202523658

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202523658 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：113132645 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K31/075 (2006.01)*

(30)優先權：2019/05/24 美國 62/852,565

(71)申請人：美商賽吉醫療公司 (美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：霍普 愛倫 泰勒 HOPPER, ALLEN TAYLOR (US)；米施克 史蒂芬 MISCHKE, STEVEN (US)；拉 丹尼爾 LA, DANIEL (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：1 共 333 頁

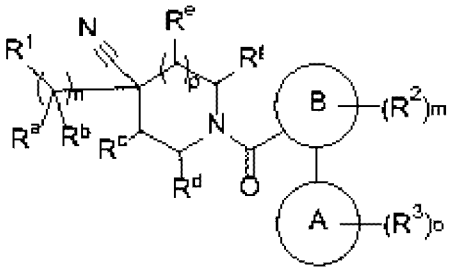
(54)名稱

化合物、組合物及使用方法

(57)摘要

本發明描述用作 CYP46A1 抑制劑之化合物，包含此等化合物之組合物，及其用於治療神經退化疾病及類似者之方法，或其醫藥活性鹽。

本發明係關於由下式表示之化合物

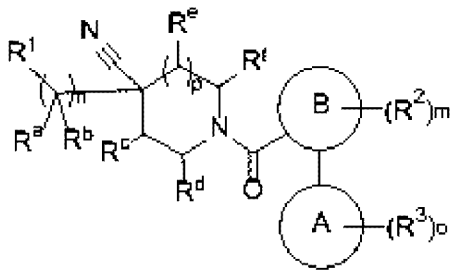


，

其中各符號係如本說明書中所定義，或其醫藥活性鹽。

Described herein are compounds that act as CYP46A1 inhibitors, compositions comprising these compounds, and methods of their use into treating neurodegenerative diseases and the like, or a pharmaceutically active salt thereof.

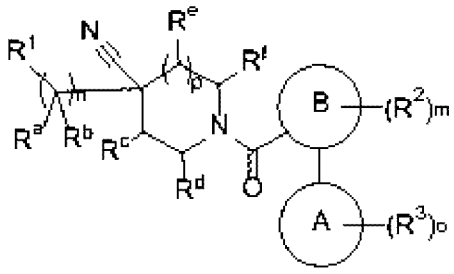
The present invention relates to compounds represented by the formula



,

wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically active salt thereof.

特徵化學式：



(I)

20252[illegible]
202[illegible]
專利案號：113132645
原申請案號：109117233

【發明摘要】

【中文發明名稱】

化合物、組合物及使用方法

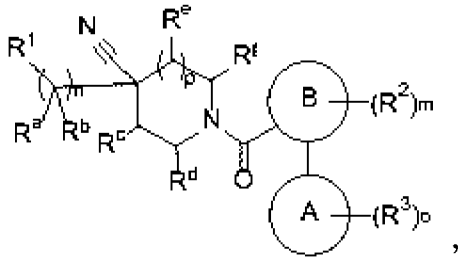
【英文發明名稱】

COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE

【中文】

本發明描述用作CYP46A1抑制劑之化合物，包含此等化合物之組合物，及其用於治療神經退化疾病及類似者之方法，或其醫藥活性鹽。

本發明係關於由下式表示之化合物



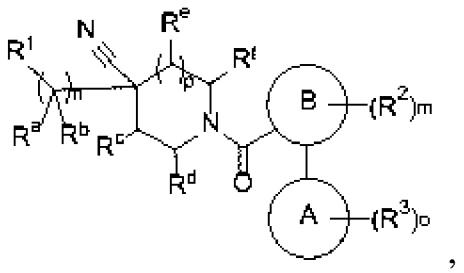
，

其中各符號係如本說明書中所定義，或其醫藥活性鹽。

【英文】

Described herein are compounds that act as CYP46A1 inhibitors, compositions comprising these compounds, and methods of their use into treating neurodegenerative diseases and the like, or a pharmaceutically active salt thereof.

The present invention relates to compounds represented by the formula



，

wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically active salt thereof.

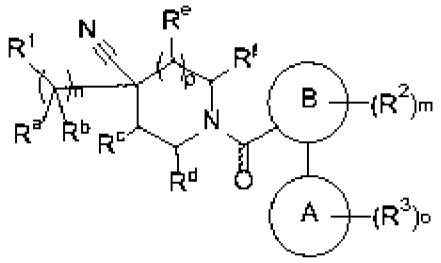
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物、組合物及使用方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE

【技術領域】

【先前技術】

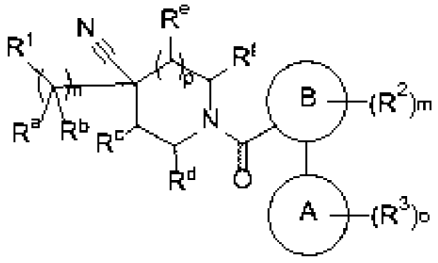
【0001】 CYP46A1為於腦中表現之編碼酵素膽固醇24-羥化酶之基因(亦被稱作CYP46A1及CH24H)，其將膽固醇轉化成24S-羥基膽固醇(24-HC)，N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體之正變構調節劑。腦中24-HC產生藉由CYP46A1抑制劑之抑制可負調節以下疾病中之麩胺酸能過度激活：與NMDA機能亢進相關之神經疾病，諸如癲癇及自閉症譜系障礙(ASD)；或與升高之24-HC含量相關之疾病，諸如多發性硬化症(MS)。發現結果已表明，CYP46A1抑制劑亦可為諸如以下之神經退化性疾病之有前景之治療劑：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦梗塞、外傷性腦損傷、青光眼及肌萎縮性脊髓側索硬化症。本發明提供能調節(例如抑制) CYP46A1之化合物。

【發明內容】

【0002】 本文中部分提供經設計例如以充當CYP46A1抑制劑之化合物。於一些實施例中，此等化合物可用作用於治療與CYP46A1之抑制相關之疾病，例如，神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損

傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙(ASD))及痙攣的治療劑。

【0003】 因此，於一個態樣中，本文中提供式I化合物：

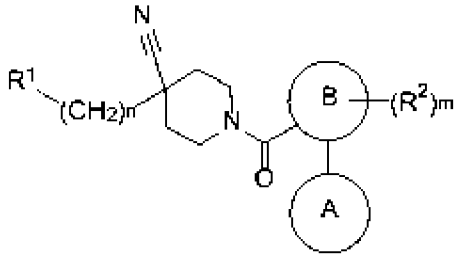


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽；其中：R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；A為5至6員含氮雜芳基；B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳基；m為0、1、2或3；n為0、1、2、3或4；o為0、1、2或3；且p為0、1

或2。

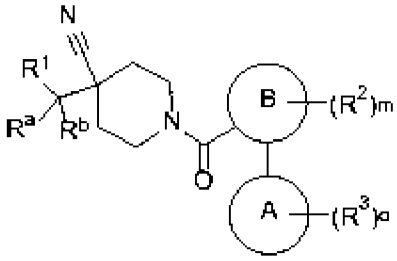
【0004】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-a化合物：



(I-a)，

或其醫藥上可接受之鹽。

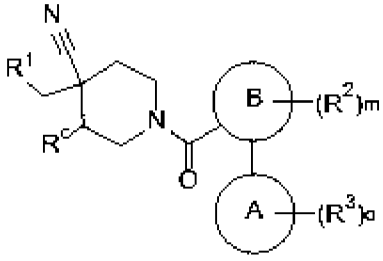
【0005】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-b化合物：



(I-b)，

或其醫藥上可接受之鹽。

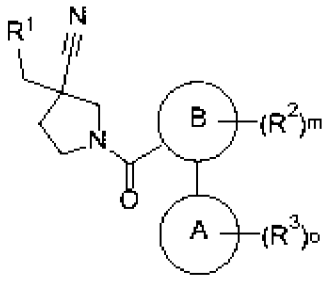
【0006】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-c化合物：



(I-c)，

或其醫藥上可接受之鹽。

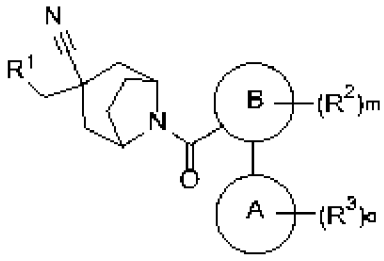
【0007】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-d化合物：



(I-d)，

或其醫藥上可接受之鹽。

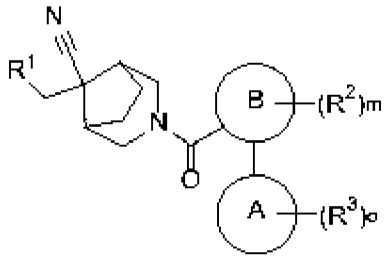
【0008】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-e化合物：



(I-e)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-f化合物：



(I-f)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【0010】 本文中亦提供醫藥組合物，其包含本文中所述化合物及醫藥上可接受之賦形劑。於一實施例中，本文中提供一種治療有此需要之個體之本文中所述病症之方法，該方法包括向該個體投與治療上有效量之化合物。於一些實施例中，該病症為神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)及痙攣。

【圖式簡單說明】

【0011】 **圖1**顯示藉由4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)抑制人類CYP46A1之劑量反應曲線。

【實施方式】

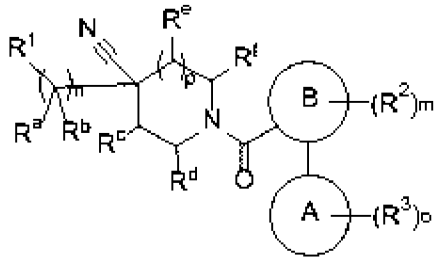
相關申請案之交互參照

【0012】本申請案主張2019年5月24日申請之美國臨時專利申請案62/852,565之權益，該案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0013】如本文中一般所述，本發明提供經設計例如以充當CYP46A1抑制劑之化合物。於某些實施例中，此等化合物可用作用於治療神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)及痙攣之治療劑。

化合物

【0014】本文中描述式I化合物。於實施例中，該等化合物抑制CYP46A1且可用於治療神經退化性疾病、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病及痙攣。例如，於一態樣中，本文中描述式I化合物：



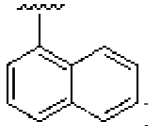
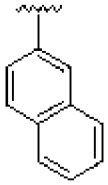
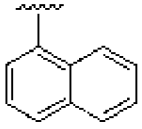
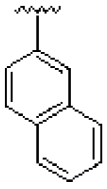
(I)，

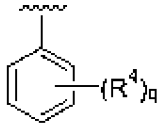
或其醫藥上可接受之鹽；其中：R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基

橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；A為5至6員含氮雜芳基；B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳基；m為0、1、2或3；n為0、1、2、3或4；o為0、1、2或3；且p為0、1或2。

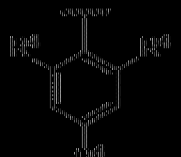
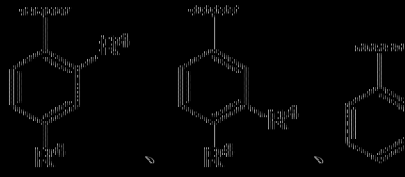
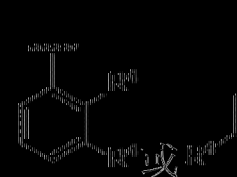
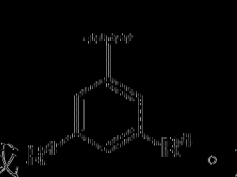
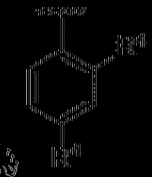
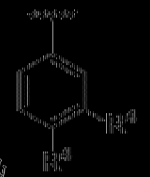
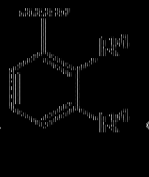
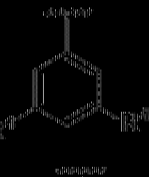
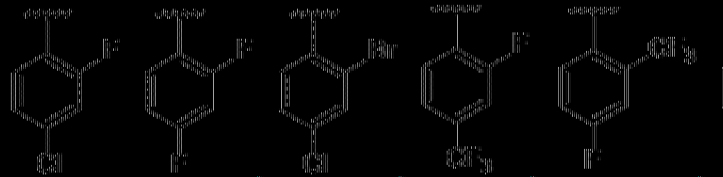
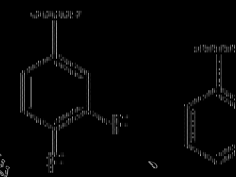
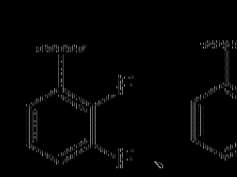
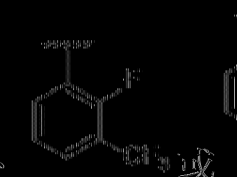
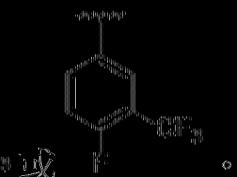
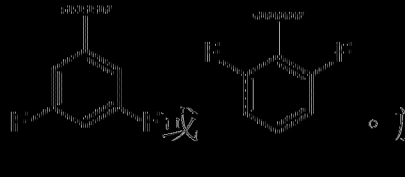
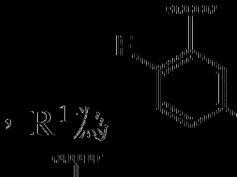
基團1

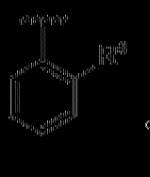
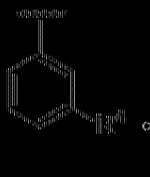
【0015】 於一些實施例中，R^1為經取代之C_6-C_{10}芳基。於一些實施例中，R^1為未經取代之C_6-C_{10}芳基。

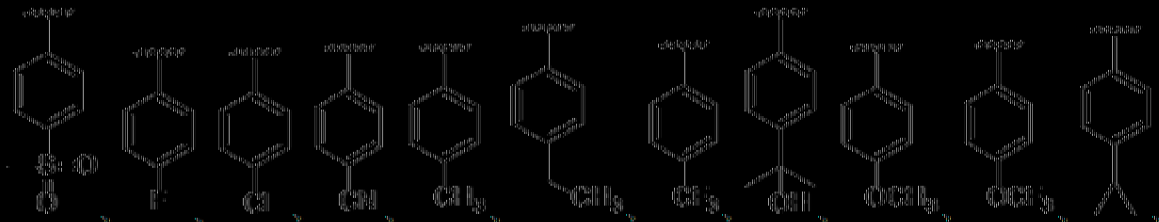
【0016】 於一些實施例中，R^1為  或  。於一些實施例中，R^1為  。於一些實施例中，R^1為  。

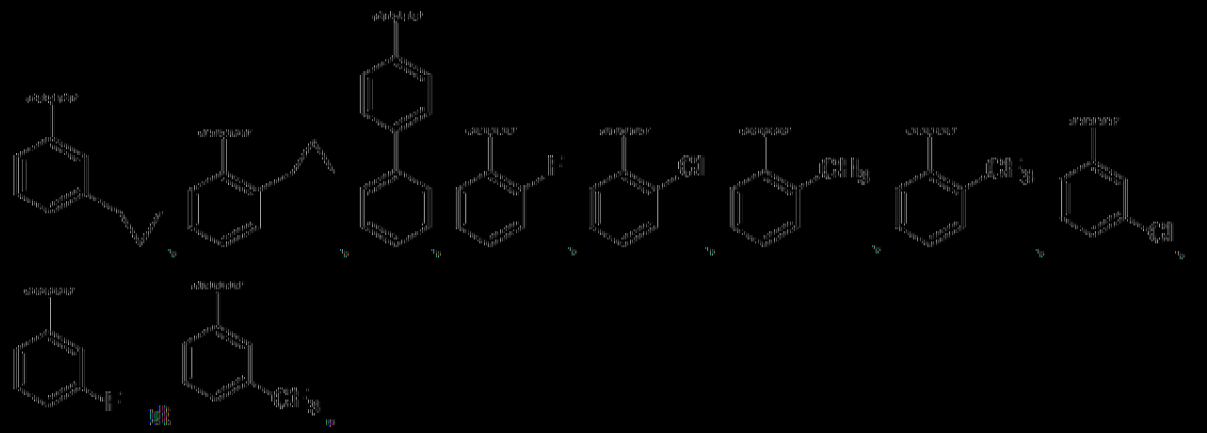
【0017】 於一些實施例中，R^1為  ，其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜

取其；其中各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷其；且q為0、1、2或3。

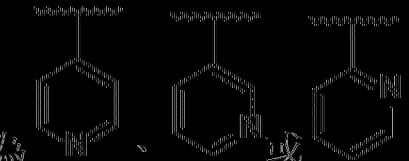
[0018] 於實施例中，R^1為  。於某典實施例中，R^1為  、、  或  。於實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一實施例中，R^1為  、  、  或  。於一實施例中，R^1為  或。於一實施例中，R^1為  或。

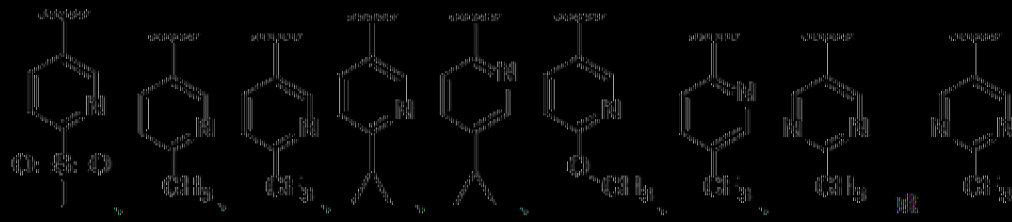
[0019] 於一典實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為：





[0020] 於實施例中，R^1為經取代之5至10員雜芳基。於實施例中，R^1為未經取代之5至10員雜芳基。於一典實施例中，R^1為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒𠯿基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、吡𠯿基、三𠯿基、四𠯿基、四唑基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、二噻𠯿基或噁𠯿基。於一典實施例中，R^1為吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒𠯿基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或吡𠯿基。

[0021] 於實施例中，R^1為  ，其中各X獨立地為CH或N，其中該CH之H可經一或多個R^4實例取代；其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；且各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基。於某典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為：

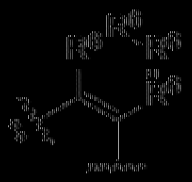


[0022] 於一典實施例中，R^1為經取代之C_3-C_7環烷基。於一典實施例中，R^1為未經取代之C_3-C_7環烷基。於某典實施例中，R^1為環丙基或環丁基。於某典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為經取代之3至7員雜環基。於一典實施例中，R^1為未經取代之3至7員雜環基。於實施例中，R^1為四氫呋喃、四氫哌喃、哌啶、哌嗪、二氧戊環、二噁烷、硫代嗎啉、或二噻吩。於實施例中，R^1為四氫呋喃或四氫哌喃。於某典實施例中，R^1為  。

基團R^4

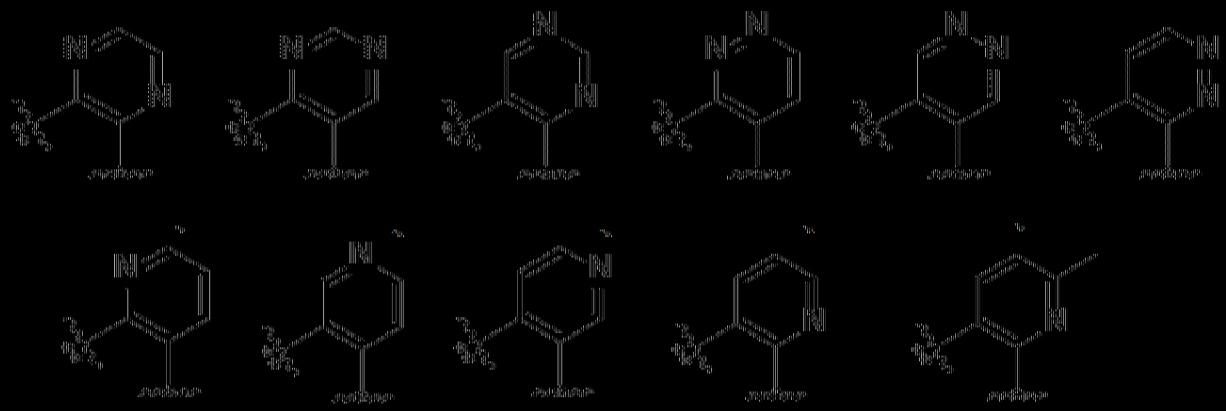
[0023] 於一典實施例中，R^4獨立地為經取代之C_1-C_6烷基、經取代之C_1-C_6烷氧基、或經取代之C_3-C_7環烷基。於實施例中，R^4獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基、未經取代之C_1-C_6烷氧基、或未經取代之C_3-C_7環烷基。於實施例中，R^4獨立地為鹵基、-NH_2、-$NH(C_1$-C_6烷基)、-$N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。於一典實施例中，R^4獨立地為鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。於某典實施例中，R^4獨立地為鹵基、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$C(CH_3)_2OH$或-C_6H_5。於實施例中，R^4獨立地為Cl、F、Br或I。

基團B



〔0024〕於某些實施例中，B為 ；其中各R^6獨立地為N或CR^{6a}，其中R^{6a}為H或R^2；且**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點。

〔0025〕於一些實施例中，R^2為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH_2CF_3$。於實施例中，至多兩個R^6可為N且R^6之其他中心為CH。於一些實施例中，B為：



、 、 、

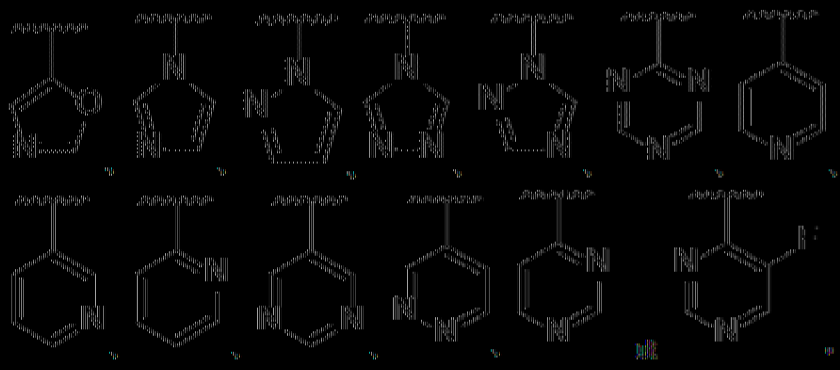
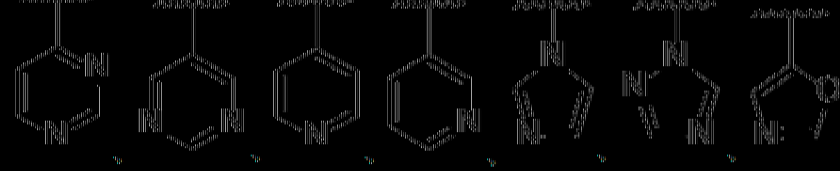
其中**為連接至環基之點，且*為連接至A之點。

基團R²

[0027] 於一些實施例中，R^2為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-CH_3、-CH_2CH_3、環丙基、-CHF_2、-CF_3、-OCF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3或-OCH_2CF_3。

基團A

[0028] 於某些實施例中，A為吡啶基、吡啉基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四嗪基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、或噻唑基。於實施例中，A為吡啶基、噁唑基、咪唑基、三唑基、嘧啶基或三嗪基。於實施例中，A為  ；其中各R^7獨立地為N或CH，其中至多兩個R^7可為N且R^7之其他出現為CH。

於一些實施例中，A為  。於一些實施例中，A為  。

n

[0029] 於一些實施例中，n為4。於一些實施例中，n為3。於一些實施例中，n為2。於一些實施例中，n為1。於一些實施例中，n為0。

於一些實施例中，n為1，且R^a為C_1-C_6烷基且R^b為H。於實施例中，n為1，且R^a為乙基且R^b為H。於實施例中，n為1，且R^a為甲基且R^b為H。於一些實施例中，n為1，且R^a及R^b與其所連接之碳一起形成環丙基。

m

【0030】 於一些實施例中，m為3。於一些實施例中，m為2。於一些實施例中，m為1。於一些實施例中，m為0。

o

【0031】 於一些實施例中，o為3。於一些實施例中，o為2。於一些實施例中，o為1。於一些實施例中，o為0。

p

【0032】 於一些實施例中，p為2。於一些實施例中，p為1。於一些實施例中，p為0。

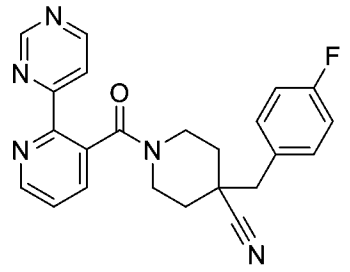
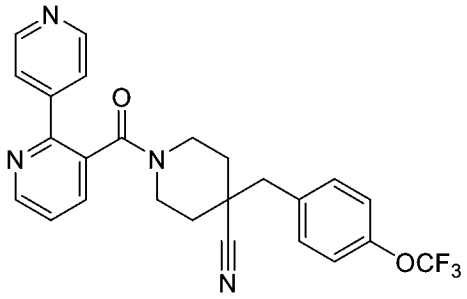
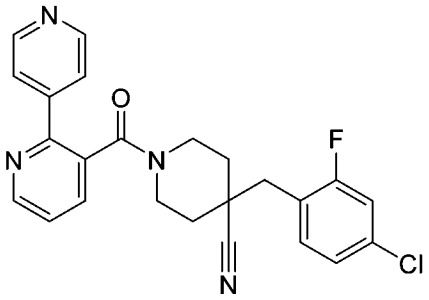
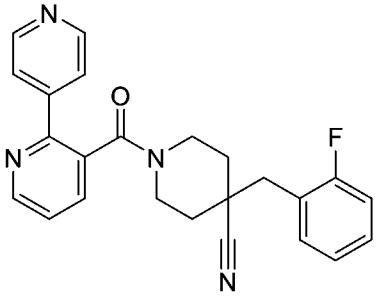
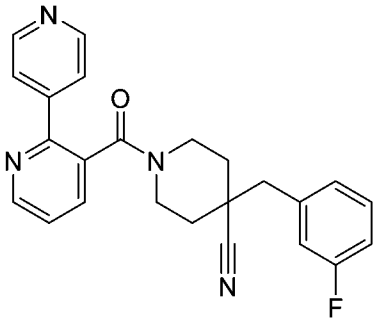
【0033】 於一些實施例中，p為1，且R^c、R^d、R^e及R^f為H。於一些實施例中，p為1，R^c為甲基，且R^d、R^e及R^f為H。於實施例中，p為1，R^c及R^e為H，且R^d及R^f與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。於一些實施例中，p為1，R^d及R^f為H，且R^c及R^e與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。於一些實施例中，p為0，且R^c、R^d及R^f為H。

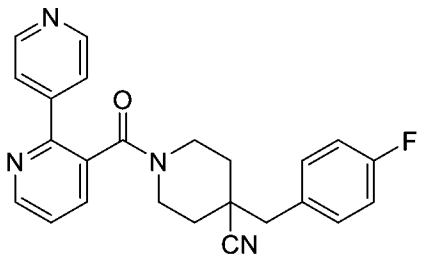
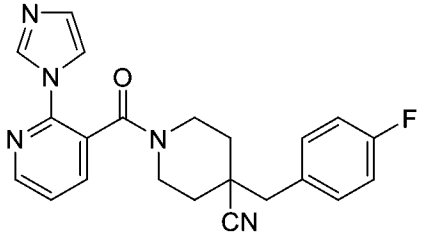
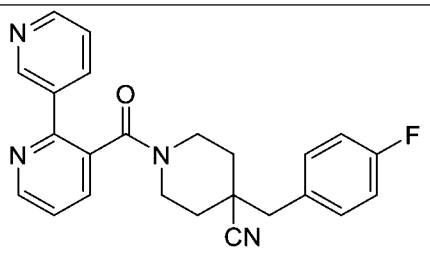
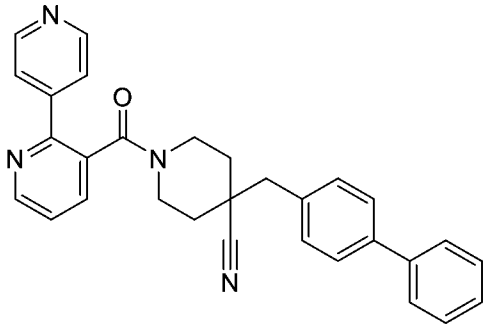
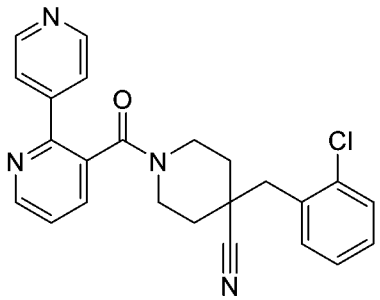
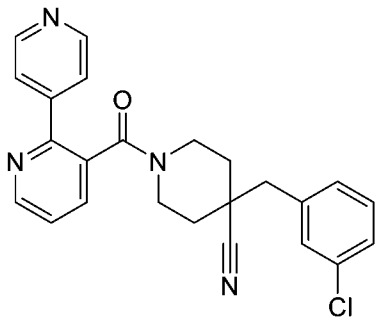
q

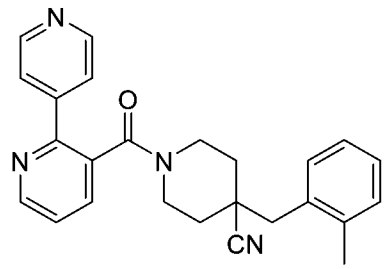
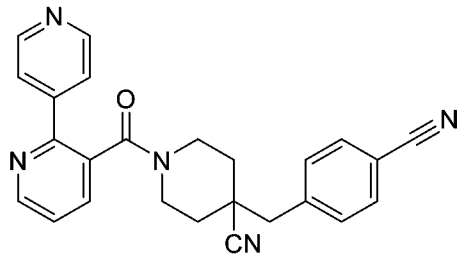
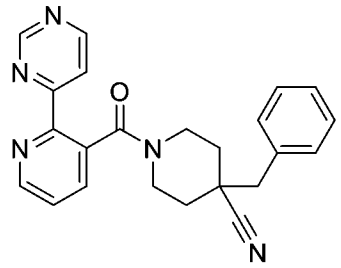
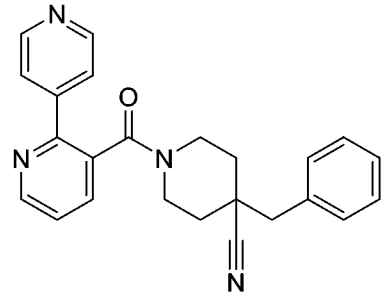
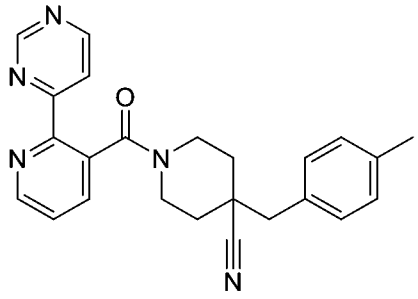
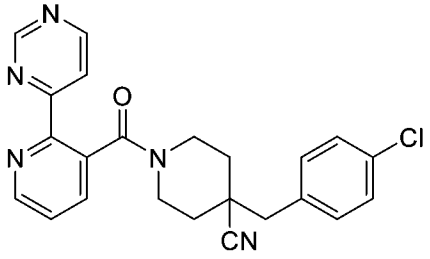
【0034】 於一些實施例中，q為3。於一些實施例中，q為2。於一些實施例中，q為1。於一些實施例中，q為0。

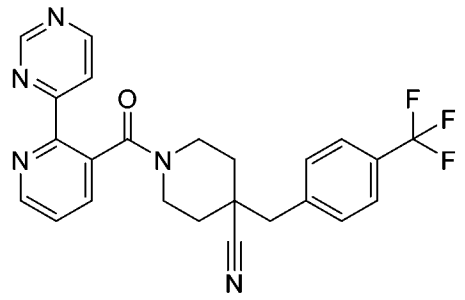
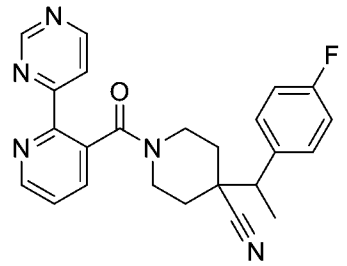
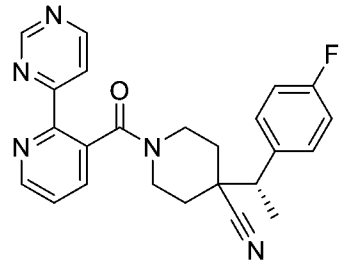
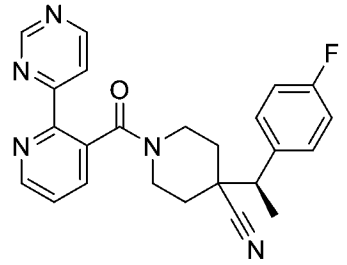
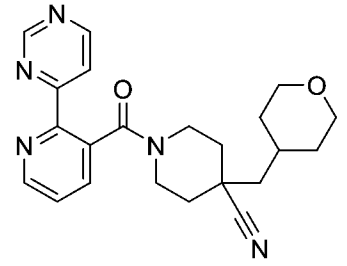
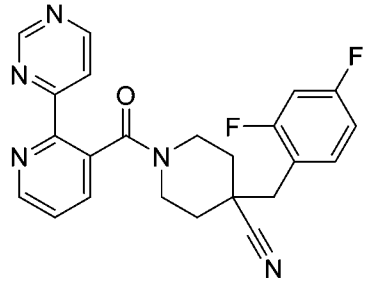
【0035】 於一些實施例中，該化合物係選自由下**表1**中所識別之化合物組成之群：

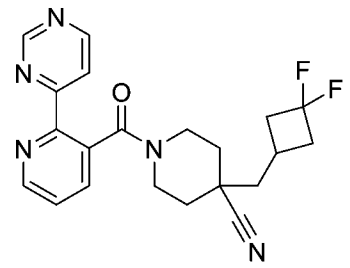
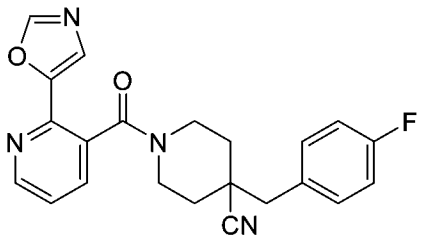
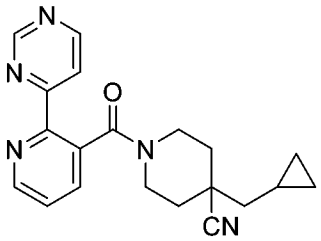
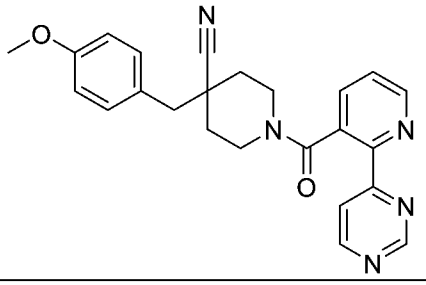
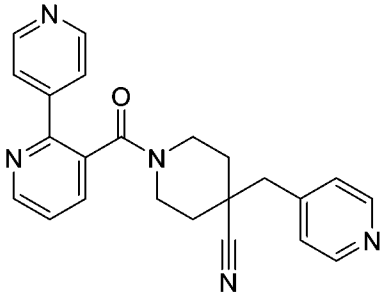
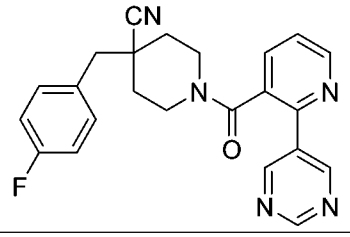
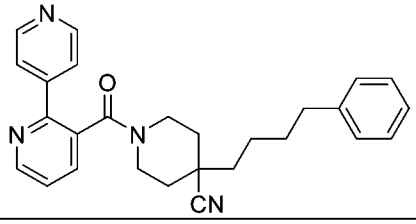
表1.示例性化合物。

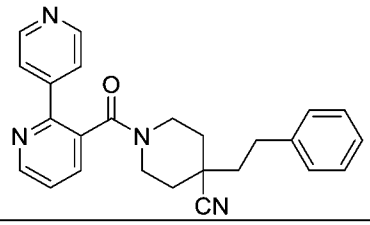
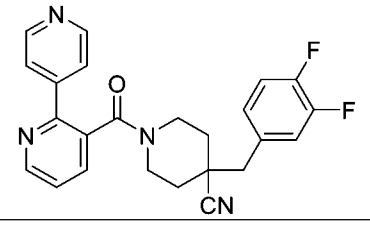
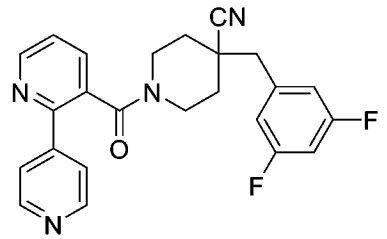
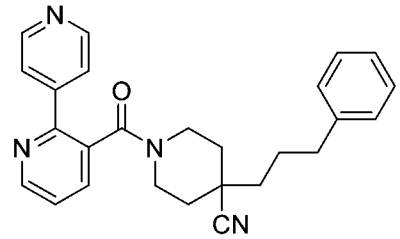
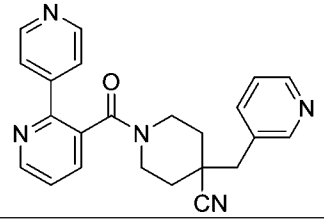
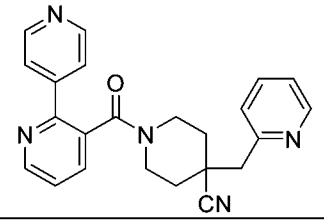
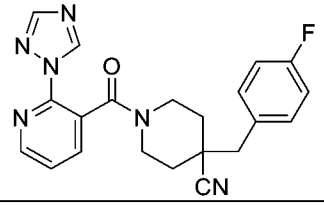
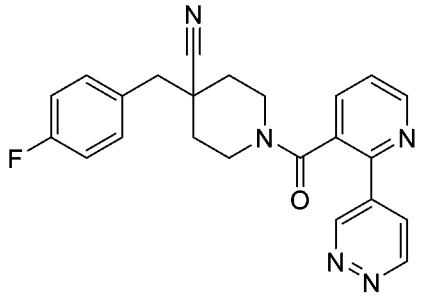
化合物編號	結構
A6	
A10	
A11	
A12	
A13	

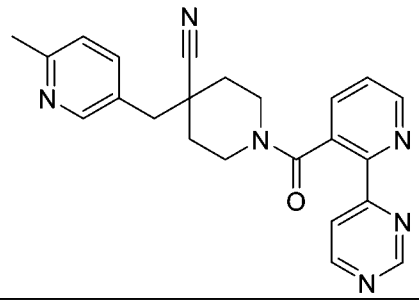
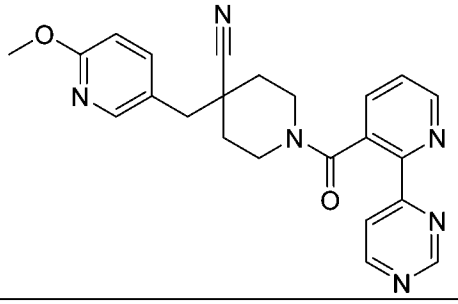
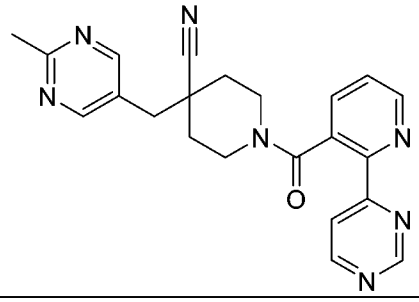
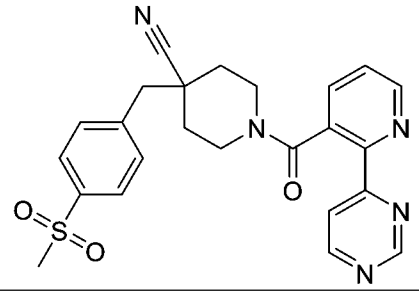
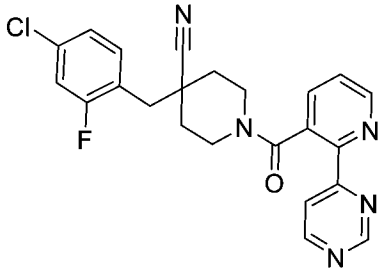
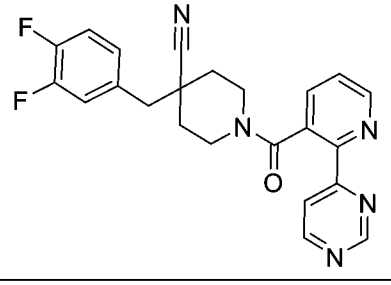
A14	
A16	
A18	
A19	
A21	
A22	

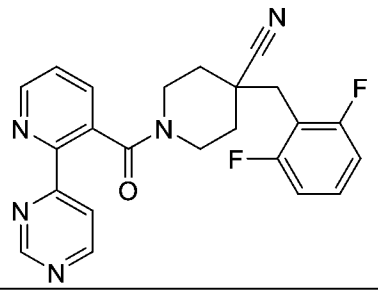
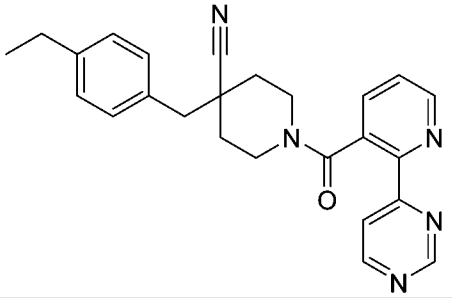
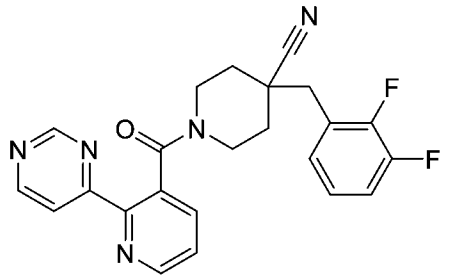
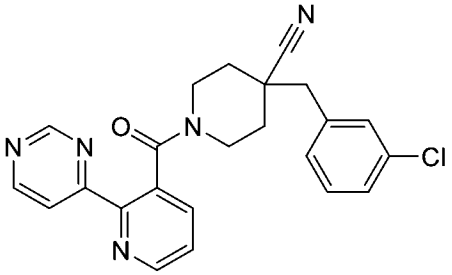
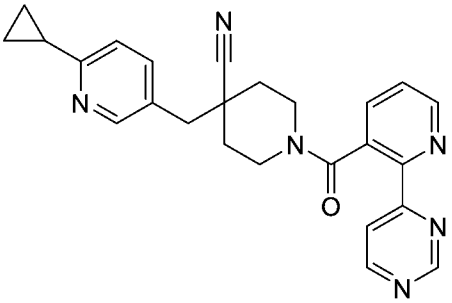
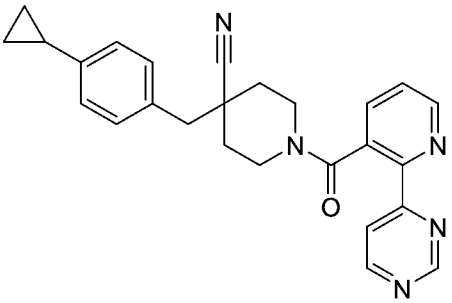
A25	
A27	
A31	
A32	
A35	
A37	

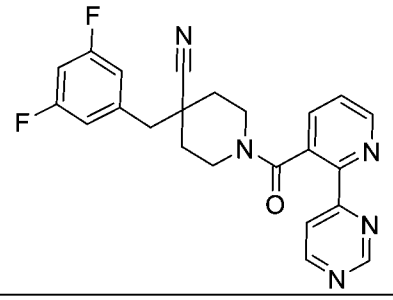
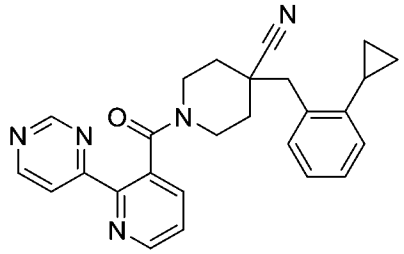
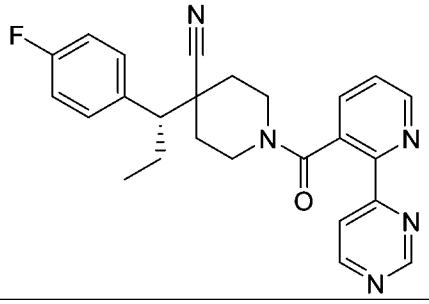
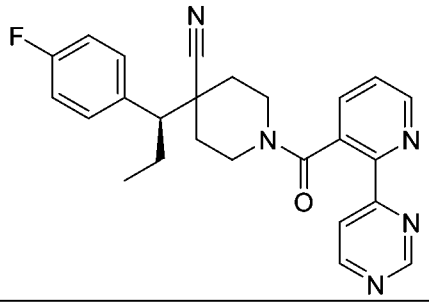
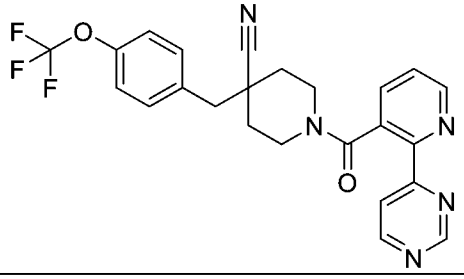
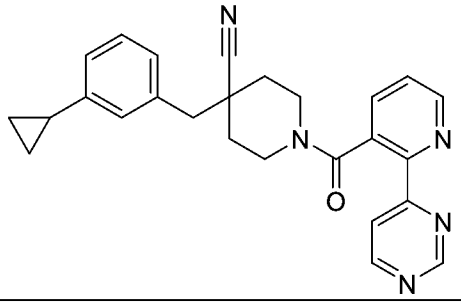
A40	
A43	
A44	
A45	
A48	
A51	

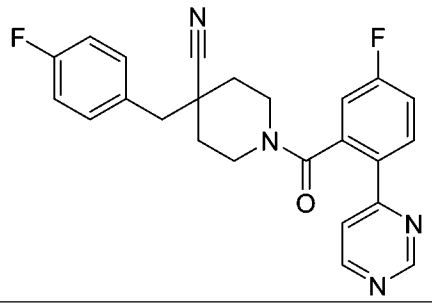
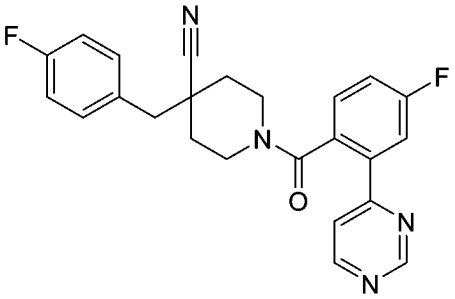
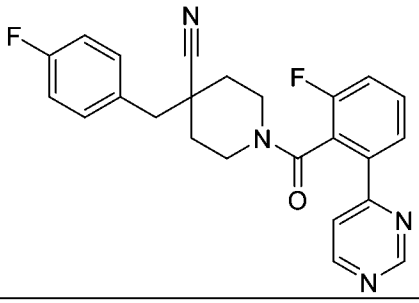
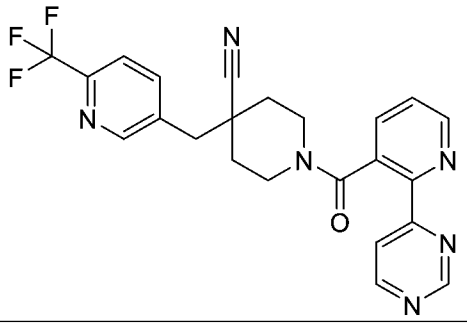
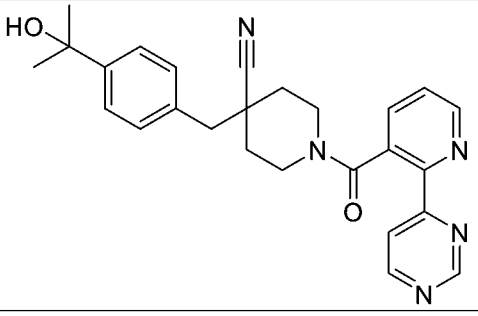
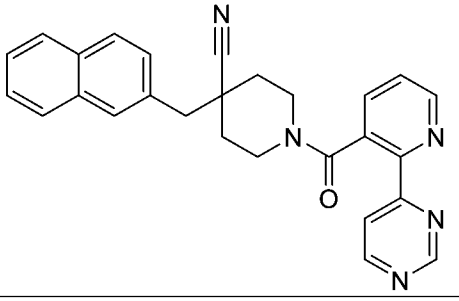
A54	
A56	
A58	
A63	
A65	
A66	
A67	

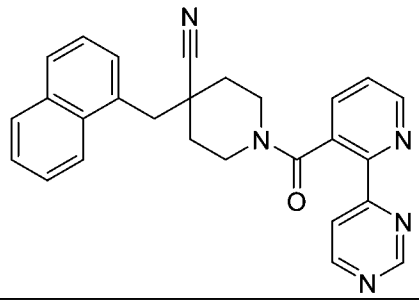
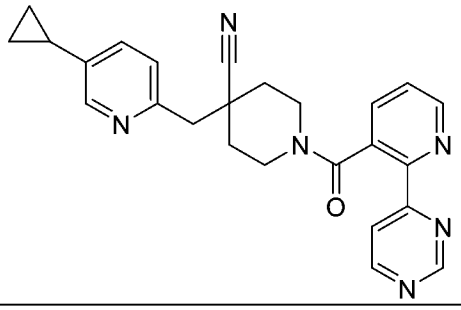
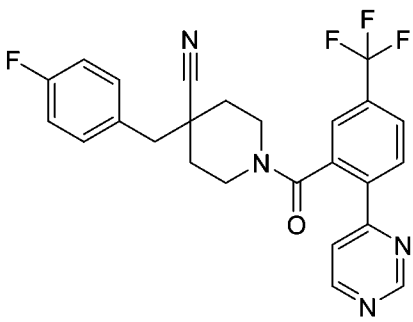
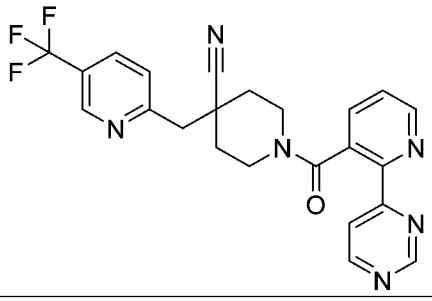
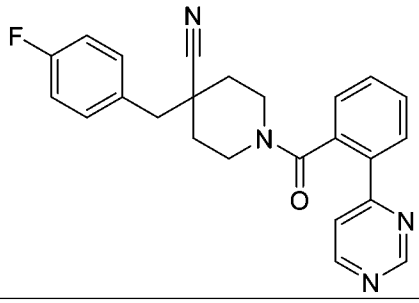
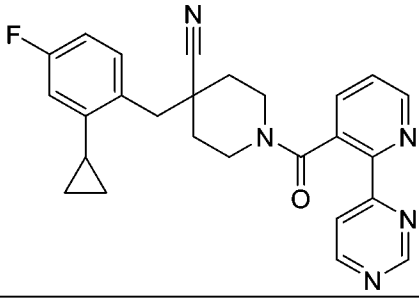
A68	
A69	
A70	
A71	
A72	
A73	
A74	
A200	

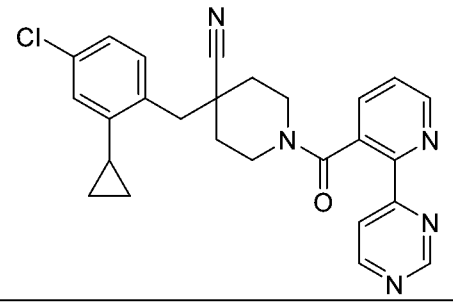
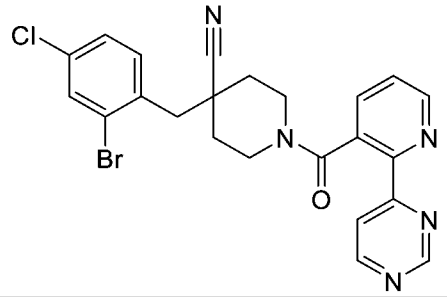
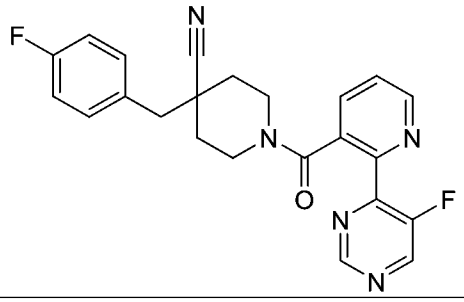
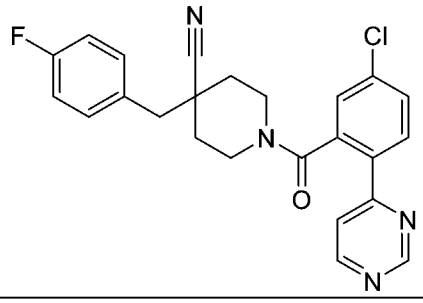
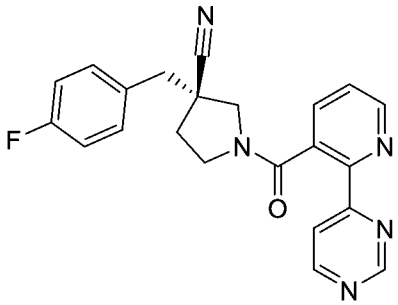
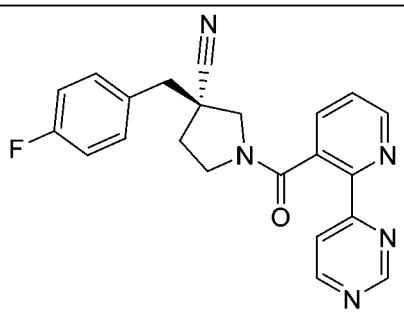
A201	
A202	
A203	
A204	
A205	
A206	

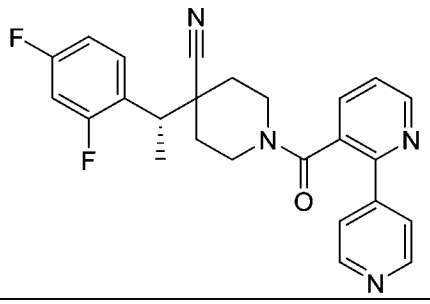
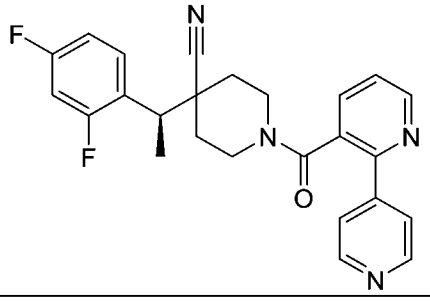
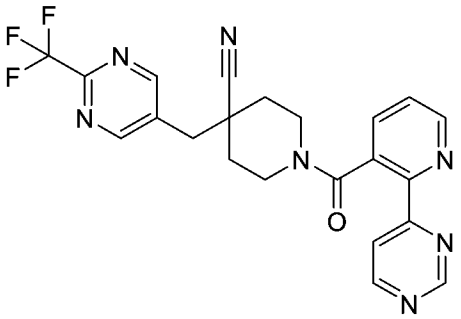
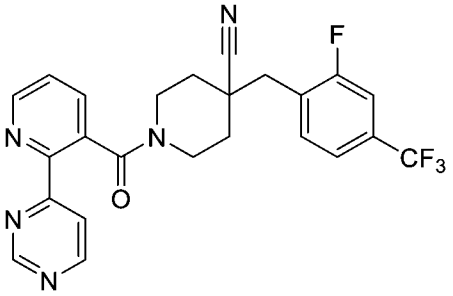
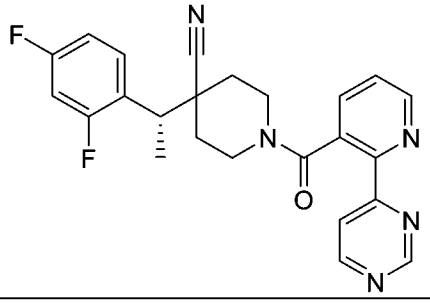
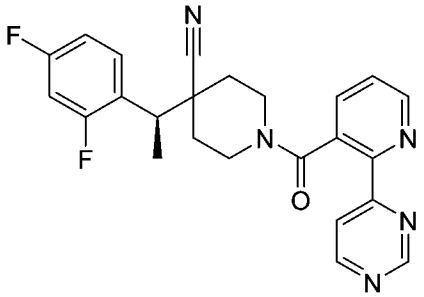
A207	
A208	
A209	
A210	
A211	
A212	

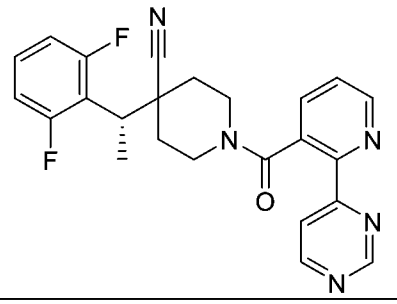
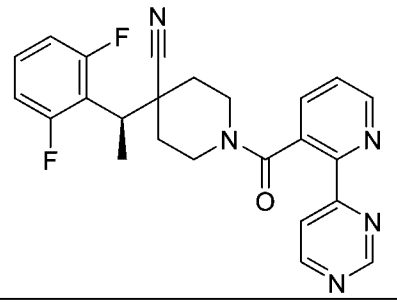
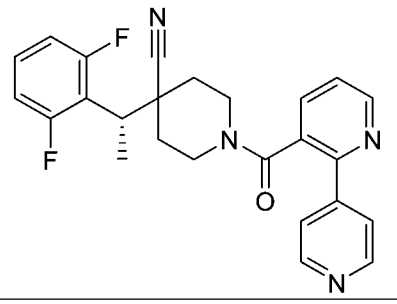
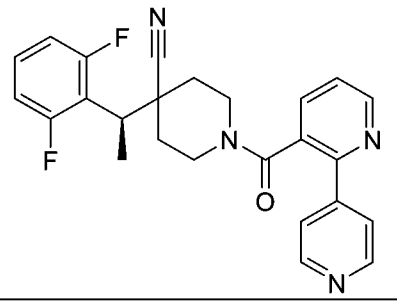
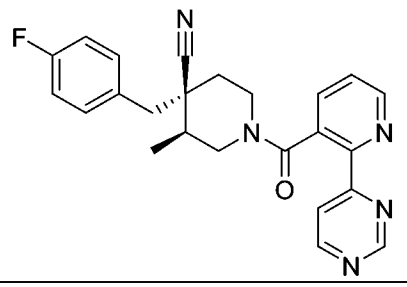
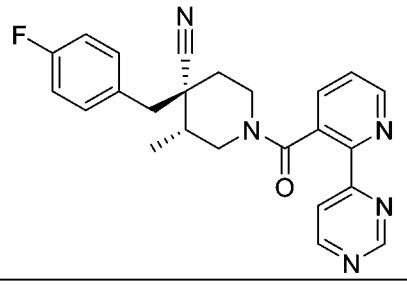
A213	
A214	
A215	
A216	
A217	
A218	

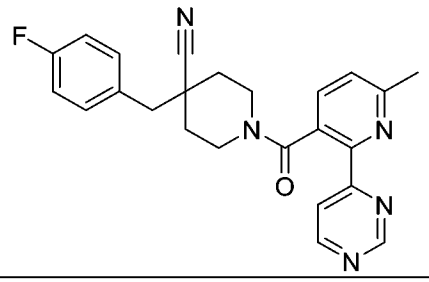
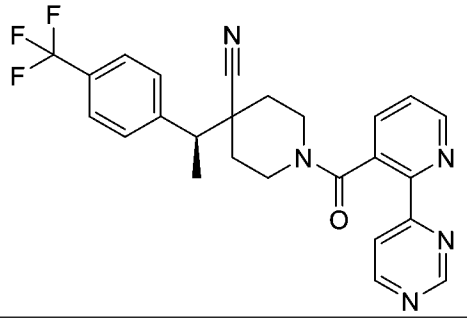
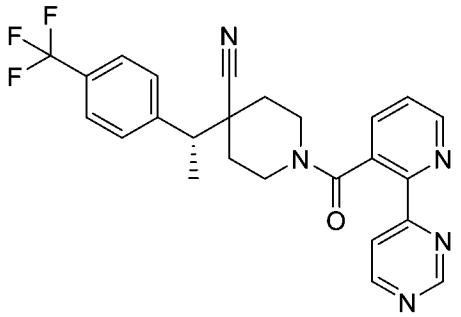
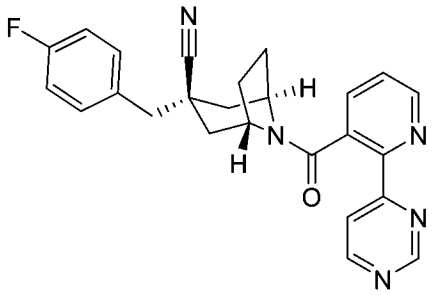
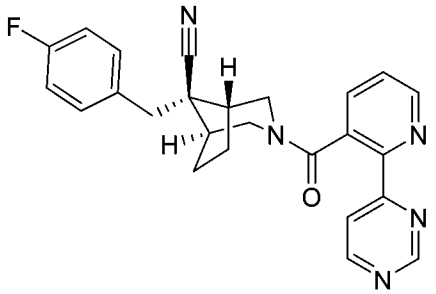
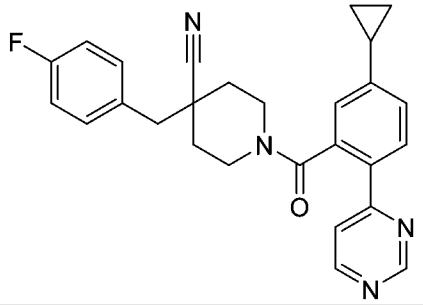
A219	
A220	
A221	
A222	
A223	
A224	

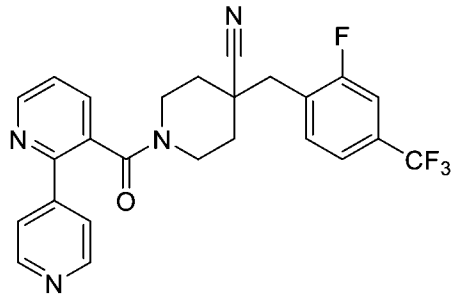
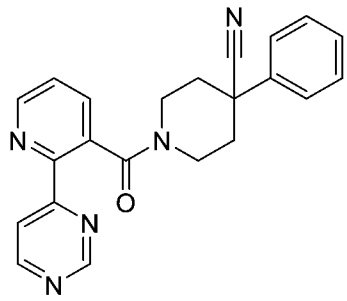
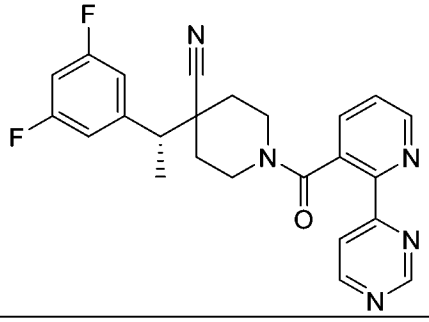
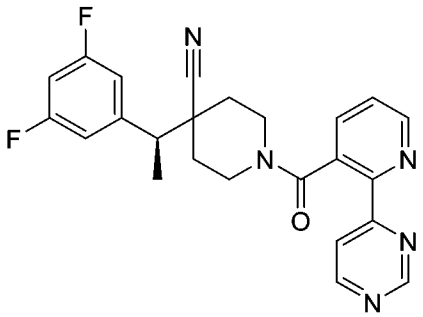
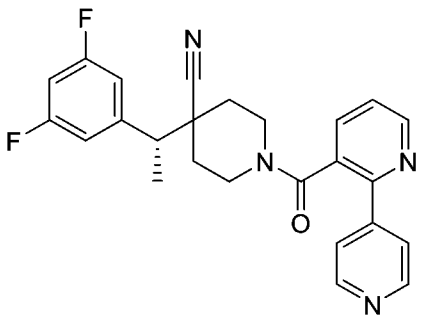
A225	
A226	
A227	
A228	
A229	
A230	

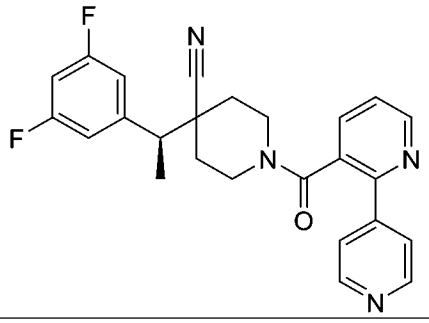
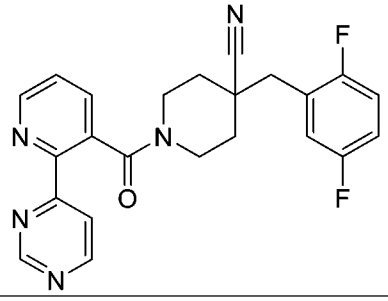
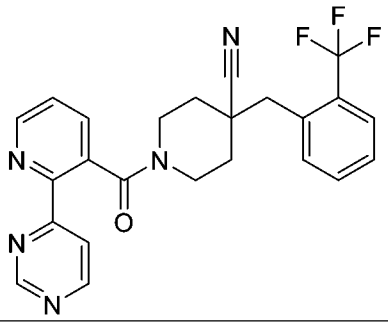
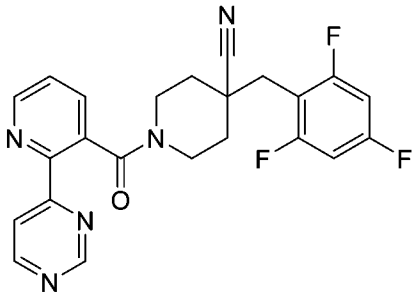
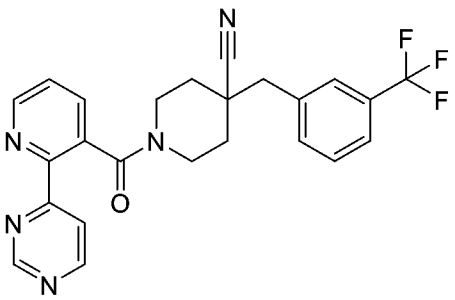
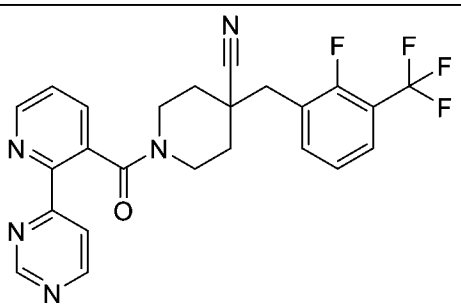
A231	
A232	
A233	
A234	
A235	
A236	

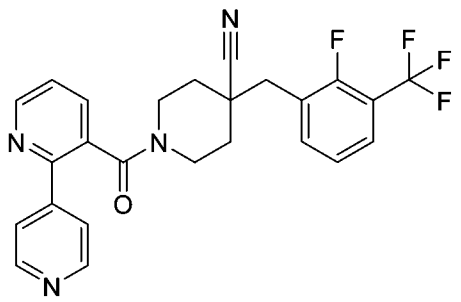
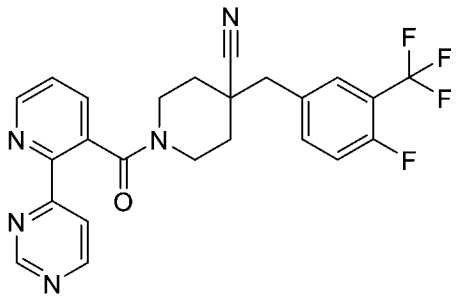
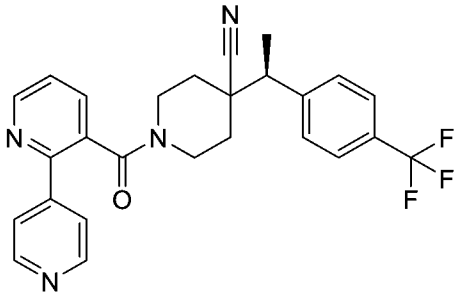
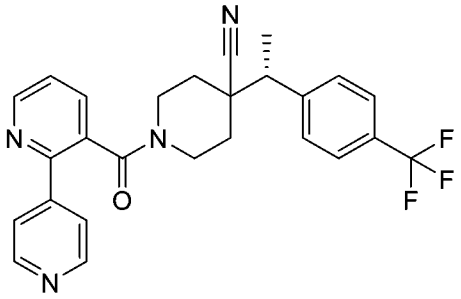
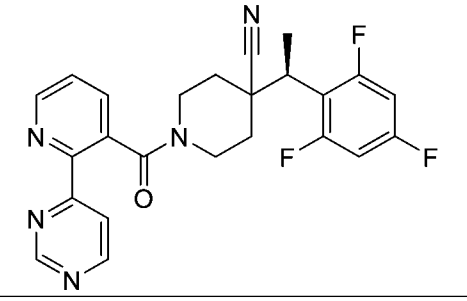
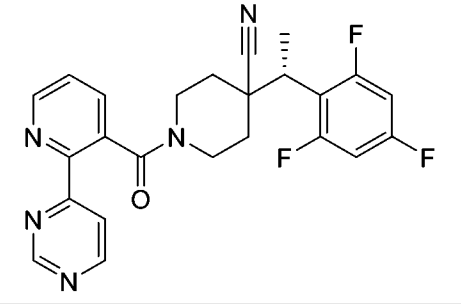
A237	
A238	
A239	
A240	
A241	
A242	

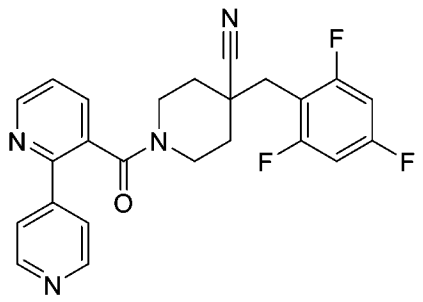
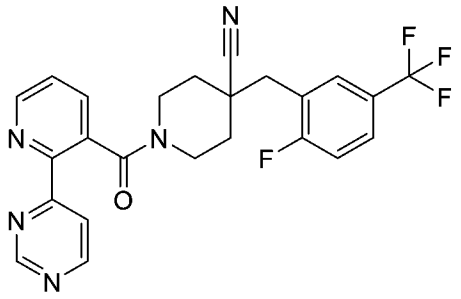
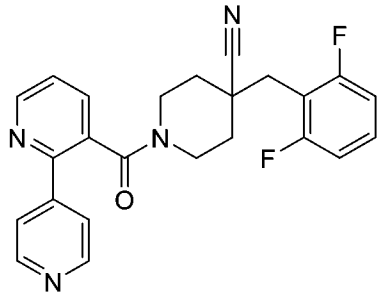
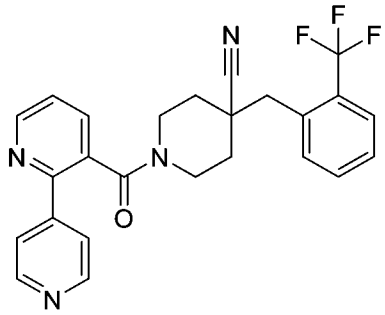
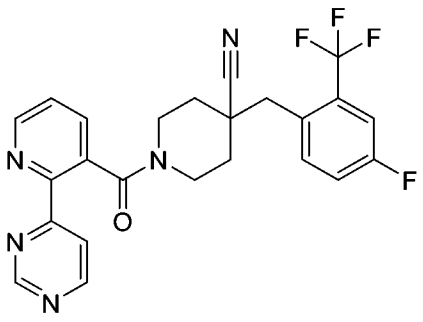
A243	
A244	
A245	
A246	
A247	
A248	

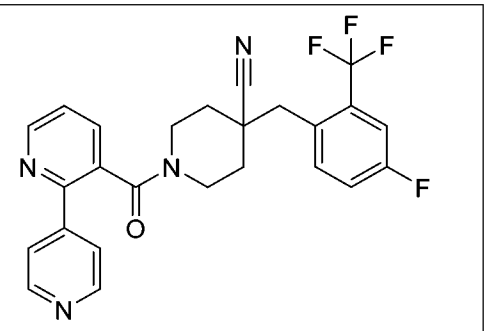
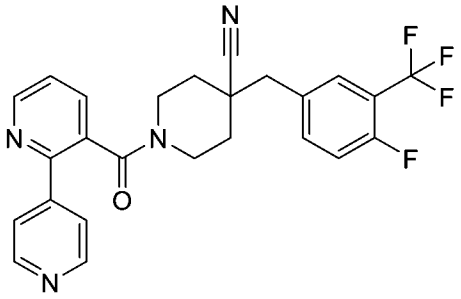
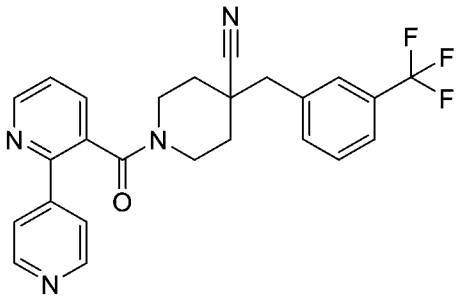
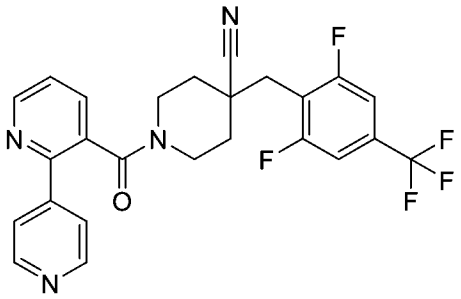
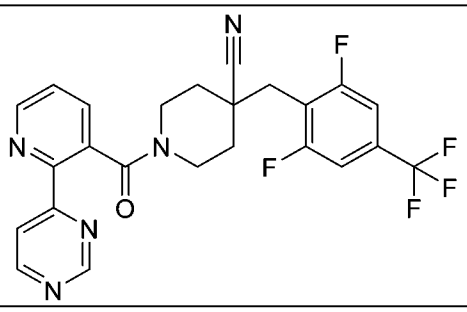
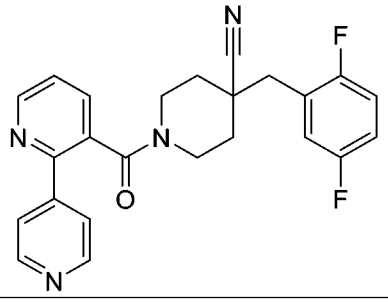
A249	
A250	
A251	
A252	
A253	
A254	

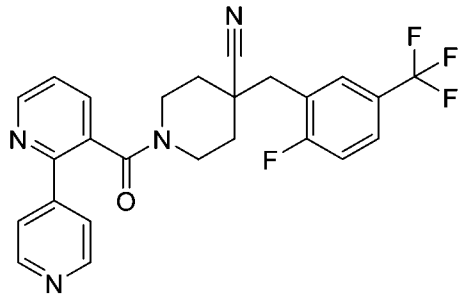
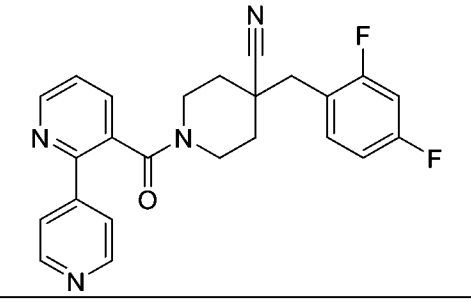
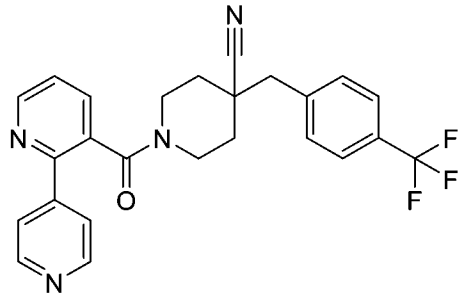
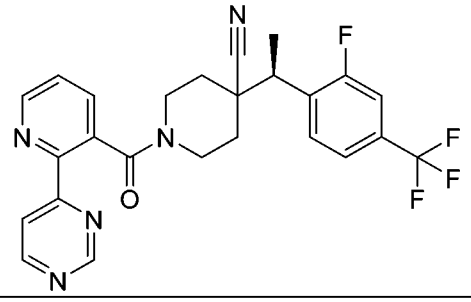
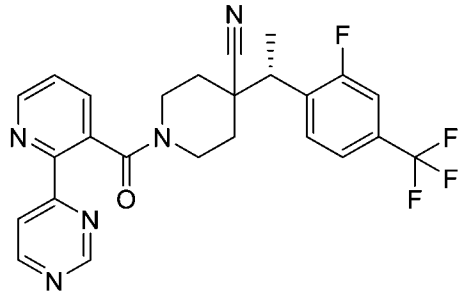
A255	
A256	
A257	
A258	
A259	

A260	
A261	
A262	
A263	
A264	
A265	

A266	
A267	
A268	
A269	
A270	
A271	

A272	
A273	
A274	
A275	
A276	

A277	
A278	
A279	
A280	
A281	
A282	

A283	
A284	
A285	
A286	
A287	

替代實施例

【0036】 於替代實施例中，式I化合物亦可包含一或多個同位素取代基。例如，氫可為^{2}H (D或氘)或^{3}H (T或氚)；碳可為例如^{13}C或^{14}C；氧可為例如^{18}O；氮可為例如^{15}N，及類似者。於其他實施例中，特定同位素

(例如，^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O或^{15}N)可表示佔據化合物之特定位點之元素之至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或至少99.9%的總同位素豐度。

醫藥組合物

【0037】 於另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物(例如，式I化合物或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之賦形劑。式I化合物可用於治療如本文中所述之某些病症。

【0038】 於某些實施例中，本發明之化合物係以有效量於醫藥組合物中提供。於某些實施例中，本發明之化合物係以治療上有效量提供。於某些實施例中，本發明之化合物係以預防上有效量提供。

【0039】 於某些實施例中，該醫藥組合物包含有效量之活性成分。於某些實施例中，該醫藥組合物包含治療上有效量之活性成分。於某些實施例中，該醫藥組合物包含預防上有效量之活性成分。

【0040】 本文中所提供之醫藥組合物可藉由各種途徑投與，包括(但不限於)經口(腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、透皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。

【0041】 一般而言，本文中所提供之化合物係以有效量投與。實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關環境，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者之症狀之嚴重度及類似者確定。

【0042】本文中所提供之醫藥組合物亦可經長期投與(「長期投與」)。長期投與係指化合物或其醫藥組合物歷時延長之時間段，例如，歷時3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等之投與，或可無限期地繼續，例如，持續個體之剩餘壽命。於某些實施例中，該長期投與意欲提供恆定含量之化合物於血液中，例如於治療窗內延長之時間段。

【0043】本發明之醫藥組合物可使用各種給藥方法進一步遞送。例如，於某些實施例中，該醫藥組合物可呈速注提供(例如)以將血液中之化合物之濃度提升至有效水平。速注劑量之放置取決於遍及身體所需之活性成分之全身含量，例如，肌肉內或皮下速注劑量允許活性成分之緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如，通過IV點滴)之速注允許快得多遞送，其將血液中之活性成分之濃度快速提升至有效水平。於其他實施例中，醫藥組合物可以連續輸注，例如，藉由IV點滴投與以提供個體之體內之活性成分之穩態濃度的維持。此外，於仍其他實施例中，醫藥組合物可首先以速注劑量，接著藉由連續輸注投與。

【0044】用於口服投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，更常見地，組合物係以單位劑型呈現以有助於精確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效果之預定量之活性物質，連同適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充之預量測之安瓿或注射器或於固體組合物之情況下，丸劑、錠劑、膠囊劑或類似者。於此等組合物中，化合物通常為較小組分(約0.1至約50重量%或較佳地約1至約40重量%)，其餘部分為各種媒劑或賦形劑及有助於形成所需給藥形式之加工助劑。

【0045】 利用口服給藥，1至5及尤其2至4及通常3個口服劑量/天為代表性方案。使用此等給藥模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg之本文中所提供之化合物，較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg，及尤其約1至約5 mg/kg。

【0046】 一般選擇透皮劑量以提供較使用注射劑量達成者相似或更低血液含量，一般而言範圍為約0.01至約20重量%，較佳地約0.1至約20重量%，較佳地約0.1至約10重量%，及更佳地約0.5至約15重量%之量。

【0047】 注射劑量水平範圍約0.1 mg/kg/小時至至少20 mg/kg/小時，全部持續約1至約120小時及尤其24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更多之預載入速注以達成適當穩態水平。針對40至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約5 g/天。

【0048】 適用於口服投與之液體形式可包含適宜水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及類似者。固體形式可包含例如下列成分中之任一者或相似性質之化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖，崩解劑，諸如藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0049】 可注射組合物通常係基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如以前，此等組合物中之活性化合物通常為較小組分，通常為約0.05至10重量%，其餘部分為可注射賦形劑及類似者。

【0050】 透皮組合物通常經調配成含有該(等)活性成分之局部軟膏

或乳霜。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基組合。或者，活性成分可呈乳霜利用例如水包油乳霜基調配。此等透皮調配物係此項技術中熟知且一般包含另外成分以增強活性成分或調配物之穩定性之真皮滲透。所有此等已知透皮調配物及成分包含於本文中所提供之範圍內。

【0051】 本文中所提供之化合物亦可藉由透皮裝置投與。因此，透皮投與可使用儲液器或多孔膜類型或固體基質變種之貼片實現。

【0052】 用於可經口投與、可注射或可局部投與之組合物之上述組分僅係代表性。其他材料以及加工技術及類似者於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分中闡述，其以引用的方式併入本文中。

【0053】 本發明之化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*中。

【0054】 本發明亦係關於本發明之化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。可用於製備醫藥上可接受之鹽之酸為形成無毒酸加成鹽者，即，含有藥理上可接受之陰離子之鹽，諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似者。

【0055】 於另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥上可接受之賦形劑，例如，適用於注射，諸如適用於靜脈內(IV)投與之組合物。

【0056】 醫藥上可接受之賦形劑包括任何及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、防腐劑、潤滑劑及類似者，如適於所需特定劑型，例如，注射。醫藥組合物劑之調配及/或製造之一般考量可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)，及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

【0057】 例如，可注射製劑(諸如無菌可注射水性懸浮液)可根據已知技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑調配。可採用之示例性賦形劑包括(但不限於)水、無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或林格氏(Ringer's)溶液。

【0058】 可注射組合物可經滅菌，例如，藉由通過細菌保留過濾器過濾，或藉由以無菌固體組合物之形式併入滅菌劑，在使用之前可將該等組合物溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0059】 一般而言，本文中所提供之化合物係以有效量投與。實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關環境，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重、反應、患者之症狀之嚴重度及類似者確定。

【0060】 組合物係以單位劑型呈現以有助於精確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效果之預定量之活性物質，連同適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充之預量測之安瓿或注射器。於此等組合物中，化合物通常為較小組分(約0.1重量%至約50重量%或較佳地約1重量%至約40重量%)，其餘部分為各種媒劑或載劑及有

助於形成所需劑型之加工助劑。

【0061】 本文中所提供之化合物可呈唯一活性劑投與，或其可與其他活性劑組合投與。於一個態樣中，本發明提供本發明之化合物與另一種藥理活性劑之組合。組合之投與可藉由對熟習此項技術者顯然之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0062】 雖然本文中所提供之醫藥組合物之描述原則上針對適用於向人類投與之醫藥組合物，但是熟習技工應瞭解，此等組合物一般適用於向所有類別之動物投與。為使該等組合物適用於向各種動物投與對適用於向人類投與之醫藥組合物之修改係充分理解，且一般獸醫藥理學家可利用普通實驗設計及/或進行此修改。醫藥組合物之調配及/或製造之一般考量可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

【0063】 於一個態樣中，提供一種套組，其包含包含式I化合物之組合物(例如，固體組合物)。

使用及治療方法

【0064】 本發明之一個特徵係關於可用作用於治療與CYP46A1之抑制相關之疾病(例如，痙攣、神經退化性疾病、癲癇、精神分裂症及自閉症譜系障礙)之治療劑的化合物。例如，於本發明之一個態樣中，本文中提供一種治療有需要之個體之病症之方法，該方法包括向該個體投與治療上有效量之本文中所述化合物或組合物，包含如本文中所定義之式I化合物。可藉由該化合物治療之病症之實例包括(但不限於)與CYP46A1之抑制相關之疾病(例如，痙攣、神經退化性疾病、癲癇及精神分裂症)、神經退化性疾病、癲癇、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)、痙攣、

及發展性及癲癇性腦病變。

【0065】 於一些實施例中，涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為神經退化性病症。於一些實施例中，該神經退化性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症。於某些實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為癲癇。於某些實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為發展性及癲癇性腦病變。於實施例中，該精神病係選自由精神分裂症、妄想症、情感性精神分裂症、抑鬱症及自閉症譜系障礙組成之群。於實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為痙攣。

【0066】 於某些實施例中，向個體長期投與該化合物。於某些實施例中，向個體經口、皮下、肌肉內、或靜脈內投與該化合物。於一些實施例中，該化合物係藉由口服投與途徑投與。

神經退化性疾病及病症

【0067】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療神經退化性疾病及病症。

【0068】 術語「神經退化性疾病」包括與神經元之結構或功能之進行性損失或神經元之死亡相關之疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕微、中度或嚴重認知損傷之相關症狀)；肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括治療及預防由情感性精神分裂症或由用於治療精神分裂症之藥物引起之癲癇發作)；良性健忘症；腦水腫；大腦共濟失調，包括麥克勞

(McLeod)神經棘紅細胞增多症症候群(MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如，脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞癡呆及老年癡呆；意識混亂；唐氏(Down)症候群；藥物誘發或藥劑誘發之帕金森症(諸如抗精神病藥誘發之急性靜坐不能、急性肌張力失常、帕金森症、或遲發性運動困難、抗精神病藥惡性症候群或藥劑誘發之姿勢性震顫)；癲癇；脆弱X染色體症候群；妥瑞氏(Gilles de la Tourette's)症候群；頭部創傷；聽力受損及喪失；亨廷頓氏病；雷諾斯氏(Lennox)症候群；左旋多巴誘發之運動困難；精神遲滯；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底變性、多發性全身萎縮、帕金森症-ALS癡呆複合症、帕金森氏病、腦炎後帕金森症、及進行性核上性麻痺)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣狀態或虛弱相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經棘紅細胞增多症、西登哈姆氏(Sydenham's)舞蹈症及有症狀舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，諸如複雜抽搐、簡單抽搐及有症狀抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及局灶性肌陣攣)、震顫(諸如靜止性震顫、姿勢性震顫及意向性震顫)及肌張力失常(包括軸性肌張力失常、肌張力失常性書寫痙攣、偏癱性肌張力失常、發作性肌張力失常及局灶性肌張力失常，諸如眼瞼痙攣、口腔下頜骨肌張力失常、及痙攣性肌張力失常及斜頸)；神經元損傷，包括眼睛損傷、視網膜病或眼睛之黃斑變性；跟隨大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低血氧症、缺氧症、圍產期窒息及心臟停搏之神經毒性損傷；青光眼(包括失明、正常眼內壓型視野狹窄之相關症狀)；帕金森氏病；癲癇發作；癲癇狀態；中風；耳鳴；管狀硬化症，及病毒感染誘發之神經退化(例

如，由獲得性免疫缺陷症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)跟隨大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦局部缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低血氧症、缺氧症、圍產期窒息及心臟停搏之神經毒性損傷。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防神經退化性病症之神經元功能特性之喪失。

精神病

【0069】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如，治療精神病。

【0070】 術語「精神病」包括與在個體之認知、情感調節或行為方面之臨床顯著紊亂相關的疾病及病症，其反映精神功能潛在之心理、生物或發展過程中之功能障礙。精神病包括(但不限於)精神分裂症(包括幻覺、妄想、解構型想法、無動機(avolition)及減少之情感表現之相關症狀)；妄想症；情感性精神分裂症；解離性認同疾患；抑鬱，亦被稱作抑鬱症(包括持續焦慮、無助感覺、無望感、悲觀、無價值感、低能量、不寧、入睡困難、失眠、應激性、疲勞、運動挑戰、對令人愉悅活動或習慣喪失興趣、喪失專注力、喪失能量、差自尊、不存在積極想法或計畫、過度睡眠、飲食過量、胃口喪失、失眠、自我傷害、自殺的想法、及自殺嘗試之相關症狀)；精神重度抑鬱(PMD)；自閉症譜系障礙；自閉症(包括受損社交互動及受損口頭及非口頭交流之相關症狀)；雙相障礙(包括焦慮及情緒波動之相關症狀)；及注意力缺乏/多動症(包括注意力缺乏、過動及衝動之相關症狀)。

癲癇

【0071】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療本文中所述病症，諸如癲癇、發展性及癲癇性腦病變、癲癇狀態或癲癇發作。

【0072】 癲癇為特徵在於復發性不可預測之自發癲癇發作之陣發性腦功能障礙之症候群。大腦功能障礙為顳葉癲癇之經識別之併發症且其係與癲癇發作產生、運動缺乏及記憶損傷相關。癲癇之類型可包括(但不限於)全身性癲癇，例如，兒童期失神癲癇、青少年肌陣攣性癲癇、癲癇伴覺醒期大發作型癲癇、韋斯特(West)症候群、雷諾斯-加斯多二氏(Lennox-Gastaut)症候群，部分癲癇，例如，顳葉癲癇、前葉癲癇、兒童期之良性局灶性癲癇。

癲癇性腦病變

【0073】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療發展性及癲癇性腦病變。

【0074】 癲癇性腦病變為病狀，其中神經病惡化可完全或部分歸因於癲癇活動。其可係由於極頻繁或嚴重癲癇發作及/或亞連續陣發性發作間活動。發展性及癲癇性腦病變表示一組癲癇病症，其於生命早期出現且特徵在於耐藥性全身性或局灶性癲癇發作、持續嚴重腦電圖(EEG)異常及認知功能障礙或下降。

癲癇發生(Epileptogenesis)

【0075】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例

如治療癲癇發生。

【0076】 癲癇發生為漸進過程，藉由該過程正常腦發展癲癇(慢性病狀，其中癲癇發作出現)。癲癇發生自藉由初始損害(例如，癲癇狀態)沉澱之神經元損傷產生。

癲癇狀態(SE)

【0077】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療癲癇狀態(SE)。

【0078】 癲癇狀態(SE)可包括例如痙攣性癲癇狀態，例如，早期癲癇狀態、建立之癲癇狀態、難治性癲癇狀態、超難治性癲癇狀態；非痙攣性癲癇狀態，例如，全身性癲癇狀態、複雜部分癲癇狀態；全身性週期性癲癇樣放電；及週期性側面癲癇樣放電。痙攣性癲癇狀態特徵在於痙攣性癲癇狀態癲癇發作之存在，且可包括早期癲癇狀態、建立之癲癇狀態、難治性癲癇狀態、超難治性癲癇狀態。早期癲癇狀態係經一線療法治療。建立之癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線療法治療，其持久，及投與二線療法。難治性癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線及二線療法治療，其持久，及一般投與全身麻醉劑。超難治性癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線療法、二線療法及全身麻醉劑治療24小時或更多，其持久。

【0079】 非痙攣性癲癇狀態可包括例如局灶性非痙攣性癲癇狀態，例如，複雜部分非痙攣性癲癇狀態、簡單部分非痙攣性癲癇狀態、細微非痙攣性癲癇狀態；全身性非痙攣性癲癇狀態，例如，晚期發作失神非痙攣性癲癇狀態、非典型失神非痙攣性癲癇狀態或典型失神非痙攣性癲癇狀

態。

痙攣

【0080】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療痙攣。

【0081】 痙攣為一陣陣連同大腦內神經細胞之異常電興奮發生之疾病，其包括肌肉抽筋、意識水平之變化或昏睡、噁心、嚴重頭痛、突然麻木及嘔吐之相關症狀。痙攣為阿茲海默氏病之特徵性臨床發現中之一者。

組合療法及治療

【0082】 當本發明之化合物應用於上述疾病各者時，其可與針對該疾病一般採用之藥劑或治療方法組合投與。組合投與可藉由對熟習此項技術者顯然之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0083】 待與本發明之化合物組合使用之藥劑(下文中縮寫為「伴隨藥物」)之實例包括乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，多奈哌齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)、紮那哌齊(zanapezil)等)、抗癡呆劑(例如，美金剛胺(memantine))；β澱粉樣蛋白產生、分泌、累積、凝聚及/或沉積之抑制劑；β分泌酶抑制劑(例如，6-(4-聯苯基)甲氧基-2-[2-(N,N-二甲胺基)乙基]四氫萘、6-(4-聯苯基)甲氧基-2-(N,N-二甲胺基)甲基四氫萘、6-(4-聯苯基)甲氧基-2-(N,N-二丙胺基)甲基四氫萘、2-(N,N-二甲胺基)甲基-6-(4'-甲氧基聯苯-4-基)甲氧基四氫萘及6-(4-聯苯基)甲氧基-2-[2-(N,N-二乙胺基)乙基]四氫萘)、γ分泌酶抑制劑、β澱粉樣蛋白凝聚抑制劑(例如，PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-368 (JP-A-11-514333)及PPI-558 (JP-A-2001-500852))、β澱粉樣蛋白疫

苗、β澱粉樣蛋白降解酶及類似者、大腦功能活化劑(例如，阿尼西坦(aniracetam)、尼麥角林(nicergoline))、用於帕金森氏病之其他治療藥物(例如，多巴胺受體促效劑)、單胺氧化酶(MAO)抑制劑(例如，苄甲炔胺(deprenyl)、思吉寧(Selgiline)(司來吉蘭(selegiline))、瑞馬西胺(remacemide)、利魯唑(riluzole))、抗膽鹼能劑(例如，三己芬迪(trihexyphenidyl)、比哌立登(biperiden))、COMT抑制劑(例如，恩他卡朋(entacapone))、用於肌萎縮性脊髓側索硬化症之治療藥物(例如，利魯唑等、神經營養因子)、用於由於癡呆進展之異常行為、遊走及類似者之治療藥物(例如，鎮靜藥物、抗焦慮藥物)、細胞凋亡抑制劑(例如，CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347)、神經元分化或再生促進劑(例如，來普立寧(leteprinim)、沙利羅登(xaliproden) (SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、神經營養肽(prosaptide)、5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]異吲哚啉及光學活性形式、鹽及水合物)、抗抑鬱劑(例如，地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine)、曲馬多(tramadol))、抗癲癇藥物(例如，拉莫三嗪(lamotrigine))、抗焦慮藥物(例如，苯并二氮呯(benzodiazepine))、非類固醇抗發炎藥物(例如，美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來考昔(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、阿司匹林(aspirin))、疾病改變抗風濕病藥物(DMARD)、抗細胞激素藥物(例如，TNF抑制劑、MAP激酶抑制劑)、類固醇藥物(例如，地塞米松(dexamethasone)、己雌酚(hexestrol)、乙酸可的松(cortisone acetate))、用於失禁或頻繁排尿之治療劑(例如，鹽酸黃酮哌酯(flavoxate)、鹽酸奧昔布寧(oxybutynin)、鹽酸

丙哌維林(propiverine))、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西地那非(sildenafil)(檸檬酸鹽))、多巴胺促效劑(例如，阿樸嗎啡(apomorphine)等)、抗心律不齊劑(例如，美西律(mexiletine))、性激素或其衍生物(例如，孕酮、雌二醇、苯甲酸雌二酯)、用於骨質疏鬆症之治療劑(例如，α骨化醇(alfacalcidol)、鈣三醇(calcitriol)、鈣寧(elcatonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黃酮(ipriflavone)、帕米膦酸二鈉(disodium pamidronate)、阿侖膦酸鈉水合物 (sodium alendronate hydrate)、因卡膦酸二鈉(disodium incadronate))、副甲狀腺激素(PTH)、鈣受體拮抗劑、用於失眠之治療藥物(例如，苯并二氮呯藥劑、非苯并二氮呯藥劑、褪黑素(melatonin)促效劑)、及用於精神分裂症之治療藥物(例如，典型抗精神病藥，諸如氟哌啶醇(haloperidol)及類似者；非典型抗精神病藥，諸如氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、阿利哌唑(aripiprazole)及類似者；作用於代謝型麩胺酸鹽受體或結合離子通道之麩胺酸鹽受體上之藥劑；磷酸二酯酶抑制劑)。

【0084】 此外，與自胚胎幹細胞或神經組織、或胎兒神經組織製備之神經幹細胞或神經前驅細胞之移植方法組合使用，及於移植後與醫藥劑(諸如免疫抑制劑)組合使用及類似者。

【0085】 此外，本發明之化合物可與下列伴隨藥物組合使用。

1.用於糖尿病併發症之治療劑

【0086】 例如，可提及醛糖還原酶抑制劑(例如，托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112)、神經營養因子及其增加劑(例如，NGF、NT-3、BDNF、述於

WO01/14372中之神經營養因子及增加藥物(例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、神經再生促進劑(例如，Y-128)、PKC抑制劑(例如，魯伯斯塔(ruboxistaurin)甲磺酸鹽)、AGE抑制劑(例如，ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、pyratoxanthine、N-苯甲醯甲基(phenacyl)噻唑鎓溴化物(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡若多瑞(Pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine))、活性氧清除劑(例如，硫辛酸(thioctic acid))、腦血管舒張劑(例如，泰必利(tiapride)、美西律(mexiletine))、生長抑素(somatostatin)受體促效劑(例如，BIM23190)、細胞凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑及類似者。

2.用於高脂血症之治療劑

【0087】例如，斯達汀(statin)化合物(例如，普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如，鈉鹽、鈣鹽))、角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑(例如，乙酸拉帕司他(lapaquistat)或其鹽)、纖維酸(fibrate)化合物(例如，苯紮貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、西貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate))、ACAT抑制劑(例如，阿伐麥布(Avasimibe)、埃夫麥布(Eflucimibe))、陰離子交換樹脂(例如，消膽胺(cholestyramine))、普羅布考(probucol)、菸鹼酸藥物(例如，尼可莫爾(nicomol)、菸鹼酸戊四醇酯(niceritrol))、甘六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物甾醇(phytosterol)(例如，豆固醇(soysterol)、γ穀維素(oryzanol))及類似者。

3.利尿劑

【0088】 例如，黃嘌呤衍生物(例如，水楊酸鈉可可鹼、水楊酸鈣可可鹼)、噻嗪製劑(例如，乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯甲噻嗪(trichloromethyazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、聚噻嗪(polythiazide)、甲基氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛甾酮製劑(例如，螺內酯(spironolactone)、三胺喋呤(triamterene))、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺劑(例如，氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿佐塞米(azosemide)、異山梨醇(isosorbide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋喃苯胺酸(furosemide)及類似者。

4.化療劑

【0089】 例如，烷基化劑(例如，環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide))、代謝拮抗劑(例如，胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶或其衍生物)、抗腫瘤抗生素(例如，絲裂黴素(mitomycin)、阿黴素(Adriamycin))、源自植物之抗腫瘤劑(例如，長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(Taxol))、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依託泊苷(etoposide)及類似者。在此等中，氟鐵龍(Furtulon)及新氟鐵龍(NeoFurtulon)(其為5-氟尿嘧啶衍生物)及類似者係較佳。

5.免疫治療劑

【0090】 例如，微生物或細菌組分(例如，胞壁醯二肽衍生物、溶鏈

菌製劑(Picibanil))、具有免疫潛在活性之多醣(例如，蘑菇多醣(lentinan)、裂褶菌素(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin))、藉由遺傳工程改造技術獲得之細胞激素(例如，干擾素、介白素(IL))、群落刺激因子(例如，粒細胞群落刺激因子、促紅細胞生成素(erythropoietin))及類似者，較佳為介白素，諸如IL-1、IL-2、IL-12及類似者。

6.抗血栓形成劑

【0091】 例如，肝素(heparin) (例如，肝素鈉、肝素鈣、達肝素(dalteparin)鈉)、華法令(warfarin) (例如，華法令鉀)、抗凝血酶藥物(例如，阿戈托班(argatroban))、溶解血栓劑(例如，尿激酶(urokinase)、替來激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))、血小板聚集抑制劑(例如，鹽酸噻氯匹定(ticlopidine)、西洛他唑(cilostazol)、甘六烷五烯酸乙酯、貝前列素(beraprost)鈉、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate))及類似者。

7.惡病質改善藥劑

【0092】 例如，環氧合酶抑制劑(例如，吲哚美辛等) [Cancer Research，第49卷，第5935至5939頁，1989]、孕酮衍生物(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)) [Journal of Clinical Oncology，第12卷，第213至225頁，1994]、糖皮質激素(glucosteroids) (例如，地塞米松等)、美托拉麥(metoclopramide)劑、四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)劑(公開案全部係如上所提及)、脂肪代謝改良劑(例如，二十碳五烯酸等) [British Journal of Cancer，第68卷，第314至318頁，1993]、生長激素、IGF-1、或惡病質誘發因子之抗體，諸如TNF-α、LIF、IL-6、制瘤素(oncostatin) M及類似者。

【0093】 上述伴隨藥物中之兩種或更多種可以適宜比率組合使用。

【0094】 亦可將本發明之化合物與生物(例如，抗體、疫苗製劑及類似者)組合或作為與基因療法方法及類似者組合之組合療法應用於以上提及疾病各者。

【0095】 抗體及疫苗製劑之實例包括血管收縮素(angiotensin) II之疫苗製劑、CETP之疫苗製劑、CETP抗體、TNF.α抗體及其他細胞激素之抗體、澱粉樣蛋白β疫苗製劑、1型糖尿病疫苗(例如，由Peptor Ltd.製造之DIAPEP-277)、抗HIV抗體、HIV疫苗製劑及類似者、細胞激素之抗體或疫苗製劑、腎素(renin)-血管收縮素酵素及其產品、涉及血液脂質代謝之酵素或蛋白質之抗體或疫苗製劑、涉及血液凝結或纖維蛋白溶解系統之酵素或蛋白質之抗體或疫苗、涉及糖代謝或胰島素抗性之蛋白質之抗體或疫苗製劑及類似者。

【0096】 此外，與涉及生長因子(諸如GH、IGF及類似者)之生物製劑組合使用係可能的。

【0097】 基因療法方法之實例包括使用關於細胞激素、腎素-血管收縮素酵素及其產品、G蛋白、G蛋白結合受體及其磷酸化酶之基因之治療方法；使用DNA誘餌(諸如NF.κ.B誘餌及類似者)之治療方法；使用反義之治療方法；使用關於涉及血液脂質代謝之酵素或蛋白質之基因(例如，關於膽固醇或甘油三酸酯或HDL-膽固醇或血液磷脂之代謝、排泄或吸收之基因)之治療方法；使用關於涉及靶向外周血管之堵塞之血管生成療法及類似者之酵素或蛋白質(例如生長因子，諸如HGF、VEGF等)之基因的治療方法；使用關於涉及糖代謝或胰島素抗性之蛋白質之基因的治療方法；細胞激素(諸如TNF及類似者)之反義；及類似者。

【0098】 此外，可與各種器官再生方法(諸如心臟再生、腎再生、臟再生、血管再生及類似者)或利用骨髓細胞(髓單核細胞、骨髓幹細胞)之細胞移植療法或利用組織工程改造之人造器官(例如，人造血管及心肌細胞片)組合使用。

【0099】 本發明之化合物及伴隨藥物之投與時間係不受限制，且其可同時或以錯開方式向投與個體投與。此外，本發明之化合物及伴隨藥物可呈含有各活性成分之兩種製劑或含有兩種活性成分之單一製劑投與。

【0100】 伴隨藥物之劑量可基於臨床情況所採用之劑量大致確定。本發明之化合物與伴隨藥物之混合比率可根據投與個體、投與途徑、目標疾病、症狀、組合及類似者大致確定。當投與之個體為人類時，例如，可以相對於1重量份本發明化合物之0.01至100重量份使用伴隨藥物。

化學定義

【0101】 以下更詳細描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表，CAS版本，*Handbook of Chemistry and Physics*，第75版，內封面識別，且特定官能基一般係如其中所述定義。此外，有機化學之一般原理，以及特定官能部分及反應性述於Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*，第5版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*，第3版，Cambridge University Press, Cambridge, 1987中。

【0102】 異構體(例如立體異構體)可藉由熟習此項技術者已知之方

法自混合物分離，該等方法包括對掌性高效液相層析法(HPLC)及對掌性鹽之形成及結晶；或較佳異構體可藉由不對稱合成製備。參見，例如，Jacques 等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962)；及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*第268頁(E.L. Eliel編輯，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上無其他異構體之個別異構體及或者，呈各種異構體之混合物的本文中所述之化合物。

【0103】 具有相同分子式但是其原子之鍵結或其原子於空間之排列之性質或順序不同的化合物被稱作「異構體」。其原子於空間之排列不同之異構體被稱作「立體異構體」。非彼此之鏡像之立體異構體被稱作「非對映異構體」及為彼此之不可疊加鏡像之彼等被稱作「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心，例如，其可鍵結至四個不同基團時，一對對映異構體係可能。對映異構體可藉由其不對稱中心之絕對構型表徵且藉由Cahn及Prelog之R-及S-定序規則，或藉由分子使偏振光之平面旋轉及指定為右旋或左旋(即，各自呈(+)或(–)-異構體)之方式描述。對掌性化合物可呈個別對映異構體或呈其混合物存在。含有相等比例之對映異構體之混合物被稱作「外消旋混合物」。

【0104】 如本文中所用，純對映異構體化合物係實質上無化合物之其他對映異構體或立體異構體(即，對映異構體過量)。換言之，化合物之「S」型係實質上無化合物之「R」型及因此，為「R」型之對映異構體過量。術語「對映異構體純」或「純對映異構體」表示化合物包含超過75重

量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之對映異構體。於某些實施例中，該等重量係基於化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。如本文中所用，術語「非對映異構體純度」係指具有所述絕對立體化學之化合物之量，表示為所述化合物及其非對映異構體之總量之百分比。術語「非對映異構體純」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之非對映異構體。用於測定非對映異構體及對映異構體純度之方法係此項技術中熟知。非對映異構體純度可藉由能定量區分化合物與其非對映異構體之任何分析方法(諸如高效液相層析法(HPLC))測定。

【0105】 於本文中所提供之組合物中，對映異構體純化合物可與其他活性或不活性成分存在。例如，包含對映異構體純R-位置/中心/碳化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純R-化合物。於某些實施例中，此等組合物中之對映異構體純R-化合物可(例如)包含至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物，以該化合物之總重量計。例如，包含對映異構體純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純S-化合物。於某些實施例中，此等組合

物中之對映異構體純S-化合物可(例如)包含至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物，以該化合物之總重量計。於某些實施例中，活性成分可與少量或無賦形劑或載劑進行調配。

【0106】 如本文中所用，術語「非對映異構體純度」係指具有所述絕對立體化學之化合物之量，表示為所述化合物及其非對映異構體之總量之百分比。術語「非對映異構體純」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之非對映異構體。用於測定非對映異構體及對映異構體純度之方法係此項技術中熟知。非對映異構體純度可藉由能定量區分化合物與其非對映異構體之任何分析方法(諸如高效液相層析法(HPLC))測定。

【0107】 本文中可使用之冠詞「一(a/an)」係指冠詞之語法賓語中之一者或超過一者(即，至少一者)。舉例而言，「一類似物」意指一種類似物或超過一種類似物。

【0108】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例如，「C_{1-6} 烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}烷基。

【0109】 下列術語意欲具有以下隨其呈現之含義且可用於理解本發明之描述及預期範圍。

【0110】「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基之基團(「C_{1-20}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、第三丁基(C_4)、第二丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、第三戊基(C_5)及正己基(C_6)。除非另有指定，否則烷基之各實例獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基(例如，1至4個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烷基」)。常見烷基縮寫包括Me (-CH_3)、Et (-CH_2CH_3)、iPr (-$CH(CH_3)_2$)、nPr (-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu (-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu (-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0111】「伸烷基」係指二價飽和烴。伸烷基可由-$(CH_2)_n$-、-(CH_2)-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_8$-、-$(CH_2)_9$-或-$(CH_2)_{10}$-表示。於一些實施例中，伸烷基可為指定數目之碳原子，例如，C_1-C_4伸烷基、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_2伸烷基。除非另有指定，否則伸烷基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之伸烷基」)或經一或多個取代基(例如1至4個取代基、1至3個取代基、或1個取代基)取代(「經取代之伸烷基」)，該等取代基可為鹵基、-NO_2、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6環烷基。伸烷基縮寫

包括 -(CH(CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH$_2$CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_3$)CH$_2$)- 、 -(CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-、-(CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$)-、-(CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$)-、-(CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-及-(CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-。

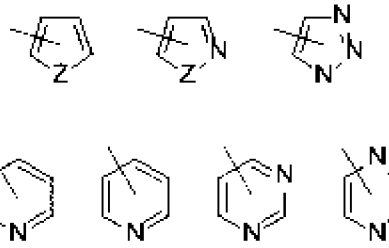
【0112】「芳基」係指具有芳族環體系中提供之6至14個環碳原子及0個雜原子之單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2芳族環體系(例如，具有環狀陣列中共用之6、10或14個π電子)之基團(「C$_{6-14}$芳基」)。於一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C$_6$ 芳基」；例如，苯基)。「芳基」亦包括環體系，其中如本文中所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中連接之基團或點係在芳基環上，及於此等實例中，碳原子之數目繼續指定芳基環體系中之碳原子之數目。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯之基團。特定芳基包括苯基及茚基。除非另有指定，否則芳基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之芳基」) 或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。

【0113】「雜芳基」係指具有芳族環體系中提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員單環或雙環4n+2芳族環體系(例如，具有環狀陣列中共用之6或10個π電子)之基團，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至10員雜芳基」)。於含有一或多個氮原子之雜芳基中，連接點可為碳或氮原子，只要價許可。雜芳基雙環體系可包含一或多個雜原子於一或兩個環中。「雜芳基」包括環體系，其中如上所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中該連接點係在雜芳基環上，及於此等實例中，環成員之數目繼續指定雜芳基環體系中之環成員數目。

【0114】 於一些實施例中，雜芳基為芳族環體系中提供之1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。於一些實施例中，雜芳基為具有芳族環體系中提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1至3個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1至2個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1個環雜原子。除非另有指定，否則雜芳基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。

【0115】 含有一個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基。含有三個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)四唑基。含有一個雜原子之示例性6-員雜芳基包括(不限於)吡啶基。含有兩個雜原子之示例性6-員雜芳基包括(不限於)嗒嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三或四個雜原子之示例性6-員雜芳基各自包括(不限於)三嗪基及四嗪基。

【0116】 代表性雜芳基之實例包括下列：



其中各Z係選自羰基、N、NR^{65}、O及S；且R^{65}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5至10員雜芳基。

【0117】「伸烷基橋」係指連接相同環結構之兩個不同碳之直鏈或分支鏈二價烴橋。該伸烷基橋可連接環結構內之任何兩個碳。於一些實施例中，伸烷基橋可為指定數目之碳原子，例如，C_1-C_6伸烷基橋、C_1-C_5伸烷基橋、C_1-C_4伸烷基橋、C_1-C_3伸烷基橋或C_1-C_2伸烷基橋。除非另有指定，否則伸烷基橋之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之伸烷基橋」)或經一或多個取代基(例如1至4個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之伸烷基橋」)，該等取代基可為鹵基、-NO_2、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6 烷基或C_1-C_6環烷基。伸烷基橋之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、四亞甲基及伸正丁基。

【0118】「含氮雜芳基」係指含有至少一個氮原子之單環芳族雜環基。示例性含氮雜芳基包括(但不限於)吡咯基、噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基)、嗒嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、氮雜環庚烷基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、二噻嗪基及噁嗪基。

【0119】當用於描述化合物或化合物上存在之基團時，「雜」意指該化合物或基團中之一或多個碳原子已經氮、氧或硫雜原子置換。雜可應用於上述烴基中之任一者，諸如具有1至5個，及特定言之1至3個雜原子之烷基(例如，雜烷基)、環烷基(例如，雜環基)、芳基(例如，雜芳基)、環烯基(例如，雜環烯基)及類似者。

【0120】「碳環基」或「碳環」係指具有非芳族環體系中之3至10個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)及0個雜原子之非芳族環狀烴基之基團。於一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。於一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。於一些實施例

中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}碳環基」)。示例性C_{3-6}碳環基包括(不限於)環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及類似者。示例性C_{3-8}碳環基包括(不限於)上述C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚四烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及類似者。示例性C_{3-10}碳環基包括(不限於)上述C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及類似者。如上述實例所說明，於某些實施例中，該碳環基係單環(「單環碳環基」)或含有稠合、橋接或螺環體系，諸如雙環體系(「雙環碳環基」)且可係飽和或可係部分不飽和。「碳環基」亦包括環體系，其中如上所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中該連接點係在碳環基環上，及於此等實例中，碳之數目繼續指定碳環環體系中之碳之數目。除非另有指定，否則碳環基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。於某些實施例中，該碳環基為未經取代之C_{3-10}碳環基。於某些實施例中，該碳環基為經取代之C_{3-10}碳環基。

【0121】 於一些實施例中，「碳環基」為具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-10}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}環烷基」)。C_{5-6}環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_6)。C_{3-6}環烷基

之實例包括上述C_{5-6}環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8}環烷基之實例包括上述C_{3-6}環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另有指定，否則環烷基之各實例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。於某些實施例中，該環烷基為未經取代之C_{3-10}環烷基。於某些實施例中，該環烷基為經取代之C_{3-10}環烷基。

【0122】「雜環基」或「雜環狀」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3-至10-員非芳族環體系之基團，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3至10員雜環基」)。於含有一或多個氮原子之雜環基中，連接點可為碳或氮原子，只要價許可。雜環基可係單環(「單環雜環基」)或稠合、橋接或螺環體系，諸如雙環體系(「雙環雜環基」)，且可係飽和或可係部分不飽和。雜環基雙環環體系可包含一或多個雜原子於一或兩個環中。「雜環基」亦包括環體系，其中如上所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合，其中該連接點係在碳環基或雜環基環上，或環體系，其中如上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中該連接點係在雜環基環上，及於此等實例中，環成員之數目繼續指定雜環基環體系中之環成員之數目。除非另有指定，否則雜環基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代「經取代之雜環基」)。於某些實施例中，該雜環基為未經取代之3至10員雜環基。於某些實施例中，該雜環基為經取代之3至10員雜環基。

【0123】於一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5至10員雜環基」)。於一些實施例中，雜環基為具有環碳

原子及1至4個環雜原子之5至8員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜環基」)。於一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜環基」)。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1至3個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1至2個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1個環雜原子。

【0124】 含有一個雜原子之示例性3-員雜環基包括(不限於)氮雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之示例性4-員雜環基包括(不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮基。含有兩個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)二氧雜環戊烷基、氧雜硫雜環戊烷基、二硫雜環戊烷基及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基、及噻喃基。含有兩個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)哌嗪基、嗎啉基、二噻喃基、二噁烷基。含有三個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)三嗪烷基。含有一個雜原子之示例性7-員雜環基包括(不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之示例性8-員雜環基包括(不限於)氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。稠合至C_6芳基環之示例性5-員雜環基(本文中亦稱作5,6-雙環雜環)包括(不限於)吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、

苯并噁唑啉酮基及類似者。稠合至芳基環之示例性6-員雜環基(本文中亦稱作6,6-雙環雜環)包括(不限於)四氫喹啉基、四氫異喹啉基及類似者。

【0125】「烷氧基」係指基團-OR^{29}，其中R^{29}為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。特定烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基為低碳數烷氧基，即，具有1與6個之間碳原子。其他特定烷氧基具有1與4個之間碳原子。

【0126】於某些實施例中，R^{29}為具有1或多個取代基，例如1至5個取代基，及特定言之1至3個取代基，特定言之1個取代基之基團，該等取代基選自由以下組成之群：胺基、經取代之胺基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_3-C_{10}環烷基、4至10員雜環基、鹵素、5至10員雜芳基、羥基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-及芳基-$S(O)_2$-。示例性「經取代之烷氧基」包括(但不限於)-O-$(CH_2)_t$ (C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$ (5至10員雜芳基)、-O-$(CH_2)_t$ (C_3-C_{10}環烷基)及-O-$(CH_2)_t$ (4至10員雜環基)，其中t為0至4之整數且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基自身可經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵基、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、未經取代之C_1-C_4羥烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。特定示例性「經取代之烷氧基」為-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-環丙基、-OCH_2CH_2OH及-$OCH_2CH_2NMe_2$。

【0127】「鹵烷氧基」係指經由氧橋(醇基之氧)連接之如本文中所

定義之鹵烷基。

【0128】「鹵基」或「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。於某些實施例中，鹵基為氟或氯。

【0129】「鹵烷基」係指其中烷基經一或多個鹵素取代之烷基基團。典型鹵烷基包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基、二氯甲基、二溴乙基、三溴甲基、四氟乙基及類似者。

【0130】如本文中所定義之烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如，「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，無論是否前面加上術語「視情況」，術語「經取代」意指基團(例如，碳或氮原子)上存在之至少一個氫經許可取代基(例如，在取代後導致穩定化合物(例如，不自發經歷諸如藉由重排、環化、消除或其他反應之轉化之化合物)之取代基)置換。除非另有指定，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，及當任何給定結構中之超過一個位置被取代時，該取代基在各位置處係相同或不同。期望術語「經取代」包括經有機化合物之所有許可取代基，導致穩定化合物之形成之本文中所述取代基中之任一者取代。本發明涵蓋任何及所有此等組合以達成穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或如本文中所述之任何適宜取代基，該等取代基滿足雜原子之價且導致穩定部分之形成。

【0131】示例性碳原子取代基包括(但不限於)鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{aa}$、$-ON(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、$-SR^{aa}$、$-SSR^{cc}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2H$、-CHO、-

$C(OR^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$-NR^{bb}CO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-SO_2N(R^{bb})_2$、$-SO_2R^{aa}$、$-SO_2OR^{aa}$、$-OSO_2R^{aa}$、$-S(=O)R^{aa}$、$-OS(=O)R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-OSi(R^{aa})_3$、$-C(=S)N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=S)SR^{aa}$、$-SC(=S)SR^{aa}$、$-SC(=O)SR^{aa}$、$-OC(=O)SR^{aa}$、$-SC(=O)OR^{aa}$、$-SC(=O)R^{aa}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-OP(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$、$-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、$-P(=O)(NR^{bb})_2$、$-OP(=O)(NR^{bb})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-OP(R^{cc})_2$、$-OP(R^{cc})_3$、$-B(R^{aa})_2$、$-B(OR^{cc})_2$、$-BR^{aa}(OR^{cc})$、$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$鹵烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{3-10}$碳環基、3至14員雜環基、$C_{6-14}$芳基及5至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；或碳原子上之兩個孿氫經基團=O、=S、$=NN(R^{bb})_2$、$=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、$=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、$=NR^{bb}$或$=NOR^{cc}$置換；

R^{aa}之各實例係獨立地選自C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14}芳基、及5至14員雜芳基，或兩個R^{aa}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{bb}之各實例係獨立地選自氫、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、-

$C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或兩個R^{bb}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{cc}之各實例係獨立地選自氫、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5至14員雜芳基，或兩個R^{cc}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{dd}之各實例係獨立地選自鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-OH$、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、$-SH$、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、3至10員雜環基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個孿R^{dd}取代基可接合以形成=O或=S；

R^{ee}之各實例係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3至10員雜環基、及5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；

R^{ff}之各實例係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、3至10員雜環基、C_{6-10}芳基及5至10員雜芳基，或兩個R^{ff}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；且

R^{gg}之各實例獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OC_{1-6}烷基、-$ON(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$N(C_{1-6}$烷基$)_3^+X^-$、-$NH(C_{1-6}$烷基$)_2^+X^-$、-$NH_2(C_{1-6}$烷基$)^+X^-$、-$NH_3^+X^-$、-$N(OC_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1-6}烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、-OCO_2(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-$NHC(=O)NH_2$、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、-$OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、-

$C(=NH)NH_2$、-$OC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$OC(NH)NH(C_{1-6}$烷基)、-$OC(NH)NH_2$、-$NHC(NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$NHC(=NH)NH_2$、-$NHSO_2(C_{1-6}$烷基)、-$SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$SO_2NH(C_{1-6}$烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2C_{1-6}烷基、-SO_2OC_{1-6}烷基、-OSO_2C_{1-6}烷基、-SOC_{1-6}烷基、-$Si(C_{1-6}$烷基$)_3$、-$OSi(C_{1-6}$烷基$)_3$、-$C(=S)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$C(=S)NH(C_{1-6}$烷基)、$C(=S)NH_2$、-$C(=O)S(C_{1-6}$烷基)、-$C(=S)SC_{1-6}$烷基、-$SC(=S)SC_{1-6}$烷基、-$P(=O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$P(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$OP(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$OP(=O)(OC_{1-6}$烷基$)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基；或兩個R^{gg}取代基可接合以形成=O或=S；其中X^-為抗衡離子。

其他定義

【0132】「醫藥上可接受」意指由聯邦或州政府之監管機構或除美國外之國家之對應機構批准或可批准，或於美國藥典或其他一般知曉之藥典中所列用於動物及更特定言之人類者。

【0133】「醫藥上可接受之鹽」係指為醫藥上可接受且具有本發明化合物之所需藥理活性之本發明化合物之鹽。特定言之，此等鹽係無毒，可為無機或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。具體而言，此等鹽包括：(1)與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者之無機酸形成之酸加成鹽；或與諸如以下之有機酸形成之酸加成鹽：乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-

甲酸、葡庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、四丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏酸及類似者；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子，例如，鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子置換；或與無機鹼，諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及類似者配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及類似者；及當化合物含有鹼性官能基時，無毒有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及類似者。術語「醫藥上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受之陽離子抗衡離子。此等陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及類似者例示。參見，例如，Berge等人，*J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

【0134】「醫藥上可接受之載劑」係指為醫藥上可接受之物質能向個體或在個體上投與之組合物、載劑、稀釋劑及試劑。醫藥上可接受之載劑可涉及將標的劑自身體之一個器官或部分攜帶或運送至身體之另一個器官或部分。載劑可呈固體、半固體或液體稀釋劑、乳霜或膠囊之形式。可將活性成分與醫藥上可接受且與活性成分相容之賦形劑混合且以適用於本文中所述治療方法之量。適宜賦形劑為(例如)水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇或類似者及其組合。

【0135】設想投與之「個體」包括(但不限於)人類個體(即，任何年齡組之男性或女性，例如，小兒科個體(例如，嬰兒、兒童、少年)或成人個體(例如，年輕成人、中年成人或老年成人))及/或非人類動物，例如，哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，食蟹猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、齧齒動物、貓及/或狗。於某些實施例中，該個體為人類。於

某些實施例中，該個體為非人類動物。

【0136】 於某些實施例中，在氧原子上存在之取代基為氧保護基(亦稱作羥基保護基)。氧保護基包括(但不限於)-R^{aa}、-$N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$S(=O)R^{aa}$、-SO_2R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$及-$P(=O)(NR^{bb})_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}係如本文中所定義。氧保護基係此項技術中熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts，第3版，John Wiley & Sons, 1999 (其以引用的方式併入本文中)中詳細描述之彼等。

【0137】 示例性氧保護基包括(但不限於)甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧乙氧基甲基(MEM)、苄基(Bn)、三異丙基甲矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基甲矽烷基(TBDMS)、第三丁基甲氧基苯基甲矽烷基(TBMPS)、甲磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0138】 於某些實施例中，氮原子上存在之取代基為胺基保護基(本文中亦稱作氮保護基)。胺基保護基包括(但不限於)-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)OR^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-$S(=O)_2R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14-員雜環基、C_{6-14}芳基及5至14-員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}係如本文中所定義。胺基保護基係此項技

術中熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts，第3版，John Wiley & Sons, 1999 (其以引用的方式併入本文中)中詳細描述之彼等。

【0139】 示例性胺基保護基包括(但不限於)醯胺基(例如，-C(=O)R^{aa})，其包括(但不限於)甲醯胺及乙醯胺；胺基甲酸酯基(例如，-C(=O)OR^{aa})，其包括(但不限於)胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸第三丁酯(BOC)及胺基甲酸苄酯(Cbz)；磺醯胺基(例如，-S(=O)$_2R^{aa}$)，其包括(但不限於)對甲苯磺醯胺(Ts)、甲磺醯胺(Ms)及*N*-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)。

【0140】 本文中可互換使用疾病、病症及病狀。

【0141】 如本文中所用，及除非另有指定，否則術語「治療(treat/treating/treatment)」設想當個體患有特定疾病、病症或病狀時發生之動作，其降低該疾病、病症或病狀之嚴重度，或延遲或減慢該疾病、病症或病狀之進展。於替代實施例中，本發明設想在個體開始患有特定疾病、病症或病狀之前投與本發明之化合物作為預防。

【0142】 一般而言，化合物之「有效量」係指足以引起所需生物反應之量。如由一般技術者所瞭解，本發明之化合物之有效量可取決於如以下之此等因素變化：所需生物終點、化合物之藥物動力學、正在治療之疾病、投與模式、及個體之年齡、體重、健康及狀況。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

【0143】 如本文中所用，及除非另有指定，否則化合物之「治療上有效量」為足以提供治療疾病、病症或病狀之治療效益或延遲或最小化與該疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀之量。化合物之治療上有效量意

指單獨或與其他療法組合之治療劑之量，其提供治療疾病、病症或病狀之治療效益。術語「治療上有效量」可涵蓋改善總體療法、減少或避免疾病或病狀之症狀或原由、或增強另一種治療劑之療效之量。

【0144】 如本文中所用，及除非另有指定，否則化合物之「預防上有效量」為足以預防疾病、病症或病狀，或與該疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀或防止其復發之量。化合物之預防上有效量意指單獨或與其他藥劑組合之治療劑之量，其提供預防疾病、病症或病狀之預防效益。術語「預防上有效量」可涵蓋改善總體預防或增強另一種預防劑之預防功效之量。

【0145】 如本文中所用，及除非另有指定，否則「藥物動力學」可被定義為藥物之身體吸收、分佈、代謝及排泄之研究。「藥物動力學」亦可被定義為藥物與身體之就其吸收、分佈、代謝及排泄而言之特徵性相互作用；或為涉及藥物進入身體、在身體周圍移動及自身體消除之方式之藥理學分支。

實例

【0146】 為了更充分理解本文中所述之本發明，闡述下列實例。提供本申請案中所述之合成及生物學實例以說明本文中所提供之化合物、醫藥組合物及方法且不以任何方式解釋為限制其範圍。

材料及方法

【0147】 本文中所提供之化合物可使用下列一般方法及程序自容易獲得之起始物質製備。應瞭解，除非另有指定，否則在典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)既定之情況下，亦可使用其他製程條件。雖然最佳反應條件可隨著使用之特定反應物

或溶劑變化，但是此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化確定。

【0148】 此外，如對熟習此項技術者顯然，習知保護基可係必要以防止某些官能基經歷非所需反應。針對特定官能基之適宜保護基以及用於保護及脫去保護基之適宜條件之選擇係此項技術中熟知。例如，許多保護基及其引入及移除述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第2版，Wiley, New York, 1991及其中引用之參考文獻中。

【0149】 本文中所提供之化合物可藉由已知標準程序分離及純化。此等程序包括(但不限於)再結晶、管柱層析法、HPLC或超臨界流體層析法(SFC)。關於製備本文中已列出之代表性哌啶詳細呈現下列反應圖。本文中所提供之化合物可由熟習有機合成技術者自已知或可市面上購得之起始物質及試劑製備。可用於本文中所提供之對映異構體/非對映異構體之分離/純化之示例性對掌性管柱包括(但不限於) CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB 、CHIRALCEL® OB-H 、CHIRALCEL® OD 、CHIRALCEL® OD-H 、CHIRALCEL® OF 、CHIRALCEL® OG 、CHIRALCEL® OJ及CHIRALCEL® OK。

【0150】 本文中報告之^{1}H-NMR (例如，針對約0.5至約10 ppm之δ (ppm)之間之區域)將理解為化合物之NMR光譜之示例性解釋(例如，示例性峰積分)。

【0151】 LCMS/LC之示例性一般方法：ELSD：30-90AB_2 min。Lcm. (流動相：1.5 mL/4L TFA/水(溶劑A)及0.75 mL/4L TFA/乙腈(溶劑B)，使用溶離梯度30%至90% (溶劑B)歷時0.9分鐘及保持在90%下0.6分鐘，在1.2 mL/min之流率下；管柱：Xtimate C18 2.1*30 mm，3 μm；波

長：UV 220 nm；管柱溫度：50℃；MS電離：ESI；檢測器：PDA&ELSD)

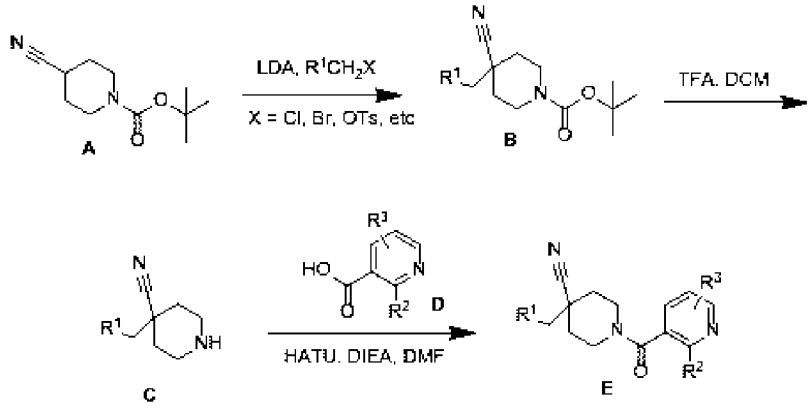
縮寫

【0152】ACN：乙腈；AcOK或KOAc：乙酸鉀；AUC：曲線下面積；sec-BuLi：第二丁基鋰；BSA：雙(三甲基甲矽烷基)乙醯胺；BuOH：丁醇；BPO：過氧化苯甲醯；n-BuLi：正丁基鋰；CAN：硝酸鈰銨；CYP46A1：膽固醇24-羥化酶；DIPEA或DIEA：二異丙基乙胺；DEA：二乙醇胺；DME：二甲氧基乙烷；DMF：二甲基甲醯胺；DCM：二氯甲烷；DMA：二甲基乙醯胺；DIPA：二異丙胺；DMSO：二甲亞碸；EDCI：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺；EtOH：乙醇；EtOAc：乙酸乙酯；HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽；HBSS：漢克氏(hank's)平衡鹽溶液；HOBt：羥基苯并三唑；HSS：高強度二氧化矽；IPA：異丙醇；LC：液相層析法；LDA：二異丙基胺基鋰；MeOD：氘代甲醇；MeCN：乙腈；MS：質譜法；MDCK：馬丁-達比(madin-darby)犬腎細胞；MDR1：多重抗藥性突變；MeOH：甲醇；NADPH：二氫菸鹼醯胺-腺嘌呤二核苷酸磷酸；NBS：N-溴琥珀醯亞胺；NMR：核磁共振；*i*-Pr_2O：二異丙醚；$Pd_2(dba)_3$：參(二伸苄基丙酮)二鈀(0)；$Pd(OAc)_2$：乙酸鈀(II)；$Pd(dppf)Cl_2$：(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II)；PE：石油醚；PET：聚乙烯膜；PK：藥物動力學；PO：經口；RFU：相對螢光單位；TEA：三乙胺；TFA：三氟乙酸；THF：四氫呋喃；TQ：三重四極；UPLC：超效液相層析法。

*實例1.*一般合成反應圖

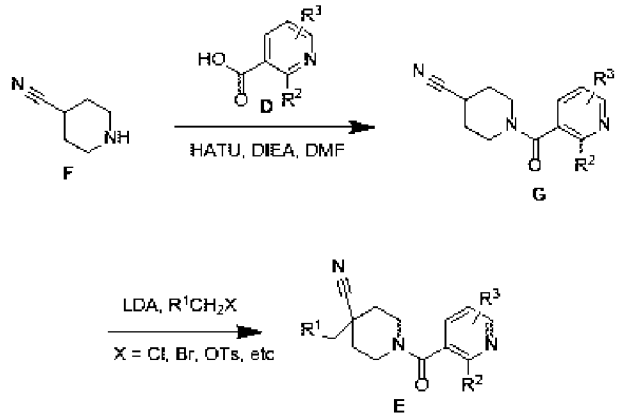
【0153】本發明之化合物可根據下列反應圖1及2中概述之方法製備。如反應圖1中所說明，經保護之4-氰基哌啶**A**可經空間位阻鹼(諸如LDA)處理，接著添加烷基鹵化物或苄基鹵化物(或甲苯磺酸酯)以得到4,4-二取代之經保護之哌啶**B**。脫去保護基以得到哌啶**C**及隨後與酸**D**醯胺偶合，得到本發明之目標化合物**E**。

反應圖1

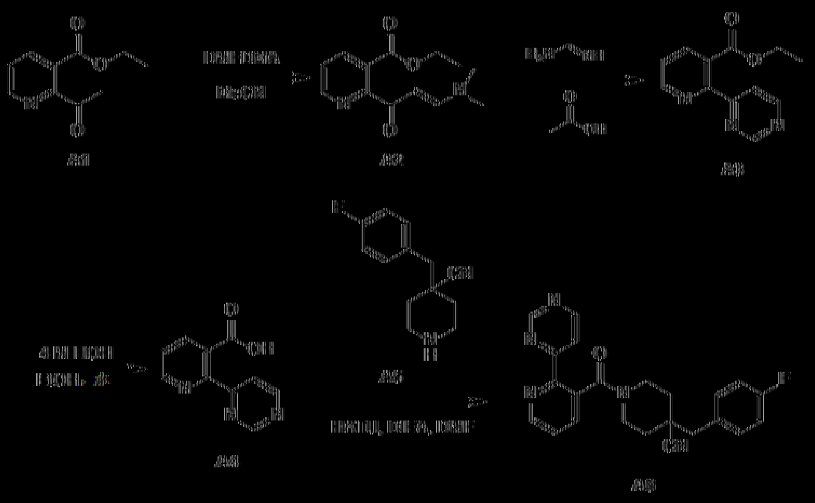


【0154】或者，如反應圖2中所示，4-氰基哌啶**F**與酸**D**醯胺偶合，得到醯胺**G**。藉由將氰基哌啶**G**用空間位阻鹼(諸如LDA)處理接著添加烷基鹵化物或苄基鹵化物(或甲苯磺酸酯)之烷基化反應，得到目標化合物**E**。

