mmol)處理(3,5-二氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(5.80 g，15.5 mmol)於乙酸(58 mL)中之溶液。將所得混合物加熱至80℃且攪拌1 h。接著將所得混合物冷卻至室溫且與另一500 mg批料合併。過濾沈澱之固體，且用DCM (2×30 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮濾液。用飽和Na_2CO_3使殘餘物鹼化至pH 8-9，且用DCM (2×30 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之3,5-二氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(4.98 g, 80%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 357, 358 $[M+H]^+$。

【0238】 **步驟3：4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛.** 在−78℃下，在氮氣氛圍下，用LDA (16.3 mL，32.7 mmol，2 M於THF中之溶液)處理3,5-二氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(3.9 g，10.9 mmol)於四氫呋喃(78 mL)中之溶液。將所得混合物再攪拌5 min且逐滴添加DMF (1.59 g，21.8 mmol)。將所得混合物再攪拌0.5 h。將此混合物與另一500 mg批料合併且在0℃下藉由添加飽和NH_4Cl(水溶液)(100 mL)淬滅所得混合物。用EtOAc (3×100 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(2.9 g，54%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 386 $[M+H]^+$。

【0239】 **步驟4：1-(4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇.** 在室溫下，在氮氣

氛圍下，用三氟甲基三甲基矽烷(1.32 g，9.32 mmol)處理4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(2. 40 g，6.21 mmol)於四氫呋喃(48 mL)中之溶液。將反應物冷卻至0℃且逐份添加CsF (1.42 g，9.32 mmol)。接著使反應物升溫至室溫且攪拌2 h。將此混合物與另一500 mg批料合併，且減壓濃縮所得混合物。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(2.9 g，85%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 456 $[M+H]^+$。

【0240】 **步驟5：3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在氮氣氛圍下用三苯膦(1.66 g，6.31 mmol)、咪唑(0.43 g，6.31 mmol)及碘(0.80 g，3.16 mmol)處理1-(4-((3,5-二氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(2.40 g，5.26 mmol)於四氫呋喃(24 mL)中之溶液。將反應物加熱至70℃且攪拌1 h。將此混合物與另一500 mg批料合併且在0℃下藉由添加飽和Na_2SO_3水溶液(100 mL)淬滅所得混合物。用EtOAc (3×50 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(2.40 g，85%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 440 $[M+H]^+$。

【0241】 **步驟6：3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶.** 在0℃下在氮氣氛圍下用三氟乙酸(2.5 mL)逐滴處理3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(500 mg，1.14 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液。使反應物升

溫至室溫且攪拌12 h。真空濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$使殘餘物鹼化至pH 7-8，接著以水溶液沈澱產物。藉由過濾收集沈澱物且用水(2×4 mL)沖洗，得到呈灰白色固體狀之3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶(63 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.99 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.65 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ -63.63, -63.66, -63.71; LCMS ESI-MS *m/z*: = 310 $[M+H]^+$。

實例23：(外消旋)-1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



[0242] 步驟1：(3-氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇。在0℃下在氮氣氛圍下經20分鐘向4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑(實例3，步驟1，10 g，31 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加異丙基溴化鎂(37 mL，37.0 mmol，1 M於THF中之溶液)。將所得混合物攪拌0.5 h，且經10分鐘逐滴添加3-氯異菸鹼醛(5.2 g，37 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌1 h。反應完成時，藉由在0℃下添加飽和NH_4Cl水溶液(200 mL)來淬滅。用EtOAc (3×100 mL)萃取水層。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到淡黃色油狀物。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之

(3-氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(2.5 g，24%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 340 $[M+H]^+$。

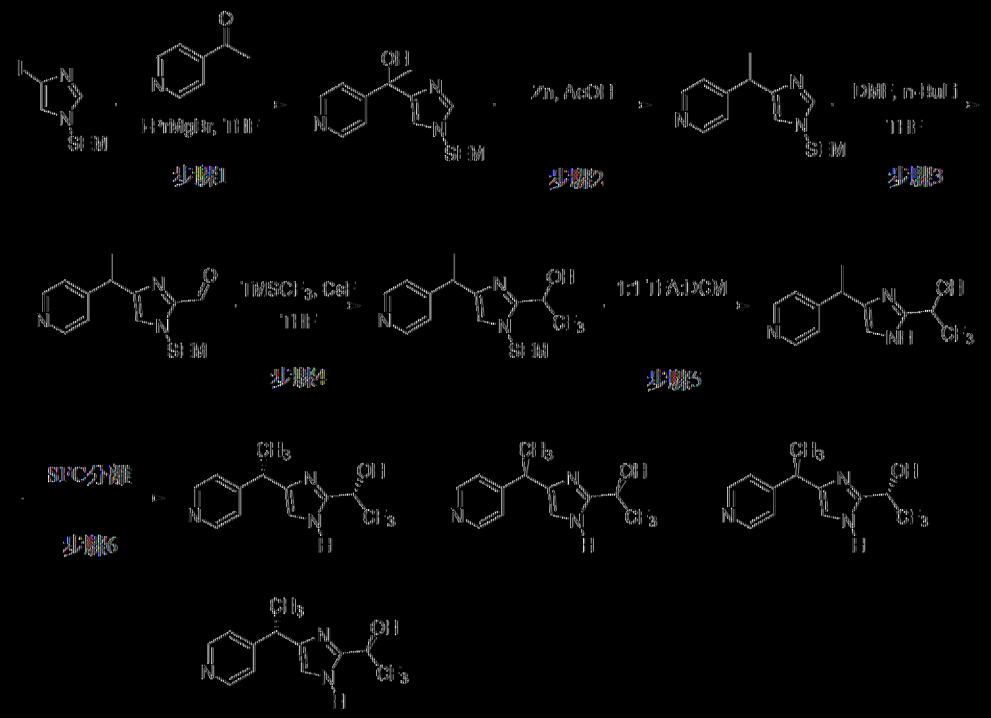
【0243】 **步驟2：3-氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在室溫下在氮氣氛圍下向(3-氯吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(1.3 g，3.8 mmol)於乙酸(13 mL)之溶液中添加鋅(3 g，46.0 mmol)。將所得混合物加熱至80℃且攪拌2 h。反應完成時，過濾沈澱之固體，且用DCM (2×30 mL)沖洗固體。將另一200 mg批料與此混合物合併且減壓濃縮濾液。使殘餘物溶解於DCM (30 mL)中且用飽和Na_2CO_3(2×15 mL)洗滌。有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，且減壓濃縮，得到淡黃色油狀物。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之3-氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(1.1 g，78%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 324 $[M+H]^+$。

【0244】 **步驟3：4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛**. 在-78℃下向3-氯-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(400 mg，1.2 mmol)於四氫呋喃(8 mL)之溶液中逐滴添加LDA (1.49 mL，34.9 mmol，2 M於THF中之溶液)，且攪拌5分鐘。在-78℃下，向以上混合物中逐滴添加DMF (180 mg，2.5 mmol)且攪拌30分鐘。接著藉由在0℃下添加飽和NH_4Cl (30 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (2×30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到淡黃色油狀物。經由矽膠管柱層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(143 mg，32%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 352 $[M+H]^+$。

【0245】 **步驟4：1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇.** 在25℃下在氮氣氛圍下向4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(120 mg，0.341 mmol)於四氫呋喃(2.4 mL)之溶液中添加三氟甲基三甲基矽烷(72.7 mg，0.512 mmol)。將反應物冷卻至0℃且逐份添加CsF (77.7 mg，0.512 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌2 h。將所得混合物與另一20.0 mg批料合並且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(124 mg，74%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 422 $[M+H]^+$。

【0246】 **步驟5：1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇.** 在0℃下，向1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(80.0 mg，0.190 mmol)於DCM (0.4 mL)之溶液中逐滴添加TFA (0.4 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌12 h。接著減壓濃縮所得混合物。用飽和$NaHCO_3$使殘餘物鹼化至pH 7-8，且用DCM (3×15 mL)萃取。合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(14 mg，25%)。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.24 (d, *J* = 50.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 17.9, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 19.0, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.59 (m, 1H), 5.13 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 39.2 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 402 $[M+H]^+$。

