202106681

(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 202106681 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：109113573　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl.：　*C07D451/14 (2006.01)*　*A61K31/439 (2006.01)*

A61P17/00 (2006.01)　*A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/04/24　美國　62/837,827

(71)申請人：美商施萬生物製藥研發ＩＰ有限責任公司 (美國) THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC (US)

美國

(72)發明人：格肯　菲利浦　A GERKEN, PHILIP A. (US)；曹　建華 CHAO, JIANHUA (US)

(74)代理人：陳長文

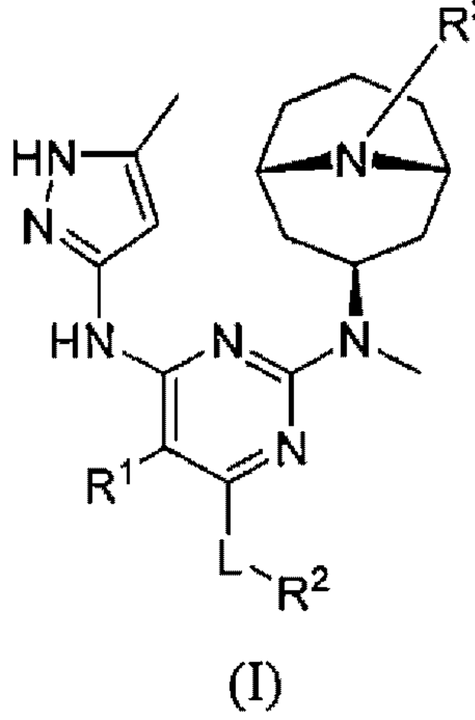
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：41 項　圖式數：0　共 162 頁

(54)名稱

用於治療皮膚疾病之嘧啶 JAK 抑制劑

(57)摘要

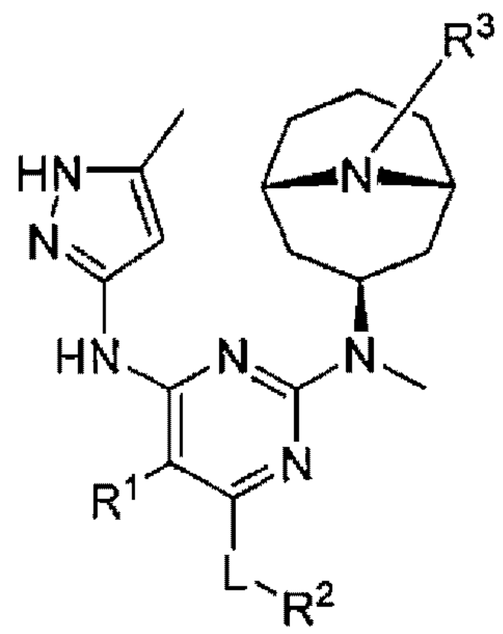
本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其為詹納斯激酶(Janus kinase)之抑制劑。本發明亦提供包含此等化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物治療發炎性及自體免疫性皮膚病之方法。

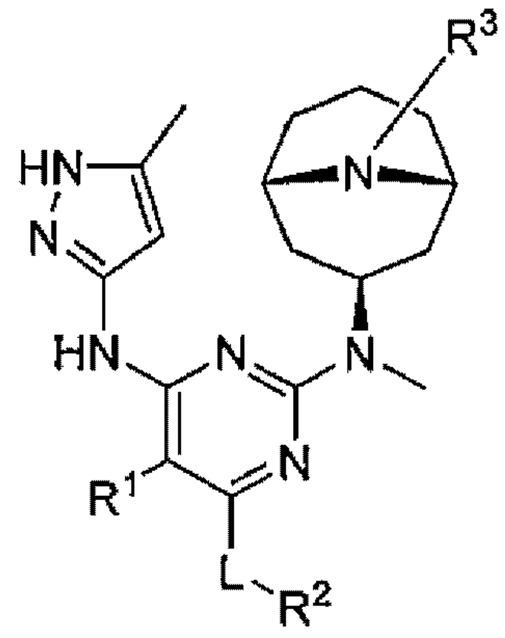
The invention provides compounds of formula (I):



(I)

or pharmaceutically-acceptable salts thereof, that are inhibitors of Janus kinases. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat inflammatory and autoimmune skin diseases.

特徵化學式：



(I)

202106681

【發明摘要】

【中文發明名稱】

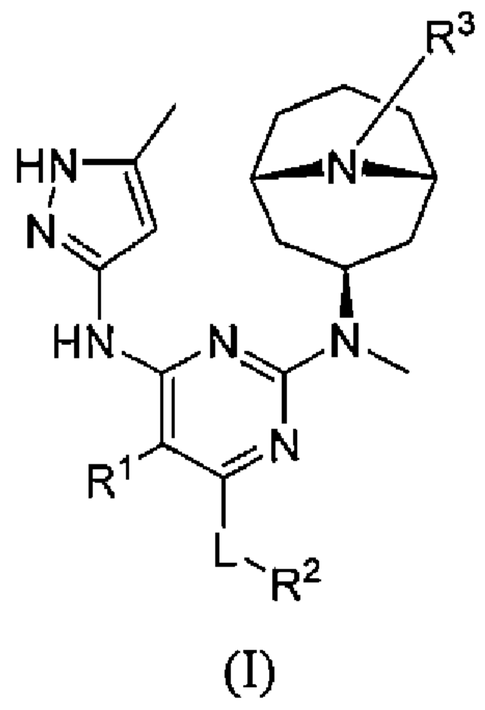
用於治療皮膚疾病之嘧啶JAK抑制劑

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE JAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

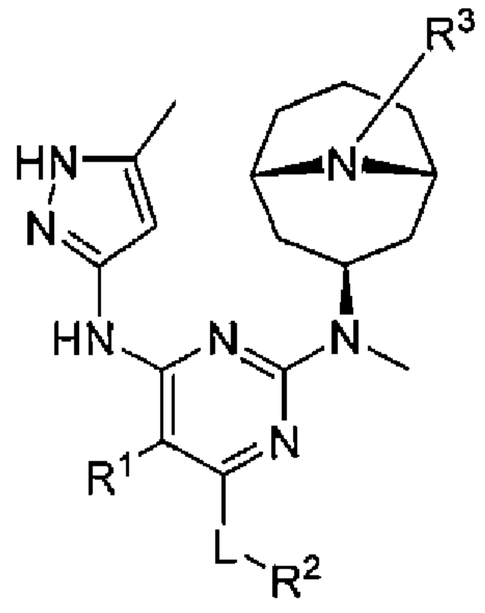


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其為詹納斯激酶(Janus kinase)之抑制劑。本發明亦提供包含此等化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物治療發炎性及自體免疫性皮膚病之方法。

【英文】

The invention provides compounds of formula (I):



(I)

or pharmaceutically-acceptable salts thereof, that are inhibitors of Janus kinases. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat inflammatory and autoimmune skin diseases.

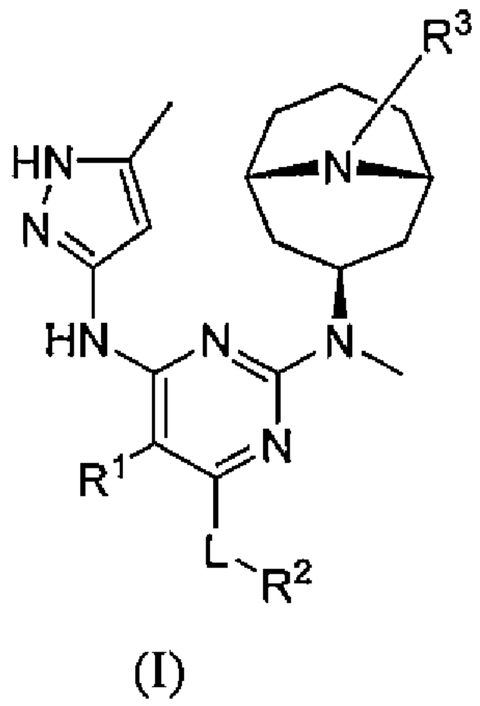
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療皮膚疾病之嘧啶JAK抑制劑

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE JAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用作JAK抑制劑之化合物。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及使用此等化合物治療發炎性及自體免疫性疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 對JAK酶之家族之抑制作用抑制了許多關鍵促發炎細胞介素之信號傳導。基於其作用機制，預期JAK抑制劑適用於治療發炎性皮膚病，諸如異位性皮炎。異位性皮炎(Atopic dermatitis；AD)為僅在美國就影響估計一千四百萬人之常見慢性發炎性皮膚病。據估計，AD影響發達國家中10至20%兒童及1至3%成年人(Bao等人, *JAK-STAT*, **2013**, 2, e24137)且發病率逐漸增加。依賴於JAK-STAT路徑之促發炎細胞介素(特定言之IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IFNγ及TSLP)之升高與AD相關(Bao等人, Leung等人, *The Journal of Clinical Investigation*, **2004**, *113*, 651-657)。另外，展示IL-31 (經由JAK配對進行信號傳導之另一細胞介素)之上調在與AD之慢性狀態相關之搔癢病中具有作用(Sonkoly等人, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2006**, *117*, 411-417)。

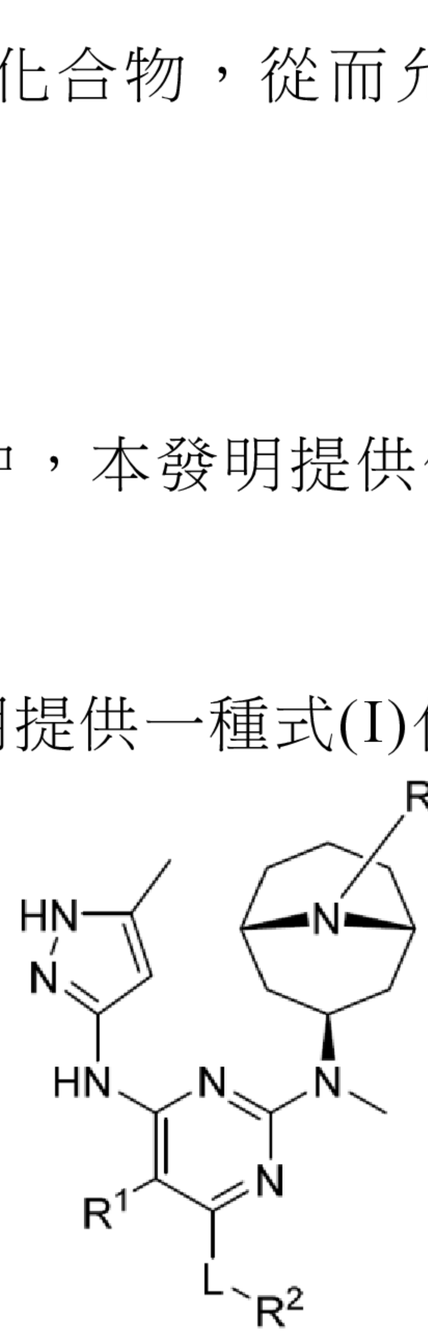
【0003】 歸因於JAK/STAT路徑對免疫系統之調節作用，全身性暴

露於JAK抑制劑可能具有不利的全身性免疫抑制作用。因此，將需要提供一種新JAK抑制劑，其在無顯著全身性作用之情況下在作用位點處具有其作用。特定言之，對於發炎性皮膚病(諸如異位性皮炎)之治療，將需要提供可經局部投與且在皮膚中實現治療學上相關暴露的新JAK抑制劑，該暴露可快速清除以最小化全身性暴露。仍需要在水性及/或有機賦形劑中具有適當溶解度的JAK抑制劑化合物，從而允許研發用於局部施用之調配物。

【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，本發明提供作為JAK抑制劑的具有活性之化合物。

【0005】 因此，本發明提供一種式(I)化合物：



(I)

其中R^1為F或H；

L選自由以下組成之群：鍵、-CH_2O-、-O-及-OCH_2-；

R^2選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃及氧雜環庚烷；各視情況經1至3個R^a取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：F、CN、OH、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1至3個氟基取代；

R^3選自由以下組成之群：

(a) -S(O)$_2$-C$_{1-4}$烷基，其中C$_{1-4}$烷基視情況經-CN或1至3個氟基取代；

(b) -C$_{1-4}$烷基-CONR^{x}R^y，其中R^{x}及R^{y}中之每一者獨立地選自H及C$_{1-4}$烷基，其中視情況，R^{x}及R^{y}可接合形成4至6員雜環基；

(c) -C(O)R^b，其中R^{b}為視情況經C$_{3-6}$環烷基、C$_{1-4}$烷氧基或1至3個氟基取代之C$_{1-4}$烷基；及

(d) -CO$_2$R^c，其中R^{c}選自

(i) 視情況經C$_{1-4}$烷氧基取代之C$_{1-4}$烷基，及

(ii) 4至7員雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0007】 本發明亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【0008】 本發明亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療JAK抑制劑所指示的哺乳動物之疾病。

【0009】 本發明亦提供一種如本文中所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療發炎性及自體免疫性疾病或病症。

【0010】 本發明亦提供一種治療JAK抑制劑所指示的哺乳動物之疾病之方法，該方法包含向該哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明亦提供一種治療哺乳動物之皮膚之發炎性及自體免疫性疾病(特定言之異位性皮炎及斑禿)之方法，該方法包含向該哺乳動物

投與化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

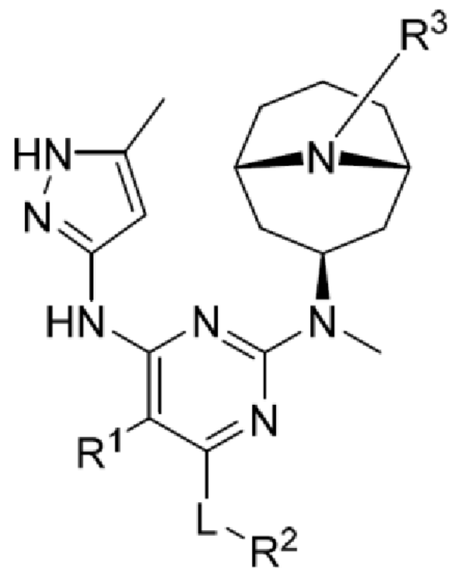
【0012】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2019年4月24日申請之美國臨時申請案第62/837,827號之權益，該申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0013】 在其他實施例中，本發明提供式(I)或其醫藥學上可接受之鹽之JAK抑制劑。

【0014】 本發明提供一種式(I)化合物：



(I)

其中R^1為F或H；

L選自由以下組成之群：鍵、-CH_2O-、-O-及-OCH_2-；

R^2選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃及氧雜環庚烷；各視情況經1至3個R^a取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：F、CN、OH、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基視情況經1至3個氟基取代；

R^3選自由以下組成之群：

(a) -$S(O)_2$-C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基視情況經-CN或1至3個氟基取代；

(b)　-C_{1-4}烷基-$CONR^xR^y$，其中R^x及R^y中之每一者獨立地選自H及C_{1-4}烷基，其中視情況，R^x及R^y可接合形成4至6員雜環基；

(c)　-$C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷氧基或1至3個氟基取代之C_{1-4}烷基；及

(d)　-CO_2R^c，其中R^c選自

(i)　視情況經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，及

(ii)　4至7員雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：

(a)　-$S(O)_2$-C_{1-4}烷基；

(b)　-C_{1-4}烷基-$CONR^xR^y$，其中R^x及R^y中之每一者獨立地選自H及C_{1-4}烷基，其中視情況，R^x及R^y可接合形成4至6員雜環基；

(c)　-$C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-6}環烷基或C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基；及

(d)　-CO_2R^c，其中R^c選自

(i)　視情況經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，及

(ii)　4至7員雜環基。

【0016】 在一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：

(a)　-$S(O)_2$-C_{1-2}烷基；

(b)　-C_{1-2}烷基-$CONR^xR^y$，其中R^x及R^y中之每一者獨立地選自H及C_{1-3}烷基，其中視情況，R^x及R^y可接合形成4或5員雜環基；

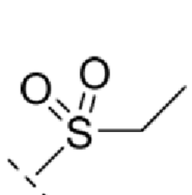
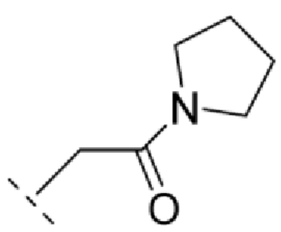
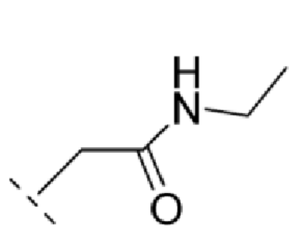
(c)　-$C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-5}環烷基或C_{1-2}烷氧基取代之C_{1-2}烷基；及

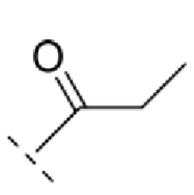
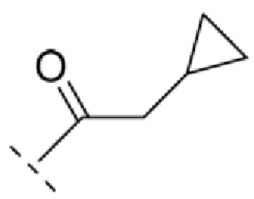
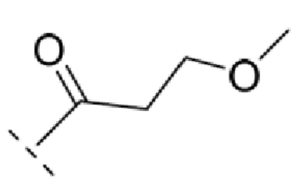
(d) $-CO_2R^c$，其中R^c選自

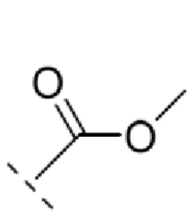
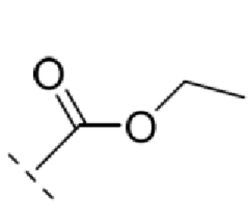
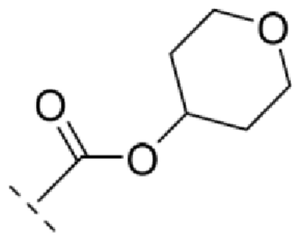
(i) 視情況經C_{1-2}烷氧基取代之C_{1-2}烷基，及

(ii) 5至6員雜環基。

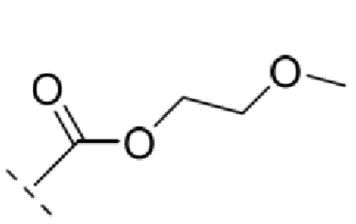
【0017】 在一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：

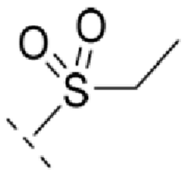




及

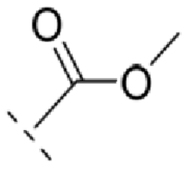


。

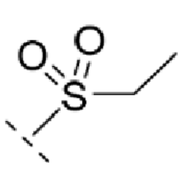
【0018】 在一些實施例中，R^3選自由以下組成之群：



及



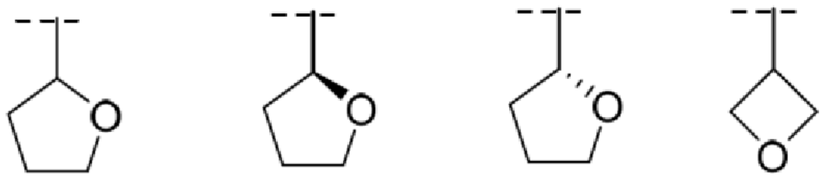
。在一些實施例中，R^3為

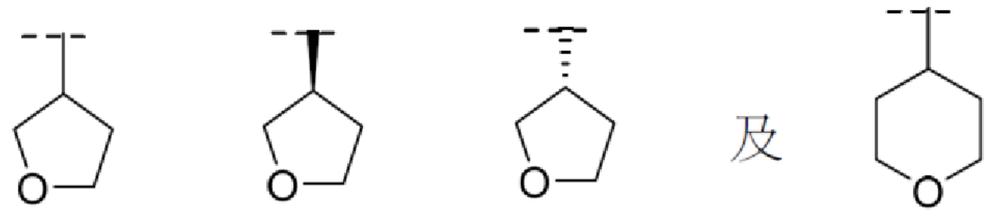


。

【0019】 在一些實施例中，R^1為F。在一些實施例中，R^1為H。

【0020】 在一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃及四氫哌喃，各視情況經1至3個R^a取代。在一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：





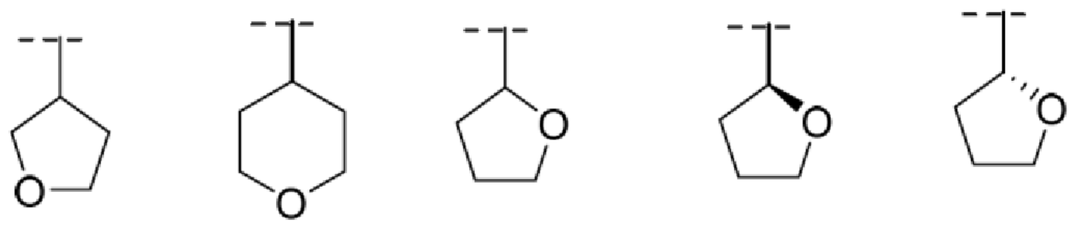
及

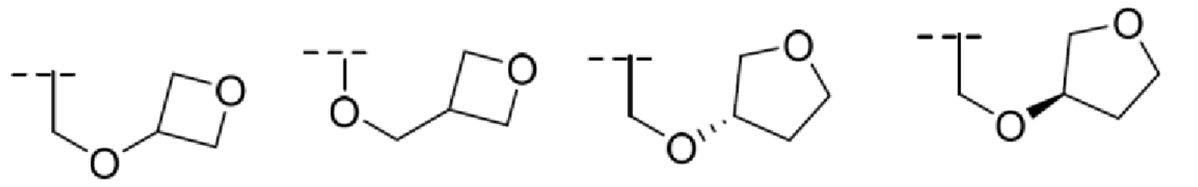
各視情況經1至3個R^a取代。

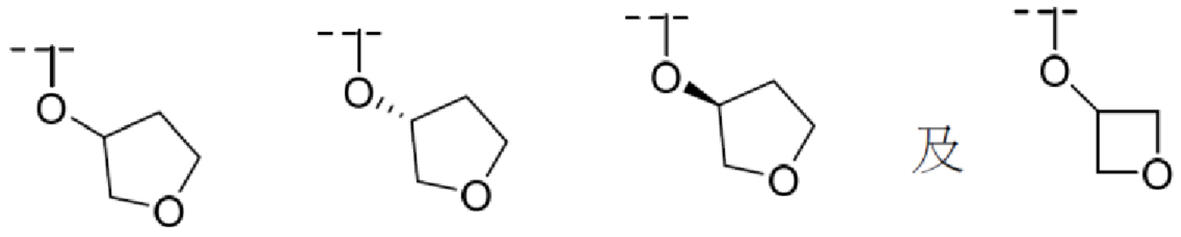
【0021】 在一些實施例中，L為鍵。在一些實施例中，L為$-CH_2O-$

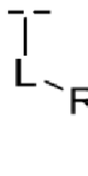
。在一些實施例中，L為-O-。在一些實施例中，L為-OCH_2-。

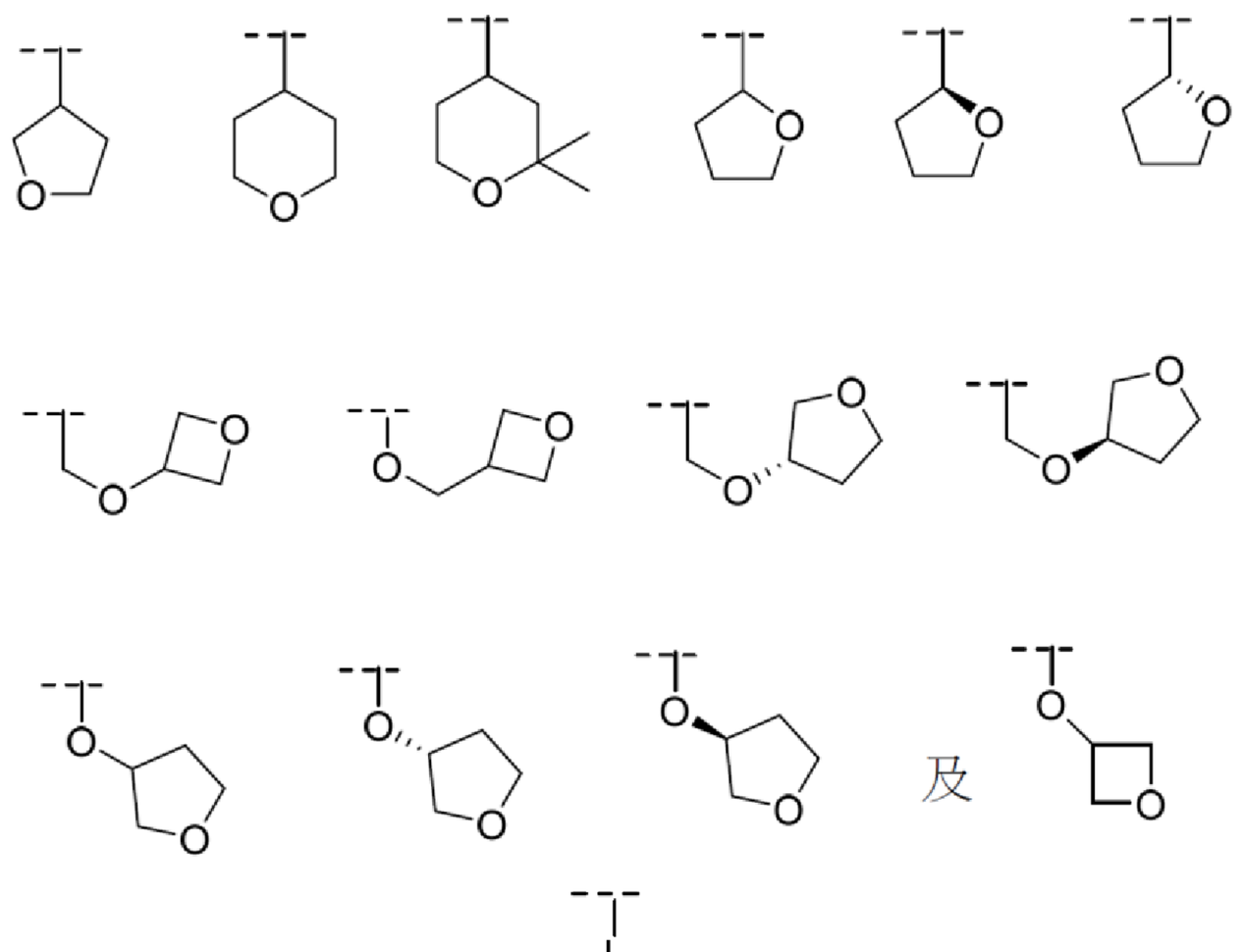
【0022】 在一些實施例中，  選自由以下組成之群：





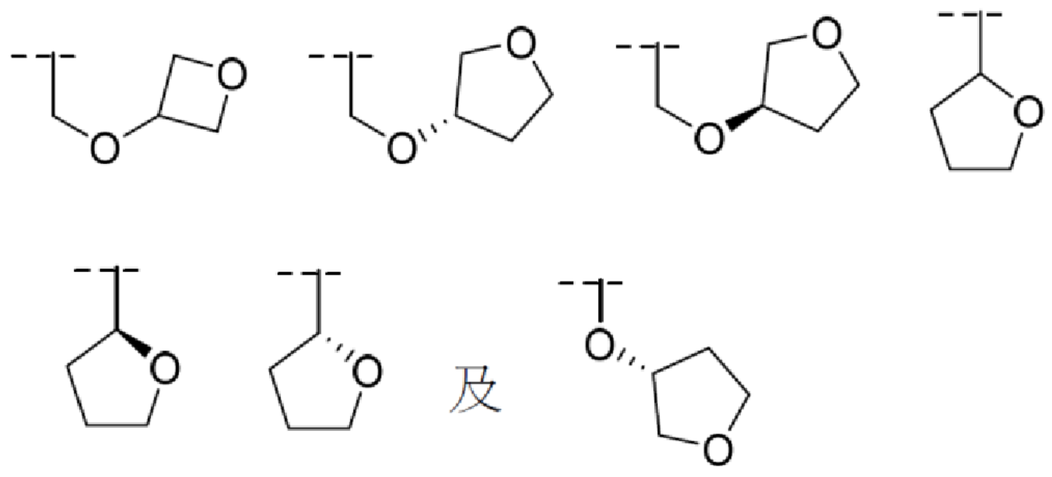


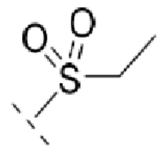
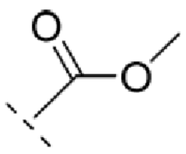
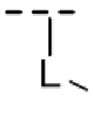
其中R^2視情況經1至2個R^a取代，其中各R^a獨立地選自由以下組成之群：F、OH、C_{1-3}烷基-OH、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}烷基，其中C_{1-3}烷基視情況經1至3個氟基取代。在一些實施例中，  選自由以下組成之群：

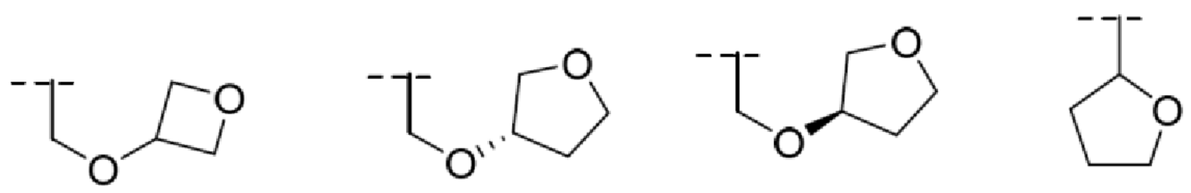


。

【0023】 在一些實施例中，選自由以下組成之群：

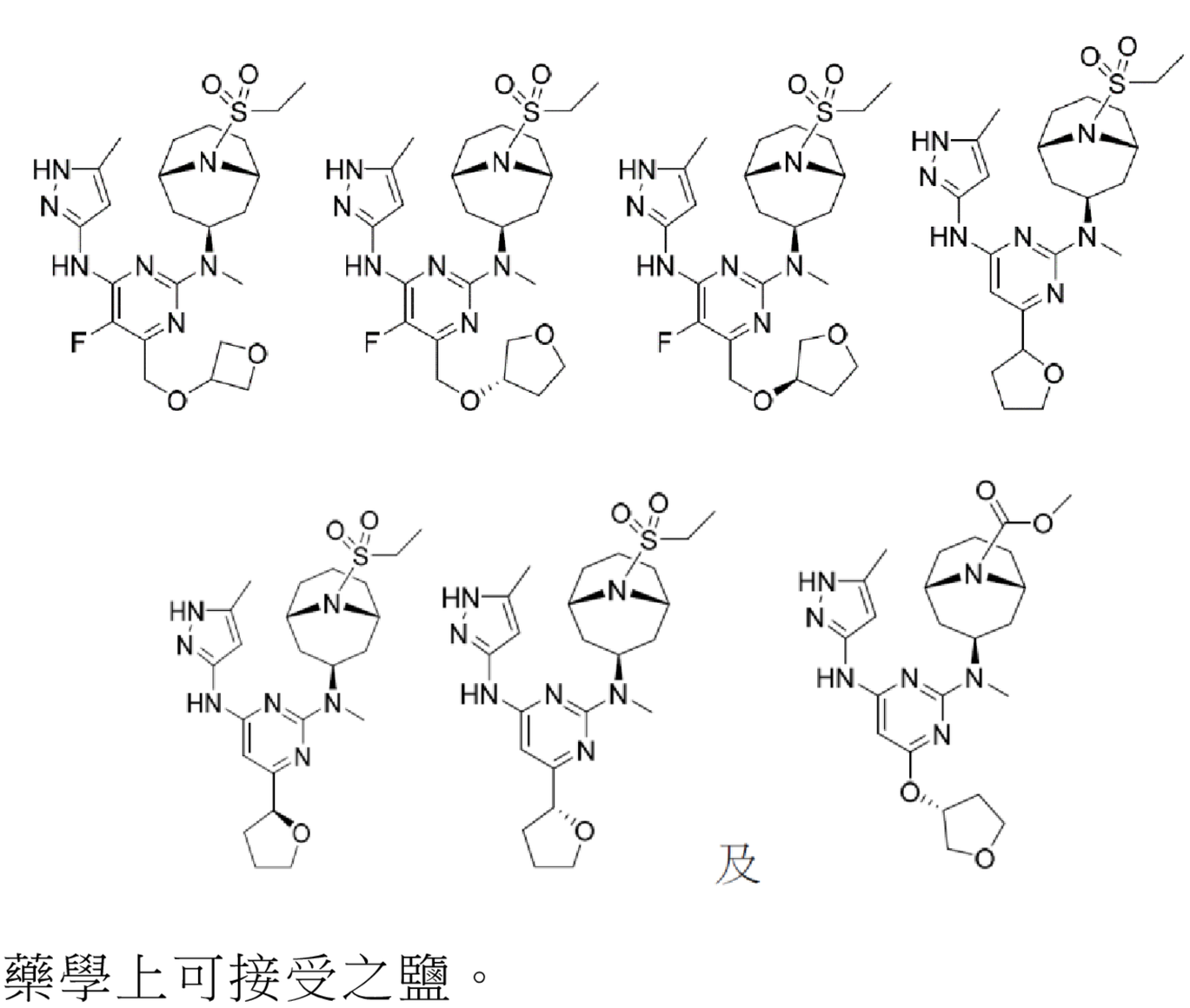


。在一些實施例中，R^1為F或H，R^3選自由以下組成之群：  及  ，且  R^2選自由以下組成之群：



。

【0024】在一些實施例中，化合物選自由以下組成之群：

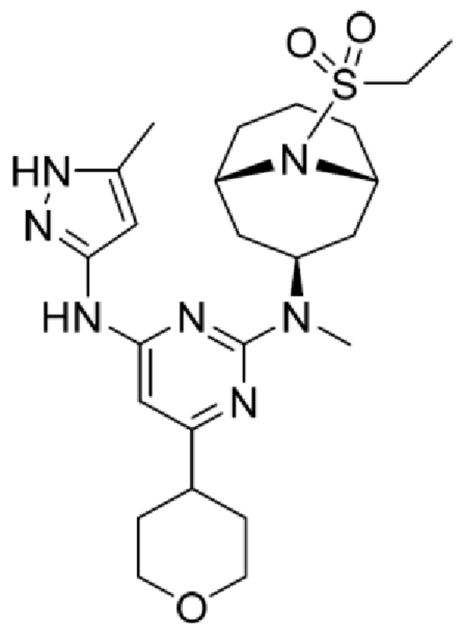


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種另外治療劑。在一些實施例

中，醫藥組合物為軟膏或乳膏。

【0026】 如ChemDraw軟體(PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA)中所實施，在本文中根據IUPAC公約命名化學結構。舉例而言，化合物**1**：



1

命名為N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N^2-甲基-N^4-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺。

【0027】 (1*R*,3*s*,5*S*)標記描述嘧啶基胺基相對於9-氮雜雙環-[3.3.1]壬烷基團之外定向。

【0028】 此外，式(I)化合物以及本文中所揭示之其他化合物之吡唑基部分以互變異構形式存在。應理解，儘管特定結構以特定形式展示或命名，但本發明亦包括其互變異構體。

【0029】 本發明之化合物含有一或多個對掌性中心，且因此，此等化合物(及其中間物)可以外消旋混合物、純立體異構體(亦即，對映異構體或非對映異構體)、富含立體異構體之混合物及其類似者之形式存在。除非另外指示，否則本文中所展示或所命名之在對掌性中心不具有確定立體化學之對掌性化合物意欲包括在未確定之立構中心的任何或所有可能的立體異構體變化形式。除非另外指示，否則特定立體異構體之描述或命名意謂所指示的立構中心具有指定的立體化學，同時應理解為也可存在少量其他立體異構體，其限制條件為所描繪或所命名的化合物之效用不因另一

立體異構體之存在而消除。

【0030】 式(I)化合物可以游離形式或以各種鹽形式，諸如單質子化鹽形式、雙質子化鹽形式、三質子化鹽形式或其混合物存在。除非另外指示，否則所有此等形式均包括在本發明之範疇內。

【0031】 本發明亦包括本發明化合物之同位素標記型式，包括式(I)化合物，其中原子經以下置換或富含以下：具有相同原子數但原子質量不同於在自然界中占主導地位之原子質量的原子。可併入至式(I)化合物中的同位素之實例包括(但不限於) ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{35}S及^{18}F。備受關注的為富含氘或碳14之式(I)化合物，該等化合物可用於例如組織分佈研究中。亦備受關注的為尤其在代謝位點富含氘之式(I)化合物，預期該等化合物具有較高代謝穩定性。此外，備受關注的為富含諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N之正電子發射同位素之式(I)化合物，該等化合物可用於例如正電子發射斷層攝影術(Positron Emission Tomography；PET)研究中。

【0032】

定義

除非另外指示，否則當描述本發明(包括其各種態樣及實施例)時，以下術語具有以下含義。

【0033】 術語「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈或其組合之單價飽和烴基。除非另外定義，否則此等烷基通常含有1至10個碳原子。代表性烷基包括例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)或(nPr)、異丙基(i-Pr)或(iPr)、正丁基(n-Bu)或(nBu)、第二丁基、異丁基、第三丁基(t-Bu)或(tBu)、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-

乙基丁基、2,2-二甲基戊基、2-丙基戊基及其類似基團。

【0034】 當特定數目之碳原子意欲用於特定術語時，碳原子數目在術語前展示。舉例而言，術語「C_{1-3}烷基」意謂具有1至3個碳原子之烷基，其中碳原子呈任何化學上可接受之組態，包括直鏈或分支鏈組態。

【0035】 術語「烷氧基」意謂單價基團-O-烷基，其中烷基如上文所定義。代表性烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及其類似基團。

【0036】 術語「環烷基」意謂可為單環或多環之單價飽和碳環基。除非另外定義，否則此等環烷基通常含有3至10個碳原子。代表性環烷基包括例如環丙基(cPr)、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基及其類似基團。

【0037】 術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。

【0038】 術語「雜環基」、「雜環(heterocycle)」、「雜環的(heterocyclic)」或「雜環(heterocyclic ring)」意謂總共具有3至10個環原子之單價飽和或部分不飽和環狀非芳族基團，其中環含有2至9個碳環原子及1至4個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜環基可為單環或多環的(亦即，稠合或橋連的)。代表性雜環基包括例如吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、吲哚啉-3-基、2-咪唑啉基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、奎寧環基、7-氮雜降莰烷基、降托烷基(nortropanyl)及其類似基團，其中連接點在任何可用之碳或氮環原子處。在上下文使得雜環基之連接點顯而易見的情況下，此等基團可替代地稱作非價物種，亦即吡咯啶、哌啶、哌嗪、咪唑、四氫哌喃等。

【0039】 術語「治療有效量」意謂當向需要治療之患者投與時足以

實現治療的量。

【0040】 如本文中所使用之術語「治療」意謂對諸如哺乳動物(特定言之，人類)之患者之疾病、病症或醫學病狀(諸如胃腸道發炎性疾病)的治療，其包括以下中之一或多者：

(a) 預防疾病、病症或醫學病狀出現，亦即預防疾病或醫學病狀之復發，或防治性治療預先易患疾病或醫學病狀之患者；

(b) 改善疾病、病症或醫學病狀，亦即消除或引起患者之疾病、病症或醫學病狀之消退，包括抵消其他治療劑之作用；

(c) 抑制疾病、病症或醫學病狀，亦即減緩或遏制患者之疾病、病症或醫學病狀之發展；或

(d) 緩解患者之疾病、病症或醫學病狀的症狀。

【0041】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂向患者或哺乳動物(諸如人類)投與的可接受之鹽(例如，對於既定劑量方案具有可接受的哺乳動物安全性的鹽)。代表性醫藥學上可接受之鹽包括以下之鹽：乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二磺酸、反丁烯二酸、龍膽酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸、菸鹼酸、硝酸、乳清酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及羥萘甲酸以及其類似酸。

【0042】 術語「其鹽」意謂當酸之氫經陽離子(諸如金屬陽離子或有機陽離子及其類似陽離子)置換時所形成的化合物。舉例而言，陽離子可為式(I)化合物之質子化形式，亦即其中一或多個胺基由酸質子化的形

式。通常，鹽為醫藥學上可接受之鹽，但此對於不意欲投與至患者之中間化合物之鹽而言不需要。

【0043】 術語「胺基保護基」意謂適用於防止胺基氮處之不合需要的反應的保護基。代表性胺基保護基包括(但不限於)甲醯基；醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基及三氟乙醯基；烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)和9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，諸如苯甲基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS或TBDMS)、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)；及其類似基團。許多保護基及其引入及移除描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York中。

【0044】

通用合成程序

式(I)化合物及其中間物可根據以下通用方法及程序使用可商購或常規製備之起始物質及試劑來製備。除非另外指示，否則以下流程中所使用之取代基及變數(例如，R^1、R^2、R^3、L等)具有與本文中其他地方所定義相同的含義。此外，除非另外指示，否則具有酸性或鹼性原子或官能基之化合物可以鹽形式使用或可以鹽形式產生(在一些情況下，在特定反應中使用鹽將需要在進行反應之前使用常規程序將鹽轉化為非鹽形式，例如游離鹼)。

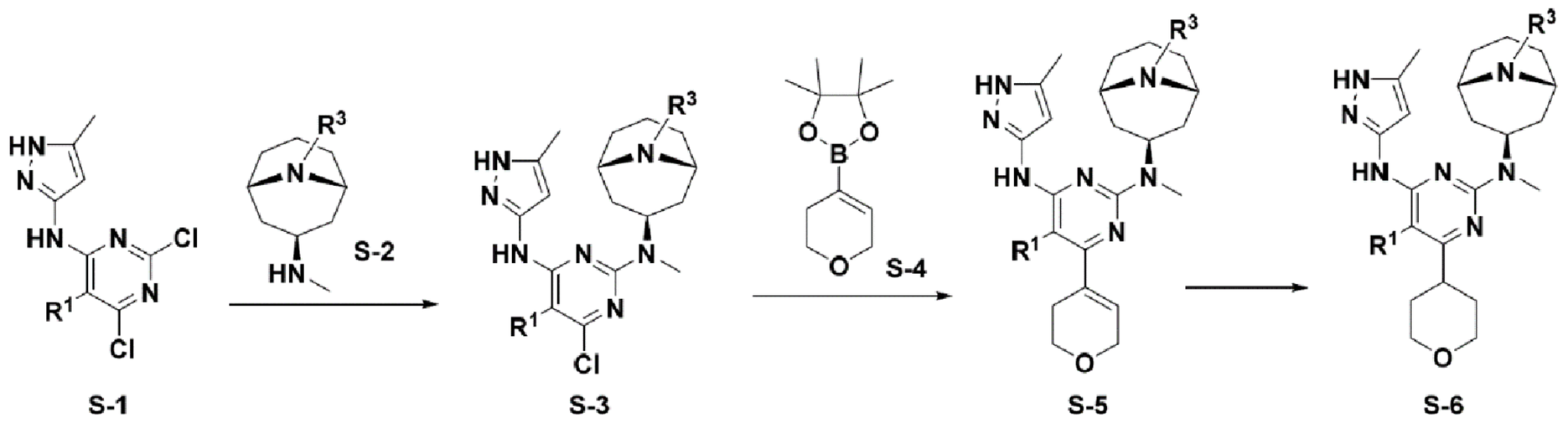
【0045】 儘管可在以下程序中展示或描述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將認識到，本發明之其他實施例或態樣亦可使用此等程序

或藉由使用熟習此項技術者已知之其他方法、試劑及起始物質來製備。特定言之，應瞭解，式(I)化合物可藉由其中反應物以不同次序組合以在產生最終產物途中提供不同中間物的多種製程途徑來製備。

