



(21) 申請案號：105134694

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 27 日

(51) Int. Cl.:

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30) 優先權：2015/10/28

中國大陸

CN 201510713865.7

2016/10/21

世界智慧財產權組織

PCT/CN2016/102946

(71) 申請人：華領醫藥技術（上海）有限公司（中國大陸）HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD.
(CN)

中國大陸

(72) 發明人：陳力 CHEN, LI (CN)；段月姣 DUAN, YUEJIAO (CN)；余勁 SHE, JIN (CN)；吳成德 WU, CHENGDE (CN)

(74) 代理人：洪澄文

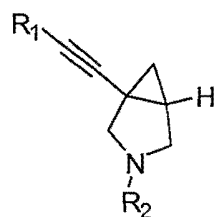
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 133 頁

(54) 名稱

化合物或其可藥用鹽、藥物組合物及其用途

(57) 摘要

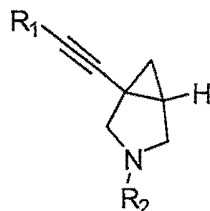
本發明提供了式 I 的化合物：



(I)，

以及其可藥用鹽，其中取代基如說明書中所揭露。這些化合物以及含有它們的藥物組合物用於治療或預防 mGluR5 介導的病症，諸如急性和/或慢性神經系統疾病、認知障礙和記憶缺失以及急性和慢性疼痛。

特徵化學式：



發明專利說明書

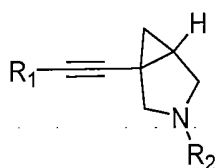
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

化合物或其可藥用鹽、藥物組合物及其用途

【技術領域】

【0001】本發明涉及式 I 的化合物：



(I)

或其可藥用鹽，以及涉及包含所述化合物或其可藥用鹽的藥物組合物，其中 R₁、R₂ 如下定義。本文揭露的化合物和組合物為 mGluR5 受體拮抗劑，用於治療或預防 mGluR5 介導的病症，諸如急性和/或慢性神經系統疾病、認知障礙和記憶缺失以及急性和慢性疼痛。

【0002】下面所引用或依賴的所有文件透過參考明確併入本文。

【先前技術】

【0003】谷氨酸是體內最顯著的神經遞質，其存在量超過神經組織的 50%。谷氨酸通過兩組主要受體介導其效應：離子型和促代謝型。離子型谷氨酸受體是通常負責快速興奮性傳遞的離子通道受體。它們通常分為 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)、 α -氨基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸 (AMPA) 和鉀鹽鎂礬受體。相比之下，代謝型谷氨酸受體 (mGluR) 屬於 C 類 G-蛋白偶聯受體 (GPCR) 蛋白質家族並且主要參與快速興奮性

傳遞的調節。因此，它們是用於治療涉及谷氨酸信號機能障礙的病症的引人注目的治療靶點。基於氨基酸序列同源性、信號轉導機制和藥理性質，mGluR 進一步分為三組(I、II 和 III 組)。I 組受體包括 mGluR1 和 mGluR5，II 組包括 mGluR2 和 mGluR3，而 III 組包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8。I 組 mGluR1 和 mGluR5 受體與 Gq 家族的 G-蛋白偶聯，Gq 和 G11 及其啟動導致磷脂酶 C 的啟動，使得膜磷脂酰肌醇(4,5)-二磷酸酯水解成二酰基甘油，其隨後啟動蛋白激酶 C 和三磷酸肌醇，三磷酸肌醇進而又啟動三磷酸肌醇受體，從而促進細胞內鈣的釋放。

【0004】 解剖學研究證實 mGluRs 在哺乳動物神經系統內具有寬泛且選擇性的分佈。例如，mGluR5 受體在紋狀體、皮質、海馬區、尾狀核、殼和伏隔核中大量表達；參見例如：Shigemoto, R., Nomura, S., Hidemitsu, S., et al. *Neuroscience Lett.* 1993, 163, 53-57。因為這些腦部區域已經顯示出參與情感、激發性過程、學習與記憶以及運動控制，mGluR5 調節劑長久以來被認為具有用於多種適應症的治療潛力。

【0005】 mGluR5 受體拮抗劑能用於調節 mGluR5 受體的活性以及用於治療或預防 mGluR5 介導的病症，諸如急性和慢性神經系統疾病、認知障礙與記憶缺失、急性和慢性疼痛，用於保護免受藥物或疾病誘發的肝損傷或衰竭、尿失禁。考慮在內的其他疾病包括腦缺血，包括亨廷頓舞蹈病、肌萎縮性(脊髓)側索硬化症、阿爾茨海默病、帕金森病、左旋多巴誘導的運動障礙等的慢性神經退行性疾病，精神病、精神分裂

症、心境障礙、情感障礙、錐體束外運動功能病症、肥胖、肺系統及呼吸病症、運動控制和機能、注意力缺陷病症、專注力障礙(concentration disorders)、智力遲鈍(包括與脆性 X 染色體綜合症相關的智力遲鈍)、自閉症譜系障礙(ASDs)、疼痛病症、神經變性病症、癲癇、驚厥性病症、偏頭痛、運動障礙、進食障礙、嘔吐、肌肉痙攣、泌尿失調、睡眠障礙、性功能障礙、生理節奏疾病(circadian disorders)、藥物戒斷、藥物成癮、強迫性精神障礙、焦慮、驚恐性障礙、抑鬱症、皮膚病症、視網膜缺血、視網膜變性、青光眼、與器官移植相關的病症、哮喘、局部缺血和星形細胞瘤、心血管系統疾病、胃腸系統疾病(諸如胃食管反流疾病和腸道易激綜合症)、內分泌系統疾病、外分泌系統疾病、皮膚病、癌症以及眼科疾病。mGluR5 拮抗劑的開發和應用已經總結在很多綜述中，例如：Gasparini, F., Bilbe, G., Gomez-Mancilla, G., and Spooren, W., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*: 655-665, 2008, 11(5); Rocher, J.-P., Bonnet, B., Boléa, C., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2011, 11, 680-695; Dekundy, A., Gravius, A., Hechenberger, M, et al., *J. Neural Transm* 2011, 118, 1703-1716; Niswender, C. M. and Conn, P. J., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010, 50, 295-322; Emmitte KA. *mGluR5 negative allosteric modulators: a patent review* (2010-2012); Guiying Li, Morten Jørgensen, *Expert Opin Ther Pat.* 2013, Apr. 23(4), 393-408; 和 Brian M Campbell. Metabotropic glutamate receptor 5-negative allosteric

modulators for the treatment of psychiatric and neurological disorders (2009-July 2013), *Pharmaceutical Patent Analyst*. 2(6): 767-802.

【發明內容】

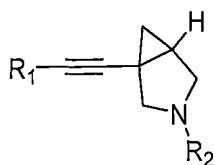
【0006】本發明涉及式 I 的化合物或其可藥用鹽，含有它們的藥物組合物以及治療疾病和病症的方法。本文揭露的化合物和組合物是 mGluR5 受體拮抗劑，用於治療 mGluR5 調節的病症，包括急性和/或慢性神經系統疾病、認知障礙與記憶缺失，以及急性和慢性疼痛。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0007】在本發明的實施方式中，提供了式 I 的化合物：



(I)

或其可藥用鹽，其中：

R₁ 是含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、

-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環；

R₂ 是烷醯基、芳基烷醯基、雜芳基醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳基烷氧羰基，醯胺基，其中上述取代基中的芳基或雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-

烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

含有 1-3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

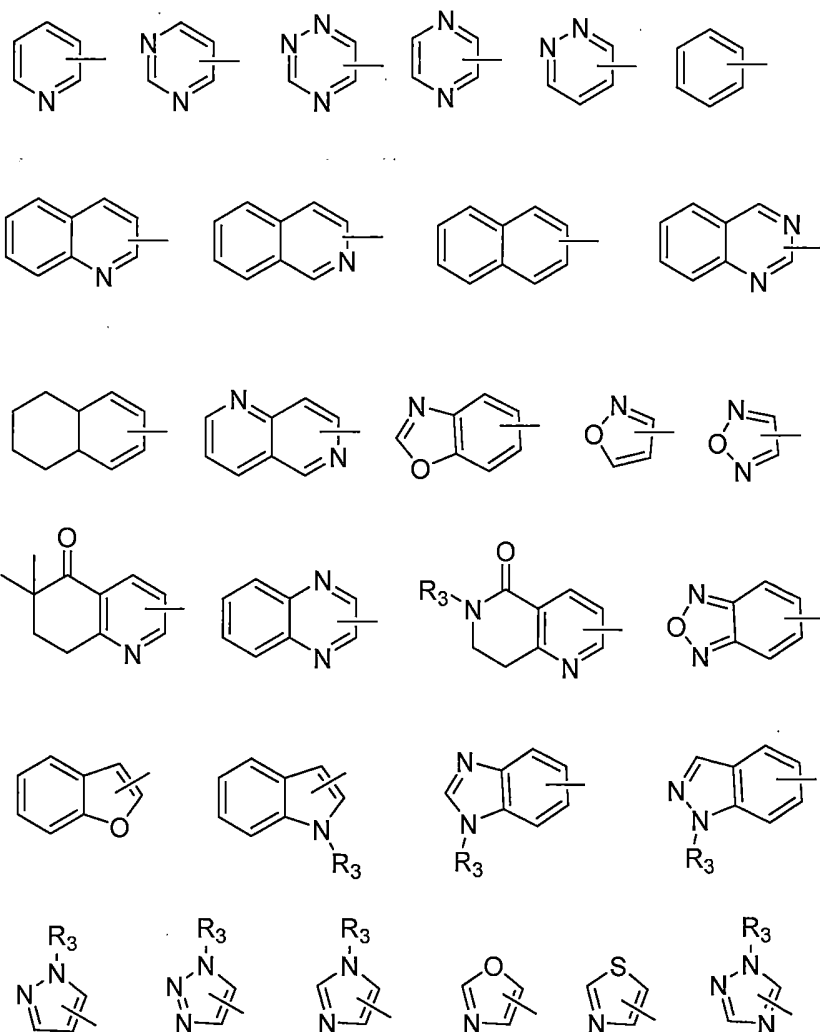
5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環

烷基、 $-C(O)O-$ 雜環烷基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C(O)O-$ 雜芳基、 $-C(O)N-$ 烷基、 $-C(O)N-$ 環烷基、 $-C(O)N-$ 雜環烷基、 $-C(O)N-$ 芳基、 $-C(O)N-$ 雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環；

【0008】在本發明的另一實施方式中，提供了按照式 I 的化合物或其可藥用鹽，

其中：

R_1 是選自下述列表中的取代或未取代的環：



所述環被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、硝基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-S-$ 烷基、 $-S-$ 芳基、 $-S(O)-$ 烷基、 $-S(O)-$ 烷基、 $-S(O_2)-$

烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環；

R₃ 為 -H 或低級烷基；

R₂ 是烷醯基、芳基醯基、雜芳基醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳基烷氧羰基，醯胺基，其中上述取代基中的芳基或雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、烷醯基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

含有 1-3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{S}$ -烷基、 $-\text{S}$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -芳基、 $-\text{CH}_2$ -芳基、芳基、雜芳基、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ -芳基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、環烷基、雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{S}$ -烷基、 $-\text{S}$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -芳基、 $-\text{CH}_2$ -芳基、芳基、雜芳基、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ -芳基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、環烷基、雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -雜環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -雜芳基或取代的低級烷基，其中所述取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環。

【0009】 在本發明進一步的實施方式中，提供了按照式 I 的化合物或其可藥用鹽，其中：

R_1 是選擇性的單取代或二取代的含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-6 元單環雜芳基；

R_2 是選擇性的單取代或二取代的 5-10 元單環或雙環芳基，或者是選擇性的單取代或二取代的含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，或者是選擇性的取代的 $-C(O)-C_1-C_5$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_5$ 烷基-芳基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -雜芳基、 $-C(O)O-C_1-C_5$ 烷基、 $-C(O)O-C_1-C_5$ 烷基芳基、或 $-S(O_2)$ -苯基。

【0010】 在本發明進一步的實施方式中，提供了按照式 I 的化合物或其可藥用鹽，其中：

R_1 是 2-吡啶基或取代的 2-吡啶基；4-吡啶基或取代的 4-吡啶基；或 R_1 是取代的嘓啶基、吡嗪基、噻嗪基或噻唑基。

【0011】 在本發明進一步的實施方式中，提供了根據式 I 的化合物或其可藥用鹽，其中：

R_1 是被獨立選自-鹵素、 C_1-C_4 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基的 1 或 2 個取代基選擇性取代的 2-吡啶基，其中-鹵素包括-F、-Cl、-Br 或-I； C_1-C_4 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基； $-O-C_1-C_4$ 烷基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基或叔丁氧基，或者

R_1 是被獨立選自-鹵素、 C_1-C_4 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基的 1 或 2 個取代基選擇性取代的 4-吡啶基，其中-鹵素包括-F、-Cl、-Br 或-I； C_1-C_4 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基； $-O-C_1-C_4$ 烷基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基或叔丁氧基，或者

R_1 是被獨立選自 -鹵素、 C_1-C_4 烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基的 1 或 2 個取代基選擇性取代的嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或噻唑基，其中 -鹵素包括 -F、-Cl、-Br 或 -I； C_1-C_4 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基； $-O-C_1-C_4$ 烷基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基或叔丁氧基。

R_2 是 5-10 元單環或雙環芳基或含有 1、2 或 3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基或含有 1、2 或 3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 1 或 2 個取代基選擇性取代： C_1-C_4 烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、-SCH₃、-S(O)-CH₃、-S(O₂)-CH₃、-C(O)O-CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、苯基，其中 -鹵素包括氟、氯、溴或碘； C_1-C_4 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或叔丁基； $-O-C_1-C_4$ 烷基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基或叔丁氧基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基或雜芳基優選為苯基、吡啶基、苯並咪唑基、氮雜吡啶基；或者

R_2 是 -C(O)- C_1-C_5 烷基、-C(O)- C_1-C_5 烷基-苯基、-C(O)-苯基、-C(O)-苄基、-C(O)-吡啶基、-C(O)O- C_1-C_5 烷基、-C(O)O- C_1-C_5 烷基苯基、-C(O)O-苯基、-C(O)O-苄基-S(O₂)-苯基，-C(O)N-芳基，-C(O)N-烷基，-C(O)N-烷基-CF₃，其中 C_1-C_5 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基、戊基、異戊基、叔戊基、新戊基，上述取代

基中的苄基或苯基還能被獨立選自-鹵素、 C_1-C_4 烷基、-CN 或 -O-CF₃ 的 1 或 2 個取代基選擇性進一步取代，-鹵素包括氟、氯、溴或碘； C_1-C_4 烷基但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或叔丁基。

【0012】 在本發明進一步的實施方式中，提供了藥物組合物，其包含有效治療量的式 I 的化合物或其可藥用鹽以及可藥用載體。

【0013】 應當理解，本文使用的用語的目的是描述具體實施方式，並非意圖具有限定性。此外，儘管在本發明的實踐或測試中能夠使用與本文描述的那些類似或等價的任意方法、裝置和材料，但是本文中描述了優選的方法、裝置和材料。

【0014】 在本文中以表述方式“ C_x-C_y ”，如“ C_x-C_y 烷基”、“ C_x-C_y 芳基”或“ C_x-C_y 雜芳基”等表示這些基團中的原子數，包括碳原子和雜原子（如果存在雜原子時），其中 x 和 y 是整數。因此，例如， C_1-C_4 烷基指含有 1-4 個碳原子的烷基， C_5-C_{12} 雜環基指含有至少一個雜原子的 5 至 12 元環體系，而不是含有 5 至 12 個環碳原子的環體系。

【0015】 如本文所用，用語“烷基”單獨或與其他基團結合時指的是 1-20 個碳原子，優選 1-16 個碳原子，更優選 1-10 個、1-8 個、1-6 個、1-5 個或 1-4 個碳原子的支鏈或直鏈單價飽和脂肪烴基。

【0016】 如本文所用，用語“烯基”單獨或與其他基團結合時指的是 2-20 個碳原子，優選 2-16 個碳原子，更優選 2-10 個、2-8 個、2-6 個、2-5 個或 2-4 個碳原子的具有烯鍵的直鏈或支

鏈烴基。

【0017】 用語“環烷基”是指 3-10 個，優選 3-6 個碳原子的單環或多環飽和脂族烴基基團。該用語通過諸如下述的基團進一步示例：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、冰片基(norbornyl)、金剛烷基、茛滿基等。在優選實施方式中，“環烷基”部分能夠被一個、兩個、三個或四個取代基選擇性取代，應理解所述取代基進而不會被取代，除非進一步在下面的實施例或所附申請專利範圍中另外說明。各取代基可獨立為烷基、烷氧基、鹵素、氨基、羥基或氧(O=)，除非另外明確說明。環烷基部分的實例包括但不限於選擇性取代的環丙基、選擇性取代的環丁基、選擇性取代的環戊基、選擇性取代的環己基、選擇性取代的環庚基等，或者包括但不限於在本文中具體示例的那些。用語“雜環烷基”表示 3-10 個，優選 3-6 個環原子單環或多環烴基基環，其中的一個、兩個或三個環原子是諸如 N、O 和 S 的雜原子。雜環烷基的實例包括但不限於嗎啉基、硫代嗎啉基、呱嗪基、呱啶基、吡咯烷基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1,3-二氧六環基等。雜環烷基可以是未取代的或取代的，並且可以經由其碳框架或者經由適當的雜原子連接，應理解所述取代基不會再進一步被取代，除非進一步在下面的實施例或所附申請專利範圍中另外說明。

【0018】 用語“低級烷基”單獨或與其他基團結合時指的是 1-9 個碳原子、優選 1-6 個碳原子，更優選 1-5 個碳原子或 1-4 個碳原子的支鏈或直鏈烷基。該用語通過諸如下述的基團進一步示例：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異

丁基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、2-乙基丁基等。

【0019】 用語“芳基”是指具有至少一個芳環的 6-12 個碳原子的芳族單環或多環基團。此類基團的實例包括但不限於苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、1,2-二氫萘基、茛滿基、1H-茛基等。

【0020】 烷基、低級烷基和芳基可以是取代或未取代的。當取代時，通常存在例如 1-4 個取代基，應理解所述取代基進而不會被取代，除非進一步在下面的實施例或所附申請專利範圍中另外說明。這些取代基可選擇性與其所連接的烷基、低級烷基或芳基形成環。取代基例如可包括：含碳基團，諸如烷基、芳基、芳基烷基(例如，取代與未取代的苯基、取代與未取代的苄基)；鹵素原子以及含鹵素的基團諸如鹵代烷基(例如，三氟甲基)；含氧基團諸如醇(例如，羥基、羥烷基、芳基(羥基)烷基)、醚(例如，烷氧基、芳氧基、烷氧烷基、芳氧烷基，更優選地，例如甲氧基和乙氧基)、醛(例如，甲醛)、酮(例如，烷基羰基、烷基羰基烷基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基羰基烷基)、酸(例如，羧基、羧基烷基)、酸衍生物諸如酯(例如，烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷基碳醯氧基、烷基碳醯氧基烷基)、醯胺(例如，氨基羰基、單-烷基氨基羰基或二-烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、單-烷基氨基羰基烷基或二-烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基)、氨基甲酸酯(例如，烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、氨基碳醯氧基、單-氨基碳醯氧基或二-烷基氨基碳醯氧基、芳基氨基碳醯氧基)和脲(例如，單-烷基氨基羰基氨基或二-烷基氨基羰基氨基，或者單-芳基氨基羰基氨基或二-

芳基氨基羰基氨基)；含氮基團諸如胺(例如，氨基、單-烷基氨基或二-烷基氨基、氨基烷基、單-烷基氨基烷基或二-烷基氨基烷基)、疊氮、腈(例如，氰基、氰基烷基)、硝基；含硫基團諸如硫醇、硫醚、亞磺和磺(例如，烷基硫代、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基硫代烷基、烷基亞磺醯基烷基、烷基磺醯基烷基、芳基硫代、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫代烷基、芳基亞磺醯基烷基、芳基磺醯基烷基)；含有一個或多個雜原子的雜環基團(例如，噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡啶烷基、四氫呋喃基、吡喃基、吡喃酮基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、呋啶基、六氫氮雜基、呋嗪基、嗎啉基、硫雜萘基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、吲哚基、氧基吲哚基、異吲哚基、吲唑基、二氫吲哚基、7-氮雜吲哚基、苯並吡喃基、香豆素基(coumarinyl)、異香豆素基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基(naphthridinyl)、噌啉基、喹啉基、吡啶並吡啶基、苯並噁嗪基、喹啉基、苯並吡喃基、苯並二氫呋喃基、異苯並二氫呋喃基、酞嗪基和喹啉基)。

【0021】 用語"雜芳基"是指具有 5-12 個原子的芳香單環或多環基團，該基團至少具有一個含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 雜原子且其餘環原子為 C 的芳香環。優選為 5-6 個原子的芳族單環基團，還優選為 11-12 個原子的芳族多環基團。雜芳基的一個或兩個環碳原子可被羰基取代。此類基團的實例包括但不限於嘧啶基、吡啶基、吲哚基、喹啉基、吡啶酮 -2-基、異喹

啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑烷基、吡嗪基、噻嗪基、硫雜萘基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、氧基吡啶基、異吡啶基、吡啶基、二氫吡啶基、7-氮雜吡啶基、苯並吡喃基、香豆素基(coumarinyl)、異香豆素基、異喹啉基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、吡啶並吡啶基、苯並噁嗪基、喹喔啉基、苯並吡喃基、苯並二氫呋喃基、異苯並二氫呋喃基、酞嗪基等。

【0022】 上述雜芳基可以被一個、兩個或三個取代基獨立取代，應理解所述取代基進而不會被取代，除非進一步在下面的實施例或所附申請專利範圍中另外說明。這些取代基可與其所連接的雜芳基一起選擇性形成環。取代基可以包括例如：含碳基團，諸如烷基、芳基、芳基烷基(例如，取代與未取代的苯基、取代與未取代的苄基)；鹵素原子以及含鹵素的基團諸如鹵代烷基(例如，三氟甲基)；含氧基團諸如醇(例如，羥基、羥烷基、芳基(羥基)烷基)、醚(例如，烷氧基、芳氧基、烷氧烷基、芳氧烷基)、醛(例如，甲醛)、酮(例如，烷基羰基、烷基羰基烷基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基羰基烷基)、酸(例如，羧基、羧基烷基)、酸衍生物諸如酯(例如，烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷基碳醯氧基、烷基碳醯氧基烷基)、醯胺(例如，氨基羰基、單-烷基氨基羰基或二-烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、單-烷基氨基羰基烷基或二-烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基)、氨基甲酸酯(例如，烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、氨基碳醯氧基、單-烷基氨基碳醯氧基或二-烷基氨基碳醯氧基、

芳基氨基碳醯氧基)和脲(例如，單-烷基氨基羰基氨基或二-烷基氨基羰基氨基，或者單-芳基氨基羰基氨基或二-芳基氨基羰基氨基)；含氮基團諸如胺(例如，氨基、單-烷基氨基或二-烷基氨基、氨基烷基、單-烷基氨基烷基或二-烷基氨基烷基)、疊氮、腈(例如，氰基、氰基烷基)、硝基；含硫基團諸如硫醇、硫醚、亞磺和磺(例如，烷基硫代、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基硫代烷基、烷基亞磺醯基烷基、烷基磺醯烷基、芳基硫代、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫代烷基、芳基亞磺醯基烷基、芳基磺醯基烷基)；含有一個或多個雜原子的雜環基團(例如，噁吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡啶烷基、四氫呋喃基、吡喃基、吡喃酮基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、呋啶基、六氫氮雜基、呋嗪基、嗎啉基、硫雜萘基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、吡啶基、氧基吡啶基、異吡啶基、吡啶基、二氫吡啶基、7-氮雜吡啶基、苯並吡喃基、香豆素基(coumarinyl)、異香豆素基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基(naphthridinyl)、噌啉基、喹啉基、吡啶並吡啶基、苯並噁嗪基、喹啉基、苯並吡喃基、苯並二氫呋喃基、異苯並二氫呋喃基、酞嗪基和嘓啉基)。

【0023】如本文所用，用語“烷氧基”是指-O-烷基；“烷醯基”是指-C(O)-烷基；“烷氧羰基”是指-C(O)O-烷基，其中烷基部分具有1-8個，優選為1-6個、更優選為1-5個或1-4個碳原子。烷氧基取代基團或含烷氧基取代基的基團可以被例如一個或

多個烷基基團取代，應理解所述取代基進而不會被取代，除非進一步在下面的實施例或所附申請專利範圍中另外說明。

【0024】 如本文所用，用語“芳基醯基”是指 $-C(O)$ -芳基；“芳基磺醯基”是指 $-S(O_2)O$ -芳基，“芳氧羰基”是指 $-C(O)O$ -芳基，“芳基烷氧羰基”是指 $-C(O)O$ -烷基-芳基，其中芳基部分如前述定義，烷基部分如前述定義且具有 1-8 個，優選為 1-6 個、更優選為 1-5 個或 1-4 個碳原子。

【0025】 如本文所用，用語“雜芳基醯基”是指 $-C(O)$ -雜芳基；“雜芳基磺醯基”是指 $-S(O_2)O$ -雜芳基，其中雜芳基部分如前述定義。

【0026】 如本文所用，用語“鹵素”是指氟、氯、溴或碘基，優選氟、氯或溴基，更優選氟或氯基。

【0027】 式 I 化合物可具有一個或多個不對稱碳原子並且可以下述形式存在：光學純鏡像異構物，鏡像異構物混合物（諸如例如外消旋體），光學純非鏡像異構物，非鏡像異構物混合物，非鏡像異構外消旋體或非鏡像異構外消旋體混合物。光學活性形式可通過例如外消旋體拆分、通過不對稱合成或不對稱色譜分析法（利用手性吸附劑或洗脫劑進行的色譜分析法）獲得。本發明包括所有這些形式。

【0028】 如本文所用，用語“可藥用鹽”是指式 I 化合物的任何可藥用鹽。鹽可以從可藥用無毒酸或鹼製備，包括無機與有機酸和鹼。此類酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、富馬酸、葡糖酸、谷氨酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、

扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、對甲苯磺酸等。特別優選的是富馬酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、琥珀酸、硫酸和甲磺酸。可接受的鹼包括鹼金屬(例如，鈉、鉀)、鹼土金屬(例如，鈣、鎂)和鋁鹽。

【0029】 在本發明方法的實施中，將有效量的本發明任何一種化合物，或者本發明任何化合物的組合物，或者其可藥用鹽，通過本領域已知的常用和可接受的方法中的任何一種，單獨或組合的給藥。所述化合物或組合物因此能夠經口服(例如，口腔)、舌下、腸胃外(例如，肌內、靜脈或皮下)、直腸(例如，通過栓劑或洗液)、經皮(例如，皮膚電穿孔)或通過吸入(例如，通過氣霧劑)並且以固體、液體或氣態劑量形式(包括片劑和混懸劑)給藥。該給藥可以採取單次單位劑量連續治療或者以隨意單劑量治療。治療組合物還可以是油乳膠或分散體並結合諸如帕莫酸的親脂性鹽的形式，或者是以可生物降解緩衝鹽的形式，通過用於皮下或肌內給藥。

