

(21)申請案號：112146563

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/16 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/02

歐洲專利局

22211150.2

2022/12/22

歐洲專利局

22216032.7

2023/01/11

歐洲專利局

23151131.2

(71)申請人：丹麥商理奧藥品公司 (丹麥) LEO PHARMA A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：安德魯 馬克 ANDREWS, MARK (GB)；拉森 摩根斯 LARSEN, MOGENS

(DK)；杰西曼 艾倫 JESSIMAN, ALAN (GB)；強森 派翠克 JOHNSON,

PATRICK (GB)；達克 凱文 尼歐 DACK, KEVIN NEIL (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

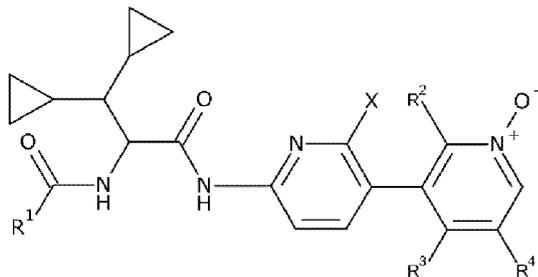
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 129 頁

(54)名稱

IL-17 之小分子調節劑

(57)摘要

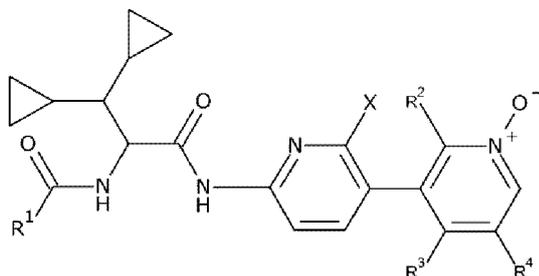
本發明係關於一種根據式(I)之化合物



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。本發明進一步關於該等化合物用於療法、包含該等化合物之醫藥組合物、用該等化合物治療疾病，例如皮膚病之方法，及該等化合物於製造藥劑之用途。

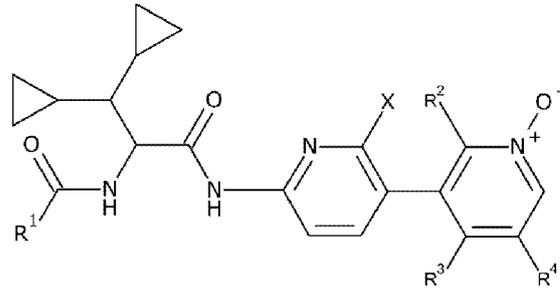
The present invention relates to a compound according to formula (I)



(I)

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or solvates thereof. The invention further relates to said compounds for use in therapy, to pharmaceutical compositions comprising said compounds, to methods of treating diseases, e.g. dermal diseases, with said compounds, and to the use of said compounds in the manufacture of medicaments.

特徵化學式：



(I)

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

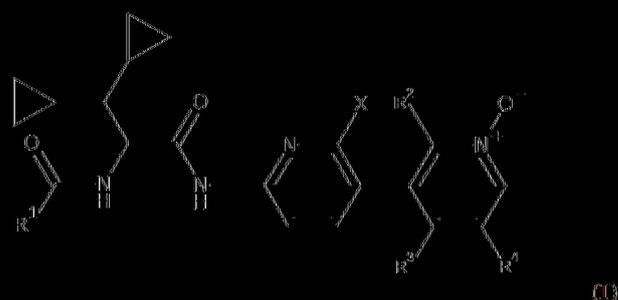
IL-17之小分子調節劑

[(英文發明名稱)]

SMALL MOLECULE MODULATORS OF IL-17

[(中文)]

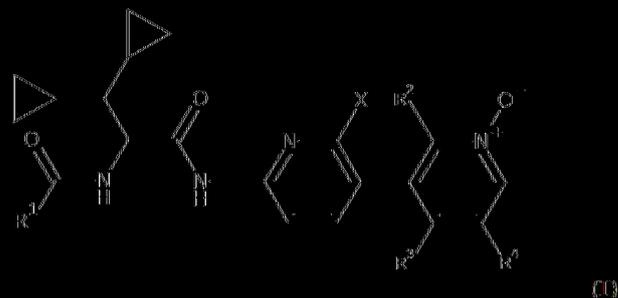
本發明係關於一種根據式(I)之化合物



及其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。本發明進一步關於該等化合物用於療法、包含該等化合物之醫藥組合物、用該等化合物治療疾病，例如皮膚病之方法，及該等化合物於製造藥劑之用途。

[(英文)]

The present invention relates to a compound according to formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or solvates thereof.

The invention further relates to said compounds for use in therapy, to pharmaceutical compositions comprising said compounds, to methods of treating diseases, e.g. dermal diseases, with said compounds, and to the

【發明說明書】

【中文發明名稱】

IL-17之小分子調節劑

【英文發明名稱】

SMALL MOLECULE MODULATORS OF IL-17

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎的胺基酸醯胺及其衍生物、該等化合物用於療法以及包含該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 IL-17 (亦稱為IL-17A或CTLA8)為涉及上皮表面處之抗微生物防禦的促炎性細胞介素。IL-17由質量大約為32 kDa的兩個共價接合之IL-17A次單元(IL-17AA)構成，且經由包含IL17RA及IL17RC次單元之受體傳導信號。此受體主要表現於上皮細胞及間葉細胞中。IL17RA/IL17RC受體亦由IL-17變體IL-17AF及IL-17FF使用，該兩個變體均為在此受體上逐次弱化的部分促效劑(Monin, L., Gaffen, S.L.; 2018, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 10. doi:10.1101/cshperspect.a028522)。傳訊之關鍵係含有多功能蛋白質ACT1/CIKS之傳訊複合物之組裝，其繼而可募集TRAF及其他蛋白質。

【0003】 經由此等傳訊複合物，IL-17經由活化轉錄因子NFkB或經由MAP激酶依賴性路徑而誘導細胞介素、趨化因子、抗微生物肽及生長因子(例如IL-6、IL-8、CXCL1、CXCL2、CXCL5、CCL20、G-CSF、BD4)，且使某些發炎性細胞介素(諸如CXCL1)之mRNA穩定。此導致其效應之放大。此外，IL-17與IL-1 β 、IL-22及IFN γ 協同作用(Amatya, N.等

人, Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322. 數位物件識別碼:10.1016/j.it.2017.01.006 ; Onishi, R.M., Gaffen, S.L. Immunology, 2010, 129, 311-321. 數位物件識別碼 :10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x)。

【0004】 IL-17由多種免疫細胞，諸如Th17輔助細胞、Tc17細胞毒性細胞、ILC3先天性細胞、NKT細胞、TCR β +天然T細胞及 γ - δ T細胞分泌(Monin, L., Gaffen, S.L.; 2018, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 10. 數位物件識別碼:10.1101/cshperspect.a028522)。在若干自體免疫疾病，諸如牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎及牛皮癬性關節炎中觀測到增加的引起疾病之IL-17含量。觀測到IL-17失調之其他疾病為類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、哮喘、發炎性腸病、自體免疫葡萄膜炎、多發性硬化症及某些癌症(Gaffen, S.L.等人, Nat Rev Immunol., 2014, 14, 585-600. 數位物件識別碼:10.1038/nri3707 ; Monin, L., Gaffen, S.L.; 2018, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 10. 數位物件識別碼:10.1101/cshperspect.a028522)。因此，IL-17為顯著的治療目標。

【0005】 針對IL-17A之治療性中和抗體(蘇金單抗(Secukinumab)、依奇珠單抗(Ixekizumab))或針對受體IL17RA之治療性中和抗體(布羅達單抗(Brodalumab))已顯示在治療牛皮癬、僵直性脊椎炎及牛皮癬性關節炎中具有較高功效。此等抗體在體內具有較長半衰期。

【0006】 儘管已批准針對IL-17A或IL-17RA之各種抗體，但目前未批准口服有效的IL-17調節劑。

【0007】 以下專利申請案描述小分子調節劑：

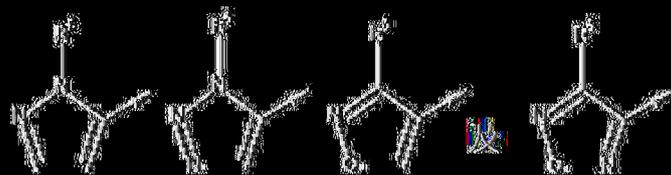
WO2013116682 、 WO2014066726 、 WO2018229079 、

WO2019223718、WO2019138017、WO2020011731、WO2020120140、
WO2020120141、WO2020127685、WO2020146194、WO2020163554、
WO2020182666、WO2020260426、WO2020260425、WO2020261141、
WO2021055376、WO2021098844、WO2021204800A、
WO2021204801A、WO2021170627、WO2021170631、
WO2021220183、WO2021222404、WO2021239743、WO2021239745、
WO2021250194、WO2021255174、WO2021255085、WO2021255086、
WO2022091056、WO2022096411、WO2022096412、WO2022128584、
WO2023025783、WO2023049885、WO2023049886、WO2023049887、
WO2023049888、WO2023078319、WO2023111181、WO2023275301、
WO2023283453、US20220235038、EP3943495、CN112824399A、
CN112341429A、CN112341435A、CN112341439A、CN112341440A、
CN112341441A、CN112341442A、CN112341446A、CN112341450A、
CN112341451A、CN112341519A、CN113683598A、CN113880767A、
CN113880766A、CN113999234A、CN113943278及CN116143777A均
揭示用於調節IL-17之化合物。

【0008】 Scientific Reports (2016) 6, 30859揭示巨環IL-17A拮抗劑，Scientific Reports (2022) 12, 14561揭示在新穎C末端位點處之介白素17A之細胞活性抑制劑的基於識別及結構之藥物設計，且Leslie Dakin, 12th Swiss Course on Medicinal Chemistry, Leysin, October 09-14, 2016揭示「新穎的巨環IL-17A拮抗劑之命中識別、結合位點說明及結構導向設計(Hit Identification, binding site elucidation and structure guided design of novel macrocyclic IL-17A antagonists)」。

其中X為氟基或氨基；

R¹係選自



其中R⁵獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自一個羥基及1、2或3個氟基之取代基取代；

R²係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基及氨基，其中該(C₁-C₃)烷基可視情況經一或多個氟基取代；

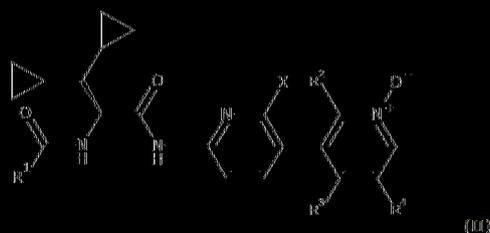
R³係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基及氨基，其中該(C₁-C₃)烷基可視情況經一或多個氟基取代；且

R⁴係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基、甲氧基、氨基及羥基；其中該(C₁-C₃)烷基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代；

其限制條件為R²及R³中之至少一者不同於氫；

或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0016〕 在一個實施例中，本發明係關於一種具有下式(III)之化合物



其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如上文所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 如式(I)及(II)中所指示，本發明之化合物為N-氧化物。

【實施方式】

【0018】

定義

每當在本文中提及式(I)化合物時，應理解式(II)化合物為式(I)化合物之子組。

【0019】 術語「(C_a-C_b)烷基」意欲指示在自分支鏈或直鏈烴中移除一個氫原子時所獲得之烴基。該烷基包含(a-b)個碳原子，諸如1至6、諸如1至4、諸如1至3、諸如2至3或諸如1至2個碳原子。該術語包括子類正烷基(n-alkyl)、二級及三級烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。

【0020】 術語「(C_a-C_b)烷氧基」意欲指示式-OR'之基團，其中R'為如本文所指示之(C_a-C_b)烷基，其中(C_a-C_b)烷基經由氧原子連接至母分子部分，例如甲氧基(-OCH₃)及乙氧基(-OCH₂CH₃)。

【0021】 術語「氰基」意欲指示經由碳原子連接至母分子部分之-CN基團。

【0022】 術語「(C_a-C_b)環烷基」意欲指示包含a至b個碳原子，諸如3至4個碳原子之飽和(C_a-C_b)環烷烴基，例如環丙基或環丁基。

【0023】 若取代基經描述為獨立地選自一群組，則各取代基獨立於其他取代基經選擇。因此，各取代基可與其他取代基相同或不同。

【0024】 術語「視情況經取代」意謂「未經取代或經取代」，且因此本文所描述之通式涵蓋含有指定的視情況選用之取代基之化合物以及不含有視情況選用之取代基之化合物。

【0025】如本文中所使用，每當帶有取代基之分子圖式含有箭頭時，該箭頭指示將該取代基連接至分子之其餘部分的鍵。

【0026】術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲指示藉由使式(I)化合物(其包含鹼性部分)與適合之無機或有機酸反應所製備之鹽，該等無機或有機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、半乳糖二酸、乳酸、順丁烯二酸、L-蘋果酸、鄰苯二甲酸、檸檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、甲磺酸、水楊酸、丁二酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羥基乙磺酸、甲苯磺酸、胺磺酸或反丁烯二酸。

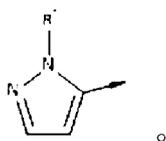
【0027】包含酸性部分之式(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽亦可藉由與以下反應來製備：適合之鹼，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋅、氫氧化鋇、氨或其類似者；或適合之無毒胺，諸如低碳數烷基胺(諸如二乙胺、氫氧化四烷銨)、羥基-低碳數烷基胺(諸如二乙醇胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、丹醇(deanol)、環烷基胺、乙二胺或苯胺(諸如苯明(benethamine)及苜星青黴素(benzathine))、甜菜鹼、氫氧化膽鹼、N-甲基-葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、4-(2-羥乙基)-咪啉、哌啶、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、L-精胺酸或L-離胺酸。醫藥學上可接受之鹽的其他實例列於Berge, S.M.; J. Pharm. Sci.; (1977), 66(1), 1-19及Stahl, P.H.以及Wermuth, C.G, Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, 第2版, Wiley-VCH, 2011中，該等文獻均以引用之方式併入本文中。

【0028】術語「溶劑合物」意欲指示藉由化合物，例如式(I)化合物

或其醫藥學上可接受之鹽與溶劑(例如醇、甘油或水)之間的相互作用形成之物質，其中該等物質呈結晶形式。當水為溶劑時，該等物質稱為水合物。

【0029】 如本文中所未使用之術語「治療」意謂出於對抗疾病、病症或病狀之目的來管理及照護患者。該術語意欲包括延緩疾病、病症或病狀之發展，改善、緩解或減輕症狀及併發症，及/或治癒或消除疾病、病症或病狀。該術語亦可包括病狀之預防，其中預防應理解為出於對抗疾病、病狀或病症之目的而管理及照護患者且包括投與活性化合物以預防症狀或併發症之發作。儘管如此，但防治性(預防性)及治療性(治癒性)治療為兩個獨立態樣。

【0030】 在一個實施例中，本發明係關於一種式(I)或(II)之化合物，其中R¹為



【0031】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之式(I)或(II)之化合物，其中R⁵獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

【0032】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之式(I)或式(II)之化合物，其中R⁵為(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

【0033】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之式(I)或式(II)之化合物，其中R⁵為(C₁-C₄)烷基。

【0034】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中R⁵為丙-2-基。

【0035】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中R²係選自氫及甲基。

【0036】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中R²係選自氫及甲基；

R³係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R⁴係選自氫、甲基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基及氯基；其中該甲基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

【0037】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中R²為甲基。

【0038】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中X為氯基。

【0039】 在一個實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中X為氟基。

【0040】 在另一實施例中，本發明係關於如上文之化合物，其中該化合物係選自：

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-

3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎗-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-(氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(5-乙氧基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[5-(5-氯-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-5-(三氟甲基)吡啶-1-鎗-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-5-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-丙基-吡啶-3-甲醯胺；

2-三級丁基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-異吲啶-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-三唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟乙基)吡啶-3-甲醯胺；

2-環丁基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺；

2-環丙基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丁基-吡啶-3-甲醯胺；

2-(環丙基甲基)-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丁基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(4,4,4-三氟-3-羥基-丁基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

4-環丙基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-

3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*^{*})-2,2-二氟-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*^{*})-2,2-二氟-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-甲基-異噁唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-乙基-異噁唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-乙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-甲

醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-二級丁基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟丙基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*)-2-羥基-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(4-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-氟-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[4-(二氟甲基)-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-

3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎗-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎗-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-5-甲基磺醯基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[5-(5-氰基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺及 *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0041】 在本發明之一或多個實施例中，通式(I)之化合物在HEK Blue™ IL-17分析中具有小於1微莫耳，或小於100奈莫耳之(EC₅₀)值。

【0042】 式(I)化合物可直接藉由自有機溶劑中濃縮，或藉由自有機溶劑或該溶劑與共溶劑之混合物中結晶或再結晶而以結晶形式獲得，該共溶劑可為有機或無機的，諸如水。晶體可以基本無溶劑形式或以溶劑合物(諸如水合物)形式分離。本發明涵蓋所有結晶形式，諸如多晶型物及假多晶型物，以及其混合物。

【0043】 式(I)化合物包含經不對稱取代之(對掌性)碳原子，此引起異構形式之存在，例如鏡像異構物及可能存在之非鏡像異構物。本發明係關於所有此異構物，其呈光學純形式或作為其混合物(例如外消旋混合物或部分純化光學混合物)。可藉由應用此項技術中已知之程序來獲得本發明之化合物及中間物之純立體異構形式。可藉由物理分離方法，諸如選擇性結晶及層析技術，例如使用對掌性固定相之高壓液相層析來分離各種異構形式。鏡像異構物可藉由其非鏡像異構鹽之選擇性結晶來彼此分離，該等非鏡像異構鹽可與光學活性胺或與光學活性酸一起形成。光學純化之化合物可隨後自該等經純化之非鏡像異構鹽釋放。亦可藉由形成非鏡像異構衍生物來解析鏡像異構物。或者，可藉由使用對掌性固定相之層析技術來分離鏡像異構物。純立體異構形式亦可衍生自適當起始物質之對應純立體異構形式，其限制條件為發生立體選擇性或立體特異性反應。較佳地，若需要特定立體異構物，則將藉由立體選擇性或立體特異性製備方法合成該化合物。此等方法將有利地使用對掌性純起始物質。

【0044】 此外，當分子中存在雙鍵或存在完全或部分飽和環系統時，可形成幾何異構物。所分離之任何幾何異構物、純或部分純化之幾何

異構物或其混合物包括在本發明之範疇內。

【0045】 在通式(I)之化合物中，原子可展現其天然同位素豐度，或可人工增濃原子數目相同但原子質量或質量數與自然界中存在之原子質量或質量數不同的特定同位素中之一或多種原子。本發明包括通式(I)之化合物之所有適合的同位素變體。舉例而言，氫之不同同位素形式包括 ^1H 、 ^2H 及 ^3H ，碳之不同同位素形式包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，且氮之不同同位素形式包括 ^{14}N 及 ^{15}N 。增濃氘(^2H)可例如增加活體內半衰期或減少給藥方案，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物的化合物。經同位素增濃的通式(I)內之化合物可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術或藉由與本文中之通用程序及實例中所描述之製程類似的製程，使用適當的經同位素增濃之試劑及/或中間物來製備。

【0046】 溶劑合物及水合物形成所主張發明之部分。

【0047】 WO2023275301揭示IL 17調節劑可適用於治療及/或預防由促炎性IL-17細胞介素介導或與促炎性IL-17細胞介素之增加水平相關的病理性病症。一般而言，病理性病狀可選自由以下組成之群：感染(病毒、細菌、真菌及寄生蟲)、與感染相關之內毒素休克、關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、全身性發作幼年特發性關節炎(JIA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、哮喘、慢性阻塞性氣管疾病(chronic obstructive airways disease ; COAD)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease ; COPD)、急性肺損傷、盆腔發炎性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's Disease)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)、軸向脊椎關節炎、僵直性脊椎炎及其他脊椎關節病、皮膚炎、心肌炎、葡萄膜

炎、突眼症、自體免疫甲狀腺炎、佩羅尼氏病(Peyronie's Disease)、乳糜瀉、膽囊疾病、藏毛疾病(Pilonidal disease)、腹膜炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、化膿性汗腺炎、血管炎、手術黏連、中風、自體免疫糖尿病、I型糖尿病、萊姆關節炎(lyme arthritis)、腦膜腦炎、中樞及周邊神經系統之免疫介導之發炎性病狀(諸如多發性硬化症及格林-巴爾症候群(Guillain-Barr syndrome))、其他自身免疫病症、胰臟炎、創傷(手術)、移植物抗宿主病、移植排斥反應、纖維化病症，包括肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、硬皮病或全身性硬化症、癌症(兩種實體腫瘤，諸如黑色素瘤、肝母細胞瘤、肉瘤、鱗狀細胞癌、轉移細胞癌、卵巢癌及血液科惡性疾病以及特定言之急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病、胃癌及結腸癌)、包括缺血性疾病之心臟病(諸如心肌梗塞以及動脈粥樣硬化)、血管內凝固、骨骼再吸收、骨質疏鬆、牙周炎(periodontitis)、胃酸過少及疼痛(特別地與發炎相關之疼痛)。

【0048】 WO2022091056揭示IL 17調節劑可用於治療或預防自體免疫疾病及發炎性病狀，特定言之具有包括自體免疫組分之病因的發炎性病狀，諸如關節炎(例如類風濕性關節炎、慢性漸進性關節炎及關節炎畸形)及風濕性疾病，包括涉及骨質流失之發炎性病狀及風濕性疾病、發炎性疼痛、包括僵直性脊椎炎及非放射性軸向脊椎關節炎之脊椎關節病、瑞特症候群(Reiter syndrome)、反應性關節炎、牛皮癬性關節炎及腸病性關節炎、骨關節炎、肌腱病、過敏性(包括氣管過敏性及皮膚過敏性兩者)及過敏，包括濕疹及皮膚炎以及哮喘；特定言之自體免疫疾病，諸如自體免疫血液病症(包括例如溶血性貧血、再生不良性貧血(aplastic anemia)、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、發炎性肌肉病症、

多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、牛皮癬、史蒂芬斯強森症候群(Steven Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉(idiopathic sprue)、自體免疫發炎性腸病(包括例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及大腸急躁症)、內分泌眼病、格雷夫氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、原發性膽汁性肝硬化、幼年型糖尿病(I型糖尿病)、葡萄膜炎(前葡萄膜炎及後葡萄膜炎)、乾眼症及春季角膜結膜炎、白塞氏病(Behcet disease)、毛髮扁平苔癬、扁平苔癬、化膿性汗腺炎、痤瘡、反覆性口瘡口炎及牙周炎、壞疽性膿皮病及其他嗜中性球皮膚病、紅色毛孔性苔蘚(pityriasis rubra pilaris)、大疱性類天疱瘡及魚鱗癬、子宮內膜異位、非酒精性脂肪變性肝炎、肺間質纖維化、腎小球腎炎(具有及不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小腎病變)、腫瘤、多發性硬化症、自閉症、抑鬱症、阿茲海默症、皮膚及角膜之發炎性疾病、肌炎、骨骼植入物之鬆動、代謝障礙，諸如動脈粥樣硬化、糖尿病，及血脂異常。

【0049】 WO 2009/089036揭示可投與IL-17活性之調節劑以抑制或降低眼部發炎性病變，特定言之眼表面發炎性病變(包括乾眼症候群(DES))之嚴重程度。因此，根據本發明之化合物適用於治療及/或預防IL-17介導之眼部發炎性病變，特定言之IL-17介導之眼表面發炎性病變，包括乾眼症候群。眼表面發炎性病變包括乾眼症候群、穿透性角膜移植、角膜移植、層狀或部分厚度移植、選擇性內皮移植、角膜新血管生成、人工角膜手術、角膜眼表面發炎性病變、結膜疤痕病變、眼部自體免疫病變、類天疱瘡症候群、史蒂芬斯強森症候群、眼部過敏、重度過敏性(特應性)眼病、結膜炎及微生物角膜炎。乾眼症候群之特定類別包括乾燥性角膜結

膜炎 (keratoconjunctivitis sicca ; KCS)、休格連症候群 (Sjogren syndrome)、休格連症候群相關之乾燥性角膜結膜炎、非休格連症候群相關之乾燥性角膜結膜炎、乾燥性角膜炎、乾燥性症候群、乾眼症、淚膜病症、淚液產生減少、水液缺乏性乾眼(aqueous tear deficiency ; ATD)、瞼板腺功能障礙及蒸發損失。

