



(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 202019923 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108121992

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/16 歐洲專利局

18183733.7

(71)申請人：義大利商吉斯藥品公司 (義大利) CHIESI FARMACEUTICI S. P. A. (IT)
義大利

(72)發明人：阿世達 亞歷山卓 ACCETTA, ALESSANDRO (IT)；朗卡堤 法比歐 RANCATI, FABIO (IT)；卡佩利 安娜 瑪麗亞 CAPELLI, ANNA MARIA (IT)；克拉克 大衛 愛德華 CLARK, DAVID EDWARD (GB)；帝司利 帕特里齊亞 TISSELLI, PATRIZIA (IT)；愛德華斯 克里斯汀 EDWARDS, CHRISTINE (GB)；舍紀堯姆 阿諾 讓 弗朗索瓦 奧古斯特 CHEGUILLAUME, ARNAUD JEAN FRANCOIS AUGUSTE (FR)；巴勒 古迪普 BHALAY, GURDIP (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 112 頁

(54)名稱

作為 R h o 一激酶抑制劑之酪胺酸醯胺衍生物

(57)摘要

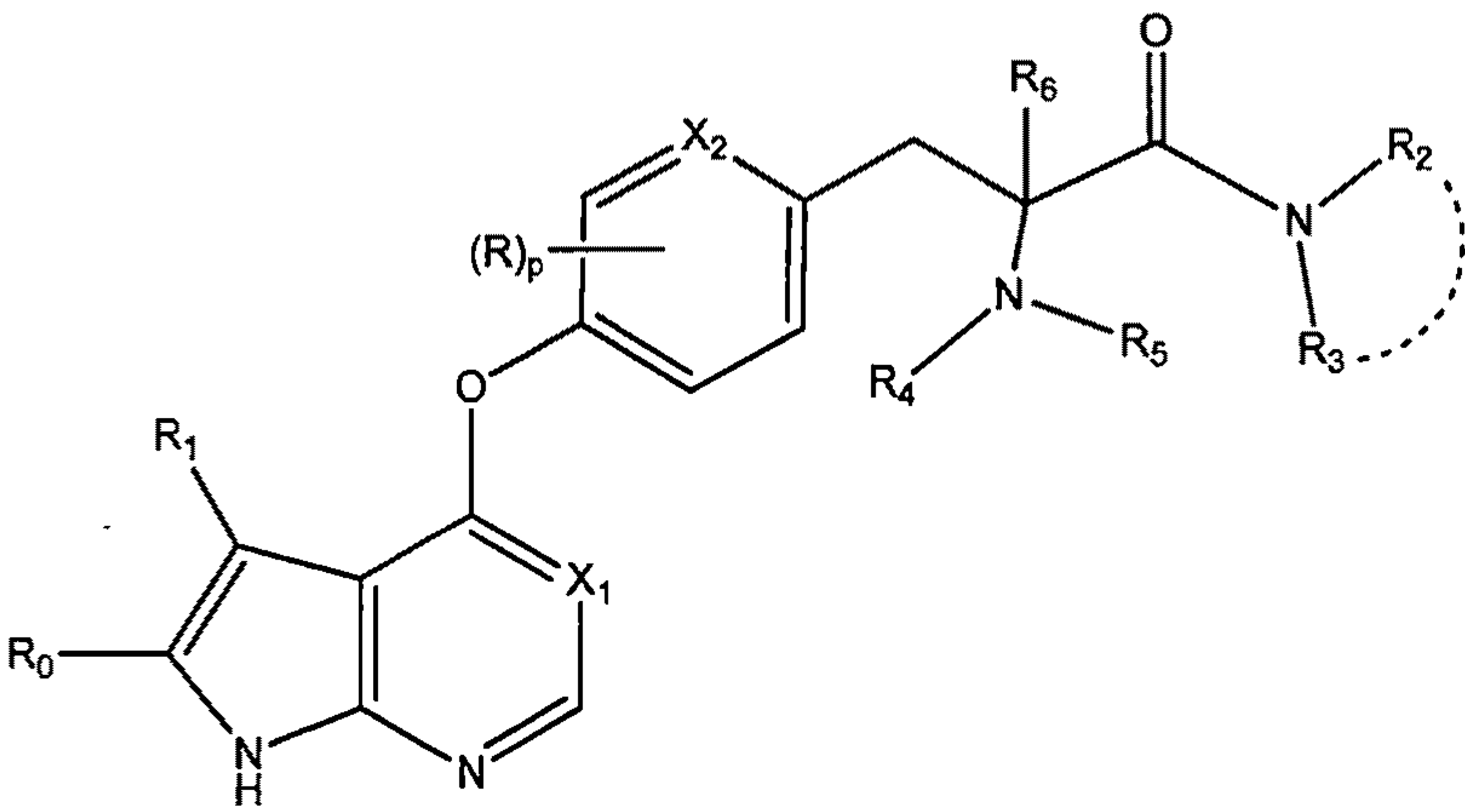
本發明係關於抑制 Rho 激酶之式 I 化合物，其為雙環二氫嘧啶-甲醯胺衍生物；製備該等化合物之方法；包含其等之醫藥組成物及其治療用途。

特定而言，本發明之化合物可有用於治療許多與 ROCK 酶機制相關的病症，諸如肺部疾病包括氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)及肺動脈高血壓(PAH)。

The invention relates to compounds of formula I inhibiting Rho Kinase that are bicyclic dihydropyrimidine-carboxamide derivatives, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing them and therapeutic use thereof.

Particularly the compounds of the invention may be useful in the treatment of many disorders associated with ROCK enzymes mechanisms, such as pulmonary diseases including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary arterial hypertension (PAH).

特徵化學式：



(I)

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

作為Rho-激酶抑制劑之酪胺酸醯胺衍生物

TYROSINE AMIDE DERIVATIVES AS RHO-KINASE
INHIBITORS

【中文】

本發明係關於抑制 Rho 激酶之式 I 化合物，其為雙環二氫嘧啶-甲醯胺衍生物；製備該等化合物之方法；包含其等之醫藥組成物及其治療用途。

特定而言，本發明之化合物可有用於治療許多與 ROCK 酶機制相關的病症，諸如肺部疾病包括氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)及肺動脈高血壓(PAH)。

【英文】

The invention relates to compounds of formula I inhibiting Rho Kinase that are bicyclic dihydropyrimidine-carboxamide derivatives, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing them and therapeutic use thereof.

Particularly the compounds of the invention may be useful in the treatment of many disorders associated with ROCK enzymes mechanisms, such as pulmonary diseases including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary arterial hypertension (PAH).

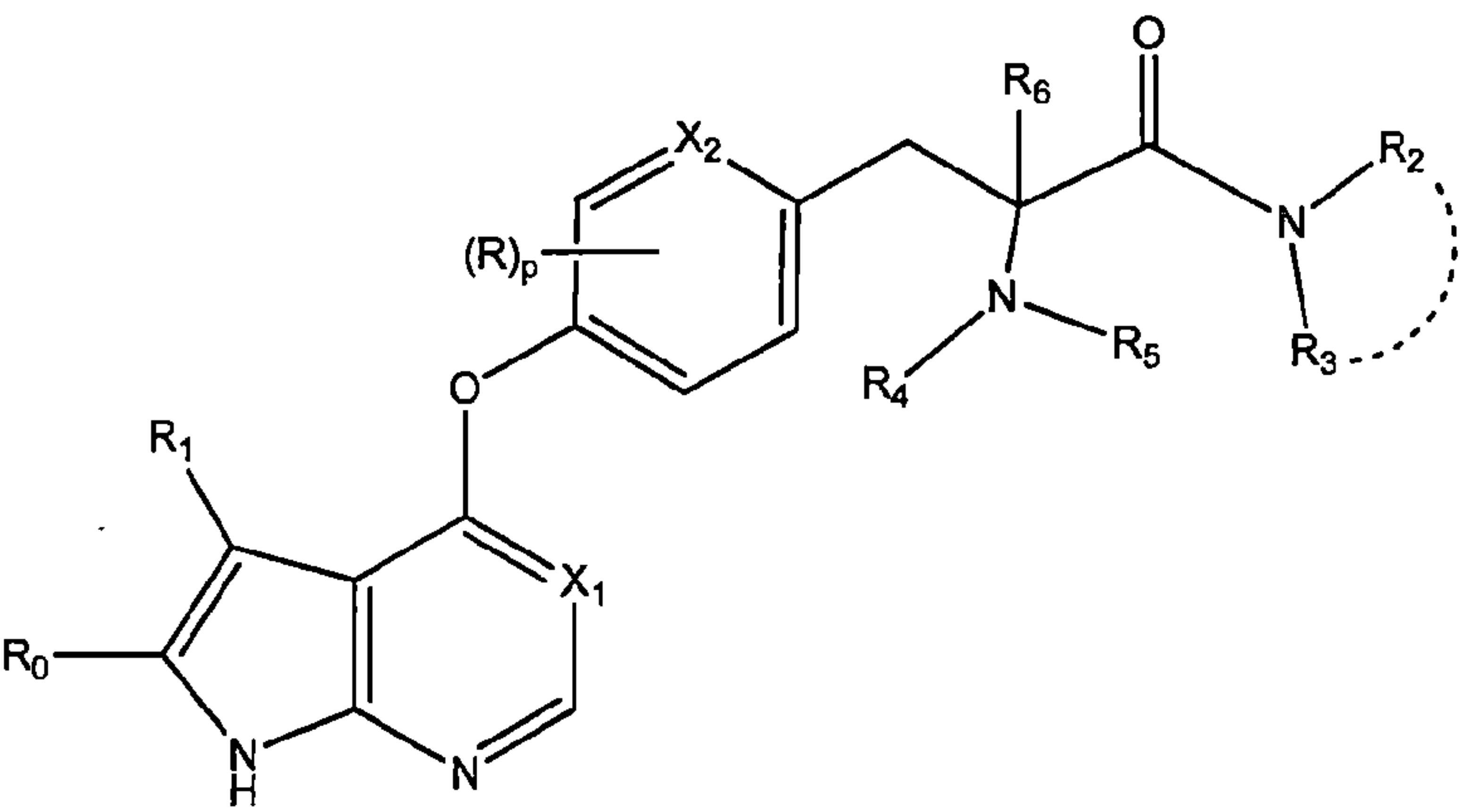
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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】(中文/英文)

作為Rho-激酶抑制劑之酪胺酸醯胺衍生物

TYROSINE AMIDE DERIVATIVES AS RHO-KINASE
INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明係關於抑制 Rho 激酶之化合物(下文稱為 ROCK 抑制劑);特定言之本發明係關於作為酪胺酸醯胺衍生物之化合物，製備該等化合物之方法，包含其等之醫藥組成物及其治療用途。

【0002】本發明之化合物係 Rho-相關纏繞線圈(coiled-coil)形成蛋白質激酶(ROCK)之 ROCK-I 及/或 ROCK-II 同功型之活性或功能的抑制劑。

【先前技術】

【0003】Rho-相關纏繞線圈形成蛋白質激酶(ROCK)係屬於絲胺酸-蘇胺酸激酶之 AGC (PKA/PKG/PKC)家族。已描述 ROCK 之兩種人類同功型，ROCK-I (亦稱為 p160 ROCK 或 ROK β)及 ROCK-II (ROK α)係含有 N-端 Ser/Thr 激酶域、隨後為纏繞線圈結構、普列克底物蛋白(pleckstrin)同源域、及位於 C 端之富半胱胺酸區域之大約 160 kDa 蛋白質(Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behavior. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446-456)。

【0004】ROCK-II 及 ROCK-I 兩者於許多人類及嚙齒動物組織中表現，包括心臟、胰臟、肺臟、肝臟、骨骼肌、腎臟及腦(上述的 Riento 及 Ridley, 2003)。在罹患肺高血壓的患者中，與對照組

相比，ROCK 活性於肺組織及循環嗜中性白血球兩者中顯著地較高 (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Rho 激酶及其抑制劑於肺高血壓中之作用 (Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension). *Pharmacol Ther.* 2013;137(3):352-64)。於嗜中性白血球 ROCK 活性與肺高血壓之嚴重度及持續時間之間建立顯著的關聯 (Duong-Quy 等人，2013)。

【0005】現存在 ROCK 參與促成與重度急性及慢性肺病相關之病症 (包括氣喘、COPD、支氣管擴張症及 ARDS/ALI 之許多路徑的實質證據。由於 ROCK 之生物效應，選擇性抑制劑具有在呼吸疾病 (諸如平滑肌過度反應、支氣管收縮、氣道發炎及氣道重塑、神經調節及歸因於呼吸道病毒感染之惡化) 中治療許多病理機制的潛力 (Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. 作為用於治療氣喘及慢性阻塞性肺病之治療性標靶的 Rho 激酶 (Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease). *Ther Adv Respir Dis.* 2007 Oct;1(1):25-33)。實際上，Rho 激酶抑制劑 Y-27632 導致支氣管擴張且降低肺嗜伊紅性運輸及氣道過度反應性 (Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. 作為用於治療氣喘中之氣道過度反應性之藥物標靶的 Rho 激酶 (Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma). *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006, 6, 339-348)。已於罹患特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)) 之人類及此疾病之動物模型中展現肺 ROCK 活化。ROCK 抑制劑可預防此等模型中之纖維化，及更重要地，誘導已形成纖維化之復原，因此指示 ROCK 抑制劑為終止肺纖維化進展的潛在有效藥

劑(Jiang, C.; Huang, H.; Liu, J.; Wang, Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, rho 激酶抑制劑減小於小鼠中之博萊黴素引起的肺纖維化(a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice). Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 8293-8307)。

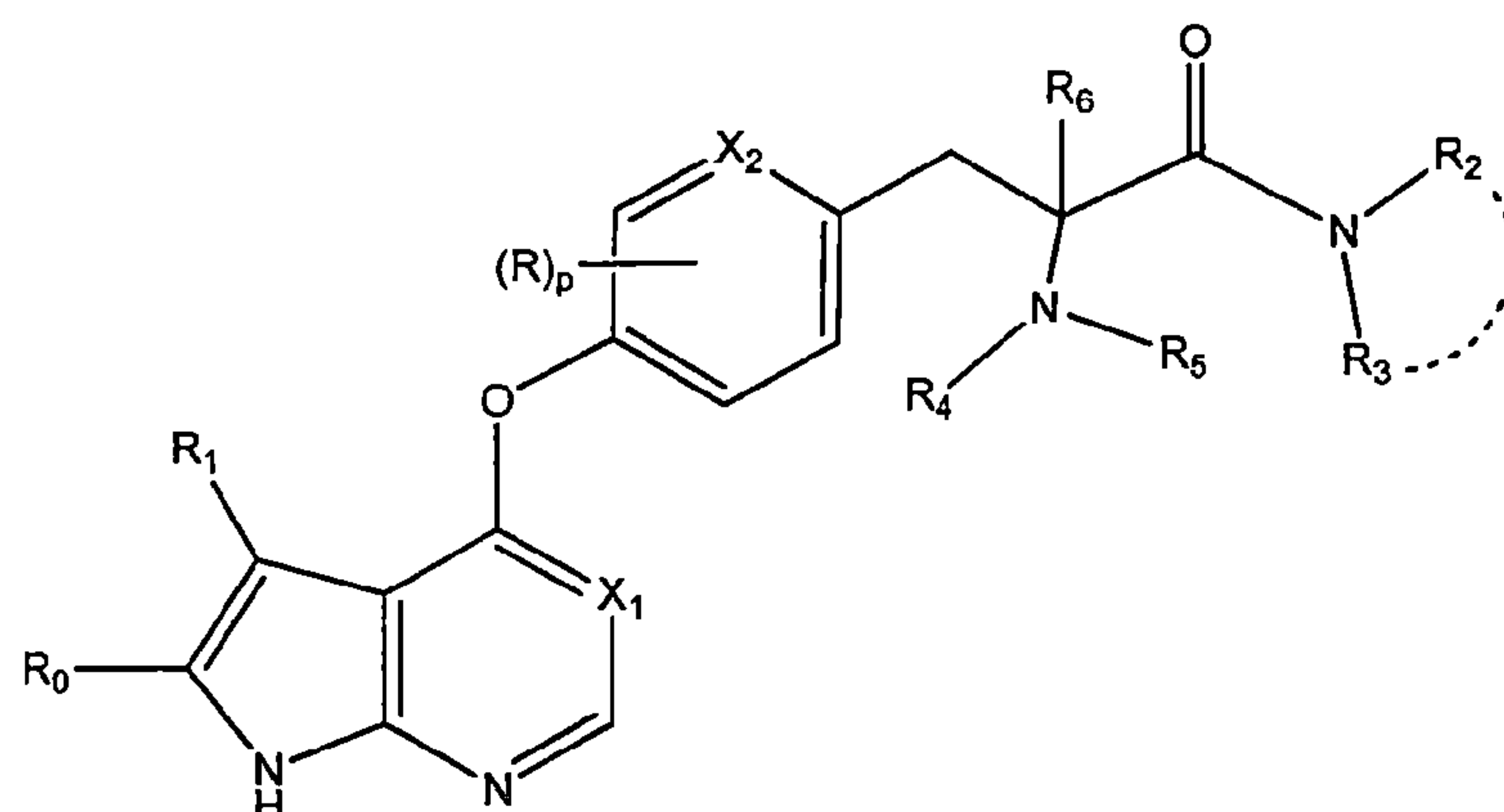
【0006】文獻中已描述多種化合物為 Rho 激酶抑制劑。參見，例如，同一申請人的 WO2004/039796；WO2006/009889；WO2010/032875；WO2009/079008；WO2014/118133 及 WO2018/115383。