反應圖2



實例2. 合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)



合成A2

[0155] 在25℃下，向含於MeCN (27 mL)中之2-乙醯基茶鹼乙酯(2.7 g，13.9 mmol)之溶液中以一份式添加DMF-DMA (27 mL)。將混合物在85℃下攪拌2小時以得到溶液。將反應混合物濃縮以得到呈油之(E)-2-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)茶鹼乙酯(3.3 g)及直接用於下個步驟。

合成A3

[0156] 在25℃下，向含於n-BuOH (30 mL)中之(E)-2-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)茶鹼乙酯(3.3 g，13.3 mmol)及乙酸(9.96 g，166 mmol)之溶液中以一份式添加DIPEA (30 mL)。將混合物在120℃下攪拌40小時，得到溶液。將殘餘物倒入水(50 mL)及飽和$NaHCO_3$ (18 mL)中。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取及將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈紅色油之2-(嘧啶-4-基)茶鹼乙酯(2.3 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.29-9.12 (m, 1H), 9.01-8.86 (m, 1H), 8.83-8.68 (m, 1H), 8.17-7.94 (m, 2H), 7.58-7.38 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

合成A4

【0157】 將含於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(2.3 g，10.0 mmol)及$LiOH·H_2O$ (629 mg，15.0 mmol)之懸浮液在25℃下攪拌2小時，以得到懸浮液。將混合物濃縮，及將殘餘物於真空乾燥烘箱中在70℃下乾燥2小時及然後在100℃下乾燥10分鐘，以得到呈固體之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(2.48 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.16-9.03 (m, 1H), 8.84-8.72 (m, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H)。

合成A5

【0158】 步驟1. 在-70℃下，向含於THF (4 mL)中之DIPA (642 mg，6.3 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.53 mL，2.5M含於己烷中，6.3 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌1小時。向冰冷(0℃)之此LDA溶液中添加含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.33 g，6.3 mmol)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-氟苯(1 g，5.3 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中，及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2 g呈固體之產物。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法使用0至30% EtOAc及PE之梯度溶離純化，以得到呈固體之4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(1.6 g，80%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 7.03 (t), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 11H)。

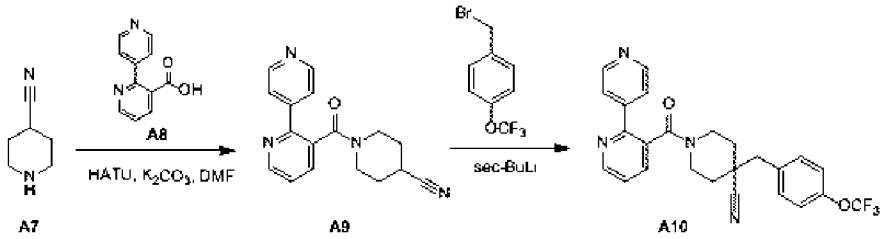
【0159】 步驟2. 向含於DCM (10 mL)中之4-氰基-4-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.9 mmol)之溶液中添加TFA (527 mg，4.7

mmol)。將混合物在10℃下攪拌3小時。添加飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)以調整pH至8及將水層用DCM (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到呈油之4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(200 mg，99%)。

合成A6

【0160】向在0℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(138 mg，0.7 mmol)之溶液中添加HATU (208 mg，0.5 mmol)及DIPEA (176 mg，1.4 mmol)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘及然後添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(100 mg，0.5 mmol)之溶液。將反應在10℃下攪拌2小時及然後與重複反應合併。添加水(30 mL)及將水層用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法(CH_2Cl_2/MeOH 10/1)純化得到160 mg油，將其進一步藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 5 μm。條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；25 mL/min之流率)純化，以得到呈固體之4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(118.8 mg，32%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*, t = 80℃) δ_H 9.10 (s, 1H), 8.97 (d), 8.79 (t), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度>=99%，MS ESI針對$C_{23}H_{21}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值402，實測值402。

實例3.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(A10)



合成A9

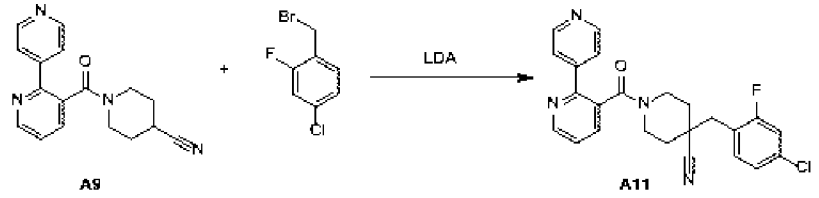
【0161】向含於THF (10.6 mL)及DMF (106 mL)之混合物中之哌啶-4-甲腈三氟乙酸(2.37 g，10.6 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(2.2 g，10.6 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(4.39 g，31.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時及然後添加HATU (4.22 g，11.1 mmol)及在室溫下繼續攪拌2小時。將混合物用EtOAc (250 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2x60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B (乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50% MeCN (5 CV)，50% MeCN (3 CV))純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈發泡體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(2.33 g，7.97 mmol，75%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值293.2，實測值293.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)：δ 8.78 (d, 1 H); 8.69 (m; 2 H); 7.93-7.87 (m; 1 H); 7.54-7.60 (m; 3 H); 3.88 (s; 1 H); 3.2 (m; 1 H); 3.12 (m; 0.5 H); 2.79 (s; 2 H); 2.8 (s; 0.5);1.9-1.5 (m; 3 H); 1.3 (m; 1 H); 0.66 (s; 0.4 H)。

合成A10

【0162】在-78℃下，向含於THF (1.97 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(116.2 mg，396 μmol)之溶液中添加sec-BuLi (1.4M含於環己烷中，367 μL，514 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加固體1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(131 mg，514 μmol)及將反應混

合物在-78℃下攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。添加水及將混合物用EtOAc萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(30 mg，77 μmol，17.4%，90%)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(11.2 mg，32 μmol，7.2%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值467.2，實測值467.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.79 (m; 2 H); 8.66 (s; 1 H); 7.92 (s; 1 H); 7.79 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.38 (s; 1 H); 7.25 (m; 3 H); 4.69 (s; 1.2 H); 3.4 (m, 0.4 H); 3.11 (s; 0.8 H); 2.94 (s; 1.7 H); 2.72 (m; 1.7 H); 2.57 (m; 0.6 H); 1.91 (d; 1 H); 1.63 (s; 1 H); 1.45 (s; 0.5 H); 1.29 (s; 0.6 H); 0.10 (s; 0.5 H)。

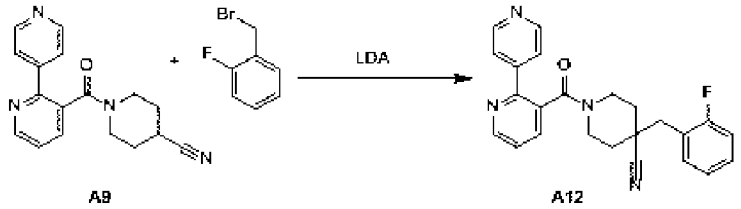
實例4.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A11)



【0163】在-78℃下，向含於THF (1.32 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(116 mg，396 μmol)之溶液中添加含於THF中之2M LDA (217 μL，435 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(56.6 μL，407 μmol)及將反應混合物在-78℃下攪

拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(55 mg，90%純度)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(35 mg，80.4 μmol，20%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值435.1，437.1，實測值435.1，437.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (dd; 1 H); 8.73 (m; 2 H); 7.91 (m; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (t; 1 H); 7.30 (m; 1 H); 7.17-7.22 (m; 2 H); 4.70 (s; 1.2 H); 3.39 (s; 0.5 H); 3.11 (m; 0.6 H); 2.96 (s; 1.5 H); 2.60-2.76 (m; 2.2 H); 1.93 (s; 1 H); 1.66 (m; 1.2 H); 1.47 (m; 0.6 H); 1.27 (s; 0.6 H); 0.18 (s; 0.5 H)。

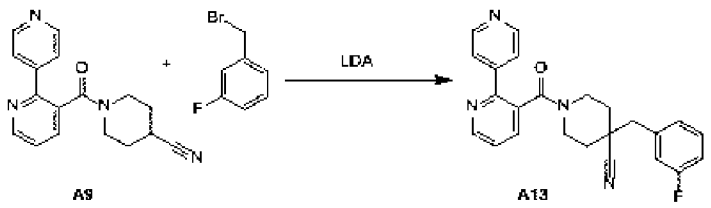
實例5.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A12)



【0164】 在-78℃下，向含於THF (1.14 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(100 mg，342 μmol)之溶液中添加LDA (2M含於THF中，188 μL，376 μmol)。將反應混合物攪拌30分鐘及然後以一份式添加1-(溴甲基)-2-氟苯(66.5 mg，352 μmol)及在-78℃下繼續攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋及藉由過濾移除固體及

將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(50 mg，90%純度)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(20 mg，49.9 μmol，14.7%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (d; 1 H); 8.69 (m; 2 H); 7.91 (m; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.30-7.33 (br; 2 H); 7.07-7.16 (m; 2 H); 4.70 (br; 1.2 H); 3.10 (m; 0.7 H); 2.97 (s; 1.6 H); 2.73 (m; 1.6 H); 2.62-2.65 (m; 0.8 H); 1.93 (s; 1.2 H); 1.76 (s; 0.4 H); 1.66 (s; 0.7 H); 1.48 (d; 0.6 H); 1.29 (s; 0.6 H); 0.22 (s; 0.5 H)。

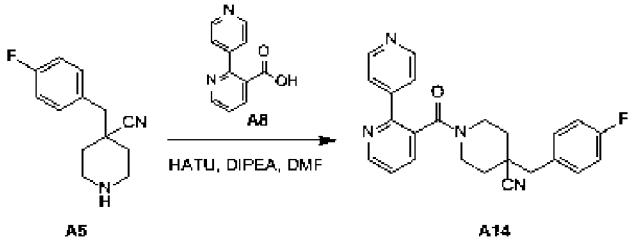
實例6.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A13)



【0165】 在-78℃下，向含於THF (1.14 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(100 mg，342 μmol)之溶液中添加LDA (2M含於THF中，188 μL，376 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加1-(溴甲基)-3-氟苯(43.1 μL，352 μmol)及將反應混合物在-78℃下攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，藉由過濾移除固體及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管

柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(50 mg，90%純度)。進一步藉由HPLC純化，得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(15 mg，37.4 μmol，11%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.1，實測值401.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (m; 1 H); 8.75-8.66 (m; 2 H); 7.93 (s; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.33 (m; 1 H); 7.03 (s; 3 H); 4.69 (s; 1.2 H); 3.4 (s; 0.5 H); 3.1 (m; 0.6 H); 2.92 (m; 1.5 H); 2.73 (s; 1.5 H); 2.68 (m; 0.6 H); 1.91 (d; 1 H); 1.62 (m; 1.3 H); 1.41 (m; 0.5 H); 1.28 (m; 0.5 H); 0.01 (m; 0.5 H)。

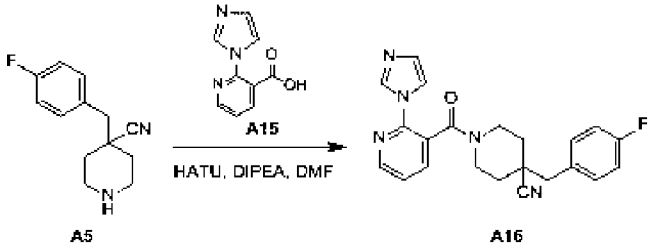
實例7.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A14)



【0166】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸二鹽酸鹽(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫下攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(45 mg，28%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^{1}H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.79 (d;

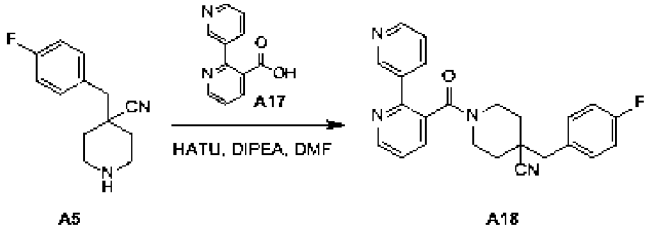
1 H); 8.75 (s; 1 H); 8.66 (s; 1 H); 7.90 (s; 1 H); 7.60 (d, 2 H); 7.55 (s; 2 H); 7.27 (s; 1 H); 7.16 (t; 3 H); 4.51 (t; 1 H); 3.34 (s; 0.5 H); 3.18 (d; 0.5 H); 2.98 (t; 0.5 H); 2.88 (s; 1 H); 2.79 (t; 0.5 H); 2.66 (t; 1 H); 2.55 (s; 0.5 H); 1.81-1.82 (m; 0.5 H); 1.64 (m; 1 H); 1.52 (d, 0.5 H); 1.40 (d; 0.5 H); 1.23 (t; 0.5 H); 0.14 (t; 0.5 H)。

實例8.合成1-(2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A16)



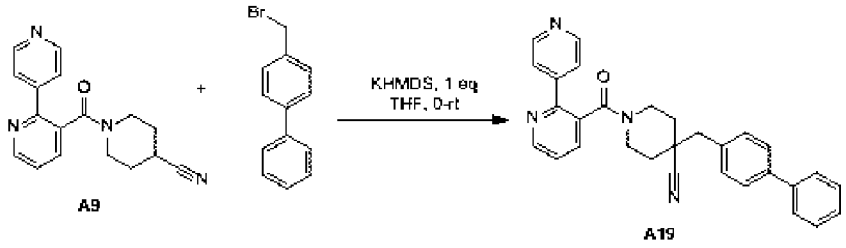
【0167】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼酸(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，得到呈固體之1-(2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(106 mg，70%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值390.2，實測值390.2。^1H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.61 (dd, 1 H); 8.21 (s; 1 H); 7.84 (d, 1 H); 7.61 (s; 1 H); 7.44 (dd, 1 H); 7.18 (dd, 2 H); 7.02 (t, 2 H); 4.83 (d, 1 H); 3.12 (d, 1.5 H); 2.95 (t, 1 H); 2.70 (d, 0.5 H); 2.58 (d, 0.5 H); 1.90 (d, 0.5 H); 1.46 (m; 1.5 H); 0.09 (m; 0.5 H)。

實例9.合成1-([2,3'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A18)



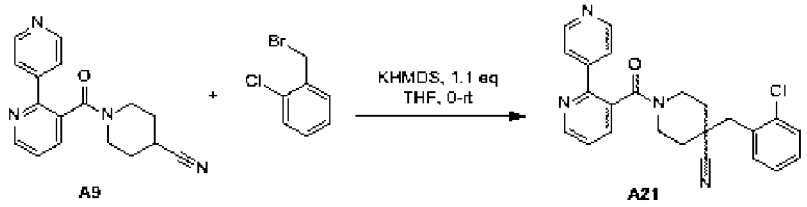
【0168】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、[2,3'-聯吡啶]-3-甲酸二鹽酸鹽(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，得到呈固體之1-([2,3'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(125 mg，80%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^1H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.74-8.82 (m; 2 H); 8.68 (m; 1 H); 8.62 (m; 1 H); 7.95 (m; 2 H); 7.54 (m; 2 H); 7.27 (m; 1 H); 7.16 (d, 3 H); 4.49 (m; 1 H); 3.31 (m; 0.5 H); 3.17 (d, 0.5 H); 2.87 (m; 1.5 H); 2.76 (t, 0.5 H); 2.64 (m; 1 H); 2.56 (d, 0.5 H); 1.81 (t, 1 H); 1.62 (m; 1 H); 1.49 (d, 0.5 H); 1.39 (d, 0.5 H); 1.07 (m; 0.5 H); -0.01 (t, 0.5 H)。

實例10.合成4-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(A19)



【0169】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及然後添加4-(溴甲基)-1,1'-聯苯(0.41 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之4-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(73 mg，46%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值459.2，實測值459.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.76-8.79 (m, 2 H); 8.66 (s, 1 H); 7.97 (s, 0.5 H); 7.90 (s, 0.5 H); 7.78 (s, 1 H); 7.66 (s, 1 H); 7.57 (d, 5 H); 7.42 (t, 2 H); 7.24-7.34 (m, 3 H); 4.69 (m, 2 H); 3.38 (d, 0.5H); 3.25 (d, 0.5 H); 3.10 (t, 0.5 H); 2.94 (s, 1.5 H); 2.73 (d, 1 H); 2.56 (d, 0.5 H); 1.94 (d, 1 H); 1.65 (m, 2 H); 1.45 (d, 0.5 H); 1.29 (t, 0.5 H); 0.12 (t, 0.5 H)。

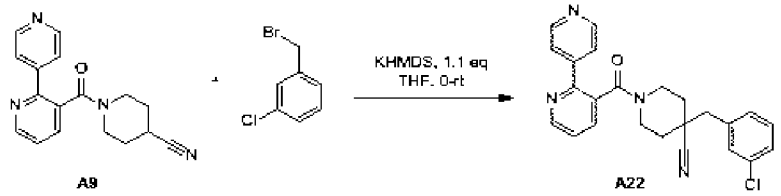
實例11. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(A21)



【0170】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及添加1-(溴甲基)-2-氯苯(0.32 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經

$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(68 mg，48%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值417.1，實測值417.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd, 1 H); 8.70 (s, 2 H); 7.98 (s, 0.5 H); 7.90 (s, 0.5 H); 7.78 (s, 1 H); 7.66 (s, 0.5 H); 7.60 (s, 1 H); 7.40-7.42 (m, 1.5 H); 7.27-7.29 (m, 2 H); 4.71 (m, 1 H); 3.39 (d, 0.5 H);3.24 (m, 0.5 H); 3.12 (m, 1 H); 2.94 (m, 0.5 H); 2.85 (s; 1 H); 2.81 (s, 0.5 H); 2.73 (m, 0.5 H); 1.91 (m, 1 H); 1.71 (s; 0.5 H); 1.50 (d, 0.5 H); 1.35 (t, 0.5 H); 0.32 (t, 0.5 H)。

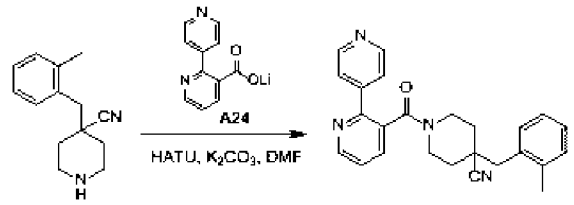
實例12. 1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(A22)



【0171】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及添加1-(溴甲基)-3-氯苯(0.32 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到固體(32 mg，22%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值417.1，實測值417.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd; 1 H); 8.71 (d; 2 H); 7.97 (m; 1 H); 7.91 (m; 1 H);

7.77 (s; 1 H); 7.66 (br s; 1 H); 7.60 (m; 1 H); 7.31 (d; 2 H); 7.21 (s; 1 H); 7.11 (s; 1 H); 4.69 (m; 1 H); 3.39 (d; 0.5 H); 3.25 (d; 0.5 H); 3.10 (t; 0.5 H); 2.90-2.98 (m; 1 H); 2.69-2.75 (m; 1 H); 2.54 (d; 0.5 H); 1.91 (d; 1 H); 1.71 (m; 0.5 H); 1.62 (s; 0.5 H); 1.40 (d; 0.5 H); 1.28 (t; 0.5 H); 0.07 (t; 0.5 H)。

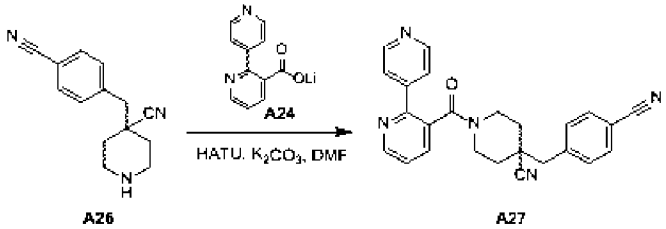
實例13. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(A25)



【0172】 向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽(100 mg，0.30 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(65.8 mg，0.32 mmol)之懸浮液中添加無水碳酸鉀(126 mg，0.91 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (121 mg，0.32 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0%至100% MeOH (含10% NH_4OH)/DCM)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(101 mg，0.25 mmol，83%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值397.2，實測值397.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：旋轉異構體之混合物：8.79 (d; 1 H); 8.70 (d; 2 H); 7.88-7.96 (m; 1 H); 7.64 (s; 1 H); 7.56 (d; 2 H); 7.11-7.17 (m; 3 H); 4.51-4.60 (m; 1 H); 3.31 (br s; 0.7 H);3.17 (d; 0.4 H); 2.87-3.00 (m; 1.2 H); 2.60-2.80 (m; 2 H); 2.33 (s; 1.2 H); 2.24 (s; 1.5 H);

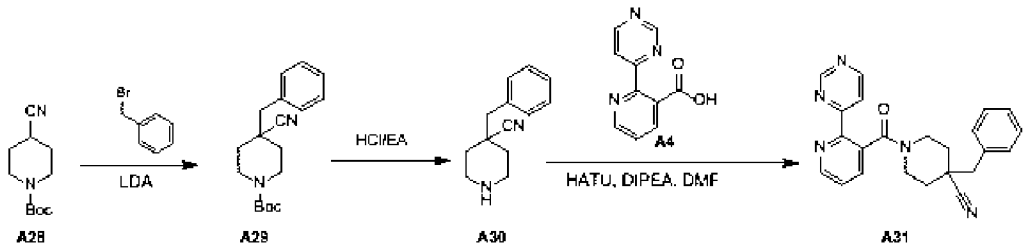
1.89 (d; 0.8 H); 1.67-1.79 (m; 1.1 H); 1.49 (d; 0.4 H); 1.19-1.26 (m; 0.6 H); 0.20 (t; 0.3 H)。

實例14. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈(A27)



【0173】向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽(104 mg，0.31 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(66.3 mg，0.32 mmol)之懸浮液中添加無水碳酸鉀(127 mg，0.92 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (122 mg，0.32 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0%至100% MeOH與10% NH_4OH/DCM)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈(89 mg，0.21 mmol，70%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值408.2，實測值408.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：旋轉異構體之混合物：8.79 (s; 1 H); 8.70 (d; 2 H); 7.90 (t; 1 H); 7.82 (d; 2 H); 7.53-7.61 (m; 4 H); 7.40 (dd; 2 H); 4.51 (t; 1 H); 3.17-3.28 (m; 1.2 H); 3.00 (s; 1.6 H); 2.62-2.82 (m; 2.8 H); 1.82-1.85 (m; 1.1 H); 1.62-1.73 (m; 1 H); 1.41-1.54 (m; 1 H); 1.22-1.29 (m; 0.5 H); 0.19 (t; 0.3 H)。

實例15. 合成4-苄基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A31)



合成A29

【0174】 在-70℃下，向含於THF (40 mL)中之DIPA (5.75 g，56.9 mmol)之溶液中添加BuLi (22.7 mL，2.5M含於己烷中，56.9 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌30分鐘以得到LDA溶液。向冰冷(0℃) LDA溶液中添加含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，47.5 mmol)之溶液。於0℃下攪拌0.5小時後，添加(溴甲基)苯(9.73 g，56.9 mmol)。將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-苄基-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，70.4%產率)及直接用於下個步驟。

合成A30

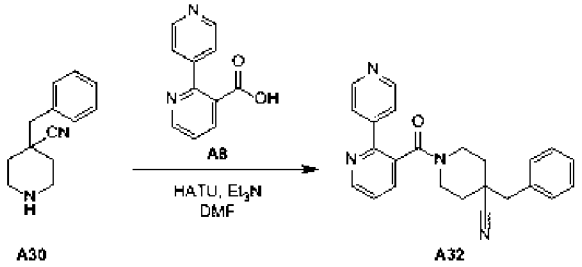
【0175】 向4-苄基-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，33.2 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液中添加40 mL之含4M HCl之EtOAc。將混合物在25℃下攪拌16小時及在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-苄基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(5.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.20- 9.66 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H), 3.55 (d, 2H) 3.28 - 3.07 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.25-1.97 (m, 4H)。

合成A31

【0176】 在10至15℃下，向含於DMF (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸

鹼酸(203 mg，1.00 mmol)及HATU (384 mg，1.00 mmol)之溶液中添加DIPEA (435 mg，3.36 mmol)及4-苄基哌啶-4-甲腈-HCl (200 mg，0.844 mmol)。將混合物在10至15℃下攪拌12小時，倒入冰水(60 mL)中並攪拌1分鐘。將水相用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取及將合併之有機相用鹽水(3 x 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (製備型HPLC方法，儀器：Gilson GX-281液體處理器，Gilson 322泵，Gilson 156 UV檢測器；管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm，流動相A：水(0.04%$NH_3.H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)，流動相B：MeCN；梯度：B自29%至59%於10分鐘內，然後保持100% B持續2.5分鐘；流率：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm，254 nm)純化，以得到呈固體之4-苄基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(115.1 mg，0.3 mmol)。LC-MS純度99%，MS ESI針對$C_{23}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$計算值384.2，實測值384.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.17 (s, 0.5H), 8.98-8.95 (m, 1.5H), 8.79 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 0.5H), 3.29 (s, 1.5H), 3.00-2.88 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 1.75-1.67 (m, 3H)。

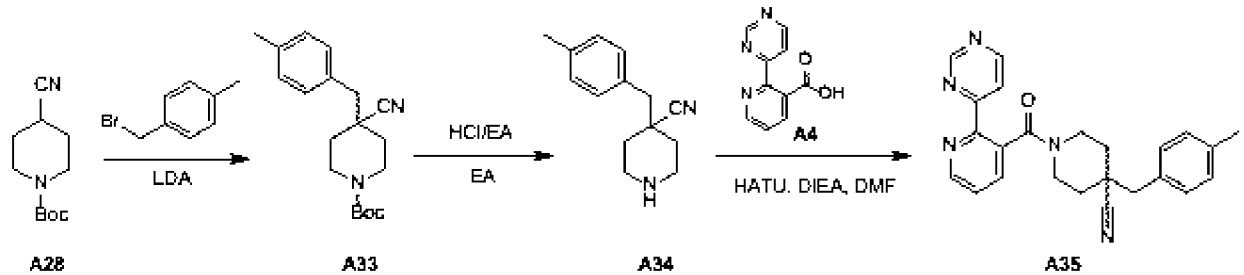
實例16.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苄基哌啶-4-甲腈(A32)



【0177】向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(0.3 g，1.49 mmol)、HATU (1.13 g，2.98 mmol)、三乙胺(452 mg，4.47 mmol)之溶

液中添加4-苄基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(421 mg，1.78 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時及倒入冰水(60 mL)中並攪拌1分鐘。將水相用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取及將合併之有機相用鹽水(3 x 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm)使用梯度溶離(條件A：10 mM NH_4HCO_3水溶液及條件B：乙腈)自41%至71% B歷時9.5分鐘，然後100% B持續2分鐘純化，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苄基哌啶-4-甲腈(120 mg，21.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.84 - 8.76 (m, 2.4H), 8.75 - 8.67 (m, 0.6H), 7.80 - 7.72 (m, 2.4H), 7.63 - 7.54 (m, 0.6H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 0.5H), 7.16 - 7.07 (m, 1.5H), 4.88 - 4.67 (m, 1H), 3.26 - 2.16 (m, 0.2H), 3.14 - 2.98 (m, 1.5H), 2.97 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 0.8H), 2.50 - 2.38 (m, 0.8H), 1.99-1.91 (m, 0.2H), 1.91 - 1.80 (m, 0.8H), 1.66 (br s, 0.2H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 0.8H), -0.07 - -0.20 (m, 0.7H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}N_4O$ $[M+H]^+$計算值383.2，實測值383.2。

實例17.合成4-(4-甲基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A35)



合成A33

【0178】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將

混合物升溫至0℃及持續30分鐘以得到LDA溶液。向冰冷(0℃) LDA溶液(28.4 mmol)中添加在0℃下之呈含於THF (10 mL)中之溶液之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)並攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-甲基苯(5.25 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-甲基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.1 g，81.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.15 (s, 4H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.89-0.85 (m, 2H)。

合成A34

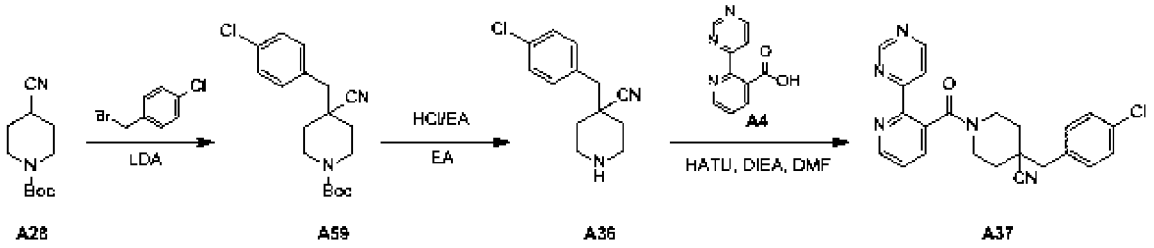
【0179】 向含於2 mL EtOAc中之4-氰基-4-(4-甲基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.59 mmol)之溶液中添加2 mL之4 M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-甲基苄基)哌啶-4-甲腈HCl鹽(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.17 (s, 4H), 3.53 (d, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 4H), 1.35-1.17 (m, 1H)。

合成A35

【0180】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)之溶液中添加HATU (452 mg，1.19 mmol)及DIEA (384 mg，2.98 mmol)。於15℃下攪拌10分鐘後，添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(255 mg，1.19 mmol)之溶液並在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合

併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到200 mg呈油之產物。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm)使用梯度溶離(條件A 10mM NH_4HCO_3水溶液及條件B乙腈)自36%至46% B歷時9.5分鐘純化，以得到呈固體之4-(4-甲基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(72.4 mg，36.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 8.72 (s, 0.7H), 8.30-8.18 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.17-7.09 (m, 4H), 4.98-4.63 (m, 1H), 3.72-3.02 (m, 3H), 2.99-2.75 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.17-1.96 (m, 1H), 1.91-1.57 (m, 3H)。LCMS純度>99%，MS ESI針對$C_{24}H_{24}N_5O$ $[M-H]^+$計算值398.1，實測值398.1。

實例18. 合成4-(4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A37)



合成A59

【0181】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA溶液(28.4 mmol)中添加在0℃下之含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)。然後添加1-氯-4-(氯甲基)苯(4.57 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中

及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.7 g，84.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.30-3.94 (m, 2H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A36

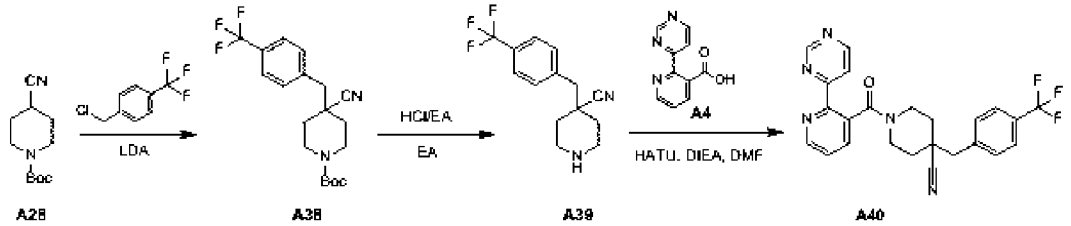
【0182】 向含於2 mL EtOAc中之4-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.49 mmol)中添加2 mL之4M HCl之EtOAc溶液。將混合物在25℃下攪拌16小時及然後在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-氯苄基)哌啶-4-甲腈(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34 (d, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.21-2.01 (m, 4H)。

合成A37

【0183】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.9941 mmol)之溶液中添加HATU (452 mg，1.19 mmol)及DIEA (384 mg，2.98 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。將含於DMF (3 mL)中之4-(4-氯苄基)哌啶-4-甲腈(279 mg，1.19 mmol)之溶液添加至反應混合物中並在15℃下攪拌2小時，然後用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37；結束B：47)純化，以得到呈固體之4-(4-

氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(61.9 mg，31.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 8.96 (s, 0.6H), 8.91 (d, 0.6H), 8.87 (d, 0.4H), 8.76 (dd, 1H), 8.32-8.20 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.99-4.70 (m, 1H), 3.69-3.01 (m, 3H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 1 H)。LCMS純度99.1%，MS ESI針對$C_{23}H_{21}ClN_5O$ $[M+H]^+$計算值418.0，實測值418.0。

實例19.合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A40)



合成A38

【0184】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA (28.4 mmol)中添加在0℃下之含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)。然後添加1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯(5.52 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至20% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，57.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ_H 7.61 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.30-4.03 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

合成A39

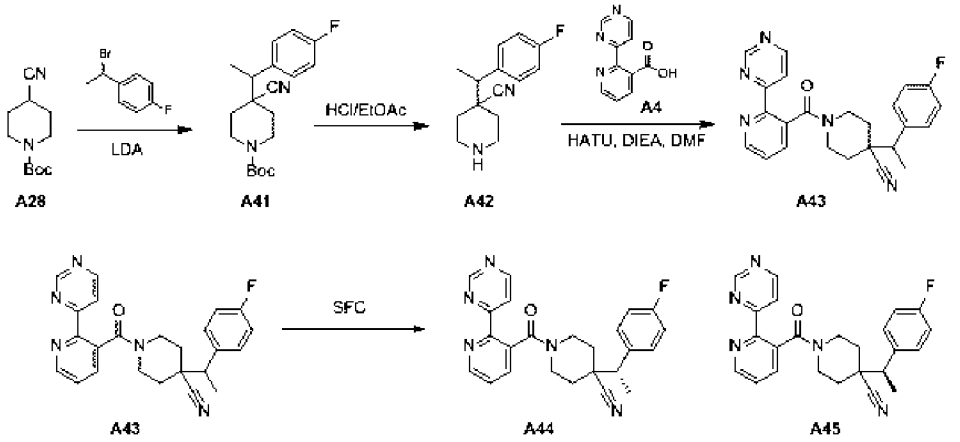
【0185】 向4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.35 mmol)中添加2 mL之4M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.8 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.27 - 2.02(m, 4H), 1.38- 1.13 (m, 1H)。

合成A40

【0186】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(185 mg，0.9195 mmol)之溶液中添加HATU (418 mg，1.10 mmol)及DIEA (354 mg，2.75 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(295 mg，1.10 mmol)之溶液及將反應混合物在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm)條件A 10 mM NH_4HCO_3水溶液，條件B乙腈；使用梯度溶離自40% B至50% B歷時9.5分鐘純化，以得到呈固體之1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈 (96.4 mg，48.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 9.05 (s, 0.6H), 8.96 - 8.82 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.50-7.36 (m, 3H), 5.04-4.72 (m, 1H), 3.70-3.18 (m,

2H), 3.17-2.91 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.56 (m, 3H)。LCMS純度>99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值452.1，實測值452.1。

實例20.合成(S)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A44)及(R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A45)



合成A41

【0187】在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之DIPA (574 mg，5.68 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.27 mL，2.5M含於己烷中，5.68 mmol)及在0℃下攪拌30分鐘。添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之溶液及在0℃下攪拌0.5小時，接著添加1-(1-溴乙基)-4-氟苯(576 mg，2.84 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，31.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.26 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 3.34-3.92 (m, 2 H), 3.12-2.78 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.49-1.47 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.46 (m, 1 H), 1.39 (m, 1 H), 1.37-1.27 (m, 1 H)。

合成A42

【0188】 向含於EtOAc (10 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.752 mmol)之溶液中添加10 mL之4M HCl之EtOAc溶液。將混合物在25℃下攪拌16小時及在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(200 mg)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ_H ppm 7.45-7.36 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.24-3.13 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.96 (q, 1 H), 2.44 (dd, 1 H), 1.94-1.82 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.74-1.65 (m, 1 H), 1.51 (d, 3 H)。

合成A43

【0189】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (226 mg，0.596 mmol)及DIEA (192 mg，1.49 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(160 mg，0.596 mmol)之溶液及將反應在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈固體之產物(200 mg)。

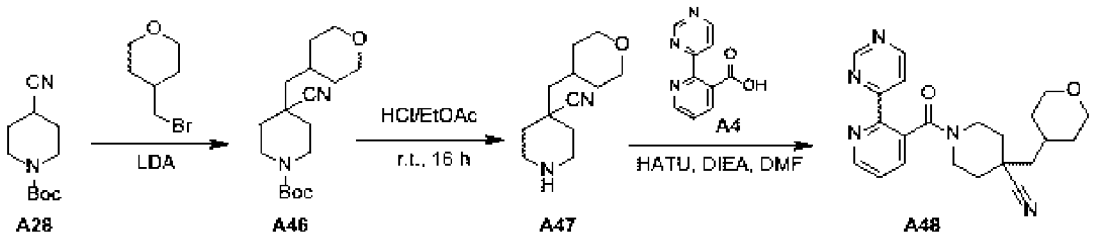
合成A44及A45

【0190】 將外消旋4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(200 mg)藉由SFC層析法使用DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm管柱)及利用25:75 0.1% NH_3H_2O:EtOH溶離；流率60 mL/min純化，以得到呈固體之(峰1，Rt = 2.82 min，71.3 mg)及呈固體之(峰2，Rt = 3.13 min，74.5 mg)。將產物(54.5 mg，0.1311 mmol)

用EtOAc (30 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3 (30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到呈固體之對映異構體純化合物。(*S*)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 8.94 (s, 0.3 H), 8.92-8.83 (m, 1.4 H), 8.74 (m, 1 H), 8.30-8.19 (m, 1 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.49-7.40 (m, 1 H), 7.26 (m, 1.4 H), 7.19 (m, 0.6 H), 7.12-7.03 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 5.00-4.64 (m, 1 H), 3.74-3.39 (m, 1 H), 3.38-2.91 (m, 2 H), 2.77-2.66 (m, 1 H), 2.43-2.23 (m, 0.5 H), 2.10-1.86 (m, 0.5 H), 1.85-1.57 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 3 H), 1.38-1.19 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.485。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值416.2實測值416.3。分析型SFC 100% de。

【0191】(*R*)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 8.95 (s, 0.3 H), 8.92-8.84 (m, 1.4 H), 8.75 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.50-7.41 (m, 1 H), 7.32-7.26 (m, 1.4 H), 7.22-7.15 (m, 0.6 H), 7.12-7.03 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.99 -4.63 (m, 1 H), 3.71 -3.39 (m, 1 H), 3.37-2.93 (m, 2 H), 2.81-2.62 (m, 1 H), 2.44-2.19 (m, 0.5 H), 2.11-1.85 (m, 0.5 H), 1.84-1.72 (m, 0.7 H), 1.71-1.67 (m, 0.3 H), 1.60-1.55 (m, 1 H), 1.54-1.43 (m, 3 H), 1.41 -1.22 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.485。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值416.2，實測值416.1。分析型SFC 100% de。

實例21. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A48)



合成A46

【0192】在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之DIPA (574 mg，5.68 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.27 mL，2.5M含於己烷中，5.68 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌30分鐘。在0℃下，歷時0.5小時向LDA溶液(2.84 mmol)中添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)。然後添加4-(溴甲基)四氫-2H-哌喃(508 mg，2.84 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(10 mL)中，及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ_H 4.28-4.00 (m, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.53 (d, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44-1.36 (m, 4 H)。

合成A47

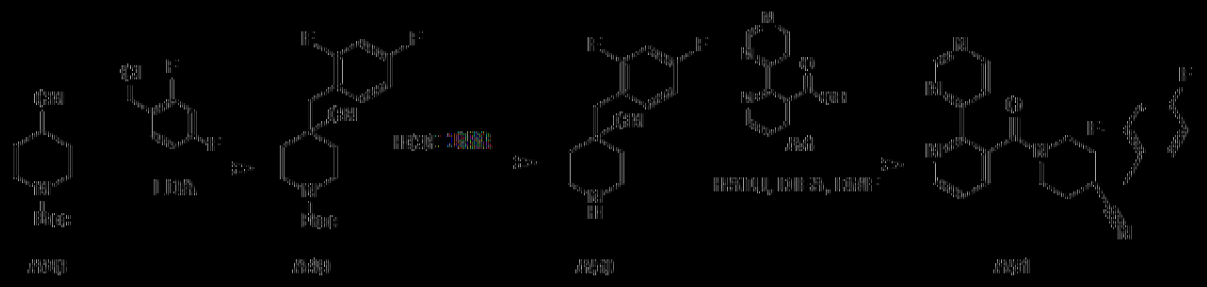
【0193】向含於EtOAc (10 mL)中之4-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.973 mmol)之溶液中添加10 mL之4M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(218 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ_H 3.92 (dd, 2H), 3.52-3.40

(m, 4H), 3.20 (td, 2H), 2.27 (d, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74(m, 4H), 1.66 (d, 2H), 1.34-1.34 (m, 2H)。

合成A48

【0194】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(150 mg，0.7455 mmol)之溶液中添加HATU (339 mg，0.895 mmol)及DIEA (287 mg，2.23 mmol)並攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(218 mg，0.8946 mmol)之溶液及將反應在15℃攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：17%；結束B：47%)純化，以得到呈固體之1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(46.0 mg，15.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.4H), 9.10 (s, 0.6H), 8.89 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.67 (d,1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 4.87 (d, 0.6H), 4.75 (d, 0.4H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 0.5H), 3.51-3.35 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 0.5H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.19 (d, 0.4H), 2.12 (d, 0.6H), 1.92-1.61 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 5H)。LC-MS純度99%，MS ESI針對$C_{22}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$計算值392.2實測值392.3。

實例22.合成4-(2,4-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A51)



合成A49

[0195] 在0℃下，歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA溶液(11.4 mmol)中添加含於THF (5 mL)中之4-氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)。添加1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)及將混合物在25℃下攪拌16小時，倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氧基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，62.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29 (dt, 1H), 6.87-6.73 (m, 2H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.0-2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

合成A50

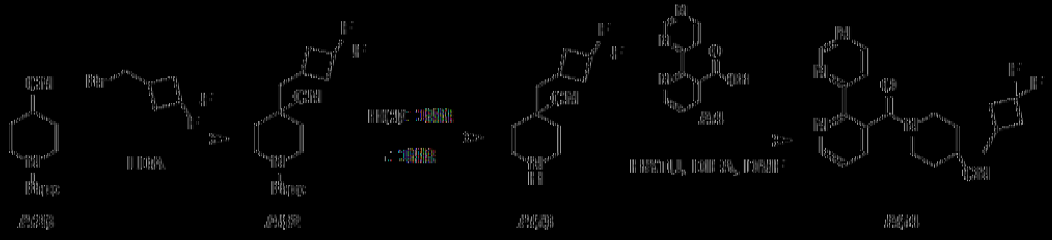
[0196] 向含於二噁烷(15 mL)中之4-氧基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g)之溶液中添加HCl/二噁烷(20 mL)，在25℃下攪拌16小時及濃縮，以得到4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(1.7 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.5-9.0 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H)。

合成A51

[0197] 在20℃下，向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(221 mg)之溶液中添加HATU (627 mg，1.65 mmol)及DIPEA (0.575

mL)，攪拌30分鐘，及添加4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲腈。將混合物在20°C下攪拌1小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱(Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm)，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B：30%，結束B：60%，流率30 mL/min)純化，以得到呈固體之4-(2,4-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(146.3 mg，31.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.94 (m, 1H), 8.92-8.85 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.97-6.80 (m, 2H), 5.00-4.72 (m, 1H), 3.68-3.20 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.97-1.61 (m, 3H)。LC-MS純度99%，MS針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 420.2，實測值420.2。

實例23.合成4-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(A54)



合成A52

[0198] 在-70°C下，向含於THF (17 mL)中之DIPA (1.72 g，17.09 mmol)之溶液中添加BuLi (6.8 mL，2.5M含於己烷中，17 mmol)。將混合物升溫至0°C及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0°C) LDA溶液中添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)。添加3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷(1.05 g，5.69 mmol)及

將混合物在25℃下攪拌16小時，用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，60.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 4.27-4.00 (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -81.612, -82.127, -97.509, -98.025。

合成A53

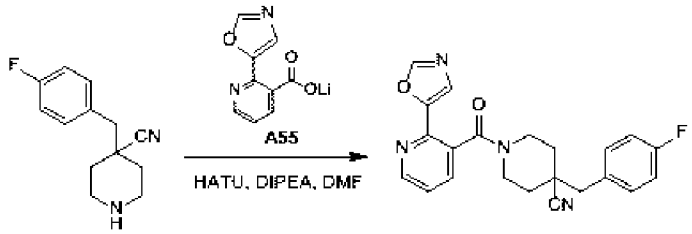
【0199】 在25℃下，向含於二噁烷(3 mL)中之4-氰基-4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，2.86 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (10 mL)並攪拌16小時。將反應在減壓下濃縮，以得到4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-4-甲腈(620 mg，86.4%產率)及直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 8.96 (br s, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO-d_6) δ_F -79.392, -79.898, -96.561, -97.067。

合成A54

【0200】 在25℃下，向含於DMF (6 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(250 mg，1.24 mmol)及HATU (707 mg，1.86 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.65 mL，3.72 mmol)並攪拌30分鐘。添加4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-4-甲腈(310 mg，1.24 mmol)及將混合物在25℃下攪拌1小時，用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽

水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：XBridge Shield RP18 2.1×50 mm×5 μm，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：32%；結束B：52%；梯度時間：8分鐘)純化，以得到呈固體之產物(87.6 mg，17.8%)。將該固體用水(5 mL x 2)洗滌，過濾及將濾餅自*i*-Pr_2O (2 mL)研磨，以得到呈固體之4-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(19.2 mg，22.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32-9.06 (m, 1H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.33-8.22 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 4.96-4.71 (m, 1H), 3.68-3.06 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 4.6H), 1.48-1.39 (m, 0.4H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{F1} -81.575, -81.731, -82.090, -82.256, -97.270, -97.654, -97.786, -98.172。LC-MS純度98%，MS ESI針對$C_{21}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值398.4，實測值398.4。

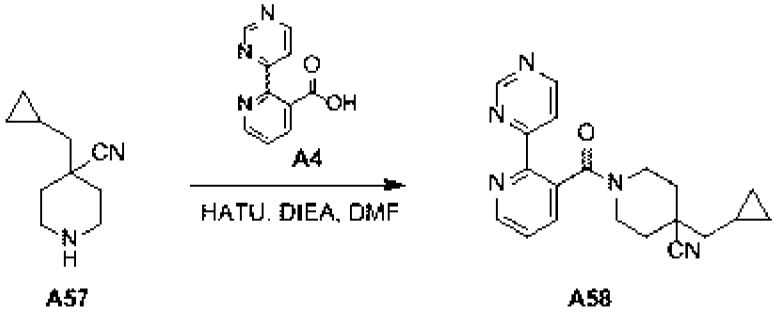
實例24. 合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(噁唑-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A56)



【0201】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、2-(噁唑-5-基)菸鹼酸鋰(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (4 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)及將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2

至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30% ACN/水中，冷凍及凍乾，以得到固體(61 mg，40%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值391.2，實測值391.2。^{1}H NMR, (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：9.50 (t; 1 H); 9.38 (d; 1 H); 8.65 (t; 1 H); 8.47 (d; 1 H); 8.26-8.31 (m; 1 H); 8.11 (m; 2 H); 7.98 (t; 2 H); 5.43 (t; 1 H); 4.16 (t;1 H); 3.94 (t; 0.5 H); 3.71 (m; 4 H); 2.74 (t; 1 H); 2.50-2.57 (m; 0.5 H); 2.45 (d; 2 H); 1.84 (t; 0.5 H)。

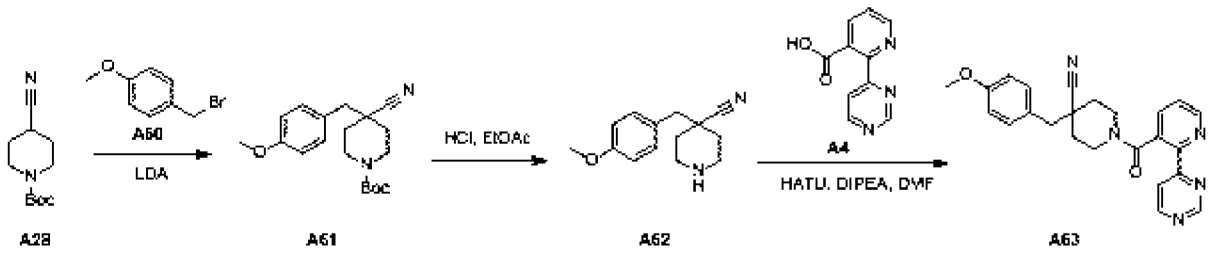
實例25.合成4-(環丙基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A58)



【0202】向在25℃下之含於DMF (5 mL)中之4-(環丙基甲基)哌啶-4-甲腈(300 mg，1.82 mmol)之溶液中添加HATU (828 mg，2.18 mmol)及DIEA (703 mg，5.45 mmol)。於25℃下攪拌10分鐘後，添加含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(366 mg，1.82 mmol)之溶液及將反應在25℃下攪拌12小時，然後用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；溶離條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：43%；結束B：53%)純化，以得到呈固體之4-(環丙基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(94.4 mg，47.4%產率)。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.24 (s, 0.4H), 9.08-9.05 (s, 0.6H), 8.88 (d, 1 H), 8.75 (dd, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 0.6H), 4.85-4.70 (m, 0.4H), 3.64-3.55 (m, 0.6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 0.4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 0.4H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2.6H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.25-0.12 (m, 2H)。LC-MS純度99%，MS針對$C_{20}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 348.2，實測值348.1。

實例26.合成4-(4-甲氧基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A63)



合成A61

【0203】在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加n-BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及在0℃下攪拌30分鐘，以得到LDA溶液。在0℃下，向該LDA (28.4 mmol)溶液中添加含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)，及將混合物攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(3.71 g，23.7 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及於真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.5 g，95.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.51-1.42 (m, 11H)。

合成A62

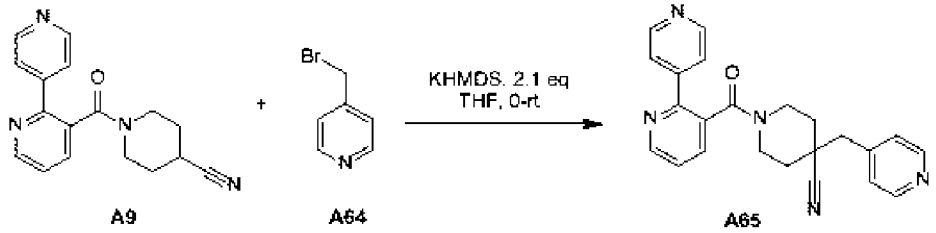
【0204】 將4-氰基-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.59 mmol)及4M HCl之EtOAc溶液(2 mL)之混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.3 g)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A63

【0205】 向在25℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(261 mg，1.3 mmol)之溶液中添加HATU (592 mg，1.56 mmol)及DIEA (503 mg，3.9 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.3 mmol)之溶液。將反應在25℃下攪拌12小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機部分用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到200 mg油。藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42；結束B：52)純化，得到呈固體之4-(4-甲氧基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(87 mg，43.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.89 (d), 8.80 (s, 0.7H), 8.75 (d), 8.08-8.40 (m, 1H), 7.82-7.58 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.96-4.70 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.61 (d), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.26-3.03 (m, 1.4H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.64 (d), 1.54-

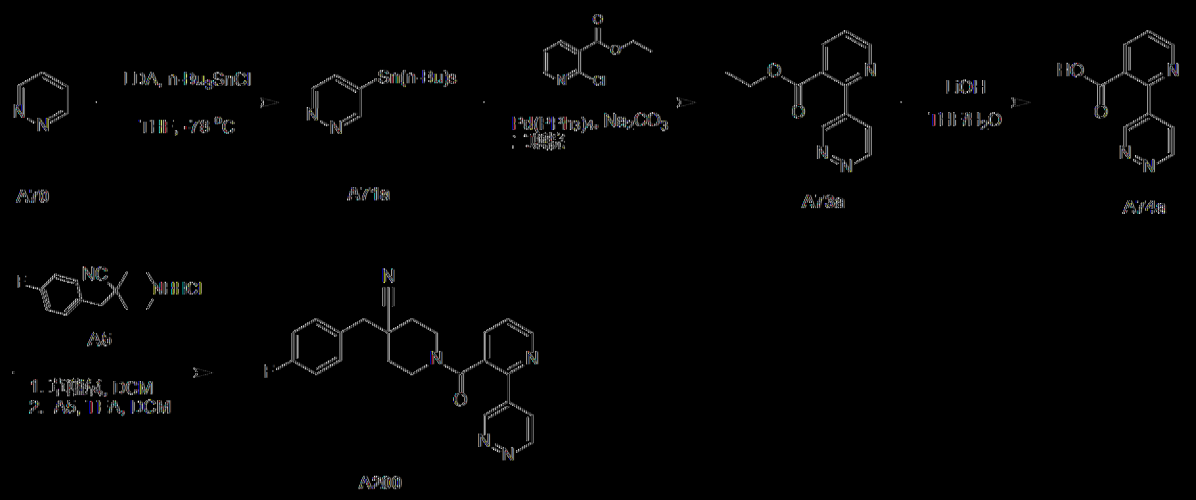
1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。LC-MS純度>97%，MS ESI針對$C_{24}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$計算值414.1，實測值414.1。

實例27. 1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-甲腈(A65)



【0206】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.71 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及添加4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(0.32 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化。然後將殘餘物進一步藉由逆相層析法純化。將殘餘物溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-甲腈(2 mg，2%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值384.2，實測值384.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd; 1 H); 8.77 (s; 1 H); 8.67 (s; 1 H); 8.50 (d; 2 H); 7.94 (br s; 2 H); 7.72 (d; 2 H); 7.60 (s; 1 H); 7.34 (d; 2 H); 4.69 (m; 1 H); 3.39 (br s; 0.5 H); 3.12 (m; 1 H); 2.97 (br s; 1 H); 2.75 (m; 2 H); 2.63 (m; 0.5 H); 1.93 (d; 1 H); 1.64 (s; 1 H); 1.46 (d; 0.5 H); 1.31 (m; 0.5 H); 0.12 (m; 0.5 H)。

實例28. 合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(嗒嗪-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A200)



合成A'1a

[0207] 在-70°C下，向含於THF (50 mL)中之嗒嗪(5 g，62.4 mmol)及n-Bu3SnCl (22.3 g，68.6 mmol)之溶液中添加LDA (31.2 mL，62.4 mmol)，及將混合物在-70°C下攪拌2小時。向混合物中添加飽和NH4Cl (20 mL)，及將混合物升溫至15°C並攪拌30分鐘。將混合物用水(50 mL)稀釋及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由急驟層析法(10%至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(三丁基錫烷基)嗒嗪(5 g，21.1%)。

合成A'3a

[0208] 將含4-(三丁基錫烷基)嗒嗪(2.38 g，6.44 mmol)、Pd(PPh3)4 (563 mg，0.54 mmol)及2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(1 g，5.38 mmol)之DMF (10 mL)在N2下在120°C下攪拌16小時。於冷卻至25°C後，將混合物用水(100 mL)稀釋及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至100% EtOAc/PE)純化，以得到2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸乙酯(550 mg，44.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.40-9.17 (m, 2H), 8.86 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.72-7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.24

(q, 2H), 1.15 (t, 3H)。

合成A74a

【0209】 將2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸乙酯(300 mg，1.3 mmol)及$LiOH·H_2O$ (163 mg，3.9 mmol)合併於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中。將混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物濃縮及添加EtOH (10 mL)。將懸浮液在15℃下攪拌30分鐘。將混合物過濾，及將濾液在減壓下濃縮，以得到2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸(200 mg)，將其直接用於下個步驟。

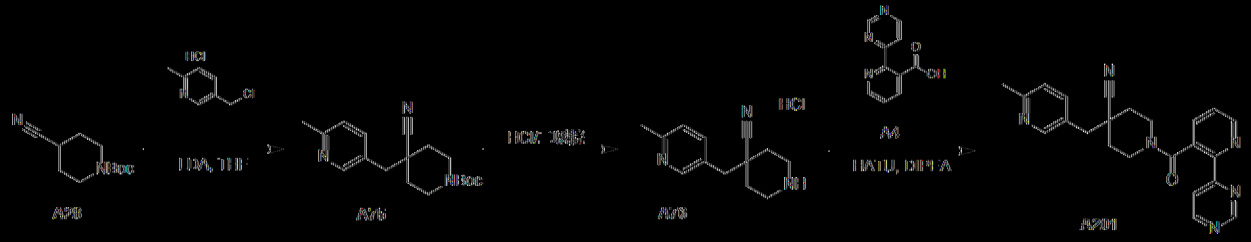
合成A200

【0210】 步驟1：在0℃下，向含於DCM (5 mL)中之2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.50 mmol)及DMF (18.1 mg，0.248 mmol)之溶液中添加草醯氯(127 mg，1.0 mmol)。於20℃下攪拌1小時後，將所得醯氯濃縮及直接用於下個步驟。

【0211】 步驟2：在25℃下，向新鮮製備之含醯氯之DCM (5 mL)中添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(126 mg，0.50 mmol)及TEA (222 mg，0.19 mL，1.5 mmol)。於25℃下攪拌16小時後，將反應混合物過濾及濃縮，以得到產物(180 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：25；結束B：55)純化以得到80 mg。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)中，及以一份式添加水(10 mL)。將混合物之pH用$NaHCO_3$水溶液(10 ml)調整至7至8。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嗒嗪-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(29.2 mg，14.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.63 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 8.10-7.960

(m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.21-7.55 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 3.26-2.42 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.46-1.19 (m, 2H), 0.14-0.16 (m, 1H)。LC-MS純度>99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}FN_5O$ [M+H]計算值402.2，實測值402.1。

實例29.合成4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A201)



合成A75

[0212] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(706 mg，3.36 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.36 mL，2M)。於-78°C下攪拌1小時後，在-78°C下添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(300 mg，1.68 mmol)及然後升溫至20°C並攪拌16小時。添加水(20 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到殘餘物，將其藉由管柱(0至10% MeOH/DCM)純化，以得到4-氰基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.36-8.33 (m, 1H), 8.70-8.55 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.55 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 11H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{18}H_{26}N_3O_2$ [M+H]計算值316.0，實測值316.0。

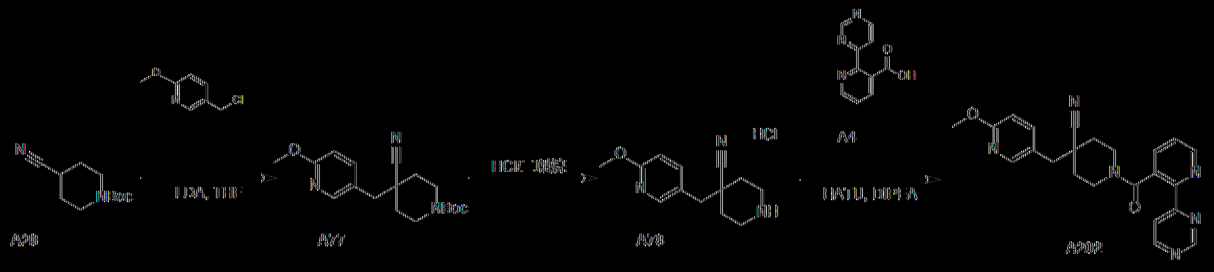
合成A76

【0213】將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.951 mmol)之混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg)。

合成A201

【0214】向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(49.9 mg，0.248 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(50 mg，0.20 mmol)及HATU (141 mg，0.372 mmol)之溶液中添加DIPEA (159 mg，1.24 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到40 mg，將其藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22%；結束：52%)純化，以得到4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(7.0 mg，0.017 mmol，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 7.25-8.84(m, 2H), 8.79-8.73(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.30-8.22(m, 1H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.64-7.50(m, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 4.97-4.72(m, 1H), 3.67-3.00(m, 3H), 2.96-2.81(m, 2H), 2.60-2.51(m, 3H), 2.14-1.97(m, 1H)，1.87-1.44(m, 4H)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{23}H_{23}N_6O$ $[M+H]^+$計算值399.2，實測值399.2

實例30. 合成4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A202)



合成A77

[0215] 在-78°C下，向含於THF (6 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(529 mg，2.52 mmol)中逐滴添加LDA (2.52 mL，2M)。於-78°C下攪拌1小時後，在-78°C下添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(200 mg，1.26 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物用水(20 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用氯化鈉溶液(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到殘餘物，將其藉由管柱層析法(0至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氟基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 8.05-7.99 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.25-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 11H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{14}H_{17}N_3O_3$ [M-C_4H_9+H]$^+$計算值275.9，實測值275.9。

合成A78

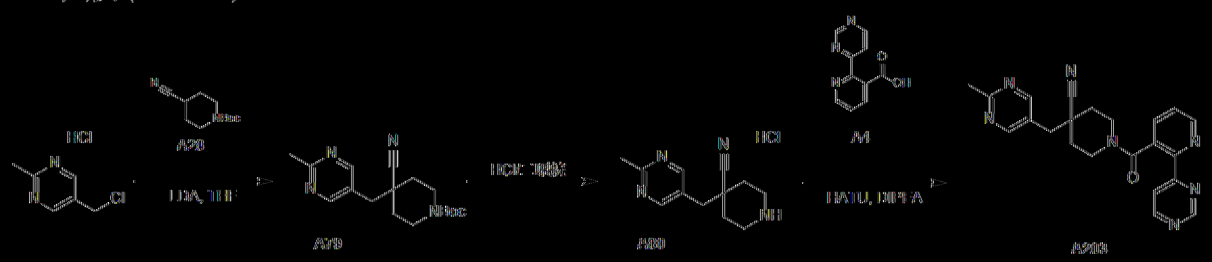
[0216] 將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氟基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.302 mmol)之混合物在25°C下攪拌1小時。將混合物濃縮，以得到4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A202

[0217] 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(93.8

mg，0.467 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.373 mmol)及HATU (266 mg，0.700 mmol)之溶液中添加DIPEA (300 mg，2.33 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到100 mg，將其藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm，梯度：28至58% B；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；流率：30 mL/min)純化，以得到4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(20.8 mg，20.8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.93 (m, 1H), 8.93-8.84 (m, 1H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.81-8.23 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.99-4.72 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{23}H_{23}N_6O_2$ [M+H]$^+$計算值415.2，實測值415.2。

實例31.合成4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A203)



合成A79

[0218] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.17 g，5.60 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (5.60 mL，

2M)。於-78℃下攪拌1小時後，在-78℃下添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(400 mg，2.80 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物用水(20 mL)淬滅及用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將有機層用氯化鈉溶液(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由管柱層析法(0至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{13}H_{16}N_4O_2$ $[M-C_4H_9+H]^+$計算值260.9，實測值260.9。

合成A80

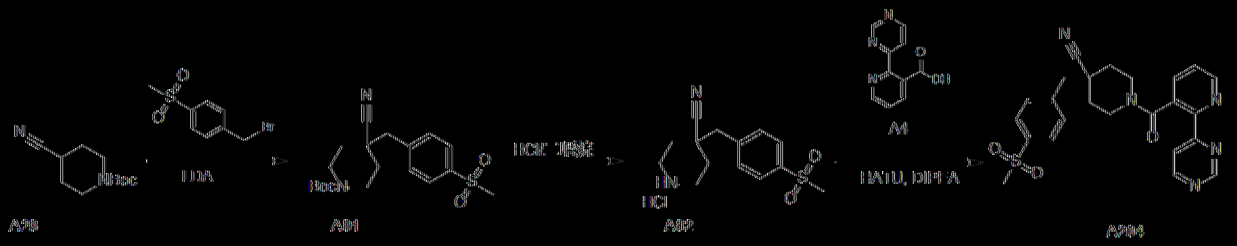
【0219】將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.474 mmol)之混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物濃縮，以得到4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)。

合成A203

【0220】向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(99.4 mg，0.495 mmol)、4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.396 mmol)及HATU (255 mg，0.593 mmol)之溶液中添加DIPEA (254 mg，1.97 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到50 mg，將其藉由HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，梯度：12至42% B；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；流率：25 mL/min)純化，以得到4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(27.6 mg，0.069 mmol，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 9.23-

9.00(m，1H)，8.93-8.85(m，1H)，8.80-8.74(m，1H)，8.61-8.54(m，2H)，8.30-8.25(m，1H)，7.71-7.64(m，1H)，7.51-7.44(m，1H)，4.98-4.77(m，1H)，3.70-3.40(m，2H)，3.40-3.04(m，2H)，3.01-2.82(m，2H)，2.82-2.70(m，3H)，2.15-2.00(m，1H)，1.90-1.70(m，2H)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{22}H_{22}N_7O$ [M+H]$^+$計算值400.2，實測值400.2。

實例32. 合成4-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A204)



合成A81

[0221] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，2.85 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (2.13 mL，4.27 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-4-甲磺醯基苯(851 mg，3.42 mmol)，及將反應升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將混合物過濾，濃縮，及藉由急驟層析法(30至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，46.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.95 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

合成A82

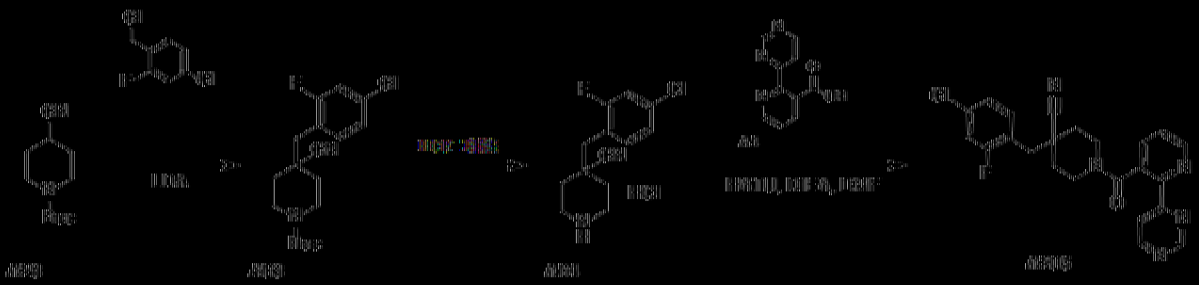
【0222】向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg，1.45 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，3.60 mL，14.4 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應混合物過濾及將濾餅用50 mL EtOAc洗滌，及乾燥以得到4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(400 mg，99.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.07-7.91 (m, 2H), 7.71-7.59 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H)。

合成A204

【0223】向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(72.2 mg，0.359 mmol)、4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.359 mmol)及HATU (204 mg，0.538 mmol)之溶液中添加DIPEA (360 mg，1.79 mmol)。於20℃下攪拌3小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到產物，將其藉由HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 25 mm，5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；梯度：於8.5分鐘內自52%至82% B及保持100%持續2分鐘；流率：30 mL/min)純化，以得到4-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(69.7 mg，42.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 9.25-9.19 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.87-8.83 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度

98.19%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}N_5O_3S$ [M+H]+計算值462.2，實測值462.3。

實例33.合成4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A205)



合成A83

[0224] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78°C下攪拌1小時後，添加4-氯-1-(氯甲基)-2-氟苯(1.01 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(30 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 5:1至4:1)純化，以得到4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，77.8%)。^1H NMR δ_H 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 4.25 – 4.06 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A84

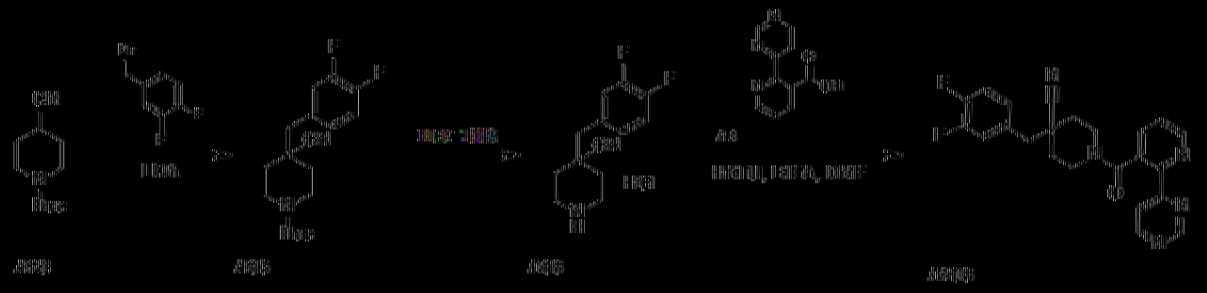
[0225] 將含於HCl/二噁烷(4M，10 mL)中之4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.68 mmol)之混合物在15°C下攪拌16小時及濃縮，以得到4-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.5 g)。^1H NMR

δ_H 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 4H)。

合成A205

【0226】 在25℃下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (283 mg，0.7455 mmol)及DIPEA (0.259 mL，1.49 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-(4-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(125 mg，0.4970 mmol)添加至溶液中，及將混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到產物，將其藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：33，結束B：63；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(4-氯-2-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(23.7 mg，10.9%)。^{1}H NMR δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.98 (s, 0.6H), 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.36 - 8.18 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.95 - 4.85 (m, 0.6H), 4.83 - 4.72 (m, 0.4H), 3.68 - 3.58 (m, 0.6H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 3.4H), 2.16 - 1.80 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{19}ClFN_5O$ $[M+H]^+$計算值436，實測值436。

實例34.合成4-(3,4-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A206)



合成A85

[0227] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78°C下攪拌1小時後，添加4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(1.17 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH4Cl溶液(30 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 5:1至3:1)純化，以得到4-氟基-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，82%)。1H NMR δH 7.20 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 11H)。

合成A86

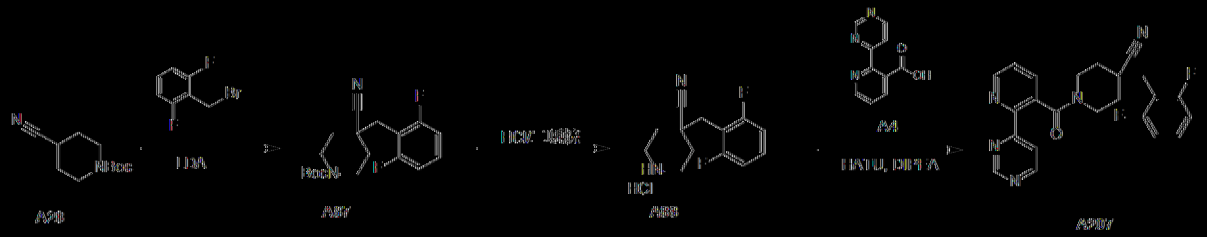
[0228] 將含於HCl/二噁烷(4M，10 mL)中之4-氟基-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.86 mmol)之混合物在15°C下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.5 g)。1H NMR δH 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.23 - 1.99 (m,4H)。

合成A206

[0229] 在15°C下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)丙酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (283 mg，0.745 mmol)及

DIPEA (0.259 mL，1.49 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.572 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10小時及然後直接藉由製備型HPLC（管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：33，結束B：63；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：9)純化，凍乾及自DCM/正己烷(1:2，5 mL)研磨，以得到4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(13.2 mg，6%)。^{1}H NMR δ_H 9.15 (s, 0.4H), 8.95 (s, 0.6H), 8.89 – 8.77 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 0.6H), 4.78 – 4.68 (m, 0.4H), 3.62 – 3.51 (m, 0.5H), 3.43 – 3.26 (m, 1H), 3.22 – 2.96 (m, 1.5H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 1.5H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 0.84 – 0.72 (m, 0.5H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ [M+H]$^+$計算值420，實測值420。

實例35.合成4-(2,6-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈 (A207)



合成A87

[0230] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg，3.80 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (2.85 mL，5.70 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78℃下攪拌1小時後，添

加2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(944 mg，4.56 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由急驟層析法(30至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，94%)。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.33-7.27 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.31-4.02 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A88

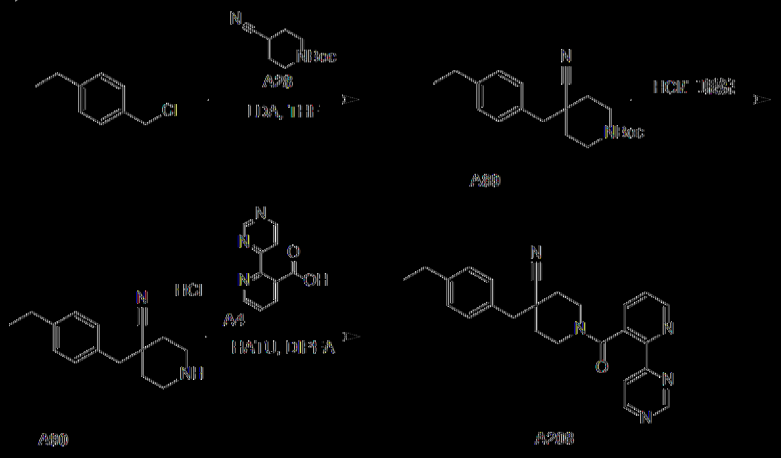
【0231】 向含於二噁烷(12 mL)中之4-氰基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，3.56 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，8.90 mL，35.6 mmol)及將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用EtOAc (50 mL)洗滌及乾燥，以得到4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg，95.1%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51-7.35 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H)。

合成A207

【0232】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(127 mg，0.634 mmol)、4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.634 mmol)及HATU (361 mg，0.951 mmol)之溶液中添加DIPEA (637 mg，3.17 mmol)。於20℃下攪拌3小時後，將反應混合物倒入水(150 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下濃縮，以得到產物，將其藉由

HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm，5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；梯度：於8分鐘內自33%至57% B及保持100%持續2分鐘；流率：30 mL/min；注射：7)純化，以得到4-(2,6-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)於鹼醯基)哌啶-4-甲腈(79.1 mg，27.0%)。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 9.26-9.20 (m, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.23-2.06 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]計算值420.2，實測值420.3。

實例36.合成4-(4-乙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)於鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A208)



合成A89

[0233] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-70°C下攪拌1小時後，添加1-(氯甲基)-4-乙基苯(734 mg，4.75 mmol)及保持在25°C下16小時。將

反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(20 mL)中及用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化以得到1.5，將其進一步藉由層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-乙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.16 g，77.8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.17 (s, 4H), 4.25-3.90 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (d, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.23 (t, 3H)。

合成A90

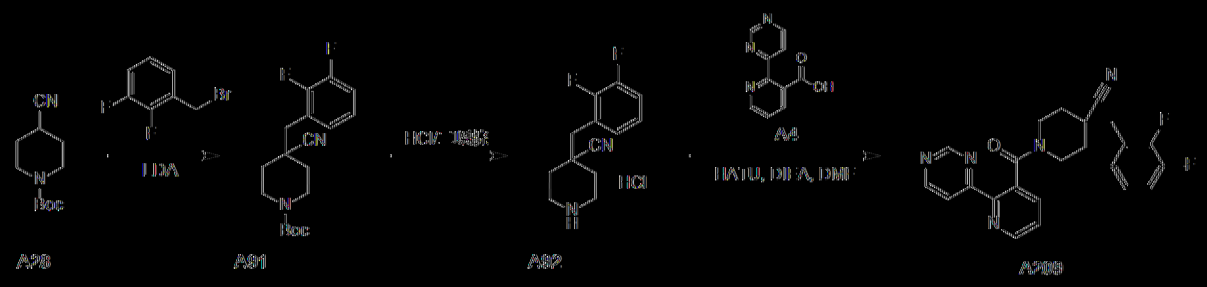
【0234】 向含於二噁烷(12 mL)中之4-氰基-4-(4-乙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.16 g，3.53 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，8.82 mL，35.3 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(4-乙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(895.8 mg，95.8%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 6.94 (d, 4H), 3.20 (d, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.6 -1.55 (m, 2H), 0.93(t, 3H)。

合成A208

【0235】 向於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(143 mg，0.71 mmol)、4-(4-乙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(189.4 mg，0.71 mmol)及HATU (406 mg，1.07 mmol)之溶液中添加DIPEA (459 mg，3.56 mmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮及藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B：45，結束B：61，梯度時間：8分鐘，100% B保持時間：3.5分鐘，流率：30 mL/min)純化，以得

到4-(4-乙基下基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茂酸酯基)哌啶-4-甲腈(89.3 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30-8.19 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.66 (d, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{26}N_5O$ [M+H]計算值412，實測值412。

實例37.合成4-(2,3-二氟下基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茂酸酯基)哌啶-4-甲腈(A209)



合成A91

[0236] 在-78℃下，向含於THF (15 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (4.01 mL，2M，8.02 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-2,3-二氟苯(1.17 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2,3-二氟下基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，69.1 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.22-7.04 (m, 3H), 4.16 (br s, 2H), 3.09-2.91 (m, 4H), 1.87 (br d, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.55 (br d, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 8H)。

合成A92

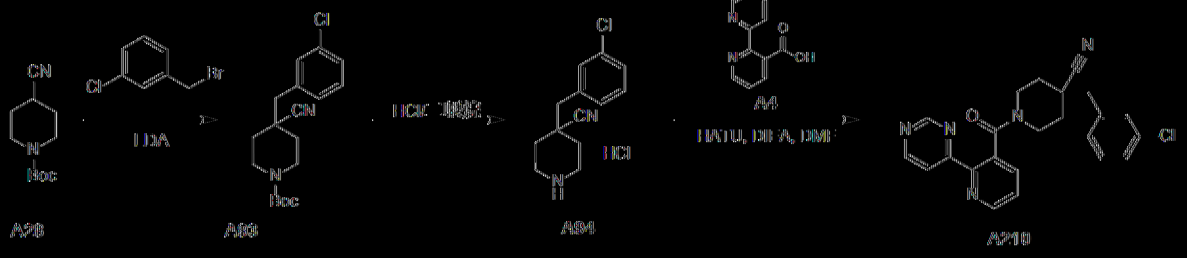
【0237】 向含於MeOH (10 mL)中之4-氰基-4-(2,3-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，3.27 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.817 mL，3.27 mmol，4M)。將混合物在25℃下在氮氣下攪拌12小時及濃縮，以得到4-(2,3-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39-7.14 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 4H), 2.21 (br d, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H)。

合成A209

【0238】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之4-(2,3-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.550 mmol)之溶液中添加HATU (313 mg，0.825 mmol)及DIPEA (0.287 mL，1.65 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，添加2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(110 mg，0.55 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10小時，濃縮及直接藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22，結束B：52；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/ min)：30；注射：7)純化，以得到4-(2,3-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.7 mg，9.0%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.74 (m, 2H), 8.73-8.12 (m, 2H), 7.68-7.35 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 3H), 4.95-4.65 (m, 1H), 3.63-3.12 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.55 (m, 2H)。LC-MS：純度>99%，MS ESI 針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ $[M+H]^+$420.3計算值，實測值420.3。

實例38. 合成4-(3-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈

(A210)



合成A93

[0239] 在-78℃下，向含於THF (15 mL)中之4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (4.01 mL，2M，8.02 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3-氯苯(1.16 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由急驟矽析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(3-氯苄基)-4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，62.8 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 4.31-4.04 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.85 (br d, 2H), 1.55-1.40 (m, 11H)。

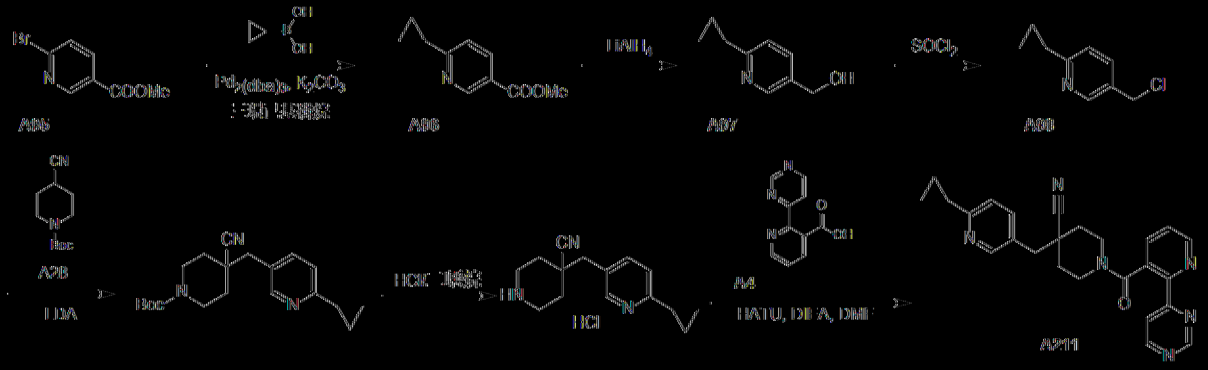
合成A94

[0240] 向含於MeOH (10 mL)中之4-(3-氯苄基)-4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.98 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(5.95 mL，23.8 mmol，4M)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌12小時及濃縮，以得到4-(3-氯苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.49-7.26 (m, 4H), 3.52 (br d, 2H), 3.18 (br t, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.16 (br d, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H)。

合成A210

[0241] 在25°C下，向含於DMF (1 mL)中之4-(3-氯吡啶基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.553 mmol)之溶液中添加HATU (315 mg，0.827 mmol)及DIPEA (0.287 mL，1.65 mmol)。於25°C下攪拌30分鐘後，向溶液中添加2-(嘧啶-4-基)苯磺酸(111mg，0.553 mmol)。將混合物在25°C下攪拌10小時，濃縮及直接藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22，結束B：52；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化，以得到產物4-(3-氯吡啶基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(30.4 mg，13.1%)。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.27-8.74 (m, 3H), 8.31-8.21 (m, 1H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 4.97-4.74 (m, 1H), 3.72-3.07 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.21-1.96 (m, 1H), 1.91-1.61 (m, 3H)。LC-MS：純度>99%，MS針對$C_{23}H_{20}ClN_5O$ [M+H]$^+$計算值418.3，實測值418.3。

實例39.合成4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A211)



合成A96

[0242] 將含於甲苯(40 mL)/水(4 mL)中之6-溴菸鹼酸甲酯(2 g，

9.25 mmol)、環丙基二羥基硼酸(1 g，11.6 mmol)、三環己基磷烷(776 mg，2.77 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (847 mg，0.925 mmol)及K_2CO_3 (3.82 g，27.7 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到6-環丙基菸鹼酸甲酯(2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.91-9.89 (m, 1H), 8.23-8.03 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H)。

合成A97

【0243】 向在0℃下之含於THF (30 mL)中之6-環丙基菸鹼酸甲酯(2 g，11.2 mmol)之混合物中以一份式添加$LiAlH_4$ (1.27 g，33.5 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，將反應混合物用THF (10 mL)稀釋及添加水(1.3 g)。於15℃下攪拌5分鐘後，添加15% NaOH (1.3 g)。於15℃下攪拌5分鐘後，添加水(3.9 g)。添加無水硫酸鈉，及將混合物過濾及濃縮，以得到(6-環丙基吡啶-3-基)甲醇(1.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.45-8.35 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 2.05-1.96 (m 1H), 1.03-0.90 (m, 4H)。

合成A98

【0244】 將含於$SOCl_2$ (5.95 g，50.0 mmol)中之(6-環丙基吡啶-3-基)甲醇(1.5 g，10.0 mmol)之混合物在70℃下攪拌12小時。將反應冷卻及倒入$NaHCO_3$溶液(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產

物。將該產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到5-(氯甲基)-2-環丙基吡啶(1.1 g，65.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.42-8.41 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.09-0.93 (m, 4H)。

合成A99

【0245】 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(626 mg，2.98 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (5 mL，4.47 mmol)，將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時。添加5-(氯甲基)-2-環丙基吡啶(500 mg，2.98 mmol)，及將混合物升溫至20℃持續16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(30 mL)中。將水層用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc自5:1至4:1)純化，以得到4-氰基-4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg，45.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.35-8.25 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 9H), 1.09-0.93 (m, 4H)。

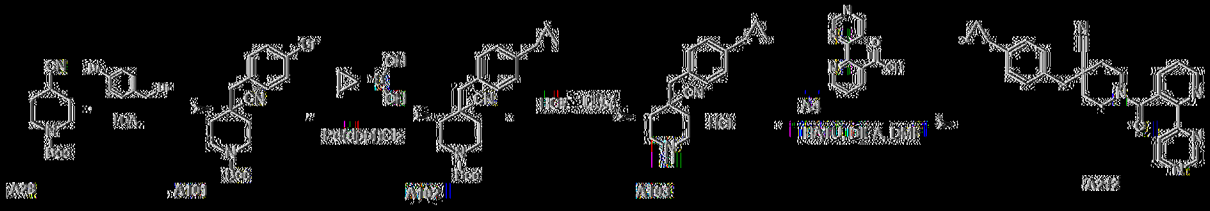
合成A100

【0246】 向4-氰基-4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.5857 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL，40 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A211

[0247] 在25℃下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(142 mg，0.707 mmol)之溶液中添加HATU (403 mg，1.06 mmol)及DIPEA (273 mg，2.12 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，0.707 mmol)，及將反應在25℃下攪拌10小時。將混合物濃縮及藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30，結束B：50；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：3.5；流率(ml/min)：30；注射：6)純化，以得到4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(52.5 mg，17.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.15 (m, 1H), 8.93-7.83 (m, 1H), 8.76-8.66 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.95-4.75 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.22-1.95 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.09-0.95 (m, 4H)。LC-ELSD/MS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{25}N_6O$ [M+H]$^+$計算值425.2，實測值425.2。

實例40.合成4-(4-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A212)



合成A101

[0248] 在-78℃下，向含於THF (100 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸

第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在-78℃下攪拌1小時。添加1-(溴甲基)-4-氟苯(7.09 g，28.4 mmol)，及將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 50:1至3:1)純化，以得到4-(4-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.2 g，57.9%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.49-7.47 (d, 2 H), 7.16-7.14 (d, 2 H), 4.15-4.10 (m, 2 H), 3.10- 2.85(m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 1.85-1.75 (d, 2 H), 1.50-1.46 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

合成A102

【0249】 將含於甲苯(30 mL)/H_2O (5 mL)中之4-(4-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.27 mmol)、環丙基二羥基硼酸(1.35 g，15.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (430 mg，0.527 mmol)及DIPEA (3.39 g，26.3 mmol)之混合物在100℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g)。^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ_H ppm 7.15-7.13 (d, 2 H), 7.04-7.02 (d, 2 H), 4.22-4.00 (m, 2 H), 3.05- 2.90(m, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.85-1.78 (m, 2 H), 1.50-1.46 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98-0.93 (m, 2 H), 0.70-0.66 (m, 2 H)。

合成A103

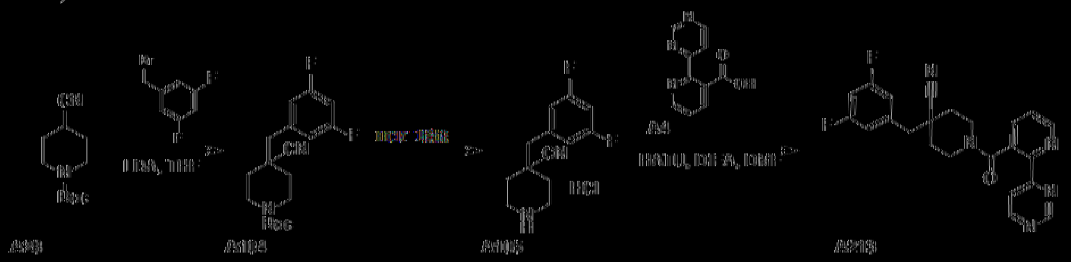
【0250】向含於二噁烷(15 mL)中之4-氰基-4-(4-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，3.52 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，17.6 mL，70.4 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用5 mL EtOAc洗滌，及乾燥以得到4-(4-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg，82.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7.23-7.19 (d, 2 H), 7.09-7.04 (d, 2 H), 3.52-3.45 (m, 2 H), 3.18-3.08 (td, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.17-2.04 (m, 2 H), 1.96-1.80 (m, 3 H), 0.98-0.93 (m, 2 H), 0.67-0.63 (m, 2 H)。

合成A212

【0251】向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(159 mg，0.7947 mmol)、4-(4-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.7225 mmol)及HATU (410 mg，1.08 mmol)之溶液中添加DIPEA (465 mg，3.61 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42%；結束64%)純化，以得到4-(4-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(60.6 mg，19.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.89-8.88 (m, 1 H), 8.81 (s, 0.6 H), 8.75-8.74 (m, 1 H), 8.26-8.21 (m, 1 H), 7.66-7.64 (m, 1 H), 7.47-7.45 (m, 1 H), 7.13-7.11 (m, 2 H), 7.05-7.03 (m, 2 H), 4.88-4.85 (m, 0.7 H), 4.77-4.73 (m, 0.3 H), 3.62-3.58 (m, 0.7 H), 3.44-3.37 (m, 1 H), 3.25-3.21 (m, 0.3 H), 3.14-3.11 (m, 1 H),

2.89–2.87 (m, 2 H), 2.10–2.06 (m, 1 H), 1.85–1.75 (m, 2 H), 1.74–1.65 (m, 0.5 H), 1.64–1.60 (m, 1 H), 1.50–1.40 (m, 0.5 H), 0.97–0.95 (m, 2 H), 0.69–0.65 (m, 2 H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ [M+H]+計算值424.2，實測值424.3。

實例41.合成4-(3,5-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A213)



合成A104

[0252] 在-78°C下，向含於THF (40 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (7.10 mL，14.2 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78°C下在氮氣下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中。將水相用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，75%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.88–6.68 (m, 4H), 4.26–4.11 (m, 2H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.85–2.75 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.56–1.43 (m, 13H)。

合成A105

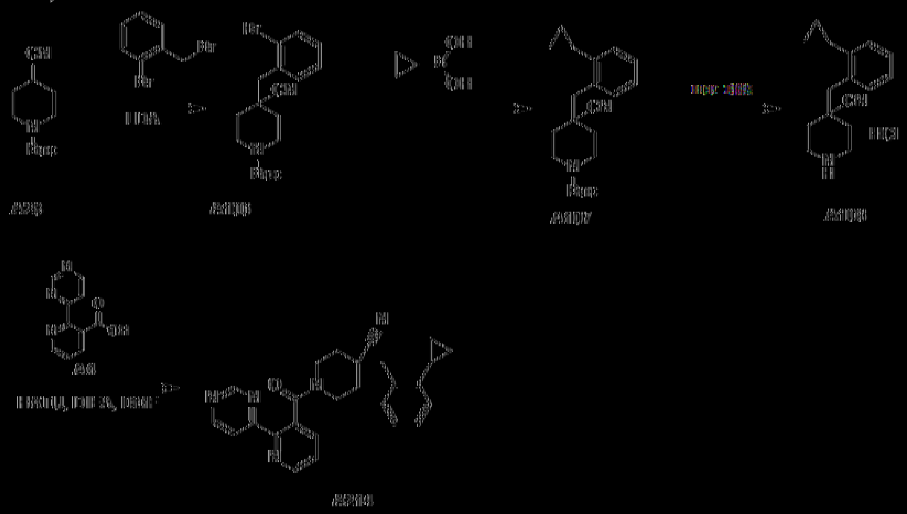
[0253] 向含於二噁烷(30 mL)中之4-氰基-4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，7.13 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷

(4M，35.5 mL，142 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用10 mL EtOAc洗滌及乾燥，以得到4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.13-7.01 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H)。

合成A213

【0254】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(200 mg，0.9941 mmol)、4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(243 mg，0.8946 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束58%)純化，以得到4-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1-[2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-甲腈(54.1 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.34H), 8.97 (s, 0.56H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.78-8.68 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 3H), 4.95-4.85 (m, 0.60H), 3.65-3.55 (m, 0.61H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 0.39H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1.6H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 0.43H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.921, δ_F -108.986。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值420.3，實測值420.3。

實例42. 合成4-(2-環丙基苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A214)



合成A106

[0255] 在-78°C下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (8.00 mL，2M，16.0 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-溴-2-(溴甲基)苯(2.84 g，11.4 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(2-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.6 g，74.4%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.16 (dt, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.99 (br s, 2H), 1.87 (br d, 2H), 1.68 (dt, 2H), 1.46 (s, 9H)。

合成A107

[0256] 將含於甲苯(15 mL)/H_2O (2.5 mL)中之4-(2-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.63 mmol)、環丙基-3-氟苯硼酸(677 mg，3.89 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (214 mg，0.263 mmol)及DIPEA (2.27 mL，

13.1 mmol)之混合物在100℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.33-4.01 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (br d, 2H), 1.63 (br d, 1H), 1.56 (br d, 1H), 1.46 (s, 8H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。

合成A108

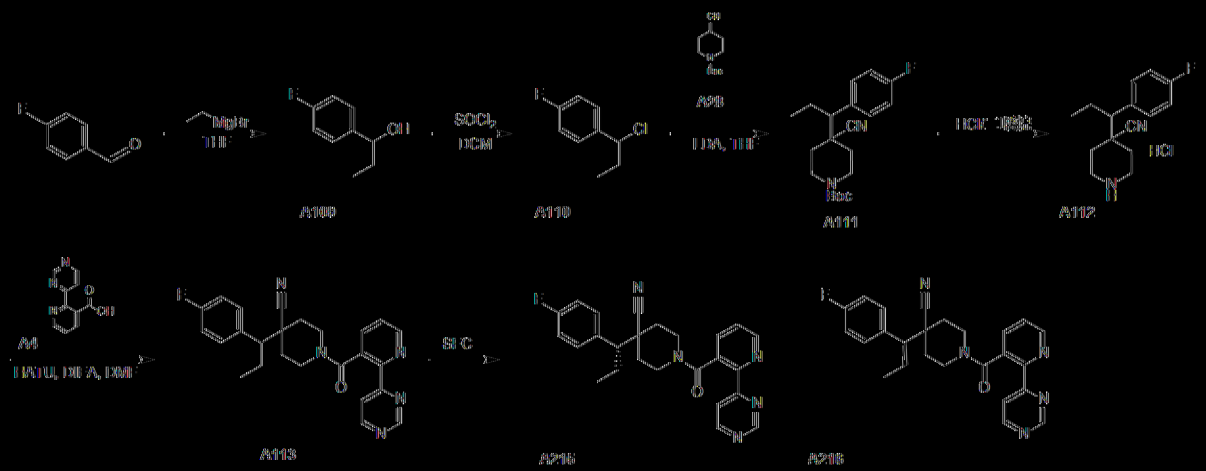
【0257】 在25℃下，向含於MeOH (10 mL)中之4-氰基-4-(2-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.93 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(5.85 mL，4M，23.4 mmol)。將混合物在25℃下在氮氣下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(900 mg)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.52 (br d, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (br t, 2H), 2.25 (br d, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H)。

合成A214

【0258】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.3612 mmol)之溶液中添加HATU (206 mg，0.5418 mmol)及DIPEA (0.187 mL，1.08 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-(2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(72.6 mg，0.3612 mmol)添加至溶液中。將混合物在25℃下攪拌10小時，濃縮，及直接藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37，結束B：67；梯度時間(min)：3；100%B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化，以得到4-(2-環丙基下基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯并噻唑基)哌啶-4-甲腈(30.2 mg，19.8%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.89-8.82 (m, 1H), 8.75 (br d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.01 (br d, 1H), 4.91 (br d, 1H), 4.79 (br d, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.32-3.04 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.73-0.58 (m, 2H)。LC-MS：純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ [M+H]$^+$計算值424.3，實測值424.3。

實例43.合成(R)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯并噻唑基)哌啶-4-甲腈(A215)及(S)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯并噻唑基)哌啶-4-甲腈(A216)



合成A109

[0259] 在0°C下，向含於THF (100 mL)中之4-氟苯甲醛(5 g，

40.2 mmol)之混合物中逐滴添加含於Et_2O中之溴(乙基)鎂(26.8 mL，80.4 mmol，3M含於Et_2O中)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(200 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到1-(4-氟苯基)丙-1-醇(6.5 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.32-7.28 (dd, 2 H), 7.04-7.01 (td, 2 H), 4.60-4.57 (td, 1H), 1.88-1.87 (dd, 1 H), 1.84-1.68 (m, 2 H), 0.92-0.88 (t, 3 H)。

合成A110

【0260】 在0℃下，向含於DCM (15 mL)中之1-(4-氟苯基)丙-1-醇(1 g，6.48 mmol)之混合物中添加硫醯氯(1.03 mL，14.2 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌3小時。將反應混合物濃縮，以得到1-(1-氯丙基)-4-氟苯(1 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.36-7.32 (dd, 2 H), 7.05-7.01 (td, 2 H), 4.79-4.75 (t, 1H), 2.15-2.02 (m, 2 H), 1.01-0.97 (t, 3 H)。

合成A111

【0261】 在-78℃下，向含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時，及添加1-(1-氯丙基)-4-氟苯(982 mg，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/ PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，42.6%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.25-7.21 (dd, 2 H), 7.05-7.01 (t, 2 H), 4.25-3.90 (m, 2 H), 3.10-2.75 (td, 2 H), 2.38-2.34 (dd, 2 H), 2.05-1.97 (m, 2 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.39-1.30 (m, 2 H), 0.74-0.70 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δ_F -114.911。

合成A112

【0262】向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.02 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，10.1 mL，40.4 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(550 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.40-7.36 (dd, 2 H), 7.15-7.10 (t, 2 H), 3.59 (s, 1 H), 3.54-3.50 (m, 1 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 3.21-3.15 (td, 1 H), 3.10-3.02 (td, 1 H), 2.70-2.66 (dd, 1 H), 2.51-2.46 (m, 1 H), 2.13-2.03 (m, 1 H), 1.96-1.62 (m, 4 H), 0.78-0.74 (t, 3 H)。

合成A113及SFC分離

【0263】向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(500 mg，2.48 mmol)、4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(525 mg，1.86 mmol)及HATU (1.41 g，3.72 mmol)之溶液中添加DIPEA (1.58 g，12.3 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物。將該產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束68%)純化，以得到外消旋-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯

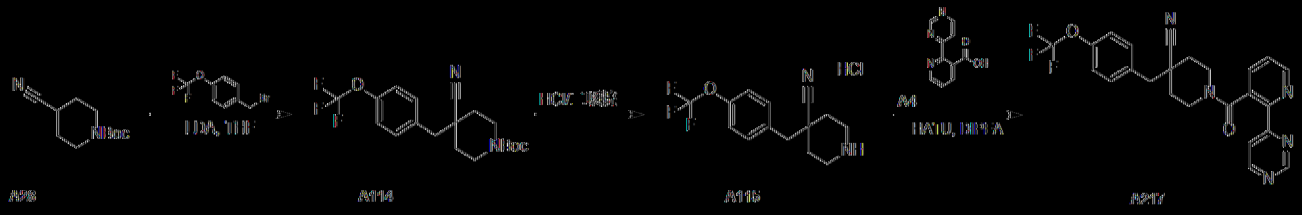
基)哌啶-4-甲腈(300 mg，28.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93-8.85 (m, 1.6 H), 8.76-8.72 (m, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.29-7.19 (m, 1.4 H), 7.19-7.14 (m, 0.6 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 1 H), 4.93-4.65 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 0.1 H), 3.75-3.65 (m, 0.3 H), 3.50-3.25 (m, 1.6 H), 3.20-2.80 (m, 1.4 H), 2.50-2.25 (m, 1.6 H), 2.20-1.75 (m, 3 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.35-1.15 (m, 2 H), 0.80-0.70 (m, 3 H)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm*30 mm，10 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%)純化，以得到：

【0264】 (R)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(87.0 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93-8.85 (m, 1.6 H), 8.76-8.72 (m, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.29-7.19 (m, 1.4 H), 7.19-7.14 (m, 0.6 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 1 H), 4.93-4.65 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 0.1 H), 3.75-3.65 (m, 0.3 H), 3.50-3.25 (m, 1.6 H), 3.20-2.80 (m, 1.4 H), 2.50-2.25 (m, 1.6 H), 2.20-1.75 (m, 3 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.35-1.15 (m, 2 H), 0.80-0.70 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.475。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值430.2，實測值430.3。分析型SFC 98% de。

【0265】 (S)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(102.5 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93-8.85 (m, 1.6 H), 8.76-8.72 (m, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.29-7.19 (m, 1.4 H), 7.19-7.14 (m,

0.6 H), 7.11–7.07 (m, 1 H), 7.02–6.98 (m, 1 H), 4.93–4.65 (m, 1 H), 4.05–3.95 (m, 0.1 H), 3.75–3.65 (m, 0.3 H), 3.50–3.25 (m, 1.6 H), 3.20–2.80 (m, 1.4 H), 2.50–2.25 (m, 1.6 H), 2.20–1.75 (m, 3 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 1.35–1.15 (m, 2 H), 0.80–0.70 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –114.466。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值430.2，實測值430.3。分析型SFC 99% de。

實例44. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(A217)



合成A114

[0266] 在-78°C下，在氮氣下，向含於THF (100 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78°C下攪拌1小時後，將混合物升溫至20°C及添加1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(7.27 g，28.5 mmol)並攪拌16小時。將反應混合物倒入NH_4Cl溶液(100 mL，飽和)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6 g，65.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29–7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.01–2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.05–1.92 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.43–1.40 (m, 9H)。

合成A115

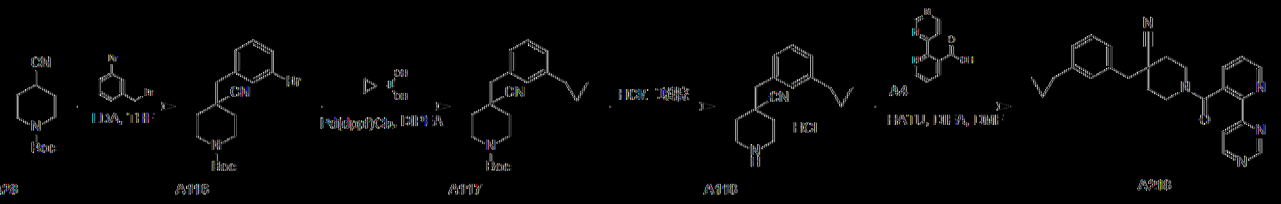
【0267】在20℃下，向含於二噁烷(63 mL)中之4-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6 g，15.8 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4M，50 mL，200 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應濃縮，以得到4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(3.28 g，64.8 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.04-9.60 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H)。^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.86。

合成A217

【0268】向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)、4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(287 mg，0.894 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：40%；結束60%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(95 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.17 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (br d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.26 (br d, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.10 (br d, 1H), 2.92 (br d, 2H), 2.01 (br d, 1H), 1.83 (br d, 2H), 1.66

(br s, 1H), 1.49 (br d, 1H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.84。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$ [M+H]計算值467.4，實測值467.4。

實例45.合成4-(3-環內基下基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿基)哌啶-4-甲腈(A218)



合成A116

[02/69] 在-78°C下，在氮氣下，向含於THF (100 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78°C下攪拌1小時後，將混合物升溫至20°C及添加1-溴-3-(溴甲基)苯(7.09 g，28.4 mmol)。於20°C下攪拌16小時後，將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(3-溴下基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，55.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.47-7.43 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A117

[02/70] 將含於甲苯(30 mL)/水(5 mL)中之4-(3-溴下基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.27 mmol)、環內基-2-硼基酸(1.35 g，15.8 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (430 mg，0.527 mmol)及DIPEA (3.39 g，26.3

mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(3-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.21 g，67.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.24-7.18 (m, 1H), 6.97 (br s, 3H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H)。

合成A118

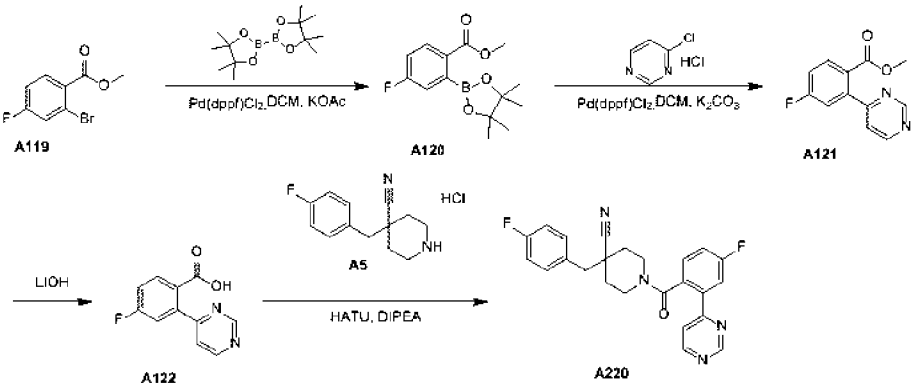
【0271】 在20℃下，向含於二噁烷(15 mL)中之4-氰基-4-(3-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.19 g，3.52 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，17.6 mL，70.4 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應混合物過濾。將濾餅用EtOAc (5 mL)洗滌及乾燥，以得到4-(3-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.2 g，77.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.81 (br s, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 3.55 (br d, 2H), 3.16 (br d, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.87 (dt, 1H), 1.01-0.91 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H)。

合成A218

【0272】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)、4-(3-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，0.892 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(5 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取及將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm ；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37%；結束67%)純化，以得到4-(3-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20 mg，4.76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87 (d, 1H), 8.75 (br d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.22 (br d, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 4.93-4.73 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.11 (br d, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.00 (br d, 1H), 1.86 (br d, 3H), 1.66 (br s, 1H), 0.95 (br d, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ [M +Na]$^+$計算值446.3，實測值446.3。

實例46.合成1-(4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A220)



合成A120

【0273】將含於二噁烷(30 mL)中之2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(2 g，8.58 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.59 g，10.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (350 mg，0.4290 mmol)及AcOK (849 mg，8.58 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)

萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物。將該產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(1.7 g，70.8 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93-7.85 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 13H)。

合成A121

【0274】 將含於二噁烷(10 mL)/水(2.5 mL)中之4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.78 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(241 mg，1.60 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (205 mg，0.1780mmol)及K_2CO_3 (1.22 g，8.90 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(330 mg，82.7 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.42-10.33 (m, 1H), 8.93-8.65 (m, 1H), 8.42 - 7.82 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.24-7.06 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 3H)。

合成A122

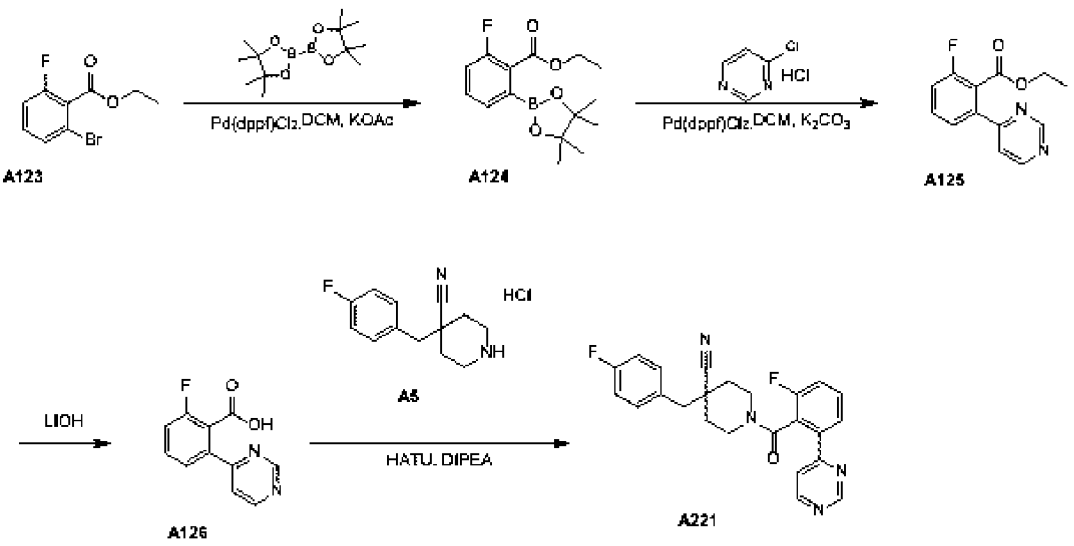
【0275】 在25℃下，向含於MeOH (10 mL)中之4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(330 mg，1.42 mmol)之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (65.5 mg，1.56 mmol)。將混合物升溫至60℃及在氮氣下攪拌12小時。將反應混合物濃縮，以得到4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(310 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.19-9.16 (m, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H),

7.74-7.68 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H)。

合成A220

【0276】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(100 mg，0.458 mmol)之溶液中添加HATU (261 mg，0.687 mmol)及DIPEA (0.239 mL，1.37mmol)，於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(116 mg，0.458 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌10小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：35，結束B：65；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化及凍乾，以得到1-(4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(20.3 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.34H), 9.01 (s, 0.58H), 8.87-8.72 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 0.63H), 3.55-3.45 (m, 0.38H), 3.45-3.25 (m, 0.52H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 3H).^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.204,δ_F -114.432 。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值419.3，實測值419.3。

實例47.合成1-(2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A221)



合成A124

【0277】 將含於二噁烷(30 mL)中之2-溴-6-氟苯甲酸乙酯(2 g，8.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.46 g，9.70 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (329 mg，0.404 mmol)及AcOK (2.39 g，24.2 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.41 g，59.4 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43-7.39 (m, 2H), 7.12 (ddd, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.35 (s, 12H)。

合成A125

【0278】 將含於二噁烷(10 mL)/水(2.5 mL)中之2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(500 mg，1.69 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(229 mg，1.52 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$.DCM (124 mg，0.169 mmol)及K_2CO_3 (1.16 g，8.45 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3

小時。將反應倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(170 mg，40.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.24 (d, 2H), 1.20 (s, 1H)。

合成A126

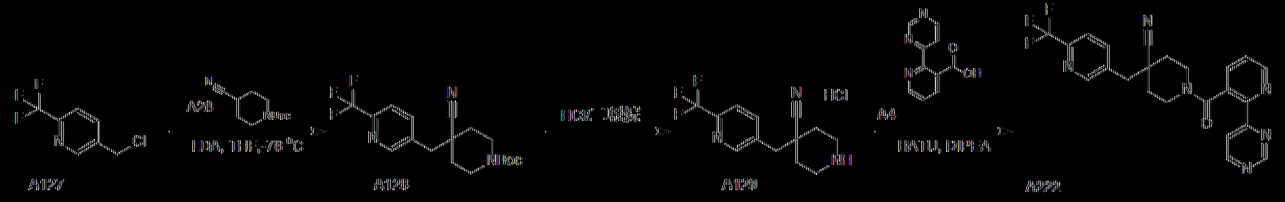
【0279】 向含於MeOH (5 mL)/水(0.5 mL)中之2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(170 mg，0.69 mmol)之混合物中添加$LiOH·H_2O$ (31.8 mg，0.759 mmol)。於60℃下攪拌16小時後，將反應濃縮，以得到2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸(140 mg，93.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 13.13 (s, 1H), 12.71 (d, 1H), 12.01-11.85 (m, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.66-11.52 (m, 1H), 11.43-11.31 (m, 1H), 11.21 (s, 1H)。

合成A221

【0280】 向含於DMF (5 mL)中之2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸(130 mg，0.595 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(136 mg，0.535 mmol)及HATU (338 mg，0.892 mmol)之溶液中添加DIPEA (383 mg，2.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Venusil ASB Phenyl 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.05% HCl)-ACN；開始B：50%；結束80%)純化，以得到1-(2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(9.7 mg，3.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H

9.33-9.20 (m, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.50-7.26 (m, 2H), 7.05 (br t, 2H), 4.88-4.65 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.52-3.27 (m, 1H), 3.19-2.95 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.86 (br d, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對 $C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]+計算值419.0，實測值419.0。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -113.89。

合成18.合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A222)



合成A128

[0281] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.42 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.18 mL，2M，2.36 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(307 mg，1.57 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，34.5%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.60 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.28-4.06 (m, 2H), 2.95 (s, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.60-1.53 (m, 5H), 1.49-1.43 (m, 9H)。

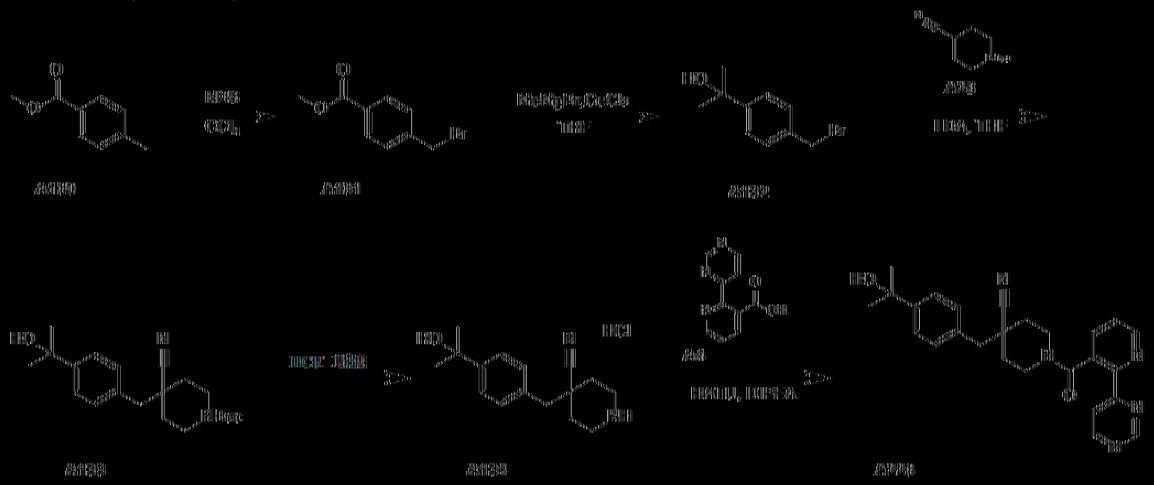
合成A129

【0282】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.54 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(3 mL，4M，12.0 mmol)，及將混合物在氮氣下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg)，無需進一步純化即可使用。

合成A222

【0283】 在25℃下，向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(78.9 mg，0.39 mmol)之溶液中添加HATU (186 mg，0.49 mmol)及DIPEA (0.17 mL，0.981 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.33 mmol)添加至溶液中。將混合物在25℃下攪拌2小時，倒入水(20 mL)中，及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100%B保持時間(min):2)純化及凍乾，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈(21.1 mg，14%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 9.12 (s, 0.6H), 8.97-8.85 (m, 1H), 8.80-8.73 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.98-7.82 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 0.5H), 4.87-4.76 (m, 0.5H), 3.69-3.57 (m, 0.5H), 3.53-3.32 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 0.5H), 3.17-2.88 (m, 3H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_3N_6O$ $[M+H]^+$計算值453，實測值453。

實例49. 合成4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A223)



合成A131

[0284] 在25℃下，向含於MeOH (80 ml)中之4-甲基苯甲酸甲酯(5 g，33.2 mmol)之溶液中添加NBS (11.8 g，66.4 mmol)及BPO (1.6 g，6.64 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)淬滅，用水(100 mL)處理，及用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮以得到4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7 g)。

合成A132

[0285] 在25℃下，向溴(甲基)鎂(30.5 mL，3M含於乙醚中，91.5 mmol)之溶液中以一份式添加含於THF (100 mL)中之4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7 g，30.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入NH_4Cl溶液(200 mL)中及用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(4-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(6.9 g)。

合成A133

【0286】 在-78℃下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.73 g，13 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (6.5 mL，2M，13 mmol)，及將混合物在78℃下攪拌1小時。然後添加2-(4-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(2 g，8.72 mmol)及將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中，用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g)。

合成A134

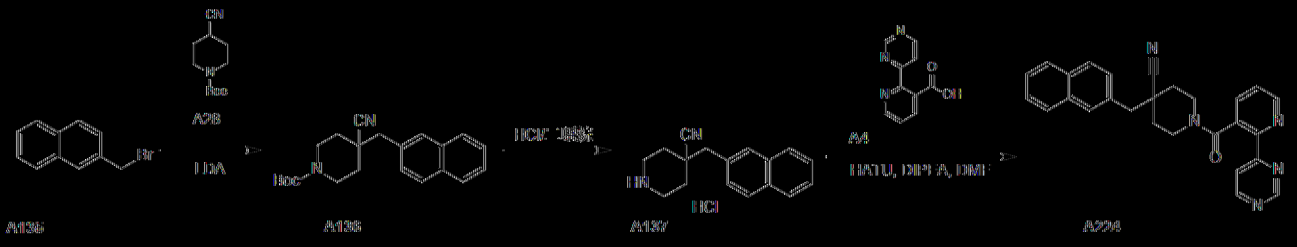
【0287】 向含於二噁烷(30 mL)中之4-氰基-4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，4.18 mmol)之溶液中添加HCl (4M含於二噁烷中，2.09 mL)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.2 g)。

合成A223

【0288】 向在15℃下之含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(508 mg，2.53 mmol)之溶液中添加HATU (962 mg，2.53 mmol)及DIPEA (653 mg，5.06 mmol)。於15℃下攪拌10分鐘後，將4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.69 mmol)添加至以上反應混合物中。將混合物在15℃下攪拌2小時。添加水(100 mL)，及將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 x 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(300 mg)。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：21%；結束B：51%)純化，以得到4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈

(92.5 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.65–8.74 (m, 2 H), 8.22 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.46–7.41 (m, 1 H), 7.03–7.12 (m, 3 H), 4.97–4.90 (m, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 3.42–3.57 (m, 2 H), 3.06–3.21 (m, 3 H), 2.05–1.95 (m, 1 H), 1.79–1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.59–1.63 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ [M+H_2O+H]$^+$計算值424.2，實測值424.2。

實例50.合成4-(萘-2-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A224)



合成A136

[0289] 在-78°C下，向含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.77 mL，3.55 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在氮氣下在-78°C下攪拌1小時，及然後在-78°C下添加2-(溴甲基)萘(627 mg，2.84 mmol)。允許將混合物升溫至20°C及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由管柱層析法(0至5% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(萘-2-基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(630 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.86 – 7.80 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.88 (br d, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 11H)。

合成A137

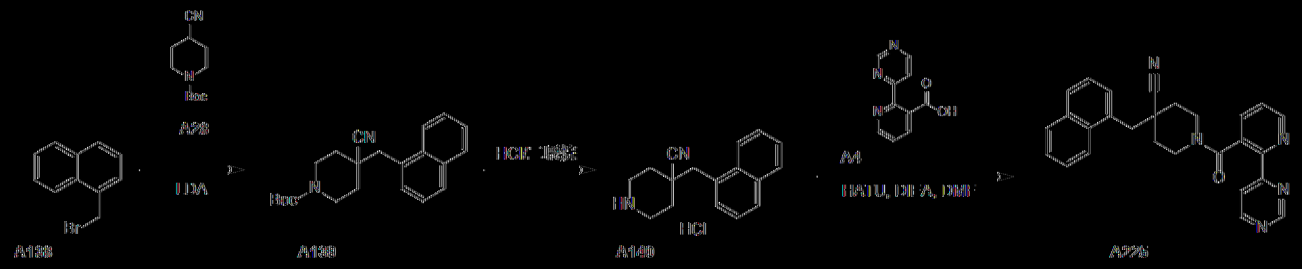
【0290】 向含於二噁烷(20 mL)中之4-氰基-4-[(萘-2-基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(630 mg，1.78 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，4.45 mL，17.8 mmol)，將混合物在20℃下攪拌。將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用50 mL EtOAc洗滌及乾燥，以得到4-(萘-2-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，48%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_H 7.94 - 7.80 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 3.49 (br d, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 4H), 2.18 (br d, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (br dd, 2H)。

合成A224

【0291】 向含於DMF (50 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(247 mg，1.23 mmol)及HATU (703 mg，1.85 mmol)之溶液中添加DIPEA (478 mg，3.71 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-(萘-2-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，0.8673 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化，以得到4-(萘-2-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(160.6 mg，30%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.93 (br d, 2H), 8.80 (br d, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.41 (br d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 3H), 2.10 (br s, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H)。LC-ELSD/MS：純度95%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ $[M+H]^+$計算值

434.2，實測值434.0。

實例51.合成4-(萘-1-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A225)



合成A139

[0292] 在-78°C下，向含於THF (40 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51mmol)之混合物中逐滴添加LDA (7.10 mL，14.2 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，及將混合物在氮氣下在-78°C下攪拌1小時。然後在-78°C下添加1-(溴甲基)萘(2.52 g，11.4 mmol)，及將混合物升溫至20°C及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中，將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL x 2)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由管柱(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(萘-1-基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.89 g，5.39 mmol，56.7%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.05 (d, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 4H), 4.12 (q, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 1.86 (br d, 2H), 1.62 (br d, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A140

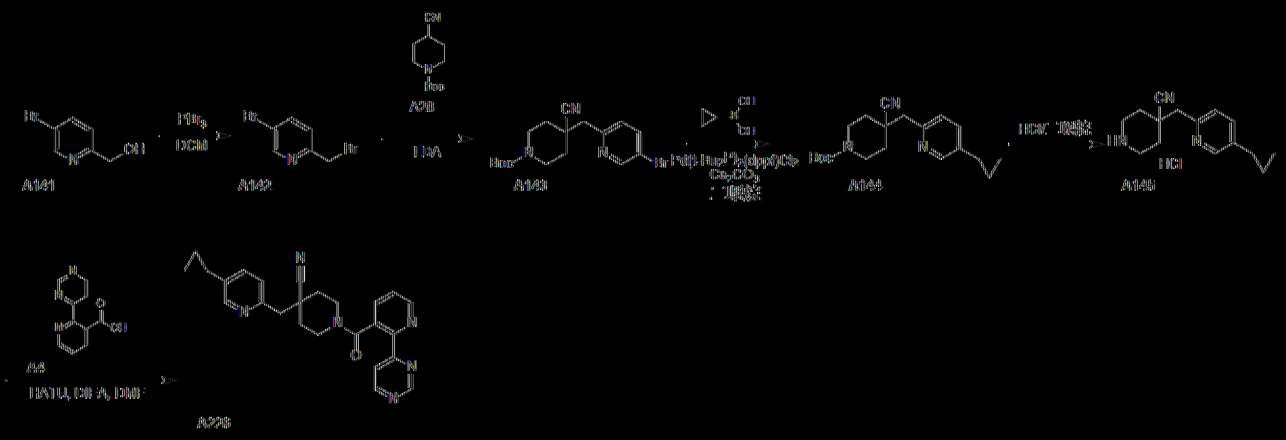
[0293] 向含於二噁烷(40 mL)中之4-氰基-4-(萘-1-基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.89 g，5.39 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，13.4 mL，53.9 mmol)，及將混合物在20°C下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用EtOAc (50 mL)洗滌及乾燥，以得到4-(萘-1-基甲基)哌

啶-4-甲腈鹽酸鹽(660 mg，49.2%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_H (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H)。

合成A225

【0294】向含於DMF (50 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(301 mg，1.50 mmol)及HATU (855 mg，2.25 mmol)之溶液中添加DIPEA (580 mg，4.50 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-(萘-1-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.05 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始：B 33，結束：B 57，梯度時間(min)：9，100% B保持時間(min)：4，流率(ml/min)：30，注射：7)純化，以得到4-(萘-1-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(84.7 mg，13%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.20 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 4.94-4.67 (m, 1H), 3.63-3.31 (m, 4H), 3.27-2.95 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.67 (d, 1H) LCMS：純度99%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ $[M+Na]^+$計算值456.2，實測值456.0及MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ $[M+H]^+$計算值434.2，實測值434.0。

實例52. 合成4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A226)



合成A142

[0295] 在0°C下，向在氮氣下之含於DCM中之(5-溴吡啶-2-基)甲醇(3 g，15.9 mmol)之溶液中添加PBr_3 (10.7 g，39.7 mmol)。於25°C下攪拌2小時後，添加飽和NH_4Cl (20 mL)。將混合物用DCM (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到5-溴-2-(溴甲基)吡啶(1.6 g，40%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.55 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.43 (s, 2H)。

合成A143

[0296] 在-78°C下，向在氮氣下之含於THF (10 mL)中之4-氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.11 g，5.30 mmol)之溶液中逐滴添加LDA (3.98 mL，2M，7.96 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加含5-溴-2-(溴甲基)吡啶(1.6 g，6.37 mmol)之THF (30 mL)。於25°C下攪拌16小時後，將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，55%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.64-8.62 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.45 (s,

9H)。

合成A144

【0297】 將含於二噁烷(30 mL)中之4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，2.89 mmol)、環丙基二羥基硼酸(744 mg，8.67 mmol)、$Pd(t\text{-}Bu_2P)_2(dppf)Cl_2$ (188 mg，0.289 mmol)及Cs_2CO_3 (1.19 g，8.67 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾液用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，及將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(780 mg，79%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.37 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (d, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H)。

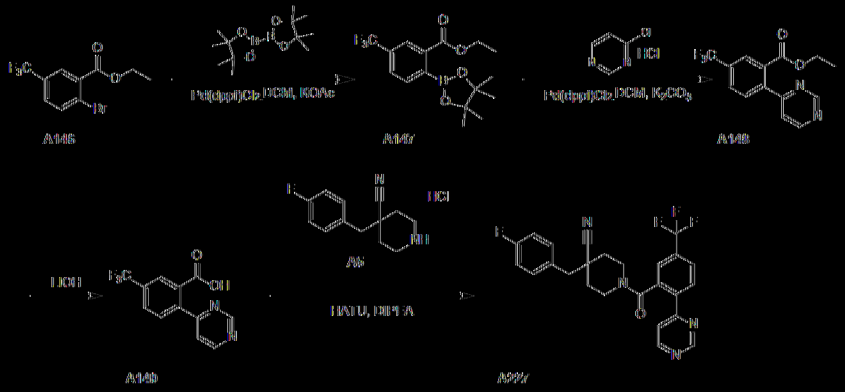
合成A145

【0298】 在25℃下，向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.879 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，4.37 mL，17.5 mmol)。於攪拌1小時後，將反應混合物過濾。將濾餅用EtOAc (5 mL)洗滌及乾燥，以得到4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，82%)，將其直接用於下個步驟。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8.72 (s, 1H), 8.37-8.18 (m, 1H), 8.09-7.90 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.30 (d, 2H), 1.08-0.94 (m, 2H)。

合成A226

[0299] 在25°C下，向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(200 mg，0.994 mmol)、HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(193 mg，0.696 mmol)。將混合物在25°C下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水相用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22%；結束48%)純化，以得到4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(31 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22-8.93 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77-8.84 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.96-4.65 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.31-2.94 (m, 4H), 2.22-2.02 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.03 (d, 2H), 0.73 (s, 2H)。LCMS純度97.8%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}N_6O$ [M+H]$^+$計算值425，實測值425。

實例53. 合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A227)



合成A147

【0300】 將含於二噁烷(30 mL)中之2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(3 g，10.0 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(3.80 g，15.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (408 mg，0.5 mmol)及AcOK (4.14 g，30.0 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發及藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(1.2 g，34.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.18 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 1.43 (s, 15H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.92。

合成A148

【0301】 將含於二噁烷(20 mL)/水(2 mL)中之2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(600 mg，1.74 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(235 mg，1.56 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg，0.174 mmol)及K_2CO_3 (1.2 g，8.70 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(20至25% EA/PE)純化，以得到2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(330 mg，64.0%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.22 (d, 2H), 1.15 (t, 3H)。^{19}F NMR (376.5

MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.92。

合成A149

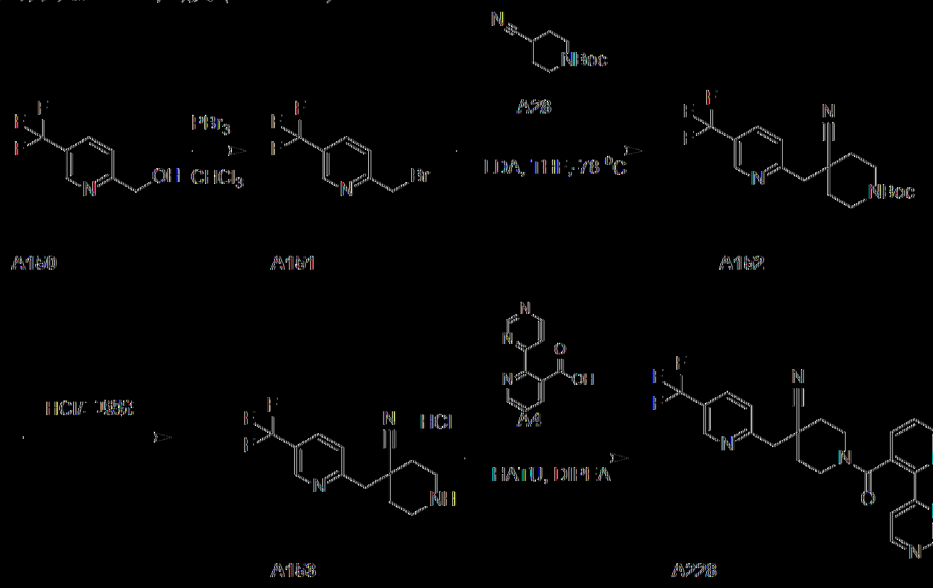
【0302】向含於MeOH /水(5/1，6 mL)中之2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(340 mg，1.14 mmol)之混合物中添加LiOH H_2O (52.5 mg，1.25 mmol)，及將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(340 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.19 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3OD) δ_F -64.35。

合成A227

【0303】向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(200 mg，0.994 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.708 mmol)及HATU (402 mg，1.05 mmol)之溶液中添加DIPEA (456 mg，3.54 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束68%)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(35.9 mg，10.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.42-8.96 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.93-7.76 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.91-4.59 (m, 1H), 3.66-3.33 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H)。LC/MS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ $[M+H]^+$計算值469.0，實測值

469.0。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.86, -62.95, -114.37。

實例54.合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A228)



合成A151

[0304] 在25°C下，向在氮氣下之合於$CHCl_3$ (20 mL)中之(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇(1 g，5.64 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(4.57 g，16.9 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(670 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.84 (s, 1 H), 7.97-7.90 (m, 1 H), 7.61-7.54 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 1.70 (s, 3 H)。

合成A152

[0305] 在-78°C下，向合於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(656 mg，3.12 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.56 mL，2M，3.12 mmol)，將混合物在-78°C下攪拌1小時，及然後添加2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(500 mg，2.98 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪

拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 4.23-4.06 (m, 2 H), 3.15-3.10 (m, 2 H), 3.07-2.97 (m, 2 H), 1.95-1.86 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 2 H), 1.4-1.45 (m, 9H)。

合成A153

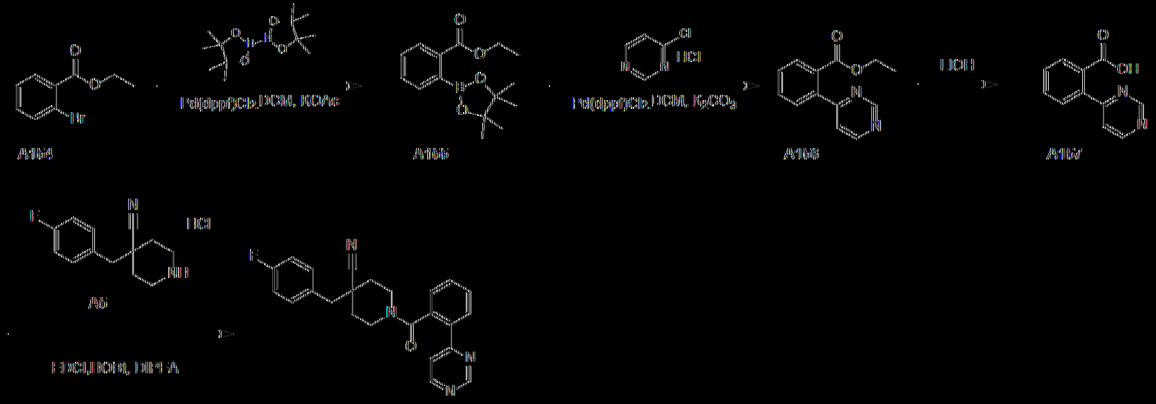
【0306】 在25℃下，在氮氣下，向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.18 g，0.49 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.12 mL，4M HCl含於二噁烷中)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(140 mg)。

合成A228

【0307】 將含於DMF (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(128 mg，0.64 mmol)、HATU (242 mg，0.64 mmol)、DIPEA (0.37 mL，2.12 mmol)及4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(130 mg，0.43 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到295 mg，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28%；結束B：58%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈

(166.5 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32–9.02 (m, 1 H), 8.94–8.85 (m, 1 H), 8.85–8.80 (m, 1 H), 8.79–8.73 (m, 1 H), 8.30–8.24 (m, 1 H), 7.98–7.91 (m, 1 H), 7.71–7.64 (m, 1 H), 7.55–7.40 (m, 2 H), 4.97–4.69 (m, 1 H), 3.68–3.59 (m, 1 H), 3.48–3.34 (m, 0.5 H), 3.26–3.12 (m, 3 H), 2.25–2.06 (m, 1 H), 2.02–1.93 (m, 1 H), 1.90–1.73 (m, 1.5 H), 1.71–1.61 (m, 0.5 H), 1.39–1.20 (m, 0.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF −62.430。LCMS純度99%，針對$C_{23}H_{19}F_3N_6O$ [M+H]計算值453.2，實測值453.2。

實例55.合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A229)



合成A155

[0308] 在20°C下，在氮氣下，向含於無水甲苯(50 mL)中之2-溴苯甲酸乙酯(5 g，21.8 mmol)之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(6.62 g，26.1 mmol)、KOAc (4.27 g，43.6 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (1.59 g，2.18 mmol)。於100°C下加熱16小時後，添加水(50 mL)及將產物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，及濃縮，以得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(5

g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78-7.74 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.50-4.32 (M, 3H), 1.44-1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H)。

合成A156

【0309】將於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中之2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1 g，3.62 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(490 mg，3.25 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (267 mg，0.3620 mmol)及K_2CO_3 (2.50 g，18.1 mmol)之混合物在氮氣下在100℃攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(800 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (S, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H)。

合成A157

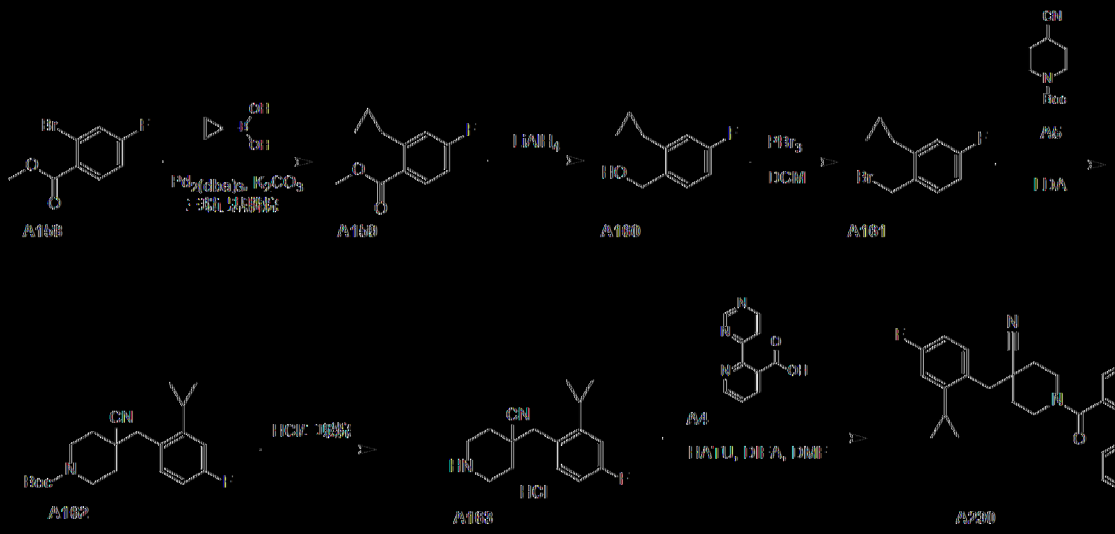
【0310】向含於MeOH (10 mL)/水(1 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.75 mmol)之混合物中添加$LiOH·H_2O$ (80.6 mg，1.92 mmol)。將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾，以得到2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(300 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.13 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H)。

