



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400471 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102117263

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/15 美國

61/647,174

2013/03/15 美國

61/790,967

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：達德 史蒂芬妮 凱 DODD, STEPHANIE KAY (US)；佛瑞特 派斯可 FURET, PASCAL (FR)；葛洛茲佛德 羅伯特 馬汀 GROTZFELD, ROBERT MARTIN (DE)；瓊斯 戴瑞爾 拜利 JONES, DARRYL BRYNLEY (GB)；曼雷 保羅 MANLEY, PAUL (GB)；摩齊奇克 安德烈斯 MARZINZIK, ANDREAS (DE)；比爾 撒維爾 法蘭斯 安卓 PELLE, XAVIER FRANCOIS ANDRE (FR)；薩嵐 巴哈 SALEM, BAHAA (FR)；史考佛 約瑟夫 SCHOEPFER, JOSEPH (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：4 共 161 頁

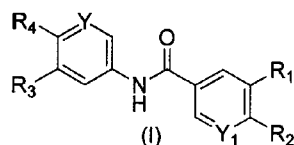
(54)名稱

抑制 A B L 1、A B L 2 及 B C R - A B L 1 活性之化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF ABL1, ABL2 AND BCR-ABL1

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物，



其中 Y、Y₁、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係如發明內容中所定義；該等化合物能夠抑制 BCR-ABL1 及其突變體之活性。本發明進一步提供製備本發明化合物之方法、包含該等化合物之醫藥製劑及使用該等化合物治療癌症之方法。

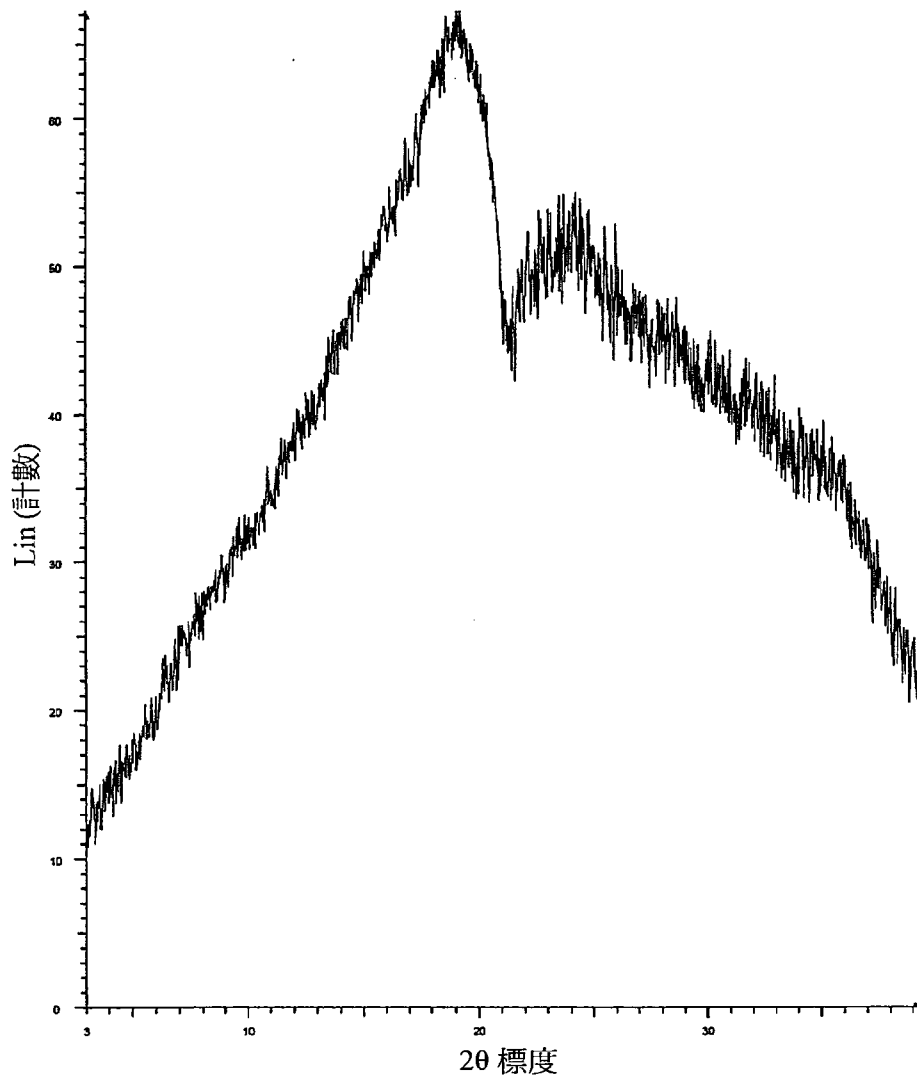


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400471 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102117263

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/15 美國

61/647,174

2013/03/15 美國

61/790,967

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：達德 史蒂芬妮 凱 DODD, STEPHANIE KAY (US)；佛瑞特 派斯可 FURET, PASCAL (FR)；葛洛茲佛德 羅伯特 馬汀 GROTZFELD, ROBERT MARTIN (DE)；瓊斯 戴瑞爾 拜利 JONES, DARRYL BRYNLEY (GB)；曼雷 保羅 MANLEY, PAUL (GB)；摩齊奇克 安德烈斯 MARZINZIK, ANDREAS (DE)；比爾 撒維爾 法蘭斯 安卓 PELLE, XAVIER FRANCOIS ANDRE (FR)；薩嵐 巴哈 SALEM, BAHAA (FR)；史考佛 約瑟夫 SCHOEPFER, JOSEPH (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：4 共 161 頁

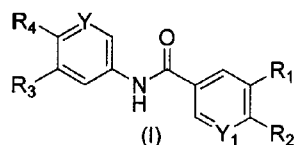
(54)名稱

抑制 A B L 1、A B L 2 及 B C R－A B L 1 活性之化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF ABL1, ABL2 AND BCR-ABL1

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物，



其中 Y、Y₁、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係如發明內容中所定義；該等化合物能夠抑制 BCR-ABL1 及其突變體之活性。本發明進一步提供製備本發明化合物之方法、包含該等化合物之醫藥製劑及使用該等化合物治療癌症之方法。

發明摘要

※ 申請案號：102117263

※ 申請日：102 5 15

※IPC 分類：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

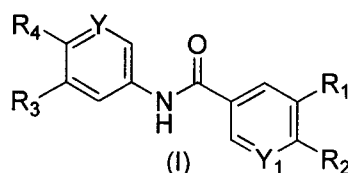
【發明名稱】

抑制ABL1、ABL2及BCR-ABL1活性之化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE
ACTIVITY OF ABL1, ABL2 AND BCR-ABL1

【中文】

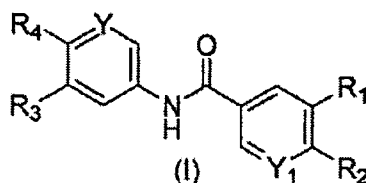
本發明係關於式(I)化合物，



其中Y、Y₁、R₁、R₂、R₃及R₄係如發明內容中所定義；該等化合物能夠抑制BCR-ABL1及其突變體之活性。本發明進一步提供製備本發明化合物之方法、包含該等化合物之醫藥製劑及使用該等化合物治療癌症之方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I):



in which Y, Y₁, R₁, R₂, R₃ and R₄ are defined in the Summary of the Invention; capable of inhibiting the activity of BCR-ABL1 and mutants thereof. The invention further provides a process for the preparation of compounds of the invention, pharmaceutical preparations comprising such compounds and methods of using such compounds in the treatment of cancers.

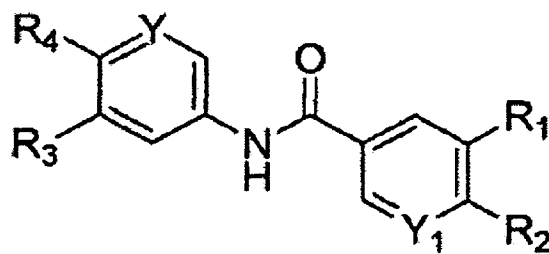
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抑制ABL1、ABL2及BCR-ABL1活性之化合物及組合物
COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE
ACTIVITY OF ABL1, ABL2 AND BCR-ABL1

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2012年5月15日提出申請之美國臨時申請案第61/647,174號及2013年3月15日提出申請之美國臨時申請案第61/790,967號之權益，各案件之全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於能夠抑制Abelson蛋白(ABL1)、Abelson相關蛋白(ABL2)及相關嵌合蛋白(尤其BCR-ABL1)之酪胺酸激酶活性之化合物。本發明進一步提供製備本發明化合物之方法、包含該等化合物之醫藥製劑及使用該等化合物治療癌症之方法。

【先前技術】

ABL1蛋白之酪胺酸激酶活性在正常情形下緊密調控，其中SH3結構域之N末端帽區起重要作用。一種調控機制涉及N末端帽區之甘胺酸-2殘基經肉豆蔻醯化且隨後與SH1催化結構域內之肉豆蔻酸結合位點相互作用。慢性骨髓性白血病(CML)之標誌係藉由造血幹細胞中之t(9,22)染色體相互易位形成之費城染色體(Ph)。此染色體攜帶編碼嵌合BCR-ABL1蛋白之BCR-ABL1癌基因，該蛋白缺少N末端帽區且具有組成型活性酪胺酸激酶結構域。

儘管經由ATP競爭機制抑制BCR-ABL1之酪胺酸激酶活性的藥物，例如Gleevec® / Glivec® (伊馬替尼(imatinib))、Tasigna® (尼羅替

尼(nilotinib))及Sprycel® (達沙替尼(dasatinib))可有效地治療CML，但一些患者由於出現藥物抗性純系(其中SH1結構域中之突變損害抑制劑結合)而復發。儘管Tasigna®及Sprycel®保持對BCR-ABL1之許多Gleevec抗性突變形式之功效，但蘇胺酸-315殘基被異白胺酸替代之突變(T315I)仍然對所有三種藥物均不敏感且可導致CML患者對療法產生抗性。因此，抑制BCR-ABL1突變(例如T315I)仍然為未滿足之醫學需要。除CML以外，BCR-ABL1融合蛋白係一定百分比之急性淋巴細胞性白血病之發生原因，且靶向ABL激酶活性之藥物亦在此適應症中具有效用。

靶向肉豆蔻醯基結合位點之藥劑(所謂的異位抑制劑)可用於治療BCR-ABL1病症(J. Zhang, F. J. Adrian, W. Jahnke, S. W. Cowan-Jacob, A. G. Li, R. E. Iacob4, T. Sim, J. Powers, C. Dierks, F. Sun, G.-R. Guo, Q. Ding, B. Okram, Y. Choi, A. Wojciechowski, X. Deng, G. Liu, G. Fendrich, A. Strauss, N. Vajpai, S. Grzesiek, T. Tuntland, Y. Liu, B. Bursulaya, M. Azam, P. W. Manley, J. R. Engen, G. Q. Daley, M. Warmuth., N. S. Gray. Targeting BCR-ABL by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Nature 2010;463:501-6)。為防止因使用ATP抑制劑及/或異位抑制劑而發生藥物抗性，可研發使用兩種類型之抑制劑之組合治療來治療BCR-ABL1相關病症。具體而言，需要經由ATP結合位點、肉豆蔻醯基結合位點或兩種位點之組合來抑制BCR-ABL1及BCR-ABL1突變之活性之小分子或其組合。

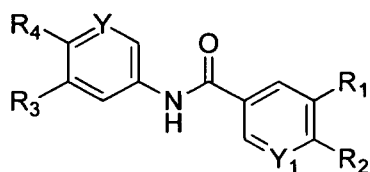
此外，ABL1激酶活性之抑制劑可用作治療轉移性侵襲性癌及病毒感染(例如痘病毒及埃波拉病毒(Ebola virus))之療法。

本發明化合物亦可治療或預防與野生型ABL1之異常活化激酶活性有關之疾病或病症，包括非惡性疾病或病症，例如CNS疾病，尤其神經變性疾病(例如阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病

(Parkinson's disease))、運動神經元疾病(肌萎縮側索硬化)、肌肉營養不良、自體免疫及發炎疾病(糖尿病及肺纖維化)、病毒感染、朊病毒病。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物，



(I)

其中：

R_1 係吡啶基；其中該吡啶基未經取代或經1至2個 R_6 基團取代；

R_2 係吡咯啉基；其中該吡咯啉基經1個 R_7 基團取代；

R_3 係選自氫及鹵基；

R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ；

R_6 在每次出現時獨立地選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基；

R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、磷醯氧基、氰基及胺基-羰基；

Y係選自CH及N；

Y_1 係選自CH及N；

Y_2 係選自 CF_2 、O及 $S(O)_{0-2}$ ；且

Y_3 係選自氫、氯、氟、甲基、二氟甲基及三氟甲基。

在第二態樣中，本發明提供醫藥組合物，其含有式(I)化合物或

其N-氧化物衍生物、個別異構體及異構體之混合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種適宜賦形劑。

在第三態樣中，本發明提供治療動物疾病(其中BCR-ABL1活性之調節可預防、抑制或改善該疾病之病狀及/或症狀)之方法，此方法包含向動物投與治療有效量之式(I)化合物或其N-氧化物衍生物、個別異構體及異構體之混合物或其醫藥上可接受之鹽。

在第四態樣中，本發明提供式(I)化合物在製造用於治療動物疾病(其中BCR-ABL1活性促成該疾病之病狀及/或症狀)之藥劑中的用途。

在第五態樣中，本發明提供式I化合物用於治療動物，其中BCR-ABL1活性促成疾病之病狀及/或症狀。

在第六態樣中，本發明提供製備式(I)化合物及其N-氧化物衍生物、前藥衍生物、經保護衍生物、個別異構體及異構體之混合物以及其醫藥上可接受之鹽的方法。

【圖式簡單說明】

圖1：具有25%載量之實例9與PVP VA64 (37.5%)及Pharmacoat 603 (37.5%)之實例9之非晶型固體分散調配物(參見實例41)的X射線粉末繞射圖案(量測時使用銅源($\lambda=1.54 \text{ \AA}$))。

圖2：具有皮下KCL-22異種移植物之動物每天接受實例9之治療。展示劑量依賴性抗腫瘤活性。

圖3：使KCL-22細胞生長為皮下異種移植物且給四隻動物投用75 mg/kg尼羅替尼BID (每天兩次)。當腫瘤對用尼羅替尼治療產生抗性時，改成投用30 mg/kg實例9 BID。用實例9治療尼羅替尼抗性腫瘤使得腫瘤消退。每條線代表單獨的動物。

圖4：給具有皮下KCL-22異種移植物的動物投用30 mg/kg實例9 BID與75 mg/kg尼羅替尼BID之組合。每條線代表單獨的動物。在所

有動物中觀察到腫瘤完全消退且保持至研究結束。

定義

除非另外說明，否則在本發明之上下文中上文及下文所用之通用術語較佳具有以下含義，其中任何地方使用之更通用術語可彼此獨立地由更具體之定義替代或保持不變，由此定義更詳細之本發明實施例：

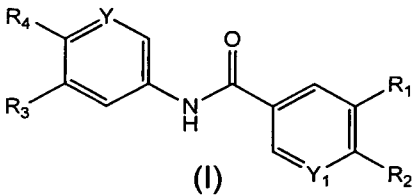
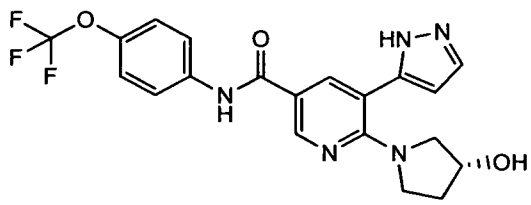
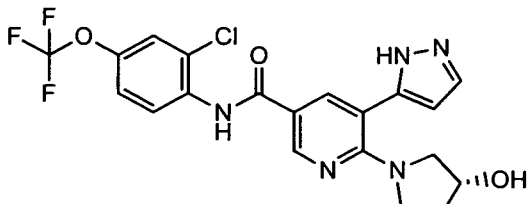
「烷基」係指具有1至7個碳原子(C_{1-7} 烷基)或1至4個碳原子(C_{1-4} 烷基)之具支鏈或非具支鏈烴部分。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及諸如此類。經取代之烷基係含有一或多個、例如1個、2個或3個選自鹵素、羥基或烷氧基之取代基之烷基。經鹵基取代之烷基及經鹵基取代之烷氧基可為直鏈或具支鏈且包括甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及諸如此類。

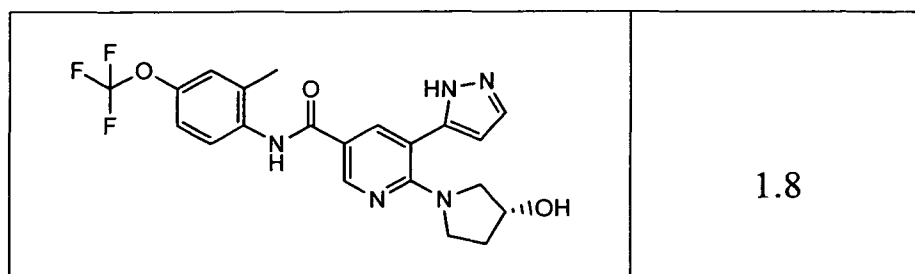
「芳基」意指含有6至10個環碳原子之單環或稠合二環芳香族環組合。例如，芳基可為苯基或萘基，較佳係苯基。「伸芳基」意指衍生自芳基之二價基團。

「BCR-ABL1」係指自斷裂點簇集區(*BCR*)基因之 N 末端外顯子及 Abelson (*ABL1*)基因之主要 C 末端部分(外顯子2-11)產生之融合蛋白。最常見之融合轉錄物編碼210-kDa蛋白質(p210 BCR-ABL1)，但極少轉錄物編碼190-kDa蛋白質(p190 BCR-ABL1)及230-kDa蛋白質(p230 BCR-ABL1)。該等蛋白質之ABL1序列含有ABL1酪胺酸激酶結構域，其在野生型蛋白質中緊密調控，但在BCR-ABL1融合蛋白中被組成型活化。此失調之酪胺酸激酶與多種細胞信號傳導路徑相互作用，從而導致細胞轉化及增殖失調。

「BCR-ABL1突變體」係指BCR-ABL1中之眾多單位點突變，包括：Glu255→離胺酸、Glu255→纈胺酸、Thr315→異白胺酸、Met244→Val、Phe317→Leu、Leu248→Val、Met343→Thr、Gly250→Ala、Met351→Thr、Gly250→Glu、Glu355→Gly、Gln252→His、Phe358→Ala、Gln252→Arg、Phe359→Val、Tyr253→His、Val379→Ile、Tyr253→Phe、Phe382→Leu、Glu255→Lys、Leu387→Met、Glu255→Val、His396→Pro、Phe311→Ile、His396→Arg、Phe311→Leu、Ser417→Tyr、Thr315→Ile、Glu459→Lys及Phe486→Ser。

本發明化合物對經R₃ / R₄取代之環上處於NHC(O)基團之附接點之鄰位之取代敏感。例如，比較以下式(I)化合物。實例2之IC₅₀係1 nM，相比之下，氯或甲基取代之IC₅₀分別為1.6 μM及1.8 μM：

 (I) 式(I)化合物	Caliper ABL1 (64-515) IC₅₀ [μM]
 實例2	0.001
	1.6



「雜芳基」係如上文針對芳基所定義其中一或多個環成員係雜原子者。例如，5至8員雜芳基具有最少5個選自碳、氮、氧及硫之環成員。因此，5至8員雜芳基包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻啉基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

「環烷基」意指含有指定數目之環原子之飽和單環狀、稠合二環狀或橋連多環狀環組合。例如， C_{3-10} 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。部分不飽和之環烷基意指至少一個鍵係雙鍵之如上文所定義之環烷基。

「雜環烷基」意指如本申請案中所定義之環烷基，條件係一或多個指定環碳由選自 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 之部分替代，其中R係氫、 C_{1-4} 烷基或氮保護基團(例如，苄氧羰基(carbobenzyloxy)、對甲氧基苄基羰基、第三丁氧基羰基、乙醯基、苄醯基、苄基、對甲氧基苄基、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基及諸如此類)。例如，3至8員雜環烷基包括嗎啉基、吡咯啶基、吡咯啶基-2-酮、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮、1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基、硫嗎啉基、硫烷基嗎啉基(sulfanomorpholino)、磺醯基嗎啉基(sulfonomorpholino)等。

「鹵素」(或鹵基)較佳代表氯或氟，但亦可為溴或碘。

GLEEVEC[®] (甲磺酸伊馬替尼)適於治療患有KIT (CD117)陽性不能切除及/或轉移性惡性胃腸道間質瘤(GIST)之患者。其亦適於治療

KIT (CD117)陽性GIST完全整體切除後之成人患者。其亦適於治療剛剛確診患有費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph⁺ CML)且處於慢性期之成人及兒科患者，以及患有Ph⁺ CML且處於原始細胞危象(BC)、加速期(AP)或處於干擾素- α 療法失敗後之慢性期(CP)的患者。其亦可用作靶向醫藥用於治療以下治療選擇有限之罕見病症：復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴母細胞性白血病(Ph⁺ ALL)；與血小板源生長因子受體(PDGFR)基因重排有關之骨髓發育不良/骨髓增殖疾病(MDS/MPD)；無D816V c-KIT突變或c-KIT突變狀態未知之侵襲性系統性肥大細胞增多症(ASM)；具有FIP1L1-PDGFR α 融合激酶(突變分析或FISH證實CHIC2等位基因缺失)之嗜酸性球增多症候群/慢性嗜酸性球性白血病(HES/CEL)及用於患有HES及/或CEL且FIP1L1-PDGFR α 融合激酶呈陰性或未知之患者；及不可切除、復發及/或轉移性隆凸性皮膚纖維肉瘤(DFSP)。

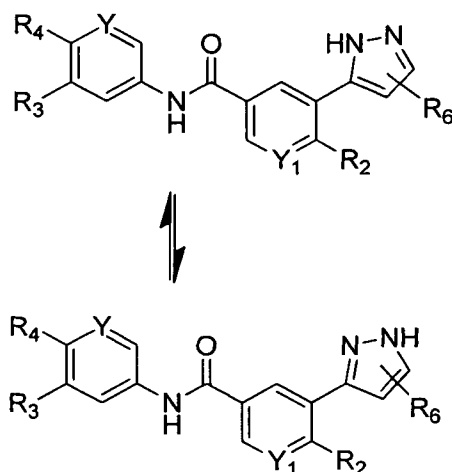
TASIGNA[®] (尼羅替尼)適於治療剛剛確診患有費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph⁺ CML)於慢性期之成人患者。其可用於治療不再受益於或不能耐受其他治療(包括伊馬替尼(GLEEVEC[®]))或已進行其他治療(包括伊馬替尼(GLEEVEC))但不能耐受之成人。

SPRYCEL[®] (達沙替尼)係用於治療剛剛確診患有費城染色體陽性(Ph⁺)慢性骨髓性白血病(CML)且處於慢性期之成人及治療不再受益於或不能耐受其他治療之成人以及用於患有ALL之患者的處方藥。

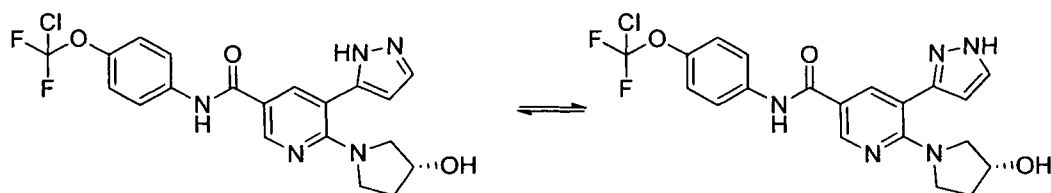
BOSULIF[®] (博舒替尼(Bosutinib))係用於治療剛剛確診患有費城染色體陽性(Ph⁺)慢性骨髓性白血病(CML)且處於慢性期之成人及治療不再受益於或不能耐受其他治療之成人以及用於患有ALL之患者的處方藥。

式(I)化合物可具有不同的異構體形式。例如，任何不對稱碳原子可以(R)-組態、(S)-組態或(R,S)-組態、較佳以(R)-組態或(S)-組態

存在。在雙鍵或尤其環上之取代基可以順式(= Z-)或反式(= E-)形式存在。因此，該等化合物可以異構體混合物或較佳純異構體形式存在，較佳以純非對映異構體或純對映異構體形式存在。以下式(I)化合物將以互變異構形式存在：



以以下具體實例闡釋互變異構，(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(下文右側結構)係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-3-基)菸鹼醯胺(下文左側結構)之互變異構體，且反之亦然：



在使用複數種形式(例如，化合物、鹽)之情形下，此包括單數種形式(例如，單一化合物、單一鹽)。「一種化合物(a compound)」不排除存在一種以上式(I)化合物(或其鹽)(例如，在醫藥調配物中)，「一種(a)」僅僅代表不定冠詞。因此，「一種(a)」較佳可讀作「一或多種(one or more)」，較不佳或者作為「一種(one)」。

術語「及/或其N-氧化物、其互變異構體及/或其鹽(較佳醫藥上可接受之鹽)」尤其意指，式(I)化合物可原樣或以與其N-氧化物之濕

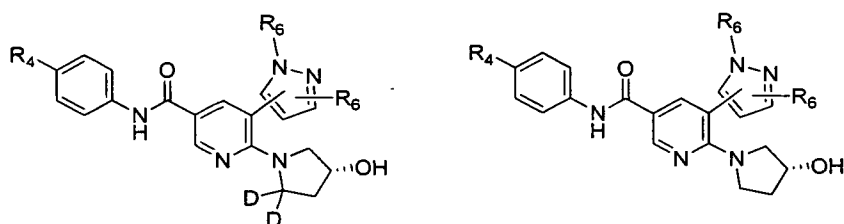
合物、作為互變異構體(例如，由於酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺、醯胺-亞胺酸或烯胺-亞胺互變異構)或以與其互變異構體之混合物(例如，等效反應引起)、或作為式(I)化合物之鹽及/或任何該等形式或兩種或更多種該等形式之混合物存在。

本文中所給出之任一式亦意欲代表該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文中所給出之式所繪示之結構，只是一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及碘之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本發明包括如本文中所定義之各種經同位素標記之化合物，例如存在諸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素或存在諸如 ^2H 及 ^{13}C 等非放射性同位素者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(用 ^{14}C)、反應動力學研究(例如，用 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦化斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言，經 ^{18}F 或標記化合物對於PET或SPECT研究尤其需要。本發明經同位素標記之化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者所習知之常用技術或藉由與隨附實例中所述之方法類似之方法使用合適的經同位素標記之試劑來製備。

此外，較重同位素，尤其氘(即， ^2H 或D)之取代可提供某些治療優點，此歸因於較高之代謝穩定性，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少或治療指數之改良。應瞭解，在此上下文中之氘視為本發明化合物之取代基。此較重同位素(尤其係氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。本文所用之術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度間之比率。倘若本發明化合物中之取代基指明為氘，則該化合物之每一指定氘原子之同位素富集因子係至少3500 (在

每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000 (納入60%氘)、至少4500 (納入67.5%氘)、至少5000 (納入75%氘)、至少5500 (納入82.5%氘)、至少6000 (納入90%氘)、至少6333.3 (納入95%氘)、至少6466.7 (納入97%氘)、至少6600 (納入99%氘)或至少6633.3 (納入99.5%氘)。

例如，此處顯示之式Ib化合物(其中 R_3 係氫且Y係CH)可如所示在吡咯啉基環上納入氘：

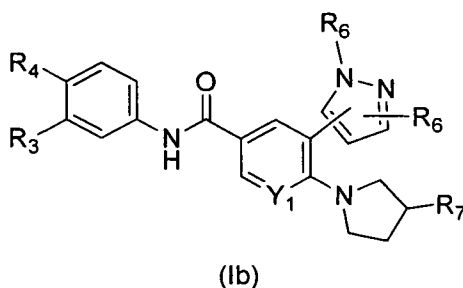


與未經氘化形式(上文右側)相比，此氘化形式(上文左側)較不易於代謝轉化。

較佳實施例之描述

本發明係關於能夠經由異位、肉豆蔻醯基結合位點抑制BCR-ABL1或BCR-ABL1之突變體之活性的化合物。

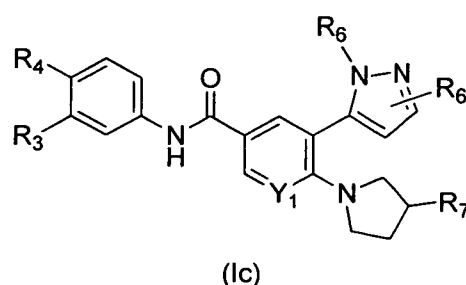
在一個實施例中，本發明化合物係式(Ib)化合物：



其中： R_3 係選自氫及鹵基； R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ； R_6 當連接至吡啶基環之氮時係選自氫、甲基、羥基-乙基、氟乙基、乙基及環丙基；且 R_6 當連接至吡啶基環之碳原子時係選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基； R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺

基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、膦醯氧基、氰基及胺基-羰基； Y_1 係選自CH及N； Y_2 係選自 CF_2 、O及 $S(O)_{0-2}$ ； Y_3 係選自氫、氟、氯、甲基、二氟甲基及三氟甲基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中係式(Ic)化合物：



其中： R_3 係選自氫及鹵基； R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ； R_6 當連接至吡啶基環之氮時係選自氫、甲基、羥基-乙基、氟乙基、乙基及環丙基；且 R_6 當連接至吡啶基環之碳原子時係選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基； R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、膦醯氧基、氰基及胺基-羰基； Y_1 係選自CH及N； Y_2 係選自 CF_2 、O及 $S(O)_{0-2}$ ； Y_3 係選自氫、氟、氯、甲基、二氟甲基及三氟甲基；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係吡啶基；其中該吡啶基未經取代或經1至2個 R_6 基團取代。

在另一實施例中， R_1 係未經取代之吡啶基。

在另一實施例中， R_1 係經1個 R_6 基團取代之吡啶基。

在另一實施例中， R_1 係經2個 R_6 基團取代之吡啶基。

在另一實施例中， R_2 係經1個 R_7 基團取代之吡咯啉-1-基。

在另一實施例中，Y係選自CH及N。

在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，Y係CH。

在另一實施例中， Y_1 係選自CH及N。

在另一實施例中， Y_1 係N。

在另一實施例中， Y_1 係CH。

以下其他實施例適用於式(I)、(Ib)或(Ic)中之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中， R_3 係選自氫及鹵基。

在另一實施例中， R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ 。

在另一實施例中， R_4 係氯二氟甲氧基。

在另一實施例中， R_4 係三氟甲氧基。

在另一實施例中， R_6 在每次出現時獨立地選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基。

在另一實施例中， R_6 當連接至吡啶基環之氮時係選自氫、甲基、羥基-乙基、氟乙基、乙基及環丙基。

在另一實施例中， R_6 當連接至吡啶基環之碳原子時係選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基。

在另一實施例中， R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、膦醯氧基、氰基及胺基-羰基。

在另一實施例中， Y_2 係選自 CF_2 、O及 $S(O)_{0-2}$ 。

在另一實施例中，Y₂係O。

在另一實施例中，Y₂係CF₂。

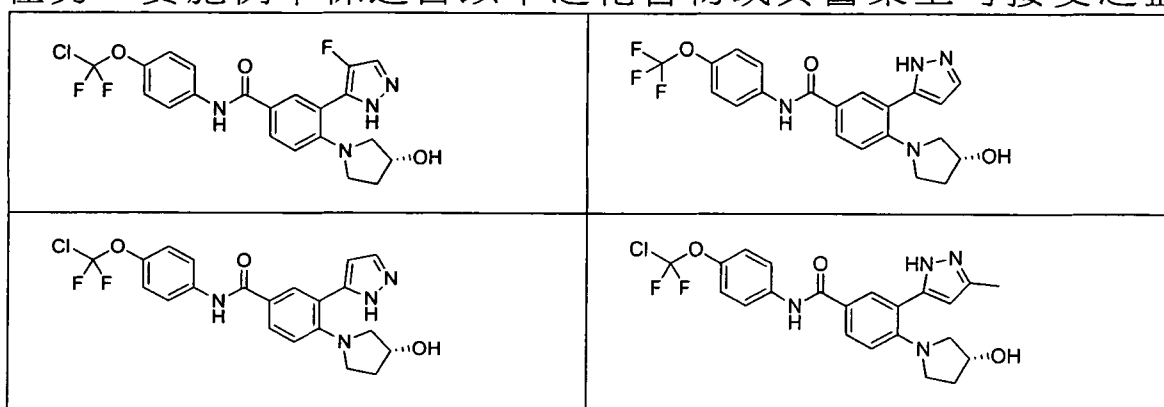
在另一實施例中，Y₂係S(O)₀₋₂。

在另一實施例中，Y₃係選自氫、氯、氟、甲基、二氟甲基及三氟甲基。

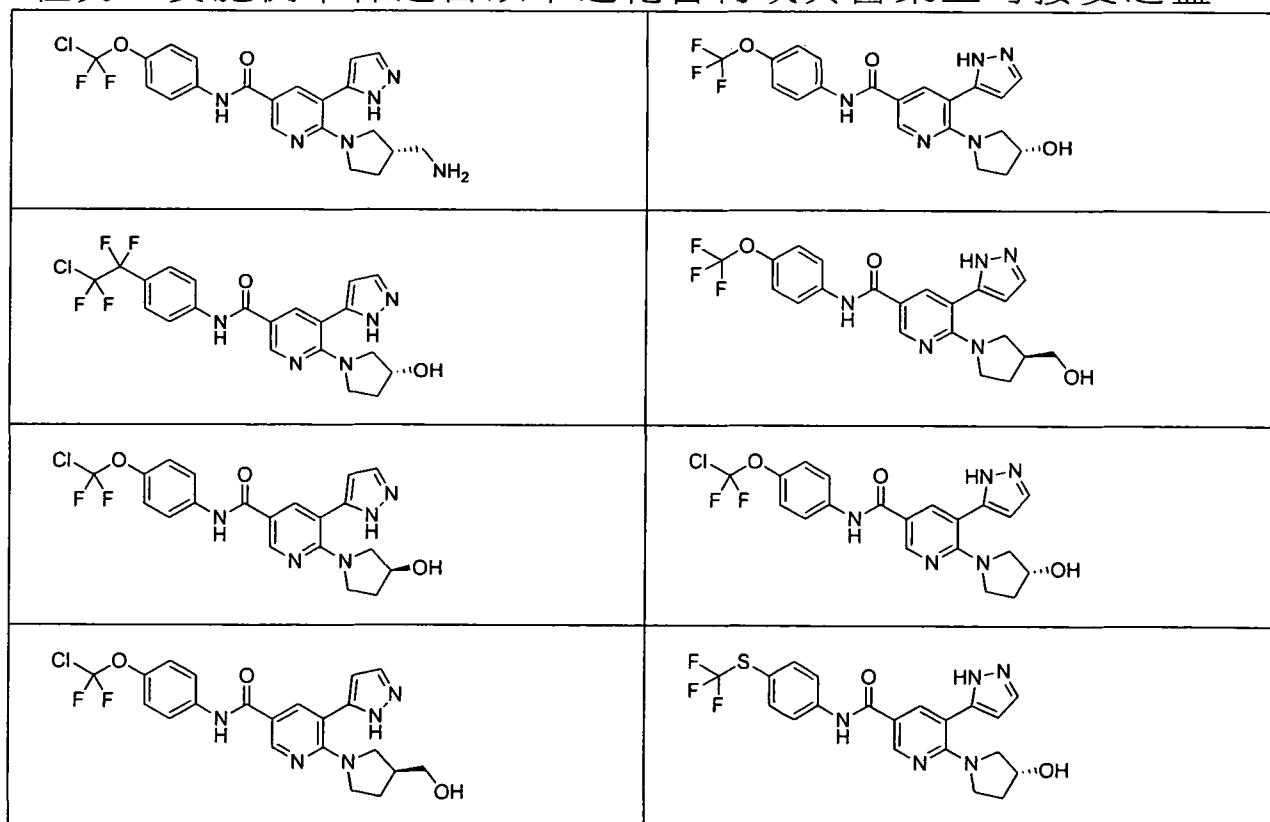
在另一實施例中，Y₃係氯。

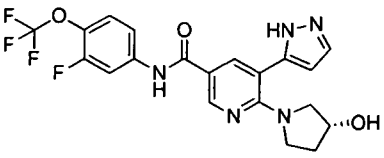
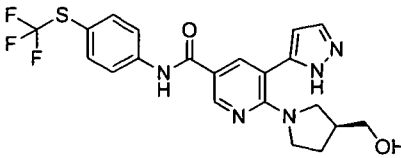
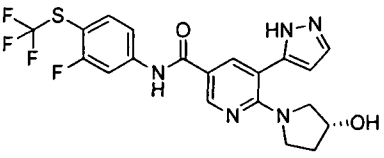
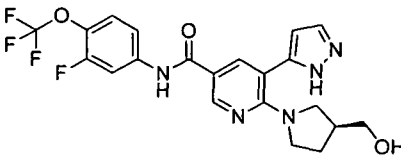
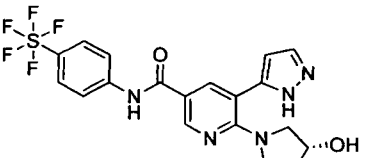
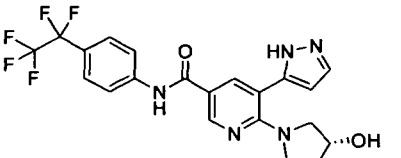
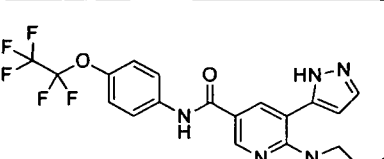
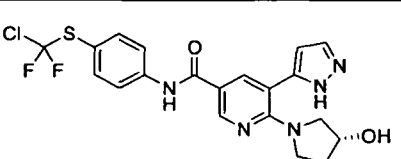
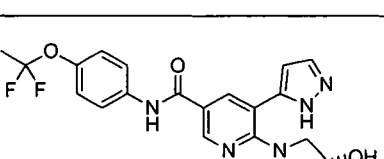
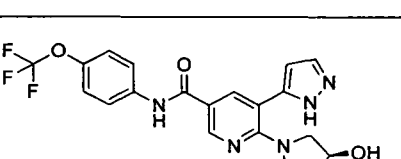
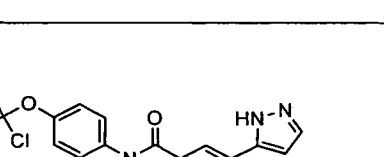
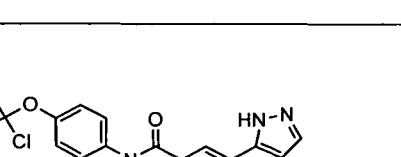
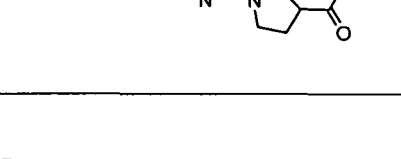
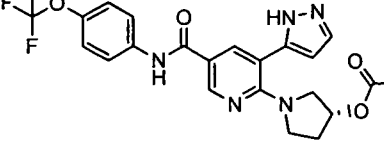
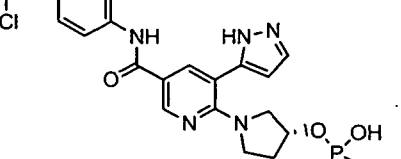
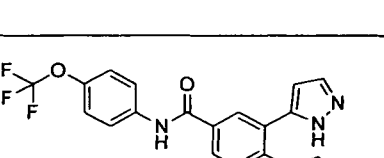
在另一實施例中，Y₃係氟。

