(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201427953 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102140575 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D213/84 (2006.01)* *C07D401/12 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/455 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/08 美國 61/723,848
2013/03/08 美國 61/774,824

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：巴哈得 瑞傑夫 BHIDE, RAJEEV (US)；鄧希亞 約翰V DUNCIA, JOHN V. (US)；海尼詩 約翰 HYNES, JOHN (US)；奈爾 沙堤西 可薩文 NAIR, SATHEESH KESAVAN (IN)；畢茲 威廉 J PITTS, WILLIAM J. (US)；庫瑪 史瑞肯薩 瑞納 KUMAR, SREEKANTHA RATNA (IN)；嘉德諾爾 丹尼爾 S GARDNER, DANIEL S. (US)；穆盧傑森 納特杉 MURUGESAN, NATESAN (US)；佩帝 范卡拉曼 雷迪 PAIDI, VENKATRAM REDDY (IN)；桑塔拉 喬瑟夫B 三世 SANTELLA, JOSEPH B. III (US)；西斯特拉 拉米許 SISTLA, RAMESH (IN)；吳紅 WU, HONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 168 頁

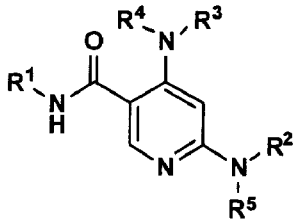
(54)名稱

可作爲激酶調節劑之經雜芳基取代的吡啶化合物

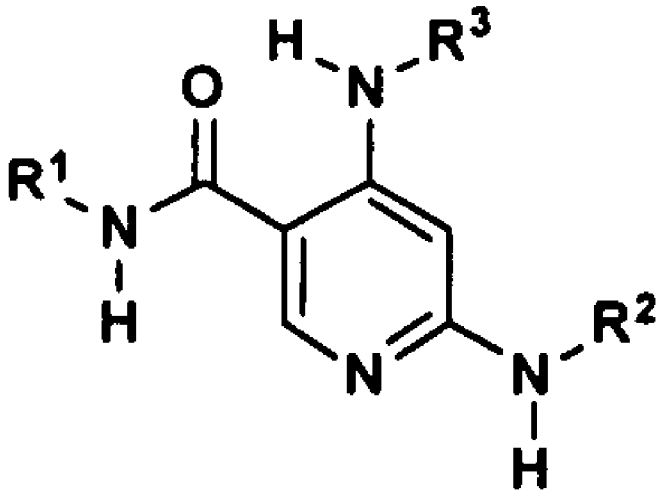
HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS KINASE MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於具有下式之化合物：



或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係單環雜芳基，且 R^1、R^3、R^4、R^5 及 R^6 係如本文所定義，可用作激酶調節劑(包括 IRAK-4 抑制)。



(II)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201427953 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102140575 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D213/84 (2006.01)* *C07D401/12 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/455 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/08 美國 61/723,848
2013/03/08 美國 61/774,824

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：巴哈得 瑞傑夫 BHIDE, RAJEEV (US)；鄧希亞 約翰V DUNCIA, JOHN V. (US)；海尼詩 約翰 HYNES, JOHN (US)；奈爾 沙堤西 可薩文 NAIR, SATHEESH KESAVAN (IN)；畢茲 威廉 J PITTS, WILLIAM J. (US)；庫瑪 史瑞肯薩 瑞納 KUMAR, SREEKANTHA RATNA (IN)；嘉德諾爾 丹尼爾 S GARDNER, DANIEL S. (US)；穆盧傑森 納特杉 MURUGESAN, NATESAN (US)；佩帝 范卡拉曼 雷迪 PAIDI, VENKATRAM REDDY (IN)；桑塔拉 喬瑟夫B 三世 SANTELLA, JOSEPH B. III (US)；西斯特拉 拉米許 SISTLA, RAMESH (IN)；吳紅 WU, HONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 168 頁

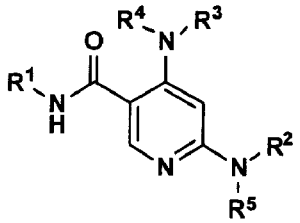
(54)名稱

可作爲激酶調節劑之經雜芳基取代的吡啶化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS KINASE MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於具有下式之化合物：



或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係單環雜芳基，且 R^1、R^3、R^4、R^5 及 R^6 係如本文所定義，可用作激酶調節劑(包括 IRAK-4 抑制)。

201427953

發明摘要

※ 申請案號：102140595

※ 申請日：102.11.7　　※IPC 分類：C07D 213/84 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

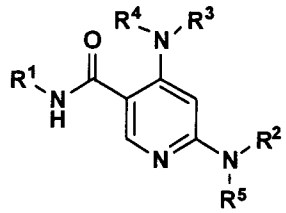
【發明名稱】

可作爲激酶調節劑之經雜芳基取代的吡啶化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS KINASE MODULATORS

【中文】

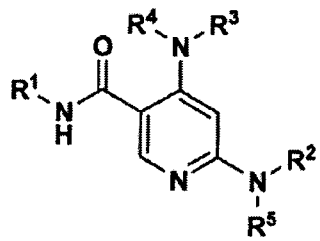
本發明係關於具有下式之化合物：



或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係單環雜芳基，且R^1、R^3、R^4、R^5及R^6係如本文所定義，可用作激酶調節劑(包括IRAK-4抑制)。

【英文】

Compounds having the following formula:



or a stereoisomer or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein R^2 is a monocyclic heteroaryl group, and R^1, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein, are useful as kinase modulators, including IRAK-4 inhibition.

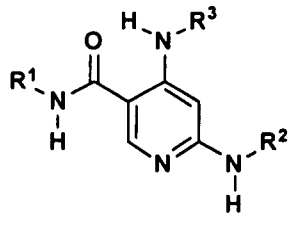
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(II)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

可作爲激酶調節劑之經雜芳基取代的吡啶化合物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS KINASE MODULATORS

【技術領域】

本發明係關於可用作激酶抑制劑(包括IRAK-4之調節)之化合物。本文提供經單環雜芳基取代之吡啶化合物、包含該等化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步係關於可用於治療與激酶調節相關之病況之含有至少一種本發明化合物之醫藥組合物及抑制哺乳動物之激酶(包括IRAK-4)之活性之方法。

【先前技術】

鐸(Toll)/IL-1受體家族成員係發炎及宿主抗性之重要調控者。類鐸樣受體(TLR)家族識別來源於傳染性生物體(包括細菌，真菌，寄生蟲及病毒)之分子模式(綜述於Kawai, T.等人，*Nature Immunol.*, 11:373 - 384 (2010)中)。結合至該受體之配體誘導銜接分子之二聚並將其募集至該受體中稱爲鐸/IL-1受體(TIR)結構域之保守細胞質基序。除TLR3以外，所有TLR均募集銜接分子MyD88。IL-1受體家族亦含有細胞質TIR基序並在配體結合時招募MyD88 (綜述於Sims, J.E.等人，*Nature Rev. Immunol.*, 10:89 - 102 (2010)中)。

絲胺酸/蘇胺酸激酶之IRAK家族之成員經由與MyD88相互作用而募集至該受體。該家族由四個成員組成。若干條證據表明IRAK4在經由MyD88依賴性TLR及IL-1R家族成員引發信號傳導中發揮重要非冗餘作用。結構數據證實IRAK4與MyD88直接相互作用且隨後將IRAK1

或IRAK2募集至該受體複合物以促進下游信號傳導(Lin, S.等人，*Nature*, 465:885 - 890 (2010))。IRAK4直接磷酸化IRAK1以促進下游信號傳導至E3泛素連接酶TRAF6，從而活化絲胺酸/蘇胺酸激酶TAK1並隨後活化NFκB路徑及MAPK級聯(Flannery, S.等人，*Biochem. Pharmacol.*, 80:1981 - 1991 (2010))。鑒定缺乏IRAK4表現之人類患者子集(Picard, C.等人，*Science*, 299:2076 - 2079 (2003))。來自該等患者之細胞對除TLR3以外之所有TLR激動劑以及IL-1家族成員(包括IL-1β及IL-18)無反應(Ku, C.等人，*J. Exp. Med.*, 204:2407 - 2422 (2007))。小鼠中IRAK4之缺失導致IL-1、IL-18及除TLR3以外之所有TLR依賴性反應之嚴重阻斷(Suzuki, N.等人，*Nature*, 416:750 - 754 (2002))。與此相比，IRAK1 (Thomas, J.A.等人，*J. Immunol.*, 163:978 - 984 (1999)；Swantek, J.L.等人，*J. Immunol.*, 164:4301 - 4306 (2000)或IRAK2 (Wan, Y.等人，*J. Biol. Chem.*, 284:10367 - 10375 (2009))之缺失導致信號傳導之部分損失。此外，IRAK4係IRAK家族中唯一經證實激酶活性爲引發信號傳導所需之成員。用激酶無活性突變體(KDKI)替代小鼠基因組中之野生型IRAK4損害經由所有MyD88依賴性受體(包括IL-1、IL-18及除TLR3以外之所有TLR)之信號傳導(Koziczak-Holbro, M.等人，*J. Biol. Chem.*, 282:13552 - 13560 (2007)；Kawagoe, T.等人，*J. Exp. Med.*, 204:1013 - 1024 (2007)；及Fraczek, J.等人，*J. Biol. Chem.*, 283:31697 - 31705 (2008))。

與野生型動物相比，IRAK4 KDKI小鼠在下列疾病之小鼠模型中顯示疾病嚴重程度大大降低：多發性硬化(Staschke, K.A.等人，*J. Immunol.*, 183:568 - 577 (2009))、類風濕性關節炎(Koziczak-Holbro, M.等人，*Arthritis Rheum.*, 60:1661 - 1671 (2009))、動脈粥樣硬化(Kim, T.W.等人，*J. Immunol.*, 186:2871 - 2880 (2011)及Rekhter, M.等人，*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642 - 648 (2008))及心肌梗塞

(Maekawa, Y.等人，*Circulation*, 120:1401 - 1414 (2009))。如所闡述，IRAK4抑制劑將阻斷所有MyD88依賴性信號傳導。已證實MyD88依賴性TLR促成下列疾病之發病機制：多發性硬化、類風濕性關節炎、心血管疾病、代謝症候群、敗血症、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、自體免疫性眼色素層炎、牛皮癬、氣喘、過敏、I型糖尿病及同種異體移植物排斥(Keogh, B.等人，*Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435 - 442 (2011)；Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133 - 1145 (2011)；Jiang, W.等人，J. Invest. Dermatol. (2013) doi: 10.1038/jid.2013.57；Horton, C.G.等人，*Mediators Inflamm.*，文章ID 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980；Goldstein, D.R.等人，*J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721 - 1729 (2005)；及Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583 - 1597 (2010))。已鑒定出彌漫性大型B細胞淋巴瘤中對IRAK4抑制敏感之具致癌活性MyD88突變(Ngo, V.N.等人，*Nature*, 470:115 - 121 (2011))。全基因組測序亦鑒定出MyD88中與慢性淋巴性白血病及華氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)相關之突變，此表明IRAK4抑制劑亦可用於治療白血病(Puente, X.S.等人，*Nature*, 475:101 - 105 (2011)；Treon, S.P.等人，*New Engl. J. Med*, 367:826 - 833 (2012))。

除阻斷TLR信號傳導外，IRAK4抑制劑亦會阻斷IL-1家族成員之信號傳導。已證實在多種疾病中有效中和IL-1，該等疾病包括痛風；痛風性關節炎；2型糖尿病；自發炎性疾病，包括隱熱蛋白(Cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)、TNF受體相關週期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever, FMF)、成人史迪爾氏病(adult onset stills)；全身性幼年型特發性關節炎；中風；GVHD；隱匿型多發性骨髓瘤；復發性心包炎；骨關節炎；肺氣腫(Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203 - 1217 (2011)及Couillin, I.

等人，*J. Immunol.*, 183:8195 - 8202 (2009))。在阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)之小鼠模型中，封鎖IL-1受體可改良認知缺陷、減弱tau病理學並減少澱粉樣蛋白-β之寡聚形式(Kitazawa, M.等人，*J. Immunol.*, 187:6539 - 6549 (2011))。亦已證實IL-1與適應性免疫密切相關，其驅動TH17效應子T細胞亞群之分化(Chung, Y.等人，*Immunity*, 30:576 - 587 (2009))。因此，預計IRAK4抑制劑在TH17相關疾病(包括多發性硬化、牛皮癬、發炎性腸病、自體免疫性眼色素層炎及類風濕性關節炎)中具有效力(Wilke, C.M.等人，*Trends Immunol.*, 32:603 - 661 (2011))。

鑒於可受益於涉及調節蛋白激酶之治療之病況，立即明瞭新化合物能夠調節蛋白激酶(例如IRAK-4)且使用該等化合物之方法可對眾多患者提供實質治療益處。

本發明係關於經發現爲蛋白激酶(包括IRAK-4)之有效抑制劑之一類新經雜環取代之吡啶化合物。

【發明內容】

本文提供所發現之激酶活性調節劑，其通常可闡述爲經雜環取代之吡啶化合物。

本發明係關於可用作IRAK-4抑制劑且可用於治療增生性疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病之式I化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供用於製備本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供抑制IRAK-4之方法，其包含向需要該治療之宿主

投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供治療增生性疾病、代謝性疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病之方法，其包含向需要該治療之宿主投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

較佳實施例係用於治療發炎性疾病及自體免疫疾病之方法，其中治療發炎性疾病甚至更佳。具體而言，發炎性疾病及自體免疫疾病包括(但不限於)克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經病性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

替代較佳實施例係用於治療代謝性疾病(包括2型糖尿病及動脈粥樣硬化)之方法。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於療法。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

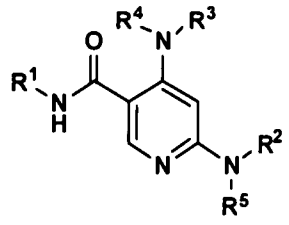
隨著本揭示內容之繼續以展開形式陳述本發明之該等及其他特徵。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文提供至少一種選自式(I)化合物之化學實體：



(I)

或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經0至7個R^{1a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、經0至7個R^{1a}取代之C_{2-6}烯基、經0至7個R^{1a}取代之C_{2-6}炔基、經0至7個R^{1a}取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}環烷基、經0至7個R^{1a}取代之-$(CH_2)_r$-C_{6-10}芳基；或經0至7個R^{1a}取代之-$(CH_2)_r$-5至10員雜環，其含有1至4個選自N、O及S之雜原子；

R^{1a}在每次出現時獨立地係氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至3個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至3個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^2係經0至4個R^{2a}取代之5至6員雜芳基，其含有1至3個選自N、O及S之雜原子；

R^{2a}在每次出現時獨立地係氫、=O、鹵基、OCF_3、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至1個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至2個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自

N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^3係經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}烯基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{3a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{6-10}芳基；或經0至3個R^{3a}取代之5至10員雜環，其含有1至4個選自N、O及S之雜原子；

R^{3a}在每次出現時獨立地係氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至3個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5至10員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^4及R^5獨立地係氫或經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基；

R^{11}在每次出現時獨立地係

(i)氫、經0至1個R^f取代之C_{1-6}烷基、CF_3、經0至1個R^f取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^d取代之$-(CH)_r$-苯基；或經0至3個R^d取代之$-(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；或

(ii)一個R^{11}與另一R^{11}及其二者所附接之氮原子一起可組合以形成氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基或4-(C_{1-6}烷基)六氫吡嗪基環；

R^a在每次出現時獨立地係氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-

$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至3個R^f取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、$-(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子，另一選擇爲毗鄰或同一碳原子上之兩個R^a形成式$-O-(CH_2)_n-O-$或$-O-CF_2-O-$之環狀縮醛，其中n係1或2；

R^b係氫、經0至2個R^d取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、經0至2個R^d取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^d取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^c係經0至3個R^f取代之C_{1-6}烷基、經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^d在每次出現時獨立地係氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、$-OR^e$、$-(CH_2)_rC(O)R^c$、$-NR^eR^e$、$-NR^eC(O)OR^c$、C_{1-6}烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^e係氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^f在每次出現時獨立地係氫、鹵基、NH_2、OH、C_{3-6}環烷基、CF_3或$O(C_{1-6}$烷基)；

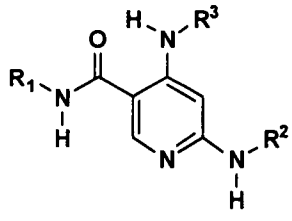
p係0、1或2；且

r係0、1、2、3或4。

在另一實施例中，提供式I化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係吡啶基、噻唑基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡嗪基、嗒嗪基或三嗪基，每一基團經0至4個選自R^{2a}之基團取代。

在另一實施例中，提供式I化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^4及R^5二者均係氫。

在另一實施例中，提供式I化合物，其具有式II之結構：



(II)

或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_rC_{3-10}$環烷基、含有1至4個選自N、O及S之雜原子之$-(CH_2)_r$-5至7員雜環或$-(CH_2)_r$-苯基，每一基團經0至4個R^{1a}取代；

R^{1a}在每次出現時獨立地係氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至3個$R^a$ (氫或$-C(O)NHCH_2$)取代之$-(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至3個R^a取代之$-(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^2係吡啶基、噻唑基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡嗪基、嗒嗪基或三嗪基，每一基團經0至4個選自R^{2a}之基團取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地係氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3至14員碳環；或

經0至1個R^a取代之-$(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^3係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、苯基；或經0至3個R^{3a}取代之5至10員雜環，其含有1至4個選自N、O及S之雜原子；

R^{3a}在每次出現時獨立地係氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至3個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、經0至3個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3至14員碳環；或經0至3個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-5至10員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^{11}在每次出現時獨立地係氫、經0至1個R^f取代之C_{1-6}烷基、CF_3、經0至1個R^f取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^d取代之-CH_2-苯基；或經0至3個R^d取代之-(CH_2)-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；

R^a在每次出現時獨立地係

(i)氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、-$(CH_2)_r$-3至14員碳環；或-$(CH_2)_r$-5至7員雜環，其包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子；或

(ii) 毗鄰或同一碳原子上之兩個R^a形成式-O-$(CH_2)_n$-O-或-O-CF_2-O-之環狀縮醛，其中n係1或2；

R^b係氫、經0至2個R^d取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、經0至2個R^d取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^d取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^c係C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^d在每次出現時獨立地係氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、$-OR^e$、$-(CH_2)_rC(O)R^e$、$-NR^eR^e$、$-NR^eC(O)OR^c$、C_{1-6}烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^e係氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$-(CH_2)_r$-苯基；

R^f係氫、鹵基、NH_2、OH或$O(C_{1-6}$烷基)；

r係0、1、2、3或4；且

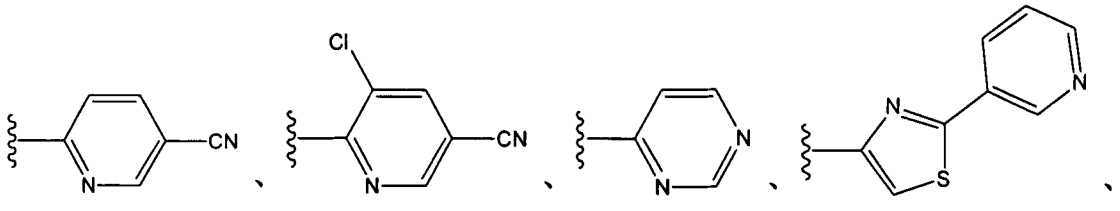
p係0、1或2。

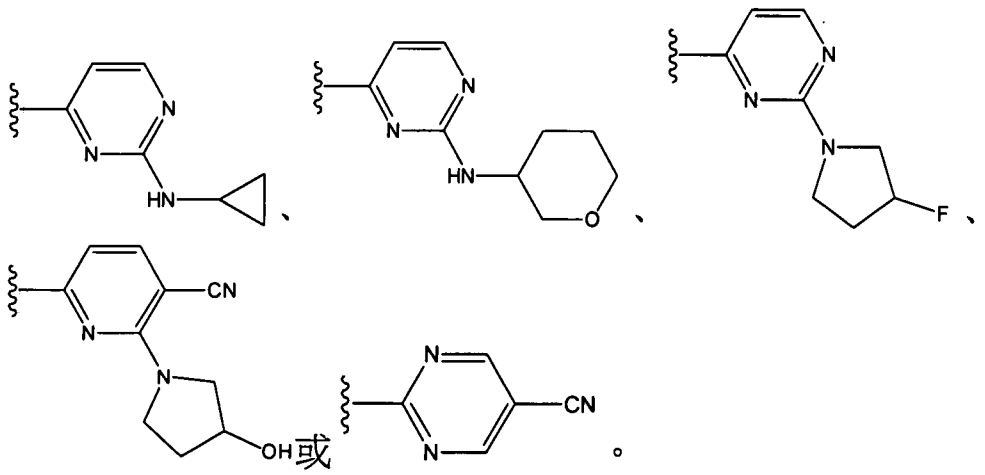
在另一實施例中，提供一種化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係噻唑基、吡啶基或嘧啶基，每一基團經0至4個R^{2a}取代。

在較佳實施例中，提供一種化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a}獨立地係=O、F、Cl、CN、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、經0至2個R^a取代之C_{1-6}烷基或吡啶基。

在尤佳實施例中，提供一種化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^b係乙基或甲基，R^{11}係氫，且r係0。

在更佳實施例中，提供式(I)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係：





在再一更佳實施例中，提供式(I)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_rC_{3-10}$環烷基、含有1至4個選自N、S及O之雜原子之$-(CH_2)_r$-6-員雜環或$-(CH_2)_r$-苯基，每一基團經0至4個R^{1a}取代；且

R^{1a}在每次出現時獨立地係：

(i)F、CF_3、CN、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$或$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$；或

(ii) C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基(尤其環丙基或環丁基)、苯基或包含碳原子及1至3個選自N及O之雜原子之5至7員雜環(尤其吡咯啶基或嗎啉基)，每一基團經0至4個R^a取代；

R^a獨立地係氫、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$C_{1-4}$烷基或包含碳原子及1至3個選自N及O之雜原子之5至7員雜環(尤其三唑基)；

R^b係氫或甲基；

R^c在每次出現時獨立地係

(i) C_{1-4}烷基；或

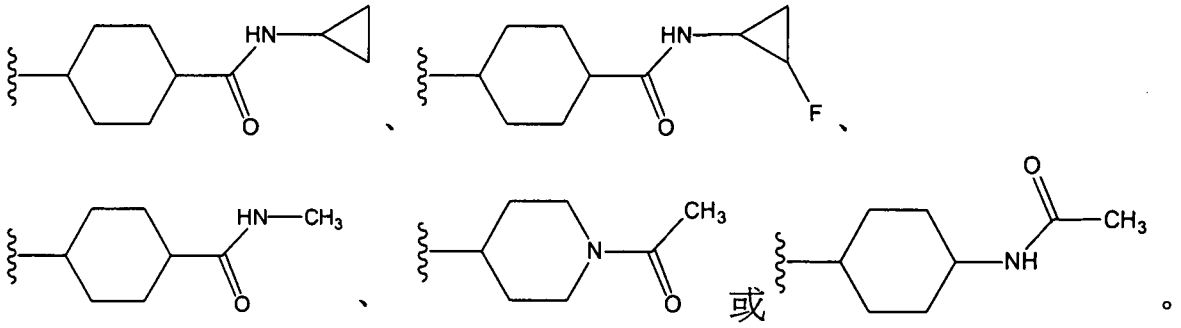
(ii) C_{3-6}環烷基(尤其環戊基或環己基)或苯基；

R^{11}在每次出現時獨立地係氫或C_{1-4}烷基；且

r係0、1、2、3或4。

在另一實施例中，提供式(I)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係C_{1-6}烷基或環己基，每一者經0至4個R^{1a}取代。

在又一實施例中，提供式I化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係：



在另一實施例中，提供式(I)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^3係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、苯基或含有1至3個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環(尤其四氫吡喃基、四氫呋喃基或氧雜環丁基)，每一基團視情況經0至3個R^{3a}取代；

R^{3a}在每次出現時獨立地係：

(i)氫、F、Cl、CF_3、CHF_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$或$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$；或

(ii) C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_r$-苯基、C_{3-10}環烷基或包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子之$-(CH_2)_r$-5至7員雜環，每一基團經0至3個R^a取代；

R^a係氫、F、Cl或$-(CH_2)_rOR^b$；

R^b係氫、CHF_2或C_{1-4}烷基；

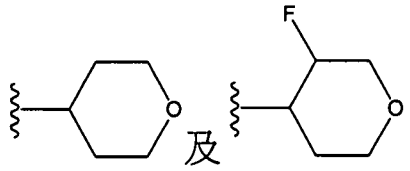
R^{11}獨立地係氫、C_{3-10}環烷基、$-CF_3$或視情況經OH取代之C_{1-4}烷基；且

r係0、1、2、3或4。

在另一較佳實施例中，提供式(I)化合物或其立體異構物或醫藥

上可接受之鹽，其中R^3係甲基、乙基、異丙基、異丁基、環丙基、環戊基或四氫吡喃基，每一基團經0至2個獨立地選自F及-CF_3之基團取代。

在另一實施例中，提供式(I)化合物，其中R^3係選自以下基團：-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CF_3、

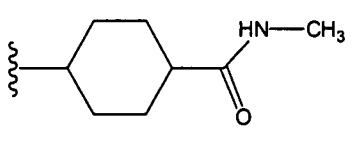
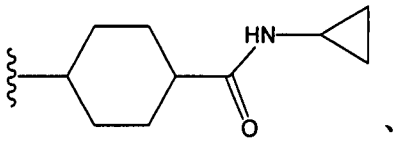
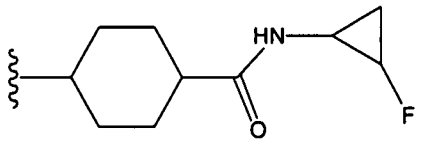
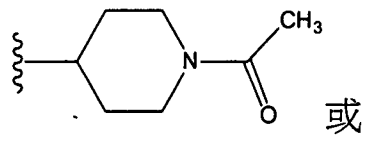
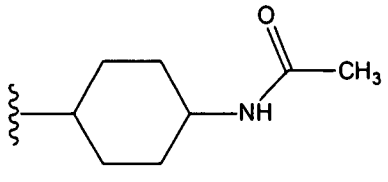

及

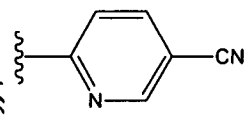
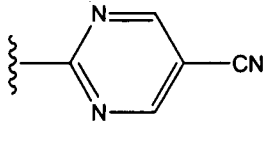
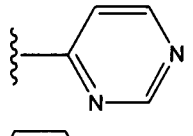
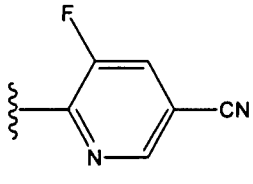
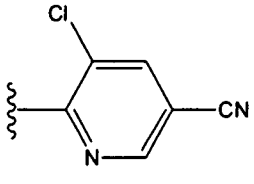
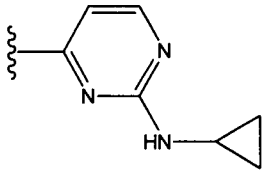
。

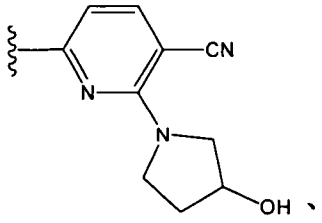
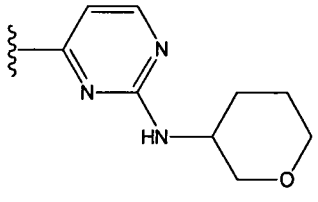
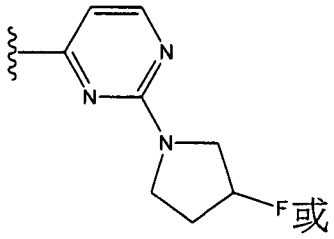
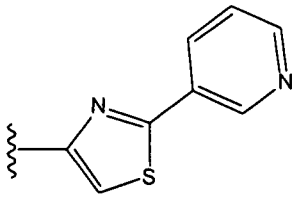
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係C_{1-6}烷基、環己基或六氫吡啶基，每一者經0至4個R^{1a}取代。

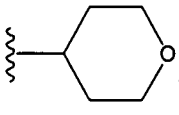
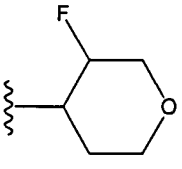
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-CH_3、-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、


、

、

、

或

；

R^2係

、

、

、

、

、

、

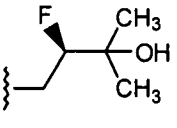

、 
、  或  ；且

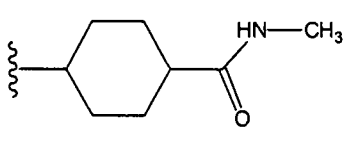
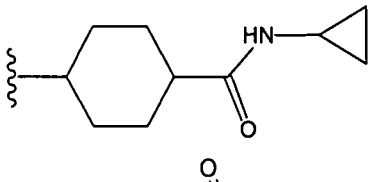
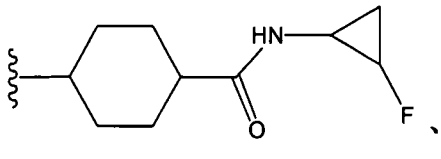
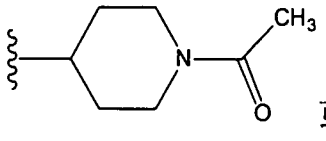
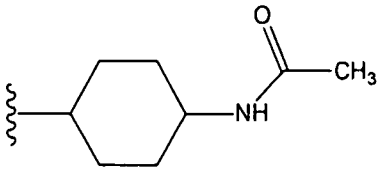
R^3係-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CF_3、環丙基、環丁基、-CH(苯基)$CH(OH)CH_2(OH)$、  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係-CH_3或-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$。

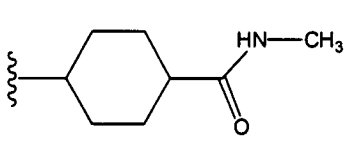
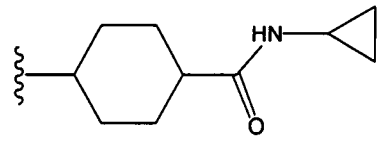
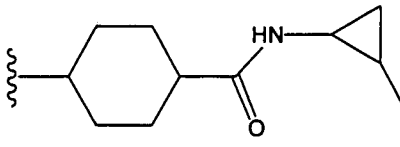
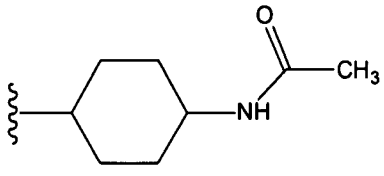
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$。

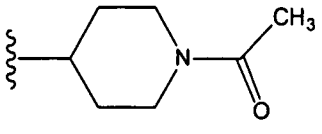
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係  、  、  、  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接

受之鹽，其中R^1係  、  、  或  。

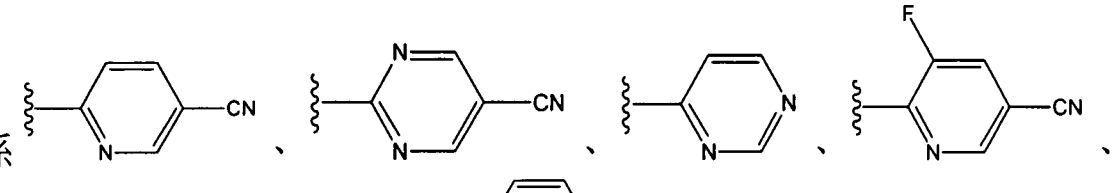
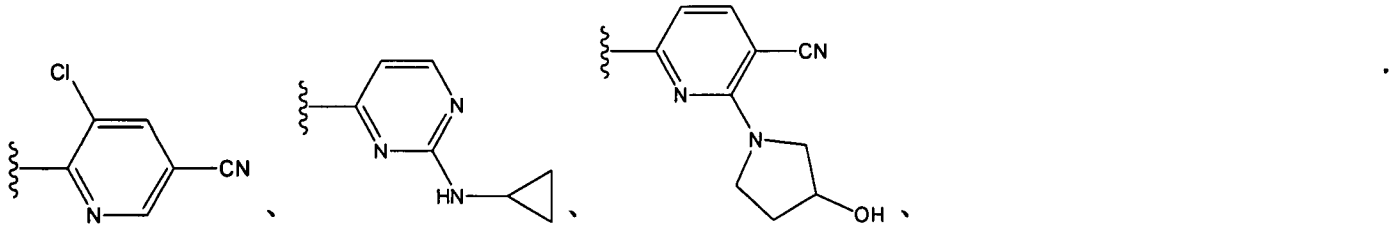
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係  。

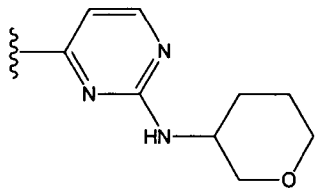
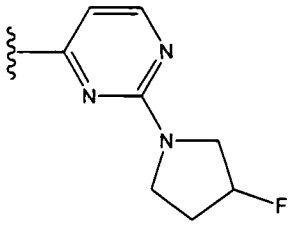
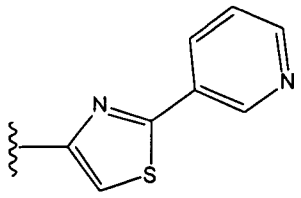
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係經0至4個R^{2a}取代之5至6員雜芳基，其含有1至3個選自N、O及S之雜原子。

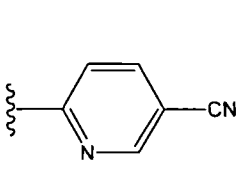
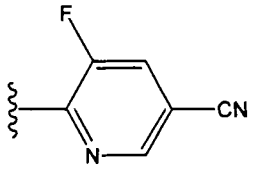
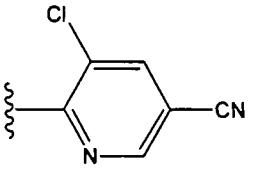
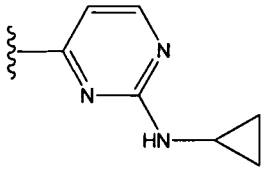
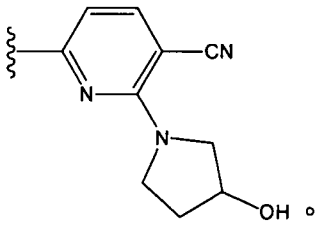
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係經0至4個R^{2a}取代之5至6員雜芳基，其含有1個氮雜原子及0至1個選自N、O及S之額外雜原子。

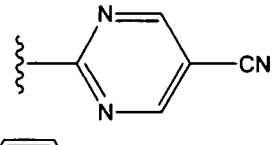
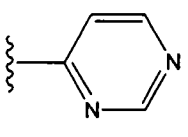
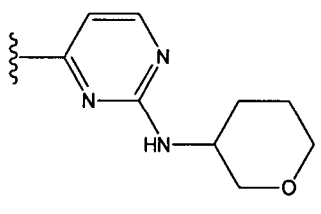
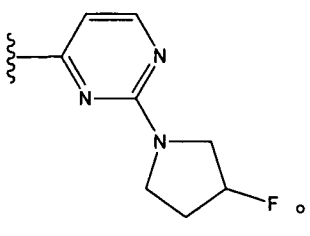
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係噻唑基、吡啶基或嘧啶基，每一基團經0至4個R^{2a}取代。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

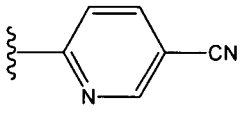
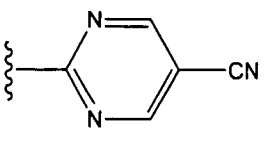
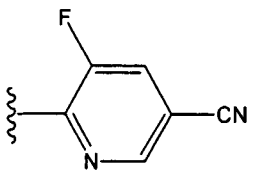
R^2係  、 

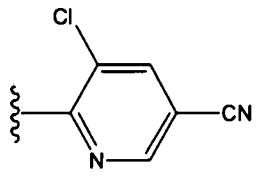
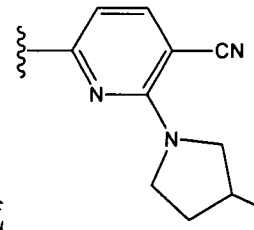

、

或

。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係

、

、

、

、

或
。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係

、

、

或

。

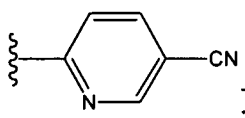
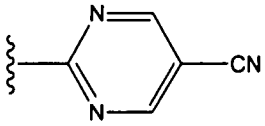
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係

、

、

、

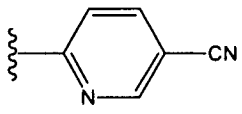



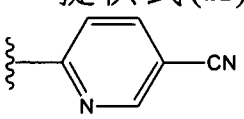
或

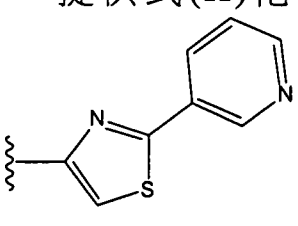
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係  。

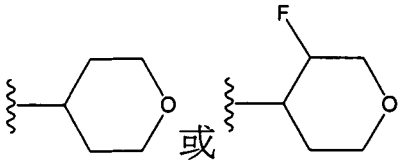
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^{3a}取代之四氫吡喃基。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$或$-CH_2CF_3$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係$-CH(CH_3)_2$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係環丙基、環丁基、  或。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係環丙基或環丁基。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係-CH(苯基)CH(OH)CH_2(OH)。

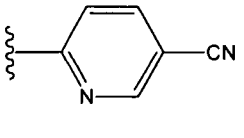
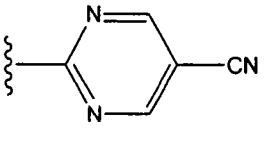
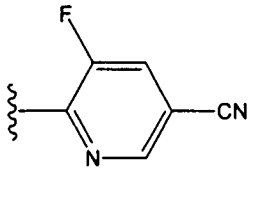
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係經0至4個R^{1a}取代之C_{1-6}烷基；R^2係嘧啶基，每一基團經0至1個選自R^{2a}之基團取代；R^3係經0至3個R^{3a}取代之C_{1-4}烷基；每一R^{1a}獨立地係F、Cl、OH、OCF_3、CF_3、CHF_2或CN；R^{2a}係CN或-$NR^{11}R^{11}$；且每一R^{3a}獨立地係F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2或CN。

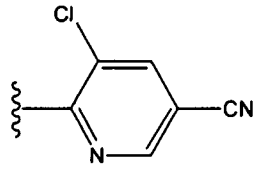
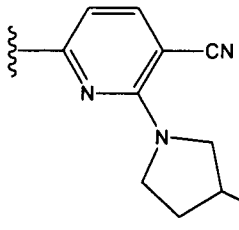
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係經0至2個R^{1a}取代之C_{4-6}烷基；每一R^{1a}獨立地係F或OH；R^2係經CN取代之嘧啶基；且R^3係C_{2-3}烷基。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係經0至4個R^{1a}取代之C_{1-6}烷基；R^2係嘧啶基，每一基團經0至1個選自R^{2a}之基團取代；且R^3係經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-CH_3或-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

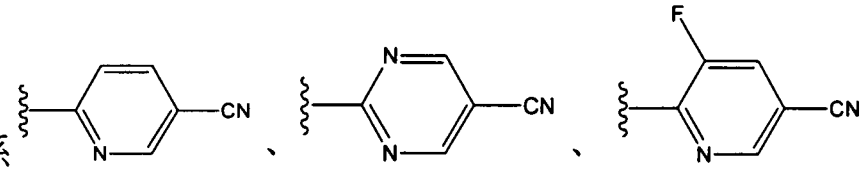
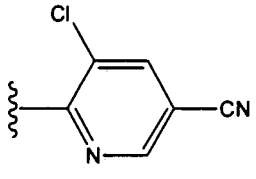
R^2係  、  、  、

 、或  ；且

R^3係-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或-CH_2CF_3。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

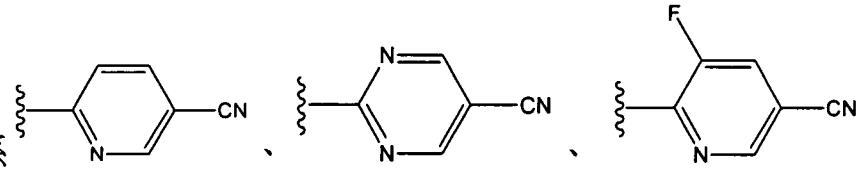
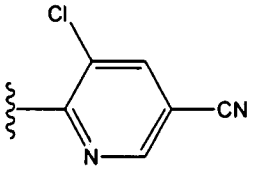
R^1係-CH_3或-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

R^2係  或  。

且R^3係-CH_2CH_3或-$CH(CH_3)_2$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

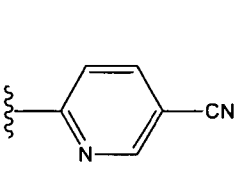
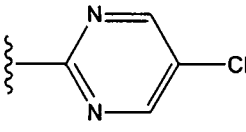
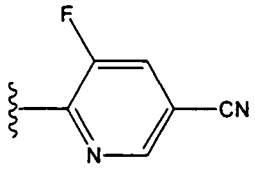
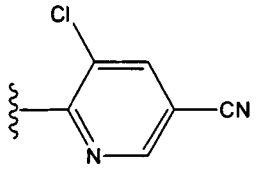
R^1係-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

R^2係  或  。

且R^3係-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或-CH_2CF_3。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

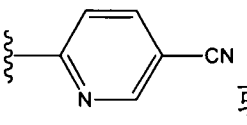
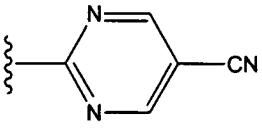
R^1係-CH_3或-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

R^2係  、  、  或  ；且

R^3係-$CH(CH_3)_2$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

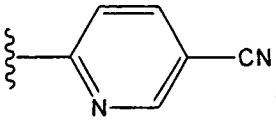
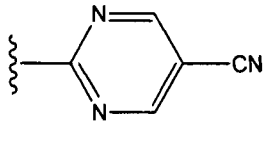
R^1係-CH_3或-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

R^2係  或  ；且

R^3係-$CH(CH_3)_2$。

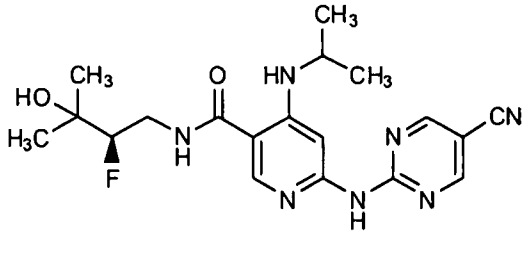
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$；

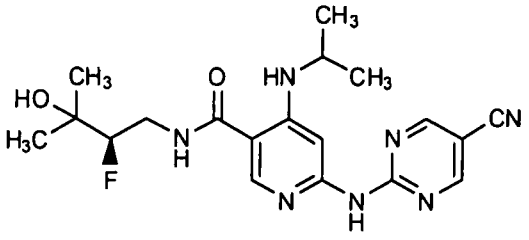
R^2係  或  ；且

R^3係-$CH(CH_3)_2$。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有下式：

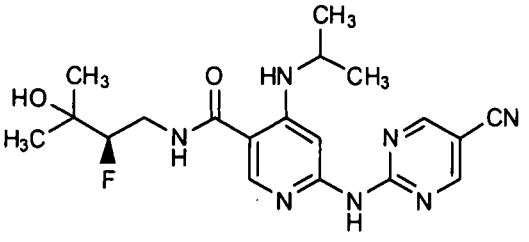
 。

在一實施例中，提供式(II)化合物，其具有下式：



。

在一實施例中，提供式(II)化合物作爲HCl鹽，其具有下式：



。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係：

(a)經0至4個R^{1a}取代之C_{2-3}羥基烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$、$-OCH_3$及環丙基；

(b)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$及環丙基；

(c) 經0至7個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、$-CF_3$、-CN $-OCH_3$、環丙基及$-OP(O)(OH)_2$；

(d) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$烷基)或$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$烷基$)_2$；

(e)經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NH(C_{1-6}$羥基烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$氟環烷基)、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(C_{1-3}$烷基)、噻唑基、甲基吡唑基及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基；

(e) -$(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)或-$S(O)_2NH_2$取代；或

(f)經-C(O)(C_{1-3}烷基)取代之六氫吡啶基；

R^2係苯基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，每一者經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)OCH_3$、-O(C_{1-3}烷基)、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-NH(環丙基)、-C(O)NH_2、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NH(四氫吡喃基)、羥基吡咯啶基、=O、-O(六氫吡啶基)及吡啶基；且

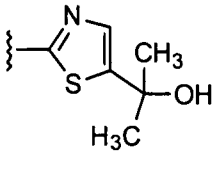
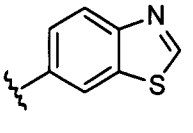
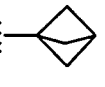
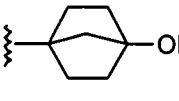
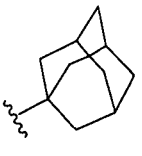
R^3係：

(a)經0至4個取代基取代之C_{1-6}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、-CH_3、-CF_3及C_{3-6}環烷基；

(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、-CH_3、-CF_2H、-NH_2及-C(O)OCH_2CH_3；

(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；

(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、-O(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}羥基烷基、-C(O)NH_2、-$S(O)_2NH_2$、-$NHS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或

(e)  、  、  、  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係：

(a)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、-OH及-CF_3；

(b) 經0至5個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-

OH、-CHF_2、-CF_3、-CN -OCH_3、環丙基及-OP(O)$(OH)_2$；

(c) -$(CH_2)_{2-4}$NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)NH(C_{1-3}烷基)或-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)N(C_{1-3}烷基)$_2$；

(d)經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、-OCH_3、C_{1-3}烷基、-OCH_3、C_{1-3}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH(C_{3-5}環烷基)、-C(O)NH(氟環丙基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-S(C_{1-2}烷基)、噻唑基、甲基吡唑基及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基；

(e) -$(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(CH_3)或-$S(O)_2NH_2$取代；或

(f)經-C(O)(C_{1-3}烷基)取代之六氫吡啶基；

R^2係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，每一者經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)OCH_3$、-O(C_{1-3}烷基)、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NH(四氫吡喃基)、羥基吡咯啶基、-O(六氫吡啶基)及吡啶基；或經=O取代之嗒嗪基；且

R^3係：

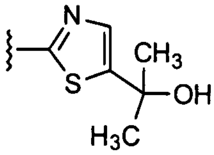
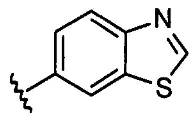
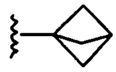
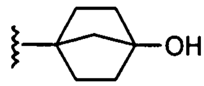
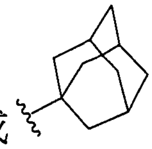
(a)經0至3個取代基取代之C_{1-5}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、-CH_3、-CF_3及環丙基；