【0030】 用於製備組合物的有用的藥物載體可以是固體、液體或氣體。因此，組合物可採取片劑、丸劑、膠囊、栓劑、粉劑、腸包衣或其它經保護的製劑(例如，粘結在離子交換樹脂上或者包裝於脂質-蛋白質泡囊中)、緩釋製劑、溶液、混懸劑、酏劑、氣霧劑等。載體可選自各種油類，包括石油、動物、植物或合成來源的那些油，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。水、鹽水、水性葡萄糖和乙二醇是優選的液體載體，特別是(當與血液等滲時)用於可注射溶液時。例如，靜脈內使用製

劑包括有效成分的無菌水溶液，其通過將固體有效成分溶於水中得到水溶液並使該溶液無菌而制得。合適的藥物賦形劑包括澱粉、纖維束、滑石、葡萄糖、乳糖、雲母、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂乳粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。組合物可接收常規藥物添加劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、調節滲透壓用鹽、緩衝劑等。合適的藥物載體及其製劑描述於 E. W. Martin 的 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 中。在任何情況下，這些組合物是將含有有效量的活性化合物以及適合的載體，製備成通過適當給藥途徑用於受試者的適宜的劑型。

【0031】 本發明化合物的劑量取決於多種因素，例如，給藥方式，受試者的年齡和體重，以及待治療的物件的狀況，並且其最終將由主治醫師或獸醫決定。由主治醫師或獸醫所決定的這種活性化合物的量在本文及申請專利範圍中稱為“有效治療量”。例如，本發明化合物的劑量通常在每天約 1 mg 至約 1000 mg 範圍內。優選地，該有效治療量在每天約 1 至約 500 mg 範圍內。

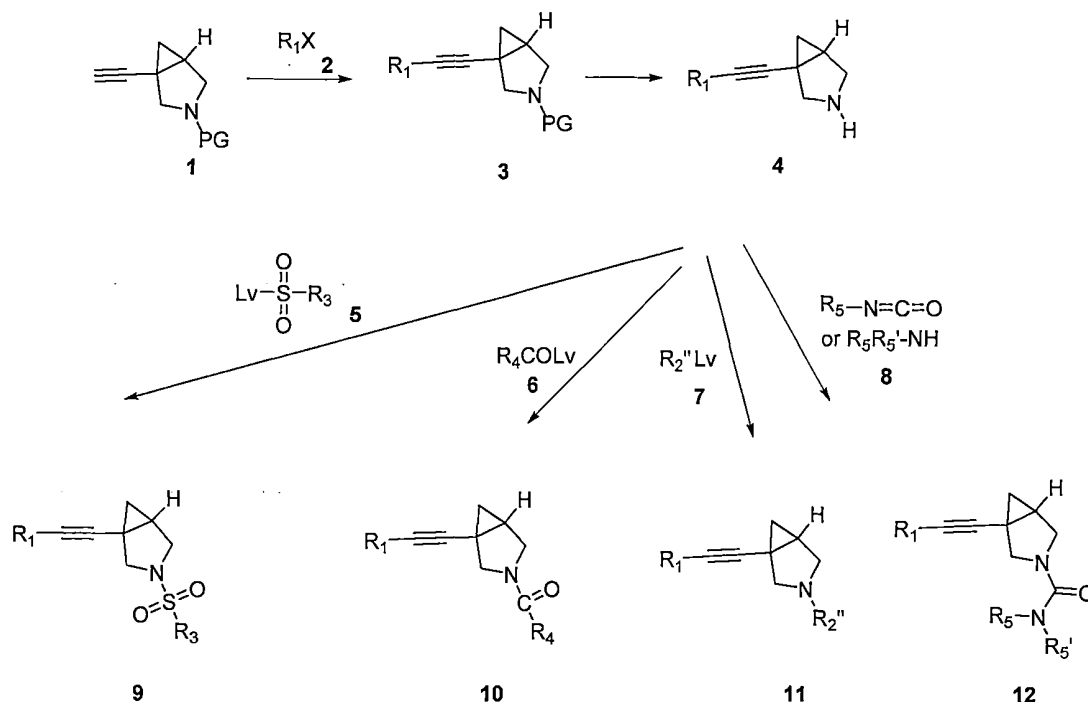
【0032】 應理解，本發明中通式 I 的化合物可在官能團上進行衍生，以提供能夠在體內轉化回到母體化合物的衍生物。能夠在體內產生通式 I 母體化合物的生理性可接受及代謝不穩定的衍生物，這些也在本發明範圍內。

【0033】 本發明化合物的製備可始於商業可得的原材並利用本領域技術人員已知的通用合成技術和步驟。化學品可購自

例如 Aldrich、Argonaut Technologies、VWR 和 Lancaster 公司。

【0034】式 I 的化合物可通過下述通用反應方案製備：

方案 1



【0035】在方案 1 中，結構式 1 的化合物已知為共同中間體，其製備過程在方案 3 中得以描述，在結構式 1 的化合物中 PG 是保護基，例如 1,1-二甲基乙氧基羰基(Boc)基團。

【0036】化合物 1 和 2 反應形成炔 3，可以通過在合適的惰性溶劑中(例如 THF)的炔 1 和鹵代炔 2 的 Sonogashira 偶聯反應來實現，具體步驟如下：在惰性溶劑中加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 Et_3N 和 CuI ，然後反應混合物在適中溫度，例如 $90^\circ C$ 進行微波輻射，反應完成之後，利用常規技術分離新形成的化合物 3，例如通過用水溶液淬滅反應，之後將產物萃取到有機溶液中，用鹽水洗滌，乾燥並經矽膠進行色譜法分析(如果必要的話)(Sonogashira, K., "Development of Pd-Cu catalyzed

cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides", *J. Organomet. Chem.* 2002, 653: 46-49; King, A. O.; Yasuda, N., "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals Organometallics in Process Chemistry", *Top. Organomet. Chem.* 2004, 6: 205-245)。

【0037】脫除 3 中的保護基以產生結構式 4 的化合物的條件將取決於所用的保護基的具體選擇。熟練的有機化學家熟悉各種潛在的用於上保護以及將其脫除的步驟。在此方面，提及保護基的概略例如可能是有用的，諸如上面所引用的 Wuts, P.G. and Greene, T. W., *Organic Synthesis*, 4th ed. 中的格氏保護基。在一種方便的實施方式中，可採用 Boc((1,1-二甲基乙氧基)羰基)基團。在該情況下，將其脫除而生成結構式 4 的化合物可通過在合適的溶劑(例如二氯甲烷)中用酸(例如三氟乙酸(TFA))處理之後通過常規處理而容易地實現。

【0038】結構式 4 的化合物的進一步轉化為本發明的化合物將取決於所需的具體目標化合物。在需要引入磺醯基以生成結構式 9 的化合物的情況下，結構式 4 的化合物可用活化磺醯基衍生物 5 處理，其中 L_v 是離去基團，例如氯化物。此類轉換通常在有機鹼或無機鹼(例如三乙胺(TEA))存在下在諸如二氯甲烷的合適的溶劑中實施。熟練的有機化學家熟悉通用反應範圍，並且能夠選擇合適的條件用於製備感興趣的目標化合物。

【0039】在需要結構式 10 的醯胺或氨基甲酸酯(R_4 = 芳基、雜芳基、烷基、烷氧基或芳基烷氧基)的情況下，結構式

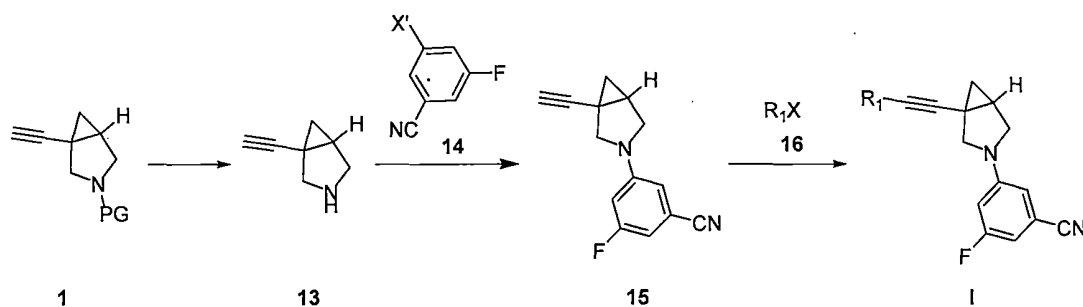
4 的化合物可用活化酯衍生物 6 處理，其中 Lv 是用於醯化反應的合適的離去基團，例如氯原子，諸如氯化物。此類反應可以在熟練的有機化學家熟知的很多種條件下實施。在一組條件中，可使其中 Lv 為氯離子的醯氯 6 與胺 4 在諸如二氯甲烷的惰性溶劑中，在合適的溫度例如室溫下，在鹼諸如三乙胺存在下反應，之後進行常規處理，包括用水溶液淬滅反應，將產物萃取到有機溶劑中，乾燥，蒸發，以及根據需要對殘留物進行色譜純化。

【0040】在所需化合物為結構式 11 的 N-芳基或 N-雜芳基衍生物的情況下，結構式 4 的化合物可與結構式 7 的化合物進行反應，在結構式 7 的化合物中，Lv 代表適於參與 Buchwald 反應或 Chan-Lam 偶聯反應的離去基團，而 R₂ 代表本發明的 R₂ 或者在偶聯反應之後經過對取代基和保護基的處理能夠轉化成本發明的 R₂ 的官能團。典型的離去基團包括碘、溴和氯。反應通常在鹼存在下在鈀催化劑和適當配體存在下進行，該鹼可以是諸如 LiHMDS 的強鹼或諸如 Cs₂CO₃ 的弱鹼。用於具體轉化所需的鹼、溶劑和配體的選擇可得到下述文獻的指導 (Surry, D. S. and Buchwald, S. L, Chem. Sci. 2011, 2: 27-50 ; D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winteres (1998), *Tetrahedron Lett.* 1998, 39: 2933-2936。對於具有高度活性的離去基團的芳基和雜芳基部分 (例如 2-氟吡啶) 而言，該化合物與化合物 4 在合適的鹼 (例如碳酸鉀) 存在下在高溫 (例如 90-130°C) 下，可影響化合物 4 向結構式 11 的化合物的轉化。

【0041】在需要結構式 12 的尿素的衍生物(R_5 = 芳基、雜芳基、C1-C4-烷基、三氟甲基烷基, R_5' = 氫, C1-C4-烷基, 其中 R_5 、 R_5' 和其所連接的氮原子可結合形成氮雜環烷烴)的情況下, 結構式 4 的化合物可與異氰酸酯在 TEA 存在下, 或者與胺在 CDI 存在下反應, 得到目標化合物 12 (Johnson Douglas S., Ahn Kay, Kesten Suzanne, et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2009, 19(10):2865-2869; Satoshi Sasaki, Nobuo Cho, Yoshi Nara, et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46 (1), 113-124)

【0042】

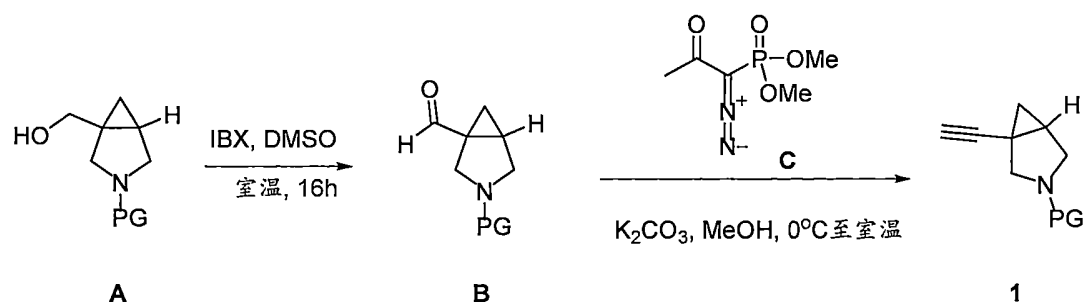
方案 2



式 I 的化合物 ($R_2=3$ -氰基-5-氟苯基)的製備方法如方案 2 所示。如方案 1 中描述的化合物 1 脫保護得到炔 13, 然後與其中 X'是鹵素例如碘、溴和氯的化合物 14 進行 Buchwald 偶聯反應得到化合物 15。化合物 15 和 16 進行 Sonogashira 偶聯反應 (Sonogashira, K. (2002), "Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides", *J. Organomet. Chem.* 653: 46-49) 得到式 I 的化合物 ($R_2=3$ -氰基-5-氟苯基)。

【0043】

方案 3



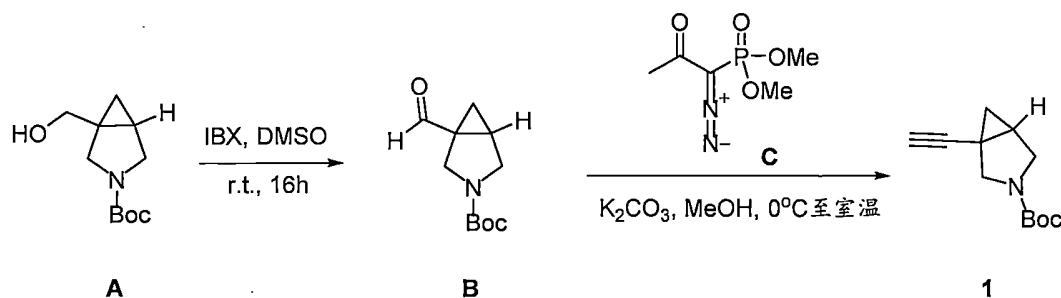
化合物 1 的製備方法如方案 3 所示。化合物 A 由 Wuxi AppTech 購得，在惰性溶劑例如 DMSO 中，用合適的氧化劑例如 IBX 處理 A 得到醛 B (Frigerio, M.; Santadostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7272)。在諸如甲醇的溶劑中，例如碳酸鉀的鹼存在下將 B 與 Bestmann-Ohira 試劑 (1-重氮-2-氧丙基)-磷酸二甲酯通過 Seyferth-Gilbert 同系化反應得到式所需的結構式 1 化合物 (S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett*, 1996, 521-522.; Ohira, S. *Synthetic Commun.* 1989, 19, 561-564.)。

【0044】現在將在下面的實施例中進一步描述本發明，所述實施例只意在舉例說明而非限制本發明的範圍。

實施例

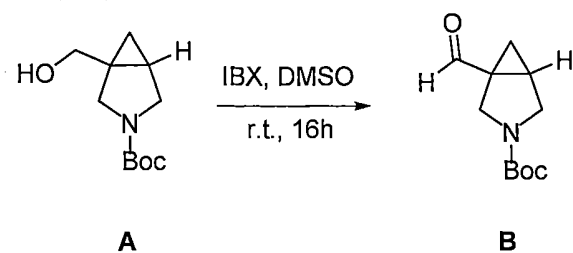
【0045】實施例 1

1-乙炔基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯的製備



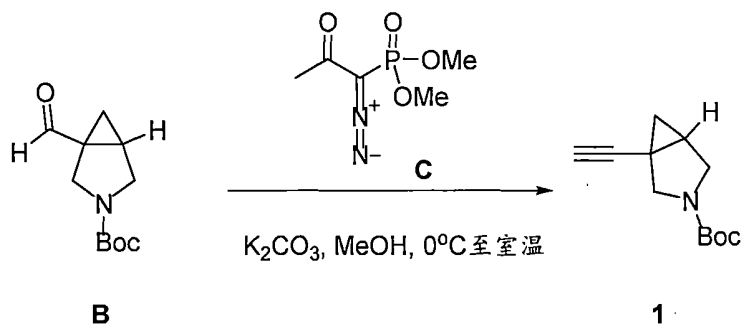
實驗部分：

B 的製備步驟：



向化合物 **A** (3.50g, 16.4mmol) 的 DMSO (30mL) 溶液中加入 IBX (6.89g, 24.6mmol)。所述混合物於室溫攪拌 16 小時。TLC 顯示化合物 **A** 完全反應。白色懸浮液經乙酸乙酯 (50mL) 稀釋，矽藻土過濾。濾液依次經飽和 NaHCO_3 (50mL)、飽和 Na_2SO_3 (50mL) (KI 試紙測試，陰性)、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗產物 **B** (2.95g, 產率：85%) 無需進一步純化即可用於下一步驟。

1 的製備步驟：

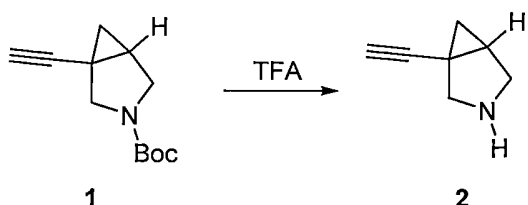


向化合物 **B** (2.95g, 13.9mmol) 的 MeOH (30mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (5.79g, 41.8mmol)，然後於 0°C 加入 **C** (4.83g, 25.1mmol)。混合物於室溫攪拌 16 小時。TLC 顯示化合物 **B** 完全反應並有一個新點形成。反應混合物經 DCM (50mL) 和 H_2O (40mL) 稀釋。合併後的有機層經鹽水 (60mL) 洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。所述殘留物經柱色譜純化得到產物 **1** (2.70g, 產率：93%)。

LCMS : m/z , 208 ($M+H$)⁺。

【0046】 實施例 2

1-乙炔基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備

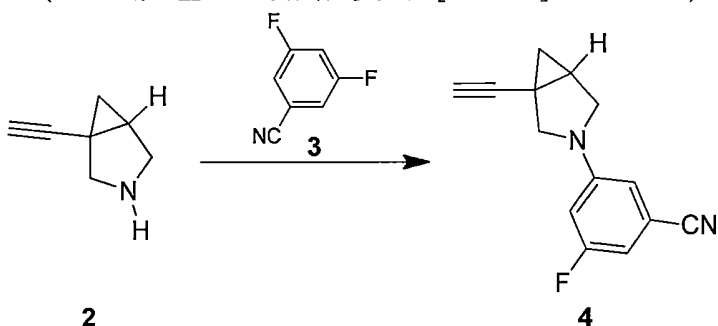


向 1 (2.0g, 9.65mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入 TFA (10mL)。混合物於室溫攪拌 1 小時，LCMS 顯示 1 完全反應。反應混合物減壓下濃縮。殘留物溶解在 MeOH 中，然後經鹼性樹脂將 pH 中和至 8-9，減壓下過濾並濃縮得到粗產物 2 (1.0g, 粗制)，其無需純化即可用於下一步驟。

LCMS : m/z , 108($M+H$)⁺。

【0047】 實施例 3

3-(1-乙炔基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟苄腈的製備



實驗部分：

4 的製備步驟：

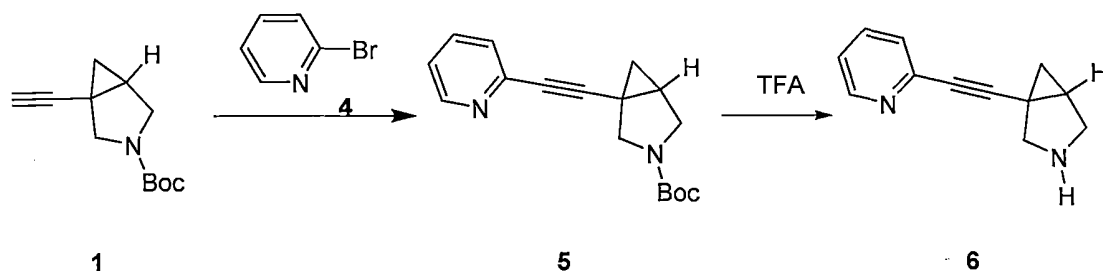
向 2 (1.0g, 9.33mmol) 和 3 (1.5g, 11.2mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.5g, 18.6mmol)。混合物於 110°C 攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下濃縮。殘留物用水 (20mL) 稀釋並用 EA (30mL x 3) 萃取，減壓下過濾並濃縮得到殘留物，其經製備

HPLC 純化得到產物 4 (450mg, 產率: 21%)。

LCMS: m/z , 228 ($M+H$)⁺。

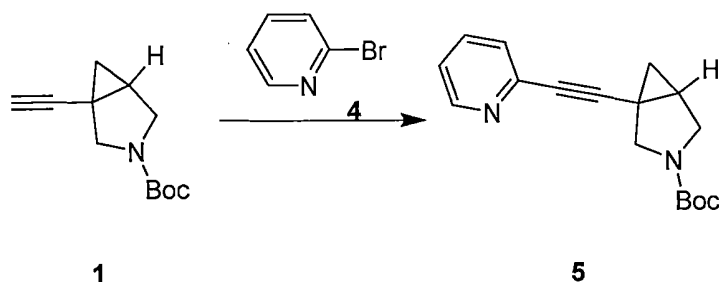
【0048】實施例 4

1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分:

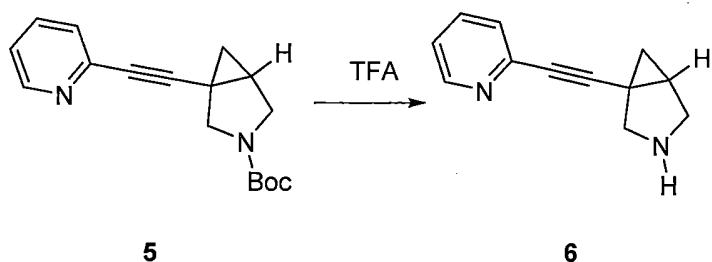
5 的製備步驟:



將 1 (640.00mg, 3.09mmol)、4 (732.33mg, 4.64mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (216.89mg, 309.00μmol)、Et₃N (625.35mg, 6.18mmol)和 CuI (58.85mg, 309.00μmol)的混合物加入微波試管中的 THF (20mL)中。密封的試管用 N₂脫氣兩次，然後於 90℃在微波輻射下加熱 1 小時。TLC顯示起始原料完全反應。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯 (20mL)和水 (20mL)。水層經乙酸乙酯 (20mL x 2)萃取。合併的有機層經鹽水 (30mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥，真空濃縮得到粗產物，其經柱層析純化得到產物 5 (800.00mg, 產率: 91.05%)。

LCMS: m/z , 285 ($M+H$)⁺。

6 的製備步驟：

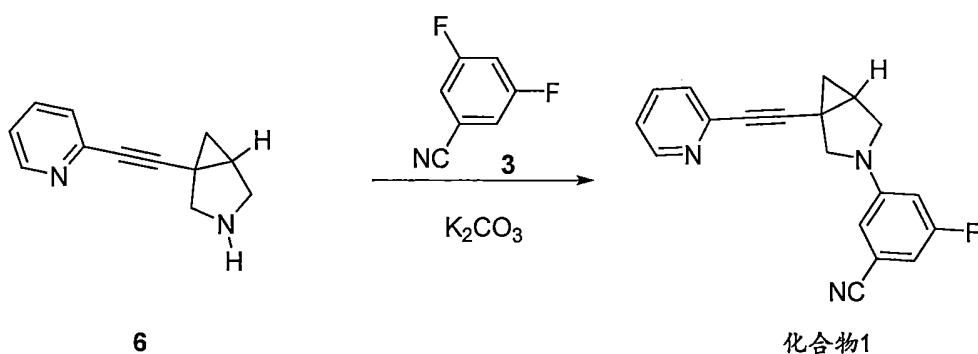


於室溫向 **5** (700.00mg, 2.46mmol) 的 DCM (20mL) 混合物中一次性加入 TFA (4mL)，反應混合物於室溫攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應完全。混合物於 50℃ 減壓濃縮。殘留物倒入飽和 NaHCO₃ 溶液 (50mL) 中並攪拌 10 分鐘。水相經乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。合併的有機相經飽和鹽水洗滌 (30mL x 1)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮得到產物 **6** (400.00mg, 產率：88.26%)。

LCMS：m/z, 185 (M+H)⁺。

【0049】實施例化合物 1

3-氟-5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



實驗部分：

化合物 1 的製備步驟：

向 **6** (100 mg, 542 μmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (150 mg, 1.09 mmol) 和 **3** (90.6 mg, 651 μmol)，反應液於 110℃ 攪

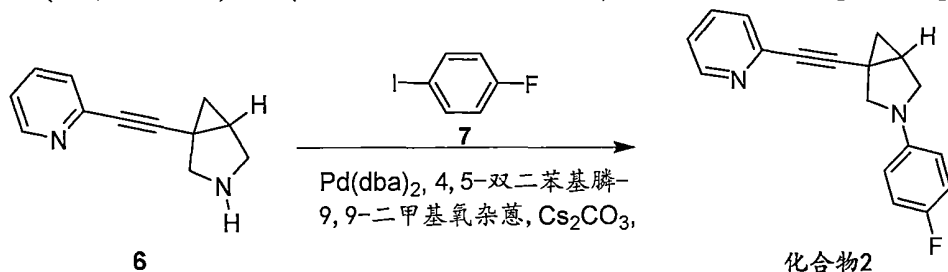
拌 16 小時。LCMS 顯示 6 剩餘 40%，20°C 加水 (10mL) 淬滅反應，並用乙酸乙酯 (20mLx2) 萃取。合併的有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥，真空過濾並濃縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到產物化合物 1 (56mg，收率：34%)。

LCMS：m/z, 304 (M+H)⁺;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.70 (d, *J*=8Hz, 1 H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.55 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.03 (t, *J*=10 Hz, 1 H).