【0007】仍存在於許多治療領域中開發新穎且在藥理上經改良之 ROCK 抑制劑的潛力，該等領域諸如：心血管及呼吸疾病、勃起功能障礙、纖維變性病、胰島素抗性、腎衰竭、中樞神經系統病症、自體免疫疾病及腫瘤學。

【0008】鑑於由 ROCK 酶所介導的許多病理反應，仍持續需要可有用於治療許多病症之該等酶的抑制劑。本發明係關於作為 Rho-相關纏繞線圈形成蛋白質激酶(ROCK)之 ROCK-I 及 ROCK-II 同功型之抑制劑的新穎化合物，其具有治療上期望的特性，特別是對於包括氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)及肺高血壓(PH)及明確言之肺動脈高血壓(PAH)之一些肺部疾病具有前景。吾人同在申請中之申請案號 PCT/EP2018/052009 及本發明經由提供該種化合物來解決上述需求。本發明之化合物具有作為 ROCK-I 及 ROCK-II 同功型之抑制劑的活性，其有效且較佳有利地展示其他經改良的性質諸如溶解度。

【發明內容】

【0009】本發明係關於式(I)之化合物



(I)

其中 X_1 、 X_2 、 R 、 R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 p 係如以下於【實施方式】中所報告，該化合物係作用為 ROCK 抑制劑；關於其之製備方法；單獨包含其等或再與一或多種活性成份組合、並與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合的醫藥組成物。

【0010】在一態樣中，本發明係關於一種用作藥品的式(I)化合物。在一態樣中，本發明提供本發明化合物用於製造藥品的用途。

【0011】在再一態樣中，本發明提供本發明化合物用於製備用來治療任何特徵在於 ROCK 酶異常活性及／或其中需要抑制活性及特定而言通過相較於其他激酶選擇性抑制 ROCK 酶同功型之疾病之藥品的用途。

【0012】此外，本發明提供一種用於預防及／或治療其中需要 ROCK 酶抑制之任何疾病之方法，該方法包括向需要該治療之病患投與治療有效量之本發明化合物。

【0013】特定而言，可單獨或與其他活性成份組合地投與本發明之化合物來預防及／或治療包括氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)及肺高血壓(PH)及明確言之肺動脈高血壓(PAH)的肺部疾病。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】**定義**

【0014】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指式(I)化合物之衍生物，其中母化合物經由將若存在之任何游離酸或鹼性基團轉變為習知意欲為醫藥學上可接受之與任何鹼或酸之對應加成鹽來適當地改質。

【0015】 因此，該等鹽的適當實例可包括鹼性殘基諸如胺基之無機或有機酸加成鹽，以及酸殘基諸如羧酸基之無機或有機鹼性加成鹽。

【0016】 可適當地用來製備本發明之鹽之無機鹼的陽離子包括鹼金屬或鹼土金屬諸如鉀、鈉、鈣或鎂的離子。經由使作用為鹼之主化合物與無機或有機酸反應形成鹽所獲得之彼等包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟腦磺酸、乙酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸之鹽。

【0017】 許多有機化合物可與其於其中反應或其自其中沉澱或結晶之溶劑形成複合物。此等複合物稱為「溶劑合物」，其係本發明之再一目的。式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、或溶劑合物的多形體及結晶形式係本發明之再一目的。

【0018】 術語「鹵素」或「鹵原子」包括氟、氯、溴、及碘原子，較佳氯或氟；意謂氟基、氯基、溴基、碘基作為取代基。

【0019】 術語「(C₁-C₆)烷基」係指直鏈或分支鏈烷基，其中組成碳原子之數目係在 1 至 6 之範圍內。特定的烷基係甲基、乙基、

正丙基、異丙基及第三丁基。

【0020】表述語「(C₁-C₆)鹵烷基」係指以上定義之「(C₁-C₆)烷基」，其中一或多個氫原子經可彼此相同或不同之一或多個鹵原子置換。實例包括鹵化、多鹵化及完全鹵化烷基，其中所有氫原子經鹵原子置換，例如，三氟甲基或二氟甲基。

【0021】類似地，術語「(C₁-C₆)羧烷基」或「(C₁-C₆)胺基烷基」係指以上定義之「(C₁-C₆)烷基」，其中一或多個氫原子分別經一或多個羧基(OH)或胺基置換，實例係羧甲基及胺基甲基等等。

【0022】胺基烷基之定義涵蓋經一或多個胺基(-NR₇R₈)取代的烷基(即「(C₁-C₆)烷基」)。胺基烷基之一實例係單胺基烷基諸如R₇R₈N-(C₁-C₆)烷基。

【0023】參照如上下文所定義之取代基R₇及R₈，當R₇及R₈與其所連結之氮原子一起形成4至6員雜環基團(如同以上的R₂及R₃)時，該雜環基團中之至少一個另外的環碳原子視情況經至少一個雜原子(例如，N、NH、S或O)置換及／或可帶有-側氧基(=O)取代基。該雜環基可進一步視情況於環中之任何可利用的點上經取代，即在碳原子上，或在可供取代用之任何雜原子上。碳原子上的取代包括螺二取代以及在兩個相鄰碳原子上的取代，在兩種情況中因此形成另一5至6員雜環。該雜環基的實例係1-吡咯啉基、1-哌啉基、1-哌啶基、4-咪啉基、哌啶-4-基-2-酮、4-甲基哌啶-1-基、7-甲基-4,7-二吡螺[2.5]辛烷-4-基、(3aR, 6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)、(1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚-2-基、3,4-二氫-2,7-噻啉-2(1H)-基、7,8-二氫-1,6-噻啉-6(5H)-基等等。

【0024】術語「(C₃-C₁₀)環烷基」以及「(C₃-C₆)環烷基」係指

含有指定數目之環碳原子的飽和環烴基(包括對應的螺二取代二價基團)。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，及多環狀環系統諸如金剛烷基。

【0025】術語「(C₂-C₆)烯基」係指具有一或多個呈順式或反式組態之共軛或非共軛之雙鍵的直鏈或分支鏈碳鏈，其中原子數係在 2 至 6 之範圍內。

【0026】類似地，術語「(C₅-C₇)環烯基」係指含有 5 至 7 個環碳原子及一或兩個雙鍵的環烴基。

【0027】術語「(C₂-C₆)炔基」係指具有一或多個參鍵之直鏈或分支鏈碳鏈，其中原子數係在 2 至 6 之範圍內。

【0028】術語「(C₂-C₆)羥基炔基」係指以上定義之「(C₁-C₆)炔基」，其中一或多個氫原子經一或多個羥基(OH)置換。

【0029】術語「(C₂-C₆)胺基炔基」係指以上定義之「(C₁-C₆)炔基」，其中一或多個氫原子經一或多個(-NR₇R₈)基團置換。

【0030】表述語「芳基」係指單環、雙環或三環碳環系統，其具有 6 至 20 個、較佳 6 至 15 個環原子，其中至少一個環係芳族環。表述語「雜芳基」係指單環、雙環或三環狀環系統，其具有 5 至 20 個、較佳 5 至 15 個環原子，其中至少一個環係芳族環且其中至少一個環原子係雜原子(例如，N、S 或 O)。

【0031】芳基或雜芳基單環狀環系統的實例包括，例如，苯基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三吡嗪基、呋喃基等等。

【0032】芳基或雜芳基雙環狀環系統的實例包括萘基、伸聯苯基、嘌呤基、喋啶基、吡啶并嘧啶基、苯并三唑基、苯并咪唑基、

喹啉基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并二噁吩基、二氫苯并二噁吩基、茛基、二氫茛基、二氫苯并[1,4]二噁吩基、苯并噻唑-2-基、二氫苯并二噁呋基、苯并噁吩基等等。

【0033】芳基或雜芳基三環狀環系統的實例包括茛基以及前述雜芳基雙環狀環系統的苯并縮合衍生物。

【0034】以類似的方式，表述語「伸芳基」及「伸雜芳基」係指二價基團，諸如伸苯基、伸聯苯基及伸噻吩基。該等基團通常亦稱為「芳烴二基」或「雜芳烴二基」。舉例來說，鄰伸苯基亦稱為苯-1,2-基。伸噻吩基亦可稱為噻吩二基。

【0035】衍生的表述語「(C₃-C₆)雜環烷基」係指飽和或部分不飽和的單環狀(C₃-C₆)環烷基，其中至少一個環碳原子經至少一個雜原子(例如，N、NH、S 或 O)置換或可帶有-側氧基(=O)取代基。該雜環烷基(即雜環基或基團)可進一步視情況於環中的可用點上，即於碳原子上，或於可供取代用之雜原子上經取代。於碳原子上之取代包括螺二取代以及於兩個相鄰碳原子上之取代，在兩種情況中因此形成額外的縮合 5 至 6 員雜環狀環。(C₃-C₆)雜環烷基的實例由下列代表：氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、二氫-或四氫-吡啶基、四氫哌喃基、哌喃基、2H-或 4H-哌喃基、二氫-或四氫呋喃基、二氫異噁唑基、吡咯啉-2-酮-基、二氫吡咯基等等。

【0036】該等雜環基的實例係 1-吡咯啉基、1-甲基-2-吡咯啉基、1-哌啶基、1-哌啶基、4-咪啉基、哌啶-4-基-2-酮、4-甲基哌啶-1-基、1-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌啶-1-基-2-酮、7-甲基-2,7-二吡螺[3.5]壬-2-基、2-甲基-2,9-二吡螺[5.5]十一烷-9-基、9-甲基-3,9-

二吡螺[5.5]十一烷-3-基、及(3aR, 6aS)-5-甲基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基。

【0037】術語「芳基(C₁-C₆)烷基」係指連結至直鏈或分支鏈烷基的芳環，其中組成碳原子的數目係在 1 至 6 之範圍內，例如，苯基甲基(即苄基)、苯基乙基或苯基丙基。

【0038】同樣地，術語「雜芳基(C₁-C₆)烷基」係指連結至直鏈或分支鏈烷基的雜芳環，其中組成碳原子的數目係在 1 至 6 之範圍內，例如，呋喃基甲基。

【0039】術語「烷醯基」係指 HC(O)-或烷基羰基(例如，(C₁-C₆)烷基 C(O)-)，其中基團「烷基」具有以上定義的含義。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基。

【0040】同樣地，「(C₁-C₆)烷基-磺醯基」係指「(C₁-C₆)烷基-S(O)₂基」，其中烷基具有以上定義的含義。(C₁-C₆)烷基-磺醯基的實例係甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基。

【0041】「芳基(C₁-C₆)烷基-磺醯基」係指以上定義的(C₁-C₆)烷基-磺醯基，其進一步經芳基取代。芳基(C₁-C₆)烷基-磺醯基的實例係苄基磺醯基。

【0042】術語「胺甲醯基」係指由式-C(O)NR₇R₈表示的胺基羰基衍生基團，其中 R₇及 R₈係如以上所定義，包括相鄰、鄰位及螺二取代衍生物。實例係胺基羰基、甲基胺基羰基、甲氧基乙基胺基羰基、哌啶-1-羰基、咪啉-N-羰基、咪啉-N-羰基及 N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基羰基、N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基胺基羰基、N-(3-(二甲基胺基)丙基)-N-甲基胺基羰基、4-甲基哌啶-1-羰基、4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基、N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)胺基羰基。

基、(2-N-咪啉基-乙基)胺基羰基、N-甲基-N-(2-N-咪啉基-乙基)胺基羰基、N-(2-(哌啶-1-基)乙基)胺基羰基、N-甲基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)胺基羰基、N-(1-甲基哌啶-4-基-甲基)胺基羰基、N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基羰基、N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基羰基、5-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基。

【0043】術語「羥基羰基」係指終端基團 HOC(O)- 。

【0044】術語「 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 烷氧基」或「 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 烷氧基」以及「 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基」或「 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基」等係指通過氧橋連結至其餘分子之具有指定碳數的直鏈或分支鏈烴。「 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基硫基」係指通過硫橋連結的以上烴。

【0045】衍生的表述語「 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷氧基」或「 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷氧基」係指通過氧橋連結的以上定義的鹵烷基。 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷氧基的一實例係三氟甲氧基。

【0046】類似地，衍生的表述語「 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 雜環烷基氧基」及「 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 雜環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基」分別係指通過氧橋連結的雜環烷基及鏈狀雜環烷基-烷氧基。實例分別係(哌啶-4-基)氧基、1-甲基哌啶-4-基)氧基、2-(哌啶-4-基)乙氧基、2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基、及 2-(4-N-咪啉基)乙氧基。

【0047】衍生的表述語「芳基氧基」及「芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基」以及「雜芳基氧基」及「雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基」係指通過氧橋連結的芳基或雜芳基及鏈狀芳基-烷氧基或雜芳基-烷氧基。其實例分別係苯基氧基及苄基氧基及吡啶基氧基。

【0048】同樣地，衍生的表述語「 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 雜環烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基」及「 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基」係指經由具有指定碳數之烷

基連結至其餘分子之以上定義的雜環烷基及環烷基，例如哌啶-4-基-甲基、環己基乙基。

【0049】 衍生的表述語「(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷基」係指經由具有指定碳數之烷基連結至其餘分子之以上定義的烷氧基，例如甲氧基甲基。

【0050】 衍生的表述語「(C₁-C₆)烷氧基羰基」係指經由羰基連結至其餘分子之以上定義的烷氧基，例如乙氧基羰基。

【0051】 其他的衍生表述語如「(C₁-C₆)烷氧基羰基-胺基」係指經由羰基及隨後的胺基(-NR₇-)連結至其餘分子之以上定義的烷氧基，例如第三丁氧基-羰基-胺基-。

【0052】 「(C₁-C₆)烷氧基羰基(C₃-C₆)雜環烷基(C₁-C₆)烷基」係指以該順序鏈結並經由具有指定碳數之烷基連結至其餘分子之烷氧基羰基雜環烷基取代基。一實例係(第三丁基哌啶-1-羧酸酯)-4 基-甲基。

【0053】 衍生的表述語「(C₁-C₆)胺基烷氧基」係指通過氧橋連結之如以上所定義的(C₁-C₆)胺基烷基，例如(2-(二甲基胺基)乙氧基。

【0054】 表述語「(C₁-C₆)羥基烷氧基」係指通過氧橋連結至其餘分子之如以上所定義的羥基烷基，例如羥基乙氧基。

【0055】 衍生的表述語「(C₁-C₆)胺基烷基胺甲醯基」係指經(C₁-C₆)胺基烷基取代之如以上所定義的「胺甲醯基」(即-C(O)NR₇R₈，其中，例如，R₈係(C₁-C₆)胺基烷基)。一實例係 2-(二甲基胺基)乙基胺甲醯基。

【0056】 術語「芳基烷醯基」係指「芳基-羰基」(即芳基 C(O))

或芳基烷基羰基[即芳基(C_1-C_6)烷基 $C(O)-$]，其中芳基及烷基具有以上定義的含義。實例由苯甲醯基(即苯基羰基)、苯基乙醯基、苯基丙醯基或苯基丁醯基代表。同樣地，「芳基磺醯基」係指芳基 $S(O)_2$ 基團，其中芳基具有以上定義的含義。一實例係苯基磺醯基。

【0057】術語「雜芳基磺醯基」係指雜芳基 $S(O)_2$ 基團，其中雜芳基具有以上定義的含義。一實例係吡啶基磺醯基。

【0058】鏈結取代基之定義係衍生自組成片段，如於以上提供的定義中，諸如「(C_3-C_6)環烷基-羰基」、「(C_3-C_6)雜環烷基-羰基」、「雜芳基-羰基」；係指以上定義的片段經由羰基連結至其餘分子。該等基團的實例包含環丙烷羰基、吡咯啉-3-羰基、(吡啶-3-基)羰基。

【0059】表述語「飽和、部分不飽和或芳族、五或六員環烷-二基、伸芳基-二基或雜環-二基」係指具有五或六個元素之適當的經二取代環烷烴或雜環或芳族殘基，包括 1,2-、1,3-或 1,4-苯-二基；2,3-、3,4-、4,5-或 5,6-吡啶-二基；3,4-、4,5-或 5,6-噻吩-二基；4,5-或 5,6-嘧啶-二基；2,3-吡啶二基；2,3-、3,4-或 4,5-噻吩-二基／呋喃-二基／吡咯-二基；4,5-咪唑-二基／嘔唑-二基／噻唑二基；3,4-或 4,5-吡唑-二基／異嘔唑二基／異噻唑-二基，其之飽和或部分不飽和類似物等等。亦包括其他非鄰位的二取代殘基(雙自由基)，諸如 4,6-嘧啶-二基等等。

