



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I858098 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：109124572

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/22

歐洲專利局

19187617.6

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：庫拉夫 克莉絲汀 安德里亞斯 KUTTRUFF, CHRISTIAN ANDREAS (DE)；布雷
特斯奈德 湯姆 BRETSCHNEIDER, TOM (DE)；格波特 西德克斯 GODBOUT,
CEDRICKX (CA)；庫爾曼 漢尼斯 菲普科 KOOLMAN, HANNES FIEPKO
(DE)；馬堤爾斯 唐尼克 MARTYRES, DOMNIC (DE)；羅斯 傑羅德 裘根
ROTH, GERALD JUERGEN (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 202035374A

WO 2013/061297A1

WO 2014/139882A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 76 頁

(54)名稱

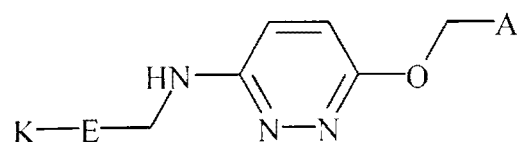
新穎嗒吡

(57)摘要

本發明係關於新穎嗒 、其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在療法，尤其在治療及/或預防由自分泌運動因子介導之疾病及病症中之用途。

The present invention relates to novel pyridazines, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, particularly in the treatment and/or prevention of diseases and disorders mediated by Autotaxin.

特徵化學式：



(I)



I858098

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穎嗒咭

【英文發明名稱】

NOVEL PYRIDAZINES

【中文】

本發明係關於新穎嗒咭、其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在療法，尤其在治療及/或預防由自分泌運動因子介導之疾病及病症中之用途。

【英文】

The present invention relates to novel pyridazines, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, particularly in the treatment and/or prevention of diseases and disorders mediated by Autotaxin.

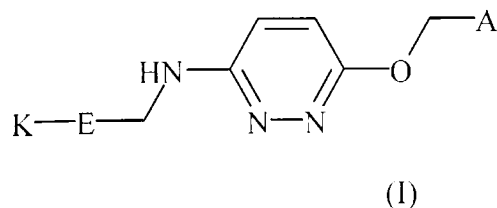
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎嗒吡

【英文發明名稱】

NOVEL PYRIDAZINES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎嗒吡、其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在療法，尤其在治療及/或預防由自分泌運動因子介導之疾病及病症中之用途。

【先前技術】

【0002】 自分泌運動因子(Autotaxin；ATX；ENPP2)為負責經由其溶血磷脂D活性將溶血磷脂醯膽鹼(LPC)水解成生物活性脂質溶血磷脂酸(LPA)的分泌酶。轉而，LPA藉由與六個GPCR (LPA受體1至6，LPAR1-6) (Houben AJ, 2011)相互作用來發揮其效果。ATX-LPA信號傳導參與例如血管新生、慢性發炎、自體免疫疾病、纖維化疾病、癌症進展及腫瘤轉移。舉例而言，作用於LPAR1之LPA誘發肺纖維母細胞遷移、增殖及分化；調節上皮及內皮障壁功能；及促進肺上皮細胞凋亡(Budd, 2013)。已顯示ATX抑制、LPAR1基因缺失及選擇性LPAR1拮抗劑在肺及皮膚之纖維化之臨床前模型中有效(Tager AM, 2008；Swaney J, 2010，Casetelino FV, 2016)。

【0003】 在特發性肺纖維化(IPF)患者中，支氣管肺泡灌洗液中之LPA含量增加(Tager等人, 2008, Nat. Med.)且在人類纖維化肺組織中偵測到ATX之濃度增加(Oikonomou等人, 2012, AJRCMB)。IPF個體之呼出氣

冷凝液中的LPA含量升高(Montesi等人, 2014_BMCPM), 且穩定IPF患者之血清中的LPC增加2倍(Rindlisbacher等人, 2018, Resp. Res.)。

【0004】 因此, 增加的ATX含量及/或增加的LPA含量、改變之LPA受體表現及改變的對LPA之反應可影響與ATX-LPA信號傳導有關的許多病理生理學病況。

【0005】 間質性肺病(ILD)之特徵在於肺氣囊之間的間質、組織及間隙之發炎及纖維化(du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 129-140)。當肺損傷觸發異常的癒合反應時, 可能發生ILD。因此, ILD亦包括進行性纖維化間質性肺病(PFILD), 其中對肺損傷之反應變成進行性的、自我維持的且與原始臨床相關性或觸發無關。最突出的PF-ILD為特發性肺纖維化(IPF)及全身性硬化症-ILD(SSc-ILD)。

【0006】 IPF為一種慢性纖維化之不可逆且最終致命的肺病, 其特徵在於肺間質的進行性纖維化, 導致肺容量減少及進行性肺功能不全。IPF的特徵亦在於稱為尋常型間質性肺炎(UIP)的特定組織病理學模式(Raghu等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183: 788-824.)。

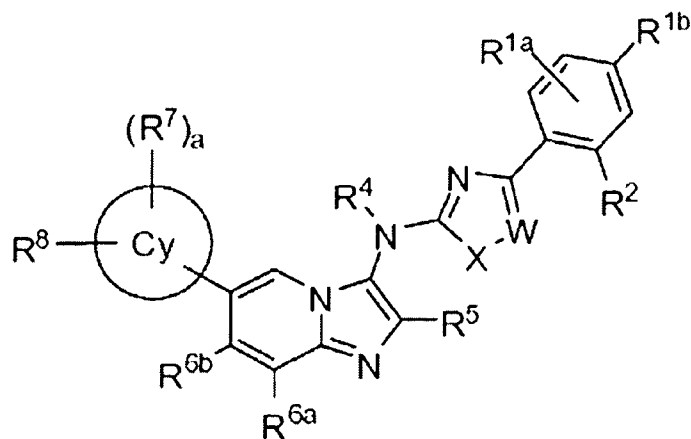
【0007】 全身性硬化症(SSc), 亦稱作硬皮病, 其為病因複雜之免疫調節風濕病。其為高死亡率之多器官異質疾病, 其特徵在於廣泛纖維化、血管病變及抗各種細胞抗原的自體抗體。其為罕見病症, 係具有較高未滿足醫療需求之罕見疾病。SSc之早期臨床症狀可不同。雷諾現象(Raynaud's phenomenon)及胃食道逆流常在疾病早期顯現(Rongioletti F等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2399-404)。一些患者顯現發炎性皮膚病、手指浮腫、肌肉骨骼發炎或諸如疲乏之體質表現。患者皮膚中之過量膠原蛋白沈積使得皮膚變厚及變硬。在一些患者中, 觀察到疾

病的如肺纖維化、肺動脈高壓、腎衰竭或腸胃併發症的基於器官之表現。另外，免疫損害之最常見表現之一為存在含量異常之抗自身細胞核之自體免疫抗體(抗核抗體或ANA)，其幾乎見於每個SSc患者中(Guiducci S等人, *Isr Med Assoc J* 2016; 18: 141-43)。ILD及肺動脈高壓(PAH)為SSc患者之最常見死因(Tyndall AJ等人 *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-15)。

【0008】 SSc患者分類為兩個主要疾病亞群：彌漫型皮膚全身性硬化症及侷限型皮膚全身性硬化症(LeRoy EC等人, *J Rheumatol* 1988; 15:202-5)。三種臨床特徵，即過度纖維化(癍痕形成)、血管病變及自體免疫，似乎是導致表徵SSc之不同表現的過程之基礎。SSc當前被視為一種結締組織損傷之調節異常或修復功能異常的表現(Denton CP等人, *Lancet* 2017; 390: 1685-99)。

【0009】 因此，期望提供有效ATX抑制劑。

【0010】 各種結構類別之ATX抑制劑綜述於D. Castagna等人(*J.Med.Chem.* 2016, 59, 5604-5621)中。WO2014/139882揭示作為ATX抑制劑的化合物，其具有通用結構式



【0011】 本文中之實例2進一步作為正在進行臨床評估之用於治療特發性肺纖維化的首創ATX抑制劑揭示於N. Desroy等人 (*J.Med.Chem.* 2017, 60, 3580-3590，如實例11)中。C. Kutruff等人 (*ACS Med. Chem.*

Lett. 2017, 8, 1252-1257)揭示ATX抑制劑BI-2545 (實例19)顯著降低活體內LPA含量。

【發明內容】

【實施方式】

【0012】 本發明提供新穎噻吡，其為自分泌運動因子之意外高效之抑制劑(分析A)，其特徵進一步在於

- 在人類全血中之高效力(分析B)，及
- LPA歷經若干小時在活體內之血漿濃度水準的顯著降低(分析C)。

【0013】 本發明之化合物適用作治療或預防如下疾病或病況之藥劑，其中ATX活性及/或LPA信號傳導參與疾病之病源學或病理學中或以其他方式與疾病之至少一種症狀相關。ATX-LPA信號傳導參與例如血管新生、慢性發炎、自體免疫疾病、纖維化疾病、癌症進展及腫瘤轉移。

【0014】 本發明之化合物在以下參數之組合方面優於先前技術中所揭示之彼等化合物：

- 作為ATX抑制劑之效力，
- 作為ATX抑制劑在類全血中之效力，
- 在活體內歷經若干小時降低LPA之血漿濃度水準。

【0015】 ATX為可溶血漿蛋白，其在肝素化全血中具有活性。其受質LPC非常充足，其濃度在 μM 範圍內。因此，生理學受質濃度下之全血分析為高度相關之分析，對於ATX抑制劑在活體內之功效具有預測性。

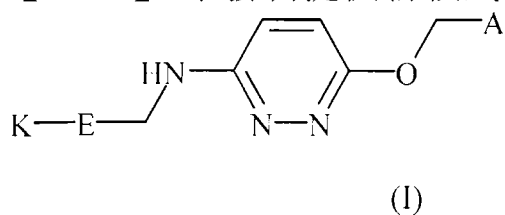
【0016】 活體內LPA降低係藉由在本發明之化合物之經口給藥後量測LPA之血漿濃度來測定的。LPA為生物活性極強之脂質，其經由LPA受體1至6以濃度依賴性方式有效地活化下游路徑。經由ATX抑制之LPA形成

之明顯及持續阻斷係藉由在化合物給藥後8小時量測LPA降低程度來評定的。因此，8 h時血漿LPA之較大降低高度指示LPA受體之活體內作用之功效及持續時間以及持續目標接合。

【0017】 本發明之化合物結構上不同於WO2014/139882中之實例2及12以及ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例19，此係因為其含有在3位及6位具有取代基的吡啶中心核。此結構差異意外地得到以下之優良組合：(i) ATX抑制、(ii)人類全血中之ATX抑制及(iii) LPA在活體內歷經若干小時之血漿濃度水準之降低。

【0018】 因此，本發明之化合物展現較高活體內目標接合且可預期在人體內具有更高功效。

【0019】 本發明提供新穎式(I)化合物

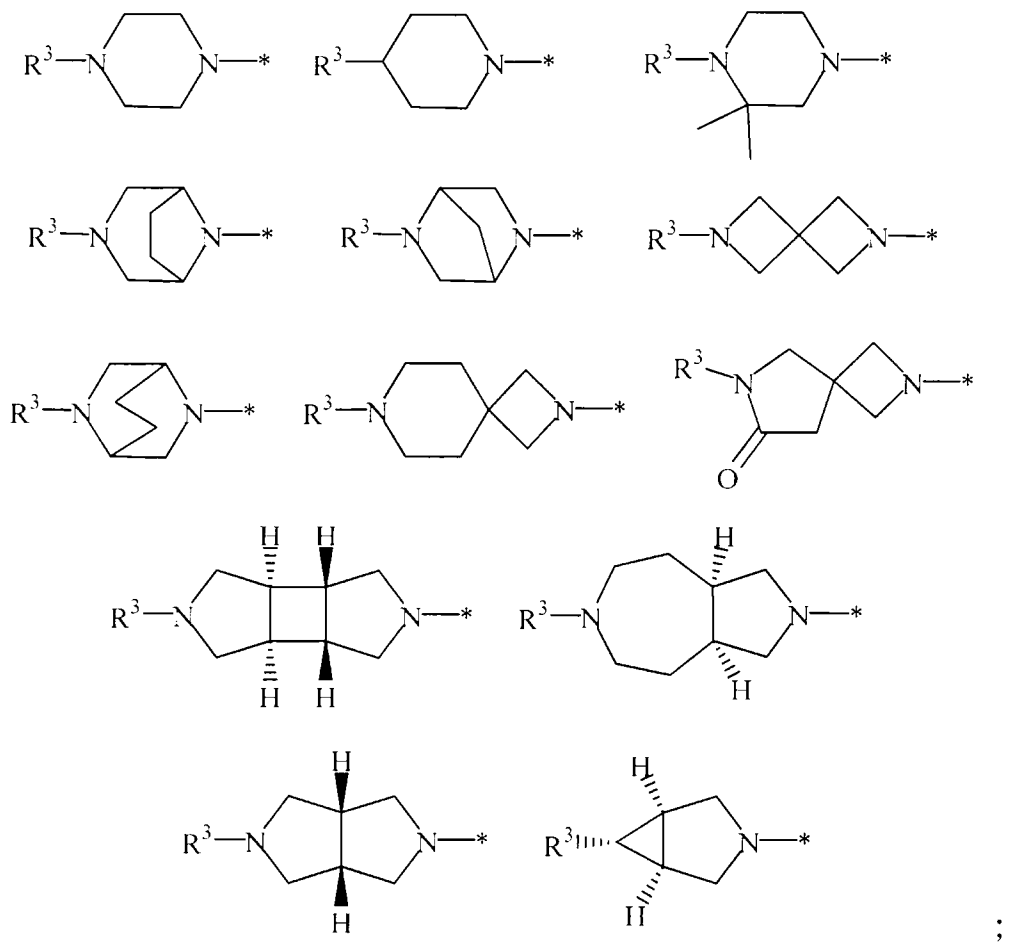


其中

A為經氟及F₁₋₇-氟-C₁₋₃烷基組成之群中的一或兩個成員取代之吡啶基；

E係選自由以下組成之群：視情況經氟及F₁₋₇-氟-C₁₋₃烷基組成之群中的一或兩個成員取代之苯基及吡啶基；

K係選自由以下組成之群：



R³係選自由R⁴(O)C-、氧雜環丁烷基、甲基、R⁵(O)C(CH₃)N-及R⁵(O)CHN-組成之群；

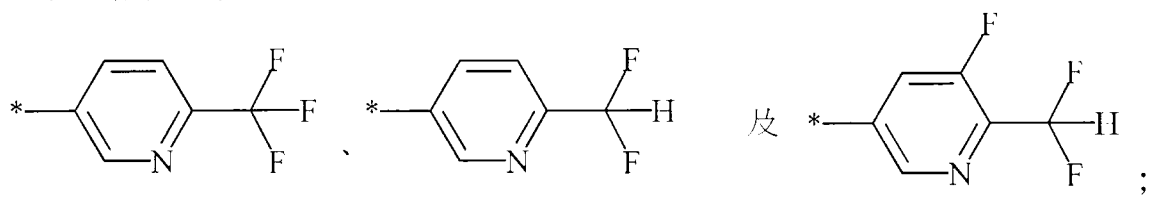
R⁴為甲基；
R⁵為甲基。

【0020】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中A為經F、及F₁₋₃-氟-C₁烷基組成之群中的一或兩個成員取代之吡啶基；且取代基E及K如在前述實施例中所定義。

【0021】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中A為經F、F₂HC及F₃C組成之群中的一或兩個成員取代之吡啶基；且取代基E及K如在前述實施例中所定義。

【0022】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中A係選

自由以下組成之群：

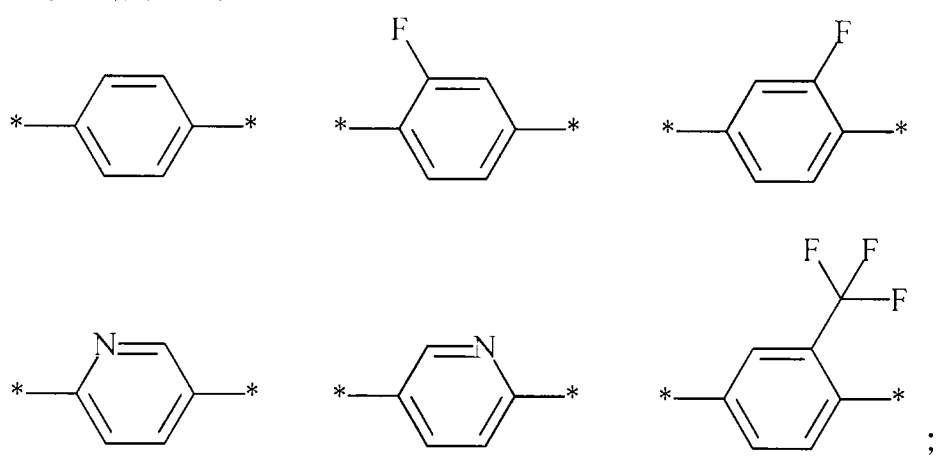


且取代基E及K如在前述實施例中之任一者中所定義。

【0023】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中E係選自由組成之群：視情況經F、F₂HC及F₃C組成之群中的一或兩個成員取代之苯基及吡啶基；且取代基A及K如在前述實施例中之任一者中所定義。

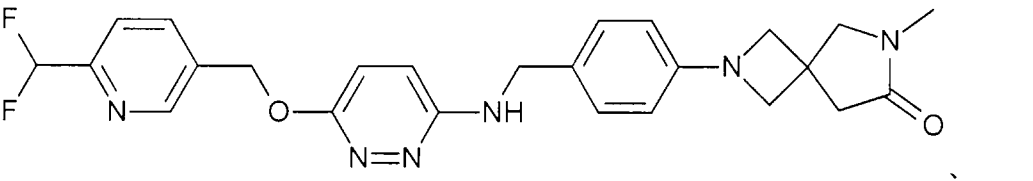
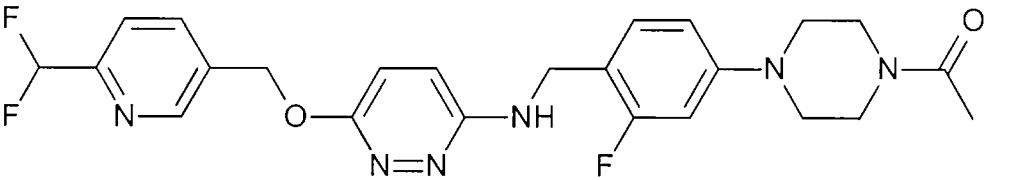
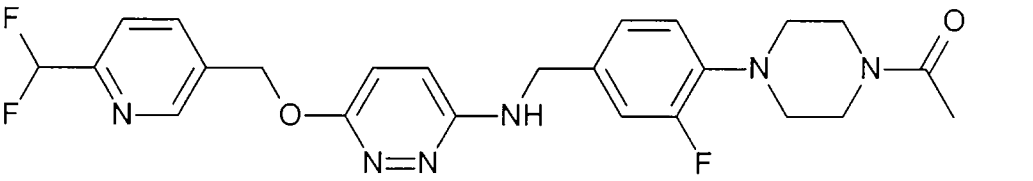
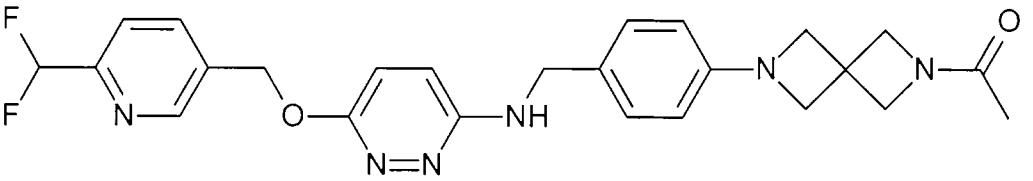
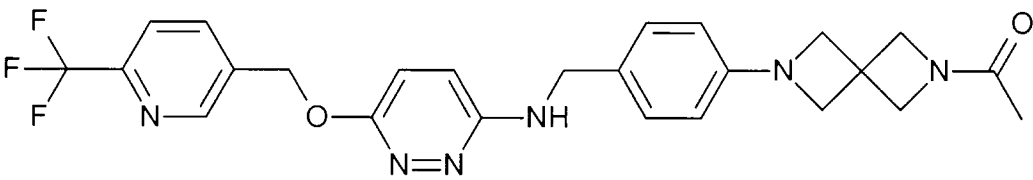
【0024】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中E係選自由以下組成之群：視情況經F及F₃C組成之群中的一或兩個成員取代之苯基及吡啶基；且取代基A及K如在前述實施例中之任一者中所定義。