【0046】 在流程1、2及3中說明製備式(I)化合物之通用方法。

【0047】

流程1

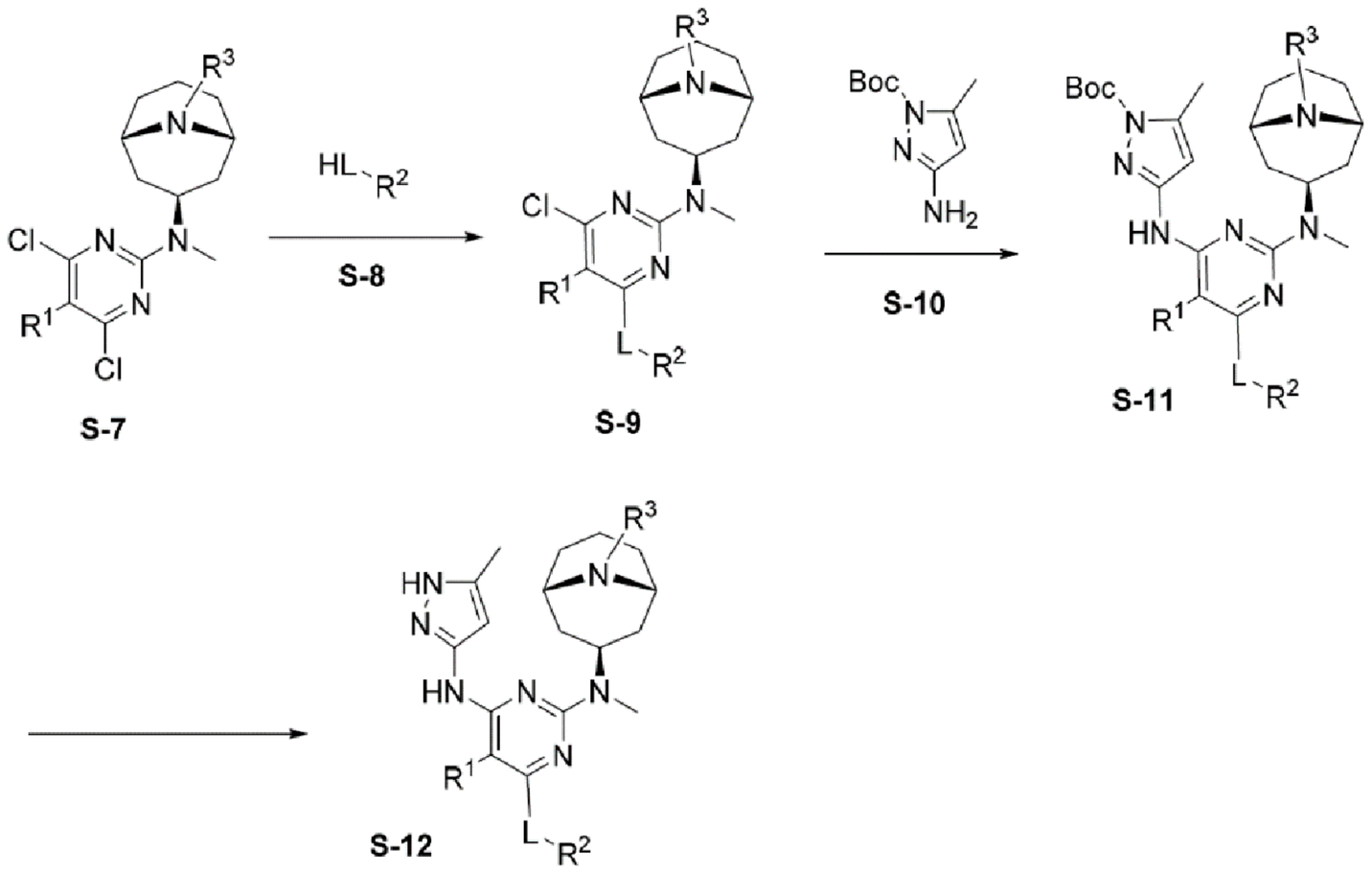


流程1描述式(I)化合物之合成，其中L為鍵。儘管流程1描述其中R^2為4-四氫哌喃之化合物之合成，但應理解類似合成可應用於藉由使用對應硼酸或酯可取代或不可取代之其他雜環基，諸如氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃及氧雜環庚烷。

【0048】 起始物質**S-1**可在$Zn(OAc)_2$之存在下與胺**S-2**反應以形成**S-3**。接著，**S-3**與硼酸或酯(諸如**S-4)**在鈀催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2$)及鹼之存在下反應以形成**S-5**。在一些實施例中，在加熱下進行反應。在一些實施例中，鹼為Na_2CO_3或K_3PO_4。**S-5**中之不飽和四氫哌喃可接著在適當條件下，例如藉由在Pd/C之存在下氫化來還原，以得到**S-6**。

【0049】

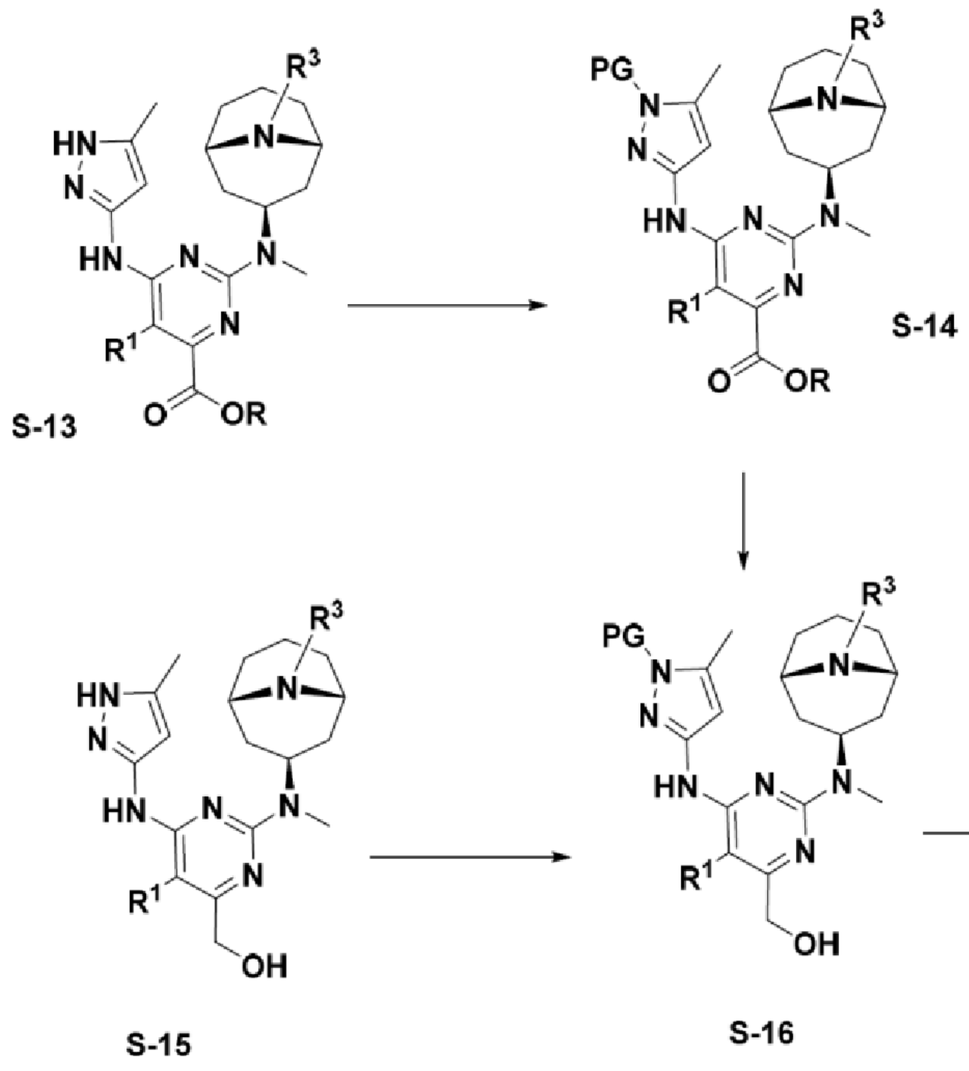
流程2



流程2描述式(I)化合物之合成，其中L為-O-或-OCH_2-。起始物質**S-8**可在鹼之存在下與**S-7**反應以形成**S-9**。在此反應中，**S-8**可用強鹼(諸如NaH)去質子化。**S-9**可接著在鈀催化劑(諸如$Pd_2(dba)_3$)之存在下在Xphos及鹼之存在下與胺**S-10**偶合以形成**S-11**。在一些實施例中，在加熱下進行反應。在一些實施例中，鹼為Cs_2CO_3。接著，將**S-11**中受Boc保護之氮在強酸(諸如濃HCl)之存在下去保護以得到**S-12**。在一些實施例中，R^1為H。在一些實施例中，R^1為F。

【0050】

流程3



流程3描述式(I)化合物之合成，其中L為-CH_2O-。

【0051】 **S-13**中之吡唑基團可用胺基保護基(諸如Boc或四氫哌喃)保護以得到**S-14**。**S-14**中之酯可接著用試劑(諸如硼氫化物)還原以得到醇**S-16**。醇**S-16**亦可藉由保護醇**S-15**之吡唑官能性而獲得。可使用胺基保護基，諸如Boc或四氫哌喃。可將**S-16**轉化成**S-17**，其中LG為脫離基，諸如甲磺酸酯或氯化物。舉例而言，甲磺酸酯可藉由在鹼之存在下與甲磺醯氯反應而形成。**S-17**可接著在鹼(諸如NaH或KOtBu)之存在下與R^2-OH反應。最後，**S-18**之去保護得到**S-19**。舉例而言，當PG為四氫哌喃時，可在對甲苯磺酸之存在下進行去保護。

【0052】

醫藥組合物

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽通常以醫藥組合物或調配物之形式使用。可藉由任何可接受之投藥途徑向患者投與此等醫藥組合物，包括(但不限於)經口、局部(包括經皮)、經直腸、經鼻、吸入及非經腸投藥模式。

【0053】 因此，在其組成態樣中之一者中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。視情況，若需要，則此等醫藥組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。當論述組合物及其用途時，「本發明之化合物」在本文中亦可稱作「活性劑」。

【0054】 本發明之醫藥組合物通常含有治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。然而，熟習此項技術者將認識到，醫藥組合物可含有大於治療有效量(亦即，主體組合物)或小於治療有效量(亦即，經設計以用於多次投藥以獲得治療有效量之個別單位劑量)。

【0055】 通常，此等醫藥組合物將含有約0.1重量%至約95重量%之活性劑；包括約5重量%至約70重量%之活性劑。

【0056】 任何習知載劑或賦形劑可用於本發明之醫藥組合物中。特定載劑或賦形劑或載劑或賦形劑之組合的選擇將視正用於治療特定患者或特定類型之醫學病狀或疾病狀態的投藥模式而定。就此而言，對於特定投藥模式，適合醫藥組合物之製備很好地在熟習醫藥技術者之範疇內。此外，用於本發明之醫藥組合物中之載劑或賦形劑為可商購的。藉助於進一步說明，習知調配技術描述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及H.C. Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

Delivery Systems, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)中。

【0057】 可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之代表性實例包括(但不限於)以下：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，諸如微晶纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥組合物中所採用之其他無毒性相容物質。

【0058】 醫藥組合物通常藉由將活性劑與醫藥學上可接受之載劑及一或多種視情況選用之成分充分且緊密地混合或摻合來製備。接著，可使用習知程序及設備使所得經均勻摻合之混合物成形為錠劑、膠囊、丸劑及其類似者或裝載至其中。

【0059】 本發明之醫藥組合物可以單位劑型形式封裝。術語「單位劑型」係指適合於對患者給藥之物理離散單位，亦即各單位含有經計算以單獨或與一或多種另外單位組合產生所需治療效果之預定數量的活性劑。舉例而言，此等單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及其類似者或適合於非經腸投藥之單位封裝。

【0060】 在一個實施例中，本發明之醫藥組合物適合於經口投藥。用於經口投藥之適合醫藥組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊

劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒形式；或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油或油包水液體乳液形式；或呈酏劑或糖漿形式；及其類似形式；各自含有預定量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分。

【0061】 當意欲以固體劑型形式(亦即，以膠囊、錠劑、丸劑及其類似者形式)用於經口投藥時，本發明之醫藥組合物將通常包含活性劑或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。視情況，此等固體劑型可包含：填充劑或增效劑，諸如澱粉、微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；潤濕劑，諸如鯨蠟醇及/或單硬脂酸甘油酯；吸附劑，諸如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

【0062】 脫模劑、潤濕劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於本發明之醫藥組合物中。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸鈉、亞硫酸鈉及其類似者；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似者；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似者。用於錠劑、膠囊、丸劑及其

類似者之包衣劑包括用於腸溶包衣之彼等包衣劑，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯共聚物、偏苯三甲酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素及其類似者。

【0063】 本發明之醫藥組合物亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素；或其他聚合物基質、脂質體及/或微球調配，以提供活性劑之緩慢或控制釋放。另外，本發明之醫藥組合物可視情況含有乳濁劑且可經調配以使得其在胃腸道之某一部分中僅或優先釋放(視情況以延遲方式)活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性劑亦可呈(若適宜)具有上文所描述之賦形劑中之一或多者之微囊封形式。

【0064】 用於經口投藥之適合液體劑型(以說明之方式)包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。液體劑型通常包含活性劑及惰性稀釋劑(諸如水)或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、油酸、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯以及其混合物。替代地，某些液體調配物可例如藉由噴霧乾燥轉化成用於藉由習知程序製備固體劑型之粉末。

【0065】 除活性成分或其醫藥學上可接受之鹽以外，懸浮液可含有懸浮劑，諸如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍以及其混合物。

【0066】 亦可非經腸(例如，藉由靜脈內、皮下、肌肉內或腹膜內注射)投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。對於非經腸投藥，活性劑

或其醫藥學上可接受之鹽通常與用於非經腸投藥之適合媒劑摻合，該媒劑包括例如無菌水溶液、鹽水、低分子量醇(諸如丙二醇、聚乙二醇)、植物油、明膠、脂肪酸酯(諸如油酸乙酯)及其類似者。非經腸調配物亦可含有一或多種抗氧化劑、增溶劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑或分散劑。可藉由使用無菌可注射介質、滅菌劑、過濾、照射或加熱來使此等調配物無菌。

【0067】 替代地，本發明之醫藥組合物經調配以用於藉由吸入來投藥。藉由吸入投藥之適合醫藥組合物將通常呈氣溶膠或粉末形式。此等組合物通常使用熟知之遞送裝置投藥，該等遞送裝置諸如定量給藥吸入器、乾粉吸入器、噴霧器或類似遞送裝置。

【0068】 當使用加壓容器藉由吸入投藥時，本發明之醫藥組合物將通常包含活性成分或其醫藥學上可接受之鹽及適合推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體。此外，醫藥組合物可呈包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的膠囊或藥筒(例如，由明膠製成)及適用於粉末吸入劑之粉末形式。適合的粉末基質包括例如乳糖或澱粉。

【0069】

局部調配物

為治療皮膚病狀，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經較佳地調配以用於局部投與至皮膚。局部組合物包含流體或半固體媒劑，其可包括(但不限於)聚合物、增稠劑、緩衝液、中和劑、螯合劑、防腐劑、界面活性劑或乳化劑、抗氧化劑、蠟或油、潤膚劑、防曬劑及溶劑或混合溶劑系統。可將適用於本發明之局部組合物製成廣泛多種產品類型。此等類

型包括(但不限於)洗劑、乳膏、凝膠、黏著劑、噴霧劑、軟膏、漿料、發泡體、慕斯及清潔劑。此等產品類型可包含若干類型之載劑系統，包括(但不限於)粒子、奈米粒子及脂質體。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。用於調配及投藥之技術可見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)中。可選擇調配物以最大化對體內所需目標位點之遞送。

【0070】 洗劑(其為施用於皮膚或毛髮表面而無摩擦之製劑)通常為液體或半液體製劑，其中分散有細粉狀固體、蠟質或液體。洗劑將通常含有懸浮劑以產生更好的分散液以及化合物，其適用於定位活性劑且保持活性劑與皮膚或毛髮接觸，例如甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其類似者。

【0071】 含有根據本發明之用於遞送之活性劑或其醫藥學上可接受之鹽的乳膏為黏性液體或半固體乳液(水包油或油包水)。乳膏基質為水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相通常由礦脂或脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇構成；水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。如Remington: The Science and Practice of Pharmacy中所闡述，乳膏調配物中之乳化劑通常為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性界面活性劑。乳膏調配物之組分可包括：油性基質，諸如礦脂、礦物油、植物油及動物油以及三酸甘油酯；乳膏基質，諸如羊毛脂醇、硬脂酸及鯨蠟硬脂醇；凝膠基質，諸如聚乙烯醇；溶劑，諸如丙二醇及聚乙二醇；乳化劑，諸如聚山梨醇酯；硬脂酸酯，諸如硬脂酸甘油酯、辛基羥基硬脂酸酯、硬脂酸聚乙二醇酯、PEG硬脂醚、棕櫚異丙酸酯及單硬脂酸脫水山梨糖醇酯；穩定劑，諸如多醣及亞硫酸鈉；潤膚劑(亦即保濕劑)，諸如中鏈三酸

甘油酯、十四烷酸異丙酯及聚二甲基矽氧烷(dimethicone)；硬化劑，諸如鯨蠟醇及硬脂醇；抗微生物劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯氧基乙醇、山梨酸、重氮利定脲及丁基化羥基大茴香醚；滲透增強劑，諸如*N*-甲基吡咯啶酮、丙二醇、單月桂酸聚乙二醇酯及其類似者；及螯合劑，諸如乙二胺四乙酸二鈉。

【0072】 凝膠調配物亦可與本發明結合使用。如局部藥物調配物領域中之工作人員將瞭解，凝膠為半固體。單相凝膠含有在整個載劑液體(其通常為水性)中實質上均勻分佈之有機大分子，但亦可為溶劑或溶劑摻合物。

【0073】 軟膏(其為半固體製劑)通常係基於礦脂或其他石油衍生物。如一般熟習此項技術者應瞭解，待使用之特定軟膏基質為提供關於既定調配物所選擇的活性劑之最佳遞送且亦較佳提供其他所需特徵(例如潤滑性或其類似性質)的基質。與其他載劑或媒劑相同，軟膏基質應為惰性、穩定、無刺激性及不敏感的。如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), 第1399-1404頁中所闡述，軟膏基質可按四個等級分組：油性基質；可乳化基質；乳液基質；及水溶性基質。油性軟膏基質包括例如植物油、自動物獲得之脂肪及自石油獲得之半固體烴。可乳化軟膏基質(亦稱為吸收性軟膏基質)含有極少水或不含水且包括例如羥基硬脂硫酸酯、無水羊毛脂及親水性礦脂。乳液軟膏基質為油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，且包括例如鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸。水溶性軟膏基質可由具有不同分子量之聚乙二醇製備；此外，關於其他資訊，可參考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 見上文。用於軟膏調

配物之適合油性物質包括石蠟脂(石油膏)、蜂蠟、可可脂、牛油樹脂及鯨蠟醇。軟膏可視情況另外包括滲透增強劑(若需要)。

【0074】 本發明之適用調配物亦涵蓋噴霧劑。噴霧劑通常提供呈水性及/或醇溶液形式之活性劑，其可噴至皮膚或毛髮上以用於遞送。此等噴霧劑包括經調配以在遞送之後在投藥位點處提供一定濃度之活性劑溶液的彼等噴霧劑，例如噴霧溶液可主要由乙醇或其中可溶解藥物或活性劑之其他類似揮發性液體構成。在遞送至皮膚或毛髮之後，載劑蒸發，從而在投藥位點處留下經濃縮之活性劑。

【0075】 局部醫藥組合物亦可包含適合的固體或凝膠相載劑。此等載劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物(諸如聚乙二醇)。

【0076】 局部醫藥組合物亦可包含適合的乳化劑，其係指增強或促進混合及懸浮水包油或油包水之藥劑。本文中所使用之乳化劑可由單一乳化劑組成，或可為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性界面活性劑或兩種或更多種此類界面活性劑之摻合物；本文中較佳使用非離子性或陰離子性乳化劑。此等界面活性劑描述於由McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, NJ. 07452, USA 1980年出版之「McCutcheon's Detergent and Emulsifiers」, 北美版中。

【0077】 可使用高分子量醇，諸如鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、乳化蠟、單硬脂酸甘油酯。其他實例為二硬脂酸乙二醇酯、三硬酯酸脫水山梨糖醇酯、單硬脂酸丙二醇酯、單油酸脫水山梨糖醇酯、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯(SPAN 60)、單月桂酸二乙二醇酯、單棕櫚酸脫水山梨糖醇酯、蔗糖二油酸酯、蔗糖硬脂酸酯(CRODESTA F-160)、聚氧乙烯月桂醚

(BRIJ 30)、聚氧乙烯(2)硬脂醚(BRIJ 72)、聚氧乙烯(21)硬脂醚(BRIJ 721)、聚氧乙烯單硬脂酸酯(Myrj 45)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(TWEEN 60)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN 80)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯(TWEEN 20)及油酸鈉。亦可在外用乳液中採用膽固醇及膽固醇衍生物。

【0078】藉由Paul L. Lindner在「Emulsions and Emulsion」, Kenneth Lissant編, 由Dekker出版, New York, N. Y., 1974中描述適合非離子性乳化劑之實例。可使用之非離子性乳化劑之實例包括(但不限於)BRIJ產品，諸如BRIJ 2 (聚氧乙烯(2)硬脂醚)、BRIJ S20 (聚氧乙烯(20)硬脂醚)、BRIJ 72 (聚氧乙烯(2)硬脂醚，其具有4.9之HLB)、BRIJ 721 (聚氧乙烯(21)硬脂醚，其具有15.5之HLB)、Brij 30 (聚氧乙烯月桂醚，其具有9.7之HLB)、Polawax (乳化蠟，其具有8.0之HLB)、Span 60 (單硬脂酸脫水山梨糖醇酯，其具有4.7之HLB)、Crodesta F-160 (蔗糖硬脂酸酯，其具有14.5之HLB)。

【0079】局部醫藥組合物亦可包含適合的潤膚劑。潤膚劑為用於預防或緩解乾燥且用於保護皮膚或毛髮之物質。適用的潤膚劑包括(但不限於)鯨蠟醇、十四烷酸異丙酯、硬脂醇及其類似者。廣泛多種適合的潤膚劑為已知的且可用於本文中。參見例如Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第2版, 第1卷, 第32-43頁(1972)及1990年4月24日頒佈的頒予Deckner等人之美國專利案第4,919,934號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

【0080】局部醫藥組合物亦可包含適合的抗氧化劑，已知抑制氧化之物質。適合根據本發明使用之抗氧化劑包括(但不限於)丁基化羥基甲

苯、抗壞血酸、抗壞血酸鈉、抗壞血酸鈣、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、2,4,5-三羥苯丁酮、4-羥甲基-2,6-二-第三丁基苯酚、異抗壞血酸、愈創木樹脂、沒食子酸丙酯、硫二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、第三丁基氫醌及生育酚(諸如維生素E)及其類似者，包括此等化合物之醫藥學上可接受之鹽及酯。較佳地，抗氧化劑為丁基化羥基甲苯、丁基化羥基大茴香醚、沒食子酸丙酯、抗壞血酸、其醫藥學上可接受之鹽或酯，或其混合物。最佳地，抗氧化劑為丁基化羥基甲苯。

【0081】 局部醫藥組合物亦可包含適合的防腐劑。防腐劑為添加至醫藥調配物中以充當抗微生物劑之化合物。此項技術中已知在非經腸調配物中有效及可接受的防腐劑中的係苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苯乙銨(benzethonium)、氯己定(chlorohexidine)、苯酚、間甲酚、苯甲醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、鄰甲酚、對甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、硫柳汞、苯甲酸及其各種混合物。參見例如Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel)。

【0082】 局部醫藥組合物亦可包含適合的螯合劑以與不跨越脂質雙層之金屬陽離子形成複合物。適合螯合劑之實例包括乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-雙(β-胺基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)及8-胺基-2-[(2-胺基-5-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基喹啉-N,N,N',N'-四乙酸，四鉀鹽(QUIN-2)。較佳地，螯合劑為EDTA及檸檬酸。

【0083】 局部醫藥組合物亦可包含適合的中和劑，其用於將調配物之pH調整至醫藥學上可接受之範圍內。中和劑之實例包括(但不限於)三乙醇胺、緩血酸胺、氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乙酸。

【0084】 局部醫藥組合物亦可包含適合的增黏劑。此等組分為能夠經由藥劑與聚合物之相互相用來增加含有聚合物之溶液之黏度的可擴散化合物。Carbopol Ultrez 10可用作增黏劑。

【0085】 液體形式(諸如適用於局部投藥之洗劑)可包括適合的水性或非水性媒劑以及緩衝液、懸浮劑及分散劑、增稠劑、滲透增強劑及其類似者。固體形式(諸如乳膏或漿料或其類似者)可包括例如以下成分中之任一者：作為受質之水、油、醇或油脂以及界面活性劑、聚合物(諸如聚乙二醇)、增稠劑、固體及其類似者。液體或固體調配物可包括增強型遞送技術，諸如脂質體、微粒體、微海綿及其類似者。此外，可使用持續釋放系統來遞送化合物，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質。已形成各種持續釋放物質且為熟習此項技術者所熟知。

【0086】 當經調配以用於局部施用時，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以0.1重量%至50重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.1重量%至25重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.1重量%至10重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.25重量%至5重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.25重量%至2重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.25重量%至1重量%存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以0.05重量%至0.5重量%存在。

【0087】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、

2.7、2.8、2.9、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10重量%存在。

【0088】 在一些實施例中，包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物進一步包含一或多種另外治療劑。在一些實施例中，一或多種另外治療劑適用於治療自體免疫性皮膚病。在一些實施例中，一或多種另外治療劑適用於治療發炎性皮膚病。在一些實施例中，一或多種另外治療劑適用於治療異位性皮炎。在一些實施例中，一或多種另外治療劑適用於治療斑禿。可與醫藥組合物中之式(I)化合物組合的特定類別之化合物或特定化合物例示於後續段落中。

【0089】 以下非限制性實例說明本發明之代表性醫藥組合物。

【0090】

錠劑口服固體劑型

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以4:5:1:1之比率與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及交聯羧甲纖維素鈉乾式摻合且壓縮成錠劑，以提供例如每錠劑5 mg、20 mg或40 mg活性劑之單位劑量。

【0091】

膠囊口服固體劑型

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽藉由濕式造粒與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及交聯羧甲基纖維素鈉以4:5:1:1之比率組合且裝載至明膠或羥丙基甲基纖維素膠囊中，以提供例如每膠囊5 mg、20 mg或40 mg活性劑之單位劑量。

【0092】

液體調配物

包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(0.1%)、水(98.9%)及抗壞血酸(1.0%)之液體調配物藉由將本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽添加至水及抗壞血酸之混合物中來形成。

【0093】

包覆腸溶包衣之口服劑型

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於含有聚乙烯吡咯啶酮之水溶液中且噴霧塗佈至微晶+纖維素或呈1:5 w/w活性劑:珠粒之比率的糖珠粒上且接著施加大約5重量%增加之包含丙烯酸共聚物(例如可根據商標名Eudragit-L®及Eudragit-S®獲得的丙烯酸共聚物之組合)或乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素之包覆腸溶包衣。將包覆腸溶包衣之珠粒裝載至明膠或羥丙基甲基纖維素膠囊中，以提供例如每膠囊30 mg活性劑之單位劑量。

【0094】

包覆腸溶包衣之口服劑型

將包含Eudragit-L®及Eudragit-S®之組合或乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素之包覆腸溶包衣施加至上文所描述之錠劑口服劑型或膠囊口服劑型。

【0095】

用於局部投藥之軟膏調配物

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以一定比率與礦脂、C_8-C_{10}三酸甘油酯、辛基羥基硬脂酸酯及*N*-甲基吡咯啶酮組合，以提供含有按重量計0.05%至5%活性劑之組合物。

【0096】

用於局部投藥之軟膏調配物

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以一定比率與礦脂、C_8-C_{10}三酸甘油酯、辛基羥基硬脂酸酯、苯甲醇及*N*-甲基吡咯啶酮組合，以提供含有按重量計0.05%至5%活性劑之組合物。

【0097】

用於局部投藥之軟膏調配物

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以一定比率與白礦脂、丙二醇、單甘油酯及雙甘油酯、石蠟、丁基化羥基甲苯及乙二胺四乙酸鈣二鈉組合，以提供含有按重量計0.05%至5%活性劑之組合物。

【0098】

用於局部投藥之軟膏調配物

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與礦物油、石蠟、碳酸伸丙酯、白礦脂及白蠟組合以提供含有按重量計0.05%至5%活性劑之組合物。

【0099】

用於局部投藥之乳膏調配物

將礦物油與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、丙二醇、棕櫚酸異丙酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟醇、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚乙二醇40硬脂酸酯、山梨酸、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯組合以形成油相，該油相藉由剪切摻合與純化水組合以提供含有按重量計0.05%至5%活性劑之組合物。

【0100】

用於局部投藥之乳膏調配物

包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、苯甲醇、鯨蠟醇、無水

檸檬酸、單甘油酯及雙甘油酯、油醇、丙二醇、十六基十八基硫酸鈉、氫氧化鈉、硬脂醇、三酸甘油酯及水之乳膏調配物含有按重量計0.05%至5%之活性劑。

【0101】

用於局部投藥之乳膏調配物

包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鯨蠟硬脂醇、十四烷酸異丙酯、丙二醇、聚西托醇(cetomacrogol) 1000、聚二甲基矽氧烷360、檸檬酸、檸檬酸鈉及純化水，與作為防腐劑之咪唑烷基脲(imidurea)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯的乳膏調配物含有按重量計0.05%至5%之活性劑。

【0102】

用於局部投藥之乳膏調配物

包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、硬脂酸、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸異丙酯、辛基羥基硬脂酸酯、BRIJ S2 (PEG 2硬脂醚)、BRIJ S20 (PEG 20硬脂醚)、N-甲基吡咯啶、PEG及水之乳膏調配物含有按重量計0.05%至5%之活性劑。

【0103】

用於局部投藥之乳膏調配物

包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、硬脂酸、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸異丙酯、辛基羥基硬脂酸酯、BRIJ S2 (PEG 2硬脂醚)、BRIJ S20 (PEG 20硬脂醚)、N-甲基吡咯啶、PEG400及水之乳膏調配物含有按重量計0.05%至5%之活性劑。

【0104】

效用

已顯示式(I)化合物為以下JAK酶家族之有效抑制劑：JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。對JAK酶家族之抑制作用抑制了許多關鍵促發炎細胞介素之信號傳導。因此，預期式(I)化合物適用於治療發炎性疾病，諸如發炎性及瘙癢性皮膚病、胃腸道發炎性疾病、發炎性眼病及發炎性呼吸道疾病。

【0105】

發炎性皮膚病

異位性皮炎與依賴於JAK-STAT路徑之促發炎細胞介素(特別是IL-4、IL-5、IL-10、IL-13及IFNγ)之升高相關。由於式(I)化合物對所有四種JAK酶展現有效抑制，因此預期其有效地抑制異位性皮炎及其他發炎性皮膚病所特有之促發炎細胞介素。式(I)化合物在此亦顯示在細胞分析中展現抑制IL-2誘導之STAT5磷酸化的高pIC_{50}值。在<1 μM之濃度下觀測到經測試化合物對介白素-22 (IL-22)抑制之絲聚蛋白(Filaggrin)表現之恢復。IL-12、IL-22及IL-23為與牛皮癬有關聯之細胞介素(Baliwag等人, *Cytokine*, **2015**, 73(2), 342-350 2015)。此等細胞介素經由JAK2及Tyk2酶進行信號傳導(Ishizaki等人, *J. Immunol.*, **2011**, 187, 181-189)。已證實靶向此等細胞介素之抗體療法在牛皮癬中之臨床效用(Schadler等人, *Disease-a-Month*, **2018**, 1-40)。可阻斷此等細胞介素之局部JAK抑制劑將預期在此疾病中有效。因為此等細胞介素經由Tyk2及JAK2進行信號傳導，因此預期式(I)化合物在此疾病中具有活性。

【0106】 預期在不存在顯著全身性含量之情況下，JAK抑制劑之持續經皮含量將在皮膚中產生有效局部消炎及止癢活性，而無全身驅動之不

良作用。預期此等化合物在多種皮膚發炎性或瘙癢性病狀中係有益的，該等病狀包括(但不限於)異位性皮炎、白斑病、非節段性白斑病、皮膚T細胞淋巴瘤及亞型(塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、蕈狀肉芽腫、佩吉特樣網狀細胞增多症(pagetoid reticulosis)、肉芽腫性鬆弛皮膚、淋巴瘤樣丘疹病、慢性苔蘚樣糠疹、急性痘瘡樣苔癬樣糠疹、CD30+皮膚T細胞淋巴瘤、繼發性皮膚CD30+大細胞淋巴瘤、非蕈狀肉芽腫CD30-皮膚大T細胞淋巴瘤、多形性T細胞淋巴瘤、倫納特淋巴瘤(Lennert lymphoma)、皮下T細胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤)、結節性癢疹、扁平苔蘚、接觸性皮炎、汗皰、濕疹、錢幣狀皮炎(nummular dermatitis)、脂溢性皮炎、淤積性皮炎、原發性局部皮膚澱粉樣變性病、大皰性類天疱瘡、移植物抗宿主病之皮膚表現、類天疱瘡、盤狀狼瘡、環狀肉芽腫、慢性單純性苔癬、搔癢病、外陰/陰囊/肛周搔癢病、硬化性苔癬、帶狀疱疹後遺神經痛癢(post herpetic neuralgia itch)、毛髮扁平苔癬、牛皮癬、慢性手部濕疹、化膿性汗腺炎、嗜伊紅白血球增多症候群、全身性紅斑性狼瘡症及脫髮性毛囊炎。特定言之，異位性皮炎(Bao等人, *JAK-STAT*, **2013**, *2*, e24137)；斑禿(Xing等人, *Nat Med.* **2014**, *20*, 1043-1049)，包括亞型，諸如單房斑禿(alopecia areata monolocularis)、多房斑禿(alopecia areata multilocularis)、匐行性脫髮、普偏性斑禿(alopecia areata universalis)、全面性斑禿(alopecia areata totalis)及鬚部斑禿(alopecia areata barbae)；白斑病(Craiglow等人, *JAMA Dermatol.* **2015**, *151*, 1110-1112)；皮膚T細胞淋巴瘤(Netchiporouk等人, *Cell Cycle.* **2014**; *13*, 3331-3335)；結節性癢疹(Sonkoly等人, *J Allergy Clin Immunol.* **2006**, *117*, 411-417)；扁平苔癬(Welz-Kubiak等人, *J Immunol*

Res. **2015**, ID:854747)；原發性局部皮膚澱粉樣變性病(Tanaka等人, *Br J Dermatol.* **2009**, *161*, 1217-1224)；大皰性類天疱瘡(Feliciani等人, *Int J Immunopathol Pharmacol.* **1999**, *12*, 55-61)；及移植物抗宿主疾病之皮膚表現(Okiyama等人, *J Invest Dermatol.* **2014**, *134*, 992-1000)之特徵在於經由JAK活化進行信號傳導的某些細胞介素之升高。因此，預期式(I)化合物緩解由此等細胞介素驅動之相關皮膚炎症或搔癢病。特定言之，預期式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療異位性皮炎及其他發炎性皮膚病。

【0107】 已展示式(I)化合物在人類微粒體中具有較高清除率。因此，其具有快速清除之優點，此最小化全身性暴露且降低不良作用風險。

【0108】 式(I)化合物亦具有較高滲透性，此有益於皮膚適應症，因為其似乎允許更好地滲透於皮膚中。

【0109】 式(I)化合物亦在有助於調配成局部組合物之水性及/或有機賦形劑中具有有利的溶解度特性。

【0110】 因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如人，類)之發炎性或自體免疫性皮膚病之方法，其包含向哺乳動物之皮膚施用包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥載劑的醫藥組合物。

【0111】 在一些實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之發炎性或自體免疫性皮膚病之方法，其包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，發炎性皮膚病為異位性皮炎。在一些實施例中，異位性皮炎為輕度至中度。在一些實施例中，異位性皮炎為中度至重度。在一些實施例中，自體免疫性皮膚病為斑禿。

【0112】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可與適用於治療發炎性皮膚病之一或多種化合物組合使用。在一些實施例中，一或多種化合物為類固醇、皮質類固醇、抗生素、組織胺H1受體拮抗劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、IL-13拮抗劑、PDE 4抑制劑、G蛋白偶聯受體-44拮抗劑、IL-4拮抗劑、5-HT 1a受體拮抗劑、5-HT 2b受體拮抗劑、α 2腎上腺素受體促效劑、類大麻酚CB1受體拮抗劑、CCR3趨化因子、拮抗劑、膠原蛋白酶抑制劑、胞溶質磷脂酶A2抑制劑、伊紅趨素配體抑制劑、GATA 3轉錄因子抑制劑、組織胺H4受體拮抗劑、IL-10拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-17拮抗劑、IL-2拮抗劑、IL-23拮抗劑、IL-4受體調節劑、IL-15拮抗劑、IL-6拮抗劑、IL-8拮抗劑、IL-9拮抗劑、IL-5拮抗劑、免疫球蛋白E拮抗劑、免疫球蛋白E調節劑、干擾素γ受體拮抗劑、干擾素γ配體、介白素33配體抑制劑、介白素-31受體拮抗劑、白三烯拮抗劑、肝臟X受體促效劑、肝臟X受體β促效劑、核因子κ B抑制劑、OX-40受體拮抗劑、PGD2拮抗劑、磷脂酶A2抑制劑、SH2域肌醇磷酸酶1刺激劑、胸腺基質淋巴蛋白配體抑制劑、TLR調節劑、TNF α配體調節劑、TLR9基因刺激劑、細胞毒性T淋巴球蛋白-4刺激劑、類鴉片受體κ促效劑、半乳糖凝集素-3抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶-1抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶-2抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶-3抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶-6抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、糖皮質激素促效劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、TrkA受體拮抗劑、整合素α-4/β-1拮抗劑、介白素1樣受體拮抗劑、介白素-1轉化酶抑制劑、介白素-31受體拮抗劑、KCNA電位閘控鉀通道-3抑制劑、PDE4B基因抑制劑、激肽釋放酶2抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1促效劑、視網膜色素上皮蛋白刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、TGF β拮抗劑、香草精

類VR1拮抗劑、NK1受體拮抗劑、細胞介素受體拮抗劑、雄激素受體拮抗劑、神經鞘胺醇1磷酸鹽磷酸酶1刺激劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1調節劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-4調節劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-5調節劑、介白素-1 α配體抑制劑、OX40配體抑制劑、介白素1樣受體2抑制劑、黑色素細胞刺激激素配體、CD40配體受體拮抗劑、骨橋蛋白配體調節劑、介白素-1 β配體調節劑、I-κ B激酶β抑制劑、5-α-還原酶抑制劑、5-α-還原酶-1抑制劑、5-α-還原酶-2抑制劑、鈉離子通道抑制劑、NACHT LRR PYD域蛋白3抑制劑、Wnt配體調節劑、Wnt 7A配體、黑皮質素MC1受體促效劑、mTOR抑制劑、肌動蛋白聚合調節劑、層黏連蛋白-5促效劑、金屬蛋白酶-2調節劑、金屬蛋白酶-9調節劑、胸腺素β 4配體、胸腺素受體促效劑、FGF-7配體、卵泡抑素促效劑、VEGF配體、MEK-1蛋白激酶抑制劑、Ras基因抑制劑、α 1A腎上腺素受體拮抗劑、激肽釋放酶7抑制劑、延長因子2抑制劑、NAD ADP核糖基轉移酶刺激劑、介白素-2配體、IL-22拮抗劑、表皮成長因子受體促效劑、AMP活化蛋白激酶刺激劑、ICE抑制劑、G蛋白偶聯膽汁酸受體1促效劑或鉀通道調節劑。

【0113】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下組合投藥：倍他米松(betamethasone)、夫西地酸(fucidic acid)、GR-MD-02、度匹魯單抗(dupilumab)、乙酸洛斯普特(rosiptor acetate)、AS-101、環孢菌素(ciclosporin)、IMD-0354、塞庫金單抗(secukinumab)、阿克姆(Actimmune)、雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)、CMP-001、美泊利單抗(mepolizumab)、皮特尼布(pegcantratinib)、特澤派單抗(tezepelumab)、MM-36、克里博羅(crisaborole)、ALX-101、柏替木單抗(bertilimumab)、FB-825、AX-1602、BNZ-1、阿巴西普

(abatacept)、他克莫司(tacrolimus)、ANB-020、JTE-052、ZPL-389、優特克單抗(ustekinumab)、GBR-830、GSK-3772847、ASN-002、雷米斯特(remetinostat)、阿普司特(apremilast)、替馬蘭特(timapiprant)、MOR-106、阿斯特普(asivatrep)、尼立珠單抗(nemolizumab)、非維蘭特(fevipiprant)、多西環素(doxycycline)、MDPK-67b、地氯雷他定(desloratadine)、塔羅金單抗(tralokinumab)、非索非那定(fexofenadine)、吡美莫司(pimecrolimus)、貝他斯汀(bepotastine)、納呋拉啡(nalfurafine)、VTP-38543、Q-301、利蓋利珠單抗(ligelizumab)、RVT-201、DMT-210、KPI-150、AKP-11、E-6005、AMG-0101、AVX-001、PG-102、ZPL-521、MEDI-9314、AM-1030、WOL-071007、MT-0814、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、SB-011、依匹斯汀(epinastine)、曲尼司特(tranilast)、特瑞匹坦(tradipitant)、地非米司特(difamilast)、LY-3375880、他匹那羅(tapinarof)、依託克單抗(etokimab)、克拉斯科特酮(clascoterone)、伊拉斯莫(etrasimod)、百馬克單抗(bermekimab)、KHK-4083、SAR-440340、BI-655130、EDP-1815、EDP-1066、DUR-928、阿法諾肽(afamelanotide)、阿德福瑞特(adriforant)、迪若留頓(diroleuton)、FOL-005、KY-1005、PUR-0110、BTX-1204、ADSTEM、非那雄胺(finasteride)、BMX-010、BBI-5000、MSB-01、ATI-501、B-244、ASN-008、次氯酸、二苯基環丙烯酮、RG-6149、LY-3454738、SB-414、S1P1促效劑、SM-04554、PL-8177、雷帕黴素(rapamycin)、玫瑰紅鈉(rose Bengal sodium)、托納巴酶(tonabacase)、五鹽酸奧米加南(omiganan pentahydrochloride)、地奈德(desonide)、同種異體間充質幹細胞療法、替倍他司(timbetasin)、

ASLAN-004、HSC-660、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、氯硝柳胺(niclosamide)、安奎諾爾(antroquinonol)、度他雄胺(dutasteride)、他蘇洛辛(tamsulosin)、UCA-001、氨苯碸(dapsone)、布瑞拉西丁(brilacidin)、BPR-277、安納普斯(anapsos)、地尼白介素(denileukin diftitox)、暢迪(chanllergen)、ARGX-112、PF-06817024、鹽酸依匹斯汀(epinastine hydrochloride)、IDP-124、奈匹德明(nepidermin)、基於玫瑰單胞菌黏膜之生物療法(roseomonas mucosa-based biotherapy)、ENERGI-F701、HAT-1、洛他司特(lotamilast)、HY-209、莫米松(mometasone)、梅根(melgain)、TS-133、艾考莫瑞(icomucret)、CRTH2拮抗劑、ACH-24、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、CD-4802、敏樂定(minoxidil)、鹵米松(halometasone)、三克明(tricomin)或維洛米德(viromed)或其任何組合。

【0114】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與類固醇、抗生素及保濕劑組合投藥(Lakhani等人, *Pediatric Dermatology*, **2017**, 34, 3, 322-325)。在一些實施例中，一或多種化合物為革蘭氏陽性抗生素(gram positive antibiotic)，諸如莫匹羅星(mupirocin)或梭鏈孢酸(fusidic acid)。

【0115】式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可與革蘭氏陽性抗生素(諸如莫匹羅星及梭鏈孢酸)組合使用以治療發炎性皮膚病。因此，在一個態樣中，本發明提供一種用於治療哺乳動物之發炎性皮膚病之方法，該方法包含向哺乳動物之皮膚施用本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及革蘭氏陽性抗生素。在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、革蘭氏陽性抗生素及醫藥

