



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867088 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109138601

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*C07D417/14 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/06

歐洲專利局

19207536.4

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：德貝克 瑪蒂娜 DELBECK, MARTINA (DE)；哈恩 麥可 HAHN, MICHAEL (DE)；穆勒 湯瑪斯 MUELLER, THOMAS (DE)；迪茨 麗莎 DIETZ, LISA (DE)；普拉茨克 馬格達萊納 PLATZK, MAGDALENA (DE)；梅波 丹尼爾 MEIBOM, DANIEL (DE)；布赫格拉伯 飛利浦 BUCHGRABER, PHILIPP (AT)；林德納 尼爾斯 LINDNER, NIELS (DE)；貝克爾 珀斯特 伊娃 BECKER-PELSTER, EVA MARIA (DE)；施密克 卡斯登 SCHMECK, CARSTEN (DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2008/060568A2

WO 2015/091415A1

WO 2015/091420A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 276 頁

(54)名稱

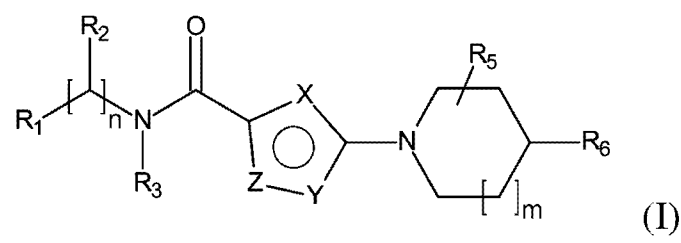
經取代之雜環甲醯胺及其用途

(57)摘要

本發明申請案關於新穎的經取代之雜環甲醯胺、其製備方法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途及其生產用於治療及/或預防疾病的藥劑之用途，特別用於治療及/或預防呼吸困難，包括睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性與神經發炎性疾患)。

The present application relates to novel substituted heterocyclic carboxamides, to processes for their preparation, to their use alone or in combinations for the treatment and/or prevention of diseases and to their use for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in particular for the treatment and/or prevention of breathing difficulties including sleep-induced breathing difficulties such as central and obstructive sleep apnoea, snoring (primary and obstructive snoring), dysphagia, peripheral and cardiac vascular disorders including diabetic microangiopathies and disorders of the peripheral and central nervous system including neurodegenerative and neuroinflammatory disorders.

特徵化學式：





I867088

【發明摘要】

【中文發明名稱】 經取代之雜環甲醯胺及其用途

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED HETEROCYCLIC CARBOXAMIDES
AND THEIR USE

【中文】

本發明申請案關於新穎的經取代之雜環甲醯胺、其製備方法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途及其生產用於治療及/或預防疾病的藥劑之用途，特別用於治療及/或預防呼吸困難，包括睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性與神經發炎性疾患)。

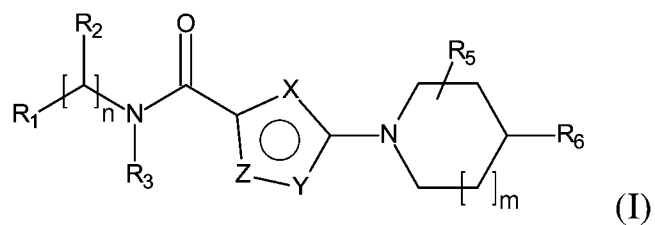
【英文】

The present application relates to novel substituted heterocyclic carboxamides, to processes for their preparation, to their use alone or in combinations for the treatment and/or prevention of diseases and to their use for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in particular for the treatment and/or prevention of breathing difficulties including sleep-induced breathing difficulties such as central and obstructive sleep apnoea, snoring (primary and obstructive snoring), dysphagia, peripheral and cardiac vascular disorders including diabetic microangiopathies and disorders of the peripheral and central nervous system including neurodegenerative and neuroinflammatory disorders.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 經取代之雜環甲醯胺及其用途

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED HETEROCYCLIC CARBOXAMIDES
AND THEIR USE

【技術領域】

【0001】 本發明申請案關於新穎的經取代之雜環甲醯胺、其製備方法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途及其生產用於治療及/或預防疾病的藥劑之用途，特別用於治療及/或預防呼吸困難，包括睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性與神經發炎性疾患)。

【先前技術】

【0002】 α_2 -腎上腺素能受體(α_2 -AR)屬於G蛋白偶聯受體家族。其結合至百日咳毒素-敏感抑制性G蛋白 G_i 和 G_o 且降低腺苷酸環化酶活性。其涉及在以突觸釋放或經由血液到達作用位點之內源性兒茶酚胺(腎上腺素、去甲基腎上腺素)刺激後而於各種組織中的多樣生理效應之介導。 α_2 -AR主要針對心血管系統及在中樞神經系統中起著重要的生理作用。生物化學、生理及藥理研究已顯示除了各種 α_1 -AR亞型以外，在許多心血管相關性靶細胞與組織及神經元靶細胞與組織中還有三種 α_2 -AR亞型(α_{2A} 、 α_{2B} 和 α_{2C})，使得彼等成為吸引治療干預之靶蛋白。然而，受體亞型之確切的生理任務迄今仍難以闡明，因為各自的 α_2 -AR仍缺少高選擇性配體及/或拮抗劑[Gyires等人之 α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009；Tan和Limbird之*The α_2 Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265]。

【0003】阻塞性睡眠呼吸暫停(OSA)為睡眠相關性呼吸疾患，其係以反復發作的上呼吸道阻塞為特徵。

【0004】在吸氣時，由兩個相反力的相互作用確保上呼吸道的暢通。上呼吸道肌群的擴張效應對抗使管腔收縮的管腔內負壓。隔膜及其他輔助性呼吸肌的主動收縮在呼吸道中產生負壓，因此構成呼吸的驅動力。上呼吸道的穩定性實質上由上呼吸道的擴張肌之協調及收縮性質決定。

【0005】據推測在OSA中的上呼吸道萎陷係發生於睡眠期間的初期，因為上呼吸道的幾個擴張肌的活動減少，其導致解剖學上易感的呼吸道不再保持開啟。然而，上呼吸道的一些擴張肌(包括核舌肌，其為上呼吸道最重要的伸肌且由舌下神經支配)可增加在睡眠期間的活動，作為對呼吸刺激的反應，且可能對抗在初期睡眠期間的一些該等變化。已觀察到OSA患者具有無呼吸暫停的間隔，其中核舌肌的活動與具有頻繁的阻塞性呼吸暫停之睡眠階段相比僅高25至40% [Jordan AS, White DP, Lo YL等人之*Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep* 2009, 32(3): 361-8]。正腎上腺素為舌下運動神經元活動的神經調節劑[Horner R.L.之*Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1-2): 179-196]。據推測降低的正腎上腺素刺激導致睡眠誘發之舌下運動神經元興奮性降低，其導致降低的上呼吸道擴張肌活動，特別為降低的核舌肌活動。

【0006】罹患阻塞性睡眠呼吸暫停的患者係由於心血管疾患(諸如高血壓、心肌梗塞和中風)而具有高死亡率及發病率[Vrints等人之*Acta Clin Belg.*, 68, 169-78 (2013)]。

【0007】 α_2 -腎上腺素能受體調控正腎上腺素自中樞正腎上腺素神經元釋放。該等受體為涉及正腎上腺素的突觸前回饋抑制之自體受體[Hein L.等人之*Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature* 1999, 402(6758): 181-184]。

【0008】經由 α_2 c腎上腺素受體拮抗作用增加的舌下神經之運動神經元活動可能穩定上呼吸道且防止萎陷及閉塞。另外，打鼾亦可能經由穩定上呼吸道來抑制。

【0009】在原發性打鼾的例子中，上呼吸道沒有阻塞。然而，由於上呼吸道的收縮，使吸入及呼出的空氣流速增加。這與鬆弛的肌群組合，引起口腔及咽喉的軟組織在空氣流中撲動。這輕微的振動接著產生典型的打鼾聲。

【0010】阻塞性打鼾(上呼吸道阻力症候群、重度打鼾、低通氣症候群)係由睡眠期間重複的上呼吸道部分阻塞而引起。這導致呼吸道阻力的增加且因此導致呼吸功的增加，有相當大的胸腔內壓力波動。在吸氣期間，胸腔內負壓可能達到類似於阻塞性睡眠呼吸暫停期間由於完全的呼吸道阻塞所遇到的負壓值。對心臟、循環及睡眠品質的病理生理後果相當於阻塞性睡眠呼吸暫停的該後者。如阻塞性睡眠呼吸暫停一樣，據推測發病機制為睡眠時於吸氣期間受損的咽喉擴張肌活動性。阻塞性打鼾時常為阻塞性睡眠呼吸暫停的初步階段[Hollandt等人之*HNO*, 48, 628-634 (2000)]。

【0011】當呼吸的腦部功能或控制受損時，則發生中樞性睡眠呼吸暫停(CSA)。CSA係以睡眠時缺乏呼吸刺激，導致反復發作的呼吸不足或無呼吸及受損的氣體交換為特徵。有各種CSA表現。該等CAS包括在高海拔的陣發性呼吸、特發性CSA (ICSA)、由麻醉藥誘發之中樞性呼吸暫停、換氣不足症候群(OHS)和陳施氏呼吸(Cheyne-Stokes breathing)(CSB)。不同類型的CSA之確切機制可能相差很大；然而，一個主要的特徵為睡眠期間不穩定的呼吸刺激[Eckert D.J.等人之*Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest* 2007, 131(2): 595-607]。

【0012】吞嚥困難為在吞嚥方面的難度，其可能具有各種原因。複雜的吞嚥調控發生在腦部的各種結構中。此為大腦皮層、皮質延腦束、腦幹與周邊吞嚥肌群之間的雙向連接。吞嚥行為的調控及執行基本上涉及五個腦神經(三叉神經(V)、顏面神經(VII)、舌咽神經(IX)、迷走神經(X)及舌下神經(XII))及超

過 25 對肌肉 [Arens C. 之 *Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults. Laryngorhinootologie, 2015 Mar; 94 Suppl 1:306-54*]。

【0013】吞嚥困難可能有不同的原因，例如口腔及/或喉部的結構性疾病、心因性原因和神經性疾患(神經性吞嚥困難)，諸如尤其為帕金森氏症(Parkinson's disease)、強直性肌肉失養症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、腦梗塞、創傷性腦損傷、腦幹病灶、肌炎和神經肌肉疾患 [Karkos PD 之 *Current evaluation of the dysphagic patient. Hippokratia. 2009 Jul;13(3):141-6*]。

【0014】正腎上腺素神經元及 α_2 -AR起著吞嚥及呼吸協調的作用[Yamanishi T. 之 *Alpha2-adrenoceptors coordinate swallowing and respiration. J Dent Res 2010, 89 (3): 258-2639*]。

【0015】 α_2 -AR亦在心血管變化中起著重要的作用。例如，心臟收縮力的調控首先係以交感傳出神經之中樞性調節來調控。此外，交感神經傳出系統亦調控對平滑肌細胞及血管內皮細胞的直接效應。因此，交感神經系統涉及心臟輸出性能的調控，且亦涉及各種血管床的局部灌注控制。這亦經由涉及調控周邊阻力之 α_2 -AR來控制。因此，血管係由交感神經纖維支配，其係在外膜中蔓延且其末端具備有用於釋放正腎上腺素之靜脈曲張。經釋放之正腎上腺素係經由內皮細胞及平滑肌細胞中的 α_2 -AR調節各自的局部血管張力。

【0016】除了對交感傳出神經的效應以外，周邊心血管功能亦由突觸前及突觸後 α_2 -AR來調控。平滑肌細胞及內皮細胞表現不同的 α_2 -AR亞型。 α_{2A} 、 α_{2B} 和 α_{2C} 受體在平滑肌細胞上活化導致收縮，伴隨產生血管收縮[Kanagy 之 *Clinical Science 109: 431-437, (2005)*]。然而，各自的受體亞型分布係隨不同的血管床、物種之間及不同的血管大小之間而不同。因此， α_{2A} -AR似乎實際上僅僅表現在大動脈中，而 α_{2B} -AR更促成小動脈及靜脈中的血管張力。 α_{2B}

似乎在以鹽誘發之高血壓中起作用 [Gyires 等人之 *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]。AR α_{2C} 對血液動力學的角色仍未完全了解；然而，AR α_{2C} 受體似乎介導靜脈血管收縮。該等受體亦涉及以低溫誘發增強之以腎上腺素受體誘發之血管收縮 [Chotani 等人之 *Silent α_{2C} adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000；Gyires 等人之 *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]。低溫及其他因子(例如組織蛋白質、雌激素)調控AR α_{2C} 與細胞內信號途徑之功能性偶聯 [Chotani 等人之 *Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate α_{2C} adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H69-H76, (2005)]。

【0017】在病理生理條件下，可使腎上腺素能系統活化，其可導致例如高血壓、心衰竭、增強的血小板活化、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化、心絞痛、心肌梗塞、血栓症、周邊循環障礙、中風和性功能障礙。因此，例如雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)及硬皮病之病理生理學實質上仍不清楚，但是與改變的腎上腺素能活性相關聯。因此，罹患痙攣性雷諾氏症候群的患者在其血小板上顯示例如顯著升高的AR α_2 受體表現。這可能與在該等患者中觀察到的血管痙攣發作有關 [Keenan和Porter之 *α_2 -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, Surgery, V94(2), (1983)]。*

【0018】由於期望的高效率及低程度副作用，使得用於以有機體中經活化之腎上腺素能系統的調節為目標的此等疾患之可能的治療為有前景的方法。特別在經常具有升高的兒茶酚胺濃度、周邊循環障礙(微血管病變)，諸如糖尿病視網膜病變、腎病變或另外明顯的傷口癒合障礙(糖尿病足部潰瘍)之糖尿病患者中起著很大的作用。在周邊閉塞性疾病中，糖尿病為最重要的合併症之

一旦亦在疾病的進展(微血管病變和大血管病變)中起著至關重要的作用。與升高的兒茶酚胺濃度相關聯的腎上腺素受體 α_{2C} 受體之表現提高可能涉及糖尿病患者中的該等病理生理過程。

【0019】 在2011年，全世界有3億5000萬個糖尿病患者(總人口的 $\approx 6.6\%$)，且預計此數字於2028年加倍。糖尿病足部潰瘍為糖尿病患者最常見的住院原因。在男或女患者的一生中發展出糖尿病足部潰瘍的風險為15至25%，所有糖尿病足部潰瘍中之15%導致截肢。全世界的所有非創傷性截肢中之40至70%係對糖尿病患者進行。糖尿病足部潰瘍的風險因子為傷口、代謝控制不良；感官、運動與自主多發性神經病變；穿鞋不當、感染及周邊動脈疾患。糖尿病足部潰瘍的治療需要跨專業團隊且使用多因子方法：減重、血管再造(在周邊動脈閉塞性疾病，PAOD的例子中)、改善代謝控制、切除傷口、敷料、達肝素(dalteparin)、利潰凝(Regranex)(PDGF)及截肢。每一糖尿病足部潰瘍的治療費用(未截肢)為7000至10 000 USD。在所有糖尿病足部潰瘍中之33%在2年內不會痊癒且有高的復發率(在第一年內33%，在三年內61%)。

【發明內容】

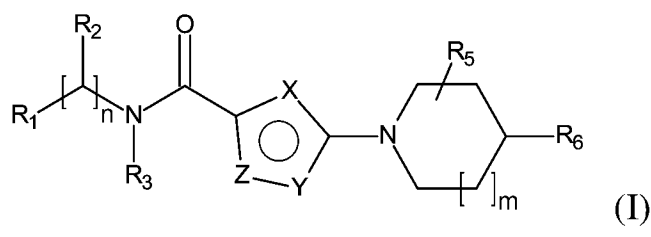
【0020】 本發明申請案之化合物適合於預防及治療由活化或經活化之 α_{2C} -腎上腺素能受體所引起的疾病及繼發於 α_{2C} -腎上腺素能受體相關損傷之疾病。

【0021】 在此背景下，可能提及的疾患特別為呼吸困難、睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、混合性睡眠呼吸暫停、陳施氏呼吸、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、擾亂的中樞呼吸驅動、嬰兒猝死症、手術後缺氧症與呼吸暫停、肌肉呼吸系統疾患、在長期通氣後的呼吸系統疾患、在高山中適應期間的呼吸系統疾患、吞嚥困難、急性與慢性肺疾病伴隨缺氧症和高碳酸血症、周邊循環障礙(微血管病變)(諸如糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變和傷口癒合障礙(糖尿病足部潰瘍))、周邊與中樞神經系統疾患，特別為失智、憂鬱症、思覺失調症、注意力缺失疾患伴隨或未伴隨過動症(ADHS)、妥

瑞症候群(Tourette syndrome)、創傷後壓力疾患、強迫疾患、臉痙攣或其他局部肌肉緊張不足、藥物誘發之精神病、顳葉癲癇伴隨精神病、恐慌疾患、由性激素變化引起的疾患、多發性硬化症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)。

【0022】 因此，本發明之目的係提供適任為 α_{2c} -腎上腺素能受體之有效力及選擇性拮抗劑的新穎物質，且就其本身適合於治療及/或預防呼吸困難、睡眠誘發之呼吸困難(諸如阻塞性與中樞性睡眠呼吸暫停)、打鼾、吞嚥困難、周邊與中樞神經系統疾患及周邊循環障礙(微血管病變)，諸如糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變和傷口癒合障礙(糖尿病足部潰瘍)。

【0023】 本發明提供通式(I)化合物



其中

X 表示 S、N 或 O；

Y 表示 N、S 或 O，

其中若 X 表示 S，則 Y 表示 N；

其中若 X 表示 O，則 Y 表示 N；

Z 表示 CR_4 、O 或 NR_4 ，

其中若 X 表示 N 及 Y 表示 N，則 Z 表示 O；

其中若 X 表示 S，則 Z 表示 CR_4 或 NR_4 ；

R_1 表示 5 或 6 員雜芳基、苯基，

其中 5 至 6 員雜芳基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經鹵素至多三取代，

在此苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₅)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氰基、羥基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₂ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

或

與 R₂所附著的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₄ 在 CR₄中表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基、鹵素；

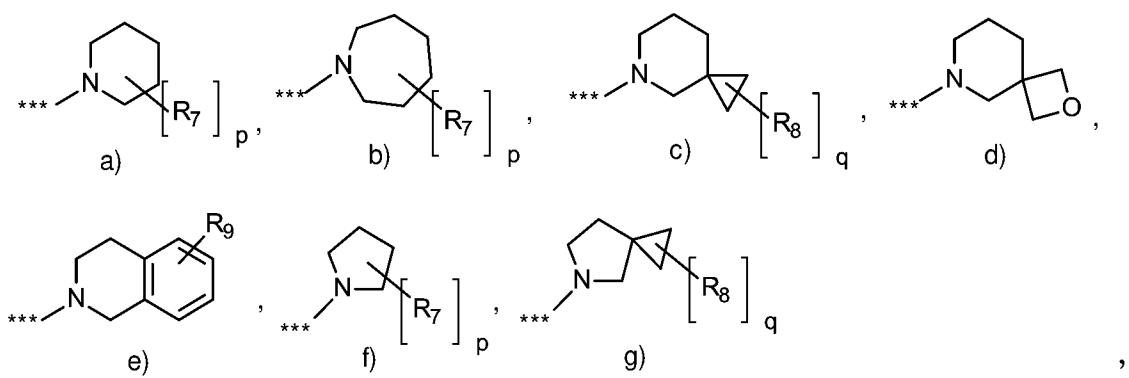
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，且苯基可經鹵素取代，

在 NR₄中表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，且苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素，

R₆ 表示式 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)之群組



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R₇表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且經鹵素至多二取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經鹵素單或二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經鹵素至多二取代，

其中 R₈ 表示氫或氟，

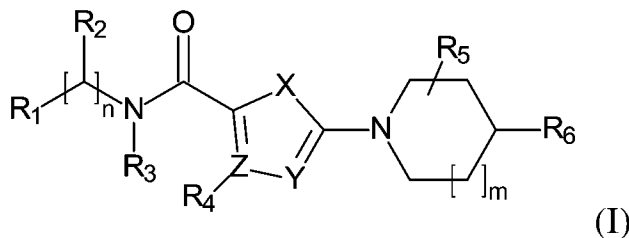
其中 R₉ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₁-C₄)-烷氧基取代，

- n 表示 0 或 1，
- m 表示 0、1 或 2，
- p 表示 0、1 或 2，且
- q 表示 0、1 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0024】 本發明提供通式(I)化合物



其中

- X 表示 S、N、O；
- Y 表示 N、S、O，

其中若 X 表示 S，則 Y 表示 N；

- Z 表示 C、O、N，

其中若 X 表示 N 及 Y 表示 N，則 Z 表示 O；

R₁ 表示 5 或 6 員雜芳基、苯基，
其中 5 至 6 員雜芳基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，
其中(C₁-C₄)-烷氧基可經鹵素至多三取代，
其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C₁-C₄)-
烷基、(C₃-C₅)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氰基、羥基、鹵素；
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

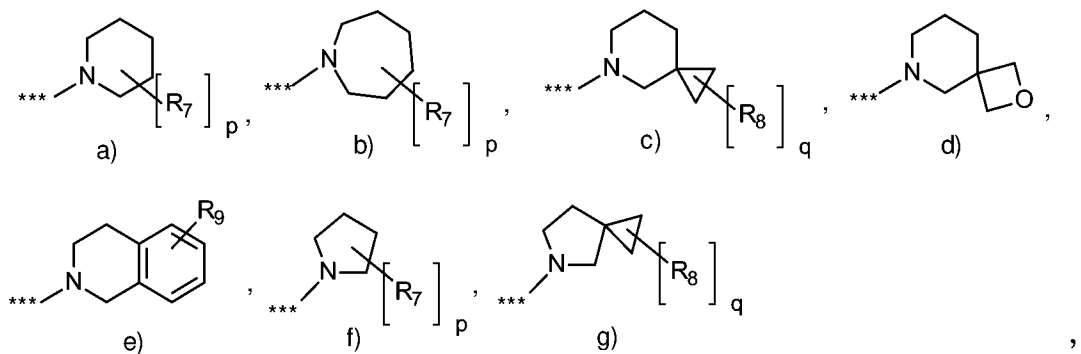
R₂ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基；
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，
或
與 R₂所附著的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基，
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

R₄ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、苯基、鹵素；
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，且苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素，

R₆ 表示式 a)、b)、c)、d)、e)、f)或 g)之群組



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，
其中 R₇表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-
環烷氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且經鹵素至多二取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經(C₃-C₄)-環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中(C₃-C₄)-環烷基可經鹵素單或二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經鹵素至多二取代，

其中 R₈ 表示氫或氟，

其中 R₉ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經(C₁-C₄)-烷氧基取代，

n 表示 0 或 1，

m 表示 0、1 或 2，

p 表示 0、1 或 2，且

q 表示 0、1 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0025】 本發明化合物為式(I)化合物及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物、以式(I)涵蓋且具有下文提及之式的化合物及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物、及以式(I)涵蓋且於下文作為操作實施例引證之化合物及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物，即使以式(I)涵蓋且以下文提及之化合物還不是鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0026】 本發明化合物同樣為式(I)化合物及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物的N-氧化物及S-氧化物。

【0027】 在本發明之上下文中，較佳的鹽為根據本發明之化合物的生理上可接受之鹽。亦涵蓋其本身不適合於醫藥應用，但是可用於例如本發明化合物之分離、純化或儲存之鹽。

【0028】 本發明化合物之適合的醫藥上可接受之鹽可為例如在鏈或環中攜帶足夠鹼性的氮原子之本發明化合物的酸加成鹽，諸如與下列的無機酸(inorganic acid)或「無機酸(mineral acid)」之酸加成鹽：諸如例如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、重硫酸、磷酸或硝酸，或與下列的有機酸之酸加成鹽：諸如例如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、撲酸、果凍酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、2-羥基乙烷磺酸、伊康酸、三氟甲烷磺酸、十二烷基硫酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、己二酸、藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

【0029】 再者，呈足夠酸性的本發明化合物之另一適合的醫藥上可接受之鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣、鎂或鋇鹽；或鋁或鋅鹽；或衍生自氨或下列具有1至20個碳原子的有機一級、二級或三級胺之銨鹽：諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基還原葡糖胺、N,N-二甲基還原葡糖胺、N-乙基還原葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇；或與下列具有1至20個碳原子的四級銨離子之鹽，諸如

四甲銨、四乙銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨、N-苯甲基-N,N,N-三甲銨、膽鹼或苯甲烴銨。

【0030】 那些熟習此項技術領域者將進一步理解所主張之化合物的酸加成鹽有可能藉由使化合物與適當的無機酸或有機酸經由許多已知方法中任一者反應來製備。另一選擇地，本發明之酸性化合物的鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由使本發明化合物與適當的鹼經由各種已知的方法反應來製備。

【0031】 本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽，其為單一鹽或該等鹽以任何比率的任何混合物形式。

【0032】 在本發明正文中，特別在關於合成本發明之中間物及實例的實驗章節中，當化合物係以與對應鹼或酸之鹽形式提及時，則以各自的製備及/或純化方法所獲得的該鹽形式之確切的化學計量組成在大多數例子中為未知的。除非另有其他指定，否則關於鹽之化學名稱或結構式之字尾(諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 x HCl」、「 x CF₃COOH」、「 x Na⁺」)例如意指鹽形式，未具體指出該鹽形式之化學計量。此類似地應用於其中合成中間物或實例化合物或其鹽已藉由所述之製備及/或純化方法以溶劑合物(例如水合物)獲得的例子。

【0033】 在本發明之上下文中，溶劑合物經說明為根據本發明之化合物藉由與溶劑分子配位而形成固態或液態複合物的該等形式。水合物為其中與水配位之特定形式的溶劑合物。在本發明之上下文中，較佳的溶劑合物為水合物。

【0034】 本發明化合物可取決於其結構而呈不同的立體異構物形式存在，亦即呈組態異構物或若適當時另外呈構形異構物的形式(鏡像異構物及/或非鏡像異構物，包括那些在阻轉異構體的例子中)。本發明因此涵蓋鏡像異構物和非鏡像異構物及其各自的混合物。有可能以已知方式自鏡像異構物及/或非鏡像異構物的此等混合物分離出立體異構性均質成分。出於此目的，優先選擇使用層析法，尤其為基於非手性或手性分離相之HPLC層析法。在羧酸作為中

間物或最終產物的例子中，分離或者亦有可能經由使用手性胺鹼的非鏡像異構性鹽。

【0035】 在本發明之上下文中，術語「鏡像異構性純的」應理解為討論中的化合物關於手性中心的絕對組態係以超過95%，較佳為超過98%之鏡像異構物超越量存在的效應。鏡像異構物超越量ee在此係藉由使用以下公式評估基於手性相之HPLC分析層析圖來計算：

$$ee = \left| \frac{\text{鏡像異構物 1 (面積百分比)} - \text{鏡像異構物 2 (面積百分比)}}{\text{鏡像異構物 1 (面積百分比)} + \text{鏡像異構物 2 (面積百分比)}} \right| \times 100\%。$$

【0036】 若本發明化合物可呈互變異構物形式出現，則本發明涵蓋所有的互變異構物形式。

【0037】 本發明亦涵蓋本發明化合物之所有適合的同位素變體。在此應理解根據本發明之化合物的同位素變體意指其中在根據本發明之化合物內至少一個原子係經相同的原子序，但是具有與經常或主要出現於自然中的原子質量不同的原子質量之另一原子(「非自然分率」)交換的化合物。應理解短語「非自然分率」意指此同位素的比值比其自然出現率更高。關於此點，欲使用之同位素的自然出現率可見於"Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998中。可併入根據本發明之化合物中的同位素的實例為氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素，諸如²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹I和¹³¹I。根據本發明之化合物特定的同位素變體(尤其為那些其中已併入一或多個放射性同位素者)可有益於例如體內的作用機制或活性成分分布之檢查；由於相對容易的可製備性及可檢測性，使經³H或¹⁴C同位素標識之化合物尤其適合於此目的。另外，併入同位素(例如氘)可導致特定的治療效益，因為更大的化合物代謝穩定性，例如延長體內的半生期或減少所需的活性劑量；本發明化合物的此等修飾因此亦可能構成本發明較佳的實施態樣。關於本文指出之疾患的治療及/或預防，通式(I)化合物之同位素變體較

佳地含有氘(「含氘之通式(I)化合物」)。已併入一或多個放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)的通式(I)化合物之同位素變體有益於例如藥劑及/或受質組織分布研究。因為彼等容易的可併入性及可檢測性，使該等同位素特別佳。有可能以正電子發射同位素(諸如 ^{18}F 或 ^{11}C)併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之該等同位素變體適用於活體內成像應用。含氘及含 ^{13}C 之通式(I)化合物可用於臨床前或臨床研究範圍內的質譜法分析(H. J. Leis等人之*Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131)。本發明化合物之同位素變體可以那些熟習此項技術領域者已知的常用方法製備，例如藉由在下文進一步說明之方法及在操作實施例中說明之程序、藉由使用各自的試劑及/或起始化合物相應的同位素修飾。

【0038】 通式(I)化合物之同位素變體通常可以那些熟習此項技術領域者已知的方法製備，如在本文所述之流程及/或實施例中所述，其係藉由以試劑之同位素變體(較佳為含氘之試劑)置換試劑。根據所欲氘化位點，有可能在一些例子中以來自 D_2O 之氘直接併入化合物中或可用於合成此等化合物的試劑中(Esaki等人之*Tetrahedron*, **2006**, 62, 10954；Esaki等人之*Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4052)。亦已說明光化學氘化及氘化方法(Y. Y. Loh等人之*Science* 10.1126/science.aap9674 (2017))。另一有用於併入氘至分子中的試劑為氘氣。用於併入氘之快速路徑為烯鍵之催化氘化(H. J. Leis等人之*Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131；J. R. Morandi等人之*J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (6), 1889)及炔鍵之催化氘化(N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (12), 3018；S. Chandrasekhar等人之*Tetrahedron*, **2011**, 52, 3865)。亦有可能使用金屬觸媒(亦即Pd、Pt和Rh)在氘氣的存在下以氘直接交換在含官能基之烴中的氫(J. G. Atkinson等人之美國專利3966781)。各種氘化試劑及合成單元可於市場上取自以下公司：如例如 C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。與關於氘-氫交換之先前技術有關的更多資訊可見於例如 Hanzlik等人之*J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3992-3997；R. P. Hanzlik等人之*Biochem. Biophys. Res.*

Commun., **1989**, 160, 844 ; P. J. Reider 等人之 *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3326-3334 ; M. Jarman 等人之 *Carcinogenesis*, **1993**, 16(4), 683-688 ; J. Atzrodt 等人之 *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7744; K. Matoishi 等人之 **2000**, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1519-1520 ; K. Kassahun 等人之 WO 2012/112363 中。

【0039】術語「含氙之通式(I)化合物」經定義為其中一或多個氫原子已經一或多個氙原子置換且其中氙在通式(I)化合物中的每個氙化位置上的出現率比氙之自然出現率更高(其為約0.015%)之通式(I)化合物。更特定言之，在含氙之通式(I)化合物中，氙在通式(I)化合物中的每個氙化位置上的出現率比在該位置上或該等位置上高10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%，較佳為高90%、95%、96%或97%，甚至更佳為高98%或99%。顯然氙在每個氙化位置上的出現率與氙在其他的氙化位置上的出現率無關。

【0040】選擇性併入一或多個氙原子至通式(I)化合物中可改變物理化學性質(例如酸性[A. Streitwieser 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2759 ; C. L. Perrin 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin, 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008 ; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144 ; C. L. Perrin 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa 等人之 *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271])及/或分子的代謝型態，且引起母體化合物對代謝物之比率或所形成之代謝物量的變化。此等變化可導致特定的治療效益且因此在特定的狀況下較佳。已報導在代謝物比率改變的情況下降低的代謝率及代謝轉換率(D. J. Kushner 等人之 *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79 ; A. E. Mutlib 等人之 *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102)。該等暴露於母體化合物及代謝物的變化可具有關於含氙之通式(I)化合物的藥效學、耐受性及功效的重要結果。在一些例子中，氙取代減少或消除非所欲或毒性代謝物的形成且增強所欲代謝物的形成(例如奈韋拉平(Nevirapine)：A. M. Sharma 等人之 *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410 ; Utrecht 等人之 *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862 ; 依法韋侖

(Efavirenz)：A. E. Mutlib等人之Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他的例子中，氘化的主要效應為降低全身性清除率。結果使化合物的生物半生期增加。潛在的臨床效益可包括以降低的波峰濃度及增加的谷值濃度維持類似的全身性暴露量之能力。這可取決於特定的化合物之藥物動力學/藥效學關係而導致降低的副作用及增強的功效。茚地普隆(Indiplon)(A. J. Morales等人之Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008)、ML-337 (C. J. Wenthur等人之J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)和奧當卡替(Odanacatib)(K. Kassahun等人之WO2012/112363)為此氘效應的實例。還報導其中降低的代謝率導致增加的藥物暴露量而未改變全身性清除率的其他例子(例如羅非考昔(Rofecoxib)：F. Schneider等人之Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295；特拉匹偉(Telaprevir)：F. Maltais等人之J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。顯示此效應的氘化藥物可降低給藥需求(例如以較少的劑量次數或較少的劑量達成所欲效應)及/或可產生較低的代謝物負荷。

【0041】 通式(I)化合物可具有多個潛在的代謝攻擊位點。為了使上述對物理化學性質及代謝型態的效應最優化，可選擇具有特定樣式的一或多個氘-氫交換的含氘之通式(I)化合物。含氘之通式(I)化合物的氘原子特別地連接至碳原子及/或位於通式(I)化合物的一些位置上，該等位置為用於代謝酶(諸如細胞色素P₄₅₀)之攻擊位點。

【0042】 本發明另外亦涵蓋本發明化合物之前藥。術語「前藥」在此係指本身可能為生物活性或無活性，但是當存在時體內時轉化成本發明化合物(例如藉由代謝或水解路徑)之化合物。

【0043】 在本發明之上下文中，除非另有其他指定，否則取代基經定義如下：

【0044】 在本發明之上下文中，烷基為具有指出特定的碳原子數目之直鏈或支鏈烷基。實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、第三丁基、正戊基、異戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁

基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基和1,4,4-三甲基戊基。

【0045】 在本發明之上下文中，烷氧基為具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。實例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、異丁氧基和第三丁氧基。

【0046】 在本發明之上下文中，環烷氧基為具有3至4個碳原子之環狀烷氧基。實例包括：環丙氧基或環丁氧基。

【0047】 在本發明之上下文中，環烷基或碳環為具有總共3至8個環原子的單環、多環或螺環，較佳為單環或雙環、飽和碳環。單環飽和碳環以同義稱為環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[2.2.2]辛基、三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基。以具有3至5個碳原子的單環狀環烷基較佳。實例包括：環丙基、環丁基或環戊基。

【0048】 在本發明之上下文中，5或6員雜芳基為具有總共5或6個環原子、含有至多三個來自N、O及/或S系列之相同或不同的環雜原子及經由環碳原子或視需要地經由環氮原子連接的單環芳族雜環(雜芳族)。實例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、嘔唑基、異嘔唑基、異噻唑基、三唑基、嘔二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基或吡咭基。

【0049】 通常且除非另有其他陳述，否則雜芳基包括與分子的其餘部分之連接點有關的所有可能的異構物形式，例如互變異構物及位置異構物。因此，術語吡啶基包含作為非限制性實例的2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基，或術語噻吩基包含2-噻吩基和3-噻吩基。

【0050】 在本發明之上下文中，鹵素包括氟、氯、溴和碘。優先選擇為氯或氟。

【0051】當本發明化合物中的基團被取代時，則基團可被單或多取代，除非另有其他指定。在本發明之上下文中，所有出現一次以上的基團彼此被獨立地定義。當本發明化合物中的基團被取代時，則基團可被單或多取代，除非另有其他指定。經一個取代基或經兩個相同或不同的取代基取代較佳。

【0052】在本發明之上下文中，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」包括抑制、延緩、檢查、緩解、減弱、限制、減少、壓制、擊退或治癒疾病、病症、疾患、傷害或健康問題，或此等狀況及/或此等狀況的症狀之發展、過程或進展。應理解術語「治療法」在此與術語「治療(treatment)」為同義。

【0053】在本發明之上下文中，術語「預防(prevention)」、「預防(prophylaxis)」及「排除」係以同義使用，且係指避免或降低感染、經歷、罹患或患有疾病、病症、疾患、傷害或健康問題，或此等狀況及/或此等狀況的症狀之發展或前進的風險。

【0054】疾病、病症、疾患、傷害或健康問題之治療或預防可為部分的或完全的。

【0055】在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物，其中

X 表示 S 或 N；

Y 表示 N、S 或 O，

其中若 X 表示 S，則 Y 表示 N；

Z 表示 CR₄、N 或 O，

其中若 X 表示 N 及 Y 表示 N，則 Z 表示 O；

其中若 X 表示 S，則 Z 表示 N 或 CR₄；

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、氯，

其中噻吩基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、氯，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基，

或

與 R₂所附著的碳原子一起形成環丙基環，

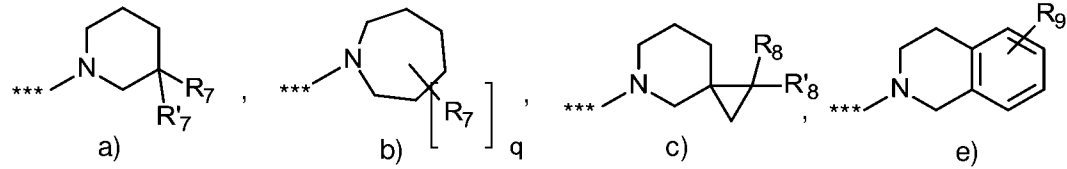
R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、甲氧基、氟；

R₆ 表示式 a)、b)、c)或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R₇或 R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中 R₈ 或 R'₈ 彼此獨立地表示氫或氟，

其中 R₉ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；

n 表示 0 或 1，且

m 表示 1 或 2，

q 表示 0 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0056】 在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物，其中，

X 表示 S、N；

Y 表示 N、S、O，

其中若 X 表示 S，則 Y 表示 N；

Z 表示 C、O，

其中若 X 表示 N 及 Y 表示 N，則 Z 表示 O；

R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噁唑基、噁吩基、苯基，

其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噁唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、
氯，

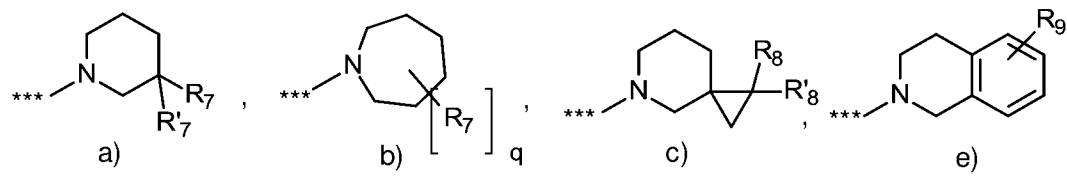
其中噁吩基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、
氯，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基，
或
與 R₂所附著的碳原子一起形成環丙基環，

R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；
R₄ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經鹵素取代，

R₅ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基、甲氧基、氟；
R₆ 表示式 a)、b)、c)或 e)之群組，



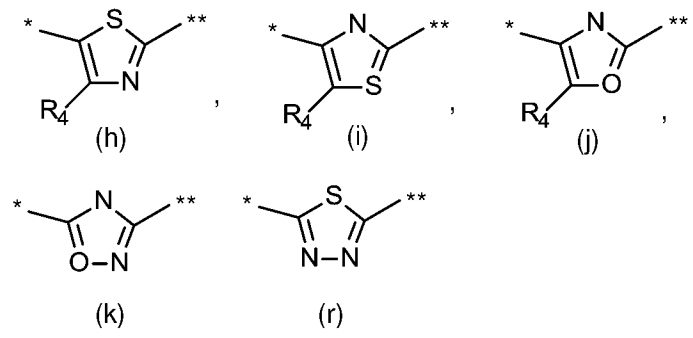
其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，
其中 R₇ 或 R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，
其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，
且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，
其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，
其中環丁基可經氟至多二取代，
其中正丁氧基可經氟至多二取代，
其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且
其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，
其中 R₈ 或 R'₈ 彼此獨立地表示氫或氟，
其中 R₉ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；
n 表示 0 或 1，且
m 表示 1 或 2，
q 表示 0 或 2，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0057】 在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物
其中

選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h)、i)、j)、k)或(r)，



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且
R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，
其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，
其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，
其中噻唑基可經氯取代，
其中噻吩基可經氟取代，
其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；
R₂ 表示氫、甲基，

或

與 R₂所附著的碳原子一起形成環丙基環，

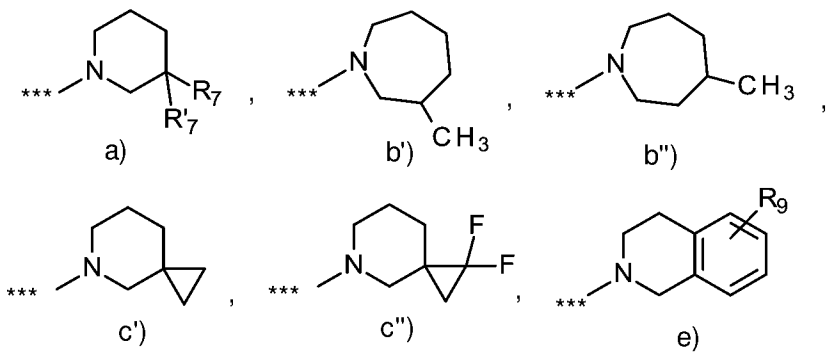
R₃ 表示氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經氯取代，

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式 a)、b')、b'')、c')、c'')或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R₇ 或 R'₇彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，
且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且

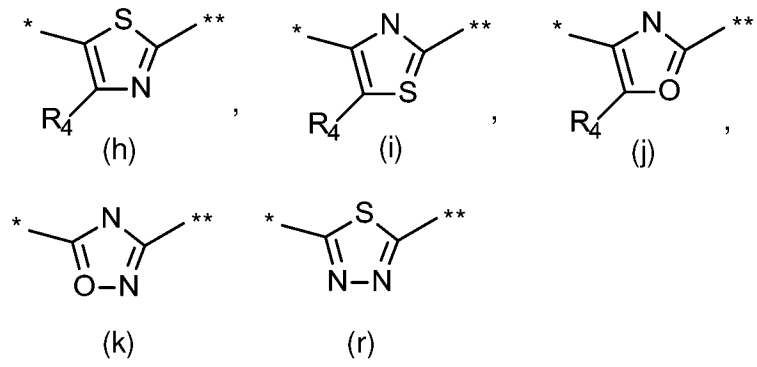
其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中 R_9 表示氫、甲基、第三丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；
 n 表示 0 或 1，且
 m 表示 1 或 2，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0058】 在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物
其中

X、Y 和 Z 表示式 h)、i)、j)、k)或(r)之群組，



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且
 R_1 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C_1 - C_2)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C_1 - C_2)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經氯取代，

其中噻吩基可經氟取代，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C_1 - C_2)-
烷基、(C_3 - C_4)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R_2 表示氫、甲基，

或

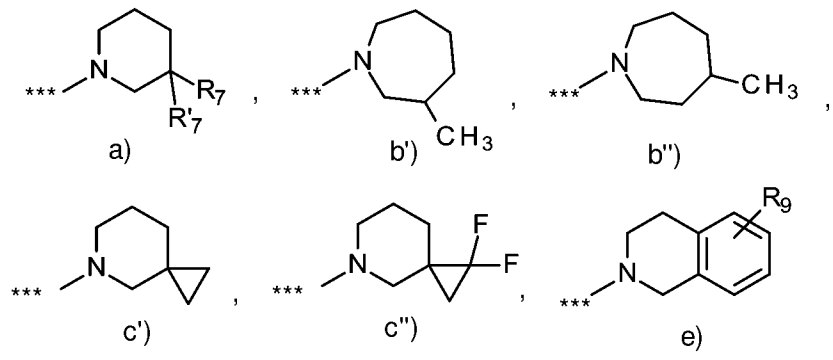
與 R_2 所附著的碳原子一起形成環丙基環，

R_3 表示氫、(C_1 - C_2)-烷基；

R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氟取代，

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式 a)、b')、b'')、c')、c'')或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R₇ 或 R'₇ 彼此獨立地表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-
烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧
基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，
且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中 R₉ 表示氫、甲基、第三丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

n 表示 0 或 1，且

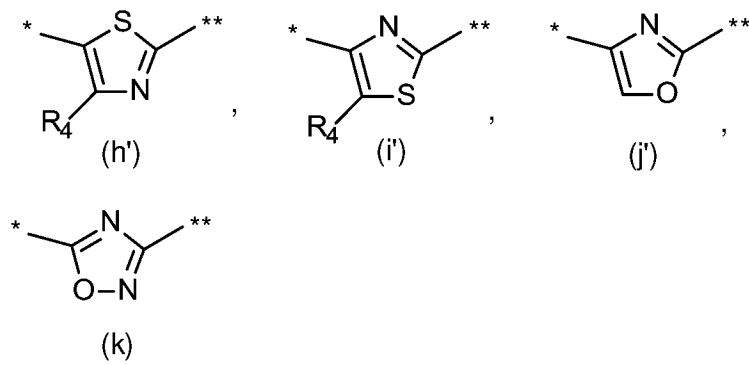
m 表示 1 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0059】 在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物

其中

選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h')、i')、j')或 k)，



R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

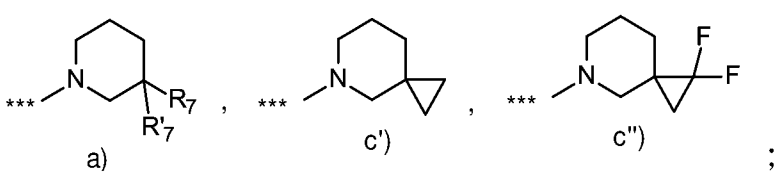
R₂ 表示氫或甲基；

R₃ 表示氫、甲基；

R₄ 表示氫、乙基、三氟甲基；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式 a)、c')或 c'')之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R_7 和 R'_7 彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示 0 或 1，且

m 表示 1，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0060】在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物，其中

X 、 Y 和 Z 表示 1,3-噻唑基、1,3-嘔唑基、1,2,4-嘔二唑基；

R_1 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

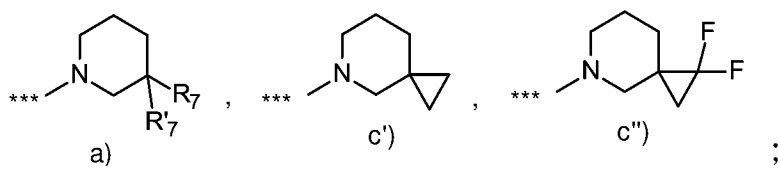
R_2 表示氫或甲基；

R_3 表示氫、甲基；

R_4 表示氫或甲基、乙基、三氟甲基；

R₅ 表示氫、氟；

R₆ 表示式 a)、c')或 c'')之群組



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

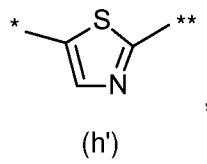
其中 R₇和 R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 表示 0 或 1，且

m 表示 1，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

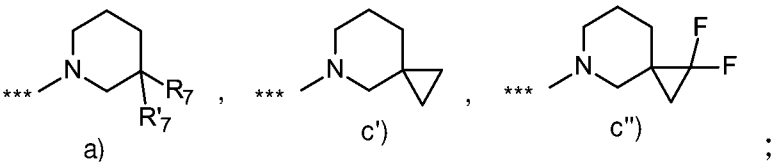
【0061】 在本發明之上下文中，優先選擇為式(I)化合物，其中選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h')



R₁ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-

氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

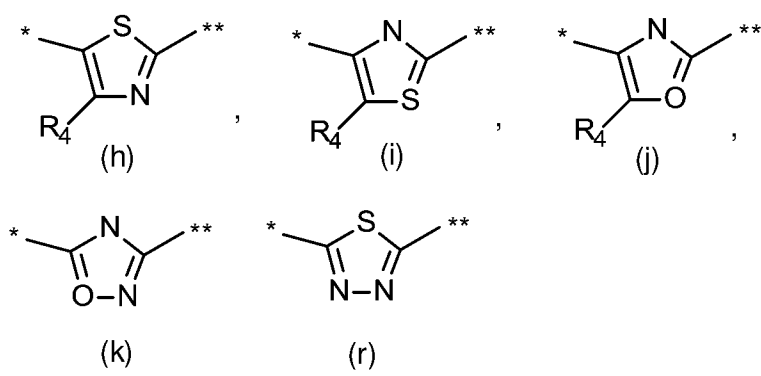
- R₂ 表示氫或甲基；
- R₃ 表示氫；
- R₅ 表示氫、氟；
- R₆ 表示式 a)、c')或 c'')之群組



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，
其中 R₇和 R'₇彼此獨立地表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

- n 表示 0 或 1，且
 - m 表示 1，
- 及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

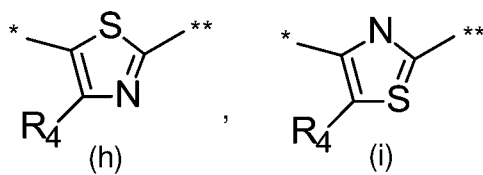
【0062】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h)、i)、j)、k)或(r)；



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的吡啶環之氮原子的連接點，且 R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經氯取代，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

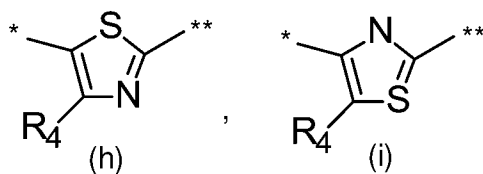
【0063】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中 X、Y 和 Z 表示式(h)或(i)之群組；



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的吡啶環之氮原子的連接點，且 R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經氯取代，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

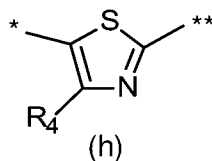
【0064】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中 選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式(h)或 i)；



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的吡啶環之氮原子的連接點，且 R₄ 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

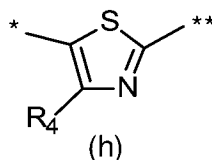
其中苯基可經氯取代，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0065】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
X、Y 和 Z 表示式(h)之群組；



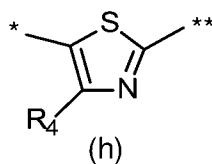
其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且
R₄ 表示氫、甲基、乙基、三氟甲基，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0066】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h)；



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且
R₄ 表示氫、甲基、乙基、三氟甲基，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0067】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
選擇 X、Y 和 Z，使得芳族 5 員環具有結構式 h)；



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且
R₄ 表示氫，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0068】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₁ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基；

其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：甲基、
氯，

其中噻唑基可經氯取代，

其中噻吩基可經氟取代，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₂)-
烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0069】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

R₁ 表示吡啶基、苯基，

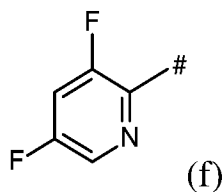
其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：甲基、
乙基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：甲基、
環丙基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0070】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

R₁ 表示式(f)之群組；



其中#標記與相鄰的-[CHR₂]_nNR₃CO-基團之連接點，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0071】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中

R₂ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

或與 R₂所附著的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0072】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_2 表示氫、甲基，或與 R_2 所附著的碳原子一起形成環丙基環；
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0073】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_2 表示氫；
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0074】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_3 表示氫、(C₁-C₄)-烷基，
其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0075】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_3 表示氫、甲基；
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0076】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_3 表示氫；
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0077】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_4 表示氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
其中苯基可經氟取代，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0078】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_4 表示氫、甲基、乙基、三氟甲基，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

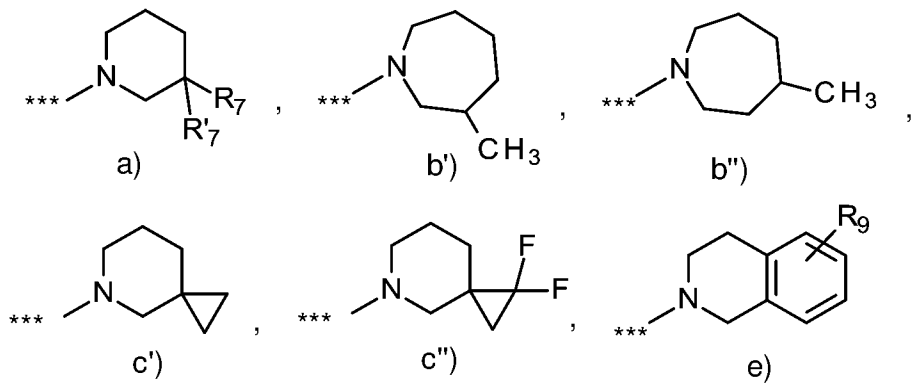
【0079】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
 R_4 表示氫，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0080】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₅ 表示氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0081】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₅ 表示氫、氟，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0082】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₅ 表示氫，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

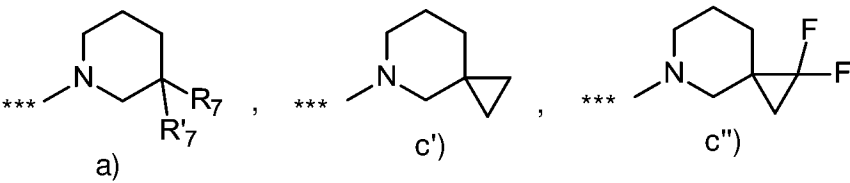
【0083】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₆ 表示式 a)、b')、b'')或 c')、c'')或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，且
R₇ 表示氫或甲基，
R' 表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、
環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟
甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、
環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、
3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、
2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲
氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟，

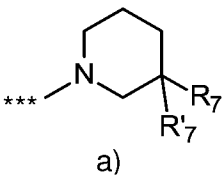
R₉ 表示氫、甲基、第三丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0084】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₆ 表示式 a)、c')或 c'')之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，且
R₇ 表示氫，
R'₇ 表示氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、
環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟
甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、
環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、
3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、
2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲
氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0085】 本發明之非常特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中
R₆ 表示式 a)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，且
R₇ 表示氫，
R'₇ 表示甲基、乙基、異丙基、丙基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二
氟甲基、三氟甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、環
丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲氧基甲基、1-二氟甲基環丙基甲氧基甲基、

1-三氟甲基環丙基甲氧基甲基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丁氧基甲基、環丙基甲氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、2-甲氧基乙基、第三丁基，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0086】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中

n 表示 0 或 1，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0087】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

n 表示 1，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0088】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中

m 表示 1 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0089】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

m 表示 1，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0090】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中

p 表示 0、1 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

【0091】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

p 表示 1。

【0092】 本發明之特定的實施態樣關於式(I)化合物，其中

q 表示 0 或 2，

及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

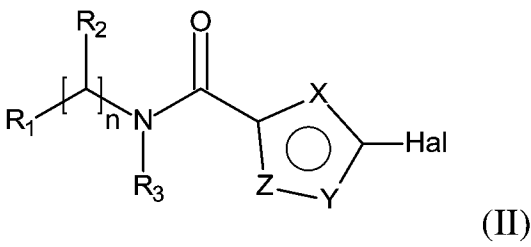
【0093】 本發明之特佳的實施態樣關於式(I)化合物，其中

q 表示 2，
及其鹽、溶劑合物和鹽的溶劑合物。

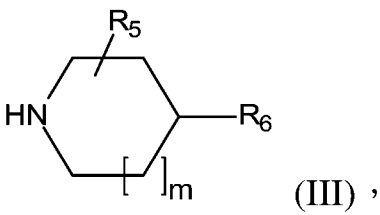
【0094】 在基團的各自組合或較佳組合中所指定之個別的基團定義獨立於所指定之基團的各自組合，亦如要求經其他組合之基團定義置換。

【0095】 非常特別的優先選擇為前述較佳的範圍中之二或更多者的組合。

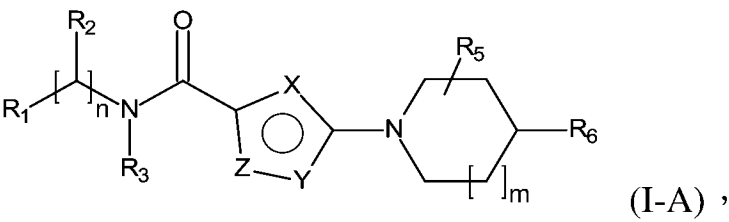
【0096】 本發明進一步提供用於製備式(I)化合物或其鹽、其溶劑合物或其鹽的溶劑合物之方法，其中
[A]將式(II)化合物



其中
X、Y、Z、R₁、R₂、R₃和 R₄和 n 具有上文所給出之意義，
Hal 表示脫離基、較佳為氯、溴、碘或甲基磺醯基，
在鹼的存在下與式(III)化合物反應

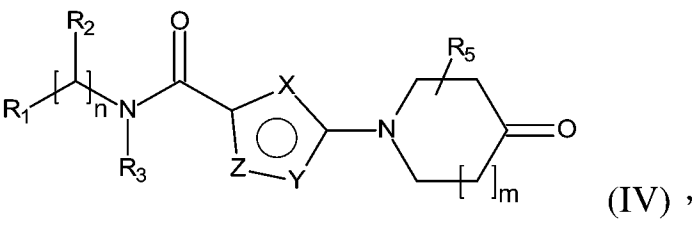


其中
R₅、R₆和 m 具有上文所給出之意義，
以給出式(I-A)化合物



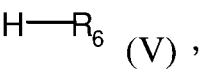
或

[B]將式(IV)化合物



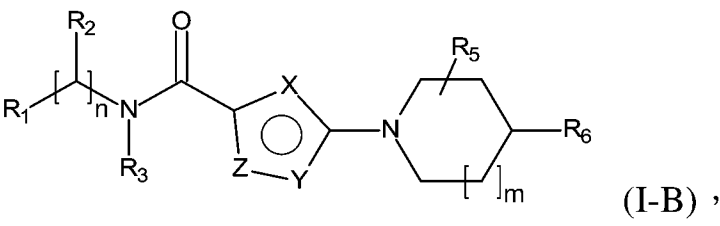
其中

X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、n 和 m 具有上文所給出之意義，
與式(V)化合物



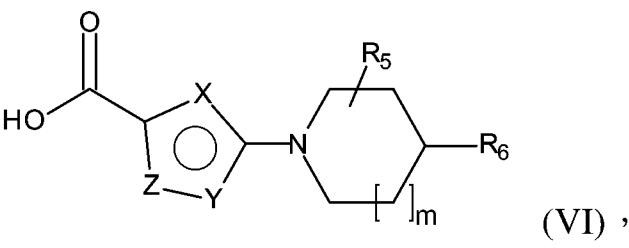
其中

R₆具有上文所給出之意義，
在還原劑及視需要的酸(較佳為鹼金屬硼氢化物和乙酸)存在下反應，以給出式
(I-B)化合物



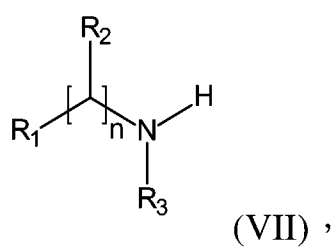
或

[C]將式(VI)化合物



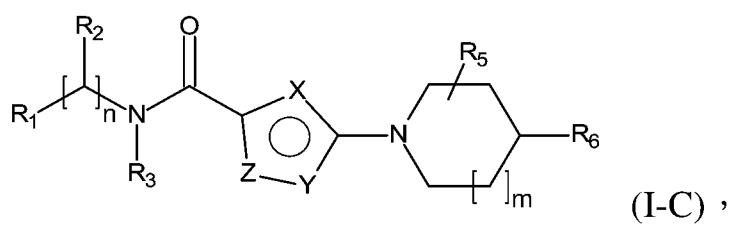
其中

X、Y、Z、R₄、R₅、R₆、n 和 m 具有上文所給出之意義，
與式(VII)化合物



其中

R₁、R₂、R₃和 n 具有上文所給出之意義，
在縮合劑或活化劑(較佳為磷化合物)的存在下反應，以給出式(I-C)化合物



且將因此獲得的式(I-A)、(I-B)、(I-C)化合物視需要地分離成其鏡像異構物及/或非鏡像異構物及/或視需要地以適當的(i)溶劑及/或(ii)酸轉化成其溶劑合物、鹽或鹽的溶劑合物。