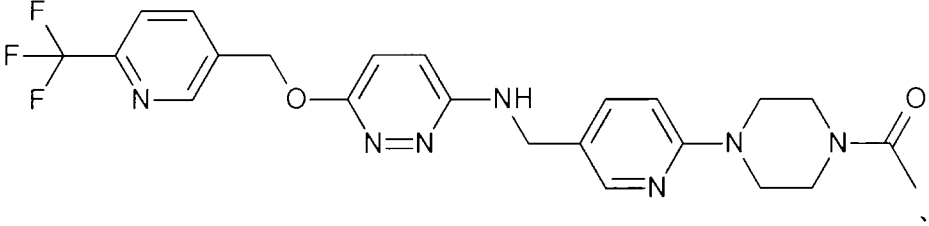
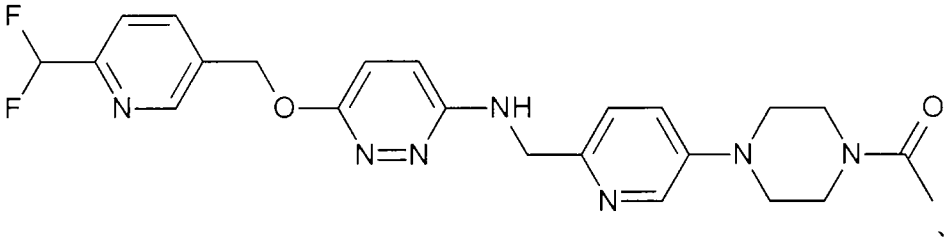
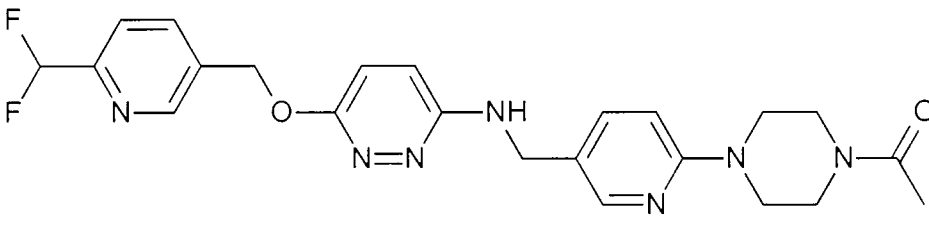
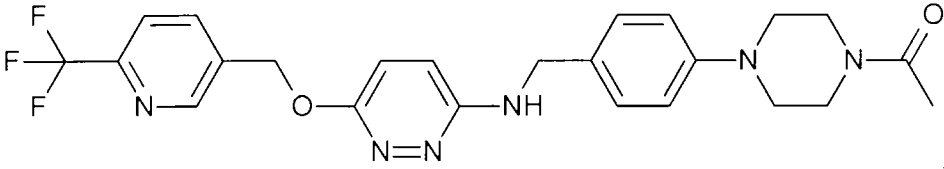
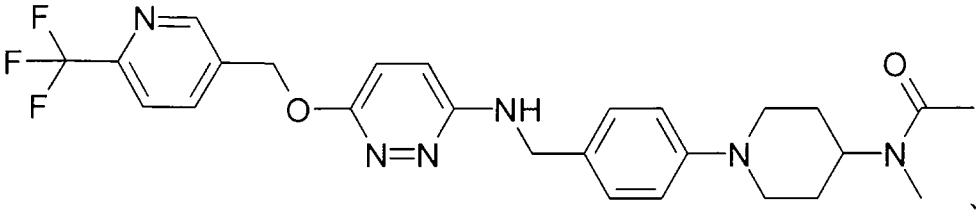
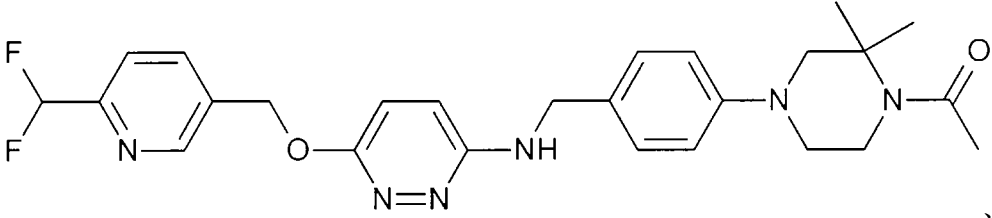
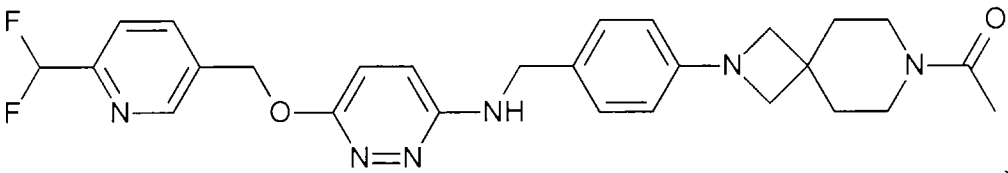
【0025】 本發明之另一實施例係關於一種式(I)化合物，其中E係選自由以下組成之群：

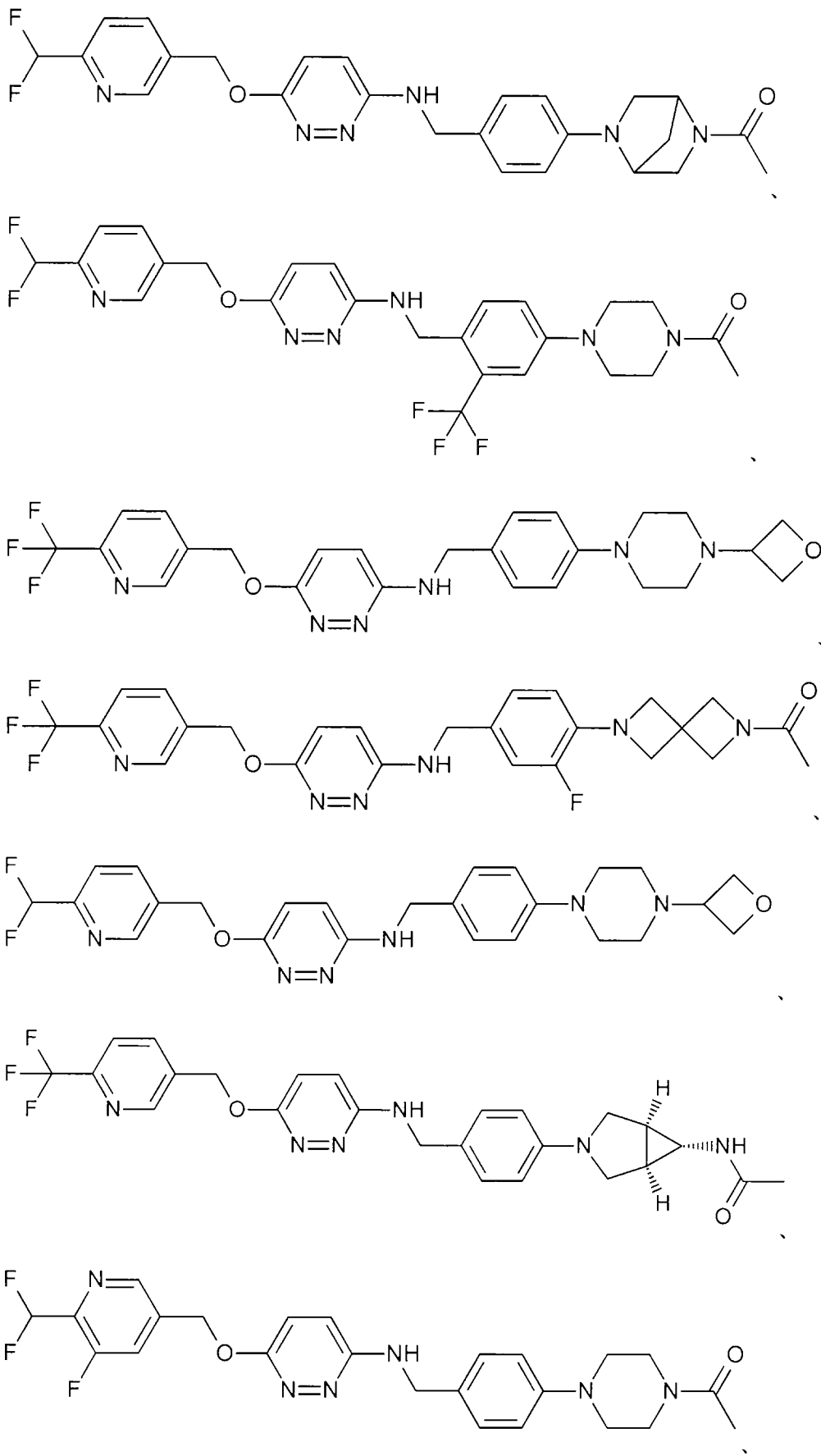


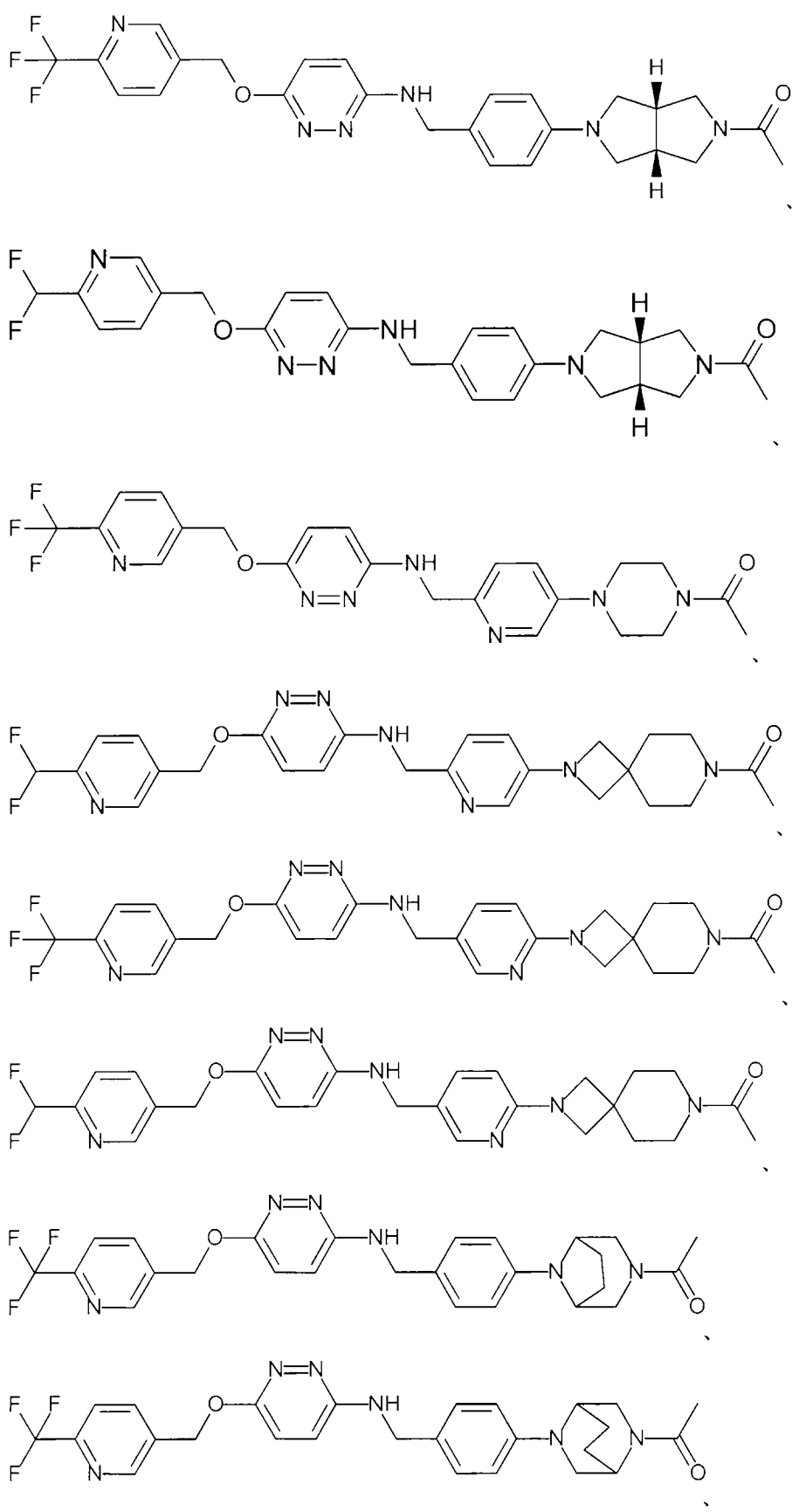
且取代基A及K如在前述實施例中之任一者中所定義。

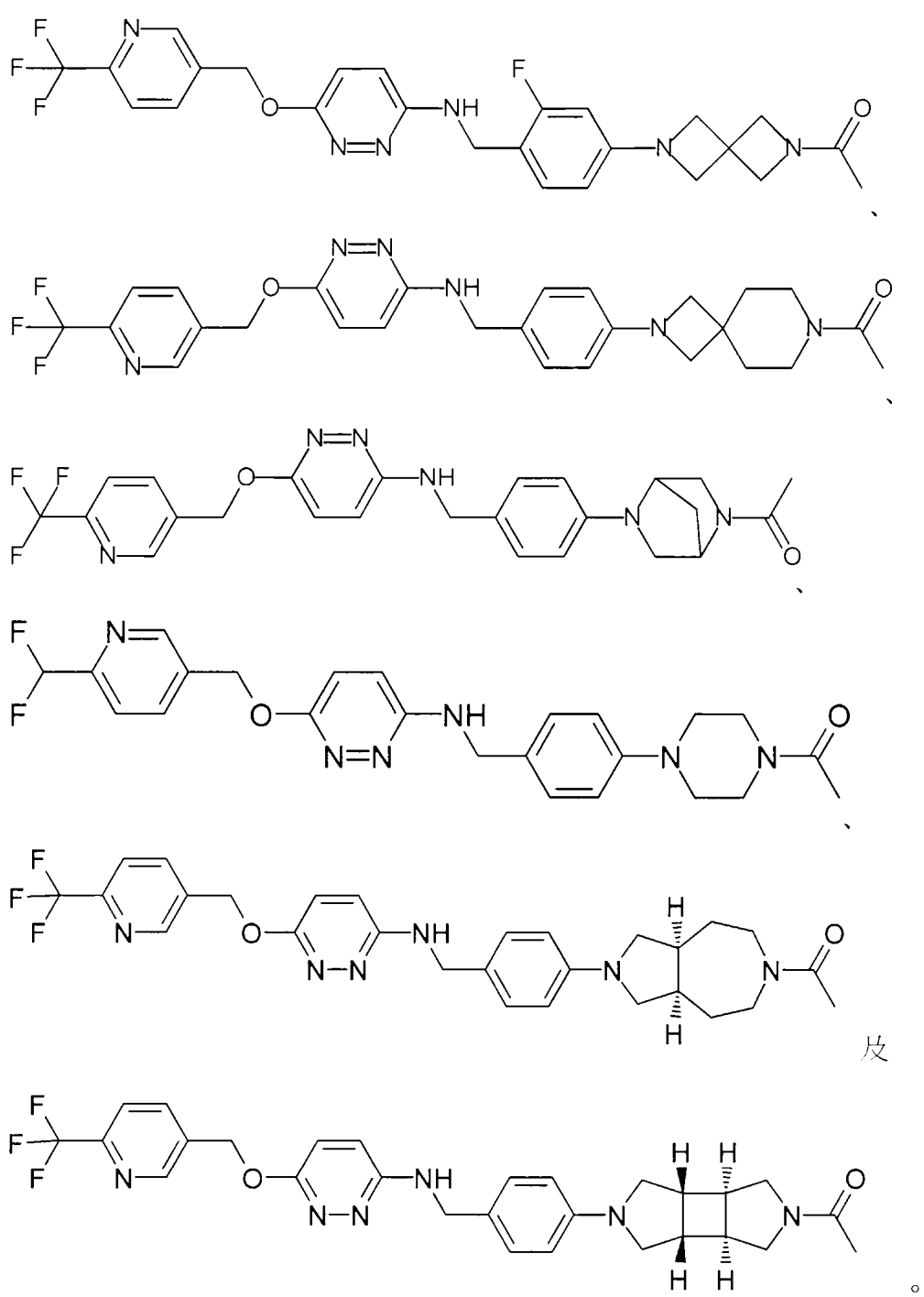
【0026】 較佳的為根據本發明之式(I)化合物，其選自由以下組成之群：











【0027】 另一實施例係關於一種醫藥組合物，其包含至少一種根據本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0028】 另一實施例係關於一種根據本發明之式(I)化合物，其用作藥物。

【0029】

所使用術語及定義

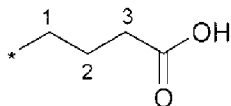
應當給未在本文中特別定義之術語賦予熟習此項技術者將依據本發明及上下文而賦予其之含義。然而，如本說明書中所使用，除非相反地說明，否則以下術語具有所指定之含義且將遵守以下定則。

【0030】 在下文定義之基團(group/radical)或部分中，通常在基團之前指定碳原子數目，例如C₁₋₆烷基意謂具有1至6個碳原子之烷基。一般而言，在如HO、H₂N、(O)S、(O)₂S、NC(氰基)、HOOC、F₃C或類似基團之基團中，熟習此項技術者可根據基團自身之自由價發現基團與分子之連接點。對於包含兩個或更多個亞基的組合基團，最後命名之亞基為基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃烷基」意謂芳基與C₁₋₃烷基鍵結，C₁₋₃烷基與核心或與取代基所連接之基團鍵結。

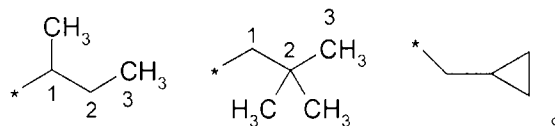
【0031】 在本發明之化合物以化學名稱及化學式形式描繪之情況下，若有任何不一致，則應以化學式為準。星號可用於在子式中以指示連接至如所定義之核心分子的鍵。

【0032】 取代基原子之記數始於最接近核心或最接近取代基所連接之基團的原子。

【0033】 舉例而言，術語「3-羧丙基」表示以下取代基：



其中羧基連接至丙基之第三個碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」表示以下基團：



【0034】 星號可用於子式中以指示連接至如所定義之核心分子的

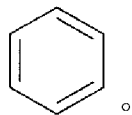
鍵。

【0035】如本文所使用之術語「經取代」意謂在指定原子上之任何一或多個氫經來自所指示基團之選項置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價且取代產生穩定化合物。

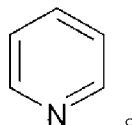
【0036】術語「C_{1-n}烷基」(其中n為選自2、3、4、5或6，較佳4或6之整數)單獨或與另一個基團組合表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基。舉例而言，術語C₁₋₅烷基包含基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

【0037】術語「鹵素」表示氯、溴、碘及氟。添加至「烷基」、「伸烷基」或「環烷基」(飽和或不飽和)的術語「鹵基」為其中一或多個氫原子經選自氟、氯或溴，較佳為氟及氯，尤佳為氟之鹵素原子置換的此類烷基或環烷基。實例包括：H₂FC-、HF₂C-、F₃C-。

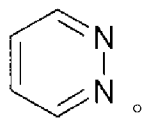
【0038】術語苯基指代以下環之基團



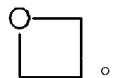
【0039】術語吡啶基指代以下環之基團



【0040】術語嗒吡指代以下環



【0041】術語氧雜環丁烷基指代以下環



【0042】除非特定指示，否則在整篇說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱將涵蓋其互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及外消旋體；以及不同比例之分開的對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物或此類異構體及對映異構體存在之任何上述形式之混合物；以及其鹽，包括其醫藥學上可接受之鹽；及其溶劑合物，諸如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或化合物之鹽的溶劑合物。

【0043】一般而言，可根據熟習此項技術者已知之合成原理來獲得實質上純的立體異構體，例如藉由分離對應混合物，藉由使用立體化學純之起始物質及/或藉由立體選擇性合成。此項技術中已知如何製備光學活性形式，諸如藉由外消旋形式之解析或藉由合成，例如自光學活性起始物質開始及/或藉由使用對掌性試劑。

【0044】可經由不對稱合成來製備本發明之對映異構性純化合物或中間物，例如藉由製備及後續分離可藉由已知方法(例如藉由層析分離或結晶)分離的適當非對映異構化合物或中間物，及/或藉由使用對掌性試劑，諸如對掌性起始物質、對掌性催化劑或對掌性助劑。

【0045】此外，熟習此項技術者已知如何自對應外消旋混合物製備對映異構純化合物，諸如藉由在對掌性固定相上層析分離對應外消旋混合物；或藉由使用適當解析劑來解析外消旋混合物，例如藉助於外消旋化合物與光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，隨後解析該等鹽及自該鹽釋放所

需化合物；或藉由進行對應外消旋化合物與光學活性對掌性輔助試劑之衍生化，隨後分離非對映異構體及移除對掌性輔助基團；或藉由動力學解析外消旋體(例如，藉由酶解)；藉由在適合的條件下自同形異向晶體之聚結物進行對映選擇性結晶；或藉由在光學活性對掌性助劑之存在下自適合的溶劑進行(部分)結晶。

【0046】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指代合理醫學判斷範疇內，適合使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相匹配之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0047】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」指代所揭示之化合物的衍生物，其中親本化合物形成鹽或含酸或鹼之錯合物。

【0048】 與含有鹼性部分之親本化合物形成醫藥學上可接受之鹽之酸的實例包括無機酸或有機酸，諸如苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、龍膽酸(gentisic acid)、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、柳酸、丁二酸、硫酸或酒石酸。

【0049】 與含有酸性部分之親本化合物形成醫藥學上可接受之鹽的陽離子及鹼之實例包括 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 NH_4^+ 、L-精胺酸、2,2'-亞胺雙乙醇、L-離胺酸、N-甲基-D-葡萄糖胺或參(羥基甲基)-胺基甲烷。

【0050】 本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之親本化合物合成。一般而言，可藉由使此等化合物之游離酸或游離鹼形式與足量適當鹼或酸之水溶液或有機稀釋劑溶液(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈或其混合物)反應來製備此類鹽。

【0051】 除了例如適用於純化或分離本發明之化合物(例如三氟乙酸

鹽)之上文提及之彼等酸以外的其他酸之鹽亦包含本發明之一部分。

【0052】

生物分析

化合物之生物活性係藉由以下方法測定：

【0053】

分析A：生物化學ATX分析

將5 nM重組ATX (Cayman Chemicals)補充至含有3 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、0.14 mM NaCl及0.1%牛血清白蛋白之50 mM Tris緩衝液(pH 8.0)中。將測試化合物溶解於DMSO中且在0.1 nM至10 μM之範圍內進行測試。藉由添加2.5 μL 10 μM 18:1 LPC (Avanti Lipids, Alabaster, AL, USA)起始酶促反應(22.5 μL)。在室溫下培育2 h後，藉由添加含有500 nM 20:4 LPA之20 μL水作為內標及用於萃取LPA之100 μL 1-丁醇來停止反應。隨後，在4000 rpm、4°C下離心培養盤2 min。將所得上層丁醇相直接用於注入RapidFire系統(Agilent)。