【0050】 WO2021239743 揭示 IL 17 調節劑可適用於治療急性肺損傷、阿茲海默症、僵直性脊椎炎、軸向脊椎關節炎及其他脊椎關節病、關節炎、哮喘(包括重度哮喘)、異位性皮膚炎、自體免疫糖尿病及其他自體免疫病症、自體免疫甲狀腺炎、骨骼再吸收、癌症(兩種實體腫瘤，諸如黑色素瘤、肉瘤、鱗狀細胞癌、移行細胞癌、卵巢癌，及血液科惡性疾病，以及特別是急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病，胃癌及結腸癌)、卡斯爾曼氏病、接觸性皮膚炎、克羅恩氏病、慢性骨髓性白血病、慢性阻塞性肺病(COPD)、乳糜瀉、囊腫性纖維化、皮肌炎、盤狀紅斑狼瘡、濕疹、附著點炎相關之關節炎、與感染相關之內毒素休克、突眼症、包括肺纖維化之纖維化病症、膽囊疾病、巨大細胞動脈炎、移植物抗宿主病、包括缺血性疾病之心臟病(諸如心肌梗塞以及動脈粥樣硬化)、肝母細胞瘤、胃酸過少、中樞及周邊神經系統之免疫介導之發炎性病症(諸如多發性硬化症及格林-巴爾症候群)、感染(病毒、細菌、真菌及寄生蟲)、發炎性腸病、血管內凝固、大腸急躁症、肝纖維化、萊姆關節炎、腦膜腦炎、心肌炎、骨質疏鬆、胰臟炎、帕金森氏病(Parkinson's disease)、盆腔發炎性疾病、疼痛(特別地與發炎相關之疼痛)、牙周炎、腹膜炎、佩羅尼氏病、藏毛疾病、牛皮癬、牛皮癬性關節炎(PsA)、腎纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病或全身性硬化症、中風、手術黏連、全身性紅斑狼瘡

(SLE)、全身性發作幼年特發性關節炎(JIA)、創傷(手術)、移植排斥反應、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎及血管炎。

【0051】 本發明之化合物可適用於治療上文所提及之疾病或病症。

【0052】 本發明之化合物因此可適用於預防、治療或改善以下疾病中之任一者：牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎或牛皮癬性關節炎、扁平苔癬、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、痤瘡、白斑病、斑禿、魚鱗癬、急性及慢性肝病、痛風、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡性腎炎(LN)、盤狀紅斑狼瘡(DLE)、多發性硬化症、斑塊型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、類風濕性關節炎、紅色毛孔性苔蘚、壞疽性膿皮病、化膿性汗腺炎、盤狀紅斑狼瘡、丘膿皰性紅斑痤瘡、異位性皮膚炎、大皰性類天疱瘡、硬皮病、肌腱病、慢性創傷及癌症。

【0053】 在一實施例中，本發明係關於如上文所定義之通式(I)之化合物的用途，其用於製造用以防治、治療或改善以下疾病中之任一者的藥劑：牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎或牛皮癬性關節炎、扁平苔癬、狼瘡性腎炎、休格連氏症候群、痤瘡、白斑病、斑禿、魚鱗癬、急性及慢性肝病、痛風、骨關節炎、SLE、LN、DLE、多發性硬化症、斑塊型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、類風濕性關節炎、紅色毛孔性苔蘚、壞疽性膿皮病、化膿性汗腺炎、盤狀紅斑狼瘡、丘膿皰性紅斑痤瘡、異位性皮膚炎、大皰性類天疱瘡、硬皮病、肌腱病、慢性創傷及癌症。

【0054】 在一實施例中，本發明係關於如上文所定義之通式(I)之化合物的用途，其用於製造用以防治、治療或改善自體免疫疾病，諸如牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎、化膿性汗腺炎或牛皮癬性關節炎的藥劑。

【0055】 在一實施例中，本發明係關於一種預防、治療或改善自體免疫疾病之方法，該等自體免疫疾病諸如牛皮癬性關節炎、扁平苔癬、狼瘡性腎炎、休格連氏症候群、痤瘡、白斑病、斑禿、魚鱗癬、急性及慢性肝病、痛風、骨關節炎、SLE (除LN及DLE外)、多發性硬化症、斑塊型牛皮癬、膿胞型牛皮癬、類風濕性關節炎、紅色毛孔性苔蘚、壞疽性膿皮病、化膿性汗腺炎、盤狀紅斑狼瘡、丘膿胞性紅斑痤瘡、異位性皮膚炎、大胞性類天疱瘡、硬皮病、肌腱病、慢性創傷及癌症，該方法包含向罹患該等疾病中之至少一者的個人投與有效量的一或多種根據通式(I)之化合物，以及視情況存在的醫藥學上可接受之載劑或一或多種賦形劑，視情況與其他治療活性化合物組合。

【0056】 在一實施例中，本發明係關於一種預防、治療或改善自體免疫疾病，諸如牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎、化膿性汗腺炎或牛皮癬性關節炎的方法，該方法包含向罹患該等疾病中之至少一者的個人投與有效量的一或多種根據通式(I)之化合物，以及視情況存在的醫藥學上可接受之載劑或一或多種賦形劑，視情況與其他治療活性化合物組合。

【0057】 除適用於人類治療之外，本發明之化合物亦可用於動物，包括哺乳動物，諸如馬、牛、綿羊、豬、狗及貓之獸醫治療。

【0058】

本發明之醫藥組合物

用於療法時，本發明之化合物通常呈醫藥組合物形式。因此，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物，以及視情況存在的一或多種其他治療活性化合物，以及醫藥學上可接受之賦形劑、媒劑或載劑。賦形劑在與組合物之其他成分相容且對其接受者無害的意義上必須為「可

接受的」。

【0059】 適宜地，活性成分構成調配物之0.0001重量%至99.9重量%。

【0060】 化合物可以劑量單位形式以適當時間間隔每天投與一或多次，然而始終取決於患者之病狀，且根據執業醫師所寫之處方投與。適宜地，調配物之劑量單位含有在0.001 mg與1000 mg之間，較佳在0.01 mg與300 mg之間的式(I)化合物。

【0061】 本發明化合物之適合劑量將尤其取決於患者之年齡及病狀、所治療之疾病的嚴重程度及從業醫師熟知之其他因素。化合物可根據不同給藥排程(例如，每天、每週或每月間隔)經口、非經腸、局部、經皮或皮內及其他途徑投與。一般而言，單次劑量將在每公斤體重0.001 mg至400 mg之範圍內。

【0062】 若治療涉及投與另一種治療活性化合物，則關於該等化合物之有用劑量，推薦參考*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, J.G. Hardman及L.E. Limbird (編), McGraw-Hill 1995。

【0063】 可同時或依序投與本發明之化合物與一或多種其他活性化合物。

【0064】 調配物包括例如呈適合於經口、經直腸、非經腸、經皮、皮內、經眼、局部、經鼻、經舌下或經頰投與之形式的調配物。

【0065】 該等調配物可適宜地以單位劑型提供且可藉由(但不限於)制藥技術中熟知之方法中之任一者製備，例如如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, 2005中所揭示。所有方法均包括使活

性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，該等調配物係藉由使活性成分與液體載劑、半固體載劑或細粉狀固體載劑或其組合均一旦緊密地結合，且接著必要時，使產物成型為所需調配物來製備。

【0066】 適合於經口及經頰投與之本發明調配物可呈作為膠囊、藥囊、錠劑、口嚼錠或口含錠之離散單元形式，其各自含有預定量之活性成分。

【0067】 錠劑可藉由壓縮、模製或冷凍乾燥活性成分及視情況存在之一或多種附屬成分來製備。可藉由在適合機器中壓縮呈自由流動形式之活性成分；例如及潤滑劑；崩解劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中使粉末狀活性成分及適合載劑之混合物模製來製備模製錠劑。可在冷凍乾燥器中由原料藥溶液形成冷凍乾燥之錠劑。

【0068】 適合於非經腸投與之調配物宜包含活性成分之無菌油性或水性製劑，其較佳與接受者之血液等張，例如等張鹽水、等張葡萄糖溶液或緩衝溶液。脂質調配物亦適合於非經腸投與。

【0069】 經皮調配物可呈藥膏、貼片、微針、脂質體或奈米粒子遞送系統或施用於皮膚之其他皮膚調配物形式。

【0070】 適合於經眼投與之調配物可呈活性成分之無菌水性製劑形式。脂質調配物或可生物降解聚合物系統亦可用於呈遞用於經眼投與之活性成分。

【0071】 適合於局部(諸如經皮膚、皮內或經眼)投與之調配物包括液體或半固體製劑、溶液或懸浮液。

【0072】 適於經鼻或經頰投與之調配物包括粉末、自推進及噴霧調配物，諸如氣霧劑及霧化劑。

【0073】 本文所引用之所有參考文獻(包括公開案、專利申請案及專利)均以全文引用之方式併入本文中，且引用程度等同於各參考文獻個別地且特定地指示為以引用之方式併入，不管任何在本文其他地方中所分別提供的特定文獻之併入。

【0074】

製備方法

可以熟習合成技術者熟知之多種方式製備本發明之化合物。可例如使用下文所概述之反應及技術以及合成有機化學技術中已知之方法或其如熟習此項技術者所瞭解之方法的變化形式來製備本發明之化合物。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之方法。反應係在適於所採用之試劑及材料且適合於實現轉化之溶劑中進行。另外，在下文所描述之合成方法中，應理解所有提出之反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均經選擇以作為該反應之標準條件，其應容易由熟習此項技術者認可。在一些所描述之方法中，並非在給定類別中之所有化合物均可與一些所需反應條件相容。對與反應條件相容之取代物之此限制將為熟習此項技術者顯而易見且可使用替代方法。

【0075】

必要時，本發明之化合物或任何中間物可使用合成有機化學家熟知之標準方法，例如描述於「**Purification of Laboratory Chemicals**」，第6版，2009，W. Amarego及C. Chai, Butterworth-Heinemann中之方法純化。

【0076】 起始物質為已知或可商購的化合物，或可藉由熟習此項技術者熟知之常規合成方法製備。

【0077】 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣

使用。所使用之有機溶劑通常為無水的。除非另外指出，否則所指示之溶劑比率係指體積:體積。薄層層析係使用Merck 60F254矽膠TLC板進行。TLC板之觀測係使用UV光(254 nm)或藉由適當之染色技術進行。

【0078】 質子核磁共振光譜係在所指定之溶劑中在規定頻率下獲得。四甲基矽烷用作質子光譜之內標。除非引述一範圍，否則給定在近似中點處之多重峰值，即確定的二重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)或(m)。(br)指示寬峰，而(s)指示單峰。

【0079】 使用以下方法獲得質譜。除非另外陳述，否則使用LCMS方法1。

【0080】 LCMS方法1：

管柱：Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm ；2.1 \times 50 mm

流速：0.7 mL/min

管柱溫度：30 $^{\circ}\text{C}$

移動相：A：10 mM乙酸銨+ 0.1%甲酸，B：100%乙腈+ 0.1%甲酸

UV：240-400 nm

注射體積：1 μl

梯度：

時間(min)	A%	B%
0.0	99%	1%
0.5	94%	6%
1.0	94%	6%
2.6	5%	95%
3.8	5%	95%
3.81	99%	1%
4.8	99%	1%

UPLC (進入方法)：XEV Metode 1 CM

MS方法：Pos_50_1000或Neg_50_1000

儀器：Waters Acquity UPLC、Waters XEVO G2-XS QToF、Waters PDA (光電二極體陣列)

【0081】 LCMS方法2：

質譜係在Waters Quattro micro API/Waters SQD2/Waters Quattro Premier光譜儀上，使用電噴霧電離及大氣壓力化學電離與所指定之管柱及溶劑獲得。

【0082】 LCMS方法3：

管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm ，2.1 \times 50 mm。

管柱溫度：60 $^{\circ}\text{C}$ 。

UV：PDA 210-400 nm。

注射體積：2 μl 。

溶離劑：A：具有0.1%甲酸之10 mM乙酸銨，B：具有0.1%甲酸之100%乙腈。

梯度：

時間(min)	A%	B%	流速(mL/min)
0.0	95	5	1.2
0.9	5	95	1.2
0.91	5	95	1.3
1.2	5	95	1.3
1.21	5	95	1.2
1.4	95	5	1.2

MS：在正電離與負電離之間切換的電噴霧。

儀器：Waters ACQUITY、Waters SQD、Waters PDA (光電二極體陣列)

【0083】 LCMS方法4：

管柱：Waters ACQUITY BEH 1.7 μm ，2.1 \times 50 mm。

管柱溫度：60 $^{\circ}\text{C}$ 。

UV : PDA 210-400 nm。

注射體積 : 2 μ l。

溶離劑 : A : 10 mM碳酸氫銨 , B : 100%乙腈

梯度 :

時間(min)	% A	% B	流速(mL/min)
0.0	95	5	1.2
0.9	5	95	1.2
0.91	5	95	1.3
1.2	5	95	1.3
1.21	5	95	1.2
1.4	95	5	1.2

MS : 電噴霧正電離或負電離。

儀器 : Waters ACQUITY、Waters QDa (MS偵測器)、Waters PDA
(光電二極體陣列)

【0084】 鹼性製備型HPLC條件 :

管柱 : XBridge Prep C18 5 μ m OBD , 19 \times 150 mm

溶離劑 : 甲酸銨(50 mM)/乙腈 , 10-100%乙腈

流速 : 30 mL/min

【0085】 酸性製備型HPLC條件 :

管柱 : XTerra[®] RP-18 5 μ m OBD , 19 \times 150 mm

溶離劑 : 0.1%甲酸於水/乙腈中 , 10-100%乙腈

流速 : 30 mL/min

【0086】 通篇使用以下縮寫 :

ABPR 自動背壓調節器

Boc 三級丁氧基羰基

BOP (苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽

CBz 苯甲氧羰基

CDI	羰基二咪唑
DCC	二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶鎩3-氧化物六氟磷酸鹽
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脲鎩六氟磷酸鹽
HPLC	高效液相層析
KOAc	乙酸鉀
LCMS	液相層析-質譜
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇

MHz	百萬赫茲
NBS	<i>N</i> -溴丁二醯亞胺
NMR	核磁共振
ppm	百萬分率
PyBOP	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎘六氟磷酸鹽
RuPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
SFC	超臨界流體層析
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
T3P	丙烷磷酸酐

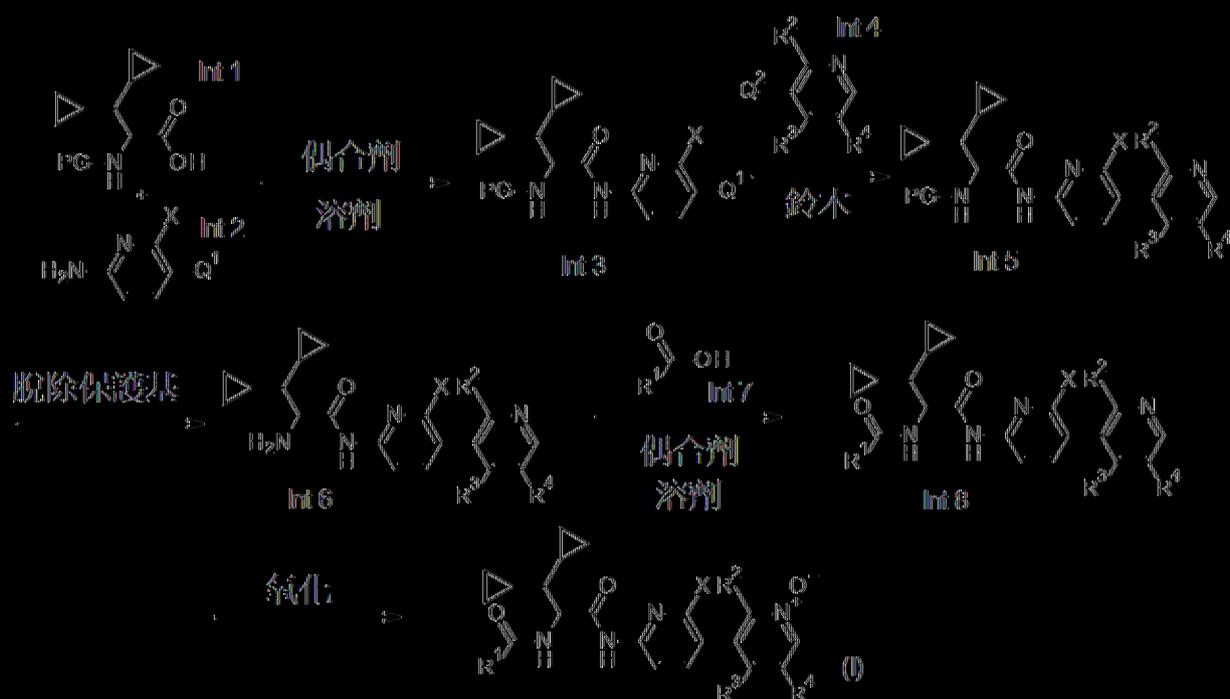
【0087】

通用方法

可根據以下非限制性通用方法及實例製備本發明之化合物：

流程1

合成通式(I)之化合物，其中X、R¹、R²、R³及R⁴如先前所定義，PG表示適合保護基，Q¹表示適合鹵素(諸如Br)，且Q²表示適合鹵素(諸如Br)或硼酸(boronic acid)或硼酸酯。



〔0088〕可如流程1中所示製備通式(I)之化合物。將通式(Int 1)之化合物(其以如WO2021250194中所描述之外消旋形式或鏡像異構純形式合成)與通式(Int 2)之胺基吡啶(其為可商購的或在諸如POCl₃之偶合劑及諸如吡啶之鹼的存在下合成)偶合，以形成式(Int 3)化合物。可使通式(Int 3)之化合物與可商購或合成之式(Int 4)化合物反應，得到通式(Int 5)之化合物。當Q²為硼酸或硼酸酯時，反應在諸如[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈦(III) PdCl₂(dppf)或雙(二苯基膦)二氯化鈦(III) PdCl₂(PPh₃)₂之催化劑的存在下，在諸如K₂CO₃、K₃PO₄或Na₂CO₃之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如80°C與100°C之間的適合溫度下進行。當Q¹及Q²均為鹵素(諸如Br)時，通式(Int 3)及(Int 4)之化合物中之一者首先將藉由與試劑(諸如雙(頻哪醇根基)二硼)在諸如[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈦(III) PdCl₂(dppf)之催化劑及諸如乙酸鉀之適合鹼的存在下，在諸如二噁烷之適合無水溶劑中，在諸如80°C與100°C之間的適合溫度下反應而轉化為硼酸酯或硼酸。使所得硼酸酯或硼酸(其可經分離或未經分離，且經純化或未經純化)與通式(Int 3)或(Int 4)之另一化合物

第 31 頁(發明說明書)

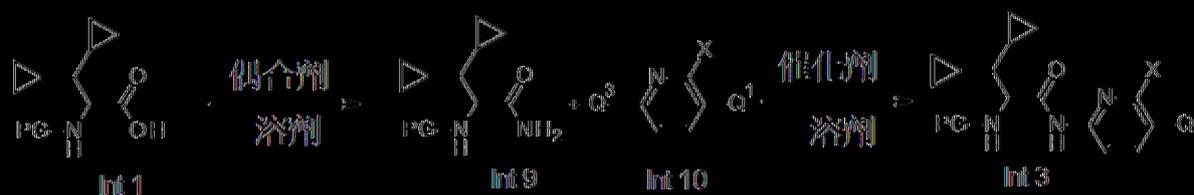
物在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 之催化劑的存在下，在諸如 K_2CO_3 、 K_3PO_4 或 Na_2CO_3 之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如 80°C 與 100°C 之間的適合溫度下反應。熟習此項技術者應瞭解其他金屬介導之偶合反應亦將產生通式(Int 5)之化合物。

[(0089)] 通式(Int 5)之化合物上之保護基團(PG) (諸如Cbz)可藉由熟習此項技術者已知之方法移除，得到通式(Int 6)之化合物。使通式(Int 6)之化合物與可商購或合成之通式(Int 7)之化合物在諸如HATU、EIBTU、CDI、T3P、PyBOP、BOP、DCC或EDC之偶合劑的存在下，且在大部分情況下在諸如DIPEA或三乙胺之鹼的存在下，在諸如DMF或乙腈之適合溶劑中偶合，形成通式(Int 8)之化合物。通式(Int 8)之化合物可在諸如DCM之適合溶劑中藉由諸如mCPBA或脛-過氧化氫複合物之適合試劑氧化，得到通式(I)之N-氧化物。

[(0090)]

流程2

替代合成式(Int 3)之化合物，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如先前所定義，PG表示適合保護基且 Q^1 及 Q^3 表示適合鹵素，諸如Cl或Br。



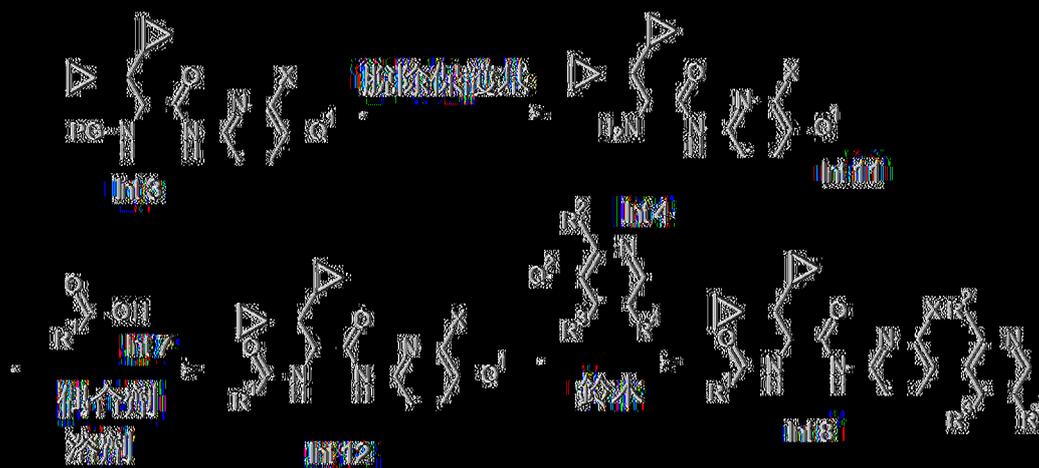
[(0091)] 可如流程2中所示製備通式(Int 3)之化合物。使通式(Int 1)之化合物與諸如氯化銨之氨等效物在諸如T3P、CDI、DCC、HATU、EIBTU及EDC之偶合劑的存在下，且在大部分情況下在諸如DIPEA或三乙胺之鹼的存在下，在諸如DMF或乙腈之適合溶劑中反應，或與碳酸銨銨

在碳酸三級丁氧基羰基三級丁酯及吡啶的存在下在諸如1,4-二噁烷之溶劑中反應，形成式(IInt 9)之化合物。可使式(IInt 9)之化合物與式(IInt 10)之化合物在肆(三苯基膦)-鈣(0)或乙酸鈣(II)及4,5-雙(三苯基膦)-9,9-二甲基-2-苯并呋喃以及諸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 之鹼的存在下，在諸如DMF或DMAP之溶劑中反應，形成式(IInt 3)之化合物。

[(0092)]

流程3

替代合成通式(IInt 8)之化合物，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如先前所定義，PG表示適合保護基， Q^1 表示適合鹵素(諸如Br)，且 Q^2 表示適合鹵素(諸如Br)或硼酸或硼酸酯。



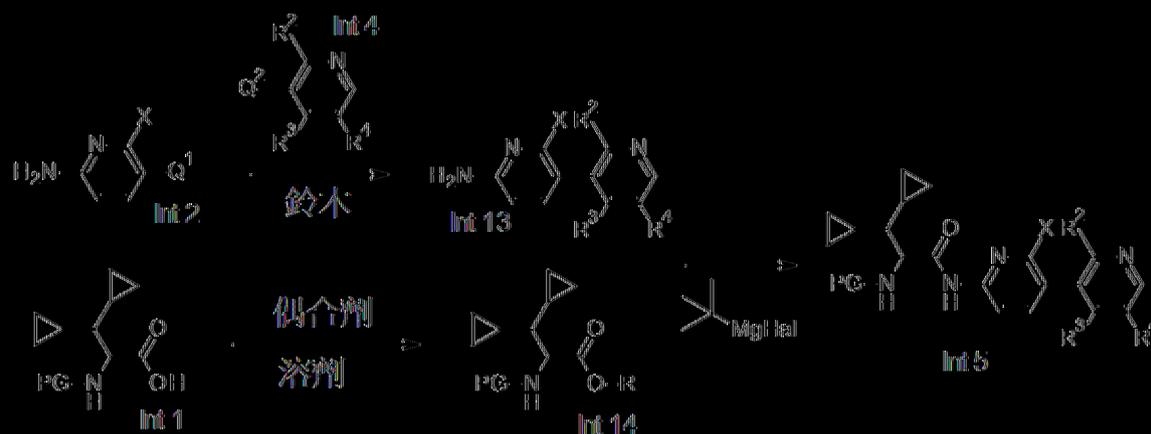
[(0093)] 可如流程3中所示製備通式(IInt 8)之化合物。通式(IInt 3)之化合物上之保護基團(PG) (諸如Boc)可藉由熟習此項技術者已知之方法移除，得到通式(IInt 11)之化合物。使通式(IInt 11)之化合物與可商購或合成之通式(IInt 7)之化合物在諸如DEA/TU、EOBTU、CDI、T3P、PyBOP、BOP、DCC或EDC之偶合劑的存在下，且在大部分情況下在諸如DIPEA或三乙胺之鹼的存在下，在諸如DMF或乙腈之適合溶劑中偶合，形成通式(IInt 12)之化合物。可使通式(IInt 12)之化合物與可商購或合成之式(IInt

