



(21)申請案號：107126579

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07D403/12 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/01 美國

62/539,642

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

美國

(72)發明人：芬斯特 艾瑞克 FENSTER, ERIK (CA)；林 名韜 LAM, TOM M. (SG)；羅伊 曼蒂 LOO, MANDY (US)；麥克基尼 羅伯特 莫瑞 MCKINNELL, ROBERT MURRAY (GB)；帕勒莫 安東尼 法蘭西斯柯 PALERMO, ANTHONY FRANCESCO (CA)；王 丹娜 WANG, DIANA JIN (US)；弗瑞加 布瑞納 FRAGA, BREENA (US)；尼瑞姆 傑瑞 NZEREM, JERRY (US)；代布洛斯 瑪塔 DABROS, MARTA (US)；泰拉狄 凡凱特 R THALLADI, VENKAT R. (US)；瑞帕達 麥 洛史夫 RAPTA, MIROSLAV (SK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：17 共 234 頁

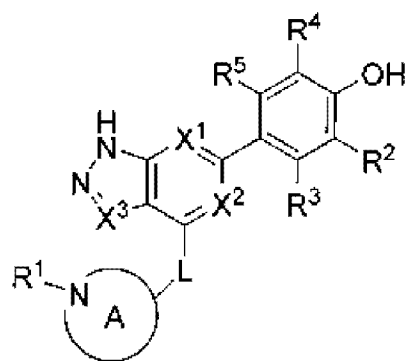
(54)名稱

作為 JAK 激酶抑制劑之吡唑并及三唑并雙環化合物

PYRAZOLO AND TRIAZOLO BICYCLIC COMPOUNDS AS JAK KINASE INHIBITORS

(57)摘要

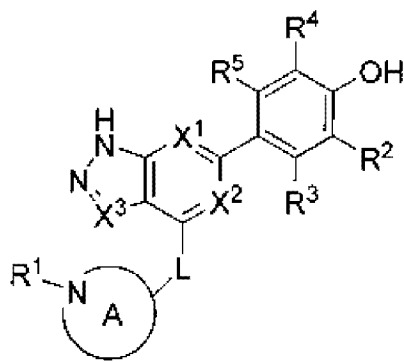
本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中該等變量於本說明書中定義，其為 JAK 激酶(特定言之 JAK3)之抑制劑。本發明亦提供晶型、包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物以治療胃腸疾病及其他發炎性疾病之方法及可用於製備此等化合物之方法及中間體。

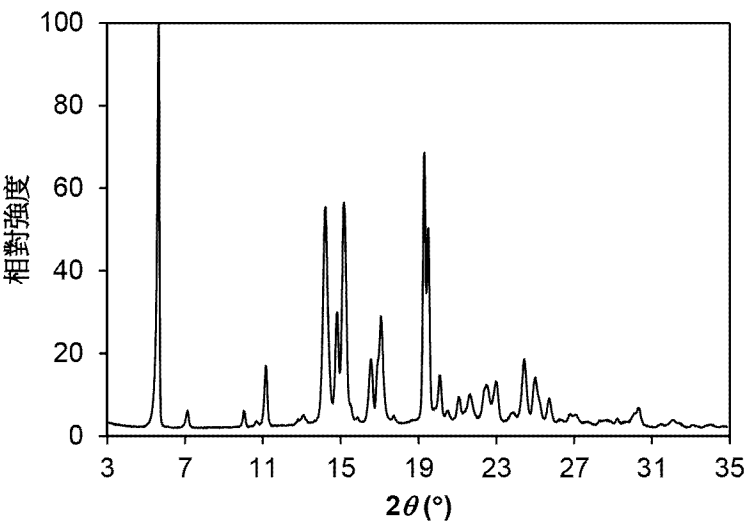
The invention provides compounds of formula (I):



(I)

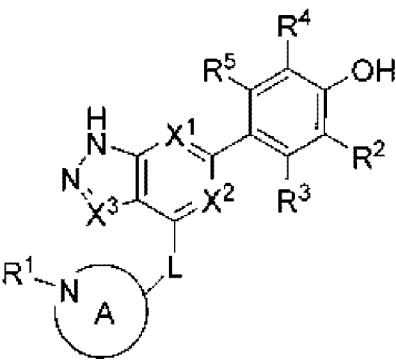
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein the variables are defined in the specification, that are inhibitors of JAK kinases, particularly JAK3. The invention also provides crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat gastrointestinal and other inflammatory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為JAK激酶抑制劑之吡唑并及三唑并雙環化合物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO AND TRIAZOLO BICYCLIC COMPOUNDS AS JAK
KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用作JAK激酶抑制劑及更特定言之用作JAK3抑制劑之吡唑并雙環及三唑并雙環化合物，該等JAK3抑制劑相較於JAK激酶家族之其他成員(諸如JAK1、JAK2及TYK2)對JAK3具選擇性。本發明亦關於晶型、包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物以治療發炎性疾病之方法及可用於製備此等化合物之方法及中間體。

【先前技術】

【0002】 潰瘍性結腸炎為結腸之慢性發炎性疾病。該疾病之特徵在於直腸及大腸之黏膜層之發炎及潰瘍。常見症狀包括腹瀉、血便及腹痛。臨床過程係間歇性，特點為交替之惡化期及緩解期。發病率似乎於已開發國家中較開發中國家更高。於主要工業化國家中估計120萬人患有潰瘍性結腸炎且預期該數字隨著人口增長而增加。患有潰瘍性結腸炎之患者有增加的發展結腸直腸癌風險。(例如，Danese等人，N Engl J Med, 2011, 365, 1713-1725)。雖然存在各種治療選項以促進並維持患者之潰瘍性結腸炎(UC)之緩解，但是沒有一種係理想的。仍存在對促進並維持中度至嚴重UC之緩解而無由慢性、全身性免疫抑制導致之安全問題之有效療法之未滿足的醫療需求。

【0003】雖然UC之確切發病機理尚不清楚，但是顯然促發炎細胞活素於免疫反應中起著關鍵作用(Strober等人，*Gastroenterol*, **2011**, 140, 1756-1767)。於UC中最常升高之許多促發炎細胞活素(例如，IL-4、IL-6、IL-13、IL-15、IL-23、IL-24、IFN γ 及瘦素)依靠酪胺酸激酶之JAK家族(即，JAK1、JAK2、JAK3及Tyk2)用於信號轉導。

【0004】JAK3酵素之抑制阻斷許多關鍵促發炎細胞活素之信號傳導。因此JAK3抑制劑可能可用於治療潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎性疾病(諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)及免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎)。JAK3抑制劑亦可能可用於治療發炎性皮膚病(諸如特應性皮膚炎)及發炎性呼吸病症(諸如過敏性鼻炎、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD))。此外，JAK3抑制劑亦可可用於治療發炎起著突出作用之許多眼部疾病(諸如葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、年齡相關之黃斑變性、視網膜靜脈阻塞(RVO)及特應性角膜結膜炎)。

【0005】預期超過JAK1對JAK3之選擇性係有益的，因為存在JAK3選擇性允許保留以下潛在有益細胞活素之證據：諸如涉及黏膜癒合之IL-10、涉及黏液屏障保護及上皮再生之IL-22及涉及腸上皮細胞增生之IL-6。超過JAK2對JAK3之選擇性亦允許保留紅細胞生成素(EPO)及血小板生成素(TPO)信號傳導。因此，期望提供新的化合物，該等化合物為超過JAK激酶家族之其他成員(諸如JAK1、JAK2及TYK2)之選擇性JAK3抑制劑。

【0006】最後，由於JAK/STAT路徑對免疫系統之調節作用，全身暴露於JAK抑制劑中可具有不利全身性免疫抑制作用。因此，期望提供新的JAK3抑制劑，該等抑制劑在作用位點處具有其作用而無顯著全身作

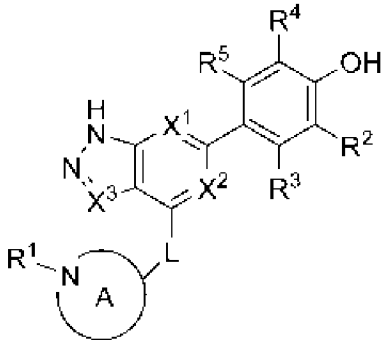
用。特定言之，對於治療胃腸發炎性疾病(諸如潰瘍性結腸炎)，期望提供新的JAK3抑制劑，該等抑制劑可經口投與且以最小全身暴露達成胃腸道之治療上相關暴露。針對皮膚病，期望提供新的JAK3抑制劑，該等抑制劑可以最小全身暴露對皮膚局部投與。

【0007】 因此，期望提供新的化合物，該等化合物為超過JAK激酶家族之其他成員(諸如JAK1、JAK2及TYK2)之選擇性JAK3抑制劑且具有最小全身暴露。

【發明內容】

【0008】 於一態樣中，本發明提供具有作為JAK激酶抑制劑及更特定言之作為JAK3抑制劑之活性之新穎化合物。

【0009】 因此，本發明提供一種式(I)化合物：



(I)

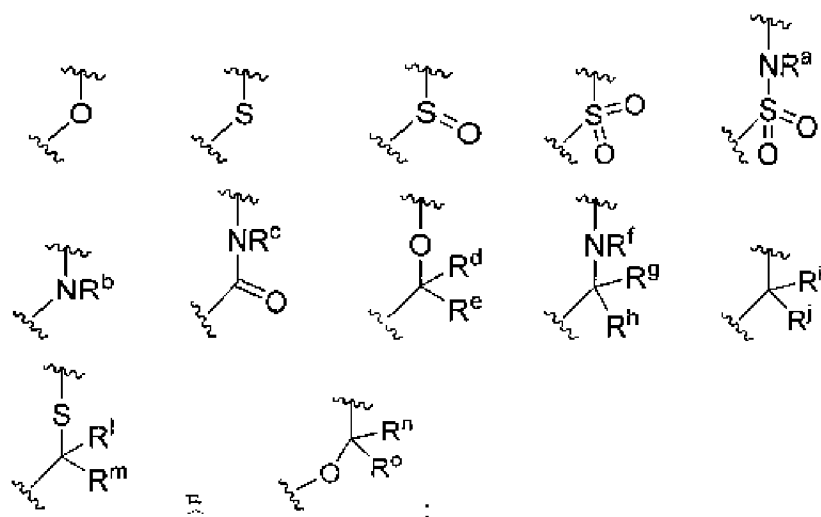
或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 各者係獨立地選自N及CH；

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN及C-OMe；



係選自由以下組成之群：



R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^f 各者係獨立地選自由H及 C_{1-3} 烷基組成之群；

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^m 、 R^n 及 R^o 各者係獨立地選自由H及 C_{1-3} 烷基組成之群，其中該 C_{1-3} 烷基可視情況經1至3個鹵素取代；

視情況可連接 R^d 及 R^e 以形成環丙基環；

A係選自由以下組成之群：

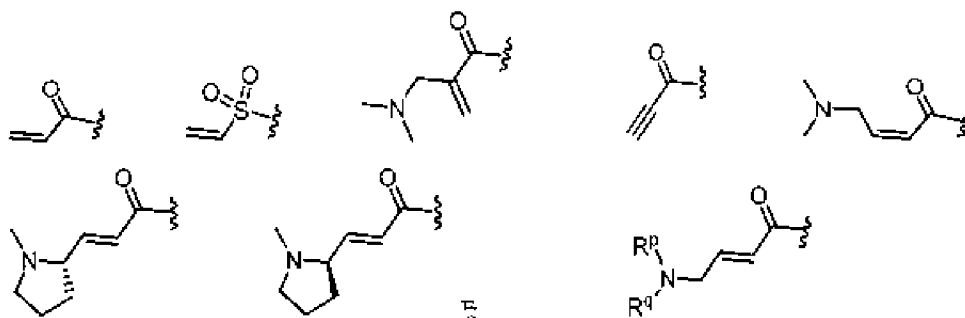
(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、 $S(O)_2$ 及O之一個額外雜原子之4至10員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個 R^k 基團取代；

各 R^k 係獨立地選自由F、CN、 C_{1-3} 烷氧基、環丙基及 C_{1-3} 烷基組成之群，其中該 C_{1-3} 烷基可視情況經OH、OMe或1至3個鹵素取代；

R^l 係選自由以下組成之群：



其中 R^p 及 R^q 各者係獨立地選自由H、 C_{3-5} 環烷基及 C_{1-6} 烷基組成之群，其中該 C_{1-6} 烷基可視情況經獨立地選自由 C_{1-3} 烷氧基及-S- C_{1-3} 烷基組成之群之1至3個取代基取代，

或 R^p 及 R^q 形成含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視情況經獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-S- C_{1-3} 烷基及-C $_{1-3}$ 烷基-C $_{1-3}$ 烷氧基組成之群之1至3個取代基取代；

R^2 係選自由H、Cl、OMe、Me及F組成之群；

R^3 係選自由H及F組成之群；

R^4 係選自由H及F組成之群；且

R^5 係選自由H、Me及F組成之群。

【0010】 本發明亦提供某些化合物之一些晶型(1型、2型、2b型、3型及4型)。

【0011】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或本發明之晶型及醫藥上可接受之載劑。

【0012】 本發明亦提供一種治療哺乳動物之胃腸發炎性疾病(特定言之，潰瘍性結腸炎)之方法，該方法包括對該哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或本發明之晶型或本發明之醫藥組合物。

【0013】 本發明亦提供一種治療哺乳動物之皮膚之發炎性疾病或病

症之方法，該方法包括對該哺乳動物之皮膚施用本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0014】 本發明亦提供一種治療哺乳動物之皮膚T-細胞淋巴瘤之方法，該方法包括對該哺乳動物之皮膚施用包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0015】 於另一態樣中，本發明亦提供本文中所述方法，其可用於製備本發明之化合物。

【0016】 本發明亦提供如本文中所述用於醫學治療之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型於製造用於治療哺乳動物之胃腸發炎性疾病或皮膚發炎性疾病之調配物或藥劑中的用途。

【圖式簡單說明】

【0017】 本發明之各種態樣藉由參考附圖來說明。

圖1顯示化合物3之晶型1 (以下1型)之粉末x-射線繞射(PXRD)圖。

圖2顯示晶型1之示差掃描量熱法(DSC)溫譜圖。

圖3顯示晶型1之熱重分析(TGA)圖。

圖4顯示在約25℃之溫度下觀察到之晶型1之動態水分吸附(DMS)等溫線。

圖5顯示化合物3之晶型2 (以下2型)之粉末x-射線繞射(PXRD)圖。

圖6顯示晶型2之示差掃描量熱法(DSC)溫譜圖。

圖7顯示晶型2之熱重分析(TGA)圖。

圖8顯示在約25℃之溫度下觀察到之晶型2之動態水分吸附(DMS)等溫線。

圖9顯示化合物1之晶型3 (以下3型)之粉末x-射線繞射(PXRD)圖。

圖10顯示晶型3之示差掃描量熱法(DSC)溫譜圖。

圖11顯示晶型3之熱重分析(TGA)圖。

圖12顯示在約25℃之溫度下觀察到之晶型3之動態水分吸附(DMS)等溫線。

圖13顯示化合物1之晶型4 (以下4型)之粉末x-射線繞射(PXRD)圖。

圖14顯示晶型4之示差掃描量熱法(DSC)溫譜圖。

圖15顯示晶型4之熱重分析(TGA)圖。

圖16顯示在約25℃之溫度下觀察到之晶型4之動態水分吸附(DMS)等溫線。

圖17顯示化合物3之脫水晶型(以下2b型)之粉末x-射線繞射(PXRD)圖。

【實施方式】

【0018】

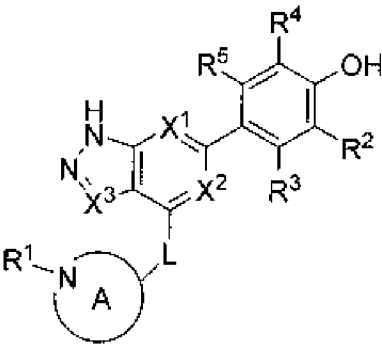
相關申請案之交互參照

本申請案主張2017年8月1日申請之美國臨時申請案第62/539,642號之權利，其揭示內容之全文以引用的方式併入本文中。

【0019】 本發明尤其提供式(I)之JAK激酶抑制劑(其超過JAK激酶家族之其他成員(諸如JAK1、JAK2及TYK2)對JAK3具選擇性)、其醫藥上可接受之鹽及製備其之中間體。

【0020】 於一態樣中，本發明提供具有作為JAK激酶抑制劑(特定言之作為JAK3激酶抑制劑)之活性之新穎化合物。

【0021】 因此，本發明提供一種式(I)化合物：



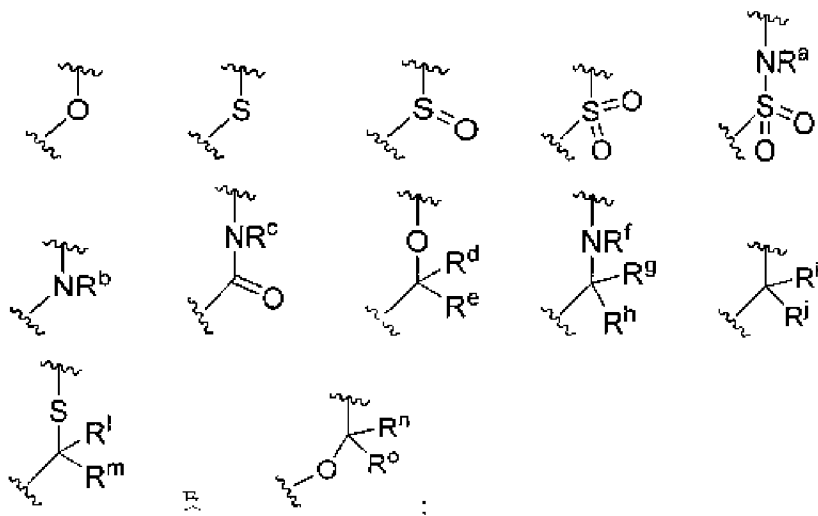
(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 各者係獨立地選自N及CH；

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN及C-OMe；

 係選自由以下組成之群：



R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^f 各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^m 、 R^n 及 R^o 各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經1至3個鹵素取代；視情況可連接 R^d 及 R^e 以形成環丙基環；

A係選自由以下組成之群：

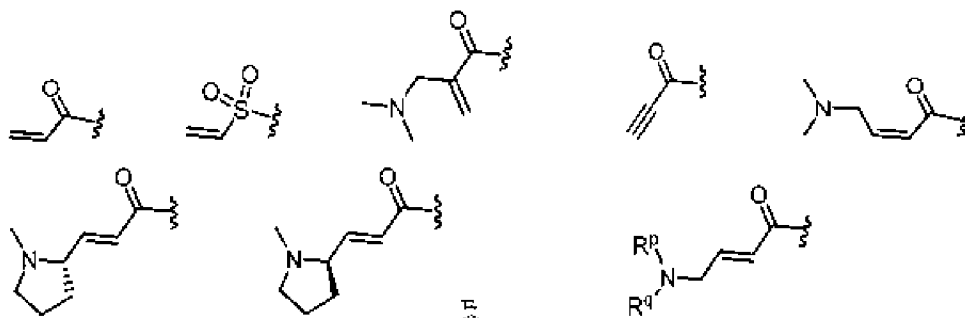
(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜原子之4至10員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個R^k基團取代；

各R^k係獨立地選自由F、CN、C₁₋₃烷氧基、環丙基及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經OH、OMe或1至3個鹵素取代；

R^l係選自由以下組成之群：



其中R^p及R^q各者係獨立地選自由H、C₃₋₅環烷基及C₁₋₆烷基組成之群，其中該C₁₋₆烷基可視情況經獨立地選自由C₁₋₃烷氧基及-S-C₁₋₃烷基組成之群之1至3個取代基取代，

或R^p及R^q形成含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視情況經獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基及-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基組成之群之1至3個取代基取代；

R²係選自由H、Cl、OMe、Me及F組成之群；

R³係選自由H及F組成之群；

R⁴係選自由H及F組成之群；且

R^5 係選自由H、Me及F組成之群。

【0022】 於一些實施例中， X^3 為CH。

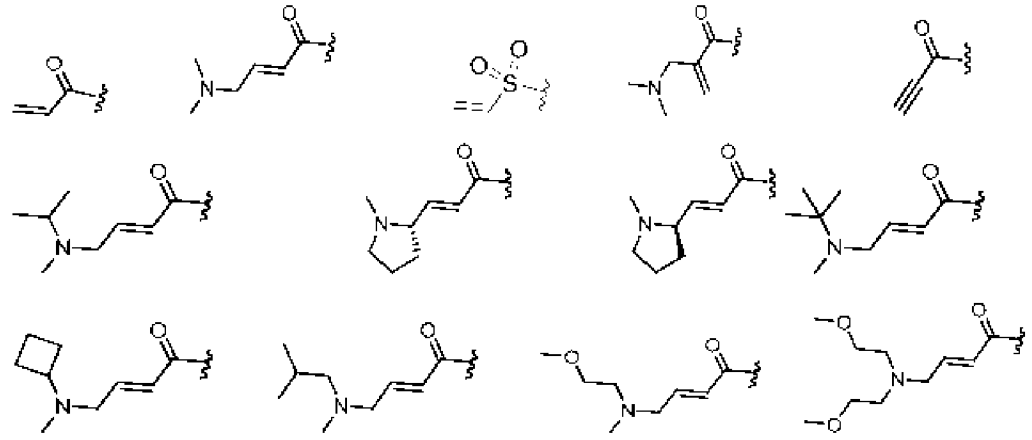
【0023】 於一些實施例中， R^p 及 R^q 各者係獨立地選自由H、環丁基及 C_{1-4} 烷基組成之群，其中該 C_{1-4} 烷基可視情況經獨立地選自由 C_{1-2} 烷氧基及-S- C_{1-2} 烷基組成之群之1或2個取代基取代，

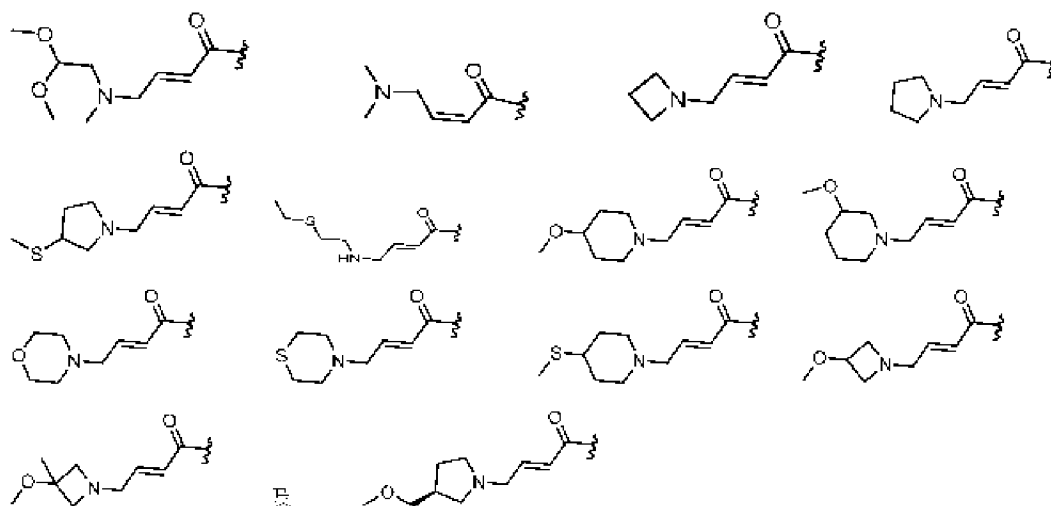
或 R^p 及 R^q 形成含有一個氮原子及視情況含有選自S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視情況經獨立地選自由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、-S- C_{1-2} 烷基及- C_{1-3} 烷基- C_{1-2} 烷氧基組成之群之1或2個取代基取代。

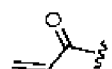
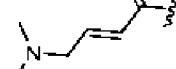
【0024】 於一些實施例中， R^p 及 R^q 各者係獨立地選自由H、環丁基及 C_{1-4} 烷基組成之群，其中該 C_{1-4} 烷基可視情況經獨立地選自由OMe及-SEt組成之群之1或2個取代基取代，

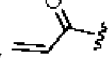
或 R^p 及 R^q 形成含有一個氮原子及視情況含有選自S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視情況經獨立地選自由Me、OMe、 CH_2OMe 及-SMe組成之群之1或2個取代基取代。

【0025】 於一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：





【0026】 於一些實施例中， R^1 為  或 。

【0027】 於一些實施例中， R^1 為 。

【0028】 於一些實施例中， R^1 為 。

【0029】 該6至10員多環雜環基可係螺環、稠合及/或橋接。

【0030】 於一些實施例中，該6至10員多環雜環基為螺環雜環基。

於一些實施例中，該6至10員多環雜環基為稠合雜環基。於一些實施例中，該6至10員多環雜環基為橋接雜環基。

【0031】 於一些實施例中，A係選自由以下組成之群：

(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜原子之4至8員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個 R^k 基團取代。

【0032】 於一些實施例中，A係選自由以下組成之群：

(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜

原子之4至6員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個R^k基團取代。

【0033】 於一些實施例中，A係選自由以下組成之群：

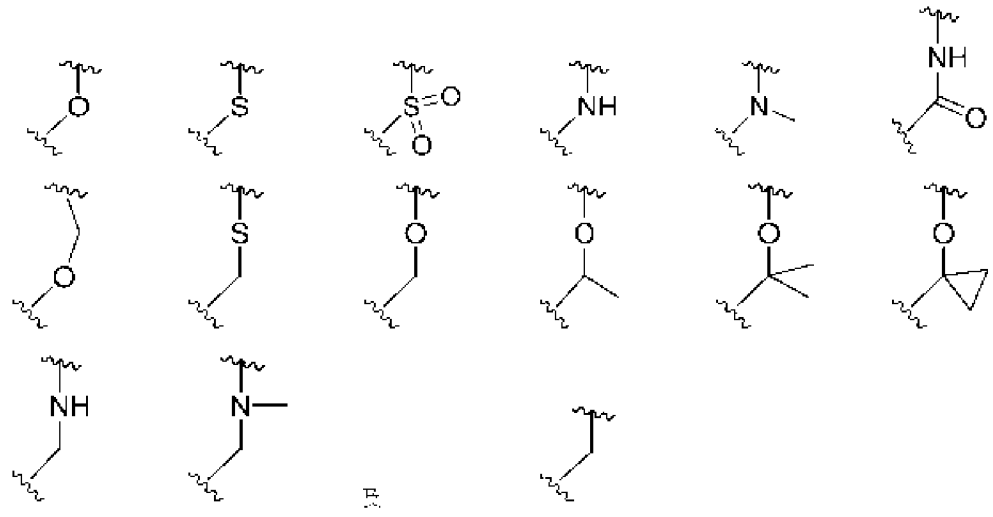
(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之7或8員多環雜環基，

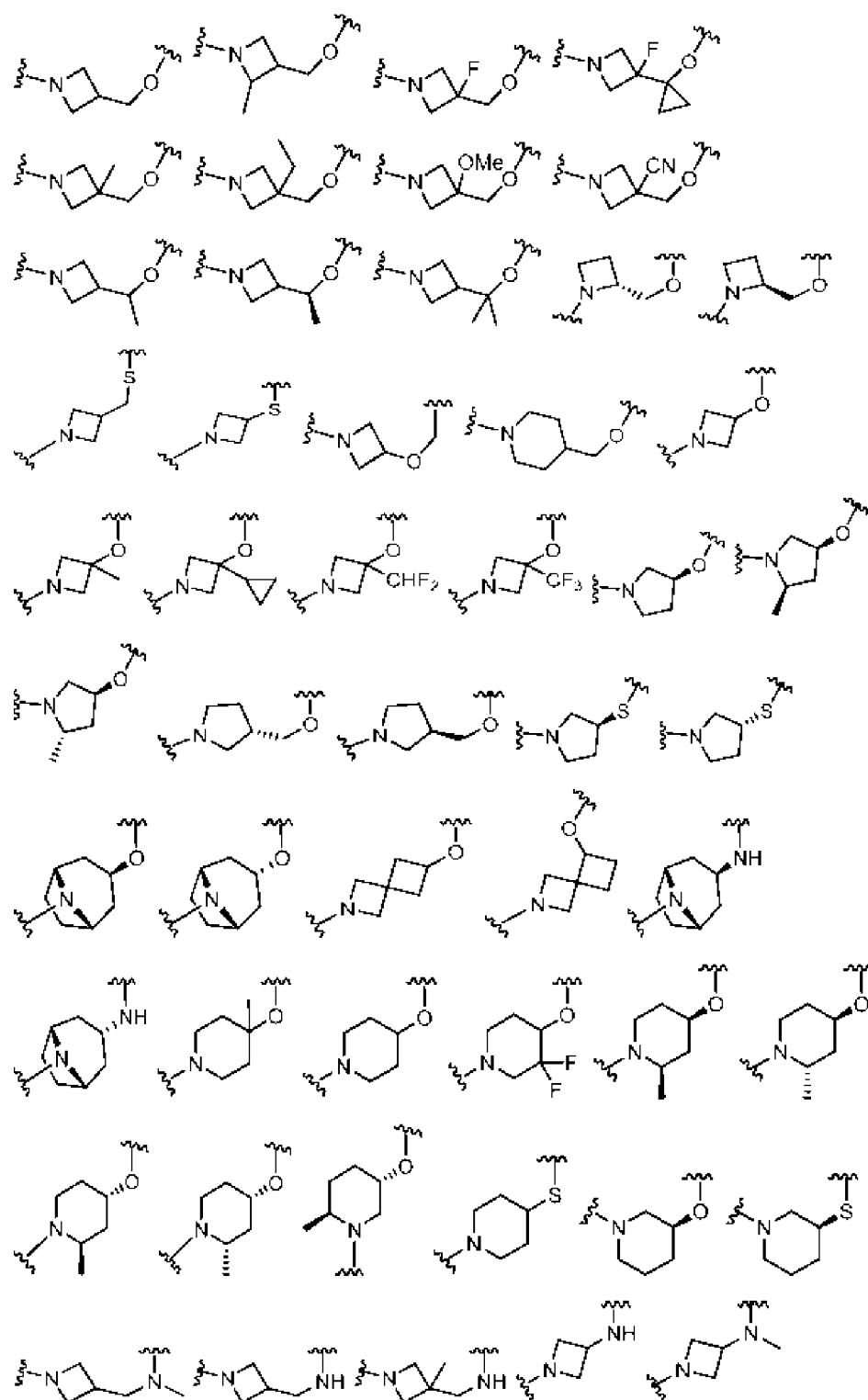
其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個R^k基團取代。

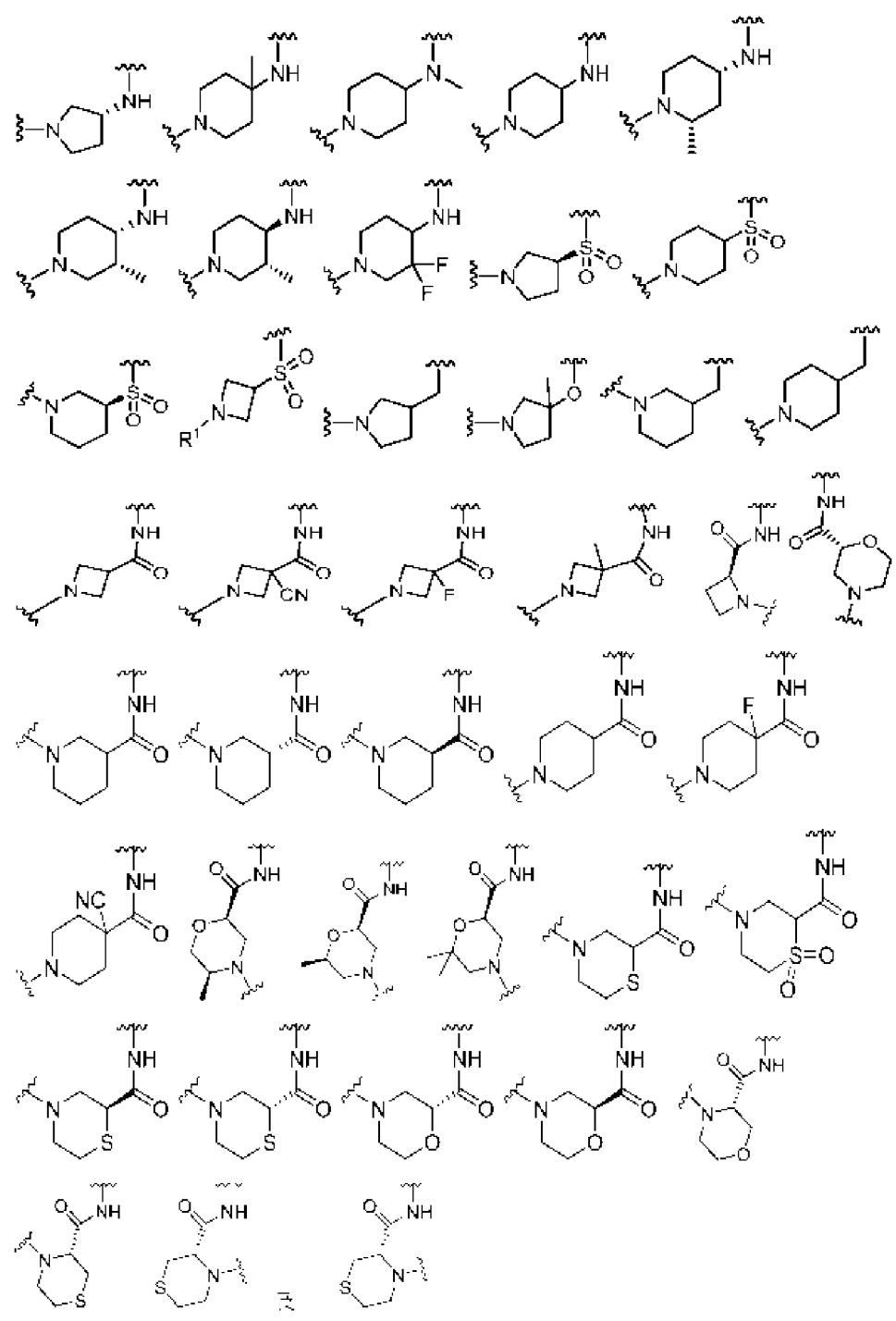
【0034】 於一些實施例中，A係選自由氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啉、嗎啉、2-氮雜螺[3.3]庚烷、硫代嗎啉及降莨菪烷組成之群。

【0035】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：



【0036】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：

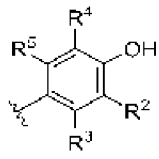


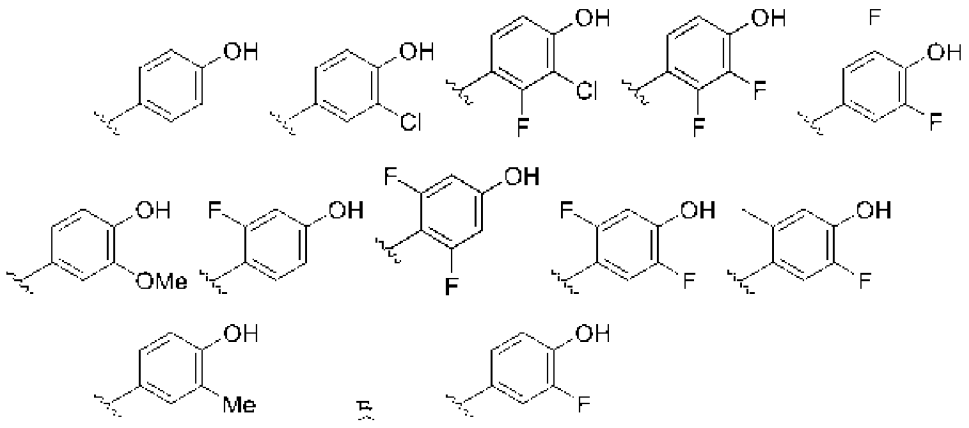


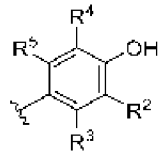
【0037】 於一些實施例中， X^1 及 X^2 均為CH。於一些實施例中， X^1 為N且 X^2 為CH。於一些實施例中， X^1 及 X^2 均為N。於一些實施例中， X^1 為CH且 X^2 為N。

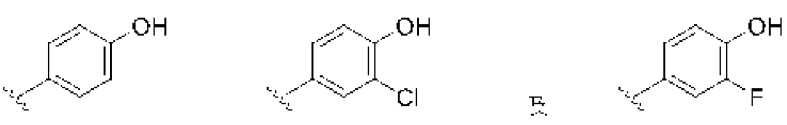
【0038】 於一些實施例中， R^2 為H。於一些實施例中， R^2 為F。於一些實施例中， R^2 為Cl。於一些實施例中， R^2 為OMe。於一些實施例中， R^2 為Me。於一些實施例中， R^3 為H。於一些實施例中， R^3 為F。於一

些實施例中， R^4 為H。於一些實施例中， R^4 為F。於一些實施例中， R^5 為H。於一些實施例中， R^5 為F。於一些實施例中， R^5 為Me。

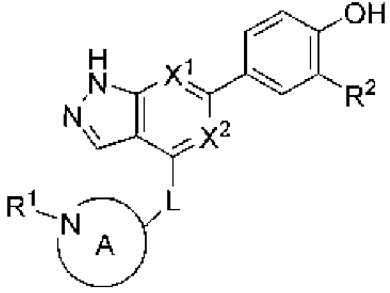
【0039】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：



【0040】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：



【0041】 本發明亦提供一種式(II)化合物：

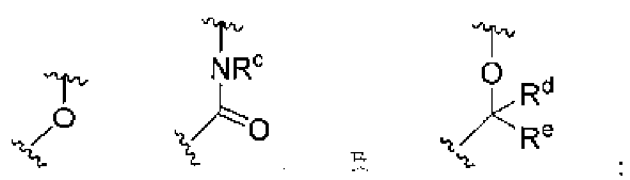


(II)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 均為CH，或 X^1 及 X^2 均為N，或 X^1 為N且 X^2 為CH；

 係選自由以下組成之群：

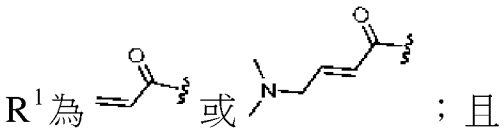


R^c、R^d及R^e各者係獨立地選自由H及甲基組成之群；

A係選自由氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啉及嗎啉組成之群；

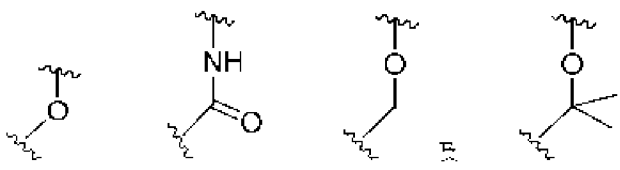
其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至2個R^k基團取代；

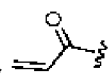
各R^k係獨立地選自由F、CN、甲基、乙基及C₁₋₂鹵烷基組成之群；

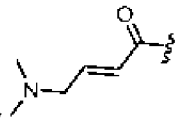


R²係選自由H、Cl及F組成之群。

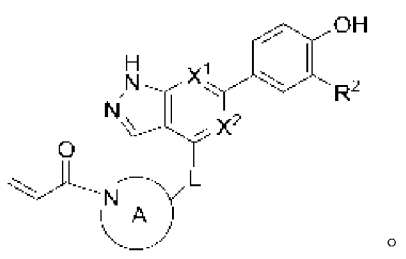
【0042】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：



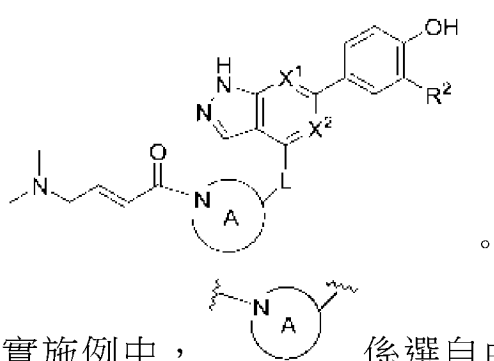
【0043】 於一些實施例中，R¹為。

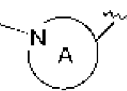
【0044】 於一些實施例中，R¹為。

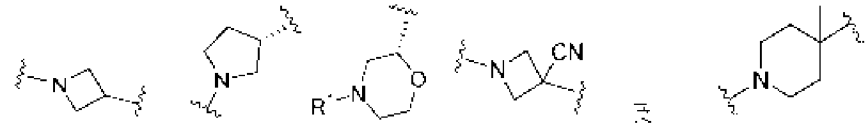
【0045】 於一些實施例中，該化合物具有下式：

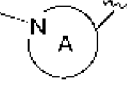


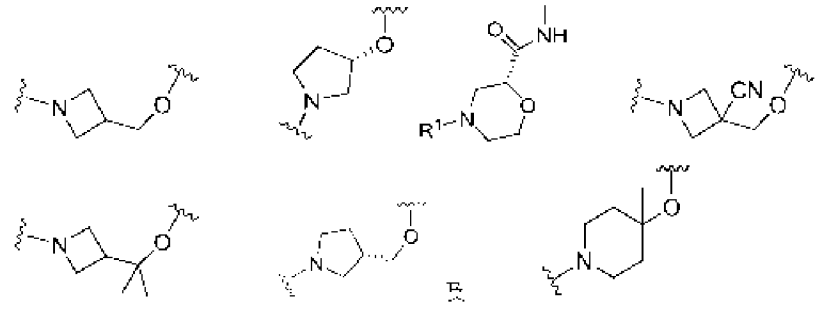
【0046】 於一些實施例中，該化合物具有下式：



【0047】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：

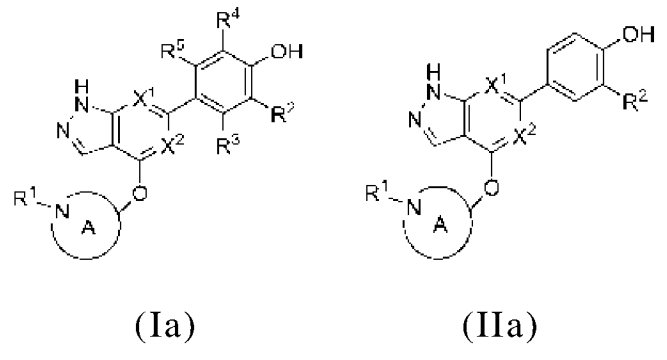


【0048】 於一些實施例中， 係選自由以下組成之群：



【0049】 本發明亦提供式(Ia)或(IIa)化合物或其醫藥上可接受之

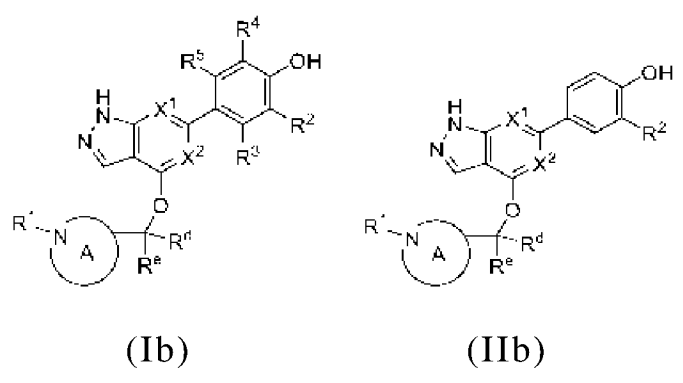
鹽：



其中變量係如以上實施例中所定義。

【0050】 本發明亦提供式(Ib)或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之

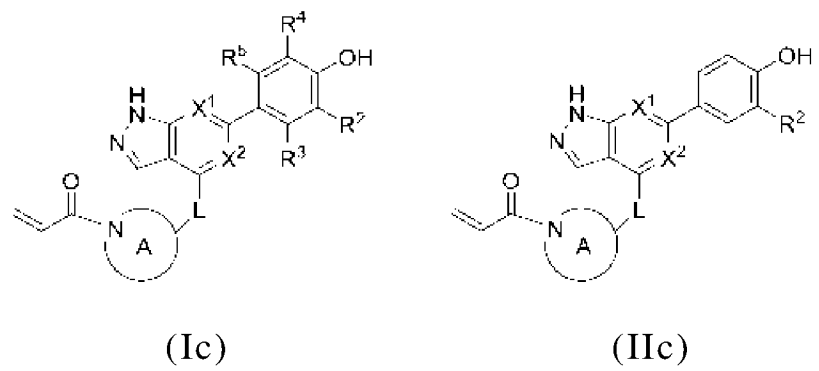
鹽：



其中變量係如以上實施例中所定義。

【0051】 本發明亦提供式(Ic)或(IIc)化合物或其醫藥上可接受之

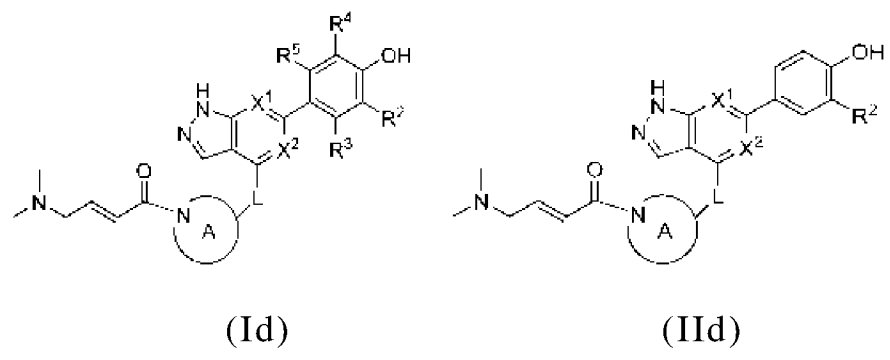
鹽：



其中變量係如以上實施例中所定義。

【0052】 本發明亦提供式(Id)或(IIId)化合物或其醫藥上可接受之

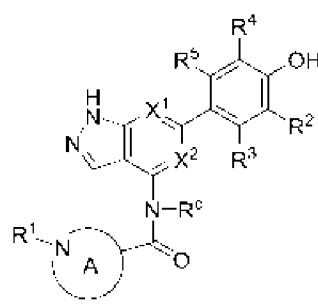
鹽：



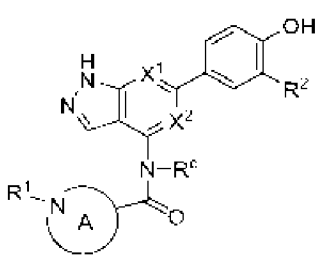
其中變量係如以上實施例中所定義。

【0053】 本發明亦提供式(Ie)或(IIe)化合物或其醫藥上可接受之

鹽：



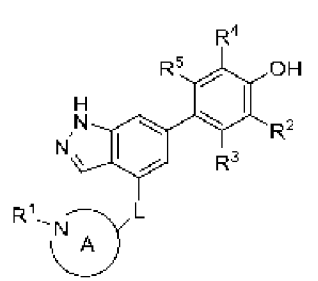
(Ie)



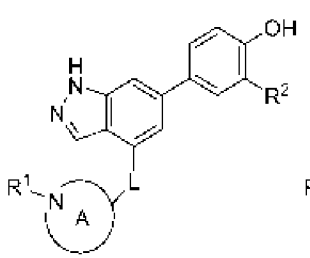
(IIe)

其中變量係如以上實施例中所定義。

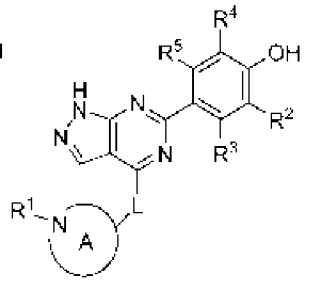
【0054】 本發明亦提供式(IIf)、(IIIf)、(IIIIf)、(IVf)、(Vf)、(VIIf)、(VIIIf)或(VIIIIf)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



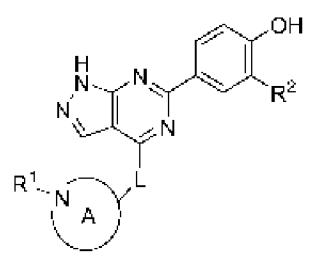
(IIf)



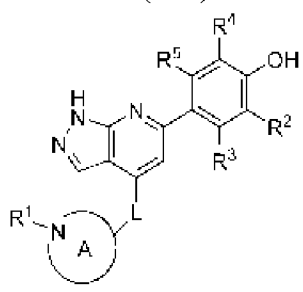
(IIIf)



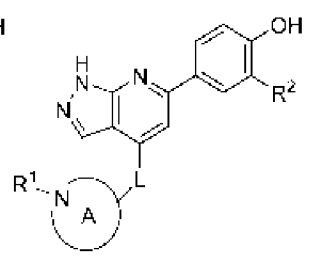
(IIIIf)