合成A229

【0311】將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(350

mg，1.74 mmol)、HOBt (469 mg，3.48 mmol)、EDCI (664 mg，3.48 mmol)、DIPEA (0.908 mL，5.22 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(443 mg，1.74 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：35；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min):2)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(49.1 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.40-9.02 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.86-4.66 (m, 1H), 3.68-3.24 (m, 2H), 3.10-2.74 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.52。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}FN_4O$ [M+H]$^+$計算值401，實測值401。

實例56.合成4-(2-環丙基-4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苄醯基)哌啶-4-甲腈(A230)



合成A159

【0312】 將含於二噁烷(40 mL)中之2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(3 g，12.8 mmol)、環丙基二羥基硼酸(1.53 g，17.9 mmol)、鈀(2+)雙(二第三丁基(環戊-1,3-二烯-1-基)磷烷)二氯化鐵(834 mg，1.28 mmol)及Cs_2CO_3 (2.64 g，19.2 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到2-環丙基-4-氟苯甲酸甲酯(1.2 g，48.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.85 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -107.49。

合成A160

【0313】 向含於THF (10 mL)中之2-環丙基-4-氟苯甲酸甲酯(500 mg，2.57 mmol)之溶液中以一份式添加$LiAlH_4$ (195 mg，5.14 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮，以得到(2-環丙基-4-氟苯基)甲醇(330 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.30 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83 (ms, 1H), 1.06-0.91 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.77。

合成A161

【0314】 在25℃下，在氮氣下，向經攪拌之含於DCM (20 mL)中之(2-環丙基-4-氟苯基)甲醇(100 mg，0.601 mmol)之溶液中添加PBr_3 (243 mg，0.901 mmol)。將反應在25℃下攪拌2小時。將混合物於冰浴中冷卻

及添加飽和NH_4Cl溶液(30 mL)。將混合物用DCM (2 x 30 mL)萃取及將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至5% EA/PE)純化，以得到1-(溴甲基)-2-環丙基-4-氟苯(110 mg，80.2%產率)。^1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ_H 7.29 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H)。

合成A162

【0315】 在-78℃下，向含4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(175 mg，0.833mmol)之THF (30 mL)中逐滴添加LDA (0.63 mL，1.25 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，及將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時。然後在-78℃下添加1-(溴甲基)-2-環丙基-4-氟苯(230 mg，1.0 mmol)，及允許將混合物升溫至20℃及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由管柱層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，產率36.9%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.24 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.67 (m 1H), 4.14 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 10H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.67 (q, 2H)。

合成A163

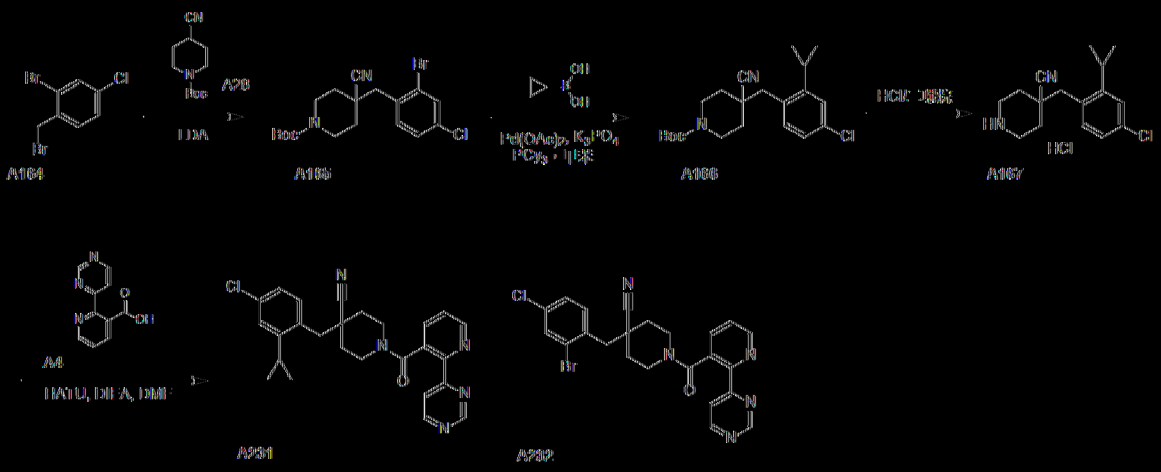
【0316】 向含於二噁烷(20 mL)中之4-氰基-4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，0.306 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，0.77 mL，3.06mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混

合物濃縮，以得到4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg)，使用其無需進一步純化。

合成A230

【0317】 向含於DMF (20 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(117 mg，0.584 mmol)及HATU (332 mg，0.876 mmol)之溶液中添加DIEA (225 mg，1.75 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10分鐘，及然後添加4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.409 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始：B 40，結束：B 56，梯度時間(min)：8，100% B保持時間(min)：2.6，流率(ml/min)：30，注射：5)純化，以得到4-(2-環丙基-4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(9.3 mg，3.61%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.83-8.72 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.17 (d, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.70 (d, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.67 (br s, 2H)。LCMS：純度100%；MS ESI針對$C_{26}H_{24}FN_5O$ $[M+Na]^+$計算值464.2，實測值464.2。

實例57.合成4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A231)及4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A232)



合成A165

[0318] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(403 mg，1.92 mmol)之溶液中緩慢添加LDA之溶液(1.75 mL，2M含於己烷中，3.50 mmol)。於30分鐘後，添加2-溴-1-(溴甲基)-4-氯苯(500 mg，1.75 mmol)。將反應混合物在-70°C下攪拌1小時及然後升溫至25°C並攪拌16小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，以得到4-(2-溴-4-氯苄基)-4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg，55.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.29-4.00 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

合成A166

[0319] 將4-(2-溴-4-氯苄基)-4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.97 mmol)、環丙基三羥基硼酸(165 mg，1.93 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (125 mg，0.19 mmol)及K_3PO_4 (331 g，1.93 mmol)合併於甲苯(10 mL)及水(1 mL)中及在氮氣下在100°C下攪拌16小時。添加冰水(10 mL)及將混

合物用EtOAc (15 mL x 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟層析法(0至90% EtOAc/PE)純化兩次，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (d, 0.5H), 7.47-7.42 (m, 0.5H), 7.34-7.29 (m, 0.5H), 7.24-7.20 (m, 0.5H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)。

合成A167

【0320】 在25℃下，向4-(4-氯-2-環丙基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.4 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A231及A232

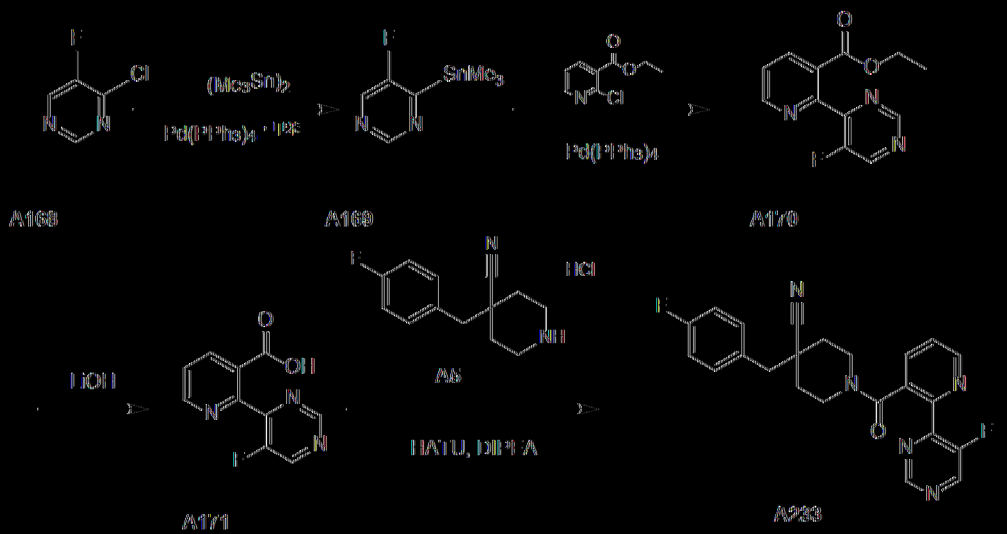
【0321】 將含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(87.8 mg，0.45 mmol)、HOBt (98.2 mg，0.73 mmol)、EDCI (139 mg，0.73 mmol)、DIPEA (0.314 mL，1.81 mmol)及4-(4-氯-2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.36 mmol)之溶液在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O)-ACN；開始B：50；結束B：80；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，12.0%)及4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，16.6%)。

SFC純化

【0322】 將4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20 mg，0.045 mmol)進一步藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 40，結束B 40)純化，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(12.1 mg，60.8%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s,0.3H), 8.91-8.82 (m, 1.7H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 5.01-4.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 3.5H), 2.21-2.04 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.77-0.60 (m, 2H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{24}ClN_5ONa$ $[M+Na]^+$計算值480，實測值480。

【0323】 將4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，0.06 mmol)進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 40，結束B 40)純化，以得到4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 9.09 (s, 0.7H), 8.90 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 5.05-4.62 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 3H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.64 (d, 1H)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}BrClN_5ONa$ $[M+H+Na]^+$計算值520，實測值520。

實例58.合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(5-氟嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A233)



合成A169

[0324] 在25°C下，在氮氣下，向含於甲苯(10 mL)中之4-氯-5-氟嘧啶(2 g，15 mmol)、六(λ³-甲基)二錫(7.37 g，22.5 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (866 mg，0.75 mmol)。將混合物在氮氣下在110°C下攪拌2小時。將殘餘物倒入KF溶液(200 mL)中。將水相用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 100 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到5-氟-4-(三甲基錫烷基)嘧啶(1 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.07-9.02 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 0.51-0.24 (m, 9 H)。

合成A170

[0325] 在25°C下，在氮氣下，向含於DMF (20 mL)中之5-氟-4-(三甲基錫烷基)嘧啶(500 mg，1.91 mmol)之溶液中添加2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(0.53 g，2.86 mmol)、λ²-鐵(2+)雙(環戊-2,4-二烯-1-基)二苯基-λ⁴-磷烷二氯化鈀(138 mg，0.19 mmol)及CuI (36.3 mg，0.19 mmol)。將混合物在110°C下攪拌2小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)溶液中及

用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(0.3 g)，將其直接用於下個步驟。

合成A171

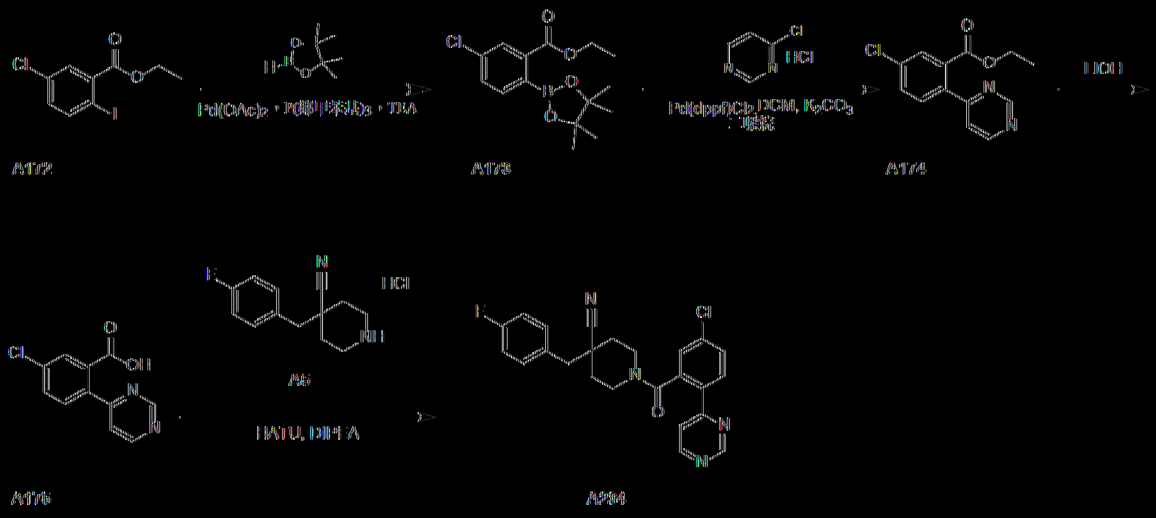
【0326】在25℃下，在氮氣下，向含於THF (3 mL)、MeOH (1 mL)及水(0.2 mL)中之2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(0.3 g，1.21 mmol)之溶液中以一份式添加$LiOH·H_2O$ (91.9 mg，2.42 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，以得到2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸(180 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A233

【0327】向在0℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸(150 mg，0.68 mmol)之溶液中添加HATU (387 mg，1.02 mmol)及DIPEA (442 mg，3.42 mmol)。於0℃下攪拌10分鐘後，添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(226 mg，0.89 mmol)。將混合物在15℃下攪拌2小時。添加水(20 mL)，及將水層用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 x 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：34%；結束B：54%)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(10.2 mg，10%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82-8.78 (m, 1 H), 8.75-8.73 (m, 1 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.51-7.46 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 7.26-7.20 (m, 2 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 4.77-4.64 (m, 1 H), 3.77-3.59 (m, 1 H), 3.53-3.33 (m, 1 H), 3.13-2.98 (m, 1

H), 2.98–2.83 (m, 2 H), 2.13–2.10 (m, 0.5 H), 2.03–1.95 (m, 1 H), 1.84–1.76 (m, 1 H), 1.67–1.59 (m, 1.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF −114.337。LCMS純度99%，5–95 AB_1.5min_220&254針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]+計算值420.2，實測值420.2。

實例59.合成1-(5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(A234)



A173　　A174

A176　　A6　　A234

合成A173

[0328] 向含於THF (30 mL)中之5-氯-2-碘苯甲酸乙酯(3 g，9.66 mmol)之混合物中添加TEA (4.02 mL，28.9 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.09 mL，14.4 mmol)。再攪拌5分鐘後，添加(乙醯氧基)乙酸鈀(108 mg，0.483 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(294 mg，0.966 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌1小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.2 g，39.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.38 (m, 2H),

1.41 (s, 12H), 1.40-1.34 (m, 3H)。

合成A174

【0329】 將含於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中之5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.2 g，3.86 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(523 mg，3.47 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (284 mg，0.3860 mmol)及K_2CO_3 (2.66 g，19.3 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至25% EtOAc/PE)純化，以得到5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(740 mg，73.2%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.13 (t, 2H), 1.10-1.10 (m, 1H)。

合成A175

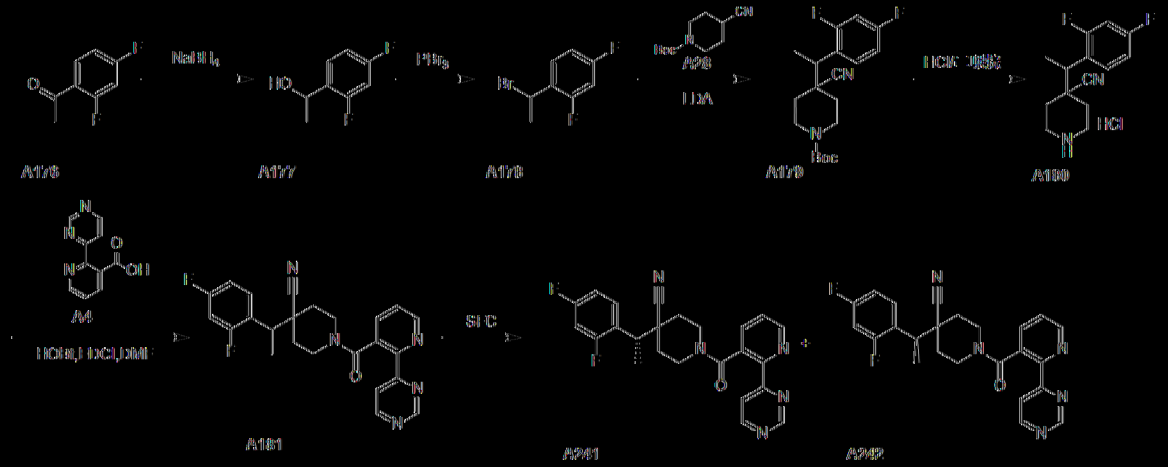
【0330】 向含於MeOH (5 mL)/水(1 mL)中之5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(740 mg，2.81 mmol)中添加$LiOH·H_2O$(176 mg，4.21 mmol)，及將混合物在60℃下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，以得到5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(1 g)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.14 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (m, 1H)。

合成A234

【0331】 將5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(100 mg，0.4261 mmol)、HOBt (190 mg，0.8509 mmol)、EDCI (171 mg，0.8522 mmol)、DIPEA (274 mg，2.13 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(130 mg，0.5113 mmol)合併於DMF (5 mL)中及在20℃下攪拌2小時。將混合物過

濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42；結束B：72)純化，以得到1-(5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(20 mg，10.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.75 (m, 2H), 7.75-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.82-4.63 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.52-3.28 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.13-1.73 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}ClFN_4O$ [M+H]$^+$計算值435.2，實測值435.2。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.86, -62.95, -114.40。

實例60.合成(S)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A241)及(R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A242)



合成A177

[0332] 在25℃下，向含於THF (100 mL)中之1-(2,4-二氟苯基)乙-1-酮(10 g，64 mmol)之溶液中分部分緩慢添加$NaBH_4$ (3.63 g，96 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時。添加飽和$Na_2S_2O_3$溶液(100

mL)，及將混合物攪拌30分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,4-二氟苯基)乙-1-醇(10 g)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.54-7.44 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.86-6.74 (m, 1H), 5.20-5.12 (mz, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

合成A178

【0333】 在25℃下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (80 mL)中之1-(2,4-二氟苯基)乙-1-醇(5 g，31.6 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(8.98 ml，94.8 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-2,4-二氟苯(5.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.60-7.40 (m, 1H), 6.94-9.86 (m=2.0 Hz, 1H), 6.86-6.74 (s, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H)。

合成A179

【0334】 在-78℃下，向含於THF (50 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.12 g，33.9 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (16.9 mL，2M，33.9 mmol)，及將混合物在-78℃下攪拌1小時。然後添加1-(1-溴乙基)-2,4-二氟苯(5 g，22.6 mmol)及在-78℃下繼續攪拌2小時。將混合物倒入水(200 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，63.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56-7.46 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 4.08

- 3.88 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

合成A180 (包括SFC分離)

【0335】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3 g，8.56 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，21.4 mL，85.6 mmol)，及將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(2 g)。將殘餘物直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δH 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 2.96 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.46 (m, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 1H)。

合成A181

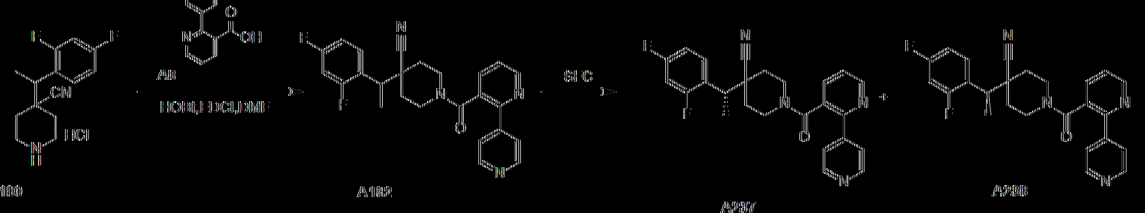
【0336】 將2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(400 mg，1.99 mmol)、HOBt (888 mg，3.98 mmol)、EDCI (800 mg，3.98 mmol)、DIPEA (760 mg，3.98 mmol)及4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.99 mmol)合併於DMF (10 mL)中。於20℃下攪拌2小時後，將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：35；梯度時間(min)：8；100%B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(300 mg，0.692 mmol)，將其進一步藉由SFC (管柱：Chiralcel OD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5分鐘內5%至40% B及保持40%持續2.5分鐘，然後5% B持續2.5分鐘，流率：2.5

mL/min，管柱溫度：35℃，ABPR：1500 psi)純化，以得到：

[0337] (S)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(104.2 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.30-9.00 (m, 1H), 8.95-8.71 (m, 2H), 8.34-8.18 (m, 1H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.07-6.66 (m, 2H), 5.02-4.77 (m, 1H), 3.77-2.89 (m, 5H), 2.49-1.63 (m, 3H), 1.54 (s, 1H), 1.48 (d, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.440, -110.463, -110.575, -110.680。LCMS純度99%，dc 100%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]計算值434.2，實測值434.2。

[0338] (R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(85.2 mg，27%)。^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.31-9.00 (m, 1H), 8.98-8.70 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.59-7.39 (m, 2H), 7.05-6.70 (m, 2H), 5.01-4.71 (m, 1H), 3.68-2.97 (m, 4H), 2.51-1.96 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (d, 2H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.440,-110.463,-110.575, -110.680。LCMS純度97%，dc 99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]計算值434.2，實測值434.2。

實例61.合成(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A237)及(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A238)



合成A182及SFC分離

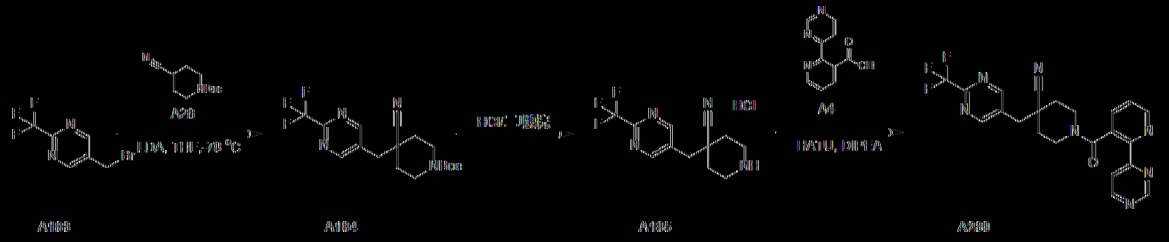
【0339】將2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(400 mg，1.99 mmol)、HATU (1.13 g，2.98 mmol)、DIPEA (760 mg，3.98 mmol)及4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.99 mmol)合併於DMF (10 mL)中及在20℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Genimi NX C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30；結束B：60；梯度時間(min)：10；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(500 mg，58%)，將其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%；結束B：25%)純化兩次，以得到：

(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(182 mg，36.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.00-8.60 (m, 3H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.2 (m, 2H), 7.00-6.60 (m, 2H), 4.90-4.60 (m, 1H), 3.25-1.90 (m, 5H), 1.50-0.95 (m, 5H), 0.25-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.552, -110.727。LC-ELSD/MS純度99%，de 100%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433.3，實測值433.3。

(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(136.6 mg，27.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.00-8.60 (m, 3H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.2 (m, 2H), 7.00-6.60 (m, 2H), 4.90-4.60 (m, 1H), 3.25-1.90 (m, 5H), 1.50-0.95 (m, 5H), 0.25-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.523, -110.718。LC-ELSD/MS純度99%，de 96%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433.3，實測值433.3。

實例62. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)

1-(2,5)哌啶-4-基-1H-吲唑(A239)



合成A184

[0340] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.622 mmol)中逐滴添加LDA (0.46 mL，2M，0.933 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(150 mg，0.622 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氧基-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.83-2.62 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.58 (br s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

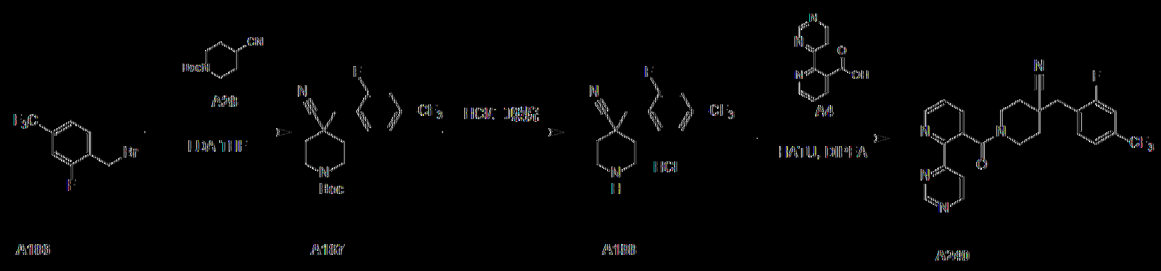
合成A185

[0341] 在25°C下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氧基-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.5414 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(3 mL，4M，12.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25°C下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.92 (s, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 3H)。

合成A239

【0342】 在25℃下，向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(78.9 mg，0.3924 mmol)之溶液中添加HATU (186 mg，0.4905 mmol)及DIPEA (0.170 mL，0.9810 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.3270 mmol)添加至混合物中。於25℃下攪拌2小時後，將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化為產物(50 mg，0.11 mmol)，將其進一步藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm 條件水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN開始B 40結束B 40梯度時間(min) 8 100%B 保持時間(min) 2.5，流率(ml/min) 30，注射4)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈(9.3 mg，18.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.10 (m, 1H), 8.99-8.75 (m, 4H), 8.30 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.06-4.79 (m, 1H), 3.75-3.24 (m, 2H), 3.14-2.88 (m, 3H), 2.23-1.65 (m, 4H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -70.275。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{22}H_{18}F_3N_7O$ [M+H]計算值454.2，實測值454.2。

實例63. 合成4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A240)



合成A187

[0343] 在-75°C下，在30分鐘期間，將LDA溶液(1.45 mL，2M含於庚烷中，2.90 mmol)逐滴添加至含4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之THF (5 mL)中。然後將1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.5 g，1.94 mmol)添加至混合物中及在-75°C下繼續攪拌5小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(10至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氯基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27 (s, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

合成A188

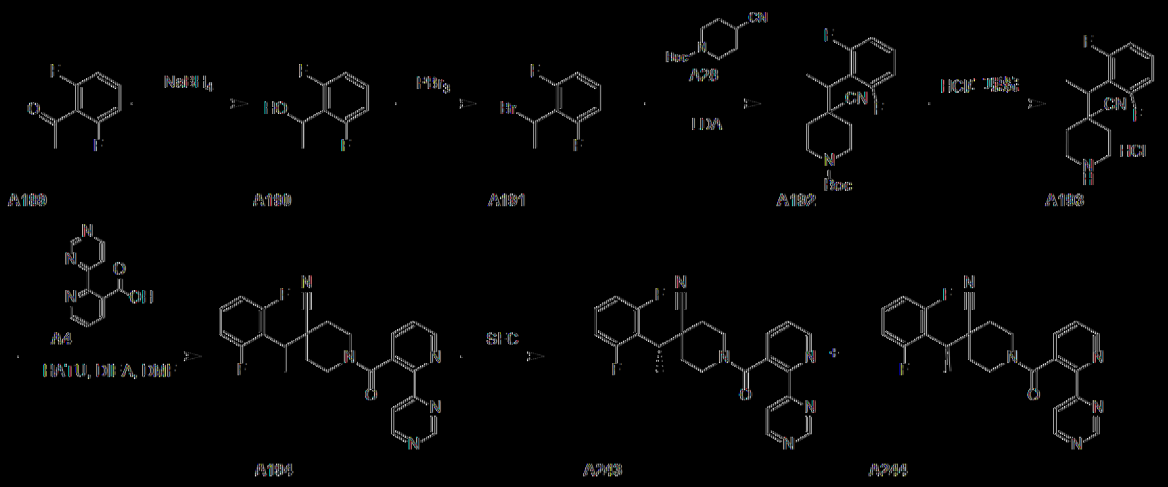
[0344] 向4-氯基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg，1.94 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL)，及將混合物在25°C下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

合成A240

[0345] 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(372 mg，

1.85 mmol)之溶液中添加HATU (1.05 g，2.77 mmol)、DIPEA (0.968 mL，5.55 mmol)及4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg，1.85 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化，以得到產物(100 mg)，將其進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD (250 mm*30 mm，10 μm)，流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘流率：4 mL/min管柱溫度：35℃ ABPR：1500psi)純化，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(56.5 mg，56.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.03 (m, 1H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 4.99-4.74 (m, 1H), 3.72-3.35 (m, 2H), 3.32-2.99 (m, 4H), 2.14-1.62 (m, 4H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.858, -113.187, -113.322。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.1，實測值470.1。

實例64.合成(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A243)及(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A244)



合成A190

[0346] 向含$NaBH_4$ (1.81 g，48.0 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(2,6-二氟苯基)乙-1-酮(5 g，32.0 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌1小時。添加水(20 mL)，及將混合物攪拌5分鐘及然後用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇(4.9 g，27.0 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.16-7.25 (m, 1 H) 6.82-6.92 (m, 2 H) 5.19-5.31 (m, 1 H) 1.63 (d, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -115.2。

合成A191

[0347] 在0℃下，向含於$CDCl_3$ (20 mL)中之1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇(2.4 g，15.1 mmol)之溶液中添加PBr_3 (8.06 g，30.6 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。添加冰水(40 mL)，及將混合物用DCM (40 mL x 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，以得到2-(1-溴乙基)-1,3-二氟苯(1.7 g，51.0%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 7.52-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 5.63 (q, 1H), 2.05 (d, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -112.54。

合成A192

【0348】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.13g，5.42 mmol)之溶液中添加LDA之溶液(4.52 mL，2M含於己烷中，9.04 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70℃下添加2-(1-溴乙基)-1,3-二氟苯(1 g，4.52 mmol)。將混合物在-70℃下攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，以得到4-氰基-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.25-7.20 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.26-4.03 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.13-2.88 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.44 (s, 11H)。^{19}H NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -104.4, -111.3。

合成A193

【0349】 在25℃下，向4-氰基-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.71 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A194

【0350】 將含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(239 mg，1.19 mmol)、HATU (756 mg，1.99 mmol)、DIPEA (0.87 mL，4.99 mmol)及4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.99 mmol)之混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備

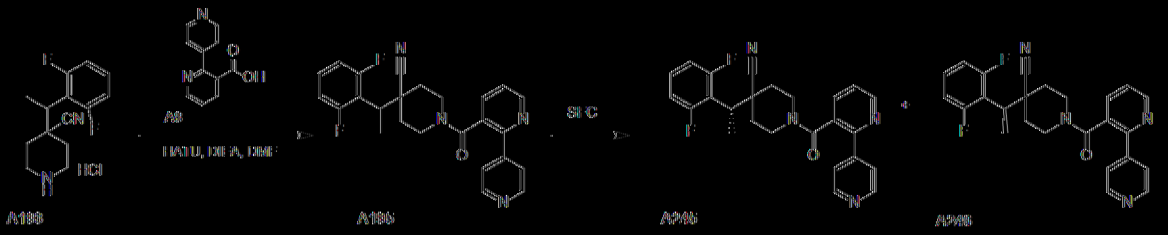
型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30；結束B：60；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(150 mg，34.7%) LCMS純度91%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434，實測值433，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 30，結束B 30)純化，以得到：

【0351】(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.3H), 8.90-8.80 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.57-8.47 (m, 0.7H), 8.33-8.13 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.08-6.85 (m, 2H), 4.98-4.65 (m, 1H), 3.70-2.97 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 0.5H), 2.03-1.73 (m, 2.5H), 1.69-1.59 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434，實測值434。

【0352】(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.3H), 8.90-8.81 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.51 (d, 0.7H), 8.30-8.16 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 7.07-6.85 (m, 2H), 4.98-4.71 (m, 1H), 3.71-2.97 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 0.2H), 2.04-1.71 (m, 2.5H), 1.69-1.57 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434，實測值434。

實例65.合成(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A245)及(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙

基)哌啶-4-甲腈(A246)



合成A195

[0353] 將含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(238 mg，1.19 mmol)、HATU (756 mg，1.99 mmol)、DIPEA (0.867 mL，4.99 mmol)及4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.99 mmol)之溶液在15℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28；結束B：58；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(150 mg，34.8%)。

A195之SFC純化

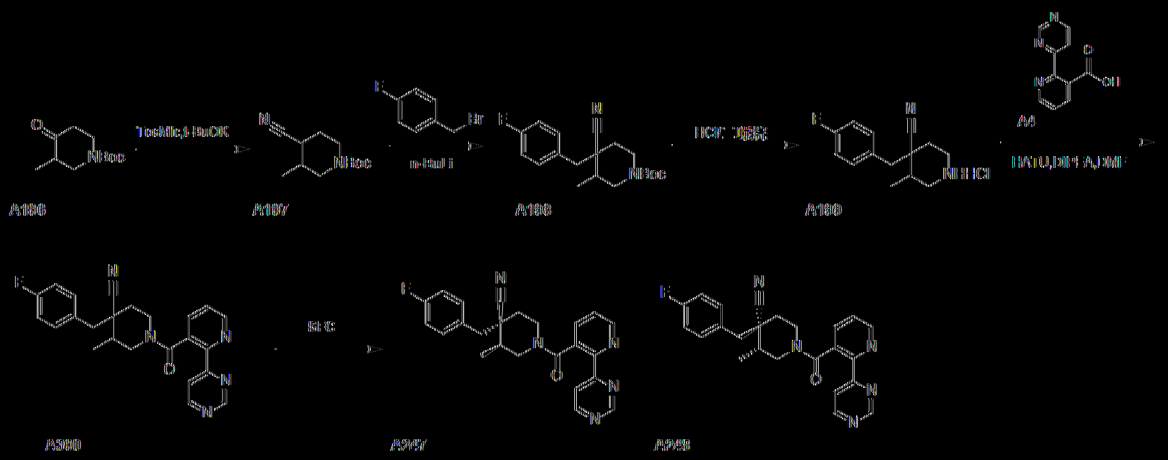
[0354] 將外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(150 mg，0.35 mmol)進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 50，結束B 50)純化，以得到：

[0355] (S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.2 mg，40.4%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.83-8.76 (m, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79-7.65 (m, 2.4H), 7.63-7.54 (m, 0.6H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 0.5H), 7.25-7.19 (m, 0.5H), 6.96-6.82 (m, 2H), 4.90-4.68 (m, 1H), 3.34-2.60 (m, 4H), 2.23-2.06 (m, 0.5H),

1.94–1.61 (m, 1H), 1.55–1.33 (m, 3H), 1.32–1.01 (m, 2H), 0.25–0.09 (m, 0.5H)。LCMS純度96%，MS ESI針對$C_{25}H_{23}F_2N_4O$ [M+H]⁺計算值433，實測值433。

[0356] (R)-1-(2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.2 mg，40.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82–8.76 (m, 1H), 8.75–8.64 (m, 2H), 7.79–7.64 (m, 2.4H), 7.63–7.54 (m, 0.6H), 7.49–7.38 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 0.5H), 7.25–7.20 (m, 0.5H), 6.97–6.82 (m, 2H), 4.88–4.61 (m, 1H), 3.36–2.66 (m, 4H), 2.22–2.09 (m, 0.5H), 1.94–1.64 (m, 1H), 1.49–1.35 (m, 3H), 1.33–1.03 (m, 2H), 0.22–0.07 (m, 0.5H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{25}H_{23}F_2N_4O$ [M+H]⁺計算值433，實測值433。

實例66.合成(3S,4S)-4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A247)及(3R,4R)-4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A248)



合成A197

[0357] 在氮氣下，在0°C下，向含於DME (20 mL)中之3-甲基-4-氧雜哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.37 mmol)及TosMic (2.35 g，12.1

mmol)中添加t-BuOK (2.59 g，23.2 mmol)。將所得混合物升溫至25℃並攪拌16小時。添加水(50mL)及將水層用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 5/1至3/1)純化，以得到4-氰基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，50.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.12-4.02 (m, 1.3H), 3.98-3.86 (m, 0.7H), 3.21-3.08 (m, 0.5H), 2.99-2.88 (m, 0.5H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.03-1.66 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.14-1.07 (m, 3H)。

合成A198

【0358】 在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，2.67 mmol)之溶液中添加LDA (2.67 mL，2M含於己烷中，5.34 mmol)。於30分鐘後，在-70℃下添加含1-(溴甲基)-4-氟苯(655 mg，3.47 mmol)之THF (10 mL)及將混合物攪拌2小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 5/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，33.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.22-3.84 (m, 2H), 3.27 (d, 1H), 3.01-2.57 (m, 2H), 2.52 (d, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 10H), 1.19 (d, 3H)。

合成A199

【0359】 在25℃，向4-氰基-4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.90 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0

mmol)，及將混合物在氮氣下攪拌16小時。將混合物濃縮，得到4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg)。

合成A300

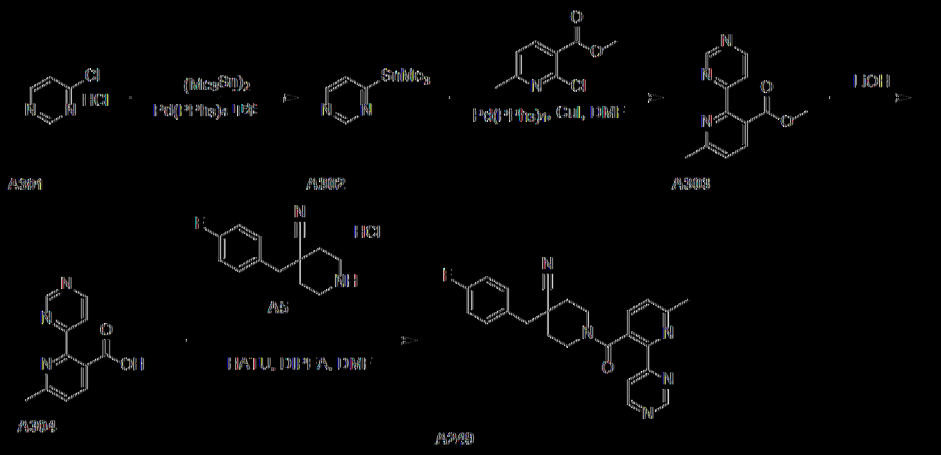
【0360】 將2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(187 mg，0.93 mmol)、HATU (706 mg，1.86 mmol)、DIPEA (0.80 mL，0.93 mmol)及4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.93 mmol)合併於DMF (2 mL)中及在15℃攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28；結束B：58；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，得到4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(150 mg，38.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88 (d, 1H), 8.80-8.66 (m, 2H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 2H), 4.92-4.63 (m, 1H), 3.62-2.74 (m, 5H), 2.71-2.52 (m, 1H), 2.03-1.69 (m, 2H), 1.34 (d, 2H), 1.07-1.00 (m, 1H)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 30，結束B 30，流率(ml/min) 70)純化，得到：

【0361】 (3S,4S)-4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(28.6 mg，24.0%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.14 (s, 0.3H), 8.86-8.78 (m, 1H), 8.74-8.62 (m, 1.7H), 8.26-8.12 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 4.83-4.58 (m, 1H), 3.55-2.44 (m, 5H), 1.98-1.66 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 0.7H), 1.27 (d, 2H), 1.01-0.93 (m, 1.3H)。LCMS純度100%，MS ESI針

對$C_{24}H_{23}FN_5O$ [M+H]計算值416，實測值416。

[0362] (3R,4R)-4-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(53 mg，44.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.93-8.85 (m, 1H), 8.80-8.69 (m, 1.7H), 8.32-8.15 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.60-2.50 (m, 5H), 2.04-1.71 (m, 0.7H), 1.34 (d, 2H), 1.08-0.98 (m, 1.3H)。LCMS 純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}FN_5O$ [M+H]計算值416，實測值416。

實例67.合成4-(4-氟苯基)-1-(6-甲基-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A249)



合成A302

[0363] 在氮氣下，在25℃下，向含於甲苯(40 mL)中之4-氯嘧啶-2-甲酸甲酯(2 g，13.2 mmol)及六甲基二錫(6.45 g，19.7 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.762 g，0.66 mmol)。將混合物在110℃下在氮氣下攪拌2小時。將殘餘物倒入KF水溶液(200 mL)中。將水相用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-(三甲基錫烷基)嘧啶(1.8 g)。

合成A303

【0364】在25℃下，在氮氣下，向含於甲苯(15 mL)中之4-(三甲基錫烷基)嘧啶(0.8 g，3.29 mmol)之溶液中以一份式添加$Pd(PPh_3)_4$ (239 mg，0.329 mmol)及2-氯-6-甲基吡啶-3-甲酸第三丁酯(792 mg，4.27 mmol)。將反應混合物在110℃下攪拌12小時。將混合物倒入水(30 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到(0.3 g)，將其藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm)；條件：水(水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：20%；結束B：50%)再純化，以得到6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸甲酯(120 mg，15.9 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

合成A304

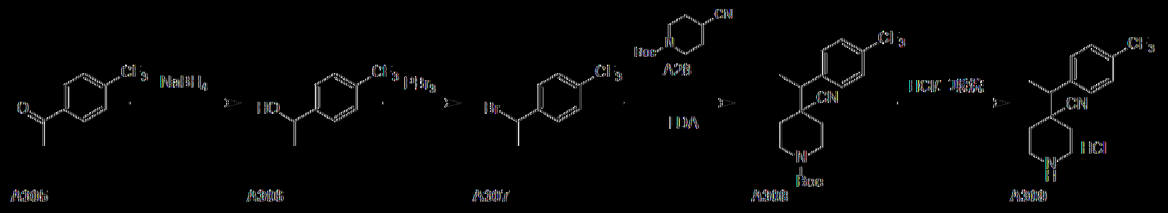
【0365】在25℃下，在氮氣下，向含於THF (3 mL)、MeOH (1 mL)及水(0.2 mL)中之6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸甲酯(0.12 g，0.523 mmol)之溶液中以一份式添加$LiOH \cdot H_2O$ (24.9 mg，1.04 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物在減壓下濃縮，以得到6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(110 mg)。

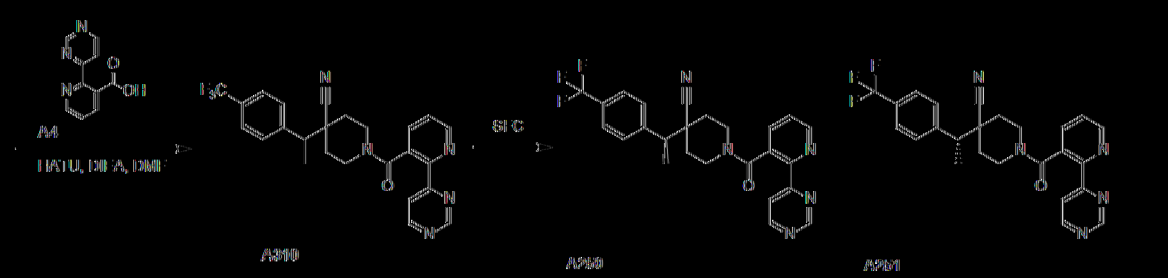
合成A249

【0366】將含於DMF (5 mL)中之6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(60 mg，0.2787 mmol)、HATU (158 mg，0.4180 mmol)、DIPEA (179 mg，1.39 mmol)及4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(85.1 mg，0.3344 mmol)之溶液在25℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及將殘餘物藉

由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：32%；結束B：26%)純化，以得到4-(4-氟下基)-1-(6-甲基-2-(嘧啶-4-基)苯硫基)哌啶-4-甲腈(16.1 mg，14.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.20-9.8.80 (m, 2H), 8.26(s, 1H), 7.60-7.52(d, 1H), 7.34-7.10 (m, 3H), 7.08-7.00 (t, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.70-3.00 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-1.25 (m, 4H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.439, 114.549。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值416.3，實測值416.3。

實例68.合成(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯硫基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A250)及(R)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯硫基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A251)





合成A306

[0367] 向含$NaBH_4$ (1.65 g，43.7 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5 g，26.5 mmol)及將混合物在25℃下攪拌1小時。添加冰水及將混合物攪拌5分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，過濾及濃縮，以得到1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(4.85 g)。

合成A307

【0368】 在0℃下，向含於$CHCl_3$ (20 mL)中之1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(2.4 g，15.1 mmol)之溶液中添加PBr_3 (6.72 g，25.2 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。添加冰水(40 mL)，及將有機相用$NaHCO_3$ (30 mL)萃取，及然後將混合物用DCM (40 mL x 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苯(1.7 g)。

合成A308

【0369】 在-70℃下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(529 mg，2.52 mol)之溶液中添加LDA (3.16 mL，2M含於己烷中，6.32 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70℃下添加1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苯(800 mg，3.16 mmol)，及將混合物在-70℃下攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。將混合物倒入冰水中並攪拌。添加飽和NH_4Cl溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(560 mg，46.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.60 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 4.15-4.43 (m, 1 H), 3.92-4.09 (m, 1 H), 2.80-3.12 (m, 2 H), 2.09-2.23 (m, 1 H), 1.48-1.54 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H)。

合成A309

【0370】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(240 mg，627 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4 mL，4M，16.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌

12小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg)。

合成A310及SFC分離

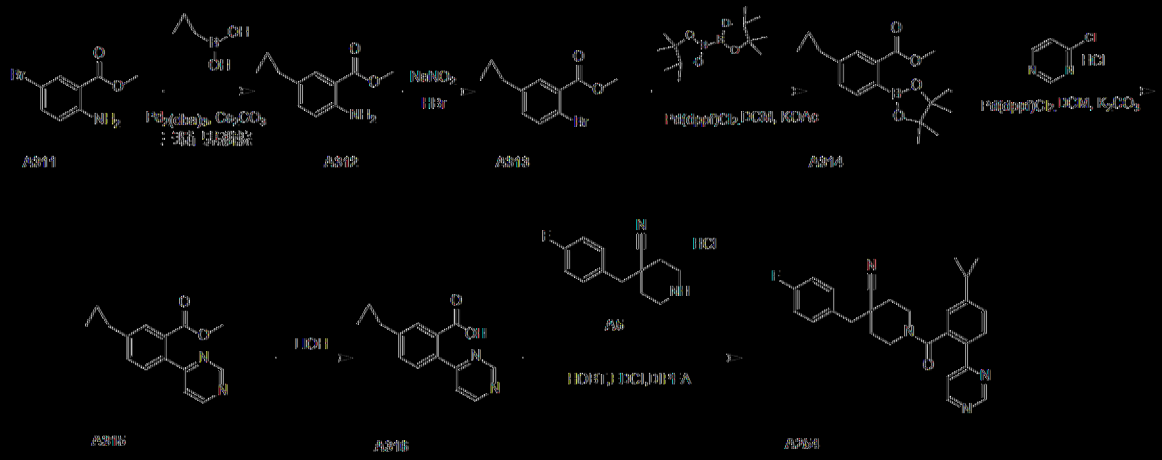
【0371】向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(100mg，0.501 mmol)、HATU (285 mg，0.752 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，602 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，以得到250 mg。將產物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 35，結束B 35)純化，以得到：

【0372】(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(40.0 mg，16.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 9.05 (d, 0.7 H), 8.85-8.95 (m, 1 H), 8.72-8.79 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36-7.49 (m, 3 H), 4.66-5.00 (m, 1 H), 2.99-3.71 (m, 3 H), 2.69-2.84 (m, 1 H), 2.29 - 2.45 (m, 0.5 H), 1.68-2.14 (m, 1.5 H), 1.59 (d, 2 H), 1.52 (d, 2 H), 1.22-1.35 (m, 1 H)。LC-ELSD/MS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值466.1，實測值466.3。

【0373】(R)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(47.4 mg，19.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 9.05 (d, 0.7 H), 8.84-8.94 (m, 1 H), 8.71-8.79 (m, 1 H), 8.22-8.30 (m, 1 H), 7.62-7.69 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34-7.49 (m, 3 H), 4.65-5.02 (m, 1 H), 3.68 (d, 0.2 H), 3.41-3.56 (m, 0.8 H), 2.94-3.38

(m, 2 H), 2.77 (t, 1 H), 2.28-2.47 (m, 0.5 H), 1.91-2.14 (m, 0.5 H), 1.68-1.88 (m, 1 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 1.51 (d, 2 H), 1.17-1.38 (m, 1 H)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_3N_5O$ [M+H]計算值466.1，實測值466.3。

實例69. 合成1-(5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A254)



合成A312

[0374] 將合於二噁烷(50 mL)中之2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯(4 g，17.3 mmol)、環丙基三氟硼酸鉀(2.67 g，24.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.12 g，1.73 mmol)及Cs_2CO_3 (3.57g，25.9 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯(3.26 g，98.7%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.55 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.66-0.52 (m, 2H)。

合成A313

【0375】在-5℃下，向含2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯(1 g，5.22 mmol)之HBr溶液(20 mL，40%水溶液)中緩慢添加含$NaNO_2$ (396 mg，5.74 mmol)之水(10 mL)。將混合物在-5℃下攪拌1小時。在70℃下，將反應混合物快速倒入經攪拌之含於水(20 mL)中之CuBr (1.12 g，7.83 mmol)之懸浮液中。然後以一份式添加HBr溶液(10 mL)及在70℃下繼續攪拌30分鐘。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至5% EtOAc/PE)純化，以得到2-溴-5-環丙基苯甲酸甲酯(0.7 g，52.5%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55-7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.76-0.65 (m, 2H)。

合成A314

【0376】將2-溴-5-環丙基苯甲酸甲酯(700 mg，2.74 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.04 g，4.11 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (111 mg，0.137 mmol)及KOAc (1.13 g，8.22 mmol)之混合物合併於二噁烷(20 mL)中及在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到5-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(0.9 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.61 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (br d, 1H), 1.92 (dt, 1H), 1.30-1.21 (m, 14H), 0.98 (br d, 2H), 0.78-0.67 (m, 2H)。

合成A315

【0377】 將5-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(900 mg，2.97 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(403 mg，2.67 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (219 mg，0.297 mmol)及K_2CO_3 (2.04 g，14.8 mmol)之混合物合併於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中及在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至25% EtOAc/PE)純化，以得到5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(640 mg)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29 (br d, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。

合成A316

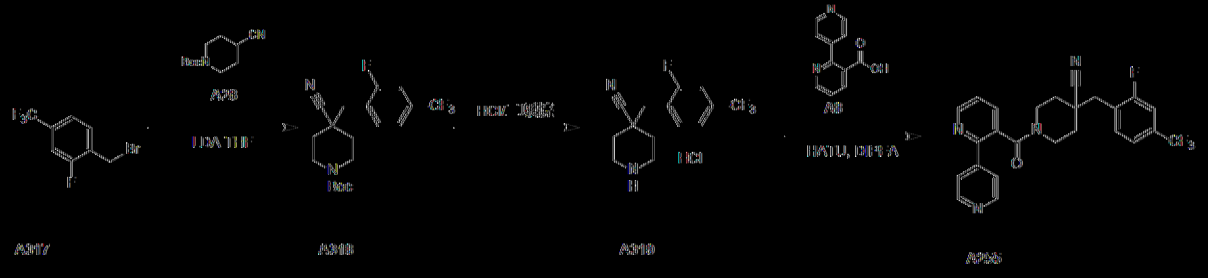
【0378】 在25℃下，向含於THF (15 mL)及水(3 mL)中之5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.64 g，2.51 mmol)之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (478 mg，20.0 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(600 mg)。^1H NMR (400MHz, CH_3OD) δ_H 9.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)。

合成A254

【0379】 將含於DMF (6 mL)中之5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(60 mg，0.249 mmol)、HOBt (166 mg，0.747 mmol)、EDCI (150 mg，

0.747 mmol)、DIPEA (159 mg，1.24 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(108 mg，0.498 mmol)之混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38；結束B：62；梯度時間(min)：8；100%B保持時間(min)：3.5流率(ml/min)：30；注射：6；HPLC)純化，以得到1-(5-環內基-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(4.6 mg，4.22%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.09-6.98 (m, 3H), 4.86-4.68 (m, 1H), 3.61 (br d, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.02 (br t, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.08 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H)。LC/MS：純度98%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ [M+H]$^+$計算值441.2，實測值441.2。

實例10.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A255)



合成A318

[0380] 在-75℃下，在30分鐘期間，將LDA溶液(1.45 mL，2M含於庚烷中，2.90 mmol)緩慢添加至含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲

酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之溶液中。然後將1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.5 g，1.94 mmol)添加至混合物中及在-75℃下繼續攪拌5小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(10至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27 (s, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

合成A319

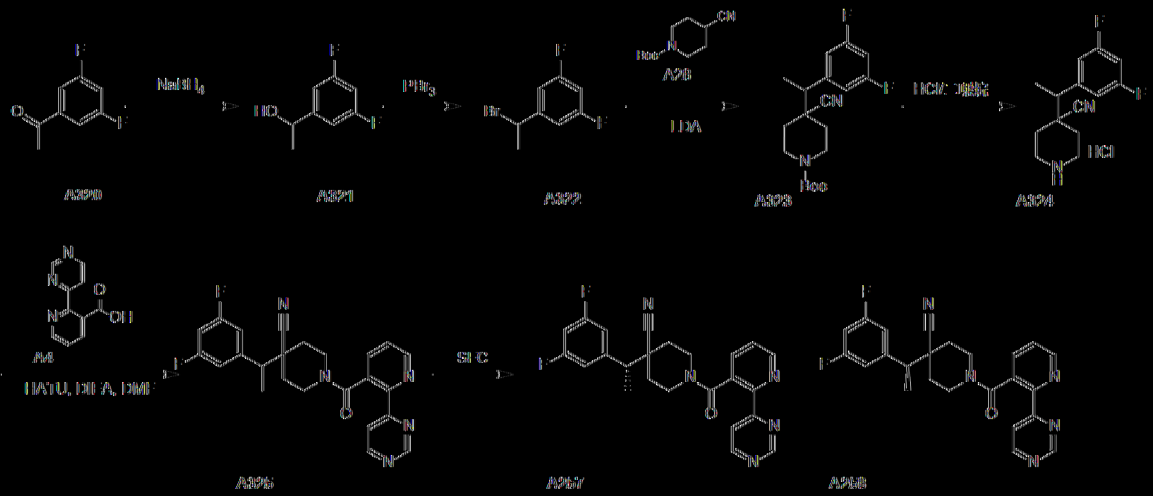
【0381】 向4-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg，1.94 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL)，及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

合成A255

【0382】 在25℃下，向於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(186 mg，0.9295 mmol)之溶液中添加HATU (528 mg，1.39 mmol)、DIPEA (0.48 mL，2.78 mmol)及4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，0.9295 mmol)，並在25℃下繼續攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC(管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O)-

ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(200 mg)。將一部分產物(120 mg)進一步藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B 29，結束B 59，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min) 3，流率(ml/min) 30，注射7)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(39.5 mg，33.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85-8.69 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.83-7.55 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 4H), 4.93-4.74 (m, 1H), 3.29-2.85 (m, 3H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.39-1.21 (m, 2H), 0.08--0.07 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.877, -62.905, -112.688。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.2，實測值469.2。

實例11.合成(S)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A257)及(R)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A258)



合成A321

【0383】 向含$NaBH_4$ (1.81 g，48.0 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(3,5-二氟苯基)乙-1-酮(5 g，32.0 mmol)及將混合物在25℃下攪拌1小時。添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)及繼續攪拌30分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(3,5-二氟苯基)乙-1-醇(4.9 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.95-6.80 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.50-1.42 (d, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -109.60。

合成A322

【0384】 在25℃下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (20 mL)中之1-(3,5-二氟苯基)乙-1-醇(1 g，6.32 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(8.52 g，2.98 mL，31.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-3,5-二氟苯(430 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.05-6.94 (m, 2H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.09-5.08 (q, 1H), 2.05-1.95 (d, 3H)。

合成A323

【0385】 在-70℃下，在30分鐘期間，向含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之溶液中添加LDA (1.94 mL，2M含於己烷中，3.88 mmol)。在-70℃下添加含1-(1-溴乙基)-3,5-二氟苯(430 mg，1.94 mmol)之THF (5 mL)及將混合物在-70℃下攪拌1小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)

哌啶-1-甲酸第三丁酯(430 mg，63.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.85-6.83 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 13H), 1.39-1.25 (d, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.95。

合成A324

【0386】 在25℃下，在氮氣下，向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(430 mg，1.22 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.61 mL，4M HCl含於二噁烷中)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg)。LC-ELSD/MS純度66%，MS ESI針對$C_{14}H_{16}F_2N_2$ $[M+H]^+$計算值250.0，實測值250.0。

合成A325及SFC分離

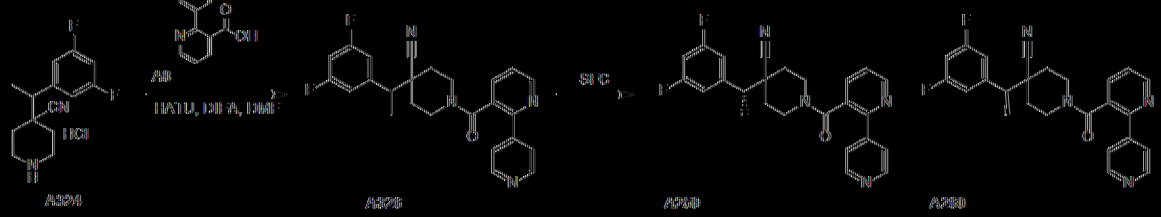
【0387】 將含於DMF (5 mL)中之4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.419 mmol)、HATU (341 mg，0.8988 mmol)、DIPEA (386 mg，2.99 mmol)及2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(150 mg，0.746 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到外消旋-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(160 mg)。LC-ELSD/MS純度90%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434.1，實測值434.1。將殘餘物進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；

條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：30%；結束B：30%)純化，以得到：

[0388] (S)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(53.7 mg，33.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-8.85 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.50。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]$^+$計算值434.2，實測值434.2。

[0389] (R)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(44.9 mg，28.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.84 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.50。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]$^+$計算值434.2，實測值434.2。

實例12.合成(S)-1-(2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A259)及(R)-1-(2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A260)



合成A326

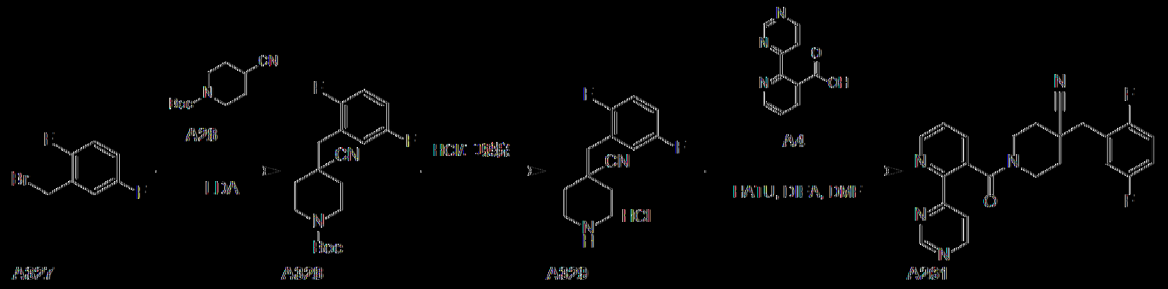
【0390】將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(119 mg，0.5992 mmol)、HATU (341 mg，0.8988 mmol)、DIPEA (386 mg，2.99 mmol)及4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.5992 mmol)之混合物在0°C下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31%；結束B：61%)純化，以得到外消旋1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(180 mg)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433.1，實測值433.1。將殘餘物進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%；結束B：25%)純化，以得到：

【0391】(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.1 mg，33.7 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-8.85 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.72。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433.1，實測值433.1。

【0392】(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(52.1 mg，28.2 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-8.85 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-

7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.72。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值433.1，實測值433.1。

實例13.合成4-(2,5-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A261)



合成A328

[0393] 在0°C下，在30分鐘期間，將LDA溶液(5.70 mL，11.4 mmol)添加至含4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之THF (10 mL)中。然後將2-(溴甲基)-1,4-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)添加至混合物中，及將混合物在25°C下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.26 - 6.94 (m, 4H), 2.70-2.63 (m,4H), 1.875-1.842 (m,2H), 1.596-1.554 (m,2H),1.454 (s,9H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -118.215, -121.614。

合成A329

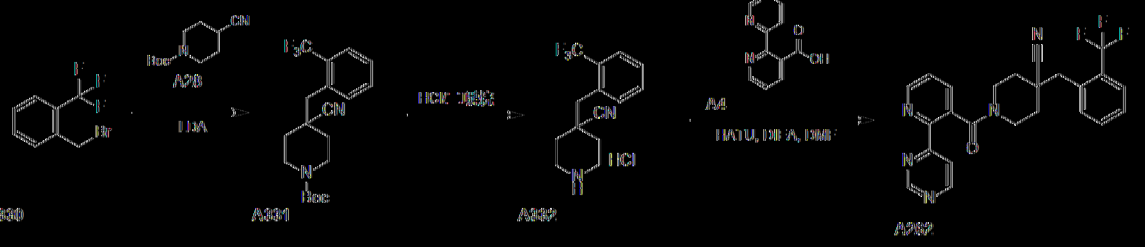
[0394] 在25°C下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.892 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (4.0 mL)及將混合物攪拌2小時。將反應溶液濃縮，以得到4-(2,5-二

氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.089-7.016 (m,3 H),3.74 (s, 1H), 3.605-3.573 (m, 1H), 3.190 - 3.162 (m, 2H), 2.980 (s, 2H), 2.273-2.209 (m, 2H), 2.172-2.076 (s, 1H), 1.870-1.770(m,2H), 1.260-1.245(m,1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -117.865, -121.083。

合成A261

【0395】 將含於DMF (5 mL)中之4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(203 mg，1.01 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.846 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物(300 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31；結束B：51)純化，以得到4-(2,5-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(106.2 mg，29.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.218-8.753 (m, 3H), 8.280-8.234 (m, 1H), 7.698-7.855 (m, 1H), 7.480-7.449 (m,1H), 7.102-6.997 (m, 3H), 4.920-4.887 (m, 2H), 3.654-3.402 (m, 1H), 3.154-2.960(m, 3H),2.048-1.654 (m, 4H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -117.822, -117.868, -121.423, -112.469, -112.709, -112.799。LC-ELSD/MS純度>99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值420.2，實測值420.2。

實例74. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A262)



合成A331

[0396] 在-70°C下，向含於THF (30 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.40 g，6.68 mol)之溶液中添加LDA溶液(8.35 mL，2M含於己烷中，16.7 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加含1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(2 g，8.36 mmol)之THF (10 mL)。將混合物在-70°C下攪拌1小時。將反應混合物倒入冰水中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至3/1)純化，以得到4-氟基-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，55.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 4.00-4.27 (m, 2 H), 3.10 (s, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 1.82 (d, 2 H), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.50-1.57 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

合成A332

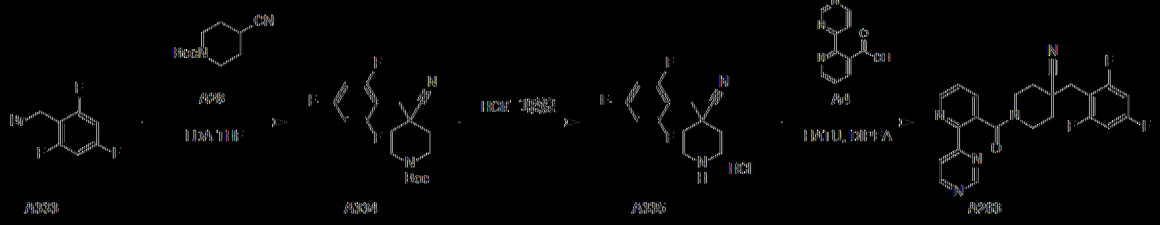
[0397] 在25°C下，向含於二噁烷(60 mL)中之4-氟基-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，54.1mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(40 mL，4M，160 mmol)。將混合物濃縮，以得到4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.4 g)，將其直接用於下個反應。

合成A262

[0398] 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(93.5 mg，0.465 mmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)之混合物中添加

DIPEA (0.8 mL)及4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B 32，結束B 62)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(99.2 mg，47.4%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 0.4 H), 9.01 (s, 0.6 H), 8.84-8.93 (m, 1 H), 8.75 (dd, 1 H), 8.19-8.30 (m, 1 H), 7.75-7.82 (m, 1 H), 7.63-7.73 (m, 2 H), 7.58 (t, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 4.74-4.96 (m, 1 H), 3.64 (d, 0.6 H), 3.35-3.54 (m, 1 H), 3.04-3.31 (m, 3.4 H), 1.83-2.11 (m, 2.4 H), 1.62-1.78 (m, 1.6 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -56.680。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O$ [M+H]計算值452.1，實測值452.2。

實例15.合成1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(A263)



合成A334

[0399] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.22 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.66 mL，3.33 mmol，2M含於THF中)及在氮氣下在-78℃下繼續攪拌1小時。然後添加2-(溴甲基)-1,3,5-三氟苯(605 mg，2.88 mmol)，及將混合物升溫至25℃，攪拌16小時。添加水(30 mL)，及將混合物用EtOAc (3 x 40 mL)

萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(850 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.24-7.05 (m, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, 2H) ^{19}F NMR (376.5MHz, $CDCl_3$) δ_F -107.14- -112.31。

合成A335

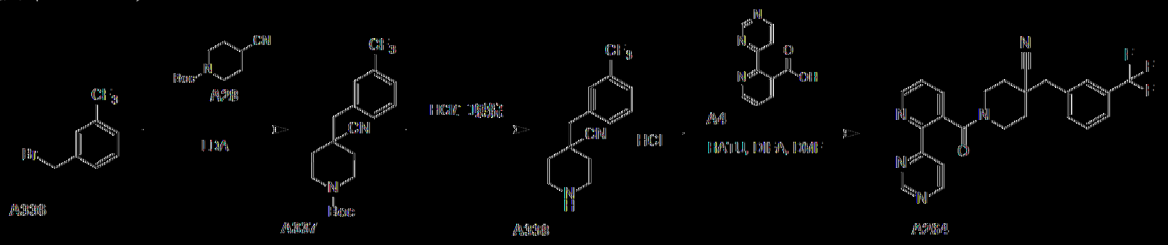
【0400】 向含於DMF (10 mL)中之-氰基-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(850 mg，2.39 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，20.0 mmol，2M)。將混合物在20℃下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。LCMS純度96.5%；MS ESI針對$C_{18}H_{27}F_3N_3O_3$ $[M + H]^+$計算值255.0，實測值255.0。

合成A263

【0401】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(172 mg，0.859 mmol)、4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.859 mmol)及HATU (486 mg，1.28 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.448 mL，2.57 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中並攪拌20分鐘，及然後將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(250 mg)。將該產物藉由製備型HPLC (管柱：Xbridge 150*30 mm*10 μm)，梯度：75至95% B (A=水(10 mM NH_4HCO_3，B=MeCN)，流率：25 mL/min)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(21 mg，5.6%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.19 (m, 1H), 8.92-8.81 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31-8.21

(m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.98–4.73 (m, 1H), 3.68–3.06 (m, 3H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.20–1.67 (m, 4H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F −100.85, −115.21 LCMS純度99%；MS ESI針對 $C_{23}H_{18}F_3N_5O$ [M + H]$^+$計算值438.2，實測值438.2。

實例16. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)於酸醯基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈(A264)



合成A337

[0402] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.31 g，6.27 mmol)中逐滴添加LDA溶液(3.13 mL，2M，6.27 mmol)。在-78°C下繼續攪拌1小時，及然後添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(1 g，4.18 mmol)。將混合物升溫至20°C，攪拌16小時。將混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，以得到4-氰基-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。將產物直接用於下個步驟。

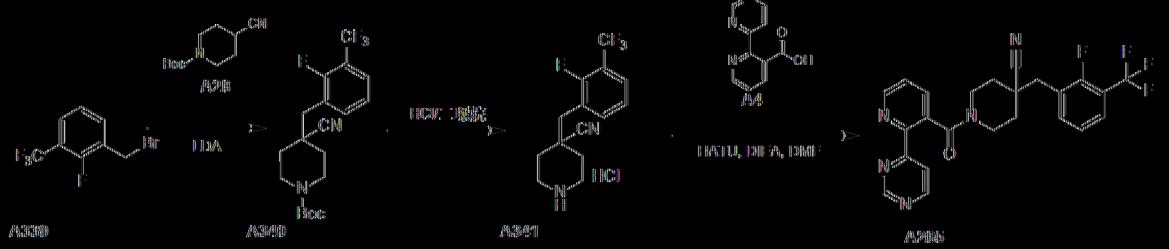
合成A338

[0403] 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.35 mmol)中添加HCl/二噁烷(1.68 mL，4M含於二噁烷中，6.75 mmol)，及將混合物在25°C下攪拌4小時。將混合物冷卻及濃縮，以得到4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(360 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A264

[0404] 將合於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(142 mg，0.709 mmol)、HATU (336 mg，0.886 mmol)、DIPEA (381 mg，2.95 mmol)及4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.591 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(82.8 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.63 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 4H), 4.96-4.71 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.27-2.91 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.91-1.45 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.65。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O$ [M+H]$^+$計算值452.2，實測值452.2。

實例17.合成4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A265)



合成A340

[0405] 在-78℃下，向合於THF (10 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.45 mL，2M，2.90 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-2-氟-3-(三氟

甲基)苯(500 mg，1.94 mmol)。將反應混合物升溫至20℃並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74-7.52 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 2H), 3.46-3.27 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.85 s, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

合成A341

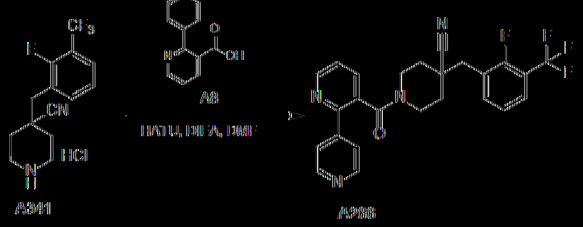
【0406】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(680 mg，1.75 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4.37 mL，4M含於二噁烷中，17.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

合成A265

【0407】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(155 mg，0.775 mmol)、4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.775 mmol)及HATU (441 mg，1.16 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.404 mL，2.32 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(70 mg)，將其藉由HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水

(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 60；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 3.5；流率(ml/min) 30；注射5)純化，以得到4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(12.5 mg，3.44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.98-4.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 3H), 2.15-1.67 (m, 3H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.294, -61.423, -61.488, -117.361, -117.398。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.2，實測值470.2。

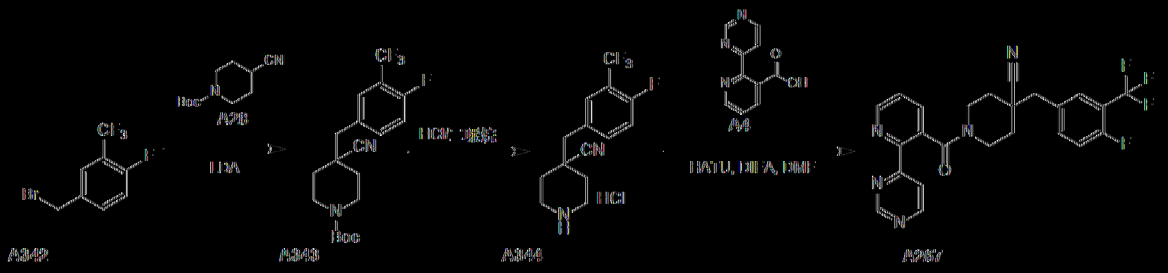
實例18.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A266)



[0408] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(155 mg，0.7746 mmol)、4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.7746 mmol)及HATU (441 mg，1.16 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.404 mL，2.32 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(70 mg)，將其藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B

60；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 3.5；流率(ml/min) 30；注射5)純化，以得到1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(19.6 mg，5.41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.78-8.62 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.12-2.76 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.80 (br d, 1H), 1.36-1.13 (m, 2H), -0.01-0.13 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.432, -116.882, -116.919。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.1，實測值469.1。

實例19.合成4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)異煙醯基)哌啶-4-甲腈(A267)



合成A343

[0409] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(979 mg，4.66 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(2.91 mL，2 M，5.83 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.89 mmol)及將混合物升溫至20°C並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.44 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H),

1.50 (d, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (s, 1H)。

合成A344

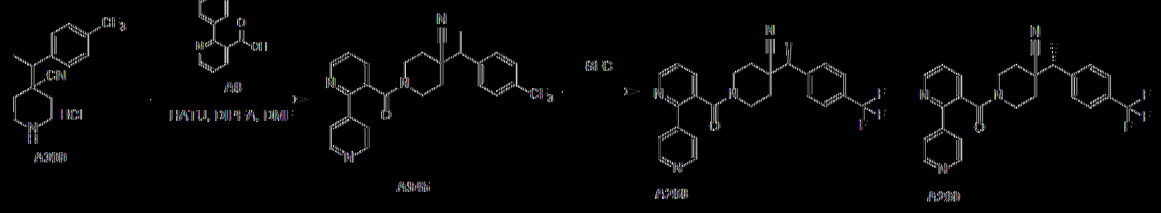
【0410】向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g，3.62 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4.52 mL，4M含於二噁烷中，18.1mmol)，及將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.0 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59-7.46 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.19 (d, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.06 (m, 2H)。

合成A267

【0411】向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(140 mg，0.699 mmol)、4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.699 mmol)及HATU (395 mg，1.04 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.364 mL，2.09 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及繼續攪拌20分鐘。將水層用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(200 mg)。將該產物藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 30；結束B 90；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率(ml/min) 30；注射6)純化，以得到4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(49.5 mg，15.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 1H), 5.03-

4.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.30-3.04 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 2H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.414, -61.451, -115.399, -115.436。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.2，實測值470.2。

實例80.合成(R)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A268)及(S)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A269)



合成A345及SFC分離

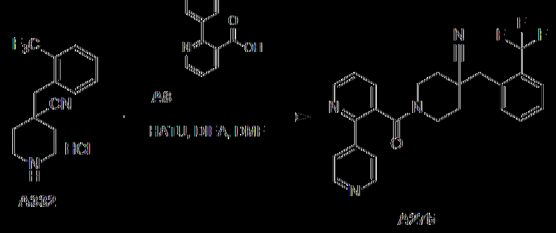
[0412] 向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(100mg，0.501 mmol)、HATU (285 mg，0.752 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，0.602 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 29；結束B 59)純化，以得到外消旋-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(465 mg)，將其藉由SFC(管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 45，結束B 45)純化，以得到：

[0413] (R)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(18.7 mg，4.03%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.71-8.84 (m, 3 H), 7.75-7.78 (m, 2 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 7.40-7.51 (m, 1.5

H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.24 (s, 0.5 H), 4.66-4.95 (m, 1 H), 2.70-3.18 (m, 4 H), 2.17-2.23 (m, 1 H), 1.52 (m, 1.5 H), 1.40 (d, 1.5 H), 1.29 (d, 1 H), 1.08-1.21 (m, 1 H), 0.78 (d, 0.4 H), -0.11 (s, 0.2 H) -0.49--0.39 (m, 0.4 H)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{26}H_{23}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值465.1 實測值465.3。

[0414] (S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(44.2 mg，9.52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.85 (m, 3 H), 7.76 (m, 2.5 H), 7.53-7.64 (m, 2.5 H), 7.28-7.52 (m, 2.5 H), 7.24 (s, 0.5 H), 4.66-4.94 (m, 1 H), 2.64-3.32 (m, 4 H), 2.17-2.22 (m, 1 H), 1.49-1.56 (m, 1 H), 1.36-1.44 (m, 2 H), 1.29 (d, 1 H), 1.10-1.20 (m, 0.7 H), 0.94-1.04 (m, 0.3 H), 0.78 (d, 0.4 H), -0.18--0.09 (m, 0.2 H), -0.45 (m, 0.4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{26}H_{23}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值465.1，實測值465.2。

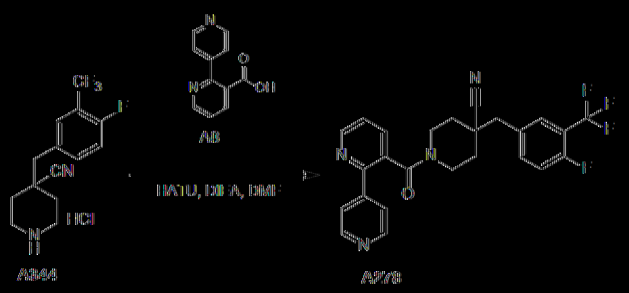
實例81.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A275)



[0415] 向合於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(93.0 mg，465 μmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮及藉由HPLC：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm (水(10 mM NH_4HCO_3)-

ACN；開始B 33；結束B 63)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(11.2 mg，5.35%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.83 (m, 3 H), 7.64-7.82 (m, 3.7 H), 7.50-7.63 (m, 2.3 H), 7.38-7.47 (m, 2 H), 4.81 (d, 1 H), 3.02-3.17 (m, 2 H), 2.91-2.97 (m, 0.4 H), 2.61-2.84 (m, 1.6 H), 1.76-2.00 (m, 0.7 H), 1.51-1.75 (m, 3 H), 1.45 (d, 0.5 H), 1.18-1.26 (m, 0.4 H), 0.15 (s, 0.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -56.742, -56.877。LCMS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{21}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值451.1，實測值451.3。

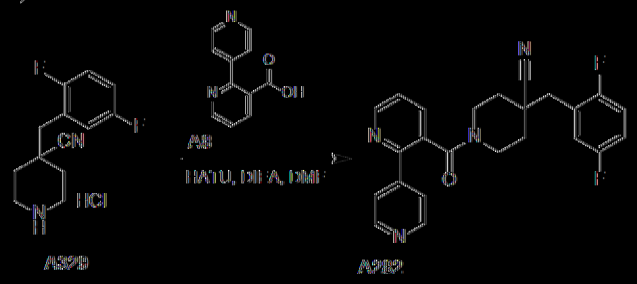
實例82. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A278)



[0416] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(139 mg，0.699 mmol)、4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.699 mmol)及HATU (395 mg，1.04 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.364 mL，2.09 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中及攪拌20分鐘。將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(70 mg)。將殘餘物藉由HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 64；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率

(ml/min) 30；注射6)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(57.4 mg，17.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87-8.69 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 3.11-2.82 (m, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), -0.17-0.41 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.414, -61.451, -115.473。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.2，實測值469.2。

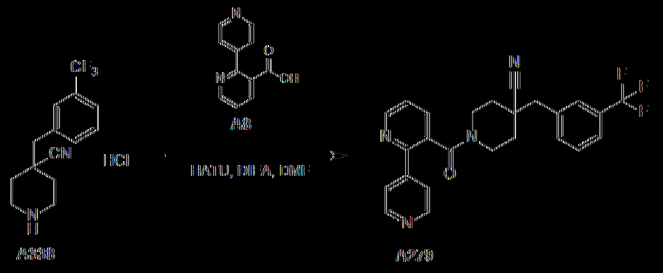
實例83.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(A282)



[0417] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(202 mg，1.01 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.846 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(72.3 mg，20.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82-8.68 (m, 3H), 7.82-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.08-6.89 (m,3H), 4.91-4.89 (m,

1H), 3.40-2.84 (m, 3H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.02-1.83(m, 1H), 1.44-1.15 (m, 2H), 0.10-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -118.02, -118.07, -121.13, -121.19。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.2，實測值419.2。

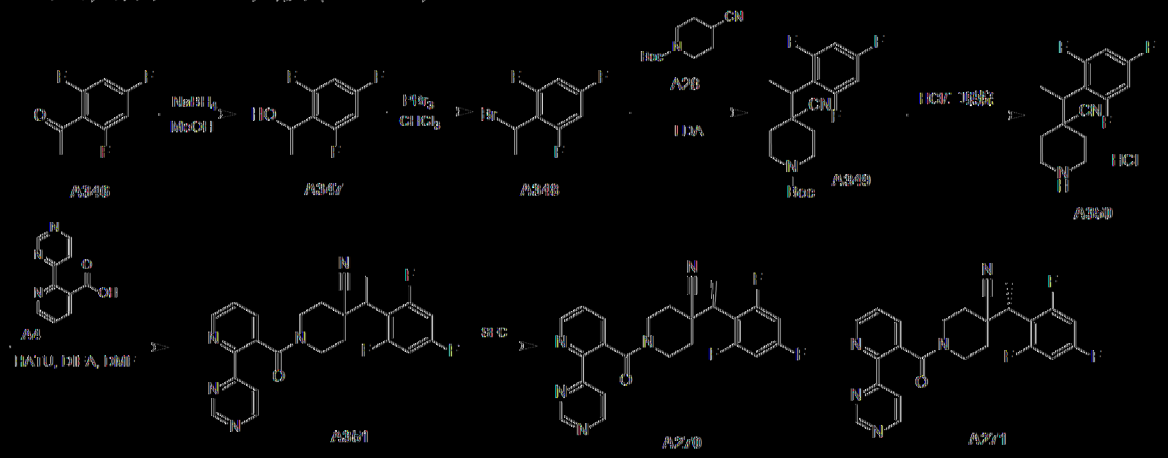
實例84.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A279)



[0418] 將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(130 mg，0.65 mmol)、HATU (336 mg，0.89 mmol)、DIPEA (381 mg，2.95 mmol)及4-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.59 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm)；條件：水(水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：34%；結束B：54%)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(10.8 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.95-8.65 (m, 3 H), 7.85-7.75 (m, 2 H), 7.65-7.55 (m, 1 H), 7.54-7.28 (m, 5 H), 4.91-4.76 (m, 1 H), 3.14-2.88 (m, 3 H), 2.75-2.66 (m, 1 H), 2.50-2.42 (m, 1 H), 1.95-1.85 (m, 1 H), 1.33-1.16 (m, 2 H), 0.17--0.30 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.670。LCMS純度> 99%，針對$C_{25}H_{21}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值451.2，實測值451.3。

實例85.合成(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙

基)哌啶-4-甲腈(A270)及(R)-1-(2-(哌啶-4-基)苯磺醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A271)



合成A347

[0419] 在0℃下，在氮氣下，向含於McOH (20 mL)中之1-(2,4,6-三氟苯基)乙-1-酮(2 g，11.4 mmol)之溶液中添加$NaBH_4$ (862 mg，22.8 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中及攪拌20分鐘。將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,4,6-三氟苯基)乙-1-醇(700 mg)。

合成A348

[0420] 在25℃下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (10 mL)中之1-(2,4,6-三氟苯基)乙-1-醇(700 mg，3.97 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(3.22 g，11.9 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入飽和冰水(15 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到2-(1-溴乙基)-1,3,5-三氟苯(400 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.64 (m, 3 H), 5.46-5.44 (m, 1 H), 2.10-2.05 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -

107.148, -110.185。

合成A349

【0421】 在0℃下，將LDA溶液(2.50 mL，5.01 mmol)添加至含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.525 g，2.50 mmol)之溶液中。於攪拌30分鐘後，添加2-(1-溴乙基)-1,3,5-三氟苯(0.4 g，1.67 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.63 (m, 2 H), 5.24-5.17 (m, 1 H), 4.29-4.10 (m, 1 H), 3.04-3.00 (m, 2 H), 2.13-2.08 (m, 1 H), 1.70-1.58 (m, 5 H), 1.441 (s, 9 H), 1.30-1.24 (m, 1 H), 0.99-0.86 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -101.39, -108.31, -112.76。

合成A350

【0422】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.543 mmol)中添加二噁烷/HCl (1.35 mL，4M含於二噁烷中)，及將混合物攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.65 (m, 2 H), 5.92-5.81 (m, 2 H), 1.76-1.74 (m, 3 H), 1.66-1.61 (m, 1 H), 1.29-1.25 (m, 3 H), 1.06-0.83 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -106.62, -110.16。

合成A351及SFC分離

【0423】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(107

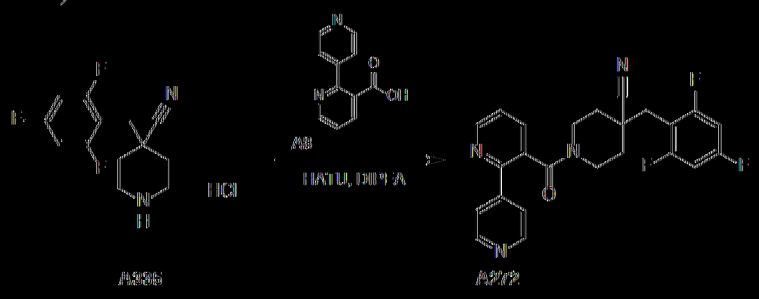
mg，0.537 mmol)、HATU (255 mg，0.671 mmol)、DIPEA (288 mg，2.23 mmol)及4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.447 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到(150 mg)。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：30；結束B：60)純化，以得到外消旋-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(100 mg，49.7%)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25；結束B：25)純化，以得到：

【0424】 (S)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(25.6 mg，25.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.74 (m, 3 H), 8.27-8.23 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 6.68-6.66 (m, 2 H), 4.95-4.80 (m, 1 H), 3.67-3.06 (m, 4 H), 1.93-1.84 (m, 2 H), 1.65-1.59 (m, 4 H),1.48-1.47 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -101.49, -101.56,-107.69,-107.86。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{21}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值452.2，實測值452.2。

【0425】 (R)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(12.6 mg，12.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.74 (m, 3 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.48-7.26 (m, 1 H), 6.69-6.68 (m, 2 H), 4.95-4.87 (m, 1 H), 3.67-3.06 (m, 4 H), 1.92-1.79 (m, 3 H), 1.65-1.59 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -

101.49, 101.56, 107.53, 107.86。LCMS純度99%，針對$C_{21}H_{21}F_3N_5O$ [M+H]計算值452.2，實測值452.2。

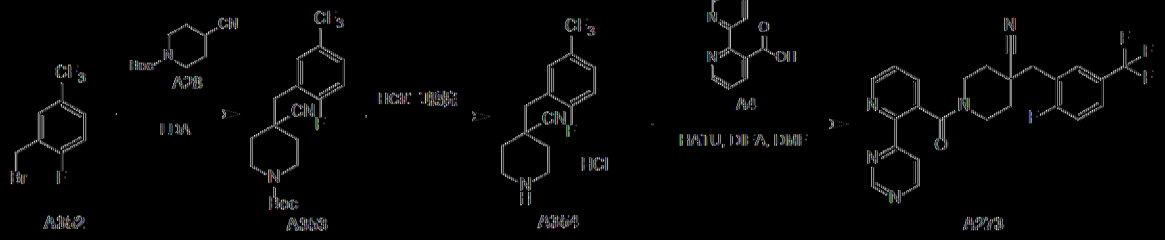
實例86.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(A272)



A586 A272

[0426] 將合於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(113 mg，150 mmol)、HATU (264 mg，1.03 mmol)、DIPEA (0.461 mL，2.57 mmol)及(4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.5159 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(10.2 mg，4.53%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.61 (m, 3H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.70 (t, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.30-2.83 (m, 3H), 2.79-2.49 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 2H), 0.86 (s, 1H), 0.02 (s, 1H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_4O$ [M+H]計算值437，實測值437。

實例87.合成4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A273)



合成A353

[0427] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(897 mg，4.27 mmol)之溶液中添加LDA溶液(3.89 mL，2M含於己烷中，7.78 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70°C下，添加含2-(溴甲基)-1-氟-4-(三氟甲基)苯(1 g，3.89 mmol)之THF (5 mL)及繼續攪拌2小時。添加飽和NH_4Cl溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：10/1至5/1)純化，以得到4-氟基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，66.6%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.72-7.53 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 4.32-4.05 (m, 2H), 2.98 (s, 4H), 1.87 (d, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A354

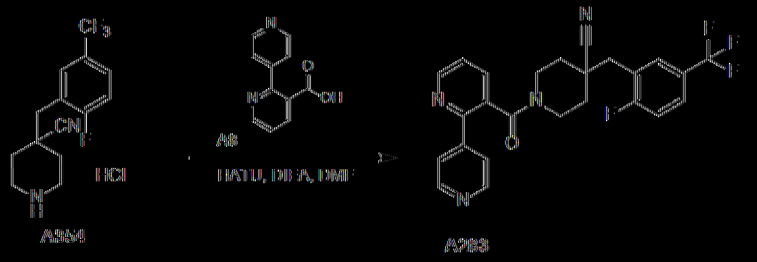
[0428] 在25°C下，向4-氟基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.58 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)及將混合物攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A273

[0429] 將含於DMF (4 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(77.2 mg，0.384 mmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)、DIPEA (0.301 mL，1.74 mmol)及4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.349

mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(18.8 mg，11.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.5H), 8.93-8.83 (m, 1.5H), 8.76 (dd, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.43 (t, 1H), 3.30-2.98 (m, 3H), 2.17-1.63 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_4N_5O$ $[M+H]^+$計算值470，實測值470。

實例88.合成1-(2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A283)

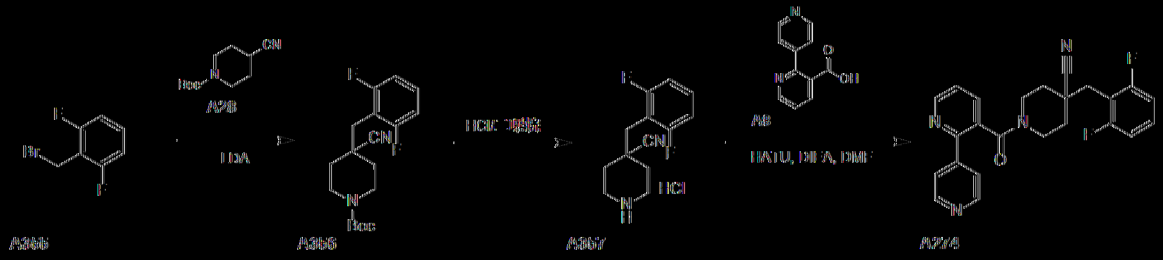


A284 A283

[0430] 將含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(116 mg，0.58 mmol)、HATU (367 mg，0.97 mmol)、DIPEA (419 mL，2.41 mmol)及4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(90 mg，0.483 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31；結束B：61；梯度時間(min)：9；100%B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(29.4 mg，13%)。^{1}H NMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.90–8.63 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.66–7.53 (m, 2H), 7.51–7.40 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.93–4.71 (m, 1H), 3.31–2.83 (m, 3H), 2.80–2.47 (m, 2H), 1.99–1.80 (m, 1H), 1.45–1.18 (m, 2H), 0.03–0.14 (m, 1H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{21}F_4N_4O$ [M+H]計算值469，實測值469。

實例89.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(A274)



合成A356

[0431] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(912 mg，4.34 mmol)之溶液中添加LDA溶液(4.83 mL，2M含於己烷中，9.66 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70°C下添加2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(1 g，4.83 mmol)，及將混合物攪拌1小時。將混合物升溫至25°C並攪拌16小時。向混合物中添加NH_4Cl (50 mL飽和水溶液)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.26-7.17 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 4.31-3.96 (m, 2H), 3.01 (s, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A357

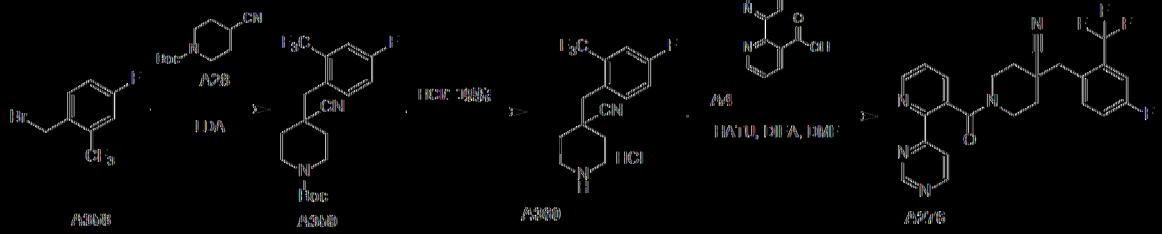
[0432] 在25°C下，向4-氟基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁

酯(200 mg，0.70 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A274

[0433] 將含於DMF (8 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(276 mg，1.38 mmol)、HATU (957 mg，2.52 mmol)、DIPEA (1.09 mL，6.30 mmol)及4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.26 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：26；結束B：52；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(108.3 mg，20.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 8.85-8.77 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.06-7.84 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.89-2.58 (m, 3H), 1.94-1.50 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 0.5H), 0.33-0.16 (m, 0.5H)。LCMS純度96%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419，實測值419。

實例90.合成4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A276)



合成A359

【0434】 在-60℃下，向含於THF (40 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.96 g，9.33 mmol)之溶液中添加LDA溶液(8.0 mL，2M含於己烷中，15.5 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-60℃下添加含1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯(2 g，7.78 mmol)之THF (10 mL)。於攪拌30分鐘後，將混合物倒入冰-水中及添加EtOAc (50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 0至20%)純化，以得到4-氰基-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.06 g，68.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.76 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 4.09-4.27 (m, 2 H), 2.91-3.09 (m, 4 H), 1.81 (d, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

合成A360

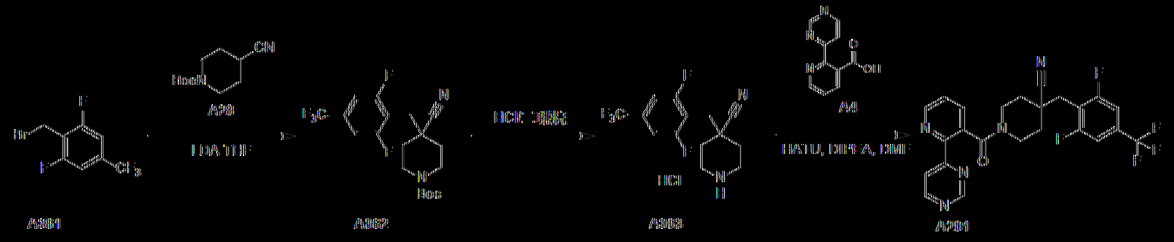
【0435】 在25℃下，向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.06 g，5.33mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(8 mL，4M，32.0 mmol)。將混合物濃縮，以得到4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.69 g)。將反應混合物直接用於下個反應。

合成A276

【0436】 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(105 mg，0.523 mmol)、HATU (297 mg，0.784 mmol)之混合物中添加DIPEA (1 mL)及4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.523 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10

mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 35；結束B 65)純化，以得到4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(52.4 mg，21.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 0.4 H), 9.09 (s, 0.6 H), 8.85-8.94 (m, 1 H), 8.76 (m, 1 H), 8.21-8.31 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.62-7.73 (m, 1 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 1 H), 4.71-5.00 (m, 1 H), 3.65 (d, 0.6 H), 3.35-3.51 (m, 1 H), 3.20-3.32 (m, 0.4 H), 3.02-3.19 (m, 3 H), 1.81-2.11 (m, 2 H), 1.62-1.79 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.324, -57.472, -111.927。LCMS 純度 99%，MS ESI 針對 $C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]$^+$ 計算值470.1，實測值470.2。

實例91.合成4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A281)



合成A362

[0437] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(456 mg，2.17 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.08 mL，2M，2.17 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，及添加2-(溴甲基)-1,3-二氟-5-(三氟甲基)苯(400 mg，1.45 mmol)。將混合物升溫至20°C，攪拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3x100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g)。

合成A363

【0438】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.23 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(1.53 mL，4M含於二噁烷中，6.15 mmol)。將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(400 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A281

【0439】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(118 mg，0.59 mmol)、HATU (334 mg，0.88 mmol)、DIPEA (378 mg，2.93 mmol)及4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.59 mmol)之溶液在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(68.5 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.31-8.82 (m, 2 H), 8.80-8.74 (m, 1 H), 8.30-8.22 (m, 1 H), 7.71-7.64 (m, 1 H), 7.50-7.44 (m, 1 H), 7.26-7.20 (m, 2 H), 5.01-4.71 (m, 1 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.52-3.36 (m, 1 H), 3.18-2.96 (m, 3 H), 2.27-1.70 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$). δ_F -63.188, -107.296。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{18}F_5N_5O$ $[M+H]^+$計算值488.2，實測值488.2。

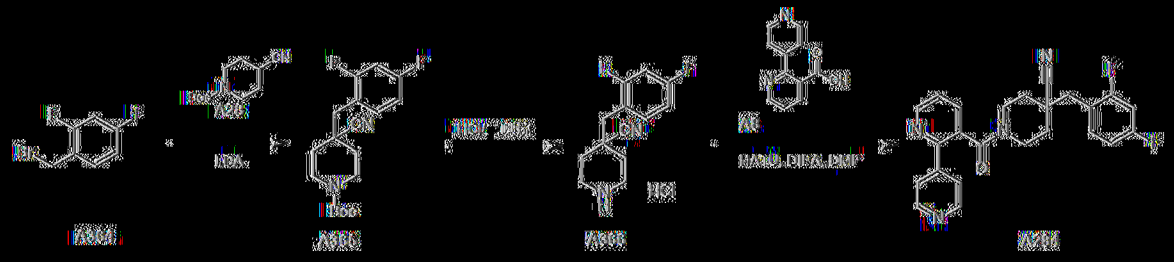
實例92. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄

基)哌啶-4-甲腈(A280)



[0440] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(118 mg，0.59 mmol)、HATU (334 mg，0.88 mmol)、DIPEA (378 mg，2.93 mmol)及4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.59 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈(12.2 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88-8.62 (m, 3 H), 7.82-7.54 (m, 3 H), 7.50-7.42 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 4.90-4.80 (m, 1 H), 3.15-2.58 (m, 5 H), 2.04-1.91 (m, 1 H), 1.51-1.37 (m, 1 H), 1.35-1.20 (m, 1 H), 0.09-0.07 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -63.247 -107.349。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{19}F_5N_4O$ [M+H]計算值487.2，實測值487.4。

實例93.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(A284)



合成A365

[0441] 在0℃下，將LDA溶液(3.55 mL，7.10 mmol)添加至含4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之THF (5 mL)中。於攪拌30分鐘後，將1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(587 mg，2.84mmol)添加至混合物中。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg)。

合成A366

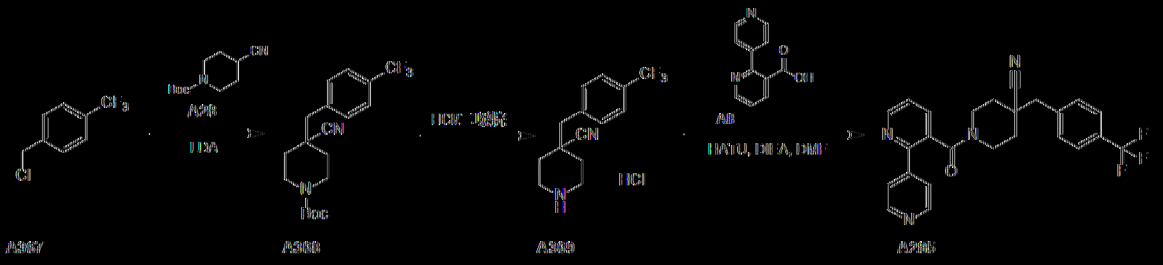
[0442] 在25℃下，向含於二噁烷(2.5 mL)中之4-氟基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.48 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (5.0 mL)持續16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(700 mg)。

合成A284

[0443] 將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(220 mg，1.10 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.846 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到200 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：

Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63)純化，以得到1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(129.4 mg，36.4%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.81-8.77 (m, 3 H), 7.78-7.58 (m, 3 H), 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.22-7.20 (m, 1 H), 6.89-6.79 (m, 2 H), 4.83-4.80 (m, 1 H), 3.20-3.00 (m, 2 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.60-2.48 (m, 2 H), 1.94-1.84 (m, 1 H), 1.36-1.22 (m, 2 H), 0.08-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -109.85, -109.86, -110.79, -110.81。LCMS純度99%，針對 $C_{24}H_{21}F_2N_4O$ [M+H]計算值419.2，實測值419.2。

實例94.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(二氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A285)



合成A368

[0444] 在0℃下，向LDA (2.56 mL，5.13 mmol)溶液中添加含4-氟苄哌啶-1-甲酸第三丁酯(897 mg，4.27 mmol)之THF (15 mL)。於攪拌30分鐘後，將1-(氯甲基)-4-(二氟甲基)苯(1 g，5.13 mmol)添加至混合物中。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(4-(二氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g)。

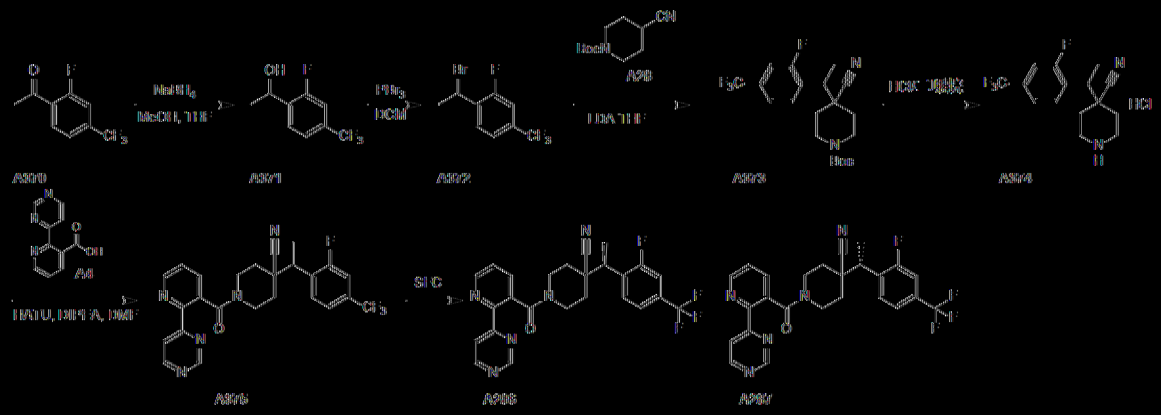
合成A369

【0445】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.543 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (4.0 mL)持續2小時。將溶液濃縮，以得到4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg)。

合成A285

【0446】 將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(134 mg，0.671 mmol)、HATU (318 mg，0.839 mmol)、DIPEA (360 mg，2.79 mmol)及4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到200 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37；結束B：67)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(66 mg，26.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.90-8.69 (m, 3 H), 7.80-7.78 (m, 2 H), 7.64-7.52 (m, 3 H), 7.49-7.33 (m, 2 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 4.83-4.79 (m, 1 H), 3.12-2.87 (m, 3 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.52-2.40 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1 H), 1.31-1.13 (m, 2 H), 0.14-0.27 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.667。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_3N_4O$ $[M+H]^+$計算值451.2，實測值451.2。

實例95. 合成(R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A286)及(S)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A287)



合成A3'1

[0447] 在氮氣下，在0°C下，歷時2小時之時間段向含於MeOH (10 mL)中之1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.0 g，9.70 mmol)之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (0.773 g，19.4 mmol)及然後允許升溫至20°C。將混合物倒入冰-水(80 mL)中並攪拌20分鐘及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(1.9 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.68-7.64 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.27-5.26 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.658, -117.684。

合成A3'2

[0448] 在0°C下，向含於$CHCl_3$ (10 mL)中之1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.4 g，1.92 mmol)之溶液中添加三溴磷烷(1.29 g，4.80 mmol)。將反應混合物在20°C下攪拌2小時。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(140 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.71-7.65 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 3H)。^{19}F NMR

(376.5 MHz, CDCl3) δ_F -62.915,-114.755。

合成A373

【0449】 在-70℃下，在N_2下，向n-BuLi (0.616 mL，1.54 mmol)之溶液中逐滴添加含i-Pr_2NH (155 mg，1.54 mmol)之THF (2 mL)。於攪拌30分鐘後，在-78℃下添加含4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(162 mg，0.775 mmol)之THF (8 mL)。於攪拌30分鐘後，以一份式添加1-(1-溴乙基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.14 g，0.516 mmol)。允許將反應混合物升溫至25℃並攪拌2小時。在0℃下，將所得混合物用飽和NH_4C1水溶液(100 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77-7.64 (m, 1 H), 7.51-7.44 (m, 1 H), 7.38-7.24 (m, 1 H), 4.27-4.01 (m, 2 H), 3.30-3.22 (m, 1 H), 3.09-2.87 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.91-1.72 (m, 1 H), 1.68-1.61 (m, 2 H), 1.47-1.46 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.850。

合成A374

【0450】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.4994 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (1.24 mL，4M含於二噁烷中)及繼續攪拌2小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(160 mg)。

合成A375及SFC分離

【0451】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(124

mg，0.618 mmol)、HATU (270 mg，0.713 mmol)、DIPEA (306 mg，2.37 mmol)及4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(160 mg，0.475 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到250 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：40；結束B：70)純化，以得到外消旋-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(120 mg，52.4%)，將其進一步純化。

【0452】SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：20%；結束B：20%)，得到：

(R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(39.1 mg，32.8%)。

【0453】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.07 (m, 1 H), 8.98-8.87 (m, 1 H), 8.82-8.72 (m, 1 H), 8.35-8.21 (m, 1 H), 7.73-7.62 (m, 2 H), 7.57-7.34 (m, 3 H), 5.02-4.66 (m, 1 H), 3.57-3.43 (m, 1 H), 3.36-3.25 (m, 2 H),3.20-2.95 (m, 3 H), 2.17-1.65 (m, 3 H), 1.53-1.44 (m, 2 H), 1.26-1.17 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF -62.906。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_4N_5O$ $[M+H]^+$計算值484.1，實測值484.1。

(S)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(45.3 mg，38.0%)。

【0454】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-9.08 (m, 1 H), 8.94-

8.82 (m, 1 H), 8.78-8.71 (m, 1 H), 8.33-8.20 (m, 1 H), 7.75-7.62 (m, 2 H), 7.55-7.30 (m, 3 H), 5.00-4.67 (m, 1 H), 3.57-3.43 (m, 1 H), 3.36-3.25 (m, 2 H),3.20-2.95 (m, 3 H), 2.17-1.65 (m, 3 H), 1.53-1.44 (m, 2 H), 1.27-1.16 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.906。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_4N_5O$ [M+H]$^+$計算值484.1，實測值484.1。

實例96.合成(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(A252)



合成A377

[0455] 在-60℃，向於THF (10 mL)中之8-氮基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(200mg，846 μmol)之溶液中添加LDA溶液(1.05 mL，2M於庚烷中，2.10 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(200 mg，1.05 mmol)及繼續攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。將混合物倒入冰-水中及添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 0至40%)純化，以得到(1R,3R,5S)-3-氟基-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(345 mg，95.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.19 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.22-1.32 (m, 2 H)。

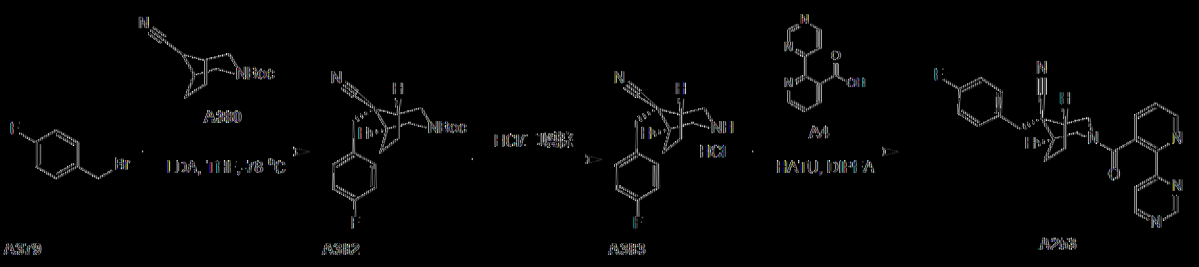
合成A378

【0456】 向含於二噁烷(2 mL)中之(1R,3R,5S)-3-氰基-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(345 mg，1.00 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(8 mL，4M，32.0 mmol)，在25℃下攪拌16小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈鹽酸鹽(254 mg)。將反應混合物直接用於下個步驟無需監測。

合成A252

【0457】 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(71.4 mg，355 μmol)、HATU (202 mg，533 μmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈鹽酸鹽(120 mg，427 μmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 29；結束B 59；梯度時間(min)：9；100%保持時間(min)：2)純化，以得到(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(63.6 mg，42.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 8.77-8.83 (m, 1 H), 8.22-8.26 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 3.89-4.01 (m, 1 H), 2.83-2.90 (m, 2 H), 2.35-2.45 (m, 1 H), 2.08-2.33 (m, 6 H), 1.84-1.97 (m, 1 H)。LC-ELSD/MS純度95%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值428.1，實測值428.3。

實例97. 合成(1R,5S,8r)-8-(4-氟苄基)-3-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈(A253)



合成A382

[0458] 在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之8-氟基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.846 mol)之溶液中添加LDA溶液(845 μL，2M含於庚烷中，1.69 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70℃下，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(190 mg，1.01 mmol)及攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。將混合物倒入冰-水中及添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 60；結束B 90)純化，以得到(1R,5S,8r)-8-氟基-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(58 mg，19.9%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 3.72-4.01 (m, 2 H), 3.07-3.38 (m, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.11-2.24 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

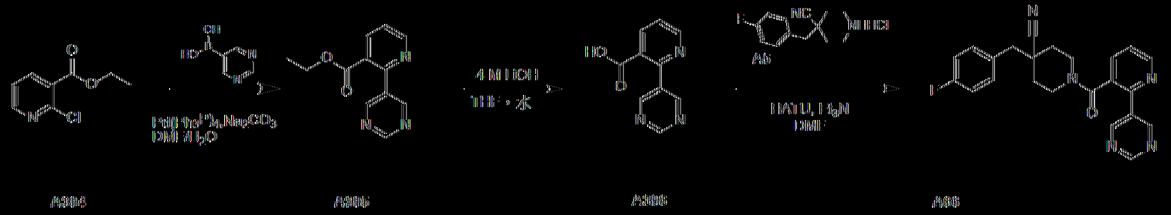
合成A383

[0459] 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之(1R,5S,8r)-8-氟基-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(105 mg，304 μmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4 mL，4M，16.0 mmol)。將混合物濃縮，以得到(1R,5S,8r)-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈鹽酸鹽(120 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A253

[0460] 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(68.4 mg，340 μmol)、HATU (194 mg，511 μmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及(1R,5S,8r)-8-(4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈鹽酸鹽(100 mg，409 μmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物溶液在減壓下濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 10；結束B 80)純化，以得到(1R,5S,8r)-8-(4-氟苯基)-3-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈(66 mg，45.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.16-9.27 (m, 1 H), 8.83-8.93 (m, 1 H), 8.72-8.76 (m, 1 H), 8.21-8.28 (m, 1 H), 7.61-7.73 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.04 (q, 2 H), 4.33-4.69 (m, 1 H), 3.50-3.67 (m, 1 H), 3.30-3.46 (m, 1.5 H), 3.15 (d, 0.5 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 2.41 (s, 1 H), 1.90-2.19 (m, 4.5 H), 1.73 (d, 0.5 H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值428.1，實測值428.3。

實例98. 合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A66)



A004 A006 A386 A66

合成A385

[0461] 將含於DME (10 mL)及水(2 mL)中之2-氯菸鹼酸乙酯(0.5 g，2.69 mmol)、嘧啶-5-基-1-羥基硼酸(398 mg，3.22 mmol)、肆(三苯基磷烷)鈀(310 mg，0.269 mmol)及Na_2CO_3 (570 mg，5.37 mmol)之混合物在80℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析

法(PE/EtOAc = 2/1至1/2)純化，以得到2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸乙酯(0.5 g，1.74 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.87 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)。

合成A386

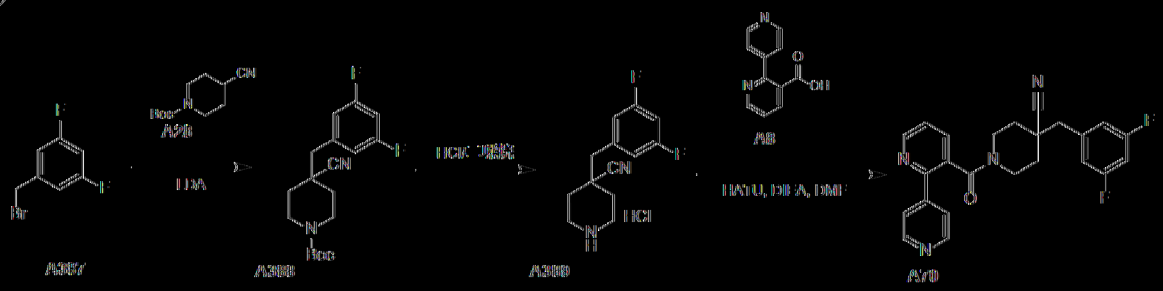
【0462】 將含於THF (10 mL)及水(10 mL)中之2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸乙酯(0.5 g，2.18 mmol)及$LiOH·H_2O$ (178 mg，4.36 mmol)之混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，以得到2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸(0.6 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H)。

合成A66

【0463】 將含於DCM (2 mL)中之2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸(50 mg，0.248 mmol)、HOBt (67.1 mg，0.497 mmol)、EDCI (95.2 mg，0.497 mmol)、DIPEA (96.3 mg，0.745 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(75.9 mg，0.298 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：30；結束B：50；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到產物，將其自正己烷(0.5 mL)研磨，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(4.8 mg，4.76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32 (s, 1H), 9.22 - 8.99 (m, 2H), 8.83 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 3.37 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.49 (m, 3.4H), 1.92 (s, 1H), 1.25 (s, 2H), 0.07 (s,

0.6H)。LC/MS純度>99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}FN_5O$ [M+H]+計算值402.2，實測值402.2。

實例99.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(A70)



合成A388

[0464] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(607 mg，2.89 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.80 mL，2M，3.61 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(500 mg，2.41 mmol)，及將混合物升溫至20°C並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.87-6.73 (m, 3H), 4.27-4.06 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A389

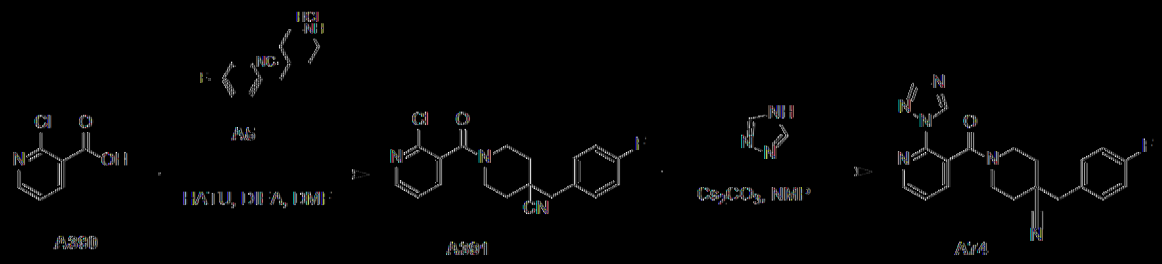
[0465] 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氟基-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，2.37 mmol)中添加HCl/二噁烷(4.52 mL，4M含於二噁烷中，18.1 mmol)。將混合物在25°C下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.91-6.77 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.19 (s, 2H),

2.24-2.11 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H)。

合成A70

[0466] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(252 mg，1.26 mmol)、4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.26 mmol)及HATU (718 mg，1.89 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.659 mL，3.78 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中並攪拌20分鐘。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得70 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm條件水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 64；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率(ml/min) 30；注射6)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(70.7 mg，13.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87-8.65 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.87-6.60 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 3.17-2.78 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 2H), -0.17--0.31 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.898。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.2，實測值419.2。

實例100.合成1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(A74)



合成A391

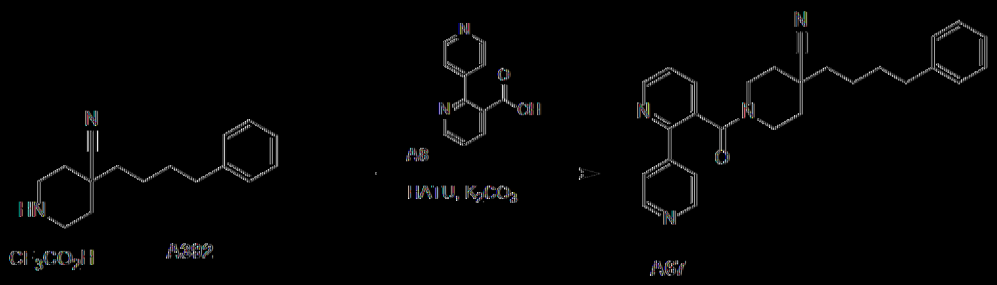
【0467】 向含於DMF (10 mL)中之2-氯吡啶-3-甲酸(500 mg，3.17 mmol)及HATU (1.80 g，4.75 mmol)之混合物中添加DIPEA (2.03 g，15.8 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(807 mg，3.17 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。添加水(50 mL)及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至80% EtOAc/PE)純化，以得到1-(2-氯菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(800 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.30-9.29 (m, 1H),8.63-8.61 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 8.00-8.19 (m,1H) 7.61-7.57 (m,1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 3H)。

合成A74

【0468】 向含於NMP (2 mL)中之1-(2-氯菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(100 mg，0.279 mmol)及Cs_2CO_3 (183 mg，0.559 mmol)之懸浮液中添加4H-1,2,4-三唑(96.0 mg，1.39 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30%；結束60%)純化，以得到1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(22.1 mg)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_H 8.47-8.45 (m, 1H), 7.66-7.62 m(m, 1H) 7.34-7.30 (m, 1H) 7.27-7.24 (m, 2H)

7.07-7.03 (m,2H) 4.89-4.81(m,1H), 3.51-3.25 (m,2H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.85-2.70(m,3H), 2.08 (s, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.65-1.55 (m,3H), 1.30-1.20 (m,3H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -115.63。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{21}H_{19}FN_6O$ [M+H]計算值391.2，實測值391.2。

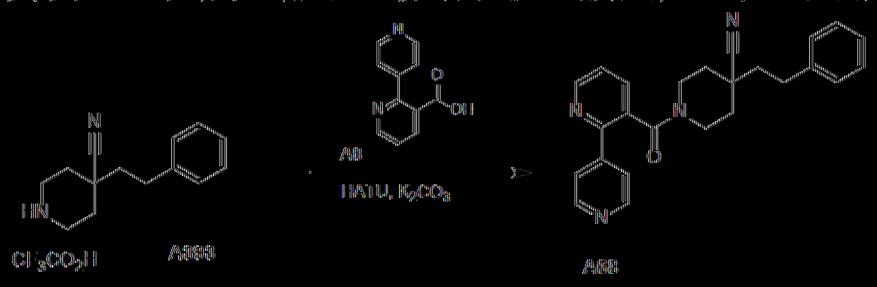
實例101.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈(A67)



[0469] 向合於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈·三氟乙酸鹽(98 mg，0.27 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(59.5 mg，0.29 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(113 mg，0.82 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (109 mg，0.29 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至50% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10% v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈(40.9 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：外消旋體之混合物；8.79 (dd; 1 H); 8.71 (s; 2 H); 7.75 (d; 1 H); 7.71 (d; 1.4 H); 7.60 (s; 0.7 H); 7.41-7.45 (m; 1 H); 7.26-7.30 (m; 2H); 7.14-7.20 (m; 3 H); 4.71-4.78 (m; 1H); 3.19 (d; 0.3 H); 3.07 (d; 1.5 H); 2.89-2.96 (m; 0.8 H); 2.67-2.77 (m; 0.5 H); 2.59 (t; 2.2 H); 1.98 (d; 0.3 H); 1.87 (d; 0.9H); 1.48-1.70 (m; 3.6 H);

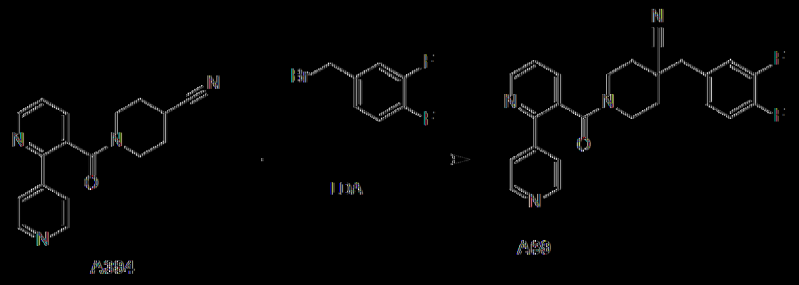
1.30–1.41 (m; 2.5 H); 1.18–1.26 (m; 1.7 H); 0.97–1.04 (m; 0.7 H); –0.20–0.12 (m; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{27}H_{28}N_4O$ [M+H]⁺計算值425.2，實測值425.3。

實例102.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苯乙基哌啶-4-甲腈(A68)



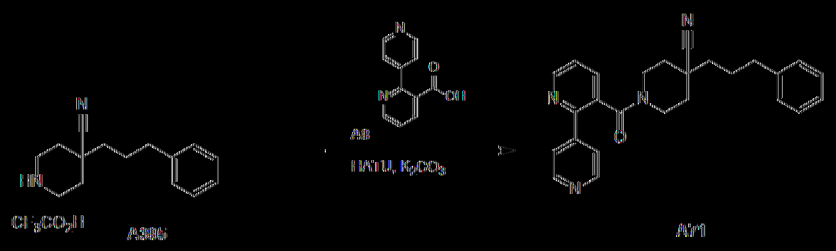
[0470] 向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-苯乙基哌啶-4-甲腈 三氟乙酸鹽(103 mg，0.31 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(67.8 mg，0.33 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(130 mg，0.94 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (125 mg，0.33 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至70% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10%v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苯乙基哌啶-4-甲腈(110 mg，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：外消旋混合物；8.80 (dd; 1 H); 8.73 (s; 2 H); 7.77 (d; 1 H); 7.72 (d; 1.4 H); 7.61 (s; 0.6 H); 7.43–7.46 (m; 1 H); 7.27–7.31 (m; 2 H); 7.19–7.23 (m; 1 H); 7.12–7.14 (m; 2H); 4.75–4.82 (m; 1 H); 3.23 (d; 0.3 H); 3.11 (d; 1.5 H); 2.96 (t; 0.8 H); 2.60–2.77 (m; 2.9 H); 2.07 (d; 0.3 H); 1.94 (d; 0.8 H); 1.74–1.85 (m; 1.1 H); 1.52–1.55 (m; 1.7H); 1.43–1.47 (m; 0.8H); 1.23–1.27 (m; 0.3H); 1.04–1.11 (m; 0.7 H); –0.17–0.09 (m; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{25}H_{24}N_4O$ [M+H]⁺計算值397.2，實測值397.2。

實例103.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(A69)



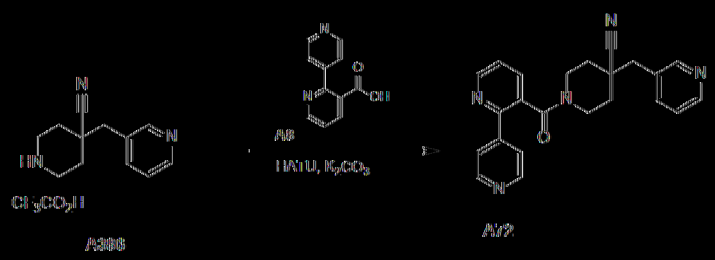
[0471] 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(130 mg，0.44 mmol)溶解於無水THF (4.4 mL)中。將所得溶液冷卻至0℃及逐滴添加LDA (2M，0.24 mL，0.49 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，添加4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(54 µL，0.42 mmol)及將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用EtOAc (25 mL)稀釋，及將有機層用1N NaOH (2 x 5 mL)洗滌。將合併之水性洗滌物用EtOAc (15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌及經$MgSO_4$乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至70% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10%v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(60 mg，0.14 mmol，31%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：外消旋體之混合物；8.79 (d; 1 H); 8.69 (d; 2 H); 7.90 (s; 1 H); 7.53-7.60 (m; 3 H); 7.39-7.42 (m; 1 H); 7.21-7.30 (m; 1 H); 6.99-7.09 (m; 1 H); 4.51 (t; 1 H); 3.17-3.21 (m; 0.7 H); 2.79-3.03 (m; 2.5 H); 2.63-2.69 (m; 2.3 H); 1.84 (d; 1.1 H); 1.42-1.66 (m; 2.1 H); 1.21-1.27 (m; 0.5 H); 0.18-0.21 (m; 0.3 H)。LCMS (ESI)針對$C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.2，實測值419.2。

實例104.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈(A71)



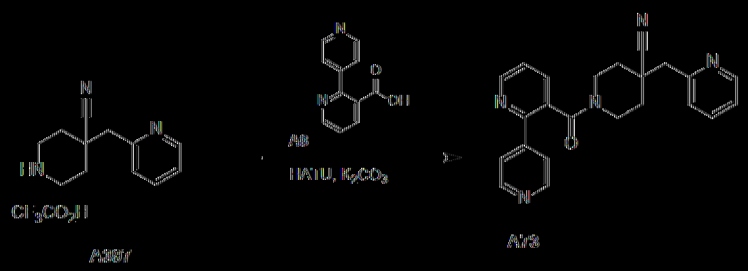
[0472] 向含於THF (582 μL)及DMF (5.81 mL)之混合物中之4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈 三氟乙酸(2.37 g，10.6 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(120 mg，582 μmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(240 mg，1.74 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (232 mg，611 μmol)及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2 x 60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B (乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50 % MeCN (5 CV)，50 % MeCN (3 CV))純化，以得到1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈(91.2 mg，36.1%)。^{1}H NMR (400 MHz，旋轉異構體，CD_3OD)：δ_H 8.79 (dd; 1.1 Hz; 1 H); 8.68 (m; 2 H); 7.92 (br s; 1 H); 7.74 (s; 1 H); 7.67 (br s; 1 H); 7.53-7.60 (m; 1 H); 7.26 (m; 2 H); 7.17 (m; 3 H); 4.62 (br s; 1.1 H); 3.20-3.1 (m; 1.2 H); 2.97 (br s; 0.6 H); 2.77 (d; 1 H); 2.63 (m; 2.2 H); 1.94 (m; 1 H); 1.78 (m; 1.1 H); 1.69 (br s; 1.9 H); 1.58 (br s; 1.8 H); 1.43 (s; 0.3 H); 1.32 (s; 0.7 H); 1.09 (s; 0.5 H); 0.07 (s; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{26}H_{26}N_4O$ [M+H]$^+$計算值411.2，實測值411.3。

實例105. 合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(A72)



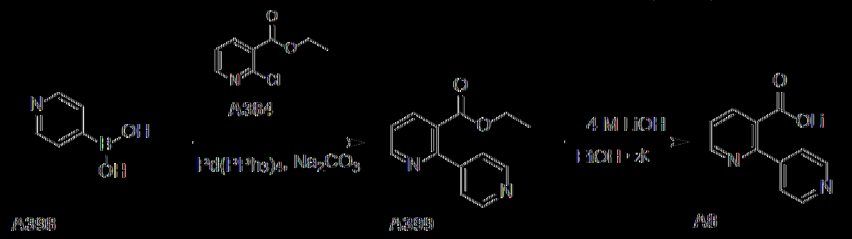
[0473] 向含於THF (582 µL)及DMF (5.81 mL)之混合物中之4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈；雙(三氟乙酸) (249 mg，582 µmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鉀(120 mg，582 µmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(240 mg，1.74 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (221 mg，582 µmol)及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2 x 60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B(乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50% MeCN (5 CV)，50% MeCN (3 CV))純化，以得到1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(223 mg，27%)。^{1}H-NMR (400 MHz，旋轉異構體，CD_3OD)：δ_H 8.76 (m; 2 H); 8.66 (s; 1 H); 8.47 (s; 1.5 H); 8.38 (s; 0.5 H); 7.97 (s; 0.5 H); 7.91 (s; 0.5 H); 7.78 (s; 2 H); 7.68 (m; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.42 (dd; 1 H); 4.69 (m; 1.1 H); 3.40 (br s; 0.5 H); 3.12 (s; 0.6 H);2.97 (m; 1.6 H); 2.75 (m; 1.5 H); 2.65 (m; 0.6 H); 1.93 (d; 1 H); 1.64 (m; 1.3 H); 1.47 (m; 0.5 H); 1.32 (m; 0.6 H); 0.10 (m; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{23}H_{21}N_5O$ [M+H]$^+$計算值384.2，實測值384.2。

實例106.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(A73)



A73係藉由以上建立之方法合成。LCMS (ESI)針對$C_{23}H_{21}N_5O$ [M+H]+計算值384.12，實測值384.2。

實例107.合成[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鉀(A8)



合成A399

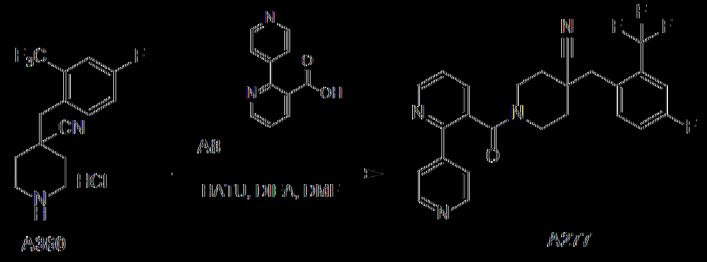
[0474] 向在氮氣下之合於THF (20 mL)中之吡啶-4-基硼酸(5 g，0.0406 mmol)、2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(15 g，81.2 mmol)及Na_2CO_3 (12.8 g，121 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (21.4 mg，0.0186 mmol)。將反應混合物在130°C下攪拌15小時，冷卻，及用HCl溶液(100 mL，2M)製成酸性(pH=2)。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)洗滌。將水相之pH調整至pH=7及用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸乙酯(7 g，75.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85-8.79 (m, 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H)。

合成A8

[0475] 在25°C下，向合於THF (10 mL)、MeOH (5 mL)及水(1 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸乙酯(1 g，4.38 mmol)之溶液中添加

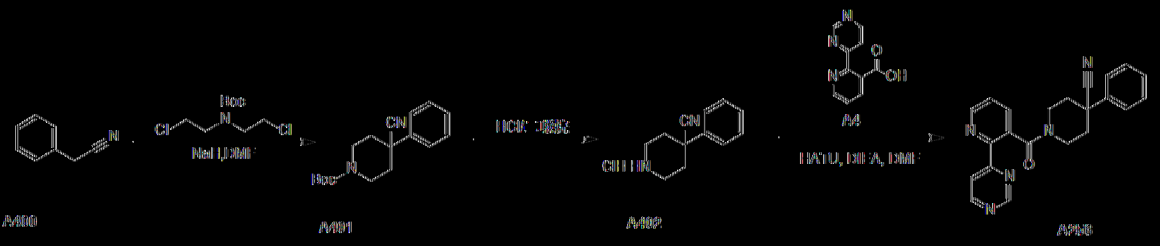
LiOH·H_2O (275 mg，8.57 mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌3小時及濃縮，以得到[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(1.1 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 8.57-8.51 (m, 2H), 8.50-8.45 (m,1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.32-7.22 (m ,1H)。

實例108.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈(A277)



[0476] 向合於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(104 mg，0.523 mmol)、HATU (297 mg，0.784 mmol)之溶液中添加DIPEA (1 mL)及4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.523 mmol)。將混合物在20°C下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 35；結束B 65)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈(68.3 mg，27.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.85 (m, 3 H), 7.72-7.81 (m, 2 H), 7.49-7.71 (m, 2 H), 7.44 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 3.01-3.21 (m, 2 H), 2.93 (t, 0.7 H), 2.59-2.84 (m, 1.8 H), 1.19-1.94 (m, 5 H), 0.08 (d)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.389, -57.472, -111.835。LCMS純度95%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]$^+$計算值469.1，實測值469.2。

實例109.合成4-苯基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A256)



A400 A401 A402 A4 A256

合成A401

[0477] 在0°C下，向含於DMF (5 mL)中之NaH (102 mg，2.56 mmol，60%含於油中)之混合物中緩慢添加含2-苯基乙腈(150 mg，1.28 mmol)之DMF (2 mL)。於攪拌1小時後，緩慢添加含N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(309 mg，1.28 mmol)之DMF (3 mL)。將混合物在75°C下攪拌5小時。將反應冷卻，及緩慢添加鹽水(20 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：5/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，54.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.50-7.45 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

合成A402

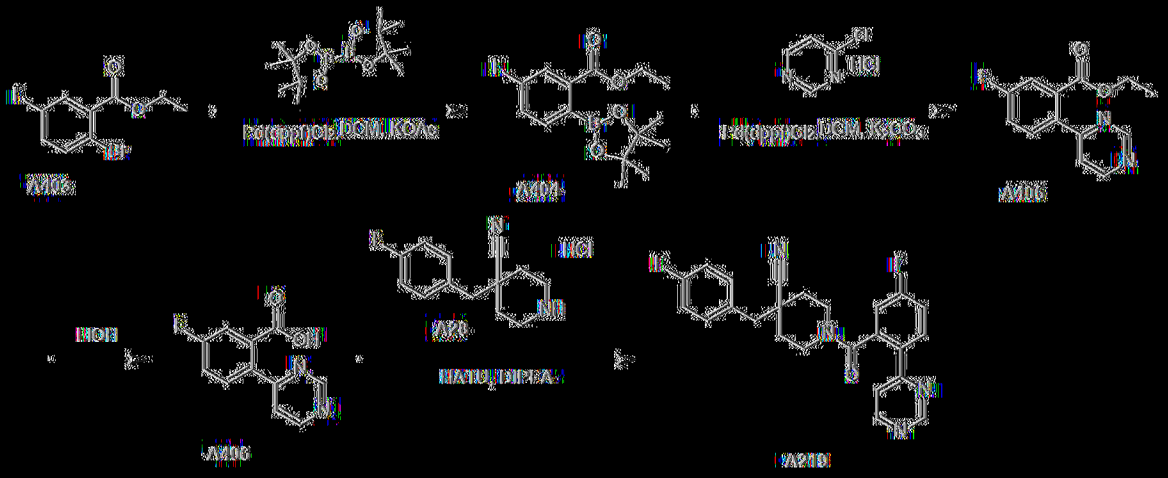
[0478] 在25°C下，向4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.70 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在15°C下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-苯基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg)。

合成A256

[0479] 將含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(116 mg，0.5798 mmol)、HATU (367 mg，0.97 mmol)、DIPEA (0.419 mL，2.41

mmol)及4-苯基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(90 mg，0.4832 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-苯基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(118.6 mg，66.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.29 (s, 0.3H), 9.13 (s, 0.7H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.40-8.16 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60-7.33 (m, 6H), 5.16-4.80 (m, 1H), 3.86-3.19 (m, 3H), 2.50-1.85 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{22}H_{20}N_5O$ [M+H]計算值370，實測值370。

實例110.合成1-(5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(A219)



合成A404

[0480] 將合於二噁烷(15 mL)中之2-溴-5-氟苯甲酸乙酯(1 g，4.04 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.22 g，4.84 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (164 mg，0.2020 mmol)及AcOK (399 mg，4.04 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌

16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(600 mg，50.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.65-7.55 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 12H), 1.28-1.18 (m, 3H)。

合成A405

【0481】 將含於二噁烷(15 mL)/H_2O (2 mL)中之5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.35 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(182 mg，1.21 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (99.6 mg，0.135 mmol)及K_2CO_3 (932 mg，6.75 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻，倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 3H)。