4)化合物反應，得到通式(Int 8)之化合物。當 Q^2 為硼酸或硼酸酯時，反應在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) $PdCl_2(dppf)$ 或雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) $PdCl_2(PPh_3)_2$ 之催化劑的存在下，在諸如 K_2CO_3 、 K_3PO_4 或 Na_2CO_3 之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如 $80^\circ C$ 與 $100^\circ C$ 之間的適合溫度下進行。當 Q^1 及 Q^2 均為鹵素(諸如Br)時，通式(Int 12)及(Int 4)之化合物中之一者首先將藉由與試劑(諸如雙(頻哪醇根基)二硼)在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) $PdCl_2(dppf)$ 之催化劑及諸如乙酸鉀之適合鹼的存在下，在諸如二噁烷之適合無水溶劑中，在諸如 $80^\circ C$ 與 $100^\circ C$ 之間的適合溫度下反應而轉化為硼酸酯或硼酸。使所得硼酸酯或硼酸(其可經分離或未經分離，且經純化或未經純化)與通式(Int 12)或(Int 4)之另一化合物在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) $PdCl_2(dppf)$ 之催化劑的存在下，在諸如 K_2CO_3 、 K_3PO_4 或 Na_2CO_3 之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如 $80^\circ C$ 與 $100^\circ C$ 之間的適合溫度下反應。熟習此項技術者應瞭解其他金屬介導之偶合反應亦將產生通式(Int 8)之化合物。

【0094】

流程4

替代合成通式(Int 5)之化合物，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如先前所定義，OR表示活性酯(諸如五氟苯酚酯)，PG表示適合保護基， Q^1 表示適合鹵素(諸如Br)，Hal表示適合鹵素(諸如Cl或Br)，且 Q^2 表示適合鹵素(諸如Br)或硼酸或硼酸酯。



[0095] 可如流程4中所示製備通式(Int 5)之化合物。可使通式(Int 2)之化合物與可商購或合成之式(Int 4)化合物反應，得到通式(Int 13)之化合物。當Q²為硼酸或硼酸酯時，反應在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯化鈦(III) PdCl₂(dppf)或雙(二苯基膦)-二氯化鈦(III) PdCl₂(PPh₃)₂之催化劑的存在下，在諸如K₂CO₃、K₃PO₄或Na₂CO₃之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如80°C與100°C之間的適合溫度下進行。當Q¹及Q²均為鹵素(諸如Br)時，通式(Int 2)及(Int 4)之化合物中之一者首先將藉由與試劑(諸如雙(頻哪醇根基)-二硼)在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯化鈦(III) PdCl₂(dppf)之催化劑及諸如乙酸鈉之適合鹼的存在下，在諸如二噁烷之適合無水溶劑中，在諸如80°C與100°C之間的適合溫度下反應而轉化為硼酸酯或硼酸。使所得硼酸酯或硼酸(其可經分離或未經分離，且經純化或未經純化)與通式(Int 2)或(Int 4)之另一化合物在諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯化鈦(III) PdCl₂(dppf)之催化劑的存在下，在諸如K₂CO₃、K₃PO₄或Na₂CO₃之鹼水溶液的存在下，在諸如二噁烷、DMF或甲苯之適合溶劑中，在諸如80°C與100°C之間的適合溫度下反應。

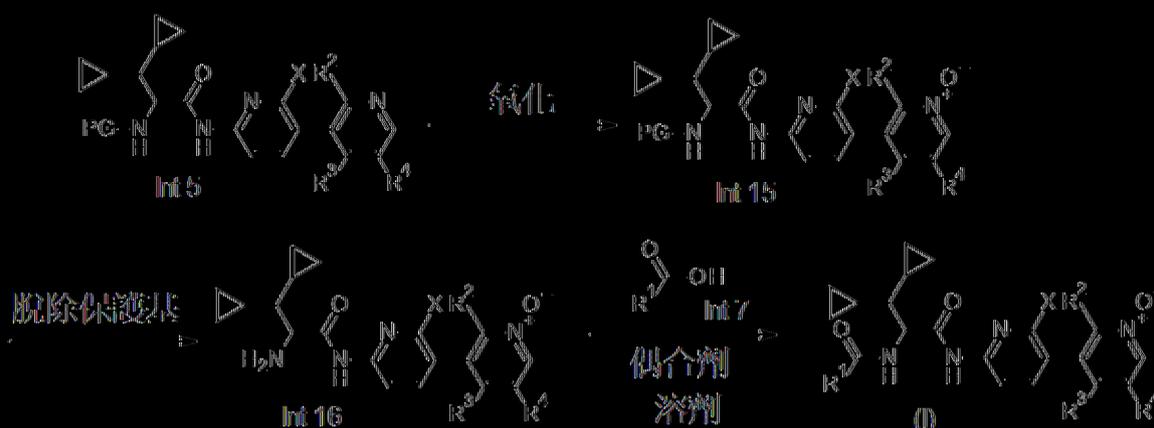
[0096] 通式(Int 1)之化合物可反應形成通式(Int 14)之活化酯。通常，此可為通式(Int 1)之化合物與2,2,2-三氟乙酸(2,3,4,5,6-五氟苯酯)在

諸如DCM之溶劑中，在諸如吡啶或三乙胺之適合鹼的存在下，在諸如MeCN或DCM之溶劑中的反應，或與1-羥基吡咯啉-2,5-二酮在諸如EDC或DCC之偶合劑的存在下，在諸如DCM或DMF之適合溶劑中的反應。可使類式(Int 14)之化合物與類式(Int 13)之化合物在諸如 t BuMgCl或 t BuMgBr之適合鹵化烷基鎂的存在下，在諸如DCM之適合溶劑中反應，得到類式(Int 5)之化合物。

[(0097)]

流程5

替代合成類式(I)之化合物，其中X、R¹、R²、R³及R⁴如先前所定義，PG表示適合保護基。



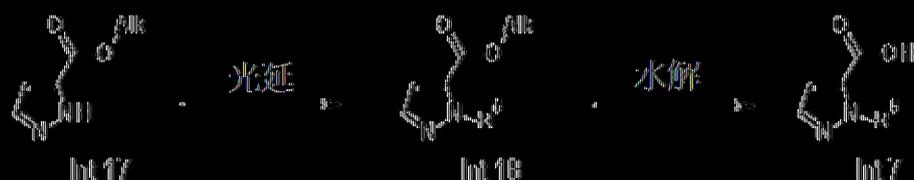
[(0098)] 可如流程5中所示製備類式(I)之化合物。類式(Int 5)之化合物可在諸如DCM之適合溶劑中藉由諸如mCPBA或脛-過氧化氫複合物之適合試劑氧化，得到類式(Int 15)之N-氧化物。類式(Int 15)之化合物上之保護基團(PG) (諸如Cbz)可藉由熟習此項技術者已知之方法移除，得到類式(Int 16)之化合物。使類式(Int 16)之化合物與可商購或合成之類式(Int 7)之化合物在諸如DEA/TU、EBTU、CDI、T3P、PyBOP、BOP、DCC或EDC之偶合劑的存在下，且在大部分情況下在諸如DIPEA或三乙胺之鹼的存在下，在諸如DMF或乙腈之適合溶劑中偶合，形成類式(I)之化合

物。

(0099)

流程6

製備式(Int 7)之化合物，其中R⁵如先前所定義且Alk為適合烷基，諸如甲基或乙基。



(0100) 可如流程6中所示製備通式(Int 7)之化合物。可使市售或合成之式(Int 17)之化合物與市售或合成之醇在光延條件下，亦即在諸如三苯膦之膦及諸如DEAD或DIAD之偶氮二甲酸酯的存在下，在諸如甲苯或THF之適合溶劑中反應，得到式(Int 18)之化合物。熟習此項技術者應瞭解，R⁵之一些實施例將在諸如MeOEt或THF之適合溶劑中用諸如LiOEt或NaOH之適當鹼水解之前經歷文獻中有先例的轉化或脫除保護基，得到通式(Int 7)之化合物。

(0101)

製劑及實例

製劑：

製劑1：(2S)-2-胺基-N-(5-溴-6-氟-2-吡啶基)-3,3'-二環丙基-丙醯胺鹽酸鹽。

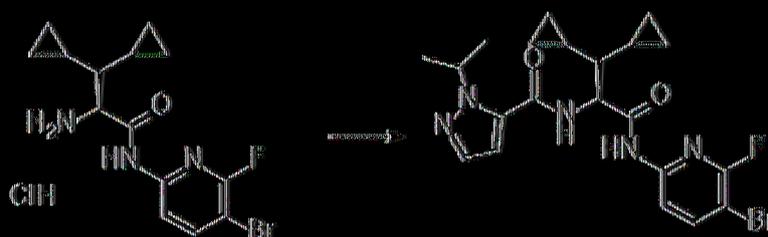


將N-[(1S)-1-[(5-溴-6-氟-2-吡啶基)胺甲醯基]-2,2'-二環丙基-乙基]胺

基甲酸三級丁酯(來自WO2021250194之製劑90) (5.07 g, 11.5 mmol)懸浮於MeOH (34.4 mL)中，添加含4 M HCl之二噁烷(34.4 mL, 138 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加30 mL之MeOH，將混合物在真空中濃縮且在減壓下乾燥，得到呈黃色發泡體狀之標題化合物(4.36 g, 100%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 342.4, 344.4 [M+H]⁺, RT: 0.56 min。

(0102)

製劑2: *N*-[(1*S*)-1-[(5-溴-6-氟-2-吡啶基)胺甲酰基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



向2-異丙基吡嗪-3-羧酸(1.94 g, 12.6 mmol)、製劑1之胺(4.36 g, 11.5 mmol)及DIPEA (4.44 g, 5.99 mL, 34.4 mmol)於MeCN (57.3 mL)中之混合物中添加HATU (4.79 g, 12.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，接著在真空中濃縮。添加50 mL水且用EtOAc (3×100 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到淡黃色固體。將固體懸浮於MeCN (50 mL)中且在室溫下靜置過夜。固體藉由過濾收集，用MeCN (2×5 mL)洗滌且在減壓下乾燥，得到呈無色固體之標題化合物(4.99 g, 89%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 476.5, 478.5 [M+H]⁺, RT: 0.90 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.46 (d, J: 8.4 Hz, 1H), 8.24 (t, J: 8.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J: 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J: 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J: 2.0 Hz, 1H), 5.37 (hept, J: 6.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J: 8.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J: 6.6 Hz, 3H), 1.34

(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 – 0.90 (m, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 1H), 0.78 – 0.68 (m, 1H), 0.52 – 0.42 (m, 1H), 0.42 – 0.05 (m, 7H)。

[(0103)]

製劑3：N-[1(S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



在2頸燒瓶中將Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.045 mmol)添加至製劑2之化合物(432 mg, 0.903 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(275 mg, 1.08 mmol)及KOAc (266 mg, 2.71 mmol)於無水二噁烷(15 mL)中之脫氣混合物中。將混合物在100°C下在N₂下攪拌1小時，接著冷卻至室溫且蒸發。將EtOAc (30 mL)添加至殘餘物中，用水(15 mL)洗滌混合物，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發，得到不經進一步純化即使用的硼酸及硼酸酯之粗混合物(340 mg)。

[(0104)] 將裝配有冷凝器之2頸燒瓶中的硼酸及硼酸酯(340 mg)、3-溴-5-甲氧基-2-甲基-吡啶(233 mg, 1.15 mmol)、K₂CO₃ (265 mg, 1.92 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.038 mmol)於脫氣DCE及水(15 mL:3 mL)中之混合物在80°C下在N₂下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc (20 mL)稀釋，用鹽水(15 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發。藉由管柱層析(EtOAc:庚烷)純化得到呈無色糖漿狀之標題化合物(310 mg, 66%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 521.7 [M+H]⁺, RT = 0.95 min。

(0105)

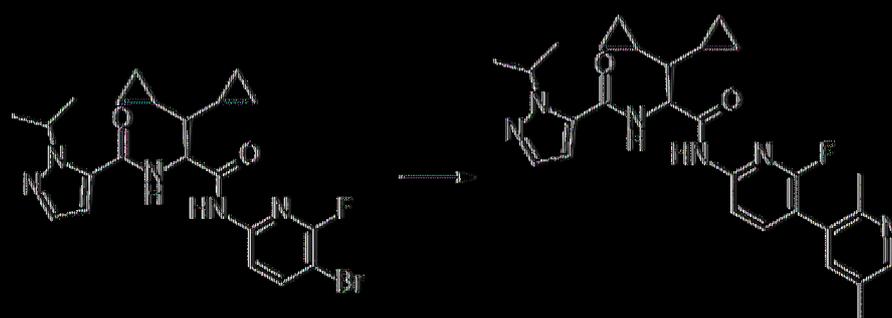
製劑4：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(457 mg, 0.96 mmol)與雙(頻哪醇根基)二硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。接著根據製劑3之方法使此混合物與3-溴-5-氟-2-甲基-吡啶(180 mg, 0.94 mmol)反應，得到呈無色固體之標題化合物(412 mg, 86%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 509.1 [M+H]⁺, RT = 0.87 min; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 10.1, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 - 0.71 (m, 1H), 0.68 - 0.60 (m, 1H), 0.54 (td, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 0.30 - 0.22 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.12 - 0.10 (m, 6H)。

(0106)

製劑5：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。

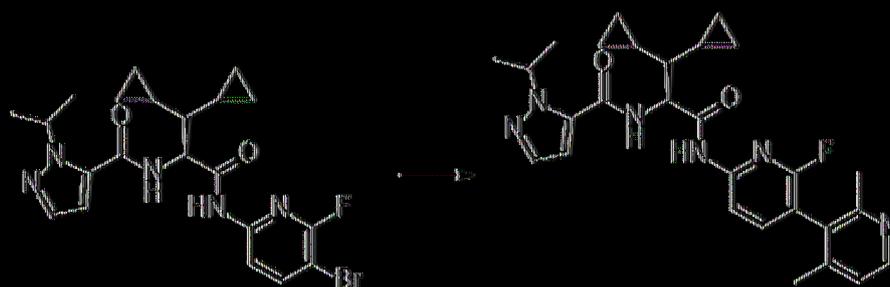


根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(598 mg, 1.25 mmol)與雙(頻哪醇根基)硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。將此粗混合物及3-溴-2,5-二甲基吡啶(326 mg, 1.75 mmol)於TEOH (15 mL)中之溶液置放於20 mL微波小瓶中且添加溶解於水(3 mL)中之 K_2CO_3 (432 mg, 3.13 mmol)。用 N_2 使混合物脫氣10 min，添加Pd(dppf)Cl₂ (46 mg, 0.063 mmol)，將小瓶加蓋，且將混合物在80°C下攪拌30分鐘。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc (50 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM (4 mL)中且藉由管柱層析(庚烷/EtOAc)純化，得到呈無色固體之標題化合物(398 mg, 58%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 503.5 [M-H]⁻, RT: 0.77 min; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.5, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 - 0.76 (m, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 4H), 0.44 - 0.34 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 2H)。

[(0107)]

製劑6: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,4-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-

吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(957 mg, 2.00 mmol)與雙(頻哪醇根基)-二硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及3-溴-2,4-二甲基-吡啶(231 mg, 1.24 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈淡黃色油狀的呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(237 mg, 36%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 503.5 [M+H]⁺, RT: 0.75及0.76 min。

(0108)

製劑7: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2-乙基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。

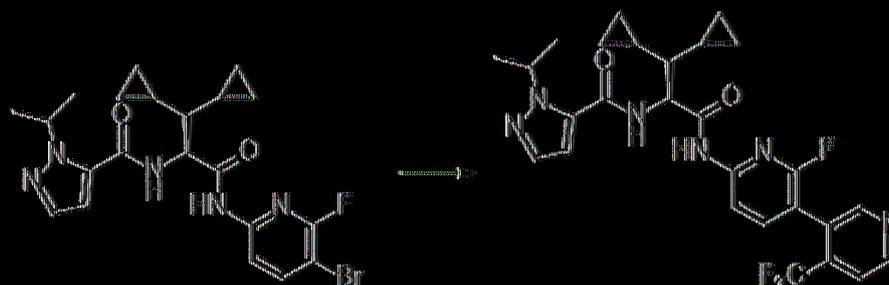


根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(95 mg, 0.198 mmol)與雙(頻哪醇根基)-二硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及3-溴-2-乙基-吡啶(41.5 mg, 0.223 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈米色固體之標題化合物(40 mg, 40%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 505.7 [M+H]⁺, RT: 0.86 min。

(0109)

製劑8: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[4-(3-氟甲基)-3-吡啶基]

2-吡啶基[胺基]-2-環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲酰胺。



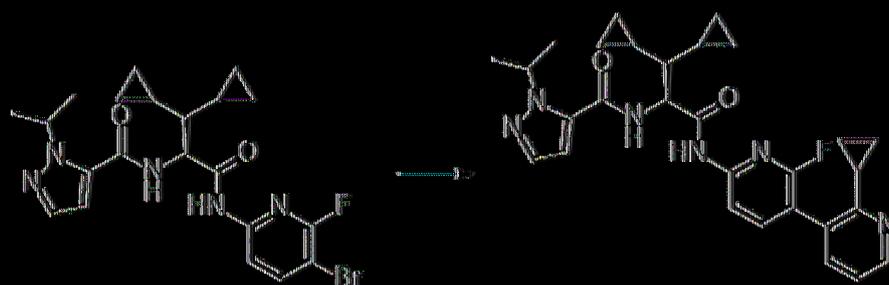
將製劑2之化合物(339 mg, 0.709 mmol)、雙(環哪醇根基)二硼(450 mg, 1.77 mmol)及KOAc (452 mg, 4.61 mmol)於無水1,2-二噁烷(50 mL)中之混合物用 N_2 脫氣20 min。添加Pd(dppf)Cl₂ (104 mg, 0.142 mmol)且將混合物再脫氣20 min。將混合物在100°C下攪拌4小時，接著添加K₂CO₃ (245 mg, 1.77 mmol)於水(1 mL)中之脫氣溶液及3-溴-4-(三氟甲基)吡啶(320 mg, 1.42 mmol)且將反應混合物在100°C下攪拌20小時。混合物經由PTFE過濾器過濾，添加水(10 mL)且用EtOAc (3×100 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DMF中且藉由製備型鹼性EOPLC純化，得到呈棕色固體之標題化合物(140 mg, 36%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 545.6 [M+H]⁺, RT: 0.80 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 - 0.72 (m, 1H), 0.71 - 0.60 (m, 1H), 0.55 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 0.33 - 0.23 (m, 1H), 0.21 - 0.11 (m, 7H)。

[(0110)]

製劑9: N-[(1S)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]]

第43頁(發明說明書)

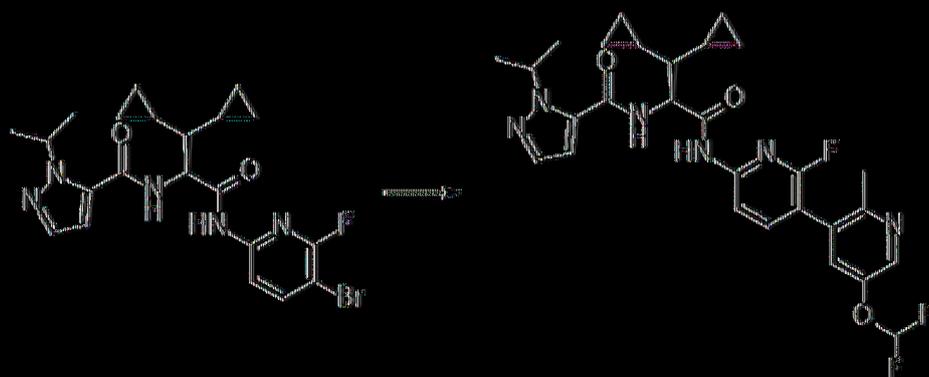
胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡唑-3-甲酰胺。



根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(65 mg, 0.136 mmol)與雙(頻哪醇根基)-二硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及3-溴-2-環丙基-吡啶(40 mg, 0.20 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈米色固體之標題化合物(26 mg, 31%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 517.3 $[M+H]^+$, RT: 0.87 min。

[(0111)]

製劑10: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基-3-吡啶基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡唑-3-甲酰胺。



根據製劑3之方法，使製劑2之化合物(63 mg, 0.131 mmol)與雙(頻哪醇根基)-二硼反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及3-溴-5-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶(36 mg, 0.151 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈灰白色固體之標題化合物(43 mg, 59%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 557.6 $[M+H]^+$, RT: 0.79 min。

[(0112)]

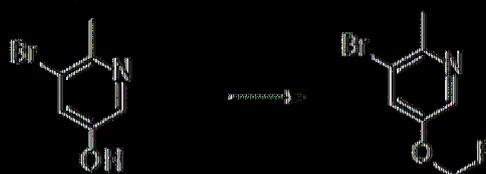
製劑11：N-[(1S)-1-[(5-溴-6-氟-2-吡啶基)胺甲酰基]-2,2-二環丙基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



在5°C至10°C在N₂下在機械攪拌下在3頸1L燒瓶中，經15 min將POCl₃ (11.1 g, 67.6 mL, 12.5 mmol)逐滴添加至(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3-二環丙基-丙酸(來自WO2021250194之製劑349) (20.0 g, 65.9 mmol)及5-溴-6-氟-吡啶-2-胺(12.6 g, 65.9 mmol)於吡啶(18.2 g, 80.0 mL, 989 mmol)中之溶液中。將所得橙色混合物在5°C至10°C下攪拌30 min，接著用冰水(400 mL)稀釋(極緩慢)且攪拌1小時。將黃色/橙色沉澱物濾出且乾燥。將粗物質溶解於沸騰EtOAc中且藉由緩慢添加庚烷沉澱，得到呈無色固體之標題化合物(24.7 g, 19%)。LCMS (方法3) (ES): *m/z* 476.5, 478.5 [M+H]⁺, RT = 0.94 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.14 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.46 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.06 – 0.88 (m, 1H), 0.88 – 0.73 (m, 1H), 0.64 – 0.50 (m, 1H), 0.51 – 0.40 (m, 1H), 0.40 – 0.29 (m, 1H), 0.28 – 0.10 (m, 5H), 0.08 – 0.01 (m, 1H)。

(0113)

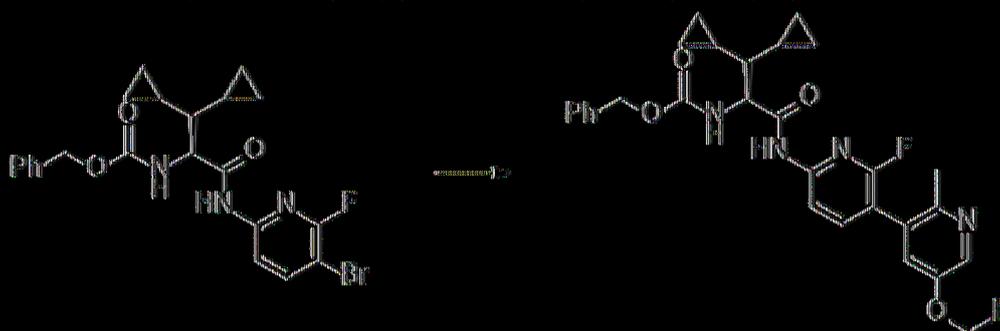
製劑12：3-溴-5-(氟甲氧基)-2-甲基吡啶。



在室溫下，在20 mL微波小瓶中，使溴(氫)甲烷(900 mg, 8.0 mmol)鼓泡通過5-溴-6-甲基-吡啶-3-醇(500 mg, 2.7 mmol)及Cs₂CO₃ (1700 mg, 5.3 mmol)於無水DMF(4 mL)中之混合物，直至吸收大約1公克為止。接著將小瓶加蓋且在60°C下攪拌18小時。所得黃色懸浮液用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×25 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發，得到含有DMF之呈黃色油狀物之標題化合物(250 mg, 43%)。GCMS (ES): *m/z* 218.97, 220.97 [M]⁺, RT: 8.27 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 – 8.24 (m, 1H), 7.78 – 7.49 (m, 1H), 5.71 (d, J: 53.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)。

(0114)

製劑13: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-(氫甲氧基)-2-甲基-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。