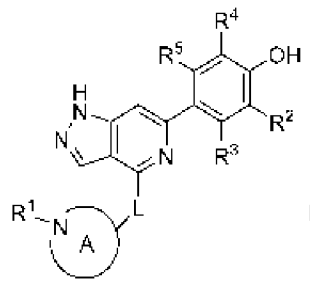
(IVf)



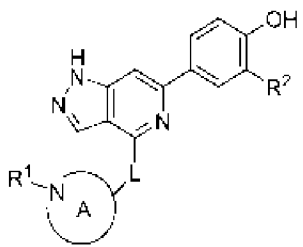
(Vf)



(VIIf)



(VIIIf)

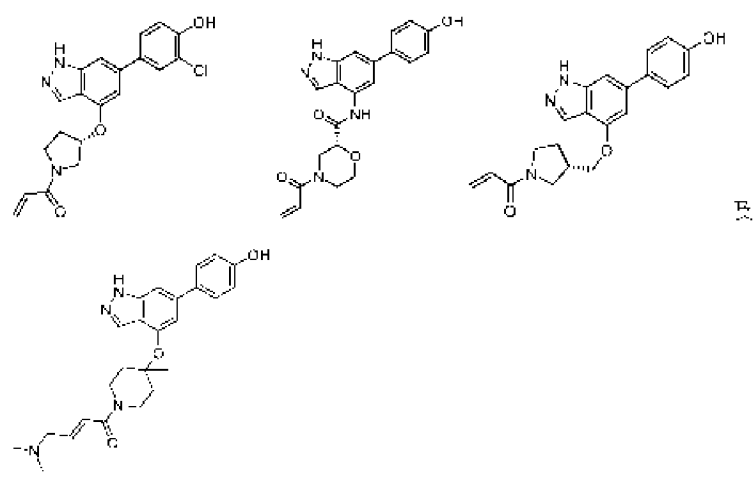


(VIIIIf)

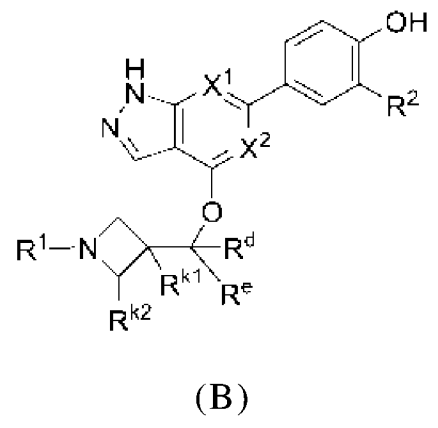
其中變量係如以上實施例中所定義。

【0055】 本發明亦提供選自由以下組成之群之化合物或其醫藥上可

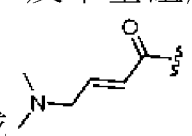
接受之鹽：



【0056】 本發明亦提供具有式(B)之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

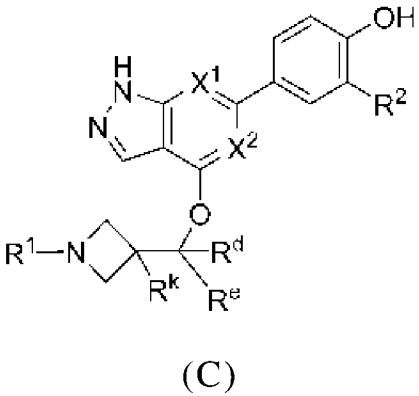


或其醫藥上可接受之鹽，其中

- X¹及X²各者係獨立地選自N及CH；
- R^d及R^e各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；視情況可連接R^d及R^e以形成環丙基環；
- R^{k1}係選自由H、F、CN、OMe及C₁₋₃烷基組成之群；
- R^{k2}係選自由H及甲基組成之群；
- R¹為  或  ；且
- R²係選自由H、Cl及F組成之群。

【0057】 於一些實施例中， R^d 及 R^e 各者係獨立地選自由H及甲基組成之群；視情況可連接 R^d 及 R^e 以形成環丙基環；且 R^{k1} 係選自由H、F、CN、OMe、甲基及乙基組成之群。

【0058】 本發明亦提供具有式(C)之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 均為CH，或 X^1 及 X^2 均為N，或 X^1 為N且 X^2 為CH；

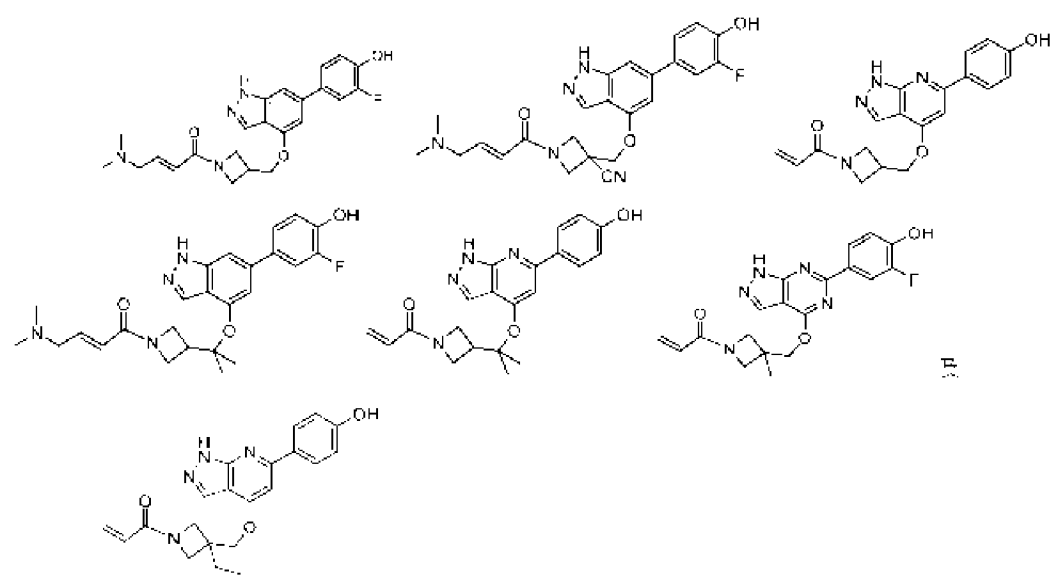
R^d 及 R^e 各者係獨立地選自由H及甲基組成之群；

R^k 係選自由H、CN、甲基及乙基組成之群；

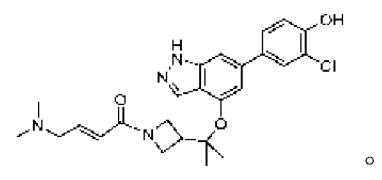
R^1 為 或 ；且

R^2 係選自由H、Cl及F組成之群。

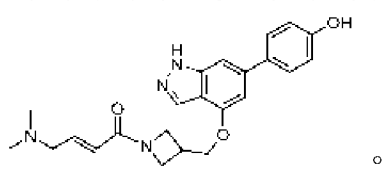
【0059】 於一些實施例中，該化合物或其醫藥上可接受之鹽係選自由以下組成之群：



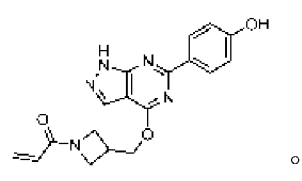
【0060】 本發明亦提供具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



【0061】 本發明亦提供具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



【0062】 本發明亦提供具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



【0063】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及醫藥上可接受之載劑。於一些實施例中，該醫藥組合物另外包含一或多種其他治療劑。於一些實施例中，該一或多種其他治療劑可用於治療胃腸發炎性疾病、皮膚發炎性疾病、肺發炎性疾病或眼睛發炎性疾病。於一些實施例中，該一或多種其他治療劑可用於治療胃腸發炎性疾病。於一些實施例中，該胃腸發炎性疾病為潰瘍性結腸

炎。於一些實施例中，該胃腸發炎性疾病為克羅恩氏病。

【0064】此外，一些化合物有時可呈互變異構形式存在。應瞭解，雖然以特定形式顯示或命名結構，但是本發明亦包括其互變異構體。

【0065】本發明之化合物可含有一或多個對掌性中心及因此，此等化合物(及其中間體)可呈以下存在：外消旋混合物、純立體異構體(即，對映異構體或非對映異構體)、立體異構體濃化之混合物及類似者。除非另有指示，否則在對掌性中心無限定之立體化學之本文中顯示或命名之對掌性化合物意欲包含在未限定之立體中心之任何或所有可能立體異構體變體。特定立體異構體之描述或命名意指所指示立體中心具有指定立體化學，應瞭解，除非另有指示，否則亦可存在少量之其他立體異構體，只要所描繪或命名之化合物之功效未因存在另一種立體異構體而消除。

【0066】本發明亦包括經同位素標記之本發明化合物，例如，經同位素標記之式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3、化合物4，即，本發明之化合物及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3、化合物4中原子經具有相同原子數但是與天然占優勢之原子量不同之原子量的原子置換或濃化。可併入本發明之化合物及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3、化合物4中之同位素之實例包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。特別受關注的是經氘或C-14濃化的本發明之化合物及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3及化合物4，該等化合物可(例如)用於組織分佈研究。亦特別受關注的是尤其在代謝位點處經氘濃化的本發明之化合物及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3及化合物4，預期該等化合物具有更高代謝穩定性。此外，特定受關注的是經正電子發射同位

素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)濃化的本發明之化合物及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3及化合物4，該等化合物可(例如)用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究。

【0067】

定義

當描述本發明包括其各種態樣及實施例時，除非另有指示，否則下列術語具有下列含義。

【0068】術語「烷基」意指單價飽和烴基，其可係直鏈或分支鏈或其組合。除非另有指定，否則此等烷基通常含有1至10個碳原子。代表性烷基包括(舉例而言)甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)或(nPr)、異丙基(i-Pr)或(iPr)、正丁基(n-Bu)或(nBu)、第二丁基、異丁基、第三丁基(t-Bu)或(tBu)、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基戊基、2-丙基戊基及類似者。

【0069】術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之如上所定義之烷基，例如，三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及類似者。

【0070】當碳原子之特定數目意欲用於特定術語時，在該術語之前顯示碳原子之數目。例如，術語「 C_{1-3} 烷基」意指具有1至3個碳原子之烷基，其中該碳原子係呈任何化學上可接受之構型(包括直鏈或分支鏈構型)。

【0071】術語「烷氧基」意指單價基團-O-烷基，其中烷基係如上所定義。代表性烷氧基包括(舉例而言)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及類似者。

【0072】術語「環烷基」意指單價飽和碳環基，其可係單環或多環。除非另有指定，否則此等環烷基通常含有3至10個碳原子。代表性環烷基包括(舉例而言)環丙基(cPr)、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基及類似者。

【0073】術語「雜環(heterocycle/heterocyclic/heterocyclic ring)」意指具有3至10個總環原子之飽和或部分不飽和環狀非芳族基團，其中該環含有2至9個環碳原子及選自氮、氧及硫之1至4個環雜原子。雜環基可係單環或多環(即，稠合、螺或橋接)。當雜環基係多環時，該環基中之至少一者但未必所有含有雜原子。代表性雜環基包括(舉例而言)吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、咪唑啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡啶-3-基、2-咪唑啉基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、喹寧環基、7-氮雜降莖烷基、降莖萆烷及類似者，其中連接點係在任何可得碳或氮環原子處。在上下文使雜環基之連接點明顯之情況下，此等基團或者可稱作無價種類，即，吡咯啉、哌啉、哌嗪、咪唑、四氫哌喃等。

【0074】術語「治療上有效量」意指當對需要治療之患者投與時足以有效治療之量。

【0075】如本文中所用，術語「治療」意指患者(諸如哺乳動物，特定言之人類)之疾病、病症或醫學病狀(諸如胃腸發炎性疾病)之治療，其包括下列中之一或多者：

(a)預防該疾病、病症或醫學病狀發生，即，預防該疾病或醫學病狀之再發生或預先有該疾病或醫學病狀傾向性之患者之預防性治療；

(b)改善該疾病、病症或醫學病狀，即，消除患者之該疾病、病症或醫學病狀或造成其之消退(包括抵消其他治療劑之作用)；

(c)抑制該疾病、病症或醫學病狀，即，減慢或阻止患者之該疾病、病症或醫學病狀之發展；或

(d)減輕患者之該疾病、病症或醫學病狀之症狀。

【0076】 術語「醫藥上可接受之鹽」意指可接受用於對患者或哺乳動物(諸如人類)投與之鹽(例如，針對給定劑量方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。代表性醫藥上可接受之鹽包括以下之鹽：乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二磺酸、富馬酸、龍膽酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸、煙鹼酸、硝酸、乳清酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及羥萘甲酸及類似者。

【0077】 術語「其鹽」意指當酸之氫經陽離子(諸如金屬陽離子或有機陽離子及類似者)置換時形成之化合物。例如，陽離子可為式(I)化合物之質子化形式，即，一或多個胺基已經酸質子化之形式。通常，該鹽為醫藥上可接受之鹽，雖然這對於非意欲投與給患者之中間體化合物之鹽不必需。

【0078】 術語「胺基保護基」意指適用於防止胺基氮處之非所需反應之保護基。代表性胺基保護基包括(但不限於)甲醯基、醯基(例如，烷醯基，諸如乙醯基及三氟乙醯基)、烷氧羰基(諸如第三丁氧羰基(Boc))、芳基甲氧羰基(諸如苄氧羰基(Cbz)及9-芴甲氧羰基(Fmoc))、芳甲基(諸如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基)、甲矽烷基(諸如三甲基甲矽烷基(TMS)、三異丙基甲矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基甲矽

烷基(TBS或TBDMS)、[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基]甲基(SEM))及類似者。眾多保護基及其引入及移除述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York 中。

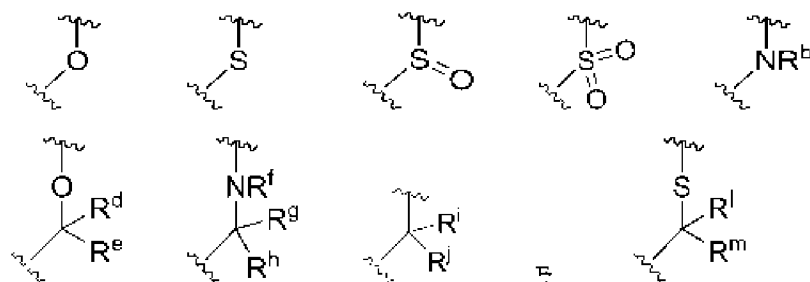
【0079】

一般合成程序

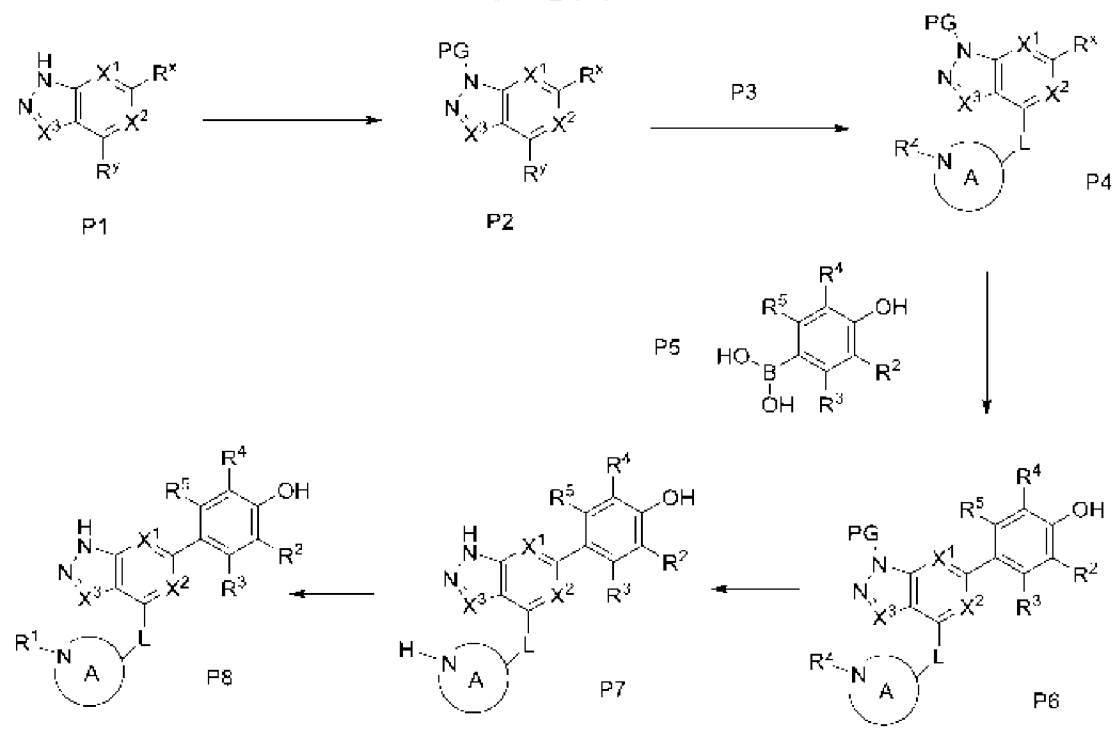
本發明之化合物及其中間體可根據下列一般方法及程序使用市面上可購得或常規製備之起始物質及試劑製備。除非另有指示，否則下列反應圖中所用之取代基及變量(例如，A、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 等)具有與本文中其他地方所定義彼等相同之含義。此外，除非另有指示，否則可使用或可製備呈鹽之具有酸性或鹼性原子或官能基之化合物(於一些情況下，於特定反應中使用鹽將需要在進行反應之前使用常規程序將鹽轉化成非鹽形式(例如，游離鹼))。

【0080】 雖然本發明之特定實施例可於下列程序中顯示或描述，但是熟習此項技術者將知曉亦可使用此等程序或藉由使用為熟習此項技術者已知之其他方法、試劑及起始物質製備本發明之其他實施例或態樣。特定言之，應瞭解可藉由各種方法途徑製備本發明之化合物，其中將反應物以不同次序組合以在產生最終產物之途中提供不同中間體。

【0081】 於反應圖1中說明製備本發明之最終化合物之一般方法，其中L係選自：

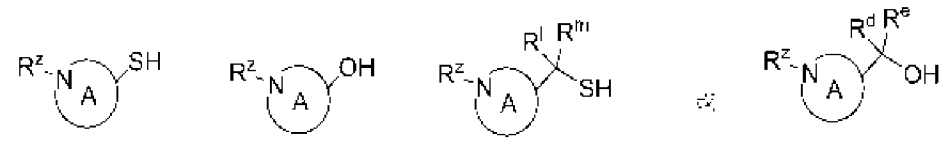


反應圖1



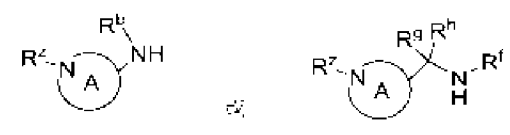
【0082】 將起始物質P1 (其中R^x及R^y為可係相同或不同之鹵素)用保護基PG (諸如四氫吡喃)保護以得到P2。然後P2與P3反應以得到P4。

【0083】 P3可為：



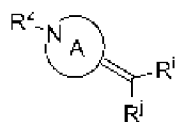
其中R^z為第二保護基，例如，Boc。於此情況下，將P3用鹼(諸如NaH)去質子化並與P2反應以得到P4。

【0084】 或者，P3可為：



其中R^z為第二保護基，例如，Boc。於此情況下，P3在布赫瓦爾德(Buchwald)偶合條件下(諸如在Pd(0)及鹼之存在下)與P2反應以得到P4。或者，P3在鹼(諸如DIPEA)之存在下與P2反應以得到P4。

【0085】 或者，P3可為：



其中 R^z 為第二保護基，例如，Boc。於此情況下，P3在Pd(0)、9-BBN及鹼之存在下與P2反應以形成P4。

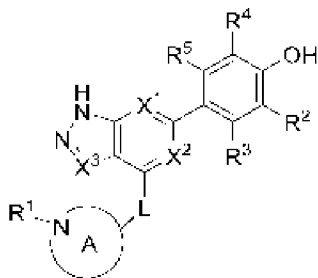
【0086】 P4在Pd(0)及鹼之存在下與二羥基硼酸P5偶合(鈴木(Suzuki)偶合)以得到P6。將P6脫去保護基以得到P7 (當PG為四氫吡喃且 R^z 為Boc時，胺之同時脫去保護基在強酸(諸如TFA或HCl)之存在下發生)。最後，將P7藉由醯胺偶合(在偶合劑(諸如HATU或羥基苯并三唑(HOBT))之存在下與酸反應)或在鹼(諸如亨尼氏(Hunig's)鹼)之存在下與醯氯反應衍生成醯胺。

【0087】 於此反應圖中，可修改反應之次序。例如，可在引入含A環之部分之前進行鈴木(Suzuki)偶合。此可(例如)為將含A環之部分通過布赫瓦爾德偶合引入之情況。

【0088】 於此反應圖中，胺基中之一者或兩者之保護係視情況可選的。可使用相同合成反應圖而無一或兩個胺基之胺基保護但是可提供較低產率。

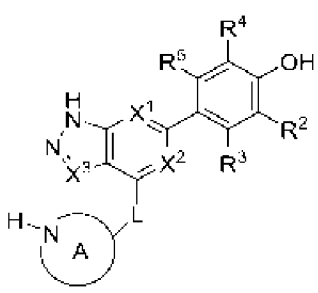
【0089】 可藉由(例如)利用過一硫酸氫鉀及鹼性氧化鋁氧化對應硫化物獲得磺醯基連接子。

【0090】 因此，於一方法態樣中，本發明提供一種製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，



(I)

該方法包括：
使式(III)化合物：



(III)

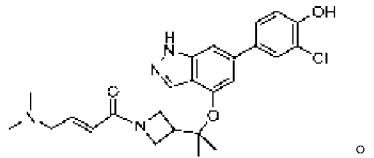
與以下反應
(i) Cl-R¹，或
(ii) HO-R¹，
其中R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、L及A係如上所定義，及
視情況形成醫藥上可接受之鹽
以提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0091】 於單獨且不同態樣中，本發明提供式(III)化合物，其中變
量採用上述值中之任一者。

【0092】

晶型

於一態樣中，本發明提供下式化合物之晶型：



【0093】

1型

本發明之晶型1為化合物3之結晶無水游離形式。於一態樣中，1型係
藉由具有尤其在5.65±0.20、14.22±0.20、15.16±0.20及19.31±0.20之2θ

值處之顯著繞射峰之粉末X-射線繞射(PXRD)圖表徵。1型可進一步藉由具有在 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 及 24.43 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰之PXRD圖表徵。1型可進一步藉由具有在選自以下之 2θ 值處之兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或更多個額外繞射峰)之PXRD圖表徵： 13.10 ± 0.20 、 14.82 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 20.08 ± 0.20 、 21.08 ± 0.20 、 21.65 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 22.98 ± 0.20 、 25.02 ± 0.20 、 25.72 ± 0.20 、 26.80 ± 0.20 、 27.06 ± 0.20 、 28.31 ± 0.20 、 30.08 ± 0.20 、 30.31 ± 0.20 及 32.08 ± 0.20 。1型係藉由具有在選自以下之 2θ 值處之三個、四個、五個或六個繞射峰之PXRD圖表徵： 5.65 ± 0.20 、 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 14.22 ± 0.20 、 15.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 、 19.31 ± 0.20 及 24.43 ± 0.20 。

【0094】 如粉末X-射線繞射之領域中所熟知，PXRD圖之峰位置相較於相對峰高度對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何形狀之細節)相對較不敏感。因此，於一態樣中，晶型1係藉由粉末x-射線繞射圖表徵，其中峰位置實質上係與圖1中所示彼等一致。

【0095】 於另一態樣中，晶型1係藉由暴露於高溫時之其行為表徵。如圖2中所證實，以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示經識別為熔體轉變之吸熱熱流之峰，其具有在約 154.9°C 處開始及在約 162.9°C 處之峰。熔化後立即接著分解。

【0096】 晶型係藉由以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在約 162.9°C 處之峰之最大吸熱熱流。該晶型係藉由以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在 $162.9 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 處之峰之最大吸熱熱流。

【0097】 該晶型係藉由以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示在約154.9°C與約171°C之間或在158°C與167°C之間之溫度下的最大吸熱熱流。

【0098】 圖3中顯示1型結晶游離形式之代表性TGA跡線。熱重分析(TGA)跡線顯示在100°C下小幅重量損失約0.14%。化合物在約175°C之起始溫度下分解。

【0099】 圖4中顯示1型結晶游離形式之代表性DMS跡線。1型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍中重量增加約1.62%。認為1型係輕微吸濕。

【0100】 1型可藉由以下製備：將呈非晶型之化合物3溶解於乙醇中，接著在約20°C與約25°C之間之溫度下攪拌，接著過濾及乾燥以得到1型。視情況，可在乾燥之前將固體用乙醇洗滌。

【0101】 1型可藉由以下製備：將丙酮添加至呈非晶型之該化合物中及在約20°C與約25°C之間之溫度下攪拌，接著添加晶種。將所得漿液過濾及乾燥以得到1型。

【0102】

2型

本發明之晶型2為化合物3之結晶水合物游離形式。於一態樣中，2型係藉由具有尤其在 6.90 ± 0.20 、 9.15 ± 0.20 、 10.00 ± 0.20 及 18.31 ± 0.20 之 2θ 值處之顯著繞射峰之粉末X-射線繞射(PXRD)圖表徵。2型可進一步藉由具有在 11.18 ± 0.20 、 15.51 ± 0.20 及 20.90 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰之PXRD圖表徵。2型可進一步藉由具有在選自以下之 2θ 值處之兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或更多個額外繞射峰)之PXRD圖

表徵： 12.76 ± 0.20 、 13.33 ± 0.20 、 13.82 ± 0.20 、 14.43 ± 0.20 、 16.04 ± 0.20 、 17.00 ± 0.20 、 17.90 ± 0.20 、 22.06 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 25.00 ± 0.20 、 26.92 ± 0.20 、 27.26 ± 0.20 、 27.61 ± 0.20 、 29.37 ± 0.20 、 30.53 ± 0.20 及 30.92 ± 0.20 。2型係藉由具有在選自以下之 2θ 值處之三個、四個、五個或六個繞射峰之PXRD圖表徵： 6.90 ± 0.20 、 9.15 ± 0.20 、 10.00 ± 0.20 、 11.18 ± 0.20 、 15.51 ± 0.20 、 18.31 ± 0.20 及 20.90 ± 0.20 。

【0103】如粉末X-射線繞射之領域中所熟知，PXRD圖之峰位置相較於相對峰高度對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何形狀之細節)相對較不敏感。因此，於一態樣中，晶型2係藉由粉末x-射線繞射圖表徵，其中峰位置實質上係與圖5中所示彼等一致。

【0104】於另一態樣中，晶型2係藉由暴露於高溫時之其行為表徵。如圖6中所證實，以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示具有在約 52.7°C 處開始及在約 84.4°C 處之峰之脫溶劑化吸熱，及具有在約 160.0°C 處開始及在約 167.6°C 處之峰之熔化吸熱。熔化後立即接著分解。

【0105】圖7中顯示本發明之2型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖7之熱重分析(TGA)跡線顯示在 75°C 下重量損失約6.73%。該化合物在約 25°C 之起始溫度下脫溶劑化。化合物在約 185°C 之起始溫度下分解。

【0106】圖8中顯示本發明之2型結晶游離形式之代表性DMS跡線。2型在65%以上之RH下轉化成水合物(2b型)。脫水在15%以下之RH下發生。在5%與90%之間之RH下之總吸濕為7.99%。

【0107】2型可藉由以下製備：將呈非晶型之化合物3溶解於甲醇中，接著添加抗溶劑(諸如水，以約1:2甲醇:水之比率)。視情況，將混合

物超音波處理。然後將混合物在約20℃與約25℃之間之溫度下攪拌約12至24小時。然後將2型藉由過濾單離並乾燥。視情況，可將固體用甲醇洗滌。

【0108】 2型亦可藉由以下製備：藉由於約10份體積之醇中完全溶解接著緩慢添加約8至10份體積之水直至濁點，來溶解於乙醇及水或甲醇及水中。添加2型之晶種以隨時間緩慢形成漿液。緩慢添加更多水(約10份體積)以得到固體，可將該固體過濾及乾燥以得到2型。

【0109】

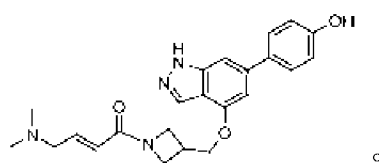
2b型

本發明之晶型2b為化合物3之結晶脫水游離形式。於一態樣中，2b型係藉由具有尤其在 7.61 ± 0.20 、 16.76 ± 0.20 、 17.90 ± 0.20 及 20.67 ± 0.20 之 2θ 值處之顯著繞射峰之粉末X-射線繞射(PXRD)圖表徵。2b型可進一步藉由具有在 10.33 ± 0.20 、 11.25 ± 0.20 、 12.71 ± 0.20 、 15.88 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰之PXRD圖表徵。2b型可進一步藉由具有在選自以下之 2θ 值處之兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或更多個額外繞射峰)之PXRD圖表徵： 13.23 ± 0.20 、 13.66 ± 0.20 、 13.90 ± 0.20 、 15.02 ± 0.20 、 15.27 ± 0.20 、 16.33 ± 0.20 、 18.26 ± 0.20 、 21.37 ± 0.20 、 21.92 ± 0.20 、 22.31 ± 0.20 、 22.90 ± 0.20 、 23.22 ± 0.20 、 23.61 ± 0.20 、 24.74 ± 0.20 、 25.78 ± 0.20 、 26.23 ± 0.20 、 26.73 ± 0.20 、 27.57 ± 0.20 、 29.10 ± 0.20 、 29.39 ± 0.20 、 30.72 ± 0.20 、 30.94 ± 0.20 、 31.69 ± 0.20 、 32.06 ± 0.20 、 33.76 ± 0.20 及 34.35 ± 0.20 。2b型係藉由具有在選自以下之 2θ 值處之三個、四個、五個或六個繞射峰之PXRD圖表徵： 7.61 ± 0.20 、 10.33 ± 0.20 、 11.25 ± 0.20 、 12.71 ± 0.20 、 15.88 ± 0.20 、 16.76 ± 0.20 、

17.90±0.20及20.67±0.20。

【0110】 如粉末X-射線繞射之領域中所熟知，PXRD圖之峰位置相較於相對峰高度對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何形狀之細節)相對較不敏感。因此，於一態樣中，晶型2b係藉由粉末x-射線繞射圖表徵，其中峰位置實質上係與圖17中所示彼等一致。

【0111】 於另一態樣中，本發明提供下式化合物之晶型：



【0112】

3型

本發明之晶型3為化合物1之結晶無水游離形式。於一態樣中，3型係藉由具有尤其在9.67±0.20、11.61±0.20、17.61±0.20、18.88±0.20及23.33±0.20之2θ值處之顯著繞射峰之粉末X-射線繞射(PXRD)圖表徵。3型可進一步藉由具有在4.82±0.20、15.69±0.20及16.19±0.20之2θ值處之額外繞射峰之PXRD圖表徵。3型可進一步藉由具有在選自以下之2θ值處之兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或更多個額外繞射峰)之PXRD圖表徵：11.92±0.20、12.98±0.20、13.23±0.20、16.45±0.20、16.67±0.20、19.39±0.20、19.96±0.20、20.14±0.20、22.14±0.20、23.84±0.20、24.06±0.20、24.29±0.20、25.31±0.20、25.63±0.20、27.06±0.20、27.31±0.20、30.10±0.20及30.53±0.20。3型係藉由具有在選自以下之2θ值處之三個、四個、五個或六個繞射峰之PXRD圖表徵：4.82±0.20、9.67±0.20、11.61±0.20、15.69±0.20、16.19±0.20、17.61±0.20、18.88±0.20及23.33±0.20。

【0113】 如粉末X-射線繞射之領域中所熟知，PXRD圖之峰位置相較於相對峰高度對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何形狀之細節)相對較不敏感。因此，於一態樣中，晶型3係藉由粉末x-射線繞射圖表徵，其中峰位置實質上係與圖9中所示彼等一致。

【0114】 於另一態樣中，晶型3係藉由暴露於高溫時之其行為表徵。如圖10中所證實，以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示經識別為熔體轉變之吸熱熱流之峰，其具有在約197.7°C處開始及在約201.3°C處之峰。熔化後立即接著分解。

【0115】 該晶型係藉由以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在201.3°C $\pm$ 2°C處之峰之最大吸熱熱流。

【0116】 該晶型係藉由以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示在198°C與204°C之間之溫度下的最大吸熱熱流。

【0117】 圖11中顯示本發明之3型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖11之熱重分析(TGA)跡線顯示在約195°C之分解開始以下之溫度下無顯著重量損失。

【0118】 圖12中顯示本發明之3型結晶游離形式之代表性DMS跡線。3型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍中重量增加約0.33%。認為3型係非吸濕性。

【0119】 3型可藉由以下製備：將呈非晶型之化合物1懸浮於乙腈及異丙醇之1:1混合物中。將所得懸浮液在約50°C下攪拌約1天，過濾，視情況用乙腈及異丙醇之1:1混合物洗滌及乾燥幾小時以得到3型。

【0120】 3型可藉由以下製備：在約20°C與約25°C之間之溫度下，將呈非晶型游離鹼之化合物1溶解於IPA中。添加等量乙腈。可添加更多

化合物直至形成飽和溶液。添加晶種及將混合物攪拌過夜。將形成之發展白色漿液過濾及乾燥以得到3型。

【0121】

4型

本發明之晶型4為化合物1之結晶水合物游離形式。於一態樣中，4型係藉由具有尤其在 6.26 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 18.33 ± 0.20 、 23.61 ± 0.20 及 24.24 ± 0.20 之 2θ 值處之顯著繞射峰之粉末X-射線繞射(PXRD)圖表徵。4型可進一步藉由具有在 11.86 ± 0.20 、 12.51 ± 0.20 、 13.16 ± 0.20 及 14.98 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰之PXRD圖表徵。4型可進一步藉由具有在選自以下之 2θ 值處之兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或更多個額外繞射峰)之PXRD圖表徵： 17.61 ± 0.20 、 18.78 ± 0.20 、 19.39 ± 0.20 、 19.57 ± 0.20 、 19.84 ± 0.20 、 21.45 ± 0.20 、 21.82 ± 0.20 、 22.57 ± 0.20 、 24.67 ± 0.20 、 25.10 ± 0.20 、 25.39 ± 0.20 、 27.19 ± 0.20 、 27.39 ± 0.20 、 28.55 ± 0.20 及 31.51 ± 0.20 。4型係藉由具有在選自以下之 2θ 值處之三個、四個、五個或六個繞射峰之PXRD圖表徵： 6.26 ± 0.20 、 11.86 ± 0.20 、 12.51 ± 0.20 、 13.16 ± 0.20 、 14.98 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 18.33 ± 0.20 、 23.61 ± 0.20 及 24.24 ± 0.20 。

【0122】 如粉末X-射線繞射之領域中所熟知，PXRD圖之峰位置相較於相對峰高度對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何形狀之細節)相對較不敏感。因此，於一態樣中，晶型4係藉由粉末x-射線繞射圖表徵，其中峰位置實質上係與圖13中所示彼等一致。

【0123】 於另一態樣中，晶型4係藉由暴露於高溫時之其行為表徵。如圖14中所證實，以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之示差掃描量熱法

(DSC)跡線展示具有在約60.9℃處開始及在約103.6℃處之峰之脫溶劑化吸熱，及特徵為在約167.6℃處開始之熔化吸熱。化合物在熔化時分解及熔化吸熱與分解吸熱重疊。

【0124】圖15中顯示本發明之4型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖15之熱重分析(TGA)跡線顯示在100℃下重量損失約3.54%。化合物在約50℃之起始溫度下脫溶劑化。化合物在約165℃之起始溫度下分解。

【0125】圖16中顯示本發明之4型結晶游離形式之代表性DMS跡線。4型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍下重量增加約5.01%。認為4型係中等吸濕性。

【0126】4型之製法可由化合物1懸浮於水中。將所得懸浮液在約50℃下攪拌約1至2天，過濾，視情況用水洗滌，及在約20℃與約25℃之間之溫度下乾燥約2至6小時以得到4型。

【0127】或者，4型可藉由以下製備：藉由於約10份體積之醇中完全溶解接著緩慢添加約8至10份體積之水直至濁點，將化合物1溶解於乙醇及水或甲醇及水中。添加4型之晶種及所得漿液隨時間緩慢發展。然後緩慢添加更多水(約10份體積)及將固體過濾及乾燥以得到4型。

【0128】

醫藥組合物

本發明之化合物及其醫藥上可接受之鹽通常以醫藥組合物或調配物之形式使用。此等醫藥組合物可藉由任何可接受之投與途徑對患者投與，該途徑包括(但不限於)經口、局部(包括經皮)、直腸、鼻、吸入及非經腸之投與模式。

【0129】 因此，於其組合物態樣中之一者中，本發明係關於包含醫藥上可接受之載劑或賦形劑及式(I)、(II)、(B)、(C)化合物、化合物1、化合物3或化合物4或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。視情況，若所需，則此等醫藥組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。當討論組合物及其用途時，本文中「本發明之化合物(compound of the invention/compound of the disclosure)」亦可稱作「活性劑」。如本文中所用，術語「本發明之化合物」意欲包括式(I)、(II)、(B)、(C)、(Ia)、(IIa)、(Ib)、(IIb)、(Ic)、(IIc)、(Id)、(IId)、(Ie)、(IIe)、(If)、(IIIf)、(IIIIf)、(IVf)、(Vf)、(VIIf)、(VIIIf)及(VIIIIf)所涵蓋之所有化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【0130】 本發明之醫藥組合物通常含有治療上有效量之本發明之化合物。然而，熟習此項技術者將知曉醫藥組合物可含有治療上有效量以上(即，散裝組合物)或少於治療上有效量(即，針對多次投與設計之個別單位劑量)以達成治療上有效量。

【0131】 通常，此等醫藥組合物將含有約0.1至約95重量%之活性劑(包括約5至約70重量%之活性劑)。

【0132】 於本發明之醫藥組合物中可使用任何習知載劑或賦形劑。特定載劑或賦形劑或載劑或賦形劑之組合之選擇將取決於治療特定患者或醫學病狀之類型或疾病狀態所用之投與模式。就此而言，用於特定投與模式之適宜醫藥組合物之製法係適當地於熟習醫藥技術者之範圍內。此外，於本發明之醫藥組合物中所用之載劑或賦形劑係可自市面上購得的。進一步說明而言，習知調配技術述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及H.C. Ansel等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

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

【0133】可用作醫藥上可接受之載劑之物質的代表性實例包括(但不限於)下列：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素(諸如微晶纖維素)及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月硅酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝液；及於醫藥組合物中採用之其他無毒相容性物質。

【0134】醫藥組合物通常藉由將活性劑與醫藥上可接受之載劑及一或多種可選成分徹底且密切混合或摻合來製備。然後可使用習知程序及設備將所得均勻摻合之混合物整形或裝載於錠劑、膠囊、丸劑及類似者中。

【0135】本發明之醫藥組合物較佳地呈單位劑型包裝。術語「單位劑型」係指適用於對患者給藥之物理上離散單元，即，各單元含有經計算以單獨或與一或多個額外單元組合產生所需治療效果之預定量之活性劑。例如，此等單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及類似者或適用於非經腸投與之單位包裝。

【0136】於一實施例中，本發明之醫藥組合物係適用於口服投與。用於口服投與之適宜醫藥組合物可係呈膠囊、丸劑、口含錠、扁囊劑、糖衣丸、粉劑、顆粒形式；或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或

呈水包油或油包水乳液；或呈酞劑或糖漿及類似者；各者含有預定量之本發明之化合物作為活性成分。

【0137】 當意欲呈固體劑型(即，如膠囊、錠劑、丸劑及類似者)用於口服投與時，本發明之醫藥組合物通常將包含活性劑及一或多種醫藥上可接受之載劑。視情況，此等固體劑型可包含：填料或增量劑，諸如澱粉、微晶纖維素、乳糖、磷酸氫鈣、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；潤濕劑，諸如鯨蠟醇及/或單硬脂酸甘油酯；吸收劑，諸如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；著色劑及緩衝劑。

【0138】 釋放劑、潤濕劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑亦可存在於本發明之醫藥組合物中。醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏硫酸鈉、亞硫酸鈉及類似者；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基茴香醚、丁基羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及類似者；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸、磷酸及類似者。用於錠劑、膠囊、丸劑及類似者之包衣劑包括用於腸包衣之彼等，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙烯乙酸鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯共聚物、偏苯三甲酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素及類似者。

【0139】 亦可使用變化比例之(舉例而言)羥丙基甲基纖維素或其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配本發明之醫藥組合物以提供活性劑之緩慢或可控釋放。此外，本發明之醫藥組合物可視情況含有遮光劑及可經調配使得其視情況以延遲方式僅或優先地於胃腸道之某個部分中釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物及蠟。活性劑亦可呈微膠囊形式，若適宜，則利用上述賦形劑中之一或多者。

【0140】 用於口服投與之適宜液體劑型包括(說明而言)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、漿液及酞劑。液體劑型通常包含活性劑及惰性稀釋劑(諸如，例如，水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑(諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、油酸、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物)。或者，某些液體調配物可(例如)藉由噴霧乾燥轉變成粉末，該粉末係用於藉由習知程序製備固體劑型。

【0141】 懸浮液(除了活性成分外)可含有懸浮劑，諸如例如，乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0142】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可以非經腸投與(例如，藉由靜脈內、皮下、肌肉內或腹膜內注射)。針對非經腸投與，通常將活性劑與用於非經腸投與之適宜媒劑混合，該等媒劑包括(舉例而言)無菌水溶液、鹽水、低分子量醇(諸如丙二醇)、聚乙二醇、植物油、明膠、脂肪酸酯(諸如油酸乙酯)及類似者。非經腸調配物亦可含有一或多種抗氧化劑、增溶劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑或分散

劑。亦可使用無菌可注射介質、殺菌劑、過濾、照射或加熱使此等調配物成為無菌的。

【0143】 或者，本發明之醫藥組合物經調配用於藉由吸入投與。藉由吸入投與之適宜醫藥組合物通常將呈氣溶膠或粉末形式。此等組合物一般使用熟知遞送裝置(諸如定劑量吸入器、乾粉吸入器、噴霧器或類似遞送裝置)投與。

【0144】 當使用增壓容器藉由吸入投與時，本發明之醫藥組合物通常將包含活性成分及適宜推進劑(諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體)。此外，醫藥組合物可呈膠囊或藥筒(例如，自明膠製得)形式，其包含本發明之化合物及適用於粉末吸入器之粉末。適宜粉末基質包括(舉例而言)乳糖或澱粉。

【0145】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可經調配呈軟膏或乳霜用於對皮膚局部投與。軟膏調配物為具有通常透明之油性或油脂物質基質之半固體製劑。用於軟膏調配物之適宜油性物質包括石蠟脂(石油膠狀物)、蜂蠟、可可脂、牛油樹油脂及鯨蠟醇。若所需，則軟膏視情況可另外包含潤膚劑及滲透促進劑。

【0146】 乳霜調配物可呈乳液製備，其包含油相及水相，通常包含純化水。乳霜調配物之組分可包含：油基，諸如石蠟脂、礦物油、植物油及動物油及三酸甘油酯；乳霜基，諸如羊毛脂醇、硬脂酸及十六十八醇；凝膠基，諸如聚乙烯醇；溶劑，諸如丙二醇及聚乙二醇；乳化劑，諸如聚山梨醇酯、硬脂酸酯(硬脂酸甘油酯、羥基硬脂酸辛酯、聚乙二醇硬脂酸酯、PEG硬脂酸酯、棕櫚酸異丙酯及單硬脂酸脫水山梨糖醇酯)；增溶劑，諸如多糖及亞硫酸鈉；潤膚劑(即，保濕劑)，諸如中鏈三酸甘油酯、

豆蔻酸異丙酯及二甲基矽油；硬化劑，諸如鯨蠟醇及硬脂醇；抗菌劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯氧乙醇、山梨酸、重氮烷基脲及丁基化羥基茴香醚；滲透促進劑，諸如N-甲基吡咯啉酮、丙二醇、單月桂酸聚乙二醇酯及類似者；及螯合劑，諸如乙二胺四乙酸二鈉。

【0147】 下列非限制性實例說明本發明之代表性醫藥組合物。

【0148】

錠劑口服固體劑型

將本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及交聯羧甲基纖維素鈉以4:5:1:1之比率乾摻合及壓實成錠劑以提供(例如) 5 mg、20 mg或40 mg活性劑/錠劑之單位劑量。

【0149】

膠囊口服固體劑型

將本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及交聯羧甲基纖維素鈉藉由濕法造粒以4:5:1:1之比率組合及裝入明膠或羥丙基甲基纖維素膠囊中以提供(例如) 5 mg、20 mg或40 mg活性劑/膠囊之單位劑量。

【0150】

液體調配物

藉由添加本發明之化合物至水及抗壞血酸之混合物中形成包含本發明之化合物(0.1%)、水(98.9%)及抗壞血酸(1.0%)之液體調配物。

【0151】

經腸包衣之口服劑型

將本發明之化合物溶解於含有聚乙烯吡咯啉酮之水溶液中及以1:5

w/w活性劑:珠粒之比率噴霧塗覆在微晶纖維素或糖珠上及然後施覆約5%重量增加之包含丙烯酸共聚物(例如,以商標名稱Eudragit-L®及Eudragit-S®可購得之丙烯酸共聚物之組合)或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素之腸包衣。將經腸包衣之珠粒裝入明膠或羥丙基甲基纖維素膠囊中以提供(例如)30 mg活性劑/膠囊之單位劑量。

【0152】

經腸包衣之口服劑型

將包含Eudragit-L®及Eudragit-S®或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素之腸包衣施覆於上述錠劑口服劑型或膠囊口服劑型。

【0153】

用於局部投與之軟膏調配物

將本發明之化合物與石蠟脂、C₈-C₁₀三酸甘油酯、羥基硬脂酸辛酯及N-甲基吡咯啉酮以某一比率組合以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

【0154】

用於局部投與之軟膏調配物

將本發明之化合物與白石蠟脂、丙二醇、單酸甘油酯及二酸甘油酯、石蠟、丁基化羥基甲苯及依地酸鈣二鈉以某一比率組合以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

【0155】

用於局部投與之軟膏調配物

將本發明之化合物與礦物油、石蠟、碳酸丙二酯、白石蠟脂及白蠟組合以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

【0156】*用於局部投與之乳霜調配物*

將礦物油與本發明之化合物、丙二醇、棕櫚酸異丙酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟醇、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚乙二醇40硬脂酸酯、山梨酸、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯組合以形成油相，將其藉由剪切摻合與純化水組合以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

【0157】*用於局部投與之乳霜調配物*

包含本發明之化合物、苧醇、鯨蠟醇、無水檸檬酸、單酸甘油酯及二酸甘油酯、油醇、丙二醇、鯨臘硬脂基硫酸鈉、氫氧化鈉、硬脂醇、三酸甘油酯及水之乳霜調配物含有0.05重量%至5重量%活性劑。

【0158】*用於局部投與之乳霜調配物*

包含本發明之化合物、鯨臘硬脂醇、豆蔻酸異丙酯、丙二醇、聚西托醇(cetomacrogol) 1000、二甲基矽油360、檸檬酸、檸檬酸鈉及純化水之乳霜調配物(其中咪脲、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯作為防腐劑)含有0.05重量%至5重量%活性劑。

【0159】**功效**

JAK3之抑制阻斷許多關鍵促發炎性細胞活素之信號傳導。因此期望本發明之化合物可用於治療發炎性疾病。

【0160】 本發明之化合物經設計為超過JAK1、JAK2及TYK2對JAK3具選擇性。預期超過JAK1對JAK3之選擇性係有益的，因為存在

JAK3選擇性允許保留以下潛在有益細胞活素之一些證據：諸如涉及黏膜癒合之IL-10、涉及黏液屏障保護及上皮再生之IL-22及涉及腸上皮細胞增生之IL-6。超過JAK2對JAK3之選擇性允許保留紅細胞生成素(EPO)及血小板生成素(TPO)信號傳導。

【0161】不希望受此理論限制，本發明之化合物具有可與存在於JAK3中之半胱胺酸(Cys909)形成共價鍵之親電部分，Cys909為在其他三種JAK同功異型物中由絲胺酸置換之殘基(Goedken等人，J Biol Chem., 2015, 290, 8, 4573-89)。與JAK3之此共價結合可因提供擴展之靶接合而有益，其可在更佳功效方面轉譯。如實驗部分中所述，已獲得共價結合至人類JAK3之化合物1、3及4之共晶體結構，其證實此等配體各者對JAK3之不可逆結合性質。

