



(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 I851226 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112118991 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D401/10 (2006.01) C07D401/14 (2006.01)
C07D403/14 (2006.01) C07D409/14 (2006.01)
C07D413/14 (2006.01) C07D419/10 (2006.01)
A61K31/4439(2006.01) A61K31/4427(2006.01)
A61K31/4545(2006.01) A61K31/496 (2006.01)
A61K31/5377(2006.01) A61P19/08 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/20 美國 62/364,620

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：亞力斯塔 路卡 ARISTA, LUCA (IT)；狄隆 麥可 派翠客 DILLON, MICHAEL
PATRICK (US)；拉特曼 瑞妮 LATTMANN, RENE (CH)；利卓斯 迪米崔歐斯
LIZOS, DIMITRIOS (GR)；史蒂夫 尼可勞斯 喬漢尼斯 STIEFL, NIKOLAUS
JOHANNES (DE)；優兒瑞其 湯瑪士 ULLRICH, THOMAS (AT)；烏索曼 佩
姬 USSELMANN, PEGGY (FR)；威勒 史文 WEILER, SVEN (DE)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

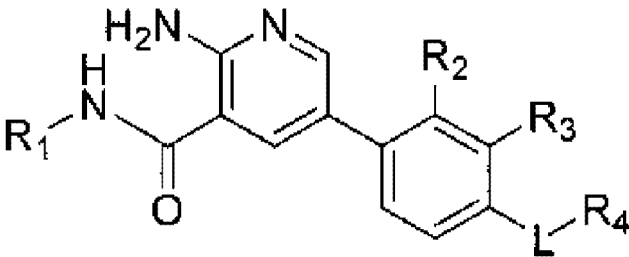
(56)參考文獻：
WO 2014/138088A1 WO 2014/151871A2

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 162 頁

(54)名稱
胺基吡啶衍生物及其作為選擇性 ALK-2 抑制劑之用途

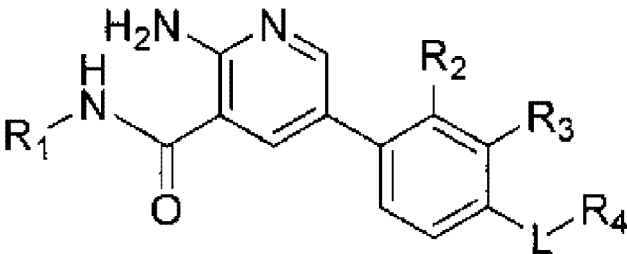
(57)摘要
本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物



(I)

包括該化合物之醫藥組合物及該化合物在治療異位性骨化及進行性骨化性纖維發育不良中之用途。

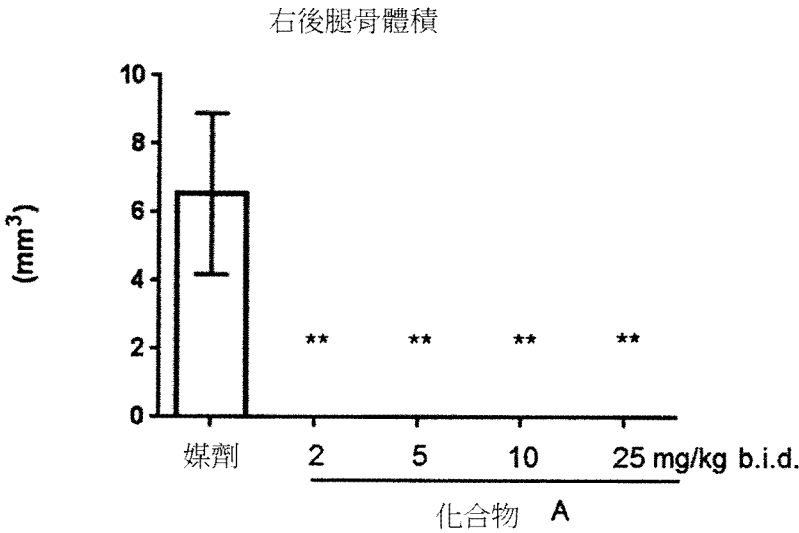
The invention relates to a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(I)

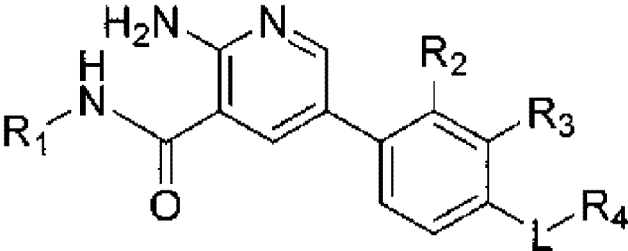
to pharmaceutical compositions comprising said compound and to the use of said compound in the treatment of heterotopic ossification and fibrodysplasia ossificans progressiva.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：





I851226

【發明摘要】

【中文發明名稱】

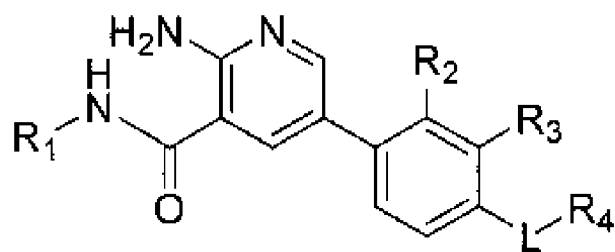
胺基吡啶衍生物及其作為選擇性 ALK-2抑制劑之用途

【英文發明名稱】

AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS
SELECTIVE ALK-2 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物

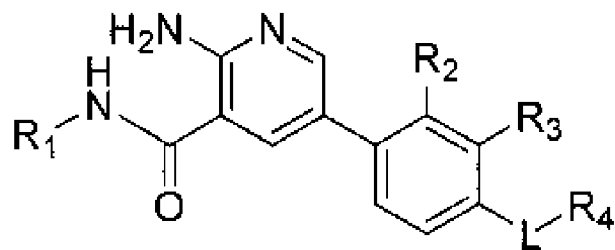


(I)

包括該化合物之醫藥組合物及該化合物在治療異位性骨化及進行性骨化性纖維發育不良中之用途。

【英文】

The invention relates to a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(I)

to pharmaceutical compositions comprising said compound and to the use of said compound in the treatment of heterotopic ossification and fibrodysplasia ossificans progressiva.

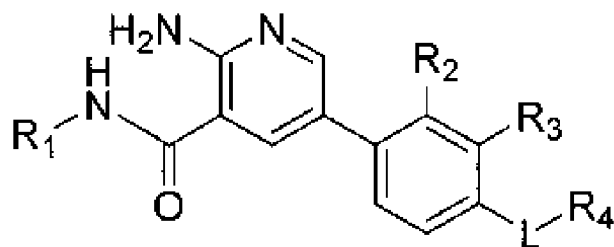
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

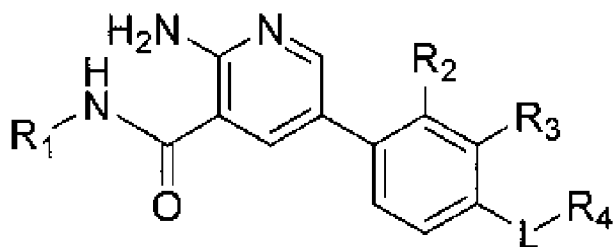
胺基吡啶衍生物及其作為選擇性 ALK-2抑制劑之用途

【英文發明名稱】

AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS
SELECTIVE ALK-2 INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物



(I)

包括該化合物之醫藥組合物及該化合物在治療異位性骨化及進行性骨化性纖維發育不良中之用途。

【先前技術】

ALK-2亦稱為 I 型活化素 A 受體(ACVR1)或稱為絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶受體 R1 (SKR1)，其係人類中由 ACVR1基因編碼之蛋白質激酶。

ALK-2係廣泛表現之 I 型 BMP 受體。其包括細胞外配體結合結構域及調控細胞內絲胺酸/蘇胺酸激酶結構域，此二者皆係信號轉導所需。

成骨蛋白(BMP)係作為轉型生長因數 β (TGF β)超家族之成員之多功能生長因數。BMP 信號傳導在心臟、神經及軟骨發育以及出生後骨形成中發揮一定作用。BMP 異位誘導軟骨內骨形成且在骨架及關節形態發生中發揮關鍵作用(Urist, Science 110:893-899 (1965)；Olsen 等人，Annu.

Rev. Cell Dev. Biol. 16:191-220 (2000) ; Kronenberg, Nature 423:332-336 (2003) ; Thomas 等人 , Nat. Genet. 12:315-317 (1996) ; Thomas 等人 , Nat. Genet. 17:58-64 (1997) ; Polinkowsky 等人 , Nat. Genet. 17:18-19 (1997) ; Storm 等人 , Nature 368:639-643 (1994) ; 及 Wozney, Prog. Growth Factor Res. 1:267-280 (1989)) 。

在許多層面(包含經由細胞外拮抗劑，例如頭蛋白)上控制 BMP 信號傳導(Massague, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1:169-178 (2000))。已表明，正常發育之基本信號傳導路徑之不當或不期望活化可促進疾病過程(例如脊柱關節病)。亦已闡述 BMP 信號傳導對關節炎之引發及進展之效應(藉由頭蛋白之基因轉移) (Lories 等人 , J. Clin. Invest., 115, 1571 -1579 (2005))。BMP 及 BMP 受體信號傳導在正常骨形成(包含骨架及肢體發育)之生理學作用已研究且綜述於 Zhao, Genetics 35:43-56 (2003)中。

使用 BMP 拮抗劑之實驗證實，BMP 信號傳導蛋白之調控對於活體內骨形成至關重要(Devlin 等人 , Endocrinology 144:1972-1978 (2003)及 Wu 等人 , J. Clin. Invest., 112: 924 (2003))。

進行性骨化性纖維發育不良(FOP)係罕見且失能性基因病症，其特徵在於大趾之先天畸形及可預測解剖學模式中之進行性異位性軟骨內骨化。BMP4之異位表現已發現於 FOP 患者中(Gannon 等人 , Hum. Pathol. 28:339-343 (1997)及 Xu 等人 , Clin. Genet. 58:291-298 (2000))。已展示，FOP 患者具有 ALK-2 之活化突變(Shore 等人 , Nat. Genet., 38(5):525-7 (2006))。

已確定，過度 BMP 信號傳導會引起諸多上述病狀。WO2008033408 及 WO2009114180闡述 BMP 信號傳導路徑之抑制劑。然而，仍持續需要

尋找可調控 BMP 信號傳導之替代方式。

此一需要可藉由設計選擇性 ALK-2抑制劑來滿足。

具體 ALK-2抗體闡述於(例如) WO1994011502及 WO2008030611中。結合至 ALK-2之成骨蛋白闡述於 WO2012023113及 WO2012077031中。

WO2007123896闡述藉由投與特異性針對編碼突變 ALK-2之核酸之 siRNA 來治療與異位性骨化有關之病況之方法。

WO2014160203及 WO2014138088闡述 BMP 路徑之抑制劑。WO 2015152183闡述用於治療 FOP 之 ALK-2抑制劑。ALK-2抑制劑亦闡述於 WO2014151871中。

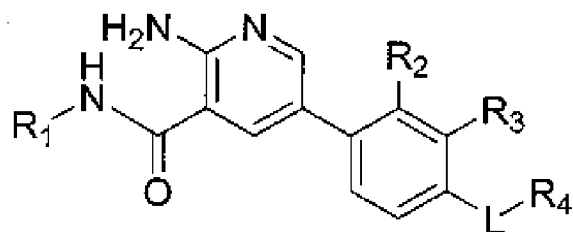
【發明內容】

持續需要研發作為良好候選藥物之新 ALK-2抑制劑。該等候選者尤其可應用於治療進行性骨化性纖維發育不良(FOP)或非遺傳性異位性骨化(HO)。

本發明提供化合物、其醫藥上可接受之鹽、其醫藥組合物，該等化合物係 ALK-2抑制劑。本發明另外提供治療、預防或改善進行性骨化性纖維發育不良(FOP)或非遺傳性異位性骨化(HO)之方法，其包括向有需要之個體投與有效量之 ALK-2抑制劑。

本文闡述本發明之各個實施例。

在某些態樣內，本文提供呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物：



(I)。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括治療有效量之如本文所定義呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑。

在另一態樣中，本發明係關於抑制個體中之 ALK-2 受體活性之方法，其中該方法包括向個體投與治療有效量之如本文所定義呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物。

在又一態樣中，本發明係關於治療選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良之病症或疾病之方法，其包括向個體投與治療有效量之如本文所定義呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物。

本發明化合物顯示有益藥物動力學性質、無毒且顯示極少副效應。特定而言，本發明化合物係 ALK-2 較其他受體之選擇性抑制劑。另外，理想候選藥物將呈穩定、不吸濕且容易調配之形式。

【圖式簡單說明】

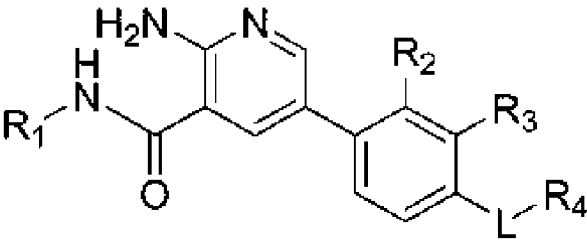
圖1展示在使用腺病毒/CTX 進行 FOP 突然發作誘導後6週在小鼠之右後腿中所形成異位骨之 μ CT 量化且展示6週化合物 A 治療對 HO 形成之效應。平均值 $\pm$ SEM。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.01$ ，相對於媒

劑治療；單因數 ANOVA 以及杜納氏事後測試(Dunnett's post-hoc test)。

圖2展示在使用腺病毒/CTX 進行 FOP 突然發作誘導後8週在小鼠之右後腿中所形成異位骨之 μ CT 量化且展示6週化合物 A 治療對 HO 形成之效應。平均值 $\pm$ SEM。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.01$ ，相對於媒介治療；T-測試。

【實施方式】

特定而言，本發明係關於呈游離形式或呈可接受鹽形式之式(I)化合物：



(I)

其中

L 係鍵、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 為1、2、3；

R_1 係選自視情況經獨立地選自羥基、鹵素、 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上之 C_3 - C_7 環烷基；視情況經獨立地選自羥基、羥基 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上之橋接 C_5 - C_{10} 環烷基；

R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素或 C_1 - C_3 烷基；

R_4 係視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 雜環非芳香族環，其中該環視情況經 R_7 取代一次或一次以上；

R_7 獨立地係選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 -

C₃烷氧基 C₁-C₃烷基、鹵代 C₁-C₃烷氧基 C₁-C₃烷基、C₂-C₄炔基、氰基 C₁-C₃烷基、(CH₂)_m-R₈；

m 為0、1、2或3；

R₈係選自

- 包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之4-、5-或6員飽和或不飽和非芳香族雜環，該環視情況經獨立地選自側氧基、SO₂C₁-C₃烷基、鹵代 C₁-C₃烷基之取代基取代一次或一次以上；或
- 視情況經鹵基取代一次或一次以上之 C₃-C₆環烷基。

除非另外指定，否則術語「本發明化合物(compounds of the present invention 或 compounds of the invention)」係指式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物及其鹽以及所有立體異構體(包含非對映異構體及對映異構體)、旋轉異構體、互變異構體及同位素標記化合物(包含氘取代)以及內在形成部分。

如本文中所使用，術語「C₁-C₃烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含不飽和性、具有一至三個碳原子且藉由單鍵附接至分子之其餘部分之直鏈或具支鏈烴鏈基團。C₁-C₃烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)。

如本文中所使用，術語「羟基 C₁-C₃烷基」係指式-R_a-OH 之基團，其中 R_a係如上文所定義之 C₁-C₃烷基。

如本文中所使用，術語「C₃-C₇環烷基」係指3-7個碳原子之飽和單環烴基團。C₃-C₇環烷基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基。

如本文中所使用，術語「C₁-C₃烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中 R_a

係通常如上文所定義之 C_1-C_3 烷基。 C_1-C_3 烷氧基之實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、戊氧基及己氧基。

如本文中所使用，術語「 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基」係指式- R_b-O-R_a 之基團，其中 R_a 係 C_1-C_3 烷基且 R_b 係 C_1-C_3 烷基(如上文所定義)。氧原子可鍵結至任一烷基中之任一碳原子。 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基之實例包含(例如)甲氧基-甲基、甲氧基-乙基、乙氧基-乙基。

「鹵素」或「鹵基」係指溴、氯、氟或碘。

如本文中所使用，術語「鹵素 C_1-C_3 烷基」或「鹵代 C_1-C_3 烷基」係指如上文所定義經如上文所定義之一或多個鹵基取代之 C_1-C_3 烷基。鹵素 C_1-C_3 烷基之實例包含(例如)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基及1-溴甲基-2-溴乙基。

如本文中所使用，術語「鹵代 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基」係指式- R_b-O-R_a 之基團，其中 R_a 係 C_1-C_3 烷基且 R_b 係鹵代 C_1-C_3 烷基(如上文所定義)。

如本文中所使用，關於 R_4 之術語「視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 雜環非芳香族環」係指飽和或不飽和非芳香族環或環系統，其係含有1、2或3個選自 O、S 及 N 之雜原子(其中至少一個雜原子係 N)之4-、5-、6-或7員單環、含有1、2、3、4或5個選自 O、S 及 N 之雜原子(其中至少一個雜原子係 N)之6-、7-、8-、9-、10-、11-或12員雙環系統或含有1、2、3、4、5、6或7個選自 O、S 及 N 之雜原子(其中至少一個雜原子係 N)之10-、11-、12-、13-、14-或15員三環系統，其中 N

及 S 亦可視情況氧化成各種氧化態。含 N 雜環非芳香族環可經由雜原子或碳原子附接。含 N 雜環非芳香族環可包含稠合或橋接環以及螺環。在一較佳實施例中，「視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 雜環非芳香族環」係含 N 5 員飽和單環、含 N 6 員飽和單環或雙環、含 N 7 員飽和螺環。含 N 雜環非芳香族環之實例包含嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、硫嗎啉、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷。

如本文中所使用，關於 R₄之術語「視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 5 員雜環非芳香族環」包含(作為實例)吡咯啶、2,3-二氫吡咯、噁唑啶、咪唑啶。在一較佳實施例中，其係指吡咯啶。該環經由環碳原子附接至分子之其餘部分。

如本文中所使用，關於 R₄之術語「視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 6 員雜環非芳香族單環或雙環」包含(作為實例)嗎啉、硫嗎啉、六氫吡啶、六氫吡嗪、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷。在一較佳實施例中，其係指3-氮雜雙環[3.1.0]己烷。該環經由環碳原子附接至分子之其餘部分。

如本文中所使用，術語「視情況包括一個選自 N、O 或 S 之其他雜原子之5員環」(關於 R₅及 R₆與其所附接之 N 原子一起形成該環之實施例)包含(作為實例)吡咯啶、2,3-二氫吡咯、噁唑啶、咪唑啶。在一較佳實施例中，其係指吡咯啶。

如本文中所使用，術語「視情況包括一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之6員環」(關於 R₅及 R₆與其所附接之 N 原子一起形成該環之實施例)包含(作為實例)六氫吡啶基、嗎啉基、六氫吡嗪基。

如本文中所使用，術語「視情況包括一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之7員螺環」(關於 R₅及 R₆與其所附接之 N 原子一起形成該環之實施例)包含(作為實例) 2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。

如本文中所使用，術語「橋接 C₅-C₁₀環烷基」係指包括至少一個橋之飽和雙環或三環系統。橋接 C₅-C₁₀環烷基之實例包含(例如)雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.2.1]庚烷、三環-[3.3.1.1^{3,7}]癸烷。

如本文中所使用，術語「C₂-C₄炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個三鍵、具有2至4個碳原子且藉由單鍵附接至分子之其餘部分之直鏈基團。C₂-C₄炔基之實例包含(例如)乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基。

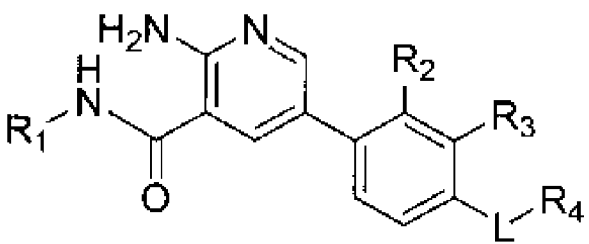
如本文中所使用，術語「氰基 C₁-C₃烷基」係指式-R_a-CN 之基團，其中 R_a係如上文所定義之 C₁-C₃烷基。

如本文中所使用，術語「包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之4-、5-或6員飽和或不飽和非芳香族雜環」包含(作為實例)四氫吡喃、嗎啉、六氫吡啶、環氧丙烷。在一較佳實施例中，其係四氫吡喃。

如本文中所使用，術語「ALK-2」係指 I 型活化素 A 受體(ACVRI)，亦稱為 ACVRLK2、SKR1、ACVR1A、I 型活化素受體、活化素受體樣激酶2、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白質激酶受體 R1、I 型 TGF-B 超家族受體、ACTRI、TSRI、活化素 A 受體、II 型樣激酶2、I 型活化素受體、羥基烷基-蛋白質激酶、ACTR-I、TSR-I。

本文闡述本發明之各個實施例。應認識到，在每一實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。

實施例1。 一種式(I)化合物，其係呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式：



(I)

其中

L 係鍵、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 為 1、2、3；

R_1 係選自視情況經獨立地選自羥基、鹵素、 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上之 C_3 - C_7 環烷基；視情況經獨立地選自羥基、羥基 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上之橋接 C_5 - C_{10} 環烷基；

R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素或 C_1 - C_3 烷基；

R_4 係視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 雜環非芳香族環，其中該環視情況經 R_7 取代一次或一次以上；

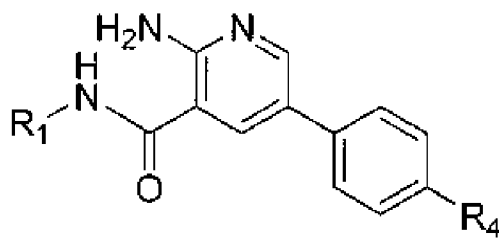
R_7 獨立地係選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、 $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_8$ ；

m 為 0、1、2或3；

R_8 係選自

- 包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之4-、5-或6員飽和或不飽和非芳香族雜環，該環視情況經獨立地選自側氧基、 SO_2C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；或
- 視情況經鹵基取代一次或一次以上之 C_3 - C_6 環烷基。

實施例2。 如實施例1之化合物，其具有式(Ia)且呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式：



(Ia)。

實施例3。 如實施例1或2中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_4 係 NR_5R_6 ，其中 R_5 及 R_6 與其所附接之 N 原子一起形成視情況包括一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子且視情況經 R_7 取代一次或一次以上之5員環。

實施例4。 如實施例1或2中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_4 係 NR_5R_6 ，其中 R_5 及 R_6 與其所附接之 N 原子一起形成視情況包括一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子且視情況經 R_7 取代一次或一次以上之6員環。

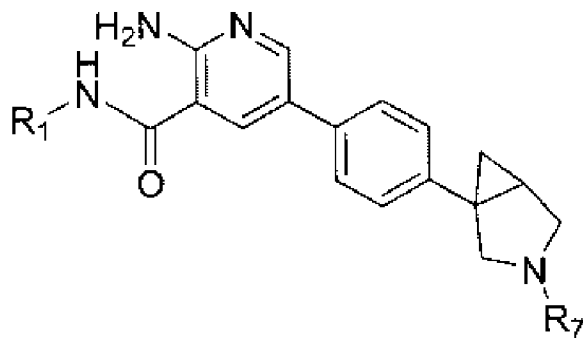
實施例5。 如實施例1或2中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_4 係 NR_5R_6 ，其中 R_5 及 R_6 與其所附接之 N 原子一起形成視情況包括一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子且視情況經 R_7 取代一次或一次以上之7員環。

實施例6。 如實施例1或2中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_4 係視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 5員雜環非芳香族環，其中該環視情況經 R_7 取代一次或一次以上且其中該環經由環碳原子附接至分子之其餘部分。

實施例7。 如實施例1或2中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受

之鹽形式之化合物，其中 R_4 係視情況包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之含 N 6 員雜環非芳香族單環或雙環，其中該環視情況經 R_7 取代一次或一次以上且其中該環經由環碳原子附接至分子之其餘部分。

實施例8。 如實施例1、2或7中任一項之化合物，其具有式(II)且係呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式：

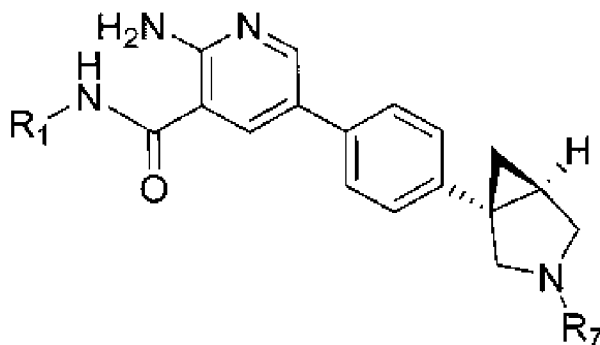


(II)

其中 R_7 獨立地係選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、 $(CH_2)_m-R_8$ ；

m 為 0、1、2 或 3。

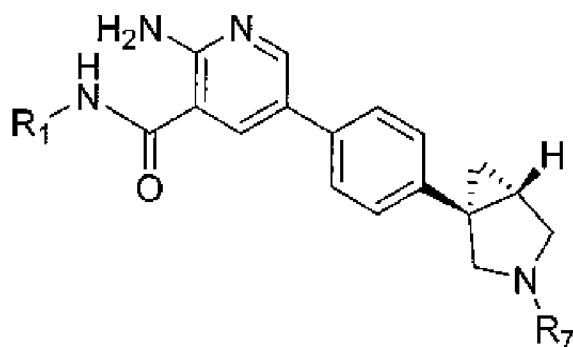
實施例9。 如實施例8之化合物，其具有式(IIa)且呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式：



(IIa)。

實施例10。 如實施例8之化合物，其具有式(IIb)且呈游離形式或呈

醫藥上可接受之鹽形式：



(IIb)。

實施例11。如前述實施例中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中

R_7 係 $(CH_2)_m-R_8$ ；

R_8 係包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之6員雜環，該環視情況經獨立地選自側氧基、 $SO_2C_1-C_3$ 烷基、鹵代 C_1-C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；