(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、-CH_3、-CF_2H、-NH_2及-$C(O)OCH_2CH_3$；

(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；

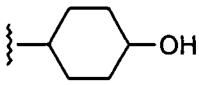
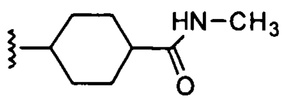
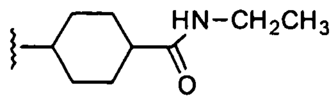
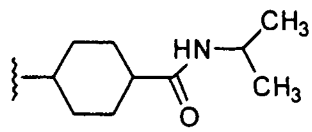
(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、-OCH_3、C_{1-2}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-$S(O)_2NH_2$、-$NHS(O)_2CH_3$、

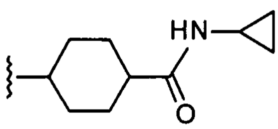
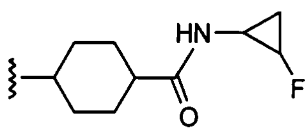
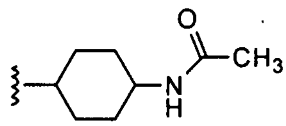
吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或

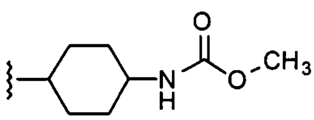
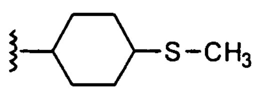
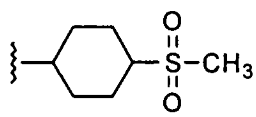
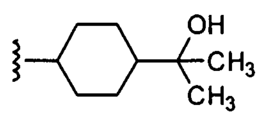
(e)  、  、  、  或  。

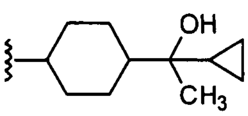
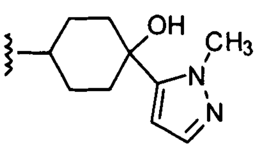
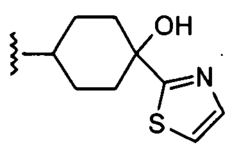
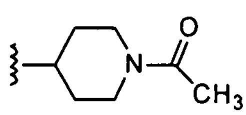
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

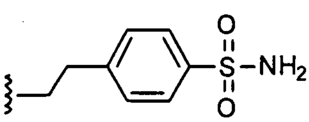
R^1 係：$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、$-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFCH_2OCH_3$、$-(CH_2)_3OCH_3$、$-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$、

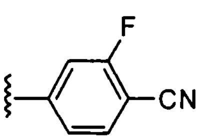
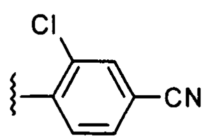
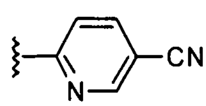
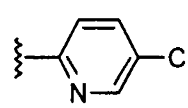
 、  、  、  、

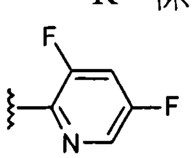
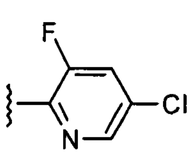
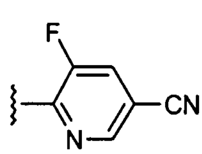
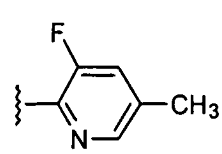
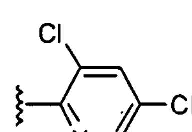
 、  、  、

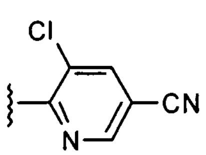
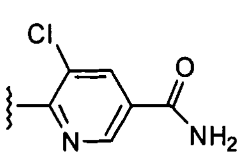
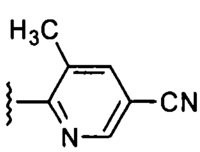
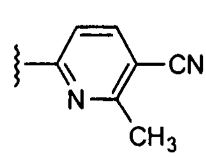
 、  、  、  、

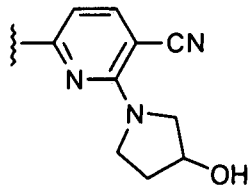
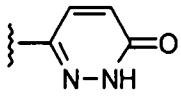
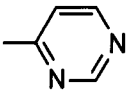
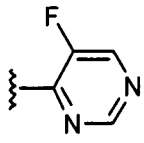
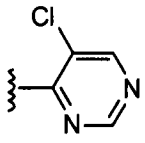
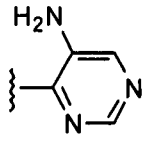
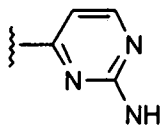
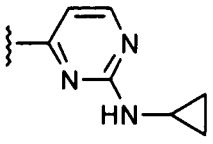
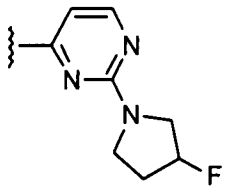
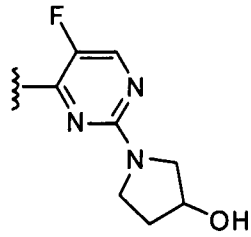
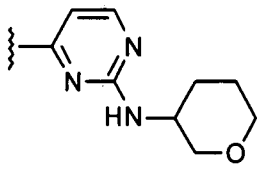
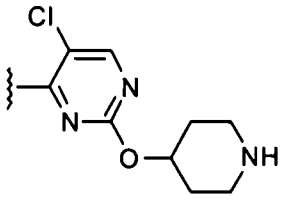
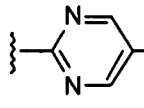
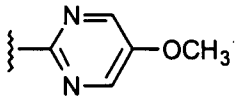
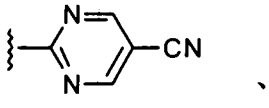
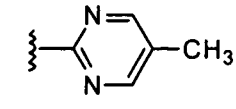
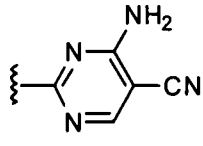
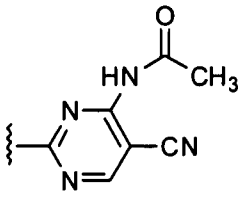
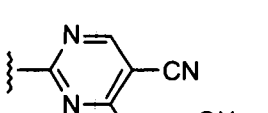
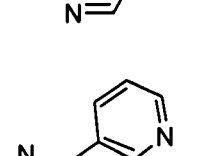
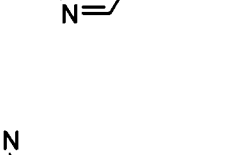
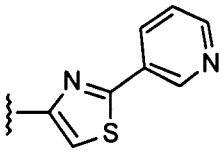
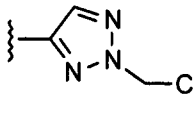
 、  、  、  或

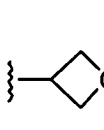
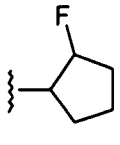
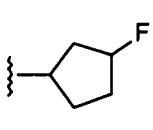
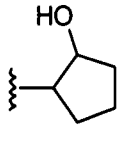
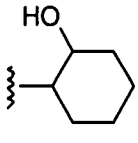
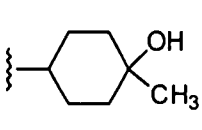
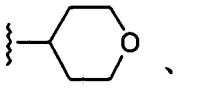
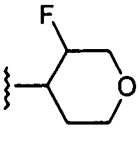
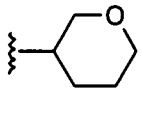
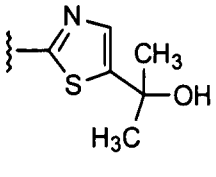
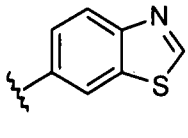
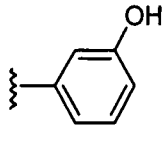
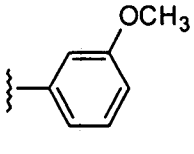
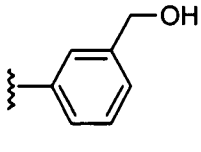
 ；

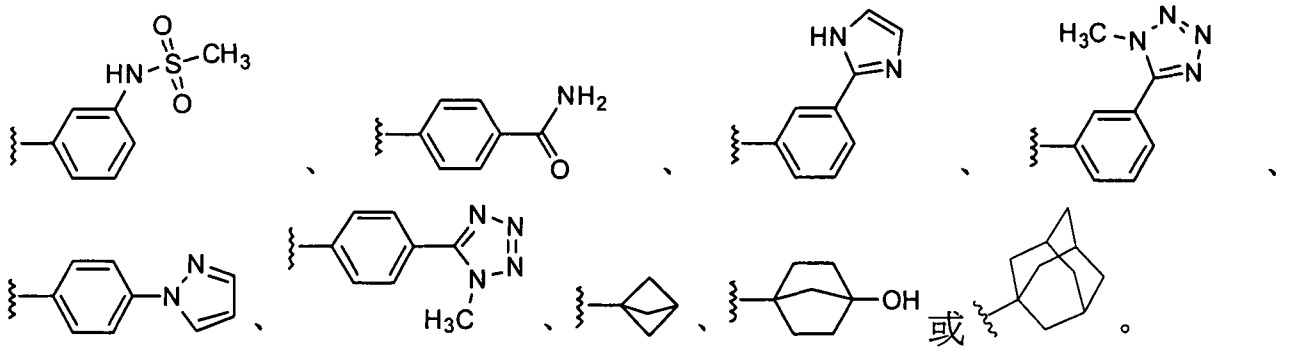
R^2 係  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
、 
或 
；且

R^3係C_{2-5}烷基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH(CH_3)CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH(CH_3)$(環丙基)、C_{3-4}環烷基、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
、
、



在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係：

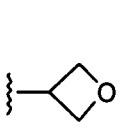
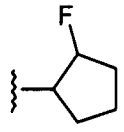
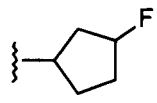
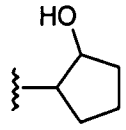
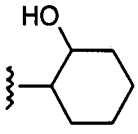
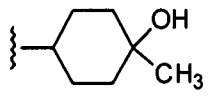
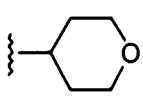
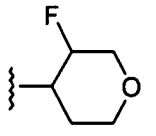
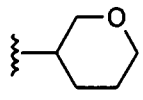
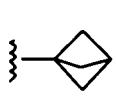
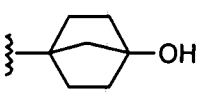
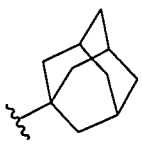
(a)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、-OH及-CF_3；

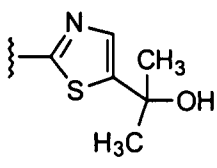
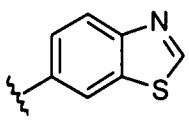
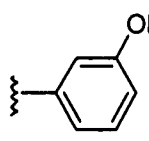
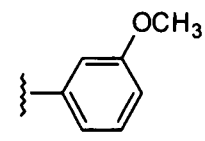
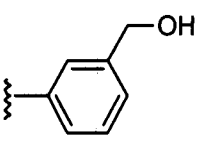
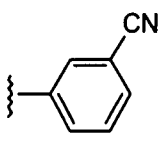
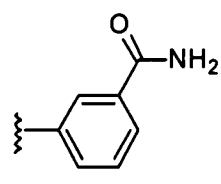
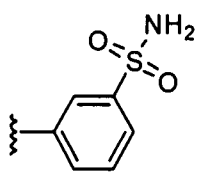
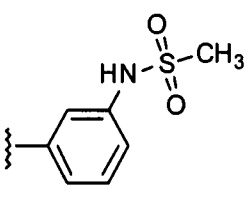
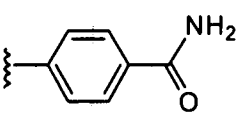
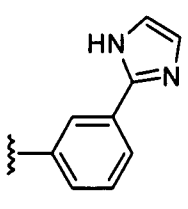
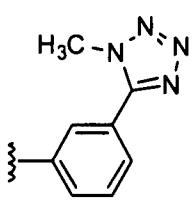
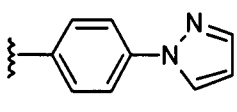
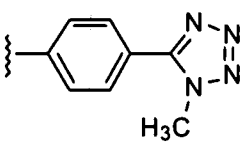
(b) 經0至5個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CF_3、-CN -OCH_3、環丙基及-OP(O)$(OH)_2$；或

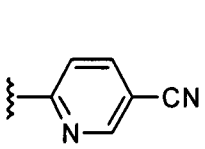
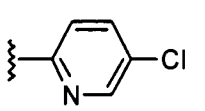
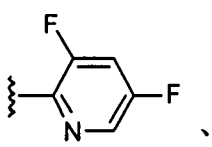
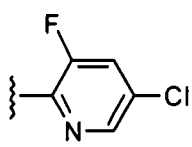
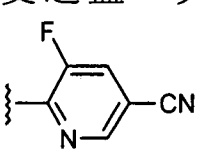
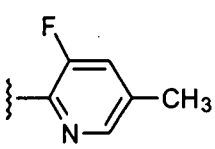
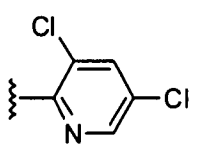
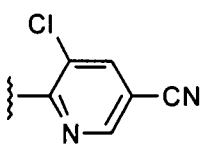
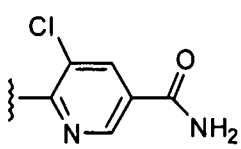
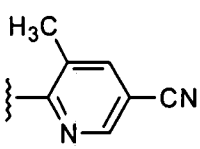
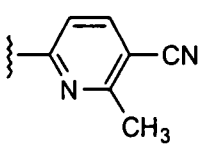
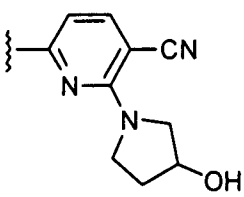
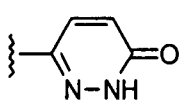
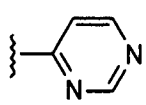
(c) -$(CH_2)_{2-4}$NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)NH(C_{1-3}烷基)或-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)N(C_{1-3}烷基)$_2$。

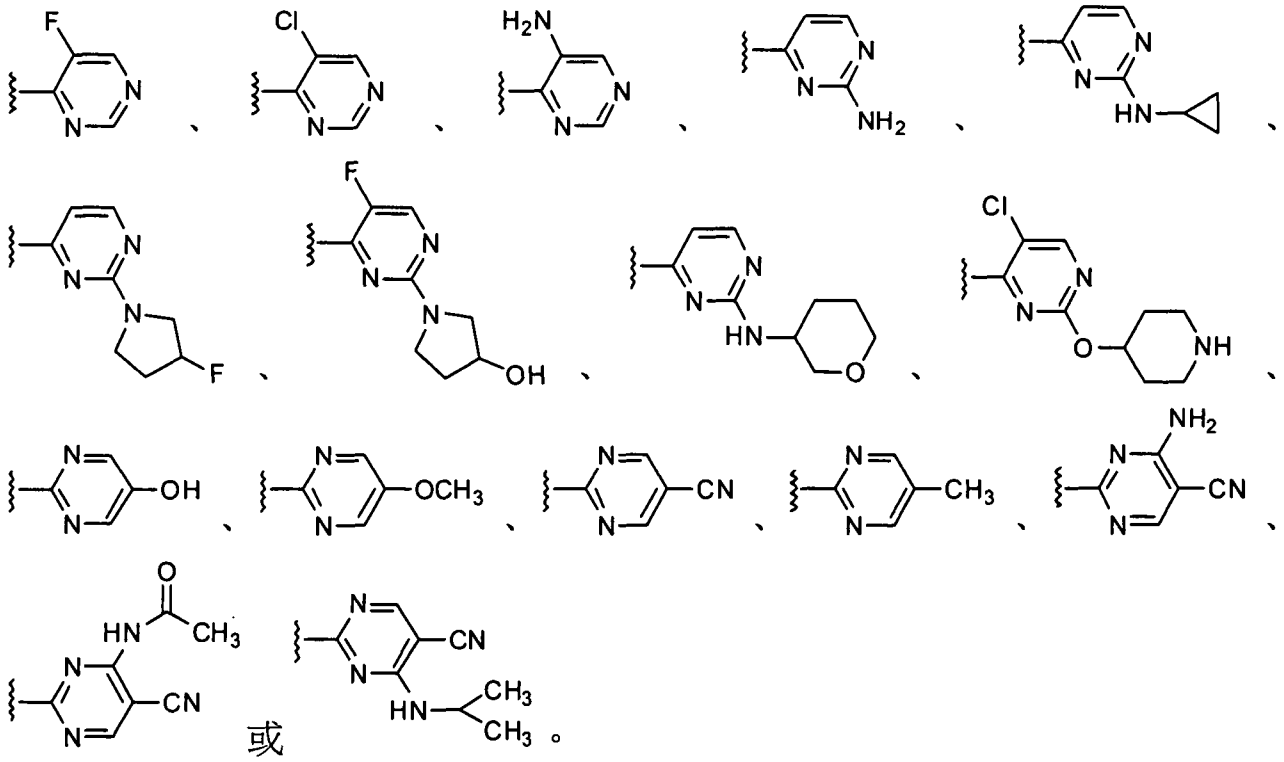
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、-OCH_3、C_{1-3}烷基、-OCH_3、C_{1-3}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH(C_{3-5}環烷基)、-C(O)NH(氟環丙基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-S(C_{1-2}烷基)、噻唑基、甲基吡唑基及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係C_{2-5}烷基、-CH_2CF_3、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH(CH_3)CHFCH_3$、-$CH(CH_3)CH_2F$、-$CH(CH_3)CH_2CH_2F$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$或-$CH(CH_3)$(環丙基)。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係C_{3-4}環烷基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



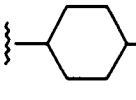
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自實例2至168。

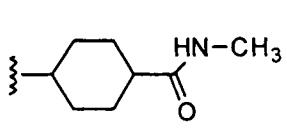
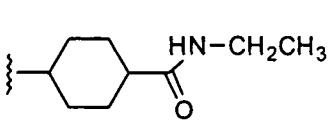
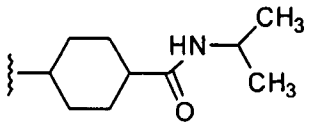
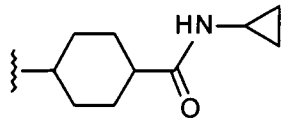
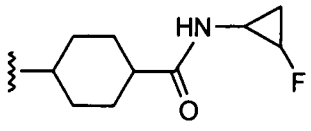
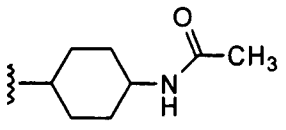
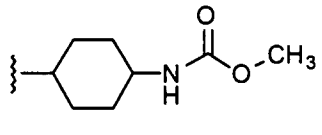
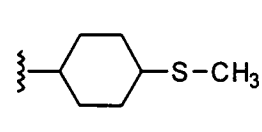
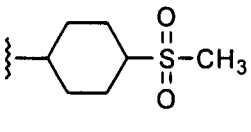
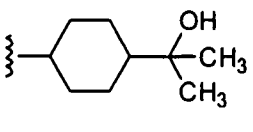
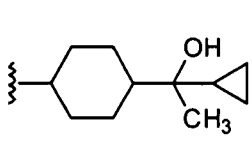
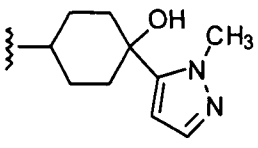
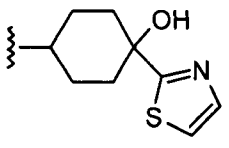
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

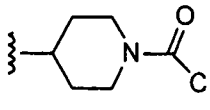
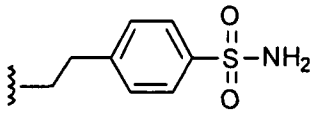
R^1係：(a)經0至4個R^{1a}取代之C_{2-3}羥基烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$、$-OCH_3$及環丙基；(b)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$及環丙基；或(c) 經0至7個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、$-CF_3$、-CN $-OCH_3$、環丙基及$-OP(O)(OH)_2$。在此實施例中包括R^1係下列之化合物：經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、-OH及$-CF_3$；或經0至5個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、$-CF_3$、-CN $-OCH_3$、環丙基及$-OP(O)(OH)_2$。在此實施例中亦包括R^1係下列之化合物：$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、$-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、-

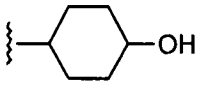
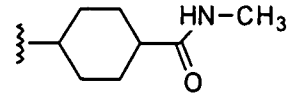
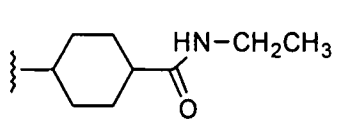
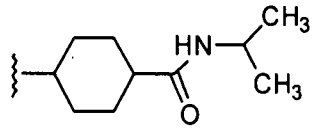
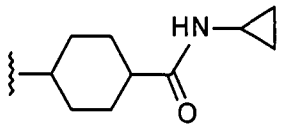
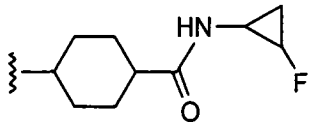
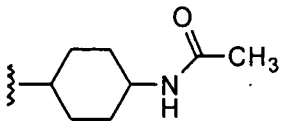
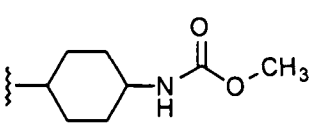
$CH_2CHFCH_2OCH_3$、$-(CH_2)_3OCH_3$、$-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$或$-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$。

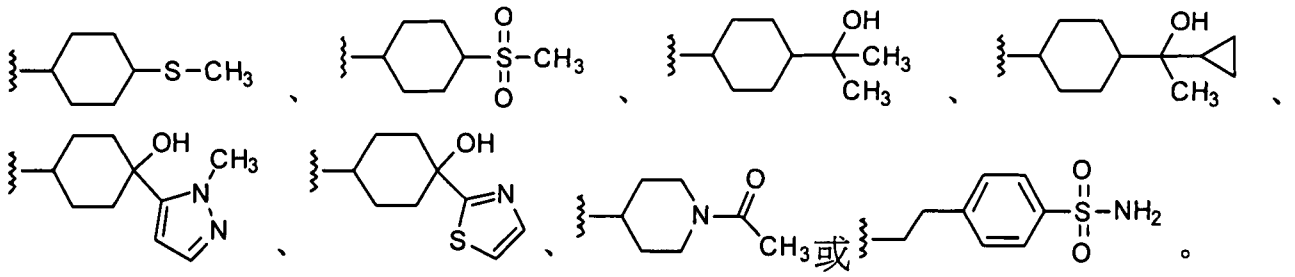
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係$-(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$烷基)或$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$烷基$)_2$。在此實施例中包括$R^1$係下列之化合物：$-(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NH(C_{1-3}$烷基)或$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)N(C_{1-3}$烷基$)_2$。在此實施例中亦包括$R^1$係$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$或$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$之化合物。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NH(C_{1-6}$羥基烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$氟環烷基)、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(C_{1-3}$烷基)、噻唑基、甲基吡唑基及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基。在此實施例中包括R^1係經0至2個取代基取代之環己基之化合物，該等取代基獨立地選自-OH、$-OCH_3$、C_{1-3}烷基、$-OCH_3$、C_{1-3}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NH(C_{3-5}$環烷基)、$-C(O)NH($氟環丙基)、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2(C_{1-2}$烷基)、$-S(C_{1-2}$烷基)、噻唑基、甲基吡唑基及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基。在此實施例中亦包括R^1係下列之化合物：  、

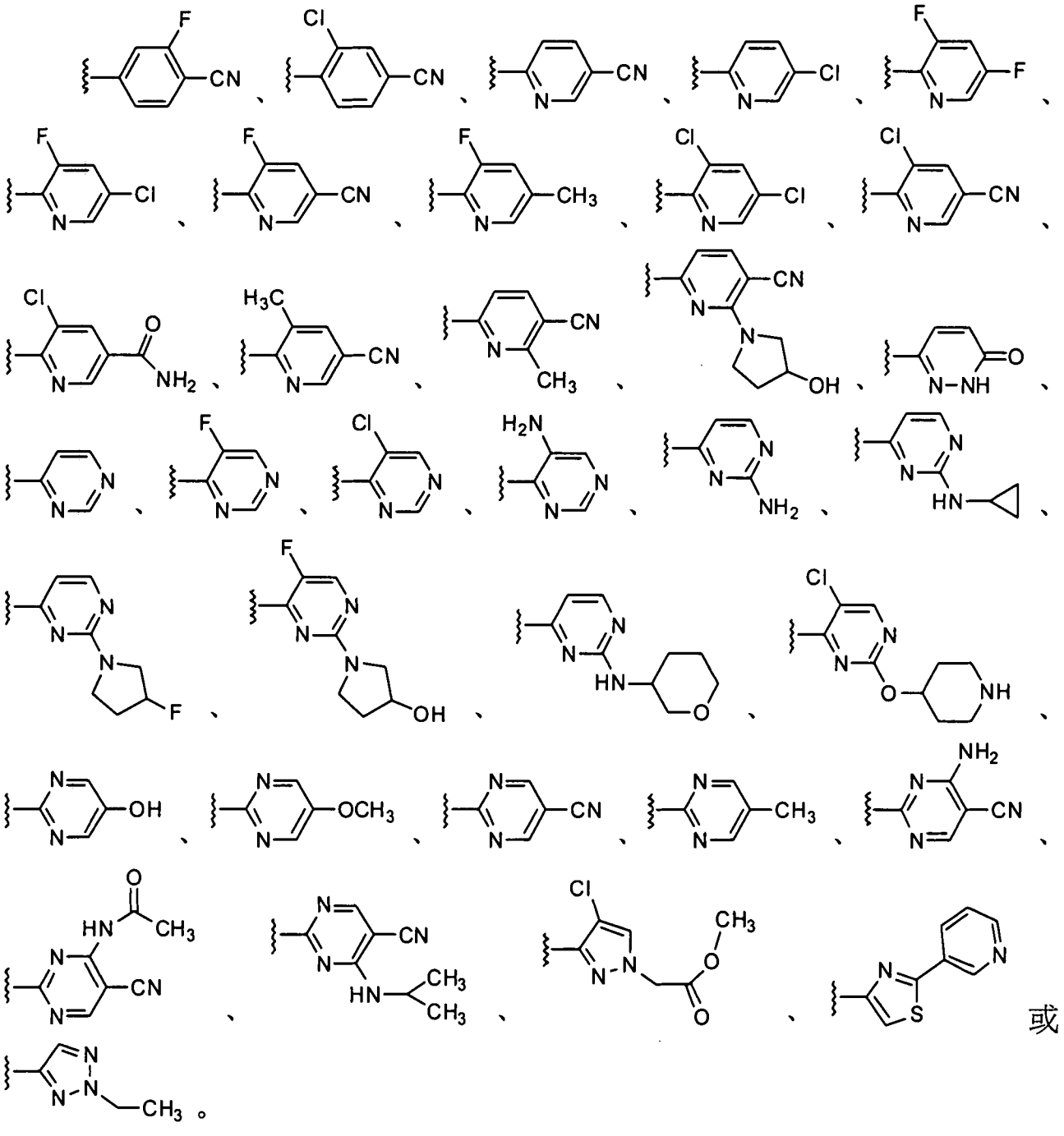

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係-$(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_{1-3}$烷基)或-$S(O)_2NH_2$取代；或經-$C(O)(C_{1-3}$烷基)取代之六氫吡啶基。在此實施例中包括R^1係-$(CH_2)_2$(苯基)之化合物，其中該苯基經-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(CH_3)$或-$S(O)_2NH_2$取代；或經-$C(O)(C_{1-3}$烷基)取代之六氫吡啶基。在此實施例中亦包括R^1係  或  之化合物。

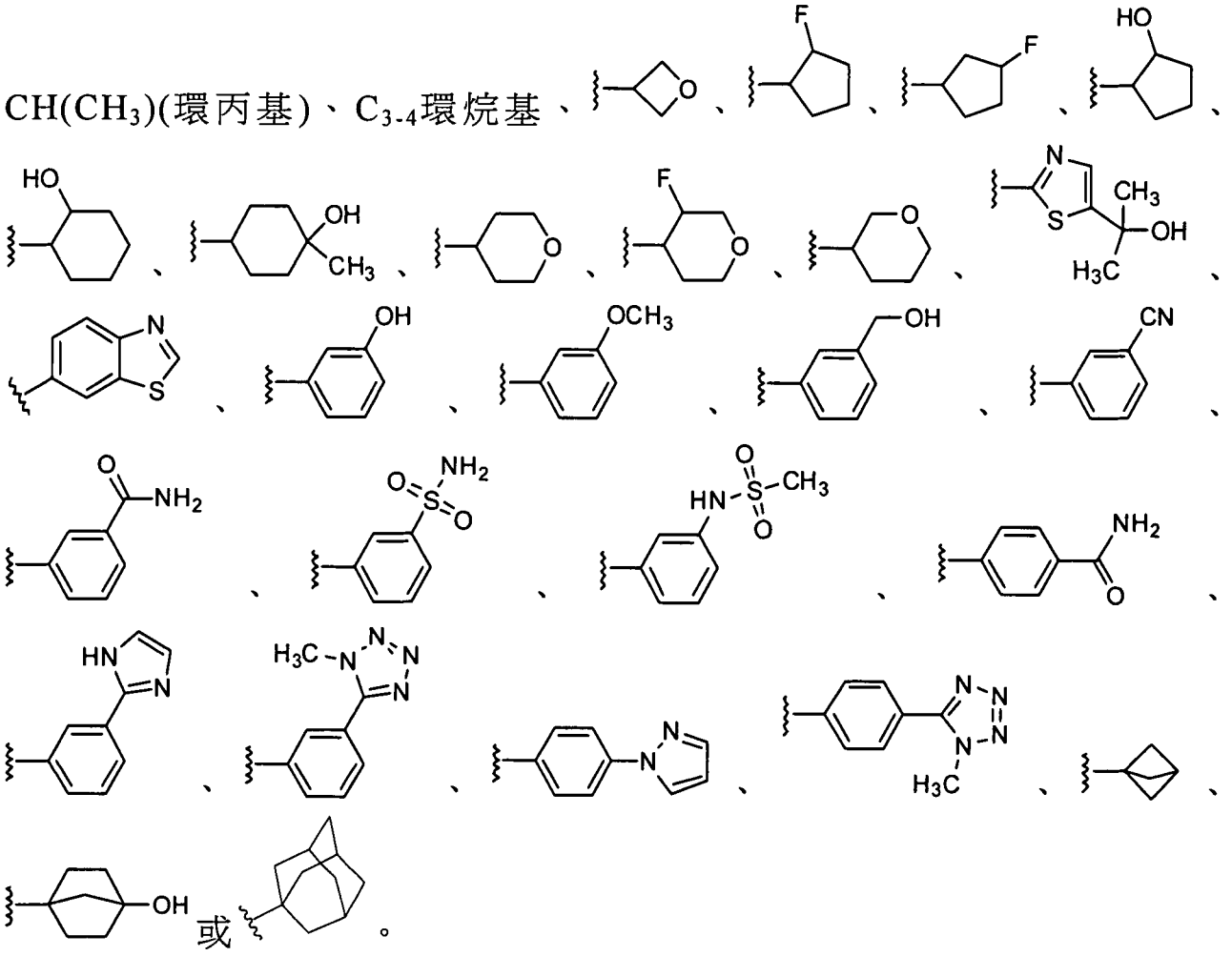
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係：-$CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、-$CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、-$CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、-$CH_2CHFCH_2OCH_3$、-$(CH_2)_3OCH_3$、-$(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、-$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、-$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$、-$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$、-$CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、



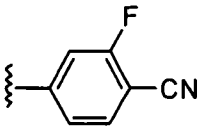
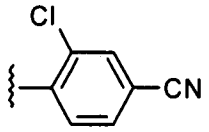
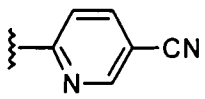
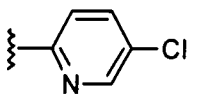
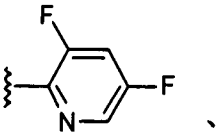
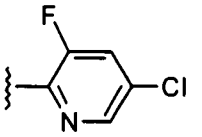
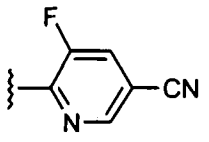
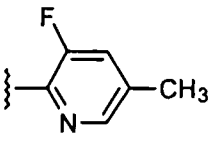
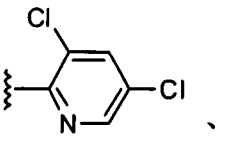
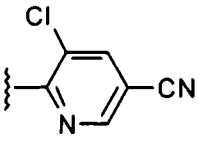
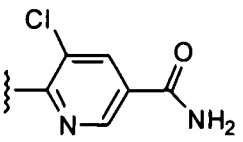
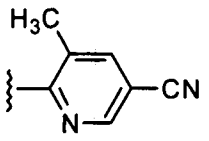
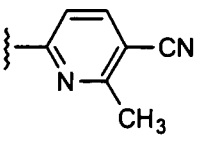
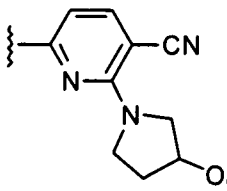
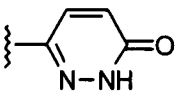
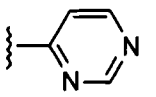
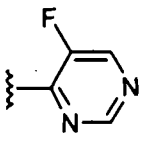
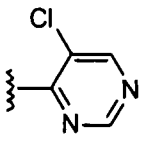
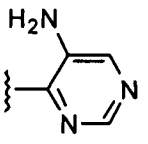
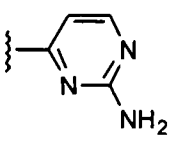
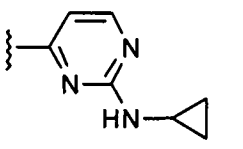
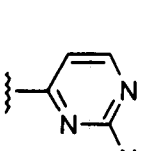
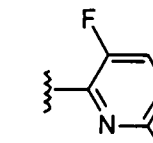
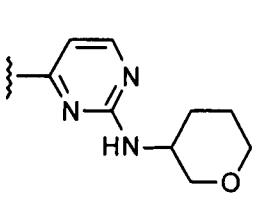
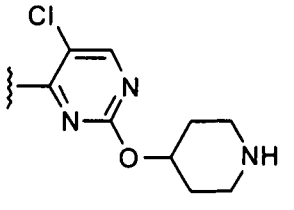
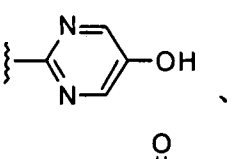
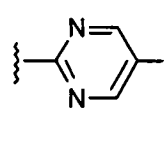
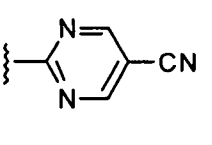
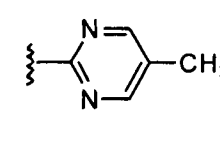
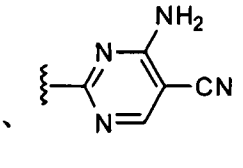
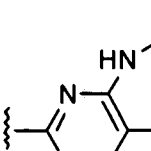
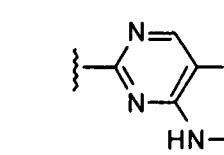
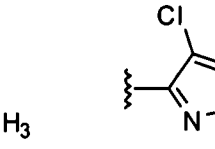
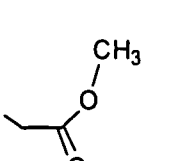
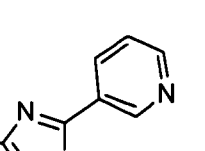
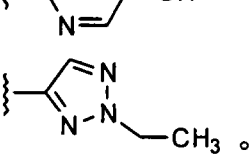
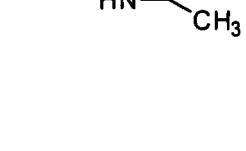
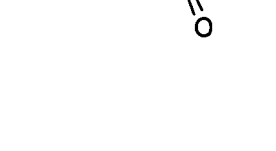
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係：



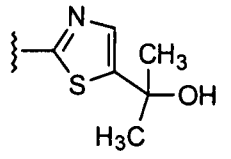
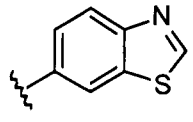
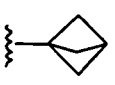
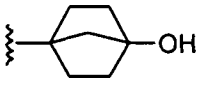
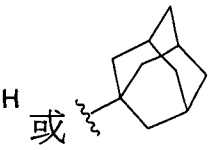
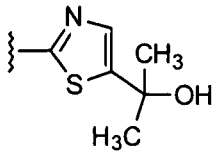
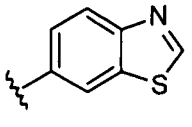
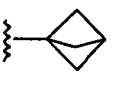
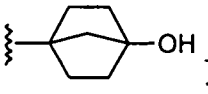
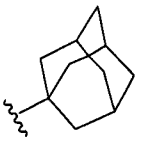
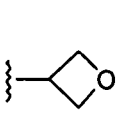
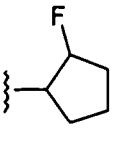
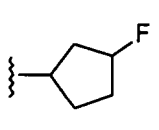
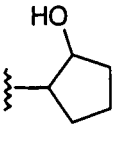
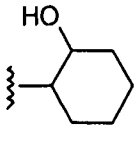
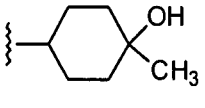
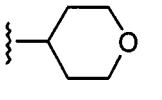
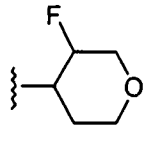
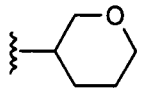
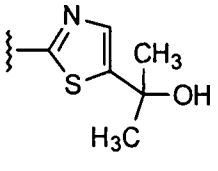
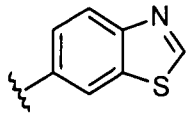
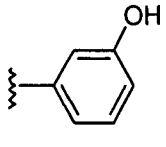
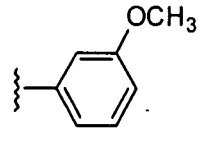
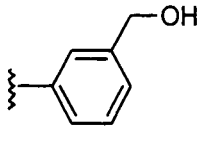
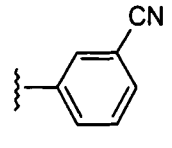
在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係：C_{2-5}烷基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、-

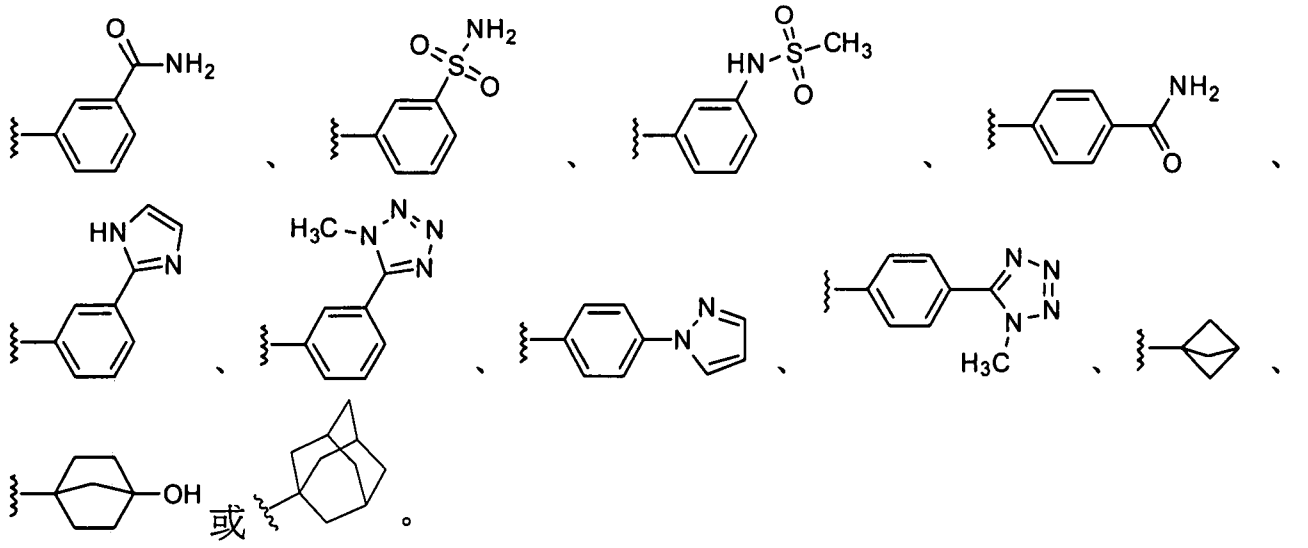
$CH(CH_3)CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH(CH_3)$(環丙基)、C_{3-4}環烷基、 

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^2係苯基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，每一者經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、$-CH_2C(O)OCH_3$、$-O(C_{1-3}$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$烷基)、-NH(環丙基)、$-C(O)NH_2$、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、-NH(四氫吡喃基)、羥基吡咯啶基、=O、-O(六氫吡啶基)及吡啶基。在此實施例中包括R^2係下列之化合物：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，每一者經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、$-CH_2C(O)OCH_3$、$-O(C_{1-3}$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$烷基)、-NH(環丙基)、$-C(O)NH_2$、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、-NH(四氫吡喃

基)、羥基吡咯啶基、-O(六氫吡啶基)及吡啶基；或經=O取代之嗒嗪基。在此實施例中亦包括R^2係下列之化合物：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、或。

在一實施例中，提供式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係(a)經0至4個取代基取代之C_{1-6}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、-CH_3、-CF_3及C_{3-6}環烷基；(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、-

CH_3、$-CF_2H$、$-NH_2$及$-C(O)OCH_2CH_3$；(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、$-O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或(e)  、  、  、  或  。在此實施例中包括R^3係下列之化合物：(a)經0至3個取代基取代之C_{1-5}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、$-CH_3$、$-CF_3$及環丙基；(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、$-CH_3$、$-CF_2H$、$-NH_2$及$-C(O)OCH_2CH_3$；(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、$-OCH_3$、C_{1-2}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或(e)  、  、  、  或  。在此實施例中亦包括R^3係下列之化合物：C_{2-5}烷基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH(CH_3)CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH(CH_3)$(環丙基)、C_{3-4}環烷基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自：6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(((1S,2S)-2,3-二羥基-1-苯基丙基)胺基)-N-甲基菸鹼醯胺(1)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(2)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼醯胺(3)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(乙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(4)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-(反式-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(5)；6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-((1R,4R)-4-(環丙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(6)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-(反式-4-(((1S,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(7)；N-(1-乙醯基-4-六氫吡啶基)-6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(8)；N-(反式-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(9)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(環丁基胺基)-N-(反式-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(10)；N-((1R,4R)-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(11)；6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(12)；6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)

胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)菸鹼醯胺(13)；6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(14)；N-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基)-6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(15)；6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1r,4r)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(16)；6-((5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(17)；6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1r,4r)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(18)；N-(反式-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(19)；N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(4-嗎啶基胺基)菸鹼醯胺(20)；4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(4-嗎啶基胺基)菸鹼醯胺(21)；6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(22)；4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-((4-(3-吡啶基)-1,3-噻唑-2-基)胺基)菸鹼醯胺(23)；6-((2-(環丙基胺基)-4-嗎啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(24)；N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-((2-(四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-4-嗎啶基)胺基)菸鹼醯胺(25)；N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-((2-(3-氟-1-吡咯啶基)-4-嗎啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(26)；及6-((5-氰基-6-((3S)-3-羥基-1-吡咯啶基)-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(27)。

在另一實施例中，提供包含一或多種式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之組合物。

本發明亦係關於可用於治療與激酶調節(包括調節(尤其抑制)IRAK-4)相關之疾病之醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可

接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明進一步係關於治療與激酶調節(包括IRAK-4之調節)相關之疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

本發明亦提供用於製備本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之製程及中間體。

本發明亦提供治療增生性疾病、代謝性疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病之方法(或本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其包含向需要該治療之宿主投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供治療疾病之方法(或本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物，其中該疾病係克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經病性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

本發明亦提供治療發炎性疾病或自體免疫疾病之方法(或本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物。

本發明亦提供治療發炎性或自體免疫疾病之方法(或本發明化合物或立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或其前

藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其中該疾病係選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經病性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

另外，本發明提供治療病況之方法(或本發明化合物或立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或其前藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等病況)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物，其中該病況係選自選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)/多發性骨髓瘤、實體腫瘤、眼部新生血管及嬰兒血管瘤、B細胞淋巴瘤、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、多發性硬化(MS)、移植排斥、I型糖尿病、膜性腎炎、發炎性腸病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性甲狀腺炎、冷擬集素病及溫擬集素病、伊文斯氏症候群(Evan's syndrome)、溶血性尿毒癥候群/血栓性血小板減少性紫癜(HUS/TTP)、類肉瘤病、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、周圍神經系病、尋常型天皰瘡及氣喘。

本發明亦提供治療類風濕性關節炎之方法(或本發明化合物或立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥其用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療類風濕性關節炎)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物。

本發明亦提供治療TLR/IL-1介導之疾病之方法(或本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥

用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物。

本發明亦提供治療TLR/IL-1介導之疾病之方法(或本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療該等疾病)，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物，其中該TLR/IL-1介導之疾病係受選自IRAK-4之激酶調節之疾病。

本發明亦提供治療疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與其他治療劑之組合。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於療法。

在另一實施例中，式I化合物係選自所例示化合物或所例示化合物或本文其他實施例之組合。

在另一實施例中，式I化合物係在下文所述IRAK-4分析中IC_{50} < 1000 nM之化合物。

本發明可以其他特定形式體現，此並不背離其精神或基本特徵。本發明涵蓋本文所提及之本發明較佳態樣及/或實施例之所有組合。應瞭解，本發明之任一及所有實施例可結合任一其他實施例或多個實施例來闡述其他更佳實施例。亦應瞭解，較佳實施例之每一個別要素係其自身獨立較佳實施例。另外，實施例之任一要素意欲與任一實施例之任一及所有其他要素組合以闡述其他實施例。

下列係用於本說明書及隨附申請專利範圍中之術語之定義。除非另有說明，否則本文針對基團或術語所提供之初始定義在通篇說明書及申請專利範圍中適用於個別地或作爲另一基團之一部分之該基團或術語。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另有說明，否則本發明化合物之所有對掌性(鏡像異構及非鏡像異構)及外消旋形式均包括在本發明內。該等化合物中亦可存在烯烴之多種幾何異構物、C=N雙鍵及諸如此類，且所有該等穩定異構物皆涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構物有所闡述且可分離成異構物混合物或單獨之異構形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式加以分離。業內已熟知如何製備光學活性形式，例如藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備。除非明確指出具體立體化學或異構物形式，否則意欲涵蓋結構之所有對掌性(鏡像異構及非鏡像異構)及外消旋形式及所有幾何異構形式。