在另一實施例中係選自以下之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

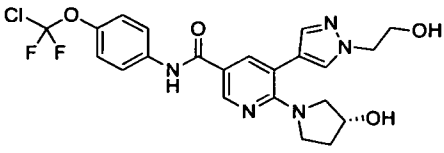
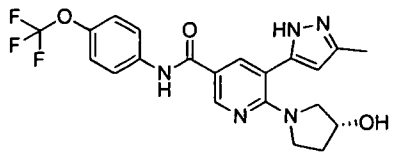
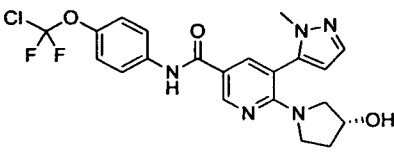
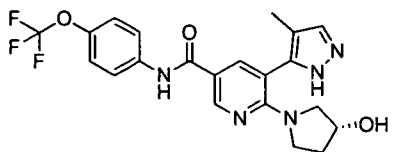
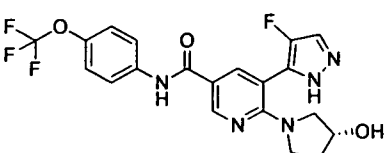
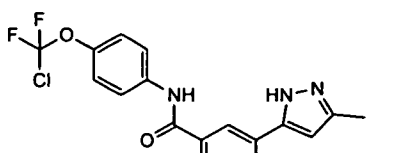
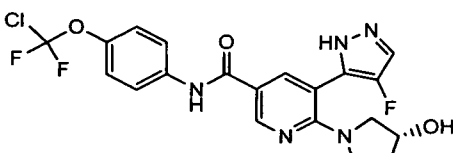
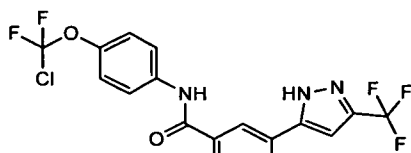
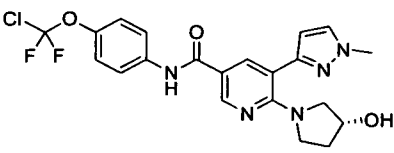
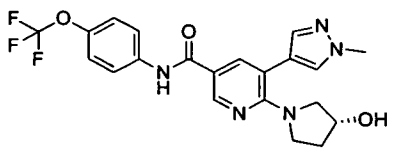
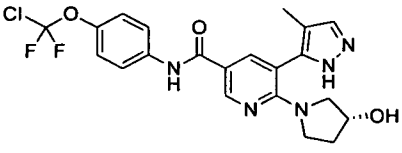
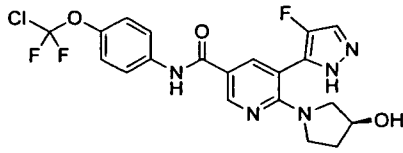


在另一實施例中係選自以下之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

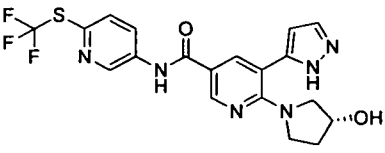


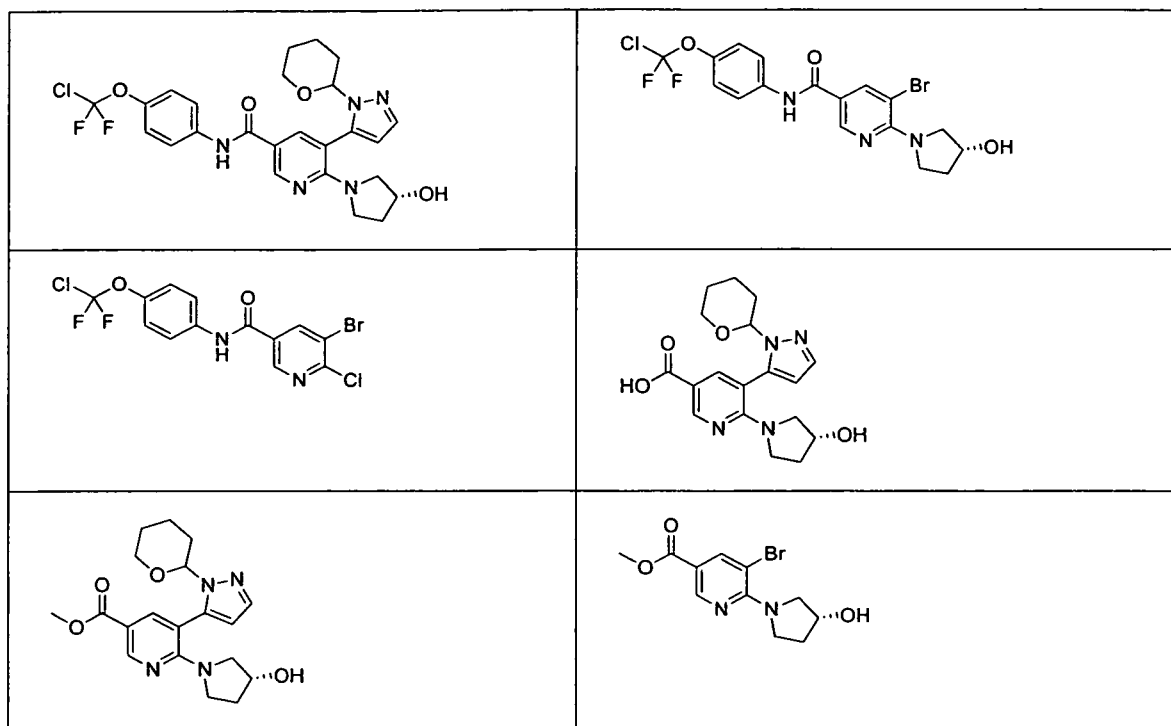
在另一實施例中係選自以下之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

在另一實施例中係以下化合物或其醫藥上可接受之鹽：

	
---	--

在另一實施例中係選自以下之化合物：



藥理及效用

基於下文「分析」部分中所述之抑制研究，本發明之式(I)化合物尤其對依賴於BCR-ABL1活性之病症顯示治療功效。具體而言，本發明化合物抑制BCR-ABL1（包括野生型BCR-ABL1及/或其突變）之異位或肉豆蔻醯基結合位點。

將BCR-ABL1之ATP競爭抑制劑與BCR-ABL1之異位抑制劑組合延遲活體外BCR-ABL1+KCL-22細胞之獲得性抗性。令人驚奇地，每3-4天用本發明化合物處理BCR-ABL1+KCL-22細胞在約28天後顯示獲得性抗性，而每3-4天用尼羅替尼或達沙替尼處理該等相同細胞在僅18-21天後即顯示獲得性抗性。甚至更令人驚奇地，當每3-4天用本發明化合物與尼羅替尼或達沙替尼之組合處理BCR-ABL1+KCL-22細胞時，在至少前60天內未觀察到獲得性抗性。因此，本發明之肉豆蔻醯基結合位點化合物與結合ATP結合位點之BCR-ABL1抑制劑之組合對於治療與ABL1激酶活性上調有關之增殖性疾病尤其重要，如在CML及其他血液惡性腫瘤(例如ALL及AML)之子集中之BCR-ABL1融合蛋白之情形下。

癌細胞使用侵襲性偽足(invadopodia)以在腫瘤侵襲及轉移期間降解細胞外基質。SRC誘導之侵襲性偽足形成需要ABL激酶活性，其調控侵襲性偽足組裝及執行功能之不同階段。因此，作為ABL1抑制劑之本發明化合物可用作治療轉移性侵襲性癌之療法。

ABL1激酶之異位抑制劑可用於治療腦癌：包括膠質母細胞瘤，其係最常見且最具攻擊性之惡性原發性腦瘤，其中可在患者子集中以免疫組織化學方式檢測到ABL1之表現(Haberler C, Gelpi E, Marosi C, Rössler K, Birner P, Budka H, Hainfellner JA. Immunohistochemical analysis of platelet-derived growth factor receptor-alpha, -beta, c-KIT, ABL1, and ABL2 proteins in glioblastoma: possible implications for patient selection for imatinib mesylate therapy. J Neurooncol. 2006年1月；76(2):105-9)。然而，使用Gleevec®之臨床試驗在患有膠質母細胞瘤之患者中未能成功(Reardon DA, Dresemann G, Taillibert S, Campone M, van den Bent M, Clement P, Blomquist E, Gordower L, Schultz H, Raizer J, Hau P, Easaw J, Gil M, Tonn J, Gijtenbeek A, Schlegel U, Bergstrom P, Green S, Weir A, Nikolova Z. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. Br J Cancer. 2009年12月15日；101(12):1995-2004；Razis E, Selviaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. Clin Cancer Res. 2009年10月1日；15(19):6258-66；Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol. 2005年10月；16(10):1702-8)，這可能由於藥物之較差腦瘤內暴露以及不存在被擾

亂之血腦障壁(Holdhoff等人, J Neurooncol. 2010; 97(2):241-5)。事實上, 在臨床前研究中顯示Gleevec®轉運跨過血腦障壁受主動流出轉運蛋白(例如P-糖蛋白)限制。對於達沙替尼亦為此情形(Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. J Pharmacol Exp Ther. 2009年9月; 330(3):956-63)。已知輻照會增強血腦障壁開放。在小鼠模型中, 膠質母細胞瘤對Gleevec®之多形性反應與當將Gleevec®與每天輻照結合投與時腫瘤生長延遲及存活之增加相關(Geng L, Shinohara ET, Kim D, Tan J, Osusky K, Shyr Y, Hallahan DE. STI571 (Gleevec) improves tumor growth delay and survival in irradiated mouse models of glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006年1月1日; 64(1):263-71)。因此, 具有高腦暴露之新穎ABL1抑制劑代表膠質母細胞瘤及其他腦癌之可靠治療途徑。

CNS-CML: 在一些用Gleevec®治療之CML患者中, 已報導CNS原始細胞危象及失敗且此可由Gleevec®之較差腦暴露來解釋。(Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. J Clin Oncol. 2006年8月20日; 24(24):4028-9; Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: report of two cases. Indian J Hematol Blood Transfus. 2011年3月; 27(1):51-4)。事實上, 在CML患者中, CNS中Gleevec®之濃度事實上遠遠低於血漿中Gleevec®之濃度(約為1/100)(Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarz RT. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid

blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). Leuk Lymphoma. 2004年4月；45(4):695-8)。因此，顯示高腦暴露之本發明ABL1抑制劑代表研發對抗CML (包括CNS-CML)之療法之有效途徑。

本發明化合物可用於治療病毒。例如，病毒感染可由ABL1激酶活性介導，如在痘病毒及埃波拉病毒之情形下。已顯示Gleevec®及Tasigna®終止活體外埃波拉病毒粒子自受感染細胞之釋放(Kalman, Daniel ; Bornmann, William Gerard, Methods of use of non-ATP competitive tyrosine kinase inhibitors to treat pathogenic infection, PCT Int. Appl. 2007, WO 2007002441 ; Garcia Mayra ; Cooper Arik ; Shi Wei ; Bornmann William ; Carrion Ricardo ; Kalman Daniel ; Nabel Gary J. Productive Replication of Ebola Virus Is Regulated by the ABL1 Tyrosine Kinase. Science translational medicine 2012 ; 4:123ra24)。因此，可預期本發明之抑制ABL1激酶之化合物降低病原體之複製能力。

本發明化合物亦可用於治療神經變性。儘管天然ABL1酪胺酸激酶在健康成人的腦中仍然相對靜止，但其可在患有CNS疾病之患者的腦中活化，該等CNS疾病包括神經變性疾病，例如阿滋海默氏症(AD)、帕金森氏病(PD)、額顳癡呆(FTD)、皮克氏病(Picks disease)、C型尼曼-皮克病(Niemann-Pick type C disease) (NPC)以及其他變性、發炎及自體免疫疾病以及衰老。

帕金森氏病係第二大流行之慢性神經變性疾病，其中最常見之家族性常染色體隱性遺傳形式係由E3泛素蛋白連接酶(parkin)中之突變而引起。最新研究顯示，在患有散發性帕金森氏病之患者的紋狀體中發現活化之ABL1/ABL2。伴隨地，parkin經酪胺酸-磷醯化，從而造成其泛素蛋白連接酶及細胞保護活性損失，如藉由parkin受質之累

積所指示(Ko HS, Lee Y, Shin JH, Karuppagounder SS, Gadad BS, Koleske AJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM. Phosphorylation by the c-Abl protein tyrosine kinase inhibits parkin's ubiquitination and protective function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010年9月21日 ; 107(38):16691-6 ; Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, Roberts JL, Kahle PJ, Clark RA, Li S. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2011年1月5日 ; 31(1):157-63)。該兩項研究亦顯示，在帕金森氏病之細胞或動物模型中，ABL1激酶之藥理學抑制或基因ABL1敲低在活體外及在活體內阻止parkin之酪胺酸磷醯化且恢復其E3連接酶活性及細胞保護功能。該等結果表明，parkin之ABL1依賴性酪胺酸磷醯化係導致parkin功能損失及散發性PD疾病惡化之主要轉譯後修飾。因此，預期本發明化合物抑制ABL1之肉豆蔻酸結合位點之能力會提供新穎之阻止帕金森氏病惡化之治療機會。

阿滋海默氏症之特徵在於兩個主要標誌：細胞外沈積神經毒性澱粉樣蛋白- β ，其導致產生澱粉樣蛋白斑；及細胞內累積高度磷醯化tau，其促使產生神經纖維纏結(NFT)。

在用Gleevec®鞘內治療後野生型天竺鼠之腦中及細胞模型中之澱粉樣蛋白- β 含量降低(Netzer WJ, Dou F, Cai D, Veach D, Jean S, Li Y, Bornmann WG, Clarkson B, Xu H, Greengard P. Gleevec inhibits beta-amyloid production but not Notch cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003年10月14日 ; 100(21):12444-9)。該團隊提出，Gleevec®經由防止GSAP與 γ -分泌酶受質APP-CTF相互作用之新機制實現其澱粉樣蛋白- β 降低效應(He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P.

Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*. 2010年9月2日 ; 467(7311):95-8)。在此研究中，僅在微莫耳濃度下觀察到Gleevec®抑制GSAP/APP-CTF之效應。另一團隊指出，APP之細胞內結構域之酪胺酸磷醯化(即Tyr682)在活體內調控促澱粉樣變APP加工，從而加速澱粉樣蛋白- β 之形成(Barbagallo AP, Weldon R, Tamayev R, Zhou D, Giliberto L, Foreman O, D'Adamio L. Tyr(682) in the intracellular domain of APP regulates amyloidogenic APP processing in vivo. *PLoS One*. 2010年11月16日 ; 5(11):e15503)。其他研究顯示，APP在表現ABL1癌基因之組成型活性形式的細胞中經酪胺酸磷醯化(Zambrano N, Bruni P, Minopoli G, Mosca R, Molino D, Russo C, Schettini G, Sudol M, Russo T. The beta-amyloid precursor protein APP is tyrosine-phosphorylated in cells expressing a constitutively active form of the Abl protooncogene. *J Biol Chem*. 2001年6月8日 ; 276(23):19787-92)。該等資料共同表明，ABL1依賴性促澱粉樣變APP加工促進形成毒性澱粉樣蛋白- β 肽及隨後澱粉樣蛋白斑。因此，預期ABL1抑制劑會降低阿滋海默氏症患者中之澱粉樣蛋白斑之形成。

已顯示tau在細胞模型中在酪胺酸18、197、310及394處由ABL1激酶磷醯化，且已顯示tau pY394存在於AD患者之腦中之損傷NFT中。

ABL1在患有散發性阿滋海默氏症之患者之腦中被活化，如其在Y412處之磷醯化(其為活化之指示物，其與顆粒空泡變性共定位)或在T735處之磷醯化(其與典型損傷、澱粉樣蛋白斑、神經纖維纏結(NFT)加上GVD共定位)所顯示。澱粉樣蛋白- β 及氧化應激活化神經元培養物中之ABL1激酶，且腦內注射纖維性澱粉樣蛋白肽導致ABL1及下游效應子p73之表現增加。轉基因小鼠(AD之APP/Swe小鼠模型)在其腦

中顯示較高含量之ABL1，且當用ABL1抑制劑Gleevec®治療該等小鼠時，其腦中之tau磷醯化降低。在前腦神經元中表現組成型活性ABL1之轉基因小鼠模型展現神經元損失、嚴重神經發炎及腦中tau之酪胺酸磷醯化(關於綜述請參見Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. 2011年11月；45(3):445-52)。

基於所有該等結果，有證據表明ABL1激酶在阿滋海默氏症發病機制中對於發生兩種損傷，即澱粉樣蛋白斑及神經纖維纏結之作用。

此外，活化之ABL1亦存在於除散發性阿滋海默氏症以外之其他tau病變中，包括在具有N279K及P301L突變之額顳癡呆、皮克氏病及關島-帕金森癡呆(Guam Parkinson-dementia)患者之腦中(Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. 2011年11月；45(3):445-52)。

因此，本發明之抑制CNS中之ABL1之化合物代表研發對抗阿滋海默氏症以及其他 β -澱粉樣變性(例如血管性癡呆及其他tau病變，例如額顳癡呆及皮克氏病)之療法之有效途徑。

C型尼曼-皮克病(NPC)係致命性常染色體隱性遺傳病症，其特徵在於在核內質-溶酶體系統中累積游離膽固醇及鞘糖脂以及進行性神經元死亡(尤其小腦普肯耶神經元(Purkinje neuron))。在NPC之小鼠模型中，在小腦中表現促凋亡ABL1、下游靶標以及p73靶基因。用Gleevec®抑制ABL1防止普肯耶神經元損失，改良神經症狀且增加存活。Gleevec®之此促存活效應與p73促凋亡靶基因之mRNA含量降低相關(Alvarez AR, Klein A, Castro J, Cancino GI, Amigo J, Mosqueira M, Vargas LM, Yévenes LF, Bronfman FC, Zanlungo S. Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. FASEB J. 2008年10月；5

22(10):3617-27)。因此，本發明之抑制ABL1激酶之化合物代表研發對抗由促凋亡ABL1/p73路徑引起之疾病(例如NPC)之療法之有效途徑。

在朊病毒病模型中，Gleevec®顯示有益效應：其藉由抑制朊病毒自外圍傳播至CNS來延遲朊病毒神經侵襲(Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. J Neurovirol. 2007年8月；13(4):328-37)。Gleevec®及ABL1缺陷誘導感染朊病毒之細胞中PrPSc之細胞清除(Ertmer A, Gilch S, Yun SW, Flechsig E, Klebl B, Stein-Gerlach M, Klein MA, Schätzl HM. The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces 細胞 clearance of PrPSc in prion-infected cells. J Biol Chem. 2004年10月1日；279(40):41918-27)。因此，本發明之新穎ABL1抑制劑亦代表治療朊病毒病(例如庫賈氏症(Creutzfeldt-Jacob disease))之有效治療途徑。

X連鎖隱性遺傳Emery-Dreifuss肌肉營養不良係由埃默蛋白(emerin)突變引起，埃默蛋白係在核結構、基因調控及信號傳導中起作用之核膜蛋白。最新研究已顯示，埃默蛋白在細胞模型中直接由ABL1酪氨酸磷酸化，且埃默蛋白之磷酸化狀態改變埃默蛋白與諸如BAF等其他蛋白質之結合。此進而可解釋突變體埃默蛋白自核至細胞溶質區室之錯位分佈以及隨後在核被膜處信號傳導路徑之下游效應子及信號整合分子的改變(Tifft KE, Bradbury KA, Wilson KL. Tyrosine phosphorylation of nuclear-membrane protein emerlin by SRC, ABL1 and other kinases. J Cell Sci. 2009年10月15日；122(Pt 20):3780-90)。有絲分裂及分裂間期期間埃默蛋白-核纖層蛋白相互作用之改變與肌肉營養不良之病理學相關。另外，來自另一研究之結果證實，Gleevec®減

輕mdx小鼠之骨骼肌營養不良(Huang P, Zhao XS, Fields M, Ransohoff RM, Zhou L. Imatinib attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice. FASEB J. 2009年8月 ; 23(8):2539-48)。

因此，本發明之新穎ABL1抑制劑亦代表治療骨骼及肌肉營養不良之治療途徑。

此外，ABL1激酶在發炎及氧化應激中起作用，該兩種機制與多種人類疾病有關，該等疾病自急性CNS疾病(例如中風及創傷性腦或脊髓損傷)、慢性CNS疾病(例如阿滋海默氏症、帕金森氏病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及運動神經元疾病)至非CNS發炎及自體免疫疾病(例如糖尿病、肺纖維化)。

例如，Gleevec®在全身性硬化之不同臨床前模型中預防纖維化且誘導已建立纖維化消退(Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, Busch N, Zwerina J, Schett G, Distler O, Distler JH. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. Arthritis Rheum. 2009年1月 ; 60(1):219-24)，且其在小鼠中在博來黴素(bleomycin)誘導之肺纖維化中顯示抗纖維化效應(Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, Ugai M, Kishi J, Uehara H, Izumi K, Sone S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2005年6月1日 ; 171(11):1279-85)。另一研究顯示，伊馬替尼及尼羅替尼減輕小鼠中之博來黴素誘導之急性肺損傷及肺纖維化(Rhee CK, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Kim TJ, Kim JW. Effect of nilotinib on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. Respiration. 2011 ; 82(3):273-87)。儘管在該等研究中作者集中於該機制涉及PDGFR之推斷，但令人感興趣地，在Rhee等人(Respiration. 2011 ; 82(3):273-87)

之研究中，比伊馬替尼更強效之c-ABL抑制劑尼羅替尼顯示優良的治療抗纖維化效應，由此支持c-ABL抑制劑對於治療伴有肺部發炎之人類疾病之治療適用性。在另一研究中，使小鼠暴露於高氧增加ABL1活化及肺部滲漏，ABL1活化為動力蛋白2磷酸化及反應性氧物質產生所需要(Singleton PA, Pendyala S, Gorshkova IA, Mambetsariev N, Moitra J, Garcia JG, Natarajan V. Dynamin 2 and c-Abl are novel regulators of hyperoxia-mediated NADPH oxidase activation and reactive oxygen species production in caveolin-enriched microdomains of the endothelium. *J Biol Chem*. 2009年12月11日；284(50):34964-75)。

因此，該等資料表明，本發明之新穎c-ABL抑制劑對於治療伴有肺部發炎之人類疾病具有治療適用性。

經由改質FAK反應由胰島素活化ABL1可在引導促有絲分裂對代謝胰島素受體信號傳導中起重要作用(Genua M, Pandini G, Cassarino MF, Messina RL, Frasca F. c-Abl and insulin receptor signalling. *Vitam Horm*. 2009；80:77-105)。已顯示，諸如Gleevec®等c-Abl抑制劑逆轉非肥胖型糖尿病小鼠之I型糖尿病(Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, Zhu S, Weiss A, Bluestone JA. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008年12月2日；105(48):18895-900)。藉由siRNA介導之ABL1 mRNA之敲低來模擬Gleevec®對糖尿病之改善(Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J*. 2007年2月；21(2):618-28)。

因此，本發明之新穎ABL1抑制劑對於治療人類糖尿病具有治療適用性。

本發明之ABL1抑制劑可與一或多種用於以上疾病之現有治療組合使用：例如本發明之ABL1抑制劑可與用於治療帕金森氏病之左旋多巴(Levodopa)或其他含L-DOPA之藥劑或多巴胺激動劑組合使用，或與用於治療阿滋海默氏症之諸如艾斯能(Exelon)膠囊或經皮貼劑等膽鹼酯酶抑制劑組合使用。

在慢性髓性白血病(CML)中，造血幹細胞(HSC)中經相互平衡染色體易位產生BCR-ABL1雜合基因。後者編碼致癌性BCR-ABL1融合蛋白。儘管ABL1編碼緊密調控之蛋白質酪胺酸激酶，其在調控細胞增殖、黏附及凋亡中起基本作用，但BCR-ABL1融合基因以組成型活化激酶形式編碼。此經活化激酶轉化HSC以產生展現失調之純系增殖、降低之黏附至骨髓基質之能力及降低之對誘變刺激物之凋亡反應的表型，從而進行性地導致更惡性之轉化。所得顆粒球不能發育為成熟淋巴球，並釋放至循環系統中，從而導致成熟細胞缺乏及增強的感染敏感性。已證實BCR-ABL1之ATP競爭性抑制劑可阻止激酶活化促有絲分裂及抗凋亡路徑(例如，PI-3激酶及STAT5)，從而導致BCR-ABL1表型細胞死亡並藉此提供有效的抗CML療法。KCL-22細胞系(購自DSMZ, Leibniz Institute, Germany)係在1981年自患有費城染色體陽性CML且處於原始細胞危象之32周歲女性之胸腔積液建立，且已闡述含有導致產生BCR-ABL1融合基因之t(9;22)及p53突變。KCL-22細胞系可用於異種移植物模型中以顯示本發明化合物之活體內功效(參見下文之分析部分)。因此，作為BCR-ABL1 (包括其突變體)抑制劑之本發明化合物尤其適於治療與BCR-ABL1之過表現有關之疾病，例如ALL或CML白血病。

亦已證實，本發明化合物在活體外具有抗腫瘤活性：例如使用白血病細胞系，例如Ba/F3-BCR-ABL1、KCL-22、K-562、MEG-01、KYO-1、LAMA-84、KU812、EM-2、CML-T1、BV-173或ALL-SIL來

測試活體外抗腫瘤活性。

本發明包括治療癌症之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

另一實施例包含向該個體投與其他治療劑。

在另一實施例中，其他治療劑係不同的BCR-ABL1抑制劑，其選自伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、拉多替尼(radotinib)、普納替尼(ponatinib)及巴非替尼(bafetinib)。

在另一實施例中係治療由BCR-ABL1介導之病況之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

BCR-ABL1可含有一或多種突變。該等突變包括V299L、T315I、F317I、F317L、Y253F、Y253H、E255K、E255V、F359C及F359V (UJane F. Apperley. Part 1: Mechanism of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncology 2007 ; 8:1018)。

在另一實施例中係治療由BCR-ABL1介導之病況之方法，其中BCR-ABL1含有一或多種選自V299L、T315I、F317I、F317L、Y253F、Y253H、E255K、E255V、F359C及F359V之突變。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該化合物係非經腸投與。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該化合物係肌內、靜脈內、皮下、經口、肺部、鞘內、局部或鼻內投與。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該化合物係全身投與。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該患者係哺乳動物。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該患者係靈長類動物。

在某些實施例中，本發明係關於上述方法，其中該患者係人類。

在另一態樣中，本發明係關於治療ABL1/BCR-ABL1介導之病症之方法，其包含以下步驟：向有需要之患者投與治療有效量之化學治療劑與治療有效量之式(I)化合物的組合。

在另一態樣中係式I化合物或上文所述之其任何特定實施例用於治療癌症。

在另一態樣中，癌症係選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病。

在另一態樣中係式I化合物或其任何特定實施例與選自伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼之另一化合物組合用於治療癌症。

在另一態樣中，式I化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺。

在另一態樣中，式I化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺之醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，另一化合物係順序投與。

在另一態樣中，另一化合物係同時投與。

在另一態樣中，另一化合物係尼羅替尼。

在另一態樣中，另一化合物係伊馬替尼。

在另一態樣中，另一化合物係達沙替尼。

在另一態樣中，另一化合物係博舒替尼。

在另一態樣中，另一化合物係普納替尼。

在另一態樣中，另一化合物係巴非替尼。

在另一態樣中，本發明係關於治療ABL1/BCR-ABL1介導之病症之方法，其包含以下步驟：向有需要之患者投與治療有效量之化學治

療劑與治療有效量之式(I)化合物的組合。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供醫藥上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之治療有效量的一或多種上文所述化合物。如下文所詳述，可將本發明之醫藥組合物特別調配成用於投與之固體或液體形式，包括彼等適於下列投與方式者：(1) 口服投與，舉例而言，施用於舌之獸用頓服藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等指定用於經頰、舌下及全身吸收者)、大藥丸、粉劑、顆粒劑、糊劑；(2) 非經腸投與，舉例而言，以(例如)無菌溶液或懸浮液或緩釋調配物形式藉由皮下注射、肌內注射、靜脈內注射或硬膜外注射投與；(3) 局部施用，舉例而言，以乳霜、軟膏或控制釋放貼劑或噴霧劑形式施用於皮膚；(4) 經陰道內或直腸內投與，舉例而言，以陰道栓劑、乳霜或發泡體形式投與；(5) 經舌下投與；(6) 經眼投與；(7) 經皮投與；(8) 經鼻投與；(9) 肺部投與；或(10) 經鞘內投與。

本文所用之片語「治療有效量」意指化合物、材料或包含本發明化合物之組合物在動物中於至少細胞子群中以適合於任何醫學治療之合理的效益/風險比有效產生一些期望治療效果的量。

片語「醫藥上可接受的」在本文中用以指在合理藥學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過高毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理得益/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

本文所用之片語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石粉硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸)或與將標的化合物自一種器官或主體之一部分轉載或轉運至

另一種器官或主體之另一部分有關之溶劑包裹材料。在可與調配物之其他成份相容且不損害患者之意義上，每種載劑必須係「可接受的」。一些可用作醫藥上可接受之載劑的材料之實例包括：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4) 粉末狀黃蓍膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石粉；(8) 賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；(9) 油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無致熱源之水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液(Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22) 其他用於醫藥調配物之無毒可相容物質。

如上所述，本發明化合物之某些實施例可含有鹼性官能基(例如胺基或烷基胺基)，且因此能夠與醫藥上可接受之酸形成醫藥上可接受之鹽。在此態樣中，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在投與媒劑或劑型製造過程中原位製備，或藉由使本發明之純淨化合物以其游離鹼形式與適宜有機或無機酸反應並在隨後純化期間分離由此形成之鹽而單獨製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及諸如此類。(參見(例如) Berge等人，(1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

S

標的化合物之醫藥上可接受之鹽包括化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽，例如源於無毒有機或無機酸。例如，此等習知無毒鹽包括衍生自無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及諸如此類)者；及自有機酸(例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙磺酸及諸如此類)製備之鹽。

在其他情形下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥上可接受之鹼形成醫藥上可接受之鹽。在此等情形下，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機鹼加成鹽。同樣，此等鹽可在投與媒劑或劑型製造過程中原位製備，或藉由使純淨化合物以其游離酸形式與適宜鹼(例如，醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、與氨、或與醫藥上可接受之有機一級、二級或三級胺反應而單獨製備。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及諸如此類。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡嗪及諸如此類。(參見(例如) Berge等人，出處同上)

潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、釋放劑、包覆劑、甜味劑、矯味劑及加香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於該等組合物中。

醫藥上可接受之抗氧化劑的實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；(2) 油溶性抗氧化劑，例如棕櫚酸抗壞血酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -

生育酚及諸如此類；及(3) 金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。

本發明調配物包括適於經口、經鼻、局部(包括經頰及經舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與者。該等調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成份的量將端視所治療之主體、特定投與方式而變化。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成份的量通常應為產生治療效果之化合物的量。通常，以100%計，此活性成份的量應在約0.1%至約99%之範圍內，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%。

在某些實施例中，本發明調配物包含選自由下列組成之群之賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、膠粒成形劑(例如膽汁酸)及聚合物載劑(例如聚酯及聚酸酐)；以及本發明化合物。在某些實施例中，上述調配物使得本發明化合物具口服生物利用度。

製備該等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及(視情況)一或多種輔助成份混合之步驟。通常，該等調配物係藉由以下方式來製備：使本發明化合物與液體載劑或微細固體載劑或二者均勻且充分地混合，且隨後(若必要)使產物成形。

適於口服投與之本發明調配物可呈下列形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、菱形錠劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、粉劑、顆粒；或作為存於水性或非水性液體中之溶液、懸浮液或固體分散液形式；或作為水包油型或油包水型液體乳液；或作為酏劑或糖漿；或作為軟錠劑(使用惰性基質，例如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及諸如此類，每一者皆含有預定量之本發明化合物作為活性成份。本發明化合物亦可以大丸劑、沖服劑或糊劑投與。

本發明之固體分散液調配物包含(例如)本發明化合物之非晶型分

散液、賦形劑(共聚物，例如聚乙炔基吡咯啉酮(PVP) VA64 (Kollidon® VA64或Copovidone)及諸如此類)。固體分散液可用低黏度之羥丙基甲基纖維素(HPMC) (例如Pharmacoat 603、Methocel E3或諸如此類)進一步增強。關於製備本發明之固體分散液調配物之更具體細節請參見下文實例41。

在本發明之一個實施例中係包含以下之醫藥組合物：(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之非晶型分散液及1至2種賦形劑；其中，賦形劑係選自HPMC AS、Pharmacoat 603、Eudragit L100、PVP K30、PVP VA64及Eudragit EPO。

在另一實施例中，賦形劑係PVP VA64及Pharmacoat 603。

在另一實施例中，Pharmacoat 603之百分比在30%至45%的範圍內，PVP VA64之百分比在30%至45%的範圍內，且(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之百分比在20%至30%的範圍內。

在另一實施例中，Pharmacoat 603之百分比係37.5%，PVP VA64之百分比係37.5%，且(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之百分比係25%。

在用於口服投與之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉劑、顆粒劑、糖錠及諸如此類)中，活性成份與一或多種醫藥上可接受之載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)及/或任一以下成份混合：

- (1) 填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；
- (2) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔基吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；
- (3) 保濕劑，例如甘油；
- (4) 崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；
- (5) 溶液阻滯劑，例如石蠟；
- (6) 吸收加速劑，例如四級銨

化合物及表面活性劑(例如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉)；(7) 潤濕劑，例如十六烷醇、甘油單硬脂酸酯及非離子型表面活性劑；(8) 吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；(9) 潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10) 著色劑；及(11) 控制釋放劑，例如交聯聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。在使用該等賦形劑(例如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類)之軟殼及硬殼明膠膠囊中，亦可使用相似類型之固體組合物作為填充劑。

可藉由壓製或模壓來製備錠劑，其視情況含有一或多種輔助成份。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉狀化合物之混合物來製備模製錠劑。

本發明醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(例如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況經刻痕或使用諸如腸溶包膜及其他醫藥調配技術中熟知之包膜等包膜及外殼來製備。亦可使用(例如)為提供期望釋放特徵之不同比例的羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體對其進行調配以便在其中提供活性成份之緩慢或控制釋放。其可調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由(例如)通過細菌截留過濾器過濾或藉由引入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈可在即將使用之前溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。該等組合物亦可視情況含有遮光劑且亦可為視情況以延遲方式僅(或優先)在胃腸道之某一部分中釋放活性成份之組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。若需要，活性成份亦可呈含有一或多種上述賦形劑之微膠囊形式。

用於口服投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成份以外，液體劑型亦可含有業內常用之惰性稀釋劑，例如水或其它溶劑、增溶劑及乳化劑，例如，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(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨醇酐脂肪酸酯以及其混合物。

除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，例如，潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、加香劑及防腐劑。

除活性化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如經乙氧基化之異硬脂醇、聚環氧乙烷山梨醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠以及其混合物。

用於直腸或陰道投與之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式存在，其可藉由使一或多種本發明化合物與一或多種適宜非刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等適宜非刺激性賦形劑或載劑包含(例如)可可油、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，且其在室溫下係固體但在體溫下係液體，且因此可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

適於陰道投與之本發明調配物亦包括含有此項技術中認為適宜之該等載劑的陰道栓劑、陰道塞、乳霜、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、洗液、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除本發明之活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳霜及凝膠可含有

賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

除本發明化合物以外，粉劑及噴霧劑可含有賦形劑，例如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有常用推進劑，例如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，例如丁烷及丙烷。

經皮貼劑具有額外優點，即提供本發明化合物至身體之控制遞送。該等劑型可藉由將化合物溶解於或分散於適當介質中而製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物跨過皮膚之通量。該通量之速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中加以控制。

眼用調配物、眼用軟膏、粉劑、溶液及諸如此類亦涵蓋於本發明範圍內。

適於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌粉末之組合，該等無菌粉末可在即將使用之前重構成無菌可注射溶液或分散液，該等醫藥組合物可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、可使調配物與期望接受者之血液等滲的溶質、或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明醫藥組合物之適宜水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)。舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂等包覆材料、保持所需粒徑(對於分散液而言)及使用表面活性劑可保持適當的流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸、氯^S

丁醇、苯酚山梨酸及諸如此類)來確保防止標的化合物受到微生物之影響。亦可期望將等滲劑(例如糖、氯化鈉及諸如此類)包括於該等組合物中。另外，藉由包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)可達成可注射醫藥形式之長效吸收。

在一些情形下，為延長藥物功效，期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物的吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶型材料的液體懸浮液來達成。因而，藥物吸收速率取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，可藉由將非經腸投與之藥物溶解或懸浮於油媒劑中來達成該藥物形式之延遲吸收。

可注射儲積形式係藉由於生物可降解聚合物(例如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成標的化合物之微膠囊基質來製備。端視藥物對聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射儲積調配物亦可藉由將藥物包裹入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

當本發明化合物係作為藥物投與至人類及動物中時，其可以原樣或作為含有(例如) 0.1-99% (更佳10-30%)活性成份與醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物給予。

本發明製劑可經口、非經腸、局部或直腸給予。當然，其以適於每一投與途徑之形式給予。例如，其以錠劑或膠囊形式投與，藉由注射、吸入投與，以眼用洗劑、軟膏、栓劑等形式藉由注射、輸注或吸入投與；藉助洗劑或軟膏局部投與；及藉助栓劑經直腸投與。較佳係經口投與。

本文所用之片語「非經腸投與」及「以非經腸方式投與」意指經腸及局部投與以外之其它投與方式，通常係注射方式，且其包括(但不限於)經靜脈內、經肌內、經動脈內、經鞘內、經莢膜內、經眼窩內、經心臟內、經皮內、經腹膜腔內、經氣管、經皮下、經表皮

下、經關節內、經囊下、經蛛網膜下、經脊柱內及經胸骨內注射及輸注。

本文所用之片語「全身投與」、「以全身方式投與」、「周邊投與」及「以周邊方式投與」意指化合物、藥物或其他材料之投與並非直接投與至中樞神經系統，以使其進入患者身體內且因此經歷代謝及其他類似過程，例如，皮下投與。

該等化合物可藉由任一適宜投與路徑投與人類及其他動物用於治療，該等投與路徑包括經口、經鼻(如以(舉例而言)噴霧劑形式)、經直腸、經陰道內、非經腸、經腦池內以及包括經頰及舌下之局部(如以粉劑、軟膏或滴劑形式)投與。

不管選擇何種投與路徑，藉由彼等熟習此項技術者所習知之習用方法將可以適宜水合形式及/或本發明醫藥組合物形式使用之本發明化合物調配成醫藥上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量可有所變化，以便獲得對於特定患者、組合物及投與模式有效達到期望治療反應而對患者不具毒性之活性成份量。

所選擇之劑量端視多種因素而定，該等因素包括所用本發明特定化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其它藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、總體健康狀況及先前病史以及醫學技術中所熟知之類似因素。

具有一般技術之醫師或獸醫可容易地確定並開列(prescribe)所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成期望治療效果所需之量開始投與醫藥組合物中所用之本發明化合物，並逐漸增加劑量直至達成期望效果。

通常，本發明化合物之適宜日劑量係有效產生治療效果之最低劑量所對應化合物的量。此一有效劑量通常端視上述因素而定。通常，當用於指定止痛效果時，用於患者之本發明化合物的口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量會在約0.0001至約100毫克/公斤體重/天的範圍內。

若需要，有效日劑量之活性化合物可作為分開投與之2、3、4、5、6或更多個分次劑量以適宜間隔全天視情況以單位劑型投與。

可利用活體內PK參數來估計人類PK參數。應用業內已知用於預測人類PK之各種方法，可估計預測人類清除率。例如，(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)估計為3 mL/min/kg且分佈體積估計為1 L/kg。因此，計劃人類有效日劑量(對於實例9)估計介於90 mg/天與130 mg/天之間。