【0054】 將RapidFire自動取樣器耦接至二元泵(Agilent 1290)及Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canada)。此系統配備10 μL迴路、5 μL Waters Atlantis HILIC濾筒(Waters, Elstree, UK)、作為溶離劑A的含有10 mM乙酸銨之90%乙腈及作為溶離劑B的含有10 mM乙酸銨之40%乙腈。細節參見(Bretschneider等人, SLAS Discovery, 2017)。在源溫度為550°C，氣簾= 35，氣體1 = 65及氣體2 = 80之負模式中操作MS。測定各別LPA之以下轉變及MS參數(DP：去簇電位及CE：碰撞能量)：

在 435.2/152.8、DP = -40、CE = -28 下之 18:1 LPA 及在 457.2/152.8、DP = -100、CE = -27 下之 20:4 LPA)。

【0055】 監測18:1 LPA之形成且評估其與20:4 LPA之比率。

表1：如在分析A中獲得之本發明化合物的生物資料。

實例	人類ATX LPA IC ₅₀ [nM]	實例	人類ATX LPA IC ₅₀ [nM]
1.1	3.4	2.12	3.5
1.2	2.9	2.13	4.0
1.3	1.5	2.14	4.4
1.4	3.3	2.15	2.2
1.5	3.9	2.16	10.4
1.6	6.5	2.17	5.2
1.7	1.6	2.18	9.2
2.1	2.3	2.19	2.4
2.2	3.0	2.20	2.9
2.3	2.2	2.21	2.4
2.4	1.9	2.22	6.2
2.5	2.5	2.23	3.9
2.6	1.8	3	2.9
2.7	1.9	4	8.6
2.8	2.0	5	7.0
2.9	3.7	-	-
2.10	1.8	-	-
2.11	3.8	-	-

表2：如在分析A中獲得之先前技術化合物(WO2014/139882中之實例**2**及**12**)的生物資料。

WO2014/139882 中之實例	人類ATX LPA IC ₅₀ [nM]
2	5
12	2

表3：如在分析A中獲得之先前技術化合物(在ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例**19**)的生物資料。

ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例	人類ATX LPA IC ₅₀ [nM]
19	2.2

【0056】

分析B：全血ATX分析

將45 μ L人類全血補充5 μ L測試化合物，溶解於磷酸鹽緩衝生理鹽水中(濃度範圍在0.12 nM-100 μ M)。在37°C培育此混合物1 h且藉由添加含有30 mM檸檬酸(pH 4)及1 μ M 17:0 LPA (內標)之100 μ L 40 mM磷酸氫二鈉緩衝液停止。藉由添加500 μ L 1-丁醇萃取LPA，接著在4000 rpm、4°C離心10 min。自所得有機上清液，將200 μ L等分試樣轉移至96深孔培養盤中且轉移至基於RapidFire之MS/MS量測。

【0057】 將RapidFire自動取樣器耦接至二元泵(Agilent 1290)及Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canada)。此系統配備10 μ L迴路、5 μ L Waters Atlantis HILIC濾筒(Waters, Elstree, UK)、作為溶離劑A的含有10 mM乙酸銨之90%乙腈及作為溶離劑B的含有10 mM乙酸銨之40%乙腈。細節參見(Bretschneider等人, SLAS Discovery, 2017, 22, 425-432)。在源溫度為550°C，氣簾= 35，氣體1 = 65及氣體2 = 80之負模式中操作MS。測定各別LPA之以下轉變及MS參數(DP：去簇電位及CE：碰撞能量)：在433.2/152.8、DP = -150、CE = -27下之18:2 LPA及在423.5/152.8、DP = -100下之17:0 LPA。

【0058】 監測18:2 LPA之形成且評估其與17:0 LPA之比率。

表4：如在分析B中獲得之本發明之化合物的生物資料。

實例	人類全血LPA IC ₅₀ [nM]	實例	人類全血LPA IC ₅₀ [nM]
1.1	1.7	2.12	4.3
1.2	1.0	2.13	4.1
1.3	1.6	2.14	2.8
1.4	2.8	2.15	9.3
1.5	2.0	2.16	5.1

1.6	8.7	2.17	3.5
1.7	12.4	2.18	4.1
2.1	4.7	2.19	2.0
2.2	4.7	2.20	3.7
2.3	4.4	2.21	1.4
2.4	6.8	2.22	3.9
2.5	4.0	2.23	3.6
2.6	3.2	3	1.9
2.7	7.0	4	7.1
2.8	2.4	5	7.5
2.9	4.1	-	-
2.10	2.2	-	-
2.11	4.0	-	-

表5：如在分析B中獲得之先前技術化合物(WO2014/139882中之實例2及12)的生物資料。

WO2014/139882中之實例	人類全血LPA IC ₅₀ [nM]
2	370
12	50

表6：如在分析B中獲得之先前技術化合物(ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例19)的生物資料。

ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例	人類全血LPA IC ₅₀ [nM]
19	29

【0059】

分析C：活體內

將測試物質溶解於補充有0.015% Tween 80之0.5%纖維素羥乙基醚(natrosol)中以供按5 mg/kg之劑量經口施用於大鼠。在化合物投與之前及施用8小時後使用EDTA作為凝血劑於冰上收集血液樣本。隨後，藉由離心製備血漿且儲存於-20℃下直至分析。

【0060】藉由使用由Scherer等人 (Clinical chemistry 2009, 55, 1218-22)所描述之程序自血漿樣本萃取LPA。將35 μL 肝素化血漿與含有30 mM檸檬酸(pH 4)及1 μM 17:0 LPA (內標)之200 μL 40 mM磷酸氫二鈉緩衝液混合。隨後，添加500 μL 丁醇且劇烈振盪10 min。然後在4000 rpm、4°C下離心樣本10 min。將500 μL 上層有機相轉移至新的96深孔培養盤且用15 psi之平緩氮氣流蒸發45 min。在LC-MS分析之前將所得殘餘物溶解於100 μL 乙醇中。

【0061】

用於活體內樣本之分析的LC-MS方法

Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canada)配備Agilent 1290 LC系統(Agilent, Santa Clara, CA)、CTC自動取樣器及Atlantis 50 $\times$ 2.1 mm 3 μm HILIC LC管柱(Waters, Elstree, UK)。溶離劑A含有0.2%甲酸及50 mM甲酸銨水溶液，而溶離劑B由含0.2%甲酸之乙腈組成。LC梯度自95%溶劑B開始且在1.5 min內減少至75%溶劑B及在0.2分鐘內減少至50%溶劑B，其中流動速率自500 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 進一步提高至700 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。在1.8 min，將溶劑B設定回至95%且保持恆定0.7 min以使管柱重新平衡。監測以下LPA物種(DP：去簇電位及CE：碰撞能量)：在409.2/152.8、DP = -150、CE = -28下之16:0 LPA；在437.3/152.8、DP = -60、CE = -28下之18:0 LPA；在435.2/152.8、DP = -40、CE = -28下之18:1 LPA；在433.2/152.8、DP = -150、CE = -28下之18:2 LPA；在457.2/152.8、DP = -100、CE = -29下之20:4 LPA；及在423.5/152.8、DP = -100、CE = -36下之17:0 LPA。

【0062】基於施用測試化合物之前的基線LPA含量計算LPA消耗百

分比。LPA之總和指代物種16:0、18:0、18:1、18:2及20:4。

表7：如在分析C中獲得之本發明之化合物的生物資料。

實例	在8 h時之LPA 降低[%]
1.1	96.5
1.2	96.7
2.2	94.1
2.5	95.9
2.12	94.6
3	99.9

表8：如在分析C中獲得之先前技術化合物(WO2014/139882中之實例**2**及**12**)的生物資料。

實例	在8 h時之LPA 降低[%]
2	58.1
12	60.3

表9：如在分析C中獲得之先前技術化合物(ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257中之實例**19**)的生物資料。

實例	在8 h時之LPA 降低[%]
19	40.7

【0063】

治療方法

本發明係有關通式(I)化合物，其適用於預防及/或治療與ATX及/或LPA之生物活性相關或藉由ATX及/或LPA之生物活性調節的疾病及/或病況，包括但不限於治療及/或預防發炎性病況、纖維化疾病、呼吸系統病況、腎病、肝病、血管及心血管病況、癌症、眼部病況、代謝病況、膽汁鬱積性及其他形式之慢性搔癢病以及急性及慢性器官移植排斥及神經系統

病況。

【0064】 通式(I)化合物適用於預防及/或治療發炎性病況，包括但不限於薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、關節炎、骨關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病、諸如慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性哮喘之發炎性氣道疾病；纖維化疾病，包括但不限於間質性肺病(ILD) (包括諸如特發性肺纖維化(IPF)及SSC-ILD之進行性纖維化間質性肺病(PFILD))、家族性間質性肺病心肌及血管纖維化、腎纖維化、肝纖維化、肺纖維化、皮膚纖維化、膠原血管疾病(包括全身性硬化症(SSc)及包裹性腹膜炎)；呼吸系統病況，包括但不限於不同病源學之彌漫型實質性肺病，包括醫原性的藥物誘發性纖維化、職業性及/或環境誘發性纖維化、全身性疾病及血管炎、肉芽腫病(類肉瘤病、過敏性肺炎)；腎病，包括但不限於有或無蛋白尿之急性腎損傷及慢性腎病，包括末期腎病(ESRD)、局灶節段性腎小球硬化症、IgA腎病變、血管炎/全身性疾病以及急性及慢性腎移植排斥；肝病，包括但不限於肝硬化、肝淤血、包括搔癢病之膽汁鬱積性肝病、原發性膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪變性肝炎以及急性及慢性肝移植排斥；血管病況，包括但不限於動脈粥樣硬化、血栓性血管疾病以及血栓性微血管病、增生性動脈病(諸如由黏液性細胞外基質圍繞之肌內膜細胞腫脹及結節性增厚)、內皮細胞功能不良；心血管病況，包括但不限於急性冠狀動脈症候群、冠心病、心肌梗塞、動脈性高血壓及肺性高血壓、諸如心房微顫之心律不整、中風及其他血管損傷；癌症及癌轉移，包括但不限於乳癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、間皮瘤、神經膠質瘤、肝癌、胃腸癌及其進展性及轉移性侵襲；眼部病況，包括但不限於增生性及非增生性(糖尿病性)視網膜病變、乾性及濕性年齡相關黃斑部

變性(AMD)、黃斑水腫、中央動脈/靜脈閉塞、創傷性損傷、青光眼；代謝病況，包括但不限於肥胖、血脂異常及糖尿病；神經系統病況，包括但不限於神經痛、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、精神分裂症、神經炎症(例如，星形膠質化)、周邊神經病變及/或自主(糖尿病性)神經病變。

【0065】 因此，本發明係關於一種通式(I)化合物，其用作藥物。

【0066】 此外，本發明係關於通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防與ATX及/或LPA之生物活性相關聯或藉由ATX及/或LPA之生物活性調節的疾病及/或病況。

【0067】 此外，本發明係關於通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防與ATX及/或LPA之生物活性相關聯或藉由ATX及/或LPA之生物活性調節的疾病及/或病況，包括但不限於發炎性病況、纖維化疾病、呼吸系統病況、腎病、肝病、血管及心血管病況、癌症、眼部病況、代謝病況、膽汁鬱積性及其他形式之慢性搔癢病以及急性及慢性器官移植排斥及神經系統病況。

【0068】 此外，本發明係關於通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防發炎性病況，包括但不限於薛格連氏症候群、關節炎、骨關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病、諸如慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性哮喘之發炎性氣道疾病；纖維化疾病，包括但不限於間質性肺病(ILD) (包括諸如特發性肺纖維化(IPF)及SSC-ILD之進行性纖維化間質性肺病(PFILD))、家族性間質性肺病心肌及血管纖維化、腎纖維化、肝纖維化、肺纖維化、皮膚纖維化、膠原血管疾病(包括全身性硬化症(SSc)及包囊性腹膜炎)；呼吸系統病況，包括但不限於不同病源學之彌漫型實質性肺病，包括醫原性的藥物誘發性纖維化、職業性及/或環境誘發

性纖維化、全身性疾病及血管炎、肉芽腫病(類肉瘤病、過敏性肺炎)；腎病，包括但不限於有或無蛋白尿之急性腎損傷及慢性腎病，包括末期腎病(ESRD)、局灶節段性腎小球硬化症、IgA腎病變、血管炎/全身性疾病以及急性及慢性腎移植排斥；肝病，包括但不限於肝硬化、肝淤血、包括搔癢病之膽汁鬱積性肝病、原發性膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪變性肝炎以及急性及慢性肝移植排斥；血管病況，包括但不限於動脈粥樣硬化、血栓性血管疾病以及血栓性微血管病、增生性動脈病(諸如由黏液性細胞外基質圍繞之肌內膜細胞腫脹及結節性增厚)、內皮細胞功能不良；心血管病況，包括但不限於急性冠狀動脈症候群、冠心病、心肌梗塞、動脈性高血壓及肺性高血壓、諸如心房微顫之心律不整、中風及其他血管損傷；癌症及癌轉移，包括但不限於乳癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、間皮瘤、神經膠質瘤、肝癌、胃腸癌及其進展性及轉移性侵襲；眼部病況，包括但不限於增生性及非增生性(糖尿病性)視網膜病變、乾性及濕性年齡相關黃斑部變性(AMD)、黃斑水腫、中央動脈/靜脈閉塞、創傷性損傷、青光眼；代謝病況，包括但不限於肥胖、血脂異常及糖尿病；神經系統病況，包括但不限於神經痛、阿茲海默氏症、精神分裂症、神經炎症(例如，星形膠質化)、周邊神經病變及/或自主(糖尿病性)神經病變。

【0069】 在另一態樣中，本發明係關於一種通式(I)化合物，其用於治療及/或預防上文所提及之疾病及病況。

【0070】 在另一態樣中，本發明係關於通式(I)化合物之用途，其用於製備治療及/或預防上文所提及之疾病及病況的藥物。

【0071】 在本發明之另一態樣中，本發明係關於用於治療或預防上文所提及之疾病及病況的方法，該方法包含向人類投與有效量的通式(I)

化合物。

【0072】

醫藥組合物

用於投與式(I)化合物之適合製劑對於一般技術者而言將顯而易見，且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、可注射劑、吸入劑及粉劑等。

【0073】 可例如藉由將一或多種式I化合物與已知賦形劑(例如，惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)混合來獲得適合錠劑。

【0074】

組合療法

根據本發明之化合物可與其他已知用於此項技術中之治療選項組合，使得使用至少兩種有效量的活性化合物治療本發明同時適用之適應症。儘管組合療法較佳地包括同時向患者投與兩種活性化合物，但並非一定同時向患者投與化合物，而是有效量的個別化合物將同時存在於患者中。根據本發明之化合物可與一或多種如本文另外描述之組合搭配物一起投與。

【0075】 因此，本發明提供根據前述實施例中任一項之式(I)化合物，其特徵在於除用一或多種來自由IL6調節劑、抗IL6R調節劑及IL13/IL-4 JAKi調節劑組成之清單的抗炎分子治療之外，亦投與式(I)化合物。

【0076】 根據另一態樣，本發明提供根據前述實施例中任一項之式(I)化合物，其特徵在於除用一或多種來自由以下組成之清單的抗纖維化

分子治療之外亦投與式(I)化合物：CB2促效劑、TGF調節劑、FGFR調節劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、FGF調節劑、 $\alpha v \beta 6$ 整合素調節劑、抗CTGF抗體、ROCK2抑制劑、rhPTX-2（正五聚素蛋白-2；Pentraxin-2）、JNK1抑制劑、LOXL2抑制劑、半乳糖凝集素3抑制劑、MK2抑制劑、Wnt路徑抑制劑、TGFR抑制劑、PDE4調節劑、TRPA1抑制劑及微RNA調節劑。

【0077】 根據另一態樣，本發明提供根據前述實施例中任一項之式(I)化合物，其特徵在於除尼達尼布(nintedanib)之外，亦投與式(I)化合物。

【0078】 根據另一態樣，本發明提供根據前述實施例中任一項之式(I)化合物，其特徵在於除吡非尼酮(pirfenidone)之外，亦投與式(I)化合物。

【0079】

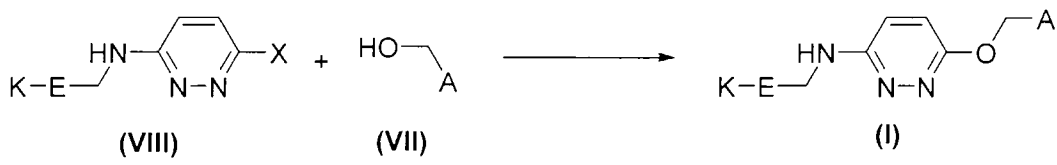
製備

可使用熟習此項技術者已知且描述於有機合成文獻中之合成方法來獲得根據本發明之化合物。較佳地，與下文更充分解釋的製備方法類似地，尤其如實驗部分中所描述獲得化合物。

【0080】 用於製備根據本發明之化合物的通用製程對於研究以下流程之熟習此項技術者將變得顯而易見。可藉由描述於文獻或本文中之方法製備或可以類似或相似方式製備起始物質。可使用習知保護基來保護起始物質或中間物中之任何官能基。此等保護基可使用熟習此項技術者熟悉之方法在反應序列內之適合階段裂解。



【0081】 可藉由鹵化嗒吡或三氟甲磺酸嗒吡酯(II)與胺(III)之鈣介導布赫瓦爾德反應(Buchwald reaction)或銅介導烏爾曼反應(Ullmann reaction)製備通式(I)化合物，其中X為表示例如Cl、Br、I或OTf(三氟甲磺酸酯)之離去基。



【0082】 可替代地藉由鹵化嗒吡或三氟甲磺酸嗒吡酯(VIII)與乙醇(VII)之鈣介導布赫瓦爾德反應或銅介導烏爾曼反應製備通式(I)化合物，其中X為表示例如Cl、Br、I或OTf(三氟甲磺酸酯)之離去基。

【0083】

實例

實驗部分

以下實例意欲說明本發明而不對其進行限制。術語「環境溫度」及「室溫」可互換使用表示約20℃之溫度。

【0084】

縮寫：

9-BBN	9-硼雜雙環(3.3.1)壬烷
aq.	水溶液
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Boc	第三丁氧羰基
Brett Phos	2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三異丙基-1,1'-聯苯
Brett Phos Pd G3	甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈣(II)

°C	攝氏度
CDI	羰基二咪唑
CO	一氧化碳
conc.	濃縮
CPHOS Pd G3	甲烷磺酸[(2-二環己基膦基-2',6'-雙(N,N-二甲基胺基)-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
CuI	碘化銅(I)
Cy	環己烷
d	天
DCM	二氯甲烷
DIPE	二異丙基醚
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EE	乙酸乙酯
ESI-MS	電噴霧電離質譜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
Eq	當量
g	公克
h	小時
HATU	六氟磷酸 <i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)鈾
HCl	氯化氫
HPLC	高效液相層析
JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3	甲烷磺酸{(R)-1-[(Sp)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦}[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KH ₂ PO ₄	磷酸二氫鉀

KHSO ₄	硫酸氫鉀
LiBH ₄	硼氫化鋰
L	公升
L-selectride	三第二丁基硼氫化鋰
M	莫耳重量/g/mol
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
mg	毫克
MgSO ₄	硫酸鎂
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
N	1mol/L
NaB(OAc) ₃ H	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOAc	乙酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOtAm	第三戊醇鈉
NaOtBu	第三丁醇鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NEt ₃	三乙胺
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
No.	編號
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
Pd/C	鈀/活性碳
psi	磅/平方吋

PTK	相轉移濾筒
RP	逆相
RT	室溫(約20℃)
Rt	滯留時間
RUPHOS pallada-cycle	氯-(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)-甲基-第三丁基乙醚加合物
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
tBME	第三丁基甲醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Vol.-%	體積百分比
XANTPHOS	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃
XPHOS Pd G3	甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
X-Phos	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)

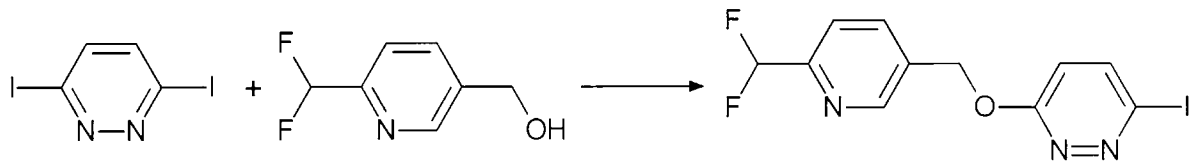
【0085】

製備起始化合物

實例I

實例I.1

3-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-6-碘嗒吡

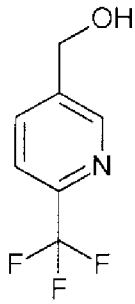
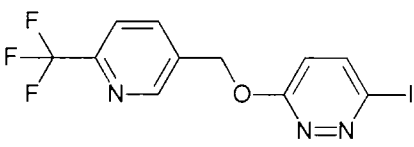
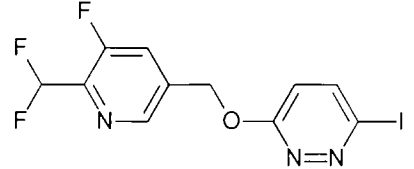


將含 17.70 g (53.33 mmol) 3,6-二碘嗒吡(CAS 編號 20698-04-8)及 8.50 g (53.41 mmol) [6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲醇(CAS 編號 946578-33-2)之 25 mL THF 冷卻至 0℃ 且添加 2.33 g (53.33 mmol) 氫化鈉(55% 純度)。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜且減壓濃縮。用水(400 mL)稀釋殘餘物。

將沈澱物過濾，用水及tBME洗滌且在50℃下真空乾燥隔夜，得到17.50 g 產物。

$C_{11}H_8F_2IN_3O$ (M = 363.1 g/mol)
ESI-MS : 364 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.90 min (方法A)