實例24、24a、24b、24c：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇、(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇、(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇，及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇



[0247] 步驟1：1-(吡啶-4-基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-醇。在0℃下在氮氣氛圍下，向4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑(5.0 g，15.4 mmol)於THF (50 mL)之攪拌溶液中逐滴添加1 M *i*-PrMgBr(16.9 mL，16.9 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌30分鐘。接著，逐滴添加1-(吡啶-4-基)乙-1-酮(2.05 g，16.9 mmol)，使所得混合物升溫至室溫且攪拌2 h。將反應混合物傾入冰水(50 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取有機物。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌、經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(吡啶-4-基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧

基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-醇(3.7 g，75%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 320 $[M+H]^+$。

【0248】 **步驟2：4-(1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶.** 在80℃下在氮氣氛圍下將1-(吡啶-4-基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-醇(3.7 g，11.5 mmol)及Zn (9.09 g，139 mmol)於AcOH (37 mL)中之混合物攪拌隔夜。所得混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物，且用MeOH (30 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之4-(1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(3 g，81%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 304 $[M+H]^+$。

【0249】 **步驟3：4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛.** 在−78℃下在氮氣氛圍下向4-(1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶(2.6 g，8.56 mmol)於THF (50 mL)之攪拌溶液中逐滴添加2.5 M *n*-BuLi (10.2 mL，25.7 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘。隨後，將DMF (1.25 g，17.1 mmol)逐滴添加至混合物中且使反應物升溫至室溫。將所得混合物攪拌5 h。接著，在0-5℃下將反應混合物傾入至飽和NH_4Cl (60 mL)。用EtOAc (2×50 mL)萃取有機物。合併之有機相用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(1.2 g，41%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 332 $[M+H]^+$。

【0250】 **步驟4：2,2,2-三氟-1-(4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 在5-10℃下向4-(1-(吡啶-

4-基)乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(1.10 g，3.31 mmol)及$TMSCF_3$ (0.71 g，4.97 mmol)於THF (20 mL)之攪拌混合物中逐份添加CsF (0.76 g，4.97 mmol)。將所得混合物升溫至室溫且在氮氣氛圍下攪拌2 h。將反應混合物傾入冰水(30 mL)中且用EtOAc (3×20 mL)萃取有機物。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS ESI-MS *m/z*: = 402 $[M+H]^+$。

【0251】 **步驟5：2,2,2-三氟-1-(4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 在5-10℃下在氮氣氛圍下向2,2,2-三氟-1-(4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(1.2 g, 2.98 mmol)於DCM (12 mL)之混合物中逐滴添加TFA (12 mL)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜且減壓濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)及H_2O (10 mL)中，用飽和Na_2CO_3(水溶液)將所得混合物鹼化至pH 10。用EtOAc (3×10 mL)萃取有機物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化粗產物，得到呈黃色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(0.50 g，經2個步驟51%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

【0252】 **步驟6：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇、(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇、(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇，及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 藉由製備型SFC分離外消旋-2,2,2-三氟-1-(4-[1-(吡啶-4-基)乙基]-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(350 mg)，得到呈白色固體之峰1(57 mg，

16.3%，de=100%)及峰2(150 mg)，呈白色固體之其他3種立體異構體之混合物。藉由製備型SFC進一步純化峰2，得到呈白色固體之峰3(15.3 mg，10%，de=98.6%)及峰4(50 mg)，呈白色固體之剩餘2種立體異構體之混合物。藉由製備型SFC使峰4經受進一步純化，得到呈白色固體之峰5(11.2 mg，22%，de=99.8%)及呈白色固體之峰6(8.8 mg，18%)。

峰1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.12 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

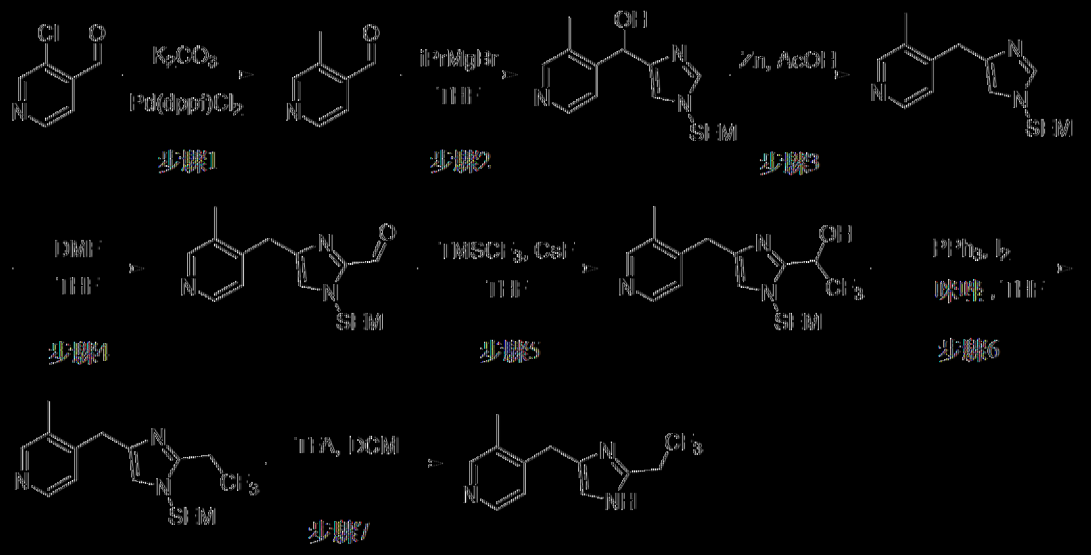
峰3. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.10 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.15 - 6.65 (m, 2H), 5.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

峰5. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.25 - 12.03 (m, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.10 - 6.70 (m, 2H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

峰6. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.25 - 12.00 (m, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 6.66 (m, 2H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 1H), 1.58 - 1.40 (m, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

【0253】 任意指定絕對立體化學。

實例25：3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶



[0254] 步驟1：3-甲基異菸鹼醛。向3-氯吡啶-4-甲醛(7.0 g，49.5 mmol)及三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧硼烷(24.8 g，98.9 mmol，50%於THF中)於二噁烷(94.5 mL)及H_2O (10.5 mL)之溶液中添加K_2CO_3(13.7 g，98.9 mmol)及Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(2.0 g，2.5 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌0.5 h之後，藉由過濾移除沈澱之固體。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之3-甲基異菸鹼醛(4.2 g，70%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 122 [M+H]$^+$。

[0255] 步驟2：(3-甲基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇。在0℃下在氮氣氛圍下用異丙基溴化鎂溶液(39.6 mL，39.6 mmol，1 M溶液於THF中)將4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑(10.7 g，33 mmol)於THF (107 mL)中之溶液處理20分鐘。所得混合物在0℃下再攪拌0.5 h。在0℃下經10分鐘向以上混合物中逐滴添加3-甲基異菸鹼醛(3.6 g，29.7 mmol)。所得混合物在0℃下再攪拌1 h。在0℃下藉由飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅反應物。水層用EtOAc (3×100 mL)萃取且經無水Na_2SO_4乾燥。藉由過濾收集固體且用EtOAc (2×30 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮合併之有機溶液。藉由矽膠管柱層析來純

化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之(3-甲基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(6.6 g，70%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$。

【0256】 **步驟3：3-甲基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在室溫下在氮氣氛圍下向(3-甲基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲醇(6.95 g，21.8 mmol)於乙酸(70 mL)之攪拌溶液中添加鋅(17.1 g，261 mmol)。所得混合物在80℃下攪拌2 h。藉由過濾收集沈澱之固體且用DCM (2×30 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮所得有機溶液。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)中。用飽和Na_2CO_3(2×15 mL)洗滌有機層。有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，減壓濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到呈淡黃色油狀物之3-甲基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(4.7 g，71%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。

【0257】 **步驟4：4-((3-乙基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛.** 在−78℃下向3-甲基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(4.70 g，15.5 mmol)於THF (94 mL)之溶液中逐滴添加LDA (23.2 mL，46.5 mmol，2 M於THF中之溶液)。將所得混合物在-78℃下攪拌0.5 h。向以上混合物中逐滴添加二甲基甲醯胺(2.26 g，31.0 mmol)，接著在−78℃下攪拌0.5 h。在0℃下藉由飽和NH_4Cl溶液(150 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2×50 mL)萃取所得混合物。使合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。用DCM (2×30 mL)漏斗萃取沈澱之固體。減壓濃縮經合併之有機溶液且藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙

氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(3.45 g，67%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$。

【0258】 **步驟5：2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 在室溫下在氮氣氛圍下，用三氟甲基三甲基矽烷(2.03 g，14.3 mmol)處理4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(3.15 g，9.5 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液，隨後在0℃下逐份添加氟化銫(2.17 g，14.3 mmol)。所得混合物在室溫下再攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物且藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(3. 26 g，78%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

【0259】 **步驟6：3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在室溫下在氮氣氛圍下向2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(2.0 g，4.98 mmol)於四氫呋喃(34 mL)之攪拌溶液中添加三苯膦(1.57 g，5.98 mmol)、咪唑(0.41 g，5.98 mmol)及碘(0.76 g，2.99 mmol)。所得混合物在70℃下攪拌1 h。在0℃下用飽和Na_2SO_3溶液淬滅反應物。用EtOAc (2×15 mL)萃取所得混合物。用EtOAc (2×15 mL)萃取沈澱之固體。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(1.46 g，63%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$。

【0260】 **步驟7：3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲**

基)吡啶。在0℃下在氮氣氛圍下向3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(500 mg，1.3 mmol)於DCM (2.5 mL)之溶液中逐滴添加TFA (2.5 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌12 h。完成後，減壓濃縮反應物。用飽和$NaHCO_3$(水溶液)使殘餘物鹼化至pH 7-8，且用DCM (3×10 mL)萃取有機物。合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由逆相層析來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(190 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.98 (d, *J* = 30.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 24.3, 5.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.57 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 44.3 Hz, 2H), 3.65 (qd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]$^+$。

實例26及26a：(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇及(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇



[0261] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇。在室溫下將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-2-yl]-1-(1,3-噻唑-5-基)乙醇(100 mg，0.21 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (1 mL)中之溶液攪拌隔夜。減壓濃縮混合物且藉由逆相層析來純化，得到呈黃色固體狀之2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-

4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-1-(1,3-噻唑-5-基)乙醇(50 mg，69%)。

[0262] 步驟2：(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇及(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇。藉由製備型SFC分離外消旋混合物(50 mg)。收集呈白色固體之峰1(4.6 mg，9%)且收集呈白色固體之峰2(7.4 mg，14%)。

峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.41 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.27 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 3.91 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 341 [M+H]$^+$。

峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 12.40 (d, *J* = 66.4 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (ddd, *J* = 9.2, 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38 - 7.15 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 73.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 27.0 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 341 [M+H]$^+$。

[0263] 任意指定絕對立體化學且觀測到旋轉異構體。

實例27：3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶

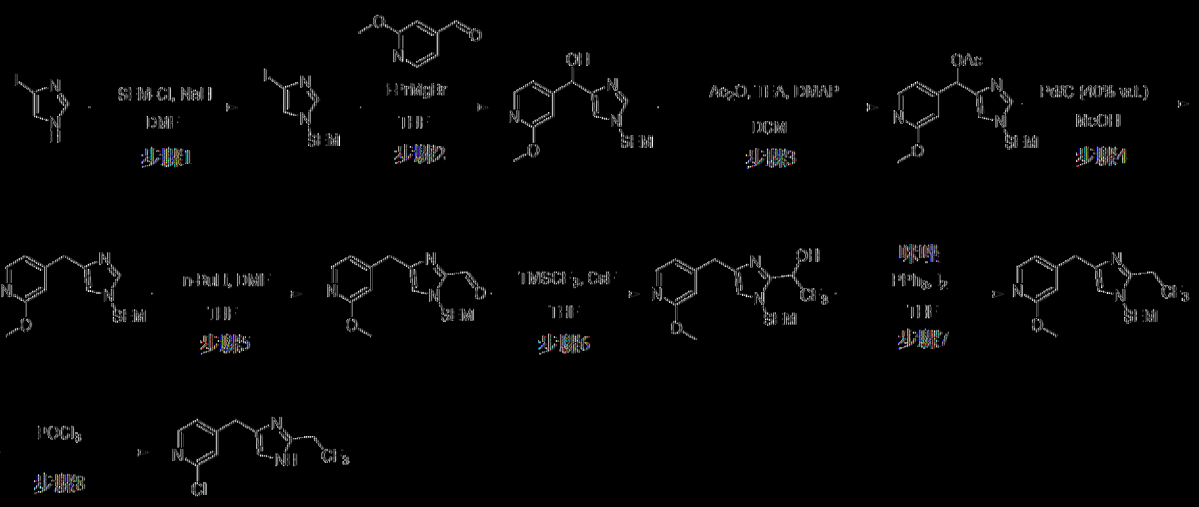


[0264] 步驟1：3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在25℃下在氮氣氛圍下，用鋅(1.78 g，27.2 mmol)處理3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(1 g，2.2 mmol，實例22，步驟5)於AcOH (10 mL)中之攪拌溶液。所得混合物在80℃下攪拌12

h。將所得混合物冷卻至室溫且藉由過濾移除固體，且用AcOH (2×5 mL)沖洗濾餅。在25℃下向所得混合物中添加鋅(1.78 g，27.2 mmol)。所得混合物在80℃下再攪拌12 h。重複此操作(過濾及添加鋅)額外2次。藉由過濾移除固體且用DCM (2×30 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮所得有機溶液，得到淡棕色油狀物。粗產物(2.2 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: = 406 $[M+H]^+$。

【0265】 步驟2：3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶. 在0℃下在氮氣氛圍下，向3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(2.2 g，1.3 mmol)於DCM (11 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (11 mL)。在25℃下將所得混合物攪拌12 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)及H_2O (10 mL)中，混合物用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH 8-9。用DCM (3×30 mL)萃取所得混合物。有機層經無水$MgSO_4$乾燥。藉由過濾移除固體且濾餅在漏斗中用DCM (2×20 mL)沖洗。減壓濃縮所得有機溶液。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(120 mg，經2個步驟19%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 43.4 Hz, 2H), 3.67 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 276 $[M+H]^+$。

實例28：2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶



[0266] 步驟1：4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑。在0℃下在氮氣氛圍下用NaH (60%，3 g，124 mmol)將4-碘-1*H*-咪唑(20 g，103.1 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液處理1 h，隨後在0℃下逐滴添加SEM-Cl (20.6 g，124 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。藉由在0℃下添加水/冰(600 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×200 mL)萃取水層。合併有機層且用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾所得混合物，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈淡黃色油狀物之4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑(25 g，75%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 325 [M+H]$^+$。

[0267] 步驟2：(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲醇。在-10℃下在氮氣氛圍下，用溴(丙-2-基)鎂(33.7 mL，33.6 mmol，1 M)將4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑(10 g，30.8 mmol)於THF (60 mL)中之溶液處理1 h，隨後在-10℃下逐滴添加2-甲氧基吡啶-4-甲醛(3.9 g，28 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。用EtOAc (30 mL)稀釋所得混合物。藉由在室溫下添加$Na_2SO_4.10H_2O$ (10 g)淬滅反應物。過濾沈澱之固體，且用EtOAc (2×20 mL)沖洗濾餅。收集乙酸乙酯洗液且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化

殘餘物，得到呈黃色油狀物之(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲醇(5 g，53%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 336 $[M+H]^+$。

【0268】 **步驟3：乙酸(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲酯.** 在室溫下在氮氣氛圍下用TEA (2.7 g，26.8 mmol)、DMAP(0.2 g，1.3 mmol)、Ac_2O (1.4 g，13.4 mmol)將(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲醇(4.5 g，13.4 mmol)於DCM (90 mL)中之溶液處理1 h。用30 mL水洗滌所得混合物。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之乙酸(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲酯(4.8 g，95%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$。

【0269】 **步驟4：2-甲氧基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在室溫下在氫氣氛圍下將乙酸(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲酯(4.8 g，12.7 mmol)及Pd/C(2.4 g，22.5 mmol)於MeOH (95 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾所得混合物，且用EtOAc (2×30 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-甲氧基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲基)吡啶(3.5 g，86%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$。

