



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I567079 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：101125035

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

A61K31/5383 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/15

歐洲專利局

11174120.3

(71)申請人：健生醫藥公司 (美國) JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

塞爾隆有限公司 (英國) CELLZOME LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：彌尼 蓋瑞特 MINNE, GARRETT BERLOND (BE)；比孝夫 弗朗索 BISCHOFF, FRANCOIS PAUL (FR)；吉森 亨里克斯 GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA (NL)；威爾特 阿德瑞娜 VELTER, ADRIANA INGRID (RO)；彼得 薩吉 PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS (NL)；貝特洛 迪迪耶 BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201031662A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 230 頁

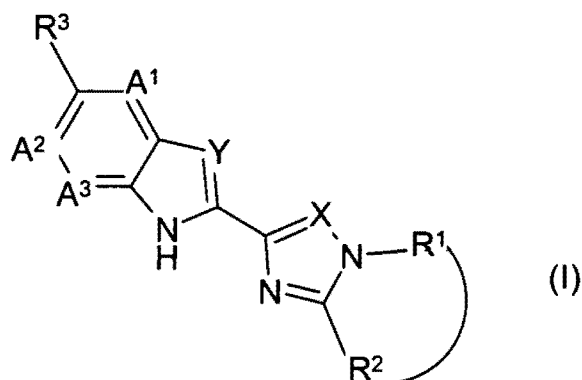
(54)名稱

作為伽瑪分泌酶調節劑之新穎的經取代的吲哚衍生物

NOVEL SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVES AS GAMMA SECRETASE MODULATORS

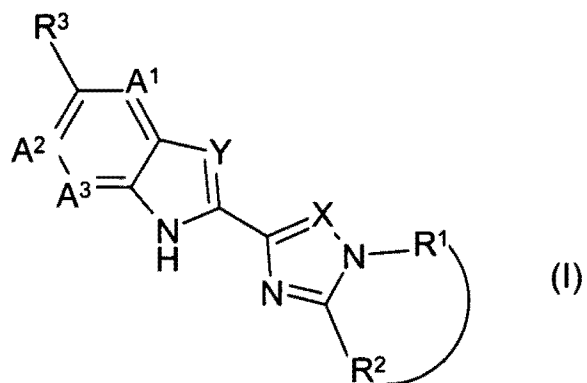
(57)摘要

本發明係關於式(I)之新穎的經取代的吲哚衍生物



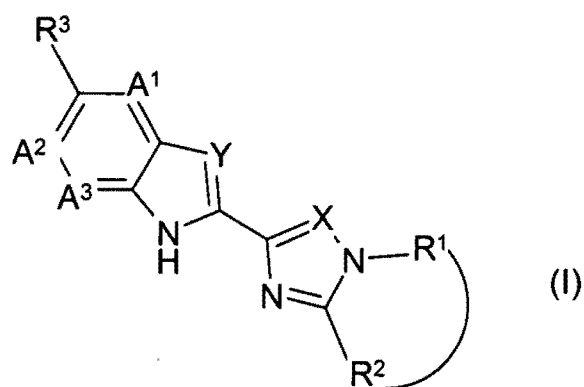
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、Y 和 X 具有申請專利範圍中所定義的意義。根據本發明的化合物可用作伽瑪分泌酶調節劑。本發明尚關於製備該等新穎化合物的方法、含該等化合物作為活性成分之醫藥組成物，以及該等化合物作為藥劑的用途。

The present invention is concerned with novel substituted indole derivatives of Formula (I)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Y and X have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as gamma secretase modulators. The invention further relates to processes for preparing such novel compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101/25035

※申請日：101. 7. 12

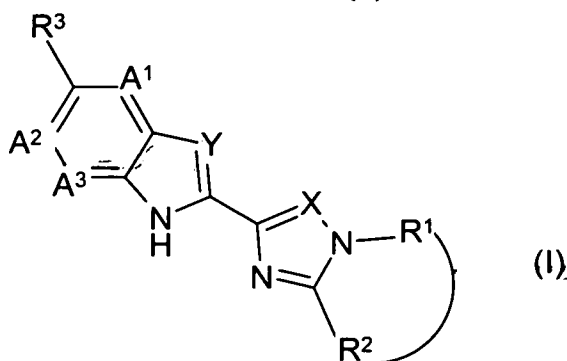
※IPC 分類：C07D498/04 (2006.01)
A61K31/5383 (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為伽瑪分泌酶調節劑之新穎的經取代的吲哚衍生物
NOVEL SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVES AS
GAMMA SECRETASE MODULATORS

二、中文發明摘要：

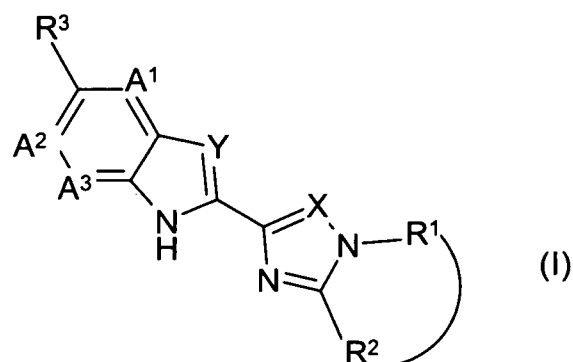
本發明係關於式(I)之新穎的經取代的吲哚衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、Y 和 X 具有申請專利範圍中所定義的意義。根據本發明的化合物可用作伽瑪分泌酶調節劑。本發明尚關於製備該等新穎化合物的方法、含該等化合物作為活性成分之醫藥組成物，以及該等化合物作為藥劑的用途。

三、英文發明摘要：

The present invention is concerned with novel substituted indole derivatives of Formula (I)



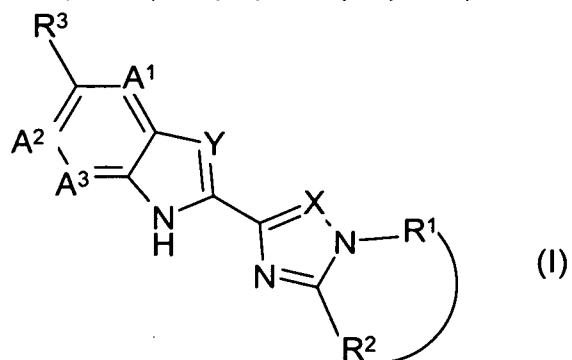
wherein R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , A^2 , A^3 , Y and X have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as gamma secretase modulators. The invention further relates to processes for preparing such novel compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：
無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於可用作伽瑪分泌酶調節劑之新穎的經取代的吲哚衍生物。本發明還關於製備該新穎的化合物之方法、含有該等化合物作為活性成分之醫藥組成物以及該等化合物作為藥劑之用途。

【先前技術】

發明背景

阿茲海默症(AD)為一種以喪失記憶、認知與行為穩定性為特點之進行性神經退化疾病。AD 折磨 6-10%超過 65 歲的人口且超過 85 歲高達 50%。其為癡呆症的首要原因且為心血管疾病和癌症之後的第三大死亡原因。目前對 AD 並無有效的治療。在美國與 AD 相關的總花費每年超過\$1000 億。

AD 的病因並不單純，但是，其與某些風險因素有關，包括(1)年齡，(2)家族史及(3)頭部創傷；其他因素包括環境毒素和低教育程度。在邊緣和大腦皮質中的特定神經病理病變包括由過度磷酸化的 tau 蛋白組成的胞內神經纖維纏結及類澱粉 β 肽的纖維聚集體之胞外沉積(類澱粉斑塊)。類澱粉斑塊的主要組分為各種長度的類澱粉 β (A- β 、A 貝他或 A β)肽。其變體，A β 1-42-肽(A β -42)，咸信為類澱粉形成之主要致病因子。另一種

變體為 $A\beta_{1-40}$ -肽(A 貝他-40)。 $A\beta$ 為前驅蛋白(貝他類澱粉前驅蛋白(貝他-APP 或 APP))之蛋白質分解產物。

AD 之家族性、早發性的體染色體顯性遺傳形式係與 β -類澱粉前驅蛋白(β -APP 或 APP)及老化素(presenilin)蛋白 1 和 2 中之錯義突變有關。在某些病患中，AD 之晚發性形式係與脂蛋白元 E(apolipoprotein E)(ApoE)基因之特異性對偶基因相關聯，且最近，發現 α_2 -巨球蛋白中的突變，可能與至少 30% 的 AD 人口有關。儘管有此異質性，所有的 AD 形式呈現類似的病理結果。基因分析已提供了 AD 合理治療方法之最佳線索。目前所有已發現的突變，影響著已知為 A 貝他-肽類($A\beta$) (特別是 $A\beta_{42}$)之促類澱粉蛋白肽類的定量或定性產生，並對 AD 之“類澱粉蛋白集聯假說”給予強力的支持(Tanzi 和 Bertram, 2005, Cell 120, 545)。 $A\beta$ 肽產生和 AD 病理間的可能關聯強調需要更了解 $A\beta$ 產生之機制以及調節 $A\beta$ 含量的治療法之強力保證。

$A\beta$ 肽之釋放係受至少二種分別於 $A\beta$ 肽的 N-端(Met-Asp 鍵)和 C-端(殘基 37-42)之稱為 β -及 γ -分泌酶裂解的蛋白質分解活性所調節。在此分泌途徑中，已證明， β -分泌酶先裂解，導致 s-APP β (s β)之分泌並保留 11 kDa 膜結合的羧基端片段(CTF)。咸信，後者能導致 $A\beta$ 肽隨後被 γ -分泌酶裂解。在特定蛋白(老化素)中編碼之特定基因的區域中帶有某些突變之病患中，較長鏈的異構型 $A\beta_{42}$ 之量選擇性增加，且這些突變係與早發性家

族性的 AD 有關。因此，許多的研究人員相信：A β 42 為 AD 發病之主要罪魁禍首。

目前已清楚得知 γ -分泌酶活性不能歸因於單一的蛋白，而事實上係與不同蛋白的組合有關。

伽瑪(γ)-分泌酶活性係存在於含有至少四種組分之多蛋白複合物中：老化素(PS)雜二聚體、呆蛋白(nicastrin)、aph-1 及 pen-2。PS 雜二聚體係由前驅蛋白的內切蛋白分解所產生之胺基端和羧基端的 PS 片段所組成。該催化位置之二個天門冬胺酸係位於此雜二聚體之介面。最近已有人建議：呆蛋白作為伽瑪-分泌酶-基質受體。其他伽瑪-分泌酶成員之功能仍未知，但皆為活性所需(Steiner,2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181)。

因此，雖然第二裂解步驟之分子機制到目前仍難以捉摸，但 γ -分泌酶-複合物已然成為找尋治療 AD 的化合物之主要目標。

已有針對 AD 中之 γ -分泌酶的各種策略提出，範圍從直接針對催化位置、開發基質專一性抑制劑及 γ -分泌酶活性之調節劑(Marjaux 等人，2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 第 1 冊，1-6)。據此，已描述以分泌酶為標靶之各種化合物(Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patents 14,1403-1420)。

事實上，此發現已受到生化研究之支持，其中顯示

某些非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)對 γ -分泌酶之作用(US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440)。使用 NSAID 預防或治療 AD 之潛在限制為其環氧化酶(COX)酵素的抑制活性，其可導致不要的副作用，以及其低 CNS 滲透性(Peretto 等人，2005，J. Med. Chem. 48,5705-5720)。最近，NSAID R- 氟比洛芬(flurbiprofen)(一種缺乏 Cox-抑制活性及有關胃毒性之鏡像異構物)在大量的第 III 期試驗中失敗，因為該藥物對於改善思考能力或病患進行日常活動之能力並有顯著大於使用安慰劑之病患。

WO-2009/103652 係關於作為 $A\beta$ 之調節劑的 1H-1,2,4-三唑-3-胺衍生物；

WO-2010/010188 係關於[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶化合物，可用於治療退化性關節疾病和發炎疾病；

WO-2010/098495 係關於作為 AD 治療劑之咪唑基吡啶衍生物；

US2010137320 係關於新穎的雜環化合物，其為 γ -分泌酶之調節劑；

WO-2010/070008 係關於可用作 γ -分泌酶調節劑之新穎的經取代的雙環咪唑衍生物

WO-2010/094647 係關於可用作 γ -分泌酶調節劑之新穎的經取代的苯并呋唑、苯并咪唑、呋唑并吡啶和咪唑并吡啶衍生物。

WO-2010/089292 係關於新穎的經取代的可用作 γ -

分泌酶調節劑之雙環雜環化合物。

WO-2010/145883 係關於可用作 γ -分泌酶調節劑之新穎的經取代的吡唑和氮雜-吡唑衍生物。

WO-2011/006903 係關於可用作 γ -分泌酶調節劑之新穎的經取代的三唑和咪唑衍生物。

對於調節 γ -分泌酶活性藉此開闢治療 AD 的新途徑之新穎的化合物有強烈的需求。本發明之目的為克服或改善至少一種先前技術之缺點，或提供有用的替代方案。

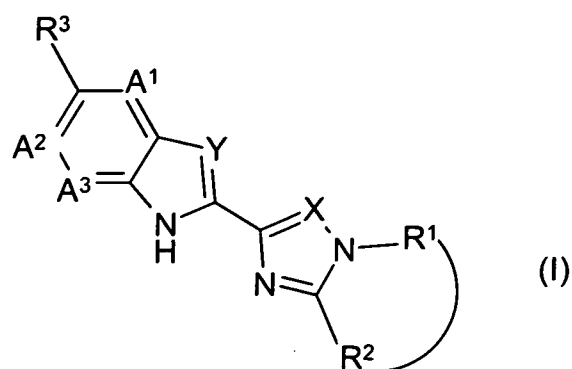
本發明化合物或本發明化合物之部分與先前技術中所揭示之化合物相較可具有改良的代謝穩定性性質、改良的腦中樞可用性、改良的溶解度或減少 CYP(細胞色素 P450)抑制。因此本發明之目的係提供此等新穎的化合物。

【發明內容】

發明概述

頃發現本發明化合物可用作 γ 分泌酶調節劑。根據本發明之化合物及其醫藥上可接受的組成物，可用於治療或預防 AD。

本發明關於新穎的式(I)化合物：



其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組：氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或視需要經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： C_{1-4} 烷氧基和鹵基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

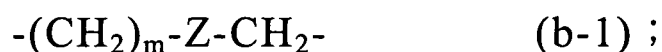
A^3 為 CR^{4c} 或 N；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、呋唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CR^a ；其中 R^a 為氫、鹵基或視需要經一個羥基取代的 C_{1-4} 烷基；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$ 。



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、 Ar^1 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 $\text{O}-\text{Ar}^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基、吡啶基或吡啶基；其中該苯基、吡啶基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、環 C_{3-7} 烷基，

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基、氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

本發明也關於製備式(I)化合物之方法及含該等化合物的醫藥組成物。

發現本發明化合物在試管內及活體內可調節 γ -分泌酶活性，且因此可用於治療或預防 AD、創傷性腦損傷(TBI)、拳擊手型失智症、輕度認知損傷(MCI)、衰老、癡呆、路易體癡呆、大腦類澱粉血管病變、多發梗塞性癡呆、唐氏徵候群、與帕金森氏症相關的癡呆及與貝他-類澱粉相關的癡呆，較佳為 AD 或其他與貝他-類澱粉病理相關的疾病(例如青光眼)。

鑑於上述式(I)化合物之藥理，由此可見彼等適合作藥劑。

更特別地該等化合物適合於治療或預防 AD、大腦類澱粉血管病變、多發梗塞性癡呆、拳擊手型失智症和唐氏徵候群。

本發明也關於根據通式(I)化合物、其互變異構物及其立體異構形式及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物供製造用於調節 γ -分泌酶活性之藥物的用途。

現將進一步說明本發明。在下面的段落中，更詳細地定義本發明之不同方面。如此定義的各方面可與任何其他方面或方面群結合，除非明確地表示相反。特別是，任何指示為較佳或有利之特徵可與任何指示為較佳或有利之特徵或特徵群組合。

詳細說明

當描述本發明化合物時，所使用的術語是根據下面的定義解釋，除非上下文另外指示。

每當術語“經取代的”使用於本發明中時，除非另有說明或從上下文清楚可知，表示在使用“經取代的”之詞句中所指的原子或基團上之一或多個氫(特別是從 1 至 4 個氫，較佳從 1 至 3 個氫，更佳 1 個氫)被選自所指示之基團取代，先決條件是不超過正常的價數，且取代作用產生化學安定的化合物，也就是化合物在從反應混合物分離至有效程度的純度及調配成醫療藥物中足夠健全地留存下來之化合物。

術語“鹵基”作為基團或基團的部份係通用於氟基、氯基、溴基、碘基，除非另有說明或從上下文清楚可知。

術語“C₁₋₄ 烷基”作為基團或基團的部份係指式 C_nH_{2n+1} 之烴基，其中 n 是從 1 至 4 的數目。C₁₋₄ 烷基包含從 1 至 4 個碳原子，較佳從 1 至 3 個碳原子，更佳從 1 至 2 個碳原子。C₁₋₄ 烷基可為直鏈或支鏈且可如本文所示經取代。當在本文的碳原子後面使用下標時，該下標係指所稱基團可含有的碳原子數目。C₁₋₄ 烷基包括具有 1 及 4 個碳原子之間的所有直鏈或支鏈烷基，且因此包括諸如例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-乙基、丁基及其異構物(例如正丁基、異丁基及第三丁基)、等等。

術語“C₁₋₄ 烷氧基”作為基團或基團的部份係指具

有式 OR^b 的基團，其中 R^b 為 C₁₋₄ 烷基。適當烷氧基的非限制例包括甲基氧基（亦為甲氧基）、乙基氧基（亦為乙氧基）、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異氧丁基、二級丁氧基和三級丁氧基。

術語“環 C₃₋₇ 烷基”單獨或組合係指具有 3 到 7 個碳原子的環狀飽和烴基。適當環 C₃₋₇ 烷基的非限制例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、和環庚基。

本發明化合物的化學名稱是根據化學摘要服務機構(Chemical Abstracts Service)同意的命名法，使用高級化學研發公司出品的命名軟體(ACD/Labs Release 12.00 產物 version 12.01；Build 33104，2009 年 5 月 27 日)所產生的。在互變異構物形式的情形中，產生所述互變異構形式之名稱。必須要澄清的是其他未示出的互變異構物形式亦包括在本發明的範疇中。

在上文及下文中，術語“式(I)化合物”表示包括其互變異構物及立體異構物形式、及其醫藥上可接受的加成鹽和溶劑合物。

術語“立體異構物”、“立體異構物形式”或“立體化學異構物形式”在上文或下文中可互換使用。本發明包括式(I)化合物之所有立體異構物及其互變異構物，呈純立體異構物或呈二或多種立體異構物的混合物。鏡像異構物為彼此非重疊的鏡像之立體異構物。鏡像異構物對的 1:1 混合物為消旋物或消旋混合物。非鏡像異構物(或非鏡像異構物(diastereoisomer))為不是鏡像異構物之立

體異構物，即彼等不是鏡像關係。若化合物含有雙鍵，則取代基可於 E 或 Z 組態。在二價環狀(部分)飽和基上的取代基可具有順-或反-組態；例如若化合物含有二取代的環烷基，則取代基可於順-或反-組態。因此，本發明包括鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、E 異構物、Z 異構物、順異構物、反異構物及其混合物，只要是化學上可能的。

絕對組態係根據 Cahn-Ingold-Prelog 系統指明。不對稱原子之組態係指明為 R 或 S。絕對組態未知的解析化合物可視其旋轉平面偏極光之向位指定為(+)或(-)。當確定特定的立體異構物，此係表示該立體異構物實質上無，亦即伴有低於 50%，較佳地低於 20%，更佳地低於 10%，甚佳地低於 5%，特別是低於 2%，及最佳地低於 1%的其他異構物。因此，當式(I)化合物例如指明為(R)時，此表示該化合物實質上無(S)異構物；當式(I)化合物例如指明為 E 時，係指該化合物實質上無 Z 異構物；當式(I)化合物例如指明為順式時，係指該化合物實質上無反式異構物。

某些根據式(I)化合物也可以互變異構物形式存在。該等雖然沒有明確地表示於上述式中的形式意欲包含在本發明的範圍內。

為了醫療使用，式(I)化合物之鹽類為彼等其中抗衡離子是醫藥上可接受者。但是，非醫藥上可接受的酸及鹼的鹽類也可發現用途，例如在醫藥上可接受的化合物

之製備或純化。全部鹽類，不論是否為醫藥上可接受的，都包含在本發明之範圍內。

醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽如在上文或下文中提及係指式(I)化合物可形成的醫療活性無毒的酸及鹼加成鹽形式。醫藥上可接受的酸加成鹽可方便地藉由用該等適當酸處理鹼形式而獲得。適當酸包括例如無機酸諸如氫鹵酸(例如氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸和類似的酸類；或有機酸諸如，例如乙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(也就是乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(也就是丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己酸、水楊酸、對氨基水楊酸、帕莫酸(pamoic)和類似的酸類。相反地，該鹽形式可經由用適當鹼處理轉化成游離鹼形式。

含有酸性質子的式(I)化合物也可藉由用適當有機及無機鹼處理而轉化成其無毒的金屬或胺加成鹽形式。適當鹼鹽形式包含例如銨鹽、鹼及鹼土金屬鹽類，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽、等等，與有機鹼，例如一級、二級及三級脂族及芳族胺類，諸如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啉、六氫吡啶、嗎啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉及異喹啉之鹽類；苺星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明鹽、及與胺基酸(例如精胺酸、賴胺酸等等)

之鹽類。相反地，該鹽形式可以藉由用酸處理而轉化成游離酸形式。

術語溶劑合物包含式(I)化合物可形成的水合物及溶劑加成形式，及其鹽類。該類形式之例子為例如水合物、醇合物等等。

以下述方法製備的式(I)化合物可合成為鏡像異構物的消旋混合物之形式，其可以依照此項技藝中已知的解析方法而彼此分離。一種分離式(I)化合物的鏡像異構物形式之方法包括使用掌性靜止相之液體層析法。該純立體化學異構物形式也可衍生自適當起始材料之對應純立體化學異構物形式，先決條件是反應是以立體專一性發生。較佳如果需要一種特定立體異構物時，該化合物將藉由立體專一性製備方法合成。這些方法將有利於使用鏡像異構純的起始材料。

在此申請案之架構中，根據本發明之化合物本質上是要包括其化學元素之全部同位素組合。在此申請案之架構中，特別是當在根據式(I)化合物中提到時，該化學元素包括此元素之全部同位素及同位素混合物。例如，當提到氫時，可以理解係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物。

根據本發明之化合物因此本質上包含具有一或多個元素的一或多個同位素之化合物，及其混合物，包括放射性化合物，也稱為放射性標記的化合物，其中一或多個非放射性的原子已被其之一種放射性同位素置換。術語“放射性標記的化合物”表示任何根據式(I)化合物

或其醫藥上可接受的鹽，其含有至少一個放射性的原子。例如，化合物可以用正子或伽瑪放射的放射性同位素標記。關於放射配位子結合技術， ^3H -原子或 ^{125}I -原子為選擇用以取代的原子。關於成像，最常使用的正子發射(PET)放射性同位素為 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ，其全都是加速器產生且半衰期分別是 20、100、2 及 10 分鐘。因為這些放射性同位素的半衰期很短，唯一可行的是在其產生的位置具有加速器之機構中使用彼等，因此限制其用途。彼等之中最廣泛使用的是 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 。熟習技該項藝者已知這些放射性同位素的操作、其製備、分離及併入分子。

特別地，放射性原子係選自氫、碳、氮、硫、氧及鹵素之群組。特別地，放射性同位素是選自包括 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 之群組。

如使用於說明書及所附申請專利範圍中時，單數形式“一(a)”、“一(an)”及“該(the)”也包括複數指稱物，除非上下文另有明確表示。例如“一種化合物”係指一種化合物或一種以上的化合物。

應了解：術語“式(I)化合物”或“一式(I)化合物”如使用於說明書中，也涵蓋互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的加成鹽和溶劑合物。

上述和其他使用於說明書中之術語為該技藝者所熟知的。

現在陳述本發明化合物之較佳特徵。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

A^3 為 CR^{4c} 或 N；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

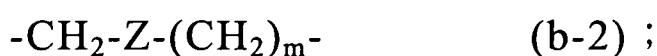
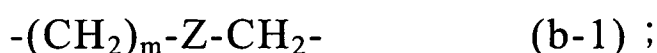
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷基、 Ar^1 、 $(C=O)-Ar^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 $\text{O}-\text{Ar}^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CH 或 N ； A^2 為 CR^{4b} 或 N ；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、氟基或 Het^2 ；

A^3 為 CR^{4c} 或 N ；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

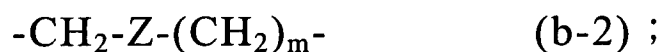
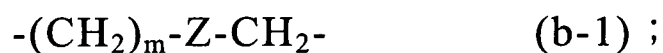
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het¹ 和 Het² 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經的一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CR^a ；其中 R^a 為氫、鹵基或視需要經一個羥基取代的 C_{1-4} 烷基；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成二價基團具有式 (b-1) 或 (b-2) 之 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、 Ar^1 、 $(C=O)-Ar^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(C=O)-Ar^2$ 、 $O-Ar^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基、吡唑基或吡啶基；其中該苯基、吡唑基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、環 C_{3-7} 烷基，

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基、氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： 氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： 氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物：其互變異構物及立體異構形式，其中

其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或視需要經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： C_{1-4} 烷氧基和鹵基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基或氟基；

A^3 為 CR^{4c} 或 N；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

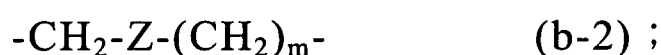
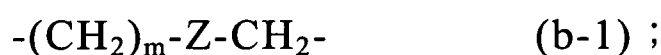
Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-

或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、呋唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CR^a ；其中 R^a 為氫、鹵基或視需要經一個羥基取代的 C_{1-4} 烷基；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^2 獨立地表示苯基、吡唑基或吡啶基；其中該苯基、吡唑基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、環 C_{3-7} 烷基，

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基、氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；
 各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；
 各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；
 及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物：其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、氟基或 Het^2 ；

A^3 為 CR^{4c} 或 N；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

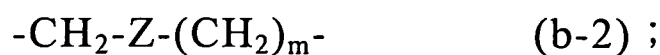
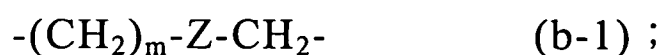
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、呋唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、 Ar^1 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代；特別是其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組：氫、 C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或視需要經一個、兩個或三個選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： C_{1-4} 烷氧基和鹵基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基、氟基或 Het^2 ；特別是其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基或氟基；

A^3 為 CH 或 N；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CR^a ；其中 R^a 為氫、鹵基或視需要經一個羥基取代的 C_{1-4} 烷基；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2 或 3；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為 C_{1-4} 烷基；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、羥基及 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^2 獨立地表示苯基或吡唑基；其中該苯基或吡唑基可經一個、二個、三個或四個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、環 C_{3-7} 烷基、視需要經一個、二個或三個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基和氟基，及視需要經一個、二個或三個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧

基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

A^3 為 CH 或 N；

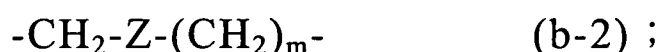
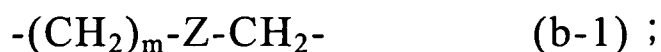
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、嘔唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷基、

Ar^1 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 $\text{O}-\text{Ar}^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N ；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

A^3 為 CH 或 N；

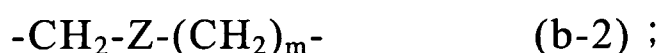
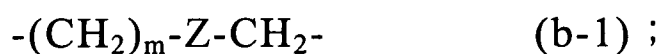
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、 Ar^1 、 $(C=O)-Ar^1$ 或視需要經一或多個氰基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代；特別是其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基；各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基；

A^3 為 CH 或 N；

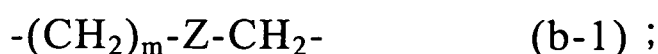
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

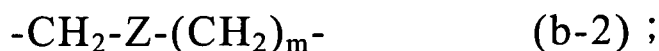
Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、呋唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$





m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷基、 Ar^1 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中(b-1)或(b-2)係在一個 CH_2 基上經一個選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 $\text{O}-\text{Ar}^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷基、羥基及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；特別是其中(b-1)或(b-2)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，

其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基；

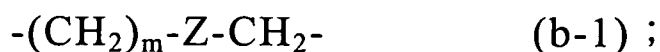
A^3 為 CH 或 N；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；
Y 為 N 或 CH；特別是 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵或 O；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^2 表示苯基或吡啶基；特別是苯基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氰基和環 C_{3-7} 烷基，及
視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組

之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基；氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和 Het^1 ；特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基；

A^3 為 CH 或 N；

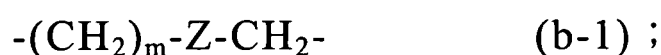
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵或 O；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^2 表示苯基或吡啶基；特別是苯基；其中該苯基或吡

啖基係經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氰基和環 C_{3-7} 烷基，及視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氰基和環 C_{3-7} 烷基；各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N ；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N ；其中 R^{4b} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^3 為 CH 或 N ；

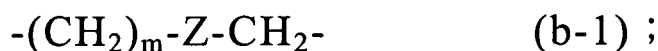
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N ；

Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基及吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基係經一個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CH ；特別是 CH ；

X 為 N 或 CH ；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團- $\text{R}^1\text{-R}^2$ -



m 表示 2 或 3；

Z 表示直接鍵或 O；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^2 表示經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、視需要經一個、二個或三個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及視需要經一個、二個或三個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式(I)化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組：甲氧基、氟基和 Het^1 ；

特別是 R^3 係選自由下列所組成之群組：氟基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或甲氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫或甲氧基；

A^3 為 CH 或 N；

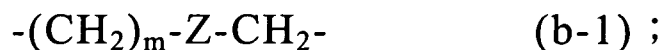
先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：4-吡啶基、1-咪唑基及 4-吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基係經一個甲基取代基取代；

Y 為 N 或 CH；特別是 CH；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ 。



m 表示 2 或 3；

Z 表示直接鍵或 O ；

其中 (b-1) 係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^2 表示經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：氯基、氟基、視需要經三個氟基取代基取代的甲基，及

視需要經三個氟基取代基取代的甲氧基；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，本發明關於新穎的式 (I) 化合物，其互變異構物及立體異構形式，其中

R^3 為氯基；

A^1 為 CR^{4a} ；其中 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷氧基；特別是其中 R^{4a} 為甲氧基；

A^2 為 CH ；

A^3 為 CH ；

Y 為 CH ；

X 為 CH ；

R^1 和 R^2 一起形成二價基團 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$

Ar^2 表示苯基；其中該苯基係經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基和 CF_3 ；

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

本發明之另一具體實例關於彼等式 (I) 化合物或如

在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中適用下列限制之一或多項(較佳全部)：

- (i) R^3 為氰基；
- (ii) A^1 為 CR^{4a} ；其中 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷氧基；特別是其中 R^{4a} 為甲氧基；
- (iii) A^2 為 CH；
- (iv) A^3 為 CH。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$ ；其中(b-1)係如其他具體實例之任一者中所定義經取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$ ；其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成 $-R^1-R^2-$ 具有式 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 之二價基團，其中該二價基團經其他具體實例之任一者中的任何二價基團所定義之取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2-$ 、

$-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 之二價基團 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ ，其中該二價基團經其他具體實例之任一者中的任何二價基團所定義之取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 之二價基團 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ 。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{OH})(\text{Ar}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{Ar}^2)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar}^2)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}^5-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 之二價基團 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ 。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}(\text{Ar}^2)-$ 之二價基團 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ ；其中 Ar^2 為經一或二個選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團 $-R^1-R^2-$ ，特別是 (b-1)；其中該二價基團經如其他具體實例之任一者中所定義的取代基取代；

m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵或 O。

在一具體實例中，本發明關於彼等式 (I) 化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 Z 表示直接鍵或 O；特別是直接鍵；

且特別是其中 Z 表示 O。

在一具體實例中，本發明關於彼等式 (I) 化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 A^1 為 CR^{4a} ；及其中 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷氧基；特別是其中 R^{4a} 為甲氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式 (I) 化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(C=O)-Ar^2$ 、 C_{1-4} 烷羰基，及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

特別是其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代；更特別是其中 (b-1) 或 (b-2) 係經在一個 CH_2 基上一或二個 Ar^2 取代基取代；甚至更特別是其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中

(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 C_{1-4} 烷羰基，及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；特別是其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代；甚至更特別是其中(b-1)或(b-2)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基；其中該苯基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 ， $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 C_{1-4} 烷羰基，及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；特別是其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代；甚至更特別是其中(b-1)或(b-2)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基

取代；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示在鄰位經一個取代基和視需要
在其他位置之任一者經一個取代基取代的苯基；苯基上
之取代基係選自下列所組成之群組：鹵基、視需要經一
或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基、及視需要經一或多
個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或
如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中
各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示在鄰位經一個取代
基和視需要在任何其他位置之任一者經一個取代基取
代的苯基；苯基上之取代基係選自下列所組成之群組：
鹵基、視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基，
及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或
如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中
 R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氟基和
 Het^1 ；

A^2 為 CH 或 N。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或
如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中
各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示在鄰位經一個甲基
或三氟甲基取代基取代和在任何其他位置視需要經一
個選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、
視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及視需

要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示在鄰位經一個三氟甲基取代基取代和在任何其他位置視需要經一個選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基，及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基和三氟甲氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基係經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或

如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中各 Ar^1 和 Ar^2 (特別是 Ar^2) 獨立地表示苯基；其中該苯基係經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氰基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氰基和環 C_{3-7} 烷基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 Ar^2 表示經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的苯基：鹵基、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 為氫。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基和吡唑基；特別是 4-吡啶基、1-咪唑基和 4-吡唑基；

其中該 5-或 6-員雜芳基可(特別是)經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或

如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基和吡唑基；特別是 4-吡啶基、1-咪唑基和 4-吡唑基；

其中該 5-或 6-員雜芳基係經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 R^3 係選自由下列所組成之群組：氰基和 Het^1 。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 Y 為 CH。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 X 為 CH。

在一具體實例中，本發明關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中 X 為 N。

本發明之另一具體實例關於彼等式(I)化合物，或如在其他具體實例之任一者中提及的其任何子群，其中詞句“在一或多個 CH_2 基上”僅限於“在一或二個 CH_2 基上”；特別是僅限於“在一個 CH_2 基上”。

在一具體實例中式(I)化合物係選自由下列所組成之群組：

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

5,6,7,8-四氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

5,6,7,8-四氫-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶·2 HCl、

5,6,7,8-四氫-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

4-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

6-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6-二氫-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

5,6-二氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-甲腈、

5,6,7,8-四氫-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-8-[2-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈、

2-[8-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[3-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]
吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶
-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-
基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[8-(3-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并
[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6-二氫-8-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三
唑并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑
并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吲哚-5-甲腈、

5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吲哚-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吲哚-5-甲腈 (S 或 R)、

8-(3-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吲哚-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻吩、

5,6,7,8-四氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8-(2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 .HCl、

5,6,7,8-四氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8-(2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吲哚-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈、

2-[5,6,7,8-四氫-8-(2-甲基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吲哚-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 ·HCl、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]-8-(2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[5,6,7,8-四氢-8-(2-甲氧基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻吩、

2-[5,6,7,8-四氢-8-[2-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-6-甲腈、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (R 或 S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (S 或 R)、

2-[5,6,7,8-四氢-8-(2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醇、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (R 或 S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (S 或 R)、

3-氟-2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(2-乙基-4-氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻吩-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻吩、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吲 哚-5- 甲 腈 、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑
-1-基)-1H-吲 哚 -2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]吡 啶 (R 或
S) 、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑
-1-基)-1H-吲 哚 -2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]吡 啶 (S 或
R) 、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[4- 甲 氧 基 -5-(4- 甲 基
-1H-咪 唑 -1-基)-1H-吲 哚 -2-基]-咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 (R 或
S) 、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[4- 甲 氧 基 -5-(4- 甲 基
-1H-咪 唑 -1-基)-1H-吲 哚 -2-基]-咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 (S 或
R) 、

5,6,7,8-四 氫 -8-(2- 甲 氧 基 苯 基)-2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑 -1-
基)-1H-吲 哚 -2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]吡 啶 (R 或 S) 、

5,6,7,8-四 氫 -8-(2- 甲 氧 基 苯 基)-2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑 -1-
基)-1H-吲 哚 -2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]吡 啶 (S 或 R) 、

3- 氟 -2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 [1,2,4]三 唑 并
[1,5-a]吡 啶 -2-基]-1H-吲 哚 -5- 甲 腈 (R 或 S) 、

3- 氟 -2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 [1,2,4]三 唑 并
[1,5-a]吡 啶 -2-基]-1H-吲 哚 -5- 甲 腈 (S 或 R) 、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4]三 唑 并
[5,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-1H-吲 哚 -5- 甲 腈 (R 或 S) 、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻吩-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻吩、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[4-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (R 或 S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[4-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (S 或 R)、