當任何變量(例如R^3)在化合物之任何組成或結構式中出現一次以上時，其每次出現時之定義均獨立於其在其他每個情況下出現時之定義。因此，舉例而言，若顯示基團經0至2個R^3取代，則該基團可視情況經至多兩個R^3基團取代，且在每次出現時獨立於R^3之定義來選擇R^3。同樣，取代基及/或變量之組合僅在該組合可產生穩定化合物時才容許存在。

當鍵結至取代基之鍵顯示爲與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環之任一原子上。當列示取代基但未指明該取代基經由哪個原子鍵結至具有給定式之化合物的其餘部分上時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子來鍵結。取代基及/或變量之組合僅在該等組合可產生穩定化合物時才容許存在。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，可藉由使用氧化劑(例如，MCPBA及/或過氧化氫)進行處理而將該等氮原子轉化成N-氧化物以得到本發明之其他化合物。因此，所有所顯示及主張之氮原子皆視爲涵蓋所顯示氮及其N-氧化物(N→O)衍生物二者。

按照業內所用慣例，$\sim\!\!\!-$在本文結構式中用於繪示爲部分或取代基與核心或主鏈結構之附接點之鍵。

不位於兩個字母或符號之間之劃線「-」用於指示取代基之附接點。舉例而言，$-CONH_2$係藉助碳原子附接。

提及式I化合物之具體部分時之術語「視情況經取代」(例如，視情況經取代之雜芳基)係指具有0個、1個、2個或更多個取代基之部分。舉例而言，「視情況經取代之烷基」涵蓋「烷基」及「經取代烷基」二者，如下文所定義。關於任一含有一或多個取代基之基團，熟習此項技術者應瞭解，該等基團並非意欲引入任一立體上不實際、合成上不可行及/或本質上不穩定之取代或取代模式。

本文所用術語「至少一個化學實體」可與術語「化合物」互換使用。

本文所用術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定碳原子數之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基。舉例而言，「C_1-C_{10}烷基」(或伸烷基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。另外，舉例而言，「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代以使得其一或多個氫經另一化學基團代替。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)、戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)及諸如此類。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有直鏈或具支鏈組態且具有一或多個可存在於沿鏈之任一穩定點處之碳-碳雙鍵之烴鏈。舉例而言，「C_{2-6}烯基」 (或伸烯基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-

己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基及諸如此類。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有直鏈或具支鏈組態且具有一或多個可存在於沿鏈之任一穩定點處之碳-碳三鍵之烴鏈。舉例而言，「C_{2-6}炔基」(或伸炔基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6炔基；例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。

業內技術人員應瞭解，當本文使用標識「CO_2」時，此意欲指基團 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$ 。

當術語「烷基」與另一基團一起使用時，例如在「芳基烷基」中，此合取詞利用更具體說明定義經取代烷基所含取代基中之至少一者。舉例而言，「芳基烷基」係指至少一個取代基係芳基(例如苄基)之如上文所定義之經取代烷基。因此，術語芳基(C_{0-4})烷基包括具有至少一個芳基取代基之經取代低碳數烷基且亦包括直接鍵結至另一基團之芳基(即，芳基(C_0)烷基)。術語「雜芳基烷基」係指至少一個取代基係雜芳基之如上文所定義之經取代烷基。

當提及經取代烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，該等基團係經1至3個如上文針對經取代烷基所定義之取代基取代。

術語「烷氧基」係指經如本文所定義之烷基或經取代烷基取代之氧原子。舉例而言，術語「烷氧基」包括基團-O-C_{1-6}烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及諸如此類。「低碳烷氧基」係指具有1至4個碳之烷氧基。

應瞭解，業內技術人員應對所有基團(包括(例如)烷氧基、烷硫基及胺基烷基)進行選擇以提供穩定化合物。

本文所用術語「經取代」意指所指定原子或基團上之任一或多

個氫係經來自所指示群之供選物代替，條件係不超過所指定原子之正常化合價。當取代基係側氧基或酮基(即，=O)時，則原子上之2個氫經代替。酮基取代基不存在於芳族部分上。除非另外指明，否則將取代基命名於核心結構中。舉例而言，應瞭解，當將(環烷基)烷基列示爲可能之取代基時，此取代基與核心結構之附接點係位於烷基部分中。本文所用環雙鍵係形成於兩個毗鄰環原子之間的雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。

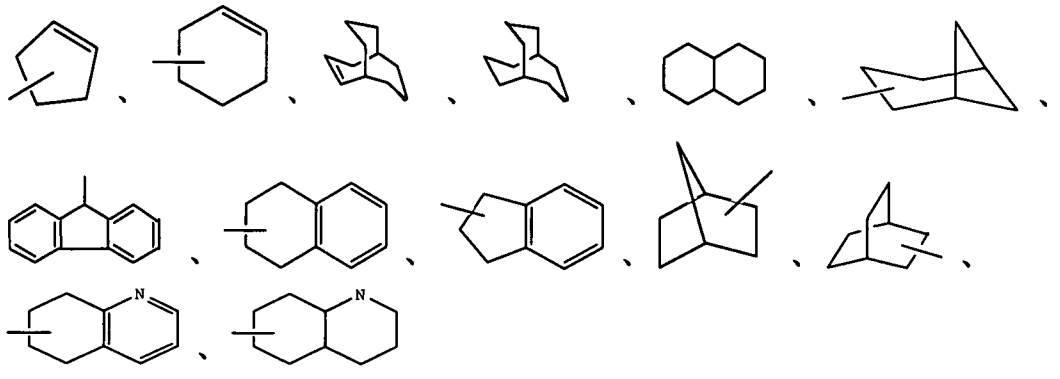
取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物或有用合成中間體時才容許存在。穩定化合物或穩定結構意指健壯足以經受自反應混合物至有用純度之分離並隨後調配成有效治療劑之化合物。較佳地，本文所列舉之化合物不含N-鹵基、$S(O)_2H$或S(O)H基團。

術語「環烷基」係指環狀烷基，包括單環、雙環或多環系統。C_{3-7}環烷基意欲包括C_3、C_4、C_5、C_6及C_7環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降莰基及諸如此類。本文所用「碳環」或「碳環殘基」意指任一穩定之3、4、5、6或7員單環或雙環或7、8、9、10、11、12或13員雙環或三環，其中任一者可爲飽和的、部分不飽和的、不飽和的或芳族。該等碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、茀基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所顯示，橋接環亦包括於碳環之定義內(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外指明，否則較佳之碳環係環丙基、環丁基、環戊基、環己基及苯基。當使用術語「碳環」時，其意欲包括「芳基」。在一或多個碳原子連接兩個非毗鄰碳原子時，則產生橋接環。較佳之橋係一個或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉化成

雙環。當環橋接時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。

術語「芳基」係指在環部分中具有6至12個碳原子之單環或雙環芳族烴基，例如苯基及萘基，其每一者皆可經取代。

因此，在式(I)化合物中，術語「環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、二環辛基等、以及以下環系統：



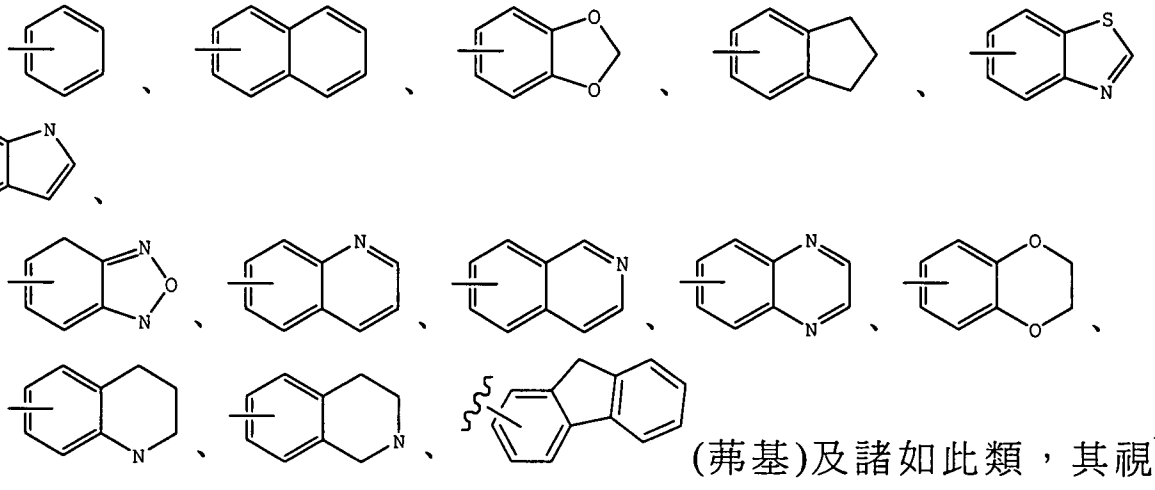
及諸如此類，其視情況可在該(等)環之任何可用原子上經取代。較佳環烷基包括環丙基、環戊基、環己基及  。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氯、溴、氟及碘。

術語「鹵代烷基」意指具有一或多個鹵基取代基之經取代烷基。舉例而言，「鹵代烷基」包括單氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

術語「鹵基烷氧基」意指具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。舉例而言，「鹵基烷氧基」包括OCF_3。

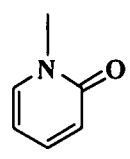
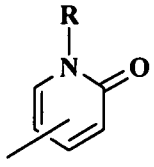
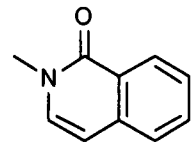
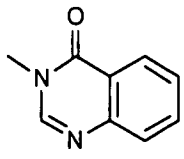
因此，芳基之實例包括：



(茀基)及諸如此類，其視情況可在任一可用碳或氮原子處經取代。較佳芳基係視情況經取代之苯

基。

術語「雜環烷基」、「雜環」、「雜環」或「雜環基」可互換使用且係指經取代及未經取代3至7員單環基團、7至11員雙環基團及10至15員三環基團，其中該等環中之至少一者具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含有雜原子之環較佳具有1個、2個或3個選自O、S及N之雜原子。此含有雜原子之基團之每一環皆可含有1或2個氧或硫原子及/或1至4個氮原子，條件係每一環中雜原子之總數爲4或更少，且其他條件係該環含有至少一個碳原子。氮及硫原子可視需要經氧化且氮原子可視需要經四級銨化。完成雙環及三環基團之稠合環可僅含有碳原子且可爲飽和、部分飽和或不飽和。雜環基團可附接於任一可用氮或碳原子處。術語「雜環」包括「雜芳基」。當化合價允許時，若該另一環係環烷基或雜環，則其另外視情況經=O (側氧基)取代。

例示性單環雜環基包括氮雜環丁基、吡咯啶基、氧雜環丁基、咪唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、四氫呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮雜環庚三烯基、氮雜環庚三烯基、1-吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉基亞碸、硫嗎啉基碸、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及諸如此類。例示性雙環雜環基團包括喹啶基。其他單環雜環基包括  、  、  及  。

術語「雜芳基」係指在至少一個環中具有至少一個雜原子(O、S或N)之經取代及未經取代芳族5或6員單環基團、9或10員雙環基團及11至14員三環基團，該含有雜原子之環較佳具有1個、2個或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之雜芳基之每一環皆可含有1或2個氧

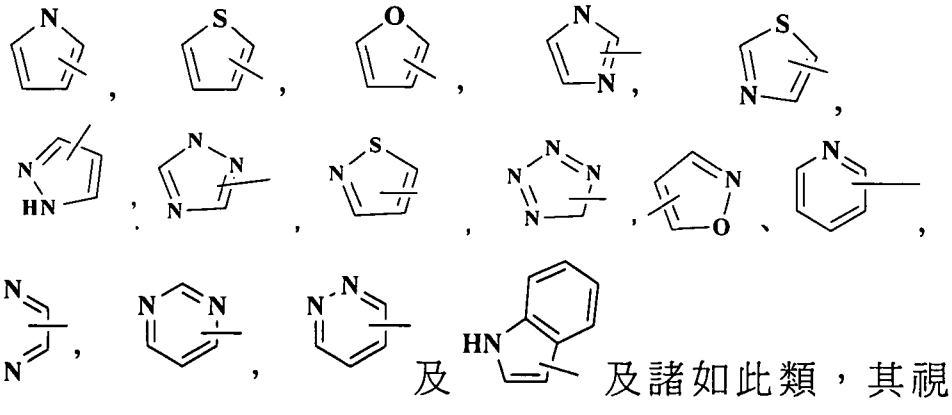
或硫原子及/或1至4個氮原子，條件係每一環中雜原子之總數爲4或更少且每一環具有至少一個碳原子。完成雙環及三環基團之稠合環可僅含有碳原子且可爲飽和、部分飽和或不飽和。氮及硫原子可視需要經氧化且氮原子可視需要經四級銨化。雙環或三環雜芳基必須包括至少一個全芳族環，但另一(些)稠合環或環可爲芳族或非芳族。雜芳基可附接於任一環之任一可用氮或碳原子處。當化合價允許時，若該另一環係環烷基或雜環，則其另外視情況經=O (側氧基)取代。

例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基及諸如此類。

例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、㗁啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及諸如此類。

例示性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吖啶基、啡啶基、呫噸基及諸如此類。

在式(I)化合物中，較佳雜芳基包括



及諸如此類，其視情況可在任一可用碳或氮原子處經取代。

除非另有說明，否則當提及經特定命名之芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環(例如，吡咯啶基、六氫吡啶基及嗎啉基)或雜芳基(例如，四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)時，該提及意欲視需要包括具有0至3個、較佳0至2個選自上文針對芳基、環烷基、雜環及/或雜芳基所列舉之取代基之取代基之環。

術語「碳環基」或「碳環」係指飽和或不飽和單環或雙環環，其中所有環之所有原子均爲碳。因此，該術語包括環烷基及芳基環。單環碳環具有3至6個環原子，但更通常5或6個環原子。雙環碳環具有(例如)經佈置爲二環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統之7至12個環原子或經佈置爲二環[5,6]或[6,6]系統之9或10環原子。單環及雙環碳環之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基及萘基。碳環環可經取代，在該情形下，取代基係選自上文針對環烷基及芳基所列舉之彼等。

術語「雜原子」應包括氧、硫及氮。

當術語「不飽和」在本文中用於指代環或基團時，該環或基團可爲完全不飽和或部分不飽和。

在整個說明書中，業內技術人員可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物及可用作醫藥上可接受之化合物之化合物及/或可用於製備醫藥上可接受之化合物之中間體化合物。

式(I)化合物可以游離形式(未經電離)存在或可形成鹽，該等鹽亦在本發明之範圍內。除非另有說明，否則對發明性化合物之提及應瞭解爲包括對其游離形式及鹽之提及。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，術語「鹽」可包括兩性離子(內鹽)，例如，當式(I)化合物含有鹼性部分(例如胺或吡啶或咪唑環)及酸性部分(例如羧酸)時。醫藥上可接受(即，無毒生理學上可接

受)之鹽較佳，例如，陽離子不顯著促成該鹽之毒性或生物活性之可接受之金屬鹽及胺鹽。然而，其他鹽可用於(例如)分離或純化步驟，其可在製備期間使用且因此涵蓋於本發明之範圍內。舉例而言，可藉由使式(I)化合物與一定量(例如，1當量)之酸或鹼在諸如其中可鹽沈澱物之介質等介質中或在水性介質中反應繼而凍乾來形成式(I)化合物之鹽。

例示性酸添加鹽包括乙酸鹽(例如彼等與乙酸或三鹵基乙酸(例如，三氟乙酸形成者))、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸式硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與氫溴酸形成)、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽(與馬來酸形成)、甲磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(例如彼等與硫酸形成者)、磺酸鹽(例如彼等本文所提及者)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(例如甲苯磺酸鹽)、十一烷酸鹽及諸如此類。

例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽及鎂鹽；鋇鹽、鋅鹽及鋁鹽；與諸如下列有機鹼(舉例而言，有機胺)之鹽：三烷基胺(例如三乙胺)、普羅卡因(procaine)、二苄胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-二苯羥甲胺、*N,N'*-二苄基乙二胺、去氫樅胺、N-乙基六氫吡啶、苄基胺、二環己胺或類似醫藥上可接受之胺；及與胺基酸(例如精胺酸、離胺酸及諸如此類)之鹽。可使用諸如以下等試劑使鹼性含氮基團四級化：低碳數烷基鹵化物(例如，甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基

酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基及硬脂醯基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基及苯乙基之溴化物)及其他。較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

本文所用片語「醫藥上可接受」係指彼等在合理藥學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相應之化合物、材料、組合物及/或劑型。

本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來修飾母體化合物。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性基團(例如胺)之無機或有機酸鹽；及酸性基團(例如羧酸)之鹼性或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習用無毒鹽包括彼等衍生自無機酸者，該等無機酸係(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸；及自有機酸製得之鹽，該等有機酸係(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴莫酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸及諸如此類。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，可藉由在水或有機溶劑、或二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸進行反應來製備該等鹽；通常，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，Mack Publishing公司，Easton, PA

(1990)，其揭示內容以引用方式併入本文中。

本發明涵蓋本發明化合物之所有立體異構物，其係呈混合物形式或呈純淨形式或呈實質上純淨形式。立體異構物可包括藉助具有一或多個對掌性原子而爲光學異構物之化合物以及因繞一或多個鍵旋轉受限而爲光學異構物之化合物(阻轉異構物)。本發明化合物之定義包括所有可能之立體異構物及其混合物。尤其包括外消旋形式及具有指定活性之經分離光學異構物。可藉由物理方法(例如，非鏡像異構衍生物之分步結晶、分離或結晶)或藉助對掌性管柱層析之分離來拆分外消旋形式。可自習用方法(例如，與光學活性酸形成鹽，隨後結晶)自外消旋物獲得個別光學異構物。

本發明意欲包括在本發明化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但具有不同質量數的原子。概括舉例而言但不加以限制，氫之同位素包括氘及氚。碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文中所述方法類似之方法使用適當同位素標記試劑代替原本使用之未標記試劑來製備。

亦涵蓋發明性化合物之前藥及溶劑合物。術語「前藥」係在投與個體時藉由代謝或化學過程經歷化學轉化產生式(I)化合物及/或其鹽及/或溶劑合物之化合物。本發明之範圍及精神內之前藥係在活體內轉化以提供生物活性劑(即，式(I)化合物)之任一化合物。舉例而言，含有羧基之化合物可形成生理學可水解之酯，該等酯藉由在本體中自身水解以得到式(I)化合物來用作前藥。較佳地經口投與該等前藥，因爲在許多情形下主要在消化酶之影響下發生水解。非經腸投與可用於酯自身具有活性之情形或彼等在血液中發生水解之情形。式(I)化合物之生理學上可水解酯之實例包括C_{1-6}烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氫茚基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷醯氧基-C_{1-6}烷基

(例如，乙醯氧基甲基、新戊醯基氧基甲基或丙醯基氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基(例如，甲氧基羰基-氧基-甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)之酯及用於(例如)青黴素及頭孢菌素技術中之其他熟知生理學上可水解酯。可藉由業內已知之習用技術來製備該等酯。

前藥之各種形式在業內已眾所周知。該等前藥衍生物之實例可參見如下：

a) Bundgaard, H.編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)及Widder, K.等人編輯，*Methods in Enzymology*, 112:309 - 396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H.，第5章，「Design and Application of Prodrugs」，Krosgaard-Larsen, P.等人，*A Textbook of Drug Design and Development*，第113頁至第191頁，Harwood Academic Publishers (1991)；及

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1 - 38 (1992)，

其每一者以引用方式併入本文中。

式(I)化合物及其鹽可以其互變異構形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分上且由此分子原子之間之化學鍵發生重排。應瞭解，可存在之所有互變異構形式皆包括於本發明內。另外，發明性化合物可具有反式及順式異構物。

應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明範圍內。溶劑化方法已爲業內眾所周知。

效用

本發明化合物調節激酶活性，包括調節IRAK-4。本發明化合物可調節之其他類型激酶活性包括(但不限於) Pelle/IRAK家族及其突變

體。

因此，式(I)化合物可用於治療與激酶活性調節且尤其IRAK-4活性之選擇性抑制或IRAK及其他Pelle家族激酶之抑制相關之病況。該等病況包括因細胞內信號傳導而調節細胞因子含量之TLR/IL-1家族受體相關疾病。此外，式(I)化合物對IRAK-4活性具有有利選擇性，較佳至少20倍至超過1,000倍以上之選擇性。

本文所用術語「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物、尤其人類之疾病狀態，且包括：(a)預防或延遲哺乳動物之該疾病狀態之發生，具體而言，當該哺乳動物易感染該疾病狀態但尚未確診爲患有該疾病狀態時；(b)抑制疾病狀態，即，阻止其發展；及/或(c)達成該等症狀或該疾病狀態之全部或部分減少及/或減輕、改善、減少或治癒該疾病或病症及/或其症狀。

鑒於其作爲IRAK-4選擇性抑制劑之活性，式(I)化合物可用於治療TLR/IL-1家族受體相關疾病，但不限於發炎性疾病，例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；自體免疫疾病，例如格雷氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；自發炎性疾病，包括CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪爾氏病、全身性幼年型特發性關節炎、痛風、痛風性關節炎；代謝性疾病，包括2型糖尿病、動脈粥樣硬化、心肌梗塞；毀壞性骨病症，例如骨質吸收疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤相關骨病症；增生性病症，例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成性病症，例如包括實體腫瘤、眼部新生血管及嬰兒血管瘤等血管生成性病症；感染性疾病，例如敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病(Shigellosis)；神經退化性疾病，例如阿滋海默氏症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、由創傷性損傷引起之大腦局部缺血或神經退化性疾病；腫瘤性及病毒性疾病，分別例如

轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、及HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

更特別地，本發明化合物可治療之特定病況或疾病包括(但不限於)胰臟炎(急性或慢性)、氣喘、過敏、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、腎小球腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病、自體免疫胃炎、糖尿病、自體免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性球減少症、血小板減少症、異位性皮炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬、移植物抗宿主病、內毒素誘發之發炎反應、結核病、動脈粥樣硬化、肌肉變性、惡病質、牛皮癬性關節炎、雷德氏症候群(Reiter's syndrome)、痛風、創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎、胰臟β-細胞疾病；以大量嗜中性球浸潤爲特徵之疾病；類風濕性脊柱炎、痛風性關節炎及其他關節炎病況、腦性瘧疾、慢性肺發炎疾病、矽肺病、肺類肉瘤病、骨質吸收疾病、同種異體移植物排斥、感染導致之發熱及肌痛、繼發於感染之惡病質、瘢痕瘤形成、瘢痕組織形成、潰瘍性結腸炎、熱病(pyresis)、流行性感冒、骨質疏鬆症、骨關節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病；阿滋海默氏症、帕金森氏病、由創傷性損傷引起之大腦局部缺血或神經退化性疾病；血管生成性病症，包括實體腫瘤、眼新生血管及嬰兒血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性腫瘤、及皰疹；中風、心肌缺血、中風心臟病發作性局部缺血(ischemia in stroke heart attacks)、器官缺氧、血管增生、心臟及腎再灌注損傷、血栓症、心肥大、凝血酶誘發之血小板凝集、內毒血症及/或毒性休克徵候群，與前列腺素內過氧化酶合成酶-

2相關之病況及尋常型天皰瘡。較佳治療方法係病況選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、同種異體移植物排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及尋常型天皰瘡者。或者，較佳治療方法係病況選自缺血再灌注損傷(包括由中風引起之大腦缺血再灌注損傷及由心肌梗塞引起之大腦缺血再灌注損傷)者。另一較佳治療方法係病況係多發性骨髓瘤者。

另外，本發明激酶抑制劑抑制可誘導促發炎之蛋白(例如前列腺素內過氧化物合酶-2 (PGHS-2) (亦稱爲環氧合酶-2 (COX-2))、IL-1、IL-6、IL-18、趨化因子)之表現。因此，其他IRAK-4相關病況包括水腫、痛覺缺失、發熱及疼痛(例如神經肌肉疼痛、頭痛、由癌症引起之疼痛、牙痛及關節炎疼痛)。發明性化合物亦可用於治療家畜病毒感染，例如慢病毒感染，包括(但不限於)馬傳染性貧血病毒；或反轉錄病毒感染，包括貓免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒及犬免疫缺陷病毒。

當本文使用術語「IRAK-4相關病況」或「IRAK-4相關疾病或病症」時，每一者皆意欲如同詳盡地重複一般涵蓋所有上文所識別之病況以及任一其他受IRAK-4激酶活性影響之病況。

因此，本發明提供治療該病況之方法，其包含向有需要的個體投與治療有效量之至少一種式(I)化合物或其鹽。「治療有效量」意欲包括在單獨或組合投與時可有效抑制IRAK-4及/或治療疾病之本發明化合物之量。

治療IRAK-4激酶相關病況之方法可包含單獨或與彼此及/或可用於治療該病況之其他適宜治療劑組合投與式(I)化合物。因此，「治療有效量」亦意欲包括有效抑制IRAK-4及/或治療與IRAK-4相關之疾病之所主張化合物之組合之量。

該等其他治療劑之實例包括皮質類固醇、咯利普蘭(rolipram)、

卡弗他丁(calphostin)、細胞因子抑制消炎藥(CSAID)、白介素-10、糖皮質素、水楊酸鹽、一氧化氮及其他免疫抑制劑；核轉位抑制劑，例如脫氧精瓜素(deoxyspergualin, DSG)；非類固醇消炎藥(NSAID)，例如伊布洛芬(ibuprofen)、塞來考昔(celecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)；類固醇，例如普賴鬆(prednisone)或地塞米松(dexamethasone)；抗病毒劑，例如阿巴卡韋(abacavir)；抗增生劑，例如胺甲喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、FK506（他克莫司(tacrolimus)、PROGRAF®)；抗瘧疾藥，例如羥氯奎寧(hydroxychloroquine)；細胞毒性藥物，例如硫唑嘌呤(azathioprine)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；TNF-α抑制劑，例如替尼達普(tenidap)、抗TNF抗體或可溶TNF受體、及雷帕黴素(rapamycin)（西羅莫司(sirolimus)或RAPAMUNE®)或其衍生物。

以上其他治療劑當與本發明化合物組合使用時可以(例如) *Physicians' Desk Reference* (PDR)中所指示或另外如由業內一般技術人員確定之彼等量使用。在本發明方法中，該(等)其他治療劑可在投與發明性化合物之前、同時或之後投與。本發明亦提供能夠治療IRAK-4激酶相關病況(包括如上文所述TLR及IL-1家族受體介導之疾病)之醫藥組合物。

發明性組合物可含有如上文所述之其他治療劑且可藉由(例如)根據諸如彼等醫藥調配領域熟知之技術使用習用固體或液體媒劑或稀釋劑以及適於期望投與模式之類型之醫藥添加劑(例如，賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑矯味劑等)來調配。

因此，本發明進一步包括包含一或多種式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑之組合物。

「醫藥上可接受之載劑」係指通常爲業內所接受之用於將生物活性劑遞送至動物(具體而言，哺乳動物)之介質。根據熟習此項技術

者範圍內之諸多因素來調配醫藥上可接受之載劑。該等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；含有活性劑之組合物擬投與之個體；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質以及各種固體及半固體劑型。該等載劑除活性劑外亦可包括諸多不同成份及添加劑，該等其他成份出於熟習此項技術者所熟知之各種原因包括於調配物中，例如，穩定活性劑、黏合劑等。關於適宜醫藥上可接受之載劑及載劑選擇中所涉及之因素的說明可參見多個容易獲得之來源，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版(1985)，其以全文引用方式併入本文中。

式(I)化合物可藉由任何適於所治療病況之方式投與，此可端視所遞送藥物之位點特異性治療或數量之需要而定。對於皮膚相關疾病而言局部投與通常較佳，且對於癌病況或癌變前病況而言全身性治療較佳，但亦涵蓋其他遞送模式。舉例而言，該等化合物可經口遞送，例如以錠劑、膠囊、顆粒、粉劑或液體調配物(包括糖漿)形式；經局部，例如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏形式；經舌下；經頰；非經腸，例如藉由皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或輸注技術(例如，呈無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，例如藉由吸入噴霧；經局部，例如以乳霜或膏劑形式；經直腸，例如以栓劑形式；或經脂質體。可投與劑量單位含有無毒醫藥上可接受之媒劑或稀釋劑之調配物。該等化合物可以適於立即釋放或延遲釋放之形式投與。立即釋放或延遲釋放可使用適宜醫藥組合物或(尤其在延遲釋放之情形下)使用諸如皮下植入物或滲透幫浦等器件來達成。

用於局部投與之例示性組合物包括局部載劑，例如PLASTIBASE® (經聚乙烯凝膠化之礦物油)。

用於經口投與之例示性組合物包括懸浮液，其可含有(例如)用於

賦予塊體之微晶纖維素、作爲懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作爲黏度增強劑之甲基纖維素及甜味劑或矯味劑，例如彼等業內已知者；及立即釋放錠劑，其可含有(例如)微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增效劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑，例如彼等業內已知者。發明性化合物亦可使用(例如)經模製、經壓縮或冷凍乾燥之錠劑藉由舌下及/或頰投與經口遞送。例示性組合物可包括速溶稀釋劑，例如甘露醇、乳糖、蔗糖、及/或環糊精。在該等調配物中亦可包括高分子量賦形劑，例如纖維素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)；有助於黏膜黏附之賦形劑，例如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)及/或馬來酸酐共聚物(例如，GANTREZ®)；及控制釋放之試劑，例如聚丙烯酸系共聚物(例如，CARBOPOL 934®)。亦可添加潤滑劑、助流劑、矯味劑、著色劑及穩定劑以便於製作及使用。

用於經鼻氣溶膠或吸入投與之例示性組合物包括溶液，其可含有(例如)苄醇或其他適宜防腐劑、用於增強吸收及/或生體可用率之吸收促進劑及/或其他增溶劑或分散劑，例如彼等業內已知者。

用於非經腸投與之例示性組合物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有(例如)適宜無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑，例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等滲氯化鈉溶液或其他適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑，包括合成單甘油酯或二甘油酯及脂肪酸(包括油酸)。

用於直腸投與之例示性組合物包括栓劑，其可含有(例如)在常溫下係固體但在直腸腔中液化及/或溶解以釋放藥物之適宜無刺激賦形劑，例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇。

本發明化合物之治療有效量可由業內一般技術人員確定，且對於哺乳動物而言包括每天約0.05 mg/kg至1000 mg/kg；1 mg/kg至1000

mg/kg；1 mg/kg至50 mg/kg；5 mg/kg至250 mg/kg；250 mg/kg至1000 mg/kg體重活性化合物之例示性劑量量，其可以單一劑量或以個別個別分開劑量形式(例如每天1至4次)投與。應瞭解，對於任一具體個體，特定劑量量及給藥頻率可能會不同且應端視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時間長度、個體之種族、年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合及具體病況之嚴重程度。用於治療之較佳個體包括動物，最佳係哺乳動物物種，例如人類，及馴養動物，例如狗、貓、馬及諸如此類。因此，當本文使用術語「患者」時，此術語意欲包括所有個體，最佳係受IRAK-4酶含量調介影響之哺乳動物物種。

生物學分析

IRAK4抑制分析

在U形底384孔板中實施分析。最終分析體積係30 μL，其係在分析緩衝液(20 mM HEPES pH 7.2、10 mM $MgCl_2$、0.015% Brij 35及4 mM DTT)中自15 μL酶與受質(螢光化肽及ATP)之添加物及測試化合物製備。藉由IRAK4與受質及測試化合物之組合來引發反應。在室溫下將反應混合物培育60 min並藉由向每一樣品中添加45 μL 35 mM EDTA終止。在Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)上藉由電泳分離螢光受質與磷酸化產物來分析反應混合物。藉由比較100%抑制之無酶對照反應與0%抑制之僅媒劑反應來計算抑制數據。在該等分析中，試劑之最終濃度係ATP, 500 μM；FL-IPTSPITTTYFFFKKK肽1.5 μM；IRAK4, 0.6 nM；及DMSO, 1.6%。

PBMC TLR2誘導之IL-6分析

自含有抗凝劑EDTA (2.5 mM)之人類血液藉由經Ficoll梯度離心分離出末梢血液單核細胞(PBMC)。在37℃下在5% CO_2培育箱中將

PBMC (250000個細胞/孔)與化合物於分析培養基(具有10%熱去活化FCS之RPMI)中一起培育30分鐘。在用化合物預處理後，用10 μg/ml脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA) (TLR2激動劑)刺激細胞5小時。在培育結束時，將板以1800 rpm離心10分鐘以沈澱細胞。收穫上清液並藉由ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA)來分析IL-6含量。

下表列示在IRAK4抑制分析及PBMC TLR2誘導之IL-6分析中量測之本發明之以下實例之IRAK4 IC_{50}值及細胞IC_{50}或EC_{50}值。如以下實例所例示之本發明化合物顯示小於0.06 μM之IRAK IC_{50}抑制值。

IRAK4抑制數據

實例編號	IRAK4 IC_{50} (μM)	細胞IC_{50} (或*EC_{50}) (μM)		實例編號	IRAK4 IC_{50} (μM)	細胞IC_{50} (或*EC_{50}) (μM)
1	0.0539	0.550		85	0.0036	0.062*
2	0.0020	0.453		86	0.0048	0.349*
3	0.0148	0.789		87	0.0035	0.197*
4	0.0103	0.454		88	0.0054	0.266*
5	0.0056	0.588		89	0.0145	0.491*
6	0.0055	0.648		90	0.0035	0.243*
7	0.0104	0.800		91	0.0043	0.178*
8	0.0307	0.433		92	0.0127	0.269*
9	0.0074	0.116		93	0.0175	0.394*
10	0.0142	0.593		94	0.0121	0.391*
11	0.0111	0.320		95	0.0071	0.501*
12	0.0019	0.050		96	0.0112	1.550
13	0.0021	0.420		97	0.0053	0.418
14	0.0018	0.043		98	0.0075	0.690
15	0.0052	0.245		99	0.0042	0.475
16	0.0063	0.212		100	0.0174	0.308*
17	0.0096	0.382		101	0.0056	0.380*

18	0.0034	0.137	102	0.0041	0.071*
19	0.0048	0.378	103	0.0053	0.195*
20	0.0117	0.647	104	0.0086	0.199*
21	0.0133	0.331	105	0.0055	0.336*
22	0.0053	0.342	106	0.0168	0.433*
23	0.0233	0.032	107	0.0091	0.757*
24	0.0110	0.312	108	0.0087	0.368*
25	0.0099	0.372	109	0.0137	0.350*
26	0.0048	0.139	110	0.0157	0.705*
27	0.0060	0.133	111	0.0118	0.653*
28	0.0015	0.270	112	0.0110	0.087*
29	0.0012	0.111	113	0.0170	0.558*
30	0.0094	0.163*	114	0.0023	0.056*
31	0.0046	0.170*	115	0.0045	0.065*
32	0.0125	0.199*	116	0.0028	0.130*
33	0.0100	0.149*	117	0.0038	0.202*
34	0.0061	0.122*	118	0.0046	0.172*
35	0.0126	0.350*	119	0.0105	0.736*
36	0.0033	0.049*	120	0.0126	0.379*
37	0.0040	0.095*	121	0.0066	0.049*
38	0.0045	0.453*	122	0.0033	0.056*
39	0.0038	0.100*	123	0.0035	0.045*
40	0.0064	0.161*	124	0.0057	0.098*
41	0.0199	0.160*	125	0.0036	0.085*
42	0.0147	0.329*	126	0.0029	0.083*
43	0.0107	0.169*	127	0.0153	0.254*
44	0.0078	0.393*	128	0.0046	0.224*
45	0.0075	0.712	129	0.0159	0.398*
46	0.0169	0.206*	130	0.0040	0.089*
47	0.0019	0.069	131	0.0106	0.137*

48	0.0093	0.369	132	0.0130	0.862*
49	0.0031	0.164	133	0.0032	0.085*
50	0.0094	0.085	134	0.0052	0.203*
51	0.0046	0.099	135	0.0060	0.129*
52	0.0069	0.074	136	0.0033	0.063*
53	0.0081	0.517*	137	0.0041	0.072*
54	0.0059	0.126	138	0.0035	0.108*
55	0.0050	0.027	139	0.0060	0.114*
56	0.0050	0.041	140	0.0073	0.241*
57	0.0018	0.068*	141	0.0099	0.412*
58	0.0104	0.191	142	0.0012	0.093*
59	0.0074	0.060	143	0.0029	0.126*
60	0.0067	0.052	144	0.0078	0.393*
61	0.0084	0.184	145	0.0043	0.275*
62	0.0017	0.052*	146	0.0085	0.509*
63	0.0038	0.092*	147	0.0124	0.439*
64	0.0031	0.448	148	0.0034	0.111*
65	0.0029	0.156*	149	0.0030	0.193*
66	0.0038	0.063*	150	0.0014	0.062*
67	0.0072	0.457*	151	0.0033	0.187*
68	0.0027	0.165	152	0.0053	0.260*
69	0.0018	0.619	153	0.0056	0.439*
70	0.0032	0.091*	154	0.0052	0.529*
71	0.0028	0.394*	155	0.0043	0.309*
72	0.0104	0.246*	156	0.0086	0.124*
73	0.0015	0.132*	157	0.0020	0.071*
74	0.0027	0.084*	158	0.0023	0.102*
75	0.0014	0.054*	159	0.0058	0.130*
76	0.0064	0.107*	160	0.0098	0.846*
77	0.0078	0.216*	161	0.0155	0.303*

78	0.0037	0.064*		162	0.0026	0.330*
79	0.0030	0.494*		163	0.0102	0.459*
80	0.0070	0.335*		164	0.0080	0.174*
81	0.0071	0.096*		165	0.0113	0.279*
82	0.0030	0.105*		166	0.0082	0.202*
83	0.0073	0.771*		167	0.0130	0.638*
84	0.0015	0.138*		168	0.0061	0.122*

製備方法

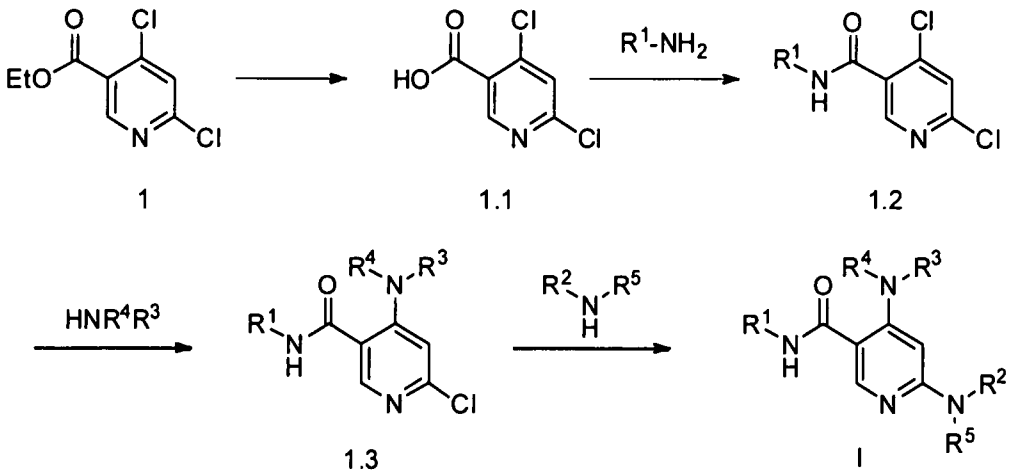
本發明化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式來製備。可使用下述方法以及合成有機化學領域已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的該等方法之變化形式來合成本發明化合物。本文所引用所有參考文獻之內容以引用方式併入本文中。

在此部分中所述之反應及技術係在適於所用試劑及材料且適用於所實施轉變之溶劑中進行。同樣，在下述合成方法之說明中，應瞭解所選擇所提出之所有反應條件(包括溶劑、反應氣氛、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之選擇)皆爲該反應之標準條件，熟習此項技術者應易於瞭解該等條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子各部分上所存在之官能團必須與所提出之試劑及反應相容。熟習此項技術者可容易地瞭解對與反應條件相容之取代基之該等限制且則必須使用替代方法。有時此需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種具體製程方案而非另一種以獲得本發明之期望化合物。亦應認識到，在計劃此領域中之任一合成途徑時的另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應官能團的保護基團。對受訓醫師闡述許多替代方案之權威性敍述係Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*，第三版，Wiley and Sons (1999))。

可根據反應圖1中所概述之方法製備通式(I)之化合物。將酯(1)水解成酸1.1，隨後使用標準醯胺鍵形成條件與胺反應可得到二氯醯胺

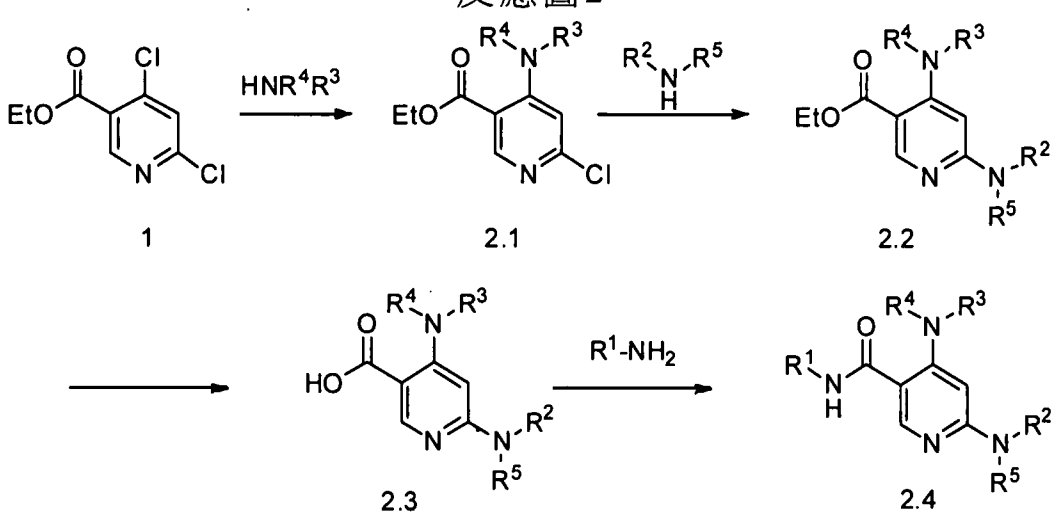
1.2。藉由與胺反應選擇性置換C4氯可得到單氯產物1.3。在觸媒(例如鈀)存在下使1.3與適當親核劑(例如胺)反應可得到通式I之化合物。

反應圖1



另一選擇爲，可修改反應順序以改變整個合成以在不同製備階段達成在分子之不同位置處之變化。舉例而言，在反應圖2中，首先可使氯化物1與胺反應以形成單氯化酯2.1。隨後在金屬觸媒存在下或在酸存在下經熱與另一胺反應，可形成經二取代之中間體2.2。將酯水解成酸2.3，隨後實施醯胺鍵形成，可得到最終類似物2.4。

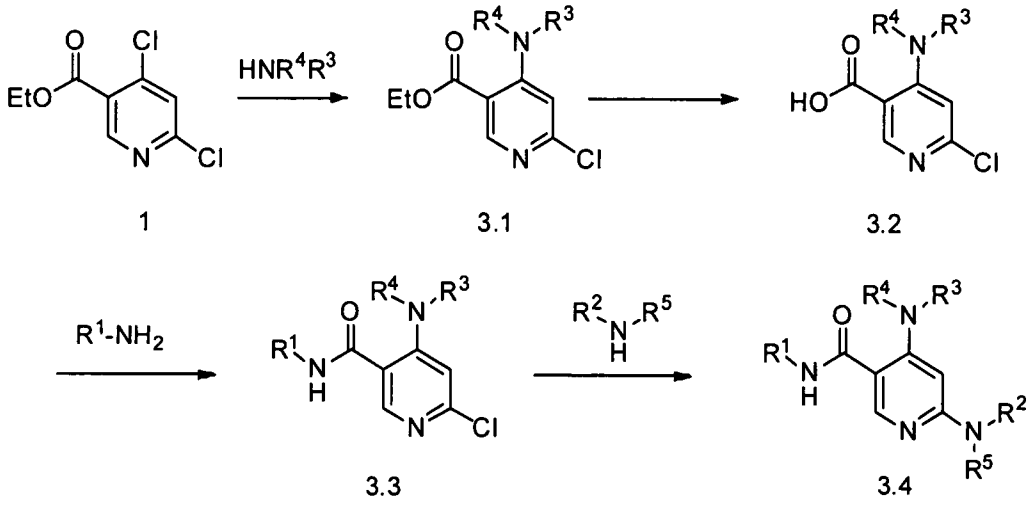
反應圖2



關於取代順序之另一變化顯示於反應圖3中。首先，使二氯化物與胺反應可得到化合物3.1。用鹼(例如NaOH或KOH)使酯水解可得到酸3.2。與反應圖1中之醯胺1.3類似，可在適當溶劑中使用標準醯胺鍵形成反應條件(例如HOBt、EDC及DIPEA)使此酸與胺反應以形成醯胺

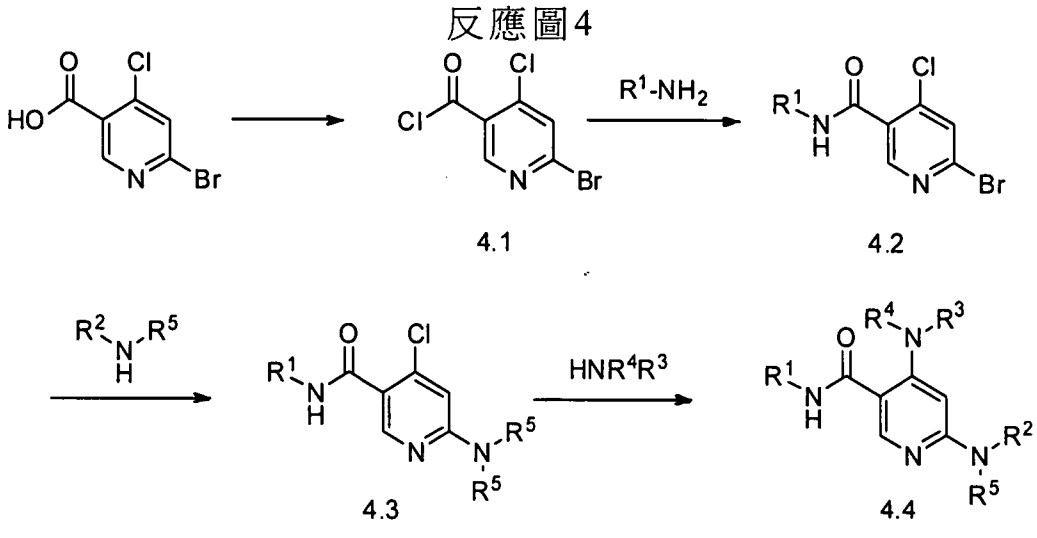
3.3。隨後在金屬觸媒(例如鈀)存在下實施芳基胺或雜芳基胺偶合，可得到最終化合物3.4。

