



(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 I865525 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：109115406

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/08 美國

62/845,119

2019/08/08 美國

62/884,588

(71)申請人：美商維瑪蘭生物科學公司 (美國) VIMALAN BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：莫漢 瑞萊 MOHAN, RAJU (US)；耐斯 約翰 NUSS, JOHN (US)；海瑞斯 傑

森 HARRIS, JASON (US)；袁 昇東 YUAN, SHENDONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/048082A1

WO 2011/134831A1

WO 2012/143320A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 161 頁

(54)名稱

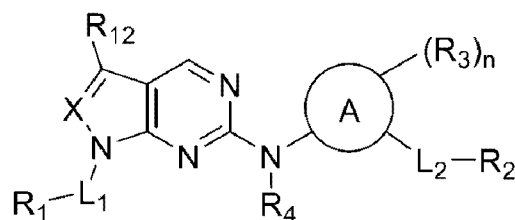
JAK 抑制劑

(57)摘要

本文闡述傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)抑制劑及利用 JAK 抑制劑治療疾病、病症或病況之方法。本文亦闡述含有該等化合物之醫藥組合物。

Described herein are Janus kinase (JAK) inhibitors and methods of utilizing JAK inhibitors in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

特徵化學式：



式(I')



I865525

【發明摘要】

【中文發明名稱】

JAK抑制劑

【英文發明名稱】

JAK INHIBITORS

【中文】

本文闡述傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)抑制劑及利用JAK抑制劑治療疾病、病症或病況之方法。本文亦闡述含有該等化合物之醫藥組合物。

【英文】

Described herein are Janus kinase (JAK) inhibitors and methods of utilizing JAK inhibitors in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

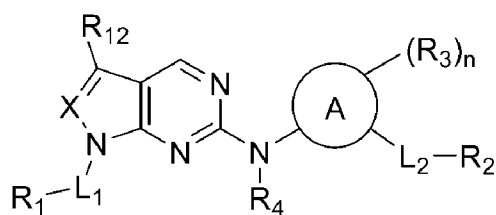
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I')

【發明說明書】

【中文發明名稱】

JAK抑制劑

【英文發明名稱】

JAK INHIBITORS

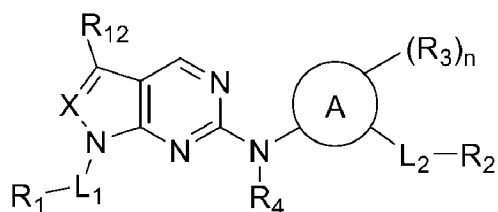
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)係經由JAK-STAT路徑轉導細胞介素介導之信號之細胞內非受體酪胺酸激酶的家族。四個JAK家族成員係傑納斯激酶1 (JAK1)、傑納斯激酶2 (JAK2)、傑納斯激酶3 (JAK3)及酪胺酸激酶2 (TYK2)，且已顯示係細胞介素介導之效應的關鍵組分。JAK在細胞介素信號傳導中之重要功能涉及JAK抑制劑作為用於各種疾病(包括自體免疫及發炎性疾病)之潛在治療劑。

【發明內容】

【0002】 在一個態樣中，本文提供式(I')化合物：



式(I')；

其中：

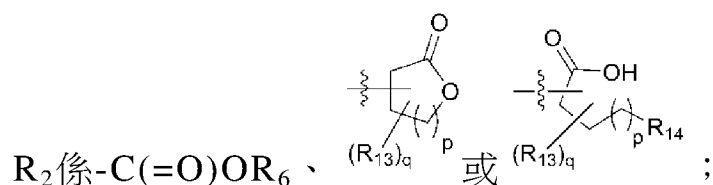
 係苯基或C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)或N；

L₁係C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

L_2 係鍵、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

R_1 係 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代；



每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

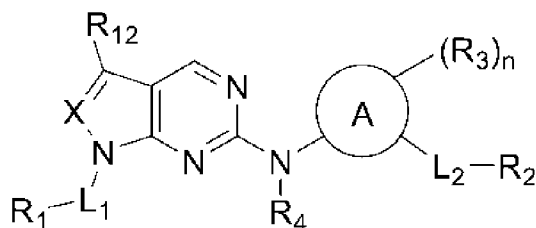
n係0、1、2或3；

p係0、1或2；且

q係0、1或2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0003】 在另一態樣中，本文提供式(I)化合物：



式(I)；

其中：

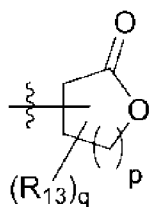
$\textcircled{A}$ 係苯基或 C_2 - C_9 雜芳基環；

X係C(R_{11})或N；

L_1 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

L_2 係鍵、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

R_1 係 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代；



R_2 係-C(=O)OR₆或

每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₄係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

每一R₅獨立地選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₆係氫、視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基、視情況經1或2個Y取代之C₃-C₆環烷基、視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基或視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基；

每一Y獨立地選自-CN、-OR₉、-SR₉及-N(R₁₀)₂；

每一R₇獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基及C₁-C₆雜烷基；

每一R₈獨立地選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

每一R₉獨立地選自氫及C₁-C₆烷基；

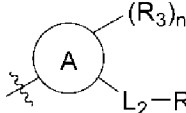
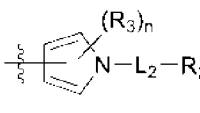
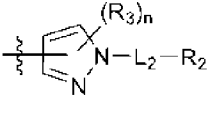
每一R₁₀獨立地選自氫及C₁-C₆烷基；

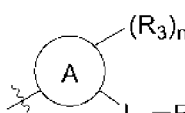
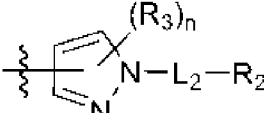
R₁₁係氫或視情況經1、2或3個R₅取代之C₁-C₆烷基；

R₁₂係氫、鹵素或C₁-C₆烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；
 n 係0、1、2或3；
 p 係0、1或2；且
 q 係0、1或2；
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0004】 在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係苯基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 C_2 - C_9 雜芳基環。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  選自吡唑基、吡咯基及咪唑基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

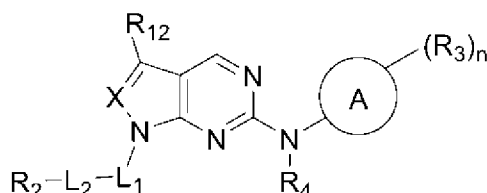
其中  選自  及  。

在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係  。

在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係鍵。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係 C_3 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_3 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代且 C_2 - C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_9 烷基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

【0005】 在一些實施例中係式(II')化合物：



式(II')；

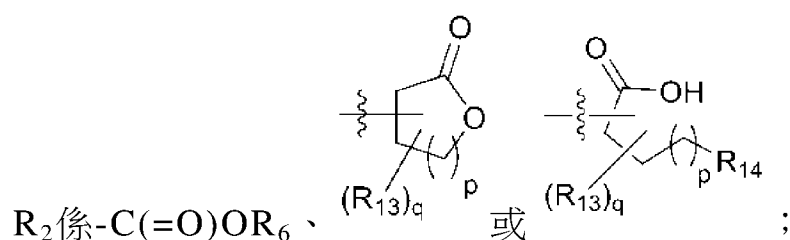
其中：

$\textcircled{A}$ 係 C_2 - C_9 雜芳基環；

X係C(R_{11})或N；

L_1 係鍵或 C_1 - C_6 烷基；

L_2 係 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_9 雜芳基或 $-C(H)(\text{苯基})-$ ；



每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R₁₁係氫或視情況經1、2或3個R₅取代之C₁-C₆烷基；

R₁₂係氫、鹵素或C₁-C₆烷基；

R₁₃係C₁-C₆烷基；

R₁₄係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

R₁₅係氫或C₁-C₆烷基；

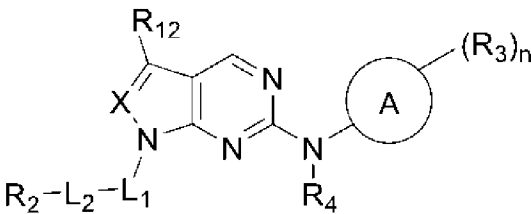
n係0、1、2或3；

p係0、1或2；且

q係0、1或2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0006】 在一些實施例中係式(II)化合物：



式(II)；

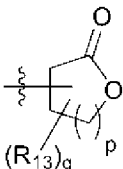
其中：

(A)係C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)或N；

L₁係鍵或C₁-C₆烷基；

L₂係C₁-C₆烷基、C₂-C₉雜芳基或-C(H)(苯基)-；



R₂係-C(=O)OR₆或

每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-

$C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

n 係0、1、2或3；

p 係0、1或2；且

q 係0、1或2；

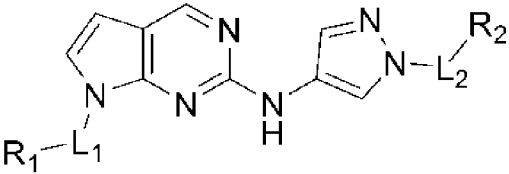
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0007】 在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基或三嗪基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係吡唑基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係C₁-C₆烷基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係-C(H)(苯基)-。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係C₂-C₉雜芳基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係鍵。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆烷基。

【0008】 在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係氫。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係C₁-C₆烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係氫。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係鹵素。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係C₁-C₆烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在

一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₃選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-OR₇及-N(R₇)₂。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中每一R₇獨立地選自氫及C₁-C₆烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₃係C₁-C₆烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(R₁₁)。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(H)。在一些實施例中係式(I')、(I)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

【0009】 在另一態樣中，本文提供式(Ia')化合物：



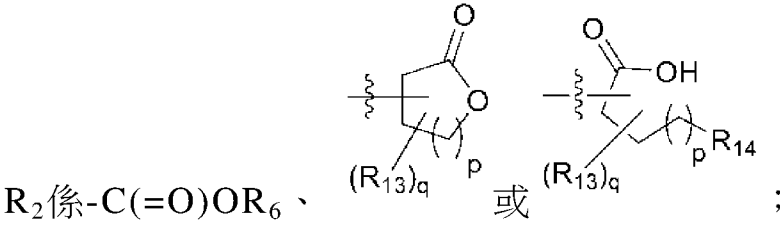
式(Ia')；

其中：

L₁係鍵或C₁-C₆烷基；

L₂係C₁-C₆烷基；

R₁係C₁-C₉烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₉烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₅取代；



每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；且

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 或 $-C(=O)OR_{15}$ ；

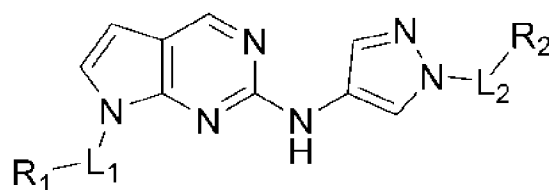
R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

p係0、1或2；且

q係0、1或2

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0010】 在另一態樣中，本文提供式(Ia)化合物：



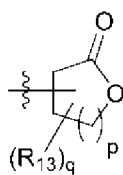
式(Ia)；

其中：

L_1 係鍵或 C_1-C_6 烷基；

L_2 係 C_1-C_6 烷基；

R_1 係 C_1-C_9 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基或 C_2-C_9 雜芳基，其中 C_1-C_9 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基或 C_2-C_9 雜芳基視情況經 1、2 或 3 個 R_5 取代；



R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 或

每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經 1 或 2 個 Y 取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經 1 或 2 個 Y 取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 C_2-C_9 雜環烷基或視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基- C_2-C_9 雜環烷基；

每一 Y 獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 鹵代烷基及 C_1-C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_6 環烷基及 C_2-C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1-C_6 烷基；且

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1-C_6 烷基；

p 係 0、1 或 2；且

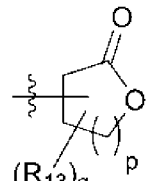
q係0、1或2

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

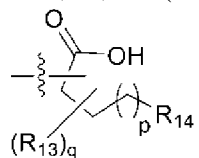
【0011】 在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代且 C_2 - C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_1 - C_9 烷基。在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中係式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

【0012】 在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_6 係未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_6 係視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中

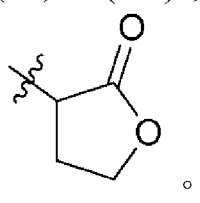
係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₆係視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₆係氫。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，



其中R₂係 (R₁₃)_q。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或



(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 (R₁₃)_q。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-OH。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-C(=O)H。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-C(=O)OR₁₅。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₅係氫。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中q係0。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1。在一些實施例中係式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係



【0013】 在本文所述之另一態樣中係醫藥組合物，其包含式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0014】 在本文所述之另一態樣中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向個體投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病選自類風濕性關節炎、多發性硬化、牛皮癬、狼瘡、小腸疾病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、關節黏連性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。

【實施方式】

交叉參考

【0015】 本申請案主張於2019年5月8日提出申請之美國臨時申請案第62/845,119號及於2019年8月8日提出申請之美國臨時申請案第62/884,588號的權益，兩個案件以全文引用之方式併入本文中。

併入本文以供參考文件

【0016】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指示將每一個別公開案、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

定義

【0017】 在本揭示內容之上下文中，將利用多個術語。

【0018】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有

與所主張標的物所屬通常理解相同之含義。倘若存在複數個針對本文術語之定義，以此部分中之定義為準。本文中提及之所有專利、專利申請案、出版物及公開之核苷酸及胺基酸序列(例如在基因庫或其他資料庫中可獲得之序列)以引用方式併入。在提及URL或其他該標識符或地址之情況下，應理解，該等標識符可改變，且網際網路上之特定資訊可來回變化，但可藉由搜索網際網路找到等效資訊。對其之引用證明該資訊之可用性及公共傳播。

【0019】 應理解，上文一般說明及下文詳細說明僅係例示性及解釋性，且不限制所主張之任何標的物。在此申請案中，除非另外明確說明，否則單數之使用包括複數。必須注意，除非上下文另外明確說明，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另有說明，否則使用「或」意指「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(例如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用無限制。

【0020】 本文所用各部分標題僅出於組織性目的，且不應視為限制所述標的物。

【0021】 標準化學術語之定義可參見參考著作，包括(但不限於) Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry 第4版」 第A (2000)及B (2001)卷, Plenum Press, New York。除非另外指明，否則係採用質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學等習用方法。

【0022】 除非提供具體定義，否則結合本文所述之分析化學、合成

有機化學及醫學及醫藥化學所採用之命名法以及本文所述之分析化學、合成有機化學及醫學及醫藥化學之實驗室程序及技術係業內識別之彼等。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及患者之治療。標準技術可用於重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉變(例如，電穿孔、脂質轉染)。反應及純化技術可(例如)使用製造商說明書之套組或如業內通常完成或如本文所述實施。前述技術及程序通常可用習用方法實施，且如在本說明書中引用及討論之各種一般及更具體參考文獻中所述。

【0023】 應理解，本文所述方法及組合物並不限於本文所述之特定方法、方案、細胞系、構築體及試劑且因此可改變。亦應理解，本文所用術語僅係出於闡述特定實施例之目的，且並不意欲限制本文所述方法、化合物、組合物之範疇。

【0024】 如本文所用 C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。 C_1-C_x 係指構成其命名之部分之碳原子數(排除可選取代基)。

【0025】 「烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含不飽和之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在一些實施例中，「烷基」可具有1至6個碳原子(只要其在本文中出現，則數值範圍(例如「1至6」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至6個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、最多且包括6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未命名數值範圍之術語「烷基」)。本文所述化合物之烷基可命名為「 C_1-C_6 烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「 C_1-C_6 烷基」指示在烷基鏈中存在一至六個碳原子，亦即烷基鏈係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基。烷

基可經取代或未經取代。端視結構而定，烷基可為單自由基或雙自由基(即仲烷基)。

【0026】「烷氧基」係指「-O-烷基」，其中烷基如本文所定義。

【0027】術語「烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴鏈基團。烯基之非限制性實例包括-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-CH=C(CH₃)₂及-C(CH₃)=CHCH₃。在一些實施例中，烯基可具有2至6個碳。烯基可經取代或未經取代。端視結構而定，烯基包括單自由基或雙自由基(即仲烯基)。

【0028】術語「炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴鏈基團。炔基之非限制性實例包括-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃及-C≡CCH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，炔基可具有2至6個碳。炔基可經取代或未經取代。端視結構而定，炔基可為單自由基或雙自由基(即仲炔基)。

【0029】「胺基」係指-NH₂基團。

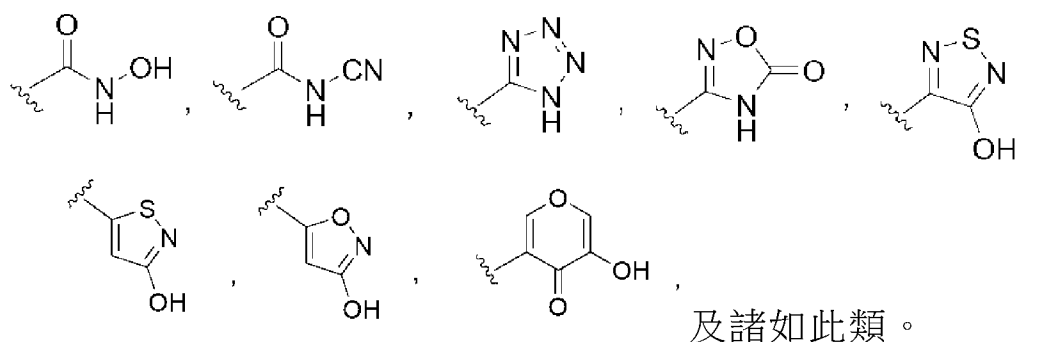
【0030】術語「烷基胺」或「烷基胺基」係指-N(烷基)_xH_y基團，其中烷基係如本文所定義且x及y選自x=1、y=1及x=2、y=0之群。在x=2時，烷基與其所附接之氮原子一起可視情況形成環狀環系統。「二烷基胺基」係指-N(烷基)₂基團，其中烷基係如本文所定義。

【0031】術語「芳香族」係指具有含4n+2個π電子之非定域π電子系統之平面環，其中n係整數。芳香族環可自5、6、7、8、9或9個以上原子形成。芳香族可視情況經取代。術語「芳香族」包括芳基(例如苯基、萘基)及雜芳基(例如吡啶基、喹啉基)二者。

【0032】如本文所用術語「芳基」係指其中形成環之每一原子均為

碳原子之芳香族環。芳基環可由5、6、7、8、9或9個以上碳原子形成。芳基可視情況經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。端視結構而定，芳基可為單自由基或雙自由基(即伸芳基)。

【0033】「羧基」係指 $\text{-CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中，羧基部分可經「羧酸生物類性體」置換，該羧酸生物類性體係指展現與羧酸部分類似之物理及/或性質之官能基或部分。羧酸生物類性體具有與羧酸基團之生物性質類似之生物性質。具有羧酸部分之化合物的羧酸部分可更換為羧酸生物類性體且在於含羧酸之化合物相比時具有類似物理及/或生物性質。舉例而言，在一個實施例中，羧酸生物類性體將在生理pH下離子化至與羧酸基團大致相同之程度。羧酸之生物類性體之實例包括(但不限於)



【0034】術語「環烷基」係指單環或多環非芳香族基團，其中形成環之每一原子(即骨架原子)係碳原子。環烷基可為飽和的或部分不飽和的。環烷基可與芳香族環稠合(在該情形下，環烷基經由非芳香族環碳原子鍵結)。在一些實施例中，環烷基包括具有3至10個環原子之基團。

【0035】術語「雜芳基」或另一選擇為「雜芳香族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子之芳基。含N「雜芳香族」或「雜芳基」部分係指環之至少一個骨架原子為氮原子之芳香族基團。

【0036】「雜環烷基」或「雜脂環族」基團係指環烷基，其中至少一個骨架環原子係選自氮、氧及硫之雜原子。該等基團可與芳基或雜芳基

稠合。術語雜脂環族亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單糖、二糖及寡糖。除非另有說明，否則雜環烷基在環中可具有2至10個碳。應理解，在提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(包括雜原子)(即雜環烷基環之骨架原子)之總數不相同。

【0037】 術語「鹵基」或另一選擇為「鹵素」意指氯、氟、溴及碘。

【0038】 術語「鹵代烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基。鹵素可相同或其可不同。鹵代烷基之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及諸如此類。

【0039】 術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括經一或多個氟原子取代之烷基及烷氧基。氟烷基之非限制性實例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 及諸如此類。氟烷氧基之非限制性實例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 及諸如此類。

【0040】 術語「雜烷基」係指其中一或多個骨架鏈原子選自除碳以外之原子(例如，氧、氮、硫、磷、矽或其組合)的烷基。雜原子可放置於雜烷基之任何內部位置。實例包括(但不限於) $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ 及 $-\text{CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ 。另外，最多兩個雜原子可為連續的，例如，舉例而言， $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ 。排除雜

原子之數目，「雜烷基」可具有1至6個碳原子。

【0041】術語「鍵」或「單鍵」係指兩個原子或兩個部分之間之化學鍵，此時認為由該鍵接合之原子係較分子結構之一部分。

【0042】術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分通常被視為包埋於分子中或附加至分子上之化學實體。

【0043】如本文所用，自身出現且無數字名稱之取代基「R」係指選自以下之取代基：烷基、鹵代烷基、雜烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜環烷基。

【0044】「可選」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該說明包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。

【0045】術語「視情況經取代」或「經取代」意指，所提及基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之其他基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳基氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、-CN、炔、C₁-C₆烷基炔、鹵基、醯基、醯基氧基、-CO₂H、-CO₂-烷基、硝基、鹵代烷基、氟烷基及胺基(包括單取代及二取代胺基(例如-NH₂、-NHR、-N(R)₂))及其經保護衍生物。舉例而言，可選取代基可為L^sR^s，其中每一L^s獨立地選自鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C₁-C₆烷基)-或-(C₂-C₆烯基)；且每一R^s獨立地選自H、(C₁-C₆烷基)、(C₃-C₈環烷基)、芳基、雜芳基、雜環烷基及C₁-C₆雜烷基。可形成上述取代基之保護衍生物之保護基團發現於諸如上文Greene及Wuts等之來源中者。

【0046】 本文所用術語「約」或「大約」意指在給定值或範圍之20%內、較佳在10%內且更佳在5%內。

【0047】 本文所用術語「治療有效量」係指JAK抑制劑在投與給有需要之哺乳動物時有效地至少部分改善或至少部分預防與皮膚老化有關之病況的量。

【0048】 如本文所用術語「表現」包括藉由其將多核苷酸轉錄至mRNA中且轉譯成肽、多肽或蛋白質之過程。

【0049】 術語「調節」涵蓋端視靶分子而定活性或表現減少或增加。

【0050】 「活化劑」在本說明書中表示任何分子物質，在局部投與該物質時引起指示之受體活化，不管該物質自身是否結合至受體或物質之代謝物是否結合至受體。因此，活化劑可為受體之配體或其可為代謝成受體之配體的活化劑，亦即在組織中形成且為實際配體的代謝物。

【0051】 術語「患者」或「哺乳動物」係指人類、非人類靈長類動物、犬、貓、牛、羊、豬、鼠類或其他獸醫或實驗室哺乳動物。熟習此項技術者認識到，降低哺乳動物之一個物種中之病狀之嚴重程度的療法預測該療法對哺乳動物之另一物種之效應。

【0052】 本文所用術語「軟藥」係指在期望靶組織中具有生物活性且在靶組織中發揮其效應後代謝成針對生物靶無活性之化合物的原料藥及/或化學化合物。在一些實施例中，軟藥在體循環中無靶生物活性。

【0053】 「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽二者。本文所述化合物中之任一者之醫藥上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥上適宜之鹽形式。本文所述化合物之較佳醫藥上可接受之鹽係醫藥上可接受

之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0054】「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質之鹽，其不會在生物學上或其他方面不合意，且其係利用諸如以下等無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及諸如此類。亦包括利用諸如以下等有機酸形成之鹽：脂肪族單羧酸及二羧酸、苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸等，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。因此，實例性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及諸如此類。亦涵蓋胺基酸鹽(例如精胺酸鹽)、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(例如，參見Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足夠量之期望酸接觸以產生鹽來製備。

【0055】「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指不會在生物學上或其他方面不合意且保留游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽。該等鹽係藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。在一些實施例中，醫藥上可接受

之鹼加成鹽係利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環狀胺及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、N,N-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chlorprocaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂及諸如此類之鹽。參見Berge等人，見上文。

【0056】如本文所用，「治療」(「treatment」或「treating」)或「緩和」或「改善」可在本文中交換使用。該等術語係指用於獲得有益或期望結果(包括但不限於治療益處及/或預防益處)之方法。「治療益處」意指根除或改善所治療之潛在病症。同樣，利用根除或改善一或多種與潛在病症相關之生理症狀來達成治療益處，使得在患者中觀察到改良，但患者仍受到潛在病症之折磨。對於預防益處而言，即使尚未作出對特定疾病之診斷，仍向出於發生該疾病之風險之患者或向報告疾病之一或多種生理症狀之患者投與組合物。

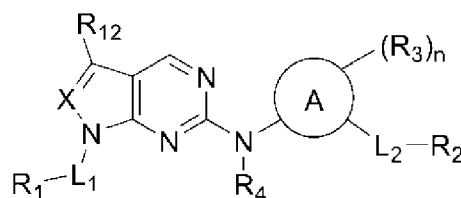
JAK抑制劑

【0057】細胞介素對於宿主防禦及免疫調控係至關重要的，但亦在自體免疫疾病之免疫病理中起重大作用。基於結構，可識別細胞介素之若干重大家族。兩種主要類別係所謂I型及II型細胞介素受體。I型受體結合

若干介白素(IL)、群落刺激因子及激素，例如促紅血球生成素、泌乳素及生長激素。II型受體結合干擾素及IL-10相關細胞介素。與細胞內結構域編碼激酶或其他酶活性結構域之其他受體相比，該等受體無該等元件。相反，I及II型細胞介素受體之細胞質結構域結合至特定激酶家族(稱作傑納斯激酶(JAK)，其包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2)。細胞介素受體與不同JAK配對，該等JAK在細胞介素結合時被活化。由於JAK係磷酸轉移酶，故其催化磷酸鹽自ATP轉移至各種受質(例如細胞介素受體)。此修飾允許招募各種信號傳導分子，包括DNA結合蛋白之信號轉導及轉錄活化劑(STAT)家族的成員。STAT係另一重要JAK受質。STAT之磷酸化促進其核累積及基因表現之調控。另外，利用剔除小鼠之研究支持由I/II型細胞介素而非其他路徑之JAK信號傳導之關鍵及特異性作用。JAK在細胞介素信號傳導中之關鍵功能表明JAK抑制劑之治療潛能。

【0058】 本文所述之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物係JAK抑制劑。本文所述之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物及包含該等化合物之組合物可用於治療發炎或自體免疫疾病。