【0050】實施例化合物 2

3-(4-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 2 的製備步驟：

N₂ 氣氛下於室溫向 6 (100.00mg, 542.77μmol)和 7 (361.49mg, 1.63mmol)的甲苯混合物 (5.00mL)中一次性加入 Pd(dba)₂ (31.21mg, 54.28μmol)、Cs₂CO₃ (353.69mg, 1.09mmol)和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (31.41mg, 54.28μmol)。然後將反應混合物加熱至 110°C 並攪拌 18 小時。LCMS 顯示反應完全。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾出物於 60°C 減壓濃

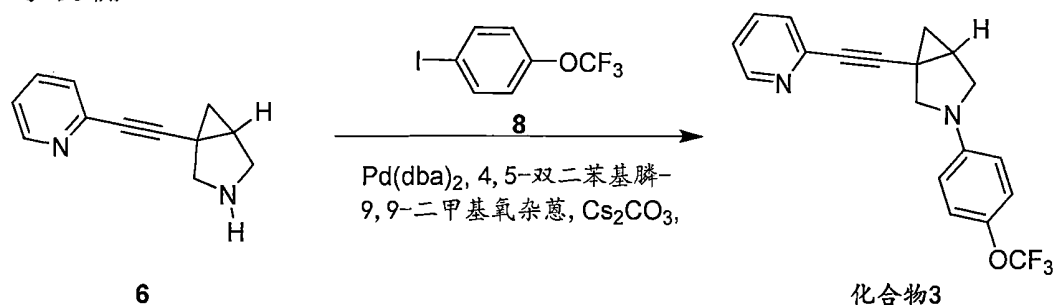
縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 2 (15.00mg, 產率: 9.72%)。

LCMS: m/z , 279 ($M+H$)⁺;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, $J = 4.85\text{Hz}$, 1H), 7.56 (td, $J = 7.72, 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 7.94\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 8.71\text{Hz}$, 2H), 6.37-6.47 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 8.60\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.35 (m, 2H), 2.07 (dt, $J = 8.21, 4.38\text{Hz}$, 1H), 1.27 (dd, $J = 8.05, 4.52\text{Hz}$, 1H), 1.05 (t, $J = 4.63\text{Hz}$, 1H)。

【0051】實施例化合物 3

1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 3 的製備步驟：

N₂ 氣氛下於室溫向 6 (100.00mg, 542.77 μ mol) 和 8 (299.73mg, 1.09mmol) 的甲苯混合物 (5.00mL) 中一次性加入 Pd(dba)₂ (31.21mg, 54.28 μ mol)、Cs₂CO₃ (353.69mg, 1.09mmol) 和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (31.41mg, 54.28 μ mol)。然後將反應混合物加熱至 110 $^{\circ}$ C 並攪拌 18 小時。LCMS 顯示反應完全。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾出物於 60 $^{\circ}$ C 減壓濃

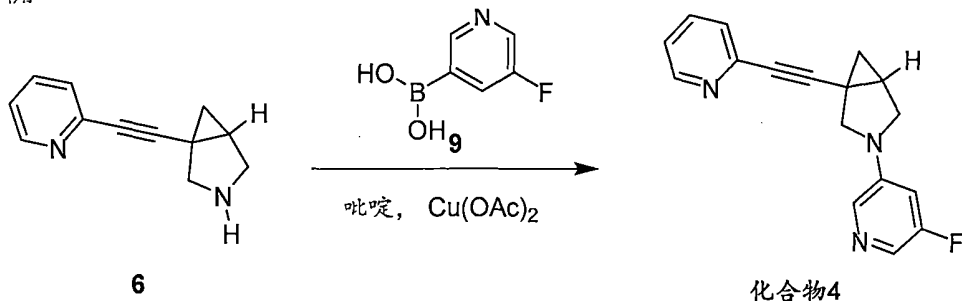
縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 3 (8.00 mg, 產率: 4.36%)。

LCMS: m/z , 345 ($M+H$)⁺;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, $J = 4.85\text{Hz}$, 1H), 7.63 (td, $J = 7.72, 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.06, 5.51\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.60\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J=9.26\text{Hz}$, 2H), 3.76 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J = 9.04\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.46 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.36 (dd, $J = 8.05, 4.52\text{Hz}$, 1H), 1.05 (t, $J = 4.63\text{Hz}$, 1H)。

【0052】實施例化合物 4

3-(5-氟吡啶-3-基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 4 的製備步驟：

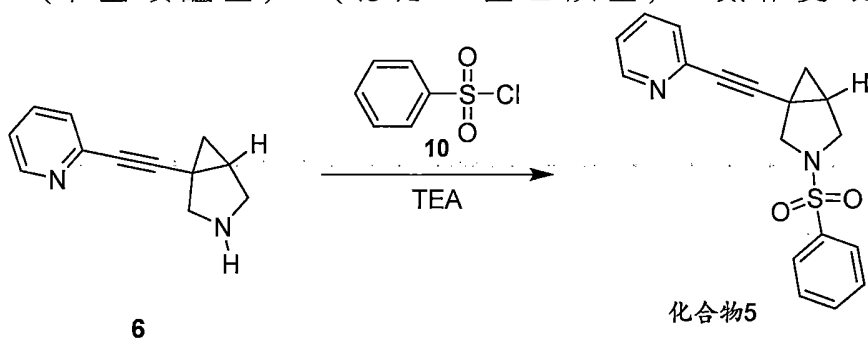
敞開條件下於室溫向 6 (100.00mg, 542.77 μ mol) 和 9(152.96mg, 1.09mmol)的 DCM 混合物 (20mL)中一次性加入 Cu(OAc)₂ (197.17mg, 1.09mmol) 和吡啶 (128.80mg, 1.63mmol)。反應混合物於室溫攪拌 15 小時。TLC 顯示反應完全。混合物減壓濃縮。殘留物經製備 TLC 及製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 4 (30.00mg, 產率: 19.64%)。

LCMS : m/z , 280.0 (M+H)⁺ ;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55-8.54 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 1H)。

【0053】 實施例化合物 5

3-(苯基磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 5 的製備步驟：

於室溫向 6 (150.00mg, 814.16 μ mol) 和 TEA (247.15mg, 2.44 mol) 的 DCM 溶液 (15mL) 中逐滴加入 10 (287.59mg, 1.63mmol)。所述反應混合物於室溫攪拌 3 小時。LCMS 顯示反應完全。用水 (10mL) 淬滅反應，水相用 DCM (20mL x 2) 萃取。合併的有機相經飽和鹽水洗滌 (5mL)，經無水 Na₂SO₄，真空過濾並濃縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到產物化合物 5 (100.00mg, 產率：33.51%)。

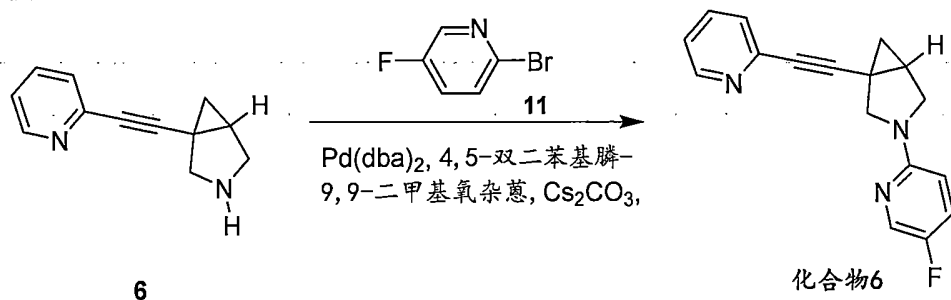
LCMS : m/z , 325.0 (M+H)⁺ ;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51-8.49 (m, 1H), 7.80-7.79 (m,

2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H)。

【0054】 實施例化合物 6

3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 6 的製備步驟：

將 6 (100.00mg, 542.77 μ mol)、11 (191.04mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (31.41mg, 54.28 μ mol)、 Cs_2CO_3 (530.54mg, 1.63mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (31.21mg, 54.28 μ mol) 的混合物加入微波試管中的甲苯 (8mL) 中。密封的試管於 130 $^\circ\text{C}$ 在微波輻射下加熱 1 小時。TLC 顯示起始原料完全反應，冷卻至室溫後，將反應混合物減壓濃縮。殘留物經製備 TLC 及製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 6 (17.00mg, 產率：5.10%)。

LCMS：m/z, 280.0 (M+H)⁺；

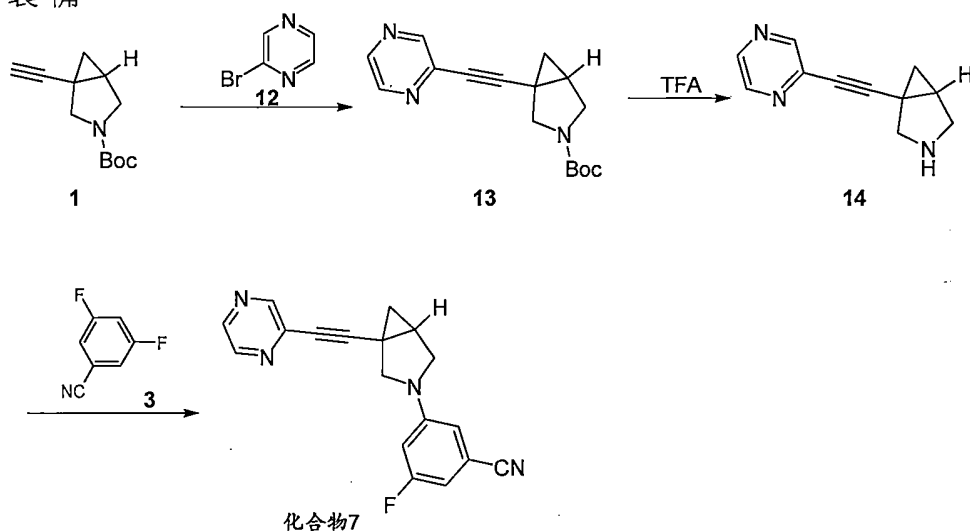
¹HNMR：(400 MHz, CDCl_3) δ 8.54-8.53 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.31-6.28 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H),

1.02-1.00 (m, 1H)。

【0055】 實施例化合物 7

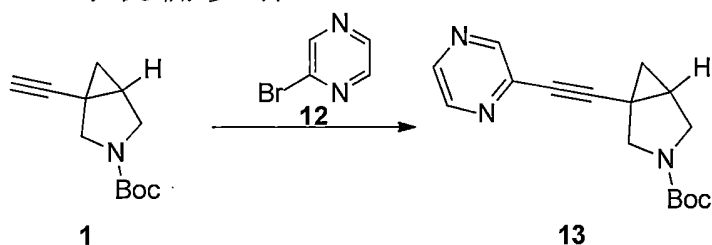
3-氟-5-(1-(吡嗪-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的

製備



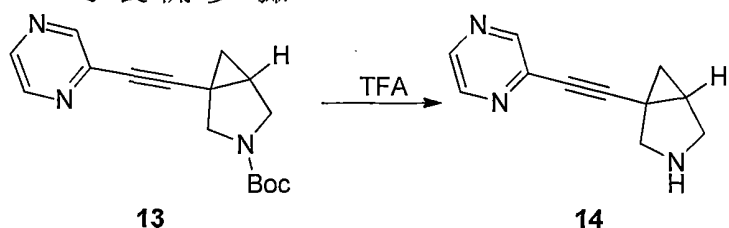
實驗部分：

13 的製備步驟：



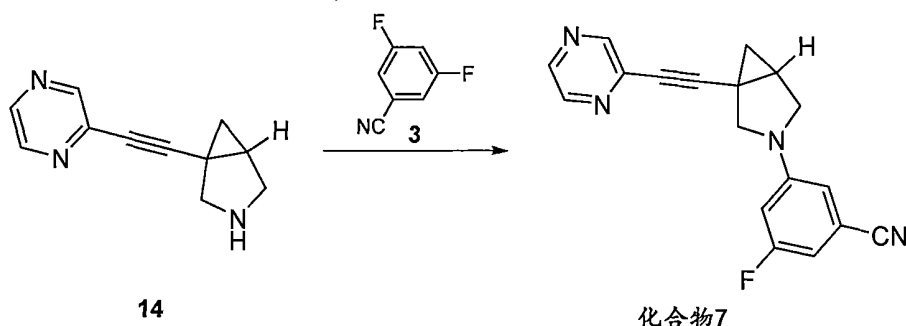
向 1 (300.00mg, 1.45mmol)和 12 (345.16mg, 2.17mmol)的 THF 溶液(5mL)中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50.80mg, 72.37 μmol)、TEA (439.38mg, 4.34mmol)和 CuI (27.57mg, 144.74 μmol)，將反應混合物加入微波試管中。密封的試管在微波輻射下於 90 $^\circ\text{C}$ 加熱 1 小時。TLC 顯示起始原料反應完全，反應混合物經乙酸乙酯 (10mL)稀釋，鹽水(5mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮得到粗產物，其經製備 HPLC 純化得到產物 13 (300.00mg，產率：72.41%)。

14 的製備步驟：



化合物 13 (300.00mg, 1.05mmol) 溶解在 TFA (1mL) 和 DCM (5mL) 中，反應液於室溫攪拌 3 小時，TLC 顯示反應完全。將反應混合物濃縮至乾燥，殘留物中加入 15% NaOH 水溶液 (10mL) 進行鹼化，用乙酸乙酯萃取 (10mL x 3)。合併的有機相經水 (10mL)、鹽水 (10mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮至乾燥得到產物 14 (160.00mg, 粗制)，其直接用於下一步反應。

化合物 7 的製備步驟：



將 13 (160.00mg, 863.84 μmol)、14 (320.06mg, 1.30mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (49.67mg, 86.38 μmol)、 Cs_2CO_3 (844.37mg, 2.59mmol) 和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (41.18mg, 86.38 μmol) 的混合物加入微波試管中的甲苯 (4mL) 中。密封的試管於 120 $^\circ\text{C}$ 在微波輻射下加熱 1 小時。TLC 顯示起始原料反應完全。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL)。水層經乙酸乙酯萃取 (5mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (5mL)，經無水 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮得到粗產物，其經製備 HPLC 純化得到產物化

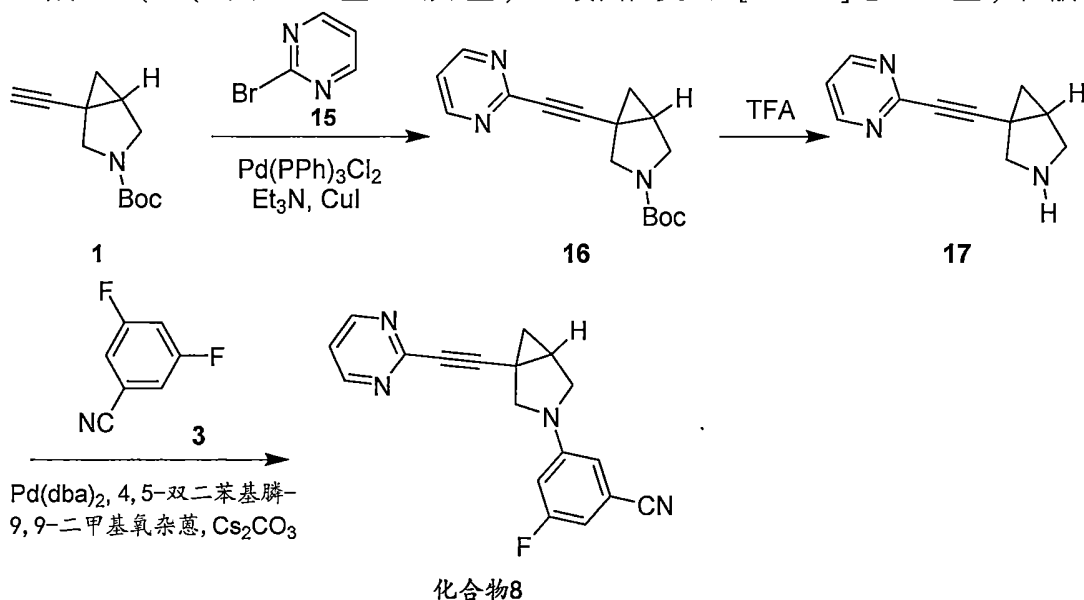
合物 7 (85.00mg, 產率: 32.33%)。

LCMS: m/z , 305.1 ($M+H$)⁺;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.48 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。

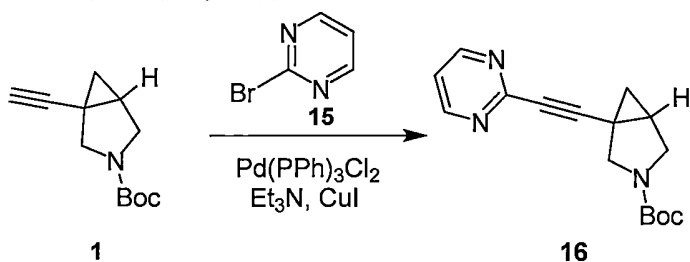
【0056】實施例化合物 8

3-氟-5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



實驗部分：

16 的製備步驟：

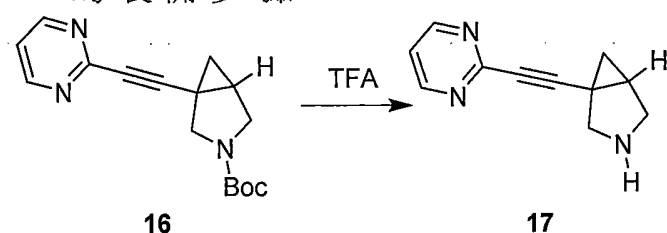


將 1 (300.00mg, 1.45mmol)、15 (460.21mg, 2.89mmol)、CuI (27.57mg, 144.74 μ mol)、TEA (439.38mg, 4.34mmol) 和

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50.80mg, 72.37 μmol)的混合物加入微波試管中的 THF (10mL)中。密封的試管於 90 $^\circ\text{C}$ 在微波輻射下加熱 1 小時。LCMS 顯示起始原料反應完全，冷卻至室溫後，反應混合物於減壓下濃縮。殘留物經矽膠色譜純化得到產物 16 (300.00mg, 產率：61.89%)。

LCMS: m/z , 230.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

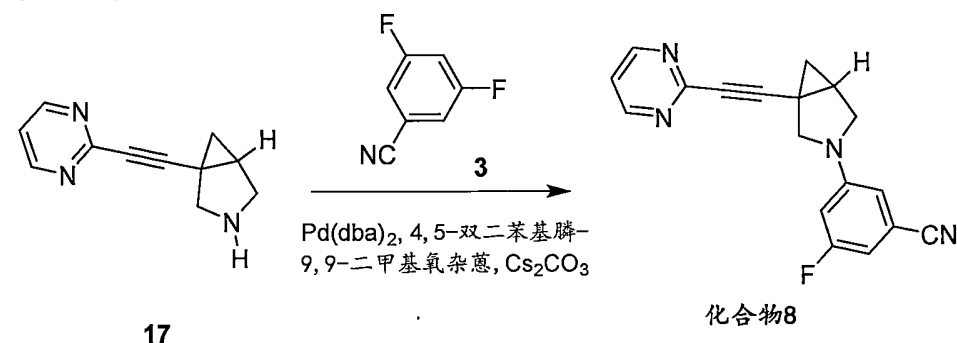
17 的製備步驟：



於室溫向 16 (250.00mg, 876.15 μmol)的 DCM 溶液(4.5 mL)中一次性加入 TFA (1.5mL)。所述混合物於室溫攪拌 3 小時。LCMS 顯示反應完全。向反應混合物中加入飽和 Na_2CO_3 (3mL)。水相用 DCM 萃取(20mL x 3)。合併的有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮得到產物 17 (150.00mg, 粗制)。

LCMS: m/z , 186.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 8 的製備步驟：



將 17 (150.00mg, 809.85 μmol)、3 (400.08mg, 1.62mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (46.86mg, 80.98 μmol)、 Cs_2CO_3

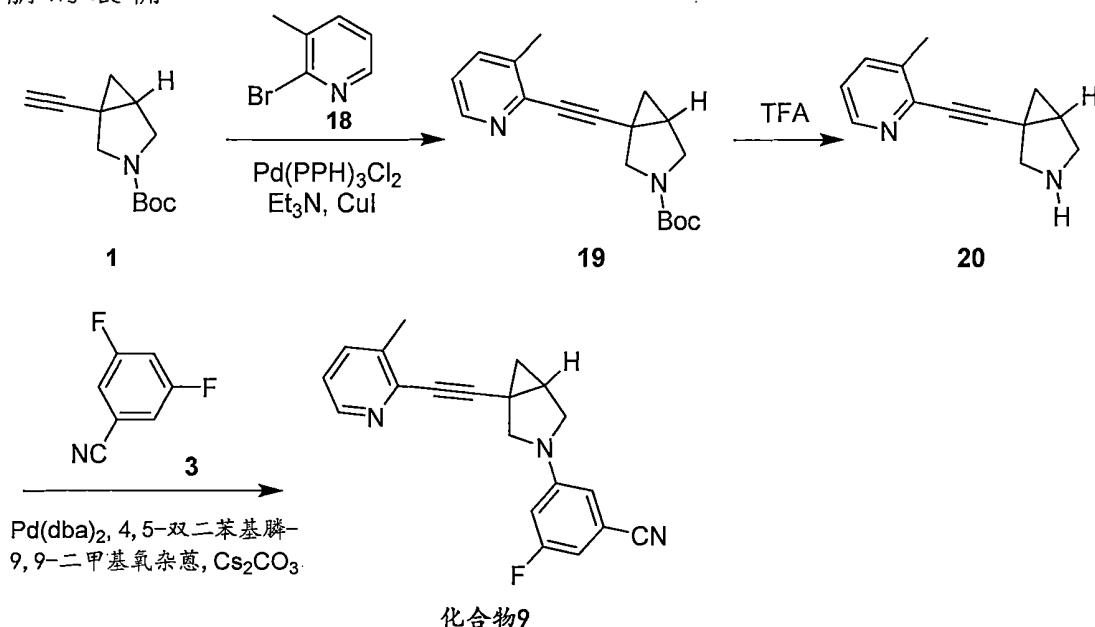
(791.59mg, 2.43mmol)和 Pd(dba)₂ (46.57mg, 80.98μmol)的混合物加入微波試管中的甲苯(8mL)中。密封的試管於 110°C 在微波輻射下加熱 1 小時。LCMS 顯示起始原料完全反應，冷卻至室溫後，反應混合物減壓濃縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 8 (30.00mg, 產率：12.15%)。

LCMS: m/z, 305.1 (M+H)⁺;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71-8.69 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 1H)。

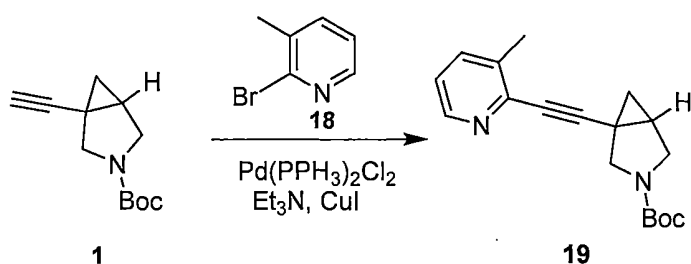
【0057】實施例化合物 9

3-氟-5-(1-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



實驗部分：

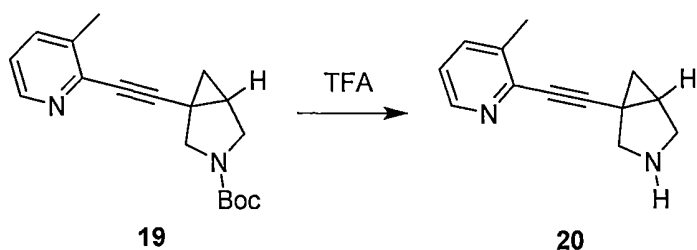
19 的製備步驟：



將 **1** (500.00mg, 2.41mmol)、**18** (539.46mg, 3.14mmol)、CuI (22.97mg, 120.62 μ mol)、Et₃N (732.31mg, 7.24mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(84.66mg, 120.62 μ mol)的混合物加入微波試管中的 THF (8mL)中。密封的試管於 95 $^{\circ}$ C 在微波輻射下加熱 1 小時。LCMS 顯示起始原料反應完全並檢測到目標化合物。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯 (80mL) 和飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20mL)。水層用乙酸乙酯萃取 (40mL x 2)。合併的有機層經鹽水洗滌 (30mL)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，真空濃縮得到粗產物，其經柱色譜純化得到產物 **19** (600.00 mg, 產率：83.44%)。

LCMS：m/z, 299.1 (M+H)⁺。

20 的製備步驟：

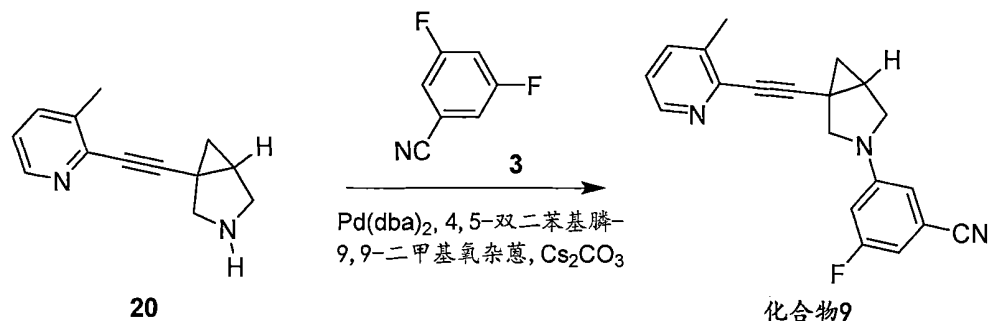


於室溫向 **19** (350.00mg, 1.17mmol)的 DCM 溶液 (5mL) 中加入 TFA (1mL)，所述混合物於室溫攪拌 2 小時。LCMS 顯示起始原料反應完全並檢測到目標化合物，然後，將反應混合物濃縮並用水稀釋 (10mL)。水相用飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化至 pH=7，水層用乙酸乙酯萃取 (40mL x 2)，有機層用鹽水洗滌 (20mL)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，並真空蒸發得到產物 **20** (200.24mg, 粗

制)。

LCMS : m/z , 199.2 (M+H)⁺ ;

化合物 9 的製備步驟 :



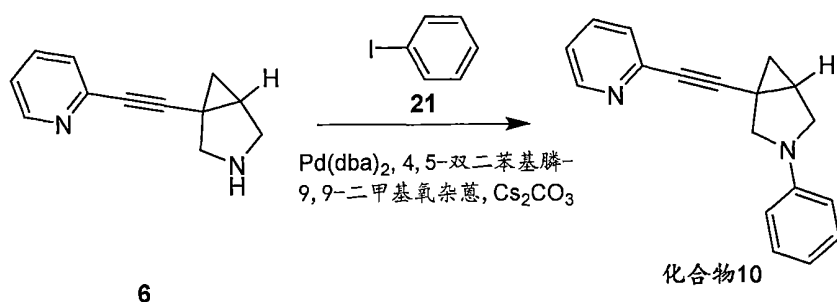
將 20 (150.00mg, 756.58 μ mol)、3 (224.26mg, 907.90 μ mol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥(3.61mg, 7.57 μ mol)、Cs₂CO₃ (739.53mg, 2.27mmol)和 Pd(dba)₂ (4.35mg, 7.57 μ mol)的混合物加入微波試管中的 DMF (8mL)中。密封的試管於 120 $^{\circ}$ C 在微波輻射下加熱 1 小時。TLC 顯示起始原料反應完全。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯(80mL)和飽和 Na₂CO₃ 水溶液(20mL)。水層用乙酸乙酯萃取(60mL x 2)。合併的有機層經鹽水洗滌(30mL)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓濃縮得到粗產物，其經製備 HPLC 純化得到產物化合物 9 (59.00mg, 產率：24.42%)。

LCMS : m/z , 318.1 (M+H)⁺ ;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 4.19Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45-6.41 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.00 (t, J = 4.96Hz, 1H)。

【0058】實施例化合物 10

3-苯基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 10 的製備步驟：

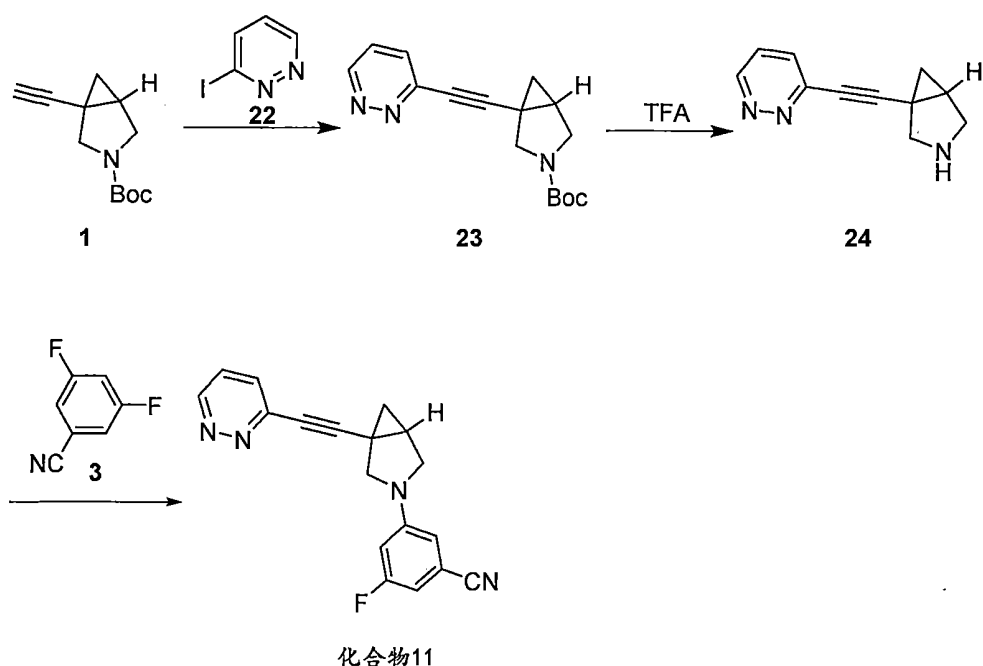
在 N₂ 氣氛下，於室溫向 6 (100.00mg, 542.77 μ mol) 和 21 (110.73mg, 542.77 μ mol) 的甲苯溶液 (5mL) 中一次性加入 Pd(dba)₂ (31.21mg, 54.28 μ mol)、Cs₂CO₃ (353.69mg, 1.09mmol) 和 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥 (31.41mg, 54.28 μ mol)。混合物加熱至 110 $^{\circ}$ C 並攪拌 18 小時。LCMS 顯示反應完全。混合物冷卻至室溫並過濾。濾出物於 60 $^{\circ}$ C 減壓濃縮，殘留物經製備 HPLC 純化得到產物化合物 10 (9.00mg, 產率：6.14%)。