反應圖3



另一變化涉及合成以不同方式鹵化之吡啶核心以在合成之最後階段達成HNR^3R^4取代基之變化。可使6-溴-4-氯菸鹼酸與鹵化試劑(例如草醯氯)反應，得到醯氯4.1。可進一步在適當溶劑(例如DCM)中在鹼(例如DIPEA或TEA)存在下使此醯氯與胺反應，得到醯胺4.2。可在溶劑中在鹼(例如Cs_2CO_3或K_2CO_3)及金屬觸媒(例如Pd)存在下使醯胺4.2與另一胺反應，得到化合物4.3。最後，在升高之溫度下在鹼存在下可使化合物4.3與胺反應，得到化合物4.4。

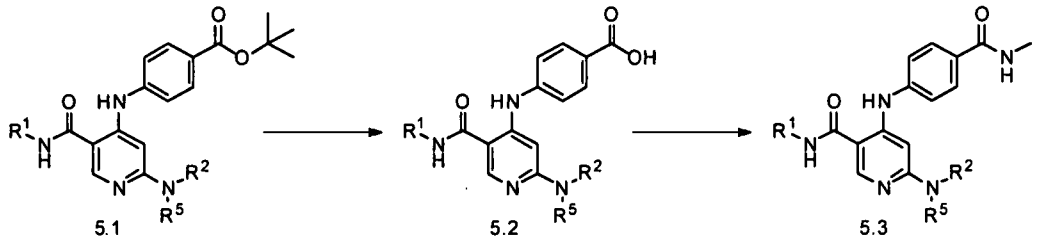
反應圖4



熟習此項技術者亦應注意且顯而易見，能夠對所納入R^1、R^2、R^3、R^4及R^5基團進行合成處置。說明性實例顯示於反應圖5中。納入

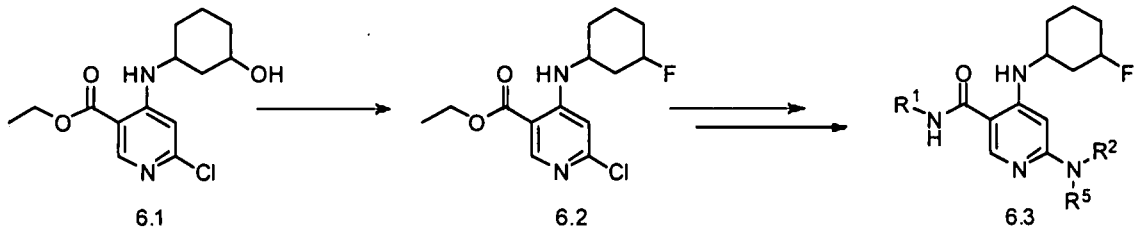
化合物5.1中之丁基酯在適當溶劑(例如DCM)中用酸(例如TFA)處理後可轉化成酸5.2。在醯胺鍵形成試劑存在下使5.2與胺進一步反應可得到化合物(例如5.3)。熟習此項技術者將顯而易見，可存在除羧酸酯以外之其他官能基以用於後續官能化。舉例而言，可將硝基容易地轉化成胺且隨後官能化，且可將鹵素容易地轉化成芳基胺或腈。

反應圖5



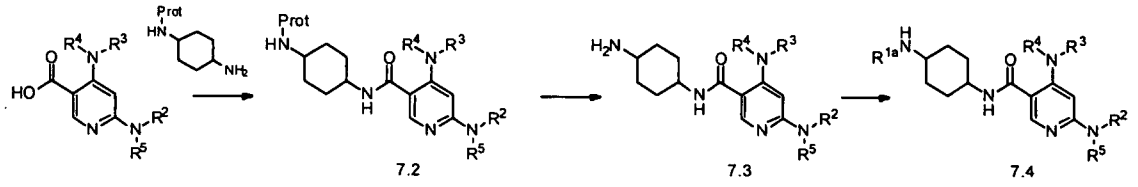
反應圖5中關於化學之另一變化概述於反應圖6中。可使烷基官能化，如在醇6.1中，則隨後經由標準化學處置轉變成化合物(例如氟類似物6.2)。隨後將該酯轉化成酸，然後在剩餘氯吡啶處實施醯胺及胺偶合，可得到類似物(例如6.3)。熟習此項技術者應顯而易見，該等轉變不限於所顯示實例且可適用於多種化學物質，從而得到期望化合物。

反應圖6



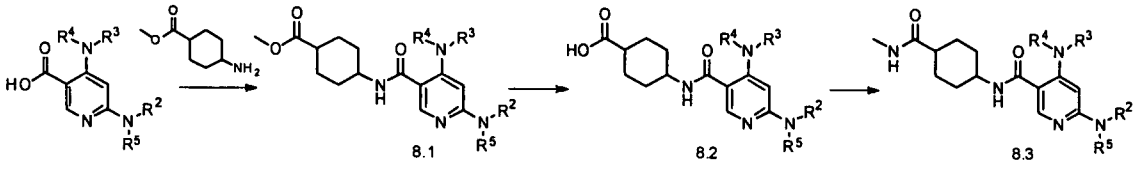
另外，可在將R^1基團納入吡啶支架上後經由官能化對其作出改變。舉例而言，在反應圖7中，經由標準醯胺鍵形成條件將經適當保護之胺偶合至吡啶酸以形成7.2。可使化合物7.2去保護以展示胺7.3，可使其與多種試劑(酸、醯氯、磺醯氯、異氰酸酯、醛等)反應以形成通式7.4之化合物。

反應圖7



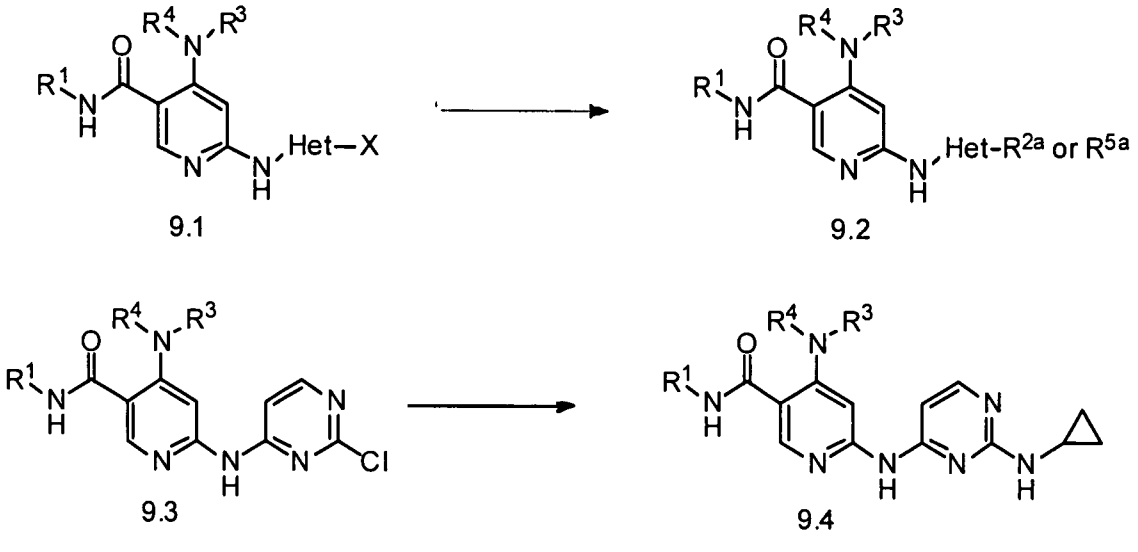
類似地，可將經取代胺基酯偶合至吡啶酸核心以提供酯8.1，可將其皂化成酸8.2。隨後在醯胺鍵形成反應條件下與胺反應可形成化合物8.3。

反應圖8



R^2或R^5之取代可經由反應圖9中所概述之方法達成。製備適當官能化前體(例如化合物9.1)並使其與多種試劑(例如胺、芳基交叉偶合配偶體及氰化物)反應可形成式9.2化合物。舉例而言，可在升高之溫度下經由與胺反應將化合物9.3轉化成化合物9.4。

反應圖9



實例

式(I)化合物及用於製備式(I)化合物之中間體可使用下文實例中所顯示之程序及相關程序製備。用於該等實例之方法及條件及於該等實例中製備之實際化合物並非意欲具有限制性，而意欲說明可如何製備式(I)化合物。用於該等實例之起始材料及試劑當並非藉由本文所述

程序製備時通常係自市面購得或報告於化學文獻中，或可藉由使用化學文獻中所述程序來製備。

在給定實例中，片語「乾燥並濃縮」通常係指經硫酸鈉或硫酸鎂乾燥存於有機溶劑中之溶液，隨後過濾並自濾液去除溶劑(通常在減壓下並在適於欲製備之材料之穩定性之溫度下)。使用Isco中壓層析裝置(Teledyne公司)利用預填充矽膠柱用所指示溶劑或溶劑混合物洗脫來實施管柱層析。使用大小適合於定量欲分離之材料之反相管柱(Waters Sunfire C_{18}、Waters Xbridge C_{18}、PHENOMENEX® Axia C_{18}、YMC S5 ODS或諸如此類)實施製備型高效液體層析(HPLC)，通常用增加之存於水中之甲醇或乙腈(亦含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10 mM乙酸銨)之濃度之梯度以適於管柱大小及欲達成分離之洗脫速率洗脫。使用ChemDraw Ultra，版本9.0.5 (CambridgeSoft)來確定化學名稱。使用以下縮寫：

ACN =乙腈

鹽水=飽和氯化鈉水溶液

DAST = (二乙基胺基)三氟化硫

DCM =二氯甲烷

DEA =二乙胺

DIPEA = *N,N*-二異丙基乙胺

DIPT =

DMA =

DMF = *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO =二甲亞碸

EDC = N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽

EtOAc =乙酸乙酯

HATU = O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟

磷酸鹽

HOBT = 1-羥基苯并三唑水合物

LCMS =液相層析-質譜

MeOH =甲醇

MTBE =甲基第三丁基醚

$NaHCO_3$ (aq) =飽和碳酸氫鈉水溶液

n-BuLi =正丁基鋰

NH_4OAc：乙酸銨

$Pd_2(dba)_3$=叁(二亞苄基丙酮)二鈀

rt =環境室溫(通常約20℃至25℃)

TBAF =四丁基氟化銨

TEA =三乙胺

TFA =三氟乙酸

THF =四氫呋喃

HPLC條件：

A：XBridge Phenyl (150 × 4.6 mm)，3.5微米；溶劑A = 5% ACN: 95% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；溶劑B = 95% ACN: 5% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；經15 min梯度0 - 100% B；流速：1.0 μl/min。

B：Sunfire C18 (150 × 4.6 mm)，3.5微米；溶劑A = 5% ACN: 95% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；溶劑B = 95% ACN: 5% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；經30 min梯度0 - 100% B。

C：Eclipse XDB C18 (150 × 4.6 mm)，5微米；溶劑A = 20 mM存於水中之NH_4OAc；溶劑B = ACN；經20 min梯度0 - 100% B；流速= 1.0 mL/min

D：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1%

TFA；經2 min梯度0 - 100% B。

E：Sunfire C18 (150 × 4.6 mm)，3.5微米；溶劑A = 5% ACN: 95% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；溶劑B = 95% ACN: 5% H_2O: 0.05% TFA pH = 2.5；經15 min梯度0 - 100% B。

F：Ascentis Express C18 (4.6 × 50)mm, 2.7 μm；溶劑A = 5% ACN:95%水:10 mM NH_4OAc；溶劑B = 95% ACN:5%水:10 mM NH_4OAc。經4 min梯度0 - 100% B；流速= 4 mL/min。管柱溫度= 45℃。

G：BEH C18 (2.1 × 50)mm, 1.7 μm；溶劑A = 5% ACN:95%水:10 mM NH_4OAc；溶劑B = 95% ACN:5%水:10 mM NH_4OAc。經4 min梯度0 - 100% B；流速= 1.1 mL/min。管柱溫度= 45℃。

H：CHIRALCEL®-OJ-H (250 × 4.6 × 5.0u), CO_2 - 3.0g(70%)，共溶劑-30% (0.5%存於甲醇中之DEA)。

I：Chiral-OD-H (250 × 4.6)mm，5微米；流動相A：0.2 DEA於己烷中(85)；流動相B：乙醇(15)；流速：1.0 ml/min。

J：X-Bridge Phenyl (4.6 × 150 mm) 3.5u；流動相A：使用稀NH_3調節至pH 9.5之10 mM NH_4HCO_3；流動相B：甲醇；流速：1 ml/min

K：Sunfire C18 (4.6 × 150)mm，3.5微米；流動相A：0.05%存於水中之TFA:乙腈：95:05；流動相B：乙腈：0.05%存於水中之TFA：95:05；流速：1 ml/min；時間B%梯度：經18 min 0 - 100% B。

L：XBridge (150 × 4.6 mm)，3.5微米。SC/749緩衝液：0.05%存於水中之TFA pH 2.5；流動相A：緩衝液:乙腈(95:5)；流動相B：乙腈:緩衝液(95:5)；流速：1.0 ml/min；100%B；時間(min) 15。

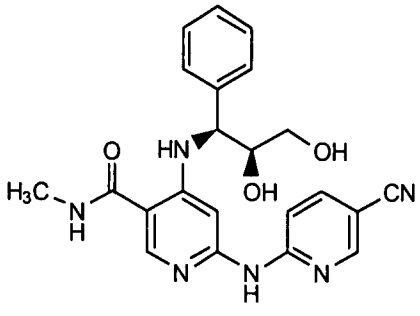
M：Sunfire C18(150 × 4.6 mm)，3.5微米，緩衝液：於水中使用稀氨將pH調節爲2.5之0.05% TFA；溶劑A：緩衝液:乙腈(95:5)，溶劑B：乙腈:緩衝液(95:5)，

N：CHIRALPAK® -1A (250 × 4.6 mm)，5微米，CO_2 - 3.0g(70%)，共溶劑-30%；流動相A：0.5%存於甲醇中之DEA。

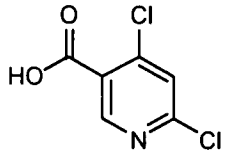
O：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm：流動相A：5:95乙腈:具有0.05% TFA之水；流動相B：95:5乙腈:具有0.05% TFA之水；經3分鐘梯度：0 - 100% B，然後在100% B下保持達0.75分鐘；流速：1.11 mL/min。

實例1

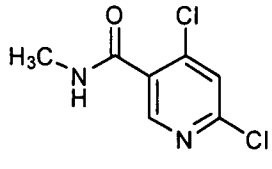
6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(((1S,2S)-2,3-二羥基-1-苯基丙基)胺基)-N-甲基菸鹼醯胺



(1)

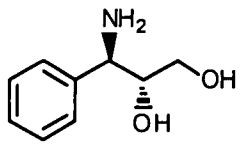


步驟1：4,6-二氯菸鹼酸之合成：在環境溫度下攪拌存於乙醇(20 mL)及水(10 mL)中之4,6-二氯菸鹼酸乙酯。將氫氧化鋰添加至反應混合物中並在室溫下攪拌4 h。在減壓下濃縮溶劑，用EtOAc稀釋並添加水。收集水層並使用檸檬酸酸化至pH 3至4。在冰浴中使混合物攪拌10 min，過濾經沈澱產物並在真空下乾燥，提供化合物。



步驟2：4,6-二氯-N-甲基菸鹼醯胺之合成：在0℃下向4,6-二氯菸鹼酸(2) (10 g，1當量)於DCM (100 mL)中之經攪拌溶液中添加DMF(催化量)。將草醯氯(14 mL，3當量)添加至反應混合物中。使反應混

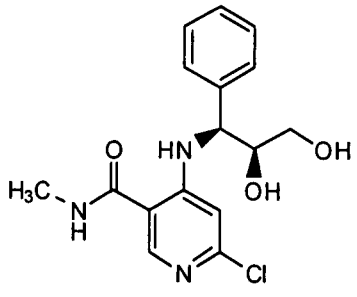
合物升溫至環境溫度並攪拌30 min且然後在回流下加熱2 h。濃縮反應混合物以去除過量草醯氯並再溶解於DCM (50 mL)中並冷卻至-20℃。將甲基胺逐份添加至反應混合物中並在室溫下攪拌3 h。用水隨後$NaHCO_3$溶液淬滅反應。將各層分離並經硫酸鈉水溶液乾燥有機層，過濾並濃縮，獲得期望化合物6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1% TFA；經2 min梯度0 - 100% B (運行時間3 min)；滯留時間：0.874 min；LCMS (ES-API), *m/z* 205 (M+H)。



步驟3：((2S,3S)-3-苯基環氧乙烷-2-基)甲醇之合成：將(-)-DIPT (0.524 g，0.075當量)溶解於DCM (250 mL)中並冷卻至-30℃。相繼添加分子篩(1.6 g)、異丙氧化鈦(IV)(0.437 mL，0.05當量)及過氧化第三丁基醇(存於癸烷中之TBHP) (5.78 mL，2當量)。使混合物攪拌1 h。將存於DCM (10 mL)中之(E)-3-苯基丙-2-烯-1-醇(4 g，1當量)添加至反應混合物中並在-30℃下攪拌3 h。用8 mL 10% NaOH水溶液隨後鹽水溶液淬滅反應。使反應混合物升溫至10℃並在10℃下攪拌10 min。將硫酸鈉水溶液(2 g)及CELITE® (2 g)添加至反應混合物中並再攪拌50 min。然後藉助CELITE®墊過濾反應混合物。用醚洗滌殘餘物並濃縮濾液。藉由急驟管柱層析使用乙酸乙酯:石油醚作爲洗脫液來純化粗製產物，得到((2S,3S)-3-苯基環氧乙烷-2-基)甲醇。^1H NMR：400 MHz，$CDCl_3$：δ 1.19 - 1.29 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 4.80 Hz, 2H), 6.34 - 6.41 (m, 1H), 6.61 - 6.65 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 4H)。

步驟4：(2R, 3R)-3-胺基-3-苯基丙烷-1,2-二醇之合成：向

((2S,3S)-3-苯基環氧乙烷-2-基)甲醇(0.5 g，1當量)於2-丙醇(5 mL)中之溶液中添加NH_4OH水溶液(10 mL)。在84℃下將反應混合物加熱12 h。濃縮反應混合物並使粗製物質與甲苯(3 × 30 mL)共沸，得到(2R,3R)-3-胺基-3-苯基丙烷-1,2-二醇。該化合物未經純化即進行下一步驟。



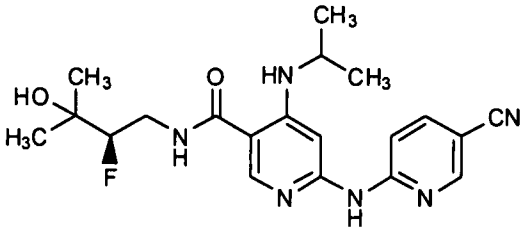
步驟5：在110℃下將4,6-二氯-N-甲基菸鹼醯胺(410 mg, 2 mmol)、(2S,3S)-3-胺基-3-苯基丙烷-1,2-二醇(502 mg, 3 mmol)及DIPEA (419 μL, 2.4 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物攪拌6 h。使容器冷卻至室溫並使反應混合物分離於乙酸乙酯與pH 4溶液之間。用pH 4溶液(2x)洗滌有機部分並用乙酸乙酯(2x)萃取合併之水性部分。用10%氯化鋰溶液及鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到6-氯-4-((1S,2S)-2,3-二羥基-1-苯基丙基胺基)-N-甲基菸鹼醯胺，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.23 (1 H, s), 7.40 - 7.47 (2 H, m), 7.33 - 7.40 (2 H, m), 7.26 - 7.33 (1 H, m), 6.46 (1 H, s), 4.72 (1 H, d, J = 4.18 Hz), 3.89 - 4.14 (1 H, m), 3.44 (2 H, d, J = 5.72 Hz), 2.92 (3 H, s)。

步驟6：將存於具有NMP (500 μL)之1打蘭小瓶中之6-氯-4-((1S,2S)-2,3-二羥基-1-苯基丙基胺基)-N-甲基菸鹼醯胺(20 mg, 0.060 mmol)、CuI (5.67 mg, 0.030 mmol)、Cs_2CO_3 (116 mg, 0.357 mmol)及6-胺基菸鹼甲腈(21.3 mg, 0.18 mmol)之混合物用氬氣吹掃5分鐘並添加XANTPHOS (6.89 mg, 0.012 mmol)及雙(二亞苄基基丙酮)鈀(7 mg, 0.012 mmol)，然後將氬氣裝填至小瓶中。在140℃下將容器加熱3小

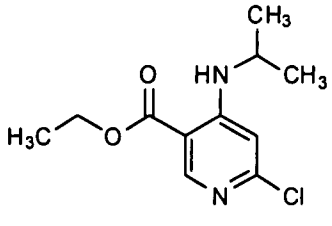
時，此後LCMS指示反應完成。將內含物稀釋於甲醇中並經由製備型HPLC分離出期望物質 (2.1 mg，產率8%)。LCMS：M+H = 419.2；室溫HPLC 5.65 min，條件A；^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.21 Hz, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 1H), 3.81 - 4.07 (m, 1H), 3.26 - 3.43 (m, 2H), 2.85 (s, 3H)。

實例2

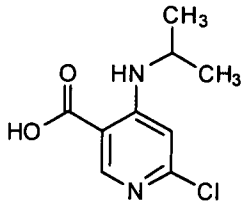
6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



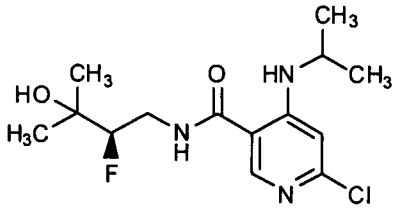
(2)



步驟1：6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(1 g，1當量)於DMA (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.97 mL，5當量)及丙-2-胺(0.5 g，2當量)。在50℃下將混合物加熱12 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水隨後鹽水洗滌。收集有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物。藉由急驟層析藉助矽膠(EtOAC:石油醚作爲洗脫液)來純化產物，得到6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯(0.4g，產率36%)。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.90 min；LCMS (ES-API), *m/z* 243.7 (M+H)。



步驟2：向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯(7 g, 28.8 mmol)於EtOH (70 mL)中之溶液中添加水(30 mL)及LiOH (2.1g, 87 mmol)。將混合物攪拌3 h，濃縮並用1.5 N HCl酸化。收集所得固體並乾燥，得到呈白色固體形式之6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(5.3 g，產率85%)。LCMS：M+H=215.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。



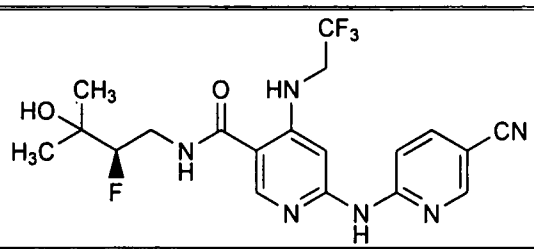
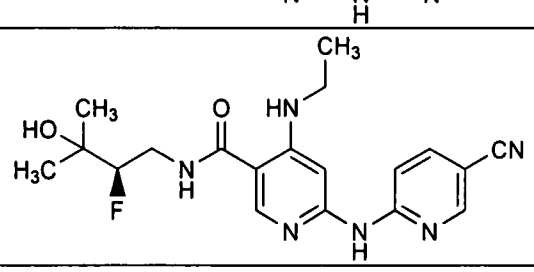
步驟3：向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(2.9 g, 13.51 mmol)於DMF中之經攪拌溶液中依次添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(1.637 g, 13.51 mmol)、HATU (6.16 g, 16.21 mmol)、DIPEA (9.44 mL, 54.0 mmol)並繼續攪拌18 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用水(3x)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，在真空中濃縮，提供粗製化合物，經由管柱層析(10 - 40%乙酸乙酯/石油醚)將其純化，得到呈灰白色固體形式之(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(2.8 g，產率65%)。LCMS：318.1 (M+H)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.64 (m 2H), 3.42 (m, 1H), 1.16 (m, 12H)。

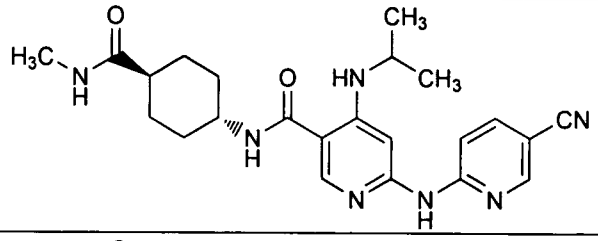
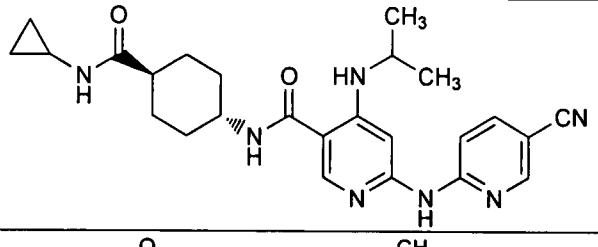
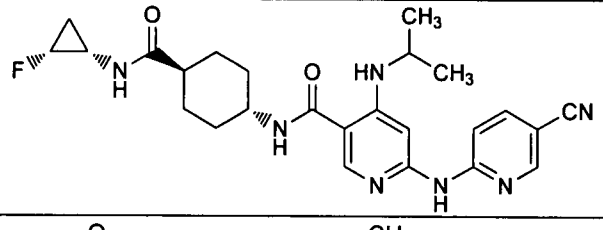
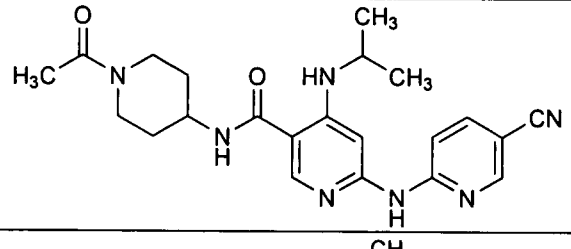
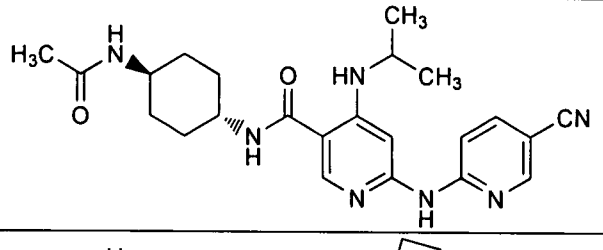
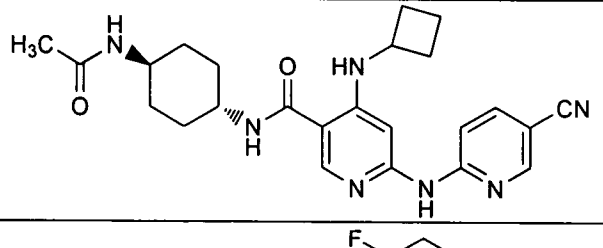
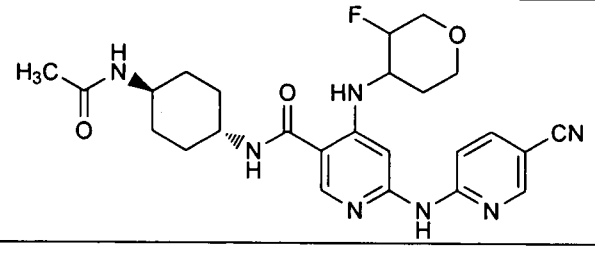
步驟4：將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(150 mg, 0.472 mmol)連同存於戴奧辛(dioxin) (5 mL)及水(1 mL)中之XANTPHOS (137 mg, 0.236 mmol)、6-胺基菸鹼甲腈(56.2 mg,

0.472 mmol)及Na_2CO_3 (150 mg, 1.416 mmol)一起放入密封管中。使反應混合物脫氣並添加$Pd_2(dba)_3$ (216 mg, 0.236 mmol)。將反應混合物加熱至110℃，保持18 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並使之與乙酸乙酯一起通過小矽藻土塞。用水洗滌乙酸乙酯層，乾燥並在真空中濃縮。使用10%存於氯仿中之甲醇使用combiflash (24 g管柱)來純化粗製物，隨後藉由製備型HPLC來實施最終純化，得到(R)-6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(42 mg，產率21%)。LCMS：318.1 (M+H)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.26 - 4.44 (m, 1H), 3.57 - 3.75 (m, 2H), 3.40 (M, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

下表中之實例係以與實例1及實例2類似之方式製備，視需要在合成順序中取代替代胺。

表1

實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
3		6.68	A	441.2
4		5.08	M	387.2

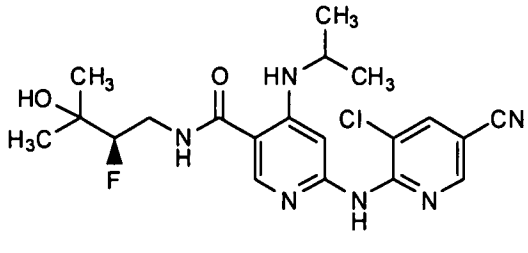
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
5		1.38	G	434.1
6		1.48	B	462.2
7		1.49	B	480.2
8		1.40	G	422.1
9		1.35	G	436.3
10		1.41	G	448.3
11		1.17	G	496.3

6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)菸鹼醯胺(3)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(乙

基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(4)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-(反式-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(5)；6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-((1R,4R)-4-(環丙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(6)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-(反式-4-(((1S,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(7)；N-(1-乙醯基-4-六氫吡啶基)-6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(8)；N-(反式-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(9)；6-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(環丁基胺基)-N-(反式-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(10)；N-((1R,4R)-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)菸鹼醯胺(11)。

實例12

6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



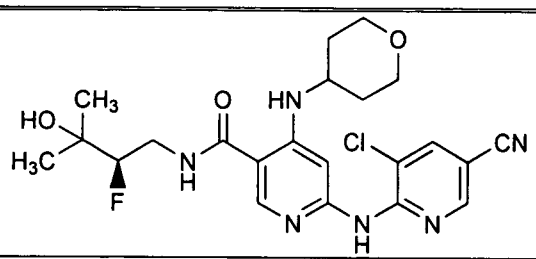
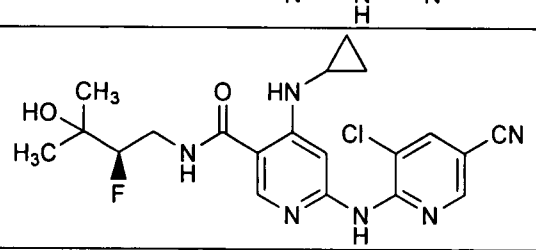
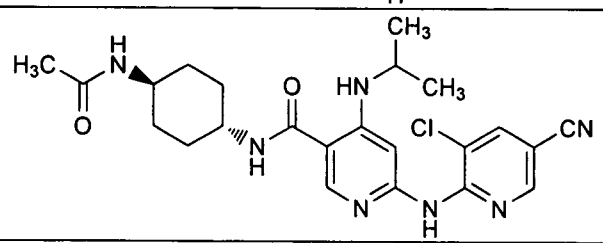
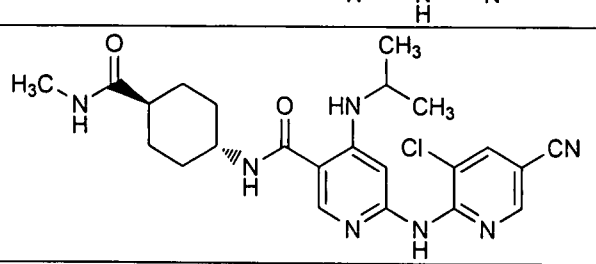
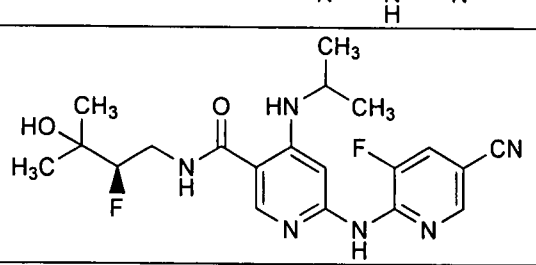
(12)

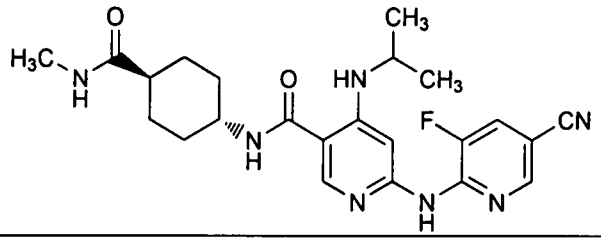
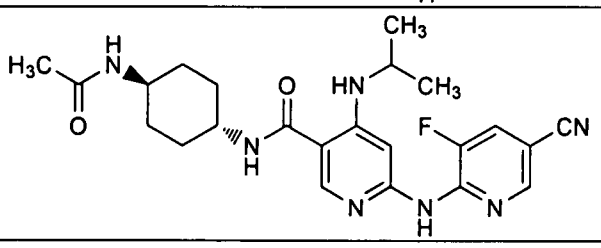
將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(25 mg, 0.08 mmol)吸收於二噁烷(2.5 mL)中並向其中添加6-胺基-5-氯菸鹼甲腈(24.16 mg, 0.16 mmol)以及xantphos (23 mg, 0.039 mmol)、Na_2CO_3 (25 mg, 0.24 mmol)及水(0.5 mL)。使反應混合物脫氣10 min，然後添加$Pd(Ph_3P)_4$ (45.5 mg, 0.039 mmol)並進一步脫氣5 min。然後在100℃下將反應混合物加熱20分鐘，然後在140℃下加熱20分鐘。經由製備型HPLC來純化，得到(R)-6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(2 mg，產率5%)。

LCMS：435.2 (M+H)：^{1}H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:$CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.45 (ddd, J = 10, 50 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。

下表中之實例係以與實例12類似之方式製備，視需要在合成順序中取代替代胺。

表2

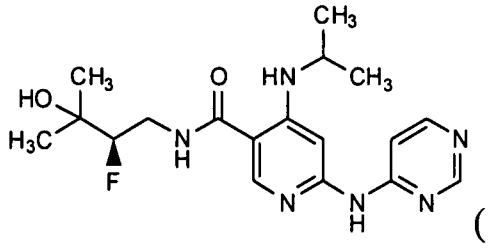
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
13		9.62	K	476.6 (M+)
14		1.60	G	470.2
15		1.59	G	470.2
16		1.57	G	470.2
17		1.78	G	419.2

實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
18		1.47	G	454.2
19		1.43	G	454.0

6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)菸鹼醯胺(13)；6-((3-氯-5-氰基-2-吡啶基)胺基)-4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(14)；N-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基)-6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(15)；6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(16)；6-((5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(17)；6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)菸鹼醯胺(18)；N-(反式-4-乙醯胺基環己基)-6-((5-氰基-3-氟-2-吡啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(19)。

實例20

N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-(4-嘧啶基胺基)菸鹼醯胺

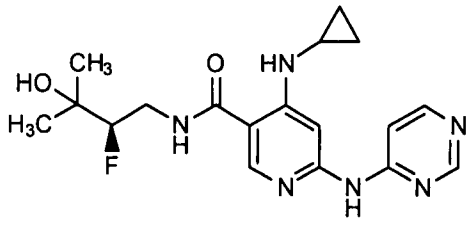


(20)

根據針對實例2所闡述之一般程序來製備實例20。室溫HPLC 9.54 min，條件A。LCMS 377.3 (M+H)。

實例21

4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-(4-嘧啶基胺基)菸鹼醯胺

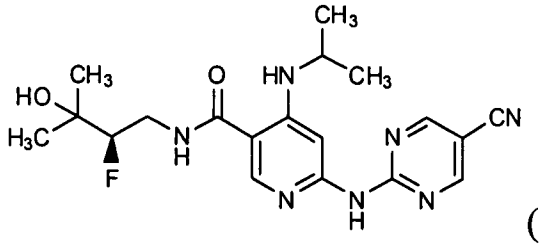


(21)

根據針對實例2所闡述之一般程序來製備實例21。室溫HPLC 4.32 min，條件E。LCMS 375.2 (M+H)。

實例22

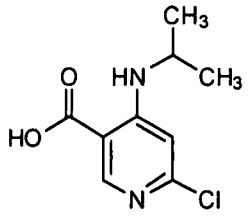
6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



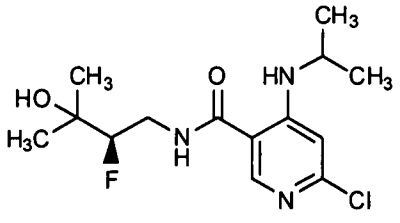
(22)

步驟1：6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(10 g, 45 mmol)於DMA (40 mL)中之溶液中添加丙-2-胺(5.3 g, 91 mmol)及DIPEA (31.7 mL, 182 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌48 h。用MTBE稀釋反應物質並用水(3x)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮，得到粗製產物。藉由急驟層析藉助矽膠(10% EtOAc:石油醚作爲洗脫液)來純化產物，得到6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯(8.3 g，產率75%)作爲結晶固體。LCMS *m/z* 243.7

(M+H)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。



步驟2：根據實例2步驟2中之程序來合成6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯(7 g, 28.8 mmol)。



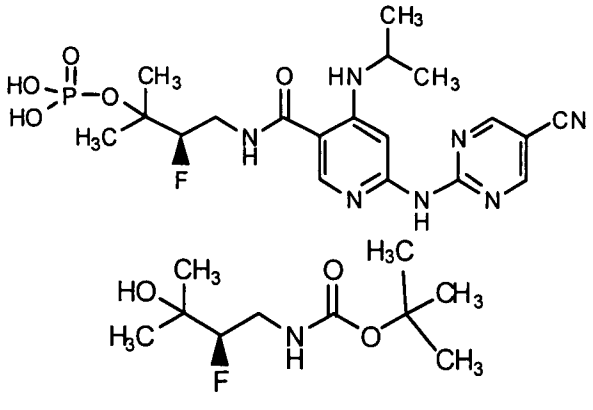
步驟3：根據實例2步驟3中之程序來合成6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(2.9 g, 13.51 mmol)。

步驟4：在100 mL圓底燒瓶中，將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(10 g, 31.5 mmol)及2-胺基嘧啶-5-甲腈(4.54 g, 37.8 mmol)吸收於DMA (125 mL)中並藉由將氮氣鼓吹通過懸浮液來吹掃懸浮液。相繼一次性添加$Pd_2(dba)_3$ (0.360 g, 0.393 mmol)、Xantphos (0.455 g, 0.787 mmol)及K_2CO_3 (8.70 g, 62.9 mmol)每一者，同時繼續吹掃製程。添加後，再繼續吹掃5 min，然後自溶液去除針狀物(將反應保持在氮氣氣氛下)並將反應燒瓶直接浸漬於經預加熱至135℃之油浴中達1小時。將反應燒瓶自加熱浴移除並使反應混合物冷卻至室溫。在真空中去除溶劑並經由管柱層析(100% EtOAc、然後10% MeOH/CH_2Cl_2)來純化所得固體。然後將含有產物之流份與另兩個反應運行流(10 g及5 g規模)合併並在丙酮中回流2 h。將漿液冷卻，過濾並用丙酮沖洗，在乾燥後得到呈白色固體形式之純產物(18.5 g，產率58%)。LCMS *m/z* 402 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.57 (br s, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.84 - 3.59 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 6H)。

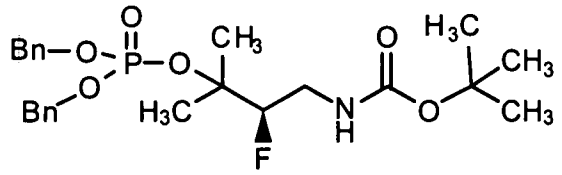
6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺鹽酸鹽之製備：向6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(100 mg, 0.249 mmol)於丙酮(3 mL)中之懸浮液添加HCl (1.2當量，4N存於二噁烷中)。在攪拌數分鐘後，固體進入溶液中且鹽開始沈澱。再繼續攪拌20分鐘並濾出固體，收集並在高真空下乾燥，得到呈白色固體形式之6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺鹽酸鹽(90 mg，產率82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 9.22 - 9.04 (m, 4H), 8.48 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.00 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.16 (dd, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 6H)。

6-((5-氰基-2-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺之磷酸酯前藥

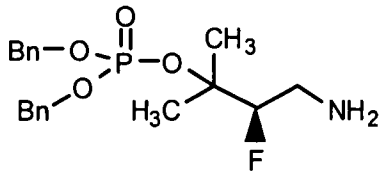


步驟1：向(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(10 g, 83 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TEA (23.01 mL, 165 mmol)且隨後逐滴添加BOC_2O (21.08 mL, 91 mmol)。在室溫下將反應攪拌2 h。將反應分配於水(100 mL)與DCM (100 mL)之間，並用水(2 × 50 mL)、1.5N HCl溶

液(2 × 25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌有機層。經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，提供呈濃稠無色油狀物形式之(R)-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲酸第三丁基酯(16.2 g，產率89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.93 (t, J = 5.27 Hz, 1 H), 4.68 - 4.73 (m, 1 H), 4.06 - 4.24 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 2.99 - 3.12 (m, 1 H), 1.37 - 1.42 (m, 9 H), 1.08 - 1.12 (m, 6 H)。

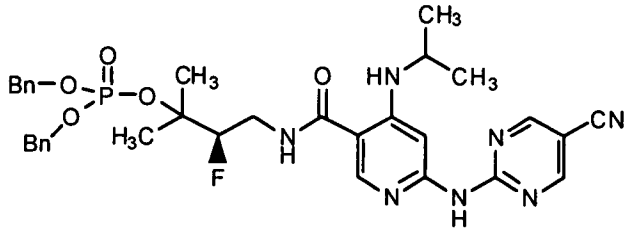


步驟2：在室溫下向(R)-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲酸第三丁基酯(1.9 g, 8.59 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加二苄基二異丙基亞磷醯胺(4.33 mL, 12.88 mmol)，隨後添加1H-四唑(1.203 g, 17.17 mmol)。將所得混合物攪拌1 h。將反應冷卻至0℃並添加H_2O_2 (1.422 mL, 17.17 mmol)並在室溫下使反應攪拌1 h。用DCM (50 mL)稀釋反應並用飽和焦亞硫酸鈉溶液(30 mL)、鹽水(20 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，濃縮並在矽膠上用10%存於DCM中之EA洗脫來純化，提供呈無色油狀物形式之(R)-(3-((雙(苄基氧基)磷醯基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)胺甲酸第三丁基酯(2.5 g，產率61%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.33 - 7.42 (m, 9 H), 7.08 (t, J = 5.52 Hz, 1 H), 4.99 - 5.04 (m, 4 H), 4.35 - 4.52 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 1.35 - 1.51 (m, 15 H)；LCMS；(M+H) 482.0



步驟3：在0℃下向(R)-(3-((雙(苄基氧基)磷醯基)氧基)-2-氟-3-甲基丁基)胺甲酸第三丁基酯(1.6 g, 3.32 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中添加HCl (15 mL, 60.0 mmol，4M存於二噁烷中)並在0℃下攪

拌30 min。在真空中濃縮反應並將殘餘物溶解於DCM中。添加氨水溶液並將各層分離並經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，得到呈無色油狀物形式之(R)-磷酸4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苄基酯(1.2 g, 3.15 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.21 - 7.43 (m, 11 H), 4.94 - 5.04 (m, 4 H), 4.44 - 4.65 (m, 1 H), 3.57 - 3.74 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 2.66 - 3.04 (m, 2 H), 1.39 - 1.52 (m, 6 H)；LCMS (M+H) 382.2



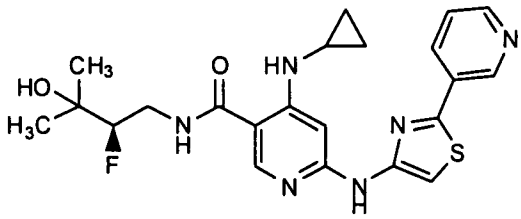
步驟4：向6-((5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(220 mg, 0.738 mmol)及(R)-磷酸4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-基酯二苄基酯(366 mg, 0.959 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.386 mL, 2.213 mmol)及HATU (561 mg, 1.475 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。添加水(6 mL)並將所得固體攪拌5 min，然後過濾。用己烷(10 mL)及醚(15 mL)洗滌固體且然後乾燥。該物質未經進一步純化即直接用於下一步驟。粗重：190 mg，產率30%。LCMS (M+H) 661.8。

步驟5：向(R)-磷酸二苄基酯(4-(6-((5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基)酯(120 mg, 0.181 mmol)於1,2-二氯乙烷(4 mL)中之溶液中添加TFA (2.79 mL, 36.3 mmol)於10 mL DCE中之溶液並在35℃下將所得混合物攪拌5小時。在35℃及真空下濃縮反應，然後與甲苯(兩次)及$CHCl_3$ (兩次)共蒸餾並藉由製備型HPLC來純化，得到呈白色固體形式之(R)-二氫磷酸4-(6-((5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-基酯(30 mg，產率34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 3 H),

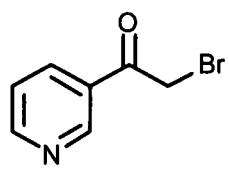
8.54 - 8.58 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 4.50 - 4.66 (m, 1 H), 3.51 - 3.72 (m, 5 H), 1.45 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.24 (d, J = 6.02 Hz, 6 H)；LCMS (M+H) 482.2

實例23

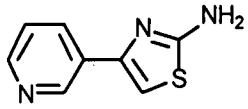
4-(環丙基胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-((4-(3-吡啶基)-1,3-噻唑-2-基)胺基)菸鹼醯胺



(23)



步驟1：2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮之合成：在70℃下將1-(吡啶-3-基)乙酮(4.2 g，1當量)於33%存於CH_3COOH中之HBr (37 mL)中之溶液加熱5 min。在70℃下將存於45% HBr (5 mL, 34.7 mmol)中之Br_2 (1.8 mL，1.1當量)逐滴添加至反應混合物中並攪拌3 h。將反應混合物逐漸冷卻至室溫，同時產物沈澱。過濾產物並使用MeOH-己烷(1:1)進行重結晶，獲得2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮(5.6 g，產率81%)。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：1.13 min；LCMS (ES-API), m/z 202 (M+H)。



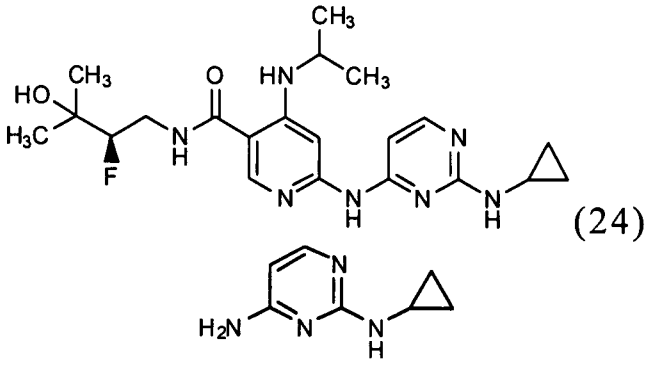
步驟2：4-(吡啶-3-基)噻唑-2-胺之合成：向2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮(2 g，1當量)於乙醇(18.46 mL)中之溶液中添加硫脲(0.543 g，0.7當量)。將反應混合物加熱至回流，保持2 h。2 h完成後，將反應混合物