8-[4-氟-2-(1-甲基乙基)苯基]-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻吩、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻吩 (R 或 S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡(S或R)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(R或S)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(S或R)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡、

8-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡、

8-(2-乙基-4-氟苯基)-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (R 或
S)、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (S 或
R)、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑 -1-
基)-1H-吡 啶-2-基]-8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]喹 啉 (R
或 S)、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑 -1-
基)-1H-吡 啶-2-基]-8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]喹 啉 (S
或 R)、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑
-1-基)-1H-吡 啶 并 [2,3-b]吡 啶-2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]
吡 啶 (R 或 S)、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8-四 氫 -2-[5-(4- 甲 基 -1H-咪 唑
-1-基)-1H-吡 啶 并 [2,3-b]吡 啶-2-基]-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]
吡 啶 (S 或 R)、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并
[5,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈、

8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -2-[4- 甲 氧 基-5-(4- 甲 基
-1H- 咪 唑 -1- 基)-1H- 吡 啶 -2- 基]-8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉 (R 或 S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-2-[4-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡(S或R)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(R或S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(S或R)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈(R或S)、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈(S或R)、

2-[5,6-二氢-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(R或S)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(S或R)、

8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-2-[5-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、

8-(4,5-二氟-2,3-二甲基苯基)-5,6-二氢-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶、

2-[5,6-二氢-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[5,6-二氢-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-(2-氯-6-氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(2-氯-6-氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[5-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-5-甲基-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(2-氯-6-氟苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-(5,6-二氢-5-苯基-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]嘧啶-2-基)-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6-二氫-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 4-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氫-8-[2-(甲氧基甲基)苯基][1,2,4]
 三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-(3-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑
 并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-(2-氯-6-氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或
 S)、
 2-[8-(2-氯-6-氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或
 R)、
 2-[8-(2-氟-6-甲基苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-(2-氯苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡-2-
 基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑
 并[5,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[9-(4-氟-2-甲基苯基)-6,7-二氫-5H,9H-[1,2,4]三唑并
 [5,1-c][1,4]噁氮呋-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、
 2-[8-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氫-8H-咪唑并
 [2,1-c][1,4]噁吡-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(3-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并
[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-8H-咪唑并
[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(2-氟-6-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并
[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并
[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-8H-咪唑并
[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或
S)、

2-[8-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-8H-咪唑并
[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或
R)、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻唑-2-
基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(2-氯苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻唑-2-
基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑
并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R
或 S)、

2-[8-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑
并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S
或 R)、

2-[8-(2- 氟 -3- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (R 或
S) 、

2-[8-(2- 氟 -3- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (S 或
R) 、

2-[8-(3- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (R 或
S) 、

2-[8-(3- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (S 或
R) 、

2-[8-(2- 氯 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并
[5,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (R 或
S) 、

2-[8-(2- 氟 -6- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (R 或
S) 、

2-[8-(2- 氟 -6- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (S 或
R) 、

2-[8-(2- 氯 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并
[5,1-c][1,4]喹 啉-2-基]-4- 甲 氧 基-1H-吡 啶-5- 甲 腈 (S 或
R) 、

2-[8-(2-氟-6-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(2-氟-6-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-(3-氟-4-氟苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(3-氟-4-氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[5,6-二氢-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[5,6-二氢-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

4-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氢-8-[2-(甲氧基甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

4-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氢-8-[2-(甲氧基甲基)苯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[8-(3-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噻唑-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(2- 氟 -3- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (R 或 S) 、

2-[8-(2- 氟 -3- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (S 或 R) 、

2-[8-(3- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (S 或 R) 、

2-[8-(5- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 、

2-[8-[2- 氟 -6-(三 氟 甲 基) 苯 基]-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (R 或 S) 、

2-[8-[2- 氟 -6-(三 氟 甲 基) 苯 基]-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (S 或 R) 、

2-[8-(3- 氟 -4- 氟 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (R 或 S) 、

2-[8-(3- 氟 -4- 氟 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吲 哚 -5- 甲 腈 (S 或 R) 、

2-[8-(3- 氯 -4- 氟 苯 基)-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-(3- 氯 -4- 氟 苯 基)-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[8-(5- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氢 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-(5- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氢 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[8-[2- 氟 -5-(三 氟 甲 基)苯 基]-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-[2- 氟 -5-(三 氟 甲 基)苯 基]-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[8-[2- 氟 -6-(三 氟 甲 基)苯 基]-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-[2- 氟 -6-(三 氟 甲 基)苯 基]-5,6- 二 氢 -8H-[1,2,4]三 唑 并 [5,1-c][1,4]噻 吡 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H-吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[8-[2- 氟 -5-(三 氟 甲 基) 苯 基]-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-[2- 氟 -5-(三 氟 甲 基) 苯 基]-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[5,6- 二 氫 -8-[2-(三 氟 甲 基) 苯 基]-8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[5,6- 二 氫 -8-[2-(三 氟 甲 基) 苯 基]-8H- 咪 唑 并 [2,1-c][1,4] 嘧 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6,7,8- 四 氫 -7- 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈、

2-[9-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-6,7- 二 氫 -5H,9H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 氧 氮 吡 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (R 或 S)、

2-[9-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-6,7- 二 氫 -5H,9H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 氧 氮 吡 啶 -2-基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 (S 或 R)、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 嘧 啶 -2-基]-4-(1- 甲 基 乙 氧 基)-1H- 吡 啶 -5- 甲 腈、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4] 喹 啉 -2- 基]-4-(2- 甲 氧 基 乙 氧 基)-1H- 吡 啶 -5-
甲 腈 、

4-(2,2- 二 氟 乙 氧 基)-2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫
-8H-[1,2,4] 三 唑 并 [5,1-c][1,4] 喹 啉 -2- 基]-1H- 吡 啶 -5- 甲
腈 、

2-[9-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-6,7- 二 氫 -5H,9H- 咪 唑 并
[2,1-c][1,4] 氧 氮 呋 (氧 氮 呋)-2- 基]-4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -5-
甲 腈 、

4- 甲 氧 基 -2-[5,6,7,8- 四 氫 -8-[3- 甲 基 -1-(2,2,2- 三 氟 乙
基)-1H- 吡 啶 -5- 基]咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -2- 基]-1H- 吡 啶 -5-
甲 腈 、

1H- 吡 啶 -5- 甲 腈 、 4- 甲 氧 基 -2-[5,6,7,8- 四 氫 -8-[5- 甲 基
-1-(2,2,2- 三 氟 乙 基)-1H- 吡 啶 -3- 基]咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -2-
基]-

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并
[5,1-c][1,4] 喹 啉 -2- 基]-4-(1- 甲 基 乙 氧 基)-1H- 吡 啶 -5- 甲
腈 (R 或 S) 、

2-[8-(4- 氟 -2- 甲 基 苯 基)-5,6- 二 氫 -8H-[1,2,4] 三 唑 并
[5,1-c][1,4] 喹 啉 -2- 基]-4-(1- 甲 基 乙 氧 基)-1H- 吡 啶 -5- 甲
腈 (S 或 R) 、

4- 甲 氧 基 -2-[5,6,7,8- 四 氫 -8-[3- 甲 基 -1-(2,2,2- 三 氟 乙
基)-1H- 吡 啶 -5- 基]咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -2- 基]-1H- 吡 啶 -5-
甲 腈 (R 或 S) 、

4-甲氧基-2-[5,6,7,8-四氫-8-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

4-乙氧基-2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁吡啶-2-基]-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(4-氟-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫-8-羥基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

2-[8-(2-環丙基苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (R 或 S)、

2-[8-(2-環丙基苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈 (S 或 R)、

2-[5,6-二氫-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁吡啶-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲腈、

其互變異構物及立體異構形式，

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

在一具體實例中，式(I)化合物係選自由下列所組成之群組：

5,6,7,8-四氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、及

5,6-二氫-2-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-2-基]-8-[2-(三氟甲基)苯基]-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]嘔咭，

其互變異構物及立體異構形式，

及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

較佳化合物為化合物 8 和 37，其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

較佳化合物為化合物 41、44 和 50，其互變異構物，及其醫藥上可接受的加成鹽類和溶劑合物。

較佳化合物為化合物 41、44 和 50。

上示感興趣的具體實例之所有可能組合被認為包含在本發明範圍內。

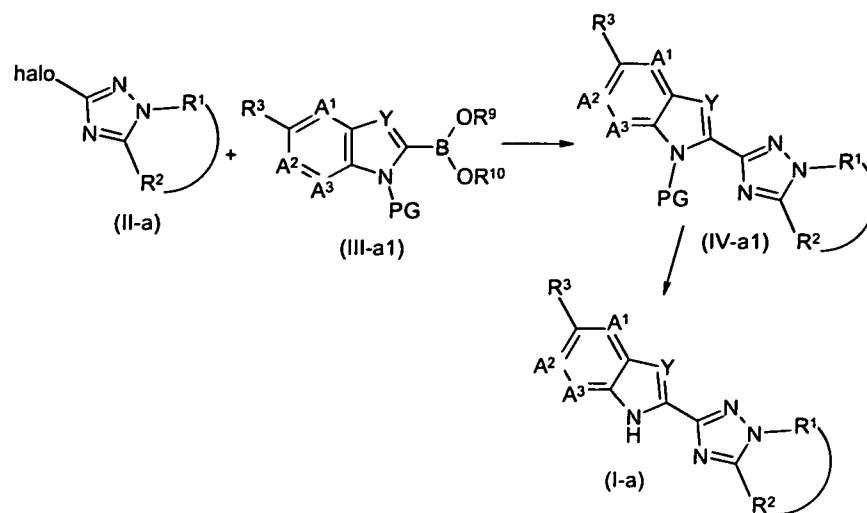
化合物的製備

本發明也包含製備式(I)化合物和其子群之方法。在所述反應中，會需要保護反應性官能基，例如羥基、胺基或羧基，其中這些官能基是最終產物所需要的，以避免彼等不必要地參與反應。根據標準實務可使用習知保護基，例如，參見 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，於“Protective Groups in Organic Chemistry”，John Wiley and Sons, 1999。式(I)化合物及其子群可藉由下文所述的一連串步驟製備。其通常是從商業上可得或藉由熟習該項技術者顯而易知的標準方法製備之起始材料製備。本

發明之化合物也可使用熟習有機化學技術者常用的標準合成方法製備。一些典型實例之一般性製備係顯示於下。熟習該項技術者明白在下述實驗步驟中之一般製備為具有式(b-1)之 $-R^1-R^2$ -之舉例，類似的反應方案可用以製備對應具有 $-R^1-R^2$ -之式(b-2)化合物；對於大部分未受保護之化合物所述之反應也同樣是有效的：類似的反應方案可使用於對應經保護之化合物上。

實驗步驟 1a

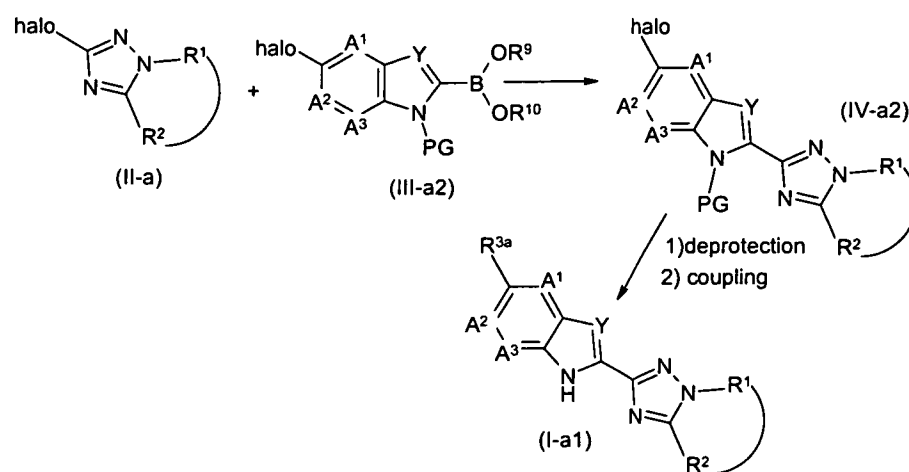
式(I)化合物(其中 X 為 N，在此命名為式(I-a)化合物)可從式(II-a)中間物與式(III-a1)中間物(其中 PG 為保護基和 $B(OR^9)(OR^{10})$ 係指硼酸 $B(OH)_2$ 或其對應硼酸酯，諸如頻哪醇酯)之間的鈴木(Suzuki)反應開始製備。此第一步驟之後，獲得式(IV-a1)中間物。在第二步驟中，實施(IV-a1)之去保護反應以獲得式(I-a)化合物。在流程 1a 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I 和所有其他變數係如上述所定義。



流程 1a

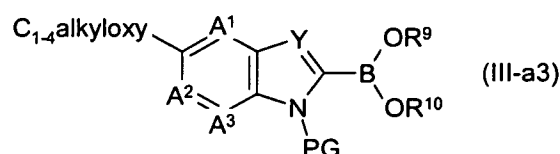
實驗步驟 1b

式(I-a)化合物(其中 R³ 僅限於 R^{3a} 為氰基或 Het¹，在此命名為式(I-a1)化合物)也可從式(II-a)中間物與式(III-a2)中間物(其中 PG 為保護基和 B(OR⁹)(OR¹⁰)係指硼酸 B(OH)₂ 或其對應硼酸酯，諸如頻哪醇酯)之間的鈴木反應開始製備。此反應反應產生式(IV-a2)中間物。使用去保護反應，接著經由與芳基-或烷基-硼酸酯之鈴木反應，或經由熟習該項技術者已知的鈀或銅催化之反應(諸如例如 Rosenmund-von Braun 反應、在氰化鋅存在下鈀催化之氰化作用和 Buchwald-Hartwig 偶合)的偶合反應以引入 R^{3a}，式(IV-a2)中間物可轉化成式(I-a1)中間物。在流程 1b 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I，及 R^{3a} 係定義為氰基或 Het¹。所有其他變數係如上述所定義。



流程 1b

流程 1b 中所使用之鈴木反應，也可用以製備式 (I-a1) 化合物，其中 R^{3a} 為 C₁₋₄ 烷氧基。為了獲得這些化合物，應使用 (III-a3) 作為起始材料替代 (III-a2)：



實驗步驟 2

式 (I) 化合物，其中

Y 為 CH、CF 或 N；

X 為 N；

R¹ 和 R² 一起形成具有式 (b-1) 之二價基團 -R¹-R²-
 -(CH₂)_m-Z-(CH₂)- (b-1)；

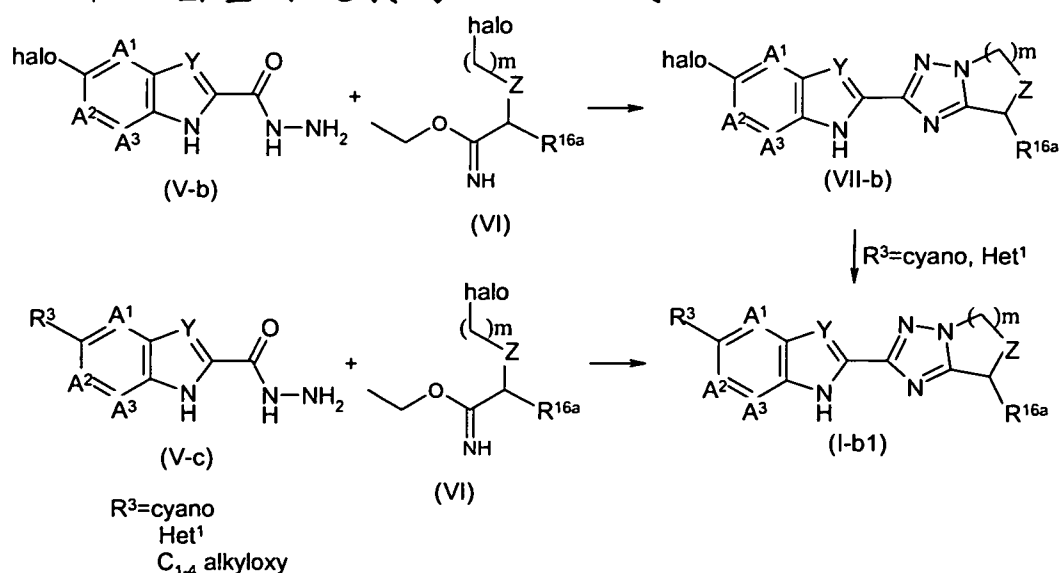
其中 Z 為直接鍵、NR⁵ 或 O；及

R^{16a} 為氫、Ar²、(C=O)-Ar²、C₁₋₄ 烷羰基、或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

或 R^{16a} 還表示羥基、OAr² 或 NR⁶Ar²，先決條件是 Z

為直接鍵；

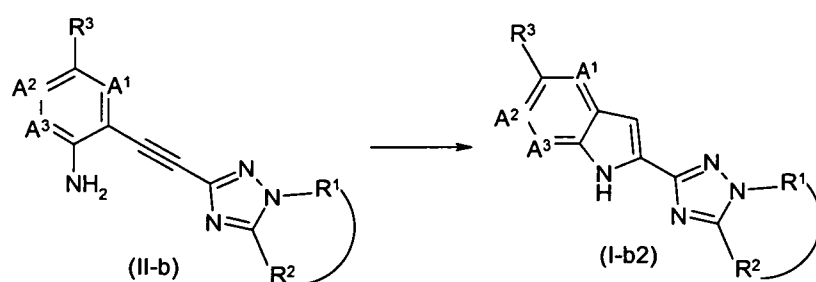
在此命名為(I-b1)，可從式(V-b)中間物與適當式(VI)中間物之間的反應開始製備以產生式(VII-b)中間物。反應可在保護氛圍(諸如，例如，N₂ 氛圍)下進行。反應典型地在有機溶劑(諸如，例如，甲醇)中進行。視需要地，反應係在鹼(諸如，例如，咪唑)存在下進行。經由與芳基-或烷基-硼酸酯之鈴木反應，或經由熟習該項技術者已知的鈀或銅催化之反應(諸如例如 Rosenmund-von Braun 反應、在氰化鋅存在下鈀催化之氰化和 Buchwald-Hartwig 偶合)，所得中間物(VII-b)可轉化成式(I-b1)中間物。或者式(I-b1)化合物可藉由在與上述相似的條件下用適當式(VI)中間物環化式(V-c)中間物(在適當位置已具有所要殘基 R³)而以單一步驟製備。在流程 2 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I。



流程 2

實驗步驟 3

式(I)化合物(其中 Y 為 CH 和 X 為 N，在此命名為式(I-b2)化合物)可藉由式(II-b)中間物在水和鹽(諸如，例如，氯化鉀)存在下、在適當惰性溶劑(諸如 DMF)中的分子內氫胺化反應製備。攪拌和微波輻射可提高反應之速率。



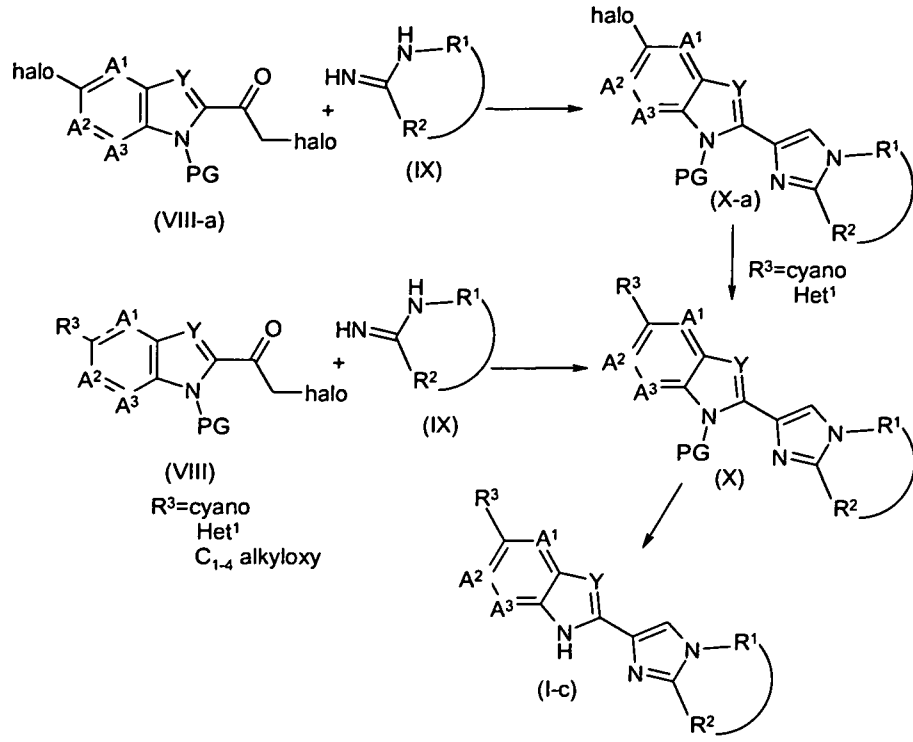
流程 3

實驗步驟 4

式(I)化合物(其中 X 為 CH，在此命名為式(I-c)化合物)，可從式(VIII)中間物(其中 PG 為保護基)與式(IX)中間物之間的縮合反應開始製備以產生式(X)中間物，接著式(X)中間物至式(I-c)化合物的去保護反應。縮合作用通常可在有機溶劑(諸如，例如，乙醇)中進行。視需要地，反應在鹼(諸如，例如， Na_2CO_3)存在下進行。或者類似的合成順序可應用於結構(VIII-a)之中間物：如此獲得的中間物(X-a)隨後可經由與所要雜環的銅催化之反應或與氰化鋅之鈀催化的反應或經由與適當硼衍生物之鈴木反應而轉化成中間物(X)。

在一些情況中該反應順序也可對未受保護之中間物進行：在此情形下則不合成中間物(X)。當鹵基 = Cl

時，使用碘化鈉和丙酮的原位(*in situ*) Filkenstein 反應，可改良反應結果。在流程 4 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I。



流程 4

實驗步驟 5

式(II-a)中間物，其中

R¹ 和 R² 一起形成具有式(b-1)之二價基團 -R¹-R²-
-(CH₂)_m-Z-(CH₂)- (b-1)；

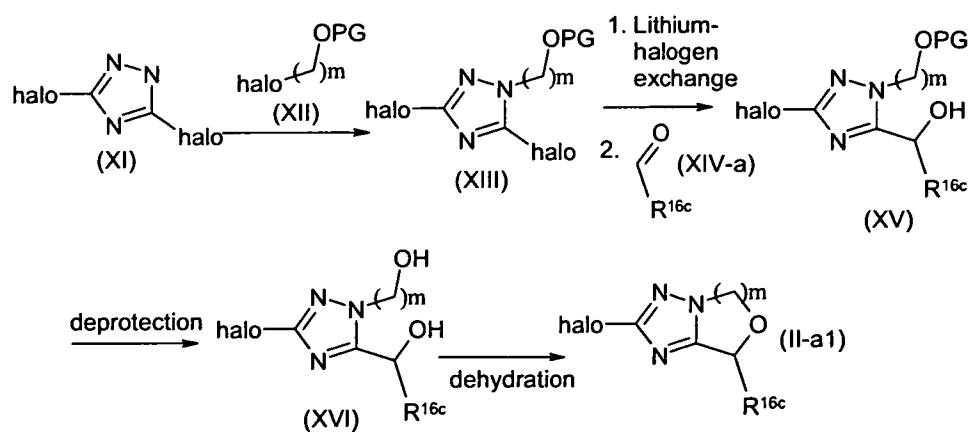
Z 為 O；及

其中取代基 R^{16c} 係存在為氫、Ar²、(C=O)-Ar²、C₁₋₄ 烷
羰基、或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C₁₋₄ 烷
基；

在此命名為式(II-a1)中間物；

可如下述流程 5 中所規定製備。式(XI)中間物與式(XII)

之烷基化劑(其中 PG 為保護基)的反應導致式(XIII)中間物。(XIII)之鋰-鹵素交換，例如經由在低於-50°C之溫度下用正 BuLi 處理(XIII)，接著用式(XIV-a)中間物停止反應產生式(XV)中間物。式(XV)中間物的去保護導致式(XVI)中間物。此中間物可在酸性介質中(諸如，例如，對-甲苯磺酸)在適當溶劑(諸如甲苯或二甲苯)、在回流溫度(Dean-Stark 條件)下分子內環化(脫水作用)以產生所需要的式(II-a1)中間物。應根據已知技術選擇保護基 PG，以在導致中間物(XV)之步驟的反應條件下保存下來，例如四氫吡喃基。產生中間物(XVI)之去保護條件可根據該項技術中已知的步驟進行。熟習該項技術者將理解：當 R^{16c} 為 $(C=O)-Ar^2$ 或 C_{1-4} 烷羰基時，該羰基需以保護基封阻。反應之後，經保護之羰基可去保護。在流程 5 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I 和所有其他變數係如上述所定義。



流程 5

實驗步驟 6

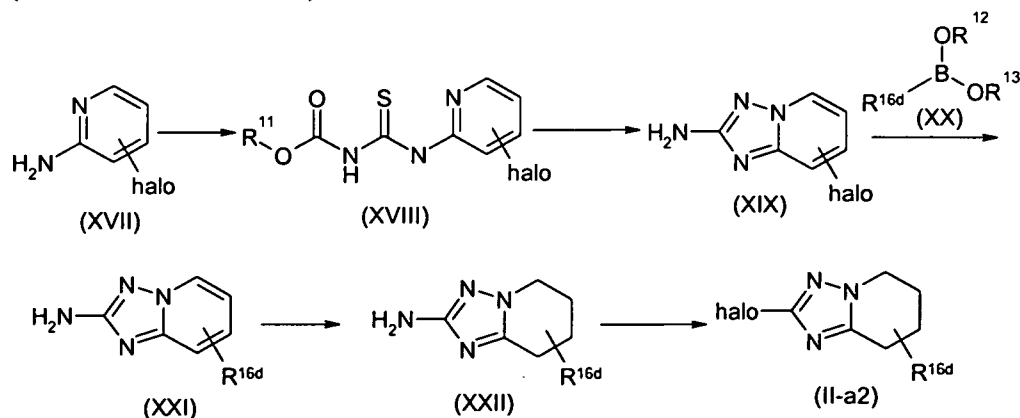
式(II-a)中間物，其中

Z 為直接鍵；

m=3；及

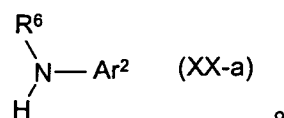
其中取代基 R^{16d} 係存在為 Ar^2 或 C_{1-4} 烷基；

可根據流程 6 製備。式(XVII)中間物與異硫氰酸烷氧羰基酯中間物(諸如，例如，異硫氰酸烷氧羰基酯)的反應導致式(XVIII)中間物。用經胺處理式(XVIII)中間物產生式(XIX)中間物。式(XIX)中間物可經由鈴木反應轉化成式(XXI)中間物。式(XXI)中間物經由遇原氫化的還原導致式(XXII)中間物。此式(XXII)中間物可使用熟習該項技術者已知的標準條件轉化成所需要的式(II-a2)中間物。在流程 7 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I， R^{11} 為 C_{1-4} 烷基，及 $B(OR^{12})(OR^{13})$ 係指硼酸 $B(OH)_2$ 或其對應硼酸酯(諸如頻哪醇酯)。所有其他變數係如上述所定義。



流程 6

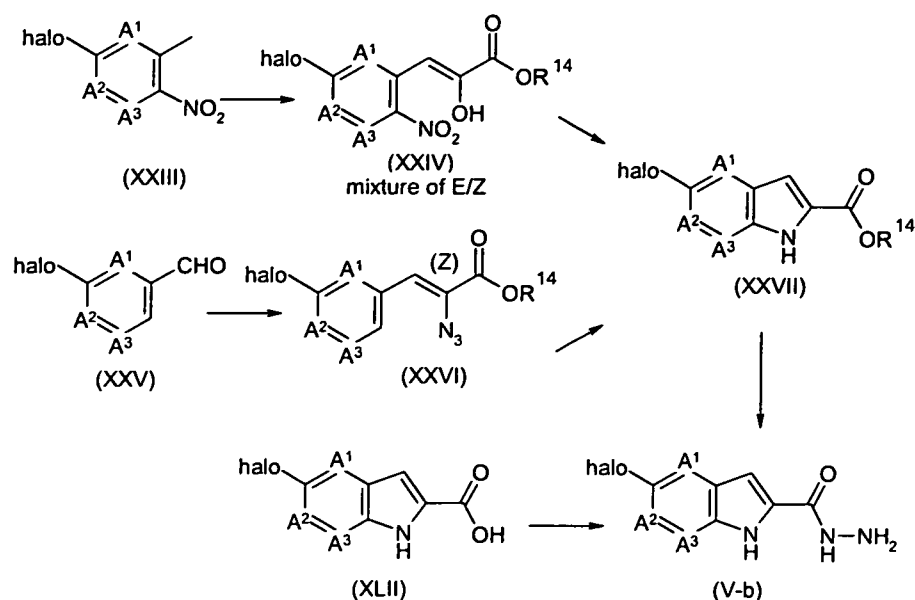
式(II-a2)中間物(其中 R^{16d} 為 NR^6-Ar^2)可藉由如流程 7 中所述之類似反應方案製備，其中式(XX)中間物係以式(XX-a)中間物替代且將在 Buchwald 條件下反應。



類似的，式(II-a2)中間物(其中 R^{16d} 為 OAr^2)可經由以鈹為主之反應製備。如流程 6 中所述之類似反應方案也可用以製備式(II-a2)化合物(其中 R^{16d} 為氫)。在此情形中 2-胺基吡啶係用作起始材料。

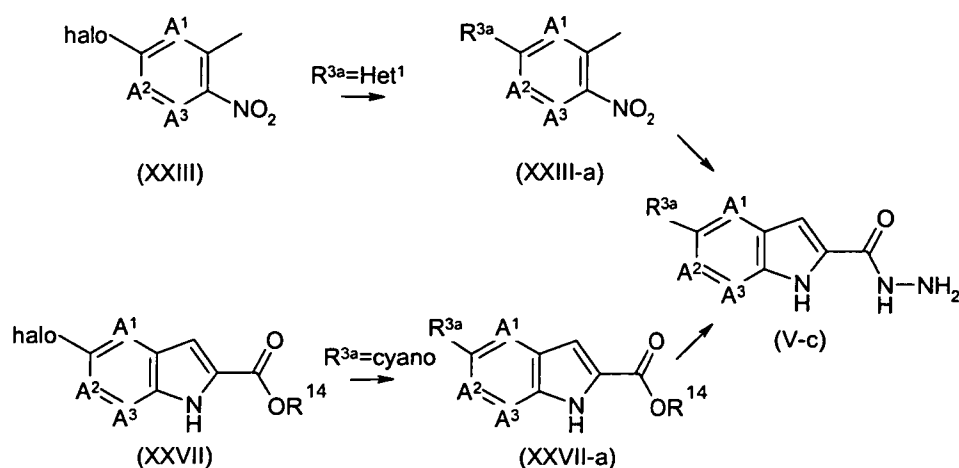
實驗步驟 7

式(V-b)中間物(其中鹵基係定義為 Cl、Br 或 I)可如下述流程 7 中所規定製備。式(XXVII)中間物可依照 WO 2005/085245 和 Reissert 吲哚合成(Reissert, Chemische Berichte 1897, 30, 1030)中所述之教示從式(XXIII)中間物開始製備。或者式(XXVII)中間物也可依照 J. Med. Chem. 2004, 298-5310 和 WO 2010/065310 以二步驟從式(XXV)中間物開始製備。式(XXVII)中間物與胼的反應產生所需要的式(V-b)中間物。或者中間物(V-b)也可藉由酸諸如(XLII)與胼在肽偶合試劑(諸如例如 CDI (羰二咪唑)存在下的反應以單一步驟獲得。在流程 7 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I， R^{14} 為 C_{1-4} 烷基及所有其它變數係如前述所定義。



流程 7

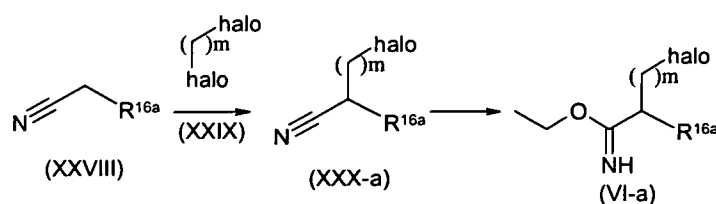
或者，式(V-c)中間物(其中殘基 R^{3a} = 氰基或 Het^1 已經在適當位置)可如下述流程 7a 中所規定製備。關於 $R^{3a} = Het^1$ ，中間物(XXIII)可藉由熟習該項技術者已知的方法(諸如例如鹵素以所要雜環取代)化成中間物(XXIII-a)。中間物(XXIII-a)然後可進行類似於流程 7 中所報告者之合成順序，以產生中間物(V-c)。中間物(V-c)也可藉由用鹵基交換中間物(XXVII)中之 R^{3a} = 氰基而獲得。此可例如藉由在氰化鋅和鈀觸媒存在下之催化氰化作用達成。利用類似於流程 7 中所報告者之合成順序，中間物(XXVII-a)則可轉化成中間物(V-c)。熟習該項技術者將發現：吡啶氮之保護是必要的。在流程 7a 中鹵基為 F、Cl、Br 或 I。



流程 7a

實驗步驟 8

式(VI)中間物(其中 Z 為直接鍵,在此命名為(VI-a))可如下述流程 8 中所規定製備。具有式(XXVIII)之中間物與式(XXIX)之烷基化劑的反應導致式(XXX)中間物。此中間物可使用熟習該項技術者已知的典型反應條件轉化成式(VI-a)中間物。在流程 8 中,鹵基係定義為 Cl、Br 或 I 及所有其它變數係如前述所定義。

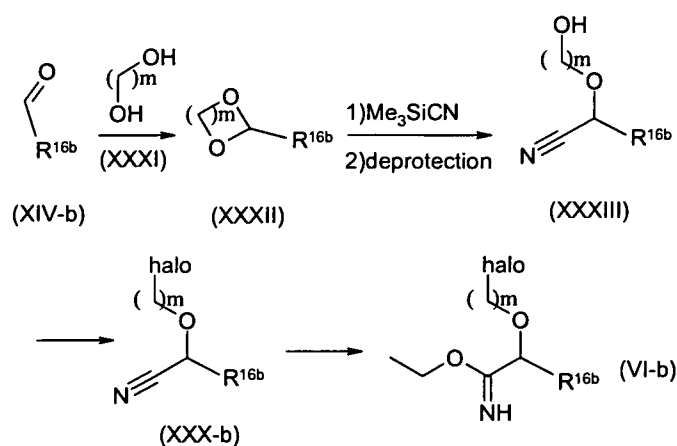


流程 8

實驗步驟 9

式(VI)中間物(其中 Z 為 O,在此命名為(VI-b))可根據流程 9 製備。具有式(XIV-b)中間物與式(XXXI)之二烷氧基化劑的反應導致式(XXXII)中間物。此中間物與三甲矽基氰化物在適當觸媒(諸如,例如,碘化鋅)存在

下之反應，接著去保護反應產生式(XXXIII)中間物。式(XXXIII)中間物用鹵化劑(諸如，例如，亞硫醯氯(SOCl_2))處理導致式(XXX-b)中間物。此中間物可使用熟習該項技術者已知的典型反應條件轉化成式(VI-b)中間物。在流程 9 中，鹵基係定義為 Cl、Br 或 I 及所有其它變數係如前述所定義。 R^{16b} 為氫、 Ar^2 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 C_{1-4} 烷基，或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。熟習該項技術者將明白：羰基可能需要以保護基封阻。彼等在反應之後可進行去保護。

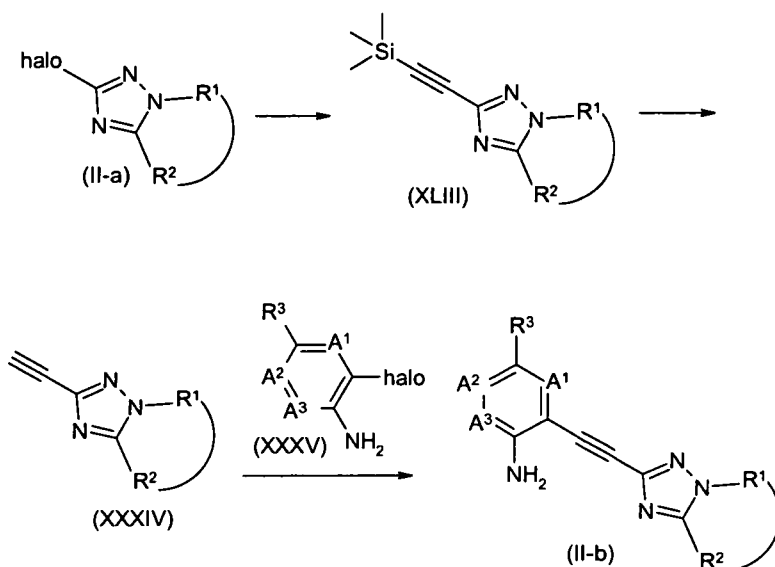


流程 9

實驗步驟 10

式(II-b)中間物可如下述流程 10 中所規定從式(II-a)中間物開始製備。式(XXXIV)中間物可經由使用熟習該項技術者已知的典型反應條件之 Sonogashira 反應，接著去保護反應而從式(II-a)中間物製備。式(XXXIV)中間物可經由與式(XXXV)中間物的另一 Sonogashira 反應轉化成式(II-b)中間物。在 10 流程中，鹵基係定義為 Cl、