【0097】 在方法步驟[A]中，給出化合物(I-A)的化合物(II)與化合物(III)之反應為化合物(II)中的Hal基團經化合物(III)之哌啶環的氮原子取代，其中取決於個別例子中的反應性而定的反應可例如藉由在溶劑或分散劑中加熱進行。

【0098】 適合於方法步驟[A]的鹼特別為鹼金屬碳酸鹽(諸如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨)、三級胺鹼(諸如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、*N*-甲基嗎啉(NMM)、*N*-甲基哌啶(NMP)、吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,10-鄰啡啉或4-*N,N*-二甲基胺基吡啶(DMAP))。所使用的鹼較佳為碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨。烷基化觸媒(例如溴化鋰、碘化鈉、碘化鉀、溴化四正丁基銨、碘化銅(I)或氯化苯甲基三乙基銨)的添加可能為有利。

【0099】 鹼較佳地以等莫耳量或過量使用，經常為1至5倍，較佳為5倍莫耳量。

【0100】 此外，反應亦可能以使用Pd₂(dba)₃、碳酸銨作為輔助鹼及下列配體的鈀催化進行：1,1'-[1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[1,1-二苯膦]或1,1'-(9,9-二甲基-9H-

二苯并呋喃-4,5-二基)雙[1,1-二苯磷](文獻參見 WO 2008052934 或 WO 2015017305)。

【0101】適合於方法步驟[A]的惰性溶劑為例如醚類(諸如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或雙(2-甲氧基乙基)醚)、烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、庚烷、環己烷或礦油餾分)或二極性非質子性溶劑(諸如丙酮、甲基乙酮，乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基丙烯尿素(DMPU)或*N*-甲基吡咯啉酮(NMP))。亦有可能使用此等溶劑之混合物。優先選擇使用乙腈或二甲基甲醯胺。

【0102】反應(II)+(III) → (I-A)通常係在0°C至+150°C，較佳為+20°C至+100°C之溫度範圍內進行。

【0103】在方法步驟[B]中，給出化合物(I-B)的化合物(IV)與(V)之反應為還原胺化。適合於還原胺化的還原劑為慣用於此目的之鹼金屬硼氫化物，諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉；優先選擇使用三乙醯氧基硼氫化鈉。酸(諸如特別為乙酸)及/或脫水劑(例如分子篩或原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯)的添加在該等反應中可能為有利的。

【0104】適合於該等反應的溶劑尤其為醇類(諸如甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇)、醚類(諸如二異丙醚、甲基第三丁醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)、極性非質子性溶劑(諸如乙腈或*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF))或該等溶劑之混合物；優先選擇使用四氫呋喃。反應通常係在0°C至+50°C之溫度範圍內完成。

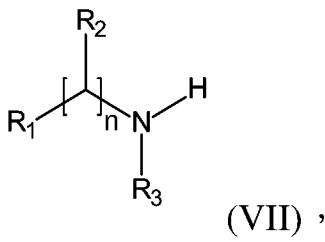
【0105】用於化合物(XI)或(XI')之保護基PG可為標準的胺基保護基，例如第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧基羰基(Z)或(9H-芴-9-基甲氧基)羰基(Fmoc)；優先選擇使用第三丁氧基羰基(Boc)。在方法步驟中移除保護基係以已知的方法進行。因此，第三丁氧基羰基通常係藉由在惰性溶劑中(諸如二乙醚、1,4-二噁烷、二氯甲烷或乙酸)以強酸(諸如氯化氫、溴化氫或三氟乙酸)處理來裂解。

在苯甲氧基羰基作為保護基的例子中，其較佳地藉由在適合的鈀觸媒(諸如鈀/活性碳)存在下以氫解來移除。(9*H*-第-9-基甲氧基)羰基通常係藉助於二級胺鹼(諸如二乙胺或哌啶)來脫離[參見例如T.W. Greene和P.G.M. Wuts之*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition, Thieme, 2005]。

【0106】方法步驟[B] (VI)+(VII)→(I-C) [醯胺形成]係藉助於縮合劑或活化劑之已知的方法進行。適合的此等劑為例如碳二醯亞胺(諸如*N,N'*-二乙基-、*N,N'*-二丙基-、*N,N'*-二異丙基-、*N,N'*-二環己基碳二醯亞胺(DCC)或*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC))、光氣衍生物(諸如*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)或氯甲酸異丁酯)、1,2-噁鎧化合物(諸如2-乙基-5-苯基-1,2-噁鎧3-硫酸鹽或2-第三丁基-5-甲基異噁鎧過氯酸鹽)、醯胺基化合物(諸如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉)、 α -氯胺(α -chloroenamine)(諸如1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺)、1,3,5-三吡啶衍生物(諸如氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉鎂)、磷化合物(諸如正丙烷膦酸酐(PPA, T3P[®])、氰基膦酸二乙酯、疊氮膦酸二苯酯(DPPA)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)膦醯氯、六氟磷酸苯并三唑-1-氧基參(二甲基胺基)鎂或六氟磷酸苯并三唑-1-氧基參(吡咯啉基)鎂(PyBOP))或脲陽離子化合物(諸如四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲陽離子(TBTU)、四氟硼酸O-(1*H*-1-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲陽離子(TCTU)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲陽離子(HBTU)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲陽離子(HATU)或四氟硼酸2-(2-側氧基-1-(2*H*)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲陽離子(TPTU))，視需要地與其他的輔助劑組合，諸如1-羥基苯并三唑(HOBt)或*N*-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)，且適合的鹼為鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鈉或碳酸鉀)或三級胺鹼(諸如三乙胺、*N*-甲基嗎啉(NMM)、*N*-甲基哌啶(NMP)、DIPEA、吡啶或4-*N,N*-二甲基胺基吡啶(DMAP))。優先使用的縮合劑或活化劑為六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲陽離子(HATU)與作為鹼的*N,N*-二異丙基乙胺之組合。

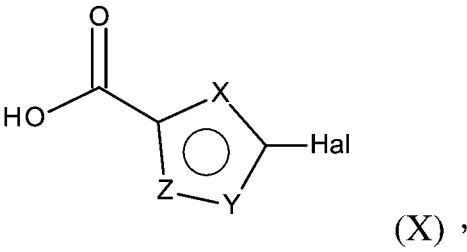
【0107】 適合於該等醯胺形成反應的惰性溶劑為例如醚類(諸如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或雙(2-甲氧基乙基)醚)、烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷或環己烷)、鹵烴(諸如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯)或極性非質子性溶劑(諸如丙酮、甲基乙酮、乙酸乙酯，乙腈、丁腈、吡啶、二甲亞砜(DMSO)、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N'*-二甲基丙烯脲(DMPU)或*N*-甲基吡咯啶酮(NMP))；亦有可能使用此等溶劑之混合物。優先選擇使用二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺或該等溶劑之混合物。反應通常係在-20°C至+60°C，較佳為0°C至+40°C之溫度範圍內進行。

【0108】 關於此部分，式(II)化合物可以自文獻已知的方法製備[醯胺形成]，其係藉由將胺(VII)



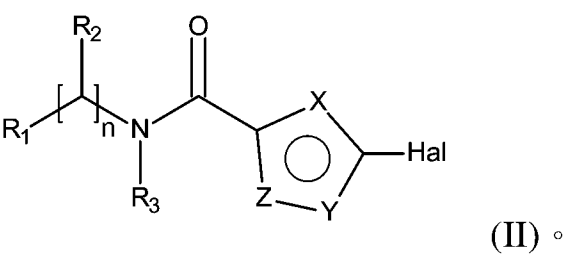
其中

R_1 、 R_2 、 R_3 和 n 具有上文所給出之意義，
在縮合劑或活化劑的影響下與式(X)化合物反應

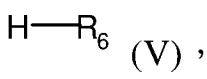


其中

X 、 Y 、 Z 、 R_4 和 Hal 具有上文所給出之意義，
以給出式(II)化合物

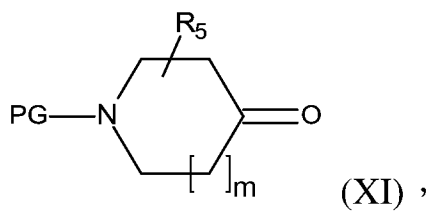


【0109】 式(III)化合物可以自文獻已知的方法製備[還原胺化]，其係藉由將胺(V)



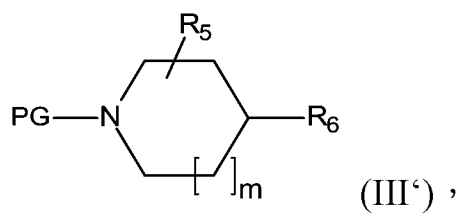
其中

R_6 具有上文所給出之意義，
與經保護的式(XI)之哌啶衍生物反應

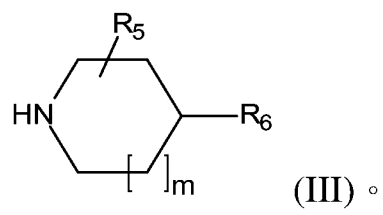


其中

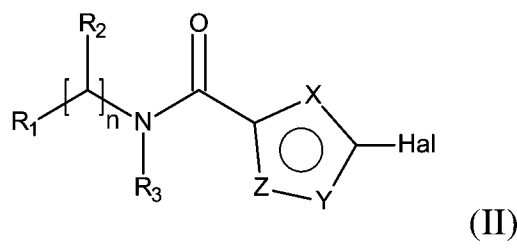
R_5 和 m 具有上文所給出之意義，且
 PG 表示適合的胺基保護基，較佳為第三丁氧基羰基，苯甲氧基羰基或(9H-芡-9-基甲氧基)羰基，
以給出式(III')化合物



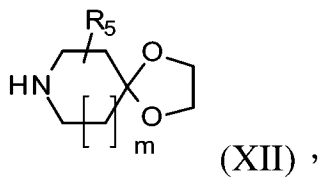
其中 PG 、 R_5 、 R_6 和 m 具有上文所給出之意義，
繼而移除保護基 PG 以給出式(III)化合物



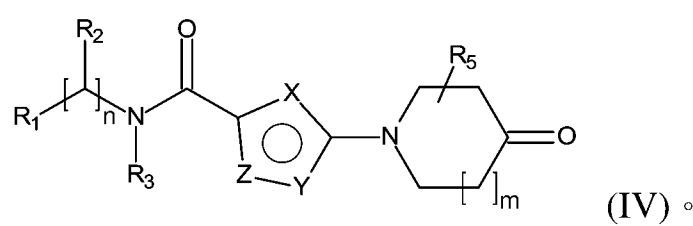
【0110】 式(IV)化合物可以自文獻已知的方法製備[烷基化]，其係藉由將式(II)化合物



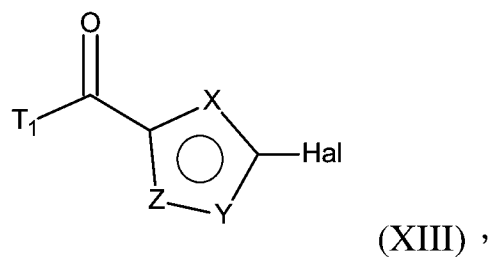
其中 X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、Hal 和 n 具有上文所給出之意義，
在鹼的存在下與式(XII)化合物反應



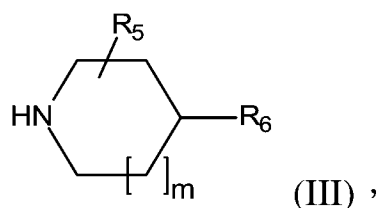
其中 R₅ 和 m 具有上文所給出之意義，
繼而在酸性條件下裂解以給出化合物(IV)



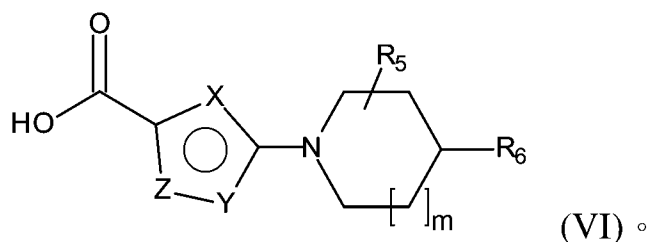
【0111】 關於此部分，式(VI)化合物可以自文獻已知的方法製備[烷基化]，其係藉由將式(XIII)化合物



其中 X、Y、Z、R₄ 和 Hal 具有上文所給出之意義，且
T₁ 表示-O-(C₁-C₄)-烷基，
在鹼的存在下與式(III)化合物反應



其中 R_5 、 R_6 和 m 具有上文所給出之意義，
且在自文獻已知的方法下水解以給出式(VI)化合物



【0112】 酯基團 T_1 之水解係以慣用的方法進行，其係藉由在惰性溶劑中以酸或鹼處理，在後者的變型情況中，將最初形成的鹽以酸處理而轉化成游離羧酸。在第三丁酯的例子中，酯水解較佳地以酸完成。

【0113】 適合於該等反應的惰性溶劑為水或慣用於酯裂解的有機溶劑。該等溶劑較佳地包括醇類(諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇)、醚類(諸如二乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)或其他溶劑(諸如二氯甲烷、丙酮、甲基乙酮、*N,N*-二甲基甲醯胺或二甲亞砜)。同樣地有可能使用該等溶劑之混合物。在鹼性酯水解的例子中，優先選擇使用水與二噁烷、四氫呋喃、甲醇、乙醇及/或二甲基甲醯胺之混合物。在與三氟乙酸反應的例子中，優先選擇使用二氯甲烷，且在與氯化氫反應的例子中，優先選擇使用四氫呋喃、二乙醚、二噁烷或水。

【0114】 適合的鹼為慣用的無機鹼。該等鹼尤其包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇)或鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽(諸如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣)。優先選擇為氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

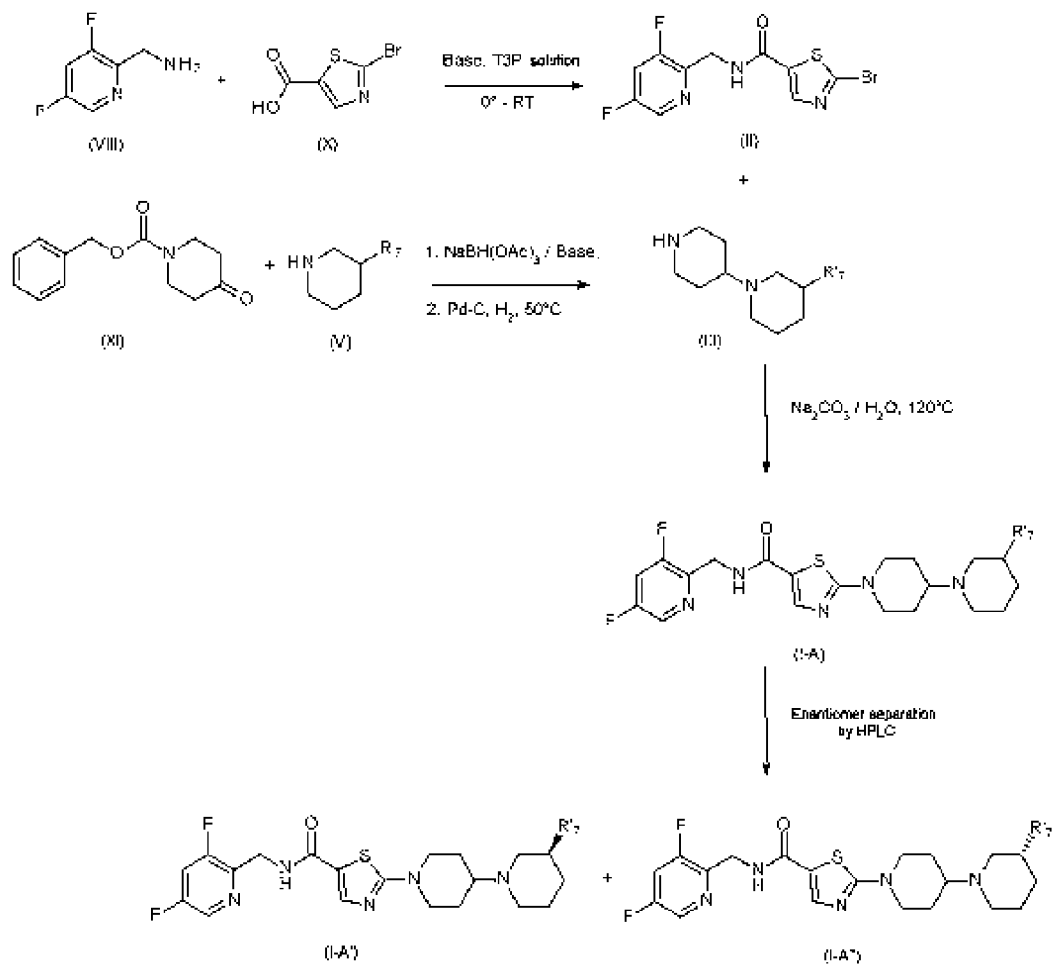
【0115】 適合於酯水解的酸通常為硫酸、氯化氫/氫氯酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸或三氟甲烷磺酸或其混合物，

視需要地添加水。優先選擇在第三丁酯的例子中為氯化氫或三氟乙酸及在甲酯的例子中為氫氨酸。

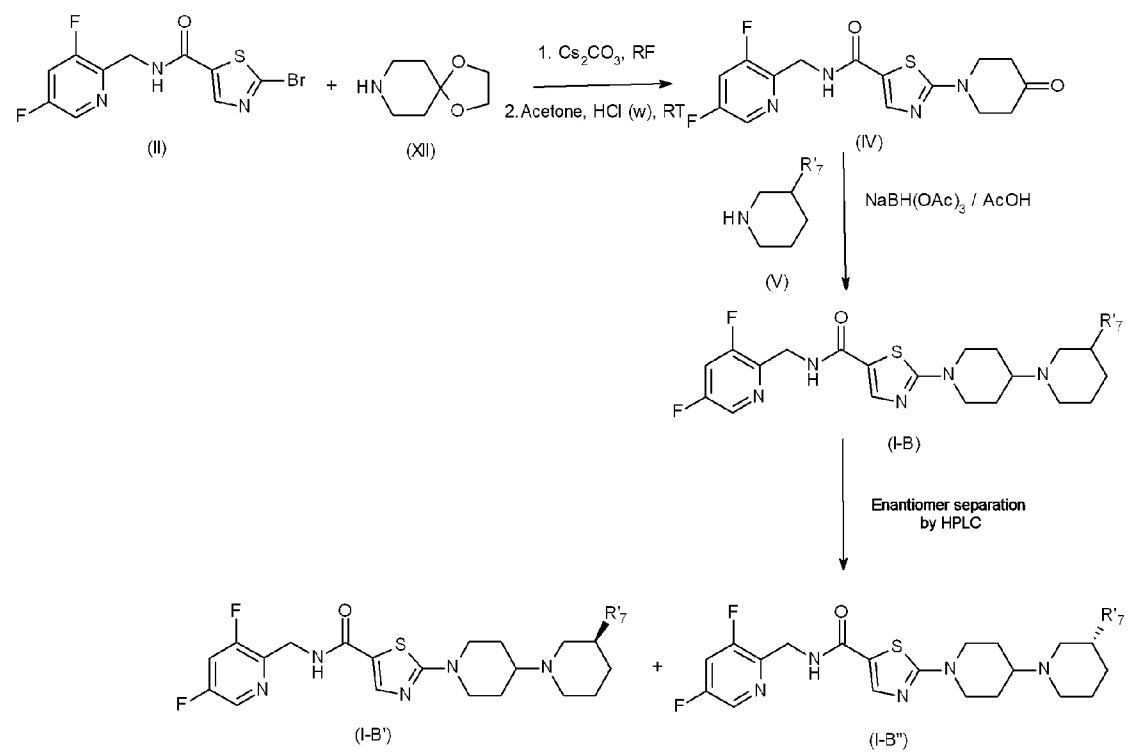
【0116】 酯水解通常係在-20°C至+120°C，較佳為0°C至+80°C之溫度範圍內進行。

【0117】 根據本發明之化合物的製備係藉由下列的反應流程以實例方式例證：

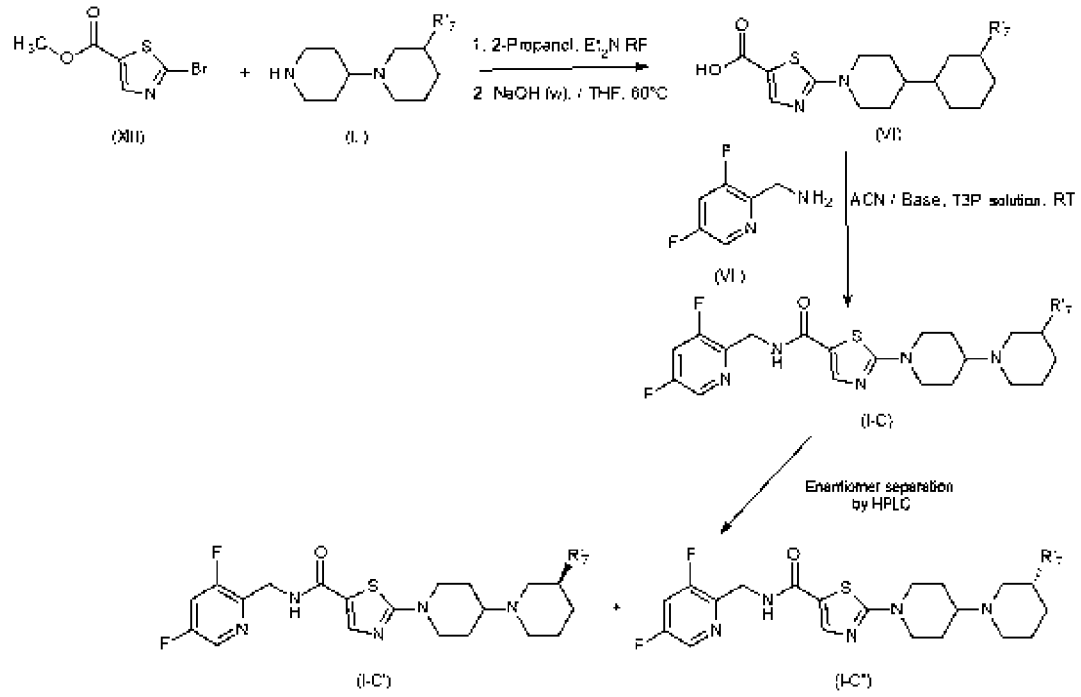
流程 1



流程 2



流程 3



【0118】 本發明化合物具有價值的藥理性質且可用於預防及治療人類及動物的疾病。

【0119】 根據本發明之化合物為 α_{2C} -腎上腺素能受體之有效力及選擇性拮抗劑，且因此適合於治療及/或預防疾患及病理過程，特別為那些由活化或經活

化之 α_2 C-腎上腺素能受體所引起的疾病及繼發於 α_2 C-腎上腺素能受體相關損傷之疾病。

【0120】根據本發明之化合物係用於治療及/或預防呼吸困難、吞嚥困難、周邊與心血管疾患及周邊與中樞神經系統疾患之方法中。

【0121】根據本發明之化合物亦用於治療及/或預防呼吸困難(包括睡眠誘發之呼吸困難，諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性與神經發炎性疾患)之方法中。

【0122】在本發明之上下文中，該等疾患特別包括下列疾患：諸如呼吸困難和睡眠誘發之呼吸困難，諸如尤其為阻塞性睡眠呼吸暫停(在成人和兒童中)、原發性打鼾、阻塞性打鼾(上呼吸道阻力症候群、重度打鼾、低通氣症候群)、中樞性睡眠呼吸暫停、陳施氏呼吸、嬰兒的原發性睡眠呼吸暫停、明顯威脅生命事件、由於使用藥劑或使用其他物質的中樞性睡眠呼吸暫停、肥胖換氣不足症候群、擾亂的中樞呼吸驅動、嬰兒猝死症、原發性肺泡換氣不足症候群、手術後缺氧症與呼吸暫停、肌肉呼吸系統疾患、在長期通氣後的呼吸系統疾患、在高山中適應期間的呼吸系統疾患、急性與慢性肺病伴隨缺氧症和高碳酸血症、睡眠相關的非阻塞性肺泡換氣不足與先天中樞性肺泡換氣不足症候群、及吞嚥困難。

【0123】根據本發明之化合物較佳地用於治療及/或預防下列呼吸困難之方法中：包括睡眠誘發之呼吸困難，諸如尤其為阻塞性睡眠呼吸暫停(在成人和兒童中)、原發性打鼾、阻塞性打鼾(上呼吸道阻力症候群、重度打鼾、低通氣症候群)、中樞性睡眠呼吸暫停、陳施氏呼吸、嬰兒的原發性睡眠呼吸暫停、明顯威脅生命事件、由於使用藥劑或使用其他物質的中樞性睡眠呼吸暫停、肥胖換氣不足症候群、擾亂的中樞呼吸驅動、嬰兒猝死症、原發性肺泡換氣不足症候群、手術後缺氧症與呼吸暫停、肌肉呼吸系統疾患、在長期通氣後的呼吸系統疾患、在高山中適應期間的呼吸系統疾患、急性與慢性肺疾病伴

隨缺氧症和高碳酸血症、睡眠相關的非阻塞性肺泡換氣不足與先天中樞性肺泡換氣不足症候群、及吞嚥困難。

【0124】 在本發明之上下文中，周邊與心血管疾患包括糖尿病微血管病變、四肢糖尿病潰瘍(特別用於促進糖尿病足部潰瘍之傷口癒合)、糖尿病心衰竭、糖尿病冠狀動脈微血管性心臟疾患、血栓栓塞性疾患和局部缺血、周邊血管循環病變、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、全身性硬皮病、CREST症候群、微循環障礙及間歇性跛行。

【0125】 同樣地優先以根據本發明之化合物係用於治療及/或預防下列周邊與心血管疾患之方法中：包括糖尿病微血管病變、四肢糖尿病潰瘍(特別用於促進糖尿病足部潰瘍之傷口癒合)、糖尿病心衰竭、糖尿病冠狀動脈微血管性心臟疾患、血栓栓塞性疾患和局部缺血、周邊血管循環病變、雷諾氏現象、全身性硬皮病、CREST症候群、微循環障礙及間歇性跛行。

【0126】 另外，根據本發明之化合物可用於治療及/或預防下列周邊與中樞神經系統疾患之方法中，諸如失智、憂鬱症、思覺失調症、注意力缺失疾患伴隨或未伴隨過動症(ADHS)、妥瑞症候群、創傷後壓力疾患、強迫疾患、臉痙攣或其他局部肌肉緊張不足、藥物誘發之精神病、顳葉癲癇伴隨精神病、恐慌疾患、由性激素變化引起的疾患、多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症和亨丁頓氏舞蹈症、匹克氏症(Pick's disease)、威爾森氏症(Wilson's disease)、進行性上眼神經核麻痺症、皮質基底核退化症、Tau蛋白病、與第17號染色體相關的額顳葉失智與帕金森氏症、多發性萎縮症、脊髓小腦萎縮症、甘迺迪(Kennedy)型脊髓延髓肌肉萎縮、弗裏德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、齒狀紅核蒼白球肌萎縮、肌萎縮性側索硬化症、原發性側索硬化症、脊髓性肌肉萎縮、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)和庫賈氏病之變型、嬰兒神經軸突退化、腦內鐵沉積性神經系統退化症、泛素-蛋白酶體系統之額顳葉退化症及神經絲胺酸包涵體之家族性腦病。

【0127】 根據本發明之化合物較佳地用於治療及/或預防下列周邊與中樞神經系統疾患之方法中：包括失智、憂鬱症、思覺失調症、注意力缺失疾患伴隨或未伴隨過動症(ADHS)、妥瑞症候群、創傷後壓力疾患、強迫疾患、臉痙攣或其他局部肌肉緊張不足、藥物誘發之精神病、顳葉癲癇伴隨精神病、恐慌疾患、由性激素變化引起的疾患、多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症。

【0128】 根據本發明之化合物亦用於治療及/或預防下列周邊與中樞神經系統疾患之方法中：諸如失智、憂鬱症、思覺失調症、注意力缺失疾患伴隨或未伴隨過動症(ADHS)、妥瑞症候群、創傷後壓力疾患、強迫疾患、臉痙攣或其他局部肌肉緊張不足、藥物誘發之精神病、顳葉癲癇伴隨精神病、恐慌疾患、由性激素變化引起的疾患、多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症和亨丁頓氏舞蹈症、匹克氏症、威爾森氏症、進行性上眼神經核麻痺症、皮質基底核退化症、Tau蛋白病、與第17號染色體相關的額顳葉失智與帕金森氏症、多發性萎縮症、脊髓小腦萎縮症、甘迺迪型脊髓延髓肌肉萎縮、弗裏德賴希氏共濟失調、齒狀紅核蒼白球肌萎縮、肌萎縮性側索硬化症、原發性側索硬化症、脊髓性肌肉萎縮、庫賈氏病和庫賈氏病之變型、嬰兒神經軸突退化、腦內鐵沉積性神經系統退化症、泛素-蛋白酶體系統之額顳葉退化症及神經絲胺酸包涵體之家族性腦病。

【0129】 而且，本發明化合物亦適合於治療及/或預防心血管疾患，諸如心律不整、房性與室性心律不整和傳導功能受損(諸如房室傳導阻滯第I至III度)、上心室性心律不整、心房顫動、心房撲動、心室顫動、心室撲動、心室性心律不整、心室頻脈性心律不整(Torsade de pointes tachycardia)、心房性與心室性期外收縮、房室交接區期外收縮(AV-junctional extrasystole)、病竇症候群、暈厥、房室結折返性心動過速、高血壓(high blood pressure)(高血壓(hypertension))、心衰竭、冠狀動脈心臟病、穩定型與不穩定型心絞痛、腎高血壓、周邊與心血管疾患、沃爾夫-巴金森-懷特氏症候群

(Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠狀動脈症候群(ACS)、自體免疫心臟疾患(心包膜炎、心內膜炎、心瓣炎、主動脈炎、心肌病)、拳擊手心肌病、動脈瘤、休克(諸如心因性休克、敗血性休克和過敏性休克)，此外用於治療及/或預防血栓栓塞性疾患和缺血，諸如心肌缺血、心肌梗塞、中風、心肥大、短暫性腦缺血發作、子癇前症、發炎性心血管病症、冠狀動脈與周邊動脈痙攣、形成水腫(諸如肺水腫、腦水腫、腎水腫或由心衰竭所引起的水腫)、周邊循環障礙、再灌注損傷、動脈與靜脈血栓症、微量白蛋白尿、心肌功能不全、內皮功能障礙、微血管與大血管損傷(血管炎)，及亦用於預防例如血栓溶解治療、經皮血管腔內血管成形術(PTA)、經皮管腔內冠狀動脈成形術(PTCA)、心臟移植、繞道手術、肺動脈高血壓(PAH)和其他形式的肺高血壓(PH)後的再狹窄。

【0130】 在本發明之上下文中，術語「心衰竭」涵蓋急性與慢性形式的心衰竭二者，以及其特定或相關的疾病類型，諸如急性失償性心衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病、擴張性心肌病、肥厚性心肌症、特發性心肌病、先天性心臟缺損、心臟瓣膜缺損、與心臟瓣膜缺損相關的心衰竭、二尖瓣狹窄、二尖瓣閉鎖不全、主動脈瓣狹窄、主動脈瓣閉鎖不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣閉鎖不全、肺動脈瓣狹窄、肺動脈瓣閉鎖不全、混合的心瓣膜缺損、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心衰竭、酒精性心肌病、心儲積病症及舒張性與收縮性心衰竭。

【0131】 本發明化合物亦可用於治療及/或預防具有間歇性或持久性特徵的各種嚴重性氣喘疾患(屈光性氣喘、支氣管氣喘、過敏性氣喘、內因性氣喘、外因性氣喘、藥劑或灰塵誘發之氣喘)，各種形式的支氣管炎(慢性支氣管炎、感染性支氣管炎、嗜伊紅性細胞支氣管炎)、支氣管擴張、肺炎、農夫肺與相關疾患，咳嗽與感冒(慢性發炎性咳嗽、醫源性咳嗽)、鼻黏膜發炎(包括藥劑相關性鼻炎、血管收縮鼻炎和季節性過敏性鼻炎，例如花粉熱)及息肉。

【0132】 另外，本發明化合物適合於治療及/或預防腎疾患，特別為腎功能不全及腎衰竭。在本發明之上下文中，術語「腎功能不全」及「腎衰竭」涵蓋其急性與慢性表現以及潛在性或相關性腎疾患，諸如腎灌注不足、透析低血壓、阻塞性尿路疾病、腎小球病變、腎小球腎炎、急性腎小球腎炎、腎小球硬化症、腎小管間質性疾病、腎病變疾患(諸如原發性與先天性腎疾病)、腎炎、免疫性腎疾患(諸如腎移植排斥和免疫複合物誘發之腎疾患)、由毒性物質誘發之腎病變、由顯影劑誘發之腎病變、糖尿病與非糖尿病腎病變、腎盂腎炎、腎囊腫、腎硬化、高血壓性腎硬化及例如藉由異常降低的肌酸酐及/或水排泄、異常升高的血液尿素、氮、鉀及/或肌酸酐濃度、改變的腎酵素(例如麩醯胺基合成酶)活性、改變的尿液滲透壓或尿量、升高的微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿、腎小球與小動脈上病灶、腎小管擴張、高磷血症及/或需要透析的憑診斷特徵化之腎病症候群。本發明亦涵蓋本發明化合物用於治療及/或預防腎功能不全的後遺症之用途，例如高血壓、肺水腫、心衰竭、尿毒、貧血、電解質紊亂(諸如高鉀血症、低鈉血症)及骨骼與碳水化合物代謝紊亂。

【0133】 另外，本發明化合物適合於治療及/或預防泌尿生殖系統疾患，例如良性前列腺症候群(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺肥大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下泌尿道症候群(LUTS)、神經性膀胱過動症(OAB)、失禁(例如混合型尿失禁、急迫性尿失禁、應力性尿失禁或溢流型尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI))、骨盆疼痛、以及勃起功能障礙和女性性功能障礙。

【0134】 本發明化合物進一步適合於治療及/或預防發炎疾患及自體免疫疾患，諸如類風濕性疾患、眼睛發炎疾患、敗血症(SIRS)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺氣腫(例如由香煙煙霧誘發之肺氣腫)、囊狀纖維化(CF)、多重器官衰竭(MODS、MOF)、腎臟發炎疾患、慢性腸發炎(IBM、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎)、胰臟炎、腹膜炎、膀胱炎、尿道炎、前列腺炎、附睪炎、卵巢炎、輸卵管炎、外陰陰道炎，且亦用於治療及/或預防體內器官之

纖維化疾患，諸如肺、心、腎、骨髓和尤其為肝，以及皮膚纖維化和眼睛纖維化疾患。在本發明之上下文中，術語「纖維化疾患」特別包括下列疾患：諸如肝纖維化、肝硬化、肺纖維化、心內膜纖維化、腎病變、腎小球腎炎、間質性腎纖維化、起因於糖尿病之纖維化損傷、骨髓纖維化、腹膜纖維化和類似的纖維化疾患、硬皮病、硬斑病、癍痕、肥厚性疤痕、痣、糖尿病視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變及結締組織疾患(例如類肉瘤病)。本發明化合物同樣地可用於促進傷口癒合、控制術後疤痕(例如青光眼手術後)及在美妝上用於老化和角質化皮。

【0135】而且，本發明化合物適合於治療及/或預防腫瘤疾患，諸如皮膚癌、乳癌、肺癌、結腸癌和前列腺癌。

【0136】另外，本發明化合物可用於治療及/或預防動脈粥樣硬化、受損的脂質代謝和血脂異常(低脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、高脂血症、組合型高脂血症、高膽固醇血症、無 β 脂蛋白血症、豆固醇血症)、黃瘤病、丹吉爾病(Tangier disease)、脂肪過多、肥胖症、代謝疾患(代謝症候群、高血糖、胰島素依賴糖尿病、非胰島素依賴糖尿病、妊娠性糖尿病、高胰島素血症、胰島素抗性、葡萄糖耐受不良和糖尿病後遺症，諸如視網膜病變、腎病變和神經病變)；貧血(諸如溶血性貧血，紅血球蛋白病症(諸如鎌狀細胞性貧血和地中海型貧血)、巨紅血球貧血、缺鐵性貧血、由於急性失血的貧血、骨髓病性貧血和再生不良性貧血)；胃腸道與腹部疾患(舌炎、牙齦炎、牙周病、食道炎、嗜伊紅性胃腸炎、肥大細胞增生症、克隆氏症、結腸炎、直腸炎、肛門搔癢、腹瀉、乳糜瀉、肝炎、肝纖維化、肝硬化、胰臟炎和膽囊炎)；中樞神經系統疾患與神經退化性疾患(中風、癲癇、憂鬱症)，免疫疾患、甲狀腺疾患(甲狀腺機能亢進)、皮膚疾患(乾癬、痤瘡、濕疹、神經性皮膚炎、各種形式的皮膚炎、以及角膜炎、大疱症、血管炎、蜂窩組織炎、脂層炎、紅斑性狼瘡、紅斑、淋巴瘤、皮膚癌、史維特症候群(Sweet syndrome)、韋克二氏症候群(Weber-Christian syndrome)、癍痕形成、疣形成、凍瘡)；發炎性眼睛疾病(類

肉瘤病、瞼緣炎、結膜炎、虹膜炎、葡萄膜炎、脈絡膜炎、眼炎)，病毒性疾病(由流感病毒、腺病毒和冠狀病毒所引起的，諸如HPV、HCMV、HIV、SARS)；骨骼與關節以及骨骼肌疾患；動脈發炎性變化(多樣形式的動脈炎，諸如動脈內膜炎、動脈中層炎、動脈周圍炎、全動脈炎、風濕性動脈炎、變形性動脈炎、顱動脈炎、顱側動脈炎、巨細胞性動脈炎、肉芽腫性動脈炎、以及霍頓症候群(Horton syndrome)、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)和高安氏動脈炎(Takayasu arteritis))；穆-韋二氏症候群(Muckle-Well syndrome)、菊地氏病(Kikuchi disease)、多軟骨炎、硬皮病以及其他具有發炎或免疫組分之疾患，諸如白內障、惡病質、骨質疏鬆症、痛風、失禁、麻瘋病、塞扎萊症後群(Sezary syndrome)和腫瘤伴生症候群；用於器官移植後的排斥反應及用於傷口癒合和血管新生，特別為慢性傷口的例子。

【0137】根據本發明之化合物係由於其性質型態而特別適合於治療及/或預防呼吸困難，包括睡眠誘發之呼吸困難(諸如中樞性與阻塞性睡眠呼吸暫停)、打鼾(原發性與阻塞性打鼾)、吞嚥困難、周邊與心血管疾患(包括糖尿病微血管病變)及周邊與中樞神經系統疾患(包括神經退化性和神經發炎性疾患)。

【0138】前述在人類中特徵清楚的疾病亦可以可相比的病因發生於其他的哺乳動物中且可同樣地在此以本發明化合物治療。

【0139】在本發明之上下文中，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」包括抑制、延緩、檢查、緩解、減弱、限制、減少、壓制、擊退或治癒疾病、病症、疾患、傷害或健康問題，或此等狀況及/或此等狀況的症狀之發展、過程或進展。應理解術語「治療法」在此與術語「治療(treatment)」為同義。

【0140】術語「預防(prevention)」，「預防(prophylaxis)」及「排除」在本發明之上下文中係以同義使用，且係指避免或降低感染、經歷、罹患或患有疾病、病症、疾患、傷害或健康問題，或此等狀況及/或此等狀況的症狀之發展或前進的風險。

【0141】 疾病、病症、疾患、傷害或健康問題之治療或預防可為部分的或完全的。

【0142】 本發明因此進一步提供本發明化合物用於治療及/或預防疾患，尤其為前述疾患之用途。

【0143】 本發明進一步提供本發明化合物供製造用於治療及/或預防疾患，尤其為前述疾患的藥劑之用途。

【0144】 本發明進一步提供包含本發明化合物中至少一者之藥劑，其係用於治療及/或預防疾患，尤其為前述疾患。

【0145】 本發明進一步提供本發明化合物在用於治療及/或預防疾患，尤其為前述疾患之方法中的用途。

【0146】 本發明進一步提供使用有效量的本發明化合物中至少一者以治療及/或預防疾患，尤其為前述疾患之方法。

【0147】 本發明化合物可單獨使用，或若必要時與一或多種其他的藥理活性物質組合使用，其先決條件為此組合不導致非所欲及不可接受之副作用。本發明因此進一步提供包含本發明化合物中至少一者及一或多種另外的活性成分之藥劑，其尤其用於治療及/或預防前述疾患。適合於此目的之組合活性成分的較佳實例包括：

- TASK1 通道和 TASK3 通道阻斷劑，諸如以實例方式且優先選擇為那些在 WO 2017/097792 A1、WO 2017/097671 A1、WO 2018/015196 A1、WO 2018/228907 A1、WO 2018/228909 A1 中所揭示者；
- P2X3 受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為格法皮克斯(gefapixant)；
- 呼吸刺激劑，諸如以實例方式且優先選擇為茶鹼、多沙普侖(doxapram)、菸鹼二乙胺(nikethamide)、咖啡因；
- 心理刺激劑，諸如以實例方式且優先選擇為莫達非尼(modafinil)、阿莫達非尼(armodafinil)；

- 安非他命(amphetamine)和安非他命衍生物，諸如以實例方式且優先選擇為安非他命、甲基安非他命、派醋甲酯(methylphenidate)；
- 血清素再吸收抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為氟西汀(floxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明(flvoxamine)、查諾頓(trazodone)；
- 血清素前驅物，諸如以實例方式且優先選擇為 L-色胺酸；
- 選擇性血清素正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)；
- 正腎上腺素和特異性促血清素抗憂鬱劑，諸如以實例方式且優先選擇為米氮平(mirtazapine)；
- 選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為阿托莫西汀(atomoxetine)和瑞波西汀(reboxetine)；
- 蕁毒鹼受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為奧昔布寧(oxybutynin)；
- 三環抗憂鬱劑，諸如以實例方式且優先選擇為阿米替林(amitriptyline)、普羅替林(protriptyline)、多慮平(doxepine)、曲米帕明(trimipramine)、伊米帕明(imipramine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)；
- GABA 促效劑，諸如以實例方式且優先選擇為普樂芬(baclofen)；
- α 擬交感神經藥，諸如以實例方式且優先選擇為塞洛唑啉(xylometazoline)、癩間唑啉(oxymetazoline)、苯福林(phenylephrine)、萘甲嘧唑啉(naphazoline)、四氫唑林(tetryzoline)、曲馬唑啉(tramazoline)；
- 糖皮質素，諸如以實例方式且優先選擇為氟替卡松(fluticasone)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclometasone)、莫美他松(mometasone)、替可的松特戊酸鹽(tixocortol pivalate)、丙酮特安皮質醇(triamcinolone acetonide)；
- 大麻素受體促效劑和拮抗劑；
- 碳酸酐酶(carboanhydrase)抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為乙醯偶氮胺(acetazolamide)、甲醋唑胺(methazolamide)和雙氯非那胺(diclofenamide)；

- 類鴉片和苯并二氮呋受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為氟馬西尼(flumazenil)、納洛酮(naloxone)或那曲酮(naltrexone)；
- 膽鹼酯酶抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為新斯的明(neostigmine)、吡斯的明(pyridostigmine)、毒扁豆鹼、多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)；
- N-甲基-D-天門冬胺酸和麩醯胺酸拮抗劑，以實例方式且優先選擇為金剛烷胺(amantadine)、美金剛(memantine)、沙貝魯唑(sabeluzole)；
- 菸鹼受體促效劑；
- 白三烯受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為孟魯司特(montelukast)、崔魯司特(tripelukast)；
- 多巴胺受體拮抗劑，諸如以實例方式且優先選擇為多潘立酮(dromperidone)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、苯甲醯胺、丁酸酚酮(butyrophenone)、吩噻嗪(phenothiazine)；
- 食慾抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為西布曲明(sibutramine)、托必拉美(topiramate)、脂肪酶抑制劑、大麻素受體拮抗劑、芬他命(phentermine)；
- 質子幫浦抑制劑抑制劑，諸如以實例方式且優先選擇為泮托拉唑(pantoprazole)、奧美拉唑(omeprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)；
- 低血壓活性化合物，以實例方式且優先選擇為下列群組：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、血管肽酶抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑、以及利尿劑；
- 改變脂質代謝之活性化合物，以實例方式且優先選擇為下列群組：甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑(諸如以實例方式且較佳為 HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑)、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 促效劑、PPAR- γ 促效劑及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、

脂肪酶抑制劑、聚合性膽汁酸吸附劑、膽汁酸再吸收抑制劑和脂蛋白(a)拮抗劑；

- 偶氮有機硝酸鹽和 NO 予體，例如硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝化甘油、單硝酸異山梨醇酯(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇酯、莫西多明(molsidomine)或 SIN-1 和吸入式 NO；
- 抑制環單磷酸鳥苷(cGMP)及/或環單磷酸腺苷(cAMP)降解之化合物，例如磷酸二酯酶(PDE) 1、2、3、4 及/或 5 之抑制劑，尤其為 PDE 5 抑制劑，諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、塔達拉非(tadalafil)、烏地那非(udenafil)、達生塔非(dasantafil)、阿伐那非(avanafil)、米羅那非(miroadenafil)或羅地那非(lodenafil)；
- 可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之 NO-與原血紅素-非依賴性活化劑，諸如特別為 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 和 WO 02/070510 中所述之化合物；
- 可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之 NO-非依賴性，但原血紅素-依賴性刺激劑，諸如特別為利奧西呱(riociguat)及 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647 and WO 2012/059549 中所述之化合物；
- 影響心臟能量代謝之化合物，以實例方式且優先選擇為依托莫司(etomoxir)、二氯乙酸鹽、雷諾啉(ranolazine)或曲美他啉(trimetazidine)；
- 抗血栓劑，以實例方式且優先選擇為下列群組：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑和促纖維蛋白溶解物質；
- 抗阻塞劑，如用於例如治療慢性阻塞性肺疾病(COPD)或支氣管氣喘，以實例方式且優先選擇為下列群組：吸入性或全身性投予之 β 腎上腺素能受體促效劑(β 模擬劑)和吸入性投予之抗毒蕈鹼能物質；
- 抗發炎劑、免疫調節劑、免疫抑制劑及/或細胞毒性劑，以實例方式且優先選擇為下列群組：全身性或吸入性投予之皮質類固醇、以及反丁烯二酸二

甲酯、芬戈莫德(fingolimod)、格拉替雷乙酸鹽(glatiramer acetate)、 β -干擾素、那他珠單抗(natalizumab)、特立氟胺(teriflunomide)、米托蒽醌(mitoxantrone)、免疫球蛋白、乙醯基半胱胺酸、孟魯司特(montelukast)、泰魯斯特(tipelukast)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺、羥基脲(hydroxycarbamide)、阿奇黴素(azithromycin)、IFN- γ 、吡非尼酮(pirfenidone)或依那西普(etanercept)；

- 抑制信號轉導級聯之化合物，以實例方式且優先選擇為下列群組：激酶抑制劑，特別為下列群組：酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，以實例方式且優先選擇為尼達尼布(nintedanib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、博舒替尼(bosutinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、蘇尼替(sunitinib)、西地尼布(cediranib)、阿西替尼(axitinib)、替拉替尼(telatinib)、伊馬替尼(imatinib)、布立尼布(brivanib)、帕挫帕尼(pazopanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、卡奈替尼(canertinib)、來他替尼(lestaurtinib)、培利替尼(pelitinib)、司馬沙尼(semaxanib)或坦度替尼(tandutinib)；
- 前列環素類似物和 IP 受體促效劑，以實例方式且優先選擇為伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、曲前列環素(treprostinil)、依前列醇(epoprostenol)或賽樂西帕(selexipag)；
- 內皮素受體拮抗劑，以實例方式且優先選擇為波生坦(bosentan)、達洛生坦(darusentan)、安貝生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)；
- 抑制人類嗜中性細胞彈性蛋白酶(HNE)之化合物，以實例方式且優先選擇為西維來司(sivelestat)或 DX-890 (reltran)；
- 抑制胞外基質降解及改變之化合物，以實例方式且優先選擇為基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑，尤其為溶基質素、膠原酶、明膠酶和蛋白聚糖酶(在此上下文中，特別為 MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11 和 MMP-13)及金屬彈性酶(MMP-12)之抑制劑；

- 阻斷血清素與其受體結合之化合物，以實例方式且優先選擇為 5-HT_{2B} 受體拮抗劑，諸如 PRX-08066；
- 生長因子、細胞介素和趨化介素之拮抗劑，以實例方式且優先選擇為 TGF- β 、CTGF、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13 和整合素之拮抗劑；
- Rho 激酶抑制化合物，以實例方式且優先選擇為舒地爾(fasudil)、Y-27632、SLX-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049；及/或
- 抗纖維化劑，以實例方式且優先選擇為吡非尼酮(pirfenidone)、溶血磷脂酸受體受體 1 (LPA-1)拮抗劑、CTGF 抑制劑、IL-4 拮抗劑、IL-13 拮抗劑、TGF- β 拮抗劑。

【0148】 在本發明特佳的實施態樣中，本發明化合物係與一或多種選自由下列者所組成之群組的其他活性化合物組合投予：呼吸刺激劑、心理刺激劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素抗憂鬱劑、促血清素抗憂鬱劑與三環抗憂鬱劑、P2X₃拮抗劑、sGC刺激劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑、抗發炎藥物、免疫調節劑、免疫抑制劑和細胞毒性藥物。

【0149】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的 β 腎上腺素能受體促效劑組合投予：以實例方式且優先選擇為沙丁胺醇(albuterol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、奧西那林(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、茶丙特羅(reproterol)、沙布坦(salbutamol)或沙美特羅(salmeterol)。

【0150】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的抗毒蕈鹼能物質組合投予：以實例方式且優先選擇為異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)或氧托溴銨(oxitropium bromide)。

【0151】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的皮質類固醇組合投予：以實例方式且優先選擇為潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone)、

地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone)。

【0152】較佳地應理解抗血栓劑意指來自下列群組之化合物：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑和促纖維蛋白溶解物質。

【0153】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的血小板凝集抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為阿斯匹靈(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹啉(ticlopidine)或雙嘧達莫(dipyridamole)。

【0154】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的血栓抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、達比加群(dabigatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克賽(clexane)。

【0155】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的GPIIb/IIIa拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

【0156】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的因子Xa抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、非地沙班(fidexaban)、雷紫沙班(razaxaban)、磺達肝癸(fondaparinux)、艾屈肝素(idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

【0157】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與肝素或與低分子量(LMW)肝素衍生物組合投予。

【0158】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的維生素K拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為香豆素(coumarin)。

【0159】較佳地應理解低血壓劑意指來自下列群組之化合物：鈣拮抗劑、血管收縮素AII拮抗劑、ACE抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑和利尿劑。

【0160】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的鈣拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫草(diltiazem)。

【0161】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的 α -1受體阻斷劑組合投予：以實例方式且優先選擇為普拉辛(prazosin)。

【0162】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的 β 受體阻斷劑組合投予：以實例方式且優先選擇為普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、噻嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、布洛洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、卡拉洛爾(carazolol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carateolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈比洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

【0163】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的血管收縮素AII拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為洛沙坦(Iosartan)、坎地沙坦(candesartan)、縴沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

【0164】在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的ACE抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福

辛普利(fosinopril)、奎諾普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或泉多普利(trandopril)。

【0165】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的內皮素拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

【0166】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的腎素抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為阿利吉侖(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

【0167】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的礦物性皮質激素受體拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)或芬內利酮(finerenone)。

【0168】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的利尿劑組合投予：以實例方式且優先選擇為呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、苧氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、喹乙宗(quinethazon)、乙醯唑胺(acetazolamide)、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、甘油、異山梨醇酯(isosorbide)、甘露醇、阿米洛利(amiloride)或三胺蝶素(triamterene)。

【0169】 較佳地應理解脂質代謝修飾劑意指來自下列群組之化合物：CETP抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑(諸如HMG-CoA還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑)、ACAT抑制劑、MTP抑制劑、PPAR- α 促效劑、PPAR- γ 促效劑及/或PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合性膽汁酸吸附劑、膽汁酸再吸收抑制劑、脂肪酶抑制劑和脂蛋白(a)拮抗劑。

【0170】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的CETP抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為托徹普(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

【0171】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的甲狀腺受體促效劑組合投予：以實例方式且優先選擇為D-甲狀腺素、3,5,3'-三碘甲狀腺素(T3)、CGS 23425或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214)。

【0172】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與來自他汀(statin)類別之下下列的HMG-CoA還原酶抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

【0173】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的鯊烯合成抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為BMS-188494或TAK-475。

【0174】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的ACAT抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為阿伐麥布(avasimibe)、美林那胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或SMP-797。

【0175】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的MTP抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

【0176】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的PPAR- γ 促效劑組合投予：以實例方式且優先選擇為吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

【0177】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的PPAR- δ 促效劑組合投予：以實例方式且優先選擇為GW 501516或BAY 68-5042。

【0178】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的膽固醇吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬昔(pamaqueside)。

【0179】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的脂肪酶抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為奧利司他(orlistat)。

【0180】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的聚合性膽汁酸吸附劑組合投予：以實例方式且優先選擇為消膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、考來索文(colesolvam)、考來膠(CholestaGel)或考來替蘭(colestimide)。

【0181】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的膽汁酸再吸收抑制劑組合投予：以實例方式且優先選擇為ASBT (= IBAT)抑制劑，例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

【0182】 在本發明較佳的實施態樣中，本發明化合物係與下列的脂蛋白(a)拮抗劑組合投予：以實例方式且優先選擇為吉卡賓鈣(gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸。

【0183】 特別優先選擇為本發明化合物與一或多種選自由下列者所組成之群組的其他活性化合物之組合：呼吸刺激劑、心理刺激劑、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素抗憂鬱劑、促血清素抗憂鬱劑和三環抗憂鬱劑、sGC刺激劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑、抗發炎藥物、免疫調節劑、免疫抑制劑和細胞毒性藥物。

【0184】 若必要時，本發明化合物可與一或多種其他的醫療用具組合使用，其先決條件為此組合不導致非所欲及不可接受之副作用。適合於此目的之醫療用具的較佳實力包括：

- 用於呼吸道正壓通氣之裝置，諸如以實例方式且優先選擇為CPAP (持續性呼吸道正壓)裝置、BiPAP (雙向呼吸道正壓)裝置及IPPV (間歇性通氣正壓)裝置

- 舌下神經之神經刺激器
- 口腔內用具，諸如以實例方式且優先選擇為推出矯正器
- 可棄式鼻閥
- 鼻支架

【0185】 本發明進一步提供包含通常與一或多種惰性、無毒性、醫藥上適合的賦形劑一起的至少一種本發明化合物之藥劑及其出於前述目的之用途。

【0186】 本發明化合物可於全身及/或局部起作用。出於此目的，本發明化合物可以適合的方式投予，例如藉由經口、腸胃外、肺、鼻、咽部、舌下、舌部、頰內、直腸、皮膚、透皮、結膜或耳路徑，或作為移植物或支架。

【0187】 本發明化合物可以適合該等投予路徑之投予形式投予。

【0188】 適合於經口投予之投予形式為那些根據先前技術操作且快速及/或以修飾方式釋放本發明化合物且其含有呈結晶及/或非晶形化及/或溶解形式的本發明化合物之形式，例如錠劑(未經包膜或經包膜之錠劑，例如以耐胃液或延緩溶解或不溶性包膜劑，其控制本發明化合物之釋放)、在口腔內快速崩解之錠劑或膜劑/扁片劑(oblate)、膜劑/凍乾物、膠囊(例如硬式或軟式明膠膠囊)、糖衣錠、顆粒、丸劑、粉劑、乳液、懸液液、氣霧劑或溶液。

【0189】 腸胃外投予可繞過吸收步驟(例如經靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或管腔內進行)或包括吸收(例如經吸入、肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內進行)。適合於腸胃外投予之投予形式尤其包括用於注射和輸注之呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑形式的製劑。

【0190】 適合於其他投予路徑的實例為可吸入的醫藥形式(包括粉末吸入劑、噴霧劑、計量氣霧劑)、鼻滴劑、溶液或噴霧、喉嚨噴霧，錠劑，用於舌部、舌下或頰內投予之膜劑/扁片劑或膠囊，栓劑、耳或眼製劑、陰道膠囊、水性懸液劑(洗劑、振盪混合劑)、親脂性懸液劑、軟膏、乳霜、透皮治療系統(例如貼片)、乳狀劑、糊劑、泡沫劑、撒布粉、移植物或支架。

【0191】 以經口、腸胃外及局部投予較佳，特別為經口、靜脈內、鼻內及咽部投予。

【0192】 本發明化合物可轉化成所提及之投予形式。這可藉由與惰性、無毒性、醫藥上適合的賦形劑混合而以本身已知的方式完成。該等賦形劑尤其包括載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇)、乳化劑和分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨醇酐油酸指)、結合劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮)、合成與天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸)、著色劑(例如無機顏料，例如鐵氧化物)及調味劑及/或氣味校正劑。

【0193】 在腸胃外投予的例子中，頃發現通常有利的是以投予約0.001至1 mg/kg，較佳為約0.01至0.5 mg/kg體重的量達成有效的結果。在經口投予的例子中，劑量為約0.01至100 mg/kg，較佳為約0.01至20 mg/kg，且最佳為0.1至10 mg/kg體重。在經肺內投予的例子中，劑量通常為每次吸入約0.1至50 mg。

【0194】 不過，在一些例子中可能必須偏離所述之量，且特別以體重、投予路徑、對活性成分的個別反應、製劑本性及進行投予的時間或間隔為函數。因此，在一些例子中可能以低於前述最小量即足以管理，而在其他的例子中必須超過所提及的上限。在投予較大量的例子中，可能建議將一天內的量分成數個個別的劑量。

【0195】 以續接的操作實施例例證本發明。本發明不受限於該實施例。

【實施方式】

【0196】 A. 實施例

縮寫和首字母縮寫：

abs.	絕對
Ac	乙醯基
aq.	水性，水溶液
Boc	第三丁氧基羰基
br.	寬峰(在 NMR 信號中)

Ex.	實施例
Bu	丁基
c	濃度
cat.	催化
CI	化學電離(在 MS 中)
d	雙重峰(在 NMR 中)
d	天
DCI	直接化學電離(在 MS 中)
dd	雙重的雙重峰(在 NMR 中)
diamix	非鏡像異構物混合物
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dq	雙重的四重峰(在 NMR 中)
dt	雙重的三重峰(在 NMR 中)
o. t.	理論值(在化學產量中)
EI	電子衝擊電離(在 MS 中)
eq.	當量
ESI	電噴霧電離(在 MS 中)
Et	乙基
h	小時
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子
HOBt	1-羥基-1H-苯并三唑水合物
HPLC	高壓高性能液相層析法
iPr	異丙基
conc.	濃縮(在溶液的例子中)
LC	液相層析法
LC-MS	液相層析法-偶聯質譜法
lit.	文獻(參考)
m	多重峰(在 NMR 中)
Me	甲基
min	分鐘
MS	質譜法
NMR	核磁共振光譜法
Ph	苯基
Pr	丙基
q	四重峰(在 NMR 中)
quant.	定量(在化學產量中)
RP	反相(在 HPLC 中)
RT	室溫
Rt	滯留時間(在 HPLC、LC-MS 中)
s	單峰(在 NMR 中)
t	三重峰(在 NMR 中)
tBu	第三丁基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