學上可接受之載劑。

【0116】因此，在另一態樣中，本發明提供一種用於治療皮膚發炎性病症之治療組合，該組合包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療皮膚發炎性病症之一或多種其他治療劑。輔助藥劑(當包括時)以治療有效量，亦即以在與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽共同投與時產生治療有益效果的任何量存在。

【0117】因此，亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上之鹽及適用於治療皮膚發炎性病症之一或多種其他治療劑。

【0118】此外，在一方法態樣中，本發明提供一種治療皮膚發炎性病症之方法，該方法包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療皮膚發炎性病症之一或多種其他治療劑。

【0119】

胃腸道發炎性疾病

由於其對JAK酶之家族之抑制，式(I)化合物預期適用於多種胃腸道發炎性適應症，包括(但不限於)潰瘍性結腸炎(直腸乙狀結腸炎、全結腸炎、潰瘍性直腸炎及左側結腸炎)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、白塞氏病(Behcet's disease)、乳糜瀉、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎、迴腸炎、嗜酸性食道炎、移植物抗宿主疾病有關之結腸炎及感染性結腸炎。潰瘍性結腸炎(Reimund等人, *J Clin Immunology*, **1996**, *16*, 144-150)、克羅恩氏病(Woywodt等人, *Eur J Gastroenterology Hepatology*, **1999**, *11*, 267-276)、膠原性結腸炎(Kumawat等人, *Mol Immunology*, **2013**, *55*, 355-364)、淋巴球性結腸炎(Kumawat等人, **2013**)、嗜酸性食道炎(Weinbrand-Goichberg等人,

Immunol Res, **2013**, *56*, 249-260)、移植物抗宿主疾病有關之結腸炎(Coghill等人, *Blood*, **2001**, *117*, 3268-3276)、感染性結腸炎(Stallmach等人, *Int J Colorectal Dis*, **2004**, *19*, 308-315)、白塞氏病(Zhou等人, *Autoimmun Rev*, **2012**, *11*, 699-704)、乳糜瀉(de Nitto等人, *World J Gastroenterol*, **2009**, *15*, 4609-4614)、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎(例如，CTLA-4抑制劑誘導之結腸炎；(Yano等人, *J Translation Med*, **2014**, *12*, 191)、PD-1-抑制劑誘導之結腸炎或PD-L1-抑制劑誘導之結腸炎)及迴腸炎(Yamamoto等人, *Dig Liver Dis*, **2008**, *40*, 253-259)之特徵在於特定促發炎細胞介素含量之升高。因為許多促發炎細胞介素經由JAK活化進行信號傳導，因此本申請案中所描述之化合物可能能夠緩解發炎且提供症狀減輕。

【0120】 因此，在一些實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之胃腸道發炎性疾病之方法，其包含向哺乳動物投與包含醫藥學上可接受之載劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0121】 在一些實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之胃腸道發炎性疾病之方法，其包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0122】 本發明進一步提供一種治療哺乳動物之潰瘍性結腸炎之方法，該方法包含向哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含醫藥學上可接受之載劑及本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0123】 當用於治療潰瘍性結腸炎時，本發明之化合物將通常以單

一日劑量或以每日多劑量經口投藥，但可使用其他投藥形式。每劑量投藥之活性劑之量或每日投藥之總量將通常由醫師鑒於有關情況，包括待治療之病狀、所選擇之投藥途徑、所投藥之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況來確定。

【0124】 對於平均70 kg人類，用於治療潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎性病症之適合劑量預期範圍介於約1至約400毫克/天之活性劑，包括約5至約300毫克/天及約20至約70毫克/天之活性劑。

【0125】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可與藉由相同機制或藉由不同機制起作用以實現對胃腸道發炎性病症之治療的一或多種藥劑組合使用。適用於組合療法之藥劑類別包括(但不限於)胺基水楊酸鹽、類固醇、全身性免疫抑制劑、抗TNFα抗體、抗VLA-4抗體、抗整合素$\alpha_4\beta_7$抗體、抗細菌劑及抗腹瀉藥品。

【0126】 可與式(I)化合物組合使用之胺基水楊酸鹽包括(但不限於)美塞拉明(mesalamine)、奧沙拉嗪(osalazine)及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)。類固醇之實例包括(但不限於)潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氫化可的松(hydrocortisone)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)及氟替卡松(fluticasone)。適用於治療發炎病症之全身性免疫抑制劑包括(但不限於)環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲胺喋呤、6-巰基嘌呤及他克莫司。此外，在組合療法中可使用抗TNFα抗體，包括(但不限於)英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及賽妥珠單抗(certolizumab)。藉由其他機制起作用之適用化合物包括抗VLA-4抗體，諸如那他珠單抗(natalizumab)；抗整合素$\alpha_4\beta_7$抗體，諸如維

多珠單抗(vedolizumab)；抗細菌劑，諸如利福昔明(rifaximin)；及抗腹瀉藥品，諸如洛哌丁胺(loperamide)。(Mozaffari等人, *Expert Opin. Biol. Ther.***2014**, *14*, 583-600；Danese, *Gut*, **2012**, *61*, 918-932；Lam等人, *Immunotherapy*, **2014**, *6*, 963-971)。

【0127】因此，在另一態樣中，本發明提供一種用於治療胃腸道發炎性病症之治療組合，該組合包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療胃腸道發炎性病症之一或多種其他治療劑。舉例而言，本發明提供一種組合，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種藥劑：胺基水楊酸鹽、類固醇、全身性免疫抑制劑、抗TNFα抗體、抗VLA-4抗體、抗整合素$\alpha_4\beta_7$抗體、抗細菌劑及抗腹瀉藥品。輔助藥劑(當包括時)以治療有效量，亦即以在與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽共同投與時產生治療有益效果的任何量存在。

【0128】因此，亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療胃腸道發炎性病症之一或多種其他治療劑。

【0129】此外，在一方法態樣中，本發明提供一種治療胃腸道發炎性病症之方法，該方法包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療胃腸道發炎性病症之一或多種其他治療劑。

【0130】

呼吸道疾病

經由JAK-STAT路徑傳導信號之細胞介素(特定言之IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-11、IL-13、IL-23、IL-31、IL-27、胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin；TSLP)、干擾素-γ (IFNγ)及

顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor；GM-CSF))與哮喘發炎及其他發炎性呼吸道疾病有關聯。如上文所描述，已展示式(I)化合物為詹納斯激酶之有效抑制劑且在細胞分析中證實對IL-13促發炎細胞介素之有效抑制。

【0131】JAK抑制劑之抗發炎活性已穩固地證實於哮喘之臨床前模型中(Malaviya等人, *Int Immunopharmacol*, **2010**, *10*, 829,-836；Matsunaga等人, *Biochem and Biophys Res Commun*, **2011**, *404*, 261-267；Kudlacz等人, *Eur J Pharmacol*, **2008**, *582*, 154-161)。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療發炎性呼吸道病症，諸如哮喘。肺部發炎及纖維化為除哮喘以外之其他呼吸道疾病所特有的，諸如慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease；COPD)、囊腫性纖維化(cystic fibrosis；CF)、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫及阻塞性細支氣管炎。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫、阻塞性細支氣管炎、慢性肺同種異體移植功能障礙(chronic lung allograft dysfunction；CLAD)、肺移植排斥反應及類肉瘤病。

【0132】因此，在一個態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之呼吸道疾病之方法，其包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0133】在一個態樣中，呼吸道疾病為哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化(CF)、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維

化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫、阻塞性細支氣管炎、過敏性鼻炎或類肉瘤病。在另一態樣中，呼吸道疾病為哮喘或慢性阻塞性肺病。

【0134】 在另一態樣中，呼吸道疾病為肺部感染、蠕蟲感染、肺部動脈性高血壓、類肉瘤病、肺淋巴管平滑肌增生症、支氣管擴張或浸潤性肺病。在又另一態樣中，呼吸道疾病為藥物誘導之肺炎、真菌誘導之肺炎、過敏性支氣管肺麴菌病、過敏性肺炎、嗜酸性球性肉芽腫伴多血管炎、特發性急性嗜酸性球性肺炎、特發性慢性嗜酸性球性肺炎、嗜伊紅白血球增多症候群、呂弗勒症候群(Löffler syndrome)、阻塞性細支氣管炎伴機化性肺炎或免疫檢查點抑制劑誘導之肺炎。

【0135】 本發明進一步提供一種治療呼吸道疾病之方法，該方法包含向哺乳動物投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0136】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可與一或多種適用於呼吸道疾病之化合物組合使用。

【0137】

眼病

許多眼病與依賴於JAK-STAT路徑之促發炎細胞介素之升高相關。

【0138】 因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療多種包括(但不限於)以下之眼病：葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、年齡相關之黃斑變性及異位性角膜結膜炎。

【0139】 特定言之，葡萄膜炎(Horai及Caspi, *J Interferon Cytokine Res*, **2011**, *31*, 733-744)、糖尿病性視網膜病變(Abcouwer, *J Clin Cell*

Immunol, **2013**, 增刊*1*, 1-12)、糖尿病性黃斑水腫(Sohn等人, *American Journal of Opthamology*, **2011**, *152*, 686-694)、乾眼病(Stevenson等人, *Arch Ophthalmol*, **2012**, *130*, 90-100)、視網膜靜脈栓塞(Shchuko等人, *Indian Journal of Ophthalmology*, **2015**, 63(12), 905-911)及年齡相關之黃斑部變性(Knickelbein等人, *Int Ophthalmol Clin*, **2015**, *55(3)*, 63-78)之特徵在於經由JAK-STAT路徑進行信號傳導的某些促發炎細胞介素之升高。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可能能夠緩解相關眼部發炎且逆轉疾病進展或提供症狀減輕。

【0140】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之眼病的方法，其包含將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥載劑的醫藥組合物投與至哺乳動物之眼部。在一個態樣中，眼病為葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、年齡相關之黃斑變性或異位性角膜結膜炎。在一個態樣中，方法包含藉由玻璃體內注射來投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可與一或多種適用於眼病之化合物組合使用。

【0142】

其他疾病

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可適用於治療其他疾病，諸如其他發炎性疾病、自體免疫性疾病或癌症。

【0143】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療口腔、口腔黏膜炎及復發性口瘡性口炎。

【0144】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療以下中之一或多者：關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、移植排斥反應、乾眼症、牛皮癬性關節炎、糖尿病、胰島素依賴性糖尿病、運動神經元疾病、骨髓發育不良症候群、疼痛、肌肉減少症、惡病質、敗血性休克、全身性紅斑性狼瘡症、白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、僵直性脊椎炎、骨髓纖維化、B細胞淋巴瘤、肝細胞癌瘤、霍奇金氏病(Hodgkins disease)、乳癌、多發性骨髓瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、非小細胞肺癌、卵巢透明細胞癌、卵巢腫瘤、胰臟腫瘤、真性紅細胞增多症、休格連氏症候群(Sjoegrens syndrome)、軟組織肉瘤、肉瘤、脾腫大、T細胞淋巴瘤及重型地中海貧血。

【0145】 因此，揭示內容提供一種治療哺乳動物之此等疾病的方法，其包含向哺乳動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥載劑的醫藥組合物。

【0146】 在先前段落中，當與療法組合使用時，藥劑可如上文所揭示調配於單一醫藥組合物中，或藥劑可提供於藉由相同或不同投藥途徑同時或在不同時間投藥之單獨組合物中。當單獨投藥時，藥劑之投藥在時間上足夠接近以便提供所需治療效果。此等組合物可單獨封裝或可作為套組封裝在一起。套組中之兩種或更多種治療劑可藉由相同投藥途徑或藉由不同投藥途徑投藥。

【0147】

實例

提供以下合成及生物實例以說明本發明，且不以任何方式解釋為限制本發明之範疇。除非另外指示，否則在下文實例中，以下縮寫具有以下含義。未在下文中定義之縮寫具有其一般可接受之含義。

ACN = 乙腈

Bn = 苯甲基

Boc = 第三丁氧基羰基

d = 天

DIPEA = *N*,*N*-二異丙基乙胺

DMF = *N*,*N*-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲亞碸

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

h = 小時

HATU = *N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸鹽

IPA = 異丙醇

MeOH = 甲醇

min = 分鐘

NMP = *N*-甲基吡咯啶酮

RT = 室溫

TEA = 三乙胺

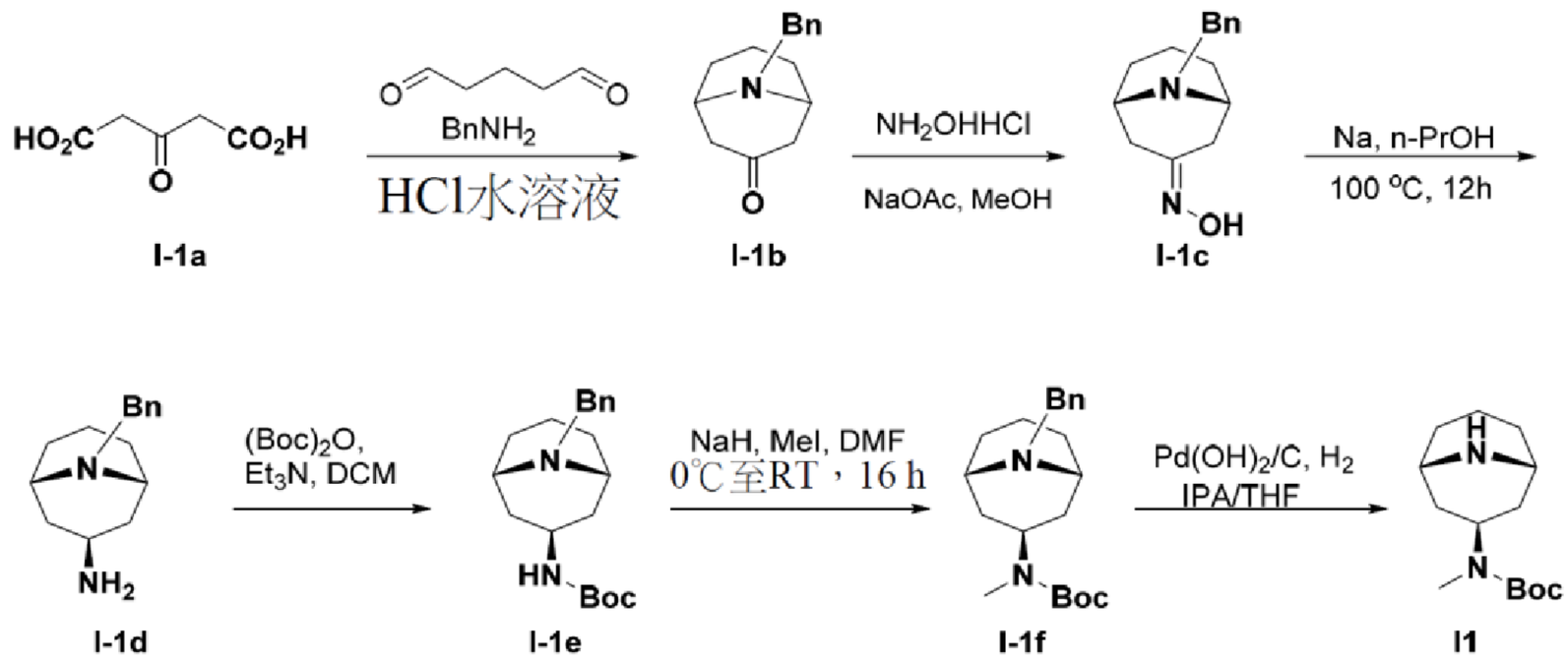
THF = 四氫呋喃

TFA = 三氟乙酸

【0148】 試劑及溶劑購自商業供應商(Aldrich、Fluka、Sigma等)且不經進一步純化即使用。藉由薄層層析(thin layer chromatography；TLC)、分析型高效液相層析(分析型HPLC)及/或質譜分析來監測反應混合物之進展。如在各反應中尤其描述來處理反應混合物；通常藉由萃取及其他純化方法(諸如溫度依賴性及溶劑依賴性結晶及沈澱)來純化反應混合物。另外，藉由管柱層析或藉由製備型HPLC，通常使用C18或BDS管柱填充物及習知溶離劑來常規地純化反應混合物。藉由質譜及^{1}H-NMR光譜常規地進行反應產物之表徵。對於NMR分析，將樣品溶解於氘化溶劑(諸如CD_3OD、$CDCl_3$或d_6-DMSO)中，且獲得^{1}H-NMR譜圖。

【0149】

製備1:((1R,3s,5S)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸苯甲酯第三丁酯(I1)



【0150】

步驟1：9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**I-1b**)之製備

向**I-1a** (100 g，683 mmol)及戊二醛(410 mL，1.02 mol)於二噁烷/H_2O (1:6之比率，2400 mL)中之冰冷溶液中添加$BnNH_2$ (73.11 g，682.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物冷卻至0℃且用濃HCl (pH~2.0)酸化。將反應混合物在冷卻至0℃之

前在60℃下攪拌1 h且用12 N NaOH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 1000 mL)萃取且合併之有機萃取物用鹽水溶液(3 × 500 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗產物，其藉由矽膠(100-200 M)管柱層析使用溶離劑20% EtOAc/己烷純化，獲得呈灰白色固體之所需產物**I-1b** (90 g，58%)。

【0151】

步驟2：(1R,5S,Z)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮肟(**I-1c**)之製備

向**I-1b** (90.0 g，393 mmol)於MeOH (2.0 L)中之冰冷溶液中添加CH_3COONa (90.12 g，1099 mmol)，隨後添加$NH_2OH·HCl$ (103.66 g，1491.5 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌2 h。藉由TLC監測反應進展。在反應完成時，將混合物在減壓下濃縮，獲得粗殘餘物，將其溶解於K_2CO_3水溶液中。所得溶液用DCM (3 × 500 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗產物，其用正戊烷研磨，獲得呈灰白色固體之所需產物**I-1c** (83 g，93%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 245.0 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 245.17)。

【0152】

步驟3：(1R,3s,5S)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**I-1d**)之製備

在室溫歷經1小時之時段，向化合物**I-1c** (15.0 g，61.4 mmol)於正丙醇(800 mL)中之攪拌溶液中添加Na金屬(56.72 g，2456 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物冷卻至室溫，倒入冰冷的水中且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈膠質液體之粗產物。添加己

烷，且藉由過濾移除不溶殘餘物。濾液在減壓下濃縮，獲得深棕色殘餘物，其使用酸鹼處理進一步純化，獲得呈棕色液體之**I-1d** (6.5 g，46%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 231.29 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 231.19)。

【0153】

步驟4：((1R,3s,5S)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**I-1e**)之製備

向化合物**I-1d** (5.00 g，21.7 mmol)於DCM (50 mL)中之冰冷溶液中添加Et_3N (3.30 mL，23.9 mmol)。將反應混合物在冰上攪拌30 min。逐滴添加$(Boc)_2O$ (5.00 mL，23.9 mmol)。使混合物升溫至室溫且再攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，在減壓下濃縮混合物。將粗產物用正戊烷處理且過濾，獲得呈灰白色固體之**I-1e** (5.0 g，74%)。

【0154】

步驟5：((1R,3s,5S)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**I-1f**)之製備

向化合物**I-1e** (5.00 g，15.2 mmol)於DMF (50 mL)中之冰冷溶液中以逐份方式添加NaH (60%分散液於礦物油中，1.80 g，45.4 mmol)，隨後添加CH_3I (1.90 mL，30.4 mmol)。將反應混合物在RT攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。在反應完成時，將混合物冷卻至0℃，用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈灰白色固體之所需產物**I-1f** (4.0 g，76%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 345.34 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 345.25)。

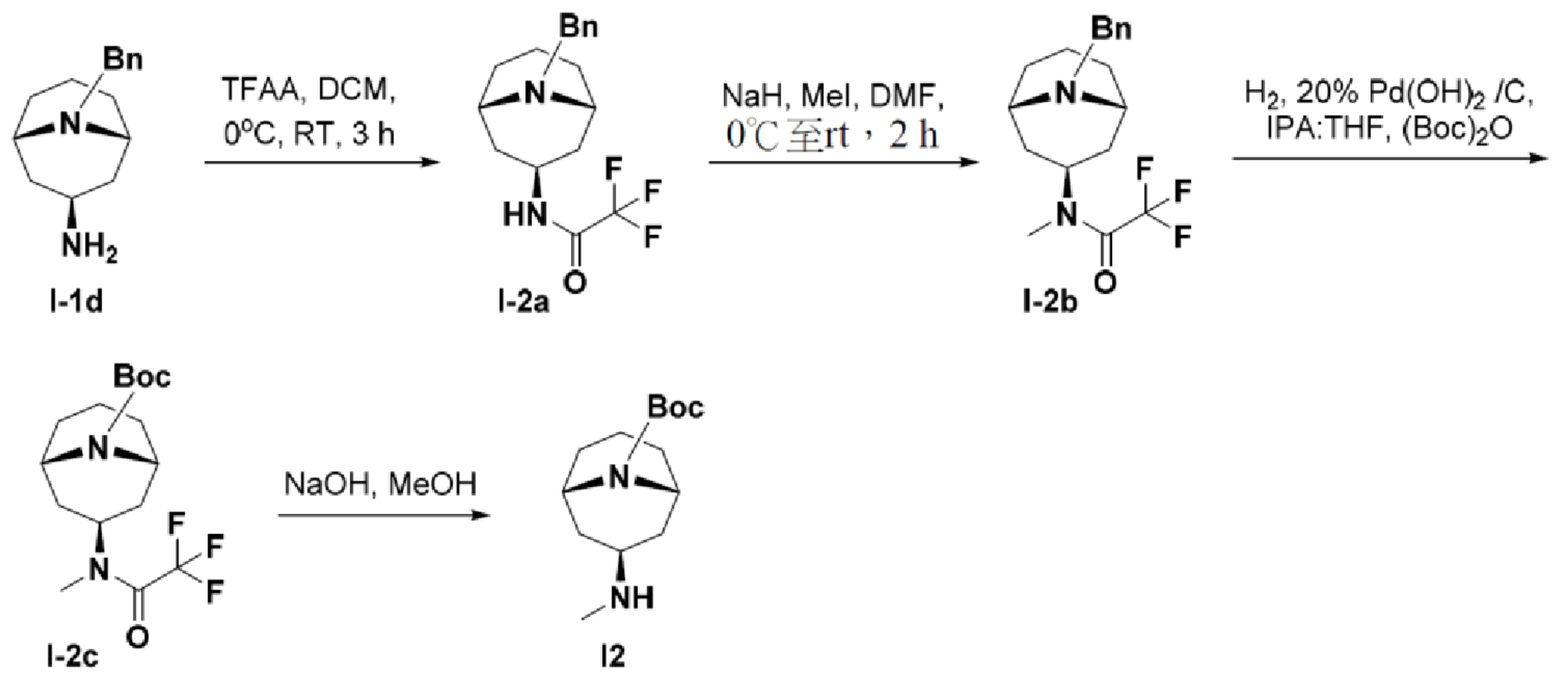
【0155】

步驟6：((1R,3s,5S)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸苯甲酯第三丁酯(**I1**)之製備

在室溫下，向化合物**I-1f** (5.0 g，14.51 mmol)於IPA/THF (1:1之比率，10 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (0.4 g)。將反應混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進展。在反應完成時，混合物經由矽藻土墊過濾且用IPA/THF之1:1溶液溶離。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈棕色液體之粗產物**I1** (3.69 g，定量)；^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 4.86 (br s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.40 (s, 9H)。

【0156】

製備2：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(I2)



【0157】

步驟1：N-((1R,3s,5S)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**I-2a**)之製備

向化合物**I-1d** (50.0 g，217 mmol)於DCM (500 mL)中之冰冷溶液中以逐滴方式添加TFAA(36.96 mL，26.46 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將反應混合物用冰冷的水淬滅且用

DCM (3 × 250 mL)萃取。合併之有機萃取物用$NaHCO_3$水溶液(3 × 250 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-2a** (51 g，72%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 327.28 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 327.17)。

【0158】

步驟2：N-((1R,3s,5S)-9-苯甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙醯胺(**I-2b**)之製備

向NaH (60%分散液於礦物油中，9.2 g，230 mmol)於DMF (300 mL)中之冰冷溶液中以逐滴方式添加**I-2a** (50.0 g，153 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液。將反應混合物在RT下攪拌30 min。添加MeI (11.45 mL，183.84 mmol)且將混合物在RT下攪拌2 h。藉由LCMS監測反應進展。在反應完成時，將混合物冷卻至0℃，用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈棕色液體之粗產物**I-2b** (43 g，82%)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 341.28 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 341.18)。

【0159】

步驟3：(1R,3s,5S)-3-(2,2,2-三氟-N-甲基乙醯胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(**I-2c**)之製備

向化合物**I-2b** (40.0 g，117.5 mmol)於IPA/THF (1:1之比率，400 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加$(Boc)_2O$ (32.36 mL，141.0 mmol)，隨後添加$Pd(OH)_2/C$ (40 g，w/w)。將反應混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進展。在反應完成時，混合物經由矽藻土床過濾且用IPA/THF之溶液(1:1之比率，50 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲

得粗殘餘物，其藉由管柱層析[矽膠(100-200 M)]使用溶離劑15% EtOAc/己烷純化以獲得呈棕色液體之所需化合物**I-2c** (35 g，85%)。

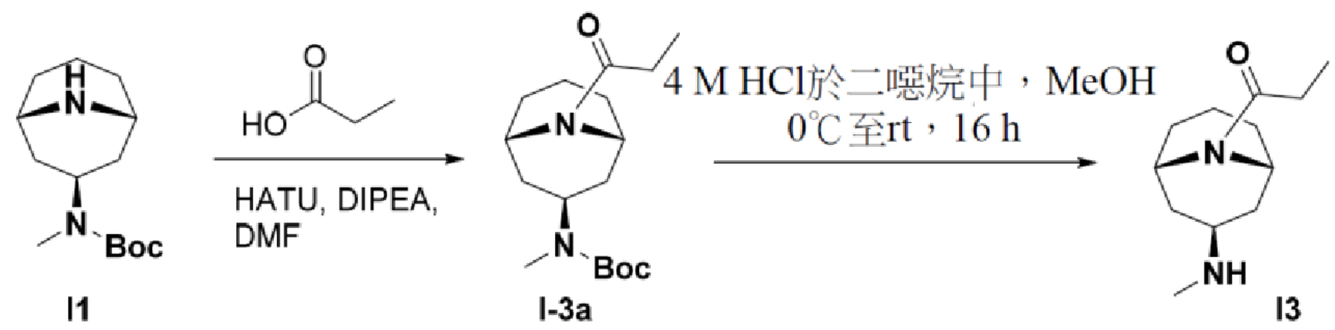
【0160】

步驟4：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(**I2**)之製備

向化合物**I-2c** (32.0 g，91.3 mmol)於MeOH (500 mL)中之冰冷溶液中添加3 N NaOH水溶液(10.96 g，274 mmol，溶解於921 mL H_2O中)。將反應混合物在RT下攪拌3 h。在反應完成 (TLC監測)時，在減壓下濃縮混合物。將剩餘殘餘物溶解於冰冷的水中且用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黏稠液體之所需產物**I2** (24 g，定量)，其不經純化即用於下一步驟中。^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 4.15-4.13 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.23 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91-1.51 (m, 8H), 1.47-1.39 (m, 9H), 1.28-1.14 (m, 2H)。

【0161】

製備3：1-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(I3)



【0162】

步驟1：甲基((1R,3s,5S)-9-丙醯基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**I-3a**)之製備

向丙酸(3.61 mL，35.4 mmol)於DMF (50 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (12.6 mL，70.8 mmol)，隨後添加HATU (8.97 g，23.6 mmol)。

將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，且添加**I1** (6.00 g，23.6 mmol)。將混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-3a** (5.8 g，73%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 311.29 (計算酯*m/z* $[M+H]^+$ = 311.23)。

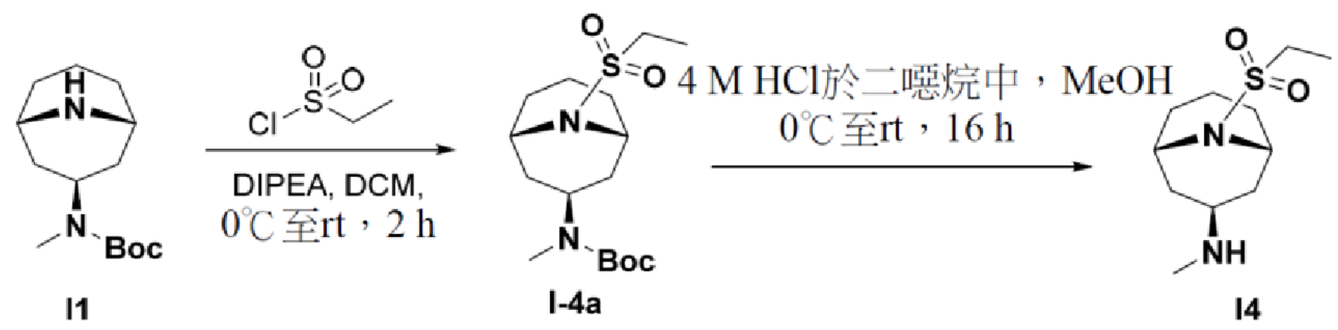
【0163】

步驟2：1-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(**I3**)之製備

在0℃下，向化合物**I-3a** (5.30 g，15.8 mmol)於MeOH (53 mL)中之攪拌溶液中添加4 M HCl於二噁烷(53 mL)中之溶液。將反應混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(100 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 250 mL)萃取，且將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I3** (3.80 g，定量)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 211.28 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 211.18)。

【0164】

製備4：(1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(I4)



I1　　I-4a　　I4

【0165】

步驟1：((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**I-4a**)之製備

向**I1** (2.00 g，7.86 mmol)於DCM (20 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (4.10 mL，23.5 mmol)，隨後添加丙磺醯氯(1.5 g，11.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水溶液(3 × 250 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-4a** (2.0 g，82%)。

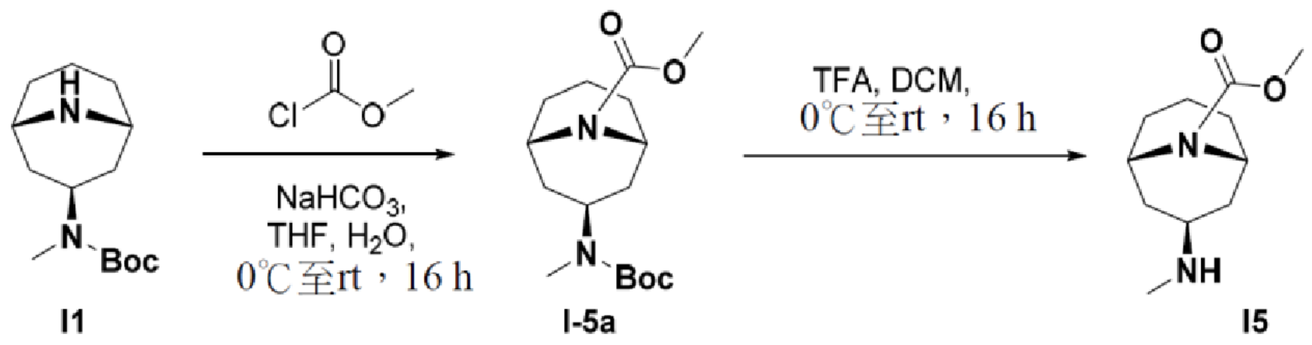
【0166】

步驟2：(1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**I4**)之製備

向化合物**I-4a** (2.00 g，5.77 mmol)於DCM (20 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加4 M HCl於二噁烷(20 mL)中之溶液。將反應混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(50 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I4** (1.4 g，定量)。^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 3.91 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63-1.60(m, 4H), 1.45-1.36 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2, 3H)。

【0167】

製備5：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(I5)



【0168】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**I-5a**)之製備

向化合物**I1** (1.5 g，5.9 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (0.594 g，7.08 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液。將所得反應混合物在RT下攪拌10 min，且添加甲基氯甲酸酯(0.70 mL，8.9 mmol)。將所得混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-5a** (1.3 g，70%)。

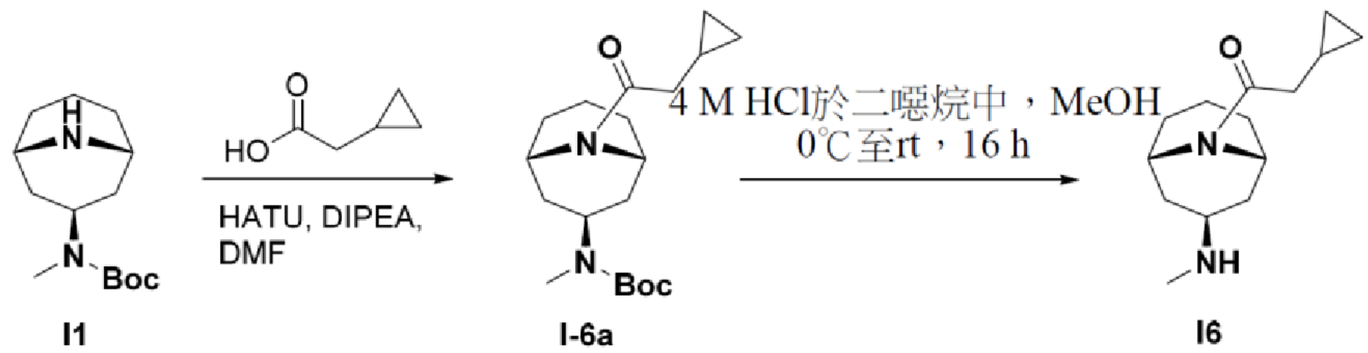
【0169】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**I5**)之製備

在0℃下，向化合物**I-5a** (1.2 g，5.8 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I5** (0.82 g，定量)。^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 4.20-4.16 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.23 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H)。

【0170】

製備6：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(I6)



I1　　I-6a　　I6

【0171】

步驟1：((1R,3s,5S)-9-(2-環丙基乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**I-6a**)之製備

向環丙基乙酸(3.61 mL，35.4 mmol)於DMF (50 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (12.6 mL，70.8 mmol)，隨後添加HATU (8.97 g，23.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加**I1** (6.0 g，23.6 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。在反應完成 (TLC監測)時，將混合物用水(250 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-6a** (5.8 g，73%)。

【0172】

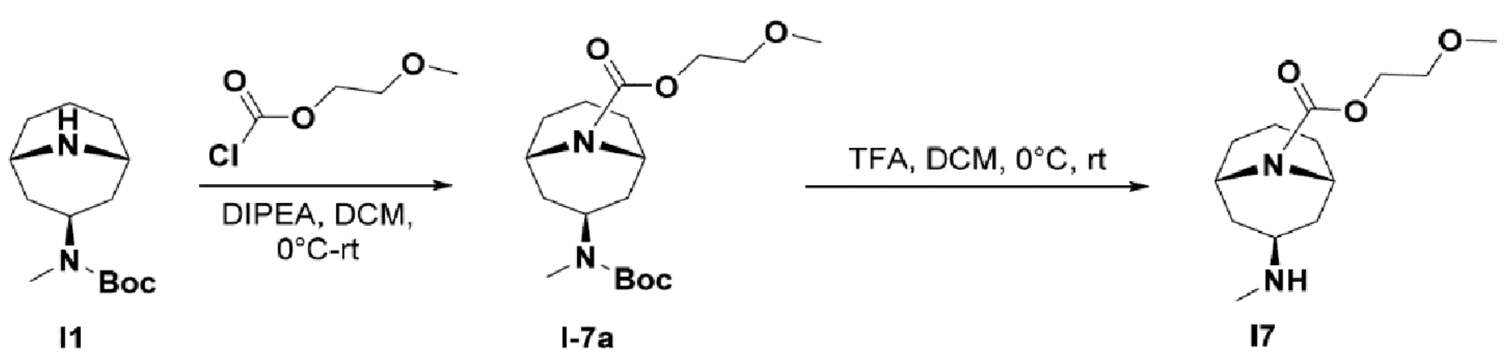
步驟2：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**I6**)之製備

在0℃下，向化合物**I-6a** (5.30 g，15.8 mmol)於MeOH (53 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(53 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(100 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取，且將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I6** (3.8 g，定量)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 237.34 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 237.20)。

【0173】

製備7：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(I7)



【0174】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(**I-7a**)

向**I1** (3.00 g，11.8 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (4.11 mL，23.6 mmol)，隨後添加甲氧基乙基氯甲酸酯(1.95 g，14.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水溶液(3 × 250 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-7a** (2.80 g)。

【0175】

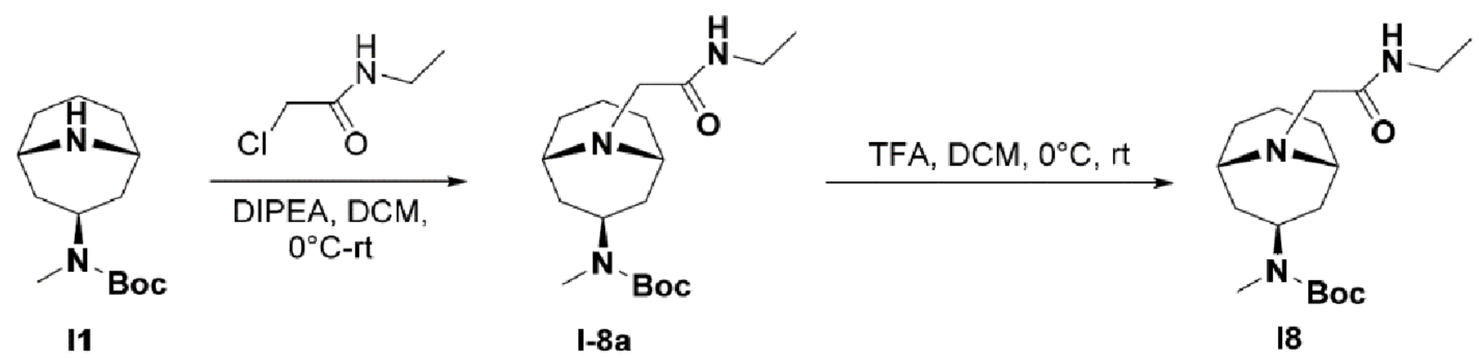
步驟2：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(**I7**)

向化合物**I-7a** (1.70 g，4.77 mmol)於DCM (20 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加TFA (20 mL)。將混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(50 mL)稀釋且用

NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I7** (1.60 g)。^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 4.19 (s, 2H), 4.10 (t, J = 4.54 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.94-1.91(m, 2H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.69-1.52(m, 6H), 1.30-1.23(m, 2H)。

【0176】

製備8：N-乙基-2-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙醯胺(I8)



I1　　I-8a　　I8

【0177】

步驟1：((1R,3s,5S)-9-(2-(乙胺基)-2-側氧基乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**I-8a**)

向**I1** (3.00 g，11.8 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (3.00 mL，23.6 mmol)，隨後添加乙基氯乙醯胺(1.50 g，12.3 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水溶液(3 × 100 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-8a** (2.1 g)。

【0178】

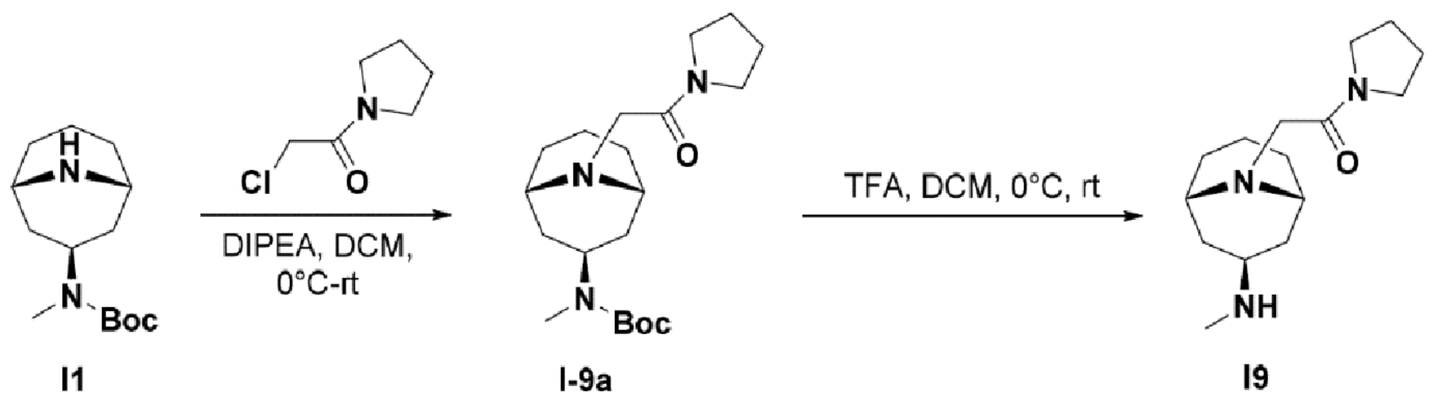
步驟2：N-乙基-2-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-

基)乙醯胺(**I8**)

向化合物**I-8a** (2.0 g，5.9 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷溶液中添加TFA (5 mL)。將混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(50 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I8** (1.60 g)。

【0179】

製備9：2-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(I9)



【0180】

步驟1：甲基((1R,3s,5S)-9-(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**I-9a**)

向**I1** (5.00 g，19.6 mmol)於DCM (50 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (6.90 mL，39.9 mmol)，隨後添加吡咯基氯乙醯胺(4.30 g，29.5 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水溶液(3 × 250 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**I-9a** (5.10 g)。

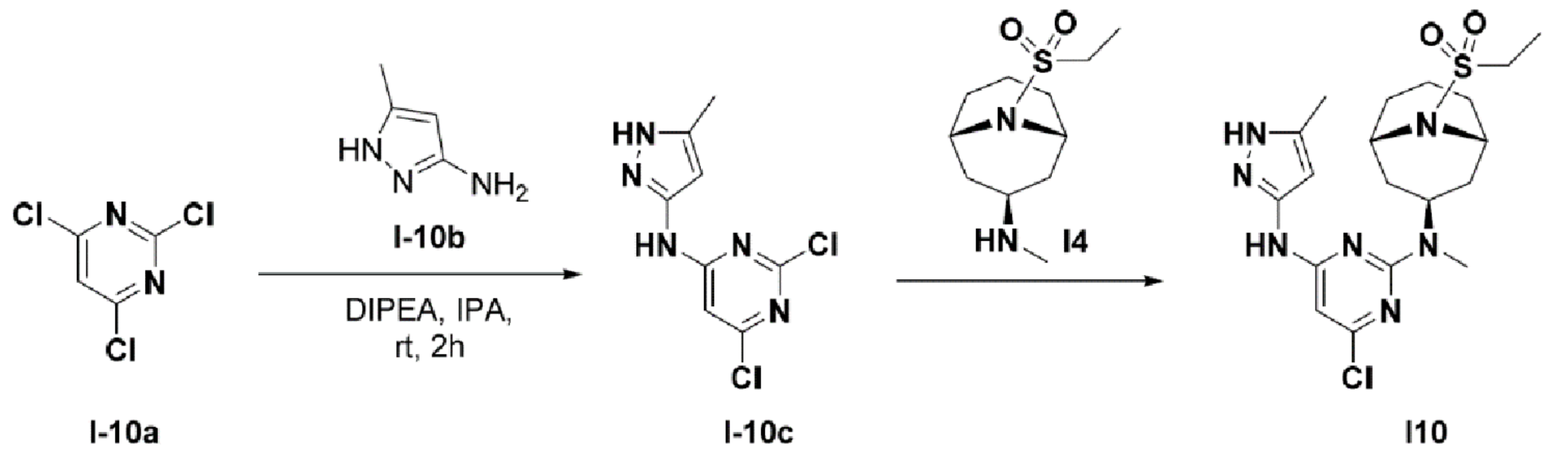
【0181】

步驟2：2-((1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(**I9**)