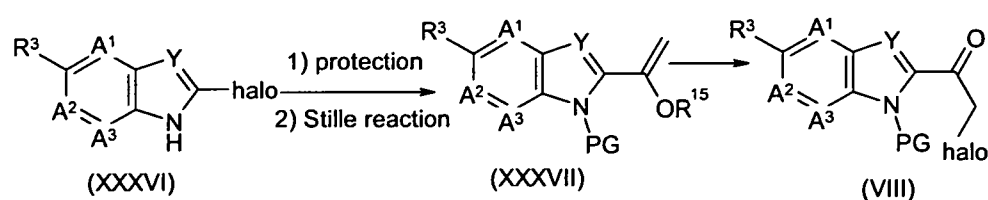
Br 或 I 及所有其它變數係如前述所定義。



流程 10

實驗步驟 11

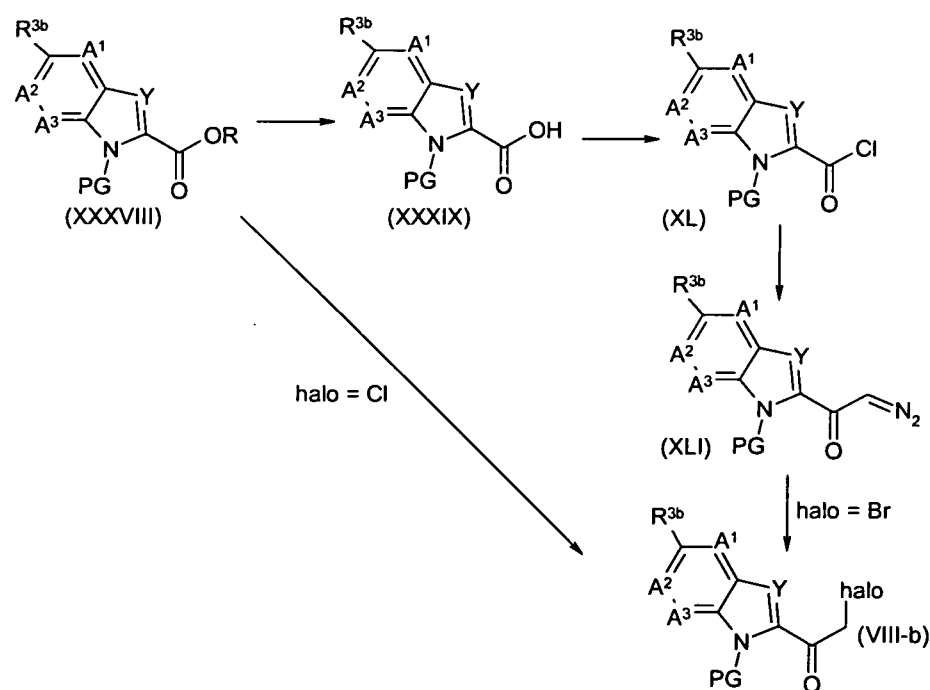
式(VIII)中間物(其中 PG 為保護基)可如下述流程 11 中所規定製備。使用熟習該項技術者已知的典型反應條件，式(XXXVI)中間物的保護作用接著 Stille 反應導致式(XXXVII)中間物。使用鹵化劑(諸如，例如 *N*-溴丁二醯亞胺)可將此中間物轉化成式(VIII)中間物。在流程 11 中，鹵基定義為 Cl、Br 或 I，R¹⁵ 為烷基及所有其它變數係如前述所定義。



流程 11

或者，式(VIII)中間物(其中 R^{3b} 為 C₁₋₄ 烷氧基、氟基和 Het¹ 或鹵素諸如 Cl、Br 或 I，在此稱為中間物

(VIII-b))可用從酯(XXXVIII)開始之 4 步驟合成製備。在第一步驟中，該酯可在標準條件下進行水解，諸如例如藉由在氫氧化物諸如氫氧化鋰(LiOH)存在下處理中間物。在第二步驟中應使用合適的試劑(諸如例如草醯氯)將該酯轉化成對應醯基氯。如此獲得的中間物(XL)可依次用三甲矽基重氮甲烷，接著氫溴酸處理，以提供中間物(VIII)(其中鹵基為 Br)。中間物酯(XXXVIII)也可進行氯乙酸酯 Claisen 反應 (Wang 等人 Synlett 2000, 6, 902)而以一個步驟提供中間物(VIII)(其中鹵基為 Cl)。流程 11a 概述該合成路徑；PG 為吡啶類之適當保護基和 R^{3b} 為氰基、Het¹、Br、Cl 或 I。



流程 11a

實驗步驟 12

式(IX)中間物，其中

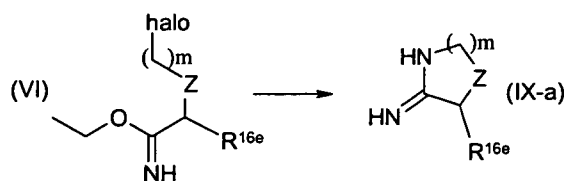
R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$
 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)-$ (b-1) ;

Z 為直接鍵或 O ; 及

其中取代基 R^{16e} 係存在為氫、 Ar^2 、 $(C=O)-Ar^2$ 、 C_{1-4} 烷基或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基 ; 或 R^{16e} 還表示羥基、 OAr^2 或 NR^6Ar^2 , 先決條件是 Z 為直接鍵 ;

在此命名為式(IX-a)中間物 ,

可藉由式(VI)中間物與氮源(諸如例如氮(NH_3))的縮合反應製備。在流程 12 中, 鹵基係定義為 Cl、Br 或 I 和所有其它變數係如前述所定義。

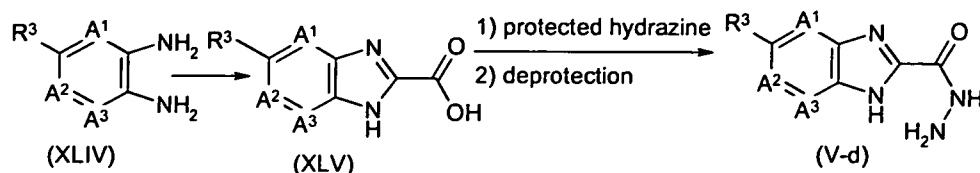


流程 12

實驗步驟 13

式(V-d)中間物可根據流程 13 製備。式(XLIV)中間物與三氯乙醯亞胺酸酯中間物(諸如, 例如, 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸乙基酯)之縮合作用導致式(XLV)中間物。此中間物可藉由偶合試劑(諸如, 例如, 1,1'-羰二咪唑(CDI)或 1-[雙-(二甲胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HBTU)活化, 及與經保護之胍中間物(諸如, 例如, 胍基甲酸三級丁酯)縮合, 接著去保護反應以產生所需要的式(V-d)中間物。在流程 13 中, 所有變

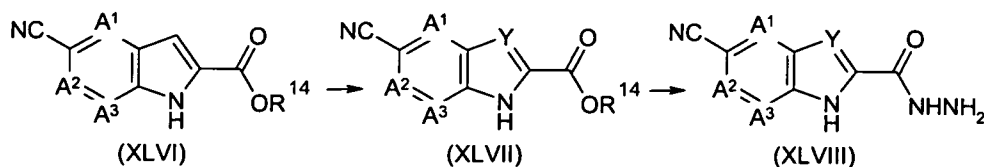
數係如前述所定義。



流程 13

實驗步驟 14

式(XLVIII)中間物(其中 Y 為 CF)可經由已知吡啶氟化方法(諸如例如 WO 2010/045188 中所述之條件)從中間物酯(XLVI) 開始製備。中間物(XLVII)然後可例如藉由與肼反應而轉化成中間物(XLVIII)。在流程 14 中，Y 為 CF 和 R¹⁴ 為適當烷基鏈。



流程 14

所有起始材料可以商業方式獲得或可由熟習該項技術者製備。

為了獲得化合物的 HCl 形式，可使用熟習該項技術者已知的幾個步驟。在一典型步驟中，例如，可將游離鹼溶解在 DIPE 或 Et₂O 中和隨後，可以滴加在 2-丙醇中之 6N HCl 溶液或在 Et₂O 中的 1N HCl 溶液。混合物通常攪拌 10 分鐘，之後產物可以過濾。HCl 通常係在真空中乾燥。

如有需要或想要的話，可以任何順序進行任何一或多個下列另外的步驟：

式(I)化合物，其任何子群、其加成鹽、溶劑合物，及立體異構物形式可使用該項技術中已知的步驟轉化成根據本發明之其他化合物。熟悉該項技藝者將理解在上述方法中，中間化合物之官能基可能需要以保護基封閉。在中間化合物之官能基以保護基封閉之情形下，彼等可在反應步驟結束後去保護。

在所有這些製備中，可從反應介質分離出的反應產物，如果有必要，根據該項技術中通常已知的方法諸如(例如)萃取、結晶、研製和層析進一步純化。特別地，立體異構物可使用手性固定相諸如(例如)Chiralpak® AD (直鏈澱粉胺甲酸 3,5-二甲基苯基酯)或 Chiralpak® AS，二者購自日本 Daicel 化學工業股份有限公司或藉由超臨界液體層析(SFC)層析分離。

式(I)化合物之手性純形式形成化合物之較佳群組。因此，中間物和彼等鹽形式之手性純形式在手性純式(I)化合物的製備中特別有用。同樣中間物之鏡像異構物混合物在具有對應組態之式(I)化合物的製備中特別有用。

藥理

經發現本發明化合物調節 γ -分泌酶活性。根據本發明之化合物及其醫藥上可接受的鹽類可用於治療或預

防 AD、TBI、拳擊手型失智症、MCI、衰老、癡呆、路易體癡呆、大腦類澱粉血管病變、多發梗塞性癡呆、唐氏徵候群、與帕金森氏症相關的癡呆及與 β -類澱粉相關的癡呆，較佳為 AD。

根據本發明之化合物及其醫藥上可接受的組成物可用於治療或預防選自由下列所組成群組之疾病或病症：AD、TBI、拳擊手型失智症、MCI、衰老、癡呆、路易體癡呆、大腦類澱粉血管病變、多發梗塞性癡呆、唐氏徵候群、與帕金森氏症相關的癡呆及與 β -類澱粉蛋白相關的癡呆之疾病或病症。

如使用於本文中，術語“調節 γ -分泌酶活性”係指對以 γ -分泌酶-複合物處理 APP 之效應。較佳其係指其中處理 APP 之整體速率實質上保持為沒有施以該化合物時，但是其中處理的產物之相對量改變的效果，更佳是以所產生的 $A\beta_{42}$ -肽之量減少的方式。例如可產生不同的 $A\beta$ 種類(例如較短胺基酸序列之 $A\beta_{38}$ 或其他 $A\beta$ 肽代替 $A\beta_{42}$)或產物之相對量不同(例如 $A\beta_{40}$ 對 $A\beta_{42}$ 之比例改變，較佳增加)。

先前已顯示 γ -分泌酶複合物也涉及處理 Notch-蛋白質。Notch 是一種傳訊蛋白質，其在發育過程扮演關鍵的角色(例如 Schweisguth F(2004) Curr. Biol. 14, R129 中所回顧者)。關於 γ -分泌酶調節劑在治療的用途，其似乎特別有利於不干擾 γ -分泌酶活性之 Notch-處理活性，以避免假定的不必要副作用。雖然 γ -分泌酶抑制劑

因為伴隨著抑制 Notch 處理而顯示副作用，但 γ -分泌酶調節劑可具有選擇性降低產生 $A\beta$ 之高度聚集且神經毒性形式，也就是 $A\beta_{42}$ ，而沒有降低產生 $A\beta$ 之較小、較少聚集形式，也就是 $A\beta_{38}$ ，且不會伴隨著抑制 Notch-處理之優點。因此，對 γ -分泌酶-複合物之 Notch-處理活性不會顯示效果之化合物為較佳。

如使用於本文中，術語“治療”意欲係指可減緩、打斷、阻止或停止疾病進展但不需要代表完全消除全部的症狀的全部過程。

本發明係關於用作藥劑的根據通式(I)化合物、其互變異構物及立體異構形式，和其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物。

本發明也關於用於調節 γ -分泌酶活性的根據通式(I)化合物、其互變異構物及立體異構形式和其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物。

本發明也關於用於治療或預防選自由下列所組成群組之疾病或病症的根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物：AD、TBI、拳擊手型失智症、MCI、衰老、癡呆、路易體癡呆、大腦類澱粉血管病變、多發梗塞性癡呆、唐氏徵候群、與帕金森氏症相關的癡呆及與 β -類澱粉蛋白相關的癡呆。

在一具體實例中，該疾病或病症較佳為 AD。

本發明也關於用於治療該等疾病的根據通式(I)化

合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物。

本發明也關於用於治療或預防該等疾病的根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物。

本發明也關於用於治療或預防(特別是治療) γ -分泌酶媒介之疾病或病症的根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物。

本發明也關於根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物供製造藥劑之用途。

本發明也關於根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物供製造用於調節 γ -分泌酶活性之藥劑的用途。

本發明也關於根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物供製造用於治療或預防任何一種上述疾病情況之藥劑的用途。

本發明也關於根據通式(I)化合物、其互變異構物和立體異構形式、及其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物用於製造供治療任何一種上述疾病情況之藥劑的用途。

在本發明中，特佳者為以適當分析(諸如下述實例

中使用的分析)測定，具有小於 1000 nM，較佳小於 100 nM，更佳小於 50 nM，甚至更佳小於 20 nM 之抑制 A β 42-肽產生的 IC₅₀ 值之式(I)化合物或其任何子群。

本發明化合物可投與至哺乳類動物(較佳是人類)以治療或預防任何一種上述疾病。

鑑於式(I)化合物之用途，提供一種治療罹患任何一種上述疾病的溫血動物(包括人類)之方法或一種預防罹患任何一種上述疾病的溫血動物(包括人類)之方法。

該方法包含投與(也就是全身或局部投與，較佳是口服投與)有效量的式(I)化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽及溶劑合物至溫血動物(包括人類)。

本發明也關於式(I)化合物用於調節 γ -分泌酶活性導致所產生之 A β 42-肽的相對量降低之用途。

本發明之化合物或一部份的化合物之優點是其增強 CNS-滲透。

熟習治療該類疾病技術者從下文提出的試驗結果可以決定有效治療每日量。有效治療每日量可以從約 0.005 mg/kg 至 50 mg/kg，特別是 0.01mg/kg 至 50mg/kg 體重，更特別是從 0.01mg/kg 至 25mg/kg 體重，較佳從約 0.01mg/kg 至約 15mg/kg，更佳從約 0.01mg/kg 至約 10mg/kg，甚至更佳從約 0.01mg/kg 至約 1mg/kg，最佳從約 0.05mg/kg 至約 1mg/kg 體重。根據本發明之化合物(在此也稱為活性成分)的量，其為達到治療效果所需

的量，當然將根據逐案基礎(例如特定的化合物、投與途徑、接受者之年齡及病況、及所要治療的特定病症或疾病)而改變。

治療方法也包括每天攝入一至四次之間的方案投與活性成分。在這些治療方法中，根據本發明之化合物較佳在投與之前調配。如下文中所述，適當醫藥調配物係藉由已知方法使用熟知且容易獲得的成分製備。

可適合於治療或預防阿茲海默症或其症狀的本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。組合治療包括投與含有式(I)化合物及一或多種其他治療劑之單一醫藥劑量調配物，以及以各自分開的醫藥劑量調配物投與式(I)化合物及各其他治療劑。例如，式(I)化合物及治療劑可以單一口服劑量組成物例如錠劑或膠囊劑一起投與至病患，或各藥劑可以分開的口服劑量調配物投與。

雖然活性成分可能單獨投與，但較佳者為其以醫藥組成物呈現。

據此，本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受的載劑及治療有效量之根據式(I)化合物作為活性成分。

載劑或稀釋劑必須是“可接受的”，其意義上為可與組成物之其他成分相容且不會傷害其接受者。

為了容易投與，本發明化合物可以調配成用於投與目的之各種醫藥形式。根據本發明之化合物，特別是根

據式(I)化合物、其醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物形式、或其任何子群或組合，可調配成用於投與目的之各種醫藥形式。適當組成物可列舉通常用於全身性投與藥物之全部組成物。

為了製備本發明之醫藥組成物，將有效量之作為活性成分的特定化合物，視需要於加成鹽形式，與醫藥上可接受的載劑充分混合，視所要投與的製劑之形式而定，該載劑可以有各種形式。希望這些醫藥組成物呈單位劑型，特別是適合於口服、直腸、皮下、腸胃外注射或吸入投與。例如，在製備口服劑型之組成物時，在口服液體製劑諸如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液及溶液之情形下，可使用任何常用的醫藥介質諸如，例如水、二醇類、油類、醇類、等等；或在粉劑、丸劑、膠囊及錠劑之情形下，可使用固體載劑諸如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑、等等。因為其容易投與，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑型，在此情形下顯然使用固體醫藥載劑。對於腸胃外組成物，載劑通常將包括無菌的水，至少大部分，雖然可以包括其他成分，例如為了幫助溶解度。可製備注射液，例如其中該載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。可製備注射液，例如其中該載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。含有式(I)化合物之注射液可調配於油中以延長作用。用於此目的之適當油類例如為花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆

油、合成長鏈脂肪酸之甘油酯類及這些與其他油類之混合物。也可以製備注射懸浮液，在此情形中可使用適當液體載劑、懸浮劑、等等。也包括者為固體形式製劑，其係意欲在剛要使用前轉化成液體形式製劑。在適合於皮下投與之組成物中，載劑視需要包含滲透增強劑及/或適當濕潤劑，視需要與少量比例的任何性質的適當添加劑結合，該添加劑對皮膚不會引起明顯的有害作用。該等添加劑可促進投與至皮膚及/或有助於製備所要的組成物。這些組成物可以各種方式投與，例如呈經皮貼劑、滴劑、軟膏。式(I)化合物之酸或鹼加成鹽由於其增加的水溶解度超越對應鹼或酸形式，所以更適於合製備水性組成物。

為了容易投與及劑量之均一性，特別有利的是將上述醫藥組成物調配成單位劑量型式。單位劑量型式當使用於本文中係指適合作為單位劑量之物理上分開的單位，各單位含有計算產生所要的治療效果之預定量的活性成分結合所需的醫藥載劑。此單位劑量型式之例子為錠劑(包括刻線或經塗布的錠劑)、膠囊、丸劑、粉末包、薄片、栓劑、注射溶液或懸浮液、等等，及其分離之多單位形式。

因為根據本發明之化合物是有效可口服投與的化合物，用於口服投與之包含該等化合物之醫藥組成物特別有利。

為了增加式(I)化合物在醫藥組成物中的溶解度及/

或安定性，有利於的可為：使用 α -、 β -或 γ -環糊精或其衍生物，特別是羥烷基取代的環糊精，例如 2-羥丙基- β -環糊精或磺酸基丁基- β -環糊精。共溶劑例如醇類也可改良根據本發明化合物在醫藥組成物中之溶解度及/或安定性。

視投與模式而定，該醫藥組成物較佳將包含從 0.05 至 99 重量%，更佳從 0.1 至 70 重量%，甚至更佳從 0.1 至 50 重量%的式(I)化合物，及從 1 至 99.95 重量%，更佳從 30 至 99.9 重量%，甚至更佳從 50 至 99.9 重量%之醫藥上可接受的載劑，全部的百分比是以組成物之總重量為基準。

下列實例說明本發明。

【實施方式】

實例

在下文中，術語“DCM”表示二氯甲烷；“MeOH”表示甲醇；“LCMS”表示液相層析/質譜；“HPLC”表示高效液相層析；“sol.”表示溶液；“o.l.”表示有機層；“sat.”表示飽和；“aq.”表示水性；“r.t.”表示室溫；“AcOH”表示乙酸；“m.p.”表示熔點；“N₂”表示氮，“RP”表示逆相；“min”表示分鐘；“h”表示小時；“EtOAc”表示乙酸乙酯；“Et₃N”表示三乙胺；“EtOH”表示乙醇；“eq.”表示當量；“r.m.”表示反應混合物；“DIPE”表示二異丙基醚；“MTBE”表示三級-丁基甲基醚，“q.s.”足量；“TFA”表示

三氟乙酸；“THF”表示四氫呋喃；“DMF”表示 *N,N*-二甲基甲醯胺；“Pd(PPh₃)₄”表示肆(三苯基膦)鈀；“BuLi”表示正丁基鋰；“iPrOH”表示 2-丙醇；“DME”表示 1,2-二甲氧基乙烷；“SFC”表示超臨界液相層析；“MgSO₄”表示硫酸鎂；“TBAF”表示四丁基氟化銨；“OR”表示旋光度；“DIPEA”表示二異丙基乙胺；“KOAc”表示乙酸鉀；“w/w”表示重量/重量%；“Et₂O”表示乙醚；及“Pd(OAc)₂”表示乙酸鈀(II)；“PdCl₂(dppf)”表示 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)；“PdCl₂(PPh₃)₂”表示二氯雙(三苯膦)鈀；“NH₄Cl”表示氯化銨；“d”表示天；“PTSA”表示對-甲苯磺酸；“NaHCO₃”表示碳酸氫鈉；“TMSCN”表示三甲矽基氰化物；“DCE”表示二氯乙烷；“HCl”表示鹽酸；“NH₃”表示氨；“NaOH”表示氫氧化鈉；“Na₂SO₄”表示硫酸鈉；“CH₃CN”表示乙腈；“wt”表示重量；“LiOH”表示氫氧化鋰；“CHCl₃”表示氯仿；“HBTU”表示 *O*-苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲基-脲鎘-六氟磷酸鹽；“Na₂CO₃”表示碳酸鈉；“BBr₃”表示三溴化硼；“PPh₃”表示三苯膦；“DIAD”表示偶氮二羧酸二異丙酯；“DAST”表示三氟化二乙胺基硫；“K₂CO₃”表示碳酸鉀；“CH₃I”表示碘甲烷；“I₂”表示碘；“NaIO₄”表示過碘酸鈉；“H₂SO₄”表示硫酸；“Na₂S₂O₃”表示硫代硫酸鈉；“NaH”表示氫化鈉；“DMA”表示二甲基甲醯胺；“dppf”表示 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵；“HBr”表示氫溴酸；“Pd₂dba₃”表示參-苯亞甲基丙酮；“DIPA”表示二異丙胺；“SEMCl”表示 2-(三甲矽基)

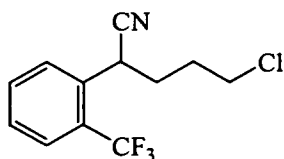
乙氧基甲基氯；“NaCNBH₃”表示氰基硼氫化鈉；“DIBAL-H”表示氫化二異丁基鋁；“MsCl”表示甲磺醯氯；“KCN”表示氰化鉀；“Pd/C”表示鈀/碳；“NH₄HCO₃”表示碳酸氫銨；“NaNO₂”表示亞硝酸鈉；“conc.”表示濃；“CuBr”表示溴化銅；“CuI”表示碘化亞銅；“Na₂CO₃”表示碳酸鈉；“K₃PO₄”表示碳酸鉀；“NaI”表示碘化鈉；“Zn(CN)₂”表示氰化鋅；“NaCN”表示氰化鈉；“ph.”表示相；“CO₂”表示二氧化碳；“O₂”表示氧。

微波輔助反應在單一模式反應器中：InitiatorTM Sixty EXP 微波反應器(Biotage AB)，或在多模式反應器中：Personal Chemistry EmrysTM 最佳化工具機器人微波合成器(Biotage)進行。

A. 中間物的製備

實例 A1

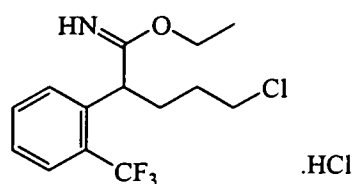
a) 中間物 1 的製備



將三級丁醇鉀(6.36 g, 56.7 mmol)在 N₂ 氛圍下於 -10°C 加至 2-(三氟甲基-苯基)乙腈 (10 g, 76.23 mmol) 在 THF(70 mL)中的 sol.。將 r.m.在 -10°C 下攪拌 10 min.。然後，將 1-溴-3-氯-丙烷(5.6 mL, 56.7 mmol)慢慢逐滴加至 r.m.並將混合物於 0-5°C 下攪拌 2 h。將混合物用 10%. aq. NH₄Cl sol 停止反應。將經分離之 o.l.乾燥

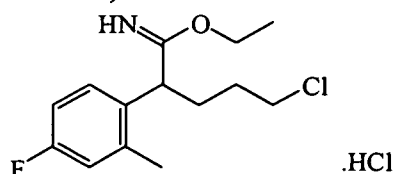
(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。將粗製產物使用在以下步驟中而無需進一步純化。產量：14.13 g 的中間物 1 (定量產量)。

b) 中間物 2 的製備



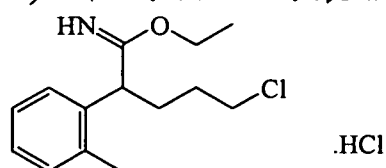
將乙醯氯(30.7 mL, 432 mmol)在 N₂ 氛圍下於 0°C 逐滴加至中間物 1 (14.1 g, 54 mmol)在 EtOH(37.8 mL)中的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 3 d。將 r.m.冷卻至 10°C。添加 MTBE 並將所得懸浮液在 r.t.下攪拌 2 h。將沈澱物過濾出來，用 MTBE 洗滌並在真空中乾燥。產量：7.72 g 的中間物 2(46%產率；.HCl)。

c) 中間物 3 的製備



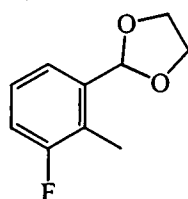
從(4-氟-2-甲基-苯基)乙腈開始，藉由使用類似於實例 A1 中所述者的步驟製備中間物 3 (.HCl)。

d) 中間物 4 的製備



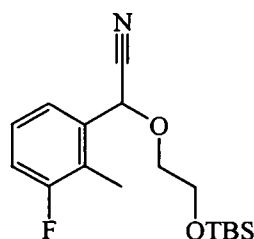
從鄰-甲苯基乙腈開始，藉由使用類似於實例 A1 中所述者的步驟製備中間物 4 (.HCl)。

e) 中間物 5 的製備



使用 Dean Stark 裝置將 3-氟-2-甲基苯甲醛(50 g, 3.62 mmol)、乙二醇 (101 mL, 1810 mmol)和 PTSA (6.23 g, 36.2 mmol)在甲苯(308 mL)中的混合物回流過夜。用 sat. NaHCO_3 的 sol.洗滌反應混合物。將 o.l. 乾燥 (MgSO_4)，過濾和蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 80/20 之庚烷/ EtOAc) 純化殘餘物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：60 g 的中間物 5 (91%產率)。

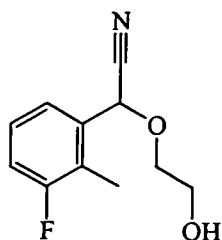
f) 中間物 6 的製備



將碘化鋅(3.5 g, 0.011 mol)以一整部分加至中間物 5(40 g, 0.22 mol)和 TMSCN (29 mL, 0.231 mol)在 DCM 中(151 mL)的攪拌且冷卻(-20°C) sol.。使 r.m. 達 r.t.並攪拌 90 min，然後用 NaHCO_3 的 sat. sol.將其處理。將兩相層分離並用鹽水洗滌 o.l.，然後乾燥(MgSO_4)，過濾和在真空中將濾液濃縮以產生油，其如此使用於下一

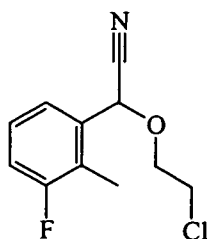
步驟中。產量：55 g 呈中間物 6 和對應去保護之醇的混合物。

g) 中間物 7 的製備



將 TBAF(在 THF 中之 1M, 58.6 mL, 0.0586 mol) 加至中間物 6(所要化合物和未經保護之醇的混合物, 33 g)在 THF(66 mL)中的 sol.。於 r.t.下 1 h 之後, 在真空下濃縮 r.m.。將水(100 mL)和 DCM(500 mL)加至殘餘物並將該等層分離。將 o.l. 用水(100 mL)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾並在真空下濃縮以產生油, 其藉由通過矽石塞之過濾純化(溶析液: DCM/(在 DCM 中之 10% MeOH) 98/2)。產量: 22.3 g 的中間物 7 (91%產率)。

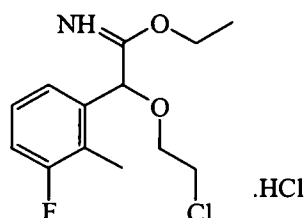
h) 中間物 8 的製備



將亞硫醯氯(6 mL, 82.8 mmol)逐滴加至中間物 7(13.7 g, 65.5 mmol)和吡啶(52.4 mL, 649 mmol)在 DCE(172 mL)中的熱(60°C) sol.。於 60°C 下攪拌 2 h 之後, 使 r.m. 冷卻且然後倒進冰水中。將該等層分離並

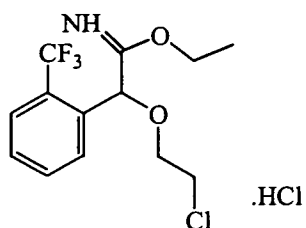
用 1M HCl 將 o.l.處理二次，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空下濃縮以產生油，其純度足夠使用於下一步驟中。產量：13 g 的中間物 8(87%產率)。

i) 中間物 9 的製備



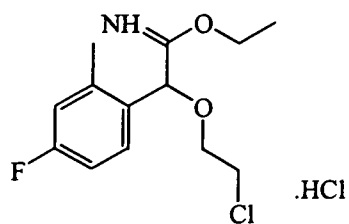
將中間物 8(9 g, 39.5 mmol)在 N₂ 氛圍下於 r.t.溶解在 EtOH(28 mL)中。將 sol.冷卻到 -15 和 -10°C 之間的溫度，然後將乙醯氯(22.5 mL, 316 mmol)逐滴加至 sol.。將反應混合物於 r.t.下攪拌 18 h，然後將其冷卻至 0°C。逐滴加入 DIPE。將所得白色沉澱物過濾並在真空中乾燥。產量：12 g 的中間物 9(98%產率；HCl)。

j) 中間物 10 的製備



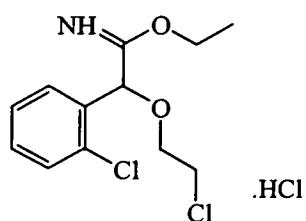
從 2-三氟甲基苯甲醛開始，藉由使用類似於合成中間物 9 所述者的步驟製備中間物 10(.HCl)。

k) 中間物 11 的製備



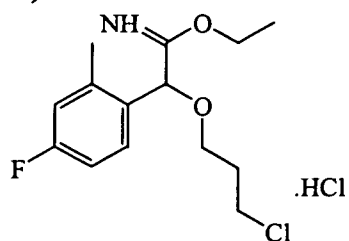
從 4-氟-2-甲基苯甲醛開始，藉由使用類似於合成中間物 9 所述者的步驟製備中間物 11(.HCl)。

l) 中間物的製備 12



從 2-氯苯甲醛開始，藉由使用類似於合成中間物 9 所述者的步驟製備中間物 12(.HCl)。

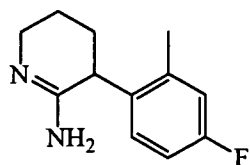
n) 中間物 14 的製備



從 4-氟-2-甲基苯甲醛和 1,3-丙二醇開始，藉由使用類似於合成中間物 9 所述者的步驟製備中間物 14(.HCl)。

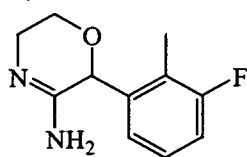
實例 A2

a) 中間物 15 的製備



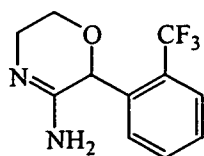
將中間物 3(2.5 g, 8.1 mmol)於 NH_3 在 MeOH (4 mL) 中的 7M sol.的混合物在封閉瓶中於 r.t.下攪拌 5 天。將固體過濾出來並在真空中蒸發濾液。將殘餘物溶解在 DCM 中並用 aq. 1 N NaOH sol 洗滌。將 o.l.分離，乾燥 (Na_2SO_4)且在真空中蒸發。產量：1.4 g 的中間物 15(84% 產率)，其如此使用於下一步驟中。

b) 中間物 16 的製備



將中間物 9(12 g, 38.685 mmol)在 NH_3 (在 MeOH 中之 7 M, 32 mL)中在封閉瓶中於 50°C 下攪拌經一週末。然後使 r.m. 達 r.t., 然後將其濃縮。添加 DCM 並將所得白色沉澱物過濾出來。將殘餘物懸浮在 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ 中，過濾出固體並在真空中乾燥。產量：6.6 g 的中間物 16(82%產率)。

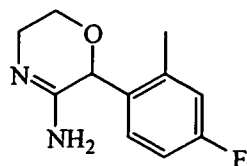
c) 中間物 17 的製備



從中間物 10 開始，藉由使用類似於合成中間物 16

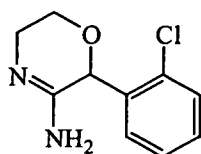
所述者的步驟製備中間物 17(70%產率)。

d) 中間物 18 的製備



從中間物 11 開始，藉由使用類似於合成中間物 16 所述者的步驟製備中間物 18(46%產率)。

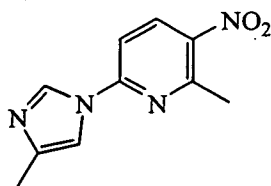
e) 中間物 19 的製備



從中間物 12 開始，藉由使用類似於合成中間物 16 所述者的步驟製備中間物 19(89%產率)。

實例 A3

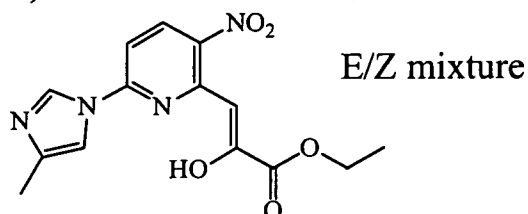
a) 中間物 20 的製備



將 4-甲基咪唑(6.14 g, 73.3 mmol)加至 2-氯-5-硝基-6-甲基吡啶(4.3 g, 24.42 mmol)在 CH₃CN(64.5 mL)中的 sol.。將 r.m.在壓力管中於 100°C 下攪拌 16 h。將 r.m.冷卻至 r.t.並在真空中蒸發溶劑。將殘餘物用水洗滌並用 DCM 萃取。將 o.l.分離，乾燥(MgSO₄)，過濾和在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：DCM/MeOH 從 100/0 至 95/5)純化粗製產物。收集

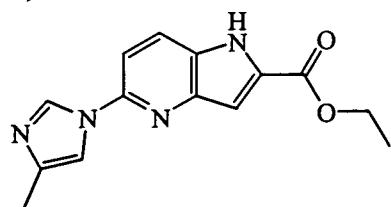
產物部分且在真空中蒸發溶劑。將產物從 DIPE 沉澱，過濾並在真空中乾燥。產量：4.4 g 的呈淡黃色固體之中間物 20(82%產率)。

b) 中間物 21 的製備



將草酸二乙酯(19 mL, 141.1 mmol)在 N_2 氛圍下加至冰浴冷卻之乙醇鉀的 24% wt 乙醇 sol.(9.5 mL, 24.2 mmol)。將 r.m.在該溫度下攪拌 30 min。隨後，逐滴加入中間物 20(4.4 g, 20.16 mmol)在 THF(53 mL)中的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 2 h，然後將 sat. aq. NH_4Cl sol.(150 mL)加至用冰浴冷卻之 r.m.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 30 min。將固體沉澱和過濾出來並用 EtOH/水洗滌，然後用 DIPE 和 CH_3CN 洗滌，及在真空中乾燥。產量：3.5 g 的呈黃色固體之 E/Z 混合物的中間物 21(54%產率)。

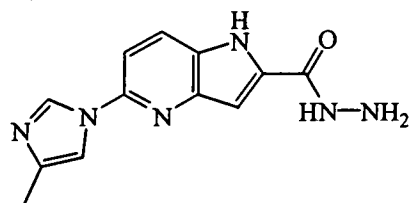
c) 中間物 22 的製備



在劇烈攪拌下將 sat. aq. NH_4Cl sol.(50 mL)加至中間物 21(3.5 g, 11 mmol)在 THF(88 mL)和 EtOH(33 mL)中的 sol.。在 r.t.下將鐵(3 g, 54.1 mmol)分批加至混合

