



(21) 申請案號：111144209

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 18 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P25/16 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/11/19

歐洲專利局

21209168.0

2022/08/02

歐洲專利局

22188185.7

(71) 申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
瑞士

(72) 發明人：艾特肯 路易斯 史考特 AITKEN, LEWIS SCOTT (GB)；艾拉寧 湯瑪士 亞歷山大 ALANINE, THOMAS ALEXANDER (GB)；布什 莉亞 奧蕾莉 BOUCHE, LEA AURELIE (FR)；葛巴 渥夫甘 GUBA, WOLFGANG (DE)；雅克 喬治 JAESCHKE, GEORG (CH)；梅斯 史黛芬妮 凱瑟琳娜 MESCH, STEFANIE KATHARINA (DE)；湯姆 史蒂芬 麥爾坎 THOM, STEPHEN MALCOM (GB)；托斯托夫 安德烈斯 麥可 TOSSTORFF, ANDREAS MICHAEL (DE)；席尼德 克里斯俊 SCHNIDER, CHRISTIAN (CH)；史戴納 珊卓 STEINER, SANDRA (CH)；黑爾 莎賓娜 HERR, SABRINA (CH)

(74) 代理人：陳長文

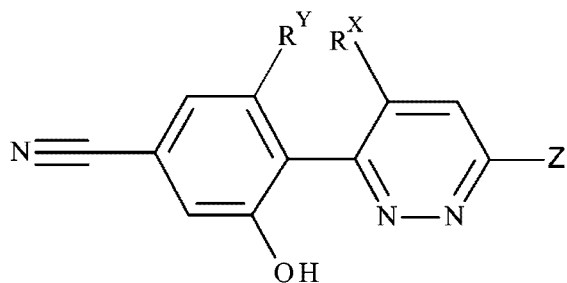
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：1 共 75 頁

(54) 名稱

新穎化合物

(57) 摘要

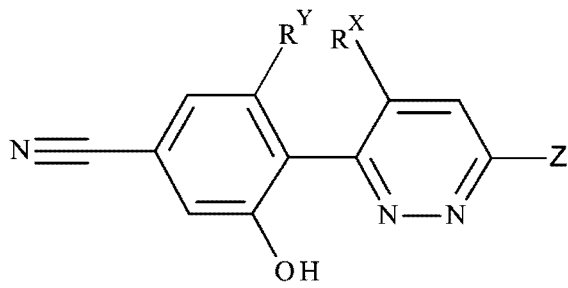
本發明涉及：具有通式 Ib 之新穎化合物



Ib

其中 R<sup>X</sup>、R<sup>Y</sup> 及 Z 如本文所述；包括該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

The invention relates to novel compounds having the general formula Ib



Ib

wherein  $R^X$ ,  $R^Y$  and  $Z$  is described herein, composition including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：

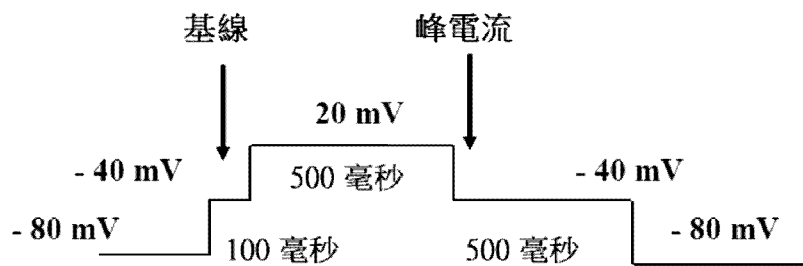
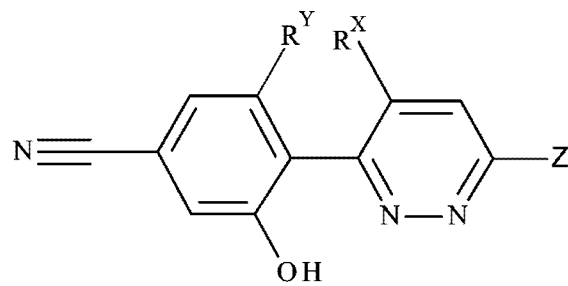


圖 1

特徵化學式：



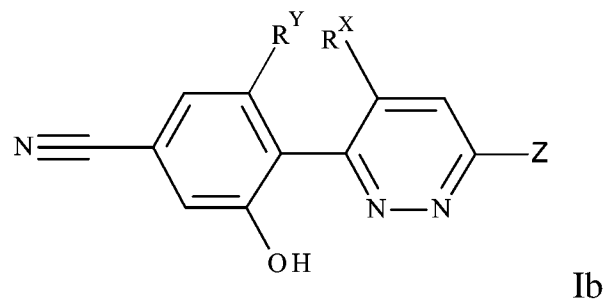
Ib

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎化合物

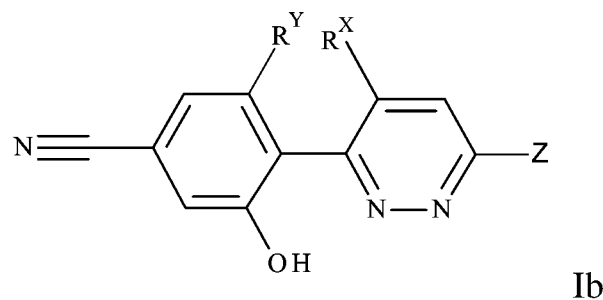
【英文發明名稱】 Novel Compounds

【中文】 本發明涉及：具有通式 Ib 之新穎化合物



其中  $R^X$ 、 $R^Y$  及  $Z$  如本文所述；包括該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

【英文】 The invention relates to novel compounds having the general formula Ib



wherein  $R^X$ ,  $R^Y$  and  $Z$  is described herein, composition including the compounds and methods of using the compounds.

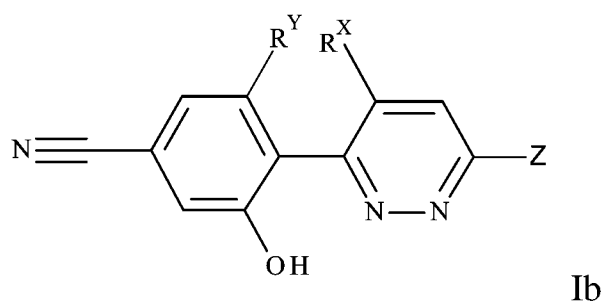
## 【指定代表圖】

圖 1

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

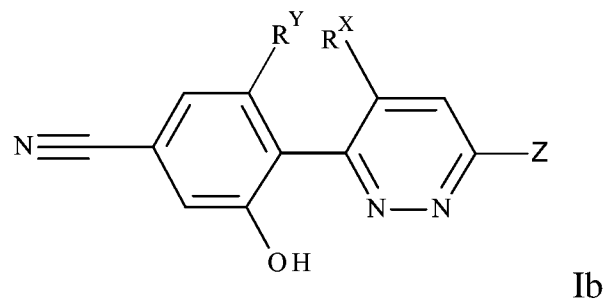
【中文發明名稱】 新穎化合物

【英文發明名稱】 Novel Compounds

## 【技術領域】

【0001】 本發明涉及可用於治療及/或預防哺乳動物的有機化合物，且特定而言涉及調節 NLRP3 抑制的化合物。

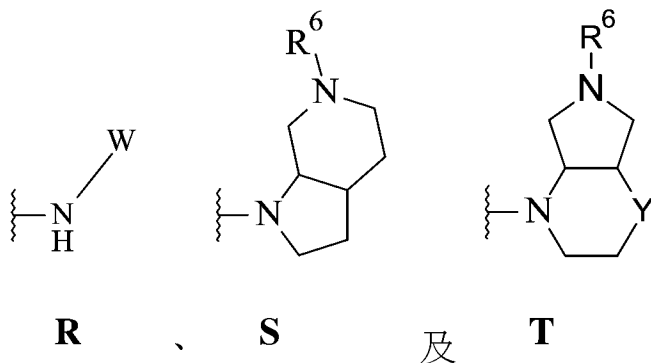
【0002】 本發明提供新穎的式 Ib 化合物，



其中

$R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H、烷基、烷氧基烷基及鹵基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R、系統 S 及系統 T



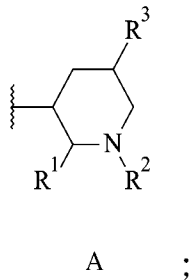
其中系統 S 和系統 T 可進一步經 OH、鹵基、烷基或氰基取代；

$R^6$  為 H 或烷基；

Y 為  $CH_2$ 、O 或  $NR^7$ ；

$R^7$  為 H 或烷基；

W 為經取代之 4 員至 6 員環烷基環或環系統 A 的經取代之雜環，其中經取代之環烷基係經 1 個或 2 個選自 OH、鹵基及烷基的取代基取代，並且環系統 A 為



$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基，或者  $R^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的原子一起形成視情況經 OH 或鹵基取代的 5 員環；

$R^3$  為 H、OH 或鹵基；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0003】** 此外，本發明包括所有外消旋混合物、所有其對應的鏡像異構物及/或光學異構物。

### 【先前技術】

**【0004】** NOD 樣受體 (NLR) 家族、含熱蛋白結構域之蛋白 3 (pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 發炎體是發炎過程之成分，且其活性異常是遺傳病症（例如 Cryopyrin 相關週期性症候群 (CAPS)）及複雜疾病（例如多發性硬化症、第 2 型糖尿病、阿滋海默症 (Alzheimer's disease) 及動脈粥狀硬化 (atherosclerosis) 之致病因素。

【0005】 NLRP3 是一種細胞內傳訊分子，其感測許多病原體來源、環境及宿主來源的因子。活化時，NLRP3 鍵結至含有半胱天冬酶活化及招募結構域之細胞凋亡相關之斑點樣蛋白 (ASC)。ASC 隨後聚合以形成大的聚集物，稱作 ASC 斑點。聚合之 ASC 進而與半胱胺酸蛋白酶半胱天冬酶-1 (cysteine protease caspase-1) 相互作用以形成複合物，稱作發炎體。這導致半胱天冬酶-1 之活化，其切割促炎細胞激素 IL-1 $\beta$  及 IL-18 的前驅物形式 (分別稱為 pro-IL-1 $\beta$  及 pro-IL-18)，從而活化這些細胞激素。半胱天冬酶-1 亦介導一種稱為細胞焦亡的炎性細胞死亡。ASC 斑點亦可招募並活化半胱天冬酶-8，後者可處理促-IL-1 $\beta$  和促-IL-18 並觸發凋亡性細胞死亡。

【0006】 半胱天冬酶-1 將促-IL-1 $\beta$  及促-IL-18 裂解成其活性形式，其為自細胞分泌。活性半胱天冬酶-1 亦裂解 gasdermin-D 以觸發細胞焦亡。半胱天冬酶-1 透過細胞焦亡性細胞死亡路徑之其控制，亦介導警報素 (alarmin) 分子 (例如 IL-33 及高遷移率族蛋白 1 (HMGB1)) 之釋放。半胱天冬酶-1 亦裂解細胞內 IL-1R2，從而引起其降解並容許 IL-1 $\alpha$  之釋放。在人類細胞中，半胱天冬酶-1 亦可控制 IL-37 之處理及分泌。多種其他半胱天冬酶-1 受質 (例如細胞骨架及解糖作用路徑之組分) 可促使半胱天冬酶-1 依賴性發炎。

【0007】 NLRP3 依賴性 ASC 斑點釋放至細胞外環境中，其中其可活化半胱天冬酶-1，誘導半胱天冬酶-1 受質之處理並傳播發炎。

【0008】 源自 NLRP3 發炎體活化之活性的細胞激素為發炎之重要驅動子且與其他細胞激素路徑相互作用以形成對感染及損傷之免疫反應。例如，IL-1 $\beta$  信號誘導促發炎細胞激素 IL-6 及 TNF 之分泌。IL-1 $\beta$  及 IL-18 與 IL-23 協同作

用以誘導在缺乏 T 細胞受體結合下由記憶 CD4 Th17 細胞及由  $\gamma\delta$  T 細胞產生 IL-17。IL-18 及 IL-12 亦協同作用以誘導驅動 Th1 反應之記憶 T 細胞及 NK 細胞產生 IFN- $\gamma$ 。

【0009】遺傳的 CAPS 疾病 Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome, MWS)、家族性冷因性自體發炎症候群 (FCAS) 及新生兒多重系統發炎症候群 (NOMID) 係由 NLRP3 之功能增益突變所引起，由此將 NLRP3 定義為發炎過程之關鍵成分。NLRP3 亦參與多種複雜疾病（顯著地，包括代謝失調，例如第 2 型糖尿病、動脈粥狀硬化、肥胖症及痛風）之致病機制。