【0270】 **步驟5：4-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛.** 在−78℃下在氮氣氛圍下，用*n*-BuLi (7.5 mL，18.8 mmol，2.5 M)將22-甲氧基-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲基)吡啶(3 g，9.4 mmol)於THF (60 mL)中之溶液處理2

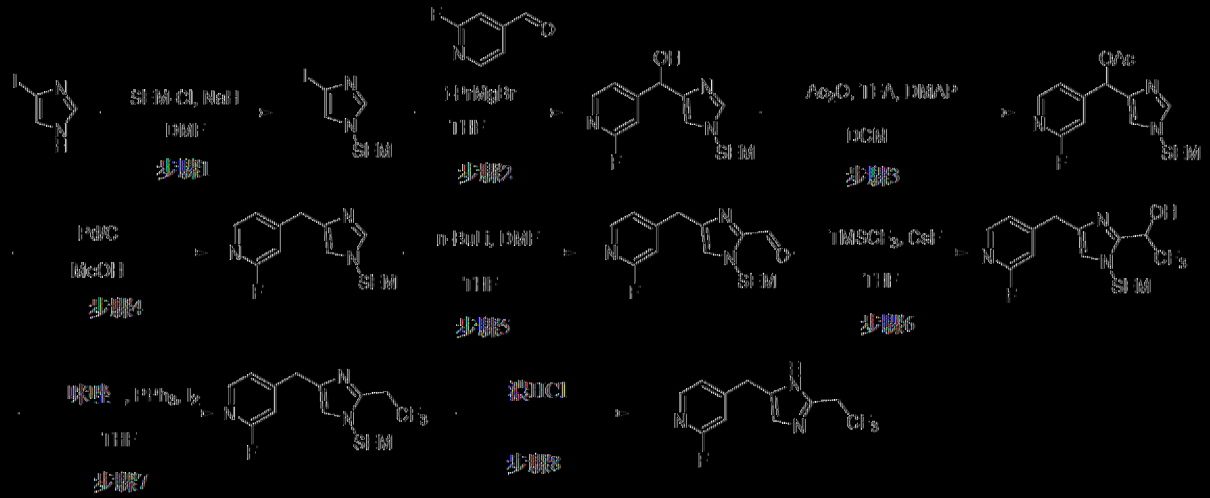
h，隨後在−78℃下逐滴添加DMF (1.4 g，18.8 mmol)。藉由在−20℃下添加水/冰(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。合併且減壓濃縮有機層。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛(2.2 g，67%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$。

【0271】 步驟6：2,2,2-三氟-1-(4-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇. 在0℃下在氮氣氛圍下用$TMSCF_3$ (1 g，6.9 mmol)將5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛(2 g，5.8 mmol)於THF (40 mL)中之溶液處理5分鐘，隨後在0℃下逐份添加CsF (1.1 g，6.9 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-1-(5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(2.1 g，87%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

【0272】 步驟7：2-甲氧基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基]甲基)吡啶. 在65℃下在氮氣氛圍下用咪唑(0.3 g，4.6 mmol)、PPh_3(1.4 g，5.5 mmol)、I_2(0.7 g，2.7 mmol)將2,2,2-三氟-1-(5-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(1.9 g, 4.6 mmol)於THF (19 mL)中之溶液處理隔夜。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-甲氧基-4-((2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基]甲基)吡啶(1.2 g，66%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

[0273] 步驟8：2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在100℃下在氮氣氛圍下將2-甲氧基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲基)吡啶(0.3 g，0.7 mmol)於$POCl_3$(6 mL)中之溶液攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用NaOH水溶液(1 M)鹼化至pH 7。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(75 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*): δ 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 276 [M+H]$^+$。

實例29：2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶



[0274] 步驟1：4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑。在0℃下在氮氣氛圍下用NaH (60%，3 g，124 mmol)將4-碘-1*H*-咪唑(20 g，103 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液處理1 h，隨後在0℃下逐滴添加SEM-Cl (20.6 g，124 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。藉由在0℃下添加水/冰(600 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×200

mL)萃取水層。合併有機層且用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑(25 g，75%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 325 $[M+H]^+$。

【0275】 **步驟2：(2-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲醇.** 在−10℃下在氮氣氛圍下用*i*-PrMgBr(18.5 mL，18.5 mmol，1 M)將4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑(5 g, 15.4 mmol)於THF (30 mL)中之溶液處理1 h，隨後在−10℃下逐滴添加2-氟吡啶-4-甲醛(1.9 g，15.4 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。藉由在室溫下添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (5 g)固體淬滅反應物。過濾所得混合物，且在漏斗中用EtOAc (2×20 mL)沖洗濾餅。收集濾液且減壓濃縮。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之(2-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲醇(3.5 g，70%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 324 $[M+H]^+$。

【0276】 **步驟3：乙酸(2-氟吡啶-4-基) (1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲酯.** 在室溫下在氮氣氛圍下，向(2-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲醇(3.3 g，10.2 mmol)於DCM (66 mL)之攪拌溶液中添加TEA (2.1 g，20.4 mmol)、DMAP(0.12 g，1 mmol)、Ac_2O (1 g，10.2 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (30 mL)稀釋所得混合物。用水(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌所得混合物。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之乙酸(2-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲酯(3.5 g, 85%)。

LCMS ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【0277】 **步驟4：2-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲基]吡啶.** 在室溫下在氫氣氛圍下將乙酸(2-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲酯(3.5 g，9.1 mmol)及Pd/C(1.7 g，15.6 mmol)於MeOH (70 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾所得混合物，且用EtOAc (2×20 mL)洗滌濾餅。收集濾液且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲基]吡啶(2.7 g，97%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$。

【0278】 **步驟5：4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛.** 在−78℃下在氮氣氛圍下，用*n*-BuLi (7 mL，17.6 mmol，2.5 M)將2-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基)甲基]吡啶(2.7 g，8.8 mmol)於THF (54 mL)中之溶液處理2 h，隨後在−78℃下逐滴添加DMF (1.3 g，17.6 mmol)。在−78℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30分鐘。藉由在−20℃下添加水/冰(10 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物。T藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛(1.5 g，51%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 336 $[M+H]^+$。

【0279】 **步驟6：2,2,2-三氟-1-(4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇.** 在0℃下在氮氣氛圍下用$TMSCF_3$ (0.7 g，5 mmol)將4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-甲醛(1.4 g，4.2 mmol)於THF (28 mL)中之溶液

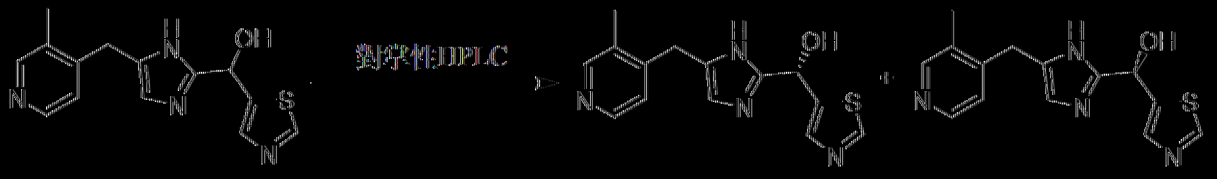
處理5分鐘，隨後在0℃下逐份添加CsF (0.8 g，5 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-1-(4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(1.4 g，83%)LCMS ESI-MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【0280】 步驟7：2-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基]甲基)吡啶. 在65℃下在氮氣氛圍下用咪唑(67.2，1 mmol)、PPh_3 (310 mg，1.2 mmol)及I_2 (150 mg，0.6 mmol)將2,2,2-三氟-1-(4-((2-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(400 mg，1 mmol)於THF (4 mL)中之溶液處理隔夜。用EtOAc (10 mL)稀釋所得混合物。在室溫下藉由添加$Na_2S_2O_3$(水溶液，10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2×10 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之2-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基]甲基)吡啶(300 mg，78%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 390 $[M+H]^+$。