向化合物**I-9a** (5.00 g，14.3 mmol)於DCM (50 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加TFA (30 mL)。將混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(100 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經純化即用於下一步驟中之**I9** (1.60 g)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 266.36 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 266.22)。

【0182】

製備10：6-氯-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(I10)



【0183】

步驟1：2,6-二氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(**I-10c**)

在室溫下向**I-10a** (20.0 g，109.28 mmol)於IPA(200 mL)中之攪拌溶液中添加**I-10b** (10.60 g，109.3 mmol)，隨後添加DIPEA (39.16 mL，303.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物用冰水(200 mL)稀釋，從而產生固體沈澱。將沈澱物藉由過濾移除且用正戊烷洗滌以獲得呈白色固體之**I-10c** (19.0 g，52%)。

LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 243.97, 245.96, 247.92 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl, ^{35}Cl)+H]^+$ = 244.02, *m/z* $M(^{35}Cl, ^{37}Cl)+H]^+$ = 246.01, *m/z* $M(^{37}Cl, ^{37}Cl)+H]^+$ = 248.01); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.23 (s, 1H), 10.67(s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.22(s, 3H)。

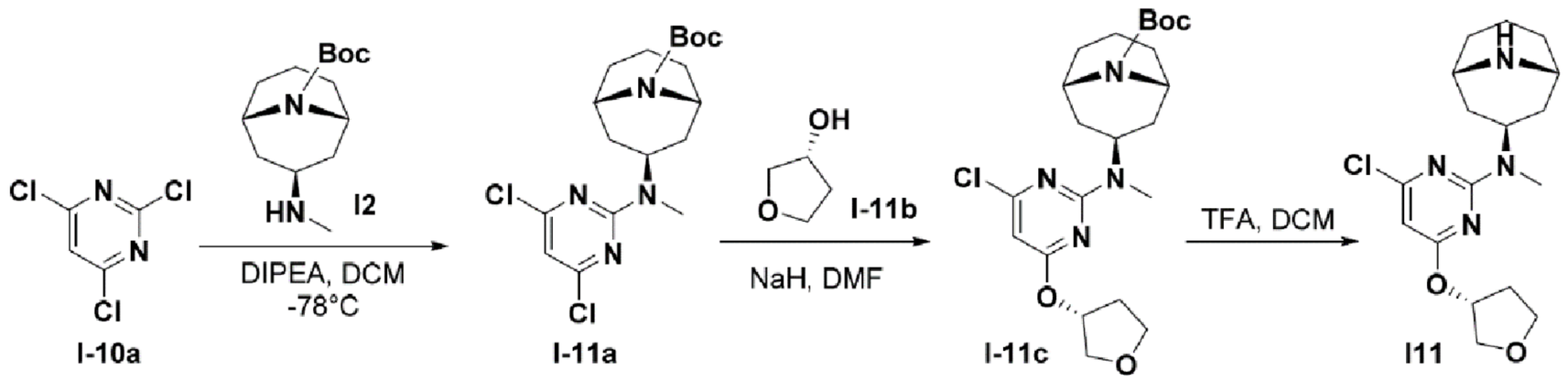
【0184】

步驟2：6-氯-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**I10**)

在室溫下，向**I-10c** (250 mg，1.02 mmol)於IPA(5 mL)中之攪拌溶液中添加**I4** (278 mg，1.13 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (207 mg，1.13 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其藉由製備型RP-HPLC純化以獲得呈灰白色固體之**I10** (90 mg，20%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 454.21, 456.19 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 454.18, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 456.18); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.98 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 6.31(br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.24 Hz, 14.53 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 5H), 1.22 (t, J= 7.2, 3H)。

【0185】

製備11：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(I11)



【0186】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4,6-二氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(**I-11a**)

在-78℃下，向化合物**I2** (5.00 g，27.3 mmol)及DIPEA (4.84 mL，27.3 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加2,4,6-三氯嘧啶**I-10a** (6.93 g，27.26 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用DCM (500 mL)稀釋且所得溶液用冷水(250 mL)及鹽水溶液(250 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)及溶離劑30% EtOAc/己烷純化獲得呈灰白色固體之所需產物**I-11a** (3.1 g，28%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 401.22, 403.24 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl, ^{35}Cl)+H]^+$ = 401.15, *m/z* $[M(^{35}Cl, ^{37}Cl)+H]^+$ = 403.15)。

【0187】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯 (**I-11c**)

向醇**I-11b** (0.56 g，6.4 mmol)於THF (30 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (0.56 g，12.8 mmol，60%分散液於礦物油中)。將混合物在冰上攪拌1 h且逐份添加**I11a** (1.7 g，4.25 mmol)。將混合物在冰上攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘

餘物。藉由矽膠(12 g snap)急驟管柱層析使用溶離劑30% EtOAc/己烷純化獲得呈灰白色固體之所需產物**I-11c** (1.3 g，28%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ =453.37 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 453.23)。

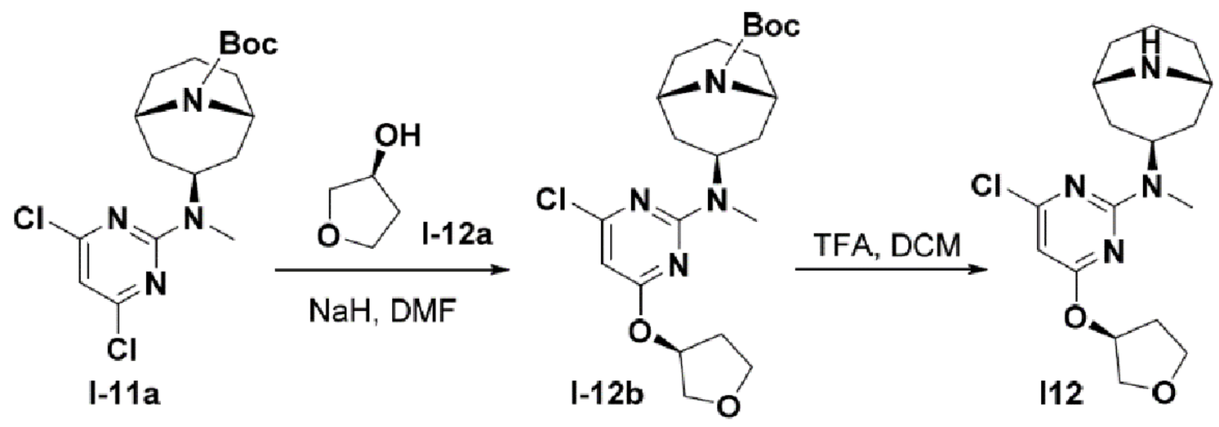
【0188】

步驟3：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**I11**)

向化合物**I-11c** (1.3 g，3.7 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷溶液中添加TFA (15 mL)。將混合物在冰上攪拌30分鐘。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其溶解於水中且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈灰白色固體之所需化合物**I11** (1.2 g，定量)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 353.29, 355.29 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 353.17, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 355.17); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.76 (br s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 3H), 2.0-1.75 (m, 8H)。

【0189】

製備12：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(I12)



【0190】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯第三丁酯(**I-12b**)

向醇**12a** (0.33 g，7.4 mmol)於THF (30 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (0.280 g，7.36 mmol，60%分散液於礦物油中)。將混合物在冰上攪拌1 h且逐份添加化合物**I-11a** (1.7 g，4.25 mmol)。將混合物在冰上攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(12 g snap)急驟管柱層析使用溶離劑30% EtOAc/己烷純化獲得呈灰白色固體之所需化合物**I-12b** (1.10 g)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 453.28, 455.26 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 453.23, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 455.22)。

【0191】

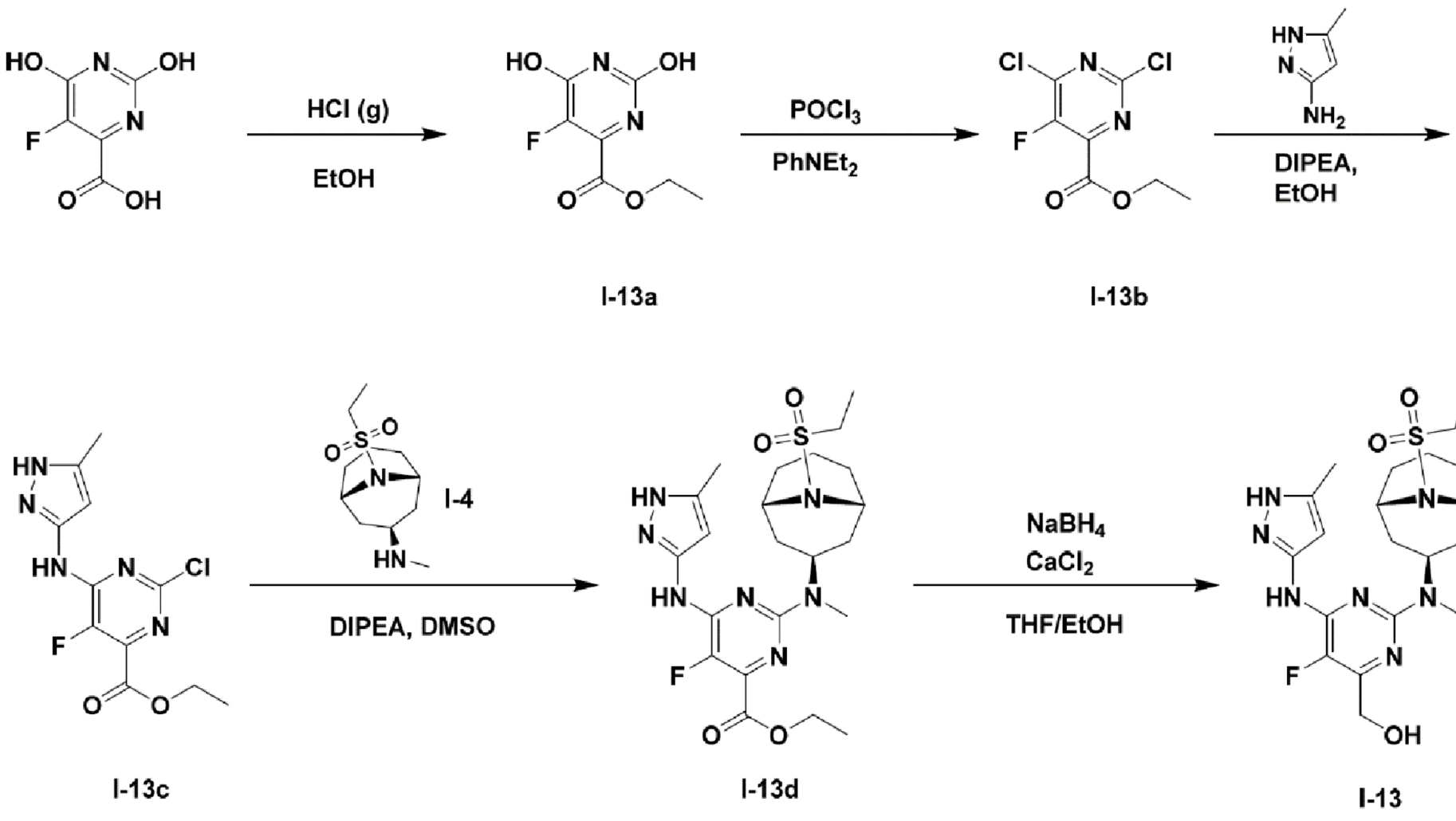
步驟2：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**I12**)

向化合物**I-12a** (1.0 g，2.2 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷溶液中添加TFA (15 mL)。將混合物在冰上攪拌30分鐘。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其溶解於水中且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈灰白色固體之所需化合物**I12** (1.0 g粗物質)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 353.23, 355.21 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 353.17, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 355.17); ^1H NMR: 400MHz DMSO-d_6 δ 8.62-8.53 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.59-5.58 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 4H), 2.91 (s, 3H),

2.21-2.14 (m, 4H), 2.01-1.77 (m, 5H)。

【0192】

製備13：(2-(((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲醇(I-13)



【0193】

步驟1

將5-氟-2,6-二羥基吡啶-4-甲酸(1.00 kg，5.74 mol，1.0當量)於具有飽和HCl (1.40 kg，38.4 mol)之乙醇(15.0 L)中之溶液在90℃下攪拌60 h。HPLC展示偵測到一個主峰。過濾反應混合物。收集濾餅，得到呈白色固體之化合物**I-13a** (1.00 kg，81.8%產率，98.8%純度)。^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.82 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0194】

步驟2

平行進行五個反應。向化合物**I-13a** (560 g，2.77 mol，1.0當量)於

$POCl_3$ (1.68 L)中之溶液中添加*N*,*N*-二乙基苯胺(289 g，1.94 mol，0.7當量)。將混合物在140℃下攪拌12 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1，產物R_f=0.50)指示化合物**I-13a**完全耗盡。合併五份反應物。在減壓下濃縮反應混合物以得到殘餘物。用乙酸乙酯(25.0 L)稀釋殘餘物。將溶液倒入碎冰(25.0 L)中。用乙酸乙酯(25.0 L)萃取水相。將合併之有機層用飽和碳酸鈉溶液(10.0 L × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=1:0-50:1)純化，得到呈棕色液體之化合物**I-13b** (2.00 kg)。^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0195】

步驟3

平行進行四個反應。使化合物**I-13b** (480 g，2.01 mol，1.0當量)、5-甲基-1H-吡唑-3-胺(224 g，2.31 mol，1.15當量)及DIPEA (519 g，4.02 mol，2.0當量)於乙醇(2.60 L)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且接著將混合物在N_2氛圍下在25℃下攪拌4 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1)指示化合物**I-13b**完全耗盡。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1，產物R_f=0.40)指示形成一個新的斑點。合併四份反應物。過濾反應混合物且收集濾餅。在減壓下濃縮濾液以得到殘餘物。殘餘物用水(38.0 L)研磨且過濾。濾餅(300 g)用乙醇(600 mL)研磨且過濾。兩個濾餅經合併以得到呈黃色固體之化合物**I-13c** (1.50 kg，62.2%產率)。^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.31 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0196】

步驟4

平行進行四個反應。將化合物**I-13c** (254 g，848 mmol，1.0當量)、化合物**1-4** (300 g，1.06 mol，HCl，1.25當量)及DIPEA (548 g，4.24 mol，5.0當量)於DMSO (600 mL)中之溶液在130℃下攪拌16 h。TLC (乙酸乙酯:石油醚=2:1，R_f=0.30)及LCMS展示剩餘約9%之起始物質。將混合物冷卻至25℃。將四份反應物合併，倒入冰水(12.0 L)中。形成黃色沈澱物。藉由過濾收集固體，得到呈黃色固體之化合物**I-13d** (1.50 kg，約76%純度)。(*m/z*)：$C_{22}H_{32}FN_7O_4S$之$[M+H]^+$計算值為510.22，實驗值為510.2。

【0197】 將化合物**I-13d** (440 g，656 mmol，約76%純度)於乙醇(1.10 L)中之懸浮液加熱至95℃，直至固體溶解。將溶液冷卻至25℃且攪拌12 h。HPLC展示約96.9%純度。合併三份反應物。過濾懸浮液以得到濾餅，得到呈淺黃色固體之化合物**I-13d** (約570 g，96.9%純度)。產物直接用於下一步驟。^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.12 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.02 (s , 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.76-1.87 (m, 5H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0198】

步驟5

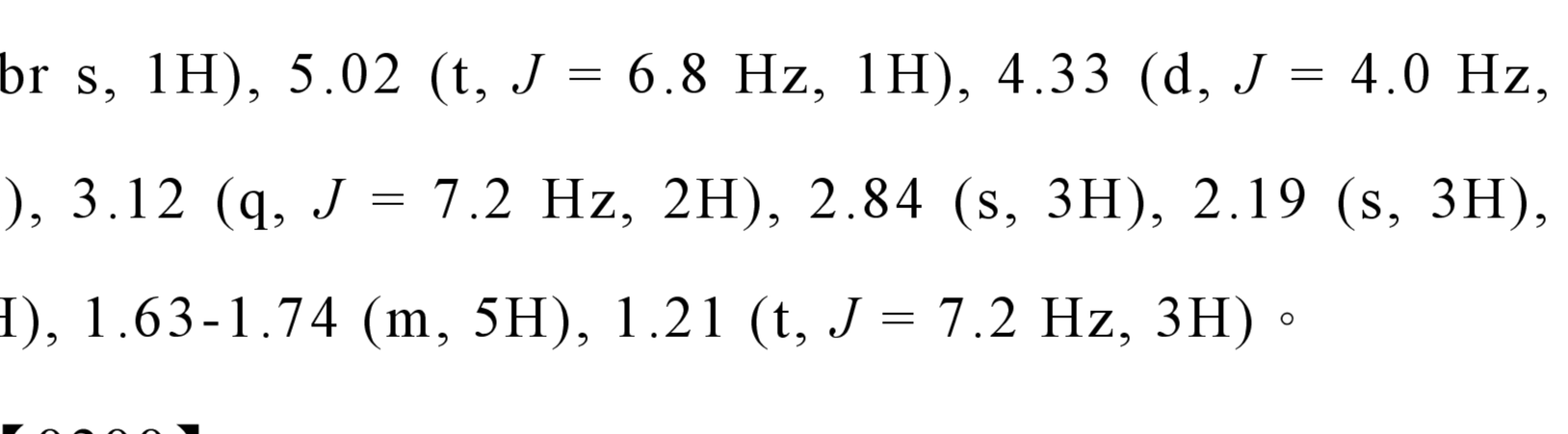
平行進行五個反應。在0℃下，向化合物**I-13d** (130 g，255 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(3.25 L)及乙醇(3.25 L)中之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (77.2 g，2.04 mol，8.0當量)及$CaCl_2$ (113 g，1.02 mol，4.0當量)。使混

合物升溫至10℃且攪拌2 h。TLC (乙酸乙酯:石油醚=3:1，產物R_f=0.20)展示反應完成。合併五份反應物。將混合物藉由飽和碳酸鈉溶液(6.00 L)淬滅，用乙酸乙酯(15.0 L)稀釋且攪拌0.5 h。懸浮液經過濾以得到濾液。分離有機層且用乙酸乙酯(5.00 L × 2)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(5.00 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體之**I-13** (500 g，粗物質)。

【0199】純化：平行進行五個反應。將**I-13** (100 g，210 mmol)於乙醇(3.00 L)中之懸浮液加熱至95℃，直至固體溶解。將溶液冷卻至25℃且攪拌12 h，形成大量沈澱物。HPLC展示100%純度。合併五份反應物。藉由過濾收集固體，得到總共330 g呈淺黃色固體之化合物**I-13** (99.3%純度)。(*m/z*)：$C_{20}H_{30}FN_7O_3S$之$[M+H]^+$計算值為468.21，實驗值為468.3。^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.02 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.82-2.01 (m, 3H), 1.63-1.74 (m, 5H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0200】

實例1：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0201】

步驟1：6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**1-b**)

向**I10** (400 mg，0.881 mmol)及頻哪醇硼酸酯**1-a** (370 mg，1.76 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (231 mg，2.20 mmol)。所得混合物經氮氣脫氣，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg，0.176 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16 h。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**1-b**(300 mg粗物質)。

【0202】

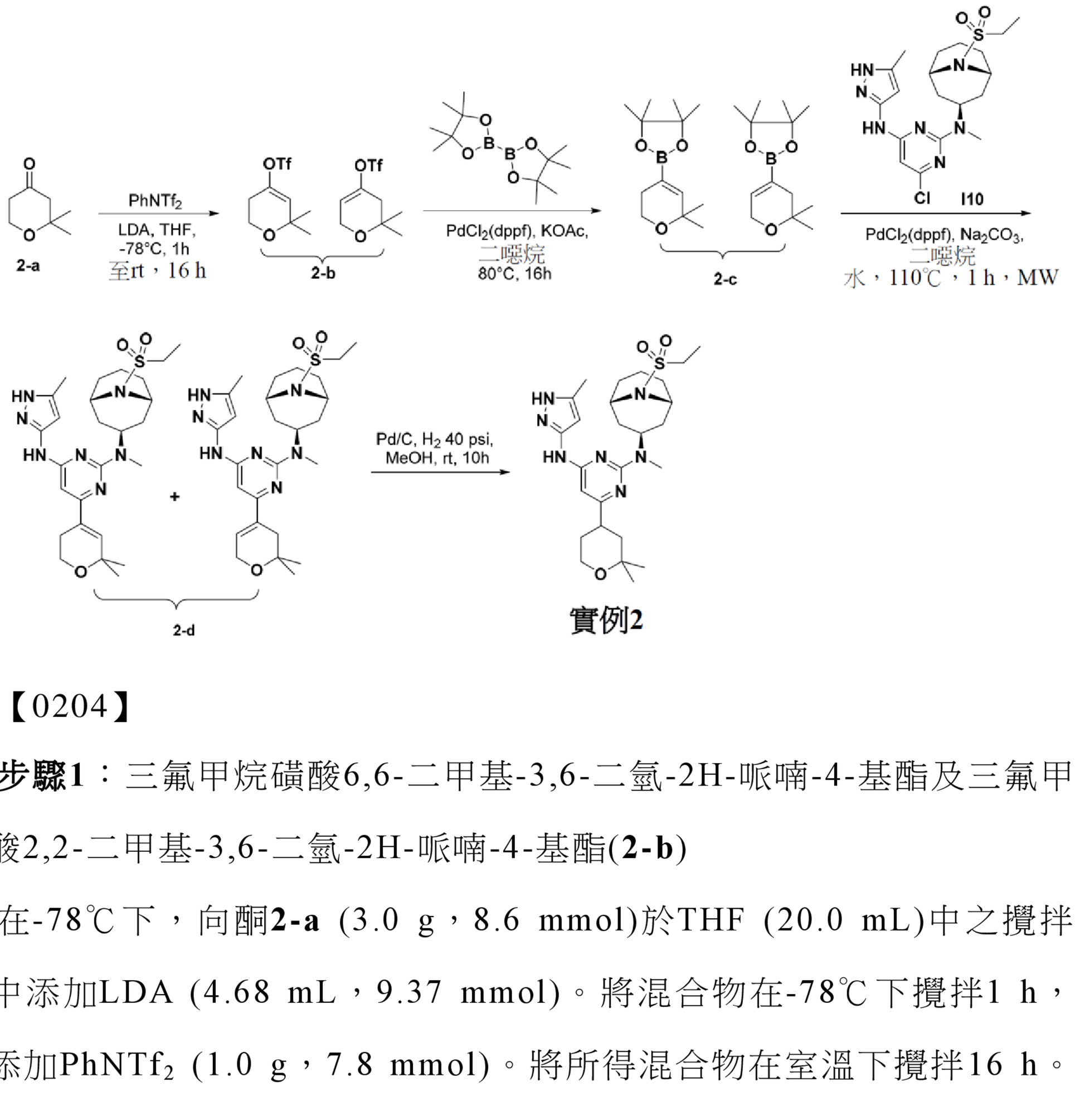
步驟2：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例1**)

向**1-b** (300 mg，0.598 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍下在rt下攪拌16 h。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其藉由製備型RP-HPLC純化以獲得**實例1** (65 mg，21%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 504.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 504.28); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4

Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 1H), 2.0-1.97 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 10H), 1.22 (t, J = 7.2, 3H)。

【0203】

實例2：6-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0204】

步驟1：三氟甲烷磺酸6,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基酯及三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基酯(**2-b**)

在-78℃下，向酮**2-a** (3.0 g，8.6 mmol)於THF (20.0 mL)中之攪拌溶液中添加LDA (4.68 mL，9.37 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1 h，隨後添加$PhNTf_2$ (1.0 g，7.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。將混合物用$NaHCO_3$水溶液稀釋且用二乙醚萃取。將有機層用10% NaOH水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層

析使用矽膠(100-200 M)且用5%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈無色油狀之所需產物混合物**2-b** (1.10 g)。

【0205】

步驟2：2-(6,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及2-(2,2-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(**2-c**)

向**2-b** (1.0 g，3.84 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(2.44 g，9.61 mmol)於二噁烷(20.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加KOAc (942 mg，9.61 mmol)。混合物經氬氣脫氣15 min，隨後添加$PdCl_2$(dppf)·DCM (281 mg，0.38 mmol)。將所得反應混合物在80℃下攪拌16 h。在反應完成 (藉由TLC監測)時，將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。接著，有機層在減壓下濃縮以獲得作為不可分離混合物之**2-c** (1.80 g粗物質)。

【0206】

步驟3：6-(6,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺及6-(2,2-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**2-d**)

向中間物**I10** (600 mg，1.3 mmol)及頻哪醇硼酸酯**2-c** (790 mg，3.24 mmol)於二噁烷15.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (344 mg，3.24 mmol)。所得混合物經氮氣脫氣，隨後添加Pd(dppf)Cl_2 (190 mg，0.26 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16 h。在反應完成(藉由LCMS

監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用40%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈米色固體之所需產物**2-d** (120 mg，72%純度)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 530.36 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 530.29)。

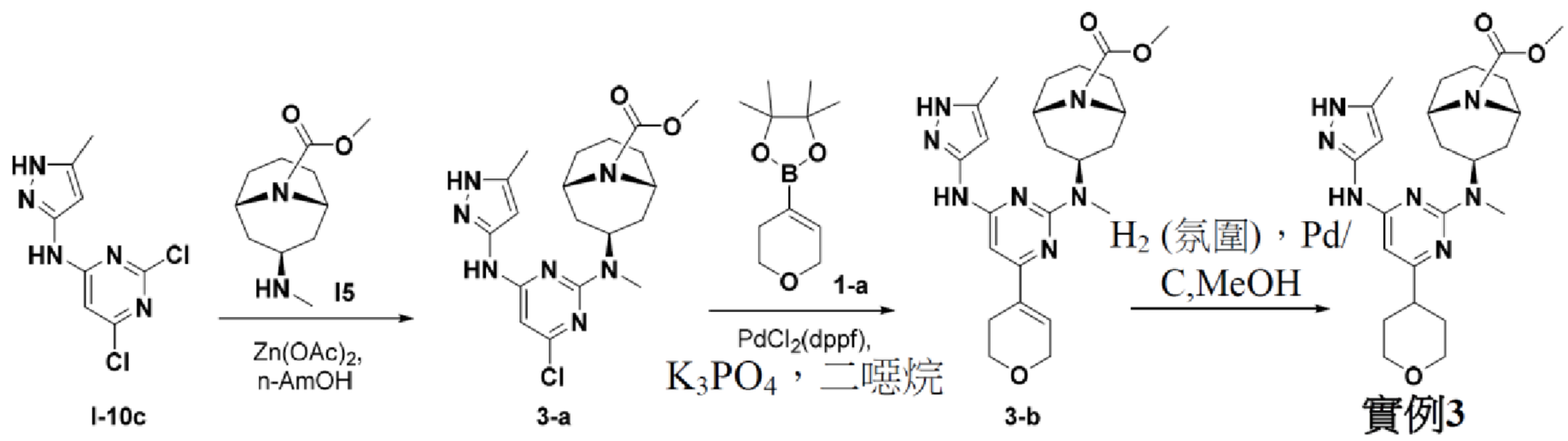
【0207】

步驟4：6-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例2**)

向**2-d** (110 mg，0.20 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (110 mg)。將所得反應混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其藉由製備型RP-HPLC純化以獲得呈灰白色固體之**實例2** (65 mg，67%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 532.51 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 532.31); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.38 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 4H), 3.16 (br d, J = 6.8, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 6 H), 1.40 - 1.18 (m, 9H)。

【0208】

實例3：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯之製備



【0209】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**3-a**)

在室溫下，向**I-10c** (1.50 g，6.15 mmol)於n-AmOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加**I5** (1.43 g，6.77 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (1.48 g，6.77 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)及溶離劑2% MeOH/DCM純化獲得呈灰白色固體之**3-a** (900 mg，35%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 420.27, 422.25 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 420.19, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 422.19)。

【0210】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-((4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**3-b**)

向**3-a** (500 mg，1.19 mmol)及硼酸頻哪醇酯**1-a** (501 mg，2.38 mmol)於二噁烷(15.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (379 mg，1.78mmol)。在添加$Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg，0.24 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在110℃下攪拌16 h。在反應完成(藉由

LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)及溶離劑60%乙酸乙酯/己烷純化獲得呈米色固體之化合物**3-b** (300 mg，54%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 468.29 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 468.27)。

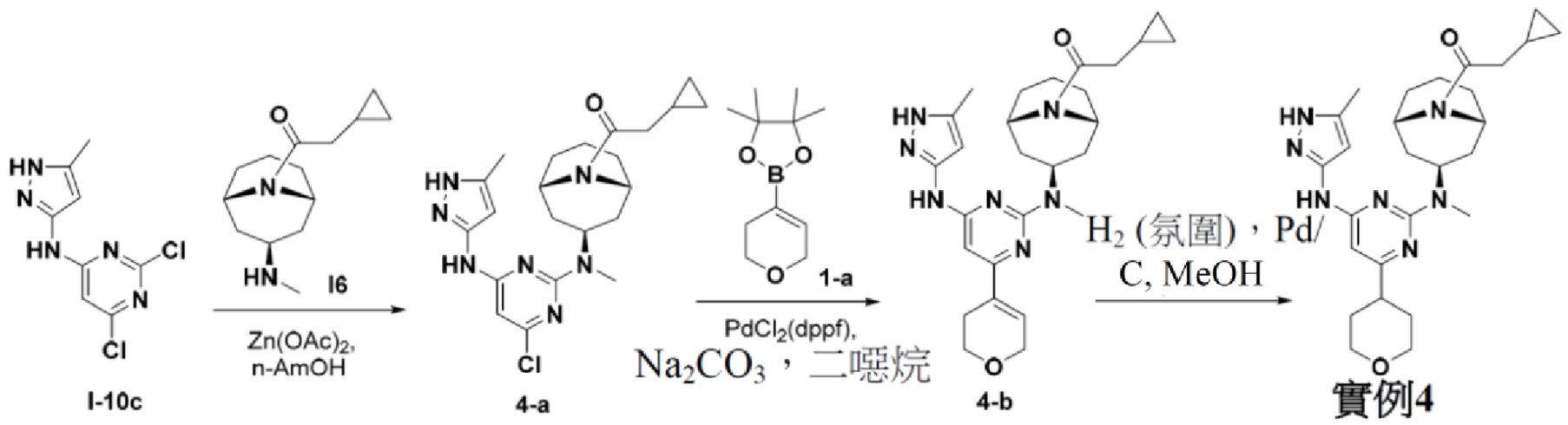
【0211】

步驟3：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**實例3**)

向**3-b** (300 mg，0.641 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化以獲得呈白色固體之**實例3** (120 mg，40%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 470.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 470.29); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.80-1.65(m, 12H)。

【0212】

實例4：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮之製備



【0213】

步驟1：1-((1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-環丙基乙-1-酮(**4-a**)

在室溫下，向二氯嘧啶**I-10c** (1.50 g，6.15 mmol)於n-AmOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**I6** (1.60 g，6.77 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (1.48 g，6.77 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)及溶離劑3% MeOH/DCM純化獲得呈灰白色固體之化合物**4-a** (500 mg，18%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 444.28, 446.30 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 444.23, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 446.23)。

【0214】

步驟2：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**4-b**)

向**4-a** (500 mg，1.12 mmol)及頻哪醇硼酸酯**1-a** (473 mg，2.25 mmol)於二噁烷(15.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (298 mg，2.80 mmol)。在添加$Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg，0.224 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在110℃下攪拌16 h。在反應完成(藉

由LCMS監測)時，將混合物用水(250 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用3% MeOH/DCM溶離純化獲得呈米色固體之**4-b** (300 mg，63% LCMS純度)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 492.34 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 492.31)。

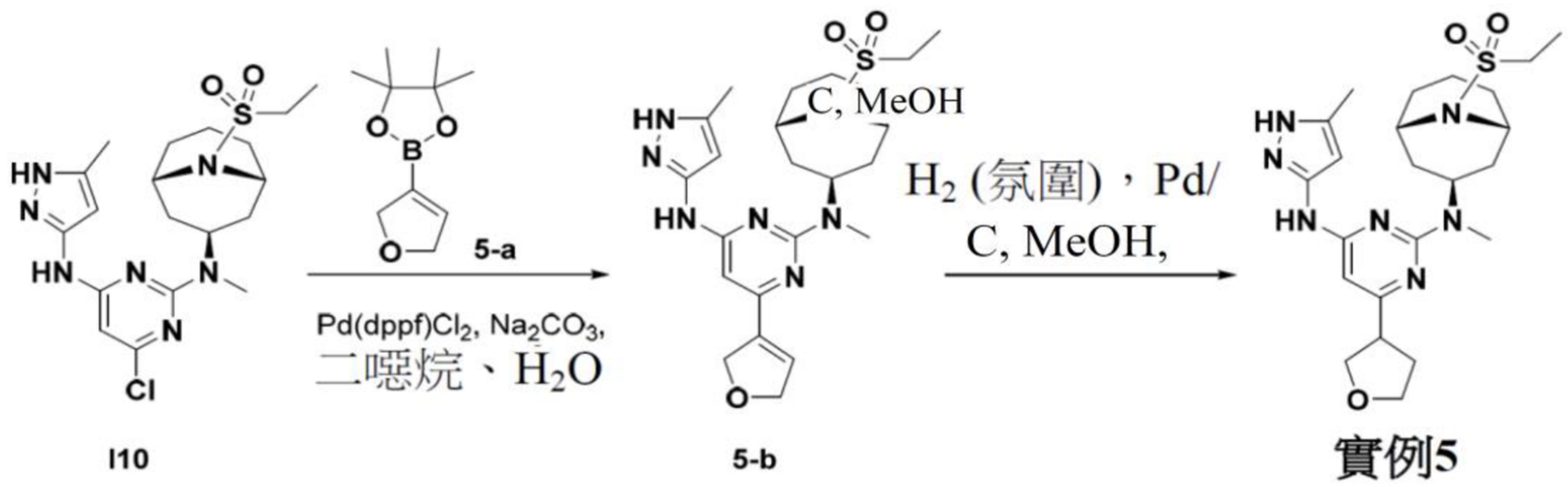
【0215】

步驟3：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**實例4**)

向**4-b** (300 mg，0.61 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例4** (81 mg，27%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 494.36 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 494.32); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.91 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 4H), 1.95-1.60 (m, 14H), 0.97 (m, 1H), 0.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 4 Hz, 2H)。

【0216】

實例5：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0217】

步驟1：6-(2,5-二氫呋喃-3-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**5-b**)

向中間物**I10** (300 mg，0.66 mmol)及頻哪醇硼酸酯**5-a** (259 mg，1.32 mmol)於二噁烷(8.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (175 mg，1.65 mmol)。在添加$Pd(dppf)Cl_2$ (94 mg，0.132 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在110℃下攪拌16 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**5-b** (280 mg粗物質)。

【0218】

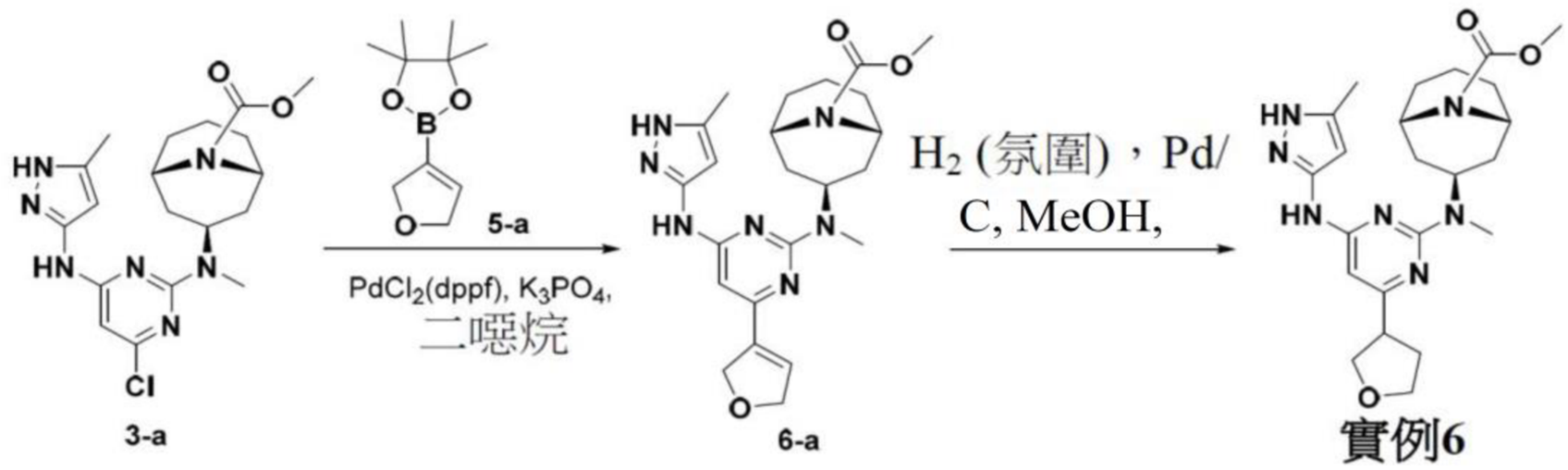
步驟2：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例5**)

向烯基中間物**5-b** (200 mg，0.410 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土墊過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製

備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例5** (36 mg，18%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 490.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 490.26); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 6.30(br s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.98 (t, J = 7.6, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 3 H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 5H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0219】

實例6：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯之製備



【0220】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**6-a**)

向氯嘧啶中間物**3-a** (500 mg，1.19 mmol)及頻哪醇硼酸酯**5-a** (466 mg，2.38 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (544 mg，2.56 mmol)。在添加$PdCl_2$(dppf) (169 mg，0.238 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由LCMS監測 時，將混合物用水(25 mL)稀釋且

用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**6-a** (330 mg粗物質，60%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 454.29 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 454.26)。

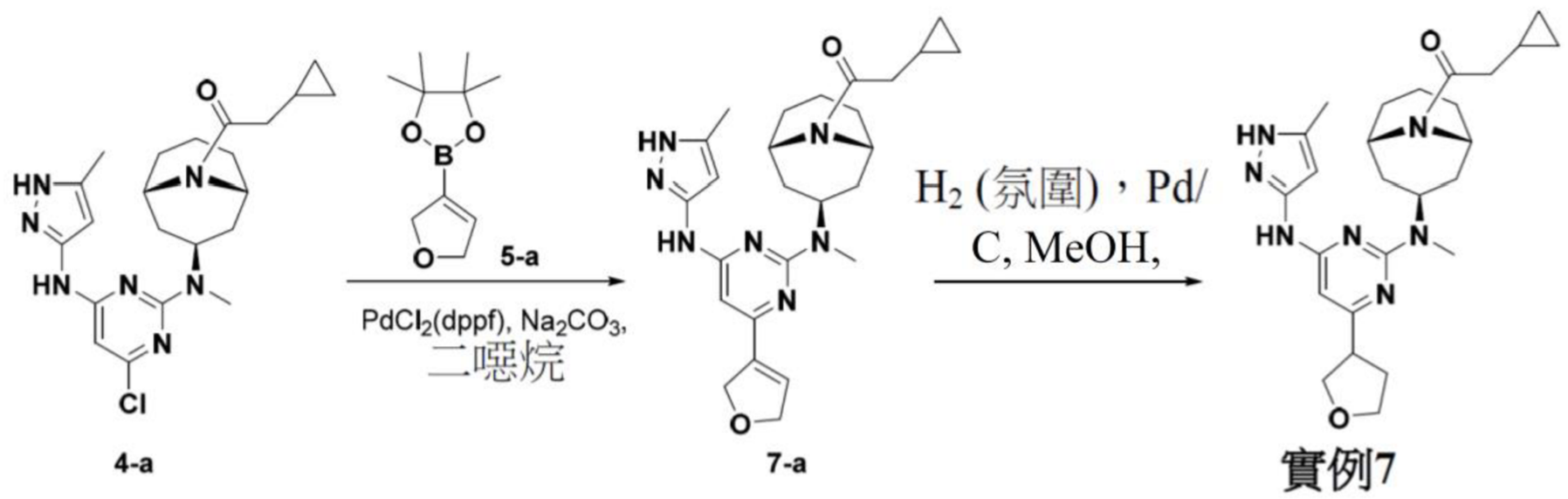
【0221】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**實例6**)

向**6-a** (300 mg，0.661 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例6** (30 mg，10%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 456.30 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 456.27); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.85 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1 H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 9H)。

【0222】

實例7：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮之製備



【0223】

步驟1：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**7-a**)

向氯嘧啶中間物**4-a** (500 mg，1.12 mmol)及頻哪醇硼酸酯**5-a** (441 mg，2.25 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (298 mg，2.80 mmol)。在添加$PdCl_2(dppf)$ (160 mg，0.224 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機物萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**7-a** (330 mg粗物質，47%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 478.34 (計算值 *m/z* $[M+H]^+$ = 478.29)。

【0224】

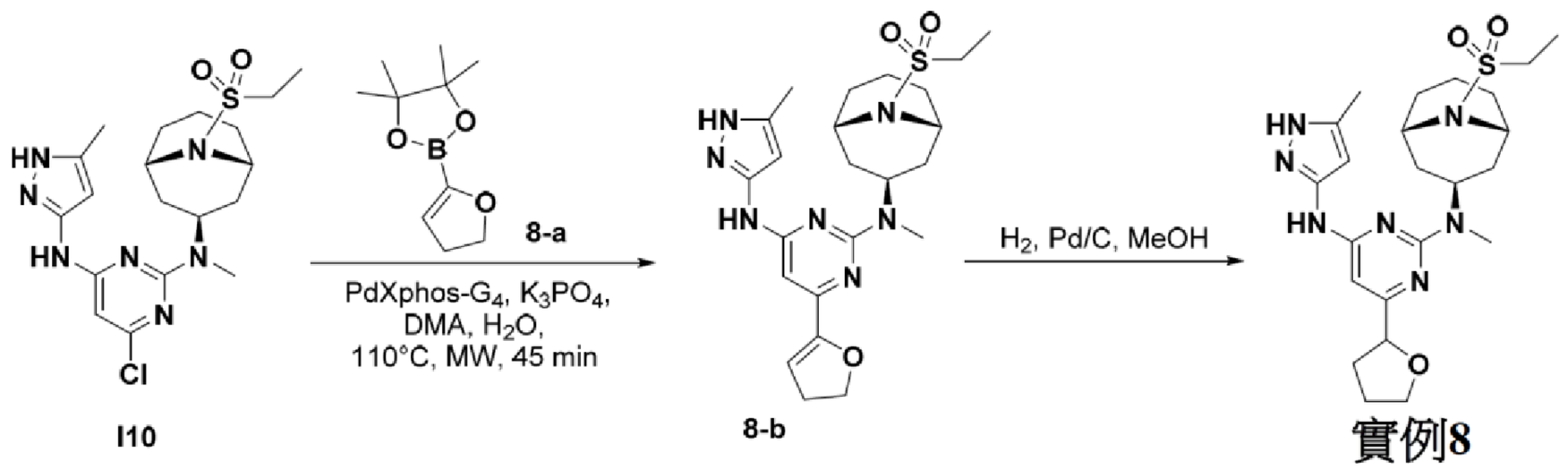
步驟2：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**實例7**)

向**7-a** (300 mg，0.661 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加

Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例7** (53 mg，18%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 480.39 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 480.31); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.85 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.10(br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.8, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 -2.09 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 8H)。

【0225】

實例8：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0226】

步驟1：6-(4,5-二氫呋喃-2-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**8-b**)

向中間物**I10** (250 mg，0.55 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (270 mg，1.37 mmol)於DMA (8.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (300

mg，1.37 mmol)。在添加PdXphos-G4 (24 mg，0.027 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用2% MeOH/DCM溶離純化獲得**8-b** (160 mg，60%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 488.26 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 488.24)。