合成A406

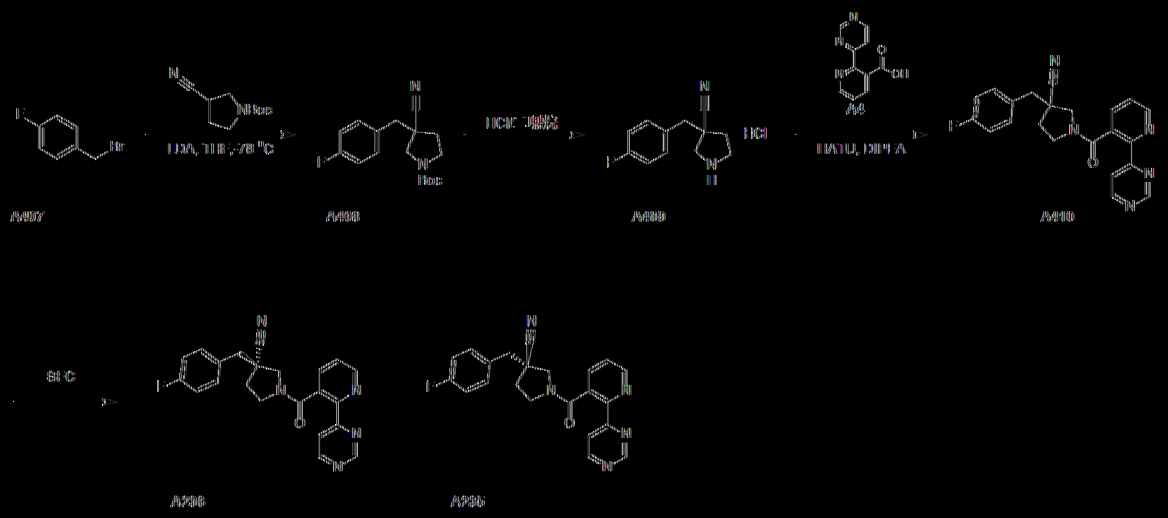
【0482】 向含於MeOH (10 mL)/水(1 mL)中之5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.62 mmol)之混合物中添加$LiOH{\cdot}H_2O$ (74.7 mg，1.78 mmol)，將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(300 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H

9.23 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H)。

合成A219

【0483】向含於DMF (5 mL)中之5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(150 mg，0.6874 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(157 mg，0.6186 mmol)及HATU (391 mg，1.03 mmol)之混合物中添加DIPEA (442 mg，3.43 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：43%；結束73%)純化，以得到1-[5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基]-4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(54.7 mg，18.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.33H), 8.97 (s, 0.52H), 8.96-8.86 (m, 1H), 7.80-7.51 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.13-7.58 (m, 3H), 4.81-4.65 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 0.61H), 3.50-3.40 (m, 0.39H), 3.36-3.21 (m, 0.60H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 0.4H), 1.65-1.60 (m, 0.60H), 1.55-1.45 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.527, δ_F -108.744 & δ_F -114.425, δ_F -114.515。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值419.3，實測值419.3。

實例111.合成(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(A236)及(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(A235)



合成A408

[0484] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之3-氟基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.03 g，5.29 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.96 mL，2 M，7.93 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(307 mg，1.57 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到3-氟基-3-(4-氟苄基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(570 mg，35.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

合成A409

[0485] 向含於二噁烷(5 mL)中之3-氟基-3-(4-氟苄基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.279 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(5.0 mL，4M含於二噁烷中，20 mmol)。於25°C下攪拌4小時後，將混合物濃縮，以得到3-(4-氟苄基)吡咯啶-3-甲腈鹽酸鹽(66 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A410及SFC分離

【0486】 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(374 mg，1.86 mmol)、3-(4-氟苄基)吡咯啶-3-甲腈鹽酸鹽(450 mg，1.86 mmol)及HATU (1.06 g，2.79 mmol)之混合物中添加DIPEA (1.19 g，9.30 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱Xtimate C18 100*30 mm*3 μm，條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B 25；結束B 55；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 2.5；流率(ml/min) 20；注射6)純化，以得到外消旋-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(270 mg，37.5%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0487】 將外消旋-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(270 mg，0.697 mmol)藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，50 x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到呈固體之(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(100 mg，37.1%)及(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(80 mg，29.7%)。

【0488】 將(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(100 mg，0.2581 mmol)進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，

50 x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(63.4 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (d, 1H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.83-8.75 (m, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 4.20-3.78 (m, 2H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.47-2.06 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.055, -114.119。

【0489】LC-ELSD/MS 純度 98%，de 99%，MS ESI 針對 $C_{22}H_{18}FN_5O$ [M+H]計算值388.2，實測值388.2。

【0490】將(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(80 mg，0.206 mmol)進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，50 x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(55.8 mg，55.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (m, 1H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 4.21-3.79 (m, 2H), 3.70-3.32 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.29 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.26 (s, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.055, -114.119。LCMS純度99%，de 99%，MS ESI針對$C_{22}H_{18}FN_5O$ [M+H]計

算值388.2，實測值388.2。

實例112.示例性CYP46A1酵素分析1

【0491】 量測4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)之CYP46A1抑制及生成劑量反應曲線。參見**圖1**。

【0492】 簡言之，於96孔板格式中，將含88.5 μL CYP46A1R (50 pM/mL最終濃度)之具有$MgCl_2$之磷酸鉀緩衝液及1 μL變化半對數濃度之抑制劑添加至指定孔中及在37℃下培育2分鐘。將受質睾酮(0.5 μL之3000 μM溶液)及10 μL NADPH生成體系添加至所有孔中及在37℃下培育10分鐘。藉由添加100 μL之含1 μM內部標準物布西丁(bucetin)及雙氯芬酸之甲醇來停止反應。將板密封及於-20℃冰箱中放置10分鐘，在4℃下在5700 rpm下離心20分鐘及轉移上清液用於LC-MS/MS分析。

【0493】 該NADPH生成體系係藉由合併1500 μL之200 mM葡萄糖-6-磷酸、3000 μL之20 mM NADH、60 μL之1000 U/mL葡萄糖-6-磷酸脫氫酶及1440 μL之100 mM磷酸鉀(pH 7.4)之來製備。

【0494】 於96孔板格式中藉由合併含88.5 μL CYP46A1R (50 pM/mL最終濃度)之具有$MgCl_2$之磷酸鉀緩衝液、0.5 μL之3000 μM睾酮溶液、0.5 μL變化濃度之16β-羥睾酮來製備16β-羥睾酮之標準曲線及在37℃下培育10分鐘。然後立即將10 μL NADPH生成體系添加至所有孔，接著添加100 μL之含1 μM內部標準物布西丁及雙氯芬酸之甲醇。將板密封及於-20℃冰箱中放置10分鐘，在4℃下在5700 rpm下離心20分鐘及轉移上清液用於LC-MS/MS分析。

【0495】 針對LC-MS分析，將樣品注射至具有Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm，2.1 x 50 mm管柱及三重四極Xevo TQ MS檢測器之Waters

Acquity UPLC中，其使用梯度溶離使用水與0.1%甲酸之流動相A及乙腈與0.1%甲酸之流動相B。將梯度維持在2% B持續0.05分鐘，然後於0.95分鐘內線性斜升至95% B，然後立即於0.50分鐘內線性返回至2% B，其中總運行時間為1.8分鐘。監測(母m/z 305.1844及子m/z 96.9690)及量化16β-羥睾酮。藉由將16β-羥睾酮含量相對於抑制劑濃度作圖產生劑量反應曲線。

實例113.示例性CYP46A1酵素分析2

【0496】 簡言之，於384孔板格式中，將10 μL/孔之CYP46A1 (5 μM最終濃度)及睾酮(10 mM最終濃度)之酵素-受質混合物分配至含有測試化合物之孔。對於CYP46A1滴定，分配5 μL/孔之經連續稀釋之CYP46A1 (濃度包括10 μM、5 μM及2.5 μM)及睾酮(濃度10 mM)。對於睾酮滴定，分配5 μL/孔之經連續稀釋之睾酮(濃度包括10 μM、5 μM及2.5 μM)及CYP46A1 (濃度5 μM)。將板在1000 rpm下離心30秒，及然後密封及在37℃下培育30分鐘。將板自培育箱移除，及然後分配10 μL/孔之NADPH生成體系以啟動反應。將板在37℃下培育15分鐘，添加80 μL/孔之100%甲醇(包含1 ng/ml二氯芬酸作為內部標準物)，及然後轉移用於HPLC-MS。

【0497】 亦利用上述分析獲得示例性化合物之IC_{50}值，如**表3**中所示。

實例114.經冷凍保存之人類肝細胞中之化合物穩定性

【0498】 來自10個供體之彙集之經冷凍保存之人類肝細胞係獲自BioreclamationIVT (目錄號X008001，批次MMN)。將測試化合物(20 μL之1 mM儲備溶液含於DMSO中)及對照化合物7-乙氧基香豆素及7-羥基香

豆素(20 μL之3 mM儲備溶液含於DMSO中)用380 μL之45% MeOH/H_2O稀釋，以獲得50 μM測試化合物之溶液及150 μM對照化合物之溶液。然後將50 μL之此等各別溶液與450 μL之預加熱之威廉姆斯氏(Williams')培養基E混合，以獲得5 μM測試化合物及15 μM對照化合物溶液；及一式兩份將10 μL此等溶液添加至對應於培育時間T0、T15、T30、T60及T90之96孔板之適宜孔中及保持在37℃。將經冷凍保存之人類肝細胞解凍，分離及懸浮於威廉姆斯氏培養基E中，然後用預加熱之威廉姆斯氏培養基E稀釋至0.625 X 10^6個細胞/mL之濃度。藉由取40 μL肝細胞之等分試樣至含10 μL測試化合物及對照化合物之96孔板中來開始反應及在37℃與5% CO_2下培育。在必要時間(15、30、60或90分鐘)時添加終止溶液(含有200 ng/mL甲苯磺丁脲(tolbutamide)及拉貝洛爾(labetalol)作為內部標準物之乙腈)。不將肝細胞添加至T0樣品中，而是將其直接用終止溶液處理。將中值對照(MC)樣品板(T0-MC及T90-MC)以與針對測試樣品相同的方式進行培育，但是不添加肝細胞及在必要時間時添加終止溶液。將板於添加終止溶液後立即渦旋及放置在500 rpm下之板振盪器上10分鐘，然後在3220 x g下離心20分鐘。將上清液轉移至96深孔板，密封及儲存在4℃下直至LC-MS-MS分析為止。藉由LC-MS-MS測定剩餘化合物之濃度及相對於時間繪圖。使用一階動力學方程式計算$T_{1/2}$及Cl_{int}，因此當C_t = $1/2C_0$，$t_{1/2}$ = ln2/k = 0.693/k時，$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$。$Cl_{int\ (hep)}$ = k/百萬個細胞/mL；$Cl_{int(肝)}$=$Cl_{int(hep)}$*肝臟重量(g/kg體重)*肝細胞性。參考文獻：(1) Sohlenius-Sternbeck，Anna-Karin. Determination of the hepatocellularity number for human, dog, rabbit, rat and mouse livers from protein concentration measurements. *Toxicology in Vitro*, **2006**,

20, 1582-1586。(2) Davies, B.及Morris, T., *Physiological Parameters in Laboratory Animals and Human. Pharmaceutical Research*, **1993**, *10*, 1093-1095。(3) Obach R S、Baxter J G、Liston T E等人，The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1997**, *283*(1): 46-58。

【0499】 藉由肝細胞穩定性分析測定之截斷值係於下**表2**中：

表2.肝細胞穩定性分析之截斷值。

細胞濃度 (×10⁶個細胞/mL)	**T_{max} (min)**	**在最大培育時間時之剩餘(%) (CV=25%)**	**$T_{1/2}$截斷值 (min) (>) ***	**k**	**活體外CLint**	**活體內CLint (mL/min/kg) (<)**	
					(μL/min/10⁶個細胞) (<)	**小鼠**	**人類**
0.5	90	75%	216.8	0.003196	6.4	75.9	17.8
*基於一階反應，$T_{1/2}$截斷值= ln2 /((1/Tmax) ln(1/剩餘))。$T_{1/2}$截斷值為在最大培育時間(Tmax)時之最大可量測值，此時剩餘之反應係於可接受之實驗變動內。							

實例115.跨MDCK-MDR1細胞膜之化合物滲透性及流出

【0500】 將MDR1-MDCKII細胞(獲自荷蘭癌症研究所(Netherlands Cancer Institute)之Piet Borst)以2.5 x 10^5個細胞/mL接種於96孔BD插入系統中之聚乙烯膜(PET)中及生長4至7天直至匯合細胞單層形成為止。

【0501】 用於測試化合物之轉運緩衝液為具有10 mM Hepes (pH 7.4 ± 0.05)之HBSS，具有或不具有1% BSA且具有或不具有GF120918。用於參考化合物之轉運緩衝液為具有10 mM Hepes (pH 7.4 ± 0.05)之HBSS，具有或不具有GF120918。將測試化合物及參考化合物(地高辛(digoxin)、納多洛爾(nadolol)及美托洛爾(metoprolol))用轉運緩衝液自儲

備溶液稀釋至2 μM (DMSO<1%)之濃度及施覆於細胞單層之頂側或基底外側。一式三份地利用及不利用P-gp抑制劑(GF120918，10 μM)測定測試化合物自A至B方向或自B至A方向之滲透。一式兩份地在A至B方向，亦在10 μM GF120918之存在或不存在下在10 μM下雙向測試地高辛，而在GF120918之不存在下在2 μM下測試納多洛爾及美托洛爾。將板於CO_2培育箱中在37±1℃與5% CO_2下在飽和濕度下在不振盪下培育2.5小時。藉由LC/MS/MS分析基於分析物/IS之峰面積比率量化測試化合物及參考化合物。

【0502】 選擇六個孔/96孔板用於螢光黃排斥分析以測定細胞單層完整性。因此，將75 μL之含100 μM螢光黃之轉運緩衝液及250 μL轉運緩衝液分別添加至頂側及基底外側腔。將板在37℃與5% CO_2及95%相對濕度下在不振盪下培育150分鐘。於150分鐘培育後，自頂側取出20 μL螢光黃樣品，接著添加60 μL轉運緩衝液，及然後自基底外側取出80 μL螢光黃樣品。利用Envision板讀取器在425/528 nm (激發/發射)下量測螢光黃之相對螢光單位(RFU)。

【0503】 使用以下方程式計算表觀滲透係數P_{app} (cm/s)：

$$\mathbf{P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0)}$$

其中dC_r/dt為作為時間之函數之接受腔室中之化合物的累積濃度(μM/s)；V_r為接受腔室中之溶液體積(頂側0.075 mL，基底外側0.25 mL)；A為轉運之表面積，即，針對單層之面積，0.0804 cm^2；C_0為供體腔室中之初始濃度(μM)。

【0504】 使用以下方程式計算流出比率：

$$\mathbf{流出比率= P_{app}\ (BA) / P_{app}\ (AB)}$$

[0505] 使用以下方程式計算回收%：

$$\text{回收\%} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

$$\text{總回收\%} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d) + (V_c \times C_c)] / (V_d \times C_0)$$

其中V_d為供體腔室之體積(頂側0.075 mL，基底外側0.25 mL)；C_d及C_r各自為供體及接受腔室中之轉運化合物之最終濃度。C_c為細胞裂解液中之化合物濃度(μM)。V_c為插入孔之體積(於此分析中為0.075 mL)。

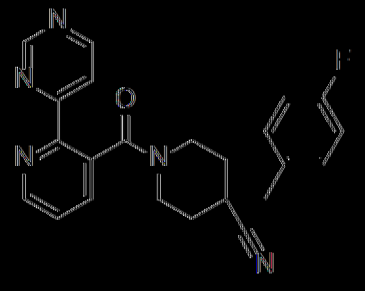
[0506] 使用以下方程式計算基底外側孔中之螢光黃之百分比：

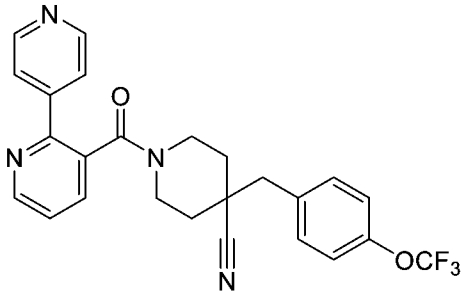
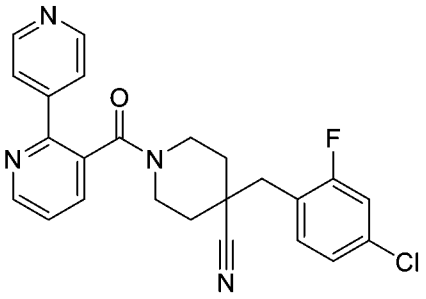
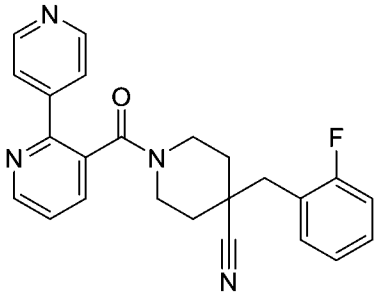
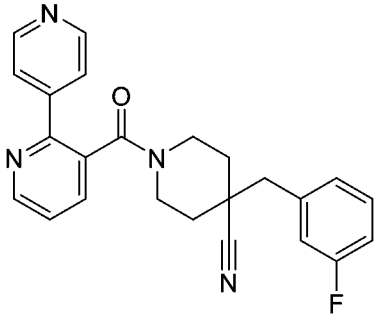
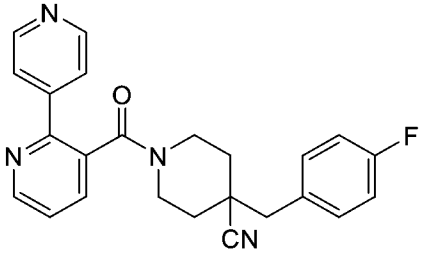
$$\text{螢光黃\%} = \frac{V_{\text{基底外側}} \times RFU_{\text{基底外側}}}{V_{\text{頂側}} \times RFU_{\text{頂側}} + V_{\text{基底外側}} \times RFU_{\text{基底外側}}} \times 100$$

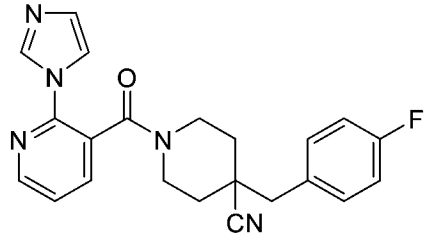
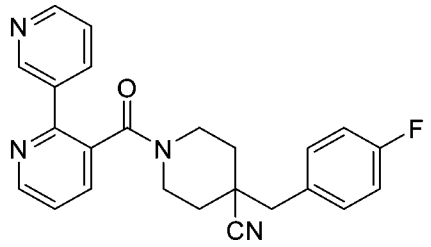
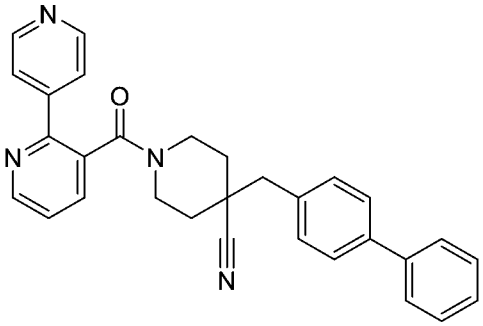
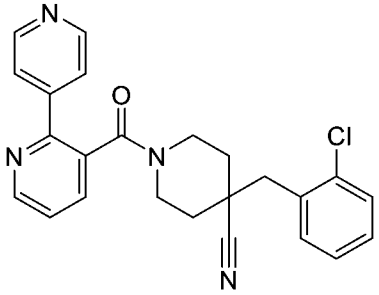
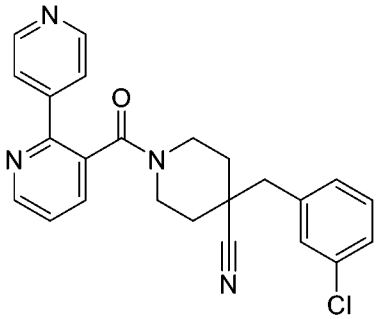
其中$RFU_{\text{頂側}}$及$RFU_{\text{基底外側}}$各自為頂側及基底外側孔中之螢光黃之相對螢光單位值；$V_{\text{頂側}}$及$V_{\text{基底外側}}$各自為頂側及基底外側孔之體積(0.075 mL及0.25 mL)。螢光黃%應小於2。

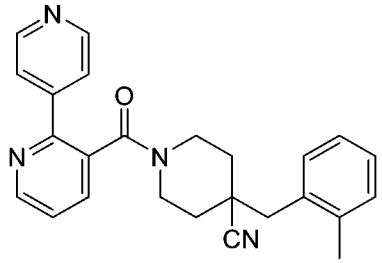
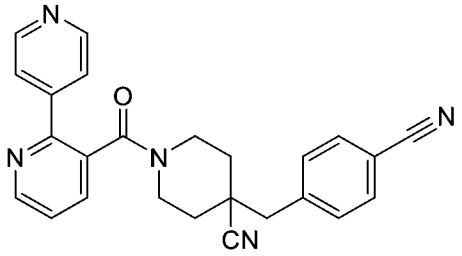
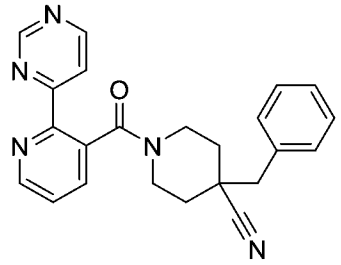
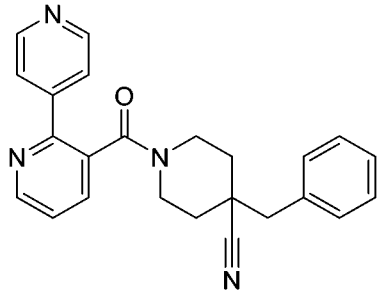
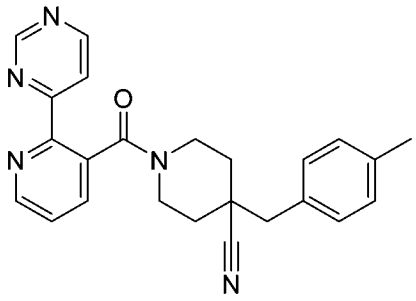
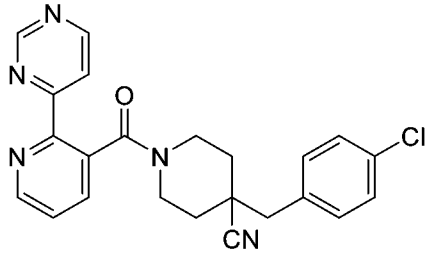
[0507] 於下表3中，A指示CYP46A1 IC_{50} < 0.1 μM，B指示CYP46A1 IC_{50} (μM)為0.1 μM至< 1.0 μM，且C指示CYP46A1 IC_{50} (μM) > 1.0 μM。

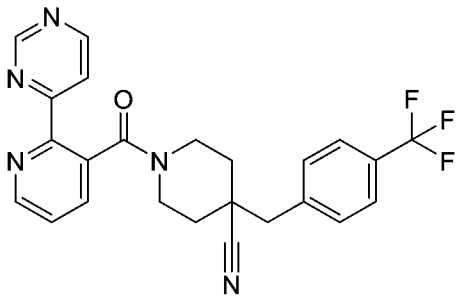
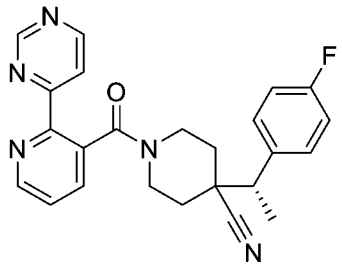
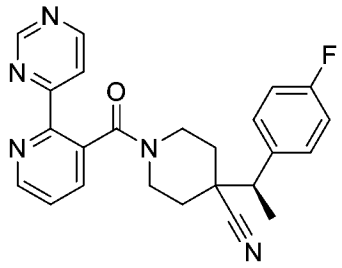
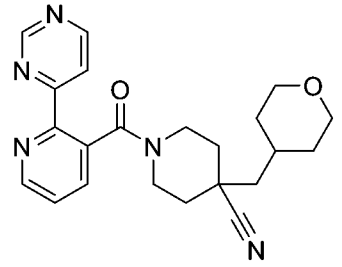
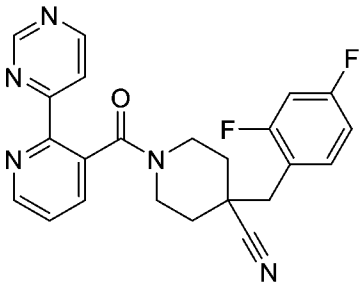
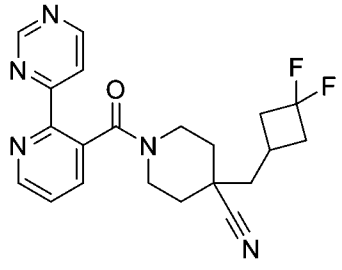
表3.示例性化合物之CYP46A1抑制活性資料。

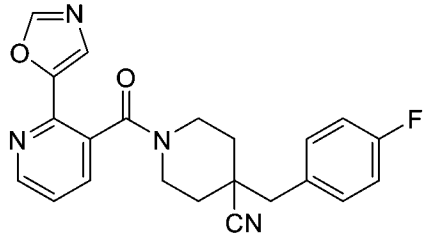
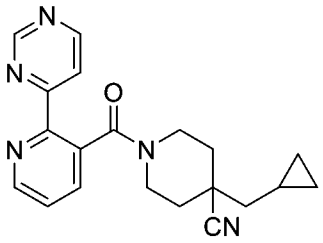
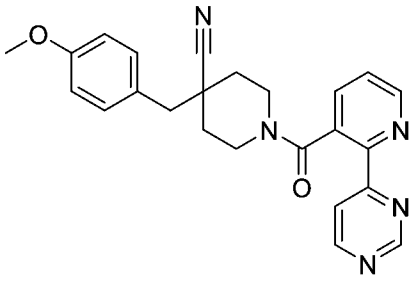
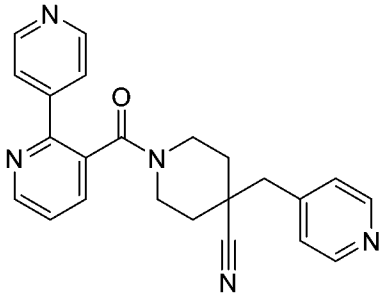
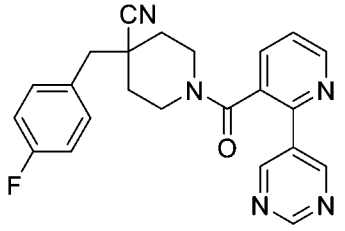
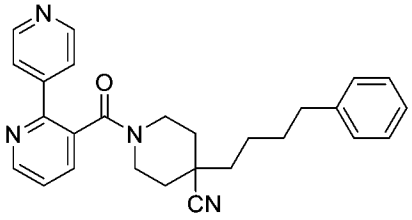
化合物編號	結構	IC_{50}
A6		A

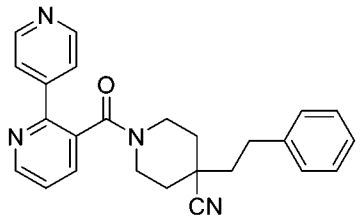
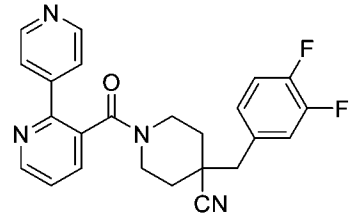
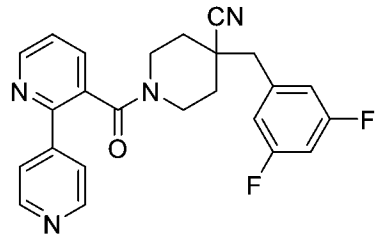
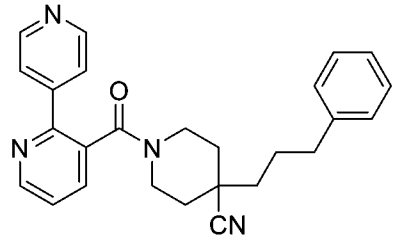
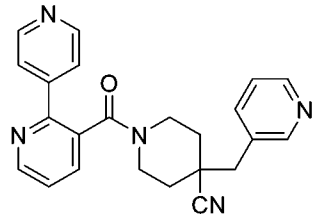
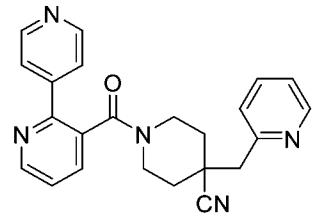
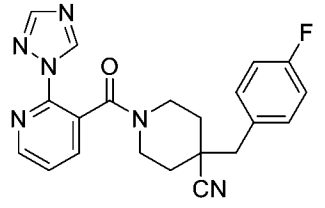
A10		A
A11		A
A12		A
A13		A
A14		A

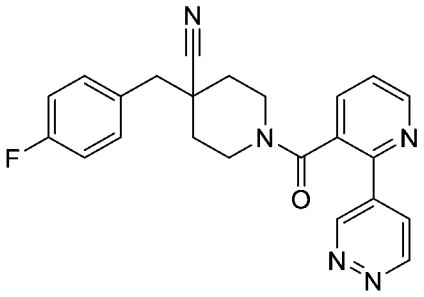
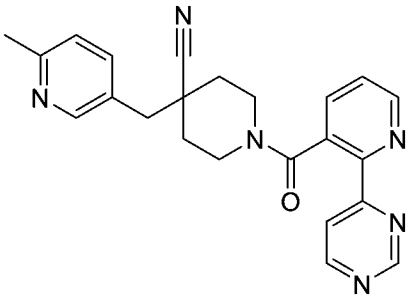
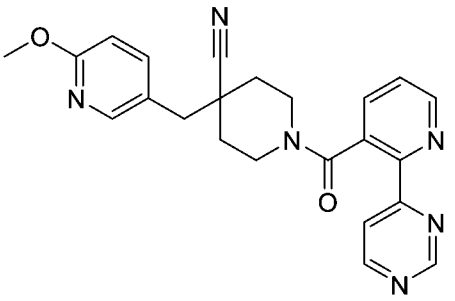
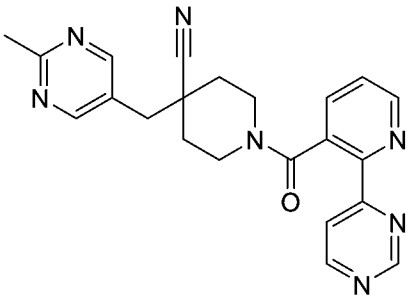
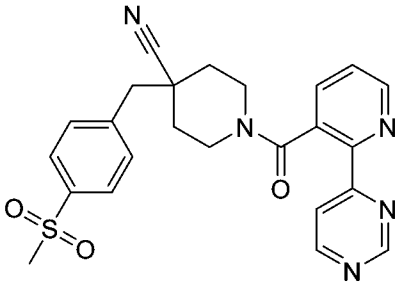
A16		C
A18		C
A19		A
A21		A
A22		A

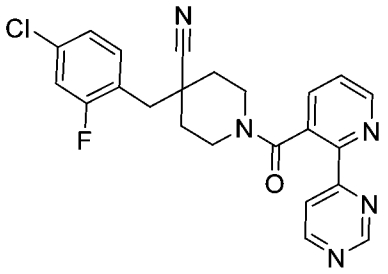
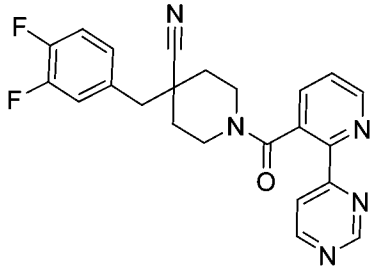
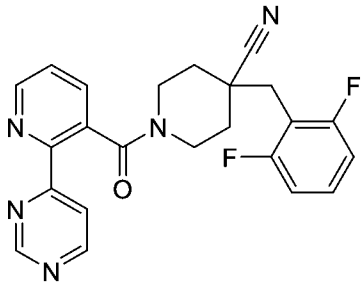
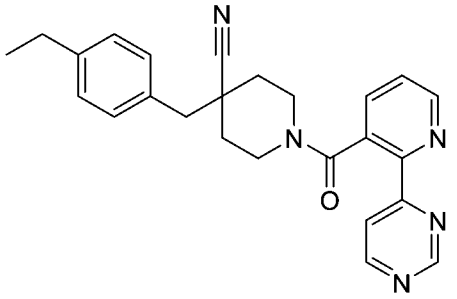
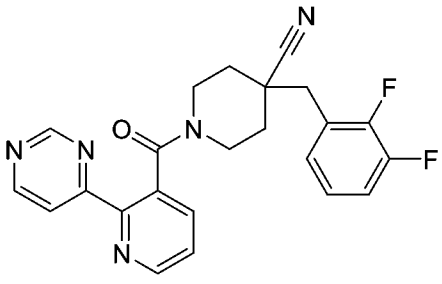
A25		A
A27		A
A31		A
A32		A
A35		A
A37		A

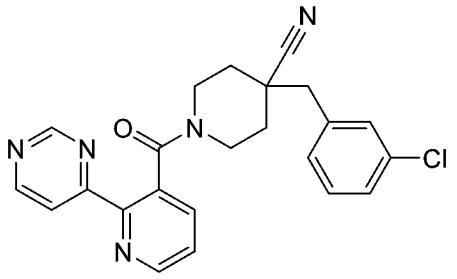
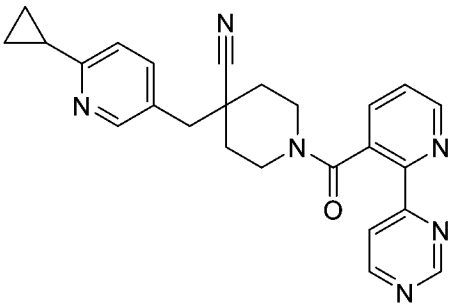
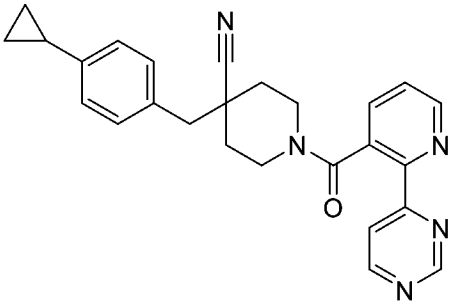
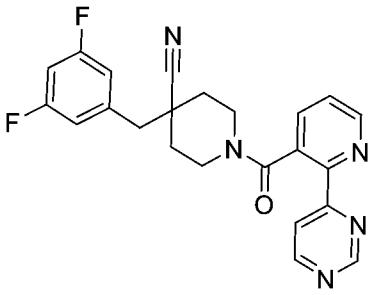
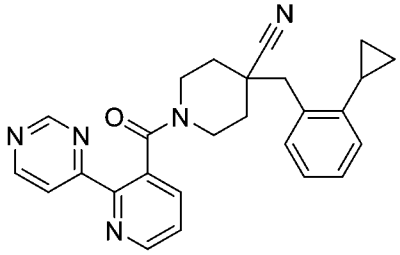
A40		A
A44		A
A45		A
A48		B
A51		A
A54		B

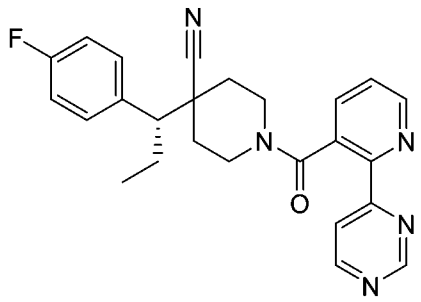
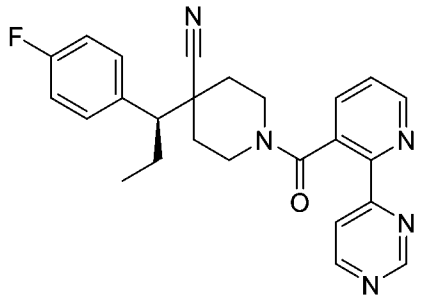
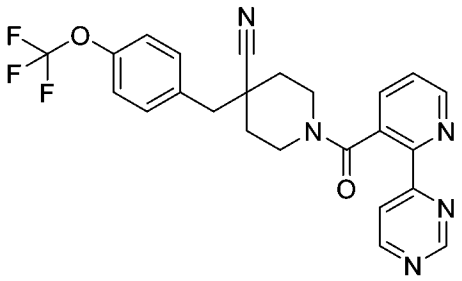
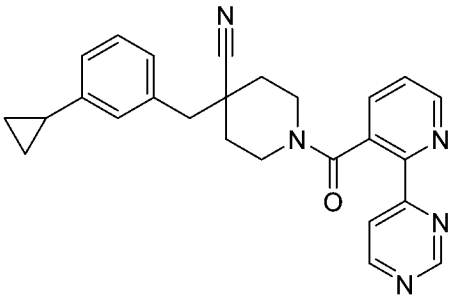
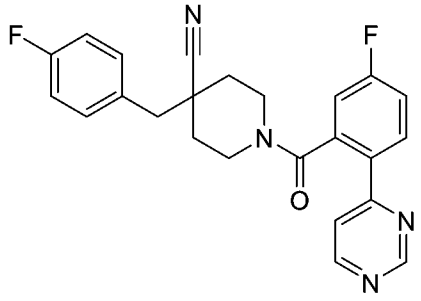
A56		B
A58		B
A63		A
A65		B
A66		B
A67		A

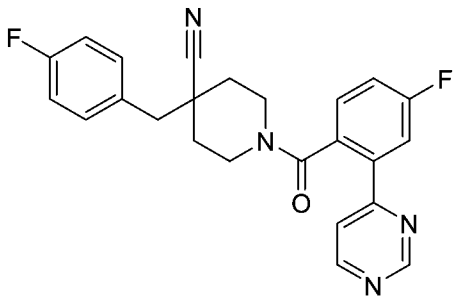
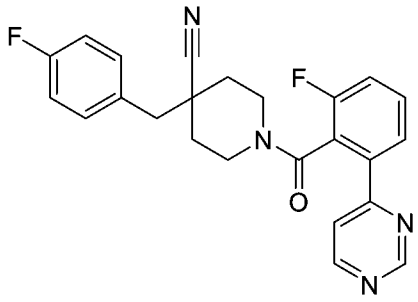
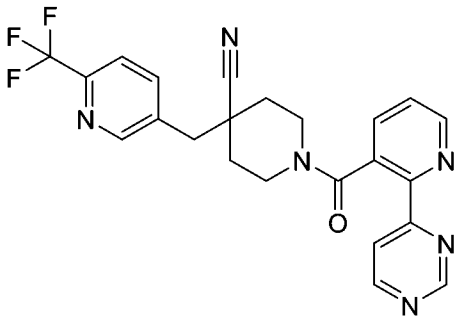
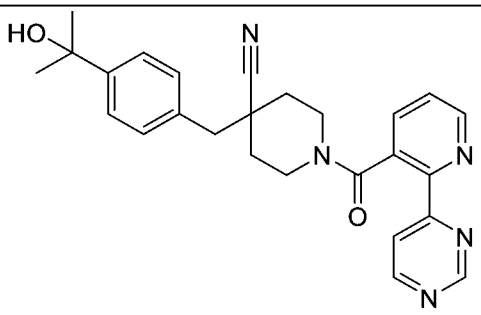
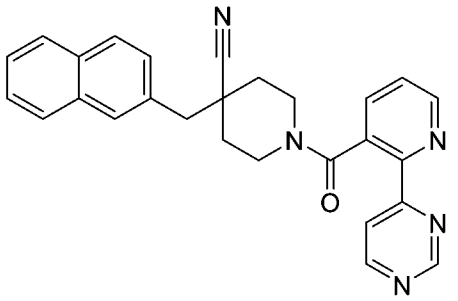
A68		B
A69		A
A70		A
A71		A
A72		B
A73		B
A74		C

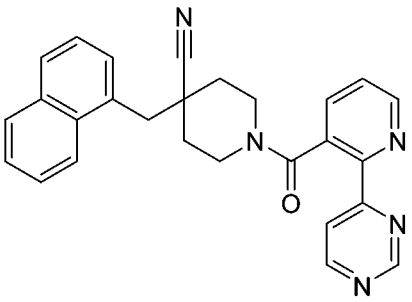
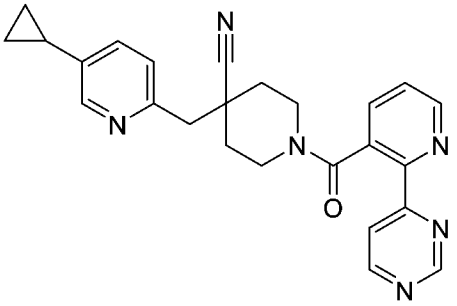
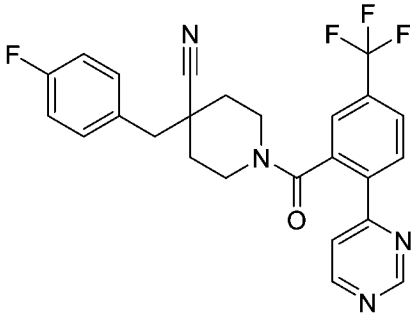
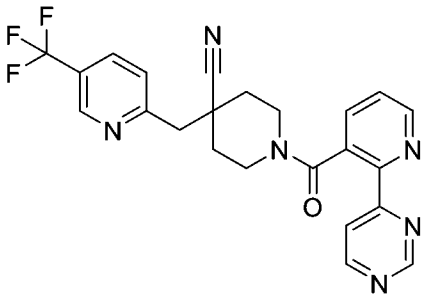
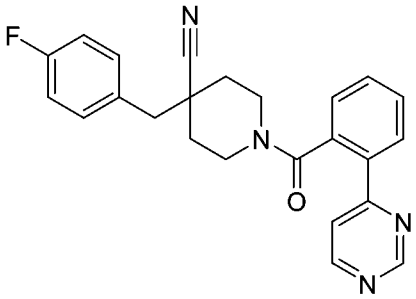
A200		C
A201		A
A202		A
A203		C
A204		B

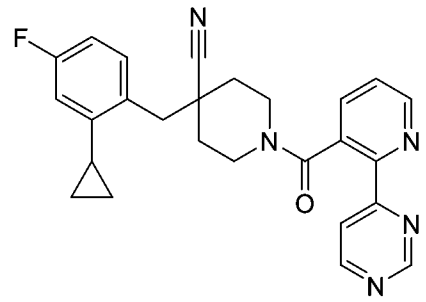
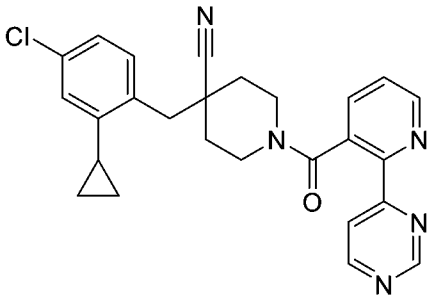
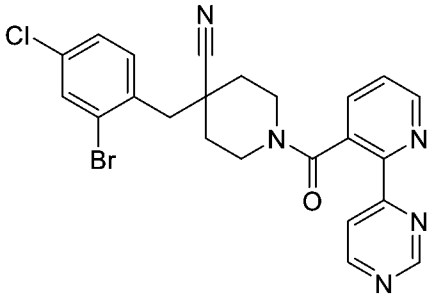
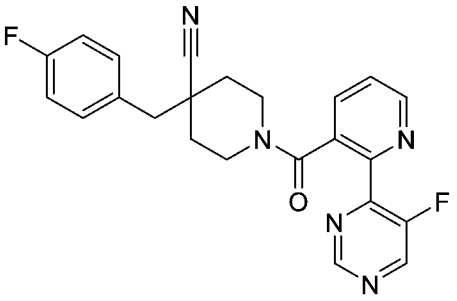
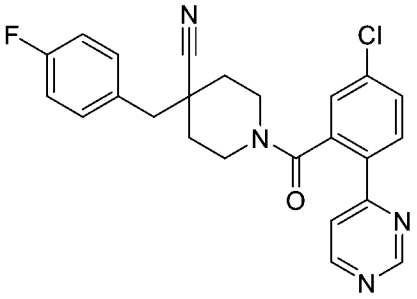
A205		A
A206		A
A207		A
A208		A
A209		A

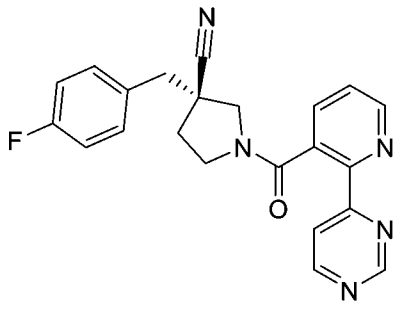
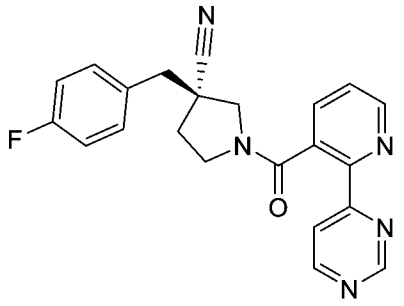
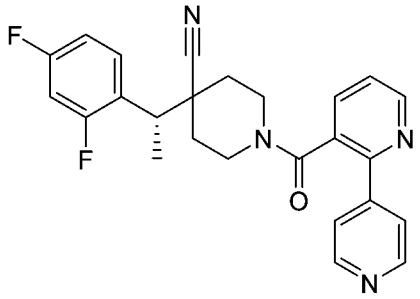
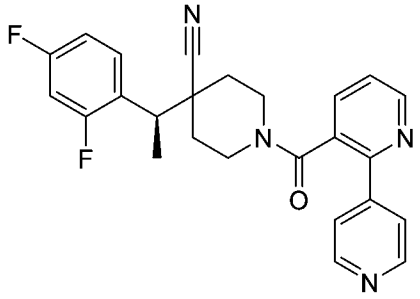
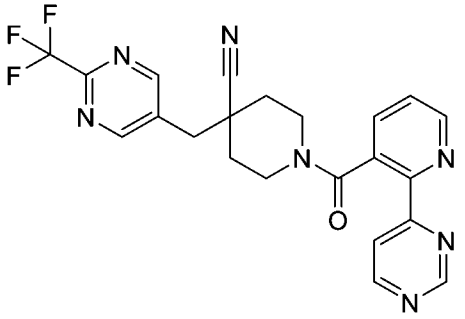
A210		A
A211		A
A212		A
A213		A
A214		A

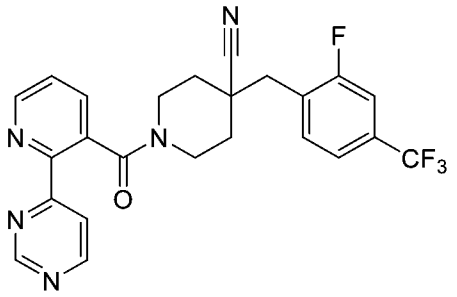
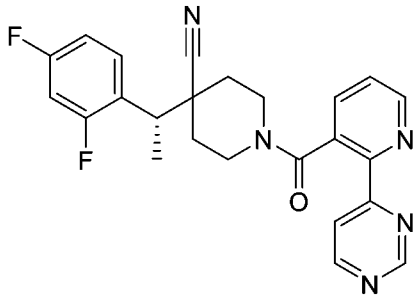
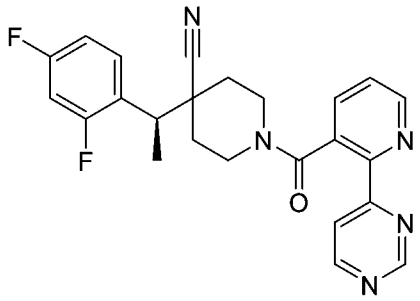
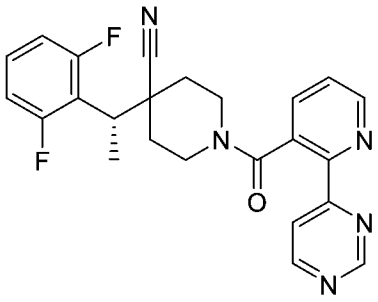
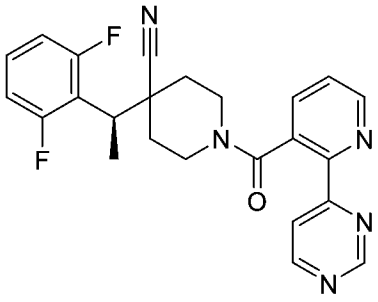
A215		A
A216		A
A217		A
A218		A
A219		A

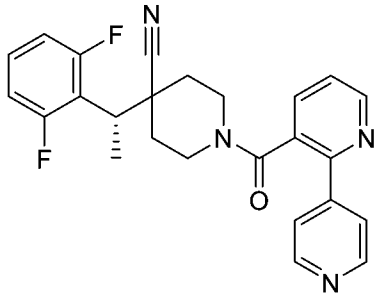
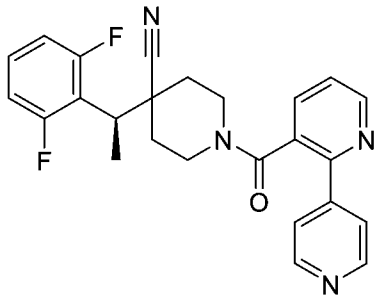
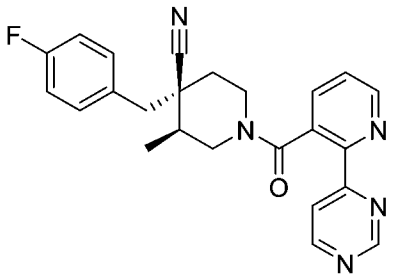
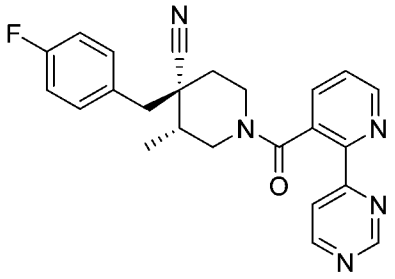
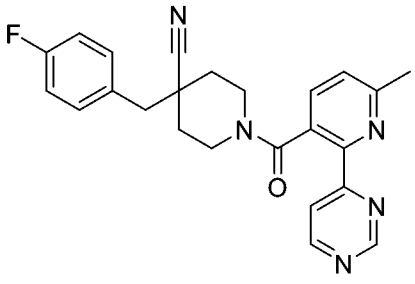
A220		A
A221		A
A222		B
A223		B
A224		A

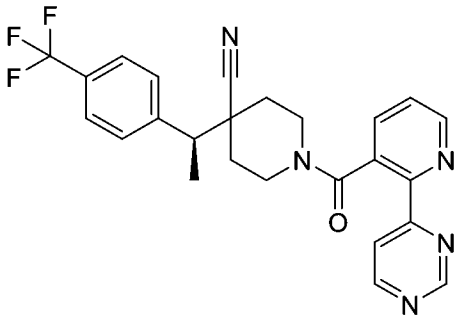
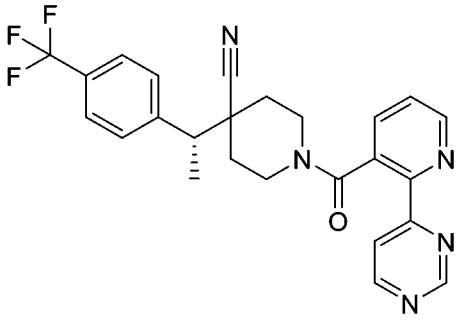
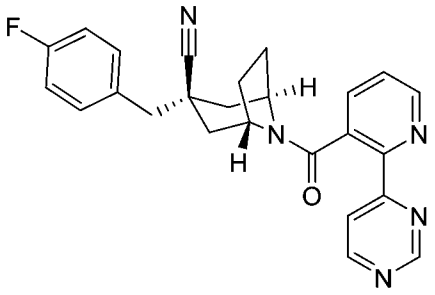
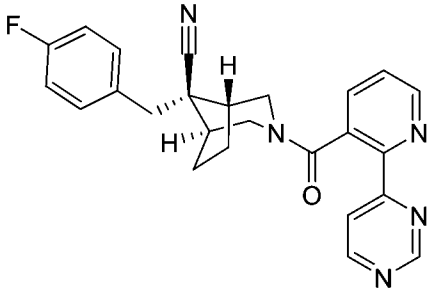
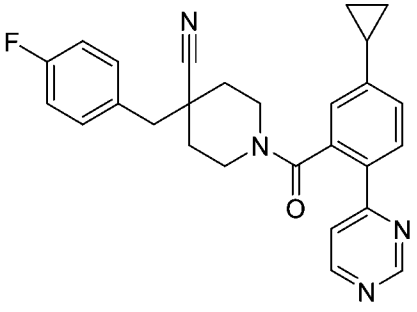
A225		A
A226		B
A227		A
A228		B
A229		A

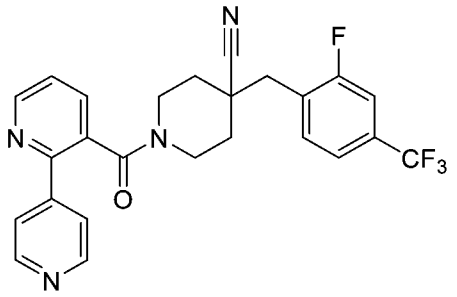
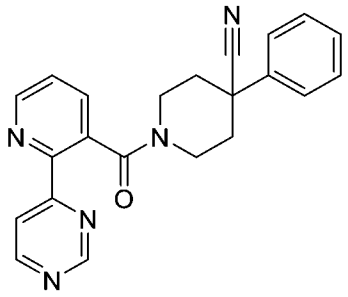
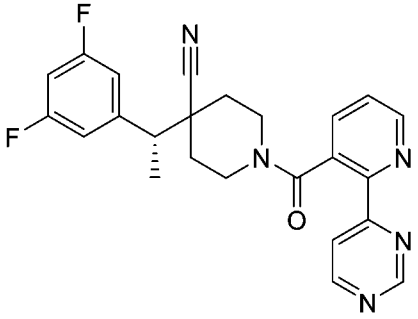
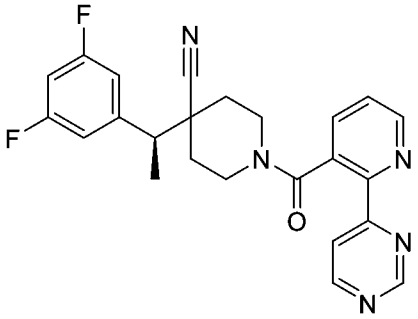
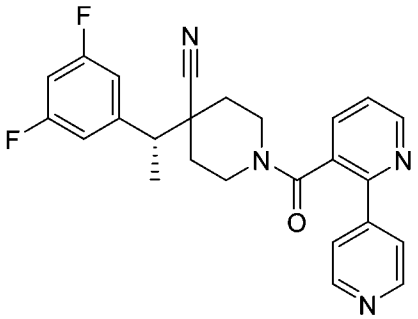
A230		A
A231		A
A232		A
A233		C
A234		A

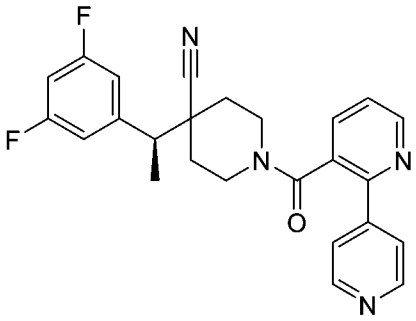
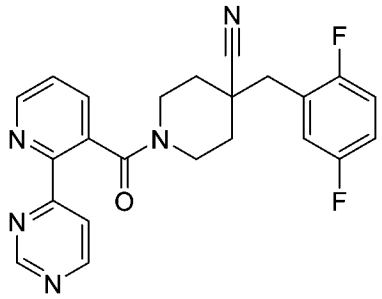
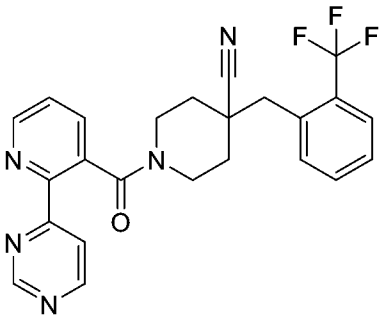
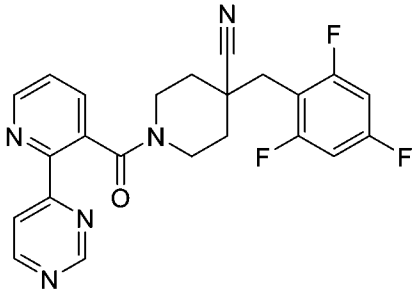
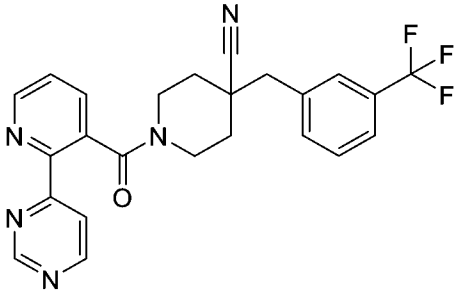
A235		C
A236		C
A237		A
A238		A
A239		C

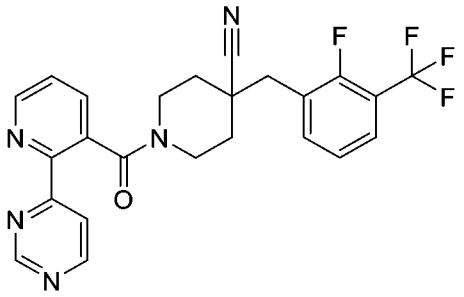
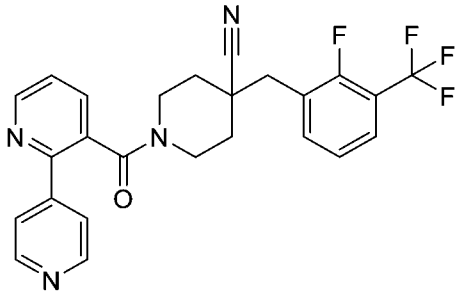
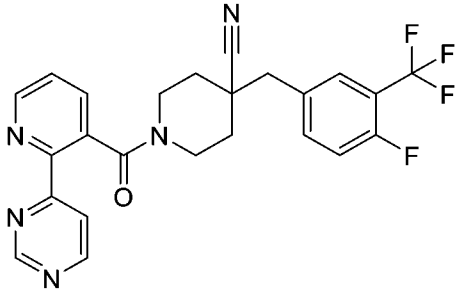
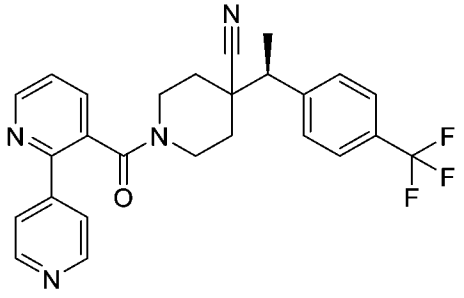
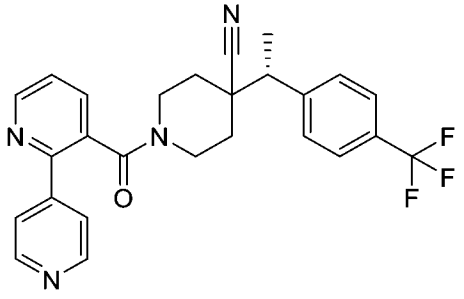
A240		A
A241		A
A242		A
A243		A
A244		A

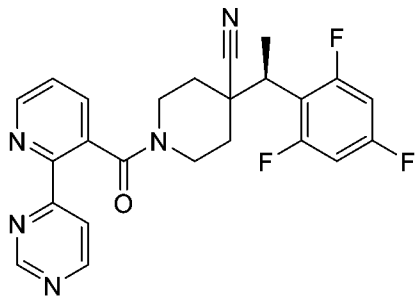
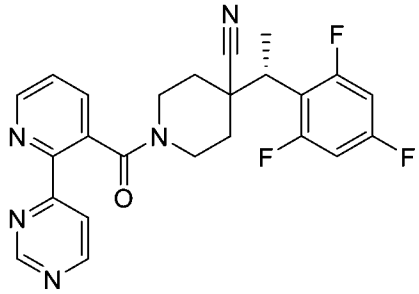
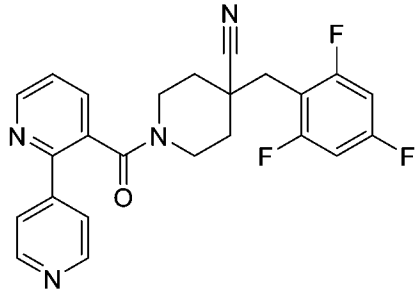
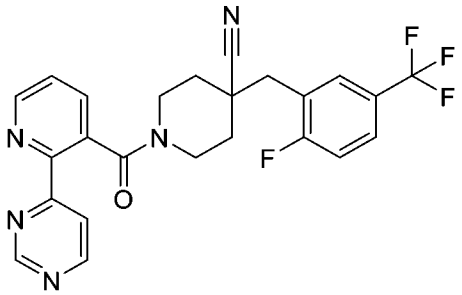
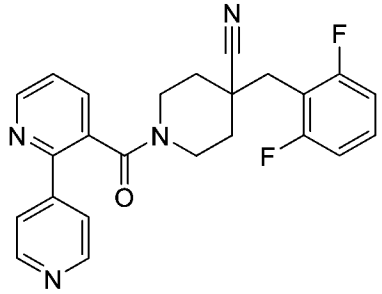
A245		A
A246		A
A247		A
A248		A
A249		C

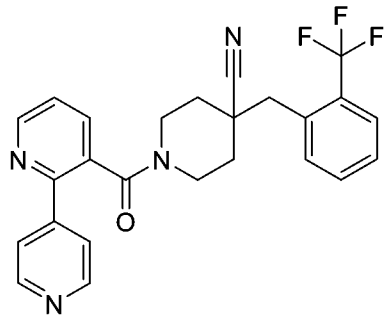
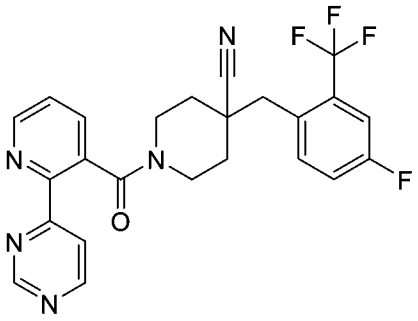
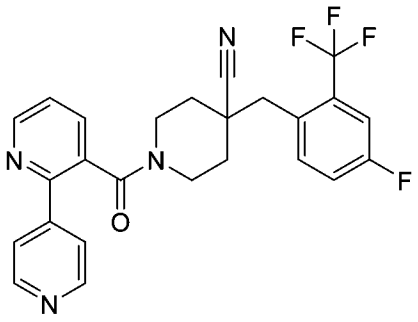
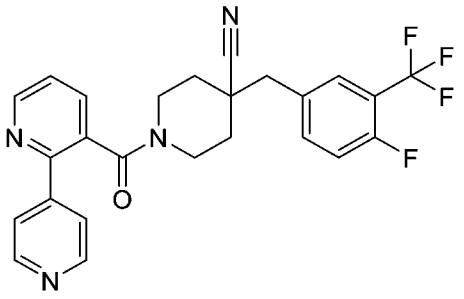
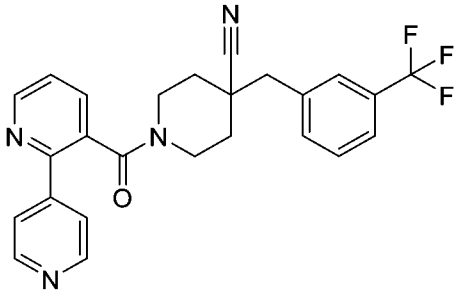
A250		A
A251		A
A252		B
A253		C
A254		A

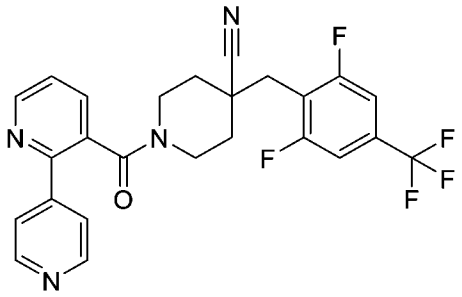
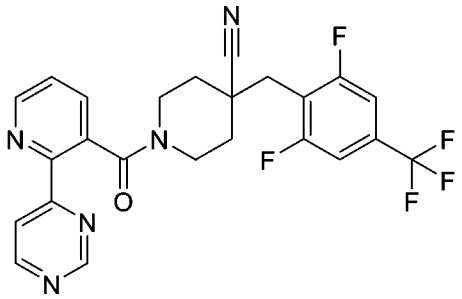
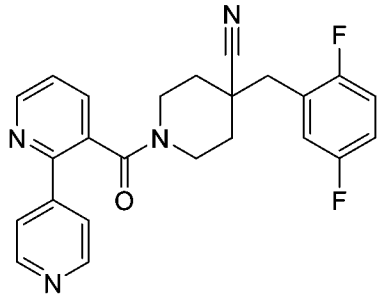
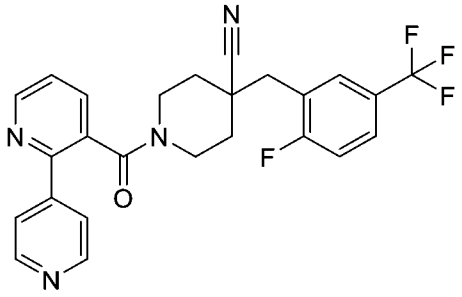
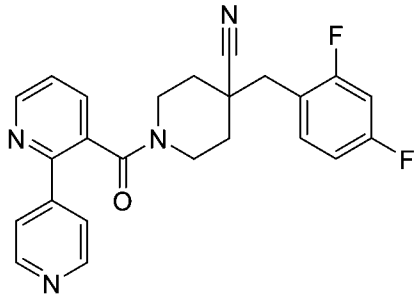
A255		A
A256		C
A257		A
A258		A
A259		A

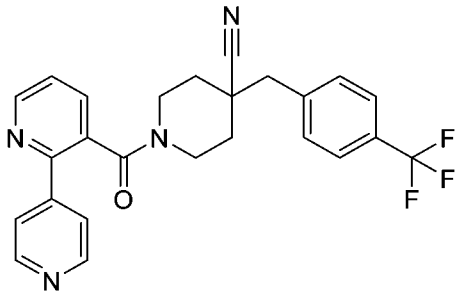
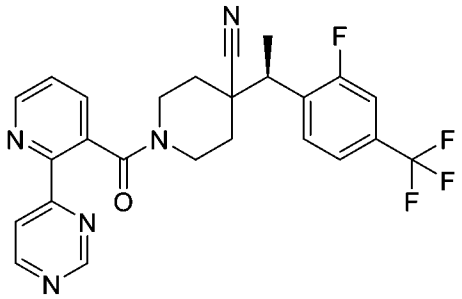
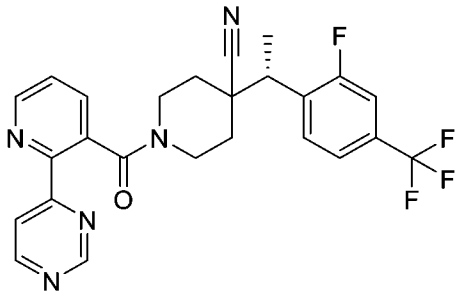
A260		A
A261		A
A262		A
A263		A
A264		A

A265		A
A266		A
A267		A
A268		A
A269		A

A270		A
A271		A
A272		A
A273		A
A274		A

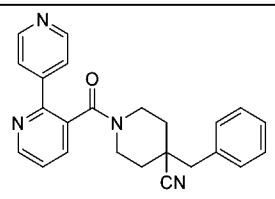
A275		A
A276		B
A277		A
A278		A
A279		A

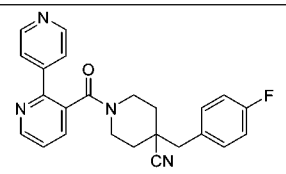
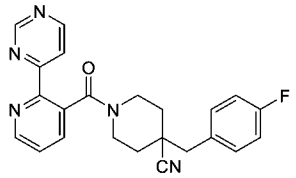
A280		A
A281		A
A282		A
A283		A
A284		A

A285		A
A286		A
A287		A

【0508】 選定化合物之人類肝細胞中之穩定性及跨MDCK-MDR1細胞單層之滲透性資料係於下**表4**中：

表4.示例性化合物之人類肝細胞穩定性及MDCK-MDR1細胞單層滲透性資料。

中間體	結構	人類Hep Clint (mL/min/kg)	MDCK平均 Papp A:B (10^{-6} cm/s)	MDCK流出比率 (B:A/A:B)
A32		<18	28	1.2

A14		<18	21	1.2
A6		<18	22	1.4

實例116.小鼠藥物動力學

【0509】 於小鼠藥物動力學(PK)研究中評價化合物A6。將該化合物以30 mg/kg向3隻雄性CD-1小鼠經口給藥，該化合物經調配成含於30%羥丙基β-環糊精中之溶液，其中給藥體積為5 ml/kg。在給藥後0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0及24小時時收集血漿樣品。於具有3隻小鼠/組之2個單獨組中，將化合物A6以30 mg/kg經口給藥及在給藥後0.5及2.0小時時收集血漿及腦樣品。該化合物具有0.96小時之$T_{1/2}$，10,700 ng/mL之Cmax及14,400 ng*h/mL之AUC。在0.25及2.0小時時之腦與血漿比率各自為0.39及0.41。

等效物及範圍

【0510】 於申請專利範圍中，除非相反指定或原本自上下文明顯，否則冠詞，諸如「一(a/an)」及「該」可意指一或超過一個。除非相反指定或原本自上下文明顯，否則若組成員中之一者、超過一者或所有於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關，則認為在組之一或多個成員之間包含「或」之申請專利範圍或描述為滿足的。本發明包含實施例，其中確切地該組之一個成員於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關。本發明包含實施例，其中該組成員中之超過一者或所有於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關。

【0511】 此外，本發明涵蓋所有變型、組合及排列，其中將來自所列請求項中之一或多者之一或多個限制、要素、條項、及描述術語引入另一請求項中。例如，從屬於另一請求項之任何請求項可經修改以包含從屬於相同基本請求項之任何其他請求項中發現之一或多個限制。在要素係呈列表(例如，以馬庫什群組形式)呈現之情況下，亦揭示該等要素之各子組，及可自該組移除任何要素。應瞭解，一般而言，在本發明或本發明之態樣被稱作包含特定要素及/或特徵之情況下，本發明或本發明之態樣之某些實施例由此等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡明之目的，本文中尚未明確以此等言語闡述彼等實施例。亦應注意，術語「包含(comprising)」及「含有(containing)」意欲係開放性且許可納入另外要素或步驟。在給定範圍之情況下，包含端點。此外，除非另有指定或原本自上下文及一般技術者之理解明顯，否則表示為範圍之值可假設在本發明之不同實施例中該指定範圍內之任何特定值或子範圍，至該範圍之下限之單位之十分之一，除非上下文另有明確指定。

【0512】 本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他出版物，其所有係以引用的方式併入本文中。若在併入之參考文獻中之任一者與本說明書之間存在衝突，則以本說明書為準。此外，落入先前技術內之本發明之任何特定實施例可自申請專利範圍中之任一者或多者明確排除。因為此等實施例被視作為一般技術者已知，所以其可被排除，即使本文中未明確闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何申請專利範圍排除，無論是否與先前技術之存在相關。

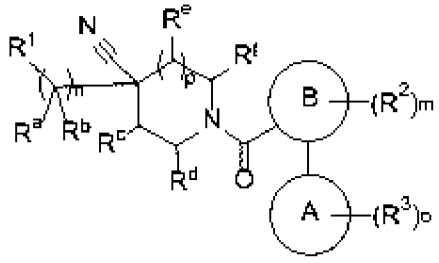
【0513】 熟習此項技術者將知曉或能使用不超過常規實驗確定本文中所述之特定實施例之許多等效物。本文中所述之本發明實施例之範圍不

意欲受限於以上描述，而是係如隨附申請專利範圍中所闡述。一般技術者應瞭解，可在不背離如下列申請專利範圍中所定義之本發明之精神或範圍下作出此描述之各種變化及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；

R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；

R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；

各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；

各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；

各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；

A為5至6員含氮雜芳基；

B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳基；

m為0、1、2或3；

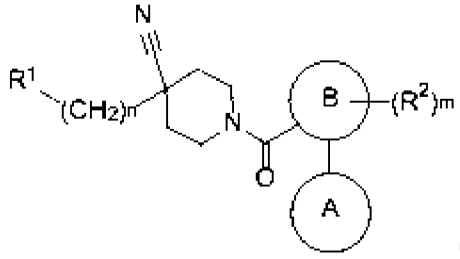
n為0、1、2、3或4；

o為0、1、2或3；且

p為0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-a之化合物：



(I-a)，

或其醫藥上可接受之鹽。

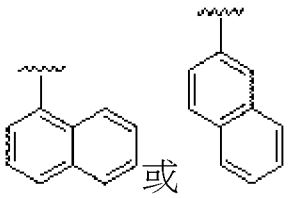
【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中R^1為經取代之C_6-C_{10}芳基。

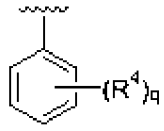
【請求項4】

如請求項1或2之化合物，其中R^1為未經取代之C_6-C_{10}芳基。

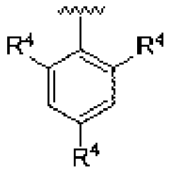
【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其中R^1為  或。

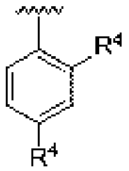
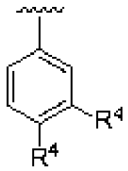
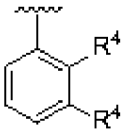
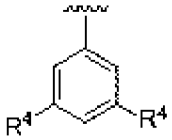
【請求項6】

如請求項1或2之化合物，其中R^1為  ，其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、$-S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；其中各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基；且q為0、1、2或3。

【請求項7】

如請求項6之化合物，其中R^1為  。

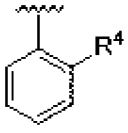
【請求項8】

如請求項6之化合物，其中R^1為  、  、  或  。

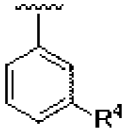
【請求項9】

如請求項6之化合物，其中R^1為  。

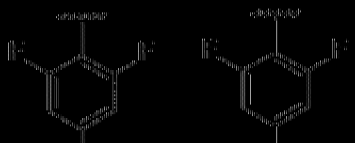
【請求項10】

如請求項6之化合物，其中R^1為  。

【請求項11】

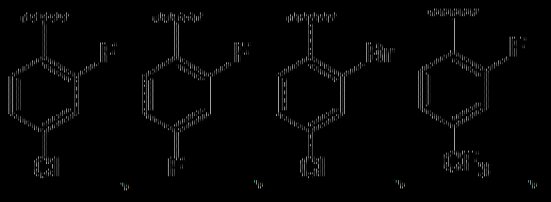
如請求項6之化合物，其中R^1為  。

[請求項12]



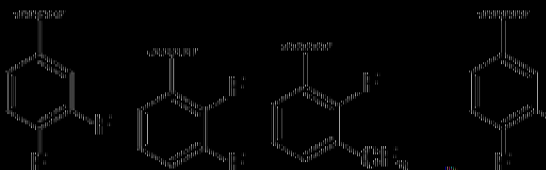
如請求項6之化合物，其中R^1為 或 。

[請求項13]



如請求項6之化合物，其中R^1為

[請求項14]



如請求項6之化合物，其中R^1為

[請求項15]



如請求項6之化合物，其中R^1為 或 。

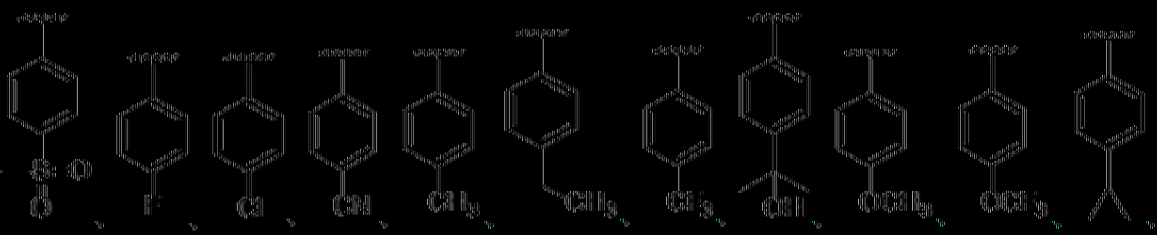
[請求項16]

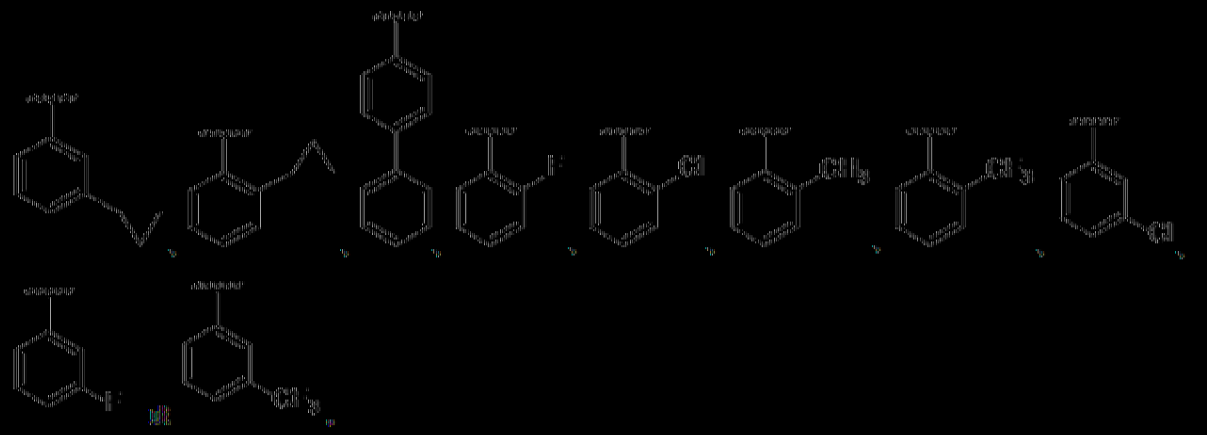


如請求項6之化合物，其中R^1為 或 。

[請求項17]

如請求項6之化合物，其中R^1為：





[請求項18]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為經取代之5至10員雜芳基。

[請求項19]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為未經取代之5至10員雜芳基。

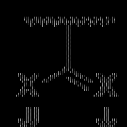
[請求項20]

如請求項18或19之化合物，其中R^1為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒𠯿基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、吡𠯿基、三𠯿基、四𠯿基、四唑基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、三噻𠯿基或噁𠯿基。

[請求項21]

如請求項18或19之化合物，其中R^1為吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒𠯿基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或吡𠯿基。

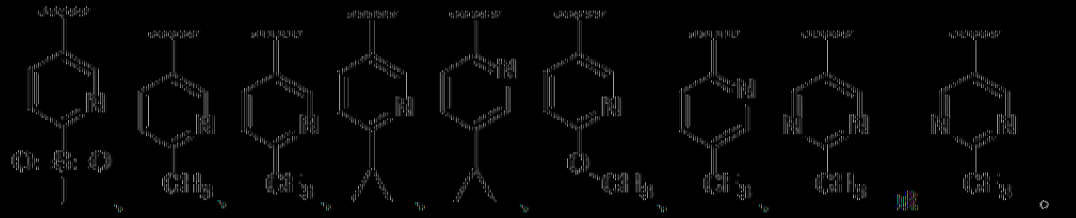
[請求項22]

如請求項18或19之化合物，其中R^1為  ，其中各X獨立地為CH或N，其中該CH之H可經一或多個R^4置例取代；其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、

C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；且各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基。

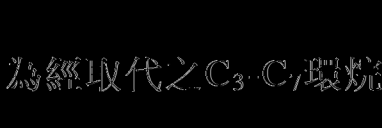
[請求項23]

如請求項22之化合物，其中R^1為：



。

[請求項24]

如請求項22之化合物，其中R^1為  、  或  。

[請求項25]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為經取代之C_3-C_7環烷基。

[請求項26]

如請求項25之化合物，其中R^1為  。

[請求項27]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為未經取代之C_3-C_7環烷基。

[請求項28]

如請求項27之化合物，其中R^1為  。

[請求項29]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為環內烯或環丁烯。

[請求項30]

如請求項1或2之化合物，其中R^1為經取代之3至7員雜環基。

【請求項31】

如請求項1或2之化合物，其中R^1為未經取代之3至7員雜環基。

【請求項32】

如請求項30或31之化合物，其中R^1為四氫呋喃、四氫哌喃、吡咯啶、哌啶、哌嗪、二氧戊環(dioxolane)、二噁烷、硫代嗎啉、或二噻烷(dithiane)。

【請求項33】

如請求項30或31之化合物，其中R^1為四氫呋喃或四氫哌喃。

【請求項34】

如請求項30或31之化合物，其中R^1為  。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為經取代之C_1-C_6烷基、經取代之C_1-C_6烷氧基、或經取代之C_3-C_7環烷基。

【請求項36】

如請求項1至34中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基、未經取代之C_1-C_6烷氧基、或未經取代之C_3-C_7環烷基。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為鹵基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為鹵基、C_1-C_6

烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$C(CH_3)_2OH$或-C_6H_5。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之化合物，其中各R^4獨立地為Cl、F、Br或I。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為4。

【請求項42】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為3。

【請求項43】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為2。

【請求項44】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為1。

【請求項45】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為0。

【請求項46】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為1，且R^a為C_1-C_6烷基及R^b為H。

【請求項47】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為1，且R^a為乙基及R^b為H。

【請求項48】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為1，且R^a為甲基及R^b為H。

【請求項49】

如請求項1至40中任一項之化合物，其中n為1，且R^a及R^b與其所連接之碳一起形成環丙基。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為2。

【請求項51】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為1。

【請求項52】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為1，且R^c、R^d、R^e及R^f為H。

【請求項53】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為1，R^c為甲基，且R^d、R^e及R^f為H。

【請求項54】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為1，R^c及R^e為H，且R^d及R^f與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。

【請求項55】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為1，R^d及R^f為H，且R^c及R^e與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。

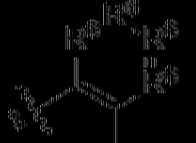
【請求項56】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為0。

[請求項57]

如請求項1至49中任一項之化合物，其中p為0，且R^c、R^d及R^f為H。

[請求項58]

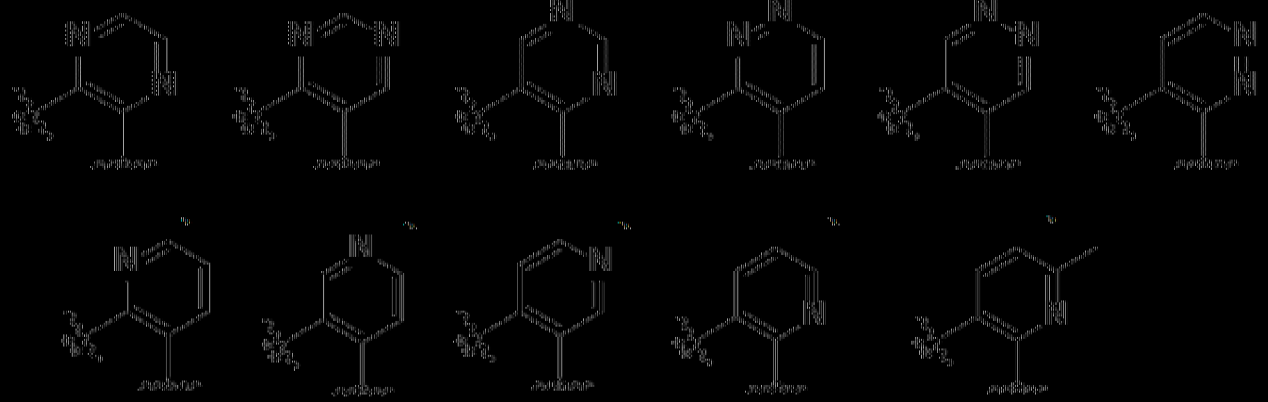
如請求項1至57中任一項之化合物，其中B為  ；其中各R^6獨立地為N或CR^{6a}，其中R^{6a}為H或R^2；且**為連接至該其之點，且*為連接至A之點。

[請求項59]

如請求項58之化合物，其中多至兩個R^6可為N且R^6之其他出現為CH。

[請求項60]

如請求項1至59中任一項之化合物，其中B為：



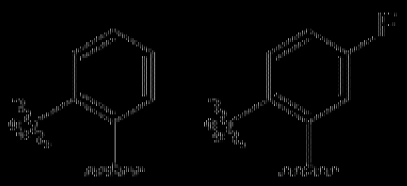
其中**為連接至該其之點，且*為連接至A之點。

[請求項61]

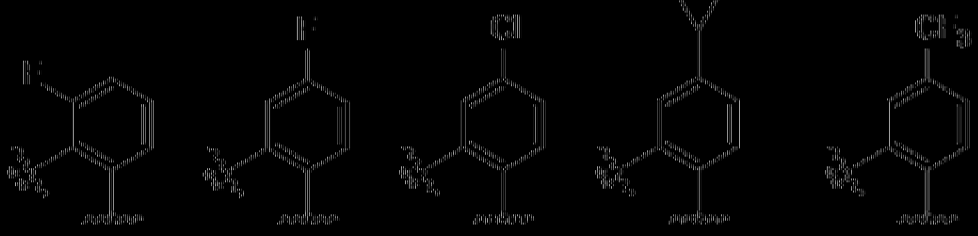
如請求項1至60中任一項之化合物，其中B為  ；其中**為連

接至該其之點，且*為連接至A之點。

[請求項62]



如請求項1至61中任一項之化合物，其中B為 、 、



、 、 、 、 、 、

其中**為連接至該其之點，且*為連接至A之點。

[請求項63]

如請求項1至62中任一項之化合物，其中m為1。

[請求項64]

如請求項1至62中任一項之化合物，其中m為0。

[請求項65]

如請求項1至64中任一項之化合物，其中R^2為鹵其、-CN、-OH、-NO_2、-CH_3、-CH_2CH_3、環內其、-CHF_2、-CF_3、-OCF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、或-OCH_2CF_3。

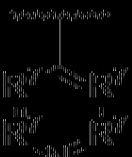
[請求項66]

如請求項1至65中任一項之化合物，其中A為吡啶其、吡啉其、咪唑其、吡唑其、嗒嗪其、嘧啶其、吡嗪其、三唑其、三嗪其、四嗪其、四唑其、噁唑其、異噁唑其、或噻唑其。

[請求項67]

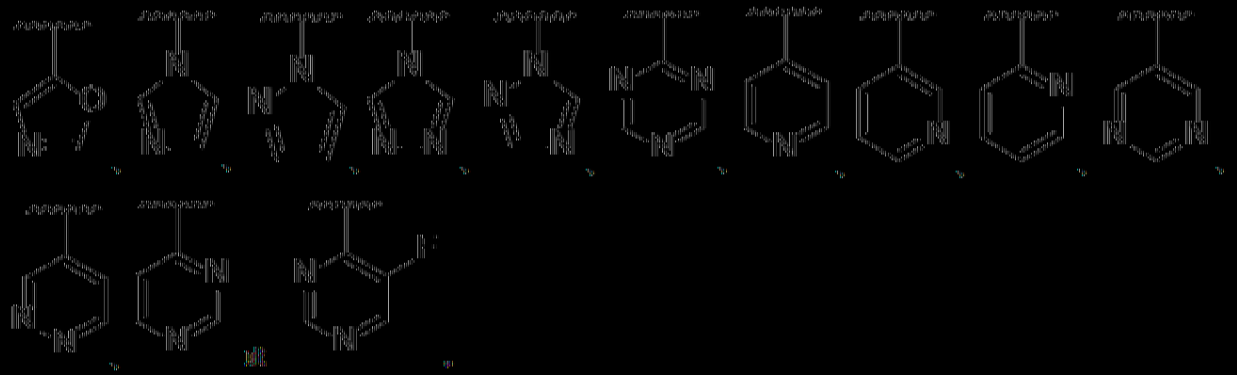
如請求項1至66中任一項之化合物，其中A為吡啶基、噁唑基、咪唑基、三唑基、喀啉基、嘧啶基、或三嗪基。

[請求項68]

如請求項1至67中任一項之化合物，其中A為  ；其中各R'獨立地為N或CH，其中多至兩個R'可為N且R'之其他出現為CH，其中該CH之H可經R^3取代。

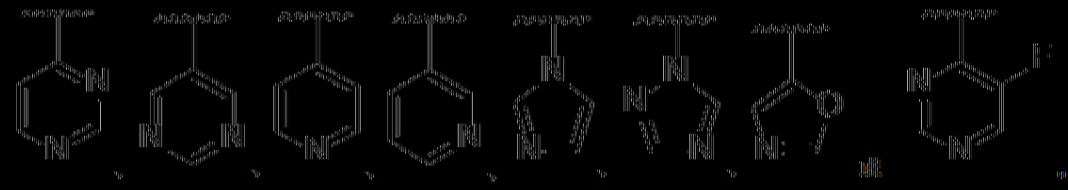
[請求項69]

如請求項1至68中任一項之化合物，其中A為：



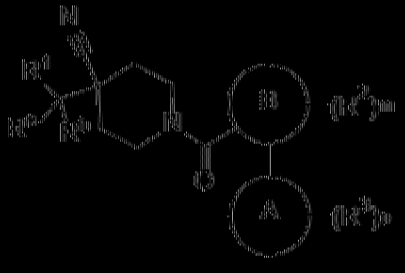
[請求項70]

如請求項1至69中任一項之化合物，其中A為：



[請求項71]

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-b化合物：

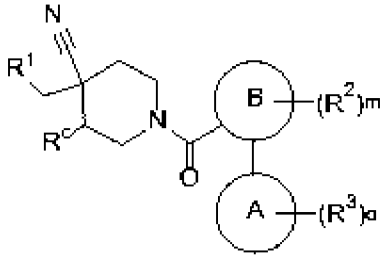


(I-b)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項72】

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-c化合物：

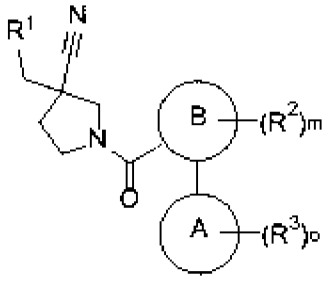


(I-c)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項73】

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-d化合物：

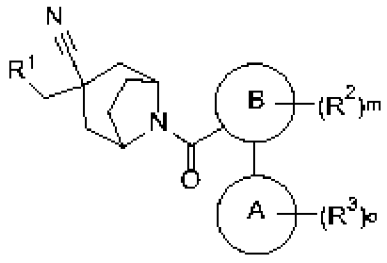


(I-d)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項74】

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-e化合物：

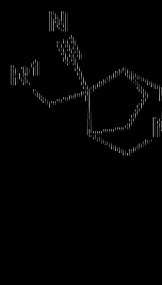


(I-e)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項75】

如請求項1之化合物，其中該式I化合物為式I-f化合物：

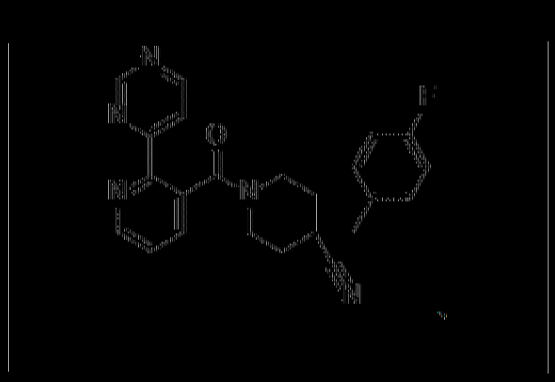


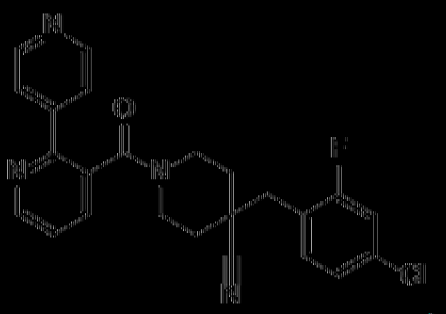
(I-f)，

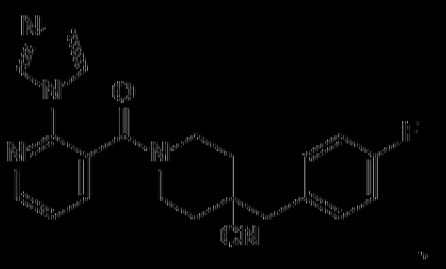
或其醫藥上可接受之鹽。

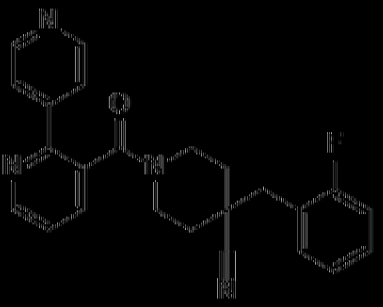
[請求項6]

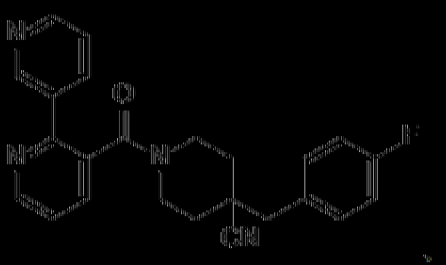
如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

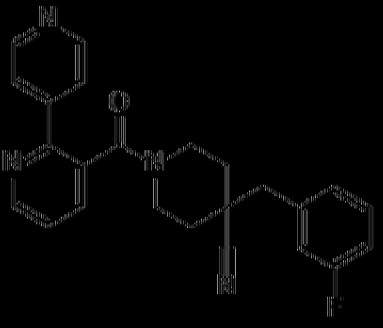


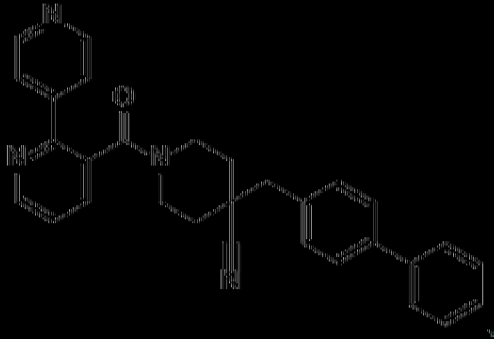


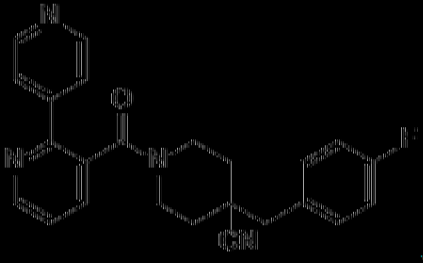


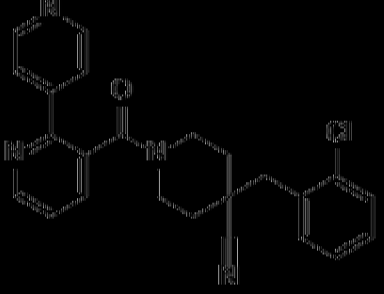


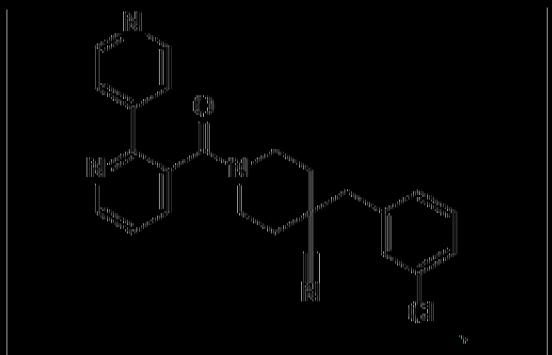


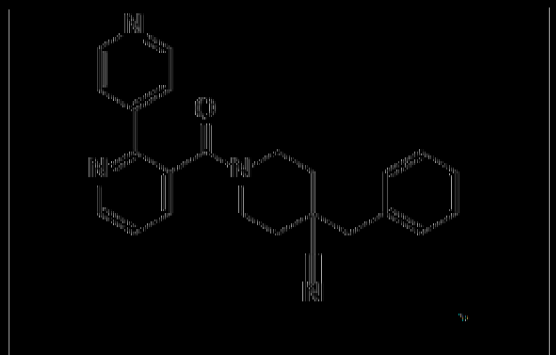


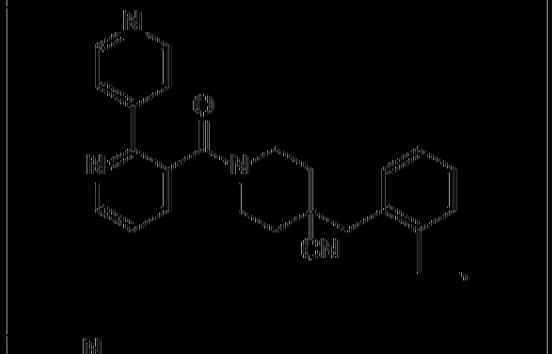






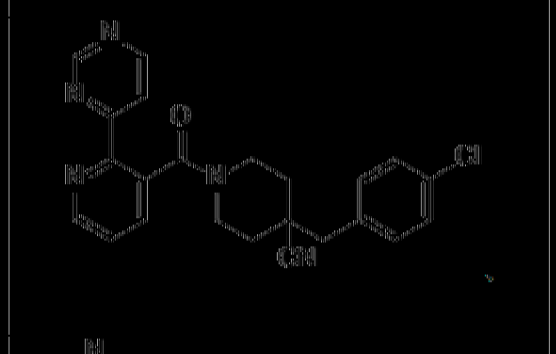


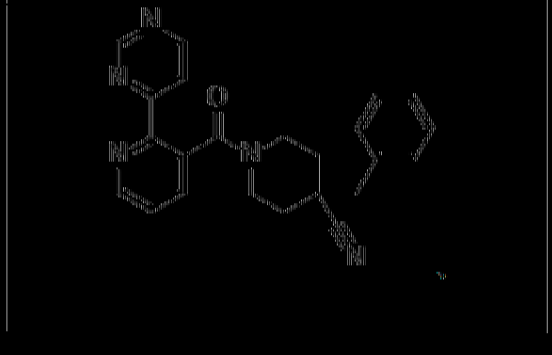


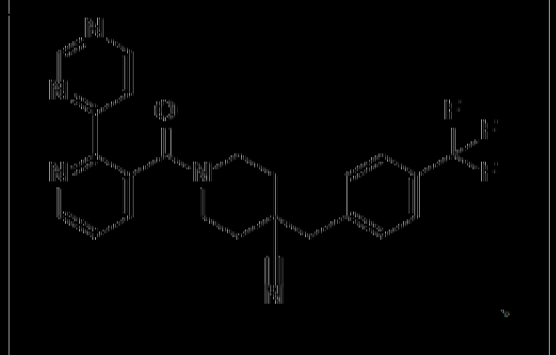


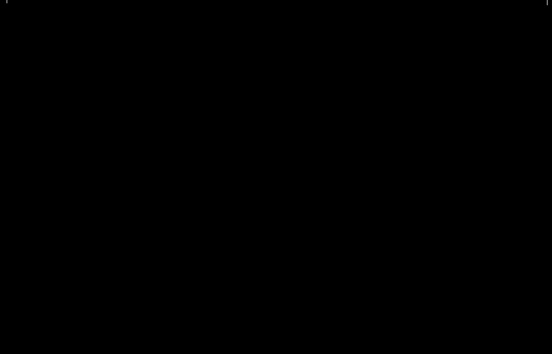


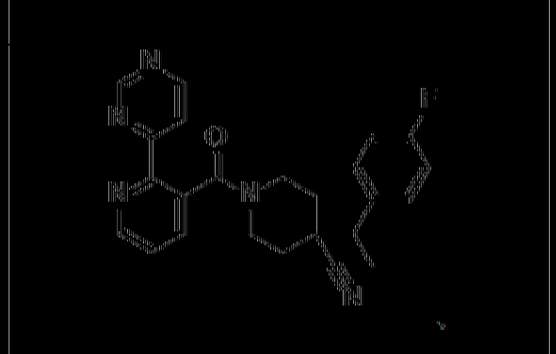


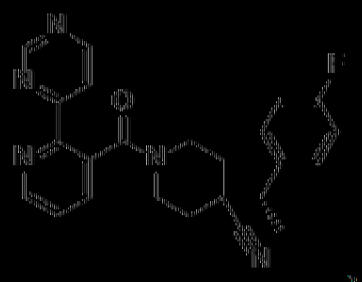


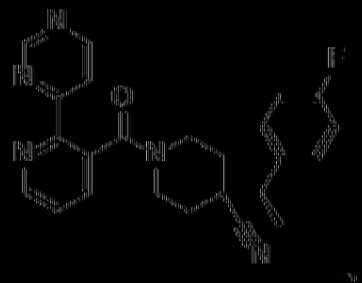


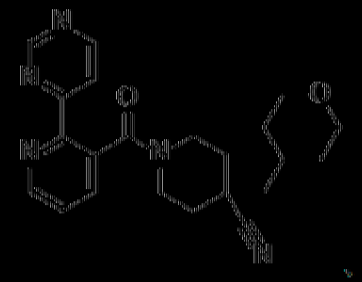


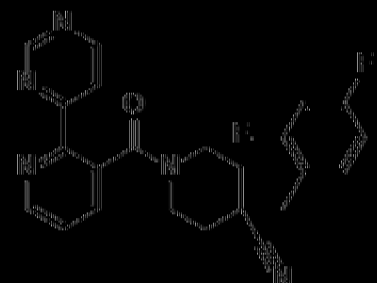










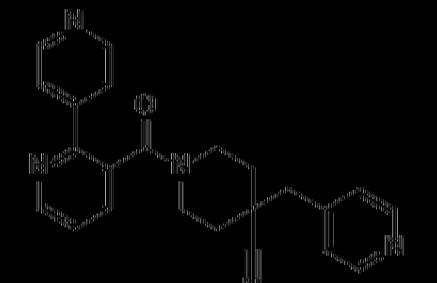


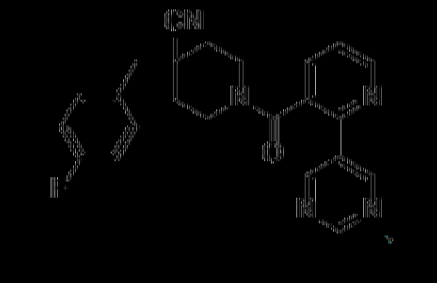


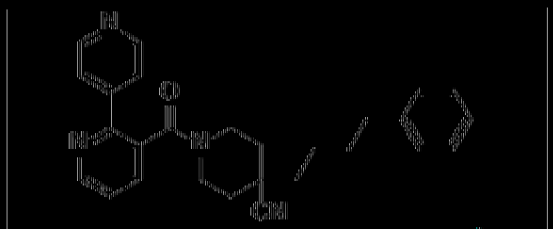


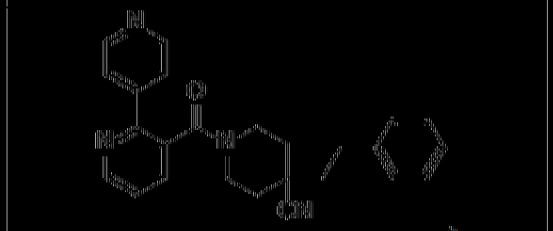


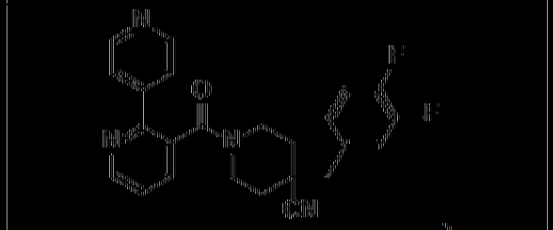


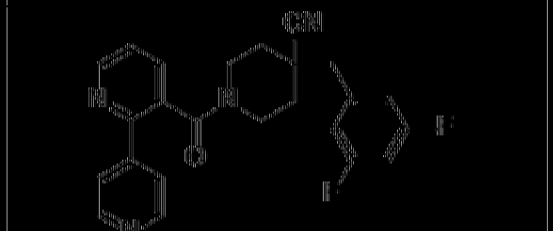


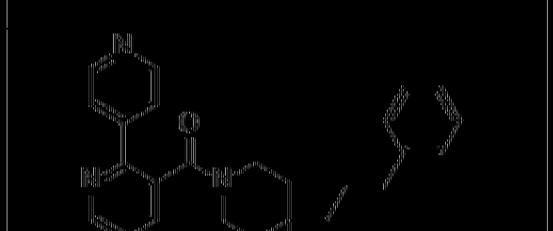


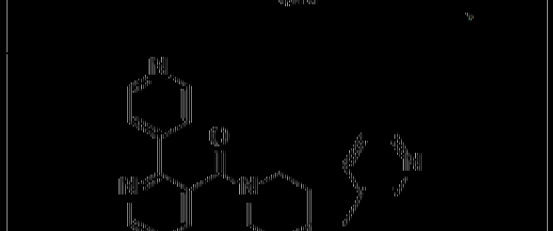


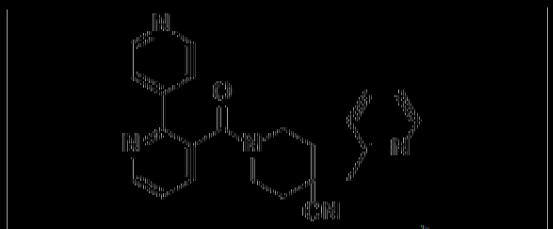


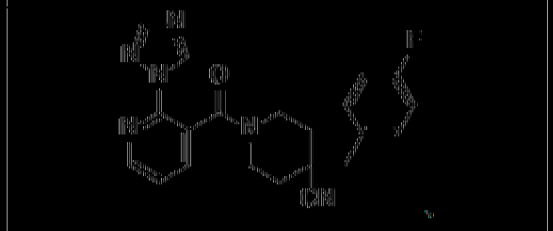


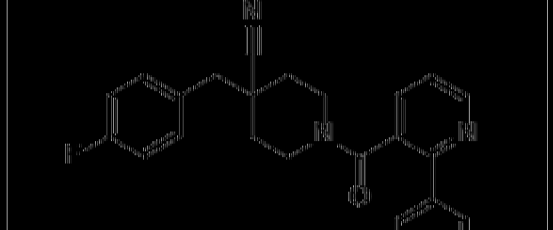


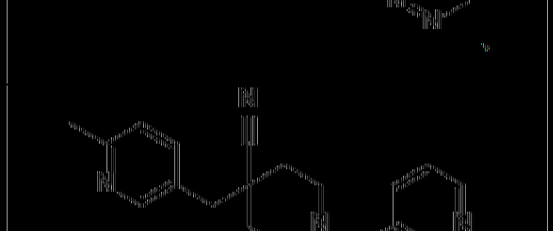




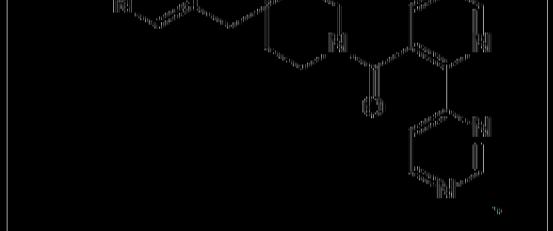






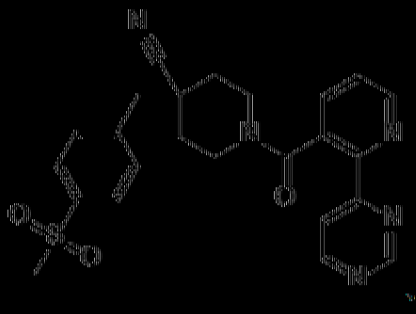






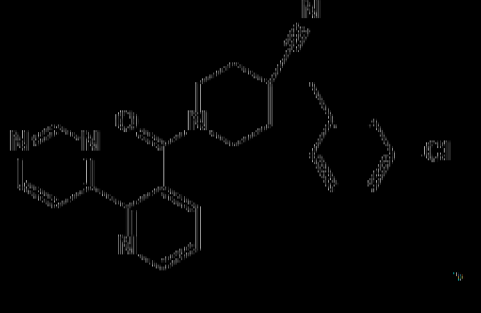


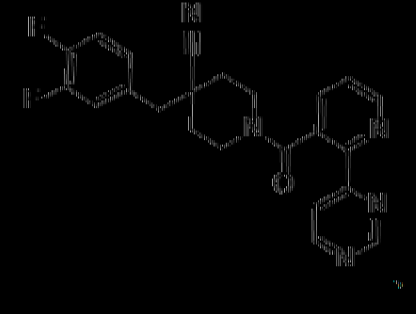


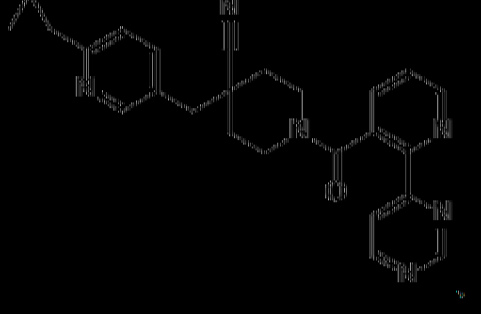


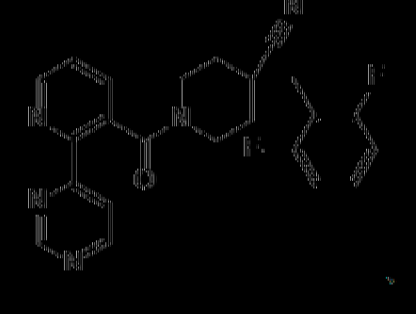


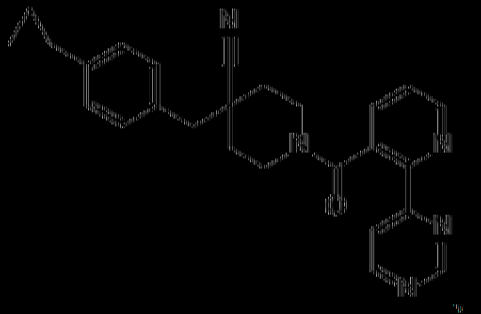


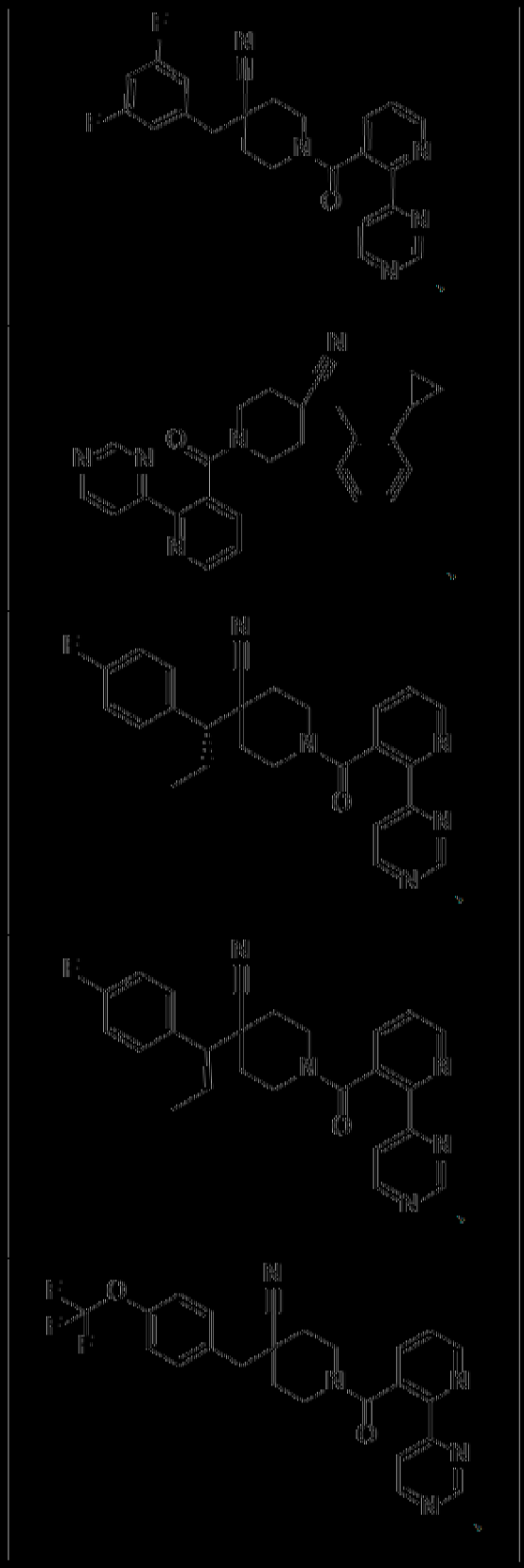


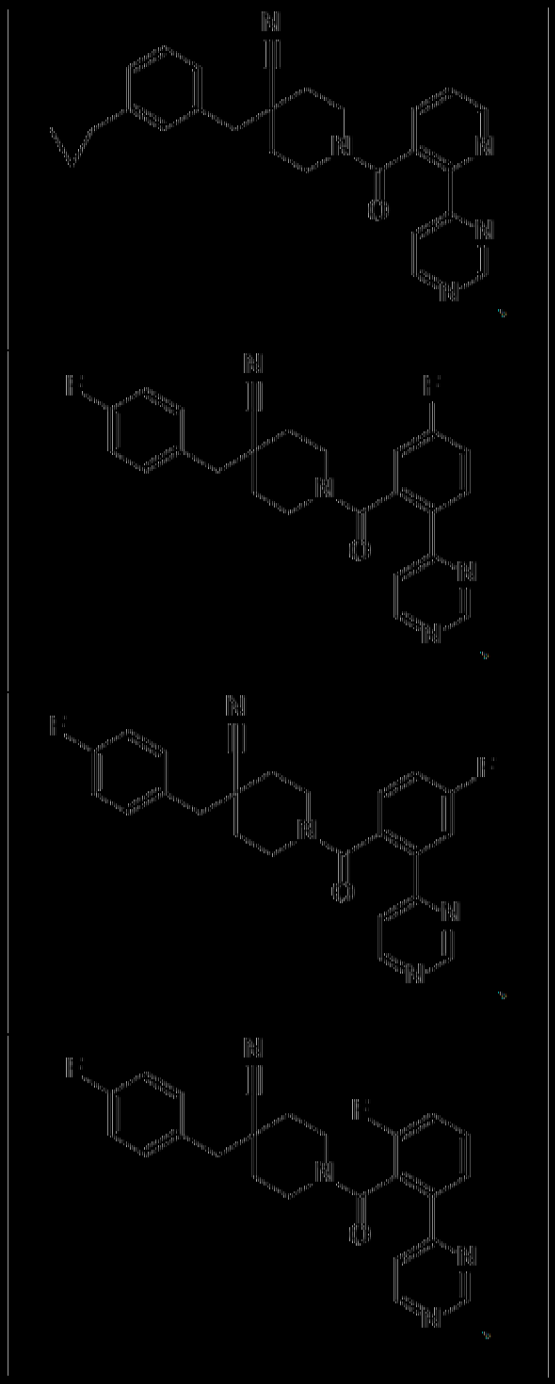


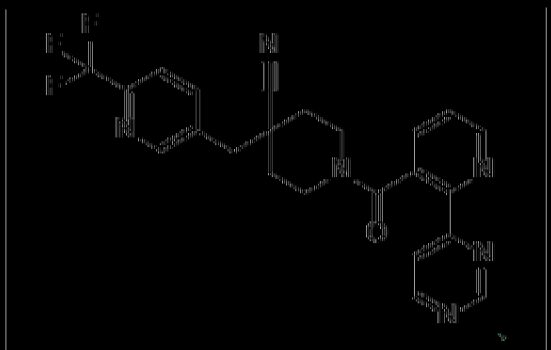


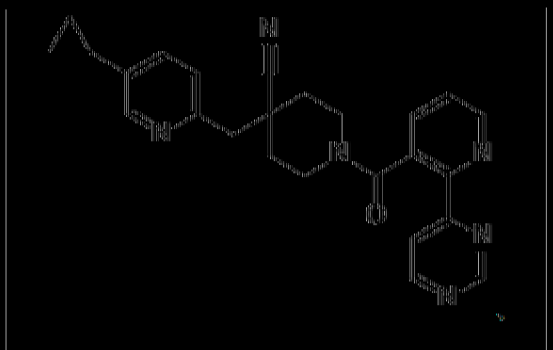




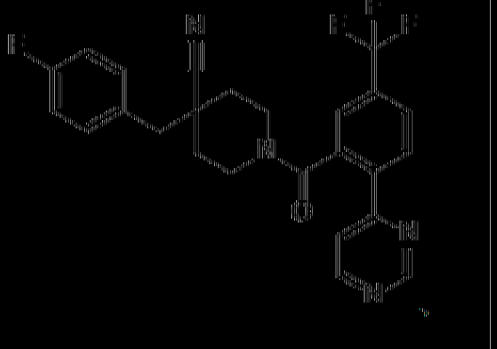


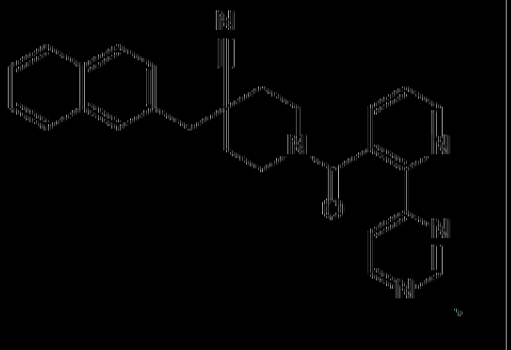


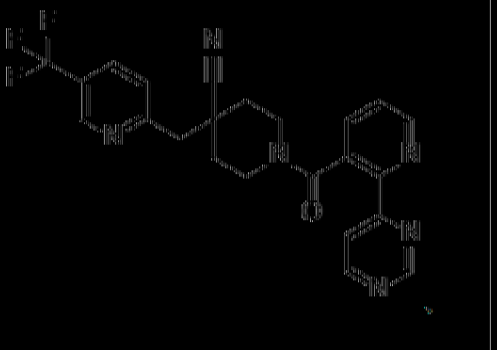


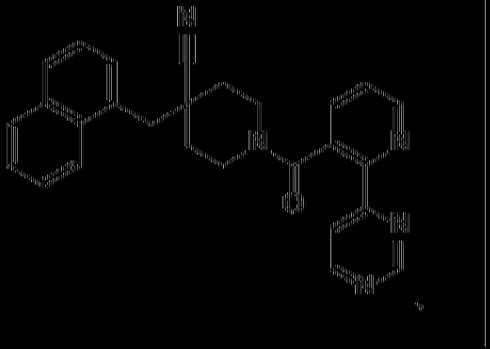










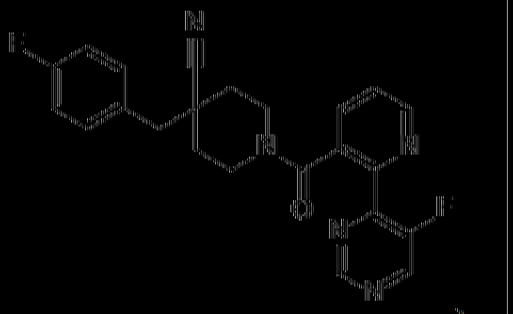




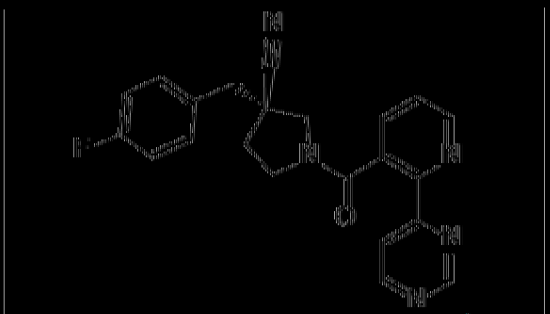






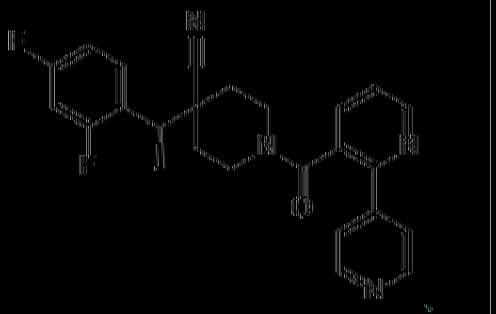


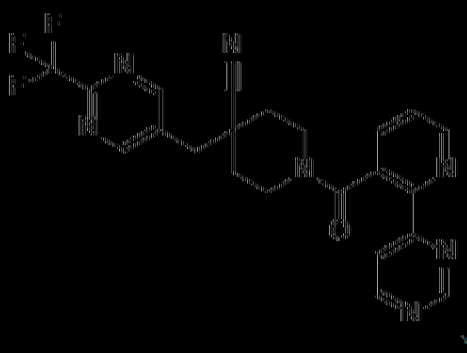


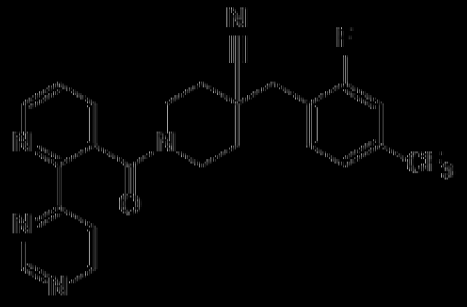








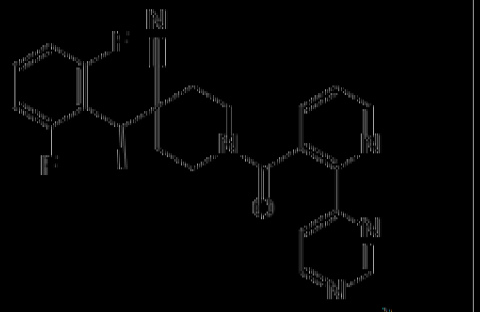




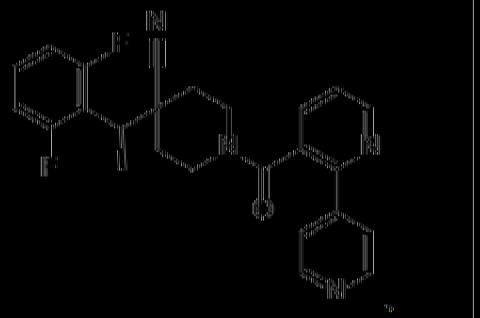


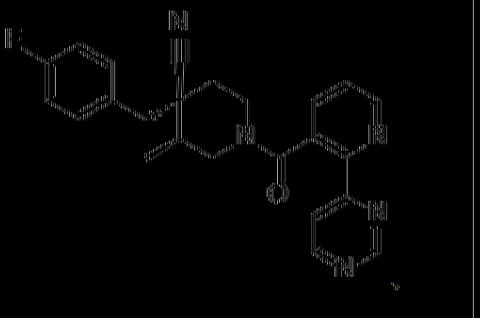


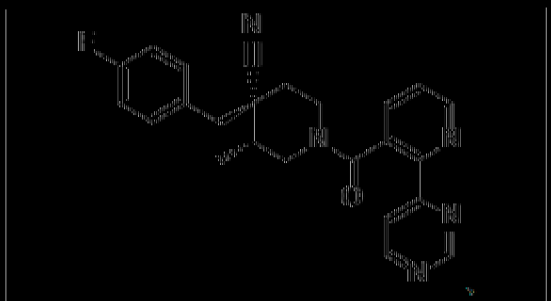


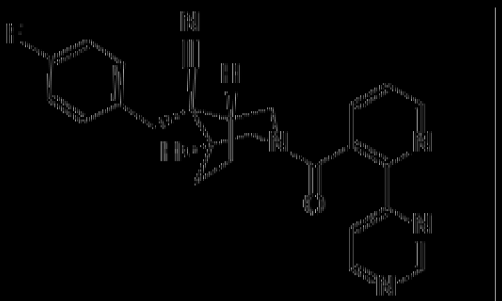


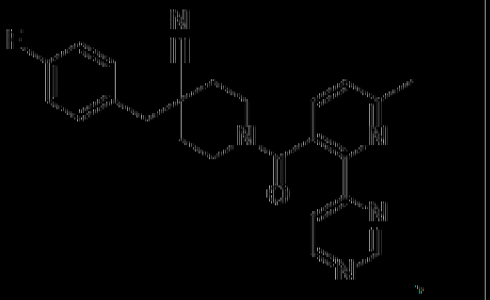






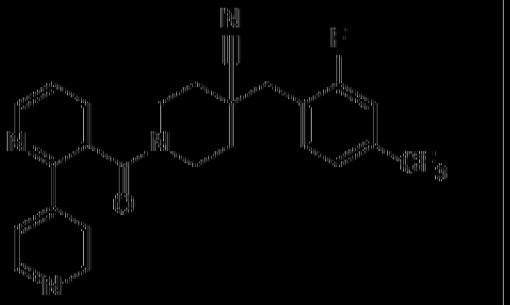


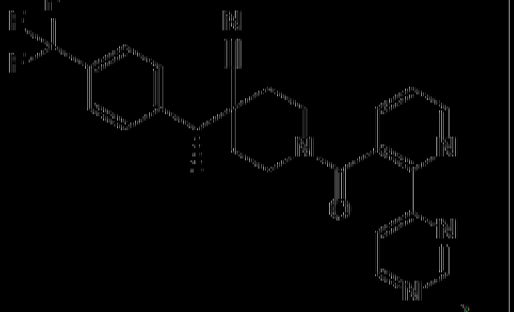






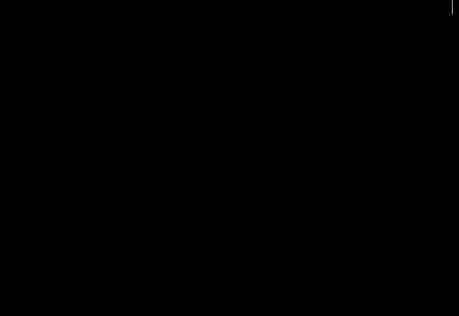


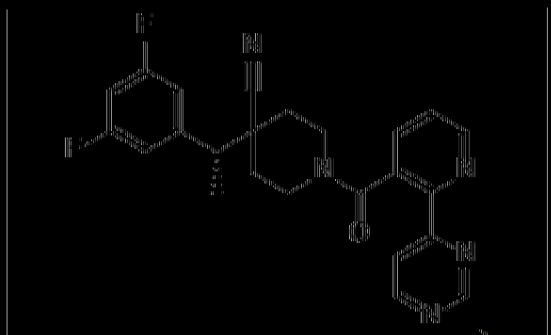








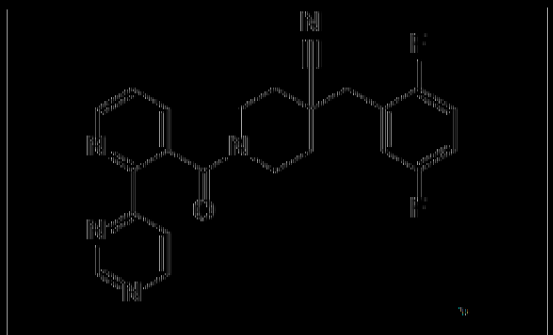


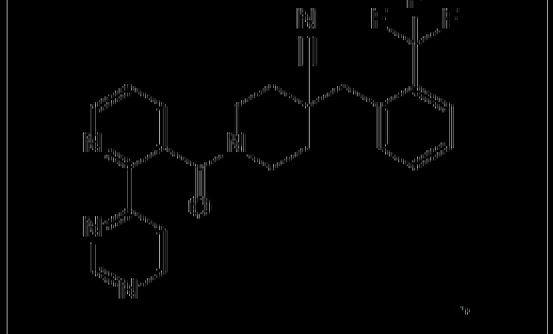


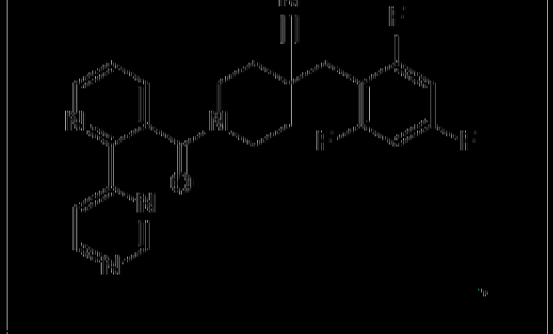


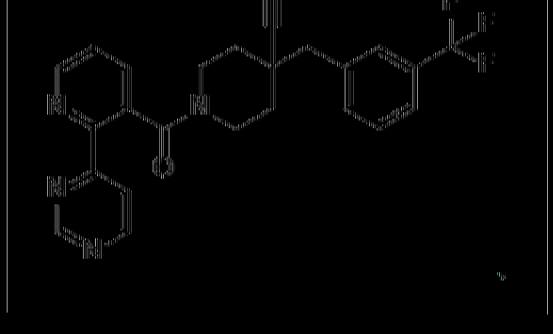


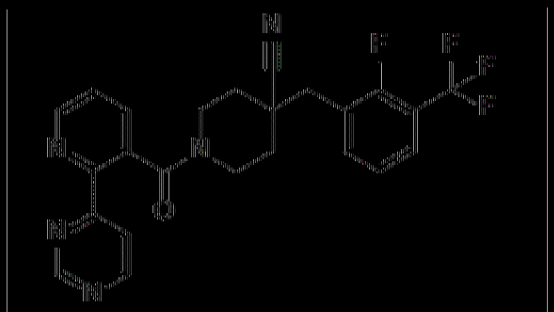


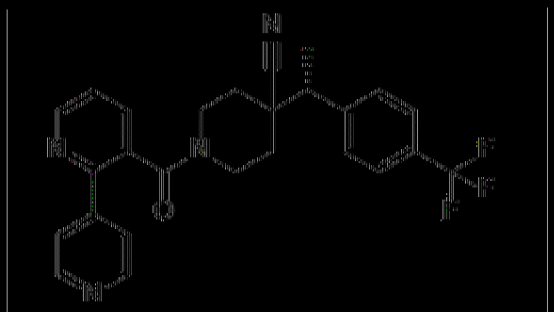


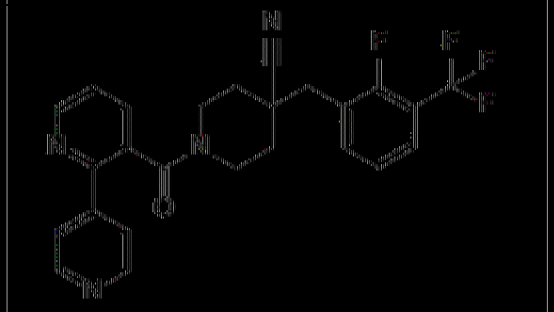


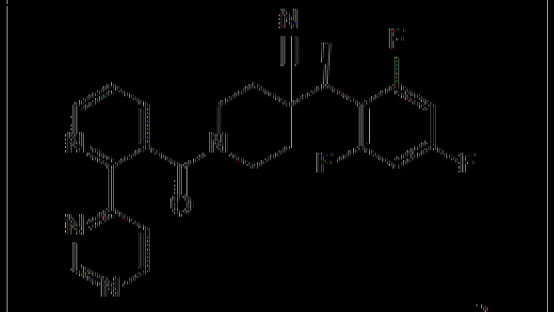


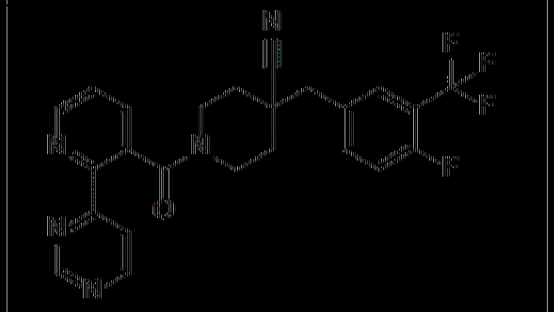


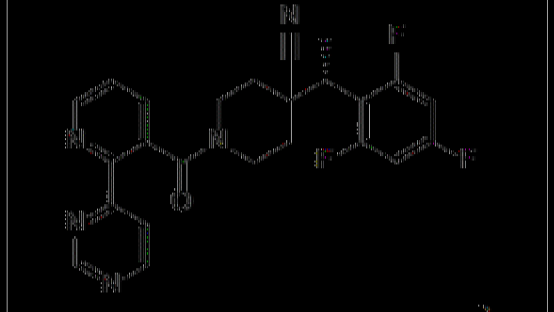






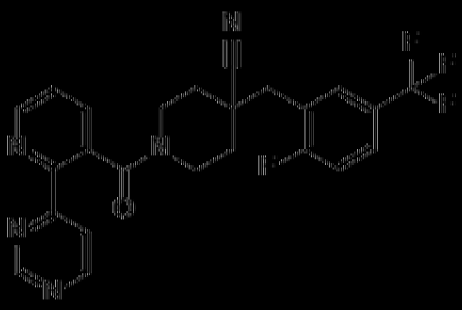


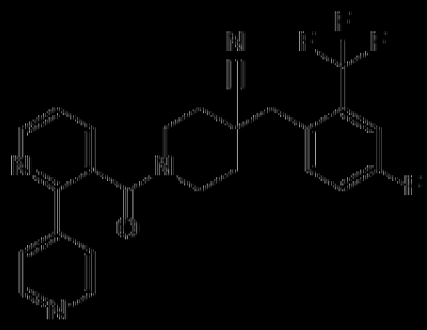






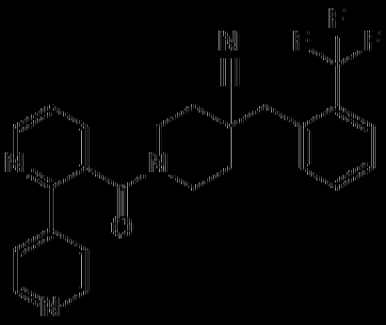






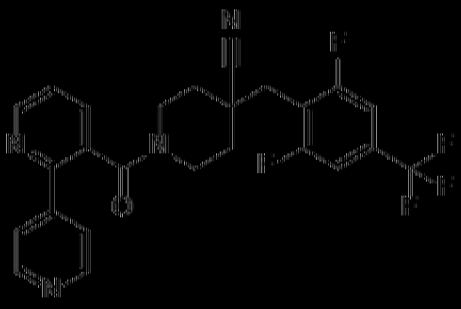










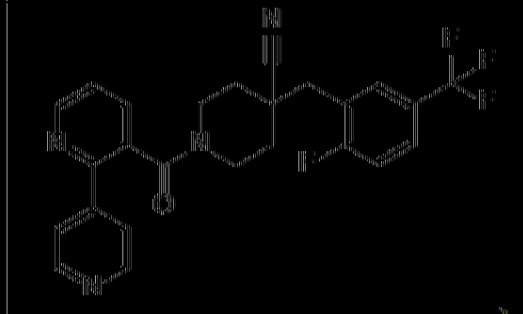




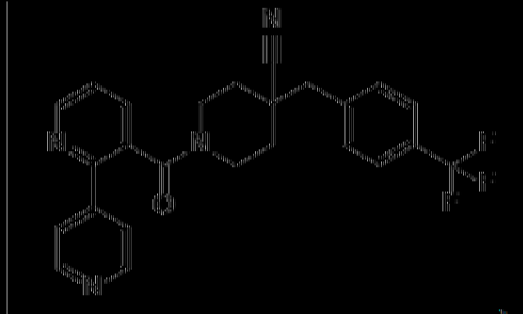












或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項77】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至76中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。