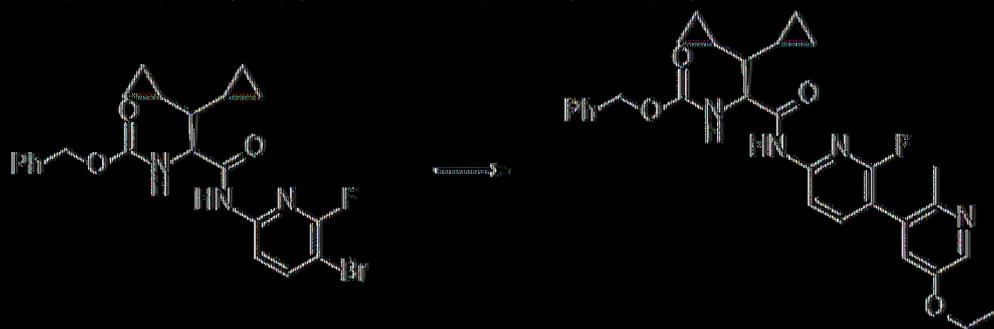


根據製劑3之方法，使製劑11之溴化合物(475 mg, 1.00 mmol)反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及來自製劑12之3-溴-5-(氫甲氧基)-2-甲基-吡啶(250 mg, 1.1 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈棕色固體之標題化合物(170 mg, 35%)。LCMS (方法4) (ES): *m/z* 537.5 [M+H]⁺, RT: 0.80 min。

(0115)

製劑14: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(5-乙氧基-2-甲基-3-吡啶基)-6-

氮-[2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑3之方法，使製劑11之溴化合物(378 mg, 0.79 mmol)反應，得到硼酸及硼酸酯之粗混合物。此粗混合物及3-溴-5-乙氧基-2-甲基-吡啶(180 mg, 0.83 mmol)之溶液根據製劑5之方法反應，得到呈透明油狀之標題化合物(400 mg, 95%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 533.6 [$M+H$]⁺, RT: 0.84 min。

(0116)

製劑15: *N*-[(1*S*)-1-(2-環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-(氟甲氧基)-2-甲基-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

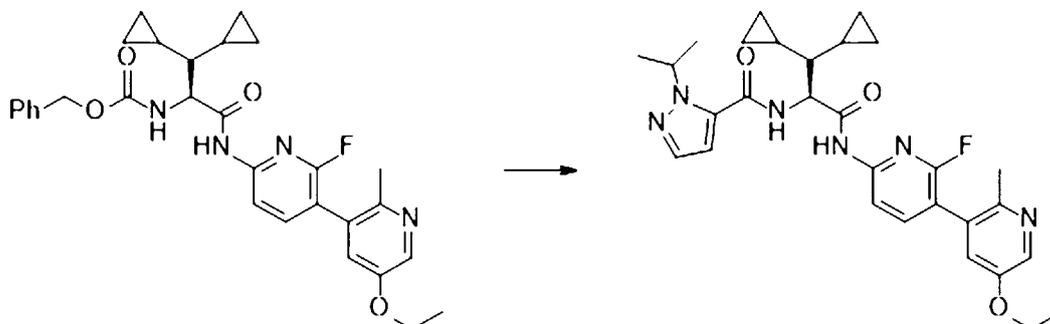


在加蓋之微波小瓶中，將三乙基矽烷(74 mg, 0.100 mL, 0.634 mmol)添加至製劑13之化合物(170 mg, 0.317 mmol)及10% Pd/C (2.0 mg)於MeOH (12 mL)中之脫氣混合物中。將混合物攪拌1小時，接著過濾且蒸發，得到呈透明油狀之粗(2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[6-氟-5-[5-(氟甲氧基)-2-甲基-3-吡啶基]-2-吡啶基]丙醯胺。LCMS (方法4) (ES): m/z 403.5 [$M+H$]⁺, RT: 0.69 min。將此物質溶解於無水MeCN (2 mL)中且添加

DIPEA (0.11 mL, 82 mg, 0.63 mmol)及2-異丙基吡啶-3-羧酸(63 mg, 0.41 mmol), 隨後添加HATU (156 mg, 0.410 mmol)。將混合物在室溫攪拌1小時, 蒸發溶劑, 將殘餘物再溶解於EtOAc (20 mL)中, 用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)洗, 乾燥(Na₂SO₄)且蒸發。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:庚烷)純化, 得到呈無色固體之標題化合物(84 mg, 49%)。LCMS (方法4) (ES): *m/z* 539.5 [M+H]⁺, RT = 0.76 min; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 10.1, 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 53.8 Hz, 2H), 5.38 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.76 (td, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 0.54 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.36 - 0.19 (m, 5H), 0.19 - 0.12 (m, 1H)。

【0117】

製劑16: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(5-乙氧基-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

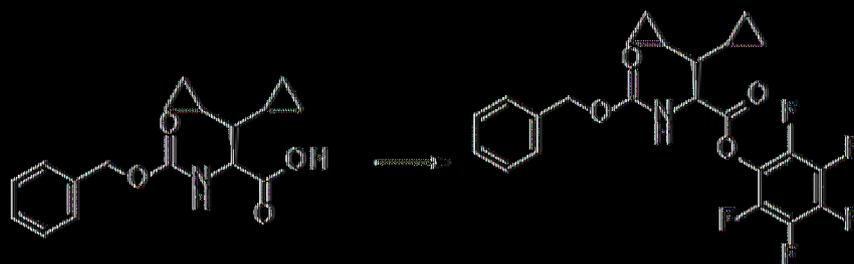


根據製劑15之方法, 使製劑14之化合物(400 mg, 0.751 mmol)反應, 得到呈無色固體之標題化合物(228 mg, 57%)。LCMS (方法4) (ES):

m/z 535.6 $[M+H]^+$, RT : 0.79 min; 1H NMR (600 MHz, $DMISO-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.24 (d, J : 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J : 2.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J : 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J : 10.1, 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J : 2.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.16 (hept, J : 6.7 Hz, 1H), 4.67 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 3.87 (q, J : 7.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.15 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 6H), 0.80 - 0.71 (m, 1H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.53 (td, J : 9.5, 7.6 Hz, 1H), 0.31 - 0.22 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.12 - 0.04 (m, 5H), -0.04 - 0.11 (m, 1H)。

(0118)

製劑17 : (2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3-二環丙基-丙酸(2,3,4,5,6-五氟苯酯)。



在室溫下將2,2,2-三氟乙酸(2,3,4,5,6-五氟苯酯) (4.15 g, 14.8 mmol) 添加至(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3-二環丙基-丙酸(來自WO2021250194之製劑349) (3.0 g, 9.89 mmol)及吡啶(2.4 mL, 29.7 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中，且將反應混合物攪拌16小時。反應混合物用 H_2O (50 mL)稀釋且用DCM (3×30 mL)萃取。合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化，得到標題化合物(3.50 g, 57%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 470.3 $[M+H]^+$, RT : 2.30 min。(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0119)

製劑18：5-溴-6-氟-吡啶-2-胺。



在10°C下，將NBS (30.5 g, 171 mmol)逐份添加至6-氟吡啶-2-胺 (19.2 g, 171 mmol)於MeCN (130 mL)中之溶液中。完成添加後，將反應混合物在室溫下再攪拌15分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，用Et₂O (200 mL)稀釋且用Et₂O (2×250 mL)萃取。合併之有機層經由小砂膠塞過濾，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於熱EtOAc (50 mL)中，且用活性炭處理。濾出活性炭且加熱溶液且用庚烷(180 mL)稀釋。冷卻時，標題化合物結晶且分離(29.1 g, 89%產率)為無色固體。LCMS (方法3) (ES): *m/z* 191.0 [M+H]⁺, RT = 0.56 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H)。

(0120)

製劑19：6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-胺。

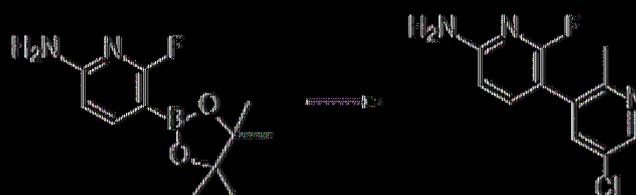


將KOAc (3.78 g, 38.5 mmol)添加至來自製劑18之產物(3.68 g, 19.3 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-氧雜硼雜環戊烷(1.34 g, 28.9 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中。將反應混合物脫氣且用氮氣吹掃10分鐘。添加Pd(dppf)Cl₂ (0.7 g, 0.96 mmol)且將反應混合物在氮氣下在100°C下攪拌18小時。經冷

卻之反應混合物在真空中濃縮至較小體積且用EtOAc (150 mL)稀釋。有機相用Et₂O (2×40 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。所獲得粗化合物在庚烷(50 mL)中漿化30分鐘，過濾且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體之標題化合物(3.70 g, 81%產率)。LCMS (方法4) (ESI): *m/z* 239.3 [M+H]⁺, RT = 0.58 min。

[(0121)]

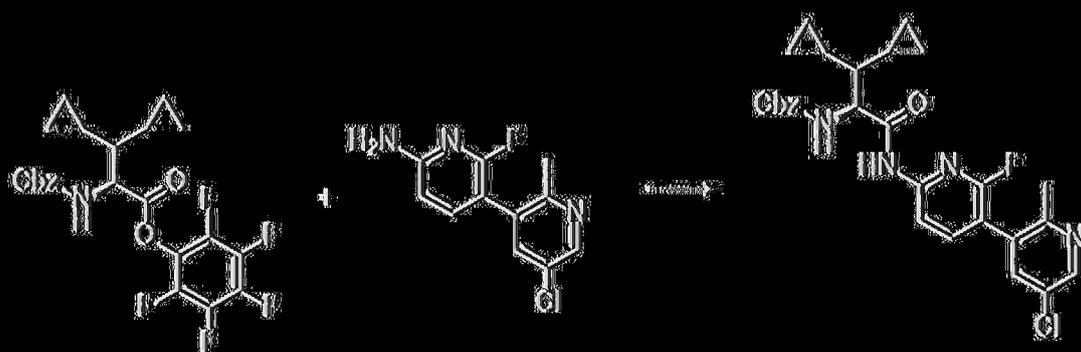
製劑20：5-(5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-吡啶-2-胺。



將K₃PO₄ (1.75 g, 8.23 mmol)添加至製劑19之化合物(1.0 g, 4.12 mmol)及3-溴-5-氯-2-甲基吡啶(0.85 g, 4.12 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及Et₂O (3 mL)中之溶液中。將反應混合物充分脫氣且用氮氣吹掃15分鐘。添加Pd(dppf)Cl₂·DCM (336 mg, 0.41 mmol)且將密封之反應混合物在微波條件下在120°C下攪拌1.5小時。經冷卻之反應混合物經由Celite™過濾且用EtOAc (40 mL)洗滌。反應混合物用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化，得到標題化合物(700 mg, 52%產率)。LCMS (方法2) (ESI): *m/z* 238.4 [M+H]⁺, RT = 1.46 min。(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於Et₂O中)。

[(0122)]

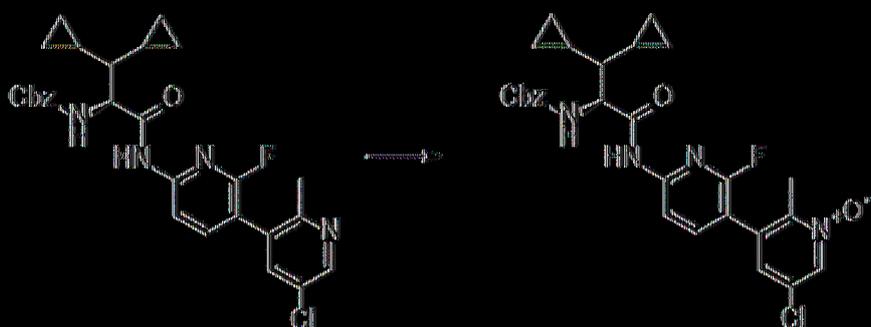
製劑21：N-[(1S)-1-[[5-(5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]-2,2-二環丙基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



在 0°C 下將氯化三級丁基鎂(1.0 M於THF中, 2.16 mL)添加至製劑20之化合物(600 mg, 1.84 mmol)於THF (7 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌10分鐘。添加製劑17之化合物(865 mg, 1.84 mmol), 且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬滅且用 EtOAc (2 \times 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水溶液(10 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用 EtOAc /己烷溶離)純化, 得到標題化合物(700 mg, 68%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 523.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT : 2.49 min. (Acquity BEH C18 (50mm \times 2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於 H_2O 中)。

[0123]

製劑22: *N*-[(1*S*)-1-[[5-(5-氯-2-甲基-1-氧雜子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]-2,2,2-環丙基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



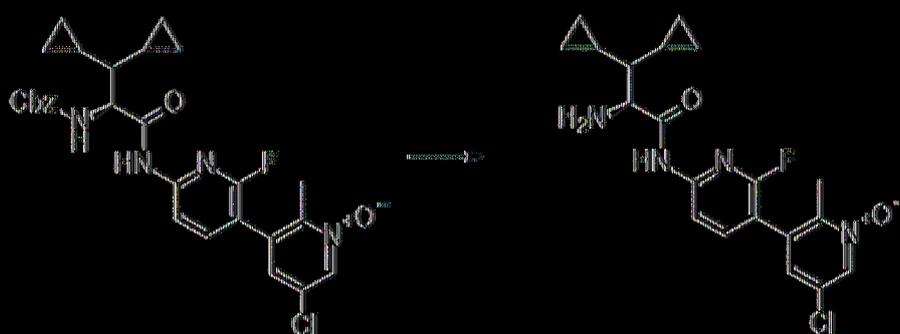
在 0°C 下將mCPBA (278 mg, 1.62 mmol)添加至製劑21之化合物(600 mg, 1.08 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中。在完全添加後, 將反應物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用 NaHCO_3 水溶液(10 mL)淬滅且用DCM

第 52 頁(發明說明書)

(2×50 mL)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到不經進一步純化即使用之粗標題化合物(490 mg, 76%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 539.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT: 1.94 min。(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0124)

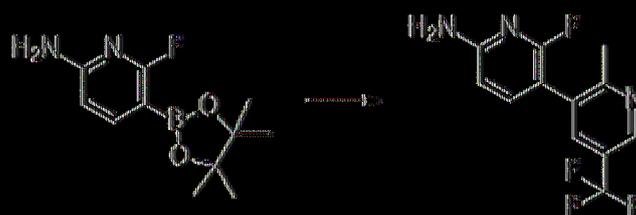
製劑23: (2S)-2-胺基-N-[5-(5-氯-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]-3,3-二環丙基-丙酰胺。



在 0°C 下將溴化氫(41%水溶液, 0.4 mL)添加至製劑22之化合物(500 mg, 9.27 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。使反應物緩慢升溫至室溫，接著在 50°C 下攪拌2小時。經冷卻之反應混合物在真空中濃縮，接著使其與甲苯共沸且在真空中乾燥，留下不經進一步純化即使用之粗標題化合物(300 mg, 雜質可見, 未計算產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 405.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT: 1.69 min。(YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05% TFA於MeCN中, 0.05% TFA於 H_2O 中)。

(0125)

製劑24: 6-氟-5-[2-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶-2-胺。



根據製劑20之方法，使製劑19之化合物(397 mg, 1.67 mmol)與3-溴-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(400 mg, 1.67 mmol)反應，在藉由管柱層析(用EtOAc/石油醚溶離)純化之後得到標題化合物(250 mg, 55%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 272.4 $[M+H]^+$, RT: 1.69 min. (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0126)

製劑25: *N*-[(1*S*)-1-(3,3-二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑21之方法，使製劑24之化合物(250 mg, 0.92 mmol)與製劑17之化合物(432 mg, 0.92 mmol)反應，在藉由管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(310 mg, 60%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 557.6 $[M+H]^+$, RT: 2.16 min. (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0127)

製劑26: (2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[[6-氟-5-[2-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]丙烯醯胺。

(2×100 mL)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用 EtOAc / n -己烷溶離)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(149 mg，假定100%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 559.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT: 2.41 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於 MeCN 中，0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0129)

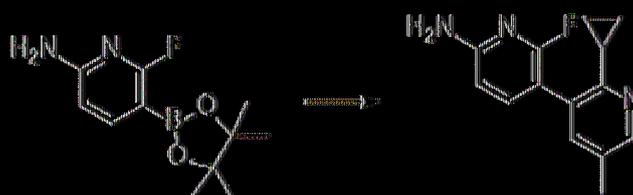
製劑28：3-溴-2-環丙基-5-甲基-吡啶。



將 K_3PO_4 (6.30 g, 30.0 mmol)添加至2,3-二溴-5-甲基吡啶(2.50 g, 10.0 mmol)、環丙基硼酸(0.86 g, 10.0 mmol)、三苯基膦(0.52 g, 2.0 mmol)於 MeCN (5 mL)及 MeOH (2.5 mL)中之溶液中。將反應混合物充分脫氣且用氮氣吹掃15分鐘。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (224 mg, 1.0 mmol)且將反應混合物在 100°C 下攪拌16小時。反應混合物用 H_2O (50 mL)淬滅且用 EtOAc (3×100 mL)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用 EtOAc / n -己烷溶離)純化，得到標題化合物(1.3 g, 62%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 214.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT: 2.06 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於 MeCN 中，0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0130)

製劑29：5-(2-環丙基-5-甲基-3-吡啶基)-6-氟-吡啶-2-胺。

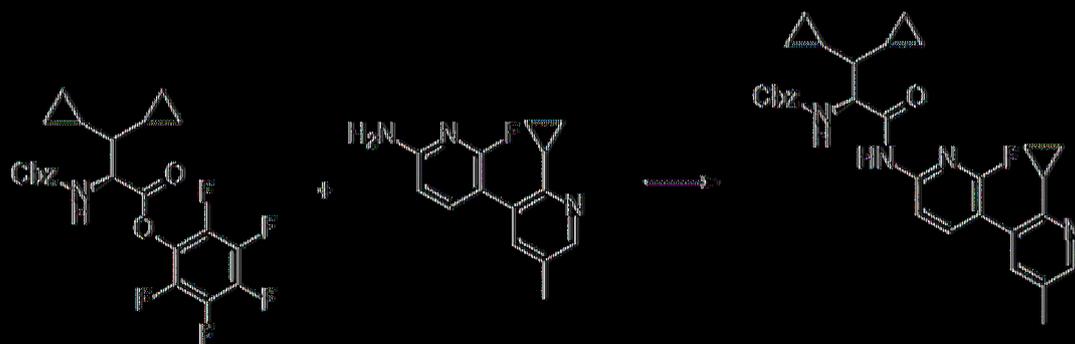


第 56 頁(發明說明書)

根據製劑20之方法，使製劑19之化合物(1.00 g, 4.20 mmol)與製劑28之化合物(0.89 g, 4.20 mmol)反應，在藉由管柱析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(600 mg, 59%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 244.2 $[M+H]^+$, RT: 1.23 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0131)

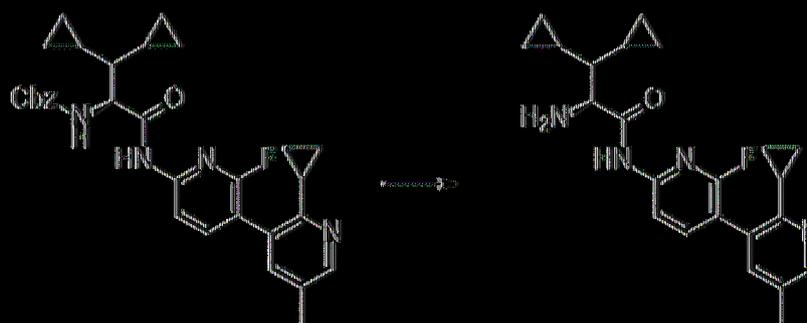
製劑30: *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-5-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑21之方法，使製劑29之化合物(600 mg, 2.47 mmol)與製劑17之化合物(1.16 g, 2.47 mmol)反應，在藉由管柱析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(800 mg, 61%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 529.5 $[M+H]^+$, RT: 2.06 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0132)

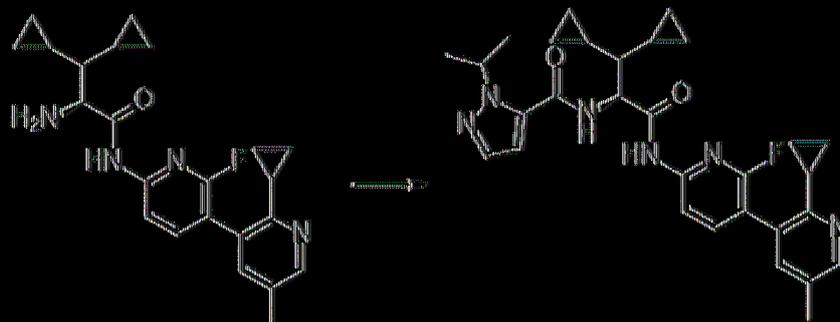
製劑31: (2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[[5-(2-環丙基-5-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]丙炔酰]胺。



根據製劑26之方法，使製劑30之化合物(100 mg, 0.19 mmol)在THF/EtOAc中反應，得到標題化合物(80 mg, 62%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 395.4 [M+H]⁺, RT : 1.71 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於H₂O中)。

(0133)

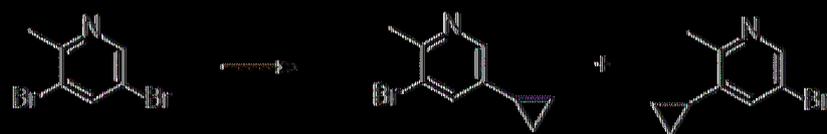
製劑32：N-[(1S)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-5-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



根據製劑27之方法，使製劑31之化合物(70.0 mg, 0.18 mmol)與2-異丙基吡嗪-3-羧酸(27.4 mg, 0.18 mmol)反應，在藉由管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(90 mg, 82%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 531.5 [M+H]⁺, RT : 1.97 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於H₂O中)。

(0134)

製劑33：3-溴-5-環丙基-2-甲基-吡啶及5-溴-3-環丙基-2-甲基-吡啶。



將 K_3PO_4 (6.30 g, 30.0 mmol)添加至3,5-二溴-2-甲基吡啶(2.50 g, 10.0 mmol)及環丙基硼酸(0.86 g, 10.0 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中。將反應混合物充分脫氣且用氮氣吹掃15分鐘。添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.73 g, 1.0 mmol)且將反應混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌1小時。反應混合物用 H_2O (50 mL)淬滅且用 $EtOAc$ (3×100 mL)萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用 $EtOAc$ /己烷溶離)純化，得到呈區位異構物之混合物形式之標題化合物(900 mg, 43%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 214.1 $[M+H]^+$, RT : 1.76及2.02 min。(YMC TRIART C18 (50mm \times 2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0135)

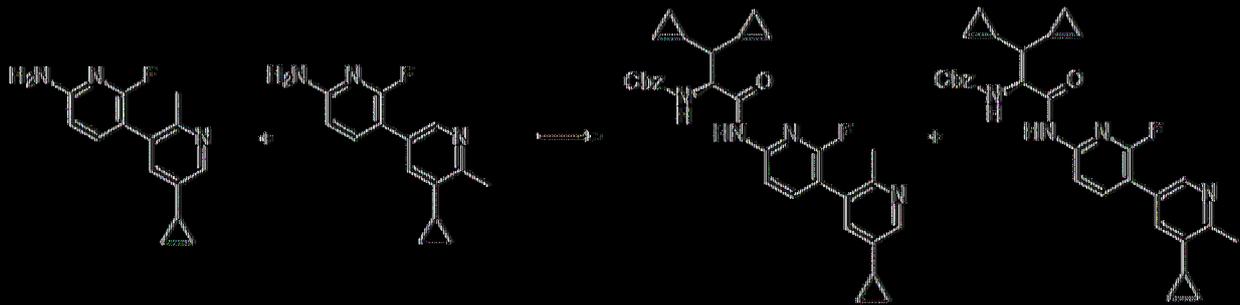
製劑34: 5-(5-環丙基-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-吡啶-2-胺及5-(5-環丙基-6-甲基-3-吡啶基)-6-氟-吡啶-2-胺。



根據製劑20之方法，使製劑19之化合物(500 mg, 2.10 mmol)與製劑33之化合物(445 mg, 2.10 mmol)反應，在藉由管柱層析(用 $EtOAc$ /己烷溶離)純化之後得到標題化合物(350 mg, 68%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 244.5 $[M+H]^+$, RT : 3.86及4.13 min。(Acquity BEH C18 (50mm \times 2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於 H_2O 中)。

(0136)