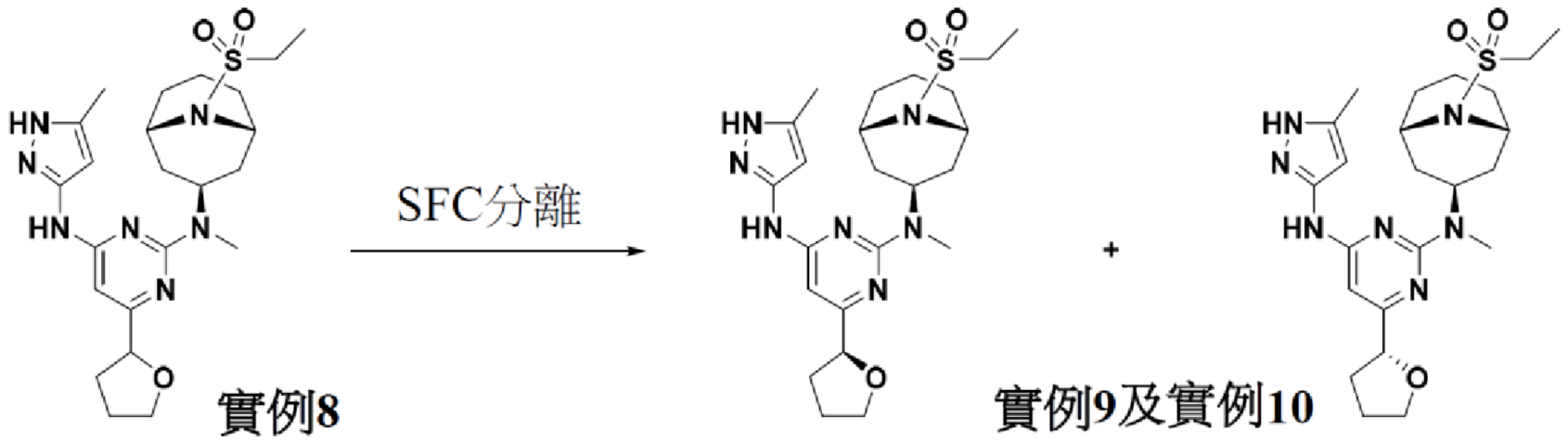
【0227】

步驟2：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例8**)

向**8-b** (160 mg，0.32 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (160 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例8** (71 mg，44%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 490.39 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 490.26); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.87 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 6.27 (br s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.54 (t, J = 6.4, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 6.8 Hz, 14 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 5H), 1.73-1.65 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0228】

實例9及10：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4-二胺及N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2,4-二胺(實例9及實例10)之分離



實例8 **實例9及實例10**

使用對掌性SFC (Chiralcel OJ-H [21 × 250 mm，5微米]，10-30% MeOH/CO_2，100 mL/min)來分離實例9及10。分解2批之實例8 (0.356 g，0.73 mmol)獲得實例9 (0.134 g，0.27 mmol，e.r.>99:1，73%產率)及實例10 (0.111 g，0.22 mmol，e.r. 98:2，62%產率)。

【0229】實例9: LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 490.05 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 490.26); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.75 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 6.27 (app. s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.89 (app. q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.79 (app. q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.69 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 對掌性SFC: (Chiralcel OJ-H [4.6 × 100 mm, 5微米], 10-50% MeOH/CO_2, 4.0 mL/min, λ = 254 nm, 5 μL注射液, τ_D = 4.26 min)。

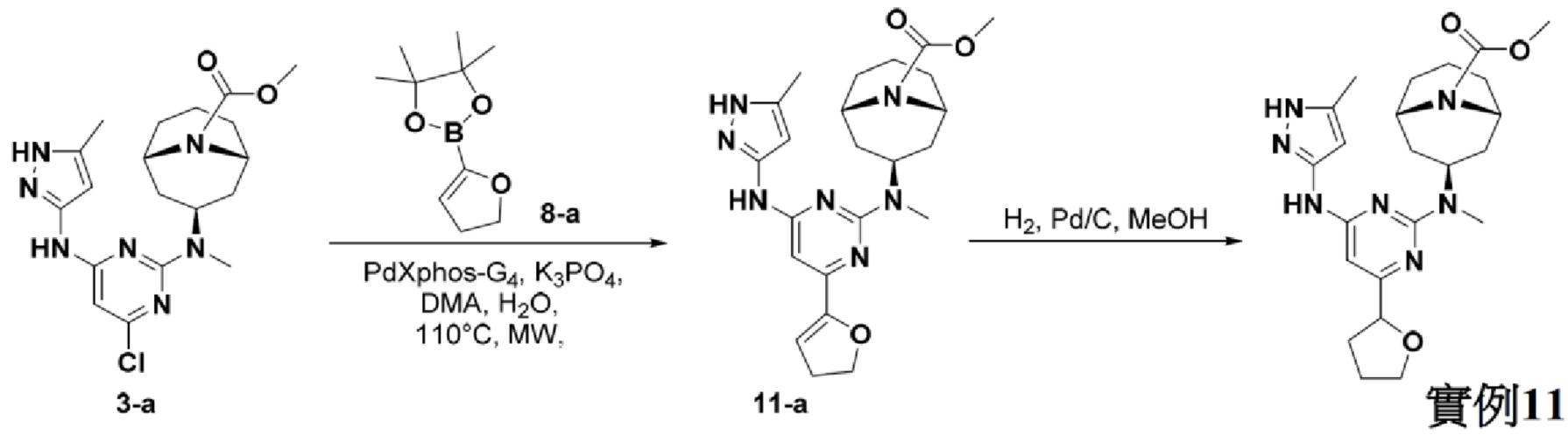
【0230】實例10: LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 490.00 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 490.26); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.80 (s, 1H), 9.32

(s, 1H), 6.28 (app. s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.89 (app. q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (app. q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 (m, 5H), 1.99 (m, 2H) 1.85 (m, 5H), 1.70 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 對掌性SFC: (Chiralcel OJ-H [4.6 × 100 mm, 5微米], 10-50% MeOH/CO_2, 4.0 mL/min, λ = 254 nm, 5 μL注射液, τ_D = 5.01 min)。

【0231】 未指定實例9及實例10之絕對組態。

【0232】

實例11：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯之製備



【0233】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**11-a**)

向氯嘧啶中間物**3-a** (400 mg，0.86 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (419 mg，2.14 mmol)於DMA (10 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (544 mg，2.56 mmol)。在添加PdXphos-G4 (147 mg，0.171 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋

且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到**11-a** (450 mg粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 454.27 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 454.26)。

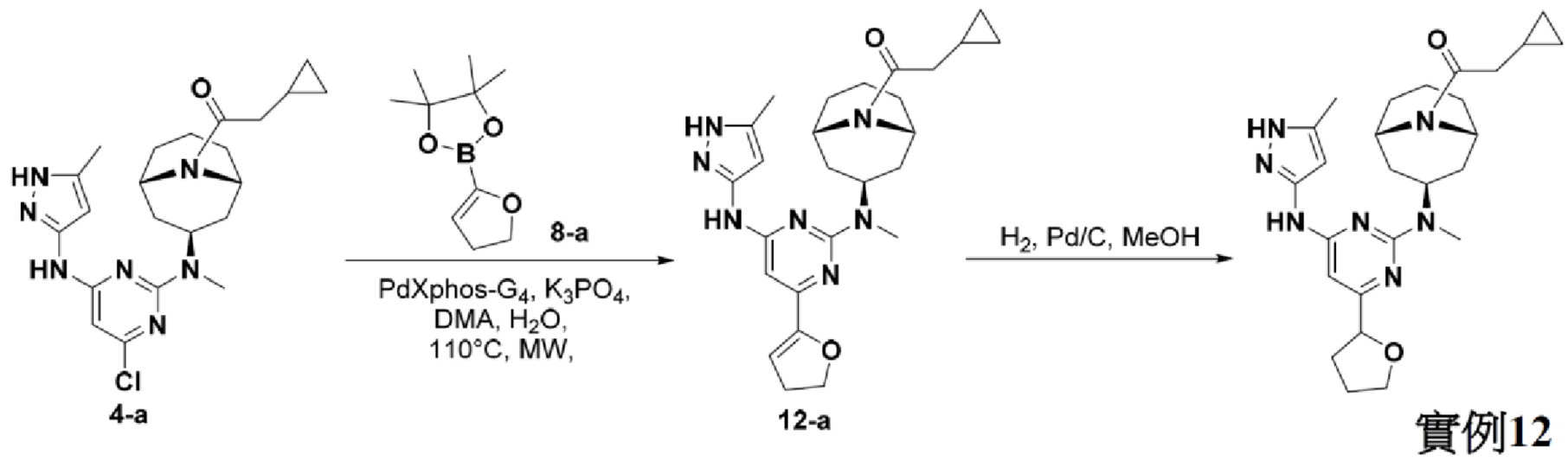
【0234】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯(**實例11**)

向**11-a** (400 mg，0.410 mmol)於MeOH (15.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (400 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例11** (70 mg，18%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 456.33 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 456.27); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 6.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 8H)。

【0235】

實例12：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮之製備



實例12

【0236】

步驟1：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**12-a**)

向氯嘧啶基中間物**4-a** (300 mg，0.675 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (331 mg，1.68 mmol)於DMA (10 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (430 mg，2.03 mmol)。在添加PdXphos-G4 (116 mg，0.135 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**12-a** (300 mg粗物質，81%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 478.34 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 478.29)。

【0237】

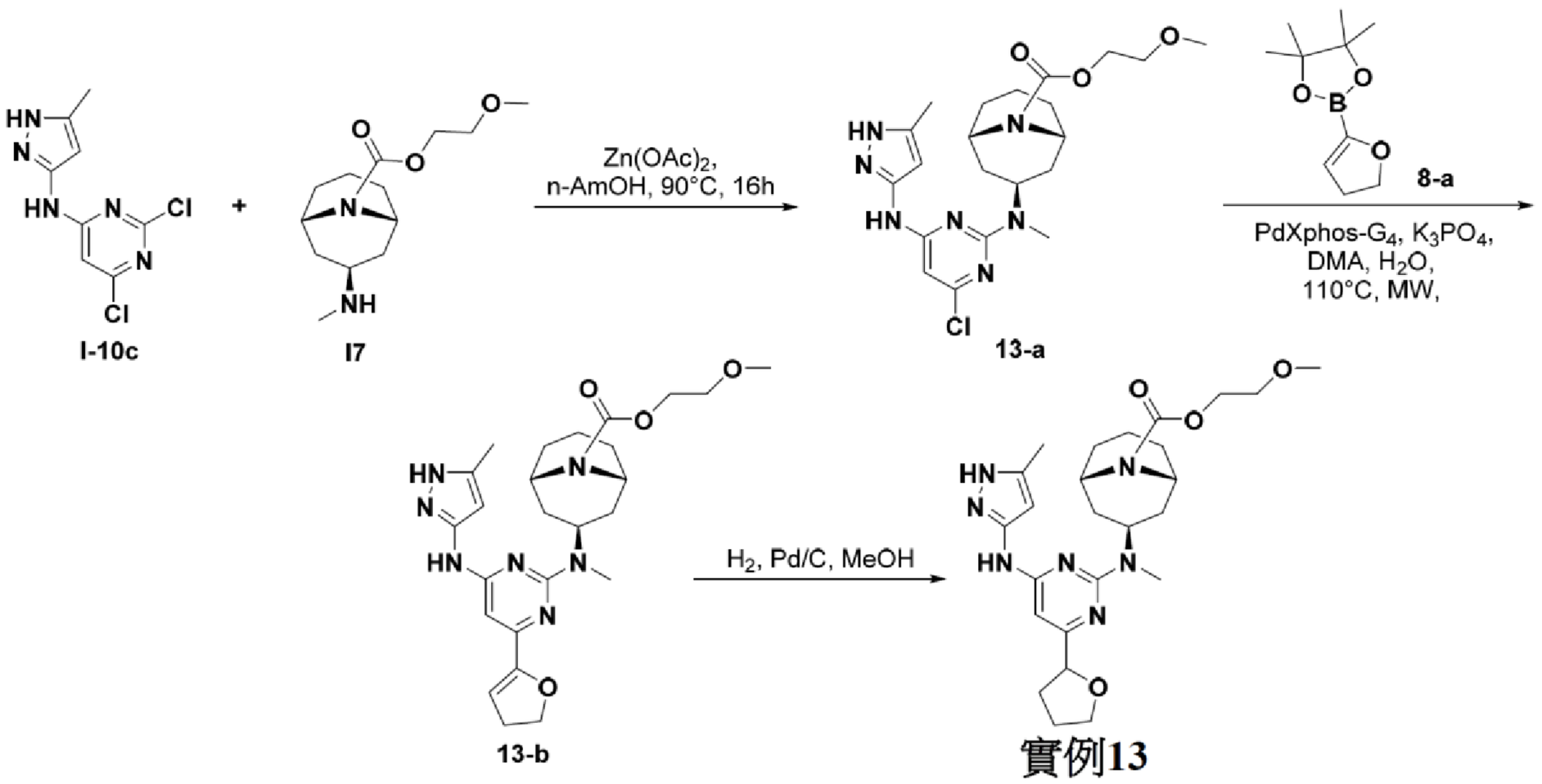
步驟2：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**實例12**)

向**12-a** (300 mg，0.62 mmol)於MeOH (15.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。

在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例12** (87 mg，43%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 480.43 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 480.31); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.95 -1.6 (m, 12 H), 0.98 (m, 1H), 0.467 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。

【0238】

實例13：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯之製備



【0239】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(**13-a**)

在室溫下，向二氯嘧啶中間物**I-10c** (1.0 g，4.1 mmol)於n-AmOH (12.50 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**I7** (1.58 g，6.17 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (1.35 g，6.17 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用60% EtOAc/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**13-a** (550 mg，29%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 464.30 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 464.22)。

【0240】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(**13-b**)

向**13-a** (300 mg，0.64 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (317 mg，1.62 mmol)於DMA (15.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (343 mg，1.62 mmol)。在添加PdXphos-G4 (111 mg，0.130 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得呈米色固體之粗產物**13-b** (110 mg，33%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 498.43 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 498.28)。

【0241】

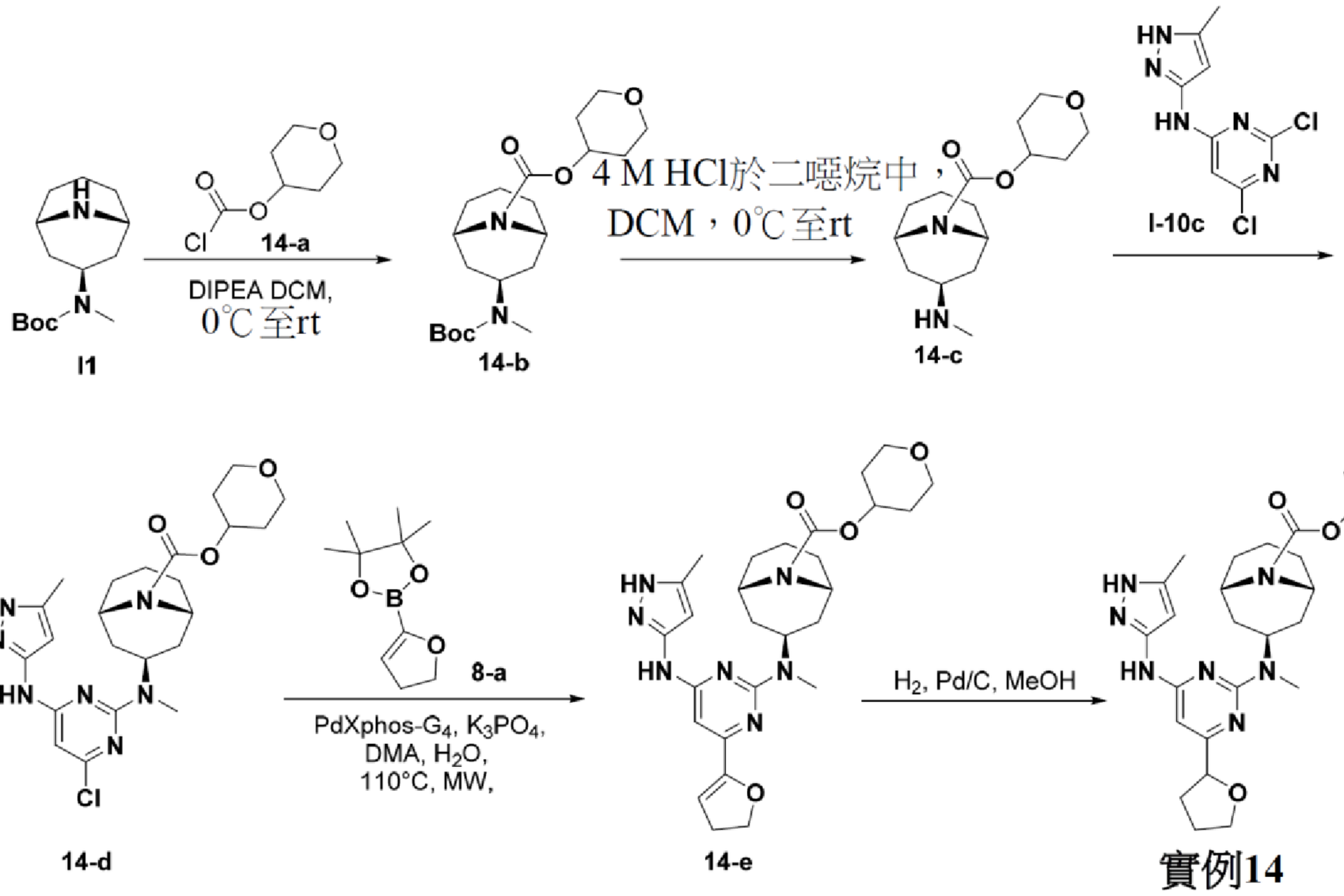
步驟3：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯

(實例13)

向**13-b** (100 mg，0.19 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例13** (30 mg，33%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 500.51 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 500.30); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 z, 1H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90- 1.80 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 6H)。

【0242】

實例14：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯之製備



【0243】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(**14-b**)

向中間物**I1** (1.0 g，3.93 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (1.75 mL，7.87 mmol)，隨後添加氯甲酸四氫哌喃酯**14-a** (0.71 g，4.3 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(3 × 250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用20% EtOAc/己烷溶離純化獲得**14-b** (700 mg，46%)。

【0244】

步驟2：(1R,3s,5S)-3-(甲胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(**14-c**)

向胺基甲酸酯**14-b** (700 mg，1.83 mmol)於DCM (7.0 mL)中之冰冷

攪拌溶液中添加4 M HCl於二噁烷(7.0 mL)中之溶液。將反應混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(50 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 250 mL)萃取，且將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經進一步純化即用於下一步驟中之**14-c** (450 mg)。

【0245】

步驟3：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(**14-d**)

在室溫下，向二氯嘧啶中間物**I-10c** (250 mg，1.02 mmol)於n-AmOH (12.50 mL)中之攪拌溶液中添加胺**14-c** (435 mg，1.54 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (338 mg，1.54 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用3% MeOH/DCM溶離純化獲得呈灰白色固體之**14-d** (250 mg，49%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 490.40 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 490.23)。

【0246】

步驟4：(1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(**14-e**)

向**14-d** (300 mg，0.61 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (300 mg，1.53

mmol)於DMA (15.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (324 mg，1.53 mmol)。在添加PdXphos-G4 (102 mg，0.120 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用2% MeOH/DCM溶離純化獲得呈米色固體之**14-e** (90 mg，76% LCMS純度)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 524.46 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 524.30)。

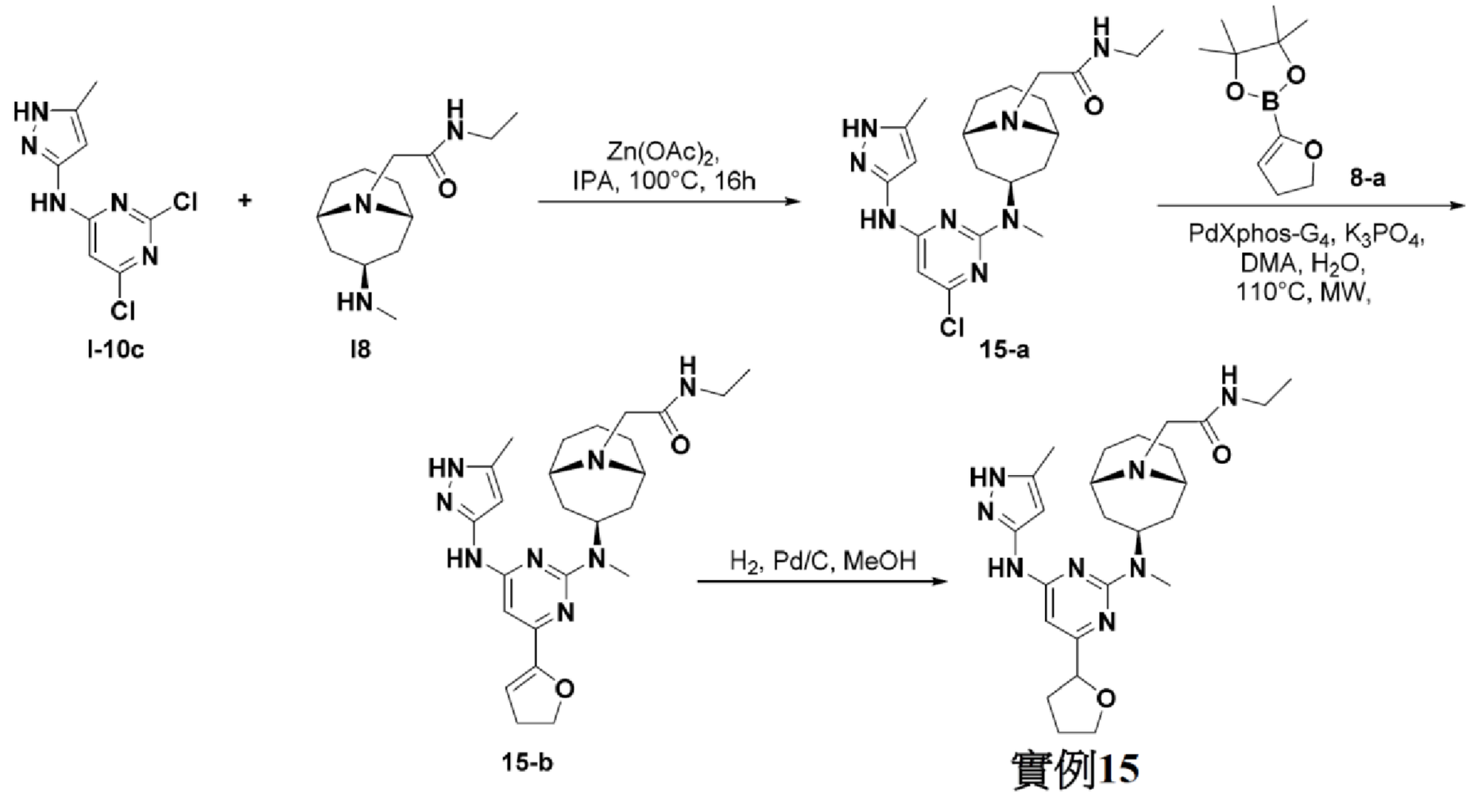
【0247】

步驟5：(1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(**實例14**)

向**14-e** (90 mg，0.17 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (70 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將反應混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例14** (10 mg，11%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 526.56 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 526.31); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.33 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.80 -3.77 (m, 3H), 3.48 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.21 - 2.0 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 - 1.50 (m, 16H)。

【0248】

實例15：*N*-乙基-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(甲基(4-((5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙醯胺之製備



【0249】

步驟1：2-甲氧基乙基2-((1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-N-乙基乙醯胺(**15-a**)

在室溫下，向二氯嘧啶**I-10c** (1.0 g，4.1 mmol)於IPA (10 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**I8** (1.5 g，6.1 mmol)及$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (1.3 g，6.1 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用60% EtOAc/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**15-a** (500 mg)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 447.37, 449.36 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 447.24, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 449.24)。

【0250】

步驟2：2-((1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-N-乙基乙醯胺(**15-b**)

向單氯嘧啶中間物**15-a** (300 mg，1.68 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (330 mg，1.68 mmol)於DME (5.0 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (545 mg，1.62 mmol)。在添加Tetrakis (154 mg，0.130 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌2 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析且用10% MeOH/DCM溶離純化獲得呈米色固體之**15-b** (180 mg，33%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 481.47 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 481.30)。

【0251】

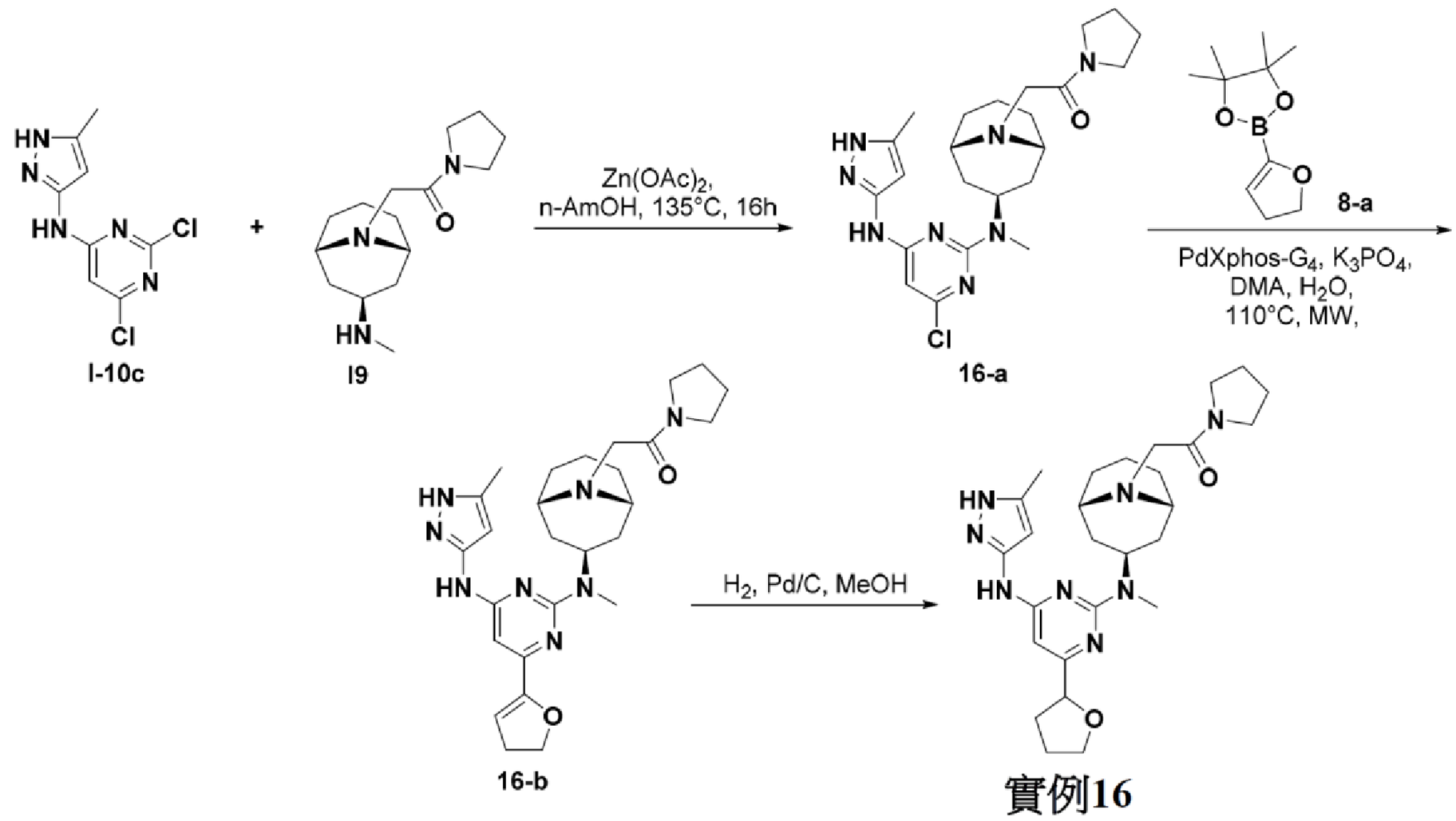
步驟3：*N*-乙基-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(甲基(4-((5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙醯胺(**實例15**)

向**15-b** (180 mg，0.190 mmol)於MeOH (20.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化，獲得呈灰白色固體之**實例15** (49 mg)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 483.46 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 483.32); ^{1}H NMR: 400 MHz

DMSO-d_6 δ 11.85 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (s,1H), 5.60 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 6.8 Hz, 14 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18 - 1.84 (m, 9H), 1.55 (br s, 1H), 1.44 (br s, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0252】

實例16：2-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮之製備



【0253】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸2-甲氧基乙酯(**16-a**)

在室溫下，向二氯嘧啶中間物**I-10c** (1.0 g，4.10 mmol)於n-AmOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加胺中間物**I9** (1.3 g，4.9 mmol)及$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (1.07 g，4.91 mmol)。將反應混合物在135℃下攪拌16

h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀釋且所得溶液用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用3% MeOH/DCM溶離純化獲得呈灰白色固體之**16-a** (500 mg)。

【0254】

步驟2：2-((1R,3s,5S)-3-((4-(4,5-二氫呋喃-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(**16-b**)

向單氯嘧啶中間物**16-a** (450 mg，0.95 mmol)及頻哪醇硼酸酯**8-a** (373 mg，1.90 mmol)於DMA (10.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加K_3PO_4 (504 mg，2.37 mmol)。在添加PdXphos-G4 (164 mg，0.190 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，混合物用水(25 mL)稀釋且水性混合物用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈米色固體之粗物質**16-b** (170 mg)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 507.37 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 507.32)。

【0255】

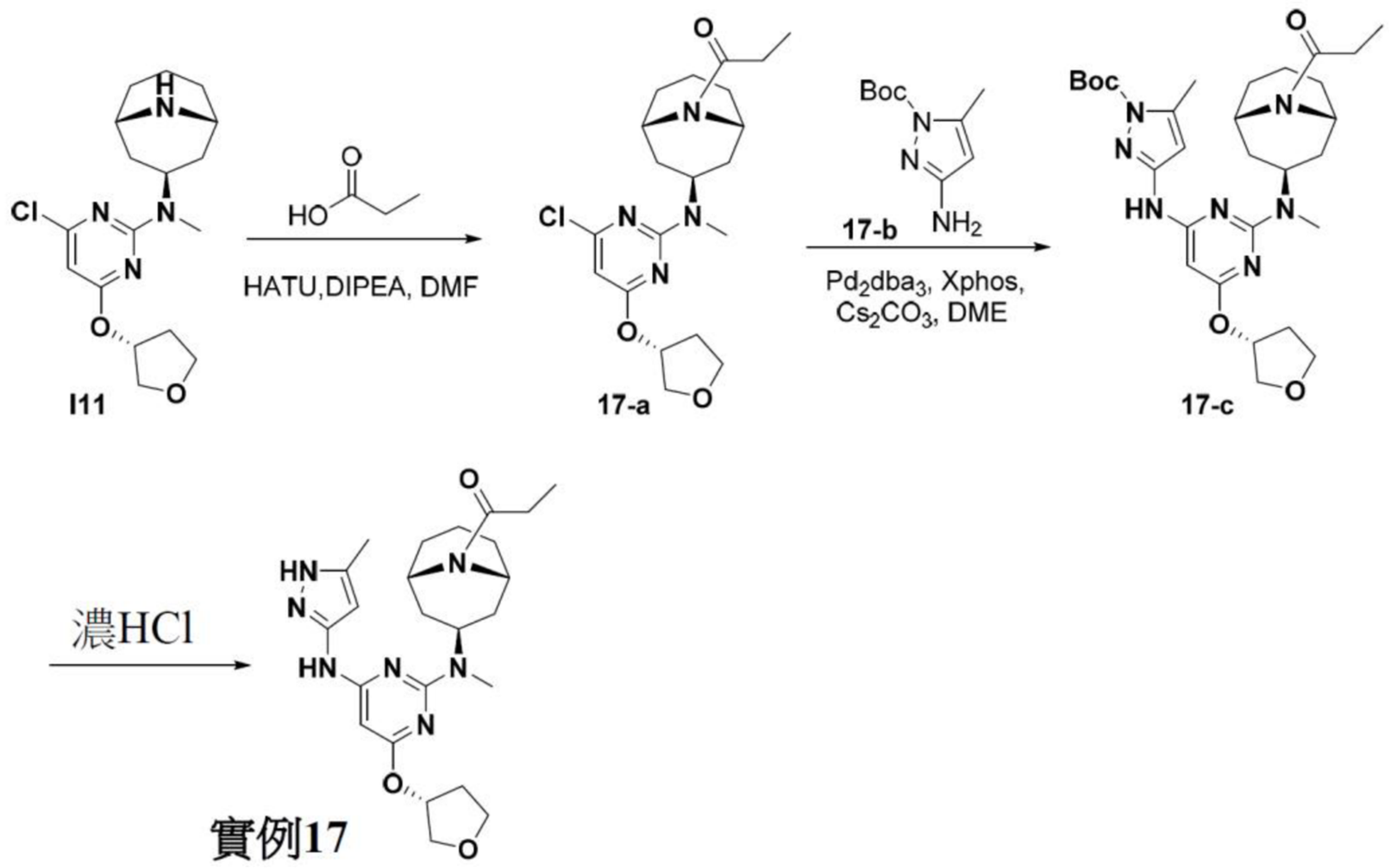
步驟3：2-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(**實例16**)

向**16-b** (167 mg，0.33 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍(40 psi)下在室溫下攪拌6 h。

在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。濾液在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例16** (45 mg，27%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 509.55 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 509.34); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.84 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 1H) , 3.79 (q, J = 6.8 Hz, 14 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.99 (br s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 1.84 (m, 10H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.70 -1.60 (m, 1H), 1.58 -1.48 (m, 2H), 1.48- 1.36 (m, 2H)。

【0256】

實例17：1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮之製備



【0257】

步驟1：1-((1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(**17-a**)

在0℃下，向丙酸(0.096 mL，1.3 mmol)於DMF (5 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (0.44 mL，2.6 mmol)及HATU (484 mg，1.27 mmol)。將所得混合物在冰上攪拌10分鐘，且添加中間物**I11** (300 mg，1.27 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(2 × 25 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析且用2%甲醇/DCM溶離純化獲得醯胺**17-a** (300 mg，85%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 409.25, 411.25 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 409.20, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 411.20)。

【0258】

步驟2：5-甲基-3-((2-(甲基((1R,3s,5S)-9-丙醯基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**17-c**)

向氯嘧啶中間物**17-a** (300 mg，0.73 mmol)及胺基吡唑**17-b** (188 mg，0.95 mmol)於DME (8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (358 mg，1.10 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (134 mg，0.14 mmol)及Xphos (69 mg，0.14 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得呈米色固體之粗物質**17-c**

(200 mg，47%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 570.32 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 570.34)。

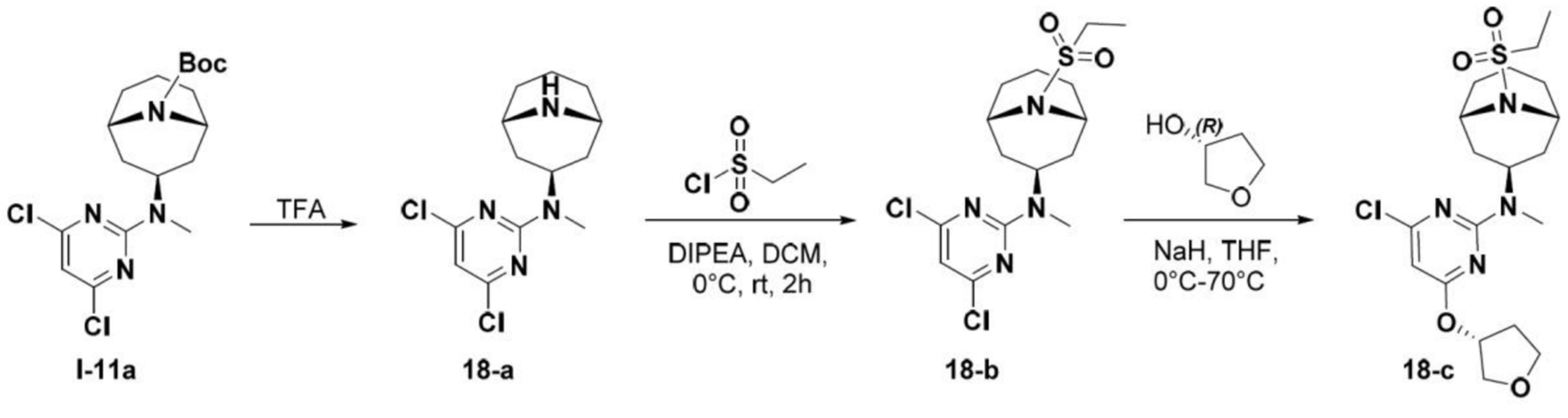
【0259】

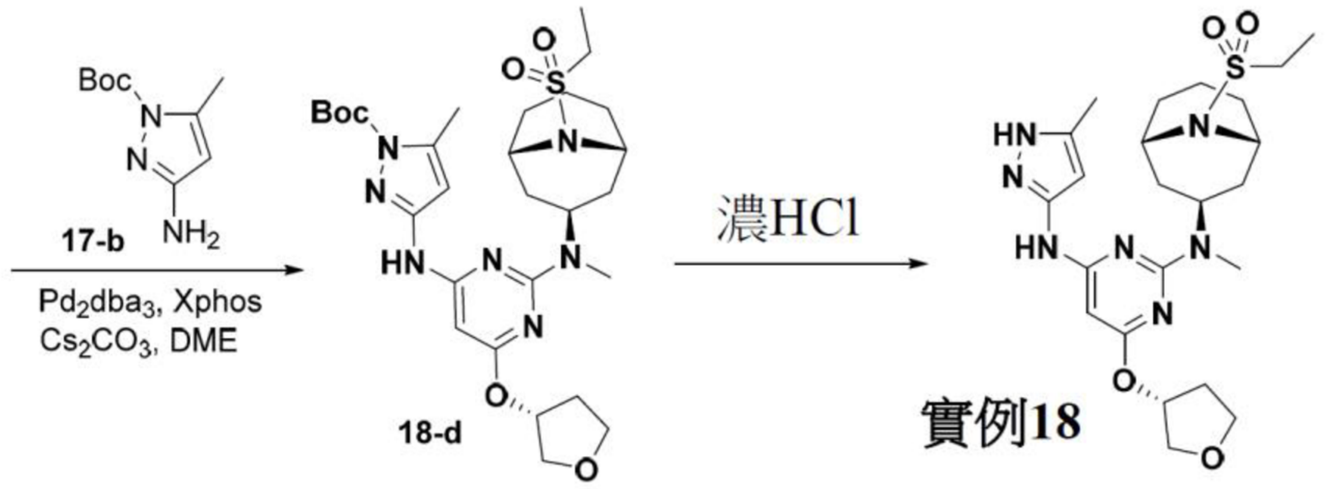
步驟3：1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(**實例17**)

向化合物**17-c** (200 mg，0.42 mmol)於H_2O (10 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加12 N HCl (5 mL)。將反應混合物在RT下攪拌3 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例17** (50 mg，30%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 470.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 470.29); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.80 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.72-5.61 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.89-3.73 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 - 1.69 (m, 10H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0260】

實例18：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺之製備





【0261】

步驟1：(1R,3s,5S)-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**18-a**)

向中間物**I-11a** (3.0 g，7.48 mmol)於DCM (30 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加TFA (10 mL)。將反應混合物在RT下攪拌30 min。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水(100 mL)稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。水性混合物用EtOAc (3 × 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**18-a** (2.50 g)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 301.17, 303.16 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl, ^{35}Cl)+H]^+$ = 301.10, *m/z* $[M(^{35}Cl,^{37}Cl)+H]^+$ = 303.10)。

【0262】

步驟2：(1R,3s,5S)-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**18-b**)

向胺**18-a** (600 mg，2.00 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷溶液中添

加DIPEA (1.0 mL，6.0 mmol)，隨後添加乙磺醯氯(384 mg，3.00 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用DCM (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 × 25 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得磺醯胺**18-b** (550 mg，70%)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 393.20, 395.18 (計算之*m/z* $[M(^{35}Cl, ^{35}Cl)+H]^+$ = 393.09, *m/z* $[M(^{35}Cl,^{37}Cl)+H]^+$ = 395.09)。

【0263】

步驟3：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**18-c**)

在0℃向(*R*)-3-羥基四氫呋喃(384 mg，3.00 mmol)於THF (10 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (91 mg，2.3 mmol)，隨後添加二氯嘧啶**18-b** (450 mg，1.14 mmol)。將所得混合物在70℃攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(2 × 250 mL)洗。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗物質**18-c** (310 mg，70%)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 445.18, 447.20 (計算之*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 445.17, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 447.17)。

【0264】

步驟4：3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**18-d**)

向單氯嘧啶中間物**18-c** (240 mg，0.54 mmol)及*N*-Boc-3-胺基-5-甲

基吡唑(**17-b**) (117 mg，0.59 mmol)於DME (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (351 mg，1.08 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (98 mg，0.10 mmol)及Xphos (51 mg，0.10 mmol)之前，用氮氣將所得混合物脫氣。將反應混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，混合物用水(25 mL)稀釋且水性混合物用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈米色固體之粗物質**18-d** (110 mg)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 606.37 (計算之 *m/z* $[M+H]^+$ = 606.31)。

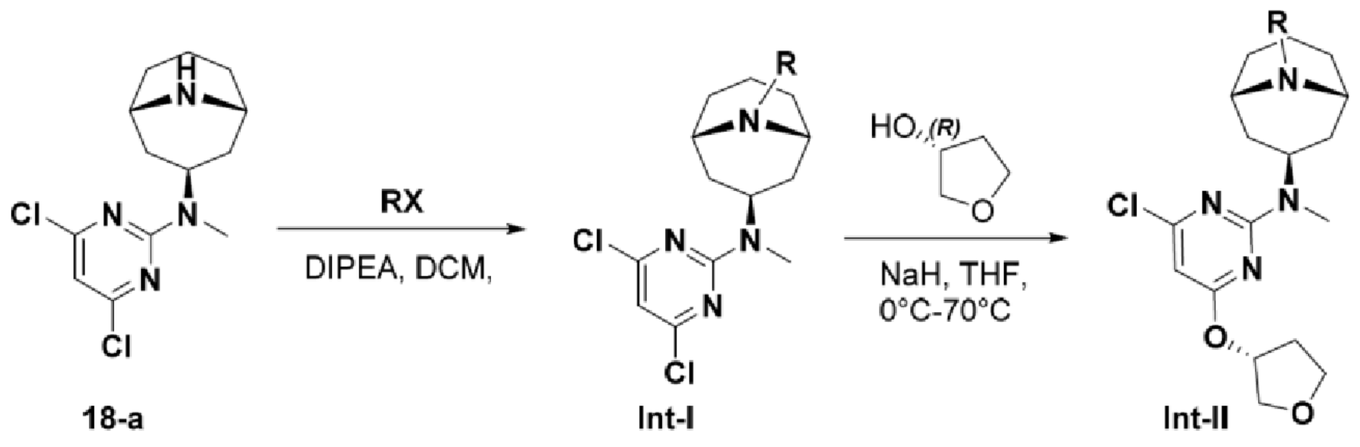
【0265】

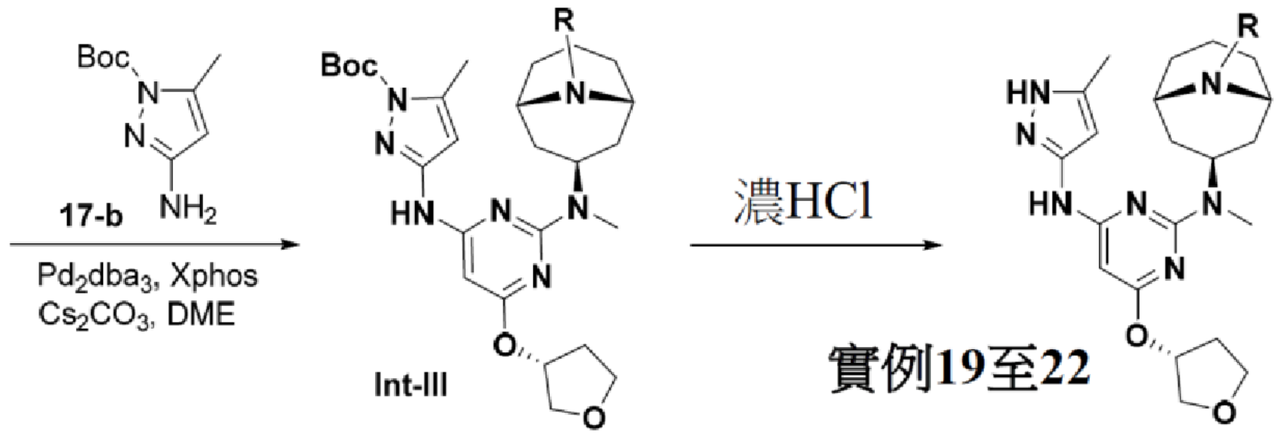
步驟5：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺(**實例18**)

向中間物**18-d** (90 mg，0.14 mmol)於H_2O (5.0 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加12 N HCl (2.0 mL)。將混合物在RT下攪拌3 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例18** (30 mg，30%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 506.31 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 506.25); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.81 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.84 - 5.52 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12-1.80 (m, 6H), 1.80 -1.60 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0266】

實例19至22：6-((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶類似物之製備





【0267】

步驟1：

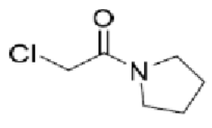
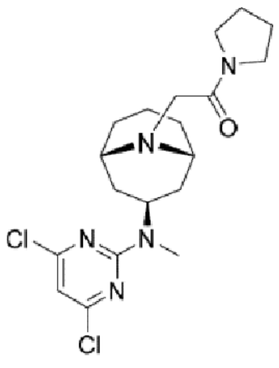
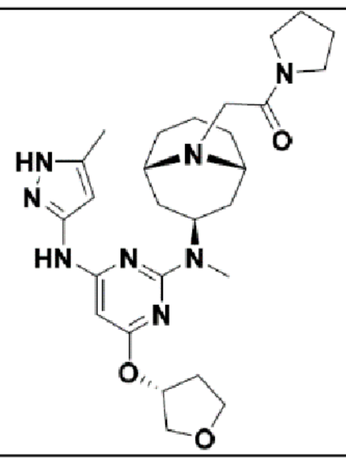
遵循**實例18**步驟2中所闡述之程序，藉由使二級胺**18-a**在DIPEA及二氯甲烷之存在下與適當親電子劑**RX**反應以獲得式**Int-I**化合物(參見下表1)。

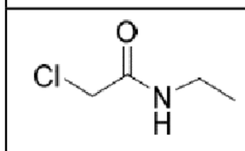
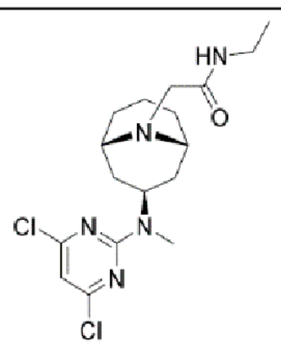
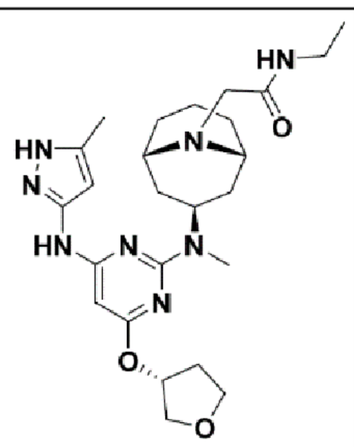
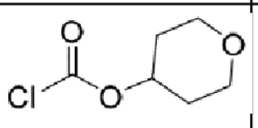
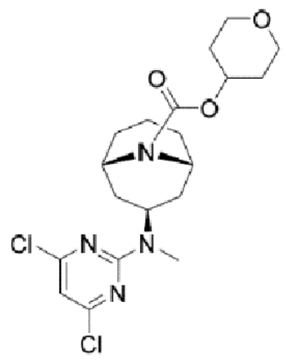
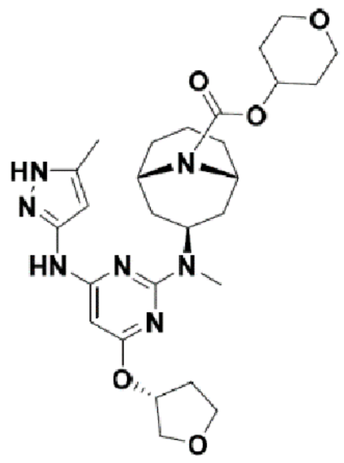
【0268】

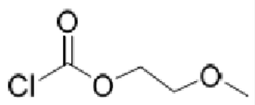
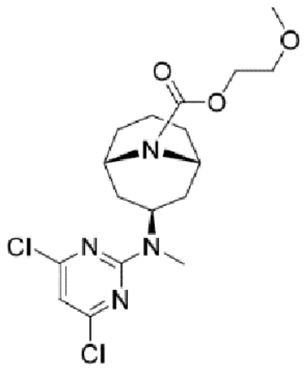
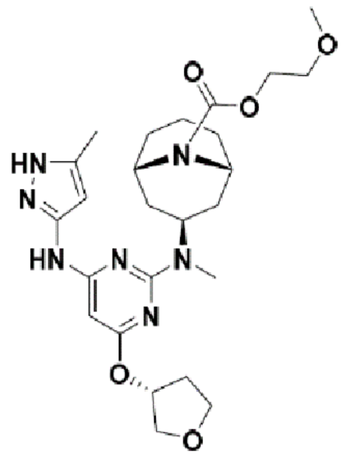
步驟2至4：

遵循**實例18**步驟3至5中所闡述之程序，將式**Int-I**化合物轉化成**實例19至22** (參見下表1)。

表1.