【0060】表述語「環系統」係指可為飽和、部分不飽和或不飽和的單環或雙環或多環狀環系統，諸如芳基、(C_3-C_{10})環烷基、(C_3-C_6)雜環烷基或雜芳基。

【0061】側氧基部分係以(O)表示，作為另一常用表示法(例如(=O))的替代選擇。因此，就通式而言，羰基在文中較佳表示為

-C(O)-，作為其他常用表示法諸如-CO-、-(CO)-或-C(=O)-的替代選擇。一般而言，加括號的基團係不包含於鏈中的側基，且當認為有用時，使用括號來幫助明確表示直鏈化學式；例如，磺醯基-SO₂-亦可表示為-S(O)₂-，以(例如)相對於亞磺酸基-S(O)O-作明確指示。

【0062】當如於「p 係 0 或 1 至 3 之整數」的陳述中使用數值指數時，「p 係 0」的陳述(值)意指不存在取代基 R，亦即環上無取代基 R。

【0063】無論何時當鹼性胺基或四級銨基存在於式 I 化合物中時，可存在選自氯離子、溴離子、碘離子、三氟乙酸根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、對甲苯磺酸根、撲酸根及萘二磺酸根的生理上可接受之陰離子。同樣地，在諸如 COOH 基之酸性基團的存在下，亦可存在對應的生理陽離子鹽，例如包括鹼金屬或鹼土金屬離子。

【0064】式(I)化合物當包含一或多個立體異構源中心時，其可以光學立體異構體存在。

【0065】當本發明化合物具有至少一個立體異構源中心時，其可因此作為鏡像異構體存在。當本發明化合物具有兩個或更多個立體異構源中心時，其可另外作為非鏡像異構體存在。應理解於本發明之範疇內涵蓋所有該等單一鏡像異構體、非鏡像異構體及其以任何比例之混合物。基於 Cahn-Ingold-Prelog 命名規則根據群組優先權指定帶有立體異構源中心之碳的絕對組態(R)或(S)。

【0066】當接近化合物之化學名報告「單一立體異構體」、「單一非鏡像異構體」或「單一鏡像異構體」時，指示異構體經單離為

單一非鏡像異構體或鏡像異構體(例如，經由層析)，但未確定／指定相關立體異構源中心處的絕對組態。

【0067】自關於單鍵的受阻旋轉產生阻轉異構體(atropisomer)，其中對旋轉的立體應變阻障足夠高以容許單離構形異構體(conformer) (Bringmann G 等人，Angew. Chemie Int. Ed. 44 (34)，5384-5427，2005。doi:10.1002/anie.200462661)。

【0068】Oki 將阻轉異構體定義為與在給定溫度下超過 1000 秒之半衰期交互轉換的構形異構體 (Oki M，Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983)。

【0069】阻轉異構體與其他對掌性化合物的不同處在於在許多情況中其可熱平衡，而在其他形式的對掌性異構化中通常僅可以化學方式平衡。

【0070】阻轉異構體的分離可藉由對掌性解析方法諸如選擇性結晶來實現。在阻轉異構-鏡像選擇性或阻轉異構選擇性合成中，一種阻轉異構體係犧牲另一者來形成。阻轉異構選擇性合成可利用對掌性助劑如 Corey Bakshi Shibata (CBS)觸媒(一種衍生自脯胺酸之不對稱觸媒)，或當異構化反應相較於另一者偏好一種阻轉異構體時，藉由基於熱力學平衡的方法來進行。

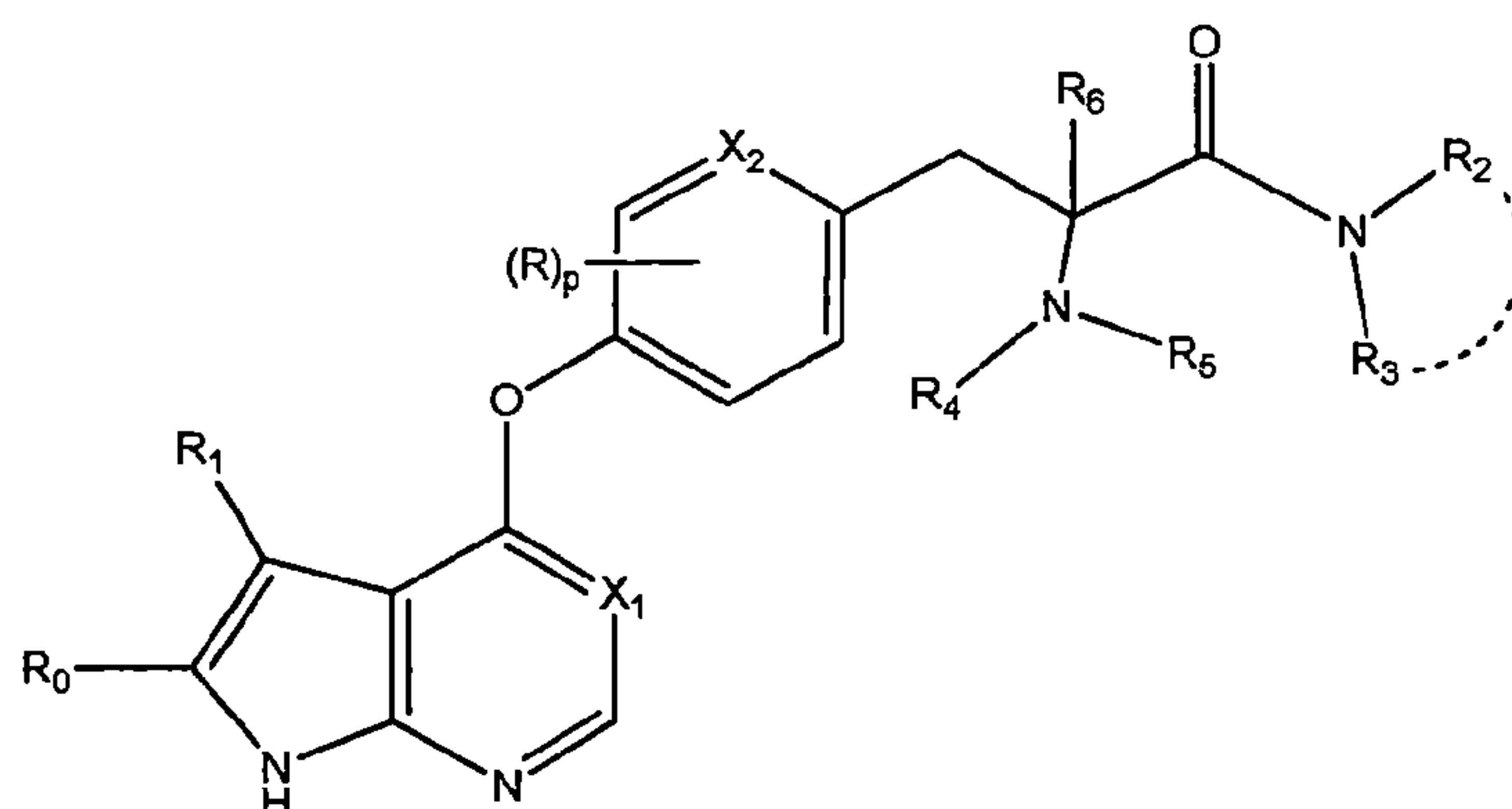
【0071】本發明之範疇包括式(I)化合物之外消旋形式以及個別的阻轉異構體(實質上不含其對應之鏡像異構體)及富含立體異構體的阻轉異構體混合物。

【0072】本發明進一步關於式(I)化合物的對應氘化衍生物。

【0073】上文及下文針對式 I 化合物描述的所有較佳基團或具體例可彼此組合且亦可在經必要修正後應用。

【0074】本發明係關於一類作為 Rho 激酶(ROCK)之抑制劑的化合物。

【0075】該類化合物抑制 ROCK 酶的活性或功能，及更明確言之，其係 Rho-相關纏繞線圈形成蛋白質激酶(ROCK)之 ROCK-I 及 ROCK-II 同功型之抑制劑。本發明係關於式(I)化合物



其中

X₁、及 X₂ 在每次出現時獨立地係 CH 基或氮原子。

p 係 0 或 1 至 3 之整數

各 R 當存在時係鹵素；

R₀ 及 R₁ 係獨立地選自由以下組成之群

-H，

(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₁₀)環烷基，

芳基、雜芳基及(C₃-C₆)雜環烷基，

該芳基、雜芳基及(C₃-C₆)雜環烷基之各者繼而視情況及獨立地經一或多個選自以下之基團取代

鹵素，

-OH，

R₂ 及 R₃，相同或不同，係選自由以下組成之群

-H，

(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₆)鹵烷基，

(C₁-C₆)羧烷基，

(C₁-C₆)胺基烷基，

(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₁₀)環烷基，

(C₃-C₈)雜環烷基，

芳基，

雜芳基，

芳基(C₁-C₆)烷基，

雜芳基(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₈)雜環烷基-(C₁-C₆)烷基，

該芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基之各者進一步視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-CN、-OH、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、雜環烷基、芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、-C(O)NR₇R₈、(C₁-C₆)胺基烷基、(C₁-C₆)羧烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基；或

另一種選擇為 R₂ 及 R₃ 連同其所連結之氮原子一起形成單環或雙環飽和或部分飽和雜環基，較佳 4 至 6 員單環基，該雜環基中之至少一個另外的環碳原子視情況經至少一個獨立地選自 N、NH、S 或 O 之另外的雜原子置換及／或可帶有-側氧基(=O)取代基，該雜環基進一步視情況包括螺二取代以及在兩個相鄰或鄰位原子上之

取代從而形成額外的 5 至 6 員環狀或雜環狀、飽和、部分飽和或芳族環；

該雜環基視情況進一步經一或多個選自由以下組成之群的基團取代

鹵素，

-OH，

-NR₇R₈，

-CH₂NR₇R₈，

(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₆)烷基-磺醯基，

(C₁-C₆)鹵烷基，

(C₁-C₆)經烷基，

(C₂-C₆)烯基，

(C₂-C₆)炔基，

(C₂-C₆)經基炔基，

(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₆)烷醯基，

-C(O)NR₇R₈，

(C₃-C₆)環烷基-羰基，

(C₃-C₆)雜環烷基-羰基，

芳基(C₁-C₆)烷基，

芳基烷醯基，

芳基磺醯基，

芳基(C₁-C₆)烷基-磺醯基，

雜芳基(C₁-C₆)烷基，

雜芳基-羰基，

雜芳基磺醯基，

雜芳基氧基，

包括環烷基之(C₃-C₆)環烷基，

(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₆)雜環烷基-(C₁-C₆)烷基，

芳基及雜芳基，

該環烷基、芳基及雜芳基之各者進一步視情況經以下基團取代：鹵素、-OH、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)胺基烷基、(C₁-C₆)胺基烷氧基、-C(O)NR₇R₈、(C₁-C₆)烷基-磺醯基；

R₄ 及 R₅ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群

H，

(C₁-C₆)烷基，

R₆ 係選自由-H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基所組成之群；

R₇ 及 R₈ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群

H，

(C₁-C₆)烷基，

(C₁-C₆)鹵烷基，

(C₁-C₆)羧烷基，

(C₁-C₆)胺基烷基，

(C₁-C₆)烷氧基，

(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₆)雜環烷基-(C₁-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及(C₃-C₆)雜環烷基；

其中該芳基、雜芳基及(C₃-C₆)雜環烷基之任一者繼而視情況及獨立地經一或多個選自以下之基團取代

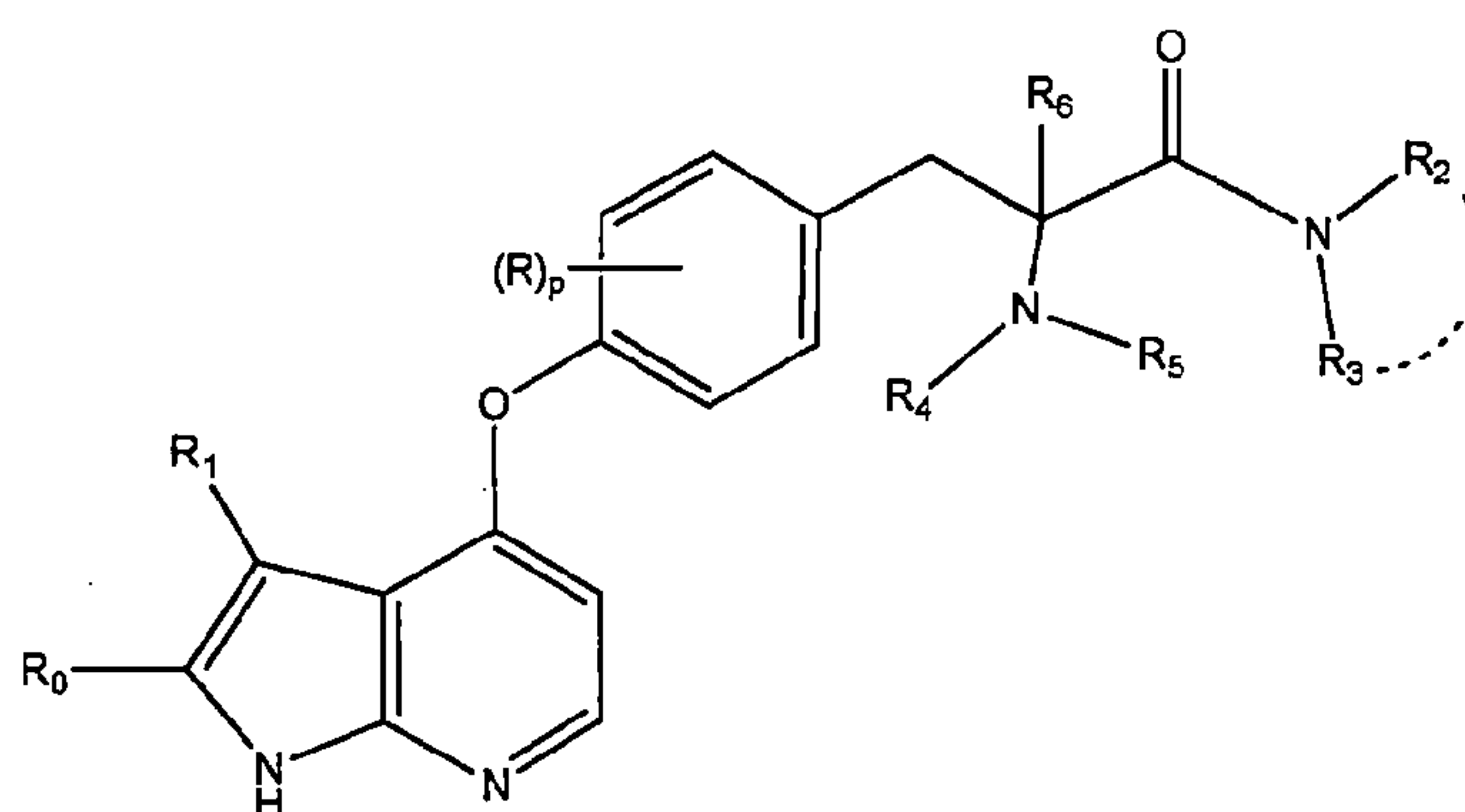
鹵素，

-OH，

(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

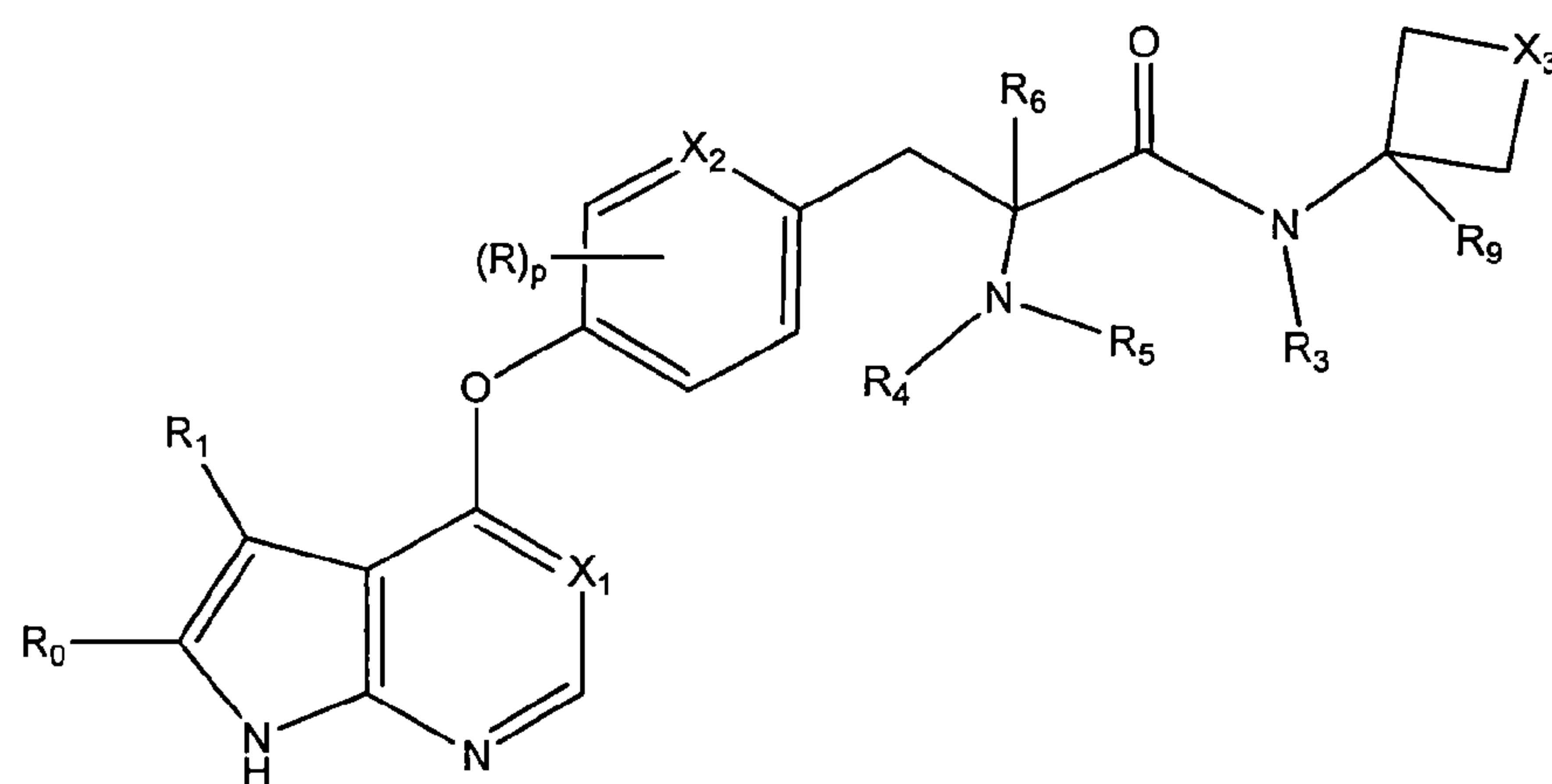
【0076】 在一較佳具體例中，本發明係關於如以上所定義之式(I)化合物，其中 X₁ 及 X₂ 之各者係 CH；由式 Ia 所表示：