【0281】 步驟8：2-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基]甲基)吡啶. 在室溫下在氮氣氛圍下用CF_3COOH (4.8 mL)將2-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-4-基]甲基)吡啶(240 mg，0.6 mmol)於DCM (4.8 mL)中之溶液處理隔夜。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於MeOH (3 mL)中。藉由在室溫下添加乙二胺(1 mL)淬滅反應物。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質。藉由製備型HPLC進一步純化粗物質，得到呈白色固體狀之2-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基]甲基)吡啶(146 mg，

92%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*): δ 8.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d1, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.63 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 260 [M+H]$^+$。

實例30及30a：(*S*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇及(*R*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇



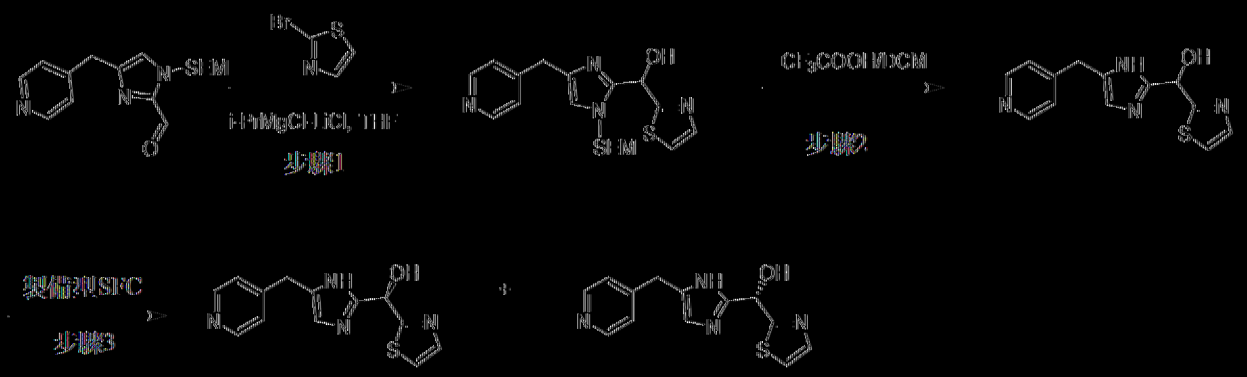
[0282] 藉由製備型對掌性HPLC分離外消旋-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇(96.6 mg，實例21)，得到呈淡黃色固體之峰1(22.3 mg，23%)及呈淡黃色固體之峰2(24.3 mg，25%)。

[0283] 峰1.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 11.95 (d, *J* = 57.8 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.44 (m, 2H), 6.01 (dd, *J* = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 42.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 287 [M+H]$^+$。

峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 11.98 (d, *J* = 59.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.48 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 41.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 287 [M+H]$^+$。

任意指定絕對立體化學。

實例31及31a：(*R*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇及(*S*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇



[0284] 步驟1：(5-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-2-yl)(1,3-噻唑-2-基)甲醇。在0℃下在氮氣氛圍下，向2-溴噻唑(248 mg，1.51 mmol)於THF (8 mL)之攪拌溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl (1.3 M於THF中)(1.16 mL，1.51 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌30分鐘。在0℃下，向上述混合物中逐滴添加4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(400 mg，1.26 mmol，實例3，步驟4)。所得混合物在室溫下再攪拌1 h。在0℃下藉由添加飽和NH4Cl (水溶液) (20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之粗產物。藉由逆相急驟層析來純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇(200 mg，39%)。LCMS ESI MS *m/z*: 403 [M+H]+。

[0285] 步驟2：(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇。在室溫下在氮氣氛圍下將(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇(200 mg，0.5 mmol)於DCM (2 mL)及CF_3COOH (2 mL)中之溶液攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於MeOH (2 mL)中，用乙二胺(1 mL)淬滅。藉由製備型HPLC純化所得混合物，得到呈白色固體狀之(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-

基)(噻唑-2-基)甲醇(80 mg，59%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]+。

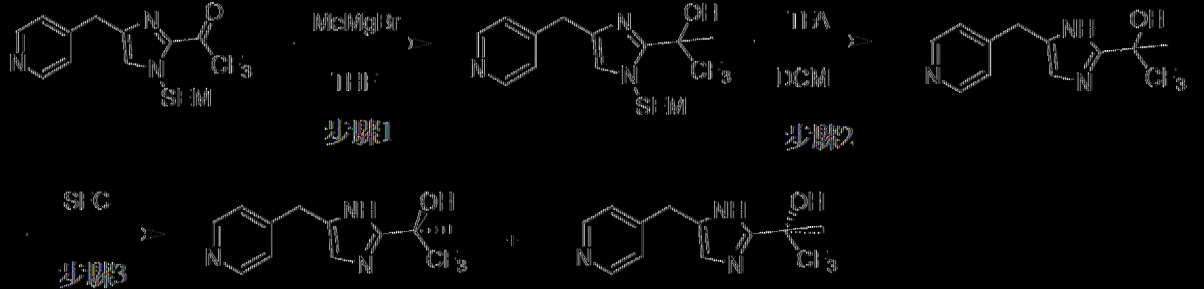
[0286] 步驟3：(*R*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇及(*S*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇.藉由製備型SFC純化外消旋-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇混合物(80 mg)，得到呈白色固體之峰1(14.4 mg，18%)及呈白色固體之峰2(16.7 mg，21%)。

峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.93 (s, 1H), 8.53 - 8.24 (m, 2H), 7.80 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.06 (m, 2H), 6.94 - 6.60 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]+。

峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 11.97 (d, *J* = 65.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.04 - 6.44 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 41.5 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]+。

任意指定絕對立體化學。

實例32及32a：(*R*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇及(*S*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇



[0287] 步驟1：1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)丙-2-醇。在-78℃下在氮氣氛圍下向

2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮(600 mg，1.55 mmol，實例12，步驟1)於THF (6 mL)之攪拌溶液中逐滴添加溴(甲基)鎂(1 M於THF中，0.75 mL，1.86 mmol)。在0℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。在0℃下用水/冰(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(500 mg，80%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

【0288】 **步驟2：1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇.** 在0℃下在氮氣氛圍下，向1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(500 mg，1.24 mmol)於DCM (2.5 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.5 mL)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物，得到黃色固體。將粗產物(300 mg)溶解於2 mL MeOH中且用1 mL乙二胺淬滅。藉由製備型HPLC純化所得混合物，得到呈白色固體狀之1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(65 mg，19%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 272 $[M+H]^+$.

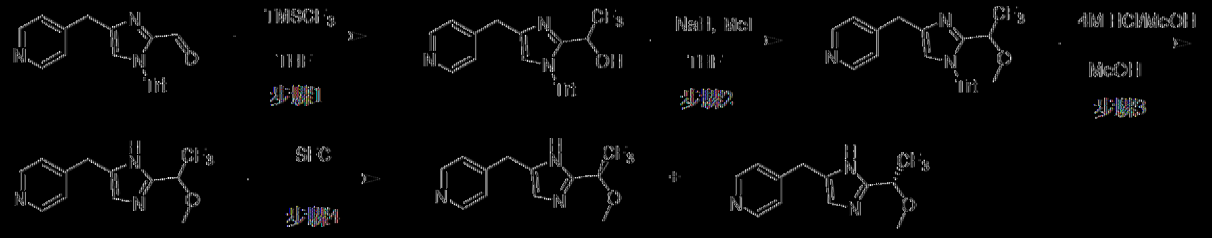
【0289】 **步驟3：(*R*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇**及**(*S*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇.** 藉由SFC純化外消旋-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(65 mg)，得到呈白色固體之峰1(6 mg，9.2%)及呈白色固體之峰2(7.9 mg，12%)。

峰1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.47 – 8.41 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.66 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]$^+$。

峰2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.64 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]$^+$。

任意指定經對映體化學。

實例33及33a：(*S*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶及(*R*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶



[0290] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-苯甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇。在0℃下在氮氣氛圍下，向4-(吡啶-4-基甲基)-1-苯甲基-1*H*-咪唑-2-甲醛(1.5 g，3.5 mmol，根據實例3，步驟3)及$TMSCF_3$ (0.74 g，5.2 mmol)於THF (15 mL)之攪拌混合物溶液中逐份添加CsF (0.8 g，5.2 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。將反應混合物傾入經冷卻水(20 mL)中且用EtOAc (2x20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。粗產物(1.40 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: = 500 [M+H]$^+$。