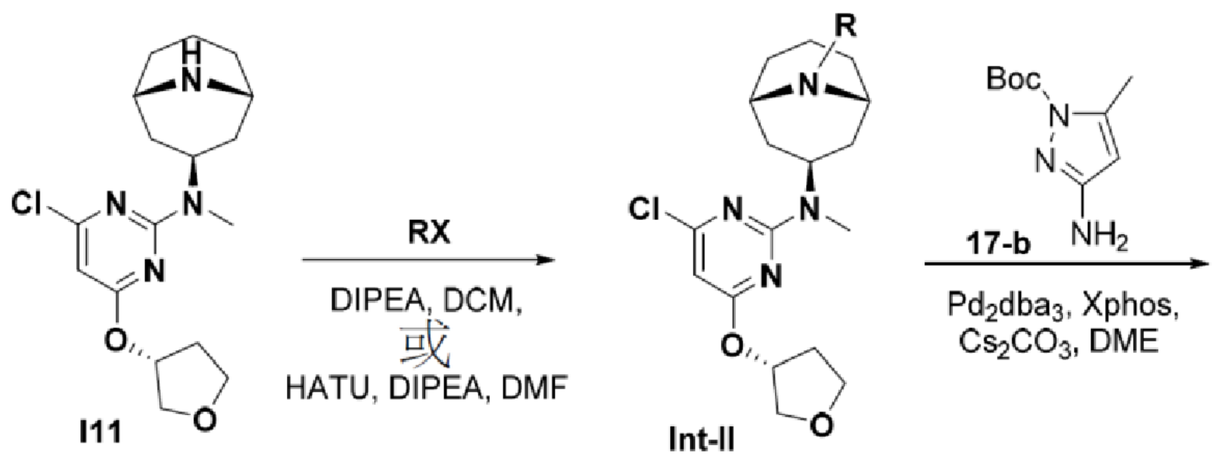
RX	Int-I		實例		
	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$	實例編號	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$ / Hnmr
		412.30, 414.29	19		$[M+H]^+$ = 525.46 (計算值 525.33); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.81 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 6.0 - 5.73 (m, 2H), 5.42 (s, 1H),

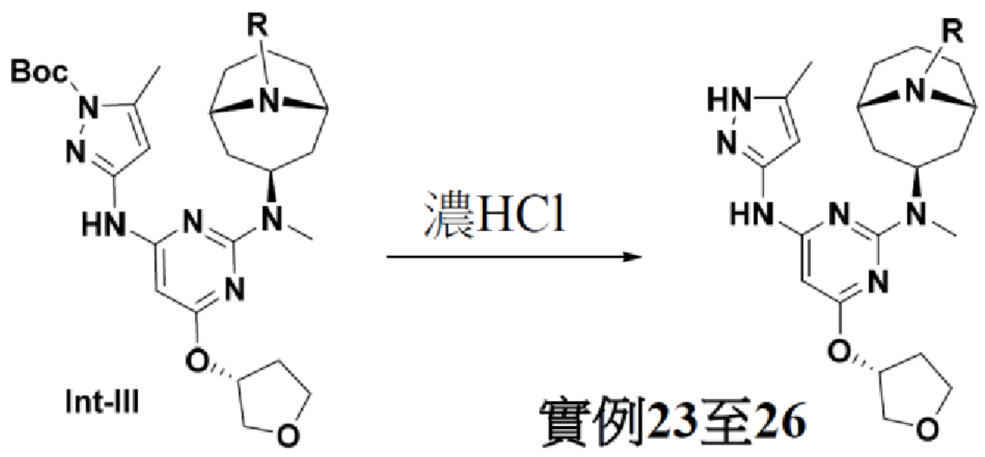
					3.93-3.83 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.57 (t, q = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 - 1.92 (m, 6H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.52 (d, J = 8Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H),
		386.27, 388.26	20		$[M+H]^+$ = 499.47 47 (計算值499.31); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.12 (brs, 1H), 5.90-5.57 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 7H), 1.66 (brs, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		429.14, 431.17	21		$[M+H]^+$ = 542.56 (計算值542.31); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.71-5.68 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 6H), 3.48 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.80 (brs, 4H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.60-1.49 (m, 2H)。

		403.24, 405.22	22		$[M+H]^+$ = 516.54 (計算值 516.29); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.67 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (q, J = 4.4 Hz, 9.2 Hz, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (brs, 1H), 1.90-1.60 (m, 9H)。

【0269】

實例23至26：6-((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶類似物之製備





【0270】

步驟1：

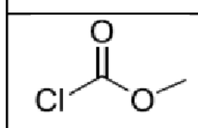
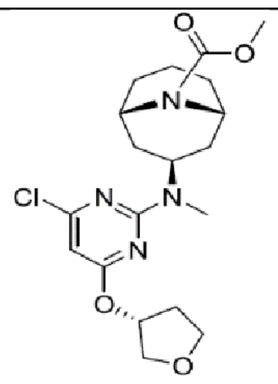
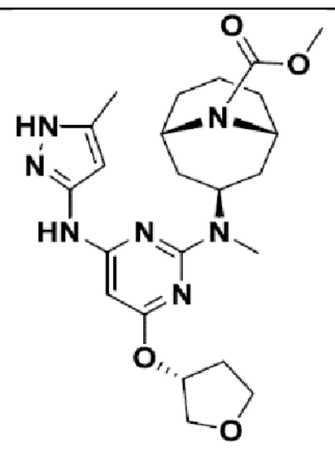
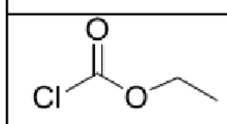
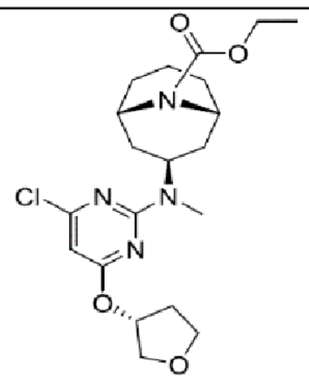
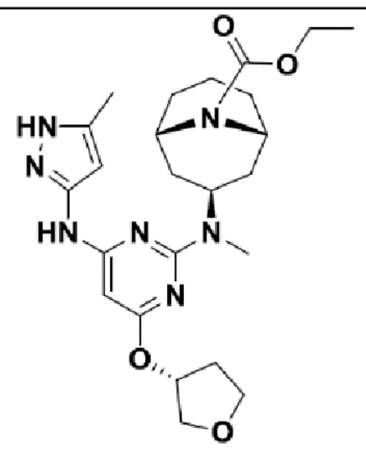
遵循**實例18**步驟2或**實例17**步驟1中所闡述之程序，使二級胺**I11**在DIPEA及二氯甲烷或DIPEA、HATU及二氯甲烷之存在下與親電子劑**RX**反應以獲得式**Int-II**化合物(參見表2)。

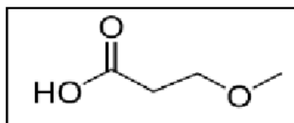
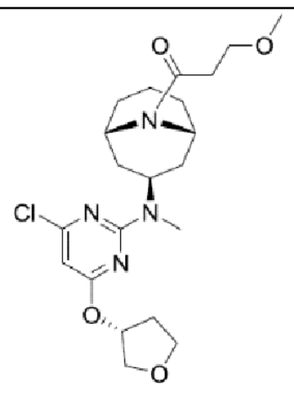
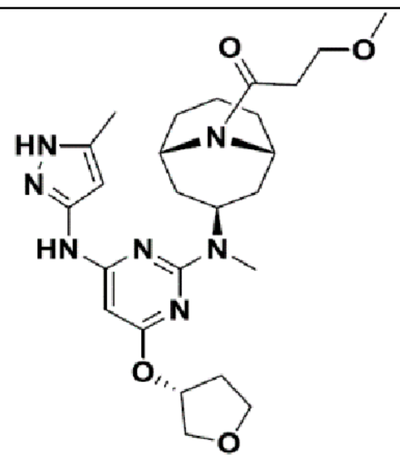
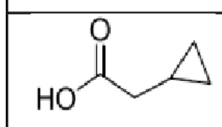
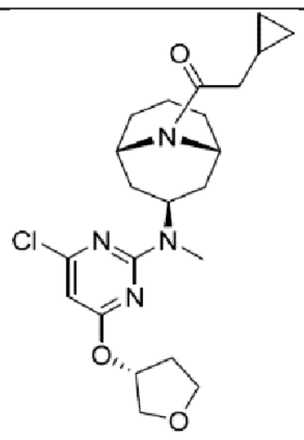
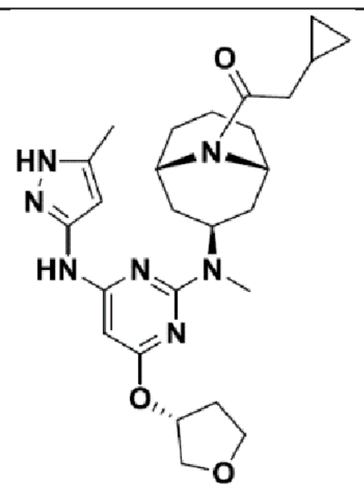
【0271】

步驟2至3：

遵循**實例18**步驟4及5中所闡述之程序，將式**Int-II**化合物轉化成**實例23至26** (參見表2)。

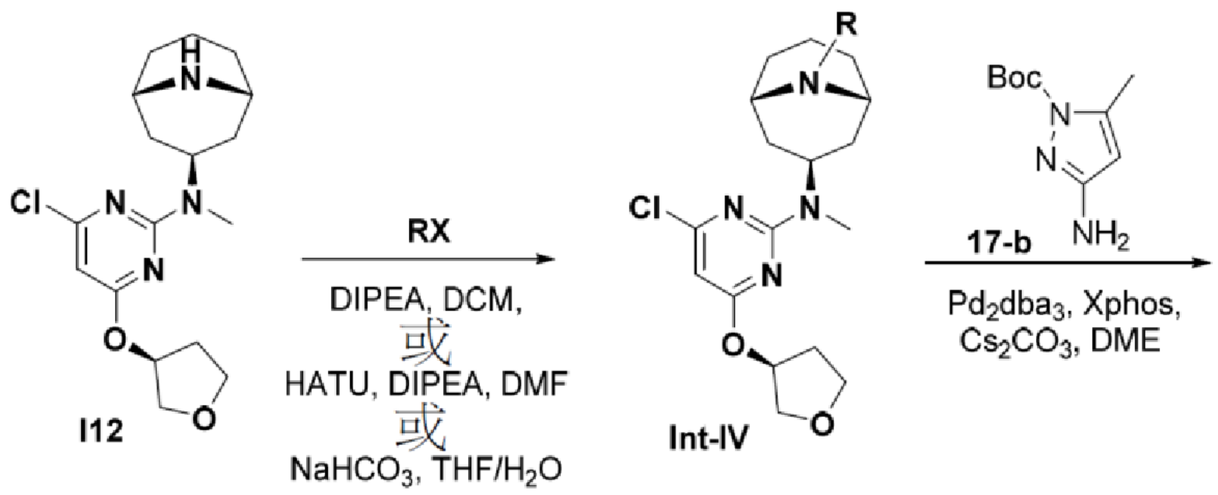
表2.

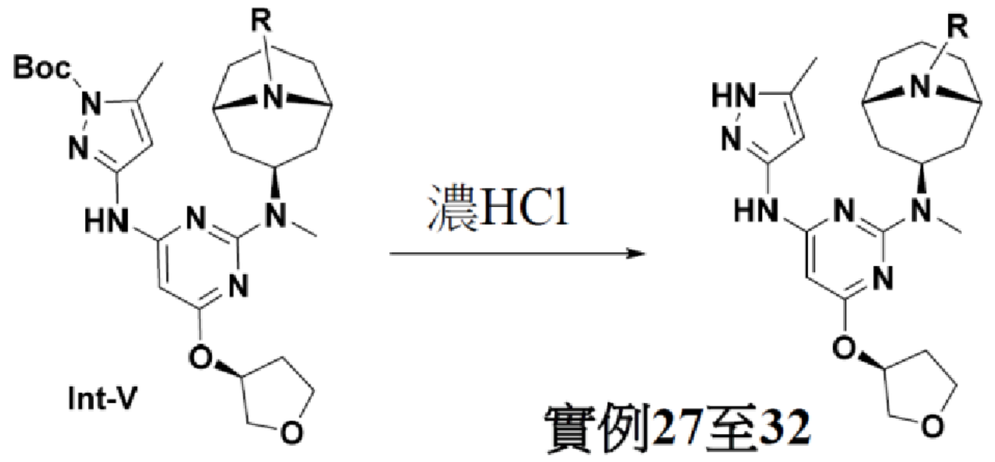
RX	Int-II		實例		
	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$	實 例 編號	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$ / Hnmr
		411.23, 413.28	23		$[M+H]^+$ = 472.34 (計算值472.27); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 10H)。
		425.18, 427.16	24		$[M+H]^+$ = 486.42 (計算值486.28); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.85-3.3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

		439.31, 441.29	25		$[M+H]^+$ = 500.46 (計算值500.30); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 8H)。
		435.19, 437.19	26		$[M+H]^+$ = 496.38 (計算值496.30); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1h), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.68 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (q, J = 4.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 8 Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 - 1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.467 (dd, J = 1.6 Hz, 8Hz, 2H), 0.132 (dd, J = 4 Hz, 8.8 Hz, 2H)。

【0272】

實例27至32：6-((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶類似物之製備





【0273】

步驟1：

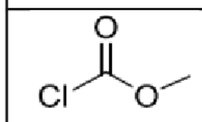
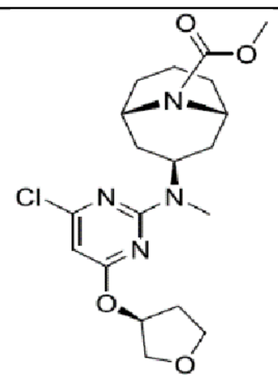
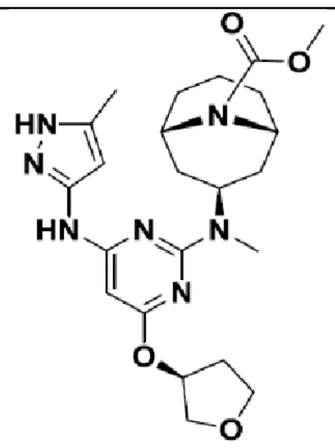
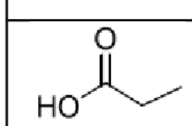
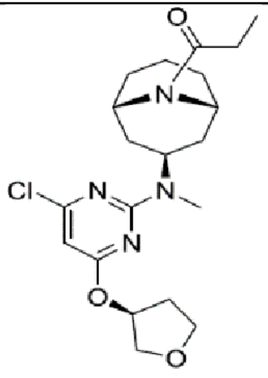
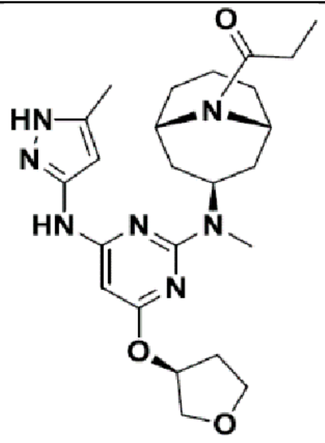
遵循**實例18**步驟2或**實例17**步驟1中所闡述之程序，使二級胺**I12**在DIPEA及二氯甲烷之存在下與親電子劑**RX**反應。替代地，使胺**I12**HATU/DIPEA/DMF或含$NaHCO_3$之THF/H_2O之存在下與親電子劑**RX**在反應，獲得式**Int-IV**化合物(參見表3)。

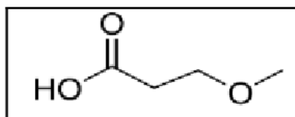
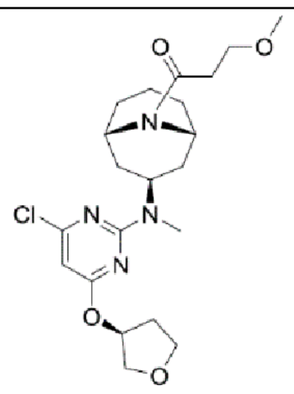
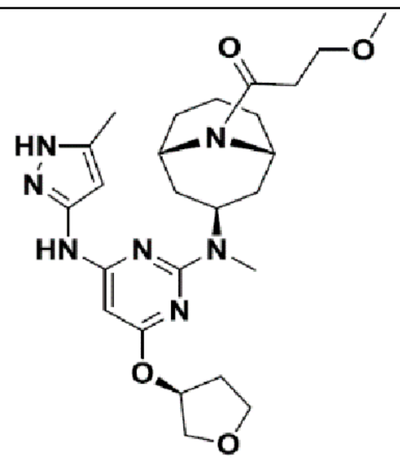
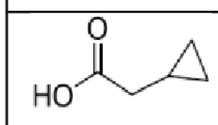
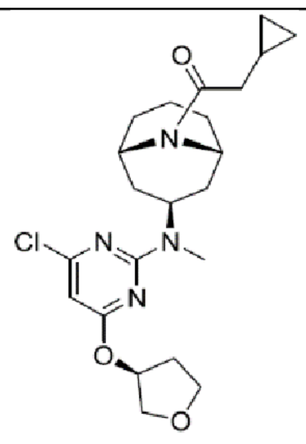
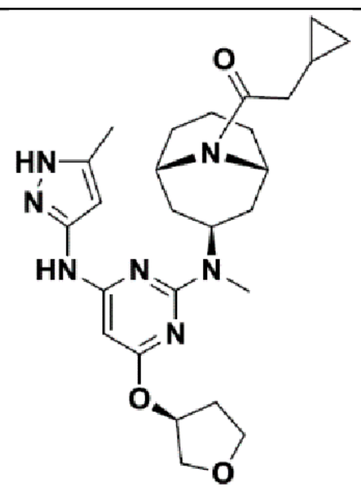
【0274】

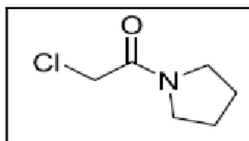
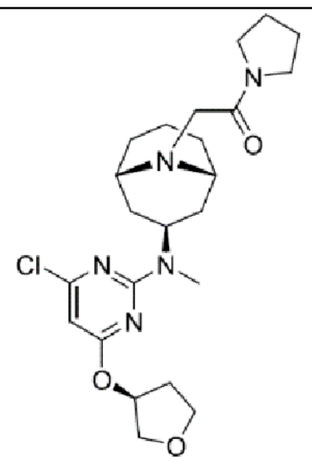
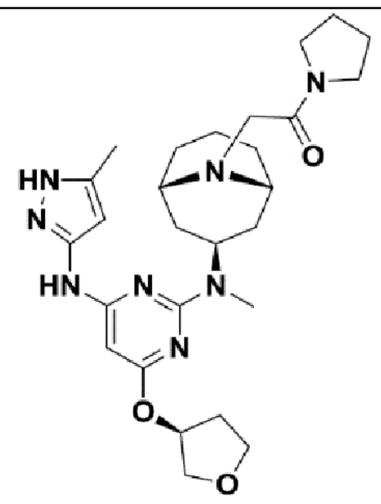
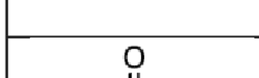
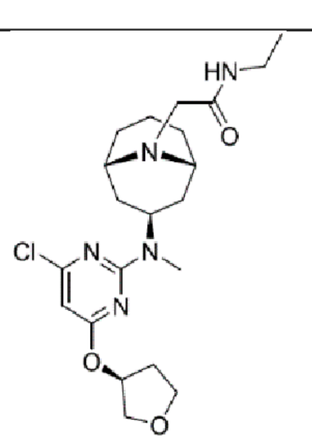
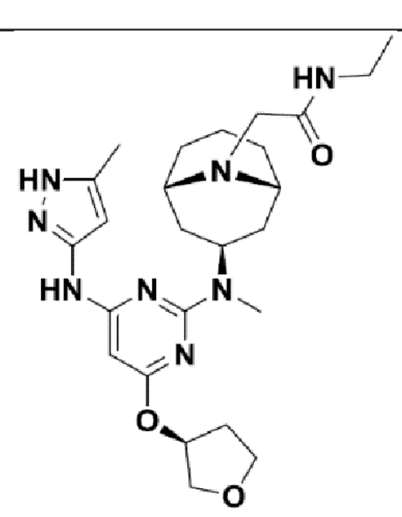
步驟2至3：

遵循**實例18**步驟4及5中所闡述之程序，將式**Int-IV**化合物轉化成**實例27**至**32** (參見表3)。

表3.

RX	Int-IV		實例		
	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$	實 例 編號	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$ / Hnmr
		411.23, 413.23	27		$[M+H]^+$ = 472.34 (計算值472.27); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.90-5.60 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 9H)。
		409.25, 411.26	28		$[M+H]^+$ = 470.35 (計算值470.29); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.90-5.60 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

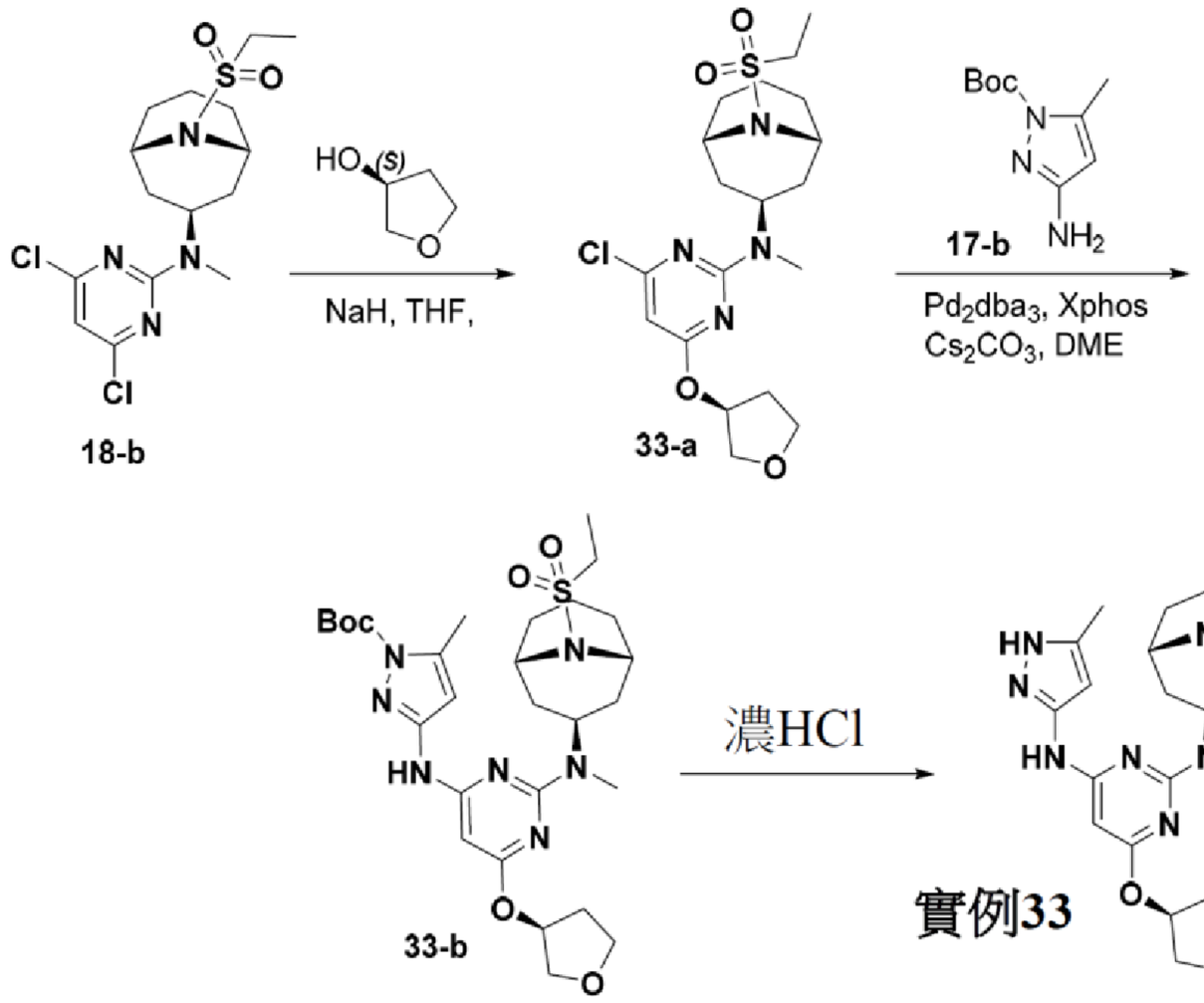
		439.21,441.18	29		$[M+H]^+$ = 500.51 (計算值500.30); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90 - 3.60 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 8H)。
		435.28, 437.26	30		$[M+H]^+$ = 496.38 (計算值496.30); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.47 (dd, J = 1.2 Hz, 6.8 Hz, 2H), 0.142 (d, J = 4 Hz, 2H)。

		無	31		$[M+H]^+$ = 525.52 (計算值525.33); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90 - 5.70 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.44 (brs, 2H)。
		無	32		$[M+H]^+$ = 499.47 (計算值499.31); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.70 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.90-3.71 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 6H), 1.67 (s, 1H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.46 (brs, 2H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0275】

實例33：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲

基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0276】

步驟1：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**33-a**)

在0℃下，向3-(*S*)-羥基四氫呋喃(151 mg，1.72 mmol)於THF (5 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (91 mg，2.3 mmol)，隨後添加二氯嘧啶中間物**18-b** (450 mg，1.14 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將所得混合物在RT下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 × 250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之粗物質**33-a** (310 mg，61%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 445.18, 447.20 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 445.17, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 447.17)。

【0277】

步驟2：3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**33-b**)

向**33-a** (240 mg，0.54 mmol)及受N-boc保護的3-胺基-5-甲基吡唑**17-b** (117 mg，0.59 mmol)於DME (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (351 mg，1.08 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (98 mg，0.10 mmol)及Xphos (51 mg，0.10 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3× 125 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈米色固體之粗物質**33-b** (120 mg，37%)，其不經純化即用於下一步驟中。

【0278】

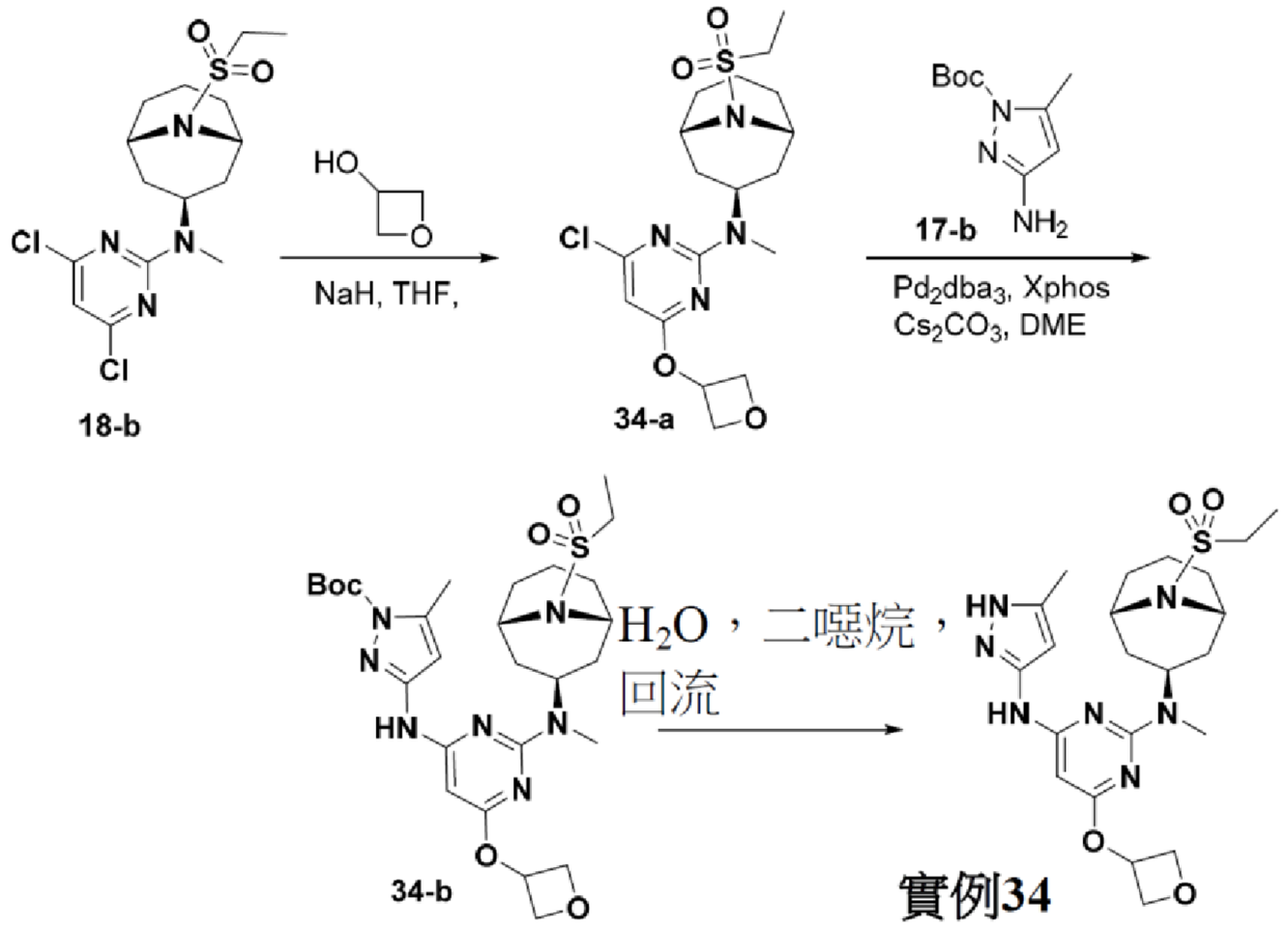
步驟3：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2,4-二胺(**實例33**)

向化合物**33-b** (120 mg，0.18 mmol)於水(5.0 mL)中之冰冷之攪拌溶液中添加濃HCl (2.0 mL)。將混合物在RT下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例33** (45 mg，45%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 506.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 506.25); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.81 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-

1.60 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0279】

實例34：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(氧雜環丁-3-基氧基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0280】

步驟1：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(氧雜環丁-3-基氧基)嘧啶-2-基)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**34-a**)

在0℃下，向3-羥基氧雜環丁烷(65 mg，0.73 mmol)於THF (5 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (49 mg，1.2 mmol)，隨後添加二氯嘧啶中間物**18-b** (120 mg，0.30 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將所得混合物在RT下攪拌2 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得不經純化即用於下一步驟中之**34-a** (170 mg，粗物質)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 431.21, 433.25 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 431.15, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ =

433.15)。

【0281】

步驟2：3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-(氧雜環丁-3-基氧基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**34-b**)

向醚**34-a** (160 mg，0.37 mmol)及受N-boc保護的3-胺基-5-甲基吡唑**17-b** (95 mg，0.48 mmol)於DME (5.0 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (180 mg，0.56 mmol)。在添加Pd_2dba_3 (68 mg，0.074 mmol)及XPhos (35 mg，0.074 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將混合物在微波照射下在110℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(100 mL)稀釋且溶液用乙酸乙酯(2 × 125 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用70% EtOAc/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**34-b** (100 mg，47%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 592.28 (計算值 *m/z* $[M+H]^+$ = 592.29)。

【0282】

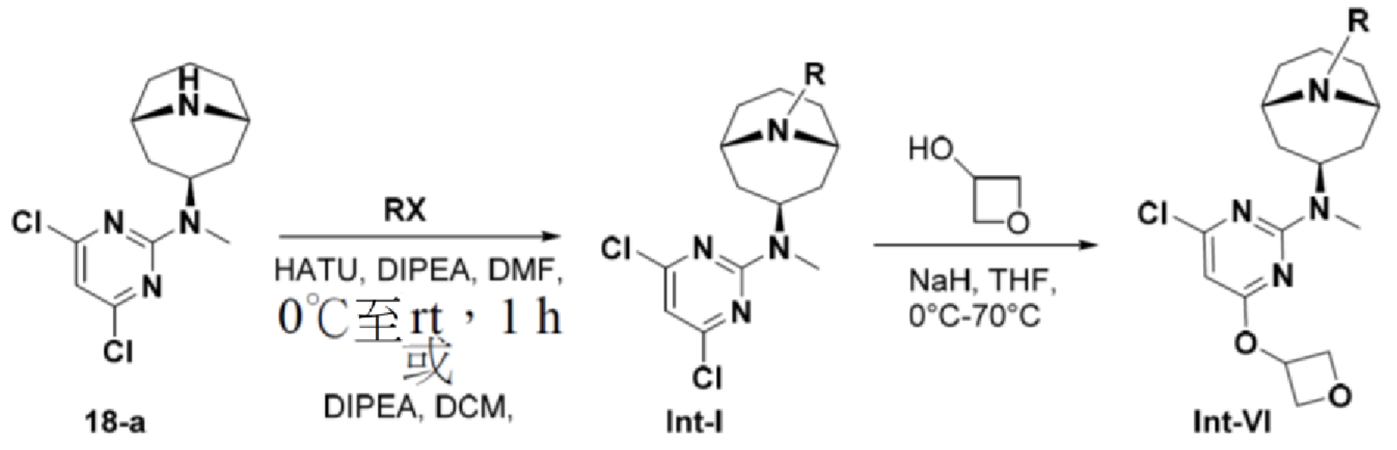
步驟3：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(氧雜環丁-3-基氧基)嘧啶-2,4-二胺(**實例34**)

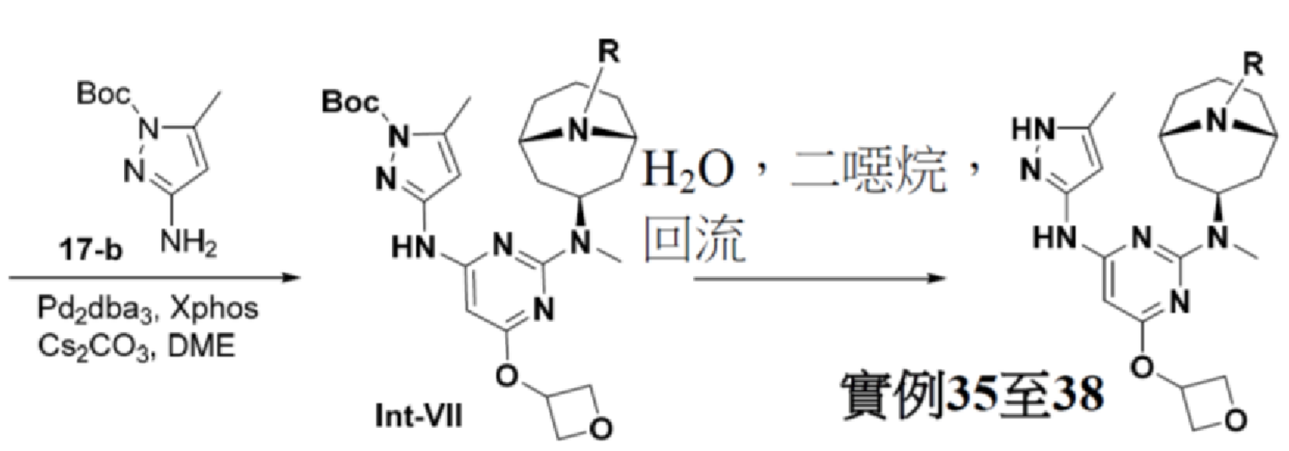
向**34-b** (90 mg，0.15 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之攪拌懸浮液中添加水(2.0 mL)。將混合物在100℃下攪拌16 h。在反應完成時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用二-乙基醚及正戊烷處理以獲得呈灰白色固體之**實例34** (50 mg，68%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 492.31 (計

算值*m/z* $[M+H]^+$ = 492.24); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 6.15 (s, br s), 5.78-5.55 (br s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0283】

實例35至38：6-(氧雜環丁烷-3-基)氧基-嘧啶類似物之製備





【0284】

步驟1：

遵循**實例18**步驟2中所闡述之程序，使二級胺**18-a**在含HATU及DIPEA之DMF或含DIPEA之二氯甲烷的存在下與親電子劑**RX**反應以獲得式**Int-I**化合物(參見表4)。

【0285】

步驟2至3：

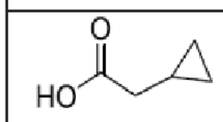
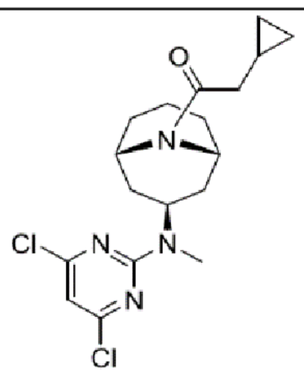
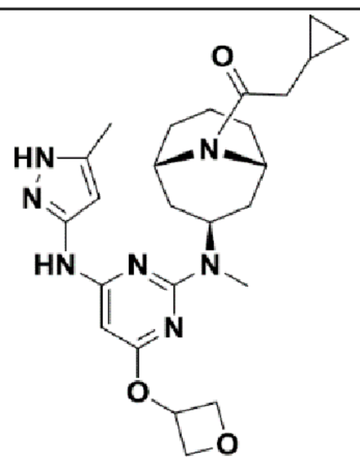
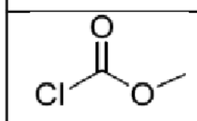
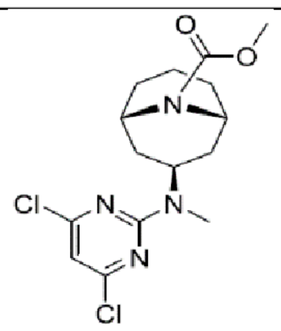
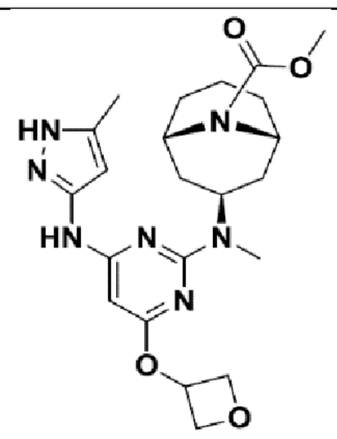
遵循**實例18**步驟3及4中所闡述之程序且使用3-羥基氧雜環丁烷替代3-(*R*)-羥基-四氫呋喃，將式**Int-I**化合物轉化成式**Int-VII**高級中間物。

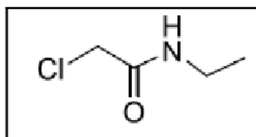
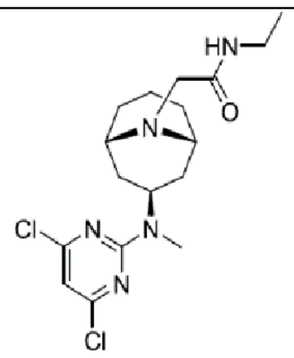
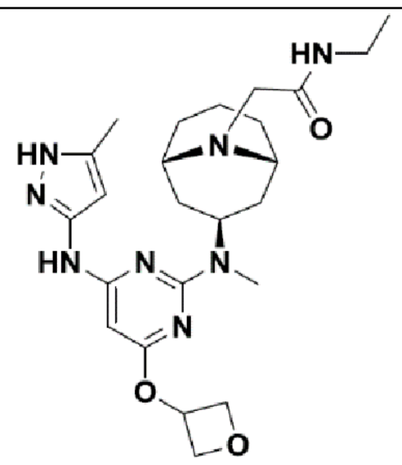
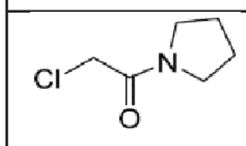
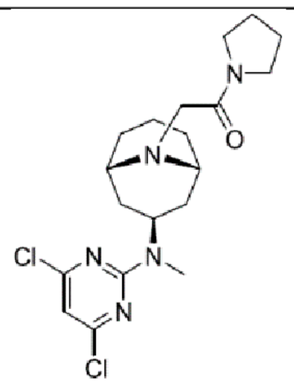
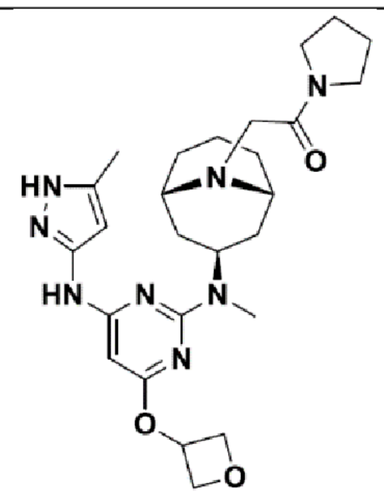
【0286】

步驟4：

遵循**實例34**步驟3中所描述之程序，移除式**Int-VII之**高級中間物中之Boc保護基以獲得**實例35至38** (參見表4)。

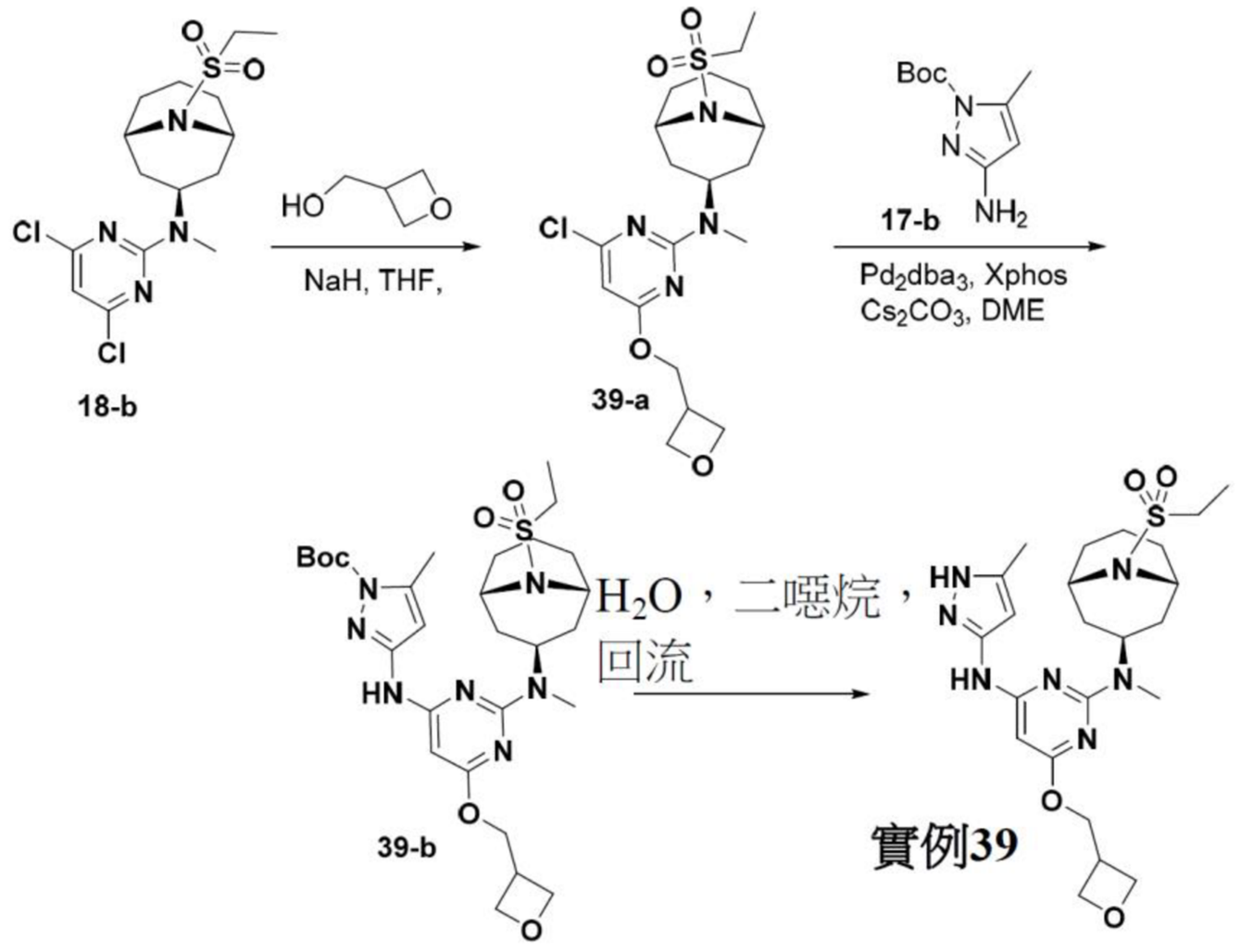
表4.