【0010】NLRP3 出現在中樞神經系統疾病中之作用，且亦已顯示肺病受 NLRP3 影響。NLRP3 亦已被建議在許多中樞神經系統病況中起作用，這些中樞神經系統病況包括帕金森病 (PD)、阿滋海默症 (AD)、失智症、亨汀頓氏舞蹈症、腦型瘧疾、肺炎球菌性腦膜炎引起的腦損傷 (Walsh 等人, *Nature Reviews*, 15: 84-97, 2014；及 Dempsey 等人 *Brain.Behav. Immun.* 201761: 306-316)。NLRP3 亦被證明在許多肺部疾病中起作用，這些肺部疾病包括慢性阻塞性肺病症 (COPD)、氣喘 (包括類固醇抗性氣喘)、石棉肺及矽肺 (De Nardo 等人, *Am. J. Pathol.*, 184: 42-54, 2014；及 Kim 等人 *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 196(3): 283-97)。此外，NLRP3 在肝病、腎病及老化之發生中起作用。該等相關性中之許多均為使用 *Nlrp3*<sup>-/-</sup> 小鼠定義，但亦瞭解該等疾病中 NLRP3 之特異性活化。在第 2 型糖尿病 (T2D) 中，胰島類澱粉多肽在胰臟中之沉積會活化 NLRP3 及 IL-1 $\beta$  傳訊，從而引起細胞死亡及發炎。

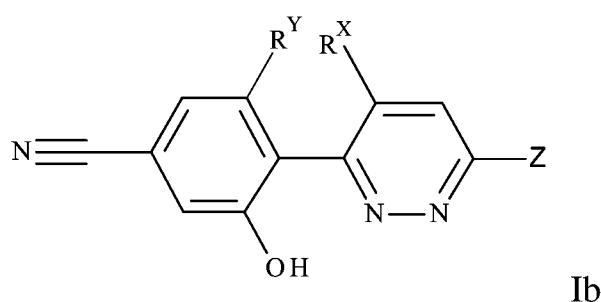
【0011】若干小分子已被證明可抑制 NLRP3 發炎體。格列本脲在微莫爾濃度下響應於 NLRP3 之活化而非 NLRC4 或 NLRP1 之活化，而抑制 IL-1 $\beta$  產生。其他先前經表徵之弱 NLRP3 抑制劑包括小白菊內酯、3,4-亞甲基二氧基- $\beta$ -硝基苯乙烯及二甲亞砜 (DMSO)，但這些藥劑效力有限且非特異性的。

【0012】針對 NLRP3 相關疾病的當前治療方法包括靶向 IL-1 的生物製劑。這些生物製劑為重組 IL-1 受體拮抗劑阿那白滯素 (anakinra)、中和 IL-1 $\beta$  抗體卡那單抗 (canakinumab) 及可溶性誘餌 IL-1 受體利納西普 (riloncept)。這些方法已被證明在 CAPS 治療中取得成功，且這些生物製劑已用於其他 IL-1 $\beta$  相關疾病的臨床試驗。

【0013】需要提供具有改良之藥理學及/或生理及或物理化學性質之化合物及/或提供已知化合物之有用替代物之化合物。

### 【發明內容】

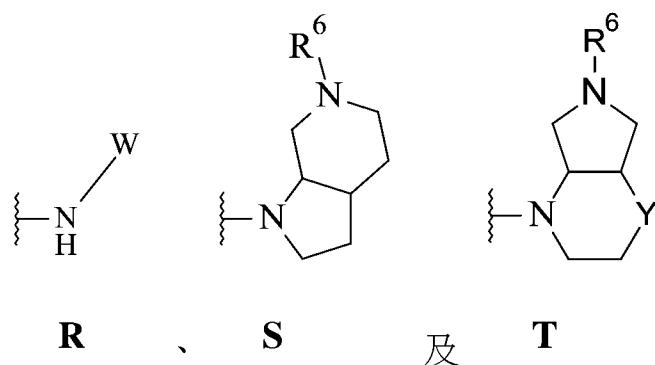
【0014】本發明提供新穎的式 Ib 化合物，



其中

$R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H、烷基、烷氧基烷基及鹵基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R、系統 S 及系統 T



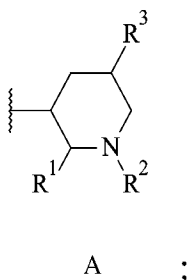
其中系統 S 和系統 T 可進一步經 OH、鹵基、烷基或氰基取代；

$R^6$  為 H 或烷基；

Y 為  $CH_2$ 、O 或  $NR^7$ ；

$R^7$  為 H 或烷基；

W 為經取代之 4 員至 6 員環烷基環或環系統 A 的經取代之雜環，其中經取代之環烷基係經 1 個或 2 個選自 OH、鹵基及烷基的取代基取代，並且環系統 A 為



$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基，或者  $R^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的原子一起形成視情況經 OH 或鹵基取代的 5 員環；

$R^3$  為 H、OH 或鹵基；

及其醫藥上可接受之鹽。

### 【圖式簡單說明】

【0015】圖 1 描繪了用於在 35°C 至 37°C 引發外向  $K^+$  電流的脈衝模式

**【實施方式】**

**【0016】** 術語「烷基」表示 1 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和的烴基團。在一些實施例中，若非另有說明，否則烷基包含 1 至 6 個碳原子（C<sub>1-6</sub>-烷基）或 1 至 4 個碳原子（C<sub>1-4</sub>-烷基）。C<sub>1-6</sub>-烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基及戊基。特定的烷基基團為甲基及乙基。

**【0017】** 術語「烷氧基」表示式 -O-R' 的基團，其中 R' 為 C<sub>1-6</sub>-烷基基團。C<sub>1-6</sub>-烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及三級丁氧基。

**【0018】** 術語「烷氧基烷基」表示 C<sub>1-6</sub>-烷基基團，其中該 C<sub>1-6</sub>-烷基基團之氫原子中的至少一者經 C<sub>1-6</sub>-烷氧基基團取代。

**【0019】** 術語「氰基」表示 -C≡N 基團。

**【0020】** 術語「鹵素」、「鹵化物」及「鹵基」可在本文中互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。特定鹵基為氟。

**【0021】** 術語「鹵代烷基」表示 C<sub>1-6</sub>-烷基基團，其中該 C<sub>1-6</sub>-烷基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。鹵代烷基的特定實例為三氟甲基。

**【0022】** 術語「環烷基」表示單環或多環飽和或部分不飽和之非芳烴。在一些實施例中，除非另有說明，否則環烷基包含 3 至 8 個碳原子、3 至 6 個碳原子或 3 至 5 個碳原子。在一些實施例中，環烷基為飽和單環或多環烴。環

烷基基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、八氫戊烯基、螺[3.3]庚基及諸如此類。特定實例包括環丁基。

**【0023】** 術語「雜環」表示 4 至 10 個環原子或 4 至 9 個還原子的單價飽和或部分不飽和的單環或雙環系統，其包含選自 N、O 及 S 的 1、2 或 3 個環雜原子，而其餘之環原子為碳。單環飽和雜環的實例為氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、吡啶啉基、咪啶啉基、嘔啶啉基、異嘔啶啉基、噻啶啉基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基或哌啶基。部分不飽和雜環的實例為二氫呋喃基、咪啶啉基、二氫-嘔啶基、四氫-吡啶基或二氫哌喃基。雜環的特定實例為哌啶基。

**【0024】** 術語「醫藥上可接受之鹽」指代彼等保有生物效應及游離鹼或游離酸特性，且並非在生物學上或在其他方面有不利之處的鹽。該等鹽係與無機酸諸如三氟乙酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，特定而言鹽酸形成，以及與有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯半胱胺酸形成。此外，此等鹽可由無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺樹脂。式 I 化合物亦可以兩性離子的形式存在。特別較

佳的式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽為與甲酸形成的鹽及與鹽酸形成的鹽，產生鹽酸鹽、二鹽酸鹽或三鹽酸鹽。

【0025】縮寫 uM 表示微莫耳，等同於符號  $\mu\text{M}$ 。

【0026】縮寫 uL 表示微升，等同於符號  $\mu\text{L}$ 。

【0027】縮寫 ug 表示微克，等同於符號  $\mu\text{g}$ 。

【0028】式 Ib 化合物可含有一個或數個非對稱中心，且可以光學上純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物 (例如外消旋物)、光學上純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物的形式存在。

【0029】式 I 化合物可含有一個或數個非對稱中心，且可以光學上純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物 (例如外消旋物)、光學上純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物的形式存在。

【0030】根據 Cahn-Ingold-Prelog 序列法則，非對稱碳原子可為「R」或「S」組態。

【0031】再者，本發明的一個實施例提供根據如本文所述之式 Ib 之化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，特定而言提供根據如本文所述之式 I 之化合物及其醫藥上可接受之鹽，更特定而言提供根據如本文所述之式 Ib 之化合物。

【0032】再者，本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽，更特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物。

【0033】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中  $\text{R}^x$  為 H 或烷基。

【0034】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中  $R^Y$  為 H 或烷基。

【0035】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中  $R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H 或烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

【0036】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中  $R^X$  選自 H 或烷基，並且  $R^Y$  選自 H 或烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

【0037】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中 Z 為系統 R 或系統 S。

【0038】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中 Z 為系統 S。

【0039】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中  $R^6$  為烷基。

【0040】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中 W 為經烷基和 OH 取代的 4 員環烷基環，或者 W 為環系統 A 的經取代之雜環。

【0041】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中 W 為經烷基和 OH 取代的 4 員環烷基環，或者 W 為環系統 A 的經取代之雜環，其中  $R^1$  為 H， $R^2$  為烷基，並且  $R^3$  為 H。

【0042】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中 W 為環系統 A 的經取代之雜環。

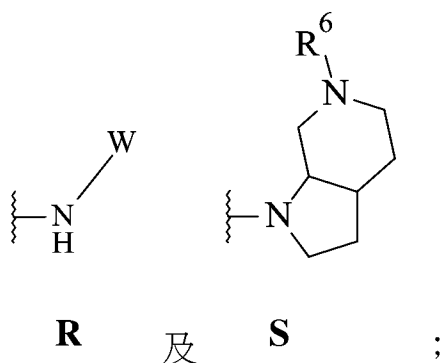
【0043】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 **Ib** 化合物，其中  $R^1$  為 H， $R^2$  為烷基，並且  $R^3$  為 H 或烷基。

【0044】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 **Ib** 化合物，其中  $R^1$  為 H， $R^2$  為烷基，並且  $R^3$  為 H。

【0045】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 **Ib** 化合物，其中

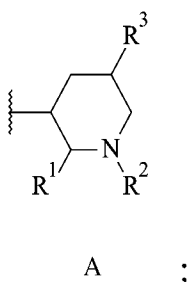
$R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H 及烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R 及系統 S



$R^6$  為烷基；

W 為經烷基和 OH 取代的經取代之 4 員環烷基環，或者 W 為環系統 A 的經取代之雜環，



$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基；

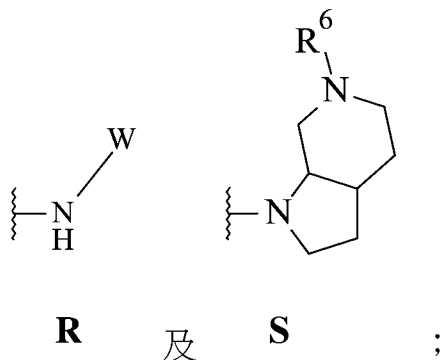
$R^3$  為 H；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0046】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中

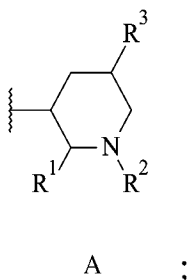
$R^X$  選自 H 或烷基，並且  $R^Y$  選自 H 及烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R 及系統 S



$R^6$  為烷基；

W 為環系統 A 的經取代之雜環，



$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基；

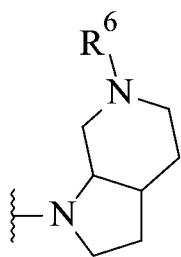
$R^3$  為 H；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0047】本發明的一個實施例提供如本文所述之式 Ib 化合物，其中

$R^X$  選自 H 及烷基，並且  $R^Y$  選自 H 及烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 為系統 S



**S** ;

R<sup>6</sup> 為烷基；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0048】** 如本文所述之式 **Ib** 化合物的特定實例選自

4-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

3-羥基-4-[6-[(3-羥基-3-甲基-環丁基)胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0049】** 再者，如本文所述之式 **Ib** 化合物的特定實例選自

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)嗒吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[4-乙基-6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0050】** 如本文所述之式 Ib 化合物的較佳實例選自

4-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0051】** 再者，如本文所述之式 Ib 化合物的較佳實例選自

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒  
吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒  
吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-  
基)嗒吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-  
甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-  
甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[4-乙基-6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；  
及其醫藥上可接受之鹽。

**【0052】** 如本文所述之式 Ib 化合物的最佳之實例選自

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒  
吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒  
吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-  
2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0053】再者，如本文所述之式 Ib 化合物的最佳實例選自

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

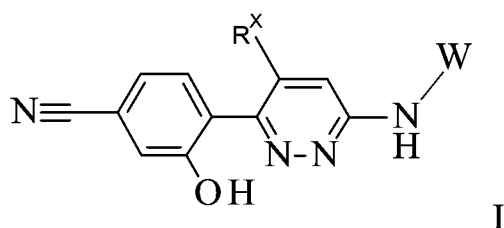
3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)嗒吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