UV	紫外光譜法
v/v	體積對體積之比值(溶液)
tog.	共同

【0197】 LC-MS、GC-MS及HPLC方法

【0198】 方法1 (LC-MS)：

MS儀器類型：Thermo Scientific FT-MS；儀器類型UHPLC+：Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μ m；流動相A：1 l 水+ 0.01%甲酸；流動相B：1 l 乙腈+0.01%甲酸；梯度：0.0 min 10% B $\rightarrow$ 2.5 min 95% B $\rightarrow$ 3.5 min 95% B；烘箱：50°C；流速：0.90 ml/min；UV檢測：210 nm/最優化積分路徑210-300 nm。

【0199】 方法2 (LC-MS)：

MS儀器類型：Waters TOF instrument；UPLC儀器類型：Waters Acquity I-CLASS；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm；流動相A：1 l 水+ 0.100 ml之99%濃度甲酸；流動相B：1 l 乙腈+0.100 ml之99%濃度甲酸；梯度：0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.40 ml/min；UV檢測：210 nm。

【0200】 方法3 (GC-MS)：

儀器：Thermo Scientific DSQII；Thermo Scientific Trace GC Ultra；管柱：Restek RTX-35MS, 15 m x 200 μ m x 0.33 μ m；以氦氣之恆定流速：1.20 ml/min；烘箱：60°C；入口：220°C；梯度：60°C，30°C/min $\rightarrow$ 300°C (維持3.33 min)。

【0201】 方法4 (LC-MS)：

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm；流動相A：1 l 水+ 0.25 ml之99%濃度甲酸，流動相B：1 l 乙腈+0.25 ml之99%濃度甲酸；梯度：0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.40 ml/min；UV檢測：210 nm。

【0202】 方法5 (LC-MS)：

儀器：Waters Single Quad MS System；instrument Waters UPLC Acquity；管柱：Waters BEH C18 1.7 μ 50 x 2.1 mm；流動相A：1 l水+ 1.0 ml (25%濃度氨)/l，流動相B：1 l乙腈；梯度：0.0 min 92% A $\rightarrow$ 0.1 min 92% A $\rightarrow$ 1.8 min 5% A $\rightarrow$ 3.5 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.45 ml/min；UV檢測：210 nm。

【0203】 方法6 (LC-MS)：

MS 儀器：Waters SQD2 HPLC 儀器：Waters UPLC；管柱：Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 μ m；流動相A：水+0.025%甲酸，流動相B：乙腈(ULC)+0.025%甲酸；梯度：0.0 min 98% A - 0.9 min 25% A - 1.0 min 5% A - 1.4 min 5% A - 1.41 min 98% A - 1.5 min 98% A；烘箱：40°C；流速：0.600 ml/min；UV檢測：DAD；210 nm。

【0204】 方法7 (製備性HPLC)：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。
流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)。
梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A；0至2 min以23 ml流動相B；2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速。

【0205】 方法8 (製備性HPLC)：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。
流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)。
梯度型態：0至2 min以63 ml流動相A，0至2 min以7 ml流動相B，2至10 min自63 ml至39 ml流動相A及自7 ml至31 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及

70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速。

【0206】 方法9 (製備性HPLC)：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。

流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)。

梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速。

【0207】 方法10 (製備性HPLC)：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。

流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)。

梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml之之流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速。

【0208】 方法11 (製備性HPLC)：

儀器：Abimed Gilson 305；管柱：Reposil C18 10 μ m，250 mm x 30 mm；流

動相A：水，流動相B：乙腈；梯度：0-3 min 10% B，3-27 min 10% B → 95% B，27-34.5 min 95% B，34.5-35.5 min 95% B → 10% B，35.5-36.5 min 10% B；流速：50 ml/min；室溫；UV檢測：210 nm。

【0209】 方法12 (LC-MS)：

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm；流動相 A：1 l 水+ 0.25 ml 之 99%濃度甲酸，流動相 B：1 l 乙腈+0.25 ml 之 99%濃度甲酸；梯度：0.0 min 95% A $\rightarrow$ 6.0 min 5% A $\rightarrow$ 7.5 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.35 ml/min；UV 檢測：210 nm。

【0210】 其他細節：

【0211】 接續的 ^1H NMR信號之耦合樣式的說明係以討論中的信號之視覺外觀主導且不一定對應於嚴格的物理上正確的解釋。所述之化學位移通常係指討論中的信號中心；在寬的多重峰例子中，通常給出間隔。

【0212】 在 ^1H NMR光譜中的所有數字皆表明化學位移 $\delta[\text{ppm}]$ = 以ppm計。

【0213】 接續在各段中給出之 ^1H NMR光譜中的質子信號之多重性表明在各例子中所觀察到的信號形狀且不考慮高階信號現象。化學位移的陳述通常與討論中的信號中心有關。在寬的多重峰例子中，給出間隔。經溶劑或水隱蔽之信號經暫時地分配或未列出。明顯變寬的信號(例如由一部分的分子快速旋轉或由於交換質子所引起)同樣經暫時地分配(常被稱為寬的多重峰或寬的單峰)或未列出。

【0214】 經選擇之合成中間物及操作實施例的 ^1H NMR數據係以 ^1H NMR波峰列表的形式陳述。關於各信號波峰，先列出以ppm計的 $\delta[\text{ppm}]$ 值及接著列出在圓括號中的信號強度。不同的信號波峰之 $\delta[\text{ppm}]$ 值/信號強度數值對係以逗號彼此隔開。實施例之波峰列表因此採用以下形式： $\delta[\text{ppm}]1$ (強度1), $\delta[\text{ppm}]2$ (強度2), ..., $\delta[\text{ppm}]i$ (強度i), ..., $\delta[\text{ppm}]n$ (強度n)。

【0215】 尖銳信號的強度係與印出之NMR光譜實例中的信號高度(以cm計)互相關聯，且顯示出與其他信號相比的信號強度之真實比例。在寬信號的例子中，可顯示出與光譜中的最強信號相比的數個波峰或信號中間及其相對強度。 ^1H NMR波峰列表類似於習知的 ^1H NMR印出圖(printout)，且因此通常含有以習知的NMR解讀中所列出的所有波峰。另外，與習知的 ^1H NMR印出圖一樣，其可顯示溶劑信號、同樣地以本發明提供的標的化合物之立體異構物

信號及/或雜質波峰。標的化合物之立體異構物的波峰及/或雜質波峰通常具有平均比標的化合物的波峰(例如具有>90%之純度)更低的強度。此等立體異構物及/或雜質可能為特定的製備方法之代表物。該等波峰因此可有助於參考「副產物指紋」以識別吾等之製備方法的再現性。以已知的方法(MestreC、ACD模擬或使用憑經驗評估之預期值)計算標的化合物的波峰之專家若必要時可視需要地使用額外的強度過濾器分離標的化合物的波峰。此分離可能類似於習知的¹H NMR解讀中討論的波峰擷取。以波峰列表形式的NMR數據呈現之詳細說明可見於文獻中"Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (參考 Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014 或 <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在 Research Disclosure Database Number 605005中所述之波峰擷取常規中，參數「最小高度(MinimumHeight)」可設立在1%與4%之間。然而，亦可能取決於化學結構類型及/或取決於欲分析之化合物的濃度而建議設立參數「最小高度」至<1%之數值。

【0216】 若陳述時，熔點及熔點範圍係未經校正的。

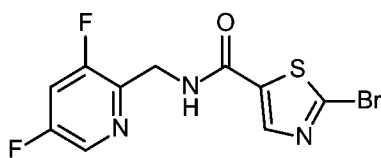
【0217】 若反應產物係以濕磨、攪拌或再結晶而獲得的情況下，時常有可能以層析法自各自的母液分離出更多的產物量。然而，在下文省略此層析法的說明，除非可能僅於此步驟中分離出大部分總產量。

【0218】 未於下文明確地說明其製備方法的所有反應物或試劑係於市場上購自通常可取得的來源。關於同樣地未於下文說明其製備方法且不可於市場上獲得或自通常不可取得的來源獲得的所有其他反應物或試劑，參考其中說明其製備方法的公開文獻。

【0219】 起始材料及中間物：

【0220】 實施例1A

【0221】 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



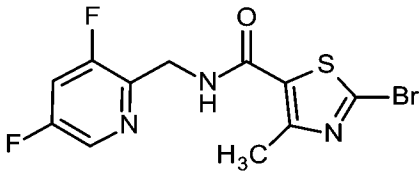
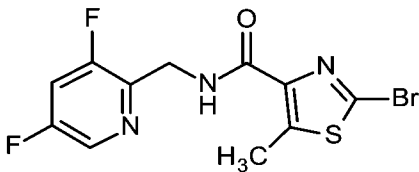
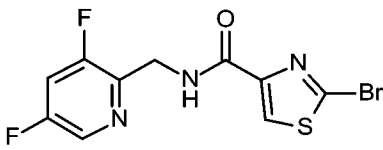
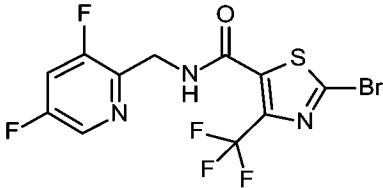
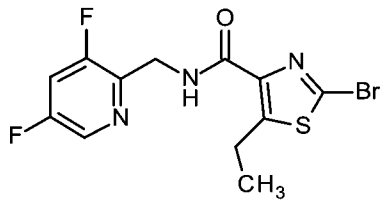
【0222】 將50.24 ml (288.41 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至450 ml乙腈中的20 g (96.14 mmol) 2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸及29.21 g (134.59 mmol) 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽之溶液中，將混合物使用冰浴冷卻至0°C且接著將74.4 ml (124.98 mmol)在乙酸乙酯中的T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物)之50%濃度溶液逐滴添加至反應溶液中。在添加結束後，將反應溶液溫熱至室溫且在此溫度下攪拌4 h。接著將約250 ml水添加至溶液中。接著將所得水相以乙酸乙酯萃取3x。隨後將合併的有機相通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物以二乙醚濕磨且接著經空氣乾燥。這給出成為淺米黃色固體的27.3 g (81.7 mmol，85%之理論值)標的產物。將回收的母液在減壓下蒸發至乾燥且所得殘餘物在矽膠上以管柱層析法進一步純化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 g管柱；流動相：環己烷/乙酸乙酯 9:1→經15 CV (CV = 管柱體積)之梯度→環己烷/乙酸乙酯 1:1)。這給出另外成為白色固體的2.1 g (6.28 mmol，6.5%之理論值)標的化合物。

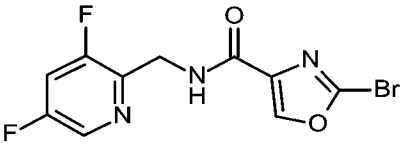
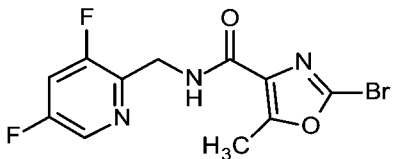
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d6, δ/ppm)：4.59 (d, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.32 (br. t, 1H)。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.38 min；m/z = 333/335 (M+H)⁺。

【0223】 下列的實施例2A至8A之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例1A製得：

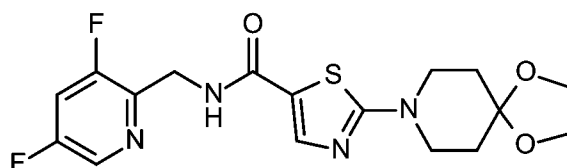
實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
-----	----------------	------

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
2A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺 	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 2.48-2.56 (s, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 4.56 (d, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.55 \text{ min}$; $m/z = 349/347$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。
3A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺 	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 2.48-2.56 (s, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 4.56 (d, 2H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.51 \text{ min}$; $m/z = 349/347$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。
4A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺 	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 4.60 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.89 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.56 \text{ min}$; $m/z = 333/335$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。
5A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺 	LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.71 \text{ min}$; $m/z = 401/403$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。
6A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺 	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 1.20 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.06 \text{ min}$; $m/z = 361/363$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
7A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-1,3-噁唑-4-羧酸及 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm) : 4.57 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.81 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.37 min ; m/z = 317/319 (M+H) ⁺ 。
8A	2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-5-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸及 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm) : 2.56 (s, 3H), 4.54 (d, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.85 (br. t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.64 min ; m/z = 331/333 (M+H) ⁺ 。

【0224】 實施例9A

【0225】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



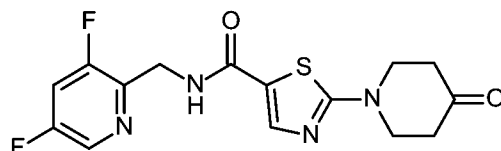
【0226】 將2 g (5.99 mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺溶解在30 ml THF中，且添加4.88 g (14.96 mmol)碳酸鉍。接著將1.29 g (8.98 mmol) 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷計量添加至反應溶液中，隨後將其在回流溫度下攪拌隔夜。在冷卻後，將反應混合物直接施加至矽膠且在矽膠上以管柱層析法純化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 50 g管柱；流動相：環己烷/乙酸乙酯 85:15 → 經15 CV (CV = 管柱體積)之梯度→乙酸乙酯)。接著將所獲得的產物流份合併，在旋轉蒸發器上濃縮且在減壓下乾燥。這給出成為淺米黃色固體的1.40 g (3.53 mmol，99%之理論值)標的化合物。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm) : 1.71 (t, 4H), 3.56 (t, 4H), 3.92 (s, 4H), 4.53 (br. d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.74 (t, 1H)。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.73 \text{ min}$; $m/z = 397 (M+H)^+$ 。

【0227】 實施例10A

【0228】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



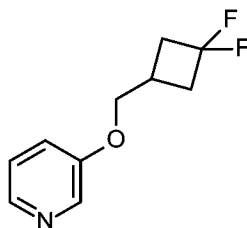
【0229】 將2.3 g (5.80 mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺溶解在15 ml丙酮中且添加15 ml半濃縮水性氫氯酸。接著將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮且隨後溶解在水中。接著將水溶液使用碳酸氫鈉飽和溶液調整至pH 7。以抽氣濾出所得沉澱物，以水重複清洗且在減壓下乾燥。這給出成為白色固體的1.96 g (5.49 mmol, 95%之理論值)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 2.48-2.56 (t, 4H, 被 DMSO 部分遮蔽), 3.82 (t, 4H), 4.54 (br. d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.78 (t, 1H) 。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.09 \text{ min}$; $m/z = 353 (M+H)^+$ 。

【0230】 實施例11A

【0231】 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]吡啶



【0232】 將2 g (21.03 mmol)吡啶-3-醇溶解在40 ml THF中且添加7.17 g (27.34 mmol)三苯膦。接著將澄清溶液冷卻至0°C。將另外30 ml THF添加至所得懸浮液中。將5.53 g (27.34 mmol)偶氮二羧酸二異丙酯添加至此懸浮液中且將混合物在此溫度下攪拌5 min。接著逐滴添加溶解在10 ml THF中的3.34 g (27.34

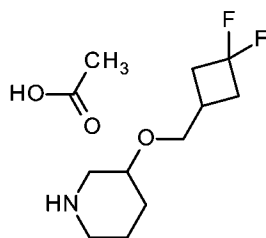
mmol)(二氟環丁基)甲醇，且在添加結束後移除冰浴。在室溫下攪拌約1小時後，形成澄清黃色溶液，將其在此溫度下攪拌隔夜。接著添加水且將反應溶液以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機相以氯化鈉飽和溶液清洗，分離且通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物與約150 ml環己烷攪拌。接著將沉澱的三苯膦氧化物以抽氣濾出且以環己烷重複清洗。將所獲得的過濾物合併且在減壓下濃縮至乾燥。這給出成為黃色油的3.69 g (18.52 mmol，88%之理論值)標的化合物。以未進一步純化之所獲得的標的化合物反應。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm) : 2.42-2.55 (m, 2H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H) 。 4.11 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H) 。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.12$ min ; $m/z = 200$ ($M+H$) $^+$ 。

【0233】 實施例12A

【0234】 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]哌啶乙酸鹽(1:1)(消旋物)



【0235】 將2.5 g (12.55 mmol) 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]吡啶溶解在20 ml冰醋酸中且使用H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7)氫化。

【0236】 反應條件：

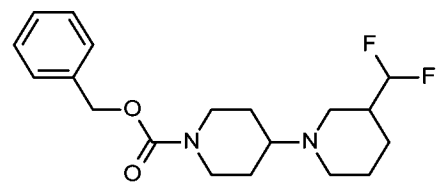
【0237】 觸媒：Pd/C 10%；溶劑：冰醋酸；匣壓力：80巴氫氣；流速：1 ml/min；溫度：80°C

【0238】 在反應完成後，反應混合物濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物在減壓下於室溫下經隔液乾燥。這給出成為黃色油的4.2 g標的化合物。以未進一步純化的標的化合物反應。

GC-MS (方法 3) : $R_t = 3.87 \text{ min}$; $m/z = 205 \text{ (M-C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{)}^+$ 。

【0239】 實施例13A

【0240】 3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)

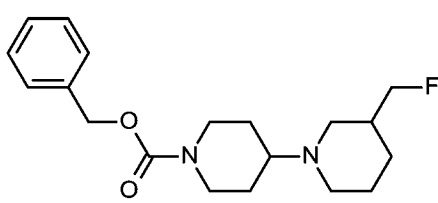
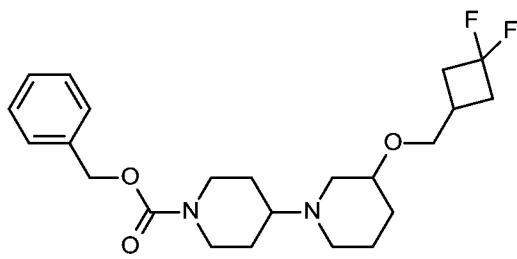
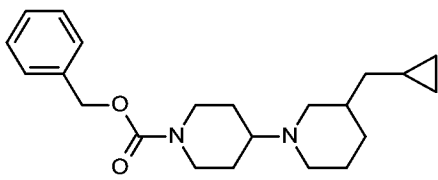


【0241】 將15 ml二氯甲烷中的1 g (4.29 mmol) 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯、883 mg (5.14 mmol) 3-(二氟甲基)哌啶鹽酸鹽(1:1)及0.9 ml (5.14 mmol) N,N-二異丙基乙胺(將少量的4Å分子篩另外添加至反應溶液中)在室溫下攪拌1 h。接著添加1.363 g (6.43 mmol)乙醯氧基硼氫化鈉且接著將反應混合物在室溫下持續攪拌隔夜。接著濾出分子篩且以二氯甲烷清洗，且將將所得過濾物以碳酸氫鈉溶液清洗兩次及以氯化鈉飽和溶液清洗一次。最後分離有機相，且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。這給出成為澄清無色油的1.39 g (3.54 mmol，純度89%，83%之理論值)標的化合物。以未進一步純化的標的化合物反應。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.04 \text{ min}$; $m/z = 353 \text{ (M+H)}^+$ 。

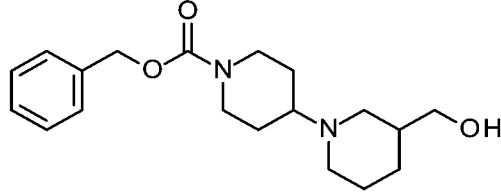
【0242】 下列的實施例14A至17A之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例13A製得：

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
14A	3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物) 來自 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯及 3-(三氟甲基)哌啶	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm) : 1.15-1.24 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.69 (br. d, 3H), 1.84 (br. d, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.68-2.88 (m, 3H), 2.92 (br. d, 1H), 4.16 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H) 。 LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.62 \text{ min}$; $m/z = 371 \text{ (M+H)}^+$ 。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
15A	3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯 (消旋物)  來自 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯及 3-(氟 甲基)哌啶鹽酸鹽(1:1)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 0.96-1.04 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60 (br. d, 2H), 1.68 (br. d, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.00 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.64-2.88 (m, 4H), 4.02 (br. d, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H) 。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 335(\text{M}+\text{H})^+$ 。
16A	3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌 啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)  來自 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯及 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]哌啶乙酸鹽 (1:1)(消旋物)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm) : 1.00-1.12 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.96 (t, 1H), 2.08 (t, 1H), 2.22-2.36 (m, 3H), 2.46 (t, 1H), 2.48-2.66 (m, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.92 (br. d, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H) 。 LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.69 \text{ min}$; $m/z = 423 (\text{M}+\text{H})^+$ 。
17A	苯甲基 3-(環丙基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'- 羧酸酯(消旋物)  來自 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯及 3-(環 丙基甲基)哌啶(消旋物)	LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.68 \text{ min}$; $m/z = 357 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0243】 實施例18A

【0244】 rac-3-(羥基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



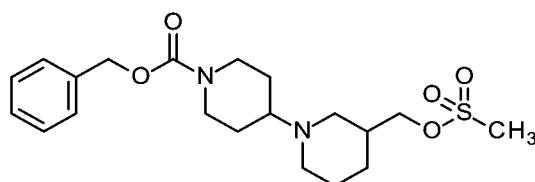
【0245】 將乙酸(1.8 ml , 32 mmol)添加至50 ml二氯甲烷中的rac-4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(5.00 g , 21.4 mmol)及哌啶-3-基甲醇(4.94 g , 42.9 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(5.45 g , 25.7

mmol)添加至反應中且在室溫下持續攪拌。在2 h後，添加 NaHCO_3 飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。以抽氣濾出乾燥劑，將過濾物濃縮且將殘餘物施加至Isolute®。接著將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One；管柱：Snap Ultra 100 g；DCM/MeOH梯度：2% MeOH至20% MeOH；流速100 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出4.37 g (純度100%，61%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.92$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0246】 實施例19A

【0247】 rac-3-[[(甲基磺醯基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

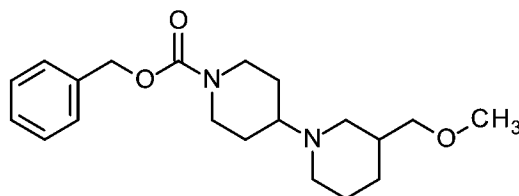


【0248】 在氫氣下，將rac-3-(羥基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(5.42 g，16.3 mmol)先裝入65 ml二氯甲烷中，添加三乙胺(3.0 ml，21 mmol)且將混合物冷卻至0°C。在此溫度下逐滴添加甲磺醯氯(1.5 ml，20 mmol)。接著將混合物在0°C下攪拌15 min，然後移除冰浴且在室溫下持續攪拌。在15 min後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以1 N氫氯酸、 NaHCO_3 飽和溶液及 NaCl 飽和溶液依序清洗。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥且無需進一步純化而進一步反應。這給出6.16 g (純度100%，92%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 12)： $R_t = 1.39$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0249】 實施例20A

【0250】 rac-3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

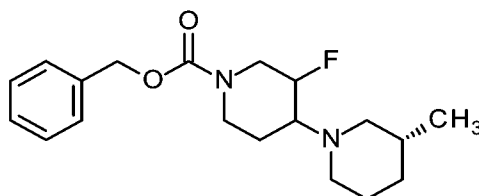


【0251】 將甲醇鈉溶液(840 μ l, 25%於甲醇中, 3.7 mmol)添加至10 ml DMF 中的rac-3-[[[(甲氧基羰基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(500 mg, 1.22 mmol)之溶液中, 且將混合物在50°C下攪拌隔夜。在旋轉蒸發器上移除溶劑且將殘餘物溶解在乙酸乙酯中, 且以水及NaCl飽和溶液依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One; 管柱: Snap Ultra 25 g; DCM/MeOH梯度: 2% MeOH至20% MeOH; 流速75 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出146 mg (純度100%, 35%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4): R_t = 0.59 min; MS (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺。

【0252】 實施例21A

【0253】 diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

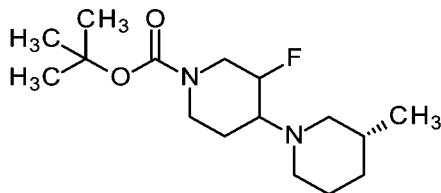


【0254】 將乙酸(1.71 ml, 29.85 mmol)添加至200 ml二氯甲烷中的rac-3-氟-4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(5 g, 19.9 mmol)及(3R)-3-甲基哌啶(5.4 g, 39.8 mmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌4 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.06 g, 23.88 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One; 管柱: Snap Ultra 100 g; DCM/MeOH梯度: 2% MeOH至20% MeOH; 流速100 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出5.13 g (純度55%, 42%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.05$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 335$ $[M+H]^+$ 。

【0255】 實施例22A

【0256】 diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸第三丁酯

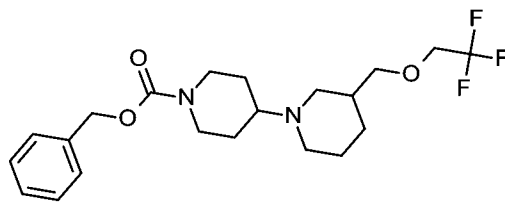


【0257】 將(3R)-3-甲基哌啶鹽酸鹽(6.24 g , 46.0 mmol)先裝入250 ml 1,2-二氯乙烷中。添加N,N-二異丙基乙胺(8.0 ml , 46 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 min。添加rac-3-氟-4-側氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.00 g , 23.0 mmol)及乙酸(2.0 ml , 35 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.85 g , 27.6 mmol)且接著將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100 x 30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出5.30 g (純度100%，77%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.52$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 301$ $[M+H]^+$ 。

【0258】 實施例23A

【0259】 rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

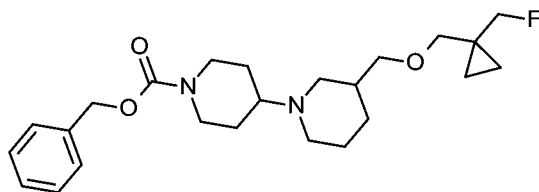


【0260】 在氬氣下，將2,2,2-三氟乙醇(66 μ l，910 μ mol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物在冰浴中冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[[[(甲基磺醯基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μ mol)且將反應混合物在60°C下攪拌。在6 h後，添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出218 mg (純度81%，70%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.33 min；MS (ESIpos)：m/z = 415 [M+H]⁺。

【0261】 實施例24A

【0262】 rac-3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

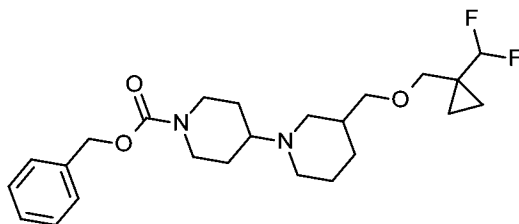


【0263】 在氬氣下，將[1-(氟甲基)環丙基]甲醇(95.1 mg，913 μ mol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下，添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[[[(甲基磺醯基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μ mol)且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。接著添加水且反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出204 mg (純度40%，32%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.36 min；MS (ESIpos)：m/z = 419 [M+H]⁺。

【0264】 實施例25A

【0265】 rac-3-([1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

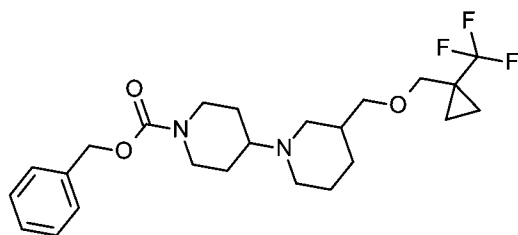


【0266】 在氬氣下，將[1-(二氟甲基)環丙基]甲醇(112 mg，913 μ mol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物在冰浴中冷卻至0°C。在此溫度下，添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[(甲基磺醯基)氧基]甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μ mol)且將反應混合物在60°C下攪拌。在6 h後，添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出197 mg (純度51%，37%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.41 min；MS (ESIpos)：m/z = 437 [M+H]⁺。

【0267】 實施例26A

【0268】 rac-3-([1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



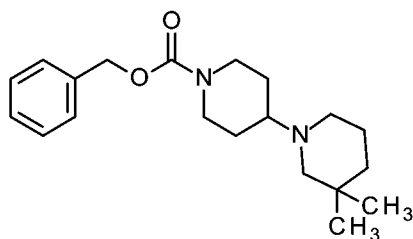
【0269】 在氬氣下，將[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇(128 mg，913 μ mol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下，添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[(甲基磺醯基)氧基]甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μ mol)且將反應混合物在60°C下攪拌。在6 h後，添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將

有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出212 mg (純度58%，44%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : R_t = 1.48 min ; MS (ESIpos) : m/z = 455 [M+H]⁺。

【0270】 實施例27A

【0271】 3,3-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

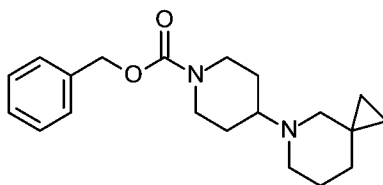


【0272】 將乙酸(74 μl, 1.3 mmol)添加至7 ml二氯甲烷中的4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(200 mg, 純度58%, 857 μmol)及3,3-二甲基哌啶(240 μl, 1.7 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌5 h。隨後將三乙醯氧基硼氫化鈉(218 mg, 1.03 mmol)添加至反應中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑，將過濾物濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出280 mg (純度81%，80%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : R_t = 1.18 min ; MS (ESIpos) : m/z = 331 [M+H]⁺。

【0273】 實施例28A

【0274】 4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯



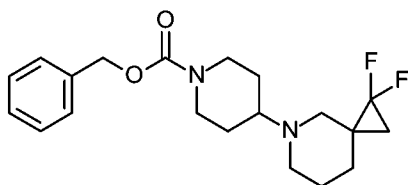
【0275】 將乙酸(110 μl, 1.9 mmol)添加至10 ml二氯甲烷中的4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(300 mg, 1.29 mmol)及5-氮雜螺[2.5]辛烷(286 mg, 2.57 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌5 h。隨後將三乙醯氧基硼氫化鈉(327 mg, 1.54 mmol)添加至反應中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶

液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。濾出乾燥劑，將過濾物濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出368 mg (純度40%，35%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 329 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0276】 實施例29A

【0277】 rac-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯

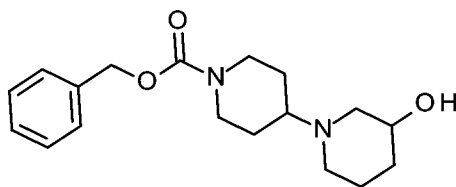


【0278】 將乙酸(110 μl , 1.9 mmol)添加至10 ml二氯甲烷中的4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(300 mg , 1.29 mmol)及rac-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(354 mg , 1.93 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌4 h。隨後將三乙醯氧基硼氫化鈉(327 mg , 1.54 mmol)添加至反應中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 NaHCO_3 飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。濾出乾燥劑，將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出405 mg (純度61%，53%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 365 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0279】 實施例30A

【0280】 rac-3-羥基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



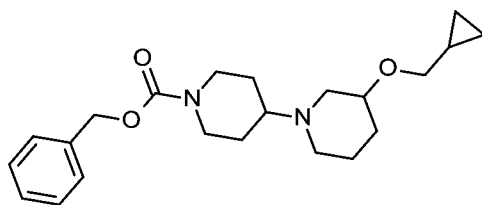
【0281】 將三乙胺(1.8 ml , 13 mmol)及乙酸(740 μl , 13 mmol)添加至100 ml二氯甲烷中的4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(2.00 g , 8.57 mmol)及哌啶-3-醇(1.73 g , 17.1 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌4 h。隨後將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.18 g , 10.3 mmol)添加至反應中且將混合物在室溫下攪拌48 h。添加

NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One; 管柱: Snap Ultra 50 g; DCM/MeOH 梯度: 2% MeOH至20% MeOH; 流速100 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出1.87 g (純度100%, 68%之理論值) 標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 319 [M+H]⁺。

【0282】 實施例31A

【0283】 rac-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

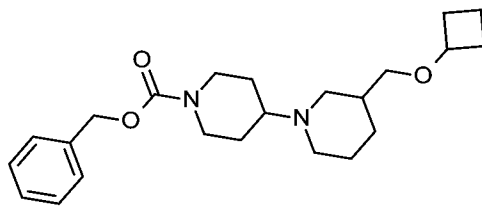


【0284】 在氫氣下, 將rac-3-羥基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg, 785 μmol)先裝入5 ml THF中, 且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(47.1 mg, 純度60%, 1.18 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加(溴甲基)環丙烷(110 μl, 1.2 mmol)且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。添加(溴甲基)環丙烷(110 μl, 1.2 mmol)及氫化鈉(47.1 mg, 純度60%, 1.18 mmol)且將混合物在60°C下再攪拌24 h。隨後將產物以製備性HPLC分離(管柱: Chromatorex C18 10 μm, 250 x 30 mm, 流動相A=水, B=乙腈; 梯度: 0.0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100 % B; 26 min 5% B; 流速: 50 ml/min; 0.1%甲酸)。將含產物之流份合併且在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出68.0 mg (純度68%, 16%之理論值) 標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺。

【0285】 實施例32A

【0286】 rac-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

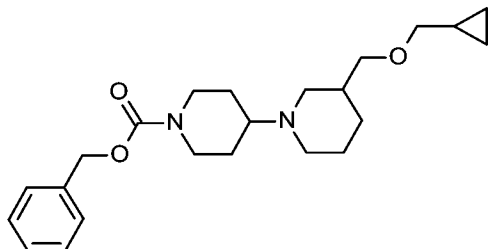


【0287】 在氫氣下，將環丁醇(72 μ l，910 μ mol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[[[(甲基磺醯基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μ mol)且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。接著添加水且反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出290 mg (純度46%，57%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)：R_t = 0.73 min；MS (ESIpos)：m/z = 387 [M+H]⁺。

【0288】 實施例33A

【0289】 rac-3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



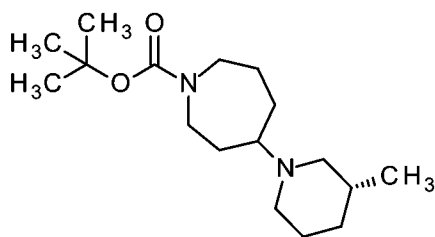
【0290】 在氫氣下，將氫化鈉(268 mg，純度60%，6.70 mmol)先裝入25 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加環丙基甲醇(540 μ l，6.7 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-[[[(甲基磺醯基)氧基]甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(2.50 g，6.09 mmol)且將反應混合物在55°C下攪拌隔夜。添加環丙基甲醇(540 μ l，6.7 mmol)及氫化鈉(268 mg，純度60%，6.70 mmol)且將混合物在55°C下再攪拌24 h。接著添加水且反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100 x 30 mm；流動相A：水，

流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%濃度甲酸，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫，波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以63 ml流動相A，0至2 min以7 ml流動相B，2至10 min自63 ml至39 ml流動相A及自7 ml至31 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出241 mg (純度78%，8%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.27$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 387 [M+H]^+$ 。

【0291】 實施例34A

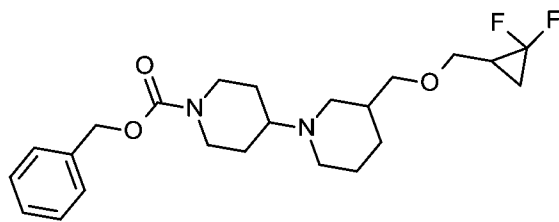
【0292】 4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯



【0293】 將乙酸(72 μ l，1.3 mmol)添加至5 ml二氯甲烷中的4-側氧氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(179 mg，840 μ mol)及(3R)-3-甲基哌啶(167 mg，1.68 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌。在5 h後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(214 mg，1.01 mmol)添加至反應中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。以抽氣濾出乾燥劑，將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出215 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0294】 實施例35A

【0295】 diamix-3-([[-2,2-二氟環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

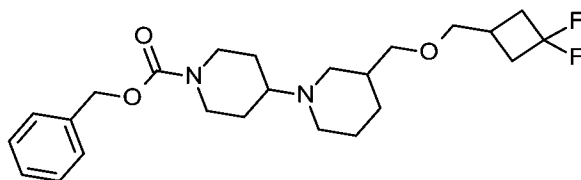


【0296】 在氬氣下，將rac-(2,2-二氟環丙基)甲醇(98.7 mg，913 μmol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-{[(甲基磺醯基)氧基]甲基}[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μmol)且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出343 mg (純度56%，74%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.32 min；MS (ESIpos)：m/z = 423 [M+H]⁺。

【0297】 實施例36A

【0298】 rac-3-{[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基}[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

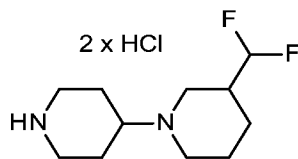


【0299】 在氬氣下，將(3,3-二氟環丁基)甲醇(112 mg，913 μmol)先裝入5 ml DMF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(36.5 mg，純度60%，913 μmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加rac-3-{[(甲基磺醯基)氧基]甲基}[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(250 mg，609 μmol)且將反應混合物在60°C下攪拌。在6 h後，添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出287 mg (純度33%，36%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.44 min；MS (ESIpos)：m/z = 437 [M+H]⁺。

【0300】 實施例37A

【0301】 3-(二氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)



【0302】 將1.35 g (3.83 mmol) 3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)溶解在100 ml乙醇中且使用H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7)氫化。

【0303】 反應條件：

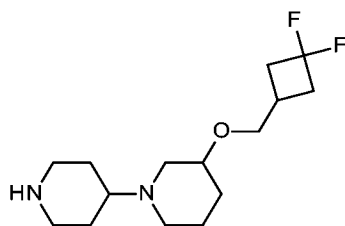
【0304】 觸媒：Pd/C 10%；溶劑：乙醇；匣壓力：1巴氫氣；流速：1 ml/min；溫度：50°C

【0305】 在完全轉化後，添加4 N HCl (於二噁烷中)且將反應混合物濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物在減壓下於室溫下經隔液乾燥。這給出成為白色固體的1,107 g (3.80 mmol，99%之理論值)標的化合物。以未進一步純化之標的化合物進一步反應。

GC-MS (方法 3)： $R_t = 4.87$ min； $m/z = 218$ ($M-2HCl$)⁺。

【0306】 實施例38A

【0307】 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,4'-聯哌啶(消旋物)



【0308】 將2.7 g (6.39 mmol) 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)溶解在90 ml乙醇中且使用H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7)氫化。

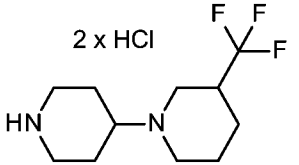
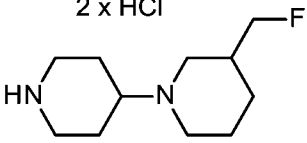
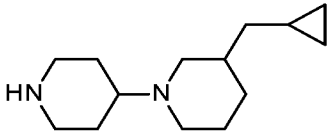
【0309】 反應條件：

【0310】 觸媒：Pd/C 10%；溶劑：乙醇；匣壓力：50巴氫氣；流速：1 ml/min；溫度：50°C

【0311】 在反應完成後，將反應混合物濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物在減壓下於室溫下經隔液乾燥。這給出成為黃色油的1.27 g (4.40 mmol，69%之理論值)標的化合物。以未進一步純化之標的化合物進一步反應。

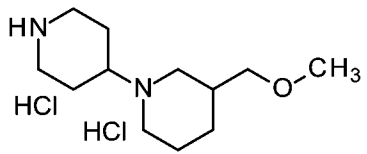
GC-MS (方法 3)：R_t = 6.42 min；m/z = 288 (M)⁺。

【0312】 下列的實施例39A至41A之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例37A和38A製得：

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
39A	3-(三氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)  來自 3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)	GC-MS (方法 3)： R _t = 4.33 min；m/z = 236 (M-2HCl) ⁺ 。
40A	3-(氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)  來自 3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)	GC-MS (方法 3)： R _t = 5.07 min；m/z = 200 (M-2HCl) ⁺ 。
41A	3-(環丙基甲基)-1,4'-聯哌啶(消旋物)  來自 3-(環丙基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(消旋物)	GC-MS (方法 3)： R _t = 5.81 min；m/z = 222 (M) ⁺ 。

【0313】 實施例42A

【0314】 rac-3-(甲氧基甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽

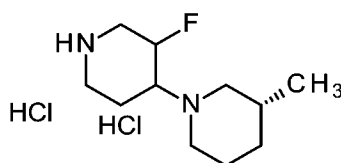


【0315】 將rac-3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(145 mg, 419 μmol)先裝入5 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(50.0 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(310 μl , 2.0 M, 630 μmol)添加至過濾物中且以抽氣濾出沉澱固體，以二乙醚清洗且在高真空下乾燥。這給出92.0 mg (純度76%，59%之理論值)標的化合物。

GC-MS (方法 3)： $R_t = 5.45 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 212 [\text{M}-\text{HCl}]^+$ 。

【0316】 實施例43A

【0317】 diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0318】 合成方法1：

【0319】 將diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(5.13 g, 純度55%，8.40 mmol)先裝入250 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(382 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(6.3 ml, 2.0 M, 13 mmol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌且以抽氣濾出固體，以二氯甲烷清洗且在高真空下乾燥。這給出2.31 g (100%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)：MS (ESIpos)： $m/z = 200 [\text{M}-2\text{HCl}]^+$ 。

【0320】 合成方法2：

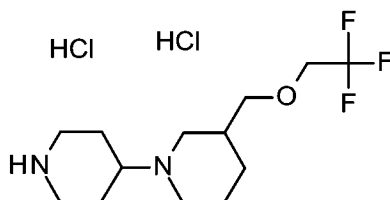
【0321】 將1,4-二噁烷中的4 M氫氯酸(22 ml, 4.0 M, 88 mmol)添加至250 ml 二氯甲烷中的diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(5.30 g, 17.6 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌48 h。以抽氣濾出沉澱固

體，以二氯甲烷清洗且在40°C下的真空乾燥櫃中經隔夜乾燥。這給出3.47 g (純度100%，72%之理論值)標的化合物。

GC-MS (方法 3) : MS (ESIpos) : $m/z = 200$ $[M-2HCl]^+$ 。

【0322】 實施例44A

【0323】 rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽

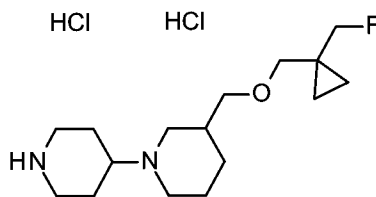


【0324】 將rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(218 mg，純度81%，526 μ mol)先裝入12 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(63 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下氫化。在3.5 h後，通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(390 μ l，2.0 M，790 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出164 mg (純度74%，66%之理論值)標的化合物。

GC-MS (方法 3) : $R_t = 5.26$ min ; MS (full ms) : $m/z = 280$ $[M-2HCl]^+$ 。

【0325】 實施例45A

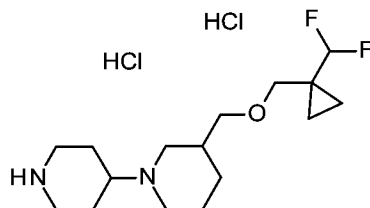
【0326】 rac-3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0327】 將rac-3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(204 mg，純度40%，487 μ mol)先裝入10 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(58 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下氫化。在2 h後，通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(370 μ l，2.0 M，740 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出133 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物反應。

【0328】 實施例46A

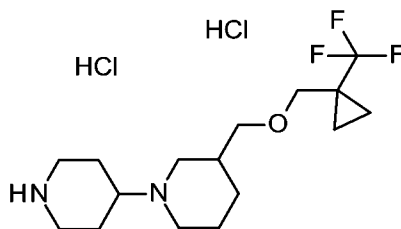
【0329】 rac-3-([1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0330】 將rac-3-([1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(197 mg，純度51%，451 μ mol)先裝入10 ml THF中，且在氬氣下添加鈰(54 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下氫化。在1.5 h後，通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(374 μ l，2.0 M，680 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出112 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物反應。

【0331】 實施例47A

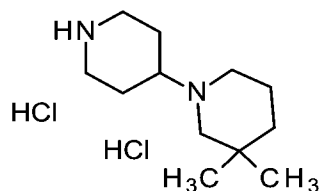
【0332】 rac-3-([1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0333】 將rac-3-([1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(212 mg，純度58%，466 μ mol)先裝入10 ml THF中，且在氬氣下添加鈰(56 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下氫化。在1.5 h後，通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(350 μ l，2.0 M，700 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出129 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0334】 實施例48A

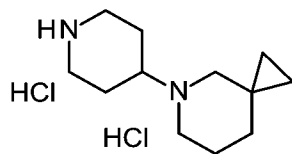
【0335】 3,3-二甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0336】 將3,3-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(260 mg，純度81%，637 μmol)先裝入18 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(27 mg；10%/活性碳，255 μmol)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(478 μl ，2.0 M，956 μmol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌，濃縮且在高真空下乾燥。這給出180 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0337】 實施例49A

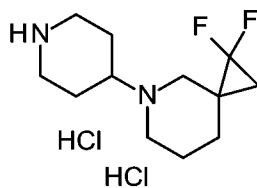
【0338】 5-(哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽



【0339】 將4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯(368 mg，純度40%，1.12 mmol)先裝入32 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(51 mg，10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(840 μl ，2.0 M，1.7 mmol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌。以抽氣濾出沉澱固體，以二氯甲烷清洗且在高真空下乾燥。這給出185 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0340】 實施例50A

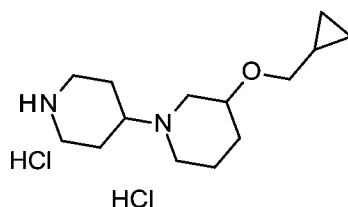
【0341】 rac-1,1-二氟-5-(哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽



【0342】 將rac-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯(405 mg, 純度61%, 1.11 mmol)先裝入32 ml THF中, 且在氬氣下添加鈹(51 mg, 10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(840 μ l, 2.0 M, 1.7 mmol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌, 在旋轉蒸發器上濃縮且在高真空下乾燥。這給出280 mg混合物, 以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0343】 實施例51A

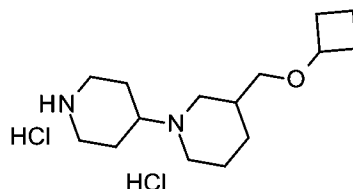
【0344】 rac-3-(環丙基甲氧基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0345】 將rac-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(68.0 mg, 純度68%, 124 μ mol)先裝入5 ml THF中, 且在氬氣下添加鈹(22 mg; 10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(93 μ l, 2.0 M, 186 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌, 濃縮且在高真空下乾燥。這給出51 mg混合物, 以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0346】 實施例52A

【0347】 rac-3-[(環丁氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽

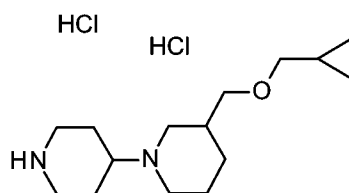


【0348】 將rac-3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(290 mg, 純度46%, 386 μ mol)先裝入15 ml THF中, 且在氬氣下添加鈹(41 mg; 10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。

將二乙醚中的氫氯酸(259 μ l, 2.0 M, 518 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出225 mg混合物, 以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0349】 實施例53A

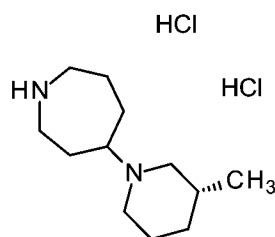
【0350】 rac-3-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0351】 將rac-3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(241 mg, 純度78%, 486 μ mol)先裝入20 ml THF中, 且在氬氣下添加鈀(58 mg; 10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(360 μ l, 2.0 M, 730 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出155 mg混合物, 以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0352】 實施例54A

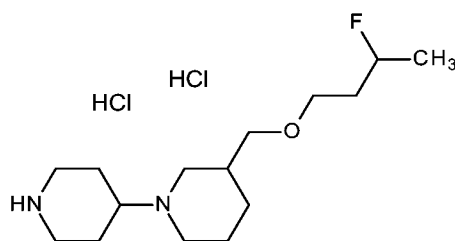
【0353】 4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮雜環庚烷二鹽酸鹽



【0354】 將1,4-二噁烷中的4 M氫氯酸(2.2 ml, 4.0 M, 8.6 mmol)添加至5.4 ml 二氯甲烷中的4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(215 mg)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌。在2 h後, 將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出237 mg混合物, 以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0355】 實施例55A

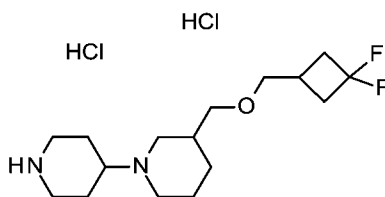
【0356】 diamix-3-[(3-氟丁氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0357】 將diamix-3-([2,2-二氟環丙基]甲氧基)甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(343 mg，純度56%，446 μ mol)先裝入25 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(53 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(330 μ l，2.0 M，670 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出218 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0358】 實施例56A

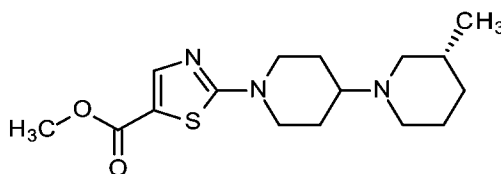
【0359】 rac-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0360】 將rac-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(287 mg，純度33%，217 μ mol)先裝入15 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(26 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(163 μ l，2.0 M，325 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮。這給出286 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0361】 實施例57A

【0362】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯

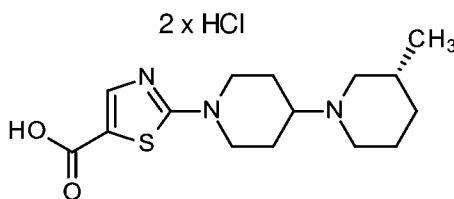


【0363】 將30 ml 2-丙醇中的5 g (22.52 mmol) 2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯、4.926 g (22.52 mmol) 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽及9.4 ml (67.55 mmol) 三乙胺加熱至沸點(油浴溫度~100°C)，且在此溫度下攪拌隔夜。在冷卻反應混合物後，將溶液使用旋轉蒸發器濃縮至乾燥。這給出14.29 g (粗製產物，純度~34%)標的產物及三乙胺鹽。以未進一步純化之混合物反應。

LC-MS (方法 4)：Rt = 0.51 min；m/z = 324 (M+H)⁺。

【0364】 實施例58A

【0365】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽



【0366】 將2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯與三乙胺鹽之14.29 g混合物溶解在水中，且添加221 ml 1 N NaOH溶液。分離出棕色油，將其以添加的50 ml THF溶解。接著將反應混合物加熱至60°C且在此溫度下攪拌1小時。在冷卻反應混合物至室溫後，將溶液在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥，溶解在水中且以濃縮氫氯酸酸化。接著將溶液再次濃縮至乾燥。這給出20.54 g米黃色固體，將其以管柱層析法純化。

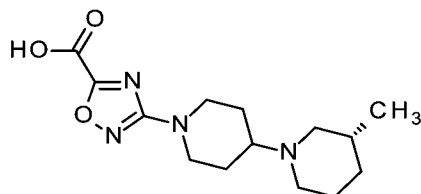
【0367】 條件：使用1 g的份量進行分離。RP管柱Chromatorex C18，10 μm；125x30mm，乙腈/水(+0.05%甲酸) 5/95→經20 min梯度→乙腈/水(+0.05%甲酸) 95/5，流速75 ml/min。

【0368】 最後將含有產物的流份合併，在減壓下濃縮至乾燥且乾燥。這給出成為淺米黃色固體的4.75 g (12.42 mmol，83%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：Rt = 0.54 min；m/z = 310 (M+H-2HCl)⁺。

【0369】 實施例59A

【0370】 3-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-羧酸

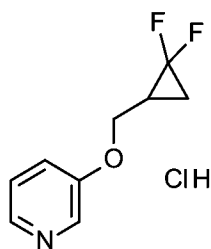


【0371】 將3-溴-1,2,4-噁二唑-5-羧酸乙酯(100 mg, 452 μ mol)及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(173 mg, 679 μ mol)在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2.0 ml, 2.0 M, 4.0 mmol)中攪拌。在30 min後, 將反應混合物以2 N 氫氯酸酸化且以製備性HPLC純化(管柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 流動相A=水, B=乙腈; 梯度: 0.0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; 流速: 50 ml/min; 0.1%甲酸)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出25 mg (純度60%, 11%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$ 。

【0372】 實施例60A

【0373】 rac-3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶鹽酸鹽



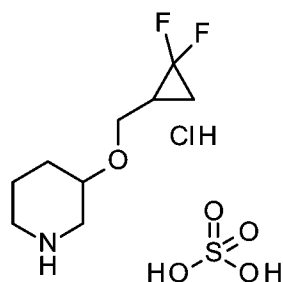
【0374】 將三苯膦(2.43 g, 9.25 mmol)添加至25 ml THF中的吡啶-3-醇(677 mg, 7.12 mmol)之溶液中, 且將混合物在冰浴中冷卻至0°C。在此溫度下, 添加偶氮二羧酸二異丙酯(1.3 ml, 9.3 mmol)且將混合物在0°C下攪拌5 min。隨後將5 ml THF中的rac-2,2-二氟環丙烷甲醇(1.00 g, 9.25 mmol)之溶液逐滴添加至混合物中。接著移除冰浴且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以NaCl飽和溶液清洗, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過

濾且濃縮。將油性殘餘物與75 ml環己烷攪拌30 min。濾出沉澱固體且將過濾物濃縮以供給殘餘物。將殘餘物溶解在50 ml MTBE中且添加5 ml氫氯酸(4N於1,4-二噁烷中)。以抽氣濾出沉澱固體，以MTBE清洗且在高真空下乾燥。這給出698 mg (純度93%，41%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.40$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 186$ $[M-HCl]^+$ 。

【0375】 實施例61A

【0376】 diamix-3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]哌啶硫酸鹽鹽酸鹽

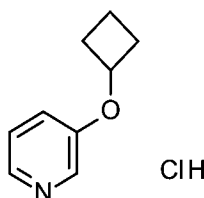


【0377】 在氫氣下，將rac-3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶鹽酸鹽(698 mg，純度93%，2.93 mmol)溶解在35 ml乙醇中。添加硫酸(168 μ l，3.15 mmol)及氧化鉑(IV)(179 mg，0.79 mmol)且將混合物在氫氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以乙醇清洗。將過濾物以蒸發濃縮且將殘餘物在高真空中乾燥。這給出761 mg (74%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : MS (ESIpos) : $m/z = 192$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$ 。

【0378】 實施例62A

【0379】 3-(環丁氧基)吡啶鹽酸鹽



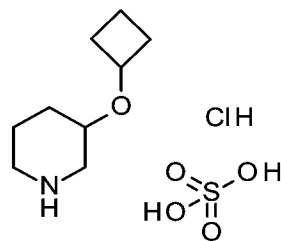
【0380】 將三苯膦(7.17 g，27.3 mmol)添加至70 ml THF中的吡啶-3-醇(2.00 g，21.0 mmol)之溶液中，且將混合物在冰浴中冷卻至0°C。在此溫度下，添加偶氮二羧酸二異丙酯(3.9 ml，27 mmol)且將混合物在0°C下攪拌5 min。隨後將10 ml THF中的環丁醇(2.1 ml，27 mmol)之溶液逐滴添加至混合物中。接著

移除冰浴且將混合物在室溫下攪拌整個週末。添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將油性殘餘物與150 ml環己烷攪拌30 min。濾出固體且將過濾物濃縮以供給殘餘物。將殘餘物溶解在100 ml MTBE中且添加5 ml氫氯酸(4N於1,4-二噁烷中)。以抽氣濾出沉澱固體，以MTBE清洗且在高真空下乾燥。這給出2.02 g (純度51%，26%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : R_t = 1.34 min ; MS (ESIpos) : m/z = 150 [M-HCl]⁺。

【0381】 實施例63A

【0382】 rac-3-(環丁氧基)哌啶硫酸鹽鹽酸鹽

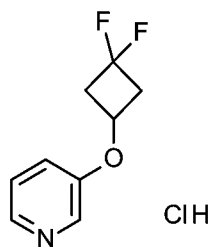


【0383】 在氫氣下，將3-(環丁氧基)吡啶鹽酸鹽(2.0 g，純度51%，5.51 mmol)溶解在95 ml乙醇中。添加硫酸(550 μl，10 mmol)及氧化鉑(IV)(612 mg，2.6 mmol)且將混合物在氫氛圍下經隔夜氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以乙醇清洗。將過濾物以蒸發濃縮且將殘餘物在高真空中乾燥。這給出2.52 g (157%之理論值)標的化合物。

LC/MS (方法 4) : MS (ESIpos) : m/z = 156 [M-HCl-H₂SO₄]⁺。

【0384】 實施例64A

【0385】 3-[(3,3-二氟環丁基)氧基]吡啶鹽酸鹽



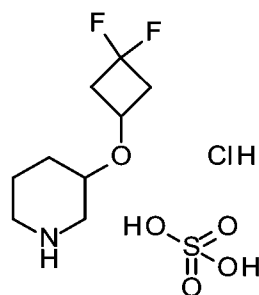
【0386】 將三苯膦(2.43 g，9.25 mmol)添加至25 ml THF中的吡啶-3-醇(677 mg，7.12 mmol)之溶液中，且將混合物在冰浴中冷卻至0°C。在此溫度下，添

加偶氮二羧酸二異丙酯(1.3 ml, 9.3 mmol)且將混合物在0°C下攪拌 5 min。隨後將5 ml THF中的3,3-二氟環丁醇(1.00 g, 9.25 mmol)之溶液逐滴添加至混合物中。接著移除冰浴且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在80°C下攪拌 5 h且接著在水與乙酸乙酯之間萃取。將有機相以NaCl飽和溶液清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將油性殘餘物與150 ml環己烷攪拌30 min。濾出沉澱固體且將過濾物濃縮以供給殘餘物。將殘餘物溶解在100 ml MTBE中且添加5 ml氫氯酸(4N於1,4-二噁烷中)。以抽氣濾出沉澱固體，以MTBE清洗且在高真空下乾燥。這給出289 mg (純度94%，17%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : R_t = 1.01 min ; MS (ESIpos) : m/z = 186 [M-HCl]⁺。

【0387】 實施例65A

【0388】 rac-3-[(3,3-二氟環丁基)氧基]哌啶硫酸鹽鹽酸鹽

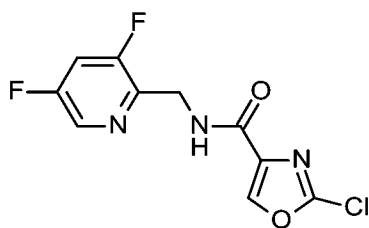


【0389】 在氫氣下，將3-[(3,3-二氟環丁基)氧基]吡啶鹽酸鹽(298 mg, 1.34 mmol)溶解在12 ml乙醇中。添加硫酸(72 µl, 1.3 mmol)及氧化鉑(IV)(76.3 mg, 336 µmol)且將混合物在氫氛圍下經3 h氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以乙醇清洗。將過濾物以蒸發濃縮且將殘餘物在高真空中乾燥。這給出297 mg (68%之理論值)標的化合物。

LC/MS (方法 4) : MS (ESIpos) : m/z = 192 [M-HCl-H₂SO₄]⁺。

【0390】 實施例66A

【0391】 2-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺

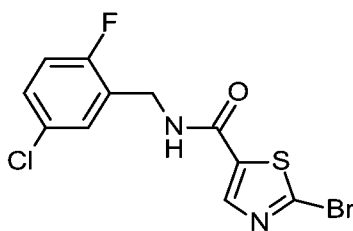


【0392】 將N,N-二異丙基乙胺(680 μ l, 3.9 mmol)及丙基膦酸酐(1.0 ml, 50% 於乙酸乙酯中, 1.7 mmol)添加至10 ml乙腈中的2-溴-1,3-噁唑-4-羧酸(250 mg, 1.30 mmol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(283 mg, 1.30 mmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One; 管柱: Snap Ultra 10 g; Cy/EA梯度: 8% EA至66% EA; 流速36 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出193 mg (46%之理論值, 純度84%)標的化合物, 以未進一步純化之該化合物反應。