【0086】 根據上文所描述之通用程序(實例I.1)製備以下化合物：

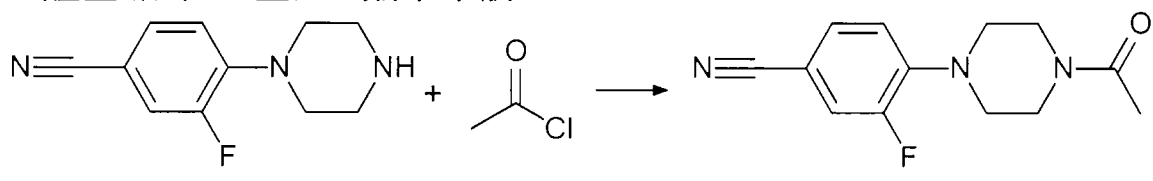
Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC 滯留時間(方法) [min]
I.2			1.1當量 NaH ; 0℃至 RT	382/383/384 [M+H] ⁺	0.99 (B)
I.3	XII		1.0當量 NaH ; 0℃至 RT	382/383 [M+H] ⁺	1.00 (B)

【0087】

實例II

實例II.1

4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈



向0.40 g (1.95 mmol) 3-氟-4-哌嗪-1-基-苯甲腈(CAS編號182181-38-0)及0.60 ml (4.30 mmol)三乙胺於7 mL DCM中之溶液中添加0.14 mL

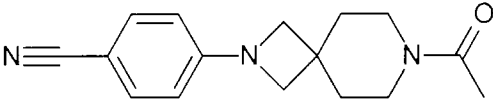
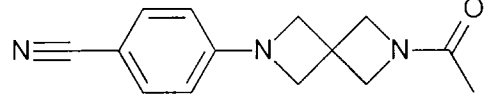
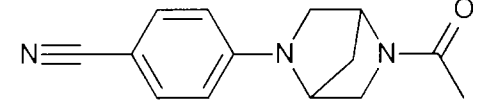
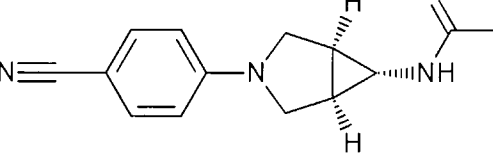
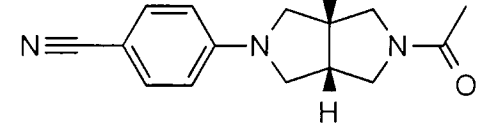
(1.95 mmol)乙醯氯且在RT下攪拌混合物隔夜。將反應混合物用0.09 mL (1.25 mmol)三乙胺處理且在RT下攪拌2 h。將有機層用水洗滌，經PTK乾燥且減壓蒸發溶劑，得到0.5 g粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

C₁₃H₁₄FN₃O (M = 247.3 g/mol)

ESI-MS : 248 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.82 min (方法B)

【0088】 根據上文所描述之通用程序(實例II.1)製備以下化合物：

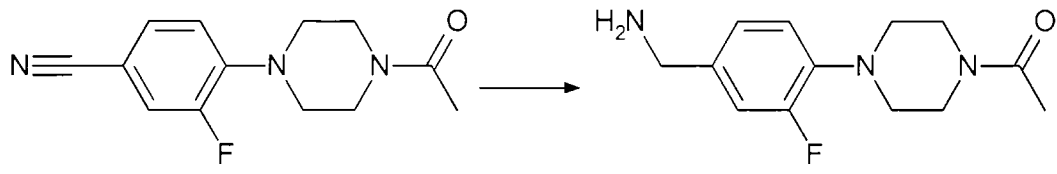
Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法) [min]
II.2	VI.1		3當量NEt ₃ ；1 h	270 [M+H] ⁺	0.87 (B)
II.3	VII.1		3當量NEt ₃ ；1 h；用飽和KHSO ₄ /NaHCO ₃ 溶液處理	242 [M+H] ⁺	0.81 (B)
II.4	VI.2		3當量NEt ₃ ；1 h；用KH ₂ PO ₄ 溶液洗滌	242 [M+H] ⁺	0.78 (B)
II.5	VI.4		3當量NEt ₃ ；RT；5.5 h	242 [M+H] ⁺	0.84 (E)
II.6	VI.5		3當量DIPEA；1.5當量乙醯氯；3 h；RT；用飽和NaHCO ₃ 溶液/1M KHSO ₄ 溶液處理；藉由矽膠管柱層析純化(梯度DCM/MeOH = 100:1至90:10)	256 [M+H] ⁺	0.86 (B)

【0089】

實例III

實例III.1

1-{4-[4-(胺基甲基)-2-氟苯基]哌嗪-1-基}乙-1-酮



將550 mg (2.22 mmol) 4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈(實例II.1)、55.0 mg雷氏鎳(Raney-Nickel)及15 mL 7 N氨於MeOH中之混合物在氫氣氛圍(50 psi)下於50℃下攪拌隔夜，過濾且真空濃縮，得到0.51 g 產物。

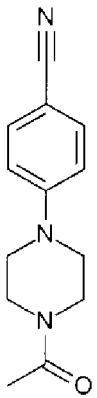
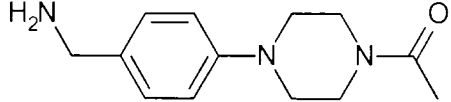
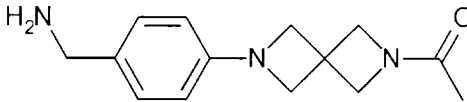
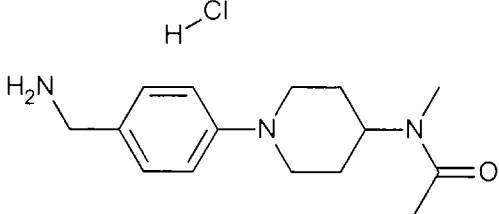
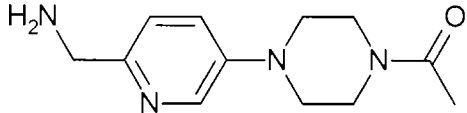
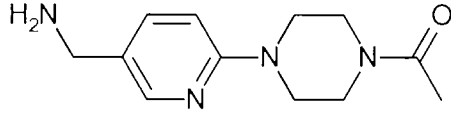
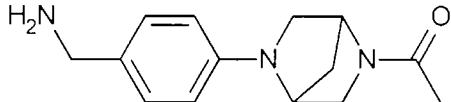
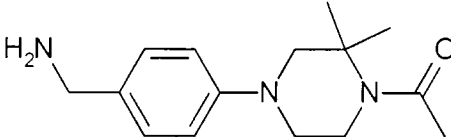
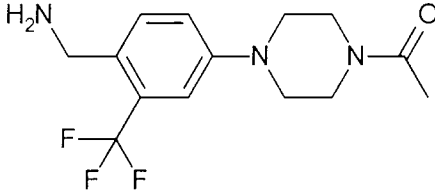
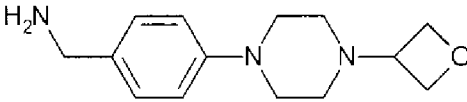
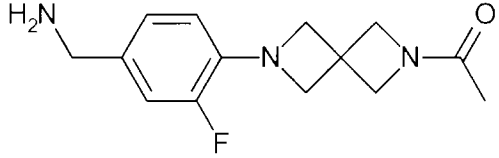
C₁₃H₁₈FN₃O (M = 251.3 g/mol)

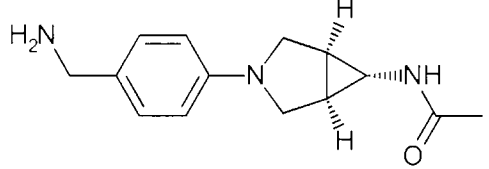
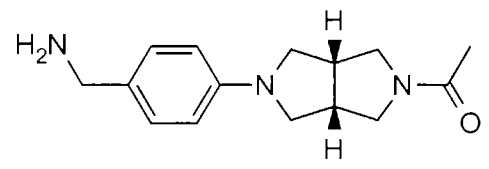
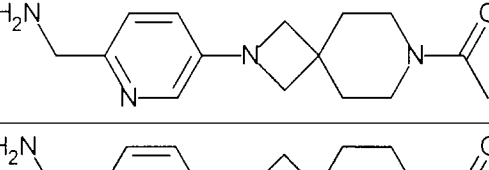
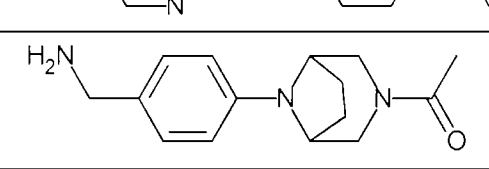
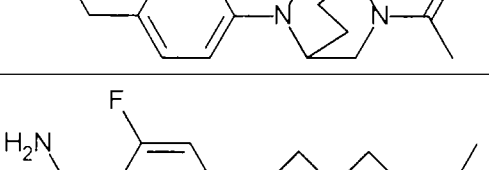
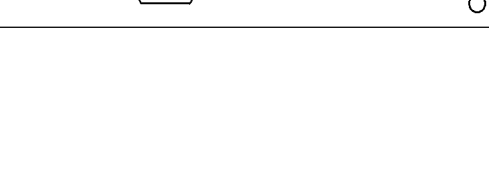
ESI-MS : 252 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.68 min (方法A)

【0090】 根據上文所描述之通用程序(實例III.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質	結構	反應時間	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法A) [min]
III.2	IV.1			252 [M+H] ⁺	0.69 (A)
III.3	V.1		3 h	229 [M+H-NH ₃] ⁺	0.65 (A)
III.4	II.2		3 h	257 [M+H-NH ₃] ⁺	0.72 (A)

III.5			40°C ; 48 h	217 [M+H-NH ₃] ⁺	0.45 (E)
III.6	II.3		3.5 h	283 [M+H-NH ₃] ⁺	0.56 (B)
III.7	V.4		用含HCl之 1,4-二噁烷 使產物沈澱	262 [M+H] ⁺	0.69 (A)
III.8	IX.1		40°C ; 藉由 HPLC純化	218 [M+H-NH ₃] ⁺	0.61 (A)
III.9	IX.2		40°C ; 藉由 HPLC純化	218 [M+H-NH ₃] ⁺	0.63 (A)
III.10	II.4		RT ; 20 h	229 [M-NH ₃] ⁺	0.58 (B)
III.11	X			262 [M+H] ⁺	0.67 (B)
III.12	IV.2		1 d	302 [M+H] ⁺	0.68 (B)
III.13	V.7			248 [M+H] ⁺	0.21 (B)
III.14	V.8			247 [M+H-NH ₃] ⁺	0.68 (A)

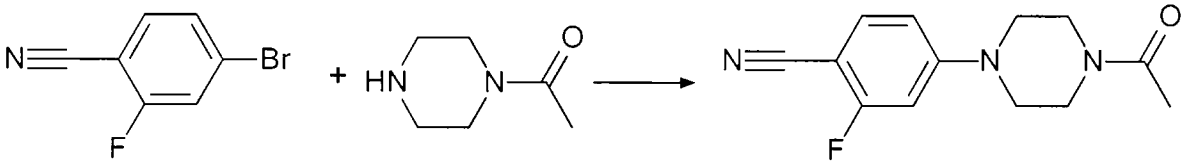
III.15	II.5			229 [M+H-NH ₃] ⁺	0.58 (E)
III.16	II.6		50 mg催化劑；20 mL 7M NH ₃ /MeOH；藉由HPLC純化	260 [M+H-NH ₃] ⁺	0.67 (B)
III.17	X.3			275 [M+H] ⁺	0.63 (A)
III.18	X.4			275 [M+H] ⁺	0.66 (A)
III.19	X.5			260 [M+H] ⁺	0.71 (A)
III.20	X.6			260 [M+H] ⁺	0.72 (A)
III.21	X.8			264 [M+H] ⁺	0.70 (A)

【0091】

實例IV

實例IV.1

4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)-2-氟苯甲腈

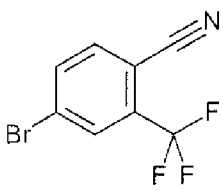
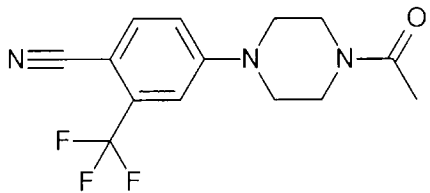


將0.50 g (2.50 mmol) 4-溴-2-氟苯甲腈(CAS-No.105942-08-3) 、
0.32 g (2.50 mmol) 1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮(CAS No.13889-98-0) 、1.63 g
(5.00 mmol)碳酸鉍及0.05 g (0.06 mmol) XPhos Pd G3 (CAS 編號
第 36 頁(發明說明書))

1445085-55-1)於2 mL 1,4-二噁烷中之混合物在80℃下攪拌隔夜。用水稀釋該混合物。將剩餘固體過濾，用水洗滌且在空氣氛圍下乾燥，得到0.57 g產物。

$C_{13}H_{14}FN_3O$ (M = 247.3 g/mol)
ESI-MS : 248 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.79 min (方法A)

【0092】 根據上文所描述之通用程序(實例IV.1)製備以下化合物：

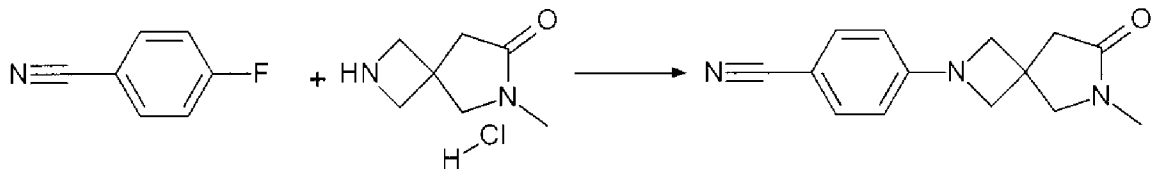
Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC 滯留時間 (方法) [min]
IV.2			3 h；處理：用DCM萃取；經由用DIPE結晶來純化	298 [M+H] ⁺	0.88 (B)

【0093】

實例V

實例V.1

4-{6-甲基-7-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基}苯甲腈



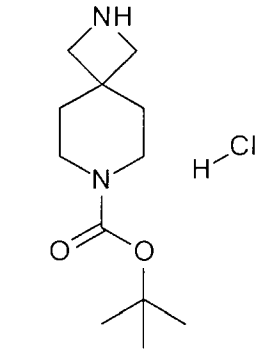
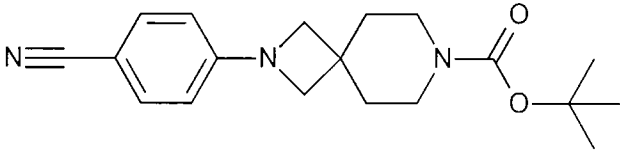
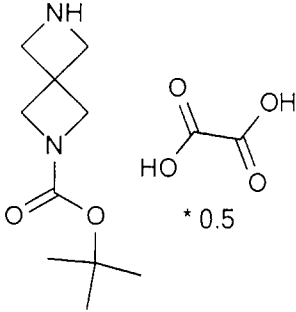
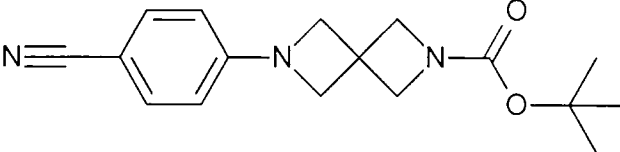
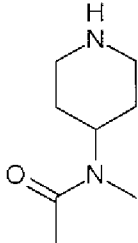
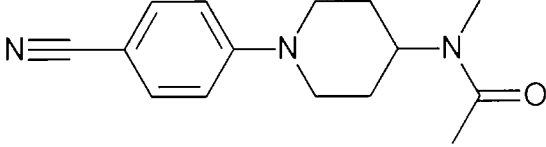
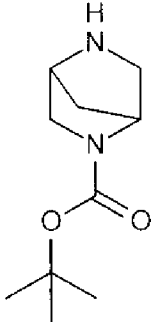
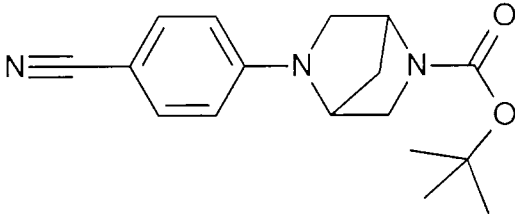
使用790 mg (5.62 mmol) K₂CO₃處理用1.6 mL DMSO稀釋之222 mg (1.81 mmol) 4-氟苯甲腈(CAS編號1194-02-1)及320 mg (1.81 mmol) 6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮鹽酸鹽(CAS編號2097951-61-4)且在120℃下攪拌3 h並在RT下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻且用水稀釋。將沈澱物過濾，用水洗滌且在50℃下真空乾燥，得到340 mg產物。

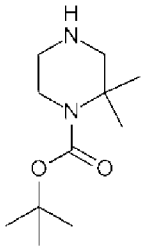
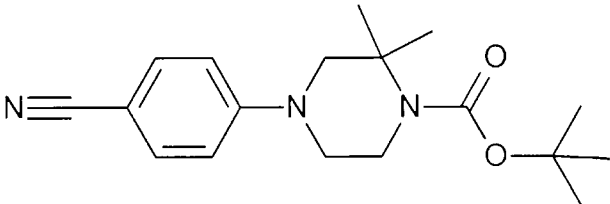
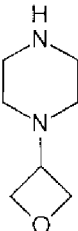
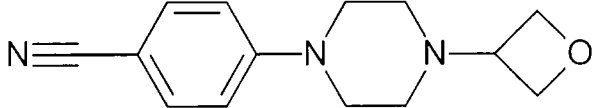
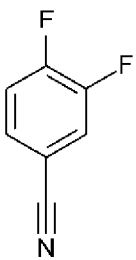
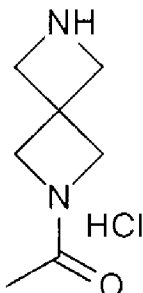
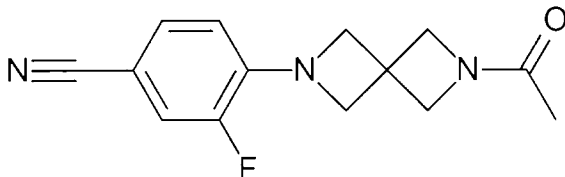
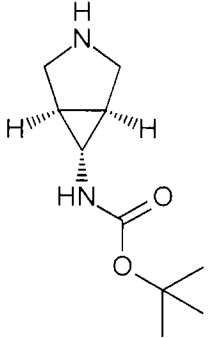
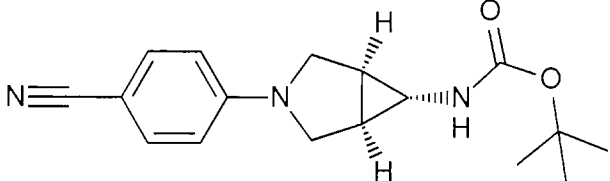
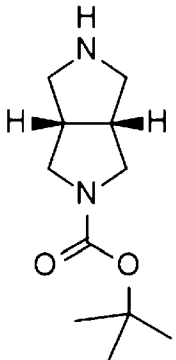
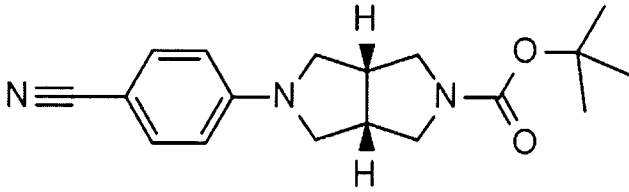
C₁₄H₁₅N₃O (M = 241.3 g/mol)

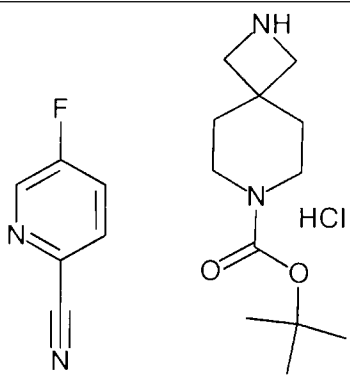
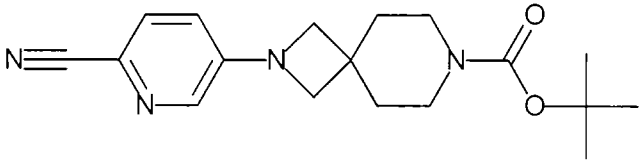
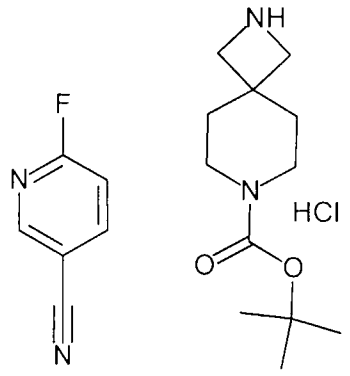
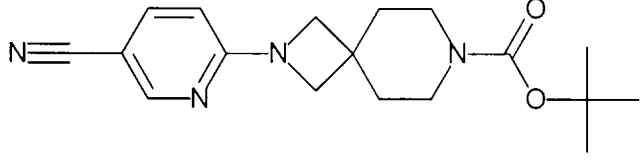
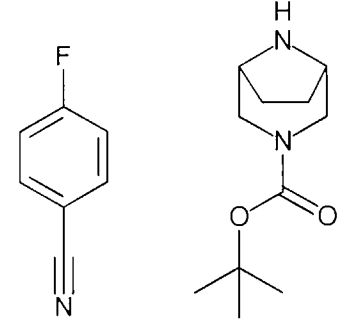
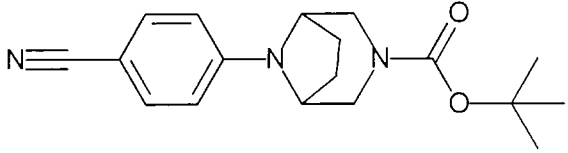
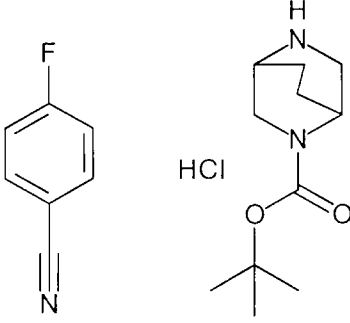
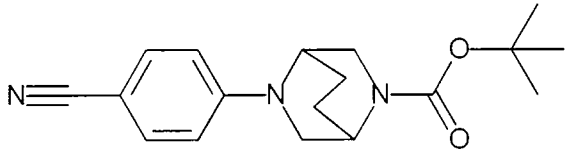
ESI-MS : 242 [M+H]⁺