儘管可單獨投與本發明化合物，但較佳以醫藥調配物(組合物)形式投與該化合物。

從其他藥物類推，本發明化合物可經調配以可用於人類或獸類醫藥之任一方便方式投與。

在另一態樣中，本發明提供醫藥上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之治療有效量的一或多種如上文所述之標的化合物。如下文所詳述，可將本發明之醫藥組合物特別調配成用於投與之固體或液體形式，包括彼等適於下列投與方式者：(1) 口服投與，舉例而言，施用於舌之獸用頓服藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑、大藥丸、粉劑、顆粒劑、糊劑；(2) 非經腸投與，舉例而言，以(例如)無菌溶液或懸浮液形式藉由皮下注射、肌內注射或靜脈內注射投與；(3) 局部施用，舉例而言，以乳霜、軟膏或噴霧劑形式施用於皮膚、肺或黏膜；或(4) 經陰道內或直腸內投與，舉例而言，呈陰道栓劑、乳霜或泡沫劑形式；

(5) 經舌下或經頰投與；(6) 經眼投與；(7) 經皮投與；或(8) 經鼻投與。

術語「治療」意欲亦涵蓋預防、治療及治癒。

接受此治療之患者係有需要之任一動物，包括靈長類動物(尤其係人類)及其他哺乳動物(例如馬、牛、豬及羊)；及通常的家禽及寵物。

微乳化技術可改良一些親油性(水不溶性)藥劑之生物利用度。實例包括 Trimetrine (Dordunoo, S. K. 等人, Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991)及REV 5901 (Sheen, P. C 等人, J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991)。其中，微乳化優先直接吸收至淋巴系統而非循環系統，進而繞過肝並防止化合物在肝膽管循環中受到破壞而提供增強之生物利用度。

當涵蓋所有適宜之兩親性載劑時，目前較佳之載劑通常係彼等具有普遍認為安全類(GRAS)地位且不僅可溶解本發明化合物並且亦可在後續階段中當溶液與複雜水相(例如在人類胃腸道中發現者)接觸時使本發明化合物微乳化者。通常，滿足此等要求之兩親性成份具有2-20之HLB (親水-親油平衡)值，且其結構含有在C-6至C-20範圍內之直鏈脂肪族基團。實例係聚乙二醇化脂肪酸甘油酯及聚乙二醇。

特別涵蓋市面可購得之兩親性載劑，包括 Gelucire 系列、Labrafil、Labrasol 或 Lauroglycol (全部皆由 Gattefosse 公司, Saint Priest, France 製造及配售)、PEG-單-油酸酯、PEG-二-油酸酯、PEG-單-月桂酸酯及二-月桂酸酯、卵磷脂、聚山梨醇酯80等(由USA及世界範圍內的許多公司生產及配售)。

適用於本發明之親水性聚合物係彼等易溶於水中、可共價附接至囊泡形成脂質(vesicle-forming lipid)且在活體內可耐受而無毒性作用(即係生物相容的)者。適宜聚合物包括聚乙二醇(PEG)、聚乳酸(亦

稱為聚交酯)、聚乙醇酸(亦稱為聚乙醇酸交酯)、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物及聚乙醇醇。較佳之聚合物係彼等具有約100或120道爾頓(至多約5,000或10,000道爾頓)分子量者,且更佳係具有約300道爾頓至約5,000道爾頓分子量者。在一尤佳實施例中,聚合物係具有約100至約5,000道爾頓分子量之聚乙二醇,且更佳係具有約300至約5,000道爾頓分子量之聚乙二醇。在一尤佳實施例中,聚合物係750道爾頓之聚乙二醇(PEG(750))。聚合物亦可由其中單體之數量定義;本發明之一較佳實施例使用至少約三個單體之聚合物,例如由三個單體組成之PEG聚合物(約150道爾頓)。

可適用於本發明之其他親水性聚合物包括聚乙烯基吡咯啉酮、聚甲噁唑啉(polymethoxazoline)、聚乙噁唑啉、聚羥丙基甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基丙烯醯胺及纖維素衍生物(例如羥甲基纖維素或羥乙基纖維素)。

在某些實施例中,本發明調配物包含選自由下列組成之群之生物相容性聚合物:聚醯胺、聚碳酸酯、聚伸烷基、丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯之聚合物、聚乙烯基聚合物、聚乙醇酸交酯、聚矽氧烷、聚胺基甲酸酯及其共聚物、纖維素、聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、乳酸及乙醇酸之聚合物、聚酸酐、聚(原)酸酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(交酯-共-己內酯)、多糖、蛋白質、聚玻璃酸、聚氰基丙烯酸酯及其摻合物、混合物或共聚物。

環糊精係由6、7或8個葡萄糖單元組成之環狀寡糖,分別由希臘字母 α 、 β 或 γ 命名。認為不存在具有少於6個葡萄糖單元之環糊精。葡萄糖單元由 α -1,4-糖苷鍵連接。作為糖單元之椅型構象之結果,所有二級羥基(在C-2、C-3處)皆位於環之一側,而在C-6處之所有一級羥基皆位於另一側。因此,外部面係親水性的,從而使得環糊精係水溶性的。相反,環糊精之內腔係疏水性的,此乃因其內襯有C-3及C-5原

子之氫及醚樣氧。該等基質容許與多種相對疏水性化合物(例如，包括類固醇化合物，例如17- β -雌二醇)複合(參見，例如，van Uden等人，Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113 (1994))。該複合藉由範德華相互作用(Van der Waals interaction)及氫鍵形成而發生。關於環糊精化學之概括綜述請參見Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822 (1994)。

環糊精衍生物之物理化學特性強烈依賴於取代之種類及程度。例如，其在水中之溶解性在不溶(例如，三乙醯基- β -環糊精)至147%可溶(w/v) (G-2- β -環糊精)的範圍內。另外，其可溶於許多有機溶劑。環糊精之該等特性使得能夠藉由增加或降低其溶解性來控制各種調配物組份之溶解性。

已闡述許多種環糊精及其製備方法。舉例而言，Parmeter (I)等人 (美國專利第3,453,259號)及Gramera等人 (美國專利第3,459,731號)闡述電中性環糊精。其他衍生物包括具有陽離子特性之環糊精[Parmeter (II)，美國專利第3,453,257號]、不溶性交聯環糊精(Solms，美國專利第3,420,788號)及具有陰離子特性之環糊精[Parmeter (III)，美國專利第3,426,011號]。在具有陰離子特性之環糊精衍生物中，已將羧酸、亞磷酸、亞膦酸、膦酸、磷酸、硫代膦酸、硫代亞磺酸及磺酸附加至母體環糊精[參見，Parmeter (III)，出處同上]。此外，Stella等人(美國專利第5,134,127號)已闡述磺烷基醚環糊精衍生物。

脂質體由至少一個脂質雙層膜圍繞水性內部區室組成。脂質體之特徵可在於膜之類型以及大小。小單層囊泡(SUV)具有單一膜且其直徑通常介於0.02 μm 與0.05 μm 之間；大單層囊泡(LUV)通常大於0.05 μm 。寡層大囊泡及多層囊泡具有多個、通常同中心之膜層，且通常大於0.1 μm 。具有若干個非同中心膜之脂質體(即在較大囊泡內含有若干個較小囊泡)稱為多囊泡之囊泡。

S

本發明之一個態樣係關於包含含有本發明化合物之脂質體的調配物，其中脂質體膜經調配以提供具有增加之攜載能力之脂質體。另一選擇為或另外，本發明化合物可含在脂質體之脂質體雙層內或吸附至其上。本發明化合物可與脂質表面活性劑聚集在一起並攜載在脂質體之內部空間內；在該等情形下，脂質體膜經調配以抵抗活性劑-表面活性劑聚集體之分裂效應。

根據本發明之一個實施例，脂質體之脂質雙層含有經聚乙二醇(PEG)衍化之脂質，使得PEG鏈自脂質雙層之內表面延伸至脂質體包裹之內部空間中，且自脂質雙層之外部延伸至周圍環境中。

本發明脂質體內含有之活性劑係呈溶解形式。表面活性劑及活性劑之聚集體(例如含有目標活性劑之乳液或微膠粒)可包羅於本發明脂質體之內部空間內。表面活性劑用以分散及溶解活性劑，且可選自任何適宜的脂肪族、環脂肪族或芳香族表面活性劑，包括(但不限於)各種鏈長度(例如約C₁₄至約C₂₀)之生物相容性溶血磷脂醯膽鹼(LPCs)。聚合物衍化之脂質(例如PEG-脂質)亦可用於微膠粒形成，因為其將用以抑制微膠粒/膜融合，且因為向表面活性劑分子中添加聚合物可降低表面活性劑之CMC且有助於微膠粒形成。較佳係CMC在微莫耳範圍內之表面活性劑；較高CMC表面活性劑可用於製備包羅於本發明脂質體內之微膠粒，然而，微膠粒表面活性劑單體可影響脂質體雙層之穩定性且為設計具有期望穩定性之脂質體之一個因素。

本發明脂質體可藉由多種業內已知技術中之任一種製備。參見例如美國專利第4,235,871號；公開之PCT申請案WO 96/14057；New RRC, *Liposomes: A practical approach*, IRL Press, Oxford (1990)，第33-104頁；Lasic DD, *Liposomes from physics to applications*, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993。

例如，本發明脂質體可藉由親水性聚合物衍化之脂質擴散至預

形成之脂質體中製備，例如藉由將預形成之脂質體暴露於脂質接枝聚合物構成之微膠粒，脂質濃度對應於脂質體中所期望之衍化脂質之最終莫耳百分比。如業內已知，含有親水性聚合物之脂質體亦可藉由均質化、脂質域(lipid-field)水合或擠出技術形成。

在本發明之一個態樣中，所製備之脂質體具有實質上均勻之在所選大小範圍內之大小。一種有效之定大小方法涉及使脂質體之水性懸浮液擠出通過一系列具有所選均一孔徑之聚碳酸酯膜；膜之孔徑將大致對應於藉由擠出通過該膜所產生之脂質體之最大大小。參見(例如)美國專利第4,737,323號(1988年4月12日)。

本發明調配物之釋放特徵端視包裹材料、經包裹藥物之濃度及存在的釋放改質劑而定。例如，可將釋放控制為pH依賴性的，例如，使用僅在低pH下(如在胃中)釋放或較高pH下(如在腸中)釋放之pH敏感性包膜。可使用腸溶包膜來防止在通過胃之前發生釋放。可使用多重包膜或在不同材料中包裹之氰胺混合物來獲得在胃中最初釋放，隨後在腸中稍後釋放。亦可藉由包括鹽或孔形成劑(其可增加水吸收或藉由自膠囊中擴散釋放藥物)控制釋放。亦可使用改質藥物溶解性之賦形劑來控制釋放速率。亦可納入增強基質降解或自基質之釋放的試劑。該等試劑可端視化合物而以單獨相(即，作為顆粒)添加至藥物中或可共溶於聚合物相中。在所有情形下，量應介於0.1%與30%之間(w/w聚合物)。降解增強劑之類型包括無機鹽(例如硫酸銨及氯化銨)、有機酸(例如檸檬酸、苯甲酸及抗壞血酸)、無機鹼(例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸鋅及氫氧化鋅)及有機鹼(例如硫酸魚精蛋白、精胺、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺)以及表面活性劑(例如Tween®及Pluronic®)。添加微結構至基質之孔形成劑(即，水溶性化合物，例如無機鹽及糖)係以顆粒形式添加的。範圍應介於1%與30%之間(w/w聚合物)。

亦可藉由改變顆粒在內臟中之停留時間來控制吸收。此可(例如)藉由用黏膜附著聚合物對顆粒實施包膜或選擇其作為包裹材料達成。實例包括大多數帶有游離羧基之聚合物，例如殼聚糖、纖維素及(尤其)聚丙烯酸酯(本文所用之聚丙烯酸酯係指包括丙烯酸酯基團及經改質之丙烯酸酯基團(例如氰基丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯)之聚合物)。

醫藥組合

本發明尤其係關於式(I)化合物(或包含式(I)化合物之醫藥組合物)於治療一或多種本文所提及疾病之用途；其中如藉由(例如)疾病之一或多種症狀之部分或完全除去直至完全治癒或好轉所展示，治療反應係有益的。

費城染色體陽性(Ph+) ALL佔成人ALL之15-30%且佔兒科ALL之至多5% (Faderl S, Garcia-MAnero G, Thomas D等人，Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002；6:142-160)。兒科Ph+ ALL之特徵在於確診時較大之年齡(中值為9-10歲對所有ALL患者之大約4歲)及較高之WBC計數。在成人及兒童中，Ph+ ALL之特徵在於染色體9與22之間相互易位($t(9;22)(q34;q11)$)，從而導致染色體22上之BCR基因與自染色體9易位之ABL基因序列融合，進而導致BCR-ABL1蛋白質之表現。存在BCR-ABL1之兩種主要變體：p190BCR-ABL1，其可在大約85%之Ph+ ALL患者中檢測到；及p210 BCR-ABL1(其為CML之典型特徵)，在大約15%之Ph+ ALL患者中識別到(Dombret H, Galbert J, Boiron J等人，Outcome of Treatment in Adults with Philadelphia chromosome-posititve acute lymphoblastic leukemia- Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002；100:2357-2366；Faderl S, Garcia-MAnero G, Thomas D等人，Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia-

Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002 ; 6:142-160)。

ALL之治療係基於各患者之風險分級，其中對於具有較高復發風險之患者進行日益增加之加強治療；此策略使好轉率最大化同時限制不必要之毒性。對於具有高復發風險之患者，已取得自引入組合化學療法及治療症狀前中樞神經系統白血病漸進至更新的加強治療方案之進展(C. H. Pui及W. E. Evans. Acute Lymphoblastic Leukemia New Engl J Med 1998 ; 339:605-615 ;)。在研發伊馬替尼之前，曾用加強化學療法隨後理想地用匹配相關供體之造血幹細胞移植(HSCT)來治療Ph+ALL患者，此乃因顯示與用其他供體之HSCT或單獨化學療法相比此達成改良之EFS。總之，且與大多數患有ALL之兒科患者相比，患有Ph+ALL之患者具有可怕的預後且無事件存活率(EFS)較低(Arico M, Valsecchi M G, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W等人，New Engl J Med 2000 ; 342:998-1006)。

現有療法(例如 GLEEVEC[®]、TASIGNA[®]、SPRYCEL[®]、BOSULIF[®]、ICLUSIG[™]及諸如此類)結合激酶結構域之ATP結合位點。相比之下，本發明化合物係結合激酶結構域上與ATP結合位點不同之位點的強效BCR-ABL1、ABL1及ABL2抑制劑。

因此，具有新穎異位作用機制之本發明化合物可用作獨立的療法，或可與選自GLEEVEC[®]、TASIGNA[®]、SPRYCEL[®]、BOSULIF[®]及ICLUSIG[™]之現有療法順序或組合使用。

作為獨立的療法，本發明化合物可用於治療與BCR-ABL1、ABL1及ABL2相關之疾病及病症。BCR-ABL1可為野生型或選自V299L、T315I、F317I/L、Y253F/H、E255K/V及F359C/V之突變體BCR-ABL1。本發明化合物可用於治療因在ATP結合位點發生突變而

對現有療法無反應之患者。作為組合療法，本發明化合物呈現使用兩種強效且機制不同之BCR-ABL抑制劑的組合治療患有Ph+白血病之患者的獨特機會。該組合途徑在臨床中可為患者提供更深層且更持久之腫瘤負荷降低以及降低之復發風險。

在本發明之另一實施例中係治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病之溫血動物的方法，其包含向該動物投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，溫血動物係人類(患者)。

在另一實施例中，本發明化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中係治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病之溫血動物的方法，其包含向該動物投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之選自伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼之化合物的順序投與。

在另一實施例中，溫血動物係人類(患者)。

在另一實施例中，本發明化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之劑量係90-130 mg。

在另一實施例中，尼羅替尼之劑量係10-50 mg/kg，伊馬替尼之劑量係50-200 mg/kg，達沙替尼之劑量係5-20 mg/kg，或普納替尼之劑量係2-10 mg/kg。

在另一實施例中，博舒替尼之劑量係500 mg。

在本發明之另一實施例中係治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病之溫血動物的方法，其包含向該動物投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之選自伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼之化合物的同時投與。

在另一實施例中，溫血動物係人類(患者)。

在另一實施例中，本發明化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之劑量係90-130 mg。

在另一實施例中，尼羅替尼之劑量係10-50 mg/kg，伊馬替尼之劑量係50-200 mg/kg，達沙替尼之劑量係5-20 mg/kg，或普納替尼之劑量係2-10 mg/kg。

在另一實施例中，博舒替尼之劑量係500 mg。

在本發明之另一實施例中係治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病之溫血動物的方法，其包含向該動物投與治療有效量之(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之尼羅替尼的同時投與。

在本發明之另一實施例中係治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病之溫血動物的方法，其包含向該動物投與治療有效量之(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)或其醫藥上可接受之鹽及治療有效量之尼羅替尼的同時投與。

式(I)化合物亦可與其他抗腫瘤化合物組合使用。該等化合物包括(但不限於)核糖核苷酸還原酶抑制劑；拓撲異構酶I抑制劑；JAK抑制劑，例如魯索利替尼(ruxolitinib)；平滑蛋白(smoothened)抑制劑，例如LDE225；干擾素；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑；mTOR抑制劑，例如RAD001；抗腫瘤抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物；甲硫胺酸胺肽酶抑制劑；生物反應調節劑；Ras致癌性同種型抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液惡性腫瘤之化合物，例如氟達拉濱(FLUDARABINE)；靶向、降低或抑制PKC之活性之化合物，例如米哌妥林(midostaurin)；HSP90抑制劑，例如17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素(geldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010 (來自 Conforma Therapeutics)、HSP990 及 AUY922；替莫唑胺(temozolomide) (TEMODAL®)；驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑，例如SB715992或SB743921 (來自GlaxoSmithKline)或噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪(chlorpromazine) (來自 CombinatoRx)；PI3K抑制劑，例如BEZ235、BKM120或BYL719；MEK抑制劑，例如ARRY142886 (來自 Array PrioPharma)、AZD6244 (來自 AstraZeneca)、PD181461 (來自 Pfizer)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、EDG黏合劑、抗白血病化合物、S-腺苷甲硫胺酸去羧酶抑制劑、抗增殖抗體或其他化學治療化合物。此外，另一選擇為或另外，其可與電離輻射組合使用。此外，另一選擇為或另外，其可與JAK抑制劑(例如魯索利替尼)組合使用。

此外，另一選擇為或另外，其可與平滑蛋白抑制劑(例如LDE225)組合使用。

此外，另一選擇為或另外，其可與干擾素組合使用。

術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉濱及/或阿糖胞苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉立濱(cladribine)、6-巯嘌呤(尤其與對抗ALL之ara-C組合)、氯法拉濱(clofarabine)、奈拉濱(nelarabine) (9-β-阿糖呋喃鳥嘌呤(ara-G)之前藥)、噴司他丁(pentostatin)、羥基脲或2-羥基-1*H*-異吡啶-1,3-二酮衍生物(Nandy 等人，Acta Oncologica 1994；33:953-961)。

本文所用之術語「拓撲異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓撲替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物、9-硝基喜樹鹼(9-nitrocamptothecin)及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148 (WO 99/17804中之化合物A1)。伊立替康可(例如)以其市售形式(例如商標為CAMPTOSAR)投與。拓撲替康可(例如)以其市售形式(例如商標為HYCAMTIN)投與。

本文所用之術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素(anthracyclines)，例如多柔比星(doxorubicin)(包括脂質體調配物，例如CAELYX)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌類米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)以及鬼臼毒素類(podophyllotoxines)依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷可(例如)以其市售形式(例如商標為ETOPOPHOS)投與。替尼泊苷可(例如)以其市售形式(例如商標為VM 26-BRISTOL)投與。多柔比星可(例如)以其市售形式(例如商標為ADRIBLASTIN或ADRIAMYCIN)投與。表柔比星可(例如)以其市售形式(例如商標為FARMORUBICIN)投與。伊達比星可(例如)以其市售形式(例如商標為ZAVEDOS)投與。米托蒽醌可(例如)以其市售形式(例如商標為NOVANTRON)投與。

術語「微管活性化合物」係指微管穩定、微管去穩定化合物及

微管聚合抑制劑，其包括(但不限於)紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇(paclitaxel)及歐洲紫杉醇(docetaxel))、長春花生物鹼(例如，長春鹼(尤其係硫酸長春鹼)、長春新鹼(尤其係硫酸長春新鹼)及長春瑞濱(vinorelbine))、盤形德莫利得(discodermolide)、秋水仙鹼(cochicine)以及埃坡黴素(epothilone)及其衍生物(例如埃坡黴素B或D或其衍生物)。太平洋紫杉醇可(例如)以其市售形式(例如TAXOL)投與。歐洲紫杉醇可(例如)以其市售形式(例如商標為TAXOTERE)投與。硫酸長春鹼可(例如)以其市售形式(例如商標為VINBLASTIN R.P.)投與。硫酸長春新鹼可(例如)以其市售形式(例如商標為FARMISTIN)投與。盤形德莫利得可例如如US 5,010,099中所揭示獲得。亦包括揭示於WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461及WO 00/31247中之埃坡黴素衍生物。尤佳係埃坡黴素A及/或B。

本文所用之術語「烷基化化合物」包括(但不限於)環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺可(例如)以其市售形式(例如商標為CYCLOSTIN)投與。異環磷醯胺可(例如)以其市售形式(例如商標為HOLOXAN)投與。

術語「組蛋白去乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白去乙醯基酶並具有抗增殖活性之化合物。此包括揭示於WO 02/22577中之化合物，例如LDH589，尤其係N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺、N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其醫藥上可接受之鹽。其進一步尤其包括辛二醯基苯胺異羧酸(SAHA)。

術語「抗腫瘤抗代謝物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡

培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物(例如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、胺甲蝶呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(例如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱可(例如)以其市售形式(例如商標為XELODA)投與。吉西他濱可(例如)以其市售形式(例如商標為GEMZAR)投與。

本文所用之術語「鉑化合物」包括(但不限於)碳鉑、順二氯二胺鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。碳鉑可(例如)以其市售形式(例如商標為CARBOPLAT)投與。奧沙利鉑可(例如)以其市售形式(例如商標為ELOXATIN)投與。

本文所用之術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性、或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物」包括(但不限於)蛋白酪氨酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，例如：

a) 靶向、降低或抑制ABL1家族成員、其基因融合產物(例如，BCR-ABL1激酶)及突變體之活性的化合物，例如靶向、降低或抑制ABL1家族成員及其基因融合產物之活性之化合物，例如伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼、巴非替尼、PD180970、AG957、NSC 680410及PD173955；

b) 靶向、降低或抑制以下之活性之化合物：蛋白激酶C (PKC)及絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt之成員及Ras/MAPK家族成員、及/或細胞週期調節蛋白依賴性激酶家族(CDK)之成員，且尤其係彼等揭示於US 5,093,330中之星形孢菌素衍生物，例如米哚妥林；其他化合物之實例包括(例如) UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚抑素(Bryostatin) 1、哌立福辛(Perifosine)；伊莫福辛(Ilmofofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化

物，例如彼等揭示於WO 00/09495中者；FTI；BEZ235 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；

術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物雷帕黴素(rapamycin)靶蛋白(mTOR)且具有抗增殖活性之化合物，例如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus) (Certican™)、CCI-779及ABT578。

本文所用之術語「生物反應調節劑」係指淋巴因子或干擾素(例如干擾素 γ)。

本文所用之術語「Ras致癌性同種型(例如H-Ras、K-Ras或N-Ras)抑制劑」係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性的化合物，例如「法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑」，例如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra)。

本文所用之術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物尤其係抑制端粒酶受體之化合物，例如特羅美叮(telomestatin)。

本文所用之術語「甲硫胺酸胺肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶之活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶之活性之化合物係(例如)本阿米德(bengamide)或其衍生物。

本文所用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(例如)波替單抗(Bortezomid) (Velcade™)及MLN 341。

本文所用之術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90之內在ATP酶活性；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客體蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之內在ATP酶活性的化合物尤其係抑制HSP90之ATP酶活性的化合物、蛋白質或抗體，例如，17-烯丙基胺基,17-去甲氧基格爾德黴素

(17AAG)、格爾德黴素衍生物；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素 (radicicol) 及 HDAC 抑制劑。實例 HSP90 抑制劑係 HSP990 及 AUY922。

對於治療急性骨髓性白血病(AML)，式(I)化合物可與標準白血病療法、尤其與用於治療AML之療法組合使用。具體而言，式(I)化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或可用於治療AML之其他藥物組合投與，該等其他藥物係例如柔紅黴素、亞德裏亞黴素 (Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、碳鉑及PKC412。

靶向、降低或抑制組蛋白去乙酰基酶(HDAC)之活性之化合物(抑制劑)(例如丁酸鈉及辛二乙酰基苯胺異羟肟酸(SAHA))抑制稱為組蛋白去乙酰基酶之酶的活性。特異性HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (先前稱為FR901228)、曲古抑菌素(Trichostatin) A及揭示於US 6,552,065中之化合物，具體而言為N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基}-胺基]甲基]苯基}-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽，尤其係乳酸鹽。

腫瘤細胞破壞方式係指諸如電離輻射等方式。上文及下文所提及之術語「電離輻射」意指以電磁射線(例如X-射線及 γ 射線)或粒子(例如 α 及 β 粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射係提供於(但不限於)輻射療法中且已為業內所習知。參見Hellman, *Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Devita等人編輯，第4版，第1卷，第248-275頁(1993)。

本文所用之術語「S-腺苷甲硫胺酸去羧酶抑制劑」包括(但不限於)揭示於US 5,461,076中之化合物。

「其他化學治療化合物」包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及

拮抗劑；生物反應調節劑，較佳係淋巴因子或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或各種化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

該等藉由編號、通用名或商品名來標識的活性化合物之結構可自標準綱要「默克索引(The Merck Index)」之現行版本或自諸如國際專利(Patents International) (例如IMS World Publications)等數據庫獲得。

本發明內參考文獻之引用中之任一者均不應理解為承認所引用之參考文獻係將不利地影響本發明之專利性的先前技術。

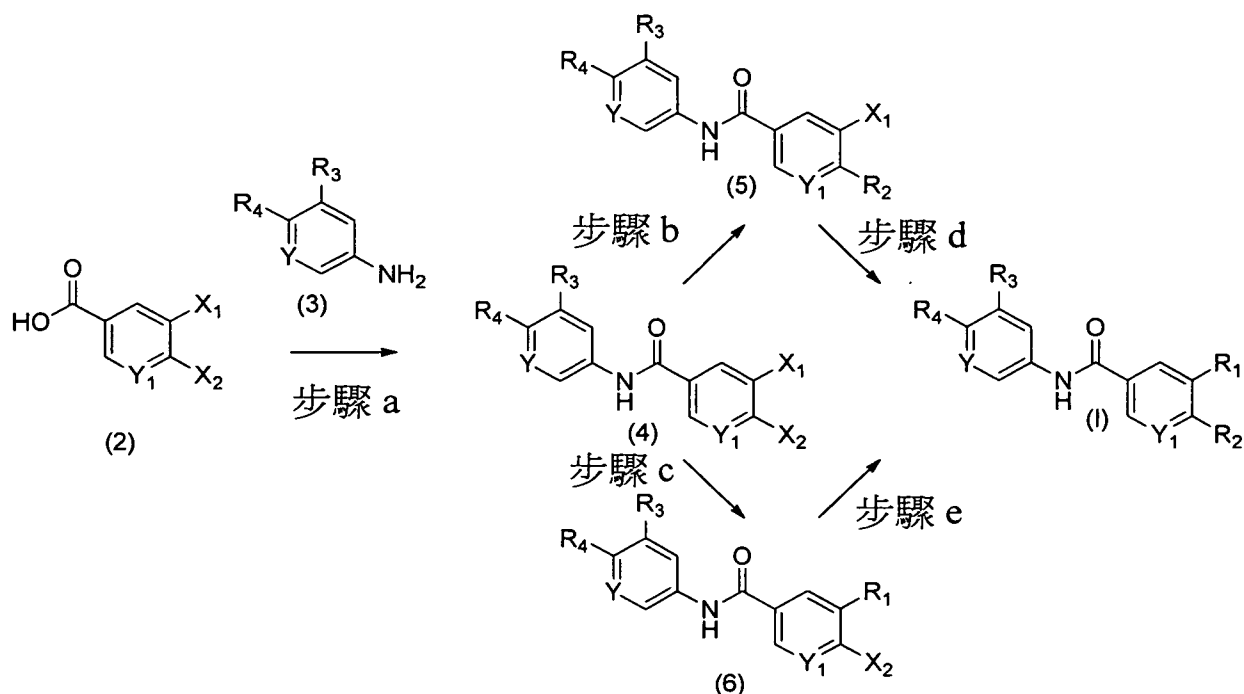
製備本發明化合物之方法

本發明亦包括製備本發明化合物之方法。在所述反應中，必須保護反應性官能團，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基(在終產物中需要此等基團)，以避免其不合需要地參與反應。可根據標準規範使用習用保護基團，例如參見T.W. greene及P. G. M. Wuts之「Protective groups in Organic Chemistry」，John Wiley and Sons，1991。

在上文或下文給出溫度之情形下，應添加「約」，此乃因自所給出數值之微小偏離(例如變化 $\pm 10\%$)係可容許的。所有反應均在存在一或多種稀釋劑及/或溶劑下發生。起始材料可以等莫耳量使用；或者，化合物可以過量使用，以便例如用作溶劑或使平衡偏移或通常加速反應速率。可添加適宜量的反應助劑，例如酸、鹼或觸媒，如本領域中已知、為反應所需要且符合眾所周知之程序。

式(I)化合物可藉由如下文反應方案I中進行來製備：

反應方案I：



其中Y、Y₁、R₁、R₂、R₃及R₄係如本發明摘要中對於式(I)所定義，且X₁及X₂代表鹵素原子，X₁可選自氯、溴或碘，且X₂可選自氯或氟。

步驟a：式(4)化合物可藉由使來自式(2)化合物之醯氯與式(3)化合物在適宜溶劑(例如四氫呋喃或諸如此類)及有機鹼(例如二異丙基乙胺或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在約0℃至約室溫下進行且完成可耗費至多約2小時。

式(2)化合物之醯氯可用氯化劑(例如亞硫醯二氯、或草醯氯或諸如此類)在觸媒(例如二甲基甲醯胺或諸如此類)及適宜溶劑(例如甲苯或諸如此類)存在下製備。該反應係在約室溫下或藉由加熱至約85℃而進行且完成可耗費至多約2小時。

步驟b：式(5)化合物可藉由使式(4)化合物與R₂-H (其中R₂係如本發明摘要中所定義)在適宜溶劑(例如，2-丙醇、或二甲基亞砷或諸如此類)及適宜有機鹼(例如，二異丙基乙胺、或三乙胺或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在約90℃至約140℃下進行且完成可耗費約30分鐘至約72小時。

步驟c：式(6)化合物可藉由使式(4)化合物(X_1 較佳係溴或碘)與 R_1-Z_1 (其中 R_1 係如本文中所定義， Z_1 較佳係酮酸或酯(Suzuki反應))在以下試劑存在下反應來製備：適宜溶劑(例如二甲氧基乙烷、或二甲氧基乙烷與水之混合物或諸如此類)、適宜無機鹼(例如碳酸鈉或諸如此類)及鈰觸媒(例如雙(三苯基膦)二氯化鈰(II)、或1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈰(II)-二氯甲烷錯合物、或四(三苯基膦)鈰(0)或諸如此類)以及視情況共溶劑(例如，乙醇或諸如此類)。該反應係在約80°C至約130°C下進行且完成可耗費約20分鐘至約18小時。

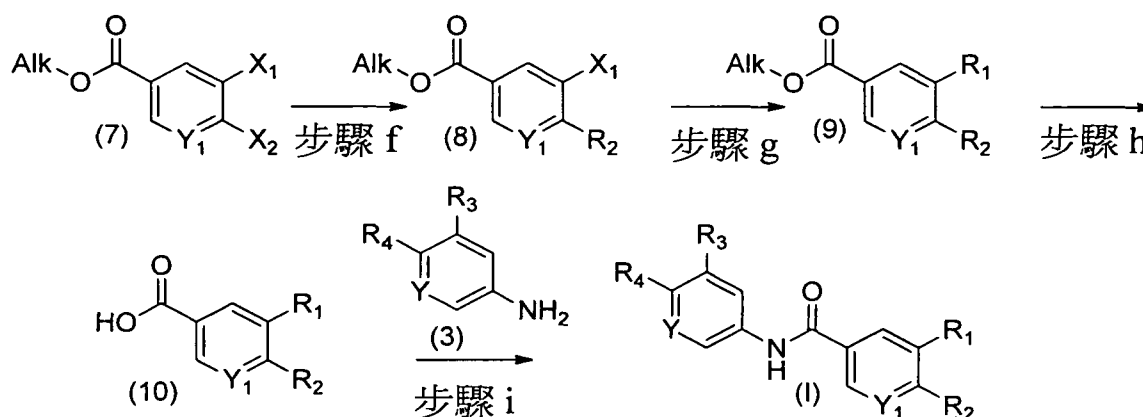
或者，步驟c可藉由使式(4)化合物(X_1 較佳係溴或碘)與 R_1-Z_2 (其中 R_1 係如本文中所定義， Z_2 較佳係三烷基錫烷基試劑)在適宜溶劑(例如二甲基亞砷或諸如此類)及鈰觸媒(例如四(三苯基膦)鈰(0))存在下反應(Stille反應)來進行。該反應係在約140°C下進行且完成可耗費至多約18小時。

步驟d：式(I)化合物可藉由使式(5)化合物(X_1 較佳係溴或碘)與 R_1-Z_1 (其中 R_1 係如本文中所定義， Z_1 較佳係酮酸或酯(Suzuki反應))在以下試劑存在下反應來製備：適宜溶劑(例如二甲氧基乙烷、或二甲氧基乙烷與水之混合物或諸如此類)、無機鹼(例如碳酸鈉或諸如此類)及鈰觸媒(例如雙(三苯基膦)二氯化鈰(II)、或1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈰(II)-二氯甲烷錯合物、或四(三苯基膦)鈰(0)或諸如此類)以及視情況共溶劑(例如，乙醇或諸如此類)。該反應係在約80°C至130°C下進行且完成可耗費至多約20分鐘至2小時。

步驟e：式(I)化合物可藉由使式(6)化合物與 R_2-H (其中 R_2 係如本文中所定義)在適宜溶劑(例如2-丙醇、或二甲基亞砷或諸如此類)、有機鹼(例如二異丙基乙胺、或三乙胺或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在約90°C至140°C下進行且完成可耗費至多約30分鐘至72小時。

式(I)化合物可藉由如下文反應方案II中進行來製備：

反應方案II：



其中Y、Y₁、R₁、R₂、R₃及R₄係如本發明摘要中對於式(I)所定義，且X₁及X₂代表鹵素原子，X₁尤其係氯、溴或碘，X₂尤其係氯或氟，且Alk係低碳數烷基鏈，尤其係甲基。

步驟f：式(8)化合物可藉由使式(7)化合物與R₂-H（其中R₂係如本文中所定義）以與步驟b類似之方式反應來製備。

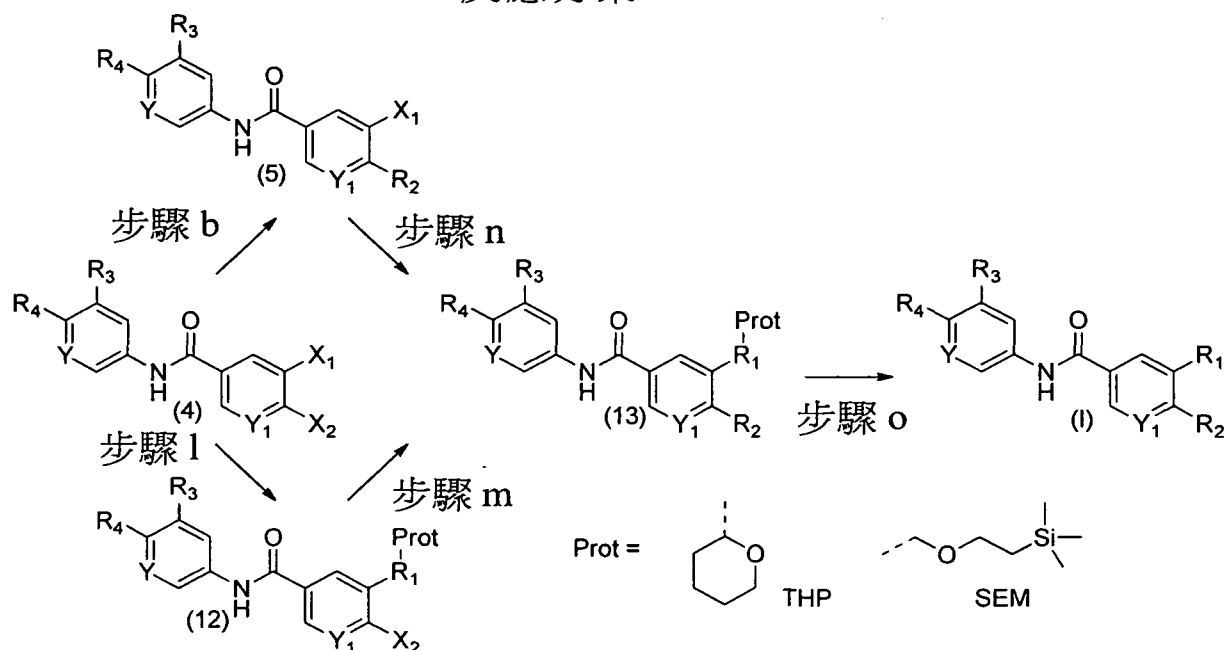
步驟g：式(9)化合物可藉由使式(8)化合物(X₁較佳係溴或碘)與R₁-Z₁（其中R₁係如本文中所定義，Z₁較佳係硼酸或酯(Suzuki反應))以與步驟d類似之方式反應來製備。

步驟h：式(10)化合物可藉由使式(9)化合物之酯在適宜溶劑(例如水或諸如此類)、無機鹼(例如氫氧化鈉或諸如此類)存在下水解來製備。該反應係在室溫下進行且完成可耗費至多約2小時。

步驟i：式(I)化合物可藉由使式(10)化合物與式(3)化合物在以下試劑存在下反應來製備：偶合劑(例如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、及羥基苯并三唑或諸如此類)、適宜鹼(例如N-甲基嗎啉、二異丙基乙胺或諸如此類)及適宜溶劑(例如二氯甲烷、二甲基甲醯胺或諸如此類)。該反應係在室溫下進行且完成可耗費至多約12小時。

式(I)化合物可藉由如下文反應方案III中進行來製備：

反應方案III：



其中 Y 、 Y_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係如本發明摘要中對於式(I)所定義，且 X_1 及 X_2 代表鹵素原子， X_1 尤其係氯、溴或碘， X_2 尤其係氯或氟，Prot 代表保護基團，尤其當 R_1 係具有游離 NH 之吡啶時，其係四氫-2H-吡喃-2-基(THP)或 2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

步驟 l：式(12)化合物可藉由使式(4)化合物與 Prot- R_1 - Z_1 (其中 R_1 係如本文中所定義， Z_1 較佳係酮或酯(Suzuki反應)，Prot 尤其係 THP 或 SEM)以與步驟 c 類似之方式反應來製備。

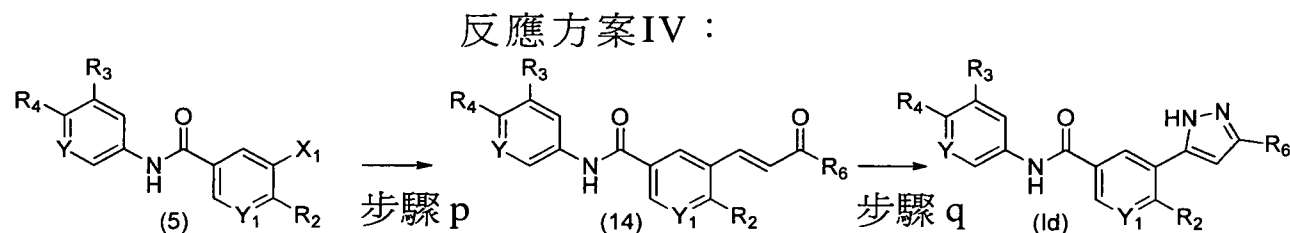
步驟 m：式(13)化合物可藉由使式(12)化合物與 R_2 -H (其中 R_2 係如本文中所定義)以與步驟 e 類似之方式反應來製備。