【0059】 在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I')；

其中：

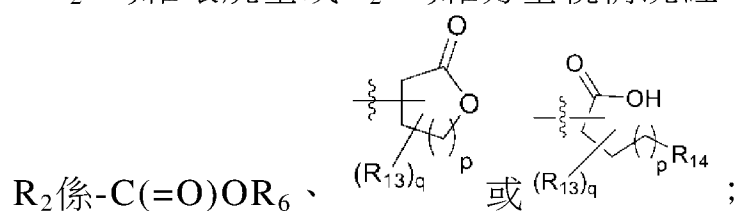
(A) 係苯基或C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)或N；

L₁係C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

L₂係鍵、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

R₁係C₃-C₉烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₃-C₉烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₅取代；



每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₄係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

每一R₅獨立地選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₆係氫、視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基、視情況經1或2個Y取代之C₃-C₆環烷基、視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基或視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基；

每一Y獨立地選自-CN、-OR₉、-SR₉及-N(R₁₀)₂；

每一R₇獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基及C₁-C₆雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

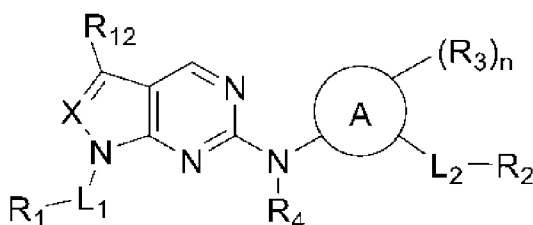
R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

n係0、1、2或3；

p係0、1或2；且

q係0、1或2。

【0060】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)；

其中：

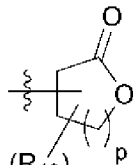
 係苯基或 C_2 - C_9 雜芳基環；

X係C(R_{11})或N；

L_1 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

L_2 係鍵、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

R_1 係 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_3 - C_9 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代；



R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 或 $(R_{13})_q$ ；

每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1-C_6 烷基；

n 係0、1、2或3；

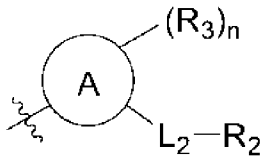
p 係0、1或2；且

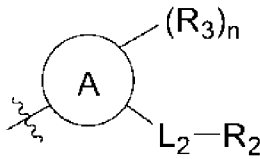
q 係0、1或2。

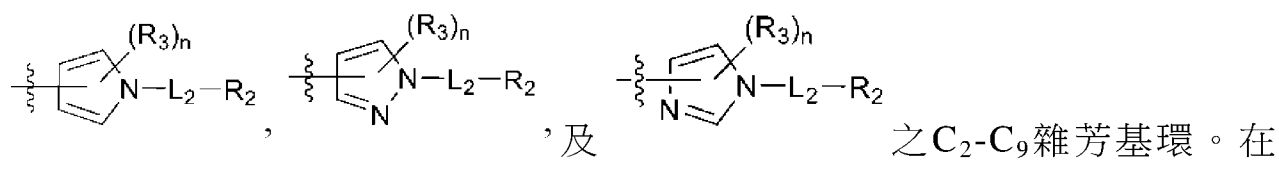
【0061】 在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(R_{11})。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(H)。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

【0062】 在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係苯基。

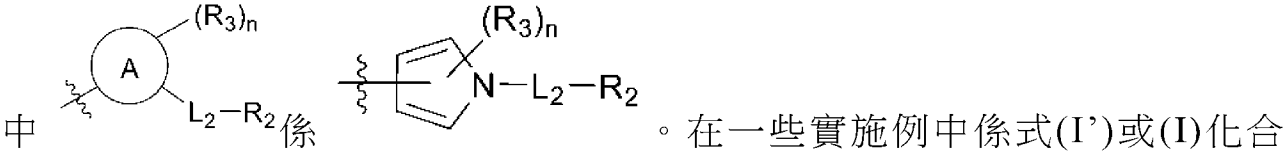
【0063】 在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 C_2-C_9 雜芳基環。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 C_2-C_9 雜芳基環，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係選自吡唑基、吡咯基及咪唑基之 C_2-C_9 雜芳基環。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

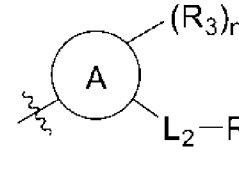


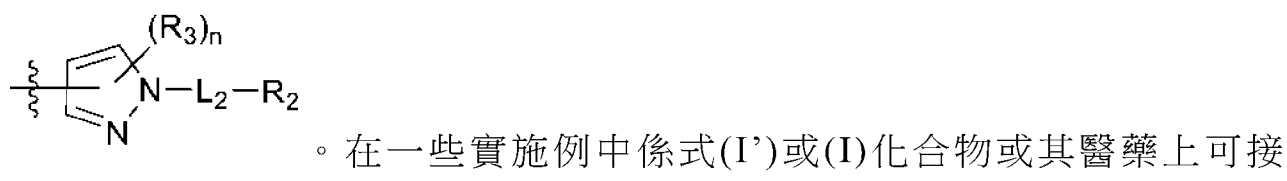
藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係選自

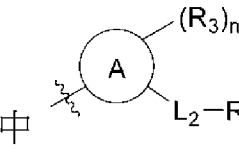
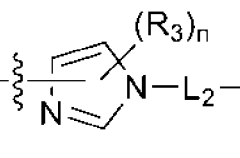


一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其



物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係



受之鹽或溶劑合物，其中  係 。

【0064】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-CH₂CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆雜烷基。

【0065】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係未經取代之C₃-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或

(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，

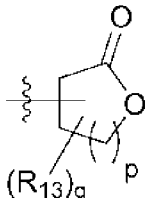
本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 C_2-C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

【0066】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1-C_6 雜烷基。

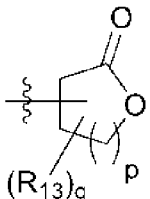
【0067】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係視情況經1或2個Y取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2CH_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2H$ 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基-Y。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基-OR₉。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係未經取代之 C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係視情況經 C_1-C_6 烷基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基- C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係未經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基- C_2-C_9 雜環烷基。

【0068】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上

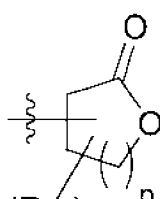


可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

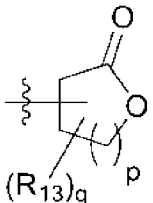
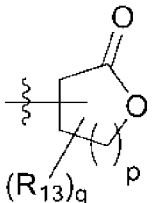
且 p 係1。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受

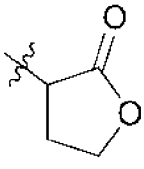


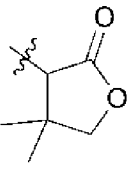
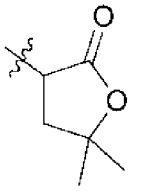
之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

， p 係1，且 q 係0。在一些實施例

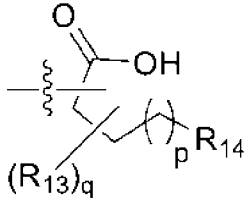
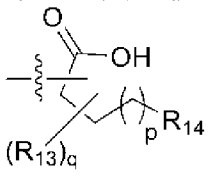
中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

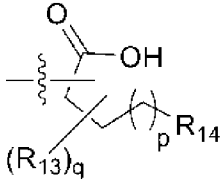
 R_2 係 ，p係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化

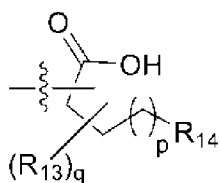
合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。

【0069】 在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 且p係1。

在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ，p係1，且q係0。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-OH。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)H。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅。在一些實施例中，本文提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅且 R_{15} 係氫。

【0070】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係0。

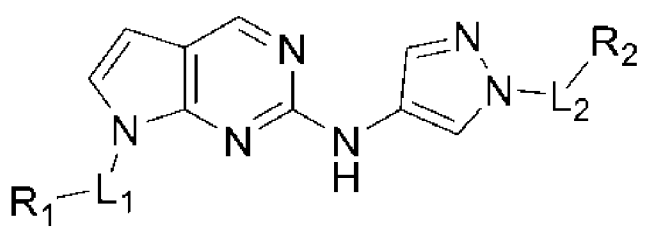
【0071】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係2。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係3。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂。在一些實施例中，本文提供

式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1或2且每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-OR₇及-N(R₇)₂。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1或2且每一R₃獨立地選自鹵素及C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且R₃選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-OR₇及-N(R₇)₂。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且R₃選自鹵素及C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且R₃係鹵素。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且R₃係C₁-C₆烷基。

【0072】 在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係氫。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係-CH₃。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₄係C₁-C₆雜烷基。

【0073】 在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係氫。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係鹵素。在一些實施例中係式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(I')或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₂係-CH₃。

【0074】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



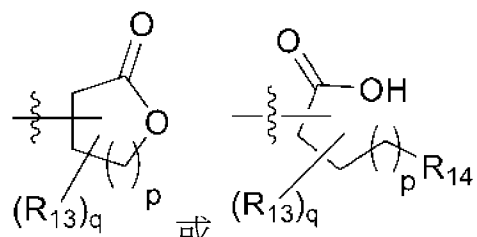
式(Ia')；

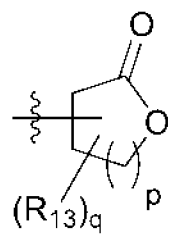
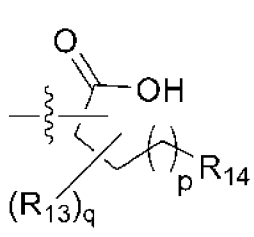
其中：

L₁係鍵或C₁-C₆烷基；

L₂係C₁-C₆烷基；

R₁係C₁-C₉烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₉烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₅取代；



R₂係-C(=O)OR₆、 或  ；

每一R₅獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₆係氫、視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基、視情況經1或2個Y取代之C₃-C₆環烷基、視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基或視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基；

每一Y獨立地選自-CN、-OR₉、-SR₉及-N(R₁₀)₂；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及
 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環
 烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；且

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

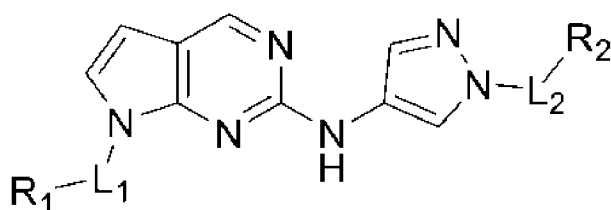
R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

p係0、1或2；且

q係0、1或2。

【0075】 在一些實施例中，本文提供式(Ia)化合物或其醫藥上可接
 受之鹽或溶劑合物：



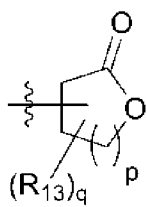
式(Ia)；

其中：

L_1 係鍵或 C_1 - C_6 烷基；

L_2 係 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其
 中 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2
 或3個 R_5 取代；



R_2 係-C(=O)OR₆或

每一R₅獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₆係氫、視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基、視情況經1或2個Y取代之C₃-C₆環烷基、視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基或視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基；

每一Y獨立地選自-CN、-OR₉、-SR₉及-N(R₁₀)₂；

每一R₇獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基及C₁-C₆雜烷基；

每一R₈獨立地選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

每一R₉獨立地選自氫及C₁-C₆烷基；且

每一R₁₀獨立地選自氫及C₁-C₆烷基；

R₁₃係C₁-C₆烷基；

n係0、1、2或3；

p係0、1或2；且

q係0、1或2。

【0076】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-

CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-CH₂CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係鍵。

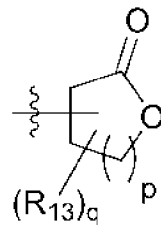
【0077】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₁-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係未經取代之C₁-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係未經取代之C₃-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₆環烷基，其中每一R₅獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-OR₇及-N(R₇)₂。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₆環烷基，其中每一R₅獨立地選自鹵素及C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係未經取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₂-C₉

雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 C_2-C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

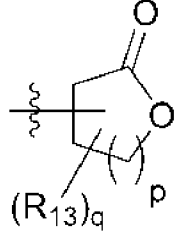
【0078】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

【0079】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂H。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆烷基-Y。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆烷基-OR₉。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係未經取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係未經取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基。

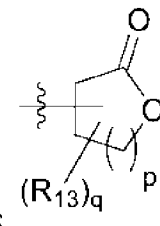
【0080】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥



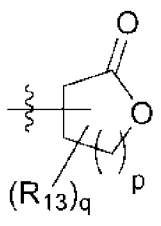
上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係



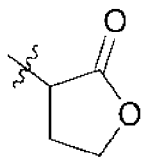
且p係1。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫



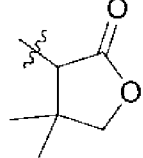
藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係，p係1，且q係0。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑



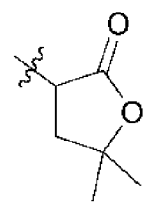
合物，其中R₂係，p係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係



。在一些實施例中，本文提供式(Ia')或(Ia)化合物或其醫藥上可

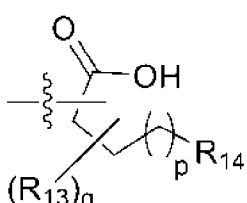


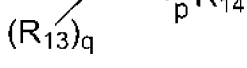
接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係。在一些實施例中，本文提供式

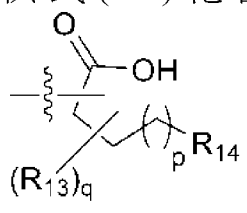


(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係

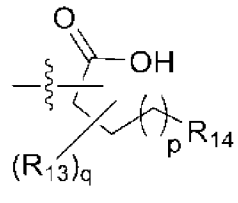
【0081】 在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接

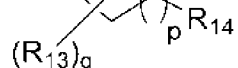


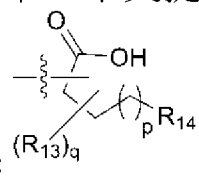
受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

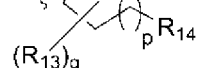


且 p 係1。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥

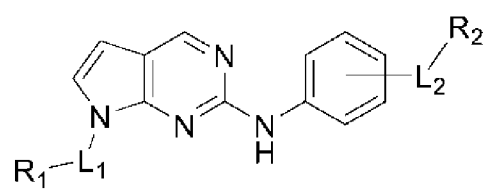


上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係0。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，



其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-OH。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)H。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅。在一些實施例中，本文提供式(Ia')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅且 R_{15} 係氫。

【0082】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



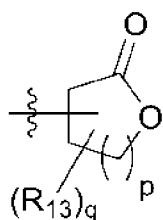
式(Ib)；

其中：

L_1 係 C_1 - C_6 烷基；

L_2 係鍵或 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經 1、2 或 3 個 R_5 取代；



R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 或 $(R_{13})_q$ ；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、 C_1 - C_6 烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；且

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

p 係 0、1 或 2；且

q 係 0、1 或 2。

【0083】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)

化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2-$ 。

【0084】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3-C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3-C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶

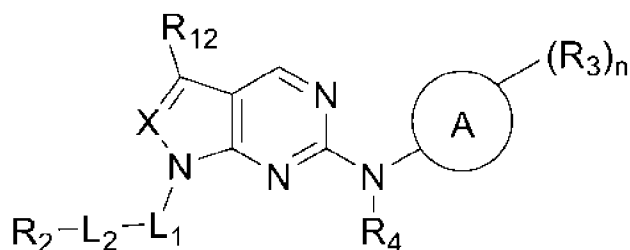
劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 C_2-C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

【0085】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

【0086】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係視情況經1或2個Y取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

物，其中 R_2 係 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 且 R_6 係視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 且 R_6 係未經取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 且 R_6 係視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 且 R_6 係未經取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基。

【0087】 在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II')；

其中：

 係 C_2 - C_9 雜芳基環；

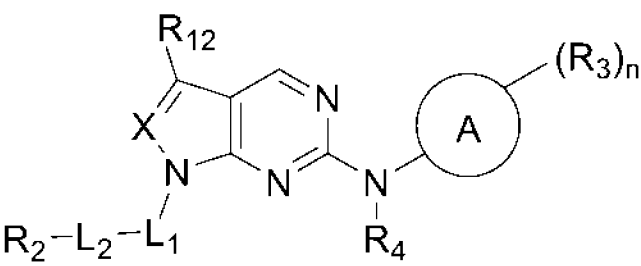
X係 $\text{C}(\text{R}_{11})$ 或N；

L_1 係鍵或 C_1 - C_6 烷基；

L_2 係 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_9 雜芳基或 $-\text{C}(\text{H})(\text{苯基})-$ ；

- R_{12} 係氫、鹵素或 C_1-C_6 烷基；
- R_{13} 係 C_1-C_6 烷基；
- R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；
- R_{15} 係氫或 C_1-C_6 烷基；
- n係0、1、2或3；
- p係0、1或2；且
- q係0、1或2。

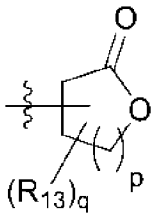
【0088】 在一些實施例中，本文提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)；

其中：

- ⊙A係 C_2-C_9 雜芳基環；
- X係C(R₁₁)或N；
- L₁係鍵或 C_1-C_6 烷基；
- L₂係 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_9 雜芳基或-C(H)(苯基)-；



R_2 係-C(=O)OR₆或

每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-

$C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

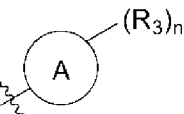
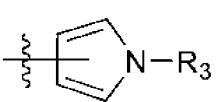
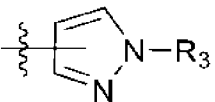
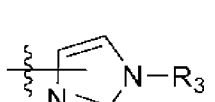
n 係0、1、2或3；

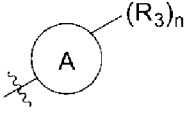
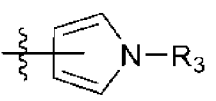
p 係0、1或2；且

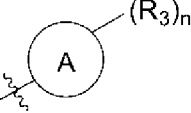
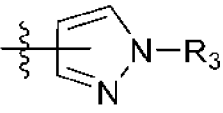
q 係0、1或2。

【0089】 在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(R₁₁)。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(H)。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

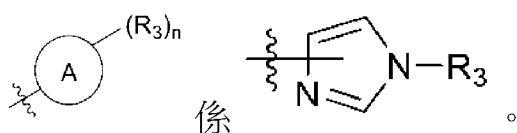
【0090】 在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係C₂-C₉雜芳基環，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基或三嗪基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係選自吡唑基、吡咯基及咪唑基之C₂-C₉雜芳基環。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係吡唑基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係吡咯基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係咪唑基。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中  選自  ,  , 及  。

在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係  。

在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係  。

在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中



【0091】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

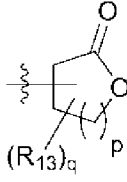
【0092】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基及吡啶基。在一些

實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噁唑基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噻唑基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡唑基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噻吩基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡咯基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係咪唑基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡啶基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係-C(H)(苯基)-。

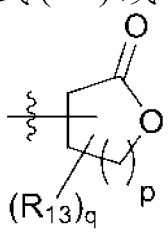
【0093】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂H。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆

烷基-Y。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係-CO₂C₁-C₆烷基-OR₉。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係-C(=O)OR₆且R₆係視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係-C(=O)OR₆且R₆係未經取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係-C(=O)OR₆且R₆係視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係-C(=O)OR₆且R₆係未經取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基。

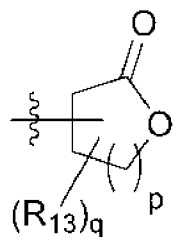
【0094】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上



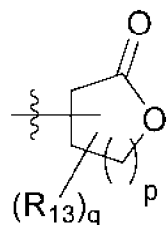
可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係



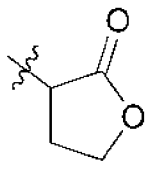
且p係1。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫

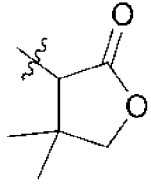


藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係，p係1，且q係0。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

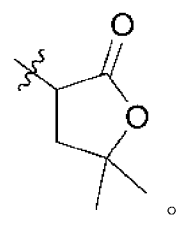
合物，其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供

式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

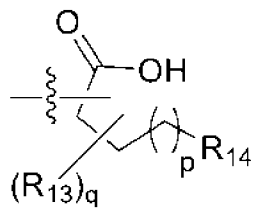
。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式

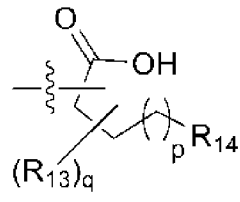
(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



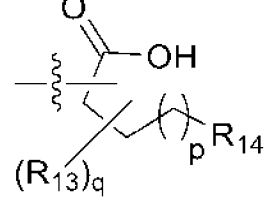
【0095】 在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提

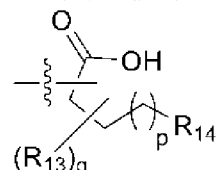
供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



且 p 係1。在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係0。在

一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合



物，其中 R_2 係 $(R_{13})_q$ ， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係 $-OH$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係 $-C(=O)H$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係 $-C(=O)OR_{15}$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係 $-C(=O)OR_{15}$ 且 R_{15} 係氫。

【0096】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係0。

【0097】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係2。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係3。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ 。

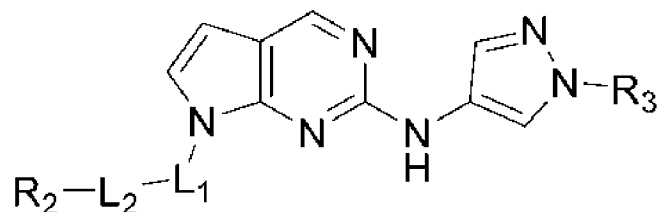
$\text{NR}_7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $-\text{OR}_7$ 及 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且 R_3 選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $-\text{OR}_7$ 及 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且 R_3 選自鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且 R_3 係鹵素。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1且 R_3 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0098】 在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係氫。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基。

【0099】 在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係氫。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係鹵素。在一些實施例中係式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(II')或(II)化合物或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係-CH₃。

【0100】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：

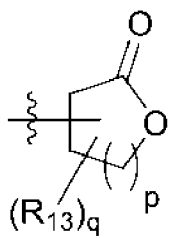


式(IIa)；

其中：

L_1 係鍵或C₁-C₆烷基；

L_2 係C₁-C₆烷基、C₂-C₉雜芳基或-C(H)(苯基)-；



R_2 係-C(=O)OR₆或

R_3 選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R_6 係氫、C₁-C₆烷基、視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基或視情況經C₁-C₆烷基取代之-C₁-C₆烷基-C₂-C₉雜環烷基；

每一 R_7 獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基及C₁-C₆雜烷基；且

每一 R_8 獨立地選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

R_{13} 係C₁-C₆烷基；

p係0、1或2；且

q係0、1或2。

【0101】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

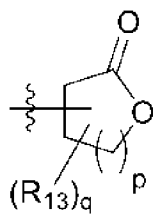
【0102】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基及吡啶基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噁唑基。在一些實施例中，本文

提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噻唑基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡唑基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係噻吩基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡咯基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係咪唑基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係吡啶基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係-C(H)(苯基)-。

【0103】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經1或2個Y取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂CH₂CH₃。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-CO₂H。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係-C(=O)OR₆且 R_6 係未經取代之C₂-C₉雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

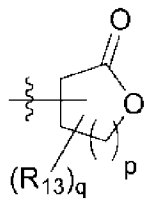
物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 $-C(=O)OR_6$ 且 R_6 係未經取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基。

【0104】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接



受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

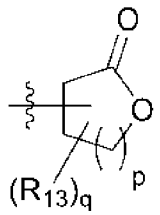
。在一些實施例中，本文提供式



(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

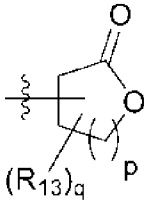
且 p 係

1。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶



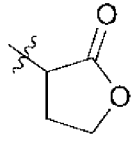
劑合物，其中 R_2 係

， p 係1，且 q 係0。在一些實施例中，本文提



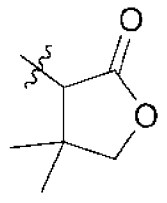
供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接



受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

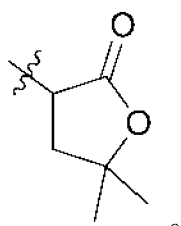
。在一些實施例中，本文提供式



(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

。在

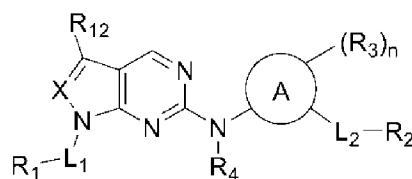
一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合



物，其中 R_2 係

【0105】 在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 及 $-S(=O)_2R_8$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-C(=O)R_8$ 及 $-S(=O)_2R_8$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 選自 C_1 - C_6 鹵代烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 係 C_1 - C_6 雜烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 係 $-C(=O)R_8$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_3 係 $-S(=O)_2R_8$ 。

【0106】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(III)；

其中：

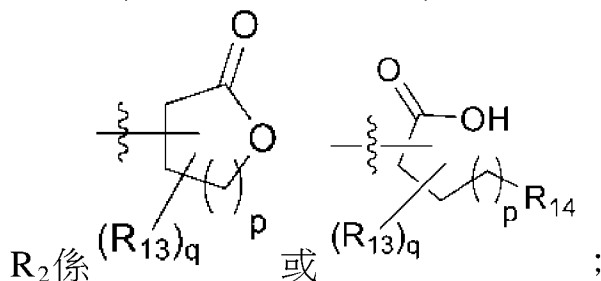
$\textcircled{\text{A}}$ 係苯基或C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)或N；

L₁係C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

L₂係鍵、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

R₁係C₃-C₉烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₃-C₉烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₅取代；



每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R₄係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

每一R₅獨立地選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

每一R₇獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基及C₁-C₆雜烷基；

每一R₈獨立地選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1-C_6 烷基；

R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

R_{15} 係氫或 C_1-C_6 烷基；

n 係0、1、2或3；

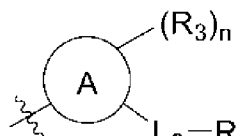
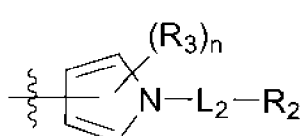
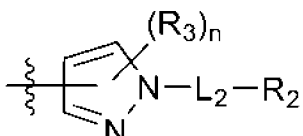
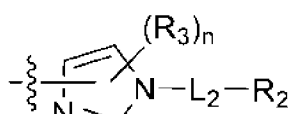
p 係0、1或2；且

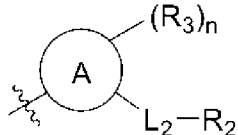
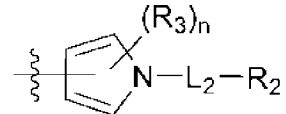
q 係0、1或2。