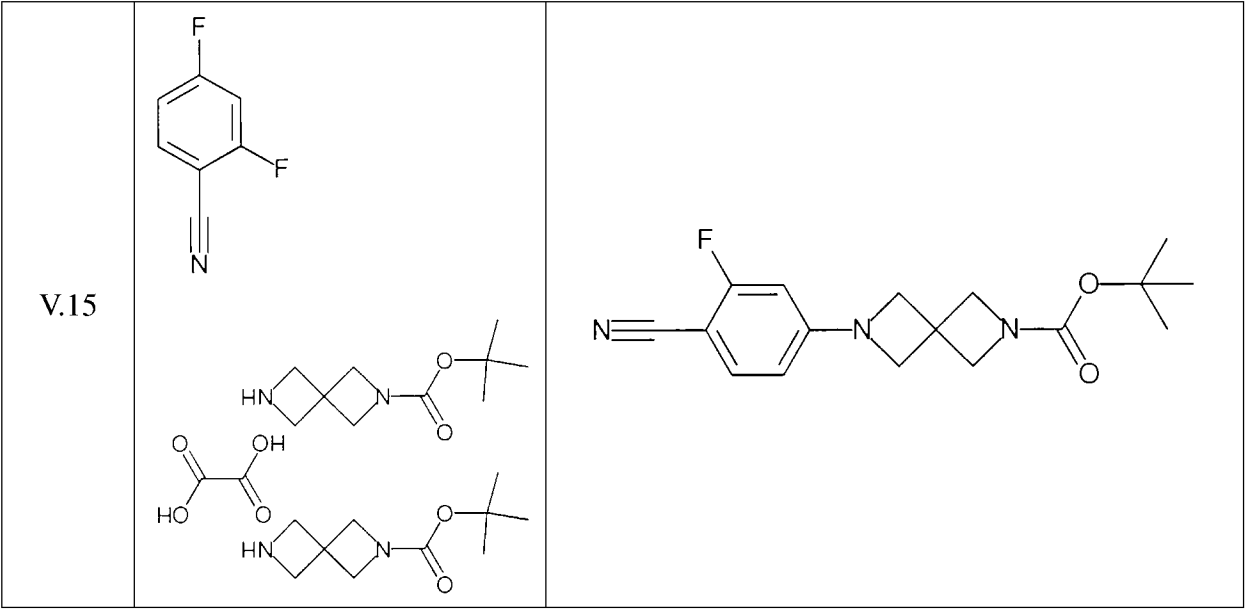
R_t (HPLC) : 0.79 min (方法B)

【0094】 根據上文所描述之通用程序(實例V.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質	結構
V.2		
V.3		
V.4		
V.5		

V.6		
V.7		
V.8	 	
V.9		
V.10		

V.11		
V.12		
V.13		
V.14		



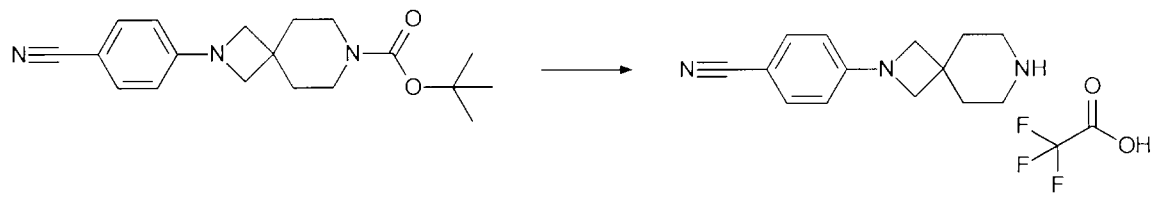
Ex.	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間(方法) [min]
V.2	3.1當量K ₂ CO ₃ ，2 h	328 [M+H] ⁺	1.11 (B)
V.3	2.1當量K ₂ CO ₃ ；2 h	300 [M+H] ⁺	1.06 (B)
V.4	1.5當量K ₂ CO ₃ ；2.5 h；處理：用EtOAc萃取	258 [M+H] ⁺	0.87 (B)
V.5	1.65當量氟化物；隔夜	300 [M+H] ⁺	1.04 (B)
V.6	2.1當量K ₂ CO ₃ ；隔夜；處理：用EtOAc萃取	316 [M+H] ⁺	0.88 (A)
V.7	80℃；用水/EtOAc萃取；藉由HPLC純化	244 [M+H] ⁺	0.62 min (B)
V.8	ACN；50℃；1.5 h；處理：過濾及濃縮	260 [M+H] ⁺	0.87 (B)
V.9	1.5當量K ₂ CO ₃	300 [M+H] ⁺	1.02 (B)
V.10	2.1當量K ₂ CO ₃	314 [M+H] ⁺	1.12 (B)
V.11	DIPEA；50℃；1.5 h	329 [M+H] ⁺	1.04 (B)
V.12	DIPEA；60℃；1.5 h	329 [M+H] ⁺	1.02 (B)
V.13	3當量K ₃ PO ₄ ；NMP；110℃；8 h；處理：用水/EE萃取；藉由HPLC純化	314 [M+H] ⁺	1.08 (B)
V.14	3當量K ₃ PO ₄ ；NMP；110℃；8 h；處理：用水/EE萃取；藉由HPLC純化	314 [M+H] ⁺	1.07 (B)
V.15	3當量K ₂ CO ₃ ；處理：過濾；濃縮；用DCM萃取	260 [M+H] ⁺	1.06 (A)

【0095】

實例VI

實例VI.1

4-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基}苯甲腈；三氟乙酸



用5 mL DCM稀釋255 mg (0.78 mmol)2-(4-氰基苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(實例V.2)且添加300 μ L (3.89 mmol) TFA。將反應混合物在RT下攪拌2 h且減壓濃縮，得到0.26 g產物。

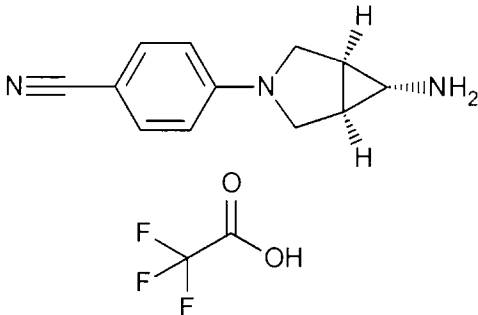
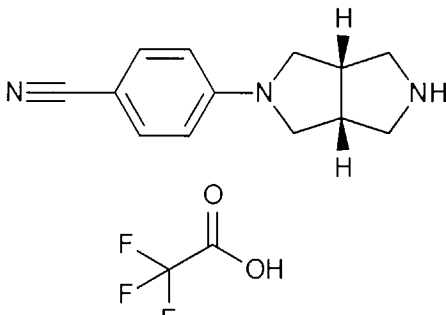
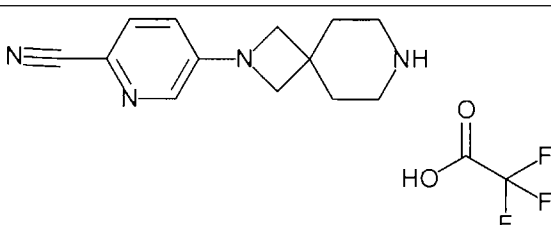
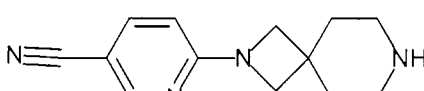
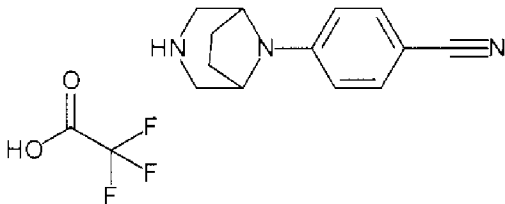
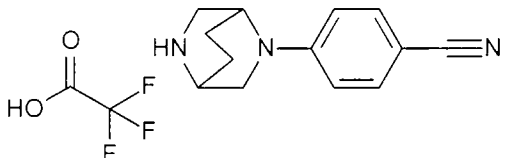
$C_{14}H_{17}N_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 341.3 g/mol)

ESI-MS : 228 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.69 min (方法B)

【0096】 根據上文所描述之通用程序(實例VI.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法) [min]
VI.2	V.5		4當量 TFA	200 [M+H] ⁺	0.62 (B)
VI.3	V.6		8當量 TFA；隔 夜	216 [M+H] ⁺	0.84 (A)

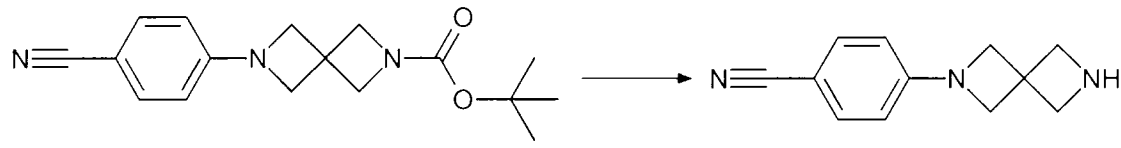
VI.4	V.9		隔夜	200 [M+H] ⁺	0.78 (A)
VI.5	V.10		攪拌1.5 h	214 [M+H] ⁺	0.70 (B)
VI.6	V.11		4h	229 [M+H] ⁺	0.75 (A)
VI.7	V.12		處理：添 加4M NaOH； 用DCM 萃取；經 MgSO ₄ 乾 燥；過 濾；蒸發	229 [M+H] ⁺	0.71 (A)
VI.8	V.13		隔夜	214 [M+H] ⁺	0.81 (A)
VI.9	V.14		隔夜	214 [M+H] ⁺	0.80 (A)

【0097】

實例VII

實例VII.1

4-{2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基}苯甲腈



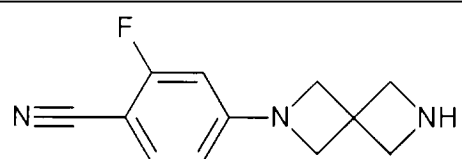
用1.14 g (6.01 mmol)對甲苯磺酸單水合物處理0.90 g (3.01 mmol) 6-(4-氰基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(實例V.3)於8 mL ACN中之溶液且在RT下攪拌24 h。反應混合物用DCM稀釋且用飽和NaHCO₃溶液萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥且減壓濃縮，得到0.6 g產物。

C₁₂H₁₃N₃ (M = 199.3 g/mol)

ESI-MS : 200 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.62 min (方法B)

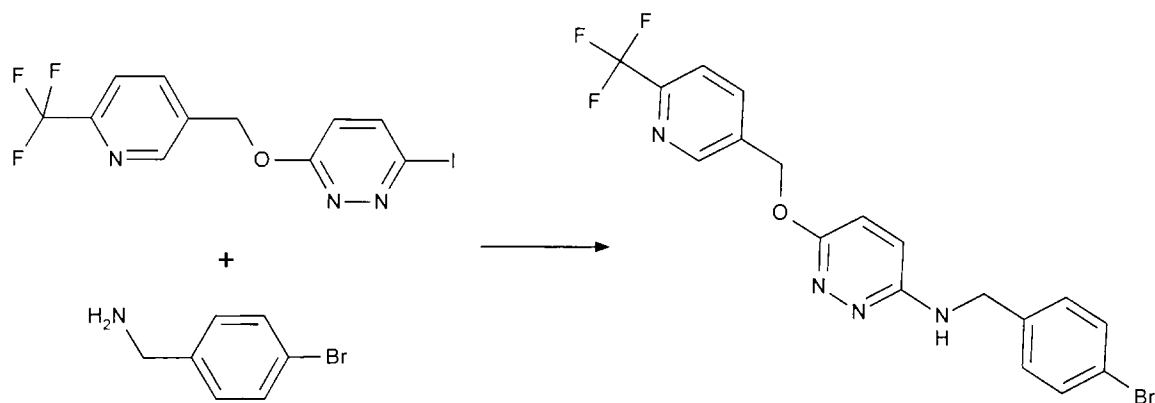
【0098】 根據上文所描述之通用程序(實例VII.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法) [min]
VII.2	V.15			218 [M+H] ⁺	0.83 (A)

【0099】

實例VIII

N-[(4-溴苯基)甲基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒吡-3-胺



將含1000 mg (2.62 mmol) 3-碘-6-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基} 嗒吡(實例I.2)、586 mg (3.15 mmol) 4-溴苯甲胺、50 mg (0.26 mmol) 碘化銅、88 mg (0.52 mmol) 2-(2-甲基-1-側氧基丙基)環己酮及2.56 g (7.87 mmol) 碳酸鉀之10 mL DMF在60°C下攪拌隔夜。藉由HPLC純化反應混合物，得到850 mg產物。

$C_{18}H_{14}BrF_3N_4O$ (M = 439.2 g/mol)

ESI-MS : 439/441 [M+H]⁺

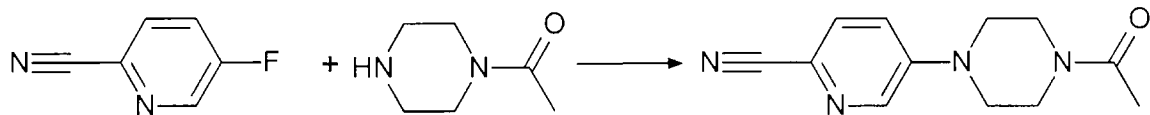
Rt (HPLC) : 1.08 min (方法A)

【0100】

實例IX

實例IX.1

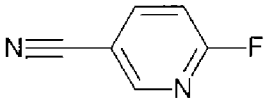
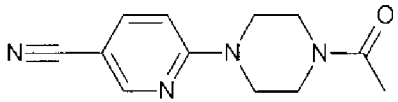
5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-甲腈



將250 mg (2.05 mmol) 5-氟吡啶-2-甲腈(CAS編號327056-62-2)、310 mg (2.46 mmol) 1-乙醯基哌嗪(CAS編號13889-98-0)及700 μ L (4.10 mmol) DIPEA於3 mL DMSO中之混合物在80°C下攪拌45 min，且用半濃縮NaCl/溶液淬滅。用EtOAc萃取水相。合併之有機相經PTK乾燥且真空濃縮，得到0.57 g產物。

$C_{12}H_{14}N_4O$ (M = 230.3 g/mol)
ESI-MS : 231 [M+H]⁺
 R_t (HPLC) : 0.67 min (方法A)

【0101】 根據上文所描述之通用程序(實例IX.1)製備以下化合物：

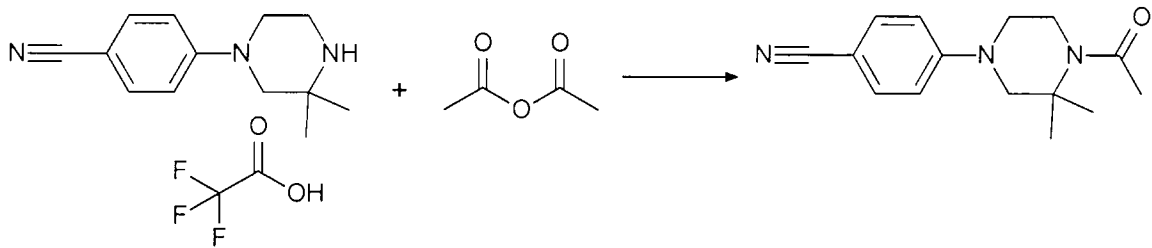
Ex.	起始物質	結構	ESI-MS	HPLC滯留時間(方法) [min]
IX.2			231 [M+H] ⁺	0.72 (A)

【0102】

實例X

實例X.1

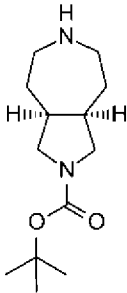
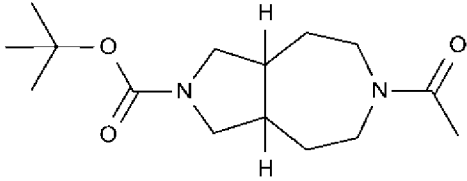
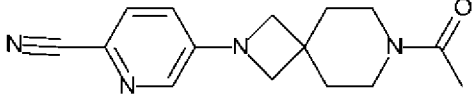
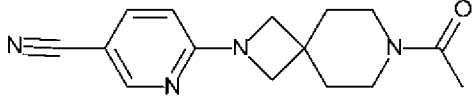
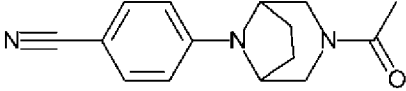
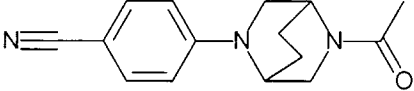
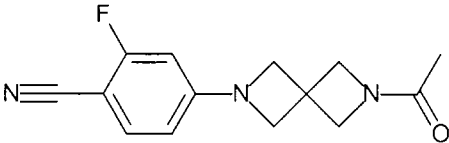
4-(4-乙醯基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈



將800 mg (1.21 mmol) 4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈三氟乙酸(實例VI.3)溶解於3 mL吡啶中且添加2.00 mL (21.2 mmol)乙酸酐。使反應混合物回流隔夜且減壓蒸發。將殘餘物溶解於飽和NaHCO₃溶液中且用EtOAc萃取。將有機層乾燥，真空濃縮且藉由管柱層析(矽膠；梯度：DCM/MeOH = 98:2至9:1)純化，獲得產物。

$C_{15}H_{19}N_3O$ (M = 257.3 g/mol)
ESI-MS : 258 [M+H]⁺
 R_t (HPLC) : 0.85 min (方法A)

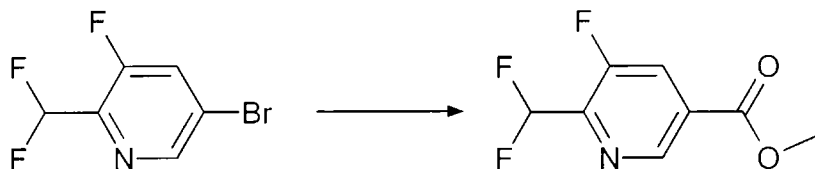
【0103】 根據上文所描述之通用程序(實例X.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC 滯留時間(方法) [min]
X.2			1.1當量乙酸酐；DCM	283 [M+H] ⁺	0.74 (A)
X.3	VI.6		2.7當量乙酸酐；RT；隔夜；蒸發	271 [M+H] ⁺	0.76 (A)
X.4	VI.7		1.8當量乙酸酐；RT；隔夜；蒸發	271 [M+H] ⁺	0.91 (A)
X.5	VI.8		1.2當量乙酸酐；3當量TEA；DCM；RT；隔夜；處理：用水、1M檸檬酸及稀釋氨水萃取；蒸發	256 [M+H] ⁺	0.81 (A)
X.6	VI.9		1.1當量乙酸酐；3當量TEA；DCM；RT；隔夜；處理：用水、1M檸檬酸及稀釋氨水萃取；蒸發	256 [M+H] ⁺	0.80 (A)
X.8	VII.2		1.1當量乙酸酐；DCM；3.5 h；RT；處理：藉由HPLC純化	260 [M+H] ⁺	0.96 (B)

【0104】

實例XI

6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-3-甲酸甲酯



用154.8 mg (0.28 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、63.5 mg (0.28 mmol) 乙酸鈣(II)及1.5 mL (10.79 mmol) TEA處理含800 mg (3.54 mmol) 5-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶[由市售的5-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(1當量) CAS編號669066-93-7，經由與含脫氧加氟物(2當量)之DCM反應隔夜來製備]之40 mL MeOH。將反應混合物在一氧化碳氛圍(5巴)下在50℃下攪拌15 h。過濾反應混合物且真空蒸發濾液，得到產物。藉由管柱層析(矽膠；梯度：Cy/EE = 100:0至60:40)純化殘餘物，得到460 mg產物。

$C_8H_6F_3NO_2$ (M = 205.1 g/mol)

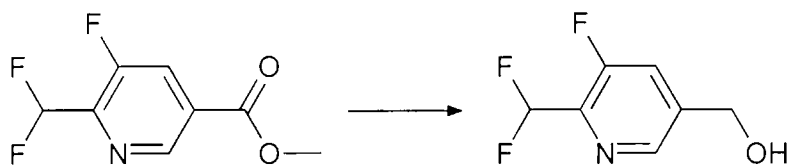
ESI-MS : 206 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.88 min (方法B)

【0105】

實例XII

[6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-3-基]甲醇



在氮氣氛圍下用溶解於10 mL THF中之460 mg (2.42 mmol) 6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-3-甲酸甲酯(實例XI)處理含98 mg (4.49 mmol) 硼氫化鋰之10 mL THF。添加0.2 mL MeOH且將反應混合物在50℃下攪拌2 h。用

5 mL 1 M鹽酸稀釋反應混合物且在氣體析出後蒸發THF。用4M NaOH使殘餘物鹼化且用DCM萃取水溶液。真空蒸發有機相以得到產物。藉由管柱層析(矽膠；梯度：Cy/EE = 80:20至20:80)純化殘餘物，得到290 mg產物。

$C_7H_6F_3NO$ (M = 177.1 g/mol)

ESI-MS : 178 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.64 min (方法B)

【0106】

實例XIII

1-[(3aR,8aS)-十氫吡咯并[3,4-d]氮呿-6-基]乙-1-酮鹽酸鹽



用30 mL 1,4-二噁烷稀釋2.64 g (9.3 mmol) (3aR,8aS)-6-乙醯基-十氫吡咯并[3,4-d]氮呿-2-甲酸第三丁酯(實例X.2)，添加含9.3 mL (37.4 mmol) 4 M氯化氫之1,4-二噁烷且在RT下攪拌反應混合物4 h。向反應混合物中添加含1當量4 M氯化氫之1,4-二噁烷且在RT下攪拌隔夜。真空蒸發混合物，用二乙醚處理殘餘物且過濾沈澱物。將濾餅用MeOH稀釋且蒸發，得到產物。

$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (M = 182.3 g/mol)