物且然將後 r.m. 在回流下加熱 2 h。將 r.m. 冷卻和通過矽藻土過濾並用溫 THF/EtOH(1/1)洗滌。在真空中蒸發濾液並將殘餘物攪拌並在水中(100 mL)回流。將固體過濾出來。用溫水洗滌並在真空中乾燥。產量：2.1 g 的中間物 22(70%產率)。

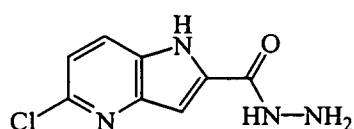
d) 中間物 23 的製備



將水合肼(1.8 mL, 37 mmol)加至中間物 22(1 g, 3.7 mmol)在 EtOH(10 mL)中的 sol.並將 r.m. 於回流下攪拌。將沉澱物過濾出來，用 EtOH，接著 DIPE 洗滌並在真空中乾燥。產量：729 mg 的中間物 23(77%產率)。

實例 A4

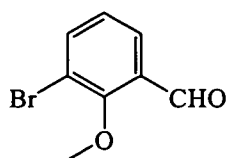
中間物 24 的製備



從 6-氯-2-甲基-3-硝基-吡啶開始，根據如實例 A3 中所述之步驟製備中間物 24。

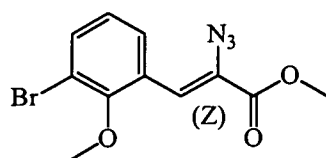
實例 A5

a) 中間物 25 的製備



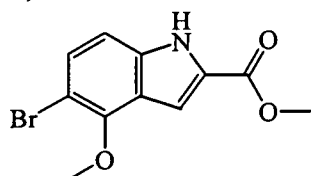
將 K_2CO_3 (13.51 g, 97.75 mmol) 和 CH_3I (2.43 mL, 39.1 mmol) 加至 3-溴-2-羥基苯甲醛 (6.55 g, 32.58 mmol) 在 DMF (164 mL) 中的 sol.。將 r.m. 在 r.t. 下攪拌 18 h。將混合物倒進 1 N HCl sol. 並用 EtOAc 萃取 aq. 層。將 o.l. 分離，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾並在真空下濃縮。產量：7 g 的呈棕橙色油之中間物 25 (99% 產率)。

b) 中間物 26 的製備



將甲醇鈉 (7.61 mL, 33.28 mmol, 在 MeOH 中之 25% w/w sol.) 加至中間物 25 (2.39 g, 11.09 mmol) 和疊氮基乙酸甲酯 (3.83 g, 33.28 mmol) [如 J. Med. Chem., 2004, 21, 5298 中所述製備] 在 MeOH (10 mL) 中的冷 sol.。將 r.m. 在 $-15^\circ C$ 下攪拌 2 h。加水且將白色沉澱物過濾出來，並用水洗滌。在真空中乾燥沉澱物。產量：1.8 g 的中間物 26 (52% 產率；Z-鏡像異構物)。

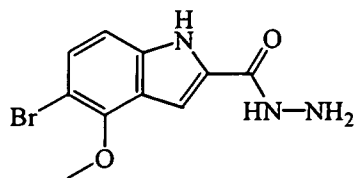
c) 中間物 27 的製備



將中間物 26 (1.6 g, 5.13 mmol) 和七氟丁酸銻(II)二聚物 (544 mg, 0.51 mmol) 在甲苯 (4 mL) 中的 sol. 於 $60^\circ C$ 下攪拌 24 h。冷卻至 r.t. 之後添加 EtOAc，及將分離之 o.l. 用水和鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾且在真空中

蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 98/2 至 60/40 之庚烷/EtOAc)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：210 mg 的中間物 27(14%產率)。

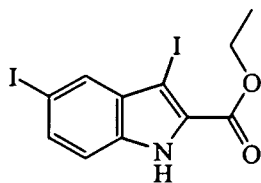
d) 中間物 28 的製備



將中間物 27(210 mg, 0.74 mmol)在水合肼(4 mL)中的懸浮液於 100°C 下攪拌 3 h。將 r.m.冷卻降至 r.t.並將沉澱物過濾出來。產量：160 mg 的呈白色固體之中間物 28(76%產率)。

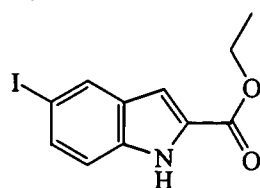
實例 A6

a) 中間物 29 的製備



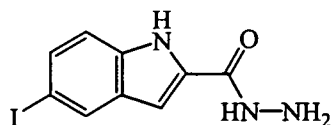
將 I_2 (13.41 g, 52.85 mmol)、 $NaIO_4$ (5.65 g, 26.43 mmol)和 H_2SO_4 (5.63 mL, 105.7 mmol)加至吲哚-2-甲酸乙酯(10 g, 52.85 mmol)在 EtOH(100 mL)中的 sol.。將 r.m.在回流下攪拌 2 h。冷卻至 r.t.之後將混合物倒進 sat. aq. $Na_2S_2O_3$ sol.。用 EtOAc 萃取 aq. 層三次及將合併之 o.l.用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中蒸發。產量：24 g 的中間物 29(79%產率)。

b) 中間物 30 的製備



將濃 HCl(45.45 mL, 544.21 mmol)加至中間物 29(24 g, 54.42 mmol)在 EtOH(240 mL)中的懸浮液。然後，經 90 min 分批添加鋅(55 g, 843 mmol)。將 r.m.在 r.t.下攪拌 24 h 且然後通過矽藻土過濾並用 DCM 洗滌。加水且用 DCM 萃取 aq. 層。將 o.l. 用 sat. aq. NaHCO₃ sol.處理。將二層通過矽藻土過濾並將經分離之 o.l.用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發。將如此獲得的黃色固體從 CH₃CN 再結晶。將晶體過濾以產生第一批中間物 30。將濾液在真空中蒸發並藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 80/20 之庚烷/EtOAc)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物從 CH₃CN 再結晶以產生第二批中間物 30，其與先前獲得的第一部分合併。產量：8.3 g 的中間物 30(48% 產率)。

c) 中間物 31 的製備

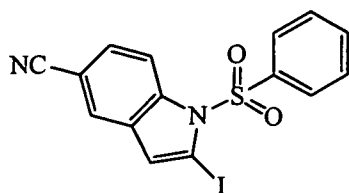


將中間物 30(8 g, 25.39 mmol)在水合肼(150 mL)中的懸浮液於 90°C 下攪拌 4 h。將 r.m.冷卻降至 r.t.並將沉澱物過濾出來。產量：6.55 g 的呈白色固體之中間物

31(86%%產率)。

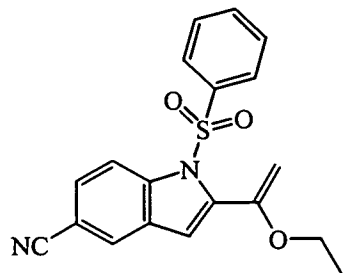
實例 A7

a) 中間物 32 的製備



在 N_2 下氛圍於 0°C 下將 2-碘-1H-吲哚-5-甲腈(0.59 g, 2.20 mmol)在 THF(15 mL)中的 sol.加至 NaH (在礦物油中的 60%分散液; 0.13 g, 3.30 mmol)在 THF 中(10 mL)的懸浮液。將 r.m.在 r.t.下攪拌 30 min.且然後冷卻至 0°C 。緩慢添加苯磺醯氯(0.31 mL, 2.42 mmol)。將混合物於 r.t.下攪拌直至起始材料已經完全消耗。將混合物倒進水(50 mL)並用 EtOAc 萃取(3 x 50 mL)。將合併之 o.l.用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(MgSO_4)且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物與 DIPE 一起研磨以提供固體。產量：668 mg 的中間物 32(74%產率)，在無需進一步純化下使用於下一步驟中。

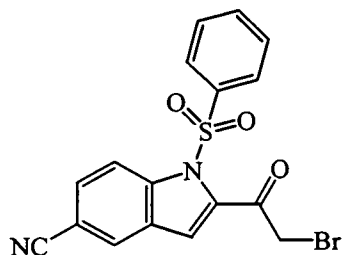
b) 中間物 33 的製備



將中間物 32(668 mg, 1.64 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.61 mL, 1.8 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94.55

mg, 0.08 mmol)在甲苯(16 mL)中的混合物在 120°C 下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑並藉由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量: 590 mg 的中間物 33(85%產率)。

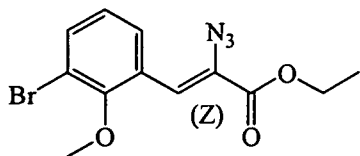
c) 中間物 34 的製備



將 N-溴丁二醯亞胺(50 mg, 0.28 mmol)加至中間物 33(100 mg, 0.28 mmol)在 THF(2 mL)和水(0.2 mL)中的混合物。將 r.m.在 r.t.下攪拌 15 min。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物分溶在 DCM 和鹽水之間。將 o.l.分離, 乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 100/0 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量: 25 mg 的中間物 34(22%%產率)。

實例 A8

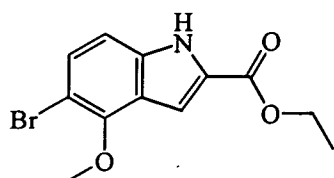
a) 中間物 53 的製備



經由類似於中間物 26 的製備所報告者之步驟, 使用乙醇鈉代替甲醇鈉製備中間物 35。經由急驟管柱層析法(溶析液: 從 90/10 至 50/50 之庚烷/DCM)將粗製材

料純化以產生固體(58%產率)。

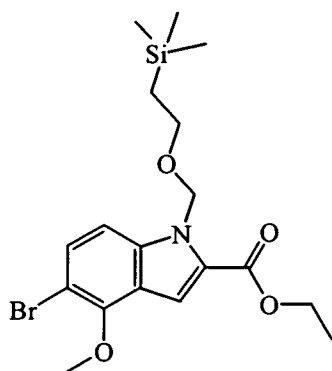
b) 中間物 36 的製備



將中間物 35(25 g, 76.652 mmol)在二甲苯(0.5 L)中的懸浮液在回流下加熱 1 h。在真空中蒸發反應混合物。藉由將在小量 DIPE(40 mL)中攪拌殘餘物使產物部分沉澱。將固體過濾出來並用 DIPE(10 mL)洗滌，以產生第一批中間物。濃縮濾液和且藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 90/10 至 30/70 之庚烷/DCM)純化其殘餘物。收集和蒸發產物部分以產生第二批中間物，將其併入第一批。產量：18 g 的中間物 36(79%產率)。

實例 A9

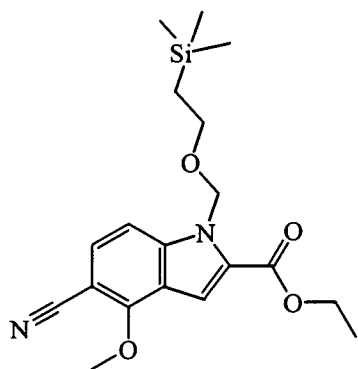
a) 中間物 37 的製備



於 0°C 和在 N₂ 下，將 NaH(在礦物油中的 60%分散液，3.018 g, 75.469 mmol)分批加至在 THF(147 mL)中的中間物 36(18 g, 60.375 mmol)。添加之後，使反應達 r.t.，然後在再次冷卻至 0°C 之前，於 r.t.下攪拌 1 h。然

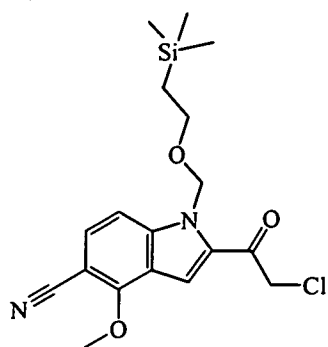
後於 0°C 下，逐滴添加 SEMCl，及使反應混合物加熱至 r.t. 且然後攪拌 2 h。藉由加水停止反應，然後將兩相層分離並用 EtOAc 萃取 aq. 層 (x2)。將合併之 o.l. 乾燥 (MgSO₄)，過濾和濃縮。經由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：之從 90：10 至 50：50 庚烷/DCM)純化殘餘物。收集產物部分和在真空中濃縮以提供所要中間物。產量：25 g 的呈淡黃色油之中間物 37(97%產率)。

b) 中間物 38 的製備



將中間物 37(22 g, 51.354 mmol)、dppf(1.707 g, 3.081 mmol)、鋅(0.504 g, 7.703 mmol)、Zn(CN)₂(9.045 g, 77.031 mmol)和 DMA(150 mL)加至圓底燒瓶中。然後將 sol. 脫氣並添加 Pd₂dba₃(1.411 g, 1.541 mmol)。將反應混合物在 N₂ 下於 160°C 攪拌 75 min，然後用水將其稀釋並用 EtOAc 萃取產物。分離之前，將該等層通過矽藻土過濾以除去不要的固體。將 o.l. 乾燥 (MgSO₄)，過濾和蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：DCM)純化殘餘物。收集產物部分並濃縮以提供所要中間物。產量：19.2 g 的呈淡黃色固體之中間物 38(定量)。

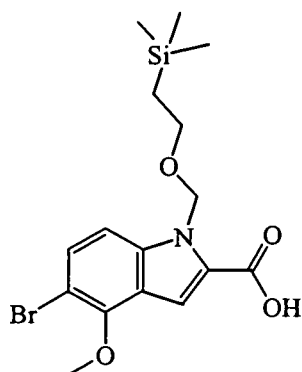
c) 中間物 39 的製備



於 -78°C 下經 20 min 將 BuLi(在己烷中之 1.6M, 99.8 mL, 159.67 mmol)逐滴加至 DIPA(22.87 mL, 162.74 mmol)在 THF 中(25 mL)的 sol., 及將所得混合物在此溫度下攪拌 1 小時。形成白色沉澱物。然後經 30 min 添加氯乙酸(7.254 g, 76.767 mmol)在 THF(30 mL)中並將所得混合物於 -78°C 下攪拌 30 min。然後經 45 min 添加在 THF 中(80 mL)中間物 38(11.5 g, 30.707 mmol)並將 r.m. 攪拌 90 min。然後藉由於 -78°C 下添加在 THF(25 mL)中之 AcOH(18.6 mL)使 r.m. 停止反應, 在此溫度下攪拌 15 min, 然後在冰水浴中升溫至 $5-10^{\circ}\text{C}$ 。然後添加 EtOAc(200 mL)和水(200 mL)並分離該等相。將 o.l. 用 NaHCO_3 的 sat. sol. 洗滌, 然後用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾和濃縮。殘餘物自然地固化。產量: 11.1 g 的中間物 39(95%產率)。

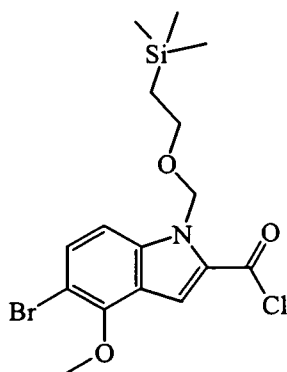
實例 A10

a) 中間物 40 的製備



將 LiOH(900 mg, 37.58 mmol)加至在 EtOH(34 mL)和水(4.3 mL)中之中間物 37(4 g, 9.34 mmol), 及將 r.m. 攪拌於 r.t.下 1 h。在真空中蒸發揮發物, 然後用 HCl 1 M(37.6 mL)處理 aq. 殘餘物。將所得漿料用 CHCl_3 萃取(x3)。將合併之有機層乾燥(MgSO_4), 過濾和蒸發以產生呈白色固體之產物, 其在真空中乾燥過夜。中間物純度足夠如此使用於下一步驟。產量: 3.7 g 的中間物 40(99%產率)。

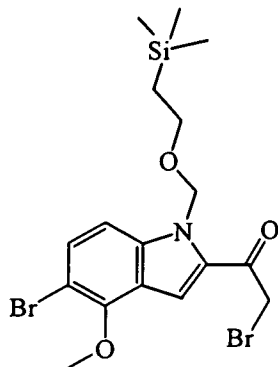
b) 中間物 41 的製備



將中間物 40(3.13 g, 7.818 mmol)懸浮在 DCM(30 mL)中。添加 DMF(30 L), 接著草酰氯(3.969 mL, 46.91 mmol)。將此所得混合物在 N_2 下於 r.t.攪拌 1 h。將溶劑

和過量試劑蒸發且與甲苯共蒸發，提供粗製化合物，如此使用於下一步驟。產量：3.25 g 的呈黃色油之中間物 41(99%產率)。

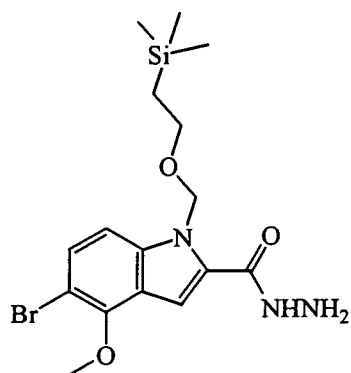
c) 中間物 42 的製備



將在 CH_3CN (20 mL)中之中間物 41(2.46 g, 5.874 mmol)冷卻到 -5 至 0°C 之間的溫度，然後添加(三甲矽基)重氮甲烷(在己烷中之 2M, 6.46 mL, 12.923 mmol)。使反應加熱至 r.t.並將其攪拌 2.5 h，然後在冰浴中將其冷卻並將 HBr(在水中之 48%, 1.462 mL, 12.923 mmol)緩慢加至混合物。20 min 之後將混合物用 DCM 稀釋，倒進 NaHCO_3 的 sat. sol.並攪拌 10 min。將 o.l.分離並用 DCM 萃取 aq.相。將合併之 o.l. 乾燥，過濾和濃縮，以產生純度足夠以該狀態用於後續步驟之粗製產物。產量：2.47 g 的中間物 42(88%產率)。

實例 A11

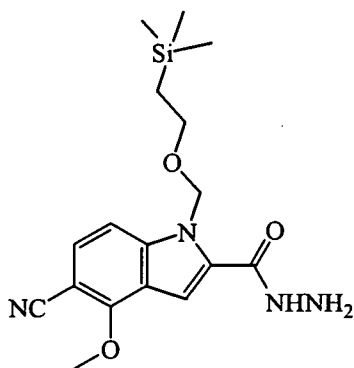
a) 中間物 43 的製備



從中間物 37 開始，使用類似於合成中間物 23 所述者的步驟製備中間物 43(99%產率)。

實例 A12

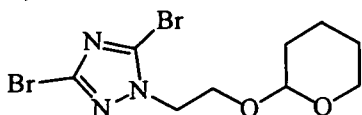
a) 中間物 44 的製備



從中間物 37 開始，使用類似於合成中間物 23 所述者的步驟製備中間物 44。從濾液之管柱層析(矽石；溶析液：從 80/20 至 0/100 之庚烷/EtOAc)收集另外一批的中間物。總產量：15 g 的中間物 44(87%產率)。

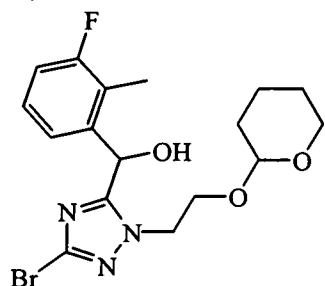
實例 A13

a) 中間物 45 的製備



將 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-呋喃(48.01 mL, 317.38 mmol)和 DIPEA(48.08 mL, 290.93 mmol)加至 3,5-二溴-1H-1,2,4-三唑(60 g, 264.48 mmol)在 CH_3CN (600 mL) 中的 sol.。將 r.m. 在 90°C 下攪拌 3 h。然後將混合物用 EtOAc 稀釋並用 sat. aq. NaHCO_3 sol. 和鹽水洗滌。將經分離之 o.l. 乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 97/3 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH_3))純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：72 g 的中間物 45(77%產率)。

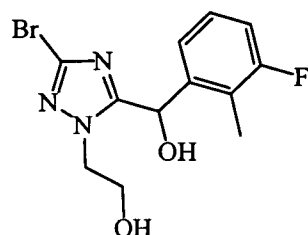
b) 中間物 46 的製備



在 -78°C 下將 2.5M BuLi(5.6 mL, 14.08 mmol)加至中間物 45(5 g, 14.08 mmol)在 THF(250 mL)中的 sol.。將 r.m. 在 -78°C 下攪拌 20 min。然後，添加 3-氟-2-甲基苯甲醛(2.3 g, 16.9 mmol)在 THF(50 mL)中的 sol.。將 r.m. 在 -78°C 下攪拌 20 min. 且然後藉由添加 sat. aq. NH_4Cl sol. 停止反應。然後使混合物加熱至 r.t.，用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將經分離之 o.l. 乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 99/1 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH_3))

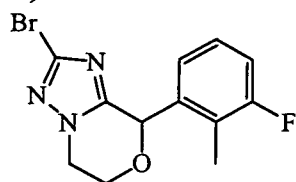
純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：5.5 g 的中間物 46(94%產率)。

c) 中間物 47 的製備



將對-甲苯磺酸單水合物(457 mg, 2.65 mmol)加至中間物 46(5.5 g, 13.3 mmol)在 MeOH(300 mL)中的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 2 h。隨後，在真空中濃縮 r.m.並將殘餘物溶解在 DCM 中及用 sat. aq. NaHCO₃ sol. 洗滌。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。產量：4.35 g 的中間物 47(99%%產率)。

d) 中間物 48 的製備

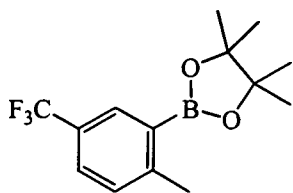


使用 Dean Stark 裝置將中間物 47(4.36 g, 13.2 mmol)和對-甲苯磺酸單水合物(2.51 g, 13.2 mmol)在二甲苯中(644 mL)的 sol.於回流下攪拌 25 h。冷卻至 r.t.之後將混合物用 1M NaOH sol.(x2)和用鹽水(x1) 洗滌。將經分離之 o.l.乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 90/10 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。用 DIPE 處理如此獲得的

淺棕色油以提供固體。產量：2.5 g 的中間物 48(60%產率)。

實例 A14

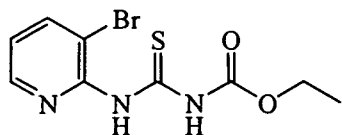
中間物 49 的製備



將 2-甲基-5-(三氟甲基)溴苯(20 g, 83.67 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(42.49 g, 167.34 mmol)、KOAc(24.63 g, 251.01 mmol)和 PdCl₂(dppf)(1.84 g, 2.51 mmol)在 DMF(600 mL)中的懸浮液在微波輻射下於 150°C 攪拌 10 min。將混合物通過矽藻土過濾並用 EtOAc 洗滌。將經分離之 o.l.用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。將殘餘物溶解 Et₂O 中並用鹽水接著 sat. aq. NaHCO₃ sol. 洗滌。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：16 g 的中間物 49(67%產率)。

實例 A15

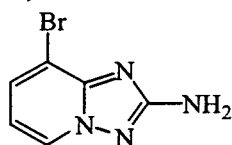
a) 中間物 50 的製備



將異硫氰酸乙氧羰基酯(25 g, 191 mmol)加至 2-

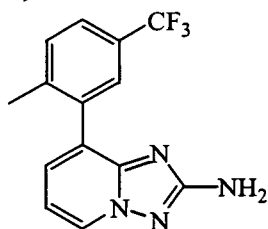
胺基-3-溴吡啶(28.68 g, 166 mmol)在 1,4-二噁烷中(500 mL)的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物懸浮在 DIPE 中。將沉澱物過濾出來，並在真空中於 60°C 下乾燥。產量：50 g 的中間物 50(99% 產率)。

b) 中間物 51 的製備



將 MeOH(300 mL)、羥胺鹽酸鹽(62.83 g, 904 mmol)和 DIPEA(694 mL, 543 mmol)加至中間物 50(55 g, 181 mmol)在 EtOH(300 mL)中的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 6 h。將混合物在真空中濃縮並將殘餘物懸浮在 DIPE 中。將沉澱物過濾出來。產量：37 g 的中間物 51(96%產率)。

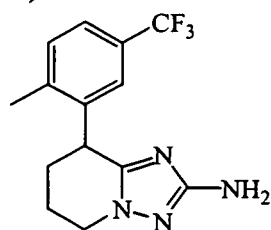
c) 中間物 52 的製備



將中間物 49(16 g, 55.92 mmol)和水(75 mL)加至中間物 51(7.94 g, 37.28 mmol)在 DME(200 mL)中的 sol.。然後，添加 Pd(PPh₃)₄(4.31 g, 3.73 mmol)並將 r.m.在微波輻射下於 150°C 攪拌 10 min。將混合物通過矽藻土過濾和在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 97/3 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))

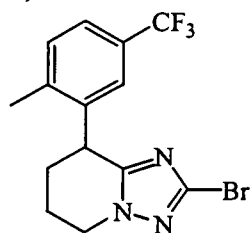
純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑以產生 7 g 的第一部分的中間物 52。也收集不純部分，在真空中蒸發並藉由 RP 製備型 HPLC [RP Vydac Denali C18(10 mm, 250 g, 5 cm)；移動相：在水中之 0.25% NH_4HCO_3 sol. / CH_3CN] 純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。藉由 RP 製備型 SFC [Diol；移動相： CO_2 ， MeOH (具有 0.2% 異丙胺)] 將粗製產物進一步純化。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑以產生 4 g 的第二部分的中間物 52。產量：11 g 的中間物 52(定量產量)。

d) 中間物 53 的製備



在 N_2 氛圍下將中間物 52(7.1 g, 24.29 mmol)和在異丙醇中之 6 N HCl sol. (4.05 mL)加至 Pd/C 10%(1 g)在 MeOH (100 mL)中的懸浮液。將 r.m.在 H_2 氛圍下於 50°C 攪拌直到 2 eq.的 H_2 被吸收。通過矽藻土將觸媒過濾出來並將濾液在真空中蒸發。將殘餘物分溶在 DCM 和水之間。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中蒸發溶劑。產量：1.05 g 的中間物 53(15%產率)。

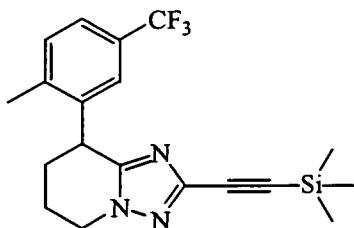
e) 中間物 54 的製備



於 0°C 下經 45 min. 將 NaNO_2 (1.05 g, 15.19 mmol) 在水 (60 mL) 中的 sol. 逐滴加至中間物 53 (2.25 g, 7.59 mmol) 在 conc. aq. HBr sol. (60 mL) 的 sol.。將混合物加熱至 r.t. 且另外攪拌 15 min。將 r.m. 冷卻至 0°C 並分批添加 CuBr (2.19 g, 15.19 mmol)。將混合物在 r.t. 下攪拌 1 h. 且然後用 EtOAc 稀釋並用 aq. NH_3 sol 洗滌。將經分離之 o.l. 乾燥 (MgSO_4)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法 (矽石；溶析液：從 100/0 至 90/10 之庚烷/EtOAc) 純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：2 g 的中間物 54 (73% 產率)。

實例 A16

中間物 55 的製備

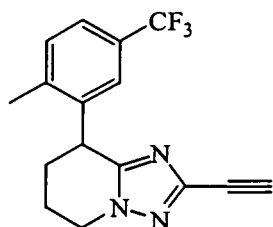


將中間物 54 (500 mg, 1.39 mmol) 在 DMF (9 mL) 中的混合物用 N_2 脫氣 15 min。然後，添加三甲矽基乙炔 (0.96 mL, 6.94 mmol)、 Et_3N (0.39 mL, 2.78 mmol)、CuI (11 mg, 0.06 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (347 mg, 0.14 mmol)。將

混合物用 N_2 吹洗 10 min. 且然後在 $100^\circ C$ 下攪拌過夜。蒸發溶劑並將殘餘物溶解在 EtOAc 中。將混合物經過矽藻土過濾。用鹽水洗滌濾液。將經分離之 o.l. 乾燥 ($MgSO_4$)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 50/50 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：348 mg 的中間物 55(66%產率)。

實例 A17

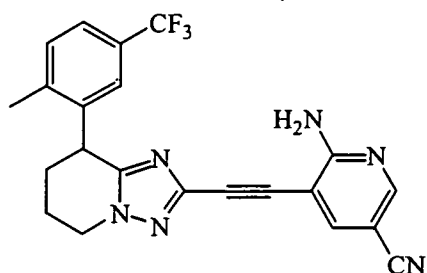
中間物 56 的製備



將中間物 55(205 mg, 0.54 mmol)在 THF(1 mL)中的混合物緩慢加至在 THF 中之 TBAF 1M(0.54 mL, 0.54 mmol)和 AcOH(0.04 mL, 0.71 mmol)在 THF(1 mL)中的混合物。將 r.m. 在 r.t. 下攪拌 1 h。蒸發溶劑並將殘餘物溶解在 DCM 中並用 sat. aq. Na_2CO_3 sol 洗滌。將經分離之 o.l. 乾燥 ($MgSO_4$)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 50/50 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：85 mg 的中間物 56(51%產率)。

實例 A18

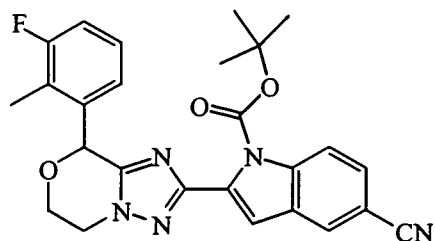
中間物 57 的製備



將中間物 56(85 mg, 0.28 mmol)在 DMF(2 mL)中的混合物用 N_2 脫氣 15 min。然後，添加 2-氨基-3-溴-5-氰基吡啶(55 mg, 0.28 mmol)、 Et_3N (0.08 mL, 0.56 mmol)、 CuI (2 mg, 0.01 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0.03 mmol)。將混合物用 N_2 吹洗 10 min.且然後於 $100^\circ C$ 下攪拌過夜。蒸發溶劑並將殘餘物溶解在 EtOAc 中。將混合物經矽藻土過濾。將濾液用鹽水洗滌。將經分離之 o.l.乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 50/50 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：91 mg 的中間物 57(77%%產率)。

實例 A19

中間物 58 的製備

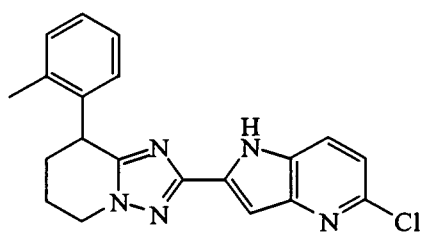


將 K_3PO_4 (408 mg, 1.92 mmol)和水(1.33 mL)加至中間物 48(200 mg, 0.64 mmol)和 N-三級-丁氧羰基-5-氰基-1H-吡啶-2-硼酸(220 mg, 0.77 mmol)在 THF(13.3 mL)

中的 sol.。用 N_2 將溶劑脫氣並添加 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (26.8 mg, 0.064 mmol) 和 $Pd(OAc)_2$ (14.7 mg, 0.064 mmol)。再次將 r.m. 脫氣並在密封管中於 $40^\circ C$ 下攪拌 16 h。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物分溶在水和 DCM 之間。將 o.l. 分離，經過 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 50/50 之庚烷/EtOAc)純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑 以提供淡白色固體。產量：245 mg 的中間物 58(81%產率)。

實例 A20

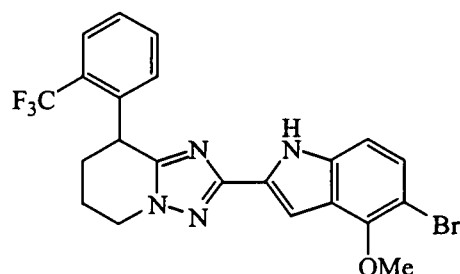
a) 中間物 59 的製備



將咪唑(1.94 g, 28.5 mmol)和中間物 4(1.38 g, 4.75 mmol)加至中間物 24(500 mg, 2.27 mmol)在 MeOH(4.5 mL)中的 sol.。將 r.m.在 $35^\circ C$ 下攪拌 16 h 和然後在 $60^\circ C$ 下 16 h。在真空中蒸發溶劑。殘餘物將分溶在 sat. aq. $NaHCO_3$ sol.和 DCM 之間。將 o.l.分離，經過 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 50/50 的在 EtOAc 之庚烷)純化粗製產物二次。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。將產物從 DIPE 結晶，過濾並在真空中乾燥。產量：279 mg

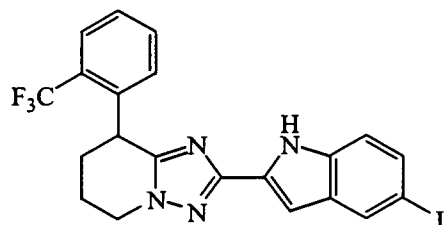
的呈白色固體之中間物 59(32%產率)。

b) 中間物 60 的製備



從中間物 28 和中間物 2 開始，藉由使用類似於合成中間物 59 所述者的步驟製備中間物 60。

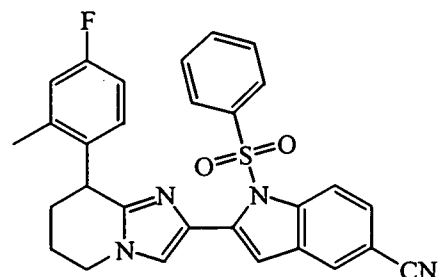
c) 中間物 61 的製備



從中間物 31 和中間物 2 開始，藉由使用類似於合成中間物 59 所述者的步驟製備中間物 61。

實例 A21

中間物 62 的製備

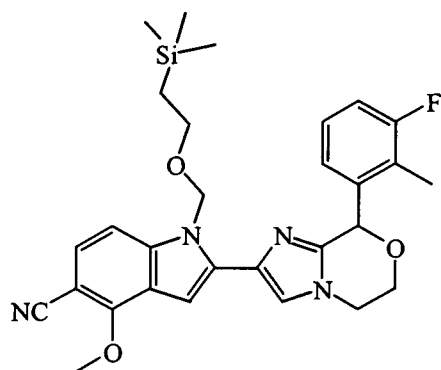


將中間物 34(180 mg, 0.45 mmol)、中間物 15(276 mg, 1.34 mmol)和 Na_2CO_3 (59 mg, 0.56 mmol)在 EtOH(5 mL)中的懸浮液在 r.t.下攪拌 2 h。然後將 r.m.在 80°C 下攪拌 4 h。將 r.m.冷卻至 r.t.，過濾且在真空中蒸發溶

劑。將殘餘物分溶在鹽水和 DCM 之間。將 o.l. 分離，經過 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中蒸發溶劑。將粗製產物在無需進一步純化下使用於下一步驟中。產量：292 mg 的中間物 62。