LCMS：m/z, 261.1 (M+H)⁺；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): ppm 8.54 (d, J = 4.41Hz, 1H), 7.55-7.69 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.72Hz, 3H), 6.72 (t, J = 7.28Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.16Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.82Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.26Hz, 1H), 3.31-3.46 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 8.05, 4.52Hz, 1H), 1.08 (t, J = 4.63Hz, 1H)。

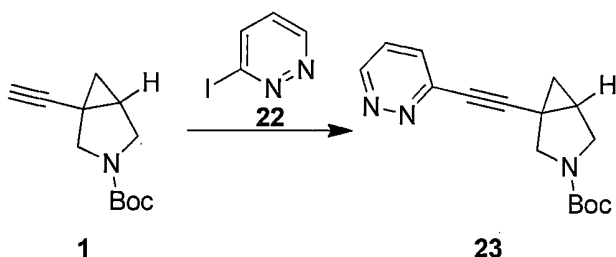
【0059】實施例化合物 11

3-氟-5-(1-(噁嗪-3-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜睛的製備



實驗部分：

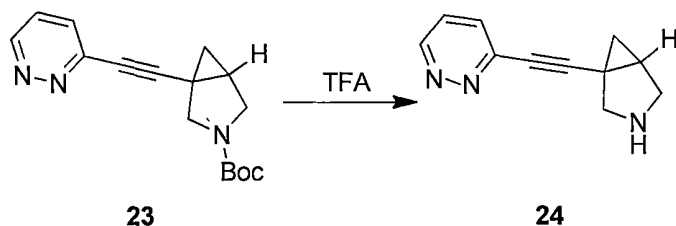
23 的製備步驟：



將 1 (300.54mg, 1.45mmol)、22(448.01mg, 2.17mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (101.78mg, 145.00μmol)、Et₃N (293.45mg, 2.90mmol)和 CuI (27.62mg, 145.00μmol)的混合物加入微波試管中的 THF (10mL)中。密封的試管用 N₂ 脫氣兩次，然後於 90 °C 在微波輻射下加熱 1 小時。TLC 顯示起始原料完全反應。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯(60mL)和水(60mL)。水層用乙酸乙酯萃取(60mL x 2)。合併的有機層經鹽水洗滌(60mL)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，真空濃縮得到粗產物，其經層析柱純化得到產物 23 (220.00mg, 產率：53.17%)。

LCMS：m/z, 286.1 (M+H)⁺；

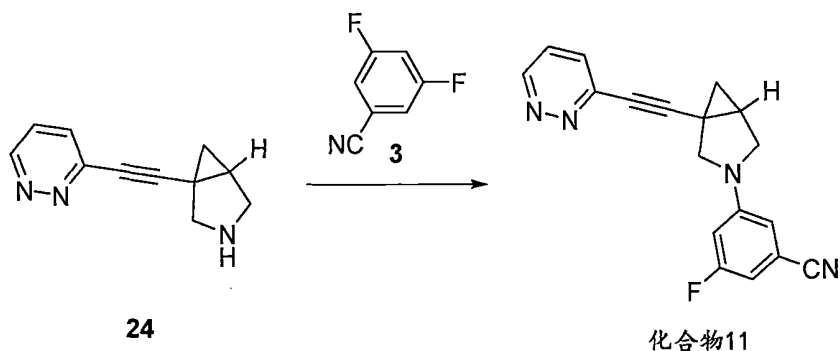
24 的製備步驟：



於室溫向 23 (220.00mg, 771.01 μ mol) 的 DCM 溶液(8mL)中一次性加入 TFA (2mL)。所述混合物於室溫攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應完全。混合物於 50 $^{\circ}$ C 減壓濃縮。殘留物倒入飽和 NaHCO₃ 溶液中(30mL)並攪拌 2 分鐘。水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 3)。合併的有機相經飽和鹽水洗滌(20mL x 1)，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮得到產物 24 (100.00mg, 粗制)。

LCMS : m/z, 186.1 (M+H)⁺ ;

化合物 11 的製備步驟：



N₂ 氣氛下，於室溫向 24(80.00mg, 431.92 μ mol)和 3 (160.03mg, 647.88 μ mol) 的 甲苯 溶液 (5mL) 中 一 次 性 加 入 Pd(dba)₂ (24.84mg, 43.19 μ mol)、Cs₂CO₃ (281.46mg, 863.84 μ mol)和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(24.99mg, 43.19 μ mol)。然後將混合物加熱至 110 $^{\circ}$ C 並攪拌 1 小時。TLC 顯示反應完全。混合物冷卻至室溫並過濾。濾出物於 60 $^{\circ}$ C 減壓濃縮得到殘留物，其

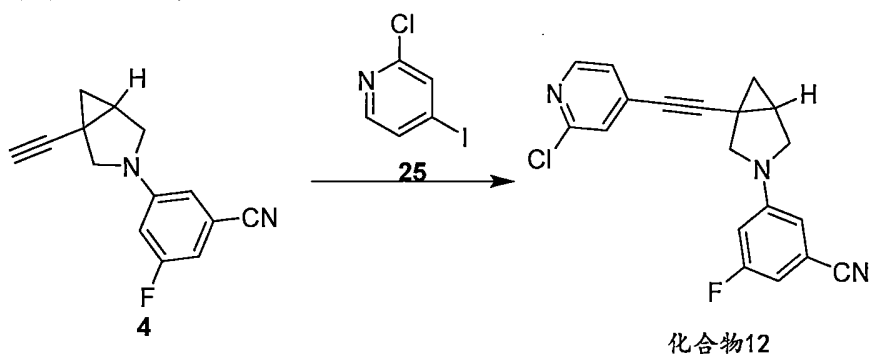
經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 11(3.40mg，產率：2.53%)。

LCMS：m/z, 305.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (dd, J=5.01, 1.59Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, J=8.44, 5.01Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.83Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.34-6.40 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.20 (dt, J=8.31, 4.40Hz, 1H), 1.44 (dd, J=8.19, 5.01Hz, 1H), 1.00 (t, J=5.01Hz, 1H)。

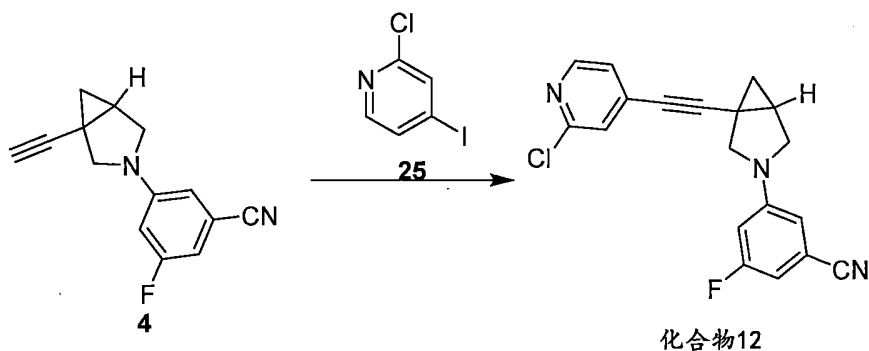
【0060】實施例化合物 12

化合物 3-(1-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟苄腈的製備



實驗部分：

化合物 12 的製備步驟：



將溶於 TEA (12mL)和 THF (12mL)中的化合物 4 (30.0mg，132.6μmol)、25 (31.7mg，132.6μmol)、CuI (2.5mg，13.2μmol)、

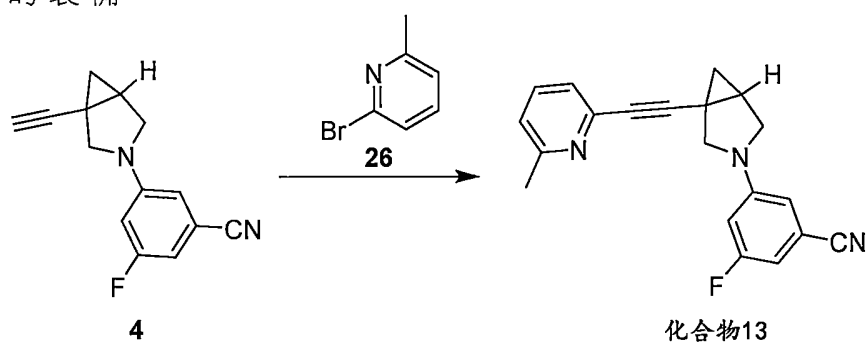
PPh_3 (3.4mg, $13.2\mu\text{mol}$)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.6mg, $6.63\mu\text{mol}$)的混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N_2 氣氛下於 $35\sim 40^\circ\text{C}$ 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 4 完全反應。將反應混合物減壓下濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 12 (15mg, 產率: 33%)。

LCMS: m/z , 337.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.37 (dt, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.48(m, 3H), 2.14(m, 1H), 1.36 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 0.99 (t, $J = 10\text{Hz}$, 1H)。

【0061】實施例化合物 13

3-氟-5-(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



實驗部分：

化合物 13 的製備步驟：

將溶於 TEA(12mL) 和 THF(12mL) 中的化合物 4(70.0mg, $309\mu\text{mol}$)、26(53.0mg, $309\mu\text{mol}$)、CuI(5.8mg, $30.9\mu\text{mol}$)、 PPh_3 (8.1mg, $30.9\mu\text{mol}$)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.8mg, $15.4\mu\text{mol}$) 的混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N_2 氣氛下於室溫攪拌 1

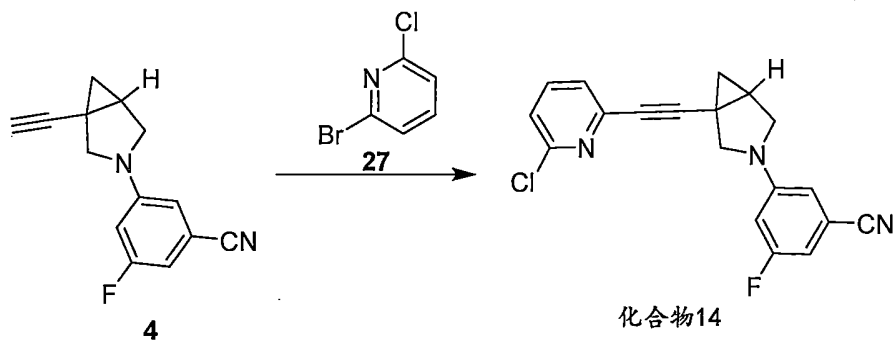
小時。LCMS顯示4完全反應。於室溫加入水(10ml)淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋(15ml)並用乙酸乙酯萃取(15mL x 3)。合併的有機相用NaCl洗滌(20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備HPLC純化得到所需產物化合物13 (23mg，產率：23%)。

LCMS：m/z, 317.1 (M+H)⁺；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.55 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.01 (t, J = 9.6Hz, 1H)。

【0062】實施例化合物 14

3-(1-(6-氯吡啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟苄腈的製備



實驗部分：

化合物 14 的製備步驟：

將溶於 TEA(12mL)和 THF(12mL)中的化合物 4(80.0mg，353μmol)、27(68.0mg，353μmol)、CuI(6.7mg，35.3μmol)、PPh₃(9.2mg，35.3μmol)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(12.4mg，17.6μmol)的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後反應混合物在 N₂ 氣氛下於 35~40

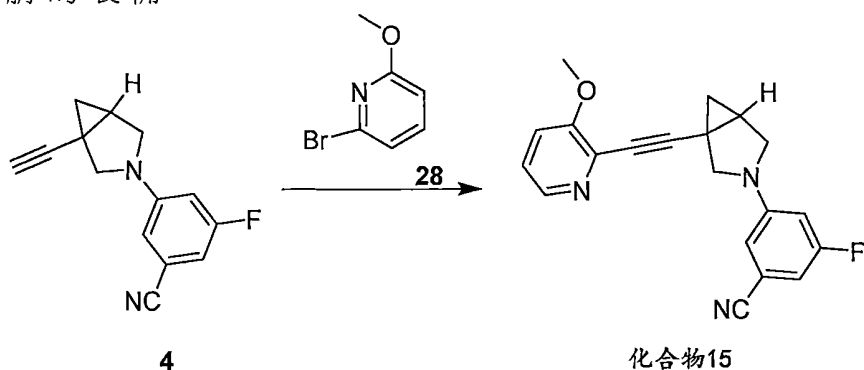
℃ 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 4 完全反應。於室溫加入水(10ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋(15ml)並用乙酸乙酯萃取 (15mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌(20mL x 2)，減壓下過濾 並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化 合物 14(26mg，產率：21%)。

LCMS：m/z, 337.1 (M+H)⁺；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (t, J = 16Hz, 1H), 7.35 (t, J = 18Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.56 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.04 (t, J = 10Hz, 1H)。

【0063】實施例化合物 15

3-氟-5-(1-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苯 腈的製備



實驗部分：

化合物 15 的製備步驟：

將溶於 TEA(12mL)和 THF(12mL)中的化合物 4 (80.0mg， 353μmol)、28 (66.4mg， 353μmol)、CuI(6.7mg， 35.3μmol)、PPh₃ (9.2mg， 35.3μmol)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12.4mg， 17.6μmol)的混合 物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 35~40℃

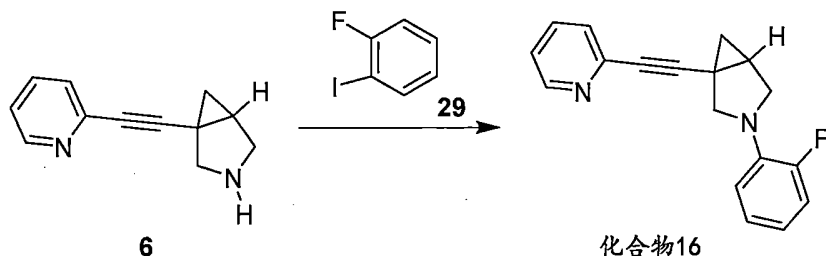
攪拌 16 小時。LCMS 顯示 4 完全反應。於室溫加入水(10ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋(15ml)並用乙酸乙酯萃取 (15mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌(20mL x 2)，減壓下過濾 並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化 合物 15 (15.0，產率：12%)。

LCMS：m/z, 333.1 (M+H)⁺；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (t, J = 15.6Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.73 (t, J = 19.6Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.55 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.49 (t, J = 13.2Hz, 1H), 1.02 (t, J = 10Hz, 1H)。

【0064】實施例化合物 16

3-(2-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 16 的製備步驟：

將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (60.0mg, 325μmol)、29 (72.3mg, 325μmol)、Cs₂CO₃ (212.0mg, 651μmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (18.8mg, 32.5μmol) 和 Pd₂(dba)₃ (29.8mg, 32.5μmol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80℃ 攪拌 2 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (5ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (10ml)

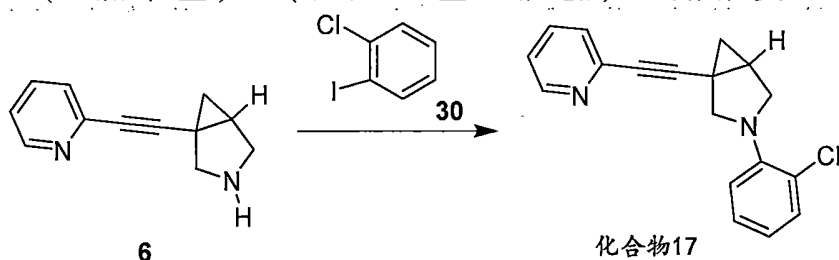
並用乙酸乙酯萃取 (10mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 16 (30mg，產率：33%)。

LCMS：m/z, 304.1 (M+H)⁺；

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.6Hz, 2H)。

【0065】實施例化合物 17

3-(2-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 17 的製備步驟：

將溶於二氧六環 (1mL) 中的化合物 6 (100mg, 542μmol)、30 (129mg, 542μmol)、Cs₂CO₃ (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (31.4mg, 54.2μmol) 和 Pd₂(dba)₃ (49.7mg, 54.2μmol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (15ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (30ml) 並用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (30mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備

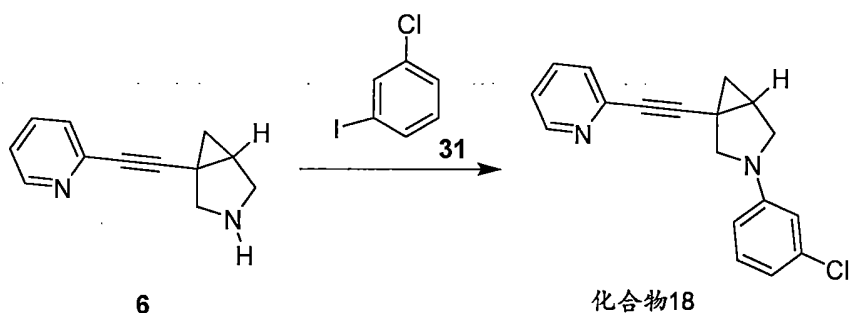
HPLC 純化得到所需產物化合物 17 (33mg, 產率: 20%)。

LCMS: m/z , 278.1 (M+H)⁺;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.50 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 1.20 (m, 1H)。

【0066】實施例化合物 18

3-(3-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 18 的製備步驟：

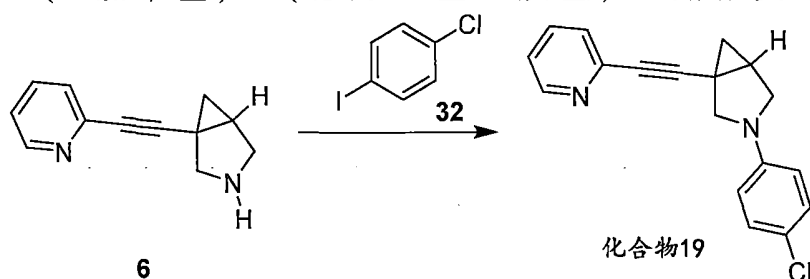
將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (80mg, 434 μ mol)、31 (103mg, 434 μ mol)、Cs₂CO₃ (282mg, 868 μ mol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (24.1mg, 43.4 μ mol) 和 Pd₂(dba)₃ (39.7mg, 43.4 μ mol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (10ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (10ml) 並用乙酸乙酯萃取 (15mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 18 (34mg, 產率: 26%)。

LCMS : m/z , 294.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDC13): δ 8.48 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H)。

【0067】 實施例化合物 19

3-(4-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 19 的製備步驟：

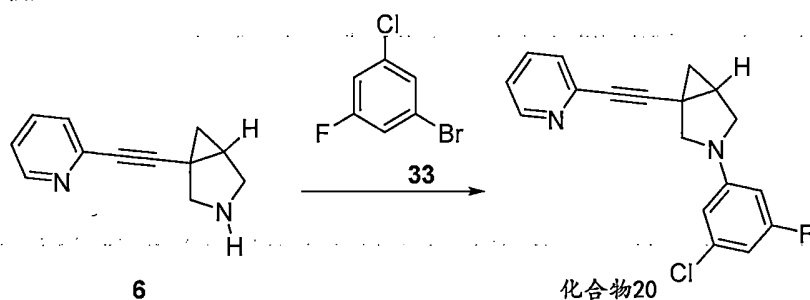
將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (100mg, 542 μmol)、32 (129mg, 542 μmol)、Cs₂CO₃ (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (31.4mg, 54.2 μmol)和 Pd₂(dba)₃ (49.7mg, 54.2 μmol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水(15ml)淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋(15ml)並用乙酸乙酯萃取(20mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (30mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 19 (43mg, 產率：26%)。

LCMS : m/z , 294.1 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.51 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 3.79 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H)。

【0068】 實施例化合物 20

3-(3-氯-5-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 20 的製備步驟：

將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (100mg, 542 μmol)、33 (113mg, 542 μmol)、 Cs_2CO_3 (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (31.4mg, 54.2 μmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49.7mg, 54.2 μmol) 的混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N_2 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (5ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (10ml) 並用乙酸乙酯萃取 (10mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 20 (35mg, 產率：20%)。

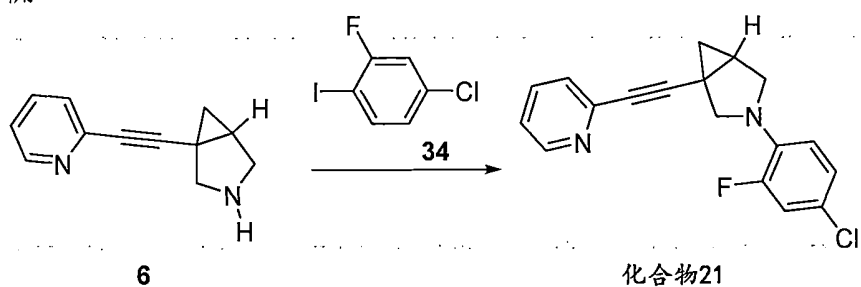
LCMS：m/z, 294.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (m,

1H), 7.42 (d, J = 8Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.46 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.17 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.53 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.03 (t, J = 9.6Hz, 1H)。

【0069】 實施例化合物 21

3-(4-氯-2-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 21 的製備步驟：

將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (100mg, 542 μ mol)、34 (139mg, 542 μ mol)、Cs₂CO₃ (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (31.4mg, 54.2 μ mol) 和 Pd₂(dba)₃ (49.7mg, 54.2 μ mol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (15ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (15ml) 並用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 21 (43mg, 產率：25%)。

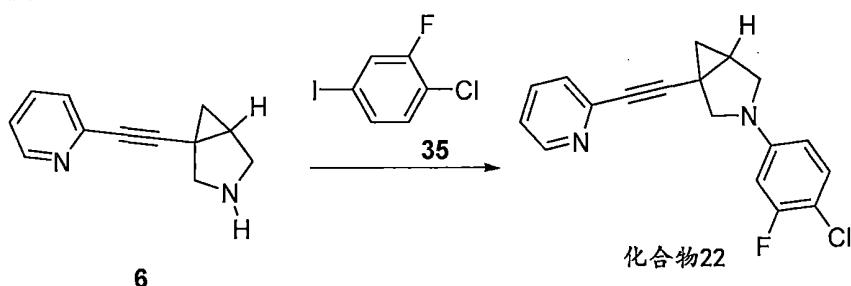
LCMS：m/z, 312.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.58 (d, J = 4Hz, 1H), 7.67 (t, J =

14Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.11 (m, 3H), 1.32 (m, 2H)。

【0070】實施例化合物 22

3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 22 的製備步驟：

將溶於二氧六環(4mL)中的化合物 6 (100mg, 542 μmol)、35 (139mg, 542 μmol)、 Cs_2CO_3 (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (31.4 mg, 54.2 μmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49.7 mg, 54.2 μmol) 的混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N_2 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (15ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (15ml) 並用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 22 (30mg, 產率：17%)。

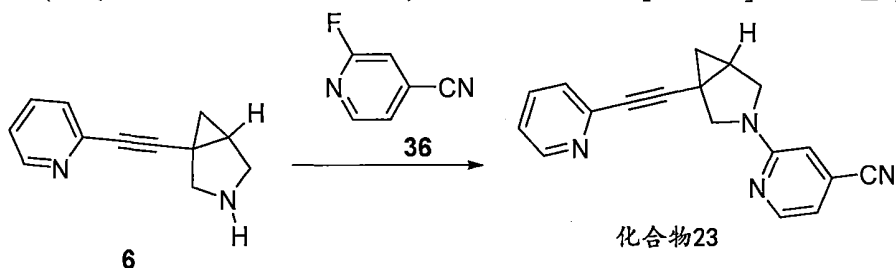
LCMS：m/z, 312.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J = 14\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.36 (m, 2H),

3.75 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H)。

【0071】實施例化合物 23

2-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)異煙酸腈的製備



實驗部分：

化合物 23 的製備步驟：

向化合物 6 (99mg, 0.54mmol)和 36 (99mg, 81mmol)的 DMF 溶液 (2mL)中加入 K_2CO_3 (0.15g, 1.09mmol)，混合物於 110°C 攪拌 16 小時。真空蒸除 DMF 後，殘留物用乙酸乙酯稀釋 (5mL)，然後用水洗滌，有機層經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 23 (100mg, 產率：64%)。

LCMS：m/z, 286.1 (M+H)⁺；

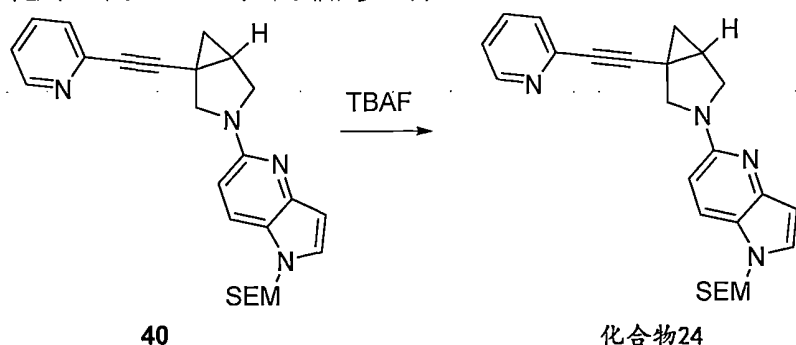
^1H NMR (400 MHz CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.43(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 10$ Hz, 1H)。

【0072】實施例化合物 24

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶的製備

814 μmol)、 Cs_2CO_3 (530mg, 1.63 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (47mg, 81 μmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74mg, 81 μmol) 的混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N_2 氣氛下於 80 $^\circ\text{C}$ 攪拌 16 小時。於室溫加入水 (20ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (20ml) 並用乙酸乙酯萃取 (30mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠柱色譜純化得到所需產物化合物 40 (200mg, 產率：57%)。

化合物 24 的製備步驟：



向 40 (200mg, 464 μmol) 的 THF 溶液 (2mL) 中加入 TBAF (1M, 696 μL)。混合物於 80 $^\circ\text{C}$ 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 40 完全反應。於室溫加入水 (15ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 24 (6.02mg, 產率：4.3%)。