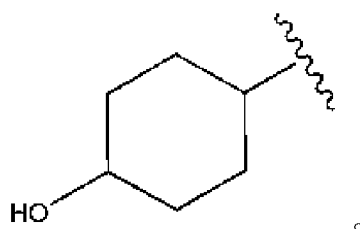
m 為0、1、2或3。

實施例12。如實施例11之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_8 係未經取代之四氫吡喃且 m 為0。

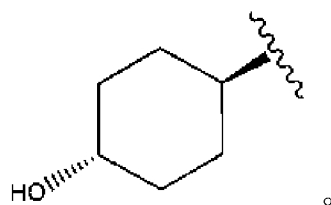
實施例13。如實施例11之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_8 係未經取代之嗎啉且 m 為2或3。

實施例14。如前述實施例中之任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係視情況經獨立地選自羥基、鹵素、 C_1-C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上之環己基。

實施例15。如前述實施例中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係

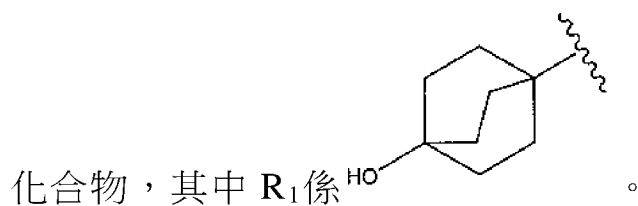


實施例16。 如前述實施例中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係



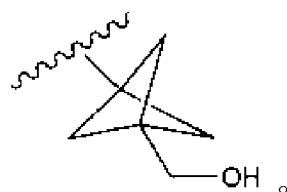
實施例17。 如實施例1至13中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係經羥基取代一次之雙環[2.2.2]辛烷基。

實施例18。 如實施例17之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之



實施例19。 如實施例1至13中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係經羥甲基取代之雙環[1.1.1]戊烷基。

實施例20。 如實施例19之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其中 R_1 係



實施例21。 如實施例1之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其係選自

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-

3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-(-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(3-嗎啉基丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(1-異丙基吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-(-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-(-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-氟-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-(-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-(-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-(4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(環氧丙烷-3-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(-4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻基吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼醯胺

2-胺基-5-(3-氟-4-(2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-嗎啉基苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(2-氰基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-嗎啉基丙氧基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-(-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-胺基-N-(-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-(-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

5-(4-(-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-(-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-(六氫吡啶-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-((2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)胺甲醯基)苯

基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

5-(4-(-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-(3-羥基金剛烷-1-基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基-4-d)-5-(4-(-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基環己基)-5-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(2-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(3-(2-羥基丙烷-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-(-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(3-(嗎啉-4-羰基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(3-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺；

5-(4-(-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基-1-甲基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼鹽胺；及

2-胺基-N-環己基-5-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼鹽胺。

實施例22。 如實施例21之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其係選自

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

5-(4-((S)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-嗎啉基丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙

環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5-(4-(1-異丙基吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5-(4-(吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1R,3S,4R)-3-氟-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1S,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-

氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻基吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氰基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-

((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-環己基-5-(4-((2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)胺甲醯基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1R,3R)-3-羥基金剛烷-1-基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(環氧丙烷-3-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-((1s,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2,3-二氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-((1s,4s)-4-羥基環己基)-5-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(2-氯-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-(3-(2-羥基丙烷-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺；

2-胺基-5-(3-氯-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺；

5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-1-甲基環己基)菸鹼鹽胺；及

2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(2-甲基-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼鹽胺。

實施例23。一種醫藥組合物，其包括治療有效量之如前述實施例中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑。

實施例24。一種組合，其包括治療有效量之如實施例1至22中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物及一或多種治療活性劑。

實施例25。如實施例1至22中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其用作藥劑。

實施例26。如實施例1至22中任一項之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物，其用於治療選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良之病症或疾病。

依所選擇之起始材料及程序，化合物可呈純光學異構體形式或呈異構體混合物形式(如：外消旋物及非對映異構體混合物)存在，端視不對稱碳原子之數量而定。本發明意欲包含所有該等可能之異構體，包含外消旋混合物、非對映異構體混合物及光學純形式。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備光學活性(*R*)-及(*S*)-異構體或使用慣用技術來進行拆分。若化合物含有雙鍵，則取代基可為 *E* 或 *Z* 組態。若化合物含有二取代之環

烷基，則環烷基取代基可具有順式-或反式組態。本發明亦意欲包含所有互變異構體形式。

如本文中所使用，術語「鹽或鹽類」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包含「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質之鹽且其通常不是生物或其他方面所不期望者。在許多情形下，本發明化合物能夠藉助存在鹼性胺基吡啶部分來形成酸式鹽。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽。

可自其衍生鹽之無機酸包含(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。

可衍生出鹽之有機酸包含(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及諸如此類。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式(I)化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水

楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽(trifenate)、三氟乙酸鹽及昔萘酸鹽(xinafoate)。

本文所給出任一式亦欲表示該等化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之式繪示之結構，但一或多個原子經具有選定原子量或質量數之原子代替。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本發明包含如本文中所定義之各種經同位素標記之化合物，例如存在諸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素或存在諸如 ^2H 及 ^{13}C 等非放射性同位素者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(^{14}C)、反應動力學研究(例如 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術(諸如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦化斷層顯像(SPECT)，包含藥物或基質組織分佈檢驗)或患者之放射性治療。特定而言，經 ^{18}F 標記化合物可尤其期望用於 PET 或 SPECT 研究。經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由熟習此項技術者熟知之慣用技術來製備或可藉由與闡述於隨附實例中者類似之方法使用適宜同位素標記試劑代替先前採用之未標記試劑製備。

另外，較重同位素、尤其氘(亦即 ^2H 或D)之取代可提供某些因較大代謝穩定性所得之治療優點，例如延長之活體內半衰期或減少之劑量要求或治療指數之改良。應理解，此情況中之氘被視為式(I)化合物之取代基。此一較重同位素(具體而言氘)之濃度可藉由同位素富集因數來定義。本文所用之術語「同位素富集因數」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間之比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物對每一指定氘原子之同位素富集因數為至少3500 (在每一指定氘原子處納入52.5%

氘)、至少4000 (納入60%氘)、至少4500 (納入67.5%氘)、至少5000 (納入75%氘)、至少5500 (納入82.5%氘)、至少6000 (納入90%氘)、至少6333.3 (納入95%氘)、至少6466.7 (納入97%氘)、至少6600 (納入99%氘)或至少6633.3 (納入99.5%氘)。

本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包含結晶溶劑可經同位素取代者，例如 D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

含有能夠用作氫鍵供體及/或受體之基團之本發明化合物(亦即式(I)化合物)可能能夠使用適宜共晶體形成劑形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。該等套裝程序含在結晶條件下使式(I)化合物與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融或在溶液中接觸並分離由此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包含闡述於 WO 2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包括式(I)化合物之共晶體。

如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之載劑」包含如熟習此項技術者已知之任一及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料及諸如此類及其組合(例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company, 1990，第1289-1329頁)。除任何與活性成分不相容之慣用載劑外，本發明涵蓋其於治療或醫藥組合物中之用途。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指本發明化合物之誘發個體之生物或醫學反應(例如，減小或抑制酶或蛋白質活性，或改善症狀，緩解病狀，減緩或延遲疾病進展，或預防疾病等)的量。在一非限制性實施

例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與個體時有效達成以下效應之量：(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善(i)由 ALK-2介導或(ii)與 ALK-2活性有關或(iii)特徵在於 ALK-2活性(正常或異常)之病狀或病症或疾病；或(2)減小或抑制 ALK-2活性；或(3)減小或抑制 ALK-2表現。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與細胞或組織或非細胞生物材料或介質時有效地至少部分地減小或抑制 ALK-2活性或至少部分地減小或抑制 ALK-2表現之量。

如本文中所使用，術語「個體」係指人類。

如本文中所使用，術語「抑制(inhibit、inhibition 或 inhibiting)」係指減輕或阻抑給定之病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一實施例中，本文所用之術語「治療(treat、treating 或 treatment)」任一疾病或病症係指改善該疾病或病症(亦即減緩或阻止或減慢該疾病或其至少一種臨床症狀之發生)。在另一實施例中，「治療(treat、treating 或 treatment)」係指減輕或改善至少一個身體參數，包含患者不能感受者。在又一實施例中，「治療(treat、treating 或 treatment)」係指以物理方式(例如穩定可感受到之症狀)、以生理學方式(例如穩定身體參數)或以兩種方式調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療(treat、treating 或 treatment)」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發生或進展。

如本文中所使用，若個體可以生物方式、醫學方式或在生活品質方面受益於治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文另外指示或上下文明顯矛盾，否則在本發明上下文(尤其在

申請專利範圍之上下文)中使用之本文所用之術語「一(a、an)」、「該(the)」及類似術語應理解為涵蓋單數及複數二者。

除非本文另外指示或上下文另外明顯矛盾，否則本文所闡述之所有方法皆可以任何適宜順序實施。本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如「例如」)之使用僅意欲更佳地闡釋本發明且不限制本發明範圍，本發明範圍在其他地方另有所述。

本發明化合物之任一不對稱原子(例如碳或諸如此類)可以外消旋或對映異構體富集組態存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)組態。在某些實施例中，每一不對稱原子具有呈(*R*)-或(*S*)組態之至少50%對映異構體過量、至少60%對映異構體過量、至少70%對映異構體過量、至少80%對映異構體過量、至少90%對映異構體過量、至少95%對映異構體過量或至少99%對映異構體過量。若可能，具有不飽和雙鍵之原子處之取代基可以順-(*Z*)-或反-(*E*)形式存在。

因此，本文所用之本發明化合物可呈可能之異構體、旋轉異構體、阻轉異構體、互變異構體或其混合物中之一者之形式存在，例如呈實質上純淨之幾何(順或反)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物。

任何所得異構體混合物皆可基於各成分之物理化學差異藉由(例如)層析及/或分級結晶分離成純淨或實質上純淨之幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋物。

可藉由已知方法將最終產物或中間體之任何所得外消旋物拆分成光學對映體，例如分離其與光學活性酸或鹼獲得之非對映異構鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物。特定而言，鹼性部分由此可用於將本發明化合物

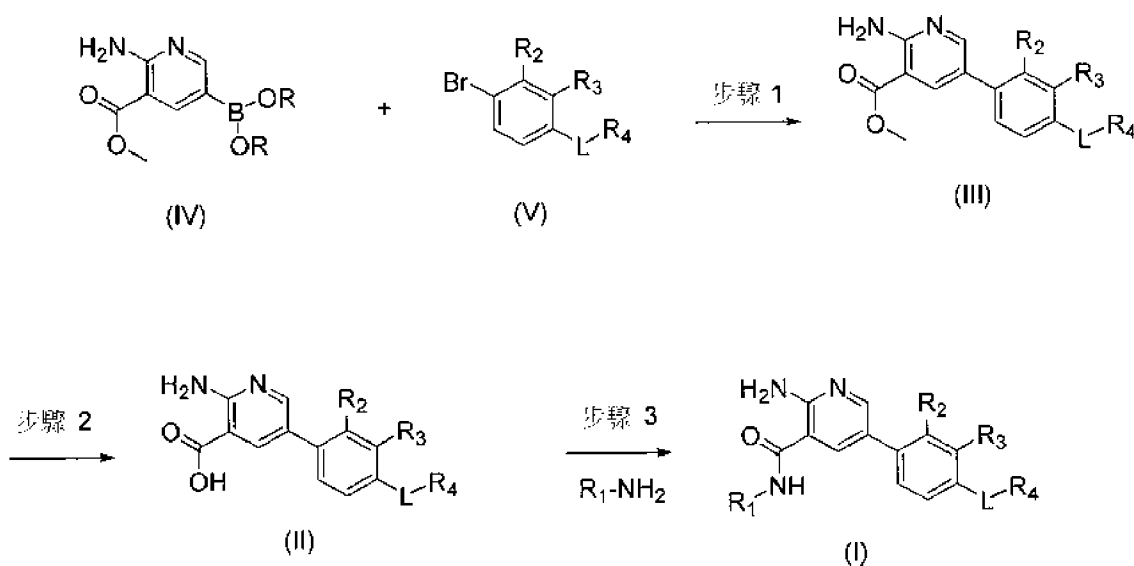
拆分成其光學對映體，例如對與光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽進行分級結晶。外消旋產物亦可藉由對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))使用對掌性吸附劑來拆分。

另外，本發明化合物(包含其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包含用於其結晶之其他溶劑。本發明化合物可固有地或藉由設計與醫藥上可接受之溶劑(包含水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑化及未溶劑化形式二者。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包含其醫藥上可接受之鹽)與一或多種溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子係在醫藥領域中常用且已知對接受者無害者，例如水、乙醇及諸如此類。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

本發明化合物(包含其鹽、水合物及溶劑合物)可固有地或藉由設計形成多形體。

通常，可根據下文所提供之反應圖來製備式(I)化合物。

反應圖1



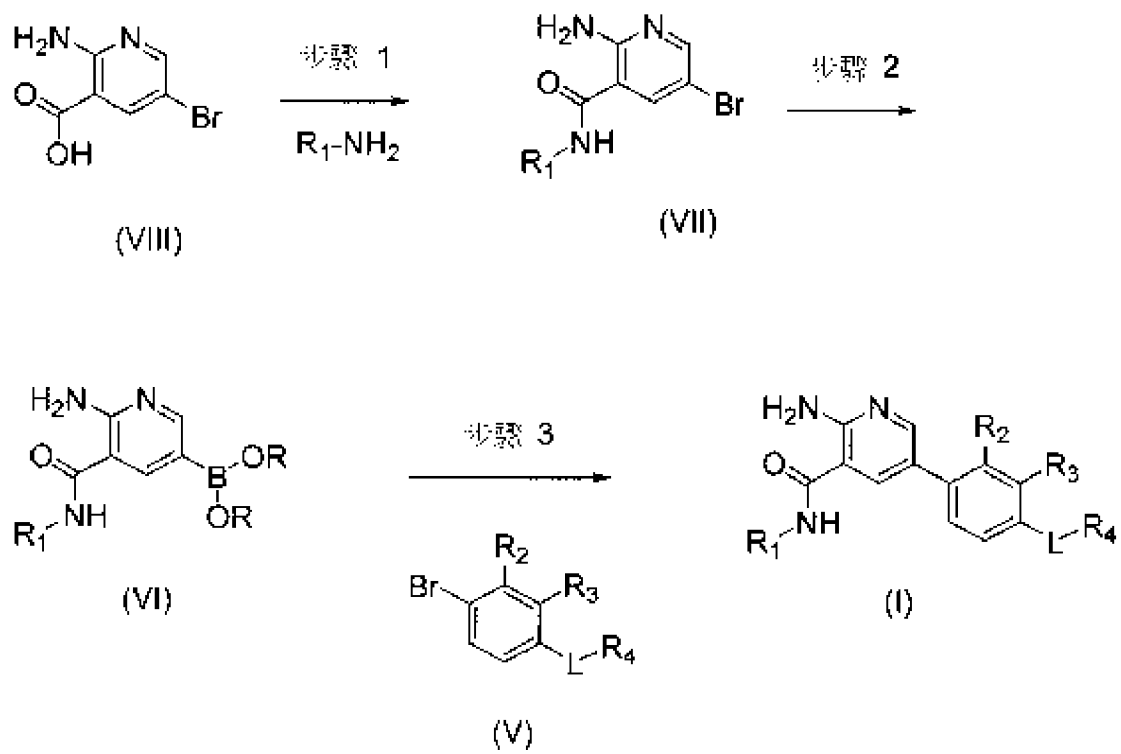
步驟1：可藉由使式(IV)化合物(其中 $B(OR)_2$ 部分形成酮酸衍生物(例如其中 R 係氫或頻哪醇))與式(V)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹼(例如碳酸鉀)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))存在下進行偶合來製備式(III)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)。

步驟2：可藉由使用適宜鹼(例如氫氧化鋰)在適宜溶劑(例如四氫呋喃)存在下處理式(III)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)來製備式(II)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)。

步驟3：可藉由使用具有式 R_1-NH_2 (其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義)之適宜胺(例如反式-4-胺基環己醇)、適宜醯胺偶合試劑(例如六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗)及鹼(例如 N-甲基嗎啉)在適宜溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺)存在下偶合式(II)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)來製備式(I)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文所定義)。

式(IV)及(V)之化合物可如另外闡述於下文中之實例來獲得。

反應圖2



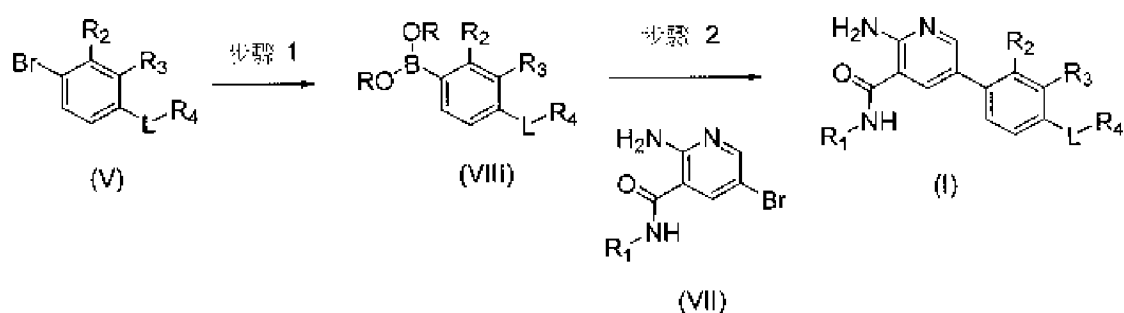
步驟1：可藉由使用式 R_1-NH_2 之適宜胺(例如反式-4-胺基環己醇)、適宜醯胺偶合試劑(例如六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘)及鹼(例如 N-甲基嗎啉)在適宜溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺)存在下處理式(VIII)化合物來獲得式(VII)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義)。

步驟2：可藉由式(VII)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義)與硼化合物(例如雙(戊醯)二硼)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹽(例如乙酸鉀)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))存在下進行偶合來獲得式(VI)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義且 $B(OR)_2$ 部分形成醯酸衍生物(例如其中 R 係氫或頻哪醇))。

步驟3：可藉由使式(VI)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所

定義且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中 R 係氫或頻哪醇))與式(V)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文針對式(I)化合物所定義)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹼(例如氫氧化鈉)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))存在下進行偶合來獲得式(I)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文所定義)。

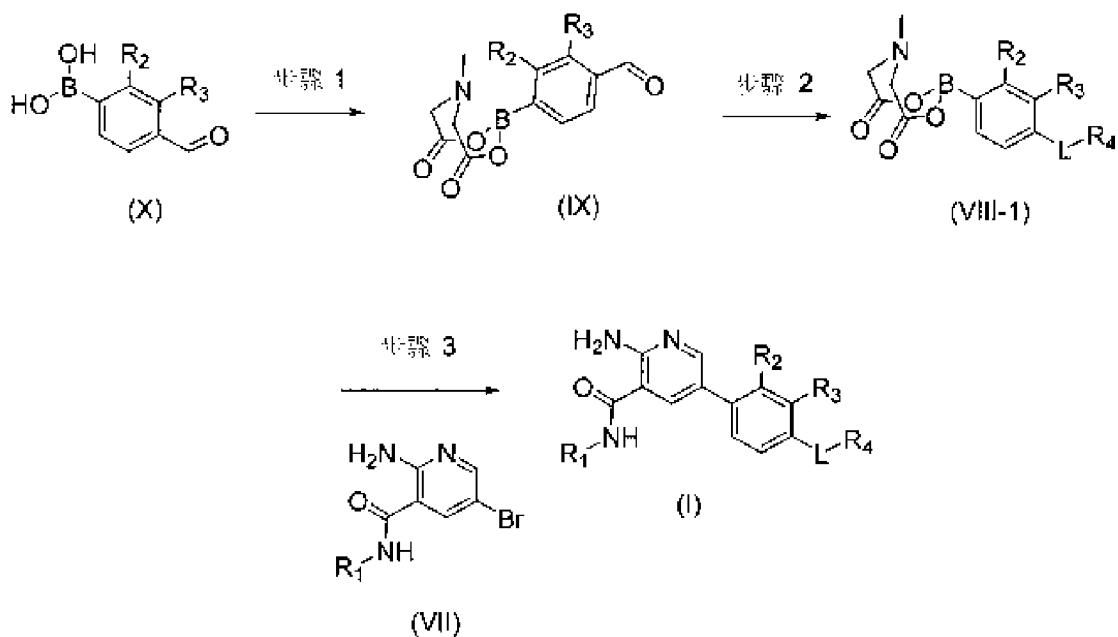
方案3



步驟1：可藉由式(V)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 係如本文針對式(I)化合物所定義)與硼化合物(例如雙(戊醯)二硼)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹽(例如乙酸鉀)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))存在下進行偶合來獲得式(VIII)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 係如本文針對式(I)化合物所定義且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中 R 係氫或頻哪醇))。

步驟2：可藉由使式(VIII)化合物(其中 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 係如本文針對式(I)化合物所定義且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中 R 係氫或頻哪醇))與式(VII)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹼(例如碳酸鉀)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))存在下進行偶合來獲得式(I)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文所定義)。

反應圖4



步驟1：可藉由使用 N-甲基亞胺基二乙酸在適宜溶劑(例如 DMF)存在下處理式(X)化合物(其中 R_2 及 R_3 係如本文針對式(I)化合物所定義)來獲得式(IX)化合物(其中 R_2 及 R_3 係如本文針對式(I)化合物所定義)。

步驟2：可藉由使用適宜胺與適宜還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)及酸(例如乙酸)在適宜溶劑(例如 THF)存在下處理式(IX)化合物(其中 R_2 及 R_3 係如本文針對式(I)化合物所定義)來獲得式(VIII-1)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文所定義)。

步驟3：可藉由使式(VIII-1)化合物(其中 R_2 、 R_3 、L、 R_4 係如本文針對式(I)化合物所定義)與式(VII)化合物(其中 R_1 係如本文針對式(I)化合物所定義)在適宜溶劑(例如二噁烷)、鹼(例如磷酸鉀)及適宜觸媒(較佳地基於鈀之觸媒，例如(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]氯化鈀(II))存在下進行偶合來獲得式(I)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 L 係如本文所定義)。

在另一態樣中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形

式之式(I)化合物之製備製程，其包括以下步驟：

a)使如本文所定義之式(II)化合物與如本文所定義之式 R_1-NH_2 化合物進行偶合以得到式(I)化合物；

b)回收可如此獲得之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物之製備製程，其包括以下步驟：

a)使如本文所定義之式(VI)化合物與如本文所定義之式(V)化合物進行偶合以得到式(I)化合物；

b)回收可如此獲得之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物之製備製程，其包括以下步驟：

a)使如本文所定義之式(VIII)化合物或式(VIII-1)化合物與如本文所定義之式(VII)化合物進行偶合以得到式(I)化合物；

b)回收可如此獲得之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

本發明進一步包含本發明製程之任何變化形式，其中使用可在其任一階段獲得之中間體產物作為起始材料且實施剩餘步驟，或其中起始材料係在反應條件下原位形成，或其中反應組分係以其鹽或光學純材料形式使用。

本發明化合物及中間體亦可根據熟習此項技術者通常已知之方法彼此轉化。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。在另一實施例中，該組合物包括至少兩種醫藥上可接受之載劑(例如本文所闡述者)。出於本發明目的，除非另外指定，否則溶劑合物及水合物係通常所考慮之組合物。較佳地，醫藥上可接受之載劑無菌。醫藥組合物可經調配用於特定投與途徑，例如經口投與、非經腸投與、經直腸投與、經皮投與等。另外，本發明醫藥組合物可製備成固體形式(包含(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、粒劑、粉劑或栓劑)或液體形式(包含(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經過慣用醫藥操作(例如滅菌)及/或可含有慣用惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等)。

通常，醫藥組合物係包括活性成分以及下列一或多種物質之錠劑或明膠膠囊：

a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言，亦包含

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊劑、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙炔基吡咯啉酮；若需要，則包含

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽、或泡騰混合物；及

e)吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。

錠劑可根據業內已知方法具有膜包衣或具有腸包衣。

適於經口投與之組合物包含有效量之本發明化合物，其呈錠劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或粒劑、乳液、硬膠囊或軟膠囊、

或糖漿或酞劑形式。意欲經口使用之組合物係根據業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法來製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群之試劑，以提供醫藥上美觀且可口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥上可接受之無毒賦形劑之混合物。該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑無包衣或藉由已知技術包衣，以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，並藉此提供較長時間之持續作用。舉例而言，可使用諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等延遲材料。用於經口使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或呈現為軟明膠膠囊，其中將活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物呈現有價值之藥理學性質，例如 **ALK-2**調節性質，例如如以下部分中所提供之活體外及活體內測試中所指示，且由此指示可用於療法或用作研究化學試劑，例如用作工具化合物。

本發明化合物可用於治療選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良之適應症。

不期望受限於理論，據信，作為選擇性 **ALK-2**抑制劑之本發明化合物減小/抑制 **BMP** 信號傳導及與其有關之異常組織修復。

因此，作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物在療法中之用

途。在另一實施例中，療法係選自可藉由抑制 ALK-2受體來治療之疾病。在另一實施例中，疾病係選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

因此，作為另一實施例，本發明提供用於療法中之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物。在另一實施例中，療法係選自可藉由抑制 ALK-2受體來治療之疾病。在另一實施例中，疾病係選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

在另一實施例中，本發明提供治療藉由抑制 ALK-2受體來治療之疾病之方法，其包括投與治療可接受之量之呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物。在另一實施例中，疾病係選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

因此，作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)之化合物的用途，其用於製造藥劑。在另一實施例中，該藥劑係用於治療可藉由抑制 ALK-2受體來治療之疾病。在另一實施例中，疾病係選自異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

在本發明之一實施例中，提供呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽形式之2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺，其用於治療異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

在一實施例中，提供呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽形式之2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-

基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺，其用於治療異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

在一實施例中，提供呈游離形式或其醫藥上可接受之鹽形式之2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺，其用於治療異位性骨化或進行性骨化性纖維發育不良。