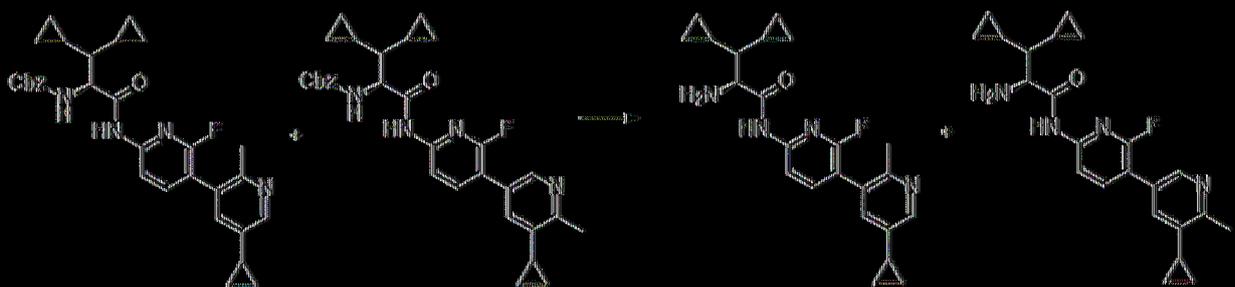
製劑35：*N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]胺基甲酸苯甲酯及*N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-6-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑21之方法，使製劑34之化合物(340 mg, 1.40 mmol)與製劑17之化合物(655 mg, 1.40 mmol)反應，在藉由管柱析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(450 mg, 60%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 529.5 $[M+H]^+$, RT = 2.16 min. (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中)。

(0137)

製劑36：*(2S)*-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[[5-(5-環丙基-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]丙烯醯胺及*(2S)*-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[[5-(5-環丙基-6-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]丙烯醯胺。

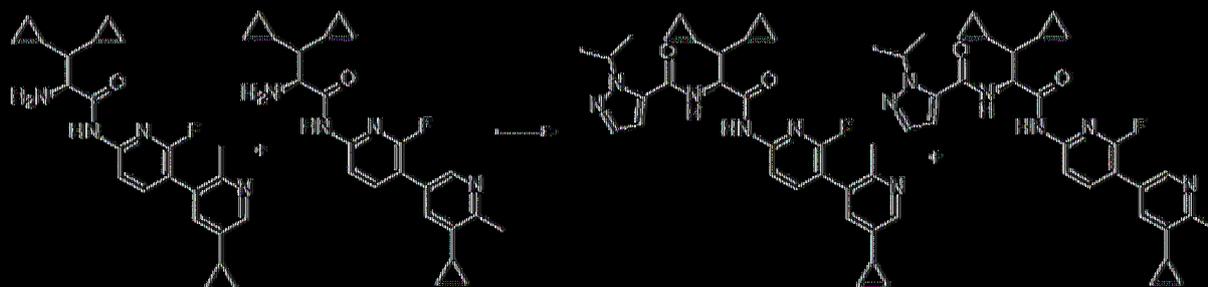


根據製劑26之方法，使製劑35之化合物(440 mg, 0.83 mmol)在
第 60 頁(發明說明書)

TEB/EtOAc中反應，得到標題化合物(320 mg, 91%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 395.5 [M+H]⁺, RT: 1.26及1.30 min。(YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0138)

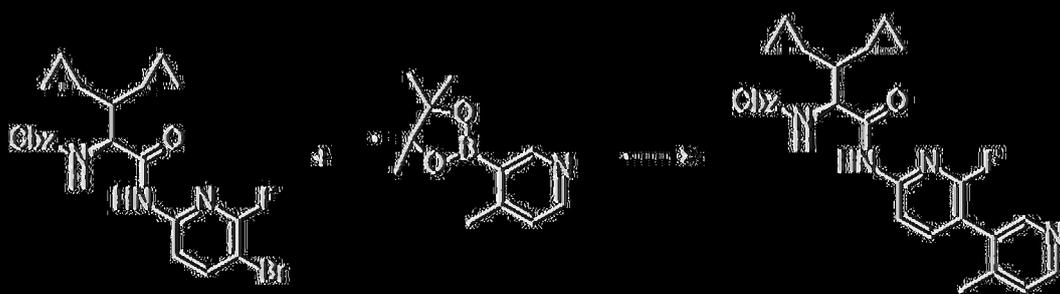
製劑37: *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺
及*N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-6-甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



根據製劑27之方法，使製劑36之化合物(310 mg, 0.79 mmol)與2-異丙基吡嗪-3-羧酸(121 mg, 0.79 mmol)反應，在藉由管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化之後得到標題化合物(292 mg, 70%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 531.7 [M+H]⁺, RT: 1.75及1.78 min。(YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

(0139)

製劑38: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺基甲酸苯甲酯



在微波小瓶中將 K_3PO_4 (804 mg, 3.78 mmol)添加至製劑11之化合物 (600 mg, 1.26 mmol)及4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(414 mg, 1.89 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及 Cl_2O (1 mL)中之溶液中。將反應混合物充分脫氣且用氮氣吹掃15分鐘。添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (103 mg, 0.13 mmol)且將密封之反應混合物在 $120^\circ C$ 下攪拌2小時。經冷卻之反應混合物經由Celite™過濾且用DCM (40 mL)洗滌且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用EtOAc/石油醚溶離)純化,得到呈灰白色固體之標題化合物(400 mg, 65%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 489.4 $[M+H]^+$, RT : : 1.93 min。 (Acquity BEH C18 (50 mm \times 2.1 mm), MeCN, H_2O)。

(0140)

製劑39: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。

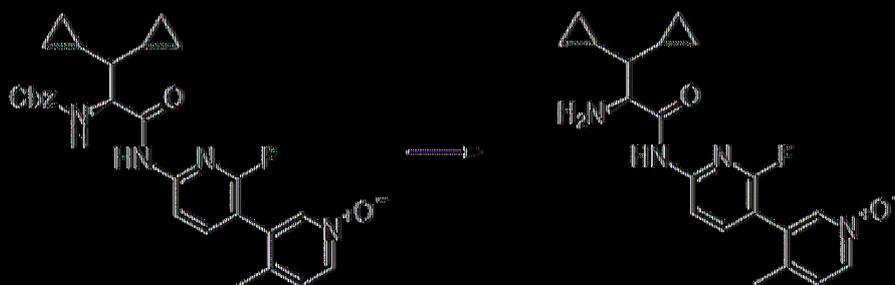


根據製劑22之方法,使製劑38之化合物(450 mg, 0.92 mmol)反應,得到呈灰白色固體之標題化合物(170 mg, 36%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 505.4 $[M+H]^+$, RT : : 1.92 min。 (Acquity BEH C18 第62頁(發明說明書))

(50 mm × 2.1 mm), 0.05% 甲酸於 MeCN 中, 0.05% 甲酸於 H₂O 中)。

(0141)

製劑 40: (2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[6-氟-5-(4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]丙烯醯胺。



根據製劑 23 之方法, 使製劑 39 之化合物 (170 mg, 0.34 mmol) 反應, 得到呈黏性固體之標題化合物 (98 mg, 79% 產率)。LCMS (方法 2) (ESI): m/z 371.5 [M+H]⁺, RT: 1.23 min。 (Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm), 0.05% 甲酸於 MeCN 中, 0.05% 甲酸於 H₂O 中)。

(0142)

製劑 41: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑 38 之方法, 使製劑 11 之化合物 (250 mg, 0.52 mmol) 與 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶 (230 mg, 1.05 mmol) 反應, 得到呈灰白色固體之標題化合物 (150 mg, 58% 產率)。LCMS (方法 2) (ESI): m/z 489.4 [M+H]⁺, RT: 1.89 min。 (Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm), MeCN, H₂O)。

(0143)

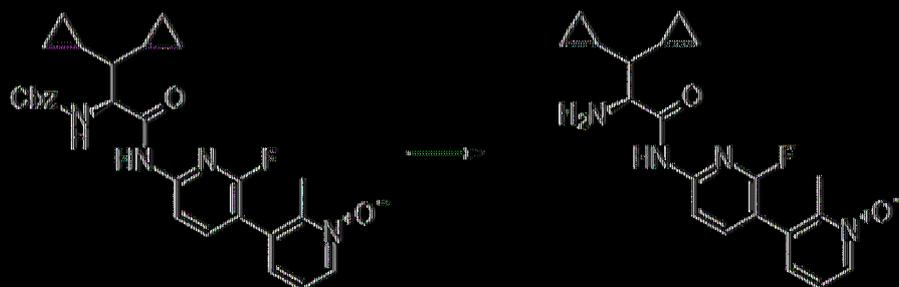
製劑42：N-[(1S)-1-(3,3-二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑22之方法，使製劑41之化合物(400 mg, 0.82 mmol)反應，得到呈灰白色固體之標題化合物(180 mg, 43%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 505.3 $[M+H]^+$, RT: 1.93 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於H₂O中)。

(0144)

製劑43：(2S)-2-胺基-3,3-二環丙基-N-[[6-氟-5-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]丙醯胺。

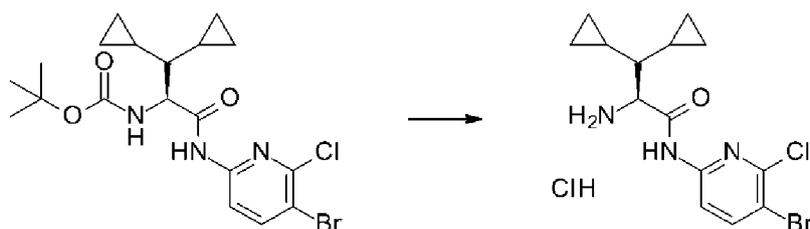


根據製劑23之方法，使製劑42之化合物(160 mg, 0.32 mmol)反應，得到呈黏性固體之標題化合物(107 mg, 91%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 371.4 $[M+H]^+$, RT: 1.53 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於H₂O中)。

(0145)

製劑44：(2S)-2-胺基-N-(5-溴-6-氟-2-吡啶基)-3,3-二環丙基-丙醯胺鹽酸

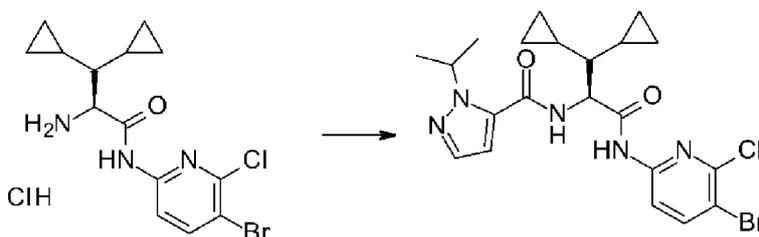
鹽



根據製劑1之方法，使*N*-[(1*S*)-1-[(5-溴-6-氯-2-吡啶基)胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]胺基甲酸三級丁酯(根據來自WO2021250194之製劑138合成) (2.38 g, 5.19 mmol)反應，得到呈淡橙色發泡體狀之標題化合物(2.05 g)。LCMS (方法3) (ES): m/z 358.4, 360.4 $[M+H]^+$, RT = 0.63 min。

【0146】

製劑45：*N*-[(1*S*)-1-[(5-溴-6-氯-2-吡啶基)胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

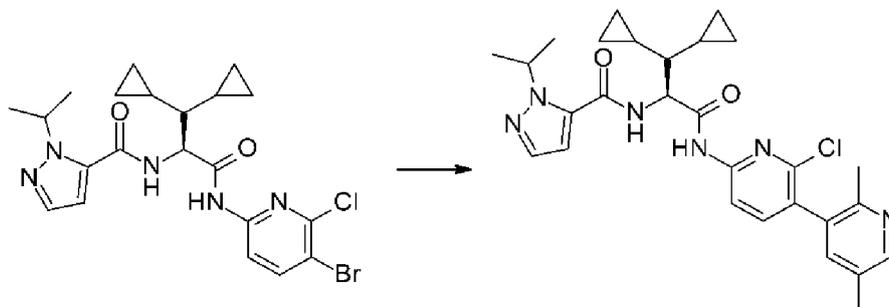


根據製劑2之方法，使製劑44之化合物(2.05 g, 5.19 mmol)與2-異丙基吡啶-3-羧酸反應，得到呈淡黃色固體之標題化合物(2.00 g, 78%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 494.4, 496.3 $[M+H]^+$, RT = 0.90 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.79 (m, 1H), 0.74 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 1H), 0.42 -

0.06 (m, 7H)。

【0147】

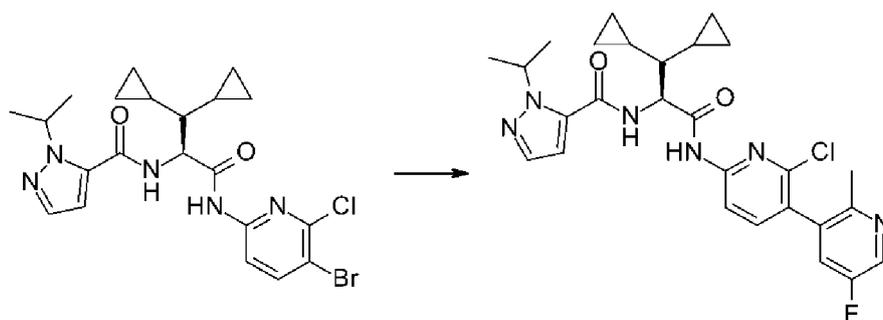
製劑46：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據製劑3之方法，使製劑45之化合物與雙(頻哪醇根基)二硼反應，隨後與3-溴-2,5-二甲基-吡啶反應，得到呈淡黃色固體的呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(277 mg, 49%)。LCMS (方法3) (ES): m/z 521.8 $[M+H]^+$, RT = 0.87及0.88 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14及11.11 (2 x s, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85及7.83 (2 x s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (2 x s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 1H), 0.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 0.54 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 1H), 0.35 - 0.14 (m, 6H)。

【0148】

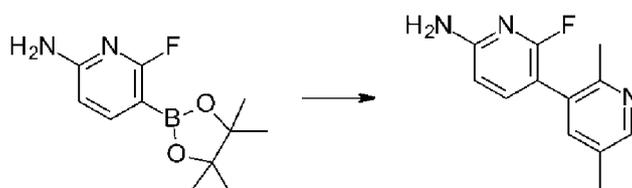
製劑47：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(5-氟-2-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據製劑3之方法，使製劑45之化合物與雙(頻哪醇根基)二硼反應，隨後與3-溴-5-氟-2-甲基-吡啶反應，得到呈米色固體之標題化合物(35 mg, 51%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 525.5 $[M+H]^+$, RT = 0.80 min。

【0149】

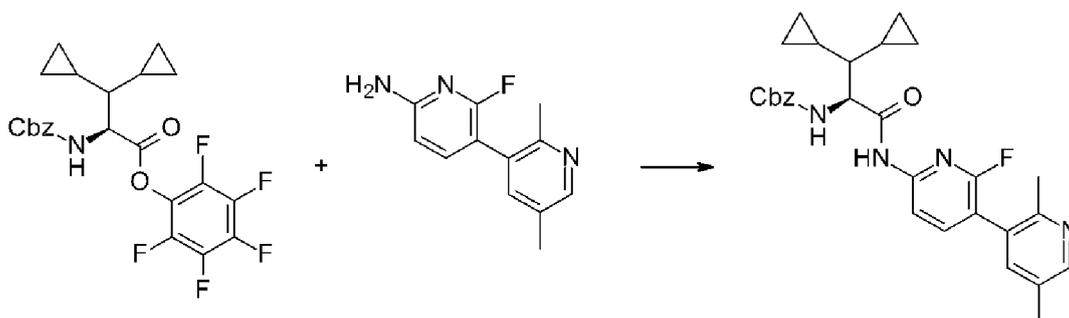
製劑48：5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-吡啶-2-胺。



根據製劑20之方法，使製劑19之化合物(3.0 g, 12.6 mmol)與3-溴-2,5-二甲基-吡啶反應，得到標題化合物(2.30 g, 84%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 218.1 $[M+H]^+$, RT = 1.47 min。(YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中)。

【0150】

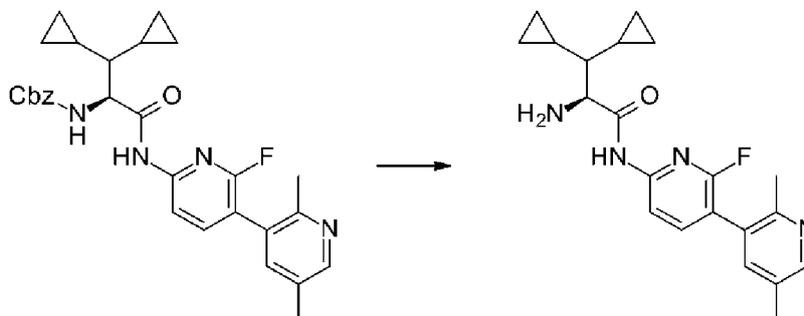
製劑49：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑21之方法，使製劑48之化合物(2.20 g, 10 mmol)與製劑17之化合物(4.80 g, 10 mmol)反應，在藉由管柱層析(用50% EtOAc/石油醚溶離)純化之後得到標題化合物(3.20 g, 62%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 503.6 $[M+H]^+$, RT = 1.72 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0151】

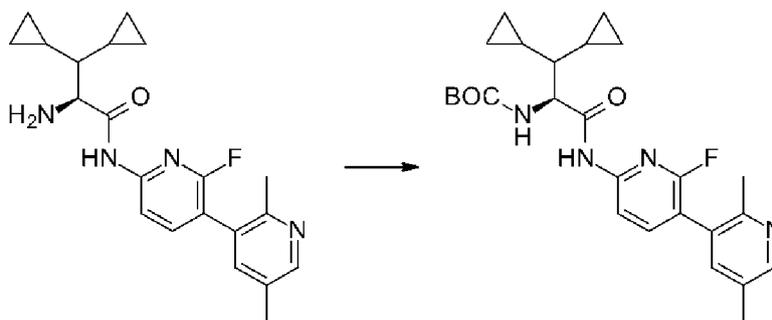
製劑50：(2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]丙醯胺。



根據製劑26之方法，使製劑49之化合物(2.70 g, 5.4 mmol)反應，得到呈淡黃色固體之標題化合物(假定100%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 369.5 $[M+H]^+$, RT = 4.08 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μ m), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0152】

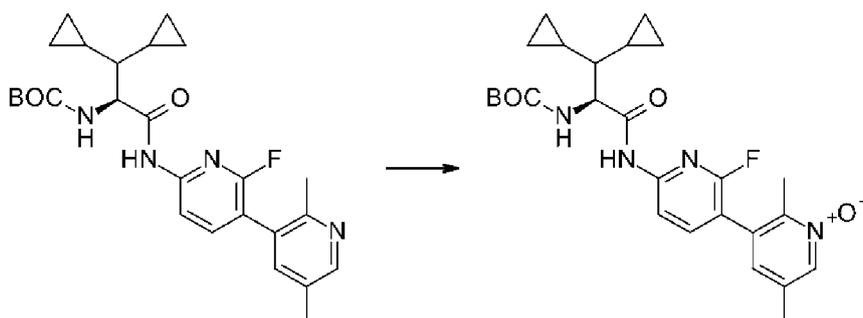
製劑51：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸三級丁酯。



在0°C下將三乙胺(742 mg, 7.33 mmol)添加至製劑50之化合物(900 mg, 2.44 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中。在10分鐘後，添加(Boc)₂O (639 mg, 2.93 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。添加水(50 mL)且用EtOAc (2×50 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且藉由管柱層析(用45% EtOAc/石油醚溶離)純化，得到標題化合物(1.1 g, 96%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 469.5 [M+H]⁺, RT = 1.77 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0153】

製劑52: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸三級丁酯。

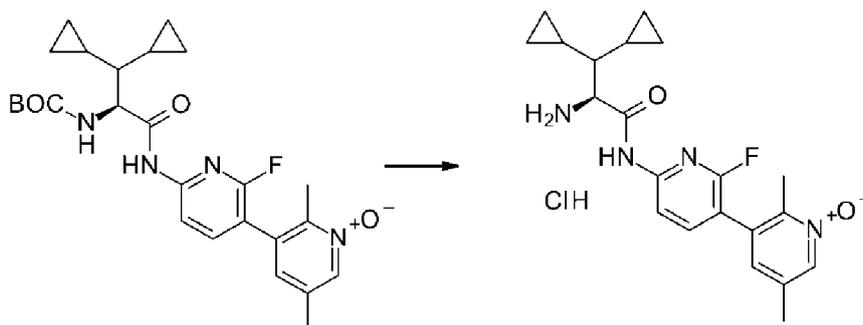


在0°C下將mCPBA (610 mg, 3.5 mmol)添加至製劑51之化合物(1.1 g, 2.3 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)淬滅且用DCM (2×50 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且用乙醚洗滌殘餘

物，得到標題化合物(1.1 g, 97%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 485.5 $[M+H]^+$, RT = 1.97 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0154】

製劑53：(2*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基-*N*-[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]丙烯醯胺鹽酸鹽。



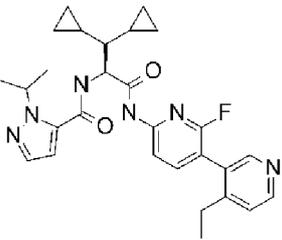
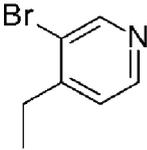
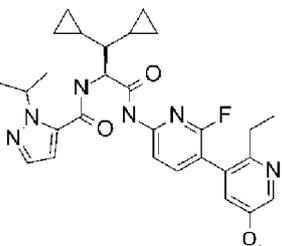
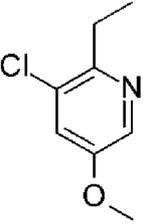
在0°C下將含4 M HCl之1,4-二噁烷(14 mL)添加至製劑52之化合物(1.4 g, 2.9 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中，且將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物且用乙醚洗滌殘餘物，得到標題化合物(850 mg, 70%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 385.3 $[M+H]^+$, RT = 1.23 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05%甲酸於MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0155】

製劑54至製劑61

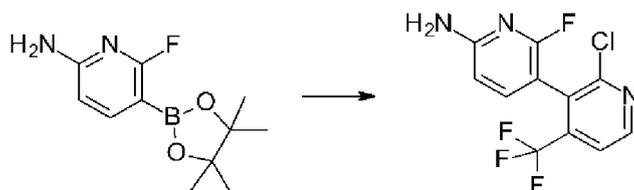
根據製劑3之方法在鈴木偶合(Suzuki coupling)步驟中使用指定溴吡啶或氯吡啶由製劑2之化合物合成製劑54至製劑61。

製劑編號	名稱	結構	鹵吡啶起始物質	LCMS細節
54	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2-二環丙基-1-[[5-(4-環丙基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 517.4 [M+H] ⁺ , RT = 0.80 min (方法4)
55	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-4-甲基-3-吡啶基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 539.6 [M-H] ⁻ , RT = 0.87 min (方法3)
56	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-2-甲基-3-吡啶基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 539.7 [M-H] ⁻ , RT = 0.87 min (方法3)
57	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-氟-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 561.6 [M-H] ⁻ , RT = 0.92 min (方法3)
58	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[4-(二氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 525.6 [M-H] ⁻ , RT = 0.84 min (方法3)
59	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4,5-二甲基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 503.7 [M-H] ⁻ , RT = 0.84 min (方法3)

60	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4-乙基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺			LCMS (ES): <i>m/z</i> 503.7 [M-H] ⁻ , RT = 0.86 min (方法3)
61	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2-乙基-5-甲氧基-3-吡啶基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		 製劑73	LCMS (ES): <i>m/z</i> 535.26 [M+H] ⁺ , RT = 1.08 min (方法2)

【0156】

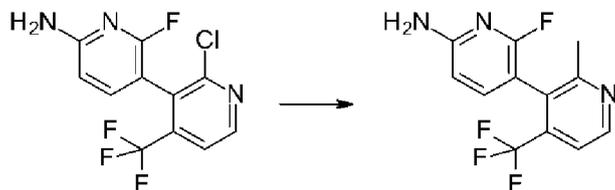
製劑62：5-[2-氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-氟-吡啶-2-胺。



根據製劑20之方法，使製劑19之化合物(1.05 g, 4.41 mmol)與2-氯-3-碘-4-(三氟甲基)吡啶反應，得到混雜有6-氟吡啶-2-胺之標題化合物(193 mg, 15%產率)。此物質不經進一步純化即使用。LCMS (方法3) (ES): *m/z* 292.3 [M+H]⁺, RT = 0.68 min。

【0157】

製劑63：6-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶-2-胺。

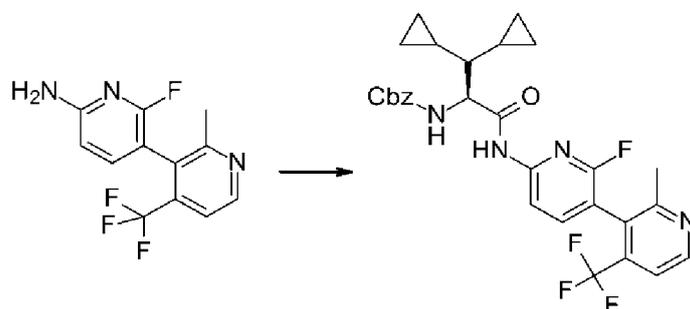


將加蓋微波小瓶中的製劑62之化合物(325 mg, 1.11 mmol)、甲基硼酸(200 mg, 3.34 mmol)、K₂CO₃ (308 mg, 2.23 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0.056 mmol)於脫氣二噁烷(6 mL)中之混合物在120°C下攪拌3小時。