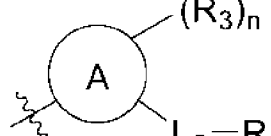
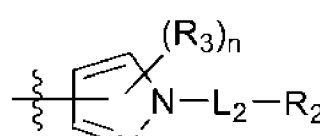
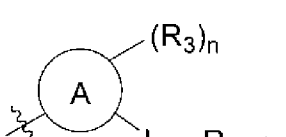
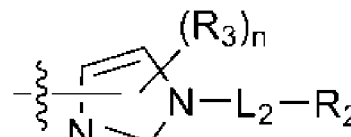
【0107】 在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(R_{11})。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C(H)。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

【0108】 在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $\textcircled{A}$ 係苯基。

【0109】 在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $\textcircled{A}$ 係 C_2-C_9 雜芳基環。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $\textcircled{A}$ 係 C_2-C_9 雜芳基環，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $\textcircled{A}$ 係選自吡唑基、吡咯基及咪唑基之 C_2-C_9 雜芳基環。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物，其中  係 C₂-C₉ 雜芳基環，其選自 , , 及 。在一些實施例

中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中  係 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 。

【0110】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係-CH₂CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₁係C₁-C₆雜烷基。

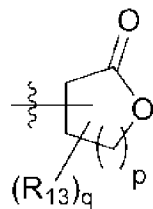
【0111】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁係視情況經1、2或3個R₅取代之C₃-C₉烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_9 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，

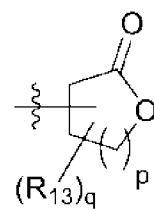
本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2-C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2-C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 C_2-C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

【0112】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1-C_6 雜烷基。

【0113】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接

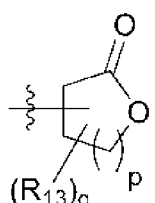


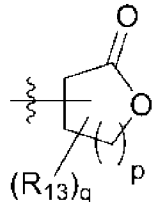
受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

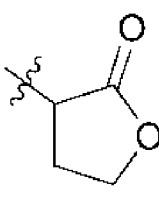


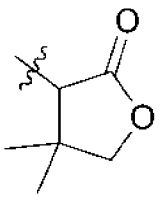
(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

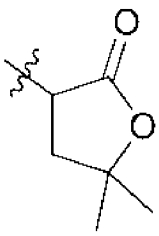
1。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係0。在一些實施例中，本文提供

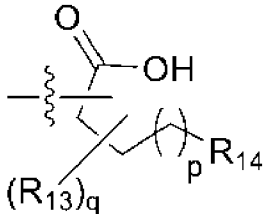
式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接

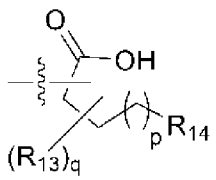
受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供式

(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在
一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

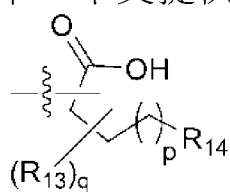
物，其中 R_2 係 。

【0114】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提
供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



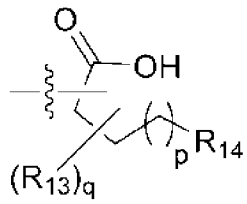
且p係1。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥



上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係

，p係1，且q係0。在一些

實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，



其中R₂係

，p係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式

(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-OH。在一些

實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中R₁₄係-C(=O)H。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-C(=O)OR₁₅。在一些實施例中，本文

提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-

C(=O)OR₁₅且R₁₅係氫。

【0115】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

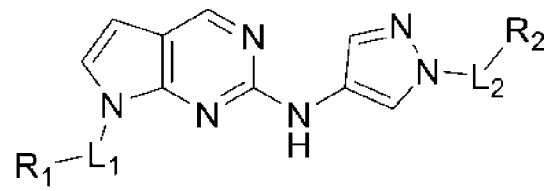
【0116】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係2。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係3。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1或2且每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜

烷基、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $-\text{OR}_7$ 及 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $-\text{OR}_7$ 及 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 選自鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 係鹵素。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0117】 在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係氫。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基。

【0118】 在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係氫。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係鹵素。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係- CH_3 。

【0119】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



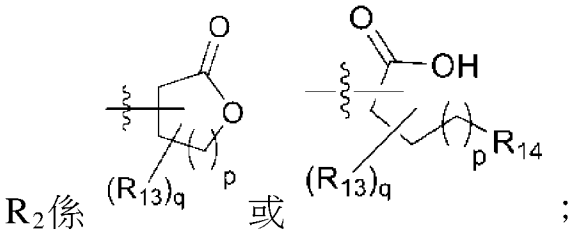
式(IIIa)；

其中：

L_1 係鍵或 C_1 - C_6 烷基；

L_2 係 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_1 - C_9 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_5 取代；



每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係-OH、-C(=O)H或-C(=O)OR₁₅；

R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

p係0、1或2；且

q係0、1或2。

【0120】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係-CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係-CH₂CH₂-。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係鍵。

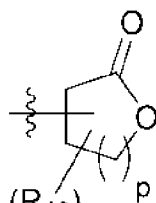
【0121】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_9 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_9 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_1 - C_9 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_9 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基，其中每一 R_5 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_2 - C_9 雜芳基，

其中每一 R_5 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_1 係未經取代之 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 C_2 - C_9 雜芳基選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。

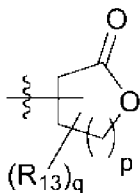
【0122】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

【0123】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



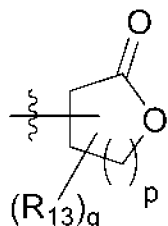
。在一些實施例中，本文提供式

(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

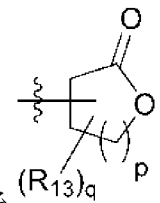


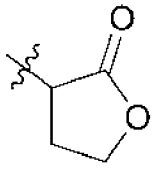
且 p 係

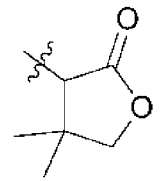
1。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係

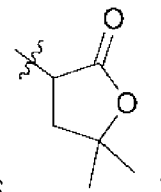


， p 係1，且 q 係0。在一些實施例中，本文提

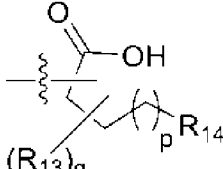
供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ，
p係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可

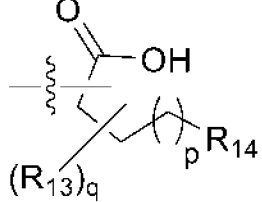
接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供

式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。
在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

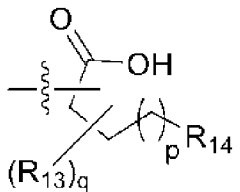
合物，其中 R_2 係 。

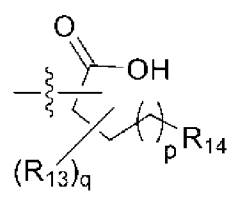
【0124】 在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 。在一些實施例中，本文提供
式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係



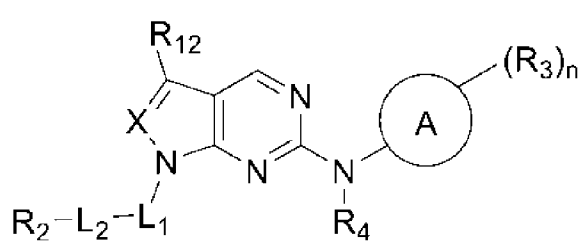
且p係1。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其

醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_2 係 ，p係1，且q係
0。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶



劑合物，其中 R_2 係 $(R_{13})_q$ ， p 係1，且 q 係2。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-OH。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)H。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅。在一些實施例中，本文提供式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係-C(=O)OR₁₅且 R_{15} 係氫。

【0125】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IV)；

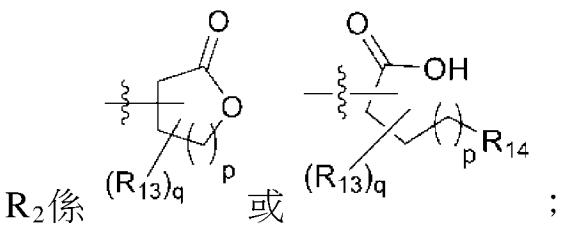
其中：

$\bigcirc_A$ 係C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)或N；

L₁係鍵或C₁-C₆烷基；

L₂係C₁-C₆烷基、C₂-C₉雜芳基或-C(H)(苯基)-；



每一 R_3 獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆烷氧

基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 或 $-C(=O)OR_{15}$ ；

R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

n 係0、1、2或3；

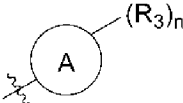
p 係0、1或2；且

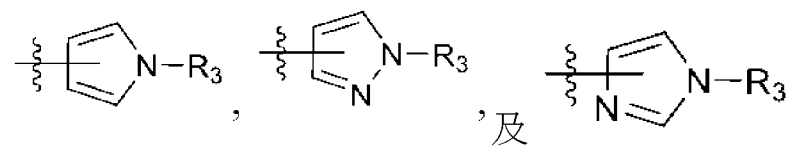
q 係0、1或2。

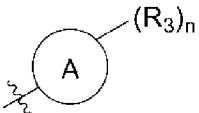
【0126】 在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 係 $C(R_{11})$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 係 $C(H)$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物

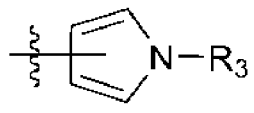
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

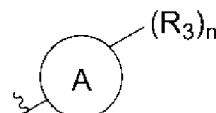
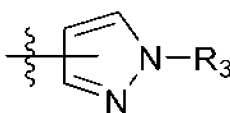
【0127】 在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係C₂-C₉雜芳基環，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基或三嗪基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係選自吡唑基、吡咯基及咪唑基之C₂-C₉雜芳基環。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係吡唑基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係吡咯基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係咪唑基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其

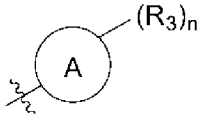
醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  選自

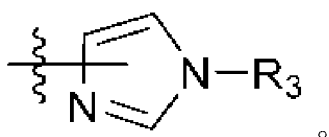


。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係



。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係 

。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  係

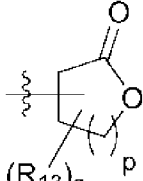


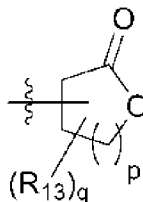
【0128】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係鍵。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_1 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

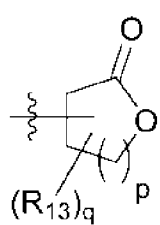
【0129】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 L_2 係 C_2 - C_9 雜芳基，其選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基及吡啶基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其

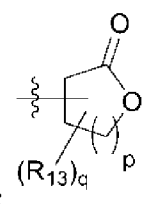
醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係噁唑基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係噻唑基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係吡唑基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係噻吩基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係吡咯基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係咪唑基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係吡啶基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中L₂係-C(H)(苯基)-。

【0130】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接

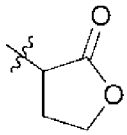
受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 。在一些實施例中，本文提供式

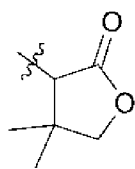
(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係  且p係 1。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中R₂係 ，p係1，且q係0。在一些實施例中，本文提

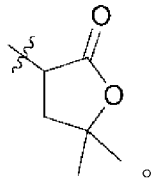
供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 ，p

係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接

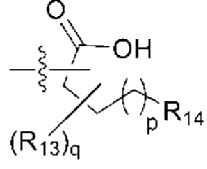
受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 。在一些實施例中，本文提供式

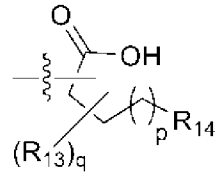
(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 。在一

些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

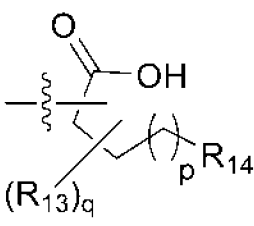
其中R₂係 。

【0131】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接

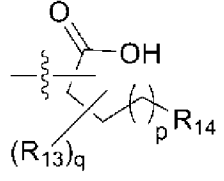
受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 。在一些實施例中，本文提供

式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係 且p係1。

在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中R₂係 ，p係1，且q係0。在一些實施例

中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₂係

，p係1，且q係2。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R₁₄係-OH。在一些實施例中，

本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係- $C(=O)H$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係- $C(=O)OR_{15}$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{14} 係- $C(=O)OR_{15}$ 且 R_{15} 係氫。

【0132】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係0。

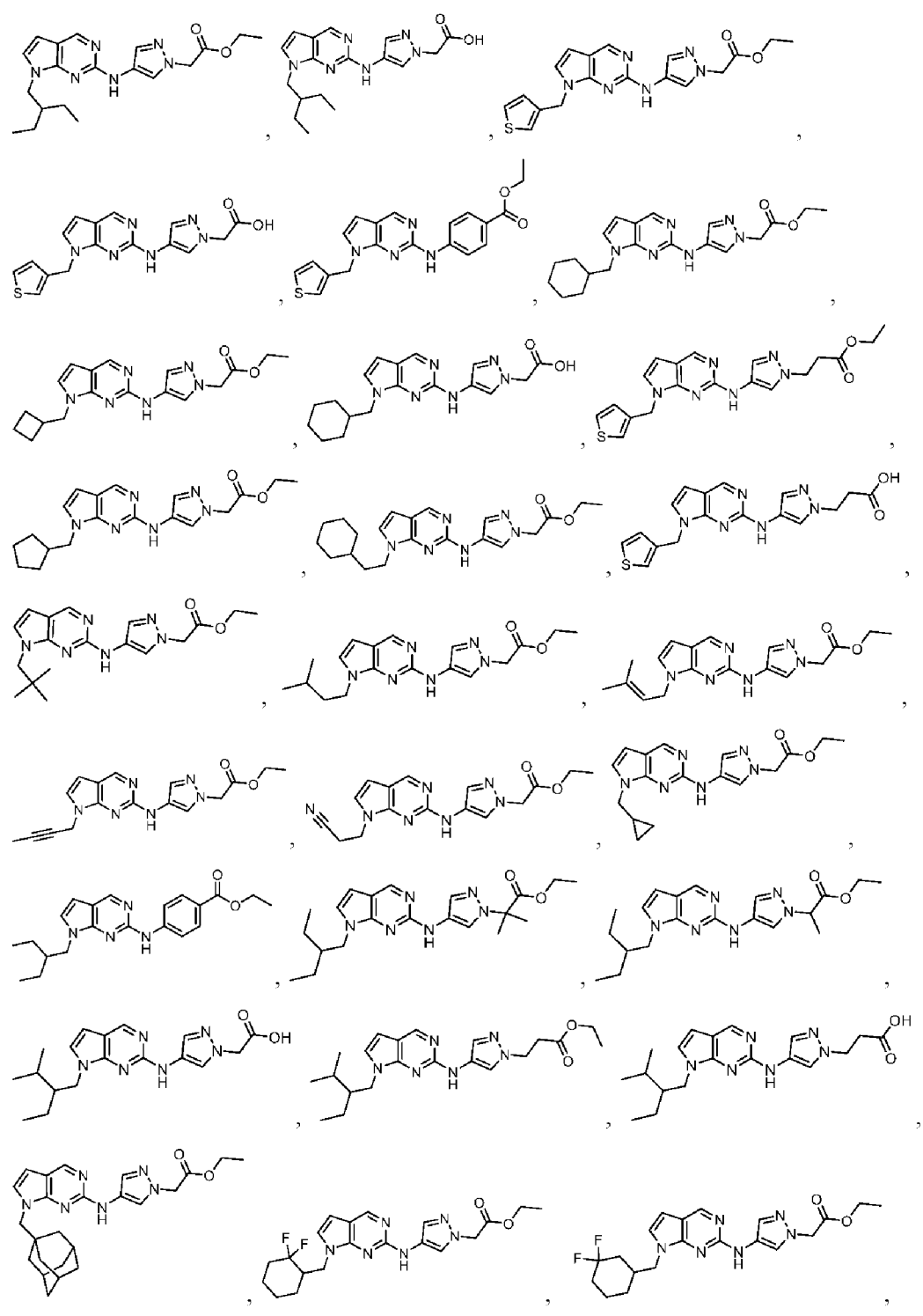
【0133】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係2。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係3。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1或2且每一 R_3 獨立地選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一

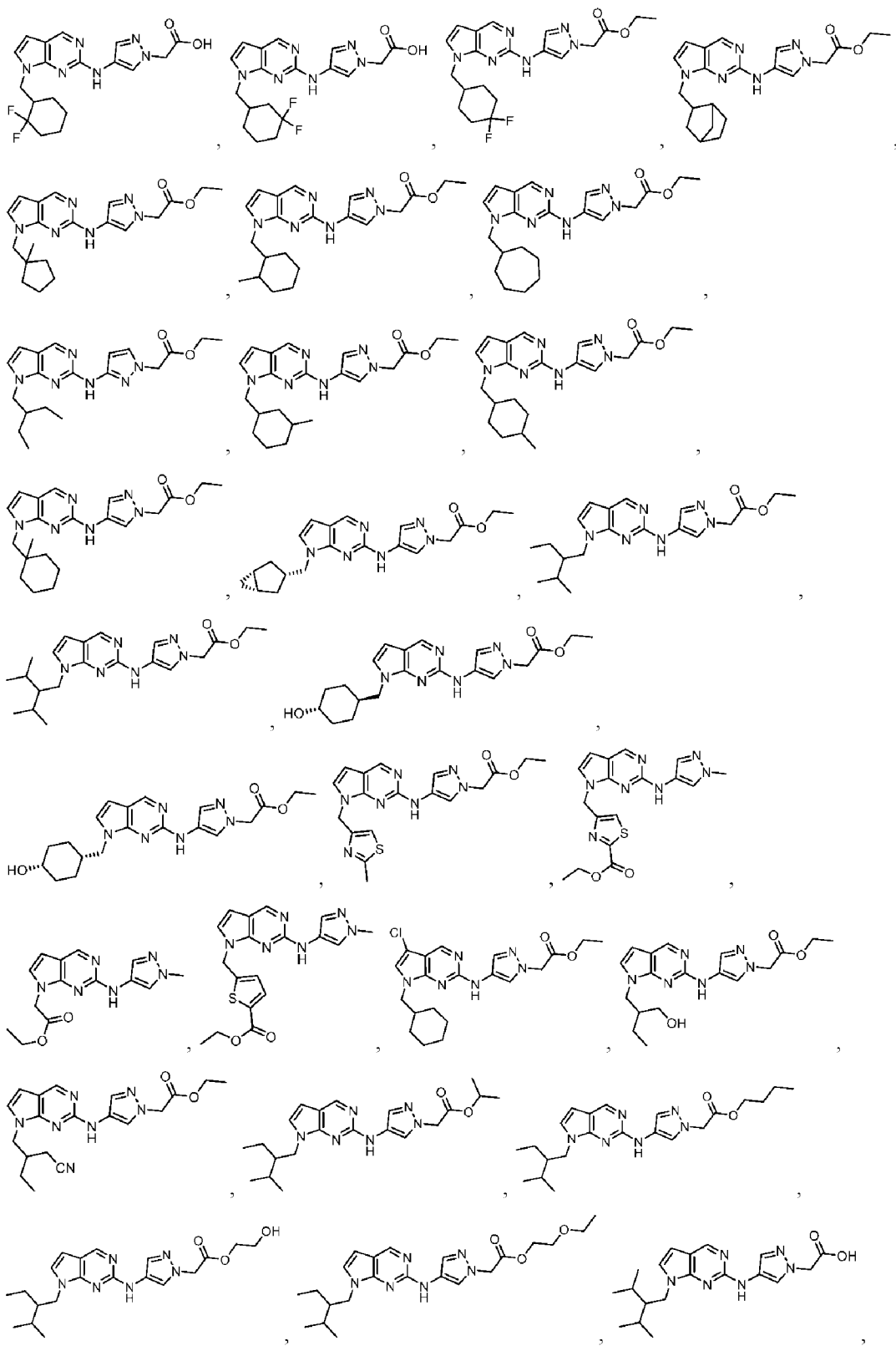
些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-OR_7$ 及 $-N(R_7)_2$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 選自鹵素及 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 係鹵素。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1且 R_3 係 C_1 - C_6 烷基。

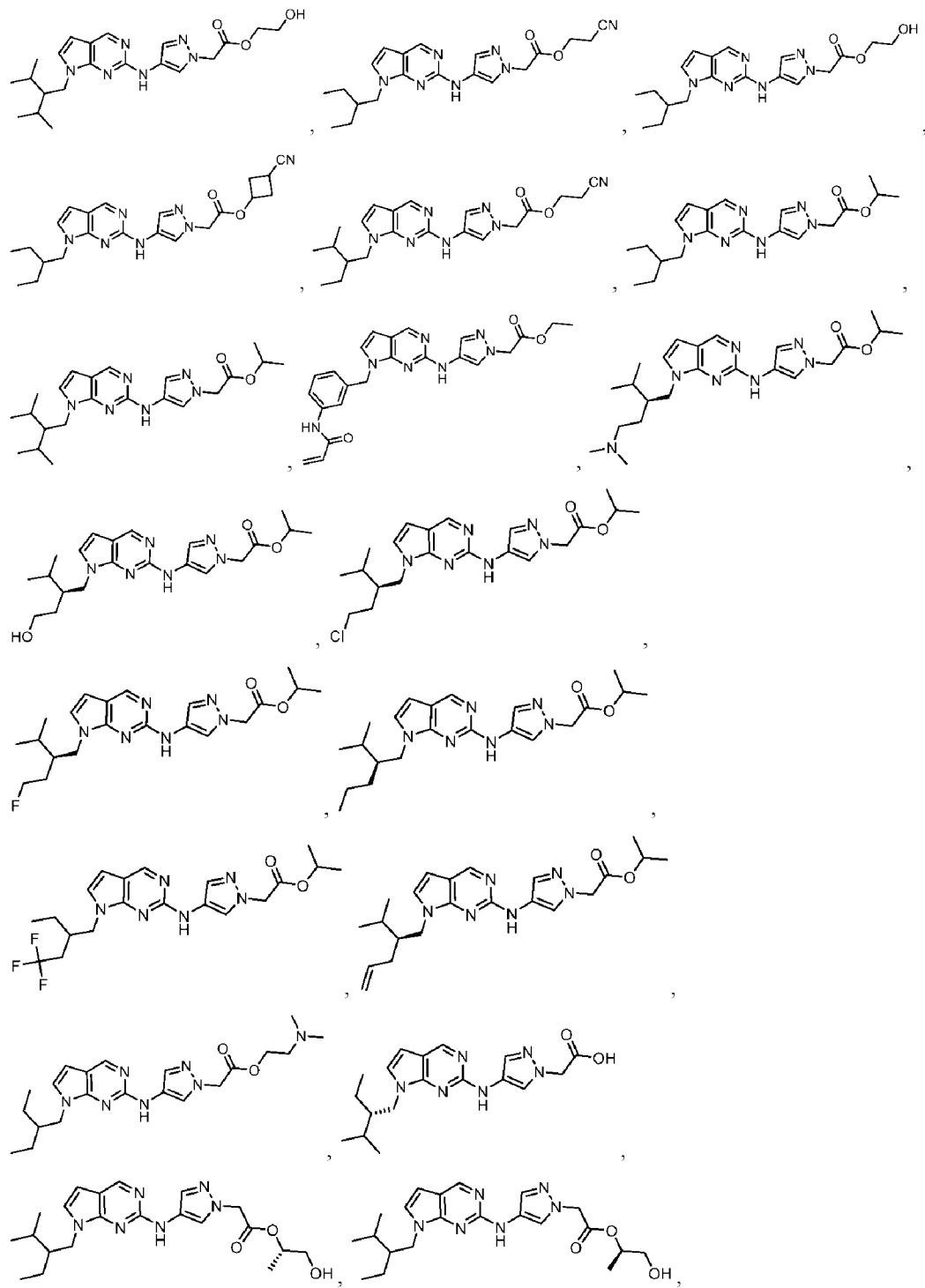
【0134】 在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係氫。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 $-CH_3$ 。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_4 係 C_1 - C_6 雜烷基。

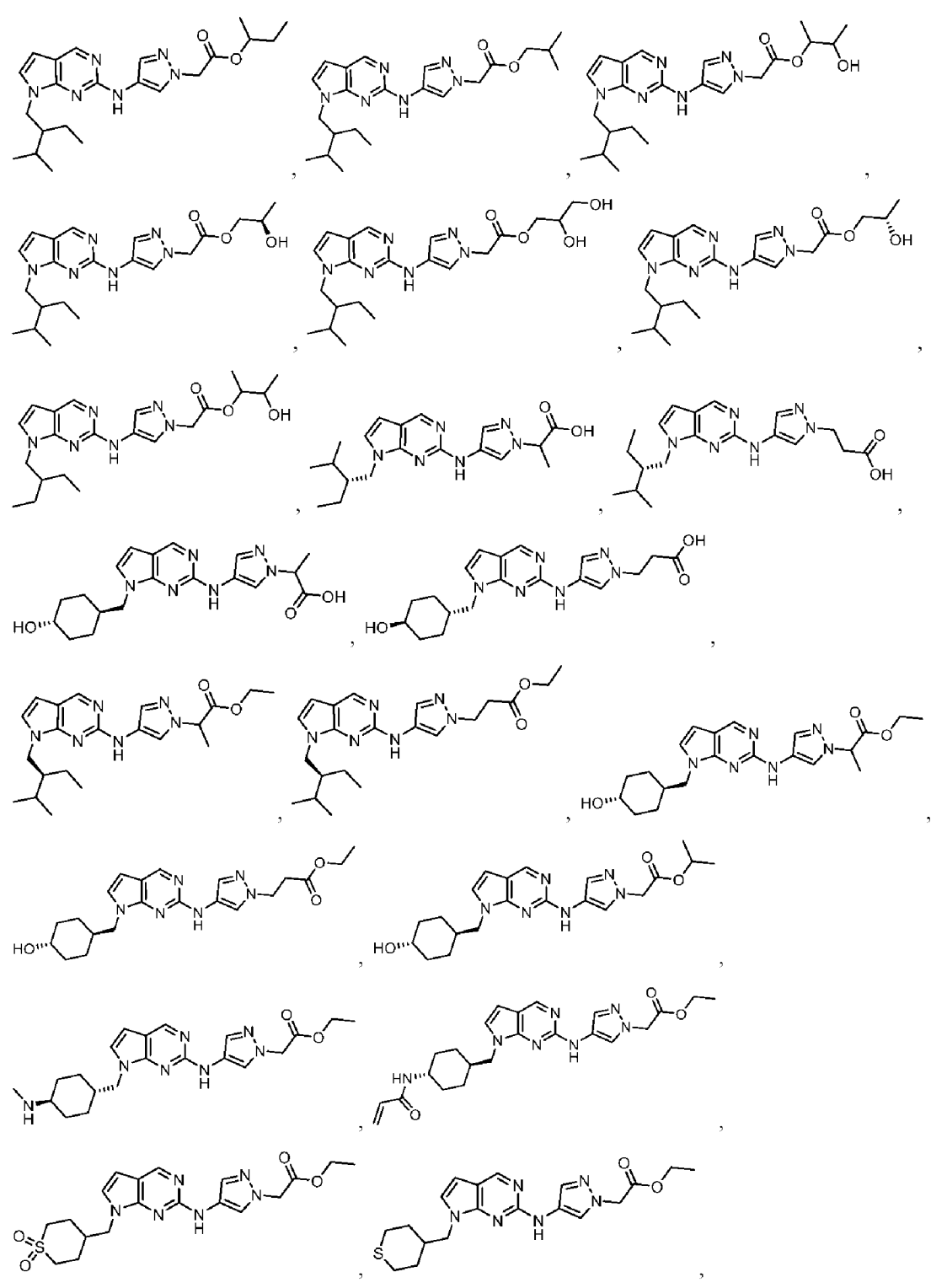
【0135】 在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係氫。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係鹵素。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，本文提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R_{12} 係 $-CH_3$ 。