【0162】本發明之一些化合物經設計以在作用位點具有其作用而無顯著全身作用，從而避免潛在不利全身性免疫抑制作用。

【0163】

胃腸發炎性疾病

除了提供JAK3之強效抑制外，本發明之一些化合物經設計為差吸收以最小化全身暴露。此等化合物經設計以在作用位點(例如，於結腸中)具有其作用。如檢定6中所述，某些化合物展示具有小於約 5×10^{-6} cm/sec之 K_p 值之低滲透性，認為其有利於最小化全身暴露及靶向結腸。某些化合物具有小於約 10×10^{-6} cm/sec之 K_p 值，其亦可足以最小化全身暴露及靶向結腸。如下檢定7中所述，化合物1、2、3、4、6、7、8、21及22展示口服投與後結腸中之暴露對血漿中之暴露之比率大於約1250。化合物9、5、19及20展示結腸對血漿比率超過約200。

【0164】 噁唑酮誘導之結腸炎為具有組織上類似於人類潰瘍性結腸炎之實驗模型。如檢定8中所述，化合物1、2、3、4、5、6、7、8、3-11、5-10、19、15-1、3-55、3-34、15-3、21、3-80、3-81、3-72、3-57、3-113及3-74證實於小鼠之噁唑酮誘導之結腸炎模型中之活性。另外，當於檢定9(一種探測全身功能活性之小鼠之免疫抑制模型)中測試時，在證實噁唑酮模型之功效所需之相同或更高劑量下，脾NK細胞計數不受化合物1、2、4、5及8影響。

【0165】 最後，顯示化合物1、2、3、4、5、6、7及8證實於胸腺中之IL-2誘導之pSTAT5誘導之鼠模型中缺少全身活性。

【0166】 因此，此等化合物證實於臨床前模型中之抗結腸炎活性而不展示全身作用。

【0167】 預期高的結腸對血漿比率將提供穩健、魯米那驅動之抗發炎活性而無相關全身性驅動之不良反應。此等化合物可用於各種胃腸發炎性適應症，其包括(但不限於)發炎性腸病、潰瘍性結腸炎(直腸乙狀結腸炎、全結腸炎、潰瘍性直腸炎及左側結腸炎)、克羅恩氏病、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、白塞氏病、乳糜瀉、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎、迴腸炎、嗜酸性球性食道炎、移植物抗宿主病相關之結腸炎及感染性結腸炎。潰瘍性結腸炎(Reimund等人，J Clin Immunology, **1996**, 16, 144-150)、克羅恩氏病(Woywodt等人，Eur J Gastroenterology Hepatology, **1999**, 11, 267-276)、膠原性結腸炎(Kumawat等人，Mol Immunology, **2013**, 55, 355-364)、淋巴細胞性結腸炎(Kumawat等人，**2013**)、嗜酸性球性食道炎(Weinbrand-Goichberg等人，Immunol Res, **2013**, 56, 249-260)、移植物抗宿主病相關之結腸炎(Coghill等人，Blood,

2001, 117, 3268-3276)、感染性結腸炎(Stallmach等人, Int J Colorectal Dis, 2004, 19, 308-315)、白塞氏病(Zhou等人, Autoimmun Rev, 2012, 11, 699-704)、乳糜瀉(de Nitto等人, World J Gastroenterol, 2009, 15, 4609-4614)、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎(例如, CTLA-4抑制劑誘導之結腸炎(Yano等人, J Translation Med, 2014, 12, 191)、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑誘導之結腸炎)及迴腸炎(Yamamoto等人, Dig Liver Dis, 2008, 40, 253-259)之特徵在於某些促發炎性細胞活素水平之上升。因為許多促發炎性細胞活素經由JAK激活信號傳導, 所以本申請案中所述化合物可減輕炎症且提供症狀緩解。

【0168】 特定言之, 本發明之化合物可用於誘導並維持潰瘍性結腸炎之緩解及用於治療克羅恩氏病、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎及移植抗宿主病中之胃腸副作用。

【0169】 因此, 於一態樣中, 本發明提供一種治療哺乳動物(例如, 人類)之胃腸發炎性疾病之方法, 該方法包括對該哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽, 或包含醫藥上可接受之載劑及本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0170】 本發明進一步提供一種治療哺乳動物之潰瘍性結腸炎之方法, 該方法包括對該哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽, 或包含醫藥上可接受之載劑及本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0171】 當用於治療潰瘍性結腸炎時, 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽通常將以單一每日劑量或以每天多個劑量口服投與, 但是可使用其他投與形式。每劑量投與之活性劑之量或每天投與之總量通常將由醫

師根據相關情況確定，該等情況包括所治療之病狀、所選投與途徑、投與之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、體重及反應、患者之症狀之嚴重度及類似者。

【0172】 預期用於治療潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎性病症之適宜劑量範圍為針對平均70 kg人類約1至約400 mg/天之活性劑(包括約5至約300 mg/天及約20至約70 mg/天之活性劑)。

【0173】

組合療法

本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與一或多種藥劑組合使用，該一或多種藥劑藉由相同機理或不同機理作用以達到治療胃腸發炎性病症。可依序或同時(於分開組合物中或於相同組合物中)投與不同藥劑。用於組合療法之有用藥劑類別包括(但不限於)胺基水楊酸酯、類固醇、全身性免疫抑制劑、抗TNF α 抗體、TNF α 配體抑制劑、TNF結合劑、抗VLA-4抗體、抗整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抗體、抗細菌劑、糖皮質激素促效劑、核因子 κ B抑制劑、5-脂氧合酶抑制劑、整合素 α_4/β_7 拮抗劑、環氧合酶抑制劑、IL-23拮抗劑、白細胞三烯BLT受體拮抗劑、IL-6拮抗劑、IL-8拮抗劑、整合素拮抗劑、菸鹼乙醯膽鹼受體促效劑、PPAR γ 促效劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1調節劑、B-淋巴細胞抗原CD20抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、CD3拮抗劑、細胞黏附分子抑制劑、嗜酸性球性過氧化酶抑制劑、肝素促效劑、ICAM1基因抑制劑、IL-13拮抗劑、IL-2受體 α 亞單位抑制劑、胰島素增敏劑、干擾素 β 配體、干擾素 γ 受體拮抗劑、白細胞介素-1 β 配體調節劑、MAdCAM抑制劑、PDE 4抑制劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1促效劑、TLR-9促效劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、ACTH受體促效劑、活

化素受體拮抗劑、CCR5趨化因子拮抗劑、CCR9趨化因子拮抗劑及抗腹瀉藥劑。

【0174】可與本發明JAK抑制劑化合物組合使用之胺基水楊酸酯包括(但不限於)馬沙拉嗪(mesalamine)、奧沙拉嗪(osalazine)及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)。類固醇之實例包括(但不限於)潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氫基可的松(hydrocortisone)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)及氟替卡松(fluticasone)。可用於治療發炎性病症之全身性免疫抑制劑包括(但不限於)環孢黴素(cyclosporine)、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巯基嘌呤及他克莫司(tacrolimus)。另外，抗TNF α 抗體(其包括但不限於英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及賽妥珠單抗(certolizumab))可用於組合療法中。藉由其他機理作用之有用化合物包括抗VLA-4抗體(諸如那他珠單抗(natalizumab))、抗整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抗體(諸如維多珠單抗(vedolizumab))、抗細菌劑(諸如利福昔明(rifaximin))及抗腹瀉藥劑(諸如洛派丁胺(loperamide))。(Mozaffari等人，Expert Opin. Biol. Ther.**2014**, 14, 583-600; Danese, Gut, **2012**, 61, 918-932; Lam等人，Immunotherapy,**2014**, 6, 963-971。)

【0175】可與本發明JAK抑制劑化合物組合使用之其他化合物包括(但不限於)奧帕加尼(opaganib)、阿巴西普(abatacept)、蒙格森(mongersen)、菲爾替尼(filgotinib)、LYC-30937、BI-655130、米瑞單抗(mirikizumab)、阿達木單抗、他克莫司、利妥昔單抗(rituximab)、GSK-2982772、安德昔單抗(andecaliximab)、納曲酮(naltrexone)、瑞薩單抗

(risankizumab)、QBECO、阿里卡福森(alicaforsen)、依曲利單抗(etrolizumab)、福拉木單抗(foralumab)、奧克裡西單抗(ocrelizumab)、維多珠單抗、阿米莫德(amiselimod)、奧扎莫德(ozanimod)、朵堪那替(dolcanatide)、卡曲得考(catridecacog)、布地奈德、STNM-01、大麻二醇、特羅司他依替拉(telotristat etiprate)、SHP-647、甲基卡特格拉斯特(carotegrast methyl)、peg-伊洛白介素(ilodecakin)、TOP-1288、伊伯加斯特(iberogast) N、PF-06480605、培氟替尼(peficitinib)、倍氯米松、重組干擾素 β -1a、英夫利昔單抗、戈利木單抗、曲洛單抗(tralokinumab)、烏司他單抗(ustekinumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇、沙利度胺(thalidomide)、烏帕替尼(upadacitinib)、阿普斯特(apremilast)、那他珠單抗、干擾素 β -1a、利福昔明、RBX-2660、艾曲莫德(etrasimod)、齊留通(zileuton)、芬戈莫德(fingolimod)、可必利莫(cobitolimod)、羅哌卡因(ropivacaine)、ABX-464、PF-06700841、潑尼松龍、GLPG-0974、顯更昔洛韋(valganciclovir)、環孢素(ciclosporin)、VB-201、妥侖西普(tulinercept)、MDGN-002、PTG-100、地塞米松(dexamethasone)、GED-0507-34-Levo、柏替木單抗(bertilimumab)、布拉單抗(brazikumab)、KHK-4083、羅西格列酮(rosiglitazone)、莫拉維莫德(mocravimod)、司曲吐瑞(sotrastaurin)、KAG-308、PUR-0110、E-6007、巴柳氮(balsalazide)、巴利昔單抗(basiliximab)、LP-02、ASP-3291、豬鞭蟲卵、K(D)PT、米地瑪(midismase)、DNVX-078、伐他珠單抗(vatelizumab)、艾奎爾(alequel)、低分子量肝素、甲基腦啡肽(metenkefalin)、促皮質素(tridecactide)、HMPL-004、SB-012、奧沙拉嗪(olsalazine)、丙醯-L-肉毒鹼、酪酸梭狀芽胞桿菌(Clostridium

butyricum)及乙醯嗎喃(acemannan)。

【0176】 因此，於另一態樣中，本發明提供用於治療胃腸發炎性病之治療組合，該組合包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽及可用於治療胃腸發炎性病之一或多種其他治療劑，諸如上述者。例如，本發明提供一種組合，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽及選自以下之一或多種藥劑：胺基水楊酸酯、類固醇、全身性免疫抑制劑、抗TNF α 抗體、抗VLA-4抗體、抗整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抗體、抗細菌劑及抗腹瀉藥劑。第二藥劑(當包含時)以治療上有效量(即，當與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽共投與時，以產生治療上有益效果之任何量)存在。

【0177】 因此，亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及可用於治療胃腸發炎性病之一或多種其他治療劑。

【0178】 另外，於一方法態樣中，本發明提供一種治療胃腸發炎性病之方法，該方法包括對哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及可用於治療胃腸發炎性病之一或多種其他治療劑。

【0179】 當用於組合療法時，該等藥劑可於單一醫藥組合物中調配，如上所揭示，或該等藥劑可於藉由相同或不同投與途徑同時或分開時間投與之分開組合物中提供。當分開投與時，該等藥劑經足夠近的時間投與以便提供所需治療效果。此等組合物可分開包裝或可呈套組包裝在一起。套組中之兩種或更多種治療劑可藉由相同投與途徑或藉由不同投與途徑投與。

【0180】

發炎性皮膚病

特應性皮膚炎及其他發炎性皮膚病與依靠JAK-STAT路徑之促發炎性細胞活素之上升相關。因此，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型於許多皮膚炎症或瘙癢病狀中可係有益的，該等病症包括(但不限於)特應性皮膚炎、斑禿、白癜風、牛皮癬、皮肌炎、皮膚T細胞淋巴瘤(Netchiporouk等人，Cell Cycle. **2014**; 13, 3331-3335)及亞型(塞紮裡症候群(Sezary syndrome)、蕈樣肉芽腫、佩吉特樣網狀細胞增多症(pagetoid reticulosis)、肉芽腫性皮膚鬆弛、淋巴瘤樣丘疹病、慢性苔癬樣糠疹、急性苔蘚痘瘡樣糠疹、CD30+皮膚T-細胞淋巴瘤、次生皮膚CD30+大細胞淋巴瘤、非蕈樣肉芽腫CD30-皮膚大T-細胞淋巴瘤、多形性T-細胞淋巴瘤、倫納特淋巴瘤(Lennert lymphoma)、皮下T-細胞淋巴瘤、血管中心淋巴瘤、母細胞性NK-細胞淋巴瘤)、結節性癢疹、扁平苔蘚、原發性局限性皮膚澱粉樣變性、大疱性類天皰瘡、移植物抗宿主病之皮膚表現、類天皰瘡、盤狀狼瘡、環狀肉芽腫、慢性單純性苔蘚、外陰/陰囊/肛周瘙癢、硬化性苔癬、皰疹後神經痛癢、毛髮扁平苔癬及脫髮性毛囊炎。特定言之，特應性皮膚炎(Bao等人，JAK-STAT, **2013**, 2, e24137)、斑禿(Xing等人，Nat Med. **2014**, 20, 1043-1049)、白癜風(Craiglow等人，JAMA Dermatol. **2015**, 151, 1110-1112)、結節性癢疹(Sonkoly等人，J Allergy Clin Immunol. **2006**, 117, 411-417)、扁平苔蘚(Welz-Kubiak等人，J Immunol Res. **2015**, ID:854747)、原發性局限性皮膚澱粉樣變性(Tanaka等人，Br J Dermatol. **2009**, 161, 1217-1224)、大疱性類天皰瘡(Feliciani等人，Int J Immunopathol Pharmacol. **1999**, 12, 55-61)及移植物抗宿主病之真皮表現(Okuyama等人，J Invest Dermatol. **2014**, 134, 992-1000)之特徵在於經由JAK激活信號傳導之某些細胞活素之上

升。因此，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型可減輕由此等細胞活素所致之相關皮膚炎症或搔癢症。特定言之，可期望本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型可用於治療特應性皮膚炎及其他發炎性皮膚病。

【0181】 因此，於一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之發炎性皮膚病之方法，該方法包括對該哺乳動物之皮膚施覆包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及醫藥載劑之醫藥組合物。於一態樣中，該發炎性皮膚病為特應性皮膚炎。

【0182】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型亦可與可用於治療發炎性皮膚病之一或多種化合物組合使用。於一些實施例中，該一或多種化合物為類固醇、組胺H1受體拮抗劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、IL-13拮抗劑、PDE 4抑制劑、G-蛋白偶合之受體-44拮抗劑、IL-4拮抗劑、5-HT 1a受體拮抗劑、5-HT 2b受體拮抗劑、 α 2腎上腺素受體促效劑、大麻素CB1受體拮抗劑、CCR3趨化因子拮抗劑、膠原酶抑制劑、胞漿型磷脂酶A2抑制劑、嗜酸性球趨化因子(eotaxin)配體抑制劑、GATA 3轉錄因子抑制劑、組胺H4受體拮抗劑、IL-10拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-17拮抗劑、IL-2拮抗劑、IL-23拮抗劑、IL-4受體調節劑、IL-5拮抗劑、免疫球蛋白E拮抗劑、免疫球蛋白E調節劑、干擾素 γ 受體拮抗劑、白細胞介素33配體抑制劑、白細胞介素-31受體拮抗劑、白三烯拮抗劑、肝臟X受體促效劑、肝臟X受體 β 促效劑、核因子 κ B抑制劑、OX-40受體拮抗劑、PGD2拮抗劑、磷脂酶A2抑制劑、SH2域肌醇磷酸酶1刺激劑、胸腺基質淋巴蛋白配體抑制劑、TLR調節劑、TNF α 配體調節劑或香草酸VR1拮抗劑。於一些實施例中，該一或多種化合物為革蘭氏陽性抗生素，諸如

莫匹羅星(mupirocin)或夫西地酸(fusidic acid)。於一些實施例中，該一或多種化合物為曲尼司特(tranilast)、他克莫司、依匹斯汀(epinastine)、SB-011、AM-1030、ZPL-521、MM-36、FB-825、PG-102、維諾美(viomed)、GBR-830、AVX-001、AMG-0101、E-6005、DMT-210、AX-1602、柏替木單抗、乙酸羅西普托(rosiptor acetate)、Q-301、ANB-020、VTP-38543、ZPL-389、利勃珠單抗(lebrikizumab)、特西普魯單抗(tezepelumab)、非索非那定(fexofenadine)、吡美莫司(pimecrolimus)、貝他斯汀(bepotastine)、可瑞博樂(crisaborole)、曲洛單抗、氟維哌侖(fevipirant)、多西環素(doxycycline)、地氯雷他定(desloratadine)、ALX-101、奈莫珠單抗(nemolizumab)、阿斯瓦特雷普(asivatrep)、環孢素、美泊利單抗(mepolizumab)、杜普單抗(dupilumab)、塞庫單抗(secukinumab)、替馬匹拉(timapirant)或烏司他單抗。

【0183】 因此，於一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之發炎性皮膚病之方法，該方法包括對該哺乳動物之皮膚施覆本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及革蘭氏陽性抗生素。於另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型、革蘭氏陽性抗生素及醫藥上可接受之載劑。

【0184】

呼吸疾病

通過JAK-STAT路徑信號傳導之細胞活素，特定言之，IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-11、IL-13、IL-23、IL-31、IL-27、胸腺基質淋巴生成素(TSLP)、干擾素- γ (IFN γ)及粒細胞巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)亦與哮喘炎症及其他發炎性呼吸疾病有牽連。如上所述，已顯

示本發明之化合物為JAK3之強效抑制劑及亦已於細胞檢定中證實IL-2促發炎性細胞活素之強效抑制。

【0185】 已於哮喘之臨床前模型中穩固證實JAK抑制劑之抗發炎性活性 (Malaviya 等人，Int Immunopharmacol, **2010**, 10, 829,-836；Matsunaga等人，Biochem and Biophys Res Commun, **2011**, 404, 261-267；Kudlacz等人，Eur J Pharmacol, **2008**, 582, 154-161)。因此，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型可用於治療發炎性呼吸病症 (諸如哮喘)。肺之炎症及纖維化為除了哮喘外之其他呼吸疾病之特徵，該等呼吸疾病諸如：慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纖維化(CF)、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、肺氣腫及阻塞性細支氣管炎。因此，本發明之化合物或其醫藥上接受之鹽可用於治療慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、肺氣腫、阻塞性細支氣管炎、阻塞性細支氣管炎組織性肺炎(亦稱作COS)、原發性移植物功能障礙(PGD)、組織性肺炎(OP)、急性排斥(AR)、淋巴細胞性細支氣管炎(LB)、慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)、限制性CLAD (rCLAD或RAS)、嗜中性白血球同種異體移植物功能障礙及結節病。

【0186】 因此，於一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如，人類)之呼吸疾病之方法，該方法包括對該哺乳動物投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型。

【0187】 於一態樣中，該呼吸疾病為哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纖維化(CF)、肺炎、間質性肺病(包括特發性肺纖維化)、

急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、肺氣腫、阻塞性細支氣管炎、阻塞性細支氣管炎伴組織性肺炎(亦稱作COS)、原發性移植物功能障礙(PGD)、組織性肺炎(OP)、急性排斥(AR)、淋巴細胞性細支氣管炎(LB)、慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)、限制性CLAD (rCLAD或RAS)、嗜中性白血球同種異體移植物功能障礙、過敏性鼻炎及結節病。於另一態樣中，該呼吸疾病為哮喘或慢性阻塞性肺病。

【0188】 於又一態樣中，該呼吸疾病為肺感染、蠕蟲感染、肺動脈高壓、結節病、淋巴管平滑肌瘤病、支氣管擴張或浸潤性肺病。於又一態樣中，該呼吸疾病為藥物誘導之肺炎、真菌誘導之肺炎、過敏性肺支氣管曲黴菌病、超敏性肺炎、嗜酸性球性肉芽腫伴多血管炎、特發性急性嗜酸性球性肺炎、特發性慢性嗜酸性球性肺炎、嗜酸性球增多症候群、Löffler症候群、阻塞性細支氣管炎組織性肺炎或免疫檢查點抑制劑誘導之肺炎。

【0189】 本發明進一步提供一種治療呼吸疾病之方法，該方法包括對哺乳動物投與包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0190】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型亦可與可用於呼吸疾病之一或多種化合物組合使用。

【0191】

眼部疾病

已顯示許多眼部疾病與依靠JAK-STAT路徑之促發炎性細胞活素之上升相關。

【0192】 因此，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型可

用於治療許多眼部疾病，該等眼部疾病包括(但不限於)葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、年齡相關之黃斑變性、視網膜靜脈阻塞(RVO)及特應性角膜結膜炎。

【0193】特定言之，葡萄膜炎(Horai 及 Caspi, J Interferon Cytokine Res, **2011**, 31, 733-744)、糖尿病性視網膜病變(Abcouwer, J Clin Cell Immunol, **2013**, Suppl 1, 1-12)、糖尿病性黃斑水腫(Sohn等人, American Journal of Ophthalmology, **2011**, 152, 686-694)、乾眼病(Stevenson等人, Arch Ophthalmol, **2012**, 130, 90-100)、視網膜靜脈阻塞(Shchuko等人, Indian Journal of Ophthalmology, **2015**, 63(12), 905-911)及年齡相關之黃斑變性(Knickelbein等人, Int Ophthalmol Clin, **2015**, 55(3), 63-78)之特徵在於經由JAK-STAT路徑信號傳導之某些促發炎性細胞活素之上升。因此，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽可減輕相關眼部炎症及扭轉疾病進展或提供症狀緩解。

【0194】因此，於一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之眼部疾病之方法，該方法包括對該哺乳動物之眼睛投與包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型及醫藥載劑之醫藥組合物。於一態樣中，該眼部疾病為葡萄膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、乾眼病、年齡相關之黃斑變性、視網膜靜脈阻塞或特應性角膜結膜炎。於一態樣中，該方法包括藉由玻璃體內注射投與本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型。

【0195】本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型亦可與可用於眼部疾病之一或多種化合物組合使用。

【0196】

其他疾病

本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型亦可用於治療其他疾病，諸如其他發炎性疾病、自身免疫疾病或癌症。

【0197】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其晶型可用於治療下列中之一或多者：關節炎、類風濕性關節炎、幼年類風濕性關節炎、移植排斥、乾眼症、牛皮鮮性關節炎、糖尿病、胰島素依賴性糖尿病、運動神經元病、脊髓發育不良症候群、疼痛、肌減少症、惡病質、膿毒性休克、全身性紅斑狼瘡、白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、強直性脊柱炎、骨髓纖維化、B-細胞淋巴瘤、肝細胞癌、霍奇金氏病(Hodgkins disease)、乳癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、卵巢透明細胞癌、卵巢腫瘤、胰腫瘤、真性紅細胞增多症、Sjogrens症候群、軟組織肉瘤、肉瘤、脾腫大、T-細胞淋巴瘤及重型地中海貧血症。

【0198】 已於酵素結合檢定中證實本發明之化合物為JAK3酵素之強效抑制劑且超過JAK1、JAK2及TYK2對JAK3具選擇性及於細胞檢定中證實本發明之化合物對JAK3具有強效功能活性，如下列實例中所述。

【0199】

實例

提供下列合成及生物實例以說明本發明，且不得以任何方式解釋為限制本發明之範圍。於下實例中，除非另有指示，否則下列縮略語具有下列含義。以下未定義之縮略語具有其通常接受之含義。

ACN = 乙腈

Calcd=計算值

Boc =第三丁氧羰基

d =天

DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO =二甲亞砜

EtOAc =乙酸乙酯

EtOH=乙醇

h =小時

HATU= N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脒鎘六氟磷酸鹽

IPA =異丙醇

MeOH =甲醇

min =分鐘

RT或rt =室溫

SiG =矽膠

TEA =三乙胺

THF =四氫呋喃

THP =四氫吡喃

TFA =三氟乙酸

【0200】 反應物及溶劑購自市面供應商(Aldrich、Fluka、Sigma等)且無需進一步純化即可使用。藉由薄層層析法(TLC)、分析型高效液相層析法(anal. HPLC)及質譜法監測反應混合物之進行。將反應混合物如各反應中特定所述處理；通常將其藉由萃取及其他純化方法(諸如溫度依賴性結晶及溶劑依賴性結晶及沉澱)純化。此外，將反應混合物藉由管柱層析

法或藉由製備型HPLC (通常使用C18或BDS管柱填料及習知溶離劑)常規純化。以下描述典型製備型HPLC條件。

【0201】 藉由質譜法及¹H-NMR光譜法常規進行反應產物之表徵。針對NMR分析，將樣品溶解於氘代溶劑(諸如CD₃OD、CDCl₃或d₆-DMSO)中及在標準觀察條件下利用Varian Gemini 2000儀器(400 MHz)獲得¹H-NMR光譜。藉由電噴霧電離方法(ESMS)利用耦合至自動純化系統之Applied Biosystems (Foster City, CA)型號API 150 EX儀器或Waters (Milford, MA) 3100儀器進行化合物之質譜識別。

【0202】 除非另有指示，否則針對製備型HPLC純化使用下列條件。

管柱： C18，5 μm 21.2 x 150 mm或C18，5 μm 21 x 250 mm或C14，5 μm 21 x 150 mm

管柱溫度：室溫

流量： 20.0 mL/min

流動相： A = 水+ 0.05% TFA

B = ACN + 0.05% TFA，

注射體積： (100至1500 μL)

檢測器波長：214 nm

【0203】 將粗製化合物以約50 mg/mL溶解於1:1水:乙酸中。使用2.1 x 50 mm C18管柱進行4分鐘分析級測試運行，接著使用100 μL注射利用基於分析級測試運行之%B滯留之梯度進行15或20分鐘製備級運行。精確梯度係樣品依賴性。利用21 x 250 mm C18管柱及/或21 x 150 mm C14管柱檢查含有密切運行雜質之樣品用於最佳分離。藉由質譜分析識別

含有所需產物之溶離份。

【0204】

分析型HPLC條件

方法A

管柱： LUNA C18 (2)，150 x 4.60 mm，3 μ m

管柱溫度： 37℃

流率： 1.0 mL/min

注射體積： 5 μ L

樣品製備： 溶解於1:1 ACN:水中

流動相： A =水:ACN:TFA (98:2:0.05)

B =水:ACN:TFA (2:98:0.05)

檢測器波長：250 nm

梯度：總共32 min (時間(min)/% B)：0/2、10/20、24/90、29/90、30/2、32/2

方法B

管柱： LUNA C18 (2)，150 x 4.60 mm，3 μ m

管柱溫度：37℃

流量： 1.0 mL/min

注射體積： 10 μ L

樣品製備：溶解於1:1 ACN:水中

流動相： A =水:ACN:TFA (98:2:0.05)

B =水:ACN:TFA (10:90:0.05)

檢測器波長： 254 nm

梯度：總共35 min (時間(min)/% B)：0/2、20/25、23/90、26/90、27/2、35/2

【0205】 利用Bruker D8-Advance X-射線繞射儀使用具有45 kV之輸出電壓及40 mA之電流之Cu- $K\alpha$ 輻射($\lambda = 1.54051 \text{ \AA}$)獲得粉末X-射線繞射圖。以具有入射、發散及散射狹縫設置之Bragg-Brentano幾何形狀操作儀器以使樣品處之強度最大化。對於量測，將少量粉末(5至25 mg)輕輕壓入樣品夾中以形成平滑表面並經受X-射線暴露。以 0.02° 之步長及0.30秒/步之掃描速度以 2° 至 35° 之 2θ 的 2θ - 2θ 模式掃描樣品。藉由Bruker DiffracSuite量測軟體控制資料獲取及藉由Jade軟體(版本7.5.1)分析。利用剛玉標準於 $\pm 0.02^\circ 2\theta$ 角內校準儀器。

【0206】 使用具有熱分析控制器之TA Instruments型號Q-100模組進行示差掃描量熱法(DSC)。使用TA Instruments熱分析軟體收集及分析資料。將各晶型之樣品於覆蓋之鋁盤中精確稱重。在 5°C 下，於5分鐘等溫平衡期後，使用 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之線性加熱斜率將樣品自 0°C 加熱至 300°C 。

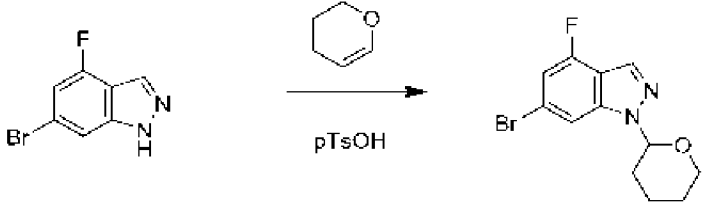
【0207】 使用配備有高解析能力之TA Instruments型號Q-50模組進行熱重分析(TGA)量測。使用TA Instruments熱分析控制器收集資料及使用TA Instruments通用分析軟體分析資料。將稱重過之樣品放置於鉑盤中及以 10°C 之加熱速率自環境溫度至 300 - 350°C 掃描。在使用期間，將平衡室及爐室用氮氣流淨化。

【0208】 使用VTI大氣微量天平、SGA-100系統(VTI Corp., Hialeah, FL 33016)進行動態水分吸附(DMS)量測。使用稱重過之樣品及在分析開始時，濕度為最低可能值(接近0% RH)。DMS分析由以下組成：120分鐘之初始乾燥步驟(0% RH)，接著以5% RH/步驟之掃描速率在5%

RH至90% RH之濕度範圍內之兩個循環的吸附及解吸附。在25℃下等溫進行DMS運行。

【0209】

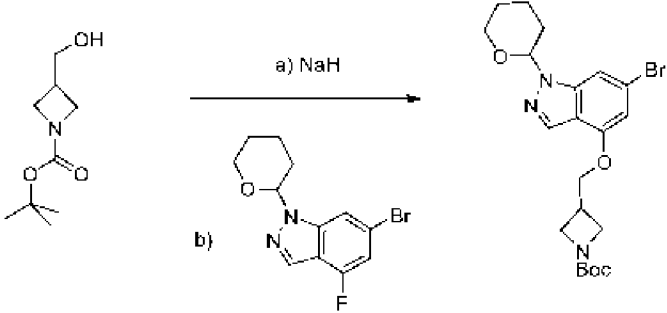
製備1：6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶



將含於DCM (76 ml)中之6-溴-4-氟-1h-吡啶(5 g , 23.25 mmol)、3,4-二氫-2H-呋喃(6.38 ml , 69.8 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(0.442 g , 2.325 mmol)之混合物在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮及將所得殘餘物藉由急驟管柱層析法使用0至60% EtOAc/己烷梯度純化，以得到所需產物(6.08 g , 87%產率)。

【0210】

製備2：3-(((6-溴-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

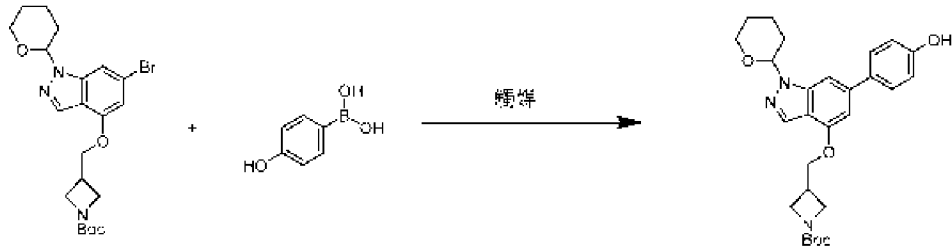


在0℃下，在N₂氛圍下，將氫化鈉(1.003 g , 41.8 mmol)緩慢添加至正攪拌之含於DMF (60 mL)中之1-Boc-氮雜環丁烷-3-基-甲醇(6.89 g , 36.8 mmol)之溶液中並允許反應升溫至室溫。將起泡反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後再次冷卻至0℃。將含於DMF (20 mL)中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶(5.00 g , 16.71 mmol)之溶液緩慢導管插

入反應混合物中，將反應升溫至室溫及在室溫下攪拌2小時。利用緩慢添加H₂O (150 mL)及EtOAc (100 mL)將反應中止並允許攪拌5分鐘。添加額外水(100 mL)及將兩相混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。然後將合併之有機部分用1:1 H₂O:鹽水(3 x 100 mL)洗滌及經Na₂SO₄乾燥。將所得澄清微粉紅色油藉由急驟管柱層析法使用0至100% EtOAc/己烷梯度純化，以得到呈澄清無色黏性油之所需產物(7.34g，15.74 mmol，94%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₈BrN₃O₄計算值466.13，實測值466.1。

【0211】

製備3：3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



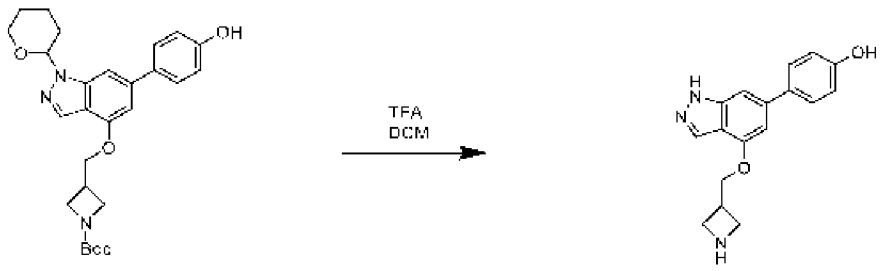
將二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(1.93 g，2.36 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(63.0 ml)及水(15.74 ml)中之4-羥基苯基二羥基硼酸(3.26 g，23.61 mmol)、3-(((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.34 g，15.74 mmol)及磷酸鉀(10.02 g，47.2 mmol)之溶液中。將反應混合物用N₂脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)及將混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。合併二氯甲烷萃取物，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50%乙酸乙酯/己烷純化以得到3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲

基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.55 g , 15.74 mmol , 100%產率)。

(m/z) : [M+H]⁺針對C₂₇H₃₃N₃O₅計算值480.24 , 實測值480.1。

【0212】

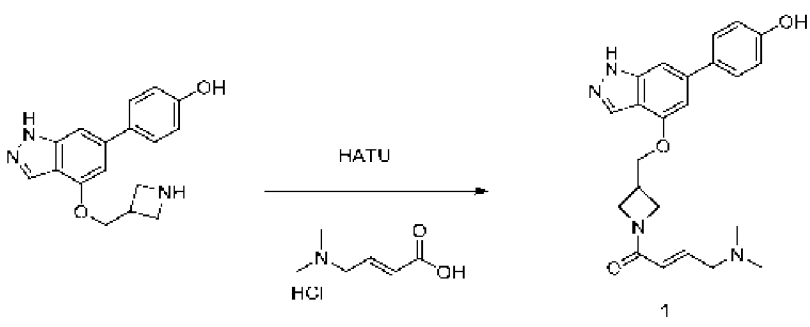
製備4：4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將TFA (10.90 ml)緩慢添加至含於二氯甲烷(21.80 ml)中之3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.84 g , 16.35 mmol)之溶液中。將澄清溶液在室溫下攪拌5小時。將反應於真空中濃縮以得到呈TFA鹽之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(6.69 g , 16.35 mmol , 100%產率)。(m/z) : [M+H]⁺針對C₁₇H₁₇N₃O₂計算值296.13 , 實測值296.1。

【0213】

實例1A：(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮

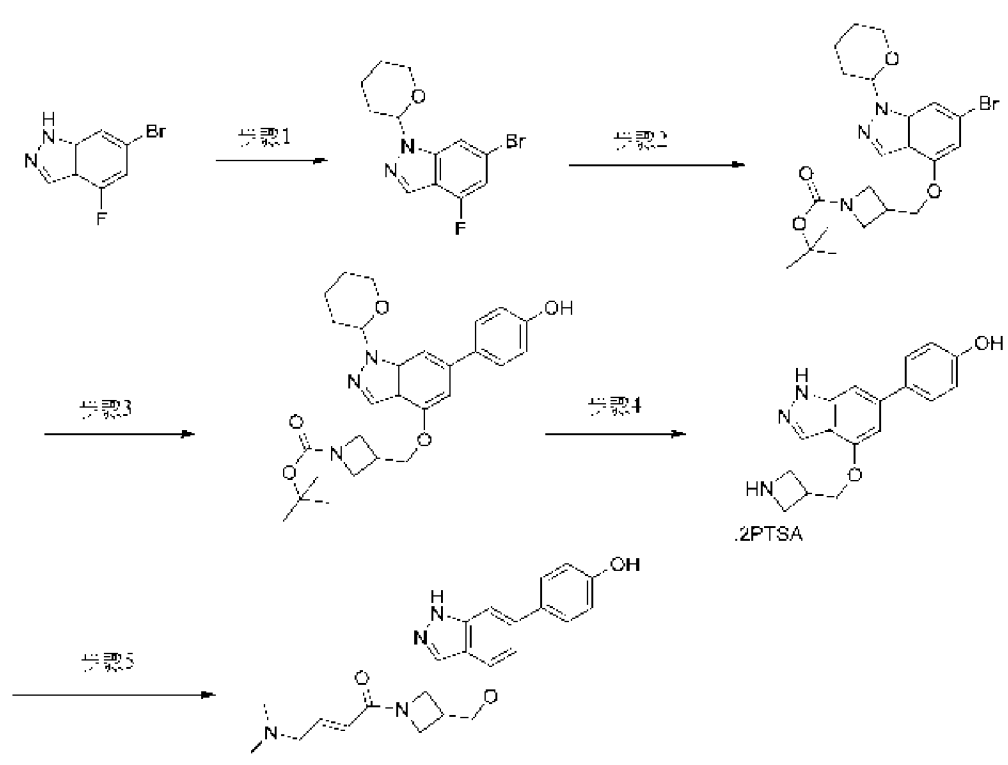


將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 , 817 mg , 2.150 mmol)添加至含於DMF (2.00 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(405 mg , 2.44 mmol)之溶液中及將反應混合物在

室溫下攪拌5分鐘。添加4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(800 mg, 1.954 mmol)，接著添加DIPEA (1.707 ml, 9.77 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用20至80%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮(235.0 mg, 0.578 mmol, 29.6% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₃H₂₆N₄O₃計算值407.20，實測值407.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 6H)。

【0214】

實例1B：結晶(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮4型



【0215】

步驟1

向含於200 ml DCM中之6-溴-4-氟-1H-吡啶(20.0 g , 93 mmol)之懸浮液中添加對甲苯磺酸一水合物(1.769 g , 9.30 mmol)。反應混合物保持為懸浮液。然後添加3,4-二氫-2H-嘓喃(16.97 ml , 186 mmol)。於5分鐘後觀察到固體完全溶解。將反應混合物在室溫下攪拌過夜以形成黑色溶液。添加200 mL碳酸氫鹽水溶液，將相分離及將有機層用200 ml鹽水洗滌及經硫酸鈉乾燥。將溶液通過二氧化矽塞過濾以移除黑色及將二氧化矽用300 ml DCM洗滌。將溶劑蒸發以得到25 g呈灰白色固體之產物。

【0216】

步驟2A

於500 ml圓底燒瓶中添加3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(22.53 g , 120 mmol)及100 ml二甲基乙醯胺(DMAc)。將燒瓶用氮氣淨化。添加碳酸鉍(39.2 g , 120 mmol)。添加6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-嘓喃-2-

基)-1H-吡啶(24 g, 80 mmol)及將反應混合物在70℃下攪拌2天。添加額外0.5 eq之3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及碳酸鉀及將反應在70℃下加熱過夜以得到完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫及然後緩慢倒入經攪拌之冰冷水(700 ml)中。將所得漿液攪拌20分鐘及然後過濾及乾燥以得到32 g產物。藉由緩慢添加作為抗溶劑之水直至混濁將產物自甲醇-水結晶。白色漿液隨時間發展。將固體過濾及乾燥以得到28 g 98%以上純度之物質。

【0217】

步驟2B

或者，在0℃下，將第三丁醇鉀添加至含於DMAc中之3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之溶液中。於60分鐘後，在0℃下，添加6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶及將反應混合物升溫至室溫，於少於6小時內得到徹底完全轉化。

【0218】

步驟3

於250 mL舒倫克(Schlenk)瓶中添加3-(((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 21.44 mmol)及80 ml二噁烷。添加(4-羥基苯基)二羥基硼酸(4.44 g, 32.2 mmol)。利用20 ml水添加無水磷酸三鉀(13.65 g, 64.3 mmol)及將反應混合物用氮氣淨化。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.876 g, 1.072 mmol)及將帶有冷凝器之燒瓶用氮氣再填充三次。將反應混合物在110℃下加熱2小時30分鐘以顯示藉由HPLC完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫，接著移除大部分二噁烷。添加150 ml飽和氯化銨，接著添加150 ml乙酸乙

酯。將pH用1M HCl水溶液調整至中性。將相分離及將有機層經硫酸鈉乾燥，接著移除溶劑。將粗產物溶解於150 ml DCM中及裝載於300 g SiG管柱上，用20至50%乙酸乙酯/己烷溶離。合併純溶離份及蒸發溶劑。添加100 ml MeTHF，接著添加晶種。漿液隨時間發展。添加100 ml DIPE及將漿液攪拌過夜。過濾及乾燥得到7.9 g純物質(>99%)。

【0219】

步驟4

於50 mL圓底燒瓶中添加含於400 ml甲醇中之3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(85 g, 177 mmol)。添加對甲苯磺酸一水合物(101 g, 532 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌，於2天後得到約90%轉化。將反應混合物在室溫下再攪拌24小時以得到約96%轉化。添加400 ml二異丙基醚及將所得漿液在室溫下攪拌過夜，及過夜形成結晶鹽。過濾及在氮氣下乾燥，得到100 g呈雙PTSA鹽之>99%純物質。

【0220】

步驟5

於100 mL圓底燒瓶中添加(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸、HCl (1.899 g, 11.46 mmol)及20ml DMF。添加HCTU (鄰(1h-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽) (4.91 g, 11.46 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。於另一個燒瓶中添加4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚2TFA (5.0 g, 9.55 mmol)及20 ml DMF。將所得溶液冷卻至0℃，接著緩慢添加DIPEA (5 ml, 38.2 mmol, 3eq)。將上述溶液(歷經5分鐘)添加至經預先活化之酸反應混合物中及將反應混合物在室溫

下攪拌15分鐘。再滴加一份等量之DIPEA。在室溫下，於20分鐘後，藉由HPLC觀察到完全轉化。將反應混合物倒入200 ml經攪拌之水中。黏性固體在約pH7下沉澱出來。將pH用氨水小心調整至約8。將溶液用100 ml MeTHF萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，接著移除溶劑。將粗製游離鹼產物溶解於25ml 10%甲醇之DCM溶液中，裝載於125 g矽膠管柱上及用等濃度10%甲醇/含0.5%氨水之DCM溶離。合併純溶離份及蒸發溶劑。自丙酮再結晶得到>98%純物質(50%產率)。

【0221】 將25 mg化合物1懸浮於1 mL水中。將所得懸浮液在50℃下攪拌2天，過濾，用2 mL水洗滌及在環境條件下乾燥幾小時以得到4型。

【0222】 或者，藉由於10份體積之醇中完全溶解，接著緩慢添加約8至10份體積之水直至濁點，使化合物1溶解於乙醇及水或甲醇及水中。添加4型之晶種，並隨時間緩慢發展成漿液。然後緩慢添加更多水(約10份體積)及將固體過濾及乾燥，以得到4型。

【0223】

實例1C：結晶(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮3型

3型為化合物1之無水游離鹼晶型。

【0224】 將150 mg化合物1懸浮於2 mL乙腈及異丙醇之1:1混合物中。將所得懸浮液在50℃下攪拌1天，過濾，用2 mL乙腈及異丙醇之1:1混合物洗滌及在環境條件下乾燥幾小時以得到3型，確定其為結晶無水游離鹼。

【0225】 或者，在室溫下，將200 mg呈非晶型游離鹼之化合物1溶

解於2 ml IPA中。添加等量乙腈。添加更多化合物(總計0.5 g)直至飽和溶液形成。添加晶種及將混合物攪拌過夜。白色漿液隨時間發展。過濾及乾燥得到400 mg呈3型之產物，確定其為無水游離鹼。

【0226】

實例1D：3型之表徵

藉由粉末X-射線繞射(PXRD)、示差掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態水分吸附(DMS)分析3型之樣品。

【0227】

粉末X-射線繞射

圖9中顯示3型之粉末X-射線繞射圖。

【0228】 以下顯示觀察到之PXRD 2 θ 峰位置及d-間距。

2- θ	d(Å)	面積	A%
4.82	18.32	16367	2.7
9.67	9.14	610151	100.0
11.61	7.61	140214	23.0
11.92	7.42	49009	8.0
12.98	6.81	21804	3.6
13.23	6.69	21840	3.6
15.69	5.64	88944	14.6
16.19	5.47	89861	14.7
16.45	5.38	74091	12.1
16.67	5.31	57780	9.5
17.61	5.03	158810	26.0
18.88	4.70	261799	42.9
19.39	4.57	26844	4.4
19.96	4.45	164339	26.9
20.14	4.40	125226	20.5
22.14	4.01	52100	8.5

23.33	3.81	74095	12.1
23.84	3.73	166452	27.3
24.06	3.70	200590	32.9
24.29	3.66	79151	13.0
25.31	3.52	119197	19.5
25.63	3.47	88838	14.6
27.06	3.29	62513	10.2
27.31	3.26	47507	7.8
30.10	2.97	18475	3.0
30.53	2.93	16406	2.7

【0229】

熱分析

圖10中顯示本發明之3型結晶游離形式之代表性DSC溫譜圖。以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示經識別為熔體轉變之吸熱熱流峰，其具有在約197.7℃開始及在約201.3℃處之峰。熔化後立即接著分解。

【0230】 該晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在約201.3℃處之峰之最大吸熱熱流。

【0231】 該晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示在約197.7℃與約204℃之間之溫度下之最大吸熱熱流。

【0232】 圖11中顯示本發明之3型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖11之熱重分析(TGA)跡線顯示在約195℃之分解開始以下之溫度下無顯著重量損失。

【0233】

動態水分吸附評估

圖12中顯示本發明之3型結晶游離形式之代表性DMS跡線。

【0234】 3型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍內重量增加約0.33%。認為3型係非吸濕性。

【0235】

實例1E：4型之表徵

藉由粉末X-射線繞射(PXRD)、示差掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態水分吸附(DMS)分析4型之樣品。

【0236】

粉末X-射線繞射

圖13中顯示4型之粉末X-射線繞射圖。

【0237】 以下顯示觀察到之PXRD 2 θ 峰位置及d-間距。

2- θ	d(Å)	面積	A%
6.26	14.10	161835	73.90
11.86	7.46	51703	23.60
12.51	7.07	82712	37.80
13.16	6.72	72445	33.10
14.98	5.91	53903	24.60
16.55	5.35	218849	100.00
16.94	5.23	133498	61.00
17.61	5.03	28496	13.00
18.33	4.84	170874	78.10
18.78	4.72	35644	16.30
19.39	4.57	92940	42.50
19.57	4.53	86983	39.70
19.84	4.47	19121	8.70
21.45	4.14	22435	10.30
21.82	4.07	22934	10.50
22.57	3.94	62931	28.80
23.61	3.76	162063	74.10

24.24	3.67	135952	62.10
24.67	3.61	38471	17.60
25.10	3.54	55236	25.20
25.39	3.51	32363	14.80
27.19	3.28	27010	12.30
27.39	3.25	32148	14.70
28.55	3.12	24879	11.40
31.51	2.84	18975	8.70

【0238】

熱分析

圖14中顯示4型結晶游離形式之代表性DSC溫譜圖。以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示具有在約60.9℃開始及在約103.6℃處之峰之脫溶劑化吸熱，及特徵為在約167.3℃開始之熔化吸熱。化合物在熔化時分解及熔化吸熱及分解放熱重疊。

【0239】 圖15中顯示4型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖15之熱重分析(TGA)跡線顯示在100℃下重量損失約3.54%。化合物在約50℃之起始溫度下脫溶劑化。化合物在約165℃之起始溫度下分解。

【0240】

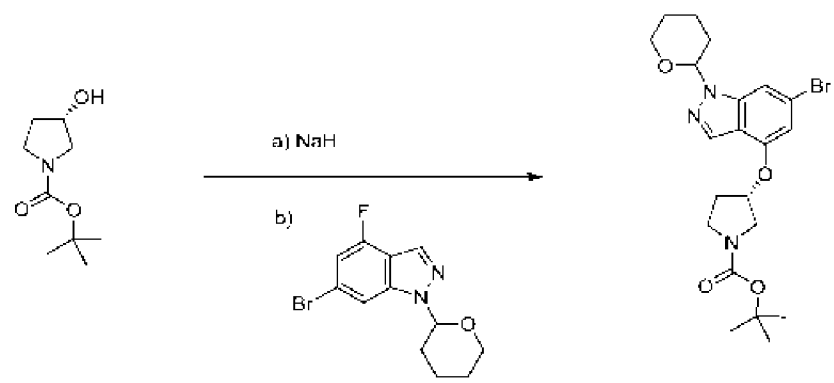
動態水分吸附評估

圖16中顯示4型結晶游離形式之代表性DMS跡線。

【0241】 4型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍內重量增加約5.01%。認為4型係中等吸濕性。