冷卻至4℃。在冷卻時，產物以二氫溴酸鹽形式沈澱出來。過濾所獲得物質並乾燥。將4-(吡啶-3-基)噻唑-2-胺二氫溴酸鹽溶解於溫水(11 mL)中並攪拌5 min，向其中添加氫氧化銨水溶液(17 mL)並攪拌。期望產物緩慢地沈澱出來(黃色固體)，將其過濾並在真空下乾燥，得到4-(吡啶-3-基)噻唑-2-胺(2 g，產率56%)。LCMS *m/z* 178.01 (M+H)；^{1}H NMR 400 MHz，CD_3OD：δ 8.96 (d, *J* = 0.80 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.60, 4.80 Hz, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.05 (s, 1H)。

步驟3：根據針對實例2所闡述之一般程序來製備實例23。室溫HPLC 8.32 min，條件C。LCMS 457.2 (M+H)。

實例24

6-((2-(環丙基胺基)-4-嘧啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



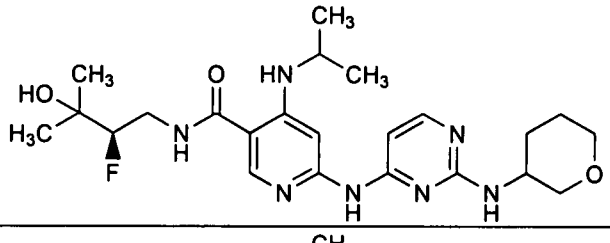
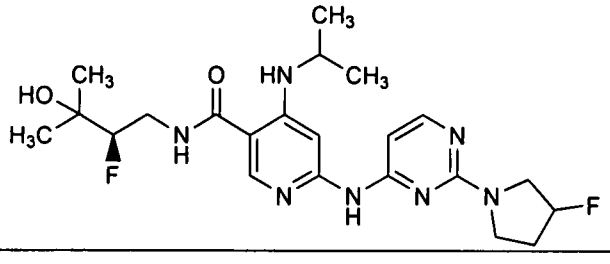
步驟1：向2-氯嘧啶-4-胺(0.5 g, 3.9 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加環丙胺(1.1 g, 19.3 mmol)並將混合物密封並在150℃下加熱30 min。濃縮混合物並分配於EA與水之間。將各層分離並經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析(5% MeOH/$CHCl_3$)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物形式之N2-環丙基嘧啶-2,4-二胺(0.14 g，產率23%)。LCMS：151.2 (M+H)。

步驟2：根據針對實例2概述之程序，使N2-環丙基嘧啶-2,4-二胺與(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺反

應，得到實例24。LCMS *m/z* 432.2 (M+H)；^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.29 (m, 12H), 0.83 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。

下表中之實例係以與實例24類似之方式製備，視需要在合成順序中取代替代胺。

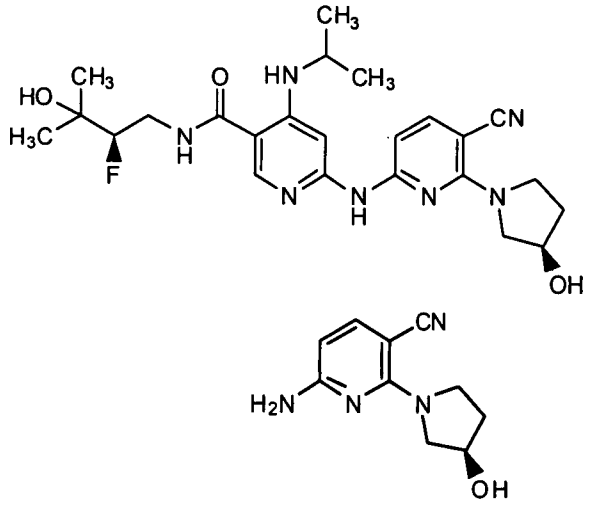
表3

實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
25		4.71	E	476.8
26		9.53	B	464.2

N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)-6-((2-(四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-4-嘧啶基)胺基)菸鹼醯胺(25)；N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-((2-(3-氟-1-吡咯啶基)-4-嘧啶基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺。

實例27

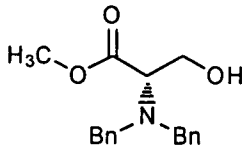
6-((5-氰基-6-((3S)-3-羥基-1-吡咯啶基)-2-吡啶基)胺基)-N-((2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺



(27)

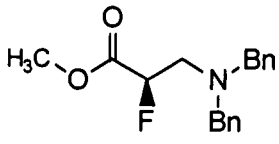
步驟1：將6-胺基-2-氯菸鹼甲腈(0.100 g, 0.651 mmol)放入密封管中並溶解於二噁烷(3 mL)及NMP (0.2 mL)中。向其中添加(R)-吡咯啶-3-醇(0.057 g, 0.651 mmol)及NMP (0.2 mL)並在150℃下將該裝配加熱18 h。自反應混合物蒸發掉溶劑並將粗製物溶解於水中並藉由添加$NaHCO_3$使其呈鹼性並用DCM (3 x 15 mL)萃取。乾燥合併之有機層並蒸發，得到產物(80 mg，產率42%)，將其直接用於下一反應。LCMS 205.2 (M+H)。

步驟2：根據針對實例2所概述之程序，使(R)-6-胺基-2-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼甲腈與(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺反應，得到實例27。LCMS *m/z* 486.2 (M+H)；室溫HPLC 6.80 min，條件E。

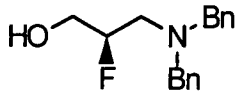


2-(二苄基胺基)-3-羥基丙酸甲基酯之合成：向K_2CO_3 (34.8 g，2當量)於DMF (280 mL)中之溶液中添加L-絲胺酸甲基酯鹽酸鹽(1當量)、碘化鉀(10.8 g，0.5當量)及苄基溴(38 mL，2.5當量)。在室溫下將混合物攪拌16 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量DMF且然後用EtOAc稀釋。用鹽水及水洗滌有機層。分離出有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析藉助矽膠(EtOAC:石油醚作爲洗

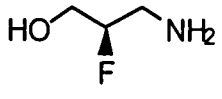
脫液)來純化粗製物質，得到2-(二苄基胺基)-3-羥基丙酸甲基酯。^{1}H NMR：400 MHz, DMSO-d_6：δ 2.49 (s, 1H), 3.58 - 3.59 (m, 1H), 3.67 - 3.70 (m, 2H), 3.73 - 3.75 (m, 2H), 3.77 - 3.80 (m, 3H), 3.90 - 3.94 (m, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 10H)。



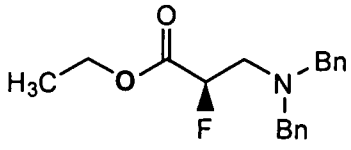
(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲基酯之合成：在N_2氣氛下向2-(二苄基胺基)-3-羥基丙酸甲基酯(15 g，1當量)於THF (95 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加DAST (13.1 mL，1.23當量)並在室溫下將反應混合物攪拌14 h。在0℃下用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物並萃取至乙酸乙酯中(2次)。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，得到(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲基酯。^{1}H NMR：400 MHz，$CDCl_3$：δ 2.93 - 3.11 (m, 2H), 3.51 - 3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82 - 3.85 (m, 2H), 4.98 - 5.13 (m, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 10H)。



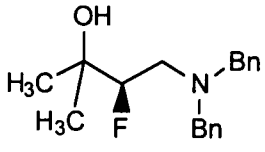
(S)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇之合成：在N_2氣氛下向$LiBH_4$ (34.5 mL，1.4當量)於THF (300 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於THF (150 mL)中之(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲基酯(15 g，1當量)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。在0℃下用氯化銨飽和溶液淬滅反應混合物並萃取至乙酸乙酯中(2次)。將有機層收集在一起，經硫酸鈉水溶液乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，得到(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇。



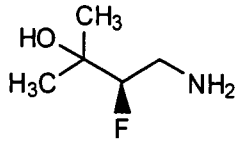
(R)-3-胺基-2-氟丙-1-醇之合成：向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇(2 g，1當量)於乙醇(50 mL)中之經脫氣溶液中添加10% Pd/C (0.2當量)及$Pd(OH)_2$ (0.2當量)，並在高壓釜中在60℃及10 Kg (140 psi)壓力下將反應混合物氫化14 h。藉助CELITE®過濾反應混合物並濃縮濾液，得到(R)-3-胺基-2-氟丙-1-醇。



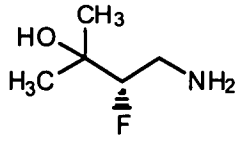
(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙基酯之合成：根據針對(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲基酯之合成所闡述之方法來製備。



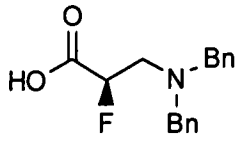
(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇之合成：在0℃及N_2氣氛下向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙基酯(15 g，1當量)於THF (150 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(3M存於二乙基醚中) (15 mL，2.5當量)。使反應混合物緩慢地達到室溫並攪拌1 h。在0℃下用飽和水溶液氯化銨淬滅反應混合物並萃取至乙酸乙酯中(2次)。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，得到(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇。^{1}H NMR：400 MHz, DMSO-d_6：δ 0.92 - 0.92 (m, 3H), 0.98 - 0.98 (m, 3H), 2.53 - 2.94 (m, 2H), 3.51 - 3.81 (m, 4H), 4.34 - 4.46 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.22 - 7.40 (m, 10H)。



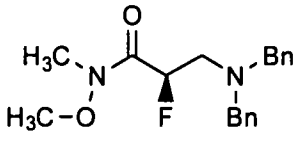
(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇之合成：使用針對(R)-3-胺基-2-氟丙-1-醇之合成所概述之程序使(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇去保護。



(S)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇之合成：(S)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇係以與(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇相同之方式自D-絲胺酸甲基酯開始製備。

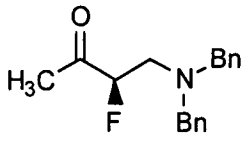


(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸之合成：向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸乙基酯(5.5 g，1當量)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加溶解於水(30 mL)中之LiOH (5當量)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h。濃縮反應混合物並將所獲得殘餘物溶解於最少量之水中並用6N HCl中和，得到白色固體。濾出沈澱物並在真空下乾燥，得到(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.64 min；LCMS (ES-API), *m/z* 288.8 (M+H)。



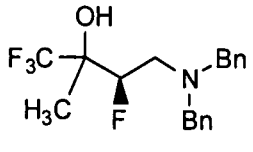
(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺之合成：向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸(1.4 g，1當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加N,O-二甲基羥基胺.HCl (0.7 g，1.5當量)、EDC.HCl (1.8 g，2當量)及DIPEA (4.5 mL，5當量)，隨後添加HOBT (0.65 g，1當量)。在室溫下攪拌反應混合物。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量DMF並用乙酸乙酯稀釋所獲得殘餘物並用鹽水溶液隨後水洗滌。收集有機層並經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析藉助矽膠及EtOAC:石油醚作爲洗脫液來純化粗製物質，得到(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟-N-甲

氧基-N-甲基丙醯胺。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.71 min；LCMS (ES-API), *m/z* 331.8 (M+H)。



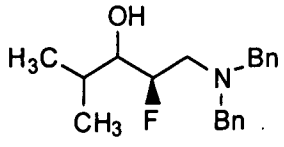
(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮之合成：將(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(0.9 g，1當量)於THF (10 mL)中之溶液冷卻至0℃。將甲基溴化鎂(3當量，3M存於二乙基醚中)添加至反應混合物中。在完成添加後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h。使用飽和氯化銨溶液來淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。收集有機層並經硫酸鈉水溶液乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.73 min；LCMS (ES-API), *m/z* 286.8 (M+H)。

(R)-1-(二苄基胺基)-2-氟-4-甲基戊-3-酮及(R)-1-環丙基-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-酮之合成：使用針對(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮之合成所闡述之方法分別使用異丙基格氏試劑(Grignard reagent)或環丙基格氏試劑來製備該等化合物。



(R)-4-(二苄基胺基)-1,1,1,3-四氟-2-甲基丁-2-醇之合成：向(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮(1.2 g，1當量)於THF (15 mL)中之溶液中添加CF_3TMS (3 g，5當量)並攪拌30 min。將反應混合物冷卻至0℃並將TBAF (1M於 中 THF, 21 mL，5當量)逐滴添加至反應混合物中。在

室溫下使反應混合物攪拌16 h並用2 M HCl淬滅。將產物萃取至MTBE中，並收集有機層並經硫酸鈉水溶液乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析藉助矽膠及EtOAC:石油醚作爲洗脫液來純化粗製物質，得到呈非鏡像異構物混合物形式之標題化合物(R)-4-(二苄基胺基)-1,1,1,3-四氟-2-甲基丁-2-醇。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.77 min；LCMS (ES-API), *m/z* 356.8 (M+H)。



(2R)-1-(二苄基胺基)-2-氟-4-甲基戊-3-醇之合成：在0℃下向存於THF:MeOH (2:1) (10 mL)中之(R)-1-(二苄基胺基)-2-氟-4-甲基戊-3-酮(0.9 g，1當量)逐份添加$NaBH_4$ (0.2 g，2當量)並使其攪拌1 h。在環境溫度下用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應並在減壓下濃縮以去除過量溶劑。用乙酸乙酯稀釋所獲得殘餘物並用水洗滌。收集有機層並經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用二乙基醚洗滌所獲得材料並在真空下乾燥，得到呈非鏡像異構物混合物形式之(2R)-1-(二苄基胺基)-2-氟-4-甲基戊-3-醇。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 × 50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1%存於水中之TFA；溶劑B = 0.1%存於ACN中之TFA；經2 min梯度0 - 100% B；滯留時間：0.76 min；LCMS (ES-API), *m/z* 316.8 (M+H)。

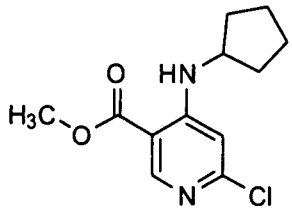
(2R)-1-環丙基-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇及(3R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-醇之合成：使用針對(2R)-1-(二苄基胺基)-2-氟-4-甲基戊-3-醇之合成所闡述之方法自(R)-1-環丙基-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-酮及(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟丁-2-酮開始製備該等化合物。

(3R)-2-環丙基-4-(二苄基胺基)-1,1,1,3-四氟丁-2-醇之合成：使用

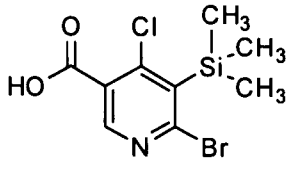
針對化合物編號(R)-4-(二苄基胺基)-1,1,1,3-四氟-2-甲基丁-2-醇之合成所闡述之方法自(R)-1-環丙基-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-酮開始製備此化合物。

(3R)-4-胺基-1,1,1,3-四氟-2-甲基丁-2-醇、(2R)-1-胺基-2-氟-4-甲基戊-3-醇、(2R)-3-胺基-1-環丙基-2-氟丙-1-醇、(3R)-4-胺基-3-氟丁-2-醇、(3R)-4-胺基-2-環丙基-1,1,1,3-四氟丁-2-醇之合成：使用針對(R)-3-胺基-2-氟丙-1-醇之合成所闡述之苄基去保護方法來製備該等化合物。

(3R)-4-胺基-1,1,1,3-四氟-2-甲基丁-2-醇：LC/MS：ELSD方法。滯留時間：1.804 min；LCMS (ES-API), *m/z* 175.6 (M-H)。

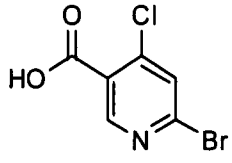


步驟1：6-氯-4-(環戊基胺基)菸鹼酸甲基酯：使用針對6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成所闡述之方法自4,6-二氯菸鹼酸甲基酯開始來製備該化合物。

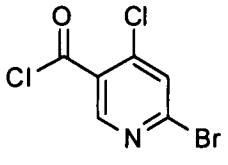


步驟1：在氮氣氣氛下將2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(23.5 g, 160 mmol)於(THF 250 mL)中之溶液冷卻至-78℃。逐滴添加丁基鋰(9.7 g, 151 mmol)且然後在0℃下使其攪拌45 min。然後將LTMP溶液冷卻至-78℃並用2-溴-4-氟-3-(三甲基矽基)吡啶(20 g, 76 mmol)於THF (50 mL)中之溶液逐滴處理。在-78℃下將反應混合物攪拌3.5 h且然後在氮氣氣氛下用乾冰淬滅。用5% H_2SO_4溶液酸化反應混合物並將水層用EtOAc萃取2次。乾燥(Na_2SO_4)經分離有機層並濃縮，得到呈褐色油狀物形式之粗製產物(6-氯-4-氟-5-(三甲基矽基)菸鹼酸(18.7 g，產率

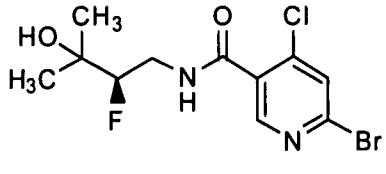
80%)。將此粗製產物直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 0.59 (s, 9H)。



步驟2：向6-氯-4-溴-5-(三甲基矽基)菸鹼酸(4 g, 13 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (4 g, 29 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物緩慢地添加至冰中，然後用10% H_2SO_4酸化。將水層用EtOAc (50 mL)萃取2次。乾燥(Na_2SO_4)經分離有機層並濃縮，得到粗製產物6-氯-4-溴菸鹼酸(2.3 g，產率75%)。LCMS *m/z* 233.9 $(M)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。

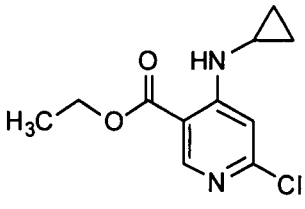


步驟3：將6-溴-4-氯菸鹼酸(5 g, 21.15 mmol)於DCM (75 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。添加草醯氯(3.70 ml, 42.3 mmol)並在50℃下將反應混合物加熱1 h。將反應混合物冷卻至室溫並藉由蒸餾去除過量草醯氯及DCM，獲得呈褐色油狀物形式之醯氯，其直接用於下一步驟。

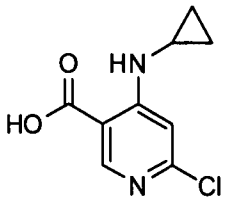


步驟4：在0℃下向存於DCM (25 mL)中之(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(2.82 g, 23.26 mmol)中添加TEA (8.84 mL, 63.4 mmol)。將上文製備之醯氯溶解於DCM (75 mL)中並在0℃下逐滴添加至該胺溶液中。將反應混合物攪拌30 min並使其升溫至室溫，保持30 min。用DCM (150 mL)稀釋反應混合物並用水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮，得到呈褐色油狀物形式之(R)-6-溴-4-氯-N-(2-氟-

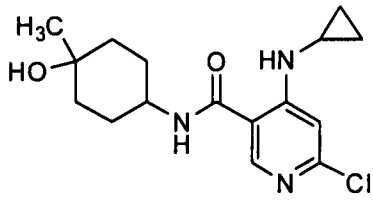
3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(2.7 g, 7.95 mmol，產率37.6%)。經由管柱層析(石油醚:EA，15 - 20%)來純化殘餘物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.31 (ddd, J = 49.6, 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 38.4, 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.17 (s, sH), 1.15 (s, 3H)。



向4,6-二氯菸鹼酸乙酯(50 g, 227 mmol)於DMA (500 mL)中之溶液中添加DIPEA (39.7 mL, 227 mmol)及環丙胺(17.6 mL, 250 mmol)。然後在90℃下將混合物加熱5 h。將反應混合物淬滅於碎冰中並攪拌。攪拌所得漿液並過濾，得到粗製產物(42 g，產率91%)，其未經進一步純化即使用。LCMS m/z 241.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。

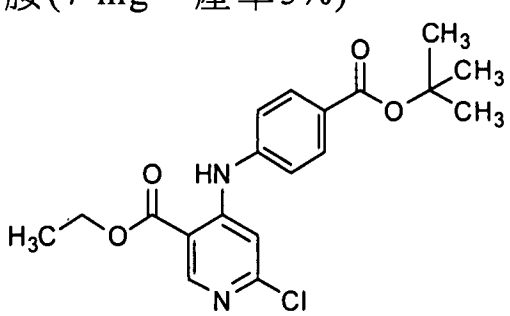


向6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸乙基酯(2 g, 8.31 mmol)於EtOH (14 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (1.02 g, 25 mmol)及水(6 mL, 8.31 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑並用1.5 N HCl將pH調節至3至4。濾出所得固體並乾燥，得到呈白色固體形式之6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸(1.5 g，產率82%)。LCMS m/z 213.2 $(M+H)^+$。



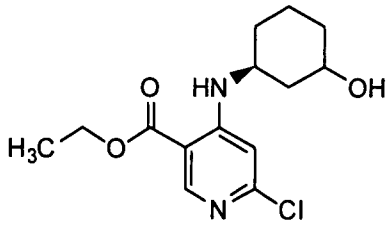
向6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸(0.30 g, 1.4 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (0.644 g, 1.7 mmol)、DIPEA (0.74 mL, 4.23 mmol)及(1R,4R)-4-胺基-1-甲基環己醇(0.219 g, 1.693 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3小時。自反應混合物蒸發掉DMF並用水及EtOAc分配殘餘物。用冷水洗滌有機層(3次)。經Na_2SO_4乾燥有機層並在真空下濃縮，得到粗製化合物，然後藉由急驟管柱層析(10% MeOH/DCM)將其純化，得到6-氯-4-(環丙基胺基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(310 mg，產率63%)。LCMS *m/z* 324.2 $(M+H)^+$。

步驟4：向6-氯-4-(環丙基胺基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(0.100 g, 0.309 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加苯并[d]噻唑-6-胺(0.056 g, 0.37 mmol)、xantphos (0.071 g, 0.124 mmol)及碳酸鈉(0.131 g, 1.24 mmol)。將溶液用N_2吹掃10 min。添加叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.113 g, 0.124 mmol)並再將混合物用N_2吹掃10 min。在110℃下將反應混合物加熱18 h。將混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋。藉助CELITE®過濾混合物並濃縮得到殘餘物，經由製備型HPLC將其純化，得到6-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-4-(環丙基胺基)-N-(4-羥基-4-甲基環己基)菸鹼醯胺(7 mg，產率5%)。

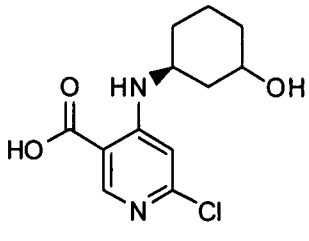


步驟1：4-(4-(*第三丁氧基*羰基)苯基胺基)-6-氯菸鹼酸乙基酯之合成：根據針對實例5步驟1之合成概述之相同方法使用4,6-二氯菸鹼酸

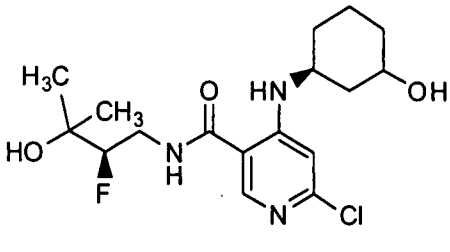
乙酯及4-胺基苯甲酸第三丁基酯。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：2.525 min；LCMS (ES-API), *m/z* 377.0 (M+H)。



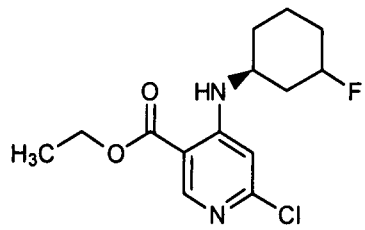
步驟1：6-氯-4-(3-羥基環己基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：根據針對實例5步驟1之合成概述之相同方法使用4,6-二氯菸鹼酸乙酯及(3S)-3-胺基環己醇。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1% TFA；經2 min梯度0 - 100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.65 min；LCMS (ES-API), *m/z* 299.0 (M+H)。



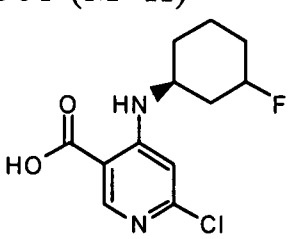
步驟2：6-氯-4-((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼酸之合成：根據針對實例5步驟3之合成所闡述之相同方法使用6-氯-4-(3-羥基環己基胺基)菸鹼酸酯。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1% TFA；經2 min梯度0 - 100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.095 min；LCMS (ES-API), *m/z* 271.0 (M+H)。



步驟3：6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼醯胺之合成：根據針對實例5步驟4之合成所闡述之方法使用(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-((1S)-3-羥基環己基胺基)菸鹼酸。

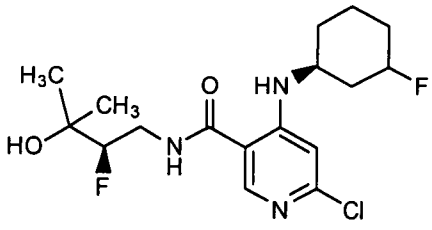


步驟1：6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：將6-氯-4-((3-羥基環己基)胺基)菸鹼酸乙基酯(0.3 g，1當量)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃並攪拌5 min。將Xtal-氟-E (1.2當量)添加至反應混合物中。在完成添加後，將反應混合物攪拌5 min。在-78℃下用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應混合物並用DCM萃取(2次)。將有機層收集在一起，經硫酸鈉水溶液乾燥並濃縮。經由管柱層析(EtOAc:石油醚)來純化所獲得粗製物質，得到6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸乙基酯。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1% TFA；經2 min梯度0 - 100% B (運行時間3 min)；滯留時間：1.981 min；LCMS (ES-API), *m/z* 301 (M+H)。

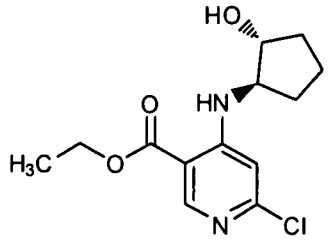


步驟2：6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸之合成：根據針對實例5步驟3之合成所闡述之相同方法使用6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸酯。LC/MS：ZORBAX® SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 μm；溶劑A = 10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA；溶劑B = 90% MeOH: 10% H_2O: 0.1% TFA；經2 min梯度0 - 100% B (運行時間3 min)；滯留時間：

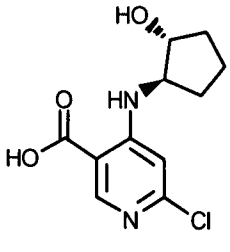
1.393 min；LCMS (ES-API), *m/z* 273.0 (M+H)。



步驟3：6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼醯胺之合成：根據針對實例5步驟4之合成所闡述之方法使用(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇及6-氯-4-((1S)-3-氟環己基胺基)菸鹼酸。

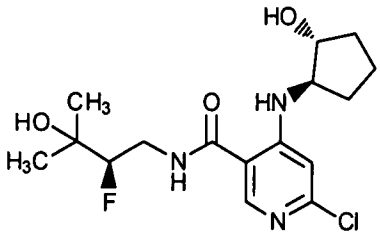


步驟1：6-氯-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯)之合成：根據針對實例5步驟1之合成概述之相同方法使用4,6-二氯菸鹼酸乙酯及(1R,2R)-2-胺基環戊醇。LC/MS：Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0 - 100% B；滯留時間：1.786 min；LCMS (ES-API), *m/z* 285.2 (M+H)。

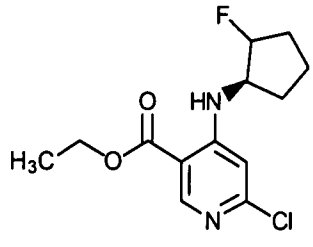


步驟2：向存於THF (10 mL)、MeOH (4 mL)及水(2 mL)中之6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙基酯(1.3 g, 4.57 mmol)中添加LiOH (0.328 g, 13.7 mmol)並在室溫下攪拌18 h。蒸發掉有機層並用1.5N HCl將粗製混合物之pH調節至6以沈澱粗製酸。濾出固體並在真空下乾燥，得到6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸(0.95

mg，產率81%)。LCMS (ES-API), *m/z* 257.4 (M+H)。

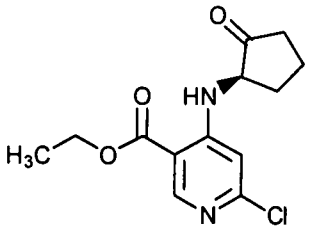


步驟3：向存於DMF (10 mL)中之6-氯-4-(((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸(900 mg, 3.51 mmol)與(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(425 mg, 3.51 mmol)之溶液中添加HATU (1333 mg, 3.51 mmol)及DIPEA (0.612 mL, 3.51 mmol)。在室溫下使反應混合物攪拌18 h。在真空下去除DMF並用水稀釋粗製物質並用乙酸乙酯萃取。用$NaHCO_3$洗滌乙基乙酸酯層，然後乾燥並濃縮，得到1.4g粗製物質，藉由管柱層析($CHCl_3$:MeOH:9.5/0.5)將其純化，提供產物。LCMS *m/z* 360.5 (M+H)。

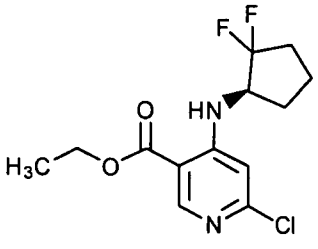


6-氯-4-((1R)-2-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：將6-氯-4-(((2S)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙基酯(1.0 g，1當量)於DCM (15 mL)中之溶液冷卻至0℃。逐滴添加DAST (0.7 mL，1.5當量)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。再次將反應混合物冷卻至0℃並用10% $NaHCO_3$溶液淬滅。將產物於DCM中萃取。用DCM洗滌水層(2次)。合併有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，獲得期望產物。LC/MS：Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0 - 100% B；滯留時間：2.013 min；LCMS

(ES-API), *m/z* 287.2 (M+H)。

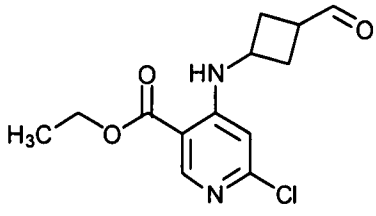


(R)-6-氯-4-(2-側氧基環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：向6-氯-4-(((2S)-2-羥基環戊基)胺基)菸鹼酸乙基酯(0.5 g，1當量)於DCM (20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane) (2.98 g，4當量)並在室溫下將反應混合物攪拌10 min。濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並藉助CELITE®墊過濾。濃縮濾液。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，獲得期望產物。LC/MS：Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0 - 100% B；滯留時間：1.863 min；LCMS (ES-API), *m/z* 283.2 (M+H)。

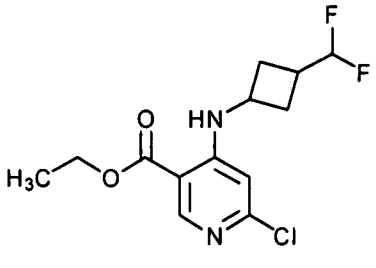


(R)-6-氯-4-(2,2-二氟環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：將存於DCM (10 mL)中之6-氯-4-((2-側氧基環戊基)胺基)菸鹼酸乙基酯(0.57 g，1當量)冷卻至0℃。將DAST (0.67 mL，2.5當量)逐滴添加至反應混合物中並使其在室溫下過夜。用DCM稀釋反應混合物，在0℃下用10% $NaHCO_3$淬滅。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，獲得期望產物。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10%

H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (3.2 min運行時間)；滯留時間：2.017 min；LCMS (ES-API), *m/z* 305 (M+H)。

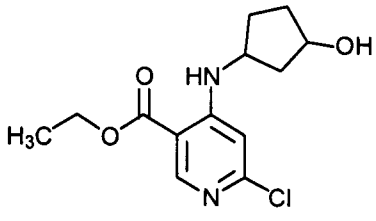


步驟1：在0℃下6-氯-4-(3-甲醯基環丁基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：向6-氯-4-((3-(羥基甲基)環丁基)胺基)菸鹼酸乙基酯(0.6 g，1當量)於DCM (35 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁氧化劑(3.57 g，4當量)並在室溫下將反應混合物攪拌30 min。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，藉助CELITE®床過濾，並用乙酸乙酯洗滌。收集濾液並用10% $NaHCO_3$溶液洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc:石油醚作爲洗脫液來純化粗製物質，得到6-氯-4-(3-甲醯基環丁基胺基)菸鹼酸乙基酯。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：1.54 min；LCMS (ES-API), *m/z* 281.2 (M-H)。

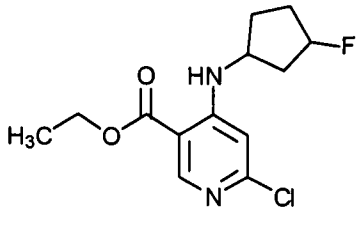


步驟2：6-氯-4-(3-(二氟甲基)環丁基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：將6-氯-4-((3-甲醯基環丁基)胺基)菸鹼酸乙基酯(0.11 g, 0.389 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液冷卻至-10℃。將DAST (0.103 mL, 0.78 mmol)逐滴添加至反應混合物中並在室溫下攪拌5 h。在0℃下用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅反應混合物。將產物萃取至DCM中並收集有機萃取物，經

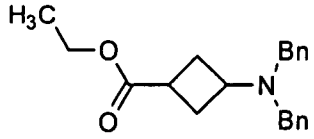
硫酸鈉水溶液乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc:石油醚作爲洗脫液來純化粗製物質，得到6-氯-4-(3-(二氟甲基) 環丁基胺基)菸鹼酸乙基酯。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：1.975 min；LCMS (ES-API), *m/z* 305.0 (M+H)。



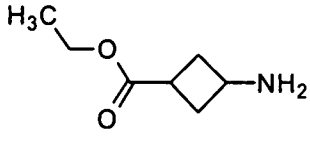
步驟1：6-氯-4-((1S)-3-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：根據實例5中所概述之標準程序自3-胺基環戊醇及4,6-二氯菸鹼酸乙酯製備此中間體。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1×50 mm，1.8微米；溶劑A = 0.1% TFA於水中；溶劑B = 0.1% TFA於ACN中；經2 min梯度0-100% B；滯留時間：0.70 min；LCMS (ES-API), *m/z* 285.1 (M+H)。



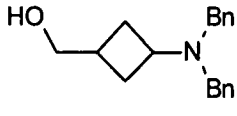
步驟2：6-氯-4-((1S)-3-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之合成：根據針對6-氯-4-((1R)-2-氟環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯之製備所概述之方法自6-氯-4-(3-羥基環戊基胺基)菸鹼酸乙基酯與DAST之反應製備此中間體。LC/MS：XBridge Phe 8, 4.6 × 30 mm, 3.5 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0-100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：1.165 min；LCMS (ES-API), *m/z* 287.0 (M+H)。



3-(二苄基胺基)環丁烷甲酸乙基酯之合成：將3-側氧基環丁烷甲酸乙基酯(5.0 g，1當量)溶解於10%乙酸水溶液(25 mL)與THF (25 mL)之混合物中。相繼添加三乙醯氧基硼氫化鈉(14.9 g，2當量)及二苄基胺(6.94 g，1當量)。反應混合物在室溫攪拌14 h。然後濃縮反應混合物以去除過量溶劑，殘餘物溶解於DCM中，用水、隨後10% $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水溶液洗。收集有機層並經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析使用矽膠及EtOAc:石油醚作爲洗脫液純化粗製產物，獲得所需產物。^{1}H NMR 400 MHz，CD_3OD：δ 1.22 - 1.26 (m, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 2H), 2.69 - 2.71 (m, 1H), 3.11 - 3.15 (m, 1H), 3.51 (d, J = 2.40 Hz, 4H), 4.11 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 10H)。

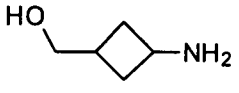


3-胺基環丁烷甲酸乙基酯之合成：用N_2使溶解於乙醇(48 mL)、水(3 mL)及乙酸(0.2 mL)之混合物中之3-(二苄基胺基)環丁烷甲酸乙基酯(1.0 g，1當量)脫氣。在惰性條件下向反應混合物中添加10% Pd/C (0.5 g，1.1當量)。在高壓釜中在42 psi及室溫下將反應混合物氫化18 h。藉助CELITE®過濾反應混合物並濃縮，獲得3-胺基環丁烷甲酸乙基酯。^{1}H NMR 400 MHz，CD_3OD：δ 1.29 - 1.30 (m, 3H), 2.23 - 2.29 (m, 2H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.96 - 3.01 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.20 Hz, 2H)。

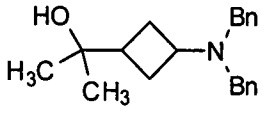


(3-(二苄基胺基)環丁基)甲醇之合成：將3-(二苄基胺基)環丁烷甲酸乙基酯(4.0 g，1當量)於THF (50 mL)中之溶液冷卻至-10℃。將硼氫

化鋰(0.404 g，1.5當量)逐份添加至反應混合物中。在完成添加後，使反應混合物升溫至室溫並攪拌18 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，冷卻至0℃並使用飽和NH_4Cl溶液淬滅。收集有機層並經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析使用矽膠及EtOAc:石油醚作爲洗脫液來純化粗製產物，獲得所需產物(3-(二苄基胺基)環丁基)甲醇。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：1.955 min；LCMS (ES-API), *m/z* 282.2 (M+H)。

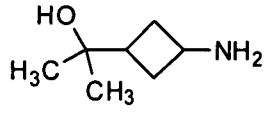


(3-胺基環丁基)甲醇之合成：使用針對3-胺基環丁烷甲酸乙基酯之製備所闡述之還原程序自(3-(二苄基胺基)環丁基)甲醇獲得(3-胺基環丁基)甲醇。^1H NMR 400 MHz，CD_3OD：δ 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 3.33 - 3.34 (m, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 2H), 2.22 - 2.38 (m, 2H), 1.92 - 1.98 (m, 3H)。

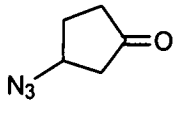


2-(3-(二苄基胺基)環丁基)丙-2-醇之合成：將3-(二苄基胺基)環丁烷甲酸乙基酯(1.5 g, 4.6 mmol)溶解於THF (30 mL)中並冷卻至-50℃。逐滴添加甲基溴化鎂(1.6 mL, 13.9 mmol)並在室溫下將混合物攪拌20 h。TLC指示部分轉化。再次將反應混合物冷卻至-15℃並再添加3當量甲基溴化鎂(1.603 mL, 13.91 mmol)並在室溫下將反應混合物攪拌3 h。將反應混合物冷卻至0℃並用飽和NH_4Cl溶液淬滅。用乙基乙酸酯萃取水層(3次)並經Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮，獲得液體作爲粗製產物。藉由管柱層析(EA/石油醚15%)來純化粗製產物，獲得呈無色液體形式之2-(3-(二苄基胺基)環丁基)丙-2-醇(1.4 g，

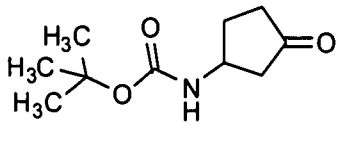
產率88%)。LC/MS：PUROSPHER® Star RP-18, 4 × 55 mm, 3 μm；溶劑A = 10% ACN: 90% H_2O: 20 mM NH_4OAc；溶劑B = 90% ACN: 10% H_2O: 20 mM NH_4COOAc；經1.5 min梯度0 - 100% B (運行時間3.2 min)；滯留時間：2.201 min；LCMS (ES-API), *m/z* 310.2 (M+H)。



2-(3-胺基環丁基)丙-2-醇之合成：將2-(3-(二苄基胺基)環丁基)丙-2-醇(1.6 g, 5.17 mmol)溶解於乙醇(45 mL)中並添加10% Pd-C (0.8 g, 7.52 mmol)、AcOH (4.8 mL)及水(0.32 mL)。然後在高壓釜中在3 kg psi下將反應混合物氫化18 h。藉助CELITE®過濾反應混合物，用MeOH洗滌並濃縮，獲得無色液體作爲產物(0.63 g，產率94%)。LCMS *m/z* 130.1 (M+H)；^1H NMR 400 MHz，CD_3OD：δ 3.53 - 3.57 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 2.20 (m, 1H), 2.02 - 2.07 (m, 2H), 1.12 - 1.18 (m, 6H)。

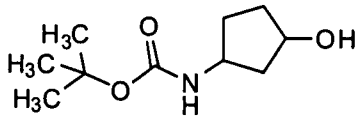


3-疊氮基環戊酮之合成：在0℃下向環戊-2-烯酮(10 g，1當量)於DCM (100 mL)及AcOH (35 mL，5當量)中之溶液中添加疊氮基三甲基矽烷(81 mL，5當量)，隨後添加TEA (3.4 mL，0.2當量)。在室溫下使反應混合物攪拌過夜。在完成起始材料之消耗後，藉由添加水來淬滅反應。將產物萃取至DCM中(2次)並收集有機層，經硫酸鈉水溶液乾燥，過濾並濃縮，得到粗製3-疊氮基環戊酮。GCMS: 125 (M)：滯留時間：4.445 min。

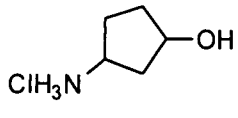


3-側氧基環戊基胺甲酸第三丁基酯之合成：向3-疊氮基環戊酮(10 g，1當量)於EtOAc (80 mL)中之溶液中添加Boc_2O (22.3 mL，1.2

當量)。用N_2使溶液脫氣，隨後添加Pd/C (0.850 g，0.1當量)。在環境溫度及H_2氣氛(14 psi)下將反應混合物攪拌過夜。藉助CELITE®過濾反應混合物並用乙酸乙酯充分地洗滌CELITE®床。濃縮濾液。用乙醚:己烷:1:1研磨殘餘物，過濾並乾燥，得到(3-側氧基環戊基)胺甲酸第三丁基酯。LC/MS：Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0 - 100% B；滯留時間：1.6 min；LCMS (ES-API), *m/z* 200.9 (M+H)。

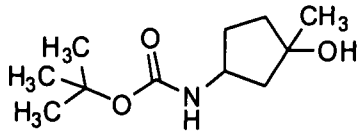


3-羥基環戊基胺甲酸第三丁基酯之合成：在0℃下向(3-側氧基環戊基)胺甲酸第三丁基酯(2.0 g，1當量)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (0.760 g，2當量)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。在減壓下去除甲醇，並用飽和NH_4Cl淬滅殘餘物並用EtOAc萃取(2次)。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚作爲洗脫液來純化所獲得粗製物質，得到3-羥基環戊基胺甲酸第三丁基酯。LC/MS：Ascentis Express C18, 5 × 2.1 mm, 2.7 μm；溶劑A = 2% ACN: 98% H_2O: 10 mM NH_4COOH；溶劑B = 98% ACN: 2% H_2O: 10 mM NH_4COOH；經1.5 min梯度0 - 100% B；滯留時間：1.6 min；LCMS (ES-API), *m/z* 201.9 (M+H)。

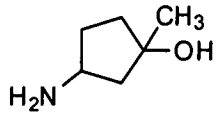


3-胺基環戊醇)之合成：將(3-羥基環戊基)胺甲酸第三丁基酯(1.6 g，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液冷卻至0℃。隨後，將存於二噁烷(6 mL)中之4 M HCl添加至反應混合物中並攪拌1 h。在真空下去除二噁烷，得到3-胺基環戊醇鹽酸鹽。^1H NMR 400 MHz, DMSO-d_6：δ 8.02 - 8.19 (m, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 2H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 2.04 - 2.10 (m,

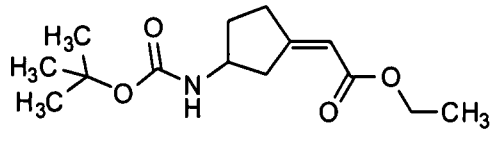
1H), 1.88 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 2H), 1.49 - 1.60 (m, 1H)。



3-羥基-3-甲基環戊基胺甲酸第三丁基酯之合成：將(3-側氧基環戊基)胺甲酸第三丁基酯(0.25 g，1當量)於THF (10 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加甲基溴化鎂(3 M存於THF中) (0.449 g，3當量)並在室溫下攪拌4 h。在完成4 h後，在0℃下使用飽和NH_4Cl溶液(20 mL)來淬滅反應混合物並在室溫下攪拌10 min。將產物萃取至乙酸乙酯中(2次)並經硫酸鈉水溶液乾燥合併之有機層並濃縮。藉由急驟管柱層析使用矽膠及EtOAc:石油醚來純化粗製產物，得到(3-羥基-3-甲基環戊基)胺甲酸第三丁基酯。^1H NMR：400 MHz, DMSO-d_6：δ 7.19 (bs, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 1.77 - 1.99 (m, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 2H), 1.33 - 1.45 (m, 9H), 1.16 - 1.21 (m, 3H)。

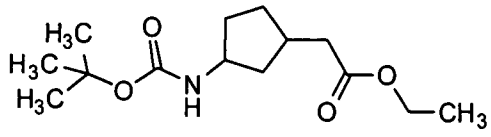


3-胺基-1-甲基環戊醇之合成：在0℃下用甲醇鹽酸鹽(10 mL)處理(3-羥基-3-甲基環戊基)胺甲酸第三丁基酯(0.12g)於DCM (10 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌4 h。在完成起始材料之消耗後，濃縮反應混合物。將所獲得材料與MeOH共沸(2次)並在減壓下濃縮，提供3-胺基-1-甲基環戊醇。

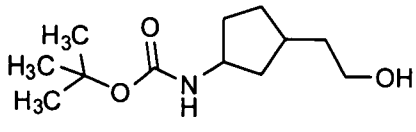


2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)亞環戊基)乙酸乙基酯之合成：在0℃下向NaH (72.3 mg，1.2當量)於THF (10 mL)中之經攪拌懸浮液中添加存於THF (5 mL)中之膦醯乙酸三乙酯(0.55 mL，1.1當量)並使其攪拌30 min。在0℃下將存於THF (5 mL)中之(3-側氧基環戊基)胺甲酸第三丁基酯(500 mg，1當量)添加至反應混合物中。使反應混合物緩慢地

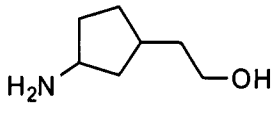
升溫至室溫並攪拌12 h。然後濃縮反應混合物並用EtOAc稀釋殘餘物並用鹽水溶液及水洗滌。分離出有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析藉助矽膠及EtOAC:石油醚作爲洗脫液來純化粗製物質，得到2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)亞環戊基)乙酸乙基酯。GCMS：269 (M)；滯留時間：9.051 min。