LC-MS (方法 1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 274 [M+H]⁺。

【0393】 實施例67A

【0394】 2-溴-N-(5-氯-2-氟苯基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



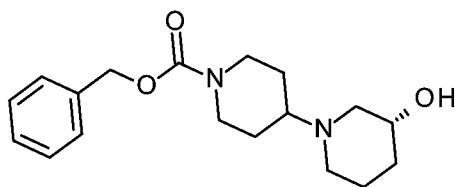
【0395】 將N,N-二異丙基乙胺(630 μ l, 3.6 mmol)及丙基膦酸酐(930 μ l, 50% 於乙酸乙酯中, 1.6 mmol)添加至10 ml乙腈中的2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸(250 mg, 1.20 mmol)及1-(5-氯-2-氟苯基)甲胺(192 mg, 1.20 mmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且將混合物以管柱層析法純

化(Biotage® Isolera One ; 管柱 : Snap Ultra 10 g ; Cy/EA 梯度 : 8% EA 至 66% EA ; 流速 36 ml/min) 。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出 106 mg (純度 96% , 24% 之理論值) 標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.85$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 348$ $[M+H]^+$ 。

【0396】 實施例 68A

【0397】 (3R)-3-羥基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

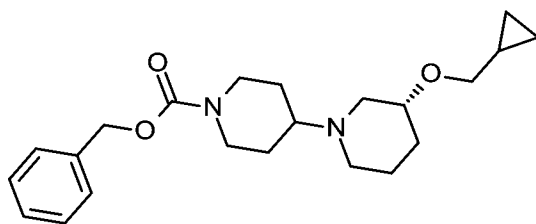


【0398】 將三乙胺(3.0 ml , 21 mmol)及乙酸(740 μ l , 13 mmol)添加至 100 ml 二氯甲烷中的 4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(2.00 g , 8.57 mmol)及 (3R)-哌啶-3-醇鹽酸鹽(2.36 g , 17.1 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌 1 h。隨後將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.18 g , 10.3 mmol)添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌 48 h。添加 NaHCO_3 飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物施加至 Isolute® 且將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One ; 管柱 : Snap Ultra 50 g ; DCM/MeOH 梯度 : 2% MeOH 至 20% MeOH ; 流速 100 ml/min) 。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出 1.79 g (純度 100% , 66% 之理論值) 標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 319$ $[M+H]^+$ 。

【0399】 實施例 69A

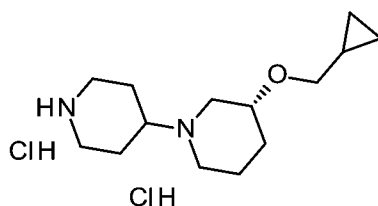
【0400】 (3R)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



【0401】 在氬氣下，將(3R)-3-羥基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(1.79 g, 5.62 mmol)先裝入40 ml THF中，且將混合物以冰浴冷卻至0°C。在此溫度下添加氫化鈉(337 mg，純度60%，8.43 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後添加(溴甲基)環丙烷(820 μ l, 8.4 mmol)且將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。添加(溴甲基)環丙烷(820 μ l, 8.4 mmol)及氫化鈉(337 mg，純度60%，8.43 mmol)且將混合物在60°C下再攪拌24 h。添加水且將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及NaCl飽和溶液清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將產物以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%濃度甲酸，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以63 ml流動相A，0至2 min以7 ml流動相B，2至10 min自63 ml至39 ml流動相A及自7 ml至31 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出100.0 mg (純度100%，4.8%之理論值)標的化合物。LC-MS (方法 1)：R_t = 1.19 min；MS (ESIpos)：m/z = 373 [M+H]⁺。

【0402】 實施例70A

【0403】 (3R)-3-(環丙基甲氧基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽

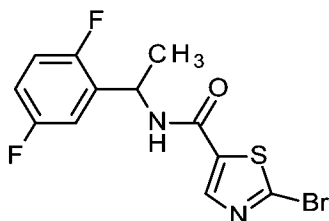


【0404】 將(3R)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(100 mg, 268 μ mol)先裝入7.5 ml THF中，且在氬氣下添加鈹(32.1 mg；10%/活性碳)。接著將混合物在氬氛圍下經2 h氫化。通過矽藻土濾出觸媒且以THF清洗。將二乙醚中的氫氯酸(200 μ l, 2.0 M, 400 μ mol)添加至過濾物中且將混合物在旋轉蒸

發器上濃縮。將殘餘物與二氯甲烷攪拌，濃縮且在高真空下乾燥。這給出66 mg 混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0405】 實施例71A

【0406】 rac-2-溴-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

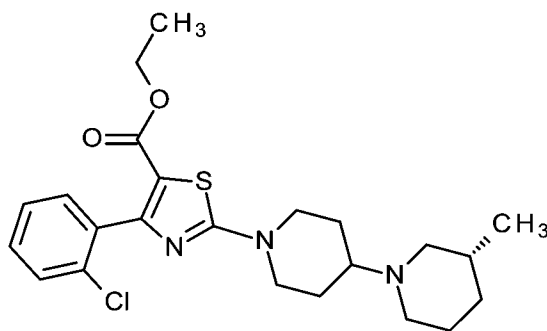


【0407】 將N,N-二異丙基乙胺(630 μ l, 3.6 mmol)及丙基膦酸酐(930 μ l, 50% 於乙酸乙酯中, 1.6 mmol)添加至10 ml乙腈中的2-溴-1,3-噻唑-5-羧酸(250 mg, 1.20 mmol)及rac-1-(2,5-二氟苯基)乙胺(189 mg, 1.20 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物施加至Isolute®且將混合物以管柱層析法純化(Biotage® Isolera One；管柱：Snap Ultra 10 g；Cy/EA梯度：8% EA至66% EA；流速36 ml/min)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出148 mg (純度100%，35%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.81 min；MS (ESIpos)：m/z = 346 [M+H]⁺。

【0408】 實施例72A

【0409】 4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

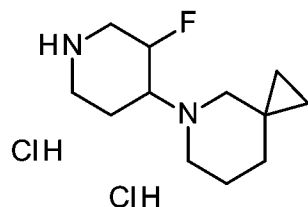


【0410】 將2-溴-4-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(150 mg, 433 μ mol)與(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(166 mg, 649 μ mol)合併，且在120°C下於碳酸鈉溶液(870 μ l, 2.0 M, 1.7 mmol)中攪拌30 min。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出199 mg (純度95%，98%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.34 min；MS (ESIpos)：m/z = 449 [M+H]⁺。

【0411】 實施例82A

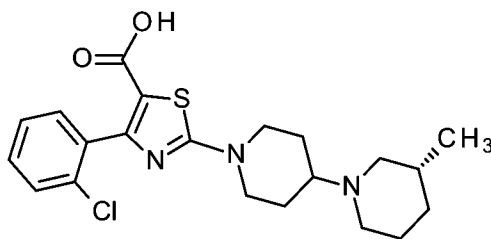
【0412】 diamix-5-(3-氟哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽



【0413】 將1,4-二噁烷中的4 M氫氯酸(720 μ l, 4.0 M, 2.9 mmol)添加至8 ml二氯甲烷中的diamix-4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(179 mg, 573 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出162 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0414】 實施例73A

【0415】 4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸



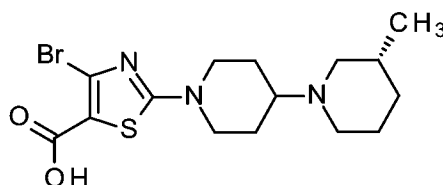
【0416】 將4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(199 mg, 444 μ mol)溶解在10 ml THF中。將氫氧化鈉水溶液(4 ml, 2.0 M, 8 mmol)添加至溶液中且將混合物在室溫下攪拌5天。在旋轉蒸發器上移除

THF且將殘餘物以氫氯酸酸化。濾出沉澱固體且在高真空下乾燥。這給出160 mg (純度98%，84%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.97$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 420$ $[M+H]^+$ 。

【0417】 實施例74A

【0418】 4-溴-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸

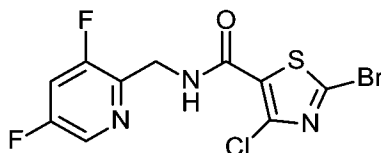


【0419】 將2,4-二溴-1,3-噻唑-5-羧酸(150 mg，523 μ mol)與(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(133 mg，523 μ mol)合併，且在120°C下於碳酸鈉溶液(1.0 ml，2.0 M，2.1 mmol)中攪拌1 h。隨後將反應混合物濃縮至乾燥且與DCM/MeOH 5:1攪拌。以抽氣濾出不可溶的鹽。將過濾物以蒸發濃縮且將殘餘物在高真空中乾燥。這給出240 mg (純度100%，118%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.70$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 388$ $[M+H]^+$ 。

【0420】 實施例75A

【0421】 2-溴-4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

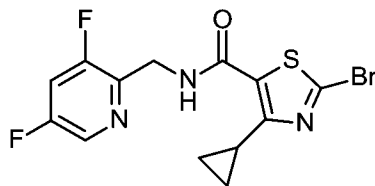


【0422】 將N,N-二異丙基乙胺(720 μ l，4.1 mmol)及丙基膦酸酐(800 μ l，50%於乙酸乙酯中，1.3 mmol)添加至14 ml乙腈中的2-溴-4-氯-1,3-噻唑-5-羧酸(250 mg，1.03 mmol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(291 mg，1.34 mmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物濃縮，將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出250 mg (純度95%，62%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.79$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 367$ $[M+H]^+$ 。

【0423】 實施例76A

【0424】 2-溴-4-環丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

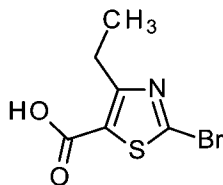


【0425】 將N,N-二異丙基乙胺(560 μ l, 3.2 mmol)及丙基膦酸酐(620 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 1.0 mmol)添加至11 ml乙腈中的2-溴-4-環丙基-1,3-噻唑-5-羧酸(200 mg, 806 μ mol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(227 mg, 1.05 mmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出239 mg (純度78%, 62%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 1.87 min; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺。

【0426】 實施例77A

【0427】 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸

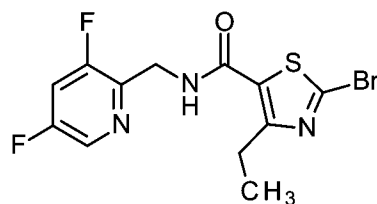


【0428】 將2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(150 mg, 600 μ mol)溶解在3 ml THF中。將氫氧化鈉水溶液(3 ml, 2.0 M, 6 mmol)添加至溶液中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在旋轉蒸發器上移除THF且將殘餘物以2 N 氫氯酸酸化。濾出沉澱固體且在高真空下乾燥。這給出100 mg (純度98%, 69%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 235 [M+H]⁺。

【0429】 實施例78A

【0430】 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

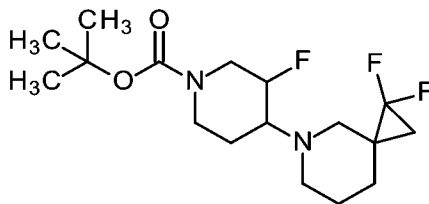


【0431】將N,N-二異丙基乙胺(300 μ l, 1.7 mmol)及丙基膦酸酐(330 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 550 μ mol)添加至5.7 ml乙腈中的2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-羧酸(100 mg, 424 μ mol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(120 mg, 550 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物濃縮, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以NaHCO₃飽和溶液、水及NaCl飽和溶液清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物在高真空下乾燥。這給出150 mg (純度95%, 93%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺。

【0432】實施例79A

【0433】diamix-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯



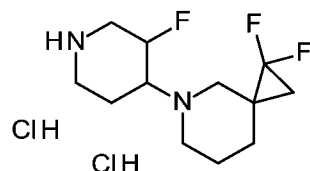
【0434】將N,N-二異丙基乙胺(570 μ l, 3.3 mmol)添加至15 ml 1,2-二氯乙烷中的rac-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(600 mg, 3.27 mmol)之溶液中, 且將混合物攪拌5 min, 隨後將rac-3-氟-4-側氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(355 mg, 1.63 mmol)及乙酸(140 μ l, 2.5 mmol)添加至混合物中。接著將混合物在室溫下攪拌。在5 h後, 將三乙醯氧基硼氫化鈉(416 mg, 1.96 mmol)添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%濃度甲酸, 流動相D: 乙腈/水(80體積

%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以70 ml流動相A，0至2 min以0 ml流動相B，2至10 min自70 ml至55 ml流動相A及自0 ml至15 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出264 mg (純度100%，46%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)： $R_t = 0.56$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 349$ $[M+H]^+$ 。

【0435】 實施例80A

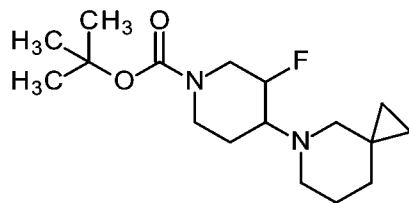
【0436】 diamix-1,1-二氟-5-(3-氟哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽



【0437】 將1,4-二噁烷中的4 M氫氯酸(950 μ l，4.0 M，3.8 mmol)添加至10 ml 二氯甲烷中的diamix-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯(264 mg，760 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出246 mg混合物，以未進一步純化及分析之該混合物進一步反應。

【0438】 實施例81A

【0439】 diamix-4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-羧酸第三丁酯



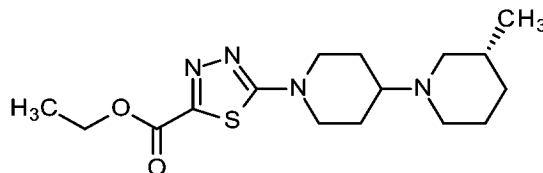
【0440】 將N,N-二異丙基乙胺(410 μ l，2.4 mmol)添加至10 ml 1,2-二氯乙烷中的5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(350 mg，2.37 mmol)之溶液中，且將混合物攪拌5 min，隨後將rac-3-氟-4-側氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(257 mg，1.19 mmol)及乙酸(100 μ l，1.8 mmol)添加至混合物中。接著將混合物在室溫下攪拌。在5 h後，

將三乙醯氧基硼氫化鈉(416 mg, 1.96 mmol)添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%濃度甲酸, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%), 總流速: 80 ml/min, 室溫, 波長200-400 nm, 完全注射。梯度型態: 0至2 min以70 ml流動相A, 0至2 min以0 ml流動相B, 2至10 min自70 ml至55 ml流動相A及自0 ml至15 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮, 且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出179 mg (純度100%, 48%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4): $R_t = 0.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 313$ [M+H]⁺。

【0441】 實施例82A

【0442】 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯



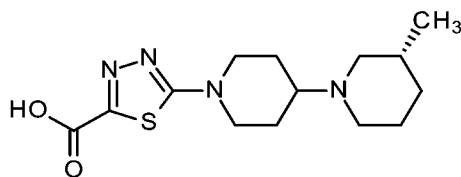
【0443】 將3.67 ml (21.09 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至25 ml乙腈中的1 g (4.22 mmol) 5-溴-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯及1.077 g (4.22 mmol) 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽中, 將混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌隔夜。在冷卻反應混合物後, 將溶液以乙酸乙酯稀釋且以水清洗。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4, D = 12.5 cm)過濾, 乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。這給出成為紅色固體的1.29 g (3.81 mmol, 90%之理論值)標的化合物。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.30 (t, 3H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.72-1.85 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.24 (td, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.34 (q, 2H)。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.82$ min ; $m/z = 339$ ($M+H$) $^+$ 。

【0444】 實施例83A

【0445】 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-羧酸



【0446】 將1.52 g (4.49 mmol) 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯溶解在8 ml THF中，添加538 mg (22.45 mmol)氫氧化鋰且接著將5 ml水添加至反應溶液中。接著將反應溶液在室溫下攪拌幾小時。在完全轉化後，將反應溶液以1 N HCl調整至pH 7且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。這給出2.95 g琥珀色油，將其以管柱層析法純化。

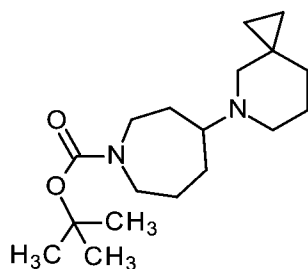
【0447】 條件：使用約1 g的份量進行分離。RP管柱Chromatorex C18，10 μm ；125x30mm，乙腈/水10/90→經38 min梯度→乙腈/水90/10，流速75 ml/min。

【0448】 最後將含有產物的流份合併，且在減壓下濃縮至乾燥且乾燥。這給出成為白色固體的487 mg (1.57 mmol，35%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.39$ min ; $m/z = 311$ ($M+H$) $^+$ 。

【0449】 實施例84A

【0450】 rac-4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯

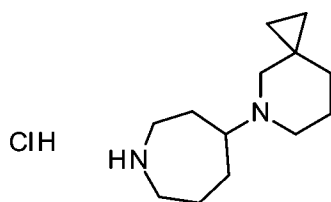


【0451】 將N,N-二異丙基乙胺(410 μ l, 2.3 mmol)添加至先裝入的7 ml 1,2-二氯乙烷中的5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(346 mg, 2.34 mmol)中，且將混合物攪拌5 min，然後添加4-側氧氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.17 mmol)及乙酸(100 μ l, 1.8 mmol)。接續在室溫下攪拌5 h。在此時間後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(298 mg, 1.41 mmol)添加至混合物中，將其在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液及水依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且藉助於製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100 x 30 mm，溶析劑A：水，溶析劑B：乙腈，溶析劑C：在水中的2%甲酸，溶析劑D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)。梯度型態：0至2 min以70 ml溶析劑A，0至2 min以0 ml溶析劑B，2至10 min自70 ml至0 ml溶析劑A及自0 ml至70 ml溶析劑B，10至12 min以0 ml溶析劑A及70 ml溶析劑B。溶析劑C及溶析劑D在各例子中於整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。在移除溶劑後，獲得140 mg (39%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)：MS (ESIpos)：m/z = 309 [M+H]⁺。

【0452】 實施例85A

【0453】 rac-5-(氮雜環庚烷-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽

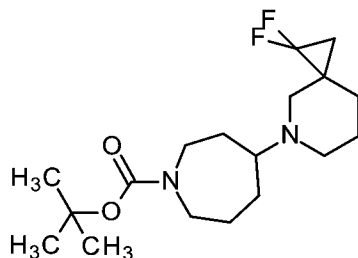


【0454】 將rac-4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(140 mg, 454 μ mol)溶解在4 ml二氯甲烷中，添加在二噁烷中的HCl (570 μ l, 4.0 M, 2.3 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。獲得139 mg (125%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)：MS (ESIpos)：m/z = 208 [M-HCl]⁺。

【0455】 實施例86A

【0456】 diamix-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯

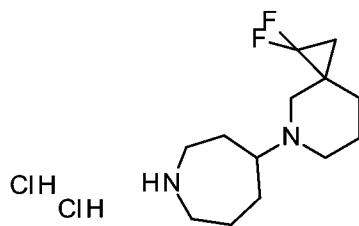


【0457】 將N,N-二異丙基乙胺(470 μ l, 2.7 mmol)添加至先裝入的10 ml 1,2-二氯乙烷中的rac-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(500 mg, 2.72 mmol)中，且將混合物在室溫下攪拌5 min，然後添加4-側氧氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(290 mg, 1.36 mmol)及乙酸(120 μ l, 2.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。在此時間後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(346 mg, 1.63 mmol)添加至混合物中，將其在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液及水依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且藉助於製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100 x 30 mm。溶析劑A：水，溶析劑B：乙腈，溶析劑C：在水中的2%甲酸，溶析劑D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以70 ml溶析劑A，0至2 min以0 ml溶析劑B，2至10 min自70 ml至0 ml溶析劑A及自0 ml至70 ml溶析劑B，10至12 min以0 ml溶析劑A及70 ml溶析劑B。溶析劑C及溶析劑D在各例子中於整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。獲得292 mg (62%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4)：MS (ESIpos)：m/z = 345 [M+H]⁺。

【0458】 實施例87A

【0459】 diamix-5-(氮雜環庚烷-4-基)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽

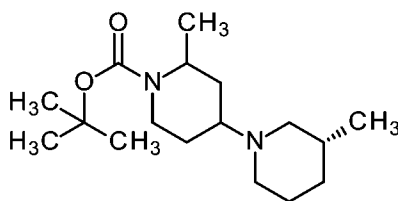


【0460】 將二噁烷中的HCl (1.1 ml, 4.0 M, 4.2 mmol)添加至8 ml二氯甲烷中的diamix-4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁酯(292 mg, 848 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。獲得194 mg (72%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : MS (ESIpos) : $m/z = 245 [M-2HCl]^+$ 。

【0461】 實施例88A

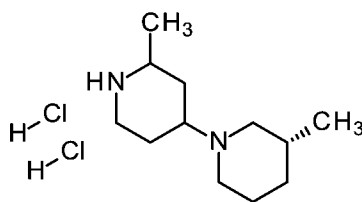
【0462】 diamix-(3R)-2',3-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸第三丁酯



【0463】 將N,N-二異丙基乙胺(410 μ l, 2.3 mmol)添加至5.8 ml 1,2-二氯乙烷中的(3R)-3-甲基哌啶鹽酸鹽(318 mg, 2.34 mmol)中，且將混合物在室溫下攪拌5 min，然後添加rac-2-甲基-4-側氧哌啶-1-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.17 mmol)及乙酸(100 μ l, 1.8 mmol)。隨後將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(298 mg, 1.41 mmol)添加至混合物中，將其在室溫下再攪拌5 h。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液及水依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物(340 mg)轉化而無需進一步分析。

【0464】 實施例89A

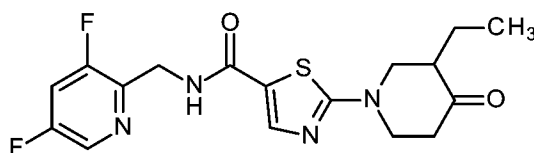
【0465】 diamix-(3R)-2',3-二甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽



【0466】 將diamix-(3R)-2',3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸第三丁酯(340 mg, 1.15 mmol)溶解在16 ml二氯甲烷中，添加在二噁烷中的HCl (1.4 ml, 4.0 M, 5.7 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 h。將反應混合物濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥。將殘餘物(290 mg)轉化而無需進一步分析。

【0467】 實施例90A

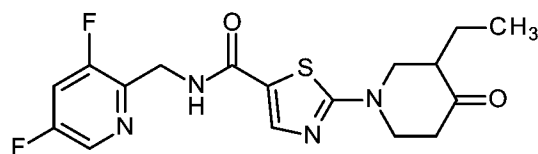
【0468】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0469】 將1 g (2.99 mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺添加至40 ml水中且與1.9 g (17.96 mmol)碳酸鈉摻合。接著將538 mg (3.29 mmol) 3-乙基哌啶-4-酮鹽酸鹽計量添加至反應溶液中，隨後將其在回流溫度下攪拌隔夜。在冷卻後，將反應混合物以二氯甲烷萃取。將所得有機相藉助於碳酸氫鈉溶液清洗，分離且通過拒水性過濾器(MN 616 WA 1/4凹槽形過濾器，D = 12.5 cm)過濾。接著將所得過濾物在旋轉蒸發器上濃縮且在減壓下乾燥。獲得成為非晶形固體的1.1 g (2.89 mmol, 97%之理論值)標的化合物，無需進一步純化之該化合物係藉助於手性製備性HPLC分離成鏡像異構物。LC-MS (方法 1)：R_t = 1.42 min；m/z = 381 (M+H)⁺。

【0470】 實施例91A和實施例92A

【0471】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1和2)



【0472】 將1.1 g (2.89 mmol)消旋性N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺基於手性相以製備性HPLC分離[管柱：Daicel Chiralpak AY-H，5 μ m，250 mm x 20 mm (SFC)；溶析劑：CO₂/2-丙醇 55:45；壓力：90巴；流速：95 g/min；UV檢測：210 nm；溫度：40°C]：

【0473】 實施例91A (鏡像異構物1)：

【0474】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺

產量：487 mg

R_t = 4.02 min；化學純度>99%；>97% ee

[管柱：Chiraltek AY-3，3 μ m，100 mm x 4.6 mm；溶析劑：CO₂/乙醇) 90:10；流速：3 ml/min；壓力：130 巴；溫度：40°C；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS (方法 1)： R_t = 1.41 min； m/z = 381 (M+H)⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.41-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分隱蔽), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.93 8.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.69° (c = 0.440，甲醇)。

【0475】 實施例92A (鏡像異構物2)：

【0476】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺

產量：476 mg

$R_t = 5.98$ min ; 化學純度 >99% ; >97% ee

[管柱：Chiraltek AY-3，3 μ m，100 mm x 4.6 mm；溶析劑：CO₂/乙醇) 90:10；
流速：3 ml/min；壓力：130 巴；溫度：40°C；UV 檢測：210 nm]。

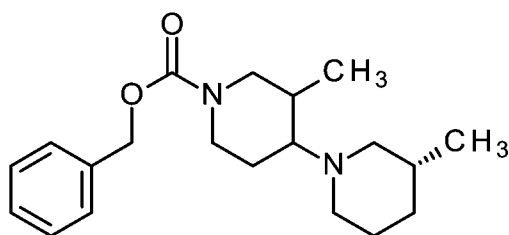
LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.41$ min； $m/z = 381$ (M+H)⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.42-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分隱蔽), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.93 8.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +11.64^\circ$ (c = 0.435，甲醇)。

【0477】 實施例93A

【0478】 Diamix-順式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯



【0479】 將N,N-二異丙基乙胺(1.41 ml，8.1 mmol)添加至先裝入的25 ml二氯甲烷中的(3R)-3-甲基哌啶鹽酸鹽(1000 mg，4.04 mmol)中，且將混合物在室溫下攪拌5 min，然後添加rac-3-甲基-4-側氧哌啶-1-羧酸苯甲酯(1.1 g，8.1 mmol)及乙酸(0.35 ml，6.1 mmol)。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.03 g，4.85 mmol)添加至混合物中，將其在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以NaHCO₃飽和溶液及水依序清洗。將有機相經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將所獲得的殘餘物溶解在18 ml乙腈+MeOH之混合物中且藉助於HPLC純化。

方法：儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。
溶析劑 A：水，溶析劑 B：乙腈，溶析劑 C：在水中的 1% 氨；總流速：80 ml/min，
40°C，波長 210 nm。

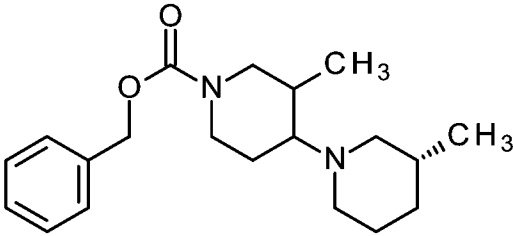
梯度型態：0 至 4 min 以 25%之溶析劑 A，0 至 4 min 以 70%之溶析劑 B，0 至 4 min 以 5%之溶析劑 C。4 至 4.71 min 以 0%之溶析劑 A，4 至 4.71 min 以 95%之溶析劑 B，4 至 4.71 min 以 5%之溶析劑 C。4.71 至 4.78 min 以 25%之溶析劑 A，4.71 至 4.78 min 以 70%之溶析劑 B，4.71 至 4.78 min 以 5%之溶析劑 C。

【0480】在移除溶劑後，獲得716 mg (2.13 mmol，98%之純度，53%之理論值)標題化合物。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm)：0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

【0481】實施例94A和實施例95A

【0482】順式(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(非鏡像異構物1和2)



【0483】將 716 mg (2.17 mmol)順式非鏡像異構物混合物 diamix- 順式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯基於手性相以製備性HPLC分離成順式非鏡像異構物1和2 [管柱：Daicel Chiralpak AY-H，5 μm，250 mm x 20 mm；溶析劑：正庚烷/(乙醇+0.2%二乙胺) 95:5；流速：15 ml/min；UV檢測：220 nm；溫度：30°C]：

【0484】實施例94A (順式非鏡像異構物1)：

【0485】順式(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯
產量：287 mg

$R_t = 7.44$ min ; 化學純度 >99% ; >99% de

[管柱 : Chiralpak AY-H , $5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$; 溶析劑 : 正庚烷/(乙醇+0.2% 二乙胺) 95:5 ; 流速 : $1\ \text{ml/min}$; 溫度 : 30°C ; UV 檢測 : $220\ \text{nm}$]。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.02$ min ; $m/z = 331\ (\text{M}+\text{H})^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

【0486】 實施例95A (順式非鏡像異構物2) :

【0487】 順式(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

產量 : 135 mg

$R_t = 8.06$ min ; 化學純度 >99% ; >99% de

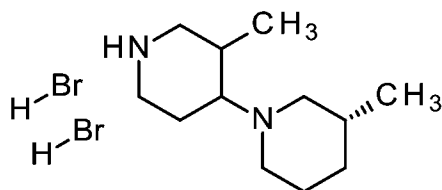
[管柱 : Chiralpak AY-H , $5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$; 溶析劑 : 正庚烷/(乙醇+0.2% 二乙胺) 95:5 ; 流速 : $1\ \text{ml/min}$; 溫度 : 30°C ; UV 檢測 : $220\ \text{nm}$]。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.02$ min ; $m/z = 331\ (\text{M}+\text{H})^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 0.76 (d, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H, 包括在 0.83 (d, 3H)), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.62-2.99 (m, 4H), 3.88 (br. d, 1H), 4.07 (br. d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

【0488】 實施例96A

【0489】 順式(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-聯哌啶二氫溴酸鹽(非鏡像異構物1)

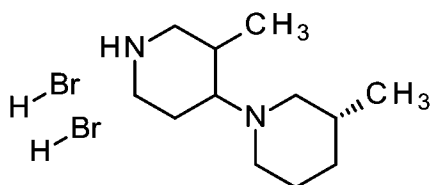


【0490】 將280 mg (0.85 mmol)順式(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(非鏡像異構物1 ; 實施例94A)溶解在5 ml HBr/冰醋酸之混合物中，同時

以冰冷卻且在0°C下攪拌15 min。隨後移除冰浴且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物與二乙醚摻合，且以抽氣濾出所形成的沉澱物，以二乙醚重複清洗且在高真空下乾燥。獲得260 mg (0.73 mmol，86%之理論值)標題化合物，已將其轉化而無需進一步純化。

【0491】 實施例97A

【0492】 順式(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-聯哌啶二氫溴酸鹽(非鏡像異構物2)

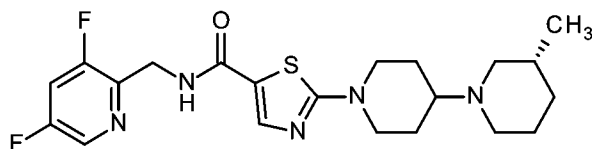


【0493】 將130 mg (0.39 mmol) 順式(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(非鏡像異構物2；實施例95A)溶解在3 ml HBr/冰醋酸之混合物中，同時以冰冷卻且在0°C下攪拌15 min。隨後移除冰浴且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物與二乙醚摻合，且以抽氣濾出所形成的沉澱物，以二乙醚重複清洗且在高真空下乾燥。獲得124 mg (0.35 mmol，88%之理論值)標題化合物，已將其轉化而無需進一步純化。

【0494】 操作實施例：

【0495】 實施例1

【0496】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0497】 將200 ml水中的13 g (38.91 mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、8.51 g (38.91 mmol)(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶鹽酸鹽(1:1)(WO2015091420，實施例1A；CAS Registry Number 1799475-27-6)及20.62 g (194.53 mmol)碳酸鈉加熱至120°C且在此溫度下攪拌隔夜。在冷卻反應混合物後，將溶液以乙酸乙酯萃取。隨後將分離的有機相通過疏水性過濾器(褶疊

式過濾器MN 616 WA 1/4, D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物溶解在乙腈中，加熱至80°C 且以攪拌緩慢地回冷至室溫。以抽氣濾出沉澱固體且以乙腈清洗。接著將殘餘物再次溶解於乙腈中且再結晶。這給出成為淺米黃色固體的10.75 g (24.68 mmol, 63%之理論值)標的化合物。將兩個母液合併且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物在矽膠上以管柱層析法進一步純化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 g管柱，流動相：二氯甲烷→經20 CV梯度 (CV = 管柱體積)之梯度→二氯甲烷/甲醇 9:1)。接著將所獲得的產物流份合併，在旋轉蒸發器上濃縮且自乙腈再結晶。這給出另外成為淺米黃色固體的3.28 g (7.48 mmol, 19%之理論值)標的化合物。

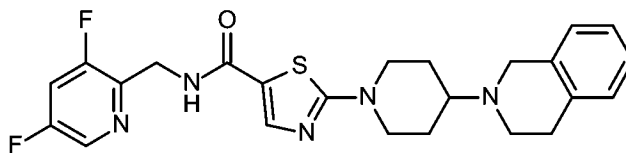
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm) : 0.76-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.50$ min ; $m/z = 436$ ($M+H$) $^+$ 。

$[\alpha]_D^{20} = -8.06^\circ$ ($c = 0.430$, 甲醇)。

【0498】 實施例2

【0499】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0500】 將1 ml水中的60 mg (0.18 mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、51 mg (0.18 mmol) 2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉二鹽酸鹽及95 mg (0.9 mmol)碳酸鈉在密閉容器中加熱至160°C，且在此溫度下攪拌30 min。在冷卻反應混合物後，添加水且將溶液以二氯甲烷萃取。隨後

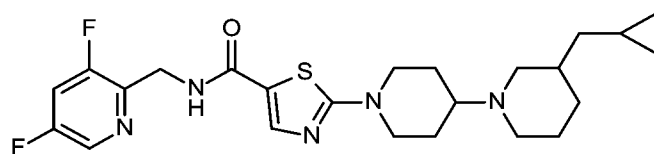
將分離的有機相通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4, D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物在矽膠上以管柱層析法進一步純化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 g管柱，流動相：乙酸乙酯→經5 CV (CV = 管柱體積)之梯度→乙酸乙酯/甲醇 95:5)。接著將所獲得的產物流份合併且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。這給出成為黃色固體的62.7 mg (0.13 mmol, 74%之理論值)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 1.55-1.65 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.97 \text{ min}$; $m/z = 470 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0501】 實施例3

【0502】 2-[3-(環丙基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)



【0503】 將1 ml水中的32 mg (0.10 mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺、22 mg (0.10 mmol) 3-(環丙基甲基)-1,4'-聯哌啶(消旋物)及31 mg (0.29 mmol)碳酸鈉在密閉容器中加熱至120°C，且在此溫度下攪拌30 min。在冷卻反應混合物後，將溶液以二氯甲烷萃取。隨後將分離的有機相通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4, D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 7 : 儀器 : Waters Prep LC/MS System, 管柱 : XBridge C18 5 μm 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

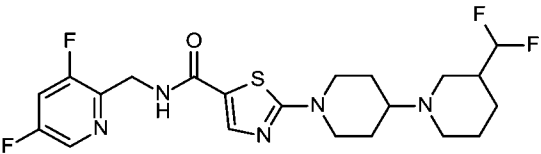
梯度型態：0 至 2 min 以 47 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 23 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 47 ml 至 23 ml 流動相 A 及自 23 ml 至 47 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

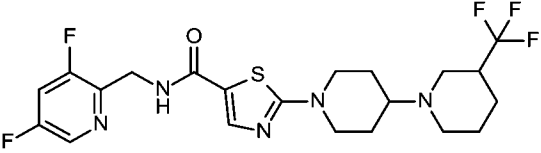
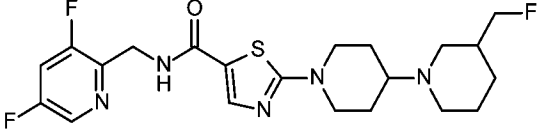
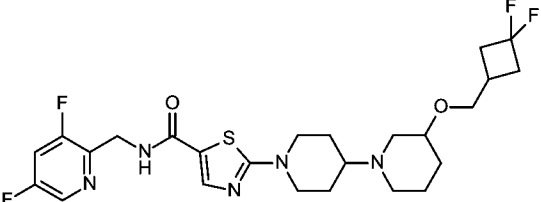
【0504】 這給出成為白色凍乾物的40.8 mg (0.09 mmol，88%之理論值)標的化合物。

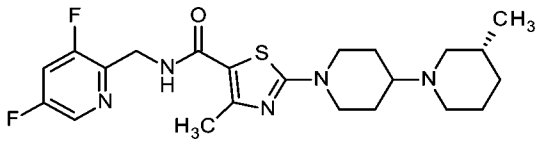
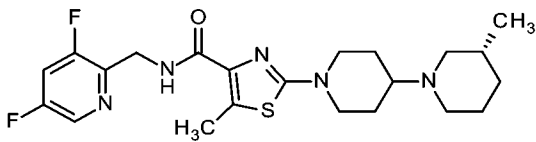
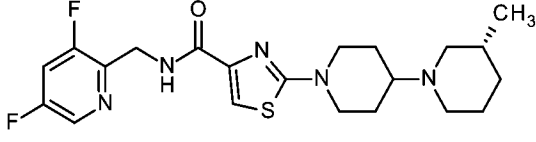
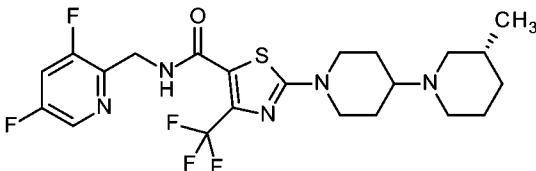
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm)：-0.07-0.03 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 1H), 0.99-1.14 (m, 2H), 1.32-1.65 (m, 5H), 1.68-1.91 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.73 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

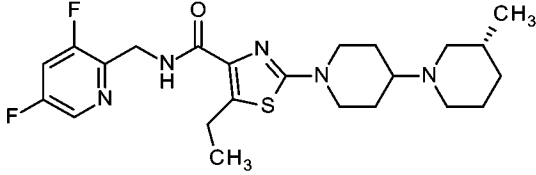
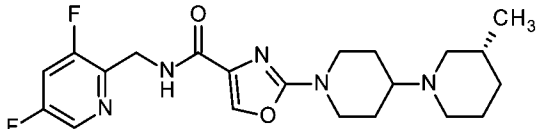
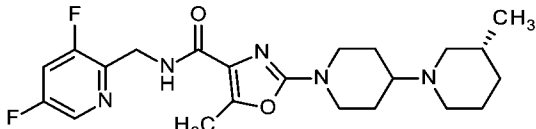
LC-MS (方法 1)：R_t = 1.13 min；m/z = 476 (M+H)⁺。

【0505】 下列的實施例4至14之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例1至3製得：

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
4	2-[3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-(二氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm)：1.11-1.21 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H)。 LC-MS (方法 5)：R_t = 1.51 min；m/z = 472 (M+H)⁺。

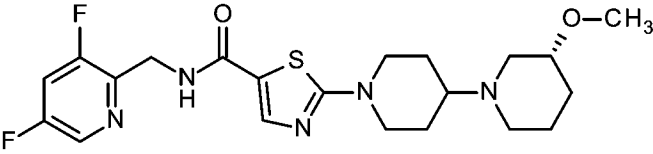
實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
5	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)-1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 (消旋物)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-(三氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.15-1.27 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。 LC-MS (方法 5) : Rt = 1.63 min ; m/z = 490 (M+H)⁺。
6	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)-1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 (消旋物)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-(氟甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(消旋物)	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.95-1.07 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.15 (t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。 LC-MS (方法 5) : Rt = 1.48 min ; m/z = 454 (M+H)⁺。
7	2-{3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,4'-聯哌啶}-1'-基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,4'-聯哌啶(消旋物)	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : Rt = 1.11 min ; m/z = 542 (M+H)⁺。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
8	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.76-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.02 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.46 (d, 1H)。 LC-MS (方法 1) : Rt = 0.98 min ; m/z = 450 (M+H)⁺。
9	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.73-0.92 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.68 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.97-2.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.03 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.95 (m, 1H), 8.02 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H)。 LC-MS (方法 1) : Rt = 0.92 min ; m/z = 450 (M+H)⁺。
10	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.02 (td, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (t, 1H)。 LC-MS (方法 4) : Rt = 0.56 min ; m/z = 436 (M+H)⁺。
11	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.80 (br. d, 2H), 2.05 (td, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 3.88 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.89-7.97 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.90 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : Rt = 1.24 min ; m/z = 504 (M+H)⁺

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
12	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.13 (t, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.75 (br. t, 2H), 2.96 (td, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.91 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.46 (d, 1H)。 LC-MS (方法 4) : Rt = 0.68 min ; m/z = 464 (M+H)⁺。
13	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.76-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.97 (br. t, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.47 (d, 1H)。 LC-MS (方法 4) : Rt = 0.52 min ; m/z = 420 (M+H)⁺。
14	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺及(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.76 (br. d, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.36-2.58 (m, 4H, 被 DMSO 部分遮蔽, 包括在 2.50 (br. s, 3H)), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.54 (br. d, 2H), 7.91 (br. t, 1H), 8.09 (br. t, 1H), 8.47 (br. s, 1H)。 LC-MS (方法 4) : Rt = 0.57 min ; m/z = 434 (M+H)⁺。

【0506】 實施例15

【0507】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0508】 將100 mg (0.28 mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺溶解在5 ml 二氯甲烷中，且添加65 mg (0.57 mmol)(3R)-3-甲氧基哌啶及24 μ l (0.43 mmol)冰醋酸。接著計量添加72 mg (0.34 mmol)乙醯氧基硼氫化鈉且接著將反應溶液在室溫下持續攪拌隔夜。隨後將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以碳酸氫鈉溶液清洗。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 8：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 63 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 7 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 63 ml 至 39 ml 流動相 A 及自 7 ml 至 31 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

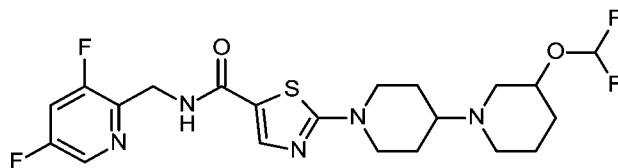
【0509】 這給出成為白色凍乾物的62 mg (0.14 mmol，48%之理論值)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm)：1.00-1.11 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.77 (br. d, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.11 (t, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.64 (br. d, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1)： R_t = 0.83 min； m/z = 452 ($M+H$) $^+$ 。

【0510】 實施例16

【0511】 2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)



【0512】 將100 mg (0.28 mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺溶解在5 ml二氯甲烷中，且添加86 mg (0.57 mmol) 3-(二氟甲氧基)哌啶(消旋物)及24 μ l (0.43 mmol)冰醋酸。接著計量添加72 mg (0.34 mmol)乙醯氧基硼氫化鈉且接著將反應溶液在室溫下持續攪拌隔夜。隨後將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以碳酸氫鈉溶液清洗。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4, D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 9：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 55 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 15 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 55 ml 至 31 ml 流動相 A 及自 15 ml 至 39 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

【0513】 這給出成為白色凍乾物的60 mg (0.12 mmol，44%之理論值)標的化合物。

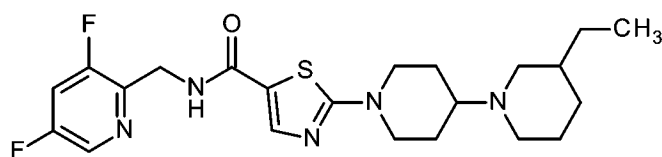
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm)：1.27-1.36 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H),

2.54-2.67 (m, 2H), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 6.57-6.88 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.91$ min ; $m/z = 488$ (M+H)⁺。

【0514】 實施例17

【0515】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)



【0516】 將100 mg (0.28 mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺溶解在5 ml二氯甲烷中，且添加64 mg (0.57 mmol) 3-乙基哌啶(消旋物)及24 μ l (0.43 mmol)冰醋酸。接著計量添加72 mg (0.34 mmol) 乙醯氧基硼氫化鈉且接著將反應溶液在室溫下持續攪拌隔夜。隨後將反應混合物以二氯甲烷稀釋且以碳酸氫鈉溶液清洗。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 7：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 47 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 23 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 47 ml 至 23 ml 流動相 A 及自 23 ml 至 47 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

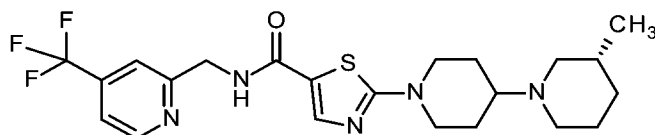
【0517】 這給出成為白色凍乾物的46 mg (0.10 mmol，36%之理論值)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.85 (t, 3H)), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 2.08 (br. t 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.99 \text{ min}$; $m/z = 450 (M+H)^+$ 。

【0518】 實施例18

【0519】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0520】 將0.46 ml (2.62 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至20 ml乙腈中的200 mg (0.52 mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及122 mg (0.58 mmol) 1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺鹽酸鹽(1:1)中，且接著將乙酸乙酯中的T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物)之0.34 ml (0.58 mmol) 50%濃度溶液逐滴添加至室溫下的反應溶液中。在添加結束後，將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物以水及二氯甲烷萃取。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 7：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2% 氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 47 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 23 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 47 ml 至 23 ml 流動相 A 及自 23 ml 至 47 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

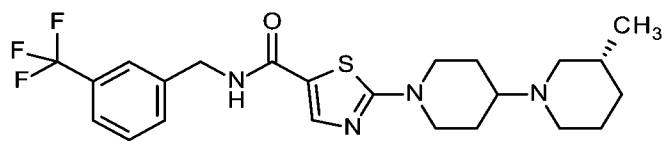
【0521】這給出成為白色凍乾物的 55 mg (0.12 mmol，23% 之理論值) 標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm)：0.74-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.68 (m, 6H), 1.70-1.84 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.89 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.05$ min； $m/z = 469$ ($M+H$) $^+$ 。

【0522】實施例 19

【0523】2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0524】將 100 mg (0.26 mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽溶解在 10 ml 二氯甲烷中，添加 56 mg (0.42 mmol) 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺且將混合物在室溫下攪拌 30 min。隨後將 60 μ l 吡啶及接著將 46 mg (0.26 mmol) 1-[3-(三氟甲基)苯基]甲胺計量添加至反應溶液中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在添加水後，以抽氣濾出所得沉澱物。將所獲得的兩相過濾物分離且將所得有機相通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器 MN 616 WA

1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 11：

儀器：Abimed Gilson 305；管柱：Reprosil C18 10 μ m，250 mm x 30 mm；流動相 A：水，流動相 B：乙腈；梯度：0 至 3 min 10% B，3 至 27 min 10% B $\rightarrow$ 95% B，27 至 34.5 min 95% B，34.5 至 35.5 min 95% B $\rightarrow$ 10% B，35.5 至 36.5 min 10% B；流速：50 ml/min；室溫；UV 檢測：210 nm。

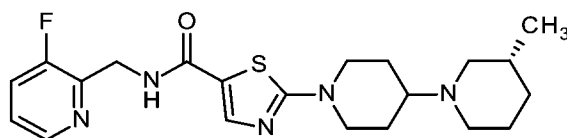
【0525】這給出 45 mg (0.10 mmol，37%之理論值)標的化合物。

【0526】 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm)：0.78-0.91 (m, 4H, 包括在 0.83 (d, 3H)), 1.37-1.69 (m, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (t, 1H)。

LC-MS (方法 1)： R_t = 1.31 min； m/z = 467 ($M+H$) $^+$ 。

【0527】實施例 20

【0528】N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0529】將 0.18 ml (1.05 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至 10 ml 乙腈中的 100 mg (0.26 mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 47 mg (0.29 mmol) 1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(1:1)中，且接著將乙酸乙酯中的 T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物) 之 0.17 ml (0.29 mmol) 50% 濃度溶液計量添加至室溫下的反應溶液中。在添加結束後，將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物以水及二氯甲烷萃取。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾

器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 9：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 55 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 15 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 55 ml 至 31 ml 流動相 A 及自 15 ml 至 39 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

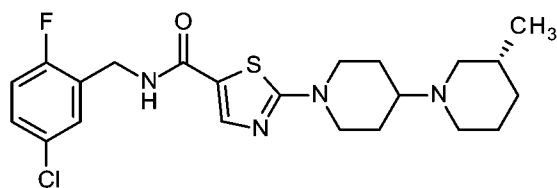
【0530】這給出成為白色凍乾物的5.4 mg (0.01 mmol，5%之理論值)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm)：0.75-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.56 (dd, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.69 (t, 1H)。

LC-MS (方法 4)： R_t = 0.48 min； m/z = 418 ($M+H$) $^+$ 。

【0531】實施例21

【0532】N-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0533】將0.18 ml (1.05 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至10 ml乙腈中的100 mg (0.26 mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及

46 mg (0.29 mmol) 1-(5-氯-2-氟苯基)甲胺中，且接著將乙酸乙酯中的T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物)之0.17 ml (0.29 mmol) 50%濃度溶液計量添加至室溫下的反應溶液中。在添加結束後，將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物以水及二氯甲烷萃取。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 7：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

梯度型態：0 至 2 min 以 47 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 23 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 47 ml 至 23 ml 流動相 A 及自 23 ml 至 47 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

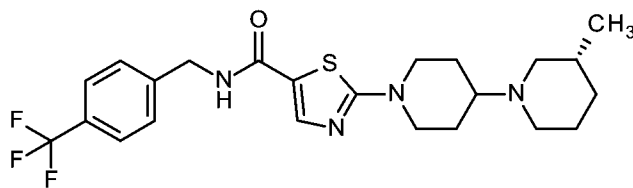
【0534】這給出45 mg混合物，將其在矽膠上以管柱層析法進一步純化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 g管柱；流動相：環己烷/乙酸乙酯 8:2→經15 CV (CV = 管柱體積)之梯度→環己烷/乙酸乙酯 2:8)。這給出成為米黃色固體的16 mg (0.04 mmol，14%之理論值)標的化合物。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.76 (t, 1H)。

LC-MS (方法 4)：R_t = 0.68 min；m/z = 451/453 (M+H)⁺。

【0535】實施例22

【0536】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0537】 將0.22 ml (1.23 mmol) N,N-二異丙基乙胺添加至10 ml乙腈中的200 mg (0.31 mmol，純度59%) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及59 mg (0.34 mmol) 1-[4-(三氟甲基)苯基]甲胺中，且接著將乙酸乙酯中的T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物)之0.2 ml (0.34 mmol) 50%濃度溶液計量添加至室溫下的反應溶液中。在添加結束後，將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物以水及二氯甲烷萃取。最後分離出有機相且接著將所獲得的有機溶液通過疏水性過濾器(褶疊式過濾器MN 616 WA 1/4，D = 12.5 cm)過濾，乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。將所獲得的殘餘物使用以下方法純化。

方法 10：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

流動相 A：水，流動相 B：乙腈，流動相 C：在水中的 2%氨，流動相 D：乙腈/水(80 體積%/20 體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長 200-400 nm，在管柱上注射(完全注射)

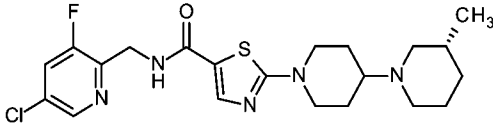
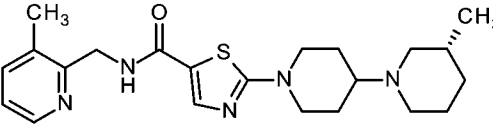
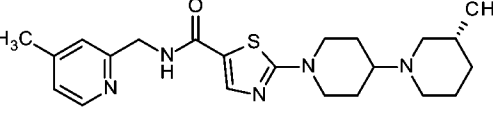
梯度型態：0 至 2 min 以 39 ml 流動相 A，0 至 2 min 以 31 ml 流動相 B，2 至 10 min 自 39 ml 至 15 ml 流動相 A 及自 31 ml 至 55 ml 流動相 B，10 至 12 min 以 0 ml 流動相 A 及 70 ml 流動相 B。流動相 C 及流動相 D 在每一整個操作時間內以 5 ml/min 之恆定流速。

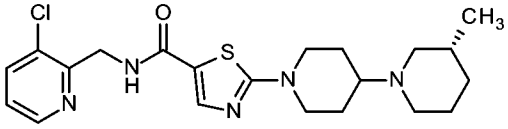
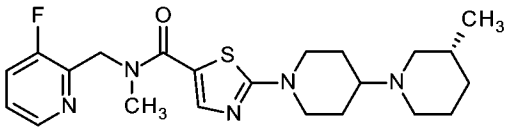
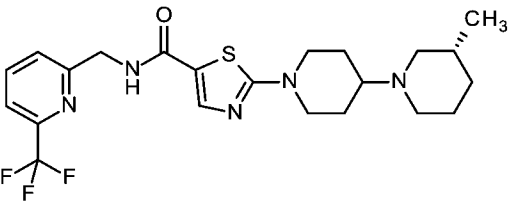
【0538】 這給出成為白色凍乾物的25 mg (0.05 mmol，17%之理論值)標的化合物。

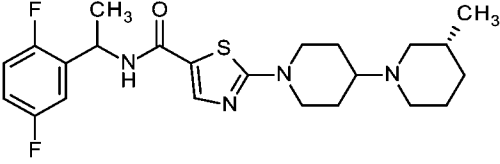
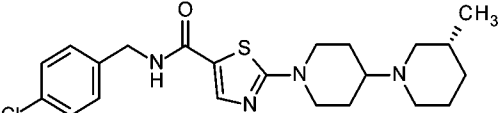
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.74-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.47 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.83 (t, 1H) 。

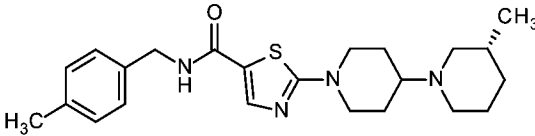
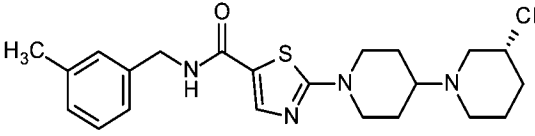
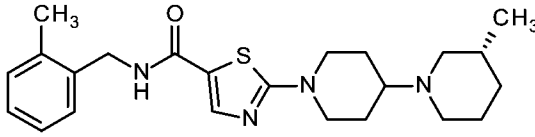
LC-MS (方法 1) : R_t = 1.27 min ; m/z = 467 (M+H)⁺ 。

【0539】 下列的實施例23至37之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例18至22製得：

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
23	N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.74-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.73 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.04 min ; m/z = 452/454 (M+H)⁺ 。
24	2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(3-甲基吡啶-2-基)甲胺	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.54 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.66 min ; m/z = 414 (M+H)⁺ 。
25	2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(4-甲基吡啶-2-基)甲胺	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.78 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.63 min ; m/z = 414 (M+H)⁺ 。

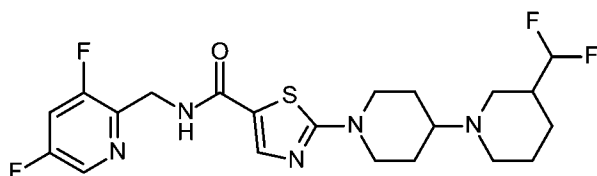
實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
26	N-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(3-氯吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.64 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.93 min ; m/z = 434/436 (M+H)⁺。
27	N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及(3-氟吡啶-2-基)-N-甲基甲胺	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.74-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.91 min ; m/z = 432 (M+H)⁺。
28	2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.95 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.09 min ; m/z = 468 (M+H)⁺。
29	N-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(5-氯吡啶-2-基)甲胺	LC-MS (方法 1) : R_t = 0.91 min ; m/z = 434/436 (M+H)⁺。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
30	N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(2,5-二氟苯基)乙胺(消旋物)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.76-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.66 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.73 (br. t, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.22 min ; m/z = 449 (M+H)⁺。
31	N-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.57 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.02 min ; m/z = 452/454 (M+H)⁺。
32	2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.87 (t, 1H)。 LC-MS (方法 4) : R_t = 0.65 min ; m/z = 484 (M+H)⁺。
33	N-(4-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(4-氯苯基)甲胺	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.05 (br. td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.75 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.18 min ; m/z = 433/435 (M+H)⁺。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
34	N-(2-氯-5-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(2-氯-5-氟苯基)甲胺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.77 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.23 min ; m/z = 451/453 (M+H) ⁺ 。
35	N-(4-甲基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(4-甲基苯基)甲胺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.73 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.34 (d, 2H), 7.15 (q, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.68 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.19 min ; m/z = 413 (M+H) ⁺ 。
36	N-(3-甲基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(3-甲基苯基)甲胺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.19 min ; m/z = 413 (M+H) ⁺ 。
37	N-(2-甲基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(2-甲基苯基)甲胺	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm) : 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.66 (m, 6H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.58 (t, 1H) 。 LC-MS (方法 1) : R _t = 1.16 min ; m/z = 413 (M+H) ⁺ 。

【0540】 實施例38和實施例39

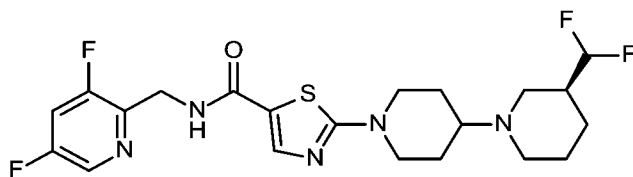
【0541】 2-[3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1和2)



【0542】 將 203 mg (0.43 mmol) 消旋性 2-[3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例4)基於手性相以製備性HPLC分離成鏡像異構物[管柱：Daicel Chiralpak AY-H，5 μ m，250 mm x 20 mm；流動相：2-丙醇+0.2%二乙胺/正庚烷 50:50；流速：20 ml/min；UV 檢測：220 nm；溫度：40°C]：

【0543】 實施例38 (鏡像異構物1)：

【0544】 2-[(3S)-3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：97 mg

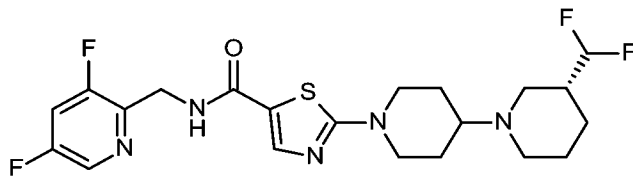
R_t = 4.93 min；化學純度>99%；>99% ee

[管柱：Chiraltek AY-3，3 μ m，100 mm x 4.6 mm；流動相：異己烷/2-丙醇+0.2%二乙胺 20:80；流速：1 ml/min；溫度：25°C；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS (方法 5)： R_t = 1.52 min； m/z = 472 ($M+H$)⁺。

【0545】 實施例39 (鏡像異構物2)：

【0546】 2-[(3R)-3-(二氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：101 mg

R_t = 6.03 min；化學純度>96%；>94% ee

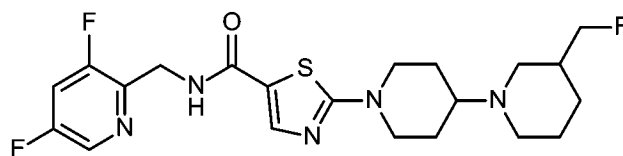
[管柱：Chiraltek AY-3，3 μm ，100 mm x 4.6 mm；流動相：異己烷/2-丙醇+0.2% 二乙胺 20:80；流速：1 ml/min；溫度：25°C；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS (方法 5)： $R_t = 1.52 \text{ min}$ ； $m/z = 472 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm)：1.11-1.22 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H)。

【0547】 實施例40和實施例41

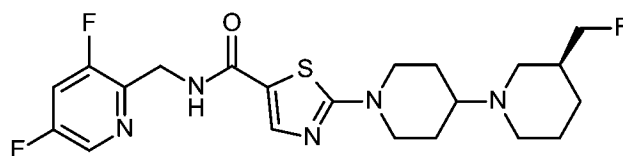
【0548】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1和2)



【0549】 將144 mg (0.32 mmol)消旋性N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例6)基於手性相以製備性HPLC分離成鏡像異構物[管柱：Daicel Chiralpak IG，5 μm ，250 mm x 20 mm；流動相：乙醇；流速：15 ml/min；UV檢測：220 nm；溫度：70°C]：