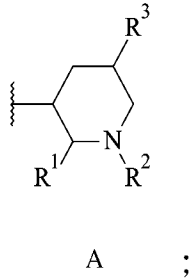
【0054】本發明的一個實施例提供式 I 化合物，其中該式 I 化合物為式 Ib 化合物



其中

$R^X$  為烷基；

W 為經取代之 4 員至 6 員環烷基環或環系統 A 的經取代之雜環，其中經取代之環烷基係經 1 個或 2 個選自 OH、鹵基及烷基的取代基取代，並且環系統 A 為



其中

$R^1$  為 H；

$R^2$  為烷基；或者

$R^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的原子一起形成 5 員環；並且

$R^3$  為 OH 或鹵基；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【0055】** 本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中  $R^X$  為甲基或乙基。

**【0056】** 本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中  $R^X$  為甲基。

**【0057】** 本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中 W 選自甲基環丁醇、環己醇或環系統 A，其中

$R^1$  為 H；

$R^2$  為烷基；或者

$R^1$  及  $R^2$  一起鍵結形成 5 員環；並且

$R^3$  為 H、OH 或鹵基。

【0058】本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中 W 為環系統 A，其中

$R^1$  為 H；

$R^2$  為甲基或乙基；或

$R^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的原子一起形成 5 員環；並且

$R^3$  為 H。

【0059】本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中 W 為環系統 A，其中

$R^1$  為 H；

$R^2$  為乙基；並且

$R^3$  為 H。

【0060】本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中 W 選自

- i. 甲基環丁醇
- ii. 環己醇
- iii. 1-乙基哌啶
- iv. 1-甲基哌啶
- v. 1-甲基-3-氟-哌啶
- vi. 1-甲基哌啶-3-醇
- vii. 1,2,3,5,6,7,8,8a-八氫吡啶。

【0061】本發明的一個實施例提供根據如本文所述式 I 之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[[**(3R)**-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；  
甲酸；及

4-[6-[[**(3R)**-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；  
及其醫藥上可接受之鹽。

**【0062】** 如本文所述之式 I 化合物的特定實例為 4-[6-[[**(3R)**-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈及其醫藥上可接受之鹽。

**【0063】** 如本文所述之式 I 化合物的特定實例為 4-[6-[[**(3R)**-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；甲酸及其醫藥上可接受之鹽。

**【0064】** 本發明之另一實施例提供包含本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備此類組成物及藥物的方法。在一個實例中，可藉由在適當 pH 於環境溫度中，及在所需之純度將式 Ib 化合物與生理學上可接受之載劑（亦即，在採用的劑量和濃度對接受者無毒的載劑）混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，式 Ib 化合物在乙酸鹽緩衝劑（在 pH 5）中調配。在另一實施例中，式 Ib 化合物是無菌的。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

**【0065】** 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。

**【0066】** 本發明的化合物可藉由任何合適的方式投予，該等方式包括口服、局部（包括口腔和舌下）、直腸、陰道、透皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞣內及硬膜外和鼻內，並且如果需要的話，用於局部治療、病灶內投予。腸胃外輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

**【0067】** 本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有醫藥製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

**【0068】** 典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載體和賦形劑是所屬技術領域中具有通常知識者眾所周知的，並且詳細描述在例如，Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人，Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；和 Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物（亦即，本發明之化合物或其醫藥組成物）之良好呈現或輔助製造藥品（亦即，藥劑）。

【0069】式 Ib 化合物及其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上惰性、無機或有機佐劑一起加工，用於製造錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質明膠膠囊、注射溶液或局部調配物，可將例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等用作錠劑、糖衣錠及硬質明膠膠囊之此類佐劑。

【0070】軟質明膠膠囊之適合佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

【0071】用於產生溶液及糖漿之適合佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

【0072】注射溶液之適合佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

【0073】栓劑之適合佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

【0074】用於局部眼用調配物之適合佐劑為例如環糊精、甘露醇或本技術領域中已知的許多其他載體及賦形劑。

【0075】此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0076】劑量可在較寬界限內改變且當然將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在口服投予的情況下，每公斤體重約 0.1 mg 至 20 mg，較佳為每公斤體重約 0.5 mg 至 4 mg (例如每人約 300 mg) 的每日劑量較佳分成 1 至 3 個獨立劑量 (其可由例如相同量組成) 應該是適當的。在局部投予的情況下，調

配物可含有按 0.001 % 重量至 15 % 重量的藥物，且可在 0.1 與 25 mg 之間的所需劑量可每天或每週單一劑量投予，或每天多劑量 (2 至 4 劑量) 投予，或每週多劑量投予，然而，顯而易見的是，當表明有指示時，可以超過本文給定的上限或下限。

**【0077】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用為治療活性物質。

**【0078】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用在治療或預防疾病、異常 (disorder) 或病症 (condition)，其中該疾病、異常或病症對 NLRP3 抑制有反應。

**【0079】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用於治療或預防疾病、異常或病症，其中該異常或病症對 NLRP3 抑制有反應。

**【0080】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **I** 之化合物，其用為治療活性物質。

**【0081】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **I** 之化合物，其用在治療或預防疾病、異常或病症，其中該疾病、異常或病症對 NLRP3 抑制有反應。

**【0082】** 本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **I** 之化合物，其用於治療或預防疾病、異常或病症，其中該異常或病症對 NLRP3 抑制有反應。

**【0083】** 如本文所用，術語「NLRP3 抑制」係指 NLRP3 活性水平之完全或部分降低，且包括例如對活性 NLRP3 之抑制及/或對 NLRP3 之活化之抑制。

【0084】有證據表明 NLRP3 所誘導之 IL-1 及 IL-18 在與多種不同異常相關而發生或由其導致的炎症反應中的作用（Menu 等人，*Clinical and Experimental Immunology*，166：1-15，2011；Strowig 等人，*Nature*，481：278-286，2012）。

【0085】在一個實施例中，疾病、異常或病症選自：

- (i) 發炎；
- (ii) 自體免疫疾病；
- (iii) 癌症；
- (iv) 感染；
- (v) 中樞神經系統疾病；
- (vi) 代謝疾病；
- (vii) 心血管疾病；
- (viii) 呼吸道疾病；
- (ix) 肝臟疾病；
- (x) 腎臟疾病；
- (xi) 眼部疾病；
- (xii) 皮膚疾病；
- (xiii) 淋巴病症；
- (xiv) 心理疾患；
- (xv) 移植物抗宿主病；
- (xvi) 異常性疼痛；
- (xvii) 與糖尿病相關之病症；及

(xviii) 經判定帶有 NLRP3 之生殖細胞系或體細胞非靜默突變之個體的任何疾病。

【0086】 在另一實施例中，疾病、異常或病症選自：

- (i) 癌症；
- (ii) 感染；
- (iii) 中樞神經系統疾病；
- (iv) 心血管疾病；
- (v) 肝臟疾病；
- (vi) 眼部疾病；或
- (vii) 皮膚疾病。

【0087】 在本發明的另一個典型實施例中，疾病、異常或病症為發炎。

可經治療或預防的發炎的實例包括與以下項相關而發生或由其導致的炎症反應：

- (i) 皮膚病症，諸如接觸性過敏、大疱性類天皰瘡、曬傷、牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、扁平苔蘚、硬皮病、天皰瘡、水疱性表皮鬆解症、蕁麻疹、紅斑或禿髮；
- (ii) 關節病症，諸如骨關節炎、全身性幼年特發性關節炎、成人斯帝爾病、復發性多發性軟骨炎、類風濕性關節炎、幼年慢性關節炎、痛風或血清陰性脊椎關節病變（例如關節黏連性脊椎炎、牛皮癬性關節炎或 Reiter 氏病）；
- (iii) 肌肉病症，諸如多發性肌炎或重症肌無力；

(iv) 胃腸道病症，諸如發炎性腸道疾病（包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎）、結腸炎、胃潰瘍、乳糜瀉（Coeliac disease）、直腸炎、胰臟炎、嗜酸性胃腸炎、肥胖細胞增多症、抗磷脂質症候群或可能具有與腸道甚遠之影響的食物相關過敏（例如，偏頭痛、鼻炎或濕疹）；

(v) 呼吸道病症，諸如慢性阻塞性肺病 (COPD)、氣喘（包括嗜酸性球性、支氣管、過敏性、內在、外在或粉塵性氣喘，且特定而言為慢性或頑固性氣喘（inveterate asthma），諸如晚期氣喘及氣道過度敏感）、支氣管炎、鼻炎（包括急性鼻炎、過敏性鼻炎、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、乾酪狀鼻炎、肥厚性鼻炎、pumonta 鼻炎、乾性鼻炎、藥物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎，例如枯草熱及血管舒縮性鼻炎）、鼻竇炎、特發性肺纖維化 (IPF)、類肉瘤病、農夫肺、矽肺、石棉肺、火山灰誘發之發炎、成人呼吸窘迫症候群、過敏性肺炎或特發性間質性肺炎；

(vi) 血管病症，諸如動脈粥狀硬化、Behcet 病、血管炎或韋格納肉芽腫病；

(vii) 自體免疫病症，諸如全身性紅斑狼瘡、修格蘭氏症候群、全身性硬化症、橋本氏甲狀腺炎、第 I 型糖尿病、特發性血小板減少性紫斑症或格雷夫斯病；

(viii) 眼部病症，諸如眼色素層炎、過敏性結膜炎或春季結膜炎；

(ix) 神經病症，諸如多發性硬化症或腦脊髓炎；

(x) 感染或感染相關病症，諸如獲得性免疫缺陷症候群 (AIDS)、急性或慢性細菌感染、急性或慢性寄生蟲感染、急性或慢性病毒感染、急性或慢性真菌感染、腦膜炎、肝炎（A 型、B 型或 C 型或其他病毒性肝炎）、腹膜炎、肺炎、會厭炎、瘧疾、登革出血熱、黑熱病、鏈球菌性肌

炎、結核分枝桿菌（包括結核分枝桿菌及 HIV 合併感染）、細胞內鳥分枝桿菌、卡氏肺囊蟲肺炎、睪丸炎/副睪炎、退伍軍人症桿菌、萊姆病、A 型流行性感冒、艾司坦-巴爾病毒感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎或骨盆腔發炎性疾病；

(xi) 腎臟病症，諸如腎小球環間膜增生性腎絲球腎炎（mesangial proliferative glomerulonephritis）、腎病症候群、腎炎、腎絲球腎炎、肥胖相關腎絲球病變、急性腎衰竭、急性腎損傷、尿毒症、腎症候群、腎纖維化（包括慢性晶體腎病）或腎性高血壓；

(xii) 淋巴病症，諸如卡斯爾曼氏病；

(xiii) 免疫系統病症或涉及免疫系統的病症，諸如高 IgE 症候群、瘤型麻風、家族性吞噬血球性淋巴組織細胞增生症或移植物抗宿主病；

(xiv) 肝臟病症，諸如慢性活動性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝臟疾病 (NAFLD)、酒精性脂肪肝 (alcoholic fatty liver disease, AFLD)、酒精性脂肪肝 (alcoholic steatohepatitis, ASH)、原發性膽汁性肝硬化、猛爆性肝炎、肝纖維化或肝衰竭；

(xv) 癌症，包括上文所列出的那些癌症；

(xvi) 燒傷、傷口、創傷、出血或中風；

(xvii) 輻射曝露；

(xviii) 代謝疾病，諸如第 2 型糖尿病 (T2D)、動脈粥狀硬化、肥胖症、痛風或假性痛風；及/或

(xix) 疼痛，諸如發炎性痛覺過敏、骨盆腔疼痛、異常性疼痛、神經性疼痛或癌症誘發之骨痛。

【0088】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用於治療或預防選自以下的疾病、異常或病症：

- (i) 發炎；
- (ii) 自體免疫疾病；
- (iii) 癌症；
- (iv) 感染；
- (v) 中樞神經系統疾病；
- (vi) 代謝疾病；
- (vii) 心血管疾病；
- (viii) 呼吸道疾病；
- (ix) 肝臟疾病；
- (x) 腎臟疾病；
- (xi) 眼部疾病；
- (xii) 皮膚疾病；
- (xiii) 淋巴病症；
- (xiv) 心理疾患；
- (xv) 移植物抗宿主病；
- (xvi) 異常性疼痛；
- (xvii) 與糖尿病相關之病症；及
- (xviii) 經判定帶有 **NLRP3** 之生殖細胞系或體細胞非靜默突變之個體的任何疾病。

【0089】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物在治療或預防疾病、病症或病況中之用途，其中該疾病、病症或病況對 **NLRP3** 抑制有反應。

【0090】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物在治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病 (**Parkinson's disease**) 的疾病、異常或病症中之用途。

【0091】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物在治療或預防選自氣喘或 **COPD** 的疾病、異常或病症中之用途。

【0092】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用於治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症。

【0093】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物，其用於治療或預防選自氣喘或 **COPD** 的疾病、異常或病症。

【0094】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症。

【0095】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防選自氣喘或 **COPD** 的疾病、異常或病症。

【0096】本發明的一個實施例是一種治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 **Ib** 之化合物。

【0097】本發明的一個實施例是一種治療或預防選自氣喘或 COPD 的疾病、異常或病症之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 Ib 之化合物。

【0098】本發明的一個實施例涉及一種抑制 NLRP3 之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 Ib 之化合物。