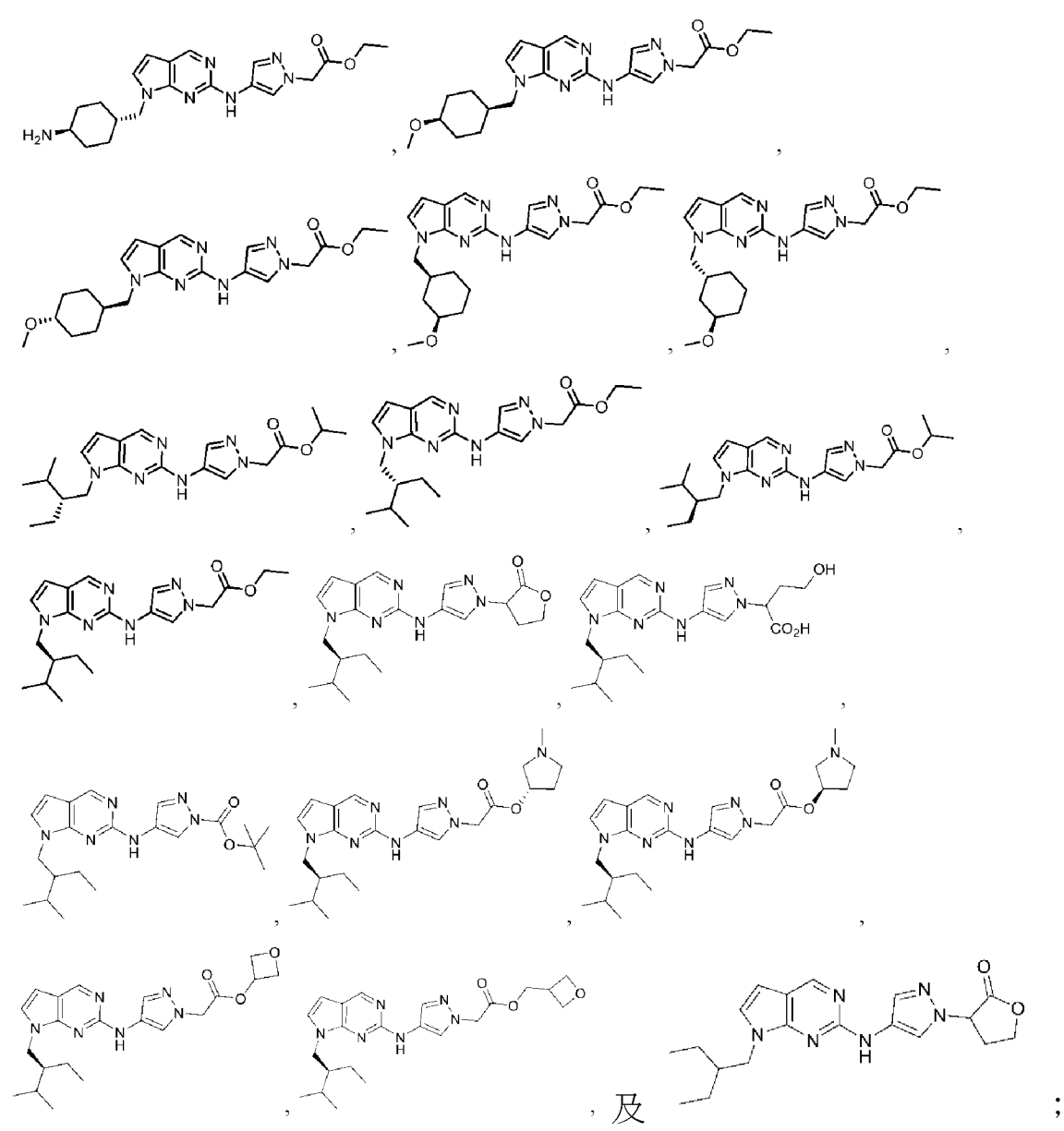
【0136】 在一些實施例中，本文提供化合物選自：





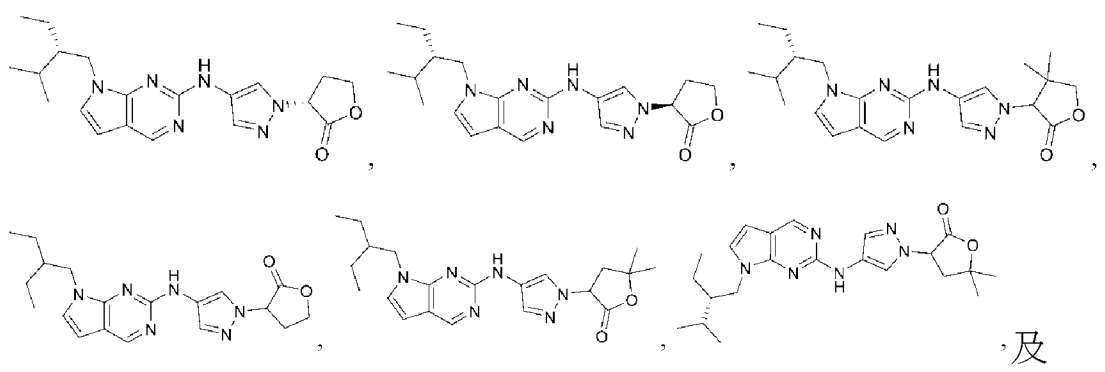


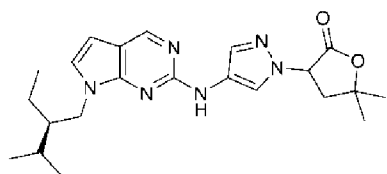




或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

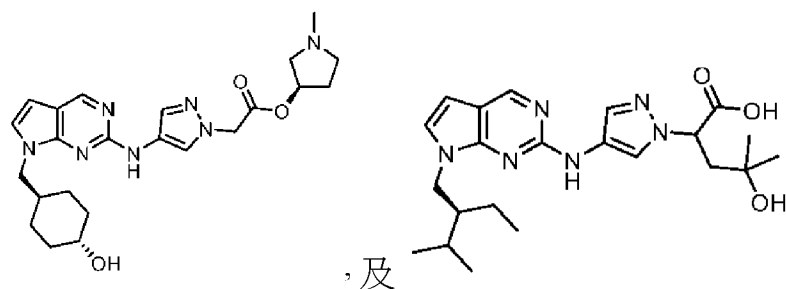
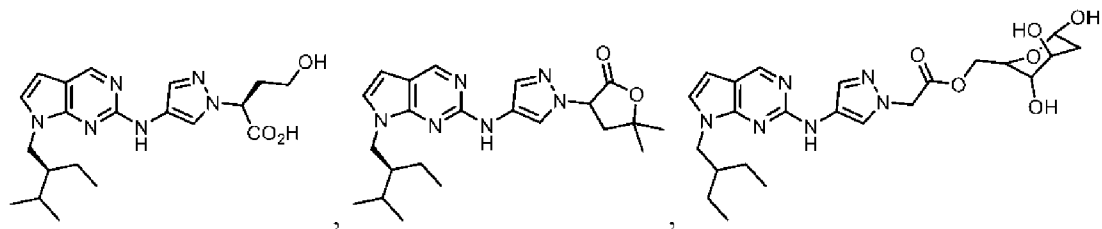
【0137】 在一些實施例中，本文提供化合物選自：





或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0138】 在一些實施例中，本文提供化合物選自：



，及 ；或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物。

【0139】 在一些實施例中，本文提供之化合物在JAK/TYK2分析中具有約為或小於50 nM之IC₅₀。在一些實施例中，本文提供之化合物在JAK/TYK2分析中具有約為或小於100 nM之IC₅₀。在一些實施例中，本文提供之化合物在JAK/TYK2分析中具有約10 nM或更小、約20 nM或更小、約25 nM或更小、約50 nM或更小、約100 nM或更小、約250 nM或更小或約500 nM或更小之IC₅₀。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK2、JAK3及TYK2選擇性抑制JAK1。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1、JAK3及TYK2選擇性抑制JAK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1、JAK2及TYK2選擇性抑制JAK3。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1、JAK2及JAK3選擇性抑制TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK3及TYK2選擇性抑制JAK1及JAK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK2

及TYK2選擇性抑制JAK1及JAK3。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK2及JAK3選擇性抑制JAK1及TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1及TYK2選擇性抑制JAK2及JAK3。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1及JAK3選擇性抑制JAK2及TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1及JAK2選擇性抑制JAK3及TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於TYK2選擇性抑制JAK1、JAK2及JAK3。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK3選擇性抑制JAK1、JAK2及TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK2選擇性抑制JAK1、JAK3及TYK2。在另一實施例中，本文提供之化合物相對於JAK1選擇性抑制JAK2、JAK3及TYK2。

【0140】 本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。在本說明書通篇中，熟習此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

【0141】 在一些實施例中，治療劑(例如式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物)以醫藥上可接受之鹽形式存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，上述任何化合物適於本文所述之任何方法或組合物。

本文揭示之化合物之其他形式

異構物

【0142】 此外，在一些實施例中，本文所述化合物以幾何異構物形式存在。在一些實施例中，本文所述化合物具有一或多個雙鍵。本文提供之化合物包括所有順式、反式、順、反、異側(*E*)及同側(*Z*)異構物以及其相應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構物形式存在。本文所述化

合物包括本文所述式內之所有可能之互變異構物。在一些情況下，本文所述化合物具有一或多個手性中心且每一中心以R構形或S構形存在。本文所述化合物包括所有非鏡像異構物、鏡像異構物及差向異構物形式以及其相應混合物。在本文提供之化合物及方法之額外實施例中，自單一製備步驟、組合或互變產生之鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物可用於本文所述應用。在一些實施例中，本文所述化合物藉由外消旋混合物之手性層析拆分製備為光學純鏡像異構物。在一些實施例中，藉由使本文所述化合物之外消旋混合物與光學活性拆分試劑反應以形成一對非鏡像異構物化合物、分離該等非鏡像異構物並回收光學純鏡像異構物將該等化合物製備為其個別立體異構物。在一些實施例中，易解離之複合物較佳(例如，結晶非鏡像異構物鹽)。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解性、反應性等)且係藉由利用該等不同性來分離。在一些實施例中，非鏡像異構物係藉由手性層析、或較佳藉由基於溶解性差異之分離/拆分技術來分離。在一些實施例中，然後藉由不引起外消旋之任何實踐方式與拆分試劑一起回收光學純鏡像異構物。

經標記之化合物

【0143】 在一些實施例中，本文所述化合物以其同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與該等同位素標記之化合物治療疾病的方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物形式之該等同位素標記之化合物治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文揭示之化合物包括同位素標記之化合物，其中除一或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數之原子代替外，該等化合物與本文中所列舉之彼等相同。納入本文所述

化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上文所提及之同位素及/或其他原子之其他同位素之本文所述化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物在本發明之範疇內。某些同位素標記之化合物，例如納入有諸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素之彼等可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。含氘(亦即 ^2H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)之同位素因其易於製備及可檢測性而尤佳。此外，用重同位素(例如氘，亦即 ^2H)取代產生由較大代謝穩定性而產生之某些治療優點，例如增加之活體內半衰期或減少之劑量需求。在一些實施例中，同位素標記之化合物、其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任何適宜方法製備。

【0144】 在一些實施例中，本文所述化合物藉由其他方式標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥上可接受之鹽

【0145】 在一些實施例中，本文所述化合物以其醫藥上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與該等醫藥上可接受之鹽治療疾病之方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物形式之該等醫藥上可接受之鹽治療疾病的方法。

【0146】 在一些實施例中，本文所述化合物具有酸性或鹼性基團且因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該等鹽係在本文所述化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其游離形式與適宜酸或鹼單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。

溶劑合物

【0147】 在一些實施例中，本文所述化合物以溶劑合物形式存在。在一些實施例中係藉由投與該等溶劑合物治療疾病之方法。本文進一步闡述藉由投與呈醫藥組合物形式之該等溶劑合物治療疾病的方法。

【0148】 溶劑合物含有化學計量量或非化學計量量之溶劑，且在一些實施例中係在利用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文所述化合物之溶劑合物係在本文所述製程期間便捷地製備或形成。僅舉例而言，本文所述化合物之水合物係藉由使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或MeOH)自水性/有機溶劑混合物重結晶便捷地製備。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在。通常，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

化合物之合成

【0149】 在一些實施例中，本文所述化合物之合成係使用化學文獻中所述之方式、使用本文所述方法或藉由其組合來完成。另外，本文提供之溶劑、溫度及其他反應條件可變。

【0150】 在其他實施例中，用於本文所述化合物之合成之起始材料及試劑係經合成或自商業來源(例如但不限於Sigma-Aldrich、FischerScientific (Fischer Chemicals)及AcrosOrganics)獲得。

【0151】 在其他實施例中，本文所述化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文所述技術及材料以及業內識別之彼等來合成，例如闡述於以下中：例如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic

Synthesis, 第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991) ; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第 1-5 卷 及 增 刊 (Elsevier Science Publishers, 1989) ; Organic Reactions, 第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 第4版(Wiley 1992) ; Carey 及 Sundberg, Advanced Organic Chemistry 第4版, 第 A 及 B 卷(Plenum 2000, 2001) , 及 Green 及 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 第3版 , (Wiley 1999) (所有之該等揭示內容皆以引用方式併入)。用於製備如本文揭示之化合物之一般方法可源自反應且該等反應可藉由使用適當試劑及條件經修飾以引入如本文提供之式中發現之各個部分。作為引導, 可利用以下合稱方法。

保護基團之使用

【0152】 在所述反應中, 在期望最終產物具有反應性官能基(例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基)之情況下, 可能需要保護該等官能基以避免其不必要地參與反應。使用保護基團以阻斷一些或全部反應性部分且防止該等基團參與化學反應直至去除保護基團為止。較佳地, 每一保護基團可藉由不同方式去除。在完全不同反應條件下裂解之保護基團滿足不同去除之要求。

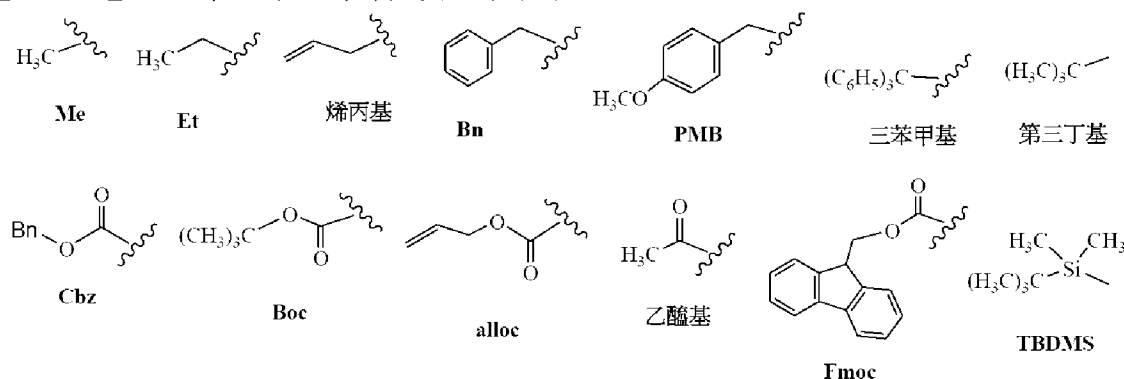
【0153】 保護基團可藉由酸、鹼、還原(例如氫解)及/或還原條件來去除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三丁基二甲基矽基等基團係酸不穩定的且可用於在經Cbz基團(其可藉由氫解去除)及Fmoc基團(其係鹼不穩定的)保護之胺基存在下保護羧基及羥基反應性部分。羧酸及羥基反應性部分可在經酸不穩定基團(例如胺基甲酸第三丁基酯)或酸及鹼

穩定但可水解去除之胺基甲酸酯阻斷的胺存在下經鹼不穩定基團(例如但不限於甲基、乙基及乙醯基)阻斷。

【0154】 羧酸及羥基反應性部分亦可經可水解去除之保護基團(例如苄基)阻斷，而能夠與酸氫鍵結之胺基團可經鹼不穩定基團(例如Fmoc)阻斷。羧酸反應性部分可藉由如本文中所例示轉化成簡單酯化合物經保護，其包括轉化成烷基酯，或其可經可氧化去除之保護基團(例如2,4-二甲氧基苄基)阻斷，而共同存在之胺基可經氟化物不穩定之矽基胺基甲酸酯阻斷。

【0155】 烯丙基阻斷基團在酸及鹼保護基團存在下可用，此乃因形成劑係穩定的且隨後可藉由金屬或 π 酸觸媒去除。舉例而言，可在酸不穩定之胺基甲酸第三丁基酯或鹼不穩定之乙酸酯胺保護基團存在下用 Pd^0 催化之反應使烯丙基阻斷之羧酸去保護。保護基團之又一形式係樹脂，其可附接有化合物或中間體。只要殘基附接至樹脂，該官能基即受阻斷且不能反應。在自樹脂釋放後，官能基可用於反應。

【0156】 通常，阻斷/保護基團可選自：



【0157】 其他保護基團加上可應用於保護基團之生成及其去除之技術的詳細說明闡述於以下中：Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，及

Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 其之該揭示內容以引用方式併入本文中。

治療及預防方法

【0158】 在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎性疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有需要之患者之自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況選自類風濕性關節炎、多發性硬化、牛皮癬、狼瘡、小腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、關節黏連性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係類風濕性關節炎。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、

(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係多發性硬化。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係牛皮癬。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係狼瘡。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係小腸疾病。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係克隆氏病。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係潰瘍性結腸炎。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係關節黏連性脊椎炎。在一些實施例中

係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係白斑病。在一些實施例中係治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該疾病、病症或病況係異位性皮膚炎。

醫藥組合物及投與方法

【0159】 本文所述JAK抑制劑以適於投與之生物上相容之形式投與給個體以治療或預防疾病、病症或病況。如本文所述之JAK抑制劑之投與可呈包括治療有效量之單獨JAK抑制劑或與醫藥上可接受之載劑之組合的任何藥理學形式。

【0160】 在某些實施例中，本文所述化合物係作為純化學品投與。在其他實施例中，本文所述化合物與醫藥適宜或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥適宜(或可接受之)賦形劑、生理適宜(或可接受之)賦形劑或生理適宜(或可接受之)載劑)組合，該載劑係基於所選投與途徑及標準醫藥實踐如以下中所述來選擇：例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版，Mack Pub.Co., Easton, PA (2005))。

【0161】 因此，本文提供醫藥組合物，其包含至少一種本文所述之化合物或醫藥上可接受之鹽，以及一或多種醫藥上可接受之載劑。若載劑與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體)無害，則載劑(或賦形劑)係可接受的或適宜的。

【0162】 在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載

劑及式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0163】 另一實施例提供醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I')、(I)、(Ia')、(Ia)、(Ib)、(II')、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。在一些實施例中係醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。在一些實施例中係醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。在一些實施例中係醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。在一些實施例中係醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。在一些實施例中係醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物組成。

【0164】 在某些實施例中，如本文所述之化合物係實質上純的，此

乃因其含有小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，例如(例如)在合成方法之一或多個步驟產生之污染性中間體或副產物。

【0165】 該等調配物包括適於經口、局部、經頰、非經腸(例如皮下、肌內、真皮內或靜脈內)或氣溶膠投與之彼等。

【0166】 實例性醫藥組合物以醫藥製劑之形式、例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括一種或多種作為活性成分之揭示之化合物，其與適於外部、腸內或非經腸應用之有機或無機載劑或賦形劑混合。在一些實施例中，將活性成分與(例如)用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任一其他適用形式之醫藥上可接受之常用無毒載劑複合。活性目標化合物以足以對疾病之過程或狀況產生期望效應之量包括於醫藥組合物中。

【0167】 在一些實施例中，本文所述JAK抑制劑以適於局部投與之生物上相容之形式投與個體以治療或預防皮膚疾病、病症或病況。「適於局部投與之生物上相容之形式」意指其中抑制劑之治療效應超過任何毒性效應的欲投與之JAK抑制劑之形式。如本文所述之JAK抑制劑之投與可呈包括治療有效量之單獨JAK抑制劑或與醫藥上可接受之載劑之組合的任何藥理學形式。

【0168】 JAK抑制劑之局部投與可以氣溶膠、半固體醫藥組合物、粉末或溶液之形式呈現。術語「半固體組合物」意指軟膏劑、乳霜、油膏、膠凍或其他適於施加至皮膚之實質上類似稠度之醫藥組合物。半固體組合物之實例在 The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(Lachman, Lieberman及Kanig，由Lea及Febiger (1970)出版)之第17章及Remington's Pharmaceutical Sciences (第15版(1975)，由Mack

Publishing Company出版)之第67章中給出。

【0169】 皮膚(Dermal或skin)貼劑係另一種用於經皮遞送本文所述之治療或醫藥組合物之方法。貼劑可提供吸收增強劑(例如DMSO)以增加化合物之吸收。貼劑可包括控制藥物遞送至皮膚之速率之彼等。貼劑可提供各種投藥系統，分別包括貯存器系統或單片系統。貯存器設計可(例如)具有四層：直接接觸皮膚之黏合劑層、控制藥物分子擴散之控制膜、藥物分子之貯存器及防水背襯。該設計在指定時間段內遞送均勻量之藥物，遞送速率必須小於不同類型皮膚之飽和極限。單片設計，例如，通常僅具有三層：黏合劑層、含有化合物之聚合物基質及防水背襯。此設計將飽和量之藥物帶到皮膚上。因此，遞送由皮膚控制。隨著貼劑中藥物之量降低至飽和位準以下，遞送速率下降。

【0170】 在一個實施例中，局部組合物可(例如)採取基於聚丙烯酸或聚丙烯醯胺之水凝膠之形式；作為軟膏，例如利用聚乙二醇(PEG)作為載劑，如標準軟膏劑DAB 8 (50% PEG 300、50% PEG 1500)；或作為乳液，尤其基於油包水或水包油之微乳液，視情況具有添加之脂質體。適宜滲透加速劑(夾帶劑)包括亞砒衍生物，例如二甲基亞砒(DMSO)或癸基甲基亞砒(癸基-MSO)及卡必醇(transcutol) (二乙二醇單乙基醚)或環糊精；以及吡咯啉酮，例如2-吡咯啉酮、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮-5-甲酸、或生物可降解之N-(2-羥乙基)-2-吡咯啉酮及其脂肪酸酯；脲衍生物，例如十二烷基脲、1,3-雙十二烷基脲及1,3-二苯基脲；及萜烯，例如D-檸檬烯、薄荷酮、 α -萜品醇、藏茴香酮、氧化檸檬烯或1,8-桉油醇。

【0171】 軟膏劑、糊劑、乳霜及凝膠亦可含有賦形劑，例如澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸及滑石或其混

合物。粉劑及噴霧劑亦可含有賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。奈米結晶抗微生物金屬之溶液可藉由常規用於製備氣溶膠醫藥之任何已知方式轉化成氣溶膠或噴霧劑。一般而言，該等方法包含通常用惰性載氣加壓溶液之容器或提供加壓溶液之容器之構件，並使加壓氣體通過小孔。噴霧劑可另外含有常用推進劑，例如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，例如丁烷及丙烷。

【0172】 載劑亦可含有用於改變或維持調配物之pH、莫耳滲透壓、黏度、澄清度、顏色、無菌性、穩定性、溶解速率或氣味之其他醫藥上可接受之賦形劑。抗皮膚老化組合物亦可進一步包含抗氧化劑、防曬劑、天然類視色素(例如視黃醇)及其他通常在皮膚處理組合物中發現之添加劑。

【0173】 在用於製備諸如錠劑等固體組合物之一些實施例中，將主要活性成分與藥醫藥載劑(例如習用製錠成分，例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠)以及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合，以形成含有所揭示之化合物或其醫藥上可接受之無毒鹽之均質混合物的固體預調配組合物。在提及該等預調配組合物呈均質時，意指活性成分係均勻分散於整個組合物中，使得組合物容易地細分成相等地有效單位劑型，例如錠劑、丸劑及膠囊。

【0174】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉末、顆粒及諸如此類)中，將標的組合物與一或多種醫藥上可接受之載劑混合，該等載劑例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，例如澱粉、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，例如羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；

(3)濕潤劑，例如甘油；(4)崩解劑，例如交聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉羥乙酸鈉、瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液遲延劑，例如石蠟；(6)吸收加速劑，例如四級銨化合物；(7)潤濕劑，例如多庫酯鈉(docusate sodium)、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，在一些實施例中，組合物包含緩衝劑。在一些實施例中，類似類型之固體組合物亦使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0175】 在一些實施例中，錠劑藉由視情況與一或多種輔助成分壓製或模製來製備。在一些實施例中，使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，澱粉羥乙酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備壓製錠劑。在一些實施例中，藉由在適宜機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕之標的組合物之混合物來製備模製錠劑。在一些實施例中，錠劑及其他固體劑型(例如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑)被刻痕或用包衣及殼(例如腸溶包衣及其他包衣)製備。

【0176】 供吸入或吹入用之組合物包括醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除標的組合物之外，在一些實施例中，液體劑型亦含有惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧

醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨醇酐之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0177】 在一些實施例中，除了標的組合物之外，懸浮液亦含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃耆膠及其混合物。

【0178】 在一些實施例中，除了標的組合物之外，粉末及噴霧劑亦含有賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。在一些實施例中，噴霧劑另外含有常用推進劑，例如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，例如丁烷及丙烷。

【0179】 本文揭示之組合物及化合物或者藉由氣霧劑投與。此係藉由製備含有化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體顆粒來達成。在一些實施例中，使用非水性(例如，氟碳推進劑)懸浮液。在一些實施例中，使用聲波霧化器，此乃因其使試劑暴露於剪切最小化，該等剪切導致包含於標的組合物中之化合物降解。通常，藉由將標的組合物之水溶液或懸浮液與習用醫藥上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製備水性氣溶膠。載劑及穩定劑隨特定標的組合物之要求而變化，但通常包括非離子表面活性劑(吐溫(Tween)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、無害蛋白質(如血清白蛋白)、山梨醇酐酯、油酸、卵磷脂、胺基酸(例如甘胺酸)、緩衝劑、鹽、糖或糖醇。氣溶膠通常係自等滲溶液製備。