Ia

【0077】 在一第二較佳具體例中，本發明係關於如以上所定義之式(I)化合物；

其由式 Ic 所表示：



Ic

其中

X_3 係 -O- 或 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 係選自 1、2 及 3 之整數及

R_9 係選自由以下所組成之群

-C(O)NR₇R₈ 及 (C₁-C₆) 經烷基；

所有其他變數係如以上所定義。

【0078】此具體例中較佳係如以上所定義之式(Ic)化合物，

其中

X_1 係 CH 或 N，及 X_2 係 CH 基；

p 係 0 或 1 至 3 之整數

各 R 當存在時係鹵素；

R_0 係 -H，及

R_1 係 (C₁-C₆) 烷基，

R_3 係 -H，

R_4 及 R_5 皆係 H，

R_6 係 -H，

R_9 係 -C(O)NR₇R₈，其中 R_7 係 H 及 R_8 係選自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 經烷基及 (C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基；

或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

【0079】根據本發明之化合物的一較佳群組係式(I)之化合物

其中

X_1 及 X_2 在各次出現時獨立地係 CH 基或氮原子；

p 係 0 或 1 至 3 之整數；

各 R 當存在時係氟基；

R_0 係-H，及 R_1 係甲基，

R_3 係-H 或甲基及 R_2 係獨立地選自由以下所組成之群

-H

甲基，

(C_3 - C_{10})環烷基，其係環己基、環丁基或環戊基，(C_3 - C_8)雜環烷基，其係哌啶基、哌喃基或吡咯啶基，

該環烷基、雜環烷基之各者進一步視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代： $(C_1$ - $C_8)$ 烷基，其係甲基、乙基、異丁基、第三丁基、1-異丙基；(C_3 - C_6)環烷基，其係環丙基或環丁基；(C_1 - C_6)鹵烷基，其係氟丙基；雜環烷基，其係氧雜環丁烷基或四氫呋喃基， $-C(O)NR_7R_8$ ，其係胺基羰基、甲基胺基羰基、甲氧基乙基胺基羰基或羥乙基胺基羰基；(C_1 - C_6)羥烷基，其係羥乙基、羥甲基；(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基，其係甲氧基乙基；(C_3 - C_8)環烷基(C_1 - C_6)烷基，其係環丙基甲基；或

另一種選擇為 R_2 及 R_3 連同其所連結之氮原子一起形成單環基團，其係哌啶-N-基、吡咯啶-N-基、哌啉-N-基；

或雙環基團，其係 4,7-二吡螺[2.5]辛-4-基、(3aR, 6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)、(1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡雙

環[2.2.1]庚-2-基、3,4-二氫-2,7-噁啉-2(1H)-基、5,8-二氫吡啶并[3,4-d]噻啉-7(6H)-基、6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啉-5(4H)-基、7,8-二氫-1,6-噁啉-6(5H)-基；

R_4 、 R_5 及 R_6 係-H，

及其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

【0080】本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含式 I 化合物、或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的混合物，其係單獨地或再與一或多種其他活性成份組合。

【0081】在一態樣中，本發明提供一種用作藥品的式(I)化合物。

【0082】在再一態樣中，本發明提供化合物(I)、或其醫藥學上可接受之鹽於製造用來治療與 ROCK 酶機制相關之病症(特定言之用來治療諸如肺部疾病之病症)之藥品的用途。

【0083】特定言之，本發明提供式(I)化合物，其用來預防及／或治療選自由以下組成之群之肺部疾病：氣喘、慢性阻塞性肺病 COPD、特發性肺纖維化(IPF)、肺高血壓(PH)及明確言之肺動脈高血壓(PAH)。

【0084】此外，本發明提供一種用來預防及／或治療與 ROCK 酶機制相關之病症的方法，該方法包括向需要該治療之患者投與治療有效量之本發明化合物。

【0085】特定而言，本發明提供用來預防及／或治療之方法，其中該病症係氣喘、慢性阻塞性肺病 COPD、特發性肺纖維化(IPF)、肺高血壓(PH)及明確言之肺動脈高血壓(PAH)。

【0086】根據特定具體例，本發明提供下表中所列之化合物及

其醫藥學上可接受之鹽。

例 號	化學名
1	(S)-2-胺基-N-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
2	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺
3	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺
4	(S)-2-胺基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
5	(S)-2-胺基-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
6	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-異丁基哌啶-4-基)丙醯胺
7	(S)-2-胺基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
8	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺
9	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮
10	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)丙醯胺
11	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二吡螺[2.5]辛-4-基)丙-1-酮
12	(S)-2-胺基-1-((3aR, 6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮

13	(S)-2-胺基-1-((1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡 雙環[2.2.1]庚-2-基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
14	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙醯胺
15	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙醯胺
16	(S)-2-胺基-N-(1-(環丙基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
17	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙醯胺之第一溶離非鏡像異構體(第一非鏡像異構體)
18	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙醯胺之第二溶離非鏡像異構體(第二非鏡像異構體)
19	(S)-2-胺基-1-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
20	(S)-2-胺基-N-(1-環丙基-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
21	(S)-4-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-1-環丙基哌啶-4-甲醯胺
22	(S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,7-嘧啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
23	(S)-2-胺基-1-(5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
24	(S)-2-胺基-1-(6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
25	(S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,6-嘧啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基

	-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
26	(S)-2-胺基-1-(7,8-二氫-1,6-噪啉-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮
27	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環丁烷-1-甲醯胺
28	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環戊烷-1-甲醯胺
29	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環己烷-1-甲醯胺
30	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羥基甲基)環丁基)丙醯胺
31	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(間甲苯磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮
32	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環己烷甲醯胺
33	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環己烷甲醯胺
34	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羥基乙基)環己基)丙醯胺
35	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羥基甲基)環己基)丙醯胺
36	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)丙醯胺
37	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮
38	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯基磺醯基)吡咯啉-1-基)丙-1-酮
39	(S)-2-胺基-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡

	咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
40	(S)-2-胺基-3-(4-((3-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺
41	(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮
42	(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮
43	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-甲氧基乙基)環己烷甲醯胺
44	(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-羥基乙基)環己烷甲醯胺
45	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙醯胺
46	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙醯胺
47	(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺
8a	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第一溶離單一非鏡像異構體(第一非鏡像異構體)
8b	(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第二溶離單一非鏡像異構體(第二非鏡像異構體)

【0087】本發明之化合物，包括前文列出的所有化合物，可自可容易獲得的起始物料使用以下的一般方法及程序或經由使用熟悉技藝人士可容易利用之稍作修改的製程製備得。雖然文中可能展示或描述本發明之特定具體例，但熟悉技藝人士當知曉本發明之所有具體例或態樣可使用文中描述之方法或經由使用其他已知之方

法、試劑及起始物料來製備。當給定典型或較佳製程條件(即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，除非另外陳述，否則亦可使用其他製程條件。雖然最佳反應條件可視所使用之特定反應物或溶劑改變，但該等條件可由熟悉技藝人士經由例行的最佳化程序輕易地決定。

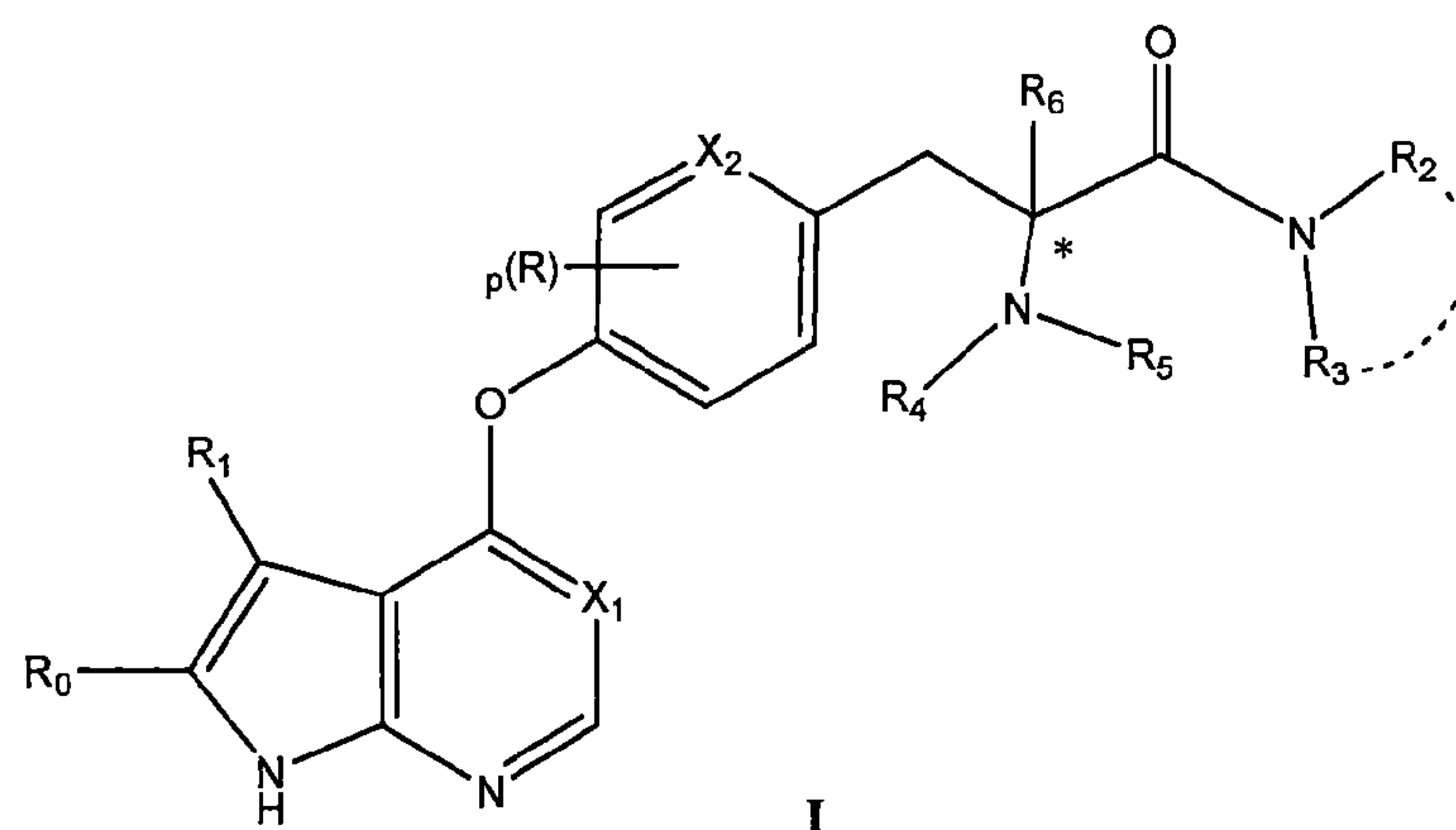
【0088】因此，不應將以下描述及記述於以下流程中之製備過程視為限制可用來製備本發明化合物之合成方法的範疇。

【0089】在一些情況中，需要一步驟來遮蔽或保護敏感性或反應性部分，可根據一般化學原理使用一般知曉的保護基(PG)(有機合成中之保護基(Protective group in organic syntheses)，第三版，T. W. Greene，P. G. M. Wuts)。

【0090】不應將以下描述及記述於以下流程中之製備過程視為限制可用來製備本發明化合物之合成方法的範疇。

【0091】式 I 之化合物，包括前文列出之所有化合物，通常可根據以下流程中顯示的程序來製備。在特定細節或步驟不同於一般流程的情況下，其已詳述於特定實施例、及／或其他流程中。

【0092】式 I 化合物包含至少一個立體異構源中心，其在下圖中以星號*標示。



【0093】鏡像異構上純的化合物可根據以下描述的反應，藉由鏡像異構上純的起始物料及中間體來製備。製備於帶有 $-NR_4R_5$ 之碳(其在上圖中以星號標示)上之鏡像異構上純的式 **I** 化合物可藉由如見於以下流程中之鏡像異構上純的中間體 **IV** 及 **XII** 來完成。此等中間體可於市面購得或自商業來源容易地製得。

【0094】在另一方法中，鏡像異構上純的化合物可自對應的外消旋體藉由對掌性層析來製備。每當在式 **I** 化合物中存在兩個或更多個立體異構源中心時，則結構以不同的立體異構體來表徵。可藉由自非鏡像異構混合物之對掌性分離，或逐步地藉由非鏡像異構體之層析分離及接著進一步對掌性分離成單一立體異構體來獲得立體化學上純的化合物。

【0095】其中 R_5 為 H 之式 **I** 化合物可根據如下文所述之流程 1 來製備。流程 1 提供至少一個用來製備實施例 1 至 39、41、及 43 至 47 的非限制性合成路徑。

【0096】用來保護雙環中間體 **II** 之 5 員環之 NH 的典型保護基 (PG_1) 可係 2-[(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)、4-甲苯磺醯基(Ts) 及對甲氧基苄基(PMB)，但不限制其他保護基的使用。中間體 **III** 可自對應的中間體 **II** 及用於引入 PG_1 的適當試劑(例如 Ts-Cl(甲苯磺醯氯)、SEM-Cl ([2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯)或 PMB-Br (對甲氧基苄甲基溴))來製備。該等組分間的反應可在諸如 DMF、DCM 或 MeCN 的極性有機溶劑中，在諸如 NaH 或 DIPEA 之鹼的存在下，在 RT 或更低溫度下進行。

【0097】中間體 **IV** 之羧酸可利用 PG_2 作為酯(例如作為甲基酯)來適當地保護及胺基利用 PG_3 (例如 Boc 基)作為胺基甲酸酯來保

護。此等轉變可自未受保護的類酪胺酸衍生物開始利用一般知曉的方法來達成。

【0098】中間體 **V** 可自中間體 **III** 及 **IV** 通過鈀催化的 O-芳基化來獲得。舉例而言，反應可經由使芳基鹵化物中間體 **III** 及酚衍生物 **IV** 於適當的有機溶劑諸如甲苯或 THF 中，於無機鹼諸如 K_2CO_3 之存在下，利用適當的鈀催化系統諸如 Pd_2dba_3 / XPhos 或另一鈀源／膦基配位體於高溫(大約 $100^\circ C$)下持續數小時來進行。