步驟 n：式(13)化合物可藉由使式(5)化合物與 Prot- R_1 - Z_1 (其中 R_1 係如本文中所定義， Z_1 較佳係酮或酯(Suzuki反應)，Prot 尤其係 THP 或 SEM)以與步驟 d 類似之方式反應來製備。

步驟 o：式(I)化合物可藉由使式(13)化合物與去保護劑(例如四-正丁基氟化銨、或三氟乙酸、或鹽酸或諸如此類)在適宜溶劑(例如四氫呋喃、或二氯甲烷或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在室溫

或約80℃下進行且完成可耗費至多約2小時至24小時。

式(I)化合物(其中R₁係經R₆基團取代之吡唑)可藉由如以下反應方案IV中進行來製備：



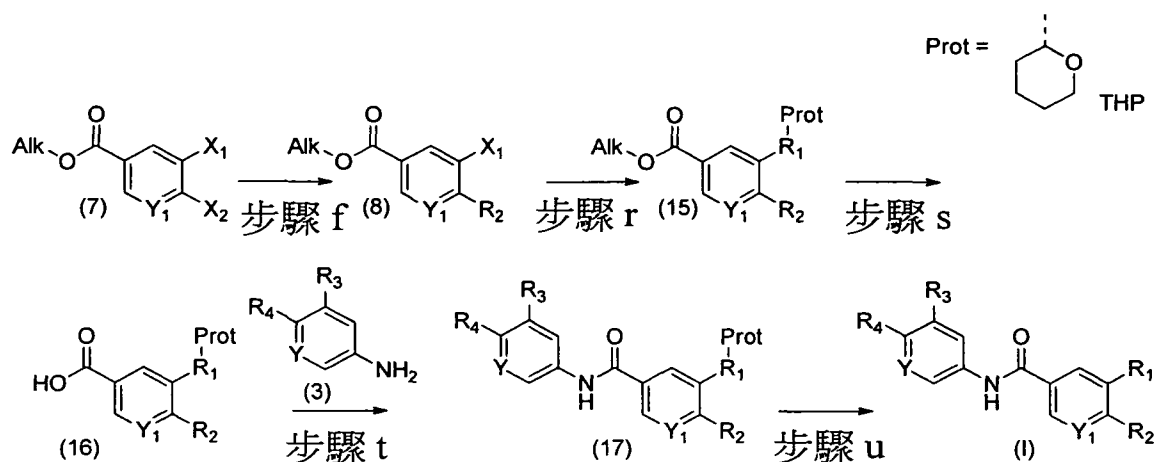
其中Y、Y₁、R₂、R₃、R₄及R₆係如本發明摘要中對於式(I)所定義，且X₁代表鹵素原子，尤其溴或碘，且R₆係低碳數烷基，尤其係甲基。

步驟p：式(14)化合物可藉由使式(5)化合物與烷基乙烯基酮(例如甲基乙烯基酮或諸如此類)在適宜溶劑(例如二甲基甲醯胺或諸如此類)、有機鹼(例如三乙胺或諸如此類)及鈀觸媒(例如三-鄰-甲苯基膦-二乙酸鈀或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在約130℃下進行且完成可耗費至多16小時。

步驟q：式(Id)化合物可藉由以下方式製備：使式(14)化合物與經保護之醯肼(例如甲苯-4-磺醯肼或諸如此類)在適宜溶劑(例如乙醇或諸如此類)存在下反應。該反應係在約80℃下進行且完成可耗費至多2小時。隨後用醇化物(例如甲醇鈉或諸如此類)原位移除保護基團。該去保護係在約80℃下進行且完成可耗費至多48小時。

式(I)化合物可藉由如下文反應方案V中進行來製備：

反應方案V：



其中Y、Y₁、R₁、R₂、R₃及R₄係如本發明摘要中對於式(I)所定義，X₁及X₂代表鹵素原子，X₁尤其係氯、溴或碘，X₂尤其係氯或氟，且Alk係低碳數烷基鏈，尤其係甲基，Prot代表保護基團，尤其當R₁係具有游離NH之吡唑時，其係四氫-2H-吡喃-2-基(THP)。

步驟r：式(15)化合物可藉由使式(8)化合物(X₁較佳係溴或碘)與Prot-R₁-Z₁（其中R₁係如本文中所定義，當R₁係具有游離NH之吡唑時，Prot尤其係四氫-2H-吡喃-2-基(THP)，Z₁較佳係酮酸或酯(Suzuki反應))以與步驟d類似之方式反應來製備。

步驟s：式(16)化合物可藉由使式(15)化合物之酯在適宜溶劑(例如水及甲醇或諸如此類)、無機鹼(例如氫氧化鈉或諸如此類)存在下水解來製備。該反應係在室溫下進行且完成可耗費至多約14小時。

步驟t：式(17)化合物可藉由使式(16)化合物與式(3)化合物在以下試劑存在下反應來製備：偶合劑(例如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、及羥基苯并三唑或諸如此類)、適宜鹼(例如N-甲基嗎啉或諸如此類)及適宜溶劑(例如四氫呋喃或諸如此類)。該反應係在約25°C至65°C下進行且完成可耗費至多約2天。

步驟u：式(I)化合物可藉由使式(17)化合物與去保護劑(例如鹽酸或諸如此類)在適宜溶劑(例如四氫呋喃及甲醇或諸如此類)存在下反應來製備。該反應係在室溫下進行約2小時而完成。

式(I)化合物合成之詳細實例可參見下文實例。

製造本發明化合物之其他方法

可藉由使本發明化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸反應將本發明化合物製備成醫藥上可接受之酸加成鹽。或者，可藉由使本發明化合物之游離酸形式與醫藥上可接受之無機或有機鹼反應來製備本發明化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽。

式(I)化合物亦可藉由附加合適的官能團以增強選擇性生物特性來改質。此類改質已為熟習此項技術者所習知且包括增加至給定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統、睪丸)中之滲透、增加生物利用度、增加溶解性以容許非經腸投與(例如注射、輸注)、改變代謝及/或改變分泌速率之改質。此類型改質之實例包括(但不限於)用例如聚乙二醇酯化、用特戊醯氧基或脂肪酸取代基衍生化、轉化成胺基甲酸酯、芳香族環之羥基化及芳香族環中之雜原子取代。在任何提及式(I)化合物及/或其N-氧化物、互變異構體及/或(較佳為醫藥上可接受的)鹽之情形下，此包含該等經改質化學式，然而較佳意指式(I)之分子、其N-氧化物、其互變異構體及/或其鹽。

或者，本發明化合物之鹽形式可使用起始材料或中間體之鹽來製備。鑒於呈游離形式之新穎式(I)化合物與呈其鹽(包括彼等在例如新穎化合物之純化或鑒定中可用作中間體之鹽)形式者之間的密切關係，上文及下文中對式(I)化合物之任何提及均應理解為係指呈游離形式之化合物及/或視需要及有利地亦指其一或多種鹽，以及指一或多種溶劑合物(例如水合物)。

鹽係例如自具有鹼性氮原子之式(I)化合物較佳用有機或無機酸以酸加成鹽、尤其醫藥上可接受之鹽的形式來形成。適宜的無機酸係(例如)氫鹵酸(例如鹽酸)、硫酸或磷酸。適宜的有機酸係(例如)羧酸、磷酸、磺酸或胺基磺酸，例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷

酸、乙醇酸、乳酸、富馬酸、琥珀酸、丙二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、胺基酸(例如麩胺酸或天冬胺酸)、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、環己烷甲酸、金剛烷甲酸、苯甲酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、鄰苯二甲酸、苯乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羥基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、2-或3-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-環己基胺基磺酸、N-甲基-、N-乙基-或N-丙基-胺基磺酸，或其他有機質子酸，例如抗壞血酸。鹽通常可藉由(例如)用適宜鹼性化合物、例如用鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或鹼金屬氫氧化物(通常為碳酸鉀或氫氧化鈉)處理而轉化成游離化合物。

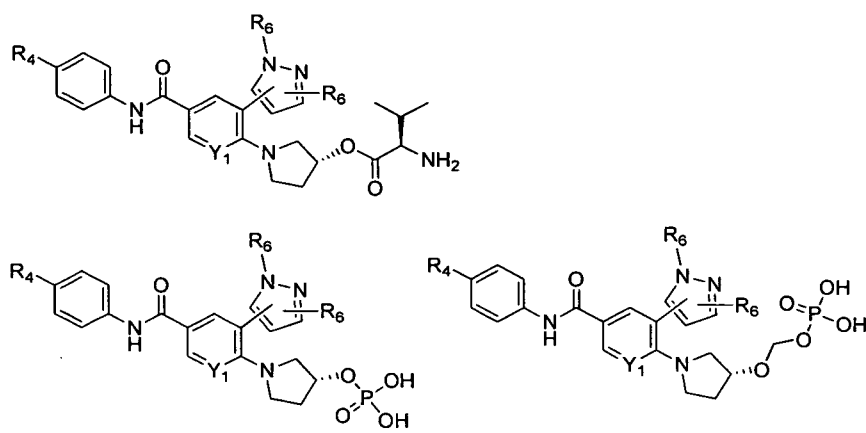
出於分離或純化目的，亦可使用醫藥上不可接受之鹽，例如苦味酸鹽或高氯酸鹽。對於治療用途，僅使用醫藥上可接受之鹽或游離化合物(適用時呈醫藥製劑之形式)，且因此該等係較佳的。

本發明化合物之游離酸或游離鹼形式可分別由相應的鹼加成鹽或酸加成鹽形式製備。例如，可藉由用適宜鹼(例如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉及諸如此類)處理將呈酸加成鹽形式之本發明化合物轉化成相應的游離鹼。可藉由用適宜酸(例如鹽酸等)處理將呈鹼加成鹽形式之本發明化合物轉化成相應的游離酸。

呈非氧化形式之本發明化合物可藉由在0至80°C下於適宜惰性有機溶劑(例如乙腈、乙醇、二氧雜環己烷水溶液或諸如此類)中用還原劑(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化磷或諸如此類)處理由本發明化合物之N-氧化物製備。

本發明化合物之前藥衍生物可藉由本領域之一般技術人員所習知之方法來製備(例如，對於更多細節可參見Saulnier MG, Langley DR, Kadow JF, Senter PD, Knipe JO, Tun MM, Vyas DM及Doyle TW

(1994) Synthesis of etoposide phosphate, BMY-4048 1: a watersoluble clinically active prodrug of etoposide. Bioorg Med Chem Lett 4:2567-2572 ; 及 Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T 及 Savolainen J (2008) ; Prodrugs: design and clinical applications. Nat Rev Drug Discov. 7:255-70)。例如，本發明化合物可形成羥基之磷酸酯。更具體而言，本發明化合物可形成如下所示之前藥：



此外，本發明化合物可為另一本發明化合物之前藥。舉例說明，實例36係實例37之前藥且實例37係實例36之潛在代謝物。

本發明化合物之經保護衍生物可藉由本領域之一般技術人員所習知之方式來製備。若一或多個其他官能團(例如羧基、羥基、胺基、巯基或諸如此類)因其不應參與反應或會擾亂反應而在本文所述起始材料或任何其他前體中經保護或需要保護，則該等係通常用於合成肽化合物以及頭孢菌素(cephalosporin)及青黴素(penicillin)、以及核酸衍生物及糖之基團。保護基團係在將其移除後不再存在於最終化合物中之基團，然而仍然作為取代基之基團就本文所用而言不為保護基團，其係在起始材料或中間體階段添加且移除以獲得最終化合物之基團。同樣，在將式(I)化合物轉化成不同式(I)化合物之情形下，若有用或需要，可引入並移除保護基團。保護基團可已經存在於前體中且

應保護相關官能團以防發生不期望之繼發反應，例如醯化、醚化、酯化、氧化、溶劑分解及類似反應。保護基團之特徵在於，其自身適合(例如)在類似於生理條件之條件下通常藉由乙酸解、質解、溶劑分解、還原、光解或亦藉由酶活性容易地(即無不期望繼發反應)移除且其不存在於終產物中。熟習此項技術者知曉或可容易地確立適於上文及下文所提及之反應之保護基團。

該等保護基團對該等官能團之保護、保護基團本身及其移除反應闡述於(例如)標準參考著作中，例如J. F. W. McOmie，「Protective Groups in Organic Chemistry」，Plenum Press，London and New York 1973；T. W. Greene，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，Wiley，New York 1999；「The Peptides」，第3卷(編者：E. Gross及J. Meienhofer)，Academic Press, London and New York 1981；「Methoden der organischen Chemie」 (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl，第4版，第15/I卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974；H.-D. Jakubke 及 H. Jescheit，「Aminosäuren, Peptide, Proteine」 (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982；及Jochen Lehmann，「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」 (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

可在本發明方法期間將本發明化合物方便地製備或形成為溶劑合物(例如，水合物)。本發明化合物之水合物可方便地藉由使用有機溶劑(例如戴奧辛、四氫呋喃或甲醇)自水性/有機溶劑混合物再結晶製備。

可藉由以下方式將本發明化合物製備成其個別立體異構體：使該化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異

構化合物；將該等非對映異構體分開；並回收光學純之對映異構體。雖然可使用本發明化合物之共價非對映異構體衍生物實施對映異構體之解析，但可離解之複合物較佳(例如，結晶非對映異構體鹽)。非對映異構體具有不同的物理特性(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)且可利用此等不同之處容易地將其分開。舉例而言，非對映異構體混合物可藉助分級結晶法、層析、溶劑分佈法及類似程序分離成其個別非對映異構體。此分離可於起始化合物之層面或在式(I)化合物自身中實施。對映異構體可經由形成非對映異構體鹽分離，例如，藉由與對映異構體純之對掌性酸形成鹽，或藉助層析(例如藉由HPLC)，使用層析基質及對掌性配體。然後藉由不會導致外消旋的任一實用方式回收光學純對映異構體以及解析劑。可應用於化合物之對映異構體自其外消旋混合物之解析之技術的更詳細說明可參見Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons公司, 1981。

總之，可藉由涉及以下之方法製備式(I)化合物：

- (a) 反應方案I-V；及
- (b) 視情況將本發明化合物轉化成醫藥上可接受之鹽；
- (c) 視情況將本發明化合物之鹽形式轉化成非鹽形式；
- (d) 視情況將本發明化合物之非氧化形式轉化成醫藥上可接受之N-氧化物；
- (e) 視情況將本發明化合物之N-氧化物形式轉化成其非氧化形式；
- (f) 視情況自異構體之混合物解析本發明化合物之個別異構體；
- (g) 視情況將本發明之非衍生物轉化成醫藥上可接受之前藥衍生物；及

(h) 視情況將本發明化合物之前藥衍生物轉化成其非衍生形式。

儘管沒有特別闡述起始材料之製備，但該等化合物係已知的或可以類似於此項技術中已知方法之方式或如下文實例中所揭示來製備。

熟習此項技術者應瞭解，上述轉化僅係製備本發明化合物之方法的代表且可同樣使用其他熟知方法。

實例

下列實例對本發明進行說明而非限制其範圍。在所提供之實例中，溫度係以℃給出。除非另有說明，否則反應在室溫下進行。此外，若未另外說明，則分析型HPLC條件係如下：

條件1：UPLC-MS，管柱Acquity BEH C18，1.7 μm ，2.1×50 mm，烘箱在40℃下，溶析液：A=水+ 0.1%甲酸且B=MeCN + 0.1%甲酸，梯度為在4.3 min內自20%至100% B，流速為0.7 mL/min，檢測UV/VIS (DAD)，ESI (+/-)。

條件2：LC-MS，管柱Ascentis® Express C18 2.7 μm 2.1×30 mm，50℃，溶析液：A =水+ 0.05%甲酸+ 3.75 mM乙酸銨且B=MeCN + 0.04%甲酸，梯度為在3.7 min內自5%至95% B，流速為在3.7 min內1.2 mL/min至1.4 mL/min，檢測UV/VIS (DAD)，ESI (+/-)。

條件3：UPLC-MS，管柱Acquity HSS T3，1.8 μm ，2.1×50 mm，烘箱在50℃下，溶析液：A =水+ 0.05%甲酸+ 3.75 mM乙酸銨且B=MeCN + 0.04%甲酸，梯度為在1.40 min內自2%至98% B，隨後98% B保持0.75 min，流速為1.2 mL/min，檢測UV/VIS (DAD)，ESI (+/-)。

條件4：HPLC，管柱Chromolith® Performance，RP-18e，100×4.6 mm +預管柱5×4.6 mm，在RT下，溶析液：A=水+ 0.1%甲酸且B=MeCN + 0.1%甲酸，梯度為在8 min內自2%至100% B，隨後

100% B保持2 min，流速為2.0 mL/min，檢測UV/VIS (DAD)。

條件5：HPLC，管柱CC125/4 Nucleosil® 100-3 C18HD，4.0×125 mm，溶析液：A=水+ 0.1% TFA且B=MeCN + 0.1% TFA，梯度為在7 min內自2%至100% B，隨後100% B保持2 min且最後在1 min內自100%至2% B，流速為1.0 mL/min，檢測UV 215 nm。

條件6：與條件3類似之條件，烘箱在60°C下而非50°C。

條件7：HPLC，管柱Eclipse XDB C18，5 µm，4.6×150 mm，烘箱在25°C下，溶析液：A=水+ 0.1% H₃PO₄且B=MeCN，梯度為在17 min內自10%至95% B，流速為1.0 mL/min，檢測UV/VIS (DAD) 210 nm。

條件8：LC-MS，管柱Poroshell® 120 SB-C18，3.0×50 mm，2.7 µm，溶析液：A =水+ 0.1% TFA且B=MeCN + 0.1% TFA，梯度為5% B保持0.5 min，在6.5 min內自5%至95% B，95% B保持3 min，在0.1 min內95%至5% B，5% B保持2 min，流速為0.8 mL/min，UV/VIS (DAD)，ESI (+)。

此外，若未另外說明，則製備型HPLC條件係如下：

條件9：製備型HPLC，管柱：XBridge C18 30×100 mm，5 µm；流速為30 mL/min；流動相：A=水+ 0.1%甲酸；B=MeCN；可變梯度，自初始的% B至最後的% B，且運行時間如實例中所說明。

條件10：製備型HPLC Gilson系統，管柱SunFire™ prep C18 OBD，5 µm 30×100 mm，溶析液：A=水+ 0.1% TFA且B=MeCN，梯度為5% B保持2 min，隨後在20 min內自5%至100% B且最後100% B保持3 min，流速為30 mL/min，檢測UV/VIS。

製備型非對掌性SFC係使用以下系統實施：Waters SFC THAR100；流速為100 mL / min；流動相：A =超臨界CO₂；B=MeOH；可變梯度，自初始的% B至最後的% B，運行時間及管柱

如實例中所說明。關於管柱之細節：

管柱 DEAP：管柱為二乙基胺基(250×30 mm, 5 μm, 60 Å)，Princeton

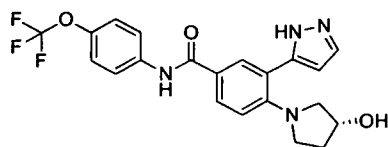
管柱二元醇：管柱為二元醇(250×30 mm, 5 μm, 60 Å)，Princeton

¹H-NMR譜係如所述在300 MHz或400 MHz NMR譜儀上記錄。將有效峰值按順序列成表格：多重性(s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬單峰)及質子數量。

在以下實例中，使用下文給出之縮寫：aq. (水性)；DAD (二極體陣列檢測器)；DCM (二氯甲烷)；DIPEA (二異丙基乙胺)；DMF (N,N-二甲基甲醯胺)；DME (二甲氧基乙烷)；DMSO (二甲基亞砜)；dppf (1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)；eq. (當量)；ESI (電噴霧電離)；EtOAc (乙酸乙酯)；EtOH (乙醇)；Et₂O (二乙基醚)；h (小時)；HPLC (高效液相層析)；HV (高真空)；iPrOH (異丙醇)；iPr₂O (二異丙基醚)；LC (液相層析)；M (莫耳濃度)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；MeTHF (2-甲基四氫呋喃)；min (分鐘)；mL (毫升)；MP (大孔)；MPLC (中壓液相層析)；MS (質譜)；MW (微波)；n-BuLi (正-丁基鋰)；NMM (N-甲基嗎啉)；NMP (N-甲基吡咯啉酮)；NMR (核磁共振)；PL (聚苯乙烯)；PPh₃ (三苯基膦)；PTFE (聚四氟乙烯)；RM (反應混合物)；RT (室溫)；sat. (飽和)；sec (秒)；SFC (超臨界流體層析)；Si-硫醇(3-巰基丙基改質矽膠)；SPE (固相萃取)；TBAF (四-正丁基氟化銨)；TBME (甲基第三丁基醚)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；t_R (保留時間)；UPLC (超高效液相層析)及UV (紫外)。

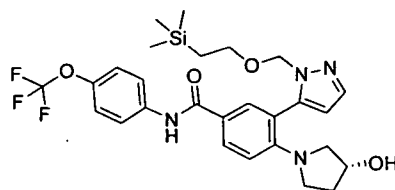
實例1

(R)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯甲醯胺



將(R)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺(步驟1.1, 149 mg, 0.2 mmol)添加至MW小瓶中，將小瓶密封並通入氬氣。隨後添加 1 M TBAF存於THF中之溶液(2.98 mL, 2.98 mmol)，並將RM在80℃下攪拌3天。RM用EtOAc (40 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型SFC (管柱DEAP，在6 min內自25%至30%)純化粗產物，獲得白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件3) t_R =0.98 min, m/z =433.3 [M+H]⁺, m/z =431.3 [M-H]⁻；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75 (br. s, 1 H) 1.86 (br. s, 1 H) 2.70-2.79 (m, 1 H) 3.03-3.19 (m, 2 H) 3.19-3.28 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.73-4.92 (m, 1 H) 6.34 (d, J =11.00 Hz, 1 H) 6.73-6.94 (m, 1 H) 7.32 (d, J =8.80 Hz, 2 H) 7.65 (d, J =104.42 Hz, 1 H) 7.81-7.96 (m, 4 H) 10.10 (s, 1 H) 12.88 (d, J =81.67 Hz, 1 H)。

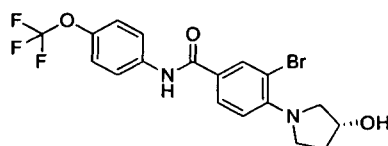
步驟1.1：(R)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺



使(R)-3-溴-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯甲醯胺(步驟1.2, 100 mg, 0.225 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(146 mg, 0.45 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.34 mg, 0.025 mmol)及Na₂CO₃ (119 mg, 1.123 mmol)存於水(272 μ L)、DME (953 μ L)及EtOH (136 μ L)之混

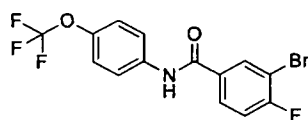
合物中之懸浮液在125℃下經受MW輻照20 min。RM用THF (3 mL)稀釋，用Si-硫醇(Silicycle, 1.44 mmol/g, 94 mg, 0.135 mmol)處理，過濾並在減壓下蒸發濾液，得到殘留物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，4 g，環己烷/ EtOAc自40%至100% EtOAc)進行純化，獲得黃色油狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) $t_R=3.28$ min, $m/z=563.2$ $[M+H]^+$, $m/z=561.2$ $[M-H]^-$ 。

步驟1.2：(R)-3-溴-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯甲醯胺



將3-溴-4-氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯甲醯胺(步驟1.3, 100 mg, 0.264 mmol)、(R)-吡咯啉-3-醇(46.1 mg, 0.529 mmol)及TEA (147 μ L, 1.058 mmol)存於DMSO (199 μ L)中之混合物在90℃下攪拌16 h。RM用TBME/EtOAc (1:1) (30 mL)稀釋，用0.5 M HCl (3×5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌並在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，4 g，環己烷/ EtOAc-EtOH + 0.1% NH_4OH (8:2)，自30%至80% EtOAc-EtOH + 0.1% NH_4OH (8:2))進行純化，獲得灰白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) $t_R=2.83$ min, $m/z=444.9/446.9$ $[M+H]^+$, $m/z=443.0/445.0$ $[M-H]^-$ ； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.80-1.92 (m, 1 H) 1.92-2.04 (m, 1 H) 3.24-3.30 (m, 1 H) 3.36-3.46 (m, 1 H) 3.60-3.72 (m, 1 H) 3.81 (dd, $J=10.51, 4.65$ Hz, 1 H) 4.36 (d, $J=2.69$ Hz, 1 H) 4.97 (d, $J=3.42$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 7.80-7.90 (m, 3 H) 8.14 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H)。

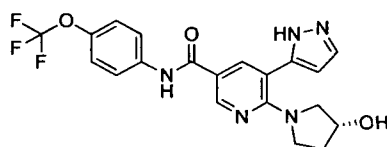
步驟1.3：3-溴-4-氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯甲醯胺



將 SOCl_2 (2.92 mL, 40.0 mmol)及DMF (0.5 mL)逐滴添加至3-溴-4-氟苯甲酸(1.752 g, 8 mmol)存於甲苯(20 mL)中之懸浮液中，並將RM在 80°C 下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑且殘留物用THF (15 mL)稀釋。添加DIPEA (2.79 mL, 16.00 mmol)並將混合物冷卻至 0°C ，用4-三氟甲氧基苯胺(1.181 mL, 8.80 mmol)存於THF (5 mL)中之溶液處理並攪拌1 h。將RM用1 M HCl水溶液(50 mL)處理並用TBME萃取。將合併之萃取物用1 M HCl水溶液、1 M NaOH水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑，得到殘留物，將其自正庚烷/ DCM結晶以獲得白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) $t_R=3.18$ min, $m/z=377.9/379.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z=375.9/377.9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.56 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H) 8.00-8.06 (m, 1 H) 8.32 (dd, $J=6.6, 2.2$ Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H)。

實例2

(R)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡唑-3-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



將DME (570 μL)、水(163 μL)及EtOH (81 μL)之混合物添加至(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.2, 60 mg, 0.134 mmol)、(1H-吡唑-3-基)酮酸(45.1 mg, 0.403 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9.44 mg, 0.013 mmol)、 Na_2CO_3 (42.8 mg, 0.403 mmol)存於MW小瓶中之混合物中。將小瓶密封，抽空/用氬氣吹掃三

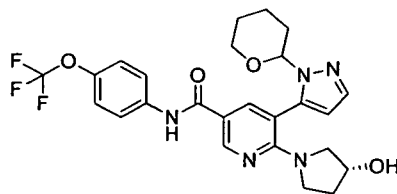
次，並使RM在120℃下經受MW輻照10 min。添加額外的(1H-吡啶-3-基)硼酸(45.1 mg, 0.403 mmol)，並使RM在120℃下經受MW輻照30 min，用THF (1 mL)稀釋並用Si-硫醇(Silicycle 1.27 mmol/g, 52.9 mg, 0.067 mmol)處理，過濾，並在減壓下蒸發濾液，得到殘留物，藉由製備型HPLC (條件9，15%保持0.2 min，隨後在14 min內自15%至45%)進行純化，獲得白色固體狀標題化合物。

或者，藉由以下方式來製備實例2：將6-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.1, 68.3 g, 132 mmol)存於DCM (1 L)中之懸浮液用TFA (305 mL, 3959 mmol)在RT下處理5.5 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於EtOAc (2 L)中，用飽和NaHCO₃溶液(3×500 mL)及鹽水(2×500 mL)洗滌，並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物懸浮於DCM (300 mL)中並在RT下攪拌15 min。將結晶材料過濾，用DCM (200 mL)洗滌，在減壓下乾燥，溶解於MeOH (500mL)中，並用Si-硫醇(Biotage, 10.0 g, 13 mmol)在30℃下處理15 h。過濾混合物並在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠，2 kg, DCM / MeOH 95:5)進行純化並自MeCN結晶，獲得白色結晶固體狀標題化合物。

實例2之分析數據：HPLC (條件5) t_R =5.37 min，HPLC對掌性(CHIRALPAK® AD-H, 250×4.6 mm，溶析液：EtOH/MeCN (98:2), 0.5 mL/min, UV 210 nm) t_R =9.62 min, UPLC-MS (條件1) t_R =1.79 min, m/z =434.1/435.1 [M+H]⁺, m/z =432.1/433.1 [M-H]⁻；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65-1.76 (m, 1 H) 1.76-1.87 (m, 1 H) 2.97 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.19-3.29 (m, 2 H) 3.34-3.48 (m, 1 H) 4.10-4.23 (m, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 7.58/7.82 (br. s, 1 H) 7.89 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H)

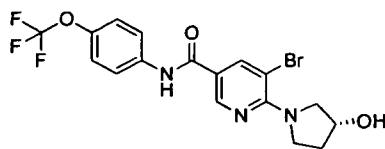
12.88/13.07 (br. s, 1 H)。

步驟2.1： 6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



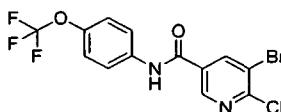
將1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-醯酸頻哪醇酯(59.9 g, 214.4 mmol)、K₃PO₄ (105.7 g, 498.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (9.6 g, 8.30 mmol)添加至(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.2, 74 g, 165.8 mmol)存於甲苯(740 mL)中之懸浮液中，並在110℃下在氬氣中攪拌2.5 h。隨後將混合物用EtOAc (2 L)稀釋，用水(2×1 L)洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑，並藉由急驟層析(矽膠，2 kg, DCM / MeOH 95:5)純化粗殘留物。將所得材料溶解於MeOH (500 mL)與THF (800 mL)之混合物中並用Si-硫醇(Biotage, 15 g, 19.5 mmol)在RT下處理17 h。過濾混合物並在減壓下蒸發溶劑，得到殘留物，使其自MeOH結晶，得到白色結晶固體狀標題化合物。HPLC (條件5) t_R=5.99 min, UPLC-MS (條件6) m/z=518.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (br. s, 3 H) 1.63-1.98 (m, 4 H) 2.20-2.37 (m, 1 H) 2.71-2.94 (m, 1 H) 3.21 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 3.32-3.51 (m, 1 H) 3.69-3.92 (m, 1 H) 4.08-4.24 (m, 1 H) 4.75-4.88 (m, 1 H) 4.89-5.17 (m, 1 H) 6.29-6.49 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.78-8.10 (m, 3 H) 8.80 (t, J=2.54 Hz, 1 H) 10.05-10.28 (m, 1 H)。

步驟2.2： (R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



將(R)-吡咯啉-3-醇(17.1 ml, 211.2 mmol)及DIPEA (67.6 ml, 387.6 mmol)添加至5-溴-6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.3, 69.6 g, 175.9 mmol)存於iPrOH (120 mL)中之懸浮液中，並在140°C下攪拌1 h。將混合物用EtOAc (1 L)稀釋，用1N HCl (2×200 mL)、飽和NaHCO₃溶液(200 mL)及鹽水(2×200 mL)洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑，並使產物自EtOAc / iPr₂O結晶，獲得白色結晶固體狀標題化合物。HPLC (條件5) t_R =6.58 min, UPLC-MS (條件6) m/z =446.0/448.0 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.78-2.01 (m, 2 H) 3.55 (d, J=11.34 Hz, 1 H) 3.64-3.76 (m, 1 H) 3.79-3.91 (m, 2 H) 4.33 (br. s, 1 H) 4.97 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=9.38 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 8.30-8.36 (m, 1 H) 8.66 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H)。

步驟2.3：5-溴-6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺

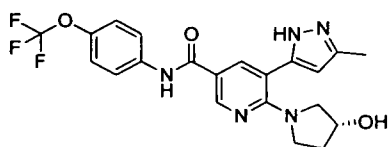


將5-溴-6-氯-菸鹼酸(375 g, 1.586 mol)及DMF (37 mL)存於甲苯(3.1 L)中之經攪拌溶液在RT下用逐滴SOCl₂ (347 mL, 4.758 mol)處理且隨後在85°C下攪拌2.5 h。在減壓下蒸發溶劑並將殘留物溶解於THF (3.1 L)中，冷卻至-25°C，首先用DIPEA (543 mL, 3.172 mol)處理，且隨後藉由逐滴添加4-(三氟甲氧基)苯胺(295 g, 1.665 mol)存於THF (3.1 L)中之溶液處理。在10°C下30 min之後，在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於TBME (4 L)中，用1N HCl (2×1 L)、飽和NaHCO₃溶液(1 L)及鹽水(2×200 mL)洗滌並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑並使產

物自 EtOAc / 正庚烷結晶，得到淺褐色結晶固體狀標題化合物。
UPLC-MS (條件3) $t_R=1.25$ min, $m/z=393/395/397$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.40 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.86 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.73 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.92 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。

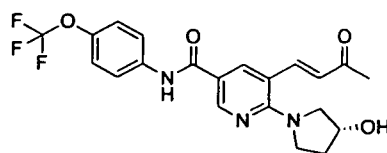
實例3

(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼鹽胺



將(R,E)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(3-側氧基丁-1-烯-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼鹽胺(步驟3.1, 50 mg, 0.091 mmol)及甲苯-4-磺醯肼(34.5 mg, 0.181 mmol)及EtOH (302 μ L)添加至MW小瓶中，將小瓶密封並在80°C下攪拌1.5 h。將混合物冷卻至RT，添加NaOMe (17.15 mg, 0.318 mmol)，並將RM在80°C下攪拌48 h。水性。將RM用甲酸水溶液酸化，經由0.2 μ M PTFE膜過濾器過濾並藉由製備型HPLC (條件9，在18 min內自20%至50%)進行純化，獲得白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) $t_R=2.08$ min, $m/z=448.0$ $[M+H]^+$, $m/z=446.0$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68-1.79 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 1 H) 2.29 (br. s, 3 H) 2.98 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 3.25-3.37 (m, 2 H) 3.40-3.53 (m, 1 H) 4.21 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.33 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.86 (d, 2 H) 8.01 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 12.57 (br. s, 1 H)。

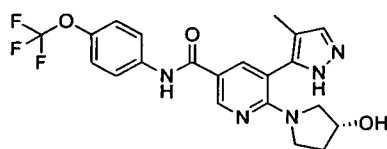
步驟3.1：(R,E)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(3-側氧基丁-1-烯-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼鹽胺



將(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.2, 250 mg, 0.560 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.77 mg, 0.017 mmol)、三-鄰-甲苯基膦(20.46 mg, 0.067 mmol)、丁-3-烯-2-酮(55.1 μL, 0.672 mmol)及TEA (102 μL, 0.728 mmol)添加至MW小瓶中，將小瓶密封並用氬氣吹掃。添加DMF (1.87 mL)，並將RM在130℃下攪拌6 h。隨後添加額外的丁-3-烯-2-酮(22.96 μL, 0.280 mmol)，並將混合物在130℃下攪拌16 h。將RM傾倒至水(25 mL)中並用DCM (3×20 mL)萃取。合併之萃取物經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，12 g，環己烷/ EtOAc-EtOH + 0.1% NH₄OH (9:1)自40%至75% EtOAc-EtOH + 0.1% NH₄OH (9:1))進行純化。合併含有純淨產物之流份並在減壓下蒸發溶劑，得到殘留物，使其與二甲苯共沸並在環己烷中研磨，獲得黃色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) t_R=2.39 min, m/z=436.0 [M+H]⁺, m/z=434.0 [M-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82-1.91 (m, 1 H) 1.91-2.00 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 3.43 (d, J=11.25 Hz, 1 H) 3.59-3.67 (m, 1 H) 3.78-3.88 (m, 2 H) 4.34 (br. s, 1 H) 4.99 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=15.89 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.81-7.93 (m, J=16.14, 9.29 Hz, 3 H) 8.29 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

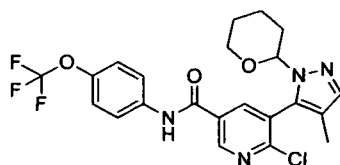
實例4

(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



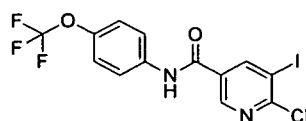
將DIPEA (43.9 μ L, 0.252 mmol)添加至存於小瓶中之6-氯-5-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟4.1, 55 mg, 0.114 mmol)及(R)-吡咯啉-3-醇(11.96 mg, 0.137 mmol)存於iPrOH (114 μ L)中之溶液中，將小瓶密封並在140°C下加熱18 h。冷卻至RT後，將RM溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，EtOAc / MeOH 98:2)純化粗產物，獲得灰白色發泡體狀6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺。將此中間體(39 mg, 0.073 mmol)溶解於DCM (0.8 mL)中，用TFA (0.262 mL, 3.4 mmol)處理並在RT下攪拌3 h。將RM傾倒至25 mL 10% Na₂CO₃中並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，DCM / MeOH自2%至10% MeOH)純化粗產物，獲得灰白色粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =4.46 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.92 min, m/z =448.4 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64-1.81 (m, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 2.78-2.97 (m, 1 H) 3.07-3.41 (m, 3 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.81 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.58 (br. s, 1 H) 7.85 (d, J=9.38 Hz, 2 H) 7.93 (br. s, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.14 (s, 1 H) 12.63 (br. s, 1 H)。

步驟4.1：6-氯-5-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



將 K_3PO_4 (127 mg, 0.6 mmol)添加至存於小瓶中之6-氯-5-碘-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟4.2, 89 mg, 0.2 mmol)及4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(58.4 mg, 0.2 mmol)存於二噁烷(1 mL)中之溶液中，通入氬氣，加熱至 $110^\circ C$ ，且隨後添加 $PdCl_2(dppf)$ (7.32 mg, 0.01 mmol)。密封小瓶，並將RM在氬氣中在 $110^\circ C$ 下攪拌18 h。將RM冷卻至RT，溶解於EtOAc中並用鹽水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，正庚烷/ EtOAc 自50%至100% EtOAc)純化殘留物，獲得白色發泡體狀標題化合物。HPLC (條件4) $t_R=6.24$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.22$ min, $m/z=481.2$ $[M+H]^+$ 。

步驟4.2：6-氯-5-碘-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺

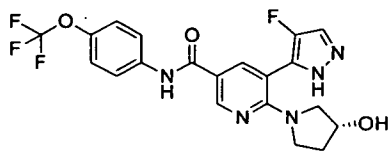


將DMF (0.13 mL)及 $SOCl_2$ (0.734 mL, 10.05 mmol)添加至6-氯-5-碘菸鹼酸(1.00 g, 3.35 mmol)及4-(三氟甲氧基)苯胺(0.623 mg, 3.52 mmol)存於甲苯(7 mL)中之混合物中，並將RM在 $80^\circ C$ 下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑並在氬氣下將殘留物溶解於THF (7.00 mL)及DIPEA (1.17 mL, 6.7 mmol)中，冷卻至 $-15^\circ C$ ，逐滴用4-(三氟甲氧基)苯胺(0.476 mL, 3.52 mmol)存於THF (7.00 mL)中之溶液處理並在RT下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑並將殘留物用1N HCl水溶液(30 mL)處理並用TBME (100 mL)萃取。合併之萃取物用飽和 Na_2CO_3 水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑，直至開始結晶。將產物與正庚烷一起研磨，過濾並乾燥，獲得灰白色固體狀標題

化合物。HPLC (條件4) $t_R=6.36$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.23$ min, $m/z=441.1$ $[M-H]^-$ 。