【0242】

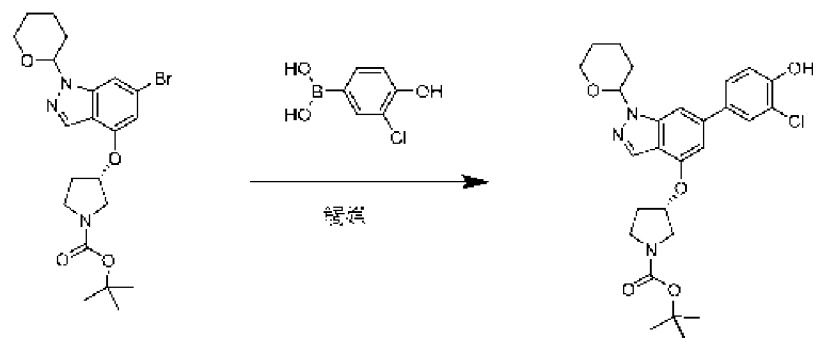
製備5：(3S)-3-((6-溴-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在0℃下，在N₂氛圍下，將氫化鈉(0.201 g，8.36 mmol)添加至含於DMF (12 ml)中之(S)-N-boc-3-吡啶醇(1.25 g，6.69 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(1.0 g，3.34 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(1 mL)及將反應於真空中濃縮。將粗物質經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到(3S)-3-((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.40 g，3.00 mmol，90%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₈BrN₃O₄，計算值466.13，實測值466.1。

【0243】

製備6：(3S)-3-(((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

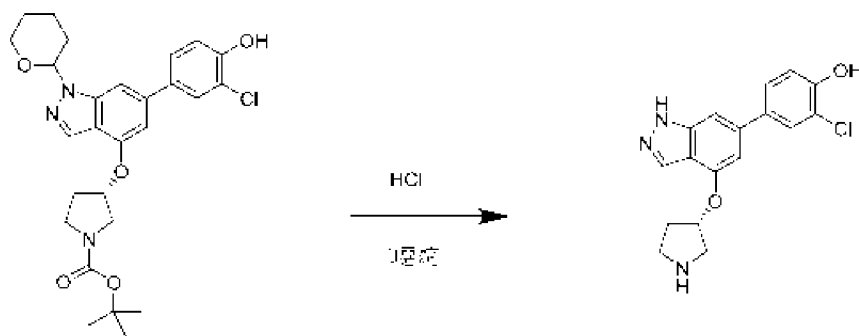


將乙酸鉍(0.135 g，0.600 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(12 ml)及水(3.00 ml)中之3-氯-4-羥基苯基二羥基硼酸(0.776 g，4.50 mmol)、(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁

酯(1.40 g, 3.00 mmol)、1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵(0.285 g, 0.600 mmol)及磷酸鉀(1.912 g, 9.01 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)及將混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。合併二氯甲烷萃取物，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50%乙酸乙酯/己烷純化，以得到呈澄清黃色液體之(3S)-3-(((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.35 g, 2.63 mmol, 87% 產率)。(m/z) : [M+H]⁺ 針對C₂₇H₃₂ClN₃O₅計算值514.20，實測值514.2。

【0244】

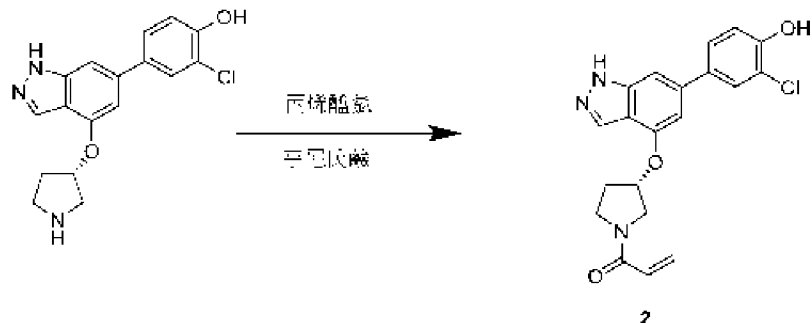
製備7：(S)-2-氯-4-(4-(吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將4.0N HCl之二噁烷溶液(13.13 ml, 52.5 mmol)添加至含於二噁烷(6 ml)中之(3S)-3-(((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.35 g, 2.63 mmol)之溶液中，及將反應混合物在60℃下攪拌30分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到呈HCl鹽之(S)-2-氯-4-(4-(吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(0.962 g, 2.63 mmol, 100% 產率)。(m/z) : [M+H]⁺ 針對C₁₇H₁₆ClN₃O₂計算值330.09，實測值330.2。

【0245】

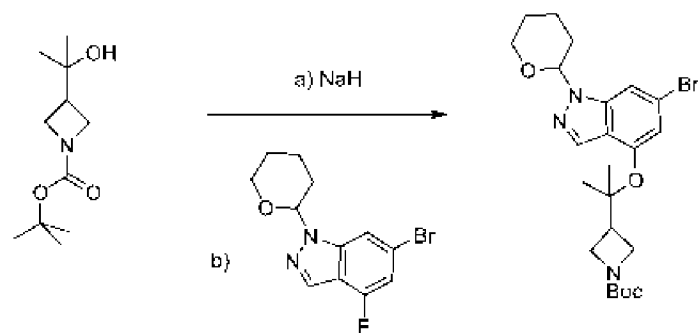
實例2：(S)-1-(3-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(4.59 ml，26.3 mmol)添加至含於DMF (13.0 ml)中之(S)-2-氯-4-(4-(吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl鹽(0.962 g，2.63 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(0.277 ml，3.41 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後濃縮至約2 mL之體積。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用20至80%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(344 mg，0.691 mmol，26.3%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₁₈ClN₃O₃計算值384.10，實測值384.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.01-3.60 (m, 5H), 2.35-2.14 (m, 2H)。

【0246】

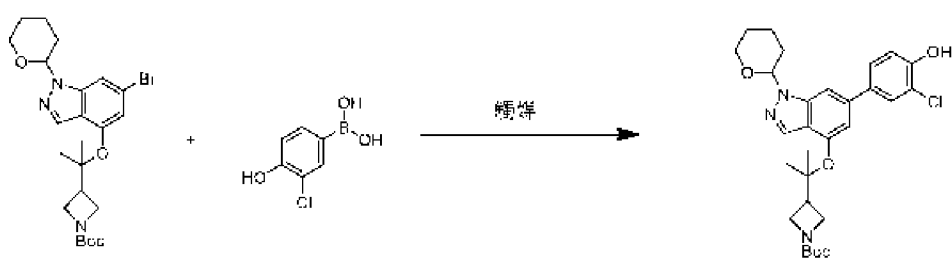
製備8：3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向經N₂淨化之乾燥閃爍小瓶中添加溶解於2.4 mL DMF中之3-(2-羥基丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(374 mg, 1.74 mmol)及將溶液冷卻至0℃。將含60重量%氫化鈉之礦物油(134 mg, 3.34 mmol)緩慢添加至正攪拌之溶液中及允許於添加後將反應升溫至室溫。將起泡反應攪拌30分鐘，然後再次冷卻至0℃。將含於1 mL DMF中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(400 mg, 1.34 mmol)之溶液緩慢添加至含有有機鈉溶液之閃爍小瓶中。於添加後，將反應升溫至室溫及攪拌2小時，此時LCMS指示起始物質完全轉化成所需產物。利用緩慢添加1 mL H₂O及1 mL EtOAc將反應中止，允許將其攪拌5分鐘。然後將兩相溶液轉移至分液漏斗中及添加額外5 mL H₂O。將混合物用10 mL EtOAc萃取3次及將水層丟棄。然後將合併之有機部分用3 x 10 mL 1:1 H₂O:鹽水洗滌以移除殘留DMF。然後將有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至淺黃色油。然後將油藉由急驟管柱層析法使用0至40% EtOAc:己烷梯度純化。將產物單離純化呈澄清無色黏性油(288 mg, 44%產率)。

【0247】

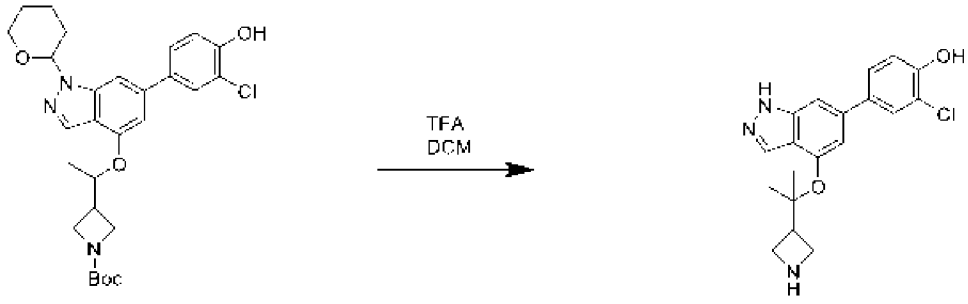
製備9：3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將乙酸鈣(26.2 mg , 0.116 mmol)及1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵(55.3 mg , 0.116 mmol)之1:1混合物添加至含於1,4-二噁烷(2.0 ml)及水(0.50 ml)中之3-氯-4-羥基苯二羥基硼酸(151 mg , 0.874 mmol)、3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(288 mg , 0.582 mmol)及磷酸鉀(371 mg , 1.747 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及將混合物用乙酸乙酯(2 x 5 mL)萃取。合併乙酸乙酯萃取物，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化以得到3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(230 mg , 0.424 mmol , 73%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₉H₃₆N₃O₅計算值542.24，實測值542.3。

【0248】

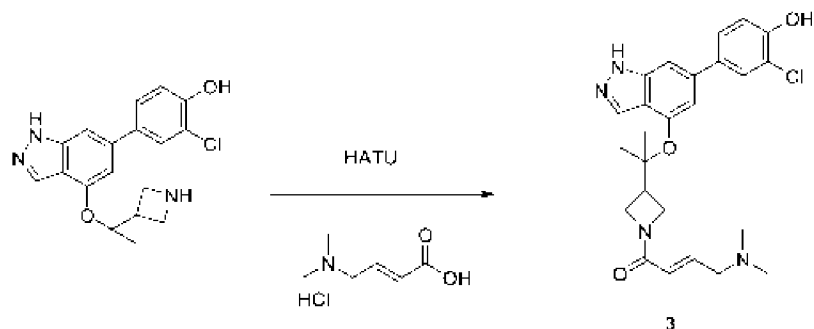
製備10：4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-2-氯苯酚



將3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 0.424 mmol)溶解於二氯甲烷(1 ml)中及緩慢添加TFA (1 ml)。將澄清溶液在室溫下攪拌5小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應濃縮以得到呈TFA鹽之4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-2-氯苯酚(100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₉H₂₀N₃O₂計算值358.13，實測值358.1。

【0249】

實例3A：(E)-1-(3-(2-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮



將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽，100 mg, 0.263 mmol)添加至含於DMF (1 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(34 mg, 0.263 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-2-氯苯酚TFA鹽(118 mg, 0.251 mmol)，接著添加DIPEA (0.438 ml, 2.507 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級SFC (超臨界流體層析法)使用甲醇利用液體二氧化碳純化以得到(E)-1-(3-(2-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮 (41.3 mg, 0.084 mmol, 33% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對

$C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ 計算值469.20，實測值469.2。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.62 (s, 9H), 1.32 (s, 9H)。

【0250】

實例3B：結晶(E)-1-(3-(2-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮1型

1型為化合物3之無水游離鹼晶型。

【0251】 將80 mg呈非晶型游離鹼之化合物3溶解於0.5 mL乙醇中。將所得混合物在室溫下攪拌一天及產生沉澱。將固體藉由過濾單離，用1 mL乙醇洗滌及在環境條件下乾燥幾小時以得到1型。

【0252】 或者，於50 mL圓底燒瓶中，添加藉由SiG純化之化合物3 (1.3g, 2.77 mmol)。添加10mL丙酮及將混合物在室溫下攪拌。添加結晶游離鹼1型之晶種。厚的白色漿液隨時間發展。過濾及乾燥產生1 g具有>98%純度之結晶游離鹼1型。

【0253】

實例3B：結晶(E)-1-(3-(2-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮2型

2型為化合物3之游離鹼水合物晶型。

【0254】 將55 mg化合物3之非晶型游離鹼溶解於0.25 mL甲醇中。在此階段時，以約1:2甲醇:水之比率添加水作為抗溶劑。在室溫下，將所

得混合物超音波處理若干分鐘以產生沉澱。將所得懸浮液在室溫下攪拌1天，過濾，用1 mL甲醇洗滌及乾燥以得到2型。

【0255】 或者，藉由於10份體積之醇中完全溶解接著緩慢添加約8至10份體積之水直至濁點將化合物3溶解於乙醇及水或甲醇及水中。添加2型之晶種及漿液隨時間緩慢發展。然後緩慢添加更多水(約10份體積)及將所得固體過濾及乾燥以得到2型。

【0256】

實例3C：1型之表徵

藉由粉末X-射線繞射(PXRD)、示差掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態水分吸附(DMS)分析1型之樣品。

【0257】

粉末X-射線繞射

圖1中顯示1型之粉末X-射線繞射圖。

【0258】 以下顯示觀察到之PXRD 2 θ 峰位置及d-間距。

2- θ	d(Å)	面積	A%
5.65	15.63	343682	100.0
7.12	12.40	17888	5.2
10.02	8.82	13064	3.8
11.16	7.92	60848	17.7
13.10	6.75	13327	3.9
14.22	6.22	343837	100.0
14.82	5.97	158470	46.1
15.16	5.84	338146	98.3
16.55	5.35	84525	24.6
17.06	5.19	188182	54.7
19.31	4.59	251362	73.1
20.08	4.42	57430	16.7

21.08	4.21	29843	8.7
21.65	4.10	45528	13.2
22.51	3.95	88807	25.8
22.98	3.87	75161	21.9
24.43	3.64	95427	27.8
25.02	3.56	74549	21.7
25.72	3.46	24251	7.1
26.80	3.32	23046	6.7
27.06	3.29	26069	7.6
28.31	3.15	10766	3.1
30.08	2.97	45168	13.1
30.31	2.95	38502	11.2
32.08	2.79	22050	6.4

【0259】

熱分析

圖2中顯示本發明之1型結晶游離形式之代表性DSC溫譜圖。以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示經識別為熔體轉變之吸熱熱流峰，其具有在約154.9℃開始及在約162.9℃處之峰。熔化後立即分解。

【0260】 該晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在約162.9℃處之峰之最大吸熱熱流。晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在162.9 ± 3℃處之峰之最大吸熱熱流。

【0261】 該晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示在約154.9℃與約171℃之間之溫度下之最大吸熱熱流。

【0262】 圖3中顯示1型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖3之熱重分析(TGA)跡線顯示在100℃下小幅重量損失約0.14%。化合物在約175

℃之起始溫度下分解。

【0263】

動態水分吸附評估

圖4中顯示1型結晶游離形式之代表性DMS跡線。

【0264】 1型證實於5%至90%相對濕度之濕度範圍內重量增加約1.62%。認為1型係輕微吸濕。

【0265】

實例3D：2型之表徵

藉由粉末X-射線繞射(PXRD)、示差掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態水分吸附(DMS)分析2型之樣品。

【0266】

粉末X-射線繞射

圖5中顯示2型之粉末X-射線繞射圖。

【0267】 以下顯示觀察到之PXRD 2θ峰位置及d-間距。

2-θ	d(Å)	面積	A%
6.90	12.80	248788	52.1
9.15	9.66	73363	15.4
10.00	8.84	92849	19.4
11.18	7.91	42354	8.9
12.76	6.93	34590	7.2
13.33	6.64	33198	6.9
13.82	6.40	75603	15.8
14.43	6.13	20656	4.3
15.51	5.71	93338	19.5
16.04	5.52	19890	4.2
17.00	5.21	58922	12.3
17.90	4.95	339924	71.1

18.31	4.84	477815	100.0
20.90	4.25	169039	35.4
22.06	4.03	68934	14.4
22.51	3.95	110745	23.2
25.00	3.56	23916	5.0
26.92	3.31	52661	11.0
27.26	3.27	63506	13.3
27.61	3.23	22650	4.7
29.37	3.04	15298	3.2
30.53	2.93	24930	5.2
30.92	2.89	22089	4.6

【0268】

熱分析

圖6中顯示2型結晶游離形式之代表性DSC溫譜圖。以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法(DSC)跡線展示具有在約52.7℃開始及在約84.4℃處之峰之脫溶劑化吸熱及在約160.0℃開始及在約167.6℃處之峰之熔化吸熱。熔化後立即接著分解。

【0269】 圖7中顯示本發明之2型結晶游離形式之代表性TGA跡線。圖7之熱重分析(TGA)跡線顯示在75℃下重量損失約6.73%。化合物在約25℃之起始溫度下脫溶劑化。化合物在約185℃之起始溫度下分解。

【0270】

動態水分吸附評估

圖8中顯示本發明之2型結晶游離形式之代表性DMS跡線。2型在約65%以上之RH下轉化成水合物(2b型)。脫水在15%以下之RH下發生。在5%與90%之間之RH下之總吸濕為7.99%。

【0271】

實例3E：2b型之表徵

藉由粉末X-射線繞射(PXRD)分析2b型之樣品。

【0272】

粉末X-射線繞射

圖17中顯示2b型之粉末X-射線繞射圖。

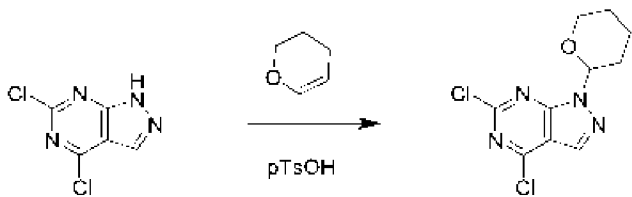
【0273】 以下顯示觀察到之PXRD 2 θ 峰位置及d-間距。

2- θ	d(Å)	面積	A%
7.61	11.60	182433	39.1
10.33	8.56	128795	27.6
11.25	7.86	13807	3
12.71	6.96	102263	21.9
13.23	6.69	34318	7.4
13.66	6.48	86861	18.6
13.90	6.37	60997	13.1
15.02	5.89	53064	11.4
15.27	5.80	166039	35.6
15.88	5.58	163970	35.2
16.33	5.42	87102	18.7
16.76	5.29	364312	78.2
17.90	4.95	346920	74.4
18.26	4.85	105152	22.6
20.67	4.29	465993	100
21.37	4.16	104882	22.5
21.92	4.05	69905	15
22.31	3.98	133265	28.6
22.90	3.88	42178	9.1
23.22	3.83	20810	4.5
23.61	3.76	39278	8.4
24.74	3.60	160353	34.4
25.78	3.45	67865	14.6

26.23	3.40	30059	6.5
26.73	3.33	120802	25.9
27.57	3.23	17553	3.8
29.10	3.07	75111	16.1
29.39	3.04	97911	21
30.72	2.91	66141	14.2
30.94	2.89	71606	15.4
31.69	2.82	14912	3.2
32.06	2.79	33582	7.2
33.76	2.65	16247	3.5
34.35	2.61	18479	4

【0274】

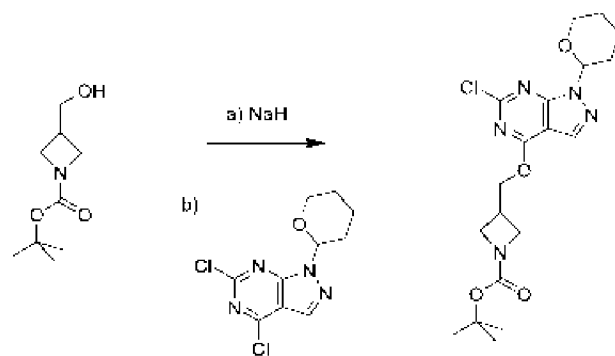
製備11：4,6-二氯-1-(四氫-2H-呓喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶



將4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(2.50 g，13.23 mmol)添加至燒瓶中及溶解於1,4-二噁烷(52.9 ml)中。然後將對甲苯磺酸一水合物(pTsOH，0.25 g，1.32 mmol)添加至澄清淺黃色溶液中，接著添加3,4-二氫-2h-呓喃(1.8 ml，19.84 mmol)及將反應加熱至40℃及攪拌過夜。然後將所得混合物冷卻及於真空中濃縮。將粗製物藉由急驟管柱層析法使用0至100% EtOAc:己烷梯度純化，以得到4,6-二氯-1-(四氫-2H-呓喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(2.6 g，9.52 mmol，72.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₀H₁₀Cl₂N₄O計算值274.0，實測值188.9 (失去THP部分)。

【0275】

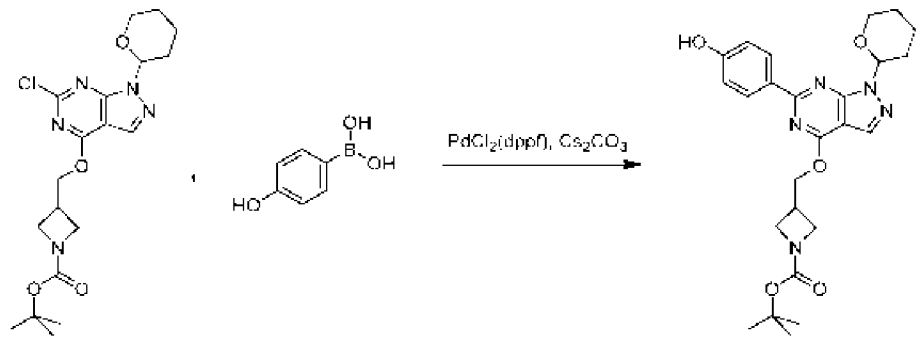
製備12：3-(((6-氯-1-(四氫-2H-呓喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向乾燥圓底燒瓶中添加1-boc-氮雜環丁烷-3-基-甲醇(1.96 g，10.47 mmol)及溶解於DMF (20.0 mL)中。將正攪拌之溶液冷卻至0℃及然後添加氫化鈉(0.762 g，19.04 mmol)。將反應升溫至室溫及攪拌30分鐘，導致淺粉色起泡混合物。將混合物冷卻至0℃及經由套管添加含於DMF (10 mL)中之4,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(2.6 g，9.52 mmol)之溶液。將反應升溫至室溫及攪拌3小時。然後將反應用120 mL H₂O中止及用30 mL EtOAc萃取3次。然後將有機溶液用100 mL鹽水:H₂O溶液(1:1)洗滌3次。將有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至淺黃色油。將粗製物藉由急驟管柱層析法使用0至50% EtOAc:己烷梯度純化以得到3-(((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.95 g，4.60 mmol，48%產率)。

【0276】

製備 13： 3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

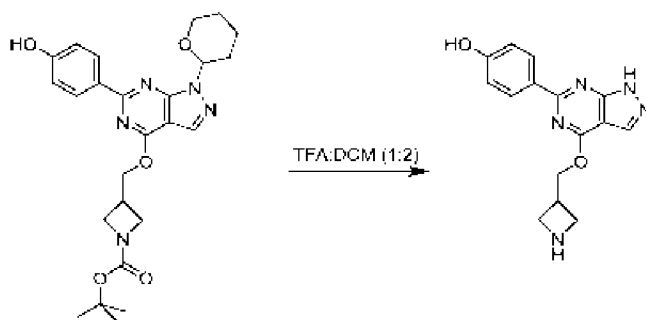


於圓底燒瓶中，將3-(((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.95 g, 4.60 mmol)溶解於1,4-二噁烷(23.0 ml)中。添加4-羥基苯基二羥基硼酸(0.95 g, 6.90 mmol)，接著添加水(7.7 ml)。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(0.56 g, 0.69 mmol)及將燒瓶配備回流冷凝器，設置在氮氣下，加熱至110℃，及攪拌過夜。然後將反應冷卻至室溫及於真空中移除有機溶劑。將H₂O (20 mL)添加至殘餘物中及用DCM (30 mL)萃取三次。將有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至黑色油。將粗製物藉由急驟管柱層析法使用0至100% EtOAc:己烷梯度純化，以得到呈黃色/橙色油之3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.03 g, 4.22 mmol, 92%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₅H₃₁N₅O₅計算值482.2，實測值482.2。

【0277】

製備14：4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯酚

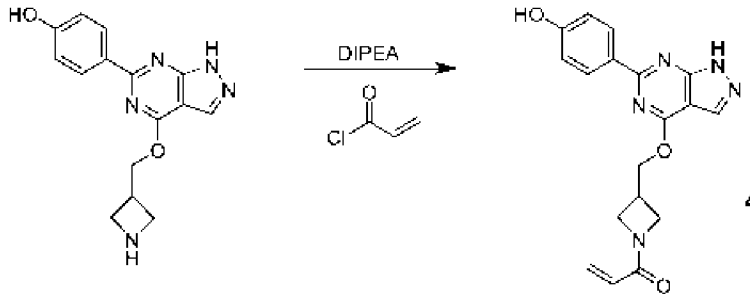


於圓底燒瓶中，在室溫下，將3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.03 g, 4.22 mmol)溶解於DCM (10.0 ml)中及緩慢添加TFA (5.0 ml)。將反應攪拌18小時以得到橙色/紫色溶液。將反應於真空中濃縮以得到灰色/橙色固體。將標題化合物單離呈TFA鹽，100%產率(1.25 g, 4.22

mmol)。 (m/z) : $[M+H]^+$ 針對 $C_{15}H_{15}N_5O_2$ 計算值 298.1，實測值 298.3。

【0278】

實例 4：1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

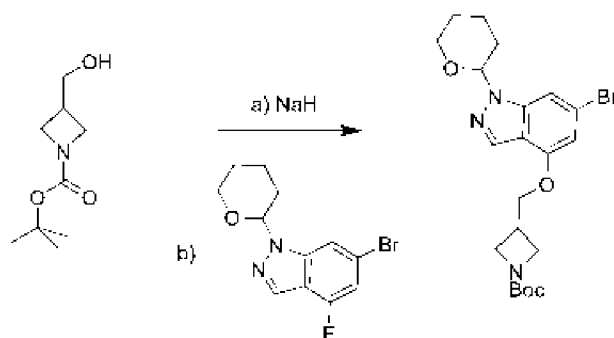


於圓底燒瓶中，將 4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯酚三氟乙酸 (1.25 g，4.20 mmol) 溶解於 DMF (21.0 ml) 中及添加二異丙基乙胺 (3.67 ml，21.0 mmol)。將反應冷卻至 0℃ 及攪拌 5 分鐘，然後緩慢添加丙烯醯氯 (0.273 ml，3.36 mmol)，然後在 0℃ 下將其攪拌 15 分鐘。將反應升溫至室溫及於真空中濃縮。將粗製物溶解於 1:1 MeCN:H₂O 中及藉由反相製備型 HPLC 使用 20 至 80% MeCN:H₂O 梯度純化。將所需溶離份合併及凍乾以得到標題化合物 (434 mg，1.235 mmol，29% 產率)。 (m/z) : $[M+H]^+$ 針對 $C_{18}H_{17}N_5O_3$ 計算值 352.1，實測值 352.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 - 8.23 (d appt, 2H), 8.07 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (d appt, 2H), 6.30 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.82 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H)。

【0279】

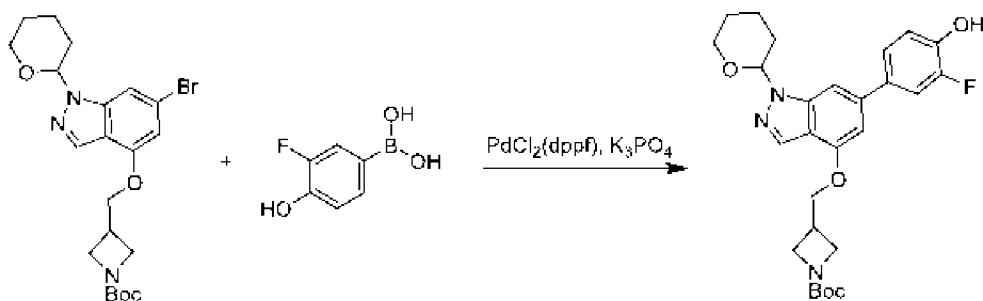
製備 15：3-(((6-溴-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-呔啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將1-Boc-氮雜環丁烷-3-基-甲醇(3.44 g, 18.39 mmol)添加至經烘箱乾燥之燒瓶中及溶解於DMF (41.8 ml)中。將溶液冷卻至0℃及攪拌10分鐘，然後添加氫化鈉(0.50 g, 20.89 mmol)。將起泡混合物升溫至室溫及攪拌30分鐘。然後將反應冷卻至0℃及經由套管添加含於DMF (10 mL)中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(2.5 g, 8.36 mmol)之溶液。將反應升溫至室溫及攪拌1.5小時。將反應藉由添加120 mL H₂O中止及用50 mL EtOAc萃取3次。合併有機相及用100 mL鹽水:H₂O溶液(1:1)洗滌3次。然後收集有機相及經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至澄清淺黃色油(3.9 g, 8.36 mmol)。粗產物無需任何進一步純化即可使用。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₈BrN₃O₄計算值466.14，實測值466.1。

【0280】

製備16：3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

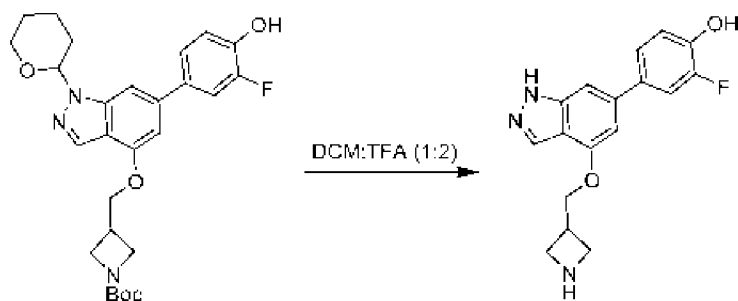


將3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.9 g, 8.36 mmol)添加至燒瓶中及溶解於1,4-二噁

烷(44.6 ml)中。添加3-氟-4-羥基苯基二羥基硼酸(1.96 g, 12.54 mmol)，接著添加水(11.2 ml)及磷酸三鉀(5.33 g, 25.09 mmol)。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈦(1.02 g, 1.25 mmol)及將燒瓶配備回流冷凝器及放置於氮氣氛圍下。將反應加熱至110℃及攪拌18小時。一旦冷卻至室溫，將有機溶劑於真空中移除以得到黑色油。向該油中添加10 mL H₂O及將溶液用40 mL DCM萃取3次。收集有機物及經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至黑色油。將該油經由急驟管柱層析法使用0至100% EtOAc:Hex梯度純化，以得到呈澄清黃色油之3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.58 g, 5.19 mmol, 62%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₇H₃₂FN₃O₅計算值498.2，實測值498.2。

【0281】

製備17：4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚

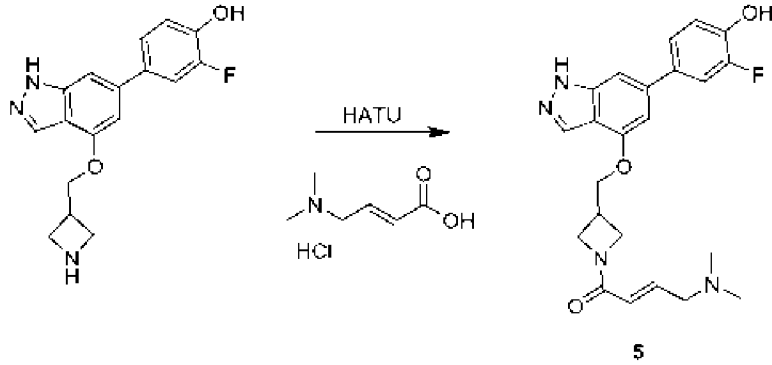


於50 mL圓底燒瓶中，將3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.58 g, 5.19 mmol)溶解於DCM (10.0 ml)中。在室溫下，將TFA (5.00 ml)緩慢添加至澄清黃色溶液中。將反應攪拌24小時及將所得暗黃色/紫色溶液於真空中濃縮以得到呈灰色/黃色固體之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚(3.46 g)之TFA鹽(100%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對

$C_{17}H_{16}FN_3O_2$ 計算值314.1，實測值314.2。

【0282】

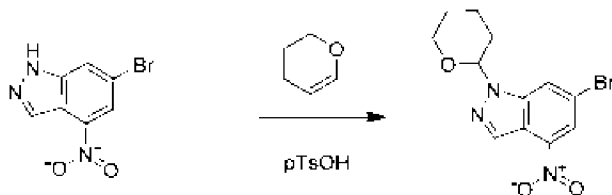
實例5：(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮



將(2E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸(464 mg，2.80 mmol)及HATU (976 mg，2.57 mmol)添加至圓底燒瓶中，溶解於DMF (5.5 mL)中及攪拌15分鐘。然後將含於DMF (5.5 mL)中之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚(1.0 g，2.34 mmol)之溶液緩慢添加至正攪拌之反應中，接著添加二異丙基乙胺(2.0 ml，11.70 mmol)。將反應攪拌24小時及然後於真空中濃縮。將粗製物溶解於1:1 MeCN:H₂O中及藉由反相製備型HPLC使用20至80% MeCN:H₂O梯度純化。將所需溶離份合併及凍乾，以得到標題化合物之TFA鹽(271 mg，0.50 mmol，21%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₃H₂₅FN₄O₃計算值425.2實測值425.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.53 (dt, J = 15.2, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.88 (s, 6H)。

【0283】

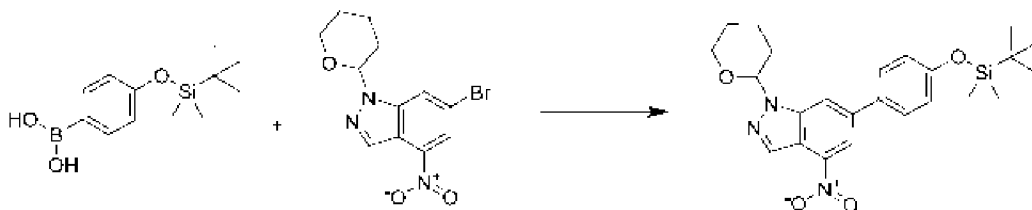
製備18：6-溴-4-硝基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶



將含於 DCM (41.3 ml) 中之 6-溴-4-硝基-1H-吡啶 (3.00 g, 12.4 mmol)、3,4-二氫-2H-呋喃 (97% (3.40 ml, 37.2 mmol)) 及對甲苯磺酸一水合物 (pTsOH, 0.236 g, 1.24 mmol) 之混合物在室溫下攪拌過夜。將反應通過矽藻土墊過濾及濃縮。認為反應係 100% 轉化 (4.05 g) 及將其用於隨後反應中無需進一步純化。

【0284】

製備 19：6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-4-硝基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

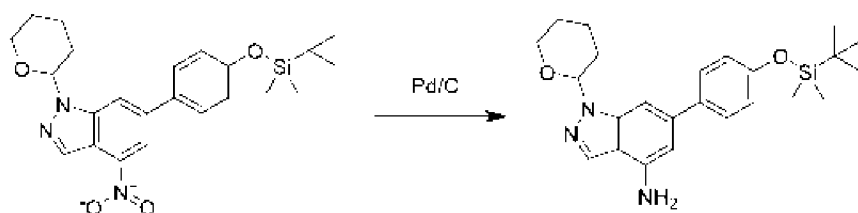


將含於二噁烷 (14.9 mL) 及 H₂O (4.98 mL) 中之 6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-4-硝基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (1.00 g, 3.07 mmol)、4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)苯基二羥基硼酸 (1.16 g, 4.60 mmol) 及磷酸三鉀 (1.30 g, 6.13 mmol) 之混合物用 N₂ 淨化 10 分鐘。然後添加 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵] 二氯化鈣 (II) (0.224 g, 0.307 mmol)，之後將燒瓶密封。將反應加熱至 110 °C 及攪拌 1 小時。於經由 LCMS 確認完全轉化成所需產物後，將反應用 20 mL H₂O 及 20 mL EtOAc 中止。將兩層通過矽藻土墊過濾及轉移至分液漏斗。將混合物用 20 mL EtOAc 萃取 3 次，及丟棄水層。將合併之有機部分濃縮及隨後藉由急驟管

柱層析法使用0至10% EtOAc:己烷梯度純化。將產物單離純化呈淺黃色油(1.03 g, 74.4%產率)。(m/z): $[M+H]^+$ 針對 $C_{24}H_{31}N_3O_4Si$ 計算值454.61, 實測值454.3。

【0285】

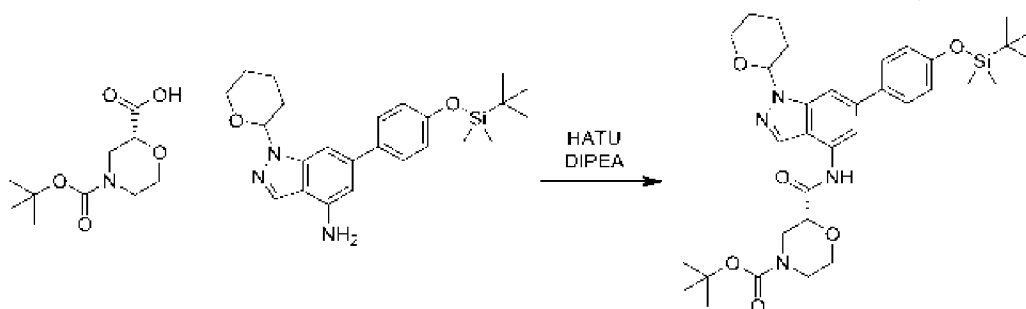
製備20：6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-胺



將6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-4-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(0.980 g, 2.16 mmol)及10重量%碳載鈀(濕)(0.980 g)溶解於THF (2.8 mL)及異丙醇(11.2 mL)中。將反應容器用 N_2 回填5分鐘，之後將其密封及放置於氫氣氛圍下。將反應混合物留待在室溫下攪拌3小時。於LCMS指示完全轉化成所需產物後，將反應混合物過濾。然後將濾液用額外THF洗滌。於濃縮及藉由急驟管柱層析法(40 g)使用0至25% EtOAc:己烷梯度純化後，將產物單離(0.562 g, 61.5%產率)。(m/z): $[M+H]^+$ 針對 $C_{24}H_{33}N_3O_2Si$ 計算值424.63，實測值424.4。

【0286】

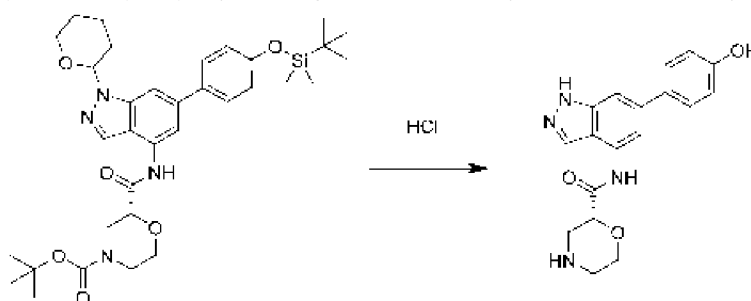
製備21：(2R)-2-((6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)胺甲醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯



將(R)-N-boc-2-嗎啉甲酸(0.819 g, 3.54 mmol)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢六氟磷酸鹽3-氧化物(HATU, 2.69 g, 7.08 mmol)溶解於DMF (11.8 mL)中及留待在室溫下攪拌5分鐘。然後添加6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-胺(1.00 g, 2.36 mmol), 及將反應混合物留在室溫下攪拌2小時。LCMS指示完全轉化成所需產物。將反應用10 mL H₂O及10 mL DCM中止。於轉移至分液漏斗後, 將混合物用10mL DCM萃取三次, 及丟棄水層。將合併之有機部分濃縮及隨後藉由急驟管柱層析法(40 g)使用0至45% EtOAc: 己烷梯度純化。將產物單離呈淺黃色油(1.01 g, 67%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₃₄H₄₈N₄O₆Si計算值637.87, 實測值637.6。

【0287】

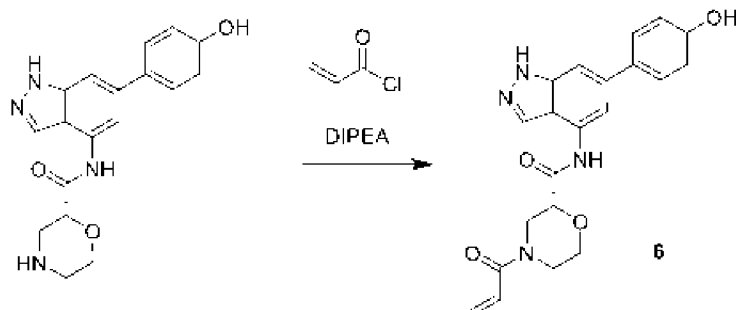
製備22: (R)-N-(6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺



將(2R)-2-((6-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)胺甲醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.00 g, 1.58 mmol)溶解於MeOH (2.0 mL)中。當攪拌時, 緩慢添加含於4.0M二噁烷(12.1 mL, 48.5 mmol)中之HCl溶液。將反應混合物加熱至60℃及攪拌30分鐘, 之後LCMS指示完全轉化成所需產物。將混合物濃縮以得到呈橙色油之產物。認為反應係100%轉化(0.533 g)及將其用於隨後反應中無需進一步純化。

【0288】

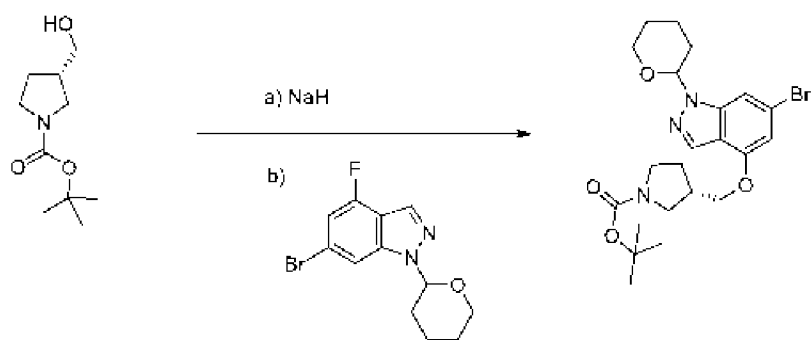
實例 6：(R)-4-丙烯醯基-N-(6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺



將(R)-N-(6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺(0.533g，1.58mmol)溶解於DMF (7.9 mL)中。添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA，2.75 mL，15.8 mmol)，接著緩慢添加丙烯醯氯(0.0900 mL，1.10 mmol)。將反應在室溫下攪拌10分鐘，然後藉由LCMS監測到轉化。於經由LCMS指示完全轉化後，將反應混合物濃縮及經由反相製備型HPLC使用10至50% ACN:H₂O梯度純化。收集所需產物溶離份及經由凍乾濃縮。將產物單離(130 mg，21%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₀N₄O₄計算值393.42，實測值393.4。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 3H), 6.30 (dt, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.21 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.78 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.29 - 2.99 (m, 1H)。

【0289】

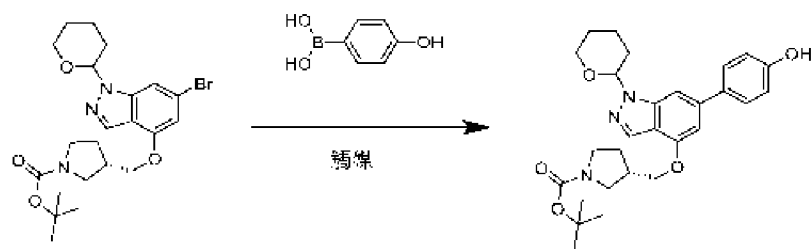
製備23：(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在 N_2 氛圍下，在 0°C 下，將氫化鈉(0.072 g, 3.01 mmol)添加至含於DMF (6 ml)中之(Ss)-N-boc-吡咯啉-3-甲醇(0.444 g, 2.21 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(0.600 g, 2.01 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(1 mL)及將反應於真空中濃縮。將粗物質經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.964 g, 1.87 mmol, 93%產率)。(m/z): $[M+H]^+$ 針對 $C_{22}H_{30}BrN_3O_4$ 計算值480.15，實測值480.1。

【0290】

製備24：(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

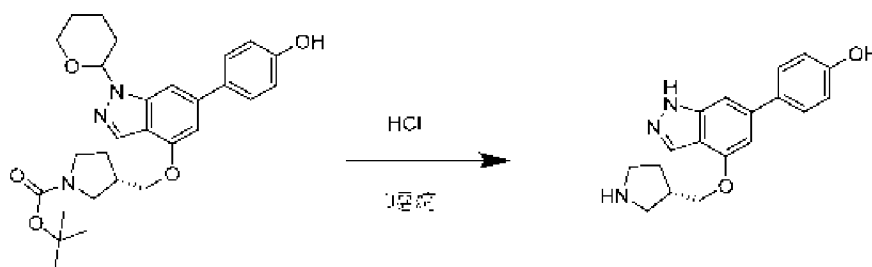


將乙酸鉍(0.084 g, 0.375 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(12 ml)及水(3.00 ml)中之4-羥基苯基二羥基硼酸(0.388 g, 2.81 mmol)、(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.900 g, 1.87 mmol)、1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵(0.178 g,

0.375 mmol)及磷酸鉀(1.193 g, 5.62 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)及將混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50%乙酸乙酯/己烷純化，以得到呈澄清黃色液體之(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.800 g, 1.62 mmol, 87% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₈H₃₅N₃O₅計算值494.27，實測值494.2。

【0291】

製備25：(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

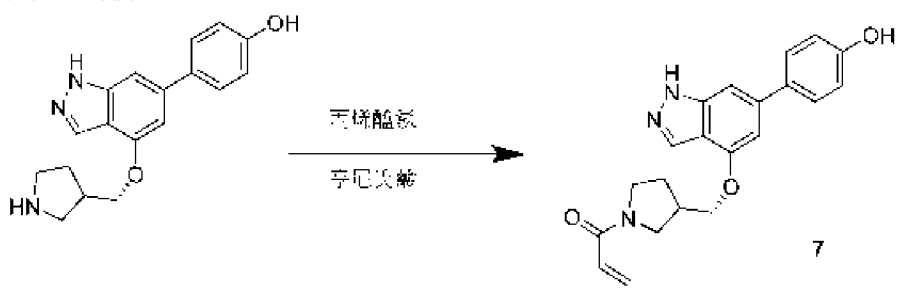


將4.0N HCl之二噁烷溶液(8.10 ml, 32.4 mmol)添加至含於二噁烷(6 ml)中之(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.800 g, 1.62 mmol)之溶液中，及將反應混合物在60℃下攪拌30分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到呈HCl鹽之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(0.501 g, 1.62 mmol, 100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₁₉N₃O₂計算值310.16，實測值310.3。

【0292】

實例7：(S)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉

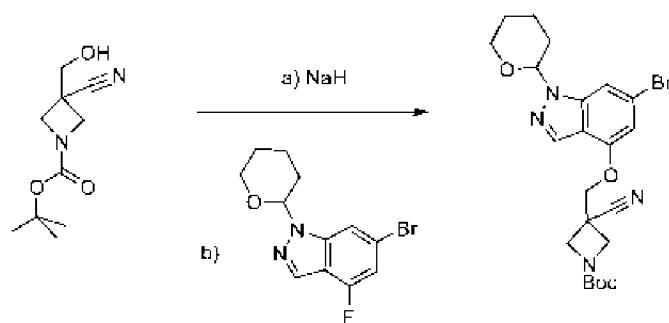
-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(2.83 ml，16.2 mmol)添加至含於DMF (5 ml)中之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl鹽(0.560 g，1.62 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(0.171 ml，2.11 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後濃縮至約2 mL之體積。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用30至90%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(226 mg，0.473 mmol，29.2%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₁N₃O₃計算值364.17，實測值364.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 16.6, 1.7 Hz, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.25-3.78 (m, 4H), 3.76-3.28 (m, 2H), 2.88-2.63 (m, 1H), 2.22-1.72 (m, 2H)。