【0099】在一不同方法中，中間體 **V** 可自中間體 **VIII** 開始利用兩步驟合成來獲得。中間體 **VIII** 之硝基藉由中間體 **IV** 之酚的 Ipso 取代得到中間體 **VII** 可於諸如 DMSO 的高沸點有機溶劑中，在等於或高於 $100^\circ C$ 之溫度下及在無機鹼諸如 K_2CO_3 之存在下進行。中間體 **VII** 可經由藉由不均相鈀催化之氫化反應移除氮原子，經由使 **VII** 在氫氣氛圍中、在 Pd/C 及有機鹼諸如 TEA 之存在下反應而轉變成中間體 **V**。中間體 **VIII** 可類似於中間體 **III** 如前所述自對應的未受保護之雜環製備得。

【0100】自中間體 **V** 移除 PG_2 (當 PG_2 係甲基時)得到中間體 **VI**，雖然不會影響其他保護(PG_1 : SEM、Ts 或 PMB 及 PG_3 : Boc)，但可經由水解，使用諸如 LiOH 或 $Ba(OH)_2$ 之無機鹼在諸如 THF 及／或甲醇之有機溶劑與水之混合物中，通常在 RT 下及持續 1 小時至過夜之範圍內的時間來進行。在一些情況中，為合成方便起見，水解可在等於或高於 $50^\circ C$ 之溫度下進行且可導致 PG_1 同時裂解得到中間體 **VIa**。中間體 **VIa** 可以與中間體 **VI** 類似的方式使用。

【0101】中間體 **VI**(或 **VIa**)與中間體 **IX** 之間得到中間體 **X**(或 **Xa**)的反應可在適當的醯胺偶合反應條件下進行。舉例來說，中間

體 **VI**(或 **VIa**)及 **IX** 可在活化劑諸如 COMU 或 HATU 之存在下，利用諸如 DIPEA 或 TEA 之有機鹼，在諸如 DCM 或 DMF 之適當有機溶劑中，及在通常大約 RT 之溫度下持續數小時至過夜之範圍內的時間來反應。

【0102】或者，中間體 **X** 可自中間體 **XI** 及中間體 **III** 以與以上針對中間體 **V** 之製備所述者類似的方式通過鈀催化之 O-芳基化來製備。在一些情況中，當在中間體 **X** 中 $X_1=N$ 時，O-芳基化可在替代的條件下經由於諸如 DMSO 之極性有機溶劑中在諸如 K_2CO_3 之無機鹼的存在下加熱中間體 **III**(其中 $X_1=N$)及中間體 **XI** 來進行。

【0103】在一替代方法中，中間體 **X** 可自中間體 **XI** 及中間體 **VIII** 以與以上針對中間體 **VIII** 及中間體 **IV** 之反應所述者類似的方式藉由 ipso-取代，隨後再如針對中間體 **VII** 所述氫化得到中間體 **V** 來製備。

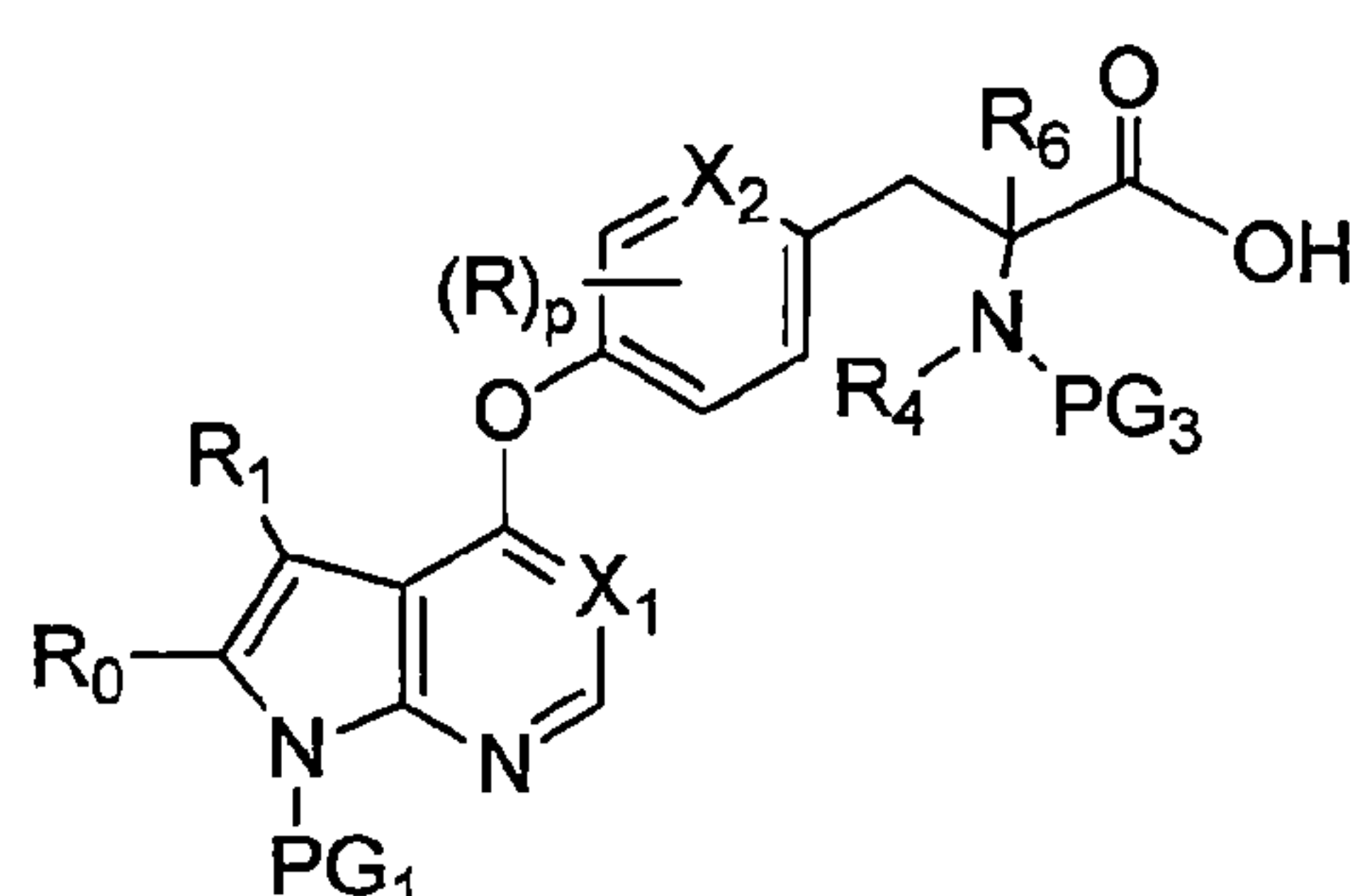
【0104】中間體 **XI** 可以與以上針對自中間體 **VI** 及 **IX** 製備中間體 **X** 所述者類似的方式經由中間體 **XII** 與中間體 **IX** 之醯胺偶合來獲得。

【0105】自中間體 **X**(或 **Xa**，其僅帶有 PG_3)移除 PG_1 及 PG_3 以得到式 **I** 化合物(其中 R_5 係 H)可根據所使用的裂解條件逐步地或同時地達成(有機合成中之保護基(Protective group in organic syntheses)，第三版，T. W. Greene，P. G. M. Wuts)。舉例而言，使用 TFA 於諸如 DCM 之有機溶劑中之混合物的酸性裂解可將 Boc 及 PMB 兩者去保護，然而 SEM 可能需要於濃甲醇性氨或 LiOH 中的額外處理。甲苯磺醯基(Ts)可在諸如 LiOH 之無機鹼於水／甲醇中之溶液中在等於或高於 50°C 之溫度下水解。

【0106】在去保護 PG₁ 及 PG₃ 以得到式 I 化合物之前可進一步闡明中間體 X 之 R₂ 或 R₃ 取代基。舉例而言，如 R₂ 係甲基 1-環己基羧酸酯基及 R₃ 係 H，則 R₂ 之甲基酯可於包括甲基酯水解及醯胺偶合之兩步驟製程中輕易地轉變為對應的醯胺。

【0107】因此，本發明亦係關於一種製備通式 I 之化合物的方法，該方法包括使式 VI 之化合物與式 IX 之化合物在胺偶合條件下反應，隨後再移除保護基。

【0108】本發明亦係關於通式 VI 之化合物



VI

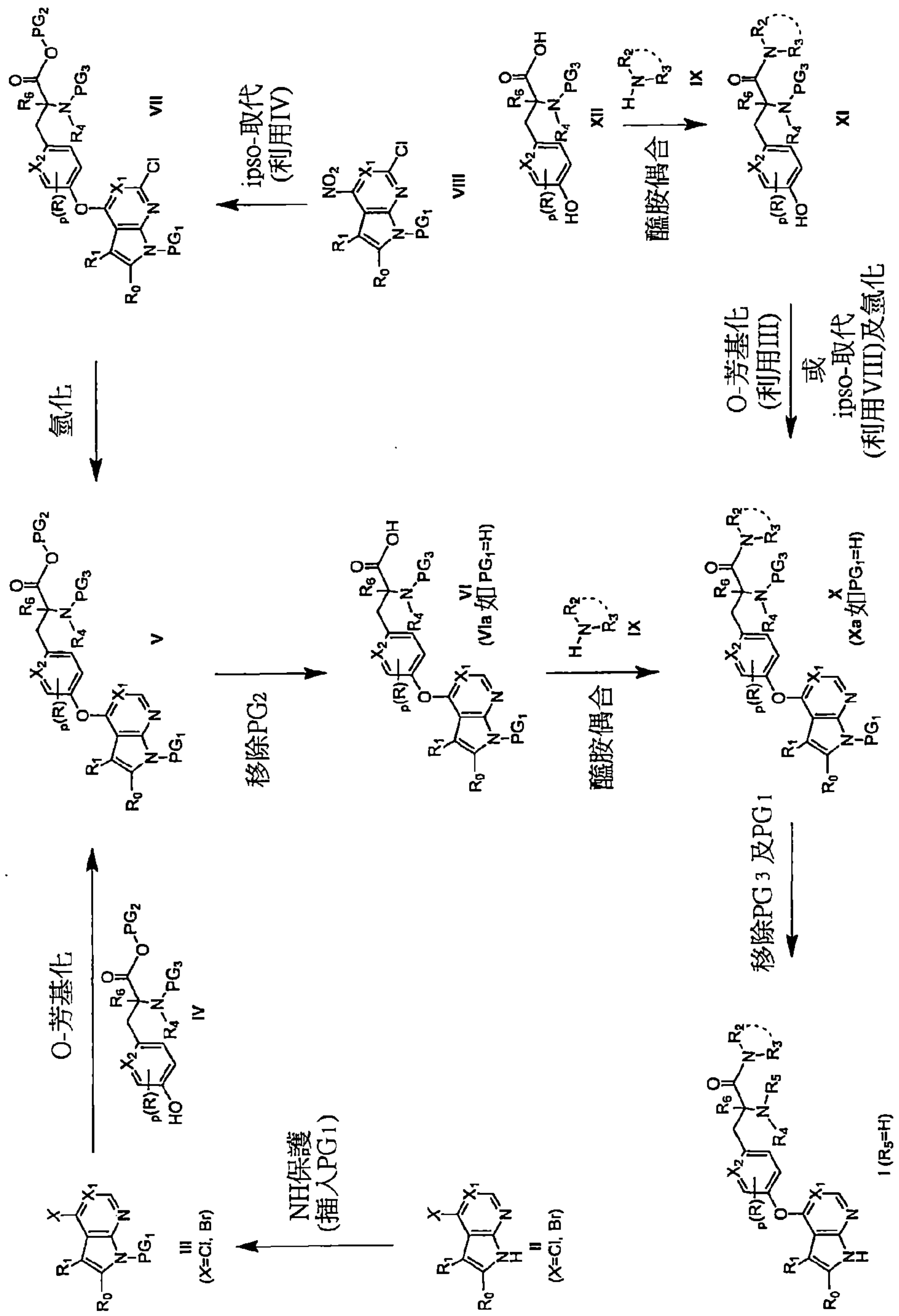
其中 PG₁ 及 PG₃ 係保護基。

【0109】較佳係式 VI 之化合物，其中 X₁、X₂、R、R₀、R₁、R₄、R₅、R₆ 及 p 係如根據式(I)之第一具體例，或較佳根據式(Ib)或(Ic)之較佳具體例所定義。

【0110】本發明亦係關於式 VI 化合物作為用來製備式 I 化合物之中間體的用途。

【0111】本發明亦係關於 VI 作為用來根據如前所述之方法製備式 I 化合物之中間體的用途。

流程 1



【0112】在另一方法中，式 **I** 化合物(其中 $R_5=H$ ， R_1 係烷基或環烷基)可根據提供至少一個用來製備實施例 40 及 42 之非限制性合成路徑的流程 2 來製備。

【0113】中間體 **V**(其中 R_1 係 H)可藉由利用對應之 NXS (N-鹵基琥珀醯亞胺，X：Cl、Br 或 I)在諸如 MeCN 之有機溶劑中及在大約 RT 之溫度下進行親電子鹵化持續數小時而轉變成中間體 **XIII**。

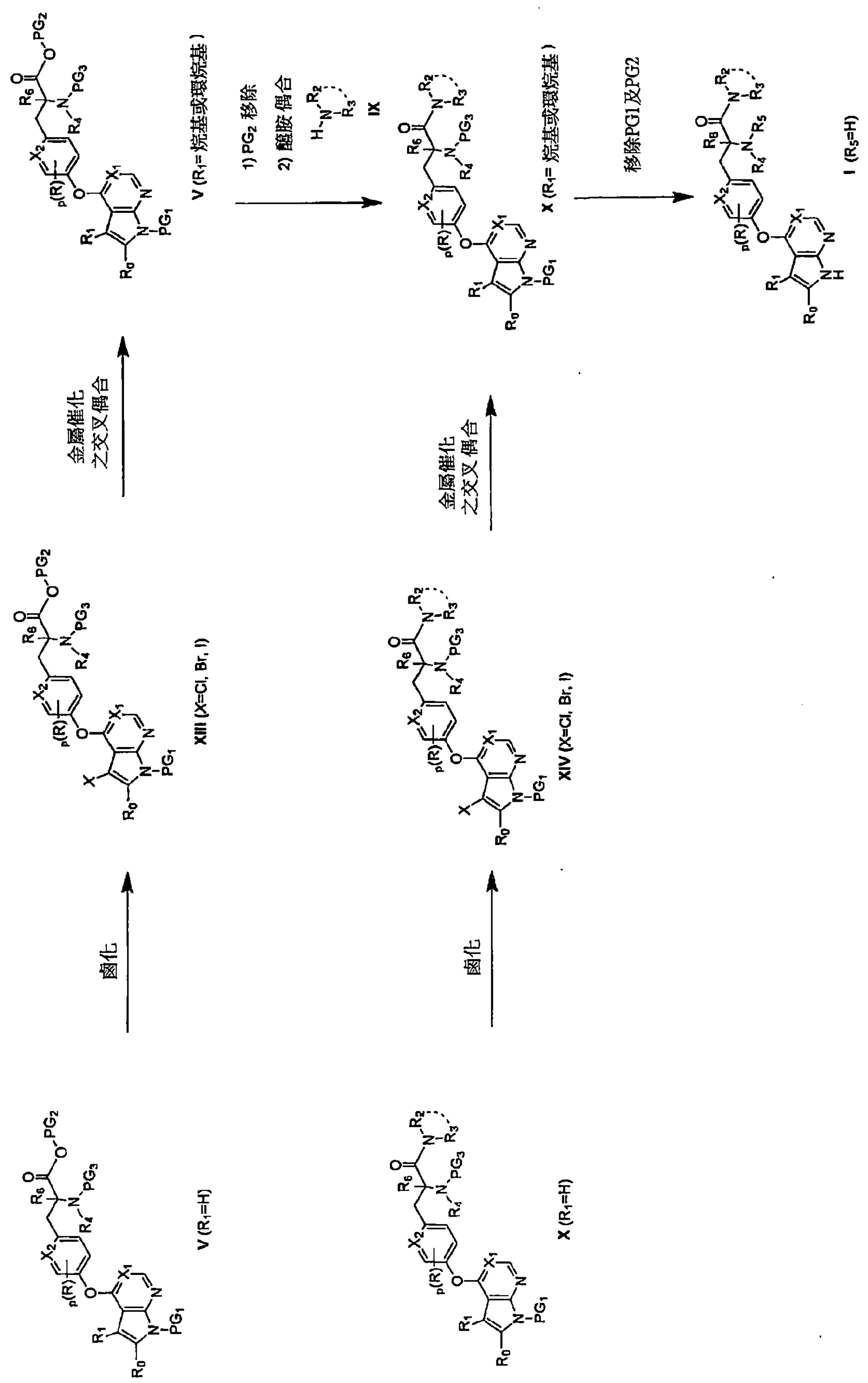
【0114】中間體 **XIII** 可藉由利用金屬催化之交叉偶合諸如鈀催化之鈴木(Suzuki)交叉偶合、或其他述於下文參考文獻(於有機合成中策略性應用所指稱之反應(Strategic application of named reactions in organic synthesis, L. Kurti, B. Czako 編輯 2005)中者引入 R_1 基而轉變為中間體 **V**(其中 R_1 係烷基或環烷基)。舉例而言，用來插入 R_1 的鈴木偶合可經由使中間體 **XIII** 及適宜的西朋酸或西品酸根(pinacolate)衍生物在水／諸如 DMF 或 THF 之有機溶劑之混合物中，在 Pd 觸媒諸如 $PdCl_2(dppf)_2$ DCM 加成物或 PdXPhos G2 之存在下，利用諸如鹼金屬碳酸鹽或磷酸鹽之無機鹼，在大約 80°C 至 100°C 或更高之溫度下反應數小時來執行。中間體 **V**(其中 R_1 係烷基或環烷基)可以兩步驟製程轉變成中間體 **X** (其中 R_1 係烷基或環烷基)，該兩步驟製程包括使用已針對流程 1 之將中間體 **V** 轉變為中間體 **VI**(移除 PG_2)然後再將中間體 **VI** 轉變為中間體 **X**(移除 PG_2)所述之相同反應移除 PG_2 及醯胺偶合。