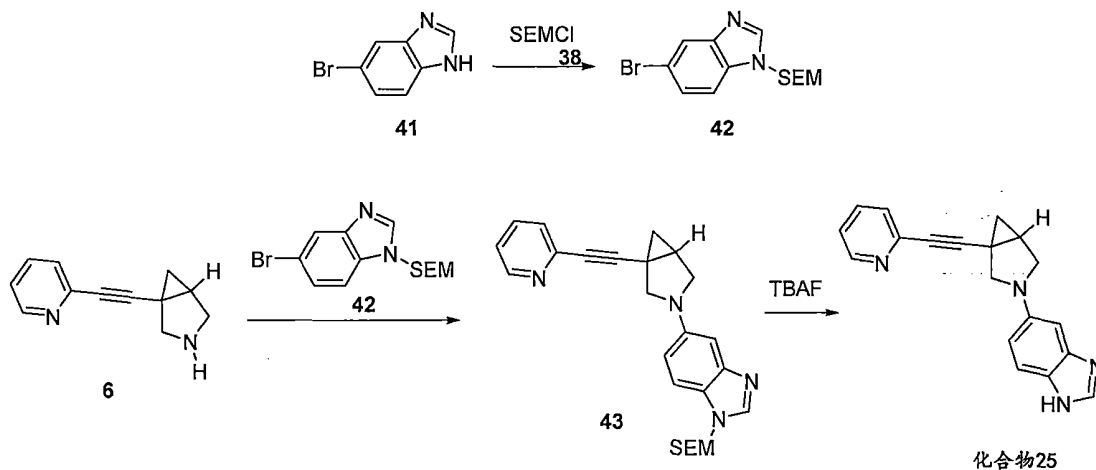
LCMS: m/z , 300.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 11.79 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.57 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.02 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.98 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m,

1H)。

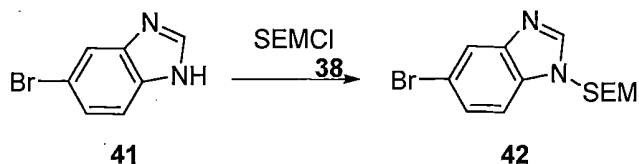
【0073】 實施例化合物 25

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-苯並[d]咪唑的製備



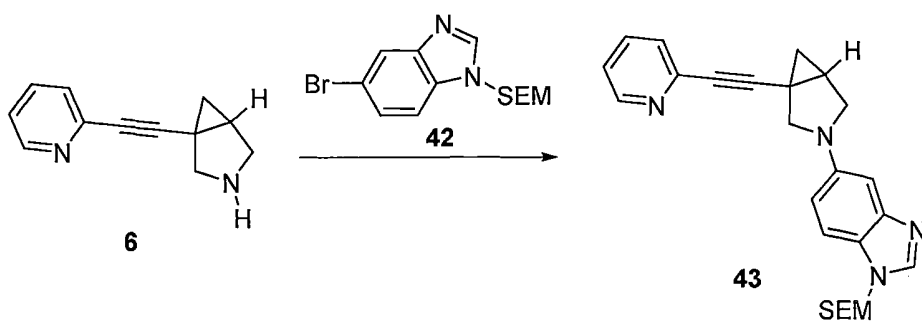
實驗部分：

42 的製備步驟：



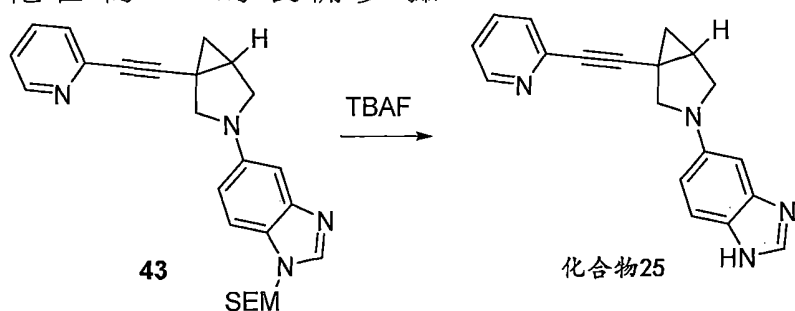
於 0°C，向 41 (400mg, 2.03mmol) 的 THF 溶液(10mL)中加入 NaH (146mg, 6.09mmol)。混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時，然後加入 38 (507mg, 3.04mmol)，混合物於 0~25°C 攪拌 4 小時。LCMS 顯示 41 完全反應並檢測到具有所期望的 MS 的主要峰。加入水(20ml)淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (30ml)並用乙酸乙酯萃取(20mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠柱色譜純化得到所需產物化合物 42 (503mg, 產率：75%)。

43 的製備步驟：



將溶於二氧六環(3mL)中的化合物 6 (200mg, 1.09mmol)、42 (356mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (63mg, 109 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (99mg, 109 μ mol)和叔丁醇鈉 (209mg, 2.18mmol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於室溫加入水 (20ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (20ml) 並用乙酸乙酯萃取 (40mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (40mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠柱色譜純化得到所需產物 43 (259mg, 產率：55%)。

化合物 25 的製備步驟：



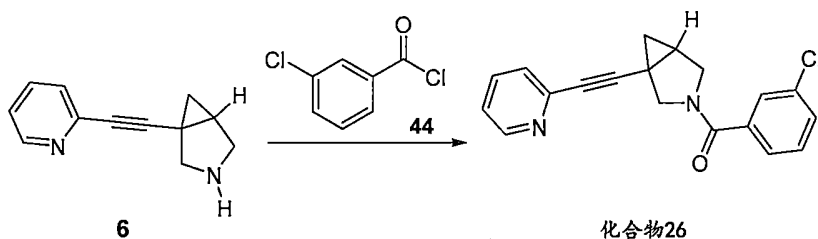
向 43 (227.00mg, 527.15 μ mol) 的 THF 溶液 (1mL) 中加入 TBAF (0.15mL, 1N TBAF/THF)。混合物於 60°C 攪拌 3 小時。TLC 顯示大部分 43 發生反應。加入水 (5ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取 (10mL x 2)，合併的有機層經鹽水洗滌 (5mL)、乾燥並濃縮。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 25 (30.00mg, 產率：18.95%)。

LCMS : m/z , 300.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz MeOD): δ 9.12 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.12(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)。

【0074】實施例化合物 26

(3-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 26 的製備步驟：

向 6 (50.0mg, 271 μ mol) 的 DCM 溶液 (1mL) 中加入 TEA (54.9mg, 542 μ mol) 和 44 (49.8mg, 284 μ mol)。混合物於 0 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 0 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 終止反應混合物，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 26 (31.0mg, 產率：35%)。

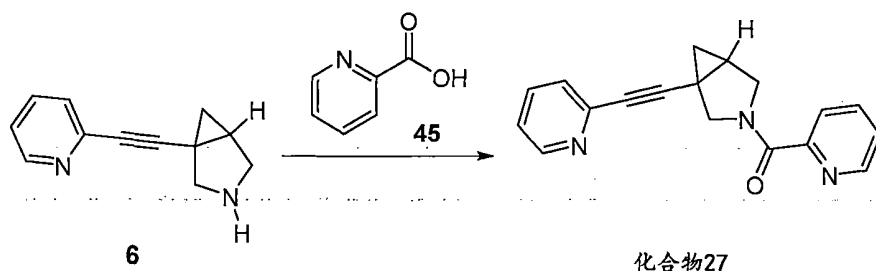
LCMS : m/z , 322.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.85

(m, 3H), 2.09 (dt, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.39 (t, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 0.85 (s, 1H)。

【0075】實施例化合物 27

吡啶-2-基(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 27 的製備步驟：

於 0°C ，向 6 (100mg, $542\mu\text{mol}$) 的 DCM 溶液 (1mL) 中加入 HATU (227mg, $597.05\mu\text{mol}$)、TEA (109mg, 1.09mmol)、45 (73.5mg, $597\mu\text{mol}$)。混合物於 20°C 攪拌 5 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20°C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 27 (59.0mg, 產率：37%)。

LCMS：m/z, 289.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 8.61 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.92 (m, 1H)。

【0076】實施例化合物 28

苯基(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備

化合物 29 的製備步驟：

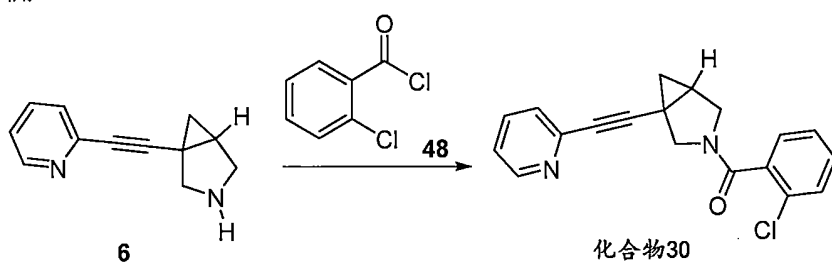
向 6 (100mg, 542 μ mol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol) 和 47 (92.3mg, 597 μ mol)。混合物於 0~20 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 29 (76.0mg, 產率：46%)。

LCMS：m/z, 302.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.55 (d, J = 2.8Hz, 1 H), 7.64 (m, 1H), 7.34 (m, 7 H), 4.16 (d, J = 11.6Hz, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.68 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.76 (m, 1H)。

【0078】實施例化合物 30

(2-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 30 的製備步驟：

向 6 (50.0mg, 271 μ mol) 的 DCM 溶液 (1mL) 中加入 TEA (54.9mg, 542 μ mol) 和 48 (47.5mg, 271 μ mol)。混合物於 0 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 0 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾

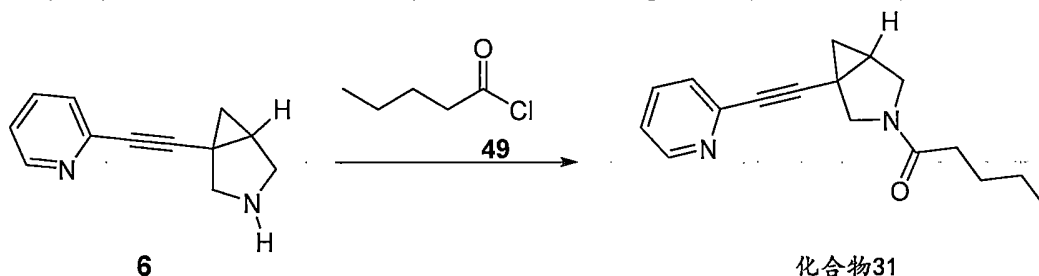
並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 30 (35.0mg, 產率: 39%)。

LCMS: m/z , 322.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.56 (m, 1 H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 4 H), 7.34 (m, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.46(m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.00 (s, 1H)。

【0079】實施例化合物 31

1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)戊-1-酮的製備



實驗部分:

化合物 31 的製備步驟:

向 6 (100mg, 542 μ mol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol) 和 49 (68.7mg, 569 μ mol)。混合物於 0~20 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 31 (98mg, 產率: 67%)。

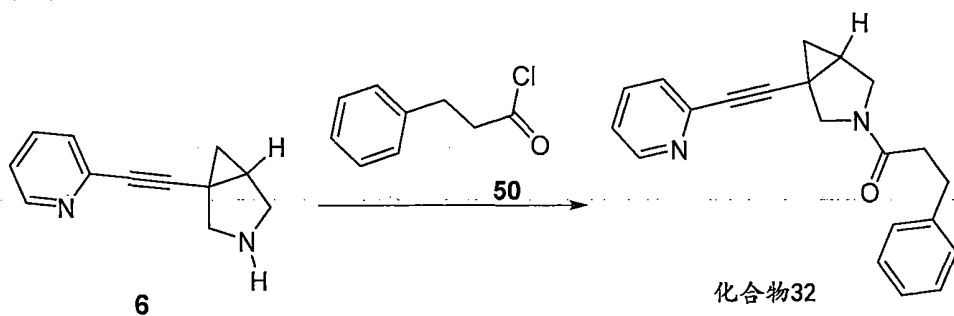
LCMS: m/z , 268.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.53 (t, J = 8Hz, 1 H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (t, J = 14Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 4.10 (d, J = 12Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 12Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 10Hz, 1 H), 3.72 (m,

1H), 3.56 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.81 (t, J = 10Hz, 1H)。

【0080】實施例化合物 32

3-苯基-1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮的製備



實驗部分：

化合物 32 的製備步驟：

向 6 (100mg, 542 μ mol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol) 和 50 (91.5mg, 542 μ mol)。混合物於 0~20 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 32 (86.0mg, 產率：50%)。

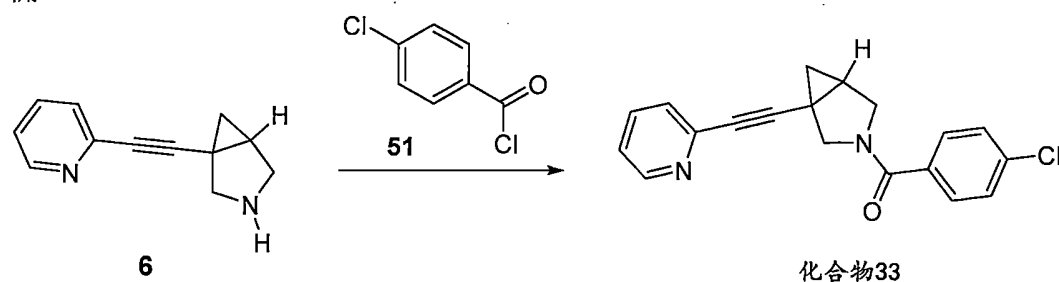
LCMS：m/z, 316.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.55 (d, J = 4.4Hz, 1 H), 7.64 (m, 1H), 7.38 (m, 7 H), 4.12 (m, 1 H), 3.70 (m, 3 H), 2.98 (t, J = 15.6Hz, 2 H), 2.56 (m, 2 H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.72 (m, 1H)。

【0081】實施例化合物 33

(4-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製

備



實驗部分：

化合物 33 的製備步驟：

向 6 (50.0mg, 271 μ mol) 的 DCM 溶液 (1mL) 中加入 TEA (54.9mg, 542 μ mol) 和 51 (47.5mg, 271 μ mol)。混合物於 0 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 33 (34.0mg, 產率：38%)。

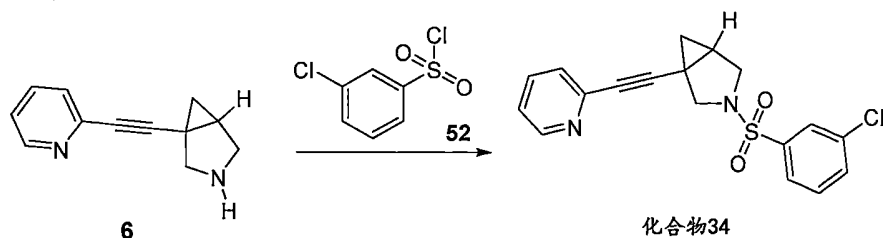
LCMS：m/z, 322.1 (M+H) $^{+}$ ；

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): δ 8.56 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.85 (s, 1H)。

【0082】實施例化合物 34

3-((3-氯苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的

製備



實驗部分：

化合物 34 的製備步驟：

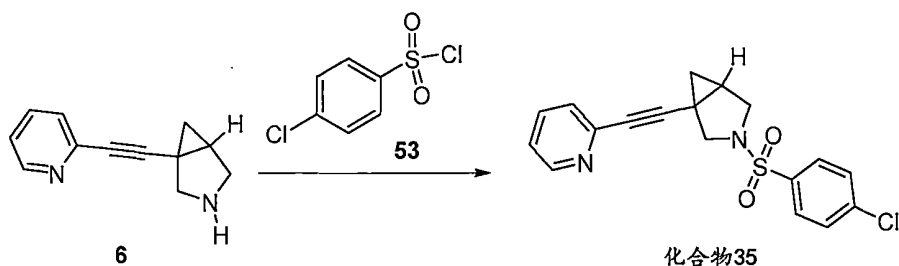
向 6 (100mg, 542 μ mol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol)、52 (120mg, 569 μ mol)。混合物於 0~20 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}$ C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 34 (93.0mg, 產率：47%)。

LCMS：m/z, 358.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.55 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.17 (t, J = 10.4 Hz, 1H)。

【0083】實施例化合物 35

3-((4-氯苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 35 的製備步驟：

向 6 (100mg, 542 μ mol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol) 和 53 (120mg, 569 μ mol)。混合物於 0~20 $^{\circ}$ C 攪拌 2

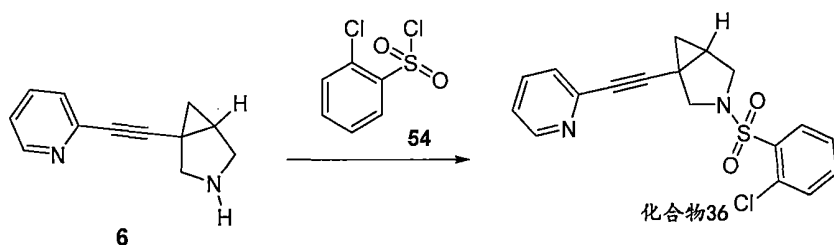
小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20°C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 35 (84.0mg, 產率: 43%)。

LCMS: m/z, 358.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.50 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.59 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.19 (t, J = 6Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.13 (t, J = 10Hz, 1H)。

【0084】實施例化合物 36

3-((2-氯苯基)磺酰基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 36 的製備步驟：

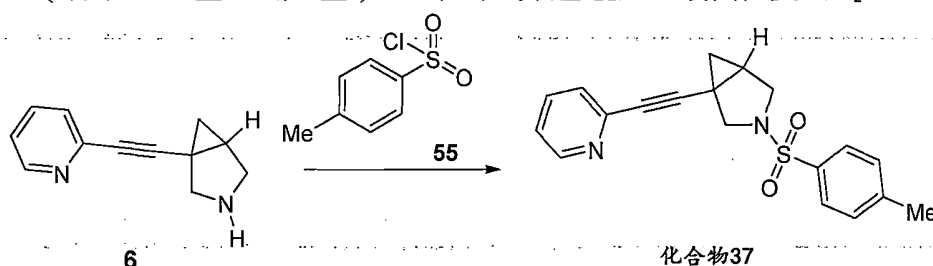
向 6 (100mg, 542μmol) 的 DCM 溶液 (2mL) 中加入 TEA (109mg, 1.09mmol) 和 54 (120mg, 569μmol)。混合物於 0~20°C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20°C 加入水 (5mL) 淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 36 (73.0 mg, 產率: 37%)，為白色固體。

LCMS : m/z , 358.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.55 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 10\text{Hz}$, 1H)。

【0085】實施例化合物 37

1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-甲苯磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 37 的製備步驟：

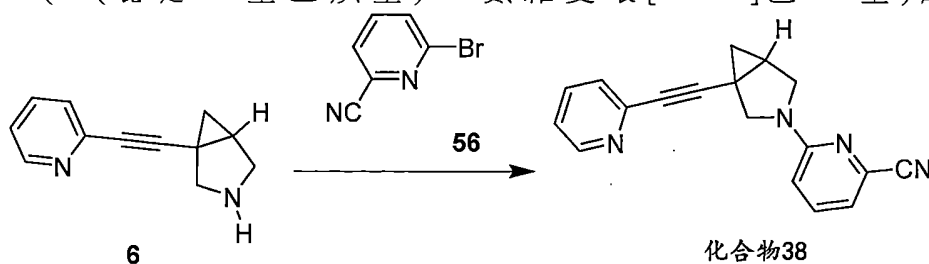
向 6 (100mg, 542 μmol)的 DCM 溶液(2mL)中加入 TEA (109mg, 1.09mmol)和 55 (108mg, 569 μmol)。混合物於 0~20 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。於 20 $^{\circ}\text{C}$ 加入水(5mL)淬滅反應，隨後用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 37 (68.0mg, 產率：37%)。

LCMS : m/z , 338.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 8.54 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 17.2\text{Hz}$, 3H), 7.22 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.27 (m, 2H)。

【0086】 實施例化合物 38

6-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)氰基吡啶的製備



實驗部分：

化合物 38 的製備步驟：

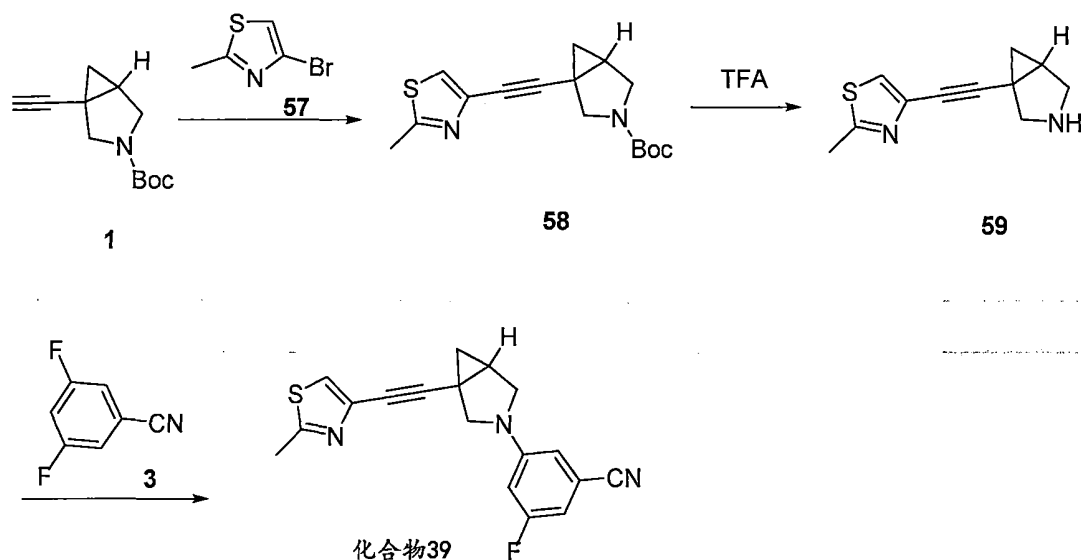
將溶於二氧六環 (5mL) 中的化合物 6 (100mg, 542 μ mol)、56 (109mg, 597 μ mol)、Cs₂CO₃ (353mg, 1.09mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥 (31.4mg, 54.2 μ mol) 和 Pd₂(dba)₃ (49.7mg, 54.2 μ mol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 80°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示剩餘 10% 的 6。於室溫加入水 (5ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯稀釋 (10ml) 並用乙酸乙酯萃取 (15mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (20mL x 2)，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 38 (9.00mg, 產率：5%)。

LCMS：m/z, 286.1 (M+H)⁺；

¹H NMR (400MHz CDCl₃): δ 8.56 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.96 (t, J = 6Hz, 1H)。

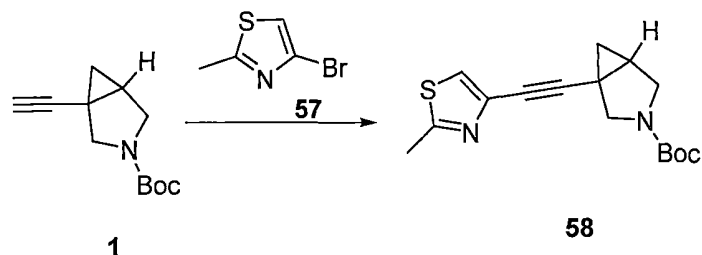
【0087】 實施例化合物 39

3-氟-5-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈
的製備



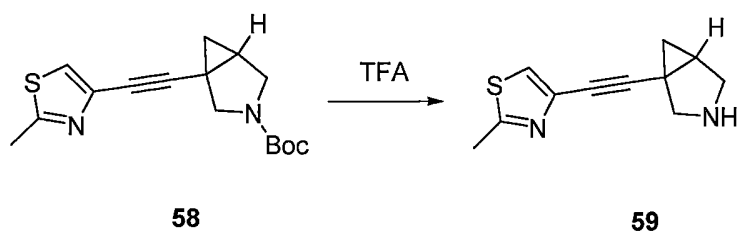
實驗部分：

58 的製備步驟：



將溶於 THF (10mL)和 TEA (10mL)中的 1 (1.00g, 4.82mmol)、57 (944mg, 5.30mmol)、CuI (91.8mg, 482 μ mol)、PPh₃ (126mg, 482 μ mol)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (169mg, 241 μ mol) 的混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後混合物在 N₂ 氣氛下於 35~40°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 1 完全反應。反應混合物於 40°C 真空濃縮。殘留物經矽膠柱色譜純化得到產物 58 (921mg, 產率：62%)。

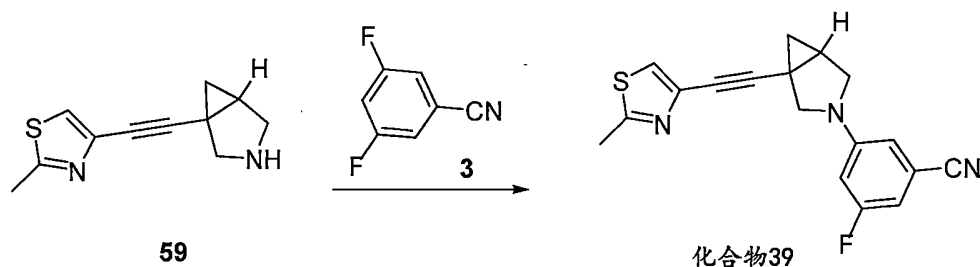
59 的製備步驟：



向 58 (500mg, 1.64mmol) 的 DCM 溶液 (10mL) 中加入 TFA (7.65mg, 67.0mmol)。混合物於 20°C 攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應物 58 完全反應。反應混合物減壓濃縮以移除溶劑。殘留物溶解在 MeOH (50mL) 中，通過鹼性樹脂將 pH 調節至 8-9，減壓下過濾並濃縮得到產物 59 (302mg, 粗制)，其無需純化而用於下一步。

LCMS : m/z , 205.2 (M+H)⁺ ;

化合物 39 的製備步驟：



向 59 (150mg, 734 μ mol) 的 DMF 溶液 (1mL) 中加入 K₂CO₃ (202mg, 1.47mmol) 和 3 (112mg, 807 μ mol)。混合物於 110°C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示剩餘 28% 的反應物 59。於 20°C 加入水 (10ml) 淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取 (20mL x 2)。合併的有機層經減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 39 (73.0mg, 產率：30%)。

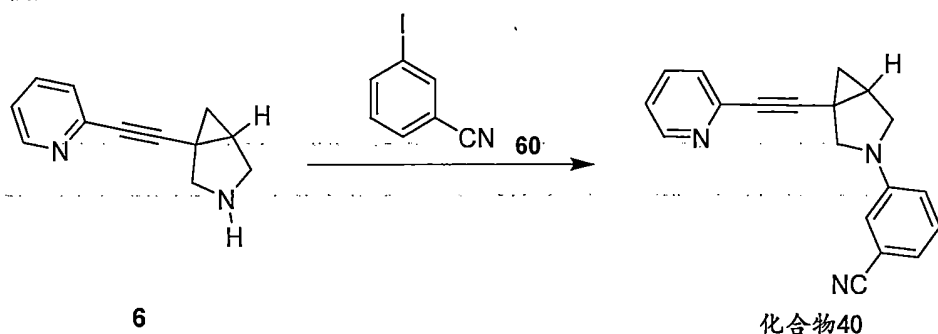
LCMS : m/z , 323.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.28 (d, J = 6.4Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.73 (d, J = 9.2Hz, 1H),

3.54 (m, 3H), 2.72(s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 0.99 (t, J = 9.6 Hz, 1H)。