【0180】 適於非經腸投與之醫藥組合物包含標的組合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌粉末之組合，該無菌粉末在即將使用前經重構成無菌可注射溶液或分

散液，在一些實施例中，其含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質、或懸浮劑或增稠劑。

【0181】 用於醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射之有機酯(例如油酸乙酯)及環糊精。例如，藉由使用包衣材料(例如卵磷脂)、藉由在分散液之情形下維持所需之粒徑以及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

【0182】 包含至少一種本文所述化合物之組合物之劑量根據患者(例如人)之病況(亦即疾病之階段)、一般健康狀況、年齡及其他因素而不同。

【0183】 醫藥組合物以適於欲治療(或預防)之疾病之方式投與。適當劑量及適宜投與持續時間及頻率將由諸如患者之病況、患者疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法等因素來確定。一般而言，適當劑量及治療方案以足以提供治療及/或預防益處(例如，改良之臨床結果，例如更頻繁之完全或部分緩解、或更長之無疾病及/或總體存活、或症狀嚴重程度之減輕)之量提供組合物。最佳劑量通常使用實驗模型及/或臨床試驗來確定。在一些實施例中，最佳劑量取決於患者之身體質量、重重或血量。

【0184】 經口劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天1至4次或更多次。

【0185】 根據劑量調配之藥物動力學參數及所用之投與途徑，可重複劑量投與。

【0186】 尤其有利地將組合物調配成劑量單位形式以便於投與及劑

量均勻性。如本文所用之劑量單位形式係指適於作為欲治療哺乳動物個體之單式劑量之物理離散單位；每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性化合物與所需醫藥載劑之組合。劑量單位形式之規格由(a) JAK抑制劑之獨特特徵及欲達成之特定治療效應及(b)複合用於治療個體敏感性之此類活性化合物之領域中固有之限制決定，且直接取決於(a)及(b)。熟習此項技術者可例如根據患者之近似體重或體表面積或欲佔據之身體空間之體積容易地計算具體劑量。劑量亦將根據所選擇之特定投與途徑來計算。熟習此項技術者通常對確定治療之適當劑量所必需之計算進行進一步精煉。熟習此項技術者鑒於本文揭示之JAK抑制劑活性在靶細胞之分析製備中可進行該等計算而無需過多實驗。結合標準劑量-反應研究確定精確劑量。應理解，實際投與之組合物之量將由醫師鑒於相關情況確定，該等相關情況包括欲治療之一或多種病況、欲投與之組合物之選擇、個體患者之年齡、體重及反應、患者之症狀之嚴重程度及選擇之投與途徑。

【0187】 該等JAK抑制劑之毒性及治療效能可藉由標準醫藥程序在細胞培養或實驗動物中測定，例如測定LD₅₀ (50%群體致死之劑量)及ED₅₀ (50%群體治療有效之劑量)。毒性效應與治療效應間之劑量比係治療指數且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。展現大治療指數之JAK抑制劑較佳。儘管可使用展現毒性副作用之JAK抑制劑，但應小心以設計將該等抑制劑靶向受影響組織之位點之遞送系統，以使對未感染細胞之潛在損害最小化，且由此減少副作用。

【0188】 自細胞培養分析及動物研究獲得之數據可用於調配用於人之劑量之範圍。該等JAK抑制劑之劑量較佳在具有很小毒性或沒有毒性之

循環濃度(包括ED₅₀)範圍內。劑量可端視所採用之劑型及所利用之投與途徑在該範圍內變化。對於本文所述方法中使用之任何JAK抑制劑，治療有效劑量可最初自細胞培養分析估計。可在動物模型中調配劑量以達到包括如細胞培養中測定之IC₅₀ (亦即，達到症狀之半數最大抑制之JAK抑制劑的濃度)之循環血漿濃度範圍。該資訊可用於更準確地確定人可用之劑量。血漿中之含量可(例如)藉由高效液相層析量測。

實例

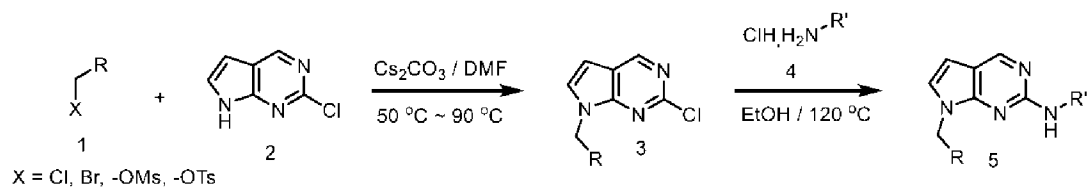
【0189】 提供以下實例僅用於闡釋目的，而非意欲限制本文提供之申請專利範圍之範疇。該等實例中及整個說明書中引用之所有文獻皆藉由引用併入本文中，以用於由此服務之所有法律目的。用於合成本文所述化合物之起始材料及試劑可合成或可自商業來源(例如但不限於Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka及Fischer Scientific)獲得。

【0190】 本文中使用的如*J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A中定義之標準縮寫及首字母縮寫詞。本文中使用的其他縮寫及首字母縮寫詞係如下：

AcOH	乙酸
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)
dppf	(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	當量
HBTU	六氟磷酸 <i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脲鎗
LC-MS	液相層析-質譜
MeOH	甲醇
TEA	三乙胺

rt	室溫
----	----

一般合成方案：

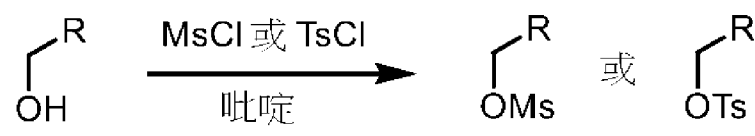


一般程序

【0191】 向**2** (1.0 eq)於DMF中之溶液中添加Cs₂CO₃ (2.5 eq)。將混合物在室溫下在N₂下攪拌5 min。然後向反應混合物中添加**1** (1.5 eq)。將所得混合物於50℃至90℃下加熱，以得到**3**。

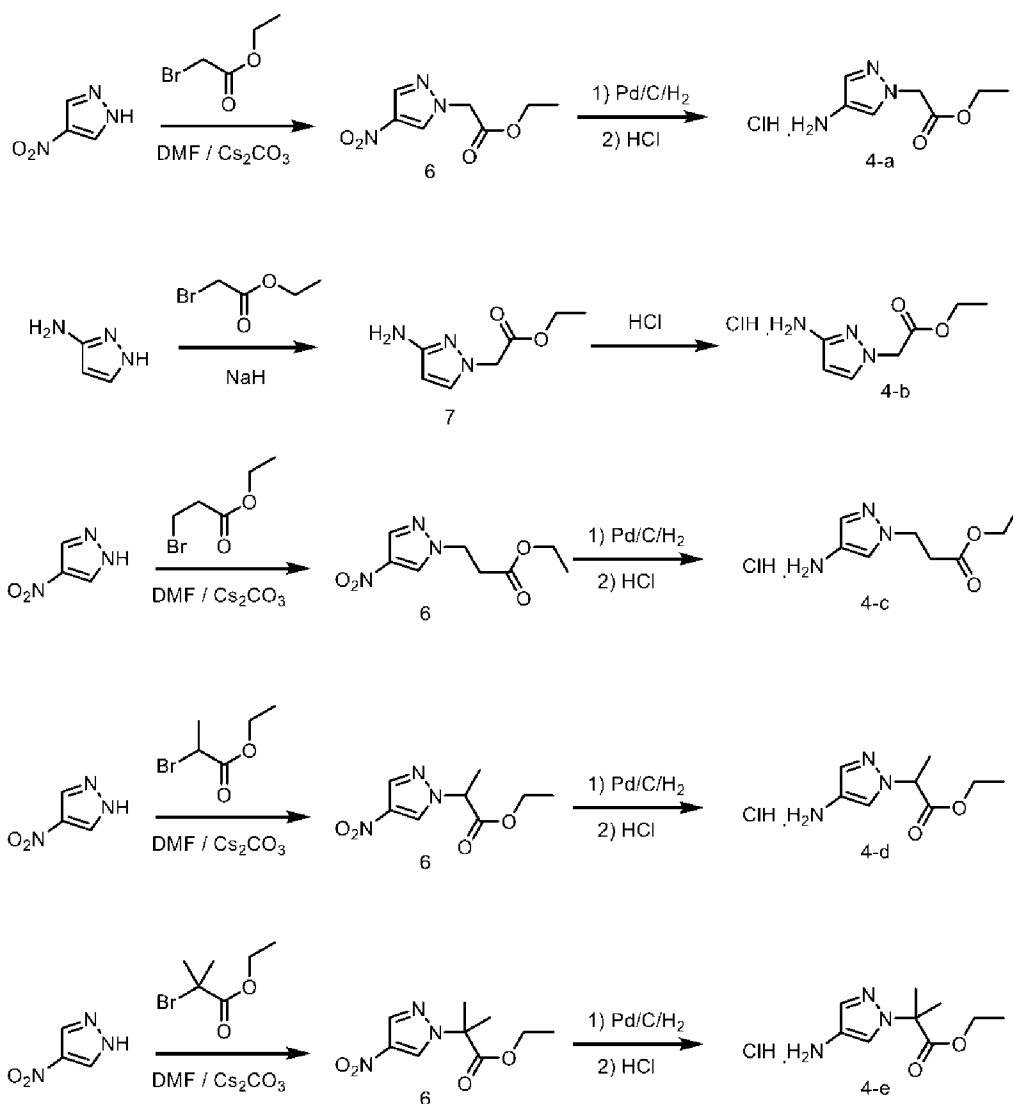
【0192】 將**3** (1.0 eq)及**4** (HCl鹽, 1.4 eq)於無水EtOH中合併。將混合物於120℃下在密封管中加熱20 hr至48 hr以提供**5**。

實例A：中間體**1**之合成



【0193】 將醇溶解於DCM及吡啶(5 eq)中。於0℃下向溶液中添加MsCl (1.5 eq)或TsCl (1.5 eq)。將反應混合物於RT下攪拌2hr，以得到**1**。

實例B：中間體4-a、4-b、4-c、4-d、4-e之合成



4-a之合成

【0194】 向4-硝基吡唑(1.13 g, 1.0 eq)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (8.13 g, 2.5 eq)。將混合物於RT下在N₂下攪拌30 min，且然後將溴乙酸酯(2 g, 1.2 eq)添加至反應中。將所得混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用50 mL乙酸乙酯及10 mL己烷稀釋。藉由過濾去除有機物。用3x30mL水及鹽水洗滌濾液。在ISCO矽膠上純化粗製物，以得到**6** (1.65 g, 產率83%)白色固體。

【0195】 向中間體**6** (1.65 g)於乙酸乙酯(40 mL)中之溶液中添加

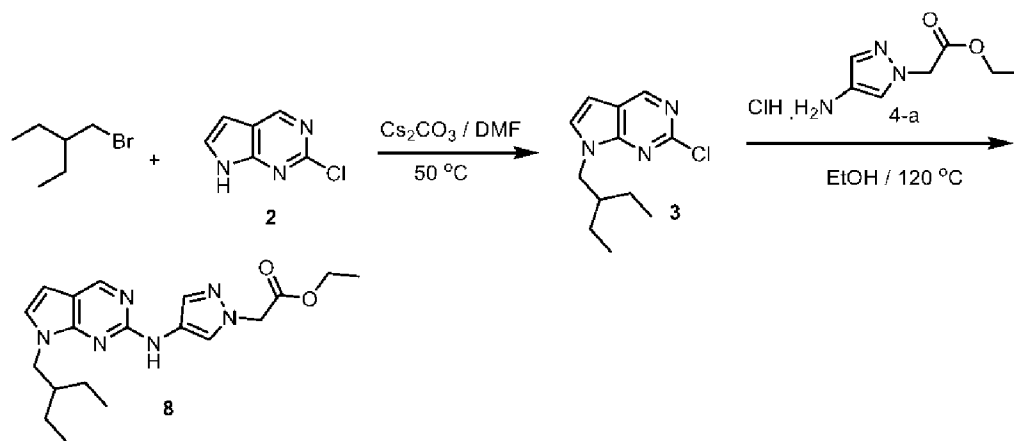
Pd/C (10%炭載Pd, 165 mg)。將混合物於30psi下氫化2 hr。藉由過濾去除觸媒。向乙酸酯溶液中添加2N醚中之HCl (10 mL)，且於RT下攪拌5 min。在真空中去除溶劑，產生呈HCl鹽形式之**4-a**，

【0196】 **4-c**、**4-d**及**4-e**係以與針對**4-a**所述類似之方式製備。

中間體**4-b**之合成

【0197】 於0℃下在N₂下將NaH (60%，於礦物油中, 0.48 g, 1.0 eq) 懸浮於無水THF (15 mL)中。於0℃下逐滴添加3-胺基吡啶(1.0 g, 1.0 eq) 於無水THF (5mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌30 min。逐滴添加溴乙酸酯(2.0 g, 1.0 eq)。將所得混合物於0℃下攪拌1hr且然後於室溫下攪拌過夜。藉由過濾去除沈澱，在真空中濃縮濾液，以得到油狀物，直接在ISCO矽膠管柱上對其進行純化，以得到**7** (0.28 g)。用2N醚中之HCl處理**7**，以得到呈HCl鹽形式之**4-b**。

實例1： 2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(**8**)之合成

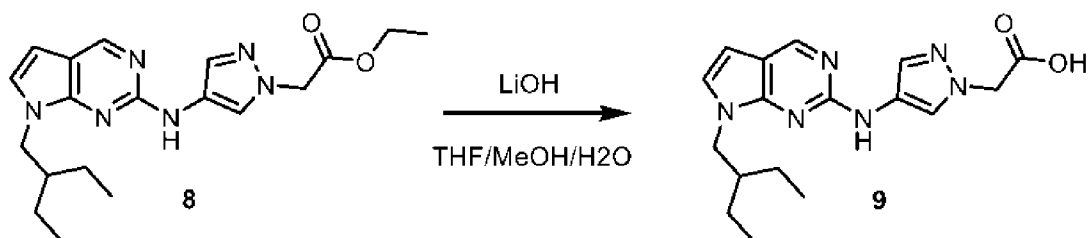


【0198】 向2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**2**) (100 mg, 1.0 eq)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (530 mg, 2.5 eq)。將混合物於室溫下在N₂下攪拌5 min。向反應混合物中添加3-(溴甲基)戊烷(162 mg, 1.5 eq)。在

50 °C 下將所得混合物攪拌過夜。將反應混合物用30 mL 乙酸乙酯及10 mL 己烷稀釋，用3x20 mL 水及30 mL 鹽水洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到油狀2-氯-7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3**) (139 mg, 產率90%)。

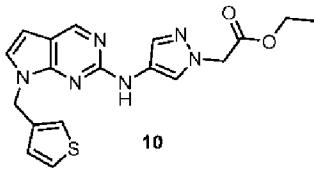
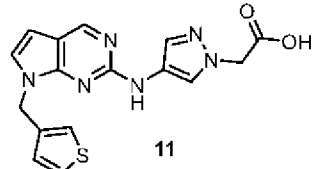
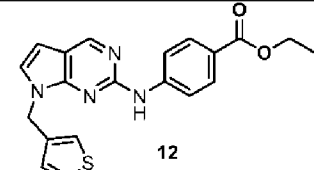
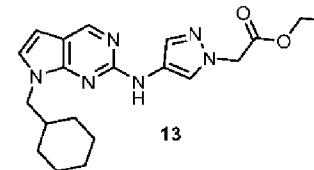
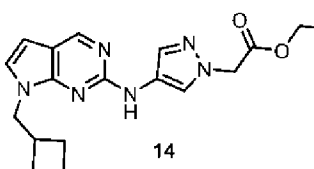
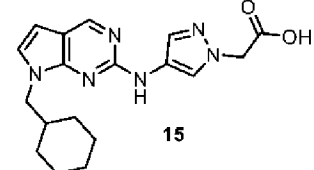
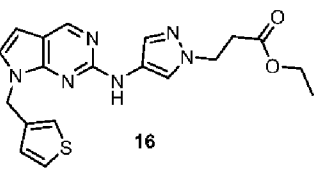
【0199】 將2-氯-7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**3**) (100mg, 1.0 eq)及**4-a** (122 mg, 1.4 eq)於無水EtOH (4 mL)中合併。將所得混合物在120 °C 下在密封管中加熱28 hr。在真空中去除溶劑，將殘餘物溶解於30 mL 乙酸乙酯中且用飽和NaHCO₃洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(**8**) (75 mg, 產率48%)。MS: 371.6 [M+H]⁺。

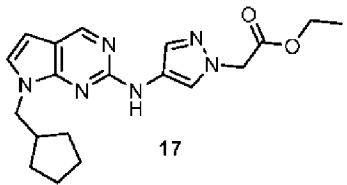
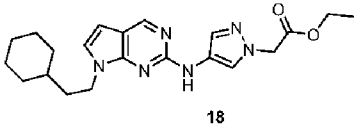
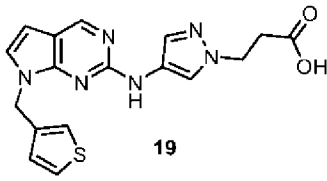
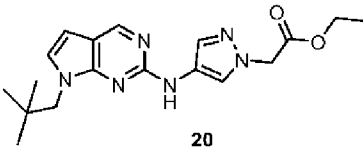
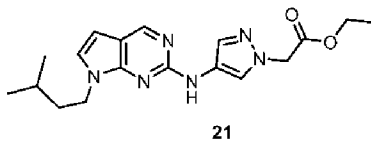
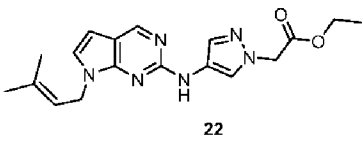
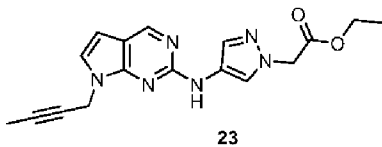
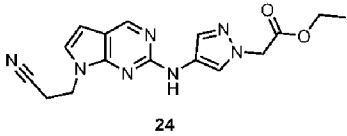
實例2： 2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(9**)之合成**

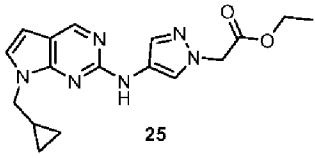
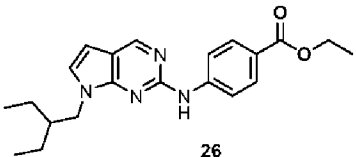
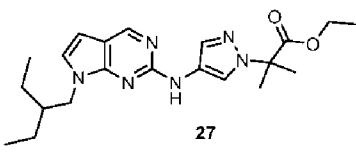
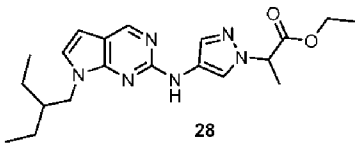
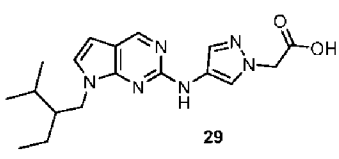
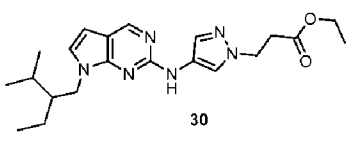
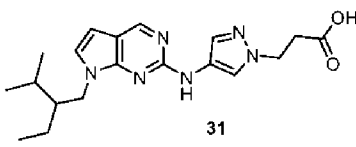


【0200】 向**8** (20 mg, 1.0 eq)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (2.3mg)於水(1.5 mL)中之溶液於室溫下將所得混合物攪拌過夜。在真空中去除溶劑。將殘餘物用1N HCl處理至pH 5，以得到2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(**9**) (14 mg, 產率78%)。MS: 343.1 [M+H]⁺。

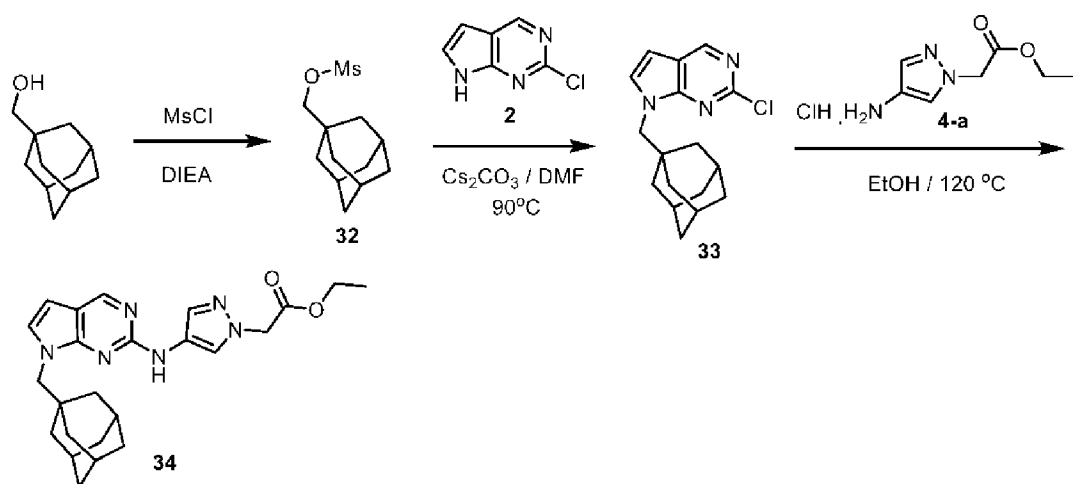
【0201】 化合物**10-33**係藉由與實例1或實例2中所述類似之程序來製備。

化合物	結構	名稱	MS [M+H] ⁺
10		2-(4-((7-(噻吩-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	383.3
11		2-(4-((7-(噻吩-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	355.4
12		4-((7-(噻吩-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸乙酯	379
13		2-(4-((7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	383.5
14		2-(4-((7-(環丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	355.4
15		2-(4-((7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	355.4
16		3-(4-((7-(噻吩-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	397.3

17		2-(4-((7-(環戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	369.1
18		2-(4-((7-(2-環己基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	397.4
19		3-(4-((7-(噻吩-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	369.2
20		2-(4-((7-新戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	357.5
21		2-(4-((7-異戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	357.4
22		2-(4-((7-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	355.3
23		2-(4-((7-(丁-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	339.5
24		2-(4-((7-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	340.6

25		2-(4-((7-(環丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	341.5
26		4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸乙酯	367.4
27		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸乙酯	399.5
28		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	385.4
29		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	357.4
30		3-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	399.2
31		3-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	371.2

實例3： 2-(4-((7-(((1s,3s)-金剛烷-1-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(34)之合成



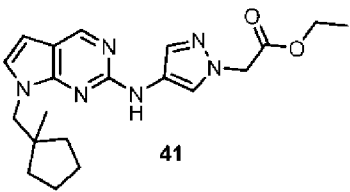
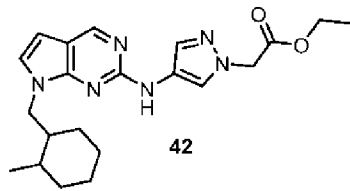
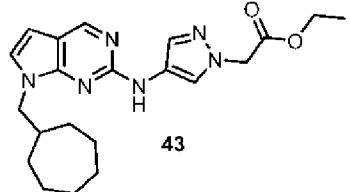
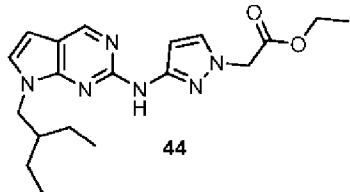
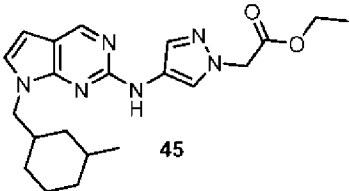
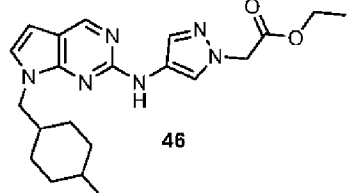
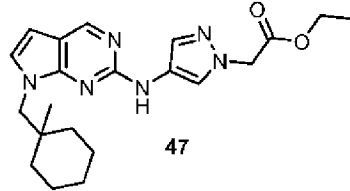
【0202】於0℃下向1-(羥基甲基)金剛烷(150 mg, 1.0 eq)及DIEA (350 mg, 3.0 eq)於DCM (15 mL)中之溶液中添加MsCl (155 mg, 1.5 eq)。將混合物於0℃下攪拌30 min且然後於室溫下攪拌2hr。用飽和NaHCO₃淬滅反應混合物。將有機相用1N HCl及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮，以得到金剛烷甲磺酸酯(**32**) (216 mg, 產率98%)，其不經進一步純化即使用。

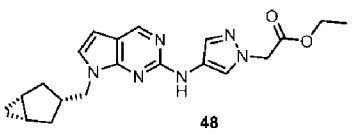
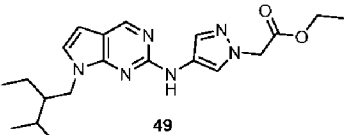
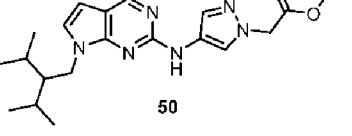
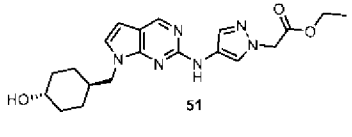
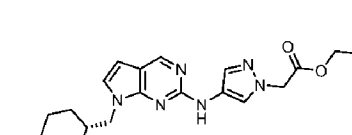
【0203】將金剛烷甲磺酸酯(**32**) (200 mg, 1.5 eq)、**2** (84 mg, 1.0 eq)及Cs₂CO₃ (670 mg, 2.5 eq)於無水DMF (12 mL)中合併。將混合物於90℃下在N₂下加熱15 hr。在矽膠後處理及純化，得到金剛烷2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**33**) (163 mg, 產率66%)。

【0204】將金剛烷2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**33**) (150 mg, 1.0 eq)及**4-a** (155mg, 1.5eq)於無水EtOH (8 mL)中合併。將所得混合物於120℃下在密封管中加熱20 hr。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於30 mL乙酸乙酯中且用飽和NaHCO₃洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到2-(4-((7-(((1s,3s)-金剛烷-1-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(**34**) (112 mg, 產率52%)。MS: 435.6 [M+H]⁺。

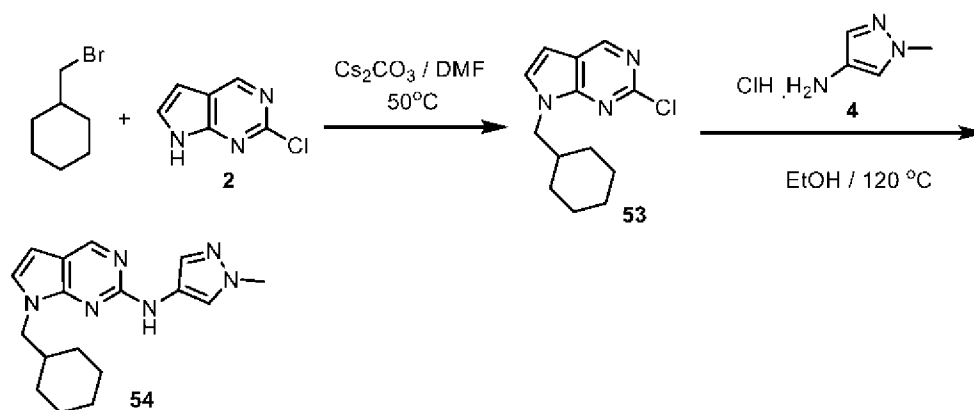
【0205】 化合物**35-52**係藉由與實例3或實例2中所述類似之程序來製備。