【0550】 實施例40 (鏡像異構物1)：

【0551】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：71 mg

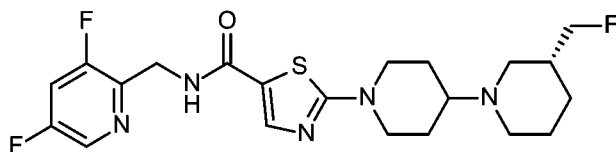
$R_t = 10.94 \text{ min}$ ；化學純度 99%；99% ee

[管柱：Daicel Chiralcel IG，5 μm ，250 mm x 4.6 mm；流動相：乙醇+0.2%二乙胺；流速：1 ml/min；溫度：40°C；UV 檢測：235 nm]。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.85 \text{ min}$ ； $m/z = 454 (M+H)^+$ 。

【0552】實施例41 (鏡像異構物2)：

【0553】N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：70 mg

$R_t = 12.21 \text{ min}$ ；化學純度 99%；99% ee

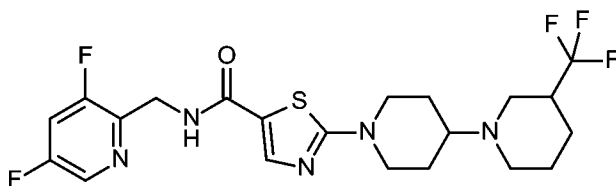
[管柱：Daicel Chiralcel IG，5 μm ，250 mm x 4.6 mm；流動相：乙醇+0.2%二乙胺；流速：1 ml/min；溫度：40°C；UV 檢測：235 nm]。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.84 \text{ min}$ ； $m/z = 454 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm)：0.94-1.10 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.16 (br. t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

【0554】實施例42和實施例43

【0555】N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1和2)

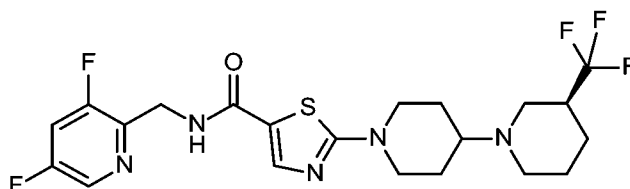


【0556】將143 mg (0.29 mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例5)基於手性相以製備性

HPLC分離成鏡像異構物[管柱：Daicel Chiralpak IG，5 μ m，250 mm x 20 mm；
流動相：乙醇；流速：15 ml/min；UV檢測：220 nm；溫度：40°C]：

【0557】 實施例42 (鏡像異構物1)：

【0558】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：67 mg

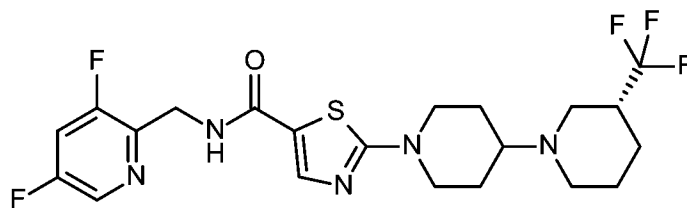
R_t = 11.22 min；化學純度 99%；99% ee

[管柱：Daicel Chiralcel IG，5 μ m，250 mm x 4.6 mm；流動相：乙醇+0.2%二
乙胺；流速：1 ml/min；溫度：50°C；UV 檢測：235 nm]。

LC-MS (方法 1)： R_t = 0.97 min； m/z = 490 ($M+H$)⁺。

【0559】 實施例43 (鏡像異構物2)：

【0560】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(三氟甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-
基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：67 mg

R_t = 11.87 min；化學純度 99%；>96% ee

[管柱：Daicel Chiralcel IG，5 μ m，250 mm x 4.6 mm；流動相：乙醇+0.2%二
乙胺；流速：1 ml/min；溫度：50°C；UV 檢測：235 nm]。

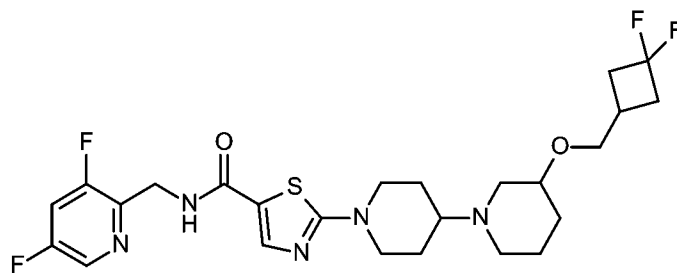
LC-MS (方法 1)： R_t = 0.96 min； m/z = 490 ($M+H$)⁺。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：1.14-1.27 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 3H),
1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H),

2.32-2.44 (m, 1H), 2.61 (br. t, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

【0561】 實施例44和實施例45

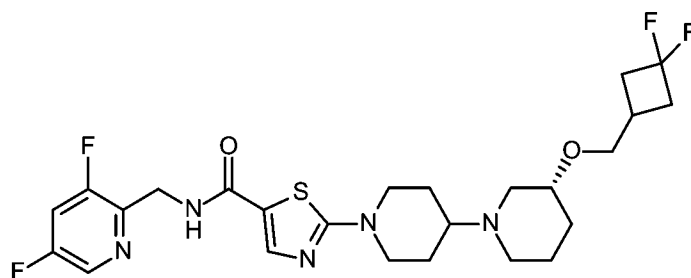
【0562】 2-{3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1和2)



【0563】 將251 mg (0.46 mmol) 2-{3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例7)基於手性相以製備性HPLC分離成鏡像異構物[管柱：Daicel Chiralcel OD-H，5 μ m，250 mm x 20 mm；流動相：正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺 50:50；流速：20 ml/min；UV檢測：220 nm；溫度：30°C]：

【0564】 實施例44 (鏡像異構物1)：

【0565】 2-{(3R)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量：93 mg

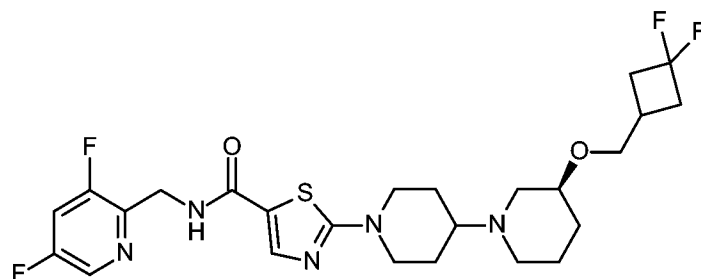
R_t = 1.50 min；化學純度>99%；99% ee

[管柱：Phenomenex Cellulose-1，3 μ m，50 mm x 4.6 mm；流動相：正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺)；流速：1 ml/min；溫度：25°C；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.63 \text{ min}$; $m/z = 542 (M+H)^+$ 。

【0566】 實施例45 (鏡像異構物2) :

【0567】 2-[(3S)-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



產量 : 86 mg

$R_t = 2.21 \text{ min}$; 化學純度 > 99% ; 99% ee

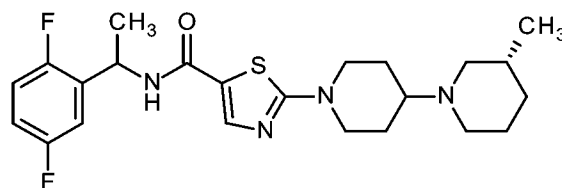
[管柱 : Phenomenex Cellulose-1 , $3 \mu\text{m}$, $50 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$; 流動相 : 正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺) ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 25°C ; UV 檢測 : 220 nm] 。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.62 \text{ min}$; $m/z = 542 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm) : 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.99 (br. t, 1H), 2.10 (br. t, 1H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H, 被 H₂O 部分遮蔽), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H) 。

【0568】 實施例46和實施例47

【0569】 N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(非鏡像異構物1和2)



【0570】 將51 mg (0.11 mmol)非鏡像異構物混合物N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例30)基於手性相以製備性HPLC分離成非鏡像異構物[管柱：Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m, 250 mm x 20 mm；流動相：正庚烷/乙醇 50:50；流速：20 ml/min；UV檢測：220 nm；溫度：40°C]：

【0571】 實施例46 (非鏡像異構物1)：

產量：20 mg

R_t = 1.32 min；化學純度>99%；99% ee

[管柱：Daicel Chiralpak OX-3, 3 μ m, 50 mm x 4.6 mm；流動相：正庚烷/乙醇+0.2%二乙胺；流速：1 ml/min；溫度：25°C；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS (方法 1)： R_t = 1.22 min； m/z = 449 (M+H)⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.70-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.95 (br. t, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

【0572】 實施例47 (非鏡像異構物2)：

產量：19 mg

R_t = 1.78 min；化學純度>99%；99% ee

[管柱：Daicel Chiralpak OX-3, 3 μ m, 50 mm x 4.6 mm；流動相：正庚烷/乙醇+0.2%二乙胺；流速：1 ml/min；溫度：25°C；UV 檢測：220 nm]。

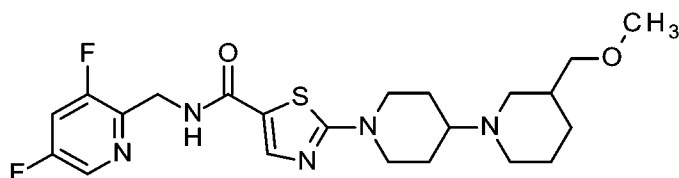
LC-MS (方法 1)： R_t = 1.19 min； m/z = 449 (M+H)⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm)：0.76-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H),

3.89-4.00 (m, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

【0573】 實施例48

【0574】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0575】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(124 mg, 370 μ mol)與rac-3-(甲氧基甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(123 mg, 純度75%, 285 μ mol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2.0 ml, 2.0 M, 4.0 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出60.0 mg (純度100%，35%之理論值)標的化合物。

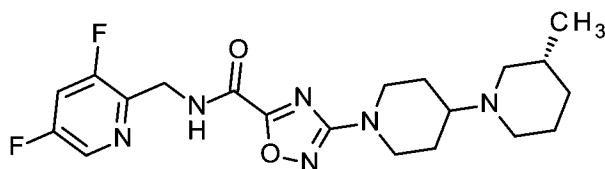
LC-MS (方法 4)： R_t = 0.51 min；MS (ESIpos)： m/z = 466 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.903 (0.47), 0.918 (0.53), 1.389 (0.42), 1.409 (0.44), 1.432 (0.44), 1.445 (0.53), 1.452 (0.88), 1.460 (0.62), 1.465 (0.64), 1.472 (0.94), 1.480 (0.56), 1.578 (1.12), 1.596 (1.00), 1.716 (0.49), 1.755 (1.11), 1.774 (0.96), 1.878 (0.66), 1.895 (1.06), 1.912 (0.56), 2.091 (0.43), 2.106 (0.78), 2.109 (0.78), 2.124 (0.42), 2.483 (0.43), 2.520 (0.42), 2.706 (0.61), 2.724 (0.57),

2.795 (0.63), 2.809 (0.61), 3.018 (0.74), 3.023 (0.88), 3.040 (1.54), 3.043 (1.52), 3.060 (0.87), 3.064 (0.76), 3.129 (0.51), 3.144 (1.48), 3.157 (1.78), 3.159 (1.83), 3.169 (1.56), 3.175 (0.63), 3.184 (0.52), 3.200 (16.00), 3.920 (1.12), 3.941 (1.06), 4.521 (2.22), 4.530 (2.22), 7.828 (5.37), 7.893 (0.59), 7.897 (0.63), 7.910 (0.90), 7.913 (0.94), 7.925 (0.60), 7.929 (0.62), 8.465 (2.32), 8.468 (2.28), 8.701 (0.73), 8.710 (1.47), 8.720 (0.71)。

【0576】 實施例49

【0577】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺



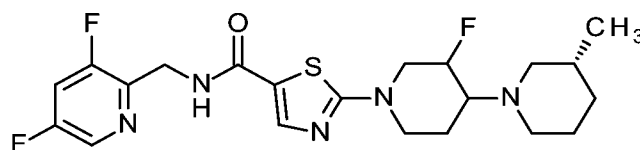
【0578】 將N,N-二異丙基乙胺(44 μ l, 250 mmol)及丙基膦酸酐(66 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 110 μ mol)添加至1 ml乙腈中的3-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-羧酸(25.0 mg, 84.9 μ mol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(24.0 mg, 110 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌。在1.5 h後, 將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長: 200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以47 ml流動相A, 0至2 min以23 ml流動相B, 2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出7.00 mg (純度100%, 20%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.780 (0.59), 0.786 (0.66), 0.813 (14.94), 0.824 (16.00), 0.841 (0.69), 0.847 (0.57), 1.370 (0.56), 1.377 (0.45), 1.391 (1.47), 1.411 (1.58), 1.431 (1.38), 1.437 (1.22), 1.457 (2.49), 1.472 (2.70), 1.493 (1.64), 1.498 (1.66), 1.510 (1.34), 1.516 (1.25), 1.522 (1.29), 1.527 (1.13), 1.567 (1.91), 1.583 (1.19), 1.588 (1.52), 1.618 (1.61), 1.639 (1.55), 1.744 (2.47), 1.760 (5.97), 1.778 (4.64), 2.040 (1.21), 2.055 (2.23), 2.074 (1.19), 2.449 (1.19), 2.467 (2.20), 2.487 (1.30), 2.732 (2.07), 2.746 (3.74), 2.763 (1.77), 2.931 (2.53), 2.949 (4.76), 2.969 (2.54), 3.905 (3.81), 3.927 (3.64), 4.586 (6.49), 4.596 (6.41), 7.930 (1.47), 7.934 (1.53), 7.949 (2.60), 7.962 (1.51), 7.966 (1.50), 8.476 (5.87), 8.479 (5.69), 9.631 (1.76), 9.641 (3.44), 9.651 (1.75)。

【0579】 實施例50

【0580】 diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0581】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(200 mg, 599 μmol)與diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(142 mg, 519 μmol)合併，且在120°C下於1.2 ml碳酸鈉溶液(1.2 ml, 2.0 M, 2.4 mmol)中攪拌30 min。接著將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作

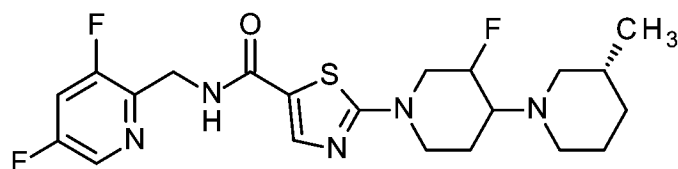
時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出192 mg (純度100%，70%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.54$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 454$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.807 (8.04), 0.818 (8.54), 0.823 (9.19), 0.833 (9.26), 0.845 (1.26), 0.851 (1.27), 0.865 (0.57), 0.872 (0.48), 1.375 (0.72), 1.396 (0.88), 1.425 (0.72), 1.513 (0.76), 1.524 (0.78), 1.550 (1.22), 1.572 (1.24), 1.578 (1.30), 1.600 (1.01), 1.624 (1.99), 1.639 (1.94), 1.647 (1.92), 1.795 (1.24), 1.817 (0.99), 1.923 (0.96), 1.932 (0.79), 1.940 (1.73), 1.948 (1.32), 1.958 (1.00), 1.964 (0.66), 2.226 (1.04), 2.245 (1.98), 2.264 (1.01), 2.424 (0.59), 2.653 (0.51), 2.730 (2.22), 2.744 (2.48), 2.801 (1.20), 2.813 (1.28), 3.129 (1.00), 3.134 (1.13), 3.154 (1.85), 3.169 (1.17), 3.214 (0.84), 3.226 (1.61), 3.235 (1.14), 3.247 (1.52), 3.261 (0.83), 3.286 (0.43), 3.705 (1.26), 3.726 (1.18), 4.117 (0.76), 4.123 (0.88), 4.136 (1.42), 4.144 (1.43), 4.156 (0.80), 4.162 (0.74), 4.527 (5.54), 4.536 (5.52), 4.691 (0.60), 4.698 (0.88), 4.705 (1.12), 4.713 (0.79), 4.719 (0.57), 4.773 (0.59), 4.779 (0.81), 4.787 (1.13), 4.794 (0.85), 4.801 (0.57), 7.844 (16.00), 7.899 (1.65), 7.903 (1.77), 7.916 (2.25), 7.918 (2.38), 7.931 (1.68), 7.935 (1.72), 8.468 (6.33), 8.472 (6.30), 8.754 (1.79), 8.764 (3.76), 8.773 (1.86)。

【0582】 實施例51

【0583】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0584】 將190 mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成立體異構物(製備性 HPLC : column Daicel® Chiralpak IA , 5 μm , 250 x 20 mm ; 流動相 : 100%乙

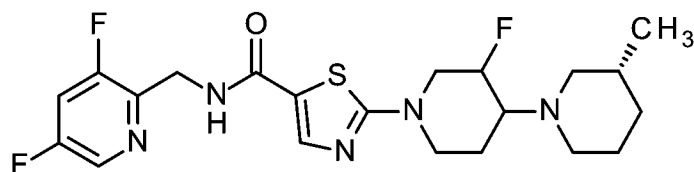
醇+0.2%二乙胺；流速20 ml/min；溫度60°C，檢測：220 nm)。收集具有7.873 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IE 5 μ m，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出88 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 0.93 min；MS (ESIpos)： m/z = 454 $[M+H]^+$ 。

^1H .NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]： δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.82 (d, 3H)。

【0585】 實施例52

【0586】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0587】 將190 mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成立體異構物(製備性 HPLC：column Daicel® Chiralpak IA，5 μ m，250 x 20 mm；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速20 ml/min；溫度60°C，檢測：220 nm)。收集具有10.179 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IE 5 μ m，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出91 mg (99% ee)標題化合物。

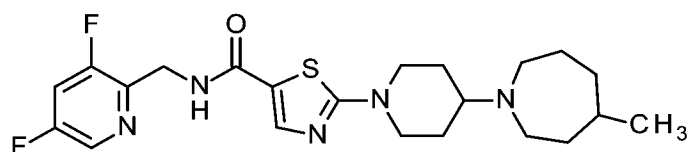
LC-MS (方法 1)： R_t = 0.93 min；MS (ESIpos)： m/z = 454 $[M+H]^+$ 。

^1H .NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]： δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.82 (d, 3H)。

1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.82 (d br, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

【0588】 實施例53

【0589】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



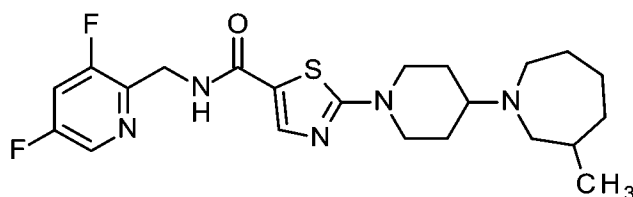
【0590】 將N,N-二異丙基乙胺(49 μ l, 280 μ mol)及乙酸(9.7 μ l, 170 μ mol)連續添加至2.5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 142 μ mol)及rac-4-甲基氮雜環庚烷(32.1 mg, 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45.1 mg, 213 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在2 h後，添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中，且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出43.0 mg (100%之純度，67%之理論值)標題化合物。LC-MS (方法 1)：R_t = 0.98 min；MS (ESIpos)：m/z = 450 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.874 (16.00), 0.886 (15.94), 1.166 (1.35), 1.173 (2.14), 1.180 (1.44), 1.189 (2.16), 1.195 (1.69), 1.206 (1.49), 1.223

(2.09), 1.240 (2.28), 1.257 (1.07), 1.262 (0.94), 1.417 (1.40), 1.431 (3.73), 1.438 (3.97), 1.451 (4.78), 1.457 (4.63), 1.471 (3.48), 1.478 (2.98), 1.491 (1.13), 1.499 (0.91), 1.566 (1.97), 1.572 (1.71), 1.590 (2.05), 1.609 (1.83), 1.632 (4.40), 1.642 (4.13), 1.649 (3.78), 1.727 (2.59), 1.747 (4.36), 1.766 (2.28), 2.519 (3.82), 2.525 (2.88), 2.567 (1.76), 2.574 (1.84), 2.588 (3.16), 2.594 (2.42), 2.603 (2.38), 2.610 (2.22), 2.636 (3.23), 2.645 (6.11), 2.653 (6.12), 2.664 (4.76), 2.675 (3.65), 2.684 (1.53), 3.020 (3.04), 3.038 (5.45), 3.059 (3.16), 3.327 (0.99), 3.921 (4.02), 3.941 (3.84), 4.523 (7.77), 4.532 (7.71), 7.819 (13.98), 7.877 (1.85), 7.881 (1.92), 7.895 (3.21), 7.897 (3.22), 7.909 (1.86), 7.913 (1.83), 8.458 (6.41), 8.462 (6.13), 8.662 (2.36), 8.671 (4.40), 8.680 (2.29)。

【0591】 實施例54

【0592】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



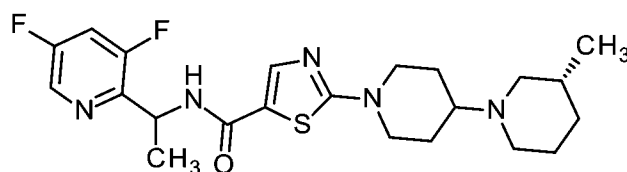
【0593】 將N,N-二異丙基乙胺(49 μ l, 280 μ mol)及乙酸(9.7 μ l, 170 μ mol)連續添加至2.5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 142 μ mol)及rac-3-甲基氮雜環庚烷鹽酸鹽(42.5 mg, 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45.1 mg, 213 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在2 h後，添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中，且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min

以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出40.0 mg (純度100%，63%之理論值)標的化合物。LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.97$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 450$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.813 (15.55), 0.823 (16.00), 1.127 (0.63), 1.144 (1.47), 1.151 (1.29), 1.168 (1.44), 1.409 (0.90), 1.422 (3.44), 1.428 (3.08), 1.440 (5.99), 1.449 (4.90), 1.461 (3.41), 1.468 (2.80), 1.481 (1.05), 1.561 (1.44), 1.573 (1.70), 1.589 (0.97), 1.610 (3.22), 1.629 (4.80), 1.637 (3.85), 1.648 (2.15), 1.738 (3.86), 1.757 (3.39), 2.188 (2.20), 2.202 (2.24), 2.210 (2.45), 2.224 (2.31), 2.569 (0.93), 2.578 (1.13), 2.591 (2.08), 2.600 (2.09), 2.609 (1.71), 2.630 (1.60), 2.639 (4.89), 2.644 (4.73), 2.660 (4.71), 2.664 (4.78), 2.683 (1.26), 3.018 (2.77), 3.035 (5.01), 3.039 (4.91), 3.056 (2.76), 3.256 (0.45), 3.933 (3.56), 3.953 (3.40), 4.524 (7.13), 4.533 (7.07), 7.819 (13.92), 7.880 (1.63), 7.883 (1.71), 7.896 (2.87), 7.899 (2.96), 7.911 (1.68), 7.915 (1.70), 8.460 (6.36), 8.463 (6.29), 8.662 (2.12), 8.672 (4.27), 8.681 (2.16)。

【0594】 實施例55

【0595】 diamix-N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0596】 將N,N-二異丙基乙胺(182 μl ，105 μmol)及丙基膦酸酐(86 μl ，50%於乙酸乙酯中，290 μmol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(100 mg，262 μmol)及rac-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙胺(45.5 mg，288 μmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應

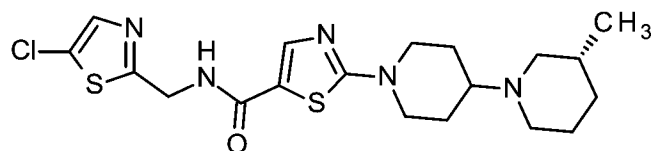
混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出12.0 mg (純度100%，10%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.02$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 450$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.788 (0.72), 0.811 (14.96), 0.822 (16.00), 0.843 (0.68), 1.389 (1.55), 1.409 (1.64), 1.440 (14.70), 1.452 (14.49), 1.480 (2.90), 1.502 (2.05), 1.564 (1.99), 1.586 (1.51), 1.615 (1.65), 1.636 (1.56), 1.735 (1.85), 1.753 (4.97), 1.779 (3.32), 2.032 (1.18), 2.049 (2.19), 2.069 (1.17), 2.423 (0.65), 2.466 (1.28), 2.653 (0.49), 2.716 (2.04), 2.731 (3.74), 2.748 (1.88), 3.015 (2.36), 3.036 (4.36), 3.057 (2.38), 3.224 (0.42), 3.249 (0.65), 3.316 (0.89), 3.913 (2.65), 5.317 (0.57), 5.329 (2.00), 5.341 (3.01), 5.353 (1.96), 7.861 (1.44), 7.876 (2.73), 7.893 (1.49), 7.912 (11.30), 8.468 (5.59), 8.531 (3.80), 8.543 (3.75)。

【0597】 實施例56

【0598】 N-[(5-氯-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0599】 將N,N-二異丙基乙胺(230 μ l, 1.3 mmol)及丙基膦酸酐(86 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 290 μ mol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-

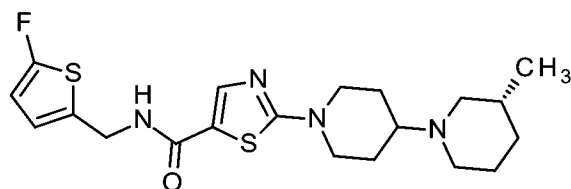
基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(100 mg, 262 μ mol)及1-(5-氟-1,3-噻唑-2-基)甲胺鹽酸鹽(53.2 mg, 288 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出14.0 mg (純度100%，12%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 1.00 min；MS (ESIpos)： m/z = 440 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.149 (0.78), 0.146 (0.87), 0.811 (14.60), 0.827 (16.00), 1.475 (2.13), 1.498 (2.88), 1.605 (1.71), 1.729 (1.52), 1.756 (3.69), 1.802 (2.53), 2.051 (1.90), 2.366 (1.52), 2.710 (2.65), 3.041 (2.14), 3.067 (3.51), 3.098 (1.95), 3.937 (2.72), 3.966 (2.56), 4.573 (8.03), 4.588 (7.85), 7.731 (15.89), 7.837 (15.31), 9.094 (1.71), 9.108 (3.31), 9.122 (1.68)。

【0600】 實施例57

【0601】 N-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0602】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μ l, 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(86 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 290 μ mol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(100 mg, 262 μ mol)及1-(5-氟-2-噻吩基)甲胺(37.7

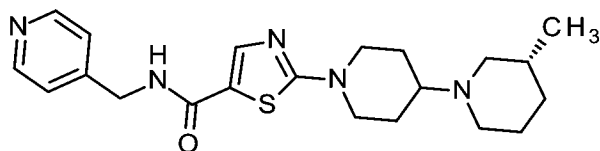
mg, 288 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出12.0 mg (純度100%，11%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.09$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 423$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.783 (0.52), 0.790 (0.59), 0.813 (15.03), 0.824 (16.00), 0.843 (0.57), 0.850 (0.47), 1.370 (0.50), 1.391 (1.25), 1.411 (1.35), 1.431 (0.57), 1.454 (0.72), 1.474 (1.98), 1.494 (2.47), 1.511 (1.80), 1.529 (0.96), 1.540 (0.58), 1.565 (1.59), 1.571 (1.23), 1.582 (0.96), 1.587 (1.28), 1.616 (1.32), 1.637 (1.24), 1.737 (1.79), 1.754 (3.23), 1.771 (4.08), 1.788 (2.51), 2.036 (1.05), 2.050 (1.91), 2.054 (1.88), 2.069 (1.04), 2.471 (1.13), 2.477 (0.78), 2.722 (1.66), 2.734 (3.05), 2.752 (1.45), 3.031 (1.84), 3.035 (2.16), 3.052 (3.73), 3.055 (3.70), 3.072 (2.12), 3.077 (1.85), 3.257 (0.59), 3.278 (0.99), 3.927 (2.78), 3.948 (2.65), 4.394 (4.22), 4.398 (4.54), 4.404 (4.54), 4.408 (4.29), 6.512 (3.08), 6.516 (3.37), 6.518 (3.69), 6.522 (3.52), 6.660 (2.25), 6.666 (4.14), 6.672 (2.16), 7.780 (13.01), 8.786 (1.58), 8.796 (3.27), 8.806 (1.66)。

【0603】 實施例58

【0604】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯吡啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



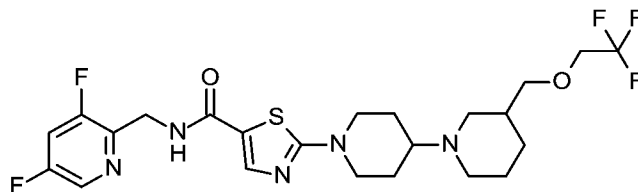
【0605】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μ l, 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(86 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 290 μ mol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(100 mg, 262 μ mol)及1-(吡啶-4-基)甲胺(31.1 mg, 288 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長: 200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出7.00 mg (純度100%, 7%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.48$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 398$ [M-H]⁻。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.776 (0.54), 0.796 (1.55), 0.812 (14.81), 0.828 (16.00), 0.855 (0.65), 0.865 (0.55), 0.950 (1.20), 0.966 (1.16), 1.356 (0.44), 1.387 (1.16), 1.417 (1.35), 1.446 (1.24), 1.474 (2.25), 1.499 (2.83), 1.525 (1.95), 1.534 (1.73), 1.563 (1.86), 1.604 (1.82), 1.645 (1.30), 1.731 (1.87), 1.758 (4.55), 1.783 (2.68), 1.796 (2.56), 2.030 (1.05), 2.052 (1.88), 2.058 (1.85), 2.080 (1.06), 2.366 (0.57), 2.473 (1.30), 2.725 (2.30), 2.741 (2.70), 3.031 (2.07), 3.057 (3.71), 3.088 (2.13), 3.932 (2.97), 3.965 (2.79), 4.401 (6.43), 4.416 (6.43), 7.269 (4.34), 7.280 (4.58), 7.849 (13.88), 8.505 (1.83), 8.800 (1.58), 8.815 (3.27), 8.830 (1.59)。

【0606】 實施例59

【0607】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0608】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(118 mg, 353 μmol)與rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(164 mg, 純度 75%, 348 μmol)合併, 且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥, 濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μm 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以47 ml流動相A, 0至2 min以23 ml流動相B, 2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出56.0 mg (純度100%, 30%之理論值)標的化合物。

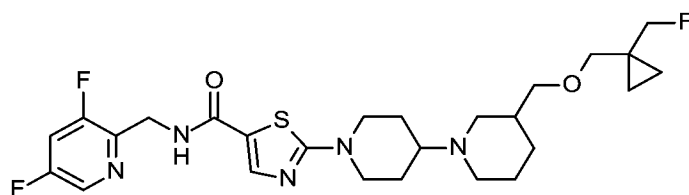
LC-MS (方法 5): $R_t = 1.64 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 534 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.937 (0.65), 0.955 (1.56), 0.970 (1.59), 0.988 (0.67), 1.381 (0.58), 1.402 (1.31), 1.420 (1.45), 1.431 (1.19), 1.439 (1.22), 1.452 (2.08), 1.458 (1.80), 1.465 (1.92), 1.471 (3.02), 1.478 (1.98), 1.485 (1.91), 1.492 (2.15), 1.505 (0.81), 1.512 (0.59), 1.589 (3.51), 1.605 (3.09), 1.767 (4.45), 1.952 (1.98), 1.969 (3.12), 1.986 (1.74), 2.133 (1.36), 2.148 (2.51), 2.166 (1.33), 2.513 (2.55), 2.689 (1.93), 2.707 (1.83), 2.776 (2.08), 2.791 (2.00), 3.029 (2.57), 3.049 (4.90), 3.070 (2.56), 3.425 (0.45), 3.443 (7.66), 3.454 (8.96), 3.925 (3.82),

3.947 (3.63), 3.976 (3.33), 3.992 (9.56), 4.008 (9.29), 4.023 (3.00), 4.525 (7.17), 4.534 (7.14), 7.824 (16.00), 7.877 (1.74), 7.881 (1.86), 7.897 (2.97), 7.909 (1.76), 7.913 (1.81), 8.458 (6.85), 8.462 (6.81), 8.666 (2.27), 8.676 (4.58), 8.685 (2.26)。

【0609】 實施例60

【0610】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0611】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(75.5 mg, 226 μ mol)與rac-3-([1-(氟甲基)環丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(133 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出10.5 mg (純度100%，9%之理論值)標的化合物。

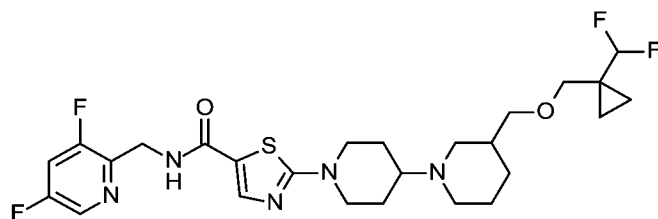
LC-MS (方法 5)：Rt = 1.65 min；MS (ESIpos)：m/z = 538 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.500 (0.62), 0.507 (0.85), 0.526 (0.86), 0.531 (1.03), 1.601 (0.40), 3.051 (0.52), 3.242 (1.08), 3.253 (1.11), 3.279 (2.71),

3.289 (16.00), 3.923 (0.41), 3.943 (0.40), 4.219 (0.96), 4.301 (0.97), 4.524 (0.77), 4.533 (0.76), 7.824 (1.56), 8.459 (0.67), 8.463 (0.68), 8.675 (0.48)。

【0612】 實施例61

【0613】 rac-2-[3-({[1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0614】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 300 μ mol)與rac-3-({[1-(二氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(112 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出49.8 mg (純度100%，30%之理論值)標的化合物。

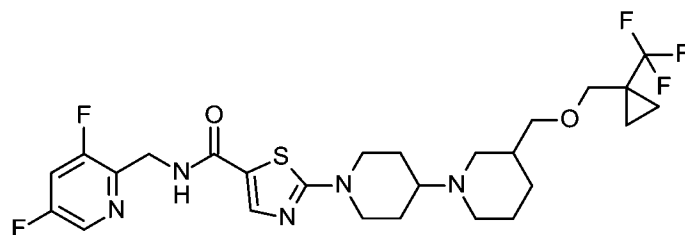
LC-MS (方法 5)：R_t = 1.71 min；MS (ESIpos)：m/z = 556 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.608 (6.75), 0.611 (6.72), 0.725 (3.50), 0.733 (9.17), 0.735 (8.79), 0.743 (2.54), 0.904 (0.57), 0.921 (1.21), 0.936 (1.35), 0.955 (0.59), 1.372 (0.53), 1.391 (1.17), 1.411 (1.22), 1.437 (0.65), 1.444 (0.72), 1.456 (1.67), 1.466 (1.85), 1.476 (2.47), 1.485 (1.95), 1.496 (1.74), 1.515 (0.52),

1.587 (2.51), 1.592 (2.61), 1.599 (2.32), 1.722 (1.44), 1.739 (1.01), 1.759 (2.61), 1.781 (2.25), 1.909 (1.70), 1.926 (2.76), 1.943 (1.48), 2.109 (1.17), 2.125 (2.16), 2.142 (1.16), 2.486 (1.43), 2.522 (1.19), 2.699 (1.73), 2.718 (1.60), 2.791 (1.81), 2.806 (1.75), 3.029 (2.22), 3.050 (4.07), 3.071 (2.19), 3.237 (7.84), 3.248 (8.49), 3.384 (0.66), 3.403 (16.00), 3.422 (0.65), 3.922 (3.21), 3.943 (3.05), 4.524 (6.21), 4.533 (6.24), 5.805 (2.61), 5.901 (5.22), 5.996 (2.47), 7.824 (12.56), 7.878 (1.45), 7.882 (1.55), 7.897 (2.60), 7.910 (1.53), 7.914 (1.57), 8.458 (5.72), 8.462 (5.73), 8.666 (1.94), 8.675 (3.99), 8.684 (2.01)。

【0615】 實施例62

【0616】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0617】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(110 mg, 329 μ mol)與rac-3-({[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}甲基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(129 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內

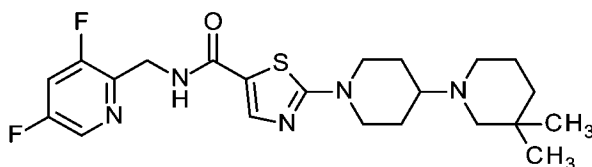
以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出56.0 mg (純度100%，30%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.78$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 574$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.808 (7.29), 0.908 (0.91), 0.926 (1.41), 0.934 (3.81), 0.942 (9.64), 0.953 (2.74), 1.393 (1.17), 1.411 (1.23), 1.432 (0.90), 1.440 (0.99), 1.452 (1.48), 1.460 (2.20), 1.470 (2.07), 1.480 (2.36), 1.500 (0.99), 1.584 (2.93), 1.600 (2.53), 1.721 (1.36), 1.757 (2.85), 1.779 (2.43), 1.907 (1.65), 1.925 (2.68), 1.941 (1.46), 2.110 (1.18), 2.125 (2.13), 2.144 (1.12), 2.482 (1.29), 2.519 (1.31), 2.699 (1.69), 2.717 (1.59), 2.788 (1.78), 2.804 (1.71), 3.031 (2.12), 3.052 (3.86), 3.073 (2.08), 3.233 (0.60), 3.252 (5.22), 3.262 (7.02), 3.456 (0.42), 3.475 (16.00), 3.495 (0.43), 3.920 (3.15), 3.942 (3.00), 4.524 (6.08), 4.533 (6.04), 7.824 (11.55), 7.879 (1.35), 7.883 (1.50), 7.897 (2.52), 7.911 (1.45), 7.914 (1.45), 8.459 (5.46), 8.462 (5.45), 8.666 (1.84), 8.675 (3.81), 8.685 (1.89)。

【0618】 實施例63

【0619】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0620】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 150 μmol)及3,3-二甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(52.3 mg)先裝入1 ml水中。添加碳酸鈉(63.4 mg, 599 μmol)且將混合物在120°C下攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積

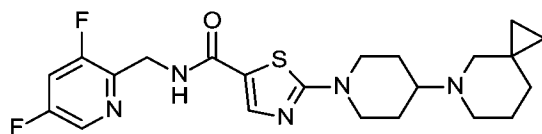
%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出37.0 mg (純度100%，55%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 0.95 min；MS (ESIpos)：m/z = 450 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.882 (16.00), 1.150 (0.79), 1.160 (1.14), 1.170 (0.89), 1.468 (1.40), 1.479 (1.32), 1.488 (1.33), 1.729 (0.86), 1.747 (0.73), 2.097 (2.01), 2.392 (0.76), 2.473 (0.61), 3.034 (0.54), 3.038 (0.63), 3.056 (1.10), 3.076 (0.63), 3.080 (0.54), 3.902 (0.87), 3.923 (0.82), 4.520 (1.58), 4.529 (1.56), 7.826 (3.86), 7.894 (0.42), 7.898 (0.44), 7.911 (0.63), 7.913 (0.67), 7.926 (0.43), 7.930 (0.43), 8.464 (1.64), 8.468 (1.59), 8.699 (0.51), 8.709 (1.03), 8.719 (0.50)。

【0621】 實施例64

【0622】 2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0623】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(200 mg，599 μmol)及5-(哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽(180 mg)先裝入2 ml水中。添加碳酸鈉(254 mg，2.39 mmol)且將混合物在120°C下攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注

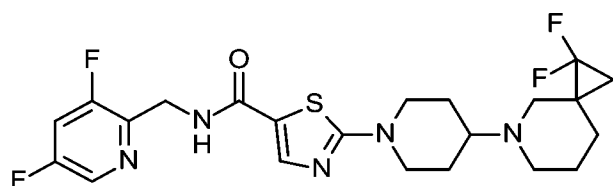
射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出108 mg (純度100%，40%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.90$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 448$ $[M+H]^+$ 。

^1H .NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]： δ 8.70 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.90 (d br, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.19 (s, 2H) 1.77 (d br, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 0.28-0.21 (m, 4H)。

【0624】 實施例65

【0625】 rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0626】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg，299 μmol)及rac-1,1-二氟-5-(哌啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽(104 mg)先裝入1 ml水中。添加碳酸鈉(127 mg，1.20 mmol)且將混合物在120°C下攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min

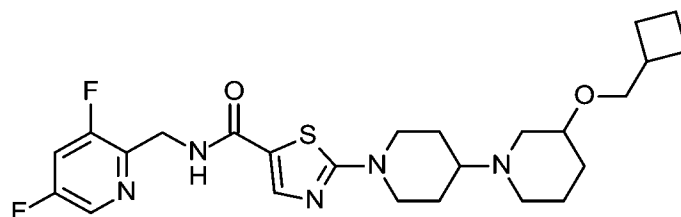
以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出62.0 mg (純度100%，43%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.56$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 484$ $[M+H]^+$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : δ 8.71 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.92 (d br, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.78 (t br, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 5H), 1.26-1.14 (m, 2H)。

【0627】 實施例66

【0628】 rac-2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0629】 將N,N-二異丙基乙胺(49 μl , 280 μmol)及乙酸(12 μl , 210 μmol)連續添加至5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg , 142 μmol)及rac-3-(環丁基甲氧基)哌啶鹽酸鹽(58.4 mg , 284 μmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(36.1 mg , 170 μmol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在1.5 h後，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(36.1 mg , 170 μmol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在2 h後，添加 NaHCO_3 飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中，且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全

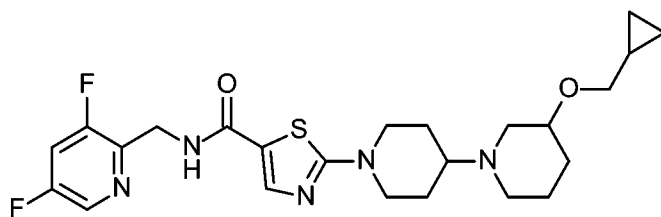
注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出5.00 mg (純度100%，7%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.22$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 506$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：1.009 (0.53), 1.016 (0.59), 1.029 (1.45), 1.036 (1.37), 1.053 (1.53), 1.066 (0.71), 1.074 (0.56), 1.316 (0.60), 1.337 (1.44), 1.357 (1.50), 1.376 (0.65), 1.453 (0.95), 1.472 (2.73), 1.492 (2.83), 1.511 (1.08), 1.610 (1.84), 1.632 (1.99), 1.643 (3.00), 1.657 (3.90), 1.672 (3.26), 1.685 (1.32), 1.759 (3.93), 1.781 (4.11), 1.796 (2.12), 1.808 (3.21), 1.822 (4.29), 1.836 (2.48), 1.840 (1.45), 1.849 (0.87), 1.854 (0.98), 1.867 (0.44), 1.890 (1.64), 1.904 (1.62), 1.919 (1.99), 1.931 (3.81), 1.945 (6.23), 1.953 (3.44), 1.961 (4.23), 1.974 (1.09), 2.059 (1.35), 2.073 (2.48), 2.092 (1.33), 2.403 (1.00), 2.415 (2.19), 2.427 (2.80), 2.440 (2.11), 2.452 (0.94), 2.564 (1.15), 2.652 (2.37), 2.669 (1.88), 2.942 (1.96), 2.954 (1.82), 3.018 (2.55), 3.038 (4.84), 3.058 (2.54), 3.205 (1.36), 3.214 (1.73), 3.221 (2.34), 3.229 (1.64), 3.237 (1.32), 3.244 (0.74), 3.293 (0.74), 3.354 (1.90), 3.365 (2.08), 3.370 (5.42), 3.382 (7.32), 3.394 (5.38), 3.399 (2.01), 3.410 (1.64), 3.929 (3.33), 3.949 (3.21), 4.520 (6.95), 4.530 (6.93), 7.828 (16.00), 7.894 (1.82), 7.898 (1.94), 7.913 (2.92), 7.926 (1.83), 7.930 (1.88), 8.465 (7.15), 8.468 (7.02), 8.701 (2.24), 8.711 (4.57), 8.721 (2.24)。

【0630】 實施例67

【0631】 rac-2-[3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0632】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(60.8 mg, 182 μmol)與rac-3-(環丙基甲氧基)-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(50.0 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出20.0 mg (純度100%，22%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.06$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

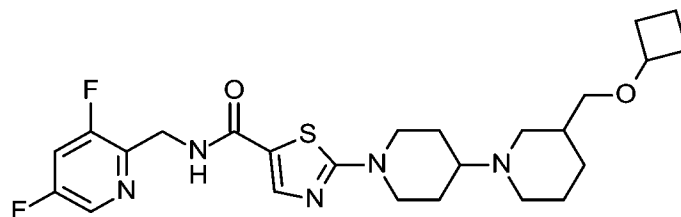
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.114 (2.20), 0.122 (7.19), 0.129 (7.41), 0.137 (2.33), 0.410 (2.11), 0.416 (6.34), 0.419 (6.12), 0.430 (6.52), 0.433 (6.08), 0.439 (1.85), 0.923 (1.53), 0.935 (2.28), 0.947 (1.44), 1.024 (0.64), 1.038 (1.55), 1.060 (1.59), 1.075 (0.78), 1.316 (0.66), 1.336 (1.50), 1.357 (1.60), 1.376 (0.70), 1.451 (1.00), 1.471 (2.74), 1.482 (2.39), 1.491 (2.85), 1.499 (1.88), 1.511 (1.16), 1.610 (1.97), 1.633 (1.67), 1.758 (3.91), 1.777 (3.38), 1.886 (1.71), 1.900 (1.62), 1.926 (2.05), 1.942 (3.48), 1.959 (2.11), 2.062 (1.42), 2.077 (2.57), 2.095 (1.40), 2.423 (0.62), 2.520 (1.90), 2.558 (1.22), 2.652 (2.62), 2.669 (2.02), 2.943 (2.00), 2.956 (1.92), 3.018 (2.70), 3.037 (5.11), 3.057 (2.70), 3.240 (13.81), 3.251 (14.04),

第 174 頁，共 260 頁(發明說明書)

3.264 (2.67), 3.271 (1.87), 3.280 (1.60), 3.288 (1.56), 3.344 (0.84), 3.927 (3.48), 3.946 (3.30), 4.520 (7.38), 4.529 (7.39), 7.827 (16.00), 7.895 (1.83), 7.899 (1.91), 7.915 (3.15), 7.927 (1.89), 7.931 (1.94), 8.465 (7.46), 8.469 (7.11), 8.702 (2.42), 8.711 (4.84), 8.721 (2.39)。

【0633】 實施例68

【0634】 rac-2-{3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



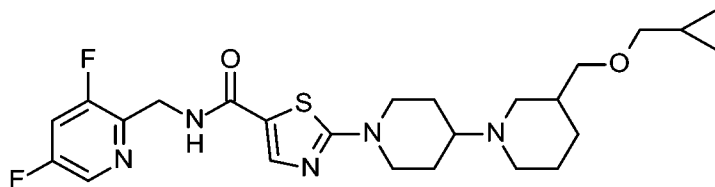
【0635】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μ mol)與rac-3-[(環丁氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(144 mg)合併，且在120 $^{\circ}$ C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長：200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出38.0 mg (純度100%，25%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 1.11 min；MS (ESIpos)： m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.880 (0.72), 0.897 (1.70), 0.913 (1.85), 0.932 (0.78), 1.361 (0.72), 1.381 (1.75), 1.387 (1.75), 1.404 (2.77), 1.418 (3.45), 1.435 (3.99), 1.443 (2.72), 1.450 (3.84), 1.463 (3.80), 1.483 (2.61), 1.574 (4.23), 1.588 (6.01), 1.604 (4.37), 1.622 (1.30), 1.659 (1.93), 1.753 (6.08), 1.761 (6.58), 1.768 (6.61), 1.774 (6.32), 1.804 (0.59), 1.883 (2.18), 1.900 (3.68), 1.917 (1.93), 2.099 (5.66), 2.113 (7.26), 2.131 (2.89), 2.522 (1.55), 2.691 (2.43), 2.709 (2.25), 2.788 (2.57), 2.802 (2.45), 3.022 (3.24), 3.041 (6.13), 3.061 (3.30), 3.084 (4.70), 3.098 (4.88), 3.101 (5.01), 3.111 (4.67), 3.117 (2.12), 3.127 (1.53), 3.294 (0.66), 3.357 (0.67), 3.793 (0.85), 3.805 (3.00), 3.818 (4.35), 3.829 (2.93), 3.842 (0.82), 3.924 (4.69), 3.945 (4.39), 4.520 (8.81), 4.529 (8.73), 7.827 (16.00), 7.896 (1.92), 7.911 (3.69), 7.926 (1.86), 8.464 (7.34), 8.467 (7.27), 8.700 (2.70), 8.709 (5.37), 8.719 (2.66)。

【0636】 實施例69

【0637】 *rac*-2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0638】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.9 mg, 152 μmol)與*rac*-3-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(44.0 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注

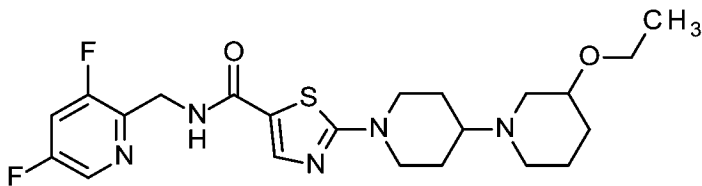
射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出15.0 mg (純度100%，19%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.12 min；MS (ESIpos)：m/z = 506 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.118 (2.25), 0.126 (9.10), 0.134 (9.17), 0.142 (2.22), 0.419 (2.38), 0.426 (7.33), 0.427 (7.44), 0.439 (7.57), 0.441 (7.33), 0.448 (1.98), 0.889 (0.73), 0.904 (1.72), 0.922 (2.00), 0.947 (2.51), 0.958 (2.65), 0.969 (1.73), 0.978 (0.81), 1.369 (0.75), 1.388 (1.75), 1.409 (1.76), 1.428 (1.26), 1.435 (1.20), 1.447 (2.46), 1.467 (3.67), 1.487 (2.56), 1.507 (0.71), 1.573 (2.43), 1.579 (2.59), 1.593 (4.27), 1.609 (2.19), 1.705 (1.94), 1.766 (3.63), 1.894 (2.27), 1.911 (3.77), 1.928 (1.94), 2.099 (1.66), 2.114 (3.06), 2.132 (1.60), 2.526 (1.44), 2.701 (2.49), 2.719 (2.26), 2.802 (2.62), 2.817 (2.51), 3.026 (3.23), 3.045 (6.22), 3.064 (3.23), 3.147 (0.41), 3.165 (13.68), 3.176 (13.45), 3.191 (1.65), 3.206 (5.08), 3.219 (9.08), 3.228 (5.08), 3.234 (1.95), 3.244 (1.30), 3.296 (0.60), 3.923 (4.82), 3.944 (4.45), 4.521 (8.96), 4.530 (8.75), 7.827 (16.00), 7.893 (2.03), 7.896 (2.11), 7.911 (3.75), 7.924 (2.05), 7.928 (2.02), 8.464 (8.06), 8.467 (7.70), 8.700 (2.76), 8.710 (5.37), 8.719 (2.62)。

【0639】 實施例70

【0640】 rac-N-[(3,5- 二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3- 乙氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0641】 將乙酸(12 μ l, 210 μ mol)添加至5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 142 μ mol)及 rac-3-乙氧基哌啶(36.7 mg, 284 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(36.1 mg, 170 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在4 h後, 添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中, 且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出15.0 mg (純度100%, 23%之理論值)標的化合物。

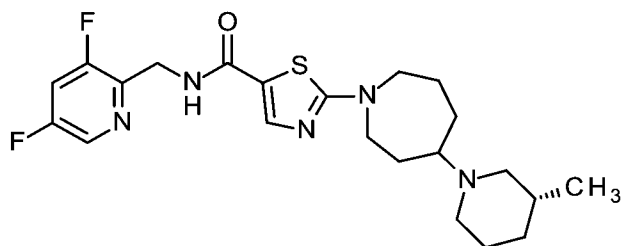
LC-MS (方法 1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$ 。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.021 (0.44), 1.035 (0.92), 1.042 (0.86), 1.057 (8.38), 1.068 (16.00), 1.080 (8.12), 1.320 (0.40), 1.342 (0.87), 1.360 (0.89), 1.472 (1.63), 1.492 (1.70), 1.511 (0.65), 1.611 (1.11), 1.617 (0.92), 1.627 (0.80), 1.634 (1.00), 1.759 (2.28), 1.778 (1.99), 1.887 (0.97), 1.901 (0.93), 1.935 (1.27), 1.951 (2.00), 1.967 (1.30), 2.062 (0.81), 2.076 (1.56), 2.080 (1.49), 2.095 (0.84), 2.523 (1.00), 2.561 (0.76), 2.652 (1.54), 2.670 (1.13), 2.938 (1.14), 2.949 (1.07), 3.019 (1.52), 3.038 (2.87), 3.058 (1.56), 3.221 (0.46), 3.228 (0.88), 3.235 (1.05), 3.244 (1.46), 3.251 (1.03), 3.259 (0.83), 3.266 (0.45), 3.346 (0.70), 3.351 (0.76), 3.423 (0.98), 3.427 (1.06), 3.434 (1.21), 3.438 (4.04), 3.450 (6.06), 3.461 (4.04), 3.465 (1.20), 3.473 (1.09), 3.477 (0.96), 3.927 (1.96), 3.948 (1.87), 4.521 (4.14), 4.530 (4.13), 7.828 (11.05), 7.895 (1.16), 7.899 (1.24), 7.912 (1.70), 7.914 (1.80),

7.927 (1.19), 7.931 (1.24), 8.465 (4.56), 8.469 (4.52), 8.702 (1.37), 8.712 (2.80), 8.721 (1.38)。

【0642】 實施例71

【0643】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮雜環庚烷-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0644】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(70.0 mg, 209 μmol)及4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮雜環庚烷二鹽酸鹽(48.8 mg)先裝入1 ml水中。添加碳酸鈉(88.8 mg, 838 μmol)且將混合物在120°C下攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出38.0 mg (純度100%，40%之理論值)標的化合物。

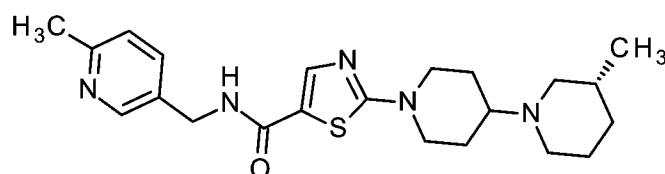
LC-MS (方法 5)： $R_t = 1.80 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 450 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]：0.763 (0.66), 0.790 (11.01), 0.794 (11.81), 0.800 (12.77), 0.805 (11.44), 1.354 (1.54), 1.368 (3.05), 1.373 (2.83), 1.387 (2.70), 1.409 (1.20), 1.488 (1.52), 1.534 (2.35), 1.556 (2.32), 1.593 (2.70), 1.614

(2.01), 1.688 (1.57), 1.705 (1.69), 1.722 (0.79), 1.740 (1.27), 1.757 (4.10), 1.773 (4.04), 1.790 (2.51), 1.894 (3.01), 2.065 (1.69), 2.383 (1.59), 2.399 (2.60), 2.417 (1.27), 2.599 (4.31), 2.615 (3.21), 3.354 (1.52), 3.378 (2.77), 3.397 (2.73), 3.655 (1.75), 4.519 (7.77), 4.528 (7.74), 7.825 (16.00), 7.893 (1.86), 7.897 (1.91), 7.909 (3.18), 7.924 (1.95), 7.928 (1.92), 8.463 (7.52), 8.467 (7.26), 8.646 (2.37), 8.656 (4.74), 8.665 (2.33)。

【0645】 實施例72

【0646】 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



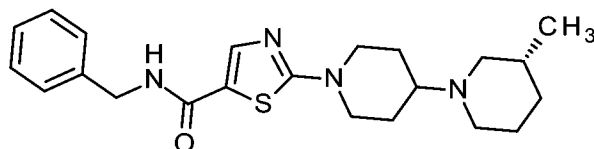
【0647】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μ l, 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(86 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 290 μ mol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(100 mg, 262 μ mol)及1-(6-甲基吡啶-3-基)甲胺(35.1 mg, 288 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出19.0 mg (純度100%, 18%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1): R_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 412 $[M-H]^-$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.799 (0.74), 0.811 (7.56), 0.822 (8.04), 1.388 (0.65), 1.408 (0.66), 1.466 (1.03), 1.490 (1.23), 1.508 (0.93), 1.519 (0.60), 1.525 (0.54), 1.564 (0.83), 1.580 (0.51), 1.586 (0.67), 1.615 (0.70), 1.636 (0.67), 1.732 (0.88), 1.750 (1.63), 1.767 (2.09), 1.783 (1.34), 2.032 (0.52), 2.046 (0.96), 2.050 (0.94), 2.065 (0.52), 2.431 (16.00), 2.470 (0.64), 2.720 (0.87), 2.734 (1.57), 2.751 (0.74), 3.026 (1.11), 3.044 (1.97), 3.064 (1.13), 3.924 (1.42), 3.945 (1.35), 4.349 (3.74), 4.359 (3.72), 7.196 (2.33), 7.210 (2.52), 7.556 (1.53), 7.560 (1.54), 7.570 (1.45), 7.573 (1.43), 7.795 (6.86), 8.366 (2.40), 8.370 (2.40), 8.711 (0.92), 8.721 (1.84), 8.731 (0.92)。

【0648】 實施例73

【0649】 N-苯甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0650】 將N,N-二異丙基乙胺(100 μl , 580 μmol)及丙基膦酸酐(47 μl , 50%於乙酸乙酯中, 160 μmol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸鹽酸鹽(50.0 mg , 145 μmol)及1-苯基甲胺(17 μl , 160 μmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌。在30 min後, 將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μm 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以47 ml流動相A, 0至2 min以23 ml流動相B, 2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流

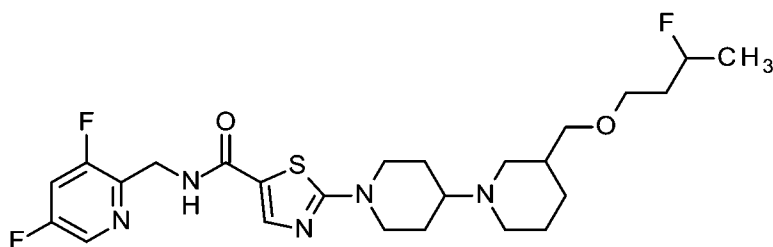
速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出25.0 mg (純度100%，43%之理論值) 標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.04$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 399$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.785 (0.53), 0.791 (0.62), 0.815 (14.94), 0.826 (16.00), 0.844 (0.63), 0.851 (0.53), 1.372 (0.52), 1.393 (1.35), 1.407 (0.92), 1.413 (1.45), 1.433 (0.62), 1.458 (0.78), 1.477 (2.21), 1.496 (2.75), 1.513 (2.00), 1.531 (1.04), 1.542 (0.63), 1.567 (1.74), 1.572 (1.34), 1.583 (1.05), 1.589 (1.39), 1.617 (1.47), 1.638 (1.39), 1.739 (1.91), 1.757 (3.65), 1.773 (4.17), 1.788 (2.83), 2.038 (1.12), 2.053 (2.08), 2.056 (2.04), 2.071 (1.14), 2.471 (1.17), 2.477 (0.82), 2.724 (1.87), 2.736 (3.43), 2.754 (1.63), 3.030 (2.28), 3.048 (4.18), 3.068 (2.31), 3.929 (3.15), 3.951 (2.98), 4.387 (7.95), 4.397 (7.93), 7.225 (1.22), 7.237 (3.31), 7.248 (2.13), 7.277 (4.54), 7.289 (8.70), 7.310 (6.60), 7.322 (7.31), 7.336 (2.52), 7.822 (11.60), 8.684 (1.68), 8.694 (3.35), 8.704 (1.70)。

【0651】 實施例74

【0652】 diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]oxy} 甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0653】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μmol)與diamix-3-[(3-氟丁氧基)甲基]-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(92.4 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm；