【0088】實施例化合物 40

3-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



實驗部分：

化合物 40 的製備步驟：

將化合物 6 (300mg, 1.63mmol) 溶於無水二氧六環(10mL)中，於 5-10⁰C 向其中加入 Cs₂CO₃ (1.59g, 4.89mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (94.32 mg, 163.0 μmol)、6 (373.30mg, 1.63mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (149.26 mg, 163.0μmol)。將上述混合液用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，然後在 N₂ 氣氛下於 80 °C 攪拌 16 小時。LCMS 顯示 6 完全反應。將反應液冷卻至 15⁰C 並通過濃縮將二氧六環除去。向殘留液中加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL)。水相用乙酸乙酯萃取(30mL x 3)。合併的有機層經鹽水洗滌 (5mL) 後用無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 40 (44.25mg, 產率：9%)。

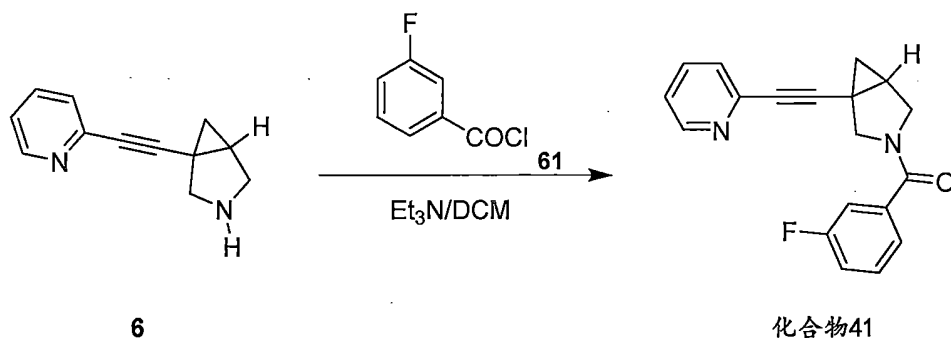
LCMS: m/z, 286.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J

= 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.03 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0089】實施例化合物 41

(3-氟苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 41 的製備步驟：

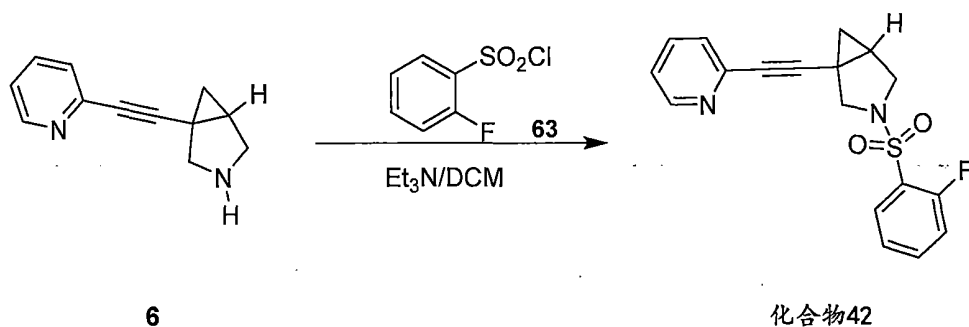
向 6 (250mg, 1.36mmol) 的 DCM 溶液 (1.0mL) 中，於 5-10°C 加入 TEA (549mg, 5.43mmol)，在 15°C 攪拌 15 分鐘後，於 5-10°C 向上述混合溶液中加入 61 (258mg, 1.63mmol)。混合物於 15°C 攪拌反應 2 小時，TLC 顯示 6 完全反應。於 5-10°C 將反應液倒入水 (5mL) 中，水相用 DCM 萃取 (10mL x 2)。合併的有機層用鹽水洗滌 (2mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 41 (25.15mg, 產率：6%)。

LCMS: m/z , 307.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 8.55 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H), 4.25-4.48 (m, 1H), 3.50-3.85 (m, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.84 (br.s, 1H)。

【0090】實施例化合物 42

3-((2-氟苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 42 的製備步驟：

向 6 (250mg, 1.36mmol) 的 DCM(1.0mL) 溶液中，於 5-10°C 加入 TEA (549mg, 5.43mmol)，在 15°C 攪拌 15 分鐘後，於 5-10°C 向上述混合溶液中加入 63 (317mg, 1.63mmol)。混合物於 15°C 攪拌反應 2 小時，TLC 顯示 6 完全反應。於 5-10°C 將反應液倒入水(5mL)中，水相用 DCM 萃取(10mL x 2)。合併的有機層用鹽水洗滌 (2mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 42 (28.18mg, 產率：6%)。

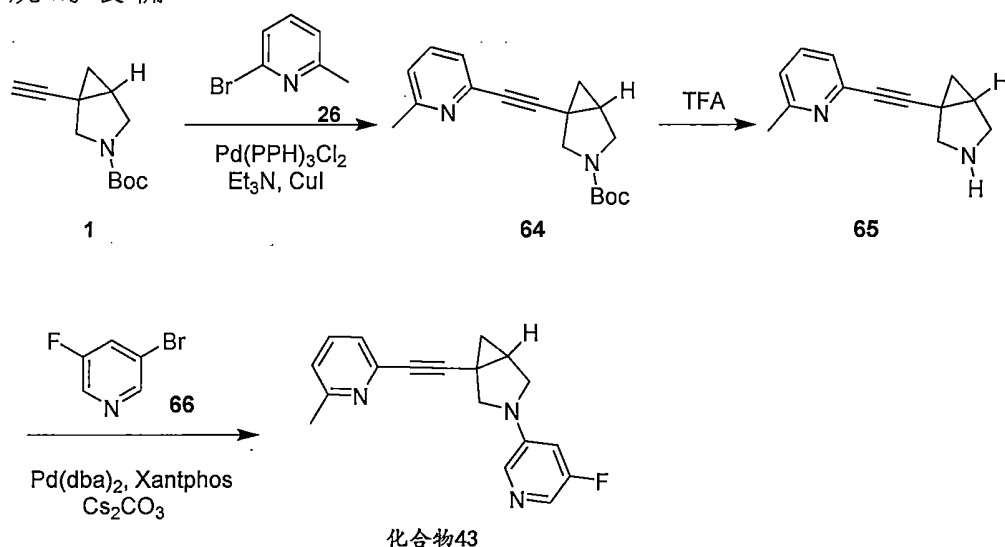
LCMS: m/z , 343.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J =$

7.8 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H), 3.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.39-3.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 1 H), 1.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H)。

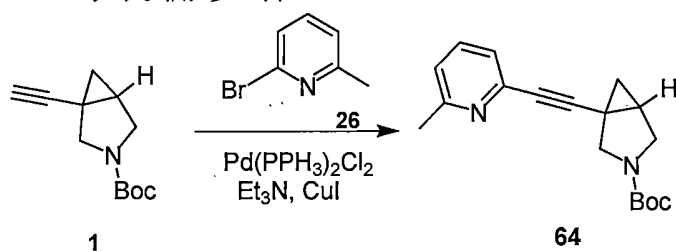
【0091】實施例化合物 43

3-(5-氟吡啶-3-基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

64 的製備步驟：

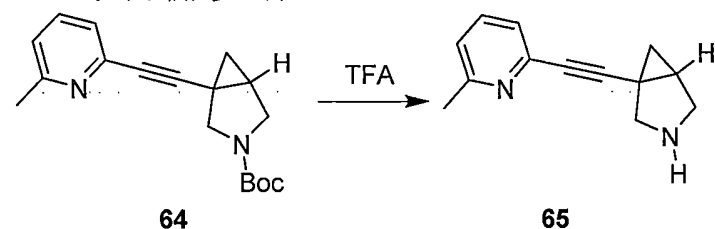


向 1(1.00 g, 4.82 mmol)和 Et_3N (6.83 g, 67.5 mmol, 9.35 mL)的 THF(3 mL)溶液，於 15°C 加入 26 (994.96 mg, 5.78 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (169.16 mg, 241.00 μmol)、 PPh_3 (126.42 mg, 482 μmol)和 CuI (91.8 mg, 482 μmol)。上述混合物於 15°C 用 N_2 吹氣後， 40°C 攪拌反應 16 小時。TLC 檢測反應完全，於 5-10

℃ 將反應液倒入 H₂O 5-10℃ 中。水相用 EtOAc (15 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物 64 (0.65g，產率：45%)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 6.4 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 3.45-3.66 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94-1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 0.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H)。

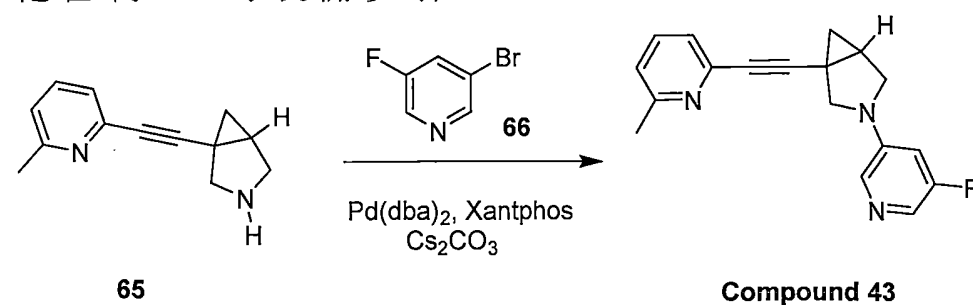
65 的製備步驟：



於 5-10℃，向 64 (650 mg, 2.18 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 TFA (4.47 g, 39.2 mmol)，15℃ 攪拌 2 小時。TLC 檢測反應完全，混合液濃縮後得到粗產物 65 (1.20 g，粗產物)，直接用於下一步反應。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 8.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.73 (m, 3H), 3.58-3.74 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 1.53-1.56 (m, 2H)。

化合物 43 的製備步驟：



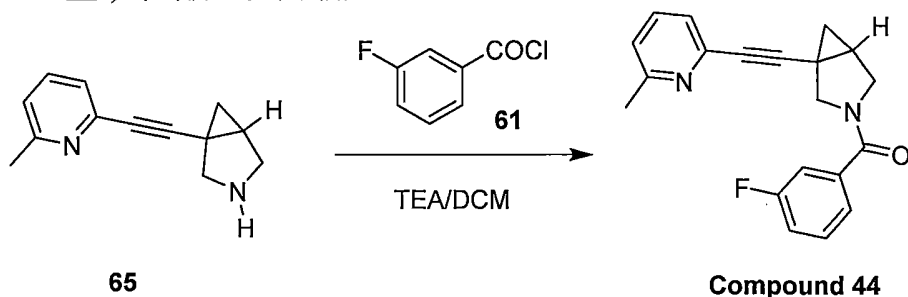
向 65 (300 mg, 1.51 mmol) 的無水二氧六環 (10.00 mL) 溶液，於 5-10°C 加入 Cs₂CO₃ (1.48 g, 4.53 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (46.86 mg, 80.98 μmol)、66 (266 mg, 1.51 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (138.27 mg, 151.00 μmol)。混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，於 80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 顯示反應完全，將混合物冷卻至 15°C，倒入 0-5°C H₂O (50 mL) 中。水相用 EtOAc (25 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物柱層析純化後得到粗產物，粗產物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 43 (23.15 mg, 產率：5%)。

LCMS: m/z, 294.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 1H), 1.02 (t, J = 4.8 Hz, 1 H)。

【0092】實施例化合物 44

(3-氟苯基)(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



試驗部分：

化合物 44 的製備步驟：

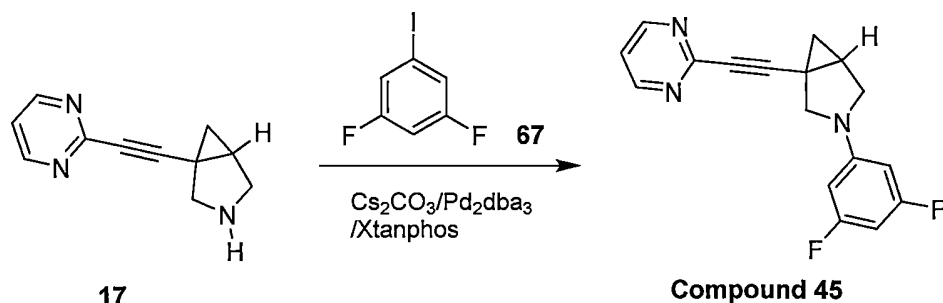
向 65 (250mg, 1.36mmol) 的 DCM(2.0mL) 溶液中，於 5-10°C 加入 TEA (1.28 g, 12.6 mmol)，在 15°C 攪拌 15 分鐘後，於 5-10°C 向上述混合溶液中加入 61 (240 mg, 1.51 mmol)。混合物於 15°C 攪拌反應 2 小時，TLC 顯示 6 完全反應，將反應液倒入冰水 (5mL) 中，水相用 DCM 萃取 (5mL x 2)。合併的有機層用鹽水洗滌 (2mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓下過濾並濃縮得到殘留物。殘留物經製備 HPLC 純化得到所需產物化合物 44 (42.15 mg, 產率：10%)。

LCMS: m/z , 321.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.06-7.23 (m, 5H), 4.21-4.44 (m, 1H), 3.46-3.82 (m, 3H), 2.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.31-1.35 (m, 1H), 0.79 (t, J = 4.8 Hz, 1H 1H)。

【0093】實施例化合物 45

3-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備：



實驗部分：

化合物 45 的製備步驟：

向 17 (300 mg, 1.62 mmol) 的無水二氧六環 (10.00 mL) 溶液，

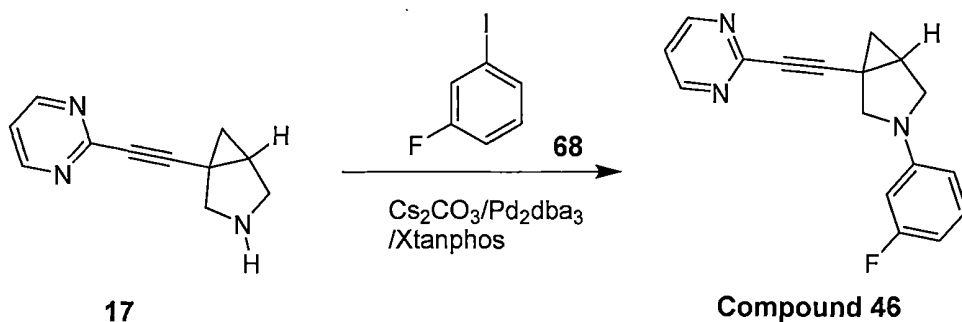
於 5-10°C 加入 Cs₂CO₃ (1.58 g, 4.86 mmol)、67 (389 mg, 1.62 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥 (93.7mg, 162 μmol)、和 Pd₂(dba)₃ (148 mg, 162 μmol)。混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，於 80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 顯示反應完全，將混合物冷卻至 15°C 並濃縮除去二氧六環。加入 EtOAc (50 mL) and H₂O (50 mL)，水相用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (5 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物柱層析純化後得到出產物，粗物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 45 (20.13 mg, 產率：4%)。

LCMS: *m/z*, 298.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 8.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

【0094】實施例化合物 46

3-(3-氟苯基)-1-(噁啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



試驗部分：

化合物 46 的製備步驟：

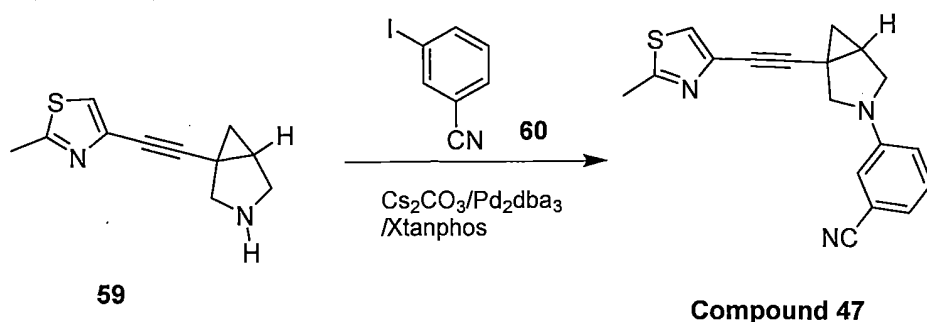
向 17 (300 mg, 1.62 mmol) 的無水二氧六環 (10.00 mL) 溶液，於 5-10°C 加入 Cs₂CO₃ (1.58 g, 4.86 mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥 (93.7mg, 162 μmol)、68 (389 mg, 1.62 mmol)、和 Pd₂(dba)₃ (148 mg, 162 μmol)。混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，氮氣氛圍下，於 80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 顯示反應完全，將反應混合物倒入 H₂O (50 mL) 中。水相用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物柱層析純化後得到粗產物，粗產物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 46 (34.29 mg, 產率：8%)。

LCMS: m/z, 280.1 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) : 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42-6.43 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.11 (t, J = 4.8 Hz, 1H)。

【0095】實施例化合物 47

3-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈的製備



試驗部分：

化合物 47 的製備步驟：

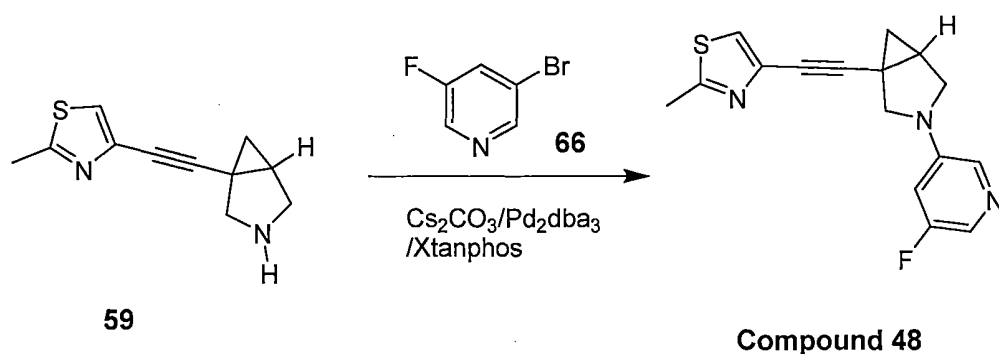
向 59 (300 mg, 1.47 mmol) 的無水二氧六環 (10.00 mL) 溶液，於 5-10°C 加入 Cs₂CO₃ (1.44 g, 4.41 mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥 (85.1mg, 147 μmol)、60 (337 mg, 1.47 mmol)、和 Pd₂(dba)₃ (135 mg, 147 μmol)。混合物用 N₂ 脫氣和通氣 3 次，於 80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 顯示反應完全，將反應混合物倒入 H₂O (50 mL) 中。水相用 EtOAc (30 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物柱層析純化後得到出產物，粗物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 47 (42.54 mg, 產率：9%)。

LCMS: *m/z*, 306.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 7.27-7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

【0096】實施例化合物 48

4-(3-(5-氟吡啶-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基)乙炔基)2-甲基噻唑的製備



試驗部分：

化合物 48 的製備步驟：

向 59 (300 mg, 1.47 mmol) 的無水二氧六環 (2.00 mL) 溶液，於 5-10°C 加入 Cs_2CO_3 (1.44 g, 4.41 mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥 (85.0 mg, 147 μmol)、66 (258 mg, 1.47 mmol)、和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134 mg, 147 μmol)。混合物用 N_2 脫氣和通氣 3 次，於 80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 顯示反應完全，將反應混合物倒入 H_2O (50 mL) 中。水相用 EtOAc (25 mL x 3) 萃取，合併的有機相用食鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物柱層析純化後得到出產物，粗物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 48 (23.06 mg, 產率：5%)。

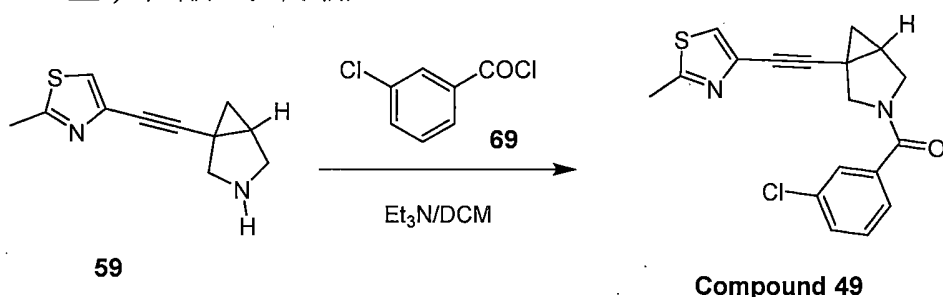
LCMS: m/z , 300.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0097】 實施例化合物 49

(3-氟苯基)(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己

-3-基)甲酮的製備



試驗部分：

化合物 49 的製備步驟：

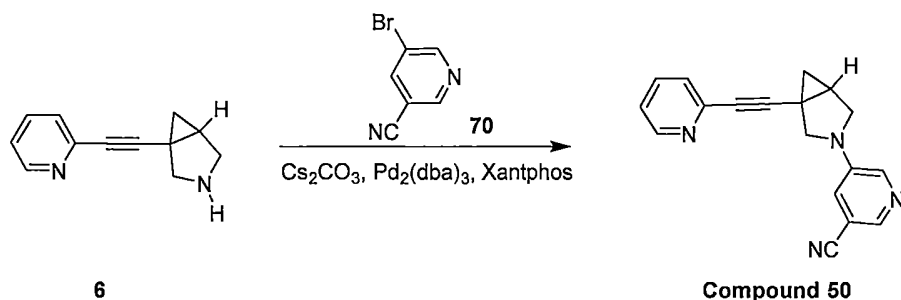
向 59 (250 mg, 1.22 mmol) 的 DCM (3.00 mL) 溶液，於 5-10 °C 加入 Et₃N (1.23 g, 12.2 mmol)，在 15 °C 攪拌 15 分鐘。TLC 顯示反應完全，將反應混合物倒入冰水 (5 mL) 中。水相用 DCM (5 mL x 2) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 49 (42.34 mg, 產率：10%)。

LCMS: m/z , 343.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): 7.37-7.43 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.23-4.45 (m, 1H), 3.50-3.81 (m, 3H), 2.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.30-1.33 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0098】 實施例化合物 50

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)煙氫的製備



實驗部分：

化合物 50 的製備步驟：

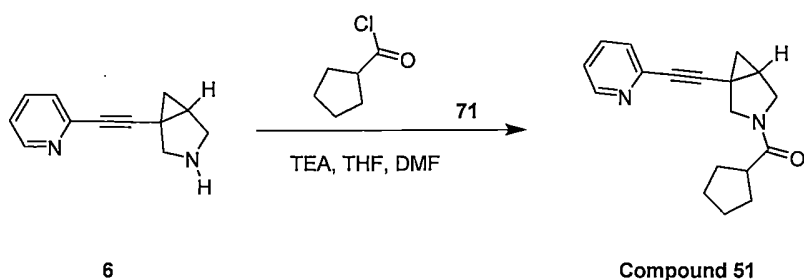
6 (150 mg, 814 μmol)、70 (149 mg, 814 μmol)、 Cs_2CO_3 (796 mg, 2.44 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74.6 mg, 81.4 μmol)和 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (47.1 mg, 81.4 μmol)二氧六環 (5.00 mL)的混合物，45 $^\circ\text{C}$ 在氮氣氛圍下攪拌反應 16 小時。TLC 和 LCMS 檢測顯示反應完全，反應混合物冷卻至室溫並過濾，濾液真空濃縮，殘留液用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 50 (18.0 mg, 產率：7.7%)。

LCMS: m/z , 287.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (400 MHz DMSO): 8.53 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.79 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.34 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.00 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0099】實施例化合物 51

環戊基-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 51 的製備步驟：

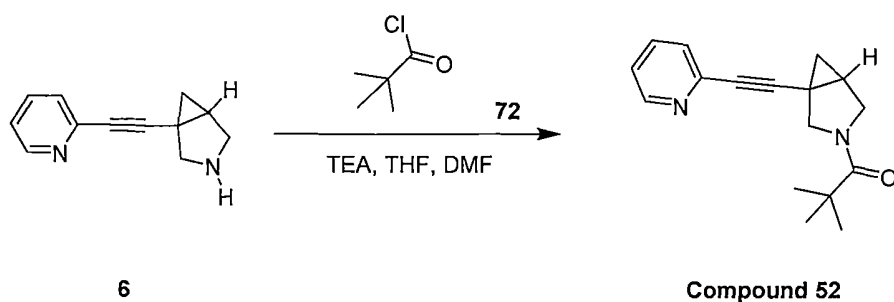
向 6 (150 mg, 814 μmol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0°C 滴加 TEA (550 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 71 (108 mg, 816 μmol)。加熱至 25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 51 (35.0 mg, 產率：18%)。

LCMS: m/z , 281.1 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.49-8.55 (m, 1H), 7.77 (tt, $J = 7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.35 (br. dd, $J = 6.8$, 5.6 Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.75 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 6H), 1.24-1.31 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0100】 實施例化合物 52

2,2-二甲基-1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮的製備



實驗部分：

化合物 52 的製備步驟：

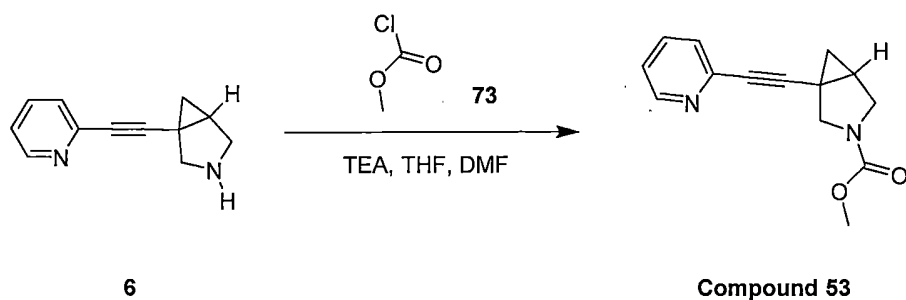
向 6 (150 mg, 814 μmol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0°C 滴加 TEA (550 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 72 (98.34 mg, 816 μmol)。加熱至 25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 52 (38.0 mg, 產率：21%)。

LCMS: m/z , 269.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.49-8.54 (m, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.6$, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (br. d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.86 (br. d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.39-3.67 (m, 2H), 2.08 (br. s, 1H), 1.23 (dd, $J = 8.0$, 4.8 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0101】實施例化合物 53

甲基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3--氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯的製備



實驗部分：

化合物 53 的製備步驟：

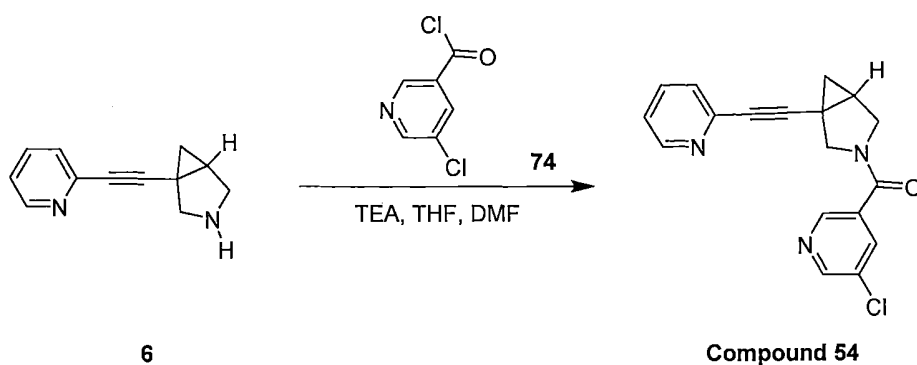
向 6 (150 mg, 814 μ mol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (550 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 73 (98.34 mg, 816 μ mol)。加熱至 25 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 53 (40.0 mg, 產率：24%)。