下列實例意欲闡釋本發明而不應理解為限制本發明。溫度係以攝氏度給出。若不另外提及，則所有蒸發皆係在通常在約15 mm Hg 與100 mm Hg (= 20-133毫巴)之間之減壓下實施。最終產物、中間體及起始材料之結構皆係藉由標準分析方法(例如微量分析法及光譜特性分析法(例如 MS、IR、NMR))來證實。所用縮寫皆係業內慣用者。

用於合成本發明化合物之所有起始材料、結構單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒皆市面有售或可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方式產生。另外，本發明化合物可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方式如下列實例中所展示產生。

實例

縮寫

δ 化學位移

AcOH 乙酸

aq. 水溶液

APCI-MS 大氣壓化學離子化質譜

DCM 二氯甲烷

DMAP 4-(二甲基胺基)吡啶

DIPEA 二異丙基乙胺

DMSO 二甲基亞砜

EtOAc 乙酸乙酯

EtOH 乙醇

ESI-MS 電噴霧離子化質譜

FIA-MS 流動注射分析質譜

h 小時

HATU= 六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗

HPLC 高效液相層析

HRMS 高解析度質譜

K₂CO₃ 碳酸鉀

K₃PO₄ 磷酸鉀

KOAc 乙酸鉀

L 公升

LiAlH₄ 氫化鋁鋰

LiOH 氫氧化鋁

M 莫耳濃度

mg 毫克

mM 毫莫耳濃度

MeOH 甲醇

min 分鐘

mL 毫升

MgSO₄ 硫酸鎂

MHz 兆赫

N 當量濃度

Na₂SO₄ 硫酸鈉

NaHCO₃ 碳酸氫鈉

NaOH 氫氧化鈉

NH₄Cl 氯化銨

NH₄OH 氫氧化銨

NH₄OAc 乙酸銨

NMR 核磁共振

PdCl₂(dppf) [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

PdCl₂(PPh₃)₂ 雙(三苯基膦)氯化鈀(II)

prepHPLC 製備型高效液相層析

ppm 百萬份數

RT 室溫

sat. 飽和

SFC 超臨界流體層析

SPE 固相萃取

TEA 三乙胺

TFA 三氟乙酸

THF 四氫呋喃

t_R 滯留時間

UPLC-MS 超高效液相層析質譜

XPhos Pd (2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺

基乙基)苯基)]氯化鈮(II)

分析方法

¹H-NMR

在 *Bruker UltrashieldTM 400* (400 MHz)、*Bruker UltrashieldTM 600* (600 MHz)、*400 MHz DRX Bruker CryoProbe* (400 MHz)或*500 MHz DRX Bruker CryoProbe* (500 MHz)光譜儀上使用或不使用三甲基矽烷作為內部標準來實施量測。以自四甲基矽烷之低磁場 ppm 來報告化學位移(δ 值)，將光譜分裂圖案指定為單峰(*s*)、雙重峰(*d*)、三重峰(*t*)、四重峰(*q*)、多重峰、未拆分或多個重疊信號(*m*)、寬信號(*bs*)。溶劑在括弧中給出。

UPLC-MS

管柱：Waters Acquity HSS T3, C18, 1.8 μm , 2.1 $\times$ 50 mm，60°C 下烘箱。流速：1.0 mL/min。梯度：在1.40 min 內5%至98% B，然後在0.40 min 內98% B、在0.10 min 內98%至5% B、在0.10 min 內5% B；A =水+ 0.05%甲酸 + 3.75 mM NH₄OAc，B =乙腈+ 0.04%甲酸。檢測：UV/VIS (DAD), ESI (+/-)。質譜範圍：100-1200 Da。

對於實例46、56、74、81、85及87：

管柱：Waters Acquity BEH, C18, 1.7 μm , 2.1 $\times$ 50 mm，50°C 下烘箱。流速：1.0 mL/min。梯度：在4.40 min 內2%至98% B，然後在0.75 min 內98% B，在0.04 min 內98%至2% B；A =水+ 0.1%甲酸，B =乙腈+ 0.1%甲酸。檢測：UV/VIS (DAD), ESI (+/-)。質譜範圍：100-1200 Da。

UPLC-HRMS:

Waters Acquity SDS, C18, 1.7 μm , 2.1 $\times$ 50 mm，50°C 下烘箱。梯度：在7.50 min 內5%至98% B，然後在0.40 min 內98% B，在0.15 min 內

98%至5% B；A =水+ 5 mM NH₄OH，B =乙腈+ 5 mM NH₄OH。檢測：UV/VIS (DAD), ESI (+/-)。質譜範圍：100-1200 Da。

HPLC-MS

管柱：Waters Symmetry C8, 3.5 μm, 2.1×50 mm，50℃下烘箱，流速：1.0 mL/min。

梯度：在2 min 內10%至95% B，然後在1 min 內95% B，在0.5 min 內95%至10% B，在0.50 min 內10% B；A =水+ 0.1% TFA，B =乙腈+ 0.1% TFA。檢測：UV/VIS (DAD), APCI (+)。質譜範圍：100-1200 Da。

旋光度量測

使用 Perkin Elmer PE241第5325號偏光計(在589nm 下操作)使用氯仿作為溶劑來量測旋光度。

純化方法

prepHPLC

Gilson GX-281，幫浦331/332。

管柱：Waters Sunfire C18, 30×100 mm, 5 μm。流速：30 mL/min。

移動相：水(含有0.1% TFA)及乙腈(方法1a)

或：

管柱：X-Bridge C18, 30×50 mm, 5 μm。流速：75 mL/min

移動相：水(含有5 mM NH₄OH)及乙腈(方法1b)

正相急速層析

Teledyne ISCO CombiFlash：

管柱：Redisep Rf，二氧化矽，急速

移動相：環己烷/EtOAc (方法2a)或 DCM/MeOH (方法2b)。

Biotage Flash-Master II:

管柱：經來自 Merck 之矽膠60 (40-63 μm)預填充

移動相：DCM 及 MeOH (含有7.3 mM NH_4OH) (方法2c)。

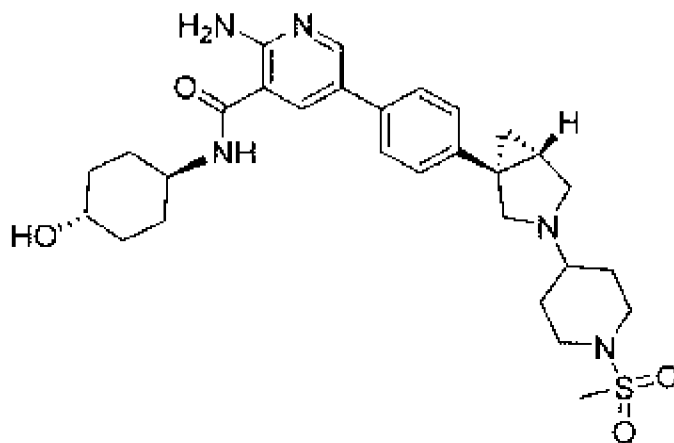
反相急速層析：

Teledyne ISCO CombiFlash

管柱：Redisep Rf Gold C18，高效，15.5 g、50 g 或240 g 預充填管柱，20-40 μm , 100A

移動相：水及乙腈(含有7.3 mM NH_4OH) (方法3a)或水(含有0.1% TFA)及乙腈(方法3b)。

實例1：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



在氮氣氛及室溫下，向5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺 TFA 鹽(中間體1a, 80 mg, 0.158 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮(30.8 mg, 0.174 mmol)及 AcOH (0.018 mL, 0.316 mmol)。將反應混合物在45 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30 min。在室溫下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(84 mg,

0.395 mmol)且將反應混合物在45℃下攪拌1 h。然後使用 NaHCO₃飽和水溶液稀釋反應混合物並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由正相層析(方法2b)純化粗產物以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 3.15 (dd, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 5H), 2.65 (dd, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 7H), 1.57 - 1.18 (m, 8H), 0.83 - 0.70 (m, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.49 min ; ESI-MS 554 [M+H]⁺。

中間體 1a：5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺

在室溫下，向(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體 1b, 940 mg, 1.55 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 HCl 於二噁烷中之4M 溶液(1.55 mL, 6.20 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌5 h 且然後在減壓下濃縮以得到鹽酸鹽形式之標題化合物。有時，另外藉由 prepHPLC (方法1a)純化標題化合物以在蒸發溶劑之後得到 TFA 鹽。 (UPLC-MS) t_R 0.45 min ; ESI-MS 393 [M+H]⁺。

中間體 1b：(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

在室溫下，向2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體 1c, 630 mg, 1.59 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加反式-4-胺基環己醇(290 mg, 1.91 mmol)、HATU

(909 mg, 2.39 mmol)及 N-甲基嗎啉(0.53 mL, 4.78 mmol)。將反應混合物攪拌2 h，使用 NaHCO_3 飽和水溶液稀釋並使用 EtOAc 萃取三次。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到無色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 1.00 min；ESI-MS 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體1c：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

在室溫下，向(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d, 1.00 g, 2.44 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中添加2M LiOH 水溶液(3.66 mL, 7.33 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌2 h 且然後在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.92 min；ESI-MS 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

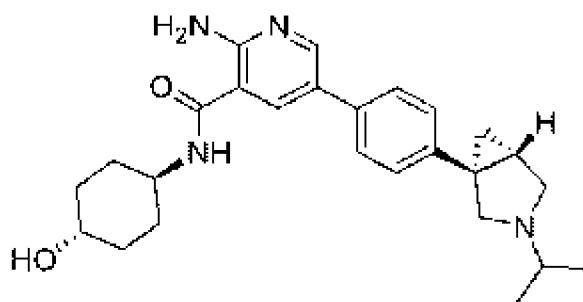
中間體1d：(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

藉由對掌性製備型 SFC (Waters SFC 200, Waters SFC 200, CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm，移動相：70:30 $\text{CO}_2/\text{i-PrOH}$ ，流速：120 g/min；在278 nm 下進行 UV 檢測)拆分外消旋1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1e, 13.5 g, 33.0 mmol)。在減壓下濃縮之後，獲得灰白色固體形式之標題化合物。對掌性分析 SFC (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm，移動相： $\text{CO}_2/\text{MeOH} + 0.1\% \text{ DEA}$ 60:40，流速：1 mL/min；在274 nm 下進行 UV 檢測)： t_R 2.30 min, ee = 98.6%, $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ 。

中間體 1e：1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

向1-(4-溴苯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(類似於 WO2007/022935中之闡述製得) (3.34 g, 9.38 mmol)於二噁烷(75 mL)中之溶液中添加2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼酸甲酯(類似於 WO2012/087938中之闡述製得) (3.91 g, 14.1 mmol)。在氮氣氛下添加2M K_2CO_3 水溶液(9.38 mL, 18.8 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 加合物(0.766 g, 0.938 mmol)且將混合物在氮氣氛下加熱至80℃保持18 h。使用150 mL 水稀釋反應混合物並使用 EtOAc 萃取三次。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由正相層析(方法 2b)純化粗製殘餘物以得到灰白色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 1.29 min；ESI-MS 410 $[M+H]^+$ 。

實例2：2-氨基-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



在室溫下，向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體2a, 117 mg, 0.259 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加反式-4-氨基環己醇鹽酸鹽(39.3 mg, 0.259 mmol)、HATU (148 mg, 0.389 mmol)及 N-甲基嗎啉(0.085 mL, 0.778 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h 且然後使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液稀釋並與 EtOAc 混

合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a) 純化粗產物以得到黃色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H), 1.50 - 1.19 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 435 [M+H]⁺。

中間體2a：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽

在室溫下，向2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體2b, 660 mg, 1.22 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加2M LiOH 水溶液(1.22 mL, 2.44 mmol)。將反應混合物在65 °C下攪拌2 h 且然後在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到 TFA 鹽形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.37 min; ESI-MS 338 [M+H]⁺。

中間體2b：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

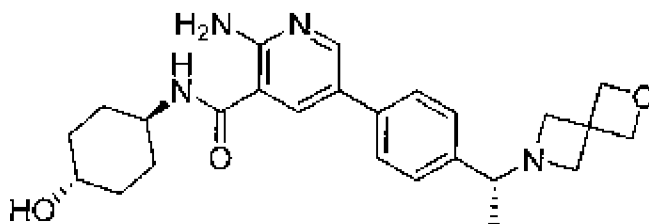
在室溫下，向2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼酸甲酯(類似於 WO 2012/087938中之闡述製得) (462 mg, 1.663 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(中間體2c, 466 mg, 1.66 mmol)、2M K₂CO₃水溶液(1.66 mL, 3.33 mmol)及 PdCl₂(dppf)-DCM 加合物(67.9 mg, 0.083 mmol)。密封反

應混合物並在120℃下於微波反應器中輻照10 min，然後冷卻，藉由矽藻土過濾，使用NaHCO₃飽和水溶液稀釋並與EtOAc混合。在相分離之後，使用EtOAc再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.62 min；ESI-MS 352 [M+H]⁺。

中間體2c：(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷

在室溫及氮氣氛下，向(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(類似於WO2007/022935中之闡述製得)(525 mg, 2.21 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加2-碘丙烷(0.420 mL, 2.65 mmol)及K₂CO₃(609 mg, 4.41 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌3 h，然後使用EtOAc稀釋並與NaHCO₃飽和水溶液混合。在相分離之後，使用EtOAc萃取水相。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到灰白色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.72 min；ESI-MS 280/282 [M+H]⁺。

實例3：5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺



在氮氣氛及室溫下，向(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲鹽基)吡啶-3-基)酰胺(中間體3a, 300 mg, 0.645 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b, 420 mg, 0.774 mmol)、PdCl₂(dppf)(23.6 mg, 0.032 mmol)及2N NaOH水

溶液(0.645 mL, 1.29 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌2 h，然後使用 EtOAc 及水稀釋。在使用 EtOAc 萃取兩次之後，分別使用 NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌有機層，藉由 MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將粗產物溶於 MeOH 中並通過二氧化矽-硫醇柱(500 mg 載量；使用 MeOH 預條件化)以去除鈰。在減壓下濃縮濾液。藉由正相層析(方法2b)純化殘餘物以得到微褐色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.54 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.66 (m, 3H), 3.55 - 3.81 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 1.41 (m, 5H), 1.11 (bs, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.45 min；ESI-MS 437 [M+H]⁺。

中間體3a：(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)酰胺。

在氮氣氛及室溫下，向2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c, 1.00 g, 2.67 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加雙(戊醯)二硼(0.815 g, 3.21 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.098 g, 0.134 mmol)及 KOAc (0.525 g, 5.35 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌18 h，冷卻，經由矽藻土墊過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製微褐色固體形式之標題化合物(頻哪醇酯在反應條件下水解)，其未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.32 min；ESI-MS 280 [M+H]⁺。

中間體3b：(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。

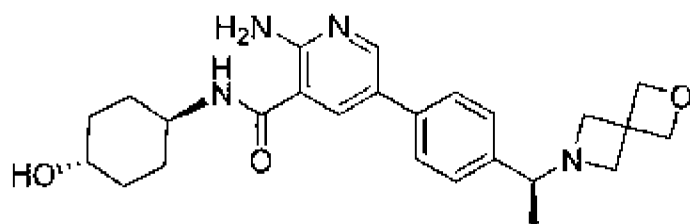
在氮氣氛及室溫下，向(R)-1-(4-溴苯基)乙胺(0.216 mL, 1.499 mmol)於 DMF (7 mL)中之溶液中添加 DIPEA (0.524 mL, 3.00 mmol)及 3,3-雙(溴甲基)環氧丙烷(439 mg, 1.80 mmol)。將反應混合物在100℃下攪

拌5 h，冷卻，並使用水及 EtOAc 稀釋。在相分離之後，使用 EtOAc 將水層萃取兩次，且使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到黃色油狀物形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.52 min；ESI-MS 282/284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體3c：2-胺基-5-溴-N-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺。

在室溫下，向2-胺基-5-溴菸鹼酸(2.00 g, 9.22 mmol)於 DMF (30 mL) 中之溶液中添加反式-4-胺基環己醇(1.68 g, 11.1 mmol)、HATU (7.01 g, 18.4 mmol)及 N-甲基嗎啉(4.05 mL, 36.9 mmol)。在攪拌2 h 之後，使用 EtOAc 及 NaHCO_3 飽和水溶液稀釋反應混合物。使用 EtOAc 將水相萃取兩次。藉由 MgSO_4 乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由正相層析(方法2a)純化殘餘物以得到黃色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.62 min；ESI-MS 314/316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例4：5-(4-((*S*)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



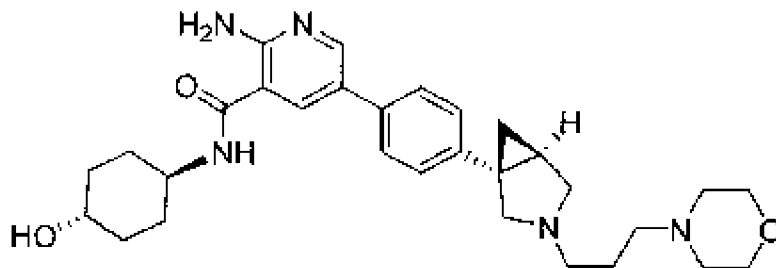
以類似於5-(4-((*R*)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例3)之方式來製備標題化合物，只是使用(*S*)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體4a)代替(*R*)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b)。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.54 - 4.58 (m, 1H),

4.51 - 4.66 (m, 3H), 3.55 - 3.81 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 1.41 (m, 5H), 1.11 (bs, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.45 min ; ESI-MS 437 $[M+H]^+$ 。

中間體4a：(S)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

以類似於(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b)之方式來製備標題化合物，只是使用(S)-1-(4-溴苯基)乙胺代替(R)-1-(4-溴苯基)乙胺。(UPLC-MS) t_R 0.55 min ; ESI-MS 282/284 $[M+H]^+$ 。

實例5：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-嗎啉基丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



在室溫下，向5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺 TFA 鹽(中間體5a, 70 mg, 0.138 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (47.7 mg, 0.345 mmol)及4-(3-溴丙基)嗎啉(47.9 mg, 0.166 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌2 h。然後使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液稀釋反應混合物並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到黃色固體形式之標題化合物。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12

(s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 9H), 1.93 - 1.76 (m, 5H), 1.61 (m, 2H), 1.46 - 1.17 (m, 6H), 0.76 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.40 min ; ESI-MS 520 $[M+H]^+$ 。

中間體5a：5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺

在室溫下，向(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4S)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體5b, 1.18 g, 1.95 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 HCl 於二噁烷中之4M 溶液(1.95 mL, 7.78 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌5 h 且然後在減壓下濃縮以得到鹽酸鹽形式之標題化合物。有時，另外藉由 prepHPLC (方法1a)純化產物以在蒸發溶劑之後得到 TFA 鹽形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.45 min ; ESI-MS 393 $[M+H]^+$ 。

中間體5b：(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4S)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體5c)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)。(UPLC-MS) t_R 1.00 min ; ESI-MS 493 $[M+H]^+$ 。

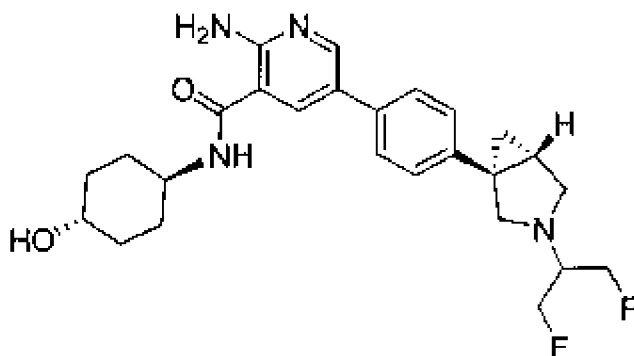
中間體5c：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)之方式來製備標題化合物，只是使用(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體5d)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 396 $[M+H]^+$ 。

中間體5d：(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

藉由對掌性製備型 SFC (CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm，移動相：70:30 CO_2/i -PrOH，流速：120 g/min；在278 nm 下進行 UV 檢測) 拆分外消旋1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1e, 13.5 g, 33.0 mmol)。在減壓下濃縮之後，獲得灰白色固體形式之標題化合物。對掌性分析 HPLC (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm，移動相： $CO_2/MeOH + 0.1\%$ DEA 60:40，流速：1 mL/min；在274 nm 下進行 UV 檢測)： t_R 2.90 min, ee = 98.7%, $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$ 。

實例6：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺

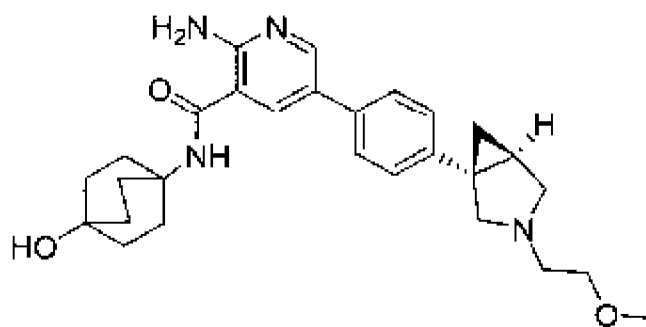


在室溫下，向5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺 TFA 鹽(中間體1a, 70 mg, 0.138 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (38.2 mg, 0.276 mmol)及三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a) (37.8 mg, 0.166 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，然後使用 $NaHCO_3$ 飽和水液稀釋並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a) 純化粗產物以得到標題化合物。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 1.87 (t, 5H), 1.34 (m, 6H), 0.82 (s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.68 min; ESI-MS 471 $[M+H]^+$ 。

中間體6a：三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯

在氮氣氛及室溫下，向1,3-二氟丙烷-2-醇(300 mg, 3.12 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加 DMAP (26.7 mg, 0.219 mmol)及 TEA (0.522 mL, 3.75 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃且添加三氟甲烷磺酸酐(0.630 mL, 3.75 mmol)。在0℃下攪拌60 min 且在室溫下攪拌3 h 之後，使用 DCM 稀釋反應混合物。使用水洗滌有機層，使用檸檬酸水溶液洗滌兩次並使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液洗滌兩次，藉由 $MgSO_4$ 乾燥並在500毫巴下濃縮。獲得粗製油狀物形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

實例7：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體7a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)且使用4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-醇鹽酸鹽代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.33 (t, 1H), 0.77 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.52 min ; ESI-MS 477 [M+H]⁺。

中間體7a：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體7b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡

啖-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。
(UPLC-MS) t_R 0.32 min ; ESI-MS 354 $[M+H]^+$ 。

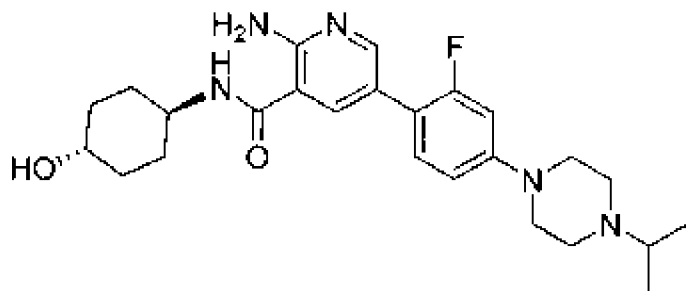
中間體7b：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

在室溫下，向5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體7c, 210 mg, 0.607 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (168 mg, 0.729 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(0.068 mL, 0.729 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌3 h。然後使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液稀釋反應混合物並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.62 min ; ESI-MS 368 $[M+H]^+$ 。

中間體7c：5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽

在室溫下，向(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體5d, 500 mg, 1.22 mmol)於二噁烷(7 mL)中之溶液中添加 HCl 於二噁烷中之4M 溶液(1.22 mL, 4.88 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌3 h 且然後在減壓下濃縮以得到鹽酸鹽形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.58 min ; ESI-MS 310 $[M+H]^+$ 。

實例8：2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



在氮氣氛及室溫下，向2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c, 230 mg, 0.731 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a, 463 mg, 0.731 mmol)、2N K_2CO_3 水溶液(0.73 mL, 1.46 mmol)及 $PdCl_2(dppf)-DCM$ 加合物(29.9 mg, 0.037 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌60 min，然後使用 EtOAc 及 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋。在相分離之後，使用 EtOAc 萃取水層。分別使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到黃色固體形式之標題化合物。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (q, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.42 - 0.88 (m, 10H)。(UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 456 $[M+H]^+$ 。

中間體8a：1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪

在氮氣氛及室溫下，向1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8b, 212 mg, 0.662 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加雙(戊醯)二硼(202 mg, 0.794 mmol)、KOAc (130 mg, 1.323 mmol)及 $PdCl_2(dppf)-DCM$ 加合物(27 mg, 0.033 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌2 h，然後經由

矽藻土墊過濾，並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.79 min；ESI-MS 349 $[M+H]^+$ 。

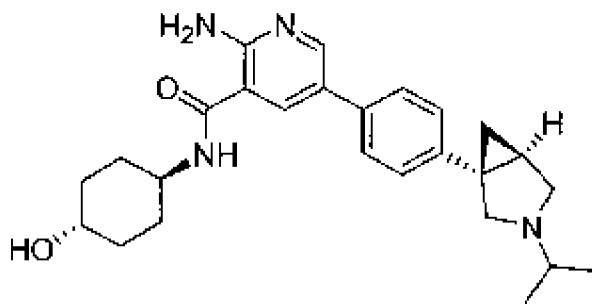
中間體8b：1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪

在室溫下，向1-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪(中間體8c, 215 mg, 0.797 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加2-碘丙烷(0.095 mL, 0.956 mmol)及 K_2CO_3 (220 mg, 1.593 mmol)。將反應混合物在65 °C下攪拌4 h，然後使用 EtOAc 及 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋。在相分離之後，使用 EtOAc 萃取水層。使用鹽水洗滌有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到無色油狀物形式之標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.66 min；ESI-MS 302 $[M+H]^+$ 。

中間體8c：1-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪

在氮氣氛及室溫下，向4-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.835 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之4N HCl (0.84 mL, 3.34 mmol)。將反應混合物攪拌2 h，然後使用 EtOAc 及 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋。在相分離之後，使用 EtOAc 萃取水層。使用鹽水洗滌有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.60 min；ESI-MS 260 $[M+H]^+$ 。

實例9：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例2)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體9a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體2a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H), 1.50 - 1.19 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) *t_R* 0.50 min ; ESI-MS 435 [M+H]⁺。

中間體9a：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體2a)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體9b)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體2b)。(UPLC-MS) *t_R* 0.37 min ; ESI-MS 338 [M+H]⁺。

中間體9b：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)