【請求項78】

一種治療或預防有需要個體涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之如請求項1至76中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項77之醫藥組合物，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症係選自由神經退化性病症、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病及痙攣組成之群。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為神經退化性病症。

【請求項80】

如請求項79之方法，其中該神經退化性病症係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、輕微認知損傷、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼、及多發性硬化症。

【請求項81】

如請求項78之方法，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為癲癇。

【請求項82】

如請求項78之方法，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為發展性及癲癇性腦病變。

【請求項83】

如請求項78之方法，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為精神病。

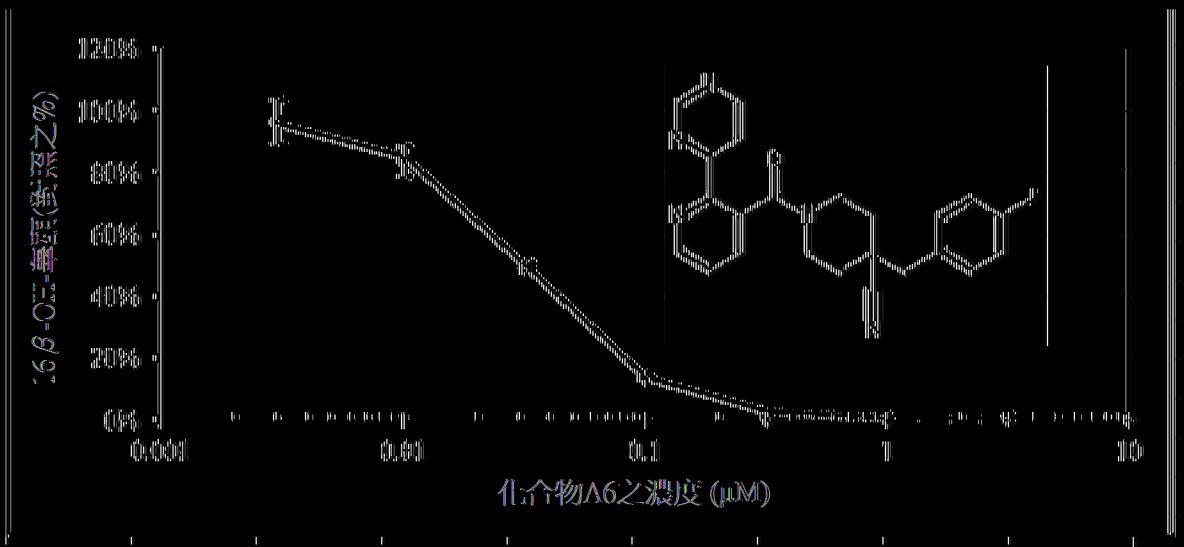
【請求項84】

如請求項83之方法，其中該精神病係選自由精神分裂症、自閉症譜系障礙、妄想症、情感性精神分裂症及抑鬱症組成之群。

【請求項85】

如請求項78之方法，其中該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為痙攣。

【發明圖式】



A6濃度 (μM)	活性1%	活性2%	活性%平均值
10	0.0%	0.0%	0.0%
3.2	0.0%	0.0%	0.0%
1	0.0%	0.0%	0.0%
0.32	0.0%	0.0%	0.0%
0.1	13.7%	13.1%	13.4%
0.032	50.8%	48.6%	49.7%
0.01	86.2%	87.2%	86.7%
0.003	100%	91.5%	95.8%

【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物、組合物及使用方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】

【先前技術】

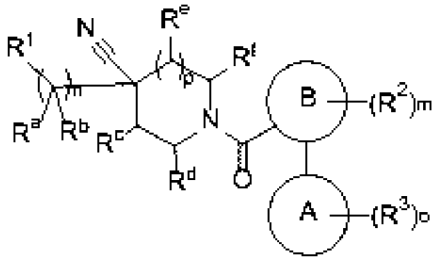
【0002】 CYP46A1為於腦中表現之編碼酵素膽固醇24-羥化酶之基因(亦被稱作CYP46A1及CH24H)，其將膽固醇轉化成24S-羥基膽固醇(24-HC)，N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體之正變構調節劑。腦中24-HC產生藉由CYP46A1抑制劑之抑制可負調節以下疾病中之麩胺酸能過度激活：與NMDA機能亢進相關之神經疾病，諸如癲癇及自閉症譜系障礙(ASD)；或與升高之24-HC含量相關之疾病，諸如多發性硬化症(MS)。發現結果已表明，CYP46A1抑制劑亦可為諸如以下之神經退化性疾病之有前景之治療劑：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦梗塞、外傷性腦損傷、青光眼及肌萎縮性脊髓側索硬化症。本發明提供能調節(例如抑制) CYP46A1之化合物。

【發明內容】

【0003】 本文中部分提供經設計例如以充當CYP46A1抑制劑之化合物。於一些實施例中，此等化合物可用作用於治療與CYP46A1之抑制相關之疾病，例如，神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損

傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙(ASD))及痙攣的治療劑。

【0004】 因此，於一個態樣中，本文中提供式I化合物：

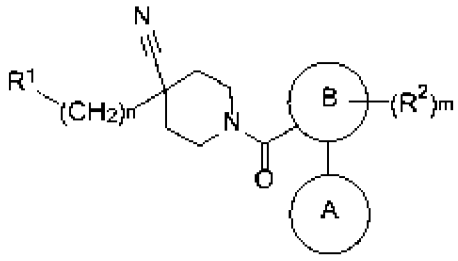


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽；其中：R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；A為5至6員含氮雜芳基；B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳

基；m為0、1、2或3；n為0、1、2、3或4；o為0、1、2或3；且p為0、1或2。

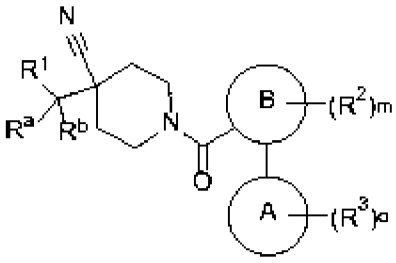
【0005】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-a化合物：



(I-a)，

或其醫藥上可接受之鹽。

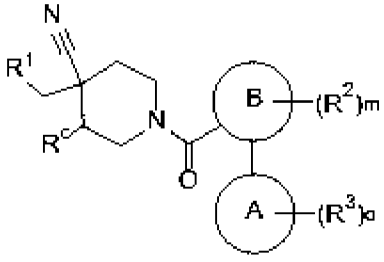
【0006】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-b化合物：



(I-b)，

或其醫藥上可接受之鹽。

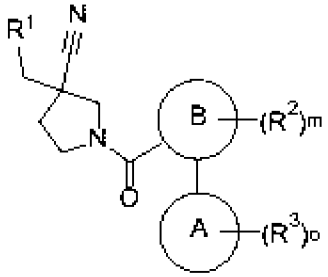
【0007】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-c化合物：



(I-c)，

或其醫藥上可接受之鹽。

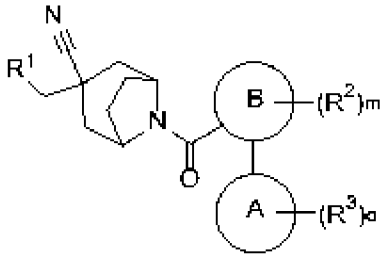
【0008】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-d化合物：



(I-d)，

或其醫藥上可接受之鹽。

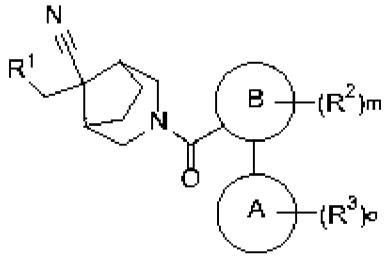
【0009】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-e化合物：



(I-e)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【0010】 於一些實施例中，該式I化合物為式I-f化合物：



(I-f)，

或其醫藥上可接受之鹽。

【0011】 本文中亦提供醫藥組合物，其包含本文中所述化合物及醫藥上可接受之賦形劑。於一實施例中，本文中提供一種治療有此需要之個體之本文中所述病症之方法，該方法包括向該個體投與治療上有效量之化合物。於一些實施例中，該病症為神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)及痙攣。

【圖式簡單說明】

【0012】 **圖1**顯示藉由4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)抑制人類CYP46A1之劑量反應曲線。

【實施方式】

【0013】

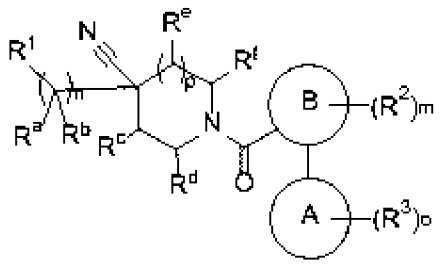
相關申請案之交互參照

本申請案主張2019年5月24日申請之美國臨時專利申請案62/852,565之權益，該案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0014】如本文中一般所述，本發明提供經設計例如以充當CYP46A1抑制劑之化合物。於某些實施例中，此等化合物可用作用於治療神經退化性疾病(例如，阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症)、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)及痙攣之治療劑。

化合物

【0015】本文中描述式I化合物。於實施例中，該等化合物抑制CYP46A1且可用於治療神經退化性疾病、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病及痙攣。例如，於一態樣中，本文中描述式I化合物：



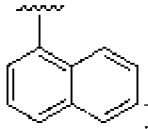
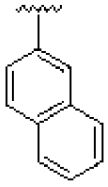
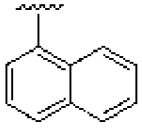
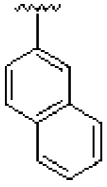
(I)，

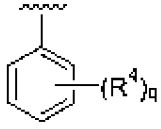
或其醫藥上可接受之鹽；其中：R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；R^c、R^d、

R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、$-S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；A為5至6員含氮雜芳基；B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳基；m為0、1、2或3；n為0、1、2、3或4；o為0、1、2或3；且p為0、1或2。

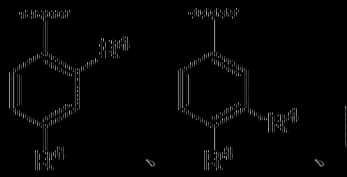
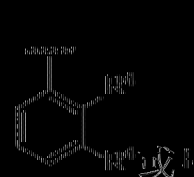
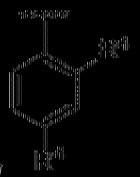
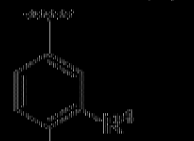
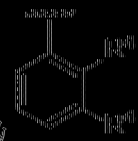
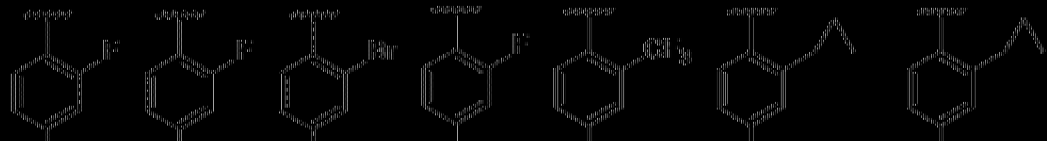
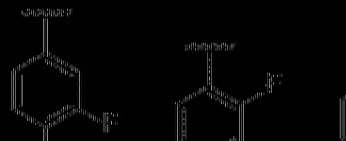
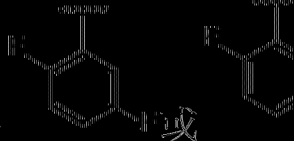
基團1

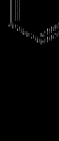
【0016】 於一些實施例中，R^1為經取代之C_6-C_{10}芳基。於一些實施例中，R^1為未經取代之C_6-C_{10}芳基。

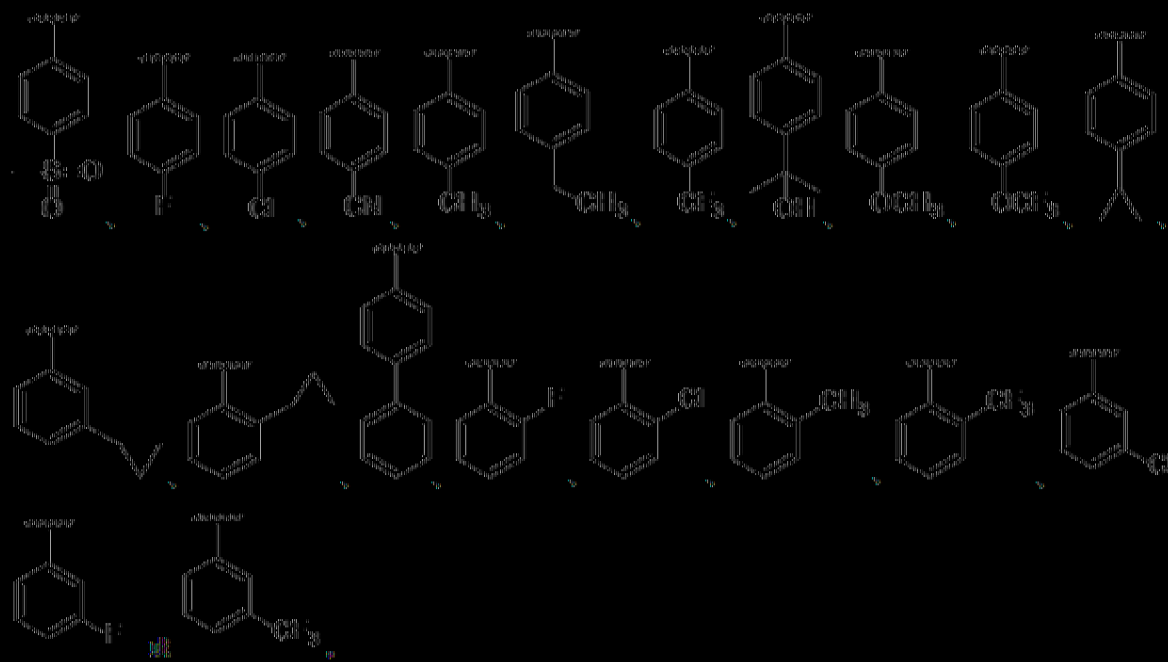
【0017】 於一些實施例中，R^1為  或  。於一些實施例中，R^1為  。於一些實施例中，R^1為  。

【0018】 於一些實施例中，R^1為  ，其中各R^4獨立地為鹵

基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；其中各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基；且q為0、1、2或3。

[0019] 於實施例中，R^1為  。於某些實施例中，R^1為  、、  或。於實施例中，R^1為  。於一些典實施例中，R^1為  。於一些典實施例中，R^1為  。於一些典實施例中，R^1為  。於一些典實施例中，R^1為  。於一實施例中，R^1為  。於一實施例中，R^1為  或  。於一實施例中，R^1為  。

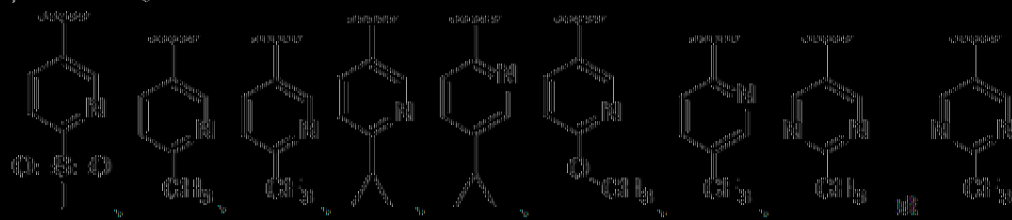
[0020] 於一些實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為  。於實施例中，R^1為：



[0021] 於實施例中，R^1為經取代之5至10員雜芳基。於實施例中，R^1為未經取代之5至10員雜芳基。於一典實施例中，R^1為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、二噻嗪基或噁嗪基。於一典實施例中，R^1為吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或吡嗪基。

[0022] 於實施例中，R^1為  ，其中各X獨立地為CH或N，其中該CH之H可經一或多個R^4實例取代；其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；且各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基。於某些實施例中，R^1為  。於一典實

施例中，R^1為：

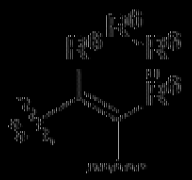


[0023] 於一典實施例中，R^1為經取代之C_3-C_7環烷基。於一典實施例中，R^1為未經取代之C_3-C_7環烷基。於某典實施例中，R^1為環內基或環丁基。於某典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為  。於一典實施例中，R^1為經取代之3至7員雜環基。於一典實施例中，R^1為未經取代之3至7員雜環基。於實施例中，R^1為四氫呋喃、四氫哌喃、吡咯定、哌定、哌嗪、二氧戊環、二噁烷、硫代嗎啉、或二氧吡。於實施例中，R^1為四氫呋喃或四氫哌喃。於某典實施例中，R^1為  。

基團R^4

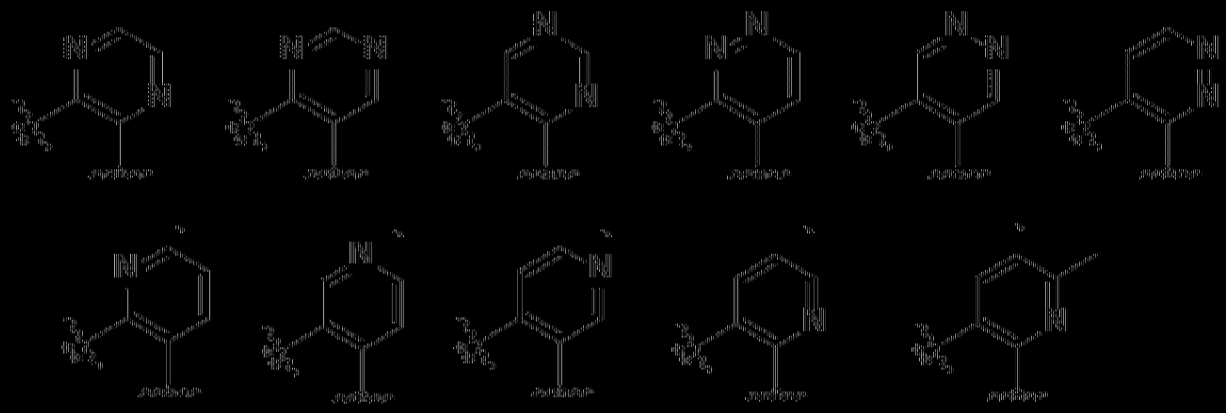
[0024] 於一典實施例中，R^4獨立地為經取代之C_1-C_6烷基、經取代之C_1-C_6烷氧基、或經取代之C_3-C_7環烷基。於實施例中，R^4獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基、未經取代之C_1-C_6烷氧基、或未經取代之C_3-C_7環烷基。於實施例中，R^4獨立地為鹵基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。於一典實施例中，R^4獨立地為鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基。於某典實施例中，R^4獨立地為鹵基、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$C(CH_3)_2OH$或-C_6H_5。於實施例中，R^4獨立地為Cl、F、Br或I。

基團B



〔0025〕於某些實施例中，B為 ；其中各R^6獨立地為N或CR^{6a}，其中R^{6a}為H或R^2；且**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點。

〔0026〕於一些實施例中，R^2為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH_2CF_3$。於實施例中，至多兩個R^6可為N且R^6之其他出現為CH。於一些實施例中，B為：



、 、 、

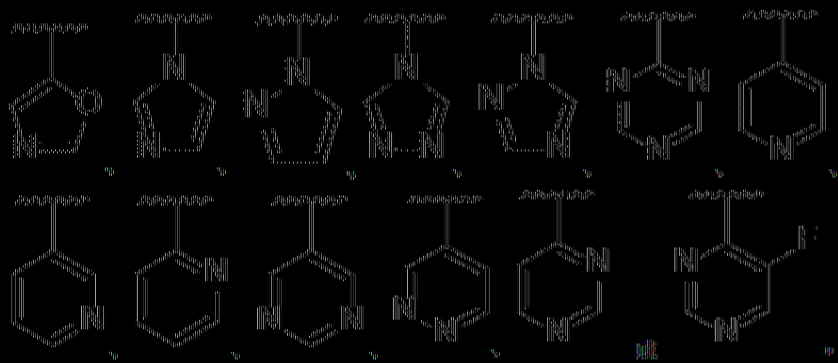
其中**為連接至環R之點，且*為連接至A之點。

R²

[0028] 於一些實施例中，R^2為鹵素、-CN、-OH、-NO_2、-CH_3、-CH_2CH_3、環丙基、-CHF_2、-CF_3、-OCF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3或-OCH_2CF_3。

A

[0029] 於某些實施例中，A為吡啶基、吡啉基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四嗪基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、或噻唑基。於實施例中，A為吡啶基、噁唑基、咪唑基、三唑基、嘧啶基或三嗪基。於實施例中，A為  ；其中各R'獨立地為N或CH，其中至多兩個R'可為N且R'之其他出現為CH。

於一些實施例中，A為  。於一些實施例中，A為  。

n

[0030] 於一些實施例中，n為4。於一些實施例中，n為3。於一些實施例中，n為2。於一些實施例中，n為1。於一些實施例中，n為0。

於一些實施例中，n為1，且R^a為C_1-C_6烷基且R^b為H。於實施例中，n為1，且R^a為乙基且R^b為H。於實施例中，n為1，且R^a為甲基且R^b為H。於一些實施例中，n為1，且R^a及R^b與其所連接之碳一起形成環丙基。

m

【0031】 於一些實施例中，m為3。於一些實施例中，m為2。於一些實施例中，m為1。於一些實施例中，m為0。

o

【0032】 於一些實施例中，o為3。於一些實施例中，o為2。於一些實施例中，o為1。於一些實施例中，o為0。

p

【0033】 於一些實施例中，p為2。於一些實施例中，p為1。於一些實施例中，p為0。

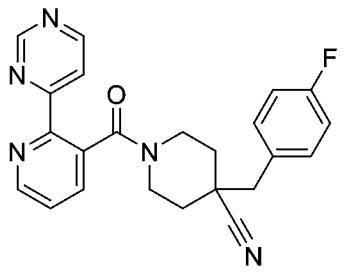
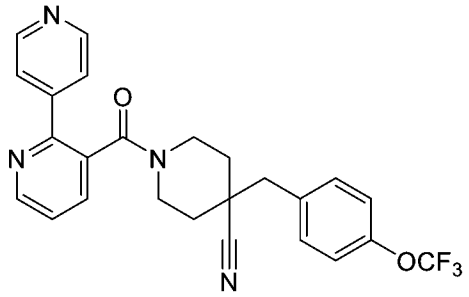
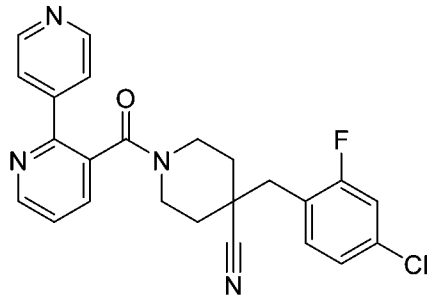
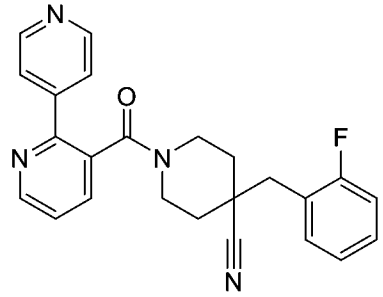
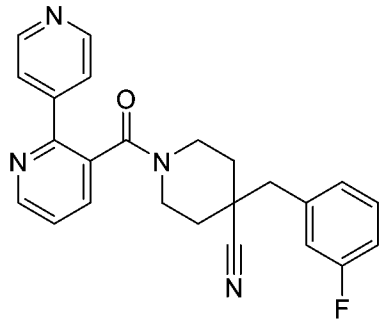
【0034】 於一些實施例中，p為1，且R^c、R^d、R^e及R^f為H。於一些實施例中，p為1，R^c為甲基，且R^d、R^e及R^f為H。於實施例中，p為1，R^c及R^e為H，且R^d及R^f與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。於一些實施例中，p為1，R^d及R^f為H，且R^c及R^e與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋。於一些實施例中，p為0，且R^c、R^d及R^f為H。

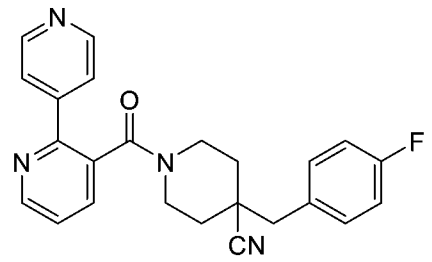
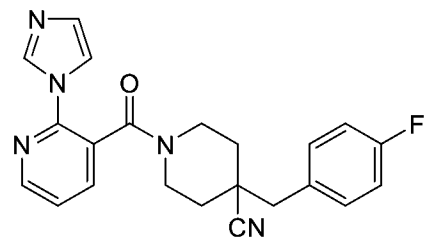
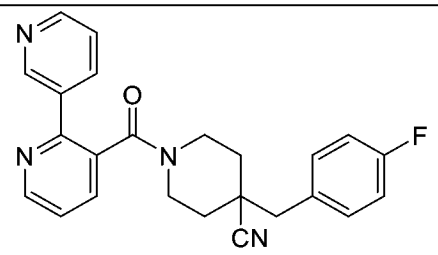
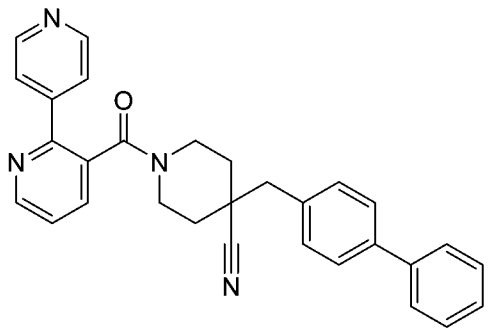
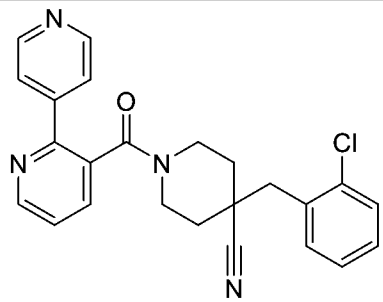
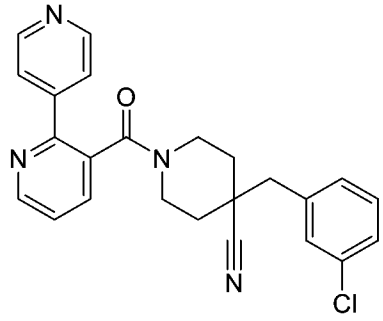
q

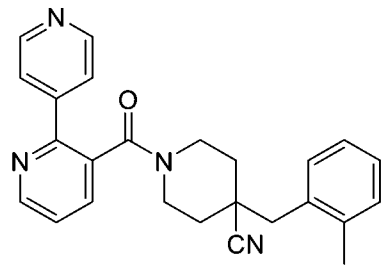
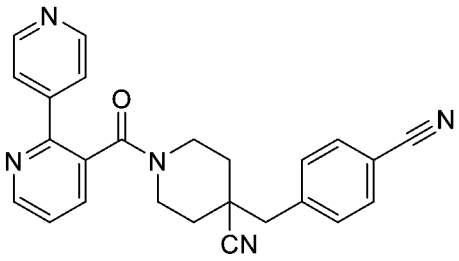
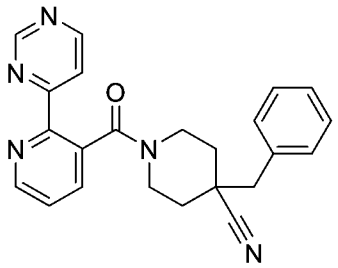
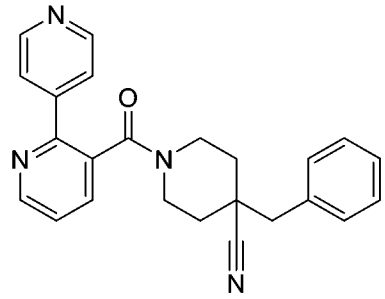
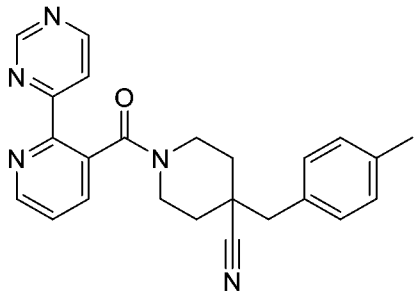
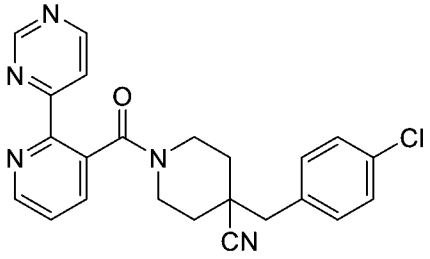
【0035】 於一些實施例中，q為3。於一些實施例中，q為2。於一些實施例中，q為1。於一些實施例中，q為0。

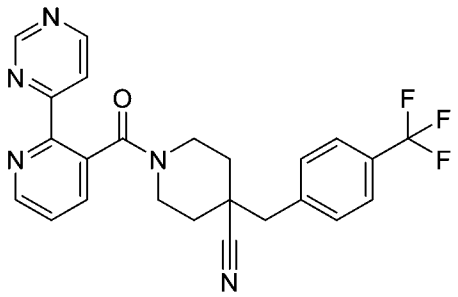
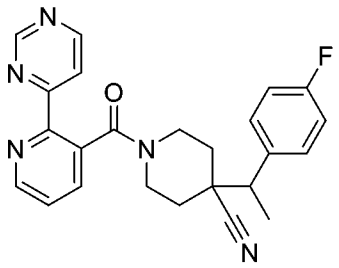
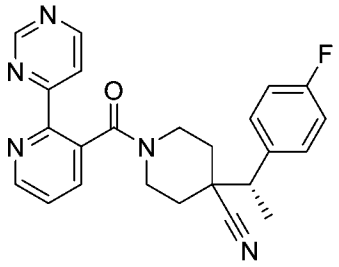
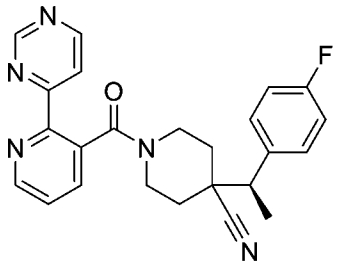
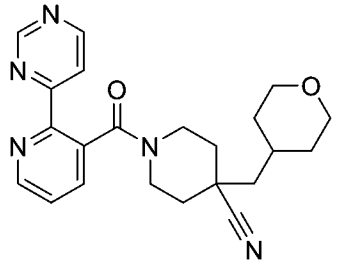
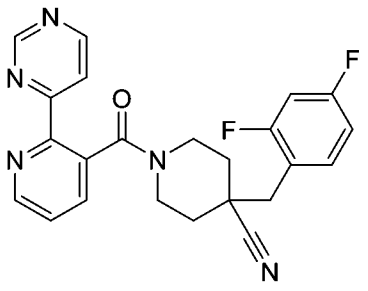
【0036】 於一些實施例中，該化合物係選自由下**表1**中所識別之化合物組成之群：

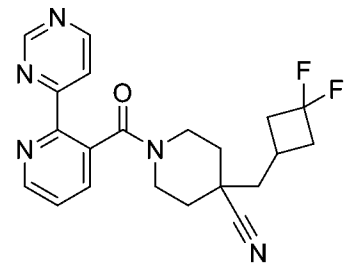
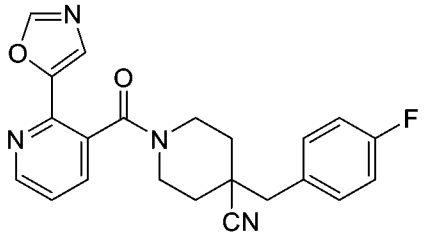
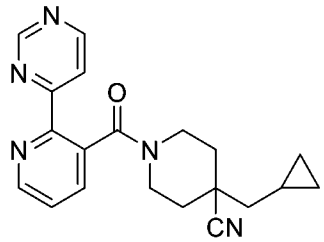
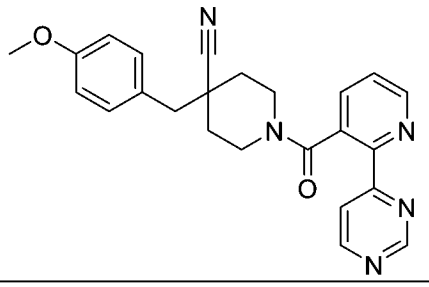
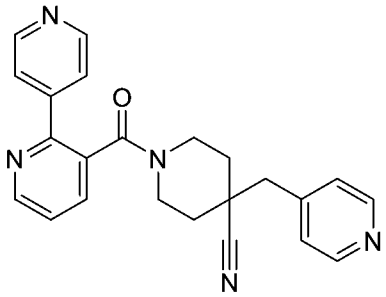
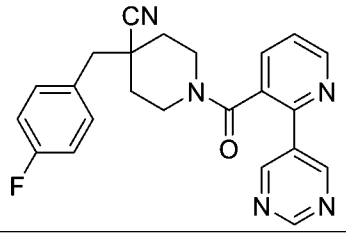
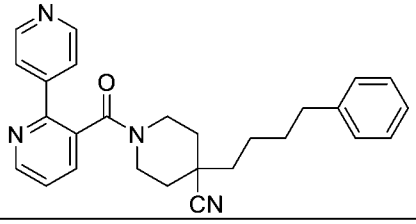
表1.示例性化合物。

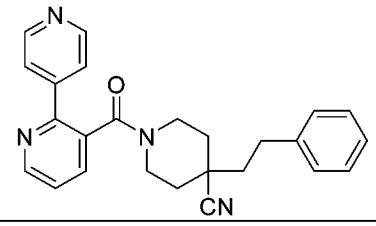
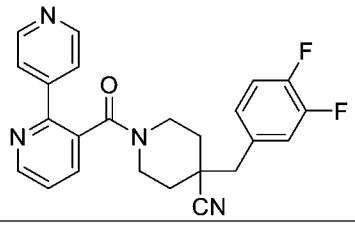
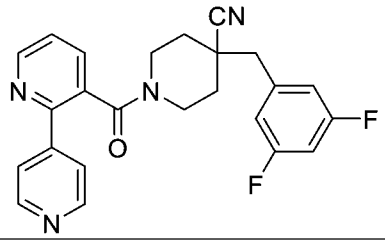
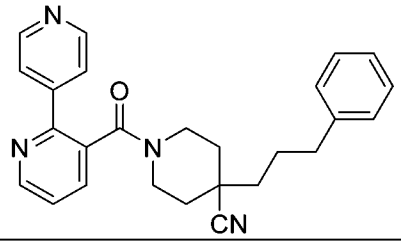
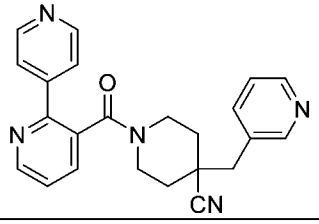
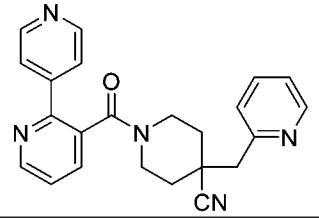
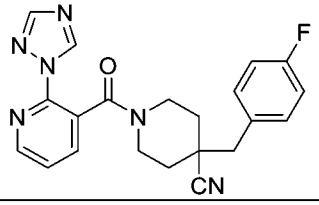
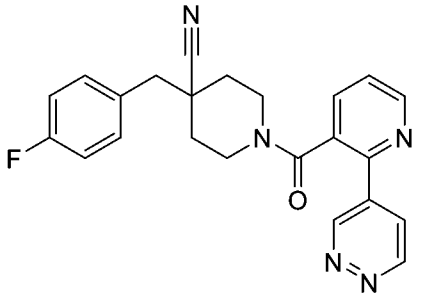
化合物編號	結構
A6	
A10	
A11	
A12	
A13	

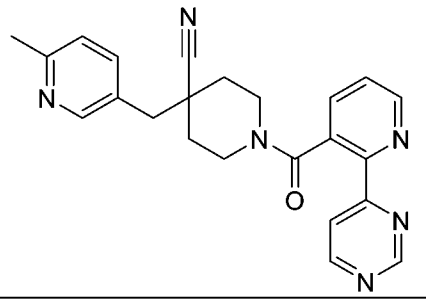
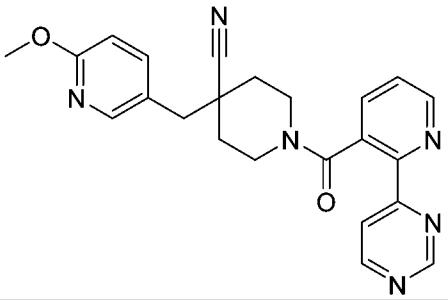
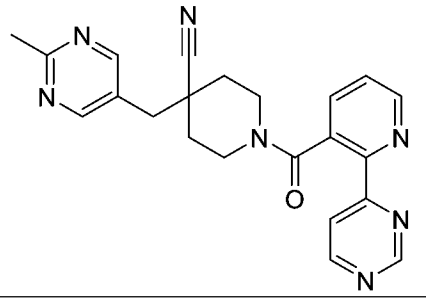
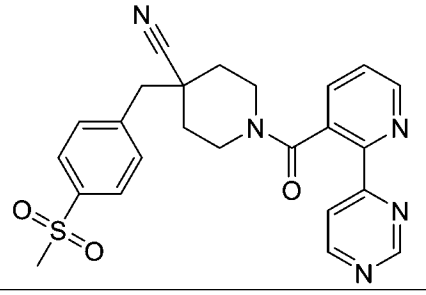
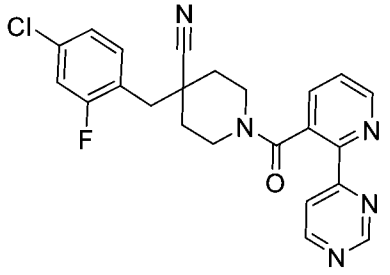
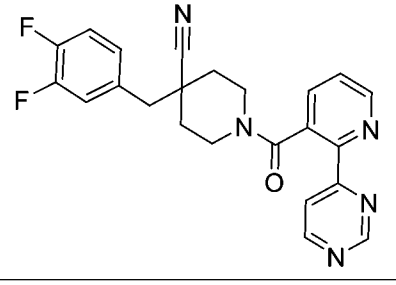
A14	
A16	
A18	
A19	
A21	
A22	

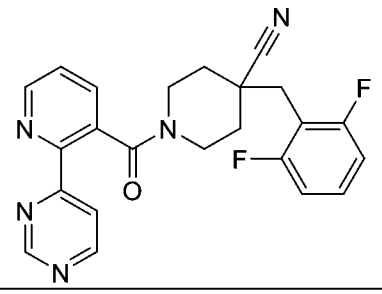
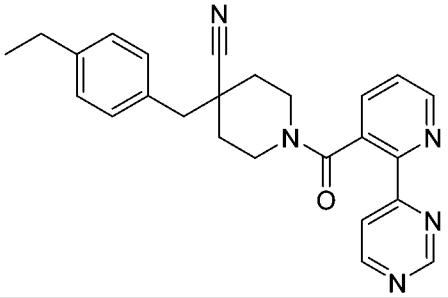
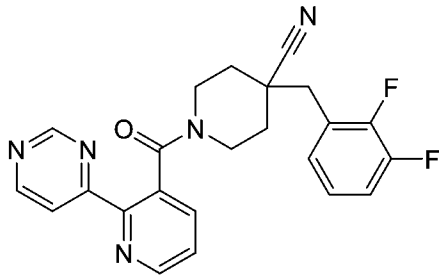
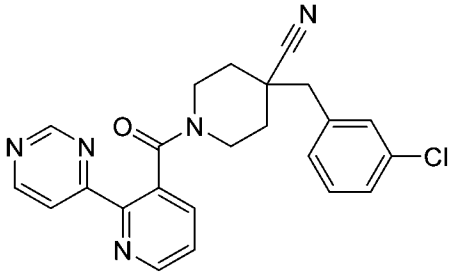
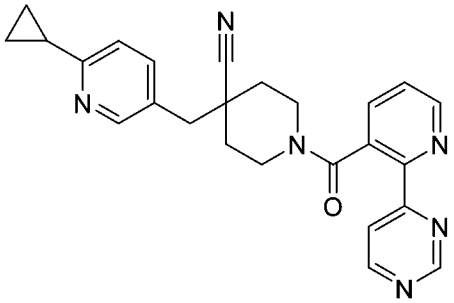
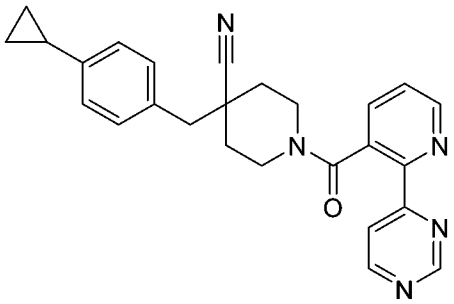
A25	
A27	
A31	
A32	
A35	
A37	

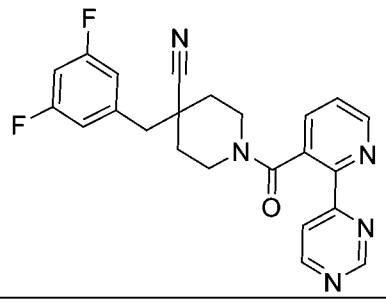
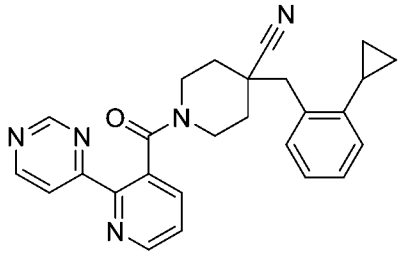
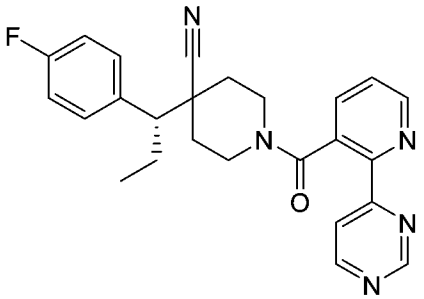
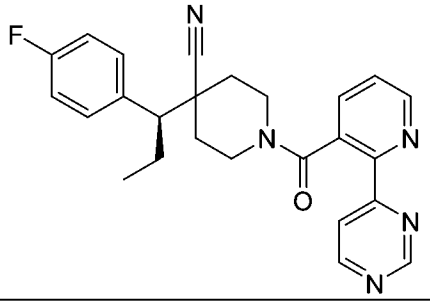
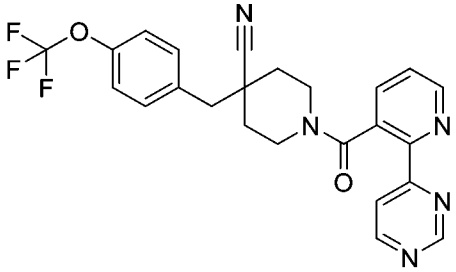
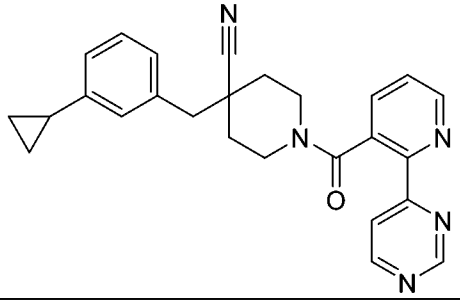
A40	
A43	
A44	
A45	
A48	
A51	

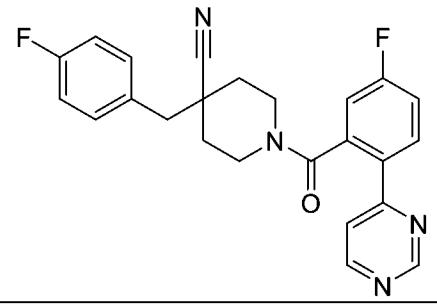
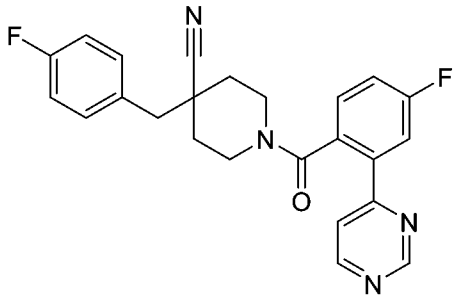
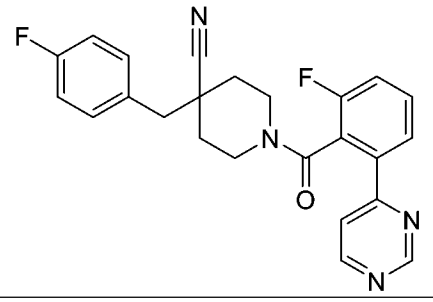
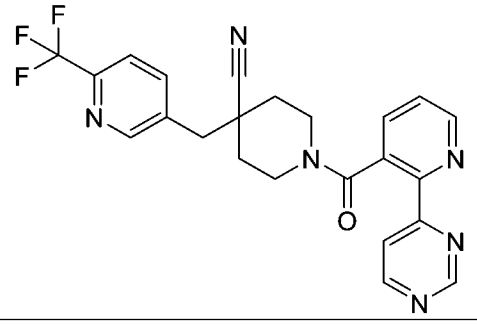
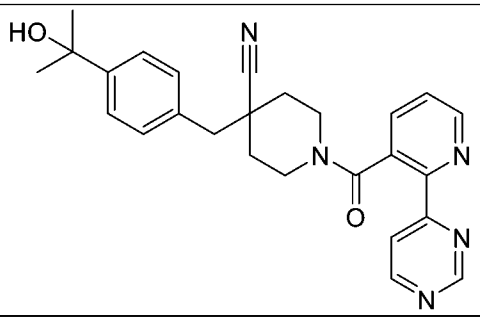
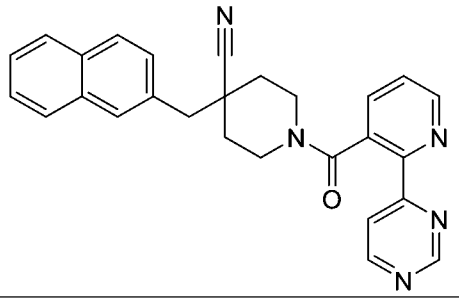
A54	
A56	
A58	
A63	
A65	
A66	
A67	

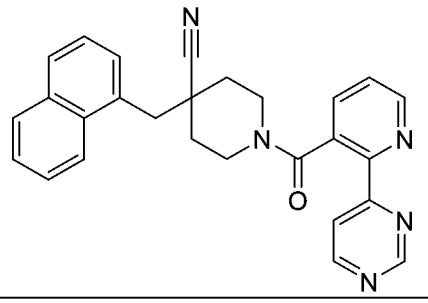
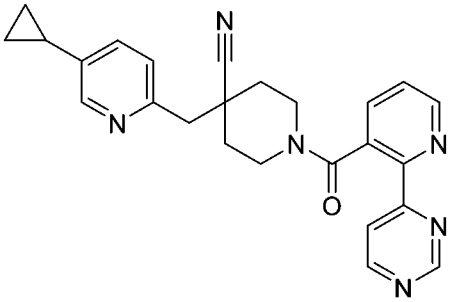
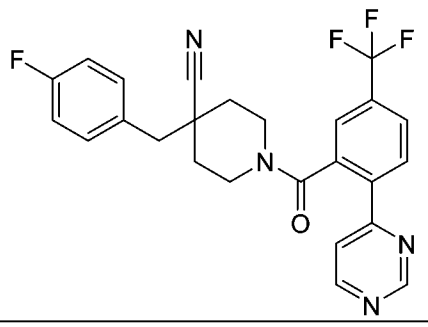
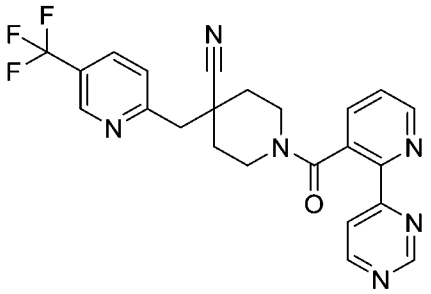
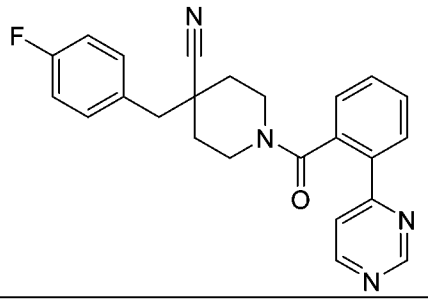
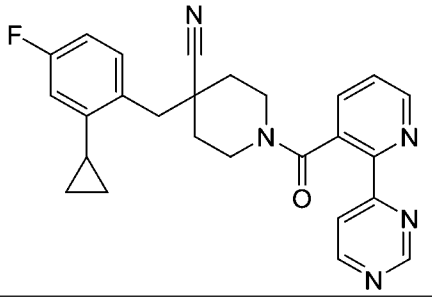
A68	
A69	
A70	
A71	
A72	
A73	
A74	
A200	

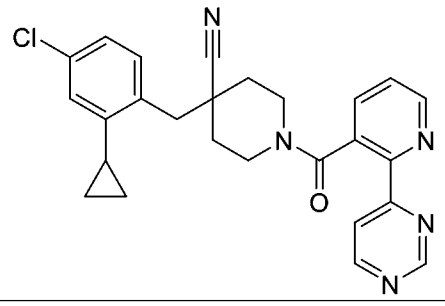
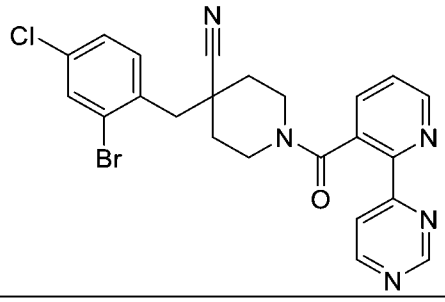
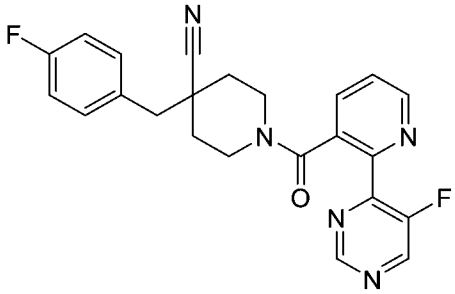
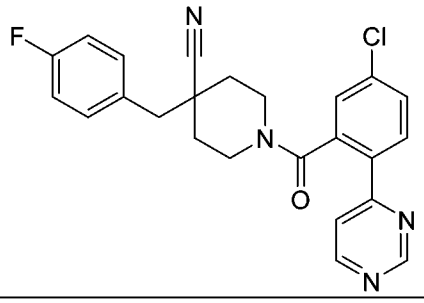
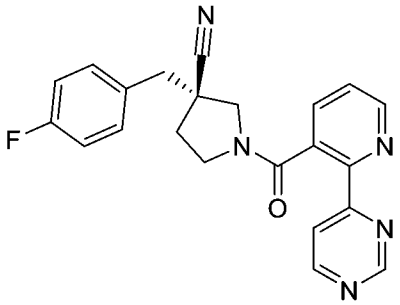
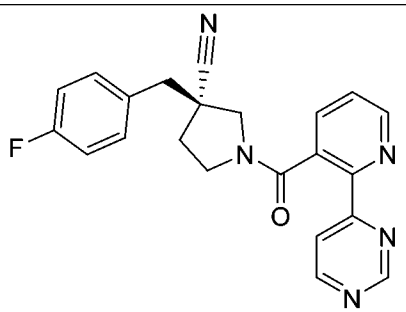
A201	
A202	
A203	
A204	
A205	
A206	

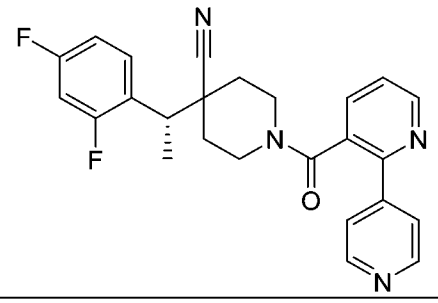
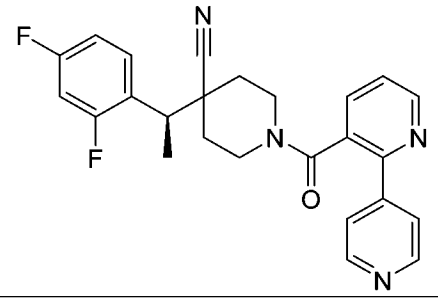
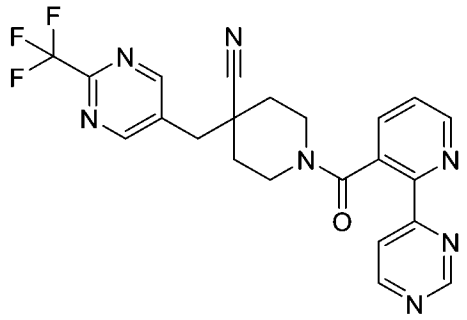
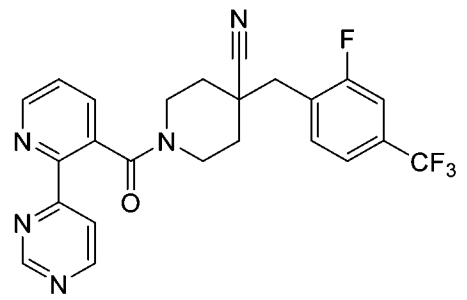
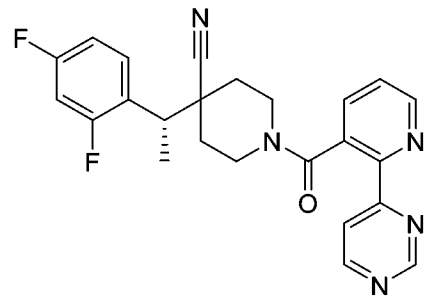
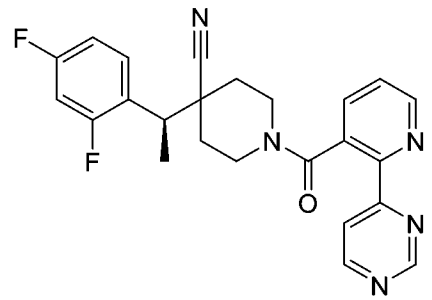
A207	
A208	
A209	
A210	
A211	
A212	

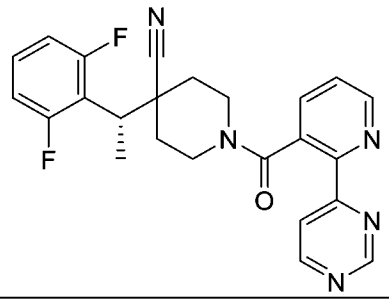
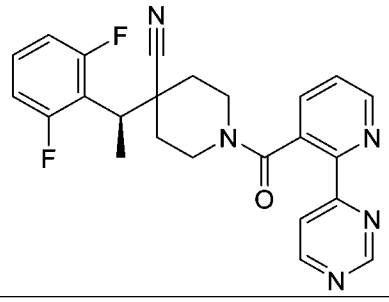
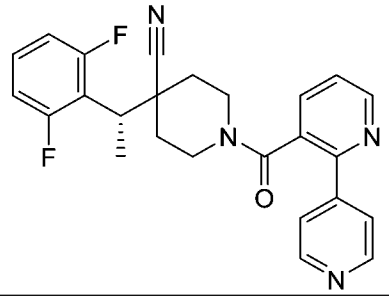
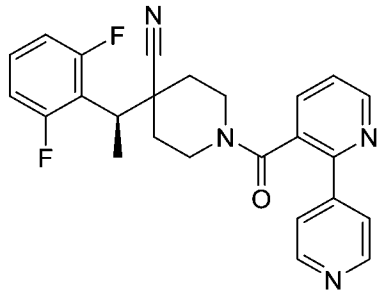
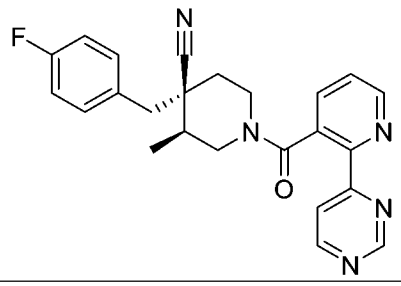
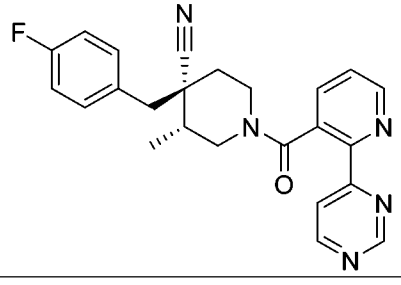
A213	
A214	
A215	
A216	
A217	
A218	

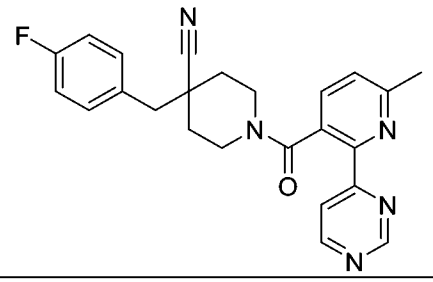
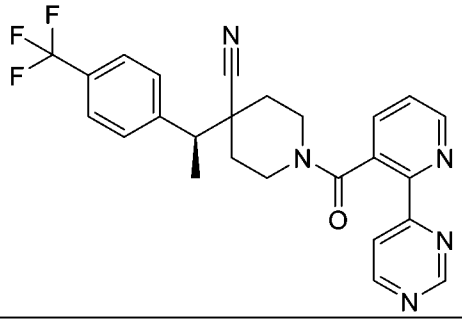
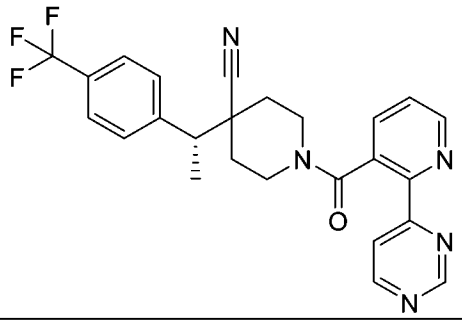
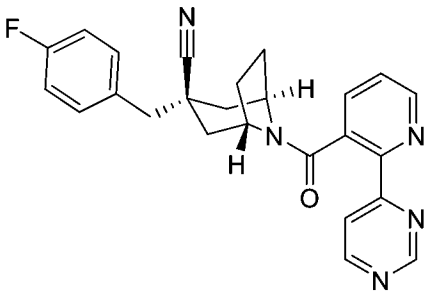
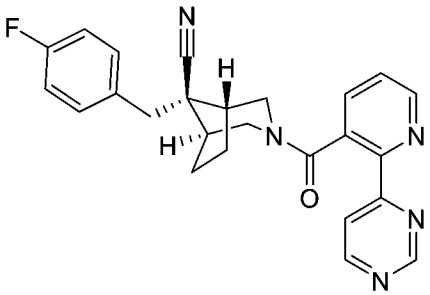
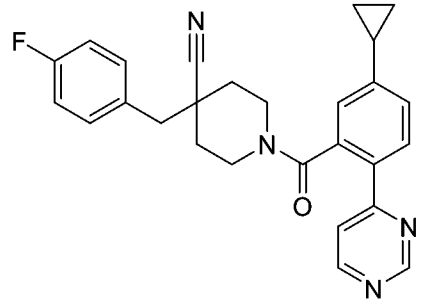
A219	
A220	
A221	
A222	
A223	
A224	

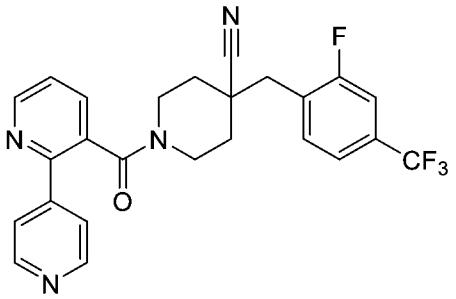
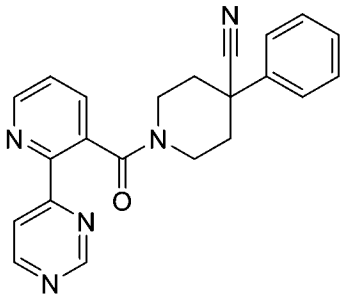
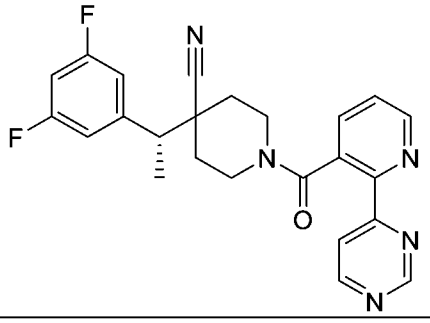
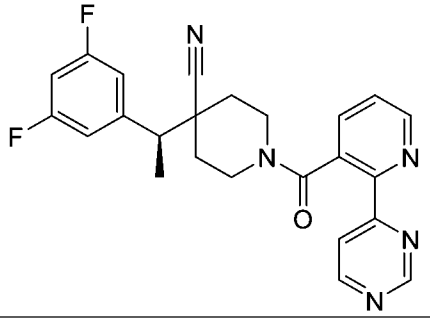
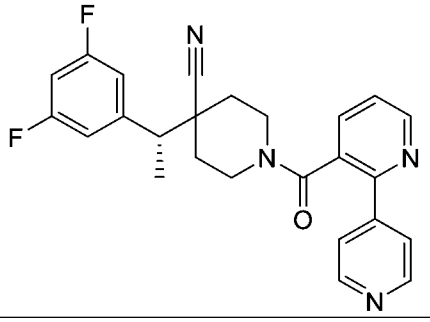
A225	
A226	
A227	
A228	
A229	
A230	

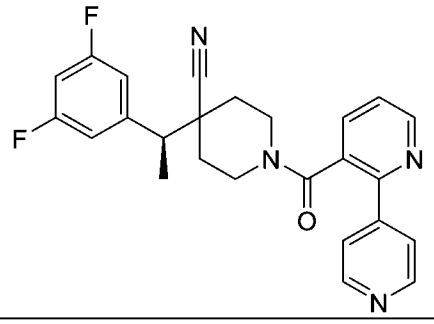
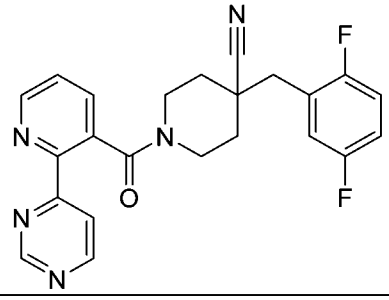
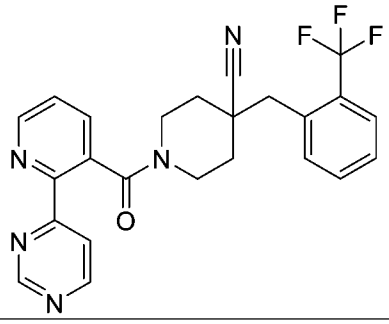
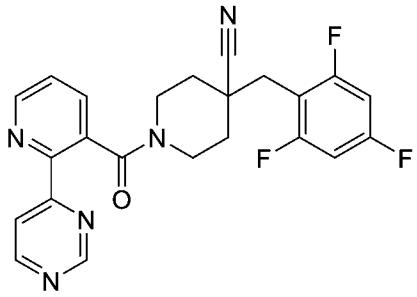
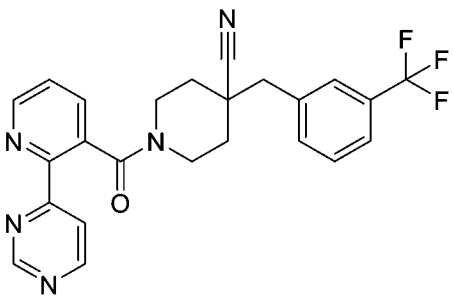
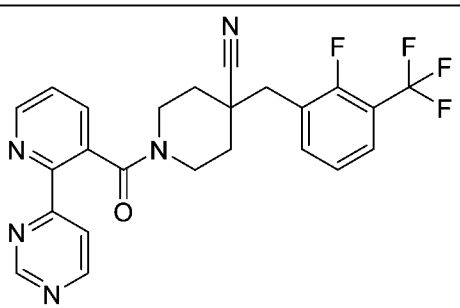
A231	
A232	
A233	
A234	
A235	
A236	

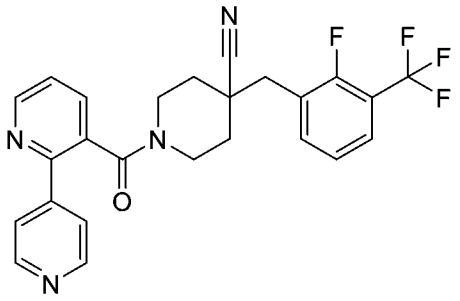
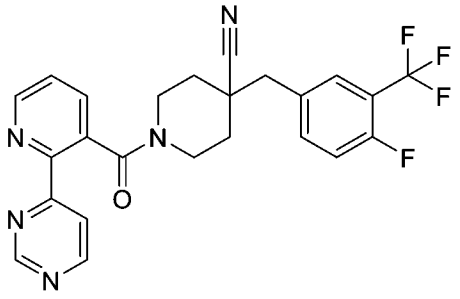
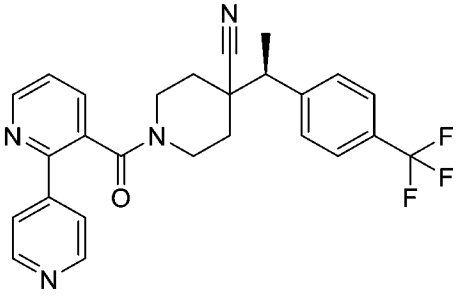
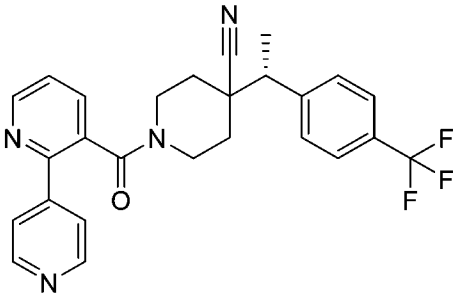
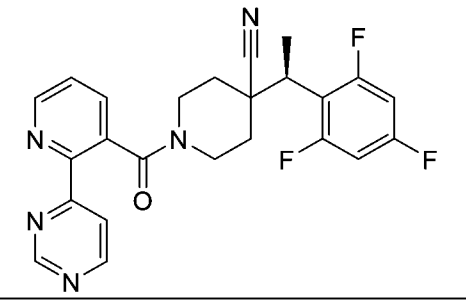
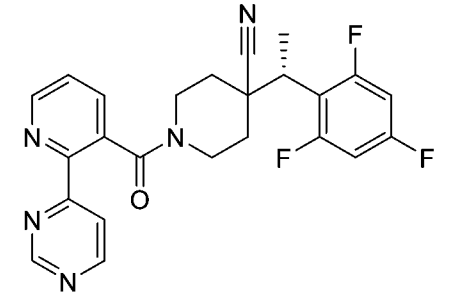
A237	
A238	
A239	
A240	
A241	
A242	

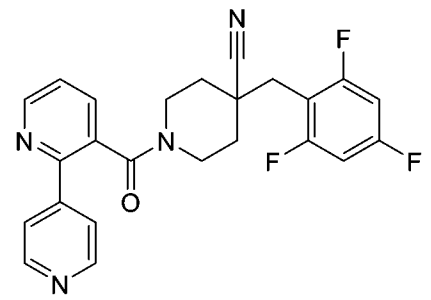
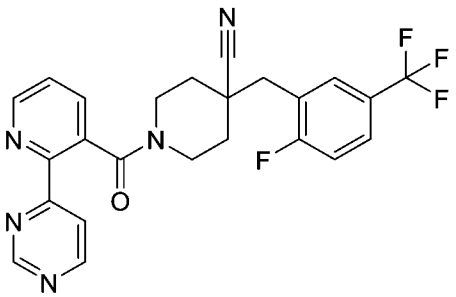
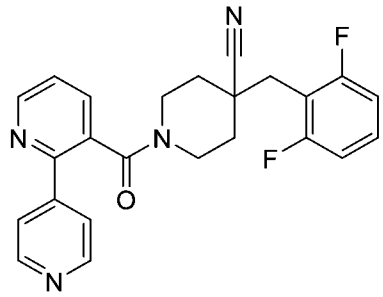
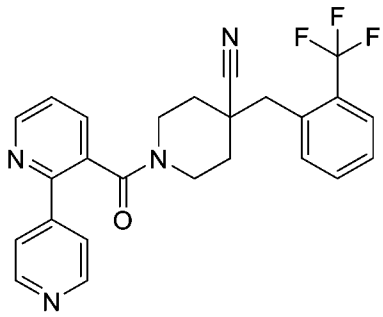
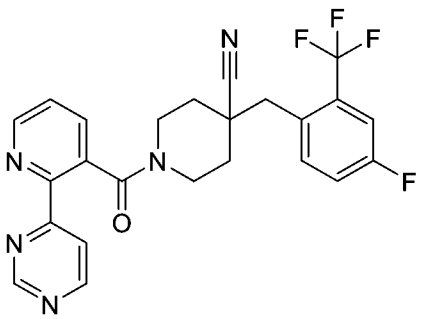
A243	
A244	
A245	
A246	
A247	
A248	

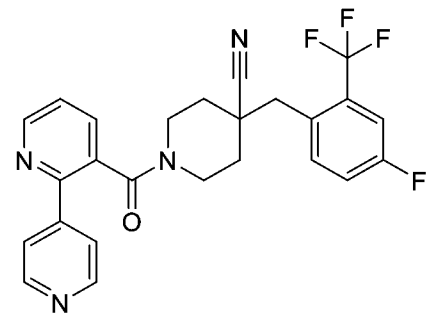
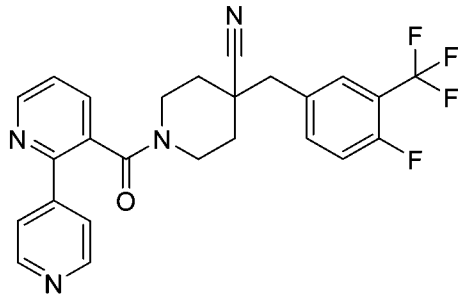
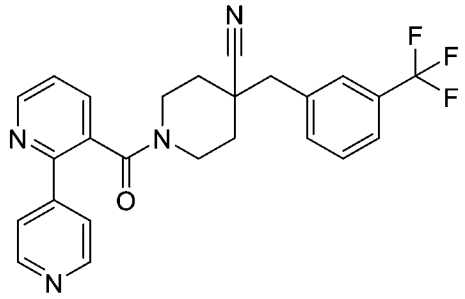
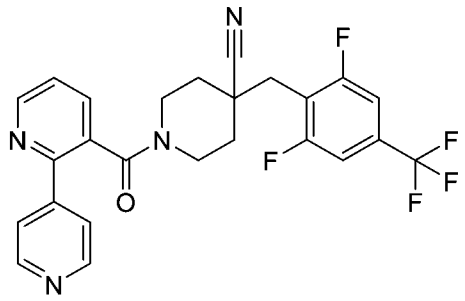
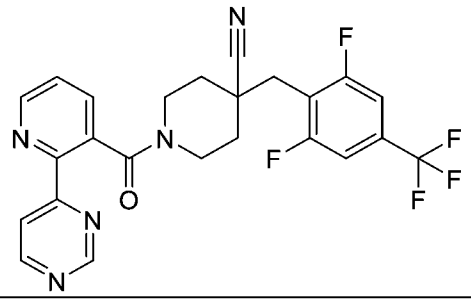
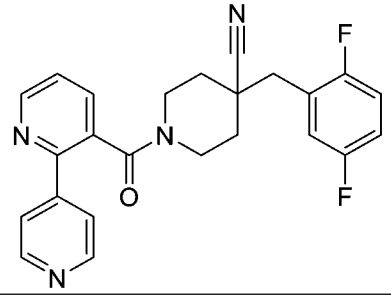
A249	
A250	
A251	
A252	
A253	
A254	

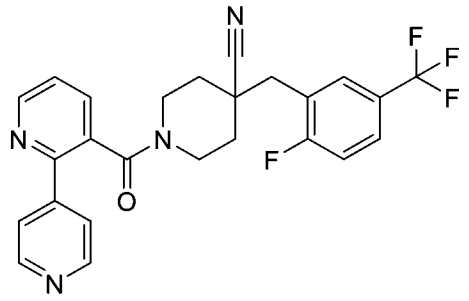
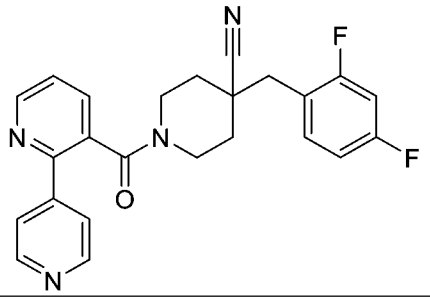
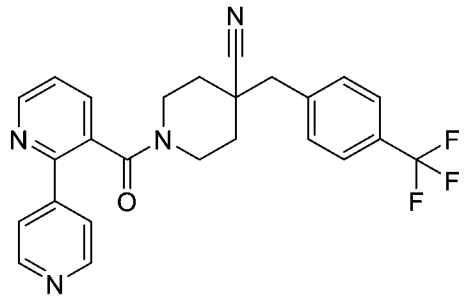
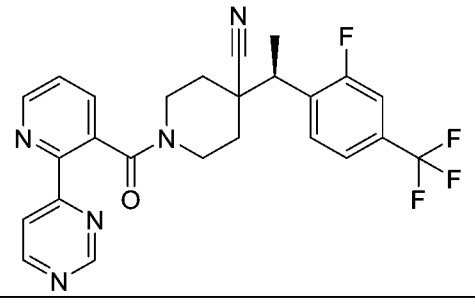
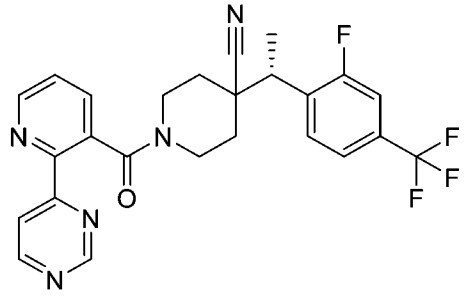
A255	
A256	
A257	
A258	
A259	

A260	
A261	
A262	
A263	
A264	
A265	

A266	
A267	
A268	
A269	
A270	
A271	

A272	
A273	
A274	
A275	
A276	

A277	
A278	
A279	
A280	
A281	
A282	

A283	
A284	
A285	
A286	
A287	

替代實施例

【0037】 於替代實施例中，式I化合物亦可包含一或多個同位素取代基。例如，氫可為^{2}H (D或氘)或^{3}H (T或氚)；碳可為例如^{13}C或^{14}C；氧可為例如^{18}O；氮可為例如^{15}N，及類似者。於其他實施例中，特定同位素

(例如，^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O或^{15}N)可表示佔據化合物之特定位點之元素之至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或至少99.9%的總同位素豐度。

醫藥組合物

【0038】 於另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物(例如，式I化合物或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之賦形劑。式I化合物可用於治療如本文中所述之某些病症。

【0039】 於某些實施例中，本發明之化合物係以有效量於醫藥組合物中提供。於某些實施例中，本發明之化合物係以治療上有效量提供。於某些實施例中，本發明之化合物係以預防上有效量提供。

【0040】 於某些實施例中，該醫藥組合物包含有效量之活性成分。於某些實施例中，該醫藥組合物包含治療上有效量之活性成分。於某些實施例中，該醫藥組合物包含預防上有效量之活性成分。

【0041】 本文中所提供之醫藥組合物可藉由各種途徑投與，包括(但不限於)經口(腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、透皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。

【0042】 一般而言，本文中所提供之化合物係以有效量投與。實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關環境，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者之症狀之嚴重度及類似者確定。

【0043】本文中所提供之醫藥組合物亦可經長期投與(「長期投與」)。長期投與係指化合物或其醫藥組合物歷時延長之時間段，例如，歷時3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等之投與，或可無限期地繼續，例如，持續個體之剩餘壽命。於某些實施例中，該長期投與意欲提供恆定含量之化合物於血液中，例如於治療窗內延長之時間段。

【0044】本發明之醫藥組合物可使用各種給藥方法進一步遞送。例如，於某些實施例中，該醫藥組合物可呈速注提供(例如)以將血液中之化合物之濃度提升至有效水平。速注劑量之放置取決於遍及身體所需之活性成分之全身含量，例如，肌肉內或皮下速注劑量允許活性成分之緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如，通過IV點滴)之速注允許快得多遞送，其將血液中之活性成分之濃度快速提升至有效水平。於其他實施例中，醫藥組合物可以連續輸注，例如，藉由IV點滴投與以提供個體之體內之活性成分之穩態濃度的維持。此外，於仍其他實施例中，醫藥組合物可首先以速注劑量，接著藉由連續輸注投與。

【0045】用於口服投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，更常見地，組合物係以單位劑型呈現以有助於精確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效果之預定量之活性物質，連同適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充之預量測之安瓿或注射器或於固體組合物之情況下，丸劑、錠劑、膠囊劑或類似者。於此等組合物中，化合物通常為較小組分(約0.1至約50重量%或較佳地約1至約40重量%)，其餘部分為各種媒劑或賦形劑及有助於形成所需給藥形式之加工助劑。

【0046】 利用口服給藥，1至5及尤其2至4及通常3個口服劑量/天為代表性方案。使用此等給藥模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg之本文中所提供之化合物，較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg，及尤其約1至約5 mg/kg。

【0047】 一般選擇透皮劑量以提供較使用注射劑量達成者相似或更低血液含量，一般而言範圍為約0.01至約20重量%，較佳地約0.1至約20重量%，較佳地約0.1至約10重量%，及更佳地約0.5至約15重量%之量。

【0048】 注射劑量水平範圍約0.1 mg/kg/小時至至少20 mg/kg/小時，全部持續約1至約120小時及尤其24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更多之預載入速注以達成適當穩態水平。針對40至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約5 g/天。

【0049】 適用於口服投與之液體形式可包含適宜水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及類似者。固體形式可包含例如下列成分中之任一者或相似性質之化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖，崩解劑，諸如藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0050】 可注射組合物通常係基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如以前，此等組合物中之活性化合物通常為較小組分，通常為約0.05至10重量%，其餘部分為可注射賦形劑及類似者。

【0051】 透皮組合物通常經調配成含有該(等)活性成分之局部軟膏

或乳霜。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基組合。或者，活性成分可呈乳霜利用例如水包油乳霜基調配。此等透皮調配物係此項技術中熟知且一般包含另外成分以增強活性成分或調配物之穩定性之真皮滲透。所有此等已知透皮調配物及成分包含於本文中所提供之範圍內。

【0052】 本文中所提供之化合物亦可藉由透皮裝置投與。因此，透皮投與可使用儲液器或多孔膜類型或固體基質變種之貼片實現。

【0053】 用於可經口投與、可注射或可局部投與之組合物之上述組分僅係代表性。其他材料以及加工技術及類似者於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分中闡述，其以引用的方式併入本文中。

【0054】 本發明之化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*中。

【0055】 本發明亦係關於本發明之化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。可用於製備醫藥上可接受之鹽之酸為形成無毒酸加成鹽者，即，含有藥理上可接受之陰離子之鹽，諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似者。

【0056】 於另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥上可接受之賦形劑，例如，適用於注射，諸如適用於靜脈內(IV)投與之組合物。

【0057】 醫藥上可接受之賦形劑包括任何及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、防腐劑、潤滑劑及類似者，如適於所需特定劑型，例如，注射。醫藥組合物劑之調配及/或製造之一般考量可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)，及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

【0058】 例如，可注射製劑(諸如無菌可注射水性懸浮液)可根據已知技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑調配。可採用之示例性賦形劑包括(但不限於)水、無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或林格氏(Ringer's)溶液。

【0059】 可注射組合物可經滅菌，例如，藉由通過細菌保留過濾器過濾，或藉由以無菌固體組合物之形式併入滅菌劑，在使用之前可將該等組合物溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0060】 一般而言，本文中所提供之化合物係以有效量投與。實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關環境，包括待治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重、反應、患者之症狀之嚴重度及類似者確定。

【0061】 組合物係以單位劑型呈現以有助於精確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效果之預定量之活性物質，連同適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充之預量測之安瓿或注射器。於此等組合物中，化合物通常為較小組分(約0.1重量%至約50重量%或較佳地約1重量%至約40重量%)，其餘部分為各種媒劑或載劑及有

助於形成所需劑型之加工助劑。

【0062】 本文中所提供之化合物可呈唯一活性劑投與，或其可與其他活性劑組合投與。於一個態樣中，本發明提供本發明之化合物與另一種藥理活性劑之組合。組合之投與可藉由對熟習此項技術者顯然之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0063】 雖然本文中所提供之醫藥組合物之描述原則上針對適用於向人類投與之醫藥組合物，但是熟習技工應瞭解，此等組合物一般適用於向所有類別之動物投與。為使該等組合物適用於向各種動物投與對適用於向人類投與之醫藥組合物之修改係充分理解，且一般獸醫藥理學家可利用普通實驗設計及/或進行此修改。醫藥組合物之調配及/或製造之一般考量可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

【0064】 於一個態樣中，提供一種套組，其包含包含式I化合物之組合物(例如，固體組合物)。

使用及治療方法

【0065】 本發明之一個特徵係關於可用作用於治療與CYP46A1之抑制相關之疾病(例如，痙攣、神經退化性疾病、癲癇、精神分裂症及自閉症譜系障礙)之治療劑的化合物。例如，於本發明之一個態樣中，本文中提供一種治療有需要之個體之病症之方法，該方法包括向該個體投與治療上有效量之本文中所述化合物或組合物，包含如本文中所定義之式I化合物。可藉由該化合物治療之病症之實例包括(但不限於)與CYP46A1之抑制相關之疾病(例如，痙攣、神經退化性疾病、癲癇及精神分裂症)、神經退化性疾病、癲癇、精神病(例如，精神分裂症及自閉症譜系障礙)、痙攣、

及發展性及癲癇性腦病變。

【0066】 於一些實施例中，涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為神經退化性病症。於一些實施例中，該神經退化性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、輕微認知損傷、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼及多發性硬化症。於某些實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為癲癇。於某些實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為發展性及癲癇性腦病變。於實施例中，該精神病係選自由精神分裂症、妄想症、情感性精神分裂症、抑鬱症及自閉症譜系障礙組成之群。於實施例中，該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為痙攣。

【0067】 於某些實施例中，向個體長期投與該化合物。於某些實施例中，向個體經口、皮下、肌肉內、或靜脈內投與該化合物。於一些實施例中，該化合物係藉由口服投與途徑投與。

神經退化性疾病及病症

【0068】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療神經退化性疾病及病症。

【0069】 術語「神經退化性疾病」包括與神經元之結構或功能之進行性損失或神經元之死亡相關之疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕微、中度或嚴重認知損傷之相關症狀)；肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括治療及預防由情感性精神分裂症或由用於治療精神分裂症之藥物引起之癲癇發作)；良性健忘症；腦水腫；大腦共濟失調，包括麥克勞

(McLeod)神經棘紅細胞增多症症候群(MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如，脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞癡呆及老年癡呆；意識混亂；唐氏(Down)症候群；藥物誘發或藥劑誘發之帕金森症(諸如抗精神病藥誘發之急性靜坐不能、急性肌張力失常、帕金森症、或遲發性運動困難、抗精神病藥惡性症候群或藥劑誘發之姿勢性震顫)；癲癇；脆弱X染色體症候群；妥瑞氏(Gilles de la Tourette's)症候群；頭部創傷；聽力受損及喪失；亨廷頓氏病；雷諾斯氏(Lennox)症候群；左旋多巴誘發之運動困難；精神遲滯；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底變性、多發性全身萎縮、帕金森症-ALS癡呆複合症、帕金森氏病、腦炎後帕金森症、及進行性核上性麻痺)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣狀態或虛弱相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經棘紅細胞增多症、西登哈姆氏(Sydenham's)舞蹈症及有症狀舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，諸如複雜抽搐、簡單抽搐及有症狀抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及局灶性肌陣攣)、震顫(諸如靜止性震顫、姿勢性震顫及意向性震顫)及肌張力失常(包括軸性肌張力失常、肌張力失常性書寫痙攣、偏癱性肌張力失常、發作性肌張力失常及局灶性肌張力失常，諸如眼瞼痙攣、口腔下頜骨肌張力失常、及痙攣性肌張力失常及斜頸)；神經元損傷，包括眼睛損傷、視網膜病或眼睛之黃斑變性；跟隨大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低血氧症、缺氧症、圍產期窒息及心臟停搏之神經毒性損傷；青光眼(包括失明、正常眼內壓型視野狹窄之相關症狀)；帕金森氏病；癲癇發作；癲癇狀態；中風；耳鳴；管狀硬化症，及病毒感染誘發之神經退化(例

如，由獲得性免疫缺陷症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)跟隨大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦局部缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低血氧症、缺氧症、圍產期窒息及心臟停搏之神經毒性損傷。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防神經退化性病症之神經元功能特性之喪失。

精神病

【0070】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如，治療精神病。

【0071】 術語「精神病」包括與在個體之認知、情感調節或行為方面之臨床顯著紊亂相關的疾病及病症，其反映精神功能潛在之心理、生物或發展過程中之功能障礙。精神病包括(但不限於)精神分裂症(包括幻覺、妄想、解構型想法、無動機(avolition)及減少之情感表現之相關症狀)；妄想症；情感性精神分裂症；解離性認同疾患；抑鬱，亦被稱作抑鬱症(包括持續焦慮、無助感覺、無望感、悲觀、無價值感、低能量、不寧、入睡困難、失眠、應激性、疲勞、運動挑戰、對令人愉悅活動或習慣喪失興趣、喪失專注力、喪失能量、差自尊、不存在積極想法或計畫、過度睡眠、飲食過量、胃口喪失、失眠、自我傷害、自殺的想法、及自殺嘗試之相關症狀)；精神重度抑鬱(PMD)；自閉症譜系障礙；自閉症(包括受損社交互動及受損口頭及非口頭交流之相關症狀)；雙相障礙(包括焦慮及情緒波動之相關症狀)；及注意力缺乏/多動症(包括注意力缺乏、過動及衝動之相關症狀)。

癲癇

【0072】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療本文中所述病症，諸如癲癇、發展性及癲癇性腦病變、癲癇狀態或癲癇發作。

【0073】 癲癇為特徵在於復發性不可預測之自發癲癇發作之陣發性腦功能障礙之症候群。大腦功能障礙為顳葉癲癇之經識別之併發症且其係與癲癇發作產生、運動缺乏及記憶損傷相關。癲癇之類型可包括(但不限於)全身性癲癇，例如，兒童期失神癲癇、青少年肌陣攣性癲癇、癲癇伴覺醒期大發作型癲癇、韋斯特(West)症候群、雷諾斯-加斯多二氏(Lennox-Gastaut)症候群，部分癲癇，例如，顳葉癲癇、前葉癲癇、兒童期之良性局灶性癲癇。

癲癇性腦病變

【0074】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療發展性及癲癇性腦病變。

【0075】 癲癇性腦病變為病狀，其中神經病惡化可完全或部分歸因於癲癇活動。其可係由於極頻繁或嚴重癲癇發作及/或亞連續陣發性發作間活動。發展性及癲癇性腦病變表示一組癲癇病症，其於生命早期出現且特徵在於耐藥性全身性或局灶性癲癇發作、持續嚴重腦電圖(EEG)異常及認知功能障礙或下降。

癲癇發生(Epileptogenesis)

【0076】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例

如治療癲癇發生。

【0077】 癲癇發生為漸進過程，藉由該過程正常腦發展癲癇(慢性病狀，其中癲癇發作出現)。癲癇發生自藉由初始損害(例如，癲癇狀態)沉澱之神經元損傷產生。

癲癇狀態(SE)

【0078】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療癲癇狀態(SE)。

【0079】 癲癇狀態(SE)可包括例如痙攣性癲癇狀態，例如，早期癲癇狀態、建立之癲癇狀態、難治性癲癇狀態、超難治性癲癇狀態；非痙攣性癲癇狀態，例如，全身性癲癇狀態、複雜部分癲癇狀態；全身性週期性癲癇樣放電；及週期性側面癲癇樣放電。痙攣性癲癇狀態特徵在於痙攣性癲癇狀態癲癇發作之存在，且可包括早期癲癇狀態、建立之癲癇狀態、難治性癲癇狀態、超難治性癲癇狀態。早期癲癇狀態係經一線療法治療。建立之癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線療法治療，其持久，及投與二線療法。難治性癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線及二線療法治療，其持久，及一般投與全身麻醉劑。超難治性癲癇狀態之特徵在於癲癇狀態癲癇發作，儘管用一線療法、二線療法及全身麻醉劑治療24小時或更多，其持久。

【0080】 非痙攣性癲癇狀態可包括例如局灶性非痙攣性癲癇狀態，例如，複雜部分非痙攣性癲癇狀態、簡單部分非痙攣性癲癇狀態、細微非痙攣性癲癇狀態；全身性非痙攣性癲癇狀態，例如，晚期發作失神非痙攣性癲癇狀態、非典型失神非痙攣性癲癇狀態或典型失神非痙攣性癲癇狀

態。

痙攣

【0081】 式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，或包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物可用於本文中所述方法中，例如治療痙攣。

【0082】 痙攣為一陣陣連同大腦內神經細胞之異常電興奮發生之疾病，其包括肌肉抽筋、意識水平之變化或昏睡、噁心、嚴重頭痛、突然麻木及嘔吐之相關症狀。痙攣為阿茲海默氏病之特徵性臨床發現中之一者。

組合療法及治療

【0083】 當本發明之化合物應用於上述疾病各者時，其可與針對該疾病一般採用之藥劑或治療方法組合投與。組合投與可藉由對熟習此項技術者顯然之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0084】 待與本發明之化合物組合使用之藥劑(下文中縮寫為「伴隨藥物」)之實例包括乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，多奈哌齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)、紮那哌齊(zanapezil)等)、抗癡呆劑(例如，美金剛胺(memantine))；β澱粉樣蛋白產生、分泌、累積、凝聚及/或沉積之抑制劑；β分泌酶抑制劑(例如，6-(4-聯苯基)甲氧基-2-[2-(N,N-二甲胺基)乙基]四氫萘、6-(4-聯苯基)甲氧基-2-(N,N-二甲胺基)甲基四氫萘、6-(4-聯苯基)甲氧基-2-(N,N-二丙胺基)甲基四氫萘、2-(N,N-二甲胺基)甲基-6-(4'-甲氧基聯苯-4-基)甲氧基四氫萘及6-(4-聯苯基)甲氧基-2-[2-(N,N-二乙胺基)乙基]四氫萘)、γ分泌酶抑制劑、β澱粉樣蛋白凝聚抑制劑(例如，PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-368 (JP-A-11-514333)及PPI-558 (JP-A-2001-500852))、β澱粉樣蛋白疫

苗、β澱粉樣蛋白降解酶及類似者、大腦功能活化劑(例如，阿尼西坦(aniracetam)、尼麥角林(nicergoline))、用於帕金森氏病之其他治療藥物(例如，多巴胺受體促效劑)、單胺氧化酶(MAO)抑制劑(例如，苄甲炔胺(deprenyl)、思吉寧(Selgiline)(司來吉蘭(selegiline))、瑞馬西胺(remacemide)、利魯唑(riluzole))、抗膽鹼能劑(例如，三己芬迪(trihexyphenidyl)、比哌立登(biperiden))、COMT抑制劑(例如，恩他卡朋(entacapone))、用於肌萎縮性脊髓側索硬化症之治療藥物(例如，利魯唑等、神經營養因子)、用於由於癡呆進展之異常行為、遊走及類似者之治療藥物(例如，鎮靜藥物、抗焦慮藥物)、細胞凋亡抑制劑(例如，CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347)、神經元分化或再生促進劑(例如，來普立寧(leteprinim)、沙利羅登(xaliproden) (SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、神經營養肽(prosaptide)、5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]異吲哚啉及光學活性形式、鹽及水合物)、抗抑鬱劑(例如，地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine)、曲馬多(tramadol))、抗癲癇藥物(例如，拉莫三嗪(lamotrigine))、抗焦慮藥物(例如，苯并二氮呯(benzodiazepine))、非類固醇抗發炎藥物(例如，美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來考昔(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、阿司匹林(aspirin))、疾病改變抗風濕病藥物(DMARD)、抗細胞激素藥物(例如，TNF抑制劑、MAP激酶抑制劑)、類固醇藥物(例如，地塞米松(dexamethasone)、己雌酚(hexestrol)、乙酸可的松(cortisone acetate))、用於失禁或頻繁排尿之治療劑(例如，鹽酸黃酮哌酯(flavoxate)、鹽酸奧昔布寧(oxybutynin)、鹽酸

丙哌維林(propiverine))、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西地那非(sildenafil)(檸檬酸鹽))、多巴胺促效劑(例如，阿樸嗎啡(apomorphine)等)、抗心律不齊劑(例如，美西律(mexiletine))、性激素或其衍生物(例如，孕酮、雌二醇、苯甲酸雌二酯)、用於骨質疏鬆症之治療劑(例如，α骨化醇(alfacalcidol)、鈣三醇(calcitriol)、鈣寧(elcatonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黃酮(ipriflavone)、帕米膦酸二鈉(disodium pamidronate)、阿侖膦酸鈉水合物 (sodium alendronate hydrate)、因卡膦酸二鈉(disodium incadronate))、副甲狀腺激素(PTH)、鈣受體拮抗劑、用於失眠之治療藥物(例如，苯并二氮呯藥劑、非苯并二氮呯藥劑、褪黑素(melatonin)促效劑)、及用於精神分裂症之治療藥物(例如，典型抗精神病藥，諸如氟哌啶醇(haloperidol)及類似者；非典型抗精神病藥，諸如氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、阿利哌唑(aripiprazole)及類似者；作用於代謝型麩胺酸鹽受體或結合離子通道之麩胺酸鹽受體上之藥劑；磷酸二酯酶抑制劑)。

【0085】 此外，與自胚胎幹細胞或神經組織、或胎兒神經組織製備之神經幹細胞或神經前驅細胞之移植方法組合使用，及於移植後與醫藥劑(諸如免疫抑制劑)組合使用及類似者。

【0086】 此外，本發明之化合物可與下列伴隨藥物組合使用。

1.用於糖尿病併發症之治療劑

【0087】 例如，可提及醛糖還原酶抑制劑(例如，托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112)、神經營養因子及其增加劑(例如，NGF、NT-3、BDNF、述於

WO01/14372中之神經營養因子及增加藥物(例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、神經再生促進劑(例如，Y-128)、PKC抑制劑(例如，魯伯斯塔(ruboxistaurin)甲磺酸鹽)、AGE抑制劑(例如，ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、pyratoxanthine、N-苯甲醯甲基(phenacyl)噻唑鎓溴化物(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡若多瑞(Pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine))、活性氧清除劑(例如，硫辛酸(thioctic acid))、腦血管舒張劑(例如，泰必利(tiapride)、美西律(mexiletine))、生長抑素(somatostatin)受體促效劑(例如，BIM23190)、細胞凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑及類似者。

2.用於高脂血症之治療劑

【0088】例如，斯達汀(statin)化合物(例如，普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如，鈉鹽、鈣鹽))、角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑(例如，乙酸拉帕司他(lapaquistat)或其鹽)、纖維酸(fibrate)化合物(例如，苯紮貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、西貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate))、ACAT抑制劑(例如，阿伐麥布(Avasimibe)、埃夫麥布(Eflucimibe))、陰離子交換樹脂(例如，消膽胺(cholestyramine))、普羅布考(probucol)、菸鹼酸藥物(例如，尼可莫爾(nicomol)、菸鹼酸戊四醇酯(niceritrol))、甘六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物甾醇(phytosterol)(例如，豆固醇(soysterol)、γ穀維素(oryzanol))及類似者。

3.利尿劑

【0089】 例如，黃嘌呤衍生物(例如，水楊酸鈉可可鹼、水楊酸鈣可可鹼)、噻嗪製劑(例如，乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯甲噻嗪(trichloromethyazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、聚噻嗪(polythiazide)、甲基氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛甾酮製劑(例如，螺內酯(spironolactone)、三胺喋呤(triamterene))、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺劑(例如，氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿佐塞米(azosemide)、異山梨醇(isosorbide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋喃苯胺酸(furosemide)及類似者。

4.化療劑

【0090】 例如，烷基化劑(例如，環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide))、代謝拮抗劑(例如，胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶或其衍生物)、抗腫瘤抗生素(例如，絲裂黴素(mitomycin)、阿黴素(Adriamycin))、源自植物之抗腫瘤劑(例如，長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(Taxol))、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依託泊苷(etoposide)及類似者。在此等中，氟鐵龍(Furtulon)及新氟鐵龍(NeoFurtulon)(其為5-氟尿嘧啶衍生物)及類似者係較佳。

5.免疫治療劑

【0091】 例如，微生物或細菌組分(例如，胞壁醯二肽衍生物、溶鏈

菌製劑(Picibanil))、具有免疫潛在活性之多醣(例如，蘑菇多醣(lentinan)、裂褶菌素(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin))、藉由遺傳工程改造技術獲得之細胞激素(例如，干擾素、介白素(IL))、群落刺激因子(例如，粒細胞群落刺激因子、促紅細胞生成素(erythropoietin))及類似者，較佳為介白素，諸如IL-1、IL-2、IL-12及類似者。

6.抗血栓形成劑

【0092】例如，肝素(heparin) (例如，肝素鈉、肝素鈣、達肝素(dalteparin)鈉)、華法令(warfarin) (例如，華法令鉀)、抗凝血酶藥物(例如，阿戈托班(argatroban))、溶解血栓劑(例如，尿激酶(urokinase)、替來激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))、血小板聚集抑制劑(例如，鹽酸噻氯匹定(ticlopidine)、西洛他唑(cilostazol)、甘六烷五烯酸乙酯、貝前列素(beraprost)鈉、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate))及類似者。

7.惡病質改善藥劑

【0093】例如，環氧合酶抑制劑(例如，吲哚美辛等) [Cancer Research，第49卷，第5935至5939頁，1989]、孕酮衍生物(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)) [Journal of Clinical Oncology，第12卷，第213至225頁，1994]、糖皮質激素(glucosteroids) (例如，地塞米松等)、美托拉麥(metoclopramide)劑、四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)劑(公開案全部係如上所提及)、脂肪代謝改良劑(例如，二十碳五烯酸等) [British Journal of Cancer，第68卷，第314至318頁，1993]、生長激素、IGF-1、或惡病質誘發因子之抗體，諸如TNF-α、LIF、IL-6、制瘤素(oncostatin) M及類似者。

【0094】 上述伴隨藥物中之兩種或更多種可以適宜比率組合使用。

【0095】 亦可將本發明之化合物與生物(例如，抗體、疫苗製劑及類似者)組合或作為與基因療法方法及類似者組合之組合療法應用於以上提及疾病各者。

【0096】 抗體及疫苗製劑之實例包括血管收縮素(angiotensin) II之疫苗製劑、CETP之疫苗製劑、CETP抗體、TNF.α抗體及其他細胞激素之抗體、澱粉樣蛋白β疫苗製劑、1型糖尿病疫苗(例如，由Peptor Ltd.製造之DIAPEP-277)、抗HIV抗體、HIV疫苗製劑及類似者、細胞激素之抗體或疫苗製劑、腎素(renin)-血管收縮素酵素及其產品、涉及血液脂質代謝之酵素或蛋白質之抗體或疫苗製劑、涉及血液凝結或纖維蛋白溶解系統之酵素或蛋白質之抗體或疫苗、涉及糖代謝或胰島素抗性之蛋白質之抗體或疫苗製劑及類似者。

【0097】 此外，與涉及生長因子(諸如GH、IGF及類似者)之生物製劑組合使用係可能的。

【0098】 基因療法方法之實例包括使用關於細胞激素、腎素-血管收縮素酵素及其產品、G蛋白、G蛋白結合受體及其磷酸化酶之基因之治療方法；使用DNA誘餌(諸如NF.κ.B誘餌及類似者)之治療方法；使用反義之治療方法；使用關於涉及血液脂質代謝之酵素或蛋白質之基因(例如，關於膽固醇或甘油三酸酯或HDL-膽固醇或血液磷脂之代謝、排泄或吸收之基因)之治療方法；使用關於涉及靶向外周血管之堵塞之血管生成療法及類似者之酵素或蛋白質(例如生長因子，諸如HGF、VEGF等)之基因的治療方法；使用關於涉及糖代謝或胰島素抗性之蛋白質之基因的治療方法；細胞激素(諸如TNF及類似者)之反義；及類似者。

【0099】 此外，可與各種器官再生方法(諸如心臟再生、腎再生、臟再生、血管再生及類似者)或利用骨髓細胞(髓單核細胞、骨髓幹細胞)之細胞移植療法或利用組織工程改造之人造器官(例如，人造血管及心肌細胞片)組合使用。

【0100】 本發明之化合物及伴隨藥物之投與時間係不受限制，且其可同時或以錯開方式向投與個體投與。此外，本發明之化合物及伴隨藥物可呈含有各活性成分之兩種製劑或含有兩種活性成分之單一製劑投與。

【0101】 伴隨藥物之劑量可基於臨床情況所採用之劑量大致確定。本發明之化合物與伴隨藥物之混合比率可根據投與個體、投與途徑、目標疾病、症狀、組合及類似者大致確定。當投與之個體為人類時，例如，可以相對於1重量份本發明化合物之0.01至100重量份使用伴隨藥物。

化學定義

【0102】 以下更詳細描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表，CAS版本，*Handbook of Chemistry and Physics*，第75版，內封面識別，且特定官能基一般係如其中所述定義。此外，有機化學之一般原理，以及特定官能部分及反應性述於Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*，第5版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*，第3版，Cambridge University Press, Cambridge, 1987中。

【0103】 異構體(例如立體異構體)可藉由熟習此項技術者已知之方

法自混合物分離，該等方法包括對掌性高效液相層析法(HPLC)及對掌性鹽之形成及結晶；或較佳異構體可藉由不對稱合成製備。參見，例如，Jacques 等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962)；及Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L. Eliel編輯，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上無其他異構體之個別異構體及或者，呈各種異構體之混合物的本文中所述之化合物。

【0104】 具有相同分子式但是其原子之鍵結或其原子於空間之排列之性質或順序不同的化合物被稱作「異構體」。其原子於空間之排列不同之異構體被稱作「立體異構體」。非彼此之鏡像之立體異構體被稱作「非對映異構體」及為彼此之不可疊加鏡像之彼等被稱作「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心，例如，其可鍵結至四個不同基團時，一對對映異構體係可能。對映異構體可藉由其不對稱中心之絕對構型表徵且藉由Cahn及Prelog之R-及S-定序規則，或藉由分子使偏振光之平面旋轉及指定為右旋或左旋(即，各自呈(+)或(–)-異構體)之方式描述。對掌性化合物可呈個別對映異構體或呈其混合物存在。含有相等比例之對映異構體之混合物被稱作「外消旋混合物」。

【0105】 如本文中所用，純對映異構體化合物係實質上無化合物之其他對映異構體或立體異構體(即，對映異構體過量)。換言之，化合物之「S」型係實質上無化合物之「R」型及因此，為「R」型之對映異構體過量。術語「對映異構體純」或「純對映異構體」表示化合物包含超過75重

量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之對映異構體。於某些實施例中，該等重量係基於化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。如本文中所用，術語「非對映異構體純度」係指具有所述絕對立體化學之化合物之量，表示為所述化合物及其非對映異構體之總量之百分比。術語「非對映異構體純」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之非對映異構體。用於測定非對映異構體及對映異構體純度之方法係此項技術中熟知。非對映異構體純度可藉由能定量區分化合物與其非對映異構體之任何分析方法(諸如高效液相層析法(HPLC))測定。

【0106】 於本文中所提供之組合物中，對映異構體純化合物可與其他活性或不活性成分存在。例如，包含對映異構體純R-位置/中心/碳化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純R-化合物。於某些實施例中，此等組合物中之對映異構體純R-化合物可(例如)包含至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物，以該化合物之總重量計。例如，包含對映異構體純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純S-化合物。於某些實施例中，此等組合

物中之對映異構體純S-化合物可(例如)包含至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物，以該化合物之總重量計。於某些實施例中，活性成分可與少量或無賦形劑或載劑進行調配。

【0107】 如本文中所用，術語「非對映異構體純度」係指具有所述絕對立體化學之化合物之量，表示為所述化合物及其非對映異構體之總量之百分比。術語「非對映異構體純」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之非對映異構體。用於測定非對映異構體及對映異構體純度之方法係此項技術中熟知。非對映異構體純度可藉由能定量區分化合物與其非對映異構體之任何分析方法(諸如高效液相層析法(HPLC))測定。

【0108】 本文中可使用之冠詞「一(a/an)」係指冠詞之語法賓語中之一者或超過一者(即，至少一者)。舉例而言，「一類似物」意指一種類似物或超過一種類似物。

【0109】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例如，「C_{1-6} 烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}烷基。

【0110】 下列術語意欲具有以下隨其呈現之含義且可用於理解本發明之描述及預期範圍。

【0111】「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基之基團(「C_{1-20}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。於一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、第三丁基(C_4)、第二丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、第三戊基(C_5)及正己基(C_6)。除非另有指定，否則烷基之各實例獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基(例如，1至4個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烷基」)。常見烷基縮寫包括Me (-CH_3)、Et (-CH_2CH_3)、iPr (-$CH(CH_3)_2$)、nPr (-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu (-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu (-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0112】「伸烷基」係指二價飽和烴。伸烷基可由-$(CH_2)_n$-、-(CH_2)-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_8$-、-$(CH_2)_9$-或-$(CH_2)_{10}$-表示。於一些實施例中，伸烷基可為指定數目之碳原子，例如，C_1-C_4伸烷基、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_2伸烷基。除非另有指定，否則伸烷基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之伸烷基」)或經一或多個取代基(例如1至4個取代基、1至3個取代基、或1個取代基)取代(「經取代之伸烷基」)，該等取代基可為鹵基、-NO_2、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6環烷基。伸烷基縮寫

包括 -(CH(CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH$_2$CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$))- 、 -(CH(CH$_3$)CH$_2$)- 、 -(CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-、-(CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$)-、-(CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$)-、-(CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-及-(CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$)-。

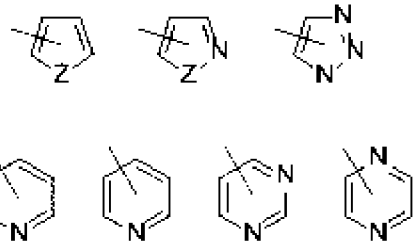
【0113】「芳基」係指具有芳族環體系中提供之6至14個環碳原子及0個雜原子之單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2芳族環體系(例如，具有環狀陣列中共用之6、10或14個π電子)之基團(「C$_{6-14}$芳基」)。於一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C$_6$ 芳基」；例如，苯基)。「芳基」亦包括環體系，其中如本文中所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中連接之基團或點係在芳基環上，及於此等實例中，碳原子之數目繼續指定芳基環體系中之碳原子之數目。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯之基團。特定芳基包括苯基及茚基。除非另有指定，否則芳基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之芳基」) 或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。

【0114】「雜芳基」係指具有芳族環體系中提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員單環或雙環4n+2芳族環體系(例如，具有環狀陣列中共用之6或10個π電子)之基團，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至10員雜芳基」)。於含有一或多個氮原子之雜芳基中，連接點可為碳或氮原子，只要價許可。雜芳基雙環體系可包含一或多個雜原子於一或兩個環中。「雜芳基」包括環體系，其中如上所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中該連接點係在雜芳基環上，及於此等實例中，環成員之數目繼續指定雜芳基環體系中之環成員數目。

【0115】 於一些實施例中，雜芳基為芳族環體系中提供之1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。於一些實施例中，雜芳基為具有芳族環體系中提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1至3個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1至2個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1個環雜原子。除非另有指定，否則雜芳基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。

【0116】 含有一個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基。含有三個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之示例性5-員雜芳基包括(不限於)四唑基。含有一個雜原子之示例性6-員雜芳基包括(不限於)吡啶基。含有兩個雜原子之示例性6-員雜芳基包括(不限於)嗒嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三或四個雜原子之示例性6-員雜芳基各自包括(不限於)三嗪基及四嗪基。

【0117】 代表性雜芳基之實例包括下列：



其中各Z係選自羰基、N、NR^{65}、O及S；且R^{65}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5至10員雜芳基。

【0118】「伸烷基橋」係指連接相同環結構之兩個不同碳之直鏈或分支鏈二價烴橋。該伸烷基橋可連接環結構內之任何兩個碳。於一些實施例中，伸烷基橋可為指定數目之碳原子，例如，C_1-C_6伸烷基橋、C_1-C_5伸烷基橋、C_1-C_4伸烷基橋、C_1-C_3伸烷基橋或C_1-C_2伸烷基橋。除非另有指定，否則伸烷基橋之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之伸烷基橋」)或經一或多個取代基(例如1至4個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之伸烷基橋」)，該等取代基可為鹵基、-NO_2、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6 烷基或C_1-C_6環烷基。伸烷基橋之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、四亞甲基及伸正丁基。

【0119】「含氮雜芳基」係指含有至少一個氮原子之單環芳族雜環基。示例性含氮雜芳基包括(但不限於)吡咯基、噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基)、嗒嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、氮雜環庚烷基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、二噻嗪基及噁嗪基。

【0120】當用於描述化合物或化合物上存在之基團時，「雜」意指該化合物或基團中之一或多個碳原子已經氮、氧或硫雜原子置換。雜可應用於上述烴基中之任一者，諸如具有1至5個，及特定言之1至3個雜原子之烷基(例如，雜烷基)、環烷基(例如，雜環基)、芳基(例如，雜芳基)、環烯基(例如，雜環烯基)及類似者。

【0121】「碳環基」或「碳環」係指具有非芳族環體系中之3至10個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)及0個雜原子之非芳族環狀烴基之基團。於一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。於一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。於一些實施例

中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}碳環基」)。示例性C_{3-6}碳環基包括(不限於)環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及類似者。示例性C_{3-8}碳環基包括(不限於)上述C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚四烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及類似者。示例性C_{3-10}碳環基包括(不限於)上述C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及類似者。如上述實例所說明，於某些實施例中，該碳環基係單環(「單環碳環基」)或含有稠合、橋接或螺環體系，諸如雙環體系(「雙環碳環基」)且可係飽和或可係部分不飽和。「碳環基」亦包括環體系，其中如上所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中該連接點係在碳環基環上，及於此等實例中，碳之數目繼續指定碳環環體系中之碳之數目。除非另有指定，否則碳環基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。於某些實施例中，該碳環基為未經取代之C_{3-10}碳環基。於某些實施例中，該碳環基為經取代之C_{3-10}碳環基。

【0122】 於一些實施例中，「碳環基」為具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-10}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}環烷基」)。於一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}環烷基」)。C_{5-6}環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_6)。C_{3-6}環烷基

之實例包括上述C_{5-6}環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8}環烷基之實例包括上述C_{3-6}環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另有指定，否則環烷基之各實例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。於某些實施例中，該環烷基為未經取代之C_{3-10}環烷基。於某些實施例中，該環烷基為經取代之C_{3-10}環烷基。

【0123】「雜環基」或「雜環狀」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3-至10-員非芳族環體系之基團，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3至10員雜環基」)。於含有一或多個氮原子之雜環基中，連接點可為碳或氮原子，只要價許可。雜環基可係單環(「單環雜環基」)或稠合、橋接或螺環體系，諸如雙環體系(「雙環雜環基」)，且可係飽和或可係部分不飽和。雜環基雙環環體系可包含一或多個雜原子於一或兩個環中。「雜環基」亦包括環體系，其中如上所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合，其中該連接點係在碳環基或雜環基環上，或環體系，其中如上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中該連接點係在雜環基環上，及於此等實例中，環成員之數目繼續指定雜環基環體系中之環成員之數目。除非另有指定，否則雜環基之各實例係獨立地視情況經取代，即，未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代「經取代之雜環基」)。於某些實施例中，該雜環基為未經取代之3至10員雜環基。於某些實施例中，該雜環基為經取代之3至10員雜環基。

【0124】於一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5至10員雜環基」)。於一些實施例中，雜環基為具有環碳

原子及1至4個環雜原子之5至8員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜環基」)。於一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環體系，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜環基」)。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1至3個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1至2個環雜原子。於一些實施例中，該5至6員雜環基具有選自氮、氧及硫之1個環雜原子。

【0125】 含有一個雜原子之示例性3-員雜環基包括(不限於)氮雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之示例性4-員雜環基包括(不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮基。含有兩個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)二氧雜環戊烷基、氧雜硫雜環戊烷基、二硫雜環戊烷基及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之示例性5-員雜環基包括(不限於)三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基、及噻喃基。含有兩個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)哌嗪基、嗎啉基、二噻喃基、二噁烷基。含有三個雜原子之示例性6-員雜環基包括(不限於)三嗪烷基。含有一個雜原子之示例性7-員雜環基包括(不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之示例性8-員雜環基包括(不限於)氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。稠合至C_6芳基環之示例性5-員雜環基(本文中亦稱作5,6-雙環雜環)包括(不限於)吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、

苯并噁唑啉酮基及類似者。稠合至芳基環之示例性6-員雜環基(本文中亦稱作6,6-雙環雜環)包括(不限於)四氫喹啉基、四氫異喹啉基及類似者。

【0126】「烷氧基」係指基團-OR^{29}，其中R^{29}為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。特定烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基為低碳數烷氧基，即，具有1與6個之間碳原子。其他特定烷氧基具有1與4個之間碳原子。

【0127】於某些實施例中，R^{29}為具有1或多個取代基，例如1至5個取代基，及特定言之1至3個取代基，特定言之1個取代基之基團，該等取代基選自由以下組成之群：胺基、經取代之胺基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_3-C_{10}環烷基、4至10員雜環基、鹵素、5至10員雜芳基、羥基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-及芳基-$S(O)_2$-。示例性「經取代之烷氧基」包括(但不限於)-O-$(CH_2)_t$ (C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$ (5至10員雜芳基)、-O-$(CH_2)_t$ (C_3-C_{10}環烷基)及-O-$(CH_2)_t$ (4至10員雜環基)，其中t為0至4之整數且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基自身可經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵基、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、未經取代之C_1-C_4羥烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。特定示例性「經取代之烷氧基」為-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-環丙基、-OCH_2CH_2OH及-$OCH_2CH_2NMe_2$。

【0128】「鹵烷氧基」係指經由氧橋(醇基之氧)連接之如本文中所

定義之鹵烷基。

【0129】「鹵基」或「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。於某些實施例中，鹵基為氟或氯。

【0130】「鹵烷基」係指其中烷基經一或多個鹵素取代之烷基基團。典型鹵烷基包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基、二氯甲基、二溴乙基、三溴甲基、四氟乙基及類似者。

【0131】如本文中所定義之烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如，「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，無論是否前面加上術語「視情況」，術語「經取代」意指基團(例如，碳或氮原子)上存在之至少一個氫經許可取代基(例如，在取代後導致穩定化合物(例如，不自發經歷諸如藉由重排、環化、消除或其他反應之轉化之化合物)之取代基)置換。除非另有指定，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，及當任何給定結構中之超過一個位置被取代時，該取代基在各位置處係相同或不同。期望術語「經取代」包括經有機化合物之所有許可取代基，導致穩定化合物之形成之本文中所述取代基中之任一者取代。本發明涵蓋任何及所有此等組合以達成穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或如本文中所述之任何適宜取代基，該等取代基滿足雜原子之價且導致穩定部分之形成。

【0132】示例性碳原子取代基包括(但不限於)鹵素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3{}^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2H、-

CHO、-C(OR^{cc})$_2$、-CO$_2$R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO$_2$R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})$_2$、-OC(=O)N(R^{bb})$_2$、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO$_2$R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})$_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})$_2$、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})$_2$、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})$_2$、-C(=O)NR^{bb}SO$_2$R^{aa}、-NR^{bb}SO$_2$R^{aa}、-SO$_2$N(R^{bb})$_2$、-SO$_2$R^{aa}、-SO$_2$OR^{aa}、-OSO$_2$R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})$_3$、-OSi(R^{aa})$_3$、-C(=S)N(R^{bb})$_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)$_2$R^{aa}、-OP(=O)$_2$R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})$_2$、-OP(=O)(R^{aa})$_2$、-OP(=O)(OR^{cc})$_2$、-P(=O)$_2$N(R^{bb})$_2$、-OP(=O)$_2$N(R^{bb})$_2$、-P(=O)(NR^{bb})$_2$、-OP(=O)(NR^{bb})$_2$、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})$_2$、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})$_2$、-P(R^{cc})$_2$、-P(R^{cc})$_3$、-OP(R^{cc})$_2$、-OP(R^{cc})$_3$、-B(R^{aa})$_2$、-B(OR^{cc})$_2$、-BR^{aa}(OR^{cc})、C$_{1-10}$烷基、C$_{1-10}$鹵烷基、C$_{2-10}$烯基、C$_{2-10}$炔基、C$_{3-10}$碳環基、3至14員雜環基、C$_{6-14}$芳基及5至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；或碳原子上之兩個孿氫經基團=O、=S、=NN(R^{bb})$_2$、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)$_2$R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}置換；

R^{aa}之各實例係獨立地選自C$_{1-10}$烷基、C$_{1-10}$鹵烷基、C$_{2-10}$烯基、C$_{2-10}$炔基、C$_{3-10}$碳環基、3至14員雜環基、C$_{6-14}$芳基、及5至14員雜芳基，或兩個R^{aa}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{bb}之各實例係獨立地選自氫、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)_2N(R^{cc})_2$、-$P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或兩個R^{bb}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{cc}之各實例係獨立地選自氫、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5至14員雜芳基，或兩個R^{cc}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{dd}之各實例係獨立地選自鹵素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{ee}、-$ON(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_3{}^+X^-$、-$N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-$C(=O)R^{ee}$、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-$OC(=O)R^{ee}$、-OCO_2R^{ee}、-$C(=O)N(R^{ff})_2$、-$OC(=O)N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、-$C(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、-$SO_2N(R^{ff})_2$、-$SO_2R^{ee}$、-$SO_2OR^{ee}$、-$OSO_2R^{ee}$、-$S(=O)R^{ee}$、-$Si(R^{ee})_3$、-$OSi(R^{ee})_3$、-$C(=S)N(R^{ff})_2$、-$C(=O)SR^{ee}$、-$C(=S)SR^{ee}$、-$SC(=S)SR^{ee}$、-$P(=O)_2R^{ee}$、-

$P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、3至10員雜環基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個彎R^{dd}取代基可接合以形成=O或=S；

R^{ee}之各實例係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3至10員雜環基、及5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；

R^{ff}之各實例係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、3至10員雜環基、C_{6-10}芳基及5至10員雜芳基，或兩個R^{ff}基團接合以形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；且

R^{gg}之各實例獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-ON(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_3{}^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$烷基$)_2{}^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$烷基$)^+X^-$、$-NH_3{}^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$烷基$)$、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、$-SS(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)C(=O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$烷基$)$、-

$OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$烷基)、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OC(NH)NH(C_{1-6}$烷基)、$-OC(NH)NH_2$、$-NHC(NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、$-Si(C_{1-6}$烷基$)_3$、$-OSi(C_{1-6}$烷基$)_3$、$-C(=S)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$C(=S)NH(C_{1-6}$烷基)、$C(=S)NH_2$、$-C(=O)S(C_{1-6}$烷基)、$-C(=S)SC_{1-6}$烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$烷基、$-P(=O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-P(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OP(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OP(=O)(OC_{1-6}$烷基$)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基；或兩個孿R^{gg}取代基可接合以形成=O或=S；其中X^-為抗衡離子。

其他定義

【0133】「醫藥上可接受」意指由聯邦或州政府之監管機構或除美國外之國家之對應機構批准或可批准，或於美國藥典或其他一般知曉之藥典中所列用於動物及更特定言之人類者。

【0134】「醫藥上可接受之鹽」係指為醫藥上可接受且具有本發明化合物之所需藥理活性之本發明化合物之鹽。特定言之，此等鹽係無毒，可為無機或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。具體而言，此等鹽包括：(1)與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者之無機酸形成之酸加成鹽；或與諸如以下之有機酸形成之酸加成鹽：乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯

磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、四丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏酸及類似者；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子，例如，鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子置換；或與無機鹼，諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及類似者配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及類似者；及當化合物含有鹼性官能基時，無毒有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及類似者。術語「醫藥上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受之陽離子抗衡離子。此等陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及類似者例示。參見，例如，Berge等人，*J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

【0135】「醫藥上可接受之載劑」係指為醫藥上可接受之物質能向個體或在個體上投與之組合物、載劑、稀釋劑及試劑。醫藥上可接受之載劑可涉及將標的劑自身體之一個器官或部分攜帶或運送至身體之另一個器官或部分。載劑可呈固體、半固體或液體稀釋劑、乳霜或膠囊之形式。可將活性成分與醫藥上可接受且與活性成分相容之賦形劑混合且以適用於本文中所述治療方法之量。適宜賦形劑為(例如)水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇或類似者及其組合。

【0136】設想投與之「個體」包括(但不限於)人類個體(即，任何年齡組之男性或女性，例如，小兒科個體(例如，嬰兒、兒童、少年)或成人個體(例如，年輕成人、中年成人或老年成人))及/或非人類動物，例如，哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，食蟹猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿

羊、山羊、齧齒動物、貓及/或狗。於某些實施例中，該個體為人類。於某些實施例中，該個體為非人類動物。

【0137】於某些實施例中，在氧原子上存在之取代基為氧保護基(亦稱作羥基保護基)。氧保護基包括(但不限於)-R^{aa}、-$N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$S(=O)R^{aa}$、-SO_2R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$及-$P(=O)(NR^{bb})_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}係如本文中所定義。氧保護基係此項技術中熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts，第3版，John Wiley & Sons, 1999 (其以引用的方式併入本文中)中詳細描述之彼等。

【0138】示例性氧保護基包括(但不限於)甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧乙氧基甲基(MEM)、苄基(Bn)、三異丙基甲矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基甲矽烷基(TBDMS)、第三丁基甲氧基苯基甲矽烷基(TBMPS)、甲磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0139】於某些實施例中，氮原子上存在之取代基為胺基保護基(本文中亦稱作氮保護基)。胺基保護基包括(但不限於)-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)OR^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-$S(=O)_2R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3至14-員雜環基、C_{6-14}芳基及5至14-員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取

代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}係如本文中所定義。胺基保護基係此項技術中熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts，第3版，John Wiley & Sons, 1999 (其以引用的方式併入本文中)中詳細描述之彼等。

【0140】示例性胺基保護基包括(但不限於)醯胺基(例如，-C(=O)R^{aa})，其包括(但不限於)甲醯胺及乙醯胺；胺基甲酸酯基(例如，-C(=O)OR^{aa})，其包括(但不限於)胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸第三丁酯(BOC)及胺基甲酸苄酯(Cbz)；磺醯胺基(例如，-S(=O)$_2R^{aa}$)，其包括(但不限於)對甲苯磺醯胺(Ts)、甲磺醯胺(Ms)及*N*-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)。

【0141】本文中可互換使用疾病、病症及病狀。

【0142】如本文中所用，及除非另有指定，否則術語「治療(treat/treating/treatment)」設想當個體患有特定疾病、病症或病狀時發生之動作，其降低該疾病、病症或病狀之嚴重度，或延遲或減慢該疾病、病症或病狀之進展。於替代實施例中，本發明設想在個體開始患有特定疾病、病症或病狀之前投與本發明之化合物作為預防。

【0143】一般而言，化合物之「有效量」係指足以引起所需生物反應之量。如由一般技術者所瞭解，本發明之化合物之有效量可取決於如以下之此等因素變化：所需生物終點、化合物之藥物動力學、正在治療之疾病、投與模式、及個體之年齡、體重、健康及狀況。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

【0144】如本文中所用，及除非另有指定，否則化合物之「治療上有效量」為足以提供治療疾病、病症或病狀之治療效益或延遲或最小化與

該疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀之量。化合物之治療上有效量意指單獨或與其他療法組合之治療劑之量，其提供治療疾病、病症或病狀之治療效益。術語「治療上有效量」可涵蓋改善總體療法、減少或避免疾病或病狀之症狀或原由、或增強另一種治療劑之療效之量。

【0145】 如本文中所用，及除非另有指定，否則化合物之「預防上有效量」為足以預防疾病、病症或病狀，或與該疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀或防止其復發之量。化合物之預防上有效量意指單獨或與其他藥劑組合之治療劑之量，其提供預防疾病、病症或病狀之預防效益。術語「預防上有效量」可涵蓋改善總體預防或增強另一種預防劑之預防功效之量。

【0146】 如本文中所用，及除非另有指定，否則「藥物動力學」可被定義為藥物之身體吸收、分佈、代謝及排泄之研究。「藥物動力學」亦可被定義為藥物與身體之就其吸收、分佈、代謝及排泄而言之特徵性相互作用；或為涉及藥物進入身體、在身體周圍移動及自身體消除之方式之藥理學分支。

實例

【0147】 為了更充分理解本文中所述之本發明，闡述下列實例。提供本申請案中所述之合成及生物學實例以說明本文中所提供之化合物、醫藥組合物及方法且不以任何方式解釋為限制其範圍。

材料及方法

【0148】 本文中所提供之化合物可使用下列一般方法及程序自容易獲得之起始物質製備。應瞭解，除非另有指定，否則在典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)既定之情況

下，亦可使用其他製程條件。雖然最佳反應條件可隨著使用之特定反應物或溶劑變化，但是此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化確定。

【0149】 此外，如對熟習此項技術者顯然，習知保護基可係必要以防止某些官能基經歷非所需反應。針對特定官能基之適宜保護基以及用於保護及脫去保護基之適宜條件之選擇係此項技術中熟知。例如，許多保護基及其引入及移除述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第2版，Wiley, New York, 1991及其中引用之參考文獻中。

【0150】 本文中所提供之化合物可藉由已知標準程序分離及純化。此等程序包括(但不限於)再結晶、管柱層析法、HPLC或超臨界流體層析法(SFC)。關於製備本文中已列出之代表性哌啶詳細呈現下列反應圖。本文中所提供之化合物可由熟習有機合成技術者自已知或可市面上購得之起始物質及試劑製備。可用於本文中所提供之對映異構體/非對映異構體之分離/純化之示例性對掌性管柱包括(但不限於) CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ及CHIRALCEL® OK。

【0151】 本文中報告之^{1}H-NMR (例如，針對約0.5至約10 ppm之δ (ppm)之間之區域)將理解為化合物之NMR光譜之示例性解釋(例如，示例性峰積分)。

【0152】 LCMS/LC之示例性一般方法：ELSD：30-90AB_2 min。Lcm. (流動相：1.5 mL/4L TFA/水(溶劑A)及0.75 mL/4L TFA/乙腈(溶劑B)，使用溶離梯度30%至90% (溶劑B)歷時0.9分鐘及保持在90%下0.6分

鐘，在1.2 mL/min之流率下；管柱：Xtimate C18 2.1*30 mm，3 μm；波長：UV 220 nm；管柱溫度：50℃；MS電離：ESI；檢測器：PDA&ELSD)

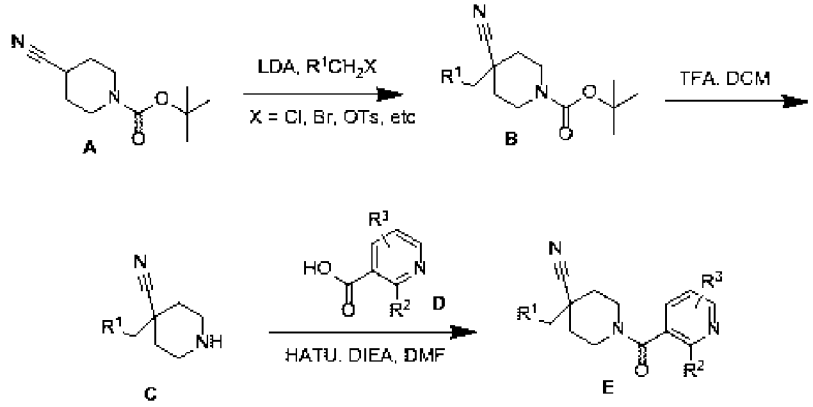
縮寫

【0153】ACN：乙腈；AcOK或KOAc：乙酸鉀；AUC：曲線下面積；sec-BuLi：第二丁基鋰；BSA：雙(三甲基甲矽烷基)乙醯胺；BuOH：丁醇；BPO：過氧化苯甲醯；n-BuLi：正丁基鋰；CAN：硝酸鈰銨；CYP46A1：膽固醇24-羥化酶；DIPEA或DIEA：二異丙基乙胺；DEA：二乙醇胺；DME：二甲氧基乙烷；DMF：二甲基甲醯胺；DCM：二氯甲烷；DMA：二甲基乙醯胺；DIPA：二異丙胺；DMSO：二甲亞碸；EDCI：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺；EtOH：乙醇；EtOAc：乙酸乙酯；HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽；HBSS：漢克氏(hank's)平衡鹽溶液；HOBt：羥基苯并三唑；HSS：高強度二氧化矽；IPA：異丙醇；LC：液相層析法；LDA：二異丙基胺基鋰；MeOD：氘代甲醇；MeCN：乙腈；MS：質譜法；MDCK：馬丁-達比(madin-darby)犬腎細胞；MDR1：多重抗藥性突變；MeOH：甲醇；NADPH：二氫菸鹼醯胺-腺嘌呤二核苷酸磷酸；NBS：N-溴琥珀醯亞胺；NMR：核磁共振；*i*-Pr_2O：二異丙醚；$Pd_2(dba)_3$：參(二伸苄基丙酮)二鈀(0)；$Pd(OAc)_2$：乙酸鈀(II)；$Pd(dppf)Cl_2$：(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II)；PE：石油醚；PET：聚乙烯膜；PK：藥物動力學；PO：經口；RFU：相對螢光單位；TEA：三乙胺；TFA：三氟乙酸；THF：四氫呋喃；TQ：三重四極；UPLC：超效液相層析法。

*實例1.*一般合成反應圖

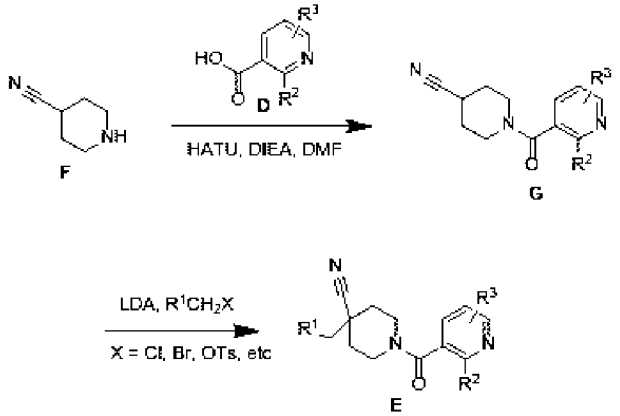
【0154】 本發明之化合物可根據下列反應圖1及2中概述之方法製備。如反應圖1中所說明，經保護之4-氰基哌啶**A**可經空間位阻鹼(諸如LDA)處理，接著添加烷基鹵化物或苄基鹵化物(或甲苯磺酸酯)以得到4,4-二取代之經保護之哌啶**B**。脫去保護基以得到哌啶**C**及隨後與酸**D**醯胺偶合，得到本發明之目標化合物**E**。

反應圖1

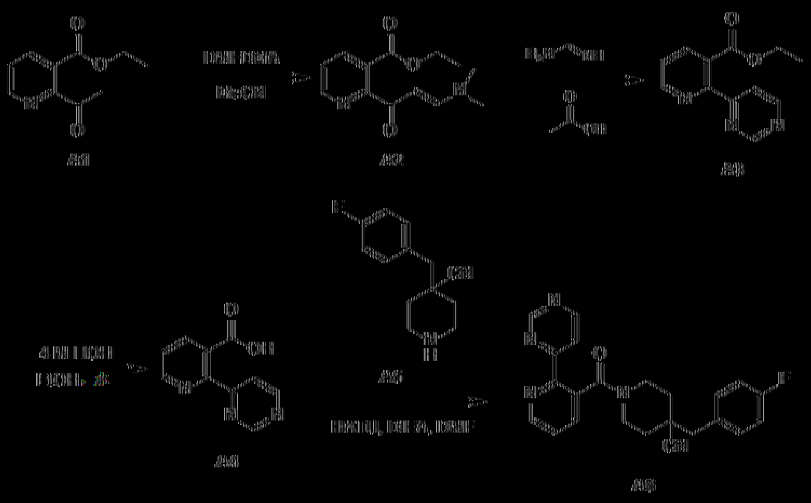


【0155】 或者，如反應圖2中所示，4-氰基哌啶**F**與酸**D**醯胺偶合，得到醯胺**G**。藉由將氰基哌啶**G**用空間位阻鹼(諸如LDA)處理接著添加烷基鹵化物或苄基鹵化物(或甲苯磺酸酯)之烷基化反應，得到目標化合物**E**。

反應圖2



實例2. 合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)



合成A2

[0156] 在25℃下，向含於MeCN (27 mL)中之2-乙醯基茶鹼酸乙酯(2.7 g，13.9 mmol)之溶液中以一份式添加DMF-DMA (27 mL)。將混合物在85℃下攪拌2小時以得到溶液。將反應混合物濃縮以得到呈油之(E)-2-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)茶鹼酸乙酯(3.3 g)及直接用於下個步驟。