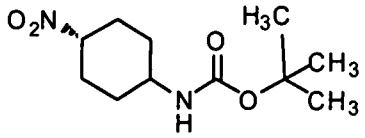
2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊基)乙酸乙基酯之合成：用N_2使2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)亞環戊基)乙酸乙基酯(500 mg，1當量)於MeOH (15 mL)中之溶液脫氣，隨後添加$PdOH_2$ (261 mg，1當量)。在環境溫度及H_2氣氛下使反應混合物攪拌12 h。藉助CELITE®過濾反應混合物。濃縮所獲得濾液，得到2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊基)乙酸乙基酯。^{1}H NMR：400 MHz，$CDCl_3$：δ 4.12 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 1.85 - 1.99 (m, 3H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.61 - 1.65 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, J = 4.40 Hz, 3H)。



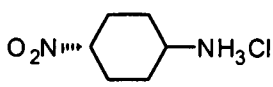
3-(2-羥基乙基)環戊基胺甲酸第三丁基酯之合成：向2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊基)乙酸乙基酯(400 mg，1當量)於THF中之冰冷溶液中添加LAH (112 mg，2當量)並在0℃下將反應混合物攪拌1 h。在1 h完成後，用飽和硫酸鈉溶液淬滅反應並過濾懸浮液。濃縮濾液，提供3-(2-羥基乙基)環戊基胺甲酸第三丁基酯。^{1}H NMR：400 MHz，$CDCl_3$：δ 3.64 - 3.61.89 - 1.99 (m, 2H),5 (m, 2H), 2.24 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 3H), 1.54 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.45 - 1.32 (m, 3H)。



2-(3-胺基環戊基)乙醇之合成：在0℃下用存於二噁烷中之4 M HCl處理3-(2-羥基乙基)環戊基胺甲酸第三丁基酯。將反應混合物攪拌1 h，然後濃縮至乾燥，提供2-(3-胺基環戊基)乙醇。

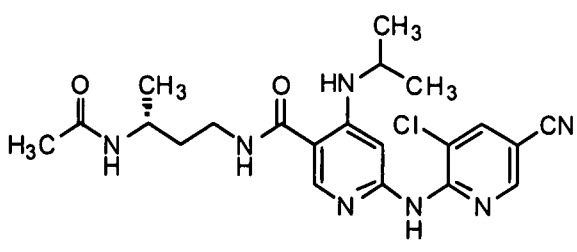


步驟1.向mCPBA (0.460 g, 1.867 mmol)於DCE中之回流溶液添加存於DCE中之((反式)-4-胺基環己基)胺甲酸第三丁基酯(0.1 g, 0.467 mmol)。將混合物回流3小時。藉由添加EtOAc來處理反應，用1N NaOH (3x)及鹽水(1x)洗滌。乾燥(硫酸鈉)有機層並在真空中去除溶劑，得到0.0654 g呈黃色黏稠油狀物形式之((反式)-4-硝基環己基)胺甲酸第三丁基酯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.51 (br. s., 1H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.33 - 1.19 (m, 4H)。

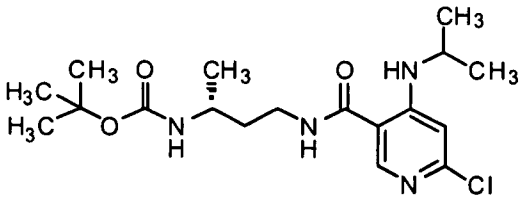


將((反式)-4-硝基環己基)胺甲酸第三丁基酯(0.0654 g, 0.268 mmol)溶解於DCM (1 mL)中並向此溶液中添加HCl (0.669 mL, 2.68 mmol)。在室溫下將內含物攪拌過夜。TLC在100% EtOAc中顯示僅存在基線產物。在真空中去除溶劑並自二氯甲烷(3x)再蒸發殘餘物以去除痕量HCl。獲得0.059 mg呈灰白色固體形式之反式-4-硝基環己胺, HCl。

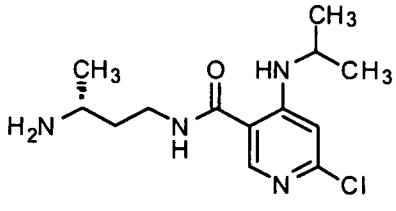
實例28



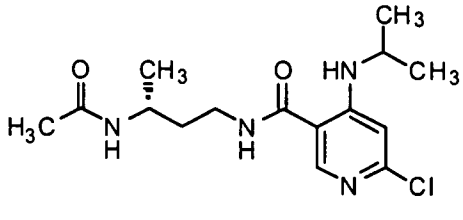
(28)



步驟1：在25℃下將6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(96106-020-01) (150 mg, 0.699 mmol)、PyBOP (364 mg, 0.699 mmol)及Hunig鹼(0.366 mL, 2.1 mmol)混合於DMF (3 mL)中並攪拌，然後添加(R)-(4-胺基丁-2-基)胺甲酸第三丁基酯(132 mg, 0.699 mmol)。將反應攪拌2 h，然後添加乙酸乙酯並用10% LiCl沖洗3次。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到呈白色固體形式之(R)-(4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)丁-2-基)胺甲酸第三丁基酯(250 mg，產率84%)。LCMS 385.20 $(M+H)^+$。



步驟2：在25℃下將(R)-(4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)丁-2-基)胺甲酸第三丁基酯(250 mg, 0.650 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (2 mL)中並攪拌，然後添加存於二噁烷中之4N HCl (1.624 mL, 6.50 mmol)。3小時後，藉助LCMS得知反應基本上完成。處理需要使反應自二氯甲烷濃縮5倍，獲得呈白色玻璃狀之(R)-N-(3-胺基丁基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺2 HCl (230 mg, 0.611 mmol，產率94%)。LCMS 285.1 $(M+H)^+$。

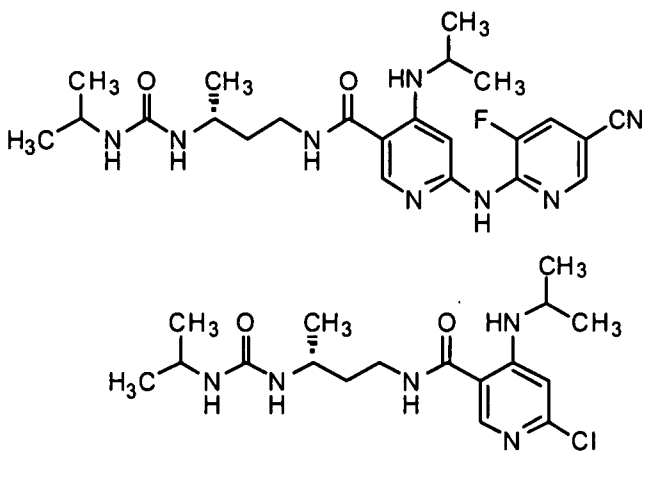


步驟3：在25℃下將(R)-N-(3-胺基丁基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺, 2 HCl (115 mg, 0.321 mmol)、PYBOP ((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(吡咯啶-1-基)鏻六氟磷酸鹽(V) (167 mg, 0.321 mmol)、

Hunig鹼(0.168 mL, 0.964 mmol)及乙酸(19.31 mg, 0.321 mmol)混合於DMF (1 mL)中並攪拌。1小時後，LCMS指示反應近乎完成。添加乙酸乙酯並用10% LiCl沖洗3次以去除DMF。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到呈灰白色固體形式之(R)-N-(3-乙醯胺基丁基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(75 mg, 0.207 mmol，產率64.2%)。LCMS 327.20 $(M+H)^+$。

步驟4：在微波管中，在室溫下將(R)-N-(3-乙醯胺基丁基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(20 mg, 0.061 mmol)、6-胺基-5-氰菸鹼甲腈(18.80 mg, 0.122 mmol)、Pd_2dba_3 (11.21 mg, 0.012 mmol)、Xantphos (14.16 mg, 0.024 mmol)及Cs_2CO_3 (59.8 mg, 0.184 mmol)混合於DMA (1 mL)中。用N_2吹掃反應容器，然後密封並在150℃下加熱總計40分鐘。過濾反應，並在高真空下濃縮濾液並經由製備型HPLC來純化殘餘物，得到(R)-N-(3-乙醯胺基丁基)-6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺, 2 TFA (6 mg，產率13%)。^1H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 14.1, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LCMS 444.2 $(M+H)^+$。

實例29

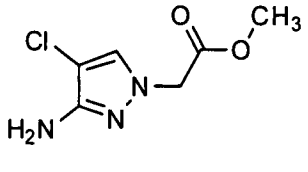


(29)

步驟1：在25℃下將(R)-N-(3-胺基丁基)-6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺, 2 HCl (96106-084-01) (115 mg, 0.321 mmol)及Hunig鹼(0.056 mL, 0.321 mmol)混合於THF (2 mL)中並攪拌，然後添加2-異氰氧基丙烷(27.4 mg, 0.321 mmol)。將反應攪拌30 min，然後濃縮並經由管柱層析來純化，得到呈白色固體形式之(R)-6-氯-4-(異丙基胺基)-N-(3-(3-異丙基脲基)丁基)菸鹼醯胺(75 mg, 0.201 mmol，產率62%)。

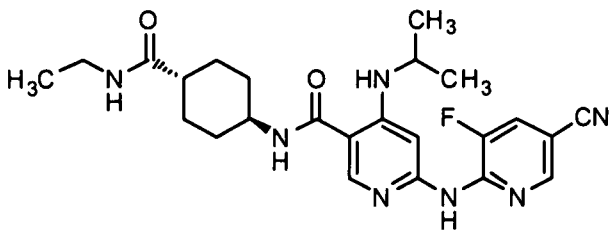
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.58 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 1.55 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.07 - 0.98 (m, 9H)；LCMS 370.3 $(M+H)^+$。

步驟2：在微波管中，在室溫下將(R)-6-氯-4-(異丙基胺基)-N-(3-(3-異丙基脲基)丁基)菸鹼醯胺(20 mg, 0.054 mmol)、6-胺基-5-氟菸鹼甲腈(14.83 mg, 0.108 mmol)、Pd_2dba_3 (9.90 mg, 10.81 μmol)、Xantphos (12.51 mg, 0.022 mmol)及Cs_2CO_3 (52.9 mg, 0.162 mmol)混合於DMA (1 mL)中。用N_2吹掃反應容器，然後密封並在150℃下加熱總計40分鐘。過濾反應，並在高真空下濃縮濾液並經由製備型HPLC來純化殘餘物，得到(R)-6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-(3-(3-異丙基脲基)丁基)菸鹼醯胺(11.6 mg，產率43%)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.7, 1.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.13 (ddd, J = 13.9, 8.4, 5.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 6H), 1.19 - 1.10 (m, 9H)；LCMS 471.2 $(M+H)^+$。

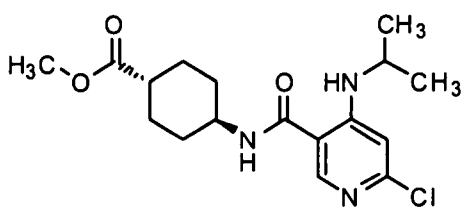


在25℃及氮氣下攪拌2-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-1-基)乙酸(500 mg, 2.85 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液。反應物爲部分溶液。逐滴添加存於己烷中之2.0 M TMS-重氮甲烷 (1.566 mL, 3.13 mmol)。注意：在添加期間觀察到氣體逸出。在完成添加後，反應物爲琥珀色溶液。將反應攪拌1h，然後濃縮，得到油狀黃褐色固體2-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-1-基)乙酸甲基酯(422 mg, 2.114 mmol，產率74.2%)作爲固化產物。LCMS 189.90 $(M+H)^+$。

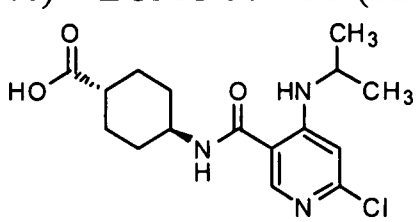
實例30



(30)

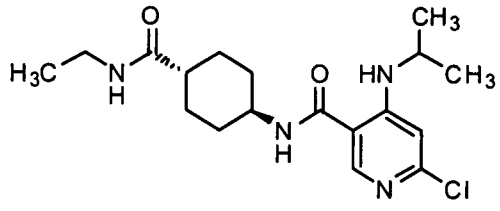


步驟1：在25℃下向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(0.554 g, 2.58 mmol)、BOP (1.142 g, 2.58 mmol)及TEA (1.080 mL, 7.75 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加(1R,4R)-4-胺基環己烷甲酸甲基酯, HCl (0.5 g, 2.58 mmol)。將反應攪拌過夜，然後添加乙酸乙酯並用10% LiCl沖洗3次以去除DMF。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到呈灰白色固體形式之(1R,4R)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸甲基酯(820 mg，產率85%)。LCMS 354.10 $(M+H)^+$。



步驟2：在25℃下將(1R,4R)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸甲基酯(820 mg, 2.317 mmol)溶解於MeOH (10 mL)中並攪

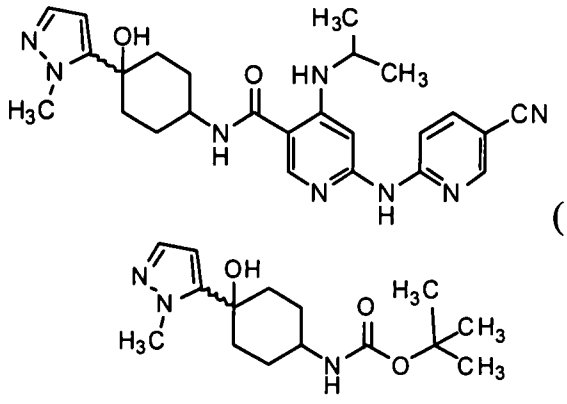
拌，然後添加1.0 N NaOH (4.63 mL, 4.63 mmol)。將反應攪拌2 h，然後濃縮以去除MeOH。用1N HCl將水溶液pH調節至4並攪拌。濾出所得固體，用水隨後己烷沖洗。在高真空下乾燥固體，得到(1r,4r)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸(680 mg，產率82%)。LCMS 340.10 $(M+H)^+$。



步驟3：在25℃下將(1r,4r)-4-(6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺基)環己烷甲酸(200 mg, 0.589 mmol)、BOP (260 mg, 0.589 mmol)及TEA (0.246 mL, 1.766 mmol)混合於DMF (5 mL)中並攪拌，然後添加存於THF中之2.0 M乙胺(0.441 mL, 0.883 mmol)。將反應攪拌過夜，用EA稀釋並用10% LiCl沖洗2次以去除DMF。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到6-氯-N-((1R,4R)-4-(乙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(200 mg，產率83%)。LCMS 367.20$(M+H)^+$。

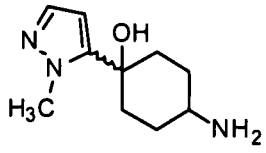
步驟4：在微波小瓶中，在室溫下將6-氯-N-((1R,4R)-4-(乙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(25 mg, 0.068 mmol)、6-胺基-5-氟菸鹼甲腈(9.34 mg, 0.068 mmol)、BrettPhos預觸媒(2.72 mg, 3.41 μmol)及K_2CO_3 (18.83 mg, 0.136 mmol)混合於6:1 t-BuOH/DMA (2 mL)中。將氮氣鼓吹通過混合物達5分鐘且然後在145℃下將反應加熱15分鐘。冷卻反應，過濾並濃縮濾液。經由製備型HPLC來純化產物，得到6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-N-((1R,4R)-4-(乙基胺甲醯基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺, 2 TFA (6.6 mg，產率13%)。^1H NMR；LCMS 468.2 $(M+H)^+$。

實例31



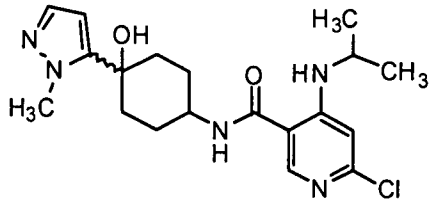
(31)

步驟1：將1-甲基-1H-吡唑(1.012 mL, 12.18 mmol)於THF (50 mL)中之溶液冷卻至-78℃並添加n-BuLi (4.87 mL, 12.18 mmol)。在室溫下使混合物攪拌1小時。此後，添加(4-側氧基環己基)胺甲酸第三丁基酯(1.299 g, 6.09 mmol)於THF (10 mL)中之溶液並在室溫下將混合物攪拌過夜。藉由下列來處理反應：用水淬滅，蒸發掉THF，添加EtOAc並用水(2x)洗滌產物。乾燥(硫酸鈉)有機層並在真空中去除溶劑，得到1.061 g黏稠黃色油狀物，經由管柱層析將其純化，得到順式異構物與反式異構物之混合物(0.85 g，產率46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.24 - 6.00 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 2.23 - 1.80 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 9H)。注意，存在比率爲3:1 (表示反式/順式產物之比率)之兩組乙烯基峰。



步驟2：將(4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(0.85 g, 2.88 mmol)溶解於DCM (20 mL)中並向此溶液中添加HCl (4N存於二噁烷中) (7.19 mL, 28.8 mmol)。在室溫下攪拌內含物。反應看似沈澱且因此添加少量MeOH以幫助使產物更可溶。蒸發反應並自二氯甲烷(3x)蒸發殘餘物以去除痕量HCl。在室內真空下乾燥由此獲得之固體，得到0.75 g淺黃色固體，其未經進一步純化即使用：^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.14 (m, 3H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (br. s., 5H)。

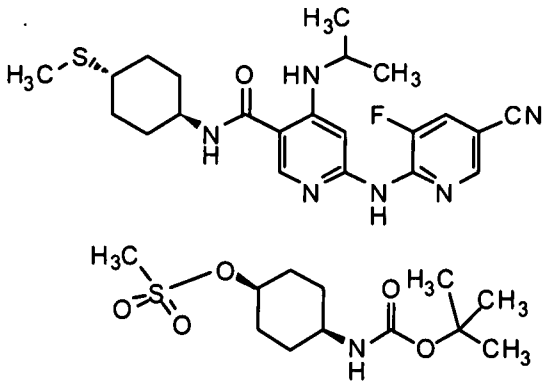


步驟3：在室溫下將4-胺基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己醇、HCl (200 mg, 0.863 mmol)、6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(185 mg, 0.863 mmol)、Hunig鹼(0.754 mL, 4.32 mmol)及PyBOP (898 mg, 1.726 mmol)混合於DMF (3 mL)中並攪拌。用1N NaOH淬滅反應並添加EtOAc。將各層分離並用1N NaOH (2x)、鹽水(1x)沖洗有機層，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑，得到1.25 g褐色油狀固體。經由管柱層析來純化殘餘物，得到245 mg (產率69%)比率爲4:1至5:1之反式異構物與順式異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 - 8.25 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 1H), 6.25 - 6.02 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 3.88 - 3.69 (m, 2H), 2.11 - 1.60 (m, 7H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 1.09 - 1.09 (m, 1H)。

步驟4：在25℃及氮氣下攪拌6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(50 mg, 0.168 mmol)、BOP (82 mg, 0.185 mmol)及TEA (0.047 mL, 0.336 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。數分鐘後，添加4-胺基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己醇。HCl (39.0 mg, 0.168 mmol)。該混合物係淺琥珀色溶液。將反應攪拌1 h並直接經由製備型HPLC來純化粗製物質，得到6-((5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-((1s,4s)-4-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(14.4 mg，產率17%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.8

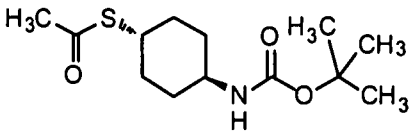
Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (dq, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 7H)。；LCMS 475.2 $(M+H)^+$。

實例32



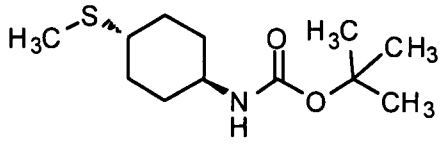
(32)

步驟1：在0℃下向((1s,4s)-4-羥基環己基)胺甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.64 mmol)及三乙胺(3.24 mL, 23.22 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(0.543 ml, 6.97 mmol)。在0℃下將混合物攪拌15 min且，然後用水稀釋。將各層分離並用飽和碳酸氫鈉(1x)、隨後鹽水(1x)沖洗有機層。經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，提供呈淺琥珀色固體形式之(1S,4S)-甲磺酸4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基酯(3.20 g，產率89%)。LCMS (TFA) 238.0 (M+H-第三丁基)$^+$。

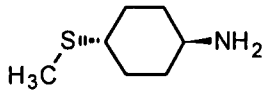


步驟2：在室溫下向(1S,4S)-甲磺酸4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基酯(3.20 g, 10.91 mmol)於DMF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(1.869 g, 16.36 mmol)。在80℃下在防護罩下將反應加熱7小時，然後在室溫下加熱48小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用10% LiCl (2x)、飽和氯化銨(1x)、飽和碳酸氫鈉(1x)及鹽水(2x)沖洗。經

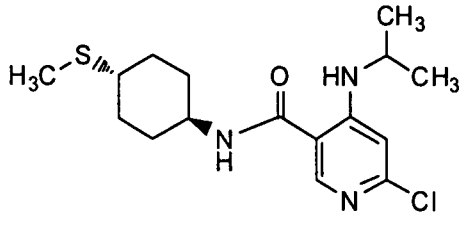
Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，提供黑色油狀物作爲粗製產物。經由管柱層析來純化，提供S-硫代乙酸((1R,4R)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)酯(820 mg，產率27.5%)。LCMS (TFA) 218.0 (M+H-第三丁基)$^+$。



步驟3：在室溫下向S-硫代乙酸((1R,4R)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)酯(820 mg, 3.00 mmol)於MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇鈉(648 mg, 12.00 mmol)，隨後添加碘甲烷(0.281 mL, 4.50 mmol)。然後用塞子封住燒瓶並攪拌16小時。用水稀釋反應混合物，然後用乙酸乙酯(3x)萃取。用飽和氯化銨(1x)、飽和碳酸氫鈉(1x)及鹽水(1x)沖洗合併之有機層。經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，提供琥珀色固體((1R,4R)-4-(甲硫基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(650 mg，產率79%)。LCMS (TFA) 190.0 $(M+H)^+$。



步驟4：在室溫下向((1R,4R)-4-(甲硫基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(650 mg, 2.65 mmol)於二噁烷(5 mL)及甲醇(1 mL)中之經攪拌溶液中添加存於二噁烷中之4N HCl (3.31 mL, 13.24 mmol)。20小時後，自二氯甲烷(5x)濃縮反應，提供黃褐色固體(1R,4R)-4-(甲硫基)環己胺, HCl (490 mg，產率92%)作爲產物。

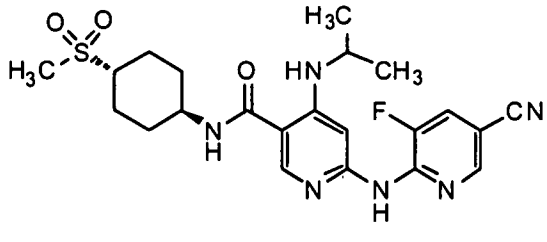


步驟5：在25℃下向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(236 mg, 1.101 mmol)、BOP (487 mg, 1.101 mmol)及TEA (0.307 mL, 2.201 mmol)於DMF (0.5 mL)中之經攪拌溶液中添加(1r,4r)-4-(甲硫基)環己胺, HCl

(200 mg, 1.101 mmol)。2小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用10% LiCl (2x)、飽和碳酸氫鈉(1x)且最後10% LiCl (1x)沖洗。經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，提供琥珀色油狀物((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(320 mg，產率77%)作爲產物。LCMS 342.2 $(M+H)^+$。

步驟6：將6-氯-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲硫基)環己基)菸鹼醯胺(100 mg, 0.292 mmol)、6-胺基-5-氟菸鹼甲腈(48.1 mg, 0.351 mmol)、K_2CO_3 (29.4 mg, 0.213 mmol)及6:1 t-BuOH/DMA (2 mL)之混合物混合於含有磁力攪拌棒之5 mL微波小瓶中並藉由鼓吹氮氣脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(23.36 mg, 0.029 mmol)處理混合物並再脫氣5分鐘。將小瓶密封並在微波中在145℃下將反應加熱40分鐘並攪拌。過濾反應，經由製備型HPLC來純化，得到產物(16.8 mg，產率12%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.71 (dd, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 5H), 1.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.20 (m, 11H)。LCMS 443.2 $(M+H)^+$。

實例33

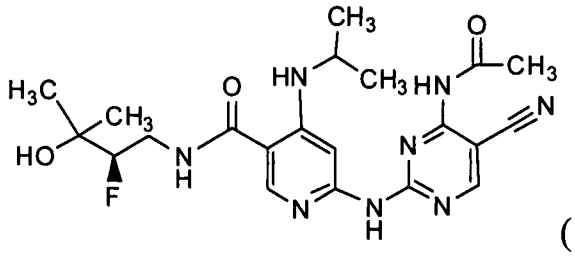


(33)

在0℃下向6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲硫基)環己基)菸鹼醯胺(50 mg, 0.113 mmol)於MeOH (3.5 mL)中之溶液中添加存於水(1.5 mL)中之臭氧(139 mg, 0.226 mmol)。在室溫下繼續攪拌1 h，然後添加另一等份臭氧(0.3當量)。將

反應再攪拌48小時。濾出固體並用MeOH沖洗。濃縮濾液並用CH_2Cl_2萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機萃取物，過濾並濃縮。經由製備型HPLC來純化產物，得到6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-4-(異丙基胺基)-N-((1R,4R)-4-(甲基磺醯基)環己基)菸鹼醯胺(11.3 mg，產率19%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.63 (dq, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)；LCMS 475.1 $(M+H)^+$。

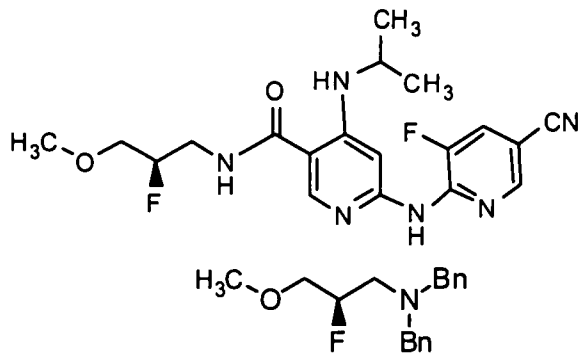
實例34



(34)

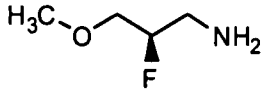
在室溫下將(R)-6-((4-胺基-5-氰基嘧啶-2-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(60 mg, 0.144 mmol)及Hunig鹼(0.025 mL, 0.144 mmol)溶解於DMF (2 mL)中並攪拌，然後添加乙醯氯(10.24 µl, 0.144 mmol)。將反應攪拌1小時。然後過濾反應，並經由製備型HPLC來純化濾液，得到產物(2.9 mg，產率4%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (br. s., 2H), 4.84 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H), 4.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 5H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 7H)；LCMS 459.2 $(M+H)^+$。

實例35

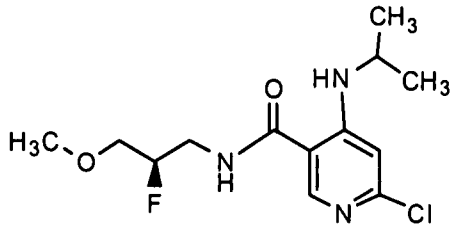


(35)

步驟1：在0℃及氮氣下向(R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙-1-醇(400 mg, 1.463 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (70.2 mg, 1.756 mmol)。將混合物攪拌10 min，然後添加MeI (0.092 mL, 1.463 mmol)。1小時後，添加額外DMF (1 mL)。在下2小時期間，將另1份NaH及MeI (1當量)分兩份添加。然後用水淬滅反應，用EtOAc稀釋並用10% LiCl洗滌以去除DMF。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400 mg，產率86%)。LCMS 287.70 $(M+H)^+$。



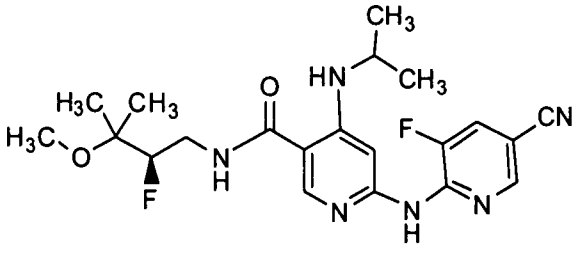
步驟2：在氮氣氣氛下，用10% Pd-C (74.1 mg, 0.070 mmol)小心地裝填帕爾瓶(Parr bottle)，並用甲醇(10 mL)小心地潤濕觸媒。用(R)-N,N-二苄基-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(400 mg, 1.392 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液裝填容器並使混合物脫氣並用H_2回填並經4 h加壓至50 psi。用氮氣使混合物脫氣，並在氮氣下藉助玻璃纖維濾紙過濾反應混合物，務必不使濾餅乾透。用甲醇(總沖洗體積爲25 mL)充分沖洗濾餅，並在真空中濃縮合併之濾液及沖洗物，獲得呈無色油狀物形式之(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125 mg，產率75%)。



步驟3：向6-氯-4-(異丙基胺基)菸鹼酸(250 mg, 1.167 mmol)、BOP (516 mg, 1.167 mmol)及TEA (0.325 mL, 2.334 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加(R)-2-氟-3-甲氧基丙-1-胺(125 mg, 1.167 mmol)。將反應攪拌18 h。用EtOAc稀釋混合物並用10% LiCl洗滌2次以去除DMF，隨後用飽和碳酸鈉洗滌1次，且最後用10% LiCl洗滌1次。經硫酸鈉乾燥有機層並濃縮，得到(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(300 mg，產率72%)。

步驟4：在5 mL微波小瓶中，在室溫下將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(35 mg, 0.115 mmol)、6-胺基-5-氟菸鹼甲腈(15.80 mg, 0.115 mmol)及K_2CO_3 (31.8 mg, 0.230 mmol)之混合物混合於6:1第三丁醇/DMA (2 mL)中並藉由鼓吹氮氣脫氣5分鐘。用BrettPhos預觸媒(4.60 mg, 5.76 μmol)處理混合物，再脫氣5分鐘，並將小瓶密封。在145℃下經由微波將反應加熱15分鐘並攪拌。將反應冷卻，過濾，並在高真空下濃縮濾液，然後將殘餘物溶解於DMF中以用於純化。經由製備型HPLC來分離產物，得到(R)-6-((5-氰基-3-氟吡啶-2-基)胺基)-N-(2-氟-3-甲氧基丙基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(11.8 mg，產率25%)。

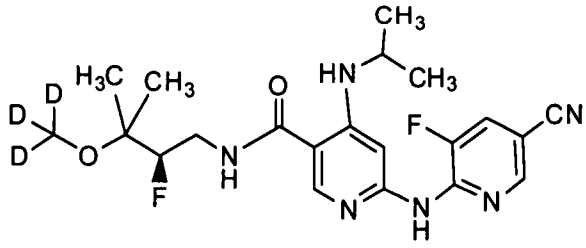
實例36



(36)

實例36係以與實例35類似之方式自(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇開始製備。LCMS 433.3 $(M+H)^+$：室溫HPLC 1.73 min，條件G。

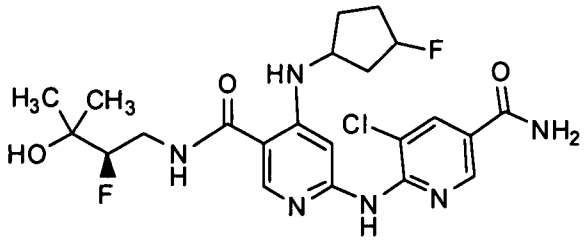
實例37



(37)

實例37係以與實例36類似之方式自(R)-4-(二苄基胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇及CD_3I開始製備。LCMS 436.4 $(M+H)^+$：室溫HPLC 1.85 min，條件G。

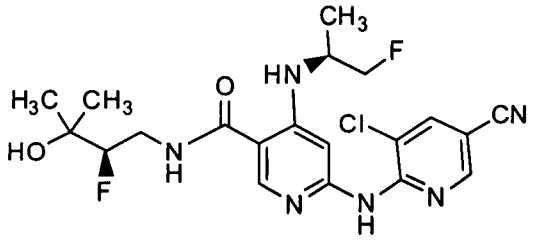
實例38



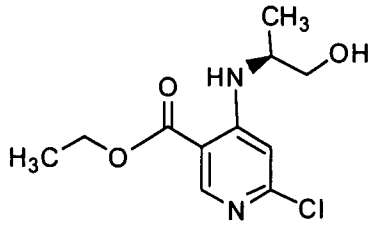
(38)

向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((3-氟環戊基)胺基)菸鹼醯胺(200 mg, 0.553 mmol)及6-胺基-5-氯菸鹼甲腈(85 mg, 0.553 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (540 mg, 1.658 mmol)及Xantphos (128 mg, 0.221 mmol)及0.5 mL水。然後用氮氣吹掃反應20 min，然後添加$Pd_2(dba)_3$ (202 mg, 0.221 mmol)並再次吹掃15 min。在110℃下將反應混合物加熱過夜。將反應混合物冷卻，藉助矽藻土過濾並用EtOAc (50 mL)稀釋。用水(10 mL)及鹽水溶液(10 mL)洗滌有機層。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮，得到粗製化合物，在矽膠上用10%存於DCM中之甲醇洗脫將其純化，得到含有非鏡像異構物及2種腈水解非鏡像異構物之腈混合物，經由製備型SFC層析將該混合物純化。分離得到呈白色固體形式之期望非鏡像異構物(4 mg，產率1.5%)。LCMS 497.2 $(M+H)^+$；室溫HPLC 6.15 min，條件A，12 min梯度。

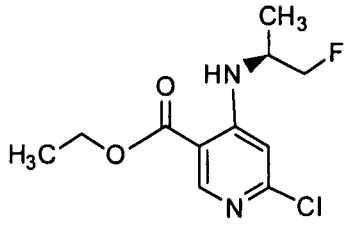
實例39



(39)

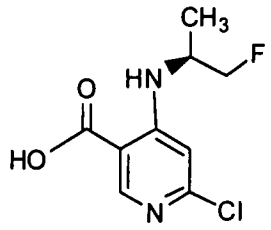


步驟1：向4,6-二氯菸鹼酸乙基酯(1.0 g, 4.54 mmol)於DMA (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (2.381 mL, 13.63 mmol)及(S)-2-胺基丙-1-醇(0.424 mL, 5.45 mmol)。在100℃下將反應混合物攪拌3 h，冷卻至室溫並在真空中去除溶劑。向殘餘物中添加水並用乙酸乙酯萃取。經無水Na_2SO_4乾燥有機溶液，過濾，並濃縮。經由管柱層析來純化產物，得到(S)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙基酯(1.1 g，產率93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.22 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.85 - 6.88 (m, 1 H) 4.97 - 4.97 (m, 1 H) 4.99 (t, J = 5.27 Hz, 1 H) 4.30 (q, J = 7.03 Hz, 1 H) 4.26 - 4.33 (m, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 1 H) 3.39 - 3.52 (m, 2 H) 1.29 - 1.34 (m, 3 H) 1.16 (m, 3 H)；LCMS 259.3 $(M+H)^+$。

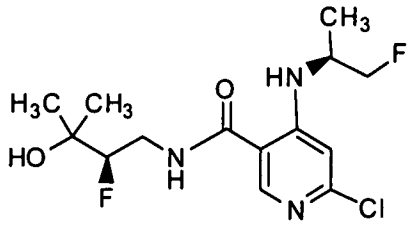


步驟2：在-78℃下向(S)-6-氯-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙基酯(2 g, 7.73 mmol)於THF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加DAST (2.55 mL, 19.33 mmol)。然後使反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應並用EtOAc萃取。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮，得到粗製物質，經由管柱層析將其純化，得

到產物(1.2 g，產率60%)。LCMS 261.0 $(M+H)^+$。



步驟3：向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸乙基酯(1.3 g, 4.99 mmol)於乙醇(10 mL) 中之溶液中添加LiOH (0.615 g, 14.96 mmol)及水(3 mL, 4.99 mmol)並在室溫下將反應攪拌1 h。TLC顯示不存在SM。濃縮混合物並使用1.5N HCl酸化至3至4之pH。過濾所得固體，得到呈灰白色固體形式之(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(1.0 g，產率41%)。LCMS 233.2 $(M+H)^+$。

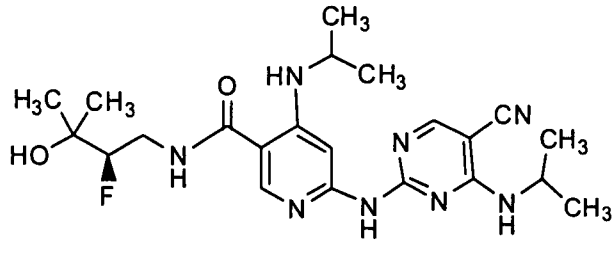


步驟4：向(S)-6-氯-4-((1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼酸(0.650 g, 2.79 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.952 mL, 11.18 mmol)、(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(0.406 g, 3.35 mmol)及HATU (1.062 g, 2.79 mmol)並在室溫下將反應物質攪拌1 h。用水(50 mL)稀釋反應並用乙酸乙酯萃取。用10%碳酸氫鈉洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析來純化粗製物質，得到呈淺黃色油狀物形式之6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(0.4 g，產率42%)。LCMS 336.2 $(M+H)^+$。

步驟5：向6-氯-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(0.1 g, 0.298 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加6-胺基-5-氯菸鹼甲腈(0.055 g, 0.357 mmol)、碳酸銫(0.291 g, 0.893 mmol)、水(0.5 mL, 0.298 mmol)及Xantphos (0.017 g, 0.030 mmol)。使混合物脫氣，然後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.014 g, 0.015 mmol)，此後使反應

進一步脫氣並加熱至110℃，保持18 h。將反應冷卻並藉助矽藻土過濾。用乙酸乙酯洗滌矽藻土床並濃縮合併之濾液。然後向反應物質中添加最少量之DCM以使其溶解，隨後添加石油醚。使所得固體沉降並傾析掉石油醚層。將此過程重複2至3次，得到粗製固體，藉由製備型HPLC將其進一步純化，提供淺褐色油狀物，藉由製備型HPLC將其進一步純化，得到呈灰白色固體形式之6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-N-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((S)-1-氟丙-2-基)胺基)菸鹼醯胺(4 mg，產率3%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.98 (m, 1H), 4.96 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.66 (m, 1H), 4.41 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.41 (m, 1H), 3.79 - 3.99 (m, 1H), 3.40 - 3.62 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.35 - 1.57 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.51 Hz, 6H)；LCMS 453.2 $(M+H)^+$。

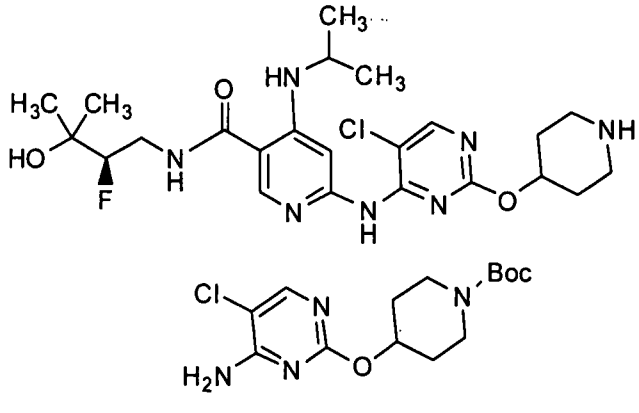
實例40



(40)

根據針對實例27所闡述之方法來製備實例40。LCMS 459.3 $(M+H)^+$；室溫HPLC 7.18 min，條件A。

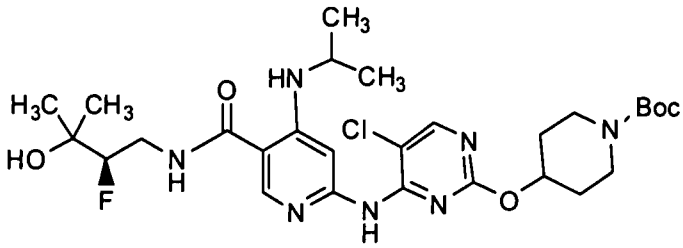
實例41



(41)

步驟1：向4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.614 g, 3.05

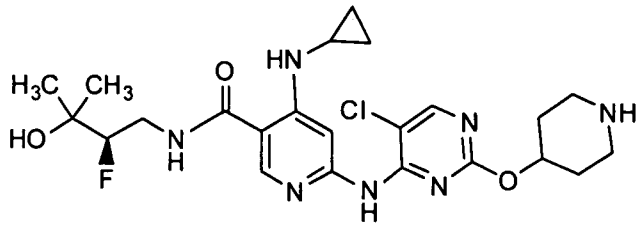
mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加KOtBu (0.342 g, 3.05 mmol)並攪拌30 min，然後添加2,5-二氯嘧啶-4-胺(0.5 g, 3.05 mmol)。在回流下將反應混合物加熱過夜。將反應冷卻，用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮，獲得橙色固體。藉由管柱層析來純化粗製產物，獲得呈白色固體形式之4-((4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)氧基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.72 g，產率72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (br. s., 1H), 5.04 - 5.11 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 3.50, 9.82, 13.45 Hz, 1H), 1.70 - 2.01 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)；LCMS 329.2 $(M+H)^+$。



步驟2：向(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(0.110 g, 0.346 mmol)及4-((4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)氧基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.114 g, 0.346 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (0.110 g, 1.038 mmol)及水(1 mL)。用N_2吹掃反應，然後添加Xantphos (0.050 g, 0.087 mmol)，隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (0.079 g, 0.087 mmol)並再次用N_2吹掃5 min。在110℃下將反應混合物加熱過夜。將反應混合物冷卻，用DCM稀釋，藉助矽藻土過濾，並濃縮，獲得褐色液體作爲粗製產物，藉由管柱層析將其純化，獲得黃色固體(28 mg，產率13%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 4.33 - 4.51 (m, 1H), 3.76 - 3.95 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 9.54 Hz, 2H), 3.40 - 3.56 (m, 4H), 1.92 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.02 Hz, 6H), 1.30 (d, *J* = 2.01 Hz, 6H)；LCMS 611.2 $(M+2H)^+$。

步驟3：將存於DCM (5 mL)中之(R)-4-((5-氯-4-((5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)-4-(異丙基胺基)吡啶-2-基)胺基)嘧啶-2-基)氧基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.02 g, 0.033 mmol)冷卻至0℃並添加TFA (0.5 μl, 6.49 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。蒸發溶劑並藉由製備型TLC板(MeOH/$CHCl_3$ 9%)來純化粗製產物，得到產物。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 - 5.34 (m, 1H), 4.33 - 4.50 (m, 1H), 3.74 - 3.94 (m, 2H), 3.47 (ddd, *J* = 9.04, 14.56, 16.56 Hz, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 4.89, 13.30 Hz, 2H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 6.53 Hz, 6H), 1.30 (d, *J* = 1.51 Hz, 6H)；LCMS 510.0 $(M+H)^+$。

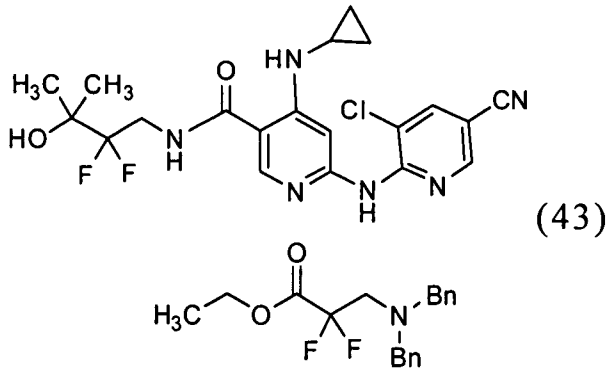
實例42



(42)

根據針對實例41所闡述之方法來製備實例42。LCMS 508.2 $(M+H)^+$；室溫HPLC 8.11 min，條件K。

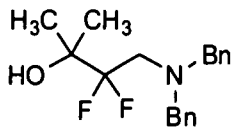
實例43



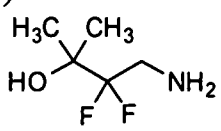
(43)

步驟1：向Zn粉(4.98 g, 76 mmol)於THF (100 mL)中之經攪拌懸浮液中添加TMS-Cl (9.73 mL, 76 mmol)，隨後添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(3.40 g, 16.75 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，然後緩慢地添加N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(5 g, 15.22

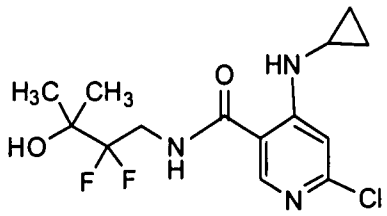
mmol)於THF (50 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌2小時。藉由添加10%碳酸氫鈉溶液緩慢地淬滅反應並用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析來純化粗製物質，得到呈淺黃色油狀物形式之3-(二苄基胺基)-2,2-二氟丙酸乙基酯(5 g，產率95%)。LCMS 334.2 (M+H)。



步驟2：在0℃下向3-(二苄基胺基)-2,2-二氟丙酸乙基酯(8 g, 24.00 mmol)於THF (80 mL) 中之溶液中逐滴添加甲基MgBr (24 mL, 72.0 mmol)。在完成添加後，在室溫下將反應攪拌1 h。將反應冷卻至0℃並藉由添加氯化銨溶液來淬滅。用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取水層。用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮。經由管柱層析來純化粗製物質，得到呈淺黃色油狀物形式之4-(二苄基胺基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5 g，產率64%)。LCMS 320.2 $(M+H)^+$。



步驟3：向4-(二苄基胺基)-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(5 g, 15.65 mmol)於MeOH中之溶液中添加Pd/C (2.5 g, 23.49 mmol)及氫氧化鈀(2.5 g, 15.65 mmol)並在室溫下將反應物質氫化4 h。藉助矽藻土過濾反應並濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀物形式之4-胺基-3,3-二氟-2-甲基丁-2-醇(2 g，產率91%)。^{1}H NMR ($MeOD_4$, 400 MHz) δ 3.14 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H)。

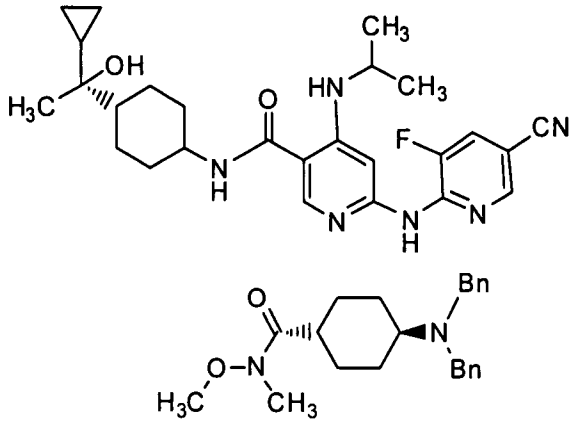


步驟4：向6-氯-4-(環丙基胺基)菸鹼酸(1 g, 4.70 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.46 mL, 14.11 mmol)、4-胺基-3,3-二氟-