【0293】

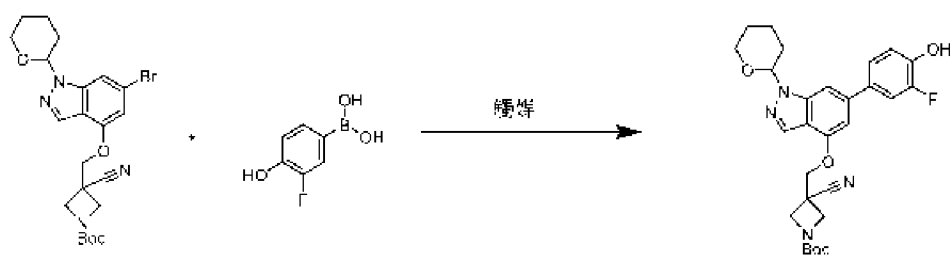
製備26：3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向經N₂淨化之乾燥閃爍小瓶中添加溶解於5 mL DMF中3-氰基-3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(851 mg, 4.01 mmol)及將溶液冷卻至0 °C。向經攪拌之溶液中緩慢添加含60重量%氫化鈉之礦物油(267 mg, 6.69 mmol)及允許於添加後將反應升溫至室溫。將起泡反應攪拌30分鐘，然後再次冷卻至0 °C。將含於2 mL DMF中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(800 mg, 2.67 mmol)之溶液緩慢添加至含有有機鈉溶液之閃爍小瓶中。於添加後，將反應升溫至室溫及攪拌2小時，此時LCMS指示起始物質完全轉化成所需產物。利用緩慢添加2 mL H₂O及2 mL EtOAc將反應中止，允許將其攪拌5分鐘。然後將兩相溶液轉移至分液漏斗及添加額外10 mL H₂O。將混合物用20 mL EtOAc萃取3次及丟棄水層。然後將合併之有機部分用3 x 10 mL 1:1 H₂O:鹽水洗滌以移除殘留DMF。然後將有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至淺黃色油。然後將該油藉由急驟管柱層析法使用0至40% EtOAc:己烷梯度純化。將產物單離純化呈澄清無色黏性油(1.096 g, 83%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₂H₂₇BrN₄O₄計算值491.13，實測值491.1。

【0294】

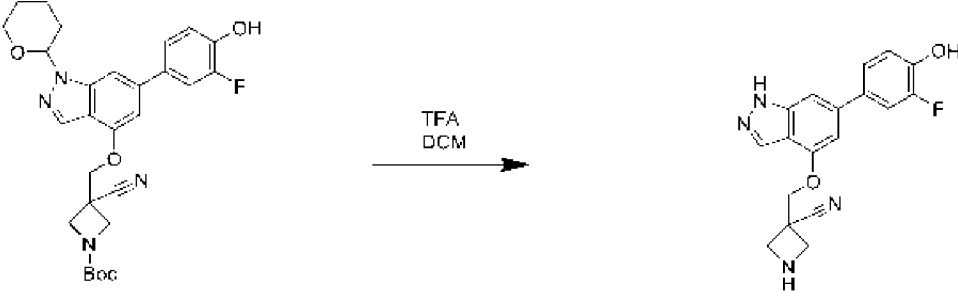
製備27：3-氰基-3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將乙酸鈣(25.1 mg , 0.112 mmol)及1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵98% (53.1 mg , 0.112 mmol)之1:1混合物添加至含於1,4-二噁烷(4.5 ml)及水(1 ml)中之3-氟-4-羥基苯基二羥基硼酸(262 mg , 1.679 mmol)、3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(550 mg , 1.119 mmol)及磷酸鉀(713 mg , 3.36 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮。添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及將混合物用乙酸乙酯(2 x 5 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-氟基-3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(267 mg , 0.511 mmol , 46% 產率)。(m/z) : [M+H]⁺ 針對 C₂₈H₃₁FN₄O₅ 計算值 523.24 , 實測值523.4。

【0295】

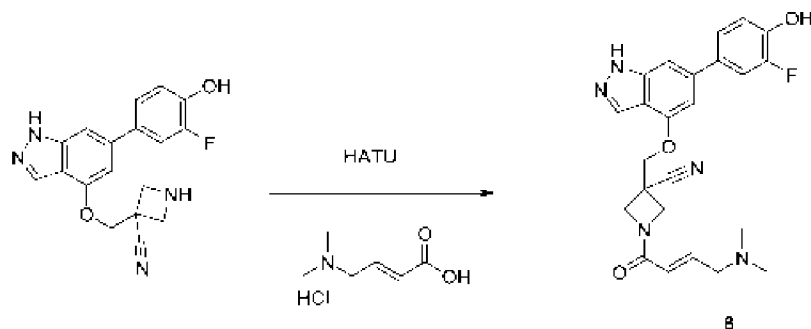
製備28 : 3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡唑-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲腈



將3-氟基-3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(267 mg, 0.511 mmol)溶解於二氯甲烷(1 ml)中及緩慢添加TFA (1 ml)。將澄清溶液在室溫下攪拌5小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應濃縮以得到呈TFA鹽之3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲腈(100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₁₅FN₄O₂計算值339.13，實測值339.2。

【0296】

實例8：(E)-1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)-3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲腈

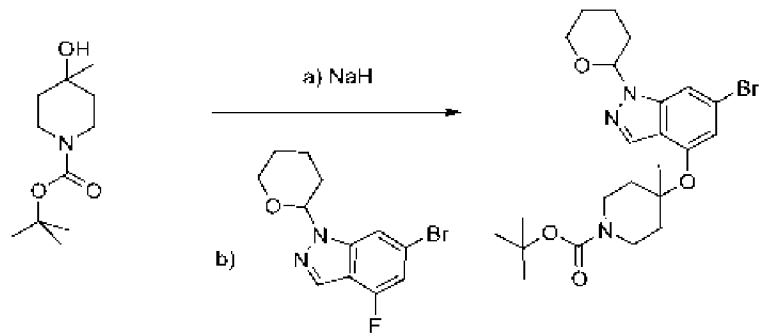


將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗四氟磷酸鹽，121 mg, 0.318 mmol)添加至含於DMF (2 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(41.1 mg, 0.318 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲腈TFA鹽(160 mg, 0.354 mmol)，接著添加DIPEA (0.618 ml, 3.54 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級Zorbax Bonus-RP (2.1 x 30 mm, 1.8 μm)管柱層析法使用15至75%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水純化，以得到(E)-1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)-3-(((6-(3-氟-4-羥基苯

基)-1H吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-3-甲腈(56.2 mg, 0.121 mmol, 34% 產率)。 (m/z) : $[M+H]^+$ 針對 $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ 計算值 450.19, 實測值 450.0。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.94 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 3H), 4.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 6H)。

【0297】

製備29：4-((6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

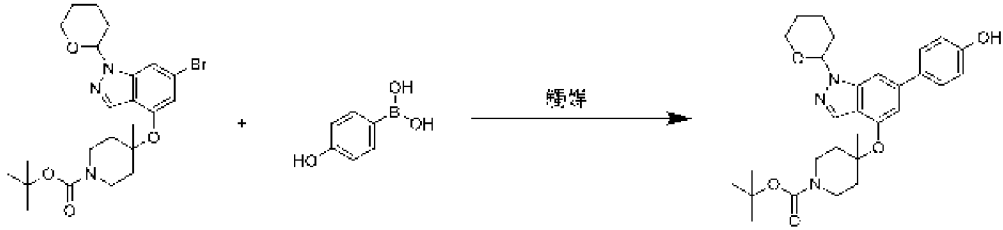


向經 N_2 淨化之乾燥閃爍小瓶中添加溶解於3 mL DMF中之1-boc-4-甲基哌啶-4-醇(567 mg, 2.63 mmol)及將溶液冷卻至 $0^\circ C$ 。向經攪拌之溶液中緩慢添加含60重量%氫化鈉之礦物油(175 mg, 4.39 mmol)及允許於添加後將反應升溫至室溫。將起泡反應攪拌30分鐘，然後再次冷卻至 $0^\circ C$ 。將含於1 mL DMF中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(525 mg, 1.755 mmol)之溶液緩慢添加至含有有機鈉溶液之閃爍小瓶中。於添加後，將反應升溫至室溫及攪拌2小時，此時LCMS指示起始物質完全轉化成所需產物。利用緩慢添加2 mL H_2O 及2 mL EtOAc將反應中止，允許

將其攪拌5分鐘。然後將兩相溶液轉移至分液漏斗及添加額外10 mL H₂O。將混合物用20 mL EtOAc萃取3次及丟棄水層。然後將合併之有機部分用3 x 10 mL 1:1 H₂O:鹽水洗滌以移除殘留DMF。然後將有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮至淺黃色油。然後將該油藉由急驟管柱層析法使用0至40% EtOAc:己烷梯度純化。將產物單離純化呈澄清無色黏性油(389 mg，45%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₃H₃₂BrN₃O₄計算值494.17，實測值494.4。

【0298】

製備30：4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

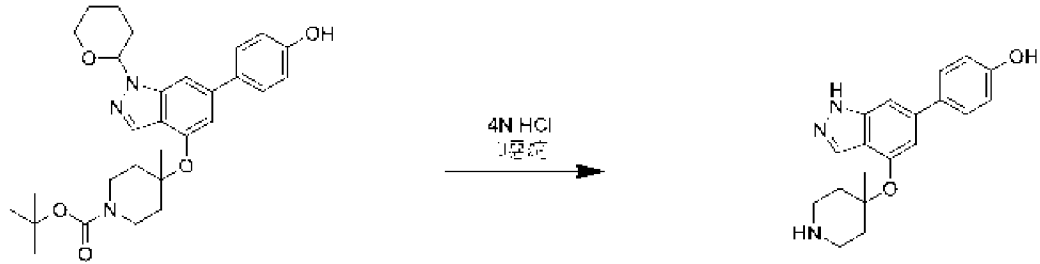


將乙酸鉍(9.1 mg，0.040 mmol)及1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵98% (19.2 mg，0.040 mmol)之1:1混合物添加至含於1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之4-羥基苯二羥基硼酸(42 mg，0.30 mmol)、4-((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.202 mmol)及97%無水磷酸三鉀(129 mg，0.607 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘及然後在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮。添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及將混合物用乙酸乙酯(2 x 5 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由combiflash管柱層析法(12 g)使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-

1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(96 mg，0.189 mmol，94% 產率)。 (m/z)：[M+H]⁺ 針對 C₂₉H₃₇N₃O₅ 計算值 508.28，實測值 508.3。

【0299】

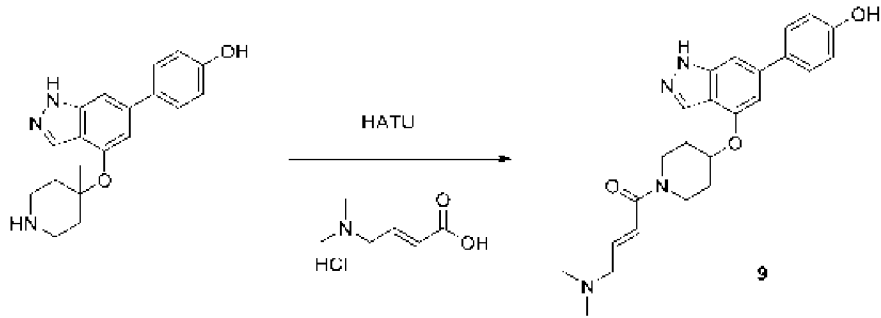
製備31：4-(4-((4-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(96 mg，0.189 mmol)溶解於1,4-二氯甲烷(1 ml)中及緩慢添加4N HCl之1,4-二噁烷溶液(1.18 ml，4.73 mmol)。將澄清溶液在室溫下攪拌5小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應濃縮以得到呈HCl鹽之4-(4-((4-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(100% 產率)。 (m/z)：[M+H]⁺ 針對 C₁₉H₂₁N₃O₂ 計算值 324.17，實測值 324.3。

【0300】

實例9：(E)-4-(二甲胺基)-1-(4-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

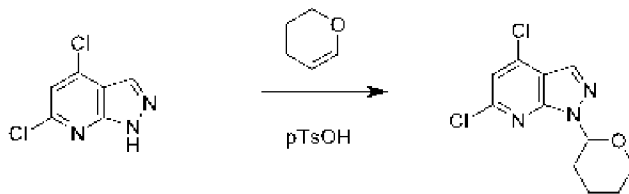


將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂六氟磷

酸鹽，72 mg，0.189 mmol)添加至含於DMF (1 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(24 mg，0.186 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加4-(4-((4-甲基哌啶-4-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl鹽(68.0 mg，0.189 mmol)，接著添加DIPEA (0.618 ml，3.54 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級Zorbax Bonus-RP (2.1 x 30 mm，1.8 μ m)管柱層析法使用5至65%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水純化，以得到(E)-4-(二甲胺基)-1-(4-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(39.0 mg，0.063 mmol，34%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₅H₃₀FN₄O₃計算值435.24，實測值435.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.99 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 3H), 6.58 - 6.47 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.40 (s, 3H)。

【0301】

製備32：4,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

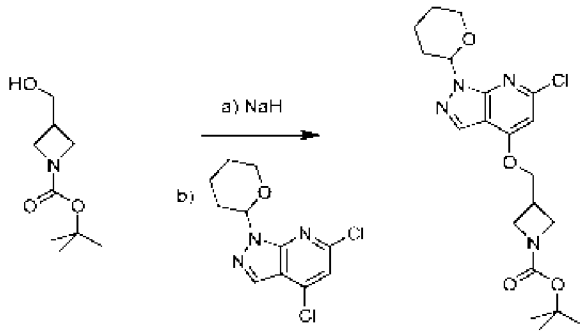


將3,4-二氫-2h-哌喃(2.0 g，24.07 mmol)添加至含於二氯甲烷(30 mL)中之4,6-二氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2.50 g，13.23 mmol)之溶液中，接著添加對甲苯磺酸一水合物(0.275 g，1.60 mmol)，及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(50 mL)及將混合物用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾

燥及濃縮以得到澄清黃色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用10% EtOAc /己烷純化，以得到4,6-二氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(3.0 g，11.1 mmol，67%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₁H₁₁Cl₂N₃O計算值272.04，實測值272.21。

【0302】

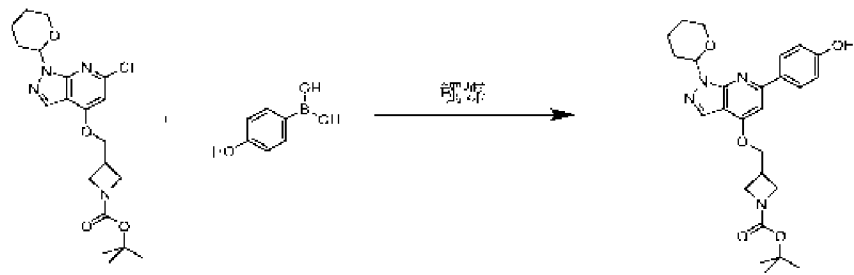
製備33：3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在0℃下，將NaH (於礦物油中之60%分散體，160 mg，4.0 mmol)添加至含於DMF (5 mL)及乙醚(5 mL)中之1-boc-氮雜環丁烷-3-基-甲醇(760 mg，4.0 mmol)之溶液中及將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。添加4,6-二氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(1.0 g，3.7 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(10 mL)及將反應混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，用鹽水(1 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到澄清黃色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用30% EtOAc/己烷純化，以得到3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，2.60 mmol，70%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₂₇ClN₄O₄計算值423.18，實測值423.25。

【0303】

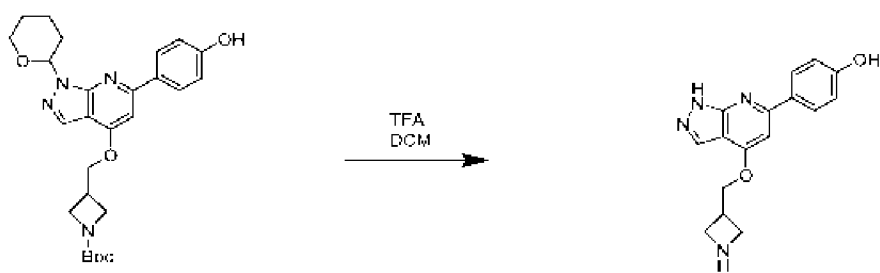
製備 34：3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將含於水(4 mL)中之碳酸鈉(500 mg，4.72 mmol)之溶液添加至含於二噁烷(20 mL)中之4-羥基苯基二羥基硼酸(392 mg，2.84 mmol)及3-(((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.36 mmol)中及將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘。添加PdCl₂(dppf).DCM (196 mg，0.24 mmol)及將反應混合物再脫氣5分鐘及然後在110℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫及然後通過矽藻土床過濾。將所過濾物質用二氯甲烷洗滌及將濾液合併及用水(1 x 10 mL)、鹽水(1 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到澄清棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50% EtOAc/己烷純化，以得到3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.02 g，2.12 mmol，76% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₆H₃₂N₄O₅計算值481.25，實測值481.65。

【0304】

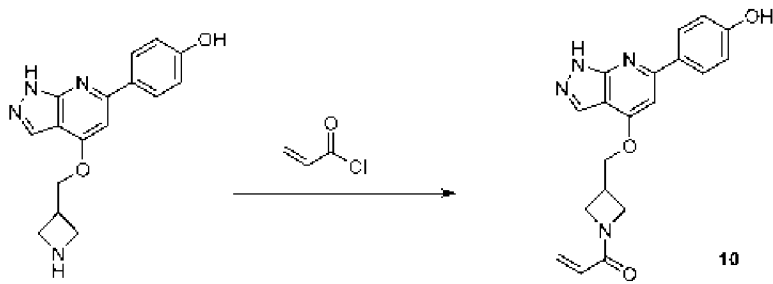
製備 35：4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚



在0℃下，將TFA (4.0 ml)緩慢添加至含於二氯甲烷(10 mL)中之3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.04 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得固體用5%甲醇:二氯甲烷研磨，以得到呈TFA鹽之標題化合物(330 mg，0.804 mmol，77%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₆H₁₆N₄O₂計算值297.14，實測值297.15。

【0305】

實例10：1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

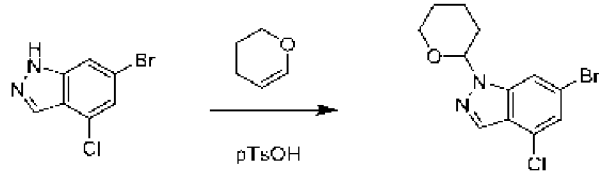


向含於DMF (1 mL)中之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(35.5 mg，0.087 mmol)之溶液中添加DIPEA (0.151 ml，0.865 mmol)，接著添加丙烯醯氯(7.0 μL，0.087 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級Zorbax Bonus-RP (2.1 x 30 mm，1.8 μm)管柱層析法使用5至75%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水純化，以得到

1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(13.4 mg, 0.028 mmol, 33% 產率)。(m/z) : $[M+H]^+$ 針對 $C_{19}H_{28}N_4O_3$ 計算值 351.15, 實測值 351.1。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.32 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 1H)。

【0306】

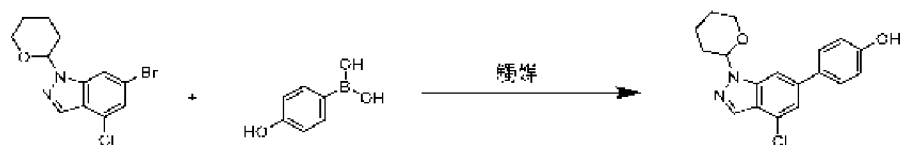
製備36：6-溴-4-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶



在0℃下，將3,4-二氫-2h-哌喃(19.79 mL, 216.5 mmol)添加至含於乙酸乙酯(200 mL)中之6-溴-4-氯-1H-吡啶(10.0 g, 43.3 mmol)之溶液中，接著添加對甲苯磺酸一水合物(1.64 g, 8.66 mmol)，及將反應混合物在50℃下攪拌4小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用水(1 x 100 mL)、鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮以得到黃色固體。將粗製固體經由於正戊烷中研磨，以得到6-溴-4-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(13.0 g, 41.2 mmol, 95% 產率)。(m/z) : $[M+H]^+$ 針對 $C_{12}H_{12}BrClN_2O$ 計算值314.99, 實測值314.93。

【0307】

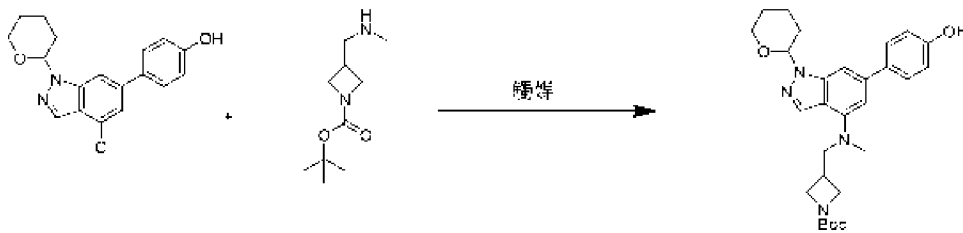
製備37：4-(4-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將含於二噁烷(200 mL)及水(50 mL)中之碳酸鈉(8.77 g, 82.8 mmol)、4-羥基苯基二羥基硼酸(6.85 g, 49.7 mmol)及6-溴-4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(13.0 g, 41.4 mmol)之溶液用氮氣脫氣15分鐘。添加PdCl₂(dppf).DCM (3.37 g, 4.14 mmol)及將反應混合物再脫氣5分鐘及然後在125℃下攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及將反應混合物通過矽藻土床過濾。添加水(100 mL)及將混合物用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到澄清棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用0至30% EtOAc/己烷梯度純化，以得到4-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(7.5 g, 22.9 mmol, 55% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₁₇ClN₂O₂計算值329.11，實測值329.08。

【0308】

製備38：3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

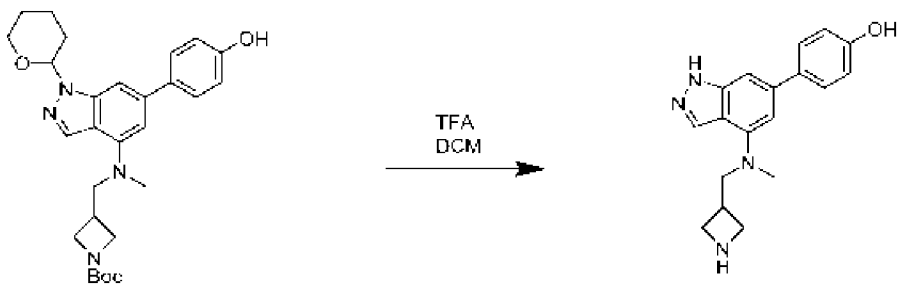


將乙酸鈣(68.3 mg, 0.304 mmol)及2-(二第三丁基膦基)聯苯(182.0 mg, 0.608 mmol)之1:2混合物添加至含於甲苯(15 mL)中之4-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(500 mg, 1.521 mmol)、3-((甲基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(457 mg, 2.281 mmol)及第三丁醇鈉(>99.9%, 731 mg, 7.60 mmol)之溶液中。將反應混合物用氮氣脫氣

10分鐘及然後在110℃下攪拌16小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及將混合物用乙酸乙酯(2 x 5 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由combiflash管柱層析法(24 g)使用50%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(368 mg，0.747 mmol，49%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₈H₃₆N₄O₄計算值493.28，實測值493.4。

【0309】

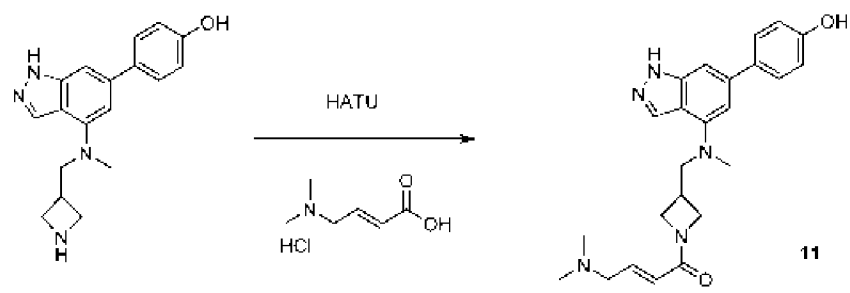
製備39：4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(368 mg，0.747 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中及緩慢添加TFA (1.5 mL)。將澄清溶液在室溫下攪拌5小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應濃縮以得到呈TFA鹽之4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₂₀N₄O計算值309.17，實測值309.2。

【0310】

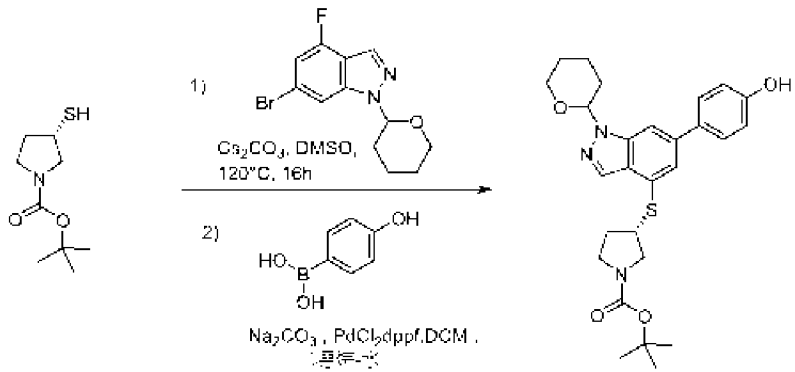
實例 11：(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮



將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽，59.5 mg，0.157 mmol)添加至含於DMF (1 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(34 mg，0.263 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-1H-吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(63 mg，0.149 mmol)，接著添加DIPEA (0.260 ml，1.491 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級Zorbax Bonus-RP (2.1 x 30 mm，1.8 μm)管柱層析法使用5至65%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水純化，以得到(E)-4-(二甲胺基)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮(47.6 mg，0.086 mmol，96%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₄H₂₉N₅O₂計算值420.24，實測值420.2。

【0311】

製備40：(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

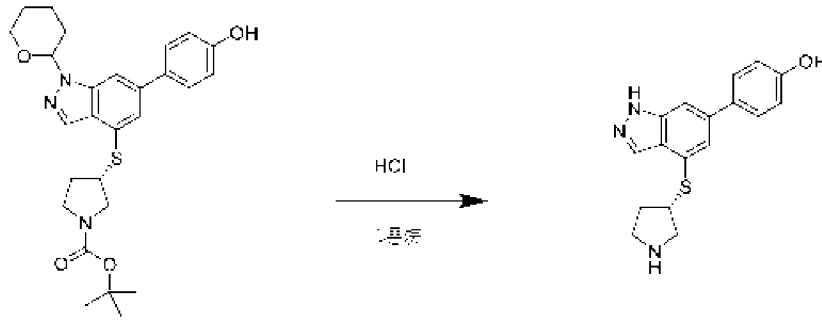


向經攪拌之含於DMSO (5 mL)中之6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶(600 mg, 2.0 mmol)及(S)-3-巰基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(488 mg, 2.20 mmol)之溶液中添加Cs₂CO₃ (1.30 mg, 4.0 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌16小時。添加水及將反應混合物用EtOAc (3 × 50 ml)萃取。將EtOAc萃取物合併，用水接著鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮以得到呈澄清黏性液體之粗製中間體產物。

【0312】 向經攪拌之含於二噁烷(20 mL)及水(4 ml)中之粗製中間體之溶液中添加4-羥基苯基二羥基硼酸(240 mg, 1.74 mmol)及Na₂CO₃ (461 mg, 4.35 mmol)及將反應混合物用氮氣脫氣15分鐘。添加Pd(dppf)Cl₂.DCM (118 mg, 0.0145 mmol)及將反應混合物再脫氣5分鐘及然後在110℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水及將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併乙酸乙酯萃取物，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到澄清棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用30至50% EtOAc/己烷梯度純化，以得到(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.21 mmol, 61%)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₇H₃₃ClN₃O₄S計算值496.23，實測值496.42。

【0313】

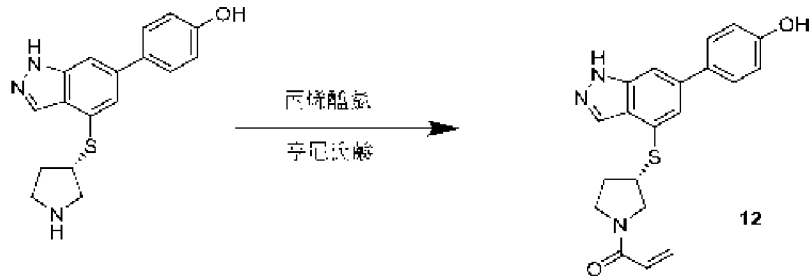
製備41：(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基硫代)-1H-吡啶-6-基)苯酚



將4.0N HCl之二噁烷溶液(10.0 ml, 40.0 mmol)添加至含於甲醇(6 ml)中之(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.808 mmol)之溶液中，及將反應混合物在40℃下攪拌16小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物經由製備級C18管柱層析法使用20至80%乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基硫代)-1H-吡啶-6-基)苯酚(175 mg, 0.411 mmol, 51%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₇H₁₇N₃OS計算值312.12，實測值312.22。

【0314】

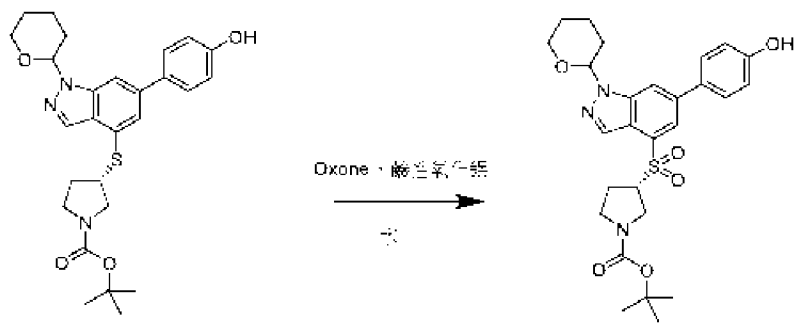
實例12：(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(0.079 ml, 0.450 mmol)添加至含於DMF (0.2 ml)中之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基硫代)-1H-吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(38.5 mg, 0.091 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(8.0 μL, 0.099 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(17.1 mg, 0.046 mmol, 51%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₁₉N₃O₂S計算值366.13，實測值366.1。

【0315】

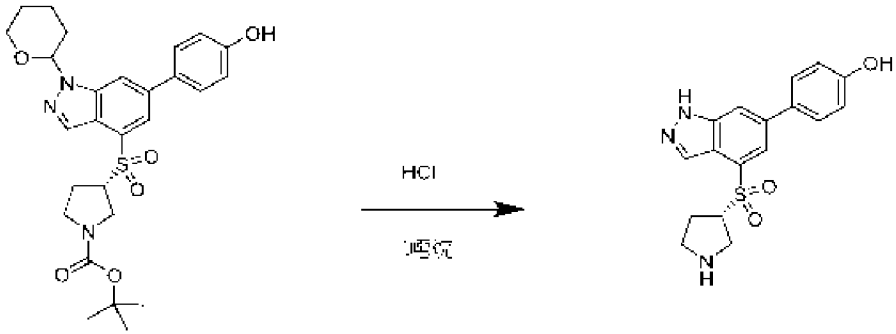
製備42：(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)磺醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將鹼性氧化鋁(200 mg)及過一硫酸氫鉀 (744 mg , 2.42 mmol)添加至含於氯仿(50 mL)及水(1 mL)中之(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)硫代)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg , 0.80 mmol)之溶液中及將反應混合物在65℃下攪拌12小時。將反應混合物通過矽藻土床過濾，及將所過濾物質用氯仿洗滌。合併濾液，添加水及將混合物用氯仿(3 x 100 mL)萃取。將氯仿萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用30% EtOAc/己烷純化，以得到(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)磺醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg , 0.379 mmol , 47%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₇H₃₃ClN₃O₆計算值528.22，實測值528.48。

【0316】

製備43：(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基磺醯基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

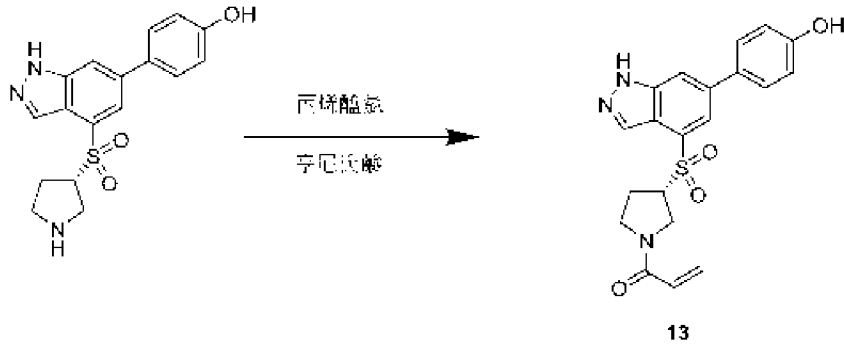


將4.0N HCl之二噁烷溶液(10.0 ml , 40.0 mmol)添加至含於甲醇(2

ml)中之(3S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)磺醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.379 mmol)之溶液中，及將反應混合物在室溫下攪拌8小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物用乙醚研磨，以得到呈HCl鹽之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基磺醯基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(140 mg, 0.369 mmol, 97% 產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₇H₁₇N₃O₃S計算值344.11，實測值344.04。

【0317】

實例13：(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)磺醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

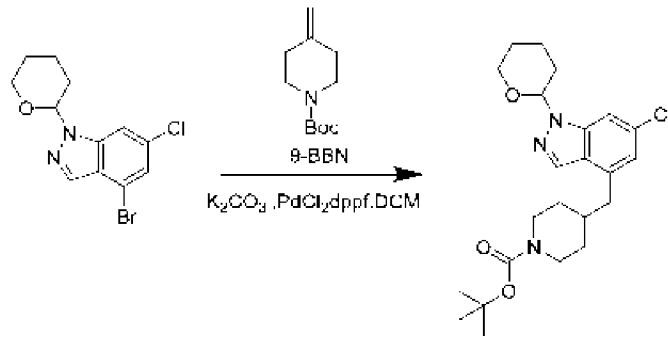


在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(0.079 ml, 0.450 mmol)添加至含於DMF (0.2 ml)中之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基磺醯基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl鹽(31.0 mg, 0.082 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(8.0 μL, 0.099 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)磺醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.1 mg, 0.0061 mmol, 7%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₁₉N₃O₄S計算值398.12，實測值398.0。

【0318】

製備44：4-((6-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)吡啶-

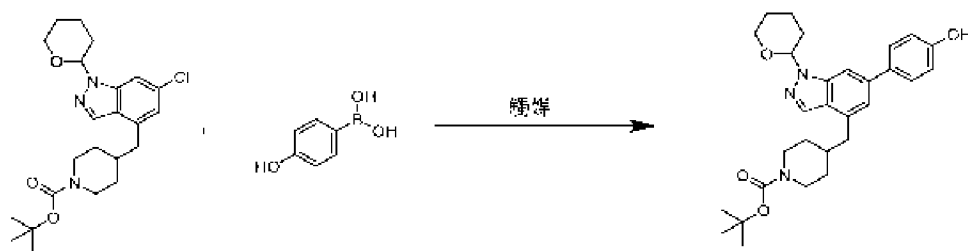
1-甲酸第三丁酯



將0.5M 9-BBN之THF溶液(7.92 mL，3.96 mmol)添加至4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(468 mg，2.37 mmol)及將反應混合物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫及然後導管插入含於DMF (10.0 ml)及H₂O (2.0 ml)中之4-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑(500 mg，1.58 mmol)、碳酸鉀(548 mg，3.96 mmol)及Pd(dppf)Cl₂.DCM (129 mg，0.15 mmol)之預製溶液中。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。將反應混合物通過矽藻土床過濾，及將所過濾物質用乙酸乙酯洗滌。合併濾液，添加水(100 mL)及將混合物用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用30% EtOAc/己烷純化，以得到4-((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg，1.06 mmol，67%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₃H₃₂ClN₃O₃計算值434.22，實測值434.47。

【0319】

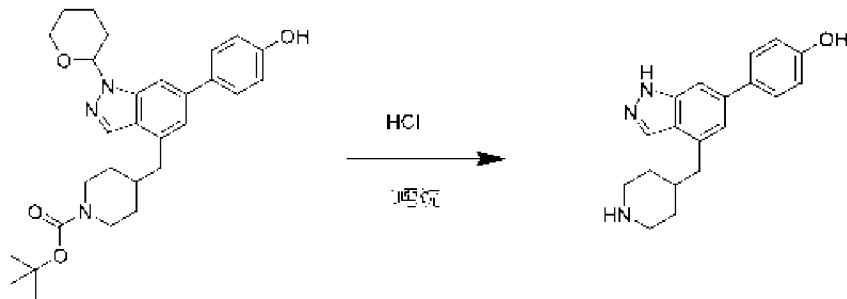
製備45：4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將4-羥基苯基二羥基硼酸(195 mg, 1.41 mmol)添加至含於二噁烷(10.0 mL)及水(2.0 mL)中之4-((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(410 mg, 0.94 mmol)之懸浮液中，接著添加磷酸鉀(401 mg, 1.88 mmol)及將反應混合物用氮氣脫氣15分鐘。添加2'-(二甲胺基)-2-聯苯基-氯化鈹(II)二降莖基磷錯合物(52 mg, 0.07 mmol)及將反應混合物在微波照射下在100℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至室溫及然後通過矽藻土床過濾。將水(100 mL)添加至濾液中，然後將其用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50% EtOAc/己烷純化，以得到4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.610 mmol, 65%)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₉H₃₇N₃O₄計算值492.29，實測值492.46。

【0320】

製備46：4-(4-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

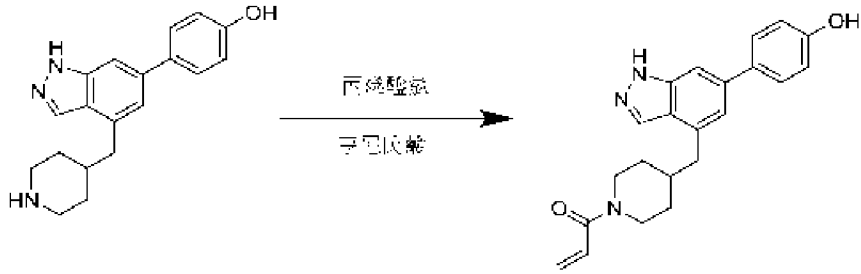


將4.0N HCl之二噁烷溶液(10.0 ml, 40.0 mmol)添加至含於甲醇(2 ml)中之4-((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)

哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.610 mmol)之溶液中，及將反應混合物在室溫下攪拌8小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物用乙醚研磨，以得到呈HCl鹽之4-(4-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-基)苯酚(195 mg, 0.567 mmol, 93%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₉H₂₁N₃O計算值308.18，實測值308.10。

【0321】

實例14：1-(4-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

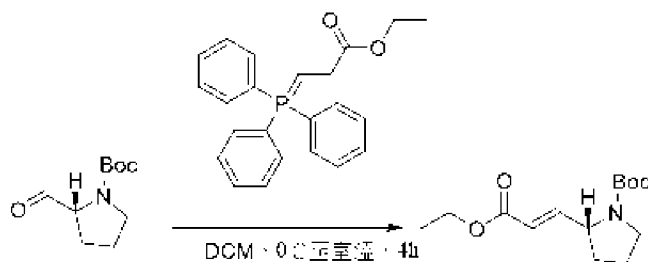


14

在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(0.079 ml, 0.450 mmol)添加至含於DMF (0.2 ml)中之4-(4-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl鹽(27.5 mg, 0.080 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(8.0 μL, 0.099 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之1-(4-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.2 mg, 0.015 mmol, 19%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₂H₂₃N₃O₂計算值362.19，實測值362.1。

【0322】

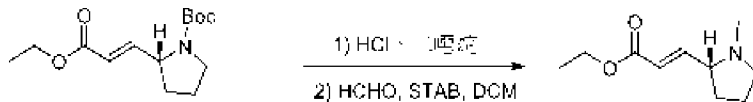
製備47：(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下，將3-(三苯基亞膦基)丙酸乙酯(3.64 g，10.0 mmol)添加至含於二氯甲烷(40 mL)中之(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，10.0 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加水(200 mL)及將反應混合物用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用5%乙酸乙酯/己烷純化，以得到(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.70 g，6.31 mmol，63%產率)。

【0323】

製備48：(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸乙酯

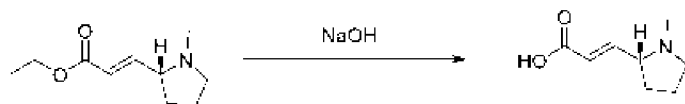


將4M HCl之二噁烷溶液(7.20 mL，28.8 mmol)緩慢添加至含於二噁烷(40 mL)中之(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.70 g，6.31 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應於真空中濃縮以得到粗製中間體。在0℃下，將含於水(4.19 mL，41.4 mmol)中之37%甲醛溶液添加至含於二氯甲烷(50 mL)中之粗製中間體之溶液中，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.26 g，24.8 mmol)，及將反應混合物在室溫下攪拌16小時。添加冰冷水(20 mL)及將反應混合物用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸乾燥及於真空中濃縮以得到(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸乙酯(0.900 g，4.915 mmol，78%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₀H₁₇NO₂計

算值184.14，實測值184.0。

【0324】

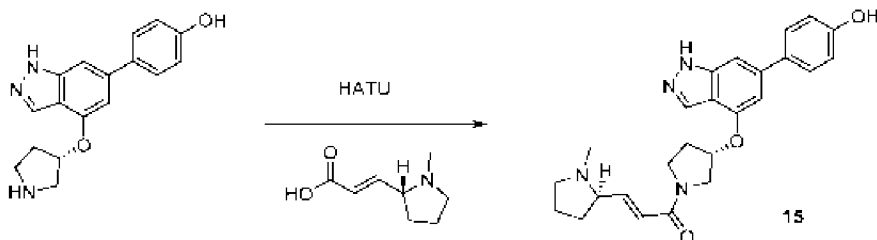
製備49：(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸



將氫氧化鈉(294 mg，7.36 mmol)添加至含於2:1 THF/水(15 mL)中之(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸乙酯(0.900 g，4.915 mmol，78%產率)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物於真空中濃縮，以得到(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸(668 mg，4.30 mmol，88%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₈H₁₃NO₂計算值156.10，實測值156.26。

【0325】

實例15：(E)-1-((S)-3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)-3-((R)-1-甲基吡咯啉-2-基)丙-2-烯-1-酮

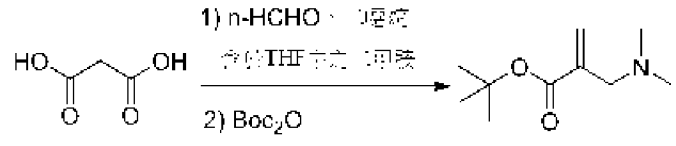


將含於DMF (0.1 mL)中之HATU (0.031 g，0.083 mmol)之溶液添加至(R,E)-3-(1-甲基吡咯啉-2-基)丙烯酸(14.0 mg，0.090 mmol)中，接著添加(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚鹽酸鹽(0.025 g，0.075 mmol)及DIPEA (0.065 ml，0.375 mmol)之溶液，將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(E)-1-((S)-3-((6-(4-羥基苯

基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)-3-((R)-1-甲基吡咯啉-2-基)丙-2-烯-1-酮(7.8 mg , 0.014 mmol , 19%產率)。(m/z) : [M+H]⁺針對C₂₅H₂₈N₄O₃計算值433.23 , 實測值433.1。

【0326】

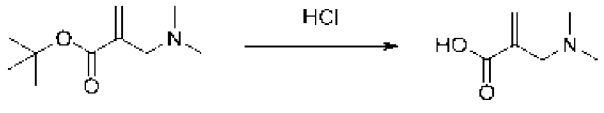
製備50：2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸第三丁酯



將多聚甲醛(1.20 g , 43.2 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(20 mL)中之丙二酸(2.0 g , 19.3 mmol)之溶液中 , 接著添加2M二甲胺之THF溶液(9.60 mL , 19.2 mmol)及將反應混合物在70℃下攪拌1小時。將反應混合物於真空中濃縮及使用乙醚及丙酮將粗產物再結晶 , 以得到呈白色固體之中間體。將中間體白色固體溶解於t-BuOH (100 mL)中及將二碳酸二第三丁酯(4.60 mL , 20.7 mmol)添加至反應混合物中 , 接著添加4-二甲胺基吡啶(511 mg , 4.18 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加二氯甲烷(500 mL)及將反應混合物用水(2 x 500 mL)洗滌 , 經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮。將粗製殘餘物經由急驟管柱層析法使用2%甲醇/二氯甲烷純化 , 以得到2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸第三丁酯(220 mg , 1.19 mmol , 6%產率)。

【0327】

製備51：2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸

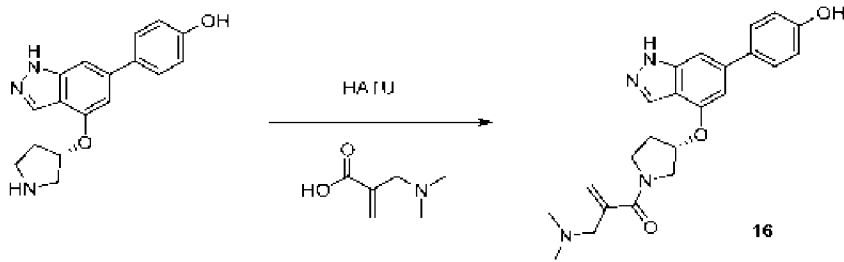


將1N HCl水溶液(5.0 mL , 5 mmol)添加至2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸第三丁酯(220 mg , 1.19 mmol)中及將反應混合物在100℃下攪拌15分

鐘。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物與甲苯共沸及進一步用乙醚研磨以得到呈HCl鹽之2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸(119 mg, 0.719 mmol, 60%產率)。(m/z): $[M+H]^+$ 針對 $C_6H_{11}NO_2$ 計算值130.09, 實測值130.22。

【0328】

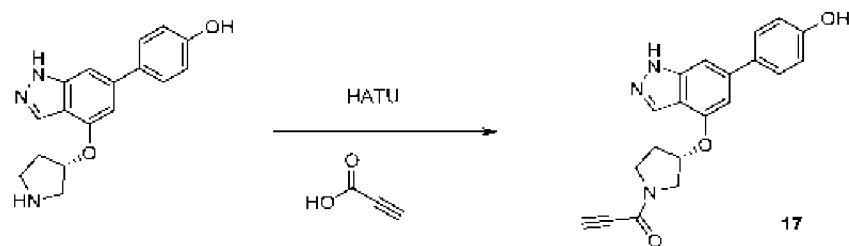
實例16：(S)-2-((二甲胺基)甲基)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮



將含於DMF (0.1 mL)中之HATU (0.031 g, 0.083 mmol)之溶液添加至2-((二甲胺基)甲基)丙烯酸鹽酸鹽(14.9 mg, 0.090 mmol)中, 接著添加(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚鹽酸鹽(0.025 g, 0.075 mmol)及DIPEA (0.065 ml, 0.375 mmol)之溶液, 將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化, 以得到呈TFA鹽之(S)-2-((二甲胺基)甲基)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.6 mg, 0.005 mmol, 7%產率)。(m/z): $[M+H]^+$ 針對 $C_{23}H_{26}N_4O_3$ 計算值407.21, 實測值407.1。

【0329】

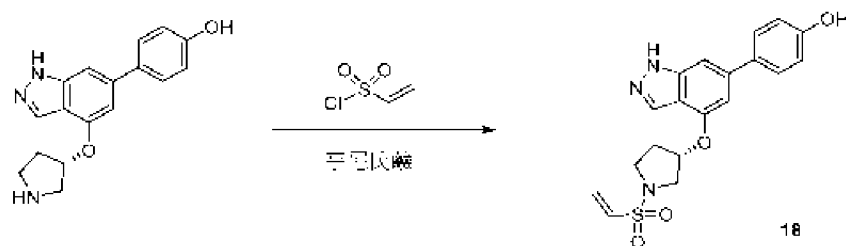
實例17：(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-炔-1-酮



將含於DMF (0.1 mL)中之HATU (0.031 g, 0.083 mmol)之溶液添加至丙炔酸(6 mg, 0.090 mmol)中，接著添加(S)-4-(4-(吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚鹽酸鹽(0.025 g, 0.075 mmol)及DIPEA (0.065 ml, 0.375 mmol)之溶液，將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(2.4 mg, 0.005 mmol, 7%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₀H₁₇N₃O₃計算值348.14，實測值348.0。

【0330】

實例18：(S)-4-(4-((1-(乙烯基磺醯基)吡咯啶-3-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

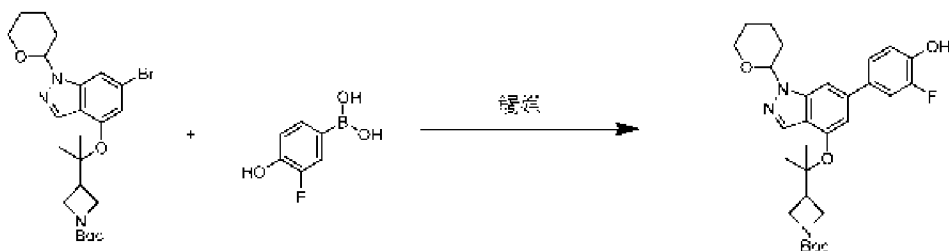


在0℃下，將N,N-二異丙基乙胺(0.052 ml, 0.301 mmol)添加至含於DMF (0.2 ml)中之(S)-4-(4-(吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚鹽酸鹽(0.020 g, 0.060 mmol)之溶液中，接著添加乙烯磺醯氯(8.4 mL, 0.066 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘及將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-4-(4-((1-(乙烯基磺醯基)吡咯啶-3-基)氧基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