合成A3

[0157] 在25℃下，向含於n-BuOH (30 mL)中之(E)-2-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)茶鹼酸乙酯(3.3 g，13.3 mmol)及乙胺(9.96 g，166 mmol)之溶液中以一份式添加DIPEA (30 mL)。將混合物在120℃下攪拌40小時，得到溶液。將殘餘物倒入水(50 mL)及飽和$NaHCO_3$ (18 mL)中。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取及將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈紅色油之2-(嘧啶-4-基)茶鹼酸乙酯(2.3 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.29-9.12 (m, 1H), 9.01-8.86 (m, 1H), 8.83-8.68 (m, 1H), 8.17-7.94 (m, 2H), 7.58-7.38 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

合成A4

【0158】 將含於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(2.3 g，10.0 mmol)及$LiOH·H_2O$ (629 mg，15.0 mmol)之懸浮液在25℃下攪拌2小時，以得到懸浮液。將混合物濃縮，及將殘餘物於真空乾燥烘箱中在70℃下乾燥2小時及然後在100℃下乾燥10分鐘，以得到呈固體之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(2.48 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.16-9.03 (m, 1H), 8.84-8.72 (m, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H)。

合成A5

【0159】 步驟1. 在-70℃下，向含於THF (4 mL)中之DIPA (642 mg，6.3 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.53 mL，2.5M含於己烷中，6.3 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌1小時。向冰冷(0℃)之此LDA溶液中添加含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.33 g，6.3 mmol)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-氟苯(1 g，5.3 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中，及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2 g呈固體之產物。將殘餘物藉由矽膠急驟層析法使用0至30% EtOAc及PE之梯度溶離純化，以得到呈固體之4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(1.6 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 7.03 (t), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 11H)。

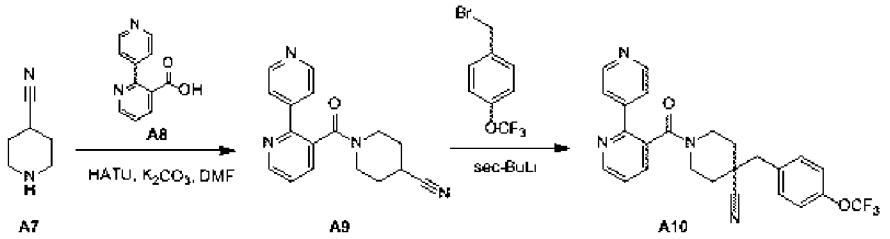
【0160】 步驟2. 向含於DCM (10 mL)中之4-氰基-4-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.9 mmol)之溶液中添加TFA (527 mg，4.7

mmol)。將混合物在10℃下攪拌3小時。添加飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)以調整pH至8及將水層用DCM (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到呈油之4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(200 mg，99%)。

合成A6

【0161】向在0℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(138 mg，0.7 mmol)之溶液中添加HATU (208 mg，0.5 mmol)及DIPEA (176 mg，1.4 mmol)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘及然後添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(100 mg，0.5 mmol)之溶液。將反應在10℃下攪拌2小時及然後與重複反應合併。添加水(30 mL)及將水層用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法(CH_2Cl_2/MeOH 10/1)純化得到160 mg油，將其進一步藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 5 μm。條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；25 mL/min之流率)純化，以得到呈固體之4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(118.8 mg，32%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*, t = 80℃) δ_H 9.10 (s, 1H), 8.97 (d), 8.79 (t), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度>=99%，MS ESI針對$C_{23}H_{21}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值402，實測值402。

實例3.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(A10)



合成A9

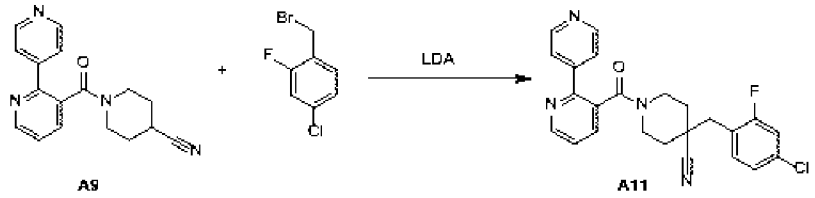
【0162】 向含於THF (10.6 mL)及DMF (106 mL)之混合物中之哌啶-4-甲腈三氟乙酸(2.37 g，10.6 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(2.2 g，10.6 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(4.39 g，31.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時及然後添加HATU (4.22 g，11.1 mmol)及在室溫下繼續攪拌2小時。將混合物用EtOAc (250 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2x60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B (乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50% MeCN (5 CV)，50% MeCN (3 CV))純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈發泡體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(2.33 g，7.97 mmol，75%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值293.2，實測值293.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)：δ 8.78 (d, 1 H); 8.69 (m; 2 H); 7.93-7.87 (m; 1 H); 7.54-7.60 (m; 3 H); 3.88 (s; 1 H); 3.2 (m; 1 H); 3.12 (m; 0.5 H); 2.79 (s; 2 H); 2.8 (s; 0.5);1.9-1.5 (m; 3 H); 1.3 (m; 1 H); 0.66 (s; 0.4 H)。

合成A10

【0163】 在-78℃下，向含於THF (1.97 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(116.2 mg，396 μmol)之溶液中添加sec-BuLi (1.4M含於環己烷中，367 μL，514 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加固體1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(131 mg，514 μmol)及將反應混合

物在-78℃下攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。添加水及將混合物用EtOAc萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(30 mg，77 μmol，17.4%，90%)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(11.2 mg，32 μmol，7.2%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值467.2，實測值467.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.79 (m; 2 H); 8.66 (s; 1 H); 7.92 (s; 1 H); 7.79 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.38 (s; 1 H); 7.25 (m; 3 H); 4.69 (s; 1.2 H); 3.4 (m, 0.4 H); 3.11 (s; 0.8 H); 2.94 (s; 1.7 H); 2.72 (m; 1.7 H); 2.57 (m; 0.6 H); 1.91 (d; 1 H); 1.63 (s; 1 H); 1.45 (s; 0.5 H); 1.29 (s; 0.6 H); 0.10 (s; 0.5 H)。

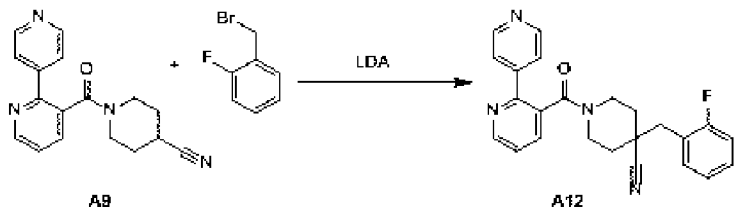
實例4.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A11)



【0164】 在-78℃下，向含於THF (1.32 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(116 mg，396 μmol)之溶液中添加含於THF中之2M LDA (217 μL，435 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(56.6 μL，407 μmol)及將反應混合物在-78℃下攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，過濾及將

有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(55 mg，90%純度)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(35 mg，80.4 μmol，20%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值435.1，437.1，實測值435.1，437.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (dd; 1 H); 8.73 (m; 2 H); 7.91 (m; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (t; 1 H); 7.30 (m; 1 H); 7.17-7.22 (m; 2 H); 4.70 (s; 1.2 H); 3.39 (s; 0.5 H); 3.11 (m; 0.6 H); 2.96 (s; 1.5 H); 2.60-2.76 (m; 2.2 H); 1.93 (s; 1 H); 1.66 (m; 1.2 H); 1.47 (m; 0.6 H); 1.27 (s; 0.6 H); 0.18 (s; 0.5 H)。

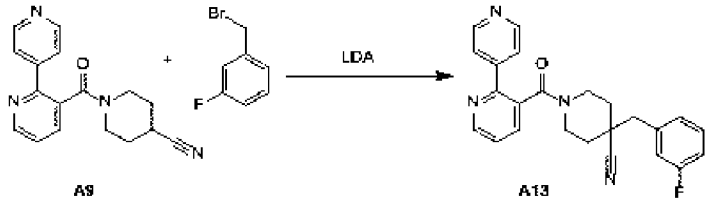
實例5. 合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A12)



【0165】 在-78℃下，向含於THF (1.14 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(100 mg，342 μmol)之溶液中添加LDA (2M含於THF中，188 μL，376 μmol)。將反應混合物攪拌30分鐘及然後以一份式添加1-(溴甲基)-2-氟苯(66.5 mg，352 μmol)及在-78℃下繼續攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋及藉由過濾移除固體及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱

上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(50 mg，90%純度)。將物質進一步藉由HPLC純化，以得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(20 mg，49.9 μmol，14.7%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (d; 1 H); 8.69 (m; 2 H); 7.91 (m; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.30-7.33 (br; 2 H); 7.07-7.16 (m; 2 H); 4.70 (br; 1.2 H); 3.10 (m; 0.7 H); 2.97 (s; 1.6 H); 2.73 (m; 1.6 H); 2.62-2.65 (m; 0.8 H); 1.93 (s; 1.2 H); 1.76 (s; 0.4 H); 1.66 (s; 0.7 H); 1.48 (d; 0.6 H); 1.29 (s; 0.6 H); 0.22 (s; 0.5 H)。

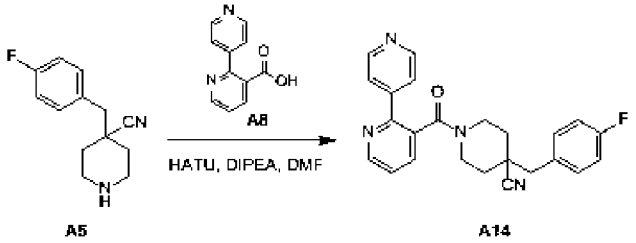
實例6.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(A13)



【0166】 在-78℃下，向含於THF (1.14 mL)中之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}哌啶-4-甲腈(100 mg，342 μmol)之溶液中添加LDA (2M含於THF中，188 μL，376 μmol)及將反應混合物攪拌30分鐘。以一份式添加1-(溴甲基)-3-氟苯(43.1 μL，352 μmol)及將反應混合物在-78℃下攪拌2小時及然後升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，藉由過濾移除固體及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中及在12 g C18逆相管柱上使用梯度溶離純化。溶劑A為0.1%碳酸銨/水；溶劑B為乙腈；及梯度

為20%溶劑B (5 min)，20%至100%溶劑B (15 min)及100%溶劑B (5 min)以得到呈固體之產物(50 mg，90%純度)。進一步藉由HPLC純化，得到呈固體之1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(15 mg，37.4 μmol，11%產率，99%純度)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.1，實測值401.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.80 (m; 1 H); 8.75-8.66 (m; 2 H); 7.93 (s; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.33 (m; 1 H); 7.03 (s; 3 H); 4.69 (s; 1.2 H); 3.4 (s; 0.5 H); 3.1 (m; 0.6 H); 2.92 (m; 1.5 H); 2.73 (s; 1.5 H); 2.68 (m; 0.6 H); 1.91 (d; 1 H); 1.62 (m; 1.3 H); 1.41 (m; 0.5 H); 1.28 (m; 0.5 H); 0.01 (m; 0.5 H)。

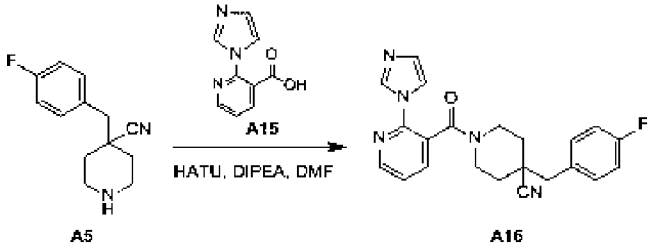
實例7.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A14)



【0167】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸二鹽酸鹽(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫下攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(45 mg，28%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^{1}H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.79 (d; 1 H); 8.75 (s; 1 H); 8.66 (s; 1 H); 7.90 (s; 1 H); 7.60 (d, 2 H); 7.55 (s; 2

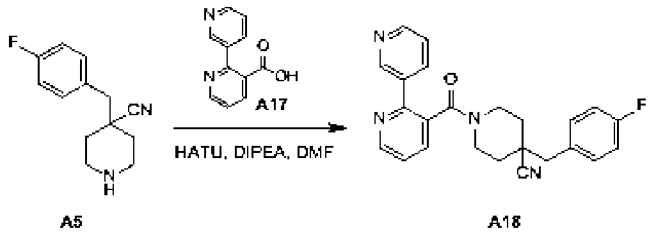
H); 7.27 (s; 1 H); 7.16 (t; 3 H); 4.51 (t; 1 H); 3.34 (s; 0.5 H); 3.18 (d; 0.5 H); 2.98 (t; 0.5 H); 2.88 (s; 1 H); 2.79 (t; 0.5 H); 2.66 (t; 1 H); 2.55 (s; 0.5 H); 1.81-1.82 (m; 0.5 H); 1.64 (m; 1 H); 1.52 (d, 0.5 H); 1.40 (d; 0.5 H); 1.23 (t; 0.5 H); 0.14 (t; 0.5 H)。

實例8.合成1-(2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A16)



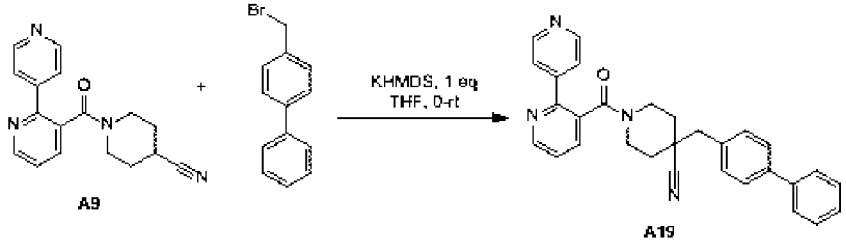
【0168】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼酸(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，得到呈固體之1-(2-(1H-咪唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(106 mg，70%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值390.2，實測值390.2。^{1}H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.61 (dd, 1 H); 8.21 (s; 1 H); 7.84 (d, 1 H); 7.61 (s; 1 H); 7.44 (dd, 1 H); 7.18 (dd, 2 H); 7.02 (t, 2 H); 4.83 (d, 1 H); 3.12 (d, 1.5 H); 2.95 (t, 1 H); 2.70 (d, 0.5 H); 2.58 (d, 0.5 H); 1.90 (d, 0.5 H); 1.46 (m; 1.5 H); 0.09 (m; 0.5 H)。

實例9.合成1-([2,3'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A18)



【0169】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、[2,3'-聯吡啶]-3-甲酸二鹽酸鹽(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (3 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)並在室溫攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，得到呈固體之1-([2,3'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(125 mg，80%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值401.2，實測值401.2。^1H NMR, (400 MHz, DMSO-*d6*)：旋轉異構體之混合物：8.74-8.82 (m; 2 H); 8.68 (m; 1 H); 8.62 (m; 1 H); 7.95 (m; 2 H); 7.54 (m; 2 H); 7.27 (m; 1 H); 7.16 (d, 3 H); 4.49 (m; 1 H); 3.31 (m; 0.5 H); 3.17 (d, 0.5 H); 2.87 (m; 1.5 H); 2.76 (t, 0.5 H); 2.64 (m; 1 H); 2.56 (d, 0.5 H); 1.81 (t, 1 H); 1.62 (m; 1 H); 1.49 (d, 0.5 H); 1.39 (d, 0.5 H); 1.07 (m; 0.5 H); -0.01 (t, 0.5 H)。

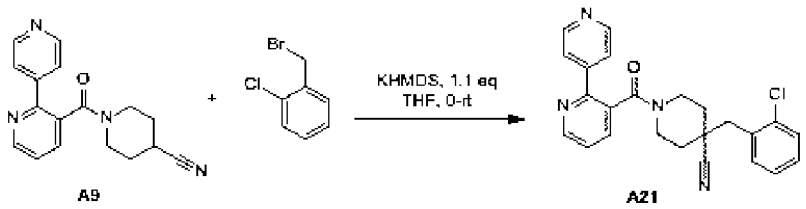
實例10.合成4-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(A19)



【0170】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於

THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及然後添加4-(溴甲基)-1,1'-聯苯(0.41 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之4-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(73 mg，46%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值459.2，實測值459.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.76-8.79 (m, 2 H); 8.66 (s, 1 H); 7.97 (s, 0.5 H); 7.90 (s, 0.5 H); 7.78 (s, 1 H); 7.66 (s, 1 H); 7.57 (d, 5 H); 7.42 (t, 2 H); 7.24-7.34 (m, 3 H); 4.69 (m, 2 H); 3.38 (d, 0.5H); 3.25 (d, 0.5 H); 3.10 (t, 0.5 H); 2.94 (s, 1.5 H); 2.73 (d, 1 H); 2.56 (d, 0.5 H); 1.94 (d, 1 H); 1.65 (m, 2 H); 1.45 (d, 0.5 H); 1.29 (t, 0.5 H); 0.12 (t, 0.5 H)。

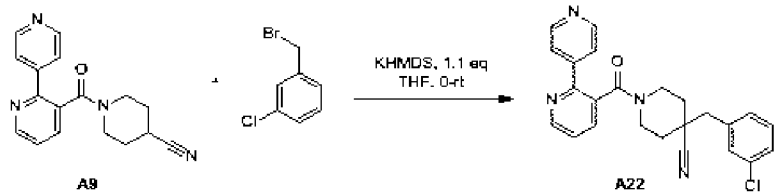
實例11. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(A21)



【0171】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及添加1-(溴甲基)-2-氯苯(0.32 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%

至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(68 mg，48%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值417.1，實測值417.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd, 1 H); 8.70 (s, 2 H); 7.98 (s, 0.5 H); 7.90 (s, 0.5 H); 7.78 (s, 1 H); 7.66 (s, 0.5 H); 7.60 (s, 1 H); 7.40-7.42 (m, 1.5 H); 7.27-7.29 (m, 2 H); 4.71 (m, 1 H); 3.39 (d, 0.5 H);3.24 (m, 0.5 H); 3.12 (m, 1 H); 2.94 (m, 0.5 H); 2.85 (s; 1 H); 2.81 (s, 0.5 H); 2.73 (m, 0.5 H); 1.91 (m, 1 H); 1.71 (s; 0.5 H); 1.50 (d, 0.5 H); 1.35 (t, 0.5 H); 0.32 (t, 0.5 H)。

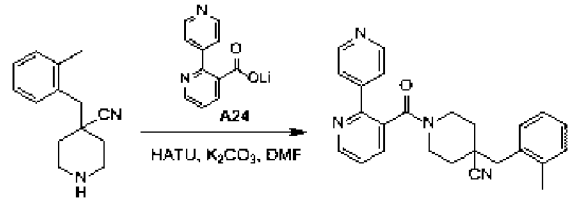
實例12. 1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氯苄基)哌啶-4-甲腈(A22)



【0172】 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0℃及添加六甲基二矽氮烷鉀(0.37 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時及添加1-(溴甲基)-3-氯苯(0.32 mmol)及在0℃下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到固體(32 mg，22%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值417.1，實測值417.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd; 1 H); 8.71 (d; 2 H); 7.97 (m; 1 H); 7.91 (m; 1 H); 7.77 (s; 1 H); 7.66 (br s; 1 H); 7.60 (m; 1 H); 7.31 (d; 2 H); 7.21 (s; 1 H); 7.11

(s; 1 H); 4.69 (m; 1 H); 3.39 (d; 0.5 H); 3.25 (d; 0.5 H); 3.10 (t; 0.5 H); 2.90-2.98 (m; 1 H); 2.69-2.75 (m; 1 H); 2.54 (d; 0.5 H); 1.91 (d; 1 H); 1.71 (m; 0.5 H); 1.62 (s; 0.5 H); 1.40 (d; 0.5 H); 1.28 (t; 0.5 H); 0.07 (t; 0.5 H)。

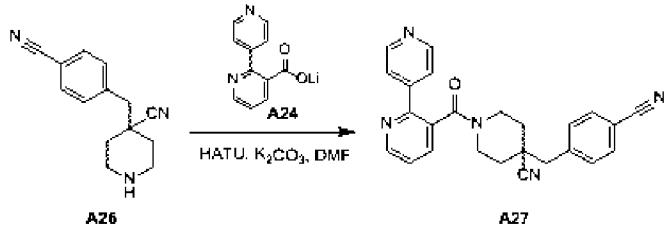
實例13. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(A25)



【0173】 向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽(100 mg，0.30 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(65.8 mg，0.32 mmol)之懸浮液中添加無水碳酸鉀(126 mg，0.91 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (121 mg，0.32 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0%至100% MeOH (含10% NH_4OH)/DCM)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(101 mg，0.25 mmol，83%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值397.2，實測值397.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：旋轉異構體之混合物：8.79 (d; 1 H); 8.70 (d; 2 H); 7.88-7.96 (m; 1 H); 7.64 (s; 1 H); 7.56 (d; 2 H); 7.11-7.17 (m; 3 H); 4.51-4.60 (m; 1 H); 3.31 (br s; 0.7 H);3.17 (d; 0.4 H); 2.87-3.00 (m; 1.2 H); 2.60-2.80 (m; 2 H); 2.33 (s; 1.2 H); 2.24 (s; 1.5 H); 1.89 (d; 0.8 H); 1.67-1.79 (m; 1.1 H); 1.49 (d; 0.4 H); 1.19-1.26 (m; 0.6 H); 0.20 (t; 0.3

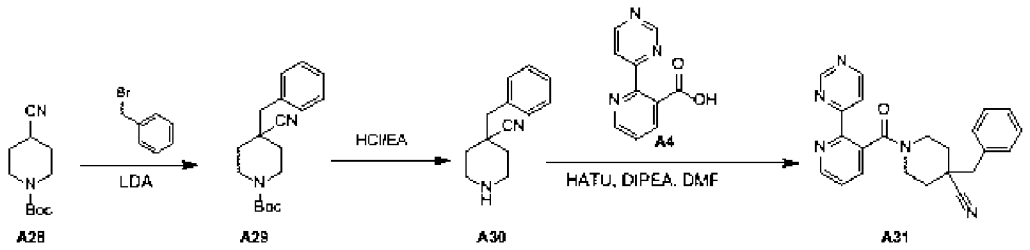
H)。

實例14.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈(A27)



【0174】向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽(104 mg，0.31 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(66.3 mg，0.32 mmol)之懸浮液中添加無水碳酸鉀(127 mg，0.92 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (122 mg，0.32 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用EtOAc (15 mL)稀釋，通過玻璃棉過濾及將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0%至100% MeOH與10% NH_4OH/DCM)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氰基苄基)哌啶-4-甲腈(89 mg，0.21 mmol，70%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值408.2，實測值408.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：旋轉異構體之混合物：8.79 (s; 1 H); 8.70 (d; 2 H); 7.90 (t; 1 H); 7.82 (d; 2 H); 7.53-7.61 (m; 4 H); 7.40 (dd; 2 H); 4.51 (t; 1 H); 3.17-3.28 (m; 1.2 H); 3.00 (s; 1.6 H); 2.62-2.82 (m; 2.8 H); 1.82-1.85 (m; 1.1 H); 1.62-1.73 (m; 1 H); 1.41-1.54 (m; 1 H); 1.22-1.29 (m; 0.5 H); 0.19 (t; 0.3 H)。

實例15.合成4-苄基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A31)



合成A29

【0175】 在-70℃下，向含於THF (40 mL)中之DIPA (5.75 g，56.9 mmol)之溶液中添加BuLi (22.7 mL，2.5M含於己烷中，56.9 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌30分鐘以得到LDA溶液。向冰冷(0℃) LDA溶液中添加含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，47.5 mmol)之溶液。於0℃下攪拌0.5小時後，添加(溴甲基)苯(9.73 g，56.9 mmol)。將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-苄基-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，70.4%產率)及直接用於下個步驟。

合成A30

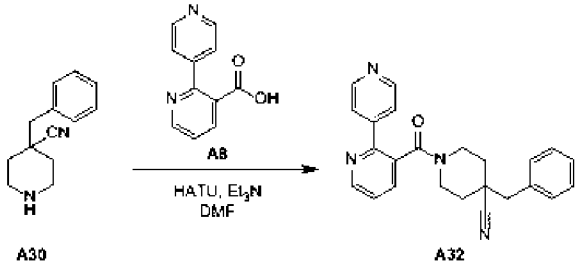
【0176】 向4-苄基-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 g，33.2 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液中添加40 mL之含4M HCl之EtOAc。將混合物在25℃下攪拌16小時及在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-苄基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(5.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.20- 9.66 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H), 3.55 (d, 2H) 3.28 - 3.07 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.25-1.97 (m, 4H)。

合成A31

【0177】 在10至15℃下，向含於DMF (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸

鹼酸(203 mg，1.00 mmol)及HATU (384 mg，1.00 mmol)之溶液中添加DIPEA (435 mg，3.36 mmol)及4-苄基哌啶-4-甲腈-HCl (200 mg，0.844 mmol)。將混合物在10至15℃下攪拌12小時，倒入冰水(60 mL)中並攪拌1分鐘。將水相用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取及將合併之有機相用鹽水(3 x 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (製備型HPLC方法，儀器：Gilson GX-281液體處理器，Gilson 322泵，Gilson 156 UV檢測器；管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm，流動相A：水(0.04%$NH_3.H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)，流動相B：MeCN；梯度：B自29%至59%於10分鐘內，然後保持100% B持續2.5分鐘；流率：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm，254 nm)純化，以得到呈固體之4-苄基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(115.1 mg，0.3 mmol)。LC-MS純度99%，MS ESI針對$C_{23}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$計算值384.2，實測值384.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.17 (s, 0.5H), 8.98-8.95 (m, 1.5H), 8.79 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 0.5H), 3.29 (s, 1.5H), 3.00-2.88 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 1.75-1.67 (m, 3H)。

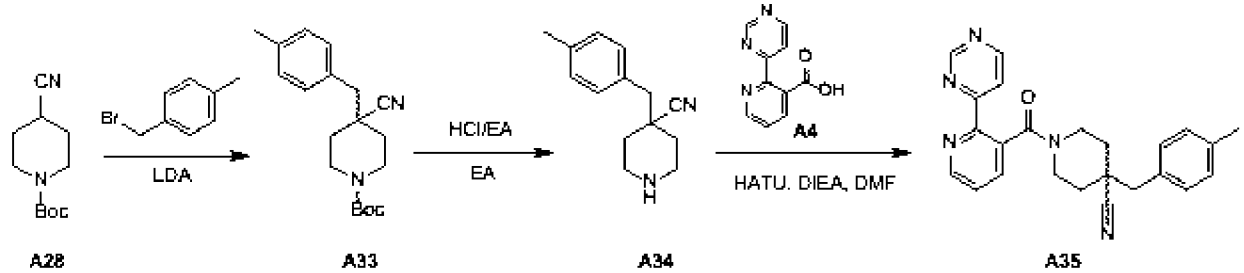
實例16.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苄基哌啶-4-甲腈(A32)



【0178】 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(0.3 g，1.49 mmol)、HATU (1.13 g，2.98 mmol)、三乙胺(452 mg，4.47 mmol)之溶液中添加4-苄基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(421 mg，1.78 mmol)。將混合物在

15℃下攪拌16小時及倒入冰水(60 mL)中並攪拌1分鐘。將水相用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取及將合併之有機相用鹽水(3 x 60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm)使用梯度溶離(條件A：10 mM NH_4HCO_3水溶液及條件B：乙腈)自41%至71% B歷時9.5分鐘，然後100% B持續2分鐘純化，以得到呈固體之1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苄基哌啶-4-甲腈(120 mg，21.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.84 - 8.76 (m, 2.4H), 8.75 - 8.67 (m, 0.6H), 7.80 - 7.72 (m, 2.4H), 7.63 - 7.54 (m, 0.6H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 0.5H), 7.16 - 7.07 (m, 1.5H), 4.88 - 4.67 (m, 1H), 3.26 - 2.16 (m, 0.2H), 3.14 - 2.98 (m, 1.5H), 2.97 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 0.8H), 2.50 - 2.38 (m, 0.8H), 1.99-1.91 (m, 0.2H), 1.91 - 1.80 (m, 0.8H), 1.66 (br s, 0.2H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 0.8H), -0.07 - -0.20 (m, 0.7H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}N_4O$ $[M+H]^+$計算值383.2，實測值383.2。

實例17.合成4-(4-甲基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A35)



合成A33

【0179】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及持續30分鐘以得到LDA溶液。向冰冷(0℃) LDA溶液

(28.4 mmol)中添加在0℃下之呈含於THF (10 mL)中之溶液之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)並攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-甲基苯(5.25 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-甲基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.1 g，81.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.15 (s, 4H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.89-0.85 (m, 2H)。

合成A34

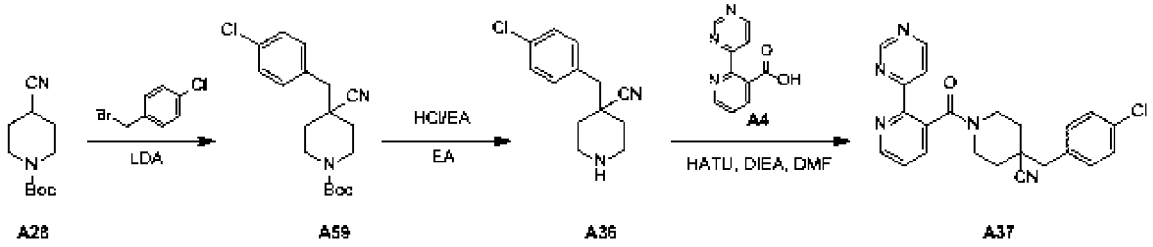
【0180】 向含於2 mL EtOAc中之4-氰基-4-(4-甲基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.59 mmol)之溶液中添加2 mL之4 M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-甲基苄基)哌啶-4-甲腈HCl鹽(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.17 (s, 4H), 3.53 (d, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 4H), 1.35-1.17 (m, 1H)。

合成A35

【0181】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)之溶液中添加HATU (452 mg，1.19 mmol)及DIEA (384 mg，2.98 mmol)。於15℃下攪拌10分鐘後，添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-甲基苄基)哌啶-4-甲腈(255 mg，1.19 mmol)之溶液並在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到

200 mg呈油之產物。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm)使用梯度溶離(條件A 10mM NH_4HCO_3水溶液及條件B乙腈)自36%至46% B歷時9.5分鐘純化，以得到呈固體之4-(4-甲基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(72.4 mg，36.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 8.72 (s, 0.7H), 8.30-8.18 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.17-7.09 (m, 4H), 4.98-4.63 (m, 1H), 3.72-3.02 (m, 3H), 2.99-2.75 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.17-1.96 (m, 1H), 1.91-1.57 (m, 3H)。LCMS純度>99%，MS ESI針對$C_{24}H_{24}N_5O$ $[M-H]^+$計算值398.1，實測值398.1。

實例18. 合成4-(4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A37)



合成A59

【0182】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA溶液(28.4 mmol)中添加在0℃下之含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)。然後添加1-氯-4-(氯甲基)苯(4.57 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度

溶離(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.7 g，84.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.30-3.94 (m, 2H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A36

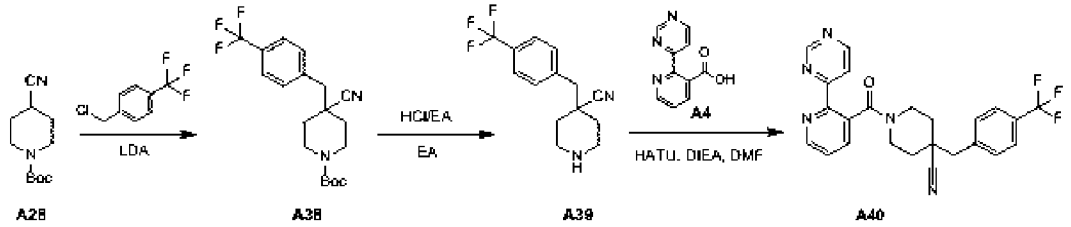
【0183】向含於2 mL EtOAc中之4-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.49 mmol)中添加2 mL之4M HCl之EtOAc溶液。將混合物在25℃下攪拌16小時及然後在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-氯苄基)哌啶-4-甲腈(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34 (d, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.21-2.01 (m, 4H)。

合成A37

【0184】向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.9941 mmol)之溶液中添加HATU (452 mg，1.19 mmol)及DIEA (384 mg，2.98 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。將含於DMF (3 mL)中之4-(4-氯苄基)哌啶-4-甲腈(279 mg，1.19 mmol)之溶液添加至反應混合物中並在15℃下攪拌2小時，然後用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37；結束B：47)純化，以得到呈固體之4-(4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(61.9 mg，31.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 8.96 (s, 0.6H), 8.91 (d,

0.6H), 8.87 (d, 0.4H), 8.76 (dd, 1H), 8.32-8.20 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.99-4.70 (m, 1H), 3.69-3.01 (m, 3H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 1 H)。LCMS純度99.1%，MS ESI針對$C_{23}H_{21}ClN_5O$ $[M+H]^+$計算值418.0，實測值418.0。

實例19.合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A40)



合成A38

【0185】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA (28.4 mmol)中添加在0℃下之含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)。然後添加1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯(5.52 g，28.4 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至20% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，57.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.61 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.30-4.03 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

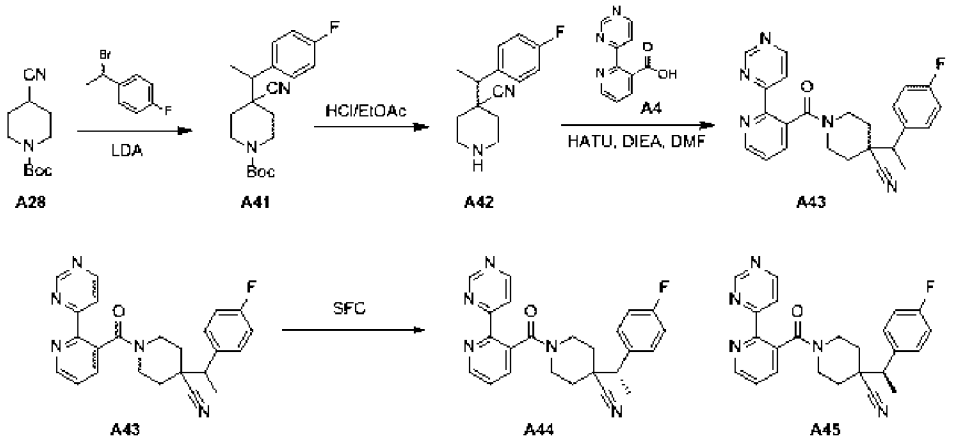
合成A39

【0186】 向4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.35 mmol)中添加2 mL之4M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(0.3 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.8 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.27 - 2.02(m, 4H), 1.38- 1.13 (m, 1H)。

合成A40

【0187】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(185 mg，0.9195 mmol)之溶液中添加HATU (418 mg，1.10 mmol)及DIEA (354 mg，2.75 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(295 mg，1.10 mmol)之溶液及將反應混合物在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*25 mm*5 μm)條件A 10 mM NH_4HCO_3水溶液，條件B乙腈；使用梯度溶離自40% B至50% B歷時9.5分鐘純化，以得到呈固體之1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈 (96.4 mg，48.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 9.05 (s, 0.6H), 8.96 - 8.82 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.50-7.36 (m, 3H), 5.04-4.72 (m, 1H), 3.70-3.18 (m, 2H), 3.17-2.91 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.56 (m, 3H)。LCMS純度>99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值452.1，實測值452.1。

實例20.合成(S)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A44)及(R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A45)



合成A41

【0188】 在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之DIPA (574 mg，5.68 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.27 mL，2.5M含於己烷中，5.68 mmol)及在0℃下攪拌30分鐘。添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之溶液及在0℃下攪拌0.5小時，接著添加1-(1-溴乙基)-4-氟苯(576 mg，2.84 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，31.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.26 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 3.34-3.92 (m, 2 H), 3.12-2.78 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.49-1.47 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.46 (m, 1 H), 1.39 (m, 1 H), 1.37-1.27 (m, 1 H)。

合成A42

【0189】 向含於EtOAc (10 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌

啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.752 mmol)之溶液中添加10 mL之4M HCl之EtOAc溶液。將混合物在25℃下攪拌16小時及在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(200 mg)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ_H ppm 7.45-7.36 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.24-3.13 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.96 (q, 1 H), 2.44 (dd, 1 H), 1.94-1.82 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.74-1.65 (m, 1 H), 1.51 (d, 3 H)。

合成A43

【0190】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (226 mg，0.596 mmol)及DIEA (192 mg，1.49 mmol)及在15℃下攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(160 mg，0.596 mmol)之溶液及將反應在15℃下攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮，以得到呈固體之產物(200 mg)。

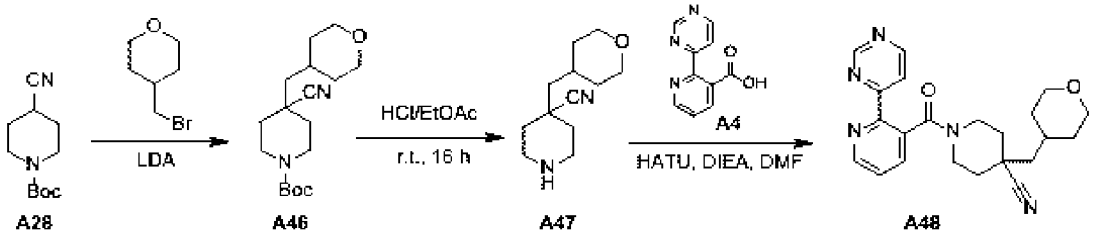
合成A44及A45

【0191】 將外消旋4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(200 mg)藉由SFC層析法使用DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm管柱)及利用25:75 0.1% NH_3H_2O:EtOH溶離；流率60 mL/min純化，以得到呈固體之(峰1，Rt = 2.82 min，71.3 mg)及呈固體之(峰2，Rt = 3.13 min，74.5 mg)。將產物(54.5 mg，0.1311 mmol)用EtOAc (30 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3 (30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到呈固體之對映異構體純化合物。(*S*)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 8.94 (s, 0.3 H), 8.92-8.83 (m, 1.4 H), 8.74 (m, 1 H), 8.30-8.19 (m, 1 H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.49-7.40 (m, 1 H), 7.26 (m, 1.4 H), 7.19 (m, 0.6 H), 7.12-7.03 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 5.00-4.64 (m, 1 H), 3.74-3.39 (m, 1 H), 3.38-2.91 (m, 2 H), 2.77-2.66 (m, 1 H), 2.43-2.23 (m, 0.5 H), 2.10-1.86 (m, 0.5 H), 1.85-1.57 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 3 H), 1.38-1.19 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.485。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值416.2實測值416.3。分析型SFC 100% de。

【0192】(*R*)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 8.95 (s, 0.3 H), 8.92-8.84 (m, 1.4 H), 8.75 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.50-7.41 (m, 1 H), 7.32-7.26 (m, 1.4 H), 7.22-7.15 (m, 0.6 H), 7.12-7.03 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.99 -4.63 (m, 1 H), 3.71 -3.39 (m, 1 H), 3.37-2.93 (m, 2 H), 2.81-2.62 (m, 1 H), 2.44-2.19 (m, 0.5 H), 2.11-1.85 (m, 0.5 H), 1.84-1.72 (m, 0.7 H), 1.71-1.67 (m, 0.3 H), 1.60-1.55 (m, 1 H), 1.54-1.43 (m, 3 H), 1.41 -1.22 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.485。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值416.2，實測值416.1。分析型SFC 100% de。

實例21.合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A48)



合成A46

【0193】 在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之DIPA (574 mg，5.68 mmol)之溶液中添加n-BuLi (2.27 mL，2.5M含於己烷中，5.68 mmol)。將混合物升溫至0℃並攪拌30分鐘。在0℃下，歷時0.5小時向LDA溶液(2.84 mmol)中添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)。然後添加4-(溴甲基)四氫-2H-哌喃(508 mg，2.84 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，倒入水(10 mL)中，及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ_H 4.28-4.00 (m, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.53 (d, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44-1.36 (m, 4 H)。

合成A47

【0194】 向含於EtOAc (10 mL)中之4-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.973 mmol)之溶液中添加10 mL之4M HCl之EtOAc溶液及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(218 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ_H 3.92 (dd, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.20 (td, 2H), 2.27 (d, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74(m, 4H), 1.66 (d, 2H), 1.34-1.34 (m, 2H)。

合成A48

【0195】 向在15℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸

(150 mg，0.7455 mmol)之溶液中添加HATU (339 mg，0.895 mmol)及DIEA (287 mg，2.23 mmol)並攪拌10分鐘。添加含於DMF (3 mL)中之4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(218 mg，0.8946 mmol)之溶液及將反應在15℃攪拌2小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：17%；結束B：47%)純化，以得到呈固體之1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈(46.0 mg，15.8%產率)。^1H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.4H), 9.10 (s, 0.6H), 8.89 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.67 (d,1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 4.87 (d, 0.6H), 4.75 (d, 0.4H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 0.5H), 3.51-3.35 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 0.5H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.19 (d, 0.4H), 2.12 (d, 0.6H), 1.92-1.61 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 5H)。LC-MS純度99%，MS ESI針對$C_{22}H_{26}N_5O_2$ [M+H]$^+$計算值392.2實測值392.3。

實例22. 合成4-(2,4-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A51)



合成A49

[0196] 在0℃下，歷時0.5小時向冰冷(0℃) LDA溶液(11.4 mmol)中添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51

mmol)。添加1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)及將混合物在25℃下攪拌16小時，倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，62.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29 (dt, 1H), 6.87-6.73 (m, 2H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.0-2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

合成A50

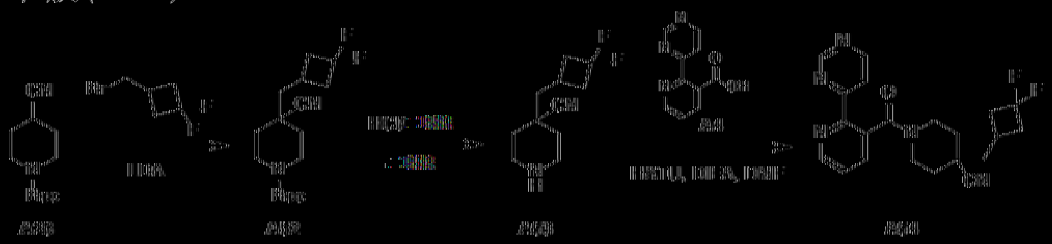
【0197】 向含於二噁烷(15 mL)中之4-氰基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g)之溶液中添加HCl/二噁烷(20 mL)，在25℃下攪拌16小時及濃縮，以得到4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(1.7 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.5-9.0 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H)。

合成A51

【0198】 在20℃下，向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(221 mg)之溶液中添加HATU (627 mg，1.65 mmol)及DIPEA (0.575 mL)，攪拌30分鐘，及添加4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈。將混合物在20℃下攪拌1小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱(Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm)，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B：30%，結束B：60%，流率30 mL/min)純化，以得到呈固體之4-(2,4-二氟苄基)-1-(2-

(嘧啶-4-基)磺醯基)哌啶-4-甲腈(146.3 mg，31.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.94 (m, 1H), 8.92-8.85 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.97-6.80 (m, 2H), 5.00-4.72 (m, 1H), 3.68-3.20 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.97-1.61 (m, 3H)。LC-MS純度99%，MS針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]$^+$ 420.2，實測值420.2。

實例23.合成4-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)磺醯基)哌啶-4-甲腈(A54)



合成A52

[0199] 在-70°C下，向含於THF (17 mL)中之DIPA (1.72 g，17.09 mmol)之溶液中添加BuLi (6.8 mL，2.5M含於己烷中，17 mmol)。將混合物升溫至0°C及攪拌30分鐘以得到LDA溶液。歷時0.5小時向冰冷(0°C) LDA溶液中添加含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)。添加3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷(1.05 g，5.69 mmol)及將混合物在25°C下攪拌16小時，用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，60.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 4.27-4.00 (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.81 (d, 2H),

1.46 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -81.612, -82.127, -97.509, -98.025。

合成A53

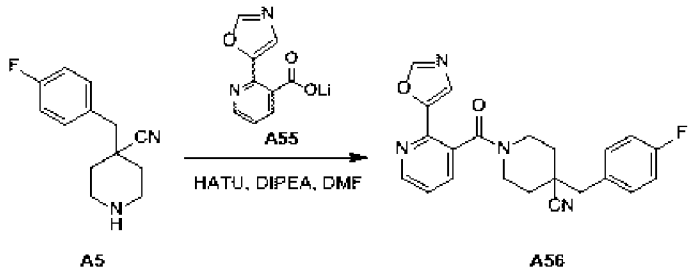
【0200】 在25℃下，向含於二噁烷(3 mL)中之4-氰基-4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，2.86 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (10 mL)並攪拌16小時。將反應在減壓下濃縮，以得到4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-4-甲腈(620 mg，86.4%產率)及直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H = 8.96 (br s, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO-d_6) δ_F -79.392, -79.898, -96.561, -97.067。

合成A54

【0201】 在25℃下，向含於DMF (6 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(250 mg，1.24 mmol)及HATU (707 mg，1.86 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.65 mL，3.72 mmol)並攪拌30分鐘。添加4-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-4-甲腈(310 mg，1.24 mmol)及將混合物在25℃下攪拌1小時，用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 2.1×50 mm×5 μm，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：32%；結束B：52%；梯度時間：8分鐘)純化，以得到呈固體之產物(87.6 mg，17.8%)。將該固體用水(5 mL x 2)洗滌，過濾及將濾餅自*i*-Pr_2O (2 mL)研磨，以得到呈固體之4-((3,3-二氟環丁基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(19.2

mg，22.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32-9.06 (m, 1H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.33-8.22 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 4.96-4.71 (m, 1H), 3.68-3.06 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 4.6H), 1.48-1.39 (m, 0.4H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{F1} -81.575, -81.731, -82.090, -82.256, -97.270, -97.654, -97.786, -98.172。LC-MS純度98%，MS ESI針對$C_{21}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值398.4，實測值398.4。

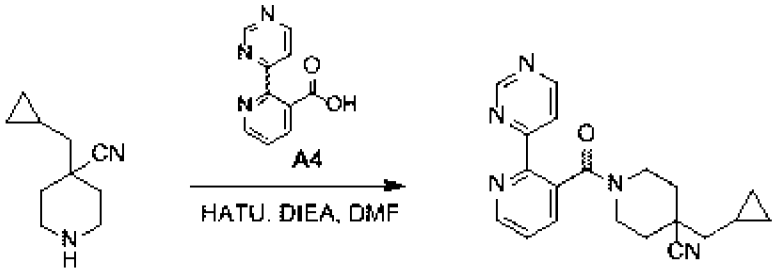
實例24. 合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(噁唑-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A56)



【0202】 在氮氣下，將4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.39 mmol)、2-(噁唑-5-基)菸鹼酸鋰(0.47 mmol)及HATU (0.51 mmol)溶解於DMF (4 ml)中及添加DIPEA (3.13 mmol)及將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物溶於EtOAc中及用飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2至10% MeOH/DCM)純化，以得到固體。將該固體溶於30% ACN/水中，冷凍及凍乾，以得到固體(61 mg，40%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值391.2，實測值391.2。^{1}H NMR, (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：9.50 (t; 1 H); 9.38 (d; 1 H); 8.65 (t; 1 H); 8.47 (d; 1 H); 8.26-8.31 (m; 1 H); 8.11 (m; 2 H); 7.98 (t; 2 H); 5.43 (t; 1 H); 4.16 (t;1 H); 3.94 (t; 0.5 H); 3.71 (m; 4 H); 2.74 (t; 1 H); 2.50-2.57 (m; 0.5 H); 2.45 (d; 2 H);

1.84 (t; 0.5 H)。

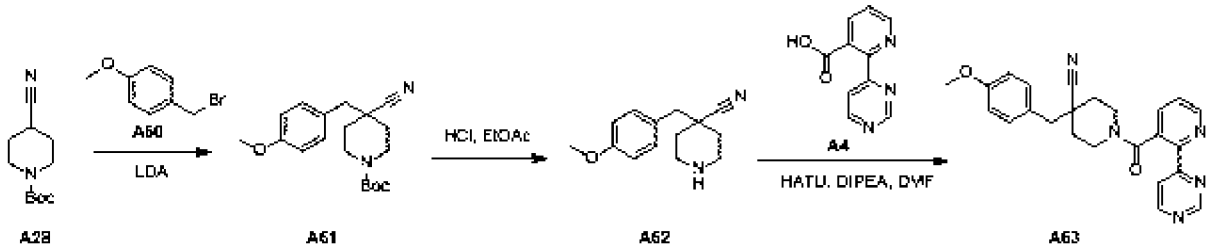
實例25.合成4-(環丙基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A58)



【0203】向在25℃下之含於DMF (5 mL)中之4-(環丙基甲基)哌啶-4-甲腈(300 mg，1.82 mmol)之溶液中添加HATU (828 mg，2.18 mmol)及DIEA (703 mg，5.45 mmol)。於25℃下攪拌10分鐘後，添加含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(366 mg，1.82 mmol)之溶液及將反應在25℃下攪拌12小時，然後用水(30 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到呈油之產物(200 mg)，將其藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；溶離條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：43%；結束B：53%)純化，以得到呈固體之4-(環丙基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(94.4 mg，47.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.24 (s, 0.4H), 9.08-9.05 (s, 0.6H), 8.88 (d, 1 H), 8.75 (dd, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 0.6H), 4.85-4.70 (m, 0.4H), 3.64-3.55 (m, 0.6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 0.4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 0.4H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2.6H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.25-0.12 (m, 2H)。LC-MS純度99%，MS針對

$C_{20}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 348.2，實測值348.1。

實例26.合成4-(4-甲氧基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A63)



合成A61

【0204】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之DIPA (2.87 g，28.4 mmol)之溶液中添加n-BuLi (11.3 mL，2.5M含於己烷中，28.4 mmol)。將混合物升溫至0℃及在0℃下攪拌30分鐘，以得到LDA溶液。在0℃下，向該LDA (28.4 mmol)溶液中添加含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)，及將混合物攪拌0.5小時。然後添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(3.71 g，23.7 mmol)及將混合物在75℃下攪拌5小時，冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及於真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到呈固體之4-氰基-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.5 g，95.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.51-1.42 (m, 11H)。

合成A62

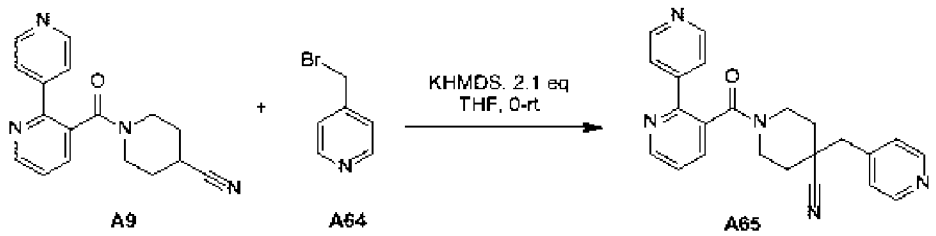
【0205】 將4-氰基-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.59 mmol)及4M HCl之EtOAc溶液(2 mL)之混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到呈固體之4-(4-甲氧基苄基)哌啶-

4-甲腈鹽酸鹽(0.3 g)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A63

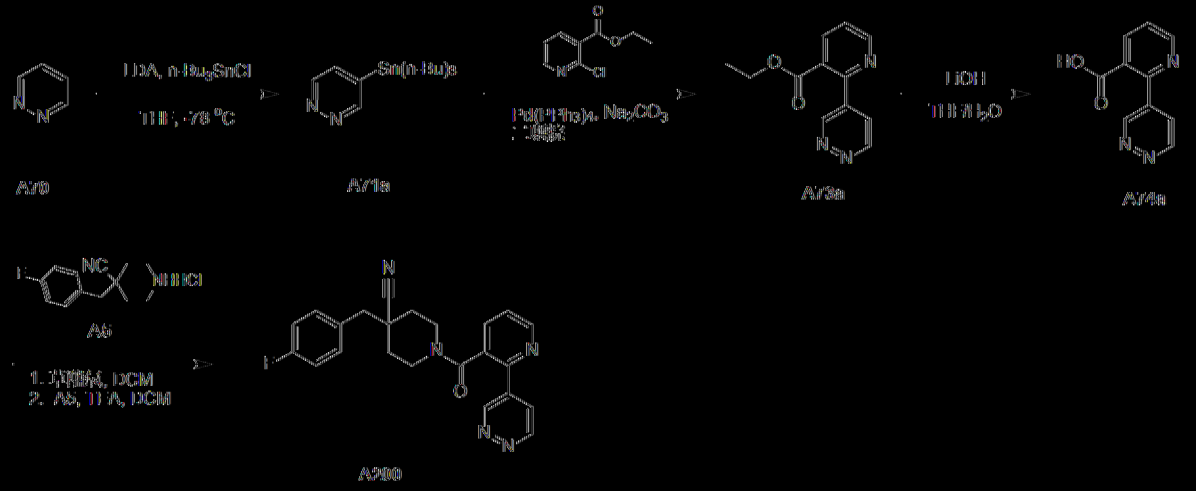
【0206】向在25℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(261 mg，1.3 mmol)之溶液中添加HATU (592 mg，1.56 mmol)及DIEA (503 mg，3.9 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及添加含於DMF (3 mL)中之4-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.3 mmol)之溶液。將反應在25℃下攪拌12小時，用水(30 mL)處理及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機部分用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到200 mg油。藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42；結束B：52)純化，得到呈固體之4-(4-甲氧基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(87 mg，43.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.89 (d), 8.80 (s, 0.7H), 8.75 (d), 8.08-8.40 (m, 1H), 7.82-7.58 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.96-4.70 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.61 (d), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.26-3.03 (m, 1.4H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.64 (d), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。LC-MS純度>97%，MS ESI針對$C_{24}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$計算值414.1，實測值414.1。

實例27. 1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-甲腈(A65)



[0207] 將1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(0.34 mmol)溶解於THF (10 ml)中，冷卻至0°C及添加六甲基二矽氮烷鋰(0.71 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時及添加4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(0.32 mmol)及在0°C下攪拌1小時。添加水及EtOAc及將有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥及在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法使用梯度溶離(2%至10% MeOH/DCM)純化。然後將殘餘物進一步藉由逆相層析法純化。將殘餘物溶於30%乙腈/水中，冷凍及凍乾，以得到呈固體之1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-甲腈(2 mg，2%產率)。LCMS (ESI)：$(M+H)^+$計算值384.2，實測值384.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：旋轉異構體之混合物：8.80 (dd; 1 H); 8.77 (s; 1 H); 8.67 (s; 1 H); 8.50 (d; 2 H); 7.94 (br s; 2 H); 7.72 (d; 2 H); 7.60 (s; 1 H); 7.34 (d; 2 H); 4.69 (m; 1 H); 3.39 (br s; 0.5 H); 3.12 (m; 1 H); 2.97 (br s; 1 H); 2.75 (m; 2 H); 2.63 (m; 0.5 H); 1.93 (d; 1 H); 1.64 (s; 1 H); 1.46 (d; 0.5 H); 1.31 (m; 0.5 H); 0.12 (m; 0.5 H)。

實例28.合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A200)



合成A71a

【0208】在-70℃下，向含於THF (50 mL)中之嗒嗪(5 g，62.4 mmol)及n-Bu_3SnCl (22.3 g，68.6 mmol)之溶液中添加LDA (31.2 mL，62.4 mmol)，及將混合物在-70℃下攪拌2小時。向混合物中添加飽和NH_4Cl (20 mL)，及將混合物升溫至15℃並攪拌30分鐘。將混合物用水(50 mL)稀釋及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由急驟層析法(10%至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(三丁基錫烷基)嗒嗪(5 g，21.7%)。

合成A73a

【0209】將含4-(三丁基錫烷基)嗒嗪(2.38 g，6.44 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (563 mg，0.54 mmol)及2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(1 g，5.38 mmol)之DMF (10 mL)在N_2下在120℃下攪拌16小時。於冷卻至25℃後，將混合物用水(100 mL)稀釋及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至100% EtOAc/PE)純化，以得到2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸乙酯(550 mg，44.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.40-9.17 (m, 2H), 8.86 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.72-7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)。

合成A74a

【0210】將2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸乙酯(300 mg，1.3 mmol)及$LiOH·H_2O$ (163 mg，3.9 mmol)合併於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中。將混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物濃縮及添加EtOH (10 mL)。將懸浮液在15℃下攪拌30分鐘。將混合物過濾，及將濾液在減壓下濃縮，以得到2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸(200 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A200

【0211】 步驟1：在0℃下，向含於DCM (5 mL)中之2-(嗒嗪-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.50 mmol)及DMF (18.1 mg，0.248 mmol)之溶液中添加草醯氯(127 mg，1.0 mmol)。於20℃下攪拌1小時後，將所得醯氯濃縮及直接用於下個步驟。

【0212】 步驟2：在25℃下，向新鮮製備之含醯氯之DCM (5 mL)中添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(126 mg，0.50 mmol)及TEA (222 mg，0.19 mL，1.5 mmol)。於25℃下攪拌16小時後，將反應混合物過濾及濃縮，以得到產物(180 mg)，將其藉由HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：25；結束B：55)純化以得到80 mg。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)中，及以一份式添加水(10 mL)。將混合物之pH用$NaHCO_3$水溶液(10 ml)調整至7至8。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嗒嗪-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(29.2 mg，14.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.63 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 8.10-7.960 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.21-7.55 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 3.26-2.42 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.46-1.19 (m, 2H), 0.14-0.16 (m, 1H)。LC-MS純度>=99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值402.2，實測值402.1。

實例29.合成4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A201)



合成A75

[0213] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(706 mg，3.36 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.36 mL，2M)。於-78°C下攪拌1小時後，在-78°C下添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(300 mg，1.68 mmol)及然後升溫至20°C並攪拌16小時。添加水(20 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到殘餘物，將其藉由管柱(0至10% MeOH/DCM)純化，以得到4-氟基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.36-8.33 (m, 1H), 8.70-8.55 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.55 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 11H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{18}H_{26}N_3O_2$ [M+H]$^+$計算值316.0，實測值316.0。

合成A76

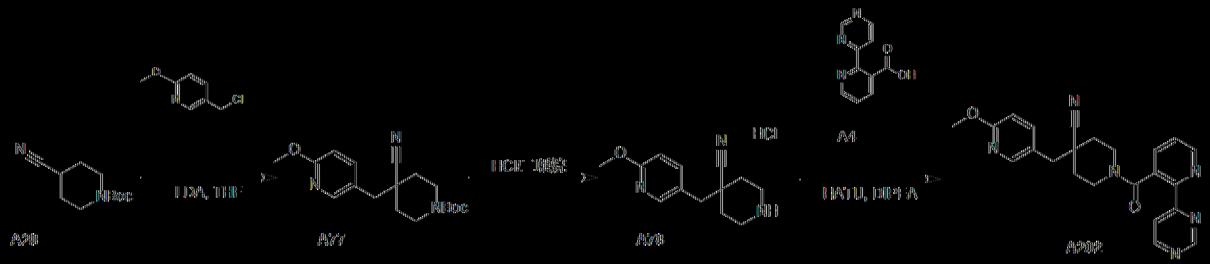
[0214] 將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氟基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.951 mmol)之混合物在25°C下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg)。

合成A201

[0215] 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(49.9

mg，0.248 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(50 mg，0.20 mmol)及HATU (141 mg，0.372 mmol)之溶液中添加DIPEA (159 mg，1.24 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到40 mg，將其藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22%；結束：52%)純化，以得到4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(7.0 mg，0.017 mmol，8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 7.25-8.84(m, 2H), 8.79-8.73(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.30-8.22(m, 1H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.64-7.50(m, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 4.97-4.72(m, 1H), 3.67-3.00(m, 3H), 2.96-2.81(m, 2H), 2.60-2.51(m, 3H), 2.14-1.97(m, 1H)，1.87-1.44(m, 4H)。LC-ELSD/MS 純度 99%；MS ESI 針對 $C_{23}H_{23}N_6O$ [M+H]計算值399.2，實測值399.2

實例30.合成4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(A202)



合成A77

[0216] 在-78℃下，向含於THF (6 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(529 mg，2.52 mmol)中逐滴添加LDA (2.52 mL，2M)。於-78℃下攪拌1小時後，在-78℃下添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(200 mg，1.26

mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物用水(20 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用氯化鈉溶液(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到殘餘物，將其藉由管柱層析法(0至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 8.05-7.99 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.25-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 11H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{14}H_{17}N_3O_3$ $[M-C_4H_9+H]^+$計算值275.9，實測值275.9。

合成A78

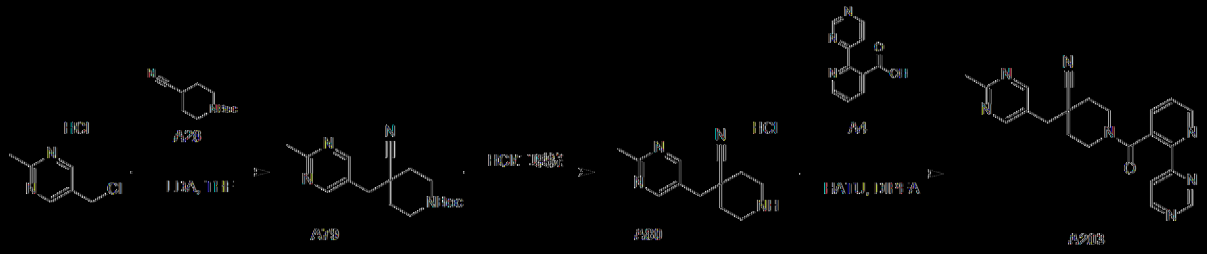
【0217】 將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.302 mmol)之混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物濃縮，以得到4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A202

【0218】 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(93.8 mg，0.467 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.373 mmol)及HATU (266 mg，0.700 mmol)之溶液中添加DIPEA (300 mg，2.33 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到100 mg，將其藉由HPLC (管柱：YMC Triart C18 150*25 mm*5 μm，梯度：28至58% B；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；流率：30 mL/min)純化，以得到4-

((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(20.8 mg，20.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.93 (m, 1H), 8.93-8.84 (m, 1H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.81-8.23 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.99-4.72 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{23}H_{23}N_6O_2$ [M+H]$^+$計算值415.2，實測值415.2。

實例31.合成4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(A203)



合成A79

[0219] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.17 g，5.60 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (5.60 mL，2M)。於-78°C下攪拌1小時後，在-78°C下添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(400 mg，2.80 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物用水(20 mL)淬滅及用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將有機層用氯化鈉溶液(2 x 10 mL)洗滌，乾燥，過濾及濃縮，以得到產物，將其藉由管柱層析法(0至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氯基-4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{13}H_{16}N_4O_2$ [M-C_4H_9+H]$^+$計算值260.9，實測值260.9。

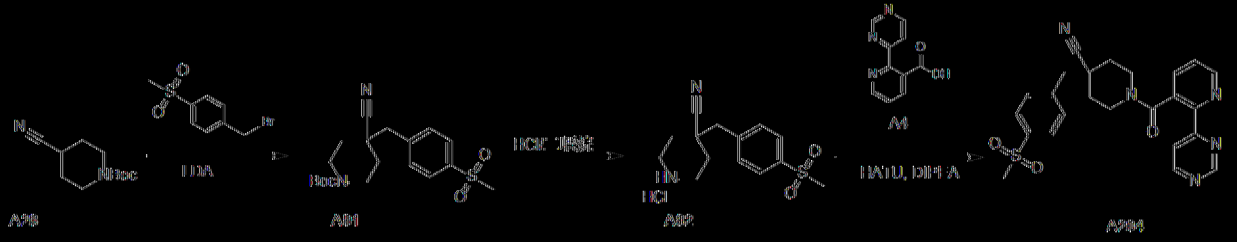
合成A80

【0220】 將含於HCl/二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.474 mmol)之混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物濃縮，以得到4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)。

合成A203

【0221】 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(99.4 mg，0.495 mmol)、4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.396 mmol)及HATU (255 mg，0.593 mmol)之溶液中添加DIPEA (254 mg，1.97 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下蒸發，以得到50 mg，將其藉由HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，梯度：12至42% B；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；流率：25 mL/min)純化，以得到4-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(27.6 mg，0.069 mmol，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 9.23-9.00(m, 1H), 8.93-8.85(m, 1H), 8.80-8.74(m, 1H), 8.61-8.54(m, 2H), 8.30-8.25(m, 1H), 7.71-7.64(m, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 4.98-4.77(m, 1H), 3.70-3.40(m, 2H), 3.40-3.04(m, 2H), 3.01-2.82(m, 2H), 2.82-2.70(m, 3H), 2.15-2.00(m, 1H)，1.90-1.70(m, 2H)。LC-ELSD/MS純度99%；MS ESI針對$C_{22}H_{22}N_7O$ $[M+H]^+$計算值400.2，實測值400.2。

實例32. 合成4-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A204)



合成A81

[0222] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，2.85 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (2.13 mL，4.27 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-4-甲磺醯基苯(851 mg，3.42 mmol)，及將反應升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將混合物過濾，濃縮，及藉由急驟層析法(30至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氯基-4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，46.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.95 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

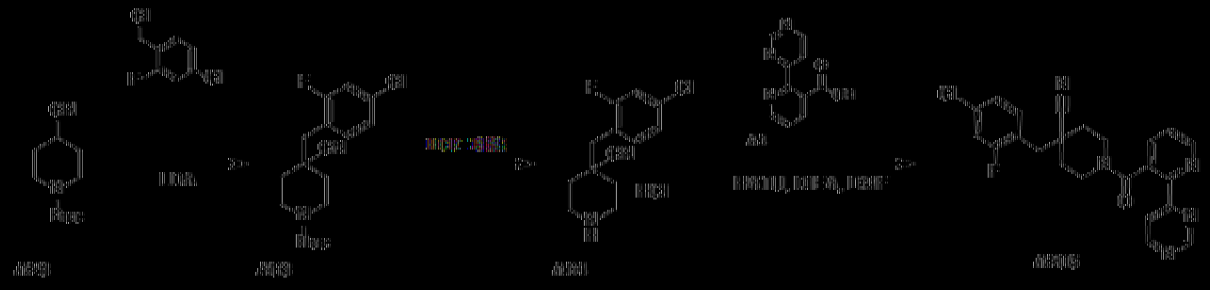
合成A82

[0223] 向含於二噁烷(10 mL)中之4-氯基-4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg，1.45 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，3.60 mL，14.4 mmol)。於20°C下攪拌16小時後，將反應混合物過濾及將濾餅用50 mL EtOAc洗滌，及乾燥以得到4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(400 mg，99.2%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.07-7.91 (m, 2H), 7.71-7.59 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H)。

合成A204

[0224] 向合於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(72.2 mg，0.359 mmol)、4-(4-(甲基磺醯基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.359 mmol)及HATU (204 mg，0.538 mmol)之溶液中添加DIPEA (360 mg，1.79 mmol)。於20℃下攪拌3小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到產物，將其藉由HPLC (Welch Xtimate C18 150 x 25 mm，5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；梯度：於8.5分鐘內自52%至82% B及保持100%持續2分鐘；流率：30 mL/min)純化，以得到4-(4-(甲基磺醯基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(69.7 mg，42.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 9.25-9.19 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.87-8.83 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度98.19%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}N_5O_3S$ [M+H]$^+$計算值462.2，實測值462.3。

實例33. 合成4-(4-氯-2-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A205)



合成A83

【0225】 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78℃下攪拌1小時後，添加4-氯-1-(氯甲基)-2-氟苯(1.01 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(30 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 5:1至4:1)純化，以得到4-(4-氯-2-氟苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，77.8%)。^1H NMR δ_H 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A84

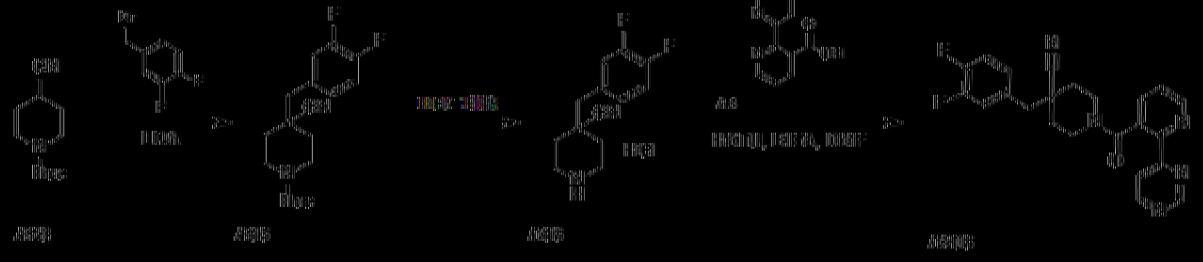
【0226】 將含於HCl/二噁烷(4M，10 mL)中之4-(4-氯-2-氟苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.68 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時及濃縮，以得到4-(4-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.5 g)。^1H NMR δ_H 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 4H)。

合成A205

【0227】 在25℃下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (283 mg，0.7455 mmol)及DIPEA (0.259 mL，1.49 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-(4-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(125 mg，0.4970 mmol)添加至溶液中，及將

混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發，以得到產物，將其藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：33，結束B：63；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(23.7 mg，10.9%)。^1H NMR δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.98 (s, 0.6H), 8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.36 - 8.18 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.95 - 4.85 (m, 0.6H), 4.83 - 4.72 (m, 0.4H), 3.68 - 3.58 (m, 0.6H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 3.4H), 2.16 - 1.80 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{19}ClFN_5O$ [M+H]計算值436，實測值436。

實例34.合成4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A206)



合成A85

[0228] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78℃下攪拌1小時後，添加4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(1.17 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪

拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(30 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 5:1至3:1)純化，以得到4-氰基-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，82%)。^1H NMR δ_H 7.20 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 11H)。

合成A86

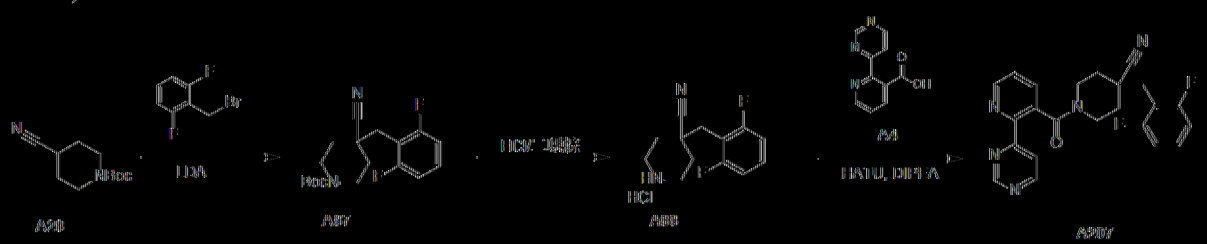
【0229】 將含於HCl/二噁烷(4M，10 mL)中之4-氰基-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.86 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.5 g)。^1H NMR δ_H 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.23 - 1.99 (m,4H)。

合成A206

【0230】 在15℃下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.497 mmol)之溶液中添加HATU (283 mg，0.745 mmol)及DIPEA (0.259 mL，1.49 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.572 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10小時及然後直接藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：33，結束B：63；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：9)純化，凍乾及自DCM/正己烷(1:2，5 mL)研磨，以得到4-(3,4-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(13.2 mg，6%)。^1H NMR δ_H 9.15 (s, 0.4H), 8.95 (s, 0.6H), 8.89 - 8.77 (m, 1H),

8.70 (dd, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 0.6H), 4.78 – 4.68 (m, 0.4H), 3.62 – 3.51 (m, 0.5H), 3.43 – 3.26 (m, 1H), 3.22 – 2.96 (m, 1.5H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 1.5H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 0.84 – 0.72 (m, 0.5H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ [M+H]⁺計算值420，實測值420。

實例35. 合成4-(2,6-二氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈 (A207)



合成A87

[0231] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg，3.80 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (2.85 mL，5.70 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-78°C下攪拌1小時後，添加2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(944 mg，4.56 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，及將水相用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由急驟層析法(30至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氟基-4-(2,6-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，94%)。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.33-7.27 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.31-4.02 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A88

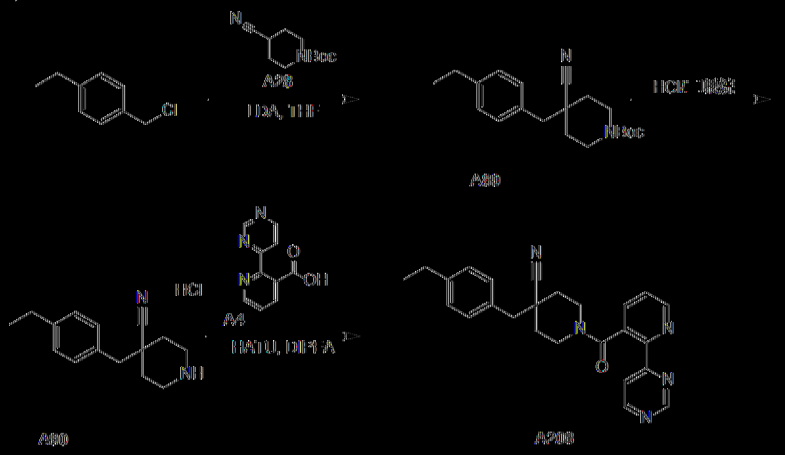
【0232】 向含於二噁烷(12 mL)中之4-氰基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，3.56 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，8.90 mL，35.6 mmol)及將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用EtOAc (50 mL)洗滌及乾燥，以得到4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg，95.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51-7.35 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H)。

合成A207

【0233】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(127 mg，0.634 mmol)、4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.634 mmol)及HATU (361 mg，0.951 mmol)之溶液中添加DIPEA (637 mg，3.17 mmol)。於20℃下攪拌3小時後，將反應混合物倒入水(150 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下濃縮，以得到產物，將其藉由HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm，5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；梯度：於8分鐘內自33%至57% B及保持100%持續2分鐘；流率：30 mL/min；注射：7)純化，以得到4-(2,6-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(79.1 mg，27.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 9.26-9.20 (m, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.32-3.21

(m, 1H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.23-2.06 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]+計算值420.2，實測值420.3。

實例36.合成4-(4-乙基苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)於鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A208)



合成A89

[0234] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於氮氣下，在-70°C下攪拌1小時後，添加1-(氯甲基)-4-乙基苯(734 mg，4.75 mmol)及保持在25°C下16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(20 mL)中及用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化以得到1.5，將其進一步藉由層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-乙基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.16 g，77.8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.17 (s, 4H), 4.25-3.90 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (d, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.23 (t, 3H)。

合成A90

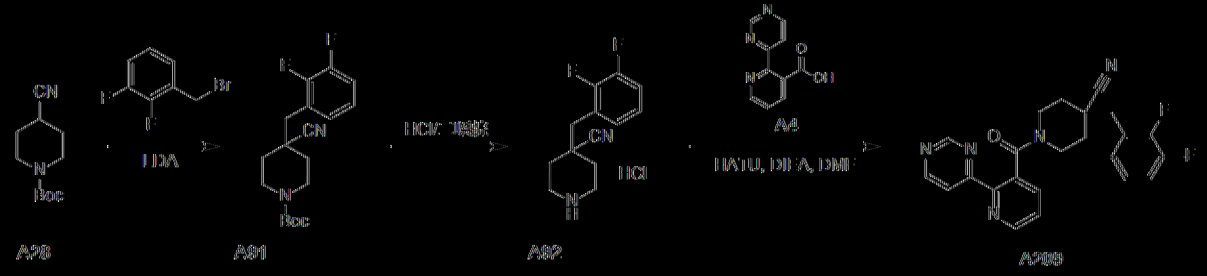
【0235】 向含於二噁烷(12 mL)中之4-氰基-4-(4-乙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.16 g，3.53 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，8.82 mL，35.3 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(4-乙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(895.8 mg，95.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 6.94 (d, 4H), 3.20 (d, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.6 -1.55 (m, 2H), 0.93(t, 3H)。

合成A208

【0236】 向於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(143 mg，0.71 mmol)、4-(4-乙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(189.4 mg，0.71 mmol)及HATU (406 mg，1.07 mmol)之溶液中添加DIPEA (459 mg，3.56 mmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮及藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm，條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B：45，結束B：61，梯度時間：8分鐘，100% B保持時間：3.5分鐘，流率：30 mL/min)純化，以得到4-(4-乙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(89.3 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30-8.19 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.66 (d, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{26}N_5O$ [M+H]計算值412，實測值412。

實例37. 合成4-(2,3-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲

腈(A209)



合成A91

[0237] 在-78°C下，向含於THF (15 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (4.01 mL，2M，8.02 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-2,3-二氟苯(1.17 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氟基-4-(2,3-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，69.1 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.22-7.04 (m, 3H), 4.16 (br s, 2H), 3.09-2.91 (m, 4H), 1.87 (br d, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.55 (br d, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 8H)。

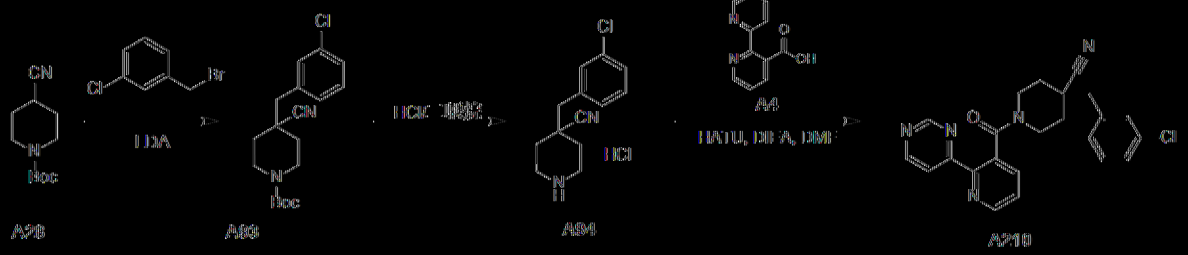
合成A92

[0238] 向含於MeOH (10 mL)中之4-氟基-4-(2,3-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，3.27 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.817 mL，3.27 mmol，4M)。將混合物在25°C下在氮氣下攪拌12小時及濃縮，以得到4-(2,3-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39-7.14 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 4H), 2.21 (br d, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H)。

合成A209

[0239] 在25°C下，向含於DMF (1 mL)中之4-(2,3-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.550 mmol)之溶液中添加HATU (313 mg，0.825 mmol)及DIPEA (0.287 mL，1.65 mmol)。於25°C下攪拌30分鐘後，添加2-(嘧啶-4-基)苯酚酸(110 mg，0.55 mmol)。將混合物在25°C下攪拌10小時，濃縮及直接藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22，結束B：52；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/ min)：30；注射：7)純化，以得到4-(2,3-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯醯基)哌啶-4-甲腈(20.7 mg，9.0%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.74 (m, 2H), 8.73-8.12 (m, 2H), 7.68-7.35 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 3H), 4.95-4.65 (m, 1H), 3.63-3.12 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.55 (m, 2H)。LC-MS：純度>99%，MS ESI 針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]$^+$ 420.3計算值，實測值420.3。

實例38. 合成4-(3-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯醯基)哌啶-4-甲腈(A210)



合成A93

[0240] 在-78°C下，向含於THF (15 mL)中之4-氯苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (4.01 mL，2M，8.02 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3-氯苯(1.16 g，5.69 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中

及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(3-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，62.8 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 4.31-4.04 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.85 (br d, 2H), 1.55-1.40 (m, 11H)。

合成A94

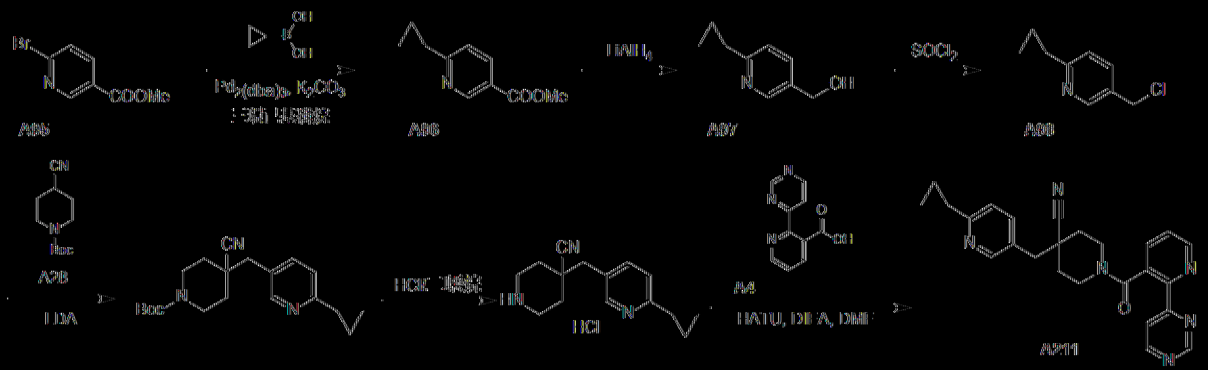
【0241】 向含於MeOH (10 mL)中之4-(3-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.98 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(5.95 mL，23.8 mmol，4M)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌12小時及濃縮，以得到4-(3-氯苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.49-7.26 (m, 4H), 3.52 (br d, 2H), 3.18 (br t, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.16 (br d, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H)。

合成A210

【0242】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之4-(3-氯苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.553 mmol)之溶液中添加HATU (315 mg，0.827 mmol)及DIPEA (0.287 mL，1.65 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，向溶液中添加2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(111mg，0.553 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10小時，濃縮及直接藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22，結束B：52；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化，以得到產物4-(3-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30.4 mg，13.1%)。^{1}H NMR：

(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.27–8.74 (m, 3H), 8.31–8.21 (m, 1H), 7.73–7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38–7.28 (m, 2H), 7.26–7.13 (m, 2H), 4.97–4.74 (m, 1H), 3.72–3.07 (m, 3H), 3.00–2.84 (m, 2H), 2.21–1.96 (m, 1H), 1.91–1.61 (m, 3H)。LC-MS：純度>99%，MS針對$C_{23}H_{20}ClN_5O$ [M+H]+計算值418.3，實測值418.3。

實例39.合成4-((6-環內基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(A211)



合成A96

[0243] 將合於甲苯(40 mL)/水(4 mL)中之6-溴茚滿-1-甲酸甲酯(2 g，9.25 mmol)、環內基-3-基硼酸(1 g，11.6 mmol)、三環己基磷烷(776 mg，2.77 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (847 mg，0.925 mmol)及K_2CO_3 (3.82 g，27.7 mmol)之混合物在氮氣下在100°C下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到6-環內基茚滿-1-甲酸甲酯(2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.91–9.89 (m, 1H), 8.23–8.03 (m, 1H), 7.85–7.75 (m, 1H), 7.65–7.55 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.15–1.01 (m, 1H)。

合成A97

【0244】 向在0℃下之含於THF (30 mL)中之6-環丙基菸鹼酸甲酯(2 g，11.2 mmol)之混合物中以一份式添加$LiAlH_4$ (1.27 g，33.5 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，將反應混合物用THF (10 mL)稀釋及添加水(1.3 g)。於15℃下攪拌5分鐘後，添加15% NaOH (1.3 g)。於15℃下攪拌5分鐘後，添加水(3.9 g)。添加無水硫酸鈉，及將混合物過濾及濃縮，以得到(6-環丙基吡啶-3-基)甲醇(1.5 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.45-8.35 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 2.05-1.96 (m 1H), 1.03-0.90 (m, 4H)。

合成A98

【0245】 將含於$SOCl_2$ (5.95 g，50.0 mmol)中之(6-環丙基吡啶-3-基)甲醇(1.5 g，10.0 mmol)之混合物在70℃下攪拌12小時。將反應冷卻及倒入$NaHCO_3$溶液(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物。將該產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到5-(氯甲基)-2-環丙基吡啶(1.1 g，65.8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.42-8.41 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.09-0.93 (m, 4H)。

合成A99

【0246】 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(626 mg，2.98 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (5 mL，4.47 mmol)，將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時。添加5-(氯甲基)-2-環丙基吡啶(500 mg，2.98 mmol)，及將混合物升溫至20℃持續16小時。將反

應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(30 mL)中。將水層用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc自5:1至4:1)純化，以得到4-氰基-4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg，45.5%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.35-8.25 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 9H), 1.09-0.93 (m, 4H)。

合成A100

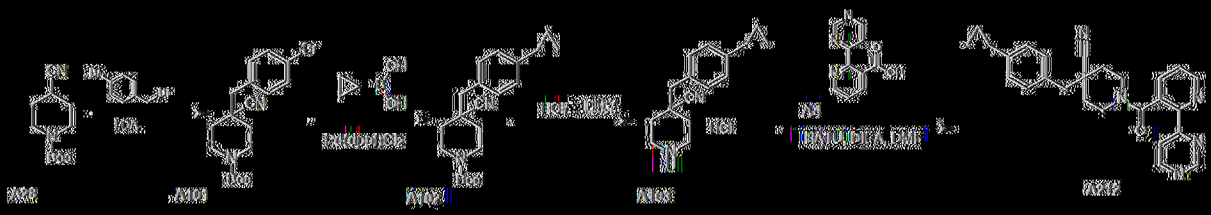
【0247】 向4-氰基-4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.5857 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL，40 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A211

【0248】 在25℃下，向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(142 mg，0.7073 mmol)之溶液中添加HATU (403 mg，1.06 mmol)及DIPEA (273 mg，2.12 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，0.7073 mmol)，及將反應在25℃下攪拌10小時。將混合物濃縮及藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30，結束B：50；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：3.5；流率(ml/min)：30；注射：6)純化，以得到4-((6-

環丙基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(52.5 mg，17.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.15 (m, 1H), 8.93-7.83 (m, 1H), 8.76-8.66 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.95-4.75 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.22-1.95 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.09-0.95 (m, 4H)。LC-ELSD/MS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{25}N_6O$ [M+H]$^+$計算值425.2，實測值425.2。

實例40.合成4-(4-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(A212)



合成A101

[0249] 在-78°C下，向含於THF (100 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在-78°C下攪拌1小時。添加1-(溴甲基)-4-氟苯(7.09 g，28.4 mmol)，及將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc 50:1至3:1)純化，以得到4-(4-溴苄基)-4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.2 g，57.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.49-7.47 (d, 2 H), 7.16-7.14 (d, 2 H), 4.15-4.10 (m, 2 H), 3.10-2.85(m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 1.85-1.75 (d, 2 H), 1.50-1.46 (m, 2 H),

1.44 (s, 9 H)。

合成A102

【0250】 將含於甲苯(30 mL)/H_2O (5 mL)中之4-(4-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.27 mmol)、環丙基二羥基硼酸(1.35 g，15.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (430 mg，0.527 mmol)及DIPEA (3.39 g，26.3 mmol)之混合物在100℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g)。^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ_H ppm 7.15-7.13 (d, 2 H), 7.04-7.02 (d, 2 H), 4.22-4.00 (m, 2 H), 3.05- 2.90(m, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.85-1.78 (m, 2 H), 1.50-1.46 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98-0.93 (m, 2 H), 0.70-0.66 (m, 2 H)。

合成A103

【0251】 向含於二噁烷(15 mL)中之4-氰基-4-(4-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，3.52 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，17.6 mL，70.4 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用5 mL EtOAc洗滌，及乾燥以得到4-(4-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg，82.1%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7.23-7.19 (d, 2 H), 7.09-7.04 (d, 2 H), 3.52-3.45 (m, 2 H), 3.18- 3.08 (td, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.17-2.04 (m, 2 H), 1.96-1.80 (m, 3 H), 0.98-0.93 (m, 2 H), 0.67-0.63 (m, 2 H)。

合成A212

[0252] 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(159 mg，0.1947 mmol)、4-(4-環丙基哌基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.1225 mmol)及HATU (410 mg，1.08 mmol)之溶液中添加DIPEA (465 mg，3.61 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42%；結束64%)純化，以得到4-(4-環丙基哌基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(60.6 mg，19.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.89-8.88 (m, 1 H), 8.81 (s, 0.6 H), 8.75-8.74 (m, 1 H), 8.26-8.21 (m, 1 H), 7.66-7.64 (m, 1 H), 7.47-7.45 (m, 1 H), 7.13-7.11 (m, 2 H), 7.05-7.03 (m, 2 H), 4.88-4.85 (m, 0.7 H), 4.77-4.73 (m, 0.3 H), 3.62-3.58 (m, 0.7 H), 3.44-3.37 (m, 1 H), 3.25-3.21 (m, 0.3 H), 3.14-3.11 (m, 1 H), 2.89-2.87 (m, 2 H), 2.10-2.06 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 2 H), 1.74-1.65 (m, 0.5 H), 1.64-1.60 (m, 1 H), 1.50-1.40 (m, 0.5 H), 0.97-0.95 (m, 2 H), 0.69-0.65 (m, 2 H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ $[M+H]^+$計算值424.2，實測值424.3。

實例41.合成4-(3,5-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A213)



合成A104

【0253】 在-78℃下，向含於THF (40 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (7.10 mL，14.2 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78℃下在氮氣下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中。將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，75%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.88-6.68 (m, 4H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 13H)。

合成A105

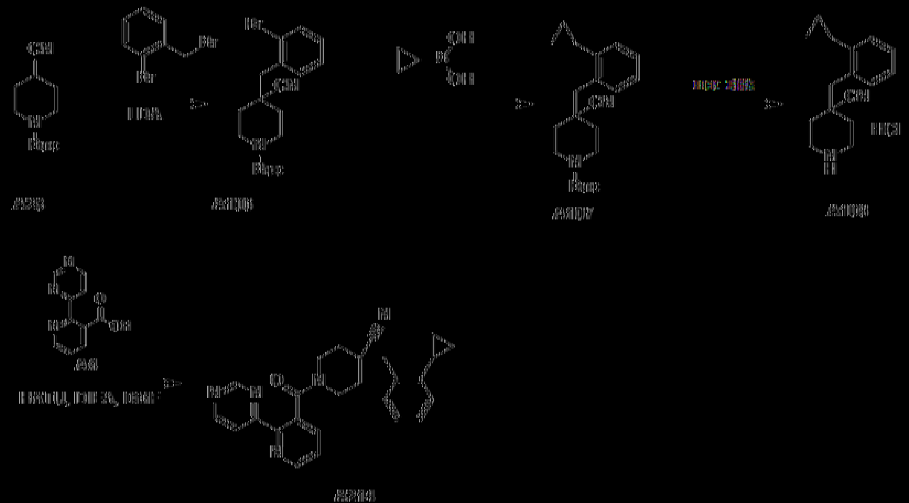
【0254】 向含於二噁烷(30 mL)中之4-氰基-4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，7.13 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，35.5 mL，142 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用10 mL EtOAc洗滌及乾燥，以得到4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.13-7.01 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H)。

合成A213

【0255】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(200 mg，0.9941 mmol)、4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(243 mg，0.8946 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA

(641 mg，4.97 mmol)。於20°C下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束58%)純化，以得到4-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1-[2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-甲腈(54.1 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.34H), 8.97 (s, 0.56H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.78-8.68 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 3H), 4.95-4.85 (m, 0.60H), 3.65-3.55 (m, 0.61H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 0.39H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1.6H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 0.43H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.921, δ_F -108.986。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ [M+H]$^+$計算值420.3，實測值420.3。

實例42. 合成4-(2-環丙基苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A214)



合成A106

【0256】 在-78℃下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (8.00 mL，2M，16.0 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加1-溴-2-(溴甲基)苯(2.84 g，11.4 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(2-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.6 g，74.4%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.16 (dt, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.99 (br s, 2H), 1.87 (br d, 2H), 1.68 (dt, 2H), 1.46 (s, 9H)。

合成A107

【0257】 將含於甲苯(15 mL)/H_2O (2.5 mL)中之4-(2-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.63 mmol)、環丙基二羥基硼酸(677 mg，7.89 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (214 mg，0.263 mmol)及DIPEA (2.27 mL，13.1 mmol)之混合物在100℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物，將其藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.33-4.01 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (br d, 2H), 1.63 (br d, 1H), 1.56 (br d, 1H), 1.46 (s, 8H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。

合成A108

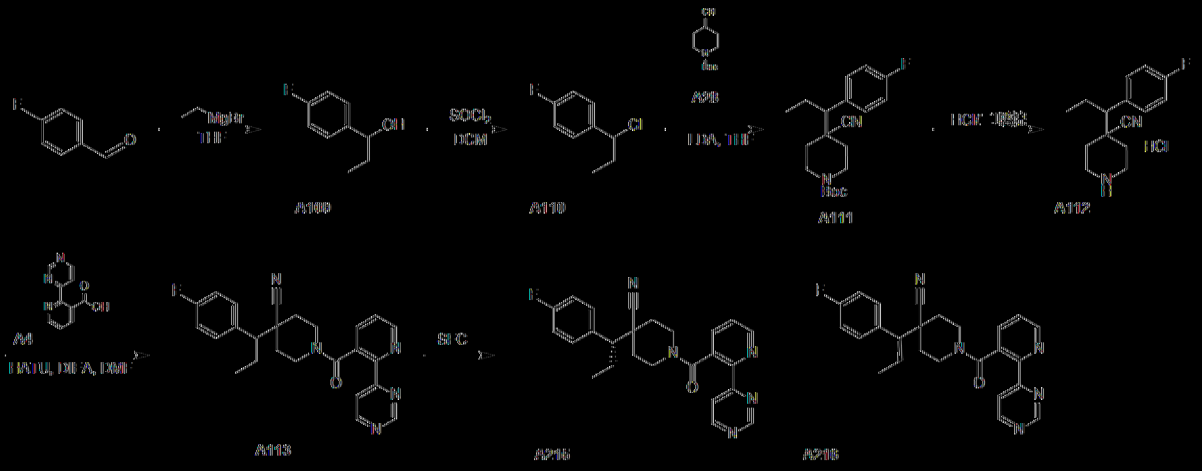
【0258】 在25℃下，向含於MeOH (10 mL)中之4-氰基-4-(2-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.93 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(5.85 mL，4M，23.4 mmol)。將混合物在25℃下在氮氣下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(900 mg)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.52 (br d, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (br t, 2H), 2.25 (br d, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H)。

合成A214

【0259】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(100 mg，0.3612 mmol)之溶液中添加HATU (206 mg，0.5418 mmol)及DIPEA (0.187 mL，1.08 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-(2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(72.6 mg，0.3612 mmol)添加至溶液中。將混合物在25℃下攪拌10小時，濃縮，及直接藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3) –ACN；開始B：37，結束B：67；梯度時間(min)：3；100%B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化，以得到4-(2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30.2 mg，19.8%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.89-8.82 (m, 1H), 8.75 (br d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.01 (br d, 1H), 4.91 (br d, 1H), 4.79 (br d, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.32-3.04 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.73-0.58 (m, 2H)。LC-MS：

純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ [M+H]+計算值424.3，實測值424.3。

實例43.合成(R)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)於驗醯基)哌啶-4-甲腈(A215)及(S)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)於驗醯基)哌啶-4-甲腈(A216)



合成A109

[02260] 在0℃下，向含於THF (100 mL)中之4-氟苯甲醛(5 g，40.2 mmol)之混合物中逐滴添加含於Et_2O中之溴(乙基)鎂(26.8 mL，80.4 mmol，3M含於Et_2O中)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(200 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到1-(4-氟苯基)丙-1-醇(6.5 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.32-7.28 (dd, 2 H), 7.04-7.01 (td, 2 H), 4.60-4.57 (td, 1H), 1.88-1.87 (dd, 1 H), 1.84-1.68 (m, 2 H), 0.92-0.88 (t, 3 H)。

合成A110

[02261] 在0℃下，向含於DCM (15 mL)中之1-(4-氟苯基)丙-1-醇(1 g，6.48 mmol)之混合物中添加硫醯氯(1.03 mL，14.2 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌3小時。將反應混合物濃縮，以得到1-(1-氯丙基)-4-氟

苯(1 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.36-7.32 (dd, 2 H), 7.05-7.01 (td, 2 H), 4.79-4.75 (t, 1H), 2.15-2.02 (m, 2 H), 1.01-0.97 (t, 3 H)。

合成A111

【0262】 在-78℃下，向含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.75 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.56 mL，7.12 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時，及添加1-(1-氯丙基)-4-氟苯(982 mg，5.69 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中，將水層用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/ PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，42.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.25-7.21 (dd, 2 H), 7.05-7.01 (t, 2 H), 4.25-3.90 (m, 2 H), 3.10-2.75 (td, 2 H), 2.38-2.34 (dd, 2 H), 2.05-1.97 (m, 2 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.39-1.30 (m, 2 H), 0.74-0.70 (t, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δ_F -114.911。

合成A112

【0263】 向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.02 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，10.1 mL，40.4 mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(550 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7.40-7.36 (dd, 2 H), 7.15-7.10 (t, 2 H), 3.59 (s, 1 H), 3.54-3.50 (m, 1 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 3.21-3.15 (td, 1 H), 3.10-3.02 (td, 1 H), 2.70-2.66 (dd, 1 H), 2.51-2.46 (m, 1 H), 2.13-2.03 (m,

1 H), 1.96-1.62 (m, 4 H), 0.78-0.74 (t, 3 H)。

合成A113及SFC分離

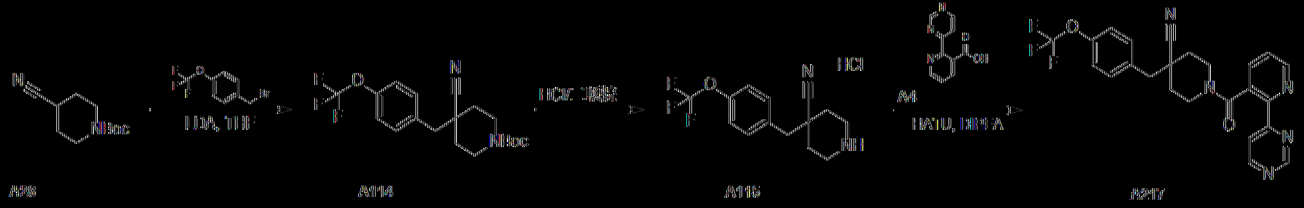
【0264】向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(500 mg，2.48 mmol)、4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(525 mg，1.86 mmol)及HATU (1.41 g，3.72 mmol)之溶液中添加DIPEA (1.58 g，12.3 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物。將該產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束68%)純化，以得到外消旋-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(300 mg，28.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93-8.85 (m, 1.6 H), 8.76-8.72 (m, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.29-7.19 (m, 1.4 H), 7.19-7.14 (m, 0.6 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 1 H), 4.93-4.65 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 0.1 H), 3.75-3.65 (m, 0.3 H), 3.50-3.25 (m, 1.6 H), 3.20-2.80 (m, 1.4 H), 2.50-2.25 (m, 1.6 H), 2.20-1.75 (m, 3 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.35-1.15 (m, 2 H), 0.80-0.70 (m, 3 H)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm*30 mm，10 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%)純化，以得到：

【0265】(R)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(87.0 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93-8.85 (m, 1.6 H), 8.76-8.72 (m, 1 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.66-7.62

(m, 1 H), 7.47–7.41 (m, 1 H), 7.29–7.19 (m, 1.4 H), 7.19–7.14 (m, 0.6 H), 7.11–7.07 (m, 1 H), 7.02–6.98 (m, 1 H), 4.93–4.65 (m, 1 H), 4.05–3.95 (m, 0.1 H), 3.75–3.65 (m, 0.3 H), 3.50–3.25 (m, 1.6 H), 3.20–2.80 (m, 1.4 H), 2.50–2.25 (m, 1.6 H), 2.20–1.75 (m, 3 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 1.35–1.15 (m, 2 H), 0.80–0.70 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F −114.475。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值430.2，實測值430.3。分析型SFC 98% de。

[0266] (S)-4-(1-(4-氟苯基)丙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯并噁唑-6-甲腈(102.5 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4 H), 8.93–8.85 (m, 1.6 H), 8.76–8.72 (m, 1 H), 8.27–8.22 (m, 1 H), 7.66–7.62 (m, 1 H), 7.47–7.41 (m, 1 H), 7.29–7.19 (m, 1.4 H), 7.19–7.14 (m, 0.6 H), 7.11–7.07 (m, 1 H), 7.02–6.98 (m, 1 H), 4.93–4.65 (m, 1 H), 4.05–3.95 (m, 0.1 H), 3.75–3.65 (m, 0.3 H), 3.50–3.25 (m, 1.6 H), 3.20–2.80 (m, 1.4 H), 2.50–2.25 (m, 1.6 H), 2.20–1.75 (m, 3 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 1.35–1.15 (m, 2 H), 0.80–0.70 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F −114.466。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值430.2，實測值430.3。分析型SFC 99% de。

實例44.合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯并噁唑-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(A217)



合成A114

【0267】 在-78℃下，在氮氣下，向含於THF (100 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78℃下攪拌1小時後，將混合物升溫至20℃及添加1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(7.27 g，28.5 mmol)並攪拌16小時。將反應混合物倒入NH_4Cl溶液(100 mL，飽和)中及用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6 g，65.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.43-1.40 (m, 9H)。

合成A115

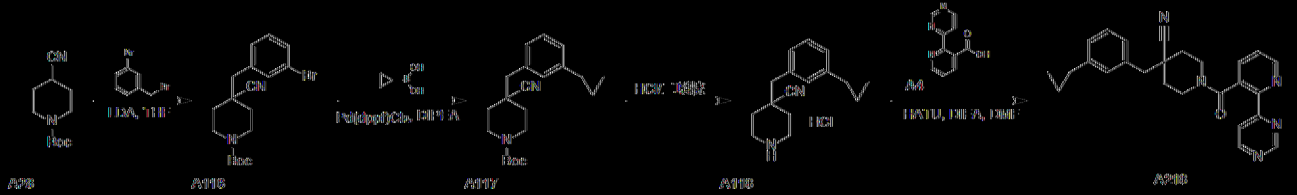
【0268】 在20℃下，向含於二噁烷(63 mL)中之4-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6 g，15.8 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4M，50 mL，200 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應濃縮，以得到4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(3.28 g，64.8 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.04-9.60 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H)。^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.86。

合成A217

【0269】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)、4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(287 mg，0.894 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97

mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：40%；結束60%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲腈(95 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.17 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (br d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.26 (br d, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.10 (br d, 1H), 2.92 (br d, 2H), 2.01 (br d, 1H), 1.83 (br d, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.49 (br d, 1H)。^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.84。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$ [M+H]計算值467.4，實測值467.4。

實例45.合成4-(3-環內基下基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-5-基)哌啶-4-甲腈(A218)



合成A116

[0270] 在-78℃下，在氮氣下，向含於THF (100 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，23.7 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (17.7 mL，35.5 mmol，2M含於THF/正庚烷中)。於-78℃下攪拌1小時後，將混合物升溫至20℃及添加1-溴-3-(溴甲基)苯(7.09 g，28.4 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)中及用乙酸乙

酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-(3-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，55.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.47-7.43 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A117

【0271】 將含於甲苯(30 mL)/水(5 mL)中之4-(3-溴苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.27 mmol)、環丙基二羥基硼酸(1.35 g，15.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (430 mg，0.527 mmol)及DIPEA (3.39 g，26.3 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氰基-4-(3-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.21 g，67.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.24-7.18 (m, 1H), 6.97 (br s, 3H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H)。

合成A118

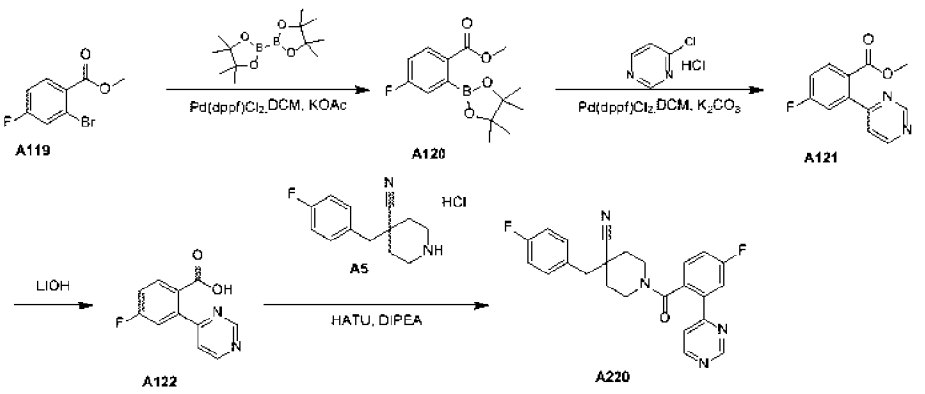
【0272】 在20℃下，向含於二噁烷(15 mL)中之4-氰基-4-(3-環丙基苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.19 g，3.52 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，17.6 mL，70.4 mmol)。於20℃下攪拌16小時後，將反應混合物過濾。將濾餅用EtOAc (5 mL)洗滌及乾燥，以得到4-(3-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.2 g，77.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.81 (br s,

2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 3.55 (br d, 2H), 3.16 (br d, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.87 (dt, 1H), 1.01-0.91 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H)。

合成A218

【0273】向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.994 mmol)、4-(3-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，0.892 mmol)及HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(5 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取及將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37%；結束67%)純化，以得到4-(3-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20 mg，4.76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87 (d, 1H), 8.75 (br d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.22 (br d, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 4.93-4.73 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.11 (br d, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.00 (br d, 1H), 1.86 (br d, 3H), 1.66 (br s, 1H), 0.95 (br d, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ $[M+Na]^+$計算值446.3，實測值446.3。

實例46. 合成1-(4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A220)



合成A120

【0274】將含於二噁烷(30 mL)中之2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(2 g，8.58 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.59 g，10.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (350 mg，0.4290 mmol)及AcOK (849 mg，8.58 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮以得到產物。將該產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(1.7 g，70.8 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93-7.85 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 13H)。

合成A121

【0275】將含於二噁烷(10 mL)/水(2.5 mL)中之4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.78 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(241 mg，1.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$.DCM (205 mg，0.1780mmol)及K_2CO_3 (1.22 g，8.90 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20

mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(330 mg，82.7 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 10.42-10.33 (m, 1H), 8.93-8.65 (m, 1H), 8.42 - 7.82 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.24-7.06 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 3H)。

合成A122

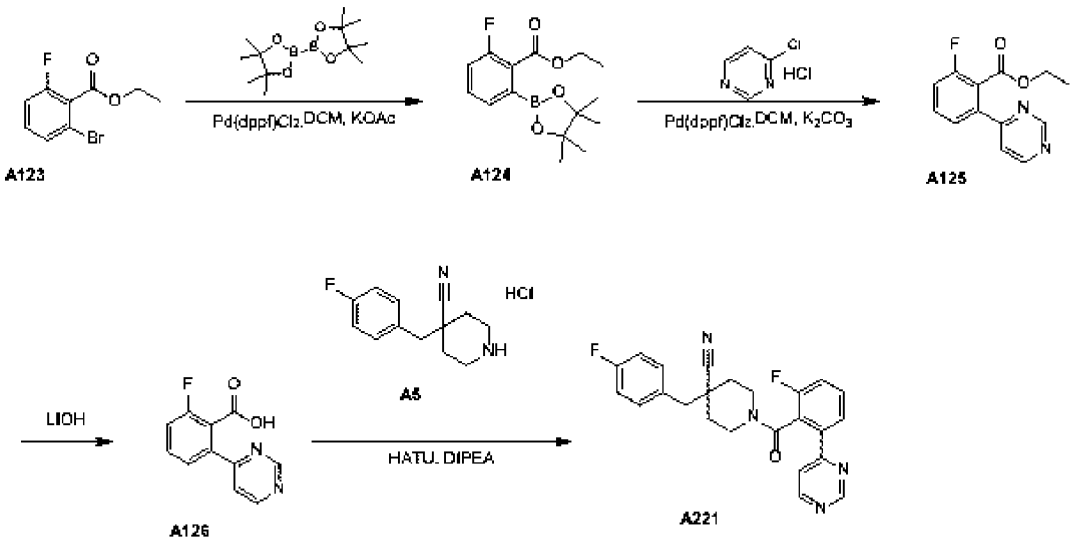
【0276】 在25℃下，向含於MeOH (10 mL)中之4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(330 mg，1.42 mmol)之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (65.5 mg，1.56 mmol)。將混合物升溫至60℃及在氮氣下攪拌12小時。將反應混合物濃縮，以得到4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(310 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.19-9.16 (m, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H)。

合成A220

【0277】 在25℃下，向含於DMF (1 mL)中之4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(100 mg，0.458 mmol)之溶液中添加HATU (261 mg，0.687 mmol)及DIPEA (0.239 mL，1.37mmol)，於25℃下攪拌30分鐘後，添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(116 mg，0.458 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌10小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：35，結束B：65；梯度時間(min)：3；100% B保持時間(min)：2；流率(ml/min)：30；注射：7)純化及凍乾，以得到1-(4-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(20.3 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.34H), 9.01 (s, 0.58H), 8.87-8.72

(m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 0.63H), 3.55-3.45 (m, 0.38H), 3.45-3.25 (m, 0.52H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 3H).^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.204,δ_F -114.432。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值419.3，實測值419.3。

實例47.合成1-(2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(A221)



合成A124

【0278】將含於二噁烷(30 mL)中之2-溴-6-氟苯甲酸乙酯(2 g，8.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.46 g，9.70 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (329 mg，0.404 mmol)及AcOK (2.39 g，24.2 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-氟-6-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.41 g，59.4 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43-7.39 (m, 2H), 7.12 (ddd, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.35 (s, 12H)。

合成A125

【0279】 將含於二噁烷(10 mL)/水(2.5 mL)中之2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(500 mg，1.69 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(229 mg，1.52 mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM (124 mg，0.169 mmol)及K_2CO_3 (1.16 g，8.45 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(170 mg，40.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.24 (d, 2H), 1.20 (s, 1H)。

合成A126

【0280】 向含於MeOH (5 mL)/水(0.5 mL)中之2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(170 mg，0.69 mmol)之混合物中添加$LiOH·H_2O$ (31.8 mg，0.759 mmol)。於60℃下攪拌16小時後，將反應濃縮，以得到2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸(140 mg，93.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 13.13 (s, 1H), 12.71 (d, 1H), 12.01-11.85 (m, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.66-11.52 (m, 1H), 11.43-11.31 (m, 1H), 11.21 (s, 1H)。

合成A221

【0281】 向含於DMF (5 mL)中之2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲酸(130

mg，0.595 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(136 mg，0.535 mmol)及HATU (338 mg，0.892 mmol)之溶液中添加DIPEA (383 mg，2.97 mmol)。於20℃下攪拌2小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Venusil ASB Phenyl 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.05% HCl)-ACN；開始B：50%；結束80%)純化，以得到1-(2-氟-6-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(9.7 mg，3.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.33-9.20 (m, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.50-7.26 (m, 2H), 7.05 (br t, 2H), 4.88-4.65 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.52-3.27 (m, 1H), 3.19-2.95 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.86 (br d, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.0，實測值419.0。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -113.89。

合成48.合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A222)



合成A128

[02822] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟苄基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.42 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.18 mL，2M，2.36 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶

(307 mg，1.57 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，34.5%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.60 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.28-4.06 (m, 2H), 2.95 (s, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.60-1.53 (m, 5H), 1.49-1.43 (m, 9H)。

合成A129

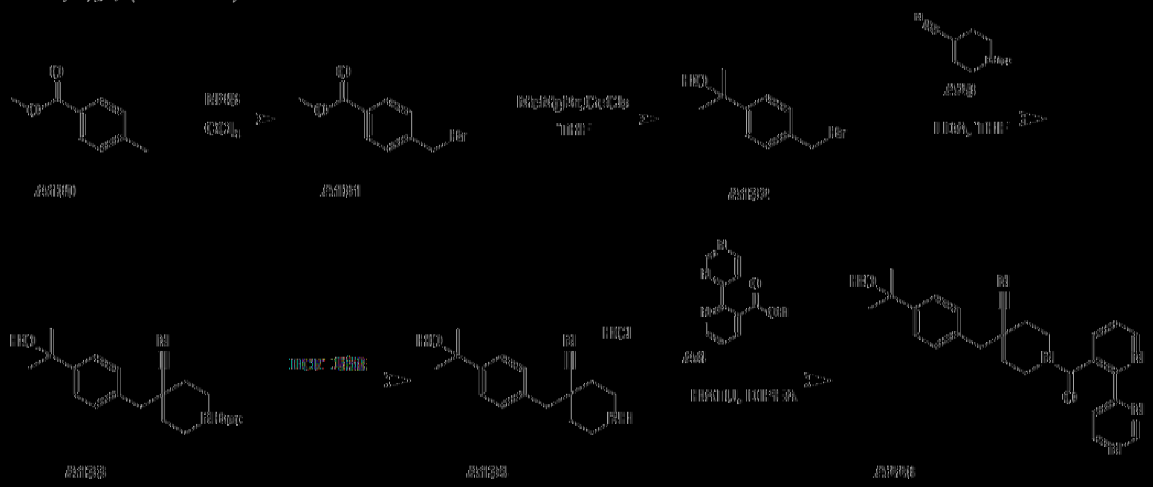
【0283】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.54 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(3 mL，4M，12.0 mmol)，及將混合物在氮氣下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg)，無需進一步純化即可使用。

合成A222

【0284】 在25℃下，向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(78.9 mg，0.39 mmol)之溶液中添加HATU (186 mg，0.49 mmol)及DIPEA (0.17 mL，0.981 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.33 mmol)添加至溶液中。將混合物在25℃下攪拌2小時，倒入水(20 mL)中，及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100%B保持時間(min):2)純化及凍乾，以得到1-

(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲腈(21.1 mg，14%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.4H), 9.12 (s, 0.6H), 8.97-8.85 (m, 1H), 8.80-8.73 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.98-7.82 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 0.5H), 4.87-4.76 (m, 0.5H), 3.69-3.57 (m, 0.5H), 3.53-3.32 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 0.5H), 3.17-2.88 (m, 3H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 3H)。LC-ELSD/MS純度100%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_3N_6O$ [M+H]$^+$計算值453，實測值453。

實例49.合成4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)哌啶-4-甲腈(A223)



合成A131

[0285] 在25℃下，向含於MeOH (80 ml)中之4-甲基苯甲酸甲酯(5 g，33.2 mmol)之溶液中添加NBS (11.8 g，66.4 mmol)及BPO (1.6 g，6.64 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)淬滅，用水(100 mL)處理，及用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮以得到4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7 g)。

合成A132

【0286】 在25℃下，向溴(甲基)鎂(30.5 mL，3M含於乙醚中，91.5 mmol)之溶液中以一份式添加含於THF (100 mL)中之4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7 g，30.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入NH_4Cl溶液(200 mL)中及用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(4-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(6.9 g)。

合成A133

【0287】 在-78℃下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.73 g，13 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (6.5 mL，2M，13 mmol)，及將混合物在78℃下攪拌1小時。然後添加2-(4-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(2 g，8.72 mmol)及將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中，用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g)。

合成A134

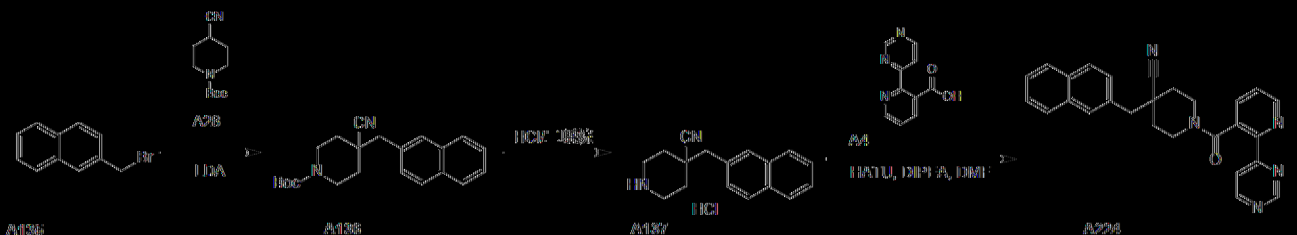
【0288】 向含於二噁烷(30 mL)中之4-氰基-4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，4.18 mmol)之溶液中添加HCl (4M含於二噁烷中，2.09 mL)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(4-(2-羥基丙-2-基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.2 g)。

合成A223

【0289】 向在15℃下之含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(508 mg，2.53 mmol)之溶液中添加HATU (962 mg，2.53 mmol)及

DIPEA (653 mg，5.06 mmol)。於15℃下攪拌10分鐘後，將4-(4-(2-溴乙基)-2-氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.69 mmol)添加至以上反應混合物中。將混合物在15℃下攪拌2小時。添加水(100 mL)，及將水相用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用水(3 x 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(300 mg)。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：21%；結束B：51%)純化，以得到4-(4-(2-溴乙基)-2-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(92.5 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.65-8.74 (m, 2 H), 8.22 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.46-7.41 (m, 1 H), 7.03-7.12 (m, 3 H), 4.97-4.90 (m, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 3.42-3.57 (m, 2 H), 3.06-3.21 (m, 3 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.59-1.63 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{26}H_{25}N_5O$ $[M-H_2O+H]^+$ 計算值424.2，實測值424.2。

實例50.合成4-(萘-2-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A224)



合成A136

[0290] 在-78℃下，向含於THF (20 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.77 mL，3.55 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小

時，及然後在-78℃下添加2-(溴甲基)萘(627 mg，2.84 mmol)。允許將混合物升溫至20℃及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中及用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由管柱層析法(0至5% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(萘-2-基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(630 mg)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.86 - 7.80 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.88 (br d, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 11H)。

合成A137

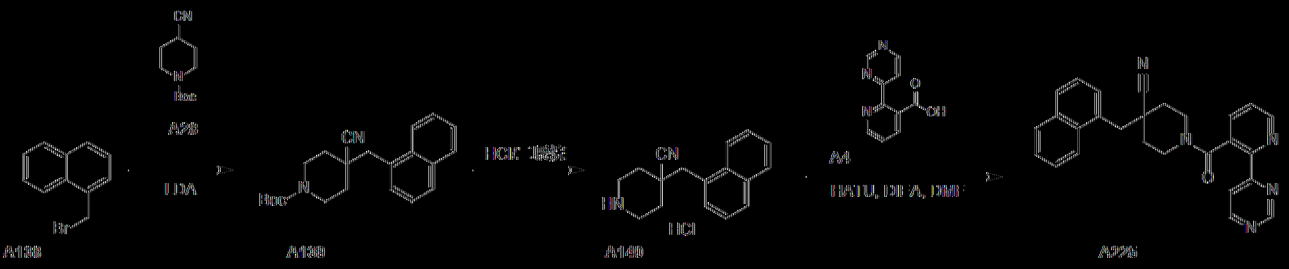
【0291】 向含於二噁烷(20 mL)中之4-氰基-4-[(萘-2-基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(630 mg，1.78 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，4.45 mL，17.8 mmol)，將混合物在20℃下攪拌。將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用50 mL EtOAc洗滌及乾燥，以得到4-(萘-2-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，48%)。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_H 7.94 - 7.80 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 3.49 (br d, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 4H), 2.18 (br d, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (br dd, 2H)。

合成A224

【0292】 向含於DMF (50 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(247 mg，1.23 mmol)及HATU (703 mg，1.85 mmol)之溶液中添加DIPEA (478 mg，3.71 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-(萘-2-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(247 mg，0.8673 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 100

mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化，以得到4-(萘-2-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(160.6 mg，30%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.93 (br d, 2H), 8.80 (br d, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.41 (br d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 3H), 2.10 (br s, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H)。LC-ELSD/MS：純度95%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ [M+H]$^+$計算值434.2，實測值434.0。

實例51.合成4-(萘-1-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A225)



合成A139

[0293] 在-78°C下，向含於THF (40 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51mmol)之混合物中逐滴添加LDA (7.10 mL，14.2 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，及將混合物在氮氣下在-78°C下攪拌1小時。然後在-78°C下添加1-(溴甲基)萘(2.52 g，11.4 mmol)，及將混合物升溫至20°C及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中，將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL x 2)洗滌及經Na_2SO_4乾燥。將產物藉由管柱(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(萘-1-基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.89 g，5.39

mmol，56.7%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.05 (d, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 4H), 4.12 (q, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 1.86 (br d, 2H), 1.62 (br d, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A140

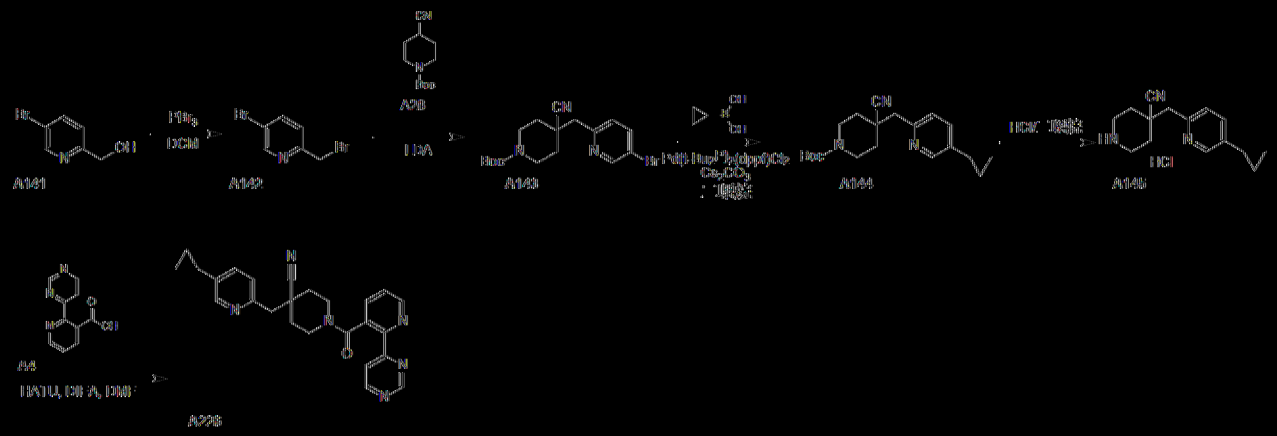
【0294】 向含於二噁烷(40 mL)中之4-氰基-4-[(萘-1-基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.89 g，5.39 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，13.4 mL，53.9 mmol)，及將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾餅用EtOAc (50 mL)洗滌及乾燥，以得到4-(萘-1-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(660 mg，49.2%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_H (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H)。

合成A225

【0295】 向含於DMF (50 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(301 mg，1.50 mmol)及HATU (855 mg，2.25 mmol)之溶液中添加DIPEA (580 mg，4.50 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-(萘-1-基甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.05 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始：B 33，結束：B 57，梯度時間(min)：9，100% B保持時間(min)：4，流率(ml/min)：30，注射：7)純化，以得到4-(萘-1-基甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(84.7 mg，13%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H

9.20 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 4.94-4.67 (m, 1H), 3.63-3.31 (m, 4H), 3.27-2.95 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.67 (d, 1H) LCMS：純度99%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ [M+Na]計算值456.2，實測值456.0及MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ [M+H]計算值434.2，實測值434.0。

實例52. 合成4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯磺醯基)哌啶-4-甲腈(A226)



合成A142

[0296] 在0℃下，向在氮氣下之合於DCM中之(5-溴吡啶-2-基)甲醇(3 g，15.9 mmol)之溶液中添加PBr_3 (10.7 g，39.7 mmol)。於25℃下攪拌2小時後，添加飽和NH_4Cl (20 mL)。將混合物用DCM (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到5-溴-2-(溴甲基)吡啶(1.6 g，40%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.55 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.43 (s, 2H)。

合成A143

[0297] 在-78℃下，向在氮氣下之合於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.11 g，5.30 mmol)之溶液中逐滴添加LDA (3.98

mL，2M，7.96 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加含5-溴-2-(溴甲基)吡啶(1.6 g，6.37 mmol)之THF (30 mL)。於25℃下攪拌16小時後，將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.64-8.62 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

合成A144

【0298】 將含於二噁烷(30 mL)中之4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，2.89 mmol)、環丙基二羥基硼酸(744 mg，8.67 mmol)、$Pd(t\text{-}Bu_2P)_2(dppf)Cl_2$ (188 mg，0.289 mmol)及Cs_2CO_3 (1.19 g，8.67 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物過濾，及將濾液用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，及將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(780 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.37 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (d, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H)。

合成A145

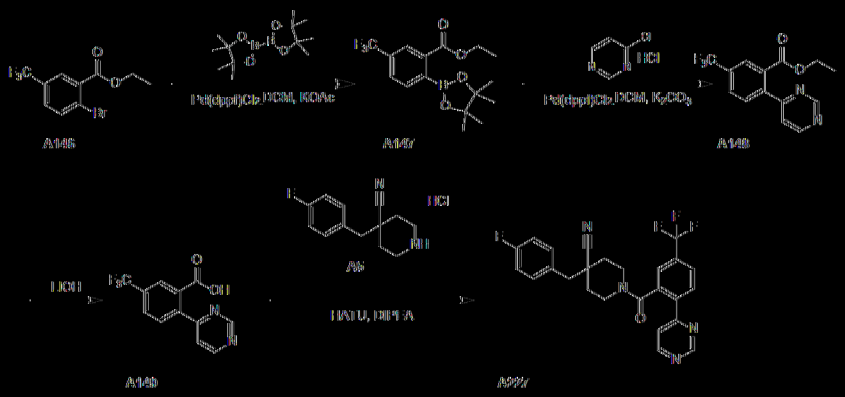
【0299】 在25℃下，向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.879 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，4.37 mL，17.5 mmol)。於攪拌1小時後，將反應混

合物過濾。將濾餅用EtOAc (5 mL)洗滌及乾燥，以得到4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，82%)，將其直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8.72 (s, 1H), 8.37-8.18 (m, 1H), 8.09-7.90 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.30 (d, 2H), 1.08-0.94 (m, 2H)。

合成A226

【0300】 在25℃下，向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(200 mg，0.994 mmol)、HATU (566 mg，1.49 mmol)之溶液中添加DIPEA (641 mg，4.97 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(193 mg，0.696 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：22%；結束48%)純化，以得到4-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(31 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22-8.93 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77-8.84 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.96-4.65 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.31-2.94 (m, 4H), 2.22-2.02 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.03 (d, 2H), 0.73 (s, 2H)。LCMS純度97.8%，MS ESI針對$C_{25}H_{24}N_6O$ $[M+H]^+$計算值425，實測值425。

實例53. 合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A227)



合成A147

[0301] 將合於二噁烷(30 mL)中之2-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(3 g，10.0 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(3.80 g，15.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (408 mg，0.5 mmol)及AcOK (4.14 g，30.0 mmol)之混合物在氮氣下在100°C下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及在減壓下蒸發及藉由急驟相析法(0至10% EA/PE)純化，以得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(1.2 g，34.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.18 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.42 (d, 2H), 1.43 (s, 15H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.92。

合成A148

[0302] 將合於二噁烷(20 mL)/水(2 mL)中之2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(600 mg，1.74 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(235 mg，1.56 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg，

0.174 mmol)及K_2CO_3 (1.2 g，8.70 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(20至25% EA/PE)純化，以得到2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(330 mg，64.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.22 (d, 2H), 1.15 (t, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.92。

合成A149

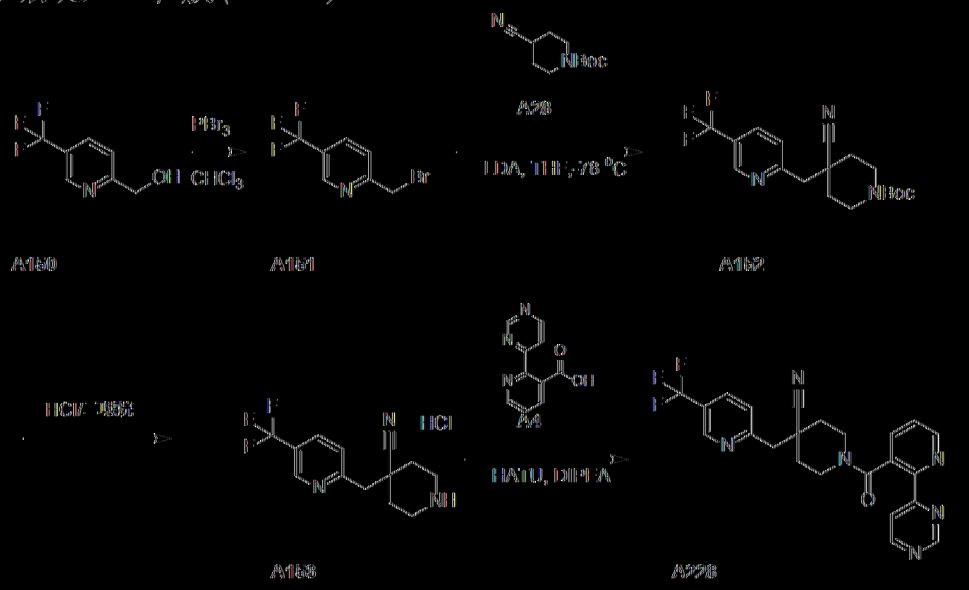
【0303】 向含於MeOH /水(5/1，6 mL)中之2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(340 mg，1.14 mmol)之混合物中添加LiOH H_2O (52.5 mg，1.25 mmol)，及將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(340 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.19 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3OD) δ_F -64.35。

合成A227

【0304】 向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(200 mg，0.994 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.708 mmol)及HATU (402 mg，1.05 mmol)之溶液中添加DIPEA (456 mg，3.54 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM

NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38%；結束68%)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(35.9 mg，10.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.42-8.96 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.93-7.76 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.91-4.59 (m, 1H), 3.66-3.33 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H)。LC/MS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]$^+$計算值469.0，實測值469.0。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.86, -62.95, -114.37。

實例54.合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯醯基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A228)



合成A151

[0305] 在25°C下，向在氮氣下之含於$CHCl_3$ (20 mL)中之(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇(1 g，5.64 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(4.57 g，16.9 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(溴甲基)-5-(三

氟甲基)吡啶(670 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.84 (s, 1 H), 7.97-7.90 (m, 1 H), 7.61-7.54 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 1.70 (s, 3 H)。

合成A152

【0306】 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(656 mg，3.12 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (1.56 mL，2M，3.12 mmol)，將混合物在-78℃下攪拌1小時，及然後添加2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(500 mg，2.98 mmol)。將混合物升溫至20℃並攪拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 4.23-4.06 (m, 2 H), 3.15-3.10 (m, 2 H), 3.07-2.97 (m, 2 H), 1.95-1.86 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 2 H), 1.4-1.45 (m, 9H)。

合成A153

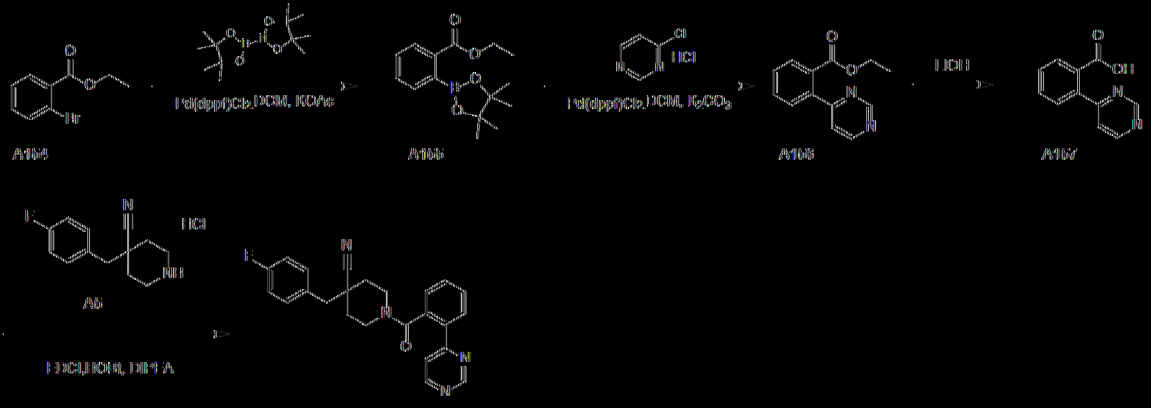
【0307】 在25℃下，在氮氣下，向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.18 g，0.49 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.12 mL，4M HCl含於二噁烷中)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(140 mg)。

合成A228

【0308】 將含於DMF (10 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(128 mg，0.64 mmol)、HATU (242 mg，0.64 mmol)、DIPEA (0.37 mL，2.12

mmol)及4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(130 mg，0.43 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到295 mg，將其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28%；結束B：58%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈(166.5 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32-9.02 (m, 1 H), 8.94-8.85 (m, 1 H), 8.85-8.80 (m, 1 H), 8.79-8.73 (m, 1 H), 8.30-8.24 (m, 1 H), 7.98-7.91 (m, 1 H), 7.71-7.64 (m, 1 H), 7.55-7.40 (m, 2 H), 4.97-4.69 (m, 1 H), 3.68-3.59 (m, 1 H), 3.48-3.34 (m, 0.5 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 2.25-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.93 (m, 1 H), 1.90-1.73 (m, 1.5 H), 1.71-1.61 (m, 0.5 H), 1.39-1.20 (m, 0.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF -62.430。LCMS純度99%，針對$C_{23}H_{19}F_3N_6O$ [M+H]$^+$計算值453.2，實測值453.2。

實例55.合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A229)



合成A155

【0309】 在20℃下，在氮氣下，向含於無水甲苯(50 mL)中之2-溴苯甲酸乙酯(5 g，21.8 mmol)之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(6.62 g，26.1 mmol)、KOAc (4.27 g，43.6 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (1.59 g，2.18 mmol)。於100℃下加熱16小時後，添加水(50 mL)及將產物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，及濃縮，以得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(5 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78-7.74 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.50-4.32 (M, 3H), 1.44-1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H)。

合成A156

【0310】 將於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中之2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1 g，3.62 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(490 mg，3.25 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (267 mg，0.3620 mmol)及K_2CO_3 (2.50 g，18.1 mmol)之混合物在氮氣下在100℃攪拌3小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(800 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (S, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H)。

合成A157

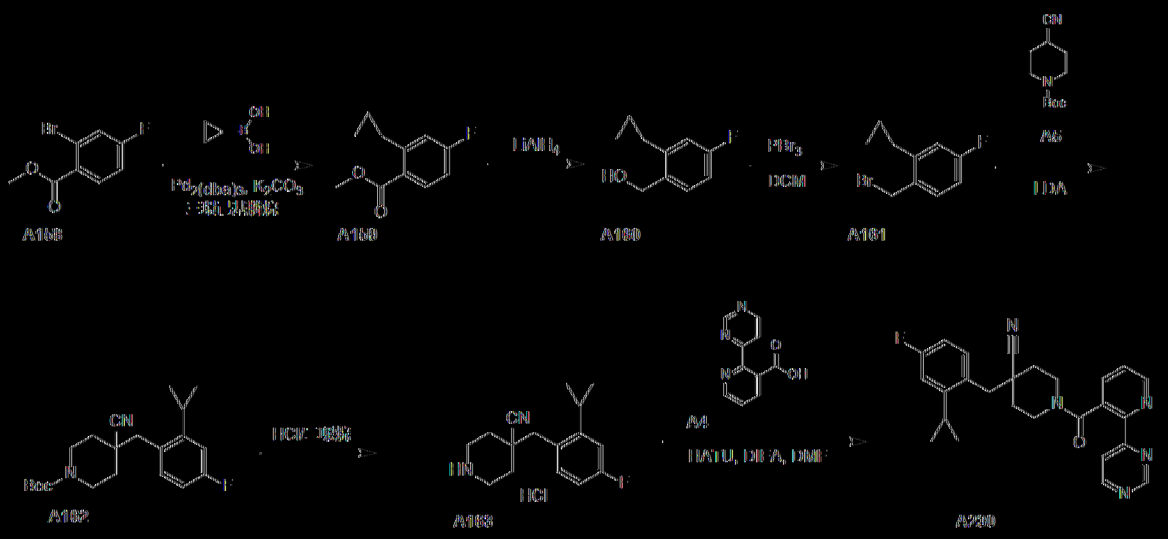
【0311】 向含於MeOH (10 mL)/水(1 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.75 mmol)之混合物中添加$LiOH·H_2O$ (80.6 mg，1.92

mmol)。將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾，以得到2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(300 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.13 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H)。