2-甲基丁-2-醇(0.79 g, 5.64 mmol)及HATU (1.79 g, 4.70 mmol)並在室溫下將反應攪拌2 h。用水稀釋反應物質並用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。用10%碳酸氫鈉及水洗滌合併之有機物，然後經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到6-氯-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(1.30g，產率60%)。

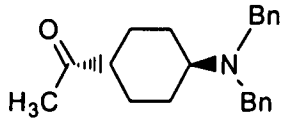
步驟5：向6-氯-4-(環丙基胺基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(0.2 g, 0.599 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加6-胺基-5-氯菸鹼甲腈(0.110 g, 0.719 mmol)、Cs_2CO_3 (0.586 g, 1.798 mmol)及Xantphos (0.277 g, 0.479 mmol)並使反應脫氣。添加Pd_2dba_3 (0.219 g, 0.240 mmol)並再次使混合物脫氣，然後在110℃下在密封管中加熱過夜。將反應冷卻並藉助矽藻土過濾並經由製備型HPLC來純化，得到6-((3-氯-5-氰基吡啶-2-基)胺基)-4-(環丙基胺基)-N-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(61 mg，產率18%)。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.01 (t, J = 16 Hz, 1H), 2.67 - 2.73 (s, 1H), 1.35 (m, 6H), 1.01 - 1.06 (m, 2H), 0.75 - 0.77(m, 2H)；LCMS 451.1 $(M+H)^+$。

實例44

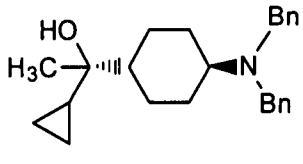


步驟1：向4-(二苄基胺基)環己烷甲酸(1.5 g, 4.64 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌懸浮液中添加HATU (3.53 g, 9.28 mmol)及DIPEA (4.05 mL, 23.19 mmol)。將反應攪拌5 min，然後添加N,O-二甲基羥基

胺鹽酸鹽(2.26 g, 23.2 mmol)。將反應攪拌3 h，添加水並萃取至EtOAc中。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析來純化產物，得到4-(二苄基胺基)-N-甲氧基-N-甲基環己烷甲醯胺(0.9 g，產率54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 - 7.40 (m, 8H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (br. s., 1H), 2.41 (t, *J* = 11.80 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 10.04 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 11.04 Hz, 2H), 1.40 - 1.54 (m, 2H), 1.14 - 1.27 (m, 2H)；LCMS 367.0 $(M+H)^+$。



步驟2：在0℃下向4-(二苄基胺基)-N-甲氧基-N-甲基環己烷甲醯胺(800 mg, 2.183 mmol)於無水THF (16 mL)中之經攪拌溶液中添加甲基MgBr (1.091 mL, 3.27 mmol)。然後使反應升溫至室溫並攪拌2 h。在冰浴中冷卻反應並用飽和NH_4Cl淬滅。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析來純化產物，得到1-(4-(二苄基胺基)環己基)乙酮。LCMS 322.4 $(M+H)^+$。



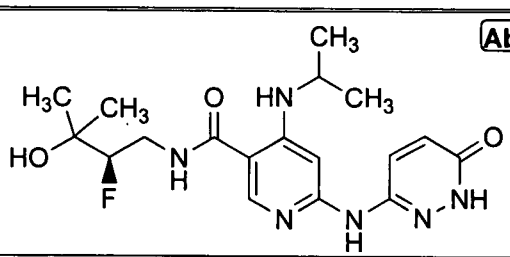
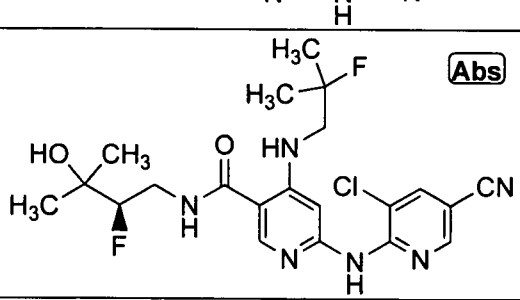
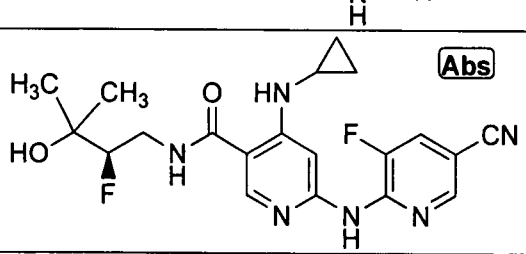
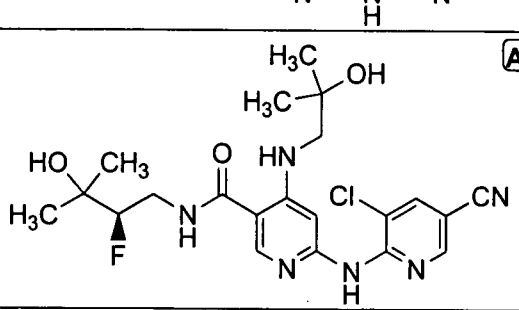
步驟3：在0℃下向1-(4-(二苄基胺基)環己基)乙酮(1.2 g, 3.73 mmol)於無水THF (24 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加環丙基溴化鎂(14.93 mL, 7.47 mmol)。然後使反應升溫至室溫並攪拌3 h。在冰浴中冷卻反應並用飽和NH_4Cl淬滅。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾並濃縮。經由管柱層析來純化產物，得到呈非鏡像異構物之混合物形式之1-環丙基-1-(4-(二苄基胺基)環己基)乙醇。LCMS 364.3 $(M+H)^+$。

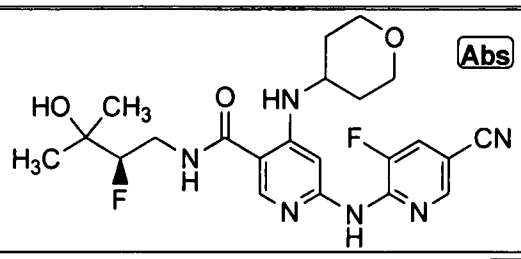
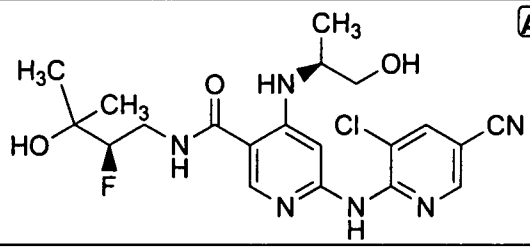
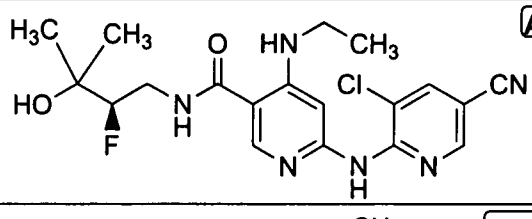
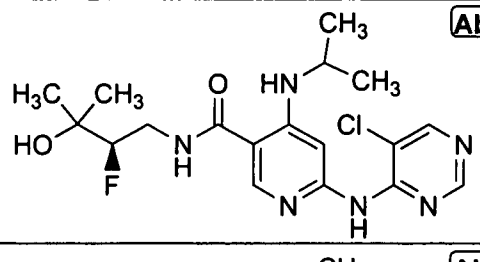
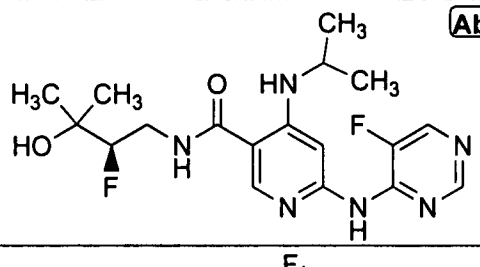
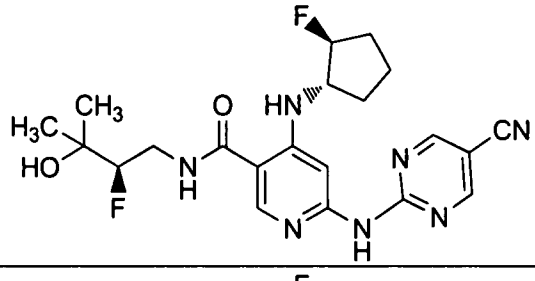
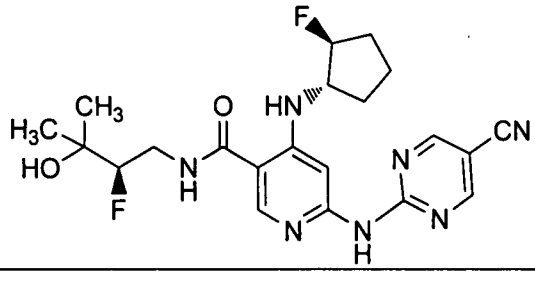
步驟4：在室溫及氬氣氣氛下向1-環丙基-1-((1s,4s)-4-(二苄基胺基)環己基)乙醇(1.2 g, 3.30 mmol)於MeOH (24 mL)中之溶液中添加

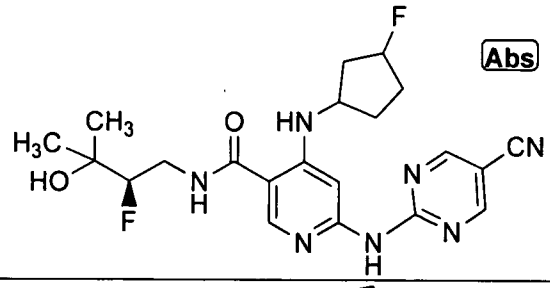
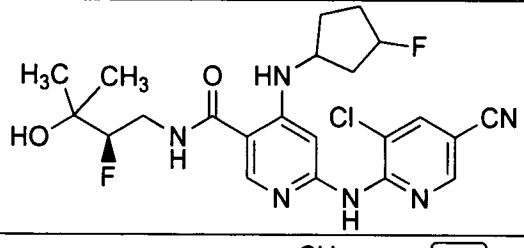
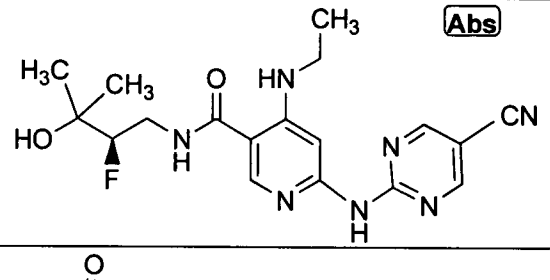
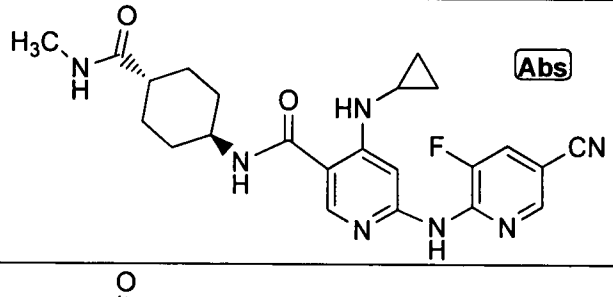
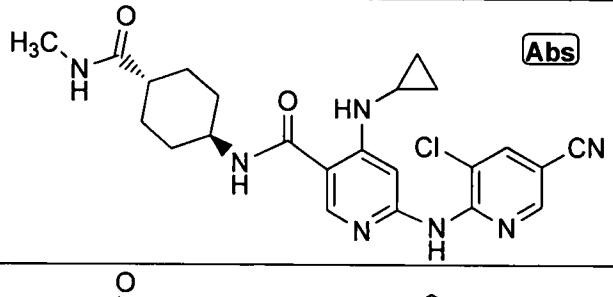
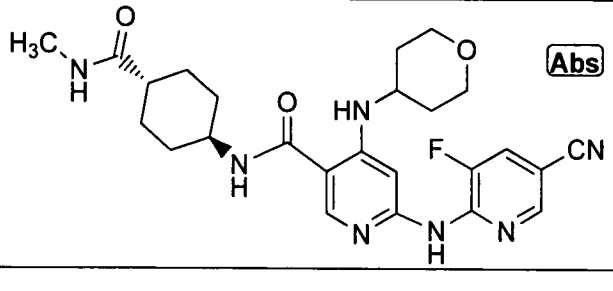
Pd/C (0.527 g, 0.495 mmol)並攪拌16 h。藉助矽藻土過濾反應混合物並濃縮濾液，得到呈非鏡像異構物之混合物形式之1-((1s,4s)-4-胺基環己基)-1-環丙基乙醇(產率95%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.00 - 1.22 (m, 4H), 0.91 - 0.99 (m, 6H), 0.71 - 0.83 (m, 1H), 0.33 (t, J = 6.04 Hz, 1H), 0.13 - 0.26 (m, 3H)。

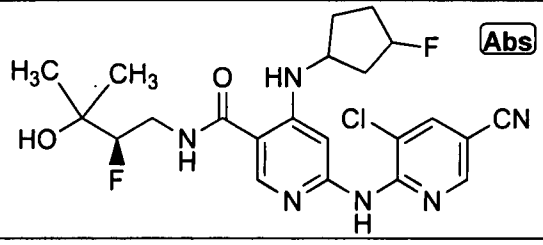
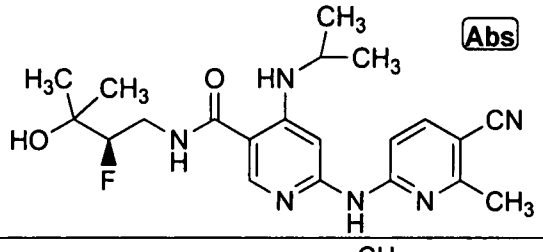
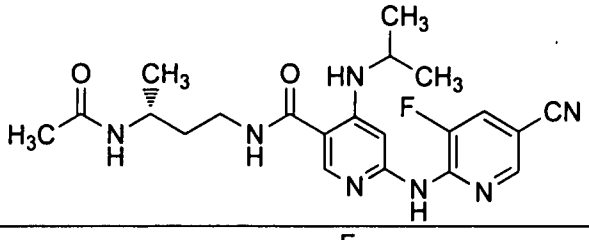
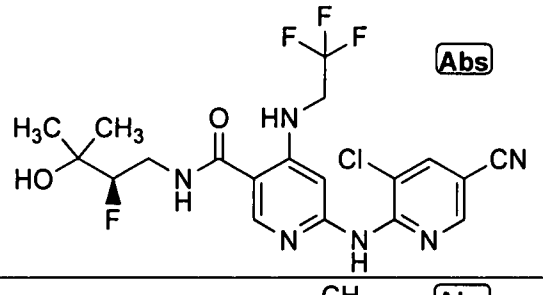
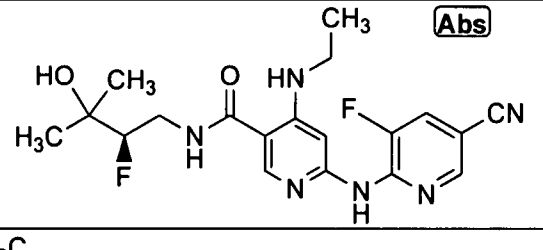
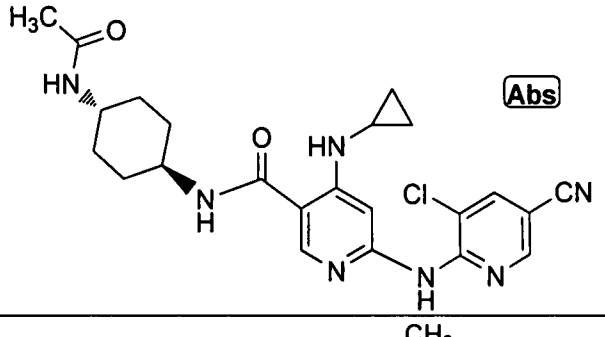
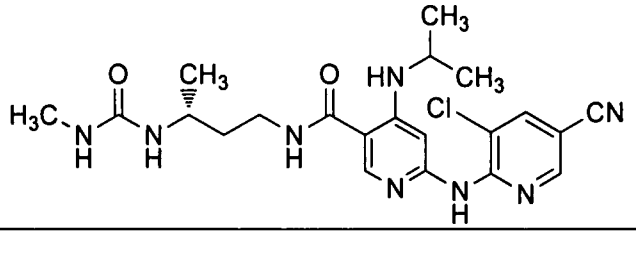
下表中之實例係以與先前所述實例類似之方式製備，視需要在合成順序中取代替代胺。

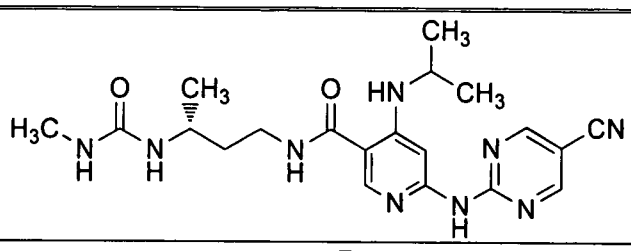
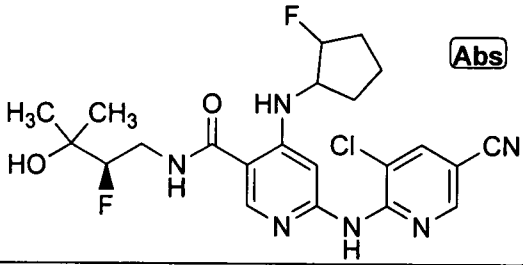
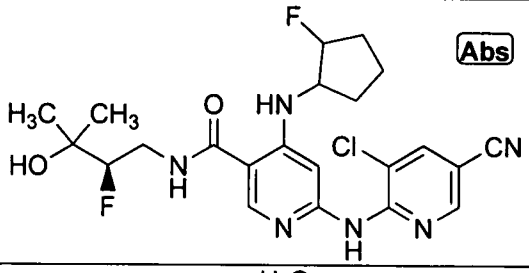
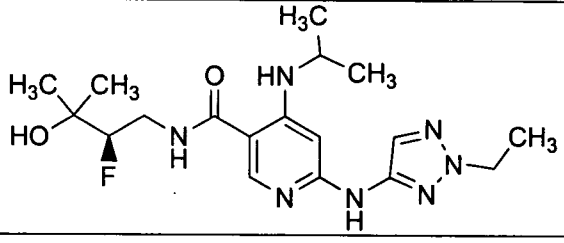
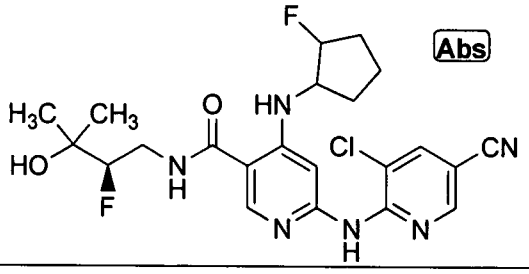
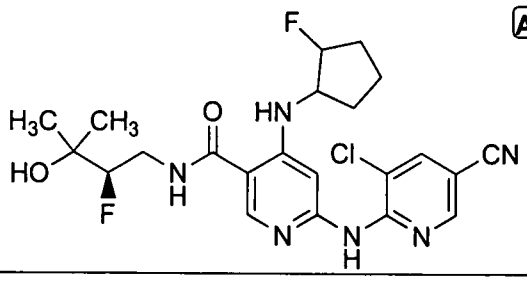
表4

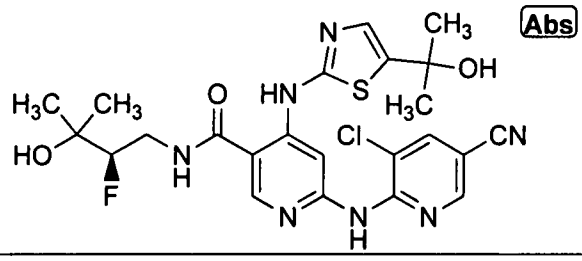
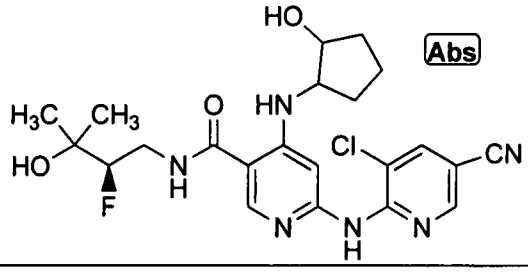
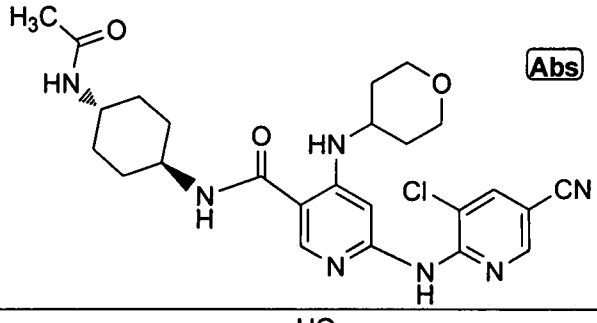
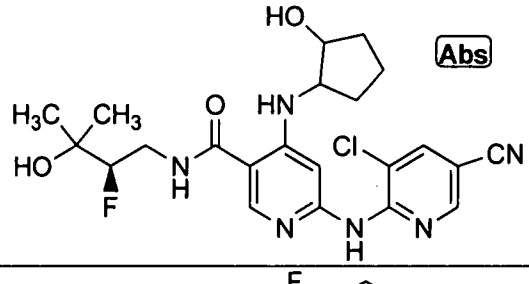
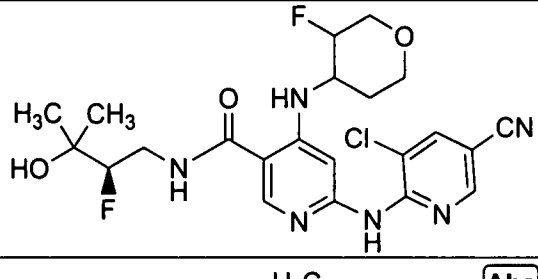
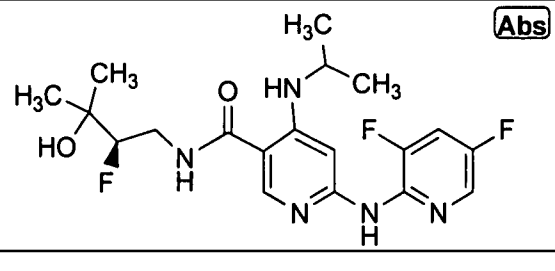
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
45		8.13	K	393.2
46		6.369	E	467.2
47		5.47	E	417.2
48		6.56	A	464.4

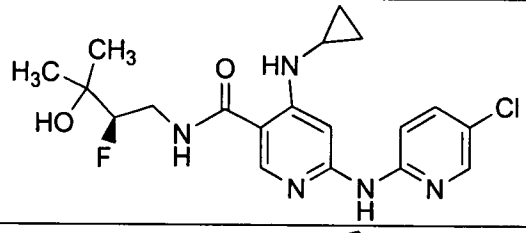
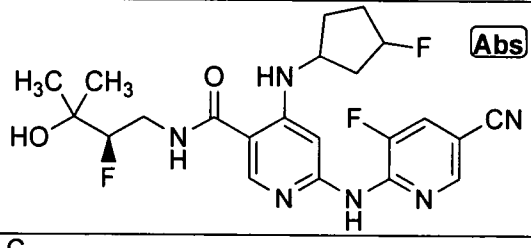
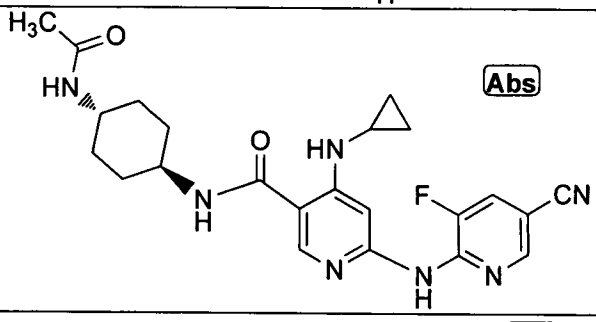
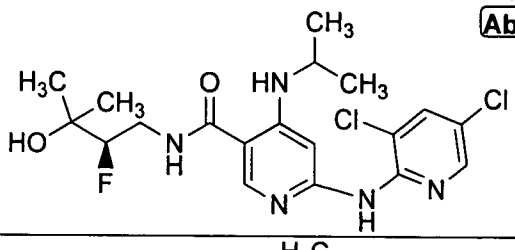
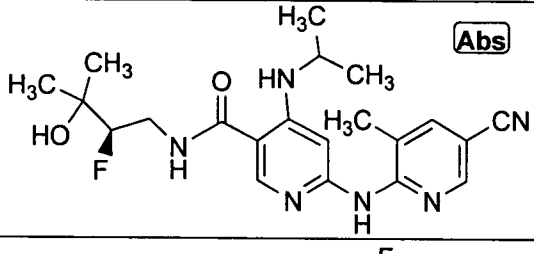
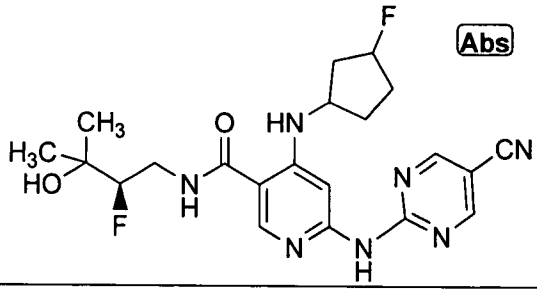
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
49		9.67	K	461.2
50		9.23	K	451.2
51		6.57	A	421.2
52		11.09	A	411.2
53		8.59	K	395.5
54		1.42	L	446.2
55		1.47	L	446.2

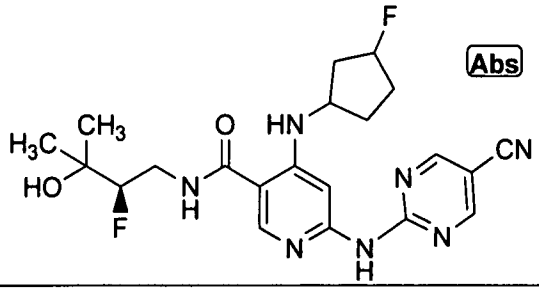
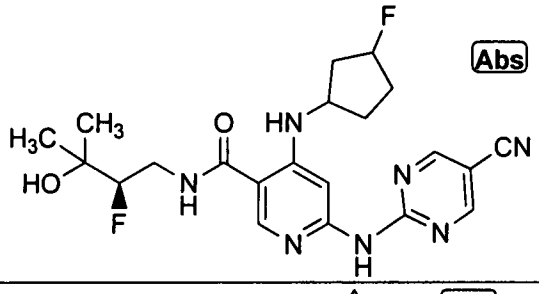
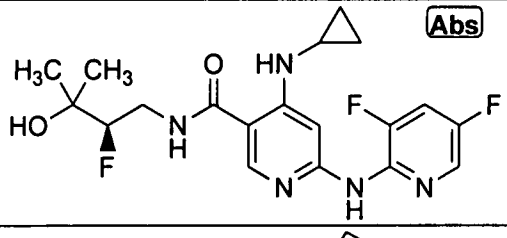
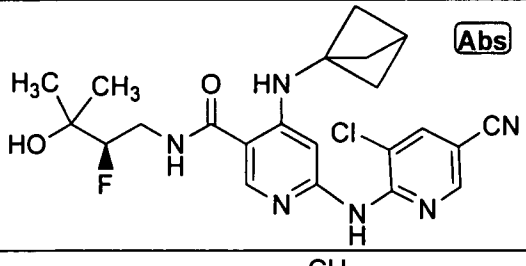
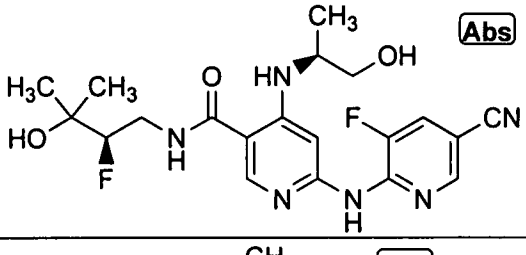
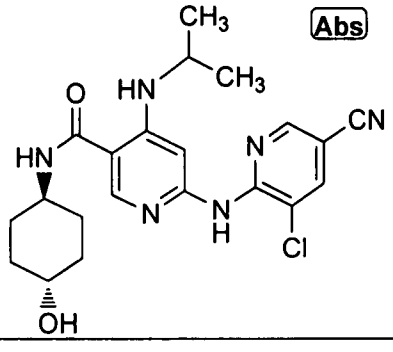
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
56		1.34	L	446.2
57		7.33	A	479.2
58		1.25	G	388.1
59		1.34	G	452.1
60		1.47	G	468.1
61		1.23	G	496.2

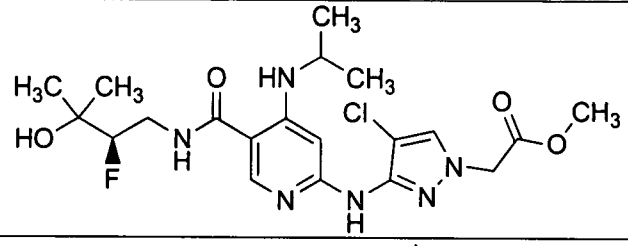
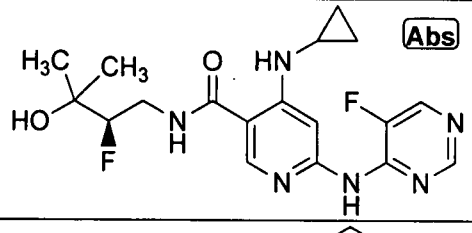
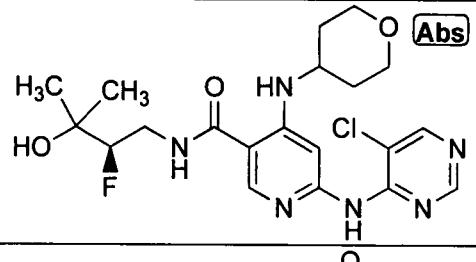
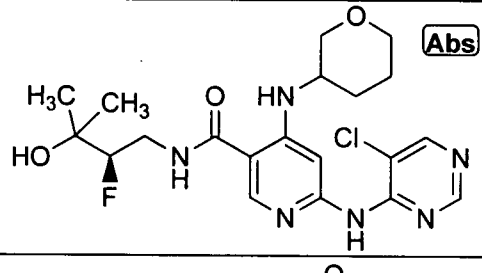
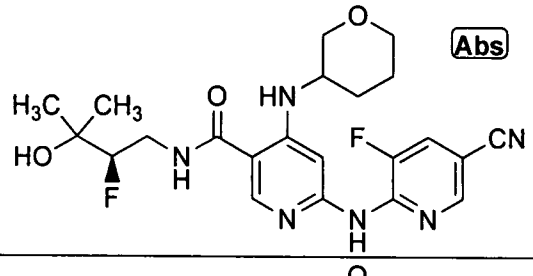
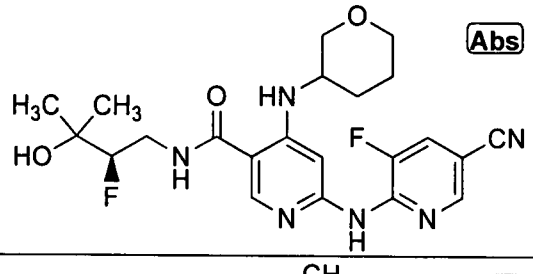
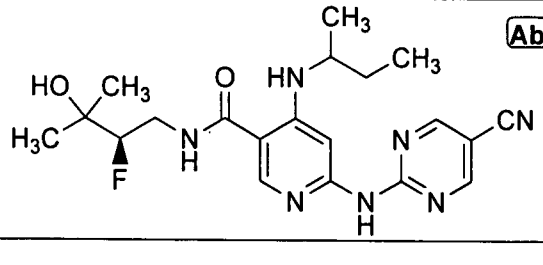
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
62		7.28	A	479.2
63		6.98	A	415.3
64		1.38	G	428.1
65		7.23	A	475.1
66		9.79	K	405.2
67		1.46	G	468.2
68		1.65	G	488.2

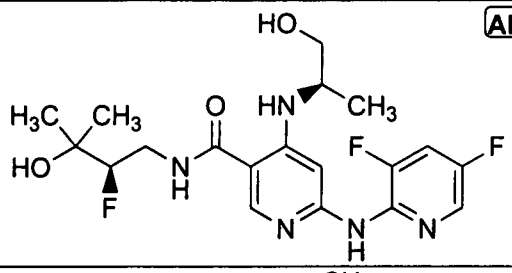
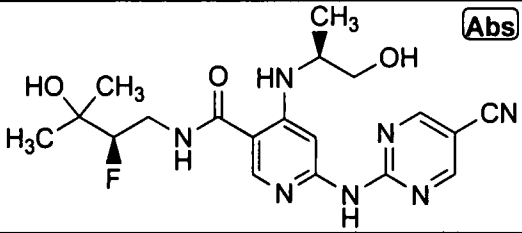
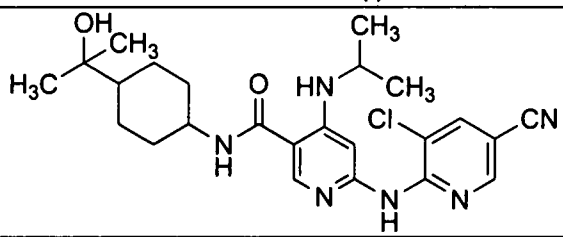
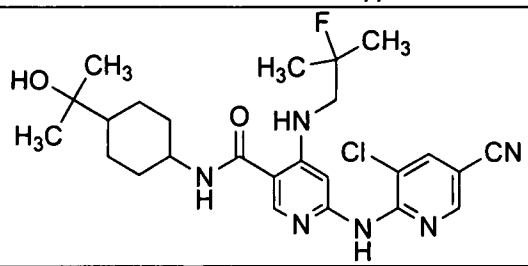
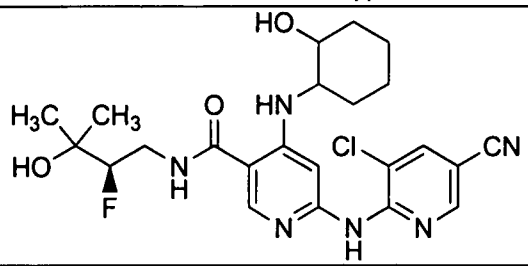
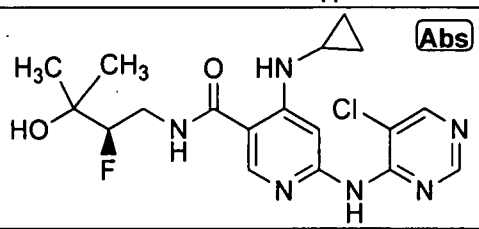
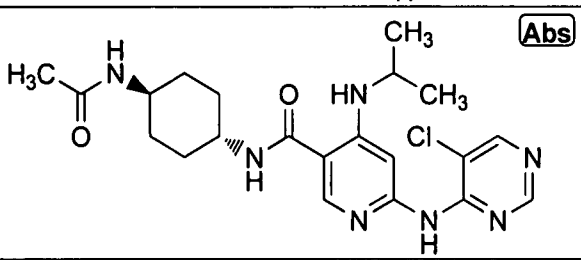
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
69		1.43	G	453.4
70		7.81	A	479.2
71		7.79	A	479.2
72		1.33	G	394.1
73		6.65	E	479.7
74		7.63	A	479.7

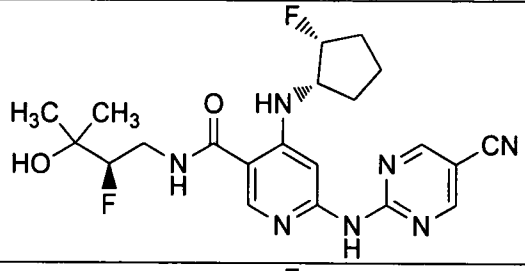
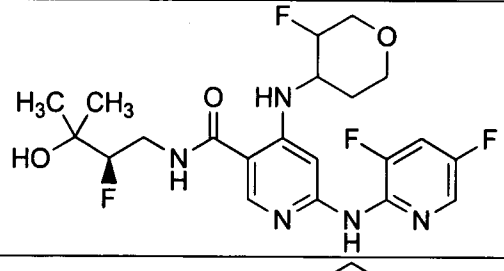
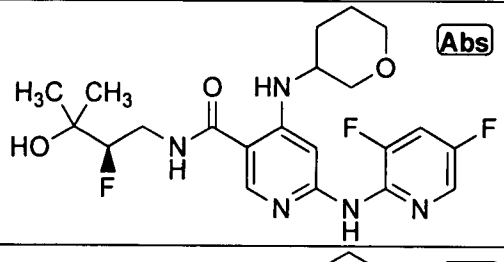
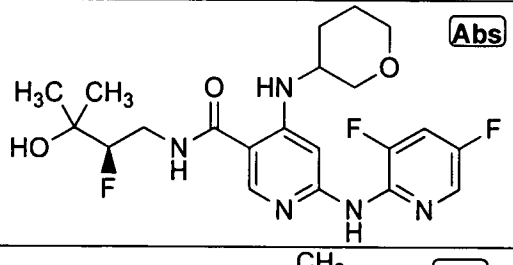
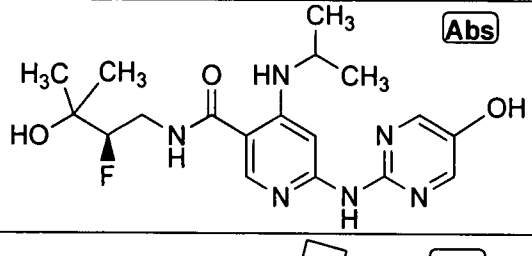
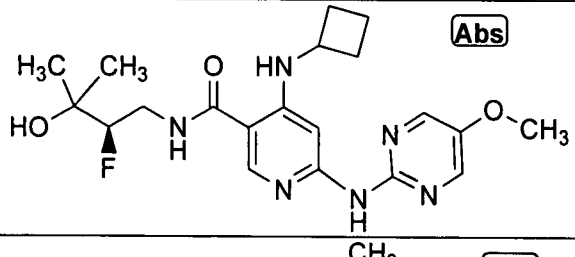
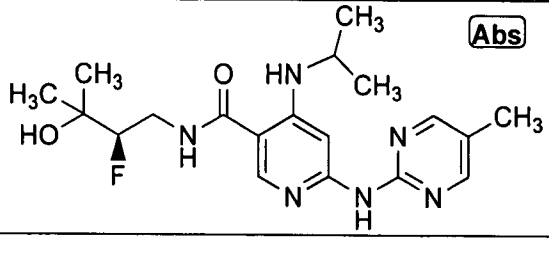
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
75		6.42	E	534.2
76		5.42	B	477.2
77		1.4	G	512.3
78		5.41	B	477.2
79		6.48	A	495.2
80		5.95	E	410.2 $(M-H)^+$

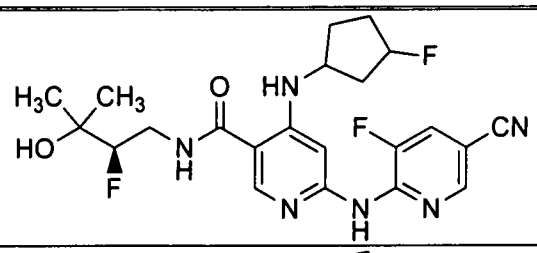
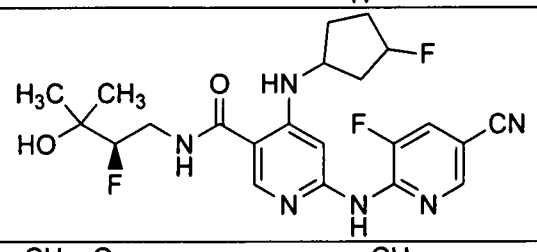
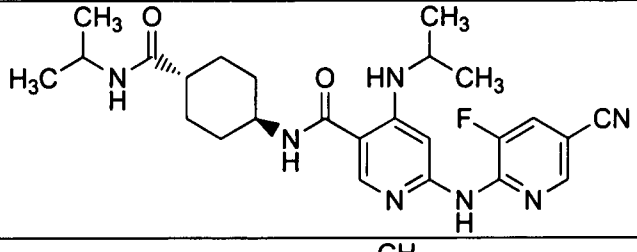
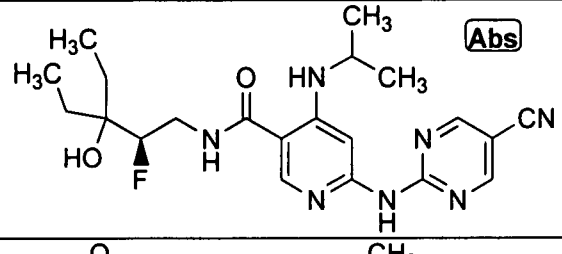
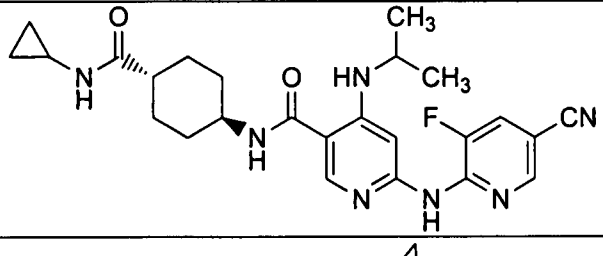
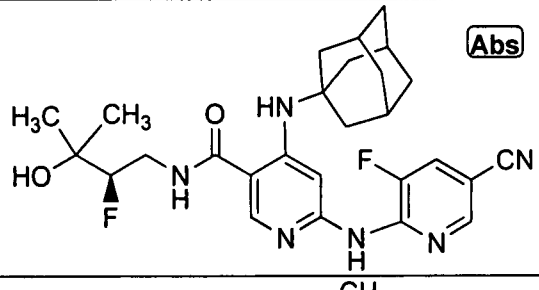
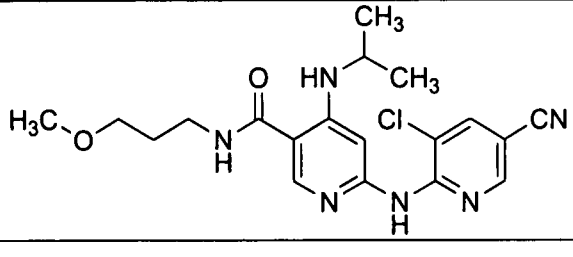
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
81		11.96	K	408.5
82		7.10	A	463.7
83		1.33	G	452.3
84		2.01	G	444.2
85		7.13	A	413.6 $(M-H)^+$
86		7.4	H	446.2

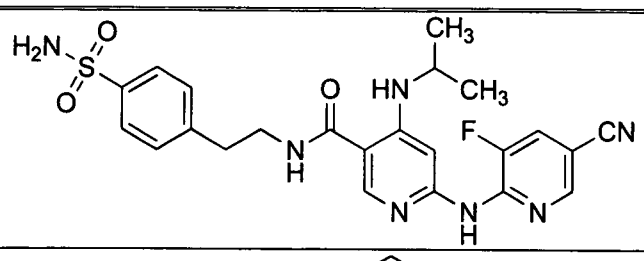
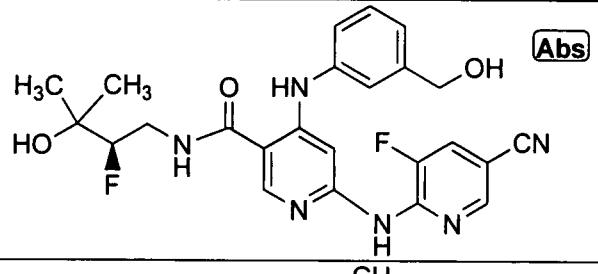
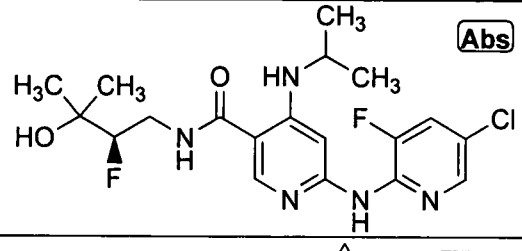
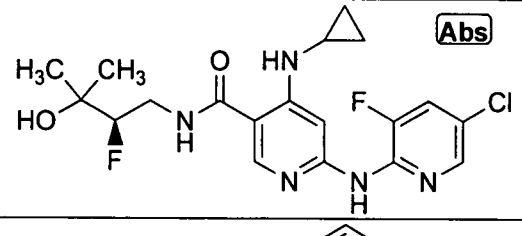
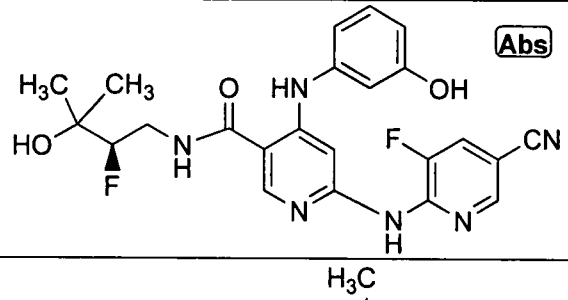
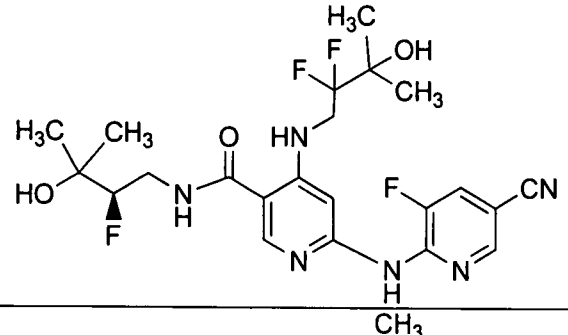
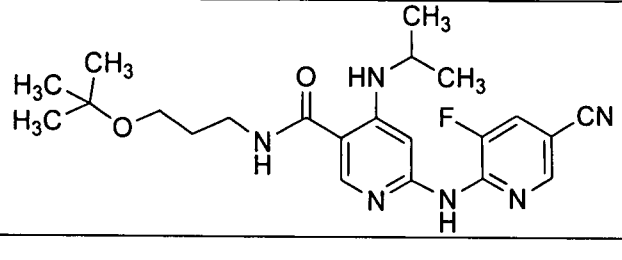
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
87		8.6	H	446.2
88		9.2	H	446.2
89		6.44	A	410.2
90		1.86	G	459.1
91		5.39	A	435.6
92		11.55	K	429.2