【0099】再者，本發明的一個實施例為根據所述方法中之任一者所製造之如本文所述之式 Ib 化合物。

【0100】本發明的一個實施例為一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含根據如本文所述之式 Ib 之化合物及治療惰性載劑。

【0101】本發明的一個實施例是根據如本文所述式 I 之化合物在治療或預防疾病、病症或病況中之用途，其中疾病、病症或病況對 NLRP3 抑制有反應。

【0102】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物在治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症中之用途。

【0103】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物在治療或預防選自氣喘或 COPD 的疾病、異常或病症中之用途。

【0104】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物，其用於治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症。

【0105】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物，其用於治療或預防選自氣喘或 COPD 的疾病、異常或病症。

【0106】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物用於製備藥物之用途，治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症的藥物中之用途。

【0107】本發明的一個實施例是根據如本文所述之式 I 之化合物用於製備藥物之用途，治療或預防選自氣喘或 COPD 的疾病、異常或病症的藥物中之用途。

【0108】本發明的一個實施例是一種治療或預防選自阿滋海默症及帕金森病的疾病、異常或病症之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 I 之化合物。

【0109】本發明的一個實施例是一種治療或預防選自氣喘或 COPD 的疾病、異常或病症之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 I 之化合物。

【0110】本發明的一個實施例涉及一種抑制 NLRP3 之方法，該方法包含投予有效量之根據如本文所述之式 I 之化合物。

【0111】再者，本發明的一個實施例為根據所述方法中之任一者所製造之如本文所述之式 I 化合物。

【0112】本發明的一個實施例為一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含根據如本文所述之式 I 之化合物及治療惰性載劑。

## 測定程序

### NLRP3 及細胞焦亡

【0113】 已知 NLRP3 之活化導致細胞焦亡，且該特徵在臨床疾病之表現發揮重要作用（Yan-gang Liu 等人，Cell Death & Disease，2017，8(2)，e2579；Alexander Wree 等人，Hepatology，2014，59(3)，898-910；Alex Baldwin 等人，Journal of Medicinal Chemistry，2016，59(5)，1691-1710；Ema Ozaki 等人，Journal of Inflammation Research，2015，8，15-27；Zhen Xie 及 Gang Zhao，Neuroimmunology Neuroinflammation，2014，1(2)，60-65；Mattia Cocco 等人，Journal of Medicinal Chemistry，2014，57(24)，10366-10382；T. Satoh 等人，Cell Death & Disease，2013，4，e644）。因此，預期 NLRP3 之抑制劑將阻斷細胞焦亡以及促發炎細胞激素（例如 IL-1 $\beta$ ）從細胞中之釋放。

#### THP-1 細胞：培養及製備

【0114】 THP-1 細胞 (ATCC # TIB-202) 在包含 L-麩醯胺酸 (Gibco #11835) 且補充有於 10% 胎牛血清 (FBS) (Sigma # F0804) 中之 1mM 丙酮酸鈉 (Sigma # S8636) 及青黴素 (100 單位/ml) /鏈黴素 (0.1mg/ml) (Sigma # P4333) 的 RPMI 中生長。細胞經常規繼代並生長至匯合（約 10<sup>6</sup> 個細胞/ml）。於實驗當天，收穫 THP-1 細胞並重懸浮於 RPMI 培養基（不含 FBS）中。然後對細胞計數並藉由台盼藍 (Sigma # T8154) 檢查生存力 (>90%)。進行適當稀釋以得到 625,000 個細胞/ml 的濃度。向該稀釋的細胞溶液中添加 LPS (Sigma # L4524)，以得到 1  $\mu$ g/ml 的最終測定濃度 (FAC)。將 40  $\mu$ l 最終製備物等量分至 96 孔盤的各孔中。將由此製備的盤用於化合物篩選。

#### THP-1 細胞焦亡測定

【0115】 按照以下方法逐步測定進行化合物篩選。

1. 將 THP-1 細胞 (25,000 個細胞/孔) (包含 1.0 $\mu$ g/ml LPS, 於 40 $\mu$ l RPMI 培養基 (不含 FBS) 中), 接種於聚-D-離胺酸塗覆的 96 孔、黑壁、透明底細胞培養盤 (VWR # 734-0317) 中
2. 將 5 $\mu$ l 化合物 (8 點半對數稀釋, 最高劑量為 10 $\mu$ M) 或載體 (DMSO 0.1% FAC) 添加至適當的孔中
3. 於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 3 小時
4. 將 5 $\mu$ l 尼日利亞菌素 (Sigma # N7143) (FAC 5 $\mu$ M) 添加至所有孔中
5. 於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 1 小時
6. 孵育期結束時, 將盤以 300xg 離心 3 分鐘並移除上清液
7. 然後添加 50  $\mu$ l 刃天青 (Sigma # R7017) (FAC 100  $\mu$ M 刃天青於不含 FBS 的 RPMI 培養基中) 並將板於 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下進一步孵育 1 至 2 小時
8. 在 Envision 酶標儀上於 Ex 560nm 及 Em 590nm 下讀盤
9. 將 IC<sub>50</sub> 資料擬合至非線性回歸方程式 (log (抑制劑) vs. 反應-可變斜率 4 參數)

【0116】細胞焦亡測定的結果作為 THP IC<sub>50</sub> 總結於下表 1 中。

#### 人類全血 IL-1 $\beta$ 釋放測定

【0117】對於全身性遞送, 當化合物存在於血流中時抑制 NLRP3 的能力具有重要意義。出於這一原因, 根據以下方案研究人類全血中許多化合物的 NLRP3 抑制活性。

【0118】於 Li-肝素管中之人類全血來自志願者供體小組的健康供體。

1. 將 80 $\mu$ l 包含 1 $\mu$ g/ml LPS 的全血鋪在 96 孔透明底細胞培養盤 (Corning # 3585) 中

2. 將 10 $\mu$ l 化合物（8 點半對數稀釋，最高劑量為 10 $\mu$ M）或載體 (DMSO 0.1% FAC) 添加至適當的孔中
3. 於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 3 小時
4. 將 10 $\mu$ l 尼日利亞菌素 (Sigma # N7143) (10 $\mu$ M FAC) 添加至所有孔中
5. 於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 1 小時
6. 孵育期結束時，將盤以 300xg 離心 5 分鐘以沉澱細胞並移除 20 $\mu$ l 上清液，再添加至 96 孔 v 形底盤中進行 IL-1 $\beta$  分析（註解：這些包含上清液的盤可儲存於 -80°C 下以備稍後進行分析）
7. 根據製造商方案（Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 套組 AL220F-5000）測量 IL-1 $\beta$
8. 將 IC<sub>50</sub> 資料擬合至非線性回歸方程式（log (抑制劑) vs. 反應-可變斜率 4 參數）

【0119】人類全血測定的結果作為 HWB IC<sub>50</sub> 總結於下表 1 中。

#### hERG 篩選測定

##### 【0120】*細胞*

【0121】CHO crelox hERG 細胞株（ATCC 參考編號 PTA-6812，雌性中國倉鼠細胞）係在羅氏產生並驗證。即用型速凍 CHO-hERG 細胞係在 Evotec（德國）冷凍保存並直接用於實驗。

##### 【0122】*實驗溶液*

【0123】細胞外溶液包含（以 mM 為單位）：NaCl 150；KCl 4；CaCl<sub>2</sub> 1；MgCl<sub>2</sub> 1；HEPES 10；pH 7.2 至 7.4 (含 NaOH)，滲透壓 290 mOsm 至 330

mOsm。內部溶液包含（以 mM 為單位）：KCl，10；KCl<sup>3</sup>，100；NaCl，10；HEPES，10；EGTA，20；pH：7.0-7.4（含 KOH），滲透壓 260 mOsm 至 300 mOsm。

(0124) | *電生理學*

(0125) | 將在至少 4 個細胞中以 2 個濃度評估化合物對 hERG K<sup>+</sup> 電流參數的影響。

(0126) | hERG 檢測係使用自動化箱膜系統 SynchroPatch® 384 (Nanon Technologies GmbH, 德國) 進行。K<sup>+</sup> 電流係於 35°C 至 37°C 的全細胞組態中使用膜片電壓鉗 (patch voltage clamp) 技術測量。

(0127) | 細胞係保持在 -80 mV 的靜止電壓下，並藉由圖 1 中所示之電壓模式 (用於在 35°C 至 37°C 引發向外 K<sup>+</sup> 電流的脈衝模式) 刺激它們以活化 hERG 通道並向外傳導 IK<sub>hERG</sub> 電流，刺激頻率為 0.1 Hz (6 bpm)。

(0128) | *資料分析*

(0129) | 在各藥物濃度下記錄 IK<sub>hERG</sub> 之幅度，並將它們與成對對照值 (取為 100%) 進行比較以定義阻斷分數。濃度反應資料係用以下關係擬合：

其中	$I(C) = \frac{100}{1 + (C/IC_{50})^h}$
	<p>C 為濃度，</p> <p>IC<sub>50</sub> 為產生 50% 阻斷之濃度</p> <p>h 為 Hill 係數。</p>

(0130) | 使用 EworkBook 套件 (ED Business Solutions Ltd, 英國)，藉由非線性回歸分析擬合濃度反應曲線。資料擬合係使用 4 參數邏輯模型 (擬合： $(A + (B / (1 + ((x/C)^D))))$ )，其中 A: 0 且 B: 100) 完成。

腦穿透：

【0131】在大鼠中藉由於經口藥物投予後測量血漿、腦及腦脊髓液 (CSF) 樣品中的藥物濃度來研究腦穿透。藉由動力學脂膜鍵結測定及離體分配實驗來估計未鍵結的腦濃度。藉由將未鍵結的腦或 CSF 濃度與經校正用於血漿蛋白鍵結之血漿暴露相關聯來確定從腦或 CSF 到血漿的未鍵結分配係數 ( $k_{p,u,u}$ )。

跨細胞 P-gp 測定：

【0132】一般測定使用經轉染之過表現人類或小鼠 P-gp 的 LLC-PK1 細胞 (豬腎上皮細胞)，在 96 孔半透濾膜盤上培養，其中它們形成具有緊密連接的極化單層，並充當頂端與基底外側區室之間的屏障。

【0133】P-gp 在該單層之面向頂端的膜中表現。

【0134】藉由分別添加細胞不可滲透的標記物螢光黃及參考 P-gp 受質依度沙班 (edoxaban) 來確認細胞單層之緊密性及 P-gp 之功能活性。

PAMPA：

【0135】PAMPA (平行人工膜滲透性測定) 為針對候選藥物的第一線滲透性篩選方法。PAMPA 測定使用人工磷脂膜模擬跨細胞吸收條件。該測定確定可用於化合物優化及排序目的之滲透性值，以及用於電腦模擬模型以預測腸道吸收之輸入參數。

【0136】在 t-開始 (參考) 處測量供體濃度，並與一定時間 (t-結束) 後供體及受體濃度進行比較，以計算化合物通過膜的程度。

微粒體穩定性：

【0137】 在 TECAN (Tecan Group Ltd, 瑞士) 自動液體處理系統上，於 37°C 在 96 孔盤中，以微粒體中之 1  $\mu$ M 測試化合物 (0.5 mg/mL) 加上輔因子 NADPH 進行孵育。在測試化合物與微粒體預孵育 10 分鐘後，藉由添加輔因子開始酶反應。在第 1、3、6、9、15、25、35 及 45 分鐘時，取出孵育的等分試樣並用含有內標準的 1 : 3 (v/v) 乙腈淬熄。然後將樣品冷卻並離心，然後藉由 LC-MS/MS 2 分析上清液。

肝細胞中的代謝穩定性：

測定描述：

【0138】 生物材料。獲得凍存之肝細胞 [小鼠、大鼠、兔、猴及人類 (男性及女性；混合)]。在整個研究中，肝細胞復溶 (reconstitution) 後的活力為至少 80%。取得即用型大鼠/人類 HepatoPac® 培養物 [長期肝細胞共培養物；匯集 (對於人類，男性 n = 5，女性 n = 5)] 與基質小鼠纖維母細胞 (陰性對照；匯集) 以及用於孵育的盤、應用培養基及維持培養基。

【0139】 藉由懸浮肝細胞評估代謝。將初代匯集之凍存肝細胞於含有 10% FCS、0.05 mg/mL 鏈黴素及 50 U/mL 青黴素及 0.4 mM L-麩醯胺酸以及 0.01 mg/mL 健他黴素、0.048 mg/mL 氫化可體松及 0.004 mg/mL 胰島素的經預熱之威廉氏 (William's) E 培養基中復溶，使最終懸浮液密度為  $1 \times 10^6$  個細胞/mL。孵育係用配備帶軌道振盪器的 CO<sub>2</sub> 培養箱的液體處理系統 (Tecan) 全自動進行。將測試化合物以例如 1  $\mu$ M 添加至孔 ( $1 \times 10^5$  個細胞/孔) 中後，將 96 孔肝細胞懸浮培養盤於 37°C 在 5% CO<sub>2</sub> 中孵育。藉由在長達 2 小時的指定時間點向孵育孔中添加乙腈 (包括內標準) 來淬熄樣品。