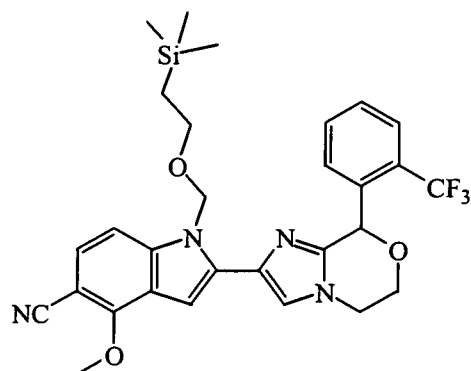
實例 A22

a) 中間物 63 的製備



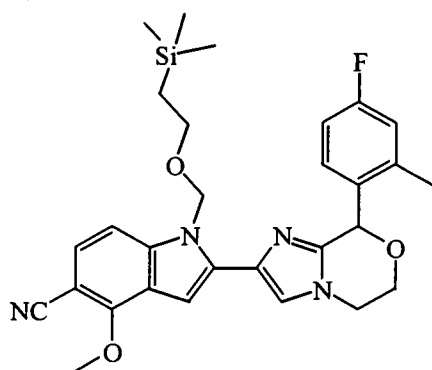
將 NaI (297 mg, 1.979 mmol) 加至中間物 39 (600 mg, 1.583 mmol)、中間物 16 (659 mg, 3.167 mmol) 和 Na_2CO_3 (210 mg, 1.979 mmol) 在丙酮 (11.8 mL) 中的混合物。將 r.m. 在 r.t. 下攪拌經一週末，然後加熱至 50°C 過夜，及然後蒸發溶劑。將殘餘物溶解在 DCM 中，及將 o.l. 用水、sat. NaHCO_3 和鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾和蒸發以產生粗製產物，將其通過短管柱 (矽石；溶析液：庚烷/ EtOAc ，從 100/0 至 50/50)。收集所有產物部分並蒸發溶劑，以產生所要中間物，純度足以如此使用於下一步驟中。產量：708 mg 的中間物 63 (84% 產率)。

b) 中間物 64 的製備



從中間物 39 和中間物 17 開始，藉由使用類似於合成中間物 63 所述者的步驟製備中間物 64(87%產率)。

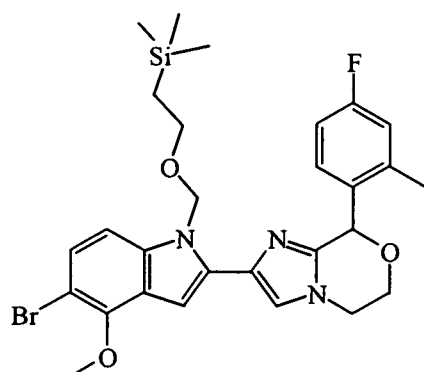
c) 中間物 65 的製備



從中間物 39 和中間物 18 開始，藉由使用類似於合成中間物 63 所述者的步驟製備中間物 65(74%產率)。

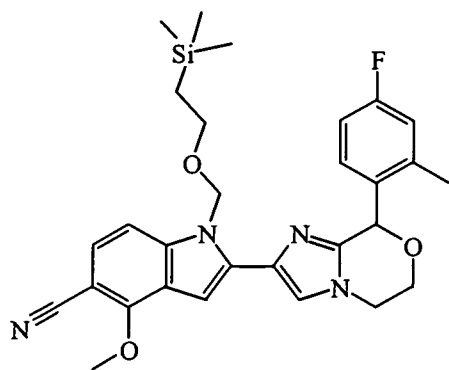
中間物 65 的替代製備：

a1) 中間物 66 的製備



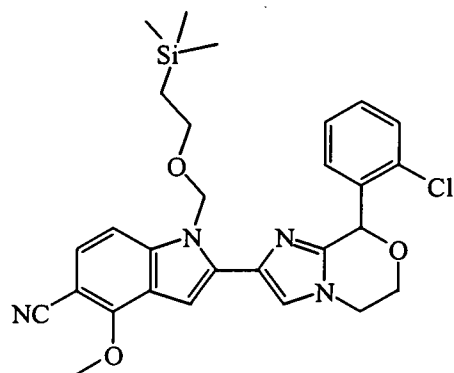
將 Na_2CO_3 (686 mg, 6.469 mmol) 加至中間物 42 (2.47 g, 5.175 mmol) 和中間物 18 (2.155 g, 10.351 mmol)，及將 r.m. 於 r.t. 下攪拌過夜。將混合物在真空中濃縮，及將所得殘餘物溶解在 DCM 中，用水洗滌和乾燥 (MgSO_4)，以產生粗製產物，經由急驟管柱層析法 (矽石；溶析液：從 100/0 至 0/100 之庚烷/EtOAc) 將其純化。收集產物部分和蒸發溶劑。產量：2.3 g 的中間物 66 (76% 產率)。

b1) 中間物 65 的製備



將中間物 66 (2.7 g, 4.603 mmol) 溶解在 DMF (17.5 mL) 中。添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (414 mg, 3.452 mmol) 並將混合物用 N_2 脫氣。然後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (319 mg, 0.276 mmol) 並將混合物在微波輻射下於 160°C 攪拌 (x4) 1.5 h。在真空中除去 DMF，將殘餘物溶解在 DCM 中並用水洗滌。將 o.l. 乾燥 (MgSO_4)，過濾和蒸發，以產生所要中間物，如此使用於後續步驟中。產量：2.91 g 的中間物 65 (80% 純度，95% 產率)。

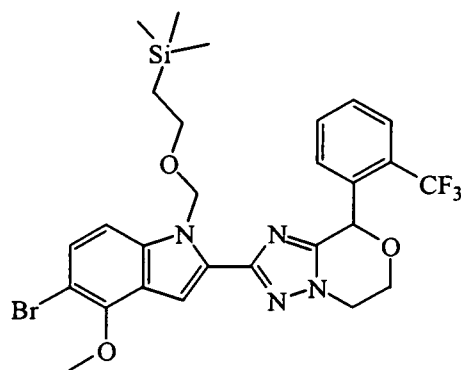
d) 中間物 67 的製備



從中間物 39 和中間物 19 開始，藉由使用類似於合成中間物 63 所述者的步驟製備中間物 67(89%產率)。

實例 A23

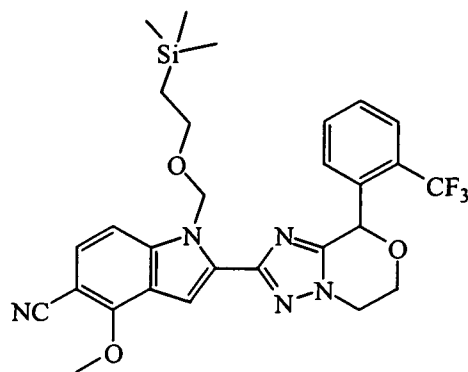
a) 中間物 68 的製備



將中間物 10(2.885 g, 8.334 mmol)加至中間物 43(1.93 g, 1.658 mmol)和咪唑(3.805 g, 55.891 mmol)在 MeOH(8.8 mL)中的 sol.並將反應混合物在 r.t.下攪拌 16 h，然後在微波輻射下於 120℃加熱 40 min。將混合物濃縮，殘餘物溶解在 DCM 中並將 o.l. 用 sat. NaHCO₃ sol 洗滌。將 o.l. 乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。經由急驟管柱層析法將所得油(矽石；庚烷/EtOAc，從 100/0 至 70/30)純化以產生二批所要中間物，

二者純度足以使用於後續步驟中。合併產量：1.513 g 的中間物 68(52%產率)。

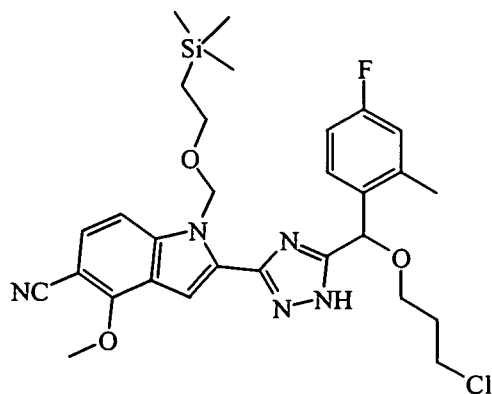
b) 中間物 69 的製備



將中間物 68(1.5 g, 2.406 mmol)溶解在 DMF(9 mL)中，添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (217 mg, 1.8 mmol)並將混合物在 N_2 下脫氣。然後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (167 mg, 0.144 mmol)並將混合物在微波輻射下於 160°C 攪拌 1.5 h。然後在真空中蒸發溶劑並將殘餘物溶解在 EtOAc 中並用水洗滌。將 o.l. 乾燥(MgSO_4)，過濾和濃縮，及經由急驟管柱層析法(矽石；從 100/0 至 70/30 之庚烷/EtOAc)純化殘餘物。產量：433 mg 的中間物 69(32%產率)。

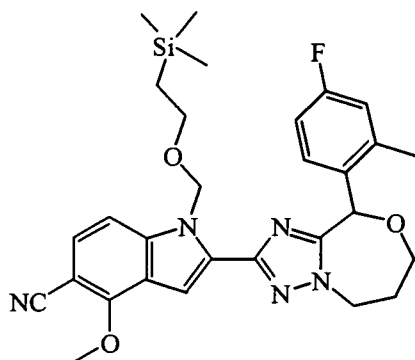
實例 A24

a) 中間物 70 的製備



將中間物 14(958 mg, 3.329 mmol)加至中間物 44(600 mg, 1.664 mmol)和咪唑(1.360 g, 19.973 mmol)在 MeOH(3.37 mL)中的 sol.並將反應混合物在 r.t.下攪拌 4 h, 然後在油浴中於 60°C 下過夜, 然後於在微波輻射下 120°C 經 40 min。將混合物濃縮並溶解在 EtOAc 中, 用 sat. NaHCO₃ sol.和鹽水洗滌。將 o.l. 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾且在真空中蒸發溶劑以產生粗製產物, 其藉由急驟管柱層析法(矽石 ;溶析液 :從 100/0 至 50/50 之庚烷/EtOAc)純化。產量 :541 mg 的中間物 70(56%產率); 也收集 44 mg 的 75% 純中間物 71。

b) 中間物 71 的製備

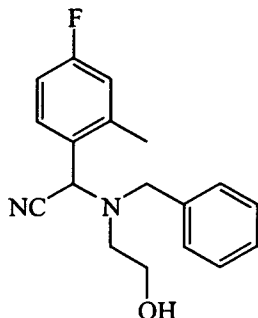


將中間物 70(163 mg, 0.279 mmol)溶解在 THF(2 mL)中並添加 NaH(在礦物油中的 60%分散液, 12 mg, 0.307 mmol)。將 r.m.在 N₂下於回流攪拌 4h 且然後於回流下過夜。冷卻至 r.t.之後, 加水和 EtOAc 且將該等相分離。將 o.l. 用鹽水洗滌。再次用 EtOAc 萃取合併之水層。將合併之 o.l.乾燥 (Na₂SO₄)和蒸發直到乾燥以產生粗製產物, 其藉由急驟管柱層析法(矽石 : 溶析液 : 從 100/0 至 0/100 之庚烷/EtOAc)純化。收集所要中間物並蒸發直

到乾燥。產量：79 mg 的中間物 71(35%產率，68%純度)。

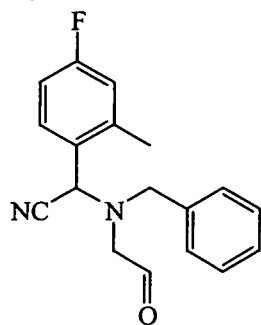
實例 A25

a) 中間物 72 的製備



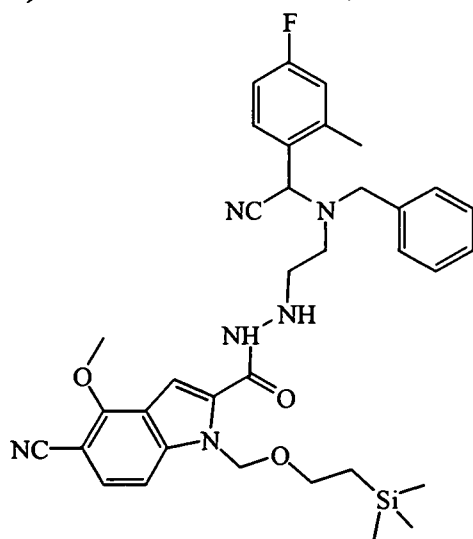
在 r.t.下將 4-氟-2-甲基苯甲醛(15 g, 108.58 mmol)和 MeOH(7.5 mL)加至亞硫酸氫鈉(12.429 g, 119.44 mmol)在水(225 mL)中之 sol., 及將混合物在 r.t.下攪拌 10 min。添加 NaCN(12.491 g, 249.744 mmol)並將反應混合物在 r.t.下攪拌 40 min.。添加 N-苯甲基乙醇胺(17.24 g, 114.014 mmol)和 MeOH(22.5 mL)並將混合物於 r.t.下進一步攪拌 16 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋並將 o.l.分離, 用水洗滌, 然後用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)和過濾。在真空中除去溶劑並將殘餘物磨碎和懸浮在 DIPE 中且然後過濾以提供第一批所要中間物。將濾液蒸發和再次將殘餘物在 DIPE 中磨碎。將懸浮液在 r.t.下攪拌過夜和過濾以提供第二批所要中間物。合併產量：21.87 g 的中間物 72(67%產率)。

b) 中間物 73 的製備



將在 DMSO(56 mL)中之三氧化硫吡啶錯合物(5.6 g, 35.192 mmol)逐滴加至中間物 72(3.5 g, 11.731 mmol)和 Et₃N(9.783 mL, 7.0385 mmol)在 DMSO(56 mL)中的 sol.。將所得混合物在 r.t.下攪拌 1 h 並用 Et₂O 和 aq. NH₄Cl 稀釋。將混合物進一步用 H₂O 稀釋並用 Et₂O 萃取 aq. ph., 乾燥(MgSO₄)和在真空中濃縮以提供粗製油。經由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 100/0 至 70/30 之庚烷/EtOAc)進行純化。產量: 3 g 的中間物 73(86% 產率)。

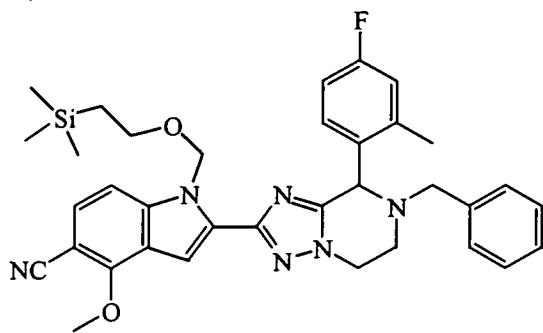
c) 中間物 74 的製備



將中間物 44(2.027 g, 5.624 mmol)、AcOH(2.4 mL)

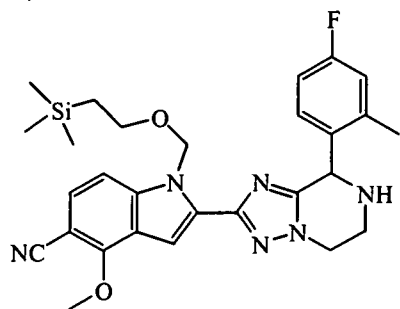
和 MeOH(24 mL)加至中間物 73(2.25 g, 7.593 mmol)在 DCM(118 mL)中的 sol., 將反應攪拌 5 min, 然後添加 NaCNBH₃(848 mg, 13.498 mmol)且然後將反應混合物攪拌 16 h。將混合物用 EtOAc 稀釋並用 sat. aq. NaHCO₃ 洗滌, 乾燥(MgSO₄)和在真空中濃縮。使用急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 100/0 至 70/30 之 DCM/EtOAc)進行純化。產量: 3 g 的中間物 74(83%產率)。

d) 中間物 75 的製備



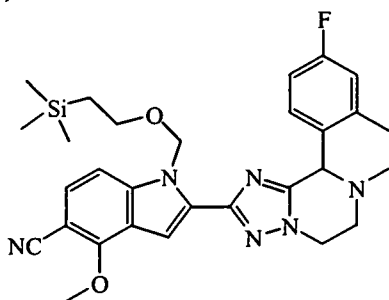
將 AcOH(4.3 mL)加至在甲苯(49 mL)中之中間物 74(3.65 g, 5.696 mmol)。將反應混合物於 80°C 攪拌 20 h, 然後濃縮並分溶在 sat. NaHCO₃ sol.和 EtOAc 之間。將 o.l. 乾燥(MgSO₄), 使通過矽石墊且然後在真空中濃縮。使用急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 之 DCM/EtOAc 從 100/o 至 70/30)進行純化。收集和蒸發產物部分。產量: 1.75 g 的中間物 75(49%產率)。

e) 中間物 76 的製備



將在 MeOH(67 mL)中之中間物 75(500 mg, 0.803 mmol)在 10% Pd/C(73 mg, 0.069 mmol)存在下於 50°C 氫化。將反應混合物經過矽藻土過濾。將濾液濃縮並藉由急驟管柱層析法(矽石；從 100/0 至 95/5 之溶析液：DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃)作為溶析液)純化殘餘物。收集和蒸發產物部分。產量：380 mg 的中間物 76(89% 產率)。

f) 中間物 77 的製備

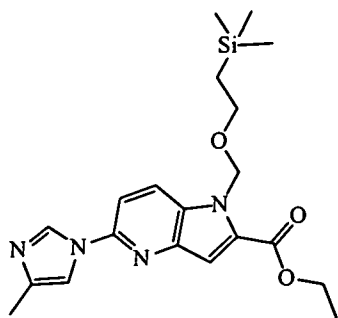


將中間物 76(120 mg, 0.225 mmol)、聚甲醛(180 mg, 2.218 mmol)和 AcOH(0.5 mL)在 DCM(5 mL)中於 r.t. 下攪拌 5 min, 然後添加 NaCNBH₃(60 mg, 0.955 mmol)且然後將反應混合物攪拌 20 h。將混合物溶解在 EtOAc 中並用 sat. Na₂CO₃ 中和, 將 o.l. 乾燥(MgSO₄), 過濾和蒸發。經由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0

至 99/1 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))純化殘餘物。
 收集和蒸發產物部分。產量：60 mg 的中間物 77(49%
 產率)。

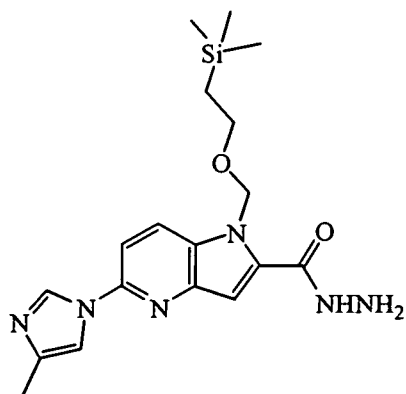
實例 A26

a) 中間物 78 的製備



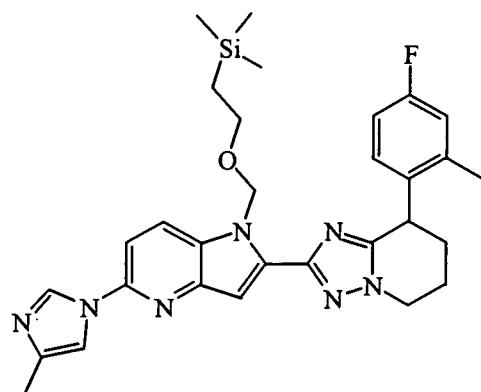
從中間物 22 開始，藉由使用類似於合成中間物 37
 所述者的步驟製備中間物 78(65%產率)。

b) 中間物 79 的製備



從中間物 78 開始，藉由使用類似於合成中間物 23
 所述者的步驟製備中間物 79(67%產率)。

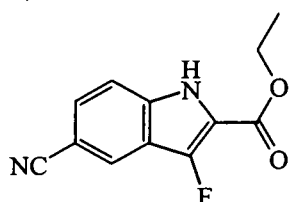
c) 中間物 80 的製備



從中間物 79 和中間物 3 開始，藉由使用類似於合成中間物 59 所述者的步驟製備中間物 80(定量產量)。

實例 A27

a) 中間物 81 的製備

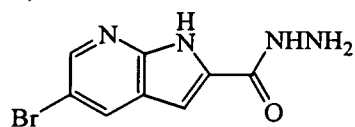


將 N-氟-2,4,6-三甲基吡啶鎢三氟甲磺酸鹽(4 g, 13.829 mmol)和 5-氟基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(911 mg, 4.251 mmol)在 1,1,2,2-四氯乙烷(28 mL)的混合物於 100 °C 加熱 8 h，然後於 r.t.下攪拌過夜。然後將反應再次於 100 °C 下加熱 8 h 和於 r.t.下攪拌過夜。此時之後再次加熱反應至 100 °C 並沒有將反應向前推進。使混合物冷卻，用 EtOAc 稀釋，然後用水(x2)和鹽水萃取。將 o.l. 收集，乾燥和蒸發溶劑以產生黃色混合物，其加至依照相似的步驟從 270 mg(1.26 mmol)的 5-氟基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯開始獲得之粗製材料第二批。粗製產物與甲苯

(x2)共沸以除去殘餘 1,1,2,2-四氯乙烷，然後以 Prep HPLC [RP Vydac Denali C18-10 μ m, 200g, 5cm; 移動相：在水/CH₃CN 中之 0.25% NH₄HCO₃ sol.] 純化。收集所要部分，蒸發，再次溶解在 MeOH 中和蒸發，產生部分，其以 Prep SFC [Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; 移動相：CO₂, iPrOH with 0.2% iPrNH₂]進一步純化以產生所要中間物。合併產量：223 mg 的中間物 81(17%產率)。

實例 A28

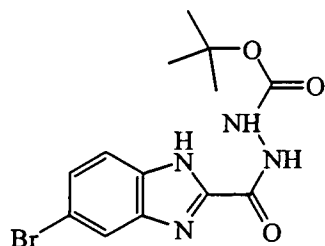
a) 中間物 82 的製備



將 5-溴-7-氮雜吲哚-2-甲酸(500 mg, 2.074 mmol)和碳二咪唑(420 mg, 2.593 mmol)溶解在 CH₃CN(7.6 mL)中並將混合物於 60°C 下攪拌 75 min，然後將其冷卻至 r.t.和添加水合肼(1.514 mL, 31.115 mmol)。將混合物於 60°C 下攪拌 75 min，將所形成之沉澱物過濾並用 DIPE 洗滌。粗製產物不經進一步純化而使用於隨後的反應中。產率被假定為定量。

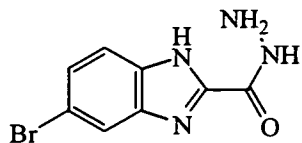
實例 A29

a) 中間物 83 的製備



將 5-溴-1H-苯并咪唑-2-甲酸(5 g, 20.743 mmol)在 DCM (200 mL)和 DIPEA(10.7 mL, 62.229 mmol)中攪拌並添加 HBTU(9.44 g, 24.892 mmol)。將 r.m.在 r.t.下攪拌 1 h,然後逐滴加入溶解在 20 mL DCM 中之脒基甲酸三級丁酯(tert-butylcarbazate)(3.016 mmol, 22.817 mmol)並將 r.m.在 r.t.下攪拌 20 h。然後用 Na_2CO_3 的 sol.洗滌 r.m.。將 o.l. 乾燥(MgSO_4), 過濾和蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 98/2 至 97/3 之 DCM/MeOH)純化殘餘物。收集含有產物之部分, 濃縮, 殘餘物在 Et_2O 中攪拌, 將沉澱物過濾出來並在真空中於 60°C 下乾燥。產量: 7 g 的中間物 83(95%產率)。

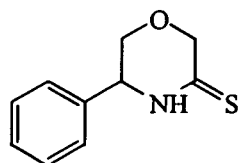
b) 中間物 84 的製備



將中間物 83(7.7 g, 21.678 mmol)在 MeOH(40 mL)中攪拌, 添加在 iPrOH 中之 HCl 5-6 N 並將 r.m.在 r.t.下攪拌 24 h。沉澱物形成, 將其過濾出來並在真空中於 60°C 下乾燥。產量: 5.7 g 的中間物 84(90%產率)。

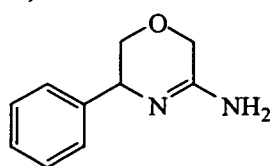
實例 A30

a) 中間物 85 的製備



於 r.t. 下將五硫化二磷(3.312 g, 14.898 mmol)加至 5-苯基嗎啉-3-酮(3.3 g, 18.623 mmol)和 THF(90 mL)的 sol. 將 r.m. 在回流溫度下加熱 30 min, 然後冷卻至 r.t., 通過矽藻土過濾並用 DCM 洗滌幾次。將 o.l. 在真空中蒸發直到乾燥以產生粗製物質, 將其溶解在 DCM(q.s.)/MeOH(q.s.) 中。然後蒸發 DCM, 及使所要產物從溶液沉澱出來。使混合物達 r.t., 過濾並用庚烷/EtOAc 1/1 洗滌。將殘餘物再次溶解在 DCM/MeOH 中並蒸發溶劑直到乾燥以產生第一批所要中間物 85(1.77 g, 49%產率)。將濾液在真空中蒸發直到乾燥以產生第二批不純物質(2.1 g)。

b) 中間物 86 的製備

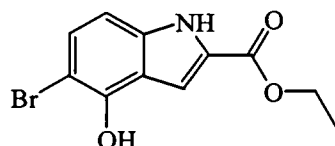


將中間物 85(375 mg, 1.94 mmol)和 NH₃(在 MeOH 中之 7M, 20 mL)在封閉壓力管中於 60°C 攪拌過夜, 然後蒸發溶劑並將殘餘物溶解在新鮮 NH₃(在 MeOH 中之 7M, 20 mL)中。將 r.m. 在 60°C 下攪拌 2 d。然後蒸發溶劑直到乾燥且將殘餘物溶解在 DCM/MeOH 8/2 中並用水洗滌。用 DCM/MeOH 8/2(x2)萃取水層, 然後將水層

蒸發直到乾燥，殘餘物與 DCM/MeOH 8/2 一起攪拌和過濾懸浮液。將濾液蒸發直到乾燥以提供所要中間物。
產量：269 mg 的中間物 86(77%產率)。

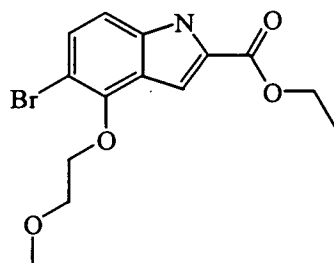
實例 A31

a) 中間物 87 的製備



在 N_2 下於 $-70^\circ C$ 將 BBr_3 (1 M 在 DCM 中，45 mL，45 mmol) 逐滴加至中間物 36 (4.5 g，15.094 mmol) 在 DCM (45 mL) 中。添加之後使反應混合物達 $0^\circ C$ ，且其於 $0^\circ C$ 下 1 h 之後變為橙棕色 sol.。然後將反應逐滴加至 300 mL 的 EtOH 且於 r.t. 下攪拌 1 h，然後將其濃縮至 50 mL 且溶解在 EtOAc (500 mL) 和水 (200 mL) 中。然後添加鹽水 (100 mL)，將 o.l. 分離，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾和濃縮。將產物懸浮在 DIPE 中並將固體過濾出來，洗滌和乾燥。產量：3 g 的中間物 87 (70% 產率)。

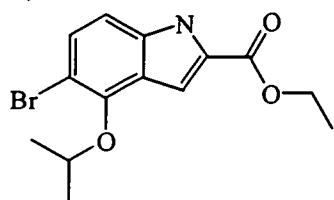
b) 中間物 88 的製備



將中間物 87 (2.841 g，10 mmol)、2-甲氧基乙醇 (951 mg，12.5 mmol) 和 PPh_3 3.67 g，14 mmol) 在 (25 mL) THF 中於冷水浴中攪拌。經 10 min 逐滴添加 DIAD (2.83 g，

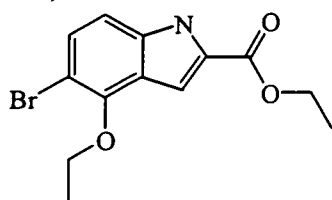
14 mmol), 然後將反應混合物在 r.t. 下攪拌 1 h。蒸發溶劑和經由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 90/10 至 50/50 之庚烷/EtOAc)純化殘餘物。收集和蒸發產物部分，以在蒸發之後提供固體。產量：2.6 g 之中間物 88(76%產率)。

c) 中間物的製備 89



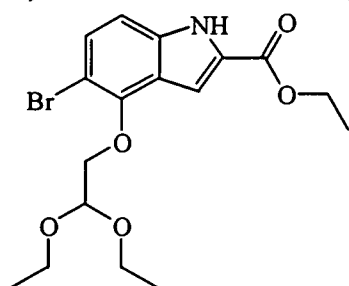
從中間物 87 開始，藉由使用類似於合成中間物 88 所述者的步驟製備中間物 89(70%產率)。

c1) 中間物 90 的製備



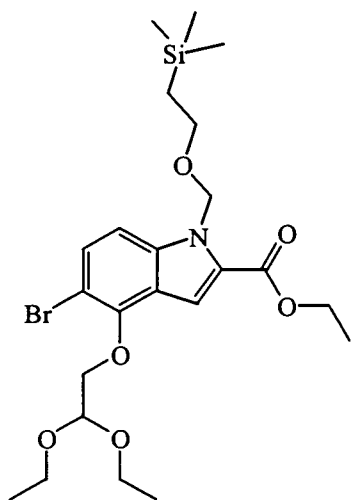
從中間物 87 開始，藉由使用類似於合成中間物 88 所述者的步驟製備中間物 90(39%產率)。

d) 中間物 91 的製備



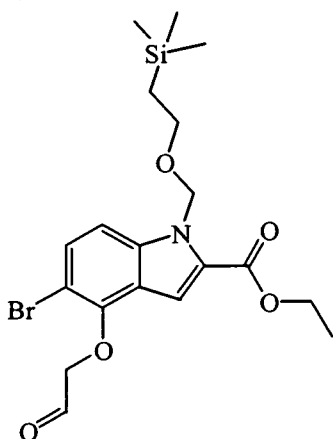
從中間物 87 開始，藉由使用類似於合成中間物 88 所述者的步驟製備中間物 91(56%產率)。

e) 中間物 92 的製備



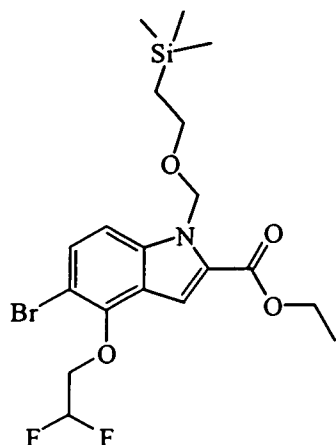
從中間物 91 開始，藉由使用類似於合成中間物 37 所述者的步驟製備中間物 92(定量產率)。

f) 中間物 93 的製備



將中間物 92(500 mg, 0.942 mmol)和 PTSA(81 mg, 0.471 mmol)在丙酮(24 mL)和水(0.54 mL)中於 45°C 下攪拌 4 d，然後將反應混合物溶解在 DCM 中並用水洗滌。將 o.l. 乾燥(MgSO₄)，過濾和蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 90/10 至 30/70 之庚烷/EtOAc)純化殘餘物。收集和蒸發產物部分。產量：300 mg 的中間物 93(70%產率)。

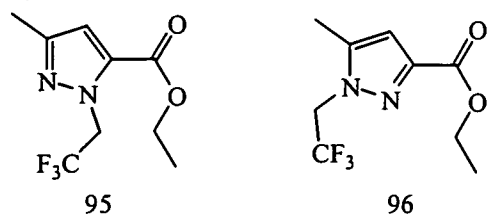
g) 中間物 94 的製備



在 N_2 下於 $0^\circ C$ 將 DAST (159 mg, 0.986 mmol) 逐滴加至在 (4 mL) DCM 中之中間物 93 (300 mg, 0.657 mmol)。將反應混合物在 r.t. 下攪拌 2 小時。添加 DCM 和水，將 o.l. 乾燥 ($MgSO_4$)，過濾和蒸發。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 90/10 至 30/70 之庚烷/EtOAc)純化殘餘物。收集和蒸發產物部分。產量：220 mg 的中間物 94 (87% LC-MS 純度，61% 產率)。

實例 A32

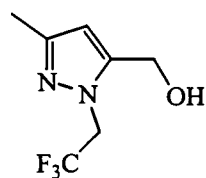
a) 中間物 95 和 96 的製備



在 N_2 下於 $0^\circ C$ 將 NaH (在礦物油中的 60% 分散液，3.867 g, 96.68 mmol) 溶解在 DMF (300 mL) 中。經 10 min 於 $0^\circ C$ 下將在 DMF (80 mL) 中之 3-甲基吡唑-5-甲酸乙酯加至此 sol.。添加之後，將反應混合物於 $0^\circ C$ 下攪拌 10 min 和於 r.t. 下 40 min。將三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯

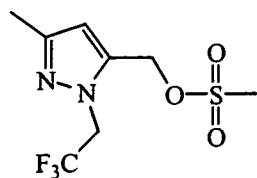
(13.9 mL, 96.68 mmol)加至混合物並將混合物在 r.t.下攪拌 3 h。在 0°C 下添加 EtOH 以停止反應。將水加至混合物且用 EtOAc 萃取水層。然後用鹽水洗滌 o.l.並在真空中除去溶劑以產生粗製產物，其經由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 60/4 之庚烷/EtOAc)純化，以提供所要中間物。產量：7.46 g 的中間物 95(36%產率)和 8.04 g 的中間物 96(38%產率)。

b) 中間物 97 的製備



在 N₂ 下於 -78°C 將 DIBAL-H(1.5 M 在甲苯中，63 mL, 94.753 mmol)緩慢加至在 DCM(149 mL)中的中間物 95(7.46 g, 31.58 mmol)。然後用 MeOH 停止反應並使加熱至 r.t.，然後用 DCM 將其稀釋並用 Rochelle 氏鹽(10%)的 aq. sol. 處理且令該懸浮液劇烈攪拌 20 分鐘。將二層分離，及將 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾和蒸發，以產生粗製物物質，如此使用於後續步驟。產量：4.9 g 的中間物 97(80%產率)。

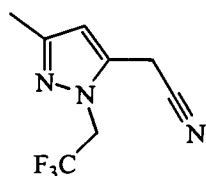
c) 中間物 98 的製備



將中間物 97(4.9 g, 25.237 mmol)溶解在 DCM(192 mL)中。將 sol.冷卻至 0°C。添加 MsCl(2.156 mL, 27.761

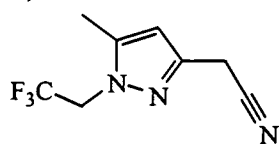
mmol)和 Et_3N (3.859 mL, 27.761 mmol)並將反應混合物於 r.t.下攪拌 1h。加水且將 o.l. 用 Na_2CO_3 的飽和 sol. 洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生所要中間物。產量：6.608 g 的中間物 98(96%產率)。

d) 中間物 99 的製備



在 N_2 下將中間物 98(6.6 g, 24.243 mmol)和 KCN (5.525 g, 84.849 mmol)溶解在 CH_3CN (122 mL)中。將反應混合物於 r.t.下攪拌過夜。將 Na_2CO_3 加至反應混合物和檢查 pH(>8)。添加 EtOAc 和萃取 aq. ph.(x2)。將 o.l. 合併並用 Na_2CO_3 乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生粗製產物，其如此使用於後續步驟中。產量：5.12 g 的中間物 99(92% GC-MS 純度，96%產率)。

e) 中間物 100 的製備

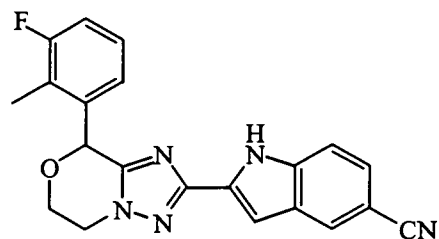


從中間物 96 開始，藉由使用類似於合成中間物 99 所述者的步驟製備中間物 100。

B. 化合物的製備

實例 B1

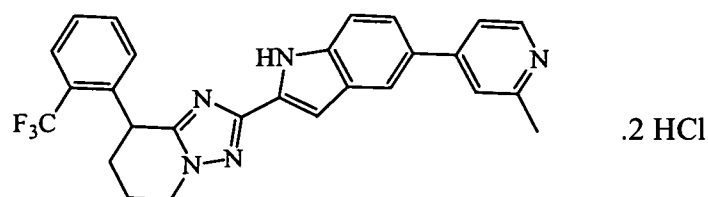
化合物 1 的製備



將 TFA(0.78 mL, 10.21 mmol)加至中間物 58(245 mg, 0.517 mmol)在 DCM(7.8 mL)中的 sol.。將 r.m.在 r.t.下攪拌 16 h。然後將 r.m. 用 sat. aq. NaHCO₃ sol.中和。將 o.l.分離, 乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中蒸發溶劑。從 CH₃CN 結晶產物, 過濾和在烘箱中乾燥以產生白色固體。產量: 105 mg 的化合物 1(54%)。

實例 B2

化合物 2 的製備

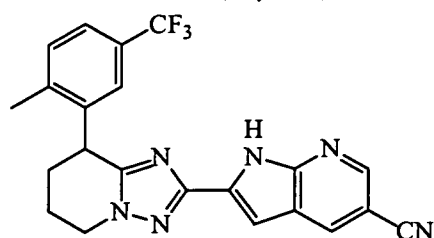


將 2-甲基吡啶-4-硼酸(188 mg, 1.377 mmol)、PPh₃(18 mg, 0.0689 mmol)、K₂CO₃的 1.5 M aq.sol.(1.7 mL, 2.582 mmol)和 Pd(OAc)₂(11 mg, 0.0482 mmol)加至中間物 61(350 mg, 0.689 mmol)在二噁烷(5 mL)中的脫氣 sol.。將 r. m. 於 120°C 攪拌 24 h。將 r.m.倒進水中並用 DCM 萃取 aq. 層。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 100/0 至 97/3 之 DCM/(在 MeOH

中之 7N NH_3)) 純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。將產物溶解在 DIPE 中和添加 2 滴的在 iPrOH 中之 6 N HCl sol.。在真空中蒸發溶劑並將產物從 CH_3CN 結晶，過濾和乾燥。產量：32 mg 的化合物 2 (8% 產率；.2 HCl)。