化合物	結構	名稱	MS [M+H] ⁺
35		2-(4-((7-((2,2-二氟環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	419.5
36		2-(4-((7-((3,3-二氟環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	419.2
37		2-(4-((7-((2,2-二氟環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	391.5
38		2-(4-((7-((3,3-二氟環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	391
39		2-(4-((7-((4,4-二氟環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	419.6
40		2-(4-((7-(二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	395

41		2-(4-((7-((1- 甲 基 環 戊 基) 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	383.4
42		2-(4-((7-((2- 甲 基 環 己 基) 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	397.5
43		2-(4-((7-(環 庚 基 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	397.1
44		2-(3-((7-(2- 乙 基 丁 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	371.5
45		2-(4-((7-((3- 甲 基 環 己 基) 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	397.4
46		2-(4-((7-((4- 甲 基 環 己 基) 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	397
47		2-(4-((7-((1- 甲 基 環 己 基) 甲 基)-7H- 吡 咯 并 [2,3-d]嘧 啶-2-基)胺基)-1H-吡 啶-1-基)乙 酸 乙 酯	397.2

48		2-(4-((7-(((1R,3r,5S)-二環[3.1.0]己-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	381.5
49		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	385.4
50		2-(4-((7-(2-異丙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	399.3
51		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	399.4
52		2-(4-((7-(((1s,4s)-4-羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	399.1

實例4： 7-(環己基甲基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(54)之合成

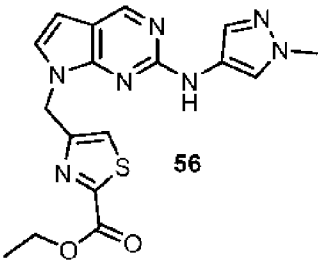
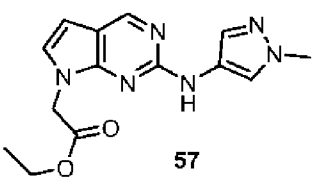
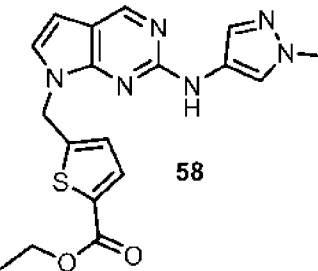


【0206】 將**2** (60 mg, 1.0 eq)、(溴甲基)環己烷(104 mg, 1.5 eq)及 Cs_2CO_3 (318 mg, 2.5 eq)於無水DMF (10 mL)中合併。將混合物於50°C下在 N_2 下加熱15 hr。在矽膠上後處理及純化，得到2-氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**53**) (90 mg, 產率92%)。

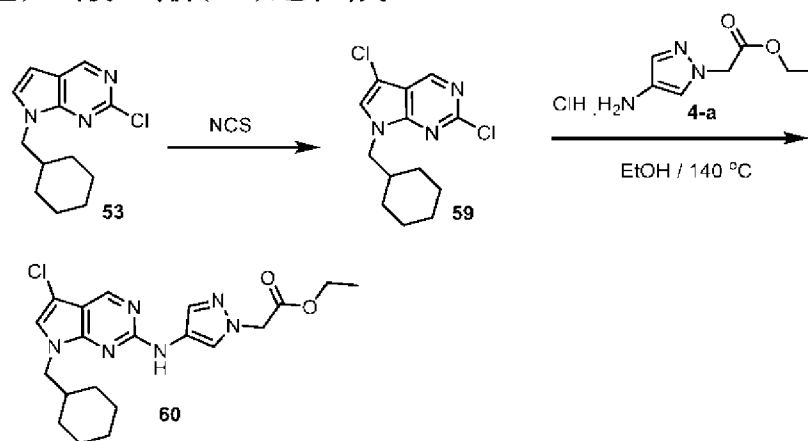
【0207】 將2-氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**53**) (90 mg, 1.0 eq)及**4** (72 mg, 1.5 eq)於無水EtOH (5 mL)中合併。將所得混合物於120°C下在密封管中加熱20 hr。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於30 mL乙酸乙酯中且用飽和 NaHCO_3 洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到7-(環己基甲基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(**54**) (60 mg, 產率54%)。MS: 311.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0208】 化合物**55-58**係藉由與實例4中所述類似之程序來製備。

化合物	結構	名稱	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
55		2-(4-((7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	398.4

56		4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)噻唑-2-甲酸乙酯	384.3
57		2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙酸乙酯	301.3
58		5-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)噻吩-2-甲酸乙酯	369.2

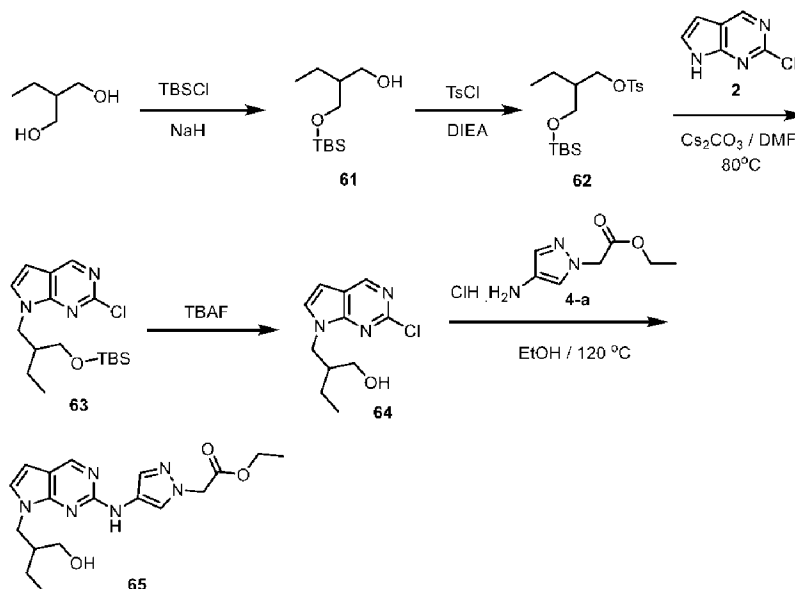
實例5： 2-(4-((5-氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(60)之合成



【0209】 於0℃下向2-氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**53**) (100 mg, 1.0 eq)於無水THF (8 mL)中之溶液中添加N-氯琥珀醯亞胺(64 mg, 1.2 eq)。於室溫下將所得混合物攪拌18hr。在ISCO上純化粗製混合物，以得到2,5-二氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**59**) (82 mg, 產率73%)。

【0210】 將2,5-二氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**59**) (40 mg, 1.0 eq)及**4-a** (43 mg, 1.5 eq)於無水EtOH (3 mL)中合併。將所得混合物於140℃下在微波反應器中加熱2hr。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於30 mL乙酸乙酯中且用飽和NaHCO₃洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到2-(4-((5-氯-7-(環己基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(**60**) (22 mg, 產率38%)。MS: 417.1 [M+H]⁺。

實例6： 2-(4-((7-(2-(羥基甲基)丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(65**)之合成**



【0211】 向NaH (60%, 170 mg, 1.0 eq)於無水THF (10 mL)中之懸浮溶液中逐滴添加無水THF (10 mL)中之2-乙基丙烷-1,3-二醇(500 mg, 1.0 eq)。將混合物於室溫下攪拌1h。向反應中添加第三丁基氯二甲基矽烷(640 mg, 1.0 eq)。於室溫下將所得混合物攪拌過夜。在真空中去除溶劑，在矽膠管柱上純化殘餘物，以得到2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁-1-醇(**61**) (995 mg, 產率95%)。

【0212】 向2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁-1-醇(**61**) (500

mg, 1.0 eq)於DCM (15 mL)中之溶液中添加DIEA (3.0 eq)且然後添加TsCl (660 mg, 1.5 eq)。於室溫下將混合物攪拌過夜。用1N HCl及鹽水洗滌混合物。在矽膠管柱上純化粗製物，以得到4-甲苯磺酸2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁基酯(**62**) (546 mg, 產率64%)。

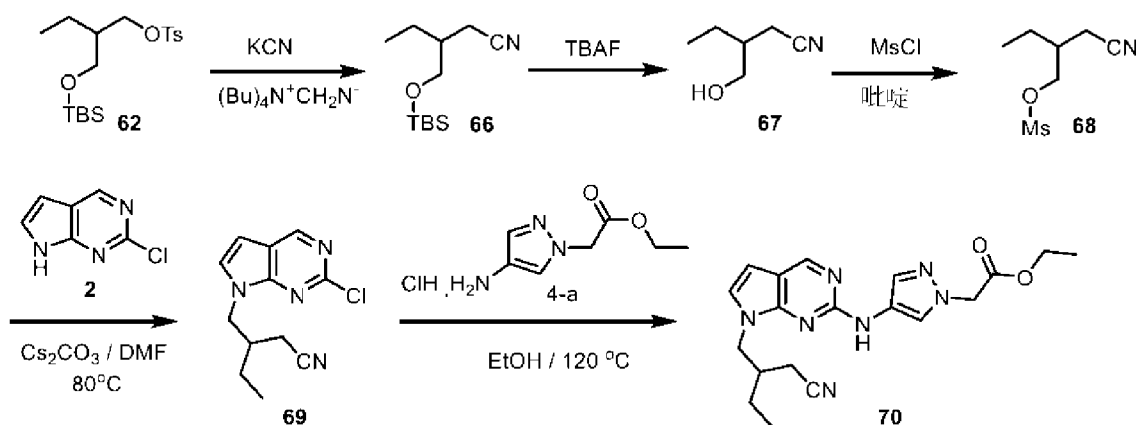
【0213】 將4-甲苯磺酸2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁基酯(**62**) (200 mg, 1.5 eq)、**2** (55 mg, 1.0 eq)及Cs₂CO₃ (300 mg, 2.5 eq)於無水DMF (8 mL)中合併。將混合物於80℃下在N₂下加熱15hr。在矽膠上後處理及純化，得到7-(2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**63**) (99 mg, 產率78%)。

【0214】 向7-(2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**63**) (99 mg)於THF (5 mL)中之溶液中添加TABF之溶液(1N，於THF中，2.8 mL, 10 eq)。在室溫下將混合物攪拌3hr。將反應物用30 mL乙酸乙酯稀釋，用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，且濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，以提供2-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丁-1-醇(**64**) (60 mg, 產率90%)。

【0215】 將2-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丁-1-醇(**64**) (60 mg, 1.0 eq)及**4-a** (73 mg, 1.4 eq)於無水EtOH (3 mL)中合併。將所得混合物於140℃下在微波反應器中加熱2hr。在真空中去除溶劑，將殘餘物溶解於30 mL乙酸乙酯中且用飽和NaHCO₃洗滌。在ISCO矽膠管柱上純化粗製混合物，以得到2-(4-((7-(2-(羥基甲基)丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(**65**) (57 mg, 產率61%)。MS: 387.4 [M+H]⁺。

實例7： 2-(4-((7-(2-(羥基甲基)丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)

胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(70)之合成



【0216】 將4-甲磺酸2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)丁基酯 (**62**) (500 mg, 1.0 eq)、KCN (175 mg, 2.0 eq)及 $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{CN}^-$ (20 mg)於無水 CH_3CN (30 mL)中合併。將所得混合物於 90°C 下在密封管中加熱24 hr。在真空中去除 CH_3CN 且直接在矽膠上層析純化殘餘物，以得到3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)戊腈(**66**) (210 mg, 產率69%)。

【0217】 於室溫下將THF (10 mL)中之3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)戊腈(**66**) (210 mg)用1N TABF (10 eq)處理3hr。在矽膠管柱上純化粗製混合物，以得到3-(羥基甲基)戊腈(**67**) (74 mg, 產率70%)。

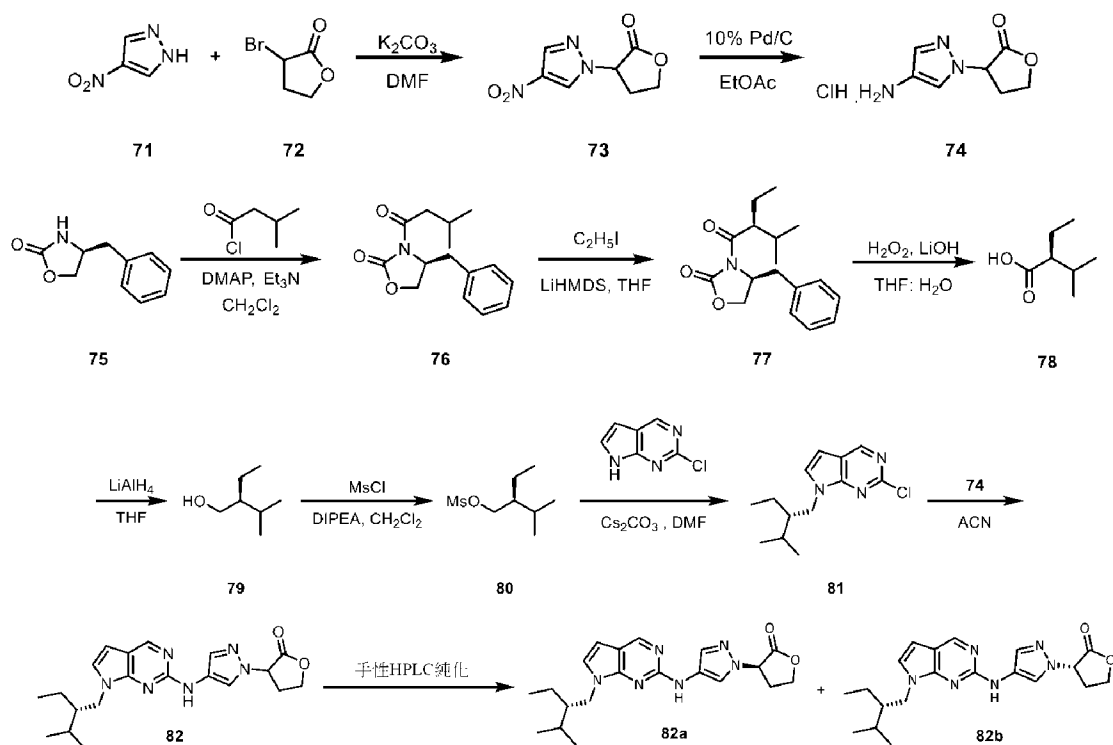
【0218】 向3-(羥基甲基)戊腈(**67**) (70 mg, 1.0 eq)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DIEA (2.5 eq)。在冰浴中冷卻混合物。逐滴添加MsCl (1.5 eq)。將所得混合物於 0°C 下攪拌1 hr。用1N HCl淬滅反應。在矽膠管柱上純化粗製混合物，以得到甲磺酸2-(羥基甲基)丁基酯(**68**) (109 mg, 產率92%)。

【0219】 將甲磺酸2-(羥基甲基)丁基酯(**68**) (108 mg, 1.2 eq)、**2** (98 mg, 1.0 eq)及 Cs_2CO_3 (390 mg, 2.5 eq)於無水DMF (8 mL)中合併。將混合物於 80°C 下在 N_2 下加熱15hr。在矽膠上後處理及純化，得到3-((2-氯-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)戊腈(**69**) (87 mg, 產率74%)。

【0220】 將3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)戊腈(**69**) (70 mg, 1.0 eq)及**4-a** (87 mg, 1.5 eq)於無水EtOH (5 mL)中合併。將所得混合物於140℃下在微波反應器中加熱2hr。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中且用飽和NaHCO₃洗滌。在ISCO矽膠層析上純化粗製混合物，以得到2-(4-((7-(2-(氰基甲基)丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(**70**) (71 mg, 產率66%)。

實例8： 3-(4-((7-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3H)-酮(**82**)、(R)-3-(4-((7-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3H)-酮(**82a**)及(S)-3-(4-((7-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3H)-酮(**82b**)之合成



【0221】 於室溫下在惰性氣氛下向4-硝基-1H-吡唑**71** (65 g, 0.57

mol)於DMF (650 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.58 g, 1.15 mol)及3-溴二氫呋喃-2(3H)-酮**72** (93.76 g, 0.57 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌16 h。將反應混合物用乙酸乙酯(2 L)及正己烷(650 mL)稀釋。過濾反應混合物並用EtOAc (800 mL)洗滌。用水(3 × 1 L)及鹽水(1 L)洗滌有機萃取物。將有機溶液經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。用3% EtOAc/己烷(500 mL)洗滌粗產物以獲得固體。在真空下乾燥固體，以得到米色固體狀3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2 (3H)-酮**73** (80 g, 70%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.66 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.05-2.59 (m, 2H)。

【0222】 於室溫下在惰性氣氛下向3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3H)-酮**73** (110 g, 558.37 mol)於EtOAc (1.1 L)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (22 g, 50%濕)。將反應混合物於室溫下在氫氣氛(55 psi)下攪拌12 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物，用CH₂Cl₂ (2 × 100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。於0℃下向CH₂Cl₂ (1.23 L)中之上述胺添加HCl (492 mL, 2.0*N*，於Et₂O中)。將反應混合物攪拌10 min且然後添加己烷(1.64 L)。將混合物攪拌20 min。過濾沈澱之固體且在高真空下乾燥，以得到淺褐色固體狀3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2 (3H)-酮鹽酸鹽**74** (82 g)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.37-4.12 (m, 1H), 3.91 (brs, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H)。

【0223】 於0℃下在惰性氣氛下向(S)-4-苄基噁唑啉-2-酮**75** (300 g, 1.69 mol)於CH₂Cl₂ (2.1 L)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(20.6 g,

0.16 mol)、三乙胺(256.7 g, 2.54 mol), 之後添加3-甲基丁醯氯(224.4 g, 1.86 mol)於CH₂Cl₂ (900 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水(2 L)淬滅且用CH₂Cl₂ (2 × 1 L)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液(1.0 L)、水(1.0 L)、2.0*N* HCl水溶液(1 L)及鹽水(1 L)洗滌。將有機溶液經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於正己烷(1.5 L)中, 冷卻至0℃, 且攪拌1 h以獲得固體。過濾固體且在真空下乾燥, 以得到灰白色固體狀(*S*)-4-苄基-3-(3-甲基丁醯基)噁唑啉-2-酮**76** (402 g, 1.54 mol, 91%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37-7.16 (m, 5H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 6H)。

【0224】於-78℃下在惰性氣氛下在20 min之時段內向LiHMDS (1.724 mL, 1.14 mol)於THF (2.1 L)中之攪拌溶液中逐份添加THF (900 mL)中之(*S*)-4-苄基-3-(3-甲基丁醯基)噁唑啉-2-酮**76** (300 g, 1.14 mol)。將混合物攪拌1.5 h。於-78℃下添加碘乙烷(712.6 g, 4.59 mol)。將反應混合物於-78℃下攪拌2 h且然後於約-5℃下攪拌4 h。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(3 L)稀釋且用EtOAc (2 × 1 L)萃取。將合併之有機萃取物用1.0*M* HCl水溶液(500 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)洗滌。將有機溶液經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(溶析液: 2% EtOAc/己烷)純化粗產物, 以得到無色油狀(*S*)-4-苄基-3-((*S*)-2-乙基-3-甲基丁醯基)噁唑啉-2-酮**77** (120 g, 36%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34-7.18 (m, 5H),

4.72-4.68 (m, 1H), 4.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 9H)。

【0225】於0℃下在惰性氣氛下向(*S*)-4-苄基-3-((*S*)-2-乙基-3-甲基丁醯基)噁唑啉-2-酮**77** (98 g, 0.33 mol)於THF (1.5 L)及水(400 mL)中之攪拌溶液中添加30% aq H_2O_2 (225 mL)及於200 mL水中之氫氧化鋰一水合物(28 g, 0.67 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌5 h。於0℃下將反應混合物用2.0M Na_2SO_3 水溶液(800 mL)淬滅且在減壓下蒸發揮發性物質。將殘餘物用2.0M NaOH水溶液鹼化至pH~12-13且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以獲得淺黃色固體狀(*S*)-2-乙基-3-甲基丁酸**78** (44 g, 粗製)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23-10.31 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 9H)。

【0226】在惰性氣氛下於0℃下向(*S*)-2-乙基-3-甲基丁酸**78** (44 g, 0.33 mol)於THF (1.5 L)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(1.01 L, 1.01 mol, 1.0M，於THF中)。將反應混合物攪拌16 h。將反應混合物用2.0N HCl水溶液稀釋至pH~1且用 CH_2Cl_2 (2 × 1 L)萃取。將合併之有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以得到無色糖漿狀(*S*)-2-乙基-3-甲基丁-1-醇**79** (38 g, 粗製)，其不經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.66-3.54 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 3H), 0.94-0.88 (m, 9H)。

【0227】於0℃下在惰性氣氛下向(*S*)-2-乙基-3-甲基丁-1-醇**79** (38 g, 0.32 mol)於 CH_2Cl_2 (400 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙基胺

(126.77 g, 0.98 mol)及甲烷磺醯氯(56 g, 0.50 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物用1.0*N* HCl溶液(2 × 300 mL)淬滅且用CH₂Cl₂ (2 × 1 L)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液(1 L)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以獲得淺黃色糖漿狀(*S*)-甲磺酸2-乙基-3-甲基丁基酯**80** (63 g, 粗製)。

【0228】於室溫下在惰性氣氛下向(*S*)-甲磺酸2-乙基-3-甲基丁基酯**80** (63 g, 0.32 mol)於DMF (1.3 L)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(263 g, 0.81 mol)及2-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶(49.68 g 0.32 mol)。將反應混合物於50℃下攪拌16 h。將反應混合物用水(500 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化粗產物，以得到無色油狀(*S*)-2-氯-7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶**81** (52 g, 64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0229】於室溫下在惰性氣氛下向(*S*)-2-氯-7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶**81** (10 g, 39.84 mmol)於乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加3-(4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**74** (12.13 g, 59.76 mmol)及碘化鈉(593 mg, 3.98 mmol)。將反應混合物加熱至130℃且在密封管中攪拌18 h。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發揮發性物質。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾

燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速管柱層析(溶析液：60% EtOH/己烷)純化殘餘物，以得到灰白色固體狀3-(4-((7-((*S*)-2-乙基-3-甲基丁基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-1*H*-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3*H*)-酮 **82** (6.0 g, 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；LCMS: 383.3 (M+H)⁺。

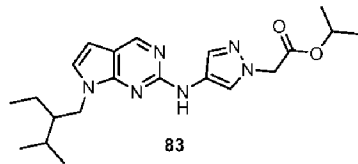
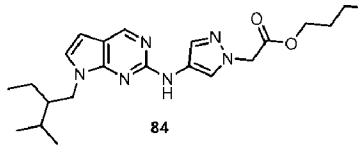
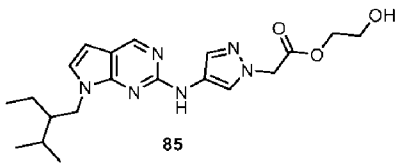
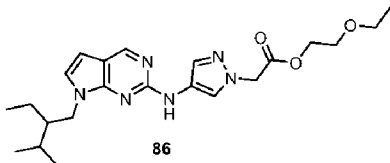
【0230】 手性HPLC純化40 g **82**，得到15 g **82a**及15 g **82b**。

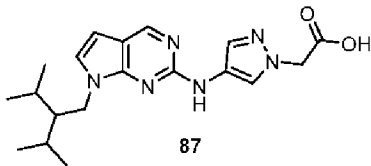
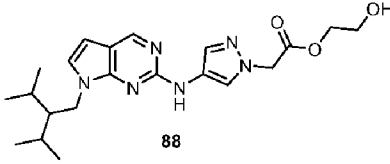
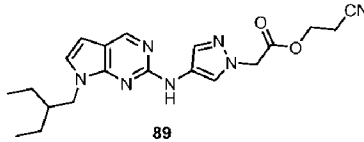
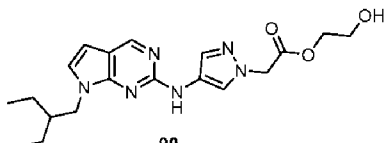
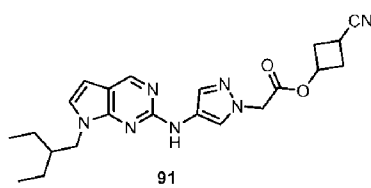
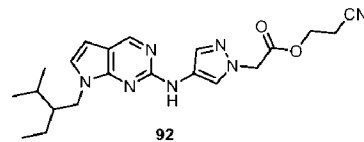
82a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；LCMS: 383.3 (M+H)⁺；手性HPLC (純度)：100% (管柱：Chiralpak IC-3 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm)；RT 16.49 min；移動相：正庚烷；EtOAc；MTBE (60: 35: 5)；流速：0.7 mL/min)。

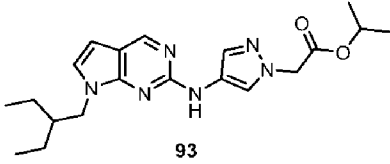
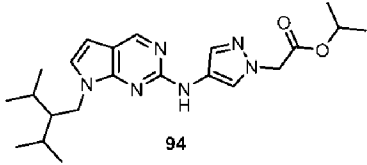
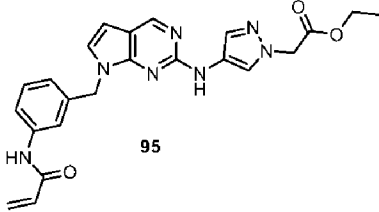
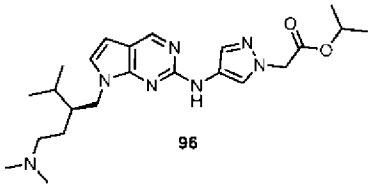
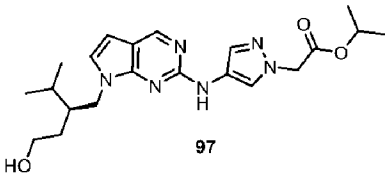
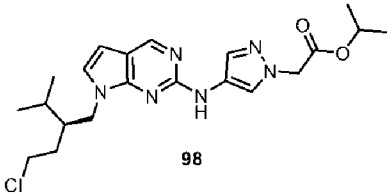
82b：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.82