合成A229

【0312】將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(350 mg，1.74 mmol)、HOBt (469 mg，3.48 mmol)、EDCI (664 mg，3.48 mmol)、DIPEA (0.908 mL，5.22 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(443 mg，1.74 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：35；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min):2)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(49.1 mg，7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.40-9.02 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.86-4.66 (m, 1H), 3.68-3.24 (m, 2H), 3.10-2.74 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.52。LC-ELSD/MS純度98%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}FN_4O$ $[M+H]^+$計算值401，實測值401。

實例56.合成4-(2-環丙基-4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A230)



合成A159

[0313] 將合於二噁烷(40 mL)中之2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(3 g，12.8 mmol)、環內基-二羥基硼酸(1.53 g，17.9 mmol)、鈀(2+)雙(二-第三-丁基(環戊-1,3-二烯-1-基)磷烷)二氯化鐵(834 mg，1.28 mmol)及Cs_2CO_3 (2.64 g，19.2 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟相析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到2-環內基-4-氟苯甲酸甲酯(1.2 g，48.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.85 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -107.49。

合成A160

[0314] 向合於THF (10 mL)中之2-環內基-4-氟苯甲酸甲酯(500 mg，2.57 mmol)之溶液中以一份式添加$LiAlH_4$ (195 mg，5.14 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水相用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮，以得到(2-環內基-4-氟苯基)甲醇(330 mg)。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.30 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83 (ms, 1H), 1.06-0.91 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.77。

合成A161

【0315】 在25℃下，在氮氣下，向經攪拌之含於DCM (20 mL)中之(2-環丙基-4-氟苯基)甲醇(100 mg，0.601 mmol)之溶液中添加PBr_3 (243 mg，0.901 mmol)。將反應在25℃下攪拌2小時。將混合物於冰浴中冷卻及添加飽和NH_4Cl溶液(30 mL)。將混合物用DCM (2 x 30 mL)萃取及將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至5% EA/PE)純化，以得到1-(溴甲基)-2-環丙基-4-氟苯(110 mg，80.2%產率)。^1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ_H 7.29 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H)。

合成A162

【0316】 在-78℃下，向含4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(175 mg，0.833mmol)之THF (30 mL)中逐滴添加LDA (0.63 mL，1.25 mmol，2M含於THF/正庚烷中)，及將混合物在氮氣下在-78℃下攪拌1小時。然後在-78℃下添加1-(溴甲基)-2-環丙基-4-氟苯(230 mg，1.0 mmol)，及允許將混合物升溫至20℃及在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(50 mL)中，及將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將產物藉由管柱層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，產率36.9%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H

7.24 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.67 (m 1H), 4.14 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 10H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.67 (q, 2H)。

合成A163

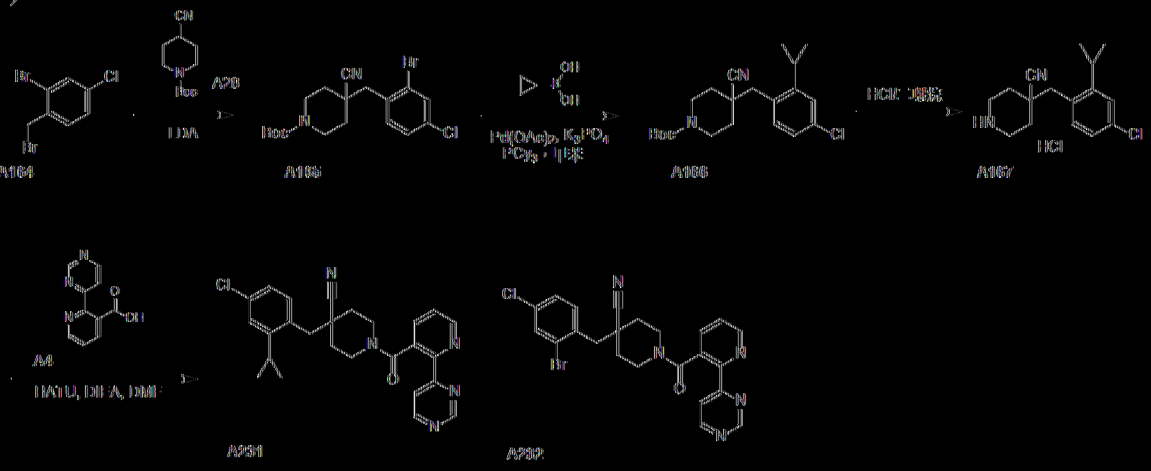
【0317】 向含於二噁烷(20 mL)中之4-氰基-4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，0.306 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4M，0.77 mL，3.06mmol)，將混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg)，使用其無需進一步純化。

合成A230

【0318】 向含於DMF (20 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(117 mg，0.584 mmol)及HATU (332 mg，0.876 mmol)之溶液中添加DIEA (225 mg，1.75 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10分鐘，及然後添加4-(2-環丙基-4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.409 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始：B 40，結束：B 56，梯度時間(min)：8，100% B保持時間(min)：2.6，流率(ml/min)：30，注射：5)純化，以得到4-(2-環丙基-4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(9.3 mg，3.61%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.83-8.72 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.68

(d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.17 (d, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.70 (d, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.67 (br s, 2H)。LCMS：純度100%；MS ESI針對$C_{26}H_{24}IFN_5O$ [M+Na]+計算值464.2，實測值464.2。

實例57.合成4-(4-氯-2-環內基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A231)及4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A232)



合成A165

[0319] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(403 mg，1.92 mmol)之溶液中緩慢添加LDA之溶液(1.75 mL，2M含於己烷中，3.50 mmol)。於30分鐘後，添加2-溴-1-(溴甲基)-4-氯苯(500 mg，1.75 mmol)。將反應混合物在-70°C下攪拌1小時及然後升溫至25°C並攪拌16小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：10/1至5/1)純化，以得到4-(2-溴-4-氯苄基)-4-氯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg，55.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.29-4.00

(m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

合成A166

【0320】 將4-(2-溴-4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.97 mmol)、環丙基二羥基硼酸(165 mg，1.93 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (125 mg，0.19 mmol)及K_3PO_4 (331 g，1.93 mmol)合併於甲苯(10 mL)及水(1 mL)中及在氮氣下在100℃下攪拌16小時。添加冰水(10 mL)及將混合物用EtOAc (15 mL x 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮及藉由急驟層析法(0至90% EtOAc/PE)純化兩次，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (d, 0.5H), 7.47-7.42 (m, 0.5H), 7.34-7.29 (m, 0.5H), 7.24-7.20 (m, 0.5H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)。

合成A167

【0321】 在25℃下，向4-(4-氯-2-環丙基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.4 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A231及A232

【0322】 將含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(87.8 mg，0.45 mmol)、HOBt (98.2 mg，0.73 mmol)、EDCI (139 mg，0.73

mmol)、DIPEA (0.314 mL，1.81 mmol)及4-(4-氯-2-環丙基苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.36 mmol)之溶液在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O)-ACN；開始B：50；結束B：80；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，12.0%)及4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，16.6%)。

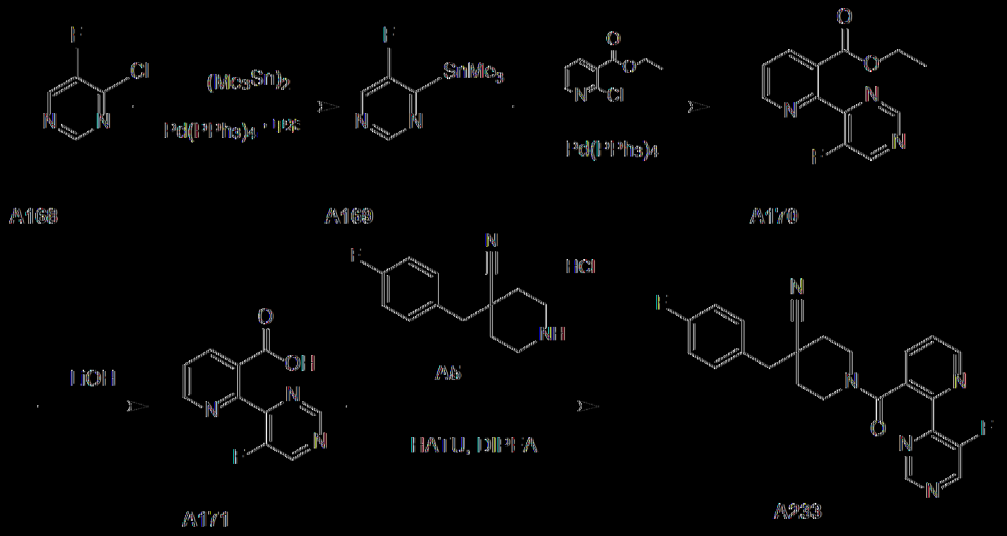
SFC純化

【0323】 將4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20 mg，0.045 mmol)進一步藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 40，結束B 40)純化，以得到4-(4-氯-2-環丙基苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(12.1 mg，60.8%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s,0.3H), 8.91-8.82 (m, 1.7H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 5.01-4.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 3.5H), 2.21-2.04 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.77-0.60 (m, 2H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{26}H_{24}ClN_5ONa$ $[M+Na]^+$計算值480，實測值480。

【0324】 將4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(30 mg，0.06 mmol)進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 40，結束B 40)純化，以得到4-(2-溴-4-氯苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌

啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 9.09 (s, 0.7H), 8.90 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 5.05-4.62 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 3H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.64 (d, 1H)。LCMS 純度 98%，MS ESI 針對 $C_{23}H_{20}BrClN_5ONa$ [M+H+Na]計算值520，實測值520。

實例58.合成4-(4-氟苄基)-1-(2-(5-氟嘧啶-4-基)茚滿基)哌啶-4-甲腈(A233)



合成A169

[0325] 在25℃下，在氮氣下，向含於甲苯(10 mL)中之4-氯-5-氟嘧啶(2 g，15 mmol)、六(λ^3-甲基)二錫(7.37 g，22.5 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (866 mg，0.75 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌2小時。將殘餘物倒入KF溶液(200 mL)中。將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到5-氟-4-(三甲基錫烷基)嘧啶(1 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.07-9.02 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 0.51-0.24 (m, 9 H)。

合成A170

【0326】 在25℃下，在氮氣下，向含於DMF (20 mL)中之5-氟-4-(三甲基錫烷基)嘧啶(500 mg，1.91 mmol)之溶液中添加2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(0.53 g，2.86 mmol)、λ²-鐵(2+)雙(環戊-2,4-二炔-1-基)二苯基-λ⁴-磷烷)二氯化鈀(138 mg，0.19 mmol)及CuI (36.3 mg，0.19 mmol)。將混合物在110℃下攪拌2小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl溶液(100 mL)溶液中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(0.3 g)，將其直接用於下個步驟。

合成A171

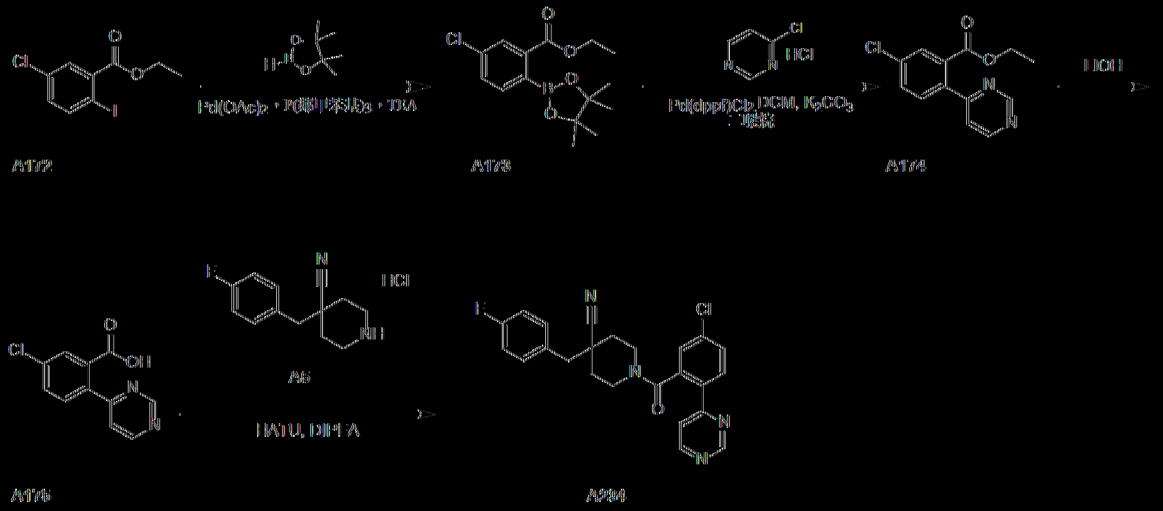
【0327】 在25℃下，在氮氣下，向含於THF (3 mL)、MeOH (1 mL)及水(0.2 mL)中之2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸乙酯(0.3 g，1.21 mmol)之溶液中以一份式添加$LiOH·H_2O$ (91.9 mg，2.42 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，以得到2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸(180 mg)，將其直接用於下個步驟。

合成A233

【0328】 向在0℃下之含於DMF (5 mL)中之2-(5-氟嘧啶-4-基)菸鹼酸(150 mg，0.68 mmol)之溶液中添加HATU (387 mg，1.02 mmol)及DIPEA (442 mg，3.42 mmol)。於0℃下攪拌10分鐘後，添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(226 mg，0.89 mmol)。將混合物在15℃下攪拌2小時。添加水(20 mL)，及將水層用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 x 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40

mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：34%；結束B：54%)純化，以得到4-(4-氟下基)-1-(2-(5-氟嘧啶-4-基)茚滿基)哌啶-4-甲腈(10.2 mg，10%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82-8.78 (m, 1 H), 8.75-8.73 (m, 1 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.51-7.46 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 7.26-7.20 (m, 2 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 4.77-4.64 (m, 1 H), 3.77-3.59 (m, 1 H), 3.53-3.33 (m, 1 H), 3.13-2.98 (m, 1 H), 2.98-2.83 (m, 2 H), 2.13-2.10 (m, 0.5 H), 2.03-1.95 (m, 1 H), 1.84-1.76 (m, 1 H), 1.67-1.59 (m, 1.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF -114.337。LCMS純度99%，5-95 AB 1.5min 220&254針對$C_{23}H_{19}F_2N_5O$ [M+H]+計算值420.2，實測值420.2。

實例59.合成1-(5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟下基)哌啶-4-甲腈(A234)



A173　　A174

A175　　A6　　A234

合成A173

[0329] 向含於THF (30 mL)中之5-氯-2-碘苯甲酸乙酯(3 g，9.66 mmol)之混合物中添加TEA (4.02 mL，28.9 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(2.09 mL，14.4 mmol)。再攪拌5分鐘後，添加(乙醯氧基)乙酸鈀(108 mg，0.483 mmol)及三(鄰甲

苯基)膦(294 mg，0.966 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌1小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.2 g，39.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 1.41 (s, 12H), 1.40-1.34 (m, 3H)。

合成A174

【0330】 將含於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中之5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(1.2 g，3.86 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(523 mg，3.47 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (284 mg，0.3860 mmol)及K_2CO_3 (2.66 g，19.3 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥及濃縮。將產物藉由急驟層析法(0至25% EtOAc/PE)純化，以得到5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(740 mg，73.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.13 (t, 2H), 1.10-1.10 (m, 1H)。

合成A175

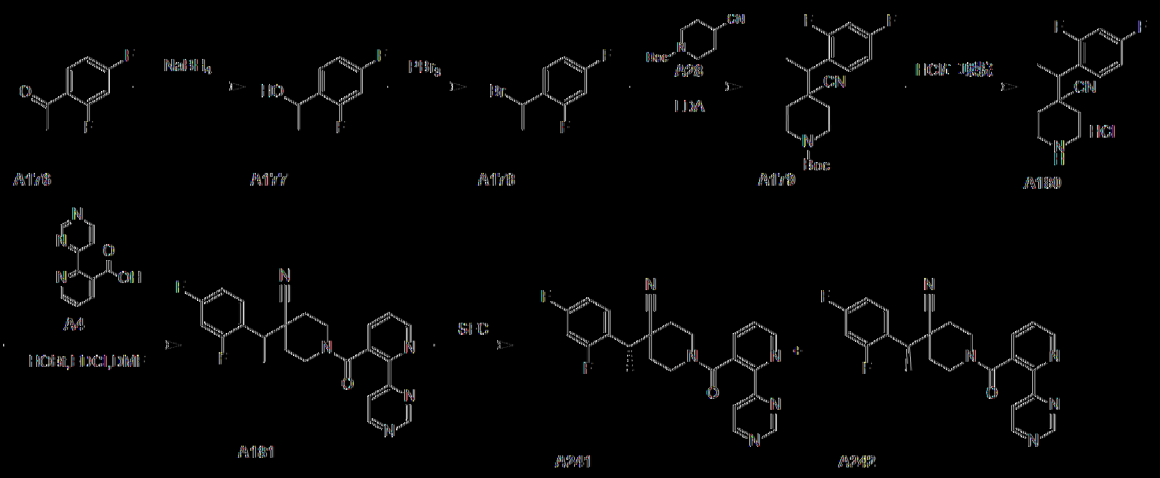
【0331】 向含於MeOH (5 mL)/水(1 mL)中之5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(740 mg，2.81 mmol)中添加$LiOH{\cdot}H_2O$(176 mg，4.21 mmol)，及將混合物在60℃下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，以得到5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(1 g)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.14 (s, 1H), 8.72

(d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (m, 1H)。

合成A234

【0332】 將5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(100 mg，0.4261 mmol)、HOBt (190 mg，0.8509 mmol)、EDCI (171 mg，0.8522 mmol)、DIPEA (274 mg，2.13 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(130 mg，0.5113 mmol)合併於DMF (5 mL)中及在20℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42；結束B：72)純化，以得到1-(5-氯-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(20 mg，10.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24-8.75 (m, 2H), 7.75-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.82-4.63 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.52-3.28 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.13-1.73 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}ClFN_4O$ $[M+H]^+$計算值435.2，實測值435.2。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.86, -62.95, -114.40。

實例60.合成(S)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A241)及(R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A242)



合成A177

[0333] 在25°C下，向含於THF (100 mL)中之1-(2,4-二氟苯基)乙-1-酮(10 g，64 mmol)之溶液中分部分緩慢添加$NaBH_4$ (3.63 g，96 mmol)。將混合物在25°C下攪拌1小時。添加飽和$Na_2S_2O_3$溶液(100 mL)，及將混合物攪拌30分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,4-二氟苯基)乙-1-醇(10 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.54-7.44 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.86-6.74 (m, 1H), 5.20-5.12 (mz, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

合成A178

[0334] 在25°C下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (80 mL)中之1-(2,4-二氟苯基)乙-1-醇(5 g，31.6 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(8.98 ml，94.8 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(100 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-2,4-二氟苯(5.5 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.60-7.40 (m, 1H), 6.94-9.86 (m, 2.0 Hz, 1H), 6.86-6.74 (s, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H)。

合成A179

【0335】 在-78℃下，向含於THF (50 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.12 g，33.9 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (16.9 mL，2M，33.9 mmol)，及將混合物在-78℃下攪拌1小時。然後添加1-(1-溴乙基)-2,4-二氟苯(5 g，22.6 mmol)及在-78℃下繼續攪拌2小時。將混合物倒入水(200 mL)中及用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5 g，63.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56-7.46 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

合成A180 (包括SFC分離)

【0336】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3 g，8.56 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，21.4 mL，85.6 mmol)，及將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(2 g)。將殘餘物直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δH 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 2.96 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.46 (m, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 1H)。

合成A181

【0337】 將2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(400 mg，1.99 mmol)、HOBt (888 mg，3.98 mmol)、EDCI (800 mg，3.98 mmol)、DIPEA (760 mg，

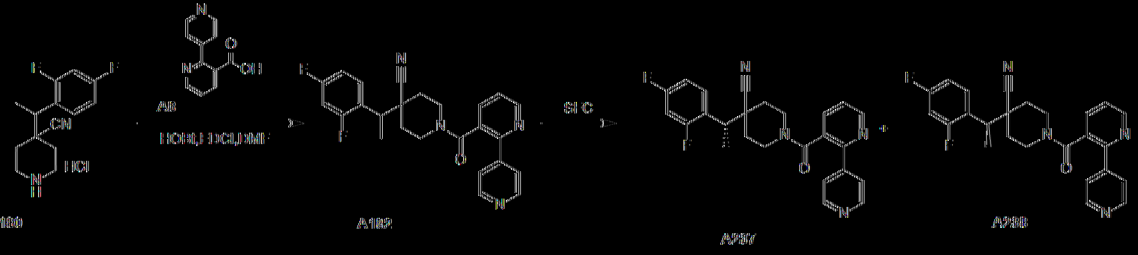
3.98 mmol)及4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.99 mmol)合併於DMF (10 mL)中。於20℃下攪拌2小時後，將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：35；梯度時間(min)：8；100%B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(300 mg，0.692 mmol)，將其進一步藉由SFC (管柱：Chiralcel OD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5分鐘內5%至40% B及保持40%持續2.5分鐘，然後5% B持續2.5分鐘，流率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃，ABPR：1500 psi)純化，以得到：

【0338】 (S)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(104.2 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.30-9.00 (m, 1H), 8.95-8.71 (m, 2H), 8.34-8.18 (m, 1H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.07-6.66 (m, 2H), 5.02-4.77 (m, 1H), 3.77-2.89 (m, 5H), 2.49-1.63 (m, 3H), 1.54 (s, 1H), 1.48 (d, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.440, -110.463, -110.575, -110.680。LCMS純度99%，de 100%，MS ESI針對 $C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]計算值434.2，實測值434.2。

【0339】 (R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(85.2 mg，27%)。^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.31-9.00 (m, 1H), 8.98-8.70 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.59-7.39 (m, 2H), 7.05-6.70 (m, 2H), 5.01-4.71 (m, 1H), 3.68-2.97 (m, 4H), 2.51-1.96 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (d, 2H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.440,-110.463,-110.575, -110.680。LCMS純

度97%，dc 99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]計算值434.2，實測值434.2。

實例61.合成(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A237)及(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A238)



合成A182及SFC分離

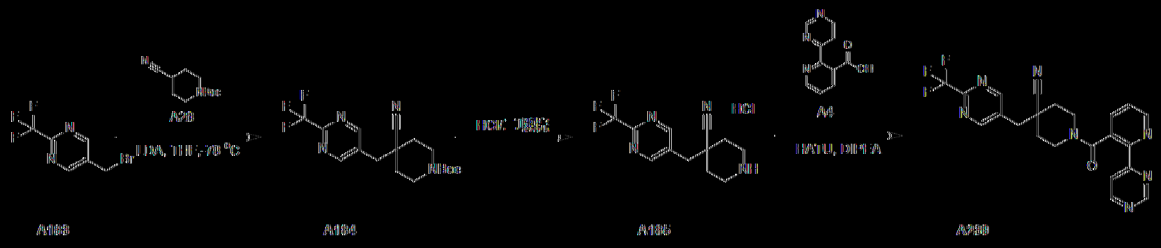
[0340] 將2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(400 mg，1.99 mmol)、HATU (1.13 g，2.98 mmol)、DIPEA (760 mg，3.98 mmol)及4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg，1.99 mmol)合併於DMF (10 mL)中及在20℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Genimi NX C18 150*40 mm*5 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30；結束B：60；梯度時間(min)：10；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(500 mg，58%)，將其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%；結束B：25%)純化兩次，以得到：

(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(182 mg，36.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.00-8.60 (m, 3H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.2 (m, 2H), 7.00-6.60 (m, 2H), 4.90-4.60 (m, 1H), 3.25-1.90 (m, 5H), 1.50-0.95 (m, 5H), 0.25-0 (m, 1H)。^{19}F NMR

(376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.552, -110.727。LC-ELSD/MS純度99%，dc 100%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值433.3，實測值433.3。

(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(136.6 mg，27.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.00-8.60 (m, 3H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.2 (m, 2H), 7.00-6.60 (m, 2H), 4.90-4.60 (m, 1H), 3.25-1.90 (m, 5H), 1.50-0.95 (m, 5H), 0.25-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -110.523, -110.718。LC-ELSD/MS純度99%，dc 96%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值433.3，實測值433.3。

實例62. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈(A239)



合成A184

[0341] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.622 mmol)中逐滴添加LDA (0.46 mL，2M，0.933 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(150 mg，0.622 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到4-氟基-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.83-2.62 (m, 3H), 1.86 (s, 3H),

1.58 (br s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

合成A185

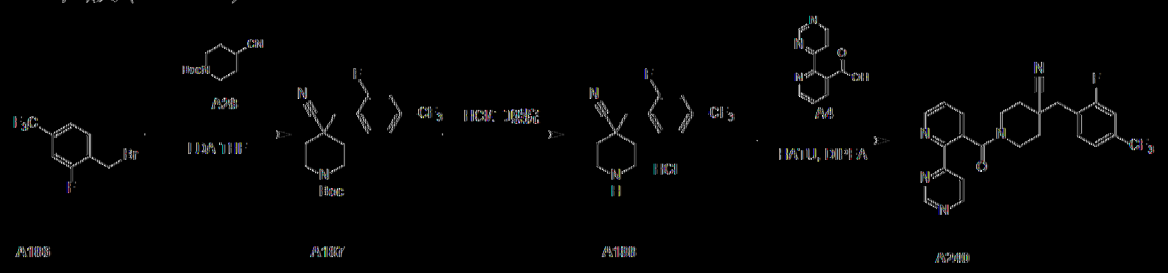
【0342】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.5414 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(3 mL，4M，12.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.92 (s, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 3H)。

合成A239

【0343】 在25℃下，向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(78.9 mg，0.3924 mmol)之溶液中添加HATU (186 mg，0.4905 mmol)及DIPEA (0.170 mL，0.9810 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.3270 mmol)添加至混合物中。於25℃下攪拌2小時後，將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化為產物(50 mg，0.11 mmol)，將其進一步藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm條件水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN開始B 40結束B 40梯度時間(min) 8 100%B 保持時間(min) 2.5，流率(ml/min) 30，注射4)純化，以得到1-(2-

(嘧啶-4-基)胺基)-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-甲腈(9.3 mg，18.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.10 (m, 1H), 8.99-8.75 (m, 4H), 8.30 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.06-4.79 (m, 1H), 3.75-3.24 (m, 2H), 3.14-2.88 (m, 3H), 2.23-1.65 (m, 4H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -70.275。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{22}H_{18}F_3N_7O$ [M+H]計算值454.2，實測值454.2。

實例63.合成4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(A240)



合成A187

[0344] 在-75°C下，在30分鐘期間，將LDA溶液(1.45 mL，2M含於庚烷中，2.90 mmol)逐滴添加至含4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之THF (5 mL)中。然後將1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.5 g，1.94 mmol)添加至混合物中及在-75°C下繼續攪拌5小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(10至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氟基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27 (s, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

合成A188

【0345】 向4-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg，1.94 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL)，及將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

合成A240

【0346】 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(372 mg，1.85 mmol)之溶液中添加HATU (1.05 g，2.77 mmol)、DIPEA (0.968 mL，5.55 mmol)及4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg，1.85 mmol)。於25℃下攪拌30分鐘後，將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化，以得到產物(100 mg)，將其進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD (250 mm*30 mm，10 μm)，流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘流率：4 mL/min管柱溫度：35℃ ABPR：1500psi)純化，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(56.5 mg，56.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.03 (m, 1H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 4.99-4.74 (m, 1H), 3.72-3.35 (m, 2H),

3.32–2.99 (m, 4H), 2.14–1.62 (m, 4H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –62.858, –113.187, –113.322。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.1，實測值470.1。

實例64.合成(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A243)及(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A244)



合成A190

[0347] 向含$NaBH_4$ (1.81 g，48.0 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(2,6-二氟苯基)乙-1-酮(5 g，32.0 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌1小時。添加水(20 mL)，及將混合物攪拌5分鐘及然後用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇(4.9 g，27.0 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.16–7.25 (m, 1 H) 6.82–6.92 (m, 2 H) 5.19–5.31 (m, 1 H) 1.63 (d, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –115.2。

合成A191

[0348] 在0℃下，向含於$CDCl_3$ (20 mL)中之1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇(2.4 g，15.1 mmol)之溶液中添加PBr_3 (8.06 g，30.6 mmol)。將混合

物在0℃下攪拌30分鐘。添加冰水(40 mL)，及將混合物用DCM (40 mL x 2)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，以得到2-(1-溴乙基)-1,3-二氟苯(1.7 g，51.0%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 7.52-7.38 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 5.63 (q, 1H), 2.05 (d, 3H)。^{19}H NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -112.54。

合成A192

【0349】 在-70℃下，向含於THF (20 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.13g，5.42 mmol)之溶液中添加LDA之溶液(4.52 mL，2M含於己烷中，9.04 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70℃下添加2-(1-溴乙基)-1,3-二氟苯(1 g，4.52 mmol)。將混合物在-70℃下攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，以得到4-氰基-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.25-7.20 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.26-4.03 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.13-2.88 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.44 (s, 11H)。^{19}H NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -104.4, -111.3。

合成A193

【0350】 在25℃下，向4-氰基-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.71 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg)，將其直接用於下

個步驟。

合成A194

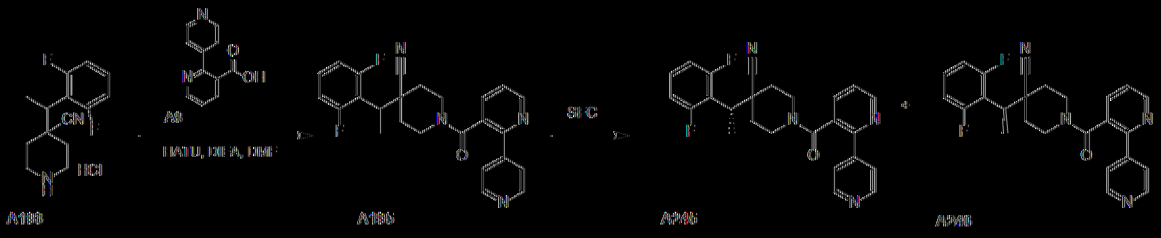
【0351】將含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(239 mg，1.19 mmol)、HATU (756 mg，1.99 mmol)、DIPEA (0.87 mL，4.99 mmol)及4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.99 mmol)之混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30；結束B：60；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(150 mg，34.7%) LCMS純度91%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434，實測值433，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 30，結束B 30)純化，以得到：

【0352】(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.3H), 8.90-8.80 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.57-8.47 (m, 0.7H), 8.33-8.13 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.08-6.85 (m, 2H), 4.98-4.65 (m, 1H), 3.70-2.97 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 0.5H), 2.03-1.73 (m, 2.5H), 1.69-1.59 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434，實測值434。

【0353】(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(20.6 mg，68.8%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 0.3H), 8.90-8.81 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.51 (d, 0.7H), 8.30-8.16

(m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 7.07-6.85 (m, 2H), 4.98-4.71 (m, 1H), 3.71-2.97 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 0.2H), 2.04-1.71 (m, 2.5H), 1.69-1.57 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對 $C_{24}H_{22}F_2N_5O$ [M+H]計算值434，實測值434。

實例65.合成(S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A245)及(R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A246)



合成A195

[0354] 將含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(238 mg，1.19 mmol)、HATU (756 mg，1.99 mmol)、DIPEA (0.867 mL，4.99 mmol)及4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.99 mmol)之溶液在15℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28；結束B：58；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(150 mg，34.8%)。

A195之SFC純化

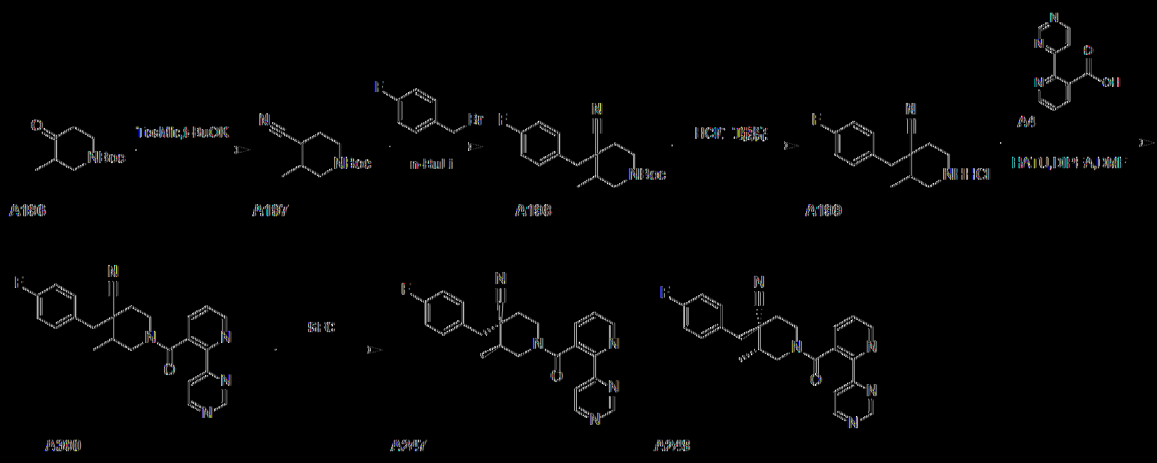
[0355] 將外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(150 mg，0.35 mmol)進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開

始B 50，結束B 50)純化，以得到：

【0356】 (S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.2 mg，40.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.83-8.76 (m, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79-7.65 (m, 2.4H), 7.63-7.54 (m, 0.6H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 0.5H), 7.25-7.19 (m, 0.5H), 6.96-6.82 (m, 2H), 4.90-4.68 (m, 1H), 3.34-2.60 (m, 4H), 2.23-2.06 (m, 0.5H), 1.94-1.61 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.32-1.01 (m, 2H), 0.25-0.09 (m, 0.5H)。LCMS純度96%，MS ESI針對$C_{25}H_{23}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433，實測值433。

【0357】 (R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.2 mg，40.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82-8.76 (m, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79-7.64 (m, 2.4H), 7.63-7.54 (m, 0.6H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 0.5H), 7.25-7.20 (m, 0.5H), 6.97-6.82 (m, 2H), 4.88-4.61 (m, 1H), 3.36-2.66 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 0.5H), 1.94-1.64 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.33-1.03 (m, 2H), 0.22--0.07 (m, 0.5H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{25}H_{23}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值433，實測值433。

實例66.合成(3S,4S)-4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A247)及(3R,4R)-4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A248)



合成A197

[0358] 在氮氣下，在0°C下，向含於DME (20 mL)中之3-甲基-4-氟雜哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.37 mmol)及TosMic (2.35 g，12.1 mmol)中添加t-BuOK (2.59 g，23.2 mmol)。將所得混合物升溫至25°C並攪拌16小時。添加水(50mL)及將水層用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：5/1至3/1)純化，以得到4-氟基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，50.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.12-4.02 (m, 1.3H), 3.98-3.86 (m, 0.7H), 3.21-3.08 (m, 0.5H), 2.99-2.88 (m, 0.5H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.03-1.66 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.14-1.07 (m, 3H)。

合成A198

[0359] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg，2.67 mmol)之溶液中添加LDA (2.67 mL，2M含於己烷中，5.34 mmol)。於30分鐘後，在-70°C下添加含1-(溴甲基)-4-氟苯(655 mg，3.47 mmol)之THF (10 mL)及將混合物攪拌2小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法

(PE/EtOAc = 5/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，33.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.22-3.84 (m, 2H), 3.27 (d, 1H), 3.01-2.57 (m, 2H), 2.52 (d, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 10H), 1.19 (d, 3H)。

合成A199

【0360】 在25℃，向4-氰基-4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.90 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)，及將混合物在氮氣下攪拌16小時。將混合物濃縮，得到4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg)。

合成A300

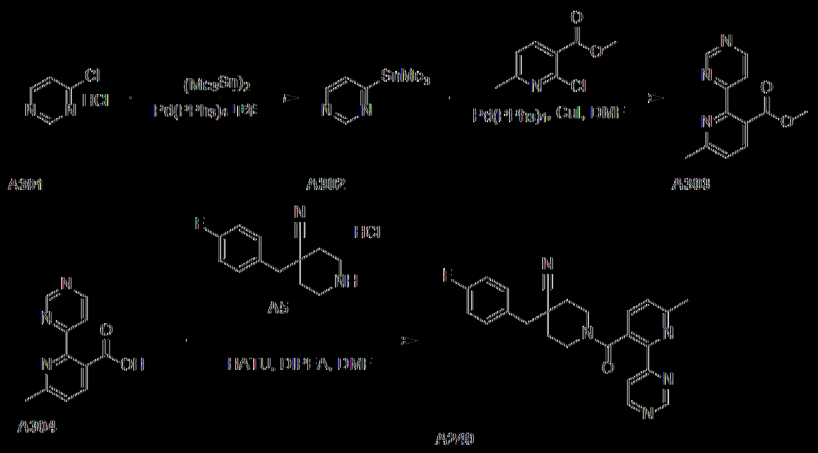
【0361】 將2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(187 mg，0.93 mmol)、HATU (706 mg，1.86 mmol)、DIPEA (0.80 mL，0.93 mmol)及4-(4-氟苄基)-3-甲基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.93 mmol)合併於DMF (2 mL)中及在15℃攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：28；結束B：58；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，得到4-(4-氟苄基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(150 mg，38.8%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88 (d, 1H), 8.80-8.66 (m, 2H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 2H), 4.92-4.63 (m, 1H), 3.62-2.74 (m, 5H), 2.71-2.52 (m, 1H), 2.03-1.69 (m, 2H), 1.34 (d, 2H), 1.07-1.00 (m, 1H)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK

AD (250 mm*30 mm，10 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 30，結束B 30，流率(ml/min) 70)純化，得到：

[0362] (3S,4S)-4-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-5-基)哌啶-4-甲腈(28.6 mg，24.0%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.14 (s, 0.3H), 8.86-8.78 (m, 1H), 8.74-8.62 (m, 1.7H), 8.26-8.12 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 4.83-4.58 (m, 1H), 3.55-2.44 (m, 5H), 1.98-1.66 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 0.7H), 1.27 (d, 2H), 1.01-0.93 (m, 1.3H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值416，實測值416。

[0363] (3R,4R)-4-(4-氟苯基)-3-甲基-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-5-基)哌啶-4-甲腈(53 mg，44.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3H), 8.93-8.85 (m, 1H), 8.80-8.69 (m, 1.7H), 8.32-8.15 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.60-2.50 (m, 5H), 2.04-1.71 (m, 0.7H), 1.34 (d, 2H), 1.08-0.98 (m, 1.3H)。LCMS純度100%，MS ESI針對$C_{24}H_{23}FN_5O$ [M+H]$^+$計算值416，實測值416。

實例67.合成4-(4-氟苯基)-1-(6-甲基-2-(嘧啶-4-基)茚滿-5-基)哌啶-4-甲腈(A249)



合成A302

【0364】 在氮氣下，在25℃下，向含於甲苯(40 mL)中之4-氯嘧啶鹽酸鹽(2 g，13.2 mmol)及六甲基二錫(6.45 g，19.7 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.762 g，0.66 mmol)。將混合物在110℃下在氮氣下攪拌2小時。將殘餘物倒入KF水溶液(200 mL)中。將水相用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-(三甲基錫烷基)嘧啶(1.8 g)。

合成A303

【0365】 在25℃下，在氮氣下，向含於甲苯(15 mL)中之4-(三甲基錫烷基)嘧啶(0.8 g，3.29 mmol)之溶液中以一份式添加$Pd(PPh_3)_4$ (239 mg，0.329 mmol)及2-氯-6-甲基吡啶-3-甲酸第三丁酯(792 mg，4.27 mmol)。將反應混合物在110℃下攪拌12小時。將混合物倒入水(30 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到(0.3 g)，將其藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm)；條件：水(水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：20%；結束B：50%)再純化，以得到6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸甲酯(120 mg，15.9 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

合成A304

【0366】 在25℃下，在氮氣下，向含於THF (3 mL)、MeOH (1 mL)及水(0.2 mL)中之6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸甲酯(0.12 g，0.523 mmol)

之溶液中以一份式添加LiOH· H_2O (24.9 mg，1.04 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物在減壓下濃縮，以得到6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(110 mg)。

合成A249

【0367】 將含於DMF (5 mL)中之6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(60 mg，0.2787 mmol)、HATU (158 mg，0.4180 mmol)、DIPEA (179 mg，1.39 mmol)及4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(85.1 mg，0.3344 mmol)之溶液在25℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：32%；結束B：26%)純化，以得到4-(4-氟苄基)-1-(6-甲基-2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(16.1 mg，14.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.20-9.8.80 (m, 2H), 8.26(s, 1H), 7.60-7.52(d, 1H), 7.34-7.10 (m, 3H), 7.08-7.00 (t, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.70-3.00 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-1.25 (m, 4H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.439, 114.549。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值416.3，實測值416.3。

實例68.合成(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A250)及(R)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A251)



合成A306

[0368] 向含$NaBH_4$ (1.65 g，43.7 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5 g，26.5 mmol)及將混合物在25°C下攪拌1小時。添加冰水及將混合物攪拌5分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，過濾及濃縮，以得到1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(4.85 g)。

合成A307

[0369] 在0°C下，向含於$CHCl_3$ (20 mL)中之1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(2.4 g，15.1 mmol)之溶液中添加PBr_3 (6.72 g，25.2 mmol)。將混合物在0°C下攪拌30分鐘。添加冰水(40 mL)，及將有機相用$NaHCO_3$ (30 mL)萃取，及然後將混合物用DCM (40 mL x 2)萃取。將合併之有機質經Na_2SO_4乾燥及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苯(1.7 g)。

合成A308

[0370] 在-70°C下，向含於THF (30 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(529 mg，2.52 mol)之溶液中添加LDA (3.16 mL，2M含於己烷中，6.32 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70°C下添加1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲基)苯(800 mg，3.16 mmol)，及將混合物在-70°C下攪拌1小時。將混合物升溫至25°C並攪拌16小時。將混合物倒入冰水中並攪拌。添加飽和

NH_4Cl溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(560 mg，46.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.60 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 4.15-4.43 (m, 1 H), 3.92-4.09 (m, 1 H), 2.80-3.12 (m, 2 H), 2.09-2.23 (m, 1 H), 1.48-1.54 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H)。

合成A309

【0371】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(240 mg，627 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4 mL，4M，16.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌12小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg)。

合成A310及SFC分離

【0372】 向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(100mg，0.501 mmol)、HATU (285 mg，0.752 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，602 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，以得到250 mg。將產物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 35，結束B 35)純化，以得到：

【0373】 (S)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(40.0 mg，16.0%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 9.05 (d, 0.7 H), 8.85-8.95 (m, 1 H), 8.72-8.79 (m, 1 H), 8.25

(s, 1 H), 7.62–7.70 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36–7.49 (m, 3 H), 4.66–5.00 (m, 1 H), 2.99–3.71 (m, 3 H), 2.69–2.84 (m, 1 H), 2.29 – 2.45 (m, 0.5 H), 1.68–2.14 (m, 1.5 H), 1.59 (d, 2 H), 1.52 (d, 2 H), 1.22–1.35 (m, 1 H)。LC-ELSD/MS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_3N_5O$ [M+H]+計算值466.1，實測值466.3。

[0374] (R)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-4-甲腈(47.4 mg，19.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.3 H), 9.05 (d, 0.7 H), 8.84–8.94 (m, 1 H), 8.71–8.79 (m, 1 H), 8.22–8.30 (m, 1 H), 7.62–7.69 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34–7.49 (m, 3 H), 4.65–5.02 (m, 1 H), 3.68 (d, 0.2 H), 3.41–3.56 (m, 0.8 H), 2.94–3.38 (m, 2 H), 2.77 (t, 1 H), 2.28–2.47 (m, 0.5 H), 1.91–2.14 (m, 0.5 H), 1.68–1.88 (m, 1 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 1.51 (d, 2 H), 1.17–1.38 (m, 1 H)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_3N_5O$ [M+H]+計算值466.1，實測值466.3。

實例69. 合成1-(5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌嗪-4-甲腈(A254)



合成A312

[0375] 將含於二噁烷(50 mL)中之2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯(4 g，

17.3 mmol)、環丙基二羥基硼酸(2.07 g，24.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.12 g，1.73 mmol)及Cs_2CO_3 (3.57g，25.9 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯(3.26 g，98.7%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.55 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.66-0.52 (m, 2H)。

合成A313

【0376】 在-5℃下，向含2-胺基-5-環丙基苯甲酸甲酯(1 g，5.22 mmol)之HBr溶液(20 mL，40%水溶液)中緩慢添加含$NaNO_2$ (396 mg，5.74 mmol)之水(10 mL)。將混合物在-5℃下攪拌1小時。在70℃下，將反應混合物快速倒入經攪拌之含於水(20 mL)中之CuBr (1.12 g，7.83 mmol)之懸浮液中。然後以一份式添加HBr溶液(10 mL)及在70℃下繼續攪拌30分鐘。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至5% EtOAc/PE)純化，以得到2-溴-5-環丙基苯甲酸甲酯(0.7 g，52.5%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55-7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.76-0.65 (m, 2H)。

合成A314

【0377】 將2-溴-5-環丙基苯甲酸甲酯(700 mg，2.74 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜

硼戊環(1.04 g，4.11 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (111 mg，0.137 mmol)及KOAc (1.13 g，8.22 mmol)之混合物合併於二噁烷(20 mL)中及在氮氣下在100℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EtOAc/PE)純化，以得到5-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(0.9 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.61 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (br d, 1H), 1.92 (dt, 1H), 1.30-1.21 (m, 14H), 0.98 (br d, 2H), 0.78-0.67 (m, 2H)。

合成A315

【0378】將5-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯(900 mg，2.97 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(403 mg，2.67 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (219 mg，0.297 mmol)及K_2CO_3 (2.04 g，14.8 mmol)之混合物合併於二噁烷(15 mL)/水(2 mL)中及在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至25% EtOAc/PE)純化，以得到5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(640 mg)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29 (br d, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。

合成A316

【0379】在25℃下，向含於THF (15 mL)及水(3 mL)中之5-環丙基-

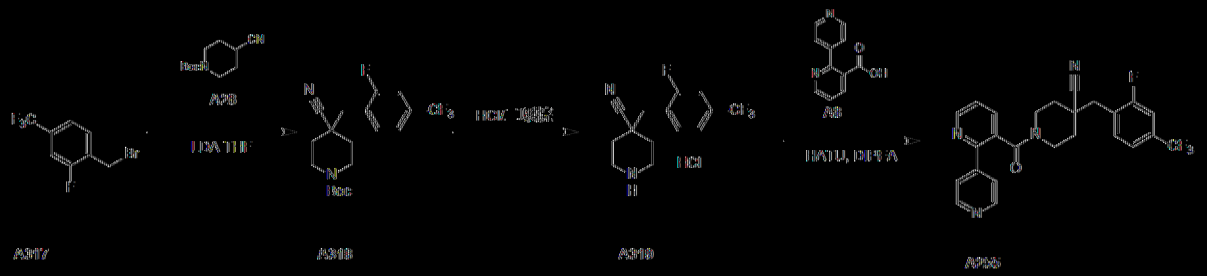
2-(嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.64 g，2.51 mmol)之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (478 mg，20.0 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(600 mg)。^1H NMR (400MHz, CH_3OD) δ_H 9.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)。

合成A254

【0380】 將含於DMF (6 mL)中之5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(60 mg，0.249 mmol)、HOBt (166 mg，0.747 mmol)、EDCI (150 mg，0.747 mmol)、DIPEA (159 mg，1.24 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(108 mg，0.498 mmol)之混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：38；結束B 62；梯度時間(min)：8；100%B保持時間(min)：3.5流率(ml/min)：30；注射：6；HPLC)純化，以得到1-(5-環丙基-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(4.6 mg，4.22%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.09-6.98 (m, 3H), 4.86-4.68 (m, 1H), 3.61 (br d, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.02 (br t, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.08 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H)。LC/MS：純度98%；MS ESI針對$C_{27}H_{23}N_5O$ $[M+H]^+$計算值

441.2，實測值441.2。

實例10. 合成1-(1,2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A255)



合成A318

[0381] 在-75°C下，在30分鐘期間，將LDA溶液(1.45 mL，2M含於庚烷中，2.90 mmol)緩慢添加至含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之溶液中。然後將1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.5 g，1.94 mmol)添加至混合物中及在-75°C下繼續攪拌5小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(10至50% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27 (s, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

合成A319

[0382] 向4-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg，1.94 mmol)中添加HCl/二噁烷(4M，10 mL)，及將混合物在25°C下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(0.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H),

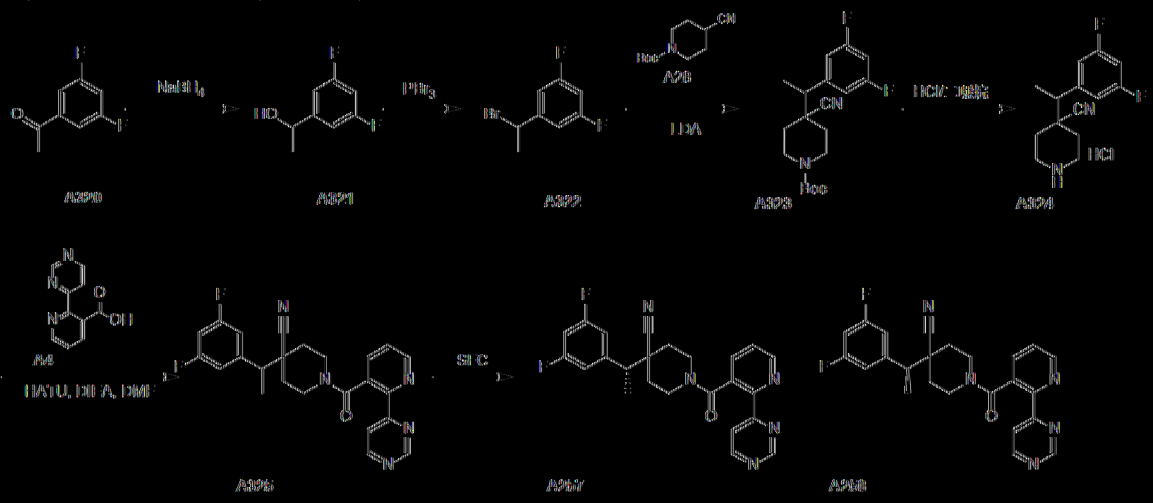
1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

合成A255

【0383】 在25℃下，向於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(186 mg，0.9295 mmol)之溶液中添加HATU (528 mg，1.39 mmol)、DIPEA (0.48 mL，2.78 mmol)及4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，0.9295 mmol)，並在25℃下繼續攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O)-ACN，開始B：30，結束B：60，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(200 mg)。將一部分產物(120 mg)進一步藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B 29，結束B 59，梯度時間(min) 8，100% B保持時間(min) 3，流率(ml/min) 30，注射7)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(39.5 mg，33.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85-8.69 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.83-7.55 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 4H), 4.93-4.74 (m, 1H), 3.29-2.85 (m, 3H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.39-1.21 (m, 2H), 0.08--0.07 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.877,-62.905,-12.688。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.2，實測值469.2。

實例71. 合成(S)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯

基)哌啶-4-甲腈(A257)及(R)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A258)



合成A321

[0384] 向含$NaBH_4$ (1.81 g，48.0 mmol)之THF (50 mL)中添加1-(3,5-二氟苯基)乙-1-酮(5 g，32.0 mmol)及將混合物在25℃下攪拌1小時。添加1飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)及繼續攪拌30分鐘。將混合物用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(3,5-二氟苯基)乙-1-醇(4.9 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.95-6.80 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.50-1.42 (d, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -109.60。

合成A322

[0385] 在25℃下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (20 mL)中之1-(3,5-二氟苯基)乙-1-醇(1 g，6.32 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(8.52 g，2.98 mL，31.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-3,5-二氟苯(430 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.05-6.94 (m,

2H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.09-5.08 (q, 1H), 2.05-1.95 (d, 3H)。

合成A323

【0386】 在-70℃下，在30分鐘期間，向含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之溶液中添加LDA (1.94 mL，2M含於己烷中，3.88 mmol)。在-70℃下添加含1-(1-溴乙基)-3,5-二氟苯(430 mg，1.94 mmol)之THF (5 mL)及將混合物在-70℃下攪拌1小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至15% EtOAc/PE)純化，以得到4-氰基-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(430 mg，63.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.85-6.83 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 13H), 1.39-1.25 (d, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.95。

合成A324

【0387】 在25℃下，在氮氣下，向含於二噁烷(10 mL)中之4-氰基-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(430 mg，1.22 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(0.61 mL，4M HCl含於二噁烷中)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg)。LC-ELSD/MS純度66%，MS ESI針對$C_{14}H_{16}F_2N_2$ $[M+H]^+$計算值250.0，實測值250.0。

合成A325及SFC分離

【0388】 將含於DMF (5 mL)中之4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.419 mmol)、HATU (341 mg，0.8988 mmol)、DIPEA

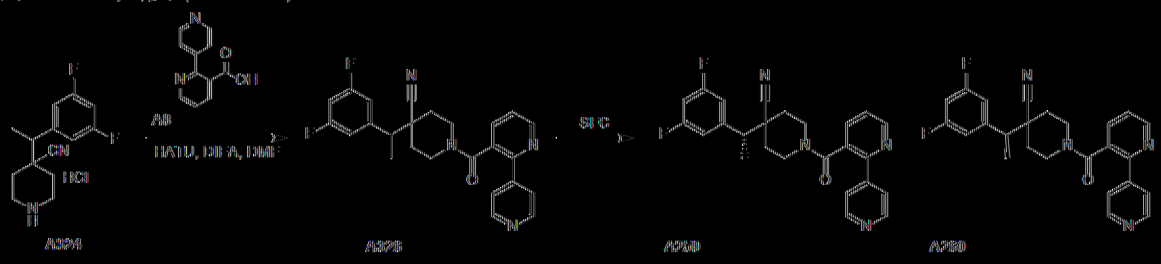
(386 mg，2.99 mmol)及2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(150 mg，0.746 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到外消旋-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(160 mg)。LC-ELSD/MS純度90%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434.1，實測值434.1。將殘餘物進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：30%；結束B：30%)純化，以得到：

【0389】 (S)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(53.7 mg，33.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-8.85 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.50。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ $[M+H]^+$計算值434.2，實測值434.2。

【0390】 (R)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(44.9 mg，28.2%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.84 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 3H), 4.98-4.69 (m, 1H), 3.77-2.90 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43-1.99 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.65-1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.50。LC-ELSD/MS純度

99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_5O$ [M+H]+計算值434.2，實測值434.2。

實例12. 合成(S)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A259)及(R)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A260)



A324 A325 A259 A260

合成A325

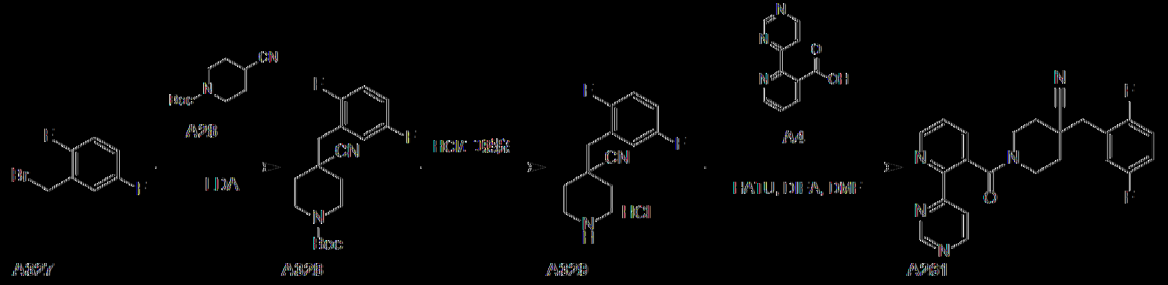
[0391] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(119 mg，0.5992 mmol)、HATU (341 mg，0.8988 mmol)、DIPEA (386 mg，2.99 mmol)及4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.5992 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31%；結束B：61%)純化，以得到外消旋1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(180 mg)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]+計算值433.1，實測值433.1。將殘餘物進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25%；結束B：25%)純化，以得到：

[0392] (S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(60.1 mg，33.7 %)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-8.85

(m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –108.72。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值433.1，實測值433.1。

[0393] (R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(52.1 mg，28.2 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25–8.85 (m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –108.72。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值433.1，實測值433.1。

實例13.合成4-(2,5-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A261)



合成A328

[0394] 在0°C下，在30分鐘期間，將LDA溶液(5.70 mL，11.4 mmol)添加至含4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g，9.51 mmol)之THF (10 mL)中。然後將2-(溴甲基)-1,4-二氟苯(2.36 g，11.4 mmol)添加至混合物中，及將混合物在25°C下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經

Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.5 g)。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.26 - 6.94 (m, 4H), 2.70-2.63 (m,4H), 1.875-1.842 (m,2H), 1.596-1.554 (m,2H),1.454 (s,9H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -118.215, -121.614。

合成A329

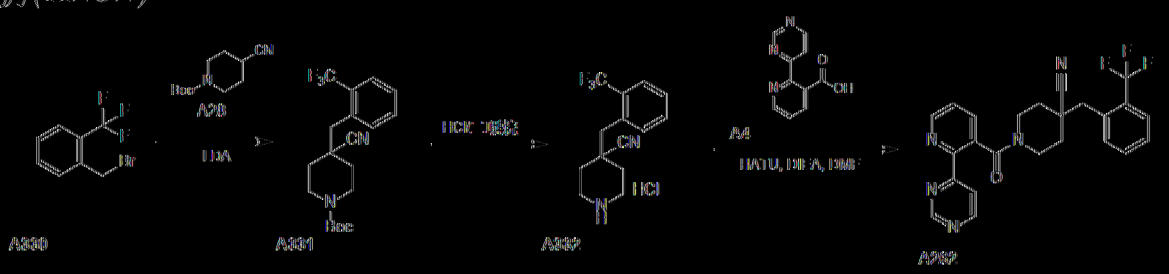
【0395】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.892 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (4.0 mL)及將混合物攪拌2小時。將反應溶液濃縮，以得到4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.089-7.016 (m,3 H),3.74 (s, 1H), 3.605-3.573 (m, 1H), 3.190 - 3.162 (m, 2H), 2.980 (s, 2H), 2.273-2.209 (m, 2H), 2.172-2.076 (s, 1H), 1.870-1.770(m,2H), 1.260-1.245(m,1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -117.865, -121.083。

合成A261

【0396】 將含於DMF (5 mL)中之4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(203 mg，1.01 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及2-(嘧啶-4-基)菸鹼酸(200 mg，0.846 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物(300 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31；結束B：51)純化，以得到4-(2,5-二氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(106.2 mg，29.8%)。^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ_H 9.218-8.753 (m, 3H), 8.280-8.234 (m, 1H), 7.698-7.855 (m, 1H), 7.480-7.449 (m,1H), 7.102-6.997 (m, 3H), 4.920-4.887 (m, 2H), 3.654-3.402 (m, 1H), 3.154-2.960(m, 3H),2.048-1.654 (m, 4H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -117.822, -117.868, -121.423, -112.469, -112.709, -112.799。LC-ELSD/MS純度>99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}F_2N_5O$ [M+H]$^+$計算值420.2，實測值420.2。

實例14.合成1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A262)



合成A331

[039?] 在-70°C下，向含於THF (30 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.40 g，6.68 mol)之溶液中添加LDA溶液(8.35 mL，2M含於己烷中，16.7 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加含1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(2 g，8.36 mmol)之THF (10 mL)。將混合物在-70°C下攪拌1小時。將反應混合物倒入冰水中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：10/1至3/1)純化，以得到4-氟基-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，55.3%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 4.00-4.27 (m, 2 H), 3.10 (s, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 1.82 (d, 2 H), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.50-1.57 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

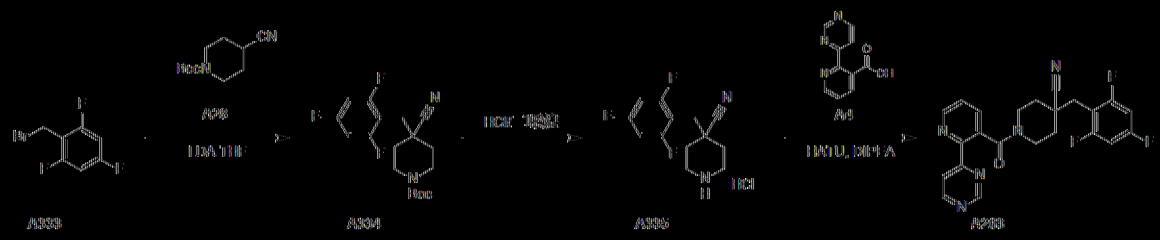
合成A332

【0398】 在25℃下，向含於二噁烷(60 mL)中之4-氰基-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，54.1mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(40 mL，4M，160 mmol)。將混合物濃縮，以得到4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.4 g)，將其直接用於下個反應。

合成A262

【0399】 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(93.5 mg，0.465 mmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B 32，結束B 62)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(99.2 mg，47.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 0.4 H), 9.01 (s, 0.6 H), 8.84-8.93 (m, 1 H), 8.75 (dd, 1 H), 8.19-8.30 (m, 1 H), 7.75-7.82 (m, 1 H), 7.63-7.73 (m, 2 H), 7.58 (t, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 4.74-4.96 (m, 1 H), 3.64 (d, 0.6 H), 3.35-3.54 (m, 1 H), 3.04-3.31 (m, 3.4 H), 1.83-2.11 (m, 2.4 H), 1.62-1.78 (m, 1.6 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -56.680。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值452.1，實測值452.2。

實例75. 合成1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(A263)



合成A334

[0400] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.22 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.66 mL，3.33 mmol，2M含於THF中)及在氮氣下在-78℃下繼續攪拌1小時。然後添加2-(溴甲基)-1,3,5-三氟苯(605 mg，2.88 mmol)，及將混合物升溫至25℃，攪拌16小時。添加水(30 mL)，及將混合物用EtOAc (3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(850 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.24-7.05 (m, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, 2H) ^{19}F NMR (376.5MHz, $CDCl_3$) δ_F -107.14--112.31。

合成A335

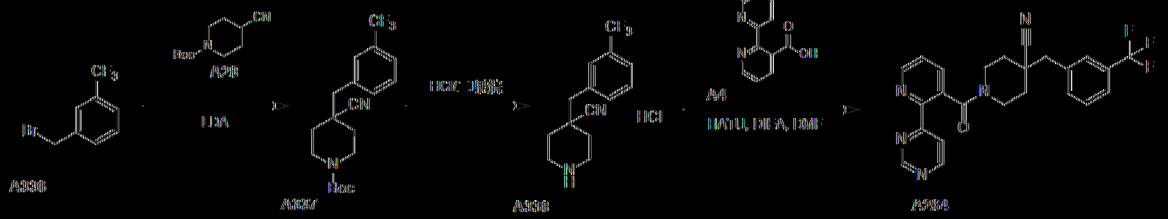
[0401] 向含於DMF (10 mL)中之4-氟基-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(850 mg，2.39 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，20.0 mmol，2M)。將混合物在20℃下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。LCMS純度96.5%；MS ESI針對$C_{18}H_{27}F_3N_3O_3$ [M+H]$^+$計算值255.0，實測值255.0。

合成A263

[0402] 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(172 mg，0.859 mmol)、4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.859

mmol)及HATU (486 mg，1.28 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.448 mL，2.57 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中並攪拌20分鐘，及然後將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(250 mg)。將該產物藉由製備型HPLC (管柱：Xbridge 150*30 mm*10 μm)，梯度：75至95% B (A：水(10 mM NH_4HCO_3，B：MeCN)，流率：25 mL/min)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(21 mg，5.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.25-9.19 (m, 1H), 8.92-8.81 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.98-4.73 (m, 1H), 3.68-3.06 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.20-1.67 (m, 4H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -100.85, -115.21 LCMS純度99%；MS ESI針對$C_{23}H_{18}F_3N_5O$ [M + H]$^+$計算值438.2，實測值438.2。

實例16.合成1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A264)



合成A337

[0403] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.31 g，6.27 mmol)中逐滴添加LDA溶液(3.13 mL，2M，6.27 mmol)。在-78℃下繼續攪拌1小時，及然後添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(1 g，4.18 mmol)。將混合物升溫至20℃，攪拌16小時。將混合物倒入

水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，以得到4-氰基-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。將產物直接用於下個步驟。

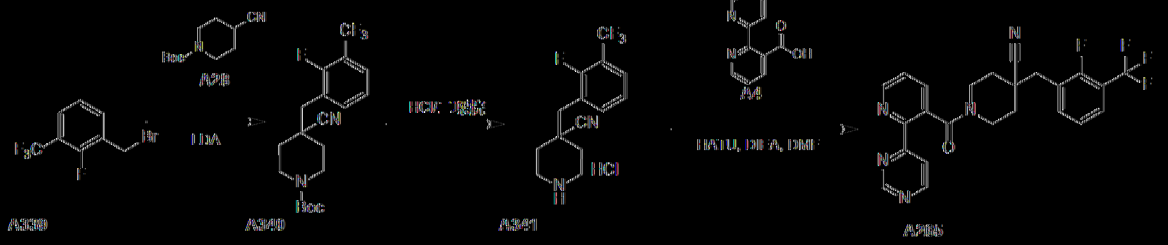
合成A338

【0404】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.35 mmol)中添加HCl/二噁烷(1.68 mL，4M含於二噁烷中，6.75 mmol)，及將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物冷卻及濃縮，以得到4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(360 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A264

【0405】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(142 mg，0.709 mmol)、HATU (336 mg，0.886 mmol)、DIPEA (381 mg，2.95 mmol)及4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.591 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(82.8 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-8.63 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 4H), 4.96-4.71 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.27-2.91 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.91-1.45 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.65。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_5O$ $[M+H]^+$計算值452.2，實測值452.2。

實例77. 合成4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A265)



合成A340

[0406] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(487 mg，2.32 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.45 mL，2M，2.90 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯(500 mg，1.94 mmol)。將反應混合物升溫至20°C並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74-7.52 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 2H), 3.46-3.27 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.85 s, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

合成A341

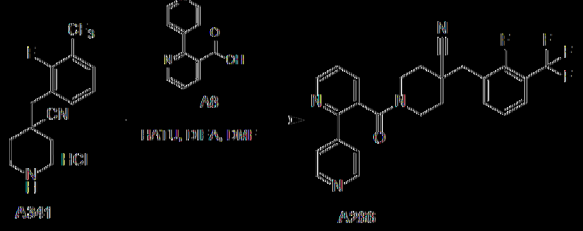
[0407] 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氟基-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(680 mg，1.75 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4.37 mL，4M含於二噁烷中，17.5 mmol)。將混合物在25°C下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(500 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26

(s, 2H)。

合成A265

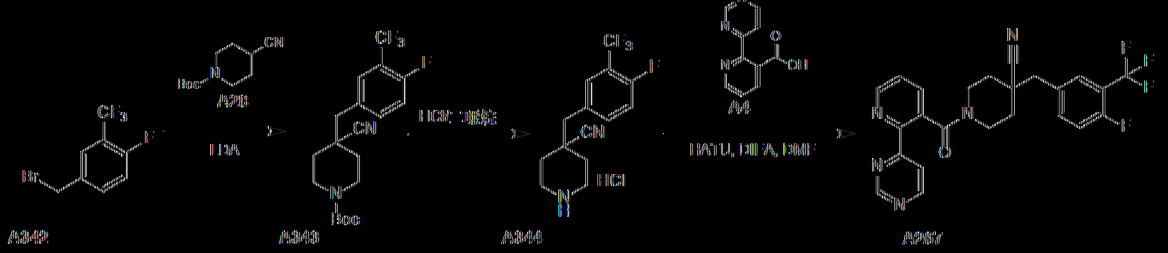
[0408] 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(155 mg，0.775 mmol)、4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.775 mmol)及HATU (441 mg，1.16 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.404 mL，2.32 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(170 mg)，將其藉由HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 60；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 3.5；流率(ml/min) 30；注射5)純化，以得到4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(12.5 mg，3.44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.98-4.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 3H), 2.15-1.67 (m, 3H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.294, -61.423, -61.488, -117.361, -117.398。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.2，實測值470.2。

實例18.合成1-(2,4'-聯吡啶-3-羰基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A266)



[0409] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(155 mg，0.7746 mmol)、4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(250 mg，0.7746 mmol)及HATU (441 mg，1.16 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.404 mL，2.32 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(70 mg)，將其藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm，條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 60；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 3.5；流率(ml/min) 30；注射5)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(19.6 mg，5.41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.78-8.62 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.12-2.76 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.80 (br d, 1H), 1.36-1.13 (m, 2H), -0.01--0.13 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.432, -116.882, -116.919。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.1，實測值469.1。

實例19.合成4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A267)



合成A343

[0410] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第

三丁酯(979 mg，4.66 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(2.91 mL，2 M，5.83 mmol)。於-78℃下攪拌1小時後，添加4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.89 mmol)及將混合物升溫至20℃並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.44 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.50 (d, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (s, 1H)。

合成A344

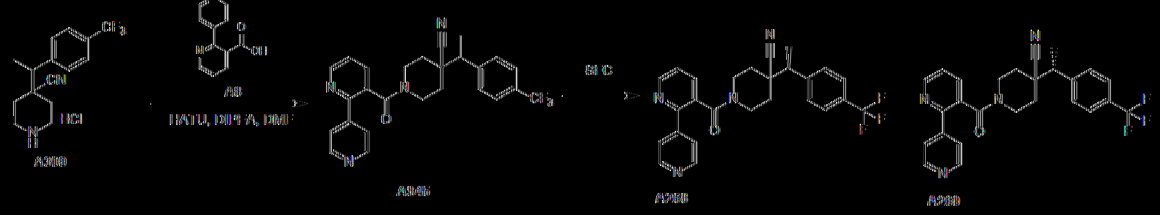
【0411】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g，3.62 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(4.52 mL，4M含於二噁烷中，18.1mmol)，及將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.0 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59-7.46 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.19 (d, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.06 (m, 2H)。

合成A267

【0412】 向含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(140 mg，0.699 mmol)、4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.699 mmol)及HATU (395 mg，1.04 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.364 mL，2.09 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中及繼續攪拌20分鐘。將水層用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。

將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(200 mg)。將該產物藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 30；結束B 90；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率(ml/min) 30；注射6)純化，以得到4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(49.5 mg，15.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 1H), 5.03-4.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.30-3.04 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 2H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.414, -61.451, -115.399, -115.436。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.2，實測值470.2。

實例80.合成(R)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A268)及(S)-1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A269)



合成A345及SFC分離

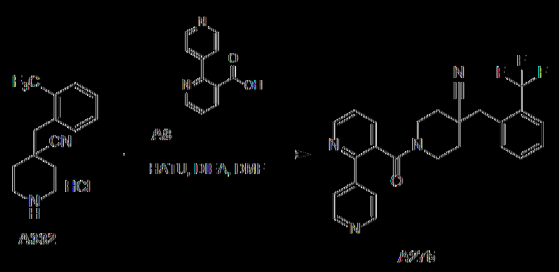
[0413] 向含於DMF (3 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(100mg，0.501 mmol)、HATU (285 mg，0.752 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(170 mg，0.602 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，

及將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 29；結束B 59)純化，以得到外消旋-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(465 mg)，將其藉由SFC(管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm*30 mm，5 μm)，條件0.1% NH_3H_2O IPA，開始B 45，結束B 45)純化，以得到：

【0414】 (R)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(18.7 mg，4.03%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.71-8.84 (m, 3 H), 7.75-7.78 (m, 2 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 7.40-7.51 (m, 1.5 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.24 (s, 0.5 H), 4.66-4.95 (m, 1 H), 2.70-3.18 (m, 4 H), 2.17-2.23 (m, 1 H), 1.52 (m, 1.5 H), 1.40 (d, 1.5 H), 1.29 (d, 1 H), 1.08-1.21 (m, 1 H), 0.78 (d, 0.4 H), -0.11 (s, 0.2 H) -0.49--0.39 (m, 0.4 H)。LCMS純度98%，MS ESI針對$C_{26}H_{23}F_3N_4O$ $[M+H]^+$計算值465.1實測值465.3。

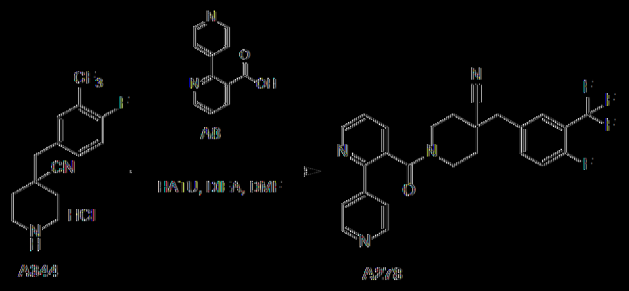
【0415】 (S)-1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(44.2 mg，9.52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.85 (m, 3 H), 7.76 (m, 2.5 H), 7.53-7.64 (m, 2.5 H), 7.28-7.52 (m, 2.5 H), 7.24 (s, 0.5 H), 4.66-4.94 (m, 1 H), 2.64-3.32 (m, 4 H), 2.17-2.22 (m, 1 H), 1.49-1.56 (m, 1 H), 1.36-1.44 (m, 2 H), 1.29 (d, 1 H), 1.10-1.20 (m, 0.7 H), 0.94-1.04 (m, 0.3 H), 0.78 (d, 0.4 H), -0.18--0.09 (m, 0.2 H), -0.45 (m, 0.4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{26}H_{23}F_3N_4O$ $[M+H]^+$計算值465.1，實測值465.2。

實例81.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A275)



[0416] 向含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(93.0 mg，465 μmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮及藉由HPLC：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 33；結束B 63)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(11.2 mg，5.35%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.83 (m, 3 H), 7.64-7.82 (m, 3.7 H), 7.50-7.63 (m, 2.3 H), 7.38-7.47 (m, 2 H), 4.81 (d, 1 H), 3.02-3.17 (m, 2 H), 2.91-2.97 (m, 0.4 H), 2.61-2.84 (m, 1.6 H), 1.76-2.00 (m, 0.7 H), 1.51-1.75 (m, 3 H), 1.45 (d, 0.5 H), 1.18-1.26 (m, 0.4 H), 0.15 (s, 0.5 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -56.742, -56.877。LCMS純度97%，MS ESI針對$C_{25}H_{21}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值451.1，實測值451.3。

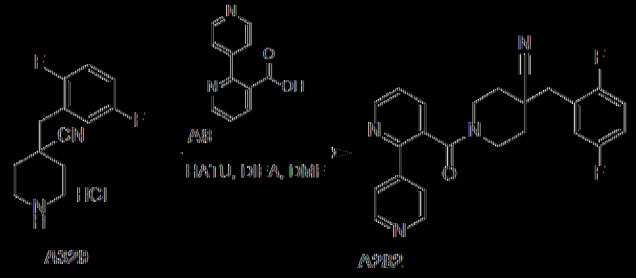
實例82. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A278)



[0417] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(139 mg，

0.699 mmol)、4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.699 mmol)及HATU (395 mg，1.04 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.364 mL，2.09 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中及攪拌20分鐘。將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到產物(70 mg)。將殘餘物藉由HPLC (管柱:Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 64；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率(ml/min) 30；注射6)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(57.4 mg，17.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87-8.69 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 3.11-2.82 (m, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), -0.17-0.41 (m, 1H) ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -61.414, -61.451, -115.473。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]計算值469.2，實測值469.2。

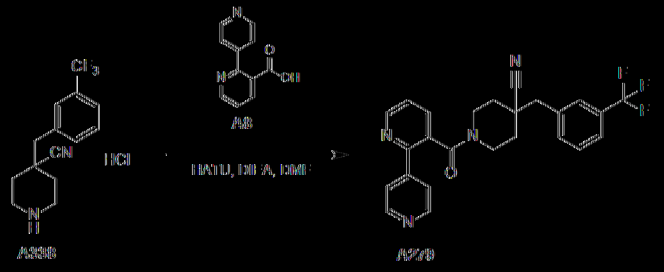
實例83.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(A282)



[0418] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(202 mg，1.01 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.846 mmol)之混

合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(72.3 mg，20.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.82-8.68 (m, 3H), 7.82-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.08-6.89 (m,3H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.40-2.84 (m, 3H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.02-1.83(m, 1H), 1.44-1.15 (m, 2H), 0.10-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -118.02, -118.07, -121.13, -121.19。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.2，實測值419.2。

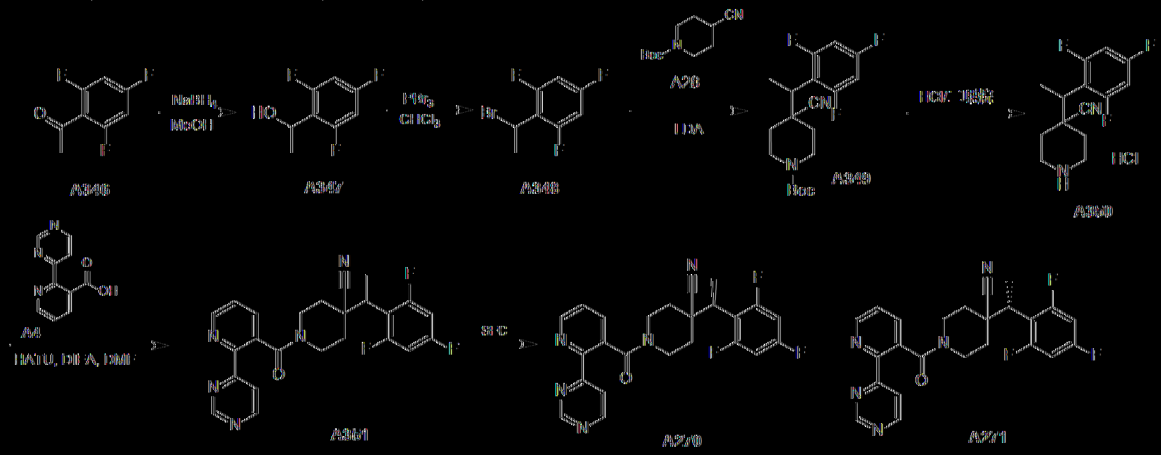
實例84. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A279)



[0419] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(130 mg，0.65 mmol)、HATU (336 mg，0.89 mmol)、DIPEA (381 mg，2.95 mmol)及4-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg，0.59 mmol)之溶液在0℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm)；條件：水(水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：34%；結束B：54%)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(10.8

mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.95–8.65 (m, 3 H), 7.85–7.75 (m, 2 H), 7.65–7.55 (m, 1 H), 7.54–7.28 (m, 5 H), 4.91–4.76 (m, 1 H), 3.14–2.88 (m, 3 H), 2.75–2.66 (m, 1 H), 2.50–2.42 (m, 1 H), 1.95–1.85 (m, 1 H), 1.33–1.16 (m, 2 H), 0.17– –0.30 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F –62.670。LCMS純度> 99%，針對$C_{25}H_{21}F_3N_4O$ [M+H]$^+$計算值451.2，實測值451.3。

實例85.合成(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)於酸醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A270)及(R)-1-(2-(嘧啶-4-基)於酸醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(A271)



合成A347

[0420] 在0℃下，在氮氣下，向含於MeOH (20 mL)中之1-(2,4,6-三氟苯基)乙-1-酮(2 g，11.4 mmol)之溶液中添加$NaBH_4$ (862 mg，22.8 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中及攪拌20分鐘。將混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2,4,6-三氟苯基)乙-1-醇(700 mg)。

合成A348

[0421] 在25℃下，在氮氣下，向含於$CHCl_3$ (10 mL)中之1-

(2,4,6-三氟苯基)乙-1-醇(700 mg，3.97 mmol)之溶液中以一份式添加三溴磷烷(3.22 g，11.9 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入飽和冰-水(15 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EtOAc/PE)純化，以得到2-(1-溴乙基)-1,3,5-三氟苯(400 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.64 (m, 3 H), 5.46-5.44 (m, 1 H), 2.10-2.05 (m, 3 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -107.148, -110.185。

合成A349

【0422】 在0℃下，將LDA溶液(2.50 mL，5.01 mmol)添加至含於THF (5 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.525 g，2.50 mmol)之溶液中。於攪拌30分鐘後，添加2-(1-溴乙基)-1,3,5-三氟苯(0.4 g，1.67 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.63 (m, 2 H), 5.24-5.17 (m, 1 H), 4.29-4.10 (m, 1 H), 3.04-3.00 (m, 2 H), 2.13-2.08 (m, 1 H), 1.70-1.58 (m, 5 H), 1.441 (s, 9 H), 1.30-1.24 (m, 1 H), 0.99-0.86 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -101.39, -108.31, -112.76。

合成A350

【0423】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.543 mmol)中添加二噁烷

/HCl (1.35 mL，4M含於二噁烷中)，及將混合物攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.69-6.65 (m, 2 H), 5.92-5.81 (m, 2 H), 1.76-1.74 (m, 3 H), 1.66-1.61 (m, 1 H), 1.29-1.25 (m, 3 H), 1.06-0.83 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -106.62, -110.16。

合成A351及SFC分離

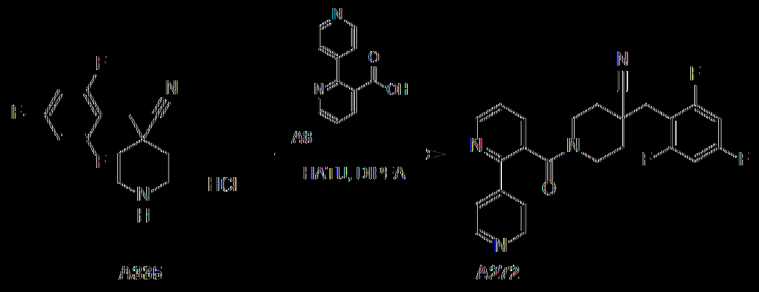
【0424】將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(107 mg，0.537 mmol)、HATU (255 mg，0.671 mmol)、DIPEA (288 mg，2.23 mmol)及4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，0.447 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到(150 mg)。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm；條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B：30；結束B：60)純化，以得到外消旋-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(100 mg，49.7%)，將其進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：25；結束B：25)純化，以得到：

【0425】(S)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(25.6 mg，25.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.74 (m, 3 H), 8.27-8.23 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 6.68-6.66 (m, 2 H), 4.95-4.80 (m, 1 H), 3.67-3.06 (m, 4 H), 1.93-1.84 (m, 2 H), 1.65-1.59 (m, 4 H),1.48-1.47 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz,

$CDCl_3$) δ_F -101.49, -101.56, -107.69, -107.86。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{21}F_3N_5O$ [M+H]計算值452.2，實測值452.2。

[0426] (R)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-4-基)-4-(1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)哌啶-4-甲腈(12.6 mg，12.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.74 (m, 3 H), 8.27-8.22 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.48-7.26 (m, 1 H), 6.69-6.68 (m, 2 H), 4.95-4.87 (m, 1 H), 3.67-3.06 (m, 4 H), 1.92-1.79 (m, 3 H), 1.65-1.59 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -101.49, 101.56, -107.53, -107.86。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{21}F_3N_5O$ [M+H]計算值452.2，實測值452.2。

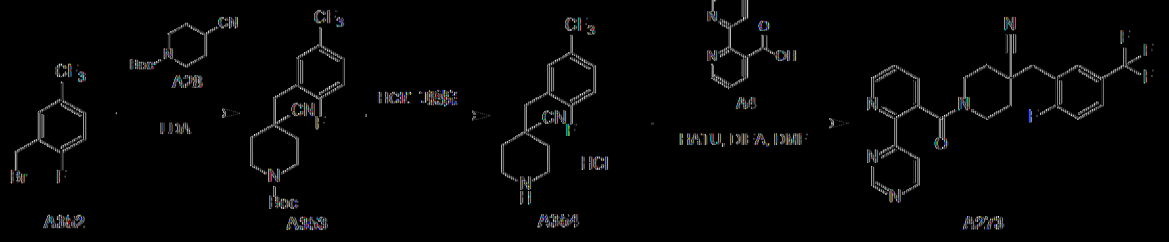
實例86.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(A272)



[0427] 將合於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(113 mg，150 mmol)、HATU (264 mg，1.03 mmol)、DIPEA (0.461 mL，2.57 mmol)及(4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.5159 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4,6-三氟苄基)哌啶-4-甲腈(10.2 mg，4.53%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.89-8.61 (m, 3H), 7.83-7.68 (m,

2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.70 (t, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.30-2.83 (m, 3H), 2.79-2.49 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 2H), 0.86 (s, 1H), 0.02 (s, 1H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_3N_4O$ [M+H]計算值437，實測值437。

實例87.合成4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A273)



合成A353

[0428] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(897 mg，4.27 mmol)之溶液中添加LDA溶液(3.89 mL，2M含於己烷中，7.78 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70°C下，添加含2-(溴甲基)-1-氟-4-(三氟甲基)苯(1 g，3.89 mmol)之THF (5 mL)及繼續攪拌2小時。添加飽和NH_4Cl溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，以得到4-氰基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，66.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.72-7.53 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 4.32-4.05 (m, 2H), 2.98 (s, 4H), 1.87 (d, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A354

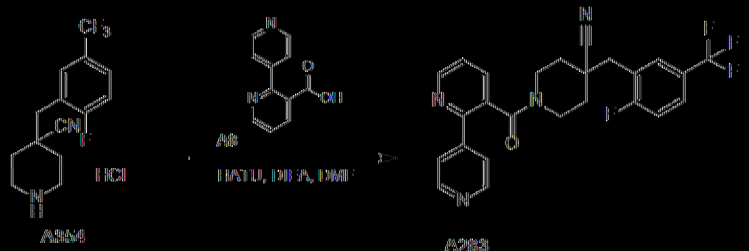
[0429] 在25°C下，向4-氰基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.58 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0

mmol)及將混合物攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A273

[0430] 將含於DMF (4 mL)中之2-(嘧啶-4-基)茚滿酸(77.2 mg，0.384 mmol)、HATU (265 mg，0.698 mmol)、DIPEA (0.301 mL，1.74 mmol)及4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(100 mg，0.349 mmol)之混合物在15°C下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-2-基)哌啶-4-甲腈(18.8 mg，11.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.5H), 8.93-8.83 (m, 1.5H), 8.76 (dd, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.43 (t, 1H), 3.30-2.98 (m, 3H), 2.17-1.63 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_4N_5O$ [M+H]$^+$計算值470，實測值470。

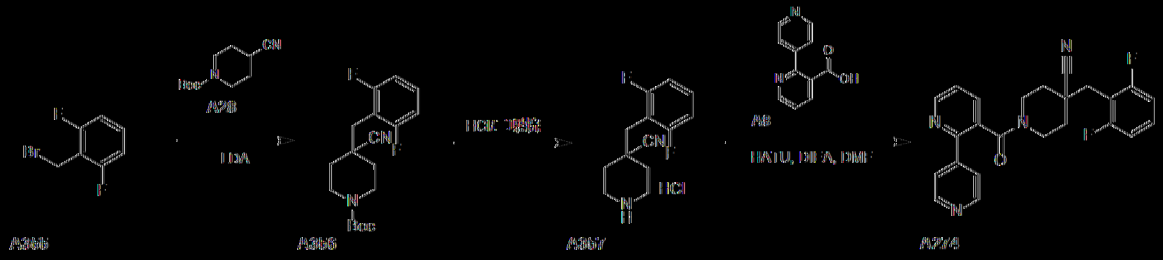
實例88.合成1-(2,4'-聯吡啶-3-羰基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A283)



[0431] 將含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(116 mg，0.58 mmol)、HATU (367 mg，0.97 mmol)、DIPEA (419 mL，2.41

mmol)及4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(90 mg，0.483 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：31；結束B：61；梯度時間(min)：9；100%B保持時間(min)：2)純化，以得到1-(吡啶-3-羰基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(29.4 mg，13%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.90-8.63 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.93-4.71 (m, 1H), 3.31-2.83 (m, 3H), 2.80-2.47 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 2H), 0.03--0.14 (m, 1H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{25}H_{21}F_4N_4O$ [M+H]$^+$計算值469，實測值469。

實例89.合成1-(吡啶-3-羰基)-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(A274)



合成A356

[0432] 在-70℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(912 mg，4.34 mmol)之溶液中添加LDA溶液(4.83 mL，2M含於己烷中，9.66 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70℃下添加2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(1 g，4.83 mmol)，及將混合物攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。向混合物中添加NH_4Cl (50 mL飽和水溶液)，及將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟苯-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1 g)。^{1}H NMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.26-7.17 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 4.31-3.96 (m, 2H), 3.01 (s, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

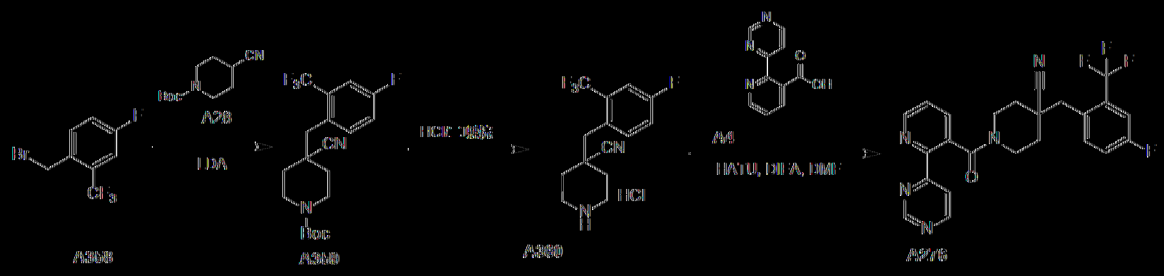
合成A357

【0433】 在25℃下，向4-氰基-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.70 mmol)中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在25℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(800 mg)。將殘餘物直接用於下個步驟。

合成A274

【0434】 將含於DMF (8 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(276 mg，1.38 mmol)、HATU (957 mg，2.52 mmol)、DIPEA (1.09 mL，6.30 mmol)及4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.26 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μm；條件：水(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：26；結束B：52；梯度時間(min)：8；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(108.3 mg，20.4%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 8.85-8.77 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.06-7.84 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.89-2.58 (m, 3H), 1.94-1.50 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 0.5H), 0.33-0.16 (m, 0.5H)。LCMS純度96%，MS ESI針對 $C_{24}H_{21}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值419，實測值419。

實例90.合成4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A276)



合成A359

[0435] 在-60℃下，向含於THF (40 mL)中之4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.96 g，9.33 mmol)之溶液中添加LDA溶液(8.0 mL，2M含於己烷中，15.5 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-60℃下添加含1-(溴甲基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯(2 g，7.78 mmol)之THF (10 mL)。於攪拌30分鐘後，將混合物倒入冰-水中及添加EtOAc (50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 0至20%)純化，以得到4-氟基-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.06 g，68.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.76 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 4.09-4.27 (m, 2 H), 2.91-3.09 (m, 4 H), 1.81 (d, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

合成A360

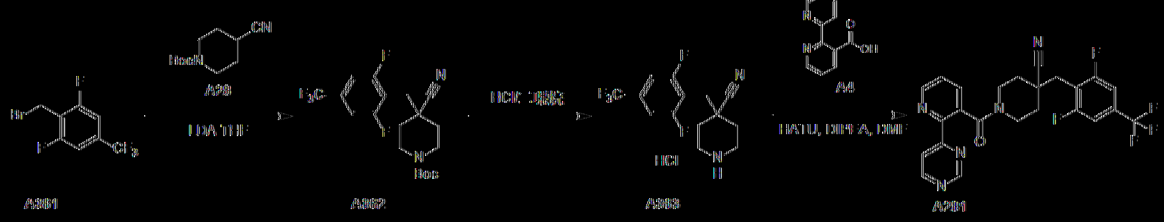
[0436] 在25℃下，向含於二噁烷(10 mL)中之4-氟基-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.06 g，5.33 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(8 mL，4M，32.0 mmol)。將混合物濃縮，以得到4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(1.69 g)。將反應混合物直接用於下個反應。

合成A276

[0437] 向含於DMF (2 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(105 mg，0.523 mmol)、HATU (297 mg，0.784 mmol)之混合物中添加DIPEA

(1 mL)及4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.523 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 35；結束B 65)純化，以得到4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(52.4 mg，21.3%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.22 (s, 0.4 H), 9.09 (s, 0.6 H), 8.85-8.94 (m, 1 H), 8.76 (m, 1 H), 8.21-8.31 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.62-7.73 (m, 1 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 1 H), 4.71-5.00 (m, 1 H), 3.65 (d, 0.6 H), 3.35-3.51 (m, 1 H), 3.20-3.32 (m, 0.4 H), 3.02-3.19 (m, 3 H), 1.81-2.11 (m, 2 H), 1.62-1.79 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.324, -57.472, -111.927。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{19}F_4N_5O$ [M+H]計算值470.1，實測值470.2。

實例91.合成4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿-1-基)哌啶-4-甲腈(A281)



合成A362

[0438] 在-78℃下，向含於THF (10 mL)中之4-氟苯哌啶-1-甲酸第三丁酯(456 mg，2.17 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.08 mL，2M，2.17 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，及添加2-(溴甲基)-1,3-二氟-5-(三氟甲基)苯(400 mg，1.45 mmol)。將混合物升溫至20℃，攪拌16小時。將混合物倒入水(100 mL)中及用EtOAc (3x100 mL)萃取。

將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g)。

合成A363

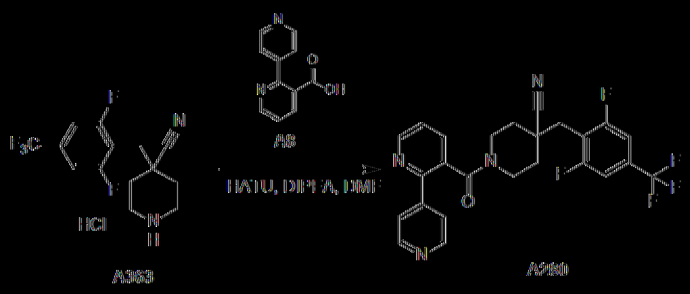
【0439】 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.23 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(1.53 mL，4M含於二噁烷中，6.15 mmol)。將混合物在25℃下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(400 mg)。將產物直接用於下個步驟。

合成A281

【0440】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(118 mg，0.59 mmol)、HATU (334 mg，0.88 mmol)、DIPEA (378 mg，2.93 mmol)及4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.59 mmol)之溶液在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(68.5 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.31-8.82 (m, 2 H), 8.80-8.74 (m, 1 H), 8.30-8.22 (m, 1 H), 7.71-7.64 (m, 1 H), 7.50-7.44 (m, 1 H), 7.26-7.20 (m, 2 H), 5.01-4.71 (m, 1 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.52-3.36 (m, 1 H), 3.18-2.96 (m, 3 H), 2.27-1.70 (m, 4 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$). δ_F -63.188, -

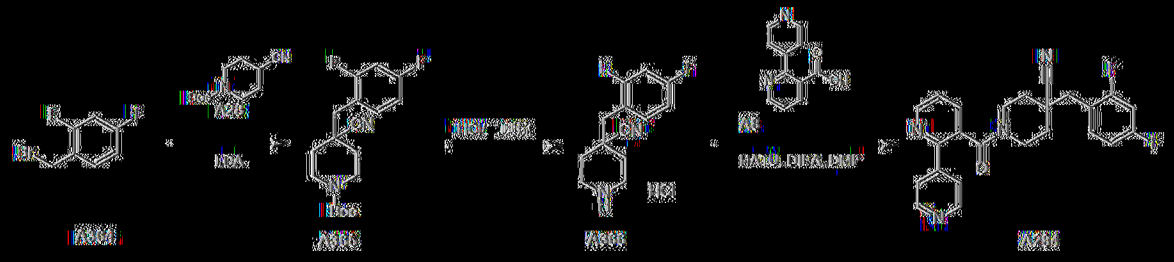
107.296。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{18}F_5N_5O$ [M+H]計算值488.2，實測值488.2。

實例92. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A280)



[0441] 將合於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(118 mg，0.59 mmol)、HATU (334 mg，0.88 mmol)、DIPEA (378 mg，2.93 mmol)及4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.59 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(20 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33%；結束B：63%)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(12.2 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88-8.62 (m, 3 H), 7.82-7.54 (m, 3 H), 7.50-7.42 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 4.90-4.80 (m, 1 H), 3.15-2.58 (m, 5 H), 2.04-1.91 (m, 1 H), 1.51-1.37 (m, 1 H), 1.35-1.20 (m, 1 H), 0.09-0.07 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -63.247 -107.349。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{19}F_5N_4O$ [M+H]計算值487.2，實測值487.4。

實例93. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(A284)



合成A365

[0442] 在0℃下，將LDA溶液(3.55 mL，7.10 mmol)添加至含4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.37 mmol)之THF (5 mL)中。於攪拌30分鐘後，將1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(587 mg，2.84mmol)添加至混合物中。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg)。

合成A366

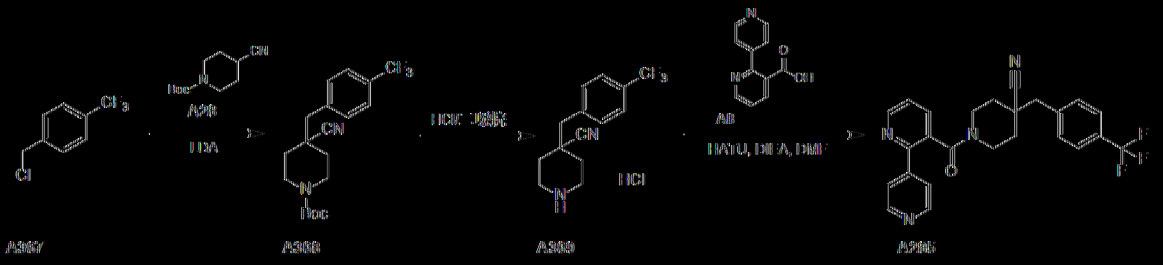
[0443] 在25℃下，向含於二噁烷(2.5 mL)中之4-氟基-4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.48 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (5.0 mL)持續16小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(700 mg)。

合成A284

[0444] 將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(220 mg，1.10 mmol)、HATU (479 mg，1.26 mmol)、DIPEA (546 mg，4.23 mmol)及4-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(200 mg，0.846 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到200 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex

Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：33；結束B：63)純化，以得到1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(129.4 mg，36.4%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.81-8.77 (m, 3 H), 7.78-7.58 (m, 3 H), 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.22-7.20 (m, 1 H), 6.89-6.79 (m, 2 H), 4.83-4.80 (m, 1 H), 3.20-3.00 (m, 2 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.60-2.48 (m, 2 H), 1.94-1.84 (m, 1 H), 1.36-1.22 (m, 2 H), 0.08-0 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -109.85, -109.86, -110.79, -110.81。LCMS純度99%，針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ [M+H]+計算值419.2，實測值419.2。

實例94.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈(A285)



合成A368

[0445] 在0℃下，向LDA (2.56 mL，5.13 mmol)溶液中添加含4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(897 mg，4.27 mmol)之THF (15 mL)。於攪拌30分鐘後，將1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯(1 g，5.13 mmol)添加至混合物中。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氟基-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g)。

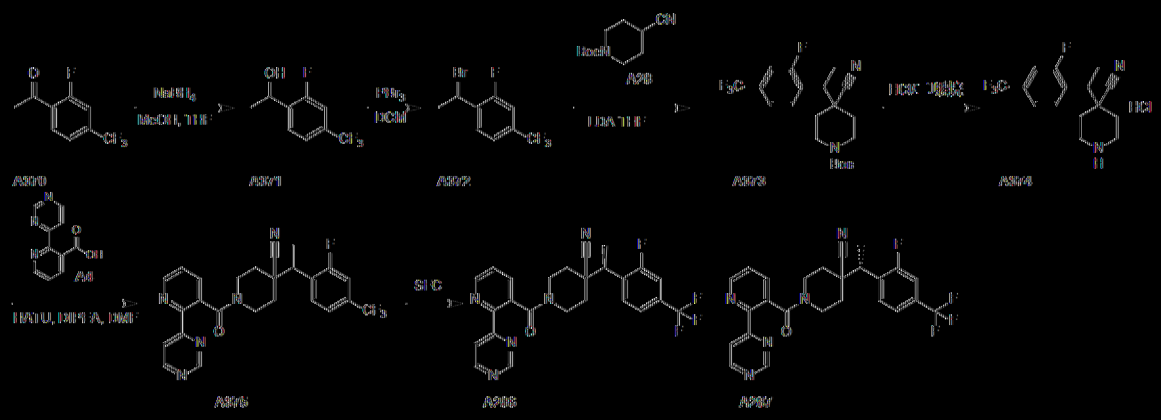
合成A369

【0446】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.543 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (4.0 mL)持續2小時。將溶液濃縮，以得到4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg)。

合成A285

【0447】 將含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(134 mg，0.671 mmol)、HATU (318 mg，0.839 mmol)、DIPEA (360 mg，2.79 mmol)及4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.559 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到200 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：37；結束B：67)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(66 mg，26.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.90-8.69 (m, 3 H), 7.80-7.78 (m, 2 H), 7.64-7.52 (m, 3 H), 7.49-7.33 (m, 2 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 4.83-4.79 (m, 1 H), 3.12-2.87 (m, 3 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.52-2.40 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1 H), 1.31-1.13 (m, 2 H), 0.14-0.27 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.667。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_3N_4O$ $[M+H]^+$計算值451.2，實測值451.2。

實例95. 合成(R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A286)及(S)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A287)



合成A3'1

[0448] 在氮氣下，在0°C下，歷時2小時之時間段向含於MeOH (10 mL)中之1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.0 g，9.70 mmol)之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (0.773 g，19.4 mmol)及然後允許升溫至20°C。將混合物倒入冰-水(80 mL)中並攪拌20分鐘及用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(1.9 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.68-7.64 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.27-5.26 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 3H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.658, -117.684。

合成A3'2

[0449] 在0°C下，向含於$CHCl_3$ (10 mL)中之1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.4 g，1.92 mmol)之溶液中添加三溴磷烷(1.29 g，4.80 mmol)。將反應混合物在20°C下攪拌2小時。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)，及將混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到1-(1-溴乙基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(140 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.71-7.65 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 3H)。^{19}F NMR

(376.5 MHz, CDCl3) δ_F -62.915,-114.755。

合成A373

【0450】 在-70℃下，在N_2下，向n-BuLi (0.616 mL，1.54 mmol)之溶液中逐滴添加含i-Pr_2NH (155 mg，1.54 mmol)之THF (2 mL)。於攪拌30分鐘後，在-78℃下添加含4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(162 mg，0.775 mmol)之THF (8 mL)。於攪拌30分鐘後，以一份式添加1-(1-溴乙基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.14 g，0.516 mmol)。允許將反應混合物升溫至25℃並攪拌2小時。在0℃下，將所得混合物用飽和NH_4C1水溶液(100 mL)淬滅及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77-7.64 (m, 1 H), 7.51-7.44 (m, 1 H), 7.38-7.24 (m, 1 H), 4.27-4.01 (m, 2 H), 3.30-3.22 (m, 1 H), 3.09-2.87 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.91-1.72 (m, 1 H), 1.68-1.61 (m, 2 H), 1.47-1.46 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.850。

合成A374

【0451】 在25℃下，向含於二噁烷(2 mL)中之4-氰基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.4994 mmol)之溶液中添加二噁烷/HCl (1.24 mL，4M含於二噁烷中)及繼續攪拌2小時。將反應混合物濃縮，以得到4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(160 mg)。

合成A375及SFC分離

【0452】 將含於DMF (5 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(124

mg，0.618 mmol)、HATU (270 mg，0.713 mmol)、DIPEA (306 mg，2.37 mmol)及4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(160 mg，0.475 mmol)之混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(10 mL)中及用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到250 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：40；結束B：70)純化，以得到外消旋-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(120 mg，52.4%)，將其進一步純化。

【0453】 SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：20%；結束B：20%)，得到：

(R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(39.1 mg，32.8%)。

【0454】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28-9.07 (m, 1 H), 8.98-8.87 (m, 1 H), 8.82-8.72 (m, 1 H), 8.35-8.21 (m, 1 H), 7.73-7.62 (m, 2 H), 7.57-7.34 (m, 3 H), 5.02-4.66 (m, 1 H), 3.57-3.43 (m, 1 H), 3.36-3.25 (m, 2 H),3.20-2.95 (m, 3 H), 2.17-1.65 (m, 3 H), 1.53-1.44 (m, 2 H), 1.26-1.17 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl3) δF -62.906。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_4N_5O$ $[M+H]^+$計算值484.1，實測值484.1。

(S)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(45.3 mg，38.0%)。

【0455】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.26-9.08 (m, 1 H), 8.94-

8.82 (m, 1 H), 8.78–8.71 (m, 1 H), 8.33–8.20 (m, 1 H), 7.75–7.62 (m, 2 H), 7.55–7.30 (m, 3 H), 5.00–4.67 (m, 1 H), 3.57–3.43 (m, 1 H), 3.36–3.25 (m, 2 H),3.20–2.95 (m, 3 H), 2.17–1.65 (m, 3 H), 1.53–1.44 (m, 2 H), 1.27–1.16 (m, 1 H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -62.906。LCMS純度99%，針對$C_{25}H_{22}F_4N_5O$ [M+H]$^+$計算值484.1，實測值484.1。

實例96.合成(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(A252)



合成A377

[0456] 在-60℃，向於THF (10 mL)中之8-氧基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(200mg，846 μmol)之溶液中添加LDA溶液(1.05 mL，2M於己烷中，2.10 mmol)。於攪拌30分鐘後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(200 mg，1.05 mmol)及繼續攪拌1小時。將混合物升溫至25℃並攪拌16小時。將混合物倒入冰-水中及添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc = 0至40%)純化，以得到(1R,3R,5S)-3-氧基-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(345 mg，95.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.19 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.22-1.32 (m, 2 H)。

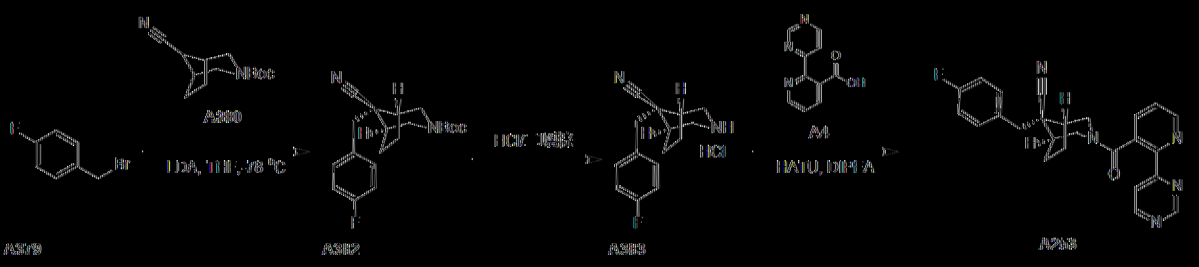
合成A378

【0457】 向含於二噁烷(2 mL)中之(1R,3R,5S)-3-氰基-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(345 mg，1.00 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(8 mL，4M，32.0 mmol)，在25℃下攪拌16小時。將混合物在減壓下濃縮，以得到(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈鹽酸鹽(254 mg)。將反應混合物直接用於下個步驟無需監測。

合成A252

【0458】 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(71.4 mg，355 μmol)、HATU (202 mg，533 μmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈鹽酸鹽(120 mg，427 μmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 29；結束B 59；梯度時間(min)：9；100%保持時間(min)：2)純化，以得到(1R,3r,5S)-3-(4-氟苄基)-8-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(63.6 mg，42.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.24 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 8.77-8.83 (m, 1 H), 8.22-8.26 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 3.89-4.01 (m, 1 H), 2.83-2.90 (m, 2 H), 2.35-2.45 (m, 1 H), 2.08-2.33 (m, 6 H), 1.84-1.97 (m, 1 H)。LC-ELSD/MS純度95%，MS ESI針對$C_{25}H_{22}FN_5O$ $[M+H]^+$計算值428.1，實測值428.3。

實例97.合成(1R,5S,8r)-8-(4-氟苄基)-3-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈(A253)



合成A382

[0459] 在-70°C下，向含於THF (10 mL)中之8-氟基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.846 mol)之溶液中添加LDA溶液(845 μL，2M含於己烷中，1.69 mmol)。於攪拌30分鐘後，在-70°C下，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(190 mg，1.01 mmol)及攪拌1小時。將混合物升溫至25°C並攪拌16小時。將混合物倒入冰-水中及添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 60；結束B 90)純化，以得到(1R,5S,8r)-8-氟基-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(58 mg，19.9%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 3.72-4.01 (m, 2 H), 3.07-3.38 (m, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.11-2.24 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

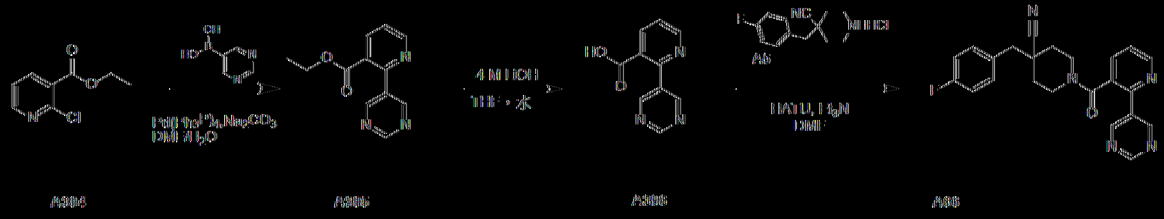
合成A383

[0460] 在25°C下，向含於二噁烷(2 mL)中之(1R,5S,8r)-8-氟基-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(105 mg，304 μmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(4 mL，4M，16.0 mmol)。將混合物濃縮，以得到(1R,5S,8r)-8-(4-氟苄基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈鹽酸鹽(120 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A253

[0461] 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(68.4 mg，340 μmol)、HATU (194 mg，511 μmol)之混合物中添加DIPEA (0.8 mL)及(1R,5S,8r)-8-(4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈鹽酸鹽(100 mg，409 μmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時。將混合物溶液在減壓下濃縮，及將殘餘物藉由HPLC (水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 10；結束B 80)純化，以得到(1R,5S,8r)-8-(4-氟苯基)-3-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲腈(66 mg，45.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.16-9.27 (m, 1 H), 8.83-8.93 (m, 1 H), 8.72-8.76 (m, 1 H), 8.21-8.28 (m, 1 H), 7.61-7.73 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.04 (q, 2 H), 4.33-4.69 (m, 1 H), 3.50-3.67 (m, 1 H), 3.30-3.46 (m, 1.5 H), 3.15 (d, 0.5 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 2.41 (s, 1 H), 1.90-2.19 (m, 4.5 H), 1.73 (d, 0.5 H)。LC-ELSD/MS 純度 99%，MS ESI 針對 $C_{25}H_{22}FN_5O$ [M+H]$^+$ 計算值428.1，實測值428.3。

實例98. 合成4-(4-氟苯基)-1-(2-(嘧啶-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A66)



A384　　A386　　A386　　A66

合成A385

[0462] 將含於DME (10 mL)及水(2 mL)中之2-氯菸鹼酸乙酯(0.5 g，2.69 mmol)、嘧啶-5-基-1-羥基硼酸(398 mg，3.22 mmol)、肆(三苯基磷烷)鈀(310 mg，0.269 mmol)及Na_2CO_3 (570 mg，5.37 mmol)之混合物在80℃下攪拌16小時。將混合物過濾，濃縮，及將殘餘物藉由矽膠層析

法(PE/EtOAc = 2/1至1/2)純化，以得到2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸乙酯(0.5 g，1.74 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.28 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.87 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)。

合成A386

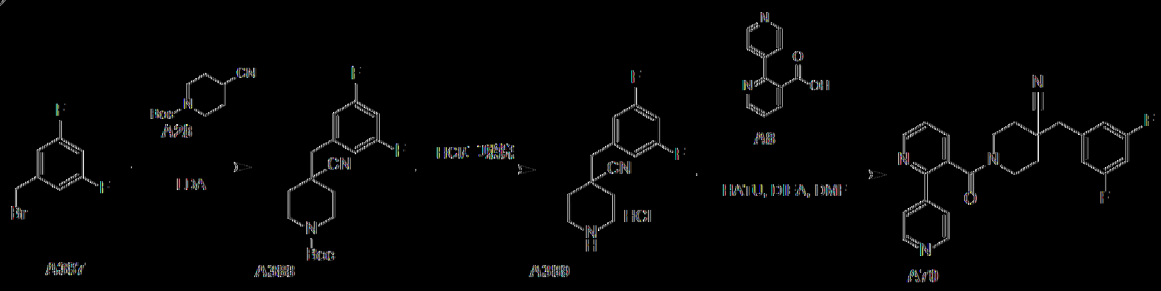
【0463】 將含於THF (10 mL)及水(10 mL)中之2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸乙酯(0.5 g，2.18 mmol)及$LiOH·H_2O$ (178 mg，4.36 mmol)之混合物在15℃下攪拌2小時。將混合物濃縮，以得到2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸(0.6 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H)。

合成A66

【0464】 將含於DCM (2 mL)中之2-(嘧啶-5-基)菸鹼酸(50 mg，0.248 mmol)、HOBt (67.1 mg，0.497 mmol)、EDCI (95.2 mg，0.497 mmol)、DIPEA (96.3 mg，0.745 mmol)及4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(75.9 mg，0.298 mmol)之混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮及將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O)-ACN；開始B：30；結束B：50；梯度時間(min)：8.5；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到產物，將其自正己烷(0.5 mL)研磨，以得到4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-5-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(4.8 mg，4.76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.32 (s, 1H), 9.22 - 8.99 (m, 2H), 8.83 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 3.37 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.49 (m, 3.4H), 1.92 (s, 1H), 1.25 (s, 2H), 0.07 (s, 0.6H)。

LC/MS純度>99%，MS ESI針對$C_{23}H_{20}FN_5O$ [M+H]計算值402.2，實測值402.2。

實例99.合成1-(12,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(A70)



合成A388

[0465] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(607 mg，2.89 mmol)之混合物中逐滴添加LDA溶液(1.80 mL，2M，3.61 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(500 mg，2.41 mmol)，及將混合物升溫至20°C並攪拌3小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到4-氰基-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.87-6.73 (m, 3H), 4.27-4.06 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

合成A389

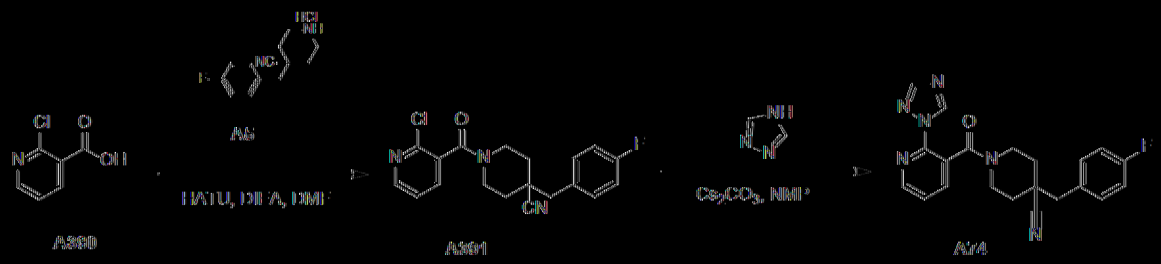
[0466] 向含於二噁烷(5 mL)中之4-氰基-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，2.37 mmol)中添加HCl/二噁烷(4.52 mL，4M含於二噁烷中，18.1 mmol)。將混合物在25°C下攪拌4小時。將混合物濃縮，以得到4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(600 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.91-6.77 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.19 (s, 2H),

2.24-2.11 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H)。

合成A70

[0467] 向含於DMF (5 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(252 mg，1.26 mmol)、4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(300 mg，1.26 mmol)及HATU (718 mg，1.89 mmol)之混合物中添加DIPEA (0.659 mL，3.78 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中並攪拌20分鐘。將水相用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得70 mg。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm條件水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 34；結束B 64；梯度時間(min) 9；100% B保持時間(min) 1.5；流率(ml/min) 30；注射6)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲腈(70.7 mg，13.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.87-8.65 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.87-6.60 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 3.17-2.78 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 2H), -0.17--0.31 (m, 1H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.898。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]$^+$計算值419.2，實測值419.2。

實例100.合成1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(A74)



合成A391

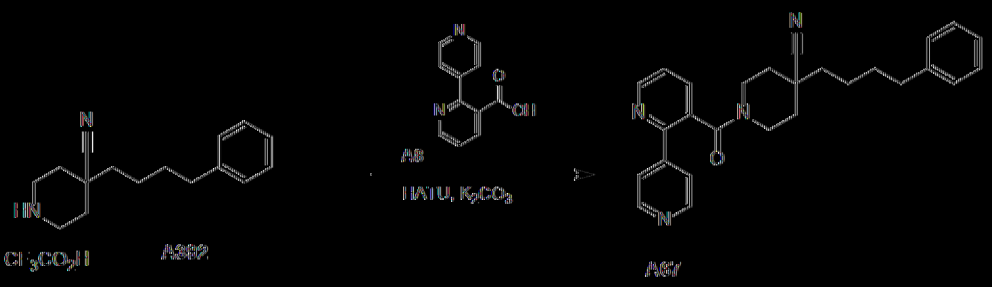
【0468】 向含於DMF (10 mL)中之2-氯吡啶-3-甲酸(500 mg，3.17 mmol)及HATU (1.80 g，4.75 mmol)之混合物中添加DIPEA (2.03 g，15.8 mmol)。將混合物在15℃下攪拌10分鐘及然後添加4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(807 mg，3.17 mmol)。將混合物在15℃下攪拌16小時。添加水(50 mL)及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至80% EtOAc/PE)純化，以得到1-(2-氯菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(800 mg)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.30-9.29 (m, 1H),8.63-8.61 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 8.00-8.19 (m,1H) 7.61-7.57 (m,1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 3H)。

合成A74

【0469】 向含於NMP (2 mL)中之1-(2-氯菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(100 mg，0.279 mmol)及Cs_2CO_3 (183 mg，0.559 mmol)之懸浮液中添加4H-1,2,4-三唑(96.0 mg，1.39 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時。將反應混合物倒入水(30 mL)中及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：30%；結束60%)純化，以得到1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)菸鹼醯基)-4-(4-氟苄基)哌啶-4-甲腈(22.1 mg)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_H 8.47-8.45 (m, 1H), 7.66-7.62 m(m, 1H) 7.34-7.30 (m, 1H) 7.27-7.24 (m, 2H) 7.07-7.03

(m,2H) 4.89-4.81(m,1H), 3.51-3.25 (m,2H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.85-2.70(m,3H), 2.08 (s, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.65-1.55 (m,3H), 1.30-1.20 (m,3H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -115.63。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{21}H_{19}FN_6O$ [M+H]$^+$計算值391.2，實測值391.2。

實例101. 合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈 (A67)



[0470] 向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈 三氟乙酸鹽(98 mg，0.27 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(59.5 mg，0.29 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(113 mg，0.82 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (109 mg，0.29 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至50% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10% v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-苯基丁基)哌啶-4-甲腈(40.9 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：外消旋體之混合物；8.79 (dd; 1 H); 8.71 (s; 2 H); 7.75 (d; 1 H); 7.71 (d; 1.4 H); 7.60 (s; 0.7 H); 7.41-7.45 (m; 1 H); 7.26-7.30 (m; 2H); 7.14-7.20 (m; 3 H); 4.71-4.78 (m; 1H); 3.19 (d; 0.3 H); 3.07 (d; 1.5 H); 2.89-2.96 (m; 0.8 H); 2.67-2.77 (m; 0.5 H); 2.59 (t; 2.2 H); 1.98 (d; 0.3 H); 1.87 (d; 0.9H); 1.48-1.70 (m; 3.6 H); 1.30-1.41 (m; 2.5 H); 1.18-1.26 (m; 1.7 H); 0.97-1.04 (m; 0.7 H); -0.20--0.12 (m;

0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{27}H_{28}N_4O$ [M+H]⁺計算值425.2，實測值425.3。

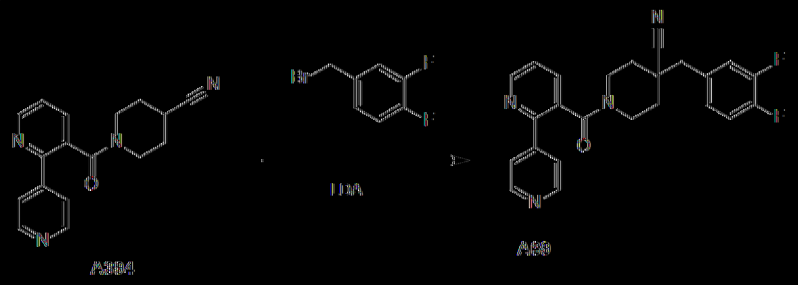
實例102.合成1-((2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苯乙基哌啶-4-甲腈(A68)



[0471] 向含於THF (0.3 mL)及DMF (2.7 mL)之混合物中之4-苯乙基哌啶-4-甲腈 三氟乙酸鹽(103 mg，0.31 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(67.8 mg，0.33 mmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(130 mg，0.94 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (125 mg，0.33 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用EtOAc (30 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至70% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10%v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-苯乙基哌啶-4-甲腈(110 mg，87%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：外消旋體之混合物；8.80 (dd; 1 H); 8.73 (s; 2 H); 7.77 (d; 1 H); 7.72 (d; 1.4 H); 7.61 (s; 0.6 H); 7.43-7.46 (m; 1 H); 7.27-7.31 (m; 2 H); 7.19-7.23 (m; 1 H); 7.12-7.14 (m; 2H); 4.75-4.82 (m; 1 H); 3.23 (d; 0.3 H); 3.11 (d; 1.5 H); 2.96 (t; 0.8 H); 2.60-2.77 (m; 2.9 H); 2.07 (d; 0.3 H); 1.94 (d; 0.8 H); 1.74-1.85 (m; 1.1 H); 1.52-1.55 (m; 1.7H); 1.43-1.47 (m; 0.8H); 1.23-1.27 (m; 0.3H); 1.04-1.11 (m; 0.7 H); -0.17-0.09 (m; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{25}H_{24}N_4O$ [M+H]⁺計算值397.2，實測值397.2。

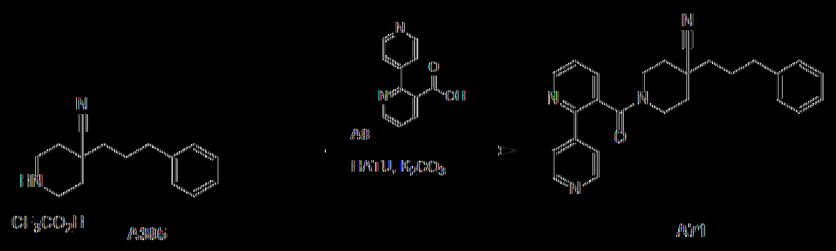
實例103.合成1-((2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈

(A69)



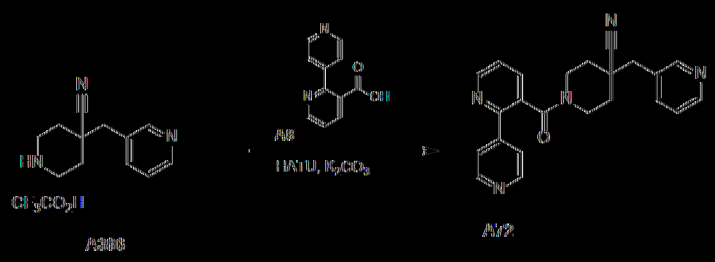
[0472] 將1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)哌啶-4-甲腈(130 mg，0.44 mmol)溶解於無水THF (4.4 mL)中。將所得溶液冷卻至0℃及逐滴添加LDA (2M，0.24 mL，0.49 mmol)。於0℃下攪拌1小時後，添加4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(54 μL，0.42 mmol)及將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用EtOAc (25 mL)稀釋，及將有機層用1N NaOH (2 x 5 mL)洗滌。將合併之水性洗滌物用EtOAc (15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌及經$MgSO_4$乾燥及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至70% MeOH/DCM梯度。將NH_4OH (10%v/v)添加至甲醇溶劑中)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-甲腈(60 mg，0.14 mmol，31%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：外消旋體之混合物；8.79 (d; 1 H); 8.69 (d; 2 H); 7.90 (s; 1 H); 7.53-7.60 (m; 3 H); 7.39-7.42 (m; 1 H); 7.21-7.30 (m; 1 H); 6.99-7.09 (m; 1 H); 4.51 (t; 1 H); 3.17-3.21 (m; 0.7 H); 2.79-3.03 (m; 2.5 H); 2.63-2.69 (m; 2.3 H); 1.84 (d; 1.1 H); 1.42-1.66 (m; 2.1 H); 1.21-1.27 (m; 0.5 H); 0.18-0.21 (m; 0.3 H)。LCMS (ESI)針對$C_{24}H_{20}F_2N_4O$ [M+H]計算值419.2，實測值419.2。

實例104. 合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈(A71)



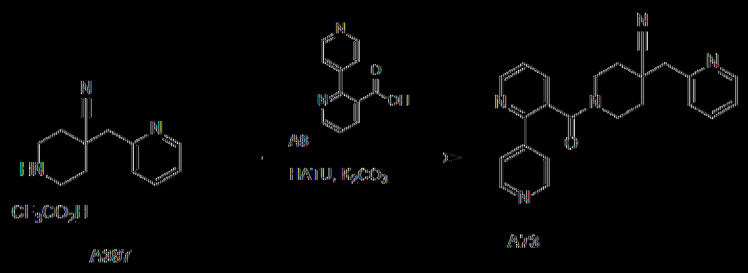
[0473] 向含於THF (582 µL)及DMF (5.81 mL)之混合物中之4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈 三氟乙酸(2.37 g，10.6 mmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(120 mg，582 µmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(240 mg，1.74 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (232 mg，611 µmol)及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2 x 60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B (乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50 % MeCN (5 CV)，50 % MeCN (3 CV))純化，以得到1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-(3-苯丙基)哌啶-4-甲腈(91.2 mg，36.7%)。^{1}H NMR (400 MHz，旋轉異構體，CD_3OD)：δ_H 8.79 (dd; 1.71 Hz; 1 H); 8.68 (m; 2 H); 7.92 (br s; 1 H); 7.74 (s; 1 H); 7.67 (br s; 1 H); 7.53-7.60 (m; 1 H); 7.26 (m; 2 H); 7.17 (m; 3 H); 4.62 (br s; 1.1 H); 3.20-3.1 (m; 1.2 H); 2.97 (br s; 0.6 H); 2.77 (d; 1 H); 2.63 (m; 2.2 H); 1.94 (m; 1 H); 1.78 (m; 1.1 H); 1.69 (br s; 1.9 H); 1.58 (br s; 1.8 H); 1.43 (s; 0.3 H); 1.32 (s; 0.7 H); 1.09 (s; 0.5 H); 0.07 (s; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{26}H_{26}N_4O$ [M+H]$^+$計算值411.2，實測值411.3。

實例105. 合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(A72)



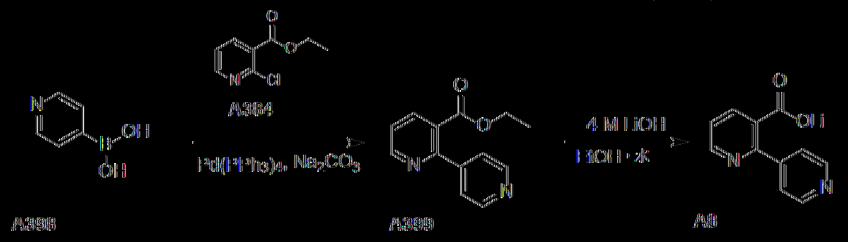
[0474] 向含於THF (582 µL)及DMF (5.81 mL)之混合物中之4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈；雙(三氟乙酸) (249 mg，582 µmol)及[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(120 mg，582 µmol)之懸浮液中以一份式添加無水碳酸鉀(240 mg，1.74 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。添加HATU (221 mg，582 µmol)及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋。將懸浮液過濾，及將濾液濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(ISCO 2 x 60 g C-18矽膠，溶劑：溶劑A：0.1%碳酸銨/水，溶劑B (乙腈)，10% MeCN (3 CV)，10%至50% MeCN (5 CV)，50% MeCN (3 CV))純化，以得到1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(223 mg，27%)。^{1}H-NMR (400 MHz，旋轉異構體，CD_3OD)：δ_H 8.76 (m; 2 H); 8.66 (s; 1 H); 8.47 (s; 1.5 H); 8.38 (s; 0.5 H); 7.97 (s; 0.5 H); 7.91 (s; 0.5 H); 7.78 (s; 2 H); 7.68 (m; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.42 (dd; 1 H); 4.69 (m; 1.1 H); 3.40 (br s; 0.5 H); 3.12 (s; 0.6 H);2.97 (m; 1.6 H); 2.75 (m; 1.5 H); 2.65 (m; 0.6 H); 1.93 (d; 1 H); 1.64 (m; 1.3 H); 1.47 (m; 0.5 H); 1.32 (m; 0.6 H); 0.10 (m; 0.5 H)。LCMS (ESI)針對$C_{23}H_{21}N_5O$ $[M+H]^+$計算值384.2，實測值384.2。

實例106.合成1-{[2,4'-聯吡啶]-3-羰基}-4-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-甲腈(A73)



A73係藉由以上建立之方法合成。LCMS (ESI)針對$C_{23}H_{21}N_5O$ [M+H]+計算值384.12，實測值384.2。

實例107.合成[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鉀(A8)



合成A399

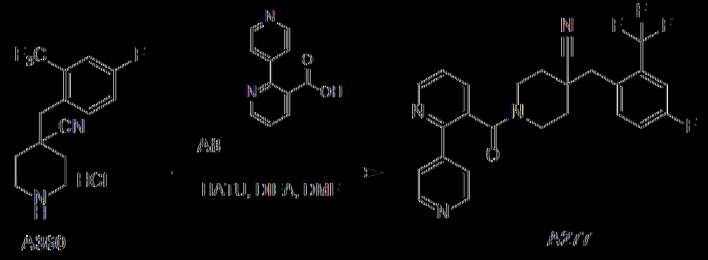
[0475] 向在氮氣下之合於THF (20 mL)中之吡啶-4-基硼酸(5 g，0.0406 mmol)、2-氯吡啶-3-甲酸乙酯(15 g，81.2 mmol)及Na_2CO_3 (12.8 g，121 mmol)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (21.4 mg，0.0186 mmol)。將反應混合物在130℃下攪拌15小時，冷卻，及用HCl溶液(100 mL，2M)製成酸性(pH=2)。將混合物用EtOAc (2 x 100 mL)洗滌。將水相之pH調整至pH=7及用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，以得到[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸乙酯(7 g，75.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.85-8.79 (m, 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H)。

合成A8

[0476] 在25℃下，向合於THF (10 mL)、MeOH (5 mL)及水(1 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸乙酯(1 g，4.38 mmol)之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (275 mg，8.57 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌3小時及濃

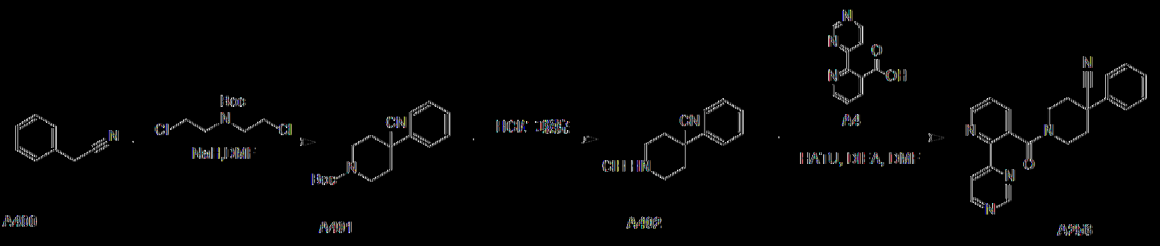
縮，以得到[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸鋰(1.1 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 8.57-8.51 (m, 2H), 8.50-8.45 (m,1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.32-7.22 (m ,1H)。

實例108.合成1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(A277)



[0477] 向含於DMF (2 mL)中之[2,4'-聯吡啶]-3-甲酸(104 mg，0.523 mmol)、HATU (297 mg，0.784 mmol)之溶液中添加DIPEA (1 mL)及4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(150 mg，0.523 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物溶液濃縮，及將殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm，水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B 35；結束B 65)純化，以得到1-([2,4'-聯吡啶]-3-羰基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲腈(68.3 mg，27.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.68-8.85 (m, 3 H), 7.72-7.81 (m, 2 H), 7.49-7.71 (m, 2 H), 7.44 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 3.01-3.21 (m, 2 H), 2.93 (t, 0.7 H), 2.59-2.84 (m, 1.8 H), 1.19-1.94 (m, 5 H), 0.08 (d)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -57.389, -57.472, -111.835。LCMS純度95%，MS ESI針對$C_{25}H_{20}F_4N_4O$ [M+H]$^+$計算值469.1，實測值469.2。

實例109.合成4-苯基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(A256)



A400 A401 A402 A4 A256

合成A401

[0478] 在0℃下，向含於DMF (5 mL)中之NaH (102 mg，2.56 mmol，60%含於油中)之混合物中緩慢添加含2-苯基乙腈(150 mg，1.28 mmol)之DMF (2 mL)。於攪拌1小時後，緩慢添加含N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(309 mg，1.28 mmol)之DMF (3 mL)。將混合物在75℃下攪拌5小時。將反應冷卻，及緩慢添加鹽水(20 mL)。將混合物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(PE/EtOAc：5/1至3/1)純化，以得到4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，54.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.50-7.45 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