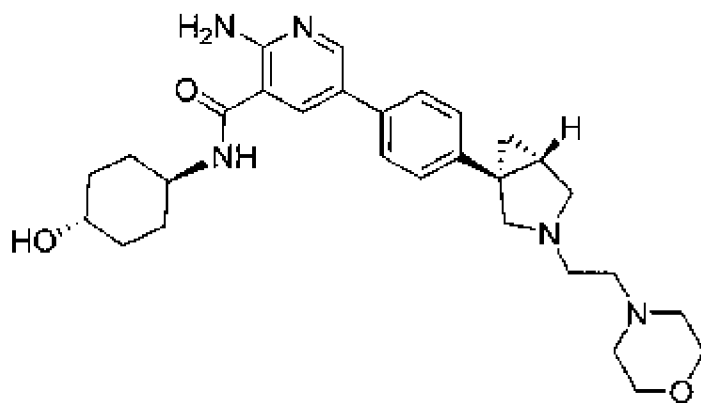
苯基)菸鹼酸甲酯

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體2b)之方式來製備標題化合物，只是使用(1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(中間體9c)代替(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(中間體2c)。(UPLC-MS) t_R 0.62 min ; ESI-MS 352 $[M+H]^+$ 。

中間體9c：(1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷

以類似於(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用(1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(類似於 WO2007/022935 中之闡述製得)代替(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷。(UPLC-MS) t_R 0.70 min ; ESI-MS 280/282 $[M+H]^+$ 。

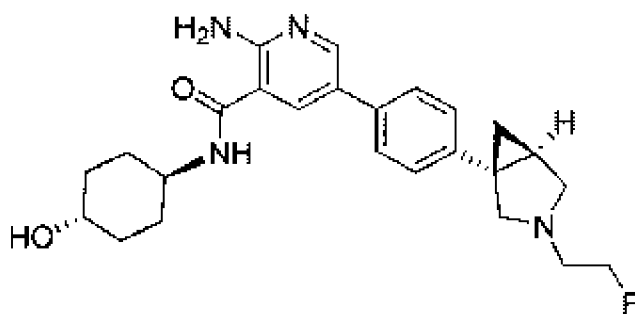
實例10：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(2-溴乙基)嗎啉代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物在65℃下攪拌1 h。1H NMR

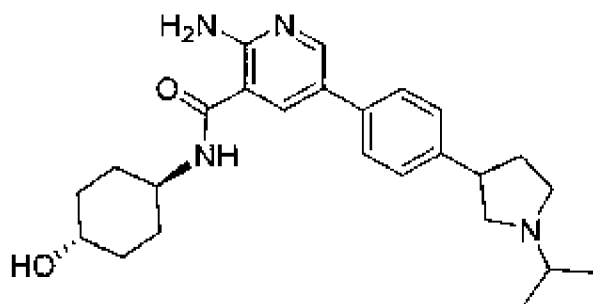
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 1.95 - 1.75 (m, 5H), 1.53 - 1.15 (m, 5H), 0.77 (d, 1H)。
(UPLC-MS) t_R 0.49 min ; ESI-MS 506 [M+H]⁺。

實例11：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴-2-氟乙烷代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在60℃下攪拌5 h。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 3H), 1.85 (t, 5H), 1.47 - 1.16 (m, 6H), 0.78 (s, 1H)。
(UPLC-MS) t_R 0.47 min ; ESI-MS 439 [M+H]⁺。

實例12：2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5-(4-(1-異丙基吡咯啶-3-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺(實例8)之方式來製備標題化合物，只是使用1-異丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)吡咯啉(中間體12a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.70 (dq, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 5H), 1.42 - 1.17 (m, 5H), 1.06 (t, 6H)。 (UPLC-MS) *t*_R 0.48 min ; ESI-MS 423 [M+H]⁺。

中間體12a：1-異丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)吡咯啉

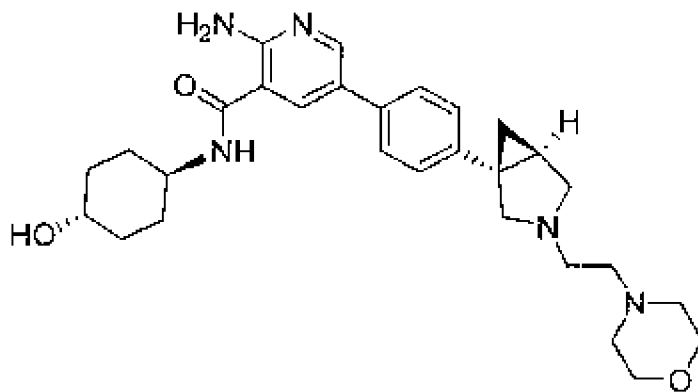
以類似於1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(4-溴苯基)-1-異丙基吡咯啉(中間體12b)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8b)。(UPLC-MS) *t*_R 0.79 min ; ESI-MS 316 [M+H]⁺。

中間體12b：3-(4-溴苯基)-1-異丙基吡咯啉

以類似於1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8b)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(4-溴苯基)吡咯啉鹽酸鹽代替1-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪(中間體8c)。(UPLC-MS) *t*_R 0.62 min ; ESI-MS 269

$[M+H]^+$ 。

實例13：2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺

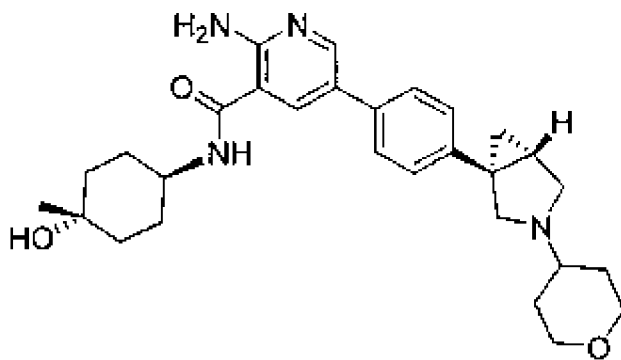


以類似於2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(2-溴乙基)嗎啉代替4-(3-溴丙基)嗎啉。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 6H), 1.95 - 1.75 (m, 5H), 1.53 - 1.15 (m, 5H), 0.77 (d, 1H)。

(UPLC-MS) t_R 0.49 min ; ESI-MS 506 $[M+H]^+$ 。

實例14：2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體14a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.71 (bs, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.85 - 3.43 (m, 5H), 3.27 (t, 2H), 2.26 (dd, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 5H), 1.21 - 1.13 (m, 5H)。(UPLC-MS) t_R 0.51 min ; ESI-MS 491 [M+H]⁺。

中間體 14a：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

在室溫下，向2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體14b, 1.30 g, 2.97 mmol)於無水 THF (16 mL)中之溶液中添加2M LiOH 水溶液(4.46 mL, 8.92 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌140 min 且然後在減壓下濃縮。藉由反相層析(方法3b)純化殘餘物。濃縮純淨部分並凍乾以得到灰白色 TFA 鹽形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.40 min ; ESI-MS 380 [M+H]⁺。

中間體 14b：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

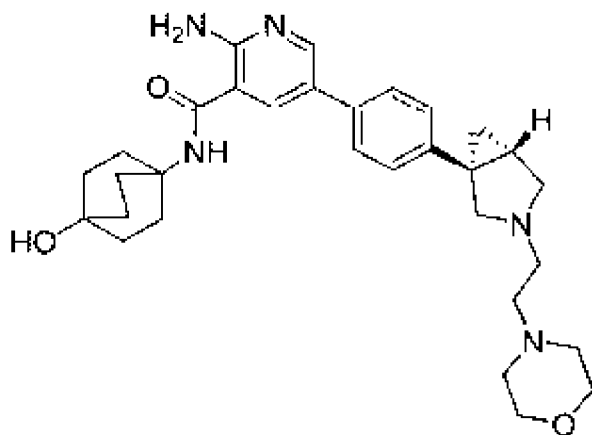
在室溫下，向5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺

基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體14c, 1.18 g, 3.28 mmol)於 DCM (16 mL)中之溶液中添加二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.33 mL, 3.60 mmol)及 AcOH (0.38 mL, 6.55 mmol)。將反應混合物在45℃下攪拌30 min。在室溫下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.74 g, 8.19 mmol)且將反應混合物在45℃下攪拌1 h。然後使用 NaHCO₃飽和溶液稀釋反應混合物並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.67 min；ESI-MS 394 [M+H]⁺。

中間體14c：5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽

在室溫下，向(1R,5S)-第三丁基-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(中間體1d, 1.50 g, 3.66 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加 HCl 於二噁烷中之4M 溶液(3.66 mL, 14.7 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌3 h 且然後在減壓下濃縮以得到鹽酸鹽形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.58 min；ESI-MS 310 [M+H]⁺。

實例15：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體15a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-醇鹽酸鹽代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 3.09 (d, 1H), 2.64 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.41 (m, 9H), 2.07 - 2.04 (m, 6H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.53 min; ESI-MS 532 [M+H]⁺。

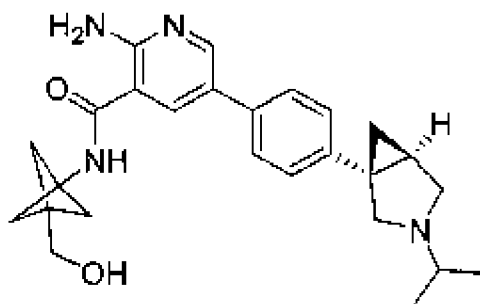
中間體15a：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體15b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.39 min; ESI-MS 409 [M+H]⁺。

中間體15b：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

以類似於2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體7b)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體14c)代替5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體7c)，且使用4-(2-溴乙基)嗎啉代替1-溴-2-甲氧基乙烷。(UPLC-MS) t_R 0.62 min；ESI-MS 423 $[M+H]^+$ 。

實例16：2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺

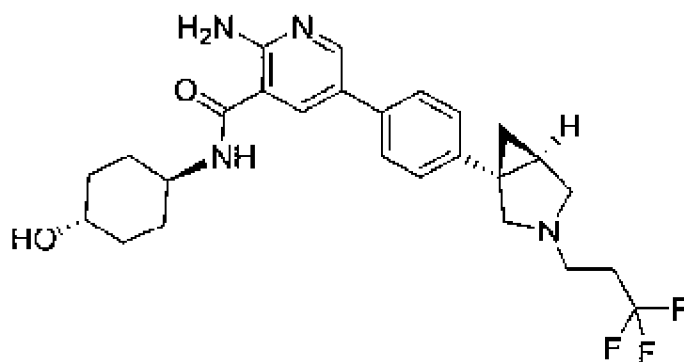


以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例2)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體9a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體2a)，且使用(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇(中間體16a)代替反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54 min；ESI-MS 433 $[M+H]^+$ 。

中間體16a：(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇

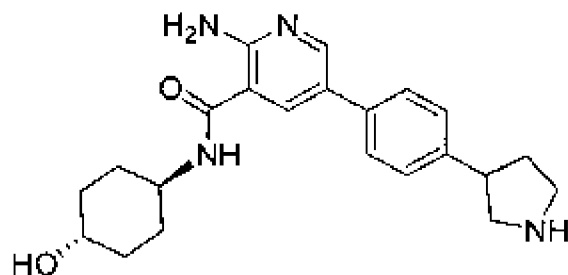
在0℃下，向3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 HCl 鹽(218 mg, 1.23 mmol)於 THF (7 mL)中之溶液中以小份添加 LiAlH₄ (140 mg, 3.68 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h 並在0℃下使用 THF 及水之混合物驟冷，然後經由矽藻土墊過濾，並在減壓下濃縮以得到黃色油狀物形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。FIA-MS 114 [M+H]⁺。

實例17：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸3,3,3-三氟丙基酯代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在室溫下攪拌60 min。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.52 - 1.18 (m, 6H), 0.79 (s, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.59 min；ESI-MS 489 [M+H]⁺。

實例18：2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5-(4-(吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼醯胺



在氮氣氛及室溫下，向3-(4-(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體18a, 120 mg, 0.140 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之4N HCl (0.210 mL, 0.839 mmol)且將所得混合物攪拌4 h。在減壓下濃縮之後，藉由反相層析(方法3a)純化粗產物。將純淨部分分配於 NaHCO₃飽和水溶液與 EtOAc 之間。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.83 (dd, 4H), 1.42 - 1.16 (m, 5H)。(UPLC-MS) t_R 0.42 min; ESI-MS 381 [M+H]⁺。

中間體18a：3-(4-(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯

以類似於2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-(((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例8)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體18b)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)。(UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS

481 [M+H]⁺。

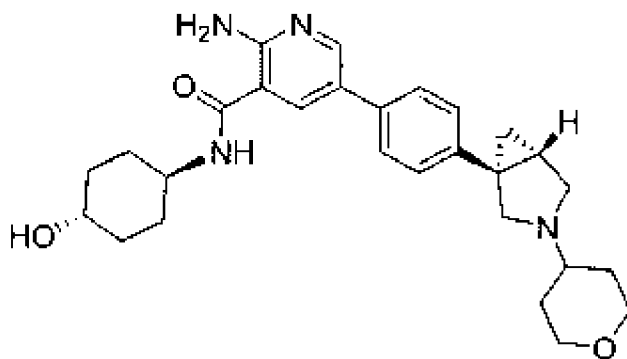
中間體18b：3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

以類似於1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(4-溴苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(中間體18c)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8b)。(UPLC-MS) t_R 1.43 min；ESI-MS 374 [M+H]⁺。

中間體18c：3-(4-溴苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在氮氣氛及室溫下，向3-(4-溴苯基)吡咯啉(200 mg, 0.885 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(0.308 mL, 1.327 mmol)及TEA (0.247 mL, 1.769 mmol)。將反應混合物攪拌2 h。然後使用NaHCO₃飽和水溶液稀釋反應混合物並與DCM混合。在相分離之後，使用DCM再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到無色油狀物形式之標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 1.33 min；ESI-MS 270 [M+H]⁺。

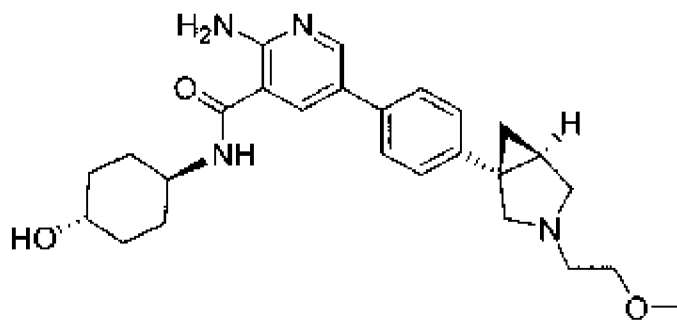
實例19：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲

基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), 1.51 - 1.16 (m, 8H)。 (UPLC-MS) t_R 0.48 min ; ESI-MS 477 [M+H]⁺。

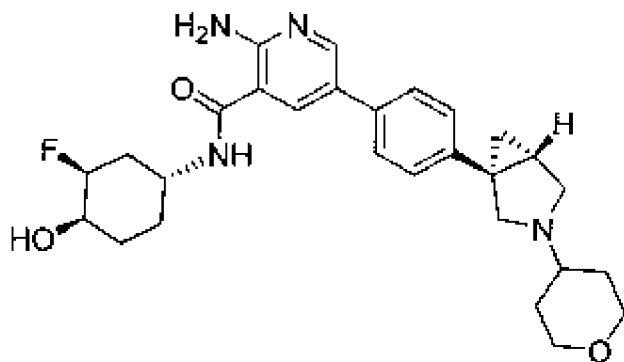
實例20：2-胺基-N-((1R,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替4-(3-溴丙基)嗎啉且將反應混合物在60℃下攪拌4 h。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 1.87 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 6H), 0.76 (s, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.49 min ; ESI-MS 451 [M+H]⁺。

實例21：2-胺基-N-((1R,3S,4R)-3-氟-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四

氨-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1R,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體14a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)且使用(1R,2S,4R)-4-胺基-2-氟環己醇鹽酸鹽(中間體21a)代替反式-4-胺基環己醇。藉由prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到TFA鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.16 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.45 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.15 (bs, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 5H), 1.76 - 1.27 (m, 3H), 1.18 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 495 [M+H]⁺。

中間體21a：(1R,2S,4R)-4-胺基-2-氟環己醇鹽酸鹽

在氮氣氛下，向((1R,3S,4R)-3-氟-4-羥基環己基)胺基甲酸苄基酯(中間體21b, 376 mg, 1.41 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加木炭載鈀(10%) (80 mg, 0.075 mmol)。使用氮將反應器皿吹掃三次，然後使用氫吹

掃兩次。在室溫下攪拌 17 h 之後，使反應混合物通過矽藻土墊且使用 EtOH 洗滌濾餅以提供無色溶液。緩慢添加鹽酸(1.25M 於 EtOH 中，14 mL, 17.5 mmol)且將混合物在室溫下攪拌 5 h。在減壓下濃縮可產灰白色吸濕性固體形式之標題化合物。FIA ESI-MS 134 [M+H]⁺。

中間體21b：((1R,3S,4R)-3-氟-4-羥基環己基)胺基甲酸苄基酯

在 0°C 下，向((1R,3S)-3-氟-4-側氧基環己基)胺基甲酸苄基酯(中間體 21c, 768 mg, 2.90 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液中逐份添加 NaBH₄ (274 mg, 7.24 mmol)。在 0°C 下攪拌 30 min 之後，使用飽和 NH₄Cl 水溶液稀釋反應混合物並使其達到室溫。在減壓下去除溶劑，且添加 DCM 及水。在相分離之後，使用 DCM 將水層萃取三次。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由無水 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體。藉由正相層析(方法2b)純化粗產物以得到無色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.76 min；ESI-MS 268 [M+H]⁺。藉由 X 射線結晶學證實所繪示絕對組態。

中間體21c：((1R,3S)-3-氟-4-側氧基環己基)胺基甲酸苄基酯

向((1R,3S,4S)-3-氟-4-羥基環己基)胺基甲酸苄基酯(中間體21d, 710 mg, 2.66 mmol)於 DCM (26 mL)中之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎘(859 mg, 3.98 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 6 h。添加另一部分之氯鉻酸吡啶鎘(573 mg, 2.66 mmol)且將反應混合物再攪拌 18 h。在添加 DCM 及飽和 NaHCO₃水溶液之後，分離兩相，使用 DCM 將水層萃取兩次，且使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由無水 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。純化殘餘物藉由正相層析(方法2b)以得到無色油狀物形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.82 min；ESI-MS 266 [M+H]⁺。

中間體21d：((1R,3S,4S)-3-氟-4-羥基環己基)胺基甲酸苄基酯

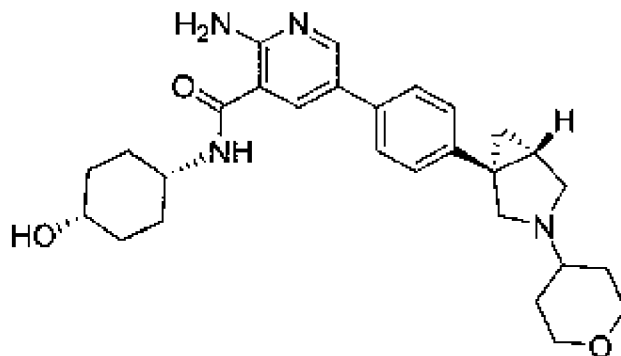
向小瓶中裝填(1R,3R,6S)-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-基胺基甲酸苄基酯(中間體21e, 1.50 g, 6.07 mmol)且添加 TEA 三氫氟酸鹽(4.94 mL, 30.3 mmol)。密封小瓶並在100℃下攪拌2 h。在冷卻之後，將反應混合物緩慢傾倒至 K₂CO₃ (5.87 g, 42.5 mmol)於水(400 mL)中之經攪拌溶液中並使用 DCM 萃取三次。使用水及鹽水洗滌合併之有機層，藉由無水 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由正相層析(方法2b)純化粗製材料以提供區域異構體混合物，藉由製備型對掌性 HPLC (管柱：CHIRALPAK AD, 20 μm, 50 × 5 cm，流速：90 mL/min，檢測波長：220 nm，移動相：90:10 正庚烷:EtOH 直至 t = 52 min，85:15直至 t = 69 min，然後80:20)進行拆分。分離出無色油狀物形式之標題化合物並藉由 UPLC-MS (SQ13，管柱：Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1 × 50 mm，在60℃下，洗脫劑 A：水+ 0.05 %甲酸+ 3.75 mM NH₄OAc，洗脫劑 B：乙腈+ 0.04 %甲酸，梯度：在1.4 min 內5%至98% B，流速：1.0 mL/min，t_R 0.81 min；ESI-MS 268 [M+H]⁺)表徵。

中間體21e：(1R,3R,6S)-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-基胺基甲酸酯

藉由製備型對掌性 HPLC (管柱：CHIRALPAK AY, 10 μm, 25 × 5 cm，流速：30 mL/min，檢測波長：214 nm，移動相：80:20正庚烷:異丙醇)拆分順式-(7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基甲酸苄基酯(如由 Gómez-Sánchez 等人，Tetrahedron 2005, 61(5), 1207-1219所闡述製得)。分離出無色油狀物形式之標題化合物並藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK AY-H, 5 μm, 15 × 0.46 cm，流速：1 mL/min，檢測波長：214 nm，移動相：70:30 己烷:異丙醇，t_R 2.24 min, 99.2% ee)表徵。(UPLC-MS) t_R 0.90

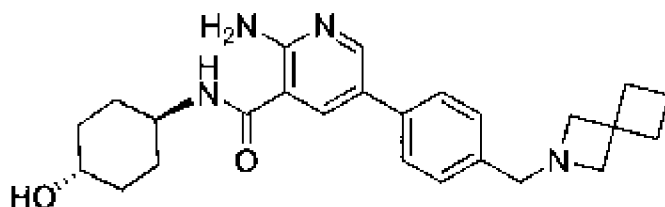
min ; ESI-MS 248 [M+H]⁺。

實例22：2-胺基-N-((1s,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體14a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用順式-4-胺基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到 TFA 鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.26 (bs, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 5H), 3.34 - 3.24 (m, 4H), 3.11 (bs, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 7H), 1.62 - 1.47 (m, 7H), 1.35 - 1.29 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.52 min ; ESI-MS 477 [M+H]⁺。

實例23：5-(4-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基甲基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺

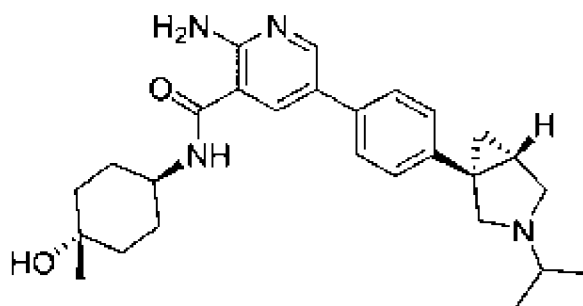


以類似於2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例8)之方式來製備標題化合物，只是使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體23a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (dt, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.07 (t, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 6H), 1.47 - 1.20 (m, 5H) (UPLC-MS) *t*_R 0.51 min ; ESI-MS 421 [M+H]⁺。

中間體23a：2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苄基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷

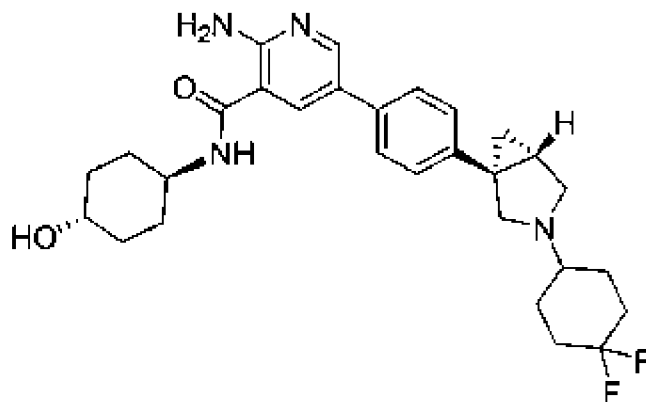
在氮氣氛及室溫下，向2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(300 mg, 1.01 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液中添加2-氮雜螺[3.3]庚烷(148 mg, 1.11 mmol)及碳酸銨(428 mg, 1.31 mmol)。將反應混合物攪拌60 min，然後使用NaHCO₃飽和水溶液及EtOAc稀釋。在相分離之後，使用EtOAc萃取水層且使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用(UPLC-MS) *t*_R 0.82 min ; ESI-MS 314 [M+H]⁺。

實例24：2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例2)之方式來製備標題化合物，只是使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H)。 (UPLC-MS) *t*_R 0.53 min ; ESI-MS 449 [M+H]⁺。

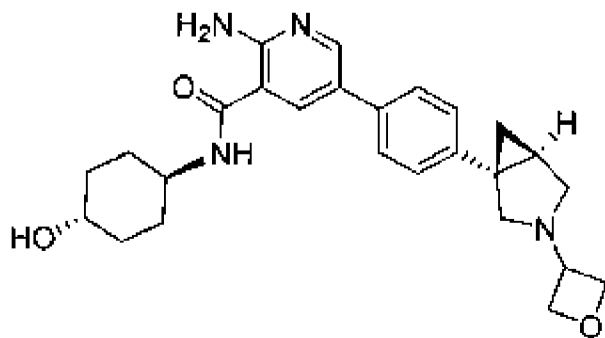
實例25：2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用4,4-二氟環己酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.32

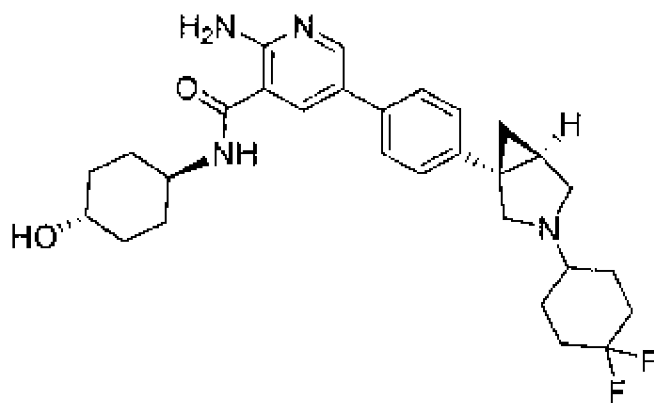
(d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46 - 1.16 (m, 5H), 0.78 (s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.56 min ; ESI-MS 511 $[M+H]^+$ 。