[0291] 步驟2：4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1-苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶。在氮氣氛圍下2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-

三苯甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(1.3 g，2.6 mmol)於THF (13 mL)中之溶液後在0℃下逐份添加NaH (0.21 g，5.2 mmol，60% wt)。在0℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30分鐘。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加CH_3I(0.74 g，5.2 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。將反應混合物傾入經冷卻水(15 mL)中且用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。粗產物(0.8 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI-MS *m/z*: = 514 $[M+H]^+$。

【0292】 **步驟3：4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶.** 在10℃下在氮氣氛圍下4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶(0.8 g，1.56 mmol)於MeOH (4 mL)之溶液中逐滴添加4 M HCl/MeOH (4 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)及H_2O (10 mL)中且用EtOAc (10 mL×2)萃取混合物。用飽和Na_2CO_3(水溶液)將水相鹼化至pH約10。用EtOAc (4×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析來純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶(0.2 g，29%經3個步驟)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

【0293】 **步驟4：(*S*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶及(*R*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶.**

藉由製備型SFC純化外消旋-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪

唑-5-基)甲基)吡啶(100 mg)，得到呈白色固體之峰1(33 mg，33%，cc :100%)及呈白色固體之峰2(32 mg，32%，cc :100%)。

峰1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.50 - 12.15 (m, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 6.68 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: : 272 [M+H]$^+$。

峰2. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.50 - 12.15 (m, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 6.68 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: : 272 [M+H]$^+$。

任意指定絕對立體化學。

實例34及34a：(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇



[0294] 步驟1：2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇。在室溫下在氮氣氛圍下向2,2,2-三氟-1-(4-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(200 mg，0.5 mmol，實例29，步驟6)於DCM (4 mL)之攪拌溶液中逐滴添加CF_3COOH (4 mL)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。減壓

濃縮混合物且溶解於MeOH (2 mL)中。藉由在室溫下添加乙二胺(1 mL)淬滅所得混合物，且藉由逆相急驟層析來純化，得到呈白色固體狀之2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(80 mg，59%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 276 [M+H]$^+$。

[0295] 步驟2：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇。藉由製備型SFC純化外消旋2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(80 mg)，得到呈白色固體之峰1(21.5 mg，16%)及呈白色固體之峰2(13.1 mg，10%)。

峰1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.13 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H)。LCMS ESI-MS m/z: 276 [M+H]$^+$。

峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.23 (d, *J* = 49.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H)。LCMS ESI-MS m/z: 276 [M+H]$^+$。

任意指定絕對立體化學。

實例35：(外消旋)-吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇



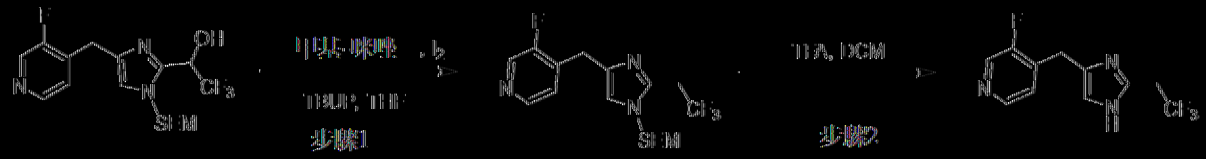
[0296] 步驟1：吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇。在 -60℃下在氮氣氛圍下向4-((1-((2-

(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(500 mg，1.73 mmol，實例3，步驟3)於THF (10 mL)之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.1 mL，5.19 mmol，2.5 M)。在−60℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。接著在−60℃下逐滴添加2-甲醯基吡啶(462.5 mg，4.32 mmol)且在氮氣氛圍下在−60℃下將所得混合物再攪拌1 h。在−60℃下用飽和NH_4Cl(水溶液) (20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Mg_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，接著藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈淡黃色油狀物之吡啶-2-基(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇(352 mg，48%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 397 $[M+H]^+$。

【0297】 步驟2：吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇. 在0℃下在氮氣氛圍下，向吡啶-2-基(4-(吡啶-4-基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇(352 mg，0.825 mmol)於DCM (1.5 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.5 mL)。在30℃下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)及H_2O (10 mL)中，混合物用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9-10。用DCM (5×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且經無水$MgSO_4$乾燥。藉由過濾移除固體且用DCM (2×20 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮所得有機溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇(3.1 mg，1.4%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 11.83 (d, *J* = 70.9 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 3H), 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 92.6 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H),

5.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 50.1 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 267 [M+H]$^+$。

實例36：3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)吡啶

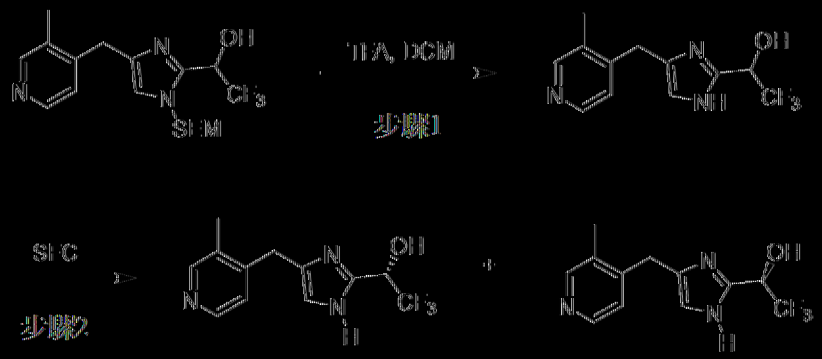


[0298] 步驟1：3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在25℃下在氮氣氛圍下用甲基-咪唑(98.5 mg，1.20 mmol)、三苯膦(607 mg，3.00 mmol)及I_2(241 mg，0.95 mmol)將2,2,2-三氟-1-(5-((3-氟吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(400 mg，1 mmol，實例38，步驟5)於THF (3.6 mL)中之溶液處理5 h。用EtOAc (10 mL)稀釋所得混合物。藉由添加$Na_2S_2O_3$水溶液(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2×10 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且減壓濃縮。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(230 mg，57%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 390 [M+H]$^+$。

[0299] 步驟2：3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)吡啶。在0℃下在氮氣氛圍下，向3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(230 mg，0.56 mmol)於DCM (2.3 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.3 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)及H_2O (10 mL)中，混合物用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9-10。用DCM (5×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且經無水$MgSO_4$乾燥。藉由過濾移除固

體且濾餅在漏斗中用DCM (2×20 mL)沖洗。減壓濃縮所得有機溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(94.4 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.01 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.66 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 260 [M+H]$^+$。

實例37及37a：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇



[0300] 步驟1：(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇。在0℃下在氮氣氛圍下向2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基]-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)乙醇(250 mg，0.623 mmol，實例25，步驟5)於DCM (2 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。在氮氣氛圍下，將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到黃色油狀物。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)及H_2O (10 mL)中，用飽和Na_2CO_3(水溶液)使所得混合物鹼化至pH 8。用DCM (10 mL×3)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析

來純化粗產物，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(150 mg，89%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

【0301】 步驟2：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇. 藉由製備型SFC分離(外消旋)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(100 mg)，得到呈黃色固體之峰1(32 mg，粗物質)及呈黃色固體之峰2(27 mg，粗物質)。

藉由逆相急驟層析進一步純化峰1粗產物(32 mg)，得到呈灰白色固體狀之純異構體(27 mg)。

藉由逆相急驟層析進一步純化峰2粗產物(27 mg)，得到呈灰白色固體狀之純異構體(19.5 mg)。

峰1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.33 - 8.25 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.94 (s, 0H), 5.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.23 - 12.10 (d, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.85 - 6.55 (m, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.29 - 2.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

任意指定絕對立體化學。

實例38及38a：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇



[0302] 步驟1：(3-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲醇。在-15℃下在氮氣氛圍下用i-PrMgBr(18.5 mL，18.5 mmol，1 M)將4-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑(5 g，15.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液處理1 h，隨後在-15℃下逐滴添加3-氟吡啶-4-甲醛(2.3 g，18.5 mmol)。在-15℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。藉由在室溫下添加$Na_2SO_4·10H_2O$ (5 g)固體淬滅反應物。過濾所得混合物，且用EtOAc (2×20 mL)沖洗濾餅。收集濾液且減壓濃縮。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(3-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(3.9 g，77%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 324 $[M+H]^+$。