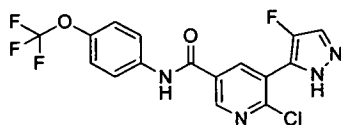
實例5

(R)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



將DIPEA (71.9 μ L, 0.412 mmol)添加至存於小瓶中之6-氯-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟5.1, 75 mg, 0.187 mmol)及(R)-吡咯啉-3-醇(19.97 mg, 0.225 mmol)存於iPrOH (187 μ L)中之溶液中, 將小瓶密封並在140°C下加熱1 h。在RT下冷卻之後, 將RM溶解於EtOAc中並用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑, 得到粗產物, 藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱, DCM / MeOH自2%至10% MeOH)進行純化, 獲得白色發泡體狀標題化合物。HPLC (條件4) $t_R=4.73$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.93$ min, $m/z=452.4$ $[M+H]^+$; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64-1.95 (m, 2 H) 3.00 (d, J=11.34 Hz, 1 H) 3.18-3.51 (m, 3 H) 4.22 (br. s, 1 H) 4.86 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.77-8.11 (m, 4 H) 8.76 (br. s, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.90 (br. s, 1 H)。

步驟5.1: 6-氯-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺

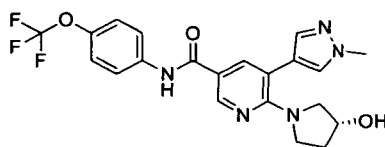


在氬氣氣氛下, 將Pd(Ph₃P)₄ (17.33 mg, 0.015 mmol)添加至存於小瓶中之6-氯-5-碘-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟4.2, 133

mg, 0.3 mmol)及4-氟-5-(三丁基錫烷基)-1H-吡啶(101 mg, 0.270 mmol)存於DMSO (1 mL)中之溶液中。將小瓶密封並將RM混合物在100℃下加熱18 h。冷卻至RT後，將RM溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，正庚烷/ EtOAc自10%至50% EtOAc)進行純化，獲得灰白色粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =5.5 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.05 min, m/z =399.2 [M-H]⁻。

實例6

(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺

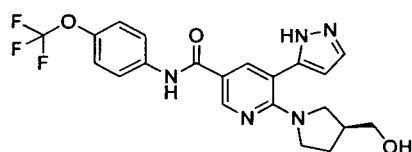


將(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.2, 60 mg, 0.134 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(42 mg, 0.202 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9.44 mg, 0.013 mmol)、Na₂CO₃ (42.8 mg, 0.403 mmol)、DME (570 μL)、水(163 μL)及EtOH (81 μL)存於MW小瓶中之混合物密封，抽空/用氬氣吹掃並在120℃下經受MW輻照10 min。將RM用THF (1 mL)稀釋，用Si-硫醇(Silicycle, 1.44 mmol/g, 46.7 mg, 0.067 mmol)處理，過濾並在減壓下蒸發濾液得到殘留物，藉由製備型HPLC (條件9，25%保持0.2 min，隨後在14 min內15%至45%)進行純化，獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS (條件2) t_R =1.61 min, m/z =448.2/449.2 [M+H]⁺, m/z =446.1 [M-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71-1.80 (m, 1 H) 1.81-1.91 (m, 1 H) 2.98 (d, J=11.25 Hz, 1 H) 3.25-3.39 (m, .2 H) 3.44-3.53 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.22 (s, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 7.34 (d,

$J=8.56$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=5.38$ Hz, 2 H) 7.86-7.88 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H)。

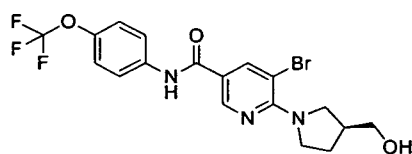
實例7

(S)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



使用(S)-5-溴-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟7.1)及(1H-吡唑-3-基)醯酸以與實例2類似之方式製備標題化合物，獲得白色固體。UPLC-MS (條件1) $t_R=1.89$ min, $m/z=448.0$ $[M+H]^+$, $m/z=446.1$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48-1.64 (m, 1 H) 1.77-1.90 (m, 1 H) 2.15-2.28 (m, 1 H) 3.03 (dd, $J=11.25, 6.85$ Hz, 1 H) 3.22 (br. s, 2 H) 3.25-3.31 (m, 2 H) 3.34-3.39 (m, 1 H) 4.62 (br. s, 1 H) 6.39 (br. s, 1 H) 7.34 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 7.51-7.84 (m, 1 H) 7.83-7.90 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.68-8.79 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.87-13.12 (m, 1 H)。

步驟7.1：(S)-5-溴-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺

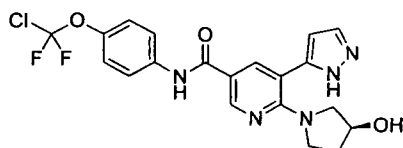


將存於密封小瓶中之5-溴-6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.3, 500 mg, 1.264 mmol)、(S)- β -脯胺醇鹽酸鹽(226 mg, 1.643 mmol)、DIPEA (662 μ L, 3.79 mmol)及iPrOH (1.945 mL)之混合物在140°C下經受MW輻照60 min。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物用0.5

M HCl水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。將合併之萃取物用0.5 M HCl (10 mL)及水洗滌，經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到產物，將其與環己烷一起研磨，過濾並乾燥，獲得白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件 1) t_R =2.76 min, m/z =460.0/462.0 [M+H]⁺, m/z =458.0/460.0 [M-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59-1.76 (m, 1 H) 1.92-2.04 (m, 1 H) 2.26-2.44 (m, 1 H) 3.37-3.50 (m, 2 H) 3.56 (dd, J =11.00, 7.34 Hz, 1 H) 3.67-3.85 (m, 3 H) 4.71 (br. s, 1 H) 7.35 (d, J =8.56 Hz, 2 H) 7.85 (d, 1 H) 8.34 (d, J =1.96 Hz, 1 H) 8.68 (d, J =1.96 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

實例8

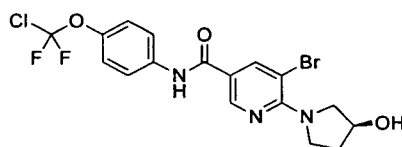
(S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



將K₃PO₄ (41.3 mg, 0.195 mmol)添加至存於小瓶中之(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(步驟8.1, 30 mg, 0.067 mmol)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(36.2 mg, 0.13 mmol)存於甲苯(0.32 mL)中之溶液中，向小瓶中通入氬氣。添加Pd(PPh₃)₄ (3.75 mg, 0.032 mmol)。將小瓶密封並在110°C下加熱18 h。在RT下冷卻後，將RM溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，DCM / MeOH自2%至5% MeOH)進行純化，獲得N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺，將其一部分(21 mg, 0.039 mmol)溶解於DCM (0.5 mL)中，用TFA (0.141 mL,

1.82 mmol)處理並在RT下攪拌3 h。將RM傾倒至10% Na₂CO₃水溶液(10 mL)中並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，DCM / MeOH自2%至5% MeOH)進行純化，獲得標題化合物。HPLC (條件4) t_R =4.49 min, HPLC對掌性(CHIRALCEL® OD-H, 250×4.6 mm, 溶析液：正庚烷/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/min, UV DAD, t_R =13.32 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.92 min, m/z =450.3 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65-1.76 (m, 1 H) 1.77-1.92 (m, 1 H) 2.86-2.97 (m, 1 H) 3.18-3.35 (m, 2 H) 3.34-3.47 (m, 1 H) 4.10-4.24 (m, 1 H) 4.66-4.93 (m, 1 H) 6.28-6.42 (m, 1 H) 7.31 (d, J =8.99 Hz, 2 H) 7.85 (d, J =8.99 Hz, 3 H) 7.96-8.05 (m, 1 H) 8.64-8.81 (m, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.80-13.14 (m, 1 H)。

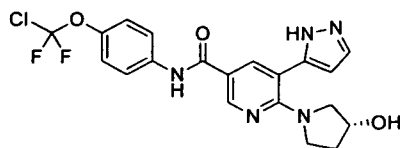
步驟8.1：(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼鹽胺



將DIPEA (190 μ L, 1.1 mmol)添加至存於小瓶中之5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)菸鹼鹽胺(步驟9.3, 206 mg, 0.5 mmol)及(S)-吡咯啶-3-醇(52.3 mg, 0.6 mmol)存於iPrOH (500 μ L)中之溶液中，將小瓶密封並在140°C下加熱1 h。在RT下冷卻後，將RM溶解於EtOAc中，用0.5 M HCl水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，正庚烷/ EtOAc自20%至100% EtOAc)進行純化，獲得白色結晶粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =5.59 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.17 min, m/z =462.0/464.1 [M+H]⁺。

實例9

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺



將存於MW小瓶中之(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼鹽胺(步驟9.2, 100 mg, 0.216 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(215 mg, 0.663 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0.024 mmol)、Na₂CO₃ (115 mg, 1.081 mmol)、DME (917 μ L)、水(262 μ L)及EtOH (131 μ L)之混合物密封，抽空/用氬氣吹掃三次並在125°C下經受MW輻照20 min。將RM用2 mL DME稀釋，與Si-硫醇(Silicycle 1.44 mmol/g, 90 mg, 0.130 mmol)一起攪拌3 h。將混合物離心，並經由0.45 μ m PTFE過濾器過濾上清液，並在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，12 g，環己烷/EtOAc自40%至100% EtOAc)純化粗產物，獲得無色油狀經保護之中間體。隨後添加乙二胺(96 μ L, 1.428 mmol)及存於THF中之1 M TBAF (1.428 mL, 1.428 mmol)，並將RM在80-85°C下攪拌5天。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於EtOAc (40 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌三次，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由製備型SFC (管柱DEAP，在6 min內自25%至30%)進行純化，獲得白色固體狀標題化合物。

或者，藉由以下方式來製備實例9：將TFA (168 mL, 2182 mmol)添加至N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(步驟9.1, 31.3 g, 54.6 mmol)

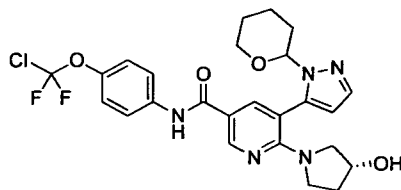
存於DCM (600 mL)中之溶液中。將混合物在RT下攪拌2.5 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於EtOAc (1.5 L)中，用飽和NaHCO₃溶液(3×500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其懸浮於DCM (300 mL)中，在RT下攪拌15 min，過濾，用DCM (200 mL)洗滌，乾燥並藉由層析(矽膠，1 kg, DCM / MeOH 95:5)進行純化。將殘留物溶解於MeOH (500 mL)中並在25℃下用Si-硫醇(Biotage, 5.0 g, 6.5 mmol)處理16 h。過濾出樹脂，在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物自MeCN結晶，獲得白色結晶固體狀標題化合物。

或者，藉由以下方式來製備實例9：在冷卻下(低於35℃)，將HCl水溶液(7.7 mL, 6M)逐滴添加至N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(步驟9.1, 3.8 g, 7.12 mmol)存於MeOH (20 mL)及THF (10 mL)中之溶液中。將混合物在22℃下攪拌2 h並隨後添加至經冷卻(10℃)之1.2 M NaOH (22 mL)中。在整個添加過程中，使溫度保持低於30℃且使pH保持在9-10的範圍內。隨後將RM在30℃下攪拌30 min。在減壓下蒸發溶劑，直至期望的化合物沈澱。過濾沈澱並乾燥，得到黃色固體狀標題化合物。

實例9的分析數據：HPLC (條件5) t_R =5.54 min, HPLC對掌性(CHIRALCEL® OD-H, 250×4.6 mm, 溶析液：正庚烷/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/min, UV 210 nm) t_R =10.17 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.93 min, m/z =450.3 [M+H]⁺, m/z =494.1 [M+甲酸-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65-1.76 (m, 1 H) 1.76-1.87 (m, 1 H) 2.93 (d, J=11.73 Hz, 1 H) 3.19-3.29 (m, 2 H) 3.35-3.51 (m, 1 H) 4.10-4.25 (m, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 7.57/7.83 (br. s, 1 H) 7.90 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 8.07 (br. s, 1 H) 8.77 (br. s, 1 H)

s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.97/13.15 (br. s, 1 H)。

步驟9.1： N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



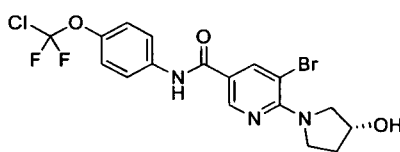
在氬氣氣氛下，將1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(29.6 g, 102 mmol)、 K_3PO_4 (51.6 g, 236 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (4.55 g, 3.93 mmol)添加至(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2, 36.4 g, 79 mmol)存於甲苯(360 mL)中之懸浮液中，並將混合物在110℃下攪拌4 h。將RM傾倒至鹽水(500 mL)中並用EtOAc (2×1 L)萃取。合併之萃取物用鹽水(500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由層析(矽膠管柱，1.5 kg, DCM / MeOH 95:5)進行純化，獲得暗黃色發泡體，將其溶解於MeOH / DCM (1 L, 3:1)中並在30℃下用Si-硫醇(Biotage, 35 g, 45.5 mmol)處理17 h。過濾出樹脂，並在減壓下蒸發溶劑，直至期望的化合物結晶。過濾產物，用MeOH洗滌並乾燥，獲得標題化合物。

或者，藉由以下方式來製備**步驟9.1**：將4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (16.6 g, 84.9 mmol)、NMM (21.7 g, 212.1 mmol)、羥基苯并三唑水合物($HOBt \cdot H_2O$, 11.9 g, 77.77 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽($EDCI \cdot HCl$, 20.9 g, 109.0 mmol)添加至6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼酸(步驟9.4, 29.83 g, 70.7 mmol)存於THF (271 mL)中之溶液中。將混合物在25℃下攪拌1.5 h且隨後在65℃下攪拌16 h。將RM冷卻至35℃後，再

添加EDCI·HCl (13.3 g, 69.4 mmol)，並將RM在35°C下攪拌1.5 h，隨後再次在65°C下攪拌16 h。將RM冷卻至35°C後，添加水(150 mL)，在減壓下移除THF，添加EtOAc (180 mL)並將混合物在35°C下攪拌1 h。使兩層分離並隨後用EtOAc (60 mL)萃取水溶液相。用水(90 mL)、鹽水(90 mL)洗滌合併之有機層。在減壓下蒸發溶劑，得到褐色固體，藉由管柱層析(矽膠，DCM / MeOH 40:1至20:1)進行純化，獲得黃色固體狀標題化合物。

步驟9.1之分析數據：HPLC (條件5) t_R =6.12 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.06 min, m/z =533.2 $[M+H]^+$ ； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36-2.02 (m, 7 H) 2.23-2.38 (m, 1 H) 3.08-3.29 (m, 2 H) 3.32-3.52 (m, 2 H) 3.73-3.93 (m, 1 H) 4.13-4.25 (m, 1 H) 4.80-4.90 (m, 1 H) 4.95-5.17 (m, 1 H) 6.33-6.50 (m, 1 H) 7.33 (d, J =8.99 Hz, 2 H) 7.61 (d, J =1.56 Hz, 1 H) 7.86 (d, J =8.99 Hz, 2 H) 7.97-8.11 (m, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 10.13-10.25 (m, 1 H)。

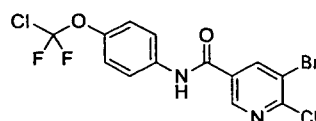
步驟9.2：(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺



將(R)-吡咯啶-3-醇(9.55 g, 109.6 mmol)及DIPEA (35.1 ml, 201.3 mmol)添加至5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟9.3, 37.7 g, 91.5 mmol)存於iPrOH (65 mL)中之懸浮液中，並在140°C下攪拌1 h。添加EtOAc (700 mL)，並將溶液用1N HCl (2×200 mL)、飽和NaHCO₃ (200 mL)及鹽水(2×200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮溶液，直至開始結晶。添加正庚烷(1 L)，並將混合物在RT下攪拌30 min，過濾並用iPr₂O (500 mL)洗滌，獲得白色結晶固體狀標

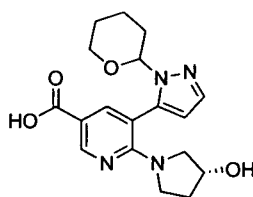
題化合物。HPLC (條件5) $t_R=6.68$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.10$ min, $m/z=462.2/464.2$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78-2.01 (m, 2 H) 3.55 (d, $J=11.34$ Hz, 1 H) 3.66-3.75 (m, 1 H) 3.79-3.93 (m, 2 H) 4.34 (br. s, 1 H) 4.98 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.84 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 8.33 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

步驟9.3：5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



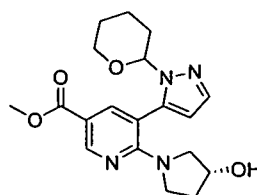
將DMF (2.55 mL, 33.0 mmol)及SOCl₂ (24.08 mL, 330 mmol)添加至5-溴-6-氯-菸鹼酸(26 g, 110 mmol)存於甲苯(220 mL)中之懸浮液中，並將RM在80°C下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於THF (220 mL)中並冷卻至-16°C。添加DIPEA (38.4 mL, 220 mmol)，隨後經15 min逐滴添加4-(氯二氟甲氧基)苯胺(22.35 g, 115 mmol)存於THF (220 mL)中之溶液。將懸浮液在RT下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於TBME (700 mL)中，用1N HCl (2×200 mL)、飽和NaHCO₃ (200 mL)及鹽水(2×200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到產物，將其自EtOAc -正庚烷結晶，獲得白色結晶固體狀標題化合物。HPLC (條件5) $t_R=7.77$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.24$ min, $m/z=409.1/411.1/413.1$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.38 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 8.72 (br. s, 1 H) 8.92 (br. s, 1 H) 10.68 (s, 1 H)。

步驟9.4：6-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼酸



將NaOH水溶液(180 mL, 2.6 M)添加至6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼酸甲基酯(步驟9.5, 111 g, 299 mmol)存於MeOH (270 mL)中之溶液中，並將RM在RT下攪拌14 h。在減壓下蒸發MeOH，並將水性殘留物用鹽水(90 mL)處理，用MeTHF萃取兩次(540 mL + 360 mL)，並用水(90 mL)洗滌合併之有機層。將MeTHF添加至合併之水性層中，將兩相混合物冷卻至0°C並用HCl水溶液(18%)酸化(pH=4-4.5)且用MeTHF萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其自EtOAc / TBME (1:1)再結晶，獲得白色固體狀標題化合物。HPLC (條件7) t_R =4.74 min, LC-MS (條件8) t_R =3.37 min, m/z =359.0 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (br. s, 2 H), 1.51 (d, J =11.54 Hz, 2 H), 1.64-1.86 (m, 4 H), 1.90 (br. s, 1 H), 2.31 (d, J =9.29 Hz, 1 H), 2.77 (br. s, 1 H), 3.10 (br. s, 1 H), 3.21 (d, J =8.78 Hz, 2 H), 3.27-3.51 (m, 4 H), 3.87 (d, J =11.54 Hz, 1 H), 4.16 (br. s, 1 H), 4.75-4.93 (m, 1 H), 5.04 (br. s, 1 H), 6.35 (d, J =17.32 Hz, 1 H), 7.51-7.64 (m, 1 H), 7.64-7.82 (m, 1 H), 8.67 (d, J =2.26 Hz, 1 H), 12.58 (br. s, 1 H)。

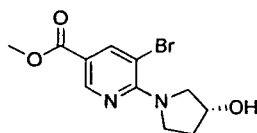
步驟9.5：6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼酸甲基酯



將(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼酸甲基酯(步驟9.6, 90 g, 5

299 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸頻哪醇酯(103.9 g, 373.6 mmol)、 K_3PO_4 (126.9 g, 597.7 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.29 g, 8.97 mmol)存於甲苯(900 mL)中之混合物在92°C下攪拌16 h。將混合物冷卻至RT後，將溶液用水(450 mL)、5% $NaHCO_3$ 溶液(430 mL)洗滌，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。HPLC (條件7) $t_R=6.929$ min, LC-MS (條件8) $t_R=4.30$ min, $m/z=373.0$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.19-1.28 (m, 1 H), 1.35-1.63 (m, 4 H), 1.63-1.86 (m, 3 H), 1.89 (br. s, 1 H), 2.12-2.39 (m, 1 H), 3.11 (br. s, 1 H), 3.18-3.48 (m, 4 H), 3.78 (s, 4 H), 3.88 (d, $J=11.54$ Hz, 1 H), 4.08-4.24 (m, 1 H), 4.86 (dd, $J=18.20, 2.89$ Hz, 1 H), 5.02 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 6.39 (br. s, 1 H), 7.58 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 8.69 (t, $J=2.01$ Hz, 1 H)。

步驟9.6：(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼酸甲基酯

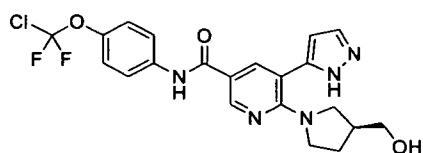


將DIPEA (105.3 g, 142.2 mL, 814.4 mmol)添加至5-溴-6-氯菸鹼酸甲基酯(85 g, 339.5 mmol)及(R)-吡咯啶-3-醇(54.2 g, 441.2 mmol)存於乙酸異丙基酯中之溶液中，並將RM在70°C下攪拌14 h。在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其溶解於甲苯(850 mL)中，用水(127 mL)及鹽水(127 mL)洗滌並在減壓下濃縮，直至開始沈澱。在22°C下向經攪拌混合物中緩慢地添加正庚烷(340 mL)，隨後將其冷卻至0°C，並過濾產物，用甲苯/正庚烷混合物(1:1.5)洗滌並乾燥，得到黃色固體狀標題化合物。HPLC (條件7) $t_R=8.54$ min, LC-MS (條件8) $t_R=4.62$ min, $m/z=300.9/302.9$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.77-1.99 (m, 2 H), 3.57 (d, $J=11.54$ Hz, 1 H), 3.72 (ddd, $J=11.11, 7.97, 3.26$

Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 -3.90 (m, 2 H), 4.26-4.39 (m, 1 H), 4.99 (br. s, 1 H), 8.11 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=1.76 Hz, 1 H)。

實例10

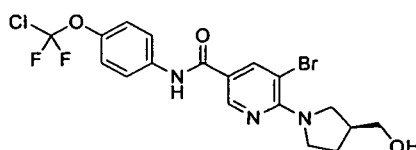
(S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺



將(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)菸鹼鹽胺(步驟10.1, 119 mg, 0.25 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(139 mg, 0.5 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.018 g, 0.025 mmol)、Na₂CO₃ (0.106 g, 1.000 mmol)、DME (1.061 mL)、水(0.303 mL)及EtOH (0.152 mL)之混合物添加至MW小瓶中，將小瓶密封，抽空/用氬氣吹掃三次，隨後在125℃下經受MW輻照20 min。將RM用DME (2 mL)稀釋並與Si-硫醇(Silicycle 1.43 mmol/g, 0.105 g, 0.150 mmol)一起攪拌過夜。將混合物離心，並經由0.45 μm PTFE過濾器過濾上清液，並在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，12 g，環己烷/ EtOAc自20%至90% EtOAc)純化粗產物，獲得經保護之中間體，將其用DCM (2.5 mL)與TFA (0.963 mL, 12.50 mmol)之混合物處理並在RT下攪拌2 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物用存於MeOH中之7 N NH₃溶液(2 mL, 14 mmol)處理。在減壓下蒸發溶劑，並藉由製備型SFC (管柱DEAP，等度，在9 min內28%)純化殘留物，獲得黃色油狀標題化合物。UPLC-MS (條件1) t_R =1.87 min, m/z=464.1 [M+H]⁺, m/z=462.1 [M-H]⁻；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49-1.65 (m, 1 H) 1.75-1.97 (m, 1 H) 2.14-2.30 (m, 1 H) 3.04 (dd, J=11.37, 6.97 Hz, 1 H) 3.14-3.26 (m, 1 H) 3.26-3.38 (m, 1 H) 3.38-3.50 (m, 1 H) 3.50-3.62 (m, 1 H) 3.62-3.74 (m, 1 H) 3.74-3.86 (m, 1 H) 3.86-3.98 (m, 1 H) 3.98-4.10 (m, 1 H) 4.10-4.22 (m, 1 H) 4.22-4.34 (m, 1 H) 4.34-4.46 (m, 1 H) 4.46-4.58 (m, 1 H) 4.58-4.70 (m, 1 H) 4.70-4.82 (m, 1 H) 4.82-4.94 (m, 1 H) 4.94-5.06 (m, 1 H) 5.06-5.18 (m, 1 H) 5.18-5.30 (m, 1 H) 5.30-5.42 (m, 1 H) 5.42-5.54 (m, 1 H) 5.54-5.66 (m, 1 H) 5.66-5.78 (m, 1 H) 5.78-5.90 (m, 1 H) 5.90-6.02 (m, 1 H) 6.02-6.14 (m, 1 H) 6.14-6.26 (m, 1 H) 6.26-6.38 (m, 1 H) 6.38-6.50 (m, 1 H) 6.50-6.62 (m, 1 H) 6.62-6.74 (m, 1 H) 6.74-6.86 (m, 1 H) 6.86-6.98 (m, 1 H) 6.98-7.10 (m, 1 H) 7.10-7.22 (m, 1 H) 7.22-7.34 (m, 1 H) 7.34-7.46 (m, 1 H) 7.46-7.58 (m, 1 H) 7.58-7.70 (m, 1 H) 7.70-7.82 (m, 1 H) 7.82-7.94 (m, 1 H) 7.94-8.06 (m, 1 H) 8.06-8.18 (m, 1 H) 8.18-8.30 (m, 1 H) 8.30-8.42 (m, 1 H) 8.42-8.54 (m, 1 H) 8.54-8.66 (m, 1 H) 8.66-8.78 (m, 1 H) 8.78-8.90 (m, 1 H) 8.90-9.02 (m, 1 H) 9.02-9.14 (m, 1 H) 9.14-9.26 (m, 1 H) 9.26-9.38 (m, 1 H) 9.38-9.50 (m, 1 H) 9.50-9.62 (m, 1 H) 9.62-9.74 (m, 1 H) 9.74-9.86 (m, 1 H) 9.86-9.98 (m, 1 H) 9.98-10.10 (m, 1 H) 10.10-10.22 (m, 1 H) 10.22-10.34 (m, 1 H) 10.34-10.46 (m, 1 H) 10.46-10.58 (m, 1 H) 10.58-10.70 (m, 1 H) 10.70-10.82 (m, 1 H) 10.82-10.94 (m, 1 H) 10.94-11.06 (m, 1 H) 11.06-11.18 (m, 1 H) 11.18-11.30 (m, 1 H) 11.30-11.42 (m, 1 H) 11.42-11.54 (m, 1 H) 11.54-11.66 (m, 1 H) 11.66-11.78 (m, 1 H) 11.78-11.90 (m, 1 H) 11.90-12.02 (m, 1 H) 12.02-12.14 (m, 1 H) 12.14-12.26 (m, 1 H) 12.26-12.38 (m, 1 H) 12.38-12.50 (m, 1 H) 12.50-12.62 (m, 1 H) 12.62-12.74 (m, 1 H) 12.74-12.86 (m, 1 H) 12.86-12.98 (m, 1 H) 12.98-13.10 (m, 1 H) 13.10-13.22 (m, 1 H) 13.22-13.34 (m, 1 H) 13.34-13.46 (m, 1 H) 13.46-13.58 (m, 1 H) 13.58-13.70 (m, 1 H) 13.70-13.82 (m, 1 H) 13.82-13.94 (m, 1 H) 13.94-14.06 (m, 1 H) 14.06-14.18 (m, 1 H) 14.18-14.30 (m, 1 H) 14.30-14.42 (m, 1 H) 14.42-14.54 (m, 1 H) 14.54-14.66 (m, 1 H) 14.66-14.78 (m, 1 H) 14.78-14.90 (m, 1 H) 14.90-15.02 (m, 1 H) 15.02-15.14 (m, 1 H) 15.14-15.26 (m, 1 H) 15.26-15.38 (m, 1 H) 15.38-15.50 (m, 1 H) 15.50-15.62 (m, 1 H) 15.62-15.74 (m, 1 H) 15.74-15.86 (m, 1 H) 15.86-15.98 (m, 1 H) 15.98-16.10 (m, 1 H) 16.10-16.22 (m, 1 H) 16.22-16.34 (m, 1 H) 16.34-16.46 (m, 1 H) 16.46-16.58 (m, 1 H) 16.58-16.70 (m, 1 H) 16.70-16.82 (m, 1 H) 16.82-16.94 (m, 1 H) 16.94-17.06 (m, 1 H) 17.06-17.18 (m, 1 H) 17.18-17.30 (m, 1 H) 17.30-17.42 (m, 1 H) 17.42-17.54 (m, 1 H) 17.54-17.66 (m, 1 H) 17.66-17.78 (m, 1 H) 17.78-17.90 (m, 1 H) 17.90-18.02 (m, 1 H) 18.02-18.14 (m, 1 H) 18.14-18.26 (m, 1 H) 18.26-18.38 (m, 1 H) 18.38-18.50 (m, 1 H) 18.50-18.62 (m, 1 H) 18.62-18.74 (m, 1 H) 18.74-18.86 (m, 1 H) 18.86-18.98 (m, 1 H) 18.98-19.10 (m, 1 H) 19.10-19.22 (m, 1 H) 19.22-19.34 (m, 1 H) 19.34-19.46 (m, 1 H) 19.46-19.58 (m, 1 H) 19.58-19.70 (m, 1 H) 19.70-19.82 (m, 1 H) 19.82-19.94 (m, 1 H) 19.94-20.06 (m, 1 H) 20.06-20.18 (m, 1 H) 20.18-20.30 (m, 1 H) 20.30-20.42 (m, 1 H) 20.42-20.54 (m, 1 H) 20.54-20.66 (m, 1 H) 20.66-20.78 (m, 1 H) 20.78-20.90 (m, 1 H) 20.90-21.02 (m, 1 H) 21.02-21.14 (m, 1 H) 21.14-21.26 (m, 1 H) 21.26-21.38 (m, 1 H) 21.38-21.50 (m, 1 H) 21.50-21.62 (m, 1 H) 21.62-21.74 (m, 1 H) 21.74-21.86 (m, 1 H) 21.86-21.98 (m, 1 H) 21.98-22.10 (m, 1 H) 22.10-22.22 (m, 1 H) 22.22-22.34 (m, 1 H) 22.34-22.46 (m, 1 H) 22.46-22.58 (m, 1 H) 22.58-22.70 (m, 1 H) 22.70-22.82 (m, 1 H) 22.82-22.94 (m, 1 H) 22.94-23.06 (m, 1 H) 23.06-23.18 (m, 1 H) 23.18-23.30 (m, 1 H) 23.30-23.42 (m, 1 H) 23.42-23.54 (m, 1 H) 23.54-23.66 (m, 1 H) 23.66-23.78 (m, 1 H) 23.78-23.90 (m, 1 H) 23.90-24.02 (m, 1 H) 24.02-24.14 (m, 1 H) 24.14-24.26 (m, 1 H) 24.26-24.38 (m, 1 H) 24.38-24.50 (m, 1 H) 24.50-24.62 (m, 1 H) 24.62-24.74 (m, 1 H) 24.74-24.86 (m, 1 H) 24.86-24.98 (m, 1 H) 24.98-25.10 (m, 1 H) 25.10-25.22 (m, 1 H) 25.22-25.34 (m, 1 H) 25.34-25.46 (m, 1 H) 25.46-25.58 (m, 1 H) 25.58-25.70 (m, 1 H) 25.70-25.82 (m, 1 H) 25.82-25.94 (m, 1 H) 25.94-26.06 (m, 1 H) 26.06-26.18 (m, 1 H) 26.18-26.30 (m, 1 H) 26.30-26.42 (m, 1 H) 26.42-26.54 (m, 1 H) 26.54-26.66 (m, 1 H) 26.66-26.78 (m, 1 H) 26.78-26.90 (m, 1 H) 26.90-27.02 (m, 1 H) 27.02-27.14 (m, 1 H) 27.14-27.26 (m, 1 H) 27.26-27.38 (m, 1 H) 27.38-27.50 (m, 1 H) 27.50-27.62 (m, 1 H) 27.62-27.74 (m, 1 H) 27.74-27.86 (m, 1 H) 27.86-27.98 (m, 1 H) 27.98-28.10 (m, 1 H) 28.10-28.22 (m, 1 H) 28.22-28.34 (m, 1 H) 28.34-28.46 (m, 1 H) 28.46-28.58 (m, 1 H) 28.58-28.70 (m, 1 H) 28.70-28.82 (m, 1 H) 28.82-28.94 (m, 1 H) 28.94-29.06 (m, 1 H) 29.06-29.18 (m, 1 H) 29.18-29.30 (m, 1 H) 29.30-29.42 (m, 1 H) 29.42-29.54 (m, 1 H) 29.54-29.66 (m, 1 H) 29.66-29.78 (m, 1 H) 29.78-29.90 (m, 1 H) 29.90-30.02 (m, 1 H) 30.02-30.14 (m, 1 H) 30.14-30.26 (m, 1 H) 30.26-30.38 (m, 1 H) 30.38-30.50 (m, 1 H) 30.50-30.62 (m, 1 H) 30.62-30.74 (m, 1 H) 30.74-30.86 (m, 1 H) 30.86-30.98 (m, 1 H) 30.98-31.10 (m, 1 H) 31.10-31.22 (m, 1 H) 31.22-31.34 (m, 1 H) 31.34-31.46 (m, 1 H) 31.46-31.58 (m, 1 H) 31.58-31.70 (m, 1 H) 31.70-31.82 (m, 1 H) 31.82-31.94 (m, 1 H) 31.94-32.06 (m, 1 H) 32.06-32.18 (m, 1 H) 32.18-32.30 (m, 1 H) 32.30-32.42 (m, 1 H) 32.42-32.54 (m, 1 H) 32.54-32.66 (m, 1 H) 32.66-32.78 (m, 1 H) 32.78-32.90 (m, 1 H) 32.90-33.02 (m, 1 H) 33.02-33.14 (m, 1 H) 33.14-33.26 (m, 1 H) 33.26-33.38 (m, 1 H) 33.38-33.50 (m, 1 H) 33.50-33.62 (m, 1 H) 33.62-33.74 (m, 1 H) 33.74-33.86 (m, 1 H) 33.86-33.98 (m, 1 H) 33.98-34.10 (m, 1 H) 34.10-34.22 (m, 1 H) 34.22-34.34 (m, 1 H) 34.34-34.46 (m, 1 H) 34.46-34.58 (m, 1 H) 34.58-34.70 (m, 1 H) 34.70-34.82 (m, 1 H) 34.82-34.94 (m, 1 H) 34.94-35.06 (m, 1 H) 35.06-35.18 (m, 1 H) 35.18-35.30 (m, 1 H) 35.30-35.42 (m, 1 H) 35.42-35.54 (m, 1 H) 35.54-35.66 (m, 1 H) 35.66-35.78 (m, 1 H) 35.78-35.90 (m, 1 H) 35.90-36.02 (m, 1 H) 36.02-36.14 (m, 1 H) 36.14-36.26 (m, 1 H) 36.26-36.38 (m, 1 H) 36.38-36.50 (m, 1 H) 36.50-36.62 (m, 1 H) 36.62-36.74 (m, 1 H) 36.74-36.86 (m, 1 H) 36.86-36.98 (m, 1 H) 36.98-37.10 (m, 1 H) 37.10-37.22 (m, 1 H) 37.22-37.34 (m, 1 H) 37.34-37.46 (m, 1 H) 37.46-37.58 (m, 1 H) 37.58-37.70 (m, 1 H) 37.70-37.82 (m, 1 H) 37.82-37.94 (m, 1 H) 37.94-38.06 (m, 1 H) 38.06-38.18 (m, 1 H) 38.18-38.30 (m, 1 H) 38.30-38.42 (m, 1 H) 38.42-38.54 (m, 1 H) 38.54-38.66 (m, 1 H) 38.66-38.78 (m, 1 H) 38.78-38.90 (m, 1 H) 38.90-39.02 (m, 1 H) 39.02-39.14 (m, 1 H) 39.14-39.26 (m, 1 H) 39.26-39.38 (m, 1 H) 39.38-39.50 (m, 1 H) 39.50-39.62 (m, 1 H) 39.62-39.74 (m, 1 H) 39.74-39.86 (m, 1 H) 39.86-39.98 (m, 1 H) 39.98-40.10 (m, 1 H) 40.10-40.22 (m, 1 H) 40.22-40.34 (m, 1 H) 40.34-40.46 (m, 1 H) 40.46-40.58 (m, 1 H) 40.58-40.70 (m, 1 H) 40.70-40.82 (m, 1 H) 40.82-40.94 (m, 1 H) 40.94-41.06 (m, 1 H) 41.06-41.18 (m, 1 H) 41.18-41.30 (m, 1 H) 41.30-41.42 (m, 1 H) 41.42-41.54 (m, 1 H) 41.54-41.66 (m, 1 H) 41.66-41.78 (m, 1 H) 41.78-41.90 (m, 1 H) 41.90-42.02 (m, 1 H) 42.02-42.14 (m, 1 H) 42.14-42.26 (m, 1 H) 42.26-42.38 (m, 1 H) 42.38-42.50 (m, 1 H) 42.50-42.62 (m, 1 H) 42.62-42.74 (m, 1 H) 42.74-42.86 (m, 1 H) 42.86-42.98 (m, 1 H) 42.98-43.10 (m, 1 H) 43.10-43.22 (m, 1 H) 43.22-43.34 (m, 1 H) 43.34-43.46 (m, 1 H) 43.46-43.58 (m, 1 H) 43.58-43.70 (m, 1 H) 43.70-43.82 (m, 1 H) 43.82-43.94 (m, 1 H) 43.94-44.06 (m, 1 H) 44.06-44.18 (m, 1 H) 44.18-44.30 (m, 1 H) 44.30-44.42 (m, 1 H) 44.42-44.54 (m, 1 H) 44.54-44.66 (m, 1 H) 44.66-44.78 (m, 1 H) 44.78-44.90 (m, 1 H) 44.90-45.02 (m, 1 H) 45.02-45.14 (m, 1 H) 45.14-45.26 (m, 1 H) 45.26-45.38 (m, 1 H) 45.38-45.50 (m, 1 H) 45.50-45.62 (m, 1 H) 45.62-45.74 (m, 1 H) 45.74-45.86 (m, 1 H) 45.86-45.98 (m, 1 H) 45.98-46.10 (m, 1 H) 46.10-46.22 (m, 1 H) 46.22-46.34 (m, 1 H) 46.34-46.46 (m, 1 H) 46.46-46.58 (m, 1 H) 46.58-46.70 (m, 1 H) 46.70-46.82 (m, 1 H) 46.82-46.94 (m, 1 H) 46.94-47.06 (m, 1 H) 47.06-47.18 (m, 1 H) 47.18-47.30 (m, 1 H) 47.30-47.42 (m, 1 H) 47.42-47.54 (m, 1 H) 47.54-47.66 (m, 1 H) 47.66-47.78 (m, 1 H) 47.78-47.90 (m, 1 H) 47.90-48.02 (m, 1 H) 48.02-48.14 (m, 1 H) 48.14-48.26 (m, 1 H) 48.26-48.38 (m, 1 H) 48.38-48.50 (m, 1 H) 48.50-48.62 (m, 1 H) 48.62-48.74 (m, 1 H) 48.74-48.86 (m, 1 H) 48.86-48.98 (m, 1 H) 48.98-49.10 (m, 1 H) 49.10-49.22 (m, 1 H) 49.22-49.34 (m, 1 H) 49.34-49.46 (m, 1 H) 49.46-49.58 (m, 1 H) 49.58-49.70 (m, 1 H) 49.70-49.82 (m, 1 H) 49.82-49.94 (m, 1 H) 49.94-50.06 (m, 1 H) 50.06-50.18 (m, 1 H) 50.18-50.30 (m, 1 H) 50.30-50.42 (m, 1 H) 50.42-50.54 (m, 1 H) 50.54-50.66 (m, 1 H) 50.66-50.78 (m, 1 H) 50.78-50.90 (m, 1 H) 50.90-51.02 (m, 1 H) 51.02-51.14 (m, 1 H) 51.14-51.26 (m, 1 H) 51.26-51.38 (m, 1 H) 51.38-51.50 (m, 1 H) 51.50-51.62 (m, 1 H) 51.62-51.74 (m, 1 H) 51.74-51.86 (m, 1 H) 51.86-51.98 (m, 1 H) 51.98-52.10 (m, 1 H) 52.10-52.22 (m, 1 H) 52.22-52.34 (m, 1 H) 52.34-52.46 (m, 1 H) 52.46-52.58 (m, 1 H) 52.58-52.70 (m, 1 H) 52.70-52.82 (m, 1 H) 52.82-52.94 (m, 1 H) 52.94-53.06 (m, 1 H) 53.06-53.18 (m, 1 H) 53.18-53.30 (m, 1 H) 53.30-53.42 (m, 1 H) 53.42-53.54 (m, 1 H) 53.54-53.66 (m, 1 H) 53.66-53.78 (m, 1 H) 53.78-53.90 (m, 1 H) 53.90-54.02 (m, 1 H) 54.02-54.14 (m, 1 H) 54.14-54.26 (m, 1 H) 54.26-54.38 (m, 1 H) 54.38-54.50 (m, 1 H) 54.50-54.62 (m, 1 H) 54.62-54.74 (m, 1 H) 54.74-54.86 (m, 1 H) 54.86-54.98 (m, 1 H) 54.98-55.10 (m, 1 H) 55.10-55.22 (m, 1 H) 55.22-55.34 (m, 1 H) 55.34-55.46 (m, 1 H) 55.46-55.58 (m, 1 H) 55.58-55.70 (m, 1 H) 55.70-55.82 (m, 1 H) 55.82-55.94 (m, 1 H) 55.94-56.06 (m, 1 H) 56.06-56.18 (m, 1 H) 56.18-56.30 (m, 1 H) 56.30-56.42 (m, 1 H) 56.42-56.54 (m, 1 H) 56.54-56.66 (m, 1 H) 56.66-56.78 (m, 1 H) 56.78-56.90 (m, 1 H) 56.90-57.02 (m, 1 H) 57.02-57.14 (m, 1 H) 57.14-57.26 (m, 1 H) 57.26-57.38 (m, 1 H) 57.38-57.50 (m, 1 H) 57.50-57.62 (m, 1 H) 57.62-57.74 (m, 1 H) 57.74-57.86 (m, 1 H) 57.86-57.98 (m, 1 H) 57.98-58.10 (m, 1 H) 58.10-58.22 (m, 1 H) 58.22-58.34 (m, 1 H) 58.34-58.46 (m, 1 H) 58.46-58.58 (m, 1 H) 58.58-58.70 (m, 1 H) 58.70-58.82 (m, 1 H) 58.82-58.94 (m, 1 H) 58.94-59.06 (m, 1 H) 59.06-59.18 (m, 1 H) 59.18-59.30 (m, 1 H) 59.30-59.42 (m, 1 H) 59.42-59.54 (m, 1 H) 59.54-59.66 (m, 1 H) 59.66-59.78 (m, 1 H) 59.78-59.90 (m, 1 H) 59.90-60.02 (m, 1 H) 60.02-60.14 (m, 1 H) 60.14-60.26 (m, 1 H) 60.26-60.38 (m, 1 H) 60.38-60.50 (m, 1 H) 60.50-60.62 (m, 1 H) 60.62-60.74 (m, 1 H) 60.74-60.86 (m, 1 H) 60.86-60.98 (m, 1 H) 60.98-61.10 (m, 1 H) 61.10-61.22 (m, 1 H) 61.22-61.34 (m, 1 H) 61.34-61.46 (m, 1 H) 61.46-61.58 (m, 1 H) 61.58-61.70 (m, 1 H) 61.70-61.82 (m, 1 H) 61.82-61.94 (m, 1 H) 61.94-62.06 (m, 1 H) 62.06-62.18 (m, 1 H) 62.18-62.30 (m, 1 H) 62.30-62.42 (m, 1 H) 62.42-62.54 (m, 1 H) 62.54-62.66 (m, 1 H) 62.66-62.78 (m, 1 H) 62.78-62.90 (m, 1 H) 62.90-63.02 (m, 1 H) 63.02-63.14 (m, 1 H) 63.14-63.26 (m, 1 H) 63.26-63.38 (m, 1 H) 63.38-63.50 (m, 1 H) 63.50-63.62 (m, 1 H) 63.62-63.74 (m, 1 H) 63.74-63.86 (m, 1 H) 63.86-63.98 (m, 1 H) 63.98-64.10 (m, 1 H) 64.10-64.22 (m, 1 H) 64.22-64.34 (m, 1 H) 64.34-64.46 (m, 1 H) 64.46-64.58 (m, 1 H) 64.58-64.70 (m, 1 H) 64.70-64.82 (m, 1 H) 64.82-64.94 (m, 1 H) 64.94-65.06 (m, 1 H) 65.06-65.18 (m, 1 H) 65.18-65.30 (m, 1 H) 65.30-65.42 (m, 1 H) 65.42-65.54 (m, 1 H) 65.54-65.66 (m, 1 H) 65.66-65.78 (m, 1 H) 65.78-65.90 (m, 1 H) 65.90-66.02 (m, 1 H) 66.02-66.14 (m, 1 H) 66.14-66.26 (m, 1 H) 66.26-66.38 (m, 1 H) 66.38-66.50 (m, 1 H) 66.50-66.62 (m, 1 H) 66.62-66.74 (m, 1 H) 66.74-66.86 (m, 1 H) 66.86-66.98 (m, 1 H) 66.98-67.10 (m, 1 H) 67.10-67.22 (m, 1 H) 67.22-67.34 (m, 1 H) 67.34-67.46 (m, 1 H) 67.46-67.58 (m, 1 H) 67.58-67.70 (m, 1 H) 67.70-67.82 (m, 1 H) 67.82-67.94 (m, 1 H) 67.94-68.06 (m, 1 H) 68.06-68.18 (m, 1 H) 68.18-68.30 (m, 1 H) 68.30-68.42 (m, 1 H) 68.42-68.54 (m, 1 H) 68.54-68.66 (m, 1 H) 68.66-68.78 (m, 1 H) 68.78-68.90 (m, 1 H) 68.90-69.02 (m, 1 H) 69.02-69.14 (m, 1 H) 69.14-69.26 (m, 1 H) 69.26-69.38 (m, 1 H) 69.38-69.50 (m, 1 H) 69.50-69.62 (m, 1 H) 69.62-69.74 (m, 1 H) 69.74-69.86 (m, 1 H) 69.86-69.98 (m, 1 H) 69.98-70.10 (m, 1 H) 70.10-70.22 (m, 1 H) 70.22-70.34 (m, 1 H) 70.34-70.46 (m, 1 H) 70.46-70.58 (m, 1 H) 70.58-70.70 (m, 1 H) 70.70-70.82 (m, 1 H) 70.82-70.94 (m, 1 H) 70.94-71.06 (m, 1 H) 71.06-71.18 (m, 1 H) 71.18-71.30 (m, 1 H) 71.30-71.42 (m, 1 H) 71.42-71.54 (m, 1 H) 71.54-71.66 (m, 1 H) 71.66-71.78 (m, 1 H) 71.78-71.90 (m, 1 H) 71.90-72.02 (m, 1 H) 72.02-72.14 (m, 1 H) 72.14-72.26 (m, 1 H) 72.26-72.38 (m, 1 H) 72.38-72.50 (m, 1 H) 72.50-72.62 (m, 1 H) 72.62-72.74 (m, 1 H) 72.74-72.86 (m, 1 H) 72.86-72.98 (m, 1 H) 72.98-73.10 (m, 1 H) 73.10-73.22 (m, 1 H) 73.22-73.34 (m, 1 H) 73.34-73.46 (m, 1 H) 73.46-73.58 (m, 1 H) 73.58-73.70 (m, 1 H) 73.70-73.82 (m, 1 H) 73.82-73.94 (m, 1 H) 73.94-74.06 (m, 1 H) 74.06-74.