實例26：2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



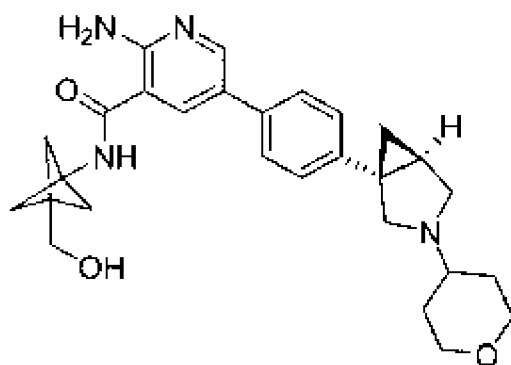
在氮氣氛及室溫下，向5-(4-((1*S*,5*R*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺 TFA 鹽(中間體5a, 70 mg, 0.138 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加環氧丙烷-3-酮(12.0 mg, 0.166 mmol)及 AcOH (0.012 mL, 0.207 mmol)。將反應混合物在45℃下攪拌30 min。在室溫下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(58.6 mg, 0.276 mmol)且將反應混合物在45℃下攪拌3 h。然後使用 NaHCO₃飽和水溶液稀釋反應混合物並與 EtOAc 混合。在相分離之後，使用 EtOAc 再次萃取水層。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.48 min ; ESI-MS 449 $[M+H]^+$ 。

實例27：2-胺基-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例26)之方式來製備標題化合物，只是使用4,4-二氟環己酮代替環氧丙烷-3-酮。在純化之後，獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46 - 1.16 (m, 5H)。(UPLC-MS) *t*_R 0.56 min; ESI-MS 511 [M+H]⁺。

實例28：2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1*R*,5*S*)-1-(4-(6-胺基-5-(((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1*b*)之

方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體28a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇(中間體16a)代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (bs, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.50 min ; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

中間體 28a：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

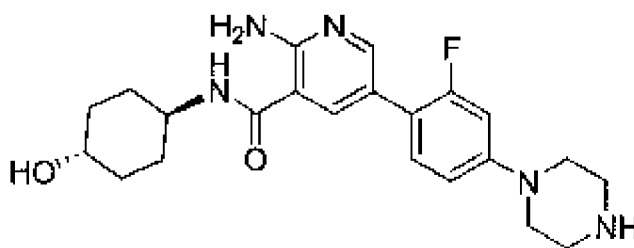
以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體28b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.37 min ; ESI-MS 380 [M+H]⁺。

中間體 28b：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環

[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體14b)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體7c)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體14c)。(UPLC-MS) t_R 0.62 min；ESI-MS 394 $[M+H]^+$ 。

實例29：2-胺基-5-(2-氟-4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5-(4-(吡咯啉-3-基)苯基)菸鹼醯胺(實例18)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(4-(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)-3-氟苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體29a)代替3-(4-(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)吡咯啉-1-甲酸酯(中間體18a)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (dd, 4H), 2.92 (dt, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.43 - 1.15 (m, 4H)。(UPLC-MS) t_R 0.42 min；ESI-MS 414 $[M+H]^+$ 。

中間體29a：4-(4-(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)-3-氟苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯

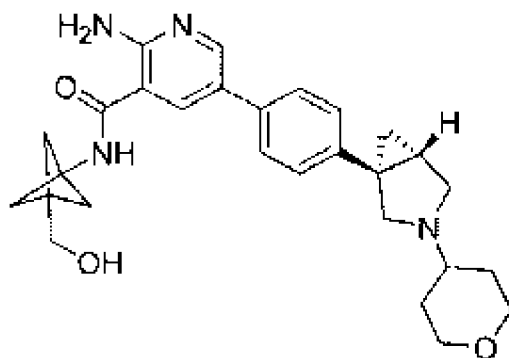
以類似於1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異

丙基六氫吡嗪(實例8)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體29b)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)。將反應混合物在80℃下攪拌60 min，且藉由正相層析(方法2b)純化以得到微褐色固體形式之標題化合物。(UPLC-MS) t_R 0.96 min；ESI-MS 514 $[M+H]^+$ 。

中間體29b：4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯

以類似於4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體8a)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯代替1-(4-溴-3-氟苯基)六氫吡嗪(中間體8b)。(UPLC-MS) t_R 1.38 min；ESI-MS 407 $[M+H]^+$ 。

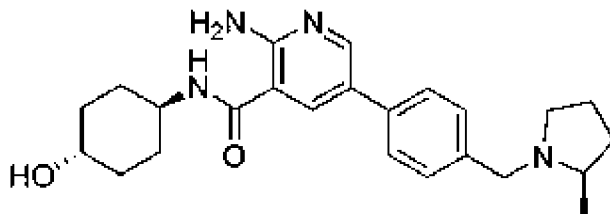
實例30：2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1R,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體14a)代替2-胺基-

5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇(中間體16a)代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.10 (bs, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 0.30 (m, 3H), 0.77 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.51 min ; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

實例31：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺



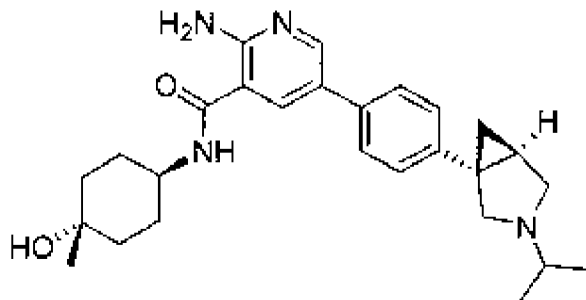
以類似於2-胺基-5-(2-氟-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例8)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)酰胺(中間體31a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)。藉由正相層析(方法2b)進行純化以得到黃色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.69 (ddt, 1H), 3.51 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.19 (ddt, 1H), 1.82 (td, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.15 (m, 7H)。 (UPLC-MS) t_R 0.44 min ;

ESI-MS 409 $[M+H]^+$ 。

中間體31a：(R)-(4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)酰胺

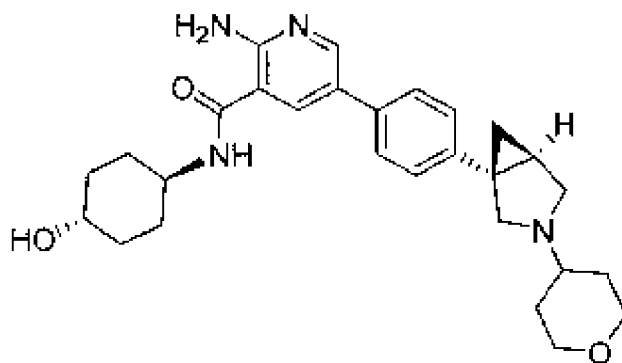
在氮氣氛及室溫下，向(4-(溴甲基)苯基)酰胺(125 mg, 0.582 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (161 mg, 1.164 mmol)及(R)-2-甲基吡咯啉(54.5 mg, 0.640 mmol)。然後經由矽藻土墊將反應混合物攪拌60 min。在減壓下濃縮濾液以得到灰白色固體形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。(UPLC-MS) t_R 0.33 min；ESI-MS 220 $[M+H]^+$ 。

實例32：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



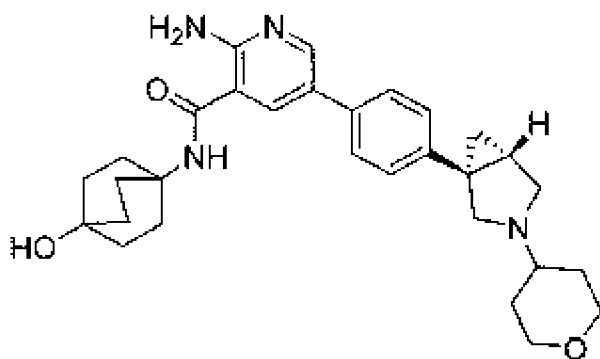
以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例2)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體9a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體2a)，且使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H)。(UPLC-MS) t_R 0.50 min；ESI-MS 449 $[M+H]^+$ 。

實例33：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例26)之方式來製備標題化合物，只是使用二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮代替環氧丙烷-3-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), 1.51 - 1.16 (m, 8H)。(UPLC-MS) t_R 0.47 min; ESI-MS 477 [M+H]⁺。

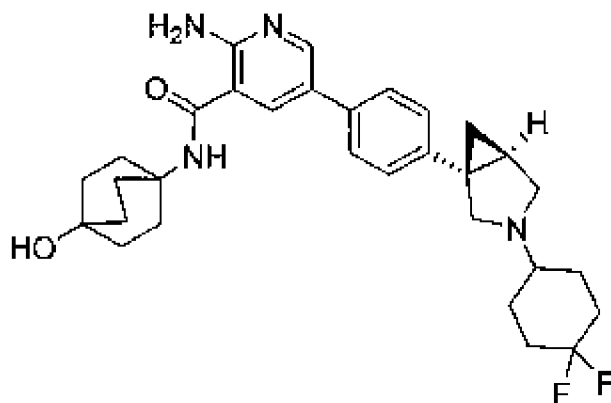
實例34：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



在氮氣氛及室溫下，向2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸 TFA 鹽(中間體14a, 4.10 g, 8.14 mmol)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-醇鹽酸鹽(2.17 g, 12.2 mmol)於無

水 DMF (60 mL)中之溶液中添加 N-甲基嗎啉(2.24 mL, 20.4 mmol)及 HATU (4.64 g, 12.2 mmol)。將反應混合物攪拌2 h 且然後使用 NaHCO_3 飽和水液稀釋並使用 EtOAc 萃取三次。使用鹽水洗滌合併之有機萃取物，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由反相層析純化粗產物 (方法3b)。使用飽和 NaHCO_3 水溶液處理純淨部分並使用 EtOAc 萃取三次。使用鹽水洗滌合併之有機萃取物，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到灰白色固體形式之標題化合物。藉由標題化合物與 ALK-2 激酶結構域之複合物之 X 射線結晶學來證實所繪示絕對組態。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (d, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (t, 1H), 0.82 - 0.68 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54 min; ESI-MS 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對掌性 HPLC (CHIRALPAK Id, 5 μm , 流速: 1 mL/min, 檢測波長: 270 nm, 移動相: 60:40庚烷:異丙醇(+ 0.1%二乙胺)): t_R 18.7 min, 92.3% ee。

實例35：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體35a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-醇鹽酸鹽代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.50 (bs, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.83 (bs, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 6H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 6H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 6H), 1.42 - 1.40 (m, 1H), 1.10 (t, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.62 min; ESI-MS 537 [M+H]⁺。

中間體35a：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

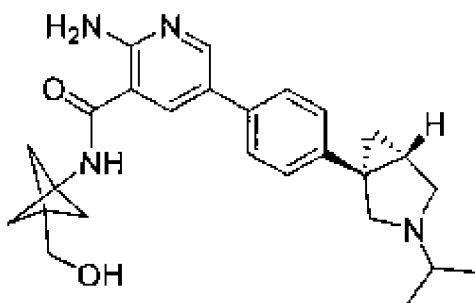
以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體35b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.46 min; ESI-MS 414 [M+H]⁺。

中間體35b：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環

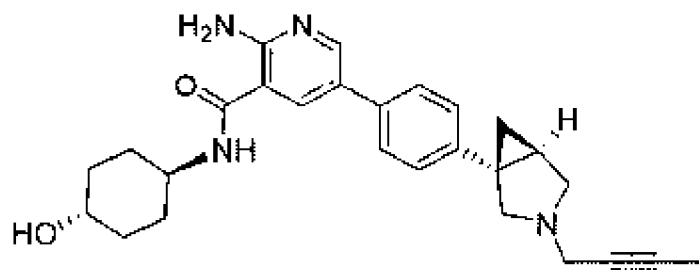
[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體14b)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體7c)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基菸鹼酸甲酯鹽酸鹽(中間體14c)，且使用4,4-二氟環己酮使用代替二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮。(UPLC-MS) t_R 0.73 min；ESI-MS 428 $[M+H]^+$ 。

實例36：2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



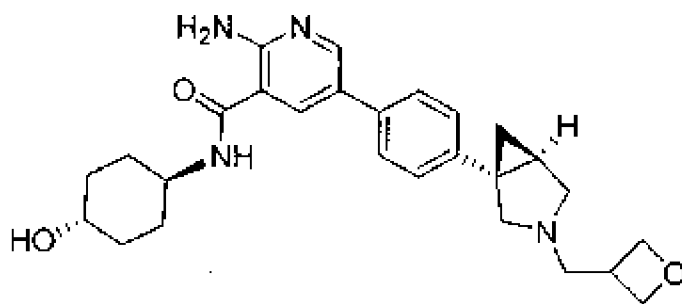
以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例2)之方式來製備標題化合物，只是使用(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇(中間體16a)代替反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54 min；ESI-MS 433 $[M+H]^+$ 。

實例37：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴丁-2-炔代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在室溫下攪拌30 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.98 - 2.58 (m, 3H), 1.84 (dd, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 5H), 0.78 (s, 1H)。 (UPLC-MS) *t_R* 0.54 min; ESI-MS 445 [M+H]⁺。

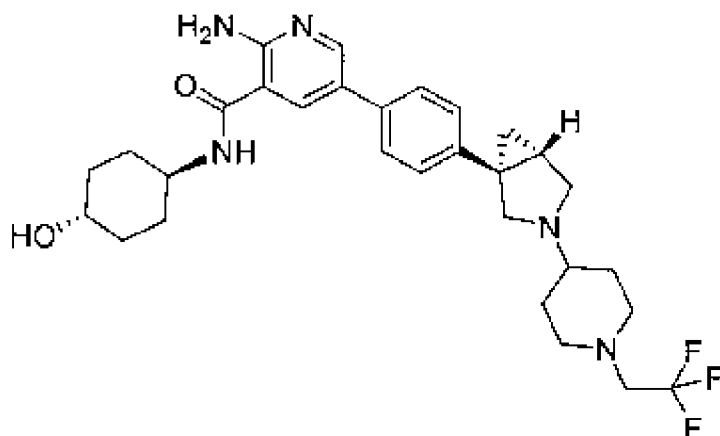
實例38：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(碘甲基)環氧丙烷代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在60℃下攪拌60 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H),

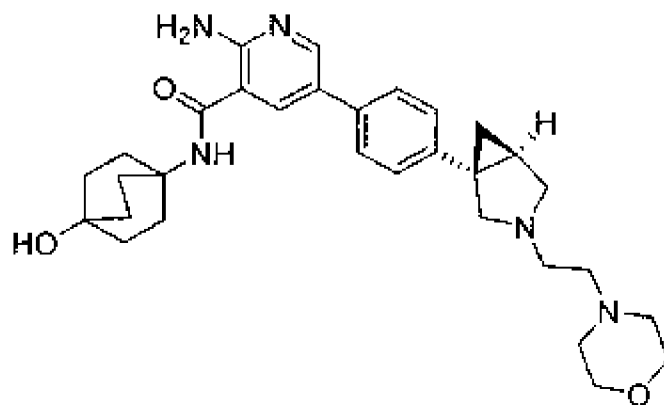
7.12 (s, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 5H), 1.54 - 1.14 (m, 6H), 0.76 (s, 1H) 。 (UPLC-MS) t_R 0.49 min ; ESI-MS 463 $[M+H]^+$ 。

實例39：2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 7H), 1.15 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H) 。 (UPLC-MS) t_R 0.62 min ; ESI-MS 558 $[M+H]^+$ 。

實例40：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(2-嗎啉基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺 HCl 鹽(中間體40a)代替5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體5a)，且使用4-(2-溴乙基)嗎啉代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在60℃下攪拌3 h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 4H), 3.08 (d, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 9H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.52 min ; ESI-MS 532 [M+H]⁺。

中間體40a：5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺

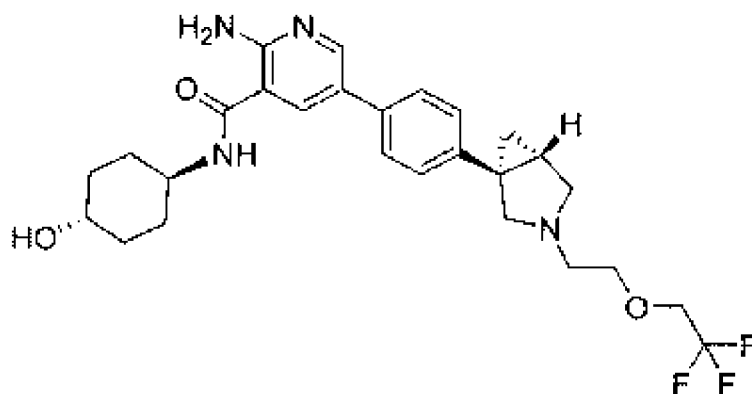
以類似於5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體5a)之方式來製備標題化合物，只是使用(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-((4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體

40b)代替(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4S)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體5b)。在蒸發二噁烷之後獲得鹽酸鹽形式之一部分標題化合物；在藉由 prepHPLC (方法1a)額外純化之後獲得 TFA 鹽形式之另一部分。(UPLC-MS) t_R 0.48 min；ESI-MS 419 $[M+H]^+$ 。

中間體40b：(1S,5R)-1-(4-(6-胺基-5-((4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯

以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-(((1S,5R)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體5c)代替2-胺基-5-(4-(((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-醇鹽酸鹽代替反式-4-胺基環己醇。(UPLC-MS) t_R 1.05 min；ESI-MS 519 $[M+H]^+$ 。

實例41：2-胺基-N-(((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-(((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



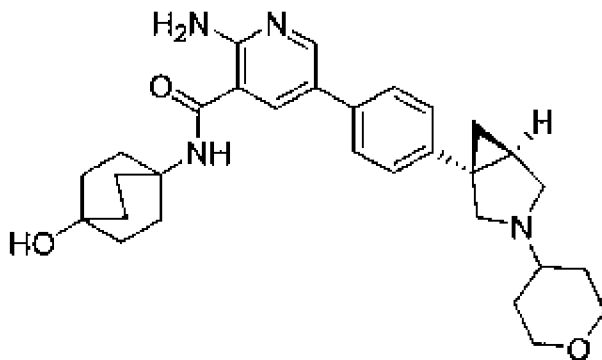
以類似於2-胺基-5-(4-(((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式

來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基酯(中間體41a)代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)。在純化之後，獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 6H)。(UPLC-MS) t_R 0.60 min ; ESI-MS 519 [M+H]⁺。

中間體41a：三氟甲烷磺酸2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基酯

以類似於三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)之方式來製備標題化合物，只是使用2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇代替1,3-二氟丙烷-2-醇，且獲得粗製油狀物，其未經進一步純化即使用。

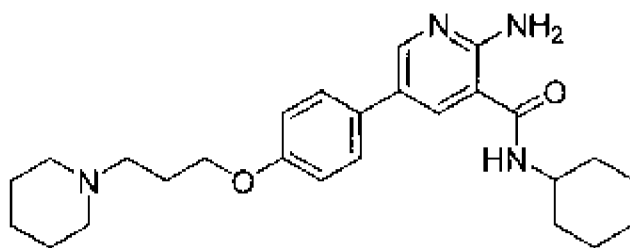
實例42：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺HCl 鹽(中間體40a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-

2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺(中間體1a)，且使用二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。在純化之後，獲得TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.75 - 3.43 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 6H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H)。(UPLC-MS) *t*_R 0.52 min；ESI-MS 503 [M+H]⁺。

實例43：2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼鹽胺



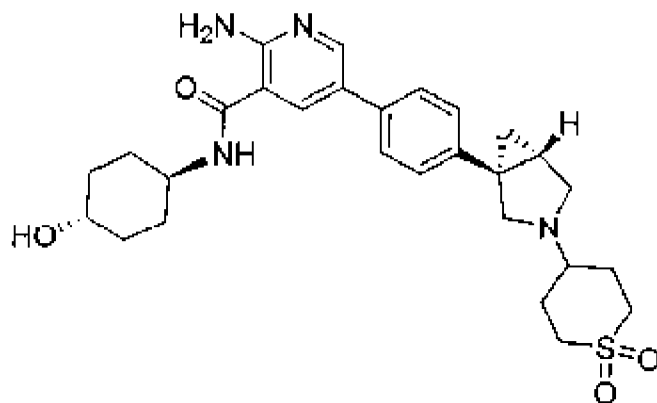
向2-胺基-5-溴-N-環己基菸鹼鹽胺(中間體43a, 50 mg, 0.168 mmol)於2 mL DMF/EtOH/水(2:1:1)中之溶液中添加1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶(60.9 mg, 0.168 mmol)、K₂CO₃ (69.5 mg, 0.503 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂ (11.8 mg, 0.017 mmol)。將反應混合物在80 °C下攪拌15 min，然後冷卻且使用5 mL EtOAc 稀釋並藉由Na₂SO₄墊過濾。在減壓下濃縮之後，藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.95 - 1.65 (m, 6H), 1.62 (d, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.15

(m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.46 min；APCI-MS 437.3 $[M+H]^+$ 。

中間體43a：2-胺基-5-溴-N-環己基菸鹼醯胺

以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-溴菸鹼酸代替2-胺基-5-(4-(((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用環己胺代替反式-4-胺基環己醇。粗產物未經進一步純化即使用。(HPLC-MS) t_R 0.98 min；ESI-MS 208/300 $[M+H]^+$ 。

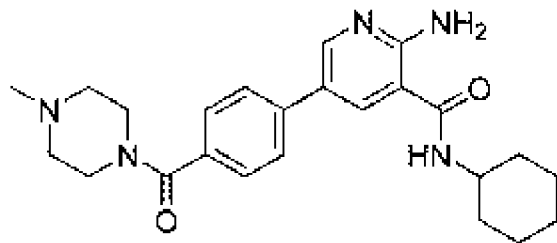
實例44：2-胺基-5-(4-(((1R,5S)-3-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫基吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-(((1R,5S)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用二氫-2H-硫基吡喃-4(3H)-酮1,1-二氧化物代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 2.91 (m, 5H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.45 - 1.19 (m, 6H), 0.81 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.48

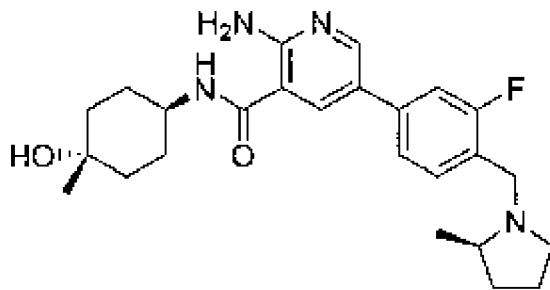
min ; ESI-MS 525 $[M+H]^+$ 。

實例45：2-胺基-N-環己基-5-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用(4-甲基六氫吡嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 3.82 - 3.55 (m, 1H), 3.35 (t, 4H), 2.31 - 2.22 (t, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H) 。(HPLC-MS) t_R 1.29 min ; APCI-MS 422 $[M+H]^+$ 。

實例46：2-胺基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-(((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



向微波小瓶中裝填2-胺基-5-溴-N-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(中間體59b, 33 mg, 0.10 mmol)、(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-

基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a, 38.3 mg, 0.11 mmol)及 XPhos Pd (7.39 mg, 0.01 mmol)。添加二噁烷(1 mL)，隨後添加3N K₃PO₄水溶液(0.10 ml, 0.30 mmol)。使用氮流將反應混合物吹掃5 min 且然後在120°C下於微波反應器中輻照30 min。在冷卻之後，在減壓下濃縮反應混合物並藉由 prepHPLC (方法1b)純化以得到標題化合物。UPLC-HRMS t_R 3.21 min；ESI 441.26 [M+H]⁺。

中間體46a：(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

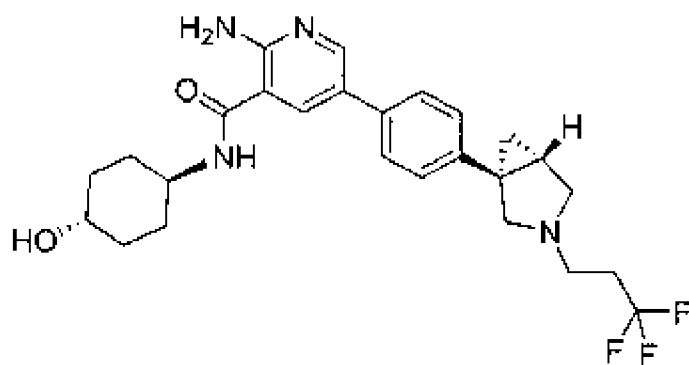
將2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b, 112 mg, 0.40 mmol)、(R)-(2)-甲基吡咯啶(37.5 mg, 0.44 mmol)及乙酸(2.4 mg, 0.040 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液在室溫下振盪2 h，且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg, 0.52 mmol)。將所得反應混合物振盪18 h 且然後經由 SPE 碳酸鹽柱過濾，隨後使用 THF 洗滌。在減壓下濃縮濾液及洗滌溶液以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。ESI-MS 349 [M+H]⁺。

中間體46b：2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

將(3-氟-4-甲醯基苯基)酮酸(67 mg, 0.40 mmol)及 N-甲基亞胺基二乙酸(65 mg, 0.44 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液在90°C下攪拌18 h。冷卻反應混合物並經由 SPE 碳酸鹽柱過濾，隨後使用乙腈洗滌三次。在減壓下濃縮濾液及洗滌溶液以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。ESI-MS 558 [2M+H]⁺。

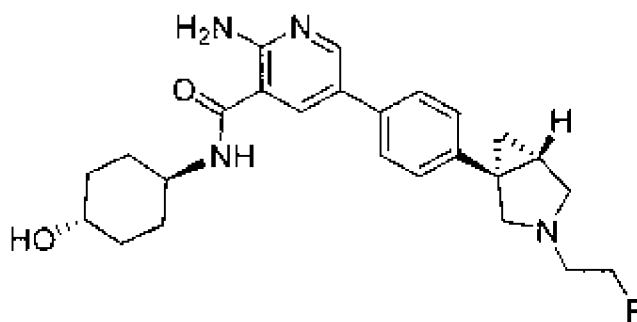
實例47：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-三氟

丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸3,3,3-三氟丙基酯代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.49 - 1.14 (m, 6H), 0.78 (s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.60 min；ESI-MS 489 [M+H]⁺。