在冷卻至室溫之後，將混合物在真空中濃縮，再溶解於EtOAc (30 mL) 中，用水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由管柱層析(用EtOAc:庚烷溶離)純化得到呈淡黃色油狀之標題化合物(155 mg, 51%產率)。LCMS (方法3) (ES): m/z 272.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0.63 min。

【0158】

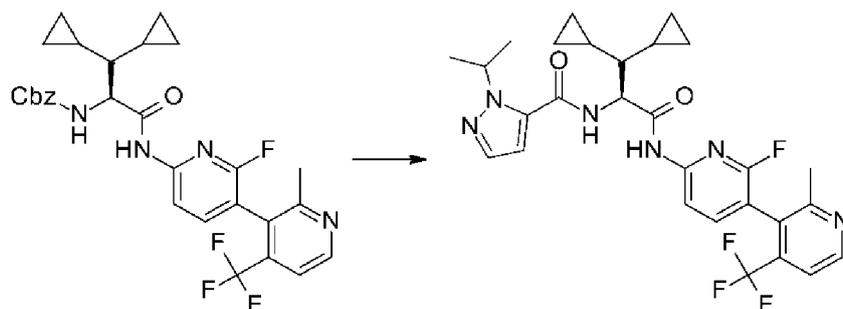
製劑64：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑11之方法，使製劑63之化合物(155 mg, 0.572 mmol)與(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3,3-二環丙基-丙酸(來自WO2021250194之製劑349) (170 mg, 0.57 mmol)反應，得到呈米色固體之標題化合物(125 mg, 39%產率)。LCMS (方法3) (ES): m/z 557.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0.94 min。

【0159】

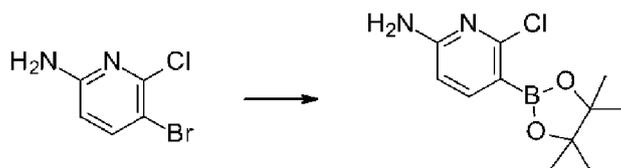
製劑65：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據製劑15之方法，使製劑64之化合物(36 mg, 0.065 mmol)反應，得到呈無色固體之標題化合物(28 mg, 78%產率)。LCMS (方法3) (ES): m/z 559.8 $[M+H]^+$, RT = 0.90 min。

【0160】

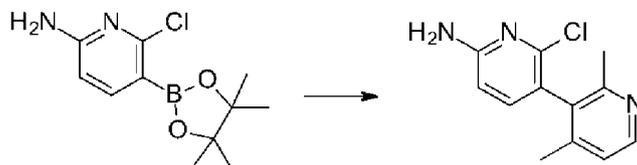
製劑66：6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-胺。



根據製劑19之方法，使5-溴-6-氯-吡啶-2-胺(3.00 g, 14.5 mmol)反應，得到標題化合物(1.8 g, 49%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 255.1 $[M+H]^+$, RT = 0.93 min, 管柱：(Acquity BEH C18 (30mm×3.0 mm, 1.7 μ m)；0.05%甲酸於MeCN中，0.05%甲酸於H₂O中)。

【0161】

製劑67：6-氯-5-(2,4-二甲基-3-吡啶基)吡啶-2-胺。

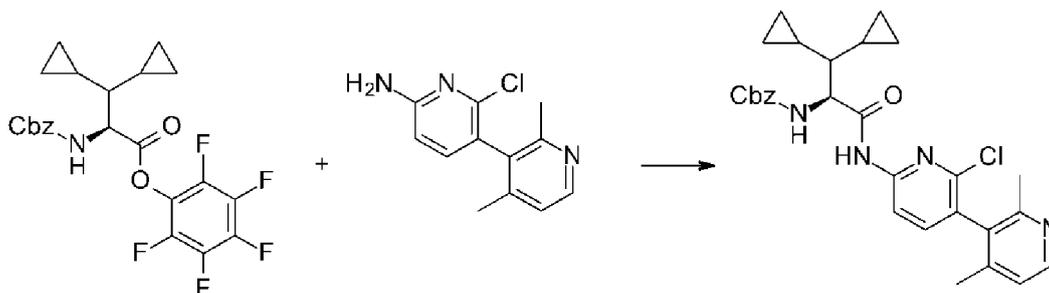


將K₃PO₄ (1.75 g, 8.23 mmol)添加至製劑66之化合物(2.0 g, 7.86 mmol)及3-溴-2,4-二甲基-吡啶(1.46 g, 7.86 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液中。使反應混合物充分脫氣30分鐘，添加Ruphos Pd G2 (305 mg, 0.39 mmol)且將密封之反應混合物在微波條件下在120°C下攪拌1小時。經冷卻之反應混合物經由Celite™過濾且用水稀釋。用EtOAc (2×100 mL)萃取混合物且合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由管柱層析(用30% EtOAc/石油醚溶離)純化，得到標題化合物(800 mg, 42%產率)。LCMS (方法2) (ESI):

m/z 234.2 $[M+H]^+$, $RT = 0.72$ min。 (Acquity BEH C18 (50mm \times 2.1mm), 0.05% 甲酸於 MeCN 中, 0.05% 甲酸於 H₂O 中)。

【0162】

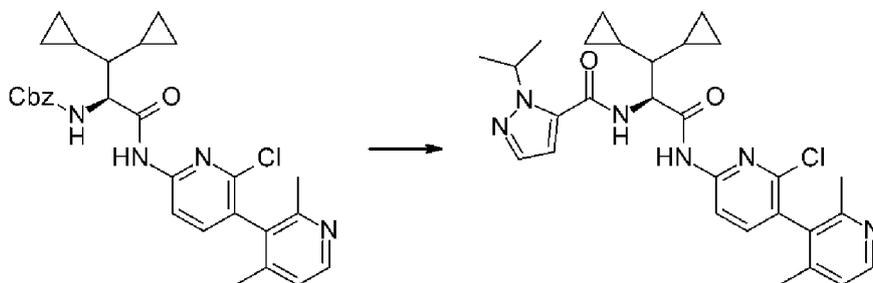
製劑68：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(2,4-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-胺基甲酸苯甲酯。



根據製劑21之方法，使製劑67之化合物(800 mg, 3.42 mmol)與製劑17之化合物反應，得到呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(1.50 g, 84%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 519.5 $[M+H]^+$, $RT = 1.96$ 及 1.98 min。 (Acquity BEH C18 (50mm \times 2.1mm), 0.05% 甲酸於 MeCN 中, 0.05% 甲酸於 H₂O 中)。

【0163】

製劑69：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(2,4-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



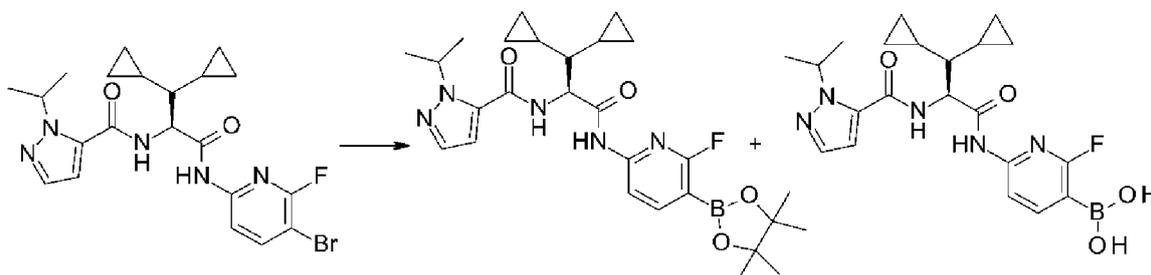
根據製劑15之方法，使製劑68之化合物(500 mg, 0.963 mmol)反應，得到呈灰白色固體的呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(450 mg, 90%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 521.5 $[M+H]^+$, $RT = 1.56$ 及

第 75 頁(發明說明書)

1.58 min。 (YMC TRIART C18 (50mm×2.1mm, 1.9 μm), 0.05%甲酸於 MeCN中, 0.05%甲酸於H₂O中)。

【0164】

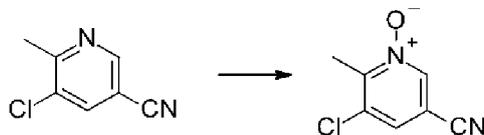
製劑70：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺及[6-[(2S)-3,3-二環丙基-2-[(2-異丙基吡啶-3-羰基)胺基]丙醯基]胺基]-2-氟-3-吡啶基]硼酸。



在2頸燒瓶中將Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.045 mmol)添加至製劑2之化合物(432 mg, 0.903 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(275 mg, 1.08 mmol)及KOAc (266 mg, 2.71 mmol)於無水二噁烷(15 mL)中之脫氣混合物中。將混合物在100°C下在N₂下攪拌1小時, 接著冷卻至室溫且蒸發。將EtOAc (30 mL)添加至殘餘物中, 用水(15 mL)洗滌混合物, 乾燥(Na₂SO₄)且蒸發, 得到不經進一步純化即使用的硼酸及硼酸酯之粗混合物(340 mg)。LCMS (方法3) (ES): *m/z* 444.5 [M+H]⁺, RT = 0.71 min及*m/z* 526.6 [M+H]⁺, RT = 0.96 min。

【0165】

製劑71：5-氯-6-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-甲腈。



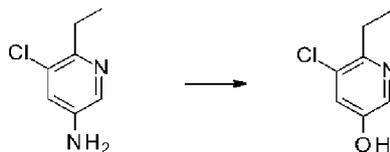
在0°C下向5-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈(150 mg, 0.983 mmol)於DCM

第 76 頁(發明說明書)

(5 mL)中之攪拌溶液中添加mCPBA (676 mg, 1.97 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，接著添加冰水(10 mL)。用DCM (100 mL)萃取混合物且有機層用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，得到呈無色固體之標題化合物(80 mg, 48%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 169.3 [M+H]⁺, RT = 1.57 min。(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【0166】

製劑72：3-氯-2-乙基-5-羥基-吡啶。

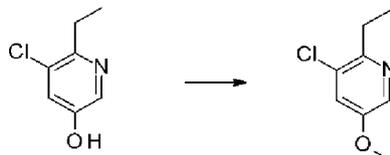


在0至5°C下經10分鐘之時段向3-胺基-5-氯-6-乙基-吡啶(1.6 g, 10 mmol)於10% H₂SO₄水溶液(16 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加NaNO₂ (18 mmol)於10 mL水中之溶液，且反應在0°C再維持20 min。接著將混合物在蒸汽浴上於90至100°C加熱20 min。藉由TLC及LCMS監測反應進程。在反應完成後，將反應物質冷卻至室溫且用K₂CO₃中和至pH 7。接著，反應混合物用DCM (3×100 mL)萃取，所收集之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，得到粗物質。粗化合物藉由管柱層析(用40% EtOAc/石油醚溶離)純化，得到標題化合物(1 g, 5.39 mmol, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.15 (Br s, 1H), 8.07 (d, J=2.50 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.50 Hz, 1 H), 2.90 (q, J=7.63 Hz, 2 H), 1.25 (t, J=7.57 Hz, 3 H); LCMS (ESI): m/z: 157.98 [M+H]⁺ & m/z: 159.98 [M+2H]⁺; 85.18%; RT = 0.72

min。 (Acquity BEH C18 (30*3.0mm,1.7 μm) , 移動相A : 0.05% FA於水中 , 移動相B : 0.05% FA於ACN中)。

【0167】

製劑73 : 3-氯-2-乙基-5-甲氧基-吡啶。

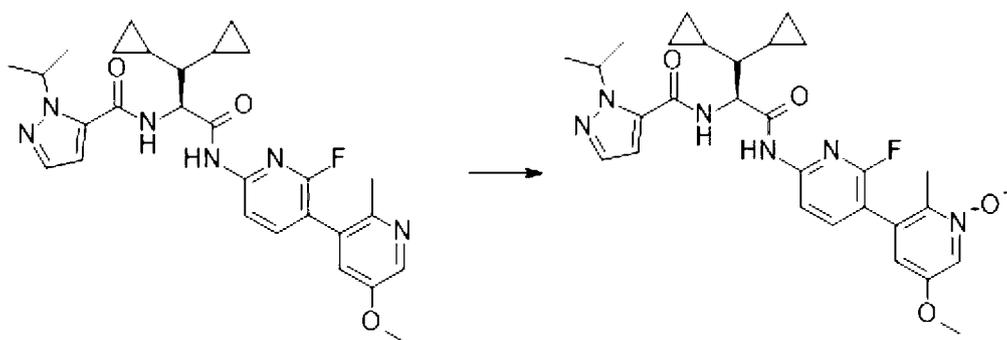


在0°C下向製劑72 (1 g , 6.34 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加K₂CO₃ (2.1 g , 15.86 mmol)及CH₃I (1.3 g , 9.51 mmol)且在室溫下攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進程。在反應完成後，反應混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，且藉由管柱層析(用30% EtOAc/石油醚溶離)純化，得到呈淡棕色液體之標題化合物(750 mg , 3.84 mmol , 60%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=2.63 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=2.63 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.89 (q, J=7.50 Hz, 2 H), 1.27 (t, J=7.57 Hz, 3 H); LCMS (ESI): m/z: 172.02 [M+H⁺] & m/z: 174.03 [M+2H⁺]; 88.18%; RT = 0.97 min。 (Acquity BEH C18 (30*3.0mm,1.7 μm) , 移動相A : 0.05% FA於水中 , 移動相B : 0.05% FA於ACN中)。

【0168】

實例

實例1 : *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



將mCPBA (77%, 150 mg, 0.66 mmol)添加至製劑3之化合物(310 mg, 0.60 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中且將混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用DCM (15 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(6 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發。將粗產物溶解於MeCN (4 mL)中且接著結晶產物。濾出固體且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體之標題化合物(236 mg, 74%)。LCMS (ES): *m/z* 537.263 [M+H]⁺, RT = 2.31 min; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.77 (td, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.35 - 0.12 (m, 6H)。

【0169】

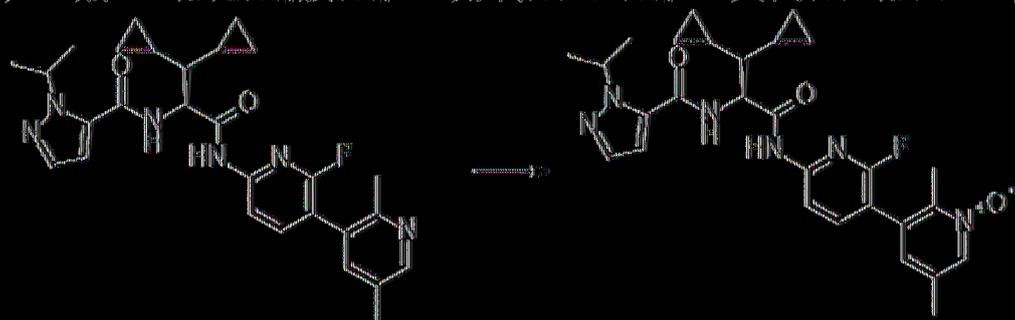
實例2：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑4之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(2.68 mg, 63%)。LCMS (ESI): m/z 525.243 $[M+H]^+$, RT: 2.33 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.46 (dd, J : 4.6, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J : 8.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J : 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J : 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J : 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.15 (hept, J : 6.7 Hz, 1H), 4.68 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 1H), 0.54 (td, J : 9.6, 7.6 Hz, 1H), 0.30 – 0.22 (m, 1H), 0.21 – 0.12 (m, 1H), 0.12 – 0.11 (m, 6H)。

(0170)

實例3: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。

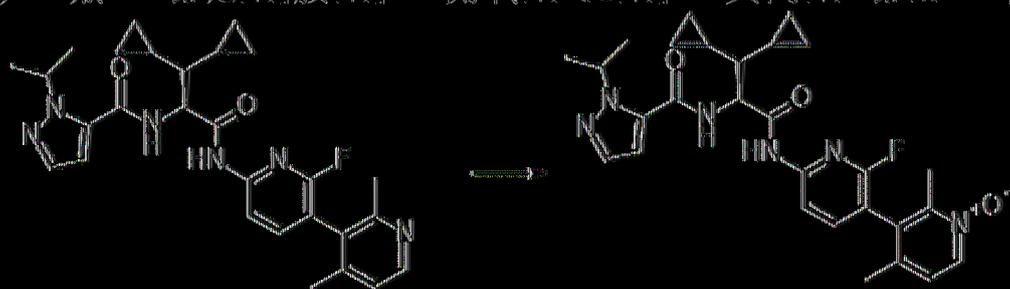


根據實例1之方法，氧化製劑5之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(2.47 mg, 77%)。LCMS (ESI): m/z 521.268 $[M+H]^+$, RT: 2.30 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.48 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.28

(s, 1H), 8.12 (dd, J : 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J : 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J : 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.38 (hept, J : 6.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.38 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.05 ~ 0.94 (m, 1H), 0.92 ~ 0.83 (m, 1H), 0.81 ~ 0.73 (m, 1H), 0.54 ~ 0.45 (m, 1H), 0.43 ~ 0.36 (m, 1H), 0.35 ~ 0.26 (m, 2H), 0.26 ~ 0.19 (m, 3H), 0.18 ~ 0.12 (m, 1H)。

[(01/1)]

實例4：N-[(1S)-1-(2,2-環丙基甲基)-2-[[5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



根據實例1之方法，氧化製劑6之吡啶，得到呈無色固體的呈構型異構物之1:1混合物形式之標題化合物(190 mg, 78%)。LCMS (ESI): m/z 521.267 [M+H]⁺, RT : 2.25 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 2種構型異構物之1:1混合物) δ 11.10及11.09 (2 x s, 1H), 8.49 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J : 6.6 Hz, 1H), 8.17 ~ 8.10 (m, 1H), 8.02 ~ 7.90 (m, 1H), 7.51 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J : 6.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.39 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.97 ~ 4.85 (m, 1H), 2.13及2.12 (2 x s, 3H), 2.02及2.01 (2 x s, 2H), 1.39 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.06 ~ 0.93 (m, 1H), 0.93 ~ 0.82 (m, 1H), 0.82 ~ 0.70 (m, 1H), 0.54 ~ 0.44 (m, 1H), 0.44 ~ 0.12 (m, 7H)。

第 81 頁(發明說明書)

(01/2)

實例5：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑7之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(31 mg, 75%)。LCMS (ES): m/z 521.268 $[M+H]^+$, RT: 2.30 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.26 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J : 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J : 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J : 10.1, 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J : 7.9, 6.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.69 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.15 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J : 7.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.34 (m, 2H), 1.15 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.11 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 0.81 (t, J : 7.3 Hz, 3H), 0.78 – 0.70 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 1H), 0.54 (td, J : 9.4, 7.4 Hz, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 1H), 0.21 – 0.11 (m, 1H)。

(01/3)

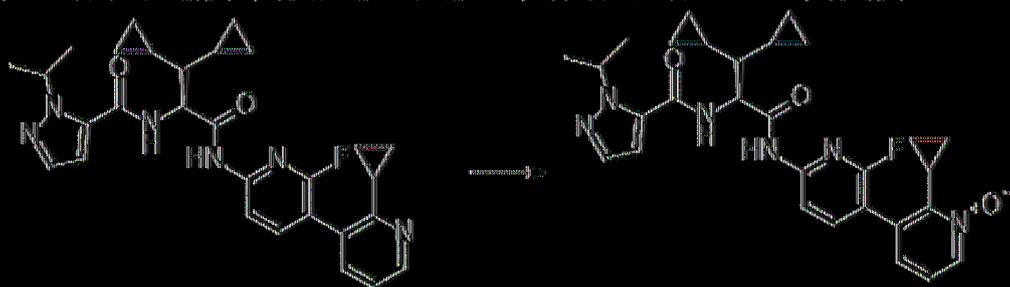
實例6：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑8之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(18 mg, 56%)。LCMS (ES): m/z 561.224 $[M+H]^+$, RT: 2.39 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 2H), 8.09 (dd, J : 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J : 6.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.38 (hept, J : 6.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J : 7.9 Hz, 1H), 1.38 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 1H), 0.45 - 0.09 (m, 7H)。

(0174)

實例7: *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲酰胺。



根據實例1之方法，氧化製劑9之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(15 mg, 58%)。LCMS (ES): m/z 533.268 $[M+H]^+$, RT: 2.27 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.27 (d, J : 8.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J : 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J : 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J : 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J : 7.9, 6.4 Hz, 1H), 7.05

(dd, J : 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.16 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 1.69 ~ 1.55 (m, 1H), 1.16 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 0.84 ~ 0.70 (m, 1H), 0.70 ~ 0.59 (m, 1H), 0.60 ~ 0.48 (m, 3H), 0.33 ~ 0.15 (m, 10H)。

(0175)

實例8：N-[1S]-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



根據實例1之方法，氧化製劑10之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(21 mg, 48%)。LCMS (方法4) (ES): m/z 573.6 $[M+H]^+$, RT: 0.70 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.30 ~ 8.20 (m, 2H), 7.91 (dd, J : 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J : 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J : 72.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J : 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.16 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J : 7.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.16 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 0.83 ~ 0.71 (m, 1H), 0.71 ~ 0.59 (m, 1H), 0.54 (td, J : 9.5, 7.4 Hz, 1H), 0.33 ~ 0.22 (m, 1H), 0.21 ~ 0.12 (m, 7H)。

(0176)

實例9：N-[1-(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-(氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑15之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(32 mg, 3%)。LCMS (ESI): m/z 555.254 $[M+H]^+$, RT: 2.33 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J : 2.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J : 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J : 10.0, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J : 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J : 53.0 Hz, 2H), 5.39 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 1H), 0.77 (td, J : 9.5, 7.5 Hz, 1H), 0.54 - 0.46 (m, 1H), 0.44 - 0.36 (m, 1H), 0.36 - 0.19 (m, 5H), 0.19 - 0.12 (m, 1H)。

[(0177)]

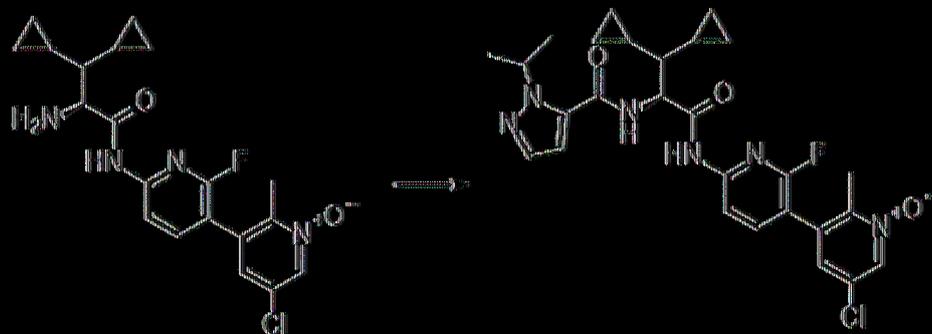
實例10：N-[1-(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(5-乙氧基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑16之吡啶，得到呈無色固體之標題化合物(190 mg, 81%)。LCMS (ESI): m/z 551.278 $[M+H]^+$, RT: 2.38 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.25 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J : 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J : 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J : 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J : 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J : 2.0 Hz, 1H), 5.15 (hept, J : 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J : 8.0 Hz, 1H), 3.88 (q, J : 7.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.15 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.09 (t, J : 7.0 Hz, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 1H), 0.69 - 0.61 (m, 1H), 0.53 (td, J : 9.5, 7.5 Hz, 1H), 0.30 - 0.22 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.12 - 0.04 (m, 5H), -0.04 - -0.11 (m, 1H)。

(0178)

實例11: *N*-[(1*S*)-1-[[5-(5-氯-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]-2,2,2-環丙基-乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。



在0°C下將HATU (153 mg, 0.40 mmol)添加至製劑23之化合物(300 mg, 0.33mmol, 約50%純)、2-異丙基吡嗪-3-羧酸(50.3 mg, 0.33 mmol)

第 86 頁(發明說明書)

及DIPEA (0.17 mL, 0.98 mmol)於DMDF(5 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物，且使其經1小時升溫至室溫。反應混合物用Et₂O (20 mL)淬滅且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。所獲得粗化合物藉由製備型酸性HPLC純化，得到呈無色固體之標題化合物(29 mg, 16%產率)。LCMS (ESI): m/z 541.213 [M+H]⁺, RT: 2.39 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.11 (s, 1H), 8.67 (d, J : 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.56 (d, J : 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J : 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 5.38 (td, J : 6.6, 13.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J : 7.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.38 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 1H), 0.54 - 0.44 (m, 1H), 0.44 - 0.10 (m, 7H); 對掌性HPLC: 96.85% (RT: 2.22 min), 管柱: (R,R) WHELK-01 (4.6*150mm)3.5 μm, 共溶劑: 0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度: 30°C, 流速: 3 mL/min, ABPR: 1500 psi。