【0140】藉由 HepatoPac® 評估代謝。如懸浮液測定中所進行的試驗品 (以例如 1  $\mu$ M, 0.1% v/v DMSO) 之孵育係於含有貼壁肝細胞與小鼠纖維母細胞對照細胞之共培養物或單獨對照細胞的 96 孔盤中進行 (5% CO<sub>2</sub> 氣氛及 37°C)。人類 HepatoPac® 中之孵育培養基與懸浮肝細胞中之培養基相同。在確定的時間點 (2、18、26、48、72 及 96 小時)，用含有內標準的冰冷乙腈淬熄全部的孔。

【0141】然後適當離心樣品，並藉由 LC-MS/MS 分析上清液。孵育係以 n = 1 或 2 進行。

【0142】表 1：NLRP3 抑制活性

實例編號	THP-1 細胞焦亡 測定 IC <sub>50</sub> (nM)	人類全血 IL-1 $\beta$ 檢定 IC <sub>50</sub> (nM)
1	3.1	3.2
2	1.1	5.0
3	73.1	51.8
4	822.6	
5A	1.2	4.6
5B	47.0	326.2
6A	3.9	14.9
6B	763.2	
7	1.8	6.6
7B	1.8	5.6
7A	276.7	
8	5.6	9.9

【0143】在小分子藥物開發過程中，導致藥物失敗的最常見的不良副作用之一為心律不整。此類失敗往往與藥物抑制人類 ether-à-go-go 相關基因 (hERG) 心臟鉀通道的能力有關。因此對 hERG 心臟鉀通道沒有抑制或具有低抑制被視為有益的。

【0144】表 2: 對 hERG 的抑制活性

實例編號	結構	名稱	hERG 檢定 IC <sub>50</sub> (μM)
1		4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-2-吡啶-3-基]-3-羥基-5-(三氟甲基)苯基]羧酸	>20 μM
RE-A*		2-[6-[(1-乙基-3-哌啶基)胺基]-4-甲基-2-吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚	1.2 μM
RE-B*		3-甲基-2-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚	9.5 μM

\*RE-A 及 \*RE-B 係作為或類似於 WO20200234715 進行合成。

【0145】現在將藉由以下無限制性特徵的實例來說明本發明。

【0146】假使製備實例作為鏡像異構物或非鏡像異構物的混合物來獲得，

則純鏡像異構物或非鏡像異構物可藉由本文所述的方法或所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法諸如手性層析或結晶來獲得。

## 實驗方法

### 縮寫：

DEA	<i>N,N</i> -二乙胺
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
h	小時
HPLC	高效液相層析
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮

SFC	超臨界流體層析法
<i>t</i> BME	2-甲氧基-2-甲基丙烷
r.t.	室溫

### 實例

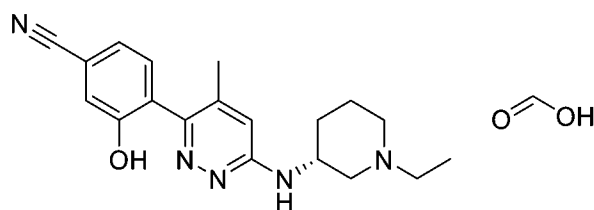
【0147】 如果沒有另外說明，所有實例及中間體均在氮氣環境下製備。

#### 製備型 HPLC 條件：

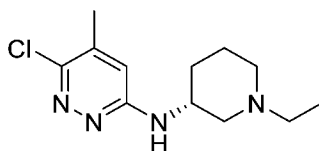
【0148】 將樣品溶解於 10 mL DMSO 中，過濾，並藉由逆相製備型 HPLC (Gilson) 純化 (使用 Phenomenex Gemini NC-C18 製備管柱，110Å，5 μm，30 mm × 150 mm，流速 40 mL min<sup>-1</sup>，用 0.1% 甲酸水溶液-MeCN 梯度洗脫超過 6 分鐘)。管柱上稀釋泵提供 5 mL min<sup>-1</sup> MeCN，持續 1.2 分鐘。梯度資訊：0.0 分鐘至 1 分鐘，5% MeCN；1 分鐘至 7.5 分鐘，從 5% MeCN 遞增至 15.8% MeCN；7.5 分鐘至 7.6 分鐘，從 15.8% MeCN 遞增至 100% MeCN；7.6 分鐘至 10.9 分鐘，保持在 100% MeCN。將乾淨的餾分在冷凍乾燥中蒸發。

### 實例 1：

4-[6-[(3*R*)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；甲酸



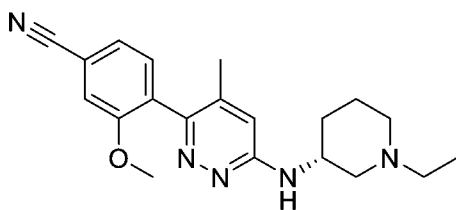
【0149】 中間體 A1：6-氯-N-[(3*R*)-1-乙基-3-哌啶基]-5-甲基-嗒吡-3-胺



【0150】 將 3,6-二氯-4-甲基嗒吡 (CAS # 19064-64-3, 3.0 g, 18.4 mmol, 1.0 eq) 及 DIPEA (8.02 mL, 46.01 mmol, 2.5 eq) 及 (3*R*)-1-乙基哌啶-3-胺 (CAS # 1020396-26-2, 2.95 g, 23.01 mmol, 1.25 eq) 溶解於 NMP (30 mL) 中，並將反應混

合物於 120°C 攪拌 6 天。將反應混合物用 EtOAc (200 mL) 稀釋，並用鹽水 (2 × 150 mL) 及 10 重量% LiCl 水溶液 (2 × 150 mL) 洗滌，然後使用相分離器乾燥，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法 (24 g 管柱，0% 至 10% (0.7 N NH<sub>3</sub> 於 MeOH 中)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，以得到橙色固體狀標題化合物 (1.21 g，4.75 mmol，產率 17%) (所需產物與其區域異構物 6-氯-N-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]-4-甲基-嗒吡啶-3-胺之約 3 : 1 之混合物)。LCMS m/z 255.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

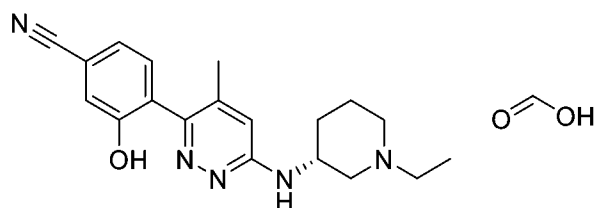
**【0151】** 中間體 B1 : 4-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-甲氧基-苯甲腈



**【0152】** 將 6-氯-N-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]-5-甲基-嗒吡啶-3-胺 (中間體 A1，200.0 mg，0.390 mmol，1.0 eq)、4-氰基-2-甲氧基苯基硼酸 (CAS # 1256345-67-1, 196 mg, 1.11 mmol, 2.2 eq) 及飽和碳酸鈉水溶液 (0.5 mL, 0.390 mmol, 1 eq) 懸浮於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中，並將反應混合物用 N<sub>2</sub> 鼓泡，然後抽空並用 N<sub>2</sub> 回充 (3 次)。添加 XPhos Pd G3 (40.0 mg, 0.050 mmol, 0.09 eq) 並將反應混合物置於 N<sub>2</sub> 下，然後於 80°C 攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並乾燥加載到矽膠 (5 g) 上。將粗產物藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>，40 g 管匣，0% 至 10% (0.7 N NH<sub>3</sub> 於 MeOH 中)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (184 mg，0.52 mmol，產率 93%) (與其區域異構物 4-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-5-甲基-嗒吡啶-3-基]-3-甲氧基-苯甲腈之約 3 : 1 之混合物)。LCMS m/z 352.1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

**【0153】** 實例 1：4-[6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-

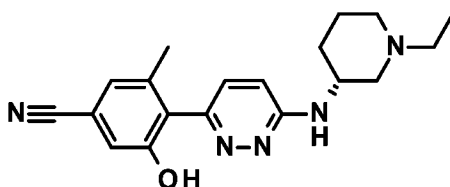
羥基-苯甲腈；甲酸



**【0154】** 將 4-[6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-甲氧基-苯甲腈 (中間體 B1) (172.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) (注：起始材料為甲基嗒吡區域異構物之約 3：1 之混合物) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) 中之溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之 1M 三溴化硼 (1.7 mL, 1.70 mmol, 3.47 eq) 於 0°C 逐滴處理。30 分鐘後，將混合物溫熱並於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至 0°C，並添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之 1M 三溴化硼 (1.35 mL, 1.35 mmol, 3.94 eq)，並且隨後將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 1.5 小時。將反應混合物用 0.7M NH<sub>3</sub> MeOH (約 15 mL) 淬熄，並攪拌 30 分鐘，並在減壓下濃縮，以提供粗產物。將其提交至製備型 HPLC 分離，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (50 mg，0.13 mmol，產率 25%)。LCMS：m/z 338.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)；336.4 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

**實例 2：**

**4-[6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈**

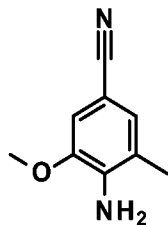


**【0155】** 中間體 2A：6-氯-N-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-胺

**【0156】** 在密封管中，在攪拌下向可商購之 3,6-二氯嗒吡 (CAS # 141-30-0, 500 mg, 3.36 mmol, 1.0 eq) 及可商購之 [*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺 (CAS #

1020396-26-2, 516.7 mg, 4.03 mmol, 1.2 eq) 於 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (2.83 mL) 中之黃色溶液中添加於室溫之 *N,N*-二異丙基乙胺 (1.5 mL, 8.59 mmol, 2.56 eq)。將黃色反應混合物於 120°C 攪拌過夜 (16 小時)。將反應混合物冷卻至室溫，並用約 70 mL 乙酸乙酯及約 10 mL 5% LiCl 水溶液萃取。將水層用約 70 mL 乙酸乙酯反萃取。將有機層用約 10 mL 5% LiCl 水溶液洗滌兩次，用約 10 mL 水洗滌一次，並用約 10 mL 鹽水洗滌一次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法 (矽膠，梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 100% (二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH 9：1：0.05)) 純化，以得到灰白色固體狀標題化合物 (542 mg, 66%)。LCMS：*m/z* 241.1 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

【0157】 中間體 2B：4-胺基-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈

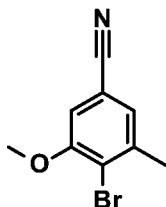


【0158】 兩個批次平行製備。

【0159】 向可商購之 4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯胺 (CAS # 348169-39-1, 25.0 g, 115 mmol, 1.00 eq) 於 DMF (250 mL) 中之溶液中添加 Zn(CN)<sub>2</sub> (13.5 g, 115 mmol, 7.34 mL, 1.00 eq) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (66.8 g, 57.8 mmol, 0.50 eq)。將反應混合物於 100°C 攪拌 12 小時。將反應混合物倒入水 (1.50 L) 中，並用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取。將有機相用鹽水 (1 L × 3) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析 (SiO<sub>2</sub>，石油醚/乙酸乙酯 =

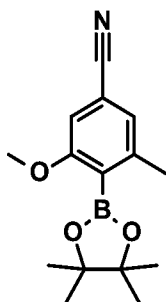
100/1 至 0/1)，以得到黃色固體狀標題化合物 (28.0 g，產率 75%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.05 (s, 2H), 5.47 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

【0160】 中間體 2C：4-溴-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈



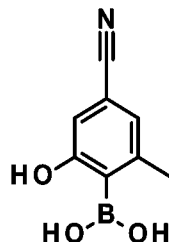
【0161】 向 CuBr (46.4 g, 323 mmol, 9.86 mL, 1.50 eq) 於 MeCN (180 mL) 中之溶液中添加 *t*-BuONO (33.3 g, 323 mmol, 38.5 mL, 1.50 eq)，並於 65°C 攪拌。然後於 65°C 添加上述中間體 2B 4-溴-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈 (35.0 g, 215 mmol, 1.00 eq) 於 MeCN (180 mL) 中之溶液。將混合物於 65°C 攪拌 3.5 小時。完成後，將飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (400 mL) 及飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (200 mL) 添加至混合物中並用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。將有機相用鹽水 (500 mL × 2) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (SiO<sub>2</sub>，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 0/1，R<sub>f</sub> = 0.75) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (20.7 g，產率 42%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43, 7.40 (各自為 2s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0162】 中間體 2D：3-甲氧基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲腈



【0163】 向上述 4-溴-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈 (18.0 g, 79.6 mmol, 1.00 eq) 於 DMF (180 mL) 中之溶液中添加  $B_2Pin_2$  (30.3 g, 119 mmol, 1.50 eq) 及 AcOK (35.1 g, 358 mmol, 4.50 eq)。將混合物於 20°C 攪拌 0.5 小時，並添加  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (13.0 g, 15.9 mmol, 0.20 eq)。將混合物於 100°C 攪拌 12 小時。將混合物用矽藻土過濾，並用  $H_2O$  (500 mL) 稀釋，且用乙酸乙酯 (800 mL  $\times$  3) 萃取。將有機相用鹽水 (800 mL  $\times$  3) 洗滌，經  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 ( $SiO_2$ ，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 1/1， $R_f = 0.30$ ) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (18.0 g，產率 83%)。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.22, 7.21 (各自為 2s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。