【0115】在一不同方法中，中間體 **X**(其中 R_1 係烷基或環烷基)可自中間體 **XIV** 藉由如先前針對將中間體 **XIII** 轉變為中間體 **V**(其中 R_1 係烷基或環烷基)所述之金屬催化之交叉偶合諸如鈴木偶合來獲得。中間體 **XIV** 可自中間體 **X**(其中 R_1 係 H)經由以已與以上針對

將 **V**(其中 R_1 係 H)轉變為 **XIII** 所述者類似的方式鹵化來獲得。

【0116】中間體 **X**(其中 R_1 係烷基或環烷基)之轉變成式 **I** 化合物(其中 $R_5=H$ ， R_1 係烷基或環烷基)可如已於流程 1 中所述者來進行。

流程 2



【0117】本發明化合物係激酶活性、特定而言 Rho 激酶活性之抑制劑。一般而言，作為 ROCK 抑制劑之化合物可有用於治療許多與 ROCK 酶機制相關的病症。

【0118】在一具體例中，可藉由本發明化合物來治療之病症包括青光眼、炎症性腸病(IBM)及選自氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)之肺部疾病、間質性肺病諸如特發性肺纖維化(IPF)及肺動脈高血壓(PAH)。

【0119】在另一具體例中，可藉由本發明化合物來治療之病症係選自由氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)及間質性肺病諸如特發性肺纖維化(IPF)及肺動脈高血壓(PAH)所組成之群。

【0120】在再一具體例中，病症係選自特發性肺纖維化(IPF)及肺動脈高血壓(PAH)。

【0121】本發明之治療方法包括向有需要之患者投與安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。如文中所使用，參照式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其他醫藥活性劑的「安全且有效量」意指足以治療患者的病狀，但足夠低以避免嚴重副作用，且其仍可由熟悉技藝人士例行地確定的化合物量。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可一次性投與或根據一給藥方案投與，其中在不同時間間隔持續給定時段投與若干劑量。典型的日劑量可根據所選擇的特定給藥途徑而改變。

【0122】本發明亦提供式(I)化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，例如描述於雷明頓醫藥科學手冊(Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook), XVII 版, Mack Pub., U.S.A 中之彼等之混合物的醫藥組成物。

【0123】本發明化合物及其醫藥組成物的投與可根據患者需求來完成，例如，經口、經鼻、非經腸(經皮下、經靜脈、經肌肉內、經胸骨內及經由輸注)、經由吸入、經直腸、經陰道、外用、局部、經皮、及經眼投與。

【0124】可使用各種固體口服劑型來投與本發明化合物，包括諸如錠劑、膠丸(gelcap)、膠囊、膠囊型錠劑(caplet)、顆粒、口含錠及散裝粉末的固體形式。本發明化合物可單獨投與或與各種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑(諸如蔗糖、甘露糖醇、乳糖、澱粉)及已知之賦形劑(包括懸浮劑、增溶劑、緩衝劑、黏結劑、崩解劑、防腐劑、著色劑、芳香劑、潤滑劑等等)組合投與。時間釋放膠囊、錠劑及凝膠亦係有利的。

【0125】亦可使用各種液體口服劑型來投與本發明化合物，包括水溶液及非水溶液、乳液、懸浮液、糖漿、及酏劑。該等劑型亦可包含適當的已知惰性稀釋劑諸如水及適當的已知賦形劑諸如防腐劑、濕潤劑、甜味劑、芳香劑、以及用來乳化及／或懸浮本發明化合物之試劑。本發明化合物可，例如，以等張無菌溶液之形式經靜脈內注射。其他製劑亦係可能的。

【0126】用於經直腸投與本發明化合物之栓劑可經由將化合物與諸如可可脂、水楊酸酯及聚乙二醇之適當賦形劑混合來製備。

【0127】用於經陰道投與之調配物可呈乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧配方之形式，其除了活性成份外，尚包含諸如已知之適當載劑。

【0128】針對外用投與，醫藥組成物可呈適用於投與皮膚、眼睛、耳朵或鼻子之乳膏、軟膏、擦劑、洗劑、乳液、懸浮液、凝膠、

溶液、糊劑、粉末、噴霧劑、及滴劑形式。外用投與亦可包括透過諸如經皮貼片之構件的經皮投與。

【0129】針對呼吸道疾病的治療，根據本發明之化合物較佳係經由吸入投與。

【0130】可吸入的製劑包括可吸入的粉末、含推進劑的計量氣溶膠或不含推進劑的可吸入調配物。

【0131】針對作為乾燥粉末的投與，可利用自先前技藝已知的單劑量或多劑量吸入器。在該情況，可將粉末裝填於明膠、塑膠或其他膠囊、卡匣或泡鼓包裝(blister packs)或儲槽中。

【0132】可將通常無毒性且對本發明化合物為化學惰性的稀釋劑或載劑，例如，乳糖或任何其他適用於改良可呼吸分率(respirable fraction)的添加劑添加至本發明之粉末狀化合物。

【0133】含有諸如氫氟烷類之推進劑氣體的吸入氣溶膠可包含呈溶液或分散形式的本發明化合物。經推進劑驅動的調配物亦可包含其他成份諸如共溶劑、增溶劑及視需要的其他賦形劑。

【0134】包含本發明化合物之不含推進劑的可吸入調配物可呈於水性、酒精性或水與酒精性介質中之溶液或懸浮液的形式，且其可經由自先前技藝所知曉之噴射或超音波噴霧器或藉由諸如Respimat®之緩釋型氣霧噴霧器(soft mist nebulizer)傳遞。

【0135】本發明之化合物可作為單獨的活性劑投與或與選自下列之其他醫藥活性成份組合地投與(即作為以固定劑量組合投與之共治療劑或以分開調配之活性成份的組合療法)：有機硝酸鹽及NO供體；吸入式NO；可溶解鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激劑；前列環素類似物 PGI₂ 及前列環素受體之促效劑；抑制環單磷酸鳥苷

(cGMP)及／或環單磷酸腺苷(cAMP)之降解的化合物，諸如磷酸二酯酶(PDE) 1、2、3、4 及／或 5 之抑制劑，尤其 PDE 5 抑制劑；人類嗜中性彈性蛋白酶(neutrophilic elastase)抑制劑；抑制信號轉導級聯之化合物，諸如酪胺酸激酶及／或絲胺酸／蘇胺酸激酶抑制劑；抗血栓劑，例如血小板凝集抑制劑、抗凝劑或前纖維蛋白溶解(profibrinolytic)物質；用來降低血壓之活性物質，例如鈣拮抗劑、血管張力素(angiotensin) II 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、醛固酮合成酶抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物皮質酮(mineralocorticoid)受體拮抗劑；中性內肽酶抑制劑；滲透劑；ENaC 阻斷劑；抗發炎劑包括皮質類固醇及化學激素受體之拮抗劑；抗組織胺藥物；止咳劑；抗生素諸如巨環內酯及 DNase 藥物及選擇性斷裂劑諸如重組人類去氧核糖核酸酶 I (rhDNase)；抑制 Smad2 及 Smad3 之 ALK5 及／或 ALK4 磷酸化的試劑；色胺酸羥化酶 1(TPH1)抑制劑及多激酶抑制劑。

【0136】在一較佳具體例中，本發明化合物係與下列藥物組合給藥：磷酸二酯酶 V 諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)及他達拉非(tadalafil)；有機硝酸鹽及 NO 供體(例如，硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝化甘油、單硝酸異山梨醇酯(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇酯、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1、及吸入式 NO)；合成前列環素類似物 PGI₂ 諸如伊洛前列素(iloprost)、曲前列環素(treprostinil)、前列腺環素(epoprostenol)及貝前列素(beraprost)；前列環素受體之促效劑諸如塞萊西帕格(selexipag)及 WO 2012/007539 之化合物；可溶解鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激劑如利奧西呱(riociguat)及酪胺酸激酶如伊馬替尼

(imatinib)、索拉非尼(sorafenib)及尼羅替尼(nilotinib)及內皮素拮抗劑(例如, 馬西替(macitentan)、波生坦(bosentan)、西他生坦(sitaxentan)及安立生坦(ambrientan))。

【0137】本發明化合物之劑量係視各種因素而定, 包括待治療的特定疾病、症狀的嚴重度、給藥途徑、劑量間隔頻率、所使用的特定化合物、化合物的效力、毒物學曲線圖、及藥物動力曲線圖。

【0138】有利地, 式(I)化合物可例如, 以包含介於 0.001 與 1000 mg/日之間, 較佳介於 0.1 與 500 mg/日之間的劑量投與。

【0139】當式(I)化合物係經由吸入途徑投與時, 其較佳以包含介於 0.001 與 500 mg/日之間, 較佳介於 0.1 與 100 mg/日之間的劑量給與。

【0140】包含本發明化合物之醫藥組成物適於經由吸入投與, 諸如可吸入粉末、含有推進劑之計量氣溶膠或不含推進劑之可吸入調配物。

【0141】本發明亦係關於一種包括含有根據本發明之化合物之醫藥組成物的裝置, 其可係單劑量或多劑量乾粉吸入器、定劑量吸入器(metered dose inhaler)及緩釋型氣霧噴霧器。

【0142】以下實施例更詳細地說明本發明。

中間體之製備及實施例

一般實驗細節

【0143】藉由層析純化係指使用 Combiflash® Companion 純化系統或 Biotage SP1 純化系統的純化。當使用 Si 卡匣純化產物時, 此係指包含具有 50 μm 平均尺寸之不規則顆粒之未結合活性矽石及 60Å 標稱孔隙度的 Isolute® 預填充聚丙烯管柱。匯集含有所需產物

(經由 TLC 及／或 LCMS 分析確認)之溶離份並於真空中濃縮。當使用 SCX-2 卡匣時，「SCX-2 卡匣」係指包含未封端丙基磺酸官能化矽石強陽離子交換吸附劑之 Isolute® 預填充聚丙烯管柱。當將 HPLC 用於純化(經由 MDAP 純化)時，匯集含有所需產物(經由 TLC 及／或 LCMS 分析確認)之溶離份並使用 Biotage EV10 蒸發器移除溶劑。或者，將匯集的產物溶離份冷凍乾燥。

【0144】於在 400 MHz 下操作之具有 5 mm 反向偵測三重諧振探針之 Varian Unity Inova 400 光譜儀上或在 400 MHz 下操作之具有 5 mm 反向偵測三重諧振 TXI 探針之 Bruker Avance DRX 400 光譜儀上或在 300 MHz 下操作之具有標準 5 mm 雙頻探針之 Bruker Avance DPX 300 光譜儀上或在 300 MHz 下操作之具有 5 mm 雙重探針之 Bruker Fourier 300 光譜儀上或在 600 Mhz 下操作之具有 5 mm 探針之 Bruker AVANCE III HD 600 光譜儀上獲得 NMR 光譜。位移係以相對於四甲基矽烷之 ppm 給出。

【0145】

LCMS 方法 1

利用維持於 40°C 下之 C18 逆相管柱(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m，100 × 2.1mm)的 Acquity UPLC (二元泵/PDA 偵測器) + ZQ 質譜儀，利用 A：水 + 0.1%甲酸；B：MeCN + 0.1%甲酸溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0146】

LCMS 方法 2

利用維持於 40℃ 下之 C18 逆相管柱(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7µm，100 × 2.1mm)的 Acquity i-Class (四元泵/PDA 偵測器) + Quattro Micro 質譜儀，利用 A：水+ 0.1%甲酸；B：MeCN + 0.1% 甲酸溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0147】

LCMS 方法 3

利用維持於 40℃ 下之 C18 逆相管柱(Acquity UPLC CSH C18 1.7μm，50 × 2.1mm)的 Acquity H-Class (四元泵/PDA 偵測器) + QDa 質譜儀，利用 A：水+ 0.1%甲酸；B：MeCN + 0.1%甲酸溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	1.0	97	3
4.00	1.0	1	99
4.4	1.0	1	99
4.5	1.0	97	3
5.0	1.0	97	3

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0148】

LCMS 方法 4

利用 C18 逆相管柱(Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7μm 100 × 2.1mm)的 UPLC + Waters DAD + Waters SQD2，單一四極子 UPLC-MS，利用 A：含有 10 mM 重碳酸銨(碳酸氫銨)之水；B：MeCN 溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	0.5	95	5
1.2	0.5	95	5
3.5	0.5	0	100
4.9	0.5	0	100
5.0	0.5	95	5
6.0	0.5	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0149】

LCMS 方法 5

利用 C18 逆相管柱(Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7μm 100 × 2.1mm)的 UPLC + Waters DAD + Waters SQD2，單一四極子 UPLC-MS，利用 A：含有 10 mM 重碳酸銨(碳酸氫銨)之水；B：MeCN 溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.0	0.4	95	5
0.4	0.4	95	5
6.0	0.4	5	95
6.8	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0150】

LCMS 方法 6

利用 C18 逆相管柱(Acquity UPLC HSS C18 1.8μm 100 × 2.1 mm)的 UPLC + Waters DAD + Waters SQD2，單一四極子 UPLC-MS，利用 A：含有 0.1%甲酸之水；B：含有 0.1%甲酸之 MeCN 溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.0	0.5	95	5
1.2	0.5	95	5
3.5	0.5	0	100
4.9	0.5	0	100
5.0	0.5	95	5
6.0	0.5	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0151】

LCMS 方法 7

利用維持於 50℃ 下之 C18 逆相管柱(Acquity BEH 1.7μm，50 × 2.1 mm)的 Acquity H-Class (四元泵/PDA 偵測器) + QDa 質譜儀，利用 A：水+ 0.1%甲酸；B：MeCN + 0.1%甲酸溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	1	97	3
1.50	1	1	99
1.90	1	1	99
2.00	1	97	3
2.50	1	97	3

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0152】

LCMS 方法 8

利用 C18 逆相管柱(Acquity UPLC HSS C18 1.8μm 100 × 2.1

mm)的 UPLC + Waters DAD + Waters SQD2，單一四極子 UPLC-MS，利用 A：含有 0.1%甲酸之水；B：含有 0.1%甲酸之 MeCN 溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 – 電噴灑(正／負離子)。

【0153】

LCMS 方法 9

利用維持於 40℃下之 C18 逆相管柱(Acquity UPLC CSH C18 1.7μm，50 × 2.1mm)的 Acquity H-Class (四元泵/PDA 偵測器) + QDa 質譜儀，利用 A：水+ 0.1%甲酸；B：MeCN + 0.1%甲酸溶離。

梯度：

梯度-時間	流量(mL/min)	%A	%B
0.0	1.0	97	3
1.5	1.0	1	99
1.9	1.0	1	99
2.0	1.0	97	3
2.5	1.0	97	3

偵測 – MS，UV PDA

MS 離子化方法 - 電噴灑(正／負離子)。

【0154】

MDAP 方法

利用維持於 RT 下之管柱及 20 ml/min 之流動速率的 Agilent Technologies 1260 Infinity 純化系統。管柱、溶離劑及梯度明確說明於個別的實驗描述內。

【0155】

SFC 方法

超臨界流體層析(SFC)係使用 Waters Thar Prep100 製備型 SFC 系統(P200 CO₂ 泵、2545 改性泵(modifier pump)、2998 UV/VIS 偵測器、2767 具有堆疊式注射模組(Stacked Injection Module)的液體處理器)或 Waters Thar Investigator 半製備型系統(Waters Fluid Delivery Module、2998 UV/VIS 偵測器、Waters Fraction Collection Module)來進行。所使用的管柱及等度方法係針對各個化合物來指示且使用所給的方法來分析單一鏡像異構體。一些化合物可能已經歷第二純化製程來達到所需的 % ee 純度。

【0156】

所使用的縮寫：

Boc = 第三丁氧羰基；COMU (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)-二甲基胺基-N-咪啉基三價碳陽離子(carbenium)六氟磷酸鹽；DCE = 1,2-二氯乙烷；DCM = 二氯甲烷；DEA = 二乙胺；DIPEA = 二-異丙基乙基胺；DMF = N,N-二甲基甲醯胺；DMSO = 二甲亞砜；h = 小時；HATU = (1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽)；HPLC = 高效液相層