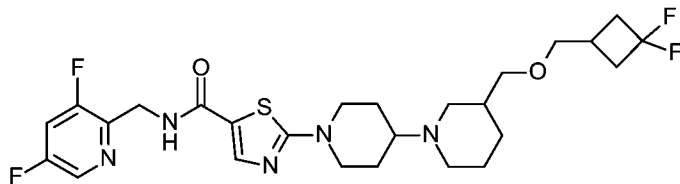
流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出45.0 mg (純度100%，29%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.10 min；MS (ESIpos)：m/z = 526 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.894 (0.51), 0.910 (1.21), 0.927 (1.31), 0.946 (0.55), 1.231 (1.01), 1.249 (9.88), 1.259 (9.97), 1.289 (9.92), 1.300 (9.69), 1.367 (0.53), 1.387 (1.24), 1.407 (1.28), 1.426 (0.92), 1.434 (0.92), 1.445 (1.68), 1.455 (1.93), 1.465 (2.52), 1.476 (2.04), 1.485 (1.80), 1.493 (0.81), 1.504 (0.53), 1.574 (1.89), 1.589 (2.71), 1.595 (2.68), 1.698 (1.15), 1.710 (1.65), 1.721 (1.89), 1.729 (1.76), 1.734 (1.74), 1.742 (2.56), 1.752 (3.56), 1.758 (3.71), 1.768 (3.79), 1.771 (3.66), 1.777 (3.74), 1.780 (3.74), 1.787 (2.97), 1.799 (1.97), 1.808 (0.76), 1.900 (1.21), 1.915 (2.14), 1.931 (1.08), 2.101 (1.15), 2.115 (2.11), 2.133 (1.13), 2.485 (1.36), 2.522 (1.14), 2.698 (1.78), 2.716 (1.64), 2.788 (1.77), 2.804 (1.72), 3.023 (2.35), 3.043 (4.47), 3.064 (2.31), 3.181 (0.85), 3.197 (1.94), 3.209 (5.46), 3.221 (4.27), 3.231 (1.98), 3.237 (1.28), 3.247 (0.88), 3.368 (0.58), 3.378 (1.01), 3.384 (1.18), 3.387 (0.79), 3.394 (1.92), 3.401 (3.11), 3.411 (4.27), 3.421 (2.19), 3.428 (1.41), 3.431 (1.34), 3.441 (1.12), 3.444 (0.79), 3.457 (0.56), 3.921 (3.36), 3.943 (3.18), 4.521 (6.49), 4.530 (6.43), 4.687 (0.71), 4.698 (0.98), 4.708 (0.96), 4.718 (0.66), 4.769 (0.74), 4.780 (1.12), 4.790 (1.10), 4.800 (0.71), 7.828 (16.00), 7.892 (1.77), 7.896 (1.83), 7.909 (2.66), 7.911 (2.78), 7.924 (1.78), 7.928 (1.78), 8.463 (7.00), 8.467 (6.72), 8.701 (2.17), 8.710 (4.39), 8.720 (2.11)。

【0654】 實施例75

【0655】 rac-2-(3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基)-1,4'-聯吡啶-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0656】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μ mol)與rac-3-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]甲基)-1,4'-聯吡啶二鹽酸鹽(286 mg)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出42.0 mg (純度100%，25%之理論值)標的化合物。

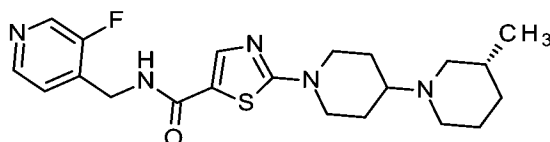
LC-MS (方法 1)：R_t = 1.20 min；MS (ESIpos)：m/z = 556 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.911 (0.78), 0.928 (1.72), 0.945 (1.85), 0.963 (0.81), 1.374 (0.78), 1.394 (1.76), 1.414 (1.76), 1.434 (1.28), 1.441 (1.17), 1.454 (2.40), 1.466 (2.42), 1.473 (3.58), 1.486 (2.51), 1.493 (2.58), 1.596 (3.83), 1.731 (2.04), 1.759 (4.07), 1.917 (2.39), 1.935 (3.91), 1.952 (2.04), 2.110 (1.73), 2.126 (3.13), 2.144 (1.58), 2.261 (0.89), 2.274 (1.32), 2.295 (3.70), 2.317 (5.95), 2.336 (3.61), 2.485 (2.03), 2.521 (1.62), 2.564 (2.23), 2.574 (2.41), 2.578 (2.59), 2.587 (3.86), 2.601 (2.66), 2.611 (2.16), 2.701 (2.47), 2.719 (2.29), 2.789 (2.63),

2.804 (2.46), 3.029 (3.08), 3.050 (5.72), 3.070 (3.05), 3.231 (0.68), 3.247 (9.82), 3.258 (11.25), 3.358 (0.88), 3.381 (7.63), 3.389 (5.10), 3.405 (0.86), 3.921 (4.65), 3.943 (4.34), 4.524 (8.79), 4.534 (8.71), 7.823 (16.00), 7.878 (1.95), 7.882 (2.02), 7.897 (3.64), 7.910 (1.95), 7.914 (2.00), 8.458 (7.56), 8.462 (7.46), 8.665 (2.65), 8.674 (5.27), 8.684 (2.62)。

【0657】 實施例76

【0658】 N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0659】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μ l, 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(86 μ l, 50%於乙酸乙酯中, 290 μ mol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸鹽酸鹽(100 mg, 262 μ mol)及1-(3-氟吡啶-4-基)甲胺(36.3 mg, 288 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%); 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出21.0 mg (純度100%, 19%之理論值)標的化合物。

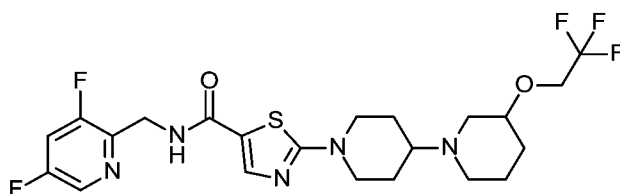
LC-MS (方法 1): R_t = 0.82 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 416 $[M-H]^-$ 。

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.788 (0.58), 0.814 (15.04), 0.825 (16.00), 0.842 (0.70), 1.371 (0.56), 1.392 (1.36), 1.412 (1.46), 1.432 (0.62), 1.473

(2.29), 1.493 (2.88), 1.511 (2.09), 1.568 (1.79), 1.589 (1.42), 1.618 (1.54), 1.640 (1.49), 1.738 (1.72), 1.756 (3.14), 1.773 (4.60), 1.792 (2.86), 2.037 (1.07), 2.056 (2.00), 2.071 (1.12), 2.425 (0.56), 2.520 (1.70), 2.653 (0.50), 2.726 (1.87), 2.738 (3.35), 2.757 (1.60), 3.042 (2.38), 3.059 (4.22), 3.080 (2.39), 3.287 (0.93), 3.937 (3.04), 3.959 (2.92), 4.466 (7.56), 4.476 (7.60), 7.336 (2.33), 7.345 (3.35), 7.355 (2.45), 7.859 (12.63), 8.383 (4.52), 8.391 (4.59), 8.511 (6.60), 8.513 (6.51), 8.819 (1.88), 8.829 (3.81), 8.839 (1.85)。

【0660】 實施例77

【0661】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0662】 將乙酸(12 μ l, 210 μ mol)添加至5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 142 μ mol)及 rac-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哌啶(52.0 mg, 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(36.1 mg, 170 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在1.5 h後，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(36.1 mg, 170 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在2 h後，添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中，且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm；流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在

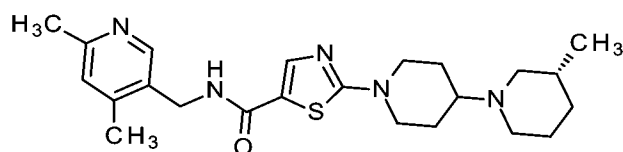
每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出7.00 mg (純度100% , 9%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.06$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 520$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.124 (1.34), 1.147 (1.39), 1.160 (0.64), 1.343 (1.36), 1.365 (1.39), 1.475 (1.80), 1.496 (2.67), 1.516 (1.84), 1.637 (1.77), 1.658 (1.46), 1.758 (3.69), 1.777 (3.15), 1.916 (1.56), 2.015 (1.74), 2.032 (2.94), 2.048 (1.77), 2.106 (1.29), 2.120 (2.39), 2.138 (1.28), 2.423 (0.93), 2.565 (2.35), 2.584 (0.93), 2.640 (1.95), 2.652 (2.04), 2.658 (1.76), 2.969 (1.90), 2.981 (1.80), 3.025 (2.41), 3.045 (4.81), 3.065 (2.50), 3.282 (1.41), 3.289 (0.62), 3.345 (1.02), 3.350 (0.92), 3.447 (1.28), 3.455 (1.66), 3.462 (2.19), 3.470 (1.56), 3.478 (1.17), 3.934 (3.16), 3.953 (3.03), 4.042 (1.46), 4.049 (1.60), 4.058 (4.17), 4.065 (4.12), 4.073 (4.05), 4.081 (3.91), 4.096 (1.27), 4.520 (6.74), 4.529 (6.68), 7.828 (16.00), 7.895 (1.76), 7.900 (1.83), 7.915 (2.87), 7.927 (1.78), 7.931 (1.82), 8.465 (6.78), 8.469 (6.85), 8.703 (2.10), 8.712 (4.35), 8.722 (2.21)。

【0663】 實施例78

【0664】 N-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0665】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μl , 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(86 μl , 50%於乙酸乙酯中, 290 μmol)添加至5 ml乙腈中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸鹽酸鹽(100 mg , 262 μmol)及1-(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺(39.2 mg , 288 μmol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μm 100x30 mm; 流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D:

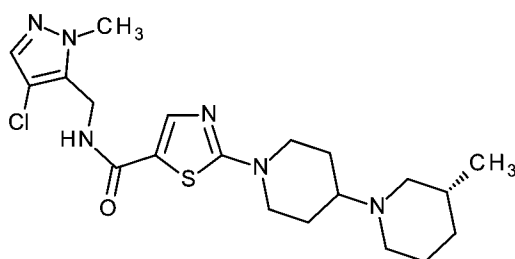
乙腈/水(80體積%/20體積%)；總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出8.00 mg (純度100%，7%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.53$ min；MS (ESI^{neg})： $m/z = 426$ [M-H]⁻。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：-0.149 (0.57), 0.146 (0.57), 0.808 (8.12), 0.825 (8.74), 1.382 (0.62), 1.413 (0.76), 1.422 (0.69), 1.465 (1.17), 1.486 (1.46), 1.494 (1.54), 1.513 (0.97), 1.559 (0.97), 1.601 (0.93), 1.640 (0.67), 1.724 (1.01), 1.751 (2.71), 1.776 (1.44), 1.786 (1.36), 2.023 (0.58), 2.045 (0.99), 2.073 (0.56), 2.263 (16.00), 2.327 (0.71), 2.366 (1.24), 2.386 (15.84), 2.459 (0.67), 2.669 (0.76), 2.674 (0.57), 2.710 (2.03), 2.736 (1.41), 3.013 (1.10), 3.039 (1.91), 3.070 (1.13), 3.294 (2.40), 3.916 (1.56), 3.949 (1.50), 4.352 (3.75), 4.366 (3.82), 7.051 (3.86), 7.802 (8.23), 8.243 (4.42), 8.518 (0.89), 8.532 (1.87), 8.546 (0.89)。

【0666】 實施例79

【0667】 N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0668】 將30.9 mg (0.10 mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸、53.2 mg (0.14 mmol) HATU及50 μ l 4-甲基嗎啉溶解在0.7 ml DMF中且在RT下攪拌30 min。接著將溶液添加至已先裝入96孔多滴定盤之孔中的29.2 mg (0.20 mmol) 1-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺中，將多滴定盤密封且在RT

下搖動隔夜。接著添加0.2 ml水，將混合物過濾且將過濾物以使用下列方法之一的製備性LC-MS分離成其組分：

【0669】 製備性LC-MS方法：

MS 儀器：Waters，HPLC 儀器：Waters (column Waters X-Bridge C18，19 mm x 50 mm，5 μm，流動相 A：水+0.375%氨，流動相 B：乙腈(ULC)+0.375%氨 with 梯度；流速：40 ml/min；UV 檢測：DAD；210-400 nm)。

或另一選擇地：

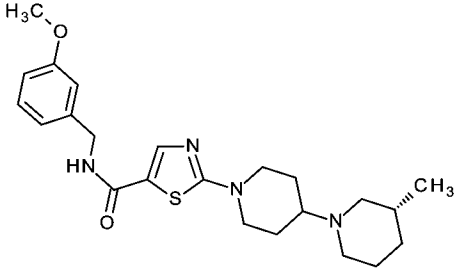
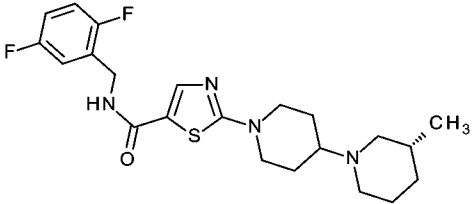
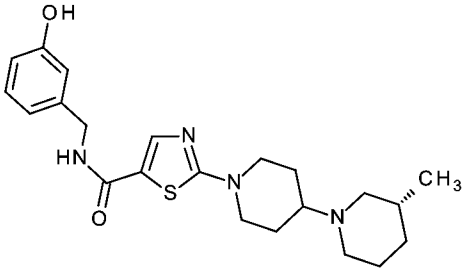
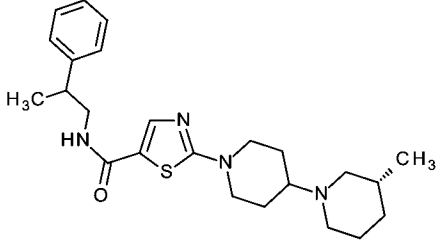
MS 儀器：Waters，HPLC 儀器：Waters (column Phenomenex Luna 5μ C18(2) 100A，AXIA Tech. 50 x 21.2 mm，用於梯度之流動相 A：水+0.0375%甲酸，流動相 B：乙腈(ULC)+0.0375%甲酸；流速：40 ml/min；UV 檢測：DAD；210-400 nm)。

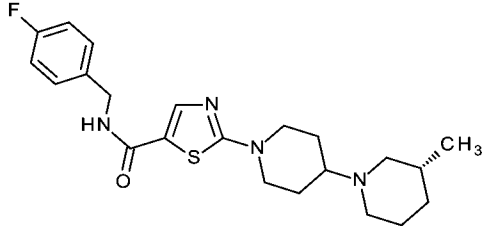
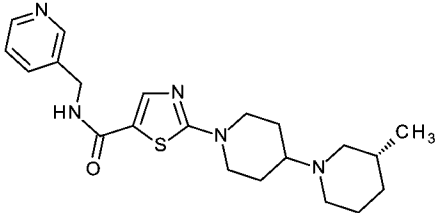
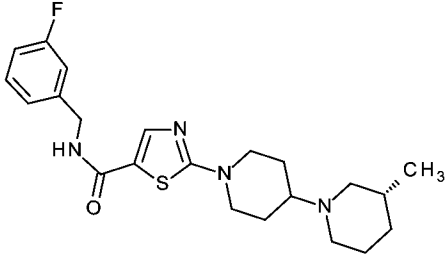
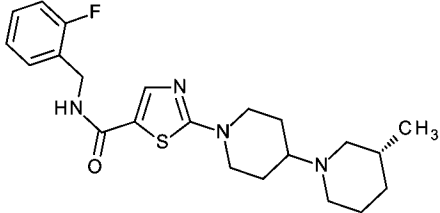
【0670】 在此方式中，獲得27.7 mg (63%之理論值，96%之純度)標題化合物。LC-MS (方法 6，ESIpos)：R_t = 0.69 min；m/z = 437 (M+H)⁺。

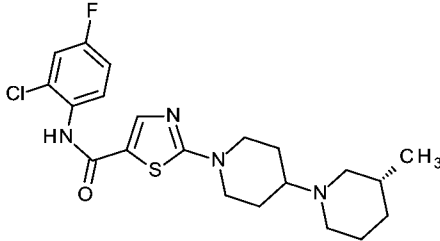
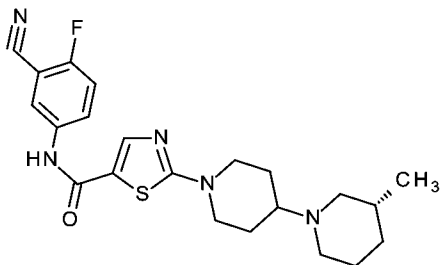
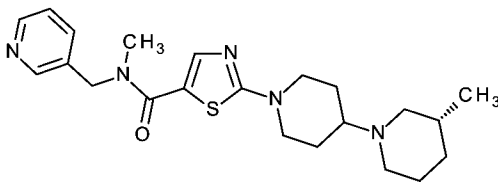
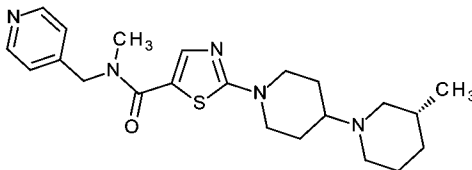
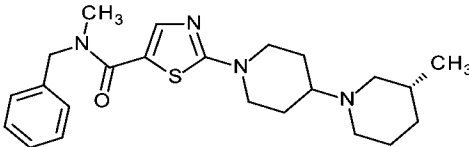
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm)：0.90 (d, 3H), 1.03-1.15 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.12 (br. t, 2H), 3.33 (br. d, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H, 被 H₂O 部分遮蔽), 3.82 (s, 3H), 4.08 (br. d, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.96-9.04 (m, 1H)。

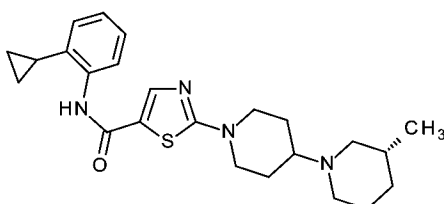
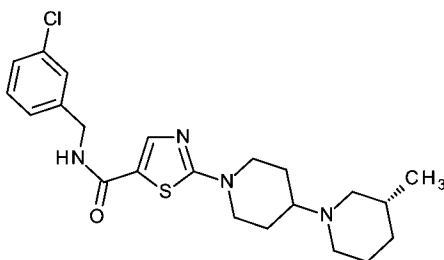
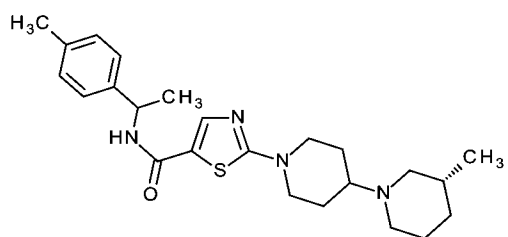
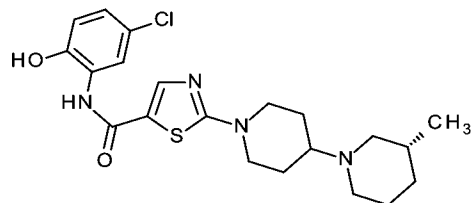
【0671】 在類似於實施例79之可比擬的合成方式中，下列的實施例80至98之化合物係自2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸及適當的胺或其鹽製得：

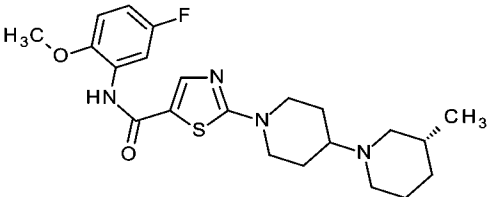
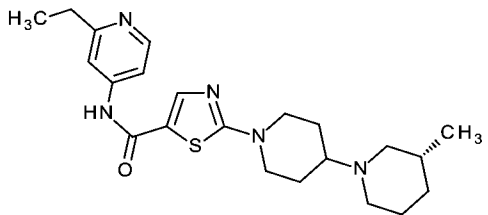
實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
-----	----------------------	--------------

實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
80	N-(3-甲氧基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (66%之理論值；純度 94%)	$R_t = 0.73 \text{ min}$; $m/z = 429 \text{ (M+H)}^+$
81	N-(2,5-二氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (16%之理論值；純度 100%)	$R_t = 0.75 \text{ min}$; $m/z = 435 \text{ (M+H)}^+$
82	N-(3-羥基苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (67%之理論值；純度 90%)	$R_t = 0.66 \text{ min}$; $m/z = 415 \text{ (M+H)}^+$
83	rel-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(2R)-2-苯基丙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 (2 個非鏡像異構物)  (50%之理論值；純度 98%)	$R_t = 0.76 \text{ min}$; $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
84	N-(4-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (81%之理論值；純度 99%)	$R_t = 0.73 \text{ min} ; m/z = 417 (M+H)^+$
85	2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (32%之理論值；純度 90%)	$R_t = 0.63 \text{ min} ; m/z = 400 (M+H)^+$
86	N-(3-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (96%之理論值；純度 91%)	$R_t = 0.72 \text{ min} ; m/z = 417 (M+H)^+$
87	N-(2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (72%之理論值；純度 93%)	$R_t = 0.73 \text{ min} ; m/z = 417 (M+H)^+$

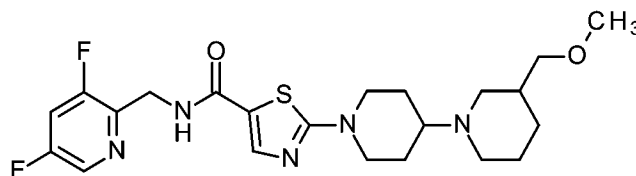
實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
88	N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (10%之理論值；純度 100%)	$R_t = 0.76 \text{ min}$; $m/z = 437 (M+H)^+$
89	N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (14%之理論值；純度 94%)	$R_t = 0.77 \text{ min}$; $m/z = 428 (M+H)^+$
90	N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (41%之理論值；純度 96%)	$R_t = 0.60 \text{ min}$; $m/z = 414 (M+H)^+$
91	N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (47%之理論值；純度 96%)	$R_t = 0.57 \text{ min}$; $m/z = 414 (M+H)^+$
92	N-苯甲基-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (11%之理論值；純度 100%)	$R_t = 0.75 \text{ min}$; $m/z = 413 (M+H)^+$

實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
93	N-(2-環丙基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (6%之理論值；純度 100%)	$R_t = 0.87 \text{ min}$; $m/z = 425 (M+H)^+$
94	N-(3-氯苯甲基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (35%之理論值；純度 98%)	$R_t = 0.85 \text{ min}$; $m/z = 433 (M+H)^+$
95	rel-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(2 個非鏡像異構物)  (12%之理論值；純度 99%)	$R_t = 0.87 \text{ min}$; $m/z = 427 (M+H)^+$
96	N-(5-氯-2-羥苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (12%之理論值；純度 96%)	$R_t = 0.85 \text{ min}$; $m/z = 435 (M+H)^+$

實施例	IUPAC 名稱 / 結構(產率；純度)	LC-MS (方法 6)
97	N-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (22%之理論值；純度 97%)	$R_t = 0.87 \text{ min}$; $m/z = 433 (M+H)^+$
98	N-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  (4%之理論值；純度 91%)	$R_t = 0.65 \text{ min}$; $m/z = 414 (M+H)^+$

【0672】 實施例99

【0673】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0674】 將45 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak IG，5 μm ，250 x 20 mm；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速15 ml/min；溫度55°C，檢測：220 nm)。收集具有10.838 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IE 5 μm ，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出23 mg (99% ee)標題化合物。

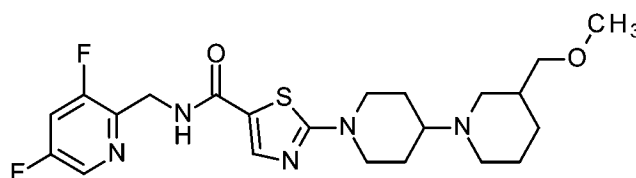
LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.89 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.911 (0.66), 0.927 (0.72), 1.392 (0.58), 1.410 (0.63), 1.436 (0.52), 1.457 (1.21), 1.477 (1.28), 1.497 (0.51), 1.582 (1.53),

1.598 (1.39), 1.719 (0.66), 1.758 (1.52), 1.778 (1.33), 1.887 (0.89), 1.904 (1.48), 1.921 (0.77), 2.097 (0.59), 2.114 (1.12), 2.132 (0.59), 2.707 (0.80), 2.726 (0.79), 2.796 (0.89), 2.809 (0.83), 3.026 (1.13), 3.044 (2.13), 3.065 (1.14), 3.136 (0.55), 3.151 (1.82), 3.164 (3.39), 3.173 (1.89), 3.189 (0.57), 3.203 (16.00), 3.919 (1.63), 3.941 (1.53), 4.522 (2.97), 4.531 (2.96), 7.822 (5.28), 7.879 (0.69), 7.897 (1.23), 7.910 (0.69), 8.459 (2.58), 8.462 (2.46), 8.663 (0.90), 8.673 (1.76), 8.682 (0.91)。

【0675】 實施例100

【0676】 *ent*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0677】 將45 mg *rac*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak IG，5 μ m，250 x 20 mm；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速15 ml/min；溫度55°C，檢測：220 nm)。收集具有11.879 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IE 5 μ m，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出19 mg (99% ee)標題化合物。

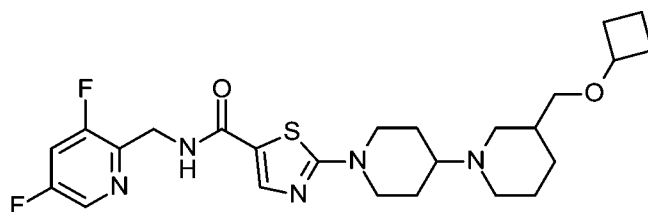
LC-MS (方法 1)： R_t = 0.87 min；MS (ESIpos)： m/z = 466 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.912 (0.54), 0.927 (0.59), 1.393 (0.47), 1.411 (0.49), 1.437 (0.45), 1.458 (0.99), 1.469 (0.70), 1.478 (1.03), 1.497 (0.43), 1.582 (1.26), 1.599 (1.14), 1.720 (0.53), 1.759 (1.25), 1.778 (1.08), 1.887 (0.77), 1.904 (1.24), 1.921 (0.65), 2.098 (0.48), 2.113 (0.90), 2.132 (0.48), 2.521 (0.54), 2.708 (0.69), 2.725 (0.65), 2.795 (0.72), 2.809 (0.70), 3.027 (0.95), 3.044 (1.74), 3.065 (0.96), 3.136 (0.52), 3.151 (1.62), 3.164 (3.04), 3.173 (1.73), 3.179 (0.62),

3.189 (0.51), 3.203 (16.00), 3.920 (1.30), 3.942 (1.23), 4.523 (2.44), 4.532 (2.44), 7.822 (5.22), 7.878 (0.60), 7.882 (0.63), 7.897 (1.01), 7.910 (0.61), 7.914 (0.60), 8.459 (2.33), 8.462 (2.25), 8.664 (0.75), 8.673 (1.50), 8.683 (0.73)。

【0678】 實施例101

【0679】 ent-2-{3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0680】 將28 mg rac-2-{3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak IG，5 μ m，250 x 20 mm；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速15 ml/min；溫度35°C，檢測：220 nm)。收集具有13.192 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IG 5 μ m，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度40°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出11 mg (99% ee)標題化合物。

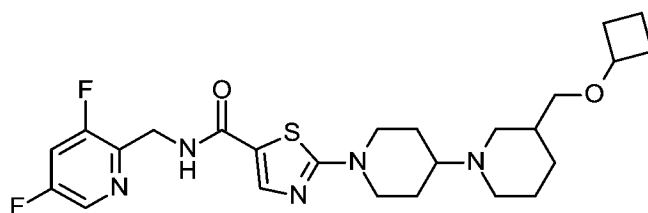
LC-MS (方法 4)：R_t = 0.61 min；MS (ESIpos)：m/z = 506 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.890 (0.70), 0.905 (1.48), 0.923 (1.66), 0.941 (0.75), 1.236 (0.70), 1.365 (0.68), 1.384 (1.52), 1.391 (1.55), 1.405 (2.41), 1.409 (2.43), 1.422 (3.30), 1.426 (2.37), 1.436 (2.51), 1.439 (3.65), 1.453 (3.11), 1.457 (3.28), 1.469 (3.44), 1.477 (2.22), 1.488 (2.22), 1.576 (3.79), 1.592 (5.01), 1.608 (3.25), 1.626 (1.13), 1.661 (1.66), 1.736 (0.87), 1.757 (5.34), 1.765 (5.46), 1.772 (5.55), 1.779 (5.30), 1.809 (0.51), 1.892 (2.15), 1.909 (3.40), 1.926 (1.85), 2.088 (1.66), 2.092 (2.09), 2.105 (5.13), 2.120 (5.86), 2.132 (1.97), 2.136 (2.23), 2.421 (0.40), 2.523 (1.40), 2.693 (2.11), 2.711 (1.92), 2.788 (2.15), 2.803 (2.11), 3.027 (2.76), 3.045 (5.15), 3.065 (2.86), 3.077 (1.68), 3.093 (4.48), 3.106 (7.14),

3.117 (4.69), 3.123 (1.81), 3.132 (1.31), 3.260 (0.75), 3.797 (0.82), 3.810 (2.77), 3.822 (3.96), 3.834 (2.63), 3.846 (0.73), 3.924 (4.03), 3.945 (3.80), 4.523 (7.43), 4.532 (7.38), 7.822 (16.00), 7.878 (1.81), 7.882 (1.92), 7.897 (3.16), 7.910 (1.88), 7.913 (1.87), 8.458 (7.01), 8.462 (6.89), 8.664 (2.34), 8.673 (4.66), 8.683 (2.34)。

【0681】 實施例102

【0682】 ent-2-{3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0683】 將28 mg rac-2-{3-[(環丁氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak IG，5 μ m，250 x 20 mm；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速15 ml/min；溫度35°C，檢測：220 nm)。收集具有15.649 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IG 5 μ m，流速1 ml/min；流動相：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度40°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出15 mg (99% ee)標題化合物。

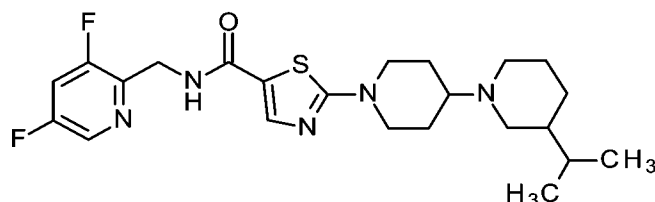
LC-MS (方法4)：R_t = 0.61 min；MS (ESIpos)：m/z = 506 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.892 (0.70), 0.911 (1.47), 0.925 (1.61), 0.944 (0.75), 1.181 (0.58), 1.236 (0.75), 1.393 (1.83), 1.406 (2.67), 1.410 (2.79), 1.423 (3.49), 1.427 (2.71), 1.437 (2.88), 1.441 (3.93), 1.454 (3.44), 1.458 (3.62), 1.471 (3.83), 1.479 (2.52), 1.490 (2.38), 1.578 (4.21), 1.593 (5.37), 1.609 (3.64), 1.627 (1.42), 1.664 (1.80), 1.737 (1.27), 1.758 (5.60), 1.766 (5.97), 1.773 (5.87), 1.781 (5.68), 1.810 (0.82), 1.898 (1.60), 1.915 (2.56), 1.931 (1.34), 2.089 (2.00), 2.093 (2.40), 2.107 (5.04), 2.111 (4.26), 2.117 (4.59), 2.122 (4.87), 2.136 (2.03), 2.423 (0.43), 2.572 (0.60), 2.697 (1.87), 2.716 (1.71), 2.793 (2.04), 2.808 (1.91),

3.028 (2.85), 3.046 (5.10), 3.066 (3.05), 3.078 (2.04), 3.094 (4.70), 3.108 (6.61), 3.118 (4.75), 3.124 (2.06), 3.134 (1.53), 3.798 (0.78), 3.811 (2.64), 3.822 (3.74), 3.835 (2.51), 3.847 (0.68), 3.926 (3.99), 3.947 (3.69), 4.524 (7.26), 4.533 (7.00), 7.824 (16.00), 7.878 (2.01), 7.882 (2.03), 7.895 (2.96), 7.898 (2.98), 7.910 (1.94), 7.914 (1.86), 8.459 (7.08), 8.463 (6.55), 8.665 (2.41), 8.675 (4.52), 8.684 (2.21)。

【0684】 實施例103

【0685】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-異丙基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



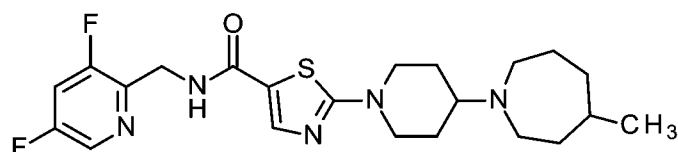
【0686】 將N,N-二異丙基乙胺(49 μ l, 280 μ mol)及乙酸(9.7 μ l, 170 μ mol)連續添加至3 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50.0 mg, 142 μ mol)及rac-3-異丙基哌啶(36.1 mg, 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌6 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45.1 mg, 213 μ mol)且將混合物在室溫下持續攪拌。在15 h後，添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中，且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出23.0 mg (100%之純度，35%之理論值)標題化合物。

LC-MS (方法 5)：R_t = 1.85 min；MS (ESIpos)：m/z = 464 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.837 (14.82), 0.843 (15.99), 0.848 (16.00), 0.854 (15.31), 0.877 (1.10), 0.883 (1.12), 0.897 (1.16), 0.903 (1.14), 0.917 (0.49), 0.923 (0.43), 1.160 (0.54), 1.171 (0.93), 1.177 (1.09), 1.183 (0.97), 1.188 (1.09), 1.195 (0.85), 1.206 (0.49), 1.334 (0.44), 1.354 (1.17), 1.375 (1.58), 1.387 (1.58), 1.398 (2.24), 1.409 (1.94), 1.420 (1.12), 1.441 (0.42), 1.448 (0.49), 1.461 (1.12), 1.467 (1.32), 1.486 (1.96), 1.506 (1.42), 1.525 (0.55), 1.533 (0.43), 1.600 (1.43), 1.606 (1.16), 1.616 (0.92), 1.622 (1.22), 1.627 (0.94), 1.647 (1.19), 1.668 (1.14), 1.765 (1.59), 1.778 (2.27), 1.792 (1.35), 1.866 (1.66), 1.883 (3.02), 1.901 (1.55), 2.024 (1.02), 2.038 (1.80), 2.042 (1.78), 2.057 (1.01), 2.524 (1.03), 2.733 (1.42), 2.751 (1.37), 2.770 (1.47), 2.786 (1.40), 3.020 (1.59), 3.026 (1.23), 3.041 (2.88), 3.057 (1.18), 3.063 (1.59), 3.931 (2.24), 3.948 (2.14), 4.523 (4.92), 4.532 (4.94), 7.821 (13.40), 7.879 (1.40), 7.883 (1.52), 7.895 (2.03), 7.898 (2.11), 7.910 (1.43), 7.914 (1.50), 8.459 (5.28), 8.462 (5.28), 8.662 (1.61), 8.672 (3.25), 8.681 (1.63)。

【0687】 實施例104

【0688】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0689】 將33 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC : column Daicel® Chiralpak AY-H , 5 μm , 250 x 20 mm ; 流動相 : 70% 正庚烷, 流動相B : 30%乙醇+0.2%二乙胺於B中 ; 流速15 ml/min ; 溫度60°C , 檢測 : 220 nm)。收集具有10.241 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC : column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μm , 流速1 ml/min ; 流動相A : 70%正庚烷, 流動

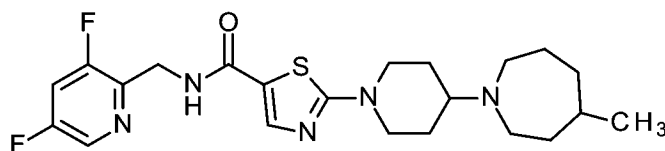
相B：30%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出15 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.98$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 450$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.876 (16.00), 0.887 (15.94), 1.181 (1.40), 1.200 (1.81), 1.223 (2.27), 1.240 (2.37), 1.257 (1.01), 1.446 (2.85), 1.460 (3.55), 1.479 (2.38), 1.572 (1.57), 1.595 (1.81), 1.613 (1.45), 1.619 (1.81), 1.642 (3.31), 1.648 (3.08), 1.655 (2.78), 1.756 (2.90), 2.422 (0.41), 2.611 (1.54), 2.668 (2.96), 3.023 (2.75), 3.040 (5.00), 3.061 (2.82), 3.926 (3.42), 3.946 (3.24), 4.523 (7.45), 4.532 (7.44), 7.820 (14.18), 7.879 (1.77), 7.882 (1.83), 7.895 (3.04), 7.910 (1.83), 7.914 (1.85), 8.458 (6.84), 8.462 (6.66), 8.663 (2.10), 8.672 (4.24), 8.682 (2.21)。

【0690】 實施例105

【0691】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



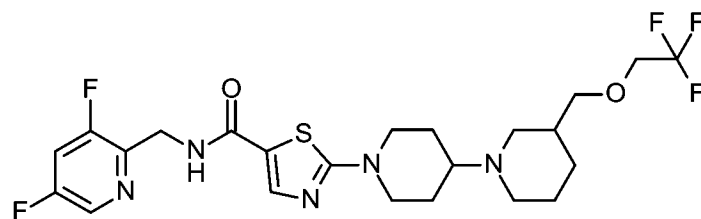
【0692】 將33 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性 HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H，5 μm ，250 x 20 mm；流動相：70%正庚烷，流動相B：30%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速15 ml/min；溫度60°C，檢測：220 nm)。收集具有10.783 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μm ，流速1 ml/min；流動相A：70%正庚烷，流動相B：30%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度60°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出16 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.98$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 450$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.876 (15.76), 0.887 (16.00), 1.181 (1.39), 1.201 (1.73), 1.223 (2.16), 1.240 (2.40), 1.257 (1.05), 1.444 (2.79), 1.458 (3.56), 1.477 (2.43), 1.572 (1.52), 1.596 (1.76), 1.641 (3.34), 1.647 (3.12), 1.655 (2.79), 1.754 (3.00), 2.610 (1.55), 2.664 (3.12), 3.023 (2.70), 3.040 (4.97), 3.060 (2.82), 3.258 (0.86), 3.324 (0.78), 3.924 (3.44), 3.944 (3.25), 4.522 (7.39), 4.531 (7.46), 7.819 (14.10), 7.879 (1.72), 7.882 (1.79), 7.895 (3.01), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 8.458 (6.66), 8.462 (6.47), 8.663 (2.16), 8.672 (4.25), 8.682 (2.15)。

【0693】 實施例106

【0694】 *ent*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0695】 將53 mg *rac*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H，5 μm ，250 x 20 mm；流動相A：55%正庚烷，流動相B：45%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速15 ml/min；溫度60°C，檢測：220 nm)。收集具有5.622 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μm ，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度70°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出27 mg (99% ee)標題化合物。

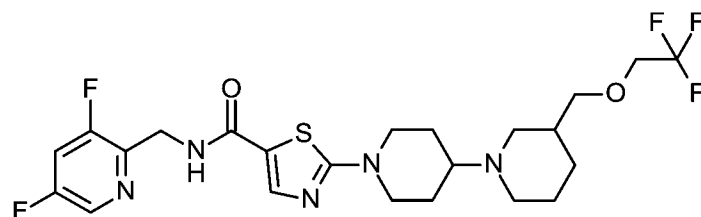
LC-MS (方法 1)： R_t = 1.09 min；MS (ESIpos)： m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.957 (1.60), 0.972 (1.65), 0.991 (0.73), 1.405 (1.42), 1.422 (1.56), 1.433 (1.26), 1.453 (2.17), 1.474 (3.10), 1.493 (2.23), 1.591 (3.88), 1.609 (3.56), 1.771 (4.73), 1.974 (1.76), 2.155 (1.88), 2.697 (1.60), 2.780 (1.80), 2.796 (1.72), 3.030 (2.88), 3.051 (5.58), 3.071 (2.93), 3.322 (0.44),

3.426 (0.55), 3.443 (8.06), 3.454 (9.47), 3.926 (4.21), 3.948 (4.04), 3.977 (3.49), 3.993 (10.05), 4.008 (9.84), 4.024 (3.21), 4.524 (8.20), 4.533 (8.19), 7.823 (16.00), 7.879 (1.88), 7.882 (2.06), 7.898 (3.42), 7.910 (1.91), 7.914 (2.03), 8.458 (7.35), 8.462 (7.51), 8.667 (2.44), 8.676 (4.94), 8.685 (2.45)。

【0696】 實施例107

【0697】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0698】 將53 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H，5 μ m，250 x 20 mm；流動相A：55%正庚烷，流動相B：45%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速15 ml/min；溫度60°C，檢測：220 nm)。收集具有6.301 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度70°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出25 mg (99% ee)標題化合物。

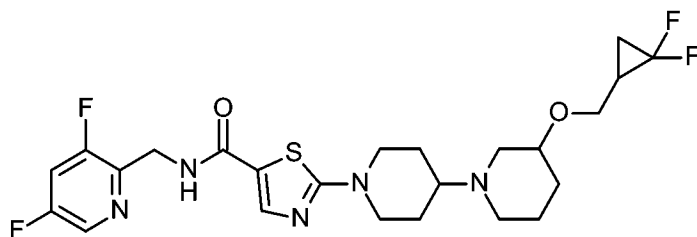
LC-MS (方法 1)： R_t = 1.08 min；MS (ESIpos)： m/z = 534 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.956 (1.27), 0.972 (1.33), 1.403 (1.14), 1.422 (1.29), 1.433 (1.11), 1.453 (1.79), 1.473 (2.52), 1.493 (1.88), 1.592 (3.06), 1.608 (2.89), 1.770 (3.84), 1.973 (1.45), 2.154 (1.54), 2.693 (1.28), 2.780 (1.42), 2.794 (1.42), 3.030 (2.30), 3.050 (4.43), 3.071 (2.43), 3.426 (0.52), 3.443 (6.29), 3.454 (7.83), 3.926 (3.34), 3.947 (3.28), 3.977 (3.35), 3.992 (9.35), 4.008 (9.05), 4.024 (3.07), 4.524 (6.38), 4.532 (6.45), 7.823 (16.00), 7.878 (1.79), 7.882 (1.93),

7.895 (2.60), 7.897 (2.76), 7.910 (1.89), 7.914 (1.90), 8.458 (6.68), 8.462 (6.64), 8.666 (2.02), 8.676 (4.13), 8.685 (2.11)。

【0699】 實施例108

【0700】 diamix-2-{3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



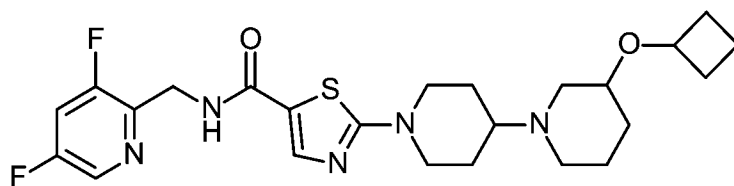
【0701】 將N,N-二異丙基乙胺(200 μ l, 1.1 mmol)添加至5 ml二氯甲烷中的diamix-3-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]哌啶硫酸鹽鹽酸鹽(185 mg, 568 μ mol)之溶液中，且將混合物攪拌5 min，隨後將N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 284 μ mol)及乙酸(19 μ l, 340 μ mol)添加至混合物中。接著將混合物在室溫下攪拌。在3 h後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(90.2 mg, 426 μ mol)添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出10.0 mg (純度100%，7%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.05 min；MS (ESIpos)：m/z = 528 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.074 (1.61), 1.091 (1.50), 1.237 (1.72), 1.251 (1.61), 1.348 (1.50), 1.367 (1.61), 1.488 (2.47), 1.548 (1.93), 1.556 (1.40), 1.568 (1.83), 1.623 (1.83), 1.764 (3.97), 1.783 (3.54), 1.907 (2.58), 1.963 (1.61), 1.982 (2.79), 1.997 (1.61), 2.098 (1.83), 2.383 (0.97), 2.422 (1.29), 2.566 (1.40), 2.611 (0.86), 2.651 (2.79), 2.942 (2.04), 2.956 (1.93), 3.023 (2.79), 3.043 (5.26), 3.063 (2.79), 3.254 (1.40), 3.260 (0.64), 3.315 (3.76), 3.322 (3.97), 3.375 (1.07), 3.391 (2.58), 3.406 (2.79), 3.423 (1.40), 3.570 (2.04), 3.581 (1.93), 3.928 (3.65), 3.950 (3.44), 4.524 (7.73), 4.532 (7.84), 7.822 (16.00), 7.879 (1.93), 7.883 (2.15), 7.897 (3.22), 7.910 (2.04), 7.914 (2.04), 8.459 (7.30), 8.462 (7.41), 8.666 (2.36), 8.675 (4.83), 8.685 (2.36)。

【0702】 實施例109

【0703】 rac-2-[3-(環丁氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0704】 將N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.1 mmol)及乙酸(19 μl, 340 μmol)連續添加至5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 284 μmol)及rac-3-(環丁氧基)哌啶硫酸鹽鹽酸鹽(164 mg, 568 μmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌5 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(90.2 mg, 426 μmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400

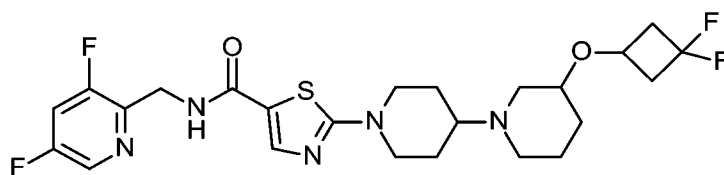
nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出10.0 mg (純度100%，7%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.04$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 492$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：1.034 (0.72), 1.046 (1.63), 1.069 (1.63), 1.083 (0.81), 1.091 (0.68), 1.311 (0.68), 1.333 (1.54), 1.352 (1.72), 1.372 (1.08), 1.385 (1.04), 1.390 (1.58), 1.403 (2.76), 1.407 (1.72), 1.416 (1.72), 1.420 (3.07), 1.433 (1.99), 1.438 (2.26), 1.445 (1.31), 1.458 (2.98), 1.464 (3.12), 1.478 (3.30), 1.485 (3.12), 1.498 (1.45), 1.505 (1.27), 1.550 (0.90), 1.567 (2.53), 1.585 (2.71), 1.600 (2.85), 1.623 (1.76), 1.757 (4.84), 1.777 (6.37), 1.790 (4.07), 1.810 (3.30), 1.823 (2.53), 1.838 (1.76), 1.937 (2.21), 1.953 (3.66), 1.969 (2.26), 2.046 (1.49), 2.064 (2.71), 2.079 (1.54), 2.112 (3.44), 2.120 (3.39), 2.383 (0.45), 2.422 (0.59), 2.465 (0.50), 2.611 (0.54), 2.641 (2.26), 2.651 (1.94), 2.659 (2.12), 2.864 (2.08), 2.882 (1.94), 3.019 (2.89), 3.037 (5.24), 3.057 (2.94), 3.234 (1.63), 3.243 (2.12), 3.250 (2.85), 3.257 (3.12), 3.924 (3.98), 3.946 (3.84), 3.968 (0.90), 3.980 (2.71), 3.993 (3.80), 4.005 (2.62), 4.017 (0.77), 4.523 (7.73), 4.532 (7.73), 7.823 (16.00), 7.879 (1.90), 7.882 (2.08), 7.897 (3.30), 7.910 (1.99), 7.914 (2.03), 8.459 (7.28), 8.462 (7.37), 8.666 (2.44), 8.676 (4.79), 8.685 (2.44)。

【0705】 實施例110

【0706】 rac-2-{3-[(3,3-二氟環丁基)氧基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0707】將N,N-二異丙基乙胺(200 μ l, 1.1 mmol)及乙酸(19 μ l, 340 μ mol)連續添加至5 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 284 μ mol)及rac-3-[(3,3-二氟環丁基)氧基]哌啶硫酸鹽鹽酸鹽(185 mg, 568 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌5 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(90.2 mg, 426 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%), 總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射。梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出30.0 mg (純度100%, 20%之理論值)標的化合物。

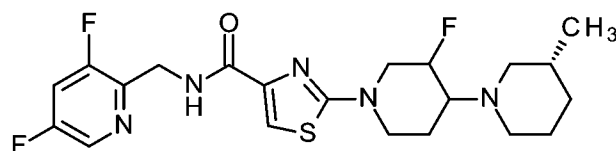
LC-MS (方法 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.083 (0.83), 1.097 (2.04), 1.119 (2.12), 1.134 (0.94), 1.324 (0.86), 1.344 (1.99), 1.364 (2.10), 1.384 (0.88), 1.478 (3.86), 1.498 (4.08), 1.518 (1.52), 1.621 (2.46), 1.643 (2.15), 1.757 (5.57), 1.777 (4.80), 1.853 (2.32), 1.867 (2.21), 2.003 (2.54), 2.019 (4.36), 2.035 (2.65), 2.084 (1.85), 2.100 (3.42), 2.117 (1.88), 2.422 (2.26), 2.431 (2.76), 2.441 (2.59), 2.446 (2.68), 2.451 (2.73), 2.459 (2.87), 2.468 (2.12), 2.524 (2.07), 2.561 (1.68), 2.636 (2.87), 2.654 (2.79), 2.874 (4.00), 2.884 (5.49), 2.901 (3.70), 3.019 (3.59), 3.040 (6.90), 3.061 (3.56), 3.257 (0.66), 3.265 (0.69), 3.308 (2.37), 3.317 (2.76), 3.325 (3.06), 3.331 (2.48), 3.340 (1.74), 3.929 (5.08), 3.951 (4.86), 4.101 (2.37), 4.524 (9.90),

4.533 (9.74), 7.824 (16.00), 7.882 (2.21), 7.897 (4.14), 7.914 (2.18), 8.459 (7.92), 8.462 (8.17), 8.667 (2.84), 8.677 (5.71), 8.686 (2.92)。

【0708】 實施例111

【0709】 diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺



【0710】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μmol)與diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(70.9 mg, 259 μmol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm，流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出78.0 mg(純度100%，57%之理論值)標的化合物。

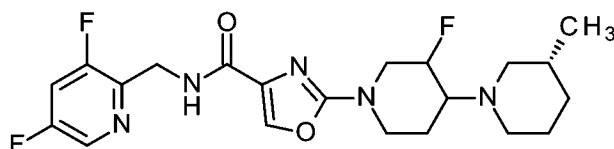
LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.95 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 454 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.816 (10.43), 0.823 (12.35), 0.826 (12.52), 0.834 (10.93), 0.849 (1.65), 0.869 (0.67), 1.386 (0.84), 1.406 (1.13), 1.428 (1.10), 1.448 (0.90), 1.469 (0.43), 1.497 (0.61), 1.503 (0.75), 1.514 (0.75), 1.552 (0.84), 1.572 (2.20), 1.588 (1.25), 1.594 (1.45), 1.629 (1.77), 1.649 (1.68), 1.689

(1.68), 1.706 (1.97), 1.887 (1.48), 1.896 (1.86), 1.904 (2.87), 1.917 (2.26), 1.923 (2.52), 1.938 (1.57), 1.946 (1.48), 1.958 (0.55), 1.965 (0.43), 2.175 (1.28), 2.193 (2.38), 2.210 (1.19), 2.591 (1.04), 2.596 (1.01), 2.611 (1.25), 2.650 (1.25), 2.672 (1.01), 2.838 (3.19), 2.846 (3.16), 3.105 (1.42), 3.122 (2.61), 3.126 (2.52), 3.143 (1.42), 3.213 (2.09), 3.236 (2.17), 3.262 (0.78), 3.279 (3.51), 3.302 (2.87), 4.028 (1.68), 4.049 (1.59), 4.189 (1.10), 4.210 (2.03), 4.229 (1.01), 4.578 (7.30), 4.588 (7.30), 5.065 (2.26), 5.149 (2.29), 7.373 (16.00), 7.883 (1.88), 7.887 (2.00), 7.902 (2.96), 7.915 (1.88), 7.919 (1.94), 8.452 (7.65), 8.456 (8.70), 8.467 (4.12), 8.477 (2.09)。

【0711】 實施例112

【0712】 diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺



【0713】 將2-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺(100 mg, 314 μ mol)與diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(86.5 mg, 317 μ mol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm，流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之

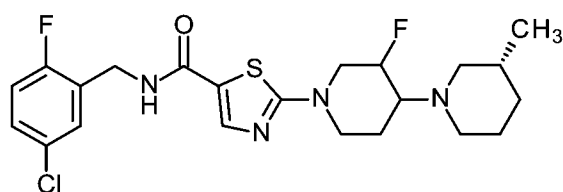
恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出81.0 mg (純度100%，51%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.88$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 438$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.809 (11.35), 0.817 (14.02), 0.820 (14.57), 0.827 (12.10), 0.841 (2.08), 0.862 (0.75), 1.379 (1.01), 1.398 (1.40), 1.419 (1.40), 1.440 (1.11), 1.460 (0.55), 1.505 (0.91), 1.564 (2.73), 1.586 (1.85), 1.623 (2.24), 1.644 (4.13), 1.665 (2.50), 1.864 (1.53), 1.880 (3.45), 1.889 (3.32), 1.900 (2.57), 1.906 (2.57), 2.068 (5.46), 2.160 (1.56), 2.178 (3.09), 2.197 (1.63), 2.578 (1.40), 2.615 (1.46), 2.636 (1.33), 2.824 (4.33), 3.057 (1.72), 3.075 (3.28), 3.096 (1.76), 3.181 (2.67), 3.205 (2.83), 3.246 (2.83), 3.259 (1.01), 3.271 (3.77), 3.317 (0.52), 4.085 (2.37), 4.106 (2.28), 4.130 (1.63), 4.150 (2.67), 4.173 (1.46), 4.561 (9.04), 4.570 (9.01), 5.028 (2.86), 5.111 (2.89), 7.883 (2.02), 7.887 (2.05), 7.901 (3.64), 7.915 (2.05), 7.919 (2.02), 8.004 (16.00), 8.207 (2.47), 8.217 (4.81), 8.226 (2.37), 8.459 (7.93), 8.463 (7.61)。

【0714】 實施例113

【0715】 diamix-N-(5-氯-2-氟苯甲基)-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0716】 將2-溴-N-(5-氯-2-氟苯甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg，286 μmol)與diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(67.7 mg，248 μmol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml，2.0 M，4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm，流動

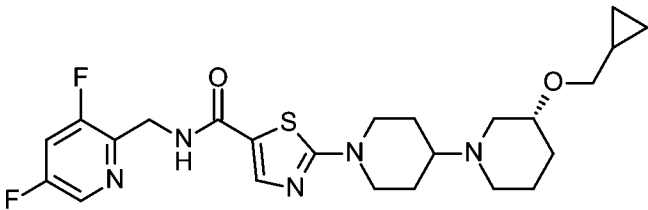
相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出25.0 mg (純度97%，18%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.17 min；MS (ESIpos)：m/z = 469 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.809 (11.21), 0.818 (13.98), 0.820 (14.09), 0.828 (11.39), 0.843 (2.02), 0.863 (0.72), 1.122 (0.47), 1.381 (0.94), 1.401 (1.30), 1.423 (1.26), 1.443 (1.08), 1.464 (0.58), 1.496 (0.90), 1.565 (2.85), 1.587 (1.84), 1.623 (2.16), 1.645 (2.09), 1.681 (1.98), 1.699 (2.38), 1.884 (3.14), 1.892 (3.71), 1.909 (2.56), 1.927 (0.58), 2.162 (1.41), 2.180 (2.70), 2.199 (1.41), 2.384 (0.43), 2.422 (0.47), 2.607 (1.37), 2.622 (1.15), 2.665 (1.15), 2.682 (1.15), 2.823 (4.07), 3.143 (1.62), 3.160 (3.03), 3.181 (1.69), 3.241 (2.59), 3.265 (3.96), 3.307 (3.14), 3.332 (2.49), 3.411 (0.86), 4.001 (2.09), 4.024 (1.98), 4.174 (1.37), 4.195 (2.34), 4.217 (1.23), 4.405 (10.20), 4.414 (10.13), 5.058 (2.77), 5.140 (2.74), 7.231 (3.17), 7.247 (6.09), 7.262 (3.96), 7.352 (4.36), 7.362 (6.56), 7.375 (2.56), 7.382 (2.45), 7.822 (16.00), 8.713 (2.52), 8.722 (5.01), 8.732 (2.56)。

【0717】 實施例114

【0718】 2-[(3R)-3-(環丙基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0719】將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(80.2 mg, 240 μmol)與(3R)-3-(環丙基甲氧基)-1,4'-聯吡啶二鹽酸鹽(66.0 mg, 212 μmol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm，流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫，波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出46.0 mg (純度100%，39%之理論值)標的化合物。

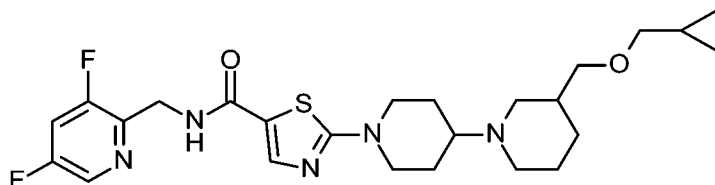
LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.01 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 492 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.116 (2.25), 0.124 (7.52), 0.131 (7.71), 0.140 (2.25), 0.411 (2.21), 0.417 (6.60), 0.420 (6.38), 0.431 (6.78), 0.433 (6.27), 0.440 (1.84), 0.915 (0.77), 0.926 (1.59), 0.937 (2.32), 0.948 (1.55), 1.023 (0.59), 1.030 (0.66), 1.044 (1.59), 1.067 (1.66), 1.080 (0.77), 1.088 (0.66), 1.320 (0.70), 1.339 (1.59), 1.359 (1.62), 1.380 (0.70), 1.455 (1.11), 1.474 (2.95), 1.486 (2.40), 1.494 (3.13), 1.514 (1.25), 1.613 (2.06), 1.636 (1.73), 1.762 (4.17), 1.781 (3.65), 1.885 (1.81), 1.900 (1.73), 1.933 (2.21), 1.949 (3.69), 1.965 (2.25), 2.067 (1.51), 2.081 (2.73), 2.099 (1.47), 2.422 (0.44), 2.521 (1.73), 2.557 (1.33), 2.652 (2.54), 2.671 (2.14), 2.943 (2.18), 2.955 (2.03), 3.021 (2.80), 3.040 (5.46), 3.060 (2.88), 3.243 (14.49), 3.255 (14.56), 3.268 (3.61), 3.320 (0.81), 3.927 (3.80), 3.946 (3.61), 4.523 (7.74), 4.532 (7.71), 7.822 (16.00), 7.878 (1.92), 7.882 (1.99), 7.895 (3.17),

7.910 (1.95), 7.914 (1.92), 8.459 (7.37), 8.462 (7.12), 8.665 (2.43), 8.675 (4.83), 8.684 (2.40)。

【0720】 實施例115

【0721】 *ent*-2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0722】 將67 mg *rac*-2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H，5 μ m，250 x 20 mm；流動相A：60%正庚烷，流動相B：40%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速15 ml/min；溫度55°C，檢測：220 nm)。收集具有8.062 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度55°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出30 mg (99% ee)標題化合物。

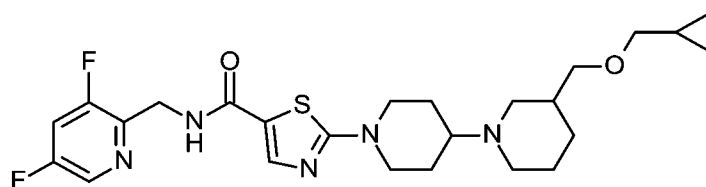
LC-MS (方法 1)： R_t = 1.07 min；MS (ESIpos)： m/z = 506 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.146 (2.10), -0.024 (1.44), -0.017 (5.45), -0.009 (5.51), 0.275 (1.55), 0.282 (4.53), 0.285 (4.49), 0.288 (2.09), 0.295 (4.69), 0.298 (4.42), 0.305 (1.34), 0.755 (0.46), 0.773 (1.01), 0.791 (1.41), 0.794 (1.44), 0.804 (1.40), 0.807 (1.47), 0.815 (1.92), 0.823 (1.00), 0.826 (1.08), 0.835 (0.50), 1.230 (0.43), 1.249 (1.00), 1.269 (1.02), 1.290 (0.76), 1.298 (0.72), 1.310 (1.42), 1.322 (1.47), 1.330 (2.10), 1.338 (1.53), 1.350 (1.51), 1.369 (0.44), 1.433 (1.41), 1.439 (1.58), 1.451 (2.33), 1.467 (1.38), 1.566 (1.12), 1.617 (2.07), 1.623 (2.07), 1.764 (0.92), 1.781 (1.55), 1.798 (0.81), 1.965 (0.79), 1.983 (1.44), 2.000 (0.76), 2.352 (9.20), 2.355 (11.79), 2.357 (8.79), 2.369 (1.29), 2.394 (16.00), 2.580