實例 B3

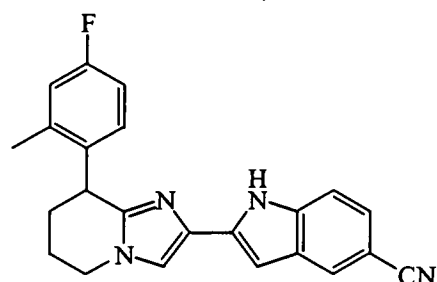
化合物 3 的製備



將中間物 57 (90 mg, 0.213 mmol) 和氯化鉀 (9 mg, 0.121 mmol) 在水 (1 mL) 和 DMF (0.5 mL) 中的 sol.。在微波輻射下於 200°C 攪拌 45 min。將 r.m.。在微波輻射下於 200 °C 攪拌 (x2) 30 min。將混合物用 EtOAc 萃取 (x2)。將 o.l. 分離，經過 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由 RP HPLC [RP SunFire Prep C18 OBD-5 μm , 19x100mm；移動相：0.25% NH_4HCO_3 sol. 在水中之/ CH_3CN] 純化粗製產物。產量：9 mg 的化合物 3 (10% 產率)。

實例 B4

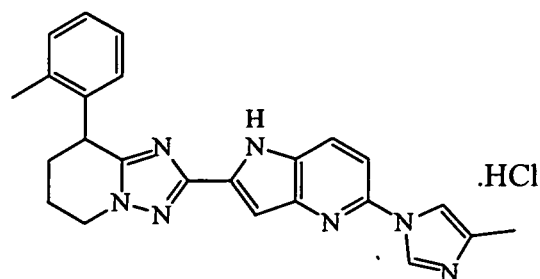
化合物 4 的製備



將中間物 62(292 mg , 0.45 mmol , 78% 純) 在 MeOH(2.3 mL)和 NaOH(5.0 mL, 5.0 mmol)之 1 M aq. sol. 中的 sol.在 r.t.下攪拌 20 h。然後添加 NaOH 的 1M aq. sol.(0.67 mL, 0.67 mmol)並將 r.m.在 r.t.下攪拌 20 h。用 HCl 的 1M aq. sol.將 r.m.酸化至 pH 5。用 DCM 萃取 aq. 層。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 20/80 至 0/100 之庚烷/DCM)純化粗製產物二次。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。當粗製產物仍含有中間物 38 時，將其溶解在 MeOH(1 mL)中且再次與 NaOH 的 1M aq. sol. (2 mL, 2 mmol)一起攪拌 20 h。用 HCl 的 1M aq. sol. 將 r.m.酸化至 pH 6。用 DCM 萃取 aq. 層。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。從 DIPE 沉澱產物，過濾並在真空中乾燥。產量：68 mg 的化合物 4(41%%產率)。

實例 B5

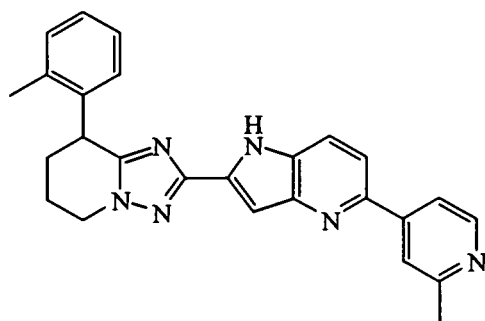
化合物 5 的製備



在 N_2 氛圍下於 $0^\circ C$ 將咪唑(2.32 g, 34.1 mmol)和中間物 4(1.65 g, 5.69 mmol)加至中間物 23(729 mg, 2.84 mmol)在 MeOH(5.4 mL)中的 sol.。將 r.m.在 $35^\circ C$ 下攪拌 16 h 和然後在 $60^\circ C$ 下經 16 h。在真空中蒸發溶劑。殘餘物在水/DCM(1/1)中攪拌。將沉澱物過濾出來。使用在 iPrOH 中之 6 N HCl sol.將產物轉化成 HCl 鹽。將產物從 iPrOH 再結晶，過濾並在真空中乾燥。產量：284 mg 的呈淡黃色固體之化合物 5(19%產率；.HCl)。

實例 B6

化合物 6 的製備

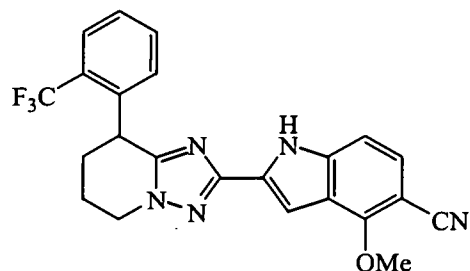


將 2-甲基吡啶-4-硼酸(115 mg, 0.84 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.077 mmol)、 K_2CO_3 的 2 M aq. sol.(1.15 mL, 2.3 mmol)加至中間物 59(279 mg, 0.77 mmol)在 DME(4 mL)中的脫氣 sol.。將 r.m.在微波輻射下於 160

℃ 攪拌 2 h。將 r.m. 倒進水中並用 DCM 萃取 aq. 層。將經分離之 o.l. 乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 95/5 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。藉由 RP HPLC [RP SunFire Prep C18 OBD-10μm，30x150mm；移動相：在水中之 0.25% NH₄HCO₃ sol./CH₃CN]純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。產量：48 mg 的化合物 6(15%產率)。

實例 B7

化合物 7 的製備

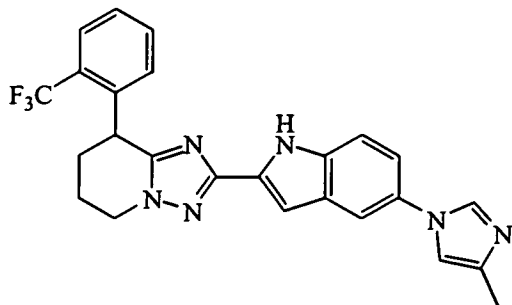


將中間物 60(300 mg，0.61 mmol)、Pd(PPh₃)₄(42 mg，0.037 mmol)和 Zn(CN)₂(54 mg，0.46 mmol)在 DMF(1.35 mL)中的混合物於 80℃ 攪拌 24 h。添加另外 Pd(PPh₃)₄(42 mg，0.037 mmol)和 Zn(CN)₂(54 mg，0.46 mmol)並將 r.m.在微波輻射下於 135℃ 攪拌 150 min。用 EtOAc 稀釋 r.m.並用水洗滌混合物。將經分離之 o.l. 乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 99/1 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))純化粗製產物。收集產物部分且在

真空中蒸發溶劑。從 DIPE 結晶產物，過濾出來並在真空中乾燥。產量：40 mg 的化合物 7(15%產率)。

實例 B8

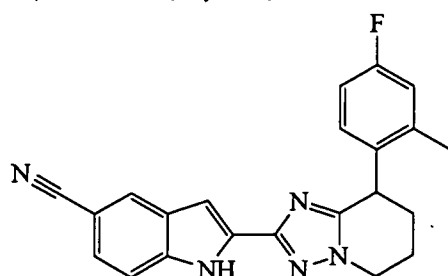
化合物 8 的製備



將 CuI(94 mg, 0.49 mmol)、碳酸鉍(961 mg, 2.95 mmol)和 N,N'-二甲基乙二胺(0.052 mL, 0.49 mmol)加至中間物 61(500 mg, 0.98 mmol)和 4-甲基咪唑(323 mg, 3.93 mmol)在 DMF(3 mL)中的 sol.。將 r.m. 於 120°C 下攪拌 48 h。將 r.m.倒進水中。用 EtOAc 萃取 aq.層(x2)。將經分離之 o.l.乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 97/3 之 DCM/(在 MeOH 中之 7N NH₃))純化粗製產物。收集產物部分且在真空中蒸發溶劑。將產物從 CH₃CN 結晶，過濾出來並在真空中乾燥。產量：57 mg 的化合物 8(12%產率)。

實例 B9

化合物 10 和 11 的製備



Compound 9: mixture of R and S enantiomers

Compound 10: R or S (OR: -87.92° (589 nm; 20°C ; 0.72 w/v %; MeC

Compound 11: S or R (OR: $+72.53^{\circ}$ (589 nm; 20°C ; 0.95 w/v %; MeI

化合物 9：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 10：R 或 S (OR： -87.92° (589 nm； 20°C ；0.72 w/v%；MeOH)

化合物 11：S 或 R (OR： $+72.53^{\circ}$ (589 nm； 20°C ；0.95 w/v%；MeOH))

藉由按照與實例 B5 中所述類似的反應方案製備化合物 9(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm；移動相： CO_2 ，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 9(337 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發，產生 2 種不同產物：

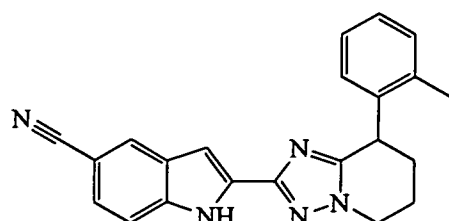
產物 1：120 mg 的化合物 10(36%產率；R 或 S；OR： -87.92° (589 nm； 20°C ；0.72 w/v%；MeOH))。

產物 2：將化合物 11 在庚烷(q.s.)中攪拌，過濾，及在真空烘箱中乾燥(3 天)。產量：130 mg 的化合物 11(39%產率；S 或 R；OR： $+72.53^{\circ}$ (589 nm； 20°C ；0.95

w/v% ; MeOH))。

實例 B10

化合物 13 和 14 的製備



Compound 12: mixture of R and S enantiomers

Compound 13: R or S (OR: -96.61° (589 nm; 20 °C; 0.3985 w/v %; MeC

Compound 14: S or R (OR: $+97.42^\circ$ (589 nm; 20 °C; 0.4465 w/v %; MeI

化合物 12：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 13：R 或 S (OR： -96.61° (589 nm；20°C；0.3985 w/v%；MeOH))。

化合物 14：S 或 R (OR： $+97.42^\circ$ (589 nm；20°C；0.4465 w/v%；MeOH))。

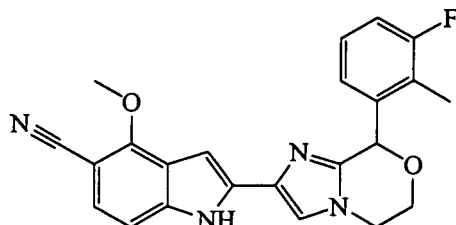
藉由按照與實例 B7 中所述類似的反應方案製備化合物 12(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 12(150 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發。將二種不同殘餘物與 MeOH 共蒸發，與 DIPE 一起研磨，過濾和乾燥，產生 2 種不同產物：

產物 1：56 mg 的化合物 13(37%產率；R 或 S；OR： -96.61° (589 nm；20°C；0.3985 w/v%；MeOH))。

產物 2: 55 mg 的化合物 14(37%產率; S 或 R; OR: +97.42°(589 nm; 20°C; 0.4465 w/v%; MeOH))。

實例 B11

化合物 41 和 42 的製備



Compound 40: mixture of R and S enantiomers

Compound 41: R or S (OR: -84.34° (589 nm; 20 °C; 0.415 w/v %, D

Compound 42: S or R (OR: +69.05° (589 nm; 20 °C; 0.475 w/v %, L

化合物 40: R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 41: R 或 S (OR: -84.34°(589 nm; 20°C; 0.415 w/v%; DMF))

化合物 42: S 或 R (OR: +69.05°(589 nm; 20°C; 0.475 w/v%; DMF))

於 0°C 下冷卻中間物 63(3.3 g, 80%純度, 4.956 mmol), 然後小心添加 TFA(7 mL, 94.472 mmol)。添加完成之後, 移除水浴並將 r.m.在 r.t.下攪拌 6 h, 然後使用冰浴冷卻。NaOH(1M, 109 mL, 109 mmol)和添加 THF(121 mL)和檢查反應之 pH(>7)。將 r.m. 攪拌 30 min, 然後用 NH₄Cl 停止反應。添加 DCM, 將 o.l.分離和乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析法(矽石; 溶析液: 從 100/0 至 30/70 之庚烷/EtOAc)純化殘餘物。收集產物部分和蒸發溶劑。將殘

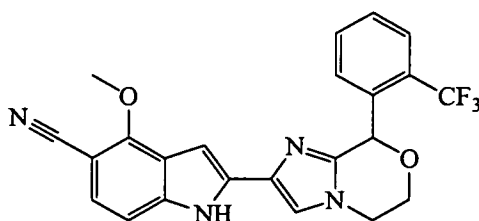
餘物懸浮在 CH_3CN 中並將沉澱物過濾出來和乾燥以產生所要化合物(1.3 g, 65%)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm; 移動相: CO_2 , 具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 40(114 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發,以產生化合物 41 和 42。

產物 1: 43 mg 的化合物 41(38%產率; R 或 S; OR: -84.34° (589 nm; 20°C ; 0.415 w/v%; DMF))。

產物 2: 44 mg 的化合物 42(39%產率; S 或 R; OR: $+69.05^\circ$ (589 nm; 20°C ; 0.475 w/v%; DMF))。

實例 B12

化合物 44 和 45 的製備



Compound 43: mixture of R and S enantiomers

Compound 44: S or R (OR: -115.13° (589 nm; 20°C ; 0.357 w/v %; [enantiomer A (SFC-MS))

Compound 45: R or S (enantiomer B (SFC-MS))

化合物 43: R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 44: S 或 R (OR: -115.13° (589 nm; 20°C ; 0.357 w/v%; DMF); 鏡像異構物 A(SFC-MS))

化合物 45: R 或 S (鏡像異構物 B(SFC-MS))

藉由按照如實例 B11 中所述之類似反應方案製備

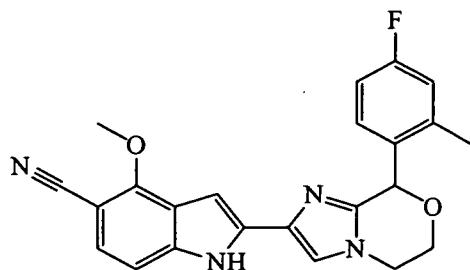
化合物 43(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 43(5.47 g)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發。從 CH₃CN 再結晶二種不同殘餘物，產生化合物 44 和 45。

產物 1：2.04 g 的化合物 44(37%產率；S 或 R；OR：-115.13°(589 nm；20°C；0.357 w/v%；DMF)；鏡像異構物 A(SFC-MS))。

產物 2：1.9 g 的化合物 45(35%產率；R 或 S；鏡像異構物 B(SFC-MS))。

實例 B13

化合物 47 和 48 的製備



Compound 46: mixture of R and S enantiomers

Compound 47: R or S (OR: -73.46° (589 nm; 20 °C; 0.3825 w/v %, C

Compound 48: S or R (OR: +71.78° (589 nm; 20 °C; 0.9 w/v %, DMF

化合物 46：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 47：R 或 S (OR：-73.46°(589 nm；20°C；0.3825 w/v%；DMF))

化合物 48：S 或 R (OR：+71.78°(589 nm；20°C；0.9 w/v%；DMF))

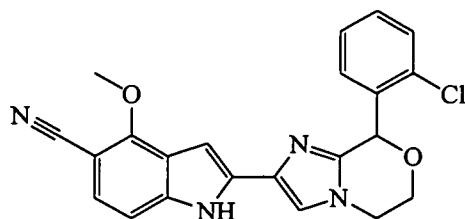
藉由按照如實例 B11 中所述之類似反應方案製備化合物 46(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 46(547 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發，以產生化合物 47 和 48。

產物 1：178 mg 的化合物 47(33%產率；R 或 S；OR：-73.46°(589 nm；20°C；0.3825 w/v%；DMF))。

產物 2：175 mg 的化合物 48(32%產率；S 或 R；OR：+71.78°(589 nm；20°C；0.9 w/v%；DMF))。

實例 B14

化合物 50 和 51 的製備



Compound 49: mixture of R and S enantiomers

Compound 50: R or S (OR: -45.64° (589 nm; 20 °C; 0.298 w/v %, D

Compound 51: S or R (OR: +49.05° (589 nm; 20 °C; 0.685 w/v %, L

化合物 49：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 50： R 或 S (OR：-45.64°(589 nm；20°C；0.298 w/v%；DMF))

化合物 51：S 或 R (OR：+49.05 °(589 nm；20°C；0.685 w/v%；DMF))

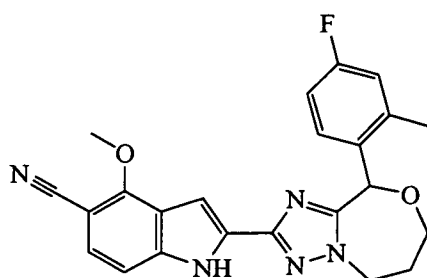
藉由按照如實例 B11 中所述之類似反應方案製備化合物 49(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC[Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 49(120 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分，以產生化合物 50 和 51。

產物 1：47 mg 的化合物 50(39%產率；R 或 S；OR：-45.64°(589 nm；20°C；0.298 w/v%；DMF))。

產物 2：47 mg 的化合物 51(39%產率；S 或 R；OR：+49.05 °(589 nm；20°C；0.685 w/v%；DMF))。

實例 B15

化合物 53 和 54 的製備



Compound 52: mixture of R and S enantiomers

Compound 53: R or S (OR: +20.53° (589 nm; 20 °C; 0.38 w/v %, DM

Compound 54: S or R (OR: -23.71° (589 nm; 20 °C; 0.35 w/v %, DMI

化合物 52：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 53：R 或 S (OR：+20.53°(589 nm；20°C；0.38 w/v%；DMF))

化合物 54：S 或 R (OR：-23.71°(589 nm；20°C；0.35 w/v%；DMF))

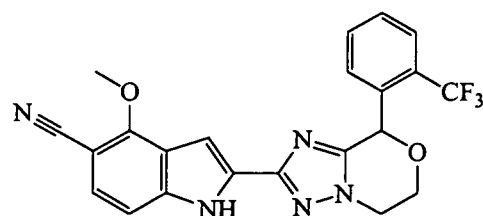
藉由按照如實例 B11 中所述之類似反應方案製備

化合物 52(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 52(105 mg)分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol.蒸發，以產生化合物 53 和 54。

產物 1：55 mg 的化合物 53(29%產率；R 或 S；OR：+20.53°(589 nm；20°C；0.38 w/v%；DMF))。產物 2：53 mg 的化合物 54(28%產率；S 或 R；OR：-23.71°(589 nm；20°C；0.35 w/v%；DMF))。

實例 B16

化合物 56 和 57 的製備



Compound 55: mixture of R and S enantiomers
Compound 56: R or S (enantiomer A (SFC-MS))
Compound 57: S or R (enantiomer B (SFC-MS))

化合物 55：R 和 S 鏡像異構物的混合物

化合物 56：R 或 S (鏡像異構物 A(SFC-MS))

化合物 57：S 或 R (鏡像異構物 B(SFC-MS))

藉由按照如實例 B11 中所述之類似反應方案製備化合物 55(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。藉由製備型 SFC [Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm；移動相：CO₂，具有 0.2% 2-丙胺之 MeOH]將某量的化合物 55(148 mg)

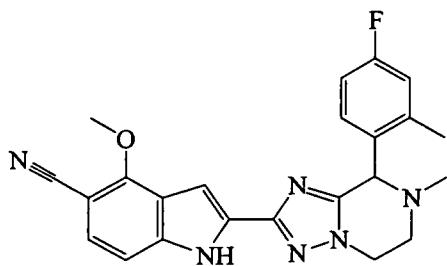
分離成其鏡像異構物。收集和蒸發個別產物部分。將二種殘餘物再溶解於 MeOH 中並再次將二種 sol. 蒸發，以產生化合物 56 和 57。

產物 1：63 mg 的化合物 56(43%產率；R 或 S；鏡像異構物 A(SFC-MS))。

產物 2：60 mg 的化合物 57(41%產率；S 或 R；鏡像異構物 B(SFC-MS))。

實例 B17

化合物 58 的製備

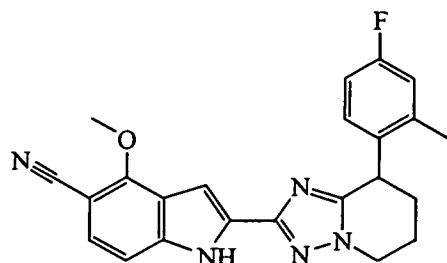


在 0°C 下將 TFA(2 mL, 26.168 mmol)加至在 DCM 中(4.39 mL, 68.591 mmol)中間物 77(75 mg, 0.137 mmol)，然後將 r.m.在 r.t.下攪拌 5 h。此時間之後用 DCM 稀釋 r.m.且在 0°C 下加至 sat. NaHCO₃ 的冷 sol 並攪拌 10 min。檢查 pH(>7)。添加 DCM 並萃取反應。將 o.l. 乾燥(MgSO₄)，過濾和蒸發直到乾燥。以產生粗產物，將其溶解在 THF(3.29 mL)中。在 r.t.下添加 NaOH(在水中之 1 M, 0.412 mL, 0.412 mmol)並將 r.m. 攪拌 30 min，然後藉由添加 sat. aq. NH₄Cl 中和並用 EtOAc 萃取。將 o.l. 用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾和蒸發直到乾燥。經由急驟管柱層析法(矽石；從 100/0 至 99/1 之 DCM/(在

MeOH 中之 7N NH_3)) 純化殘餘物。收集和蒸發產物部分以產生呈固體之化合物 58。產量：30 mg 的化合物 58(53%產率)。

實例 B18

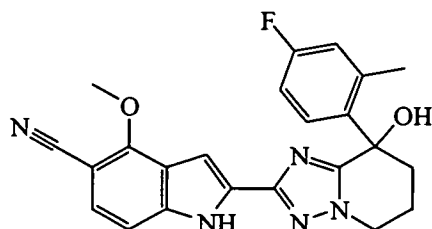
化合物 59 的製備



藉由按照與實例 B11 中所述類似的反應方案(88%產率)製備化合物 59(R 和 S 鏡像異構物的混合物)。

實例 B19

化合物 60 的製備

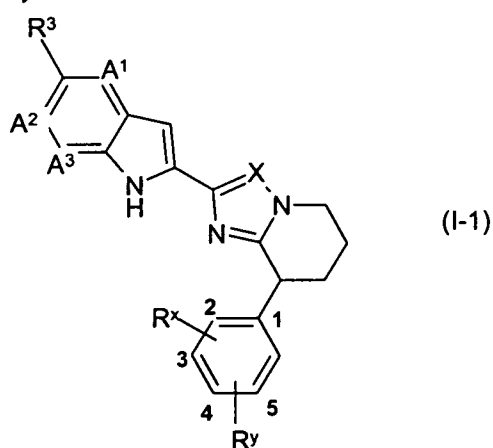


將 NaH(在礦物油中的 60%分散液，87 mg，2.167 mmol)加至化合物 59(290 mg，0.722 mmol)在 DMF(12 mL)中的 sol.且然後將 O_2 吹過攪拌 sol. 經 2 d。將 r.m 用 EtOAc 稀釋並用鹽水洗滌。將 o.l. 乾燥(MgSO_4)，過濾並在真空下濃縮。經由急驟管柱層析法(矽石；溶析液：從 100/0 至 0/100 之庚烷/EtOAc)進行純化，以產生一分部，其藉由 Prep HPLC [RP Vydac Denali C18-10 μm ，200g，5cm；移動相：在水中之 0.25%

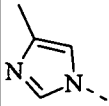
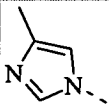
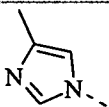
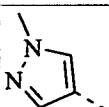
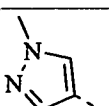
NH_4HCO_3 sol./ CH_3CN]進一步純化。將所要部分收集，蒸發，溶解在 MeOH 中和再次蒸發，產生所要化合物。產量：52 mg 的化合物 60(17%產率)。

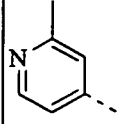
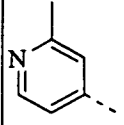
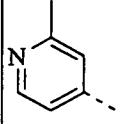
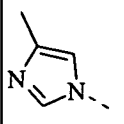
藉由使用如前述實例所述類似的反應方案，已製得表 1a、1b 和 1c 中所列之化合物。‘Co. No.’表示化合物編號。‘Pr.’係指類似於合成該化合物之方案的實例編號。B1*係指[2-(三甲矽基)乙氧基]甲基(SEM)去保護代替三級丁氧基(tBOC)去保護(條件非常類似：藉由 TFA 或 HCl 接著 NaOH 處理之酸性去保護)。†代表反應在經保護之反應物上進行，及依照熟習該項技術者已知的標準方法進行去保護作為最後步驟。在沒有指示化合物之立體中心的特定立體化學之情形中，或在沒有報告旋光度(OR)或 SFCMS 之情形中，此表示：該化合物以 R 和 S 鏡像異構物的混合物獲得。在沒有指示鹽形式之情形中，該化合物以游離鹼獲得。

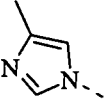
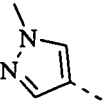
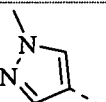
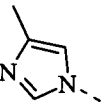
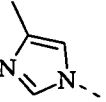
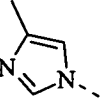
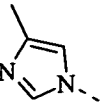
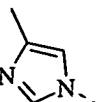
表 1a

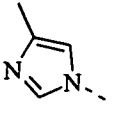
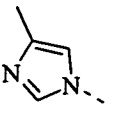
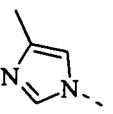
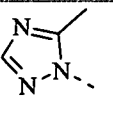
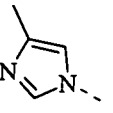
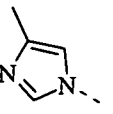
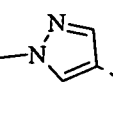
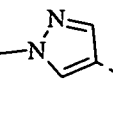


CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立 體化學 / 旋 光度(OR)
15	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH ₃	H	
4	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	
16	B1*	CN	CH	CH	CH	CH	2-Cl	H	.HCl
17	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CF ₃	H	
18	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CF ₃	H	
12	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	H	
19	B1*	CN	CH	CH	CH	N	2-OCH ₃	H	
20	B7	CN	CH	CH	CH	N	3-OCF ₃	H	
13	B10	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	H	OR : -96.61° (589 nm ; 20 °C ; 0.3985 w/v% ; MeOH)
14	B10	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	H	OR : +97.42° (589 nm ; 20 °C ; 0.4465 w/v% ; MeOH)
21	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-F	5-C F ₃	
22	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CF ₃	4-F	
9	B5	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	
10	B9	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	OR : -87.92° (589 nm ; 20 °C ; 0.72 w/v% ; MeOH)

CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立 體化學 / 旋 光度(OR)
11	B9	CN	CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	OR : +72.53° (589 nm ; 20 °C ; 0.95 w/v% ; MeOH
23	B5	CN	CH	CH	N	N	2-CH ₃	4-F	
3	B3	CN	CH	CH	N	N	2-CH ₃	5-C F ₃	
24	B7	CN	CH	N	CH	N	2-CH ₃	H	
25	B7	CN	N	CH	CH	N	2-CH ₃	H	
26	B7	CN	N	CH	CH	N	2-CF ₃	H	
27	B7	CN	N	CH	CH	N	2-OCF ₃	H	
7	B7	CN	COCH ₃	CH	CH	N	2-CF ₃	H	
28	B7	CN	CH	COCH ₃	CH	N	2-CF ₃	H	
29	B7	OCH ₃	CH	CH	CH	N	2-CF ₃	H	
8	B8		CH	CH	CH	N	2-CF ₃	H	
30	B5		CH	N	CH	N	2-CH ₃	H	
5	B5		N	CH	CH	N	2-CH ₃	H	. HCl
31	B2		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	H	
32	B1*		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	

CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立 體化學 / 旋 光度(OR)
2	B2		CH	CH	CH	N	2-CF ₃	H	2 HCl
6	B6		N	CH	CH	N	2-CH ₃	H	
33	B1*		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	
61	B7	H	CH	C-CN	CH	N	2-CF ₃	H	
62	B7 [†]	CN	CH	CH	CH	N	2-Cl	H	
63	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	OR : +75.64° (589 nm ; 20 °C ; 0.5645 w/v% ; DMF)
64	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	OR : -77.41° (589 nm ; 20 °C ; 0.704 w/v% ; DMF)
65	B5 [†]		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	OR : -45.52° (589 nm ; 20 °C ; 0.3515 w/v% ; DMF)

CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立 體化學 / 旋 光度(OR)
66	B5 [†]		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	OR : +48.58° (589 nm ; 20 °C ; 0.2635 w/v% ; DMF)
67	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-OCH ₃	H	
68	B7 [†]	CN	CH	N	CH	N	2-CH ₃	4-F	
69	B6 [†]		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	R 或 S
70	B6 [†]		N	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	S 或 R
71	B5		CH	N	CH	N	2-CH ₃	4-F	
72	B7 [†]	CN	CH	N	CH	CH	2-CH ₃	4-F	
73	B5		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	
74	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	
75	B7 [†]	CN	N	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	
76	B5		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
77	B5		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
78	B8 [†]		COCH ₃	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)

CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
79	B8 [†]		COCH ₃	CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
80	B8 [†]		CH	CH	CH	N	2-OCH ₃	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
81	B8 [†]		CH	CH	CH	N	2-OCH ₃	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
59	B18	CN	COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	
82	B8 [†]		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	
83	B8 [†]		COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
84	B8 [†]		COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
85	B6 [†]			CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	OR : +29.49° (589 nm ; 20 °C ; 0.59 w/v% ; DMF)
86	B6 [†]			CH	CH	CH	2-CH ₃	4-F	OR : -45.94° (589 nm ; 20 °C ; 0.505 w/v% ; DMF)

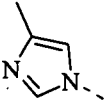
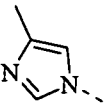
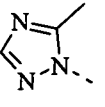
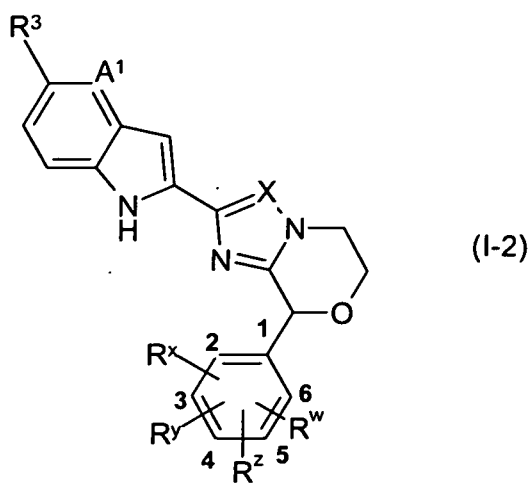
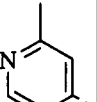
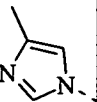
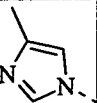
CO. NO.	Pr.	R ³	A ¹	A ²	A ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
87	B8 [†]		CH	CH	N	N	2-CH ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
88	B8 [†]		CH	CH	N	N	2-CH ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
89	B5 [†]	CN	COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₂ OCH ₃	H	
90	B5 [†]	CN	COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₂ OCH ₃	H	OR : -26.46° (589 nm ; 20 °C ; 0.48 w/v% ; DMF)
91	B5 [†]	CN	COCH ₃	CH	CH	N	2-CH ₂ OCH ₃	H	OR : +24.35° (589 nm ; 20 °C ; 0.46 w/v% ; DMF)
92	B8 [†]		CH	CH	CH	N	2-CH ₃	4-F	

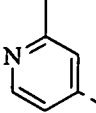
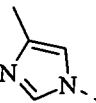
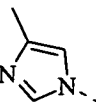
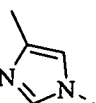
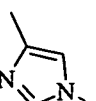
表 1b

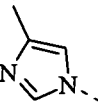
(cPr 表示環丙基)



Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
1	B1	CN	CH	N	2-CH ₃	3-F	H	H	
34	B1	CN	CH	N	2-CH ₃	5-CF ₃	H	H	
35	B7	CN	CH	N	2-CF ₃	H	H	H	
36	B8		CH	N	2-CH ₃	3-F	H	H	
37	B8		CH	N	2-CF ₃	H	H	H	
39	B5		CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
94	B5		N	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
95	B5	CN	CH	N	2-CH ₂ CH ₃	4-F	H	H	
96	B6 [†]		COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	
46	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
97	B5	CN	CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
98	B5	CN	CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
99	B6 [†]		CH		CH 2-CH ₃	4-F	H	H	
100	B5		CH	N	2-CH(CH ₃) ₂	4-F	H	H	
101	B6 [†]				CH 2-CH ₃	4-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
102	B6 [†]				CH 2-CH ₃	4-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
103	B6 [†]		CH		CH 2-CH ₃	4-F	H	H	
104	B5		CH	N	2-CH ₃	3-F	4-F	H	
105	B5		CH	N	2-CH ₂ CH ₃	4-F	H	H	
106	B6			N	2-CH ₃	4-F	H	H	

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
107	B6		CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
108	B6		CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
47	B13	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	OR : -73.46° (589 nm ; 20 °C ; 0.3825 w/v% ; DMF)
48	B13	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	OR : +71.78° (589 nm ; 20 °C ; 0.9 w/v% ; DMF)
109	B5		CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
110	B5		CH	N	2-CH ₃	4-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
111	B7 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
112	B8 [†]		COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
113	B8 [†]		COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
114	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	OR : -66.33° (589 nm ; 20 °C ; 0.199 w/v% ; DMF)

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
115	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	4-F	H	H	OR : +60.45° (589 nm ; 20 °C ; 0.177 w/v% ; DMF)
55	B11	CN	COCH ₃	N	2-CF ₃	H	H	H	
116	B5		CH	N	2-CH ₃	3-CH ₃	4-F	5-F	
56	B16	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	H	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
57	B16	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	H	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
117	B5 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	6-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
118	B5 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	6-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
119	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	6-F	H	H	
120	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₂ OCH ₃	H	H	H	
121	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	5-CF ₃	H	H	
40	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	3-F	H	H	
122	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	6-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
123	B7 [†]	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	6-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
124	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CH ₃	H	H	
49	B11	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	H	H	H	
125	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CF ₃	H	H	
126	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CF ₃	H	H	
127	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CH ₃	3-F	H	H	
128	B11	CN	COCH ₃	N	2-F	5-CF ₃	H	H	
129	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CH ₃	H	H	
130	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-Cl	H	H	H	
131	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	3-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
132	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	3-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
50	B14	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	H	H	H	OR : -45.64° (589 nm ; 20 °C ; 0.298 w/v% ; DMF)
51	B14	CN	COCH ₃	CH	2-Cl	H	H	H	OR : +49.05° (589 nm ; 20 °C ; 0.685 w/v% ; DMF)
133	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CF ₃	3-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
134	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CF ₃	3-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
135	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	3-CH ₃	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
136	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	3-CH ₃	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
41	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	3-F	H	H	OR : -84.34° (589 nm ; 20 °C ; 0.415 w/v% ; DMF)
42	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	3-F	H	H	OR : +69.05° (589 nm ; 20 °C ; 0.475 w/v% ; DMF)
137	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-Cl	H	H	H	OR : -29.34° (589 nm ; 20 °C ; 0.91 w/v% ; DMF)
138	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CH ₃	H	H	OR : -69.74° (589 nm ; 20 °C ; 0.575 w/v% ; DMF)
139	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CH ₃	H	H	OR : +69.08° (589 nm ; 20 °C ; 0.705 w/v% ; DMF)
140	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-Cl	H	H	H	OR : +30.67° (589 nm ; 20 °C ; 0.75 w/v% ; DMF)

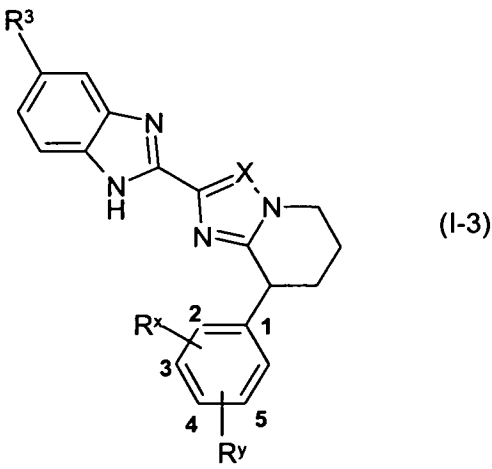
Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
141	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CH ₃ H	H	H	OR : -56.17° (589 nm ; 20 °C ; 0.81 w/v% ; DMF)
142	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CH ₃ H	H	H	OR : +60.75° (589 nm ; 20 °C ; 0.80 w/v% ; DMF)
143	B11	CN	COCH ₃	CH	3-Cl	4-F	H	H	
144	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	3-Cl	4-F	H	H	
145	B11	CN	COCH ₃	CH ₃	2-CH ₂ OCH ₃	H	H	H	OR : -67.86° (589 nm ; 20 °C ; 0.42 w/v% ; DMF)
146	B11	CN	COCH ₃	CH ₃	2-CH ₂ OCH ₃	H	H	H	OR : +63.24° (589 nm ; 20 °C ; 0.37 w/v% ; DMF)
147	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CH ₃	3-F	H	H	OR : -56.91° (589 nm ; 20 °C ; 0.55 w/v% ; DMF)
148	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	3-CH ₃ H	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
149	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	3-CH ₃ H	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
150	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CH ₃	3-F	H	H	OR : +66.15° (589 nm ; 20 °C ; 0.585 w/v% ; DMF)
151	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	5-F	H	H	

Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
152	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CF ₃	H	H	OR : +102.44° (589 nm ; 20 °C ; 0.45 w/v% ; DMF)
153	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	6-CF ₃	H	H	OR : -94.89° (589 nm ; 20 °C ; 0.45 w/v% ; DMF)
154	B11	CN	COCH ₃	CH	3-Cl	4-F	H	H	OR : -188° (589 nm ; 20 °C ; 0.325 w/v% ; DMF)
155	B11	CN	COCH ₃	CH	3-Cl	4-F	H	H	OR : +182.9° (589 nm ; 20 °C ; 0.345 w/v% ; DMF)
156	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	3-Cl	4-F	H	H	OR : -158.1° (589 nm ; 20 °C ; 0.315 w/v% ; DMF)
157	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	3-Cl	4-F	H	H	OR : +150.15° (589 nm ; 20 °C ; 0.333 w/v% ; DMF)
158	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	5-F	H	H	OR : -86.15° (589 nm ; 20 °C ; 0.325 w/v% ; DMF)
159	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CH ₃	5-F	H	H	OR : +86.11° (589 nm ; 20 °C ; 0.36 w/v% ; DMF)
160	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	5-CF ₃	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)

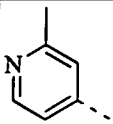
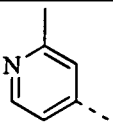
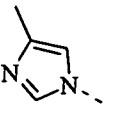
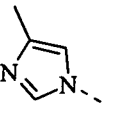
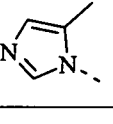
Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
161	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	5-CF ₃	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
162	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CF ₃	H	H	OR : +84° (589 nm ; 20°C ; 0.95 w/v% ; DMF)
163	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-F	6-CF ₃	H	H	OR : -91.68° (589 nm ; 20 °C ; 0.95 w/v% ; DMF)
164	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	5-CF ₃	H	H	OR : -108.77° (589 nm ; 20 °C ; 0.73 w/v% ; DMF)
165	B11	CN	COCH ₃	CH	2-F	5-CF ₃	H	H	OR : +114.56° (589 nm ; 20 °C ; 0.57 w/v% ; DMF)
43	B11	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	H	H	H	
44	B12	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	H	H	H	S 或 R ; OR : -115.13° (589 nm ; 20 °C ; 0.357 w/v% ; DMF) ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
45	B12	CN	COCH ₃	CH	2-CF ₃	H	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
166	B5 [†]	CN	COCH(CH ₃) ₂	N	2-CH ₃	4-F	H	H	

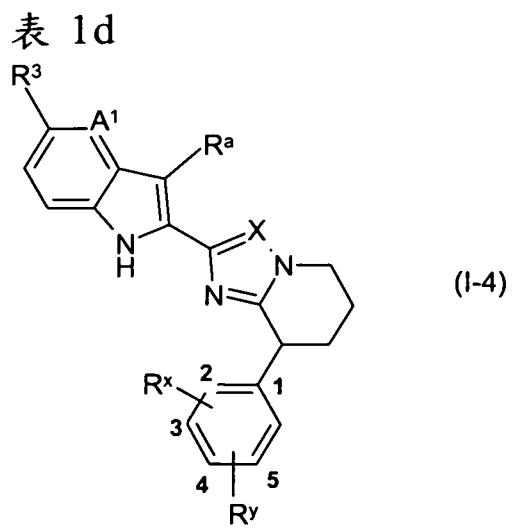
Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	X	R ^x	R ^y	R ^z	R ^w	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
167	B11	CN	COC ₂ H ₄ OCH ₃	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
168	B5 [†]	CN	COCH ₂ CHF ₂	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
169	B11	CN	COCH ₃	CH	2-cPr	H	H	H	OR : +39.19° (589 nm ; 20 °C ; 0.37 w/v% ; DMF)
170	B11	CN	COCH ₃	CH	2-cPr	H	H	H	OR : -40.27° (589 nm ; 20 °C ; 0.37 w/v% ; DMF)
171	B5 [†]	CN	COCH ₃	N	2-CH ₃	4-F	H	H	
172	B5 [†]	CN	COCH(CH ₃) ₂	N	2-CH ₃	4-F	H	H	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
173	B5 [†]	CN	COCH(CH ₃) ₂	N	2-CH ₃	4-F	H	H	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)

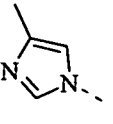
表 1c



Co. No.	Pr.	R ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度 (OR)
38	B5	CN	N	2-CF ₃	H	

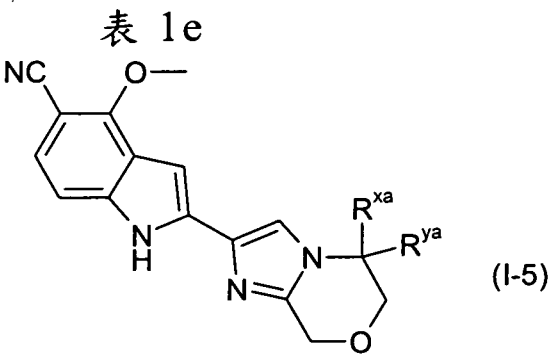
Co. No.	Pr.	R ³	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度 (OR)
174	B6		N	2-C H ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
175	B6		N	2-C H ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)
176	B8		N	2-C H ₃	4-F	OR : -46.13° (589 nm ; 20°C ; 0.3165 w/v% ; DMF)
179	B8		N	2-C H ₃	4-F	OR : +50.49° (589 nm ; 20°C ; 0.309 w/v% ; DMF)
177	B8		N	2-C H ₃	4-F	



Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	R ^a	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度 (OR)
178	B11 [#]		N	CH ₂ OH	N	2-CH ₃	4-F	
180	B5	CN	CH	F	N	2-CH ₃	4-F	

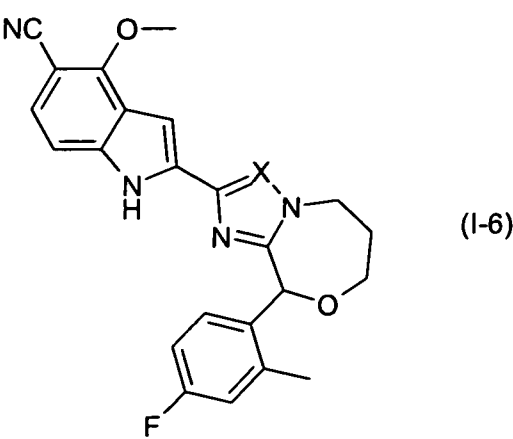
Co. No.	Pr.	R ³	A ¹	R ^a	X	R ^x	R ^y	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
181	B5	CN	CH	F	N	2-CH ₃	4-F	R 或 S ; 鏡像異構物 A (SFC-MS)
182	B5	CN	CH	F	N	2-CH ₃	4-F	S 或 R ; 鏡像異構物 B (SFC-MS)

B11[#]表示該化合物係以使用方法 B11 之反應的副產物獲得。

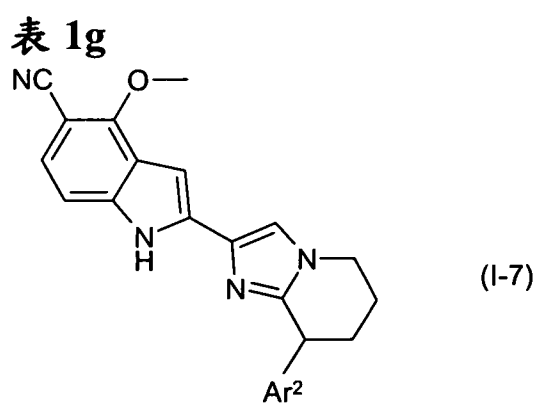


Co. No.	Pr.	R ^{xa}	R ^{ya}	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
183	B7 [†]	CH ₃		
184	B11	H		

表 1f



Co. No.	Pr.	X	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
52	B11	N	
53	B15	N	OR : +20.53° (589 nm ; 20°C ; 0.38 w/v% ; DMF)
54	B15	N	OR : -23.71° (589 nm ; 20°C ; 0.35 w/v% ; DMF)
185	B11	CH	



Co. No.	Pr.	Ar ²	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
186	B11		
187	B11		

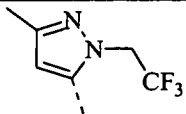
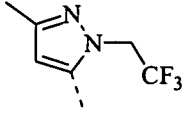
Co. No.	Pr.	Ar ²	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
188	B11		OR : -92.19° (589 nm ; 20°C ; 0.32 w/v% ; DMF)
189	B11		OR : +95.15° (589 nm ; 20°C ; 0.33 w/v% ; DMF)

表 1h

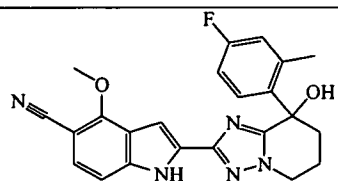
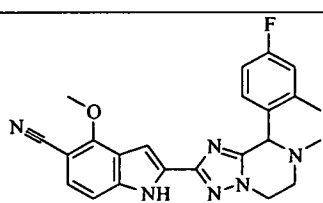
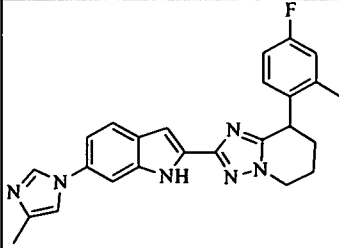
Co. No.	Pr.	化合物	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
60	B19		

表 1i

Co. No.	Pr.	化合物	鹽形式 / 立體化學 / 旋光度(OR)
58	B17		
93	B8		

分析部分

獲得具有通常與分析方法有關之實驗不確定性的全部分析結果。

旋光度

關於旋光度(OR)，所報告的值是 $[\alpha]_D^{20}$ 值，其指示於鈉之 D-線(589 nm)的波長之光在 20°C 的溫度下所測量的旋光度。槽路徑長度為 1 dm。

LCMS (液相層析/質譜)

一般步驟 A

LC 測量係使用 Acquity UPLC(超效液相層析)(Waters)系統進行，該系統包含：二元泵、樣品組織器、管柱加熱器(設定在 55°C)、二極體陣列偵測器(DAD)及下列個別方法中所指定之管柱。來自管柱的流體係分流至 MS 質譜儀中。MS 偵測器係配置電噴霧離子化來源。質譜係使用 0.02 秒的駐留時間，於 0.18 秒(sec)內從 100 掃描至 1000 所獲得。毛細針電壓為 3.5 kV 而源溫度係維持在 140°C。使用 N₂ 作為霧化氣體。數據取得係用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

一般步驟 B

HPLC 測量係使用 Alliance HT 2790(Waters)系統進行，該系統包含：具有除氣機之四元泵、自動取樣器，管柱烘箱(除非另有說明，否則係設定在 45°C)、二極體陣列偵測器(DAD)及下列個別方法中所指定之管柱。來

自管柱的流體係分流至 MS 質譜儀中。MS 偵測器係配置電噴霧離子化源。質譜係使用 0.1 秒的駐留時間，於 1 秒內從 100 掃描至 1000 所獲得。毛細針電壓為 3 kV 而源溫度係維持在 140°C。使用氮作為霧化氣體。數據取得係用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

一般步驟 C

HPLC 測量係使用 Agilent 1100 系列液體層析系統進行，該系統包含：具有除氣機之二元泵、自動取樣器、管柱烘箱、UV 偵測器及下列個別方法中所指定之管柱。來自管柱之流體分流至 MS 光譜儀。該 MS 偵測器配置電子噴霧離子化源。毛細管電壓為 3 kV，四極子溫度維持於 100°C 且去溶劑化溫度為 300°C。使用氮氣作為霧化氣體。數據取得係以 Agilent Chemstation 數據系統進行。

LCMS 方法 1

除了一般步驟 A：於橋聯的乙基矽氧烷/矽石混合物(BEH)C18 管柱(1.7 μm , 2.1 x 50 mm; Waters Acquity)上，以 0.8 mL/min(min)之流速來進行逆相 UPLC。使用二種移動相(在 H₂O/乙腈 95/5 中之 25 mM 乙酸銨；移動相 B：乙腈)進行梯度條件：於 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 至 5% A 和 95% B，並保持 0.3 分鐘。使用 0.5 μl 注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 30 V，及負離子化模式為 30 V。

LCMS 方法 2

除了一般步驟 A：於橋聯的乙基矽氧烷/矽石混合物(BEH)C18 管柱(1.7 μm , 2.1 x 50 mm; Waters Acquity)上，以 0.8 mL/min(min)之流速進行逆相 UPLC。使用二種移動相(移動相 A：於 H₂O/甲醇 95/5 中之 0.1%甲酸；移動相 B：甲醇)進行梯度條件：於 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 至 5% A 和 95% B 並保持 0.2 分鐘。使用 0.5 μl 注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 10 V，及負離子化模式為 20 V。

LCMS 方法 3

除了一般步驟 B：於 Xterra MS C18 管柱(3.5 μm , 4.6 x 100 mm)上，以 1.6 mL/min 之流速進行逆相 HPLC。使用三種移動相(移動相 A：95% 25 mM 乙酸銨 + 5% 乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)進行梯度條件：於 6.5 分鐘內從 100% A 至 1% A、49% B 和 50% C，於 1 分鐘內至 1% A、99% B 於並保持這些條件 1 分鐘並用 100% A 再平衡 1.5 分鐘。使用 10 μl 注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 10 V，及負離子化模式為 20 V。

LCMS 方法 4

除了一般步驟 A：於橋聯的乙基矽氧烷/矽石混合物(BEH)C18 管柱(1.7 μm , 2.1 x 50 mm; Waters Acquity)上，以 0.8 mL/min 之流速進行逆相 UPLC。使用二種移動相(移動相 A：在 H₂O/乙腈 95/5 中之 10mM 乙酸

銨；移動相 B：乙腈)進行梯度條件：在 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 至 5% A 和 95% B 並保持 0.2 分鐘。使用 0.5 μ l 的注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 10 V，及負離子化模式為 20 V。

LCMS 方法 5

除了一般步驟 A：於 BEH C18 管柱(1.7 μ m，2.1 x 50 mm；Waters Acquity)上，以 0.8 mL/min 之流速進行逆相 UPLC。使用二種移動相(在 H₂O/乙腈 95/5 中之 10 mM 乙酸銨；移動相 B：乙腈)進行梯度條件：在 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 至 5% A 和 95% B 並保持 0.3 分鐘。使用 0.5 μ l 的注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 30 V，及負離子化模式為 30 V。

LCMS 方法 6

除了一般步驟 A：於 BEH C18 管柱(1.7 μ m，2.1 x 50 mm；Waters Acquity)上，以 0.8 mL/min 之流速進行逆相 UPLC。使用二種移動相(在 H₂O/乙腈 95/5 中之 10 mM 乙酸銨；移動相 B：乙腈)進行梯度條件：在 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 至 5% A 和 95% B 並保持 0.3 分鐘。使用 0.5 μ l 的注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 10 V，及負離子化模式為 20 V。

LCMS 方法 7

除了一般步驟 B：管柱加熱器係設定在 45°C。於 Atlantis C18 管柱(3.5 μ m，4.6 x 100 mm)上，以 1.6 mL/min 之流速進行逆相 HPLC。使用二種移動相(移動

相 A：70% 甲醇 + 30% H₂O；移動相 B：在 H₂O/甲醇 95/5 中之 0.1%甲酸)進行梯度條件：在 9 分鐘內從 100% B 至 5% B + 95% A 並保持這些條件 3 分鐘。使用 10 µl 的注射體積。錐孔電壓：正離子化模式為 10 V，及負離子化模式為 20 V。

LCMS 方法 8

除了一般步驟 C：在 YMC-Pack ODS-AQ C18 管柱 (4.6 x 50 mm) 上，以 2.6 ml/min 之流速進行逆相 HPLC。使用梯度操作：在 4.80 分鐘內從 95%水和 5% 乙腈至 95% 乙腈並保持 1.20 分鐘。藉由從 100 掃描至 1400 獲得質譜。注射體積為 10 µl。管柱溫度為 35°C。

LCMS 方法 9

除了一般步驟 C：於 Phenomenex Kinetex XB-C18 管柱 (4.6 x 50 mm；2.6 µm particles) 上在 35°C 下，以 3.0 mL/min 之流速進行逆相 HPLC。進行梯度溶析：在 4.20 分鐘內從 95% (水+ 0.1%甲酸) / 5% 乙腈至 5% (水 + 0.1%甲酸) / 95% 乙腈，然後最終移動相組成保持另 0.70 min。注射體積為 2 µl。MS 和 UV-PDA (光二極體陣列)採集範圍分別為 100-1200 m/z 和 190-400 nm。

熔點

關於化合物 9、12、20、21、22 和 27，在 Mettler FP62 儀器上之開放毛細管中測定 m.p.。熔點(m.p.)係用範圍從 50°C 至 300°C 的溫度，使用 10°C/分鐘之梯度來測量。m.p. 值係從數字顯示器讀取。

其他化合物之 m.p.係用 DSC823e (Mettler-Toledo) 測定。標準品 m.p.係用 10°C/分鐘之溫度梯度來測量。化合物 18 和 38 之 m.p.係用 30°C/min 之溫度梯度來測量。分析測量之結果係顯示於表 2a 中。

表 2a：滯留時間(R_t)(以 min.表示)、 $[M+H]^+$ 峰(質子化分子)、LCMS 方法和 m.p. (熔點，以°C表示)。(n.d.表示無法確定)

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
1	1.02	374	5	225.2
2	1.10	474	2	n.d.
3	1.12	423	4	n.d.
4	1.09	371	6	n.d.
5	5.65	410	3	189.4
6	0.95	421	6	266.5
7	1.14	438	1	n.d.
8	7.06	463	7	n.d.
9	3.01	372	9	244.9
10	1.09	372	4	n.d.
11	1.09	372	4	n.d.
12	3.49	354	8	142.1
13	1.04	354	4	n.d.
14	1.04	354	4	n.d.
15	6.11	353	3	n.d.
16	1.09	373	6	n.d.
17	1.19	407	4	n.d.
18	1.12	408	1	229.0
19	1.02	370	6	139.6
20	3.21	424	9	225.1
21	3.14	426	9	184.3
22	3.20	426	9	265.0
23	0.98	373	6	n.d.
24	0.96	355	6	n.d.
25	1.02	355	4	264.9
26	1.02	409	5	272.3
27	3.72	424	8	179.3
28	1.12	438	1	n.d.
29	1.13	413	5	183.0

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
30	0.92	410	6	n.d.
31	0.99	409	5	223.8
32	5.34	428	3	281.7
33	5.79	439	3	267.2
34	1.11	424	5	n.d.
35	1.05	410	1	n.d.
36	0.99	429	4	261.3
37	0.97	465	1	n.d.
38	0.97	409	1	252.2
39	0.98	429	4	278.8
40	1.03	403	6	n.d.
41	0.99	403	6	n.d.
42	0.99	403	6	246.0
43	1.09	439	4	n.d.
44	1.00	439	6	n.d.
45	1.01	439	6	n.d.
46	1.00	403	6	236.2
47	0.99	403	6	242.6
48	1.04	403	6	244.4
49	1.00	405	6	n.d.
50	0.96	405	6	254.3
51	0.96	405	6	255.6
52	1.10	419	6	n.d.
53	1.03	418	6	n.d.
54	1.03	418	6	n.d.
55	1.02	440	6	n.d.
56	1.02	440	6	n.d.
57	1.02	440	6	n.d.
58	1.10	417	6	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
59	1.09	402	6	n.d.
60	0.98	418	6	287.1
61	6.27	408	3	175.7
62	1.07	374	6	208.6
63	1.09	371	6	n.d.
64	1.09	371	6	n.d.
65	0.92	428	6	n.d.
66	0.92	428	6	n.d.
67	1.08	369	4	251.0
68	0.97	373	6	n.d.
69	n.d.	n.d.	-	283.3
70	n.d.	n.d.	-	283.1
71	0.94	428	6	n.d.
72	0.99	372	6	255.5
73	1.01	427	6	n.d.
74	1.07	401	6	n.d.
75	0.96	372	6	n.d.
76	1.00	427	6	n.d.
77	1.00	427	6	n.d.
78	1.03	456	6	n.d.
79	1.03	456	6	n.d.
80	0.95	425	6	n.d.
81	0.95	425	6	n.d.
82	0.94	428	6	n.d.
83	0.99	457	4	n.d.
84	0.99	457	4	n.d.
85	0.89	427	4	n.d.
86	0.89	427	4	n.d.
87	0.92	428	6	n.d.
88	0.92	428	6	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
89	n.d.	n.d.	-	n.d.
90	0.98	414	6	n.d.
91	0.98	414	6	n.d.
92	0.95	428	6	n.d.
93	1.01	427	6	n.d.
94	0.86	430	4	n.d.
95	1.07	388	6	n.d.
96	0.97	458	6	n.d.
97	1.01	374	4	255.0
98	n.d.	n.d.	n.d.	253.5
99	5.54	428	3	n.d.
100	1.04	457	6	297.5
101	0.84	429	4	n.d.
102	0.84	429	4	n.d.
103	1.01	439	4	191.8
104	1.01	447	4	n.d.
105	1.02	443	4	285.7
106	0.87	430	6	263.8
107	0.99	429	6	n.d.
108	1.06	440	4	n.d.
109	0.96	429	6	278.9
110	0.95	429	6	278.0
111	1.00	404	6	n.d.
112	0.95	458	6	n.d.
113	0.95	458	6	n.d.
114	n.d.	n.d.	-	257.5
115	1.03	404	4	257.4
116	1.04	461	4	285.1
117	1.01	424	6	n.d.
118	1.01	424	6	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
119	n.d.	n.d.	-	n.d.
120	0.92	415	6	n.d.
121	1.08	458	6	n.d.
122	1.00	423	6	n.d.
123	1.00	423	6	n.d.
124	1.03	403	4	n.d.
125	1.05	458	6	n.d.
126	1.04	457	6	n.d.
127	1.04	404	6	n.d.
128	1.07	457	6	n.d.
129	1.00	404	6	n.d.
130	1.01	406	6	n.d.
131	1.02	457	6	n.d.
132	1.02	457	6	n.d.
133	1.03	458	6	n.d.
134	1.02	458	6	n.d.
135	0.97	403	6	n.d.
136	0.97	403	6	n.d.
137	0.97	406	6	197.5
138	0.95	403	6	297.0
139	0.95	403	6	296.2
140	0.96	406	6	n.d.
141	0.96	404	6	244.4
142	0.96	404	6	244.8
143	1.01	423	6	n.d.
144	1.05	424	6	n.d.
145	0.92	415	6	n.d.
146	0.92	415	6	n.d.
147	n.d.	n.d.	-	240.4
148	0.98	404	6	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] +	LCMS 方法	m.p. (°C)
149	0.98	404	6	n.d.
150	1.02	404	6	238.2
151	0.98	403	6	n.d.
152	1.03	457	6	n.d.
153	1.03	457	6	n.d.
154	1.07	423	6	n.d.
155	1.11	423	6	n.d.
156	n.d.	n.d.	-	267.3
157	1.10	424	4	265.5
158	0.98	403	6	280.1
159	0.98	403	6	277.1
160	1.03	458	6	n.d.
161	1.03	458	6	n.d.
162	0.99	458	6	n.d.
163	0.99	458	6	n.d.
164	1.06	457	6	n.d.
165	1.05	457	6	n.d.
166	1.15	432	6	n.d.
167	1.04	447	6	n.d.
168	5.90	454	3	n.d.
169	1.06	411	6	270.8
170	1.06	411	6	269.8
171	1.10	418	6	n.d.
172	1.14	432	6	n.d.
173	1.13	432	6	n.d.
174	6.50	439	7	n.d.
175	6.50	439	7	n.d.
176	6.09	428	7	n.d.
177	5.95	428	7	n.d.
178	0.92	458	6	247.3

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法	m.p. (°C)
179	6.10	428	7	n.d.
180	1.09	390	4	n.d.
181	1.08	390	4	n.d.
182	1.08	390	4	n.d.
183	n.d.	n.d.	-	n.d.
184	n.d.	n.d.	-	n.d.

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法	m.p. (°C)
185	1.09	418	6	n.d.
186	n.d.	n.d.	-	n.d.
187	0.95	455	6	n.d.
188	1.02	455	6	n.d.
189	1.02	455	6	n.d.

SFC-MS

關於 SFC-MS，使用來自 Berger 儀器公司(美國達拉威爾州 Newark 市)的分析 SFC 系統，其包含用以遞送 CO₂ 和改質劑的二元幫浦控制模組(FCM-1200)、用於管柱加熱的熱控模組(TCM2100)(溫度控制在 1-150°C 的範圍)和用於六根不同管柱的管柱選擇閥(Valco, VICI, 美國德州休士頓市)。發光二極體陣列偵測器(Agilent 1100, Waldbronn, 德國)配備有高壓流動小室(高達 400 巴)並且配置 CTC LC Mini PAL 自動取樣器(Leap Technologies, 美國北卡羅萊納州 Carrboro 市)。具有正交 Z-電噴霧介面的 ZQ 質譜儀(Waters, Milford, MA, USA)與 SFC-system 聯結。儀器控制、數據收集和處理係用由 SFC ProNTo 軟體和 Masslynx 軟體組成的整合平台進行。

在例如使用 15%的移動相 B 之情況下，此表示：使用 15%的移動相 B 和 85%的移動相 A(總和 100%)。

下列管柱之一者係用於各 SFC-MS 測量：

Chiralpak[®] AS-H ; Chiralcel[®] OD-H ; 及 Chiralcel[®] OJ-H 。所有 SFC-MS 管柱得自 Chiral Technologies Europe , 其為 DAICEL 化學品工業有限公司的附屬公司。

Co. No.174-175: SFC-MS 係在 AS-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO₂; 移動相 B: 含有 0.2% 異丙胺(iPrNH₂)之 MeOH)。15% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下, Co. No.174(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.175(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(R_t)。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.181-182: SFC-MS 係在 AS-H 管柱(500 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO₂; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。15% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下, Co. No.181(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.182(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(R_t)。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.76-77: SFC-MS 係在 AS-H 管柱(500 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO₂; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。40% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下, Co. No.76(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.77(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(R_t)。將該測量

與消旋混合物相比較。

Co. No.80-81：SFC-MS 係在 AS-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。35% B 保持 15 min。然後施用在 1.5 min 內從 35% B 至 50% B 之梯度並保持 4.1 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.80(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.81(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(Rt)。

Co. No.109-110：SFC-MS 係在 AS-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 iPrOH)。35% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.109(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.110(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(Rt)。

Co. No.160-161：SFC-MS 係在 AS-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。15% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.160(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.161(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(Rt)。

Co. No.87-88：SFC-MS 係在 AS-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。以 1.6%/分鐘速率施用 10% B 至 40% B 之梯度。隨後，

施用在 2 min 內從 40% B 至 50% B 之梯度。50% B 保持 3.6 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.87(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.88(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之滯留時間(R_t)。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.83-84：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。首先，35% B 保持 19 min。隨後，施用在 1.5 分鐘內從 35% B 至 50% B 之梯度並保持 4.1 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.83(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.84(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.56-57：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。20% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.56(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.57(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.112-113：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。35% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條

件下，Co. No.112(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.113(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.44-45：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 iPrOH)。25% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 23°C。在這些條件下，Co. No.44(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.45(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.78-79：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(500 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 iPrOH)。35% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.78(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.79(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.97-98：SFC-MS 係在 OD-H 管柱(500 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A：CO₂；移動相 B：含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。25% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.97(‘鏡像異構物 A’)具有比 Co. No.98(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.148-149: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH_2 之 MeOH)。25% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 23°C 。在這些條件下, Co. No.148(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.149(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.122-123: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH_2 之 MeOH)。40% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C 。在這些條件下, Co. No.122(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.123(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.101-102: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH_2 之 EtOH)。30% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C 。在這些條件下, Co. No.101(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.102(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.131-132: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH_2 之 MeOH)。

20% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.131(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.132(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.133-134: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% $i\text{PrNH}_2$ 之 MeOH)。20% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 23°C。在這些條件下，Co. No.133(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.134(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.135-136: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% $i\text{PrNH}_2$ 之 MeOH)。30% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 23°C。在這些條件下，Co. No.135(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.136(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量與消旋混合物相比較。

Co. No.172-173: SFC-MS 係在 OD-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO_2 ; 移動相 B: 含有 0.2% $i\text{PrNH}_2$ 之 MeOH)。30% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下，Co. No.173(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.172(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t 。將該測量

與消旋混合物相比較。

Co. No.117-118: SFC-MS 係在 OJ-H 管柱(250 x 4.6 mm)上以 3 ml/min 之流速進行。使用二種移動相(移動相 A: CO₂; 移動相 B: 含有 0.2% iPrNH₂ 之 MeOH)。30% B 保持 15 min。管柱溫度設定於 30°C。在這些條件下, Co. No.117(‘鏡像異構物 A’) 具有比 Co. No.118(‘鏡像異構物 B’)短的在管柱上之 R_t。將該測量與消旋混合物相比較。

NMR

關於數種化合物, 在 Bruker DPX-360、Bruker DPX-400 或 Bruker Avance 600 光譜分析儀上記錄其 ¹H NMR 光譜, 該等分析儀具有標準脈衝順序, 分別在 360 MHz 和 400 MHz 操作, 使用氯仿-d(氘化的氯仿, CDCl₃) 或 DMSO-d₆(氘化的 DMSO, 二甲亞砜-d₆)作為溶劑。化學位移(δ)係以相對於四甲基矽烷(TMS)(其係用作內部標準品)的百萬分之一(ppm)來報導。

表 2b: ¹H NMR 結果

Co. No.	¹ H NMR 結果*
1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 2.21 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 3 H), 4.25 (ddd, <i>J</i> =12.3, 10.1, 4.0 Hz, 1 H), 4.36-4.44 (m, 2 H), 4.47-4.54 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.01 (dd, <i>J</i> =2.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> =7.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.18-7.28 (m, 2 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 8.07-8.08 (m, 1 H), 12.21 (s, 1 H)
2	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.89-2.06 (m, 1 H), 2.13-2.28 (m, 2 H), 2.28-2.44 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 4.27-4.50 (m, 2 H), 4.60 (dd, <i>J</i> =9.0, 6.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.52 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.63 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 7.76-7.86 (m, 2 H), 8.20 (dd, <i>J</i> =6.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.25-8.39 (m, 2 H), 8.70 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1 H), 12.03 (s, 1 H)
3	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 2.00 (br. s., 1 H), 2.36 (s, 6 H), 4.43 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 4.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 6.0 Hz, 1 H), 6.96-7.14 (m, 2 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 11.74 (br. s., 1 H)
4	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.81 (br. s., 1 H), 1.98 (br. s., 2 H), 2.21 (br. s., 1 H), 2.32 (s, 3 H), 4.15 (br. s., 2 H), 4.43 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 6.79-6.87 (m, 1 H), 6.87-6.96 (m, 1 H), 7.05 (dd, <i>J</i> =10.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 11.75 (s, 1 H)
5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.87 – 1.98 (m, 1 H), 2.07 – 2.21 (m, 2 H), 2.24 – 2.34 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.36 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 3 H), 4.49 – 4.46 (m, 2 H), 4.59 (dd, <i>J</i> =7.9, 6.3 Hz, 1 H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.12 (td, <i>J</i> =7.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.17 (td, <i>J</i> =7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 12.37 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 15.05 (br. s, 1 H)

Co. No.	¹ H NMR 結果*
6	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.92 (br. s., 1 H), 2.14 (br. s., 2 H), 2.29 (br. s., 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.38 (q, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H), 4.59 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.07-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.75-7.89 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)
7	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.87-2.04 (m, 1 H), 2.12-2.26 (m, 2 H), 2.27-2.40 (m, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 4.29-4.45 (m, 2 H), 4.59 (dd, <i>J</i> =9.1, 5.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.51 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.63 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 12.26 (s, 1 H)
8	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.89-2.06 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.17-2.22 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 1 H), 4.27-4.45 (m, 2 H), 4.59 (dd, <i>J</i> =9.1, 5.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.51 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H), 11.75 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H)
10	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 1.87-2.00 (m, 1 H), 2.04-2.17 (m, 1 H), 2.19-2.35 (m, 5 H), 4.35 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 4.44 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 1 H), 6.63-6.80 (m, 2 H), 6.85 (dd, <i>J</i> =9.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 9.86 (br. s., 1 H)
14	(360 MHz, CDCl ₃) 69 ppm 1.95-2.17 (m, 2 H), 2.18-2.35 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 4.27-4.44 (m, 2 H), 4.54 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.06-7.13 (m, 2 H), 7.14-7.23 (m, 2 H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 9.43 (br. s., 1 H)
20	(300 MHz, CDCl ₃) 69 ppm 1.93-2.26 (m, 3 H), 2.26-2.48 (m, 1 H), 4.29 (m, <i>J</i> =5.8, 5.8 Hz, 3 H), 6.88-6.98 (m, 2 H), 7.01-7.12 (m, 2 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 7.27-7.38 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 9.59 (br. s., 1 H)

Co. No.	¹ H NMR 結果*
31	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.81-2.00 (m, 1 H), 2.00-2.21 (m, 2 H), 2.27 (m, <i>J</i> =9.9, 4.2 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.27-4.39 (m, 2 H), 4.55 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H), 7.11 (td, <i>J</i> =7.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.16 (td, <i>J</i> =7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 11.53 (s, 1 H)
36	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 2.16 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 3 H), 2.21 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 3 H), 4.22-4.29 (m, 1 H), 4.36-4.43 (m, 2 H), 4.45-4.54 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.91 (dd, <i>J</i> =2.1, 0.8 Hz, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.20-7.24 (m, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =7.3, 5.6 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.46 (dt, <i>J</i> =8.7, 0.7 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H), 11.80 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H)
37	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 2.17 (s, 3 H), 4.27-4.47 (m, 3 H), 4.47-4.64 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.61-7.78 (m, 3 H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 11.80 (s, 1 H)
38	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.94-2.10 (m, 1 H), 2.12-2.33 (m, 2 H), 2.33-2.40 (m, 1 H), 4.33-4.49 (m, 2 H), 4.68 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H)
41	(360 MHz, 氣仿- <i>d</i>) 69 ppm 2.20 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 3 H), 4.03-4.21 (m, 2 H), 4.23-4.34 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 6.76 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 6.95-7.08 (m, 2 H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 9.75 (br. s., 1 H)
44	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 4.08-4.39 (m, 7 H), 6.13 (s, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.58-7.72 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.83 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.3 Hz, 1 H), 11.78 (s, 1 H)

Co. No.	¹ H NMR 結果*
48	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 2.17 (s, 3 H), 4.03-4.21 (m, 2 H), 4.23-4.37 (m, 5 H), 5.91 (s, 1 H), 6.64 (td, <i>J</i> =8.4, 2.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 6.76 (dd, <i>J</i> =9.9, 2.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 10.40 (br. s., 1 H)
50	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 4.08-4.21 (m, 2 H), 4.25-4.39 (m, 5 H), 6.22 (s, 1 H), 6.74-6.80 (m, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 3 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 9.77 (br. s., 1 H)
53	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 2.15 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.99-4.14 (m, 1 H), 4.17-4.23 (m, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 4.52-4.73 (m, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 7.00-7.09 (m, 1 H), 7.09-7.19 (m, 3 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.6, 6.0 Hz, 1 H), 12.16 (br. s., 1 H)
56	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 4.18-4.29 (m, 1 H), 4.32 (s, 3 H), 4.34-4.42 (m, 1 H), 4.42-4.62 (m, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 6.98 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.46-7.64 (m, 2 H), 7.71-7.84 (m, 1 H), 9.23 (br. s., 1 H)
58	(360 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 2.26 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.01 (ddd, <i>J</i> =12.6, 10.8, 4.0 Hz, 1 H), 3.29-3.43 (m, 1 H), 4.32 (s, 3 H), 4.36 (br. s., 1 H), 4.39-4.51 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 6.78-6.91 (m, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H), 9.46 (br. s., 1 H)
59	(400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) 69 ppm 1.92-1.99 (m, 1 H), 2.05-2.19 (m, 1 H), 2.19-2.36 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 4.31-4.38 (m, 5 H), 4.48 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 1 H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 6.76-6.84 (m, 1 H), 6.92 (dd, <i>J</i> =9.7, 2.8 Hz, 1 H), 6.99 (dd, <i>J</i> =8.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> =2.0, 0.8 Hz, 1 H), 9.43 (br. s., 1 H)

Co. No.	¹ H NMR 結果*
60	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 69 ppm 1.75 (s, 3 H), 1.97 (dt, <i>J</i> =13.8, 3.1 Hz, 1 H), 2.05 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.35-2.47 (m, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 4.26-4.32 (m, 1 H), 4.45 (dd, <i>J</i> =12.5, 4.5 Hz, 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.97 (dd, <i>J</i> =10.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.08 (td, <i>J</i> =8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.79 (dd, <i>J</i> =8.8, 6.3 Hz, 1 H), 12.33 (br. s., 1 H)