【0164】 中間體 2E：(4-氰基-2-羥基-6-甲基-苯基)硼酸



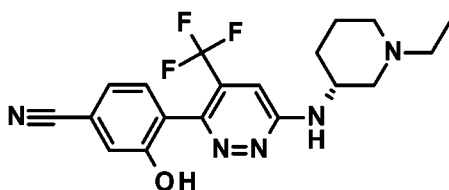
【0165】 將上述 3-甲氧基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲腈 (17.0 g, 96.0 mmol, 1.00 eq) 於二氯甲烷 (170 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，並於 0°C 逐滴添加  $BBr_3$  (38.9 g, 155 mmol, 2.50 eq)。將混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時。將混合物倒入  $H_2O$  (200 mL) 中，過濾，然後收集濾餅並與 EtOAc (20 mL) 一起研製，以得到灰色固體狀標題化合物 (4.67 g，產率 42%)。LCMS： $m/z$  178.1  $[M+H]^+$ ，ESI pos。

**【0166】** 實例 2：4-[6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈

**【0167】** 在密封管中，於室溫 (23°C) 在攪拌下向上述中間體 A2 6-氯-*N*-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]嗒吡-3-胺 (80 mg, 0.332 mmol, 1.00 eq) 及中間體 2E (4-氟基-2-羥基-6-甲基-苯基)硼酸 (128 mg, 0.665 mmol, 2.00 eq) 於 1,4-二噁烷 (超乾燥) (2 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物中添加碳酸鉀 (206.7 mg, 1.50 mmol, 4.50 eq)。將橙色反應混合物用氫氣鼓泡 3 分鐘，然後於室溫 (23°C) 在攪拌下添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氧化鈣(ii) 二氯甲烷複合物 (40.7 mg, 0.05 mmol, 0.150 eq)。將橙色反應混合物密封，並於 95°C (油浴) 攪拌 16 小時 (過夜)。反應完成後，將混合物冷卻至室溫，並用二氯甲烷萃取兩次 (2 × 約 20 mL) 及飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (約 20 mL) 萃取。將有機層用水 (約 10 mL) 及鹽水 (約 10 mL) 洗滌。將水相用二氯甲烷 (約 20 mL) 反萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濾出，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HN-M 上，並藉由急速層析法 (SiO<sub>2</sub>；梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 20% 二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH (v/v) 110：10：1) 純化，隨後藉由製備型 HPLC 進一步純化，以得到白色粉末狀標題化合物 (51.7 mg, 46%)。LCMS：*m/z* 338.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

**實例 3：**

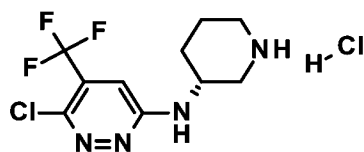
**4-[6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈**



【0168】 中間體 3A：(3R)-3-[[6-氯-5-(三氟甲基)嗒吡啶-3-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯及 (3R)-3-[[6-氯-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0169】 在密封管中，將可商購之 3,6-二氯-4-(三氟甲基)嗒吡啶 (CAS # 1057672-68-0, 1.72 g, 7.93 mmol, 1.0 eq) 與可商購之 (3R)-3-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (CAS # 188111-79-7, 3.18 g, 15.9 mmol, 2.0 eq) 之純混合物於 *N,N*-二異丙基乙胺 (3.46 mL, 19.8 mmol, 2.5 eq) 中於 130°C 攪拌 24 小時。將溫熱混合物 (約 50°C) 倒入有乙酸乙酯 (100 mL) 的錐形瓶中，將其用於轉移油狀混合物，並添加水 (100 mL)。將其於室溫攪拌 20 分鐘，以溶解所有成分。用乙酸乙酯/水進行萃取，最後用鹽水萃取。將殘餘物藉由急速層析法 (SiO<sub>2</sub>；於庚烷中之 0% 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (第一區域異構物) (1.67 g, 55%) 以及淺黃色油狀第二區域異構物 (1.07 g，產率 35%)。LCMS：*m/z* 381.1 ([{<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>)，383.1 ([{<sup>37</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>)，ESI pos。

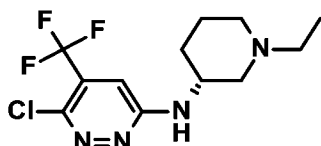
【0170】 中間體 3B：6-氯-*N*-[(3R)-3-哌啶基]-5-(三氟甲基)嗒吡啶-3-胺；鹽酸鹽



【0171】 經由注射器向上述 (3R)-3-[[6-氯-5-(三氟甲基)嗒吡啶-3-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯中間體 3A (第一區域異構物) (1.67 g, 4.39 mmol, 1.00 eq) 於二氯甲烷 (20 mL) 及甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl (於二噁烷中) (13.2 g, 10.9 mL, 43.9 mmol, 10.0 eq)。將澄清、黃色反應溶液於室溫攪拌 16 小時。

完全轉化後，將反應混合物在真空中濃縮，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (1.51 g，產率 98%)。該化合物不經進一步純化即用於下一步。LCMS： $m/z$  281.1 ( $[{35Cl}]M+H$ )<sup>+</sup>，283.1 ( $[{37Cl}]M+H$ )<sup>+</sup>，ESI pos。

**【0172】** 中間體 3C：6-氯-N-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]-5-(三氟甲基)嗒吡啶-3-胺



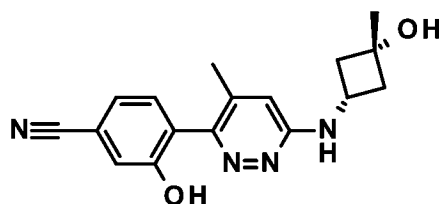
**【0173】** 在冰浴冷卻下，向上述 6-氯-N-[(3R)-3-哌啶基]-5-(三氟甲基)嗒吡啶-3-胺；鹽酸鹽中間體 3B (1.51 g, 4.29 mmol, 1.00 eq) 於無水二氯甲烷 (30 mL) 中之懸浮液中依次添加乙醛 (472 mg, 597  $\mu$ L, 10.7 mmol, 2.5 eq) 及乙酸钠 (879 mg, 10.7 mmol, 2.5 eq)。然後於 0°C 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.63 g, 7.71 mmol, 1.8 eq)。將反應混合物於 0°C 攪拌 15 分鐘，並於室溫攪拌 2 小時 (淺黃色懸浮液)。完全轉化後，將反應混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) 小心地鹼化，然後用二氯甲烷 (3  $\times$  80 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物 (1.4 g) 吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法 [矽膠，梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 100% (二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH 110：10：1)] 純化，以得到淺棕色油狀標題化合物 (1.03 g，產率 76%)。LCMS： $m/z$  309.1 ( $[{35Cl}]M+H$ )<sup>+</sup>，311.0 ( $[{37Cl}]M+H$ )<sup>+</sup>，ESI pos。

**【0174】** 實例 3：4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3-基]-3-羥基-苯甲腈

【0175】 在密封管中，將上述 6-氯-*N*-[(3*R*)-1-乙基-3-哌啶基]-5-(三氟甲基)嗒吡-3-胺中間體 3C (143 mg, 454  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) 及可商購之 (4-氰基-2-羥基-苯基)硼酸 (無 CAS 號, 130.9 mg, 771.7  $\mu\text{mol}$ , 1.70 eq) 溶解於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (2.5 mL) 中。於室溫在攪拌下添加碳酸鉀 (282.3 mg, 2.04 mmol, 4.5 eq)，然後在氬氣氣氛下添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(ii) 二氯甲烷複合物 (55.6 mg, 68.09  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq)。然後將混合物於 95°C 攪拌過夜。將深棕色混合物冷卻至室溫，並用水、乙酸乙酯、鹽水及氯化銨萃取。將水層用乙酸乙酯反萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物藉由 RP-HPLC ( $\text{C}_{18}$ , 管柱: YMC-triart, 12 nm, 5  $\mu\text{m}$ , 100  $\times$  30 mm, ELSD, 乙腈/水+0.1% 三乙胺) 純化，以得到白色粉末狀標題化合物 (24 mg, 產率 13%)。LCMS:  $m/z$  392.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ESI pos。

#### 實例 4:

#### 3-羥基-4-[6-[(3-羥基-3-甲基-環丁基)胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]苯甲腈

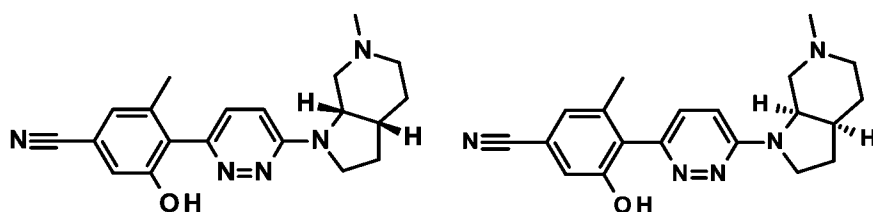


【0176】 將 3-[(6-氯-5-甲基-嗒吡-3-基)胺基]-1-甲基-環丁醇 (CAS # 2557359-89-2, 70.0 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq, 純度 90%)、可商購之 (無 CAS 號, 4-氰基-2-羥基-苯基)硼酸 (95 mg, 0.58 mmol, 2.11 eq)、碳酸鉀 (195 mg, 1.41 mmol, 5.10 eq) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II) 二氯甲烷複合物 (45 mg, 0.06 mmol, 0.20 eq) 於 1,4-二噁烷 (2.2 mL) 及水 (1.1 mL) 中之混合物用氬氣沖洗，並於 95°C 攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯及

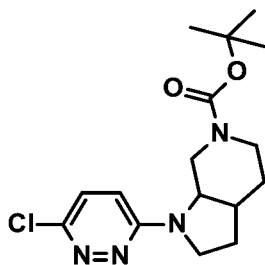
水萃取。將水層用乙酸乙酯反萃取。有機層以水及鹽水洗滌。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法(矽膠，梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 10% 甲醇) 純化。將包含產物的所有餾分合併並在真空中濃縮。將殘餘物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法(SI-胺，梯度：於乙酸乙酯中之 0% 至 10% 甲醇) 進行二次純化。將包含產物的所有餾分合併並在真空中濃縮，以得到灰白色固體狀標題化合物 (25 mg，產率 28%)。LCMS： $m/z$  311.2  $[M+H]^+$ ，ESI pos。

### 實例 5A 及 5B：

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈及 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈



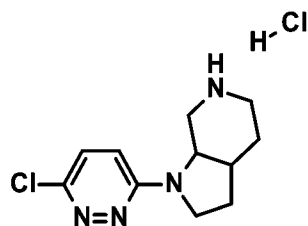
【0177】 中間體 5A：1-(6-氯嗒吡-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯



【0178】 向可商購之 3,6-二氯嗒吡 (CAS # 141-30-0, 413 mg, 2.69 mmol, 1.00 eq) 及可商購之 6-boc-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶 (CAS # 1286755-20-1, 752.9 mg, 3.23 mmol, 1.20 eq) 於 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (3 mL) 中之混合物中添加 *N*-乙基

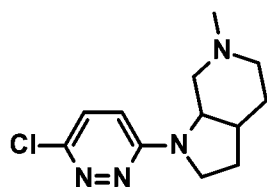
二異丙胺 (1.14 mL, 6.72 mmol, 2.50 eq)。將反應混合物於 120°C 攪拌過夜。完全轉化後，將棕色反應混合物冷卻至室溫，倒入冰水及鹽水中，並用乙酸乙酯：*t*BME (v/v) 1 : 1 (3 × 80 mL) 萃取。將有機層用水 (80 mL) 及鹽水 (80 ml) 洗滌。將水層用乙酸乙酯：*t*BME (v/v) 1 : 1 (80 mL) 再次萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濾出，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (SiO<sub>2</sub>；於庚烷中之 0% 至 95% 乙酸乙酯) 純化，以得到淺黃色油狀標題化合物 (865 mg, 90%)。LCMS：*m/z* 339.2 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，341.1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，ESI pos。

【0179】 中間體 5B：1-(6-氯嘓啉-3-基)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫吡咯并[2,3-*c*]吡啶；鹽酸鹽



【0180】於室溫向上述中間體 5A (865 mg, 2.55 mmol, 1.00 eq) 於二氯甲烷 (超乾燥) (20 mL) 中之溶液中逐滴添加 4 M HCl (6.38 mL, 25.5 mmol, 10.0 eq)。將反應混合物於 23 °C 下攪拌 5 小時。完全轉化後，將混合物在真空中濃縮，以得到粗製標題化合物，其為淺黃色泡沫狀氯化氫 (733 mg)，不經進一步純化即用於下一步。LCMS：*m/z* 239.2 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，241.1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，ESI pos。

【0181】 中間體 5C：1-(6-氯嘓啉-3-基)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶



【0182】 向上述中間體 5B (733 mg, 2.66 mmol, 1.00 eq) 於 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中之懸浮液中添加三乙胺 (577  $\mu$ L, 4.13 mmol, 1.552 eq)。於室溫攪拌 5 分鐘。添加 37% 甲醛水溶液 (448.5 mg, 411  $\mu$ L, 5.53 mmol, 2.08 eq)，然後分批添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (2.26 g, 10.7 mmol, 4.00 eq)。將反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液小心地淬熄，並用二氯甲烷萃取四次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到灰白色固體狀粗製標題化合物 (680 mg)，其不經進一步純化即用於下一步。LCMS：  
 $m/z$  253.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )，255.2 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )，ESI pos。

【0183】 實例 5A 及 5B：4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈及 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈

【0184】 在密封管中，在攪拌下向上述中間體 5C (300 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq) 及上述(4-氟基-2-羥基-6-甲基-苯基)硼酸中間體 2E (420.1 mg, 2.37 mmol, 2.00 eq) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2.5 mL) 中之黃色溶液中添加於室溫 (23°C) 之碳酸銫 (1.16 g, 3.56 mmol, 3.00 eq)。將黃色反應溶液用氫氣 (氣球) 沖洗 3 分鐘，然後於室溫添加 XPhos Pd G3 (201 mg, 237  $\mu$ mol, 0.20 eq)。將黃色反應混合物再用氫氣 (氣球) 沖洗 2 分鐘，並於 100°C (經預加熱之油浴) 攪拌 3 小時。完全轉化後，將橙黃色反應混合物冷卻至室溫，轉移至分液漏斗中，並用二氯甲烷 (50 mL) 及飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (40 mL) 萃取。將有機相用水 (20 mL)

及鹽水 (20 mL) 洗滌。將水相用二氯甲烷 (2 × 50 mL) 反萃取兩次。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濾出，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE-HN-M 上，並藉由急速層析法 (SiO<sub>2</sub>；於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之 0% 至 70% 二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH (v/v) 110：10：1) 純化，以得到橙色泡沫狀標題產物 (383 mg, 91%)，其藉由手性 HPLC (管柱：手性 IK 5 μm，250 × 20 mm；SFC，流速：80 mL/min，80 bar，220 nm，38% MeOH，0.2% DEA) 直接純化。獲得第一鏡像異構物 (實例 5A) (rt = 4.599 分鐘，103 mg，27%) 及第二鏡像異構物 (實例 5B) (rt = 4.990 分鐘，157 mg，41%)，兩者皆為淺棕色泡沫狀物。LCMS：*m/z* 350.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

【0185】 參考實例 RE-A：2-[6-[(1-乙基-3-哌啶基)胺基]-4-甲基-嗒吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚

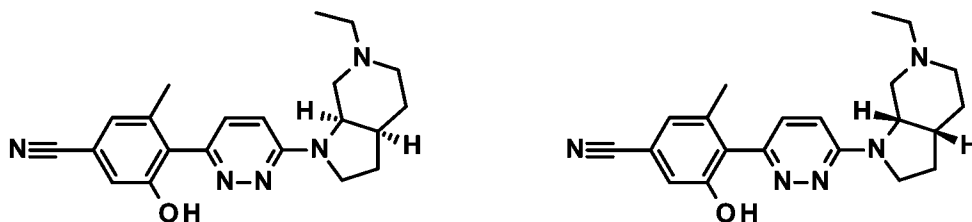
【0186】 RE-A 係類似於 WO20200234715 進行合成。

【0187】 參考實例 RE-B：3-甲基-2-[6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚

【0188】 RE-B 係如 WO20200234715 中所述進行合成。

### 實例 6A 及 6B：

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈及 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡啶-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈



【0189】 步驟 A：1-(6-氯嘧啶-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯

【0190】 向 3,6-二氯嘧啶 (CAS # 141-30-0, 300 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq) 及 1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯 (CAS # 1196147-27-9, 548 mg, 2.42 mmol, 1.20 eq) 於 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (2.0 mL) 中之混合物中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (666 mg, 0.90 mL, 5.15 mmol, 2.56 eq)。將反應混合物於 120°C 攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯及飽和 5% LiCl 溶液萃取。以乙酸乙酯反萃取水層。將有機層用 5% LiCl 水溶液洗滌三次，用水洗滌一次並用鹽水洗滌一次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法 (矽膠，25 g，梯度：於庚烷中之 0% 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到淺黃色油狀標題化合物 (603 mg，產率 84%)。LCMS： $m/z$  339.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

【0191】 步驟 B：1-(6-氯嘧啶-3-基)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶鹽酸鹽

【0192】 向 1-(6-氯嘧啶-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯 (實例 6，步驟 A) (596 mg, 1.67 mmol, 1.00 eq) 於二氯甲烷 (8.0 mL) 中之溶液中逐滴添加於二噁烷中之 4 M HCl (5.04 g, 4.2 mL, 16.8 mmol, 10.05 eq)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物在真空中濃縮，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (665 mg，產率 94%，純度 65%)，其不經進一步純化即使用。LCMS： $m/z$  239.1 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

【0193】 步驟 C：1-(6-氯嗒吡-3-基)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶

【0194】 在冰浴冷卻下，向 1-(6-氯嗒吡-3-基)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶鹽酸鹽 (實例 6，步驟 B) (665 mg, 1.57 mmol, 1.00 eq, 65% purity) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之懸浮液中依次添加乙醛 (172 mg, 0.22 mL, 3.90 mmol, 2.48 eq) 及乙酸鈉 (260 mg, 3.17 mmol, 2.02 eq)。於 0°C 分三份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (502 mg, 2.37 mmol, 1.51 eq)。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，並於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液小心地淬熄，並用二氯甲烷萃取三次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法 (矽膠，25 g，梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 10% 甲醇) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (262 mg，產率 59%)。LCMS：m/z 267.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

【0195】 步驟 D：4-[6-(6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈

【0196】 將 1-(6-氯嗒吡-3-基)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (實例 6，步驟 C) (160 mg, 0.57 mmol, 1.00 eq)、(4-氰基-2-羥基-6-甲基-苯基)硼酸 (172 mg, 0.97 mmol, 1.71 eq，中間體 2E)、碳酸銨 (557 mg, 1.71 mmol, 3.00 eq) 及 XPhos Pd G3 (72 mg, 0.09 mmol, 0.15 eq) 於 1,4-二噁烷 (3.6 mL) 及水 (0.90 mL) 中之混合物用氫氣沖洗，然後於 100°C 攪拌 4 小時並於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物用乙酸乙酯及半飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液萃取。以乙酸乙酯反萃取水層。有機層以水及鹽水洗滌。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過

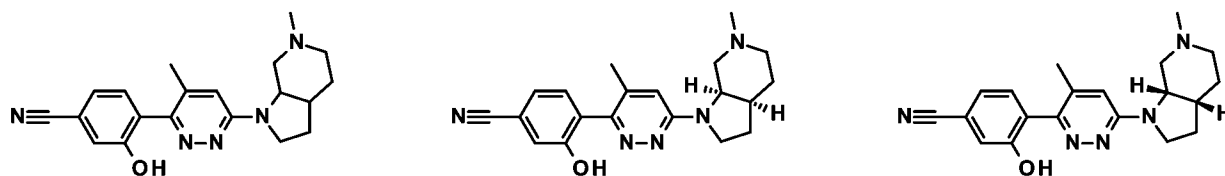
濾，並在真空中濃縮。將粗產物吸收於 ISOLUTE HM-N 上，並藉由急速層析法 (Si-胺，12 g，梯度：於乙酸乙酯中之 0% 至 10% 甲醇) 純化。將包含產物的所有餾分合併並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，12 g，梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 50% (二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH 9：1：0.05)) 再次純化，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (167 mg，產率 77%)。LCMS： $m/z$  364.3 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

**【0197】** 步驟 E：4-[6-[(3a*S*,7a*R*)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈及 4-[6-[(3a*R*,7a*S*)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈

**【0198】** 藉由 SFC (管柱：手性 IK，溶析液 B：40% 甲醇 + 0.2% 二乙胺) 手性分離 4-[6-(6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈 (實例 6，步驟 D) (164 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq)，以得到兩種鏡像異構物：淺棕色泡沫狀實例 6A (第一洗脫， $R_t$ = 1.98 分鐘) (76 mg，產率 46%)；LCMS： $m/z$  364.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos；及淺棕色泡沫狀實例 6B (第二洗脫， $R_t$ = 2.55 分鐘) (78 mg，產率 48%)；LCMS： $m/z$  364.3 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

### 實例 7、7A 及 7B

3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]苯甲腈、4-[6-[(3a*S*,7a*R*)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈及 4-[6-[(3a*R*,7a*S*)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈



【0199】 步驟 A：1-(6-氰-5-甲基-嗒吡-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯

【0200】 將 3,6-二氫-4-甲基-嗒吡(200 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq) 溶解於 NMP (2.0 mL) 及 1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯 (277.69 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq, CAS # 1196147-27-9) 中，並將 *N,N*-二異丙基乙胺 (641.3 mg, 867  $\mu$ L, 4.96 mmol, 4.0 eq) 添加至反應混合物中，將其於 130°C 攪拌五小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及 LiCl 水溶液 (10%) 萃取。2.0 mL)。將有機層用 LiCl 水溶液 (10%, 2.0 mL) 洗滌兩次，用水 (5.0 mL) 洗滌一次，並用鹽水 (5.0 mL) 洗滌一次。將水層用乙酸乙酯 (10 mL) 反萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物藉由急速矽膠層析法 (梯度：於庚烷中之 0% 至 50% EtOAc) 純化，並藉由 SFC (管柱：非手性 Torus2Pic, 12 nm, 5  $\mu$ m, 250  $\times$  20 mm, 10% MeOH) 再次純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (197.4 mg, 產率 41%) 及淺黃色固體狀 1-(6-氰-4-甲基-嗒吡-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯 (58 mg, 13%)。LCMS  $m/z$ : 353.2 [M+H]<sup>+</sup>, ESI pos。

【0201】 步驟 B：1-(6-氰-5-甲基-嗒吡-3-基)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶；氯化氫

【0202】 將上述 1-(6-氰-5-甲基-嗒吡-3-基)-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯 (197 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) 溶解於二氯甲烷 (1.6 mL)

及甲醇 (0.8 mL) 中。然後，將於二噁烷中之 4 M HCl (1.2 mL, 4.78 mmol, 9.0 eq) 逐滴添加至反應混合物中，並將其於室溫攪拌兩小時。將反應混合物在真空中濃縮，得到淺黃色固體狀標題化合物 (180 mg，產率 88%)。LCMS m/z: 253.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

**【0203】** 步驟 C：1-(6-氯-5-甲基-嗒吡-3-基)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶

**【0204】** 將上述 1-(6-氯-5-甲基-嗒吡-3-基)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫吡咯并[2,3-c]吡啶；氯化氫 (200 mg, 691.6 μmol, 1.0 eq) 溶解於 1,2-二氯乙烷 (6.6 mL) 中，並添加三乙胺 (107.8 mg, 148 μL, 1.06 mmol, 1.54 eq)。攪拌 5 分鐘後，添加甲醛 (37% 水溶液，125.8 mg, 115.4 μL, 1.6 mmol, 2.2 eq)，然後分批添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (586.3 mg, 2.77 mmol, 4.0 eq)。將反應混合物於室溫攪拌一小時。將反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液小心地淬熄，並用 DCM (+ 2% MeOH) 萃取五次。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物藉由急速矽膠層析法 (梯度：二氯甲烷中之 0% 至 5% 甲醇) 純化，以得到淺棕色固體狀標題化合物 (123 mg，產率 63%)。LCMS m/z: 267.2 [M+H]<sup>+</sup>，ESI pos。

**【0205】** 步驟 D：3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]苯甲腈

**【0206】** 將上述 1-(6-氯-5-甲基-嗒吡-3-基)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (50 mg, 187 μmol, 1.0 eq)、可商購之 (4-氰基-2-羥基-苯基)硼酸 (49.5 mg, 304 μmol, 1.6 eq；無 CAS 號)、碳酸鉀 (119 mg, 860 μmol, 4.6 eq)

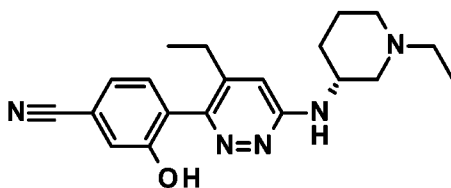
及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(ii) 二氯甲烷複合物 (23.1 mg, 28.3  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq) 於 1,4-二噁烷 (1.19 mL) 及水 (0.59 mL) 中之混合物用氫氣沖洗並於 95°C 攪拌過夜。然後，將 (4-氰基-2-羥基-苯基)硼酸 (49.53 mg, 304  $\mu\text{mol}$ , 1.6 eq) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(ii) 二氯甲烷複合物 (23.1 mg, 28.3  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq) 添加至反應混合物中，並於 95°C 繼續攪拌五小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後用乙酸乙酯及半飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液萃取。水層以乙酸乙酯反萃取。有機層以水及鹽水洗滌。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物藉由急速矽膠層析法 (梯度：二氯甲烷中之 0% 至 10% 甲醇) 純化，並藉由製備型 HPLC (管柱：Gemini NX, 12 nm, 5  $\mu\text{m}$ , 100  $\times$  300 mm；梯度：MeCN/水 + 0.1% TEA) 再次純化，以得到白色固體狀標題化合物 (8 mg, 產率 12%)。LCMS  $m/z$ :