析；IMS = 工業用甲醇變性酒精(Industrial methylated spirits)；LCMS = 液相層析-質譜術；MDAP = 質量導向自動純化；MeCN = 乙腈；NIS = N-碘琥珀醯亞胺；Pd₂(dba)₃ = 叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)；Pd(dppf)Cl₂.DCM = 雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，與二氯甲烷複合；Pd Xphos G2 = 氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)；R_t = 滯留時間；RT = 室溫；SCX = 強陽離子交換；SFC = 超臨界流體層析；TEA = 三乙胺；TFA = 三氟乙酸；THF = 四氫呋喃；Xphos = 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯。

【0157】在隨後的程序中，一些起始物料係通過具有指示步驟編號的「中間體」或「實施例」編號來識別。此僅係用來向熟練的化學家提供輔助。

【0158】「相似」或「類似」的程序意指此一程序可涉及微小變化，例如反應溫度、試劑／溶劑量、反應時間、處理條件或層析純化條件。

【0159】在有指示時，實施例中之化合物的立體化學係假定在起始物料之經解析立體異構源中心處的絕對組態在任何後續反應條件整體中經維持來指定。

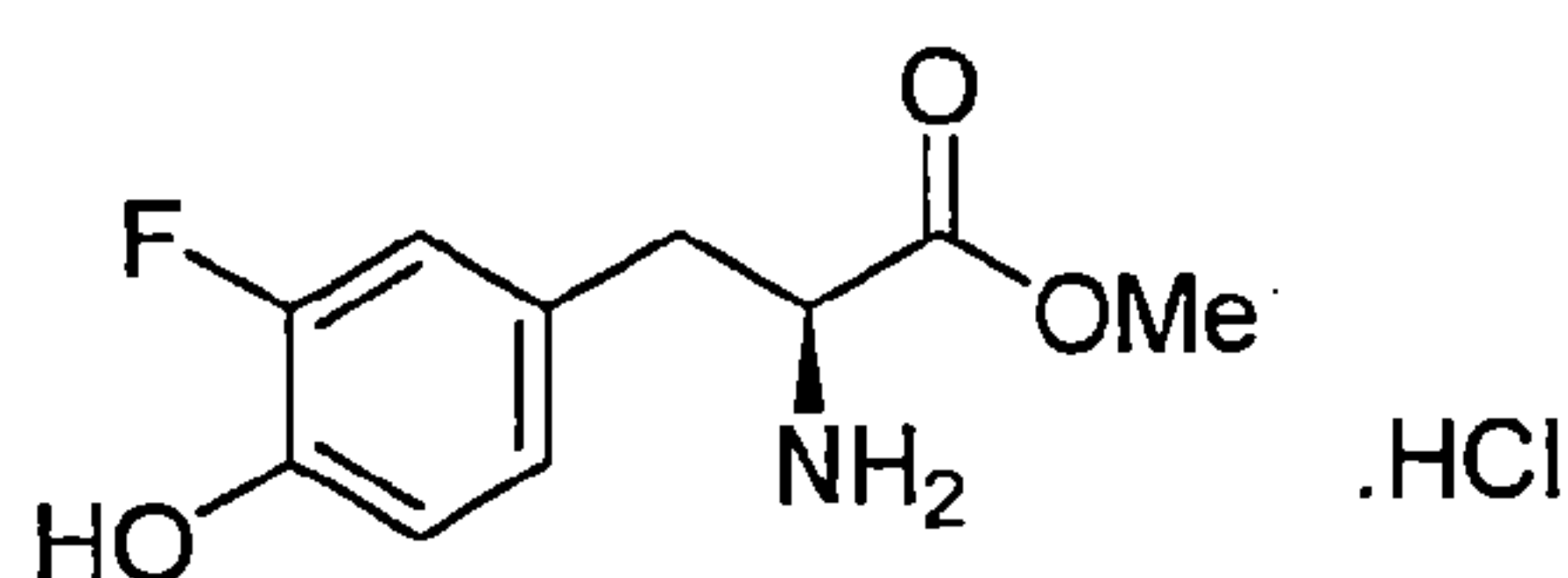
【0160】ee% (鏡像異構過量)係藉由可容易利用的對掌性 LC 或 SFC 方法(例如，如針對實施例 8 所報告)來測量。此方法被視為用來測定 ee%之分析方法的一實例。

【0161】除非另外陳述，否則當於化合物名中報告絕對組態(R)或(S)時，須將 ee%視為等於或大於 90%。針對 ee%之測量值低於 90 的彼等實施例，報告確切值。當未確定 ee%的測量時，將其標示

為 n.d.(未測定)。

實施例 1

步驟 A

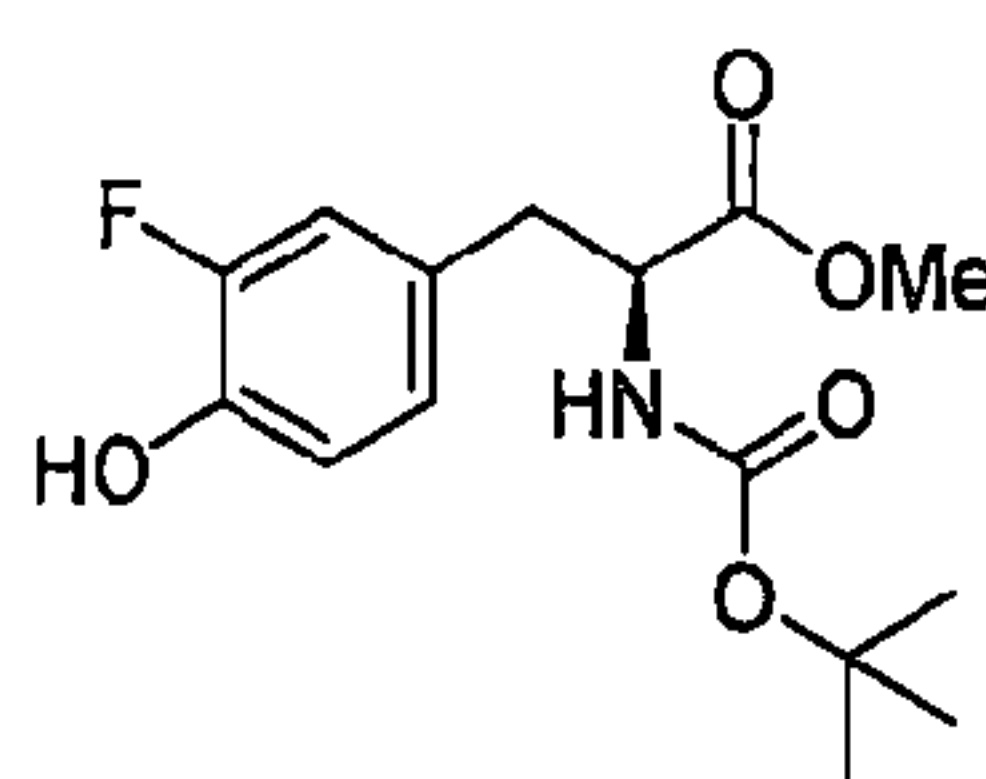


(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-羥基苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(中間體 1A-a)

【0162】 在 0°C 在攪拌下將亞硫醯氯(36.6 mL, 0.5 mol)逐滴添加至冰冷的甲醇(200 mL)。將混合物在該溫度下冷攪拌 15 min，然後逐份添加 3-氟-L-酪胺酸(20 g, 100 mmol)。使所得溶液升溫至 RT 並攪拌 18 h。將混合物於真空中濃縮得到中間體 1A-a 之固體(25.2 g)。

LCMS (方法 9)：Rt = 0.16 min 及 0.25 min，m/z 214.1 [M+H]⁺

步驟 B



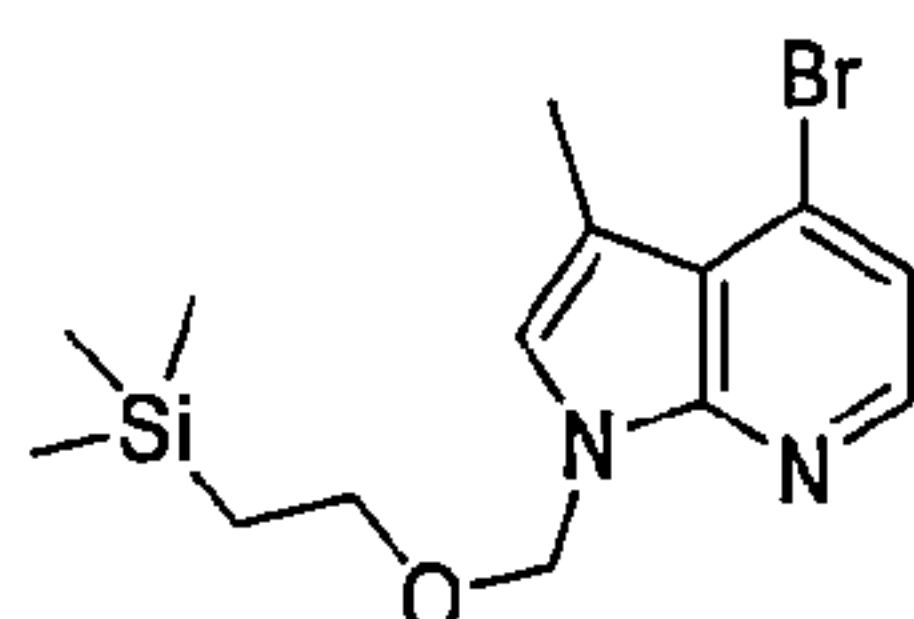
(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-羥基苯基)丙酸甲酯(中間體 1B-a)

【0163】 將碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)添加至中間體 1A-a (25.2 g, 100 mmol)於 THF (200 mL)中之經劇烈攪拌的懸浮液。攪拌混合物直至停止排氣，然後一份式地添加二碳酸二-第三丁酯(25.55 g, 117 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液。攪拌混合物直至停止明顯的排氣，然後再多攪拌 1.25 h。使混合物於水(200 mL)與乙酸乙酯(200

mL)之間分溶。用水(100 mL)洗滌有機相且接著用乙酸乙酯(100 mL)洗滌合併的水相。將合併的有機相用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)及於真空中濃縮得到中間體 1B-a (34.2 g)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 0.81$ min , m/z 312.1 $[M-H]^-$

步驟 C

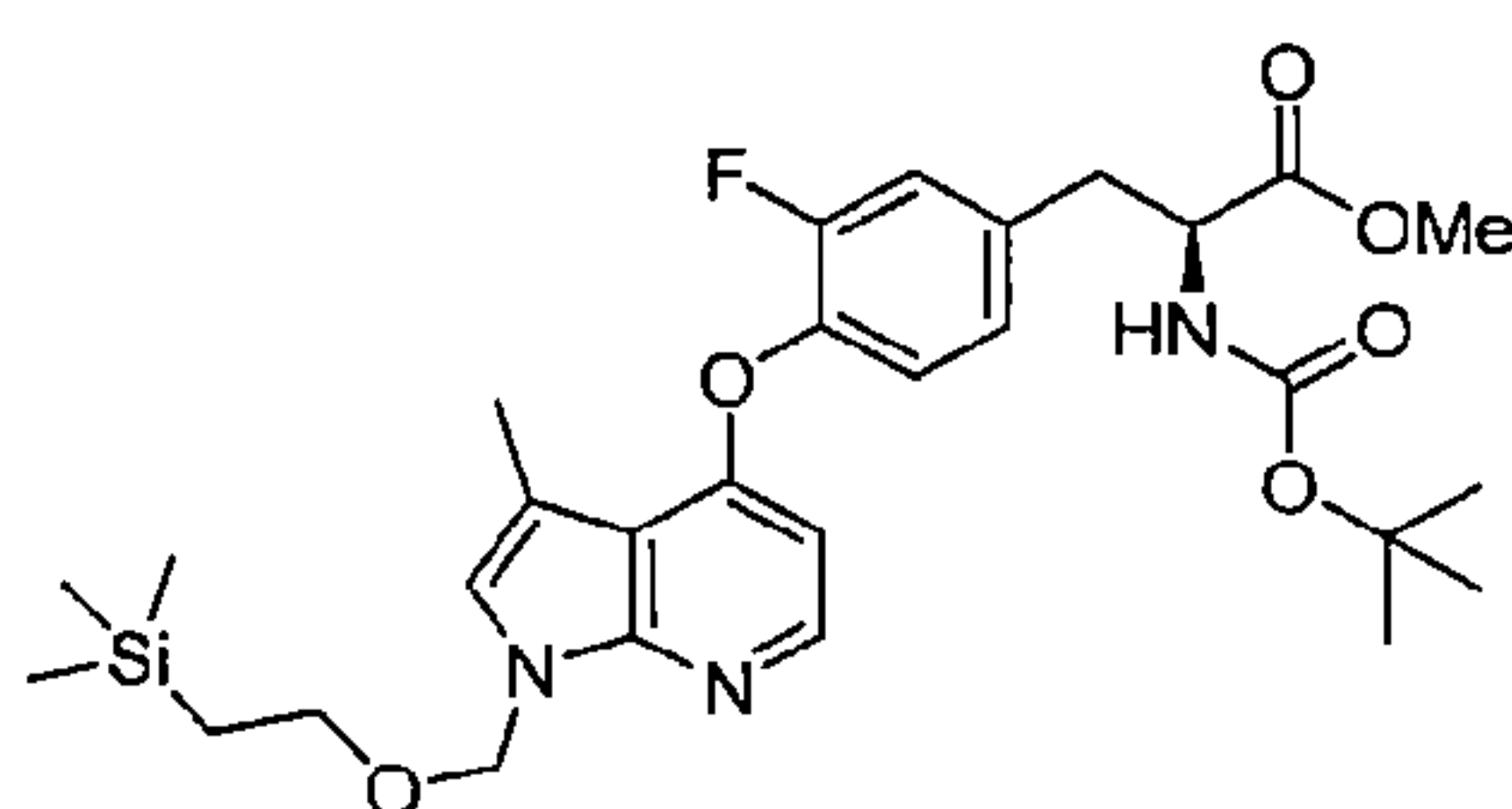


4-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中間體 1C-a)

【0164】在氮氣流中向氫化鈉(3.41 g 之於礦物油中的 60%分散液，85 mmol)於乙腈(200 mL)中之冰冷(冰／水浴)懸浮液中逐份添加 4-溴-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20 g, 94.8 mmol)。冷攪拌混合物直至停止排氣。緩慢添加 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(20.1 mL, 114 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液。將冰冷混合物攪拌 2 h (溫度維持低於 15°C)然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。小心地添加水(200 mL)。使相分離。將有機相先用水(2 × 100 mL)然後再用鹽水(100 mL)洗滌然後乾燥(Na_2SO_4)及於真空中濃縮。將殘餘物於矽石墊上層析，用於環己烷中之 0-10%乙酸乙酯溶離。濃縮適當溶離份得到中間體 1C-a (28.3 g)。