[(0179)]

實例12: *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氫離子基-5-(三氟甲基)吡啶-1-鎢-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



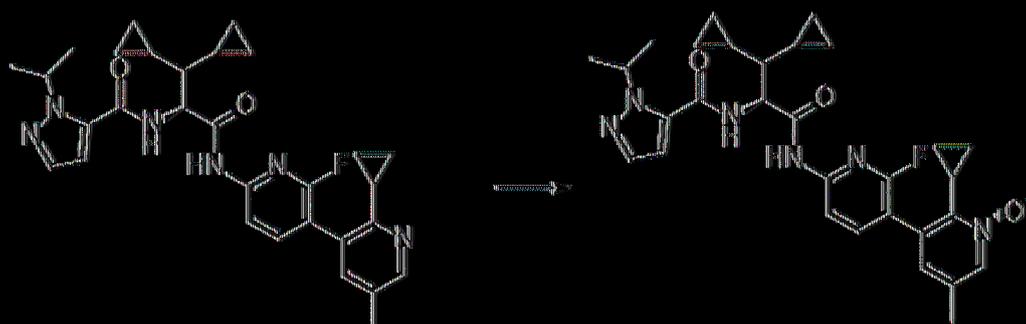
根據實例1之方法，使製劑27之化合物(80.0 mg, 0.14 mmol)與

第8/頁(發明說明書)

mCPBA (50.6 mg, 0.21 mmol)反應，在製備型酸性COPLC之後得到標題化合物(23 mg, 29%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 575.31 $[M+H]^+$, RT: 2.02 min, 管柱: (Acquity BEH C18 (50mm \times 2.1mm, 1.7 μ m); 0.05% TFA於水與MeCN中); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.92 (d, J : 1.9 Hz, 1H), 5.38 (quin, J : 6.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J : 7.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.38 (d, J : 6.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 1H), 0.54 - 0.44 (m, 1H), 0.43 - 0.10 (m, 7H); 對映性COPLC: 99.84% (RT: 1.73 min), 管柱: (R,R) WHELK-01 (4.6 \times 150mm)3.5 μ m, 共溶劑: 0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度: 30 $^{\circ}C$, 流速: 3 mL/min, ABPR: 1500 psi。

(0180)

實例13: *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-5-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲酰基]乙基]-2-異丙基-吡嗪-3-甲酰胺。

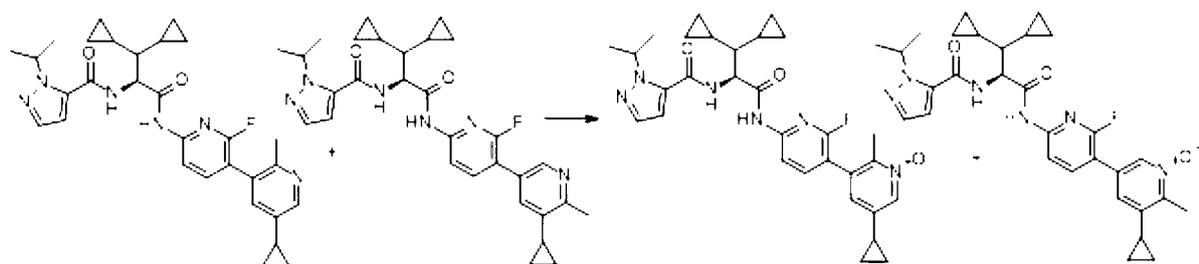


根據實例1之方法，使製劑32之化合物(70.0 mg, 0.13 mmol)與mCPBA (32.6 mg, 0.13 mmol)反應，在製備型酸性COPLC之後得到標題化合物(33 mg, 45%產率)。LCMS (ESI): m/z 547.283 $[M+H]^+$, RT: 2.33 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.06 (s, 1H), 8.49 (d, J : 8.5

Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 1H), 0.81 - 0.69 (m, 3H), 0.54 - 0.45 (m, 1H), 0.44 - 0.07 (m, 9H) ; 對掌性HPLC : 99.08% (RT : 1.91 min) , 管柱 : (R,R)WHELK-01 (4.6*150mm)5 μ m , 共溶劑 : 0.5% DEA於甲醇中 , 管柱溫度 : 30 $^{\circ}$ C , 流速 : 3 mL/min , ABPR : 1500 psi 。

【0181】

實例14 : *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺及 *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-6-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，使製劑37之化合物(200 mg, 0.38 mmol)與 mCPBA (97.3 mg, 0.38 mmol)反應，在製備型酸性HPLC (XBRIDGE 19 \times 250mm, 5 μ m, 0.10%甲酸於水/MeCN中)之後得到分離之標題化合物。

【0182】 實例14a : *N*-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺 : (33 mg, 16%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 547.49

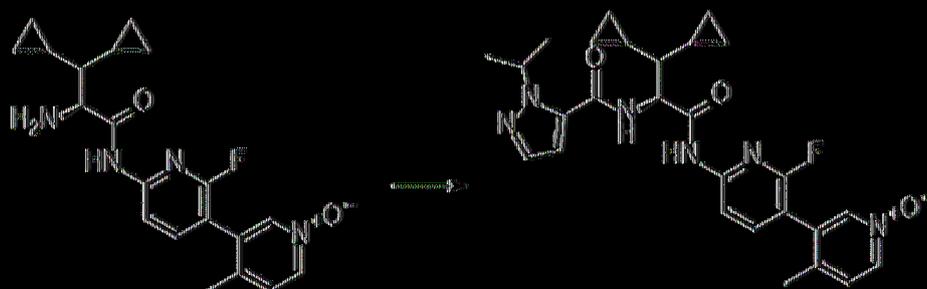
[M+H]⁺, RT = 5.35 min, 管柱：(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm, 1.7 μm), 0.05% FA於水與MeCN中)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.10 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.38 (td, J = 6.6, 13.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 - 0.70 (m, 4H), 0.56 - 0.43 (m, 1H), 0.43 - 0.08 (m, 7H)；對掌性HPLC：99.92% (RT：3.52 min), 管柱：(R,R)WHELK-01 (4.6* 250mm)5 μm, 共溶劑：0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度：30°C, 流速：4 mL/min, ABPR：1500 psi。

【0183】 實例14b：N-[(1S)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-6-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺(34 mg, 16%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 547.45 [M+H]⁺, RT = 5.41 min, 管柱：(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm, 1.7 μm), 0.05% FA於水與MeCN中)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (br s, 1H), 8.51 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 10.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (td, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.92 (m, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 3H), 0.54 - 0.43 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 1H), 0.34 - 0.08 (m, 6H)；對掌性HPLC：96.22% (RT：4.34 min), 管柱：(R,R)WHELK-01 (4.6* 250mm)5 μm, 共溶劑：0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度：30°C,

流速：4 mL/min，ABPR：1500 psi。

(0184)

實例15：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

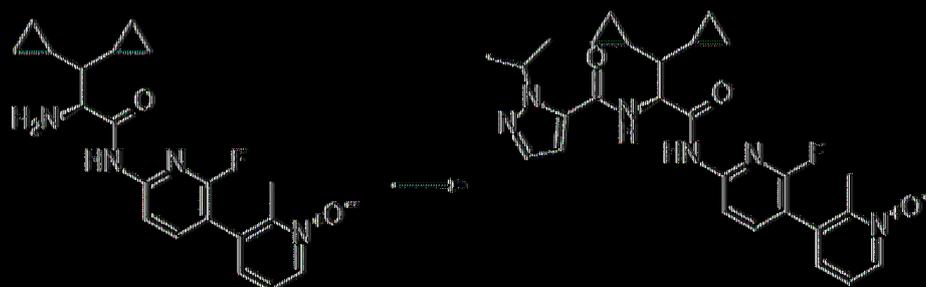


根據實例11之方法，使製劑40之化合物(200 mg，0.35 mmol)與2-異丙基吡啶-3-羧酸(54.1 mg，0.35 mmol)反應，在製備環酸性COPLC之後得到呈灰白色固體之標題化合物(10 mg，5%產率)。LCMS (ESI): m/z 507.253 $[M+H]^+$, RT: 2.22 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.08 (s, 1H), 8.49 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J : 6.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.51 (d, J : 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J : 6.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J : 1.6 Hz, 1H), 5.38 (td, J : 6.4, 13.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J : 7.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (d, J : 6.5 Hz, 4H), 1.34 (d, J : 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 1H), 0.54 - 0.44 (m, 1H), 0.44 - 0.10 (m, 7H); 對掌性COPLC: 93.48% (RT: 3.66 min), 管柱: (R,R) WHELK-01 (4.6*150mm) 3.5 μ m, 共溶劑: 0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度: 30°C, 流速: 3 mL/min, ABPR: 1500 psi。

(0185)

實例16：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

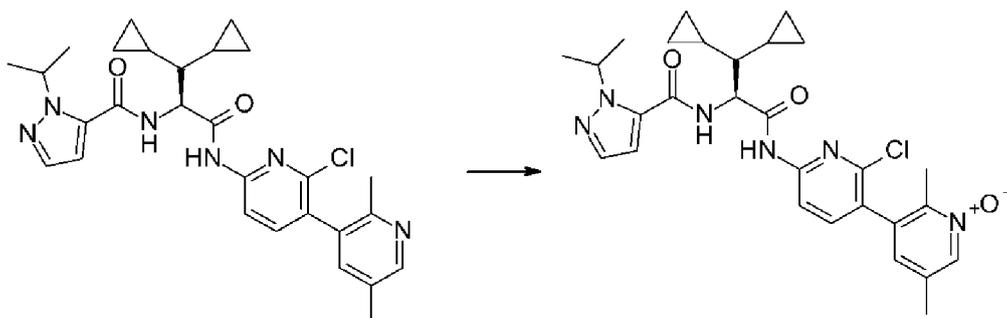
第91頁(發明說明書)



根據實例11之方法，使製劑43之化合物(150 mg, 0.26 mmol)與2-異丙基吡啶-3-羧酸(48.7 mg, 0.32 mmol)反應，在製備型酸性EOPLC之後得到呈灰白色固體之標題化合物(9 mg, 6% 產率)。LCMS (ESI): m/z 507.252 $[M+H]^+$, RT: 2.24 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.08 (s, 1H), 8.49 (d, J : 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J : 6.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J : 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J : 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J : 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.92 (d, J : 1.5 Hz, 1H), 5.39 (td, J : 6.5, 13.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J : 7.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (d, J : 6.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J : 6.5 Hz, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 1H), 0.44 - 0.08 (m, 7H); 對映性 EOPLC: 94.45% (RT: 4.23 min), 管柱: (R,R)WHELK-01(4.6*150mm) 3.5 μ m, 共溶劑: 0.5% DEA於甲醇中, 管柱溫度: 30°C, 流速: 3 mL/min, ABPR: 1500 psi。

(0186)

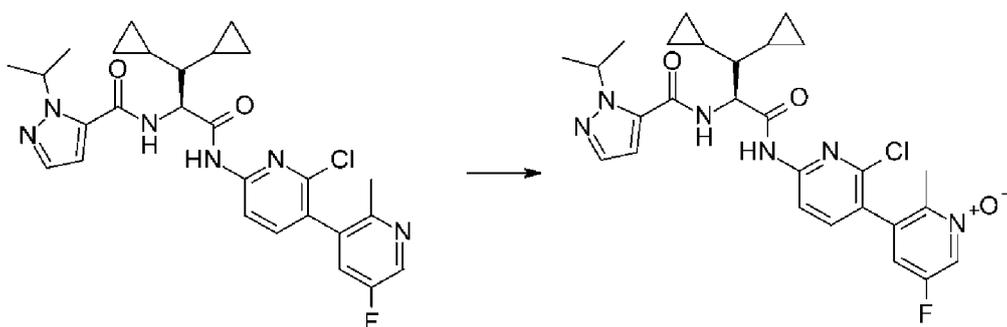
實例18: *N*-[(1*S*)-1-[[6-氨基-5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎂-3-基)-2-吡啶基]胺甲酰基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲酰胺。



根據實例1之方法，氧化製劑46之吡啶，得到呈無色固體的呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(188 mg, 66%)。LCMS (ES): m/z 537.238 $[M+H]^+$, RT = 2.34 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 及 10.94 (s, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 2.04 (2 x s, 3H), 1.90 及 1.89 (2 x s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12 (2 x d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.69 - 0.61 (m, 1H), 0.59 - 0.50 (m, 1H), 0.30 - 0.23 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H), 0.12 - -0.10 (m, 6H)。

【0187】

實例19：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。

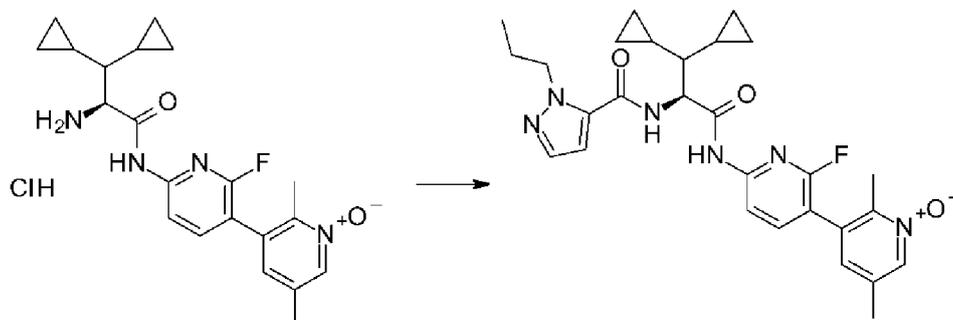


根據實例1之方法，氧化製劑47之吡啶，得到呈無色固體的呈構型異構物之混合物形式之標題化合物(13 mg, 36%)。LCMS (ES): m/z 541.213 $[M+H]^+$, RT = 2.37 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 及 10.96

(2 x s, 1H), 10.96, 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 1.89及1.88 (2 x s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.11 (2 x d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.57 - 0.50 (m, 1H), 0.30 - 0.22 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H), 0.11 - -0.10 (m, 6H)。

【0188】

實例20：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-丙基-吡啶-3-甲醯胺。

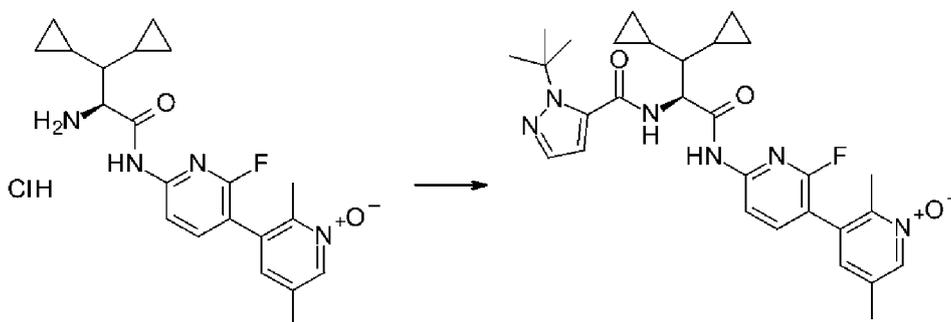


藉由將DIPEA (0.23 mL, 171 mg, 1.32 mmol)添加至製劑53之化合物(190 mg, 0.45 mmol)於DMF (4.50 mL)中之溶液中來製備溶液A。藉由將HATU (180 mg, 0.47 mmol)溶解於DMF (4.5 mL)中來製備溶液B。將溶液A (0.25 mL)添加至丙酸(4.3 mg, 0.028 mmol)中，接著添加溶液B (0.25 mL)，且將混合物在室溫下振盪1小時。粗反應混合物藉由鹼性製備型HPLC純化，得到標題化合物(7.3 mg, 56%產率)。LCMS (ES): m/z 521.267 $[M+H]^+$, RT = 2.31 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.50 - 4.31 (m,

2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 4H), 0.54 - 0.44 (m, 1H), 0.44 - 0.34 (m, 1H), 0.34 - 0.09 (m, 6H)。

【0189】

實例21：2-三級丁基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺。



根據實例20之方法，使製劑53之化合物(0.025 mmol)與2-三級丁基吡啶-3-羧酸反應，得到標題化合物(3.1 mg, 23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.09 - 0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 1H), 0.56 - 0.45 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), 0.28 - 0.15 (m, 5H)。

【0190】

實例22至實例46

根據實例20之方法，由製劑53之化合物及適當羧酸合成實例22至實例46。所需羧酸為可商購的或其合成描述於 WO2020127685 或

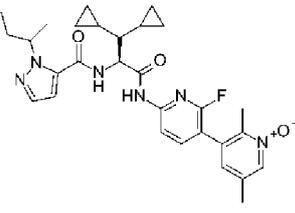
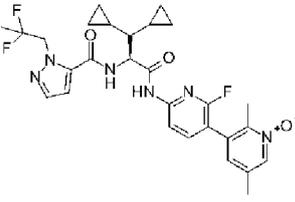
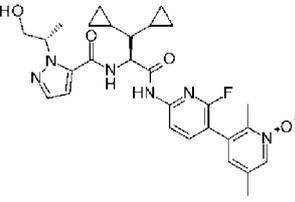
WO2021250194中。

實例編號	名稱	結構	LCMS細節
22	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-異噁唑-4-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 522.251 [M+H] ⁺ , RT = 2.35 min
23	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-三唑-4-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 522.262 [M+H] ⁺ , RT = 2.24 min
24	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟乙基)吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 543.233 [M+H] ⁺ , RT = 2.28 min
25	2-環丁基- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 533.268 [M+H] ⁺ , RT = 2.37 min
26	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 529.217 [M+H] ⁺ , RT = 2.29 min
27	2-環丙基- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 519.252 [M+H] ⁺ , RT = 2.26 min
28	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丁基-吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 535.283 [M+H] ⁺ , RT = 2.38 min
29	2-(環丙基甲基)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 533.268 [M+H] ⁺ , RT = 2.33 min

30	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丁基)吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 549.4 [M-H] ⁻ , RT = 0.62 min (方法4)
31	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(4,4,4-三氟-3-羥基-丁基)吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 603.3 [M-H] ⁻ , RT = 0.68 min (方法4)
32	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 583.264 [M+H] ⁺ , RT = 2.39 min
33	4-環丙基- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺		(ESI): <i>m/z</i> 521.4 [M+H] ⁺ , RT = 2.06 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% FA於MeCN中, 0.05% FA於H ₂ O中)(方法2)
34	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺		(ESI): <i>m/z</i> 537.4 [M+H] ⁺ , RT = 1.64 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% FA於MeCN中, 0.05% FA於H ₂ O中)(方法2)
35	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡啶-3-甲醯胺之非鏡像異構物1		(ES): <i>m/z</i> 557.249 [M+H] ⁺ , RT = 2.36 min
36	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡啶-3-甲醯胺之非鏡像異構物2		(ES): <i>m/z</i> 557.249 [M+H] ⁺ , RT = 2.35 min

37	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]-吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 557.249 [M+H] ⁺ , RT = 2.30 min
38	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-甲基-異噁唑-4-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 494.220 [M+H] ⁺ , RT = 2.21 min
39	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-乙基-異噁唑-4-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 508.236 [M+H] ⁺ , RT = 2.28 min
40	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 495.216 [M+H] ⁺ , RT = 2.37 min
41	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-乙基-吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 507.252 [M+H] ⁺ , RT = 2.24 min
42	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-吡啶-3-甲醯胺		(ES): <i>m/z</i> 493.236 [M+H] ⁺ , RT = 2.18 min

實例編號	名稱	結構	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
43	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-甲醯胺		δ 11.10 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.62 – 5.40 (m, 2H), 4.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.05 – 0.91 (m, 1H), 0.91 – 0.69 (m, 2H), 0.53 – 0.43 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 1H), 0.34 – 0.07 (m, 6H)

44	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-二級丁基-吡啶-3-甲醯胺</p>		<p>δ 11.06及11.04 (2 x s, 1H), 8.50及8.45 (2 x d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92及6.88 (2 x d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.29 – 5.11 (m, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90 – 1.59 (m, 2H), 1.38及1.34 (2 x d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 1H), 0.92 – 0.82 (m, 1H), 0.82 – 0.71 (m, 1H), 0.67及0.60 (2 x t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.54 – 0.44 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 1H), 0.34 – 0.10 (m, 6H)</p>
45	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟丙基)吡啶-3-甲醯胺</p>		<p>δ 11.06 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.18 – 4.97 (m, 2H), 4.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.53 (t, $J = 19.1$ Hz, 3H), 1.05 – 0.91 (m, 1H), 0.91 – 0.67 (m, 2H), 0.57 – 0.44 (m, 1H), 0.44 – 0.09 (m, 7H)</p>
46	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1<i>S</i>)-2-羥基-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺</p>		<p>δ 11.07 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.28 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 1H), 0.92 – 0.82 (m, 1H), 0.82 – 0.72 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.29 – 0.14 (m, 5H)</p>

【0191】

實例47至實例53

根據實例1之方法，由指定製劑之吡啶合成實例47至實例53。

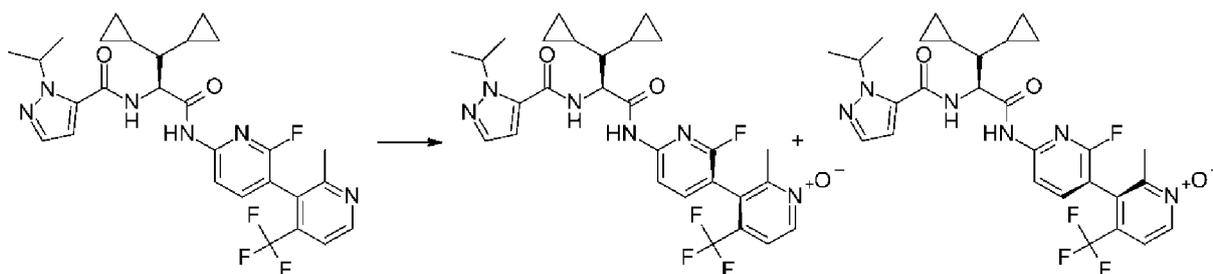
實例編號	名稱	結構	前驅物製備編號	LCMS細節
47	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2-二環丙基-1-[[5-(4-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		54	(ES): <i>m/z</i> 533.268 [M+H] ⁺ , RT = 2.31 min
48	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		55	(ES): <i>m/z</i> 557.249 [M+H] ⁺ , RT = 2.36 min
49	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		56	(ES): <i>m/z</i> 557.248 [M+H] ⁺ , RT = 2.36 min
50	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-氟-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		57	(ES): <i>m/z</i> 579.215 [M+H] ⁺ , RT = 2.49 min
51	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[4-(二氟甲基)-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		58	(ES): <i>m/z</i> 543.233 [M+H] ⁺ , RT = 2.31 min

52	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		59	(ES): <i>m/z</i> 521.267 [M+H] ⁺ , RT = 2.27 min
53	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺		60	(ES): <i>m/z</i> 521.268 [M+H] ⁺ , RT = 2.29 min

【0192】

實例54：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1及

實例55：*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2。



根據實例1之方法，使製劑65之化合物(28 mg, 0.050 mmol)與mCPBA反應，得到構型異構物之混合物。在藉由製備型鹼性HPLC分離之後，分離呈無色固體之個別構型異構物。

【0193】實例54：峰1 (8.8 mg, 31%產率)。LCMS (ES): *m/z* 575.240 [M+H]⁺, RT = 2.42 min; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15

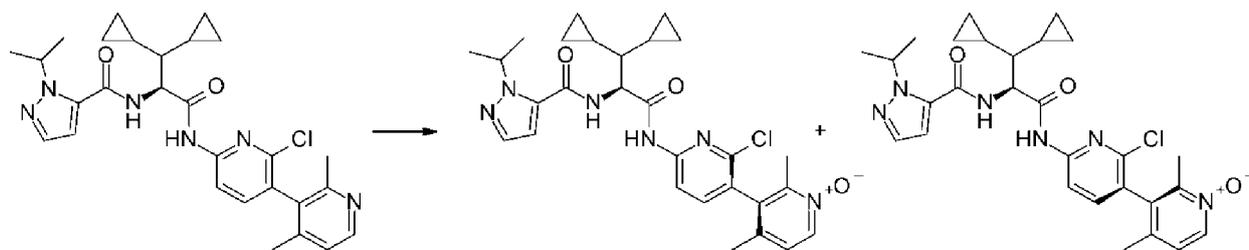
(s, 1H), 8.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.39 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 1H), 0.56 - 0.44 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.27 - 0.19 (m, 3H), 0.20 - 0.11 (m, 1H)。

【0194】 實例55：峰2 (7.9 mg, 27% 產率)。LCMS (ES): m/z 575.240 $[M+H]^+$, RT = 2.44 min; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 9.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.38 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 1H), 0.53 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 1H), 0.35 - 0.20 (m, 4H), 0.20 - 0.11 (m, 2H)。