RX	Int-I		實例		
	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$	實例編號	結構	LCMS *m/z* $[M+H]^+$ / Hnmr
		383.15, 385.10	35		$[M+H]^+$ = 482.36 (計算值482.29); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.83 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 9H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。
		359.17, 361.10	36		$[M+H]^+$ = 458.28 (計算值458.25); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.82 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 6.114 (s, 1H), 5.90-5.61(m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 9H)。

		386.25, 388.23	37		$[M+H]^+$ = 485.51 (計算值485.30); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.90-5.60 (brs, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		412.28, 414.28	38		$[M+H]^+$ = 511.50 (計算值511.31); ^{1}HNMR 400 MHz DMSO-d_6 δ: 11.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.75 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.2, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 5H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.79-1.60 (3H), 1.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0287】

實例39：N^2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0288】

步驟1：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2-基)-9-(乙磺醯基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**39-a**)

在0℃下，向3-羥基甲基氧雜環丁烷(230 mg，2.61 mmol)於THF (15 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (180 mg，3.91 mmol)，隨後添加二氯嘧啶中間物**18-b** (500 mg，1.30 mmol，溶解於5.0 mL THF中)。將所得混合物在70℃下攪拌1 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目急驟管柱層析)且用30%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**39-a** (400 mg，70%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 445.25, 447.23 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 445.17, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 447.17)。

【0289】

步驟2：3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-1H-吡

唑-1-甲酸第三丁酯(**39-b**)

向**39-b** (170 mg，0.39 mmol)及受N-boc保護的3-胺基-5-甲基吡唑**17-b** (100 mg，0.50 mmol)於DME (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (190 mg，0.58 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (71 mg，0.078 mmol)及Xphos (37 mg，0.078 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，混合物用水(100 mL)稀釋且所得水溶液用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析且用40%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈米色固體之**39-b** (110 mg，47%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 606.31 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 606.31)。

【0290】

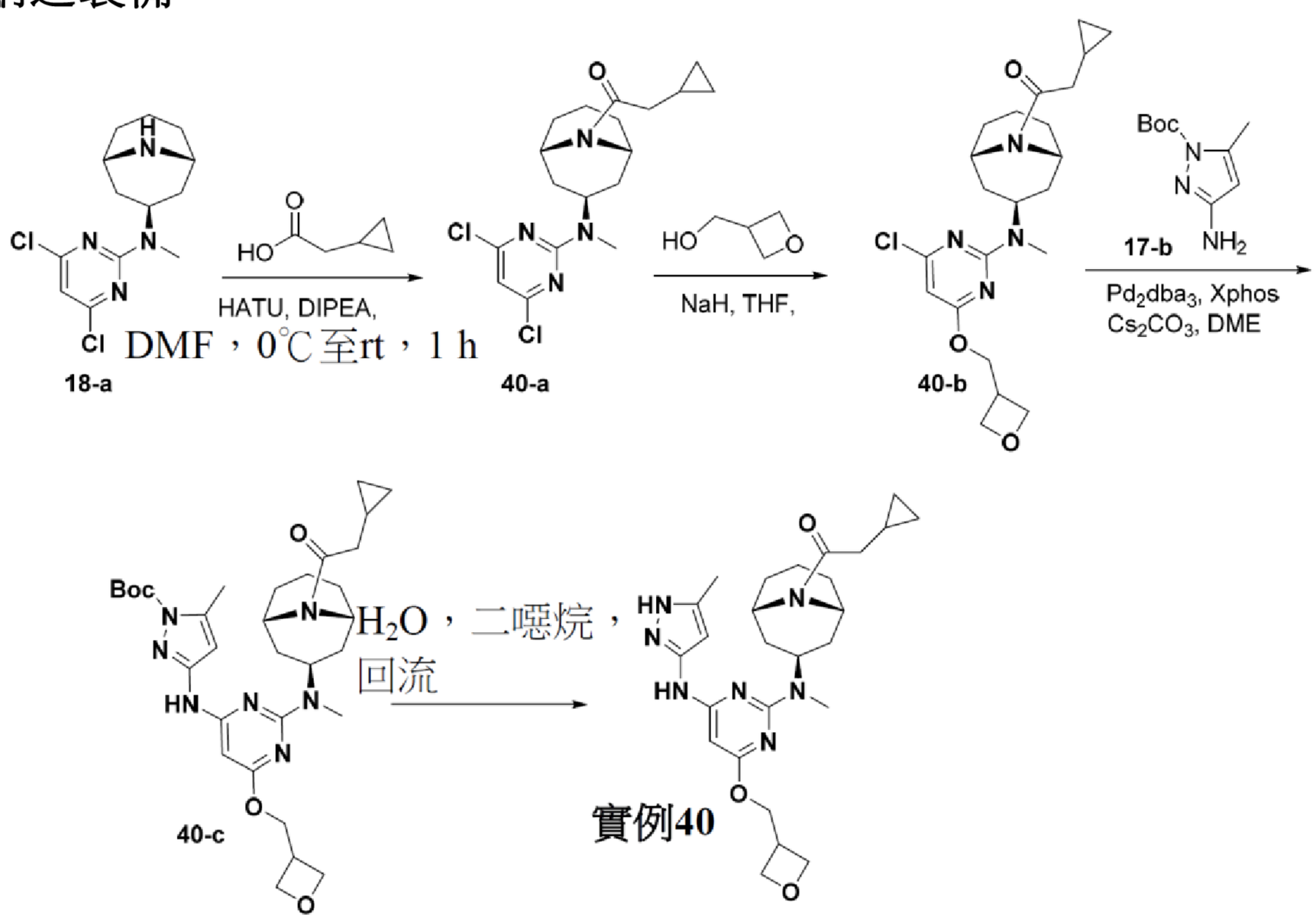
步驟3：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2,4-二胺(**實例39**)

向化合物**39-b** (100 mg，0.17 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加水(5 mL)。將混合物在100℃下攪拌3 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用乙醚研磨以獲得呈灰白色固體之**實例39** (70 mg，84%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 506.33 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 506.25); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 5.90-5.40 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 6.4 Hz, 7.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20 -

2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0291】

實例40：2-環丙基-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(甲基(4-((5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮之製備



【0292】

步驟1：2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4,6-二氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**40-a**)

向環丙基乙酸(0.23 mL，2.3 mmol)於DMF (5.0 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (0.78 mL，4.5 mmol)，隨後添加HATU (570 mg，1.50 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加二氯嘧啶**18-a** (450 mg，1.50 mmol)，且將混合物在RT下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，混合物用水稀釋且所得水溶液用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之

有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由管柱層析使用矽膠(100-200 M)且用4% MeOH於DCM中溶離純化，獲得呈灰白米色固體之**40-a** (500 mg，87%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 383.15, 385.10 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl,^{35}Cl)+H]^+$ = 383.14, *m/z* $[M(^{35}Cl,^{37}Cl)+H]^+$ = 385.14)。

【0293】

步驟2：1-((1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-環丙基乙-1-酮(**40-b**)

在0℃下，向3-羥甲基氧雜環丁烷(230 mg，2.61 mmol)於THF (15 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (180 mg，3.91 mmol)，隨後添加醯胺**40-a** (500 mg，1.30 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液。將所得混合物在70℃下攪拌1 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水溶液(2 × 25 mL)洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析用30%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**40-b** (400 mg，70%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 435.27, 437.31 (計算值*m/z* $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 435.22, *m/z* $[M(^{37}Cl)+H]^+$ = 437.21)。

【0294】

步驟3：3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(2-環丙基乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**40-c**)

向**40-b** (170 mg，0.39 mmol)及受N-boc保護的3-胺基-5-甲基吡唑**17-b** (100 mg，0.50 mmol)於DME (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (190

mg，0.58 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (71 mg，0.078 mmol)及Xphos (37 mg，0.078 mmol)之前，使所得混合物經氮氣脫氣。將反應混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析且用40%乙酸乙酯/己烷溶離純化獲得呈米色固體之**40-c** (110 mg，47%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 596.36 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 596.36)。

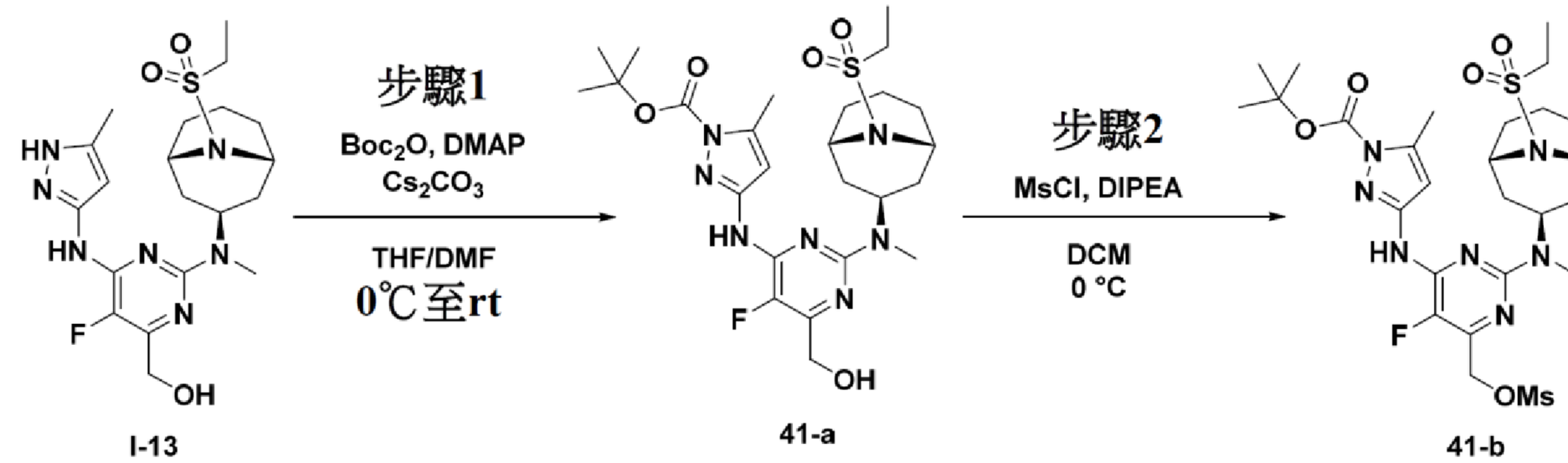
【0295】

步驟4：2-環丙基-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(甲基(4-((5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧雜環丁-3-基甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮(**實例40**)

向化合物**40-c** (100 mg，0.17 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之冰冷溶液中添加水(5 mL)。將混合物在100℃下攪拌3 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用乙醚研磨以獲得呈灰白色固體之**實例40** (70 mg，84%)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 496.44 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 496.30; ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.90-5.56 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.24 (d, J = 16 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.92-1.60 (m, 10 H), 1.05 - 0.92(m, 1H), 0.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 4 Hz, 2H)。

【0296】

實例41：*N*2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((氧雜環丁-3-基氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0297】

步驟1

將**I-13** (1當量，3.0 g，6.4 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(1.25當量，1.75 g，8.02 mmol)於THF及DMF (60 ml)之1:1混合物中之溶液在冰上冷卻，且添加碳酸銫(1.1當量，2.3 g，7.1 mmol)，隨後添加4-二甲胺基吡啶(0.1當量，0.078 g，0.64 mmol)。使混合物升溫至環境溫度且攪拌5.5 h。藉由添加$NaHCO_3$ (飽和水溶液，大約50 mL)來淬滅反應，且用EtOAc萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-5% MeOH/DCM)純化獲得呈無色油狀之產物(**41-a**) (2.90 g，5.11 mmol，80%產率)。將產物分離為區位異構體之混合物。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 568.15 (計算值*m/z*

$[M+H]^+ = 568.27$)。

【0298】

步驟2

將**41-a** (1當量，2.90 g，5.11 mmol)及二異丙基乙胺(1.6當量，1.42 ml，8.17 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液在冰上冷卻，且逐滴添加甲磺醯氯(1.25當量，0.49 ml，6.4 mmol)。將混合物在冰上攪拌2.5 h。藉由添加水(大約50 mL)來淬滅反應，且用DCM萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用水、接著鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。剩餘殘餘物(**41-b**，3.30 g，棕色固體)不經進一步純化即用於後續反應中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+ = 646.05$ (計算值*m/z* $[M+H]^+ = 646.25$)。

【0299】

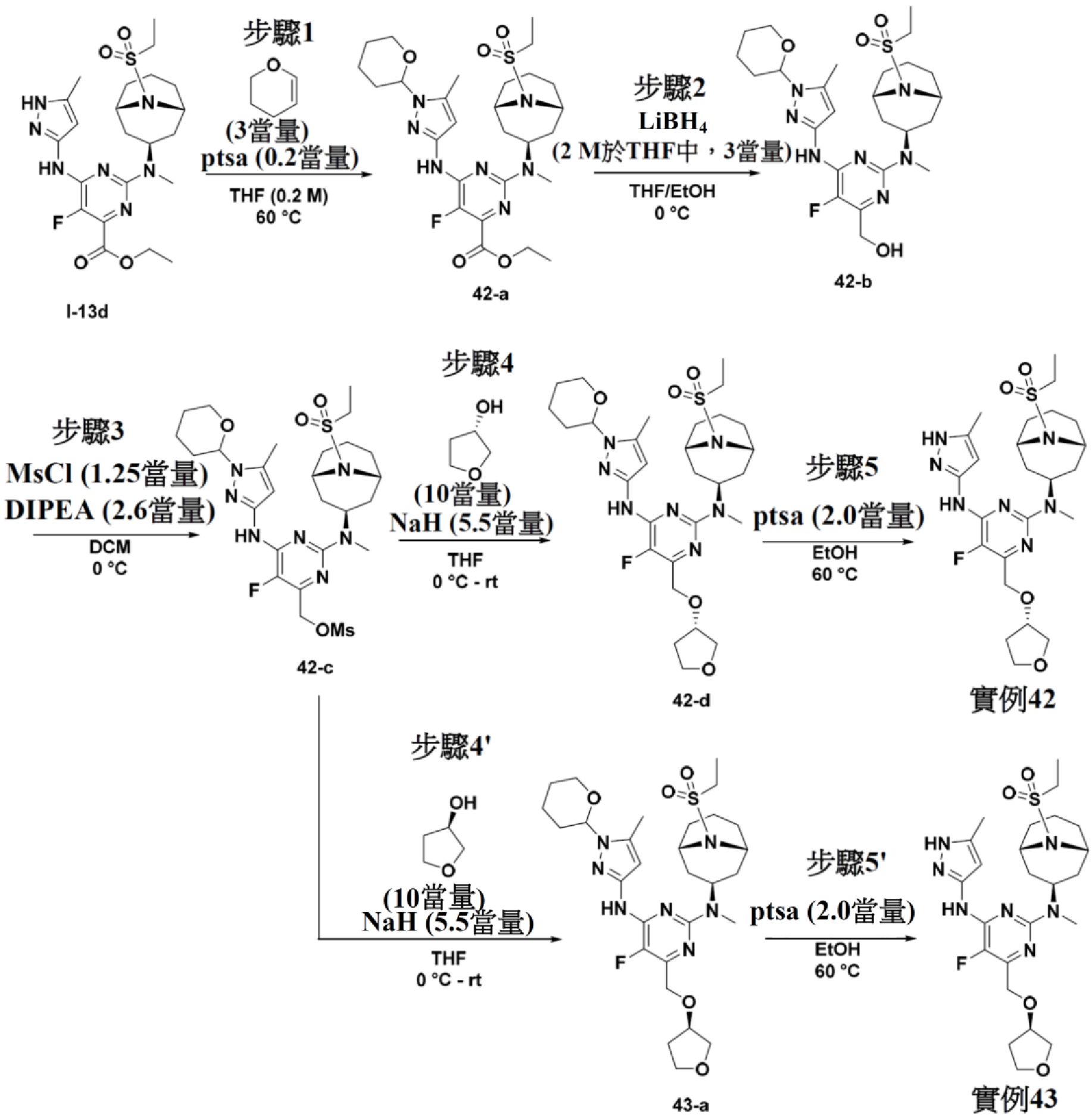
步驟3

將氧雜環丁-3-醇(10當量，1.77 ml，27.9 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液冷卻至-30℃，且添加第三丁醇鉀(5.5當量，1.72 g，15.3 mmol)。將混合物在-30℃下攪拌20 min，且歷經15 min經由加料漏斗逐滴添加**41-b**於DMF (20 mL)中之溶液。將混合物在-30℃下攪拌5 h且藉由添加NH_4Cl (飽和水溶液，大約40 mL)來淬滅。混合物用EtOAc萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-10% MeOH/DCM)進行2輪純化獲得呈白色非晶形固體之產物(**實例41**) (0.92 g，2.8 mmol，58%產率)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+ = 524.05$ (計算值*m/z* $[M+H]^+ = 524.25$); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.32 (app d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.02

(app s, 2H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0300】

實例42及43：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺(實例42)及N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺(實例43)之製備



【0301】

步驟1

將3,4-二氫-2h-哌喃(3當量，1.61 ml，17.7 mmol)及**I-13d** (1當量，3.0 g，5.9 mmol)於THF (30 ml)中之溶液在冰上冷卻，且添加對甲苯磺酸單水合物(0.2當量，0.224 g，1.18 mmol)。使混合物升溫至環境溫度且隨後在60℃下攪拌16 h。使混合物冷卻至環境溫度，且添加$NaHCO_3$ (飽和水溶液，大約30 mL)。混合物用EtOAc萃取，且將經合併萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-5% MeOH/DCM)純化獲得呈非晶形白色固體之產物(**42-a**) (3.29 g，5.54 mmol，94%產率)。將產物分離為區位異構體之混合物。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 594.10 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 594.29)。

【0302】

步驟2

將**42-a** (1當量，3.29 g，5.54 mmol)於THF (15.1 ml)及乙醇(6.1 ml)之混合物中之溶液在冰上冷卻，且逐滴添加硼氫化鋰(2.0 M於THF中，3當量，8.31 ml，16.6 mmol)。將混合物在冰上攪拌2 h。藉由添加NH_4Cl (飽和水溶液，大約25 mL)來淬滅反應。混合物用EtOAc萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠管柱，0-5% MeOH/DCM)純化獲得呈非晶形白色固體之產物(**42-b**) (2.51 g，4.55 mmol，82%產率)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 552.10 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 552.28)。

【0303】

步驟3

將**42-b** (1當量，2.5 g，4.5 mmol)及二異丙基乙胺(2.6當量，2.05 ml，11.8 mmol)於DCM (45 ml)中之溶液在冰上冷卻，且逐滴添加甲磺醯氯(1.25當量，0.44 ml，5.7 mmol)。將混合物在冰上攪拌1.5 h，且添加冰冷的水(大約50 mL)。混合物用EtOAc萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。剩餘殘餘物(**42-c**，2.83 g，棕色固體)不經進一步純化即用於後續步驟中。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 630.05 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 630.25)。

【0304】

步驟4

將(S)-(+)-3-羥基四氫呋喃(10當量，1.55 ml，19.9 mmol)於THF (28 mL)中之溶液在冰上冷卻，且分批添加氫化鈉(60%分散液於礦物油中，5.5當量，0.437 g，10.9 mmol)。將混合物在冰上攪拌30 min，從而產生黏稠懸浮液。歷經15 min，經由加料漏斗逐滴添加**42-c** (1當量，1.25 g，1.99 mmol)於THF (12 mL)中之溶液。使混合物升溫至環境溫度且保持攪拌24 h。添加NH_4Cl (飽和水溶液，大約40 mL)，且用EtOAc萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。以2部分方式藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-5% MeOH/DCM)，隨後反相管柱層析(C18急驟管柱，15-55% H_2O/CH_3CN)純化獲得呈白色固體之產物(**42-d**，TFA) (0.722 g，0.981 mmol，49%產率)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 622.25 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 622.32)。

【0305】

步驟5

將對甲苯磺酸單水合物(2當量，0.373 g，1.96 mmol)添加至**42-d**，

TFA (1當量，0.722 g，0.981 mmol)於乙醇(9.8 ml)中之溶液中，且將混合物在60℃下攪拌4.5 h。使混合物冷卻至環境溫度，且添加$NaHCO_3$ (飽和水溶液，大約15 mL)。混合物用EtOAc萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠管柱，0-10% MeOH/DCM)純化獲得呈非晶形白色固體之產物(**實例42**) (0.49 g，0.90 mmol，92%產率)。LC-MS: *m/z* $[M+H]^+$ = 538.20 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 538.26); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.02 (s, 1H) 9.37 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.02 (app s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0306】

步驟4'

將(R)-四氫呋喃-3-醇(10當量，2.11 ml，27.0 mmol)於THF (36 mL)中之溶液在冰上冷卻，且分批添加氫化鈉(60%分散液於礦物油中，5.5當量，0.594 g，14.9 mmol)。將混合物在冰上攪拌30 min。歷經10 min，經由加料漏斗逐滴添加**42-c**於THF (18 mL)中之溶液。使混合物升溫至環境溫度且攪拌24 h。添加NH_4Cl (飽和水溶液，大約50 mL)，且用EtOAc萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-5% MeOH/DCM)，隨後反相管柱層析(C18急驟管柱，20-55% H_2O/CH_3CN)純化獲得呈白色固體之產物(**43-a**，TFA) (0.954 g，1.30 mmol，48%產率)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 622.10 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 622.32)。

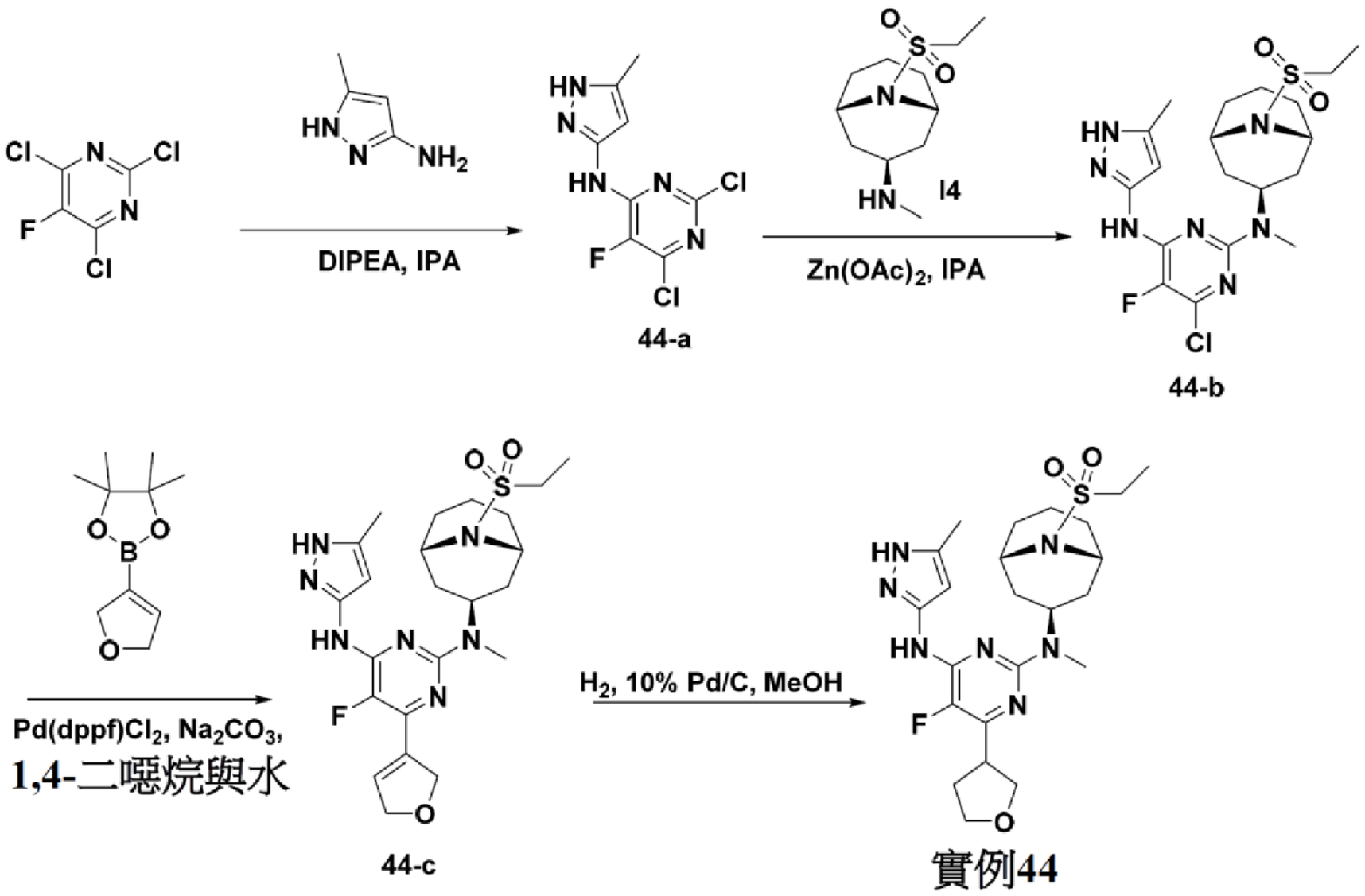
【0307】

步驟5'

將對甲苯磺酸單水合物(2當量，0.483 g，2.54 mmol)添加至**43-a**，TFA (1當量，0.935 g，1.27 mmol)於乙醇(13 ml)中之溶液中，且在60℃下攪拌4.5 h。將混合物用EtOAc (大約30 mL)稀釋且用$NaHCO_3$ (飽和水溶液)、接著鹽水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相管柱層析(矽膠急驟管柱，0-10% MeOH/DCM)純化獲得呈非晶形白色固體之產物(**實例43**) (0.630 g，1.16 mmol，91%產率)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 538.10 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 538.26); ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.02 (app s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0308】

實例44：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



【0309】

步驟1：2,6-二氯-5-氟基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(**44-a**)

在室溫下，向2,4,6-三氯-5-氟嘧啶(10 g，50 mmol)及5-甲基-1H-吡唑-3-胺(4.8 g，50 mmol)於IPA (100 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (17.1 mL，99.5 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2 h。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物用冰冷的水(100 mL)稀釋且將所得沈澱物藉由過濾移除並用正戊烷洗滌，獲得呈白色固體之**44-a** (11.20 g，86%)。

【0310】

步驟2：6-氯-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**44-b**)：

在室溫下，向**44-a** (1.50 g，5.72 mmol)於IPA (15 mL)中之攪拌溶液中添加**I4** (1.55 g，6.29 mmol)及$Zn(OAc)_2$ (1.37 g，6.29 mmol)。將反應混合物在130℃下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水稀

釋且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)管柱層析且用3% MeOH/DCM溶離純化獲得呈黏稠液體之**44-b** (300 mg，12%)。^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.11 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.01 (app s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0311】

步驟3：6-(2,5-二氫呋喃-3-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**44-c**)

向**44-b** (180 mg，0.38 mmol)及2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(112 mg，0.57 mmol)於1,4-二噁烷(6.0 mL)及水(1.0 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (101 mg，0.95 mmol)。在添加$Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg，0.07 mmol)之前，使混合物經氮氣脫氣且在微波照射下在110℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)管柱層析且用50% EtOAc/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**44-c** (140 mg，72%)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 506.31 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 506.23)。

【0312】

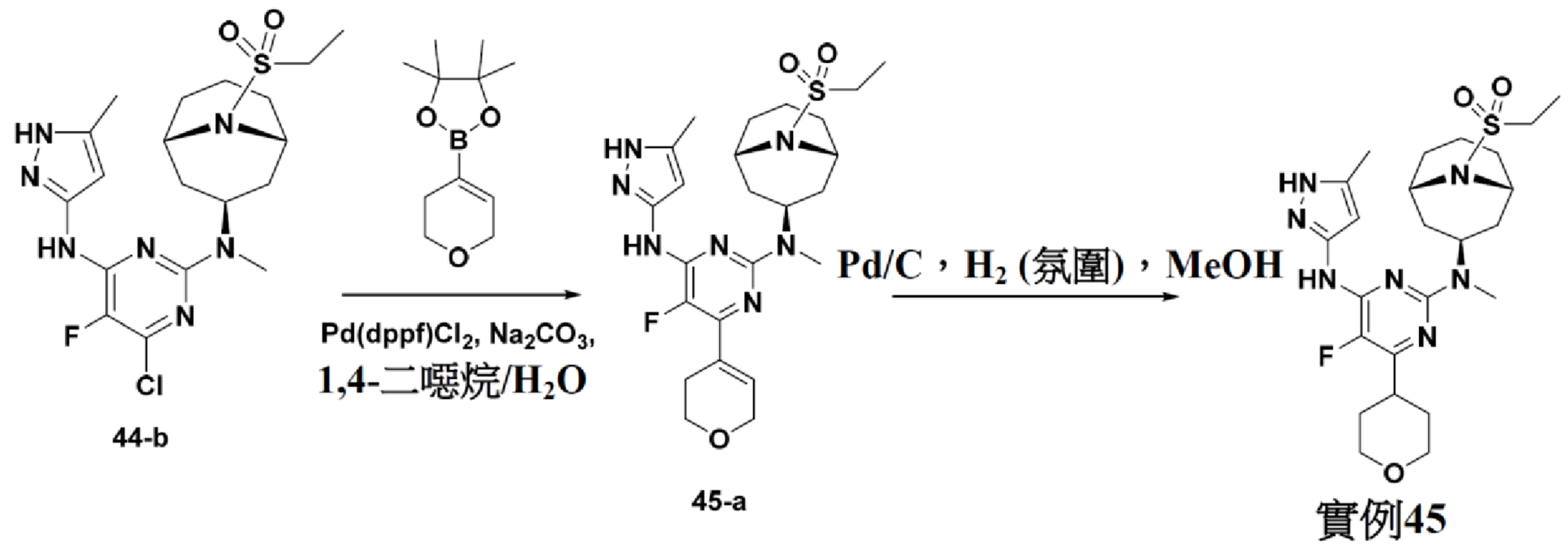
步驟4：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-

氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例44**)

向**44-c** (300 mg，0.60 mmol)於MeOH (20.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。將所得懸浮液在氫氣氛圍(60 psi)下在室溫下攪拌8 h。在反應完成(藉由LCMS及TLC監測)時，將混合物經由矽藻土過濾且用MeOH (10 mL)溶離。在減壓下濃縮濾液以獲得粗殘餘物，其藉由製備型RP-HPLC純化以獲得呈灰白色固體之產物(**實例44**) (55 mg，18%)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 508.45 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 508.25); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.00 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 3H), 3.82 (app. q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 5H), 2.02-1.82 (m, 5H), 1.71-1.65 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0313】

實例45：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺之製備



步驟1：6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-

氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(**45-a**)

向**44-b** (400 mg，0.849 mmol)及2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(357 mg，1.69 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (223 mg，2.12 mmol)。所得混合物經氮氣脫氣，且添加Pd(dppf)Cl_2 (169 mg，0.169 mmol)。將混合物在微波照射下在110℃下攪拌45 min。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得**45-a** (300 mg粗物質)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 520.28 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 520.25)。

【0314】

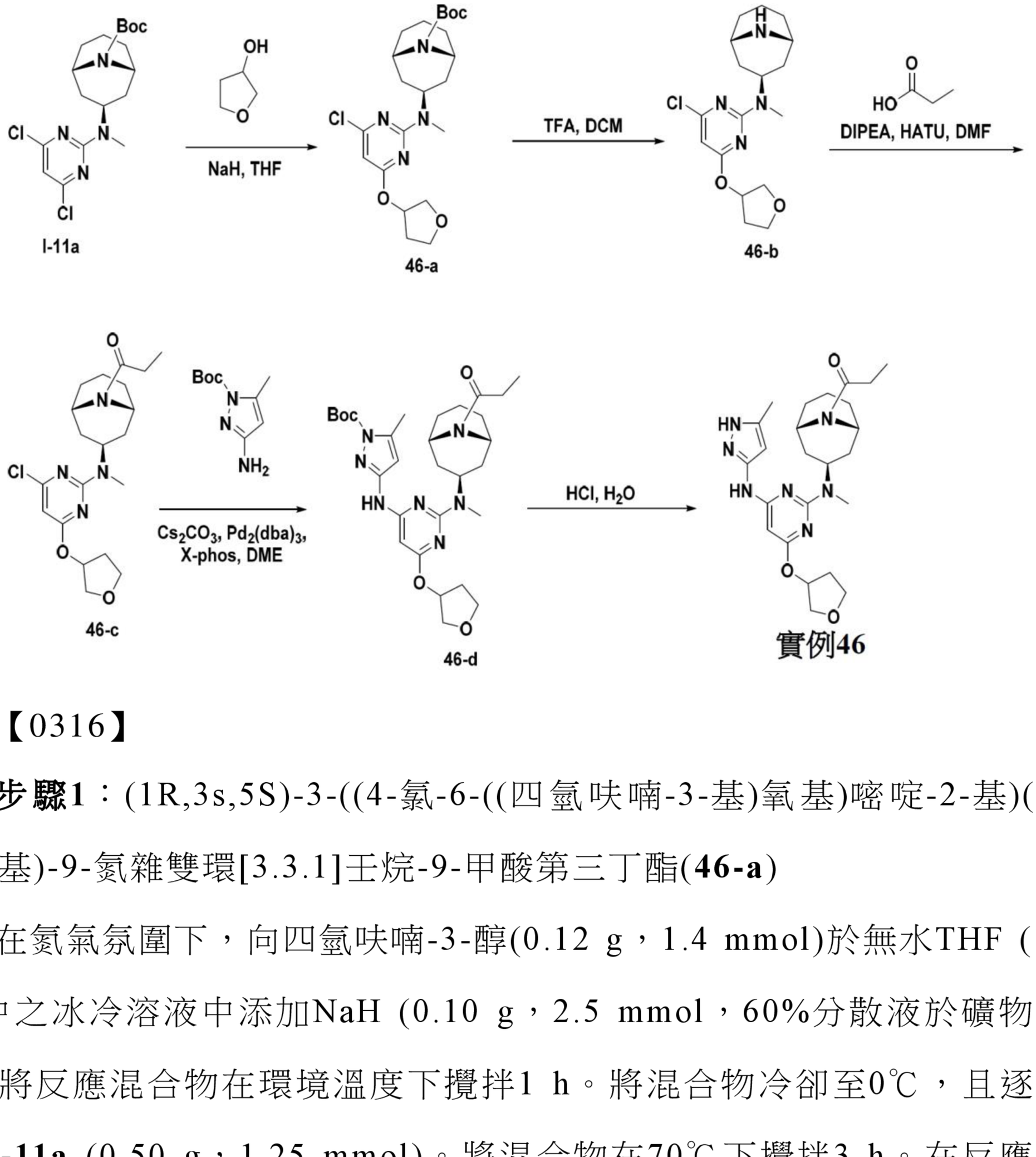
步驟2：N2-((1R,3s,5S)-9-(乙磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-5-氟-N2-甲基-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺(**實例45**)

向**45-a** (300 mg，0.58 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (600 mg)。將所得混合物在氫氣氛圍下在rt下攪拌16 h。在反應完成(藉由TLC監測)時，將混合物經由矽藻土床過濾且用MeOH (10 mL)溶離。在減壓下濃縮濾液以獲得粗殘餘物，其藉由製備型RP-HPLC進一步純化以獲得產物(**實例45**，51 mg，16%)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 522.49 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 522.27); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 9.39 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.25 (br. s, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.43 (t, J = 11 Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 5H), 1.71-1.65 (m,

5H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0315】

實例46：1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮之製備



【0316】

步驟1：(1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯(**46-a**)

在氮氣氛圍下，向四氫呋喃-3-醇(0.12 g，1.4 mmol)於無水THF (10 mL)中之冰冷溶液中添加NaH (0.10 g，2.5 mmol，60%分散液於礦物油中)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1 h。將混合物冷卻至0℃，且逐份添加**I-11a** (0.50 g，1.25 mmol)。將混合物在70℃下攪拌3 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用水(25mL)稀釋且用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘

餘物。藉由矽膠(12 g SNAP)急驟管柱層析且用10% EtOAc/己烷溶離純化獲得呈灰白色固體之**46-a** (0.30 g，53%)。

【0317】

步驟2：(1R,3s,5S)-N-(4-氯-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-N-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-胺(**46-b**)

向**46-a** (0.30 g，0.66 mmol)於DCM (10 mL)中之冰冷溶液中添加TFA (5.0 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌1 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，其用水稀釋且用NH_4OH水溶液鹼化直至pH~10。所得溶液用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體之**46-b** (0.28 g，粗物質，定量)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 353.16 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 353.17)。

【0318】

步驟3：1-((1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(**46-c**)之製備

向**46-b** (0.12 g，1.6 mmol)於DMF (10 mL)中之冰冷溶液中添加DIPEA (0.42 mL，2.4 mmol)及HATU (0.45 g，1.2 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌10 min，且添加丙酸(0.28 g，0.79 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物用冰冷的水淬滅且用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水溶液(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析使用溶離劑20% EtOAc/己烷純化獲得**46-c** (255 mg，79%)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 409.25 (計算值*m/z* $[M+H]^+$

= 409.20)。

【0319】

步驟4：5-甲基-3-((2-(甲基((1R,3s,5S)-9-丙醯基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(**46-d**)

向**46-c** (0.25 g，0.61 mmol)及3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.15 g，0.73 mmol)於DME (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (0.30 g，0.91 mmol)。在添加$Pd_2(dba)_3$ (0.11 mg，0.12 mmol)及Xphos (0.060 mg，0.12 mmol)之前，使混合物經氮氣脫氣。將混合物在微波照射下在100℃下攪拌1 h。在反應完成(藉由LCMS監測)時，將混合物用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得呈黃色固體之**46-d** (150 mg粗物質)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 570.37 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 570.34)。

【0320】

步驟5：1-((1R,3s,5S)-3-(甲基(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-1-酮(**實例46**)