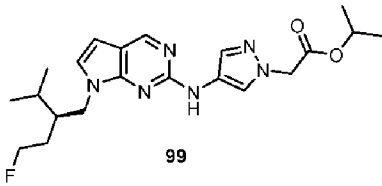
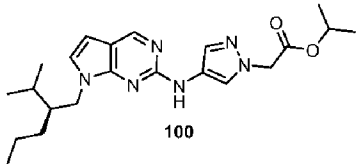
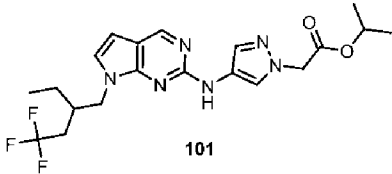
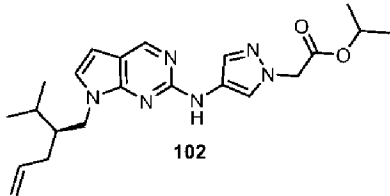
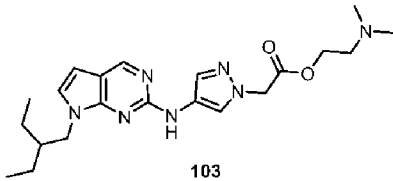
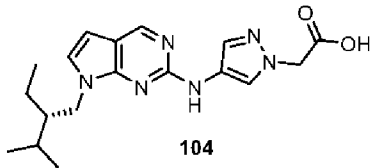
(t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; LCMS: 383.3 (M+H)⁺ ; 手性HPLC (純度) : 100% :
(管柱 ; Chiralpak IC-3 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm) ; RT 19.03 min ; 移動
相 : 正庚烷 ; EtOAc ; MTBE (60: 35: 5) ; 流速 : 0.7 mL/min) 。

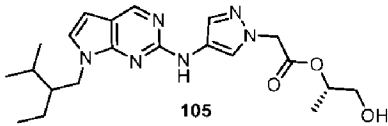
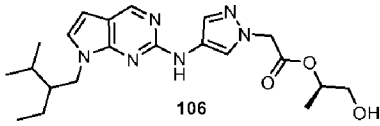
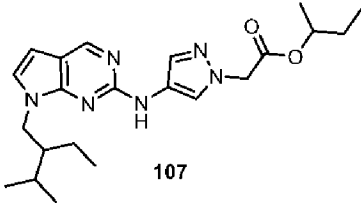
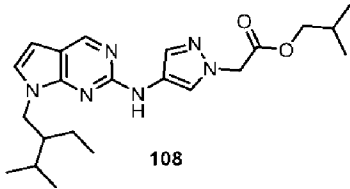
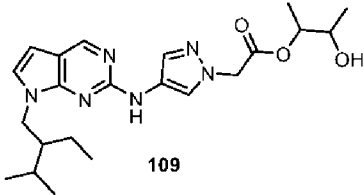
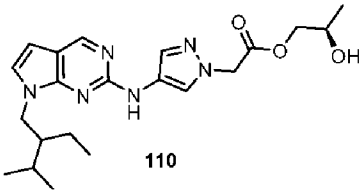
【0231】 化合物**83-147**係藉由與前述實例中所述類似之程序來製
備。

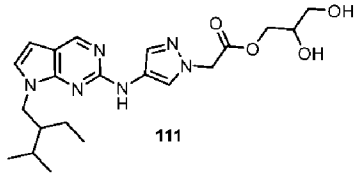
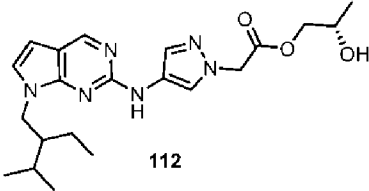
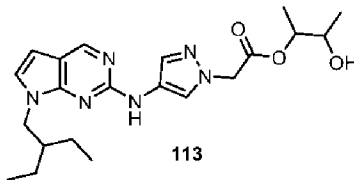
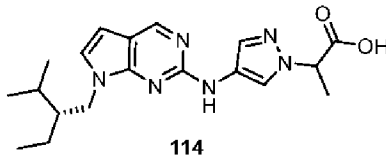
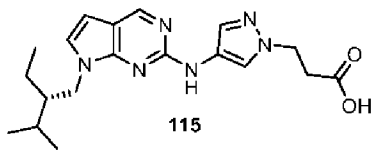
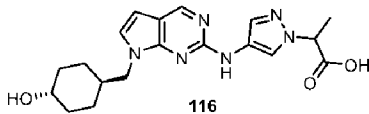
化合物	結構	名稱	MS [M+H] ⁺
83		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	399.2
84		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸丁酯	413.5
85		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-羥基乙酯	401.2
86		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-乙氧基乙酯	429.1

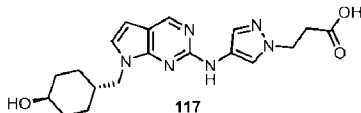
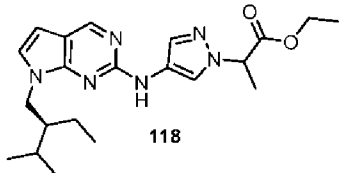
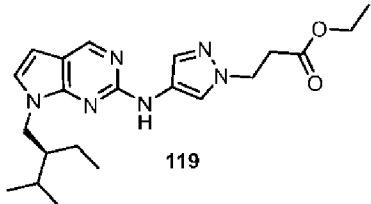
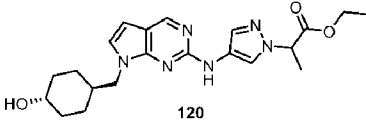
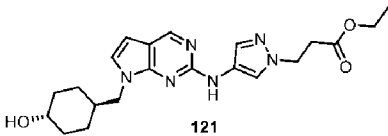
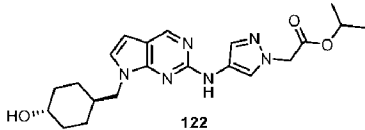
87		2-(4-((7-(2-異丙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	371.2
88		2-(4-((7-(2-異丙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-羥基乙酯	415.2
89		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-氰基乙酯	396.3
90		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-羥基乙酯	387.3
91		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸3-氰基環丁酯	422.1
92		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-氰基乙酯	410.3

93		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	385.2
94		2-(4-((7-(2-異丙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	413.2
95		2-(4-((7-(3-丙烯醯胺基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	446.5
96		(S)-2-(4-((7-(4-(二甲基胺基)-2-異丙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	442.3
97		(S)-2-(4-((7-(4-羥基-2-異丙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	415.1
98		(S)-2-(4-((7-(4-氯-2-異丙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	433.3

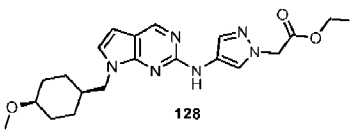
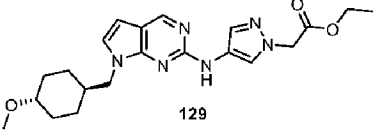
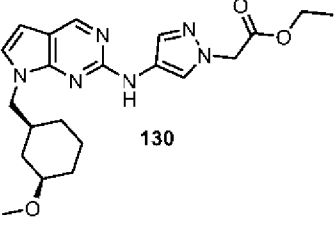
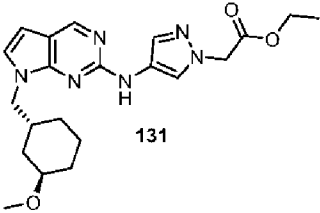
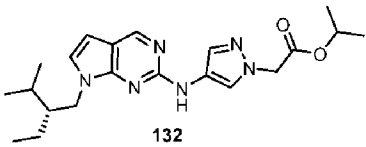
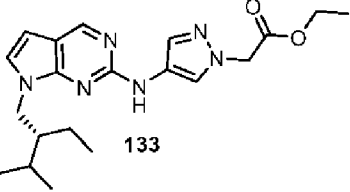
99		(S)-2-(4-((7-(4- 氟 -2-異丙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	417.1
100		(S)-2-(4-((7-(2-異丙基戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	413.2
101		2-(4-((7-(2-乙基-4,4,4-三氟丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	439.3
102		(S)-2-(4-((7-(2-異丙基戊-4-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	411.2
103		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-(二甲基胺基)乙酯	414.5
104		(S)-2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	357.1

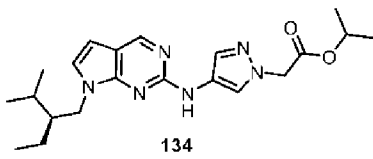
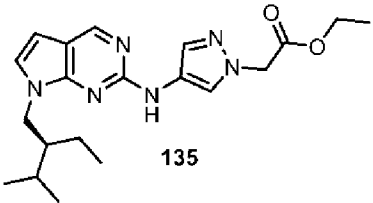
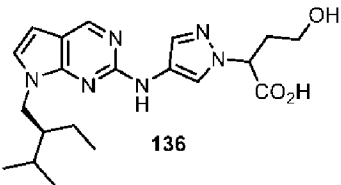
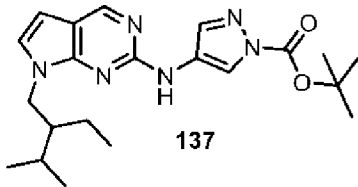
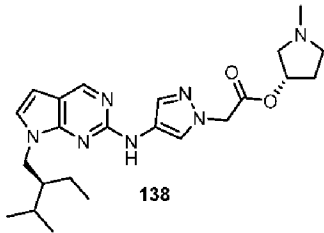
105		(S)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸1-羟基丙-2-基酯	415.1
106		(R)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸1-羟基丙-2-基酯	415.1
107		2-(4-((7-(2- 乙 基 -3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸第二丁酯	413.0
108		2-(4-((7-(2- 乙 基 -3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丁酯	413.3
109		2-(4-((7-(2- 乙 基 -3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸3-羟基丁-2-基酯	429.1
110		(R)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-羟基丙酯	415.2

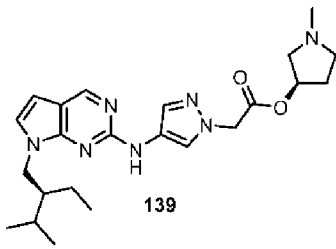
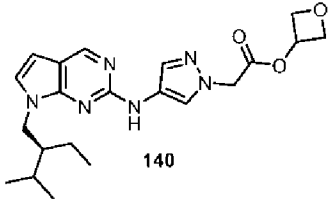
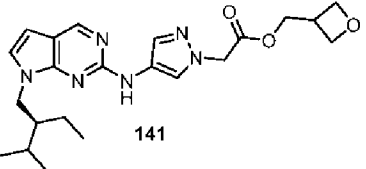
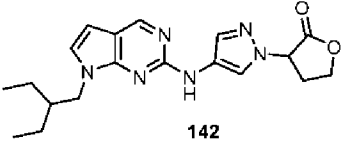
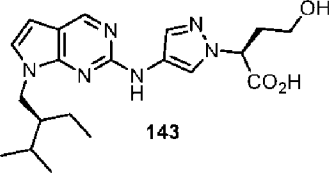
111		2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2,3-二羟基丙酯	431.2
112		(S)-2-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸2-羟基丙酯	415.2
113		2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸3-羟基丁-2-基酯	415.1
114		2-(4-((7-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	371.0
115		(S)-3-(4-((7-(2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	371.2
116		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	385.2

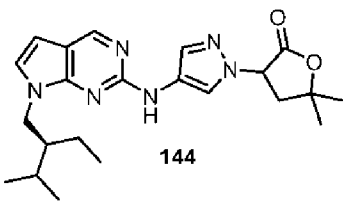
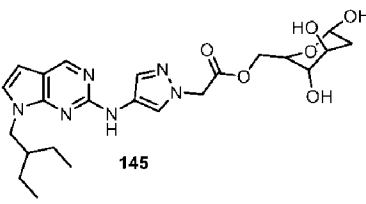
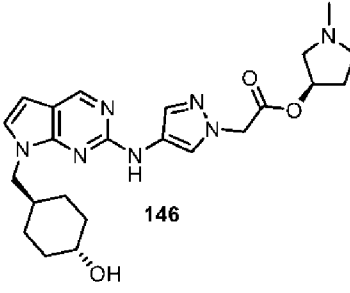
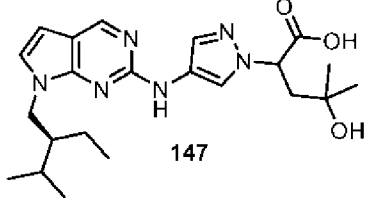
117		3-(4-((7-((1R,4R)-4- 羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸	385.2
118		2-(4-((7-((S)-2- 乙基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	399.0
119		(S)-3-(4-((7-(2- 乙基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	399.0
120		2-(4-((7-((1R,4R)-4- 羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	413.6
121		3-(4-((7-((1R,4R)-4- 羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯	413.1
122		2-(4-((7-((1R,4R)-4- 羥基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸異丙酯	413.0

123		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-(甲基氨基)環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	412.3
124		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-丙烯醯胺基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	452.0
125		2-(4-((7-((1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	433.3
126		2-(4-((7-((四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	401.3
127		2-(4-((7-(((1r,4r)-4-胺基環己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯	398.3

128		2-(4-((7-(((1s,4s)-4- 甲 氧基環己基)甲基)- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -2-基)胺基)-1H-吡唑- 1-基)乙酸乙酯	413.4
129		2-(4-((7-(((1r,4r)-4- 甲 氧基環己基)甲基)- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -2-基)胺基)-1H-吡唑- 1-基)乙酸乙酯	413.1
130		2-(4-((7-(((1S,3R)-3- 甲氧基環己基)甲基)- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -2-基)胺基)-1H-吡唑- 1-基)乙酸乙酯	413.0
131		2-(4-((7-(((1R,3R)-3- 甲氧基環己基)甲基)- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -2-基)胺基)-1H-吡唑- 1-基)乙酸乙酯	413.5
132		(R)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺 基)-1H-吡唑-1-基)乙 酸異丙酯	399.0
133		(R)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺 基)-1H-吡唑-1-基)乙 酸乙酯	385.1

134		(S)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺 基)-1H-吡唑-1-基)乙 酸異丙酯	399.1
135		(S)-2-(4-((7-(2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺 基)-1H-吡唑-1-基)乙 酸乙酯	385.0
136		2-(4-((7-((S)-2- 乙 基 - 3-甲基丁基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺 基)-1H-吡唑-1-基)-4- 羥基丁酸	401.1
137		4-((7-(2- 乙 基 -3- 甲 基 丁基)-7H-吡咯并[2,3- d]嘧啶-2- 基)胺 基)- 1H-吡唑-1-甲酸第三 丁酯	399.4
138		(S)-2-(4-((7-((S)-2- 乙 基 -3- 甲 基 丁 基)-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶-2- 基)胺 基)-1H-吡唑-1- 基)乙酸1-甲基吡咯啉 -3-基酯	440.3

139		(R)-2-(4-((7-((S)-2- 乙基 -3- 甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸1-甲基吡咯啉-3-基酯	440.5
140		(S)-2-(4-((7-(2- 乙基 -3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸氧雜環丁-3-基酯	413.4
141		(S)-2-(4-((7-(2- 乙基 -3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸氧雜環丁-3-基甲酯	427.4
142		3-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)二氫呋喃-2(3H)-酮	369.3
143		(S)-2-(4-((7-((S)-2- 乙基 -3- 甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-4-羥基丁酸	400.2

144		3-(4-((7-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮	411.1
145		((3S,4R,6S)-2-(4-((7-(2-乙基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸3,4,6-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯	488.2
146		(R)-2-(4-((7-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸1-甲基吡咯啉-3-基酯	454.3
147		2-(4-((7-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)-4-羟基-4-甲基戊酸	429.1

實例9：JAK/TYK2分析

【0232】 將DMSO中之10 mM測試化合物原液或1 mM對照化合物原液(托莫西替尼(tofocitinib)、魯索替尼(ruxolitinib)或星形孢菌素(staurosporine))稀釋至DMSO中之0.4 mM。然後在DMSO中實施3倍系列稀釋以產生10個不同化合物濃度。在384孔白色板中實施分析。將0.5 uL

不同濃度之40×化合物DMSO溶液與10 uL在反應緩衝液(20 mM HEPES、10 mM MgCl₂、0.01% Tween、1 mM DTT，pH7.5)中製備之2×酶混合。然後添加10 uL反應緩衝液中製備之2×受質混合物以開始反應。進行短時旋轉以使所有溶液沉降至板之底部。反應混合物中測試化合物之最終濃度為10000、3333、1111、370、123、41.2、13.7、4.57、1.52及0.51 nM。對照化合物之濃度小十倍。酶促反應在25℃下執行1-2小時。添加10 uL激酶Glo試劑以終止反應並產生使用Envision量測之發光信號。發光信號與激酶活性逆相關。不含酶之反應混合物用作陰性對照。無任何化合物之混合物係陽性對照。酶及受質之最終濃度以及培育時間概述於下表中。

	[enz]	[ATP]	[sub]	時間
JAK1	7.5 nM	2 uM	30 uM (IRS-1)	1 hr
JAK2	0.8 nM	2 uM	4 uM (pEY)	1 hr
JAK3	1.5 nM	2 uM	4 uM (pEY)	1 hr
TYK2	9 nM	2 uM	30 uM (IRS-1)	1 hr

【0233】 IC₅₀值示於下表中。

化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
8	A	A	A	A	9	A	A	A	A
10	A	A	A	A	11	B	A	A	A
12	NT	NT	B	NT	13	A	A	A	A
14	NT	NT	A	NT	15	A	A	A	A
16	B	A	A	A	17	A	A	A	A
18	D	B	A	A	19	A	A	A	A
20	B	B	A	A	21	A	A	A	A
22	B	A	A	A	23	B	B	A	B
24	C	B	B	B	25	B	B	A	B
26	B	B	B	B	27	A	A	A	A
28	A	A	A	A	29	A	A	A	A

化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
30	A	A	A	A	31	A	A	A	A
34	B	A	A	A	35	A	A	A	A
36	A	A	A	A	37	A	A	A	A
38	A	A	A	A	39	B	B	B	B
40	A	A	A	A	41	A	A	A	A
42	A	A	A	A	43	B	A	A	A
44	C	B	B	B	45	A	A	A	A
46	A	A	A	A	47	A	A	A	A
48	A	A	A	A	49	A	A	A	A
50	A	A	A	A	51	A	A	A	A
52	B	A	A	A	55	B	A	A	B
56	C	C	C	NT	57	C	B	C	NT
58	NT	NT	C	NT	60	NT	NT	A	NT
65	A	A	A	A	70	A	A	A	A
82	A	A	A	A	82A	A	A	A	A
82B	A	A	A	A	83	A	A	A	A
84	A	A	A	A	85	A	A	A	A
86	A	A	A	A	87	A	A	A	A
88	A	A	A	A	89	A	A	A	A
90	A	A	A	A	91	A	A	A	A
92	A	A	A	A	93	A	A	A	A
94	A	A	A	A	95	B	B	B	NT
96	B	B	B	B	97	A	A	A	A
98	A	A	A	A	99	A	A	A	A
100	A	A	A	A	101	A	A	A	A
102	A	A	A	A	103	A	A	A	A
104	A	A	A	A	105	A	A	A	A
106	A	A	A	A	107	A	A	A	A
108	A	A	A	A	109	A	A	A	A
110	A	A	A	A	111	A	A	A	A
112	A	A	A	A	113	A	A	A	A

化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)	化合物	JAK1 (IC ₅₀)	JAK2 (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)	TYK2 (IC ₅₀)
114	A	A	A	A	115	A	A	A	A
116	A	A	A	A	117	A	A	A	A
118	A	A	A	A	119	A	A	A	A
120	A	A	A	A	121	A	A	A	A
122	A	A	A	A	123	B	A	NT	A
124	B	B	NT	B	125	C	C	NT	B
126	B	A	NT	A	127	A	A	A	A
128	C	B	B	B	129	B	A	A	A
130	A	A	A	A	131	B	A	A	A
132	A	A	A	A	133	A	A	A	A
134	A	A	A	A	135	A	A	A	A
136	A	A	A	A	137	A	A	A	A
138	A	A	A	A	139	A	A	A	A
140	A	A	A	A	141	A	A	A	A
142	A	A	A	A	143	A	A	A	A
144	A	A	A	A	145	A	A	A	A
146	A	A	A	A	147	A	A	A	A

A : IC₅₀ <100 nM ; B : IC₅₀ ≥100 nM 且 < 1 uM ; C : IC₅₀ ≥1 uM 且 ≤ 10 uM ; D : IC₅₀ > 10 uM ; NT = 未測試

實例10：JAK1/JAK3：PBMC中IL-2刺激之STAT5磷酸化分析

人類PBMC：(Precision Biomedicine)

【0234】 按照說明書解凍。將冷凍之PBMC在37℃水浴中解凍。將細胞懸浮液轉移至9 mL預熱之完全培養基(RPMI+10%FBS+L-Glu+Pen/Strep)中。以400xg離心5 min且用10 mL完全培養基洗滌細胞。對於3×10⁶個細胞/mL之細胞計數，重懸沈澱。

化合物及細胞介素處理

【0235】 基於實驗板佈局以80 μL /孔將細胞接種至96深孔中。向除對照(未刺激)外之所有孔中添加10 μL (10X濃度)不同濃度之化合物，並利用200 μL 多通道移液管將其混合。添加10 μL 完全RPMI培養基，其含有與對照中相同之% DMSO。關於化合物之稀釋及稀釋範圍，請參考附錄。於37°C下在5% CO_2 培育箱中培育1小時。向除未刺激及未染色之對照外之每一孔中添加10 μL (10X濃度) IL-2 (最終濃度50 ng/mL)，並於37°C下在水浴中進一步培育20分鐘。

固定

【0236】 添加900 μL 預熱之1X固定/溶解溶液(附錄)並使用1000 μL 多通道移液管將其適當混合；在37°C下之水浴中進一步培育10分鐘。以800xg離心5分鐘，去除900 μL 上清液，且添加1000 μL 新鮮製備之洗滌緩衝液或1 $\times$ PBS。以800xg離心5分鐘，去除900 μL 上清液，且將沈澱重懸於剩餘緩衝液中。

可滲透化處理

【0237】 藉由輕輕敲擊破壞沈澱，且添加1000 μL 冰冷BD Phosflow Perm緩衝液III，且在冰上進一步培育30分鐘。以800xg離心5分鐘。用1000 μL BD染色緩衝液再洗滌兩次，最後一次洗滌後去除除100 μL 緩衝液之外之上清液。

抗體處理

【0238】 藉由輕輕敲擊破壞沈澱，在所有適當孔中添加100 μL 染色緩衝液及5 μL pSTAT5_Alex488 (pY701)，並使用200 μL 多通道移液管適當地混合。在40°C下將板培育過夜。添加900 μL BD染色緩衝液，且以800xg離心5分鐘。用1000 μL 緩衝液再洗滌一次。最後將沈澱重懸於300

uL BD 染色緩衝液中。將細胞轉移至96孔v-底板並在Beckman Coulter Cytoflex中獲得細胞。在細胞流式計數器中獲取細胞：保持臨限值為250。獲取至少8,000-10,000個細胞。

試劑之製備

【0239】 RPMI 1640完全培養基：RPMI 1640培養基 + 10% FBS。

【0240】 細胞介素稀釋：1) 100 ug/mL之IL-2原液。藉由將5 uL原液添加至995uL cRPMI中製備0.5 ug/mL稀釋液。將其保持在冰上直至使用。

【0241】 溶解/固定緩衝液製備：使用MQ水將5X溶解/固定緩衝液稀釋至1X，並保持在37℃下直至使用。

【0242】 BD Phosflow perm緩衝液III：保持在冰/冰箱上。

樣品	最終濃度，nM	10X濃度	稀釋
1	10,000	100,000	2 µL 10 mM化合物 + 198 µL cRPMI培養基
2	3333.3	33,333	60 µL A + 120 µL cRPMI培養基
3	1111.1	11,111	60 µL B + 120 µL cRPMI培養基
4	370.4	3,704	60 µL C + 120 µL cRPMI培養基
5	123.5	1,235	60 µL D + 120 µL cRPMI培養基
6	41.2	412	60 µL E + 120 µL cRPMI培養基
7	13.7	137	60 µL F + 120 µL cRPMI培養基
8	4.6	46	60 µL G + 120 µL cRPMI培養基
9	0	0	2 µL DMSO + 198 µL cRPMI培養基

化合物稀釋

實例11：溶解之全血中之共刺激分析；JAK2：GM-CSF刺激之STAT5磷酸化及JAK1/TYK2刺激之STAT1磷酸化分析

使用abcam之RBC溶解緩衝液之人類血液溶解

【0243】 在蒸餾水中將RBC溶解緩衝液稀釋至1X。將2 mL血液添加至38 mL 1X RBC溶解緩衝液中。於RT下在黑暗中培育15 min。以300g旋轉5 min，以收集沈澱。若需要，再溶解。將沈澱重懸於5 mL cRPMI中。

化合物及細胞介素處理

【0244】 將80 µL溶解之人類血液等分試樣添加至96深孔板之孔中。向除對照(未染色及未刺激)以外之所有孔中添加10 µl (10X濃度)不同濃度之化合物，並在100 µl多通道之幫助下將其混合。在對照中添加10 µL RPMI培養基。關於化合物之稀釋及稀釋範圍，請參考附錄。在37°C下在水浴或CO₂培養箱中培育1小時。向除未刺激及未染色對照以外之每一孔中添加10 µl (10X濃度)細胞介素混合物(GM-CSF及IFNa) (最終濃度10ng/mL GM-CSF及100 ng/mL IFNa)，並在37°C下在水浴中再培育20分鐘。

RBC溶解及固定

【0245】 添加900 µL預熱之1X固定/溶解溶液(附錄)並使用1000µl多通道將其適當混合，在37°C下在水浴中進一步培育10分鐘(其包括添加時間)。在40°C下以800 x g離心5分鐘；去除900 µL上清液，且添加900µL 1X PBS。在40°C下以800 x g離心5分鐘，去除900 µL上清液。用900 µL PBS (可選)再洗滌一次，並將沈澱重懸於100 µL PBS中。

可滲透化處理

【0246】 藉由輕輕敲擊破壞沈澱，並重懸於1000 µL BD Phosflow Perm緩衝液III中，並在冰上將板培育30分鐘。在40°C下以800 x g使板離心5分鐘。用1000 µL BD Pharmingen染色緩衝液再洗滌兩次。

抗體處理

【0247】 藉由輕輕敲擊破壞沈澱。將沈澱重懸於100 uL染色緩衝液中，且在除未染色之對照以外之所有孔中添加5 µL pSTAT5_AF488 Ab及5 uL pSTAT1_PE，並使用200µl多通道適當地混合，在40°C下培育過夜。添加900 µL洗滌緩衝液，並於40°C下以1800 rpm離心3分鐘。用1000 µL BD Pharmingen染色緩衝液再洗滌一次。最後將沈澱重懸於300 uL BD Pharmingen染色緩衝液中。將細胞轉移至96孔v-底板並在Beckman Coulter CytExpert中獲取細胞。在細胞流式計數器中獲取細胞：保持臨限值為250，且細胞濃度不應超過100-500個細胞/µL。獲取至少5,000-10,000個細胞。