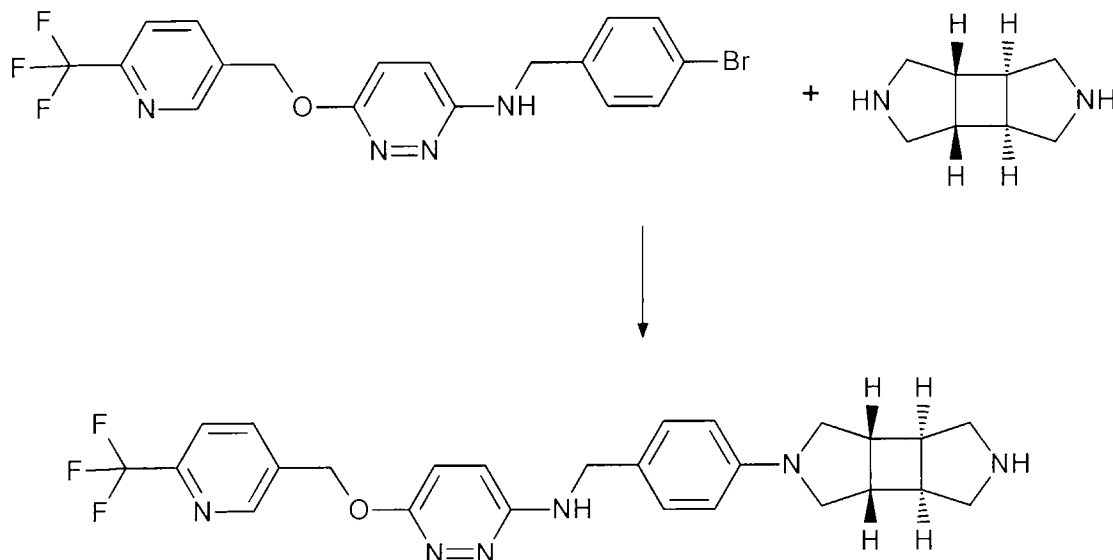
ESI-MS : 183 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.50 min (方法A)

【0107】

實例XIV

N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-八氫環丁[1,2-c:3,4-c']二吡咯-2(1H)-基)苯甲基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)嗒吡-3-胺



在氬氣氛圍下將59.7 mg (0.27 mmol) (3aR,3bR,6aS,6bS)-十氫環丁[1,2-c:3,4-c']二吡咯、120.0 mg (0.27 mmol) N-[(4-溴苯基)甲基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒吡-3-胺(實例VIII)、3.07 mg (0.01 mmol) 乙酸鈣(II)、6.5 mg (0.01 mmol) X-Phos及89.0 mg (0.27 mmol)碳酸鉀溶解於2.00 mL甲苯及0.50 mL第三丁醇中。將溶液脫氣幾次。在80℃下攪拌反應溶液隔夜。將反應混合物用水稀釋且用EE萃取。有機層經MgSO₄乾燥，經木炭過濾且蒸發。藉由HPLC純化殘餘物，得到15 mg產物。

C₂₈H₃₁F₃N₆O₂ (M = 496.5 g/mol)

ESI-MS : 497 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.98 min (方法A)

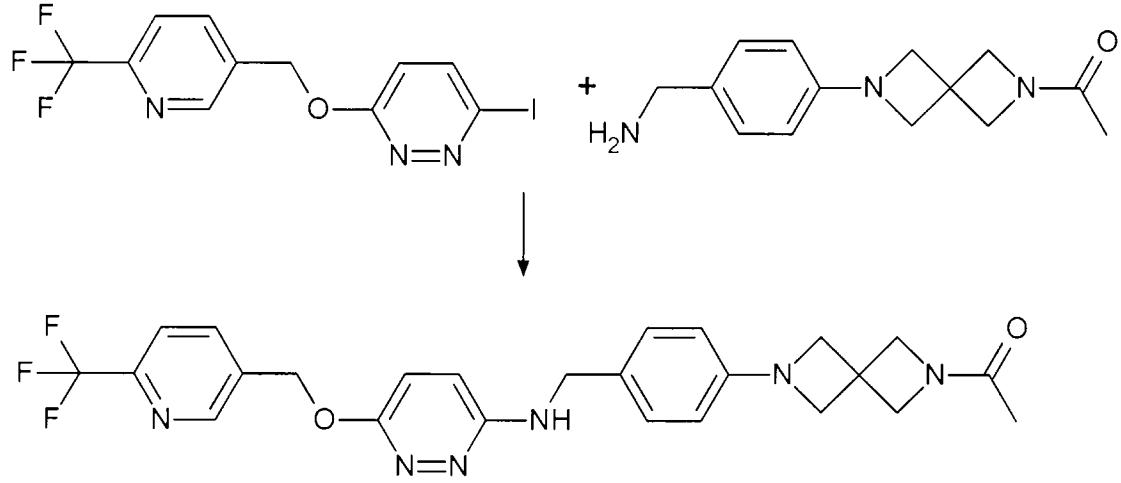
【0108】

製備最終化合物

實例1.1

1-(6-(4-(((6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)嗒吡-3-基)胺基)甲基)

苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮



向163 mg (0.43 mmol) 3-碘-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)嗒吡(實例 I.2)及150 mg (0.43 mmol) 1-(6-(4-(胺基甲基)苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮(實例 III.6)於2 mL二甲基乙醯胺中之溶液中添加418 mg (1.28 mmol)碳酸銨、8.1 mg (0.04 mmol)碘化銅(I)及14.4 mg (0.09 mmol) 2-(2-甲基-1-側氧基丙基)環己酮，且在50℃下攪拌混合物隔夜。用乙腈稀釋混合物，過濾且藉由HPLC純化濾過物，得到43 mg所需產物。

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ (M = 498.5 g/mol)
ESI-MS : 499 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.93 min (方法A)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.39, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.49 Hz, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.84 (t, J=5.64 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.49 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)

【0109】 根據上文所描述之通用程序(實例1.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質		結構
1.2	I.1	III.6	
1.3	I.1	III.1	
1.4	I.1	III.2	
1.5	I.1	III.3	
1.6	I.1	III.4	
1.7	I.1	III.11	

Ex.	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間(方法) [min]
1.2	直接藉由HPLC純化	481 [M+H] ⁺	0.89 (A)
1.3	直接藉由HPLC純化	487 [M+H] ⁺	0.69 (C)
1.4	直接藉由HPLC純化	487 [M+H] ⁺	0.70 (C)
1.5	1.1當量 苯甲胺；40℃	481 [M+H] ⁺	0.66 (D)
1.6	1.1當量 苯甲胺；40℃	509 [M+H] ⁺	0.72 (D)

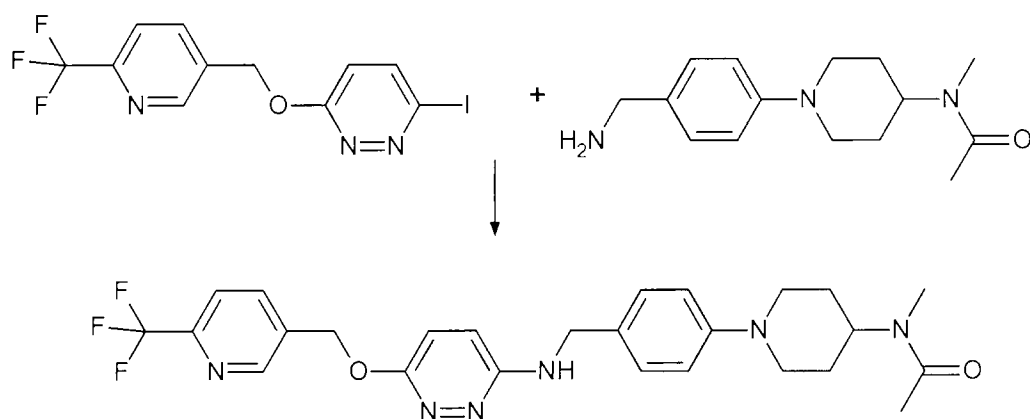
	°C		
1.7	直接藉由HPLC 純化	497 [M+H] ⁺	0.77 (C)

Ex.	¹ H-NMR資料
1.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.71, 8.05 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 2H), 6.95 (q, <i>J</i> =9.42 Hz, 3H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
1.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.90, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.86 Hz, 1H), 6.94-7.20 (m, 7H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 2.88-3.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.52, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.74 Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 6.87 (t, <i>J</i> =5.58 Hz, 1H), 6.71-6.83 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.06-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.27, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2H), 6.95 (q, <i>J</i> =9.42 Hz, 3H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 2H)
1.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.40 (td, <i>J</i> =5.53, 14.04 Hz, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H)
1.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.96, 8.05 Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.90-7.11 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =8.74 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> =5.64 Hz, 2H), 3.33-3.36 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.38 (s, 6H)

【0110】

實例2.1

N-甲基-N-[1-(4-[[6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒咩-3-基)胺基]甲基)苯基)哌啶-4-基]乙醯胺



50.0 mg (0.13 mmol) 3-碘-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]-嗒吡(實例 I .2)、45.20 mg (0.14 mmol) 1-{4-[4-(1-胺基環丙基)苯基]-哌嗪-1-基}乙-1-酮(實例 III.7)、6.2 mg (32.8 μ mol)碘化銅、13.2 mg (0.07 mmol) [(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]甲酸(CAS編號1018295-42-5)及85.5 mg (0.39 mmol)磷酸鉀於2 mL DMSO中之混合物在80℃下攪拌1.5 h，隨後在100℃下攪拌1 h。直接藉由HPLC純化反應混合物，得到54 mg產物。

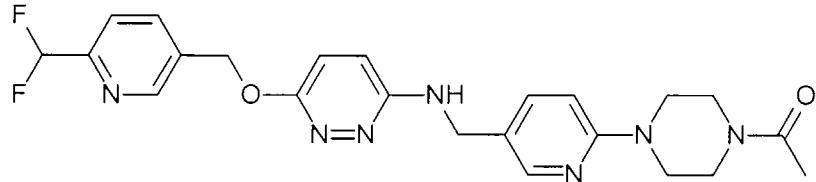
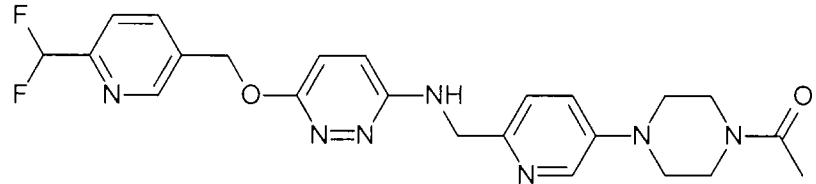
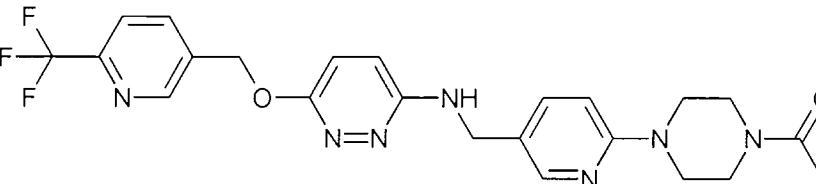
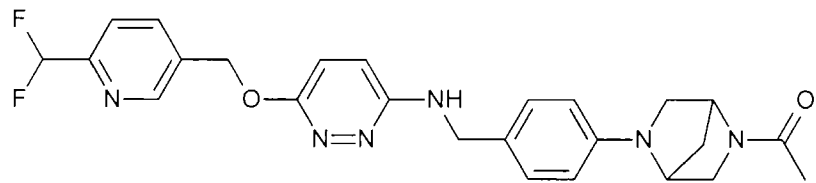
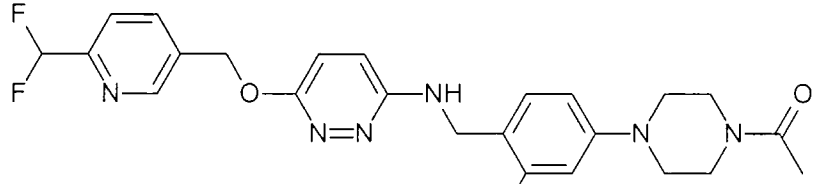
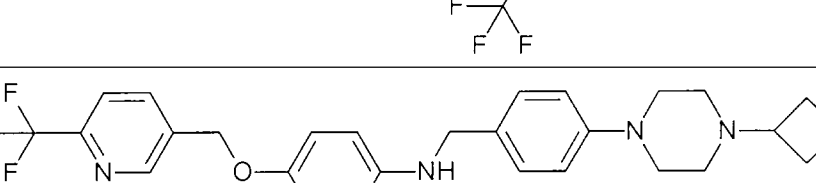
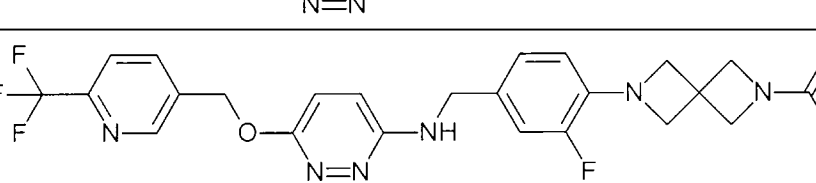
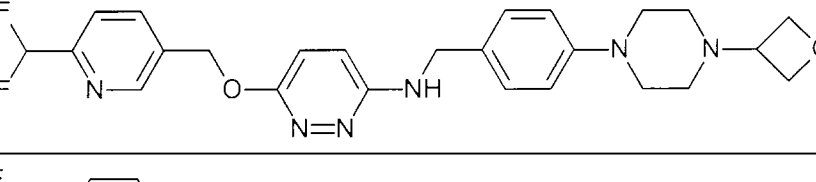
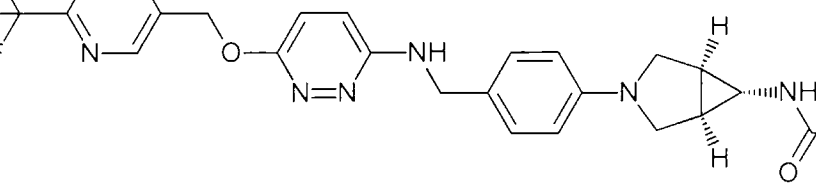
ESI-MS : 515 [M+H]⁺

R_f (HPLC) : 0.60 min (方法C)

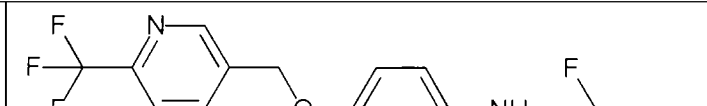
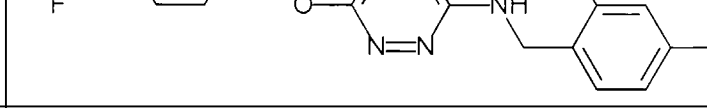
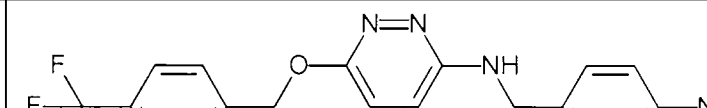
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, *J*=1.14 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=1.39, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.11 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.24 Hz, 2H), 6.84-7.05 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.29-4.46 (m, 3H), 3.64-3.82 (m, 3H), 2.59-2.87 (m, 5H), 1.94-2.11 (m, 3H), 1.45-1.92 (m, 4H)

【0111】 根據上文所描述之通用程序(實例2.1)製備以下化合物：

Ex.	起始物質		結構
2.2	I.2	III.5	<chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)CNc3cc(ccc3N=N)Oc4cc(C(F)(F)F)cnc4</chem>

2.3	I.1	III.9	
2.4	I.1	III.8	
2.5	I.2	III.9	
2.6	I.1	III.10	
2.7	I.1	III.12	
2.8	I.2	III.13	
2.9	I.2	III.14	
2.10	I.1	III.13	
2.11	I.2	III.15	

2.12	I.3	III.5	
2.13	I.2	III.16	
2.14	I.1	III.16	
2.15	I.2	III.8	
2.16	I.1	III.17	
2.17	I.2	III.18	
2.18	I.1	III.18	
2.19	I.2	III.19	
2.20	I.2	III.20	

2.21	I.2	III.21	
2.22	I.2	III.4	
2.23	I.2	III.10	

Ex.	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法) [min]
2.2	1.1 當量苯甲胺；0.25 當量CuI；0.5 當量配位體；120℃；3 h	487 [M+H] ⁺	0.79 (B)
2.3	1 當量碘化物；1.1 當量胺；100℃；2.5 h	470 [M+H] ⁺	0.85 (A)
2.4	1 當量碘化物；1.1 當量胺；80℃；1.5 h	470 [M+H] ⁺	0.82 (A)
2.5	1 當量碘化物；1.1 當量胺；80℃；1.5 h；100℃；1 h	488 [M+H] ⁺	0.90 (A)
2.6	1 當量碘化物；1.14 當量胺；80℃；直接藉由HPLC純化	481 [M+H] ⁺	0.66 (D)
2.7	1 當量碘化物；1.5 當量胺；隔夜；直接藉由HPLC純化	537 [M+H] ⁺	0.84 (B)
2.8	1.0 當量碘化物；1.1 當量苯甲胺；0.5 當量CuI；0.5 當量配位體；50℃；隔夜；直接藉由HPLC純化	501 [M+H] ⁺	0.74 (D)
2.9	1.0 當量碘化物；1.1 當量苯甲胺；0.5 當量CuI；0.5 當量配位體；50℃；隔夜；直接藉由HPLC純化	517 [M+H] ⁺	0.92 (A)
2.10	1 當量碘；1.1 當量苯甲胺；0.5 當量CuI；0.5 當量配位體；50℃；隔夜；直接藉由HPLC純化	483 [M+H] ⁺	0.67 (D)
2.11	0.25 當量CuI；0.5 當量配位體；50℃；隔夜；直接藉由HPLC純化	499 [M+H] ⁺	0.75 (D)

2.12	0.2當量CuI；3當量鹼；0.4當量配位體；70℃；3 h；直接藉由HPLC純化	487 [M+H] ⁺	0.69 (D)
2.13	0.2當量CuI；3當量鹼；0.4當量配位體；70℃隔夜；直接藉由HPLC純化	513 [M+H] ⁺	0.77 (C)
2.14	0.2當量CuI；3當量鹼；0.4當量配位體；70℃隔夜；直接藉由HPLC純化	495 [M+H] ⁺	0.70 (C)
2.15	1當量碘化物；1.1當量胺；80℃；30 min	488 [M+H] ⁺	0.88 (A)
2.16	3當量鹼；0.4當量配位體；80℃；45 min；110℃；10 min；用EE萃取；藉由HPLC純化	510 [M+H] ⁺	0.62 (D)
2.17	3當量鹼；0.4當量配位體；70℃；隔夜；直接藉由HPLC純化	528 [M+H] ⁺	0.68 (D)
2.18	3當量鹼；0.4當量配位體；70℃；隔夜；RT過週末；直接藉由HPLC純化	510 [M+H] ⁺	0.62 (D)
2.19	3當量鹼；0.4當量配位體；80℃；隔夜；處理：用飽和NH ₄ Cl/NH ₃ 稀釋；將沈澱物過濾且直接藉由HPLC純化	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.20	3當量鹼；0.4當量配位體；80℃；隔夜；處理：用飽和NH ₄ Cl/NH ₃ 稀釋；將沈澱物過濾且直接藉由HPLC純化	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.21	3當量鹼；0.4當量配位體；80℃；隔夜；處理：用飽和NH ₄ Cl/NH ₃ 稀釋；用EE萃取；藉由HPLC純化	517 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.22	3當量鹼；0.4當量配位體；70℃；2 h；室溫隔夜；	527 [M+H] ⁺	0.79 (C)
2.23	3當量鹼；0.4當量配位體；80℃；隔夜；處理：用飽和NH ₄ Cl/NH ₃ 稀釋；用EE萃取；藉由HPLC純化	499 [M+H] ⁺	0.93 (A)

Ex.	¹ H-NMR資料
2.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.39, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.85-7.04 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.48-3.64 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
2.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.90, 8.11 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =2.41, 8.74 Hz, 1H), 6.75-7.02 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.48-3.57 (m, 6H), 3.38-3.47 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)

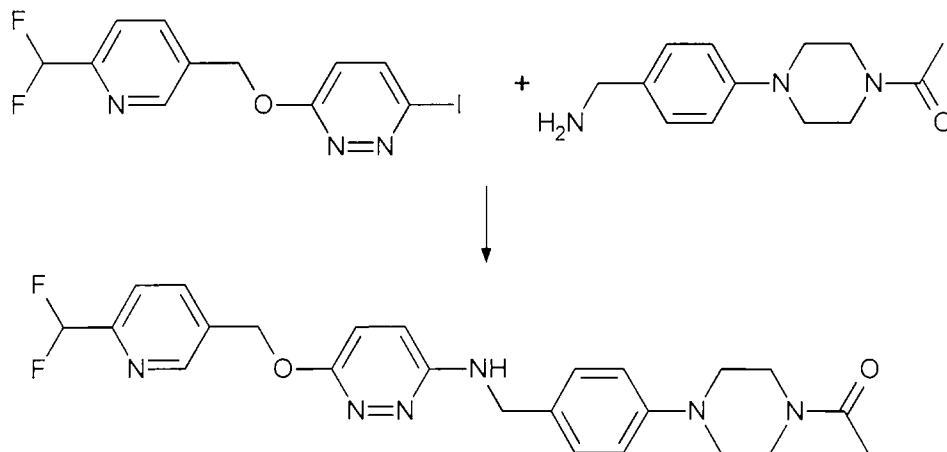
2.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.24 (br d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.96, 8.05 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =2.85, 8.68 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 1H), 6.90-7.12 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.57 (br d, <i>J</i> =3.80 Hz, 4H), 3.05-3.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =2.41, 8.74 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =8.74 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.35-3.60 (m, 8H), 2.03 (s, 3H)
2.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =2.41, 8.62 Hz, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =7.86 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43-4.79 (m, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> =5.51 Hz, 2H), 3.44-3.66 (m, 2H), 2.85-3.28 (m, 2H), 1.70-2.06 (m, 5H)
2.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.96, 8.05 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (br d, <i>J</i> =5.32 Hz, 2H), 3.57 (br d, <i>J</i> =3.55 Hz, 4H), 3.11-3.26 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =1.46, 8.05 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> =6.02 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.44 (quin, <i>J</i> =6.27 Hz, 1H), 3.07-3.17 (m, 4H), 2.36-2.44 (m, 4H)
2.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.39, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 6.91-7.05 (m, 5H), 6.50 (dd, <i>J</i> =8.49, 9.38 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> =1.65 Hz, 6H), 1.74 (s, 3H)
2.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.90, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.83-7.11 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> =6.08 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 4H)
2.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.33, 8.05 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =3.93 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 6.81 (t, <i>J</i> =5.58 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> =9.38 Hz, 2H), 3.14 (br d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 2.42 (td, <i>J</i> =2.11, 3.77 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 5H)
2.12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =11.03 Hz, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.51-3.60 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
2.13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.46, 8.05 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.81 (t, <i>J</i> =5.64 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> =7.67, 10.58 Hz, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> =7.73, 12.17 Hz, 1H), 3.33-3.48 (m, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.90-3.18 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)
2.14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =1.90, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 6.89-7.11 (m, 3H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> =7.60, 10.65 Hz, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> =7.73, 12.17 Hz, 1H), 3.32-3.48 (m, 3H), 3.22 (dd, <i>J</i> =4.69, 12.17 Hz, 1H), 2.90-3.19 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)