向**46-d** (150 mg，0.26 mmol)於水中(5 mL)之冰冷之攪拌溶液中添加濃HCl (5 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌6 h。在反應完成(TLC監測)時，將混合物在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物。藉由製備型RP-HPLC純化獲得呈灰白色固體之**實例46** (9 mg，7%)。LCMS: *m/z* $[M+H]^+$ = 470.35 (計算值*m/z* $[M+H]^+$ = 470.29); ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.71-5.69 (m, 2H), 5.43 (s,

1H), 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.89-3.73 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.17 - 2.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 - 1.69 (m, 10H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0321】

生物分析

【0322】

分析1：生物化學JAK及Tyk2激酶分析

將四種LanthaScreen JAK生物化學分析之組(JAK1、2、3及Tyk2)載於常見激酶反應緩衝液(50 mM HEPES，pH 7.5，0.01% Brij-35，10 mM $MgCl_2$及1 mM EGTA)中。自Life Technologies獲得重組型GST標記之JAK酶及GFP標記之STAT1肽受質。

【0323】 在環境溫度下，在白色384孔微量盤(Corning)中，將連續或分開稀釋之化合物與四種JAK酶中之每一者及受質一起預培育1 h。隨後添加ATP以起始具有1% DMSO之10 μL總體積中的激酶反應。JAK1、2、3及Tyk2之最終酶濃度分別為4.2 nM、0.1 nM、1 nM及0.25 nM；所使用之對應Km ATP濃度為25 μM、3 μM、1.6 μM及10 μM；而對於所有四種分析，受質濃度為200 nM。在添加EDTA (10 mM最終濃度)及Tb抗pSTAT1 (pTyr701)抗體(Life Technologies，2 nM最終濃度)於TR-FRET稀釋緩衝液(Life Technologies)中之10 μL製劑之前，使激酶反應在環境溫度下進行1小時。在EnVision讀取器(Perkin Elmer)上讀取之前，將盤在環境溫度下培育1 h。記錄且利用發射比信號(520 nm/495 nm)，以基於DMSO及背景對照計算抑制百分比值。

【0324】 對於劑量反應分析，相對於化合物濃度繪製抑制百分比資

料，且根據4參數穩固擬合模型用Prism軟體(GraphPad Software)測定IC_{50}值。結果表示為pIC_{50} (IC_{50}之負對數)，且隨後使用Cheng-Prusoff方程式轉化成pK_i (解離常數Ki之負對數)。

【0325】

分析2：抑制Tall-1 T細胞中IL-2刺激之pSTAT5

使用AlphaLisa在Tall-1人類T細胞株(DSMZ)中量測測試化合物抑制介白素-2 (IL-2)刺激之STAT5磷酸化之效能。因為IL-2經由JAK1/3進行信號傳導，此分析提供JAK1/3細胞效能之量測。

【0326】 經由AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5 (Tyr694/699)套組(PerkinElmer)量測磷酸化STAT5。在37℃、5% CO_2含濕氣培育箱中，在補充有15%熱滅活胎牛血清(FBS，Life Technologies)、2 mM Glutamax (Life Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)及1× Pen/Strep (Life Technologies)之RPMI (Life Technologies)中培養來自Tall-1細胞株之人類T細胞。將化合物在DMSO中連續稀釋且以聲學方式分配至空的孔中。分配(4微升/孔)分析培養基(補充有10% FBS (ATCC)之不含酚紅之DMEM (Life Technologies))且在900 rpm下振盪盤10分鐘。將細胞以45,000個細胞/孔接種於分析培養基中(4微升/孔)且在37℃、5% CO_2下培育1小時，隨後添加於預溫熱之分析培養基(4 μL)中之IL-2 (R&D Systems；最終濃度300 ng/mL)持續30分鐘。在細胞介素刺激之後，細胞用6 μl含有1× PhosStop及Complete錠劑(Roche)之3× AlphaLisa Lysis Buffer (PerkinElmer)溶解。將溶解物在室溫(RT)下，在900 rpm下振盪10分鐘。經由pSTAT5 AlphaLisa套組(PerkinElmer)量測磷酸化STAT5。在過濾綠光之<100 lux光下，將新製備之受體珠粒混合物分配至溶解物(5

μL)上。使盤在900 rpm下振盪2分鐘，簡單快速離心且在黑暗中在RT下培育2小時。在過濾綠光之<100 lux光下，分配供體珠粒(5 μL)。使盤在900 rpm下振盪2分鐘，簡單快速離心且在黑暗中，在RT下培育隔夜。在過濾綠光之<100 lux光下，使用EnVision盤讀取器(PerkinElmer)在689 nm激發及570 nm發射下量測發光。

【0327】 為測定測試化合物回應於IL-2之抑制效能，在人類T細胞株中量測結合於pSTAT5之珠粒之平均發射強度。根據相比於化合物濃度之信號強度的抑制曲線之分析來測定IC_{50}值。資料表示為pIC_{50} (負十進制對數IC_{50})值(平均值±標準差)。

【0328】

分析3：Caco-2滲透分析

Caco 2滲透性分析用作用於評定皮膚滲透性之替代物。此分析量測在形態及功能上類似於小腸之腸上皮細胞的Caco-2細胞之單層上的活體外滲透性。

【0329】 自ADMEcell (Alameda，CA)獲得CacoReady 24孔傳斯維爾盤(transwell plate)。自10 mM DMSO儲備溶液以5 μM之濃度一式兩份地評估化合物(n=2)。在Caco 2細胞單層中測定沿頂端至基底(A→B)方向之。根據此等值計算表觀滲透性(Papp)。為獲悉化合物作為P-gp受質之潛能，亦在25 μM之已知P-gp抑制劑維拉帕米(verapamil)之存在下測定化合物在Caco-2細胞單層上之轉運(Yusa及Tsuruo等人, *Cancer Research*, 第49卷, 第18期, **1989**, 第5002-06頁)。

【0330】 Caco-2培養基由標準過濾之DMEM、10% FCS、1% L-麩醯胺酸及1% PenStrep組成。在37℃下且在CO_2 (5%)培育箱中進行實驗。

藉由將750 μL轉運緩衝液添加至A→B孔中來製備基底分析盤。藉由自頂端孔移除Caco-2培養基且用新鮮的轉運培養基(200 μL，重複總共3次洗滌)置換來製備CacoReadyTM盤。接著，用經稀釋化合物置換空白培養基(200 μL)。為開始培育，自培育箱移除基底盤且在其頂部添加頂端部分。在時間零(t0)時，自頂端及基底隔室收集樣品。在120分鐘(t120)之後，再次自頂端及基底隔室收集樣品。所有樣品經稀釋且準備用於藉由LC-MS/MS進行生物分析。以公分/秒計之滲透係數(Papp，意謂A至B)及(Papp，意謂A至B + 維拉帕米)計算為dQ (通量)/(dt×面積×濃度)。

【0331】 在此分析中，將Papp值超過約12 × 10^{-6}公分/秒之化合物視為具有較高滲透性。

【0332】

分析4：人類肝微粒體分析

此分析之目標為評定測試化合物在活體外人類肝臟子部分中之代謝穩定性。將自Bioreclamation-IVT (Baltimore，MD)獲得之人類肝微粒體在冰上解凍且在0.1 M磷酸鉀緩衝液pH 7.4中稀釋，得到0.1 mg/mL之最終培育蛋白質濃度。將測試化合物(10 mM)稀釋於NADPH輔因子中，得到0.1 μM測試化合物及1 mM NADPH之最終培育濃度。在37℃溫度下進行培育且在時間點第0、5、8、15、30及45分鐘處採集測試等分試樣。使各等分試樣分散至具有3%甲酸及1 μM內標之水中。將所得樣品注射至LC-MS/MS系統上以用於分析。

【0333】 對於每次培育，將各t0等分試樣中分析物之峰面積設定成100%且將來自後續時間點等分試樣之峰面積轉化成剩餘親本化合物相對於t0之百分比。將剩餘親本化合物之百分比轉化成自然對數標度且相對於

以分鐘計之時間作圖。針對親本消失概況之初始降低進行線性回歸分析且測定最佳擬合線之方程式。將所得線之斜率標準化為蛋白質濃度(每毫升蛋白質毫克數)或每毫升細胞數目且如下計算肝微粒體之CL_{int}：

$$CL_{int}\,(\mu L\cdot min^{-1}\cdot mg^{-1}) = (\textbf{斜率} \times \textbf{1000})/\,[\text{蛋白質，mg/mL}]$$

0-8 μl/min/mg之CL_{int}值表示低清除率(亦即，人類中<30%之肝血流量)。9-49 μl/min/mg之CL_{int}值表示中度清除率(亦即，人類中30-70%之肝血流量)，且值>50 μl/min/mg表示較高肝清除率(亦即，人類中>70%之肝血流量)。

【0334】

活體外分析結果

在上文所描述之分析中之一或多者中測試本發明之化合物。

【0335】 在下表5中，對於JAK1、JAK2、JAK3及TYK2酶分析，A表示pK_i值≥ 10 ($K_i \leq 0.1$ nM)，B表示9與10之間的pK_i值(K_i在1 nM與0.1 nM之間)，C表示8與9之間的pK_i值(K_i在10 nM與1 nM之間)，D表示7與8之間的pK_i值(K_i在100 nM與10 nM之間)，且E表示7或更低之pK_i值(K_i為100 nM或更高)。對於Tall-1效能分析，A表示≥ 8.0之pIC_{50}值，且B表示7.5 (包括在內)與8.0之間的pIC_{50}值。對於Caco分析，A表示高於30×10^{-6}公分/秒之值，B表示15×10^{-6}與30×10^{-6}公分/秒之間的值，且C表示低於15×10^{-6}公分/秒之值。對於$Caco_{verap}$分析，A表示高於35×10^{-6}公分/秒之值，B表示20×10^{-6}與35×10^{-6}公分/秒之間的值，且C表示12×10^{-6}與20×10^{-6}公分/秒之間的值。對於HLM分析，A表示1250與3000之間的Clint值，B表示500與1250之間的Clint值，且C表示130與500之間的Clint值。

表5

化合物	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 IL2 pSTAT5 (pIC_{50})	Caco K_p 10^{-6} 公分/秒	$Caco_{verap}$ K_p 10^{-6} 公分/秒	HLM Clint µL/min/mg
1	A		B		A	A	A	B
2	B		B		A			
3	B		B		A			
4	A		B					
5	A		B		A	A	A	A
6	A		C		A			
7	A		C		A			
8	A	A	B	A	A	A	A	A
9	A	A	B	A	A	A	A	A
10	A	A	B	A	A	A	A	A
11	A	B	C	B	A	B	B	
12	B		C		A	B	C	
13	A	A	C	B	B			
14	A	A	C	B	B	B	B	
15	A		B		A	B	B	
16	A		C					
17	B		C		A			
18	A		B					
19	A		B		A			
20	A		B		A	B	B	
21	A	A	B	B	B	B	B	
22	A	A	B	B	B	B	B	
23	B	A	B	B	B	A	B	C
24	A		B		B			
25	B	A	B	B	A			
26	A		B		A			
27	A		B		B			
28	A		B		A			
29	A		B		A			
30	A		B		A			
31	B	A	B	B	A	C	C	
32	A	A	B	B				
33	A		B					
34	A		B		A			
35	A	A	B	A	A			
36	B		C		A	B	B	
37	A		B		A			
38	A		B		A			
39	A		A			B	B	
40	A		B		A			
41	A	A	B	A	A	A	A	C
42	B	A	B	A	A	A		B
43	B	A	B	A	A	A		C

化合物	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 IL2 pSTAT5 (pIC_{50})	Caco K_p 10^{-6} 公分/秒	$Caco_{verap}$ K_p 10^{-6} 公分/秒	HLM Clint μL/min/mg
44	A		C					
45	B		C		A	B	B	
46	A		B		A			

【0336】

分析5：水溶解度分析

此分析之目的為定量測試化合物於pH 4及pH 7.4 PBS緩衝液中之溶解度。除製得測試標準物所需之20 μL以外，分析需要40 μL之10 mM DMSO測試化合物溶液/所需緩衝液。舉例而言，為測試兩種緩衝液中之化合物，需要100 μL (2 * 40 μL +20 μL)之10 mM DMSO化合物儲備溶液。

【0337】 標準物藉由將20 μL之10 mM DMSO化合物儲備溶液稀釋至180 μL之甲醇中來產生且振盪五分鐘以確保溶液均一性。所得溶液具有濃度為1 mM或1,000 μM之測試化合物。此1,000 μM溶液藉由注射2 μL在Agilent 1260 LC-MS系統上運行，以便獲得峰面積。對於測試溶液，將40 μL之10 mM DMSO化合物儲備溶液按照PBS緩衝液條件乾燥成粉末隔夜。一旦呈粉末形式，則將400 μL所需PBS緩衝液添加至粉末中且使其劇烈振盪四小時。此樣品溶液之最大理論濃度為1,000 μM。在振盪四小時之後，在相同Agilent 1260 LC-MS系統上注射2 μL之前，使樣品在3,000 RPM下離心10分鐘以獲得峰面積。一旦測定標準物及測試溶液之峰面積，則樣品面積與標準物面積之比率*1,000得到測試化合物溶液之溶解度μM，其中最大上限為1,000 μM。表6概述所獲得之結果。

【0338】 在下表6中，A表示高於500之值，B表示250與500之間的值，C表示50與250之間的值，D表示10與50之間的值，且E表示低於10之

值。

表6：化合物之水溶解度

化合物	**PH 7.4下之溶解度 (μmol)**
1	C
2	C
3	E
4	E
5	E
6	D
7	E
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	D
15	A
16	A
17	D
18	D
19	D
20	D
21	D
22	D
23	C
24	E
25	D
26	D
27	C
28	D
29	D
30	D
31	B
32	E
33	D
34	E
35	E
36	C
37	D
38	B

化合物	PH 7.4下之溶解度 (μmol)
39	E
40	D
41	D
42	B
43	B
44	E
45	E
46	D

【0339】

分析6：有機賦形劑中之溶解度分析

此分析之目的為定量測試化合物於不同有機賦形劑(諸如己二酸二異丙酯、中鏈三酸甘油酯(MCT)、丙二醇及聚乙二醇)中之溶解度。除製得測試標準物所需之40 μL以外，分析需要80 μL之100 mM DMSO測試化合物溶液/所需賦形劑。

【0340】 標準物藉由將40 μL之100 mM DMSO化合物儲備溶液稀釋至160 μL之甲醇中來產生且振盪五分鐘以確保溶液均一性。所得溶液具有濃度為20 mM或20,000 μM之測試化合物。此20,000 μM溶液藉由注射0.2 μL在Agilent 1260 LC-MS系統上運行，以便獲得峰面積。對於測試溶液，將80 μL之100 mM DMSO化合物儲備溶液/賦形劑乾燥成粉末隔夜。一旦呈粉末形式，則將400 μL所需賦形劑添加至粉末中且使其劇烈振盪四小時。此樣品溶液之最大理論濃度為20,000 μM。在振盪四小時之後，在相同Agilent 1260 LC-MS系統上注射0.2 μL之前，使樣品在3,000 RPM下離心10分鐘以獲得峰面積。一旦測定標準物及測試溶液之峰面積，則樣品面積與標準物面積之比率*20,000獲得測試化合物溶液之溶解度μM，其中最大上限為20,000 μM。表7概述所獲得之結果。

【0341】 在下表7中，A表示高於10之值，B表示5與10之間的值，C

表示低於5之值。

表7：化合物在有機賦形劑中之溶解度

化合物	己二酸二異丙酯(mg/mL)	MCT (mg/mL)	丙二醇 (mg/mL)	PEG400 (mg/mL)
1	A	C	A	A
2	C	C	C	C
3	C	C	C	C
4	C	C	C	C
5	B	C	A	A
6	C	C	C	C
8	B	C	A	A
11	A	B	A	A
12	B	C	B	B
13	A	B	A	A
14	A	B	A	A
15	A	C	A	B
16	C	C	C	C
17	A	C	A	B
18	B	C	B	B
19	C	C	C	C
20	A	C	A	A
21	A	B	A	A
22	A	C	A	A
23	A	B	A	B
24	C	C	C	C
25	A	C	A	A
26	C	C	C	C
27	C	C	C	C
28	B	C	A	B
29	A	C	A	B
30	C	C	C	C
31	C	C	C	C
32	A	C	A	A
33	C	C	A	B
34	C	C	C	C
35	B	C	B	B
36	B	C	A	A
37	C	C	C	C
38	C	C	C	C
39	B	C	B	A
41	A	C	A	B
42	A	C	A	A
43	A	C	A	A
45	A	C	A	A

【0342】

分析7：正常人類表皮角質細胞中IL-22抑制之絲聚蛋白之恢復

已知IL-22抑制最後分化基因(諸如絲聚蛋白)之表現。使用即時PCR在正常人類表皮角質細胞(ATCC)中量測測試化合物對介白素-22 (IL-22)抑制之絲聚蛋白表現之恢復程度。

【0343】將原代表皮角質細胞在37℃、5% CO_2含濕氣培育箱中，在補充有角質細胞生長套組(ATCC)及1× Pen/Strep (Life Technologies)之真皮細胞基底培養基(ATCC)中培養。細胞係以5,000個細胞/孔接種100 µl於BioCoat 96孔盤(Corning)中且在37℃、5% CO_2下培育3至4天，直至100%滿度(confluency)。接著，移除培養基且用150 µL含有劑量反應之測試化合物之培養基置換。將化合物連續稀釋於DMSO中且接著在培養基中另外稀釋1000倍，以使最終DMSO濃度為0.1%。在分析之第1天，將細胞與測試化合物在37℃下一起培育1 h且隨後添加於預溫熱之培養基(50 µL)中之IL-22 (R&D Systems；最終濃度50 ng/mL)持續4天。將具有測試化合物及IL-22之培養基在第3天更換一次。在第5天，細胞用1× PBS (Gibco)洗滌且用來自TaqMan® Gene Expression Cells-to-Ct™套組(Life Technologies)之含有0.5 µl去氧核糖核酸酶I之50 µl溶解緩衝液溶解。在室溫(RT)下培育5分鐘之後，添加5 µl來自套組之停止溶液且接著在RT下培育2分鐘。混合11.25 µl溶解物、來自套組之12.5 µl 2× RT緩衝液及1.25 µl 20× RT酶混合物。藉由混合物在37℃下培育60分鐘且接著在95℃下培育5分鐘來進行逆轉錄反應以產生cDNA。為組裝PCR混合液，各反應含有10 µl之2× TaqMan® Gene Expression Mater Mix、1 µl之2× TaqMan® Filaggrin Gene Expression Assay (Life Technologies)、1 µl之

2× TaqMan® UBC Gene Expression Assay (Life Technologies)、4 μl之無核酸酶水及4 μl之cDNA。在50℃持續2分鐘、95℃持續10分鐘，隨後95℃持續15秒及60℃持續1分鐘的40個循環的循環條件下，在StepOnePlus™ (Life Technologies)上進行PCR反應。在各循環之後捕捉螢光信號。使用比較性C_T方法來定量基因表現，其中不含IL-22及測試化合物之細胞作為基線對照。

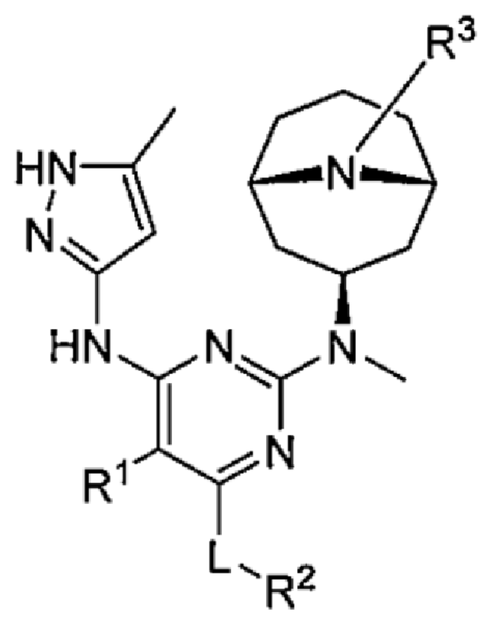
【0344】 在<1 μM之濃度下，觀測到化合物8、23、41、42及43對介白素-22 (IL-22)抑制之絲聚蛋白表現的恢復。

【0345】 雖然本發明已參考其特定態樣或實施例進行描述，但一般熟習此項技術者應理解，可進行各種變化或可取代等效物，而不脫離本發明之真實精神及範疇。此外，在由可適用的專利狀況及法規允許之程度上，本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度如同將各文件單獨地以引用之方式併入本文中一般。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)

其中R^1為F或H；

L選自由以下組成之群：鍵、-CH_2O-、-O-及-OCH_2-；

R^2選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃及氧雜環庚烷；各視情況經1至3個R^a取代；

各R^a獨立地選自由以下組成之群：F、CN、OH、C_{1-4}烷基-OH、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基，其中該C_{1-4}烷基視情況經1至3個氟基取代；

R^3選自由以下組成之群：

(a) -$S(O)_2$-C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基視情況經-CN或1至3個氟基取代；

(b) -C_{1-4}烷基-$CONR^xR^y$，其中R^x及R^y各獨立地選自H及C_{1-4}烷基，其中視情況R^x及R^y可接合形成4至6員雜環基；

(c) -$C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷氧基或1至3個氟基取代之C_{1-4}烷基；及

(d) -CO_2R^c，其中R^c選自

(i) 視情況經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，及

(ii) 4至7員雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3選自由以下組成之群：

(a) $-S(O)_2-C_{1-4}$烷基；

(b) $-C_{1-4}$烷基$-CONR^xR^y$，其中R^x及R^y各獨立地選自H及C_{1-4}烷基，其中視情況R^x及R^y可接合形成4至6員雜環基；

(c) $-C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-6}環烷基或C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基；及

(d) $-CO_2R^c$，其中R^c選自

(i) 視情況經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，及

(ii) 4至7員雜環基。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3選自由以下組成之群：

(a) $-S(O)_2-C_{1-2}$烷基；

(b) $-C_{1-2}$烷基$-CONR^xR^y$，其中R^x及R^y各獨立地選自H及C_{1-3}烷基，其中視情況R^x及R^y可接合形成4或5員雜環基；

(c) $-C(O)R^b$，其中R^b為視情況經C_{3-5}環烷基或C_{1-2}烷氧基取代之C_{1-2}烷基；及

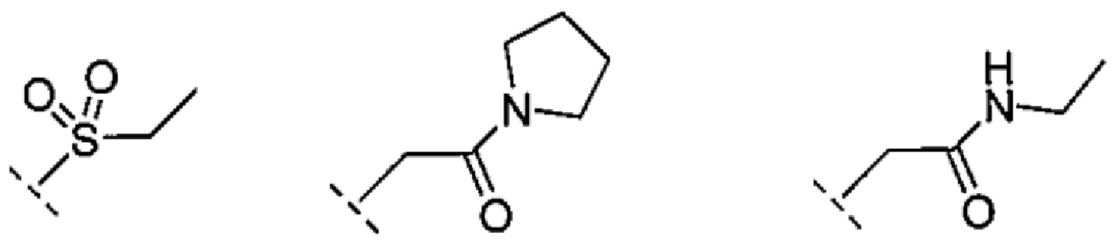
(d) $-CO_2R^c$，其中R^c選自

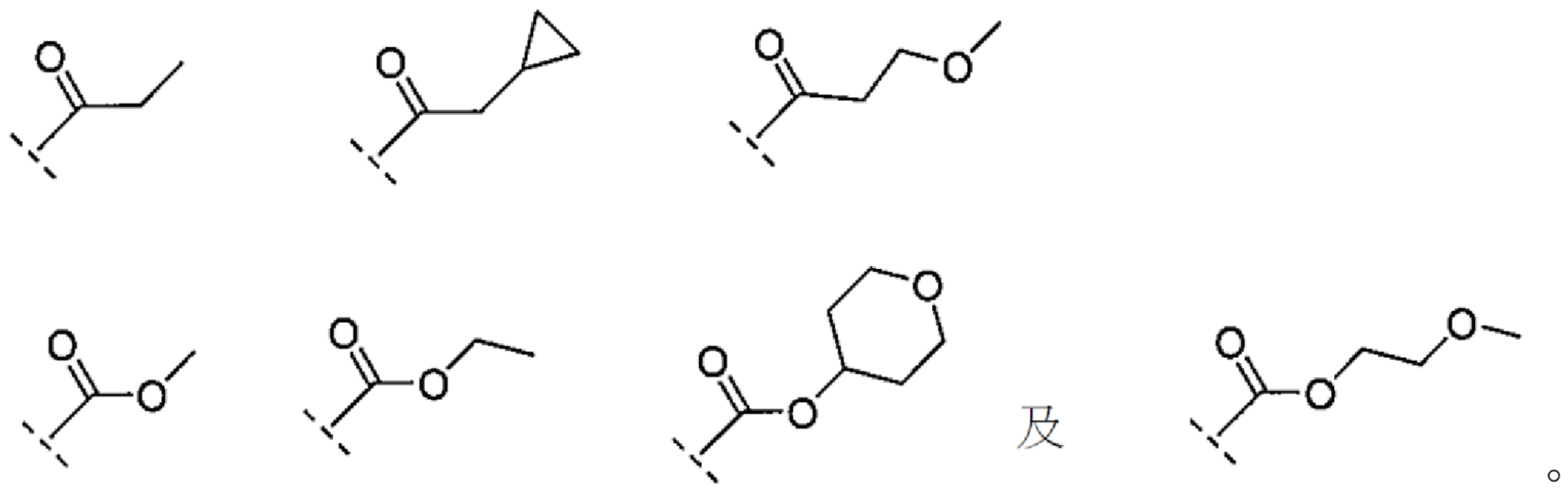
(i) 視情況經C_{1-2}烷氧基取代之C_{1-2}烷基，及

(ii) 5至6員雜環基。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3選自由以下組成之群：



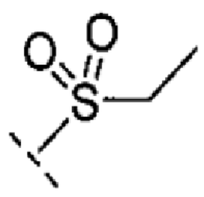


及

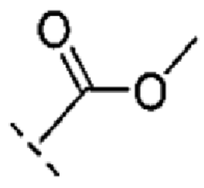
。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3選自由以下組成之群：



及



。

【請求項6】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為

。

【請求項7】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為F。

【請求項8】

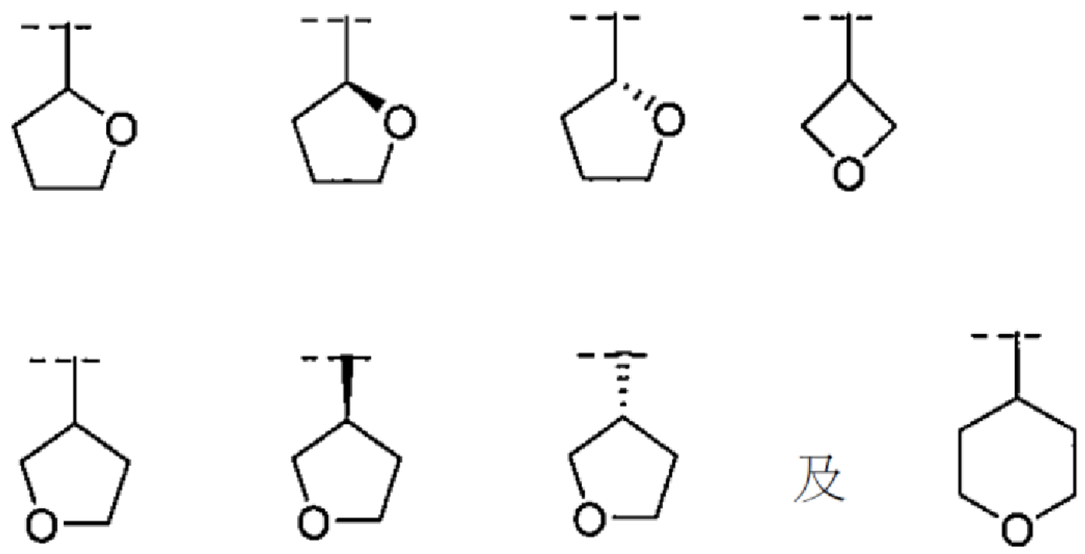
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為H。

【請求項9】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2選自由以下組成之群：氧雜環丁烷、四氫呋喃及四氫哌喃，各視情況經1至3個R^a取代。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2選自由以下組成之群：



各視情況經1至3個R^a取代。

【請求項11】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為鍵。

【請求項12】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為$-CH_2O-$。

【請求項13】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為-O-。

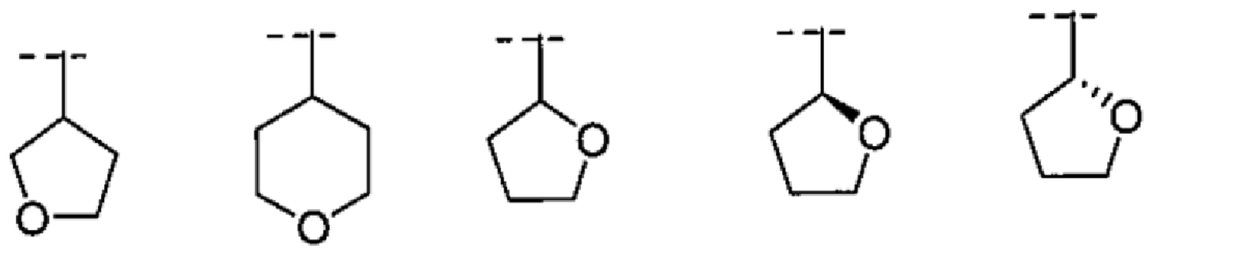
【請求項14】

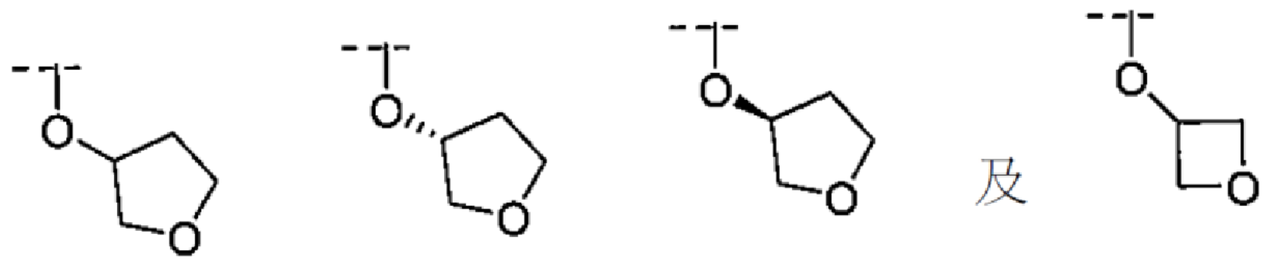
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為$-OCH_2-$。

【請求項15】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  選自由

以下組成之群：

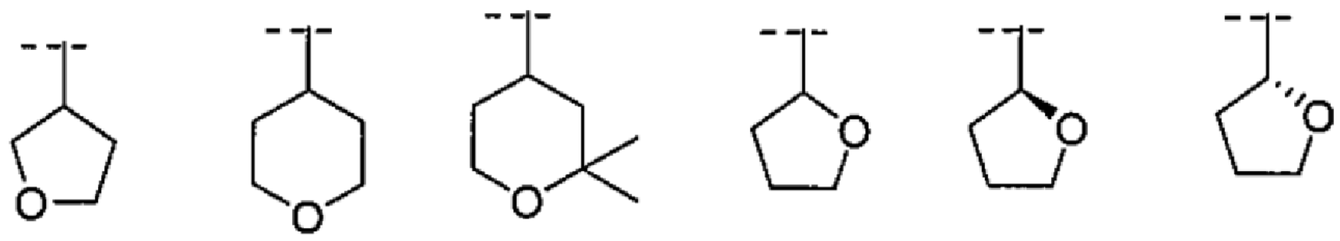


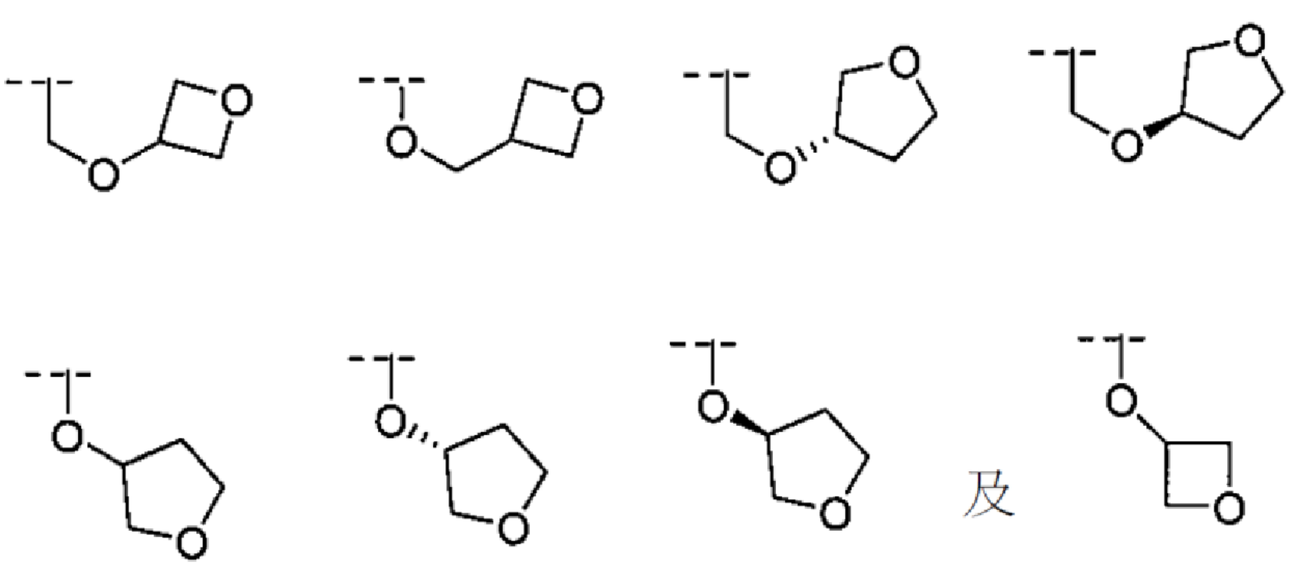


其中R^2視情況經1至2個R^a取代，其中各R^a獨立地選自由以下組成之群：F、OH、C_{1-3}烷基-OH、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}烷基，其中該C_{1-3}烷基視情況經1至3個氟基取代。

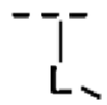
【請求項16】

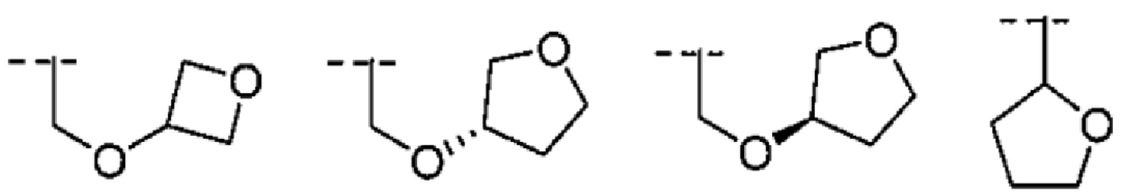
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  選自由以下組成之群：





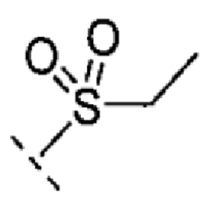
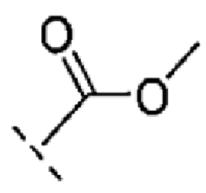
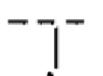
【請求項17】

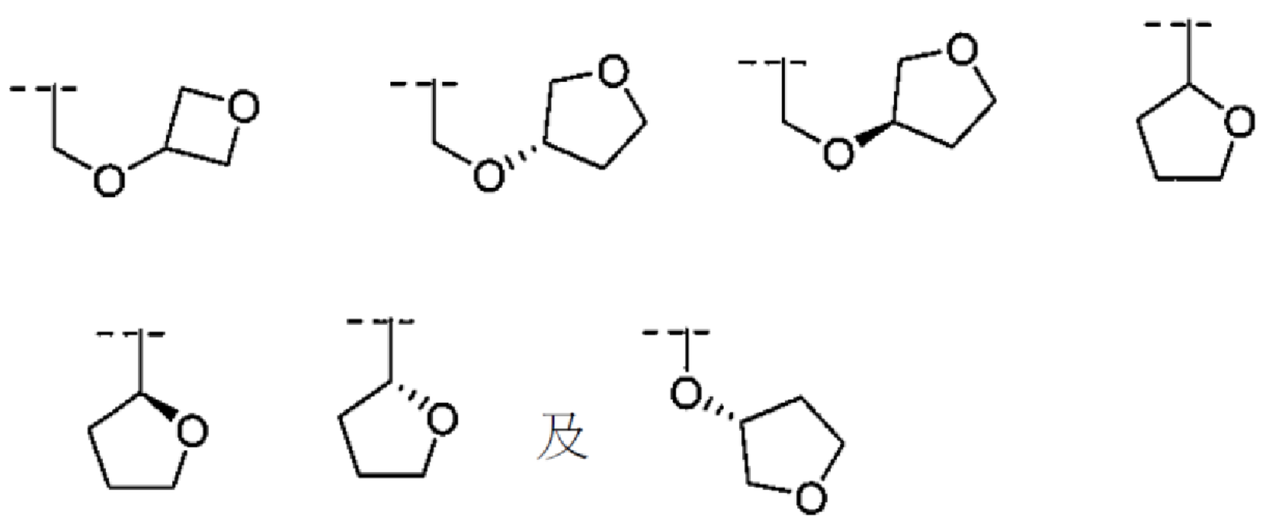
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  選自由以下組成之群：



。

【請求項18】

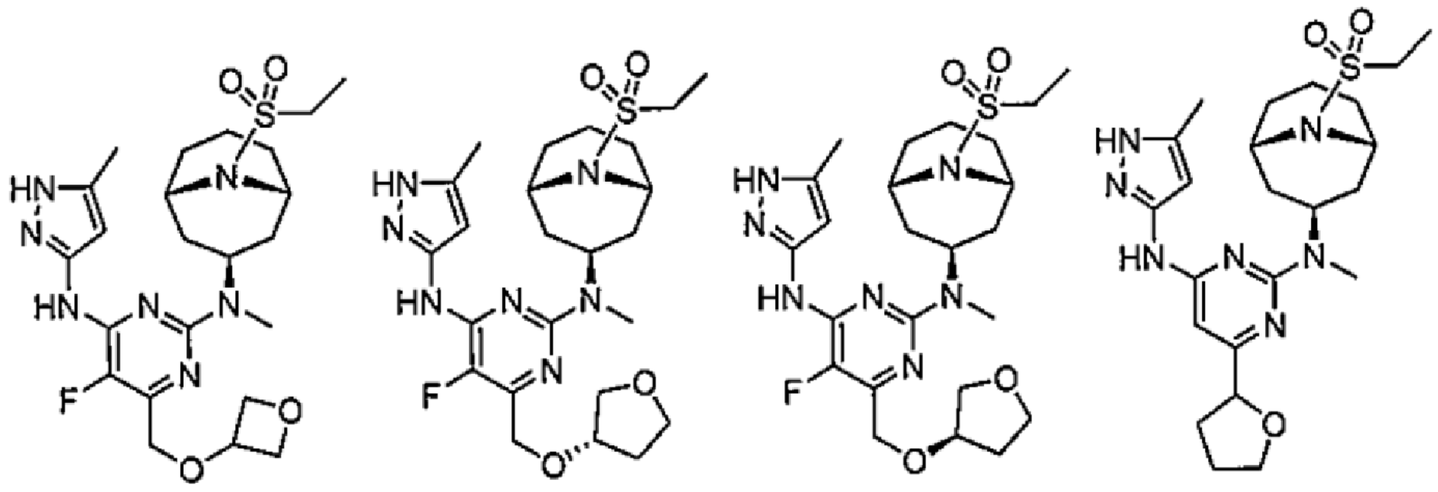
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為F或H，R^3選自由以下組成之群：  及  ，且  選自由以下組成之群：

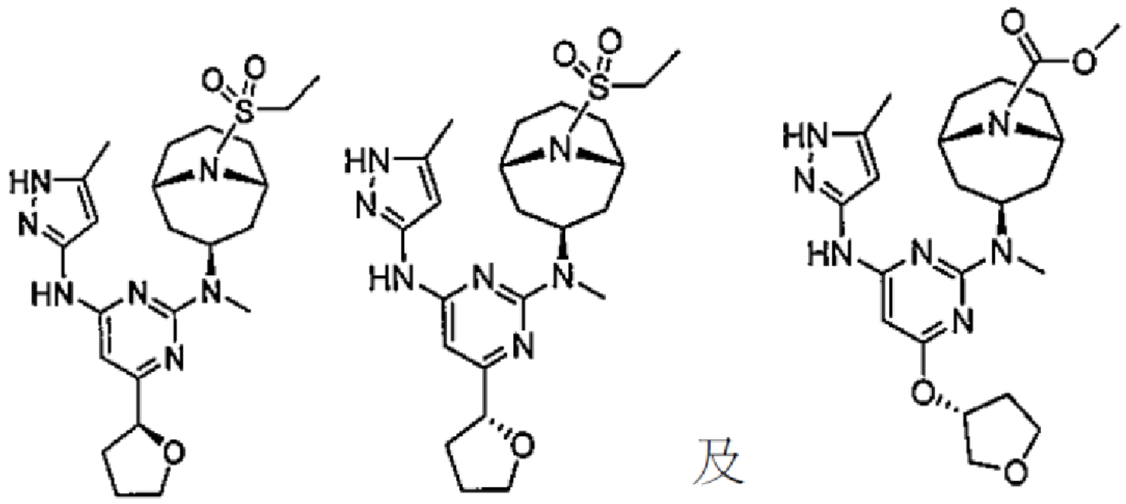


。

【請求項19】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由以下組成之群：





及

。

【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項21】

如請求項20之醫藥組合物，其進一步包含一或多種另外治療劑。

【請求項22】

如請求項20之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為軟膏或乳膏。

【請求項23】

如請求項1、2、18及19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療哺乳動物之發炎性或自體免疫性皮膚病。

【請求項24】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療哺乳動物之發炎性皮膚病。

【請求項25】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療異位性

皮炎。

【請求項26】

如請求項25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該異位性皮炎為中度至重度異位性皮炎。

【請求項27】

如請求項25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該異位性皮炎為輕度至中度異位性皮炎。

【請求項28】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療斑禿。

【請求項29】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的發炎性或自體免疫性皮膚病：白斑病、結節性癢疹、扁平苔癬、接觸性皮炎、移植物抗宿主疾病之皮膚表現、類天疱瘡、盤狀狼瘡、硬化性苔癬、毛髮扁平苔癬、牛皮癬及脫髮性毛囊炎。

【請求項30】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療哺乳動物之發炎性或自體免疫性皮膚病的藥劑。

【請求項31】

如請求項30之用途，其用於製造用於治療哺乳動物之發炎性皮膚病的藥劑。

【請求項32】

如請求項31之用途，其中該發炎性皮膚病為異位性皮炎。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該異位性皮炎為中度至重度異位性皮炎。

【請求項34】

如請求項32之用途，其中該異位性皮炎為輕度至中度異位性皮炎。

【請求項35】

如請求項30之用途，其用於製造用於治療哺乳動物之自體免疫性皮膚病的藥劑。

【請求項36】

如請求項35之用途，其中該自體免疫性皮膚病為斑禿。

【請求項37】

如請求項30之用途，其中該發炎性或自體免疫性皮膚病選自由以下組成之群：白斑病、結節性癢疹、扁平苔癬、接觸性皮炎、移植物抗宿主疾病之皮膚表現、類天疱瘡、盤狀狼瘡、硬化性苔癬、毛髮扁平苔癬、牛皮癬及脫髮性毛囊炎。

【請求項38】

如請求項30之用途，其中該藥劑包含醫藥學上可接受之載劑且係投與該哺乳動物之皮膚。

【請求項39】

如請求項1、2、18及19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項40】

如請求項1、2、18及19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療JAK抑制劑所指示的哺乳動物之疾病。

【請求項41】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療JAK抑制劑所指示的哺乳動物疾病的藥劑。