(8.2 mg, 0.016 mmol, 27%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₉H₁₉N₃O₄計算值386.12，實測值386.3。

【0331】

製備52：3-(2-((6-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



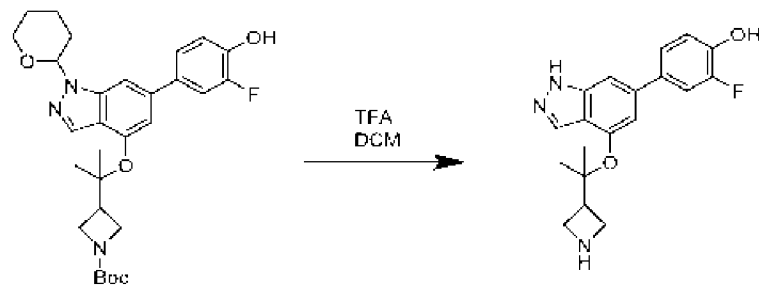
將碳酸銨(6.33 g, 19.42 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(20.71 ml)及水(5.18 ml)中之3-(2-((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.20 g, 6.47 mmol)及3-氟-4-羥基苯二羥基硼酸(1.514 g, 9.71 mmol)之溶液中及將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘。

【0332】 添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.793 g, 0.971 mmol)及將反應混合物在110℃下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)及將混合物用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將二氯甲烷萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(2-((6-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.30 g, 4.38 mmol, 68%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₉H₃₇FN₃O₅計算值526.27，實測值526.3。

【0333】

製備53：4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-

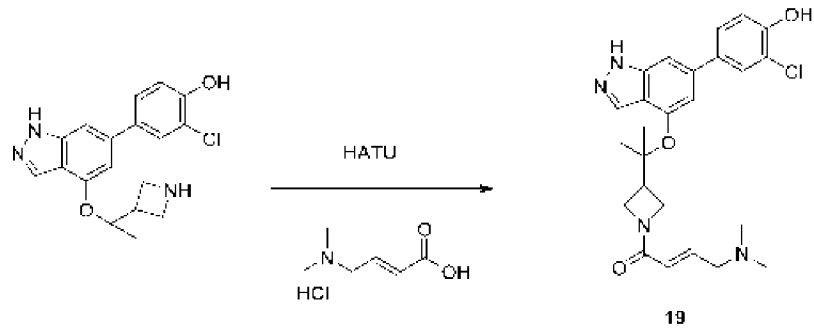
2-氟苯酚



將3-(2-((6-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.10 g, 5.90 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中及緩慢添加TFA (10 ml)。將澄清溶液在室溫下攪拌2小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應濃縮以得到呈TFA鹽之4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚(100%產率)。(m/z)： $[M+H]^+$ 針對 $C_{19}H_{21}FN_3O_2$ 計算值342.16，實測值342.3。

【0334】

實例19：(E)-1-(3-(2-((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮

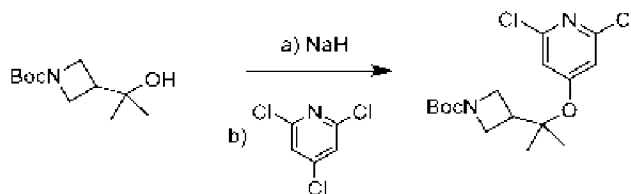


將HATU (2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽，2.92 g, 7.07 mmol)添加至含於DMF (10 mL)中之(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(1.07 g, 6.48 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，然後添加4-(4-((2-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1-H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚TFA鹽(2.01 g, 5.89 mmol)，接著添加DIPEA (3.08

ml, 17.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後於真空中濃縮以得到黃色液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用20至80%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(E)-4-(二甲基氨基)-1-(3-(2-((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)環丁基)丁-2-烯-1-酮(1.65 g, 3.65 mmol, 61.9%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₅H₃₀FN₄O₃計算值453.23, 實測值453.3。

【0335】

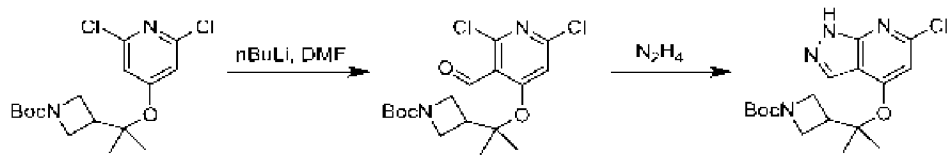
製備54: 3-(2-((2,6-二氯吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將含於DMSO (10 mL)中之3-(2-羥基丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(6.5 g, 30.21 mmol)之溶液逐滴添加至含於DMSO (15 mL)中之含60重量%氫化鈉之礦物油(1.65g, 41.20 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。將含於DMSO (25 mL)中之2,4,6-三氯吡啶(5.0 g, 27.62 mmol)之溶液逐滴添加至所得懸浮液中，及將反應混合物在60℃下攪拌16小時。使用飽和氯化銨水溶液將反應混合物中止及用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用5%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(2-((2,6-二氯吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.10 g, 5.80 mmol, 21.1%產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₁₆H₂₃Cl₂N₂O₃計算值361.11, 實測值361.11。

【0336】

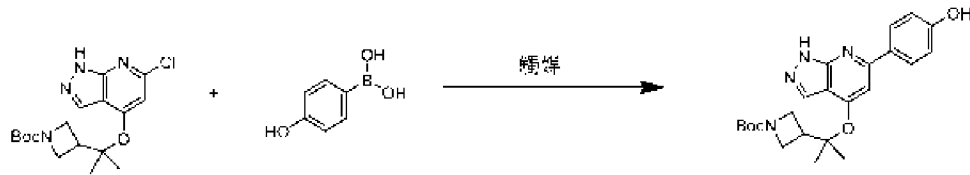
製備55：3-(2-((6-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在-78℃下，將2M nBuLi之己烷溶液(3.05 mL，6.11 mmol)逐滴添加至含於THF (40 mL)中之3-(2-((2,6-二氯吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，5.55 mmol)之溶液中。以一份式添加DMF (0.64 mL，8.33 mmol)及將反應混合物在-78℃下攪拌10分鐘。添加5%乙酸/乙醚及將混合物進一步用水稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取(3次)。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製中間體3-(2-((2,6-二氯-3-甲醯基吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。在0℃下，將水合肼(1.0 mL，20.56 mmol)逐滴添加至含於THF (40 mL)中之粗製3-(2-((2,6-二氯-3-甲醯基吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之溶液中，及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加三乙胺(1.45 mL，10.28 mmol)及將反應混合物在60℃下攪拌16小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用20%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(2-((6-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.20 g，3.27 mmol，58.9%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₇H₂₃ClN₄O₃計算值367.15，實測值367.00。

【0337】

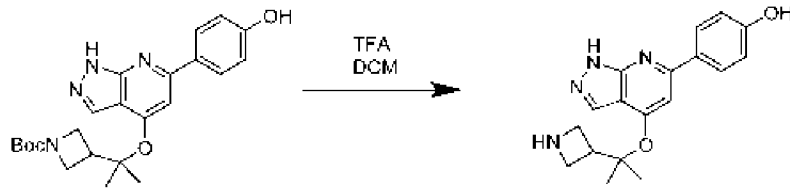
製備56：3-(2-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將碳酸鈉(636 mg, 6.00 mmol)添加至含於4:1二噁烷/水(15 mL)中之3-(2-((6-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 3.00 mmol)之溶液中，接著添加苯酚二羥基硼酸(496 mg, 3.60 mmol)及將反應混合物用氫氣脫氣10分鐘。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(245 mg, 0.3 mmol)，將反應混合物進一步用氫氣脫氣5分鐘及將反應混合物在微波照射下在130℃下攪拌1小時。將反應混合物用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用50%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(2-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(650 mg, 1.53 mmol, 51.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₃H₂₉N₄O₄計算值425.22，實測值425.21。

【0338】

製備57：4-(4-((2-(氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚

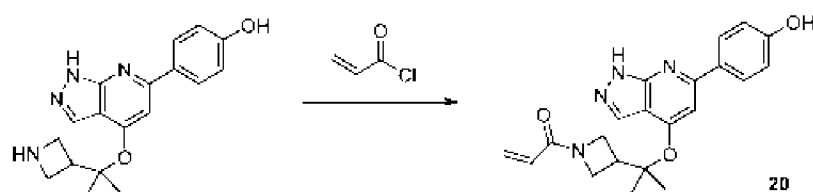


將3-(2-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 1.48 mmol)溶解於二氯甲烷(10

ml)中及緩慢添加TFA (6.3 ml)。將澄清溶液在室溫下攪拌4小時，此時LCMS指示良好轉化成所需產物。將反應於真空中濃縮及將殘餘物用乙腈/乙醚研磨，以得到呈TFA鹽之4-(4-((2-(氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚(100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₂₁N₄O₂計算值325.17，實測值325.13。

【0339】

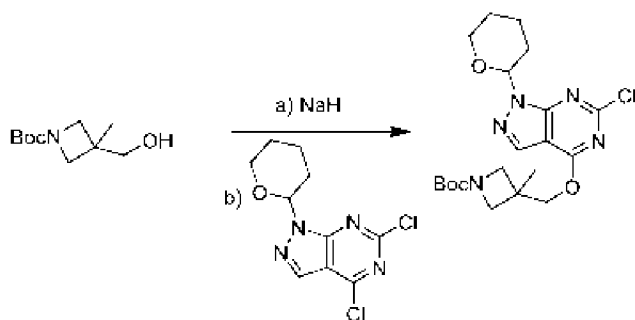
實例20：1-(3-(2-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將二異丙基乙胺(0.298 ml，1.711 mmol)添加至含於DMF (3.0 ml)中之4-(4-((2-(氮雜環丁烷-3-基)丙-2-基)氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(150 mg，0.342 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(0.031 ml，0.376 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用10至70%乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之1-(3-(2-((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)丙-2-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(80.5 mg，0.163 mmol，47.8%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₃N₄O₃計算值379.18，實測值379.3。

【0340】

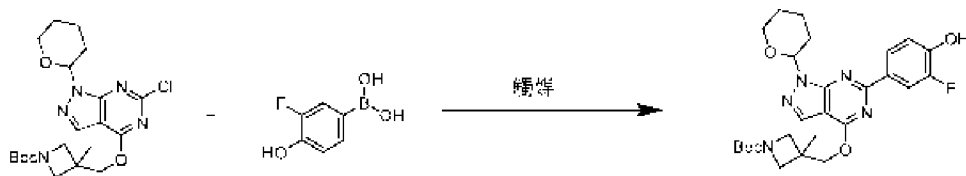
製備58：3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在0℃下，將氫化鈉(211 mg，8.79 mmol)添加至含於DMF (4.4 ml)中之3-(羥甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(973 mg，4.83 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後在0℃下將反應混合物逐滴添加至含於DMF (4.4 mL)中之4,6-二氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶(1.20 g，4.39 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。利用添加水(1 mL)將反應中止及將所得混合物於真空中濃縮以得到淺棕色液體。添加水(10 mL)及將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌及經硫酸鈉乾燥以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.06 g，4.39 mmol，54.9%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₂₉ClN₅O₄計算值438.19，實測值438.6。

【0341】

製備59：3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

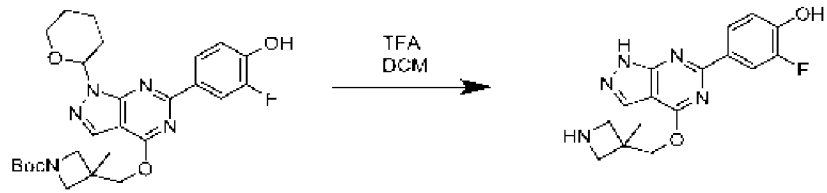


將磷酸三鉀(218 mg，1.03 mmol)添加至含於4:1二噁烷/水(1.71 mL)

中之3-(((6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(150 mg, 0.343 mmol)之溶液中，接著添加3-氟-4-羥基苯基二羥基硼酸(80.0 mg, 0.514 mmol)及將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘。添加乙酸鈮(15.4 mg, 0.069 mmol)及1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵(32.5 mg, 0.069 mmol)及將反應混合物在110 °C下攪拌過夜。將反應混合物於真空中濃縮至約5 mL之體積。添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)及將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用40%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(65 mg, 0.343 mmol, 37.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₆H₃₃FN₅O₅計算值514.25，實測值514.7。

【0342】

製備 60：2-氟-4-(4-((3-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯酚

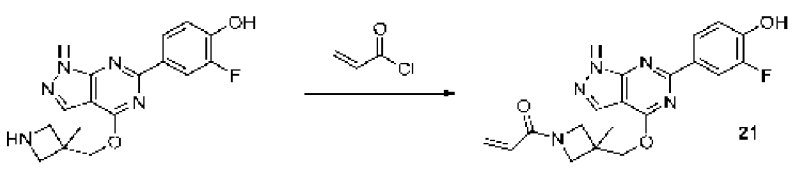


將3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(65 mg, 0.127 mmol)溶解於二氯甲烷(0.56 ml)中及添加TFA (0.56 ml)及將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應於真空中濃縮以得到呈TFA鹽之2-氟-4-(4-((3-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯酚(100%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₆H₁₇FN₅O₂計算值330.14，實測值

330.3。

【0343】

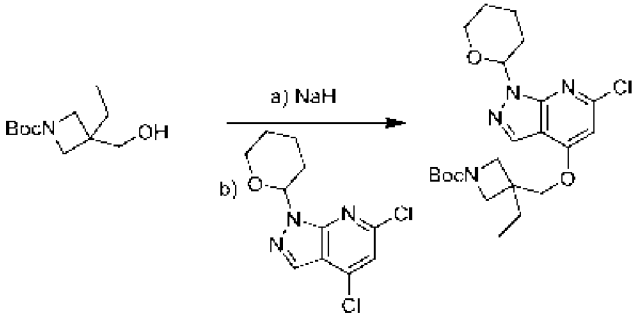
實例21：1-(3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將二異丙基乙胺(0.210 ml，1.20 mmol)添加至含於DMF (0.60 ml)中之2-氟-4-(4-(((3-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯酚TFA鹽(53.2 mg，0.12 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(9.75 μl，0.120 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到粗製液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用10至60%乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之1-(3-(((6-(3-氟-4-羥基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.5 mg，0.120 mmol，21.7%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₉H₁₉FN₅O₃計算值384.15，實測值384.3。

【0344】

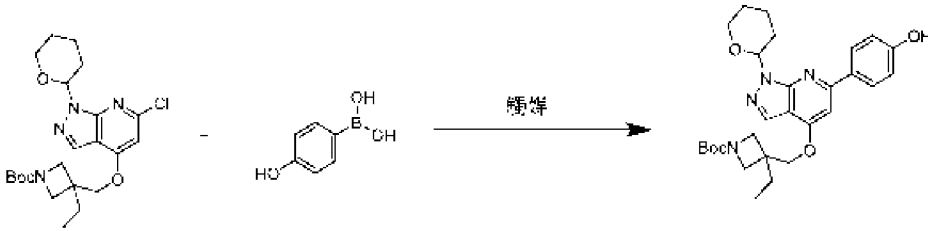
製備61：3-(((6-氯-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)-3-乙基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在0℃下，將含60重量%氫化鈉之礦物油(353 mg，8.82 mmol)添加至含於DMF (10 mL)中之3-乙基-3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，4.85 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌40分鐘。在0℃下，添加含於DMF (5 mL)中之4,6-二氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(1.20 g，4.41 mmol)之溶液及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。利用添加水將反應中止及將混合物用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌及然後經硫酸鈉乾燥以得到粗製殘餘物。將粗製殘餘物經由急驟管柱層析法使用5%乙酸乙酯/己烷純化以得到3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)-3-乙基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(900 mg，4.39 mmol，45.2%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₂H₃₂ClN₄O₄計算值451.21，實測值451.13。

【0345】

製備62：3-乙基-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

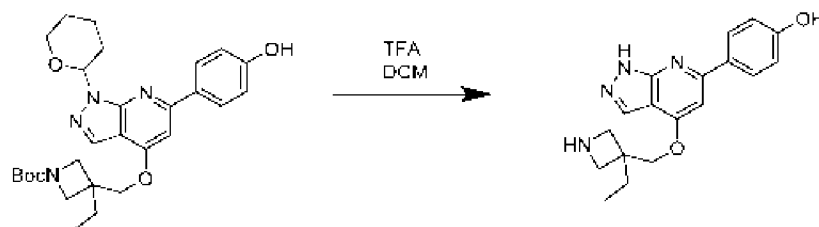


將含於水(2 mL)中之苯酚二羥基硼酸(413 mg，2.99 mmol)及碳酸鈉(421 mg，3.98 mmol)之溶液添加至含於二噁烷(8 mL)中之3-(((6-氯-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)-3-乙基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(900 mg，1.99 mmol)之溶液中及將反應用氫氣脫氣5分鐘。

【0346】 添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(162 mg, 0.19 mmol)，將反應混合物進一步用氬氣脫氣5分鐘及將反應混合物在110℃下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋及通過矽藻土過濾。添加水，將乙酸乙酯層分離及將水層用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製液體。將粗製液體經由急驟管柱層析法使用30%乙酸乙酯/己烷純化，以得到3-乙基-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 1.57 mmol, 79.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₈H₃₇N₄O₅計算值509.28，實測值509.29。

【0347】

製備63：4-(4-((3-乙基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚

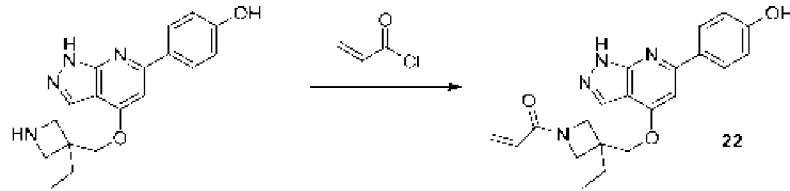


將3-乙基-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 1.57 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中及在0℃下添加TFA (10 ml)及將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應於真空中濃縮及將所得殘餘物用乙醚研磨。將粗製殘餘物溶解於最少乙腈中及用乙醚沉澱，以得到呈TFA鹽之4-(4-((3-乙基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚(287 mg, 0.885 mmol, 56.3%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₈H₂₁N₄O₂計

算值325.17，實測值325.07。

【0348】

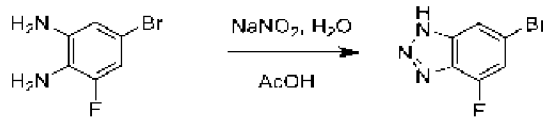
實例22：1-(3-乙基-3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將二異丙基乙胺(0.246 ml，1.41 mmol)添加至含於DMF (2.0 ml)中之4-(4-((3-乙基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)苯酚TFA鹽(124 mg，0.283 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(25 µl，0.311 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用20至80%乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之1-(3-乙基-3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(44.8 mg，0.118 mmol，41.9%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₃N₄O₃計算值379.18，實測值379.3。

【0349】

製備64：6-溴-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

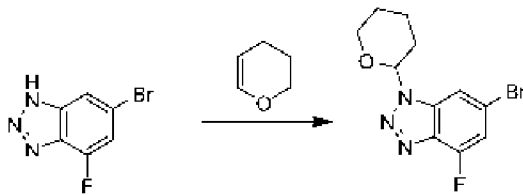


將含於水(50 mL)中之亞硝酸鈉(1.85 g，26.8 mmol)之溶液添加至含於水(50 mL)及乙酸(18.0 mL)中之5-溴-3-氟苯-1,2-二胺(5.00 g，24.4 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後在85℃下攪拌1小時。將反應混合物於真空中濃縮，添加水至所得殘餘物中。將混合物

用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取，將乙酸乙酯萃取物合併，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到6-溴-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(5.0 g，23.1 mmol，94.0%產率)。(m/z)：[M-H]⁻針對C₆H₃BrFN₃計算值213.94，實測值213.94。

【0350】

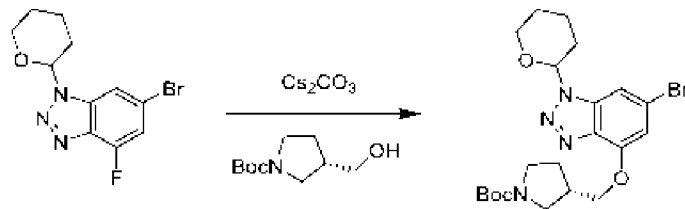
製備65：6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑



將對甲苯磺酸(796 mg，4.62 mmol)添加至含於四氫呋喃(200 mL)中之6-溴-4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(5.0 g，23.1 mmol)之溶液中，接著添加3,4-二氫-2H-呋喃(7.7 g，92.6 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物於真空中濃縮及將所得殘餘物經由急驟管柱層析法使用10%乙酸乙酯/己烷純化，以得到6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(3.8 g，12.7 mmol，55.4%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₁H₁₂BrFN₃O計算值300.01，實測值300.09。

【0351】

製備66：(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

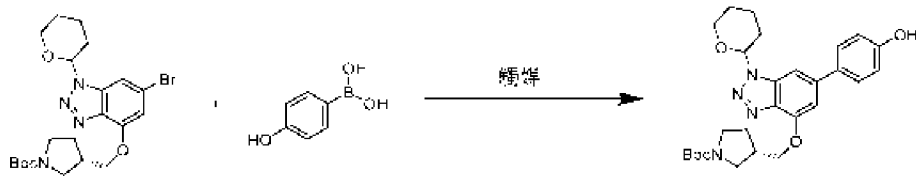


在0℃下，將碳酸銨(1.50 g，4.64 mmol)添加至含於DMSO (15 mL)中之(S)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(564 mg，2.80 mmol)之溶液

中，接著添加6-溴-4-氟-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(700 mg, 2.34 mmol)及將反應混合物在80℃下攪拌3小時。添加水及將混合物用乙酸乙酯萃取(3 x)。將乙酸乙酯萃取物合併，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製殘餘物。將粗製殘餘物經由急驟管柱層析法使用30%乙酸乙酯/己烷純化，以得到(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.04 mmol, 45.6% 產率)。(m/z): [M+H]⁺針對C₂₁H₃₀BrN₄O₄計算值481.15，實測值481.2。

【0352】

製備67：(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

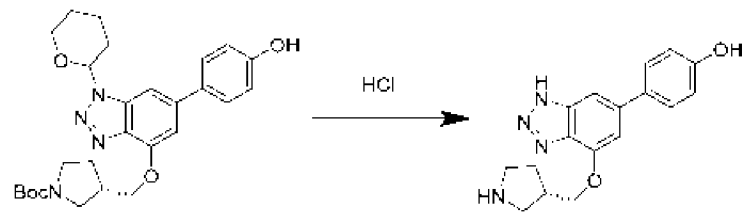


將苯酚二羥基硼酸(192 mg, 1.40 mmol)添加至含於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之(3S)-3-(((6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.93 mmol)之溶液中，接著添加磷酸鉀(394 mg, 1.86 mmol)及將反應用氬氣脫氣15分鐘。添加2'-(二甲胺基)-2-聯苯基-氯化鈣(II)二降莖基磷錯合物(52 mg, 0.093 mmol)及將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌40分鐘。將反應混合物通過矽藻土過濾。添加水及將混合物用乙酸乙酯萃取(3 x)。將乙酸乙酯萃取物合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮以得到粗製殘餘物。將粗製殘餘物經由急驟管柱層析法使用30%乙酸乙酯/己烷純化，以得到(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-

1H- 苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.607 mmol，65.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₇H₃₅N₄O₅計算值495.26，實測值495.06。

【0353】

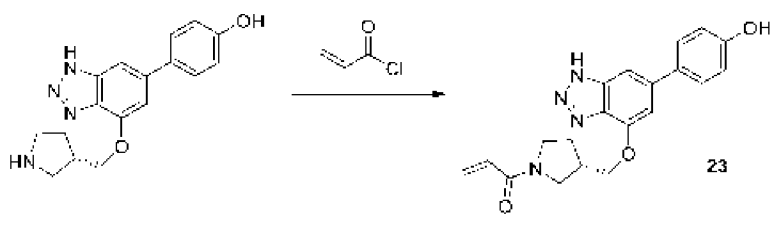
製備68：(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)苯酚



將4M鹽酸之二噁烷溶液(10.0 mL，40 mmol)添加至含於甲醇(2 mL)中之(3S)-3-(((6-(4-羥基苯基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(230 mg，0.465 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌5小時。將反應於真空中濃縮及將所得殘餘物用乙醚研磨，以得到呈鹽酸鹽之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)苯酚(225 mg，0.649 mmol，85.0%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₁₇H₁₉N₄O₂計算值311.15，實測值311.06。

【0354】

實例23：(S)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

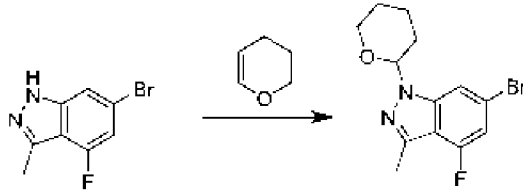


在0℃下，將二異丙基乙胺(0.083 ml，0.475 mmol)添加至含於DMF(0.475 ml)中之(S)-4-(4-(吡咯啉-3-基甲氧基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-

基)苯酚鹽酸鹽(32.9 mg, 0.095 mmol)之溶液中，接著添加丙烯醯氯(7.7 μ l, 0.095 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到棕色液體。將粗製液體經由製備級C18管柱層析法使用5至75%乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-(((6-(4-羥基苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.5 mg, 0.068 mmol, 7.2%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₀H₂₁N₄O₃計算值365.16，實測值365.1。

【0355】

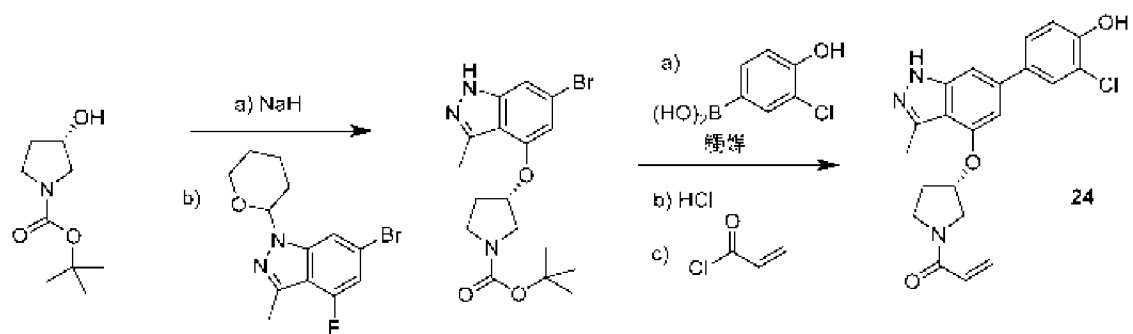
製備69：6-溴-4-氟-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶



將對甲苯磺酸(236 mg, 1.24 mmol)添加至含於二氯甲烷(41 mL)中之6-溴-4-氟-3-甲基-1H-吡啶(2.84 g, 12.4 mmol)之溶液中，接著添加3,4-二氫-2H-哌喃(3.13 g, 37.2 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物通過矽膠墊過濾及將濾液於真空中濃縮以得到6-溴-4-氟-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(3.3 g, 10.5 mmol, 85%產率)。(m/z)：[M+Na]⁺針對C₁₃H₁₄BrFN₂NaO計算值335.02，實測值335.4。

【0356】

實例24：(S)-1-(3-(((6-(3-氯-4-羥基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下，將含60重量%氫化鈉之礦物油(319 mg，7.98 mmol)添加至含於DMF (16 mL)中之(S)-1-boc-3-羥基吡咯啉(1.3 g，6.94 mmol)之溶液中及將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加6-溴-4-氟-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶(1.00 g，3.19 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌過夜。利用添加水將反應中止及將混合物於真空中濃縮以得到粗製中間體(3S)-3-((6-溴-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

【0357】 將3-氯-4-羥基苯基二羥基硼酸(0.484 g，2.81 mmol)及磷酸三鉀(1.19 g，5.62 mmol)添加至含於2:1二噁烷/水(9.5 mL)中之粗製(3S)-3-((6-溴-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之溶液中，及將反應混合物用氮氣脫氣10分鐘。添加(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈣(II) (XPhos-G3-鈣環) (95 mg，0.112 mmol)及將反應混合物在微波照射下在110℃下攪拌3小時。添加水及將混合物用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯萃取物合併及於真空中濃縮以得到粗製中間體(3S)-3-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

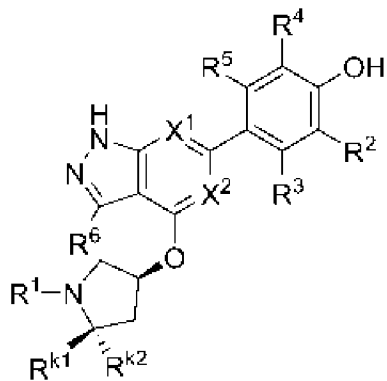
【0358】 將4.0N HCl之二噁烷溶液(3.75 ml，15.0 mmol)添加至含於甲醇(0.5 mL)中之粗製(3S)-3-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-3-甲基-1-(四氫-

2H-嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之溶液中，及將反應混合物在60℃下攪拌30分鐘。將反應混合物於真空中濃縮以得到粗製中間體(S)-2-氯-4-(3-甲基-4-(吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡唑-6-基)苯酚。

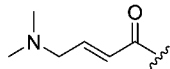
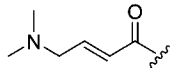
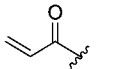
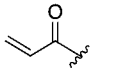
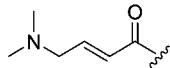
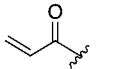
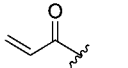
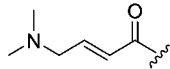
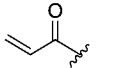
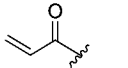
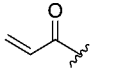
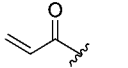
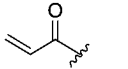
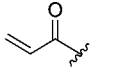
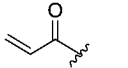
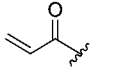
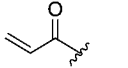
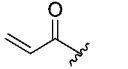
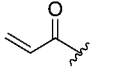
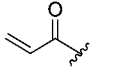
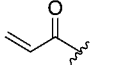
【0359】 將N,N-二異丙基乙胺(4.59 ml，26.3 mmol)添加至含於二氯甲烷(3.75 ml)中之粗製中間體(S)-2-氯-4-(3-甲基-4-(吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡唑-6-基)苯酚之溶液中，接著添加丙烯醯氯(60.9 μL，0.750 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後於真空中濃縮以得到粗製殘餘物。將粗製殘餘物經由製備級C18管柱層析法使用0至40%乙腈/含0.05%三氟乙酸之水之梯度純化，以得到呈TFA鹽之(S)-1-(3-((6-(3-氯-4-羥基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.6 mg，0.015 mmol，0.98%產率)。(m/z)：[M+H]⁺針對C₂₁H₂₁ClN₃O₃計算值398.13，實測值398.3。

【0360】 使用類似合成方法製備表1至18之化合物。

表1



實例編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
1-1		H	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.20	407
1-2		H	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350

實例編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
1-3		Cl	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.1
1-4		F	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.1
1-5		F	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368
1-6		H	H	H	H	H	N	N	H	H	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₃	352.12	352.3
1-7		H	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃	408.18	408.2
1-8		H	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.2
1-9		H	H	H	H	H	N	CH	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.1
1-10		H	H	H	H	H	CH	CH	Me	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.3
1-11		H	H	H	H	H	CH	CH	Me	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
1-12		H	H	H	H	H	CH	CH	H	Me	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364
1-13		F	F	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	386.11	386
1-14		F	H	F	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386
1-15		F	Cl	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₇ O ₃	402.08	402
1-16		F	H	H	Me	H	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
1-17		H	F	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.0
1-18		H	F	H	F	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
1-19		F	H	H	F	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
1-20		H	H	H	H	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.0
1-21		H	H	H	H	NHMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
1-22		H	H	H	H	CH ₂ -OMe	CH	CH	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	394.15	394.0
1-23		F	H	H	H	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.0

實例編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
1-24		H	H	H	H	H	N	N	Me	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.0
1-25		H	H	H	H	CHF ₂	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₃	402.11	402.0
1-26		H	H	H	H	H	N	CH	Me	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-27		F	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.2
1-28		F	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.1
1-29		F	H	H	Me	H	CH	CH	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.1
1-30		F	H	H	F	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	400.12	400.4
1-31		H	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-32		Cl	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
1-33		F	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
1-34		H	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-35		Cl	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
1-36		F	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
1-37		Cl	H	H	H	Me	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.0

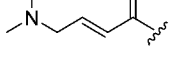
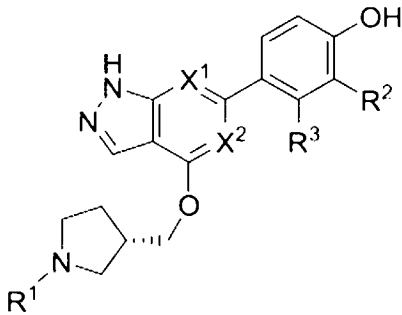
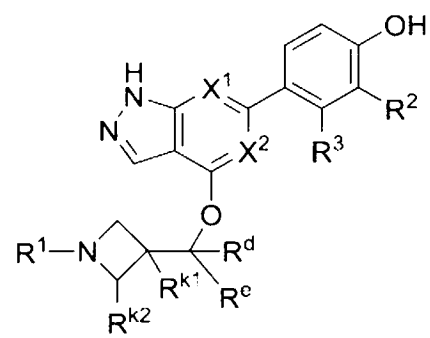
實例編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
1-38		F	H	H	H	Me	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0
1-39		H	H	H	H	SMc	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	396.11	396.4
1-40		F	H	H	H	SMc	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S	414.11	414.0
1-41		Cl	H	H	H	SMc	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S	430.08	430.0
1-42		H	H	H	H	NMe ₂	CH	CH	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393.17	393.0
1-43		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃	418.11	418.4
1-44		H	H	H	H	OMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	380.14	380.0
1-45		H	H	H	H	CN	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	375.12	375.0
1-46		Cl	H	H	H	OMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	409.08	409.0
1-47		H	H	H	H	Cl	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.1
1-48		H	H	H	H	Cl	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.8

表2

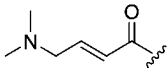
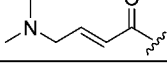
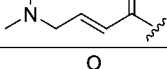
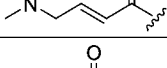
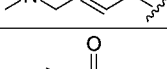
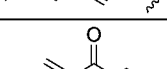
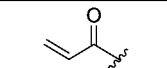
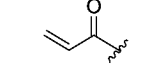
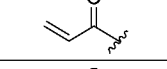


實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
2-1		H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2
2-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ N ₄ O ₃ Cl	455.16	455.1
2-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.2
2-4		F	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.3
2-5		F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
2-6		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-7		H	H	N	N	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.0
2-8		H	H	CH	N	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-9		Cl	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₃	456.16	456.2
2-10		F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
2-11		Cl	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.1
2-12		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-13		F	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃	440.19	440.3
2-14		Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
2-15		F	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.1
2-16		Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
2-17		F	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.1

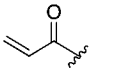
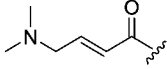
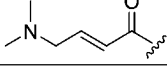
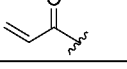
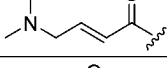
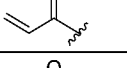
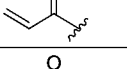
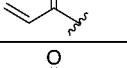
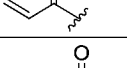
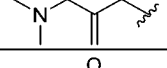
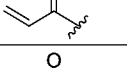
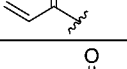
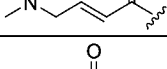
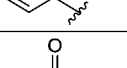
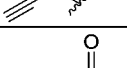
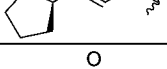
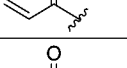
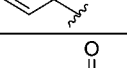
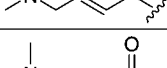
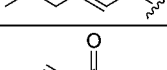
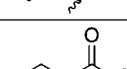
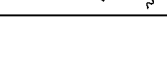
表3



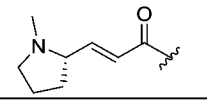
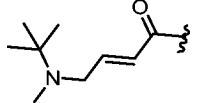
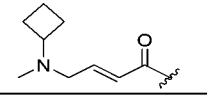
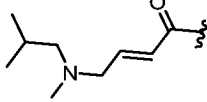
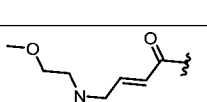
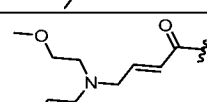
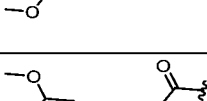
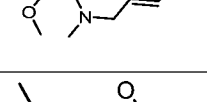
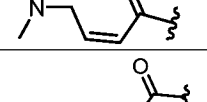
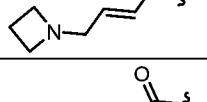
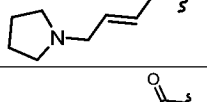
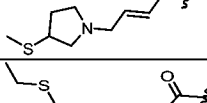
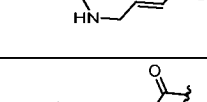
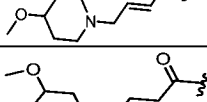
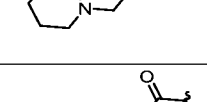
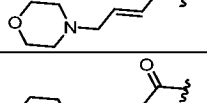
實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-1		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.2
3-2		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.3
3-3		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.1
3-4		F	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
3-5		H	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.1
3-6		H	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
3-7		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.1
3-8		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.1
3-9		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	456.1
3-10		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.1
3-11		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.2
3-12		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
3-13		H	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.1
3-14		H	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
3-15		Cl	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.1
3-16		Cl	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.1
3-17		F	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.3
3-18		F	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
3-19		H	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃	432.18	432.1
3-20		H	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	375.12	375.1
3-21		Cl	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₃	466.14	466.2
3-22		Cl	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	409.08	409.1
3-23		F	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₃	393.11	393.1

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-24		H	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.0
3-25		H	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
3-26		Cl	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.2
3-27		F	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.2
3-28		F	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	393.15	396.3
3-29		H	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
3-30		H	H	CH	CH	H	Me	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2
3-31		H	H	N	N	H	Me	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
3-32		H	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄	437.20	437.3
3-33		H	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	380.14	380.2
3-34		Cl	H	CH	N	H	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O ₃	442.14	442.1
3-35		Cl	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	385.08	385.0
3-36		F	H	CH	N	H	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.0
3-37		F	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.1
3-38		Cl	H	N	N	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	386.08	386.2
3-39		F	H	N	N	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ O ₃	370.11	370.1
3-40		F	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.1
3-41		F	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.2
3-42		Cl	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ ClFN ₄ O ₃	459.14	459.1
3-43		Cl	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₃	402.08	402.0
3-44		H	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.2
3-45		H	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ O ₃	370.11	370.1
3-46		H	H	N	CH	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.3

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-47		Cl	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₄ O ₃	403.07	403.0
3-48		F	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃	444.16	444.0
3-49		F	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃	387.10	387.0
3-50		Cl	H	N	N	F	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₆ O ₃	461.13	461.1
3-51		F	H	N	N	F	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₃	445.16	445.2
3-52		Cl	H	N	CH	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClFN ₅ O ₃	460.13	460.1
3-53		F	H	N	CH	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃	444.16	444.2
3-54		F	H	N	CH	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃	387.10	387.1
3-55		H	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₃	422.20	422.2
3-56		H	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.2
3-57		H	H	N	N	Me	H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
3-58		H	H	N	CH	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.2
3-59		F	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.3
3-60		Cl	H	N	N	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₃	443.14	443.1
3-61		H	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	436.21	436.1
3-62		H	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
3-63		H	H	N	N	Et	H	H	H	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	380.15	380.2
3-64		H	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	436.21	436.1
3-65		H	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
3-66		Cl	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.1
3-67		F	H	N	N	Et	H	H	H	C ₂₀ H ₂₀ FN ₅ O ₃	398.14	398.1
3-68		Cl	H	N	CH	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	470.17	470.2
3-69		Cl	H	N	CH	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.2

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-70		F	H	N	CH	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.2
3-71		Cl	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₃	467.14	467.0
3-72		Cl	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	471.16	471.2
3-73		Cl	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	414.10	414.2
3-74		F	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₄	455.19	455.1
3-75		F	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₄	398.13	398.2
3-76		H	H	N	N	OMe	H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	382.13	382.1
3-77		H	H	N	N	H	H	H	Me	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
3-78		H	H	N	N	H	H	H	Me (S)	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
3-79		H	H	N	CH	H	H	H	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃	408.18	408.1
3-80		Cl	H	N	CH	H	H	Me	Me	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.2
3-81		F	H	N	CH	H	H	Me	Me	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
3-82		F	F	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.7
3-83		OMe	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	380.14	380.0
3-84		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	348.11	348.1
3-85		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.1
3-86		Cl	H	N	CH	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	385.08	385.1
3-87		F	H	N	CH	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.1
3-88		H	H	N	N	F	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ FN ₆ O ₃	427.17	427.2
3-89		H	H	N	CH	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.2
3-90		H	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.1
3-91		Cl	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClFN ₅ O ₃	460.13	460.0

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-92		Cl	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₅ ClFN ₅ O ₃	404.07	404.1
3-93		F	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃	388.10	388.1
3-94		Cl	H	N	CH	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₄ O ₃	403.07	403.1
3-95		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₃	456.16	456.2
3-96		F	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃	440.19	440.2
3-97		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.2
3-98		F	H	N	CH	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.2
3-99		Cl	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	470.17	470.1
3-100		F	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₃	454.20	454.2
3-101		F	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.2
3-102		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃	433.18	433.2
3-103		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	376.12	376.2
3-104		H	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃	377.11	377.0
3-105		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	376.12	376.2
3-106		F	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O ₃	451.17	451.1
3-107		Cl	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	410.08	410.1
3-108		F	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ O ₃	394.11	394.2
3-109		Cl	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₆ O ₃	411.07	411.1
3-110		F	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₅ FN ₆ O ₃	395.10	395.1
3-111		F	H	N	CH	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ O ₃	394.11	394.1
3-112		H	H	N	N	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃	409.18	409.1
3-113		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.1
3-114		H	H	CH	CH	H	Me	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.1

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-115		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.1
3-116		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃	449.23	449.2
3-117		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447.22	
3-118		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃	449.23	449.2
3-119		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄	451.21	451.1
3-120		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₅	495.24	
3-121		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅	481.22	
3-122		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.1
3-123		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	419.18	419.1
3-124		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	
3-125		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	479.19	479.2
3-126		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	467.18	
3-127		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	
3-128		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	477.2
3-129		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449.20	449.1
3-130		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S	465.17	465.1

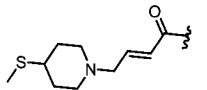
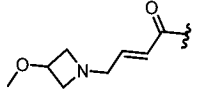
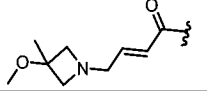
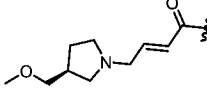
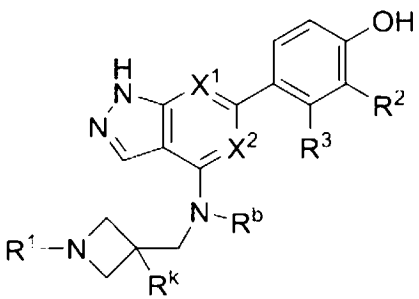
實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
3-131		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ S	493.20	493.2
3-132		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449.20	
3-133		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄	463.21	463.2
3-134		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	

表4



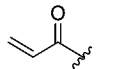
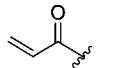
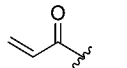
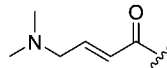
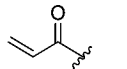
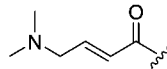
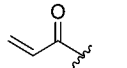
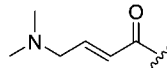
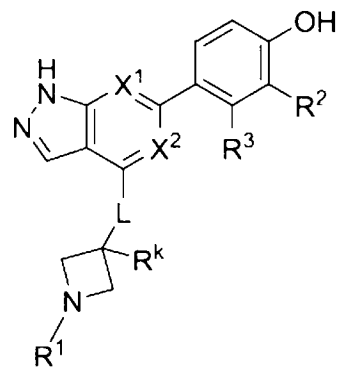
實例編號	R ¹	R ²	R ³	R ^b	R ^k	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
4-1		H	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363.1
4-2		H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363
4-3		H	H	H	H	CH	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.1
4-4		Cl	H	Me	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	454.18	454.1
4-5		Cl	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	397.12	397.0
4-6		F	H	Me	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₂	438.21	438.1
4-7		F	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₂	481.15	381.0
4-8		H	H	Me	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂	421.21	421.2

表5



實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^k	L	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
5-1		H	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393.17	393.4
5-2		H	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	336.11	336.2
5-3		Cl	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	427.13	427.1
5-4		Cl	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	370.07	370.1
5-5		F	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃	411.16	411.3
5-6		F	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₃	354.10	354.2
5-7		H	H	CH	CH	H	NH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	335.12	335.2
5-8		H	H	CH	CH	H	NMe	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂	406.20	406.1
5-9		H	H	CH	CH	H	NMe	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.1
5-10		H	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.1
5-11		H	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.1
5-12		H	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1
5-13		H	H	CH	CH		O	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.2
5-14		H	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
5-15		H	H	N	CH	H	O	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	337.11	337.1
5-16		Cl	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₃	477.13	477.1
5-17		F	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃	461.16	461.2

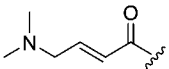
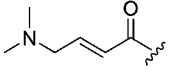
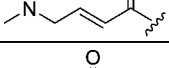
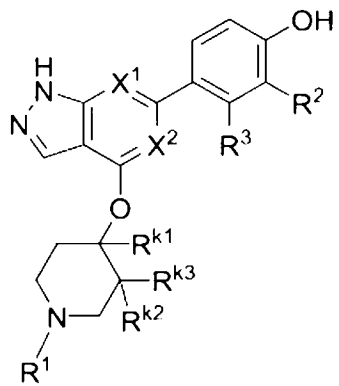
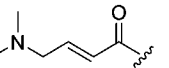
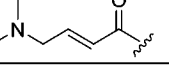
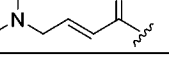
實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^k	L	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
5-18		Cl	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.2
5-19		F	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.3
5-20		H	H	N	N	H	O	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃	338.10	338.2
5-21		Cl	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₆ ClF ₂ N ₃ O ₃	420.07	420.0
5-22		F	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	404.10	404.1
5-23		Cl	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.2
5-24		F	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.1
5-25		H	H	CH	CH	CF ₃	O	C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃	461.16	461.2
5-26		H	H	CH	CH	CF ₃	O	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	404.10	404.1

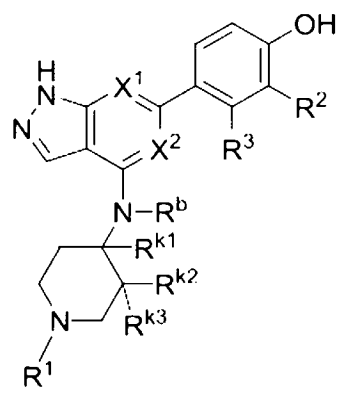
表6



實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^{k3}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
6-1		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2
6-2		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
6-3		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
6-4		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.2
6-5		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.2
6-6		F	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.2

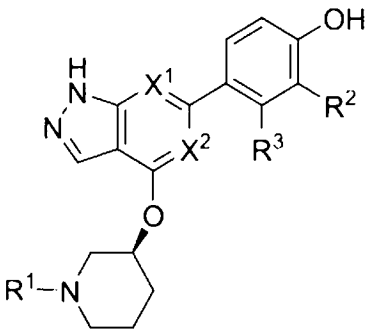
實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^{k3}	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
6-7		F	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
6-8		H	H	CH	CH	H	F	F	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	400.12	400.0
6-9		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.2
6-10		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
6-11		H	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
6-12		H	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
6-13		Cl	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.1
6-14		F	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
6-15		H	H	CH	N	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.1
6-16		F	H	CH	N	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
6-17		Cl	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.3
6-18		F	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
6-19		Cl	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.2
6-20		F	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.1
6-21		Cl	H	CH	N	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
6-22		Cl	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.1
6-23		F	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0

表7



實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^{k3}	R ^b	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
7-1		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₂	434.22	434.2
7-2		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.3
7-3		H	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377
7-4		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363
7-5		H	H	CH	CH	H	F	F	H	C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂	456.19	456.2
7-6		H	H	CH	CH	H	F	F	H	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₂	399.13	399.2
7-7		Cl	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	411.14	411.2
7-8		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₂	468.19	468.2
7-9		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂	395.16	395.1
7-10		F	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂	395.16	395.3
7-11		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	411.13	411.2
7-12		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ FN ₅ O ₂	452.21	452.2
7-13		H	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂	378.16	378.2
7-14		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂	412.12	412.2