(m, 2 H) 3.26-3.29 (m, 1 H) 3.35-3.46 (m, 2 H) 4.60 (t, $J=5.14$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 7.76 (br. s, 1 H) 7.84-7.94 (m, 2 H) 8.04 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.87 (br. s, 1 H)。

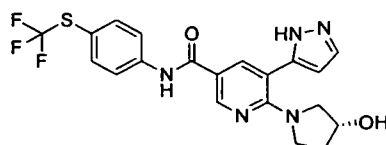
步驟10.1：(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟9.3)及(S)-1-吡咯啉-3-基-甲醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=5.82$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.14$ min, $m/z=476.2/478.3$ $[M+H]^+$ 。

實例11

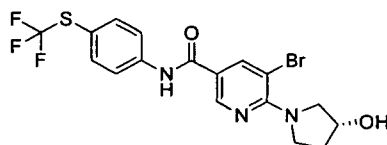
(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺



使用(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟11.1)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑以與實例9中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色固體。UPLC-MS (條件3) $t_R=0.97$ min, $m/z=450.2$ $[M+H]^+$, $m/z=448.1$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67-1.78 (m, 1 H) 1.78-1.88 (m, 1 H) 2.94 (d, $J=11.92$ Hz, 1 H) 3.19-3.34 (m, 2 H) 3.38-3.50 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.81-

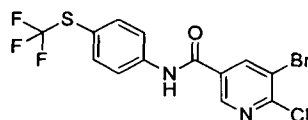
4.93 (m, 1 H) 6.33-6.45 (m, 1 H) 7.83 (m, $J=113.40$, 8.20 Hz, 3 H) 7.93 (d, $J=8.66$ Hz, 2 H) 7.99-8.08 (m, 1 H) 8.70-8.81 (m, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.90-13.16 (m, 1 H)。

步驟 11.1： (R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺



將DIPEA (73 μ L, 0.42 mmol)添加至小瓶中5-溴-6-氯-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟11.2, 123 mg, 0.3 mmol)及(R)-吡咯啶-3-醇(31.4 mg, 0.36 mmol)於iPrOH (300 μ L)中之溶液中，將小瓶密封並在140°C加熱1 h。在RT冷卻後，RM用EtOAc稀釋，用鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發移除溶劑，得到殘留物，其與iPr₂O一起研磨，過濾並乾燥，獲得白色結晶粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) $t_R=5.9$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.21$ min, $m/z=464.1$ [M+H]⁺。

步驟 11.2： 5-溴-6-氯-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺

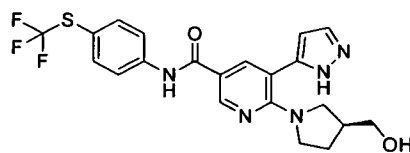


向5-溴-6-氯-菸鹼酸(473 mg, 2 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加DMF (0.12 mL)，隨後緩慢添加SOCl₂ (0.73 mL, 10 mmol)，隨後RM在80°C攪拌1 h。在RT冷卻後，在減壓下蒸發移除甲苯，將殘留物溶解於THF (0.4 mL)中。添加DIPEA (0.7 mL, 4 mmol)，溶液在氮氣下冷卻至0°C。隨後逐滴添加於THF (1 mL)中之4-三氟甲基硫基-苯胺(438 mg, 2.2 mmol)，RM在0°C攪拌2 h。RM用TBME (50 mL)稀釋，用1 M HCl處理，並用TBME萃取。合併之萃取物用1 M NaOH水溶液及鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發移除溶劑，產物自TBME

/正己烷結晶，得到灰白色結晶粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) $t_R=6.63$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.33$ min, $m/z=411.1$ $[M+H]^+$ 。

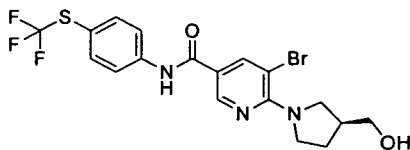
實例12

(S)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺



使用(S)-5-溴-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟12.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例10中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得淺黃色粉末。UPLC-MS (條件3) $t_R=0.99$ min, $m/z=464.2$ $[M+H]^+$, $m/z=462.2$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48-1.64 (m, 1 H) 1.76-1.93 (m, 1 H) 2.15-2.27 (m, 1 H) 3.04 (dd, $J=11.49, 7.09$ Hz, 1 H) 3.18-3.26 (m, 2 H) 3.27-3.29 (m, 1 H) 3.32-3.41 (m, 2 H) 4.60 (br. s, 1 H) 6.39 (d, $J=1.71$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 7.80 (br. s, 1 H) 7.87-7.99 (m, 2 H) 8.04 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 8.74 (br. s, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 12.76-13.20 (m, 1 H)。

步驟12.1：(S)-5-溴-6-(3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺

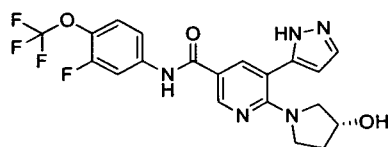


將DIPEA (4.89 mL, 28.0 mmol)添加至存於小瓶中之5-溴-6-氯-N-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟11.2, 2.88 g, 7.0 mmol)及(S)-1-吡咯啉-3-基-甲醇(1.156, 8.40 mmol)存於iPrOH (7.0 mL)中之溶液

中，將小瓶密封且隨後在140℃下加熱1 h。在RT下冷卻後，將RM溶解於EtOAc中，用0.5 M HCl水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其與iPr₂O一起研磨，過濾並乾燥，得到淺褐色結晶粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =6.17 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.20 min, m/z =476.2/478.2 [M+H]⁺。

實例13

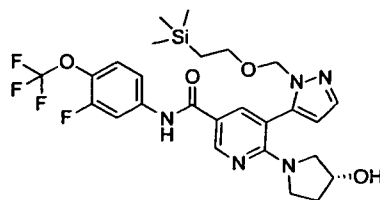
(R)-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺



將存於MW小瓶中之(R)-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(步驟13.1, 64 mg, 0.11 mmol)、乙二胺(37.2 μ L, 0.55 mmol)及存於THF中之1 M TBAF (1.651 mL, 1.651 mmol)之混合物密封並在80-85℃下攪拌20 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於EtOAc (40 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌三次，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由製備型SFC (管柱二元醇，等度27%)純化，獲得白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件3) t_R =0.95 min, m/z =452.3 [M+H]⁺, m/z =450.3 [M-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64-1.78 (m, 1 H) 1.78-1.89 (m, 1 H) 2.95 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 3.29 (br. s, 2 H) 3.37-3.49 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.35-6.42 (m, 1 H) 7.52 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.74 (br. s, 1 H) 7.98 (dd, J=13.20, 2.20 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 10.31 (br. s, 1 H) 12.95 (br. s, 1 H)。

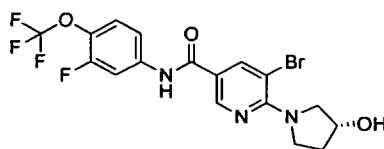
步驟13.1：(R)-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-₅

基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺



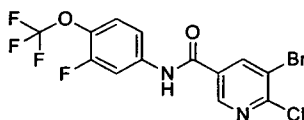
將存於MW小瓶中之(R)-5-溴-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟13.2, 100 mg, 0.215 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(104 mg, 0.321 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15.2 mg, 0.022 mmol)、Na₂CO₃ (91 mg, 0.862 mmol)、DME (914 μL)、水(261 μL)及EtOH (131 μL)之混合物密封，抽空/用氬氣吹掃三次並在125℃下經受MW輻照20 min。將RM用DME (3 mL)稀釋，隨後與Si-硫醇(Silicycle 1.44 mmol/g, 90 mg, 0.129 mmol)一起攪拌過夜。將混合物離心，並經由0.45 μm PTFE過濾器過濾上清液，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由製備型SFC (管柱DEAP，在6 min內自15%至20%)進行純化，獲得黃色透明油狀標題化合物。UPLC-MS (條件3) t_R=1.28 min, m/z=581.2 [M+H]⁺, m/z=580.4 [M-H]⁻。

步驟13.2：(R)-5-溴-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟13.3)及(R)-吡咯啉-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) t_R=5.82 min, UPLC-MS (條件3) t_R=1.17 min, m/z=464.1 [M+H]⁺。

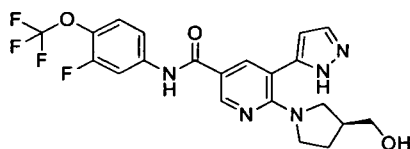
步驟13.3：5-溴-6-氯-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及3-氟-4-三氟甲氧基-苯胺以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.43$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.29$ min, $m/z=413$ $[M-H]^-$ 。

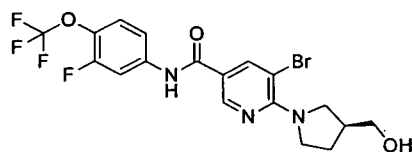
實例14

(S)-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



使用(S)-5-溴-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(步驟14.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例10中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得淺黃色粉末。UPLC-MS (條件3) $t_R=0.96$ min, $m/z=466.2$ $[M+H]^+$, $m/z=464.2$ $[M-H]^-$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 3.38-3.61 (m, 4 H) 4.61 (br. s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.68 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 7.83 (br. s, 1 H) 7.93 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 8.15 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 12.83-13.15 (m, 1 H)。

步驟14.1：(S)-5-溴-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺

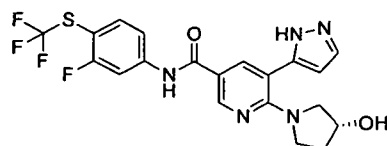


使用5-溴-6-氯-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟13.3)

及(S)-1-吡咯啉-3-基-甲醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=5.99$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.18$ min, $m/z=478.1/480.1$ $[M+H]^+$ 。

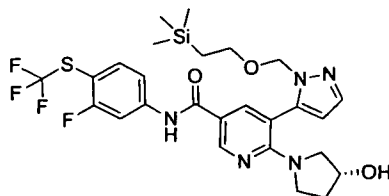
實例15

(R)-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



使用(R)-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(步驟15.1)以與實例13中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色固體。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.00$ min, $m/z=468.3$ $[M+H]^+$, $m/z=466.1$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68-1.78 (m, 1 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 2.96 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 3.24-3.30 (m, 2 H) 3.40-3.49 (m, 1 H) 4.20 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 4.84 (br. s, 1 H) 6.38 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 7.66-7.78 (m, 3 H) 7.98 (dd, $J=11.98, 1.96$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 8.75 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 10.24-10.72 (m, 1 H) 12.59-13.22 (m, 1 H)。

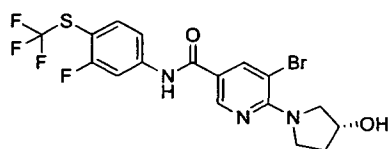
步驟15.1：(R)-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



使用(R)-5-溴-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟15.2)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊

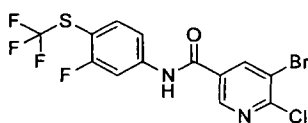
烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶以與步驟13.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得黃色樹脂。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.33$ min, $m/z=598.4$ $[M+H]^+$, $m/z=596.5$ $[M-H]^-$ 。

步驟15.2：(R)-5-溴-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟15.3)及(R)-吡咯啉-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.11$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.23$ min, $m/z=480.1$ $[M+H]^+$ 。

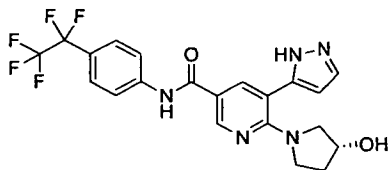
步驟15.3：5-溴-6-氯-N-(3-氟-4-((三氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及3-氟-4-三氟甲基硫基-苯胺以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.71$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.34$ min, $m/z=429$ $[M-H]^-$ 。

實例16

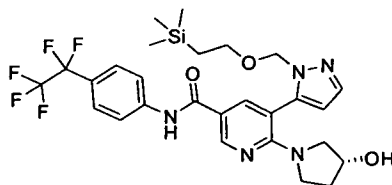
(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(全氟乙基)苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



向存於MW小瓶中並在氬氣氣氛下密封之(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(全氟乙基)苯基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-

吡啶-5-基)菸鹼醯胺(步驟16.1, 68 mg, 0.114 mmol)及乙二胺(38.4 μ L, 0.569 mmol)之混合物中添加存於THF中之1 M TBAF (1.707 mL, 1.707 mmol), 並將RM在80°C下攪拌20 h。在減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物溶解於EtOAc (40 mL)中, 用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌三次, 經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物, 藉由製備型SFC (管柱二元醇, 等度, 在9 min內27%)進行純化, 獲得灰白色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件3) t_R =0.98 min, m/z =468.2 [M+H]⁺, m/z =466.2 [M-H]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68-1.78 (m, 1 H) 1.83 (dd, J =8.80, 4.40 Hz, 1 H) 2.96 (d, J =11.74 Hz, 1 H) 3.19-3.29 (m, 2 H) 3.40-3.50 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.39 (d, J =1.96 Hz, 1 H) 7.65 (d, J =8.80 Hz, 2 H) 7.77 (br. s, 1 H) 8.02 (d, J =9.05 Hz, 2 H) 8.05 (d, J =2.45 Hz, 1 H) 8.76 (d, J =2.20 Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 12.91 (br. s, 1 H)。

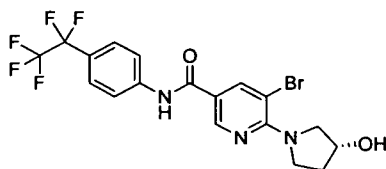
步驟16.1 : (R)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(全氟乙基)苯基)-5-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



將存於MW小瓶中之(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(全氟乙基)苯基)菸鹼醯胺(步驟16.2, 100 mg, 0.208 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (135 mg, 0.416 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14.62 mg, 0.021 mmol)、Na₂CO₃ (88 mg, 0.833 mmol)、DME (883 μ L)、水(252 μ L)及EtOH (126 μ L)之混合物密封, 抽空/用氬氣吹掃三次並在125°C下經受MW輻照20 min。將RM用3 mL DME稀釋, 隨後與Si-硫醇(Silicycle

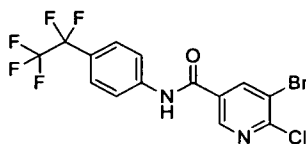
1.44 mmol/g, 87 mg, 0.125 mmol)一起攪拌過夜。將混合物離心，並經由0.45 μm PTFE過濾器過濾上清液，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由製備型SFC (管柱二元醇，在6 min內自15%至20%)進行純化，獲得無色透明樹脂狀標題化合物。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.31$ min, $m/z=598.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z=596.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

步驟16.2：(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(全氟乙基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(全氟乙基)苯基)菸鹼醯胺(步驟16.3)及(R)-吡咯啶-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=5.96$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.20$ min, $m/z=480.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

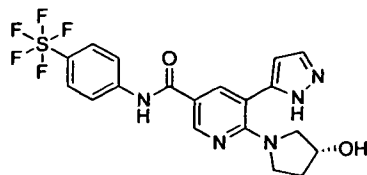
步驟16.3：5-溴-6-氯-N-(4-(全氟乙基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及4-五氟乙基-苯胺以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.61$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.32$ min, $m/z=429$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

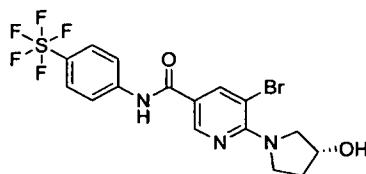
實例17

(R)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(五氟硫基)苯基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺



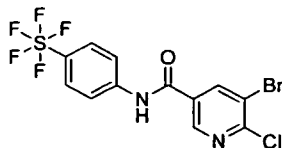
使用(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(五氟硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟17.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得淺褐色固體。HPLC (條件4) $t_R=4.68$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.92$ min, $m/z=476.3$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.91 (m, 2 H) 2.93 (d, $J=11.73$ Hz, 1 H) 3.19-3.34 (m, 2 H) 3.36-3.49 (m, 1 H) 4.12-4.24 (m, 1 H) 4.81 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.73-7.89 (m, 3 H) 7.92-8.09 (m, 3 H) 8.73 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 12.82-13.17 (m, 1 H)。

步驟17.1：(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(五氟硫基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(五氟硫基)苯基)菸鹼醯胺(步驟17.2)及(R)-吡咯啉-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得固體。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.16$ min, $m/z=490.1$ $[M+H]^+$ 。

步驟17.2：5-溴-6-氯-N-(4-(五氟硫基)苯基)菸鹼醯胺

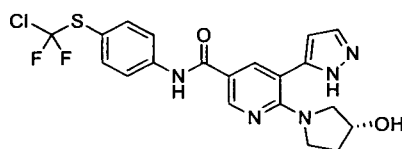


使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及4-胺基苯基五氟化硫以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得橙色固體。HPLC (條件4),

$t_R=6.43$ min, UPLC-MS (條件 3), $t_R=1.27$ min, $m/z=435.3/437.2$ $[M+H]^+$ 。

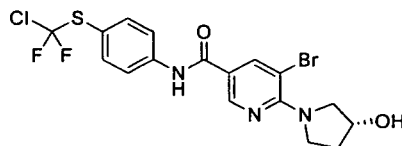
實例18

(R)-N-(4-((氯二氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺



使用(R)-5-溴-N-(4-((氯二氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼鹽胺(步驟18.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色固體。HPLC (條件4) $t_R=4.94$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.99$ min, $m/z=466.3$ $[M+H]^+$ ； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65-1.88 (m, 2 H) 2.86-2.99 (m, 1 H) 3.19-3.33 (m, 2 H) 3.36-3.51 (m, 1 H) 4.13-4.23 (m, 1 H) 4.76-4.90 (m, 1 H) 6.31-6.42 (m, 1 H) 7.65 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.76-7.84 (m, 1 H) 7.92 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.98-8.08 (m, 1 H) 8.66-8.82 (m, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 12.82-13.14 (m, 1 H)。

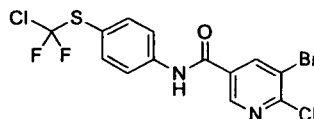
步驟18.1：(R)-5-溴-N-(4-((氯二氟甲基)硫基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼鹽胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-((氯二氟甲基)硫基)苯基)菸鹼鹽胺(步驟18.2)及(R)-吡咯啉-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=5.97$ min, UPLC-MS (條

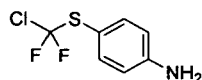
件3) $t_R=1.19$ min, $m/z=478.2/480.1$ $[M+H]^+$ 。

步驟18.2：5-溴-6-氯-N-(4-((氯二氟甲基)硫基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及4-((氯-二氟甲基)硫基)苯胺(步驟18.3)以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.78$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.32$ min, $m/z=425$ $[M-H]^-$ 。

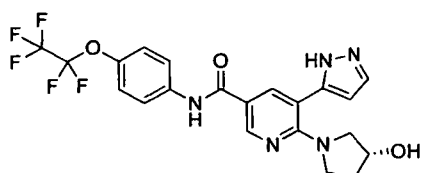
步驟18.3：4-((氯二氟甲基)硫基)苯胺



向4-硝基苯基氯二氟甲基硫化物(如DE2845997, 627中所述製備, 67.5 g, 0.28 mol)於乙醇(270 mL)及水(68 mL)中在72°C攪拌之溶液中經10 min分三份添加濃HCl (3.4 mL, 41.5 mmol)及鐵粉末(203 g, 3.63 mol)。將RM在82°C下攪拌30 min，經由Celite® (EtOH)過濾，在減壓下蒸發溶劑得到黃色油狀物，將其溶解於DCM中並用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發濾液，得到黃色油狀粗產物，將其蒸餾(b.p. 88-92°C, 0.9 mmHg)並經由Celite®過濾，獲得淺黃色油狀標題化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.98 (br. s, 2 H) 6.67 (dd, 2 H) 7.43 (dd, 2 H)。

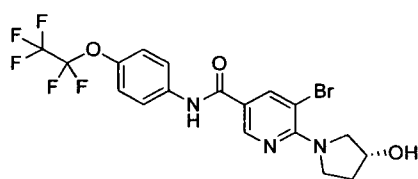
實例19

(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(全氟乙氧基)苯基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺



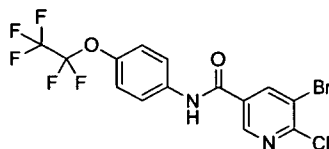
使用(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(全氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟19.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色固體。HPLC (條件4) $t_R=4.86$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.97$ min, $m/z=484.4$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62-1.92 (m, 2 H) 2.94 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 3.18-3.34 (m, 2 H) 3.37-3.51 (m, 1 H) 4.13-4.22 (m, 1 H) 4.70-4.91 (m, 1 H) 6.37 (br. s, 1 H) 7.31 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.86 (m, $J=9.00$ Hz, 3 H) 8.01 (br. s, 1 H) 8.65-8.83 (m, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.84-13.11 (m, 1 H)。

步驟19.1：(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(4-(全氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(全氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟19.2)及(R)-吡咯啶-3-醇以與步驟9.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.01$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.17$ min, $m/z=496.2$ $[M+H]^+$ 。

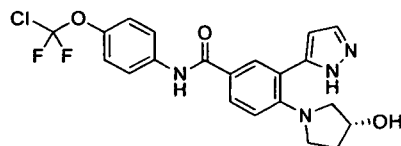
步驟19.2：5-溴-6-氯-N-(4-(全氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-菸鹼酸及4-(全氟乙氧基)苯胺以與步驟9.3中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.73$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.30$ min, $m/z=443.1$ $[M-H]^-$ 。

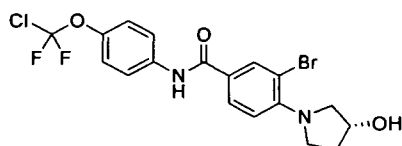
實例20

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-5-基)苯甲醯胺



使用(R)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯甲醯胺(步驟20.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-酮酸頻哪醇酯以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色固體。UPLC-MS (條件3) $t_R=0.99$ min, $m/z=449.0$ $[M+H]^+$, $m/z=493.0$ $[M+甲酸-H]^-$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67-1.79 (m, 1 H) 1.80-1.92 (m, 1 H) 2.72 (d, $J=10.88$ Hz, 1 H) 3.03-3.18 (m, 2 H) 3.19-3.30 (m, 1 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.77-4.92 (m, 1 H) 6.22-6.42 (m, 1 H) 6.76-6.93 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 7.45-7.81 (m, 1 H) 7.83-7.95 (m, 4 H) 10.12 (s, 1 H) 12.71-13.12 (m, 1 H)。

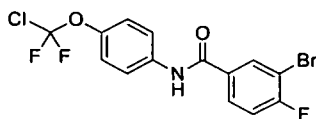
步驟20.1：(R)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯甲醯胺



將3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟苯甲醯胺(1 g, 2.53 mmol)、(R)-吡咯啉-3-醇(0.331 g, 3.80 mmol)、TEA (0.706 mL, 5.07 mmol)及DMSO (2.53 mL)之混合物在90℃下攪拌20 h。將RM用0.5 M HCl (50 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用0.5 M HCl、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，40 g，環己烷/EtOAc，自1%至4.5% EtOAc)進行純化。合併含有純淨產物之流份並

在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其在環己烷下研磨以獲得白色非晶型固體狀標題產物。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.15$ min, $m/z=462.9$ $[M+H]^+$, $m/z=460.9$ $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.81-1.90 (m, 1 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 3.27 (dd, $J=10.39$, 1.10 Hz, 1 H) 3.36-3.44 (m, 1 H) 3.62-3.71 (m, 1 H) 3.81 (dd, $J=10.45$, 4.71 Hz, 1 H) 4.32-4.40 (m, 1 H) 4.99 (d, $J=3.42$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 7.82-7.91 (m, 3 H) 8.14 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

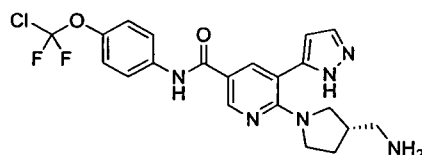
步驟20.2：3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟苯甲醯胺



使用3-溴-4-氟苯甲酸及4-(氯二氟甲氧基)苯胺以與步驟1.3中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色固體。UPLC-MS (條件3) $t_R=1.25$ min, $m/z=394.0$ $[M+H]^+$, $m/z=391.9$ $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37 (d, $J=9.17$ Hz, 2 H) 7.57 (t, $J=8.68$ Hz, 1 H) 7.84-7.91 (m, 2 H) 8.03 (ddd, $J=8.62$, 4.83, 2.32 Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J=6.60$, 2.20 Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H)。

實例21

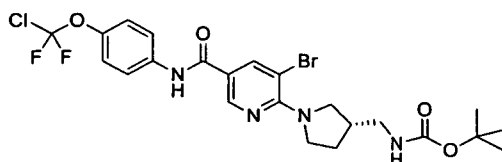
(S)-6-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



使用(S)-((1-(3-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(步驟21.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以

與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=4.15$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.78$ min, $m/z=463.1$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.62 (m, 1 H) 1.91 (d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 2.27 (s, 1 H) 2.72 (d, $J=7.04$ Hz, 2 H) 3.04-3.16 (m, 3 H) 3.30 (br. s, 2 H) 3.47 (dd, $J=11.34, 7.04$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=1.96$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.64-7.91 (m, 2 H) 8.05 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.86-13.01 (m, 1 H)。

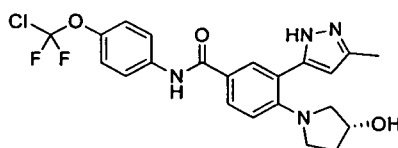
步驟21.1：(S)-((1-(3-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)-胺甲醯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯



使用5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟9.3)及(R)-1-吡咯啶-3-基甲基-胺基甲酸第三丁基酯以與步驟8.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得結晶固體。HPLC (條件4) $t_R=6.09$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.36$ min, $m/z=577.2$ $[M+H]^+$ 。

實例22

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺

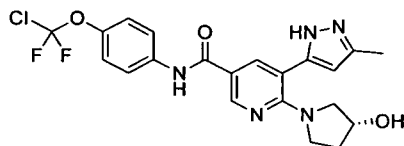


在氬氣氣氛下，將3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(步驟23.1, 128 mg, 0.329 mmol)、 K_3PO_4 (140 mg, 0.658 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (15.22 mg, 0.013 mmol)添加至(R)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基吡咯啶-1-

基)苯甲醯胺(步驟20.1, 80 mg, 0.165 mmol)存於甲苯(1.5 mL)中之溶液中，並將RM在110℃下加熱2 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於DCM (4 mL)中並用TFA (0.507 mL, 6.58 mmol)處理且在RT下攪拌2 h。將RM用飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由製備型HPLC (條件10 -在20 min內20%至80% B)進行純化。合併含有純淨產物之流份，用飽和Na₂CO₃水溶液處理並在減壓下蒸發MeCN。用DCM萃取水性殘留物，且合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發濾液得到殘留物，將其自DCM /正己烷結晶，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =6.41 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.03 min, m/z =463 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67-1.78 (m, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.16-2.30 (m, 3 H) 2.74 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 3.04-3.33 (m, 3 H) 4.14-4.23 (m, 1 H) 4.76-4.87 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 6.73-6.86 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.78-7.90 (m, J=8.99 Hz, 4 H) 10.07 (s, 1 H) 12.34-12.56 (m, 1 H)。

實例23

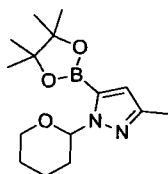
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



在氬氣氣氛下，將3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(步驟23.1, 150 mg, 0.359 mmol)、K₃PO₄ (147 mg, 0.692 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (15.98 mg, 0.014 mmol)添加至(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2, 80 mg, 0.173 mmol)存於甲苯(1.5 mL)中之溶液

中，並將RM在110℃下攪拌2 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於DCM (1.5 mL)中，用TFA (0.533 mL, 6.92 mmol)處理且在RT下攪拌2 h。將RM用飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g，DCM / MeOH，自99:1至92:8)進行純化並自DCM / 正己烷結晶，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =5.92 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.94 min, m/z =464.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67-1.89 (m, 2 H) 2.19-2.31 (m, 3 H) 2.98 (d, J=10.95 Hz, 1 H) 3.24-3.35 (m, 2 H) 3.39-3.52 (m, 1 H) 4.16-4.25 (m, 1 H) 4.80-4.90 (m, 1 H) 6.11-6.17 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 7.97-8.06 (m, 1 H) 8.66-8.78 (m, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 12.51-12.70 (m, 1 H)。

步驟 23.1：3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑

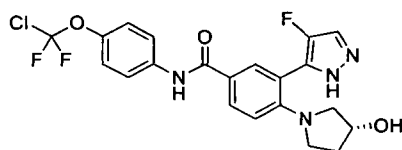


將3-甲基吡唑(3.0 g, 35.4 mmol)、3,4-二氫-2H-吡喃(4.97 mL, 53.2 mmol)及TFA (0.02 mL, 0.260 mmol)之混合物在85℃下在氬氣氣氛下攪拌6 h。將RM冷卻至RT，並添加於礦物油中之60% NaH (0.061 g, 1.524 mmol)，並將RM攪拌10 min。藉由減壓蒸餾(bulb-to-bulb distillation)純化RM，得到3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(b.p. 150-170℃ / 12毫巴)。在-70℃下在氮氣氣氛下經10 min將正-BuLi存於正己烷中之溶液(3.38 mL, 1.6 M, 5.41 mmol)逐滴添加至3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(1.0 g, 5.41 mmol)存於THF (12 mL)中之溶液中，並將RM攪拌10 min，且隨後逐滴用2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.898 g, 5.69 mmol)處理並在-70℃下攪拌1 h。使RM升溫至RT，用正己烷處理並過濾產物，溶解於水(10 mL)中，並用檸檬酸水溶液(10%)酸化至pH 6。在減壓下蒸發水且水性殘留物用EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，得到黃色樹脂狀標題產物。UPLC-MS (條件3) t_R =0.56 min, m/z =211.2 [M+H]⁺。

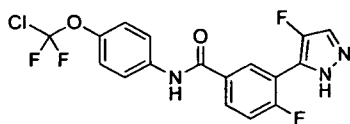
實例24

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-(4-氟-1H-吡啶-5-基)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)苯甲醯胺



將N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-3-(4-氟-1H-吡啶-5-基)苯甲醯胺(步驟24.1, 62 mg, 0.147 mmol)、R-3-羥基吡咯啶(0.031 mL, 0.206 mmol)及TEA (0.062 mL, 0.442 mmol)存於DMSO (0.5 mL)中之混合物在100℃下攪拌16 h。將RM用EtOAc (30 mL)稀釋，用飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由製備型HPLC (條件10)進行純化。合併含有純淨產物之流份，用飽和Na₂CO₃水溶液處理並在減壓下移除MeCN。用DCM萃取水性殘留物，且合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶解於DCM中並用正己烷處理，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =6.61 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.01 min, m/z =467.3 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.69-1.95 (m, 2 H) 2.79 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 3.06-3.20 (m, 2 H) 3.22-3.35 (m, 1 H) 4.13-4.30 (m, 1 H) 4.79-4.96 (m, 1 H) 6.75-6.92 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.86 (m, J=9.38 Hz, 5 H) 10.11 (s, 1 H) 12.67-13.12 (m, 1 H)。

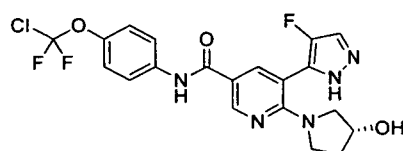
步驟24.1： N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-3-(4-氟-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺



將存於密封小瓶中之3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟苯甲醯胺(步驟20.2, 200 mg, 0.497 mmol)、4-氟-5-(三丁基錫烷基)-1H-吡唑(211 mg, 0.472 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (28,7 mg, 0.025 mmol)存於DMSO (1.5 mL)中之混合物在100℃下在氬氣氣氛下攪拌20 h。將RM用EtOAc (30 mL)稀釋，用飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g，正己烷/ EtOAc 95:5至6:4)進行純化，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R=7.20 min, UPLC-MS (條件3) t_R=1.12 min, m/z=400.1 [M+H]⁺。