2.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =2.66 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.52, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =2.92, 8.62 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.57 (br d, <i>J</i> =3.55 Hz, 4H), 3.06-3.24 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.76 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =7.98, 2.03 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =2.79 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =4.31 Hz, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 6.71-6.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> =5.83 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 4H), 2.67 (t, <i>J</i> =1.84 Hz, 1 H), 2.33 (t, <i>J</i> =1.84 Hz, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)
2.17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.85 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.05, 1.46 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =1.90 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =2.28 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =2.28 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1 H), 6.34 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 4H), 3.40 (dt, <i>J</i> =14.54, 5.66 Hz, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.26 (s, 1H)
2.18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.76 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.49, 2.41 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 1 H), 6.87 (t, <i>J</i> =5.64 Hz, 1H), 6.82 (s, 1 H), 6.34 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> =5.70 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 4H), 3.40 (dt, <i>J</i> =14.76, 5.54 Hz, 4H), 2.5 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2 H), 1.61-1.68 (m, 2H)
2.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.85 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.05, 1.46 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2H), 6.98 (q, <i>J</i> =9.38 Hz, 2H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 4.27 (br d, <i>J</i> =5.20 Hz, 2H), 3.80-3.97 (m, 1H), 3.39 (br d, <i>J</i> =11.79 Hz, 2H), 2.84 (br d, <i>J</i> =12.80 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 1H)
2.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.85 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.05, 1.46 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.74 Hz, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.82 (br d, <i>J</i> =3.55 Hz, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.32 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 4.05-4.23 (m, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 1H), 3.52 (br d, <i>J</i> =10.14 Hz, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 1H)
2.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.85 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.11, 1.52 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 2 H), 6.83 (t, <i>J</i> =5.58 Hz, 1H), 6.12-6.37 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.45 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
2.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =1.52, 8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.83 (t, <i>J</i> =5.70 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.58 Hz, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.60-1.78 (m, 4H)
2.23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =8.62, 2.66 Hz, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =5.45 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =5.45 Hz, 1H), 6.77 - 6.89 (m, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (br d, <i>J</i> =8.74 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> =5.51 Hz, 2H), 3.58 (dd, <i>J</i> =9.00, 1.77 Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.34 (d, <i>J</i> =9.89 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> =8.87 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H) 1.80-1.89 (m, 1H)

【0112】

實例3

1-[4-(4-[[6-[[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒咩-3-基)胺基]甲基]-苯基)哌嗪-1-基]乙-1-酮



將80.0 mg (0.22 mmol) 3-[[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]-6-碘-嗒咩(實例I.1)、61.7 mg (0.26 mmol) 1-[4-(4-(胺基甲基)苯基)哌嗪-1-基]乙-1-酮(實例III.5)、260 μ L (0.66 mmol)第三戊醇鈉(2.5 mol/L於甲基-THF中)及2.0 mg (2.20 μ mol) JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3 (MDL 編號MFCD27978424)於0.4 mL第三戊醇中之混合物在35°C下攪拌隔夜。將反應混合物用ACN及DMF稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，產生12 mg產物。

$C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$ (M = 468.5 g/mol)

ESI-MS : 469 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.88 min (方法A)

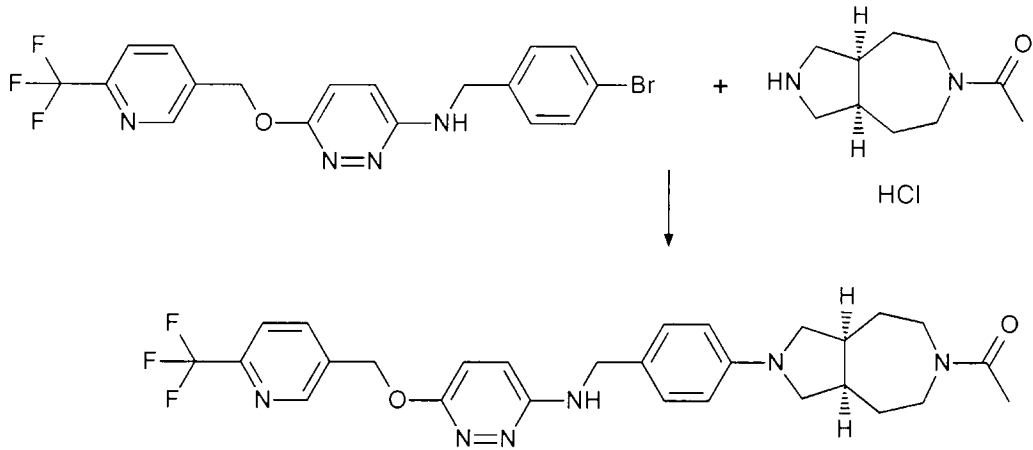
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J=1.39 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.62 Hz, 2H), 6.97-7.12 (m, 1H), 6.83-6.97 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.58 Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)

第 61 頁(發明說明書)

【0113】

實例4

1-[(3aR,8aS)-2-(4-[[6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒啉-3-基]胺基]甲基)苯基)-十氫吡咯并[3,4-d]氮呋-6-基]乙-1-酮



在氬氣氛圍下將59.7 mg (0.27 mmol) 1-[(3aR,8aS)-十氫吡咯并[3,4-d]氮呋-6-基]乙-1-酮鹽酸鹽(實例XIII)、100.0 mg (0.23 mmol) N-[(4-溴苯基)甲基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基]嗒啉-3-胺(實例VIII)、17.7 mg (0.02 mmol)第2代Ruphos預催化劑及48.1 mg (0.50 mmol)第三丁醇鈉溶解於1.00 mL甲基-THF中。將溶液脫氣幾次。在80℃下攪拌反應溶液2 h。隨後再添加481 mg (0.50 mmol)第三丁醇鈉且在100℃下攪拌反應溶液隔夜。將反應溶液過濾且藉由HPLC純化，得到14 mg產物。

C₂₈H₃₁F₃N₆O₂ (M = 540.6 g/mol)
ESI-MS : 541 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.81 min (方法F)

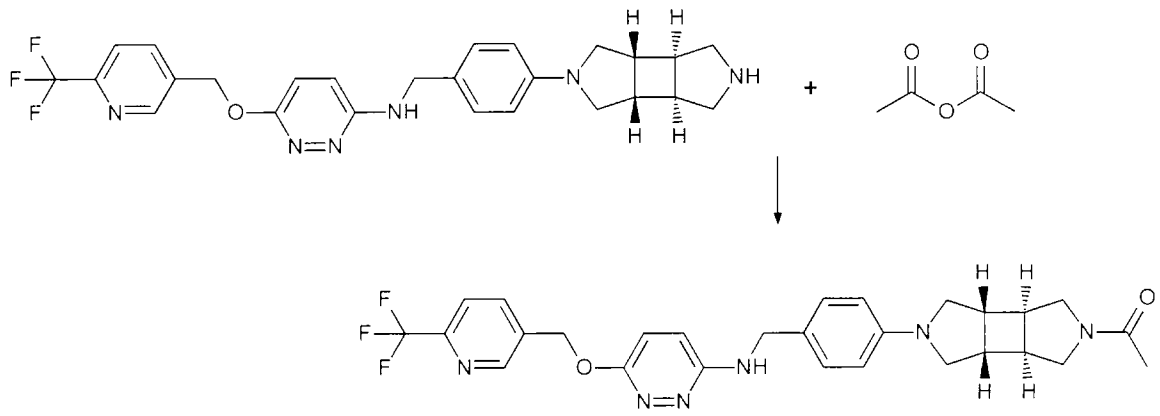
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=1.27 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.46, 8.05 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.49 Hz, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.79 (t, J=5.64 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.62 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.58 Hz, 2H), 3.57-3.80 (m, 2H), 3.33-3.46 (m,

4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.93 (td, $J=6.23, 9.35$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.53-1.89 (m, 4H)

【0114】

實例5

1-((3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(4-(((6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)嗒咩-3-基)胺基)甲基)苯基)八氫環丁[1,2-c:3,4-c']二吡咯-2(1H)-基)乙-1-酮



將 15 mg (0.03 mmol) N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)- 八氫環丁 [1,2-c:3,4-c']二吡咯-2(1H)-基)苯甲基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)嗒咩-3-胺(實例XIV)溶解於0.5 mL DCM中且添加2.86 μ L mL (0.03 mmol) 乙酸酐。在RT下攪拌反應混合物1 h。反應溶液用0.5 mL MeOH稀釋且藉由HPLC純化，得到7 mg產物。

$C_{28}H_{29}F_3N_6O_2$ (M = 538.564 g/mol)

ESI-MS : 539 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.99 min (方法A)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (d, $J=1.14$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=1.52, 8.11$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.50$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=9.38$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.49$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=8.62$ Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.79 (d, $J=12.17$ Hz, 1H),

3.66 (d, J =11.15 Hz, 1H), 3.54 (dd, J =1.90, 9.89 Hz, 2H), 3.35 (br dd, J =6.78, 11.22 Hz, 2H), 3.06 (dd, J =6.84, 12.29 Hz, 1H), 2.82 (br dd, J =6.97, 9.51 Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 3H)

【0115】

分析型HPLC方法

方法A

時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% NH ₄ OH)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

分析型管柱：XBridge C18 (Waters) 2.5 μm；3.0×30 mm；管柱溫度：60℃

方法B

時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% TFA)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析型管柱：Stable Bond (Agilent) 1.8 μm；3.0×30 mm；管柱溫度：60℃

方法C

時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% NH ₄ OH)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

分析型管柱：XBridge (Waters) C18_3.0×30 mm_2.5 μm；管柱溫

度：60℃

方法D

時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% NH ₄ OH)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

分析型管柱：XBridge C18_3.0×30 mm_2.5 μm (Waters)；管柱溫度：60℃

方法E

時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% TFA)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析型管柱：Sunfire (Waters) 2.5 μm；3.0×30 mm；管柱溫度：60℃

方法F

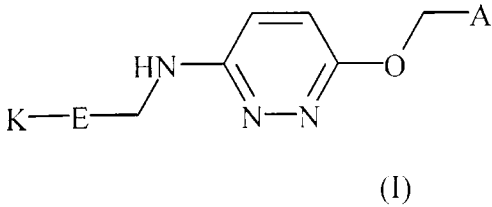
時間(min)	Vol.-%水(包括0.1% NH ₄ OH)	Vol.-% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

分析型管柱：XBridge C18 (Waters) 2.5 μm；3.0×30 mm；管柱溫度：60℃。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物



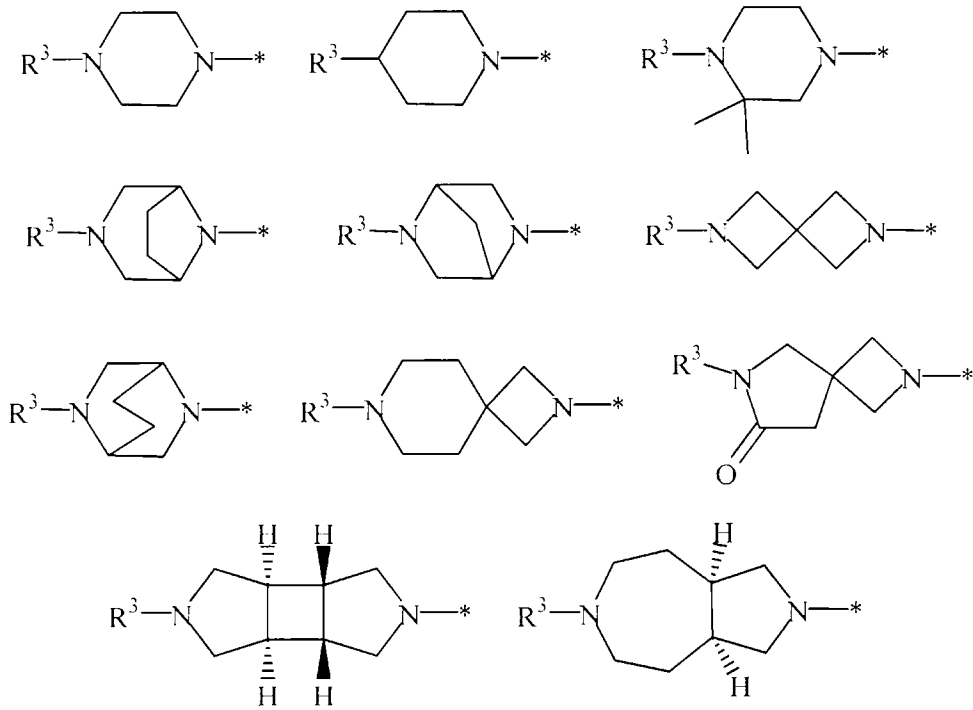
或其醫藥學上可接受之鹽，

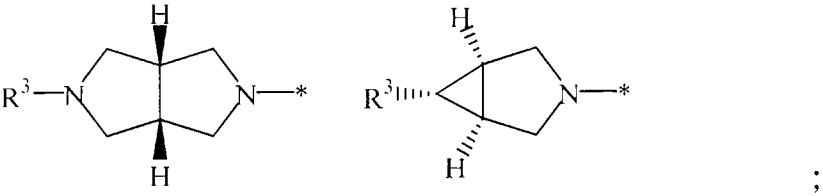
其中

A為經氟及F₁₋₇-氟-C₁₋₃烷基組成之群中的一或兩個成員取代之吡啶基；

E係選自由以下組成之群：視情況經氟及F₁₋₇-氟-C₁₋₃烷基組成之群中的一或兩個成員取代之苯基及吡啶基；

K係選自由以下組成之群：





R³係選自由R⁴(O)C-、氧雜環丁烷基、甲基、R⁵(O)C(CH₃)N-及R⁵(O)CHN-組成之群；

R⁴為甲基；

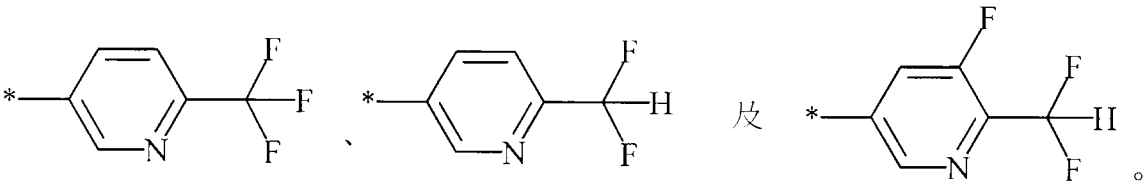
R⁵為甲基。

【請求項2】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為經F、F₁₋₃-氟-C₁烷基組成之群中的一或兩個成員取代之吡啶基。

【請求項3】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A係選自由以下組成之群：

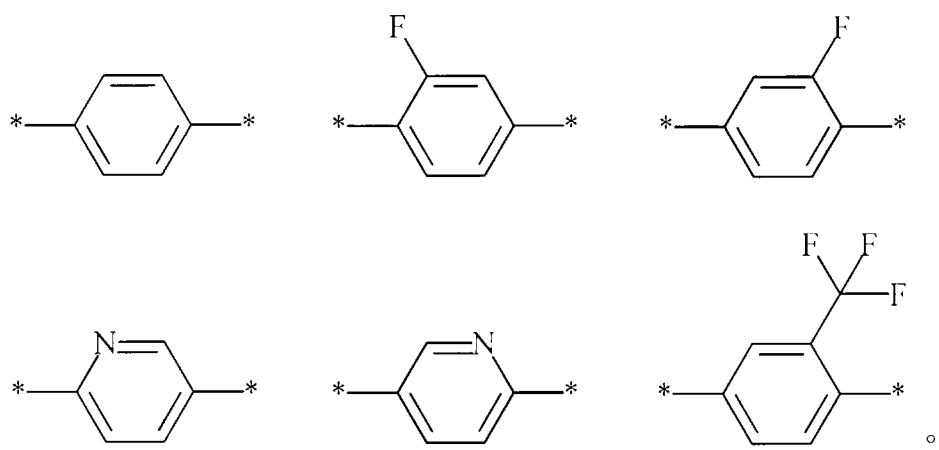


【請求項4】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中E係選自由以下組成之群：視情況經F、F₂HC及F₃C組成之群中的一或兩個成員取代之苯基及吡啶基。

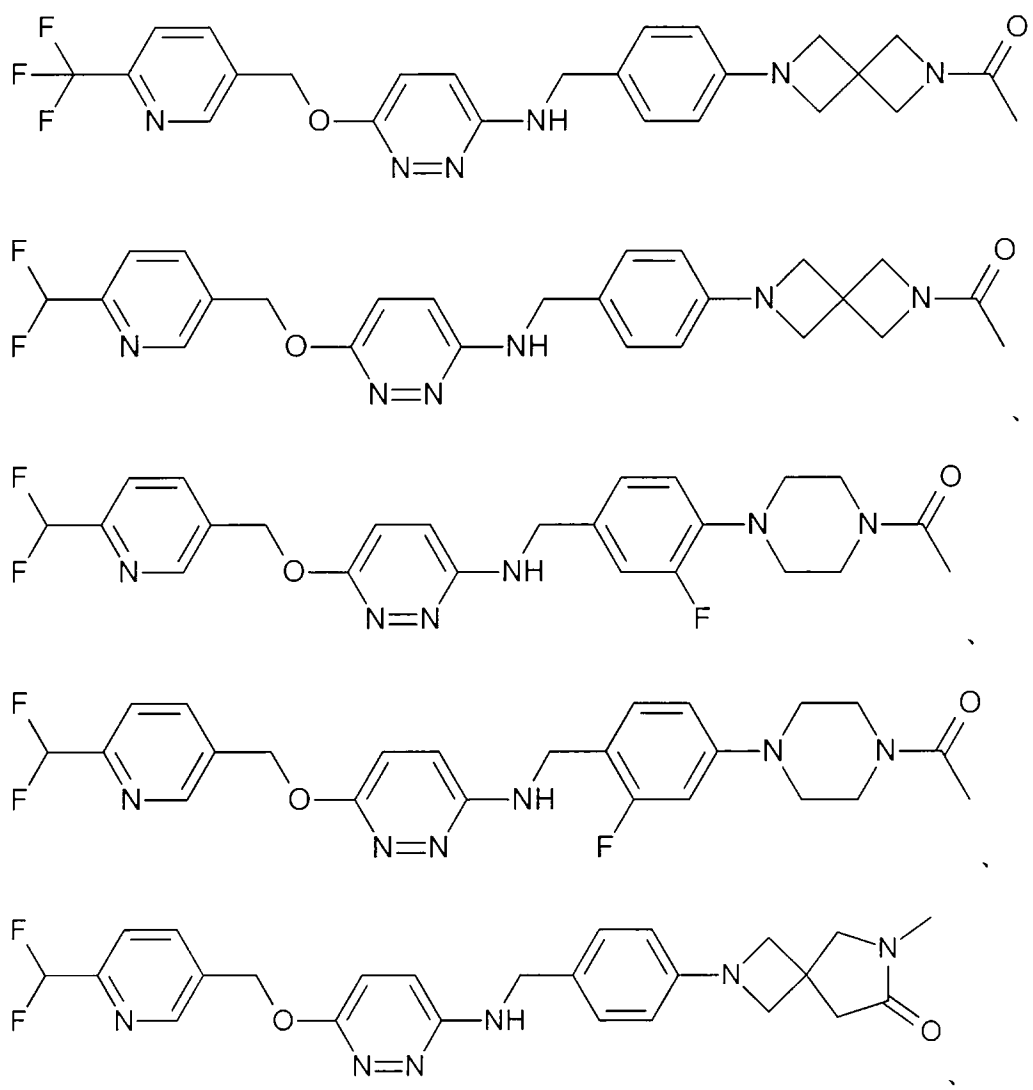
【請求項5】

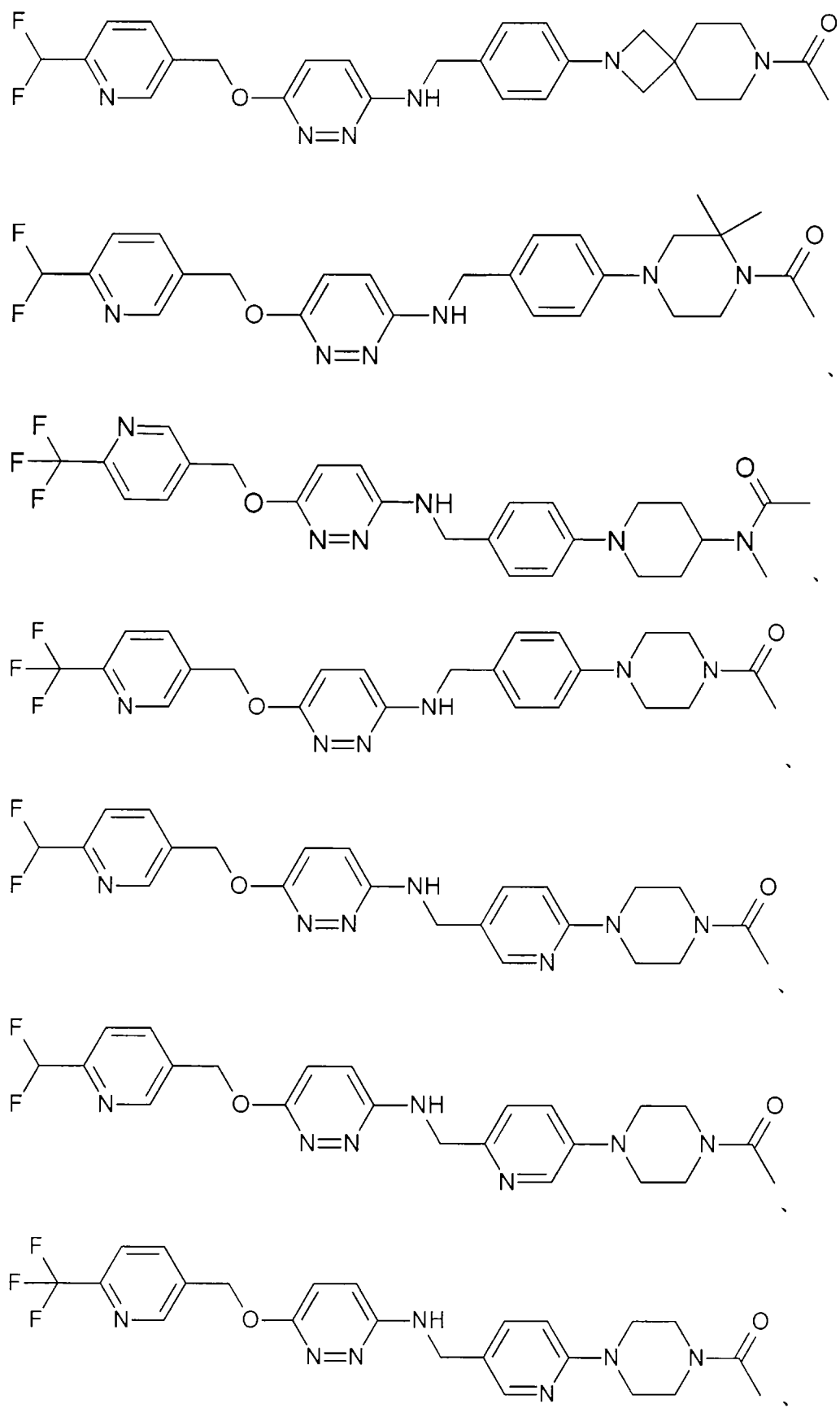
如請求項1至3中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中E係選自由以下組成之群：