LCMS: m/z , 243.0 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz DMSO): 8.49-8.54 (m, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.6$, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 3.74 (br. d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.53 (m, 3H), 2.08 (br. s, 1H), 1.28 (dd, $J = 7.6$, 5.2 Hz, 1H), 0.86 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H)。

【0102】實施例化合物 54

(5-氯吡啶-3-基)-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 54 的製備步驟：

向 6 (150 mg, 814 μmol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0°C 滴加 TEA (659 mg, 6.51 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 74 (143 mg, 814 μmol)。加熱至 25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 54 (34.0 mg, 產率：13%)。

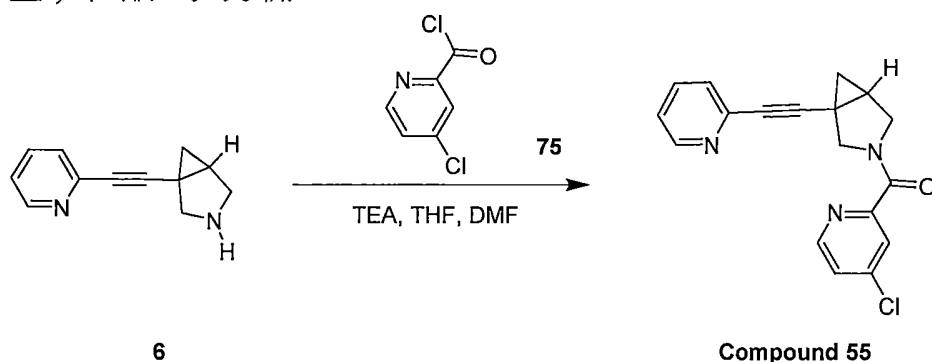
LCMS: m/z , 324.0 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (br. dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.05 - 8.12 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.91 (br. d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.35-3.66 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 1.28 (br. t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.96-1.05 (m, 1H)。

【0103】實施例化合物 55

(4-氯吡啶-2-基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-

基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 55 的製備步驟：

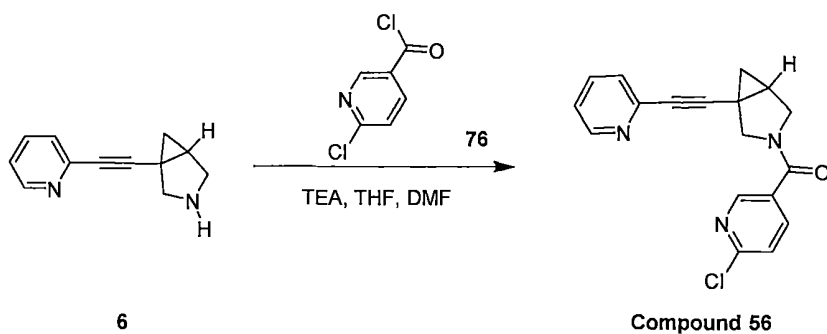
向 6 (150 mg, 814 μ mol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (659 mg, 6.51 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 75 (143 mg, 814 μ mol)。加熱至 25 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 55 (55.0 mg, 產率：19%)。

LCMS: m/z , 324.0 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz DMSO) : 8.60 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.49 - 8.55 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.35 (dddd, $J = 7.6, 6.4, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.01-4.23 (m, 1H), 3.74-4.01 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.29 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.89-0.95 (m, 1H)。

【0104】實施例化合物 56

(6-氯吡啶-3-基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 56 的製備步驟：

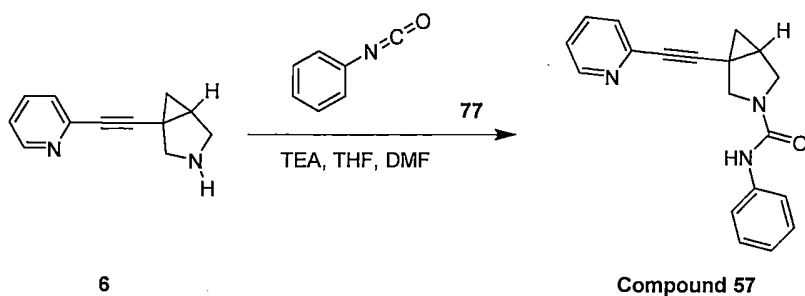
向 6 (150 mg, 650 μmol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0°C 滴加 TEA (550.19 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 76 (144 mg, 816 μmol)。加熱至 25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 56 (40.0 mg, 產率：18%)。

LCMS: m/z , 324.0 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.48-8.57 (m, 2H), 7.99 (br. t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 7.60 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 3.96-4.26 (m, 1H), 3.90 (br. d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.37-3.66 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.28 (br. t, J = 6.0 Hz, 1H), 0.97 (br. d, J = 4.4 Hz, 1H)。

【0105】實施例化合物 57

N-苯基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺的製備



實驗部分：

化合物 57 的製備步驟：

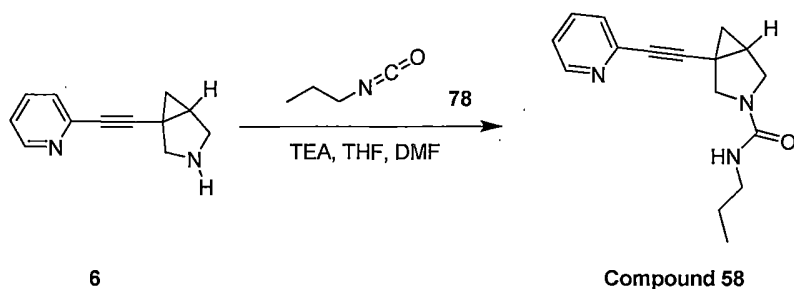
向 6 (150 mg, 680 μ mol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (550 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 77 (97.2mg, 816 μ mol)。加熱至 25 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 57 (45.0 mg, 產率：22%)。

LCMS: m/z , 304.1 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz DMSO) : 8.51-8.56 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.35 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.49-3.56 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.29 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0106】實施例化合物 58

N-丙基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺的製備



實驗部分：

化合物 58 的製備步驟：

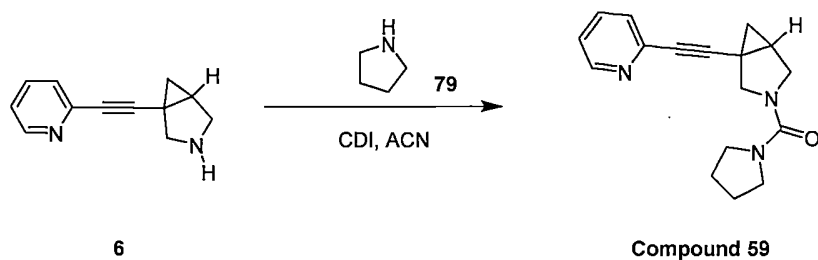
向 6 (150 mg, 680 μ mol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (550 mg, 5.44 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 78 (69.4mg, 816 μ mol)。加熱至 25 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 58 (28.0 mg, 產率：15%)。

LCMS: m/z , 270.1 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz DMSO): 8.48-8.54 (m, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 7.6$, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.39 (sxt, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (dd, $J = 8.0$, 4.8 Hz, 1H), 0.78-0.85 (m, 4H)。

【0107】實施例化合物 59

(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 59 的製備步驟：

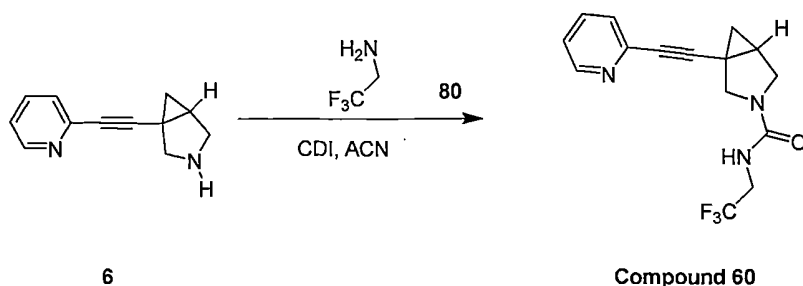
0°C 氮氣保護下，向 CDI (132 mg, 814 μ mol) 的 ACN (2.00 mL) 溶液中滴加 6 (150 mg, 814 μ mol) 的 ACN (2.00 mL) 溶液。25°C 攪拌 1 小時後，於該溫度滴加 79 (290 mg, 4.07 mmol)，該反應溶液於 80°C 攪拌 48 小時。TLC 檢測顯示反應完全，減壓濃縮，殘留物用製備 HPLC 純化殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 59 (47.0 mg, 產率：20%)。

LCMS: m/z , 282.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.48-8.54 (m, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.18 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0108】實施例化合物 60

1-(吡啶-2-基甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺的製備



實驗部分：

化合物 60 的製備步驟：

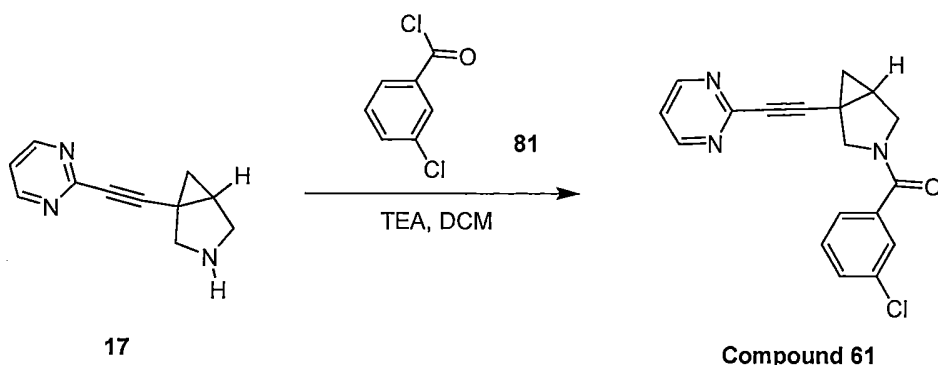
25°C 氮氣保護下，向 CDI (264 mg, 1.63 mmol) 的 ACN (6.00 mL) 溶液中滴加 80 (161 mg, 1.63 mmol)。25°C 攪拌 1 小時後，向其中滴加 6 (300 mg, 1.63 mmol) 的 ACN (4.00 mL) 溶液，攪拌反應 48 小時。TLC 檢測顯示反應完全，減壓濃縮，殘留物用製備 HPLC 純化殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 60 (38.0 mg, 產率：7.5%)。

LCMS: m/z , 310.0 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 3H), 3.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 2.09 (dt, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.26 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0109】實施例化合物 61

(3-氯苯基)(1H-(嘓啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 61 的製備步驟：

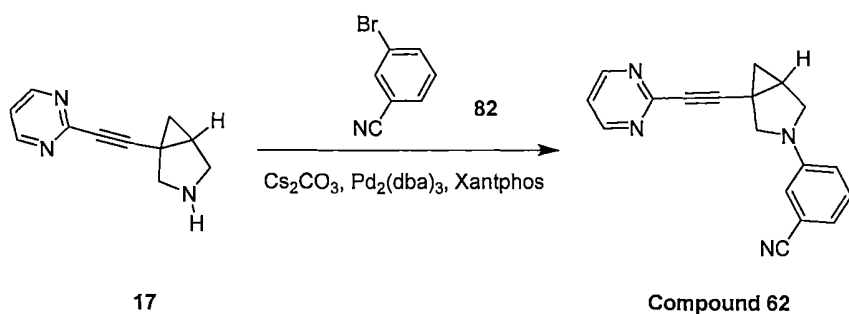
向 17 (114 mg, 615.48 μmol) 的 DCM (2.00 mL) 溶液，在 25 $^{\circ}\text{C}$ 滴加 TEA (623 mg, 6.15 mmol)，並在該溫度攪拌 30 分鐘，然後加入 81 (129 mg, 739 μmol)。25 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (50 mL) 中，並用 DCM (2 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 61 (26.0 mg, 產率：13%)。

LCMS: m/z , 324.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz DMSO): 8.76 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 3.97-4.27 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 0.98 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H)。

【0110】實施例化合物 62

3-(1-(嘓啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜脲的製備



實驗部分：

化合物 62 的製備步驟：

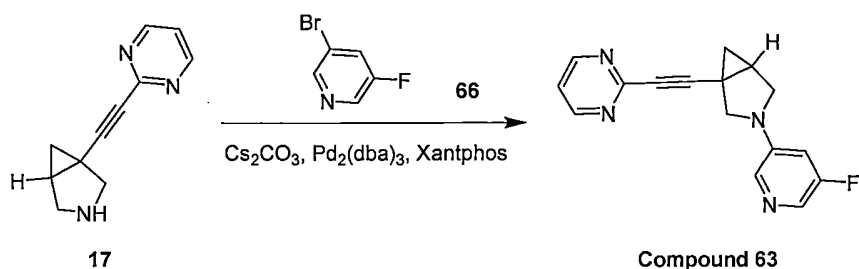
25°C，向 6 (150 mg, 814 μmol) 的二氧六環 (10 mL) 溶液中加入 Cs₂CO₃ (1.06 g, 3.24 mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (62.3 mg, 108 μmol)、82 (197 mg, 1.08 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (98.9 mg, 108 μmol)。混合液用 N₂ 通氣脫氣三次，80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 檢測顯示反應完全，反應混合物冷卻至 15°C 後倒入冰水 (50 mL) 中。水相用 EtOAc (25 mL x 3) 萃取，合併的有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮，殘留液用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 62 (23.0 mg, 產率：7.4%)。

LCMS: m/z , 287.0 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 1.37 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0111】實施例化合物 63

3-(5-氟吡啶-3-基)-1H-(嘓啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的製備



實驗部分：

化合物 63 的製備步驟：

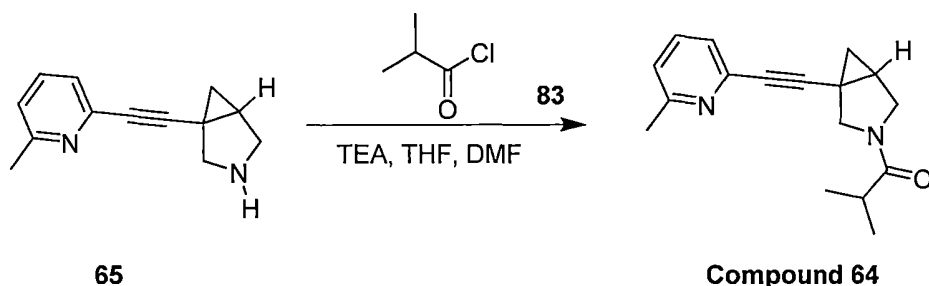
25°C，向 17 (200 mg, 1.08 mmol) 的二氧六環 (10 mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.06 g, 3.24 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (62.3 mg, 108 μmol)、66 (190 mg, 1.08 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98.9 mg, 108 μmol)。混合液用 N_2 通氣脫氣三次，80°C 攪拌反應 16 小時。TLC 檢測顯示反應完全，反應混合物冷卻至 25°C 後倒入冰水 (50 mL) 中。水相用 EtOAc (25 mL x 3) 萃取，合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮，殘留液用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 63 (23.0 mg, 產率：7.6%)。

LCMS: m/z , 281.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 8.77 (br. d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.86 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.47 (br. s, 1H), 6.92 (br. d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.90 (br. d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.65 (br. d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.39 (br. d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.33 (br. s, 1H), 1.38 (br. s, 1H), 1.05 (br. s, 1H)。

【0112】實施例化合物 64

2-甲基-1-(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮的製備



實驗部分：

化合物 64 的製備步驟：

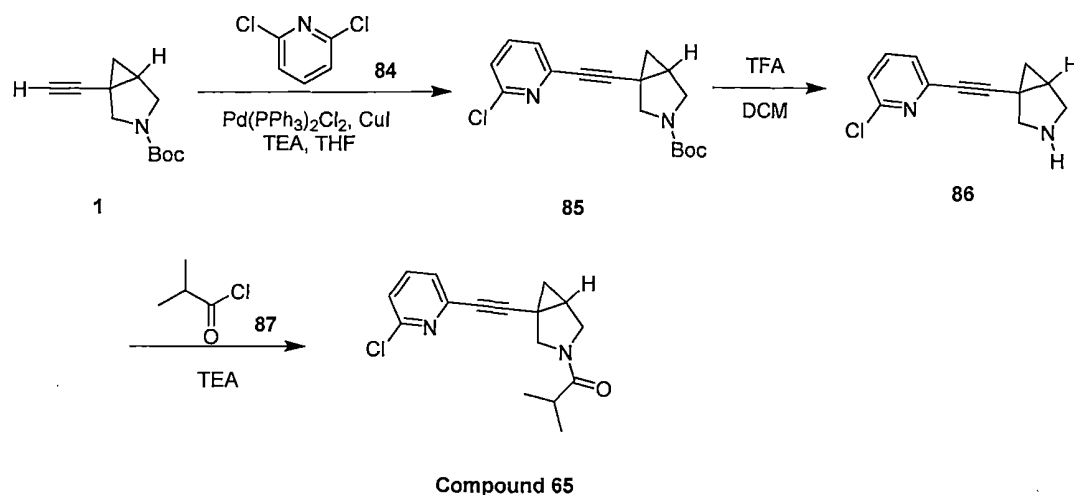
向 65 (200 mg, 640 μmol) 在 THF (6.00 mL) 和 DMF (2.00 mL) 混合物，在 0°C 滴加 TEA (518 mg, 5.12 mmol)，並在該溫度攪拌 10 分鐘，然後滴加 83 (81.9 mg, 769 μmol)。加熱至 25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化得到目標產物化合物 64 (56.0 mg, 產率：33%)。

LCMS: m/z , 269.1 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz DMSO): 7.62-7.68 (m, 1H), 7.65 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.17 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 6H), 0.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

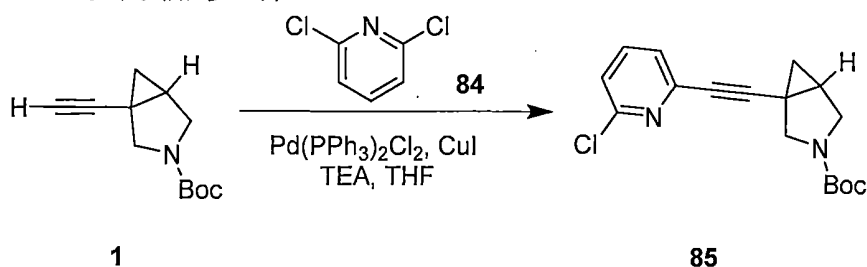
【0113】實施例化合物 65

1-(1-((6-氯吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-2-甲基丙-1-酮的製備



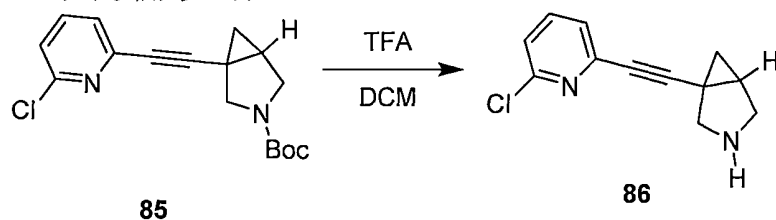
實驗部分：

85 的製備步驟：



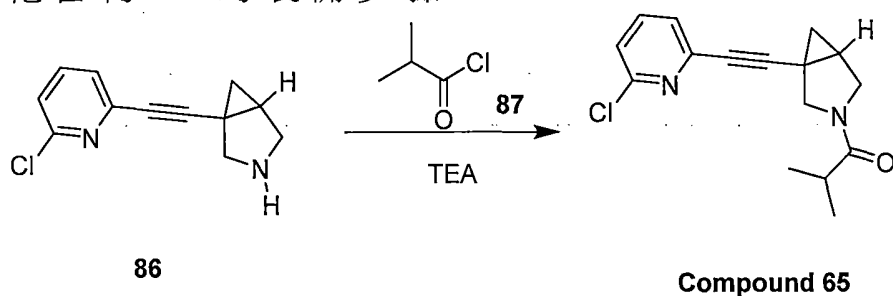
15°C，向 1 (500 mg, 2.41 mmol) 的 THF(5.00 mL)溶液中加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84.7 mg, 120 μmol)、84 (355 mg, 2.41 mmol)、CuI (45.9 mg, 241 μmol)和 PPh₃ (63.2 mg, 241 μmol)。混合液用氮氣通氣後，於 40°C 攪拌反應 16 小時。TLC 檢測顯示反應完全，將反應液倒入冰水(30mL)中，水相用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓過濾濃縮得到殘留液。殘留液經柱層析純化得到目標產物 85 (350 mg, 產率：45%)。

86 的製備步驟：



15°C 氮氣保護下，向 85 (300 mg, 941 μmol) 的 DCM (10.0 mL) 溶液中加入 TFA (1.93 g, 16.9 mmol)，攪拌反應 2 小時。TLC 檢測反應完全，用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取。合併的有機層用 H_2O (10 mL x 3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓過濾濃縮後得到殘留液。殘留液濃縮後得到粗產物 86 (310 mg)。

化合物 65 的製備步驟



向 86 (310 mg, 1.42 mmol) 的 DCM (2.00 mL) 溶液，在 5-10°C 滴加 TEA (1.44 g, 14.2 mmol)，並在該溫度攪拌 30 分鐘，然後加入 81 (129 mg, 739 μmol)。25°C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (5 mL) 中，並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化凍幹後得到目標產物化合物 65 (33.0 mg, 產率：8.0%)。

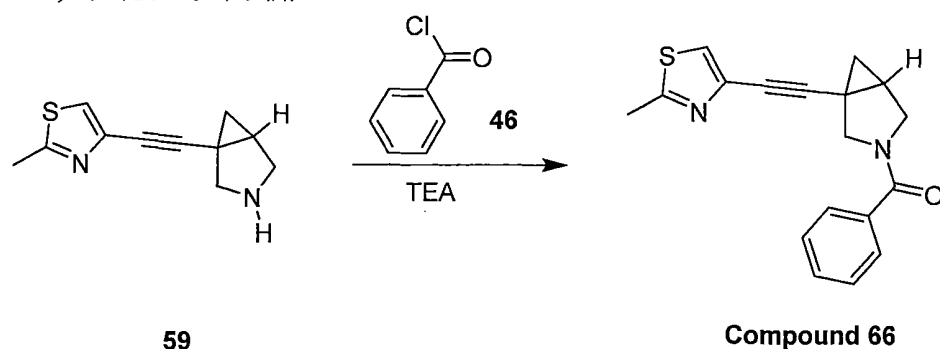
LCMS: m/z , 275.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.57-7.62 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 3.70-4.13 (m, 3H), 3.46-3.53 (m, m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 1.35-1.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.09-1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.82-0.85 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H)。

【0114】 實施例化合物 66

(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)(苯

基)甲酮的製備



實驗部分：

化合物 66 的製備步驟：

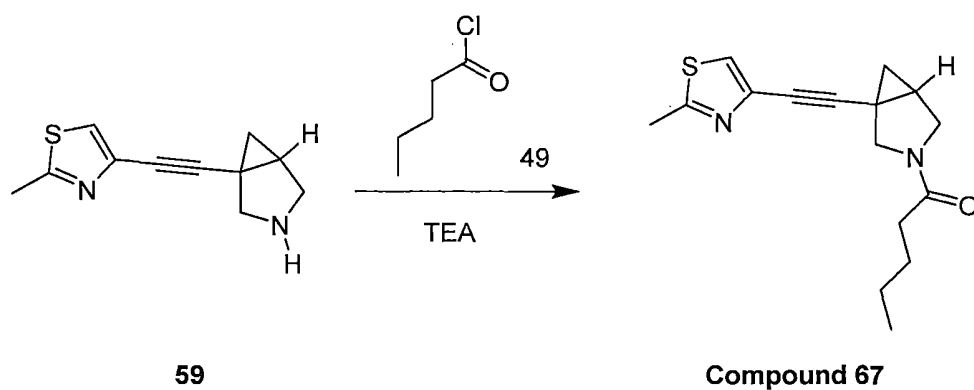
向 59 (150 mg, 734 μ mol) 的 DCM (10.00 mL) 溶液，在 5-10 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (742.99 mg, 7.34 mmol)，並在 15 $^{\circ}$ C 攪拌 15 分鐘，然後加入 46 (123 mg, 881 μ mol)。15 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (5 mL) 中，並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化凍幹後得到目標產物化合物 66 (35.0 mg, 產率：15%)。

LCMS: m/z , 309.1 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.13 (s, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.25-4.47 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 1H), 0.82 (s, 1H)。

【0115】實施例化合物 67

1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)戊-1-酮的製備



實驗部分：

化合物 67 的製備步驟：

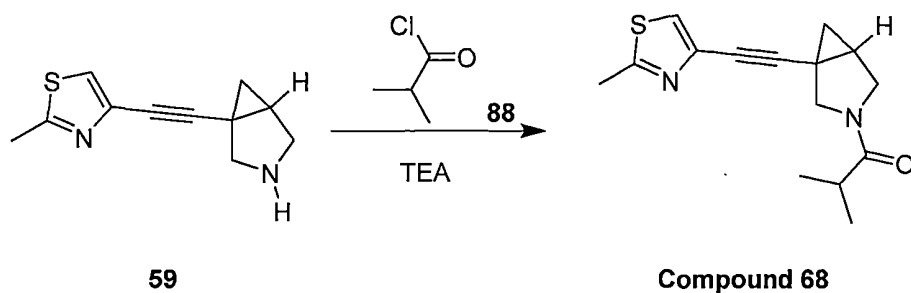
向 59 (150 mg, 734 μ mol) 的 DCM (10.00 mL) 溶液，在 5-10 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (743 mg, 7.34 mmol)，並在 15 $^{\circ}$ C 攪拌 15 分鐘，然後加入 49 (106 mg, 881 μ mol)。15 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (5 mL) 中，並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化凍幹後得到目標產物化合物 67 (27.0 mg, 產率：13%)。

LCMS: m/z , 289.0 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.23 (s, 1H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.57-3.78 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19-2.24 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 3H), 0.92 (t, $J = 14.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)。

【0116】實施例化合物 68

2-甲基-1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮的製備



實驗部分：

化合物 68 的製備步驟：

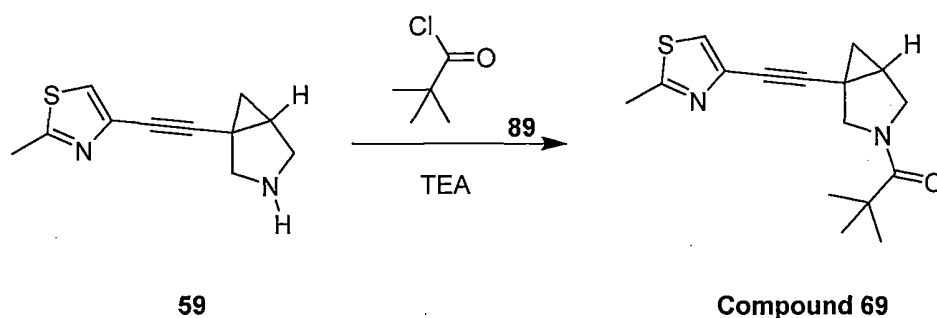
向 59 (150 mg, 734 μ mol) 的 DCM (10.00 mL) 溶液，在 5-10 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (743 mg, 7.34 mmol)，並在 15 $^{\circ}$ C 攪拌 15 分鐘，然後加入 88 (93.9 mg, 881 μ mol)。15 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (5 mL) 中，並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化凍幹後得到目標產物化合物 68 (17.0 mg, 產率：8.4%)。