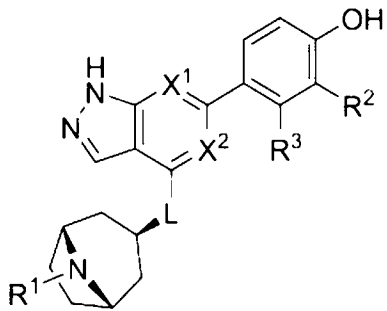
表8



實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
8-1		H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364
8-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.1

實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
8-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.0
8-4		F	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.2
8-5		F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.0
8-6		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ FN ₄ O ₃	365.14	365.1
8-7		H	H	CH	N	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.1
8-8		F	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
8-9		F	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃	440.19	440.2
8-10		Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
8-11		F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.1
8-12		Cl	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.2
8-13		F	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0
8-14		Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0

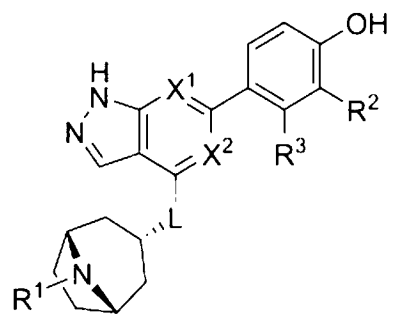
表9



實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	L	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
9-1		H	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	390.16	390.1
9-2		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	424.12	424.0
9-3		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	481.18	481.1
9-4		F	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃	408.15	408.1

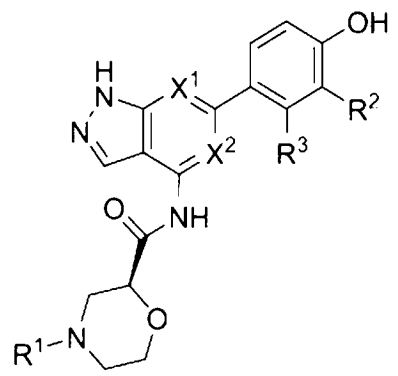
實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	L	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
9-5		F	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃	465.21	465.1
9-6		H	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
9-7		Cl	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	425.11	425.0
9-8		Cl	H	CH	N	O	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	482.17	482.1
9-9		H	H	CH	CH	NH	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389.17	389.2
9-10		F	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₃	409.14	409.0
9-11		H	H	N	N	O	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃	392.15	392.2

表10



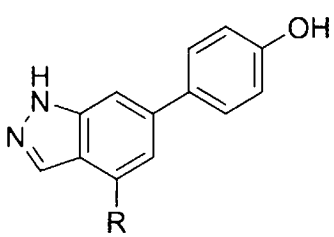
實例 編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	L	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
10-1		H	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447.22	447.2
10-2		H	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	390.16	390.2
10-3		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	481.18	481.3
10-4		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	424.12	424.2
10-5		F	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃	465.21	465.2
10-6		F	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃	408.15	408.1
10-7		H	H	CH	CH	NH	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389.17	389.3

表11



實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
11-1		H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	393.12	393.1
11-2		H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	450.18	450.2

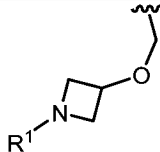
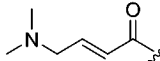
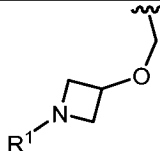
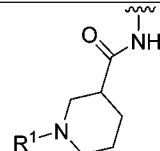
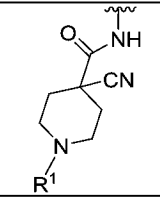
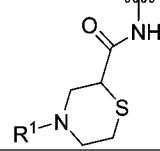
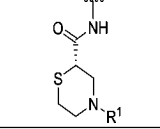
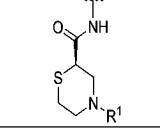
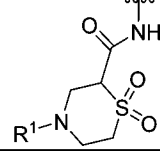
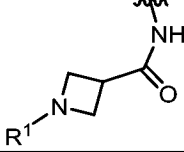
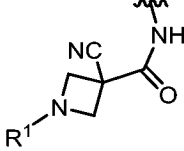
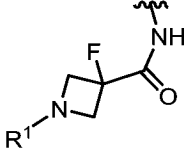
表12

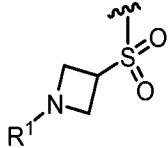
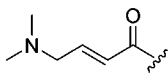
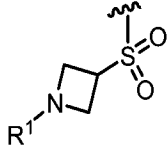
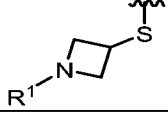
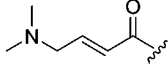
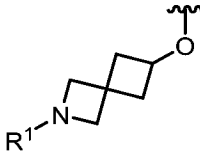
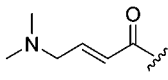
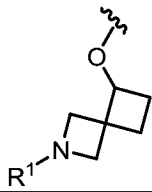
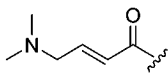
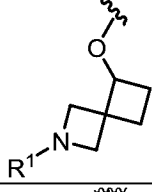
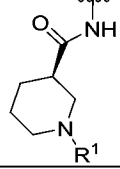
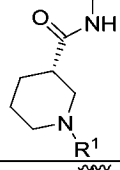
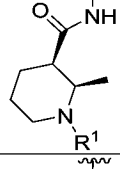
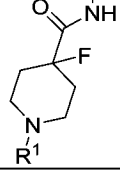


實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-1			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.1
12-2			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	366.10	366.2
12-3			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.2
12-4			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	380.12	380.3
12-5			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	437.18	437.2
12-6			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	380.12	380.2
12-7			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	437.18	437.2

實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-8			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	412.11	412.1
12-9			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	412.11	412.1
12-10 (外消旋)			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	348.15	348.2
12-11 (外消旋)			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂	405.21	405.2
12-12 (外消旋)			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	362.16	362.3
12-13 (外消旋)			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	419.22	419.2
12-14			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	149.22	419.2
12-15			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377
12-16			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.2
12-17			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.3
12-18			C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.2
12-19			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.3
12-20			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
12-21			C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	376.14	376.4
12-22			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.1
12-23			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1
12-24			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.2
12-25			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.2

實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-26			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.1
12-27			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
12-28			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.2
12-29			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-30			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-31			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-32			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
12-33			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-34			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	366.10	366.1
12-35			C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	352.09	352.3
12-36			C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₃	451.19	451.2
12-37			C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₃	394.13	394.2

實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-38			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.3
12-39			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1
12-40			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-41			C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	416.14	416.1
12-42			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-43			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.3
12-44			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.3
12-45			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	441.09	441.1
12-46			C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	363.11	363.1
12-47			C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	388.11	388.0
12-48			C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O ₃	381.10	381.0

實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-49			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	441.14	441.2
12-50			C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	384.08	384.0
12-51			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	409.15	409.3
12-52			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.2
12-53			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.5
12-54			C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	376.14	376.5
12-55			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-56			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.0
12-57			C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	405.16	405.2
12-58			C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₃	409.14	409.3

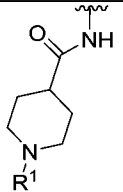
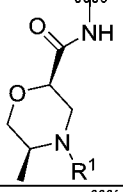
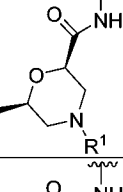
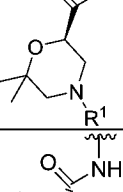
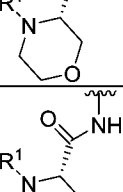
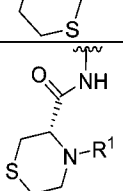
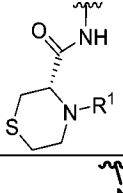
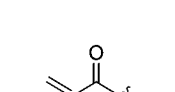
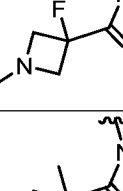
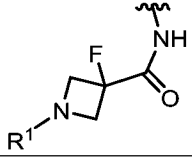
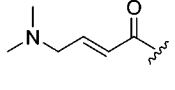
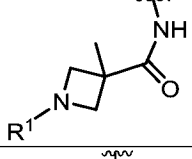
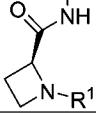
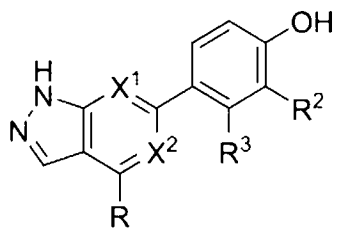
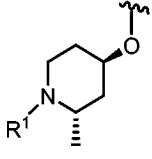
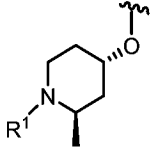
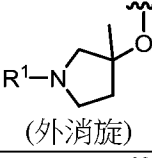
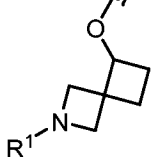
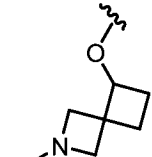
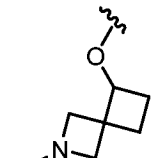
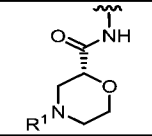
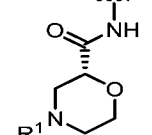
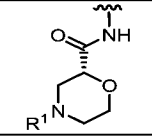
實例編號	R	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
12-59			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-60			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407.14	407.1
12-61			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407.14	407.1
12-62			C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄	421.16	421.1
12-63			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	393.12	393.1
12-64			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-65			C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	466.16	466.1
12-66			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-67			C ₂₃ H ₂₄ FN ₅ O ₃	438.16	438.1
12-68			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.13	377.1
12-69			C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	363.11	363.0

表13



實例 編號	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
13-1			Cl	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	401.06	401.1
13-2			Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₄	427.09	427.0
13-3			F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₄	411.12	411.0
13-4			H	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.1
13-5			F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	441.15	441.2
13-6			Cl	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S	457.12	457.1
13-7			F	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	384.09	384.1
13-8			Cl	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	400.07	400.1
13-9			H	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	367.10	367.0
13-10			H	H	CH	CH	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	380.15	380.2
13-11			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0

實例 編號	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
13-12			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
13-13			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
13-14	 (外消旋)		H	Cl	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.3
13-15	 (外消旋)		H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.5
13-16			H	H	N	N	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃	378.13	378.5
13-17			Cl	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	412.09	412.4
13-18			F	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₃	396.12	396.2
13-19			H	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄	394.12	394.1
13-20			Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	428.08	428.0
13-21			F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₄	412.11	412.1

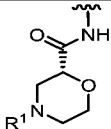
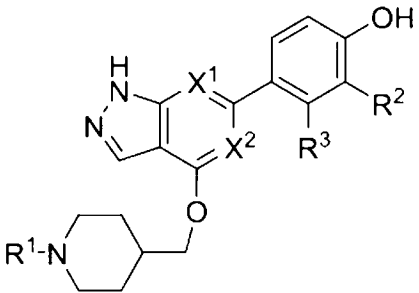
實例 編號	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
13-22			Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	428.08	428

表14



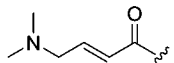
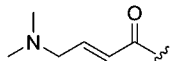
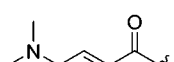
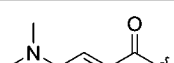
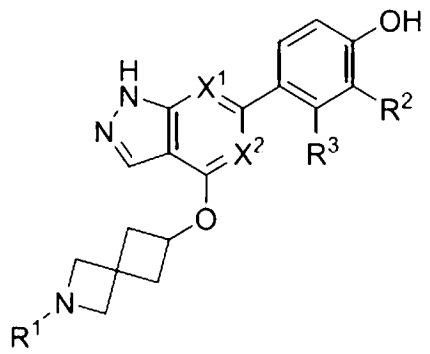
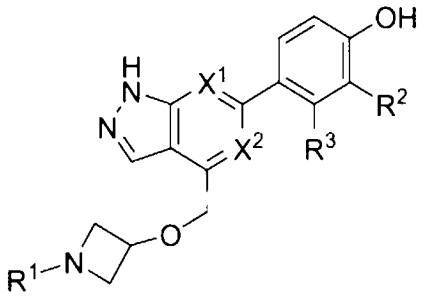
實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
14-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.0
14-2		H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.1
14-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.1
14-4		F	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.1
14-5		F	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
14-6		H	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.1
14-7		Cl	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.0
14-8		F	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
14-9		F	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
14-10		Cl	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	470.17	470.1
14-11		F	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₃	454.20	454.1
14-12		H	H	N	N	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	380.15	380.2

表15



實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
15-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	410.10	409.9
15-2		F	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₃	394.13	393.4
15-3		H	H	N	N	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃	378.13	378.1
15-4		Cl	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	467.16	467.1
15-5		F	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₃	451.19	451.1
15-6		H	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃	434.20	434.1
15-7		H	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.14	377.2
15-8		H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.14	377.0
15-9		Cl	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	412.09	412.2
15-10		F	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₃	396.12	396.1

表16



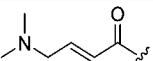
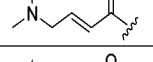
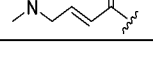
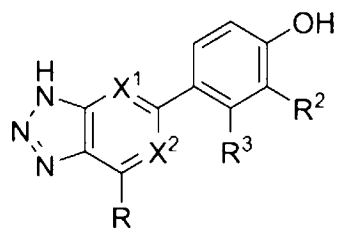
實例編號	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
16-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.2
16-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.1
16-3		F	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
16-4		H	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
16-5		H	H	CH	N	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
16-6		H	H	CH	N	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃	408.18	408.1
16-7		F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.2

表17



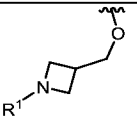
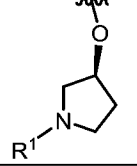
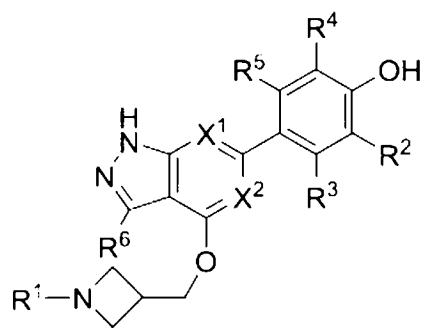
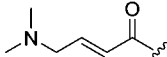
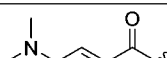
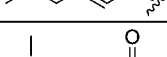
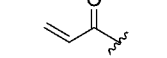
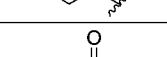
實例編號	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
17-1			H	H	CH	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
17-2			H	H	CH	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.2

表18



實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	式	計算值 [M+H] ⁺	實測值 [M+H] ⁺
18-1		Cl	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.0
18-2		H	F	H	F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.2
18-3		F	H	H	F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.0
18-4		H	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.2	421.0
18-5		H	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364
18-6		Cl	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.0
18-7		F	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.0
18-8		Me	H	H	H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.2	421.0
18-9		Me	H	H	H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.0
18-10		H	H	H	H	SMe	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	396.11	396.0
18-11		H	H	H	H	NMe ₂	CH	CH	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393.17	393.0
18-12		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃	475.17	475.0
18-13		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃	418.11	418.0
18-14		H	H	H	H	Cl	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.2

【0361】

生物學檢定

已於下列生物學檢定中之一或多者中表徵本發明之化合物。

【0362】

檢定1：生物化學JAK及Tyk2激酶檢定

於常見激酶反應緩衝液(50 mM HEPES，pH 7.5，0.01% Brij-35，10 mM MgCl₂及1 mM EGTA)中進行一組四個LanthaScreen JAK生物化學檢定(JAK1、2、3及Tyk2)。重組GST標記之JAK酵素及GFP標記之STAT1肽受質獲自Life Technologies。

【0363】 在環境溫度下，將經連續或離散稀釋之化合物於白色384孔微量盤(Corning)中用四種JAK酵素及受質各者預培育1小時。隨後添加ATP以於1% DMSO之10 μ L總體積中引發激酶反應。JAK1、2、3及Tyk2之最終酵素濃度分別為4.2 nM、0.1 nM、1 nM及0.25 nM；使用之對應Km ATP濃度為25 μ M、3 μ M、1.6 μ M及10 μ M；而用於所有四個檢定之受質濃度為200 nM。允許在環境溫度下進行激酶反應1小時，然後添加含於TR-FRET稀釋緩衝液(Life Technologies)中之EDTA (10mM最終濃度)及Tb-抗-pSTAT1 (pTyr701)抗體(Life Technologies，2nM最終濃度)之10 μ L製劑。允許將盤在環境溫度下培育1小時，然後在EnVision讀取器(Perkin Elmer)上讀取。記錄及利用發射比信號(520 nm/495 nm)以計算基於DMSO及背景對照之抑制%值。

【0364】 針對劑量-反應分析，將抑制%數據相對於化合物濃度繪圖，及自4-參數穩健擬合模型利用Prism軟體(GraphPad Software)測定IC₅₀值。將結果表示為pIC₅₀ (IC₅₀之負對數)及隨後使用Cheng-Prusoff方程式轉化成pKi (解離常數(Ki)之負對數)。

【0365】

檢定2：細胞JAK3效能檢定：經IL-2刺激之pSTAT5於Tall-1 T細胞中之抑制

於Tall-1人類T細胞株(DSMZ)中使用AlphaLisa量測測試化合物抑制經白細胞介素-2 (IL-2)刺激之STAT5磷酸化之效能。因為IL-2通過JAK3信號傳導，所以此檢定提供JAK3細胞效能之量度。

【0366】 將經磷酸化之STAT5經由AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5 (Tyr694/699)套組(PerkinElmer)量測。

【0367】 將來自Tall-1細胞株之人類T細胞於37°C、5% CO₂加濕培育箱中於補充有以下之RPMI (Life Technologies)中培養：15%熱失活胎牛血清(FBS, Life Technologies)、2 mM麩丙胺酸二肽(Glutamax) (Life Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)及1X Pen/Strep (Life Technologies)。將化合物於DMSO中連續稀釋及以聲學方式分配至空孔中。將檢定培養基(補充有10% FBS (ATCC)之不含酚紅之DMEM (Life Technologies))分配(4 µL/孔)及將盤以900 rpm振蕩10分鐘。將細胞於檢定培養基(4 µL/孔)中以45,000個細胞/孔接種，及在37°C、5% CO₂下培育1小時，接著添加含於預加溫檢定培養基(4 µL)中之IL-2 (R&D Systems；最終濃度300 ng/ml)持續30分鐘。於細胞活素刺激後，將細胞用含有1x PhosStop及全錠劑(Roche)之6 µl 3x AlphaLisa裂解緩衝液(PerkinElmer)裂解。將裂解物在室溫下(RT)以900 rpm振蕩10分鐘。將經磷酸化之STAT5經由pSTAT5 AlphaLisa套組(PerkinElmer)量測。在經綠光濾波之<100 lux光下，將新製備之受體珠混合物分配至裂解物(5 µL)。將盤以900 rpm振蕩2分鐘，短暫旋轉及在室溫下於黑暗中培育2小時。在經綠光濾波之<100 lux光下，將供體珠分配(5 µL)。將盤以900 rpm振蕩2分鐘，短暫旋轉及在室溫下於黑暗中培育過夜。在經綠光濾波之<100 lux光下，使用EnVision盤讀取器(PerkinElmer)利用689 nm處之激發及570 nm處之發射量測發光。

【0368】 為測定測試化合物回應於IL-2之抑制效能，於人類T細胞株中量測結合至pSTAT5之珠之平均發射強度。自分析信號強度相對於化合物濃度之抑制曲線測定IC₅₀值。將數據表示為pIC₅₀ (負十進制對數IC₅₀)值(平均值±標準偏差)。

【0369】

檢定3：經IL-2刺激之pSTAT5於自鼠脾細胞分離之CD4+ T細胞中之抑制

於自鼠脾細胞分離之CD4+ T細胞中，使用AlphaLisa量測測試化合物抑制經白細胞介素-2 (IL-2)刺激之STAT5磷酸化之效能。因為IL-2通過JAK3信號傳導，所以此檢定提供小鼠中之JAK3細胞效能之量度。

【0370】 將經磷酸化之STAT5經由AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5 (Tyr694/699)套組(PerkinElmer)量測。

【0371】 將CD4+ T細胞經由在磁性管柱(Miltnyi Biotec)上之負選擇自鼠脾細胞分離及再懸浮於檢定培養基(補充有10% FBS (ATCC)之不含酚紅之DMEM (Life Technologies))中。將細胞於檢定培養基(2 μ L/孔)中以50,000個細胞/孔接種。將化合物於DMSO中連續稀釋及稀釋至檢定培養基中之2x最終濃度。添加化合物(4 μ l/孔)及將細胞在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下培育1小時，接著於預加溫檢定培養基(2 μ L)中添加IL-2 (R&D Systems；最終濃度7 ng/ml)持續30分鐘。於細胞活素刺激後，將細胞用2 μ l 5x AlphaLisa裂解緩衝液(PerkinElmer)裂解。將裂解物在室溫下(RT)以900 rpm振蕩10分鐘。將經磷酸化之STAT5經由pSTAT5 AlphaLisa套組(PerkinElmer)量測。在經綠光濾波之<100 lux光下，將新製備之受體珠混合物分配至裂解物(5 μ L)。將盤以900 rpm振蕩2分鐘，短暫旋轉及在室溫下於黑暗中培育2小時。在經綠光濾波之<100 lux光下，將供體珠分配(5 μ L)。將盤以900 rpm振蕩2分鐘，短暫旋轉及在室溫下於黑暗中培育過夜。在經綠光濾波之<100 lux光下，使用EnVision盤讀取器(PerkinElmer)利用689 nm處之激發及570 nm處之發射量測發光。

【0372】 為測定測試化合物回應於IL-2之抑制效能，於自鼠脾細胞分離之原發性CD4+ T細胞中量測結合至pSTAT5之珠之平均發射強度。自分析信號強度相對於化合物濃度之抑制曲線確定IC₅₀值。將數據表示為pIC₅₀ (負十進制對數IC₅₀)值(平均值±標準偏差)。

【0373】 於此檢定中，化合物1至10、19、20、21及22全部具有超過6.0之pIC₅₀。

【0374】

檢定4：經IL-2刺激之pSTAT5於人類PBMC CD4+ T細胞中之抑制

於人類外周血單核細胞(PBMC) CD4+ T細胞中使用流式細胞計量測試化合物抑制經白細胞介素-2 (IL-2)刺激之STAT5磷酸化之效能。因為IL-2通過JAK3信號傳導，所以此檢定提供人類原發性細胞中之JAK3細胞效能之量度。

【0375】 將經磷酸化之STAT5經由流式細胞計藉由量測CD4+ T細胞中之pSTAT5反應(Becton Dickinson, AlexaFluor 647小鼠抗人類STAT5 (pY694)及PE小鼠抗人類CD4)量測。

【0376】 將人類PBMC經由Ficoll梯度自供體分離且在-80 °C下冷凍。將經冷凍之PBMC解凍及於37 °C、5% CO₂加濕培育箱中於補充有以下之RPMI (Life Technologies)中培養1小時：10%熱失活胎牛血清(FBS, Life Technologies)、2 mM麩丙胺酸二肽(Life Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)及1X Pen/Strep (Life Technologies)。將細胞以4e⁶個細胞/ml接種於2 ml深的孔板中(50 µl/孔)。將化合物於DMSO中連續稀釋及稀釋至檢定培養基中之2x最終濃度。添加化合物(100 µl/孔)及將細胞在37 °C、5% CO₂下培育1小時，接著於預加溫檢定培養基(50

μL/孔)中添加IL-2 (R&D Systems ; 最終濃度100 ng/ml)持續30分鐘。於細胞活素刺激後，將細胞在37°C下固定10分鐘(Becton Dickinson)。將細胞洗滌及再懸浮於杜貝克氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝鹽水(DPBS , Life Technologies)中。將細胞用冰冷Perm緩衝液III (Becton Dickinson)滲透30分鐘，及然後洗滌及用含有2%胎牛血清之DPBS (染色緩衝液，Life Technologies)再懸浮。將細胞於染色緩衝液中用50x稀釋之CD4表面標誌物(PE小鼠抗人類CD4)及5x稀釋之pSTAT5抗體(Becton Dickinson , AlexaFluor 647小鼠抗人類STAT5 (pY694))染色1小時。將細胞洗滌及再懸浮於染色緩衝液中，然後在4°C下儲存。

【0377】 為測定測試化合物回應於IL-2之抑制效能，於人類PBMC中利用BD LSRII利用FCS Express 6中之分析量測CD4+閘控細胞中之pSTAT5之平均螢光強度。自分析信號強度相對於化合物濃度之抑制曲線確定IC₅₀值。將數據表示為pIC₅₀ (負十進制對數IC₅₀)值(平均值±標準偏差)。

【0378】 化合物1至6、8及9於此檢定中經測試且展示極類似於檢定2 (經IL-2刺激之pSTAT5於Tall-1 T細胞中之檢定)中獲得者之值。

【0379】

檢定5：JAK細胞毒性檢定

在正常生長條件下，於BEAS-2B人類肺上皮細胞(ATCC)中進行CellTiter-Glo發光細胞活力/細胞毒性檢定。

【0380】 使細胞在37°C下於5% CO₂加濕培育箱中於補充有以下之50% DMEM/50% F-12培養基(Life Technologies)中生長：10% FBS (Hyclone)、100 U/mL 盤尼西林(penicillin)、100 μg/mL 鏈黴素

(streptomycin) (Life Technologies) 及 2mM 麩丙胺酸二肽 (Life Technologies)。在檢定之第1天，將細胞於具有25 μ L培養基之白色384孔組織培養板(Corning)中以500個細胞/孔密度接種，及允許於培育箱中黏附過夜。在檢定之第2天，添加5 μ L含有劑量-反應之測試化合物之培養基及在37 $^{\circ}$ C下培育48小時。隨後添加30 μ L CellTiter-Glo 檢測溶液(Promega)，在定軌振蕩器上混合5分鐘，及再培育10分鐘，然後在EnVision讀取器上讀取。記錄發光信號及計算DMSO對照%值。

【0381】對於劑量-反應分析，將DMSO對照%數據相對於化合物濃度繪圖以藉由連接各數據點之線得到劑量-反應曲線。將各曲線與15%抑制臨限值相交處之濃度定義為CC₁₅。將結果表示為CC₁₅值之負對數(pCC₁₅)。

【0382】預期於此檢定中展示更低pCC₁₅值之測試化合物更少可能造成細胞毒性。於此檢定中測試之本發明之化合物通常展示在5與約6之間之pCC₁₅值。

【0383】

檢定6：Caco-2滲透檢定

進行Caco-2滲透檢定以模擬測試化合物於口服投與後穿過腸及進入血流之能力。測定溶液中測試化合物滲透經設計以模擬緊密連接之人類小腸單層之細胞單層的速率。

【0384】CacoReady 24孔轉移盤板獲自ADMEcell (Alameda, CA)。在來自10 mM DMSO儲備溶液之5 μ M之濃度下一式兩份(n=2)評價化合物。使用Caco-2細胞單層連同維拉帕米(Verapamil) (25 μ M)評價測試化合物之被動滲透性以抑制底外側(A-B)方向頂端之P-gp轉運蛋白。於

37 °C 、5% CO₂ 培育箱中進行實驗。Caco-2 培養基由經標準過濾之 DMEM 、FCS 10% 、L-麩胺醯胺1%及PenStrep 1%組成。藉由添加750 µL轉運緩衝液至A-B孔中製備基礎檢定板。藉由自頂端孔移除Caco-2培養基及用新鮮轉運培養基((200 µL重複總共3次洗滌))替換，製備CacoReady™板。然後將空白培養基(200 µL)用經稀釋之化合物替換用於A-B孔。為開始培育，將基礎板自培育箱移除及在其頂部添加頂端部分。在時間零點(t₀)自頂端及基底室收集樣本(40 µL)。於120分鐘後(t₁₂₀)自頂端及基底室再次收集樣本。將所有樣本稀釋及準備好用於藉由LC-MS/MS之生物分析。以 $dQ \text{ (流量)} / (dt \times \text{面積} \times \text{濃度})$ 計算滲透係數(K_p ，意指A至B + 維拉帕米P表觀) (單位cm/sec)。

【0385】 於此檢定中，認為小於約 5×10^{-6} cm/sec之 K_p 值有利於最小化全身性暴露及靶向結腸。小於約 10×10^{-6} cm/sec之 K_p 值亦可足以最小化全身性暴露及靶向結腸。相比之下，PF-06651600 (全身可用之JAK3抑制劑) (2-丙烯-1-酮，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基])展示25之 K_p 值。

【0386】

活體外檢定結果

於上述檢定中之一或多者中測試實例1至18及表1至18之所有化合物。

【0387】 於下表19中，針對JAK1、JAK 2、JAK3及TYK2酵素檢定，A表示 pK_i 值 ≥ 10 ($K_i \leq 0.1$ nM)，B表示 pK_i 值在9與10之間(K_i 在1 nM與0.1 nM之間)，C表示 pK_i 值在8與9之間(K_i 在10 nM與1 nM之間)，D表示 pK_i 值在7與8之間(K_i 在100 nM與10 nM之間)及E表示7或以下之 pK_i 值

(100 nM或以上之 K_i)。針對所有 Tall-1 效能檢定，A 表示 pIC_{50} 值 ≥ 7.5 ($IC_{50} \leq 32$ nM)，B 表示 pIC_{50} 值在 6.7 (包含端值) 與 7.5 之間 (IC_{50} 在 200 nM 與 32 nM 之間) 及 C 表示 pIC_{50} 值在 6 與 6.7 之間 (IC_{50} 在 1 μ M 與 200 nM 之間)。針對 JAK3 (pKi)-JAK1 (pKi) 值，A 表示 3 或以上之值，B 表示 2.3 至 3 之值及 C 表示 1.8 至 2.3 之值。針對 Caco 檢定，A 表示低於 5×10^{-6} cm/sec 之值，B 表示在 5×10^{-6} 與 10×10^{-6} cm/sec 之間之值，C 表示在 10×10^{-6} 與 22×10^{-6} cm/sec 之間之值。

表19

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC_{50})	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K_p 10^{-6} cm/sec
1	E	D	A	E	B	A	A
2	E	E	A	E	A	A	A
3	E	E	B	E	B	A	A
4	E	E	A	E	B	A	A
5	E	D	A	E	B	A	A
6	E	D	A	E	A	A	A
7	E	D	B	E	B	A	B
8	E	D	A	E	A	A	A
9	E		B		B	A	A
10	E	E	A	E	B	A	A
11	E	E	B	E	B	A	A
12	E	E	B	E	B	B	A
13	E	E	A	E	B	A	A
14	E	E	B	E	B	A	C
15	E		B		C	A	A
16	E		B		B	A	A
17	E		B		C	B	
18	E	D	B	E	A	A	C
19	E	E	A	E	B	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
20	E	E	A	E	A	A	A
21	E	E	A	E	B	A	B
22	E	E	A	E	B	A	A
23	E	D	A	E	B	A	A
24	E	E	B	E	A	A	A
1-1	E	D	B	E		A	
1-2	E	D	A	E	A	A	C
1-3	E		B		B	A	
1-4	E		B		C	A	
1-5	E	D	A	E	A	A	B
1-6	E		B		C	A	
1-7	E		B		C	B	
1-8	E	E	B	E	B	A	B
1-9	E		A		C	A	
1-10	E		B		C	A	
1-11	E	E	A	E	A	A	C
1-12	E		B		B	A	
1-13	E		B		B	B	A
1-14	E		A		B	A	A
1-15	E	E	A	E	B	A	A
1-16	E	D	B	E	B	B	A
1-17	E	D	B	E	A	A	A
1-18	D	D	B	E	A	B	A
1-19	E	D	B	E	B	A	A
1-20	E	D	B	E	A	B	A
1-21	E	E	B	E	B	A	A
1-22	E	D	A	E	B	A	A
1-23	D		B		A	B	A
1-24	E	E	B	E	C	A	C
1-25	E		B		B	A	C

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
1-26	E	E	A	E	B	A	B
1-27	E	D	A	E	B	A	
1-28	E		B		C	B	
1-29	D	D	B	E	B	B	
1-30	D		A		B	B	
1-31	E	E	A	E	B	A	
1-32	E		B		C	A	
1-33	E	E	B	E	B	A	
1-34	E	D	B	E	A	A	
1-35	D		A		A	A	
1-36	D	D	B	E	A	B	
1-37	E		B		C	A	
1-38	E	E	A	E	B	A	
1-39	E		B		B	A	B
1-40	E	E	B	E	B	B	
1-41	E	E	B	E	B	A	
1-42	E		B		C	A	B
1-43	E		A		A	A	
1-44	E	E	A	E	A	A	C
1-45	E	E	A	E	A	A	
1-46	E	E	B	E	C	A	
1-47	E	E	B	E	B	B	C
1-48	E		C		B	B	
2-1	D		A		C	B	
2-2	E	D	B	E	B	A	A
2-3	E	D	B	E	B	A	B
2-4	E		B		C	B	
2-5	E	D	B	E	B	A	B
2-6	E		A		C	A	C
2-7	E		B		B	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
2-8	E	D	B	E	B	A	A
2-9	E		B		B	B	A
2-10	E	D	B	E	A	A	A
2-11	E	E	B	E	B	A	B
2-12	E		A		C	A	C
2-13	E		B		C	B	
2-14	E		A		A	A	
2-15	E	E	A	E	B	A	C
2-16	E		B		C	A	
2-17	E	E	A	E	B	A	
3-1	E	E	B	E	A	A	A
3-2	E	E	B	E	B	A	A
3-3	E	E	B	E	A	A	B
3-4	E	D	B	E	A	A	B
3-5	D	D	B	E	A	B	A
3-6	D		A		A	A	
3-7	E	D	A	E	B	A	A
3-8	E	E	B	E	A	A	A
3-9	E		B		B	B	A
3-10	E		B		A	A	A
3-11	E	D	A	E	B	A	A
3-12	E		B		B	B	A
3-13	E	D	B	E	A	A	A
3-14	E		B		B	A	
3-15	E	E	A	E	B	A	A
3-16	E		A		B	A	A
3-17	E	D	A	E	A	A	A
3-18	E		A		B	A	A
3-19	E	E	B	E	B	A	A
3-20	E	D	B	E	B	B	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-21	E	E	B	E	A	A	A
3-22	E	E	A	E	B	A	A
3-23	E	D	A	E	B	A	A
3-24	E	E	B	E	B	A	A
3-25	E		C		B	B	A
3-26	E		B		B	A	A
3-27	E	E	A	E	B	A	A
3-28	E		A		A	A	B
3-29	E		B		A	A	A
3-30	E	D	A	E	B	A	A
3-31	E	E	A	E	B	A	B
3-32	E	E	B	E	A	A	A
3-33	E	E	B	E	B	B	A
3-34	E	E	A	E	B	A	A
3-35	E	E	B	E	A	A	A
3-36	E	E	A	E	B	A	A
3-37	E	D	A	E	A	A	A
3-38	E	E	A	E	B	A	A
3-39	E	E	A	E	B	A	A
3-40	B	D	A	E	A	A	A
3-41	B	C	B	E	A	B	A
3-42	B	D	B	E	A	B	A
3-43	E	D	B	E	A	A	A
3-44	D	D	B	E	A	B	A
3-45	E	E	B	E	A	A	A
3-46	E	E	A	E	A	A	A
3-47	E	D	B	E	A	B	A
3-48	D	D	A	E	A	A	A
3-49	E	D	B	E	A	B	A
3-50	E	E	B	E	B	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-51	E	E	B	E	C	A	A
3-52	E	E	B	E	B	A	A
3-53	E	E	B	E	B	A	A
3-54	E	E	B	E	A	A	A
3-55	E	E	A	E	B	A	A
3-56	E	D	A	E	A	A	A
3-57	E	E	A	E	B	A	A
3-58	E	E	A	E	B	A	A
3-59	E	D	B	E	A	B	A
3-60	E	E	A	E	B	A	
3-61	E	D	A	E	A	A	A
3-62	E	D	B	E	A	A	A
3-63	E	E	A	E	B	A	A
3-64	E	D	A	E	A	A	A
3-65	E	D	B	E	A	A	A
3-66	E	E	B	E	A	A	A
3-67	E	E	B	E	B	A	A
3-68	D	E	B	E	C	B	A
3-69	E	E	A	E	B	A	A
3-70	E	E	A	E	B	A	A
3-71	E	E	A	E	A	A	A
3-72	E	E	B	E	A	A	A
3-73	E	E	A	E	A	A	A
3-74	E	E	A	E	A	A	A
3-75	E	E	B	E	A	A	A
3-76	E		A		B	A	A
3-77	E	E	A	E	B	A	A
3-78	E	E	B	E	B	A	A
3-79	E	E	B	E	B	A	
3-80	E	E	A	E	B	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-81	E	E	A	E	A	A	A
3-82	D		A		A	B	A
3-83	E	E	A	E	A	A	B
3-84	E		A		B	A	
3-85	E	D	A	E	A	A	A
3-86	E	E	A	E	B	A	
3-87	E	E	B	E	B	A	
3-88	E	E	B	E	B	A	
3-89	E	E	A	E	B	A	
3-90	D		A		A	B	
3-91	D	D	A	E	A	A	
3-92	E	E	A	E	A	A	
3-93	E	E	A	E	A	A	
3-94	E	E	A	E	A	A	
3-95	E	E	A	E	A	A	
3-96	E	E	B	E	B	A	
3-97	E	E	B	E	A	B	
3-98	E	E	A	E	B	A	
3-99	E	E	A	E	A	A	
3-100	E	E	B	E	A	A	
3-101	E	D	A	E	A	A	
3-102	E	E	B	E	B	A	
3-103	E	D	A	E	A	A	
3-104	E	E	A	E	A	A	
3-105	E	D	A	E	A	A	
3-106	E	E	B	E	B	A	
3-107	E	E	A	E	A	A	
3-108	E	D	A	E	A	A	
3-109	E	E	B	E	B	A	
3-110	E	E	B	E	B	A	

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-111	E	E	B	E	C	A	
3-112	E	E	B	E	B	A	A
3-113	E	D	A	E	A	A	A
3-114	E	E	B	E	A	A	
3-115	E	B	B	E	B	A	A
3-116	E	D	B	E	B	B	
3-117	E	D	B	E	B	B	
3-118	E	E	B	E	A	A	
3-119	E	D	A	E	B	B	A
3-120	E	D	A	E	B	A	A
3-121	E	D	B	E	B	A	A
3-122	E	D	A	E	A	A	
3-123	E		A		C	A	
3-124	E		B		B	A	
3-125	E	E	B	E	B	A	
3-126	E	D	A	E	C	A	
3-127	E	D	A	E	B	A	
3-128	E	B	A	E	B	A	
3-129	E		B		C	A	A
3-130	E		B		B	A	A
3-131	E	B	B	E	A	B	
3-132	E	E	B	E	C	A	
3-133	E	D	A	E	C	A	
3-134	E		B		B	A	
4-1	E	E	B	E	B	A	A
4-2	D	D	B	E	B	B	A
4-3	E		B		B	B	A
4-4	E	E	A	E	B	A	A
4-5	E	E	B	E	A	A	A
4-6	E	E	B	E	B	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
4-7	E	E	C	E	B	B	A
4-8	E		B		B	B	
5-1	E		B		C	A	
5-2	E	E	B	E	B	A	A
5-3	E	E	A	E	A	A	A
5-4	E	E	B	E	A	A	A
5-5	E	D	A	E	B	A	A
5-6	E	E	B	E	B	A	A
5-7	E	D	A	E	B	A	A
5-8	E		B		C	A	
5-9	E		B		C	A	A
5-10	E		B		B	A	A
5-11	E		B		B	A	A
5-12	E	E	B	E	B	A	A
5-13	E		B		B	B	A
5-14	E	E	A	E	A	A	A
5-15	E		A		B	A	A
5-16	E	6	A	E	A	A	A
5-17	E	E	B	E	A	A	A
5-18	E	E	A	E	A	A	A
5-19	E	E	B	E	B	A	A
5-20	E		B		C	A	
5-21	E	E	B	E	A	A	
5-22	E	E	B	E	B	A	
5-23	E	E	B	E	B	A	
5-24	E		B		B	A	
5-25	E		B		A	A	
5-26	E		B		C	B	
6-1	D		A		B	B	
6-2	D	D	A	E	A	B	C

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
6-3	E	D	B	E	A	A	C
6-4	E	D	A	E	B	A	A
6-5	E		B		A	A	A
6-6	E	D	B	E	A	A	A
6-7	E		B		A	A	B
6-8	D		A		A	B	
6-9	E		B		B	A	A
6-10	E	D	B	E	A	A	C
6-11	E		A		B	A	B
6-12	E		B		B	A	A
6-13	E	D	B	E	A	B	A
6-14	D		A		A	B	B
6-15	E	D	B	E	B	A	B
6-16	E	D	B	E	B	A	A
6-17	E	E	A	E	B	A	A
6-18	E	E	A	E	B	A	B
6-19	D		B		B	B	
6-20	D	C	B	E	B	B	A
6-21	D	D	B	E	B	B	
6-22	E		B		C	A	
6-23	E		B		C	A	
7-1	E		B		C	A	
7-2	E	D	B	E	A	A	A
7-3	E	E	B	E	B	A	C
7-4	D	C	B	E	A	B	C
7-5	D		B		B	C	
7-6	D		A		A	B	
7-7	E	D	B	E	B	A	A
7-8	E	E	A	E	B	A	A
7-9	E	D	A	E	A	A	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
7-10	E	D	B	E	B	A	C
7-11	E	D	A	E	A	A	
7-12	E	D	B	E	B	A	
7-13	E	D	A	E	A	A	
7-14	E	D	B	E	A	B	
8-1	E	D	B	E	A	B	C
8-2	E	D	B	E	B	A	A
8-3	E	D	B	E	A	A	A
8-4	E	D	B	E	B	B	A
8-5	E	D	A	E	A	A	A
8-6	E		B		B	A	B
8-7	E	D	B	E	B	A	B
8-8	E		A		B	A	B
8-9	E		B		C	B	
8-10	D		A		A	A	
8-11	D	D	A	E	A	B	
8-12	E		B		C	A	
8-13	E		B		C	A	
8-14	E	E	A	E	B	A	C
9-1	E	D	A	E	A	A	C
9-2	E	E	B	E	A	A	B
9-3	E		B		C	C	
9-4	E	C	A	E	A	A	C
9-5	D		B		C	C	
9-6	E		B		A	A	C
9-7	E		A		B	A	
9-8	D		B		C	C	
9-9	D	C	A	D	A	B	
9-10	E		B		A	A	C
9-11	E		A		B	A	C

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
10-1	D		A		B	B	A
10-2	D	C	A	D	A	B	C
10-3	D		B		B	B	
10-4	E	D	B	E	B	A	A
10-5	D		B		B	C	
10-6	D		B		A	B	
10-7	E	D	B	E	B	A	B
11-1	E		B		A	A	A
11-2	E		B		C	A	
12-1	E	D	B	E	B	A	
12-2	E		B		B	B	
12-3	D		B		C	B	
12-4	E	E	B	E	B	A	B
12-5	E		B		B	B	
12-6	D		B		B	B	
12-7	D		B		C	C	
12-8	E		B		C	A	A
12-9	E		B		C	A	A
12-10	E		C		B	B	
12-11	E		B		C	A	
12-12	E		B		B	A	
12-13	E		B		C	A	
12-14	E		B		C	C	
12-15	E		B		B	B	
12-16	D	C	B	E	A	B	
12-17	D	C	A	E	A	B	
12-18	D		A		B	B	
12-19	E		A		C	A	
12-20	E	D	B	E	A	A	B
12-21	E		B		A	B	A

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
12-22	E		B		C	A	A
12-23	E		B		B	A	B
12-24	E		B		C	A	A
12-25	E		B		C	B	A
12-26	E	D	B	E	C	B	
12-27	E	D	A	E	A	A	C
12-28	E	C	A	E	B	A	C
12-29	E	D	B	E	A	A	C
12-30	E	C	A	E	A	A	C
12-31	E	C	A	E	B	A	C
12-32	E	D	A	E	A	A	C
12-33	E	E	B	E	B	A	A
12-34	E	E	B	E	A	B	A
12-35	E	E	B	E	B	B	A
12-36	D	E	A	E	A	A	A
12-37	D		B		B	B	A
12-38	E	E	A	E	B	A	A
12-39	E	E	B	E	A	A	B
12-40	E		B		C	B	A
12-41	E	E	B	E	A	A	A
12-42	E	D	B	E	B	B	A
12-43	E	D	A	E	A	A	A
12-44	E	D	A	E	B	A	A
12-45	E	E	A	E	C	A	A
12-46	E	D	A	E	B	A	A
12-47	E	E	B	E	B	A	A
12-48	E	E	B	E	A	A	A
12-49	E	E	B	E	C	A	
12-50	E	E	A	E	B	A	
12-51	D	D	A	E	B	A	

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
12-52	D		B		C	B	
12-53	E	C	B	E	A	B	
12-54	E	D	B	E	A	B	
12-55	E		A		B	A	
12-56	E		A		B	A	
12-57	E	D	B	E	B	A	
12-58	E	D	A	E	B	A	
12-59	E		A		B	A	
12-60	E	E	B	E	B	A	
12-61	E	E	A	E	B	A	
12-62	E		A		B	A	
12-63	E	E	B	E	B	A	
12-64	E	E	A	E	A	A	
12-65	E	E	B	E	C	A	
12-66	E	E	B	E	B	A	
12-67	E	E	B	E	B	A	
12-68	E	E	B	E	C	A	
12-69	E		A		B	A	
13-1	E	E	B	E	B	A	A
13-2	E	E	B	E	A	A	A
13-3	E		A		A	A	A
13-4	E	D	A	E	B	A	
13-5	E	D	A	E	B	A	
13-6	E	E	A	E	A	A	
13-7	E	D	A	E	B	A	
13-8	E	E	B	E	A	A	
13-9	E	E	B	E	B	A	
13-10	E	E	B	E	B	A	
13-11	E	E	A	E	A	A	C
13-12	E	E	B	E	B	A	C

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
13-13	E	E	B	E	C	A	C
13-14	E	D	A	E	A	A	
13-15	E	D	B	E	B	A	
13-16	E	E	B	E	B	A	C
13-17	E		A		B	A	
13-18	E		B		B	A	
13-19	E	E	A	E	B	A	
13-20	E	E	B	E	B	B	
13-21	E	D	B	E	A	B	
13-22	E	E	B	E	B	A	
14-1	E	E	B	E	A	A	A
14-2	E	E	A	E	B	A	A
14-3	E		B		B	B	
14-4	D		B		B	B	
14-5	D		B		A	B	
14-6	D		A		A	B	
14-7	D		A		A	B	
14-8	D		A		A	B	
14-9	E	E	B	E	B	A	
14-10	D		B		C	C	
14-11	D		B		C	B	
14-12	E	E	B	E	C	A	
15-1	E	E	B	E	A	A	A
15-2	D	D	A	E	A	B	A
15-3	E	E	A	E	A	A	A
15-4	E		A		B	A	
15-5	D	D	B	E	B	B	
15-6	D		A		C	B	
15-7	E	D	B	E	A	B	
15-8	D		B		B	B	

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
15-9	E	E	A	E	B	A	
15-10	E	E	A	E	A	A	
16-1	E	E	A	E	B	A	A
16-2	E	E	A	E	A	A	A
16-3	E	E	B	E	A	A	A
16-4	E		B		B	A	A
16-5	E	E	A	E	A	A	A
16-6	E	E	B	E	C	A	
16-7	E	E	A	E	B	A	
17-1	E	E	B	E	B	A	A
17-2	E		A		C	A	A
18-1	E	D	B	E	A	B	A
18-2	D		A		A	C	
18-3	D	D	A	E	A	B	
18-4	D		A		B	B	
18-5	D		B		A	B	
18-6	D		B		A	B	
18-7	D		B		A	C	
18-8	E	E	B	E	B	A	
18-9	E	E	A	E	A	A	
18-10	E	D	A	E	B	A	
18-11	E		B		C	A	
18-12	D	D	B	E	B	B	
18-13	E	D	A	E	A	A	
18-14	E		B		B	A	

【0388】

檢定7：結腸及血漿小鼠藥物動力學

藉由PO投與對6隻雄性 Balb/c 小鼠投與含於 1% HPMC + 0.1% Tween-80中之10 mg/kg之化合物。於劑量投與後之0.5、2及6小時，將動

物麻醉，及藉由心臟穿刺收集末梢血液樣本，接著收集結腸內容物及結腸組織。

【0389】 將血液樣本收集至K₂EDTA中及在濕冰上儲存直至藉由離心(在4°C下12000 rpm)加工成血漿。將血漿樣本轉移至簇狀管及放置在乾冰上，然後冷凍儲存。在各末梢血液收集時間點收集來自各動物之結腸內容物。將結腸組織用鹽水沖洗及拍乾。使用含有0.1%甲酸之無菌水9:1(水:組織，v/w)將結腸及結腸內容物組織均質化。將經均質化之組織及結腸內容物轉移至簇狀管及放置在乾冰上，然後冷凍儲存。使用LC/MS/MS對照分析標準分析所有樣本。