試劑之製備

【0248】 RPMI 1640完全培養基：RPMI 1640培養基 + 10% FBS。

【0249】 細胞介素稀釋：1) 100 ug/mL之GM-CSF原液。藉由將2 uL原液添加至198 uL cRPMI中製備1 ug/mL之中間稀釋液。藉由將100 uL中間體原液添加至900 uL cRPMI中進一步稀釋至100 ng/mL。2) 200 ug/mL之IFNa原液。藉由將5 uL原液添加至如上所述之1000 uL 100 ng/mL GM-CSF工作原液中1:200稀釋IFNa原液，以產生1000 ng/mL IFNa及100 ng/mL GM-CSF (10x)之合併工作原液。將其保持在冰上直至使用。

【0250】 溶解/固定緩衝液製備：使用MQ水將5X溶解/固定緩衝液稀釋至1X，並保持在37°C下直至使用。

【0251】 BD Phosflow perm緩衝液III：保持在冰/冰箱上。

化合物稀釋

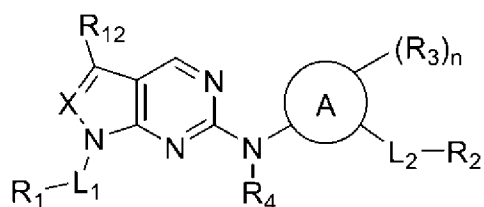
樣品	最終濃度， nM	10X濃度， nM	稀釋
1	10,000	100,000	2 μL 10 mM化合物 + 198 μL cRPMI培養基
2	3333.3	33,333	60 μL A + 120 μL cRPMI培養基
3	1111.1	11,111	60 μL B + 120 μL cRPMI培養基
4	370.4	3,704	60 μL C + 120 μL cRPMI培養基
5	123.5	1,235	60 μL D + 120 μL cRPMI培養基
6	41.2	412	60 μL E + 120 μL cRPMI培養基
7	13.7	137	60 μL F + 120 μL cRPMI培養基
8	4.6	46	60 μL G + 120 μL cRPMI培養基
9	0	0	2 μL DMSO + 198 μL cRPMI培養基

【0252】 本文所述之實例及實施例僅用於說明性目的，且在一些實施例中，各種修改或改變將包括在揭示內容之範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(I')；

其中：

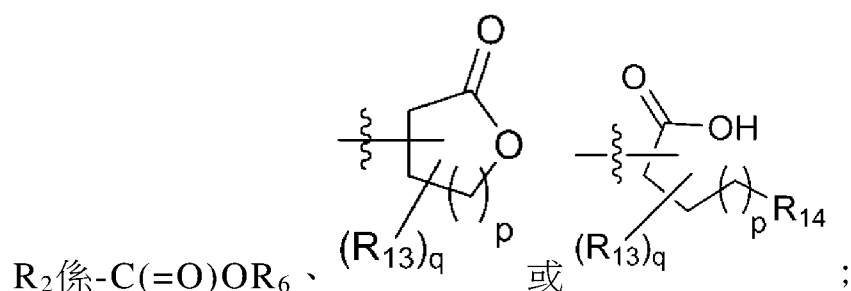
$\bigcirc$ (A) 係苯基或C₂-C₉雜芳基環；

X係C(R₁₁)；

L₁係C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

L₂係鍵、C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基；

R₁係C₃-C₉烷基、C₃-C₆環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₃-C₉烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₅取代，且C₂-C₉雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基；



每一R₃獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆雜烷基、-OR₇、-N(R₇)₂、-CN、-C(=O)R₈、-C(=O)OR₇、-C(=O)N(R₇)₂、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇S(=O)₂R₈、-S(=O)₂R₈及-S(=O)₂N(R₇)₂；

R_4 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_5 獨立地選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_7$ 、 $-C(=O)N(R_7)_2$ 、 $-NR_7C(=O)R_8$ 、 $-NR_7S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 及 $-S(=O)_2N(R_7)_2$ ；

R_6 係氫、視情況經1或2個Y取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經1或2個Y取代之 C_3 - C_6 環烷基、視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_9 雜環烷基或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 $-C_1$ - C_6 烷基- C_2 - C_9 雜環烷基；

每一Y獨立地選自 $-CN$ 、 $-OR_9$ 、 $-SR_9$ 及 $-N(R_{10})_2$ ；

每一 R_7 獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

每一 R_8 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

每一 R_9 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

每一 R_{10} 獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基；

R_{11} 係氫或視情況經1、2或3個 R_5 取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_{12} 係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基；

R_{13} 係 C_1 - C_6 烷基；

R_{14} 係 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 或 $-C(=O)OR_{15}$ ；

R_{15} 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

n 係0、1、2或3；

p 係0、1或2；且

q 係0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

 係C₂-C₉雜芳基環。

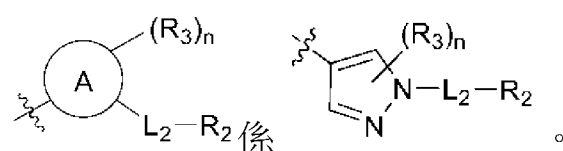
【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

 係選自吡啶基、吡咯基及咪唑基。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L₂係C₁-C₆烷基。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L₁係C₁-C₆烷基。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R₁係未經取代之C₃-C₉烷基。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R₄係氫；

R₁₂係氫；

n係0；且

X係C(H)。

【請求項9】

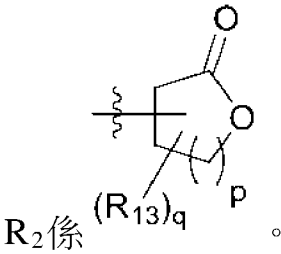
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R₂係-C(=O)OR₆；且

R₆係未經取代之C₁-C₆烷基。

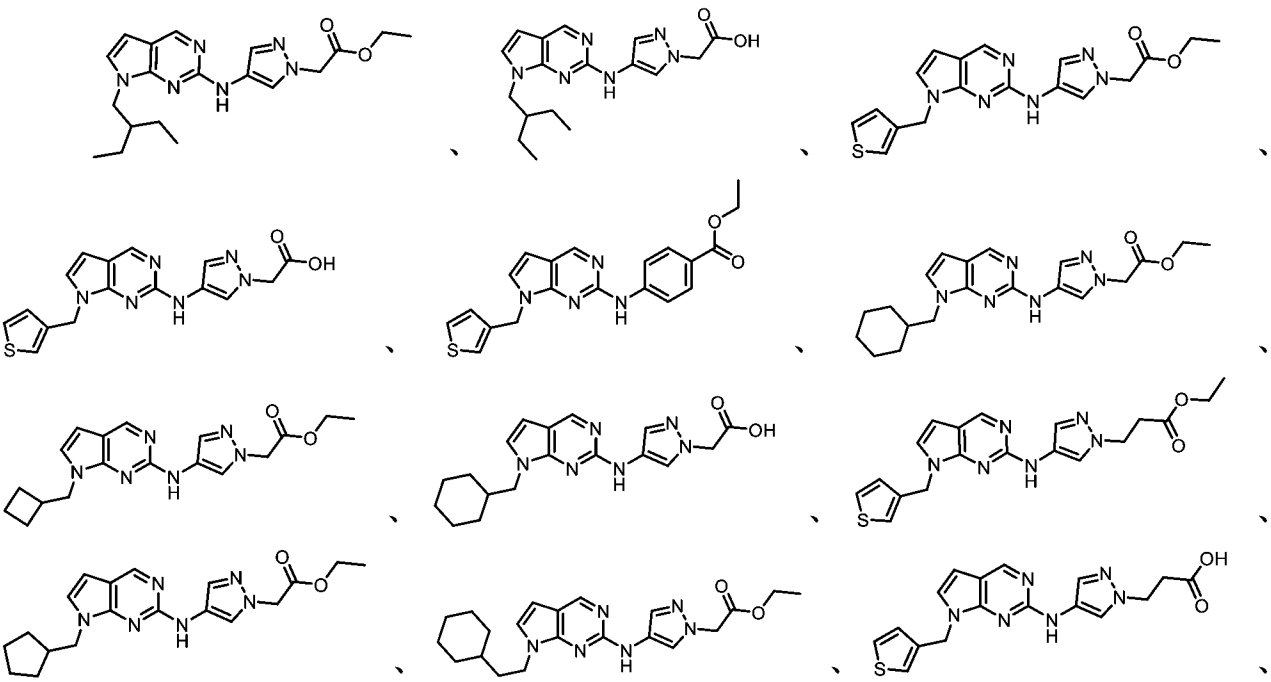
【請求項10】

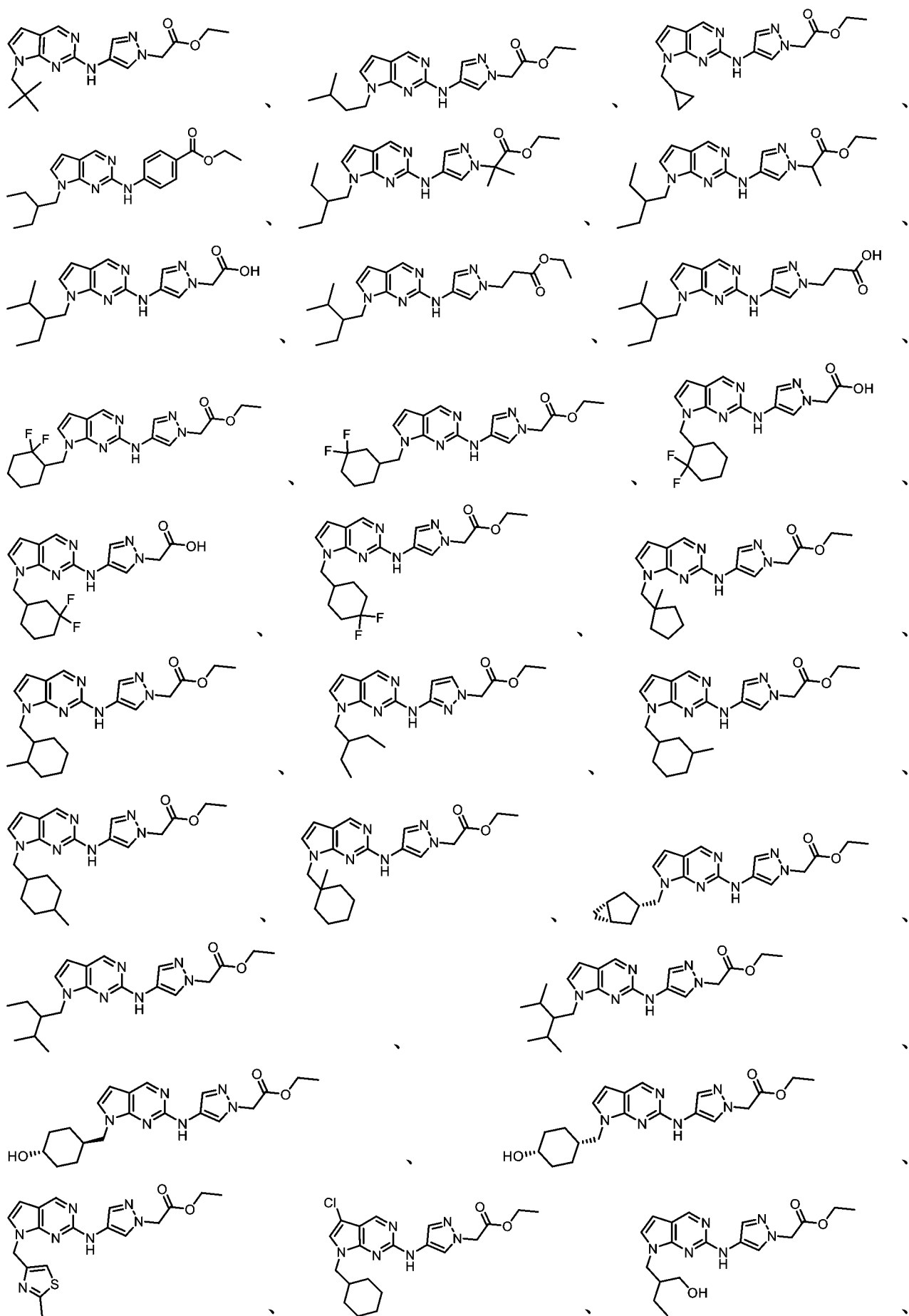
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

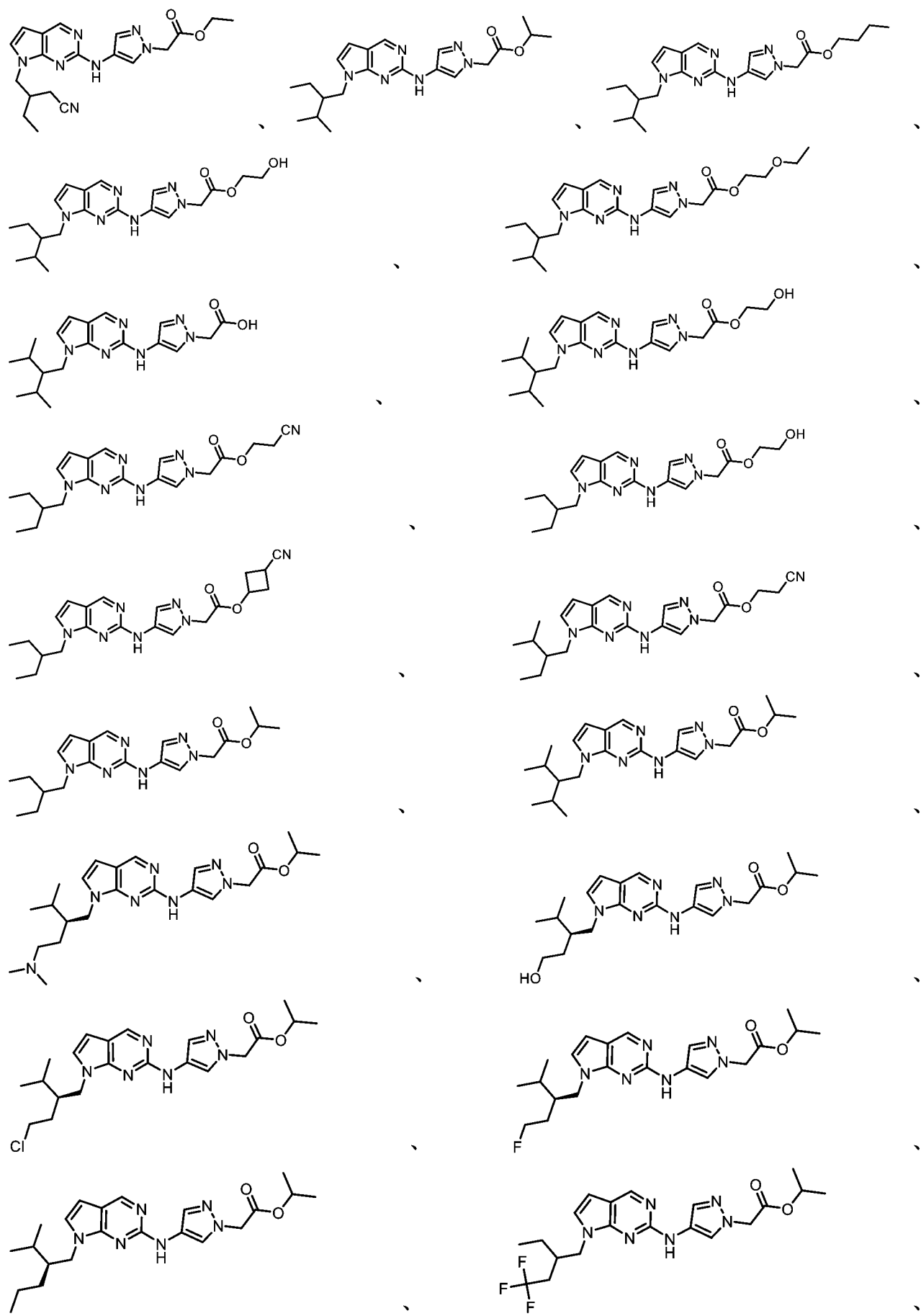


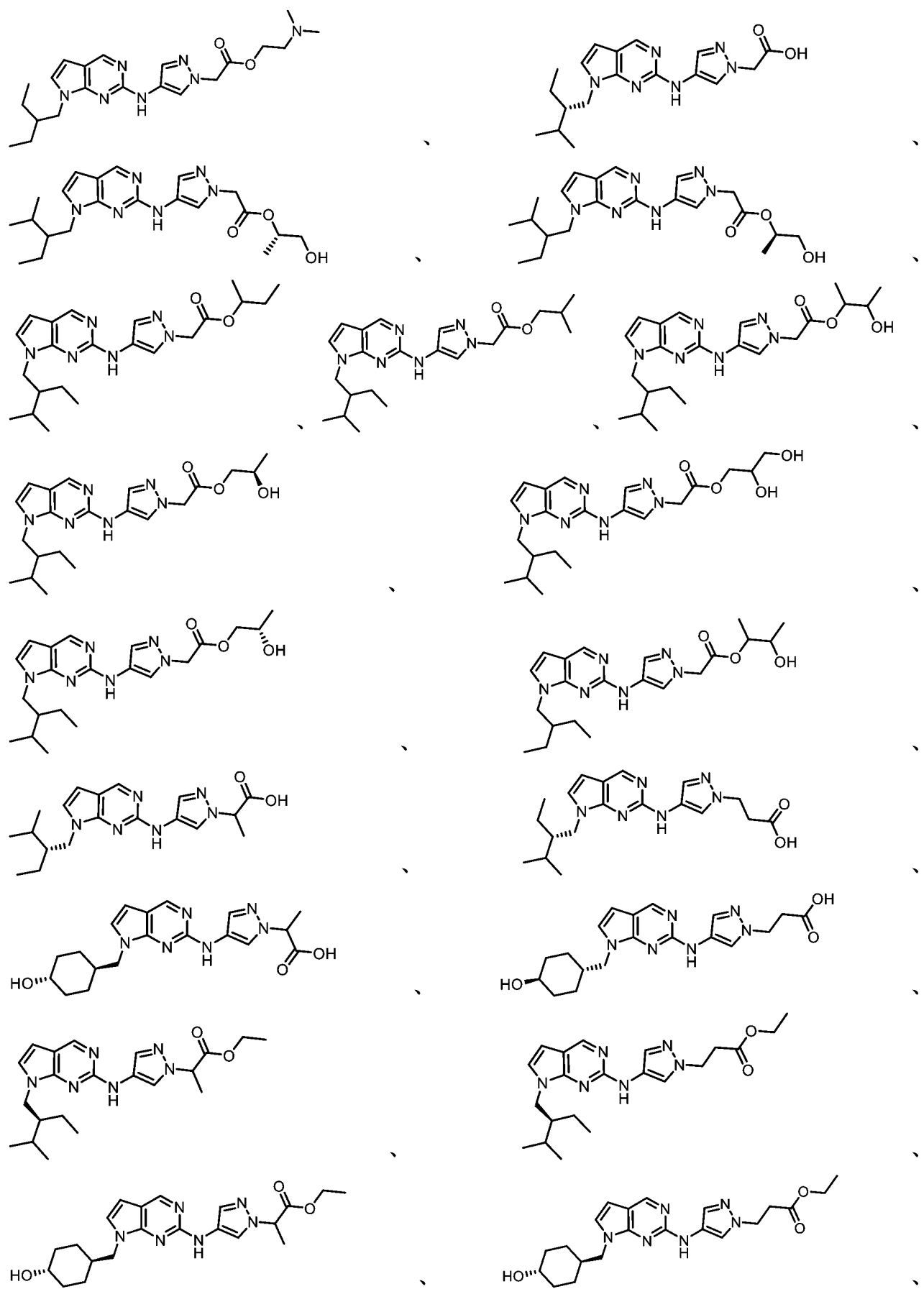
【請求項11】

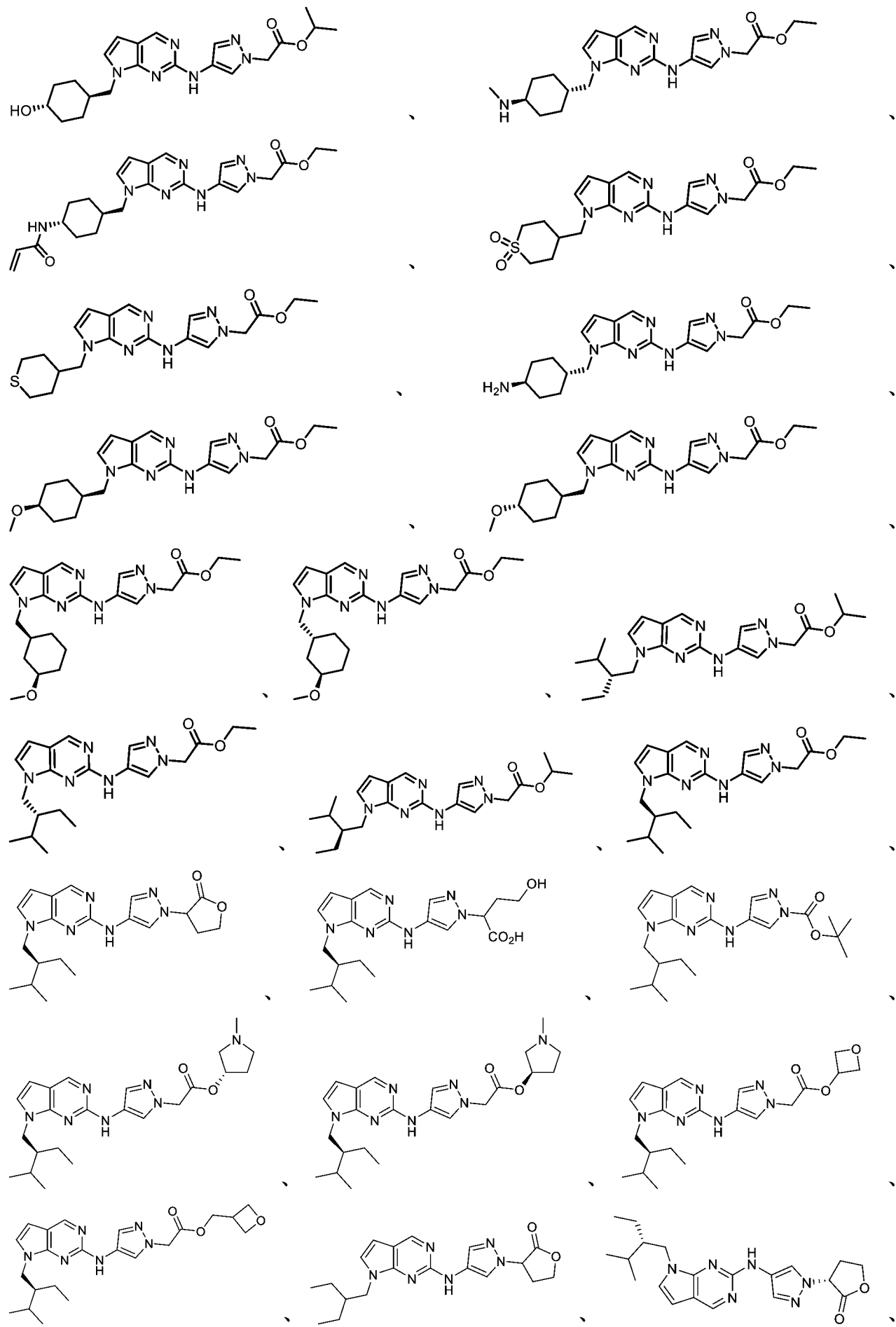
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係選自以下：

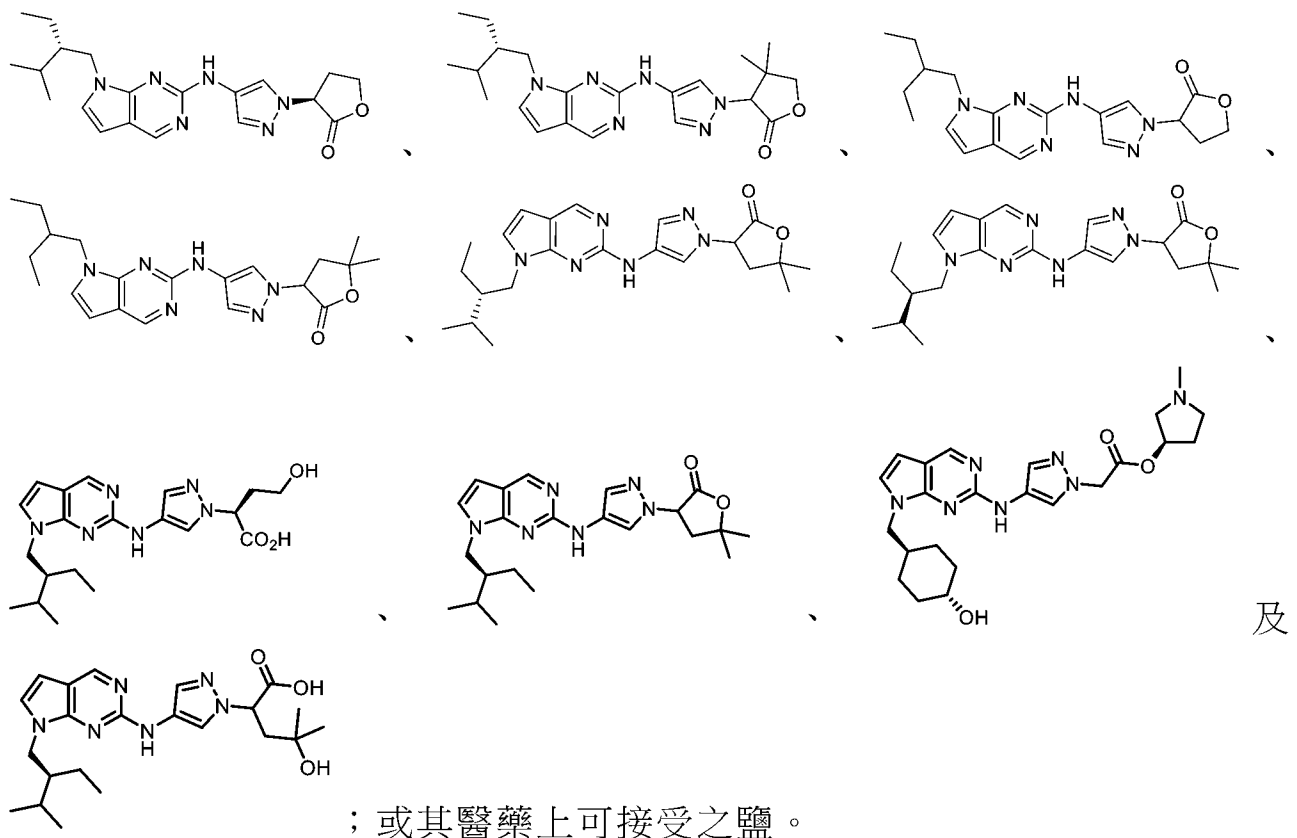












【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項13】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療有需要之患者之發炎或自體免疫疾病之藥物。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該疾病係選自類風濕性關節炎、多發性硬化、牛皮癬、狼瘡、小腸疾病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、關節黏連性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。