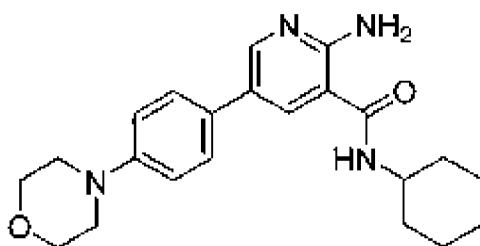
實例48：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴-2-氟乙烷代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙

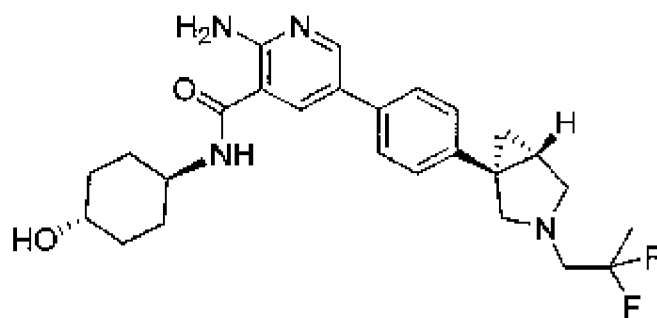
烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物在60℃下攪拌3 h。在純化之後，獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.80 - 4.62 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.35 (m, 3H), 2.24 (bs, 1H), 1.87 (t, 4H), 1.59 - 1.13 (m, 6H)。 (UPLC-MS) t_R 0.46 min；ESI-MS 439 [M+H]⁺。

實例49：2-胺基-N-環己基-5-(4-嗎啉基苯基)菸鹼醯胺



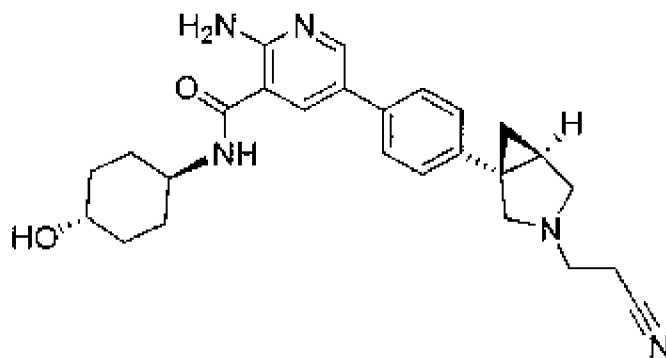
以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.14 (t, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.80 (dd, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H)。 (HPLC-MS) t_R 1.60 min；APCI-MS 381 [M+H]⁺。

實例50：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸2,2-二氟丙基酯代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物在室溫下攪拌60 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.32 - 7.11 (m, 4H), 4.58 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.00 - 2.66 (m, 5H), 1.86 (bs, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.48 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.81 min；ESI-MS 471 [M+H]⁺。

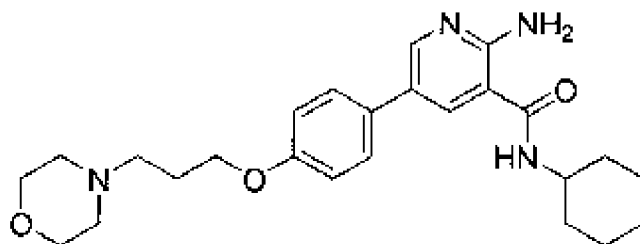
實例51：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氰基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼鹽胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用3-溴丙烷甲腈代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且反應混合物在60°C下攪拌24 h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d,

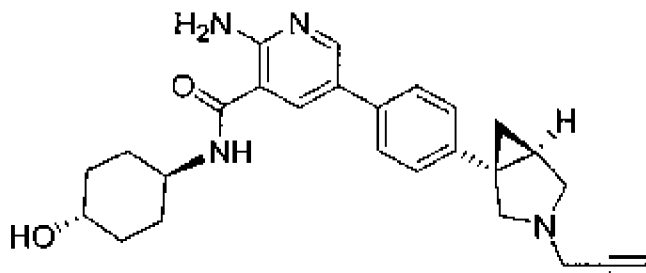
1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 6H), 1.99 - 1.78 (m, 5H), 1.48 - 1.18 (m, 6H), 0.80 (dd, 1H) 。 (UPLC-MS) t_R 0.50 min ; ESI-MS 446 $[M+H]^+$ 。

實例52：2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-嗎啉基丙氧基)苯基)菸鹼醯胺



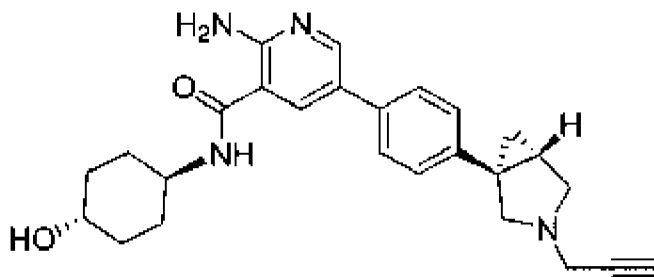
以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)嗎啉代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (t, 4H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (dd, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H) 。 (HPLC-MS) t_R 1.40 min ; APCI-MS 439 $[M+H]^+$ 。

實例53：2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



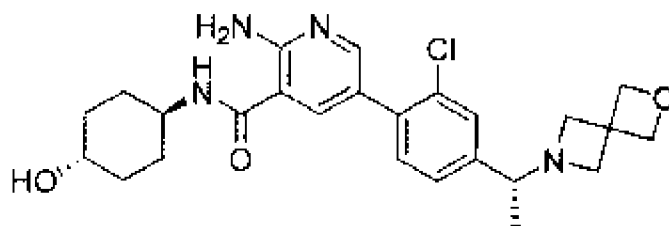
以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*S*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(3-嗎啉基丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用3-溴丙-1-炔代替4-(3-溴丙基)嗎啉。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.21 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.44 - 1.19 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H)。^o (UPLC-MS) *t*_R 0.49 min ; ESI-MS 431 [M+H]⁺。^o

實例54：2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用3-溴丙-1-炔代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.17 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H)。^o (UPLC-MS) *t*_R 0.52 min ; ESI-MS 431 [M+H]⁺。^o

實例55：5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺

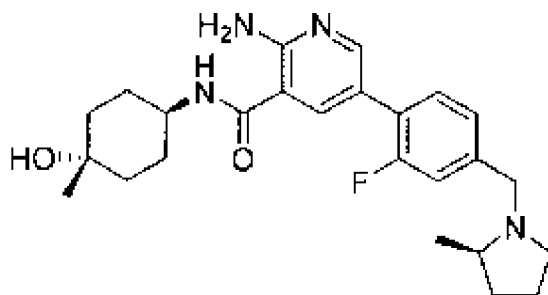


以類似於5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例3)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-6-(1-(4-溴-3-氯苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體55a)代替(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (bs, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.55 - 4.57 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 4H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.11 (bs, 3H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47 min；ESI-MS 471/473 [M+H]⁺。

中間體55a：(R)-6-(1-(4-溴-3-氯苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

以類似於(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-1-(4-溴-3-氯苯基)乙胺代替(R)-1-(4-溴苯基)乙胺。(UPLC-MS) t_R 0.63 min；ESI-MS 316/318 [M+H]⁺。

實例56：2-胺基-5-(2-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺(實例46)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-2-(2-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體56a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)。UPLC-HRMS t_R 3.22 min；ESI 441.26 $[M+H]^+$ 。

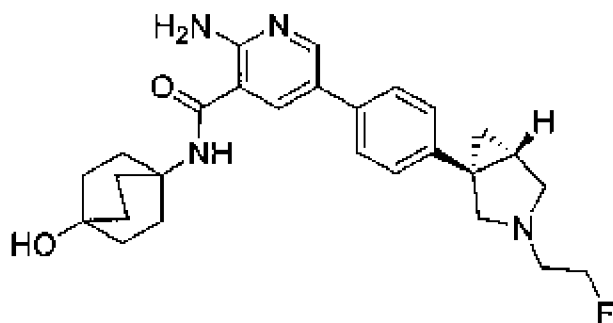
中間體56a：(R)-2-(2-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

以類似於(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)之方式來製備標題化合物，只是使用3-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體56b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)。ESI-MS 349 $[M+H]^+$ 。

中間體56b：3-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

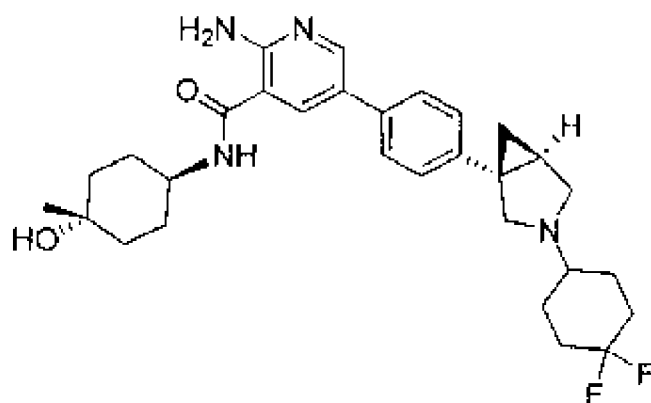
以類似於2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)之方式來製備標題化合物，只是(2-氟-4-甲醯基苯基)醯胺使用代替(3-氟-4-甲醯基苯基)醯胺。ESI-MS 576 $[2M+H_2O+H]^+$ 。

實例57：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺



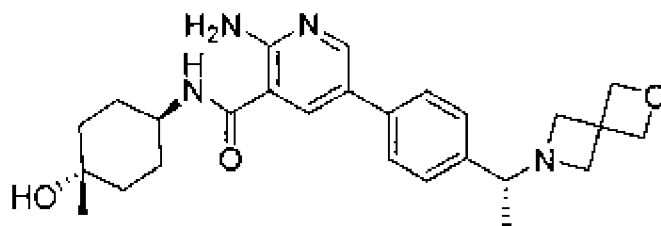
以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺 HCl 鹽(中間體34a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體1a)，且使用1-溴-2-氟乙烷代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)。在純化之後，獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.83 (td, 2H), 4.74 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.89 - 3.57 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 2.24 (bs, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 6H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (bs, 1H), 1.17 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.53 min；ESI-MS 465 [M+H]⁺。

實例58：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體35a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物且通過離子交換柱(PL-HCO₃)以用於去鹽，從而得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (bs, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86 - 0.68 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.61 min; ESI-MS 525 [M+H]⁺。

實例59：5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



以類似於5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例3)之方式來製備標題化合物，只是使用(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體59a)代替(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體3a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H) 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.61 (bs, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 15H), 3.27 - 2.99(m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 5H), 1.16 (s, 1H), 1.30 - 0.95 (m, 2H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47 min ; ESI-MS 451 [M+H]⁺。

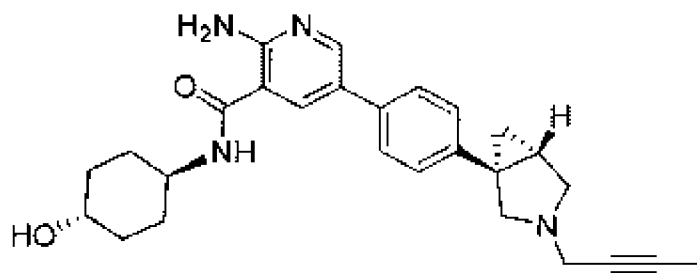
中間體59a：(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸

以類似於(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體3a)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(中間體59b)代替2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c)。(UPLC-MS) t_R 0.33 min ; ESI-MS 394 [M+H]⁺。

中間體59b：2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺

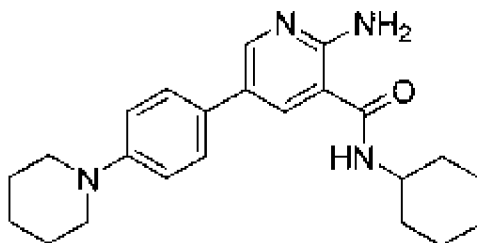
以類似於物2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c)之方式來製備標題化合物，只是使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。(UPLC-MS) t_R 0.68 min ; ESI-MS 328/330 [M+H]⁺。

實例60：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴丁-2-炔代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 8H), 1.44 - 1.19 (m, 6H), 0.79 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54 min；ESI-MS 445 [M+H]⁺。

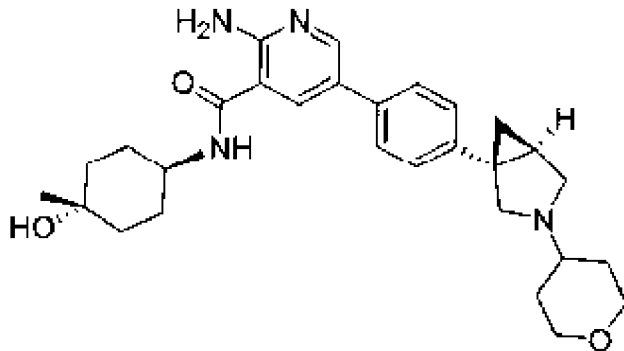
實例61：2-胺基-N-環己基-5-(4-(六氫吡啶-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(六氫吡啶-1-基)苯基酰胺代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.17 (t, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 7H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.40 min；APCI-MS

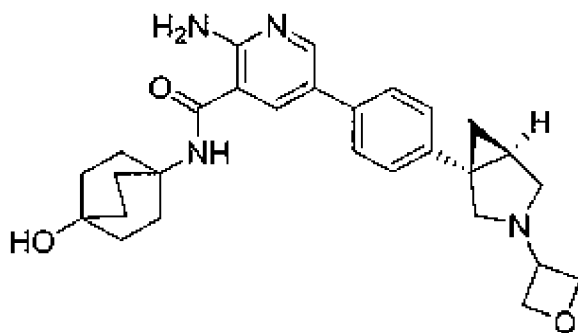
379 [M+H]⁺。

實例 62：2-胺基-N-(3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



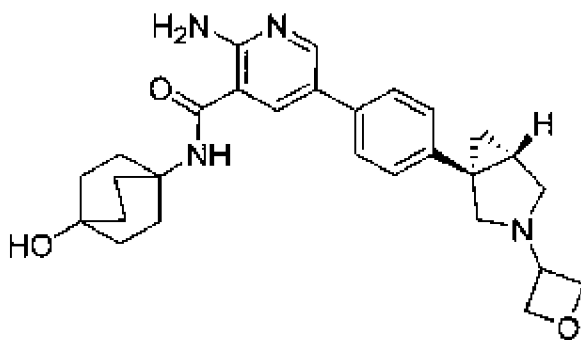
以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體28a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用反式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.65 - 2.34 (m, 12H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 6H), 0.77 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49 min; ESI-MS 491 [M+H]⁺。

實例 63：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



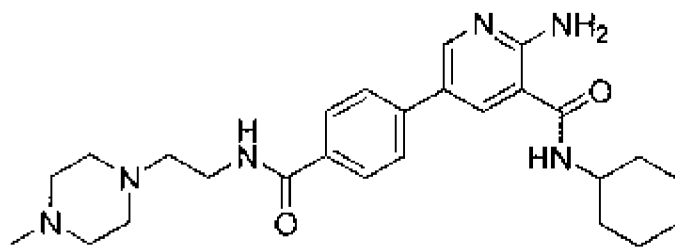
以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1*S*,5*R*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺HCl 鹽(中間體40a)代替5-(4-((1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體1a)，且使用環氧丙烷-3-酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H)。 (UPLC-MS) *t_R* 0.51 min；ESI-MS 475 [M+H]⁺。

實例64：2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(環氧丙烷-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺HCl 鹽(中間體34a)代替5-(4-((1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體1a)，且使用環氧丙烷-3-酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H)。 (UPLC-MS) *t*_R 0.55 min ; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

實例65：2-胺基-N-環己基-5-(4-((2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)胺甲醯基)苯基)菸鹼醯胺



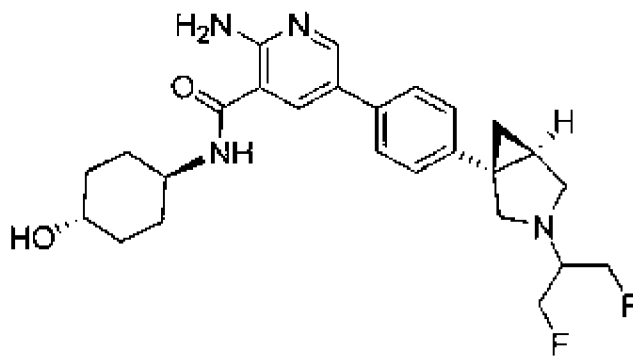
以類似於(1*R*,5*S*)-1-(4-(6-胺基-5-(((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(6-胺基-5-(環己基胺甲醯基)吡啶-3-基)苯甲酸(中間體65a)代替2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用2-(4-甲基六氫

吡嗪-1-基)乙胺使用代替反式-4-胺基環己醇。藉由正相層析(方法2c)純化粗產物以得到灰白色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.25 (s, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.28 min; APCI-MS 465 [M+H]⁺。

中間體65a：4-(6-胺基-5-(環己基胺甲醯基)吡啶-3-基)苯甲酸

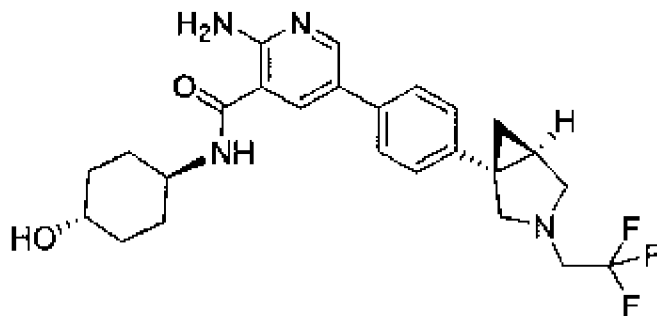
以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。使用2-丙醇研磨粗產物以得到微褐色固體，藉由 prepHPLC (方法1a)純化。收集純淨部分並在減壓下濃縮，然後使用 Na₂CO₃鹼化，隨後過濾出無色固體形式之標題化合物沈澱並在減壓下乾燥。(HPLC-MS) t_R 1.52 min; ESI-MS 340 [M+H]⁺。

實例66：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)代替4-(3-溴丙基)嗎啉。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.57 (dd, 3H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 5H), 1.53 - 1.16 (m, 6H), 0.78 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.68 min ; ESI-MS 471 [M+H]⁺。

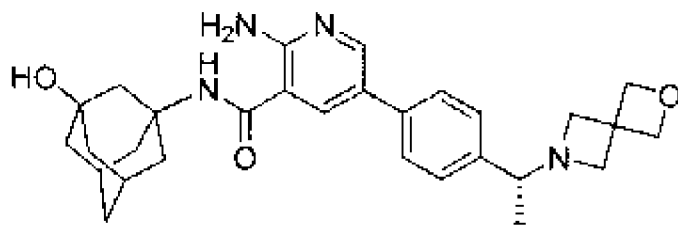
實例67：2-胺基-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯代替4-(3-溴丙基)嗎啉。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 - 8.31 (m, 2H), 8.18 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 3.83 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 4H), 1.14 (bs, 1H), 0.85 - 0.79 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 1.04 min ; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

實例68：5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基

-N-((1r,3R)-3-羥基金剛烷-1-基)菸鹼醯胺



以類似於5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例3)之方式來製備標題化合物，只是使用(6-胺基-5-(((1r,3r)-3-羥基金剛烷-1-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體68a)代替(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體3a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.73 (dd, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 4H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.60 (bs, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 3H)。 (UPLC-MS) t_R 0.56 min；ESI-MS 489 [M+H]⁺。

中間體68a：6-胺基-5-(((1r,3r)-3-羥基金剛烷-1-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸

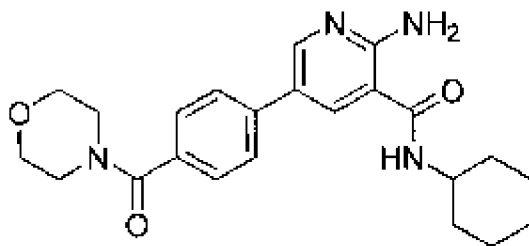
以類似於(6-胺基-5-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)醯酸(中間體3a)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-溴-N-((1r,3r)-3-羥基金剛烷-1-基)菸鹼醯胺(中間體68b)代替2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c)。(UPLC-MS) t_R 0.47 min；ESI-MS 332 [M+H]⁺。

中間體68b：2-胺基-5-溴-N-((1r,3r)-3-羥基金剛烷-1-基)菸鹼醯胺

以類似於2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c)之方式來製備標題化合物，只是使用3-胺基-1-金剛烷醇代替反式-4-胺基

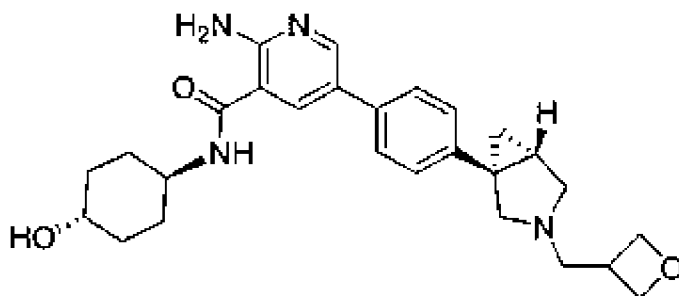
環己醇。(UPLC-MS) t_R 0.82 min ; ESI-MS 366/368 $[M+H]^+$ 。

實例69：2-胺基-N-環己基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用4-(嗎啉-4-羰基)苯基醯胺代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.51 min ; APCI-MS 409 $[M+H]^+$ 。

實例70：2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(環氧丙烷-3-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



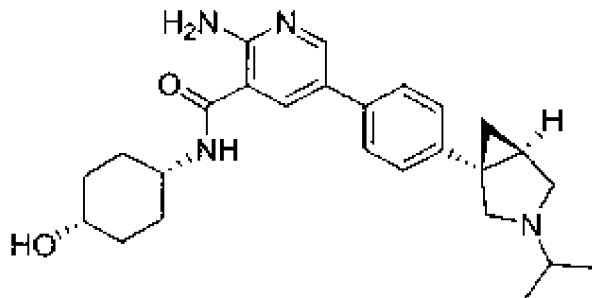
以類似於2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸環氧丙烷-3-基甲基酯(中間體70a)代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物

在60℃下攪拌3 h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.66 (dt, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 5H), 1.48 - 1.13 (m, 5H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.46 min ; ESI-MS 463 [M+H]⁺。

中間體70a：三氟甲烷磺酸環氧丙烷-3-基甲基酯

以類似於三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)之方式來製備標題化合物，只是使用環氧丙烷-3-基甲醇代替1,3-二氟丙烷-2-醇，且獲得粗製油狀物，其未經進一步純化即使用。

實例71：2-胺基-N-((1*s*,4*R*)-4-羥基環己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1*R*,5*S*)-1-(4-(6-胺基-5-(((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體71a)代替2-胺基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用順式-4-胺基環己醇鹽酸鹽代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到黃色固體形式之標題化合物。¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81-3.59 (m, 4H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.16 (s, 2H)。

(UPLC-MS) t_R 0.52 min ; ESI-MS 435 [M+H]⁺。

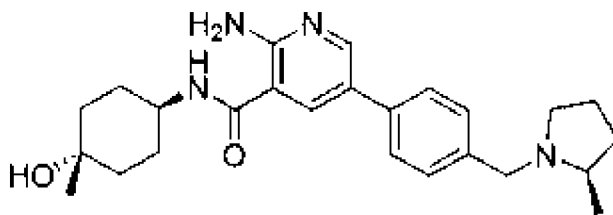
中間體71a：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體71b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.40 min ; ESI-MS 338 [M+H]⁺。

中間體71b：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

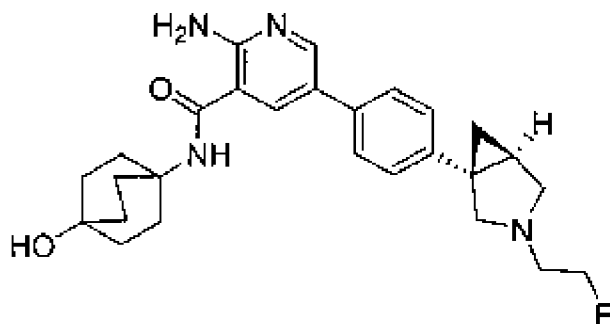
以類似於2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體7b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-碘丙烷代替1-溴-2-甲氧基乙烷。(UPLC-MS) t_R 0.65 min ; ESI-MS 352 [M+H]⁺。

實例72：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(4-(((R)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺



在室溫下在氮氣氛下，向(4-(溴甲基)苯基)酰胺(73.1 mg, 0.340 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基吡咯啉(29.0 mg, 0.340 mmol)及 K_2CO_3 (78 mg, 0.567 mmol)且將所得白色懸浮液在60℃下攪拌2 h。在室溫下添加水(1 mL)，隨後添加於乙腈(2 mL)中之2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(中間體59b, 150 mg, 0.283 mmol)。然後添加 $PdCl_2(dppf)$ (10.37 mg, 0.014 mmol)且將反應混合物在90℃下攪拌60 min。在經由矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮之後，使用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及 EtOAc 稀釋粗產物。在相分離之後，使用 EtOAc 萃取水層且使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化所獲得粗產物，然後藉由正相層析(方法2b)純化以得到無色固體形式之標題化合物。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (bs, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.51 (d, 4H), 1.39 (dd, 3H), 1.22 (d, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.47 min; ESI-MS 423 $[M+H]^+$ 。

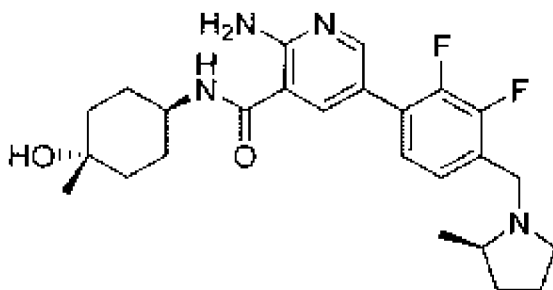
實例73：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環

[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1*S*,5*R*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺 HCl 鹽(中間體40a)代替5-(4-((1*S*,5*R*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體5a)，且使用1-溴-2-氟乙烷代替4-(3-溴丙基)嗎啉，且將反應混合物在60℃下攪拌3 h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.55 (td, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 6H), 1.83 (dd, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 6H), 1.34 (t, 1H), 0.78 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) *t*_R 0.51 min；ESI-MS 465 [M+H]⁺。