【0195】

實例56：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1及

實例57：N-[(1S)-1-[[6-氯-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2。



根據實例1之方法，使製劑69之化合物(450 mg, 0.864 mmol)與mCPBA反應，得到構型異構物之混合物。在藉由酸性製備型HPLC分離之後，分離呈無色固體之個別構型異構物。

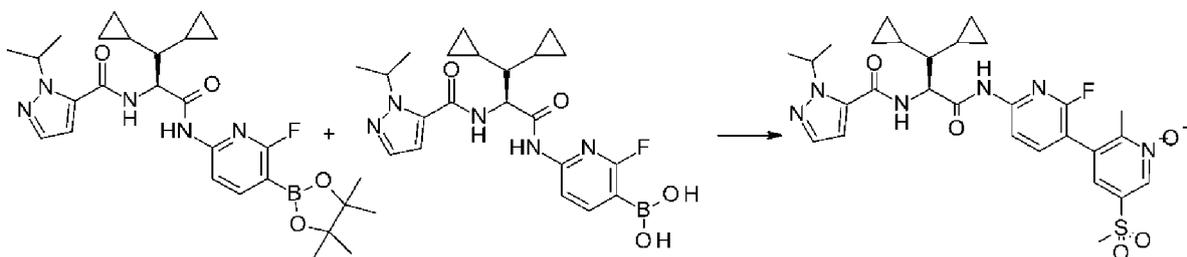
【0196】 實例56：峰1 (80 mg, 17%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 537.4 $[M+H]^+$, RT = 1.88 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=6.63$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.75$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=6.63$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 5.31 - 5.47 (m, 1H), 4.90 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.57$ Hz, 3H), 0.94 - 1.05 (m, 1H), 0.83 - 0.92 (m, 1H), 0.72 - 0.82 (m, 1H), 0.45 - 0.56 (m, 1H), 0.36 - 0.44 (m, 1H), 0.14 - 0.34 (m, 6H)。

【0197】 實例57：峰2 (80 mg, 17%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 537.4 $[M+H]^+$, RT = 1.89 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=6.63$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=6.63$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 5.35 - 5.43 (m, 1H), 4.91 (t, $J=7.88$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.57$

Hz, 3H), 1.35 (d, $J=6.57$ Hz, 3H), 0.94 - 1.04 (m, 1H), 0.83 - 0.91 (m, 1H), 0.72 - 0.81 (m, 1H), 0.47 - 0.54 (m, 1H), 0.31 - 0.47 (m, 2H), 0.14 - 0.31 (m, 5H)。

【0198】

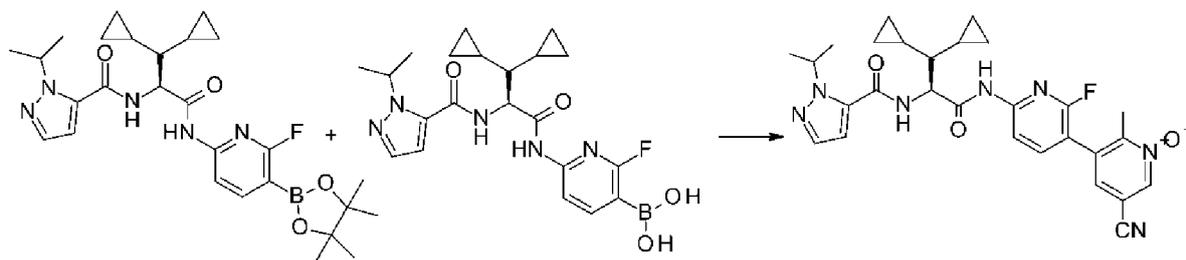
實例58：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-5-甲基磺醯基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據製劑28之方法，使製劑70之化合物(0.206 mmol)與3-溴-2-甲基-5-甲基磺醯基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊(藉由3-溴-2-甲基-5-甲基磺基-吡啶之mCPBA氧化所形成) (74 mg, 0.28 mmol)反應，在藉由酸性製備型HPLC純化之後得到呈淡棕色固體之標題化合物(11.9 mg, 10%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 585.4 $[M+H]^+$, RT = 1.86 min。(Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.25$ Hz, 1H), 8.54 (br d, $J=8.51$ Hz, 1H), 8.06 - 8.18 (m, 2H), 7.79 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 5.39 (hept, $J=6.61$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 6H), 0.96 - 1.03 (m, 1H), 0.85 - 0.93 (m, 1H), 0.75 - 0.81 (m, 1H), 0.44 - 0.53 (m, 1H), 0.36 - 0.43 (m, 1H), 0.12 - 0.34 (m, 6H)。

【0199】

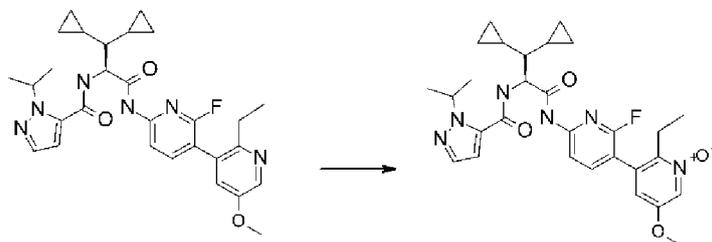
實例59：N-[(1S)-1-[[5-(5-氟基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據製劑28之方法，使製劑70之化合物(0.206 mmol)與製劑70之化合物(42 mg, 0.25 mmol)反應，在藉由酸性製備型HPLC純化之後得到呈淡棕色固體之標題化合物(9.8 mg, 9%產率)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 530.4 $[M+H]^+$, RT = 1.93 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於 MeCN 中, 0.05% 甲酸於 H₂O 中)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (br d, $J=8.51$ Hz, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, $J=1.75$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 4.90 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.63$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.63$ Hz, 3H), 0.93 - 1.02 (m, 1H), 0.82 - 0.92 (m, 1H), 0.73 - 0.81 (m, 1H), 0.45 - 0.53 (m, 1H), 0.34 - 0.42 (m, 1H), 0.26 - 0.34 (m, 2H), 0.13 - 0.25 (m, 4H)。

【0200】

實例60：N-[(1S)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺。



根據實例1之方法，氧化製劑61之吡啶，在藉由酸性製備型HPLC純化之後得到呈灰白色固體之標題化合物(25 mg, 16%)。LCMS (方法2) (ESI): m/z 551.38 $[M+H]^+$, RT = 1.92 min。 (Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm), 0.05% 甲酸於MeCN中, 0.05% 甲酸於H₂O中); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1 H), 8.49 (br d, J=8.50 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.25 Hz, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 1 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 7.51 (d, J=1.63 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.38 (hept, J= 6.6 Hz, 1 H), 4.90 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.56 - 2.64 (m, 2 H), 1.36 (dd, J=15.57, 6.57 Hz, 6 H), 1.03 - 0.99 (m, 3 H), 0.98 - 0.92 (m, 1 H), 0.90 - 0.84 (m, 1 H), 0.80 - 0.73 (m, 1 H), 0.52 - 0.45 (m, 1 H), 0.42 - 0.35 (m, 1 H), 0.34 - 0.14 (m, 6 H)。

【0201】

實例61：抑制HEK-Blue™ IL-17細胞中人類IL-17誘導之SEAP報導基因活性

藉由使用聲學移液，將含50 nL測試化合物之100% DMSO添加至384孔檢視板(Viewplate) (Perkin Elmer)中的經保留用於測試化合物之各孔中。針對細胞毒性，其餘孔接受等體積之DMSO作為媒劑對照，或含VETRANAL® (Merck)之DMSO作為陽性對照。隨後，將5 μl之抗IL-17A單株抗體(最終濃度150 ng/ml)添加至陽性對照孔中。含有測試化合物之所有孔及經製備以產生最大刺激之孔接受5 μL之人類TH-17上清液，其對應於2 ng/mL IL-17A最終濃度(藉由IL-17A AlphaLisa® SureFire®, Perkin Elmer量測)。最後，將45 μl HEK-Blue™ IL-17細胞(Invivogen)添加至所有孔中，使得密度為12500個細胞/孔且在37°C, 5% CO₂下於潮濕培育箱

中培育過夜。將HEK-Blue™ IL-17細胞、抗IL-17A抗體及TH-17上清液全部稀釋於補充有10% FBS、1% P/S (Life technologies)及HEK-Blue™ 選擇(Invivogen)之含較高葡萄糖(Sigma)之DMEM中。

【0202】 在培育之後，將5 µl上清液自細胞培養盤轉移至新檢視板，且添加45 µl Quanti-Blue™溶液(一種SEAP偵測試劑)，且在37°C下培育Quanti-Blue™/細胞上清液。檢查培養盤以用於顏色顯影(5至60分鐘)且使用Envision, Perkin Elmer盤讀取器(在620 nm下之吸光度)讀取。SEAP含量計算為對照百分比。SEAP之量的減少指示IL-17傳訊減少。使用四參數對數等式擬合濃度反應曲線。根據顯示可接受擬合($r^2 > 0.9$)之曲線報導相對IC₅₀及E_{max}。在添加7 µL PrestoBlue (Thermo Fisher)且在室溫下培育2.5至3小時之後，藉由量測615 nm下之螢光(在535 nm下激發)來量測含有細胞之檢視板中之細胞毒性。螢光與代謝活性之量成正比。螢光信號之減少指示細胞毒性。

【0203】 在實例61之分析中測試本發明之化合物。結果概述於表1中。

表1

實例編號	HEK Blue™分析 EC ₅₀ (nM)
1	11
2	19
3	10
4	14
5	34
6	12
7	2700
8	42
9	22
10	60
11	14
12	13
13	33
14a	28

14b	1488
15	73
16	35
18	12
19	28
20	11
21	510
22	9.1
23	20
25	18
26	84
27	25
28	28
29	11
30	33
31	23
32	19
35	14
36	9.4
37	16
38	27
39	18
40	52
41	19
42	33
43	32
44	14
45	34
46	80
47	39
48	10
49	12
50	30
51	54
52	44
53	56
54	3.6
55	22

【0204】

實例62：抑制HEK-Blue™ IL-17細胞中重組IL-17AA誘導之SEAP報導基因活性

根據由InvivoGen提供之方案運行分析。簡言之，將HEK-Blue™ IL-17細胞(Invivogen，目錄號hkb-il17)懸浮於完全培養基中，且在分析之前

一天以80 μ l之體積以50,000個細胞/孔之密度接種於96孔培養盤中。將10 μ l之測試化合物之溶液以連續梯度稀釋添加至細胞中，隨後添加10 μ l IL-17A (R&D系統目錄號7955-IL)，其最終濃度為2 ng/ml。培育培養盤過夜。QUANTI-Blue™ 溶液用於測定SEAP活性；將180 μ l QUANTI-Blue™ 溶液及20 μ l來自細胞培養盤之上清液混合且在37°C下培育1小時。使用分光光度計在650 nm下量測SEAP含量。

【0205】 在實例62之分析中測試本發明之化合物。結果概述於表2中。

表2

實例編號	HEK Blue™ 分析 EC ₅₀ (nM)
1	11
3	17
56	4.6
57	740
58	100
59	46
60	31

【0206】

實例63：人類肝臟微粒體(HLM)清除率分析

在測試化合物濃度為0.5 μ M下與人類肝臟微粒體(0.5 mg/mL)及NADPH (1 mM)一起培育40 min之後，人類肝臟微粒體之代謝穩定性量測為化合物清除率。在添加NADPH之前且在其後5、10、20及40分鐘取出樣品，且在離心及使用化合物特異性LCMS/MS方法之樣品分析之前，使用冷乙腈與添加之內標進行蛋白質沉澱。以相同方式進行緩衝液中及無NADPH之對照培育。測定化合物消耗且計算表觀清除率(CL_{app})。

【0207】 在實例63之分析中測試本發明之化合物。結果概述於表3中。

表3

實例編號	HLM Cl _{app} (mL/min/kg)
1	12
2	<8
3	<8
4	9
5	<8
6	14
7	<8
8	8
9	<8
10	22
11	<8
12	<8
13	14
14	12
15	<8
16	<8
18	<8
19	<8
20	74
22	73
23	<8
24	<8
25	250
26	<8
27	<8
28	>750
29	8
32	23
47	<8
48	<8
49	<8
50	10
51	<8
52	<8
53	<8
54	63
55	41
56	16
57	18
58	10
59	<9

【0208】

實例64：溶解度分析

藉由將含測試化合物(10 μ L之10 mM DMSO儲備溶液)的pH 6.5之990 μ L 0.067 M磷酸鹽緩衝液振盪24小時來測定溶解度。在離心之後，藉由HPLC-UV分析上清液。溶解度定義為測試物質在所選溶劑中之濃度。其藉由與外部標準物校準曲線之相關性測定。

【0209】 在實例64之分析中測試本發明之化合物。結果概述於表4中。

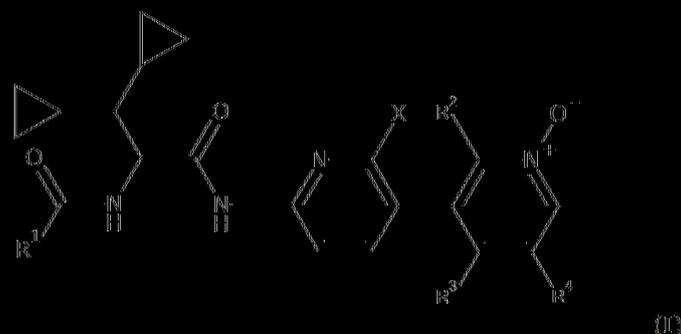
表4

實例編號	pH 6.5下之溶解度 (μ g/mL)
1	29
2	26
3	45
4	74
5	35
6	5
7	38
8	8
9	23
10	9
11	6.5
12	6
13	26
14	<1
15	97
16	60
18	26
19	18
20	38
22	28
48	19
49	18
50	<1
51	25
52	4
53	39
54	<1
55	<1
56	<1
57	<1
58	14
59	29

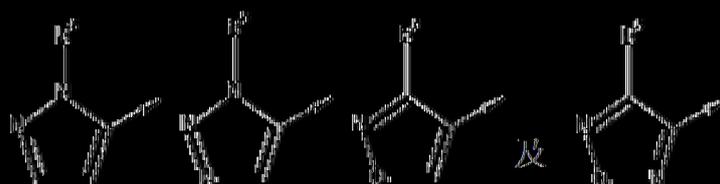
(0210)

實施例：

實施例1. 一種具有式(I)之化合物



其中X為氟基或氨基；

R¹係選自

其中R⁵獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自一個氫基及1、2或3個氟基之取代基取代；

R²係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基及氨基，其中該(C₁-C₃)烷基可視情況經一或多個氟基取代；

R³係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基及氨基，其中該(C₁-C₃)烷基可視情況經一或多個氟基取代；且

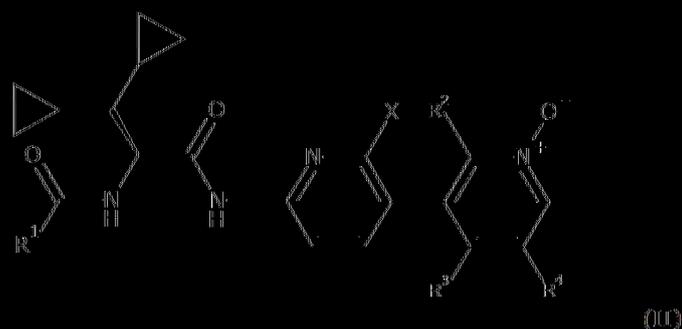
R⁴係選自氫、(C₁-C₃)烷基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基、甲氧基、氨基及羧基；其中該(C₁-C₃)烷基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代；

其限制條件為R²及R³中之至少一者不同於氫；

或其醫藥學上可接受之鹽。

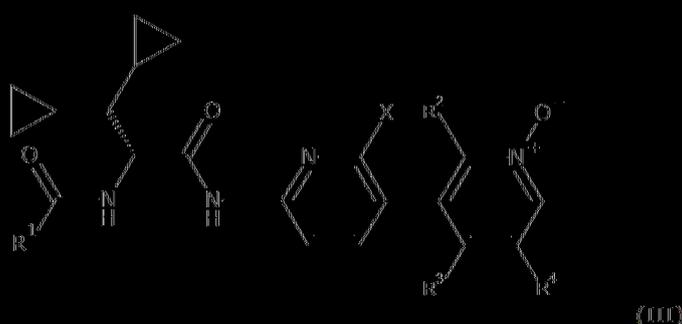
第 112 頁(發明說明書)

實施例2.如實施例1之化合物，其具有下式(II)



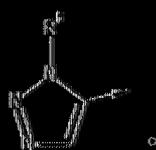
其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如實施例1中所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例3.如實施例1之化合物，其具有下式(III)



其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如實施例1中所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例4.如實施例1至3中任一項之化合物，其中R¹為



實施例5.如實施例4之化合物，其中R⁵獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例6.如實施例5之化合物，其中R⁵為(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例7.如實施例6之化合物，其中 R^5 為(C₁-C₄)烷基。

實施例8.如實施例7之化合物，其中 R^5 為丙-2-基。

實施例9.如實施例4至8中任一項之化合物，其中

R^2 係選自氫及甲基。

實施例10.如實施例4至8中任一項之化合物，其中

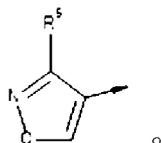
R^2 係選自氫及甲基；

R^3 係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R^4 係選自氫、甲基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基及氯基；其中該甲基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

實施例11.如實施例9或10中任一項之化合物，其中 R^2 為甲基。

實施例12.如實施例1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為



實施例13.如實施例12之化合物，其中 R^5 獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例14.如實施例13之化合物，其中 R^5 為(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例15.如實施例14之化合物，其中 R^5 為(C₁-C₄)烷基。

實施例16.如實施例15之化合物，其中 R^5 為丙-2-基。

實施例17.如實施例12至16中任一項之化合物，其中

R^2 係選自氫或甲基。

實施例18.如實施例12至16中任一項之化合物，其中

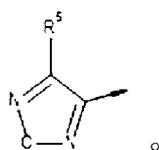
R^2 係選自氫及甲基；

R^3 係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R^4 係選自氫、甲基、環丙基、 (C_1-C_2) 烷氧基、氟基及氯基；其中該甲基及該 (C_1-C_2) 烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

實施例19.如實施例17或18中任一項之化合物，其中 R^2 為甲基。

實施例20.如實施例1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為



實施例21.如實施例20之化合物，其中 R^5 獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基及 $-CH_2-(C_3-C_4)$ 環烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基、該 (C_3-C_4) 環烷基及該 $-CH_2-(C_3-C_4)$ 環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例22.如實施例21之化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例23.如實施例22之化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基。

實施例24.如實施例23之化合物，其中 R^5 為丙-2-基。

實施例25.如實施例20至24中任一項之化合物，其中

R^2 係選自氫及甲基。

實施例26.如實施例20至24中任一項之化合物，其中

R^2 係選自氫及甲基；

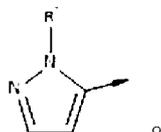
R^3 係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R^4 係選自氫、甲基、環丙基、 (C_1-C_2) 烷氧基、氟基及氯基；其中該

甲基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

實施例27.如實施例25或26中任一項之化合物，其中R²為甲基。

實施例28.如實施例1至3中任一項之化合物，其中R¹為



實施例29.如實施例28之化合物，其中R⁵獨立地選自(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基及-CH₂-(C₃-C₄)環烷基，其中該(C₁-C₄)烷基、該(C₃-C₄)環烷基及該-CH₂-(C₃-C₄)環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例30.如實施例29之化合物，其中R⁵為(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

實施例31.如實施例30之化合物，其中R⁵為(C₁-C₄)烷基。

實施例32.如實施例31之化合物，其中R⁵為丙-2-基。

實施例33.如實施例28至32中任一項之化合物，其中

R²係選自氫及甲基。

實施例34.如實施例28至32中任一項之化合物，其中

R²係選自氫及甲基；

R³係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R⁴係選自氫、甲基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基及氯基；其中該甲基及該(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

實施例35. 如實施例33或34中任一項之化合物，其中R²為甲基。

實施例36. 如上述實施例中任一項之化合物，其中式(I)、(II)或(III)之化合物中之N-氧化物部分



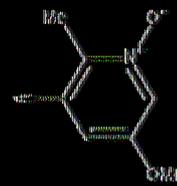
係選自部分A、B、C、D、E及F：



A



B



C



D



E



F

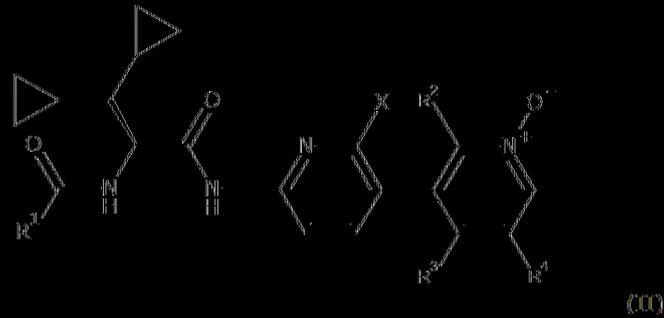
。

實施例37。如實施例1至36中任一項之化合物，其中X為氨基。

實施例38。如實施例1至36中任一項之化合物，其中X為羧基。

〔請求項2〕

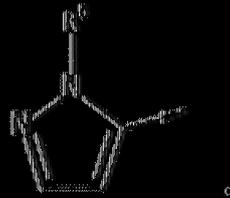
如請求項1之化合物，其具有下式(III)



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如請求項1中所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項3〕

如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^1 為



〔請求項4〕

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^5 獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基及 $-CH_2-(C_3-C_4)$ 環烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基及 $-CH_2-(C_3-C_4)$ 環烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

〔請求項5〕

如請求項4之化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基可視情況經獨立地選自1、2或3個氟基之取代基取代。

〔請求項6〕

如請求項5之化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基。

【請求項7】

如請求項6之化合物，其中R⁵為丙-2-基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中
R²係選自氫及甲基。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中
R²係選自氫及甲基；

R³係選自氫、甲基及三氟甲基；且

R⁴係選自氫、甲基、環丙基、(C₁-C₂)烷氧基、氟基及氯基；其中該
甲基及(C₁-C₂)烷氧基可視情況經一或多個氟基取代。

【請求項10】

如請求項8或9中任一項之化合物，其中R²為甲基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中X為氯基。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中X為氟基。

【請求項13】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-甲基-1-氧離子基
(oxido)-吡啶-1-鎗(pyridin-1-ium)-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基(oxo)-
乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶

-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-(氟甲氧基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(5-乙氧基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[5-(5-氯-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-5-(三氟甲

基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(2-環丙基-5-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(5-環丙基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(5-氟-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-丙基-吡啶-3-甲醯胺；

2-三級丁基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-異吡啶-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-異丙基-三唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-

3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟乙基)吡啶-3-甲醯胺；

2-環丁基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺；

2-環丙基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丁基-吡啶-3-甲醯胺；

2-(環丙基甲基)-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丁基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(4,4,4-三氟-3-羥基-丁基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(3,3-二氟環丁基)甲基]吡啶-3-甲醯胺；

4-環丙基-*N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1,2,5-噁二唑-3-甲

醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(3-羥丙基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*^{*})-2,2-二氟-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*^{*})-2,2-二氟-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-甲基-異噁唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-乙基-異噁唑-4-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-乙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-二級丁基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(2,2-二氟丙基)吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(2,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-[(1*S*)-2-羥基-1-甲基-乙基]吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-2,2-二環丙基-1-[[5-(4-環丙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-4-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[5-(二氟甲基)-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎊-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[5-氟-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎊-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-[4-(二氟甲基)-1-氧離子基-吡啶-1-

鎬-3-基]-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4,5-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[5-(4-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎬-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-[2-甲基-1-氧離子基-4-(三氟甲基)吡啶-1-鎬-3-基]-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物1；

N-[(1*S*)-1-[[6-氟-5-(2,4-二甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺之構型異構物2；

N-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(2-甲基-5-甲基磺醯基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[5-(5-氰基-2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎬-3-基)-6-氟-2-吡啶基]胺甲醯基]-2,2-二環丙基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺及 *N*-[(1*S*)-1-(二環丙基甲基)-2-[[6-氟-5-(5-甲氧基-2-乙基-1-氧離子基-吡啶-1-

鎘-3-基)-2-吡啶基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-異丙基-吡啶-3-甲醯胺；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其用於療法中。

【請求項15】

如請求項14之化合物，其用於治療疾病、病症或病狀，該疾病、病症或病狀對IL-17之調節有反應。

【請求項16】

如請求項14之化合物，其用於治療自體免疫疾病。

【請求項17】

如請求項14之化合物，其用於治療牛皮癬、僵直性脊椎炎、脊椎關節炎、化膿性汗腺炎，或牛皮癬性關節炎。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物與醫藥學上可接受之媒劑或賦形劑或醫藥學上可接受之載劑。

【請求項19】

如請求項18之醫藥組合物，其與一或多種其他治療活性化合物一起。