實例25

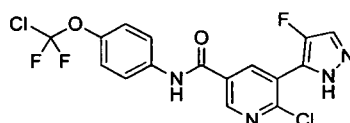
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺



使用6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺(步驟25.1)及(R)-吡咯啉-3-醇以與實例5中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色粉末。HPLC (條件4) t_R=4.89 min, HPLC對掌性(CHIRALCEL® OD-H, 250×4.6 mm，溶析液：正庚烷/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/min, UV 210 nm) t_R=9.34 min, UPLC-MS (條件3) t_R=0.96 min, m/z=468.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

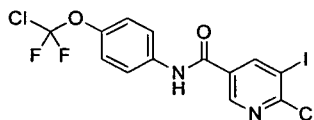
1.67-1.92 (m, 2 H) 3.00 (d, $J=11.73$ Hz, 1 H) 3.19-3.33 (m, 2 H) 3.43 (m, $J=7.00$ Hz, 1 H) 4.22 (br. s, 1 H) 4.87 (br. s, 1 H) 7.31 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.90-8.10 (m, 2 H) 8.77 (br. s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.83-13.19 (m, 1 H)。

步驟25.1： 6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺



使用6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-碘菸鹼醯胺(步驟25.2)及4-氟-5-(三丁基錫烷基)-1H-吡唑以與步驟13.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=5.69$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.09$ min, $m/z=415$ $[M-H]^-$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm。

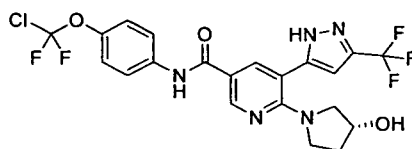
步驟25.2： 6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-碘菸鹼醯胺



使用6-氯-5-碘菸鹼酸及4-(氯二氟甲氧基)苯胺以與步驟11.2中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=6.47$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.26$ min, $m/z=456.8$ $[M-H]^-$ 。

實例26

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺

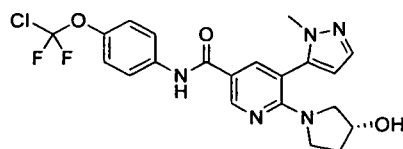


將 K_3PO_4 (135 mg, 0.635 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-3-(三氟

甲基)-1H-吡啶-5-基)羧酸(112 mg, 0.424 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (12.24 mg, 10.59 μmol)添加至(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2, 100 mg, 0.212 mmol)存於甲苯(2 mL)中之溶液中，並將RM在110°C下在氬氣氣氛下攪拌2 h。經由Hyflo®過濾RM，用水洗滌並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g，DCM / EtOH自99:1至94:6)進行純化。將所得中間體溶解於DCM (2 mL)中，用TFA (0.462 mL, 5.99 mmol)處理並在RT下攪拌1 h。將RM用EtOAc (20 mL)稀釋，用飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，4 g，DCM / EtOH自99:1至9:1)進行純化。合併含有純淨產物之流份並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其在DCM/ 正己烷中研磨，過濾並乾燥，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R=6.545 min, UPLC-MS (條件3) t_R=1.10 min, m/z=518.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71-1.95 (m, 2 H) 2.94 (d, J=11.34 Hz, 1 H) 3.24 (m, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 4.17-4.32 (m, 1 H) 4.91 (br. s, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=9.38 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 13.94 (s, 1 H)。

實例27

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺

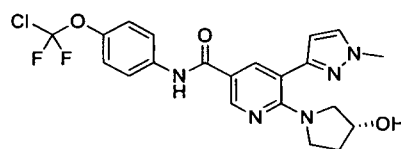


使用(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2)及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊

烷-2-基)-1H-吡啶以與步驟2.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=5.25$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.98$ min, $m/z=464.1$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65-1.89 (m, 2 H) 2.87-3.00 (m, 1 H) 3.09-3.29 (m, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.87 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.27-7.36 (m, 2 H) 7.50 (dd, $J=1.76, 0.98$ Hz, 1 H) 7.78-7.88 (m, 2 H) 8.00 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.78 (dd, $J=2.35, 1.17$ Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H)。

實例28

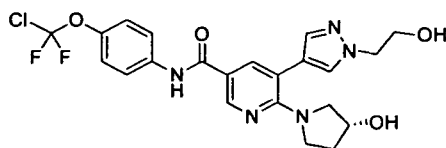
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)菸鹼醯胺



使用(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2)及1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與步驟2.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=5.16$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.98$ min, $m/z=464$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.90 (m, 2 H) 2.85-3.00 (m, 1 H) 3.06-3.26 (m, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.87 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.50 (dd, $J=1.76, 0.98$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 8.78 (dd, $J=2.54, 0.98$ Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H)。

實例29

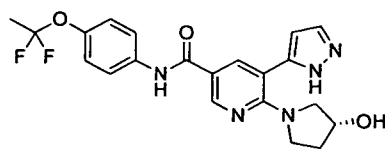
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺



在氬氣氣氛下，將2M Na_2CO_3 (0.375 mL, 0.75 mmol)添加至(R)-5-溴-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟9.2, 116 mg, 0.25 mmol)及1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(161 mg, 0.5 mmol)存於DME (1.0 mL)中之溶液中。隨後添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9.15 mg, 0.013 mmol)，並將RM混合物在100°C下攪拌2 h。在RT下冷卻後，將RM溶解於EtOAc中並用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑。將粗產物溶解於DCM (1.4 mL)中，冷卻至0°C，隨後用TFA (0.77 mL, 10 mmol)處理並在RT下攪拌3 h。將RM傾倒至10% Na_2CO_3 水溶液 (15 mL)中並用EtOAc萃取。合併之萃取物經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，DCM / MeOH，自2%至10% MeOH)進行純化，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=4.33$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.88$ min, $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.67-1.88 (m, 2 H) 2.96 (d, $J=11.73$ Hz, 0 H) 3.24-3.37 (m, 2 H) 3.41-3.53 (m, 1 H) 3.75 (q, $J=5.73$ Hz, 2 H) 4.04-4.25 (m, 4 H) 4.81 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 4.86-4.94 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.53-7.59 (m, 1 H) 7.79-7.89 (m, 3 H) 7.93 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.65 (dd, $J=2.35, 0.78$ Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H)。

實例30

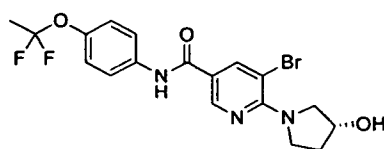
(R)-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



在氬氣氣氛下，將 K_3PO_4 (113 mg, 0.532 mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(99 mg, 0.355 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (10.24 mg, 8.86 μ mol)添加至(R)-5-溴-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼鹽胺(步驟30.1, 80 mg, 0.177 mmol)存於甲苯(1.5 mL)中之溶液中，並將RM在110°C下攪拌1 h。將RM用EtOAc (20 mL)稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(20 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g DCM / EtOH自97:3至95:5)進行純化，獲得N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)-6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺，將其(66 mg, 0.129 mmol)溶解於DCM (1.5 mL)中並用TFA (0.546 mL, 7.09 mmol)處理並在RT下攪拌2 h。將RM用EtOAc (20 mL)稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(25 mL)處理並用EtOAc (20 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由製備型HPLC (條件10)進行純化。合併含有純淨產物之流份，用0.5 g $NaHCO_3$ 處理並在減壓下蒸發MeCN。用DCM萃取水性殘留物，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =5.42 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.82 min, m/z =430.1 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.68-1.87 (m, 2 H) 1.93 (t, J =13.67 Hz, 3 H) 2.94 (d, J =11.71 Hz, 1 H) 3.15-3.33 (m, 2 H) 3.38-3.48 (m, 1 H) 4.19 (br. s, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (d, J =9.37 Hz, 2 H) 7.65-7.83 (m, J =9.37 Hz, 3 H) 8.03 (d, J =2.34 Hz, 1 H) 8.73 (d, J =2.34 Hz, 1 H)。

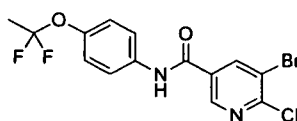
步驟30.1：(R)-5-溴-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯

啉-1-基)菸鹼醯胺



將存於密封小瓶中之5-溴-6-氯-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟30.2, 700 mg, 1.752 mmol)、(R)-吡咯啉-3-醇(0.170 mL, 2.102 mmol)及DIPEA (0.673 mL, 3.85 mmol)以及iPrOH (2 mL)之混合物加熱至120°C，保持1 h。將RM用EtOAc (80 mL)稀釋，用10%檸檬酸(40 mL；約pH 4)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(2×40 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其用Et₂O及正己烷洗滌並乾燥晶體，得到淺褐色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =6.4 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.02 min, m/z =442.1/ 444.0 [M+H]⁺。

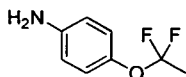
步驟30.2：5-溴-6-氯-N-(4-(1,1-二氟乙氧基)苯基)菸鹼醯胺



在氮氣氣氛下，將草醯氯(653 μL, 7.46 mmol)添加至5-溴-6-氯菸鹼酸(1.2 g, 4.97 mmol)及DMF (20 μL, 0.258 mmol)存於DCM (40 mL)中之混合物中，並將RM在RT下攪拌2 h。蒸發溶劑，將殘留物溶解於DCM (10 mL)中並再次蒸發至乾燥。將殘留物溶解於THF (30 mL)中，添加DIPEA (1.737 mL, 9.95 mmol)，並將RM冷卻至-15°C。在15 min時間內逐滴添加存於THF (10 mL)中之4-(1,1-二氟乙氧基)苯胺(步驟30.3, 0.932 g, 5.22 mmol)，並將RM在RT下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物用EtOAc (100 mL)稀釋，用10%檸檬酸(60 mL)處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物用飽和Na₂CO₃水溶液(50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，

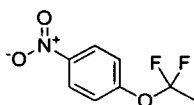
將其懸浮於正己烷中，過濾並乾燥，得到淺褐色固體狀標題產物。
HPLC (條件5) t_R =7.3 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.16 min, m/z =391/393
[M+H]⁺。

步驟30.3：4-(1,1-二氟乙氧基)苯胺



將1-(1,1-二氟乙氧基)-4-硝基苯(步驟30.4, 2.95 g, 13.94 mmol)存於EtOH (100 mL)中之溶液氫化(拉尼鎳(Raney Ni) 1.0 g; 26.5 h, 在RT下)。經由Hyflo®過濾RM並在減壓下蒸發溶劑，得到褐色油狀粗標題產物。HPLC (條件5) t_R =4.5 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.74 min, m/z =174.1 [M+H]⁺。

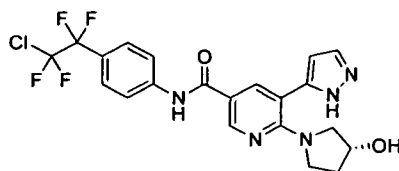
步驟30.4：1-(1,1-二氟乙氧基)-4-硝基苯



將4-硝基苯乙酮(2.45 g, 14.54 mmol)及HF-吡啶(10.11 mL, 116 mmol)添加至XeF₂ (4.92 g, 29.1 mmol)及DCM (50 mL)存於塑膠小瓶中之混合物中，並將RM在RT下攪拌20 h。將RM小心地添加至EtOAc (150 mL)及飽和NaHCO₃ (250 mL)之經攪拌混合物中並用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水(2×100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，40 g，正己烷/EtOAc (95:5))進行純化，得到黃色油狀標題產物。HPLC (條件5) t_R =6.9 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.05 min。

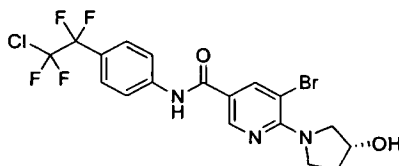
實例31

(R)-N-(4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺



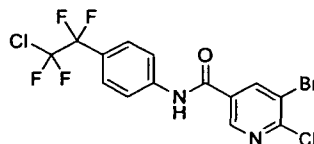
使用(R)-5-溴-N-(4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺(步驟31.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=4.89$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.98$ min, $m/z=484.1$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65-1.89 (m, 2 H) 2.83-2.98 (m, 1 H) 3.18-3.33 (m, 2 H) 3.36-3.49 (m, 1 H) 4.13-4.24 (m, 1 H) 4.77-4.93 (m, 1 H) 6.31-6.43 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.77-7.84 (m, 1 H) 7.91-8.09 (m, 3 H) 8.64-8.81 (m, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 12.83-12.96 (m, 1 H)。

步驟31.1：(R)-5-溴-N-(4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯基)菸鹼醯胺(步驟31.2)及(R)-吡咯啉-3-醇以與步驟8.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=6.05$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.18$ min, $m/z=498$ $[M+H]^+$ 。

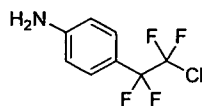
步驟31.2：5-溴-6-氯-N-(4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯菸鹼酸及4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯胺(步驟31.3)

以與步驟9.3中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得淺褐色結晶粉末。HPLC (條件4) $t_R=6.77$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.31$ min, $m/z=444.8$ $[M+H]^+$ 。

步驟31.3：4-(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)苯胺

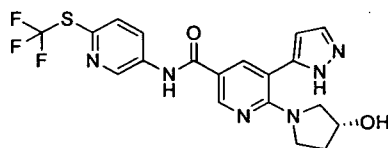


在氬氣氣氛下，將 $Ni(PPh_3)_4$ (222 mg, 0.2 mmol)添加至存於MW小瓶中之苯胺(745 mg, 8 mmol)及1-氯-1,1,2,2-四氟-2-碘乙烷(1049 mg, 4 mmol)存於DMF (10 mL)中之混合物中。將小瓶密封並將RM在80℃下攪拌2天。在RT下冷卻後，將RM溶解於 Et_2O 中，用10% $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，正庚烷/ $EtOAc$ ，自0至25% $EtOAc$)且另外藉由反相層析(MPLC, Lichroprep® 15-25 μm 管柱，溶析液：水+ 0.1%甲酸/ $MeCN$ + 0.1%甲酸，梯度為10%至50% $MeCN$ + 0.1%甲酸)進行純化。合併含有純淨產物之流份並在減壓下蒸發 $MeCN$ 得到水性相，將其用 $NaHCO_3$ 中和並用 Et_2O 萃取。合併之萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下蒸發溶劑，獲得紅色油狀標題化合物。HPLC (條件4) $t_R=5.48$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.04$ min, $m/z=269$ $[M+H]^+$ 。

實例32

(R)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-N-(6-((三氟甲基)硫基)

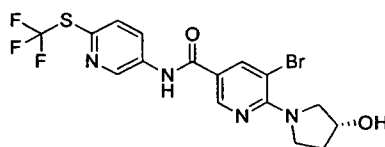
吡啶-3-基)菸鹼鹽胺



使用(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(6-((三氟甲基)硫基)吡啶-3-

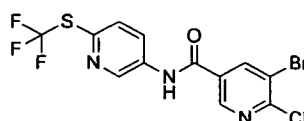
3-基)菸鹼醯胺(步驟32.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=4.18$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.82$ min, $m/z=451.3$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.89 (m, 2 H) 2.94 (d, $J=11.73$ Hz, 1 H) 3.18-3.33 (m, 2 H) 3.36-3.49 (m, 1 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.81 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.68-7.85 (m, 2 H) 8.02 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J=8.60, 2.35$ Hz, 1 H) 8.73 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.98 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 12.89-13.12 (m, 1 H)。

步驟32.1：(R)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-N-(6-((三氟甲基)硫基)吡啶-3-基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(6-((三氟甲基)硫基)吡啶-3-基)菸鹼醯胺(步驟32.2)及(R)-吡咯啶-3-醇以與步驟8.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=5.53$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.01$ min, $m/z=463.1$ $[M+H]^+$ 。

步驟32.2：5-溴-6-氯-N-(6-((三氟甲基)硫基)吡啶-3-基)菸鹼醯胺

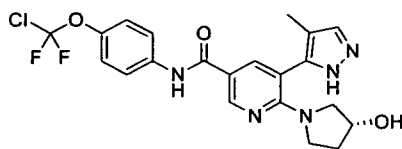


使用5-溴-6-氯菸鹼酸及6-(三氟甲基硫基)吡啶-3-胺以與步驟9.3中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) $t_R=6.43$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.15$ min, $m/z=411.9$ $[M-H]^-$ 。

實例33

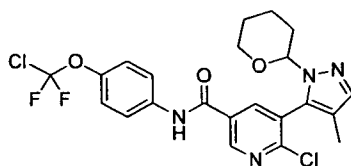
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(4-甲基-1H-

吡啶-5-基)菸鹼醯胺



將DIPEA (77 μ L, 0.44 mmol)添加至存於小瓶中之6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(步驟33.1, 99 mg, 0.2 mmol)及(R)-吡咯啉-3-醇(20.9 mg, 0.24 mmol)存於iPrOH (200 μ L)中之溶液中，將小瓶密封並將RM混合物在140°C下攪拌1.5 h。在RT下冷卻後，將RM溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶解於DCM (1.1 mL)中，冷卻至0°C，用TFA (0.616 mL, 8 mmol)處理並在RT下攪拌3 h。將RM傾倒至10% Na₂CO₃水溶液(10 mL)中並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，DCM / MeOH自2%至10% MeOH)進行純化，獲得淺褐色粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =4.79 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.95 min, m/z =464 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.63-1.92 (m, 5 H) 2.81-2.96 (m, 1 H) 3.05-3.41 (m, 3 H) 4.17 (br. s, 1 H) 4.81 (br. s, 1 H) 7.30 (d, J =8.60 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.79-8.02 (m, 3 H) 8.73 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 12.58-12.85 (m, 1 H)。

步驟33.1：6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺

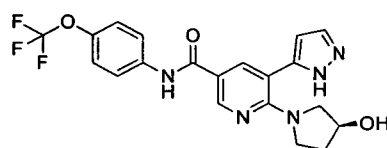


在氬氣氣氛下，在小瓶中，將K₃PO₄ (191 mg, 0.9 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (17.33 mg, 0.015 mmol)添加至6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯

基)-5-碘菸鹼醯胺(步驟25.2, 138 mg, 0.3 mmol)及4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(131 mg, 0.45 mmol)存於甲苯(1.5 mL)中之溶液中，將其密封並在110°C下加熱18 h。將RM傾倒至20 mL水中並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，正庚烷/ EtOAc，自5%至50% EtOAc)進行純化並自正庚烷結晶，獲得灰白色粉末狀標題化合物。HPLC (條件4) t_R =6.8 min, UPLC-MS (條件3) t_R =1.26 min, m/z =495 [M-H]⁻。

實例34

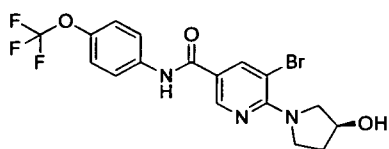
(S)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺



使用(S)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟34.1)及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶以與實例8中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色粉末。HPLC (條件4) t_R =4.42 min, HPLC對掌性(CHIRALPAK® AD-H, 250×4.6 mm，溶析液：EtOH / MeCN (98:2), 0.5 mL/min, UV 210 nm) t_R =28.27 min, UPLC-MS (條件3) t_R =0.91 min, m/z =434.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.63-1.88 (m, 2 H) 2.92 (d, J=11.73 Hz, 1 H) 3.19-3.29 (m, 2 H) 3.34-3.47 (m, 1 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.80 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 7.75-7.89 (m, 3 H) 8.00 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 12.85-13.12 (m, 1 H)。

步驟34.1：(S)-5-溴-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯

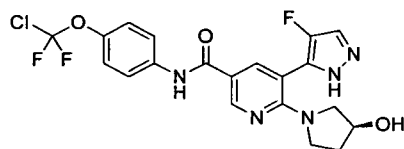
基)菸鹼醯胺



使用5-溴-6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.3)及(S)-吡咯啉-3-醇以與步驟8.1中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得灰白色結晶粉末。HPLC (條件4) $t_R=5.83$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.06$ min, $m/z=446.1$ $[M+H]^+$ 。

實例35

(S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)菸鹼醯胺

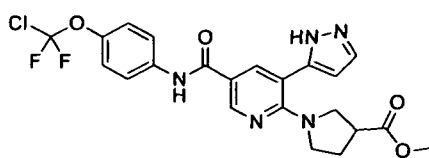


使用6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺(步驟25.1)及(S)-3-吡咯啉醇以與實例5中所述類似之方式來製備標題化合物，獲得白色固體。HPLC (條件5) $t_R=5.69$ min, HPLC對掌性(CHIRALCEL® OD-H, 250×4.6 mm, 溶析液：正庚烷/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/min, UV 210 nm) $t_R=12.62$ min, UPLC-MS (條件6) $t_R=0.97$ min, $m/z=468.2$ $[M+H]^+$ ； ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.71-1.81 (m, 1 H) 1.81-1.92 (m, 1 H) 3.02 (d, $J=11.34$ Hz, 1 H) 3.24-3.37 (m, 2 H) 3.40-3.49 (m, 1 H) 4.23 (br. s, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 7.32 (d, $J=9.4$ Hz, 2 H) 7.76-7.98 (m, $J=9.00$ Hz, 3 H) 8.03 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.79 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 10.20 (br. s, 1 H) 12.99 (br. s, 1 H)。

實例36

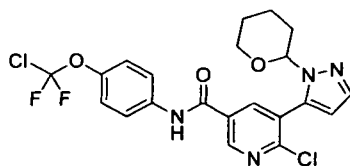
1-(5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-3-(1H-吡唑-5-基)吡啉-2-基)

吡咯啉-3-甲酸甲基酯



將DIPEA (181 μ L, 1.035 mmol)添加至6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(步驟36.1, 100 mg, 0.207 mmol)、3-吡咯啉甲酸甲基酯鹽酸鹽(44.5 mg, 0.269 mmol)及iPrOH (414 μ L)存於MW小瓶中之混合物中，將其通入氬氣，密封並在130°C下攪拌24 h。將RM用EtOAc稀釋，用鹽水處理並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，正庚烷/EtOAc自40%至100% EtOAc)隨後製備型TLC (矽膠，溶析液EtOAc)進行純化。自1,4-二噁烷額外凍乾，獲得白色明亮固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件6) t_R =1.09 min, m/z =492.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90-2.02 (m, 1 H) 2.02-2.14 (m, 1 H) 3.06-3.20 (m, 1 H) 3.23-3.48 (m, 4 H) 3.61 (s, 3 H) 6.35-6.48 (m, 1 H) 7.34 (d, J =8.78 Hz, 2 H) 7.79-7.90 (m, 1 H) 7.89 (d, J =8.80 Hz, 2 H) 8.03-8.13 (m, 1 H) 8.70-8.83 (m, 1 H) 10.26 (s, 1 H)。

步驟36.1：6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺



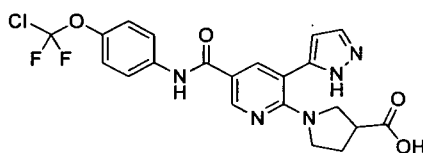
將1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸頻哪醇酯(9.45 g, 34.0 mmol)、Na₂CO₃ (39.2 mL, 78 mmol)及PdCl₂(dppf) (0.956 g, 1.307 mmol)添加至存於DME (160 mL)中之6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-

5-碘菸鹼鹽胺(步驟25.2, 12 g, 26.1 mmol)中。將混合物抽空/用氬氣吹掃三次，並在80℃下攪拌22 h。將RM用EtOAc (350 mL)稀釋，用水(4×150 mL)洗滌並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，850 g, EtOAc / 正己烷(1:2))進行純化並自iPr₂O / EtOAc結晶，得到白色固體狀標題產物。HPLC (條件5) t_R=7.52 min, UPLC-MS (條件3) t_R=1.22 min, m/z=483/485 [M+H]⁺。

實例37

1-(5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)

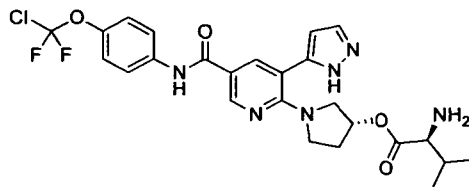
吡咯啶-3-甲酸



將1 M LiOH水溶液(0.199 mL, 0.199 mmol)添加至1-(5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲酸甲基酯(實例36, 24.5 mg, 0.05 mmol)於MeOH (0.5 mL) / THF (1 mL)中之溶液中，並將RM在RT攪拌1 h 20。將RM用1 M HCl (4當量)處理並在減壓下蒸發有機溶劑。將水性相用EtOAc萃取兩次，且合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下將溶劑濃縮至0.5 mL的體積。添加正庚烷並過濾產物，用正庚烷洗滌並乾燥，獲得淺褐色固體狀標題化合物。UPLC-MS (條件6) t_R=0.96 min, m/z=478.3 [M+H]⁺；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86-2.12 (m, 2 H) 2.90-3.09 (m, 1 H) 3.17-3.54 (m, 4 H) 6.41 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.05 Hz, 2 H) 7.66-7.83 (m, 1 H) 7.88 (d, J=9.17 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 8.70-8.84 (m, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.90 (br. s, 1 H)。

實例38

(S)-(R)-2-氨基-3-甲基丁酸-1-(5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)吡咯啉-3-基酯

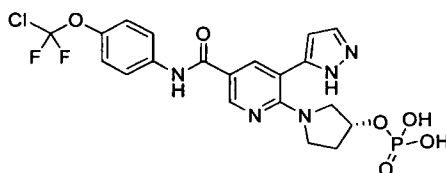


將Boc-L-纈氨酸(726 mg, 3.34 mmol)及DMAP (102 mg, 0.836 mmol)添加至(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(實例9, 800 mg, 1.672 mmol)存於DCM (20 mL)中之混合物中，並將懸浮液在RT下攪拌30 min。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.521 mL, 3.34 mmol)，並將所得溶液在RT下攪拌19 h。將RM用EtOAc (150 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌並用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其懸浮於EtOAc (5 mL)中，在RT下攪拌，過濾並用10 mL EtOAc洗滌。在減壓下蒸發濾液至乾燥，並將所得中間體溶解於DCM (15 mL)中，用TFA (4.09 mL, 53.0 mmol)處理並在RT下攪拌92 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物溶解於EtOAc (150 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及水(2×50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其溶解於MeOH (20 mL)中並用Si-硫醇(Biotage 1.3 mmol/g, 1 g)處理。將矽膠(5 g)添加至混合物中，在減壓下蒸發溶劑，並藉由急驟層析(RediSep®矽膠管柱，120 g, DCM / MeOH 95:5)隨後製備型SFC (管柱DEAP；等度，在15 min內25%)純化殘留物。合併含有純淨產物之流份並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，將其溶解於熱MeOH (4 mL)中並經由0.45 μm PTFE過濾器過濾。將濾液超音波處理5 min，並將所得白色懸浮液在RT下攪拌2 h，過濾，用MeOH (1 mL)洗滌並乾燥，得到白色固體狀標題產

物。HPLC (條件5) $t_R=5.41$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=0.86$ min, $m/z=549.2$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 0.81 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.51-1.64 (m, 2 H) 1.69-1.81 (m, 1 H) 1.84-1.94 (m, 1 H) 1.98-2.12 (m, 1 H) 3.02 (d, $J=5.08$ Hz, 1 H) 3.15 (d, $J=12.90$ Hz, 1 H) 3.30-3.43 (m, 2 H) 3.46-3.57 (m, 1 H) 5.13-5.25 (m, 1 H) 6.39 (br. s, 1 H) 7.31 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.76-7.91 (m, 3 H) 8.05 (s, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.94 (br. s, 1 H)。

實例39

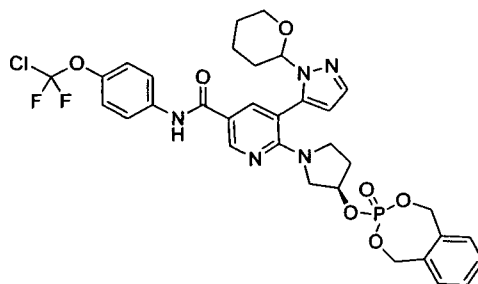
(R)-1-(5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)胺甲醯基)-3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)吡咯啉-3-基磷酸二氫酯



將TFA (1.227 mL, 15.93 mmol)添加至N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-((3-氧橋基-1,5-二氫苯并[e][1,3,2]二氧雜磷雜環庚-3-基)氧基)吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(步驟39.1, 620 mg, 0.797 mmol)存於DCM (10 mL)中之溶液中，並將RM在RT下攪拌20 h。添加額外的TFA (500 μ L)，並將RM在RT下再攪拌4 h。將RM用EtOAc (100 mL)稀釋，用飽和 Na_2CO_3 水溶液(70 mL)處理並用EtOAc (50 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到殘留物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g DCM /EtOH自9:1至4:6)進行純化。將中間體溶解於MeOH / THF (10 mL, 1:1)中並氫化(60 mg Pd/C 5%, 0.1巴，22-25 $^{\circ}$ C, 6.5 h)。經由Hyflo®過濾RM並在減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶解於MeOH / THF中並用PL-硫醇MP SPE小柱(StratoSpheres™)處理。過濾出樹脂並在減壓下蒸發溶劑得到標題產物。HPLC (條件5) $t_R=5.50$ min, UPLC

MS (條件6) $t_R=0.76$ min, $m/z=530.2$ $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.88-2.08 (m, 2 H) 3.12-3.48 (m, 4 H) 4.73 (br. s, 1 H) 6.37-6.44 (m, 1 H) 7.33 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 8.04-8.08 (m, 1 H) 8.73-8.78 (m, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

步驟39.1：N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-((3-氧橋基-1,5-二氫苯并[e][1,3,2]二氧雜磷雜環庚-3-基)氧基)吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺

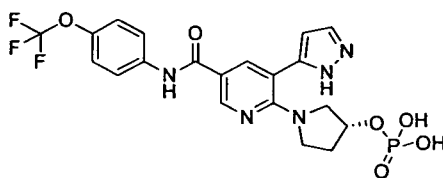


將N,N-二乙基-1,5-二氫苯并[e][1,3,2]二氧雜磷雜環庚-3-胺(355 mg, 1.483 mmol)添加至存於小瓶中之N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(步驟9.1, 200 mg, 0.371 mmol)及四唑存於MeCN (8.240 mL, 3.71 mmol)中之混合物中，並將RM在RT下攪拌3 h。將RM冷卻至5°C，用TEA (0.775 mL, 5.56 mmol)及H₂O₂水溶液(0.379 mL, 3.71 mmol)處理，並在0°C下攪拌30 min，隨後在RT下攪拌3 h。將RM用10% Na₂S₂O₃溶液(20 mL)驟冷並用EtOAc萃取。合併之萃取物用水(20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發溶劑得到粗產物，藉由急驟層析(矽膠管柱，12 g DCM / MeOH自98:2至9:1)進行純化，得到白色發泡體狀標題產物。HPLC (條件5) $t_R=7.3$ min, UPLC-MS (條件3) $t_R=1.18$ min, $m/z=716.3$ $[M+H]^+$ 。

實例40

(R)-1-(3-(1H-吡唑-5-基)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)胺甲鹽基)吡啶-2-基)

吡咯啉-3-基磷酸二氫酯



使用(R)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-3-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)菸鹼醯胺(步驟2.1)及N,N-二乙基-1,5-二氫苯并[e][1,3,2]二氧雜磷雜環庚-3-胺以與實例39中所述類似之方式獲得淺褐色固體。HPLC (條件5) t_R =5.3 min, UPLC-MS (條件6) t_R =0.75 min- m/z =514.4 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.88-2.07 (m, 2 H) 3.21-3.49 (m, 4 H) 4.66-4.76 (m, 1 H) 6.41 (d, J =1.96 Hz, 1 H) 7.02-7.15 (m, 1 H) 7.34 (d, J =8.68 Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.87 (d, J =9.05 Hz, 2 H) 8.06 (d, J =2.32 Hz, 1 H) 8.75 (d, J =2.32 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H)。

實例41

固體分散調配物

在增強溶解性有益於生物利用度及/或滲透性之情形下可製備本發明化合物之固體分散調配物。

使用(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺(實例9, 參見圖1)之非晶型分散物與選自PVP VA64及Pharmacoat 603之賦形劑來製備固體分散調配物。首先, 藉由使(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺(實例9, 2.5克)與PVP VA 64 (3.75克)及Pharmacoat 603 (3.75克)混合來製備用於噴霧乾燥之溶液。添加50/50二氯甲烷/乙醇之混合物, 直至所有組份均溶解, 如藉由不含微粒及混濁之澄清溶液所顯示(約200 mL)。或者, 50/50二氯甲烷/乙醇之混合物可用丙酮/乙醇/水(5:4:1)之混合物代替。在Büchi B290微型噴霧乾燥機上實施噴霧乾燥獲得5.5克(55%), 其中入口溫度為70°C, 吸氣在85%下, 氮氣流在

50 mm Hg下，幫浦在15%下且噴嘴清潔器為0。所得噴霧乾燥固體分散物含有23.6%之(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)藥物載量、37.5%之PVP VA64及37.5%之Pharmacoat 603。分散物係非晶型的，其中玻璃轉變溫度(T_g)值為117°C且含有大約1.4%的水，如藉由熱重分析(TGA)所測定。將此固體分散物溶解於pH 1中，隨後在30分鐘之後pH變成6.8，顯示在酸性pH下完全溶解。在pH變成中性pH之後，分散物仍然完全溶解。

將分散物在室溫下以3 mg/mL之濃度(作為藥物)懸浮於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中，保持12小時。未觀察到結晶，粒徑D (0.9；90%的粒子低於所指明之此數值之粒子直徑)為14.134，其中粒徑分佈非常均勻且窄。藥物未自懸浮液結晶出來且未觀察到化學降解(如藉由UPLC所評價)。懸浮液具有99.4%之化學純度，此與懸浮液及藥物自身之T0純度匹配。

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)之固體分散調配物在狗中增強之性質可藉由下文之藥物代謝動力學參數表來展示。

調配物之類型	固體分散物	懸浮液
劑量[mg/kg]	60	60
AUC [mM*h] (SD)	671.9	102.9
c_{Max} [nM] (SD)	47127	7314
BAV* [%] (SD)	179.1	27.4
Tmax [h] (SD)	2.00	3.3
投與體積 [ml/kg]	5	5
等級暴露/ c_{Max}	14.2	14.1

在60 mpk劑量下(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-

1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺(實例9)之固體分散調配物的暴露為結晶懸浮液之6.5倍(671.9 μ M對102.9 μ M)。

分析

可藉由在以下分析中進行測試來證實本文所述之本發明化合物之效用。在生物化學分析中評估本發明化合物抑制ABL1活性之能力且在下文所述之細胞分析中評估本發明化合物抑制BCR-ABL1之能力。使用KCL-22異種移植物模型進一步測試本發明化合物且顯示在活體內係有效的。

生物化學分析

蛋白激酶之表現及純化-使用標準表現純化程序實施人類ABL之表現及純化。產生ABL64-515蛋白質並用於活體外激酶分析。藉由攜載ABL1之DNA片段(1a同種型，具有N末端His6-標籤隨後PreScission蛋白酶裂解位點)及人類蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (殘基1-283，未加標籤)之共表現載體使用雙重表現載體pCDF Duet-1 (Novagen)來產生蛋白質。在大腸桿菌(*E.coli*) BL21 (DE3)中表現His-ABL，且藉由Ni-親和性在Ni-NTA管柱(Qiagen)上分離ABL蛋白質。藉由PreScission蛋白酶(GE Healthcare)移除His標籤，且在Mono Q HR 10/10 (GE Healthcare，單磷醯化ABL佔總ABL蛋白質之約10-20%)及HiLoad 16/60 Superdex 200尺寸排阻管柱(GE Healthcare)上進一步純化未磷醯化之ABL。藉由質譜分析來分析未磷醯化之ABL64-515蛋白質且快速冷凍於分液中並儲存於-80°C下。如文獻(S.W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, P.W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz, T. Meyer, c-Src crystal structure provides insights into c-Src activation. Structure 13 (2005) 861-871)中所述表現及純化SRC (胺基酸83-535或Src83-535)。

Radio ABL1 (64-515)分析

對於ABL激酶活性之測定，使用放射測定過濾器-結合分析。藉由以下方式來實施分析：將經10 μ L ATP (20 μ M ATP，含有0.1 μ Ci [γ -33P]-ATP) 預稀釋之10 μ L化合物與磷酸受體肽聚[Ala6Glu2LysHBr5Tyr1] =聚AEKY)混合於20 mM Tris/HCl pH 7.5, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 0.01 mM Na₃VO₄, 50 mM NaCl中。添加10 μ L酶(介於5 nM至20 nM範圍內)以起始反應。酶與化合物之預培育(當提及時)係藉由以下方式來實施：使酶暴露於化合物，隨後添加受質混合物(ATP及/或肽受質)。在室溫下15 min之後，藉由添加50 μ L 125 mM EDTA終止反應，並在根據製造商說明書製備之過濾器板(PVDF或MAIP；Millipore, Volketswil, Switzerland)上分離肽結合33P。用0.5% H₃PO₄將過濾器板洗滌三次，隨後每孔添加30 μ L閃爍混合液(Microscint, Perkin Elmer)，且隨後在TopCount NXT閃爍計數器(Perkin Elmer)中進行分析。結果表示為IC₅₀值。藉由在增加ATP之濃度且保持外源受體蛋白質受質(聚AEKY)以恆定濃度(約2倍於其K_m)(且反之亦然)下分析ABL激酶來測定ATP之K_m值。根據如文獻(D. Fabbro, G. Fendrich, V. Guez, T. Meyer, P. Furet, J. Mestan, J.D. Griffin, P.W. Manley, S.W. Cowan-Jacob, Targeted therapy with imatinib: An exception or a rule? Handbook of Experimental Pharmacology 167, Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates (2005) 361-389)中所述之Eadie-Hofstee來計算K_m及V_{max}。數據繪示為V對V/S，其中V係在給定受質(S)濃度下之反應速度，且使用線性回歸分析擬合成直線，其中直線之斜率對應於-K_m且Y-截距代表V_{max}。

Caliper ABL1 (64-515)分析

所有分析皆係在384孔微量滴定板中實施。每一分析板含有40種測試化合物之8點連續稀釋物，以及作為參照化合物之星形孢菌素之四個8點連續稀釋物，加上16個高對照及16個低對照。在裝備有

Innovadyne Nanodrop Express之Thermo CatX工作臺上實施液體處理及培育步驟。在各吸移步驟之間，在洗滌循環中使用洗滌緩衝液清潔尖端。

藉由每孔添加50 nL存於90% DMSO中之化合物溶液來製備分析板。藉由逐步添加以下物質來開始激酶反應：每孔4.5 μ L肽/ATP-溶液(50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 0.6% DMSO, 10 mM β -甘油磷酸酯及10 μ M原鈳酸鈉, 20 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 4 μ M ATP, 4 μ M肽(FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-NH₂))及每孔4.5 μ L酶溶液(50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 0.6% DMSO, 10 mM β -甘油磷酸酯及10 μ M原鈳酸鈉, 20 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 3.5 nM ABL (ABL(64-515), 在機構內部自大腸桿菌產生))。將激酶反應在30°C下培育60分鐘且隨後藉由每孔添加16 μ L終止溶液(100 mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% Caliper塗覆試劑, 10 mM EDTA及0.015% Brij35)來終止。將具有終止之激酶反應的板轉移至用於讀數之Caliper LC3000工作臺。使用Caliper微流體遷移率變動技術來分離磷醯化及未磷醯化之肽。簡言之，將來自終止之激酶反應之試樣施加至晶片。使分析物藉由恆定緩衝液流動轉運通過晶片，且藉由其標記之螢光信號來監測受質肽之遷移。在電場中藉由荷質比來分離磷醯化肽(產物)及未磷醯化肽(受質)。自所形成的磷酸肽的量計算激酶活性。自不同化合物濃度下之抑制百分比值藉由非線性回歸分析確定IC₅₀值。