實例74：2-胺基-5-(2,3-二氟-4-(((*R*)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(3-氟-4-(((*R*)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(實例46)之方式來製備標題化合物，只是使用(*R*)-2-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體74a)代替(*R*)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)。(UPLC-MS) *t*_R 0.76 min；ESI-MS 459 [M+H]⁺。

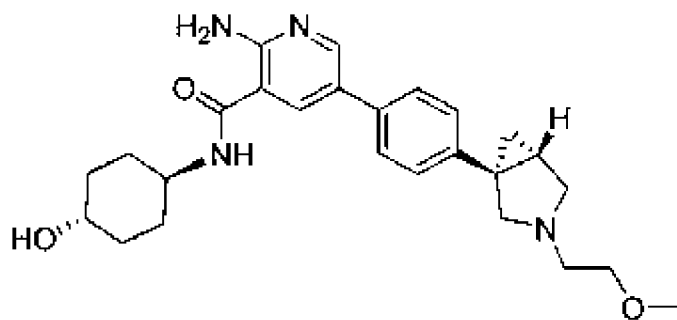
中間體74a：(R)-2-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

以類似於(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)之方式來製備標題化合物，只是使用2,3-二氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體74b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)。ESI-MS 367 [M+H]⁺。

中間體74b：2,3-二氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

以類似於2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)之方式來製備標題化合物，只是使用(2,3-二氟-4-甲醯基苯基)酰胺代替(3-氟-4-甲醯基苯基)酰胺。ESI-MS 595 [2M+H]⁺。

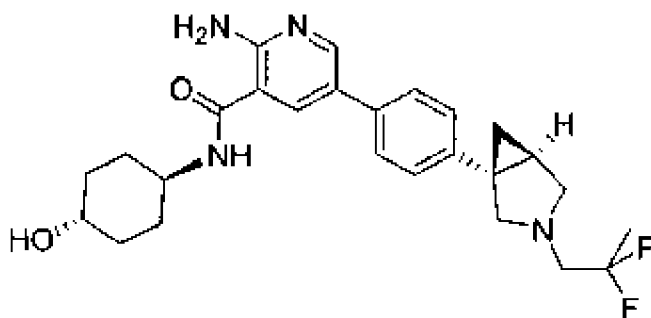
實例75：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物在60℃下攪拌3 h。在純化之後，獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

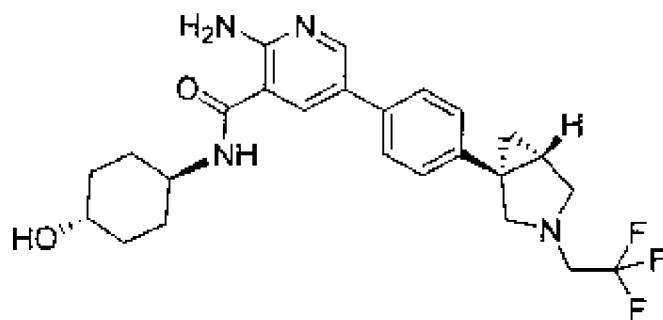
9.70 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (bs, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 - 3.38 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.25 (m, 4H), 1.86 (t, 4H), 1.50 - 1.21 (m, 6H)。(UPLC-MS) t_R 0.48 min ; ESI-MS 451 $[M+H]^+$ 。

實例76：2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺



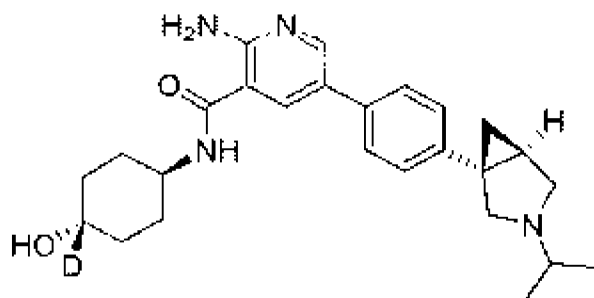
以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例5)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸2,2-二氟丙基酯代替4-(3-溴丙基)嗎啉。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 4H), 4.59 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 5H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.82 min ; ESI-MS 471 $[M+H]^+$ 。

實例77：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙烷-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(實例6)之方式來製備標題化合物，只是使用三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯代替三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中間體6a)，且將反應混合物在60℃下攪拌1 h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.13 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 5H), 0.84 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

實例78：2-胺基-N-((1R,4S)-4-羥基環己基-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



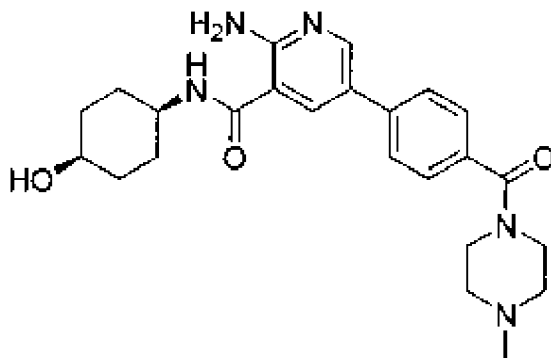
以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1R,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1S,5R)-3-異丙基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體71a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-

3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體 1c)，且使用反式-4-胺基環己烷-1-*d*-1-醇鹽酸鹽(中間體78a)代替反式-4-胺基環己醇。首先藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物，然後藉由反相急速層析(方法3a)進行純化以得到無色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 5H), 1.31 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.74 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.50 min; ESI-MS 436 [M+H]⁺。

中間體78a：反式-4-胺基環己烷-1-*d*-1-醇鹽酸鹽

可使用類似於業內已知方法之方法來製備氘化胺基環己基起始材料(例如 Quirante, J.等人, J. Org. Chem. 67(7): 2323-2328 (2002))。舉例而言，可使用 NaBD₄還原苄基(4-側氧基環己基)-胺基甲酸第三丁基酯以提供氘化苄基((1r,4r)-4-羥基-環己基)胺基甲酸第三丁基酯，在去保護第三丁基氧基羰基及苄基保護基團之後，可藉由本文所闡述之合成方法將其引入。

實例79：2-胺基-N-((1s,4s)-4-羥基環己基)-5-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼醯胺 TFA 鹽

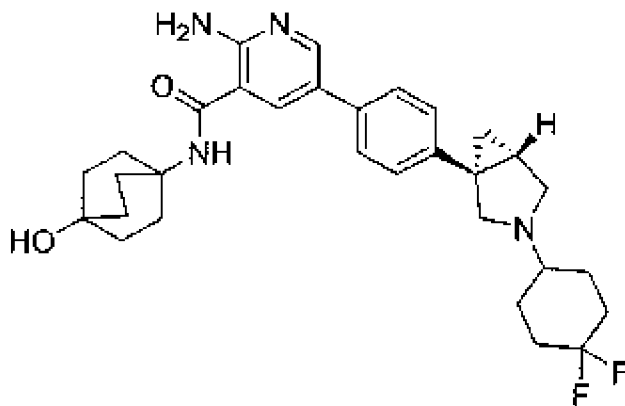


以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-溴-N-((1s,4s)-4-羟基環己基)菸鹼醯胺(中間體79a)代替2-胺基-5-溴-N-環己基菸鹼醯胺(中間體43a)且使用(4-甲基六氫吡嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。在微波反應器中實施反應(15 min 輻照時間，在80℃下)。獲得 TFA 鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.20 (m, 4H), 3.40 - 3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 4H)。(HPLC-MS) t_R 0.35 min; ESI-MS 438 [M+H]⁺。

中間體79a：2-胺基-5-溴-N-((1s,4s)-4-羟基環己基)菸鹼醯胺

以類似於2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基環己基)菸鹼醯胺(中間體3c)之方式來製備標題化合物，只是使用順式-4-胺基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。(UPLC-MS) t_R 0.53 min; ESI-MS 314/316 [M+H]⁺。

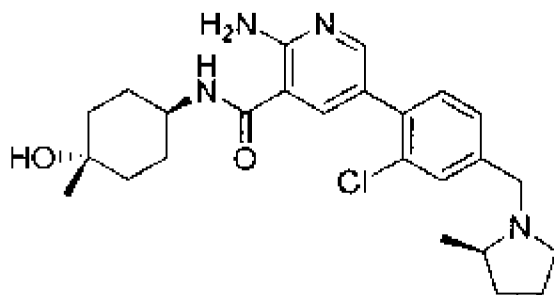
實例80：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-(4-羟基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-((1r,4R)-4-羟基環己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲

基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺(實例1)之方式來製備標題化合物，只是使用5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)菸鹼醯胺 HCl 鹽(中間體34a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺(中間體1a)，且使用4,4-二氟環己酮代替1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 8H), 1.77 (d, 5H), 1.70 - 1.32 (m, 8H), 1.27 (t, 1H), 0.75 (s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.63 min; ESI-MS 537 [M+H]⁺。

實例81：2-胺基-5-(2-氯-4-(((R)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺 TFA 鹽



以類似於2-胺基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(實例46)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-2-(2-氯-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體81a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)。UPLC-HRMS t_R 3.45 min 457.24/459.24 [M+H]⁺。

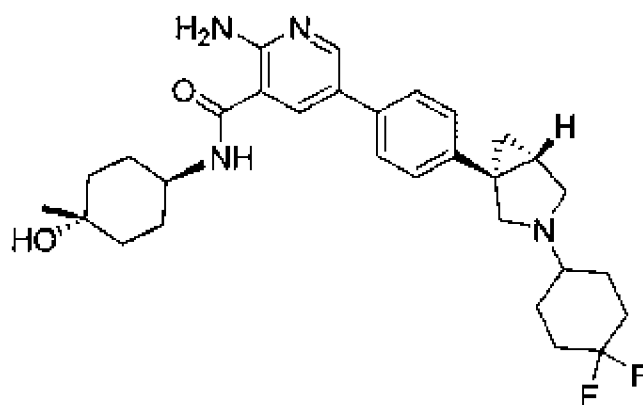
中間體 81a：(R)-2-(2-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

以類似於(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)之方式來製備標題化合物，只是使用3-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體81b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)。ESI-MS 365/367 $[M+H]^+$ 。

中間體 81b：3-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

以類似於2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)之方式來製備標題化合物，只是使用(2-氯-4-甲醯基苯基)酰胺代替(3-氟-4-甲醯基苯基)酰胺。ESI-MS 313/315 $[M+H_2O+H]^+$ 。

實例 82：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羥基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己

基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體82a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且反使用式-4-胺基-1-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到標題化合物，其係以 TFA 鹽形式獲得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.61 min ; ESI-MS 525 [M+H]⁺。

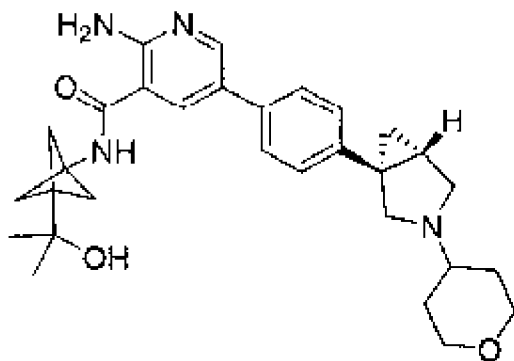
中間體82a：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體2c)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體82b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1d)。(UPLC-MS) t_R 0.46 min ; ESI-MS 414 [M+H]⁺。

中間體82b：2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟環己基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯

以類似於2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸甲酯(中間體14b)之方式來製備標題化合物，只是使用4,4-二氟環己酮代替二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮。(UPLC-MS) t_R 0.72 min ; ESI-MS 428 [M+H]⁺。

實例83：2-胺基-N-(3-(2-羟基丙烷-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於(1R,5S)-1-(4-(6-胺基-5-(((1r,4R)-4-羟基環己基)胺甲醯基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯(中間體1b)之方式來製備標題化合物，只是使用2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體14a)代替2-胺基-5-(4-((1R,5S)-3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼酸(中間體1c)，且使用2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-醇鹽酸鹽(中間體83a)代替反式-4-胺基環己醇。藉由 prepHPLC (方法1a)純化粗產物以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.55 - 2.25 (m, 5H), 1.90 (s, 6H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.39 - 1.22 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.75 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.59 min ; ESI-MS 503 [M+H]⁺。

中間體83a：2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-醇鹽酸鹽

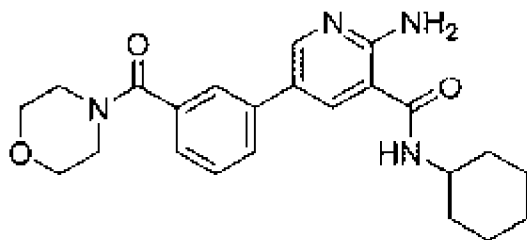
將(3-(2-羟基丙烷-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間體83b, 298 mg, 1.235 mmol)在室溫下於經 HCl (3.8 mL)飽和之乙醇

溶液中攪拌29 h。在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗製鹽酸鹽形式之標題化合物，其未經進一步純化即使用。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.03 (s, 6H)。

中間體83b：(3-(2-羥基丙烷-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

在-78℃及氬氣氛下，向3-((第三丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(679 mg, 2.81 mmol)於無水 THF 中之溶液中逐滴添加於 THF 中之3M 甲基溴化鎂(4.13 mL, 12.4 mmol)。將反應混合物達到室溫且攪拌4 h，然後使用2 mL MeOH 在溫度控制下緩慢稀釋。在減壓下濃縮混合物且藉由正相層析(方法2a)純化粗產物以得到標題化合物。(UPLC-MS) *t_R* 0.22 min；ESI-MS 142 [M+H]⁺，從而指示在離子化條件下損失 BOC 基團。

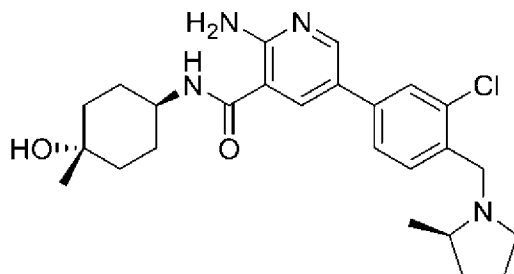
實例84：2-胺基-N-環己基-5-(3-(嗎啉-4-羰基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(嗎啉-4-羰基)苯基醯胺代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H)。

(HPLC-MS) t_R 1.52 min ; APCI-MS 409 $[M+H]^+$ 。

實例 85：2-胺基-5-(3-氯-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺



以類似於2-胺基-5-(3-氯-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-(((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼鹽胺(實例46)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體85a)代替(R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)。(UPLC-MS) t_R 0.79 min ; ESI-MS 457/459 $[M+H]^+$ 。

中間體 85a：(R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

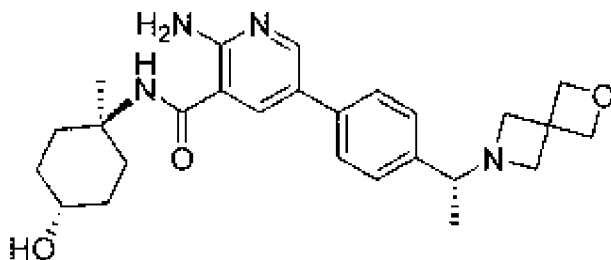
以類似於(R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)之方式來製備標題化合物，只是使用2-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體85b)代替2-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)。ESI-MS 365/367 $[M+H]^+$ 。

中間體 85b：2-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

以類似於2-氯-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-

2-基)苯甲醛(中間體46b)之方式來製備標題化合物，只是使用(3-氯-4-甲醯基苯基)胺代替(3-氯-4-甲醯基苯基)胺。ESI-MS 591 [2M+H]⁺。

實例86：5-(4-((R)-1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯基)-2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-1-甲基環己基)菸鹼醯胺



在氮氣氛及室溫下，向2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基-1-甲基環己基)菸鹼醯胺(中間體86a, 100 mg, 0.152 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加(R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體86b, 100 mg, 0.152 mmol)、PdCl₂(dppf) (5.57 mg, 7.62 μmol)及2N NaOH水溶液(0.152 mL, 0.305 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌2 h，然後使用 EtOAc 及水稀釋。在使用 EtOAc 萃取兩次之後，分別使用 NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌合併之有機層。在藉由 MgSO₄乾燥之後，過濾並在減壓下濃縮，藉由正相層析(方法2b)純化粗產物以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.38 (bs, 2H), 6.92 (bs, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.47 (s, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.16 (m, 13H)。 (UPLC-MS) tR 0.52 min；ESI-MS 451 [M+H]⁺。

中間體86a：2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基-1-甲基環己基)菸鹼醯胺。

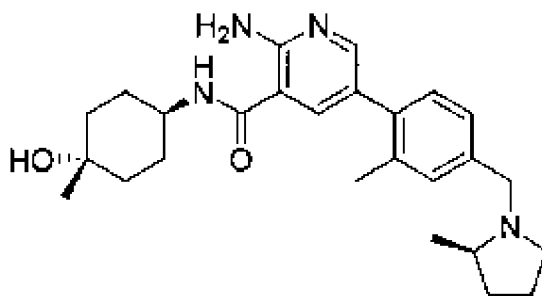
以類似於2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羥基環己基)菸鹼醯胺中間體3c)

之方式來製備標題化合物，只是使用反式-4-胺基-4-甲基環己醇代替反式-4-胺基環己醇。(UPLC-MS) t_R 0.70 min；ESI-MS 328/330 $[M+H]^+$ 。

中間體86b：(R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

以類似於1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8a)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(中間體3b)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-異丙基六氫吡嗪(中間體8b)。(UPLC-MS) t_R 0.70 min；ESI-MS 330 $[M+H]^+$ 。

實例87：2-胺基-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-5-(2-甲基-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(實例46)之方式來製備標題化合物，只是使用(R)-6-甲基-2-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體87a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)。(UPLC-MS) t_R 0.65 min；ESI-MS 437 $[M+H]^+$ 。

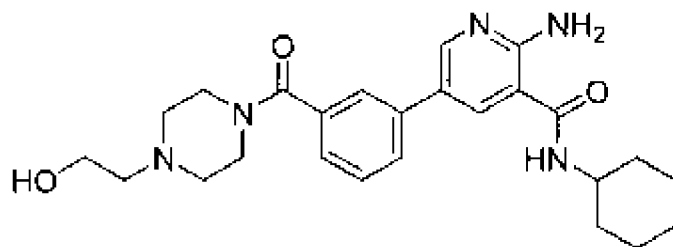
中間體87a：(R)-6-甲基-2-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮

以類似於(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(中間體46a)之方式來製備標題化合物，只是使用3-甲基-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體87b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)。ESI-MS 345 $[M+H]^+$ 。

中間體87b：3-甲基-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛

以類似於2-氟-4-(6-甲基-4,8-二側氧基-1,3,6,2-二氧氮雜硼雜環辛烷-2-基)苯甲醛(中間體46b)之方式來製備標題化合物，只是使用(4-甲醯基-2-甲基苯基)酮酸代替(3-氟-4-甲醯基苯基)酮酸。ESI-MS 568 $[2M+H_2O+H]^+$ 。

實例88：2-胺基-N-環己基-5-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-羰基)苯基)菸鹼醯胺



以類似於2-胺基-N-環己基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)苯基)菸鹼醯胺(實例43)之方式來製備標題化合物，只是使用3-(4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-羰基)苯基酮酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙基)六氫吡啶。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.44 (t, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m,

2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H) 。 (HPLC-MS) t_R 1.31 min ; APCI-MS 452 $[M+H]^+$ 。

生物化學分析(實例89及90)

對於所有生物化學分析而言，將人類重組蛋白表現於桿狀病毒轉染之昆蟲細胞中並自其純化。構築體包括 GS 結構域及野生型 ALK2 (aa172-499)、ALK2 FOP 突變體 (aa172-499 R206H)、ALK3 (aa198-525)、ALK5 (aa162-503)及 ALK6 (aa168-495)之激酶結構域。

實例89：使用生物化學自身磷酸化分析(基於發光之 ADPGlo 激酶活性分析) - 「ADPGlo 分析」之活體外酶抑制

針對野生型 ALK2 (aa172-499)及 ALK3 (aa198-525)設置使用 ADP-Glo™激酶分析(Promega, V9101)量測自身磷酸化之激酶選擇性組。

在384孔、低體積微量滴定分析板中以6ul 之最終反應體積實施分析。藉由將10nM 每一激酶在32℃下於50mM pH 7.5 Hepes、0.02% Tween 20、0.02% BSA、1mM DTT、10 μ m Na_3VO_4 、10mM β -甘油磷酸酯、1mM $MgCl_2$ 、12mM $MnCl_2$ 及15 μ m ATP 在存在或不存在稀釋於DMSO 中之化合物下培育60min 來生成劑量-反應曲線。所生成 ADP 之量係激酶活性之量度且使用 ADP-Glo™激酶分析(Promega)根據製造商說明書進行量化。藉由添加3 ul ADP-Glo™試劑且在32℃下培育60min 來將ADP 轉化成 ATP。隨後藉由添加6ul 螢光素酶分析試劑(激酶檢測緩衝液+激酶檢測受質(Promega))且在32℃下進一步培育60min 來將ATP轉化成生物發光信號。為量測發光，使用 PHERAstar™ Multilabel 讀數儀且量測間

隔時間為0.1秒(用於在230 nm 至750 nm 波長範圍中量測發光之光學模組)。發光信號與激酶活性正相關。

具體活性展示於下表中。

實例	ALK2 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	實例	ALK2 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
1	0.005	0.310	26	0.018	1.700
2	0.012	1.767	27	0.010	1.300
3	0.012	1.050	28	0.011	0.530
4	0.005	0.830	29	0.022	2.500
5	0.007	1.100	30	0.007	0.500
6	0.018	0.940	31	0.013	1.200
7	0.012	0.875	32	0.022	12.700
8	0.013	1.900	33	0.010	2.400
9	0.011	1.600	34	0.018	0.914
10	0.011	1.400	35	0.017	0.903
11	0.009	1.100	36	0.016	1.450
12	0.014	3.100	37	0.008	0.960
13	0.008	1.400	38	0.007	1.300
14	0.018	4.100	39	0.013	0.830
15	0.029	0.967	40	0.032	0.995
16	0.012	1.400	41	0.019	1.800
17	0.012	2.000	42	0.026	1.300
18	0.014	2.300	43	0.031	2.350
19	0.012	1.800	44	0.018	0.430
20	0.007	1.350	45	0.020	1.600
21	0.006	0.260	46	0.024	14.600
22	0.009	1.500	47	0.021	1.300
23	0.009	1.600	48	0.008	0.970
24	0.011	6.475	49	0.027	1.600
25	0.009	1.300	50	0.011	2.400

實例	ALK2 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
51	0.016	0.780
52	0.067	2.800
53	0.013	1.200
54	0.011	0.920
55	0.022	2.440
56	0.028	9.900
57	0.038	1.185
58	0.025	3.725
59	0.024	2.700
60	0.011	0.990
61	0.043	2.100
62	0.024	4.500
63	0.091	1.800
64	0.110	2.200
65	0.082	2.400
66	0.015	1.200
67	0.022	1.900
68	0.034	8.000
69	0.041	3.100

實例	ALK2 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
70	0.020	2.850
71	0.022	2.900
72	0.046	9.900
73	0.075	1.900
74	0.064	13.200
75	0.011	1.800
76	0.034	3.200
77	0.028	3.300
78	0.037	8.300
79	0.086	6.500
80	0.058	1.800
81	0.150	15.100
82	0.082	9.500
83	0.100	15.100
84	2.400	21.900
85	0.190	15.100
86	0.110	8.200
87	0.880	15.100
88	0.990	22.800

實例90：使用生物化學肽磷酸化分析-「Caliper 分析」之活體外酶抑制

針對野生型 ALK2 (aa172-499)、ALK2 FOP 突變體(aa172-499 R206H)、ALK1 (aa166-493)、ALK5 (aa162-503)及 ALK6 (aa168-495)設置量測受質肽磷酸化之激酶選擇性組。用於所闡述分析之技術係基於受質及產物在電場中之分離及量化。在激酶反應過程中，肽受質由激酶磷酸化。磷酸酯殘基之轉移亦使得引入兩個額外負電荷且由此與未磷酸化肽改

變磷酸肽之淨電荷。因該電荷差異，磷酸化及未磷酸化肽以不同速度在電場中遷移。

在所應用方法中，此分離發生於含有複合物毛細管系統且用於同時分析12種試樣(「12道晶片」， Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA)之晶片內側。為容許在毛細管系統中檢測及量化肽，肽攜載螢光標記(螢光黃)。使用此標記，可藉由螢光強度經由雷射儀器及檢測系統(LC3000, Caliper Life Sciences)來量化肽。

在384孔、低體積微量滴定分析板中以9ul 之最終反應體積實施分析。藉由將10nM 每一激酶以及2 μm 螢光標記受質肽5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-amid (於 DMSO 中之10mM 儲備溶液)在30℃下於50mM pH 7.5 Hepes、0.02% Tween 20、0.02% BSA、1mM DTT、10μm Na₃VO₄、10mM β-甘油磷酸酯、1mM MgCl₂、12mM MnCl₂ (ALK1及 ALK6 7mM)及15μm ATP 中在存在或不存在稀釋於 DMSO 中之化合物下培育60min 來生成劑量-反應曲線。

藉由添加15ul 終止緩衝液(100 mM pH 7.5 HEPES、5% DMSO、0.1% Caliper 塗覆試劑、10 mM EDTA 及0.015% Brij35)來終止激酶反應。

將終止激酶反應之板轉移至 Caliper LC3000 工作臺(Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA)中進行讀取。使用受質峰高度 s 及產物峰高度 p 來計算磷酸化肽之相對量 r： $r = p/(p+s)$ 。