【0390】 藉由非隔間分析使用Phoenix WinNonlin版本6 (Certara, St. Louis, MO)及使用2隻動物/時間點之平均值測定化合物之複合藥物動力學參數。對於定量限制以下(BQL)之血漿濃度，使用可量測之最低濃度或BLOQ (定量限制以下)。

【0391】 以結腸AUC對血漿AUC之比率測定結腸對血漿比率。化合物1、2、3、4、6、7、8、21及22展示超過約1250之結腸對血漿比率。化合物9、5、19及20展示超過約200之結腸對血漿比率。

【0392】 相反，參考化合物(PF-06651600，全身可用之JAK3抑制劑) (2-丙烯-1-酮，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基])展示2.8之結腸對血漿比率。

【0393】

檢定8：經噁唑酮誘導之結腸炎之小鼠模型

【0394】 經噁唑酮誘導之結腸炎為具有與人類潰瘍性結腸炎組織學相似之實驗模型(Heller等人，Immunology, **2002**, 17, 629-638)。於該檢

定中，使用來自Harlan之成年BALB/C小鼠。在第1天，將動物用異氟醚輕度麻醉及小心移除肩膀之間之毛髮，然後緩慢施加噁唑酮(4%，150 μ L，4:1丙酮:橄欖油調配物)或媒劑溶液用於皮膚敏化。於皮膚敏化後七天，將小鼠禁食約6小時，然後利用克他命(ketamine)/甲苯噻嗪(xylazine)注射麻醉及將配備有3.5-F導液管之填充有噁唑酮溶液之1 mL注射器小心插入小鼠之結腸中約4 cm。於插入後，將50 μ L噁唑酮溶液(0.8%含於1:1乙醇:水調配物中)極緩慢注射(使用注射泵歷經30秒)入結腸中。在噁唑酮直腸內(IR)激發之前一天啟動藥物治療(PO、QD或BID或TID)或媒劑。在噁唑酮直腸內激發後兩天，由治療盲選實驗者針對各小鼠根據下列標準評分評估疾病：糞便性狀評分(0，正常；2，鬆散；4，腹瀉)、總出血評分(0，不存在；2，血染；4，存在)；組合糞便評分終點=糞便性狀評分+便血評分。

【0395】 於該檢定中測試選定化合物。藉由與來自經媒劑治療之動物之評分相比組合糞便評分終點之統計上顯著減少證明該模型中之功效。

【0396】 化合物1、2、3、4、5、6、7、8、3-11、5-10、19、15-1、3-55、3-34、15-3、21、3-80、3-81、3-72及3-57展示於噁唑酮模型中在3 mg/kg (PO，BID)之劑量下與經媒劑治療之動物相比組合糞便評分終點之統計上顯著減少。化合物3-113及3-74展示於噁唑酮模型中僅在1及10 mg/kg (PO，BID)之劑量下與經媒劑治療之動物相比組合糞便評分終點之統計上顯著減少。

【0397】

檢定9：小鼠脾自然殺手(NK)細胞中之免疫抑制作用

小鼠脾細胞之耗盡為免疫抑制之實驗模型(Kudlacz等人，Am. J. of

Transplantation, **2004**, 4, 51-57)。於噁唑酮誘導之結腸炎模型(檢定8)中使用之相同治療範例後於小鼠脾細胞模型中評估選定化合物。

【0398】 使用來自Harlan之成年雄性Balb/C小鼠用於該研究。將測試化合物及作為陽性對照之Jak3共價抑制劑標準2-丙烯-1-酮，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基] (30 mg/kg，BID)對初始小鼠口服給藥三天。在最後劑量達4小時後收穫脾及立即壓碎用於細胞亞型染色。在固定之前，將用於CD19 (FITC；B細胞)、CD3e (PE；泛T細胞)及CD49e (APC；NK細胞)之螢光團標記之抗體用來自各動物之脾細胞樣本培育以允許在流式細胞計上同時多個亞型%分析。藉由Scepter™ 2.0手持自動細胞計數器量測各動物之總脾細胞數目。

【0399】 自各亞型之百分比乘以總脾細胞計算各動物之淋巴細胞亞型種群(例如，脾B、T及NK細胞)之絕對數目。使用單因子ANOVA利用Fisher之LSD事後測試來比較媒劑及測試化合物組之脾淋巴細胞數目。在 $p < 0.05$ 下設置 α 水平。針對各組，將數據表示為平均值 $\pm$ SEM。

【0400】 陽性對照PF-06651600 (全身可用之JAK3抑制劑) (2-丙烯-1-酮，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]) (30 mg/kg PO，BID)顯著減少脾NK細胞計數。在多達300 mg/kg (所測試之最大劑量)之(PO，BID)劑量下，脾NK細胞計數不受化合物1影響。在多達100 mg/kg (所測試之最大劑量)之(PO，BID)劑量下，脾NK細胞計數不受化合物4、6及8影響。在多達85 mg/kg (所測試之最大劑量)之(PO，BID)劑量下，脾NK細胞計數不受化合物3影響。在多達30 mg/kg (所測試之最大劑量)之(PO，BID)劑量下，脾NK細胞計數不受化合物2影響。在

多達80 mg/kg (所測試之最大劑量)之(PO, BID)劑量下，脾NK細胞計數不受化合物5影響。針對B及T細胞群體利用所測試化合物中之任一者未觀察到治療效果。

【0401】

檢定10：全身靶接合檢定：胸腺中之經IL-2誘導之pSTAT5誘導的鼠科模型

IL-2為胃腸疾病(諸如大腸激躁症) (IBD；Guan及Zhang. *Mediators Inflamm*, 2017；4810258)之病理生理學根本之重要細胞活素。IL-2結合至激活詹納斯激酶家族(JAK)成員(特定言之JAK3)之細胞表面受體，其然後使STAT5磷酸化及隨後激活其他轉錄路徑。於此模型中，對小鼠全身性遞送IL-2之劑量以誘導STAT5之磷酸化(pSTAT5)，然後量測該磷酸化為終點。相較於經媒劑治療之經IL-2激發之對照動物，此檢定中測試之化合物未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制，此證實缺少全身活性。

【0402】於該檢定中使用來自Harlan之成年雄性Balb/c小鼠。在研究前當日之下午及於研究日之上午經由經口管飼(PO，針對單一劑量研究10或30 mg/kg；針對劑量反應研究10至60 mg/kg)對動物投與測試化合物。於第二PO劑量投與後兩小時，對小鼠腹膜內(i.p.)注射100 μ l適宜IL-2劑量(取決於IL-2批次，總計1至5 μ g/小鼠；R&D Systems)。於IL-2刺激後90至120分鐘，收穫胸腺樣本。於胸腺中使用AlphaLISA (AlphaLISA® *SureFire*® *Ultra*™ p-STAT5 (Tyr694/699) HV (高容量)測定磷酸化之STAT5 (pSTAT5)水平。藉由於IL-2激發後之1.5至2小時時缺少存在於所治療動物之胸腺中之pSTAT5之水平的顯著抑制證明此模型中之活性。

【0403】在10 mg/kg下測試化合物6及7及相較於媒劑治療之經IL-2

激發之對照動物，未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制；因此證實缺少全身活性。在10、30、60及100 mg/kg下測試化合物1及相較於媒劑，未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制。在10、30及60 mg/kg下測試化合物2及相較於媒劑，未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制。在30及100 mg/kg下測試化合物3及相較於媒劑，未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制。在30 mg/kg下測試化合物8、5及4及相較於媒劑，未展示經IL-2誘導之pSTAT5之顯著抑制。

【0404】相反，參考化合物(PF-06651600，全身可用之JAK3抑制劑)(2-丙烯-1-酮，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基])在10、30及50 mg/kg下展示胸腺中之pSTAT5誘導之顯著抑制，其證實全身活性。

【0405】

晶體結構

獲得與人類JAK3結合之化合物1、3及4各者之共晶體結構。複雜結構之解析針對化合物1、化合物3及化合物4分別在2.73 Å、2.80 Å及2.64 Å處。於各者情況下，觀察到配體在ATP結合位點結合。基於供體與受體原子之小於3.5 Å之距離，針對配體各者識別四個特異性氫鍵，即與Glu903、Leu905及Phe968之主鏈原子以及Glu871之側鏈原子。針對化合物1識別與Asp 912之側鏈原子之額外氫鍵。特別值得注意的是，該等配體各者共價結合至於鉸鏈區後定位較短之JAK3之Cys909。半胱胺酸殘基之S-H部分對Michael系統進行加成反應。觀察到之晶體結構中之共價結合相互作用的結果證實此等配體各者對JAK3之不可逆結合性質。

【0406】雖然已參考特定態樣或其實施例描述本發明，但是一般技

術者應瞭解，在不背離本發明之真正精神及範圍下可作出各種改變或可取代等效物。此外，在適用專利法規及條例允許之範圍內，本文中引用之所有公開案、專利及專利申請案之全文以引用的方式併入本文中，併入程度如同各文檔個別地以引用的方式併入本文中般。



201920150

【發明摘要】

【中文發明名稱】

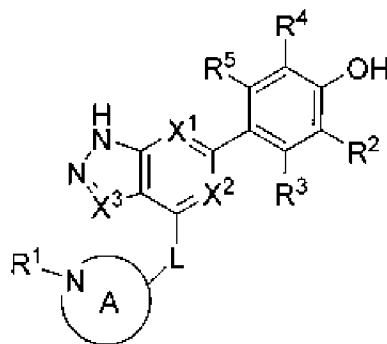
作為JAK激酶抑制劑之吡唑并及三唑并雙環化合物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO AND TRIAZOLO BICYCLIC COMPOUNDS AS JAK KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

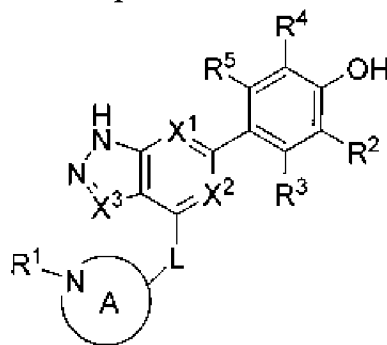


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中該等變量於本說明書中定義，其為JAK激酶(特定言之JAK3)之抑制劑。本發明亦提供晶型、包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物以治療胃腸疾病及其他發炎性疾病之方法及可用於製備此等化合物之方法及中間體。

【英文】

The invention provides compounds of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein the variables are defined in the specification, that are inhibitors of JAK kinases, particularly JAK3. The invention also provides crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat gastrointestinal and other inflammatory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

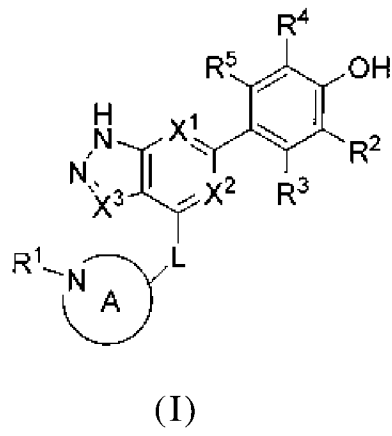
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

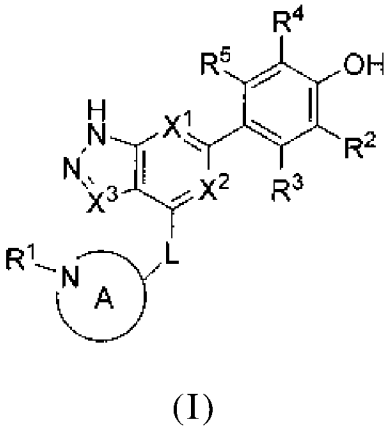
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

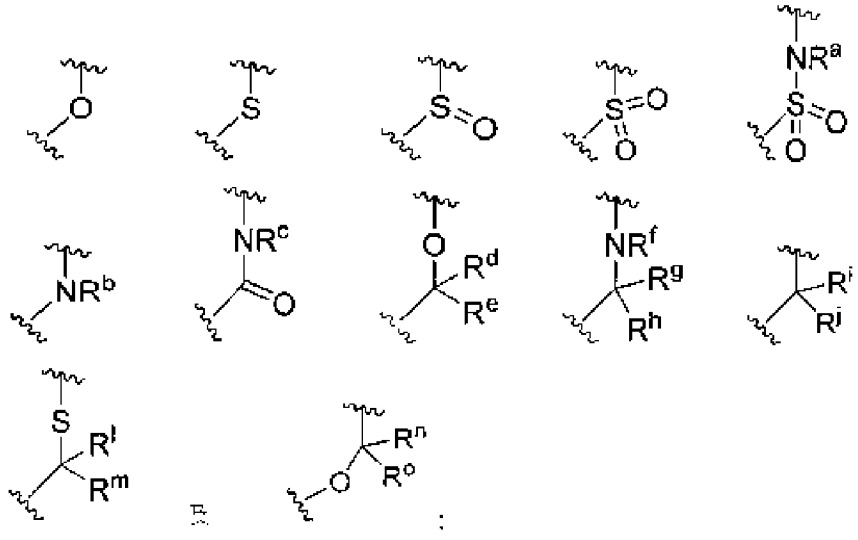
一種式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

- X¹及X²各者係獨立地選自N及CH；
- X³係選自由以下組成之群：N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN及C-OMe；

 係選自由以下組成之群：



- R^a、R^b、R^c及R^f各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；
- R^d、R^e、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^l、R^m、Rⁿ及R^o各者係獨立地選自

由H及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經1至3個鹵素取代；

視情況可連接R^d及R^e以形成環丙基環；

A係選自由以下組成之群：

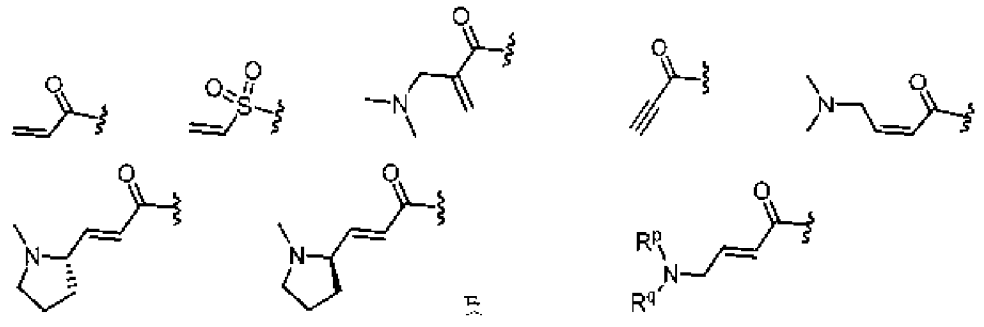
(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜原子之4至10員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個R^k基團取代；

各R^k係獨立地選自由F、CN、C₁₋₃烷氧基、環丙基及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經OH、OMe或1至3個鹵素取代；

R^l係選自由以下組成之群：



其中R^p及R^q各者係獨立地選自由H、C₃₋₅環烷基及C₁₋₆烷基組成之群，其中該C₁₋₆烷基可視情況經獨立地選自由C₁₋₃烷氧基及-S-C₁₋₃烷基組成之群之1至3個取代基取代，

或R^p及R^q形成含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視情況經獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基及-C₁₋₃烷

基-C₁₋₃烷氧基組成之群之1至3個取代基取代；

R²係選自由H、Cl、OMe、Me及F組成之群；

R³係選自由H及F組成之群；

R⁴係選自由H及F組成之群；且

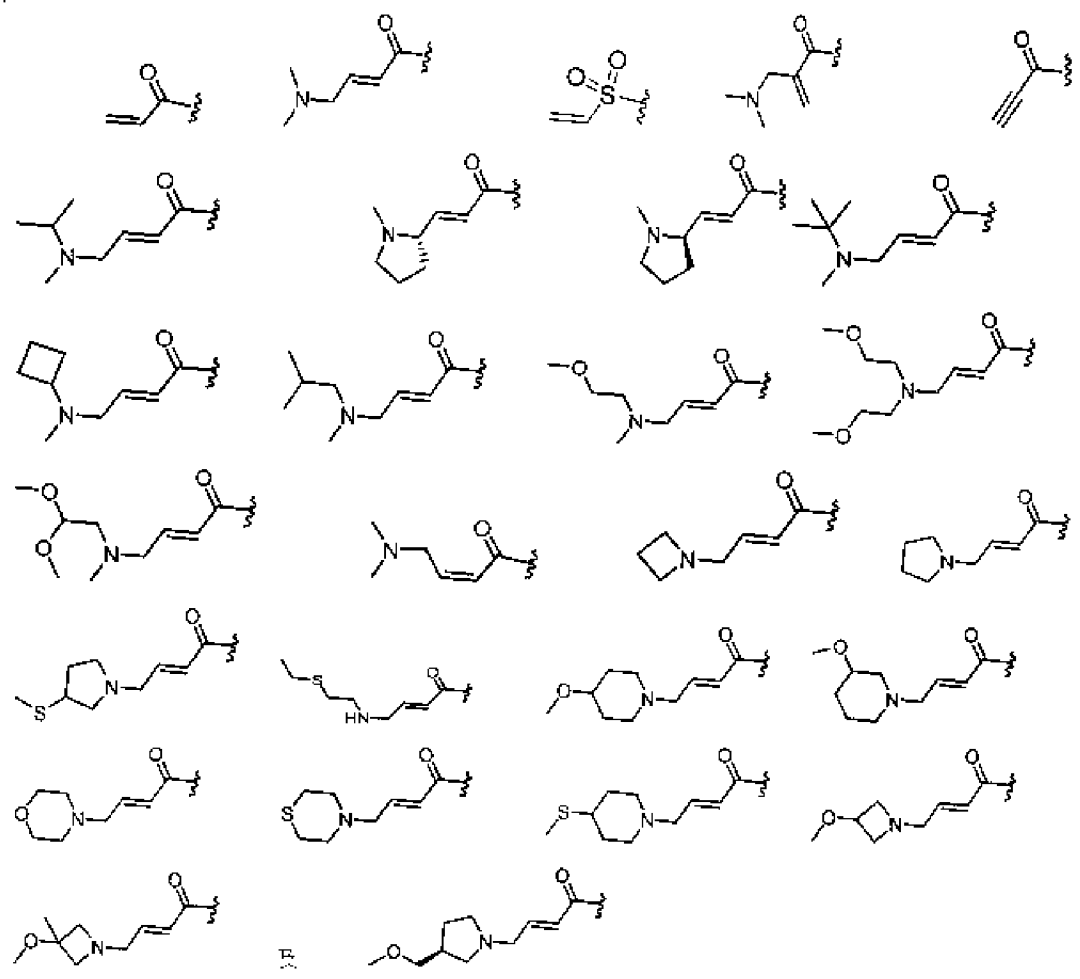
R⁵係選自由H、Me及F組成之群。

【第2項】

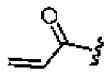
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X³為CH。

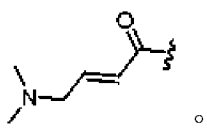
【第3項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係選自由以下組成之群：



【第4項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹為  或

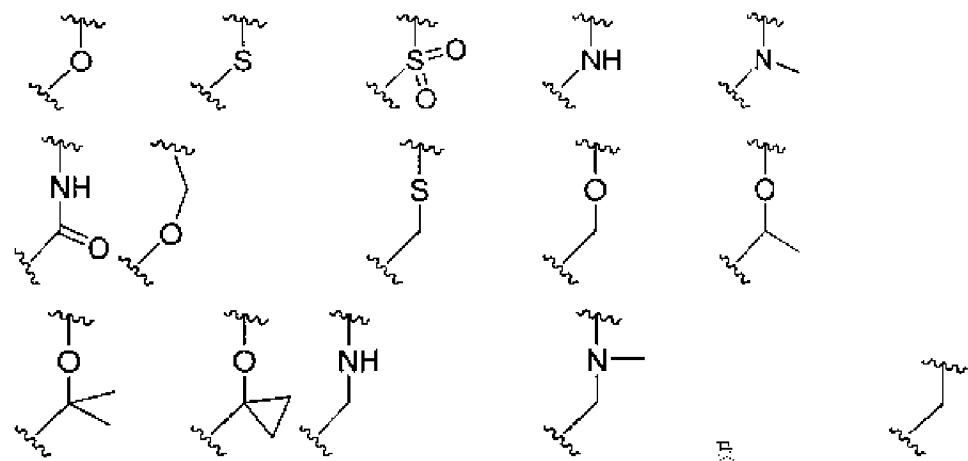


【第5項】

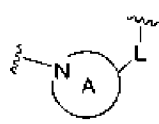
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中A係選自由氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啉、嗎啉、2-氮雜螺[3.3]庚烷、硫代嗎啉及降莨菪烷組成之群。

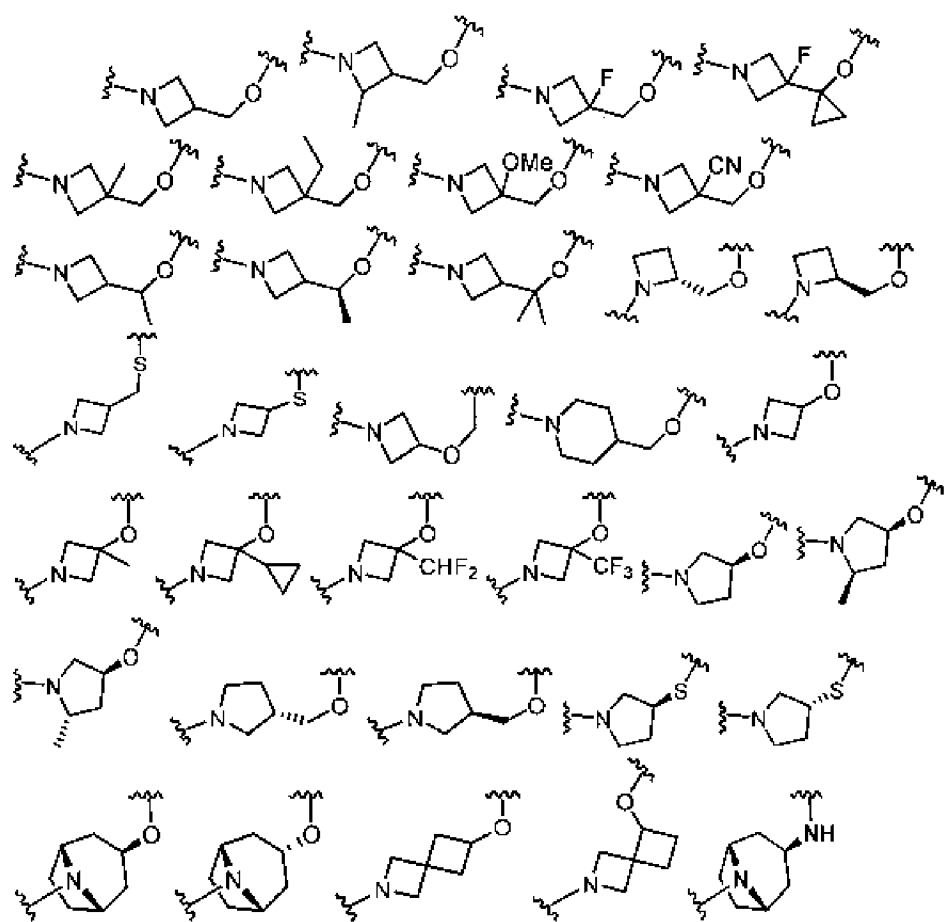
【第6項】

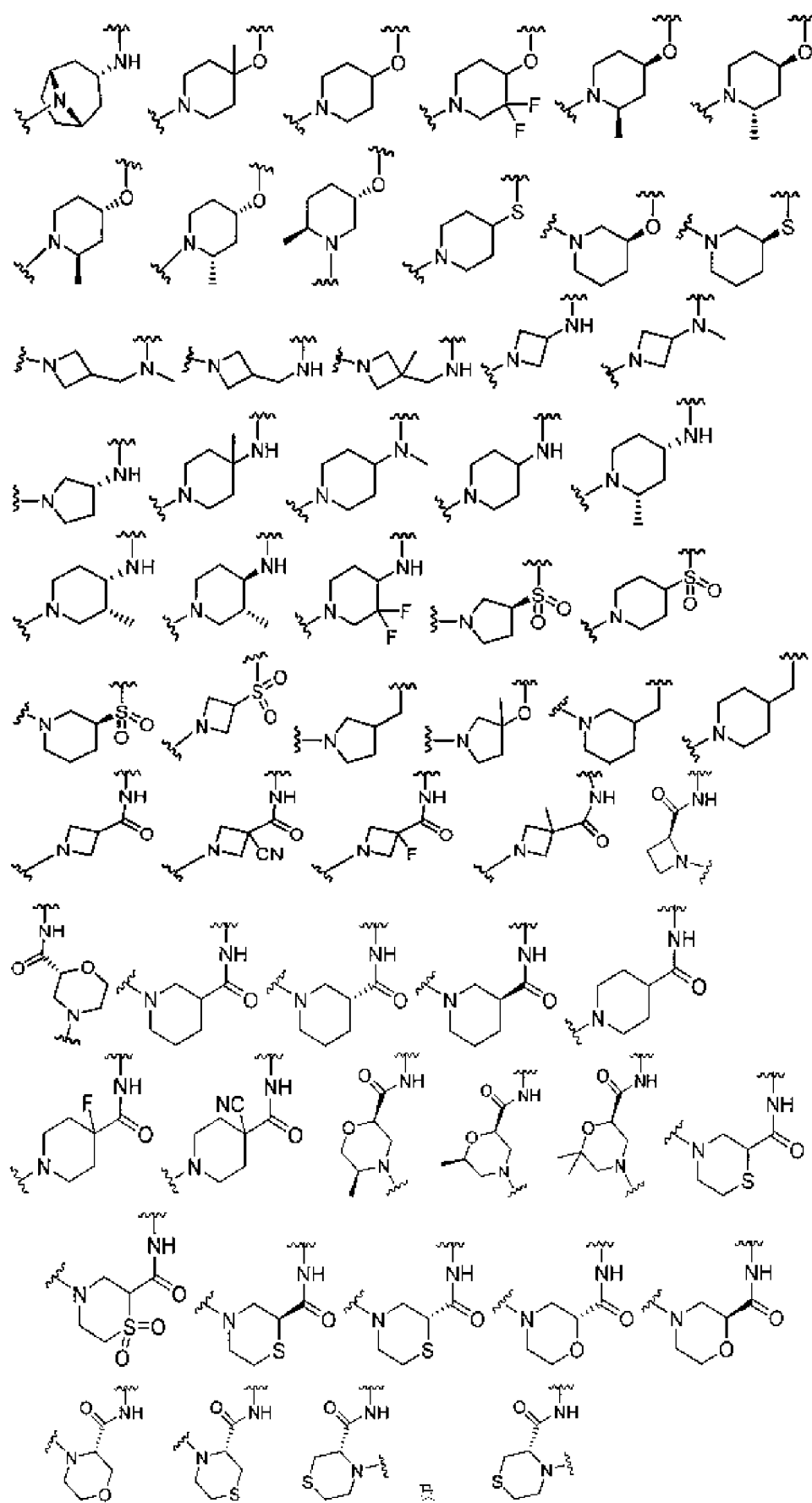
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



【第7項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：





【第8項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X¹及X²均為CH。

【第9項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X¹為N且X²為CH。

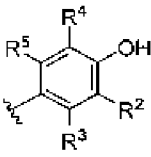
【第10項】

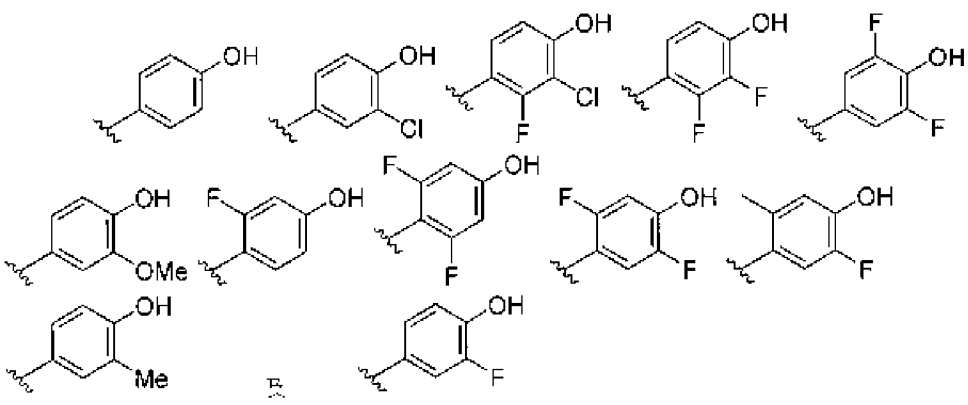
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X¹及X²均為N。

【第11項】

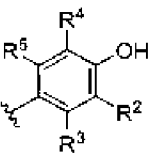
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X¹為CH且X²為N。

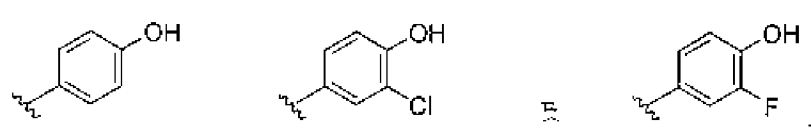
【第12項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



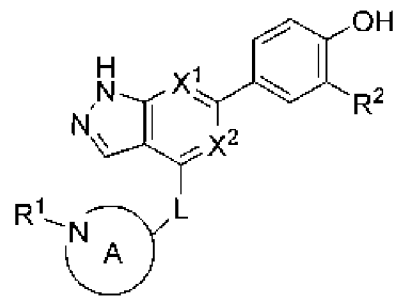
【第13項】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



【第14項】

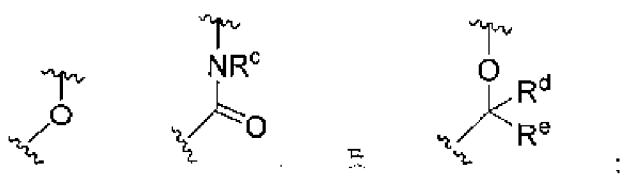
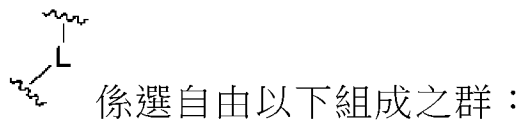
如請求項1之具有式(II)之化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X¹及X²均為CH，或X¹及X²均為N，或X¹為N且X²為CH；

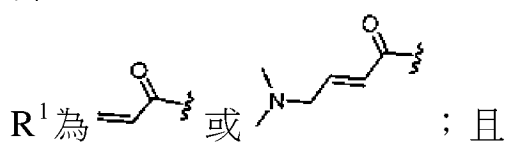


R^c、R^d及R^e各者係獨立地選自由H及甲基組成之群；

A係選自由氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啉及嗎啉組成之群；

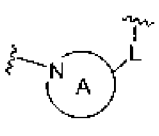
其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至2個R^k基團取代；

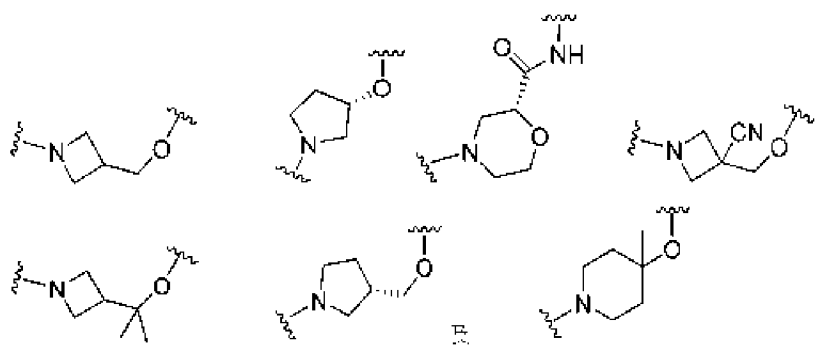
各R^k係獨立地選自由F、CN、甲基、乙基及C₁₋₂鹵烷基組成之群；



R²係選自由H、Cl及F組成之群。

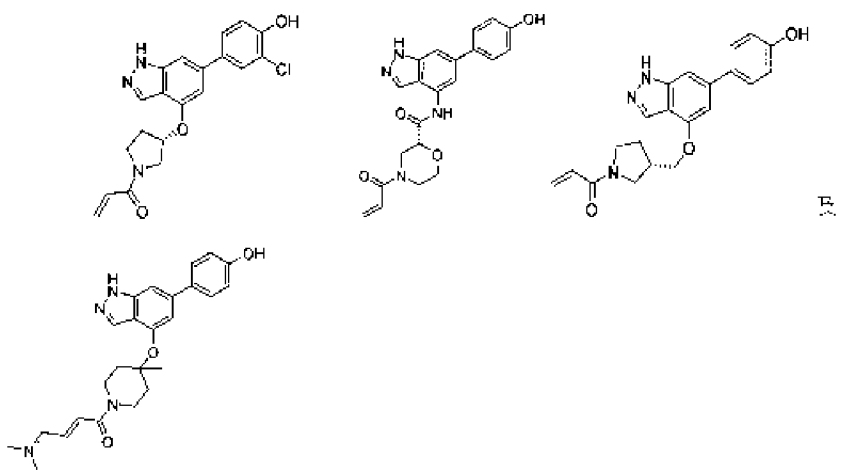
【第15項】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



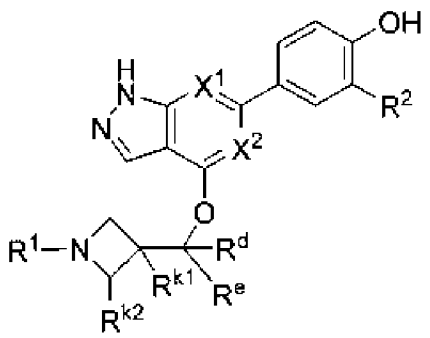
【第16項】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



【第17項】

一種式(B)化合物：



(B)

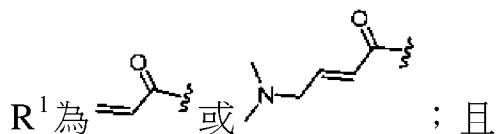
或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 各者係獨立地選自 N 及 CH ;

R^d及R^e各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；視情況可連接R^d及R^e以形成環丙基環；

R^{k1} 係選自由H、F、CN、OMe及C₁₋₃烷基組成之群；

R^{k2} 係選自由H及甲基組成之群；



R^2 係選自由H、Cl及F組成之群。

【第18項】

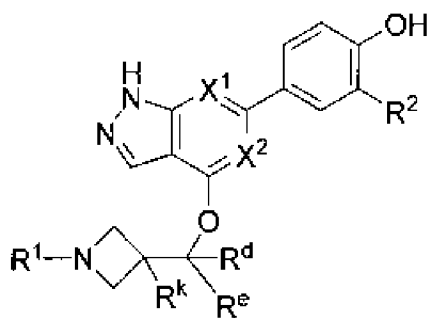
如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^d 及 R^e 各者係獨立地選自由H及甲基組成之群；視情況可連接 R^d 及 R^e 以形成環丙基環；且

R^{k1} 係選自由H、F、CN、OMe、甲基及乙基組成之群。

【第19項】

一種式(C)化合物：



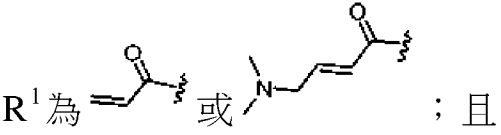
(C)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 均為CH，或 X^1 及 X^2 均為N，或 X^1 為N且 X^2 為CH；

R^d及**R^e**各者係獨立地選自由**H**及甲基組成之群；

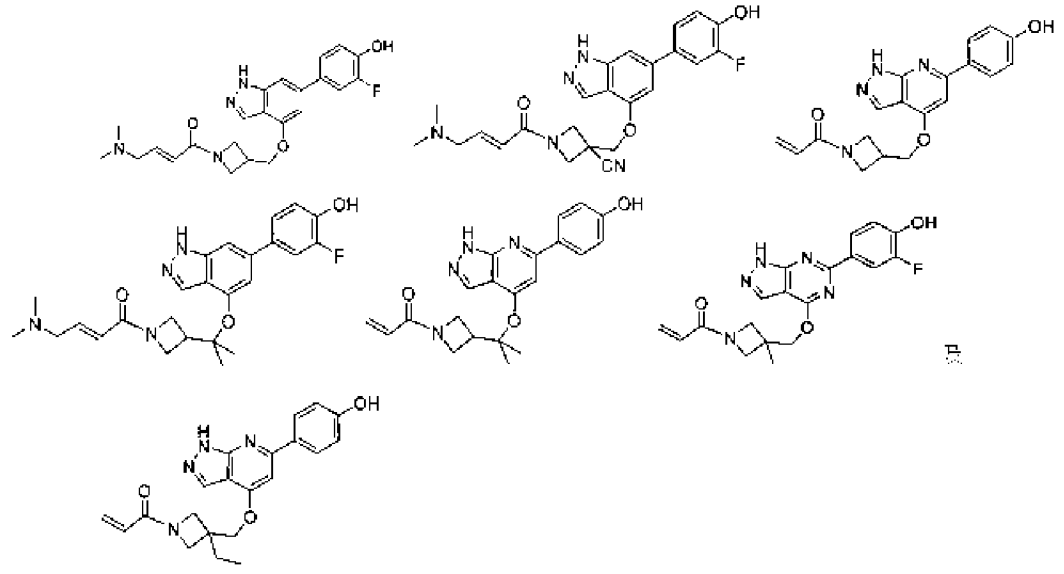
R^k係選自由H、CN、甲基及乙基組成之群；



R²係選自由H、Cl及F組成之群。

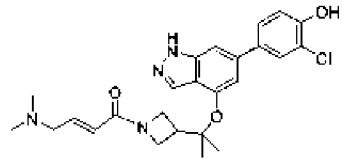
【第20項】

如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



【第21項】

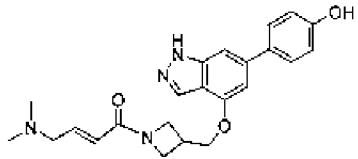
一種下式化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第22項】

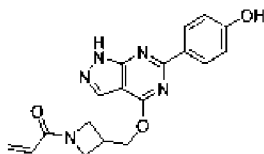
一種下式化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第23項】

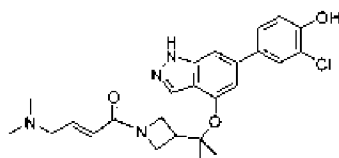
一種下式化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第24項】

一種下式化合物之晶型：



其中該晶型藉由包含在 5.65 ± 0.20 、 14.22 ± 0.20 、 15.16 ± 0.20 及 19.31 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末X-射線繞射圖表徵。

【第25項】

如請求項24之晶型，其中該粉末X-射線繞射圖進一步之特徵在於具有在 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 及 24.43 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰。

【第26項】

如請求項25之晶型，其中該粉末X-射線繞射圖進一步之特徵在於具有在選自 13.10 ± 0.20 、 14.82 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 20.08 ± 0.20 、 21.08 ± 0.20 、 21.65 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 22.98 ± 0.20 、 25.02 ± 0.20 、 25.72 ± 0.20 、 26.80 ± 0.20 、 27.06 ± 0.20 、 28.31 ± 0.20 、 30.08 ± 0.20 、 30.31 ± 0.20 及 32.08 ± 0.20 之 2θ 值處之兩個或更多個額外繞射峰。

【第27項】

如請求項24之晶型，其中該晶型藉由粉末X-射線繞射圖表徵，其中該等峰位置實質上與圖1中所示圖之峰位置一致。

【第28項】

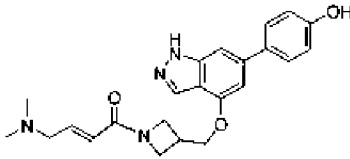
如請求項24之晶型，其中該晶型藉由以10℃/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在 $162.9\pm 3^{\circ}\text{C}$ 處之峰之最大吸熱熱流。

【第29項】

如請求項24之晶型，其中該晶型藉由與圖2中所示實質上一致之示差掃描量熱法跡線表徵。

【第30項】

一種下式化合物之晶型：



其中該晶型藉由包含在 9.67 ± 0.20 、 11.61 ± 0.20 、 17.61 ± 0.20 、 18.88 ± 0.20 及 23.33 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末X-射線繞射圖表徵。

【第31項】

如請求項30之晶型，其中該粉末X-射線繞射圖進一步之特徵在於具有在 4.82 ± 0.20 、 15.69 ± 0.20 及 16.19 ± 0.20 之 2θ 值處之額外繞射峰。

【第32項】

如請求項31之晶型，其中該粉末X-射線繞射圖進一步之特徵在於具有在選自 11.92 ± 0.20 、 12.98 ± 0.20 、 13.23 ± 0.20 、 16.45 ± 0.20 、 16.67 ± 0.20 、 19.39 ± 0.20 、 19.96 ± 0.20 、 20.14 ± 0.20 、 22.14 ± 0.20 、 23.84 ± 0.20 、 24.06 ± 0.20 、 24.29 ± 0.20 、 25.31 ± 0.20 、 25.63 ± 0.20 、

27.06±0.20、27.31±0.20、30.10±0.20及30.53±0.20之2θ值處之兩個或更多個額外繞射峰。

【第33項】

如請求項30之晶型，其中該晶型藉由粉末X-射線繞射圖表徵，其中該等峰位置實質上與圖9中所示之圖之峰位置一致。

【第34項】

如請求項30之晶型，其中該晶型藉由以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示具有在201.3°C±2°C處之峰之最大吸熱熱流。

【第35項】

如請求項30之晶型，其中該晶型藉由以10°C/分鐘之加熱速率記錄之示差掃描量熱法跡線表徵，其顯示在198°C與204°C之間之溫度下之最大吸熱熱流。

【第36項】

如請求項30之晶型，其中該晶型藉由與圖10中所示實質上一致之示差掃描量熱法跡線表徵。

【第37項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項24至36中任一項之晶型及醫藥上可接受之載劑。

【第38項】

如請求項37之醫藥組合物，其進一步包含可用於治療胃腸發炎性疾病之一或多種其他治療劑。

【第39項】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項24至36中任一項之晶型，其用於治療哺乳動物之胃腸發炎性疾病。

【第40項】

如請求項39之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項39之晶型，其中該胃腸發炎性疾病係選自由以下組成之群：免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎、CTLA-4抑制劑誘導之結腸炎、移植物抗宿主病相關之結腸炎、乳糜瀉、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、白塞氏病(Behcet's disease)、迴腸炎、嗜酸性球性食道炎及感染性結腸炎。

【第41項】

如請求項39之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項39之晶型，其中該胃腸發炎性疾病為潰瘍性結腸炎。

【第42項】

如請求項39之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項39之晶型，其中該胃腸發炎性疾病為克羅恩氏病(Crohn's disease)。

【第43項】

如請求項39之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項39之晶型，其與一或多種可用於治療胃腸發炎性疾病之其他治療劑組合使用。

【第44項】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項24至36中任一項之晶型之用途，其用於製造用於治療哺乳動物之胃腸發炎性疾病之藥劑。

【第45項】

如請求項44之用途，其中該胃腸發炎性疾病係選自由以下組成之群：免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎、CTLA-4抑制劑誘導之結腸炎、移植抗宿主病相關之結腸炎、乳糜瀉、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、白塞氏病(Behcet's disease)、迴腸炎、嗜酸性球性食道炎及感染性結腸炎。

【第46項】

如請求項44之用途，其中該胃腸發炎性疾病為潰瘍性結腸炎。

【第47項】

如請求項44之用途，其中該胃腸發炎性疾病為克羅恩氏病。

【第48項】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療哺乳動物之發炎性皮膚病。

【第49項】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療皮膚T-細胞淋巴瘤。

【第50項】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項24至36中任一項之晶型之用途，其用於製造用於治療哺乳動物之發炎性皮膚病之藥劑。

【第51項】

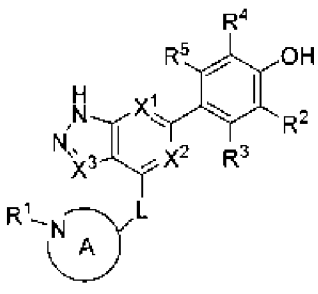
如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項24至36中任一項之晶型之用途，其用於製造用於治療皮膚T-細胞淋巴瘤之藥劑。

【第52項】

如請求項44之用途，其中該藥劑還包含一或多種可用於治療胃腸發炎性疾病之其他治療劑。

【第53項】

一種製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，



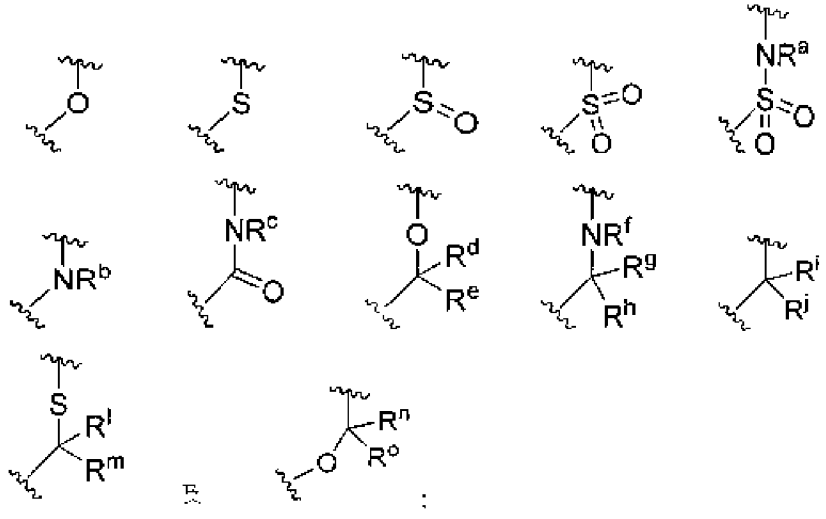
(I)

其中

X¹及X²各者係獨立地選自N及CH；

X³係選自由以下組成之群：N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN及C-OMe；

 係選自由以下組成之群：



R^a、R^b、R^c及R^f各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群；

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^l 、 R^m 、 R^n 及 R^o 各者係獨立地選自由H及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經1至3個鹵素取代；

視情況可連接 R^d 及 R^e 以形成環丙基環；

A係選自由以下組成之群：

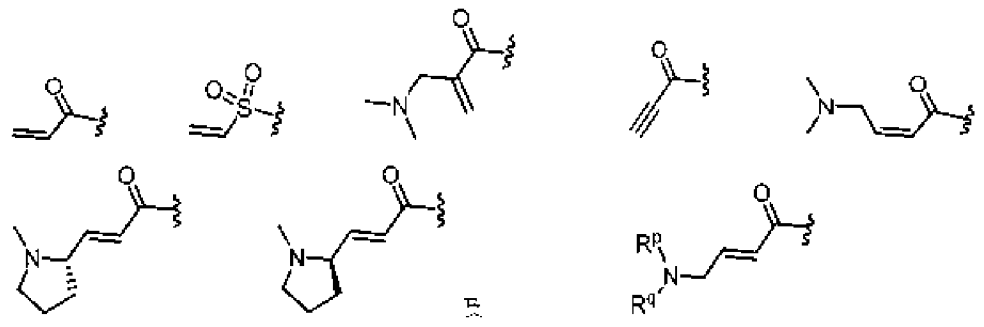
(a)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S、S(O)₂及O之一個額外雜原子之4至10員單環雜環基，及

(b)含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之6至10員多環雜環基，

其中L與A中之碳原子連接且A視情況經1至3個 R^k 基團取代；

各 R^k 係獨立地選自由F、CN、C₁₋₃烷氧基、環丙基及C₁₋₃烷基組成之群，其中該C₁₋₃烷基可視情況經OH、OMe或1至3個鹵素取代；

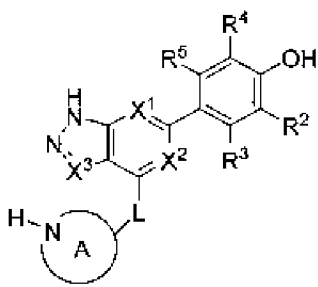
R^l 係選自由以下組成之群：



其中 R^p 及 R^q 各者係獨立地選自由H、C₃₋₅環烷基及C₁₋₆烷基組成之群，其中該C₁₋₆烷基可視情況經獨立地選自由C₁₋₃烷氧基及-S-C₁₋₃烷基組成之群之1至3個取代基取代，

或 R^p 及 R^q 形成含有一個氮原子及視情況含有選自N、S及O之一個額外雜原子之4至6員單環雜環基，其中該4至6員單環雜環基視

情況經獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基及-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基組成之群之1至3個取代基取代；
R²係選自由H、Cl、OMe、Me及F組成之群；
R³係選自由H及F組成之群；
R⁴係選自由H及F組成之群；且
R⁵係選自由H、Me及F組成之群，
該方法包括使式(III)化合物：



(III)

與以下反應，
(i) Cl-R¹，或
(ii) HO-R¹
及視情況形成醫藥上可接受之鹽，
以提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