[0303] 步驟2：乙酸(3-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲酯。在室溫下在氮氣氛圍下，向(3-氟吡啶-4-基)(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲醇(3.9 g，11.9 mmol)於DCM (40 mL)之攪拌溶液中添加TEA (2.4 g，23.8 mmol)、DMAP(0.15 g，1.2 mmol)及Ac_2O (1.2 g，11.9 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物。用EtOAc (30 mL)稀釋所得混合物。用水(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌所得混合物。減壓濃縮所得混

合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之乙酸(3-氟吡啶-4-基)(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲酯(4 g，87%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$。

【0304】 **步驟3：3-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶.** 在室溫下在氫氣氛圍下將乙酸(3-氟吡啶-4-基)(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲酯(4 g，10.4 mmol)、TEA (1.1 g，10.9 mmol)及Pd/C(0.4 g，10 wt.%)於MeOH (40 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾所得混合物，且用EtOAc (2×20 mL)洗滌濾餅。收集濾液且減壓濃縮。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之3-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶(1.9 g，56%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$。

【0305】 **步驟4：4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛.** 在−40~−30℃下在氮氣氛圍下用*n*-BuLi (8.2 mL，19.2 mmol，2.5 M)將3-氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-4-基)甲基)吡啶(2.1 g，6.4 mmol)於THF (30 mL)中之溶液處理2 h，隨後在−40~−30℃下逐滴添加DMF (4.7 g，64 mmol)。在−40~−30℃℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌4 h。藉由在−60℃下添加水/冰(10 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取水層。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛(1.1 g，50%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 336 $[M+H]^+$。

【0306】 **步驟5：2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 在−10℃下在氮氣氛圍

下，用$TMSCF_3$ (0.7 g，4.8 mmol)將4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-2-甲醛(1.1 g，3.2 mmol)於DCM (22 mL)中之溶液處理5分鐘，隨後在−10℃下逐份添加CsF (0.7 g，4.8 mmol)。在-10℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(602 mg，42%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$。

【0307】 **步驟6：2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 在室溫下在氮氣氛圍下，用TFA (2 mL)將2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)咪唑-2-基)乙醇(200 mg, 0.49 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液處理3 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)及H_2O (10 mL)中，混合物用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9-10。用DCM (5×5 mL)萃取所得混合物。合併有機層且經無水$MgSO_4$乾燥。藉由過濾移除固體且用DCM (2×5 mL)沖洗濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(107 mg，75%)。LCMS ESI-MS *m/z*: 276 $[M+H]^+$。

【0308】 **步驟7：(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇及(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇.** 藉由製備型SFC分離2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醇(100 mg)，得到呈白色固體之峰1(27 mg)及呈白色固體之峰2(23 mg)。

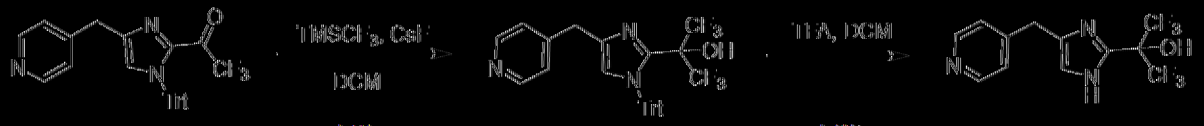
峰1. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.23 (d, *J* = 58.7 Hz,

1H), 8.49 (dd, *J* = 14.4, 1.7 Hz, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 22.9, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.61 (m, 1H), 5.11 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 42.9 Hz, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 276 [M+H]$^+$。

峰2。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 12.23 (d, *J* = 58.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 14.4, 1.7 Hz, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 22.9, 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 111.9, 1.7 Hz, 1H), 5.20 – 5.03 (m, 1H), 3.99 (s, 2H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 276 [M+H]$^+$。

任意指定絕對立體化學。

實例39：1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇

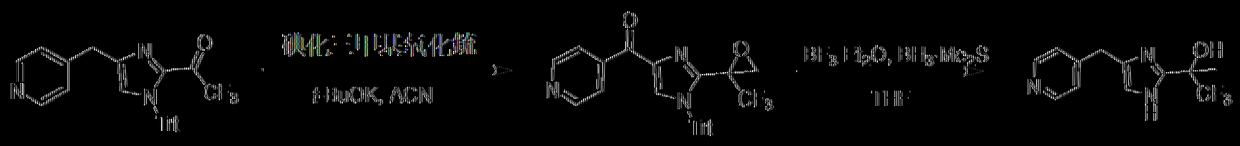


[0309] 步驟1：1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-(三苯甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇。在-10℃下在氮氣氛圍下用$TMSCF_3$ (214 mg，1.5 mmol)將2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-(三苯基甲基)咪唑-2-基)乙酮(500 mg，1.0 mmol，根據實例12)於DCM (2.5 mL)中之溶液處理5分鐘，接著在-10℃下逐份添加CsF (15.2 mg，0.1 mmol)。在-10℃下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。在室溫下用飽和NH_4Cl(水溶液)(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-(三苯甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(228 mg，40%)。

LCMS ESI-MS *m/z*: : 568 [M+H]⁺。

[0310] 步驟2：1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇。在0℃下在氮氣氛圍下，向1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-(三苯基甲基)咪唑-2-基)丙-2-醇(228.0 mg，0.4 mmol)於DCM (2.5 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.5 mL)。在30℃下將所得混合物攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)及H_2O (5 mL)中，混合物用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9-10。用DCM (5×10 mL)萃取所得混合物。藉由過濾移除固體且濾餅在漏斗中用DCM (2×5 mL)沖洗。減壓濃縮所得有機溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(13.8 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.91 (s, 2H)。^{19}F NMR: (376 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ -74.5317, -76.2685, -76.4187, -76.6636。LCMS ESI-MS *m/z*: : 326 [M+H]⁺。

實例40：(外消旋)-1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇



[0311] 步驟1：吡啶-4-基(2-(2-(三氟甲基)環氧乙烷-2-基)-1-(三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲酮。在室溫下在氮氣氛圍下，向*t*-BuOK(0.3 g，3 mmol)於ACN (10 mL)之攪拌溶液中逐滴添加碘化三甲基氧化鋶(0.4 g，2 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min且在室溫下逐滴添加含2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1-(三苯基甲基)咪唑-2-基)乙酮(1 g，2 mmol，根據實例12，步驟2)之MeCN (2 mL)。在室溫下在氮氣氛圍下將

所得混合物再攪拌16 h。在室溫下用水(50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(2-(2-(三氟甲基)環氧乙烷-2-基)-1-(三苯基甲基)咪唑-4-羰基)吡啶(330 mg，31%)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 526 $[M+H]^+$。

【0312】 **步驟2：(外消旋)-1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇.** 在0℃下在氮氣氛圍下向$BF_3{\cdot}Et_2O$ (81 mg，0.5 mmol)於THF (1.5 mL)之攪拌溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S (2.1 mg，0.1 mmol)。接著，在0℃下逐滴添加含4-(2-(2-(三氟甲基)環氧乙烷-2-基)-1-(三苯基甲基)咪唑-4-羰基)吡啶(150 mg，0.3 mmol)之THF (0.2 mL)，且在室溫下在氮氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。藉由在室溫下添加水(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×5 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之(外消旋)-1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇(18 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.58 - 8.39 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.67 (s, 3H)。LCMS ESI-MS *m/z*: = 272 $[M+H]^+$。

實例A

生物分析

【0313】 各反應以20 μL之體積操作，含有50 μM化合物(溶解於DMSO中；DMSO之最終濃度為1% v/v)、40 nM人類$SARM1_{(50-724)}$、0.3 mM NMN、20 μM NAD、1 mM TCEP、25 mM HEPES pH 7.4、10 mM