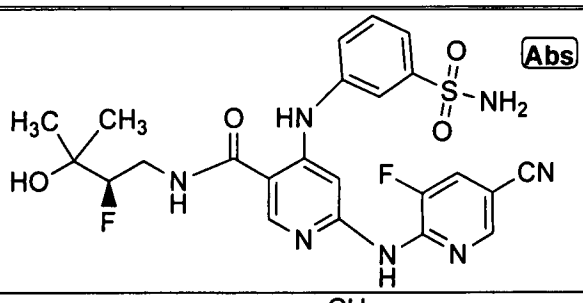
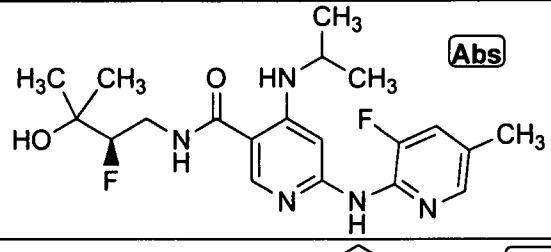
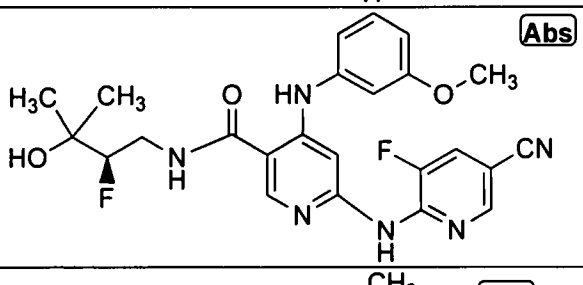
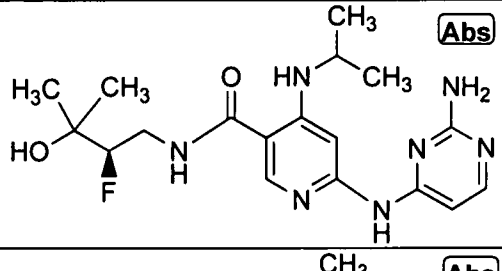
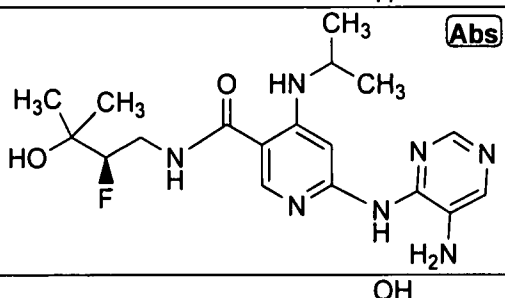
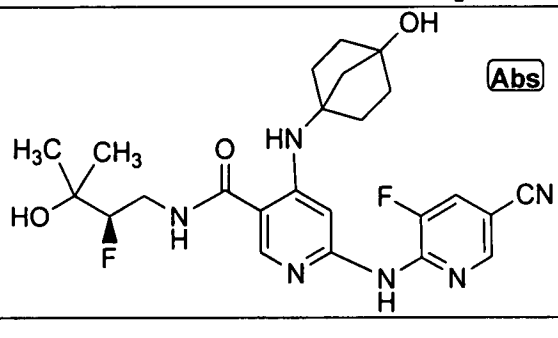
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
93		0.71	O, 2 min grad	471.2
94		9.37	A	393.1
95		9.51	K	451.2 $(M-H)^+$
96		9.98	K	453.4
97		10.87	K	461.5
98		10.83	K	461.5
99		6.57	A	414.2 $(M-H)^+$

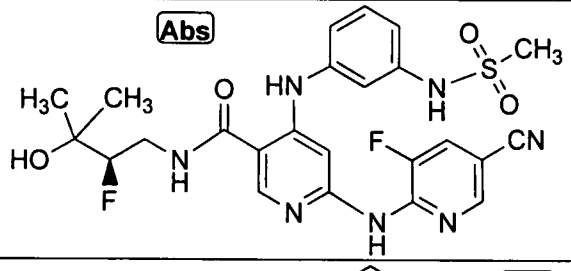
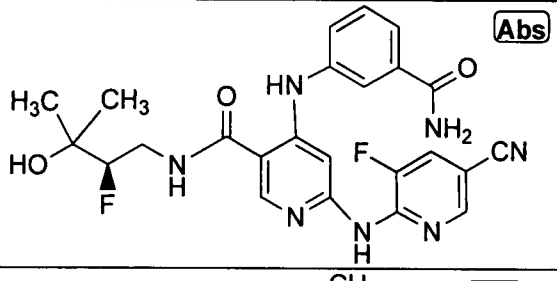
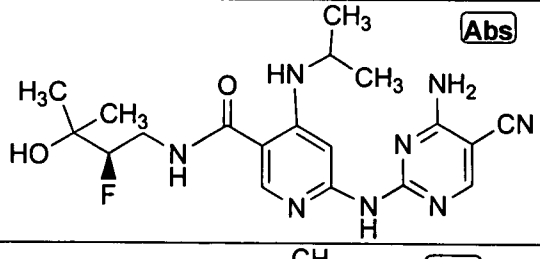
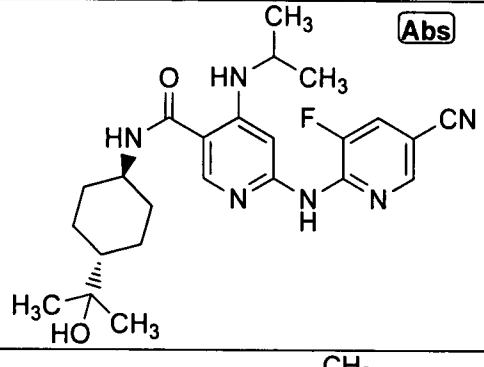
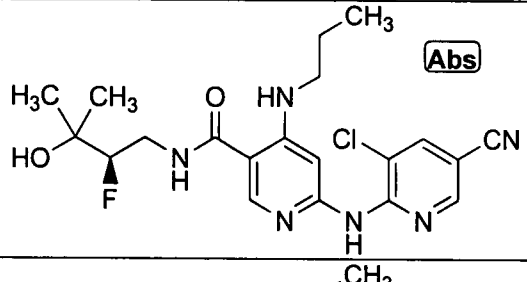
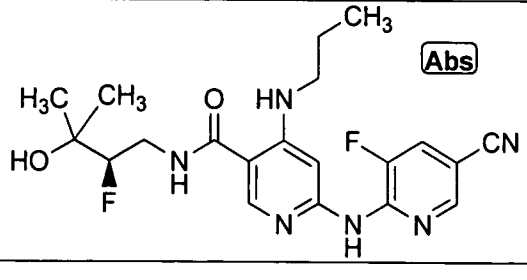
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
100		10.17	A, 18 MIN GRAD	428.6
101		9.76	A, 18 MIN GRAD	418.6
102		7.83	A	472 (M-H)
103		7.92	A	501.2 (M-H)
104		6.95	A	491.2
105		10.13	K	409.8
106		5.36	E	446.9

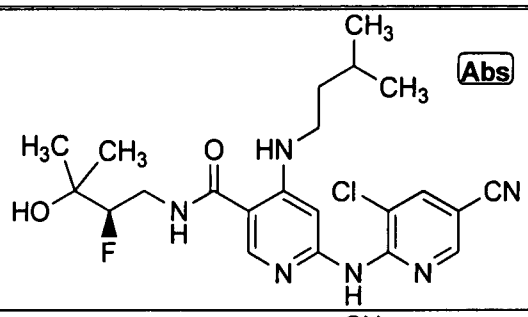
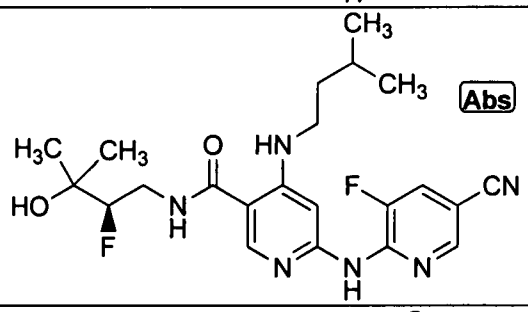
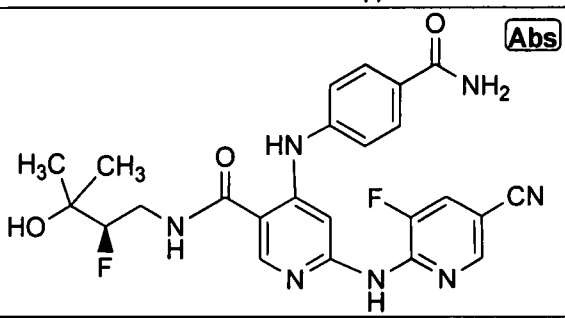
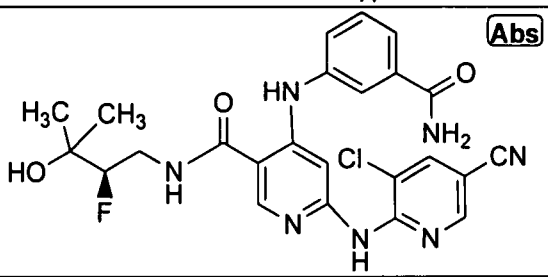
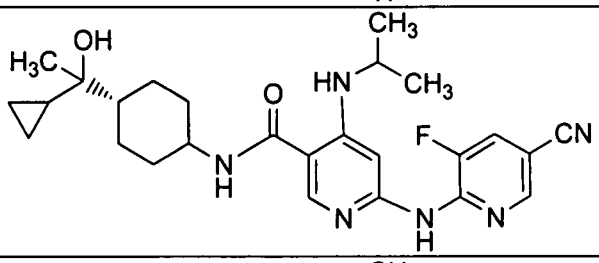
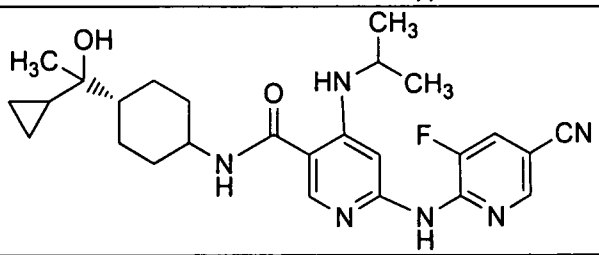
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
107		6.69	A	446.5
108		5.88	A	472.4
109		6.20	A	454.4
110		6.20	A	454.4
111		0.46	O, 2 MIN GRAD	393.2
112		1.41	G	418.9
113		1.50	G	391.2

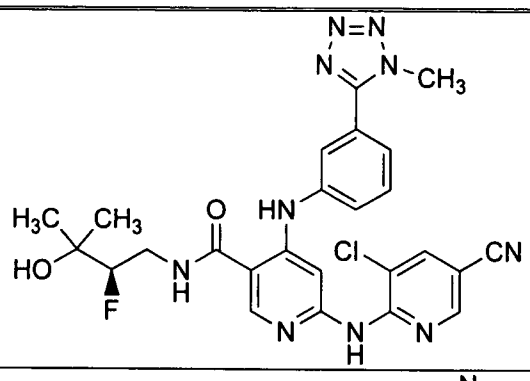
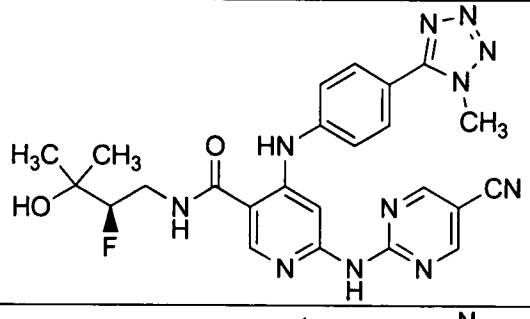
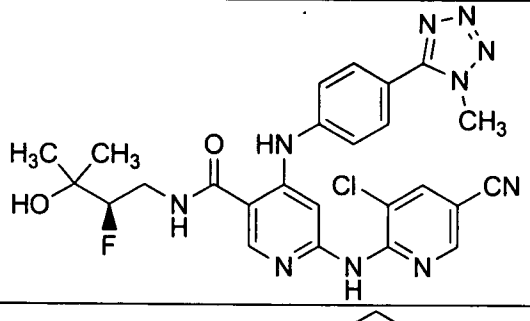
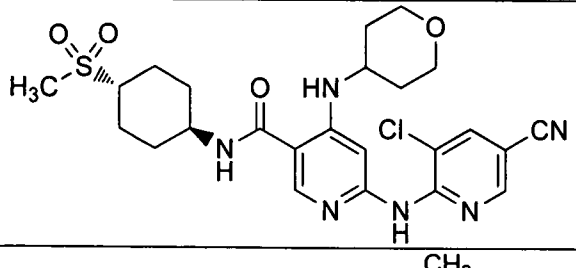
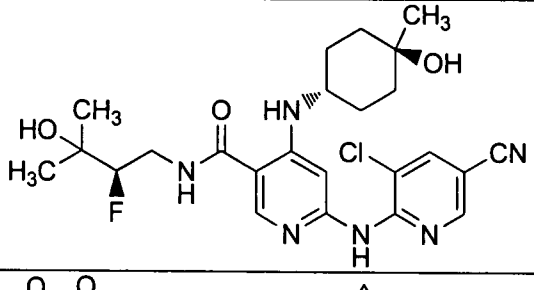
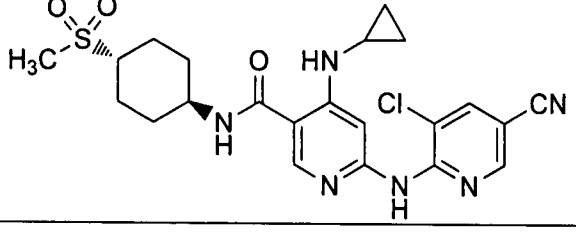
實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
114		6.84	A	463.5
115		6.86	A	461.4 $(M-H)^+$
116		1.77	G	482.2
117		6.54	E	430
118		1.49	G	480.3
119		2.05	G	511.3
120		1.36	G	423.2

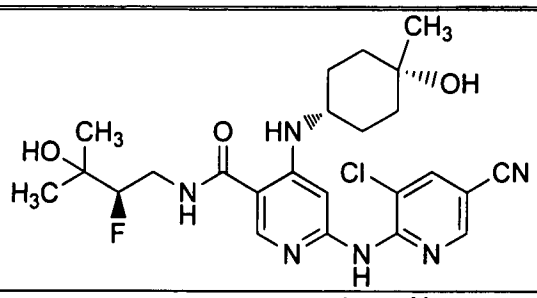
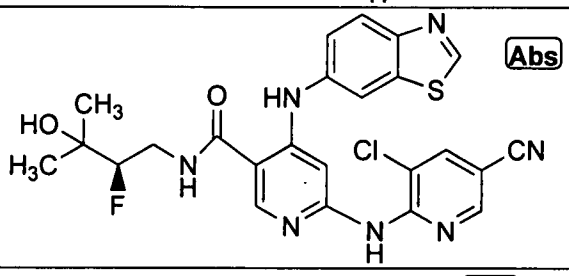
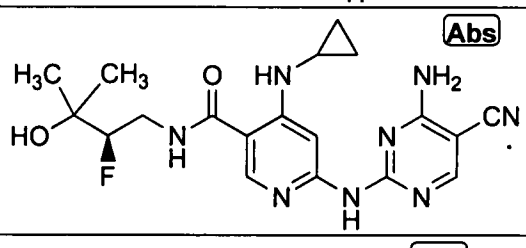
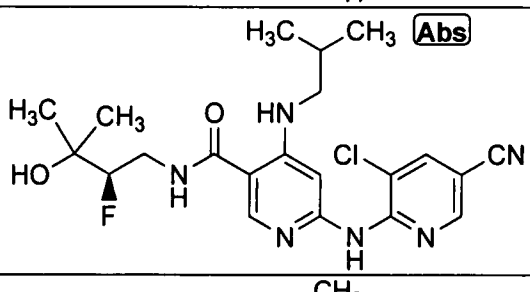
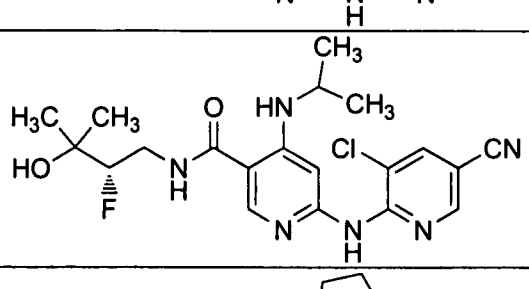
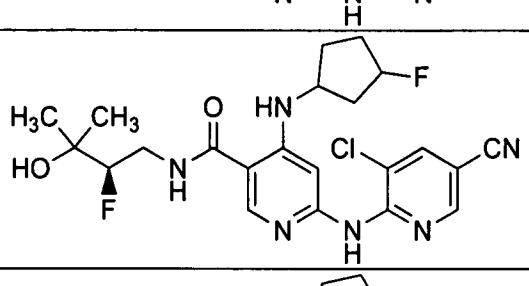
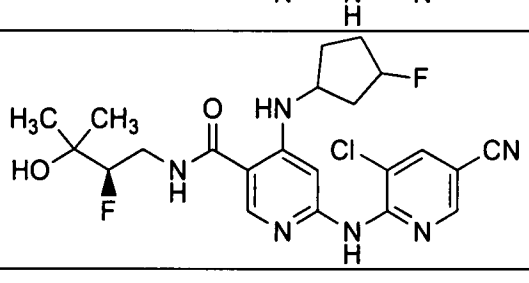
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
121		8.68	A	498.2
122		1.36	G	483.1
123		7.32	A	428
124		7.04	A	426
125		1.32	G	469.2
126		5.79	E	498.9
127		2.00	G	429.2

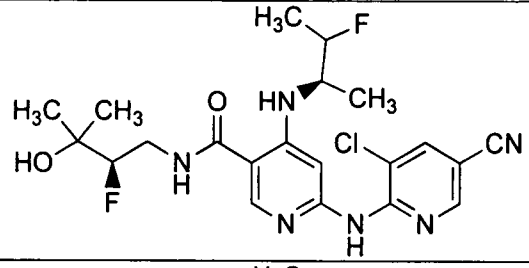
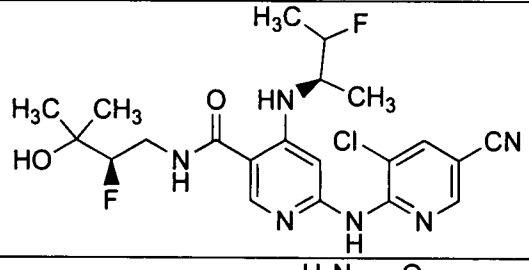
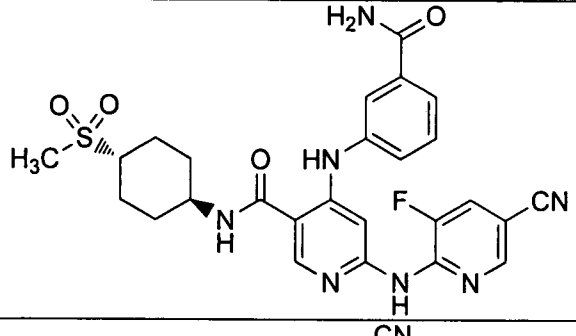
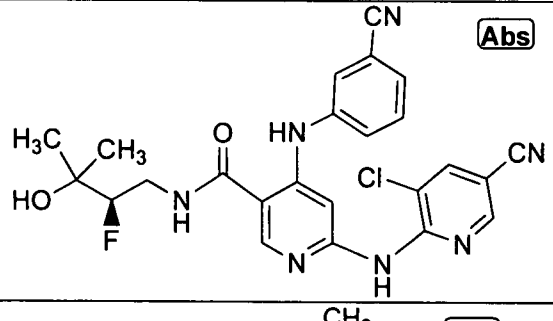
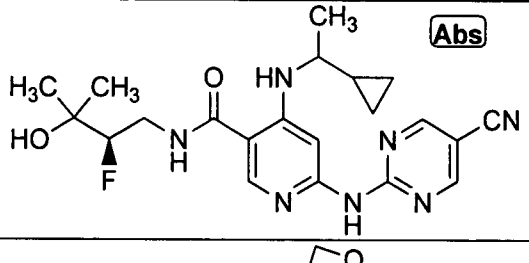
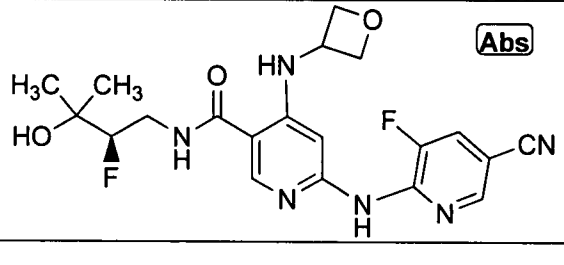
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
128		1.28	G	532.1
129		1.51	G	408.3
130		1.64	G	483.2
131		0.99	G	392.3
132		1.04	G	392.3
133		1.26	G	487.2

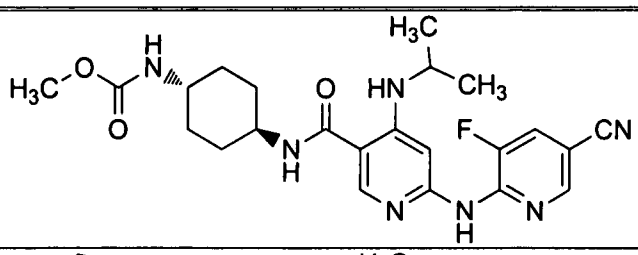
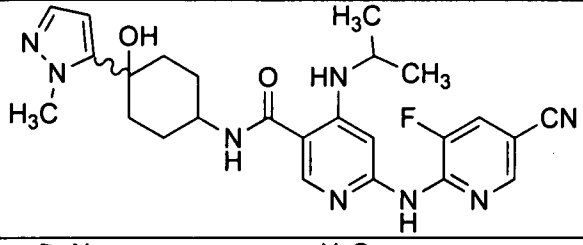
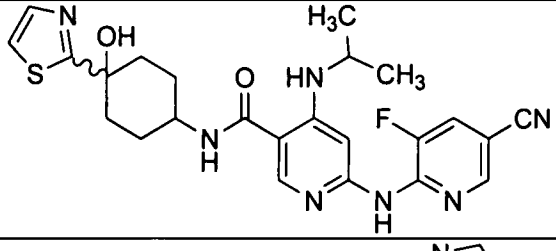
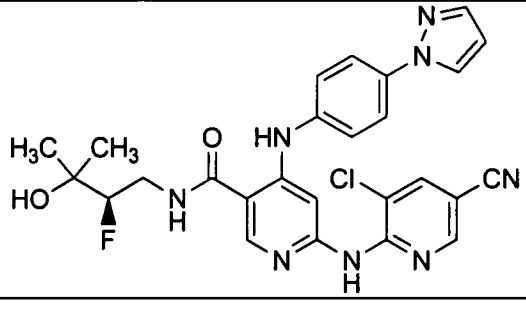
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
134		1.34	G	546.2
135		1.21	G	496.1
136		1.24	G	417.2
137		1.76	F	455.2
138		1.71	G	435.2
139		1.56	G	419.3

實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
140		1.48	G	463.2
141		1.84	G	447.3
142		1.15	G	496.2
143		1.3	G	512.3
144		7.66	E	481
145		7.64	E	481

實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
146		1.55	G	551.2
147		1.29	G	518.2
148		1.53	G	551.3
149		1.49	G	533.2
150		1.56	G	505.1
151		1.54	G	489.3

實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
152		1.34	G	505.2
153		1.66	G, 3 min grad	526.1
154		1.24	G	415.2
155		1.85	G	449.1
156		7.41	A	435
157		8.90	A	479.2
158		7.70	A	479

實例編號	結構	室溫 HPLC (min)	HPLC 條件	LCMS $(M+H)^+$
159		6.54	E	467.2
160		6.50	E	467.2
161		1.17	G	552.2
162		1.66	G	494.2
163		6.99	A	428.2
164		1.1	G	433.2

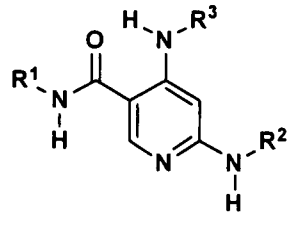
實例編號	結構	室溫HPLC (min)	HPLC條件	LCMS $(M+H)^+$
165		1.66	G	470.2
166		1.63	G	493.2
167		1.66	G	496.1
168		1.77	G	535.4

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(II)化合物，



(II)

或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係：

(a)經0至4個R^{1a}取代之C_{2-3}羥基烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$、$-OCH_3$及環丙基；

(b)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、-CN、$-CF_3$及環丙基；

(c) 經0至7個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、$-CHF_2$、$-CF_3$、-CN $-OCH_3$、環丙基及$-OP(O)(OH)_2$；

(d) $-(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$烷基)或$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$烷基$)_2$；

(e)經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NH(C_{1-6}$羥基烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)NH(C_{3-6}$氟環烷基)、$-NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(C_{1-3}$烷基)、噻唑基、甲基吡唑基，及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基；

(e) $-(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$

烷基)或-$S(O)_2NH_2$取代；或

(f)經-$C(O)(C_{1-3}$烷基)取代之六氫吡啶基；

R^2係苯基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，各經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)OCH_3$、-$O(C_{1-3}$烷基)、-NH_2、-$NH(C_{1-3}$烷基)、-NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-$NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、-NH(四氫吡喃基)、羥基吡咯啶基、=O、-O(六氫吡啶基)及吡啶基；及

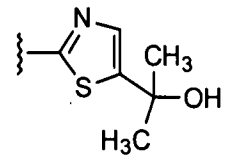
R^3係：

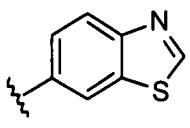
(a)經0至4個取代基取代之C_{1-6}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、-CH_3、-CF_3及C_{3-6}環烷基；

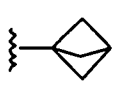
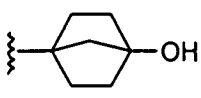
(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、-CH_3、-CF_2H、-NH_2及-$C(O)OCH_2CH_3$；

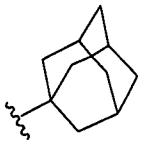
(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；

(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、-$O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-$S(O)_2NH_2$、-$NHS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或

(e) 

、 

、 
、 

或 
。

2. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係：

(a)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、-OH及-CF_3；

(b) 經0至5個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CF_3、-CN -OCH_3、環丙基及-OP(O) $(OH)_2$；

(c) -$(CH_2)_{2-4}$NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)NH(C_{1-3}烷基)或-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)N(C_{1-3}烷基)$_2$；

(d)經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、-OCH_3、C_{1-3}烷基、-OCH_3、C_{1-3}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH(C_{3-5}環烷基)、-C(O)NH(氟環丙基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-S(C_{1-2}烷基)、噻唑基、甲基吡唑基，及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基；

(e) -$(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(CH_3)或-$S(O)_2NH_2$取代；或

(f)經-C(O)(C_{1-3}烷基)取代之六氫吡啶基；

R^2係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，各經0至2個獨立地選自下列之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)OCH_3$、-O(C_{1-3}烷基)、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NH(四氫吡喃基)、羥基吡咯啶基、-O(六氫吡啶基)及吡啶基；或經=O取代之嗒嗪基；及

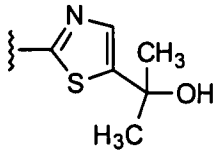
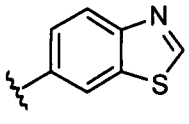
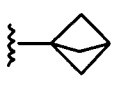
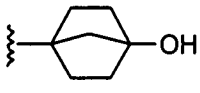
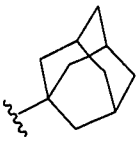
R^3係：

(a)經0至3個取代基取代之C_{1-5}烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、-CH_3、-CF_3及環丙基；

(b)經0至2個取代基取代之C_{3-6}環烷基，該等取代基獨立地選自F、-OH、C_{1-3}羥基烷基、$-CH_3$、$-CF_2H$、$-NH_2$及$-C(O)OCH_2CH_3$；

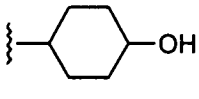
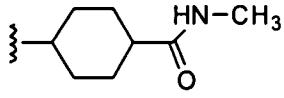
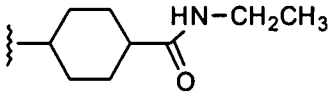
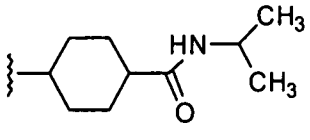
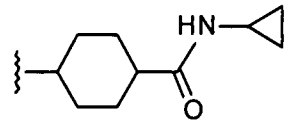
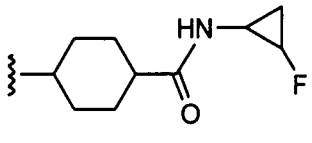
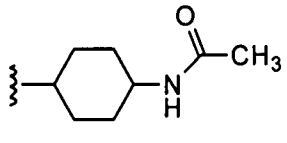
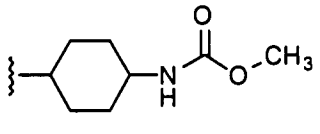
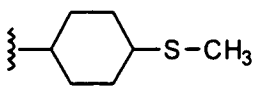
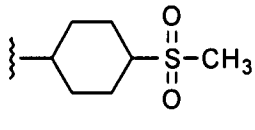
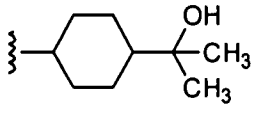
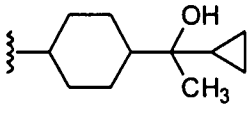
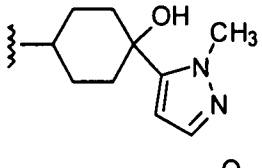
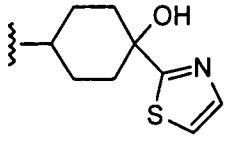
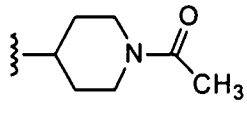
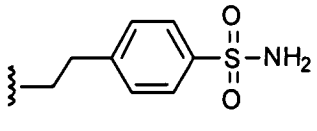
(c)氧雜環丁基、四氫吡喃基或氟四氫吡喃基；

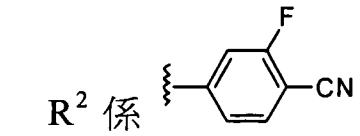
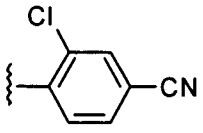
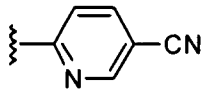
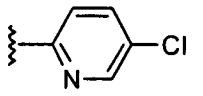
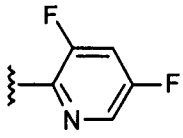
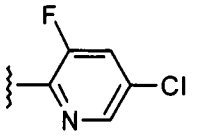
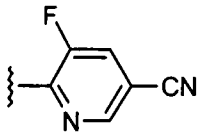
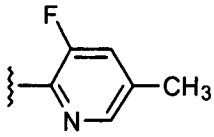
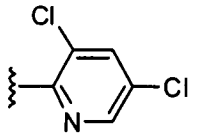
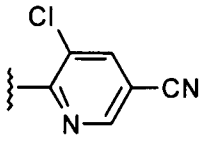
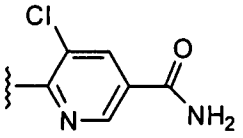
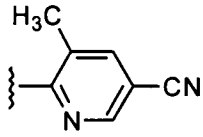
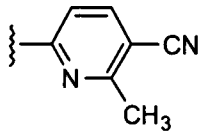
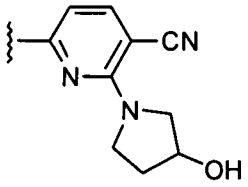
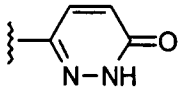
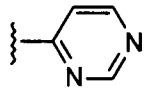
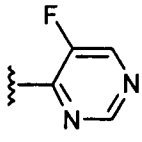
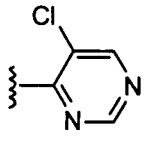
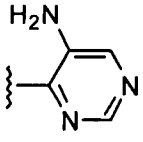
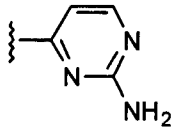
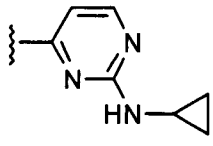
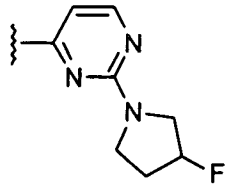
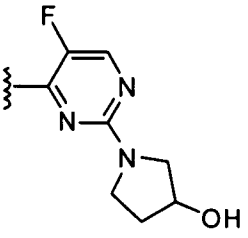
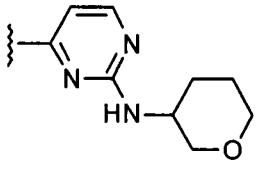
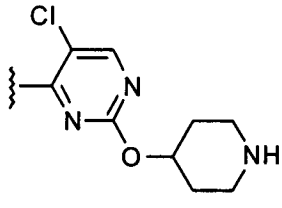
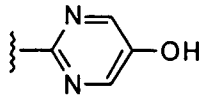
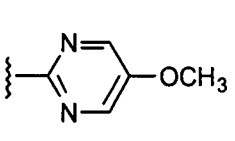
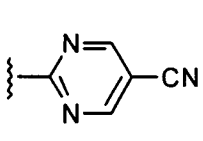
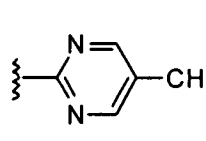
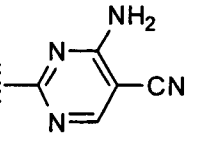
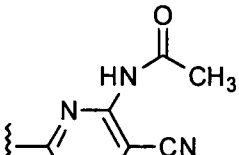
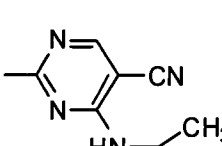
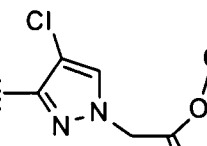
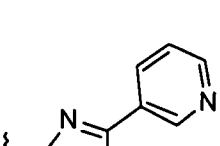
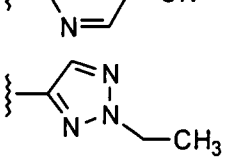
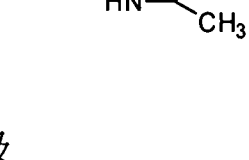
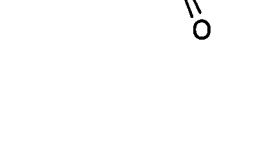
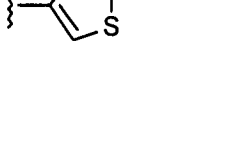
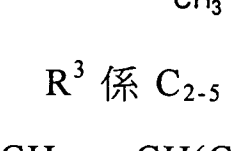
(d)經0至2個取代基取代之苯基，該等取代基獨立地選自-OH、-CN、$-OCH_3$、C_{1-2}羥基烷基、$-C(O)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或

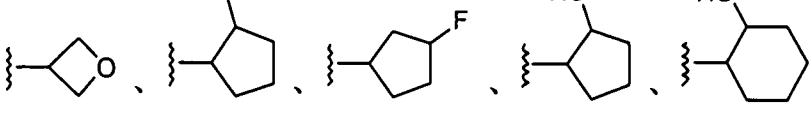
(e)  、  、  、  或  。

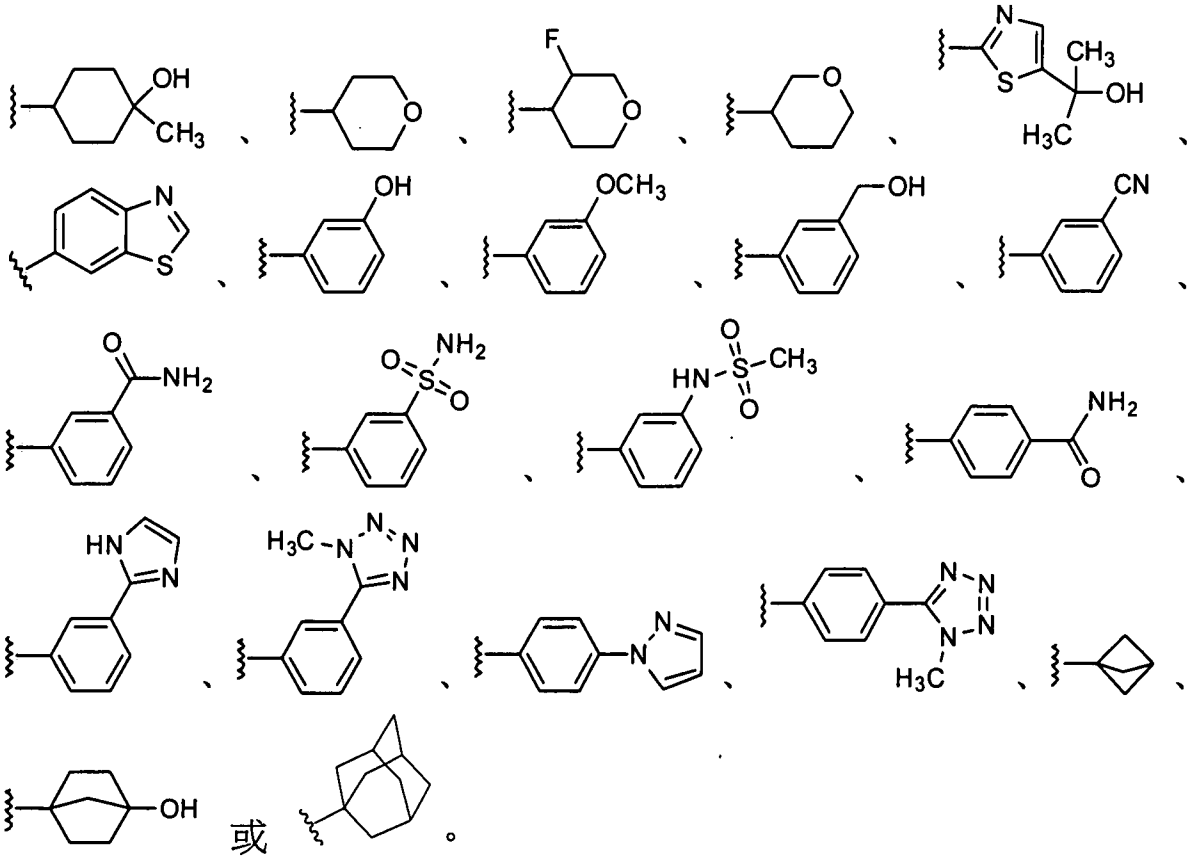
3. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係：$-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFC(CH_3)_2OCH_3$、$-CH_2CHFC(CH_2CH_3)_2OH$、$-CH_2CHFCH_2OCH_3$、$-(CH_2)_3OCH_3$、$-(CH_2)_3OC(CH_3)_3$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)CH_3$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)NHCH(CH_3)_2$、

$-CH_2CHFC(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

R^2 係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；及

R^3 係 C_{2-5} 烷基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH(CH_3)CHFCH_3$、$-CH(CH_3)CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2CH_2F$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$、$-CH(CH_3)$(環丙基)、C_{3-4} 環烷基、 



或。

4. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係：

(a)經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、-OH及-CF_3；

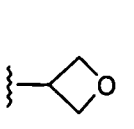
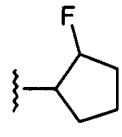
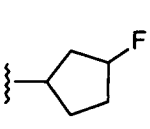
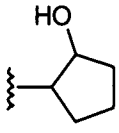
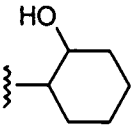
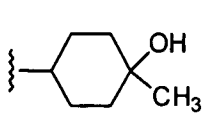
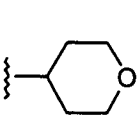
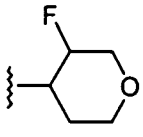
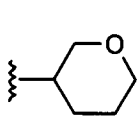
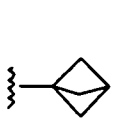
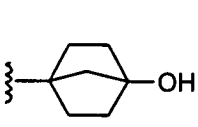
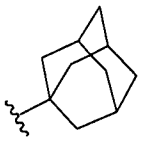
(b) 經0至5個R^{1a}取代之C_{4-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CF_3、-CN -OCH_3、環丙基及-OP(O) $(OH)_2$；或

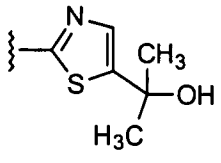
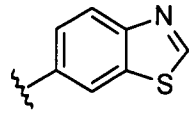
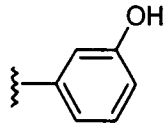
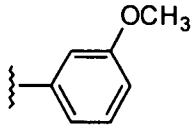
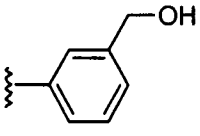
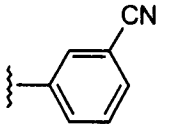
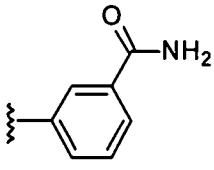
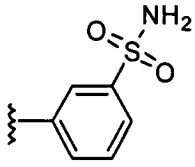
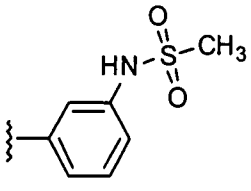
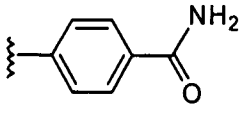
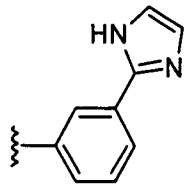
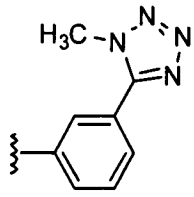
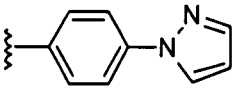
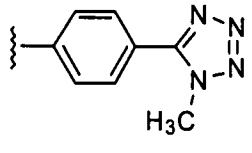
(c) -$(CH_2)_{2-4}$NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)NH(C_{1-3}烷基)或-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)N(C_{1-3}烷基)$_2$。

5. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^1係經0至2個取代基取代之環己基，該等取代基獨立地選自-OH、-OCH_3、C_{1-3}烷基、-OCH_3、C_{1-3}羥基烷基、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH(C_{3-5}環烷基)、-C(O)NH(氟環丙

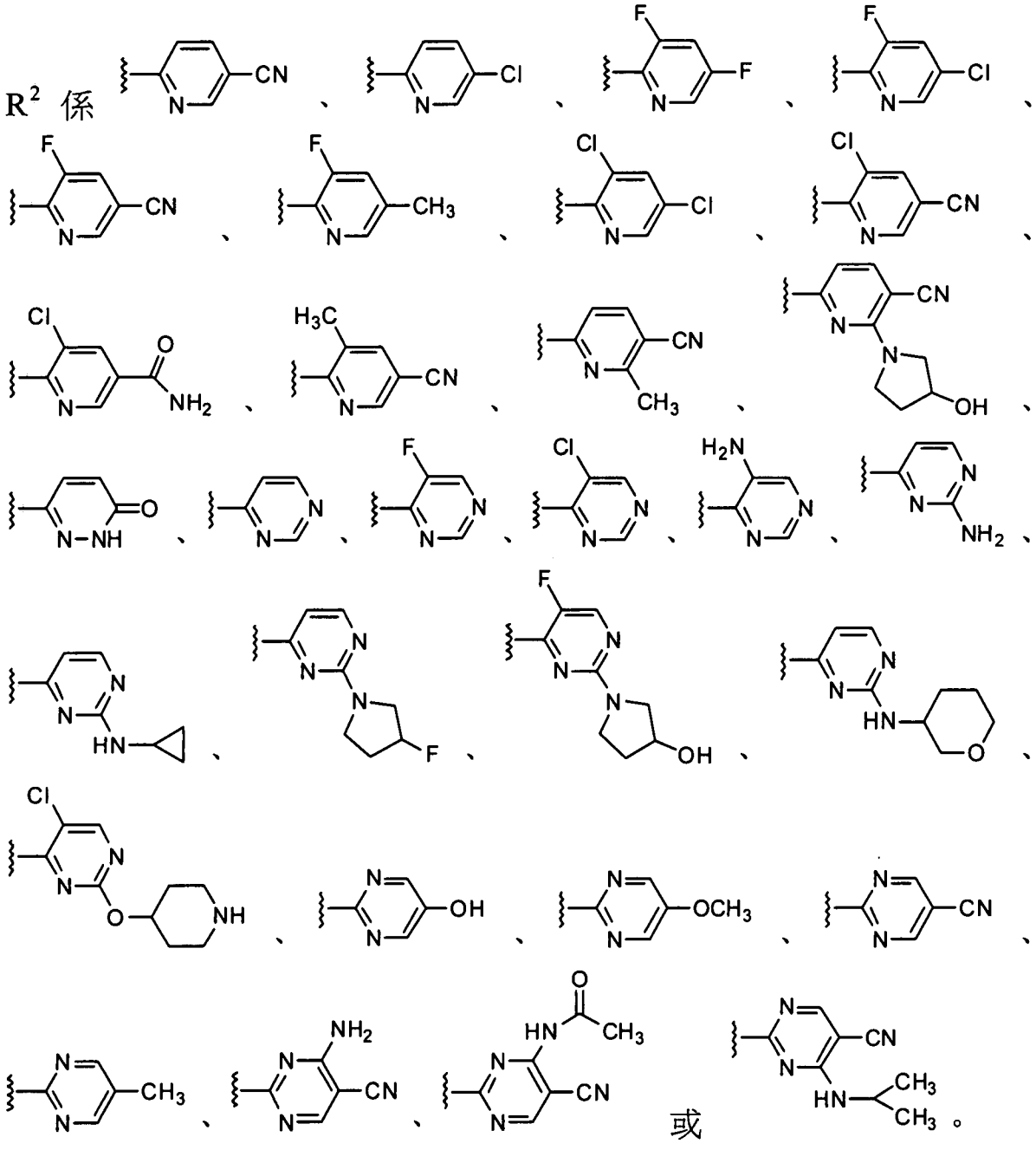
基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2$(C_{1-2}烷基)、-S(C_{1-2}烷基)、噻唑基、甲基吡唑基，及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基。

6. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係C_{2-5}烷基、-CH_2CF_3、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH(CH_3)CHFCH_3$、-$CH(CH_3)CH_2F$、-$CH(CH_3)CH_2CH_2F$、-$CH(CH_3)CH_2OH$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CF_2C(CH_3)_2OH$或-CH(CH_3)(環丙基)。

7. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係C_{3-4}環烷基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

8. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^3係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

9. 如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^2 係  或

10. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至9中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

11. 如請求項1至9中任一項之化合物，其用於治療發炎或自體免疫疾病之療法中。

12. 如請求項11之化合物，其中該疾病係選自克羅恩氏病(Crohn's)、潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植物排斥、慢性阻塞性肺疾病；格雷氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；隱熱蛋白(cryopyrin)相關週

期性症候群、TNF受體相關週期性症候群、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)、成人史迪爾氏病(adult onset stills)、全身性幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經病性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

13. 一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，其用於製造用於治療發炎或自體免疫疾病之藥劑。