合成A402

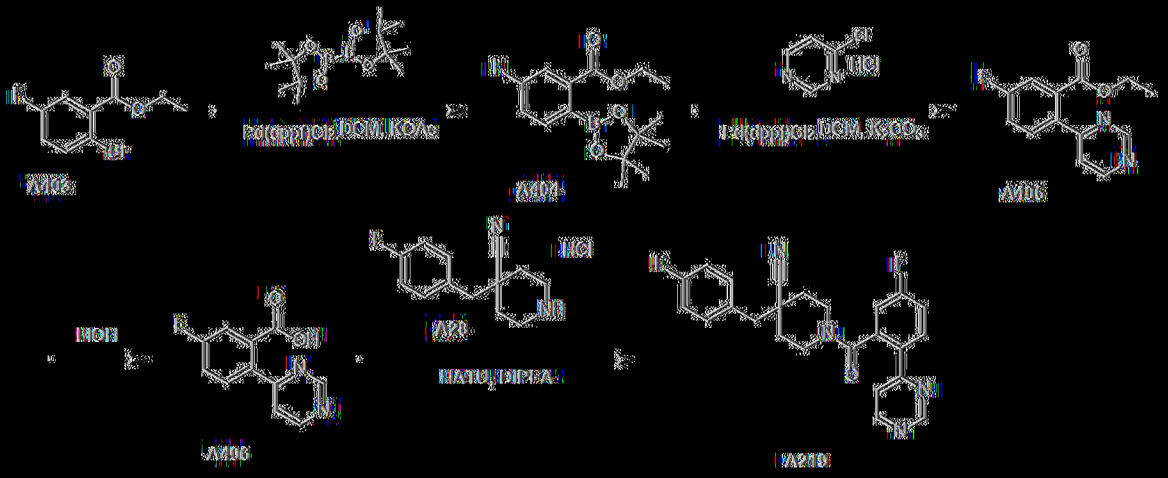
[0479] 在25℃下，向4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.70 mmol)之溶液中添加HCl/二噁烷(10 mL，4M，40.0 mmol)。將混合物在氮氣下在15℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，以得到4-苯基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(180 mg)。

合成A256

[0480] 將含於DMF (2 mL)中之2-(哌啶-4-基)苯甲酸(116 mg，0.5798 mmol)、HATU (367 mg，0.97 mmol)、DIPEA (0.419 mL，2.41

mmol)及4-苯基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(90 mg，0.4832 mmol)之混合物在15℃下攪拌16小時。將混合物過濾及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm；條件：水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：25；結束B：55；梯度時間(min)：9；100% B保持時間(min)：2)純化，以得到4-苯基-1-(2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈(118.6 mg，66.2%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.29 (s, 0.3H), 9.13 (s, 0.7H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.40-8.16 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60-7.33 (m, 6H), 5.16-4.80 (m, 1H), 3.86-3.19 (m, 3H), 2.50-1.85 (m, 4H)。LCMS純度99%，MS ESI針對$C_{22}H_{20}N_5O$ [M+H]$^+$計算值370，實測值370。

實例110. 合成1-(5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈(A219)



合成A404

[0481] 將合於二噁烷(15 mL)中之2-溴-5-氟苯甲酸乙酯(1 g，4.04 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.22 g，4.84 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (164 mg，0.2020 mmol)及AcOK (399 mg，4.04 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16

小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，將水層用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至10% EA/PE)純化，以得到5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(600 mg，50.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.65-7.55 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 12H), 1.28-1.18 (m, 3H)。

合成A405

【0482】 將含於二噁烷(15 mL)/H_2O (2 mL)中之5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.35 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽(182 mg，1.21 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (99.6 mg，0.135 mmol)及K_2CO_3 (932 mg，6.75 mmol)之混合物在氮氣下在100℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻，倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(0至30% EA/PE)純化，以得到5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.23 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 3H)。

合成A406

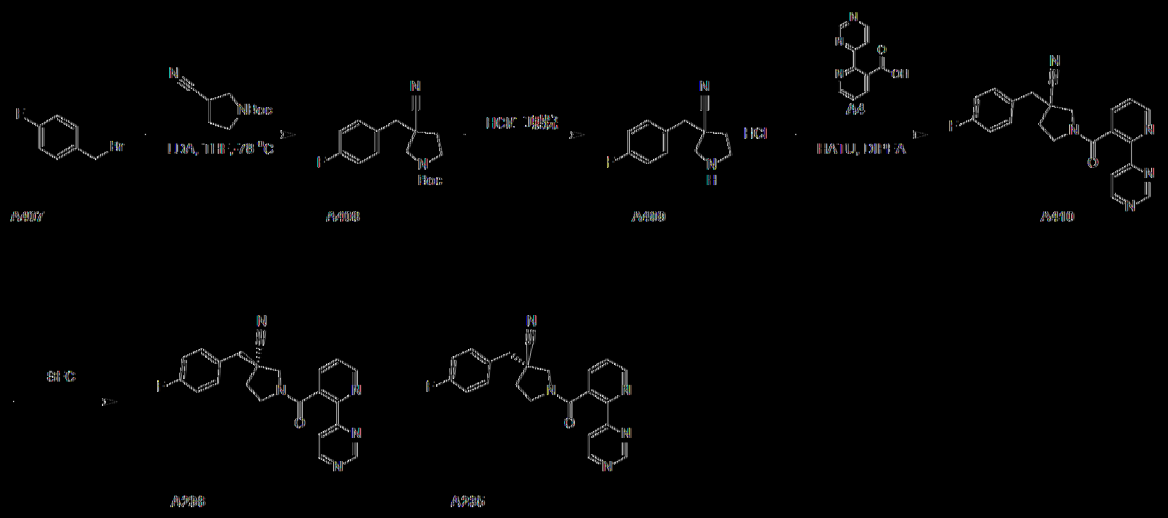
【0483】 向含於MeOH (10 mL)/水(1 mL)中之5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(400 mg，1.62 mmol)之混合物中添加$LiOH{\cdot}H_2O$ (74.7 mg，1.78 mmol)，將混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，以得到5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(300 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9.23 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.27

(m, 1H)。

合成A219

【0484】向含於DMF (5 mL)中之5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲酸(150 mg，0.6874 mmol)、4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(157 mg，0.6186 mmol)及HATU (391 mg，1.03 mmol)之混合物中添加DIPEA (442 mg，3.43 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，及將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，及濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 μm；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：43%；結束73%)純化，以得到1-[5-氟-2-(嘧啶-4-基)苯甲醯基]-4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-甲腈(54.7 mg，18.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (s, 0.33H), 8.97 (s, 0.52H), 8.96-8.86 (m, 1H), 7.80-7.51 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.13-7.58 (m, 3H), 4.81-4.65 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 0.61H), 3.50-3.40 (m, 0.39H), 3.36-3.21 (m, 0.60H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 0.4H), 1.65-1.60 (m, 0.60H), 1.55-1.45 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -108.527, δ_F -108.744 & δ_F -114.425, δ_F -114.515。LC-ELSD/MS純度99%，MS ESI針對$C_{24}H_{21}F_2N_4O$ $[M+H]^+$計算值419.3，實測值419.3。

實例111. 合成(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(A236)及(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(A235)



合成A408

[0485] 在-78°C下，向含於THF (10 mL)中之3-氟基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.03 g，5.29 mmol)之混合物中逐滴添加LDA (3.96 mL，2 M，7.93 mmol)。於-78°C下攪拌1小時後，添加1-(溴甲基)-4-氟苯(307 mg，1.57 mmol)。將混合物升溫至20°C並攪拌16小時。將混合物倒入水(25 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(10至30% EtOAc/PE)純化，以得到3-氟基-3-(4-氟苄基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(570 mg，35.4%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

合成A409

[0486] 向含於二噁烷(5 mL)中之3-氟基-3-(4-氟苄基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.279 mmol)之混合物中添加HCl/二噁烷(5.0 mL，4M含於二噁烷中，20 mmol)。於25°C下攪拌4小時後，將混合物濃縮，以得到3-(4-氟苄基)吡咯啶-3-甲腈鹽酸鹽(66 mg)，將其直接用於下個反應。

合成A410及SFC分離

【0487】 向含於DMF (15 mL)中之2-(嘧啶-4-基)吡啶-3-甲酸(374 mg，1.86 mmol)、3-(4-氟苄基)吡咯啶-3-甲腈鹽酸鹽(450 mg，1.86 mmol)及HATU (1.06 g，2.79 mmol)之混合物中添加DIPEA (1.19 g，9.30 mmol)。於20℃下攪拌12小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由HPLC (管柱Xtimate C18 100*30 mm*3 μm，條件：水(0.225% FA)-ACN；開始B 25；結束B 55；梯度時間(min) 8；100% B保持時間(min) 2.5；流率(ml/min) 20；注射6)純化，以得到外消旋-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿醯基)吡咯啶-3-甲腈(270 mg，37.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.34-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0488】 將外消旋-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿醯基)吡咯啶-3-甲腈(270 mg，0.697 mmol)藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，50 x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到呈固體之(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿醯基)吡咯啶-3-甲腈(100 mg，37.1%)及(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿醯基)吡咯啶-3-甲腈(80 mg，29.7%)。

【0489】 將(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)茚滿醯基)吡咯啶-3-甲腈(100 mg，0.2581 mmol)進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，50

x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到(R)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(63.4 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (d, 1H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.83-8.75 (m, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 4.20-3.78 (m, 2H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.47-2.06 (m, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.055, -114.119。

【0490】LC-ELSD/MS 純度98%，de 99%，MS ESI 針對 $C_{22}H_{18}FN_5O$ [M+H]計算值388.2，實測值388.2。

【0491】將(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(80 mg，0.206 mmol)進一步藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3，50 x 4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於2分鐘內5%至40% B及保持40%持續1.2分鐘，然後5% B持續0.8分鐘；流率：4 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi)純化，以得到(S)-3-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)吡咯啶-3-甲腈(55.8 mg，55.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.21 (m, 1H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 4.21-3.79 (m, 2H), 3.70-3.32 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.29 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.26 (s, 2H)。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -114.055, -114.119。LCMS 純度99%，de 99%，MS ESI針對 $C_{22}H_{18}FN_5O$ [M+H]計算值

388.2，實測值388.2。

實例112.示例性CYP46A1酵素分析1

【0492】 量測4-(4-氟苄基)-1-(2-(嘧啶-4-基)菸鹼醯基)哌啶-4-甲腈(A6)之CYP46A1抑制及生成劑量反應曲線。參見**圖1**。

【0493】 簡言之，於96孔板格式中，將含88.5 μL CYP46A1R (50 pM/mL最終濃度)之具有$MgCl_2$之磷酸鉀緩衝液及1 μL變化半對數濃度之抑制劑添加至指定孔中及在37℃下培育2分鐘。將受質睾酮(0.5 μL之3000 μM溶液)及10 μL NADPH生成體系添加至所有孔中及在37℃下培育10分鐘。藉由添加100 μL之含1 μM內部標準物布西丁(bucetin)及雙氯芬酸之甲醇來停止反應。將板密封及於-20℃冰箱中放置10分鐘，在4℃下在5700 rpm下離心20分鐘及轉移上清液用於LC-MS/MS分析。

【0494】 該NADPH生成體系係藉由合併1500 μL之200 mM葡萄糖-6-磷酸、3000 μL之20 mM NADH、60 μL之1000 U/mL葡萄糖-6-磷酸脫氫酶及1440 μL之100 mM磷酸鉀(pH 7.4)之來製備。

【0495】 於96孔板格式中藉由合併含88.5 μL CYP46A1R (50 pM/mL最終濃度)之具有$MgCl_2$之磷酸鉀緩衝液、0.5 μL之3000 μM睾酮溶液、0.5 μL變化濃度之16β-羥睾酮來製備16β-羥睾酮之標準曲線及在37℃下培育10分鐘。然後立即將10 μL NADPH生成體系添加至所有孔，接著添加100 μL之含1 μM內部標準物布西丁及雙氯芬酸之甲醇。將板密封及於-20℃冰箱中放置10分鐘，在4℃下在5700 rpm下離心20分鐘及轉移上清液用於LC-MS/MS分析。

【0496】 針對LC-MS分析，將樣品注射至具有Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm，2.1 x 50 mm管柱及三重四極Xevo TQ MS檢測器之Waters

Acquity UPLC中，其使用梯度溶離使用水與0.1%甲酸之流動相A及乙腈與0.1%甲酸之流動相B。將梯度維持在2% B持續0.05分鐘，然後於0.95分鐘內線性斜升至95% B，然後立即於0.50分鐘內線性返回至2% B，其中總運行時間為1.8分鐘。監測(母m/z 305.1844及子m/z 96.9690)及量化16β-羥睾酮。藉由將16β-羥睾酮含量相對於抑制劑濃度作圖產生劑量反應曲線。

實例113.示例性CYP46A1酵素分析2

【0497】 簡言之，於384孔板格式中，將10 μL/孔之CYP46A1 (5 μM最終濃度)及睾酮(10 mM最終濃度)之酵素-受質混合物分配至含有測試化合物之孔。對於CYP46A1滴定，分配5 μL/孔之經連續稀釋之CYP46A1 (濃度包括10 μM、5 μM及2.5 μM)及睾酮(濃度10 mM)。對於睾酮滴定，分配5 μL/孔之經連續稀釋之睾酮(濃度包括10 μM、5 μM及2.5 μM)及CYP46A1 (濃度5 μM)。將板在1000 rpm下離心30秒，及然後密封及在37℃下培育30分鐘。將板自培育箱移除，及然後分配10 μL/孔之NADPH生成體系以啟動反應。將板在37℃下培育15分鐘，添加80 μL/孔之100%甲醇(包含1 ng/ml二氯芬酸作為內部標準物)，及然後轉移用於HPLC-MS。

【0498】 亦利用上述分析獲得示例性化合物之IC_{50}值，如**表3**中所示。

實例114.經冷凍保存之人類肝細胞中之化合物穩定性

【0499】 來自10個供體之彙集之經冷凍保存之人類肝細胞係獲自BioreclamationIVT (目錄號X008001，批次MMN)。將測試化合物(20 μL之1 mM儲備溶液含於DMSO中)及對照化合物7-乙氧基香豆素及7-羥基香

豆素(20 μL之3 mM儲備溶液含於DMSO中)用380 μL之45% MeOH/H_2O稀釋，以獲得50 μM測試化合物之溶液及150 μM對照化合物之溶液。然後將50 μL之此等各別溶液與450 μL之預加熱之威廉姆斯氏(Williams')培養基E混合，以獲得5 μM測試化合物及15 μM對照化合物溶液；及一式兩份將10 μL此等溶液添加至對應於培育時間T0、T15、T30、T60及T90之96孔板之適宜孔中及保持在37℃。將經冷凍保存之人類肝細胞解凍，分離及懸浮於威廉姆斯氏培養基E中，然後用預加熱之威廉姆斯氏培養基E稀釋至0.625 X 10^6個細胞/mL之濃度。藉由取40 μL肝細胞之等分試樣至含10 μL測試化合物及對照化合物之96孔板中來開始反應及在37℃與5% CO_2下培育。在必要時間(15、30、60或90分鐘)時添加終止溶液(含有200 ng/mL甲苯磺丁脲(tolbutamide)及拉貝洛爾(labetalol)作為內部標準物之乙腈)。不將肝細胞添加至T0樣品中，而是將其直接用終止溶液處理。將中值對照(MC)樣品板(T0-MC及T90-MC)以與針對測試樣品相同的方式進行培育，但是不添加肝細胞及在必要時間時添加終止溶液。將板於添加終止溶液後立即渦旋及放置在500 rpm下之板振盪器上10分鐘，然後在3220 x g下離心20分鐘。將上清液轉移至96深孔板，密封及儲存在4℃下直至LC-MS-MS分析為止。藉由LC-MS-MS測定剩餘化合物之濃度及相對於時間繪圖。使用一階動力學方程式計算$T_{1/2}$及Cl_{int}，因此當$C_t = 1/2C_0$，$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k$時，$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$。$Cl_{int\ (hep)}$ = k/百萬個細胞/mL；$Cl_{int(肝)} = Cl_{int(hep)}$* 肝臟重量(g/kg體重)* 肝細胞性。參考文獻：(1) Sohlenius-Sternbeck，Anna-Karin. Determination of the hepatocellularity number for human, dog, rabbit, rat and mouse livers from protein concentration measurements. *Toxicology in Vitro*, **2006**, *20*,

1582-1586。(2) Davies, B.及Morris, T., *Physiological Parameters in Laboratory Animals and Human. Pharmaceutical Research*, **1993**, *10*, 1093-1095。(3) Obach R S、Baxter J G、Liston T E等人，The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1997**, *283*(1): 46-58。

【0500】 藉由肝細胞穩定性分析測定之截斷值係於下**表2**中：

表2.肝細胞穩定性分析之截斷值。

細胞濃度($\times10^6$個細胞/mL)	**T_{max} (min)**	**在最大培育時間時之剩餘(%) (CV=25%)**	**$T_{1/2}$截斷值 (min) (>) ***	**k**	**活體外CLint**	**活體內CLint (mL/min/kg) (<)**	
					(μL/min/10^6個細胞) (<)	**小鼠**	**人類**
0.5	90	75%	216.8	0.003196	6.4	75.9	17.8
*基於一階反應，$T_{1/2}$截斷值= ln2 /((1/Tmax) ln(1/剩餘))。$T_{1/2}$截斷值為在最大培育時間(Tmax)時之最大可量測值，此時剩餘之反應係於可接受之實驗變動內。							

實例115.跨MDCK-MDR1細胞膜之化合物滲透性及流出

【0501】 將MDR1-MDCKII細胞(獲自荷蘭癌症研究所(Netherlands Cancer Institute)之Piet Borst)以2.5 x 10^5個細胞/mL接種於96孔BD插入系統中之聚乙烯膜(PET)中及生長4至7天直至匯合細胞單層形成為止。

【0502】 用於測試化合物之轉運緩衝液為具有10 mM Hepes (pH 7.4 ± 0.05)之HBSS，具有或不具有1% BSA且具有或不具有GF120918。用於參考化合物之轉運緩衝液為具有10 mM Hepes (pH 7.4 ± 0.05)之HBSS，具有或不具有GF120918。將測試化合物及參考化合物(地高辛(digoxin)、納多洛爾(nadolol)及美托洛爾(metoprolol))用轉運緩衝液自儲備溶液稀釋

至2 μM (DMSO<1%)之濃度及施覆於細胞單層之頂側或基底外側。一式三份地利用及不利用P-gp抑制劑(GF120918，10 μM)測定測試化合物自A至B方向或自B至A方向之滲透。一式兩份地在A至B方向，亦在10 μM GF120918之存在或不存在下在10 μM下雙向測試地高辛，而在GF120918之不存在下在2 μM下測試納多洛爾及美托洛爾。將板於CO_2培育箱中在37±1℃與5% CO_2下在飽和濕度下在不振盪下培育2.5小時。藉由LC/MS/MS分析基於分析物/IS之峰面積比率量化測試化合物及參考化合物。

【0503】 選擇六個孔/96孔板用於螢光黃排斥分析以測定細胞單層完整性。因此，將75 μL之含100 μM螢光黃之轉運緩衝液及250 μL轉運緩衝液分別添加至頂側及基底外側腔。將板在37℃與5% CO_2及95%相對濕度下在不振盪下培育150分鐘。於150分鐘培育後，自頂側取出20 μL螢光黃樣品，接著添加60 μL轉運緩衝液，及然後自基底外側取出80 μL螢光黃樣品。利用Envision板讀取器在425/528 nm (激發/發射)下量測螢光黃之相對螢光單位(RFU)。

【0504】 使用以下方程式計算表觀滲透係數P_{app} (cm/s)：

$$\mathbf{P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0)}$$

其中dC_r/dt為作為時間之函數之接受腔室中之化合物的累積濃度(μM/s)；V_r為接受腔室中之溶液體積(頂側0.075 mL，基底外側0.25 mL)；A為轉運之表面積，即，針對單層之面積，0.0804 cm^2；C_0為供體腔室中之初始濃度(μM)。

【0505】 使用以下方程式計算流出比率：

$$\mathbf{流出比率= P_{app}\ (BA) / P_{app}\ (AB)}$$

[0506] 使用以下方程式計算回收%：

$$\text{回收\%} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

$$\text{總回收\%} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d) + (V_c \times C_c)] / (V_d \times C_0)$$

其中V_d為供體腔室之體積(頂側0.075 mL，基底外側0.25 mL)；C_d及C_r各自為供體及接受腔室中之轉運化合物之最終濃度。C_c為細胞裂解液中之化合物濃度(μM)。V_c為插入孔之體積(於此分析中為0.075 mL)。

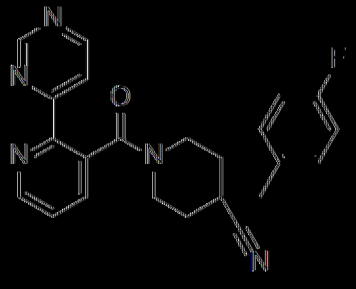
[0507] 使用以下方程式計算基底外側孔中之螢光黃之百分比：

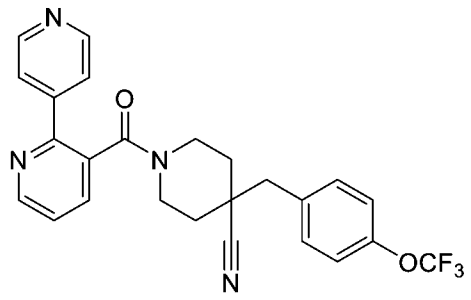
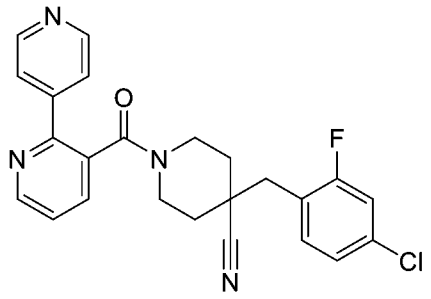
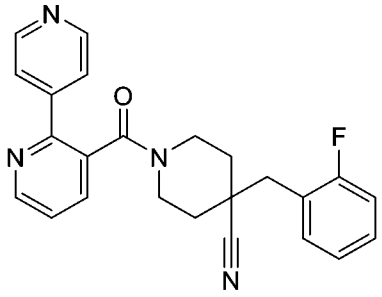
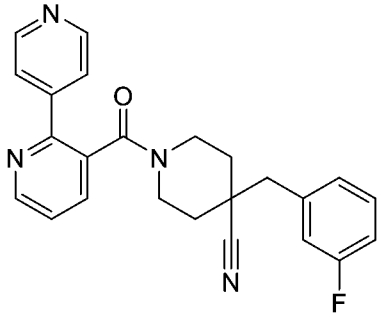
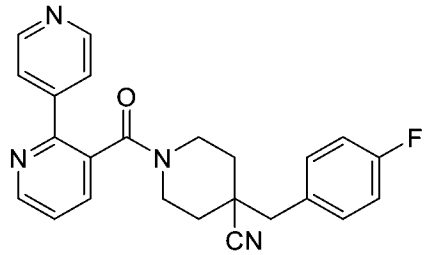
$$\text{螢光黃\%} = \frac{V_{基底外側} \times RFU_{基底外側}}{V_{頂側} \times RFU_{頂側} + V_{基底外側} \times RFU_{基底外側}} \times 100$$

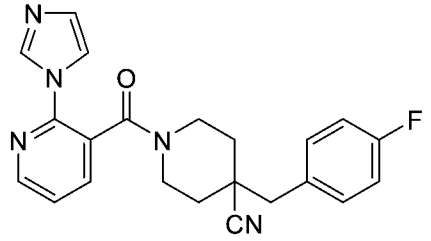
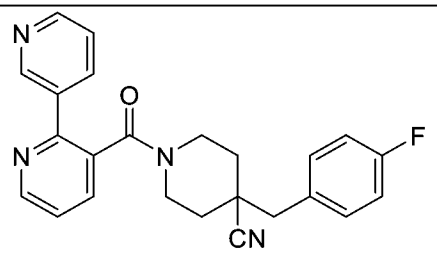
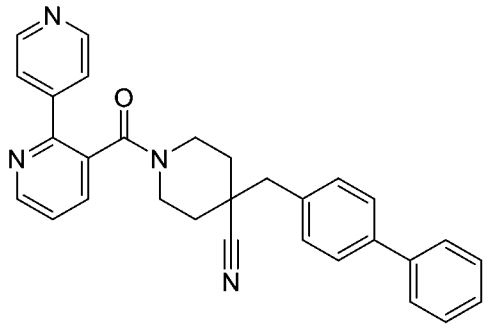
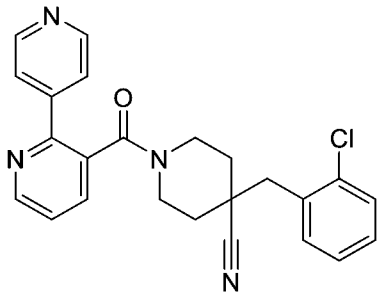
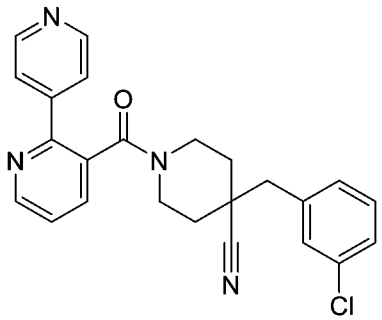
其中$RFU_{頂側}$及$RFU_{基底外側}$各自為頂側及基底外側孔中之螢光黃之相對螢光單位值；$V_{頂側}$及$V_{基底外側}$各自為頂側及基底外側孔之體積(0.075 mL及0.25 mL)。螢光黃%應小於2。

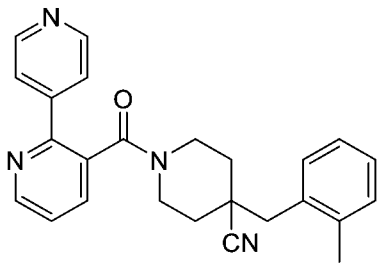
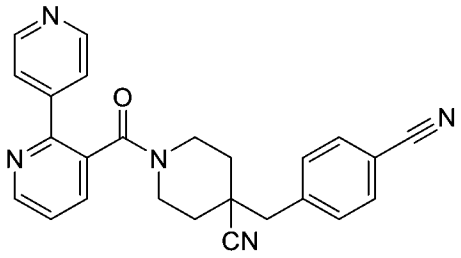
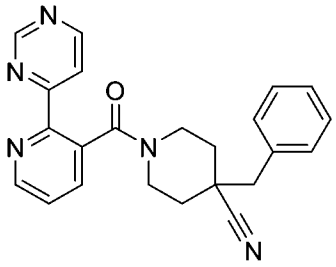
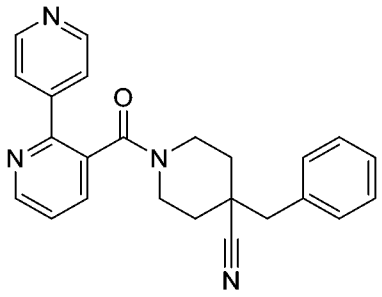
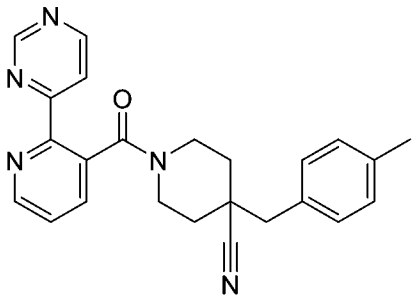
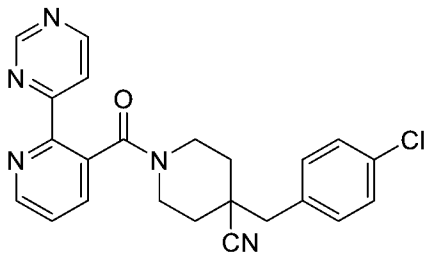
[0508] 於下表3中，A指示CYP46A1 IC_{50} < 0.1 μM，B指示CYP46A1 IC_{50} (μM)為0.1 μM至< 1.0 μM，且C指示CYP46A1 IC_{50} (μM) > 1.0 μM。

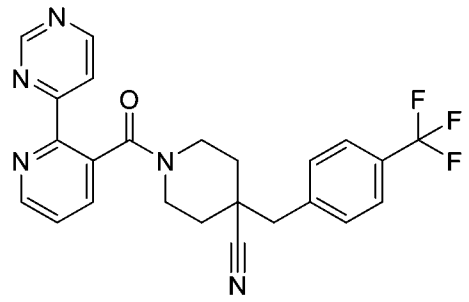
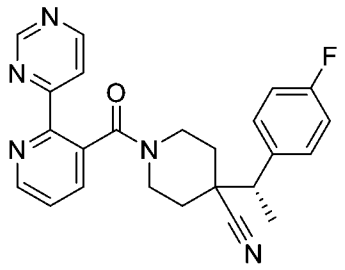
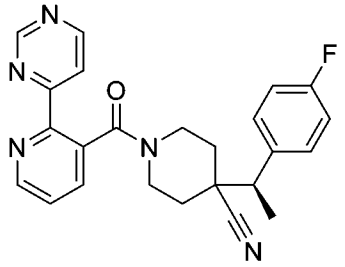
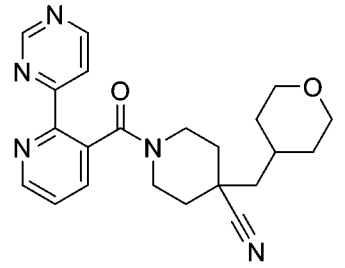
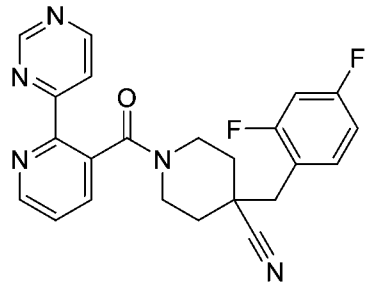
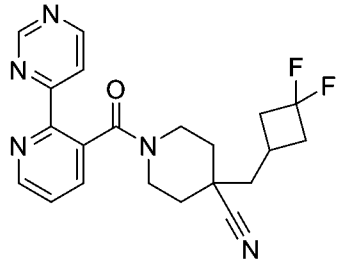
表3.示例性化合物之CYP46A1抑制活性資料。

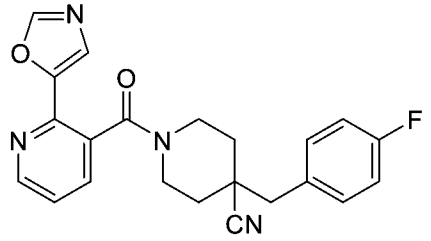
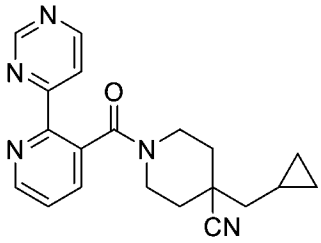
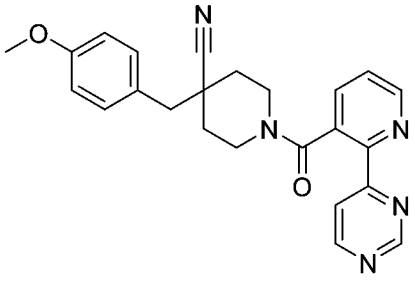
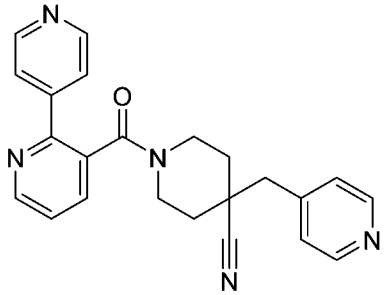
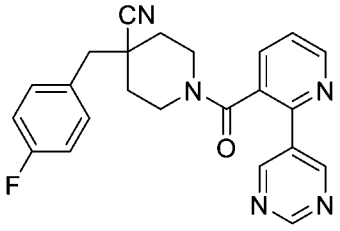
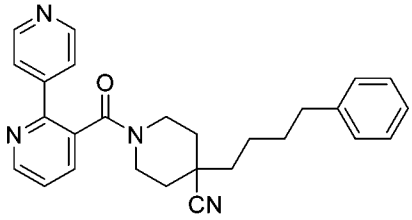
化合物編號	結構	IC_{50}
A6		A

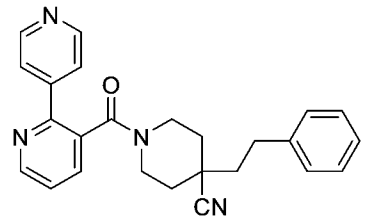
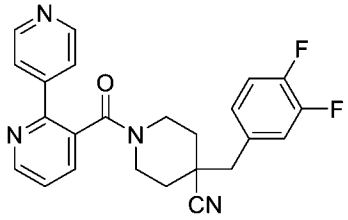
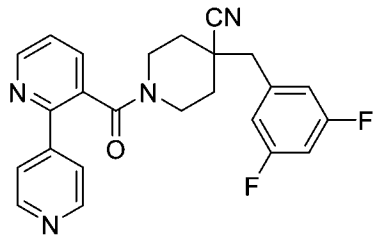
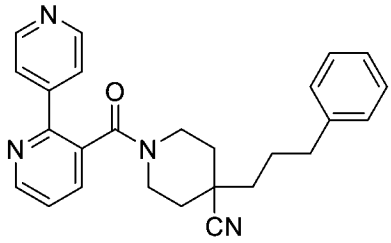
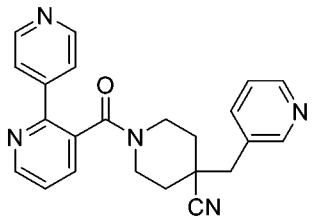
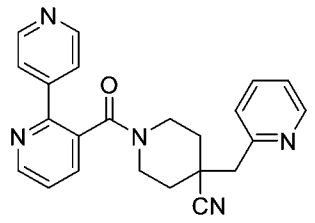
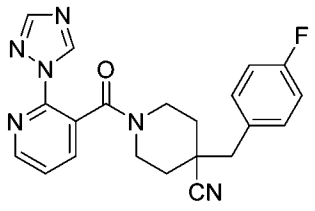
A10		A
A11		A
A12		A
A13		A
A14		A

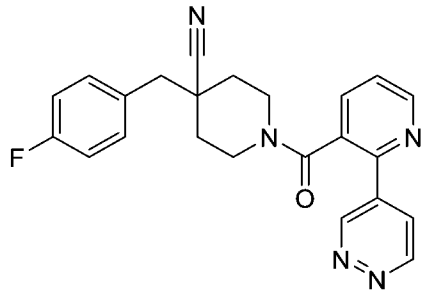
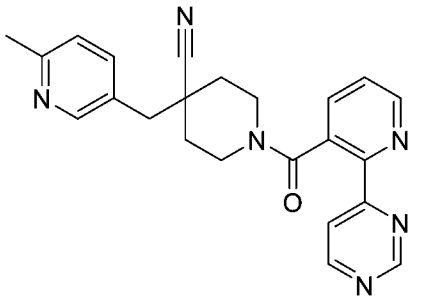
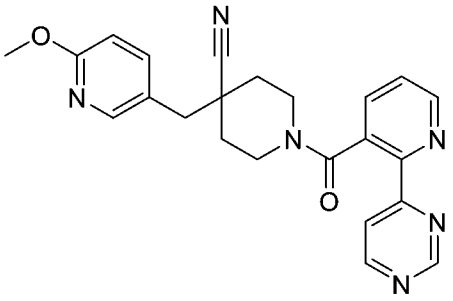
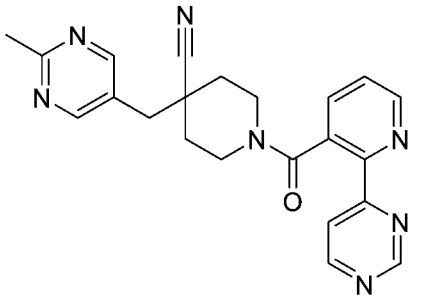
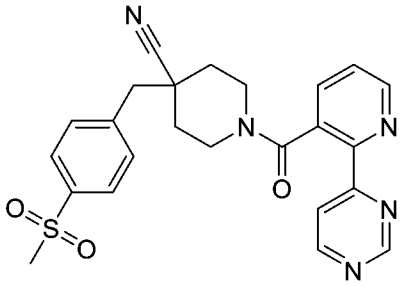
A16		C
A18		C
A19		A
A21		A
A22		A

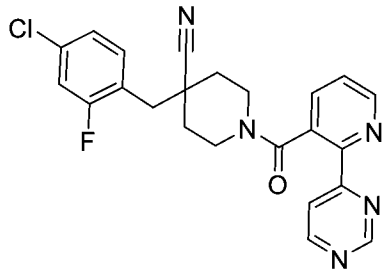
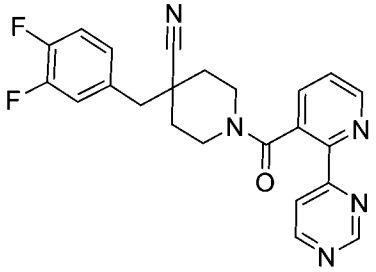
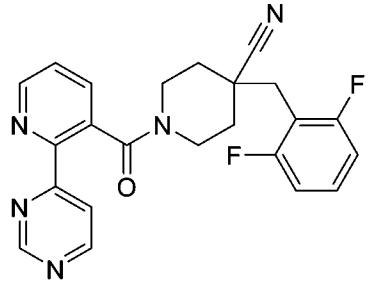
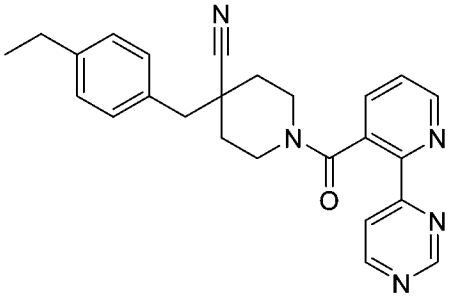
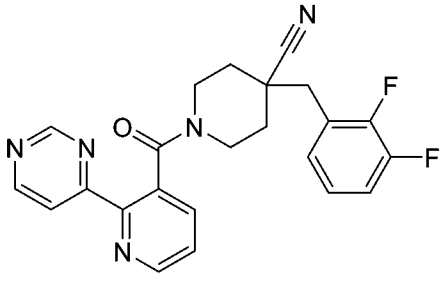
A25		A
A27		A
A31		A
A32		A
A35		A
A37		A

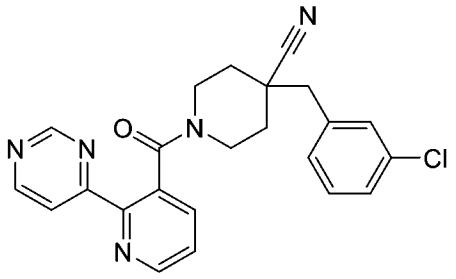
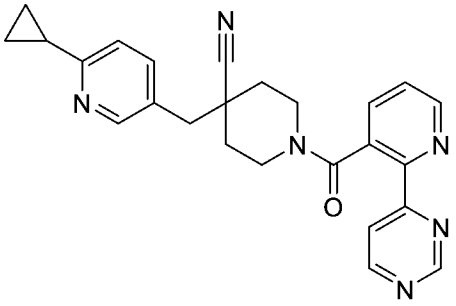
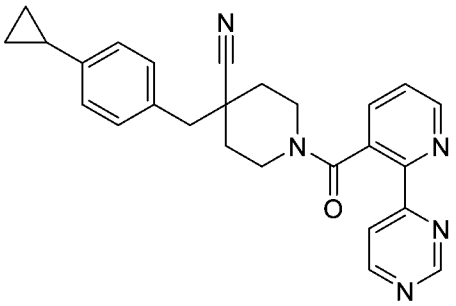
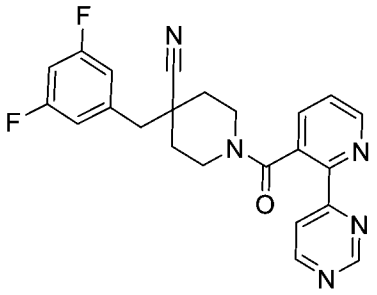
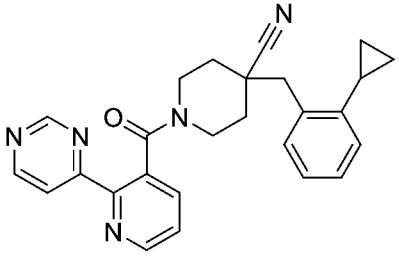
A40		A
A44		A
A45		A
A48		B
A51		A
A54		B

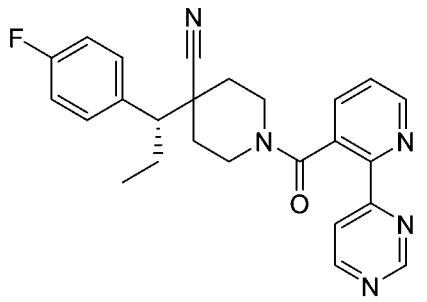
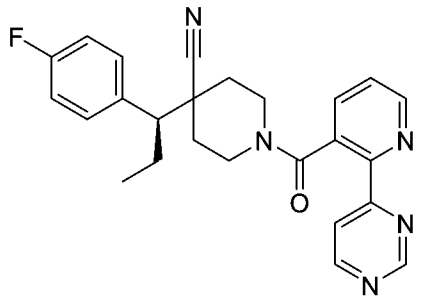
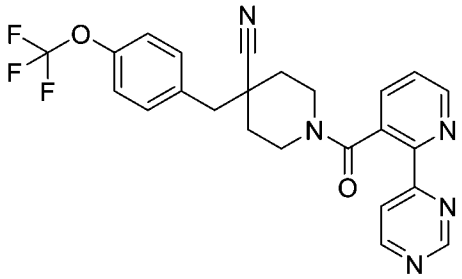
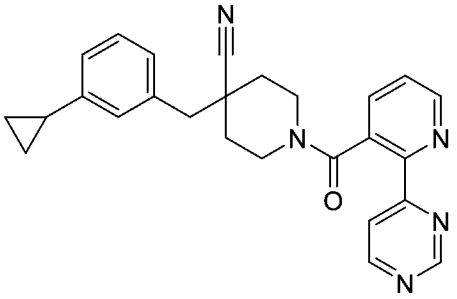
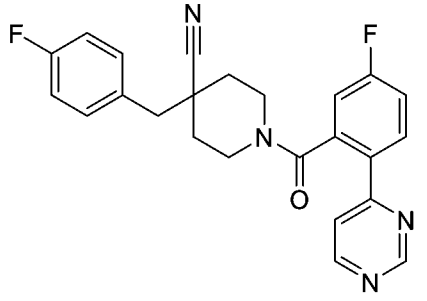
A56		B
A58		B
A63		A
A65		B
A66		B
A67		A

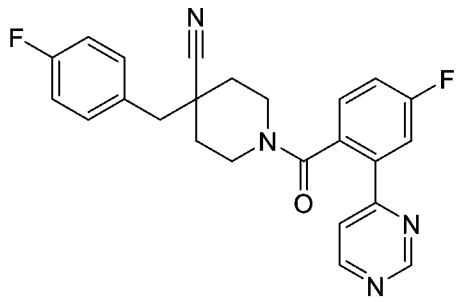
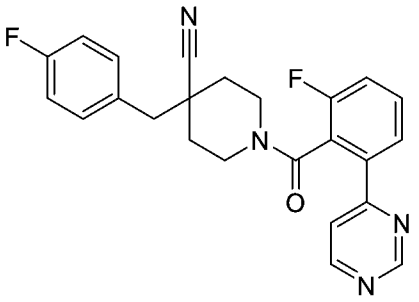
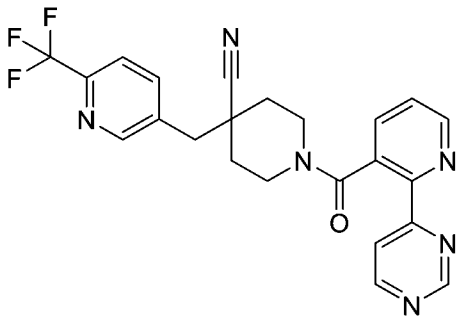
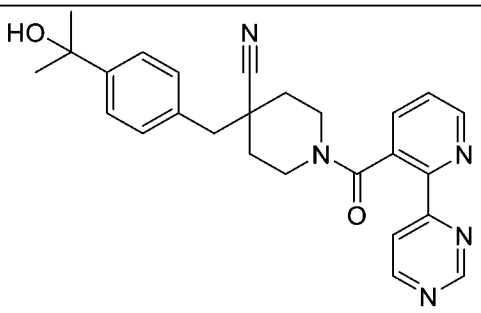
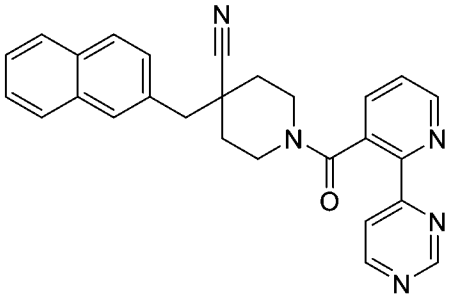
A68		B
A69		A
A70		A
A71		A
A72		B
A73		B
A74		C

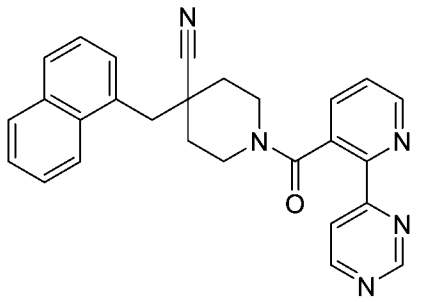
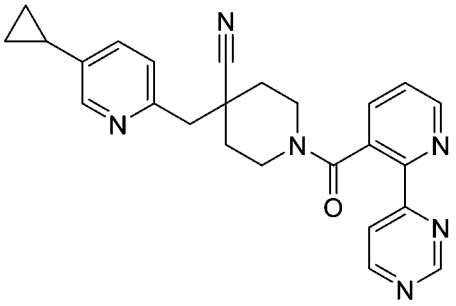
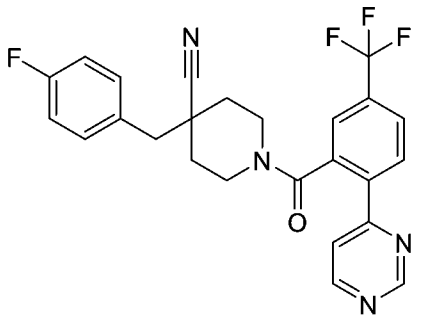
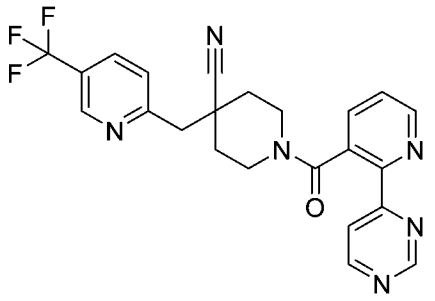
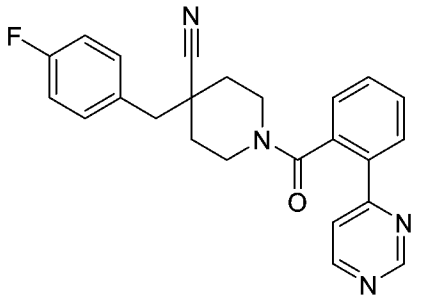
A200		C
A201		A
A202		A
A203		C
A204		B

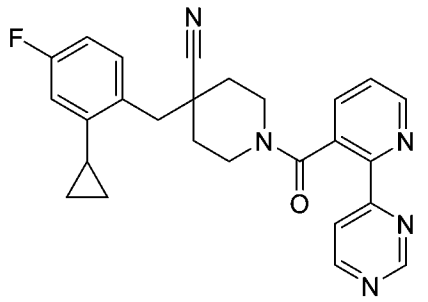
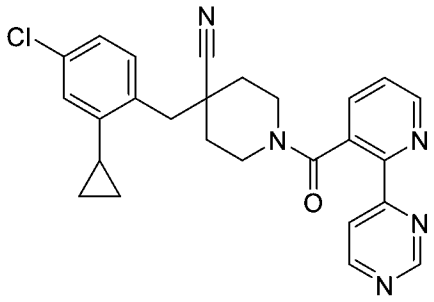
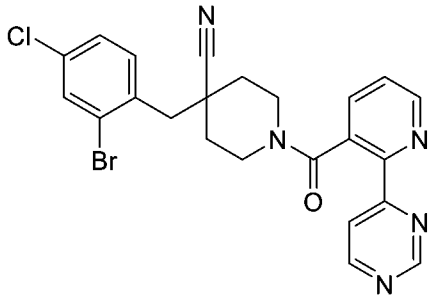
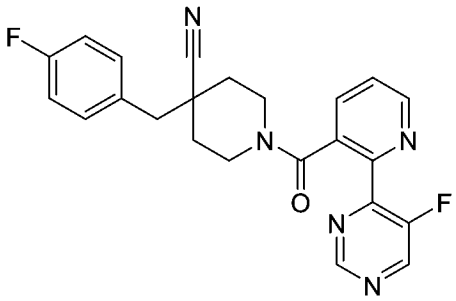
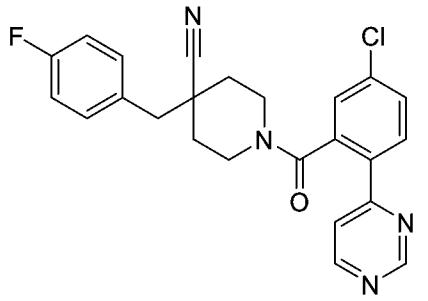
A205		A
A206		A
A207		A
A208		A
A209		A

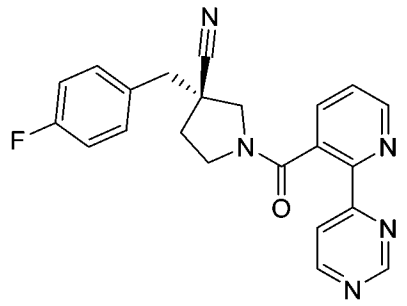
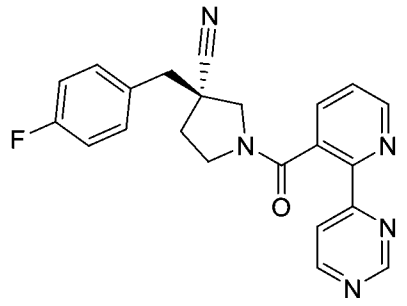
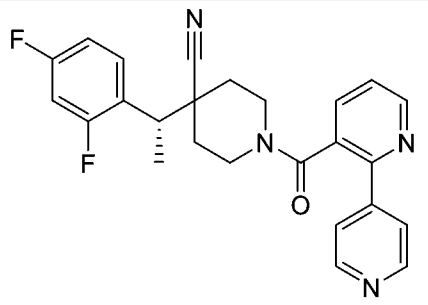
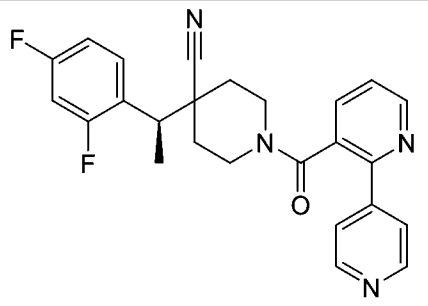
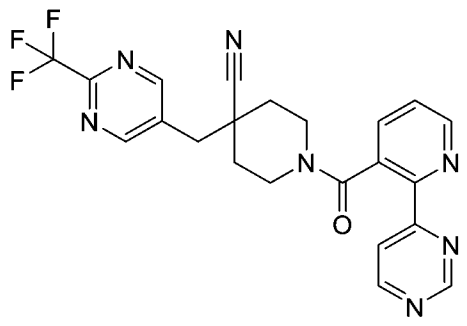
A210		A
A211		A
A212		A
A213		A
A214		A

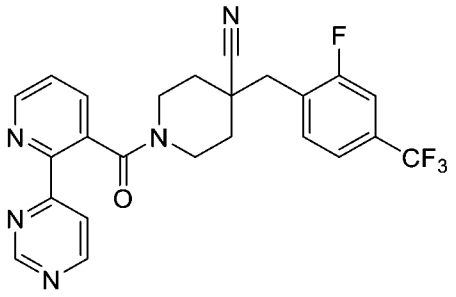
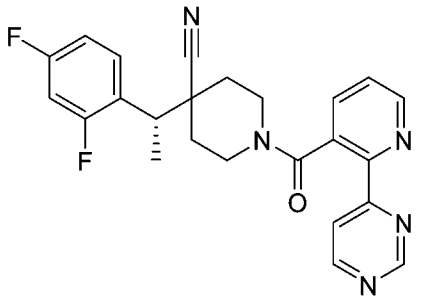
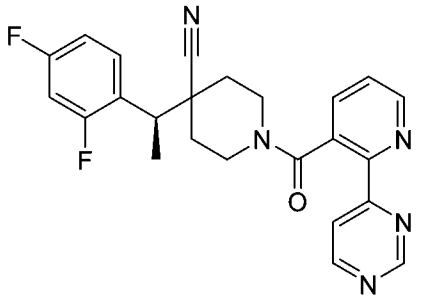
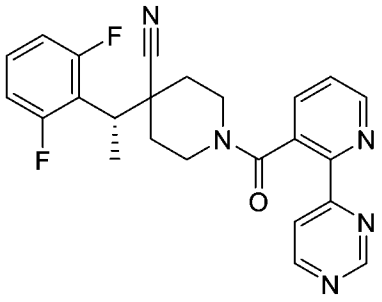
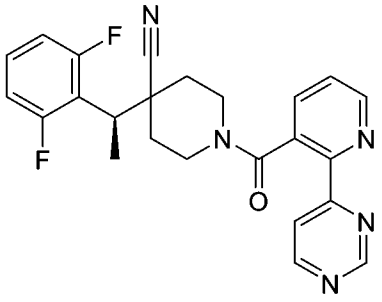
A215		A
A216		A
A217		A
A218		A
A219		A

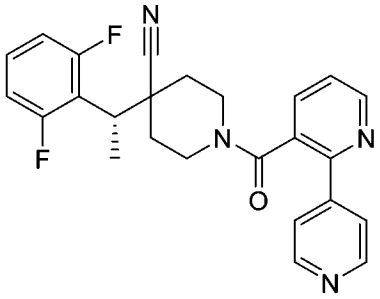
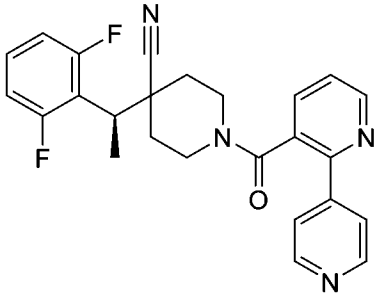
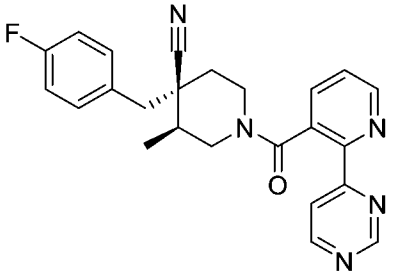
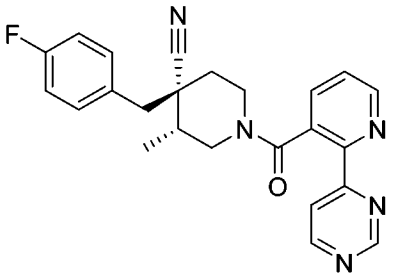
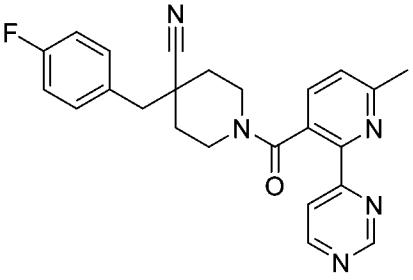
A220		A
A221		A
A222		B
A223		B
A224		A

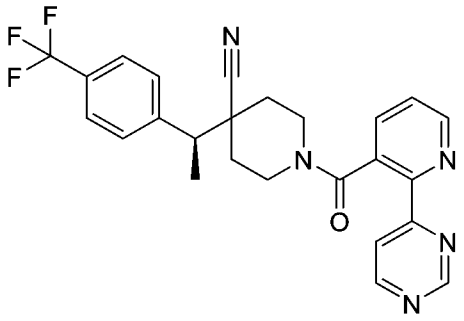
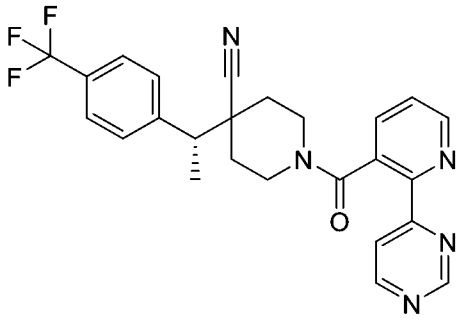
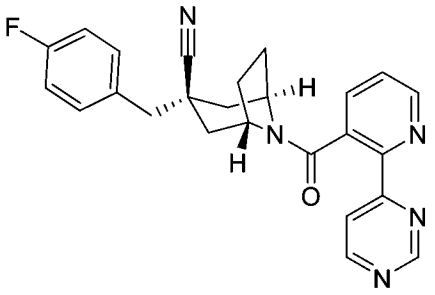
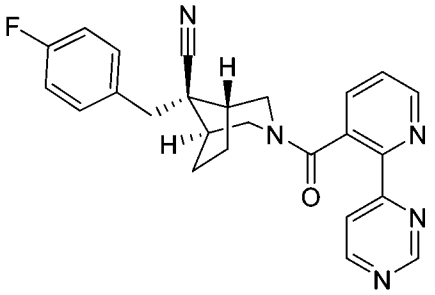
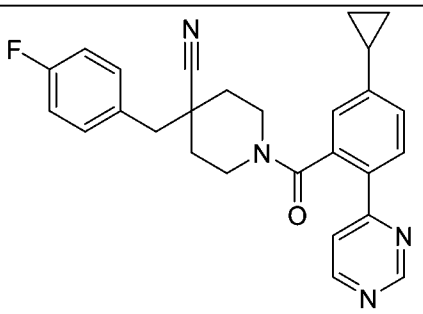
A225		A
A226		B
A227		A
A228		B
A229		A

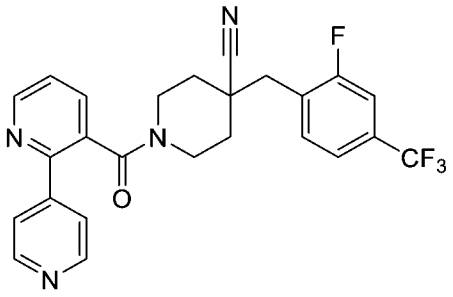
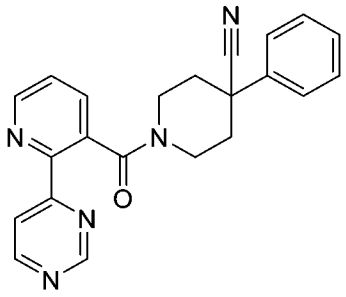
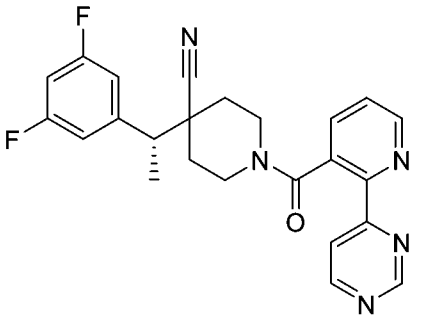
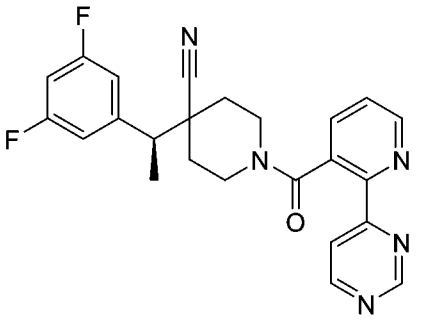
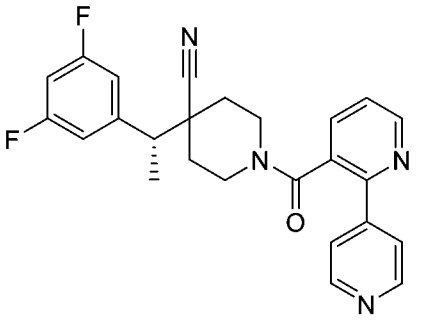
A230		A
A231		A
A232		A
A233		C
A234		A

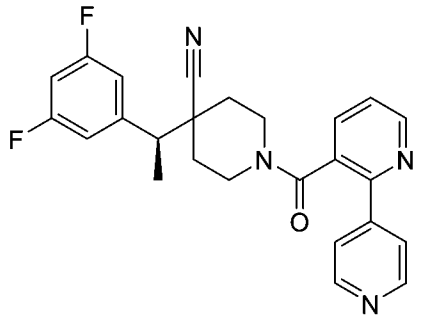
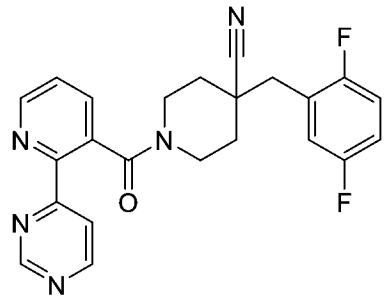
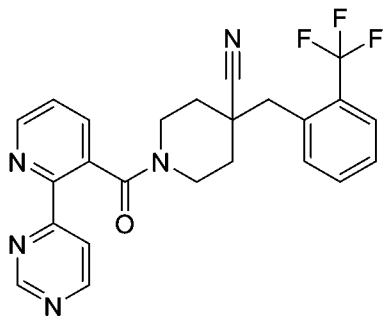
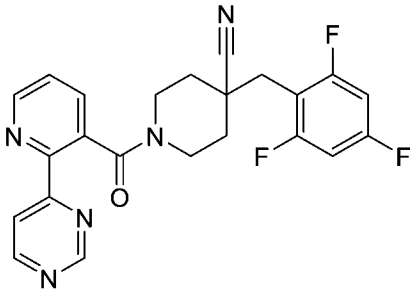
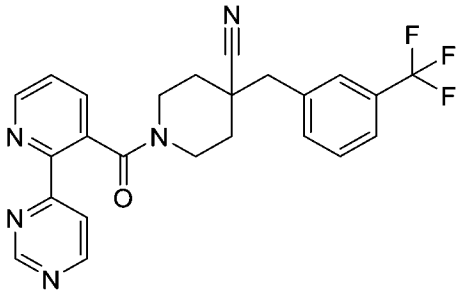
A235		C
A236		C
A237		A
A238		A
A239		C

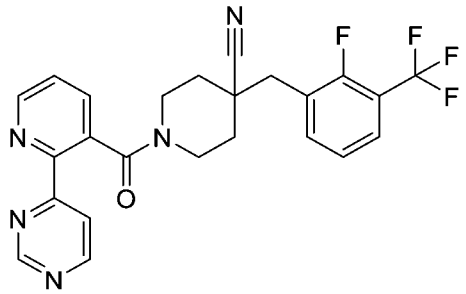
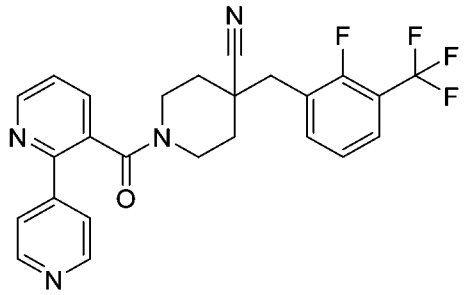
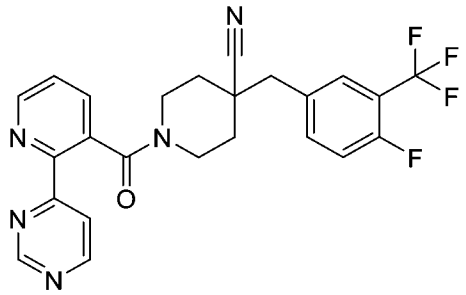
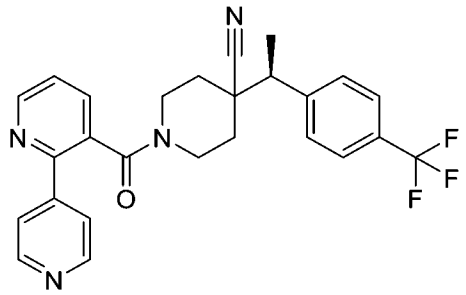
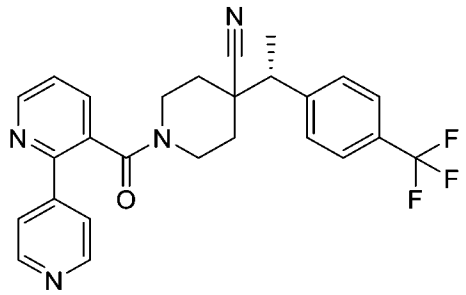
A240		A
A241		A
A242		A
A243		A
A244		A

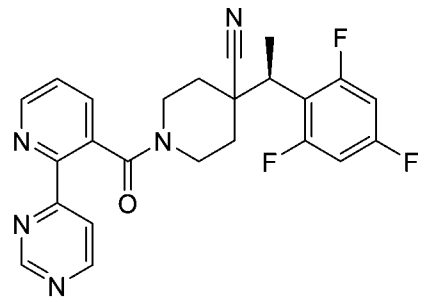
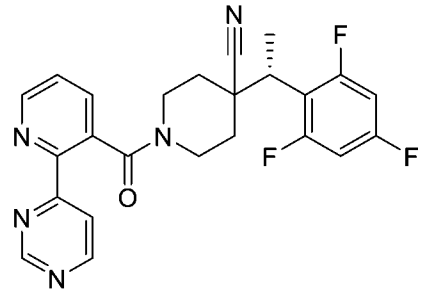
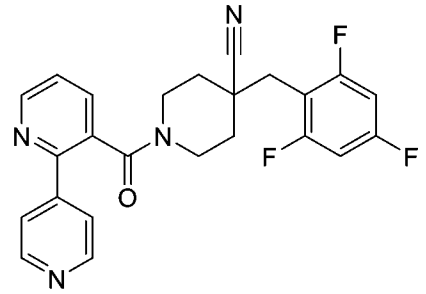
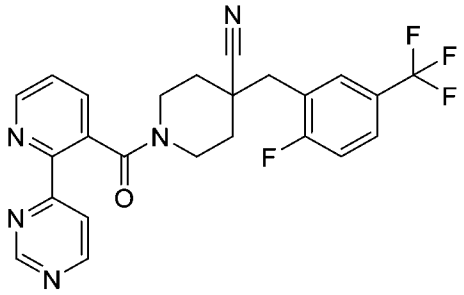
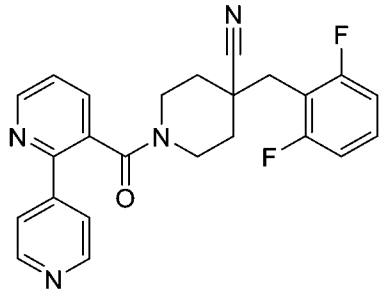
A245		A
A246		A
A247		A
A248		A
A249		C

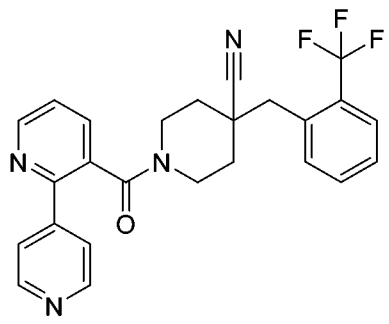
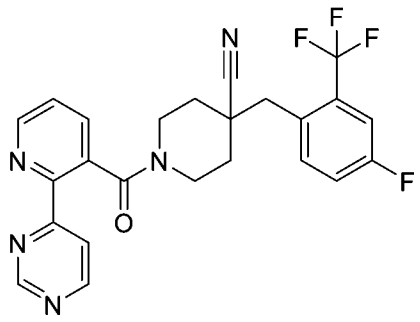
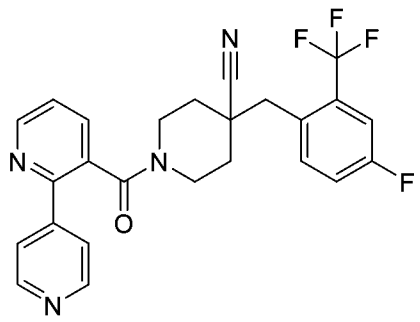
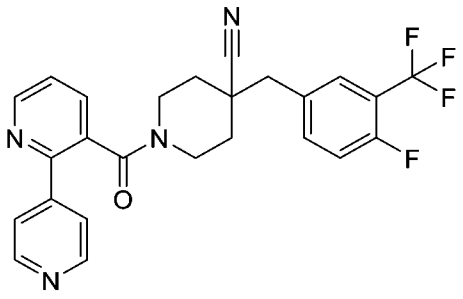
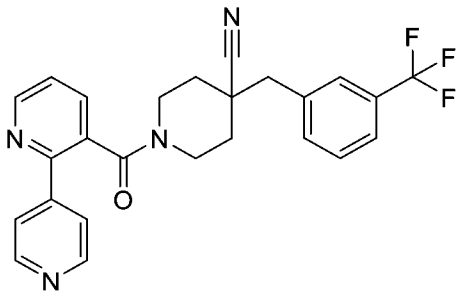
A250		A
A251		A
A252		B
A253		C
A254		A

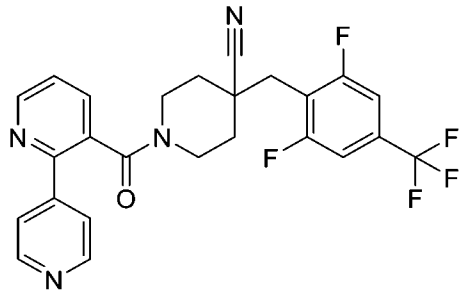
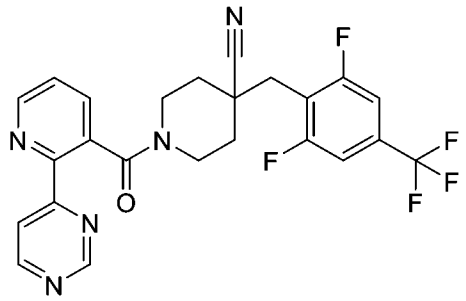
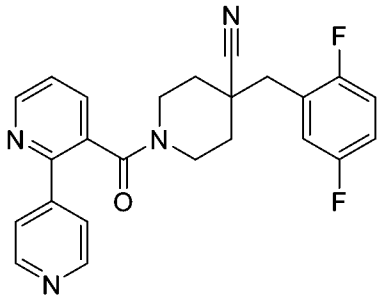
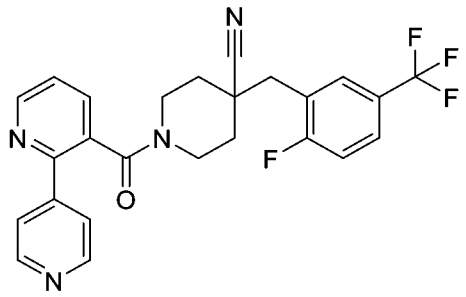
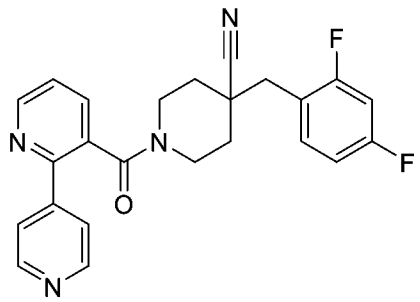
A255		A
A256		C
A257		A
A258		A
A259		A

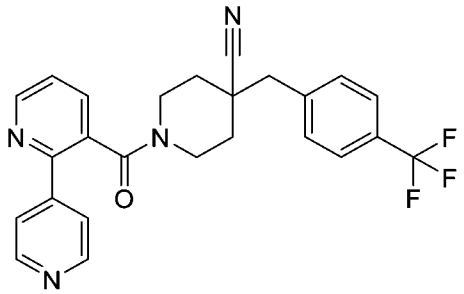
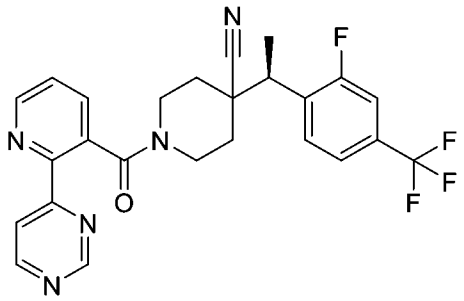
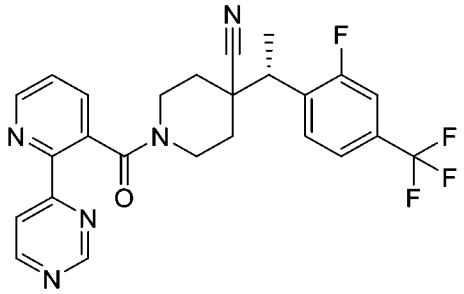
A260		A
A261		A
A262		A
A263		A
A264		A

A265		A
A266		A
A267		A
A268		A
A269		A

A270		A
A271		A
A272		A
A273		A
A274		A

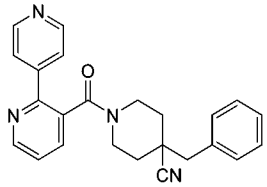
A275		A
A276		B
A277		A
A278		A
A279		A

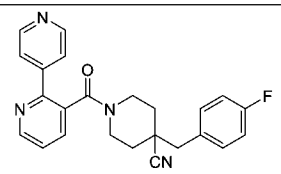
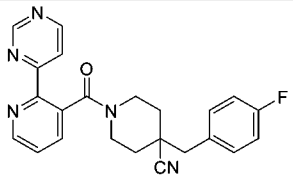
A280		A
A281		A
A282		A
A283		A
A284		A

A285		A
A286		A
A287		A

【0509】 選定化合物之人類肝細胞中之穩定性及跨MDCK-MDR1細胞單層之滲透性資料係於下**表4**中：

表4.示例性化合物之人類肝細胞穩定性及MDCK-MDR1細胞單層滲透性資料。

中間體	**結構**	**人類Hep Clint (mL/min/kg)**	**MDCK平均 Papp A:B (10^{-6} cm/s)**	**MDCK流出比率 (B:A/A:B)**
A32		<18	28	1.2

A14		<18	21	1.2
A6		<18	22	1.4

實例116.小鼠藥物動力學

【0510】 於小鼠藥物動力學(PK)研究中評價化合物A6。將該化合物以30 mg/kg向3隻雄性CD-1小鼠經口給藥，該化合物經調配成含於30%羥丙基β-環糊精中之溶液，其中給藥體積為5 ml/kg。在給藥後0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0及24小時時收集血漿樣品。於具有3隻小鼠/組之2個單獨組中，將化合物A6以30 mg/kg經口給藥及在給藥後0.5及2.0小時時收集血漿及腦樣品。該化合物具有0.96小時之$T_{1/2}$，10,700 ng/mL之Cmax及14,400 ng*h/mL之AUC。在0.25及2.0小時時之腦與血漿比率各自為0.39及0.41。

等效物及範圍

【0511】 於申請專利範圍中，除非相反指定或原本自上下文明顯，否則冠詞，諸如「一(a/an)」及「該」可意指一或超過一個。除非相反指定或原本自上下文明顯，否則若組成員中之一者、超過一者或所有於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關，則認為在組之一或多個成員之間包含「或」之申請專利範圍或描述為滿足的。本發明包含實施例，其中確切地該組之一個成員於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關。本發明包含實施例，其中該組成員中之超過一者或所有於給定產物或製程中存在、採用或原本與給定產物或製程相關。

【0512】 此外，本發明涵蓋所有變型、組合及排列，其中將來自所列請求項中之一或多者之一或多個限制、要素、條項、及描述術語引入另一請求項中。例如，從屬於另一請求項之任何請求項可經修改以包含從屬於相同基本請求項之任何其他請求項中發現之一或多個限制。在要素係呈列表(例如，以馬庫什群組形式)呈現之情況下，亦揭示該等要素之各子組，及可自該組移除任何要素。應瞭解，一般而言，在本發明或本發明之態樣被稱作包含特定要素及/或特徵之情況下，本發明或本發明之態樣之某些實施例由此等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡明之目的，本文中尚未明確以此等言語闡述彼等實施例。亦應注意，術語「包含(comprising)」及「含有(containing)」意欲係開放性且許可納入另外要素或步驟。在給定範圍之情況下，包含端點。此外，除非另有指定或原本自上下文及一般技術者之理解明顯，否則表示為範圍之值可假設在本發明之不同實施例中該指定範圍內之任何特定值或子範圍，至該範圍之下限之單位之十分之一，除非上下文另有明確指定。

【0513】 本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他出版物，其所有係以引用的方式併入本文中。若在併入之參考文獻中之任一者與本說明書之間存在衝突，則以本說明書為準。此外，落入先前技術內之本發明之任何特定實施例可自申請專利範圍中之任一者或多者明確排除。因為此等實施例被視作為一般技術者已知，所以其可被排除，即使本文中未明確闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何申請專利範圍排除，無論是否與先前技術之存在相關。

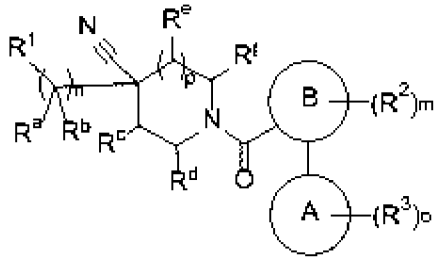
【0514】 熟習此項技術者將知曉或能使用不超過常規實驗確定本文中所述之特定實施例之許多等效物。本文中所述之本發明實施例之範圍不

意欲受限於以上描述，而是係如隨附申請專利範圍中所闡述。一般技術者應瞭解，可在不背離如下列申請專利範圍中所定義之本發明之精神或範圍下作出此描述之各種變化及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)，

其中：

R^1係選自由C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、3至7員雜環基、及5至10員雜芳基組成之群，其中R^1視情況經1、2、3或4個R^4實例取代；

R^a及R^b各獨立地選自由H、鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^a及R^b可與其所連接之碳一起形成C_3-C_7環烷基；

R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基組成之群；或R^c及R^e可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或R^d及R^f可與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；

各R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、及3至7員雜環基；

各R^5係獨立地選自H及C_1-C_6烷基；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、及C_1-C_6鹵烷氧基；

各R^3係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-

$N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_7環烷基、及C_1-C_6鹵烷氧基；

A為5至6員含氮雜芳基；

B係選自C_6-C_{10}芳基及5至6員雜芳基；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3或4；

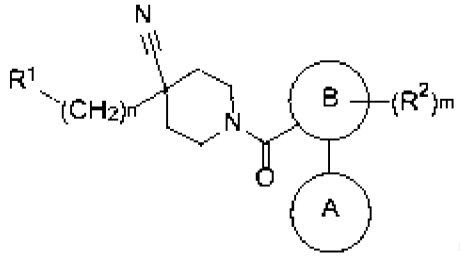
o為0、1、2或3；且

p為0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中：

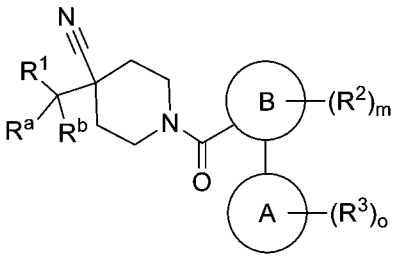
a) 該式I化合物為式I-a之化合物：



(I-a)，

或其醫藥上可接受之鹽；

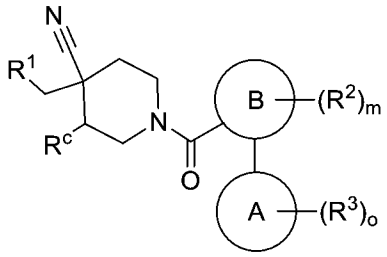
b) 該式I化合物為式I-b之化合物：



(I-b)，

或其醫藥上可接受之鹽；

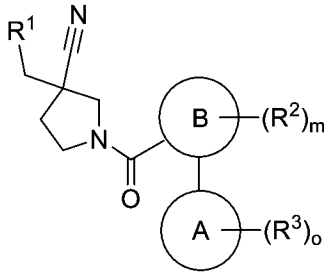
c) 該式I化合物為式I-c之化合物：



(I-c)，

或其醫藥上可接受之鹽；

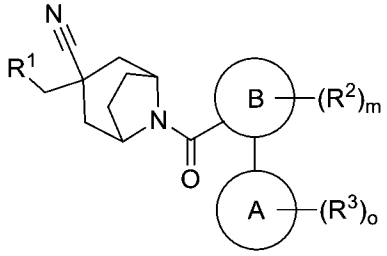
d) 該式I化合物為式I-d之化合物：



(I-d)，

或其醫藥上可接受之鹽；

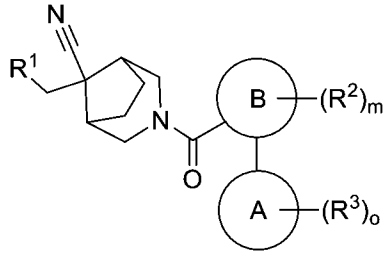
e) 該式I化合物為式I-e之化合物：



(I-e)，

或其醫藥上可接受之鹽；或

f) 該式I化合物為式I-f之化合物：



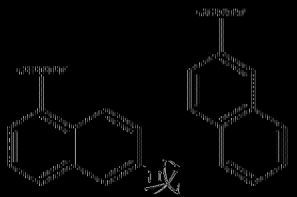
(I-f)，

或其醫藥上可接受之鹽。

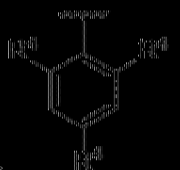
【請求項3】

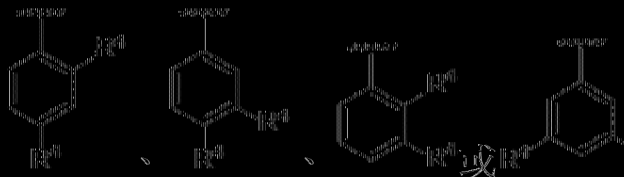
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) R^1為經取代之C_6-C_{10}芳基；b) R^1為未經取代之C_6-C_{10}芳基；

c) R^1為  或  ；

d) 其中R^1為，其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、-$N(R^5)_2$、-$S(O)_2R^5$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；其中各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基；且q為0、1、2或3；

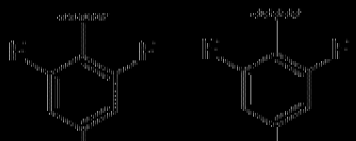
c) R^1為  ；

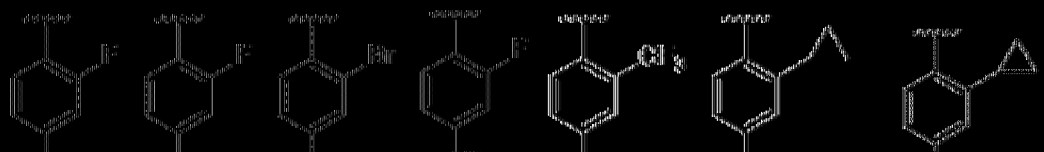
f) R^1為  ；

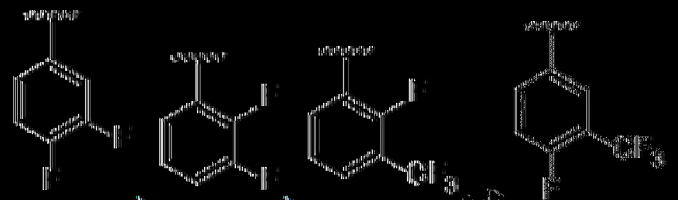
g) R^1為  ；

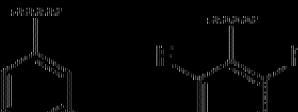
h) R^1為  ；

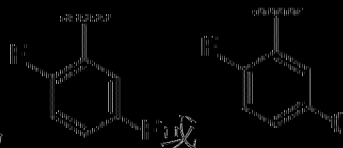
i) R^1為  ；

j) 其中R^1為  ；

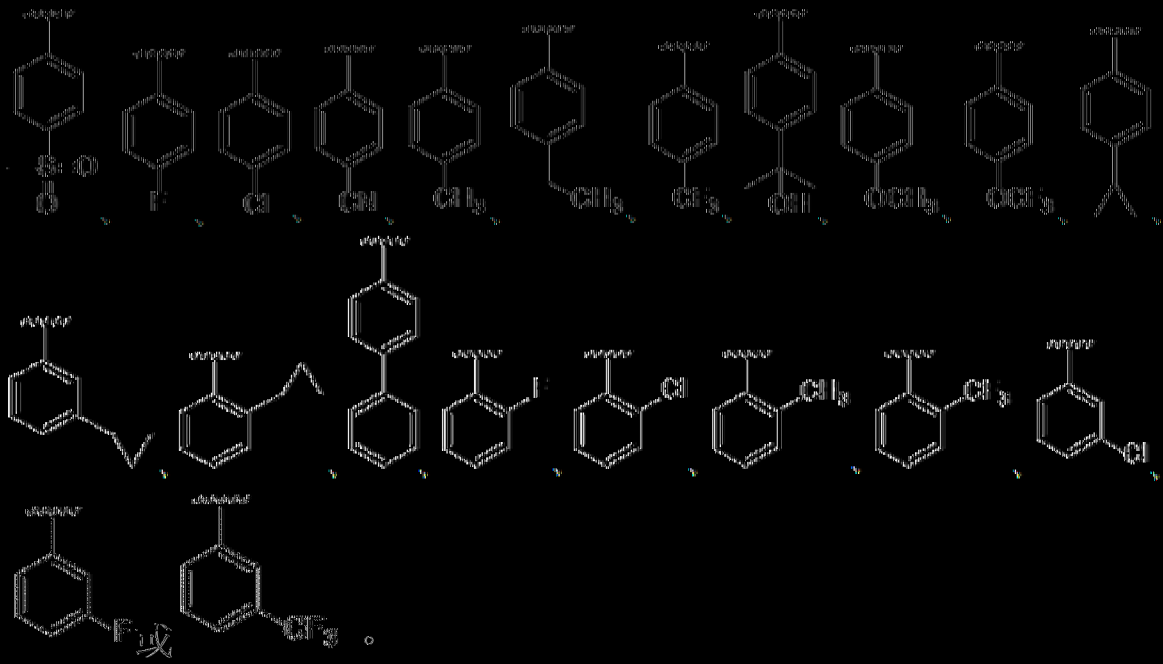
k) R^1為  ；

l) R^1為  ；

m) R^1為  ；

n) R^1為  ；或

o) R^1為：



[請求項4]

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) R^1為經取代之5至10員雜芳基；

b) R^1為未經取代之5至10員雜芳基；

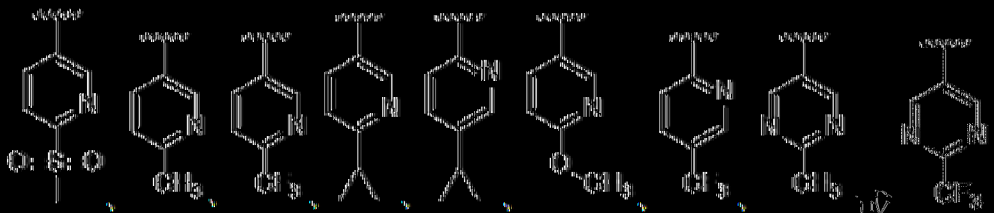
c) R^1為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒𠯿基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧

啶基、吡啉基、三啉基、四啉基、四唑基、氮雜環辛四烯基(azocinyl)、二噻啉基或噁啉基；

d) R^1為吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嗒啉基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或吡啉基；

c) R^1為  ，其中各X獨立地為CH或N，其中該CH之H可經一或多個R^4實例取代；其中各R^4獨立地為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-N(R^5)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7環烷基、或3至7員雜環基；且各R^5獨立地為H或C_1-C_6烷基；

f) R^1為：



或

；或

g) R^1為  。

[請求項5]

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) R^1為經取代之C_3-C_7環烷基；



b) R^1為  ；或

c) R^1為未經取代之C_3-C_7環烷基；



d) R^1為  ；或

e) R^1為環丙基或環丁基。

【請求項6】

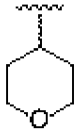
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) R^1為經取代之3至7員雜環基；

b) R^1為未經取代之3至7員雜環基；

c) R^1為四氫呋喃、四氫哌喃、吡咯啶、哌啶、哌嗪、二氧戊環(dioxolane)、二噁烷、硫代嗎啉、或二噻烷(dithiane)；

d) R^1為四氫呋喃或四氫哌喃；或

e) R^1為  。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) 各R^4獨立地為經取代之C_1-C_6烷基、經取代之C_1-C_6烷氧基、或經取代之C_3-C_7環烷基；

b) 各R^4獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基、未經取代之C_1-C_6烷氧基、或未經取代之C_3-C_7環烷基；

c) 各R^4獨立地為鹵基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基；

d) 各R^4獨立地為鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、或C_6-C_{10}芳基；

e) 各R^4獨立地為鹵基、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$C(CH_3)_2OH$或-C_6H_5；或

f) 各R^4獨立地為Cl、F、Br或I。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) n為4；

b) n為3；

c) n為2；

d) n為1；或

e) n為0。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) n為1，且R^a為C_1-C_6烷基及R^b為H；

b) n為1，且R^a為乙基及R^b為H；

c) n為1，且R^a為甲基及R^b為H；或

d) n為1，且R^a及R^b與其所連接之碳一起形成環丙基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) p為2；

b) p為1；或

c) p為0。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) p為1，且R^c、R^d、R^e及R^f為H；

b) p為1，R^c為甲基，且R^d、R^e及R^f為H；

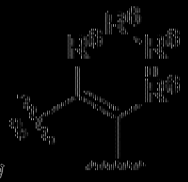
c) p為1，R^c及R^c為H，且R^d及R^f與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；

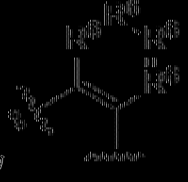
d) p為1，R^d及R^f為H，且R^c及R^e與其所連接之碳一起形成C_1-C_3伸烷基橋；或

e) p為0，且R^c、R^d及R^f為H。

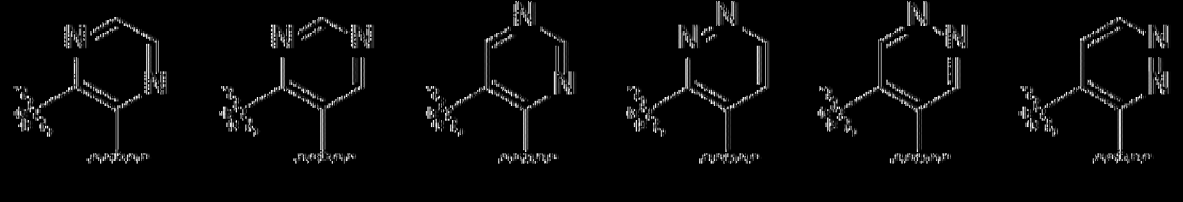
[請求項12]

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

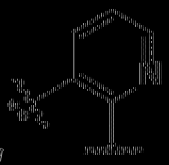
a) B為  ；其中各R^6獨立地為N或CR^{6a}，其中R^{6a}為H或R^2；且**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點；

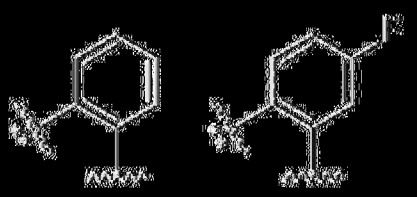
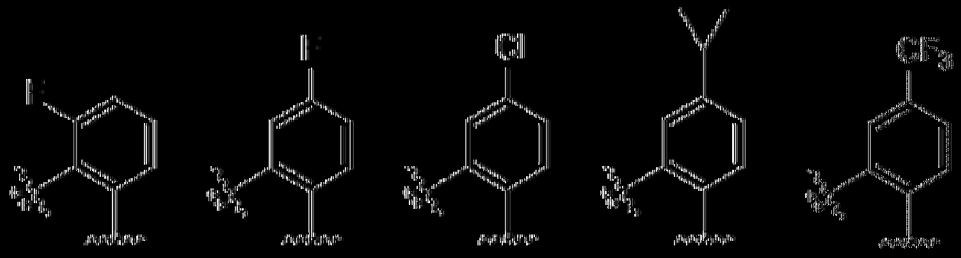
b) B為  ；其中多至兩個R^6可為N且R^6之其他出現為CH；且**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點；

c) B為：



或 ；其中**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點；

d) B為  ；其中**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點；或

c) B為  、  、 、 、 或 ；

其中**為連接至羰基之點，且*為連接至A之點。

[請求項13]

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

a) m為1；或

b) m為0。

[請求項14]

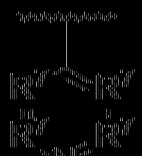
如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2為鹵基、-CN、-OH、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、環丙基、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、或$-OCH_2CF_3$。

[請求項15]

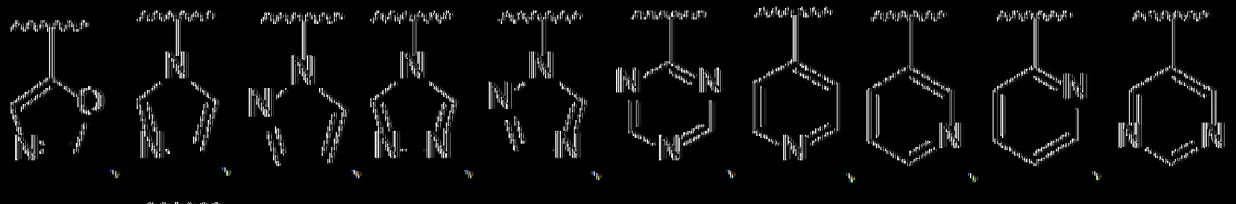
如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

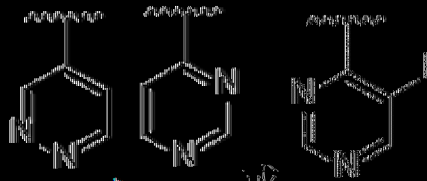
a) A為吡啶基、吡啉基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四嗪基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、或噻唑基；

b) A為吡啶基、噁唑基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、嘧啶基、或三嗪基；

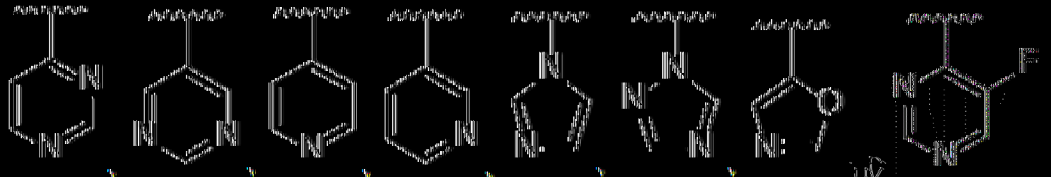
c) A為  ；其中各R^7獨立地為N或CH，其中多至兩個R^7可為N且R^7之其他出現為CH，其中該CH之H可經R^3取代；

d) A為：



或  ；或

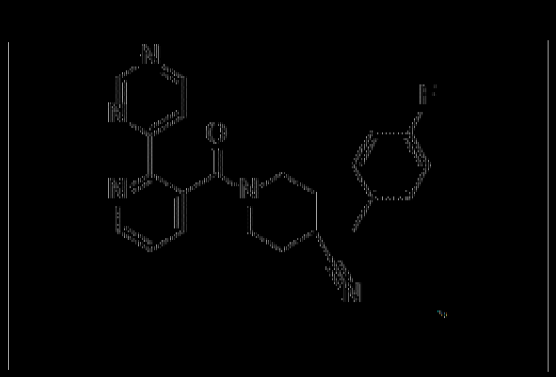
e) A為：

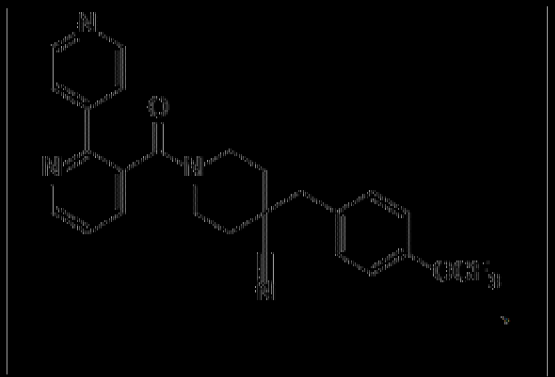


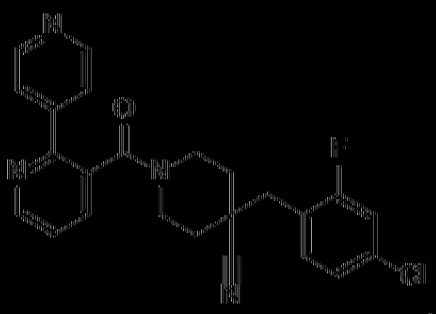
或  。

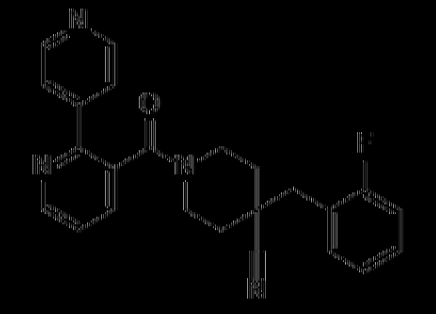
[請求項16]

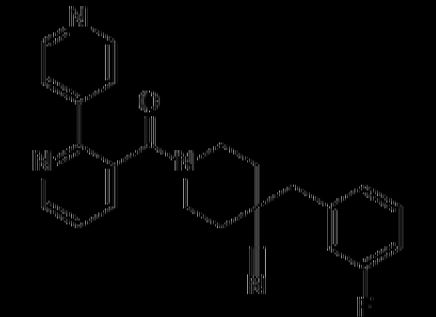
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



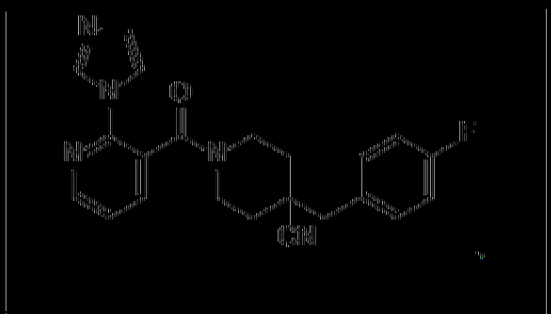




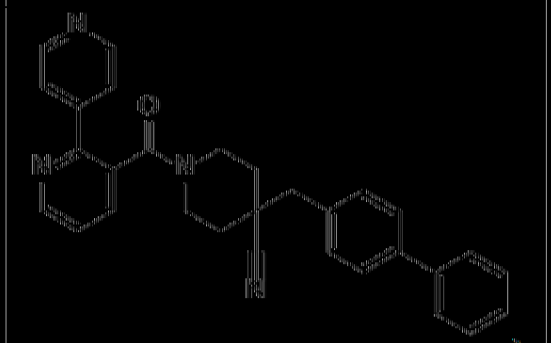


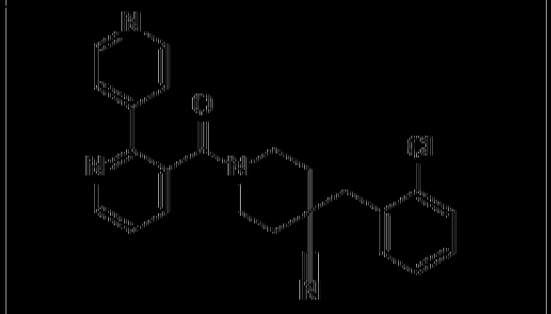


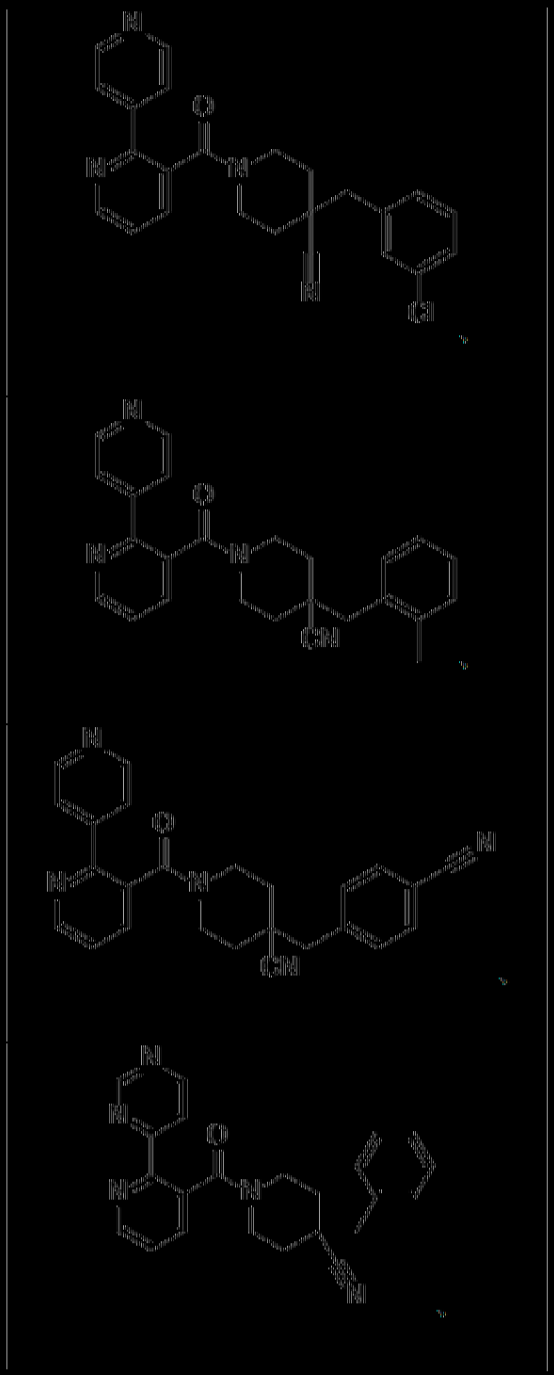


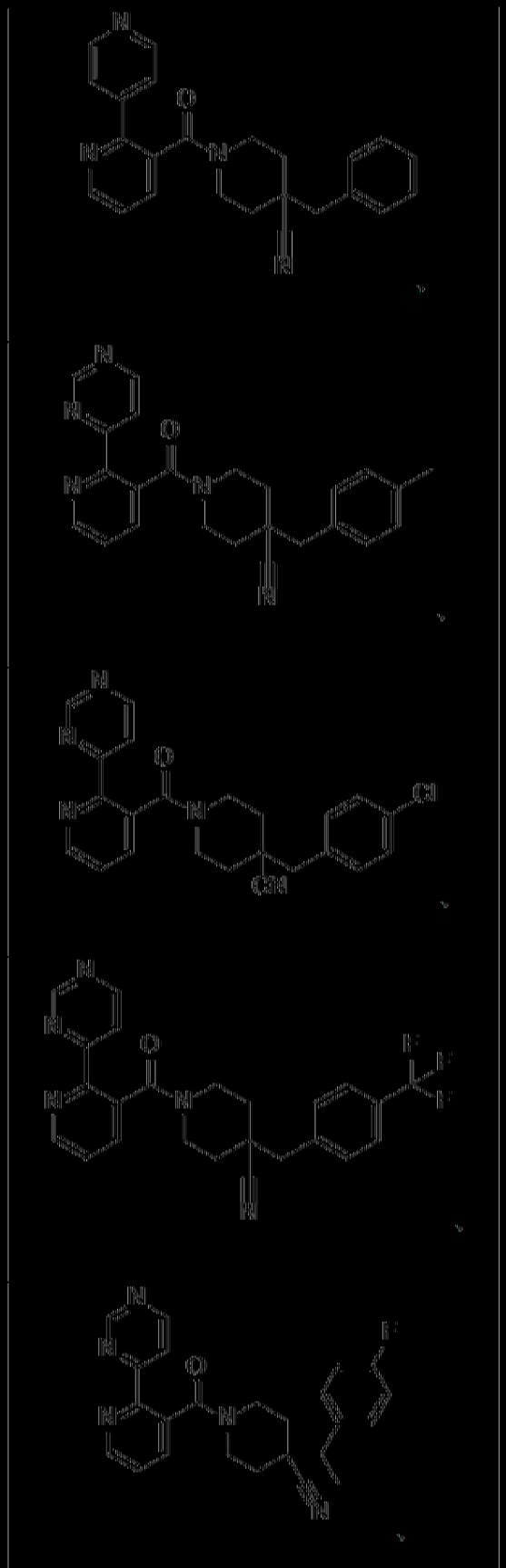


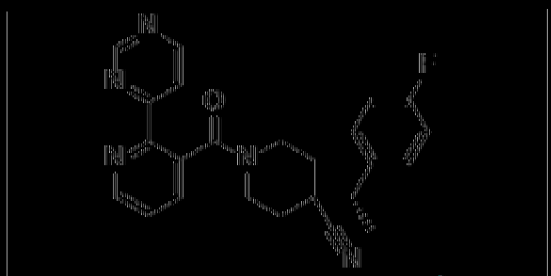


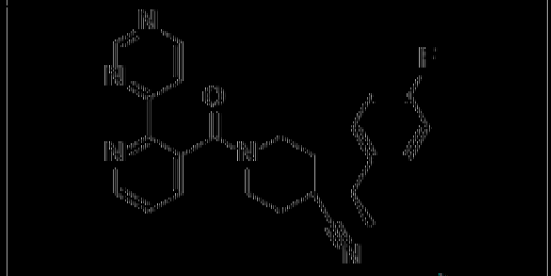


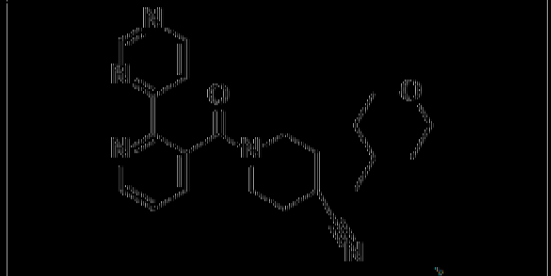


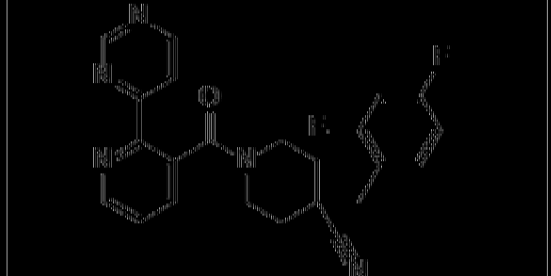




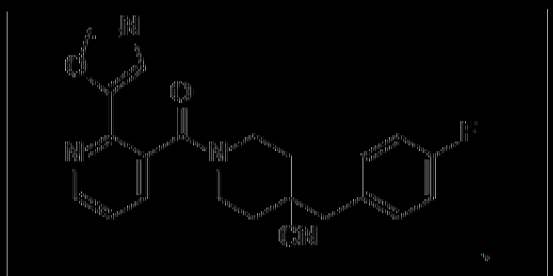






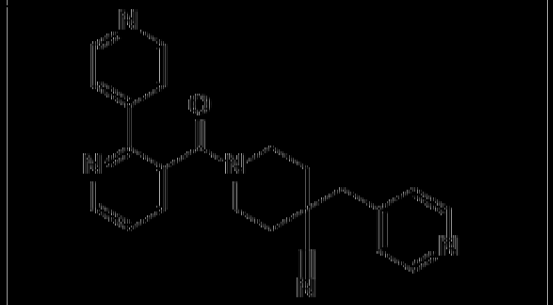


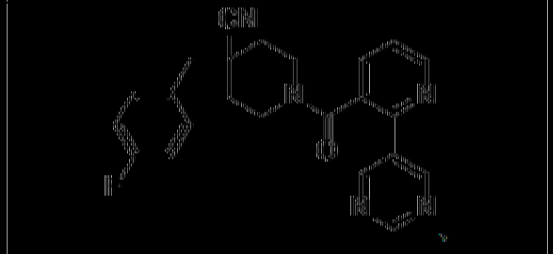


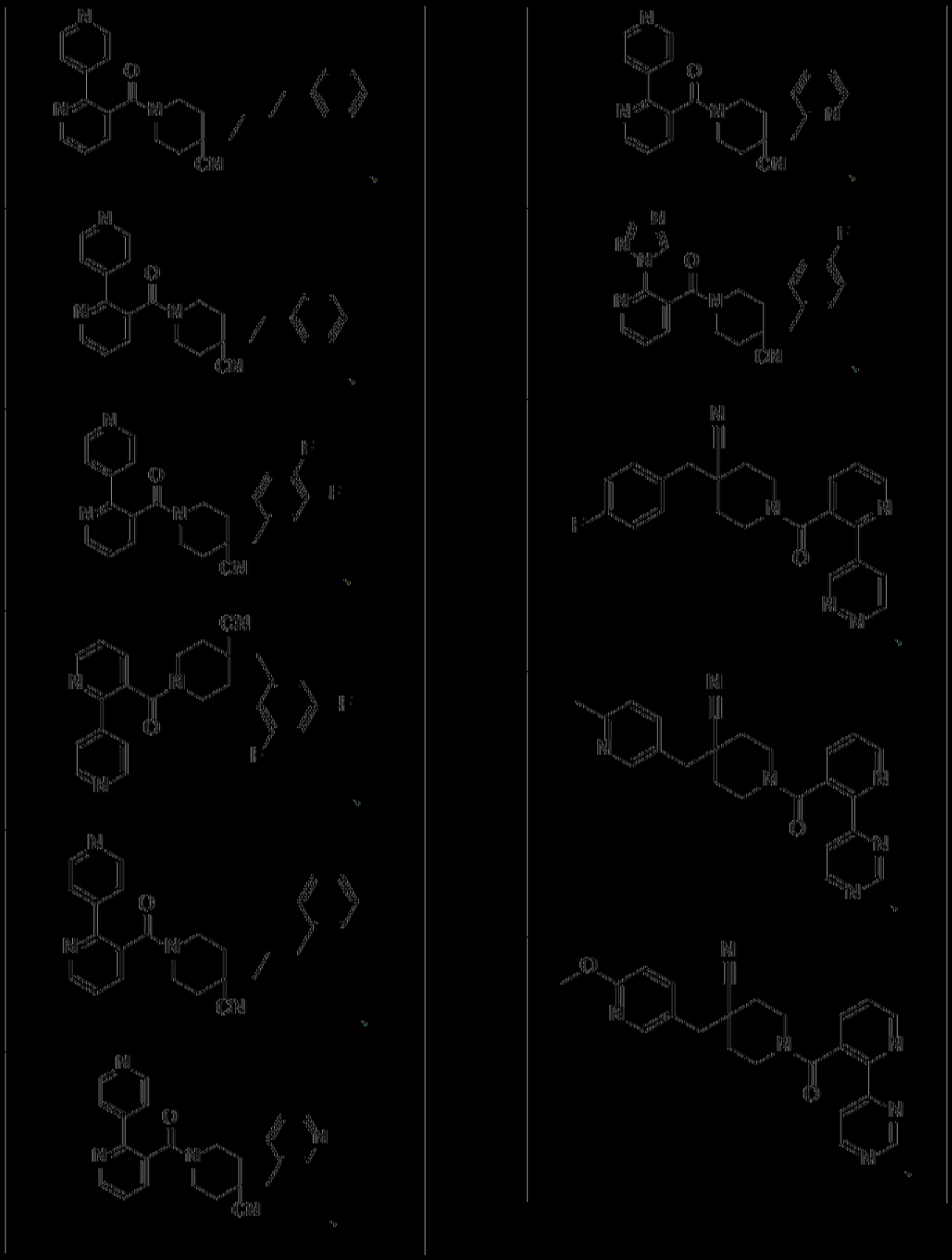




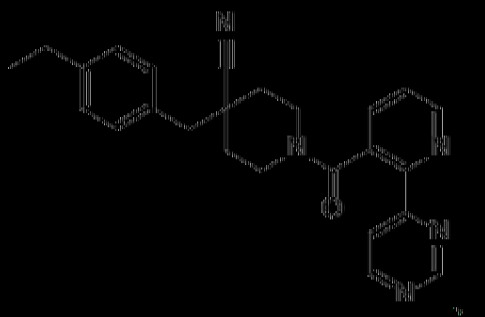


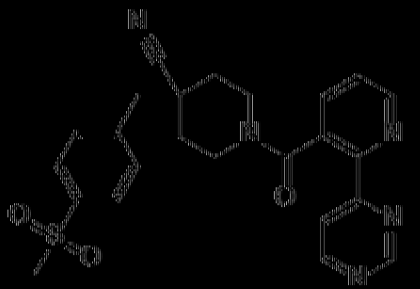




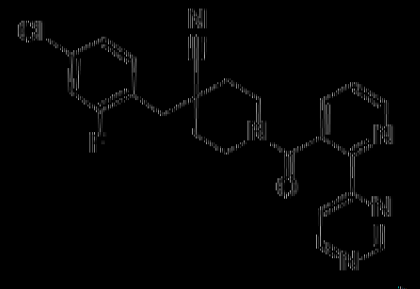


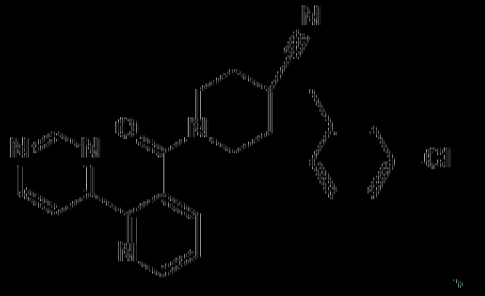


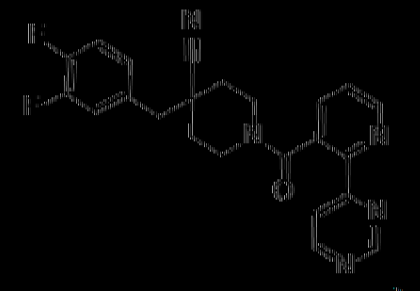




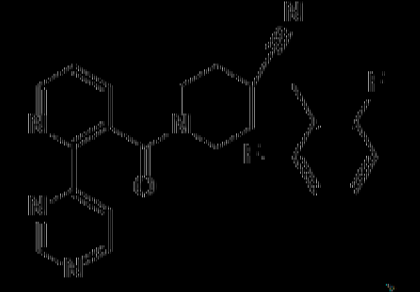


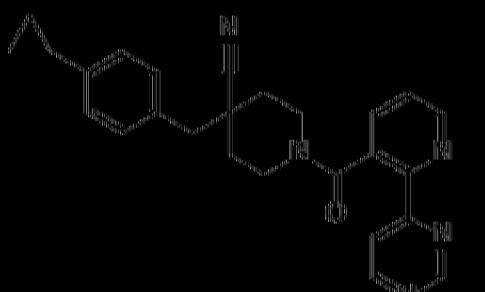


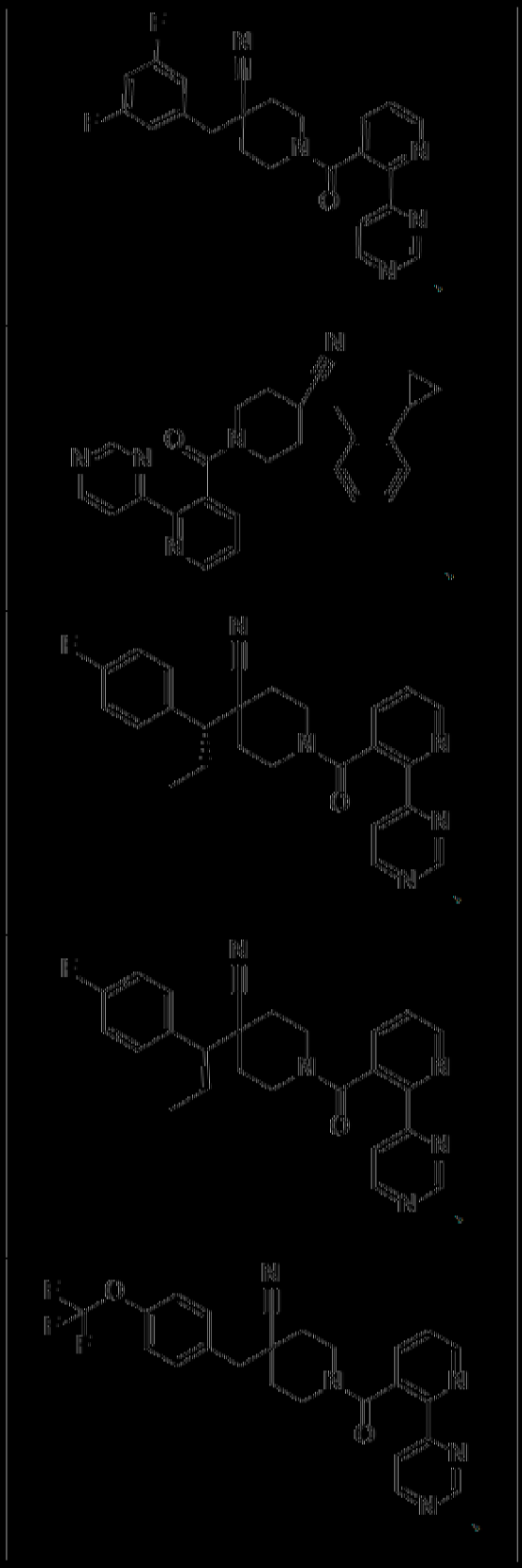


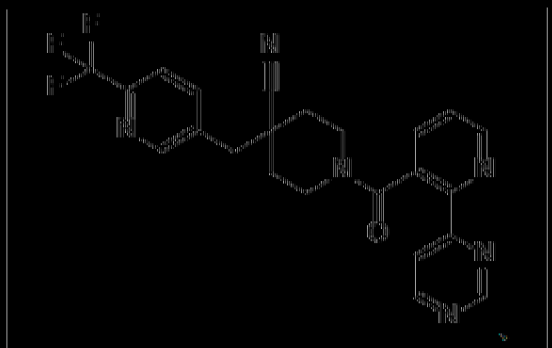


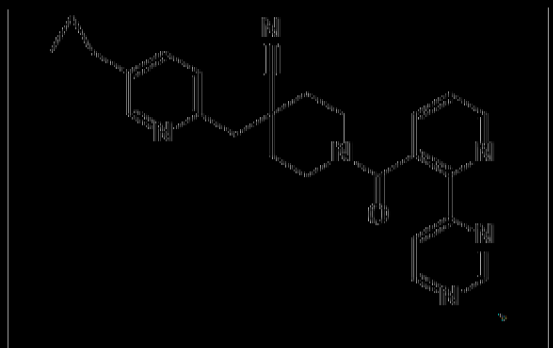










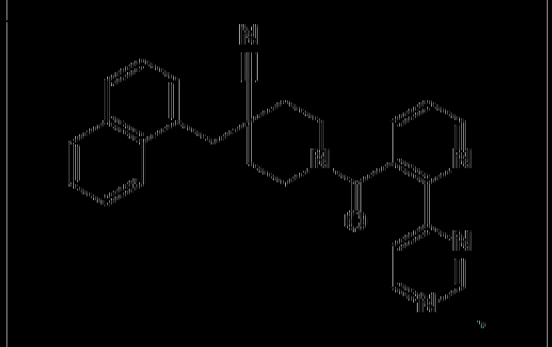






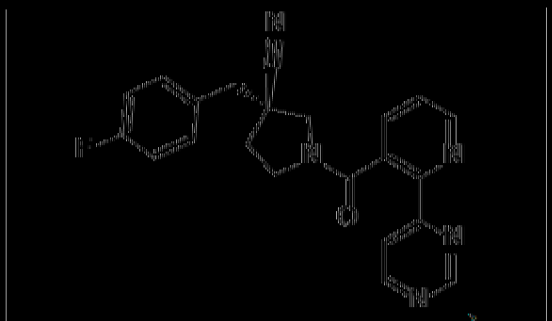


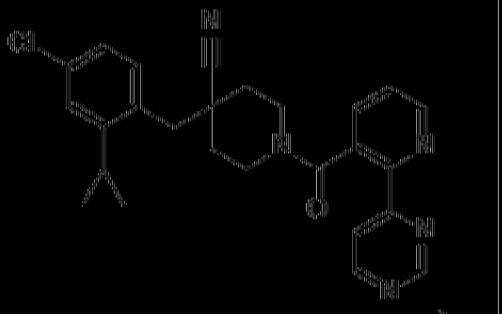


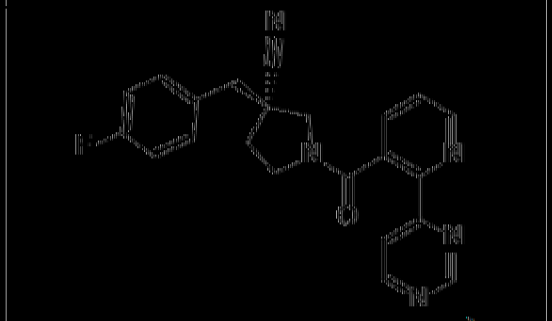






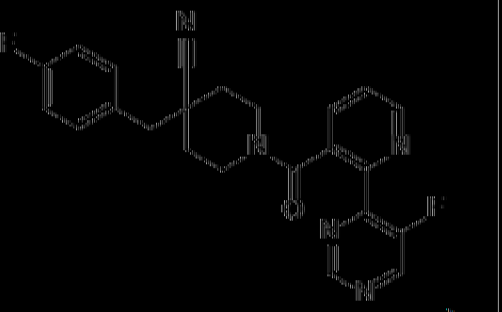


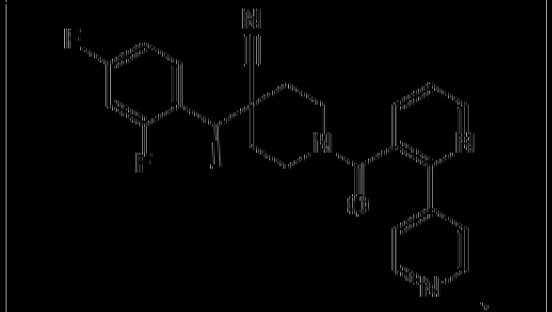




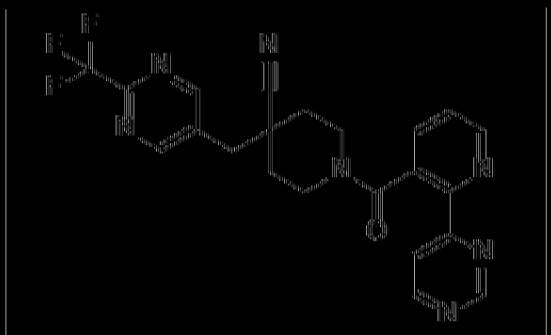




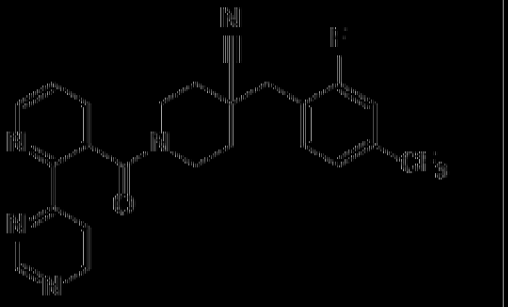


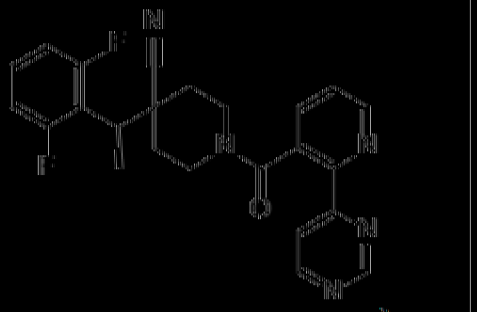




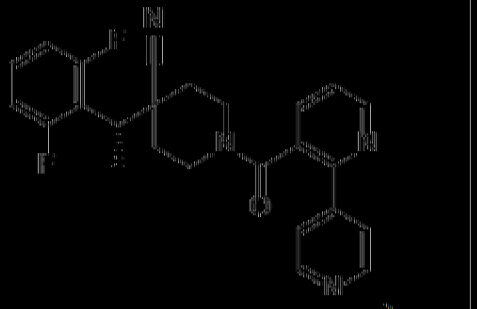


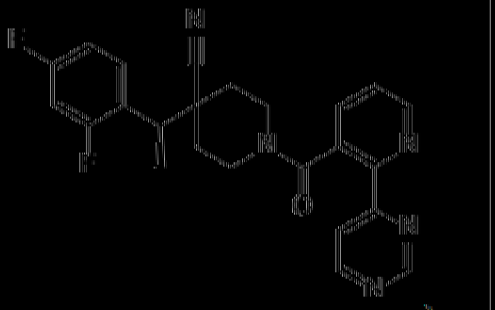






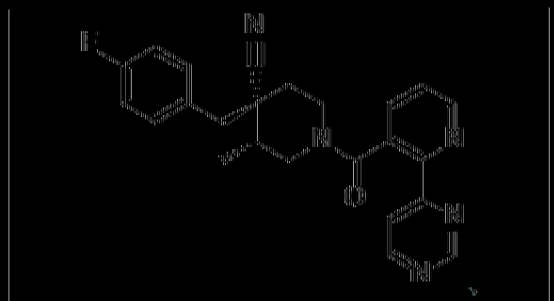


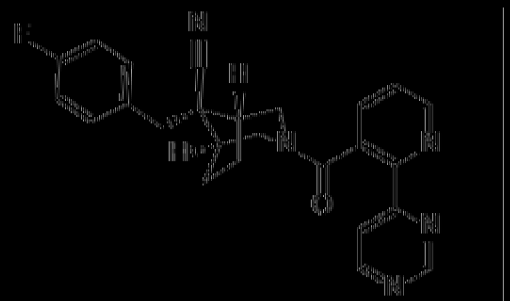


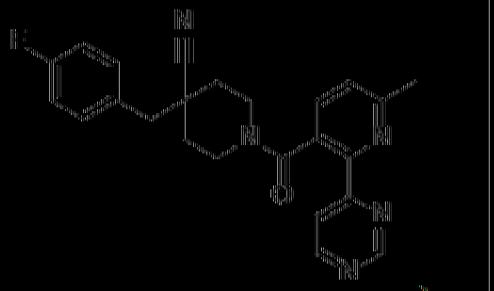


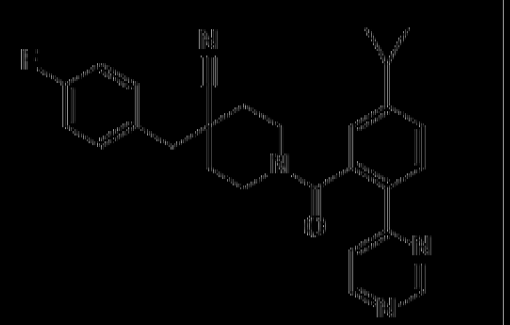






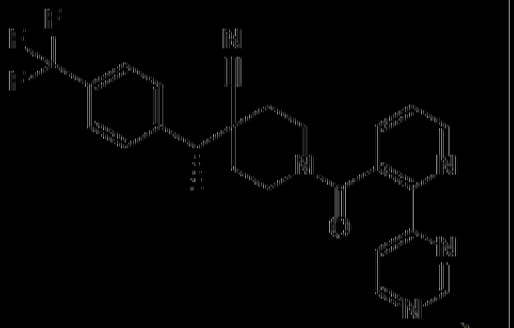






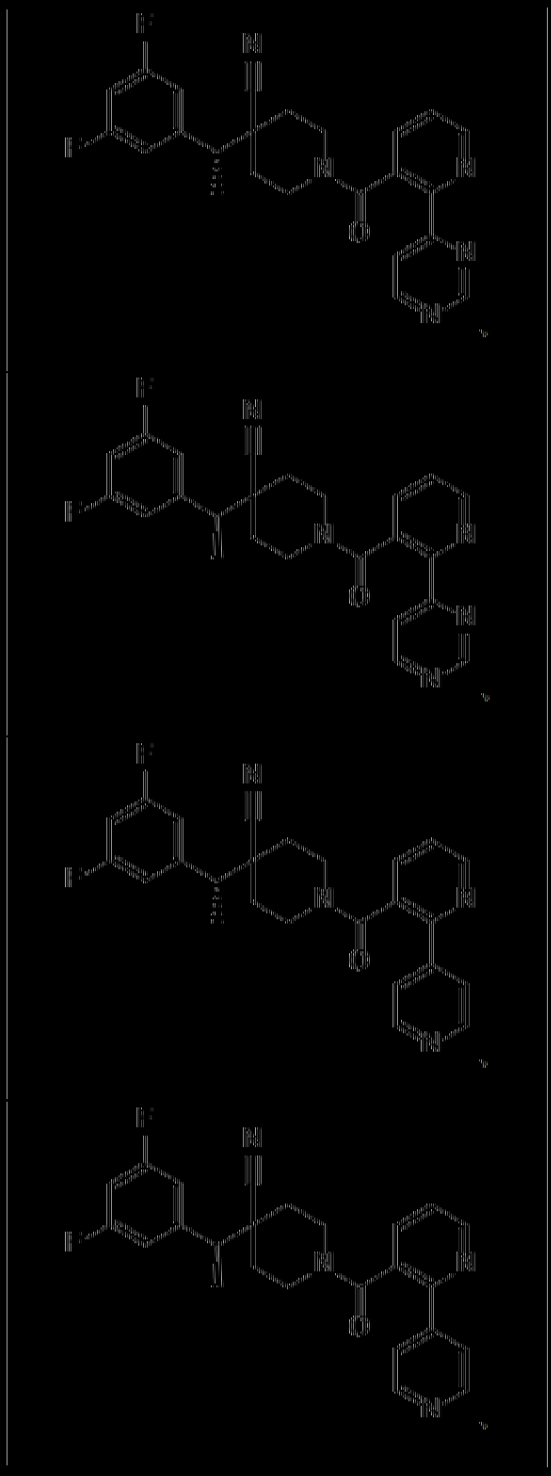




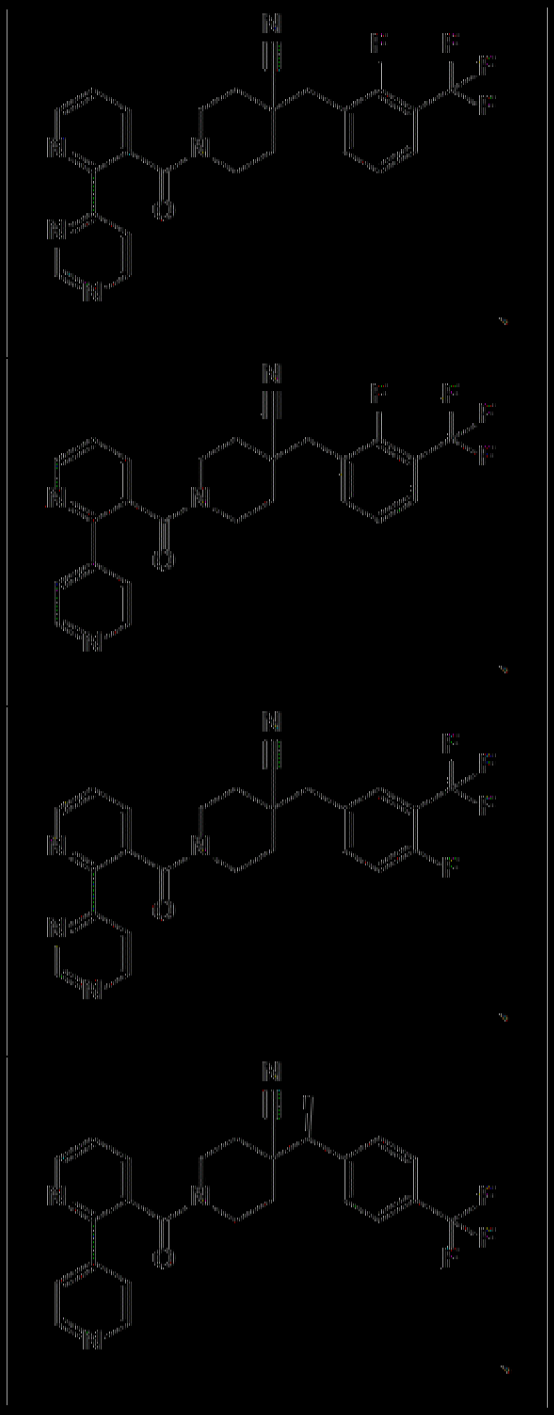
















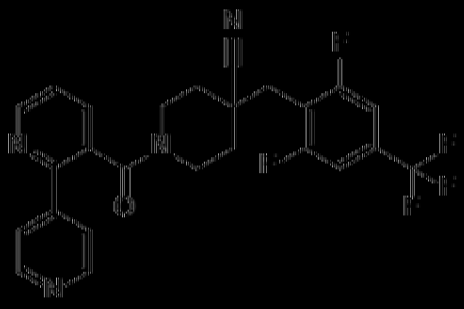


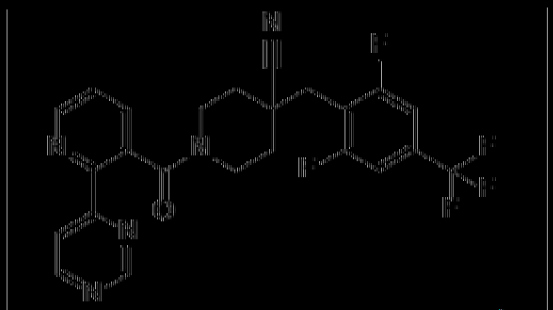






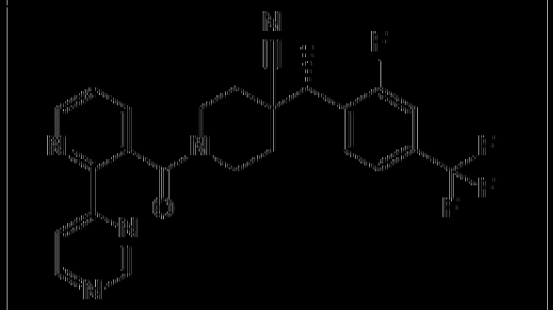


















或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。

【請求項18】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項17之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療或預防有需要個體涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症之藥物，其中：

a) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症係選自由神經退化性病症、癲癇、發展性及癲癇性腦病變、精神病及痙攣組成之群；

b) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為神經退化性病症；

c) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症係選自由以下組成之群之神經退化性病症：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、輕微認知損傷、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症、外傷性腦損傷、腦梗塞、青光眼、及多發性硬化症；

d) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為癲癇；

e) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為發展性及癲癇性腦病變；

f) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為精神病；

g) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症係選自由以下組成之群之精神病：精神分裂症、自閉症譜系障礙、妄想症、情感性精神分裂症及抑鬱症；或

h) 該涉及CYP46A1之抑制之疾病或病症為痙攣。