KCl及10 mM $MgCl_2$。將反應物在室溫下培育60分鐘且用20 μL之0.4%甲酸淬滅。樣品在配備來自Phenomenex的Synergi 2.5 μM Fusion-RP 100 Å (100×3.0 mm) LC管柱之Agilent HPLC 1260 Infinity II上操作。各樣品之總操作時間為4分鐘。用含1.5%甲醇之40 mM乙酸銨(pH 6.0)等度操作。在55℃下以0.8 mL/min之流動速率操作樣品。使用OpenLAB CDS (Chem Station版)軟體測定NAD及NAM之峰面積。對於劑量反應，將化合物在DMSO中1: 3連續稀釋且以1% DMSO中100 μM之最終化合物濃度開始添加至反應中。

【0314】 根據上文所述之分析的IC_{50}資料提供於表1中(IC_{50}<1 μM (***)；1 μM ≤IC_{50}<10 μM (**)；及10 μM ≤IC_{50}≤100 μM (*))。† 任意指定絕對立體化學。

表1

實例編號	平均 IC_{50} (μM)
1	***
2	**
3	***
4	**
5	***
5a†	***
5b†	**
6	***
7†	***
7a†	***
8	*
9	**
10	**
11	**
12	***
13	**
14	*
15†	**
15a†	***
16†	**

16a†	**
17†	*
17a†	**
18	>100 μM
19†	*
19a†	**
20†	**
20a†	***
21	*
22	*
23	***
24†	***
24a†	*
24b†	***
24c†	>50 μM
25	***
26†	*
26a†	***
27	***
28	>50 μM
29	>50 μM
30†	*
30a†	**
31†	>50 μM
31a†	**
32†	***
32a†	**
33†	**
33a†	**
34†	>100 μM
34a†	>100 μM
35	**
36	***
37†	**
37a†	***
38†	***
38a†	**
39	**
40	**

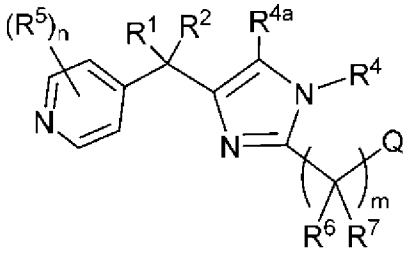
【0315】 除本文所述之彼等修改以外，根據前述描述，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此等修改意欲屬於所附隨

附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)係以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式IIa化合物，



式IIa；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Q為-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

R^6及R^7各獨立地選自H、-OR^a、-NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}

環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^e獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

n為0、1或2；及

m為1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H或甲基。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為H。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4a}

為H。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^5為H。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7中之至少一者為H。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7均為H。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為OH且R^7為H。

【請求項11】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為NR^cR^d且R^7為H。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為NH_2且R^7為H。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-CF_3。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-Cy或-C_{1-4}烷基-Cy。

【請求項16】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-Cy。

【請求項17】

如請求項1至12、15及16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自C_{6-10}芳基及5至6員雜芳基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【請求項18】

如請求項1至12、15及16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自5至6員雜芳基，該雜芳基視情況經1、2、3或4個獨立

地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【請求項19】

如請求項1至12、15及16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy係選自5員雜芳基，該雜芳基視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

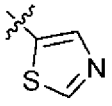
【請求項20】

如請求項1至12、15及16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy為噻唑基，該噻唑基視情況經1或2個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$。

【請求項21】

如請求項1至12、15及16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy為未經取代之噻唑基。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Cy為。

【請求項23】

如請求項1至12及15至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^{Cy}取代基獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、OR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【請求項25】

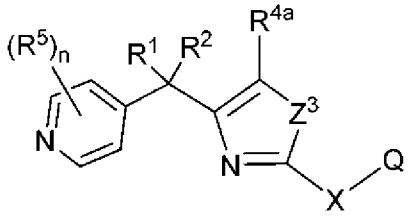
如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

【請求項26】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2。

【請求項27】

一種式IV化合物，



式IV；

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^3為S或N(R^4)；

Q為-Cy、-C_{1-4}烷基-Cy、-CF_3或C_{1-4}烷基-CF_3；

X為-C(R^6)(R^7)-、-C(O)-或C(=N-OH)-；

R^1為H；

R^2為H或C_{1-4}烷基；

R^4及R^{4a}各獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基；

各R^5獨立地選自H、鹵基及C_{1-4}烷基，其中R^5連接至碳原子；

R^6及R^7各獨立地選自H、-OR^a、-NR^cR^d、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

Cy係選自C_{6-10}芳基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的R^{Cy}取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

或兩個相鄰R^{Cy}取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯基、C_{3-7}環烷基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基環，各視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自下述者的取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、

$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$，及$S(O)_2NR^cR^d$；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

各R^c獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；及

n為0、1或2。

[請求項28]

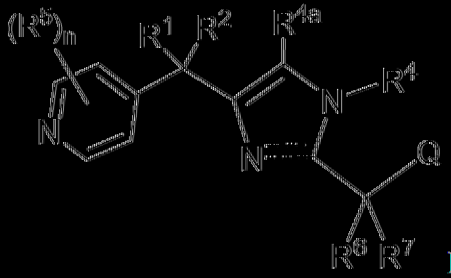
如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為$-C(R^6)(R^7)-$。

[請求項29]

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-C(O)-。

[請求項30]

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式IVa：



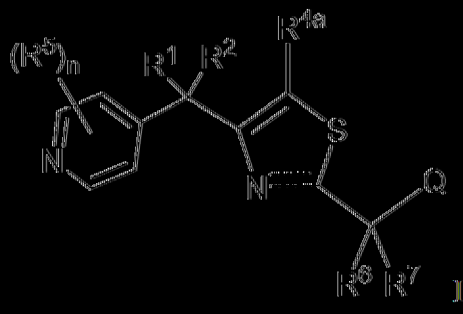
IVa。

[請求項31]

如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為H。

[請求項32]

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式IVb：



IVb。

[請求項33]

如請求項27至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H或甲基。

[請求項34]

如請求項27至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H。

[請求項35]

如請求項27至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1a}為H。

[請求項36]

如請求項27至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7各獨立地選自H及OH。

[請求項37]

如請求項27至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7中之至少一者為H。

[請求項38]

如請求項27至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^7均為H。

[請求項39]

如請求項27至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為OH且R^7為H。

【請求項40】

如請求項27至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【請求項41】

如請求項27至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

【請求項42】

一種化合物，其係選自：

4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

4-((2-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙腈；

3-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙腈；

外消旋-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(R)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

(S)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)吡啶；

5-((4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲基)噻唑；

4-((5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)吡啶；

2-(吡啶-4-基甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

4-(吡啶-4-基甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑；

外消旋-4-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡咯-2-基)乙基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮；

(*E*/*Z*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-酮肟；

4-((5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*-甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*R*)-2,2,2-三氟-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-胺；

(*E*/*Z*)-2, 2, 2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮肟；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)乙-1-胺；

(*S*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

3,5-二氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

1-(4-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-

醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*S*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((*R*)-1-(吡啶-4-基)乙基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

3-甲基-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；及

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-(噻唑-5-基)乙-1-醇；

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【請求項43】

一種化合物，其係選自：

3-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

2-氯-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

2-氟-4-((2-(2, 2, 2-三氟乙基)-3*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(5-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-5-基)甲醇；

(*R*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇；

(*S*)-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)(噻唑-2-基)甲醇；

(*R*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

(*S*)-1,1,1-三氟-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

(*S*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

(*R*)-4-((2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲基)吡啶；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(5-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

吡啶-2-基(5-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)甲醇；

3-氟-4-((2-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)吡啶；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*S*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

(*R*)-2,2,2-三氟-1-(4-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；及

1,1,1-三氟-2-(4-(吡啶-4-基甲基)-1*H*-咪唑-2-基)丙-2-醇；

或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【請求項44】

一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項45】

一種抑制SARM1之方法，其包含使該SARM1與如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中該接觸係在活體外進行。

【請求項47】

如請求項45之方法，其中該接觸係在活體內進行。

【請求項48】

一種抑制有需要患者之軸突變性的方法，其包含向該患者投與抑制量之如請求項1至43中任一項之化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該軸突變性係由軸突中之NAD^+的異常減少或耗乏引起。

【請求項50】

一種治療或預防有需要患者之神經病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如請求項1至43中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該神經病症為神經退化性疾病。

【請求項52】

如請求項50或請求項51之方法，其包含向該患者投與治療有效量之如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一醫藥活性劑之組合。