(1.15), 2.662 (1.37), 2.678 (1.31), 2.885 (1.91), 2.904 (3.60), 2.923 (1.91), 3.026 (9.38), 3.037 (9.30), 3.053 (1.05), 3.069 (3.29), 3.080 (5.47), 3.089 (3.47), 3.095 (1.22), 3.105 (0.91), 3.143 (10.67), 3.780 (2.83), 3.801 (2.66), 4.379 (5.25), 4.388 (5.22), 7.679 (11.00), 7.732 (1.28), 7.735 (1.33), 7.748 (2.15), 7.750 (2.18), 7.763 (1.30), 7.767 (1.30), 8.313 (4.95), 8.316 (4.80), 8.520 (1.64), 8.529 (3.26), 8.538 (1.62)。

【0723】 實施例116

【0724】 將ent-2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0725】 將67 mg rac-2-{3-[(環丙基甲氧基)甲基][1,4'-聯哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H，5 μ m，250 x 20 mm；流動相A：60%正庚烷，流動相B：40%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速15 ml/min；溫度55°C，檢測：220 nm)。收集具有8.740 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak AY-H 5 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；溫度55°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出28 mg (99% ee)標題化合物。

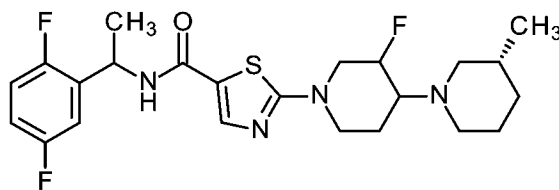
LC-MS (方法 1)： R_t = 1.07 min；MS (ESIpos)： m/z = 506 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.146 (2.11), -0.024 (0.87), -0.017 (3.12), -0.015 (3.03), -0.009 (3.17), -0.007 (3.10), 0.275 (0.95), 0.282 (2.68), 0.285 (2.76), 0.288 (1.22), 0.292 (1.19), 0.295 (2.78), 0.298 (2.72), 0.305 (0.83), 0.774 (0.55), 0.791 (0.83), 0.793 (0.81), 0.804 (0.78), 0.807 (0.82), 0.815 (1.19), 0.823 (0.58), 0.826 (0.62), 1.250 (0.55), 1.270 (0.56), 1.291 (0.42), 1.298 (0.41), 1.310

(0.79), 1.322 (0.82), 1.330 (1.17), 1.338 (0.85), 1.350 (0.84), 1.452 (1.28), 1.467 (0.79), 1.567 (0.60), 1.623 (1.14), 1.766 (0.43), 1.783 (0.69), 1.984 (0.68), 2.351 (8.08), 2.354 (10.97), 2.357 (8.10), 2.369 (0.63), 2.393 (16.00), 2.581 (0.58), 2.662 (0.72), 2.679 (0.68), 2.886 (1.09), 2.904 (2.03), 2.924 (1.09), 3.026 (5.94), 3.037 (5.84), 3.054 (0.64), 3.069 (1.97), 3.081 (3.29), 3.089 (2.05), 3.095 (0.72), 3.105 (0.53), 3.141 (15.73), 3.779 (1.60), 3.801 (1.51), 4.378 (3.00), 4.387 (2.96), 7.678 (7.07), 7.732 (0.80), 7.736 (0.84), 7.749 (1.21), 7.751 (1.24), 7.764 (0.81), 7.768 (0.81), 8.312 (3.04), 8.316 (2.99), 8.519 (0.96), 8.529 (1.94), 8.538 (0.95)。

【0726】 實施例117

【0727】 diamix-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0728】 將rac-2-溴-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(145 mg, 418 μ mol)與diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(98.9 mg, 362 μ mol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之

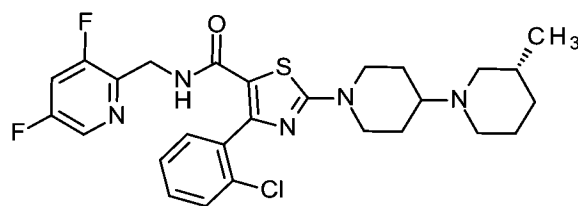
恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出117 mg (純度100%，60%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 467$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.808 (6.23), 0.816 (13.24), 0.826 (12.53), 0.841 (1.66), 0.861 (0.65), 1.378 (1.12), 1.398 (1.48), 1.417 (16.00), 1.429 (15.57), 1.544 (1.06), 1.563 (2.56), 1.580 (1.42), 1.585 (1.64), 1.622 (1.79), 1.643 (1.71), 1.675 (1.64), 1.693 (1.97), 1.863 (1.00), 1.872 (2.46), 1.888 (3.25), 1.905 (2.33), 2.157 (1.20), 2.176 (2.36), 2.194 (1.22), 2.617 (1.14), 2.655 (1.04), 2.676 (1.00), 2.805 (1.54), 2.820 (3.23), 3.131 (1.10), 3.153 (2.11), 3.175 (1.10), 3.232 (1.60), 3.257 (2.09), 3.322 (1.73), 3.998 (1.42), 4.018 (1.34), 4.194 (1.34), 5.053 (2.25), 5.135 (2.27), 5.228 (0.55), 5.240 (2.19), 5.251 (3.23), 5.263 (2.17), 5.276 (0.51), 7.099 (1.22), 7.113 (2.42), 7.120 (1.81), 7.127 (1.62), 7.133 (0.85), 7.195 (1.64), 7.203 (2.01), 7.211 (4.14), 7.218 (4.04), 7.226 (2.84), 7.233 (2.40), 7.902 (11.61), 7.914 (0.51), 8.535 (3.76), 8.547 (3.57)。

【0729】 實施例118

【0730】 4-(2-氯苯基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



【0731】 將N,N-二異丙基乙胺(250 μl , 1.4 mmol)及丙基膦酸酐(280 μl , 50%於乙酸乙酯中 , 460 μmol)添加至4.8 ml乙腈中的4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸(150 mg , 357 μmol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(101 mg , 464 μmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，且將殘餘物溶解在DMSO中，過濾且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18

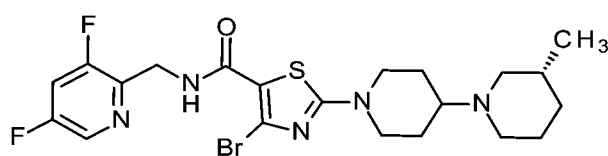
5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫，波長200-400 nm，完全注射；梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出19.0 mg (純度100%，10%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5)： $R_t = 2.13$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 546$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.796 (0.63), 0.819 (15.20), 0.830 (16.00), 0.850 (0.61), 0.857 (0.57), 1.377 (0.51), 1.397 (1.27), 1.418 (1.39), 1.438 (0.57), 1.485 (0.85), 1.492 (1.06), 1.505 (2.64), 1.512 (3.04), 1.525 (3.40), 1.531 (3.30), 1.544 (1.54), 1.573 (1.65), 1.595 (1.35), 1.621 (1.37), 1.642 (1.31), 1.746 (1.78), 1.763 (3.06), 1.782 (3.83), 1.806 (2.62), 2.040 (1.06), 2.055 (1.90), 2.073 (1.06), 2.423 (0.40), 2.474 (1.12), 2.740 (1.75), 2.753 (3.19), 2.770 (1.50), 3.061 (2.13), 3.078 (3.80), 3.098 (2.16), 3.258 (0.53), 3.314 (0.63), 3.319 (0.53), 3.917 (2.75), 3.939 (2.62), 4.384 (5.88), 4.392 (5.81), 7.141 (1.88), 7.149 (3.80), 7.157 (1.86), 7.393 (1.10), 7.404 (3.34), 7.417 (3.30), 7.427 (4.23), 7.430 (5.09), 7.440 (2.18), 7.443 (1.73), 7.480 (1.46), 7.484 (1.25), 7.494 (3.15), 7.497 (2.71), 7.506 (2.41), 7.508 (2.30), 7.522 (5.28), 7.535 (2.37), 7.857 (1.42), 7.861 (1.52), 7.873 (2.37), 7.877 (2.47), 7.889 (1.48), 7.893 (1.52), 8.248 (5.85), 8.252 (5.81)。

【0732】 實施例119

【0733】 4-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



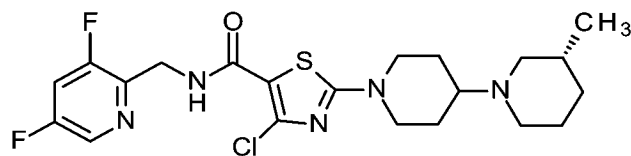
【0734】 將N,N-二異丙基乙胺(180 μ l, 1.0 mmol)及丙基膦酸酐(200 μ l, 50% 於乙酸乙酯中, 330 μ mol)添加至4.0 ml乙腈中的4-溴-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸(100 mg, 258 μ mol)及1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽(72.7 mg, 335 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮, 且將殘餘物溶解在DMSO中, 過濾且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%), 總流速: 80 ml/min; 室溫, 波長200-400 nm, 完全注射; 梯度型態: 0至2 min以39 ml流動相A, 0至2 min以31 ml流動相B, 2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出24.0 mg (純度100%, 18%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5): R_t = 2.00 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 513 [M-H]⁻。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.785 (0.48), 0.791 (0.54), 0.805 (1.48), 0.815 (15.08), 0.826 (16.00), 0.845 (0.61), 0.851 (0.50), 1.371 (0.48), 1.391 (1.23), 1.411 (1.30), 1.425 (0.40), 1.432 (0.56), 1.458 (0.71), 1.479 (1.90), 1.495 (2.41), 1.500 (2.41), 1.512 (1.82), 1.518 (1.65), 1.529 (0.94), 1.541 (0.59), 1.567 (1.57), 1.573 (1.21), 1.583 (0.96), 1.589 (1.26), 1.617 (1.28), 1.638 (1.25), 1.737 (1.80), 1.754 (3.05), 1.772 (3.93), 1.795 (2.40), 2.035 (1.03), 2.050 (1.90), 2.054 (1.86), 2.069 (1.69), 2.482 (1.21), 2.519 (1.17), 2.722 (1.72), 2.734 (2.95), 2.751 (1.42), 3.063 (1.74), 3.068 (2.05), 3.085 (3.51), 3.088 (3.41), 3.105 (2.05), 3.110 (1.76), 3.318 (0.48), 3.876 (2.18), 3.898 (2.07), 4.591 (5.46), 4.600 (5.48), 7.911 (1.44), 7.915 (1.53), 7.928 (2.03), 7.930 (2.15), 7.943 (1.48), 7.947 (1.55), 8.178 (1.69), 8.187 (3.45), 8.196 (1.71), 8.478 (5.56), 8.482 (5.54)。

【0735】 實施例120

【0736】 4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



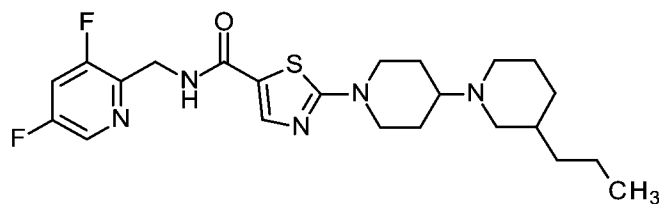
【0737】 將2-溴-4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 271 μ mol)與(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(69.2 mg, 271 μ mol)合併，且在120°C下於碳酸鈉溶液(540 μ l, 2.0 M, 1.1 mmol)中攪拌1 h。接著以抽氣濾出所獲得的固體，以MTBE清洗且在高真空下乾燥。這給出111 mg (純度100%，87%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : $R^t = 1.96$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 470$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : -0.149 (0.48), 0.146 (0.50), 0.773 (0.60), 0.810 (14.86), 0.826 (16.00), 0.852 (0.70), 0.862 (0.57), 1.352 (0.47), 1.383 (1.15), 1.413 (1.36), 1.443 (1.27), 1.472 (2.29), 1.495 (2.91), 1.504 (2.92), 1.522 (2.00), 1.531 (1.75), 1.560 (1.89), 1.602 (1.85), 1.641 (1.32), 1.725 (1.91), 1.751 (3.63), 1.775 (3.60), 1.797 (2.47), 2.023 (1.08), 2.046 (1.94), 2.052 (1.91), 2.074 (1.10), 2.328 (0.60), 2.367 (0.85), 2.670 (0.64), 2.674 (0.49), 2.710 (2.59), 2.719 (2.45), 2.736 (2.63), 3.055 (2.04), 3.080 (3.62), 3.111 (2.12), 3.868 (2.52), 3.900 (2.37), 4.580 (5.48), 4.593 (5.48), 7.910 (1.38), 7.916 (1.50), 7.935 (2.01), 7.938 (2.12), 7.941 (1.91), 7.957 (1.46), 7.963 (1.55), 8.146 (1.68), 8.159 (3.47), 8.173 (1.63), 8.483 (4.79), 8.489 (4.63)。

【0738】 實施例121

【0739】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0740】將N,N-二異丙基乙胺(49 μ l, 280 μ mol)及乙酸(9.7 μ l, 170 μ mol)連續添加至3 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50 mg, 142 μ mol)及rac-3-丙基哌啶(36.1 mg, 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌6 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45.1 mg, 213 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且濃縮，且將殘餘物在高真空下乾燥。這給出9.00 mg (純度100%，14%之理論值)標的化合物。

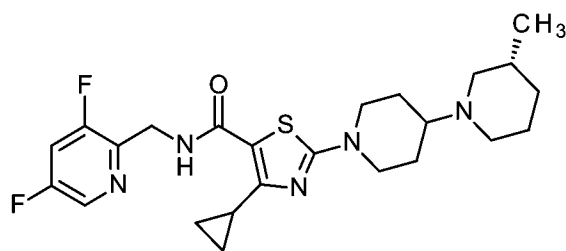
LC-MS (方法 5)：R_t = 1.89 min；MS (ESIpos)：m/z = 464 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.782 (0.42), 0.796 (0.99), 0.802 (1.00), 0.815 (1.07), 0.822 (1.05), 0.834 (7.50), 0.847 (16.00), 0.859 (8.04), 1.080 (0.68), 1.091 (0.99), 1.094 (0.85), 1.103 (1.64), 1.116 (1.70), 1.128 (1.13), 1.137 (1.31), 1.152 (1.62), 1.163 (1.21), 1.174 (0.77), 1.185 (0.44), 1.249 (0.74), 1.261 (2.17), 1.274 (3.33), 1.286 (2.73), 1.298 (1.24), 1.354 (0.40), 1.374 (1.15), 1.380 (0.89), 1.393 (1.72), 1.409 (1.32), 1.414 (1.31), 1.420 (1.00), 1.426 (0.70), 1.440 (0.48), 1.448 (0.57), 1.461 (1.18), 1.470 (1.54), 1.480 (1.76), 1.490 (1.64), 1.499 (1.26),

1.509 (0.64), 1.570 (1.35), 1.575 (1.08), 1.586 (0.84), 1.591 (1.10), 1.654 (1.11), 1.659 (1.08), 1.667 (0.72), 1.675 (1.11), 1.762 (2.32), 1.778 (3.07), 1.795 (2.67), 1.813 (1.30), 2.057 (0.93), 2.072 (1.64), 2.075 (1.62), 2.090 (0.89), 2.473 (0.92), 2.479 (0.63), 2.727 (1.42), 2.743 (2.48), 2.753 (1.62), 3.021 (1.72), 3.041 (3.32), 3.062 (1.72), 3.923 (2.55), 3.944 (2.45), 4.524 (4.71), 4.533 (4.70), 7.822 (12.11), 7.878 (1.31), 7.882 (1.39), 7.894 (1.90), 7.897 (1.97), 7.909 (1.32), 7.913 (1.36), 8.458 (5.03), 8.462 (4.90), 8.663 (1.52), 8.673 (3.08), 8.683 (1.51)。

【0741】 實施例122

【0742】 4-環丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0743】 將2-溴-4-環丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 (100 mg, 267 μ mol)與(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(68.2 mg, 267 μ mol)合併，且在120℃下於碳酸鈉溶液(530 μ l, 2.0 M, 1.1 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之

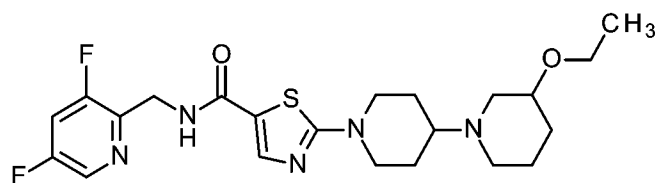
恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出80.0 mg (純度98% , 62%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5) : $R_t = 2.11$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 476$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.787 (0.64), 0.801 (1.39), 0.812 (15.16), 0.823 (16.00), 0.834 (1.40), 0.841 (3.13), 0.846 (4.94), 0.850 (3.91), 0.855 (2.63), 0.860 (5.16), 0.868 (3.30), 0.872 (4.59), 0.876 (4.88), 0.880 (5.43), 0.884 (3.26), 0.892 (0.83), 1.366 (0.47), 1.387 (1.21), 1.407 (1.28), 1.431 (1.04), 1.444 (2.03), 1.451 (2.08), 1.464 (2.21), 1.471 (2.10), 1.485 (1.20), 1.491 (1.33), 1.502 (0.89), 1.508 (1.05), 1.519 (1.03), 1.526 (0.92), 1.564 (1.52), 1.580 (0.92), 1.585 (1.23), 1.615 (1.25), 1.636 (1.21), 1.733 (1.89), 1.750 (5.64), 1.768 (3.44), 2.029 (1.03), 2.044 (1.84), 2.048 (1.84), 2.063 (1.02), 2.423 (0.47), 2.442 (1.04), 2.461 (1.92), 2.479 (1.09), 2.652 (0.41), 2.715 (1.59), 2.728 (2.95), 2.746 (1.40), 2.772 (0.74), 2.781 (1.42), 2.786 (1.50), 2.794 (2.41), 2.802 (1.38), 2.807 (1.33), 2.816 (0.65), 2.974 (1.92), 2.991 (3.49), 3.012 (1.96), 3.264 (0.81), 3.321 (0.75), 3.826 (2.55), 3.847 (2.41), 4.507 (5.32), 4.516 (5.29), 7.868 (1.47), 7.872 (1.67), 7.885 (2.09), 7.887 (2.23), 7.888 (2.12), 7.900 (1.60), 7.903 (1.61), 7.955 (1.67), 7.964 (3.49), 7.973 (1.71), 8.452 (5.76), 8.455 (5.74)。

【0744】 實施例123

【0745】 ent-N-[(3,5- 二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0746】 將97 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC : column Daicel® Chiralpak ID , 5 μm , 250 x 20 mm ; 流動相A : 40%正庚烷 ,

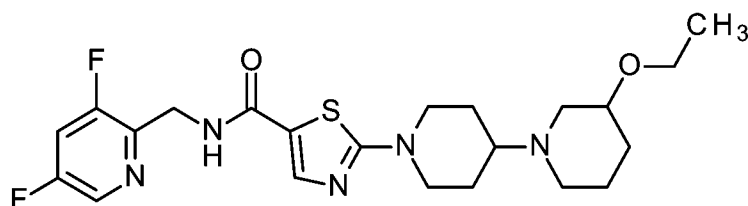
流動相B：60%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速20 ml/min；溫度50°C，檢測：220 nm)。收集具有2.336 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak ID-3 3 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；檢測：220 nm)。移除溶劑給出38 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 2)：R_t = 0.52 min；MS (ESIpos)：m/z = 466 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：1.060 (8.60), 1.071 (16.00), 1.083 (8.26), 1.235 (0.59), 1.346 (1.07), 1.365 (1.08), 1.478 (2.05), 1.497 (2.16), 1.615 (1.29), 1.638 (1.12), 1.765 (2.83), 1.784 (2.51), 1.886 (1.30), 1.901 (1.26), 1.943 (0.94), 1.959 (1.62), 1.975 (0.96), 2.066 (0.82), 2.084 (1.44), 2.100 (0.79), 2.422 (0.44), 2.651 (1.43), 2.936 (1.37), 2.952 (1.34), 3.024 (2.23), 3.043 (4.12), 3.061 (2.16), 3.248 (1.59), 3.263 (1.29), 3.312 (0.54), 3.431 (1.22), 3.442 (3.89), 3.453 (5.34), 3.464 (4.14), 3.476 (1.31), 3.479 (1.09), 3.929 (2.79), 3.948 (2.67), 4.524 (6.31), 4.533 (6.25), 7.824 (13.37), 7.879 (1.72), 7.882 (1.81), 7.898 (2.60), 7.910 (1.70), 7.914 (1.78), 8.459 (6.60), 8.462 (6.49), 8.666 (1.78), 8.676 (3.41), 8.685 (1.73)。

【0747】 實施例124

【0748】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0749】 將97 mg rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak ID，5 μ m，250 x 20 mm；流動相A：40%正庚烷，流動相B：60%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速20 ml/min；溫度50°C，檢測：220 nm)。收集具有4.263 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel®

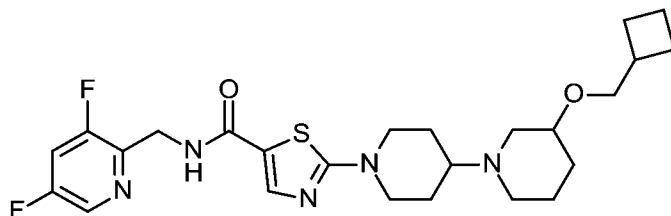
Chiralpak ID-3 3 μm ，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；檢測：220 nm)。移除溶劑給出37 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 0.52 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.858 (0.50), 1.060 (8.69), 1.072 (16.00), 1.083 (8.44), 1.236 (1.50), 1.355 (1.34), 1.366 (1.33), 1.479 (2.47), 1.498 (2.65), 1.616 (1.60), 1.767 (3.37), 1.785 (3.03), 1.888 (1.68), 1.904 (1.66), 1.960 (1.76), 2.084 (1.62), 2.611 (0.50), 2.652 (1.56), 2.939 (1.58), 3.024 (2.76), 3.044 (5.20), 3.064 (2.72), 3.251 (2.20), 3.431 (1.40), 3.443 (4.13), 3.454 (5.81), 3.465 (4.31), 3.477 (1.43), 3.930 (3.48), 3.951 (3.36), 4.524 (8.10), 4.533 (8.05), 7.824 (12.08), 7.879 (1.78), 7.882 (1.96), 7.897 (3.40), 7.910 (1.75), 7.914 (1.92), 8.459 (7.08), 8.462 (7.27), 8.667 (2.01), 8.676 (3.85), 8.685 (1.99)。

【0750】 實施例125

【0751】 ent-2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



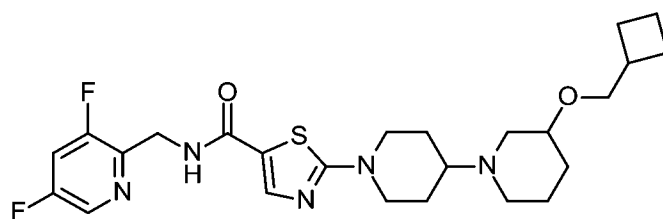
【0752】 將60 mg rac-2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak IF，5 μm ，250 x 20 mm；流動相A：100%乙醇+0.2%二乙胺；流速18 ml/min；溫度70°C，檢測：220 nm)。收集具有9.999 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak IF 5 μm ，流速1 ml/min；流動相A：100%乙醇+0.2%二乙胺；溫度70°C；檢測：220 nm)。移除溶劑給出28 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 506$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.040 (2.07), 1.059 (2.23), 1.146 (0.91), 1.158 (1.69), 1.171 (1.07), 1.234 (0.93), 1.341 (2.06), 1.360 (2.22), 1.478 (3.96), 1.497 (4.40), 1.615 (2.66), 1.645 (5.09), 1.661 (6.44), 1.675 (5.50), 1.690 (2.56), 1.765 (5.75), 1.784 (6.56), 1.809 (6.11), 1.824 (6.18), 1.837 (3.88), 1.856 (1.91), 1.888 (2.92), 1.904 (2.89), 1.922 (3.01), 1.936 (6.49), 1.950 (8.09), 2.081 (3.01), 2.405 (1.46), 2.418 (3.03), 2.430 (3.84), 2.442 (3.00), 2.455 (1.53), 2.654 (3.03), 2.941 (2.94), 2.954 (2.67), 3.022 (4.06), 3.041 (7.67), 3.061 (4.38), 3.225 (3.06), 3.357 (3.40), 3.373 (7.35), 3.384 (12.29), 3.396 (7.41), 3.411 (2.89), 3.929 (5.35), 3.950 (5.23), 4.523 (11.02), 4.532 (11.02), 7.823 (16.00), 7.878 (2.73), 7.895 (4.72), 7.910 (2.65), 8.458 (9.67), 8.664 (3.17), 8.674 (5.69), 8.683 (3.01) 。

【0753】 實施例126

【0754】 ent-2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



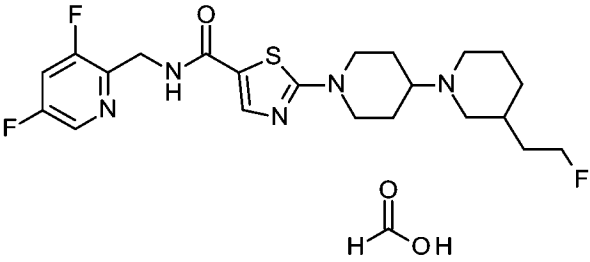
【0755】 將60 mg rac-2-[3-(環丁基甲氧基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC : column Daicel® Chiralpak IF, 5 μm , 250 x 20 mm ; 流動相A : 100% 乙醇+0.2%二乙胺 ; 流速18 ml/min ; 溫度70°C, 檢測 : 220 nm)。收集具有13.165 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC : column Daicel® Chiralpak IF 5 μm , 流速1 ml/min ; 流動相A : 100%乙醇+0.2%二乙胺 ; 溫度70°C ; 檢測 : 220 nm)。移除溶劑給出28 mg (99% ee)標題化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 506$ $[M+H]^+$ 。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.023 (0.51), 1.037 (1.19), 1.060 (1.31), 1.078 (0.73), 1.143 (1.12), 1.155 (2.25), 1.167 (1.19), 1.235 (0.77), 1.321 (0.52), 1.341 (1.20), 1.361 (1.25), 1.381 (0.56), 1.477 (2.28), 1.497 (2.44), 1.516 (0.97), 1.614 (1.60), 1.635 (1.78), 1.647 (2.81), 1.662 (3.59), 1.677 (2.98), 1.690 (1.31), 1.766 (3.39), 1.775 (2.10), 1.785 (3.78), 1.793 (2.73), 1.800 (2.08), 1.810 (3.38), 1.815 (1.70), 1.824 (4.53), 1.829 (1.22), 1.838 (2.43), 1.842 (1.48), 1.852 (0.85), 1.857 (0.97), 1.870 (0.53), 1.889 (1.42), 1.903 (1.41), 1.923 (1.61), 1.927 (1.22), 1.932 (1.92), 1.936 (3.89), 1.945 (3.31), 1.953 (4.52), 1.956 (4.37), 1.964 (2.83), 1.970 (2.58), 1.978 (1.21), 2.065 (1.01), 2.082 (1.80), 2.099 (0.98), 2.406 (0.92), 2.418 (1.98), 2.431 (2.54), 2.443 (1.88), 2.456 (0.85), 2.564 (0.87), 2.655 (1.60), 2.672 (1.48), 2.908 (0.92), 2.921 (0.98), 2.942 (1.72), 2.955 (1.58), 3.023 (2.34), 3.042 (4.41), 3.061 (2.35), 3.210 (1.08), 3.218 (1.46), 3.225 (1.90), 3.233 (1.43), 3.242 (1.19), 3.317 (0.46), 3.357 (1.62), 3.369 (1.91), 3.373 (5.39), 3.385 (10.05), 3.396 (5.32), 3.401 (1.89), 3.412 (1.57), 3.930 (3.09), 3.950 (2.94), 4.524 (6.50), 4.533 (6.41), 7.813 (0.48), 7.824 (16.00), 7.878 (1.87), 7.882 (1.93), 7.894 (2.71), 7.897 (2.72), 7.910 (1.85), 7.913 (1.87), 8.458 (7.25), 8.462 (6.95), 8.665 (2.10), 8.675 (4.20), 8.684 (2.03)。

【0756】 實施例127

【0757】 rac- 甲酸N-[(3,5- 二氟吡啶-2-基) 甲基]-2-[3-(2- 氟乙基)[1,4'- 聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



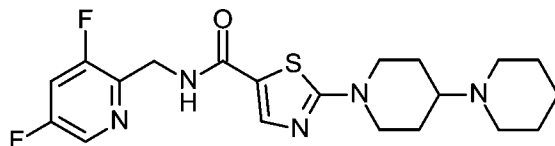
【0758】 將N,N-二異丙基乙胺(49 μl，280 μmol)及乙酸(9.7 μl，170 μmol)連續添加至3 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-

基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(50 mg , 142 μ mol)及rac-3-(2-氟乙基)哌啶(37.2 mg , 284 μ mol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌6 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45.1 mg , 213 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經Na₂SO₄乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%濃度甲酸，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以63 ml流動相A，0至2 min以7 ml流動相B，2至10 min自63 ml至39 ml流動相A及自7 ml至31 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出8.3 mg (純度90%，62%之理論值)標的化合物。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.891 (0.41), 0.908 (0.96), 0.929 (1.03), 0.943 (0.48), 1.380 (0.46), 1.401 (1.07), 1.421 (1.24), 1.440 (0.58), 1.471 (1.05), 1.485 (2.38), 1.491 (3.31), 1.504 (2.79), 1.511 (2.62), 1.524 (1.89), 1.532 (1.25), 1.542 (0.86), 1.552 (1.29), 1.562 (1.40), 1.586 (2.60), 1.592 (3.22), 1.598 (2.82), 1.609 (2.29), 1.613 (2.28), 1.620 (2.03), 1.630 (0.77), 1.681 (1.29), 1.702 (1.25), 1.774 (3.02), 1.794 (2.62), 1.901 (1.30), 1.917 (2.00), 1.934 (1.18), 2.135 (1.06), 2.150 (1.91), 2.154 (1.87), 2.168 (1.12), 2.520 (0.99), 2.564 (1.18), 2.652 (0.44), 2.735 (1.56), 2.754 (1.54), 2.781 (1.79), 2.799 (1.71), 3.028 (2.21), 3.048 (4.09), 3.068 (2.26), 3.102 (0.54), 3.480 (1.58), 3.563 (1.40), 3.934 (3.17), 3.955 (3.05), 4.430 (1.61), 4.438 (3.14), 4.448 (1.87), 4.509 (1.96), 4.519 (4.42), 4.525 (6.57), 4.533 (5.92), 7.824 (16.00), 7.865 (0.74), 7.879 (1.67), 7.883 (1.74), 7.895 (2.30), 7.898 (2.39), 7.910 (1.74), 7.914 (1.69), 8.171 (3.02), 8.459 (6.28), 8.463 (6.04), 8.668 (1.79), 8.678 (3.62), 8.687 (1.72)。

【0759】 實施例128

【0760】 2-([1,4'-聯哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



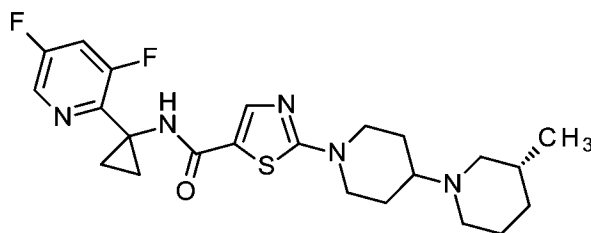
【0761】 將乙酸(9.7 μ l, 170 μ mol)添加至2 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100.0 mg, 284 μ mol)及哌啶(56 μ l, 570 μ mol)之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌4 h。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(90.2 mg, 426 μ mol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加NaHCO₃飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相在旋轉蒸發器上濃縮且將殘餘物溶解在DMSO中, 且以製備性HPLC純化(儀器: Waters Prep LC/MS System, 管柱: XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A: 水, 流動相B: 乙腈, 流動相C: 在水中的2%氨, 流動相D: 乙腈/水(80體積%/20體積%)。總流速: 80 ml/min; 室溫; 波長200-400 nm, 完全注射。梯度型態: 0至2 min以55 ml流動相A, 0至2 min以15 ml流動相B, 2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B, 10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出22.0 mg (100%之純度, 18%之理論值)標題化合物。LC-MS (方法 1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.366 (3.44), 1.375 (2.92), 1.444 (1.06), 1.453 (3.16), 1.463 (7.91), 1.471 (9.96), 1.482 (6.13), 1.490 (4.09), 1.504 (1.17), 1.512 (1.00), 1.769 (3.09), 1.790 (2.71), 2.430 (5.90), 2.439 (8.35), 2.447 (6.39), 2.466 (1.66), 2.471 (2.35), 2.517 (0.56), 2.651 (0.41), 3.021 (2.01), 3.025 (2.37), 3.042 (4.07), 3.045 (4.08), 3.062 (2.33), 3.067 (2.09), 3.259 (0.66), 3.920 (3.18), 3.942 (3.09), 4.523 (5.69), 4.532 (5.70), 7.821 (16.00), 7.879 (1.63), 7.882 (1.78),

7.895 (2.33), 7.897 (2.41), 7.910 (1.70), 7.914 (1.76), 8.458 (6.16), 8.462 (6.16), 8.664 (1.76), 8.673 (3.62), 8.683 (1.83)。

【0762】 實施例129

【0763】 N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0764】 將1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(32.6 mg, 170 μ mol)、1-羥基-1H-苯并三唑水合物(26.0 mg, 170 μ mol)及N,N-二異丙基乙胺(110 μ l, 650 μ mol)添加至2 ml DMF中的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽(50.0 mg, 131 μ mol)之溶液中，且將混合物攪拌5 min，隨後添加1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙胺鹽酸鹽(1:1)(29.7 mg, 144 μ mol)。接著將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以製備性HPLC純化[儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以47 ml流動相A，0至2 min以23 ml流動相B，2至10 min自47 ml至23 ml流動相A及自23 ml至47 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出37.0 mg (100%之純度，61%之理論值)標題化合物。

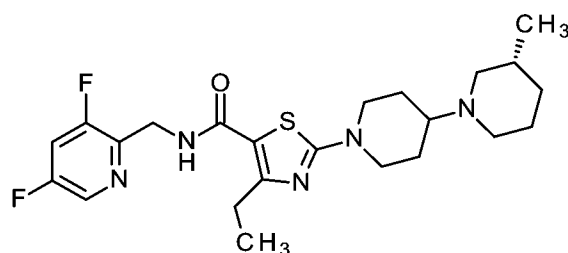
LC-MS (方法 2)： R_t = 0.56 min；MS (ESIpos)： m/z = 462 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.782 (0.51), 0.788 (0.60), 0.812 (15.17), 0.823 (16.00), 0.842 (0.59), 0.848 (0.53), 0.955 (0.47), 1.174 (2.26), 1.182 (6.55),

1.187 (6.16), 1.194 (2.43), 1.369 (0.51), 1.389 (1.31), 1.409 (1.42), 1.429 (0.62), 1.449 (0.85), 1.464 (2.23), 1.477 (4.28), 1.484 (9.56), 1.488 (8.40), 1.496 (3.72), 1.521 (1.41), 1.527 (1.17), 1.565 (1.73), 1.581 (1.06), 1.586 (1.39), 1.615 (1.46), 1.636 (1.39), 1.737 (1.83), 1.755 (5.18), 1.772 (2.86), 1.779 (2.96), 2.036 (1.15), 2.051 (2.05), 2.070 (1.12), 2.470 (1.22), 2.720 (1.75), 2.732 (3.29), 2.748 (1.72), 2.956 (0.44), 3.020 (2.17), 3.037 (3.83), 3.058 (2.15), 3.915 (2.81), 3.936 (2.67), 6.779 (0.67), 6.785 (0.65), 7.120 (0.64), 7.125 (0.60), 7.740 (1.36), 7.744 (1.44), 7.755 (1.57), 7.759 (2.67), 7.763 (1.55), 7.774 (1.38), 7.778 (1.38), 7.835 (11.84), 8.360 (5.23), 8.364 (4.87), 8.928 (5.56)。

【0765】 實施例130

【0766】 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0767】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(150 mg, 414 μ mol)與(3R)-3-甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(106 mg, 414 μ mol)合併，且在120°C下於碳酸鈉溶液(830 μ l, 2.0 M, 1.7 mmol)中攪拌1 h。接著將反應混合物以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以39 ml流動相A，0至2 min以31 ml流動相B，2至10 min自39 ml至15 ml流動相A及自31 ml至55 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整

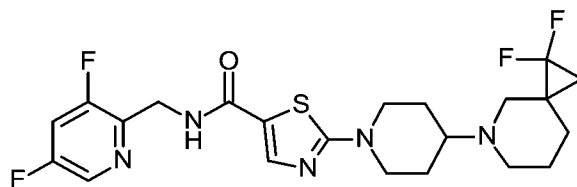
個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出74.0 mg (純度100%, 39%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.60$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 464$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.799 (1.09), 0.813 (11.56), 0.827 (12.24), 0.847 (0.47), 1.091 (7.29), 1.106 (16.00), 1.121 (7.29), 1.388 (0.88), 1.395 (0.58), 1.412 (0.97), 1.438 (0.80), 1.447 (0.69), 1.464 (1.55), 1.472 (1.65), 1.488 (2.07), 1.495 (2.07), 1.510 (1.47), 1.521 (1.26), 1.530 (0.74), 1.544 (0.47), 1.565 (1.25), 1.571 (0.94), 1.584 (0.71), 1.591 (0.92), 1.598 (0.74), 1.615 (0.99), 1.641 (0.96), 1.733 (1.37), 1.754 (2.49), 1.774 (2.92), 1.793 (1.87), 2.029 (0.79), 2.047 (1.42), 2.052 (1.39), 2.069 (0.80), 2.453 (0.77), 2.459 (0.54), 2.469 (0.96), 2.475 (1.59), 2.482 (1.28), 2.523 (0.42), 2.727 (1.39), 2.740 (2.26), 2.760 (1.12), 2.789 (1.99), 2.804 (6.09), 2.819 (5.92), 2.834 (1.81), 2.998 (1.35), 3.003 (1.59), 3.024 (2.79), 3.028 (2.70), 3.048 (1.59), 3.891 (2.15), 3.917 (2.01), 4.488 (4.13), 4.499 (4.03), 7.879 (1.35), 7.883 (1.42), 7.897 (1.69), 7.899 (1.75), 7.901 (1.82), 7.903 (1.63), 7.917 (1.34), 7.921 (1.38), 7.989 (1.38), 8.000 (2.84), 8.011 (1.31), 8.452 (4.92), 8.456 (4.69)。

【0768】 實施例131

【0769】 ent-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0770】 將60 mg rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC : column Daicel® Chiralpak ID, 5 μm , 250 x 20 mm ; 流動相A : 30% 正庚烷, 流動相B : 70%乙醇+0.2%二乙胺於B中 ; 流速20 ml/min ; 溫度40°C ,

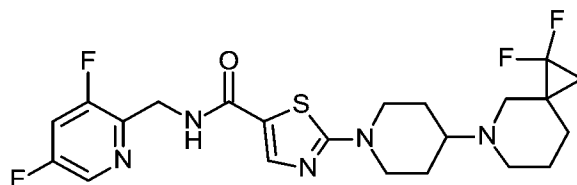
檢測：220 nm)。收集具有1.927 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak ID-3 3 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；檢測：220 nm)。移除溶劑給出23 mg (98% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 5)：R_t = 1.56 min；MS (ESIpos)：m/z = 484 [M+H]⁺。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：1.146 (0.84), 1.158 (2.52), 1.170 (2.50), 1.186 (1.37), 1.198 (1.48), 1.215 (2.36), 1.226 (2.39), 1.436 (0.92), 1.456 (3.88), 1.476 (8.04), 1.494 (7.15), 1.603 (2.19), 1.755 (2.31), 1.776 (4.13), 1.799 (1.99), 2.377 (2.43), 2.396 (3.21), 2.422 (2.44), 2.514 (4.21), 2.568 (1.52), 2.620 (1.95), 3.046 (3.16), 3.063 (5.74), 3.083 (3.23), 3.907 (3.91), 3.926 (3.72), 4.523 (8.18), 4.532 (8.18), 7.822 (16.00), 7.878 (1.98), 7.882 (2.00), 7.897 (3.37), 7.910 (2.00), 7.913 (1.97), 8.458 (7.68), 8.461 (7.29), 8.666 (2.49), 8.676 (4.92), 8.685 (2.41)。

【0771】 實施例132

【0772】 ent-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



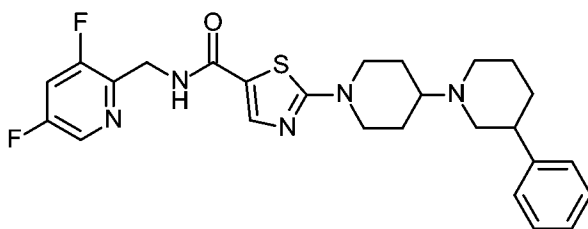
【0773】 將60 mg rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺以手性HPLC分離成鏡像異構物(製備性HPLC：column Daicel® Chiralpak ID，5 μ m，250 x 20 mm；流動相A：30%正庚烷，流動相B：70%乙醇+0.2%二乙胺於B中；流速20 ml/min；溫度40°C，檢測：220 nm)。收集具有3.317 min之滯留時間的鏡像異構物(HPLC：column Daicel® Chiralpak ID-3 3 μ m，流速1 ml/min；流動相A：50%正庚烷，流動相B：50%乙醇+0.2%二乙胺於B中；檢測：220 nm)。移除溶劑給出23 mg (99% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.56$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 484$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.146 (0.75), 1.158 (1.98), 1.171 (1.91), 1.186 (1.08), 1.198 (1.15), 1.215 (1.81), 1.227 (1.85), 1.239 (0.96), 1.436 (0.80), 1.456 (2.96), 1.477 (5.97), 1.495 (5.35), 1.522 (1.38), 1.603 (1.63), 1.613 (1.24), 1.756 (1.75), 1.780 (3.00), 1.800 (1.48), 2.377 (1.82), 2.396 (2.41), 2.422 (1.92), 2.514 (3.06), 2.568 (1.08), 2.620 (1.43), 2.651 (0.41), 3.042 (2.15), 3.046 (2.46), 3.063 (4.28), 3.083 (2.49), 3.088 (2.11), 3.906 (2.87), 3.926 (2.70), 4.523 (6.11), 4.532 (6.07), 7.822 (16.00), 7.878 (1.73), 7.882 (1.81), 7.895 (2.55), 7.897 (2.67), 7.910 (1.78), 7.914 (1.86), 8.458 (6.46), 8.461 (6.36), 8.667 (1.89), 8.676 (3.89), 8.686 (1.94) 。

【0774】 實施例133

【0775】 rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0776】 將N,N-二異丙基乙胺(69 μl , 400 μmol)及乙酸(14 μl , 240 μmol)連續添加至4.2 ml二氯甲烷中的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(70.0 mg , 199 μmol)及rac-3-苯基哌啶(64.1 mg , 397 μmol)之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(63.2 mg , 298 μmol)且將混合物在室溫下攪拌5 h。隨後添加 NaHCO_3 飽和溶液且將反應混合物以二氯甲烷萃取。將有機相以水清洗且經 Na_2SO_4 乾燥。濾出乾燥劑且將過濾物濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/

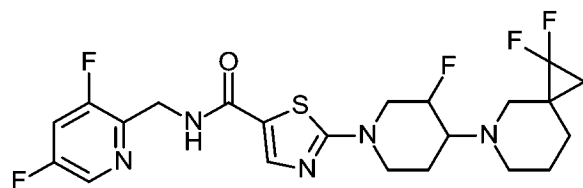
水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以70 ml流動相A，0至2 min以0 ml流動相B，2至10 min自70 ml至0 ml流動相A及自0 ml至70 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出17.0 mg (純度100%，17%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5)： $R_t = 1.74$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 498$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.149 (0.91), 0.146 (0.77), 1.378 (0.42), 1.400 (1.08), 1.408 (1.16), 1.430 (1.35), 1.439 (1.38), 1.461 (1.11), 1.496 (1.85), 1.510 (2.16), 1.528 (2.44), 1.560 (1.50), 1.704 (1.58), 1.736 (1.16), 1.796 (3.14), 1.819 (2.95), 2.073 (2.48), 2.157 (1.25), 2.185 (1.75), 2.201 (1.77), 2.228 (3.01), 2.255 (1.62), 2.328 (1.28), 2.367 (1.69), 2.524 (3.95), 2.574 (2.01), 2.601 (0.88), 2.666 (1.83), 2.670 (1.83), 2.693 (1.57), 2.711 (2.19), 2.856 (2.82), 2.883 (2.55), 3.015 (1.85), 3.045 (3.45), 3.075 (1.89), 3.921 (2.88), 3.954 (2.64), 4.514 (4.86), 4.527 (4.95), 7.166 (1.21), 7.172 (0.84), 7.182 (3.04), 7.193 (1.08), 7.199 (1.96), 7.204 (1.62), 7.241 (2.91), 7.257 (12.12), 7.263 (16.00), 7.280 (6.40), 7.299 (1.70), 7.820 (15.56), 7.881 (1.54), 7.887 (1.58), 7.906 (2.02), 7.910 (2.10), 7.929 (1.58), 7.935 (1.60), 8.173 (0.95), 8.460 (4.70), 8.465 (4.61), 8.685 (1.67), 8.699 (3.57), 8.713 (1.70)。

【0777】 實施例134

【0778】 diamix-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



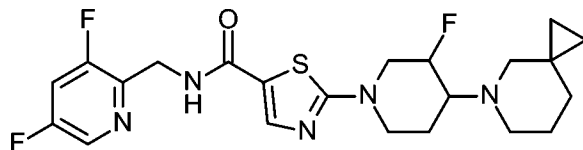
【0779】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μmol)與diamix-1,1-二氟-5-(3-氟吡啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽(96.1 mg, 299 μmol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌30小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出46.0 mg (純度100%，31%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5)： $R_t = 1.52 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 502 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.149 (0.40), 1.174 (2.35), 1.195 (4.08), 1.216 (2.33), 1.232 (0.76), 1.462 (1.17), 1.481 (2.78), 1.501 (4.70), 1.523 (1.86), 1.608 (1.52), 1.623 (1.37), 1.668 (1.19), 1.703 (1.07), 1.846 (0.95), 1.858 (1.09), 1.879 (1.18), 1.890 (1.21), 1.911 (0.72), 1.923 (0.63), 2.328 (0.44), 2.367 (0.65), 2.524 (3.86), 2.604 (2.69), 2.633 (1.49), 2.670 (1.14), 2.699 (2.14), 2.710 (2.28), 2.769 (0.60), 2.788 (0.77), 3.126 (1.00), 3.158 (1.99), 3.190 (1.15), 3.214 (1.44), 3.250 (1.52), 3.987 (1.42), 4.019 (1.34), 4.153 (0.87), 4.187 (1.56), 4.217 (0.79), 4.521 (5.39), 4.534 (5.43), 5.026 (1.17), 5.056 (0.66), 5.149 (1.18), 5.177 (0.67), 7.812 (16.00), 7.885 (1.58), 7.891 (1.73), 7.908 (2.00), 7.910 (2.18), 7.913 (2.27), 7.916 (2.13), 7.933 (1.66), 7.938 (1.74), 8.464 (5.05), 8.470 (5.00), 8.709 (1.84), 8.724 (3.89), 8.738 (1.87)。

【0780】 實施例135

【0781】 diamix-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



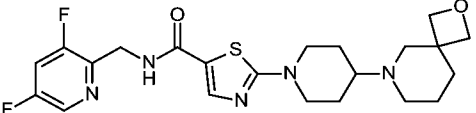
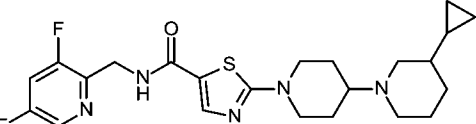
【0782】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(100 mg, 299 μmol)與diamix-5-(3-氟吡啶-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽(85.4 mg, 299 μmol)合併，且在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2 ml, 2.0 M, 4 mmol)中攪拌30小時。接著將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且以製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100x30 mm。流動相A：水，流動相B：乙腈，流動相C：在水中的2%氨，流動相D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min；室溫；波長200-400 nm，完全注射。梯度型態：0至2 min以55 ml流動相A，0至2 min以15 ml流動相B，2至10 min自55 ml至31 ml流動相A及自15 ml至39 ml流動相B，10至12 min以0 ml流動相A及70 ml流動相B。流動相C及流動相D在每一整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。這給出18.0 mg (純度100%，13%之理論值)標的化合物。

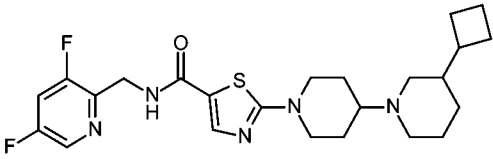
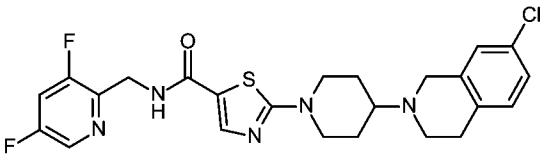
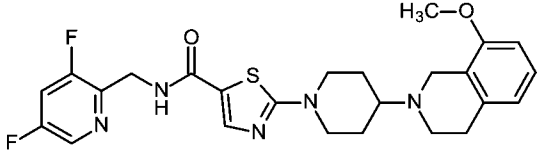
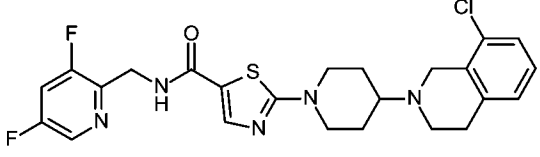
LC-MS (方法 5)： $R_t = 1.52 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 466 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

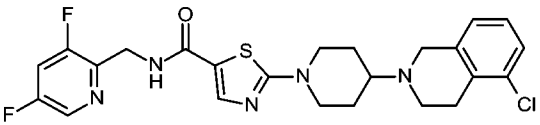
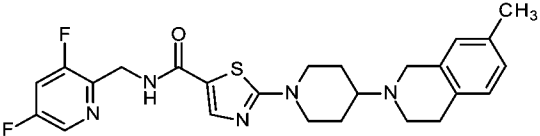
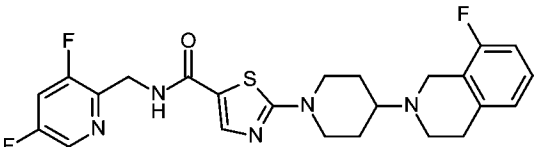
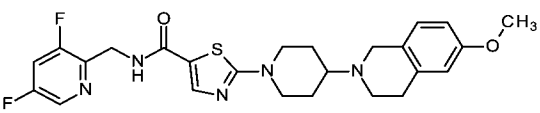
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]：0.236 (9.32), 0.259 (7.85), 0.278 (1.43), 0.294 (0.46), 1.209 (0.58), 1.227 (1.61), 1.242 (3.77), 1.257 (3.72), 1.271 (1.81), 1.290 (0.55), 1.561 (2.71), 1.571 (3.44), 1.585 (2.57), 1.669 (1.21), 1.694 (1.73), 1.787 (0.48), 1.797 (0.60), 1.818 (1.34), 1.828 (1.46), 1.849 (1.31), 1.860 (1.24), 1.880 (0.46), 2.073 (1.21), 2.269 (1.36), 2.297 (5.25), 2.313 (4.36), 2.328 (0.76), 2.339 (1.10), 2.367 (0.61), 2.577 (4.23), 2.589 (5.56), 2.602 (3.30), 2.635 (0.93), 2.644 (0.90), 2.666 (1.15), 2.710 (0.57), 3.110 (1.17), 3.136 (2.08), 3.142 (2.03),

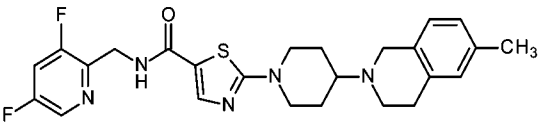
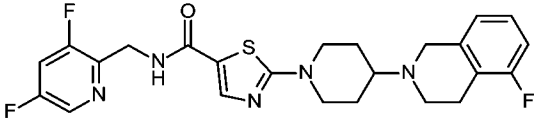
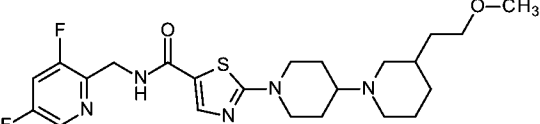
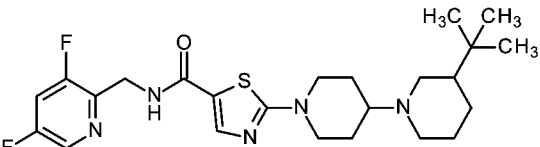
3.167 (1.24), 3.199 (1.78), 3.235 (2.02), 3.968 (1.52), 4.001 (1.41), 4.142 (0.95), 4.172 (1.62), 4.206 (0.88), 4.520 (5.56), 4.533 (5.59), 5.026 (1.83), 5.148 (1.86), 7.810 (16.00), 7.884 (1.64), 7.890 (1.76), 7.909 (2.28), 7.913 (2.39), 7.915 (2.23), 7.932 (1.72), 7.938 (1.80), 8.164 (0.74), 8.463 (5.37), 8.469 (5.31), 8.706 (1.86), 8.720 (3.88), 8.734 (1.86)。

【0783】 下列的實施例136至149之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例15至17製得：

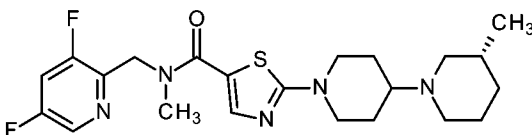
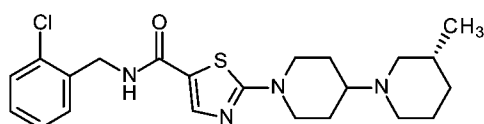
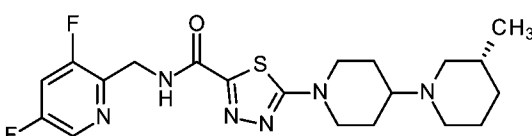
實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
136	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.5]壬-6-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 2-氧雜-6-氮雜螺[3.5]壬烷草酸(2:1)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.37-1.44 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.78 (br. d, 2H), 2.37 (br. s, 2H), 2.52-2.63 (m, 3H, 被 DMSO 部分遮蔽), 3.07 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.68 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.76 min ; m/z = 464 (M+H)⁺。
137	2-(3-環丙基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-環丙基哌啶鹽酸鹽(1:1)(消旋物)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.01-0.08 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.99 (qd, 1H), 1.28-1.38 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.99 (t, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.71 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.02 min ; m/z = 462 (M+H)⁺。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
138	2-(3-環丁基[1,4'-聯吡啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-環丁基吡啶(消旋物) 所獲得的產物係使用方法 10 純化(製備性 HPLC)。	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.67-0.75 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.67 (br. d, 1H), 2.71 (br. d, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.13 min ; m/z = 476 (M+H)⁺。
139	2-[4-(7-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.51-1.66 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.80 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.10 min ; m/z = 504/506 (M+H)⁺。
140	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(8-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 8-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.65-2.79 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.01 min ; m/z = 500 (M+H)⁺。
141	2-[4-(8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.53-1.67 (m, 2H), 1.92 (br. d, 2H), 2.70-2.85 (m, 5H), 3.13 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.07 min ; m/z = 504/506 (M+H)⁺。

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
142	2-[4-(5-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 5-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.67-2.77 (m, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.07 min ; m/z = 504/506 (M+H)⁺。
143	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(7-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 7-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.06 min ; m/z = 484 (M+H)⁺。
144	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(8-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.53-1.67 (m, 2H), 1.91 (br. d, 2H), 2.72-2.84 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.00 min ; m/z = 488 (M+H)⁺。
145	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.53-1.64 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.00 min ; m/z = 500 (M+H)⁺。

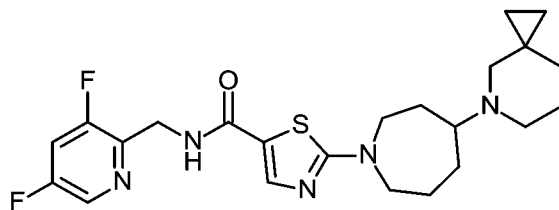
實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
146	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(6-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 6-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 5H), 3.11 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.06 min ; m/z = 484 (M+H)⁺。
147	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(5-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 5-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 1.55-1.65 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.68-2.76 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.00 min ; m/z = 488 (M+H)⁺。
148	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-甲氧基乙基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-(2-甲氧基乙基)哌啶鹽酸鹽(1:1)(消旋物) 所獲得的產物係使用方法 9 純化(製備性 HPLC)。	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.92 (m, 1H), 1.25-1.89 (m, 13H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.38-2.58 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.90 min ; m/z = 480 (M+H)⁺。
149	2-(3-第三丁基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(消旋物)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺及 3-第三丁基哌啶鹽酸鹽(1:1)(消旋物) 所獲得的產物係使用方法 10 純化(製備性 HPLC)。	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.78-0.96 (m, 10H, 包括在 0.84 (s, 9H)), 1.18 (br. t, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.64 (br. d, 1H), 1.70 (br. d, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.86 (t, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.78 (br. d, 1H), 2.87 (br. d, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.14 min ; m/z = 478 (M+H)⁺。

【0784】 下列的實施例150至152之化合物係自各例子中所指定之起始材料以類似於實施例18至22製得：

實施例	名稱 / 結構 / 起始材料	分析數據
150	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-N-甲基甲胺鹽酸鹽(1:1)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.83 (br. s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.48 (d, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.99 min ; m/z = 450 (M+H)⁺。
151	N-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺  來自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-羧酸二鹽酸鹽及 1-(2-氯苯基)甲胺	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 1.17 min ; m/z = 433/435 (M+H)⁺。
152	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺  來自 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-羧酸 及 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.78-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮蔽), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.20 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.91 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.11 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.94 min ; m/z = 437 (M+H)⁺。

【0785】 實施例153

【0786】 rac-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【0787】將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(190 mg, 568 μmol)及rac-5-(氮雜環庚烷-4-基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(139 mg, 568 μmol)在120°C下於5 ml碳酸鈉溶液(5.0 ml, 2.0 M, 10 mmol)中攪拌。在30 min後，將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且藉助於製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System, 管柱：XBridge C18 5 μm 100 x 30 mm。溶析劑A：水，溶析劑B：乙腈，溶析劑C：在水中的2%氨，溶析劑D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射，梯度型態：0至2 min以47 ml溶析劑A，0至2 min以23 ml溶析劑B，2至10 min自47 ml至23 ml溶析劑A及自23 ml至47 ml溶析劑B，10至12 min以0 ml溶析劑A及70 ml溶析劑B。溶析劑C及溶析劑D在各例子中於整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。獲得65.0 mg (100%之純度，25%之理論值)標的化合物。