*在鏡像異構物之情形中，只有報導一種化合物。

藥理學

A) 篩選本發明化合物之 γ -分泌酶調節活性

使用帶有 APP 695-野生型之 SKNBE2 人類神經胚細胞瘤細胞來進行篩選，該細胞係生長於 Invitrogen 公司所供應之含 5%血清/Fe 並添加 1%非必須胺基酸、1-麩醯胺酸 2 mM、Hepes 15 mM、青黴素 50 U/ml(單位/毫升)及鏈黴素之杜氏改良伊格爾培養基/營養素混合物 F-12(DMEM/NUT-mix F-12)(HAM)(目錄號 10371-029)中。讓細胞生長至近乎全滿。

使用如 Citron 等人(1997)於 Nature Medicine 3: 67 中所述之改良的分析來進行篩選。簡言之，將細胞以 10^4 細胞/孔植入添加 1%麩醯胺酸 (Invitrogen, 25030-024)、1%非必須胺基酸(NEAA)、青黴素 50 U/ml 及鏈黴素 50 μ g/ml，存在不同濃度試驗化合物之 384-孔盤的 Ultraculture(Lonza, BE12-725F)中。將細胞/化合物混合物於 37°C、5% CO₂ 培養至隔夜。隔天將培養

基以二個三明治免疫分析來分析 $A\beta_{42}$ 和總 $A\beta$ 。

總 $A\beta$ 和 $A\beta_{42}$ 濃度係於細胞上清液中使用 AlphaLISA 技術(Perkin Elmer)來定量。AlphaLISA 為一種三明治分析，其係使用連接至塗覆供體微珠之鏈黴親和素及與受體微珠相連結之抗體的生物素化抗體。在抗原的存在下，微珠會緊密親近。供體微珠之激發引起單態氧分子之釋放，其觸發了受體微珠中一連串的能量轉移，導致光發射。為了定量細胞上清液中 $A\beta_{42}$ 之量，使用對 $A\beta_{42}$ (JRF/c $A\beta_{42}$ /26)之 C-端具專一性的單株抗體與受體微珠結合及使用對 $A\beta$ (JRF/ $A\beta$ N/25)之 N-端具專一性的生物素化抗體與供體微珠反應。為了定量細胞上清液中總 $A\beta$ 之量，使用對 $A\beta$ (JRF/ $A\beta$ N/25)之 N-端具專一性的單株抗體與受體微珠結合及使用對 $A\beta$ (生物素化 4G8)之中間區域具專一性的生物素化抗體與供體微珠反應。

為了獲得表 3 中所記錄之值，計算數據作為在缺乏試驗化合物存在下所測量的類澱粉 β_{42} 之最大量的百分率。使用非線性回歸分析，以對照組的百分率對化合物的 log 濃度作圖，分析 S 形劑量反應曲線。使用 4-參數方程式來測定 IC_{50} 。

表 3：“n.d.”表示無法確定)

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
18	0.117	>10
8	0.046	>10
2	0.022	7.413
7	0.035	>10
28	0.107	>10
61	3.981	>10
35	0.363	>10
37	0.048	0.832
38	0.871	>10
29	4.786	>15.136
27	0.339	>10
26	0.331	>10
21	0.355	>10
20	0.275	>10
22	0.138	>10
9	0.138	>10
17	0.087	>10
12	0.126	>10
31	0.076	>10
1	0.295	>10
34	0.692	>10
3	0.437	>10
25	0.398	>10
15	0.089	>10
6	0.047	>10
13	0.072	>10
14	2.951	>10
36	0.062	>10

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
5	0.105	>10
4	0.087	>10
23	0.589	>10
24	0.257	>10
10	0.102	>10
11	3.467	>10
16	0.112	>10
30	0.052	>10
32	0.148	>10
33	0.049	>10
19	0.661	>10
62	0.245	>10
63	4.467	>10
64	0.068	>10
65	0.046	7.244
66	0.447	>10
67	0.501	>10
39	0.038	0.214
178	0.058	>10
68	0.316	>10
94	0.170	1.820
69	0.117	>10
70	1.000	>10
180	0.178	>10
71	0.065	>10
72	0.126	>10
73	0.043	>10
74	0.112	>10

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
95	0.355	>10
93	1.479	>10
75	0.174	>10
96	0.074	>10
46	0.054	>10
76	0.141	>10
77	0.024	>10
78	0.030	>10
79	0.186	>10
80	0.468	>10
81	0.074	>10
181	5.888	>10
182	0.117	>10
97	0.219	>10
98	5.495	>10
59	0.025	3.715
82	0.066	>10
92	0.170	>10
99	0.078	>10
83	0.014	2.344
84	0.048	5.370
100	0.048	>10
101	2.188	>10
102	0.089	>10
85	9.120	>10
86	0.112	>10
103	0.026	>10
104	0.044	>10

Co. No.	IC50 A β 42 (μ M)	IC50 A β 總 (μ M)
105	0.034	>10
106	0.447	>10
107	0.148	>10
108	0.040	>10
47	0.023	>10
48	1.023	>10
109	0.537	>10
110	0.036	>10
87	0.447	>10
88	0.065	>10
111	0.093	>10
112	0.021	>10
113	0.151	>10
174	0.110	>10
175	0.028	>10
114	0.032	>10
115	1.479	>10
55	0.072	>10
179	0.407	>10
176	0.089	>10
177	2.512	>10
116	0.033	>10
56	0.045	>10
57	0.603	>10
117	0.037	>10
118	3.802	>10
183	2.884	>10
119	0.055	>10
184	3.090	5.370

Co. No.	IC50 A β 42 (μ M)	IC50 A β 總 (μ M)
120	0.123	>10
89	0.056	>10
40	0.035	>10
121	0.110	>10
122	0.039	>10
123	2.818	>10
124	0.047	>10
49	0.058	>10
125	0.071	>10
52	0.044	>10
126	0.055	>10
127	0.033	>10
128	0.060	>10
129	0.046	>10
130	0.079	>10
131	0.027	6.457
132	0.490	>10
50	0.031	>10
51	0.708	>10
133	0.059	>10
134	1.000	>10
135	0.036	>10
136	1.259	>10
41	0.020	>10
42	0.468	>10
137	0.049	>10
138	0.019	>10
139	1.622	>10
140	1.148	>10

Co. No.	IC50 A β 42 (μ M)	IC50 A β 總 (μ M)
141	0.028	>10
142	2.818	>10
143	0.186	>10
144	0.214	>10
145	0.110	>10
146	6.166	>10
90	0.040	>10
91	1.202	>10
147	0.031	>10
148	0.074	>10
149	1.862	>10
150	2.188	>10
151	0.054	>10
152	3.802	>10
153	0.036	>10
154	0.065	>10
155	1.479	>10
156	0.085	>10
157	7.586	>10
158	0.023	>10
159	0.676	>10
160	5.129	>10
161	0.098	>10
162	6.918	>10
163	0.052	>10
164	0.041	>10
165	4.365	>10
44	0.021	>10
45	0.372	>10

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
58	0.049	>10
53	0.035	>10
54	2.344	>10
166	0.347	>10
167	0.257	>10
168	0.245	>10

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
185	0.126	>10
186	0.661	>10
187	8.318	>10
173	0.251	>10
172	>10	>10
188	0.107	>10

Co. No.	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβ 總 (μM)
189	7.943	>10
171	0.151	>10
60	0.138	>10
170	0.011	>10
169	0.759	>10
43	n.d.	n.d.

B) 活體內功效之證明

B-1a) A β 42

本發明之 A β 42 降低劑可用於治療哺乳類動物諸如人類之 AD 或者是以動物模式諸如(但不限於)小鼠、大鼠或天竺鼠證明功效。該哺乳類動物可能沒有診斷出患有 AD，或可能沒有 AD 的遺傳傾向，但可為基因轉殖，以類似在患有 AD 的人類中所看到之方式使其過度產生和最終沉積 A β 。

A β 42 降低劑可使用任何標準方法以任何標準形式投與。例如(但不限於)A β 42 降低劑可於口服或藉由注射之液體、錠劑或膠囊形式。A β 42 降低劑可以任何足以明顯降低血液、血漿、血清、腦脊液(CSF)或大腦中的 A β 42 含量之劑量投與。

為了測定急性投與 A β 42 降低劑是否可在活體內減少 A β 42 含量，使用非轉殖基因的嚙齒動物例如小鼠或大鼠。檢查使用 A β 42 降低劑治療的動物，並與未經治療或用媒劑治療者比較，並藉由標準技術例如使用 ELISA 定量可溶性 A β 42 及總 A β 的大腦含量。治療期變化從幾小時至數天且一旦可建立作用開始的時程，根據 A β 42 降低之結果調整。

顯示一種活體內測量 A β 42 降低的典型方案，但是其只是許多可用於最適化可偵測的 A β 含量之變化的其中一種。例如，將 A β 42 降低的化合物調配於在水或 20% 羥丙基 β 環糊精中之 20% Captisol®(一種 β -環糊精之磺

鹽基丁基醚)。A β 42 降低劑是以單一口服劑量或藉由任何可接受的投與途徑投與至過夜禁食的動物。4 小時後，將動物犧牲並分析 A β 42 含量。

經由斬首及放血將血液收集於經 EDTA 處理的收集試管內。將血液在 4°C 於 1900 g 離心 10 分鐘，並將血漿回收且快速冷凍供後續分析。從頭蓋骨和後腦取出腦部。取出小腦並將左及右大腦半球分離。將左大腦半球儲存在 -18°C 供定量分析測試化合物含量。將右大腦半球用磷酸鹽緩衝化的鹽水(PBS)緩衝液清洗，並立即在乾冰上冷凍且儲存在 -80°C 直到均勻化供生化分析用。

將來自非轉殖基因動物的小鼠大腦以每克組織再懸浮在 8 倍體積的 0.4% DEA(二乙胺)/含有蛋白酶抑制劑(Roche-11873580001 或 04693159001)之 50 mM NaCl 中，例如 0.158 g 大腦加入 1.58 mL 的 0.4% DEA。全部樣品在 FastPrep-24 系統(MP Biomedicals)中使用溶解基質 D (MPBio #6913-100)以 6m/s 均質化 20 秒。將均勻物以 20800 x g 離心 5 min 並收集上清液。將上清液以 221.300 x g 離心 50 min。然後將所得的高速上清液轉移至新的 eppendorf 試管內。將九份上清液用 1 份 0.5M Tris-HCl pH 6.8 中和並用於定量總 A β 和 A β 42。

為了定量在大腦均勻物可溶解部份中的總 A β 及 A β 42 含量，使用酵素連結免疫吸附分析法(Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay)。簡單地說，在

Ultraculture 中之 1.5 mL Eppendorf 試管內製備標準品 (合成 A β 1-40 及 A β 1-42 之稀釋, Bachem), 具有最終濃度範圍從 10000 至 0.3 pg/mL。將樣品及標準品與 HRPO-標示的 N-端抗體 JRF/rA β /2 一起培養供 A β 42 偵測及與生物素化的中域抗體 4G8 一起培養供總 A β 偵測。然後將 50 μ l 的共軛物/樣品或共軛物/標準品混合物添加至抗體-塗覆的平板(捕獲抗體選擇性地辨識 A β 42 之 C-終端, 抗體 JRF/cA β 42/26, 供 A β 42 偵測及 A β 之 N-終端, 抗體 JRF/rA β /2, 供總 A β 偵測)。使平板在 4°C 培養過夜以便容許形成抗體-類澱粉複合物。經此培養及後續清洗步驟後, 根據製造商的說明 (Pierce Corp., Rockford, Il), 藉由加入 Quanta Blu 螢光過氧化酶作用物而完成供 A β 42 定量的 ELISA。經 10 至 15 min 後進行讀取(激發 320 nm /放射 420 nm)。

關於總 A β 偵測, 添加鏈黴親和素-過氧化酶-共軛物, 60 分鐘後根據製造商的說明 (Pierce Corp., Rockford, Il) 進行額外的清洗步驟並加入 Quanta Blu 螢光過氧化酶作用物。經 10 至 15 分鐘後進行讀取(激發 320 nm /放射 420 nm)。

在此模式中, 與未經處理的動物比較 β 42 降低將是有利的, 特別是具有至少 10% 之 A β 42 降低, 更特別是具有至少 20% 之 A β 42 降低。

B-2a) A β 38

本發明之 A β 38 增加劑可用以治療哺乳類動物諸如

人類之 AD 或者是以動物模式諸如(但不限於)小鼠、大鼠或天竺鼠證明功效。該哺乳類動物可能沒有診斷出患有 AD，或可能沒有 AD 的遺傳傾向，但可為基因轉殖，以類似在患有 AD 的人類中所看到之方式使其過度產生和最終沉積 A β 。

AB38 增加劑可使用任何標準方法以任何標準形式投與。例如(但不限於) AB38 增加劑可於口服或藉由注射之液體、錠劑或膠囊形式。AB38 增加劑可以任何足以明顯增加血液、血漿、血清、腦脊液(CSF)或大腦中的 AB38 含量之劑量投與。

為了測定急性投與 AB38 增加劑是否可在活體內增加 AB38 含量，使用非轉殖基因的齧齒動物例如小鼠或大鼠。檢查使用 AB38 增加劑治療的動物，且與未經治療或用媒劑治療者比較，並藉由標準技術(例如使用 ELISA)定量可溶性 A β 38 及總 A β 的大腦含量。治療期變化從幾小時至數天且一旦可建立作用開始的時程，根據 AB38 增加之結果調整。

顯示一種活體內測量 AB38 增加的典型方案，但是其只是許多可用於最適化可偵測的 A β 含量之變化的其中一種。例如，將 AB38 增加劑調配於在水或 20% 羥丙基 β 環糊精中之 20% Captisol®(一種 β -環糊精之磺醯基丁基醚)。AB38 增加劑是以單一口服劑量或藉由任何可接受的投與途徑投與至過夜禁食的動物。4 小時後，將動物犧牲並分析 AB38 含量。

經由斬首及放血將血液收集於經 EDTA 處理的收集試管內。將血液在 4°C 於 1900 g 離心 10 分鐘，並將血漿回收且快速冷凍供後續分析。從頭蓋骨和後腦取出腦部。取出小腦並將左及右大腦半球分離。將左大腦半球儲存在 -18°C 供測試化合物含量之定量分析。將右大腦半球用磷酸鹽緩衝化的鹽水(PBS)緩衝液清洗，並立即在乾冰上冷凍且儲存在 -80°C 直到均勻化供生化分析用。

將來自非轉殖基因動物的小鼠大腦以每克組織再懸浮在 8 倍體積的 0.4% DEA(二乙胺)/含有蛋白酶抑制劑(Roche-11873580001 或 04693159001)之 50 mM NaCl 中，例如 0.158 g 大腦加入 1.58 mL 的 0.4% DEA。全部樣品在 FastPrep-24 系統(MP Biomedicals)中使用溶解基質 D (MPBio #6913-100)以 6m/s 均質化 20 秒。將均勻物以 20800 x g 離心 5 min 並收集上清液。將上清液以 221,300 x g 離心 50 min。然後將所得的高速上清液轉移至新的 eppendorf 試管內。將九份上清液用 1 份 0.5M Tris-HCl pH 6.8 中和並用於定量總 A β 和 A β 38。

為了定量在大腦均勻物可溶解部份中的總 A β 及 A β 38 含量，使用酵素連結免疫吸附分析法(Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay)。簡單地說，在 Ultraculture 中之 1.5 mL Eppendorf 試管內製備標準品(合成 A β 1-40 及 A β 1-38 之稀釋，Bachem)，具有最終濃度範圍從 10000 至 0.3 pg/mL。將樣品及標準品與 HRPO-

標示的 N-端抗體一起培養供 A β 38 偵測及與生物素化的中域抗體 4G8 一起培養供總 A β 偵測。然後將 50 μ l 的共軛物/樣品或共軛物/標準品混合物添加至抗體-塗覆的平板(捕獲抗體選擇性地辨識 A β 38 之 C-終端，抗體 J&JPRD/A β 38/5，供 A β 38 偵測及 A β 之 N-終端，抗體 JRF/rA β /2，供總 A β 偵測)。使平板在 4°C 培養過夜以便容許形成抗體-類澱粉複合物。經此培養及後續清洗步驟後，根據製造商的說明(Pierce Corp.，Rockford，Il)，藉由加入 Quanta Blu 螢光過氧化酶作用物而完成供 A β 38 定量的 ELISA。經 10 至 15 min 後進行讀取(激發 320 nm /放射 420 nm)。

關於總 A β 偵測，添加鏈黴親和素-過氧化酶-共軛物，60 分鐘後根據製造商的說明(Pierce Corp.，Rockford，Il)進行額外的清洗步驟並加入 Quanta Blu 螢光過氧化酶作用物。經 10 至 15 分鐘後進行讀取(激發 320 nm /放射 420 nm)。

在此模式中，與未經處理的動物比較 A β 38 增加將是有利的，特別是具有至少 10%之 A β 38 增加，更特別是具有至少 20%之 A β 38 增加。

B-3a)結果

結果係顯示於表 4 中 (劑量 30 mg/kg 口服劑量)(作為對照組(Ctrl)的未經治療動物之值設為 100)：

Co. No.	AB38 (%) vs Ctrl) _平均	Aβ42 (%) vs Ctrl) _平均	Aβ 總(% vs Ctrl) _平均
7	120	82	96
8	181	41	86
9	87	66	97
12	96	94	91
18	87	88	102
20	122	93	113
37	118	64	93
6	78	79	87
13	116	79	80
5	123	106	80
4	141	63	82
10	115	72	105
16	120	74	95
30	118	91	97
63	98	121	121
64	122	48	100
65	101	82	108
39	132	74	99
178	122	123	112
69	106	83	122
71	115	108	115
73	120	43	80
74	117	49	85
96	124	55	92
46	109	52	88
77	168	104	102
182	132	122	118
59	91	55	86
99	96	63	115
102	82	98	121

Co. No.	A β 38 (% vs Ctrl) _平均	A β 42 (% vs Ctrl) _平均	A β 總 (% vs Ctrl) _平均
47	87	45	117
111	107	87	120
114	88	95	n.d.
55	130	55	111
176	93	93	101
117	106	63	103

B-1b) A β 42

本發明之 A β 42 降低劑可用於治療哺乳類動物諸如人類之 AD 或者是以動物模式諸如(但不限於)小鼠、大鼠或天竺鼠證明功效。該哺乳類動物可能沒有診斷出患有 AD，或可能沒有 AD 的遺傳傾向，但可為基因轉殖，以類似在患有 AD 的人類中所看到之方式使其過度產生和最終沉積 A β 。

A β 42 降低劑可使用任何標準方法以任何標準形式投與。例如(但不限於)A β 42 降低劑可於口服或藉由注射之液體、錠劑或膠囊形式。A β 42 降低劑可以任何足以明顯降低血液、血漿、血清、腦脊液(CSF)或大腦中的 A β 42 含量之劑量投與。

為了測定急性投與 A β 42 降低劑是否可在活體內減少 A β 42 含量，使用非轉殖基因的齧齒動物例如小鼠或大鼠。檢查使用 A β 42 降低劑治療的動物，並與未經治療或用媒劑治療者比較，並藉由細觀發現(MSD)的電化學發光檢測技術 (Scale Discovery's (MSD) electrochemiluminescence detection technology)定量可溶性 A β 42、 β 40、A β 38 及 A β 37 之大腦含量。治療期變化從幾小時(h)至數天且一旦可建立作用開始的時程，根據 A β 42 降低之結果調整。

顯示一種活體內測量 A β 42 降低的典型方案，但是其只是許多可用於最適化可偵測的 A β 含量之變化的其中一種。例如，將 A β 42 降低化合物調配於在水或 20%

羥丙基 β 環糊精中之 20% Captisol®(一種 β -環糊精之磺醯基丁基醚)。A β 42 降低劑是以單一口服劑量或藉由任何可接受的投與途徑投與至過夜禁食的動物。4 小時後，將動物犧牲並分析 A β 42 含量。

經由斬首及放血將血液收集於經 EDTA 處理的收集試管內。將血液在 4°C 於 1900 g 離心 10 分鐘(min)，並將血漿回收且快速冷凍供後續分析。從頭蓋骨和後腦取出腦部。取出小腦並將左及右大腦半球分離。將左大腦半球儲存在 -18°C 供定量分析測試化合物含量。將右大腦半球用磷酸鹽緩衝化的鹽水(PBS)緩衝液清洗，並立即在乾冰上冷凍且儲存在 -80°C 直到均勻化供生化分析用。

將來自非轉殖基因動物的小鼠大腦以每克組織再懸浮在 8 倍體積的 0.4% DEA(二乙胺)/含有蛋白酶抑制劑(Roche-11873580001 或 04693159001)之 50 mM NaCl 中，例如 0.158 g 大腦加入 1.58 mL 的 0.4% DEA。全部樣品在 FastPrep-24 系統(MP Biomedicals)中使用溶解基質 D (MPBio #6913-100)以 6m/s 均質化 20 秒。將均勻物以 20800 x g 離心 5 min 並收集上清液。將上清液以 221.300 x g 離心 50 min。然後將所得的高速上清液轉移至新的 eppendorf 試管內。將九份上清液用 1 份 0.5M Tris-HCl pH 6.8 中和並用於定量總 A β 。

為了定量在大腦均勻物可溶解部份中的 A β 42、A β 40、A β 38 及 A β 37 之量，使用 MSD 之電化學發光檢

測技術進行 A β 42、A β 40、A β 38 及 A β 37 的同時特異性檢測。在此分析中將經純化之對 A β 37 (JRD/A β 37/3)、A β 38 (J&JPRD/A β 38/5)、A β 40 (JRF/cA β 40/28)及 A β 42 (JRF/cA β 42/26) 具特異性單株抗體 (monoclonal antibodies) 塗覆在 MSD 4-plex 板。簡單地說，在 Ultraculture 中之 1.5 mL Eppendorf 試管內製備標準品 (合成 A β 42、A β 40、A β 38 及 A β 37 之稀釋)，具有最終濃度範圍從 10000 至 0.3 pg/mL。將樣品及標準品與作為檢測抗體的對 A β 之 N-端的磺酸基標籤標示的 JRF/rA β /2 抗體一起培養。然後將 50 μ l 的共軛物/樣品或共軛物/標準品混合物添加至抗體-塗覆的平板。使平板在 4°C 培養過夜以便容許形成抗體-類澱粉複合物。經此培養及後續清洗步驟後，根據製造商的說明 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) 藉由加入讀取緩衝液而完成該分析。

磺酸基-標籤一旦在電極開始電化學刺激時發光。MSD 部門儀器 SI6000 係用於信號讀出。

在此模式中，與未經處理的動物比較 β 42 降低將是有利的，特別是具有至少 10% 之 A β 42 降低，更特別是具有至少 20% 之 A β 42 降低。

B-2b) A β 38

本發明之 A β 38 增加劑可用以治療哺乳類動物諸如人類之 AD 或者是以動物模式諸如(但不限於)小鼠、大鼠或天竺鼠證明功效。該哺乳類動物可能沒有診斷出患

有 AD，或可能沒有 AD 的遺傳傾向，但可為基因轉殖，以類似在患有 AD 的人類中所看到之方式使其過度產生和最終沉積 A β 。

A β 38 增加劑可使用任何標準方法以任何標準形式投與。例如(但不限於) A β 38 降低劑可於口服或藉由注射之液體、錠劑或膠囊形式。A β 38 增加劑可以任何足以明顯增加血液、血漿、血清、腦脊液(CSF)或大腦中的 A β 38 含量之劑量投與。

為了測定急性投與 A β 38 增加劑是否可在活體內增加 A β 38 含量，使用非轉殖基因的嚙齒動物例如小鼠或大鼠。檢查使用 A β 38 增加劑治療的動物，且與未經治療或用媒劑治療者比較，並藉由細觀發現(MSD)的電化學發光檢測技術定量可溶性 A β 42、 β 40、A β 38 及 A β 37 的大腦含量。治療期變化從幾小時(h)至數天且一旦可建立作用開始的時程，根據 A β 38 增加之結果調整。

顯示一種活體內測量 A β 38 增加的典型方案，但是其只是許多可用於最適化可偵測的 A β 含量之變化的其中一種。例如，將 A β 38 增加劑調配於在水或 20%羥丙基 β 環糊精中之 20% Captisol®(一種 β -環糊精之磺醯基丁基醚)。A β 38 增加劑是以單一口服劑量或藉由任何可接受的投與途徑投與至過夜禁食的動物。4 小時後，將動物犧牲並分析 A β 38 含量。

經由斬首及放血將血液收集於經 EDTA 處理的收集試管內。將血液在 4°C 於 1900 g 離心 10 分鐘，並將

血漿回收且快速冷凍供後續分析。從頭蓋骨和後腦取出腦部。取出小腦並將左及右大腦半球分離。將左大腦半球儲存在 -18°C 供測試化合物含量之定量分析。將右大腦半球用磷酸鹽緩衝化的鹽水(PBS)緩衝液清洗，並立即在乾冰上冷凍且儲存在 -80°C 直到均勻化供生化分析用。

將來自非轉殖基因動物的小鼠大腦以每克組織再懸浮在 8 倍體積的 0.4% DEA(二乙胺)/含有蛋白酶抑制劑(Roche-11873580001 或 04693159001)之 50 mM NaCl 中，例如 0.158 g 大腦，加入 1.58 mL 的 0.4% DEA。全部樣品在 FastPrep-24 系統(MP Biomedicals)中使用溶解基質 D (MPBio #6913-100)以 6m/s 均質化 20 秒。將均勻物以 $20800 \times g$ 離心 5 min 並收集上清液。將上清液以 $221.300 \times g$ 離心 50 min。然後將所得的高速上清液轉移至新的 eppendorf 試管內。將九份上清液用 1 份 0.5M Tris-HCl pH 6.8 中和並用於定量總 $A\beta$ 。

為了定量在大腦均勻物可溶解部份中的 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{38}$ 及 $A\beta_{37}$ 之量，使用 MSD 之電化學發光檢測技術進行 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{38}$ 及 $A\beta_{37}$ 的同時特異性檢測。在此分析中將經純化之對 $A\beta_{37}$ (JRD/ $A\beta_{37}/3$)、 $A\beta_{38}$ (J&JPRD/ $A\beta_{38}/5$)、 $A\beta_{40}$ (JRF/ $cA\beta_{40}/28$)及 $A\beta_{42}$ (JRF/ $cA\beta_{42}/26$) 具特異性的單株抗體(monoclonal antibodies)塗覆在 MSD 4-plex 板。簡單地說，在 Ultraculture 中之 1.5 mL Eppendorf 試管內製備標準品

(合成 A β 42、A β 40、A β 38 及 A β 37 之稀釋)，具有最終濃度範圍從 10000 至 0.3 pg/mL。將樣品及標準品與作為檢測抗體的對 A β 之 N-端的磺酸基標籤標示的 JRF/rA β /2 抗體一起培養。然後將 50 μ l 的共軛物/樣品或共軛物/標準品混合物添加至抗體-塗覆的平板。使平板在 4°C 培養過夜以便容許形成抗體-類澱粉複合物。經此培養及後續清洗步驟後，根據製造商的說明(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)藉由加入讀取緩衝液而完成該分析。

磺酸基-標籤一旦在電極開始電化學刺激時發光。MSD 部門儀器 SI6000 係用於信號讀出。

在此模式中，與未經處理的動物比較 A β 38 增加將是有利的，特別是具有至少 10%之 A β 38 增加，更特別是具有至少 20%之 A β 38 增加。

B-3a) 結果

結果係顯示於表 5 中(劑量 30 mg/kg 口服劑量)(作為對照組(Ctrl)的未經治療動物之值設為 100)：

Co. No.	A β 40 (% vs Ctrl) _平均	A β 42 (% vs Ctrl) _平均	A β 38 (% vs Ctrl) _平均
47	56	55	222
55	94	68	148
176	111	103	126
56	91	54	139
117	112	79	147
122	90	74	145

Co. No.	A β 40 (% vs Ctrl) _平均	A β 42 (% vs Ctrl) _平均	A β 38 (% vs Ctrl) _平均
131	72	62	144
50	46	43	141
133	107	98	119
41	35	34	140
138	90	75	117
147	79	67	160
148	118	110	132
153	76	60	236
154	101	90	170
158	87	66	140
164	81	65	141
44	31	27	110
53	79	74	78

組成物實例

在這些實例整個中使用的“活性成分”(a.i.)係關於式(I)化合物，包括其任何互變異構物或立體異構物形式、或其藥學上可接受的鹽或其溶劑合物；特別是所舉例的化合物之任何一者。

本發明調配物的配方之典型例子如下：

1. 錠劑

活性成分	5 至 50 mg
磷酸二鈣	20 mg
乳糖	30 mg
滑石粉	10 mg
硬脂酸鎂	5 mg
馬鈴薯澱粉	調至 200 mg

2. 懸浮液

製備用於口服投與之水性懸浮液以使每毫升含有 1 至 5 mg 的活性成分、50 mg 的羧甲基纖維素鈉、1 mg 的苯甲酸鈉、500 mg 的山梨糖醇及水調至 1 毫升。

3. 注射液

藉由攪拌在 0.9%NaCl 溶液或在水中之 10 體積%丙二醇中的 1.5%(重量/體積)的活性成分而製備腸胃外組成物。

4. 軟膏

活性成分	5 至 1000 mg
硬脂醇	3 g
羊毛脂	5 g
白凡士林	10 mg
水	調至 100 g

在此實例中，活性成分可使用相同量之任何根據本發明的化合物代替，特別是以相同量的任何所舉例的化合物。

合理的變化不能視為偏離本發明之範圍。顯而易知所揭示之本發明可由熟習該項技術者以許多方式改變。

【圖式簡單說明】

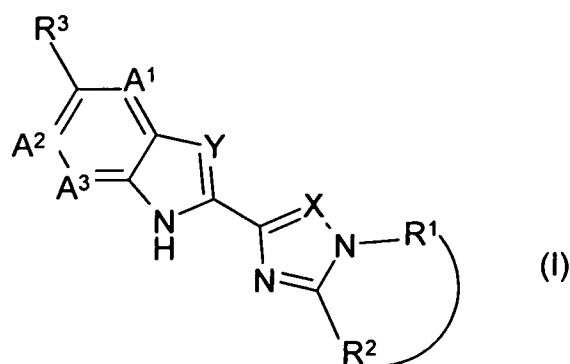
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其互變異構物或立體異構形式，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組：氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或視需要經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： C_{1-4} 烷氧基和鹵基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

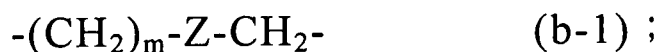
A^3 為 CR^{4c} 或 N；其中 R^{4c} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；
 先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Y 為 N 或 CR^a ；其中 R^a 為氫、鹵基或視需要經一個羥基取代的 C_{1-4} 烷基；

X 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式 (b-1) 或 (b-2) 之二價基團
 $-R^1-R^2-$



m 表示 2、3 或 4；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷羰基、 Ar^1 、 $(C=O)-Ar^1$ 或視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

其中 (b-1) 或 (b-2) 係在一或多個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、 $(C=O)-Ar^2$ 、 $O-Ar^2$ 、 NR^6-Ar^2 、 C_{1-4} 烷羰基、氟基、羥基、及視需要經一或多個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基、吡啶基或吡啶基；其中該苯基、吡啶基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氟基、 NR^7R^8 、嗎啉基、環 C_{3-7} 烷基，

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基、氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7} 烷基；

各 R^6 獨立地為氫、或視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和

環 C_{3-7} 烷基；

各 R^7 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷羰基；

各 R^8 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

或其醫藥上可接受的加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Y 為 N 或 CH；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或

吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氰基和環 C_{3-7} 烷基，及視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氰基和環 C_{3-7} 烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

A^3 為 CH 或 N；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Y 為 N 或 CH；

其中(b-1)或(b-2)係在一或多個 CH_2 基上經一或二個

Ar^2 取代基取代；

各 Ar^1 和 Ar^2 獨立地表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群

組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需

要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組

之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氟基和環 C_{3-7} 烷基，及

視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成

群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氟基和環 C_{3-7}

烷基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_{1-4} 烷氧基、氰基和 Het^1 ；

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基；

A^3 為 CH 或 N；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡

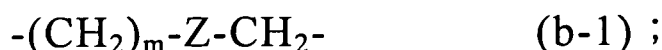
啶基、咪唑基、呋唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；

其中該 5-或 6-員雜芳基可經一或多個 C_{1-4} 烷基取

代基取代；

Y 為 N 或 CH；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團- R^1 - R^2 -



Z 表示直接鍵或 O；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代；

Ar^2 表示苯基或吡啶基；其中該苯基或吡啶基可經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、氰基、 NR^7R^8 、嗎啉基、視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基：氰基和環 C_{3-7} 烷基，及視需要經一或多個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基：氰基和環 C_{3-7} 烷基。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

A^1 為 CR^{4a} 或 N；其中 R^{4a} 為氫或視需要經一個、兩個或三個選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基： C_{1-4} 烷氧基和鹵基；

A^2 為 CR^{4b} 或 N；其中 R^{4b} 為氫、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或 Het^2 ；

A^3 為 CH 或 N；

先決條件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中之最多一個為 N；

Het^1 和 Het^2 各獨立地表示選自由下列所組成群組之 5-或 6-員雜芳基：吡啶基、咪唑基、1,2,4-三唑基和吡唑基；其中該 5-或 6-員雜芳基可經一個 C_{1-4} 烷基

取代基取代；

R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$

$-(CH_2)_m-Z-CH_2-$ (b-1)；

m 表示 2 或 3；

Z 表示直接鍵、 NR^5 或 O；其中 R^5 為 C_{1-4} 烷基；

其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代： Ar^2 、羥基及 C_{1-4} 烷基；

各 Ar^2 獨立地表示苯基或吡唑基；其中該苯基或吡唑基可經一個、二個、三個或四個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、環 C_{3-7} 烷基，視需要經一個、兩個或三個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代的 C_{1-4} 烷基： C_{1-4} 烷氧基和氟基，

及

視需要經一個、二個或三個氟基取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^3 為氰基；

A^1 為 CR^{4a} ；其中 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷氧基；

A^2 為 CH；

A^3 為 CH；

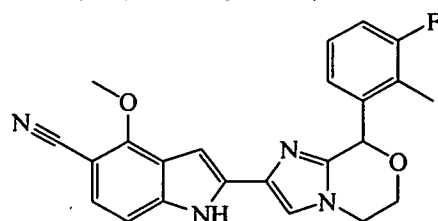
Y 為 CH；

X 為 CH；

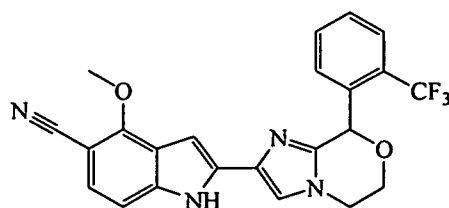
R^1 和 R^2 一起形成二價基團 $-(CH_2)_2-O-CH(Ar^2)-$

Ar^2 表示苯基；其中該苯基係經一或二個各自獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基和 CF_3 。

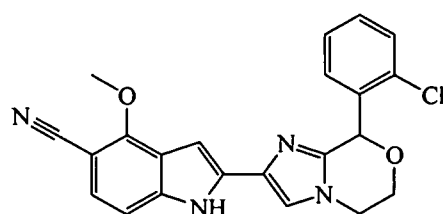
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)或(b-2)之二價基團 $-R^1-R^2-$ ，係在一或多個 CH_2 基上經一或二個 Ar^2 取代基取代。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式(b-1)之二價基團 $-R^1-R^2-$ ；其中(b-1)係在一個 CH_2 基上經一個 Ar^2 取代基取代。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成具有式 $-(CH_2)_3-CH(Ar^2)-$ 或 $-(CH_2)_2-O-CH(Ar^2)-$ 之二價基團 $-R^1-R^2-$ 。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：



$[\alpha]_D^{20}$: -84.34° (589 nm; 20 °C; 0.415 w/v %, DMF) 、



$[\alpha]_D^{20}$: -115.13° (589 nm; 20 °C; 0.357 w/v %, DMF) 、及



$[\alpha]_D^{20}$: -45.64° (589 nm; 20 °C; 0.298 w/v %, DMF)

其互變異構物，

及其醫藥上可接受的鹽。

11. 根據申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之化合物，其中 Y 為 CH。
12. 一種醫藥組成物，其包含一種醫藥上可接受的載劑以及一種治療上有效量之如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義之化合物作為活性成分。
13. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義的化合物，其用於作為藥劑。
14. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義的化合物，其用於治療或預防選自阿茲海默症、創傷性腦損傷、輕度認知損傷、衰老、癡呆、大腦類澱粉血管病變及唐氏徵候群(Down's syndrome)。
15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該癡呆選自路易體癡呆(dementia with Lewy bodies)、多發梗塞性癡呆、拳擊手型失智症、與帕金森氏症(Parkinson's disease)相關的癡呆及與 β -類澱粉相關的癡呆。
16. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該疾病為阿茲海默症。