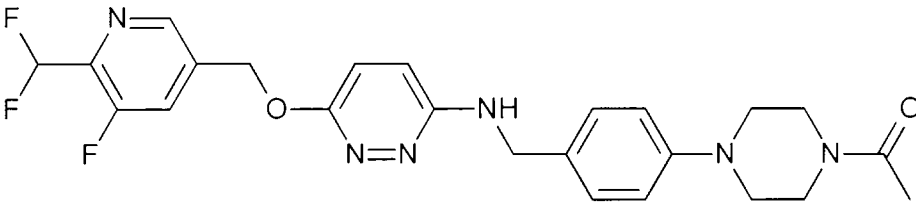
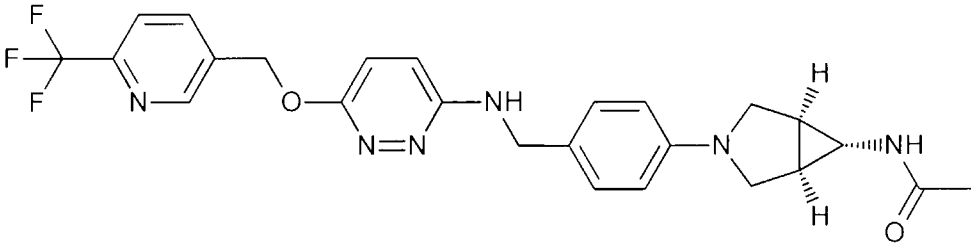
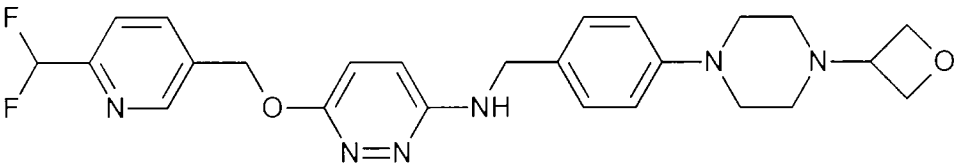
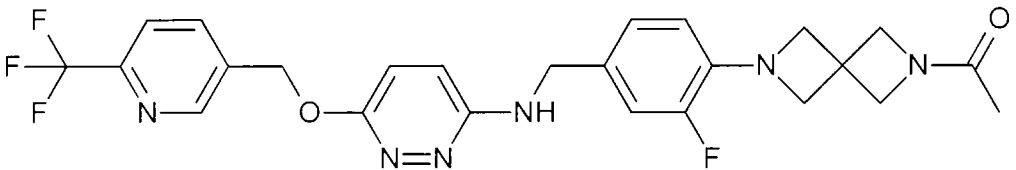
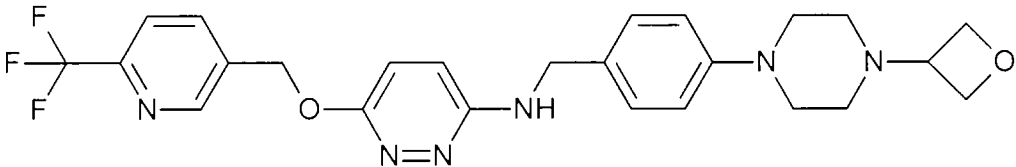
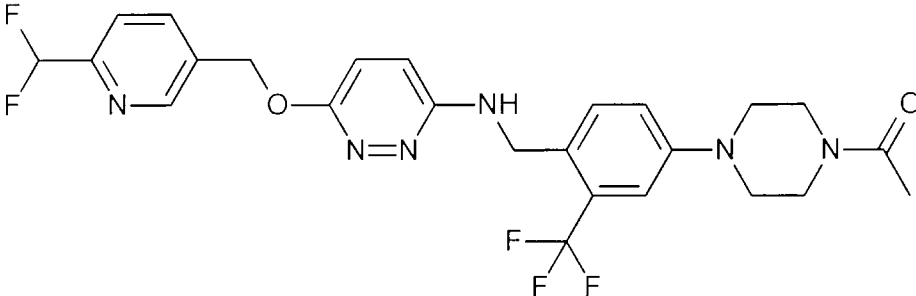
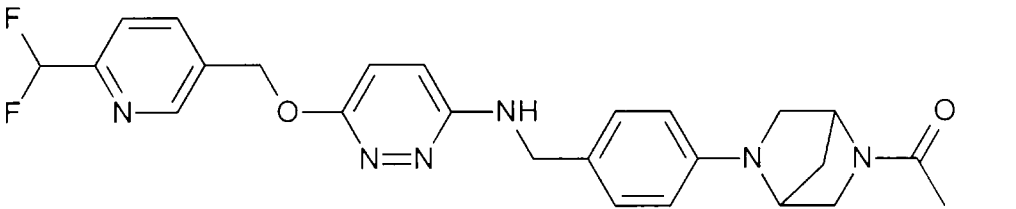


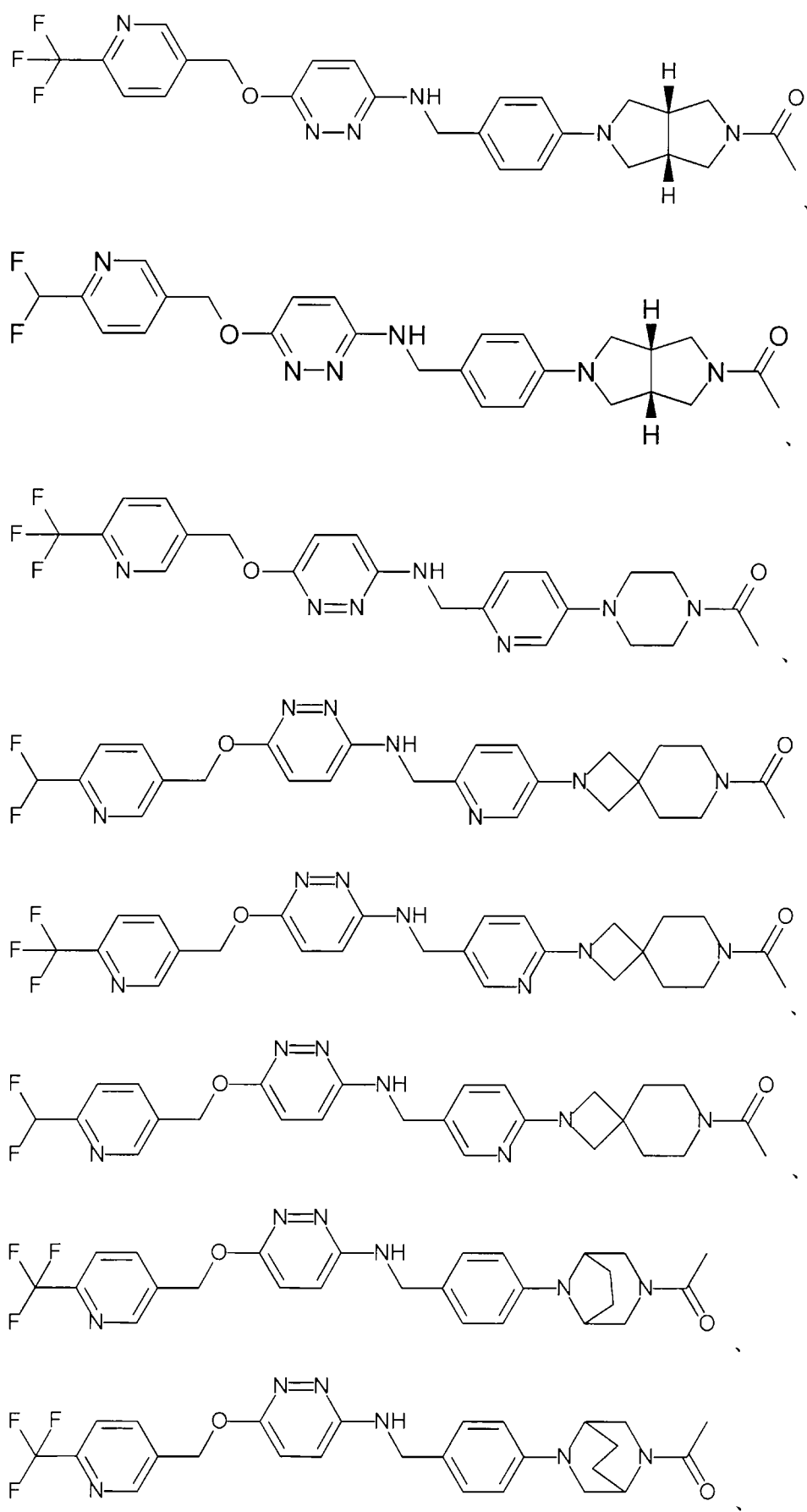
【請求項6】

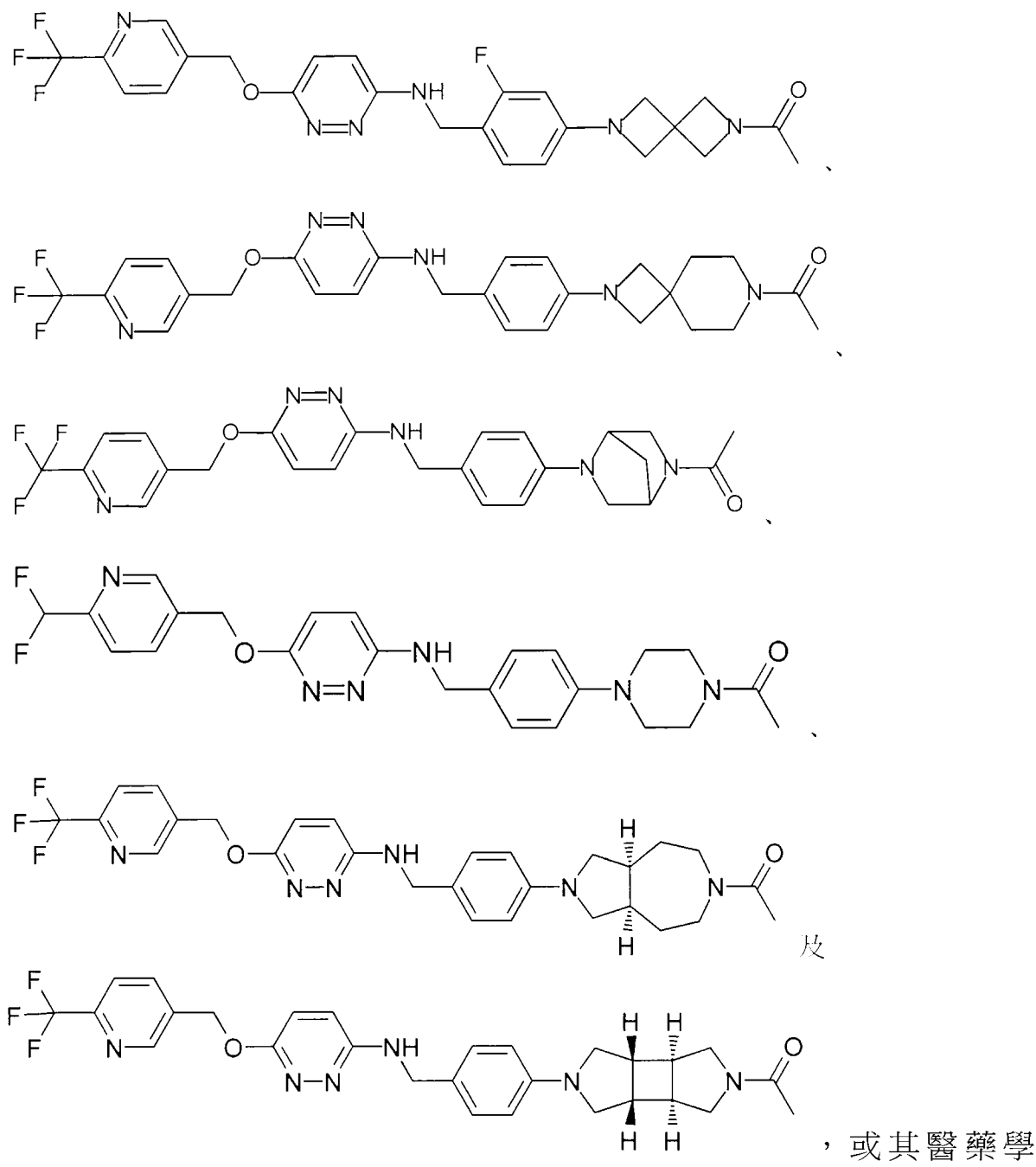
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：







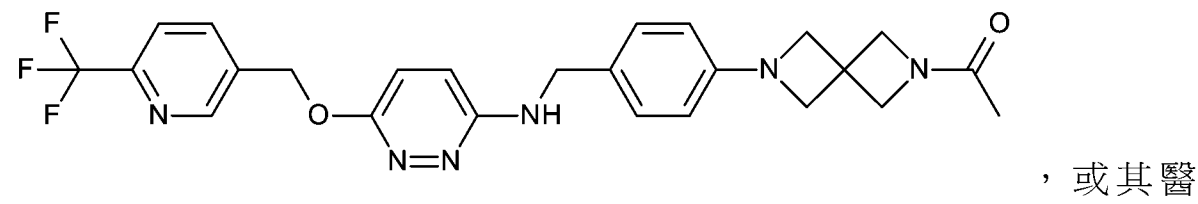




上可接受之鹽。

【請求項7】

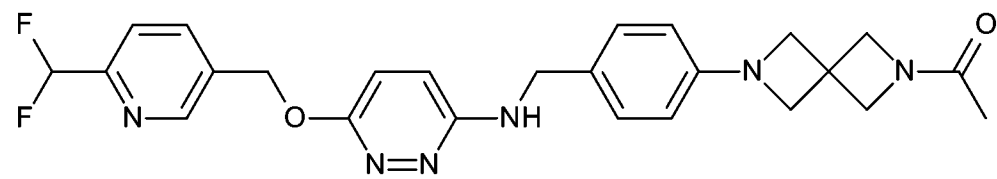
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

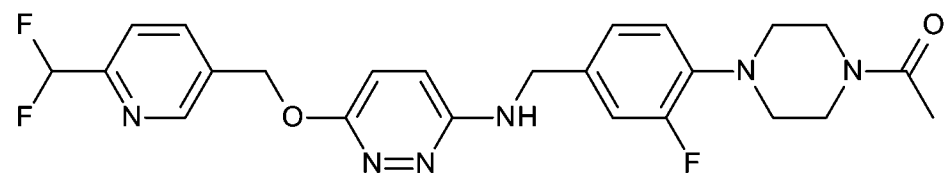
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

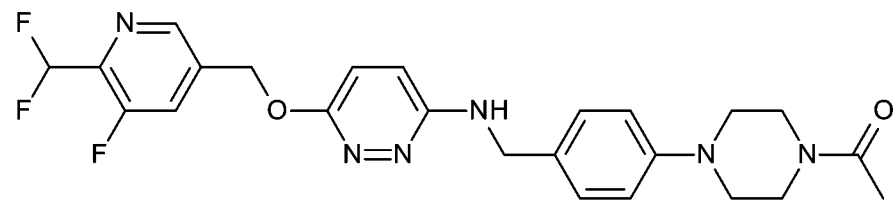
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

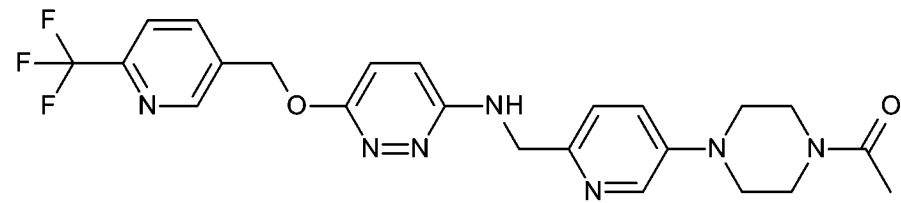
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

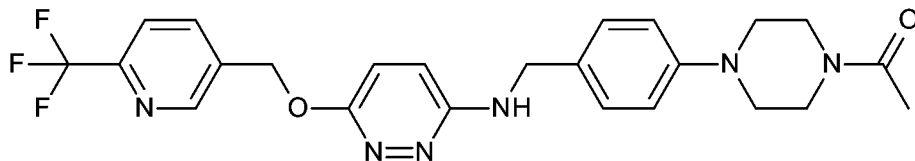
如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

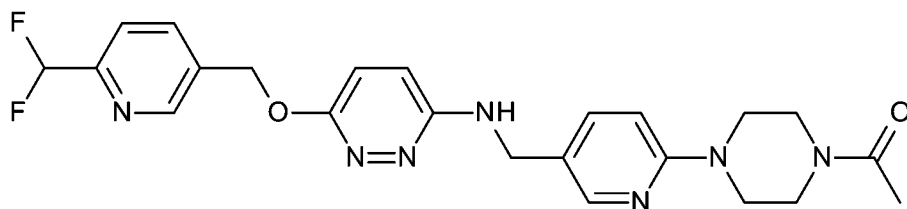


，或其醫藥學

上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

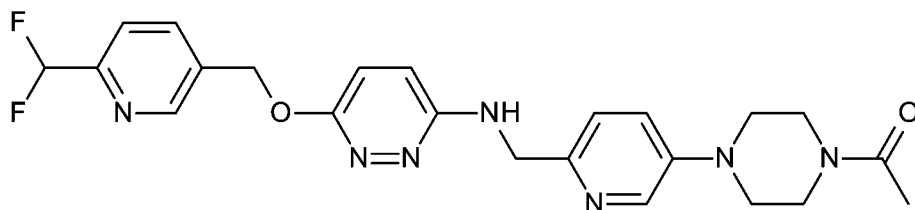


，或其醫藥學

上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

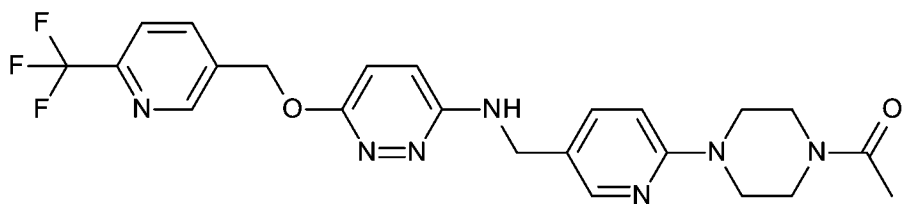


，或其醫藥學

上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

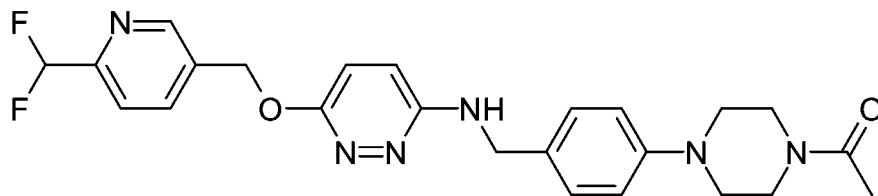


，或其醫藥學

上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



，或其醫藥學上

可接受之鹽。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至16中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項18】

如請求項1至3及6至16中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療發炎性氣道疾病或纖維化疾病。

【請求項19】

如請求項1至3及6至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療特發性肺病(IPF)或全身性硬化症(SSc)。

【請求項20】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療發炎性氣道疾病或纖維化疾病之藥物。

【請求項21】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療特發性肺病(IPF)或全身性硬化症(SSc)之藥物。