LCMS: m/z , 275.0 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.23 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 2.70 (s, 3 H), 2.53-2.69 (m, 1 H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

【0117】實施例化合物 69

2,2-二甲基-1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮的製備



試驗部分：

化合物 69 的製備步驟：

向 59 (150 mg, 734 μ mol) 的 DCM (10.00 mL) 溶液，在 5-10 $^{\circ}$ C 滴加 TEA (743 mg, 7.34 mmol)，並在 15 $^{\circ}$ C 攪拌 15 分鐘，然後加入 89 (93.9 mg, 881 μ mol)。15 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，TLC 檢測顯示反應完全。將反應液倒入冰水 (5 mL) 中，並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，合併的有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮後得到殘留物。殘留物用製備 HPLC 純化凍幹後得到目標產物化合物 69 (17.0 mg, 產率：8.0%)。

LCMS: m/z , 275.0 (M+H) $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 7.23 (s, 1 H), 4.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 1.95 (s, 1 H), 1.23 (s, 10 H), 0.76-0.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H)。

【0118】實施例 5

機能鈣通量測定方法 (Functional Calcium Flux Assay Methodology)

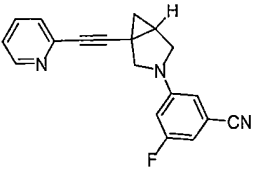
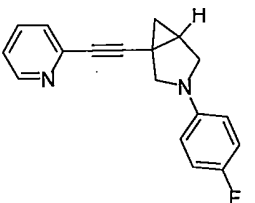
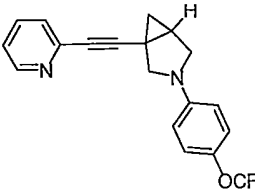
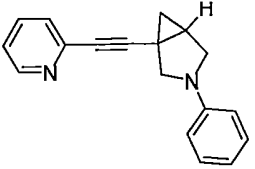
關於機能測定，將穩定表達重組鼠 mGluR5 的 HEK293 細胞在 384-孔板中進行接種，並使用 Fluo-8 載入染料。然後洗滌細胞以去除未摻合的染料。將測試化合物溫育 15 分鐘後對拮抗劑進行評估，之後添加較最大濃度略少的谷氨酸。利用螢

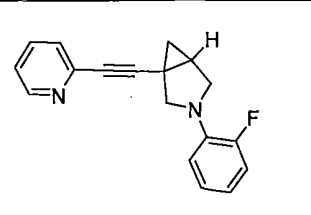
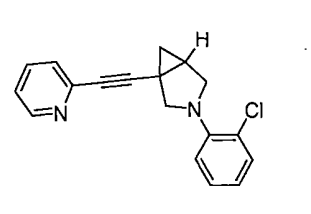
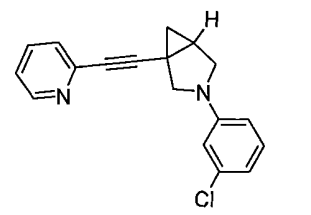
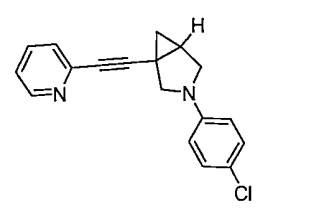
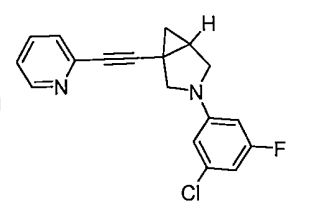
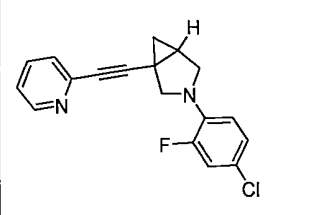
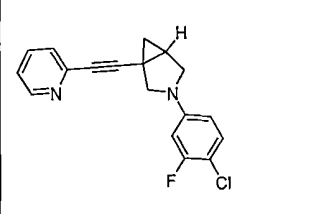
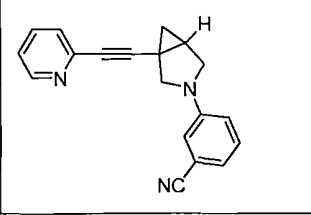
光成像板讀數器 (FLIPR, Molecular Devices) 進行細胞內鈣 ($[Ca^{2+}]_i$) 測量。將測試化合物存在時谷氨酸-誘發的 $[Ca^{2+}]_i$ 增加與對谷氨酸單獨的回應(正對照)進行比較。採用反覆運算非線性曲線擬合算法, 利用 4-參數對數方程對拮抗劑抑制曲線進行擬合從而給出 IC_{50} 值和 Hill 係數。

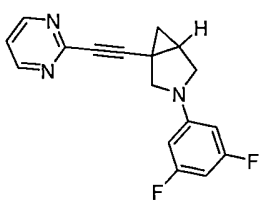
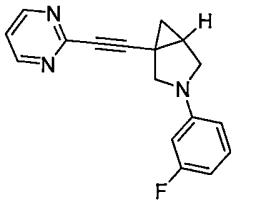
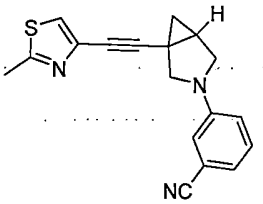
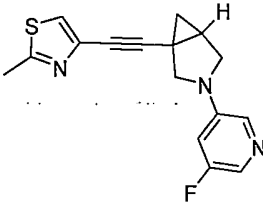
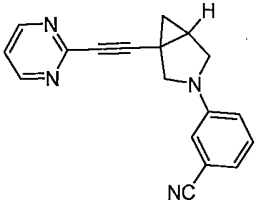
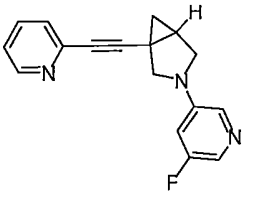
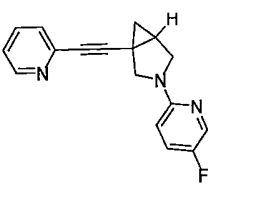
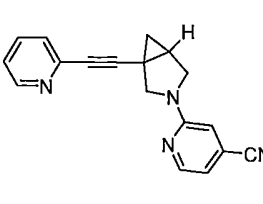
【0119】 下表提供該測定中的 IC_{50} 資料, 在活性列中, A = $IC_{50} > 1,000$ 和 $\leq 5,000$ nM; B = $IC_{50} > 500$ 和 $\leq 1,000$ nM, C = $IC_{50} \leq 500$ nM。

【0120】

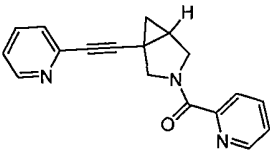
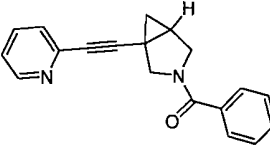
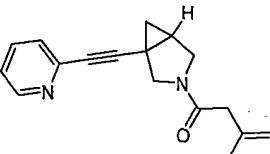
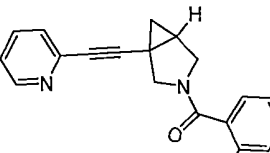
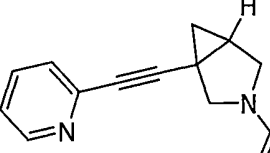
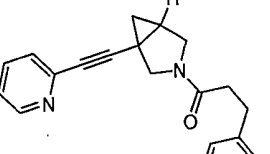
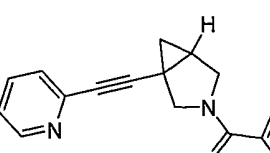
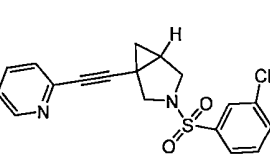
表 1

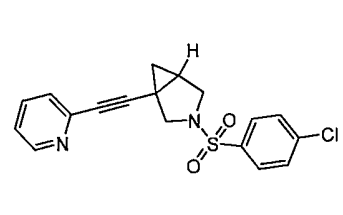
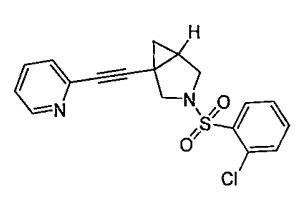
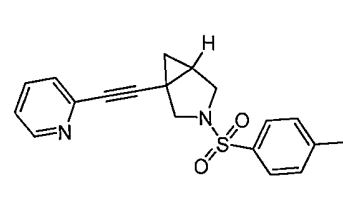
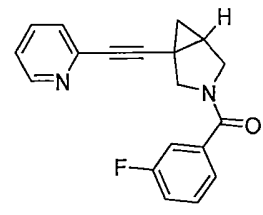
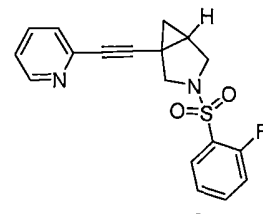
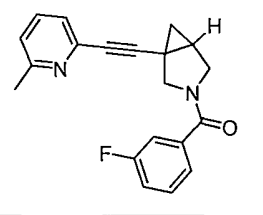
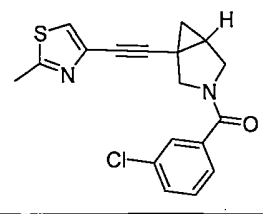
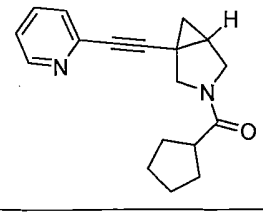
#	實施例化	結構	IC_{50} 值 (FLIPR)
1	1		C
2	2		C
3	3		A
4	10		C

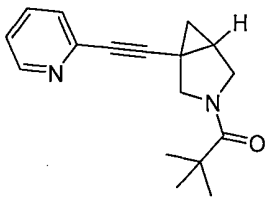
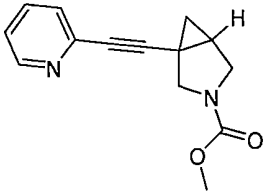
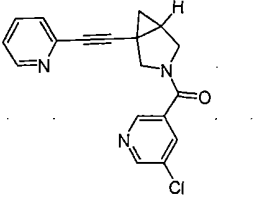
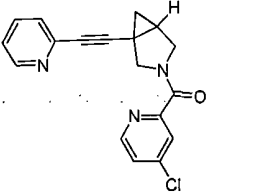
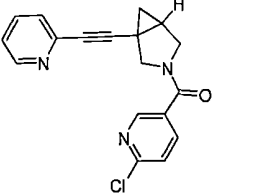
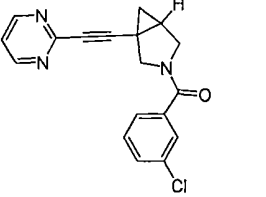
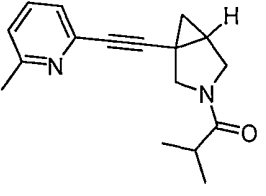
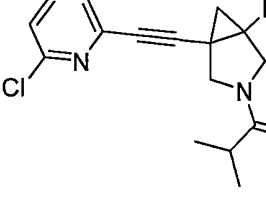
5	16		C
6	17		C
7	18		C
8	19		B
9	20		C
10	21		B
11	22		B
12	40		C

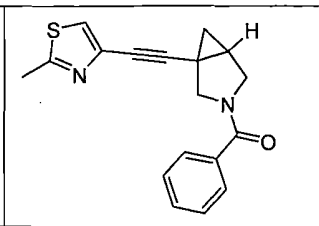
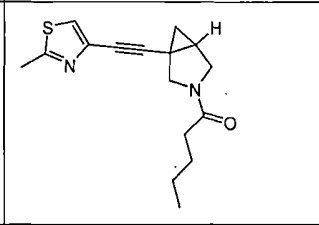
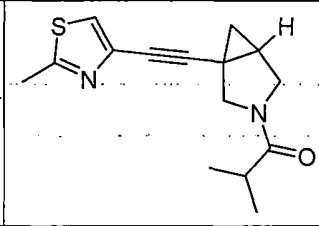
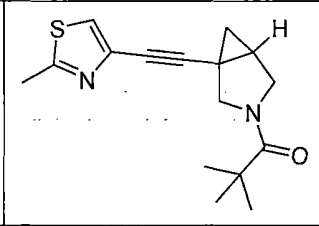
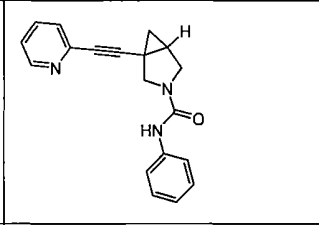
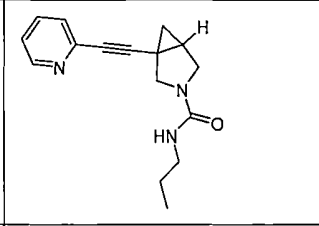
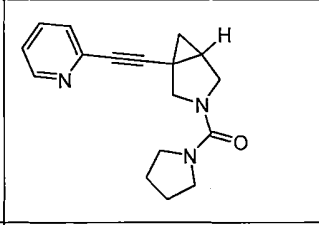
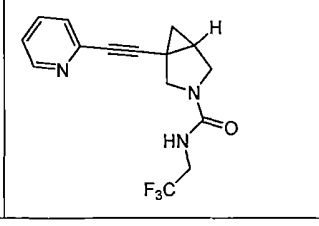
13	45		C
14	46		C
15	47		C
16	48		C
17	62		C
18	4		C
19	6		C
20	23		C

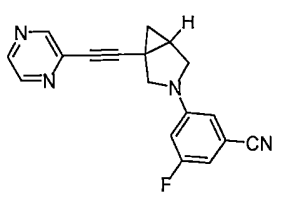
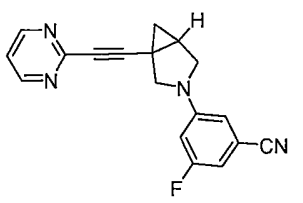
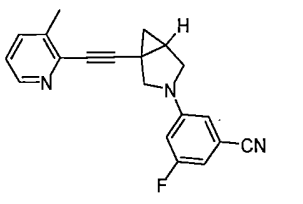
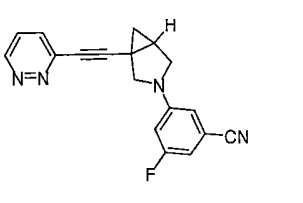
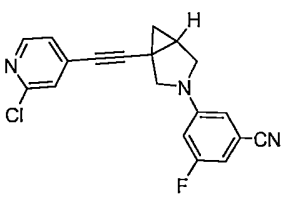
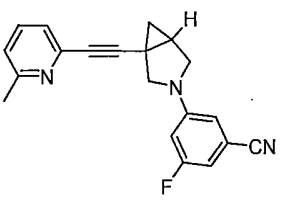
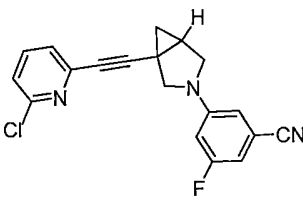
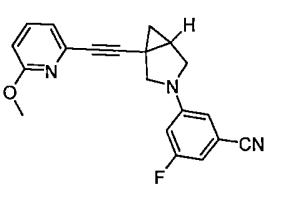
21	24		A
22	25		A
23	38		C
24	43		C
25	50		C
26	63		C
27	5		C
28	26		C

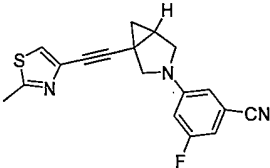
29	27		C
30	28		C
31	29		C
32	30		C
33	31		C
34	32		C
35	33		C
36	34		C

37	35		C
38	36		C
39	37		C
40	41		C
41	42		C
42	44		C
43	49		C
44	51		C

45	52		C
46	53		C
47	54		C
48	55		C
49	56		C
50	61		B
51	64		C
52	65		C

53	66		C
54	67		C
55	68		C
56	69		C
57	57		B
58	58		C
59	59		C
60	60		C

61	7		C
62	8		C
63	9		A
64	11		C
65	12		C
66	13		C
67	14		C
68	15		C

69	39		C
----	----	---	---

【0121】 實施例 6

利用表達大鼠 mGluR5 的膜製備物的放射配體結合實驗

利用放射標記的異構拮抗劑 [³H]-2-甲基-6-(苯基乙炔基)吡啶 (MPEP, American Radiolabeled Chemical) 評估測試化合物與 mGluR5 上的 MPEP 位點進行相互作用的能力，如在 Rodriguez 等 [Mol Pharmacol 78:1105-1123, 2010] 中所述。由表達鼠 mGluR5 的 HEK293 細胞製備膜。在含緩衝劑 (15mM Tris pH 7.4、120mM NaCl、100mM KCl、25mM MgCl₂ 和 25 mM CaCl₂) 的 96-孔板 (Corning) 中進行放射配體結合測定，其中最終測定體積為 250 μL/孔和 40μg 膜/孔。

【0122】 在遞增的 12 個 [3H]-MPEP 濃度 (0.1-100 nM) 下進行溫育來測定飽和等溫線，而在遞增的 12 個測試化合物 (1-30,000 nM) 濃度下使用固定濃度 (4nM) 的 [³H]-MPEP 進行競爭試驗。在 4°C 進行 1 小時溫育。利用 100 μM MTEP 估算非特异性結合。在溫育結束後，在室溫下將膜經預浸泡於 0.1% BSA 中的 GF/C 濾板 (Perkin Elmer) 過濾 2 小時。然後使用 Packard FiltermateTM 收集器用冰冷緩衝液 (15mM Tris, pH 7.4, 加 0.1% BSA) 將濾板洗滌 5 次，並在 37°C 烘箱中乾燥過夜。將 50 μL microscint 20 (PerkinElmer) 加入到各孔中，並在定軌搖床上將板溫育 15 分鐘，之後在 Microbeta Trilux 上以 2 min/孔進行計數。

【0123】應理解，本發明不限於上面所述的本發明的具體實施方式，因為可以對所述具體實施方式進行變更，並且其仍落入所附申請專利範圍的範圍之內。

【符號說明】

無。

發明摘要

※ 申請案號：105134694

※ 申請日：105.10.27

※IPC 分類：

C07D 401/06, 401/14, 403/66 (2006.01)

417/06, 417/14, 417/64 (2006.01)

A61K 31/07, 31/47, 31/4375 (2006.01)

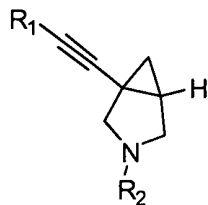
31/439, 31/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

化合物或其可藥用鹽、藥物組合物及其用途

【中文】

本發明提供了式 I 的化合物：



(I),

以及其可藥用鹽，其中取代基如說明書中所揭露。這些化合物以及含有它們的藥物組合物用於治療或預防 mGluR5 介導的病症，諸如急性和/或慢性神經系統疾病、認知障礙和記憶缺失以及急性和慢性疼痛。

【英文】

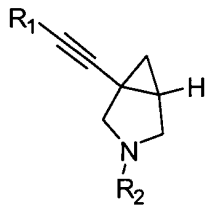
無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

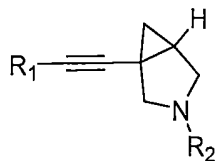
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種化合物，如式 I 所示：



(I) ,

或其可藥用鹽，其中：

R₁ 是含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜

環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環；

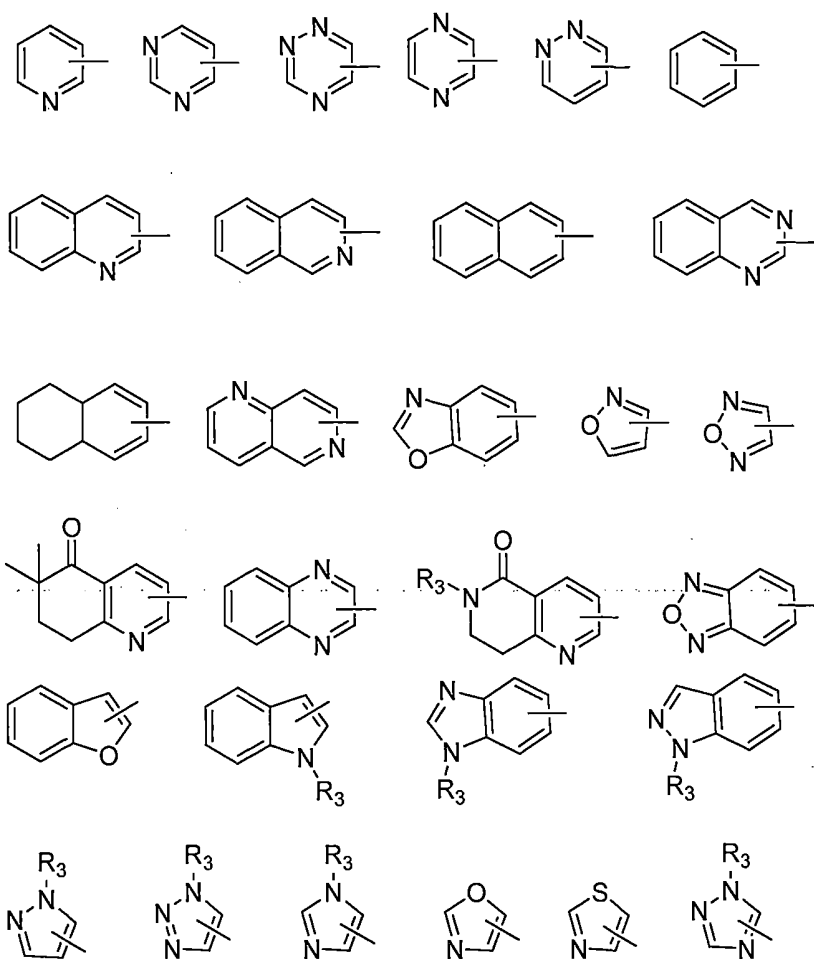
R₂ 是烷醯基、芳基醯基、雜芳基醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳基烷氧羰基，醯胺基，其中上述取代基中的芳基或雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

含有 1-3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷

基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，

5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其可藥用鹽，其中：
R₁ 選自下述列表中的取代或未取代的環：



該環被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環；

R₃ 為 -H 或低級烷基；

R_2 是烷醯基、芳基醯基、雜芳基醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳基烷氧羰基，醯胺基，其中上述取代基中的芳基或雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，含有 1-3 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，其中該 5-10 元單環或雙環雜芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可

結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環，或者，5-10 元單環或雙環芳基，其中該 5-10 元單環或雙環芳基被獨立選自下述的 0-3 個取代基選擇性取代：烷基、-鹵素、-OH、-CN、硝基、-CF₃、-O-CF₃、-O-烷基、-O-芳基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)-芳基、-CH₂-芳基、芳基、雜芳基、-O-CH₂-芳基、-N(CH₃)₂、環烷基、雜環烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-環烷基、-C(O)-雜環烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-雜環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)N-烷基、-C(O)N-環烷基、-C(O)N-雜環烷基、-C(O)N-芳基、-C(O)N-雜芳基或取代的低級烷基，其中該取代基可結合形成選擇性取代的 5-7 元縮合碳環或雜環。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其可藥用鹽，其中：

R₁ 是選擇性的單取代或二取代的含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-6 元單環雜芳基；

R₂ 是選擇性的單取代或二取代的 5-10 元單環或雙環芳基，或者是選擇性的單取代或二取代的含有 1-3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-10 元單環或雙環雜芳基，或者是選擇性的取代的 -C(O)-C₁-C₅ 烷基、-C(O)-C₁-C₅ 烷基-芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)O-C₁-C₅ 烷基、-C(O)O-C₁-C₅ 烷基芳基、或 -S(O₂)-苯基。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項所述的化合物或或其可藥用鹽，其中 R₁ 是 2-吡啶基或取代的 2-吡啶基。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項所述的化合物或或其可

藥用鹽，其中 R_1 是 4-吡啶基或取代的 4-吡啶基；或 R_1 是取代的嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或噻唑基。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或或其可藥用鹽，其中該化合物為：

3-氟-5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-(4-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-苯基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(2-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(2-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(3-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(4-氯苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(3-氯-5-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(4-氯-2-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-(3,5-二氟苯基)-1-(嘧啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(3-氟苯基)-1-(嘧啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈，

4-(3-(5-氟吡啶-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基)乙炔基)2-甲基噻唑，

3-(1-(嘧啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄腈。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或或其可藥用鹽，其中該化合物為：

3-(5-氟吡啶-3-基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

2-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)異煙酸腈，

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶，

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-苯並咪唑，

6-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)氰基吡啶，

3-(5-氟吡啶-3-基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

5-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)煙氫，

3-(5-氟吡啶-3-基)-1H-(嘧啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其可藥用鹽，其中該化合物為：

3-(苯基磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

(3-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

吡啶-2-基(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

苯基(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

2-苯基-1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙酮，

(2-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)戊-1-酮，

3-苯基-1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮，

(4-氯苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

3-((3-氯苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-((4-氯苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

3-((2-氯苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環

[3.1.0]己烷，

1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-甲苯磺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

(3-氟苯基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

3-((2-氟苯基)磺醯基)-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，

(3-氟苯基)(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

(3-氯苯基)(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

環戊基-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

2,2-二甲基-1-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮，

甲基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯，

(5-氯吡啶-3-基)-(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

(4-氯吡啶-2-基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

(6-氯吡啶-3-基)(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲酮，

(3-氯苯基)(1H-(噻啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-

基)甲酮，

2-甲基-1-(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]

己-3-基)丙-1-酮，

1-(1-((6-氯吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-

基)-2-甲基丙-1-酮，

(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-

基)(苯基)甲酮，

1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)

戊-1-酮，

2-甲基-1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]

己-3-基)丙-1-酮，

2,2-二甲基-1-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環

[3.1.0]己-3-基)丙-1-酮，

N-苯基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲

醯胺，

N-丙基-1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲

醯胺，

(1-(吡啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)(吡咯烷

-1-基)甲酮，

1-(吡啶-2-基甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]

己烷-3-甲醯胺。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其可藥用鹽，其中該化合物為：

3-氟-5-(1-(吡嗪-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苄

腓，

3-氟-5-(1-(嘧啶-2-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-氟-5-(1-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-氟-5-(1-(噻嗪-3-基乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-(1-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟苜腓，

3-氟-5-(1-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-(1-(6-氯吡啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟苜腓，

3-氟-5-(1-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓，

3-氟-5-(1-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)苜腓。

10. 一種藥物組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 9 項任一項所述的化合物或其藥用鹽以及可藥用載體或稀釋劑。

11. 如申請專利範圍第 1 至 9 項任一項所述的化合物或其藥用鹽或如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物在製備用於預防、治療與谷氨酸信號傳遞異常相關的病症以及部分或完全由 mGluR5 受體介導的神經系統疾病的藥物中的用途。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中所述與谷氨酸信號傳遞異常相關的病症以及部分或完全由 mGluR5 受體介

導的神經系統疾病選自阿爾茲海默病、帕金森病、左旋多巴誘導的運動障礙、亨廷頓舞蹈病、精神分裂症、心境障礙、情感障礙、注意力缺陷病症、胃食管反流疾病、脆性 X 染色體綜合症、自閉症譜系障礙、癲癇、驚厥性病變、偏頭痛、藥物成癮、驚恐性障礙、抑鬱症。

圖式

無。