348.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , ESI neg。

【0207】 步驟 E：4-[6-[(3a*S*,7a*R*)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈及 4-[6-[(3a*R*,7a*S*)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈

【0208】 上述 3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]苯甲腈 (60 mg) 如上所述進行製備。經由 SFC (管柱：手性 AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  20 mm, 20% MeOH + 0.2% DEA) 進行手性分離後，將化合物 **7A** (第一洗脫,  $R_t = 2.16$  分鐘; 20.6 mg, 產率 8%) 分離為淺黃色固體，且將化合物 **7B** (第二洗脫,  $R_t = 2.16$  分鐘; 11.4 mg, 產量 4%) 分離為淺黃色固體。LCMS  $m/z$ : 348.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , ESI neg。

## 實例 8：

4-[4-乙基-6-[[*(3R)*-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈

【0209】 步驟 A：(3*R*)-3-[(6-氯-5-乙基-嗒吡-3-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁

酯

【0210】 在密封管中，將 (3*R*)-3-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (4.53 g, 22.6 mmol, 2.0 eq, CAS # 188111-79-7) 及 3,6-二氯-4-乙基-嗒吡 (2 g, 11.3 mmol, 1.0 eq, CAS # 10728-54-6) 於 *N,N'*-二異丙基乙胺 (3.65 g, 4.93 mL, 28.2 mmol, 2.5 eq) 中之純化合物密封，並於 130°C (經預加熱之油浴) 攪拌過夜。將黏稠棕色反應混合物倒在溫熱 (約 50°C) 的水 (約 100 ml) 上，並使用乙酸乙酯 (約 50 ml) 轉移油狀混合物。將棕色反應溶液攪拌 10 分鐘，轉移至分液漏斗中，並用乙酸乙酯萃取兩次 (2 × 約 100 ml)。將有機層用水 (約 50 ml) 及鹽水 (約 50 ml) 洗滌。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將棕色粗產物藉由急速矽膠層析法 (於庚烷中之 0% 至 40% 乙酸乙酯) 純化，以得到淺黃色泡沫狀標題化合物 (1.32 g, 產率 34%)。LCMS *m/z*: 341.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 341.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), ESI pos。

【0211】 作為第二個峰，分離出淺黃色泡沫狀 (3*R*)-3-[(6-氯-4-乙基-嗒吡-3-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (545 mg, 產率 13%)。LCMS：*m/z* 341.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 341.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), ESI pos。

【0212】 步驟 B：6-氯-5-乙基-*N*-[(3*R*)-3-哌啶基]嗒吡-3-胺；氯化氫

【0213】於環境溫度向上述 (3R)-3-[(6-氯-5-乙基-嗒吡-3-基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (943 mg, 2.77 mmol, 1.0 eq) 於二氯甲烷 (10 mL) 及甲醇 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加於 1,4-二噁烷中之 4 M HCl (8.3 g, 6.92 mL, 27.67 mmol, 10 eq)。將反應混合物於 23 °C 攪拌 16 小時。在減壓下去除溶劑後，獲得淺黃色固體狀標題化合物 (786 mg，產率 97%)。LCMS：m/z 241.1 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，243.1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，ESI pos。

【0214】步驟 C：6-氯-5-乙基-N-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]嗒吡-3-胺

【0215】在冰浴冷卻下，向上述 6-氯-5-乙基-N-[(3R)-3-哌啶基]嗒吡-3-胺；氯化氫 (400 mg, 1.44 mmol, 1.0 eq) 於二氯甲烷 (超乾燥) (15 mL) 中之懸浮液中添加乙醛 (158.9 mg, 204 μL, 3.6 mmol, 2.5 eq)，然後添加乙酸鈉 (296 mg, 3.61 mmol, 2.5 eq)。然後，於 0°C 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (562.6 mg, 2.65 mmol, 1.8 eq)，並繼續攪拌 5 分鐘，然後於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (25 mL) 小心地鹼化，然後用二氯甲烷 (3 × 60 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物藉由急速矽膠層析法 (梯度：於二氯甲烷中之 0% 至 100% 二氯甲烷：甲醇：NH<sub>4</sub>OH 110：10：1) 純化，以得到淺棕色油狀標題化合物 (204 mg，產率 53%)。MS：m/z 269.1 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，271.1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>，ESI pos。

【0216】步驟 D：4-[4-乙基-6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈

【0217】在氫氣下，向上述 (6-氯-5-乙基-嗒吡-3-基)-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺 (134 mg, 499 μmol, 1.0eq)、可商購之 (4-氰基-2-羥基-苯基)硼酸 (118.5

mg, 698  $\mu$ mol, 1.4 eq, 無 CAS 號) 及碳酸銨 (487.3 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物中添加 XPhos Pd G3 (63.3 mg, 74.78  $\mu$ mol, 0.15 eq, CAS # 1445085-55-1)。將反應混合物在密封管中於 100°C 攪拌 4 小時。將反應混合物用乙酸乙酯 (2  $\times$  40 mL) 及半飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (40 mL) 萃取。將有機層用水 (40 mL) 及鹽水 (40 mL) 洗滌。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。將粗產物藉由急速矽膠層析法 (梯度: 於二氯甲烷中之 0% 至 100% (二氯甲烷: 甲醇: NH<sub>4</sub>OH 110: 10: 1)), 然後藉由製備型 HPLC 純化, 以得到白色無定形冷凍乾燥固體狀標題化合物 (44 mg, 產率 25%)。LCMS m/z: 352.3 [M+H]<sup>+</sup>, ESI pos。

#### 實例 A'

【0218】式 Ib 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分:

	<u>每錠劑</u>
活性成分	200 mg
微晶型纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	<u>20 mg</u>
	425 mg

#### 實例 B'

【0219】式 Ib 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分:

	<u>每個膠囊</u>
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

實例 A

【0220】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分：

	<u>每錠劑</u>
活性成分	200 mg
微晶型纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	<u>20 mg</u>
	425 mg

實例 B

【0221】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分：

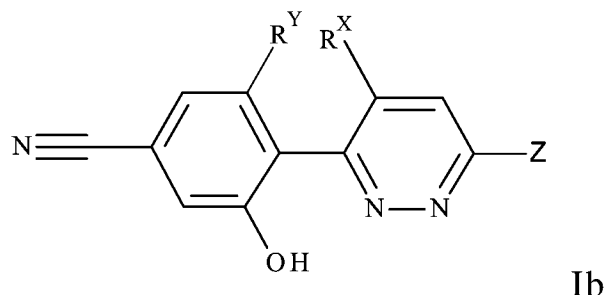
	<u>每個膠囊</u>
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg

乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

## 【發明申請專利範圍】

## 【請求項1】

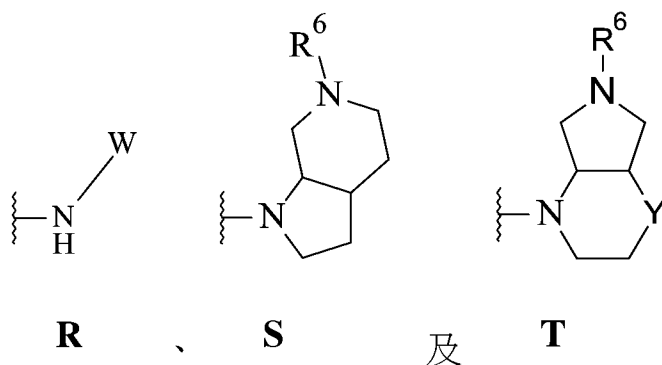
一種式 Ib 化合物



其中

$R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H、烷基、烷氧基烷基及鹵基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R、系統 S 及系統 T



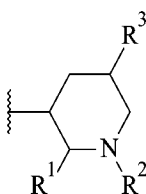
其中系統 S 和系統 T 可進一步經 OH、鹵基、烷基或氰基取代；

$R^6$  為 H 或烷基；

Y 為  $CH_2$ 、O 或  $NR^7$ ；

$R^7$  為 H 或烷基；

W 為經取代之 4 員至 6 員環烷基環或環系統 A 的經取代之雜環，其中經取代之環烷基係經 1 個或 2 個選自 OH、鹵基及烷基的取代基取代，並且環系統 A 為



A ;

$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基，或者  $R^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的原子一起形成視情況經 OH 或鹵基取代的 5 員環；

$R^3$  為 H、OH 或鹵基；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項2】**

如請求項 1 之化合物，其中  $R^x$  為 H、烷基或鹵代烷基。

**【請求項3】**

如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^x$  為 H 或烷基。

**【請求項4】**

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中  $R^y$  為 H 或烷基。

**【請求項5】**

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 Z 為系統 R 或系統 S。

**【請求項6】**

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 Z 為系統 S。

**【請求項7】**

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中  $R^6$  為烷基。

**【請求項8】**

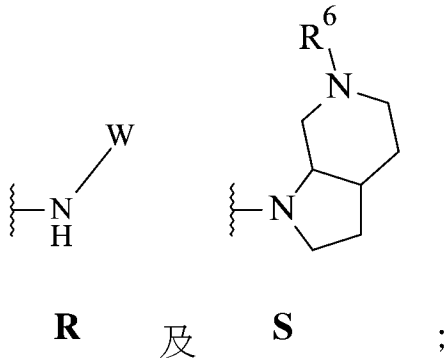
如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 W 為經烷基和 OH 取代的 4 員環烷基環，或者 W 為環系統 A 的經取代之雜環，其中  $R^1$  為 H， $R^2$  為烷基，並且  $R^3$  為 H；

## 【請求項9】

如請求項 1 之化合物，其中

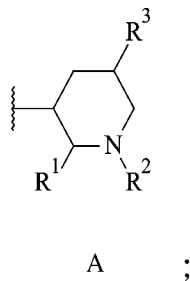
$R^X$  選自 H、烷基及鹵代烷基，並且  $R^Y$  選自 H 及烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 選自系統 R 及系統 S



$R^6$  為烷基；

W 為經烷基和 OH 取代的經取代之 4 員環烷基環，或者 W 為環系統 A 的經取代之雜環，



$R^1$  為 H 並且  $R^2$  為烷基；

$R^3$  為 H；

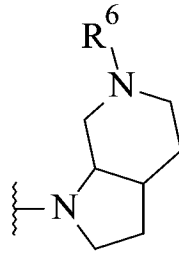
及其醫藥上可接受之鹽。

## 【請求項10】

如請求項 1 之化合物，其中

$R^X$  選自 H 及烷基，並且  $R^Y$  選自 H 及烷基，條件為若  $R^X$  為 H，則  $R^Y$  不為 H；

Z 為系統 S



S ;

R<sup>6</sup> 為烷基；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項11】**

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-  
苯甲腈；甲酸；及

4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-  
苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項12】**

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯  
甲腈；

4-[6-[[[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基]-3-  
羥基-苯甲腈；

3-羥基-4-[6-[(3-羥基-3-甲基-環丁基)胺基]-4-甲基-嗒吡-3-基]苯  
甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡

啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

### 【請求項13】

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基)嗒吡-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啖-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[4-乙基-6-[(3R)-1-乙基-3-哌啶基]胺基]嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

#### 【請求項14】

如請求項 1 至 10 或 12 中任一項之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

#### 【請求項15】

如請求項 1 至 10 或 13 中任一項之化合物，其中該化合物選自

4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-乙基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]嗒吡-3-基]-3-羥基-5-甲基-苯甲腈；

3-羥基-4-[4-甲基-6-(6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)嗒吡-3-基]苯甲腈；

4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

4-[6-[(3aR,7aS)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈或 4-[6-[(3aS,7aR)-6-甲基-3,3a,4,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-4-甲基-嗒吡-3-基]-3-羥基-苯甲腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

#### 【請求項16】

如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其用為治療活性物質。

#### 【請求項17】

如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其用於治療或預防疾病、病症或病況，其中該疾病、病症或病況對 NLRP3 抑制有反應。

#### 【請求項18】

一種醫藥組成物，其包含：如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，及治療惰性載劑。

#### 【請求項19】

一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物的用途，其用於治療或預防疾病、病症或病況，其中該疾病、病症或病況對 NLRP3 抑制有反應。

**【請求項20】**

如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其用於治療或預防選自氣喘或 COPD 之疾病、病症或病況。

**【請求項21】**

如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其用於治療或預防選自帕金森病或阿滋海默症之疾病、病症或病況。

**【請求項22】**

一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物的用途，其用於製備供治療或預防選自氣喘或 COPD 之疾病、病症或病況的藥物。

**【請求項23】**

一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物的用途，其用於製備供治療或預防選自帕金森病或阿滋海默症之疾病、病症或病況的藥物。

**【請求項24】**

一種抑制 NLRP3 之方法，該方法包含投予有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之化合物以抑制 NLRP3。

**【請求項25】**

一種治療或預防疾病、病症或病況之方法，該方法包含投予有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其中該疾病、病症或病況選自氣喘或 COPD。

**【請求項26】**

一種治療或預防疾病、病症或病況之方法，該方法包含投予有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其中該疾病、病症或病況選自帕金

森病或阿滋海默症。

**【請求項27】**

如前文所述之本發明。