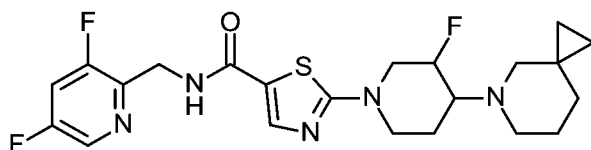
LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.93$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：-0.198 (5.60), -0.018 (0.69), 0.010 (2.52), 0.016 (1.67), 0.027 (1.99), 0.043 (6.17), 0.048 (4.92), 0.054 (2.80), 0.067 (0.96), 1.018 (3.68), 1.147 (0.51), 1.152 (0.58), 1.169 (1.67), 1.187 (1.84), 1.205 (0.77), 1.209 (0.68), 1.340 (3.14), 1.348 (4.28), 1.356 (3.45), 1.366 (1.72), 1.379 (1.32), 1.390 (1.15), 1.397 (1.21), 1.413 (0.50), 1.455 (0.48), 1.462 (0.56), 1.471 (0.99), 1.478 (1.45), 1.486 (1.01), 1.495 (1.57), 1.501 (1.15), 1.511 (0.68), 1.518 (0.59), 1.554 (1.38), 1.576 (1.21), 1.662 (1.28), 1.672 (1.28), 1.691 (2.34), 1.714 (1.18), 1.945 (10.99), 2.175 (1.22), 2.192 (2.33), 2.209 (1.29), 2.241 (4.34), 2.301 (9.23), 2.303 (11.81), 2.306 (8.61), 2.342 (16.00), 3.113 (4.59), 3.166 (1.35), 3.172 (1.41),

3.189 (2.63), 3.195 (2.20), 3.206 (2.26), 3.212 (2.58), 3.229 (1.15), 4.325 (6.54), 4.334 (6.54), 7.620 (13.19), 7.677 (1.57), 7.681 (1.61), 7.694 (2.63), 7.696 (2.64), 7.709 (1.63), 7.713 (1.61), 8.258 (6.08), 8.262 (5.84), 8.410 (2.03), 8.420 (3.98), 8.429 (2.01)。

【0788】 實施例154

【0789】 ent-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物1)



【0790】 將30 mg diamix-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralpak AY-H管柱，5 μ m，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速17 ml/min；溫度60°C，檢測：300 nm)。收集具有7.369 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Daicel® Chiralpak AY-H管柱，5 μ m 250 x 4.6 mm，流速1 ml/min；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇；溫度40°C；檢測：300 nm)。在移除溶劑後，獲得13.8 mg (95%之純度，44%之理論值)標題化合物。

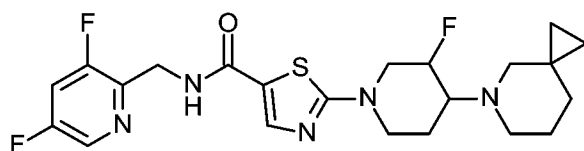
LC-MS (方法 1)：R_t = 0.89 min；MS (ESIpos)：m/z = 466 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.236 (10.79), 0.258 (8.99), 1.090 (0.54), 1.108 (1.06), 1.125 (0.51), 1.209 (0.73), 1.227 (2.07), 1.241 (4.56), 1.256 (4.39), 1.270 (2.23), 1.288 (0.77), 1.560 (3.15), 1.572 (4.03), 1.585 (3.05), 1.668 (1.38), 1.693 (2.00), 1.787 (0.54), 1.797 (0.68), 1.818 (1.54), 1.828 (1.68), 1.849 (1.49), 1.860 (1.48), 1.880 (0.52), 1.892 (0.43), 2.154 (0.91), 2.267 (1.33), 2.296 (5.50), 2.311 (4.85), 2.338 (1.24), 2.366 (1.57), 2.575 (5.38), 2.588 (6.31), 2.601 (3.87), 2.641 (1.14), 2.665 (1.32), 2.670 (1.33), 2.710 (1.63), 3.110 (1.26), 3.135 (2.36),

3.141 (2.29), 3.167 (1.39), 3.199 (1.92), 3.234 (1.99), 3.332 (3.95), 3.968 (1.80), 4.000 (1.68), 4.142 (1.13), 4.171 (1.92), 4.206 (1.06), 4.520 (6.58), 4.533 (6.75), 5.025 (2.13), 5.148 (2.16), 7.811 (16.00), 7.885 (1.66), 7.891 (1.75), 7.909 (2.58), 7.915 (2.63), 7.933 (1.75), 7.939 (1.80), 8.464 (5.71), 8.469 (5.60), 8.705 (2.14), 8.719 (4.42), 8.734 (2.16)。

【0791】 實施例155

【0792】 ent-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(鏡像異構物2)



【0793】 將30 mg diamix-2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralpak AY-H管柱，5 μ m，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速17 ml/min；溫度60°C，檢測：300 nm)。收集具有10.529 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Daicel® Chiralpak AY-H管柱，5 μ m，流速1 ml/min；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇；temperature 40°C；檢測：300 nm)。在移除溶劑後，獲得14 mg (94%之純度，99% ee)標題化合物。

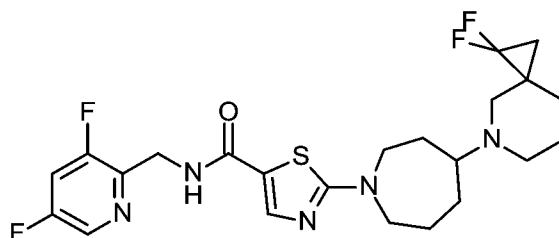
LC-MS (方法 1)： R_t = 0.91 min；MS (ESIpos)： m/z = 466 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.236 (11.06), 0.258 (9.20), 1.090 (0.62), 1.107 (1.28), 1.125 (0.64), 1.209 (0.81), 1.241 (4.81), 1.256 (4.57), 1.270 (2.32), 1.288 (0.85), 1.560 (3.23), 1.570 (4.14), 1.584 (3.10), 1.667 (1.44), 1.693 (2.05), 1.786 (0.58), 1.797 (0.71), 1.817 (1.60), 1.828 (1.73), 1.848 (1.56), 1.859 (1.52), 1.879 (0.55), 1.891 (0.45), 2.153 (1.06), 2.267 (1.39), 2.296 (5.60), 2.311 (4.94), 2.337 (1.29), 2.366 (0.85), 2.575 (5.05), 2.587 (6.35), 2.600 (3.87), 2.640 (1.11),

2.670 (1.33), 2.710 (0.84), 3.109 (1.29), 3.134 (2.45), 3.141 (2.38), 3.166 (1.37), 3.198 (1.98), 3.234 (2.01), 3.332 (4.25), 3.967 (1.85), 4.000 (1.74), 4.141 (1.18), 4.171 (1.95), 4.206 (1.08), 4.519 (6.81), 4.533 (6.87), 5.025 (2.18), 5.147 (2.20), 7.810 (16.00), 7.885 (1.65), 7.891 (1.70), 7.909 (2.59), 7.914 (2.63), 7.933 (1.70), 7.938 (1.74), 8.463 (5.57), 8.469 (5.44), 8.705 (2.16), 8.719 (4.49), 8.733 (2.19)。

【0794】 實施例156

【0795】 diamix-2-[4-(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)氮雜環庚烷-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)-甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



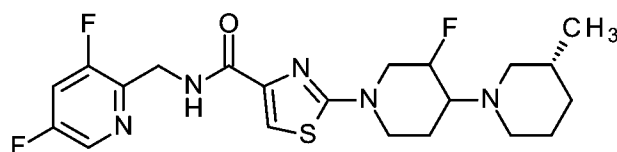
【0796】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(204 mg, 612 μ mol)及diamix-5-(氮雜環庚烷-4-基)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.5]辛烷二鹽酸鹽(194 mg, 612 μ mol)在120°C下於5 ml碳酸鈉溶液(5.0 ml, 2.0 M, 10 mmol)中攪拌。在30 min後，將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且藉助於製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μ m 100 x 30 mm。溶析劑A：水，溶析劑B：乙腈，溶析劑C：在水中的2%氨，溶析劑D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射，梯度型態：0至2 min以47 ml溶析劑A，0至2 min以23 ml溶析劑B，2至10 min自47 ml至23 ml溶析劑A及自23 ml至47 ml溶析劑B，10至12 min以0 ml溶析劑A及70 ml溶析劑B。溶析劑C及溶析劑D在各例子中於整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。189 mg (100%之純度，62%之理論值)獲得標題化合物。

LC-MS (方法 1)：Rt = 0.94 min；MS (ESIpos)：m/z = 498 [M+H]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.133 (2.06), 1.142 (1.83), 1.164 (0.97), 1.178 (0.90), 1.186 (1.69), 1.197 (1.47), 1.206 (1.48), 1.215 (0.88), 1.227 (0.45), 1.351 (1.08), 1.369 (1.22), 1.374 (0.96), 1.381 (0.58), 1.387 (0.62), 1.395 (0.96), 1.399 (1.20), 1.417 (1.58), 1.422 (1.32), 1.436 (1.96), 1.458 (3.65), 1.476 (4.32), 1.490 (2.59), 1.503 (1.49), 1.579 (2.76), 1.587 (2.68), 1.593 (2.48), 1.597 (2.45), 1.602 (2.32), 1.620 (1.16), 1.644 (0.54), 1.660 (0.68), 1.666 (1.01), 1.683 (1.31), 1.689 (1.08), 1.699 (1.04), 1.705 (1.28), 1.722 (1.03), 1.729 (0.74), 1.739 (0.47), 1.786 (1.62), 1.808 (0.81), 1.885 (1.92), 1.902 (2.88), 1.908 (2.66), 2.338 (1.81), 2.357 (2.71), 2.384 (1.25), 2.397 (1.98), 2.402 (1.93), 2.420 (3.53), 2.435 (3.12), 2.453 (2.78), 2.466 (2.20), 2.482 (1.24), 3.315 (0.82), 3.374 (1.71), 3.379 (1.45), 3.391 (2.82), 3.396 (3.31), 3.413 (2.79), 3.432 (0.78), 3.634 (1.33), 3.668 (1.30), 4.523 (8.18), 4.531 (8.26), 7.820 (16.00), 7.876 (2.24), 7.880 (2.38), 7.892 (3.31), 7.895 (3.49), 7.907 (2.32), 7.911 (2.36), 8.455 (7.27), 8.459 (7.23), 8.612 (2.58), 8.621 (5.17), 8.631 (2.61)。

【0797】 實施例157

【0798】 *ent*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺(非鏡像異構物1)



【0799】 將65 mg *diamix*-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralcel OZ-H管柱，5 μm ，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速18 ml/min；溫度50°C，檢測：210 nm)。收集具有4.883 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Chiraltec OZ-3管柱，3 μm ，流速1 ml/min；溶析劑A：50 % *i*-己烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%

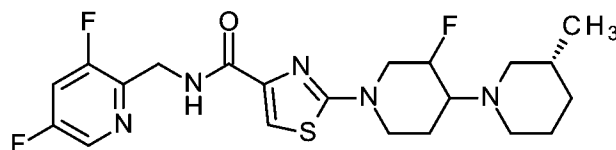
二乙胺；檢測：220 nm)。在移除溶劑後，獲得21 mg (100%之純度，99% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.94$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 454$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.823 (14.86), 0.835 (16.00), 0.849 (1.42), 0.869 (0.63), 1.236 (0.85), 1.387 (1.14), 1.407 (1.22), 1.573 (2.13), 1.596 (1.28), 1.630 (1.35), 1.650 (1.31), 1.689 (1.24), 1.707 (1.39), 1.889 (1.27), 1.906 (2.38), 1.916 (1.76), 1.923 (2.52), 1.937 (1.47), 1.945 (1.32), 1.957 (0.51), 2.068 (0.62), 2.175 (0.82), 2.194 (1.52), 2.212 (0.85), 2.383 (0.49), 2.422 (0.58), 2.596 (0.68), 2.611 (1.03), 2.651 (1.20), 2.672 (0.67), 2.827 (1.46), 2.845 (2.46), 2.865 (1.33), 3.106 (1.10), 3.123 (2.00), 3.127 (1.96), 3.144 (1.09), 3.213 (1.63), 3.237 (1.65), 3.256 (0.81), 3.300 (5.24), 3.319 (0.75), 4.026 (1.36), 4.047 (1.35), 4.190 (0.88), 4.213 (1.55), 4.233 (0.86), 4.577 (5.51), 4.587 (5.59), 5.068 (1.55), 5.149 (1.56), 7.373 (13.52), 7.883 (1.47), 7.887 (1.57), 7.900 (2.20), 7.902 (2.27), 7.915 (1.59), 7.919 (1.70), 8.452 (6.07), 8.456 (7.08), 8.467 (3.22), 8.476 (1.57)。

【0800】 實施例158

【0801】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺(非鏡像異構物2)



【0802】 將65 mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralcel OZ-H管柱，5 μm ，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速18 ml/min；溫度50°C，檢測：210 nm)。收集具有6.565 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Chiraltec OZ-3管柱，3 μm ，流速1 ml/min；溶析劑A：50% i-己烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%

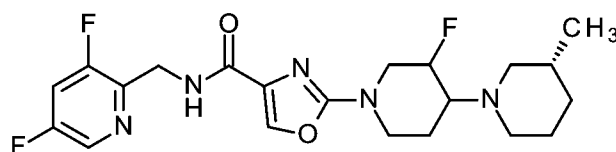
二乙胺；檢測：220 nm)。在移除溶劑後，獲得22 mg (100%之純度，99% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.95$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 454$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.816 (14.95), 0.827 (16.00), 0.844 (1.56), 0.850 (1.48), 0.865 (0.73), 1.235 (0.95), 1.259 (0.49), 1.429 (1.23), 1.449 (1.33), 1.469 (0.69), 1.505 (1.15), 1.577 (1.72), 1.598 (1.31), 1.629 (1.49), 1.651 (1.43), 1.690 (1.29), 1.708 (1.52), 1.883 (0.96), 1.897 (2.04), 1.918 (2.19), 1.925 (1.68), 1.939 (1.52), 1.947 (1.43), 1.960 (0.55), 2.068 (1.18), 2.177 (0.94), 2.194 (1.68), 2.212 (0.97), 2.422 (0.40), 2.595 (0.72), 2.614 (0.91), 2.651 (1.01), 2.675 (0.67), 2.837 (2.71), 2.855 (2.60), 3.105 (1.16), 3.122 (2.09), 3.126 (2.06), 3.143 (1.18), 3.214 (1.69), 3.237 (1.76), 3.255 (0.67), 3.302 (3.65), 4.031 (1.52), 4.052 (1.43), 4.186 (0.95), 4.209 (1.64), 4.229 (0.90), 4.578 (5.83), 4.587 (5.87), 5.066 (1.70), 5.149 (1.74), 7.373 (12.51), 7.883 (1.46), 7.887 (1.60), 7.902 (2.37), 7.915 (1.61), 7.919 (1.65), 8.452 (6.19), 8.456 (7.23), 8.466 (3.38), 8.476 (1.74)。

【0803】 實施例159

【0804】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺(非鏡像異構物1)



【0805】 將69 mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralcel OZ-H管柱，5 μm ，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速17 ml/min；溫度50°C，檢測：210 nm)。收集具有4.187 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Chiraltec OZ-3管柱，3 μm ，流速1 ml/min；溶析劑A：50%異己烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%

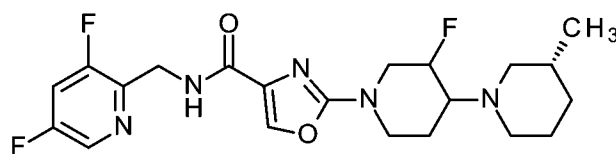
二乙胺；檢測：220 nm)。在移除溶劑後，獲得24 mg (100%之純度，99% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.88$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 438$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.817 (14.98), 0.828 (16.00), 0.842 (1.57), 0.848 (1.55), 0.862 (0.71), 1.183 (1.16), 1.236 (0.78), 1.259 (0.42), 1.360 (0.49), 1.380 (1.19), 1.400 (1.28), 1.420 (0.55), 1.545 (1.16), 1.566 (2.24), 1.582 (1.25), 1.587 (1.43), 1.623 (1.47), 1.650 (2.35), 1.670 (1.45), 1.853 (0.52), 1.861 (0.65), 1.874 (2.32), 1.882 (1.97), 1.895 (2.84), 1.903 (1.88), 1.924 (0.60), 2.163 (0.76), 2.182 (1.38), 2.200 (0.80), 2.560 (0.76), 2.581 (0.60), 2.624 (0.62), 2.643 (0.58), 2.813 (1.42), 2.832 (2.40), 2.853 (1.29), 3.057 (1.11), 3.074 (2.04), 3.078 (2.01), 3.096 (1.15), 3.182 (1.64), 3.206 (1.68), 3.247 (1.77), 3.272 (2.52), 4.084 (1.52), 4.102 (1.38), 4.106 (1.50), 4.132 (1.01), 4.150 (1.66), 4.154 (1.57), 4.174 (0.92), 4.560 (5.67), 4.570 (5.70), 5.030 (1.59), 5.112 (1.58), 7.883 (1.46), 7.887 (1.54), 7.900 (2.18), 7.903 (2.27), 7.915 (1.53), 7.919 (1.60), 8.005 (12.95), 8.206 (1.59), 8.216 (3.17), 8.226 (1.64), 8.459 (5.78), 8.463 (5.70)。

【0806】 實施例160

【0807】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺(非鏡像異構物2)



【0808】 將69 mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲醯胺藉助於手性HPLC分離成立體異構物(製備性HPLC：Daicel® Chiralcel OZ-H管柱，5 μm ，250 x 20 mm；溶析劑A：50%正庚烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；流速17 ml/min；溫度50°C，檢測：210 nm)。收集具有5.588 min之滯留時間的立體異構物(HPLC：Chiraltec OZ-3

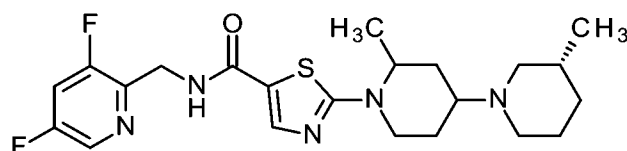
管柱，3 μm ，流速1 ml/min；溶析劑A：50%異己烷，溶析劑B：50%乙醇+0.2%二乙胺；檢測：220 nm)。在移除溶劑後，獲得25 mg (100%之純度，99% ee) 標題化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.88 \text{ min}$ ；MS (ESIpos)： $m/z = 438 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]：0.809 (14.88), 0.821 (16.00), 0.837 (1.47), 0.843 (1.50), 0.859 (1.88), 0.870 (0.67), 1.181 (1.27), 1.237 (1.02), 1.401 (0.50), 1.421 (1.11), 1.441 (1.23), 1.462 (0.67), 1.495 (1.05), 1.569 (1.52), 1.591 (1.21), 1.624 (1.48), 1.645 (2.41), 1.665 (1.40), 1.865 (1.31), 1.879 (2.59), 1.886 (2.46), 1.900 (2.08), 1.907 (1.57), 1.921 (0.62), 1.928 (0.53), 2.068 (1.85), 2.166 (0.82), 2.182 (1.46), 2.200 (0.85), 2.560 (0.89), 2.580 (0.67), 2.617 (0.67), 2.640 (0.60), 2.651 (0.55), 2.824 (2.58), 2.841 (2.48), 3.058 (1.09), 3.075 (1.99), 3.079 (1.97), 3.097 (1.09), 3.167 (0.69), 3.175 (0.78), 3.182 (1.67), 3.206 (1.64), 3.248 (1.85), 3.257 (0.98), 3.260 (0.94), 3.272 (2.79), 3.320 (0.82), 4.085 (1.49), 4.107 (1.48), 4.131 (0.98), 4.150 (1.59), 4.173 (0.90), 4.560 (5.51), 4.570 (5.53), 5.031 (1.47), 5.112 (1.47), 7.884 (1.53), 7.888 (1.65), 7.900 (2.13), 7.903 (2.27), 7.915 (1.60), 7.920 (1.63), 8.005 (13.82), 8.206 (1.60), 8.216 (3.12), 8.226 (1.56), 8.459 (5.88), 8.463 (5.86)。

【0809】 實施例161

【0810】 ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-2',3-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(非鏡像異構物1)



【0811】 將2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(190 mg，568 μmol)及diamix-(3R)-2',3-二甲基-1,4'-聯哌啶二鹽酸鹽(80.6 mg，299 μmol)在120°C下於2 ml碳酸鈉溶液(2.0 ml，2.0 M，4 mmol)中攪拌。在1 h後，將反應

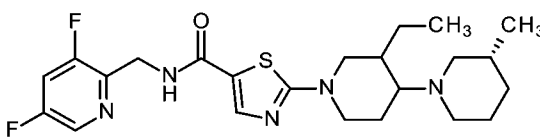
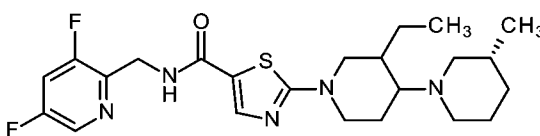
混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，濾出乾燥劑且將過濾物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物溶解在DMSO中且藉助於製備性HPLC純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5 μm 100 x 30 mm。溶析劑A：水，溶析劑B：乙腈，溶析劑C：在水中的2%氨，溶析劑D：乙腈/水(80體積%/20體積%)，總流速：80 ml/min，室溫，波長200-400 nm，完全注射，梯度型態：0至2 min以47 ml溶析劑A，0至2 min以23 ml溶析劑B，2至10 min自47 ml至23 ml溶析劑A及自23 ml至47 ml溶析劑B，10至12 min以0 ml溶析劑A及70 ml溶析劑B。溶析劑C及溶析劑D在各例子中於整個操作時間內以5 ml/min之恆定流速)。將含產物之流份合併且凍乾。獲得8.00 mg (82%之純度，5%之理論值)標的化合物。

LC-MS (方法 5)：R_t = 1.72 min；MS (ESIpos)：m/z = 450 [M+H]⁺。

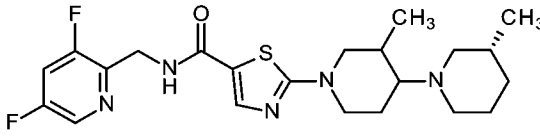
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]：0.146 (0.43), 0.771 (0.56), 0.809 (13.00), 0.826 (15.28), 0.844 (2.58), 0.851 (2.10), 1.166 (14.79), 1.183 (15.12), 1.235 (0.44), 1.296 (1.97), 1.301 (1.60), 1.312 (2.07), 1.317 (1.56), 1.373 (1.37), 1.383 (1.84), 1.393 (2.21), 1.404 (2.07), 1.413 (2.10), 1.423 (2.05), 1.434 (1.41), 1.454 (0.86), 1.512 (1.28), 1.560 (2.23), 1.592 (2.05), 1.618 (2.40), 1.637 (2.72), 1.652 (3.46), 1.665 (4.32), 1.676 (3.70), 1.728 (1.19), 1.754 (2.06), 1.764 (1.63), 1.790 (3.56), 1.817 (2.90), 2.012 (0.60), 2.041 (1.19), 2.074 (1.20), 2.102 (0.58), 2.328 (0.62), 2.366 (0.89), 2.670 (0.69), 2.710 (3.13), 2.725 (3.59), 2.732 (3.58), 3.123 (1.06), 3.149 (1.93), 3.155 (1.93), 3.182 (1.13), 3.820 (1.15), 3.852 (1.08), 4.364 (1.34), 4.517 (6.60), 4.530 (6.70), 7.811 (3.31), 7.822 (16.00), 7.885 (1.94), 7.891 (2.06), 7.910 (2.71), 7.913 (2.88), 7.932 (1.99), 7.938 (2.02), 8.462 (6.46), 8.468 (6.34), 8.644 (0.43), 8.659 (0.91), 8.673 (2.24), 8.687 (3.93), 8.701 (1.91)。

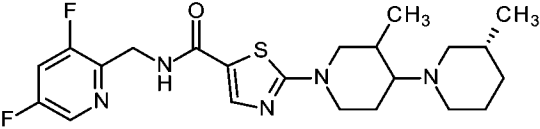
【0812】 下列的實施例162至163之化合物係自各例子中所指定之反應物以類似於實施例15至17製得：

實施例	名稱 / 結構 / 反應物	分析數據
162	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-	¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm)：

	乙基-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(順式非鏡像異構物 1)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例 91A (鏡像異構物 1))及(3R)-3-甲基哌啶鹽酸鹽	0.79-0.88 (m, 4H, 包括在 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H)。 LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.56 \text{ min}$; $m/z = 464 (M+H)^+$。 $[\alpha]_D^{20} = -20.21^\circ$ (c = 0.310 , 甲醇)。
163	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-乙基-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(順式非鏡像異構物 2)  來自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-側氧哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例 92A (鏡像異構物 2))及(3R)-3-甲基哌啶鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm) : 0.80-0.88 (m, 4H, 包括在 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.57 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 4H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H)。 LC-MS (方法 4) : $R_t = 0.56 \text{ min}$; $m/z = 464 (M+H)^+$。 $[\alpha]_D^{20} = -17.69^\circ$ (c = 0.360 , 甲醇)。

【0813】 下列的實施例164至165之化合物係自各例子中所指定之反應物以類似於實施例1至3製得：

實施例	名稱 / 結構 / 反應物	分析數據
164	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(順式非鏡像異構物 1)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-聯哌啶二氫溴酸鹽(順式非鏡像異構物 1, 實施例 96A)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm) : 0.79-0.88 (m, 7H), 1.37-1.55 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 3.99 (br. d, 1H), 4.53 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.88 \text{ min}$; $m/z = 450 (M+H)^+$。 $[\alpha]_D^{20} = -12.17^\circ$ (c = 0.345 , 甲醇)。

165	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(順式非鏡像異構物 2)  來自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)-甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺及(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-聯哌啶二氫溴酸鹽(順式非鏡像異構物 2，實施例 97A)	¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm) : 0.79-0.90 (m, 7H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.78 (br. d, 1H), 4.00 (br. d, 1H), 4.52 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H)。 LC-MS (方法 1) : R_t = 0.88 min ; m/z = 450 (M+H)⁺。 [α]_D²⁰ = -25.14° (c = 0.350, 甲醇)。
-----	--	---

【0814】 B. 評定藥理功效

【0815】 本發明化合物之藥理活性可以熟習此項技術領域者已知的試管內及活體內研究證明。接續的應用實施例說明本發明化合物之生物作用而非限制本發明於該等實施例。結合研究(B-1.)及活性研究(B-2.)分別以受體/物質相互作用之試管內特徵化及生物活性之測定來進行。

【0816】 B-1 用於測定人類腎上腺素受體ADRA2C之解離常數K_i的試管內放射性配體結合研究(Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwan, Ltd)。

【0817】 使用基於[³H]蘿芙素(rauwolscine)作為放射性配體之競爭檢定法以測定試驗物質在人類ADRA2C受體之結合親和力。

【0818】 為了建構競爭檢定法，放射性配體[³H]蘿芙素之平衡解離常數K_d係於飽和實驗中測定。為此目的，將重組地表現人類ADRA2C受體之CHO-K1細胞勻質物與濃度漸增的放射性追蹤劑在4℃下於結合緩衝劑(50 mM Tris-HCl、1 mM EDTA，pH 7.4)中培育1小時。非特異性結合係藉由添加過量的未經放射活性標記之配體普拉辛(10 μM)來測定。放射活性係於閃爍計數器中測定。

【0819】 競爭實驗係在上文所述之條件下在0.5 nM [³H]蘿芙素及濃度漸增的欲特徵化之試驗物質存在下進行。置換50%的經放射標記之配體的物質濃度被稱為IC₅₀值。

【0820】說明試驗物質對受體之親和性的抑制劑之平衡常數 K_i 係使用Cheng Prusoff方程式自競爭試驗所測量的 IC_{50} 值及來自飽和實驗之 K_d 值計算[Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID: 4202581]。

【0821】公式1

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

鄭-普魯薩福(Cheng Prusoff)方程式。 K_i =抑制劑之平衡常數， IC_{50} =置換50%之配體的濃度， K_d =配體之平衡常數， L =配體濃度

【0822】以下表1顯示本發明之代表性實施態樣對人類ADRA2C受體之結合親和性(K_i [nM])及人類ADRA2C受體之半最大抑制作用(IC_{50} [nM])：

【0823】表1

實施例編號	hAR α_{2C} IC_{50} [nM]	hAR α_{2C} K_i [nM]
1	54	24
41	130	56
64	6.2	2.8
124	5.1	2.3

【0824】表1中的數據顯示所列出之試驗物質與人類ADRA2C受體結合且阻斷人類ADRA2C受體之生物活性。因此，在表1中的結果確認根據本發明之化合物作為ADRA2C抑制劑的作用機制。

【0825】B-2. 測定重組的ADRA2C之抑制作用的試管內活性檢定法

【0826】人類ADRA2C受體屬於G蛋白(鳥嘌呤依賴性蛋白)偶聯受體，其主要的功能為轉導信號至細胞內部。

【0827】重組的人類ADRA2C受體之抑制作用的研究係以共同表現 $G_{\alpha q}$ 蛋白及鈣敏感性光蛋白水母素(aequorin)的經穩定地轉染之CHO-K1細胞進行。在此重組系統中，促效劑正腎上腺素與ADRA2C受體之結合係在信號級聯活化

後導致鈣自細胞內儲存中釋放，其係以細胞內鈣感測體水母素作為生物發光信號來檢測。該方法詳細地說明於以下的參考文獻中。[Wunder F., Kalthof B., Muller T., Hueser J. Functional Cell-Based Assays in Microliter Volumes for Ultra-High Throughput Screening. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, Volume 11, Number 7, 2008, pp. 495-504(10) 。doi.org/10.2174/138620708785204054]。

【0828】試驗物質之活性係經由其抑制經促效劑誘發之生物發光信號增加的能力來測定。可阻斷此增加的信號一半之濃度被稱為IC₅₀。IC₅₀值係使用4參數邏輯函數(希爾(Hill)函數)計算：

公式 2：希爾函數

$$Y(x) = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(logIC_{50} + x) - HillSlope}}$$

Top=上臨界值，Bottom =下臨界值，Slope =斜率，IC₅₀ =轉折點

【0829】 以下表2列出自此檢定法對本發明之個別操作實施例所測定的IC₅₀值(一些值為來自多個獨立的個別側定值之平均值)。

【0830】 表2

實施例編號	AR α_{2C} IC ₅₀ [nM]
1	121
2	5.2
3	2.9
4	169
5	335
6	335
7	49.6
8	591
9	170
10	21.4
11	140
12	107
13	209
14	211
15	1850
16	2000
17	26.5
18	6800

實施例編號	AR α _{2C} IC ₅₀ [nM]
19	690
20	110
21	7.2
22	640
23	17
24	1060
25	2400
26	280
27	310
28	890
29	96
31	89
32	640
33	15
34	640
35	1000
36	190
37	200
38	2340
39	135
41	243
43	261
44	41.2
46	8.3
47	25
48	17
49	56
50	73.5
51	150
52	6.7
53	110
54	230
55	150
56	240
57	830
58	870
59	11
60	74
61	87
62	130
63	570
64	1.4
65	4.5
66	1.5
67	2.2
68	4.3
69	5.5

實施例編號	AR α _{2C} IC ₅₀ [nM]
70	22
71	100
72	180
73	219
74	285
75	345
76	400
77	640
78	755
79	50.3
80	90.5
81	22.2
82	102
83	98.1
84	65
85	600
86	28
87	25.5
88	489
89	230
90	971
91	284
92	85
93	630
94	150
95	800
96	1000
97	1300
98	1600
99	590
100	2.9
101	2.3
102	0.085
103	0.83
104	10
105	4.3
106	0.5
107	37
108	0.37
109	0.85
110	1.5
111	0.49
112	1.2
113	0.61
114	1.3
115	0.61
116	11

實施例編號	AR α _{2C} IC ₅₀ [nM]
117	0.65
118	7.7
119	30
120	41
121	0.65
122	13
123	260
124	2.9
125	0.49
126	2.3
127	8.4
128	550
129	10
130	0.54
131	1.9
132	0.71
133	0.95
134	0.74
135	0.26
136	320
137	19
138	6.5
139	0.65
140	0.32
141	8.7
142	6.7
143	0.42
144	1.8
145	1.0
146	1.72
148	1.3
149	35
150	200
151	170
152	660
153	23

實施例編號	AR α _{2C} IC ₅₀ [nM]	實施例編號	AR α _{2C} IC ₅₀ [nM]
154	31	160	435
155	2.5	161	233
156	36	162	810
157	2.7	163	480
158	98	164	24
159	25	165	410

【0831】在表2中的數據顯示列出之試驗物質阻斷人類ADRA2C受體之生物活性。因此，在表1中的結果確認根據本發明之化合物作為ADRA2C抑制劑的作用機制。

【0832】B-3 在豬中的阻塞性睡眠呼吸暫停之動物模式

【0833】使用負壓有可能在經麻醉之自發呼吸的豬中誘發萎陷及因此阻塞上呼吸道[Wirth等人之Sleep 36, 699-708 (2013)]。

【0834】以德國藍瑞斯豬用於此模式。將豬麻醉且切開氣管。每個插管分別插入氣管的吻端及尾端。使用T型連接器，將吻端插管一方面連接至產生負壓之設備及另一方面連接至尾端插管。使用T型連接器，將尾端插管連接至吻端插管及容許自發呼吸繞過上呼吸道的管線。藉由適當的管線關閉及打開，在上呼吸道被隔離且連接至產生負壓之設備時，因此有可能在此時間內使豬自正常的鼻呼吸改變成經由尾端插管呼吸。核舌肌的肌肉活動以肌電圖(EMG)紀錄。

【0835】在特定的時間點，上呼吸道的萎陷性係藉由使豬經由尾端插管呼吸且以-50、-100和-150 cm水位高差(cmH₂O)之負壓施予上呼吸道來測試。這引起上呼吸道萎陷，該萎陷本身係以管線系統中的氣流中斷及壓降表現。此試驗係在投予試驗物質前及在投予試驗物質後於特定的間隔內進行。適當有效的試驗物質可防止在吸氣階段的呼吸道萎陷。

【0836】試驗物質可經鼻內、靜脈內、皮下、腹膜內、十二指腸內或胃內投予。

【0837】C. 醫藥組成物之操作實施例

【0838】本發明化合物可轉變成如下的醫藥製劑：

【0839】錠劑：

組成：

100 mg 本發明化合物、50 mg 乳糖(單水合物)、50 mg 玉米澱粉(天然)、10 mg 聚乙炔基吡咯啉酮(PVP 25)(BASF, Ludwigshafen, Germany)及 2 mg 硬脂酸鎂。

錠劑重量 212 mg。直徑 8 mm，曲率半徑 12 mm。

生產：

將本發明化合物、乳糖及澱粉與在水中的 5% PVP 溶液(w/w)粒化。將顆粒乾燥且接著與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。將此混合物使用習知的壓錠機壓縮(參見上文的錠劑格式)。用於壓緊的指導值為 15 kN 之壓緊力。

【0840】 用於經口投予之懸浮液：

組成：

1000 mg 本發明化合物、1000 mg 乙醇(96%)、400 mg Rhodigel® (黃原膠，來自 FMC, Pennsylvania, USA)及 99 g 水。

10 ml 經口懸浮液對應於 100 mg 本發明化合物之單一劑量。

生產：

將 Rhodigel 懸浮於乙醇中；將本發明化合物添加至懸浮液中。添加水，同時攪拌。將混合物攪拌約 6 h，直到完成 Rhodigel 的膨脹。

【0841】 用於經口投予之溶液：

組成：

500 mg 本發明化合物，2.5 g 聚山梨醇酯及 97 g 聚乙二醇 400。20 g 經口溶液對應於 100 mg 本發明化合物之單一劑量。

生產：

將本發明化合物以攪拌懸浮於聚乙二醇與聚山梨醇酯之混合物中。持續此攪拌操作，直到完成本發明化合物之溶解。

【0842】 i.v.溶液：

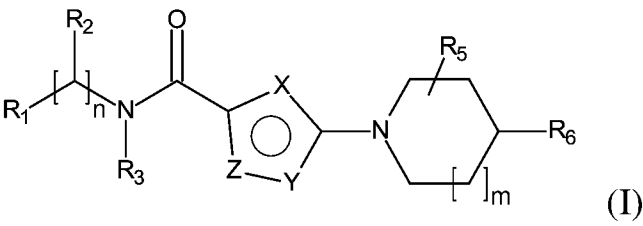
將本發明化合物以低於飽和溶解度之濃度溶解在生理學上可接受之溶劑中(例如等張性鹽水溶液、葡萄糖溶液 5%及/或 PEG 400 溶液 30%)。使溶液接受滅菌過濾且分配至無菌及無熱原注射容器中。

【0843】 用於經鼻投予之溶液：

將本發明化合物以低於飽和溶解度之濃度溶解在生理學上可接受之溶劑中(例如純化水、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑)。溶液可含有用於等張化、用於保存、用於調整 pH、用於改進溶解度及/或用於穩定性的其他添加劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)化合物或其鹽，



其中

X 代表 S、N 或 O；

Y 代表 N、S 或 O，

其中若 X 代表 S，則 Y 代表 N；

其中若 X 代表 O，則 Y 代表 N；

Z 代表 CR₄、O 或 NR₄，

其中若 X 代表 N 及 Y 代表 N，則 Z 代表 O；

其中若 X 代表 S，則 Z 代表 CR₄ 或 NR₄；

R₁ 代表吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基或苯基，

其中吡啶基、吡唑基、噻唑基及噻吩基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可經鹵素至多三取代，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₅)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氰基、羥基、鹵素；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

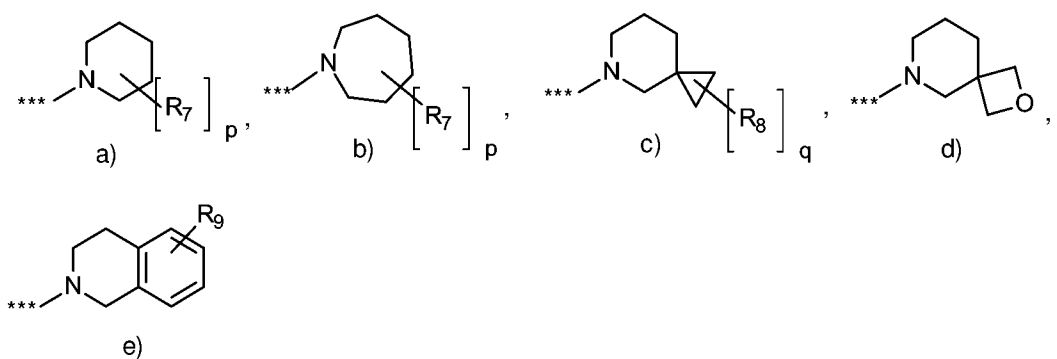
R₂ 代表氫、(C₁-C₄)-烷基；

其中(C₁-C₄)-烷基可經鹵素至多三取代，

或

與 R₂ 所附著的碳原子一起形成(C₃-C₄)-環烷基環，

- R_3 代表氫、 (C_1-C_4) -烷基，
其中 (C_1-C_4) -烷基可經鹵素至多三取代，
- R_4 在 CR_4 中代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、苯基、鹵素；
其中 (C_1-C_4) -烷基可經鹵素至多三取代，且苯基可經鹵素取代，
在 NR_4 中代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、苯基；
其中 (C_1-C_4) -烷基可經鹵素至多三取代，且苯基可經鹵素取代，
- R_5 代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、鹵素，
- R_6 代表式 a)、b)、c)、d)或 e)之群組



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R_7 代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_3-C_4) -環烷氧基、苯基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 (C_3-C_4) -環烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_3-C_4) -環烷氧基取代且經鹵素至多三取代，

其中 (C_1-C_4) -烷氧基可經 (C_3-C_4) -環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中 (C_3-C_4) -環烷基可經單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且經鹵素至多二取代，

其中 (C_1-C_4) -烷氧基可經 (C_3-C_4) -環烷基取代且經鹵素至多三取代，

其中 (C_3-C_4) -環烷基可經鹵素單或二取代，

其中 (C_3-C_4) -環烷氧基可經鹵素至多二取代，

其中 R_8 代表氫或氟，

其中 R_9 代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、鹵素；

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 (C_1-C_4) -烷氧基取代，

- n 代表 0 或 1，
- m 代表 0、1 或 2，
- p 代表 0、1 或 2，且
- q 代表 0、1 或 2。

【請求項2】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中

- X 代表 S 或 N；
- Y 代表 N、S 或 O，
其中若 X 代表 S，則 Y 代表 N；
- Z 代表 CR_4 、N 或 O，

其中若 X 代表 N 及 Y 代表 N，則 Z 代表 O；

其中若 X 代表 S，則 Z 代表 N 或 CR_4 ；

- R_1 代表吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，
其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
 (C_1-C_2) -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，
其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：
 (C_1-C_2) -烷基、氟、氯、三氟甲基，
其中噻唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、
氯，
其中噻吩基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：氟、
氯，
其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代： (C_1-C_2) -
烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；
- R_2 代表氫、 (C_1-C_2) -烷基，
或

與 R_2 所附著的碳原子一起形成環丙基環，

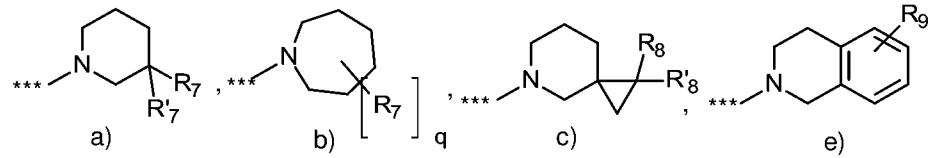
R_3 代表氫、 (C_1-C_2) -烷基；

R_4 代表氫、 (C_1-C_2) -烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經鹵素取代，

R_5 代表氫、 (C_1-C_2) -烷基、甲氧基、氟；

R_6 代表式 a)、b)、c)或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R_7 或 R'_7 彼此獨立地代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_4) -環烷基、 (C_1-C_2) -烷氧基、 (C_3-C_4) -環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，
且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，

其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中環丁基可經氟至多二取代，

其中正丁氧基可經氟至多二取代，

其中 (C_1-C_2) -烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，

其中 (C_3-C_4) -環烷氧基可經氟至多二取代，

其中 R_8 或 R'_8 彼此獨立地代表氫或氟，

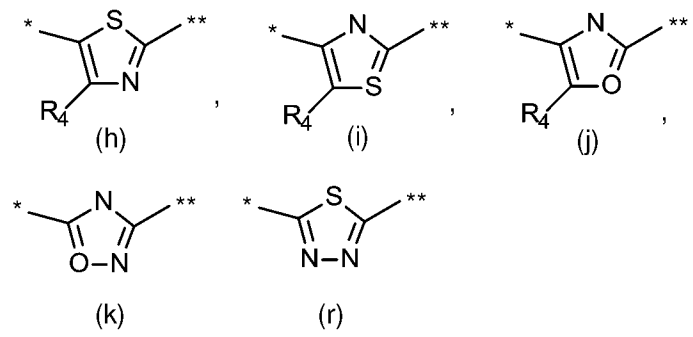
其中 R_9 代表氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_2) -烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；

n 代表 0 或 1，且

m 代表 1 或 2，

q 代表 0 或 2。

【請求項3】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h)、i)、j)、k)或(r)



其中*標記與羰基之連接點及**標記與相鄰的哌啶環之氮原子的連接點，且

R₁ 代表吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基，

其中吡唑基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：

(C₁-C₂)-烷基、氟、氯、三氟甲基，

其中噻唑基可經氯取代，

其中噻吩基可經氟取代，

其中苯基可經 1 至 2 個彼此獨立地選自下列群組的取代基取代：(C₁-C₂)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、甲氧基、氰基、羥基、氟、氯、三氟甲基；

R₂ 代表氫、甲基，

或

與 R₂所附著的碳原子一起形成環丙基環，

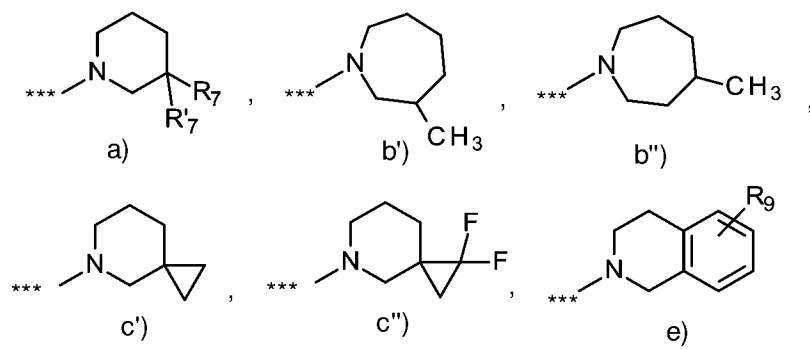
R₃ 代表氫、(C₁-C₂)-烷基；

R₄ 代表氫、甲基、乙基、環丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可經氯取代，

R₅ 代表氫、氟；

R₆ 代表式 a)、b')、b'')、c')、c'')或 e)之群組，



其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，
其中 R₇ 或 R'₇彼此獨立地代表氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₄)-環烷基、(C₁-C₂)-
烷氧基、(C₃-C₄)-環烷氧基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧
基、苯基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經甲氧基、正丁氧基、環丙基、環丁氧基取代，
且經氟至多二取代，

其中甲氧基可經環丙基、環丁基、三氟甲基取代，
其中環丙基可經單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，
其中環丁基可經氟至多二取代，

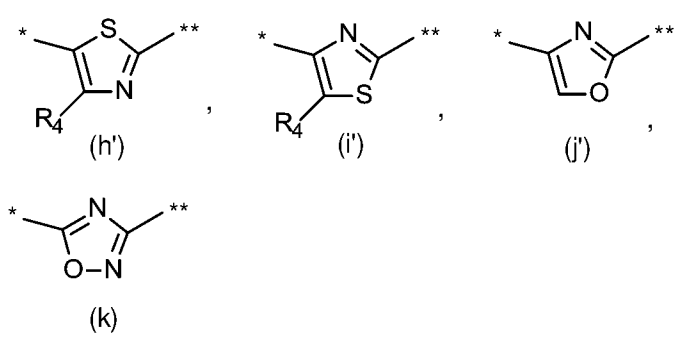
其中正丁氧基可經氟至多二取代，
其中(C₁-C₂)-烷氧基可經環丙基、環丁基、環丁氧基、三氟甲基取代，
且

其中環丙基和環丁基可經氟至多二取代，
其中(C₃-C₄)-環烷氧基可經氟至多二取代，

其中 R₉代表氫、甲基、第三丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

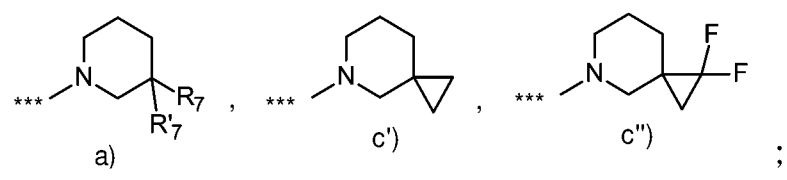
n 代表 0 或 1，且
m 代表 1 或 2。

【請求項4】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中
選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')、i')、j')或k)



R₁ 代表吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

- R₂ 代表氫或甲基；
- R₃ 代表氫、甲基；
- R₄ 代表氫、乙基、三氟甲基；
- R₅ 代表氫、氟；
- R₆ 代表式 a)、c')或 c'')之群組

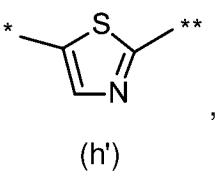


其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，
其中 R₇ 和 R'₇彼此獨立地代表氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基

甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

n 代表 0 或 1，且
m 代表 1。

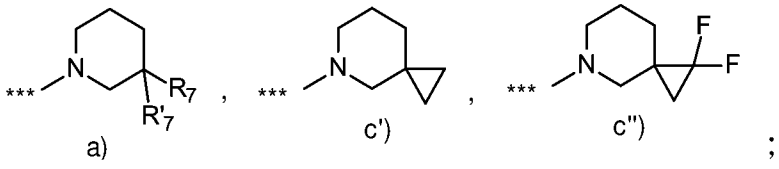
【請求項5】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中選擇X、Y和Z，使得芳族5員環具有結構式h')



R₁ 代表吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羥苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羥苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、2-環丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

R₂ 代表氫或甲基；
R₃ 代表氫；
R₅ 代表氫、氟；

R₆ 代表式 a)、c')或 c'')之群組



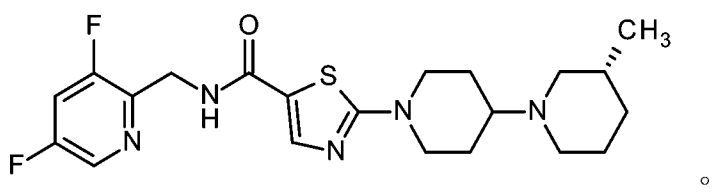
其中***標記與相鄰的哌啶環之連接點，

其中 R₇和 R'₇彼此獨立地代表氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟環丁基甲氧基、環丁基甲氧基、環丙基甲氧基、環丙基甲氧基甲基、環丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟環丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟環丙基甲氧基、環丁氧基、3,3-二氟環丁氧基、氟甲基環丙基甲氧基、二氟甲基環丙基甲氧基、三氟甲基環丙基甲氧基、氟；

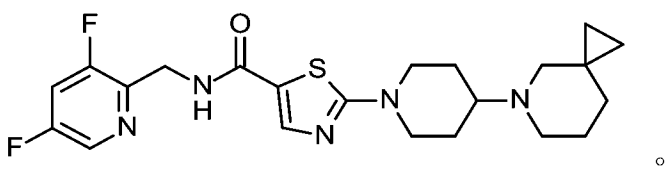
n 代表 0 或 1，且

m 代表 1。

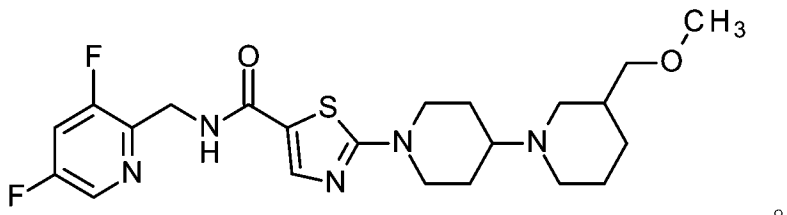
【請求項6】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



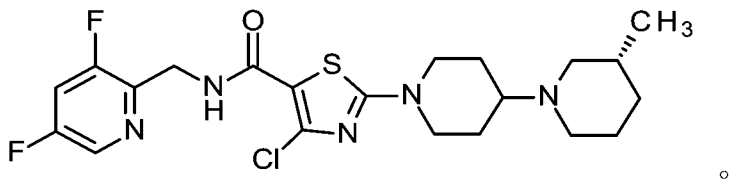
【請求項7】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係2-[4-(5-氮雜螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



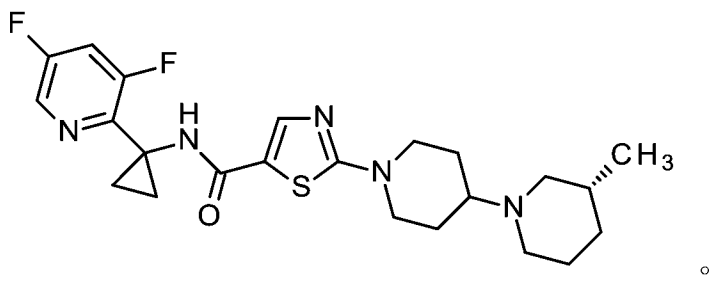
【請求項8】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺 (鏡像異構物2)



【請求項9】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺

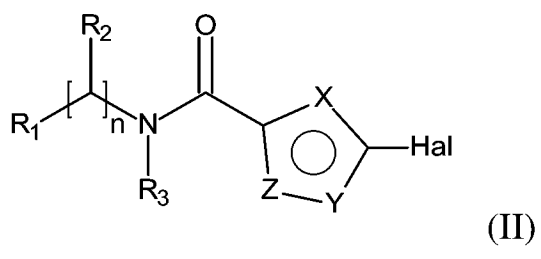


【請求項10】 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中該化合物係N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)環丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-聯哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺



【請求項11】 一種製備如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其鹽之方法，其中

[A]將式(II)化合物

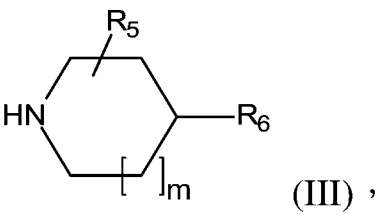


其中

X、Y、Z、R₁、R₂、R₃和 R₄和 n 具有如請求項 1 至 10 中任一項所定義之意義，

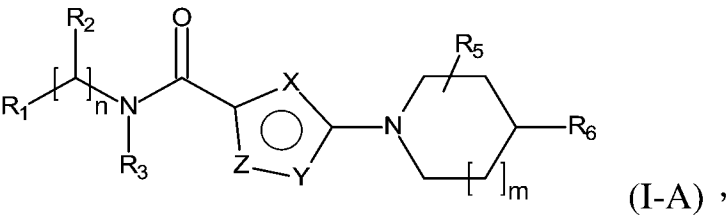
Hal 代表脫離基，

在鹼的存在下與式(III)化合物反應



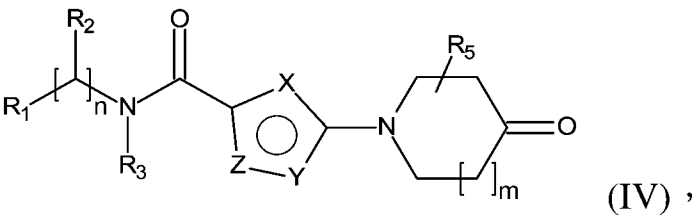
其中

R₅、R₆和 m 具有如請求項 1 至 10 中任一項所定義之意義，
以給出式(I-A)化合物



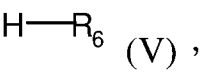
或

[B]將式(IV)化合物



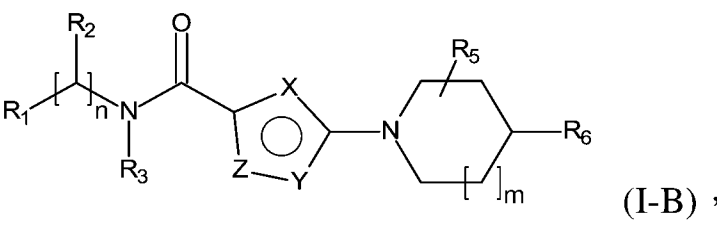
其中

X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄和 R₅及 n 和 m 具有如請求項 1 至 10 中任一
項所定義之意義，
與式(V)化合物

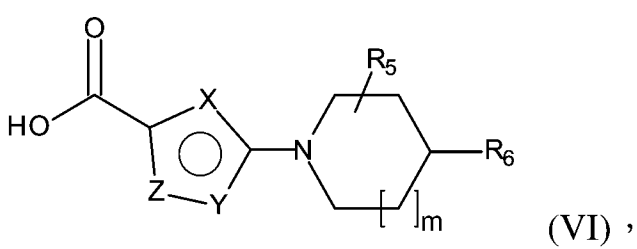


其中

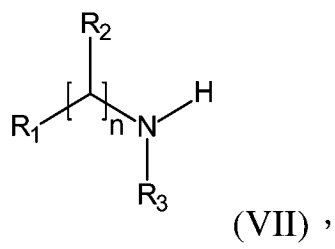
R₆具有如請求項 1 至 10 中任一項所定義之意義，
在還原劑及視需要的酸存在下反應，以給出式(I-B)化合物



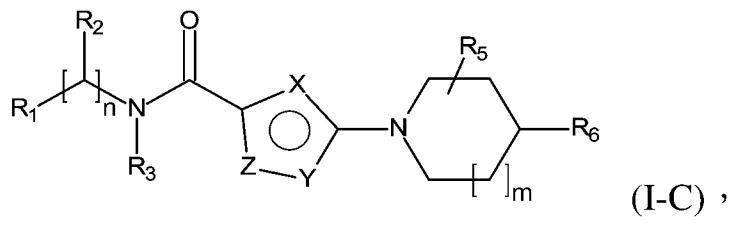
或
[C]將式(VI)化合物



其中
X、Y、Z、R₄、R₅和 R₆及 n 和 m 具有如請求項 1 至 10 中任一項所定義之意義，
與式(VII)化合物



其中
R₁、R₂和 R₃及 n 具有如請求項 1 至 10 中任一項所定義之意義，
在縮合劑或活化劑的存在下反應，以給出式(I-C)化合物



且將因此獲得的該式(I-A)、(I-B)、(I-C)化合物視需要地分離成其鏡像異構物及/或非鏡像異構物及/或視需要地以適當的(i)溶劑及/或(ii)酸轉化成其溶劑合物、鹽或該鹽的溶劑合物。

【請求項12】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用於治療及/或預防疾病。

【請求項13】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用治療及/或預防呼吸困難、吞嚥困難、周邊與心血管疾患及周邊與中樞神經系統疾患之方法中。

【請求項14】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用治療及/或預防呼吸困難、打鼾、吞嚥困難、周邊與心血管疾患及周邊與中樞神經系統疾患之方法中。

【請求項15】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用治療及/或預防包括下列呼吸困難之方法中：睡眠誘發之呼吸困難、原發性打鼾、阻塞性打鼾、中樞性睡眠呼吸暫停、陳施氏呼吸(Cheyne-Stokes breathing)、嬰兒的原發性睡眠呼吸暫停、明顯威脅生命事件、由於使用藥劑或使用其他物質的中樞性睡眠呼吸暫停、肥胖換氣不足症候群、擾亂的中樞呼吸驅動、嬰兒猝死症、原發性肺泡換氣不足症候群、手術後缺氧症與呼吸暫停、肌肉呼吸系統疾患、在長期通氣後的呼吸系統疾患、在高山中適應期間的呼吸系統疾患、伴隨缺氧症和高碳酸血症的急性與慢性肺病、睡眠相關的非阻塞性肺泡換氣不足與先天中樞性肺泡換氣不足症候群、及吞嚥困難。

【請求項16】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用治療及/或預防包括下列周邊與心血管疾患之方法中：糖尿病微血管病變、四肢糖尿病潰瘍、糖尿病心衰竭、糖尿病冠狀動脈微血管性心臟疾患、血栓栓塞性疾患和局部缺血、周邊血管循環病變、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、全身性硬皮病、CREST症候群、微循環障礙及間歇性跛行。

【請求項17】 如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用治療及/或預防包括下列周邊與中樞神經系統疾患之方法中：失智、憂鬱症、思覺失調症、伴隨或未伴隨過動症的注意力缺失疾患(ADHS)、妥瑞症候群(Tourette syndrome)、創傷後壓力疾患、強迫疾患、臉痙攣或其他局部肌肉緊張不足、

藥物誘發之精神病、伴隨精神病的顳葉癲癇、恐慌疾患、由性激素變化引起的疾患、多發性硬化症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)。

【請求項18】 一種藥劑，其包含如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽與一或多種惰性、無毒性、醫藥上適合的賦形劑之組合。

【請求項19】 一種藥劑，其包含如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽與一或多種選自由下列所組成之群組的其他活性化合物之組合：呼吸刺激劑、心理刺激化合物、血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素抗憂鬱劑、促血清素抗憂鬱劑與三環抗憂鬱劑、P2X3拮抗劑、sGC刺激劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑、抗發炎藥物、免疫調節劑、免疫抑制劑和細胞毒性藥物。

【請求項20】 如請求項18或19之藥劑，其係用於治療及/或預防呼吸困難、打鼾、吞嚥困難、周邊與心血管疾患及周邊與中樞神經系統疾患。

【請求項21】 一種如請求項1至10中任一項所定義之化合物或其鹽或如請求項18至20中任一項所定義之藥劑之用途，其用於製備治療及/或預防人類及動物的呼吸困難、打鼾、吞嚥困難、周邊與心血管疾患及周邊與中樞神經系統疾患之藥物。