化合物稀釋物之製備：將測試化合物溶解於DMSO (10 mM)中並轉移至帶有獨特的2D矩陣的1.4 mL平底或V形矩陣管中。若非立即使用，則將儲備溶液儲存於+2°C下。對於測試程序，使小瓶解凍並藉由掃描儀鑒定，由此產生引導隨後的工作步驟之工作表。

在96孔板中製備化合物稀釋物。此格式能夠最多分析包括4種參

照化合物在內之在8個濃度(單個點)下之40種個別測試化合物。稀釋方案包括產生「預稀釋板」、「母板」及「分析板」。

預稀釋板：使用聚丙烯96孔板作為預稀釋板。總共製備4個預稀釋板，包括分別在板位置A1-A10上之10種測試化合物、在A11上之一種標準化合物及在A12上之一種DMSO對照。所有稀釋步驟均在HamiltonSTAR機器人上實施。

母板：將30 μL 包括標準化合物及4個「預稀釋板」之對照之個別化合物稀釋物轉移至384「母板」中，包括以下濃度：1'810、362、72.5、54.6、14.5、2.9、0.58及0.12 μM ，分別在90% DMSO中。

分析板：隨後藉由藉助HummingBird 384通道分配器將「母板」之50 nL各化合物稀釋物吸移至384孔「分析板」中來製備相同的「分析板」。該等板直接用於以9.05 μL 之總體積實施之分析。此使得在分析中最終化合物濃度為10、2.0、0.4、0.08、0.016、0.0032、0.00064及0.000128 μM 且最終DMSO濃度為0.5%。

細胞分析

為在細胞分析中評估本發明化合物抑制BCR-ABL1活性之能力，評價化合物相對於不依賴於BCR-ABL1表現之細胞選擇性抑制依賴於BCR-ABL1表現之細胞之增殖的能力。

使用鼠類骨髓衍生細胞系Ba/F3來產生合適的細胞系模型。Ba/F3細胞係獲自德國微生物菌種保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) (DSMZ, Braunschweig且DSMZ號為ACC 300)。親代Ba/F3細胞之生長及存活依賴於IL3，且用作生長及存活不依賴於BCR-ABL1活性之參照細胞系。將該等細胞稱為Ba/F3-WT。

為產生生長及存活依賴於BCR-ABL1表現之Ba/F3細胞，使用逆轉錄病毒轉導用含有p210 BCR-ABL1表現盒之基於MSCV之逆轉錄病

毒載體來構建Ba/F3細胞以表現BCR-ABL1。當在不存在IL-3下生長時，細胞之增殖依賴於BCR-ABL1之表現。(Daley, G.Q.及Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL1 protein. PNAS 1988 ; 85:9312-9316)。將該等細胞稱為Ba/F3-BCR-ABL-WT。使用類似方法產生依賴於BCR-ABL1變體(其中蘇胺酸315被異白胺酸替換)之Ba/F3細胞。將該等細胞稱為Ba/F3-BCR-ABL-T315I。

將Ba/F3-WT細胞保持於含有L-麩醯胺酸、HEPES (Lonza)、10% FBS (Gibco)及5 ng/ml IL-3 (Calbiochem)之RPMI1640培養基中。將Ba/F3-BCR-ABL1-WT細胞及Ba/F3-BCR-ABL1-T315I細胞保持於含有L-麩醯胺酸、HEPES (Lonza)及10% FBS (Gibco)之RPMI1640培養基中。

增殖分析

對於各細胞系，將細胞密度調節至50 000個細胞/mL，並將50 μ L (2500個細胞)添加至384孔分析板之每一孔中。

將測試化合物以10 mM之濃度再懸浮於DMSO中。在384孔板中使用Janus液體分配器(PerkinElmer)用DMSO實施各化合物之連續3倍稀釋。將化合物經由Acoustic遞送自ATS-100 (EDC)遞送至在50 μ L體積中含有2500個細胞之分析板。對於Ba/F3-BCR-ABL1-WT細胞分析，將2 nL各化合物稀釋物轉移至分析板，最終分析濃度為0.4 μ M、0.13 μ M、0.044 μ M、0.015 μ M、0.005 μ M、0.001 μ M、0.00033 μ M、0.00011 μ M、0.000037 μ M、0.000012 μ M。對於Ba/F3-WT及Ba/F3-BCR-ABL1-T315I細胞分析，將50 nL各化合物稀釋物轉移至分析板，最終分析濃度為10 μ M、3.33 μ M、1.11 μ M、0.37 μ M、0.12 μ M、0.041 μ M、0.014 μ M、0.0046 μ M、0.0015 μ M、0.00051 μ M。

將細胞在37°C下在含有5%二氧化碳之增濕環境中培育48小時。

根據製造商說明書製備 Britelite plus 溶液(Perkin Elmer)，並向分析板之各孔中添加 25 μL 。將板培育 3 至 5 分鐘並在 EnVision 多模式板讀數器(Perkin Elmer)上檢測發光。發光程度與各孔中細胞之數量相關。因此，可計算各抑制劑濃度之效應並產生 IC_{50} 值。

本發明化合物在放射測定過濾器結合(Radio)中對於 Abl 激酶活性之抑制顯示在 0.1 nM 至 12 nM 範圍內之 IC_{50} 值。對於微流體遷移率變動分析(Caliper)，可發現 IC_{50} 值在 0.1 nM 至 10 nM 的範圍內。對於 Ba/F3-BCR-ABL-WT 及 T315I 細胞增殖分析，可發現 GI_{50} 值分別在 0.8 nM 至 110 nM 及 13 nM 至 4.2 μM 的範圍內。

生物化學數據表

實例	Radio ABL1 (64-515) IC_{50} [μM]	Caliper ABL1 (64- 515) IC_{50} [μM]	實例	Radio ABL1 (64-515) IC_{50} [μM]	Caliper ABL1 (64- 515) IC_{50} [μM]
1	< 0.003	0.0022	21	0.001	0.0013
2	0.004	0.001	22	0.006	< 0.00064
3	0.004	0.0007	23	0.007	0.0005
4	0.0034	0.0013	24	0.005	0.0004
5	0.007	0.0012	25	0.001	0.0007
6	0.003	0.0032	26	0.012	0.0104
7	< 0.003	0.0004	27	0.002	0.0011
8	0.0019	0.0004	28	0.0028	0.0019
9	0.0024	0.0003	29	0.009	0.0009
10	< 0.00013	0.0003	30	0.0004	0.0043
11	< 0.003	< 0.00013	31	0.001	0.0025
12	0.006	0.0005	32	0.003	0.013
13	0.01	0.0006	33	0.0060	0.0006
14	0.01	0.0009	34	0.0020	0.0041
15	0.011	0.0003	35		0.0004
16	0.012	< 0.00013	36		0.0021
17	0.003	0.0024	37		0.0005
18	0.002	0.0002	38	0.0040	0.0025

19	0.005	0.0018	39	0.0030	0.0013
20	0.0013	0.0004	40		0.0021

Ba/F3-BCR-ABL1-WT及T315I細胞增殖數據表

實例	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC ₅₀ [μM]	實例	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC ₅₀ [μM]
2	0.0048	0.135	18	0.0015	0.032
3	0.0075	0.133	19	0.0135	0.236
4	0.0117	0.327	21	0.004	0.149
5	0.0081	0.134	23	0.0017	0.042
7	0.0060	0.132	24	0.0011	0.022
8	0.0022	0.065	25	0.0011	0.023
9	0.0015	0.035	26	0.0090	0.227
10	0.0019	0.044	28	0.0075	0.150
11	0.001	0.038	30	0.0318	0.715
12	0.0019	0.038	31	0.0041	0.133
13	0.0096	0.150	33	0.0015	0.032
14	0.0189	0.218	34	0.0150	0.212
15	0.0019	0.031	35	0.0008	0.013
16	0.0041	0.092	36	0.0019	0.071
17	0.0155	0.199			

KCL-22異種移植物模型中之活體內功效-單一藥劑治療

在小鼠KCL-22異種移植物模型中經口投用本發明化合物7天。給自Harlan (Indianapolis IN)購得之6至8週齡雌性裸小鼠在右背側腋區中經皮下植入 5×10^6 個存於50%基質膠(BD Biosciences, #354234)中之KCL-22細胞。當腫瘤體積平均達到 238 mm^3 時(腫瘤植入後10天)，開始藥物治療。每週製備存於磷酸鹽緩衝鹽水中之本發明化合物，並且

每天經由口服管飼以3-30 mg/kg投用兩次(每一劑量量n=6隻小鼠)。每週藉由數位卡尺測定兩次腫瘤體積並計算為長度×寬度²/2。

本發明化合物顯示統計學顯著消退。例如，每天兩次投用3 mg/kg之(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼鹽胺(實例9)使得與媒劑治療小鼠相比腫瘤生長抑制45%，而以7.5、15及30 mg/kg之劑量每天投用兩次分別觀察到消退56%、88%及92%。作為陽性對照，以75 mg/kg每天投用兩次尼羅替尼，使得腫瘤消退82% (圖2)。

KCL-22異種移植模型中之活體內功效-雙重藥劑治療

給自Harlan (Indianapolis IN)購得之6至8週齡雌性裸小鼠在右背側腋區中經皮下植入 2×10^6 個存於50%基質膠(BD Biosciences, #354234)中之KCL-22細胞。當腫瘤體積平均達到 189 mm^3 時(腫瘤植入後9天)，開始藥物治療。每週製備存於磷酸鹽緩衝鹽水溶液中之本發明化合物，並且每天經由口服管飼以30 mg/kg投用兩次，且尼羅替尼溶液以75 mg/kg每天投用兩次。動物單獨接受單一藥劑或同時接受兩種藥劑之組合。每週藉由數位卡尺測定兩次腫瘤體積並計算為長度×寬度²/2。

單獨用尼羅替尼治療之動物在為期4週之每天治療後達成>84%的腫瘤消退，但大多數腫瘤在此後復發至 $>500 \text{ mm}^3$ 。具有尼羅替尼抗性腫瘤之動物隨後每天接受實例9之治療，且繼續針對腫瘤復發進行監測(圖3)。

同時用尼羅替尼及實例9治療之動物在所有動物中至研究結束時展示腫瘤完全消退(圖4)。

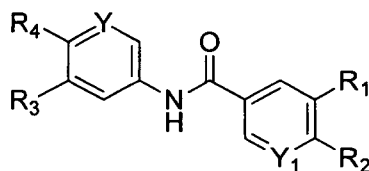
應瞭解，本文所述實例及實施例僅出於闡釋之目的，且基於其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所瞭解且欲納入本申請案之精神與範圍內以及隨附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 如請求項1之化合物，其具有式(I)：



(I)

其中：

R_1 係吡啶基；其中該吡啶基未經取代或經1至2個 R_6 基團取代；

R_2 係吡咯啉基；其中該吡咯啉基經1個 R_7 基團取代；

R_3 係選自氫及鹵基；

R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ；

R_6 在每次出現時獨立地選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基；

R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、膦醯氧基、氰基及胺基-羰基；

Y 係選自CH及N；

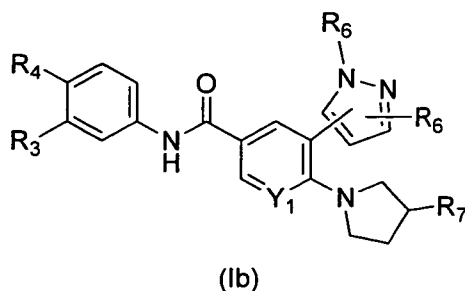
Y_1 係選自CH及N；

Y_2 係選自 CF_2 、O及 $S(O)_{0-2}$ ；及

Y_3 係選自氫、氯、氟、甲基、二氟甲基及三氟甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(Ib)：



其中：

R_3 係選自氫及鹵基；

R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ；

R_6 當連接至該吡唑基環之氮時係選自氫、甲基、羥基-乙基、氟乙基、乙基及環丙基； R_6 當連接至該吡唑基環之碳原子時係選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基；

R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、磷醯氧基、氰基及胺基-羰基；

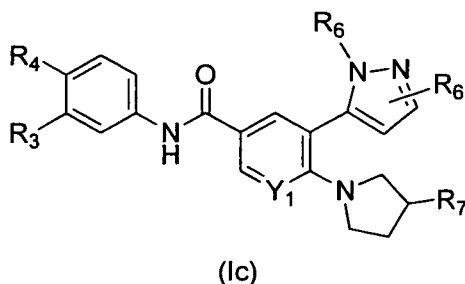
Y_1 係選自 CH 及 N；

Y_2 係選自 CF_2 、O 及 $S(O)_{0-2}$ ；

Y_3 係選自氫、氟、氯、甲基、二氟甲基及三氟甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其具有式(Ic)：



其中：

R_3 係選自氫及鹵基；

R_4 係選自 $-SF_5$ 及 $-Y_2-CF_2-Y_3$ ；

R_6 當連接至該吡啶基環之氮時係選自氫、甲基、羥基-乙基、氟乙基、乙基及環丙基； R_6 當連接至該吡啶基環之碳原子時係選自氫、羥基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、羥基-甲基、鹵基、胺基、氟乙基、乙基及環丙基；

R_7 係選自羥基、甲基、鹵基、甲氧基、羥基-甲基、胺基、甲基-胺基、胺基-甲基、三氟甲基、2-羥基丙-2-基、甲基-羰基-胺基、二甲基-胺基、2-胺基-3-甲基丁醯基)氧基、羧基、甲氧基-羰基、膦醯氧基、氰基及胺基-羰基；

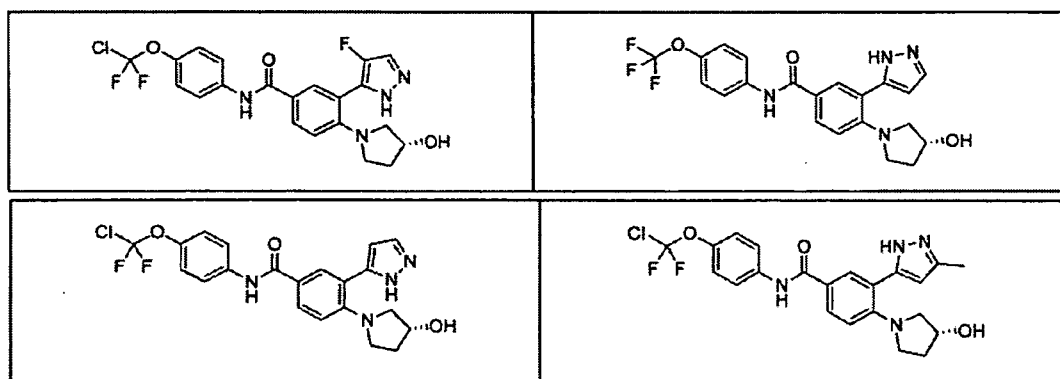
Y_1 係選自 CH 及 N；

Y_2 係選自 CF_2 、O 及 $S(O)_{0-2}$ ；

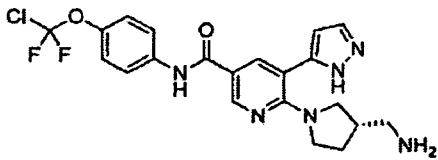
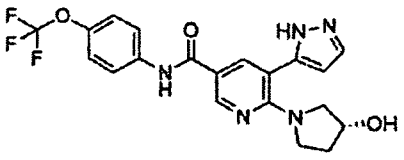
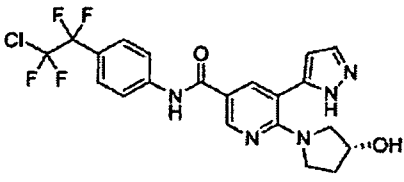
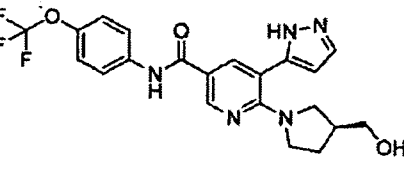
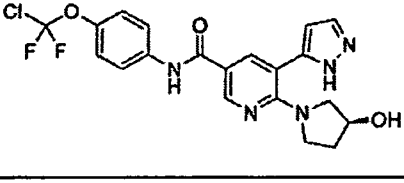
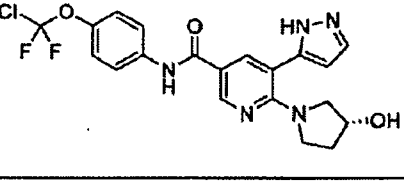
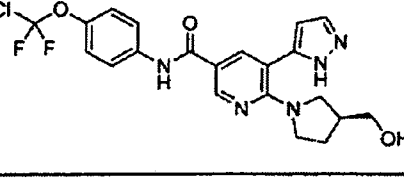
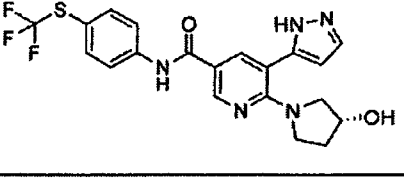
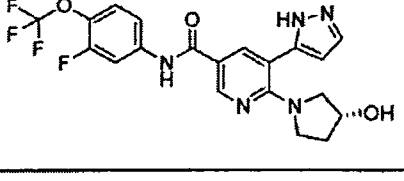
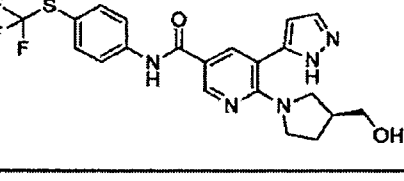
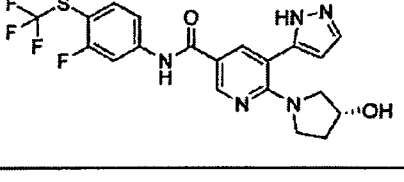
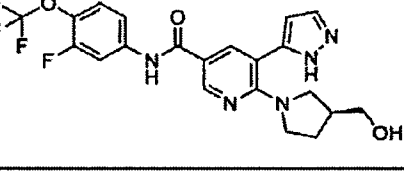
Y_3 係選自氫、氟、氯、甲基、二氟甲基及三氟甲基；

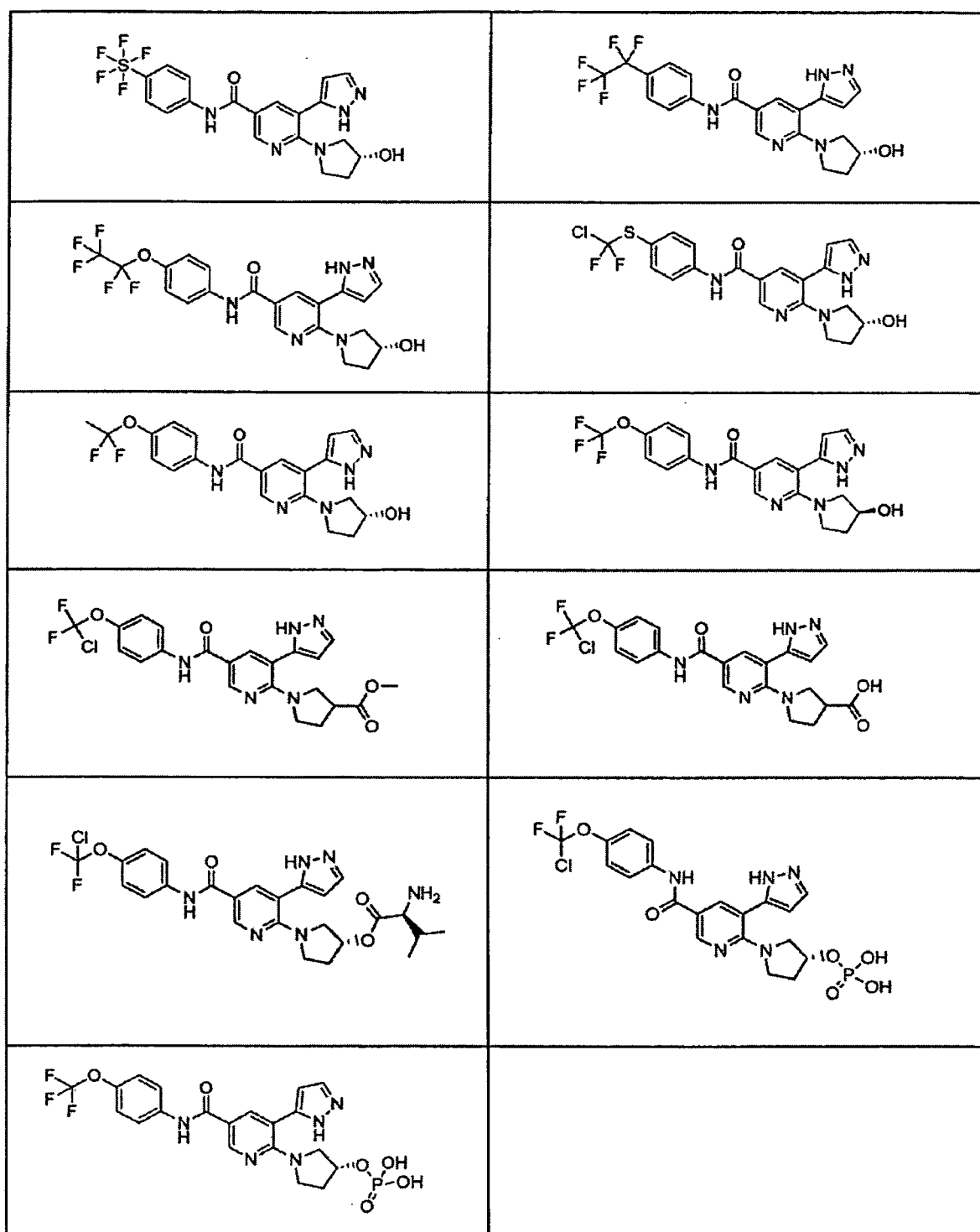
或其醫藥上可接受之鹽。

4. 如請求項3之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

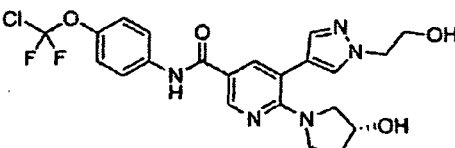
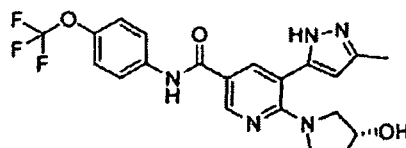
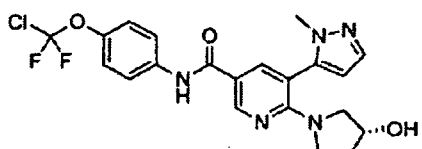
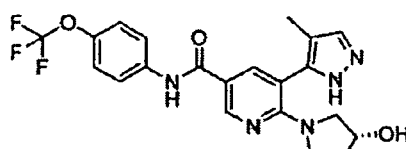
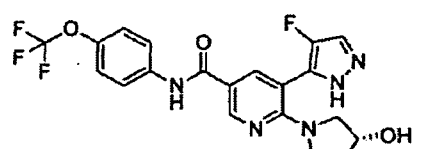
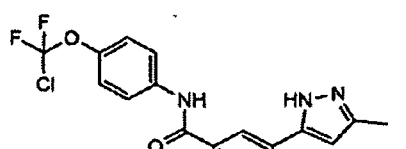
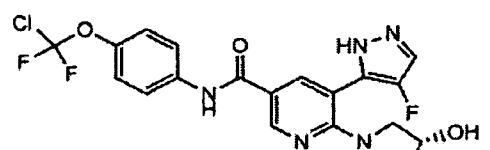
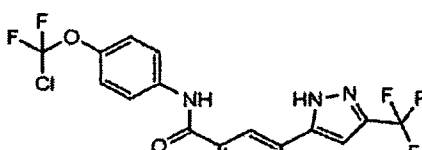
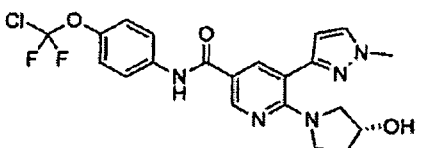
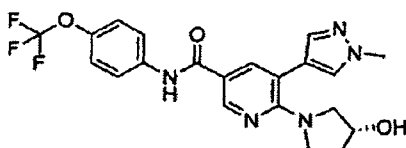
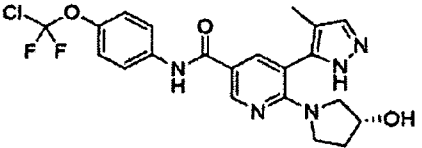
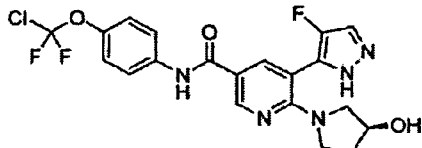


5. 如請求項3之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

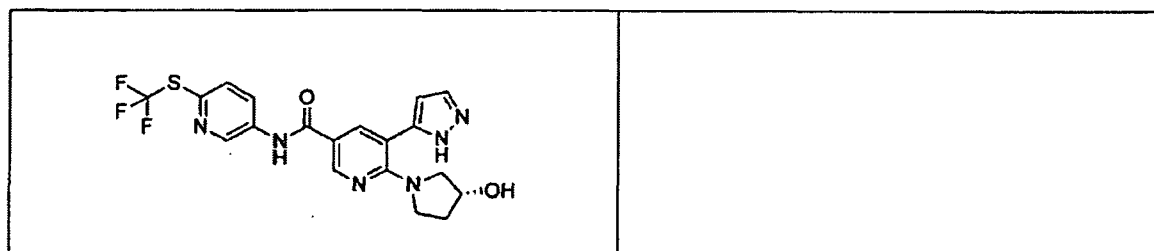
	
	
	
	
	
	



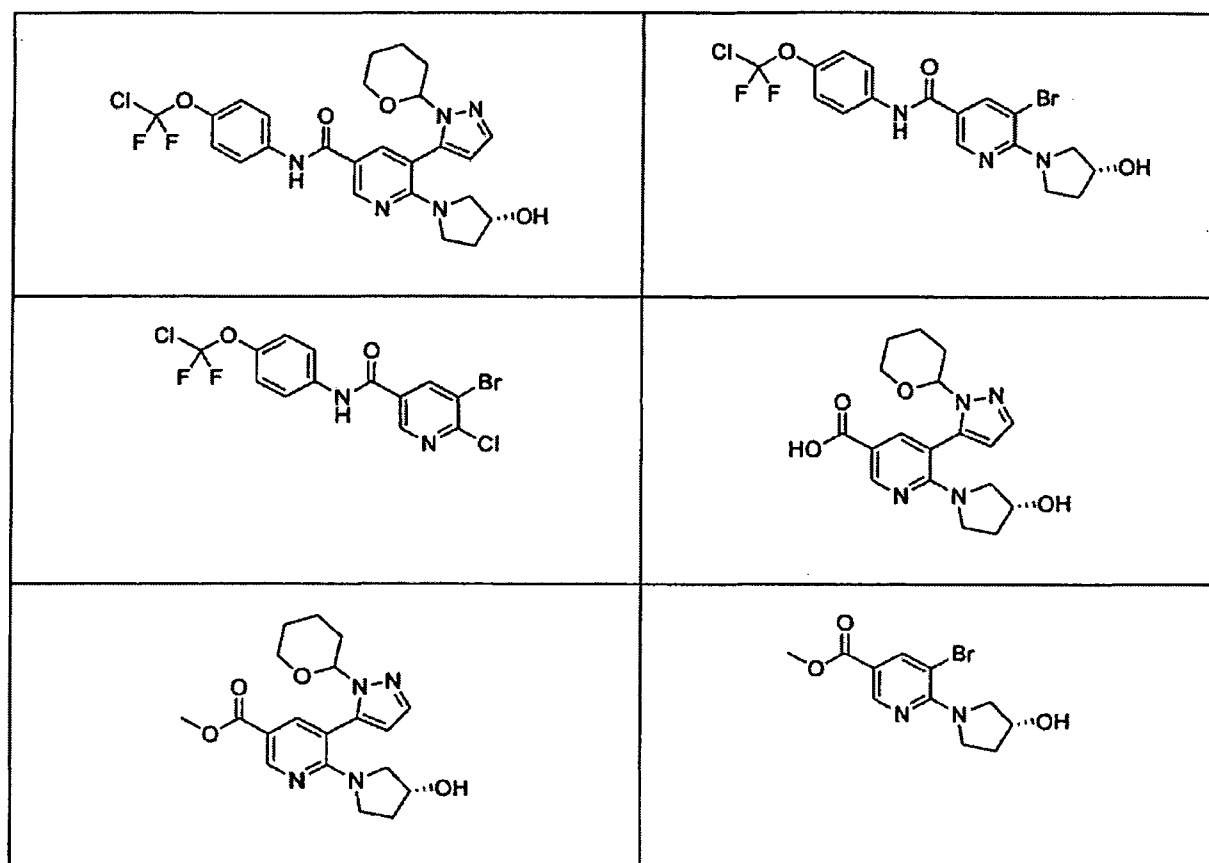
6. 如請求項3之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

7. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其係：



8. 一種化合物，其選自：



9. 如請求項1之化合物，其係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺或其醫藥上可接受之鹽。
10. 一種醫藥組合物，其包含(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺之非晶型分散物以及1至2種選自PVP VA64及Pharmacoat 603之賦形劑。
11. 如請求項10之組合物，其中Pharmacoat 603之百分比在30%至45%的範圍內，PVP VA64之百分比在30%至45%的範圍內且(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺之百分比在20%至30%的範圍內。
12. 如請求項11之組合物，其中該Pharmacoat 603之百分比係37.5%，該PVP VA64之百分比係37.5%且該(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺之百分比係25%。

13. 一種(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療患有選自慢性骨髓性白血病(CML)及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之白血病患者的藥劑，其中該藥劑係單獨投與或與治療有效量之選自以下之化合物依序或同時組合投與：伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib)、博舒替尼(bosutinib)、普納替尼(ponatinib)及巴非替尼(bafetinib)。
14. 如請求項13之用途，其中該藥劑係單獨投與。
15. 如請求項13之用途，其中該藥劑係與治療有效量之選自以下之化合物依序或同時組合投與：伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼。
16. 如請求項13之用途，其中該藥劑係與治療有效量之選自以下之化合物同時組合投與：伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼。
17. 如請求項16之用途，其中(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼醯胺係以90 mg/kg至130 mg/kg的範圍投用。
18. 如請求項17之用途，其中尼羅替尼係以10 mg/kg至50 mg/kg投用。
19. 如請求項18之用途，其中伊馬替尼係以50 mg/kg至200 mg/kg投用。
20. 如請求項1至9中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症。
21. 如請求項20使用之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自慢性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病之白血病。

22. 如請求項20或21使用之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其與選自以下之另一化合物一起：伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼、普納替尼及巴非替尼。
23. 如請求項22使用之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其與該另一化合物依序或同時投與，其中該另一化合物係尼羅替尼。
24. 如請求項20或21使用之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)菸鹼鹽胺或其醫藥上可接受之鹽。
25. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。
26. 如請求項25之用途，其中該癌症係選自慢性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病之白血病。

圖式

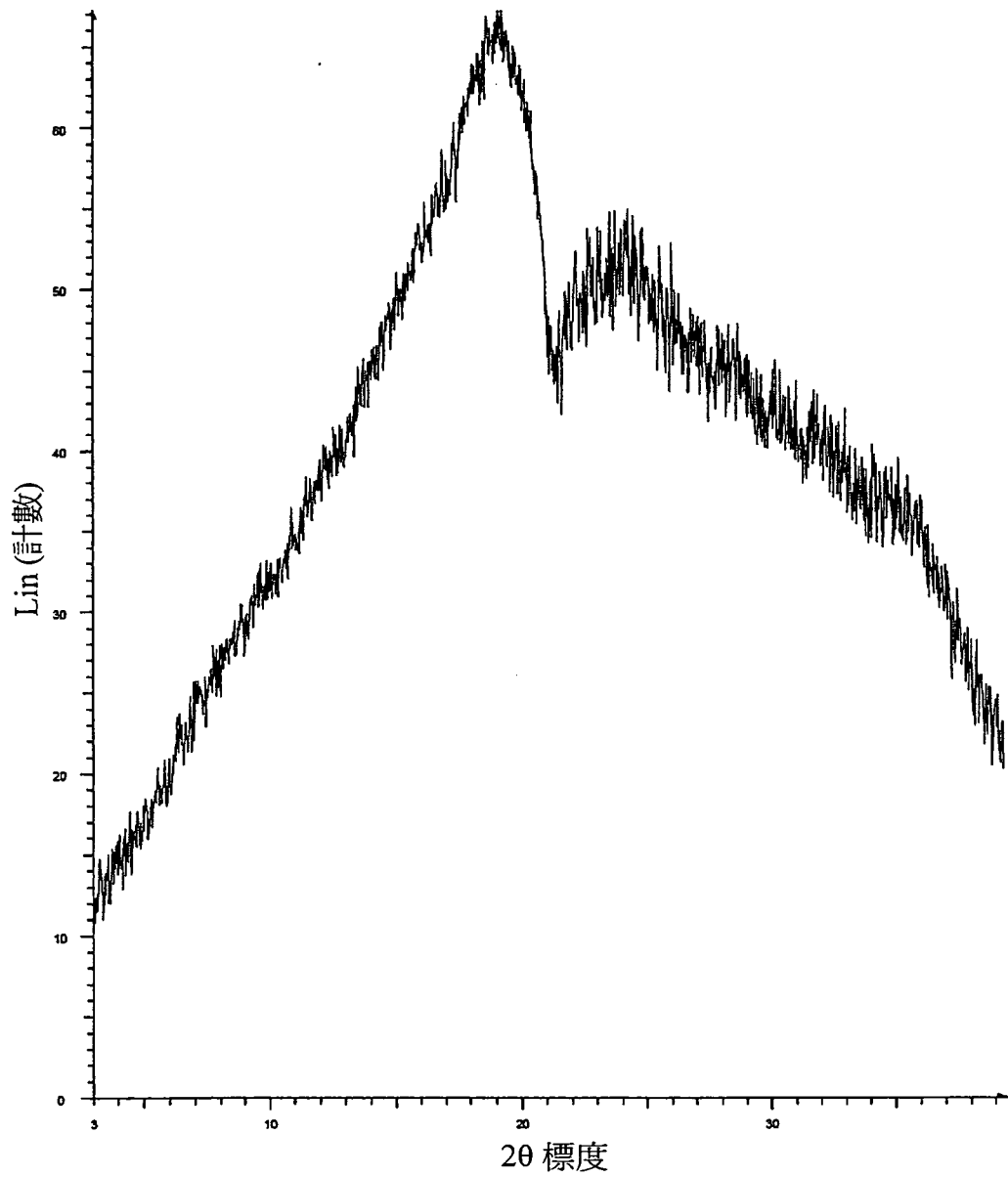


圖 1

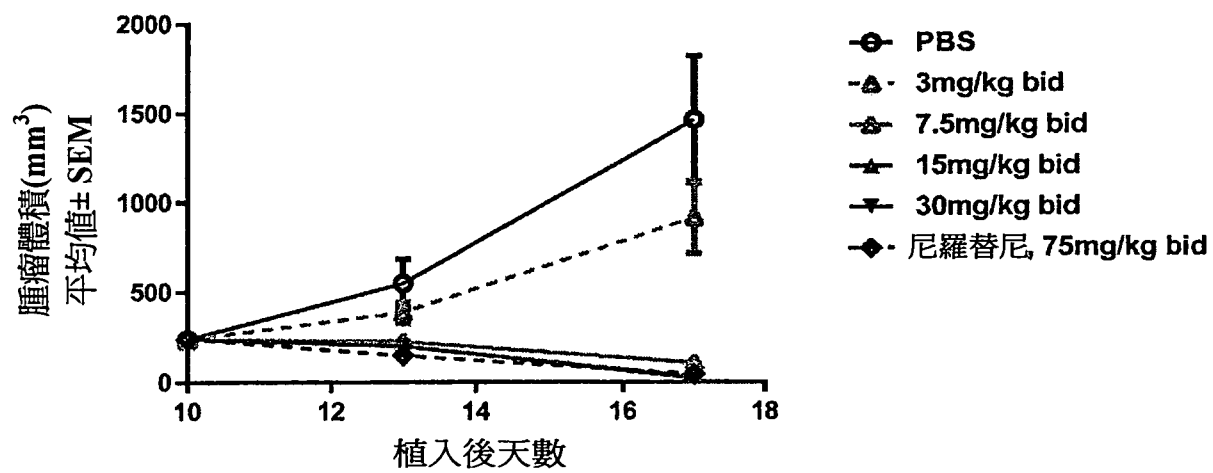


圖 2

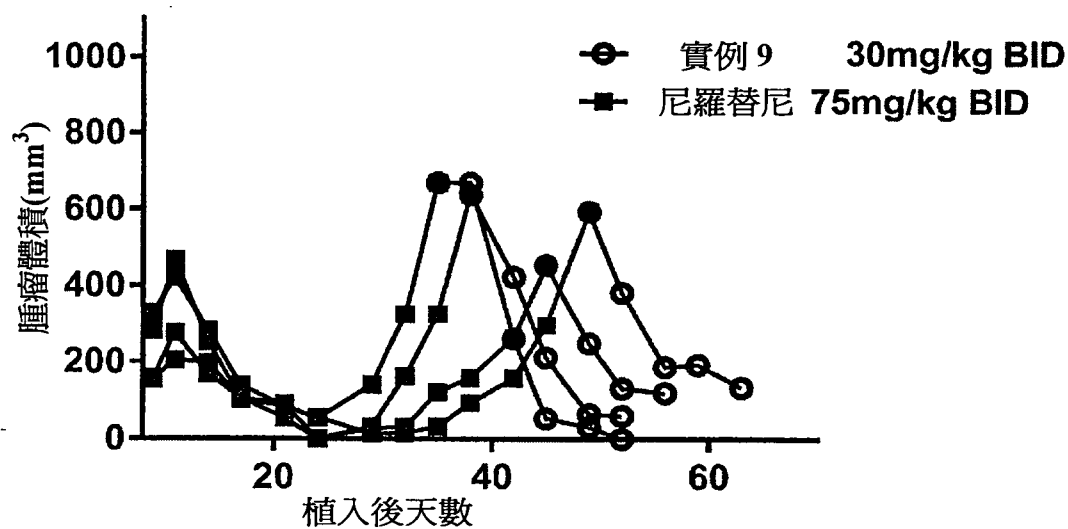


圖 3

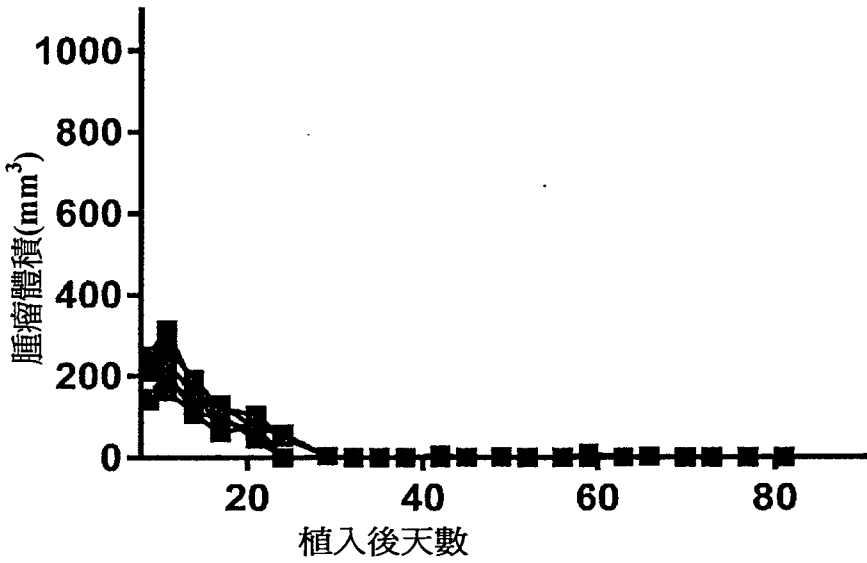


圖 4