具體活性展示於下表中。

實例	ALK2 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [μmol.l ⁻¹])
1	0.009	0.008	0.075	0.560	0.740
2	0.011	0.011	0.093	2.167	2.500
3	0.011	0.015	0.136	2.133	1.733
4	0.013	0.007	0.175	2.450	1.850
5	0.010	0.011	0.081	2.200	2.500
6	0.015	0.028	0.220	10.000	5.200
7	0.012	0.008	0.195	5.450	2.400
8	0.012	0.022	0.220	4.000	5.000
9	0.011	0.014	0.127	3.133	3.133
10	0.011	0.013	0.089	2.600	2.500
11	0.012	0.012	0.150	2.400	3.900
12	0.012	0.021	0.160	1.900	2.400
13	0.013	0.016	0.140	3.100	3.000
14	0.016	0.030	0.710	10.000	10.000
15	0.020	0.029	0.370	3.767	2.233
16	0.015	0.018	0.240	9.900	5.000
17	0.014	0.014	0.110	1.600	2.400
18	0.015	0.025	0.200	2.700	2.100
19	0.018	0.014	0.105	1.850	2.250
20	0.017	0.011	0.130	3.800	3.950
21	0.019	0.010	0.055	0.900	1.000
22	0.016	0.014	0.250	2.500	3.200
23	0.018	0.019	0.250	2.700	2.400
24	0.016	0.021	0.543	6.800	7.300
25	0.018	0.011	0.130	1.400	3.000
26	0.018	0.024	0.230	4.300	2.500
27	0.018	0.014	0.135	1.300	1.600
28	0.018	0.017	0.250	9.400	3.300
29	0.020	0.039	0.280	4.000	4.000

30	0.022	0.014	0.210	4.000	2.800
31	0.020	0.017	0.230	3.500	4.500
32	0.020	0.027	0.743	3.200	3.300
33	0.020	0.014	0.220	1.800	2.000
34	0.023	0.021	0.323	6.280	3.300
35	0.021	0.018	0.283	5.725	4.500
36	0.023	0.024	0.295	10.000	7.200
37	0.027	0.008	0.100	1.100	1.700
38	0.028	0.007	0.160	1.500	2.600
39	0.024	0.019	0.190	1.600	2.000
40	0.029	0.049	0.410	3.900	2.850
41	0.023	0.027	0.310	6.700	6.900
42	0.029	0.036	0.540	4.767	4.100
43	0.025	0.026	0.765	3.500	11.050
44	0.024	0.025	0.170	3.200	2.000
45	0.025	0.027	0.750	2.700	4.800
46	0.025	0.029	1.200	10.000	10.000
47	0.025	0.027	0.290	4.700	3.500
48	0.034	0.011	0.120	5.300	4.400
49	0.027	0.033	0.590	3.400	8.800
50	0.037	0.014	0.500	6.400	5.100
51	0.031	0.018	0.120	1.400	1.700
52	0.031	0.056	0.970	8.600	20.200
53	0.032	0.020	0.190	2.000	2.500
54	0.033	0.018	0.140	5.300	3.500
55	0.030	0.033	0.627	5.033	2.900
56	0.030	0.038	0.930	5.800	10.000
57	0.035	0.051	0.485	4.400	3.200
58	0.032	0.032	0.663	7.550	8.400
59	0.033	0.038	0.770	9.100	7.700
60	0.042	0.019	0.170	6.300	6.300
61	0.035	0.046	0.940	7.200	20.200

62	0.036	0.043	0.840	8.800	10.000
63	0.057	0.140	0.940	6.700	3.500
64	0.063	0.160	1.000	7.500	3.800
65	0.044	0.034	0.580	1.700	10.000
66	0.056	0.026	0.190	10.000	6.200
67	0.050	0.034	0.180	10.000	8.700
68	0.049	0.067	2.500	10.000	10.000
69	0.052	0.042	1.100	5.200	9.000
70	0.068	0.037	0.305	9.400	8.750
71	0.065	0.032	0.490	3.000	5.800
72	0.061	0.068	2.950	10.000	10.000
73	0.061	0.091	0.640	6.900	4.000
74	0.070	0.092	2.500	10.000	10.000
75	0.140	0.018	0.210	4.600	7.700
76	0.079	0.055	0.370	9.400	8.400
77	0.080	0.059	0.320	10.000	8.600
78	0.109	0.043	0.310	7.800	10.000
79	0.087	0.053	0.890	4.100	10.000
80	0.087	0.087	0.680	6.600	4.600
81	0.110	0.150	3.000	10.000	10.000
82	0.117	0.091	1.600	10.000	10.000
83	0.145	0.180	5.600	10.000	10.000
84	0.350	1.800	20.200	20.200	20.200
85	0.170	0.210	9.800	10.000	10.000
86	0.205	0.190	2.300	10.000	10.000
87	0.630	0.900	10.000	10.000	10.000
88	0.810	0.950	20.200	20.200	20.200

實例91：BMP 信號傳導報告基因分析

經由慢病毒轉導來生成使用由來自融合至螢光素酶報告基因之 Id1 啟動子之 BMP 反應元件(BRE)組成之報告基因質體穩定轉染的人類肝肝細

胞癌瘤細胞系(HuH7)。

將細胞在37℃、5%CO₂下維持於 DMEM (GIBCO 41965號，含有高葡萄糖加上 L-麩醯胺酸)、10% FCS (Amimed 2-01F10-I 號)、1% Pen/Strp (Amimed 4-01F00號)及5ug/ml 灰瘟素(Blastidicin) (InvivoGen ant-bl-1號)。在使用無菌蓋之384孔平底聚苯乙烯微量滴定板中實施分析(細胞培養物處理)。在分析之前，經由無灰瘟素培養基及無 FCS 培養基中之培養基交換來使細胞饑餓 16h。在分析之前，使用胰蛋白酶/EDTA 自原料燒瓶剝離細胞且計數。製備於不含灰瘟素及 FCS 之相同培養基中之細胞懸浮液。將總體積為40ul 之 2×10^4 個細胞添加至板中已含每一化合物於 DMSO (最終 DMSO 濃度為0.5%)中之連續稀釋液之每一孔中。將細胞及化合物在37℃、5%CO₂下培育1h，然後使用5ul/孔重組 BMP6 (R&D Systems 507-BP/CF 號)在100ng/ml 之最終濃度下進行刺激。將分析板在37℃、5%CO₂下再培育5小時，然後量測螢光素酶濃度。

使用 Steady-Glo®螢光素酶分析系統 (Promega E2520號)量化所表現螢光素酶之量。將5ul Steady-Glo®試劑添加至每一孔中，經由劇烈振盪板來混合試樣，然後在 PHERAstar™ Multilabel 讀數儀中量測發光1秒/孔(用於在230 nm 至750 nm 波長範圍中量測發光之光學模組)。

本發明化合物之其他具體活性闡述於下表中。

實例	MSD BMP RGA IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]		
1	0.076	32	0.093
2	0.021	33	0.026
3	0.062	34	0.049
4	0.108	35	0.073
5	0.120	36	0.043
6	0.870	37	0.037
7	0.051	38	0.058
8	0.069	39	0.078
9	0.043	40	0.075
10	0.061	41	0.158
11	0.051	42	0.235
12	0.125	43	0.130
13	0.078	44	0.365
14	0.205	45	0.365
15	0.074	46	0.120
16	0.079	47	0.130
17	0.150	48	0.360
18	2.000	49	0.790
19	0.021	50	0.825
20	0.040	51	0.064
21	0.035	52	0.340
22	0.041	53	0.050
23	0.023	54	0.395
24	0.081	55	0.543
25	0.035	56	0.285
26	0.110	57	0.144
27	0.059	58	0.143
28	0.017	59	0.405
29	0.685	60	0.084
30	0.068	61	2.300
31	0.115	62	0.134
		63	0.390

64	0.380	77	1.300
65	0.415	78	0.220
66	0.910	79	2.700
67	1.165	80	0.058
68	0.950	81	1.250
69	1.105	82	0.056
70	0.513	83	0.360
71	0.086	84	9.500
72	0.190	85	0.860
73	0.130	86	1.080
74	0.550	87	3.550
75	0.330	88	9.300
76	2.300		

實例92：幼小 FOP (進行性骨化性纖維發育不良)小鼠模型之活體內效能

heterozygous 在小鼠中引起 BMP I 型受體 *Alk2* R206H 突變體之 FOP 之廣泛雜合表現會產生產期致死(Chakkalakal 等人，2012)。

為研究 *Alk2(R206H)*在作為臨床前小鼠 FOP 模型之幼年有機體中之出生後作用，需要在突變外顯子上游插入敲入 stop 盒(此致使突變等位基因表現 Cre-重組酶依賴性)之可誘導 *Alk2(R206H)*突變小鼠(Prof. D. Goldhamer, UConn, ASBMR 摘要，2013)。使其與 *Rosa26-CreERt2*小鼠雜交，從而容許在時間及空間上定義 *Alk2(R206H)*之雜合表現。

此處，將廣泛可誘導 *Alk2(R206H)*雜合小鼠與他莫昔芬(tamoxifen, tam)可誘導 CreER-loxP 技術一起使用。在將他莫昔芬投與1週齡雄性及雌性 *Alk2(R206H) ; Rosa26-CreERt2*小鼠後，達成 *Alk2(R206H)*表現之成功誘導。

經由深層肌肉損傷藉由局部肌內(im.)注射心臟毒素(CTX)且同時經

肌內注射腺病毒以生成 *Alk2(R206H)* 依賴性局部 FOP 突然發作來誘導 FOP 突然發作。CTX 經由抑制血漿膜中之 Ca/Mg-ATPase 且誘導鈣自肌質網釋放來誘導骨架肌肉中之損傷。

在開始實驗時及此後之每天，量測1週齡雄性及雌性 *Alk2(R206H)* ; *Rosa26-CreERt2* 之體重。自1週齡開始每天一次經皮下(sc.)使用20mg/kg 他莫昔芬(他莫昔芬游離鹼(Sigma T5648)，溶於10%無水乙醇、90%向日葵油(Sigma S5007)中，8 mg/ml)將所有幼崽治療10天。

在注射他莫昔芬第3天，藉由將100ul 腺病毒+ 心臟毒素(CTX)單一肌內注射至右後腿之腓腸肌中(注意不能注射於任何血管中且骨與針不能接觸)來使所有幼崽受到局部肌肉損傷。為此，將90ul 腺病毒(Ad-GFP-2A-iCre 目錄號1772, Vector Biolabs；效價： 1×10^{10} PFU(噬菌斑形成單位)/mL)與10μl 100μm 心臟毒素儲備溶液(自心臟毒素目錄號 L8102，Latoxan 或心臟毒素目錄號 C9759, Sigma 使用無菌鹽水製得)混合。藉由低劑量異氟醚吸入來將動物麻醉，擦洗右後腿且使用 betaseptic 將皮膚消毒，然後使用胰島素注射器緩慢且小心地進行肌內注射。

在肌肉損傷後3天使用2、5、10及25 mg/kg 化合物 A (實例34化合物)或相應媒劑開始對 *Alk2(R206H)* 雜合小鼠每天兩次進行治療性口服治療並持續6週。在所有小鼠中施加 Ad/CTX 之後2週開始每兩週藉由全身及後腿射線攝影術(Faxitron 器件)及活體內微電腦化斷層攝影術(μCT)成像來評價異位性骨化。

在驗屍時，收集右後腿用於離體微-CT 成像以測定完全 HO 程度。將帶有肌肉之整個右後腿儘可能快地解剖且轉移至4℃下70%乙醇中。在24 h 之後，將試樣轉移至新鮮70%乙醇中以使用來自 Scanco Medical 之

μ CT40器件進行高解析度 μ CT 成像(立體圖元大小：16 μ m，積分時間：250 ms，中等解析度，55 E(kVp)，145 μ A，模式：錐形光束連續旋轉，臨限值：275，高斯濾波(Gauss-Filter)： σ 0.7，Support 1)。測定後腿中之異位骨之總骨體積(mm³)。結果展示於圖1中。該圖展示，化合物 A (實例34化合物)離體阻抑右後腿骨體積。

為探究在開始該過程之後化合物 A (實例34化合物)對異位性骨化進展之效應，向 *Alk2(R206H)* 雜合小鼠以類似方式注射100ul 腺病毒+ 心臟毒素(CTX)，但容許異位骨發育2.5週。在2週之後證實 HO 形成時，基於 HO 存在、基因背景及性別來隨機化幼崽。在損傷後2.5週使用媒劑或10 mg/kg 化合物 A 每天兩次開始治療並持續6週。在所有小鼠中施加 Ad/CTX 之後2週開始每兩週藉由全身及後腿射線攝影術(Faxitron 器件)及活體內微電腦化斷層攝影術(μ CT)成像來評價異位性骨化。

在驗屍時，收集右後腿用於離體微-CT 成像以測定完全 HO 程度。將帶有肌肉之整個右後腿儘可能快地解剖且轉移至4℃下70%乙醇中。在24 h 之後，將試樣轉移至新鮮70%乙醇中以使用來自 Scanco Medical 之 μ CT40器件進行高解析度 μ CT 成像(立體圖元大小：16 μ m，積分時間：250 ms，中等解析度，55 E(kVp)，145 μ A，模式：錐形光束連續旋轉，臨限值：275，高斯濾波： σ 0.7，Support 1)。測定後腿中之異位骨之總骨體積(mm³)。結果展示於圖2中。結果展示，化合物 A (實例34化合物)離體預防右後腿骨體積之進展。

圖1及2中所展示之結果展示，本發明化合物(化合物 A)在肌肉損傷之後早期投用時會抑異位性骨化，且在異位性骨化已開始之後投用時會預防 ALK2(R206H)小鼠幼崽中之異位性骨化之進一步進展。

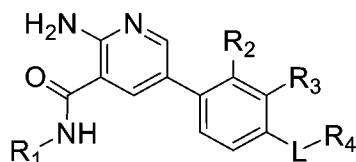
實例93：大鼠中之跟腱中點肌腱切斷術誘導之異位性骨化

為測試本發明化合物是否能夠預防軟組織之創傷誘導之異位性骨化(HO)，可使用單側跟腱中點肌腱切斷術之大鼠模型中之治療效能(Rooney 等人，Matrix 12: 274-281, 1992)。為此，使用無菌解剖刀(刮刀數量11)在異氟醚吸入麻醉下完全橫切 8週齡雌性 Wistar 大鼠(體重介於190-265 g 之間)之左跟腱，同時藉由每10-12 h 經皮下施加0.03 mg/kg 丙諾啡(buprenorphine) 48小時來進行止痛治療。自手術當天開始給予本發明化合物(10 mg/kg，每天一次)或媒劑(羧甲基纖維素鈉:水:Tween 80，0.5:99:0.5)之預防性口服治療並持續10週(n = 11-12隻大鼠/組)。將大鼠在手術後個別地飼養3-4天且然後以每籠兩隻動物之組在25℃下使用12:12 h 明-暗迴圈飼養且飼餵含有 18.2%蛋白質及3.0%脂肪以及15.8 MJ/kg 能量含量之標準齧齒類動物飲食(3890, Provimi Kliba SA)，並隨意提供食物及水。藉由在肌腱切斷術後4及10週獲取已手術遠端腿(Faxitron LX-60系統)之放射照片來縱向評價治療效能。藉由微電腦化斷層攝影術(微-CT)在異氟醚吸入麻醉下(vivaCT40儀器，Scanco Medical AG；17.5 μm 解析度)於手術後6及9週來活體內量化異位骨體積。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物的方法：



(I) ,

其中

R^1 係 C_3 - C_7 環烷基，該 C_3 - C_7 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基、鹵素、及 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；或橋接 C_5 - C_{10} 環烷基，該橋接 C_5 - C_{10} 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基及羥基 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；

L 係鍵、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 為1、2或3；

R_2 及 R_3 獨立地選自 H 、鹵素及 C_1 - C_3 烷基；

R_4 係含 N 雜環非芳香族環，該含 N 雜環非芳香族環未經取代或包括一或多個選自 N 、 O 或 S 之額外雜原子，其中該環為未經取代或經 R_7 取代一次或一次以上；

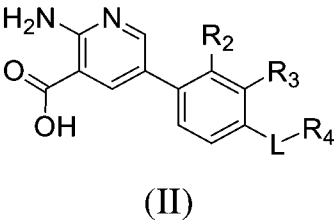
R_7 獨立地選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、及 $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_8$ ；

m 為0、1、2或3；且

R₈係選自包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之4-、5-或6員飽和或不飽和非芳香族雜環，該環為未經取代或經獨立地選自側氧基、SO₂C₁-C₃烷基及鹵代 C₁-C₃烷基之取代基取代一次或一次以上；及 C₃-C₆環烷基，該 C₃-C₆環烷基未經取代或經鹵基取代一次或一次以上；

其包括以下步驟：

a) 使式(II)化合物：



其中

L 係鍵、(CH₂)_n、-CH(CH₃)-、-O-(CH₂)_n-、-C(O)-或-C(O)-NH-(CH₂)_n-；

n 為1、2或3；

R₂及 R₃獨立地選自 H、鹵素及 C₁-C₃烷基；

R₄係含 N 雜環非芳香族環，該含 N 雜環非芳香族環未經取代或包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中該環為未經取代或經 R₇取代一次或一次以上；

R₇獨立地選自 C₁-C₃烷基、羥基 C₁-C₃烷基、鹵代 C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基 C₁-C₃烷基、鹵代 C₁-C₃烷氧基 C₁-C₃烷基、C₂-C₄炔基、氰基 C₁-C₃烷基、及(CH₂)_m-R₈；

m 為0、1、2或3；且

R₈係選自

包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之 4-、5-或 6 員飽和或不飽和非芳香族雜環，該環為未經取代或經獨立地選自側氧基、 $\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及鹵代 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基之取代基取代一次或一次以上；及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，該 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基未經取代或經鹵基取代一次或一次以上；

與式 $\text{R}_1\text{-NH}_2$ 化合物偶合，

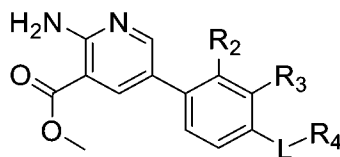
其中 R^1 係 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基，該 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基、鹵素、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基之取代基取代一次或一次以上；或橋接 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 環烷基，該橋接 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基及羥基 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基之取代基取代一次或一次以上；

以得到式(I)化合物；及

- b) 回收式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該方法進一步包括製備式(II)化合物，其包括使用鹼處理式(III)化合物：



(III)

其中

L 係鍵、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 為 1、2 或 3；

R₂ 及 R₃ 獨立地選自 H、鹵素及 C₁-C₃ 烷基；

R₄ 係含 N 雜環非芳香族環，該含 N 雜環非芳香族環未經取代或包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中該環為未經取代或經 R₇ 取代一次或一次以上；

R₇ 獨立地選自 C₁-C₃ 烷基、羥基 C₁-C₃ 烷基、鹵代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₃ 烷基、鹵代 C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₃ 烷基、C₂-C₄ 炔基、氰基 C₁-C₃ 烷基、及 (CH₂)_m-R₈；

m 為 0、1、2 或 3；且

R₈ 係選自

包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之 4-、5- 或 6 員飽和或不飽和及非芳香族雜環，該環為未經取代或經獨立地選自側氧基、SO₂C₁-C₃ 烷基及鹵代 C₁-C₃ 烷基之取代基取代一次或一次以上；及

C₃-C₆ 環烷基，該 C₃-C₆ 環烷基未經取代或經鹵基取代一次或一次以上；

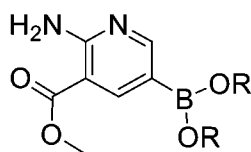
以形成式(II)化合物。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該鹼為氫氧化鋰或氫氧化鈉。

【請求項4】

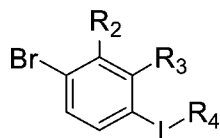
如請求項2或3之方法，其中該方法進一步包括製備式(III)化合物，其包括使式(IV)化合物：



(IV)

其中各個 R 獨立地係氫或頻哪醇；

與式(V)化合物偶合：



(V)

其中

L 係鍵、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$
 $(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 為 1、2 或 3；

R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素及 C_1 - C_3 烷基；

R_4 係含 N 雜環非芳香族環，該含 N 雜環非芳香族環未經取代或包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中該環為未經取代或經 R_7 取代一次或一次以上；

R_7 獨立地選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、及 $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_8$ ；

m 為 0、1、2 或 3；且

R_8 係選自

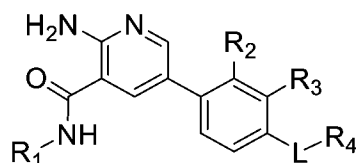
包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之 4-、5- 或 6 員飽和或不飽和及非芳香族雜環，該環為未經取代或經獨立地選自側氧基、 SO_2C_1 - C_3 烷基及鹵代 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；及

C_3 - C_6 環烷基，該 C_3 - C_6 環烷基未經取代或經鹵基取代一次或一次以上；

以形成式(III)化合物。

【請求項5】

一種用於製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物的方法：



(I)，

其中

R^1 係 C_3 - C_7 環烷基，該 C_3 - C_7 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基、鹵素、及 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；或橋接 C_5 - C_{10} 環烷基，該橋接 C_5 - C_{10} 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基及羥基 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；

L 係 鍵、 $(CH_2)_n$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ；

n 為 1、2 或 3；

R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素或 C_1 - C_3 烷基；

R_4 係含 N 雜環非芳香族環，該含 N 雜環非芳香族環未經取代或包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子，其中該環為未經取代或經 R_7 取代一次或一次以上；

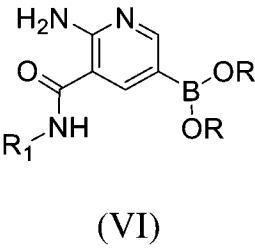
R_7 獨立地選自 C_1 - C_3 烷基、羥基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、鹵代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、及 $(CH_2)_m-R_8$ ；

m 為 0、1、2 或 3；且

R₈係選自包括一或多個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之4-、5-或6員飽和或不飽和非芳香族雜環，該環為未經取代或經獨立地選自側氧基、SO₂C₁-C₃烷基及鹵代 C₁-C₃烷基之取代基取代一次或一次以上；及 C₃-C₆環烷基，該 C₃-C₆環烷基未經取代或經鹵基取代一次或一次以上；

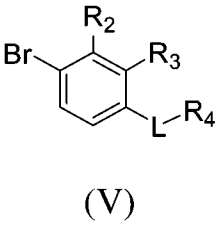
其包括以下步驟：

a) 使式(VI)化合物：



其中 R 係氫或頻哪醇(pinacole)；

與式(V)化合物偶合：

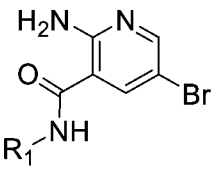


以得到式(I)化合物；及

b) 回收式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該方法進一步包括製備式(VI)化合物，其包括使式(VII)化合物：



(VII)

其中

R^1 係 C_3 - C_7 環烷基，該 C_3 - C_7 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基、鹵素、及 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；或橋接 C_5 - C_{10} 環烷基，該橋接 C_5 - C_{10} 環烷基未經取代或經獨立地選自羥基及羥基 C_1 - C_3 烷基之取代基取代一次或一次以上；

與 $B(OR)_2$ 偶合，其中 R 係氫或頻哪醇；

以形成式(VI)化合物。

【請求項7】

如請求項1、2、3、5或6中任一項之方法，其中該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物係2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物。

【請求項8】

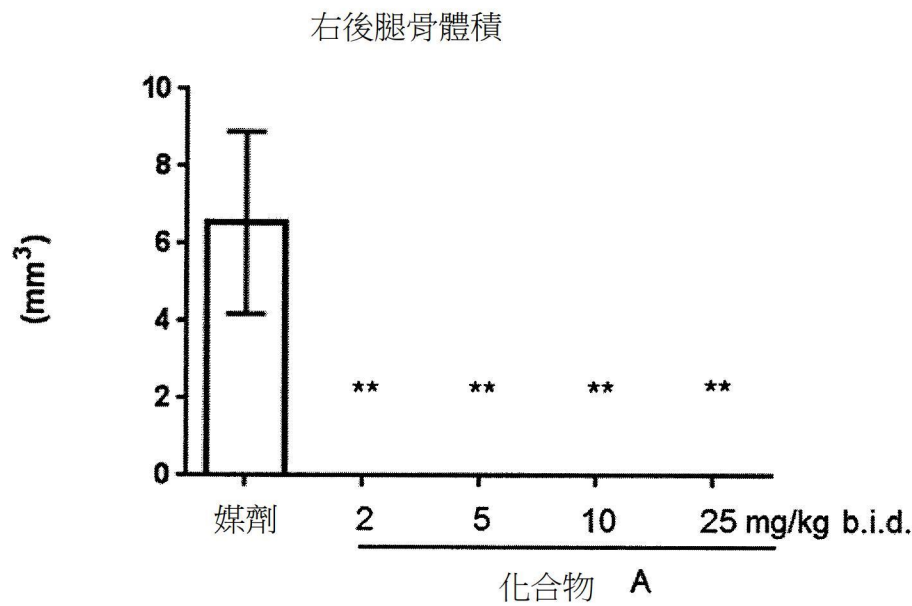
如請求項1、2、3、5或6中任一項之方法，其中該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物係2-胺基-N-(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物。

【請求項9】

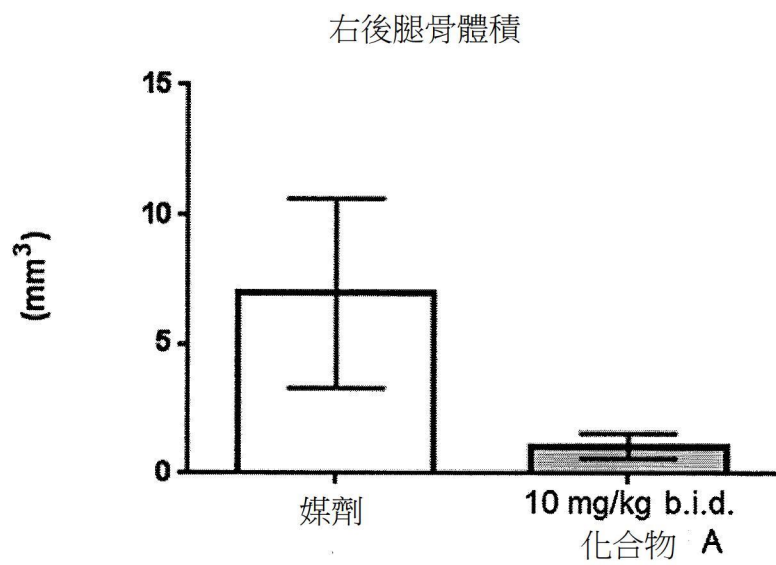
如請求項1、2、3、5或6中任一項之方法，其中該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體或水合物係2-胺基-N-

(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-基)苯基)菸鹼鹽胺富馬酸鹽。

【發明圖式】



【圖 1】



【圖2】