LCMS (方法 7) : $R_t = 1.76$ min , m/z 341.1/343.0 $[M+H]^+$

步驟 D

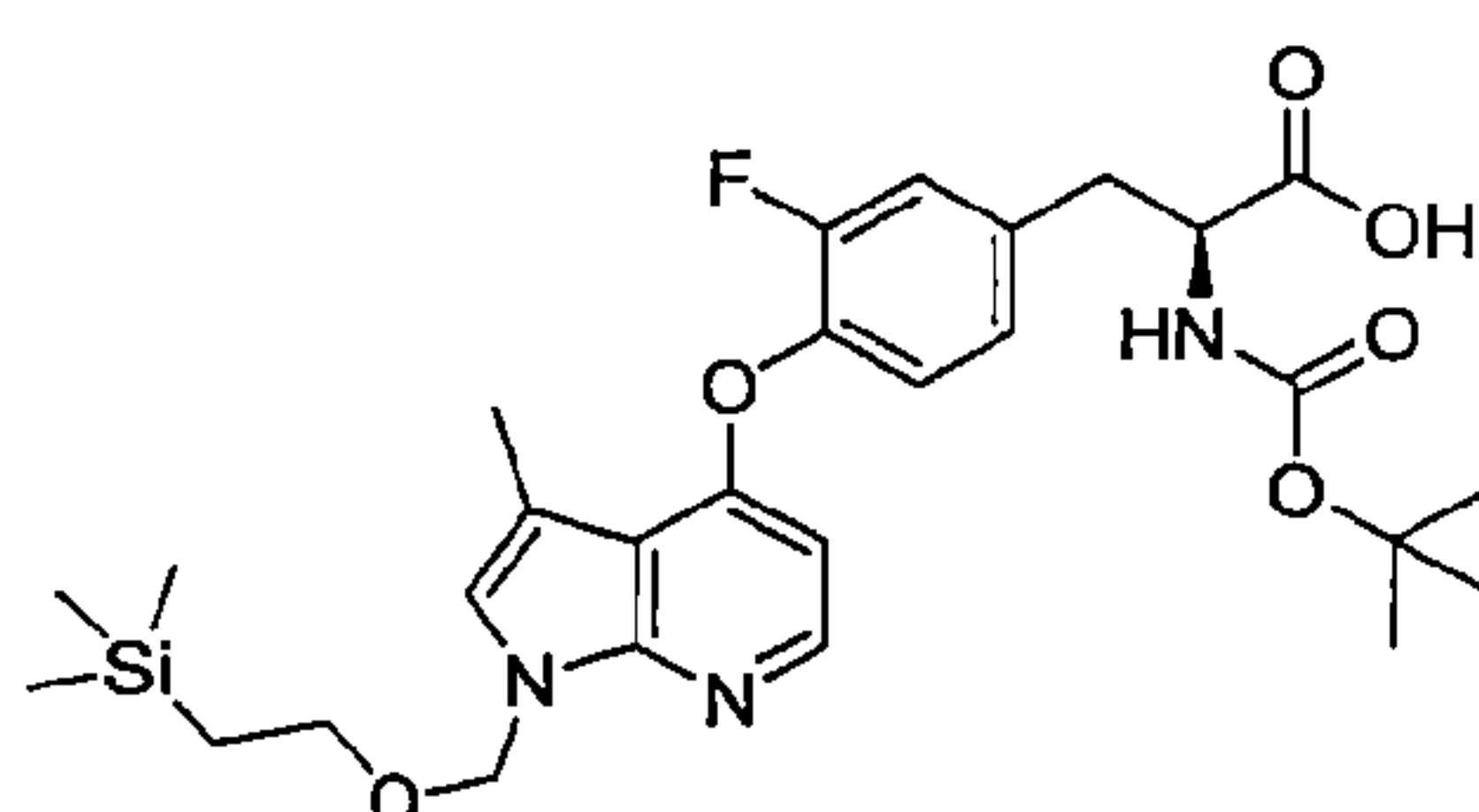


(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-丙酸甲酯(中間體 1D-a)

【0165】將中間體 1B-a (52.0 g, 166 mmol)及 1C-a (59.5 g, 174 mmol)、Pd₂(dba)₃ (7.6 g, 8.3 mmol)、Xphos (7.91 g, 17 mmol)、及碳酸鉀(49.3 g, 357 mmol)於甲苯(600 mL)中之混合物用氬氣沖洗 5 min。將混合物在氬氣中於 100°C 下加熱 5 h，然後使其冷卻至 RT，隨後再過濾通過 Celite®。蒸發溶劑，將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，及將有機層用水洗滌三次。將合併的水層用乙酸乙酯萃取及將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。將粗產物於矽石墊上層析，用於異己烷中之 10-25%乙酸乙酯溶離得到標題化合物 (69.5 g)。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.88 min，m/z 574.4 [M+H]⁺

步驟 E



(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸鋰鹽(中間體 1E-a)

【0166】將中間體 1D-a (4.85 g, 8.45 mmol)溶解於甲醇(42 mL)、水(42 mL)及 THF (21 mL)之混合物中。添加水合氫氧化鋰(1.06 g, 25.35 mmol)及將反應混合物於 RT 下攪拌 10 min。減少溶劑及將產物萃取至乙酸乙酯(3 × 20 mL)中。將合併的有機萃取物用鹽水

(S)-2-胺基-N-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺(實施例 1)

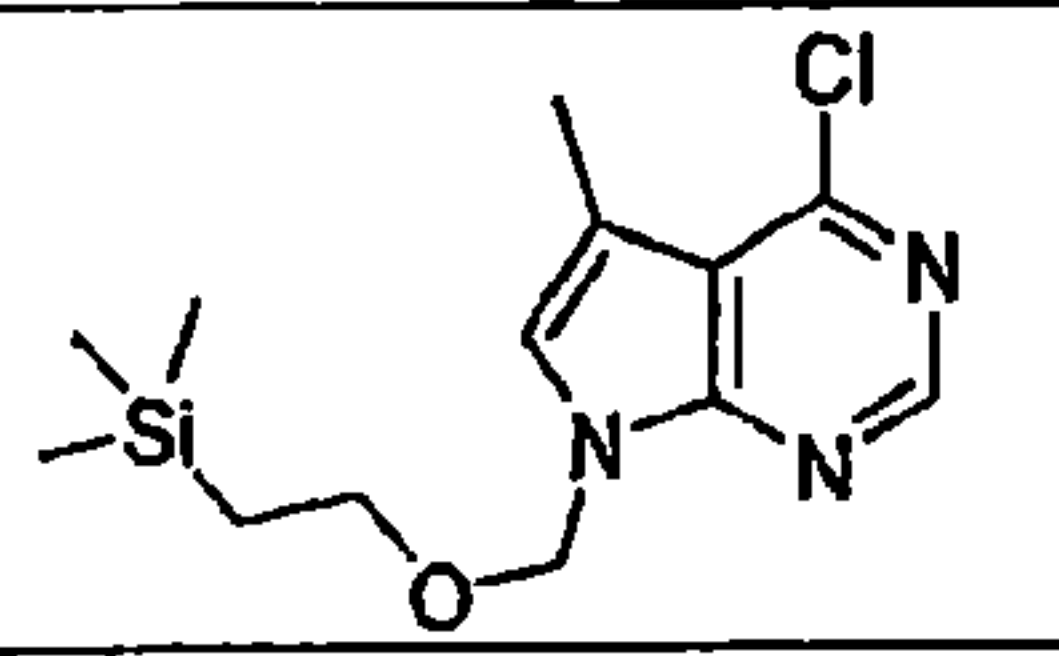
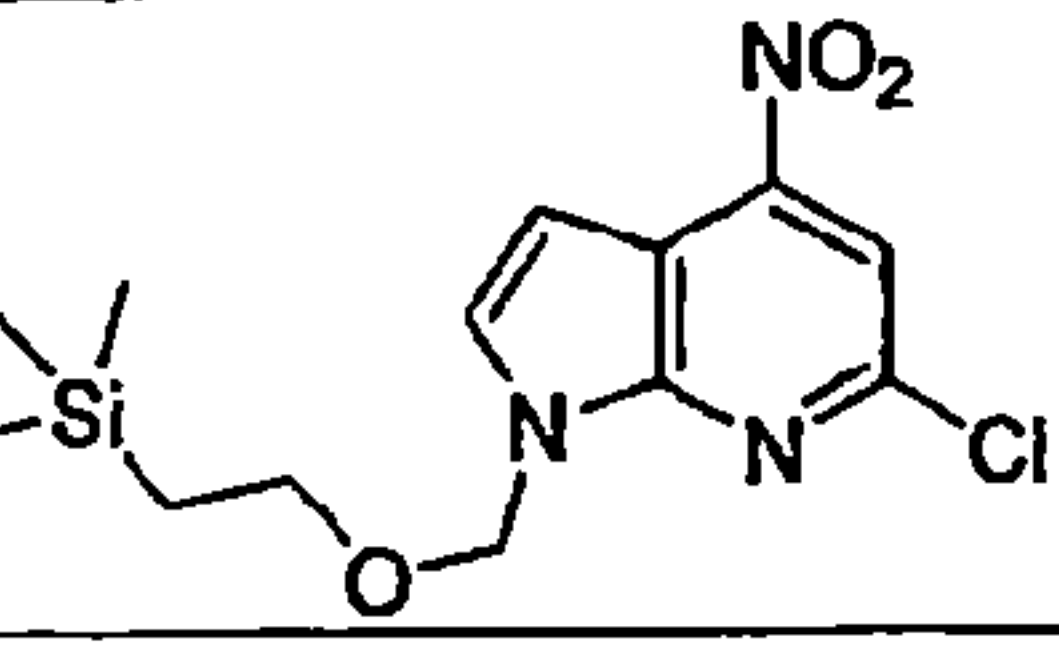
【0168】 將中間體 1F-a (0.28 g, 0.403 mmol)溶解於 DCM (10 mL)及 TFA (10 mL)之混合物中，及將反應於 RT 下攪拌 1 h。使混合物通過 20 g SCX-2 卡匣，用 DCM、甲醇及隨後用 2M 甲醇性氨溶離。於靜置 18 h 後，蒸發氨溶液得到淺黃色殘餘物，其藉由 MDAP 使用 Xbridge Phenyl 管柱(19 x 150 mm，10 μm 粒度)及用 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃)溶離來純化得到標題化合物(111 mg)。

LCMS (方法 1)：Rt = 1.95 min，m/z 466.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.4 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.45, 1H), 7.64 (d, J=7.94, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 1H), 6.15 (d, J=5.48 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 1.38 - 1.15 (m, 2H)。

中間體 1C-a 及 1C-b 之製備

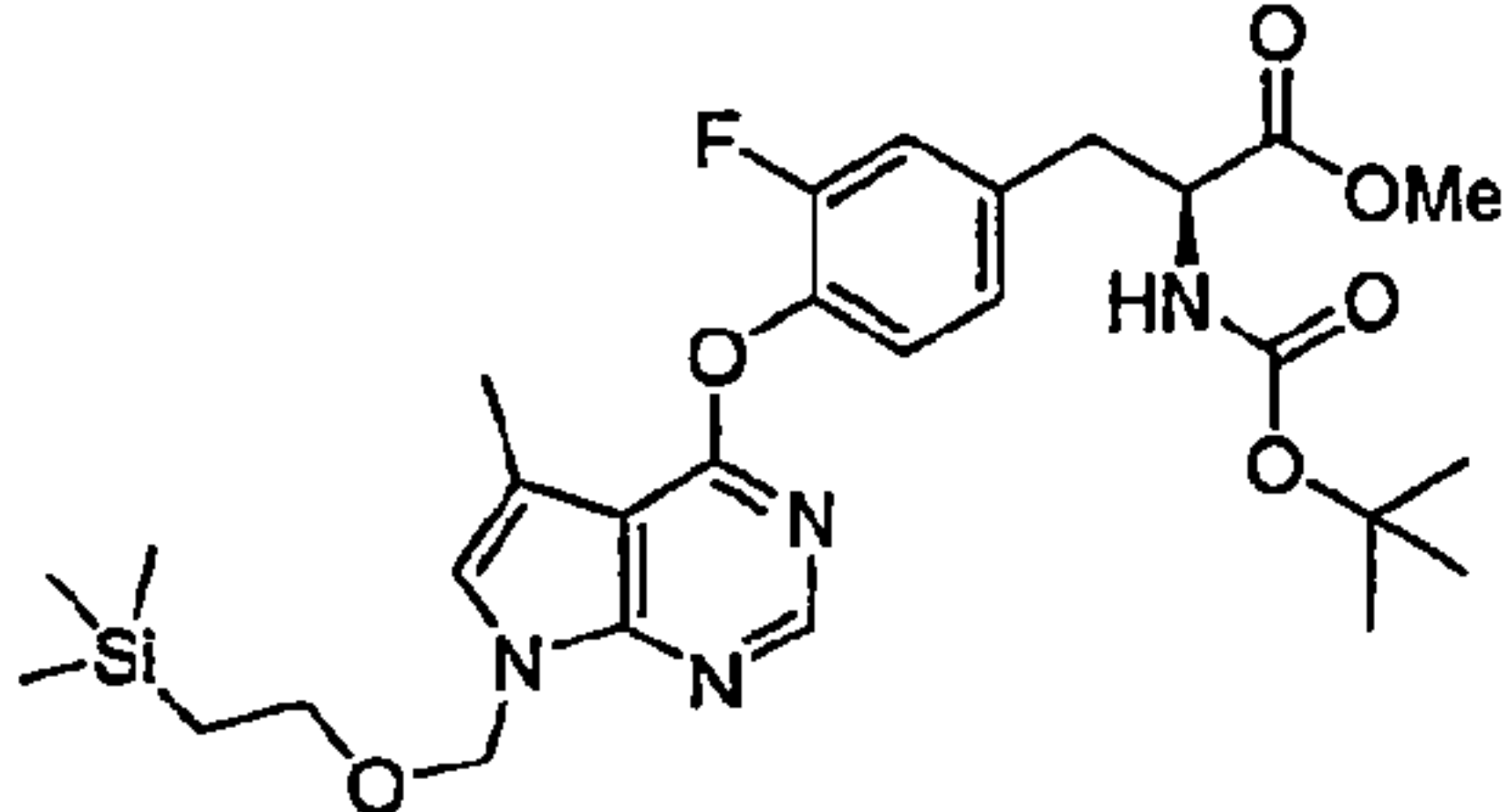
【0169】 以與中間體 1C-a 類似的方式自所指示的起始物料製備以下中間體。

中間體	結構	起始物料	LC-MS
1C-b		4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	Rt = 2.35 min, m/z 298.1 [M+H] ⁺ (Method 9)
1C-c		6-氯-4-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	Rt = 1.76 min, m/z 328.1 [M+H] ⁺ (方法3)

中間體 1D-b 之製備

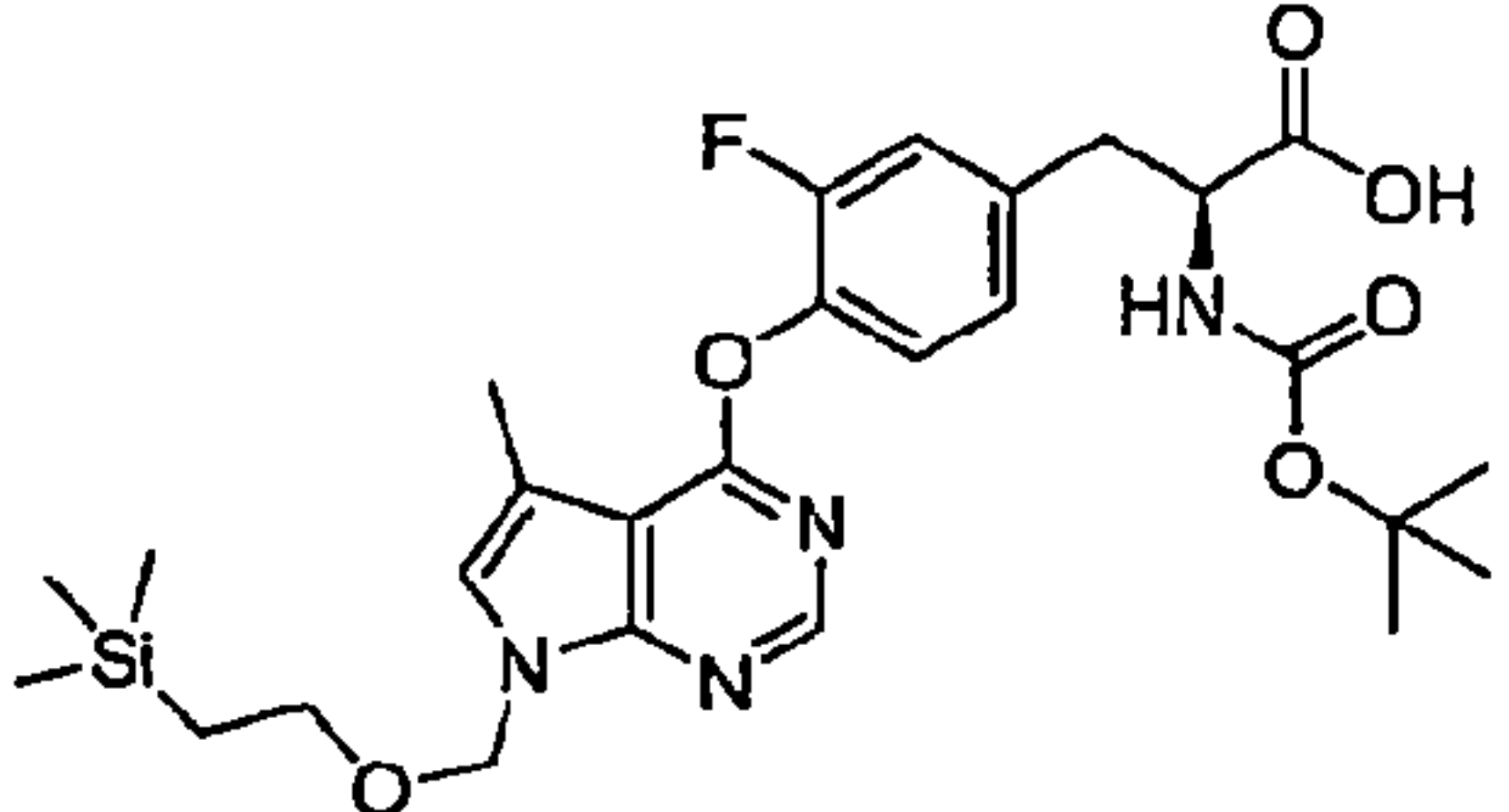
【0170】 以與中間體 1D-a 類似的方式自所指示的起始物料製

備以下中間體。

中間體	結構	起始物料	LC-MS
1D-b		1B-a 及 1C-b	Rt = 2.48 min, m/z 575.3 [M+H] ⁺ (方法7)

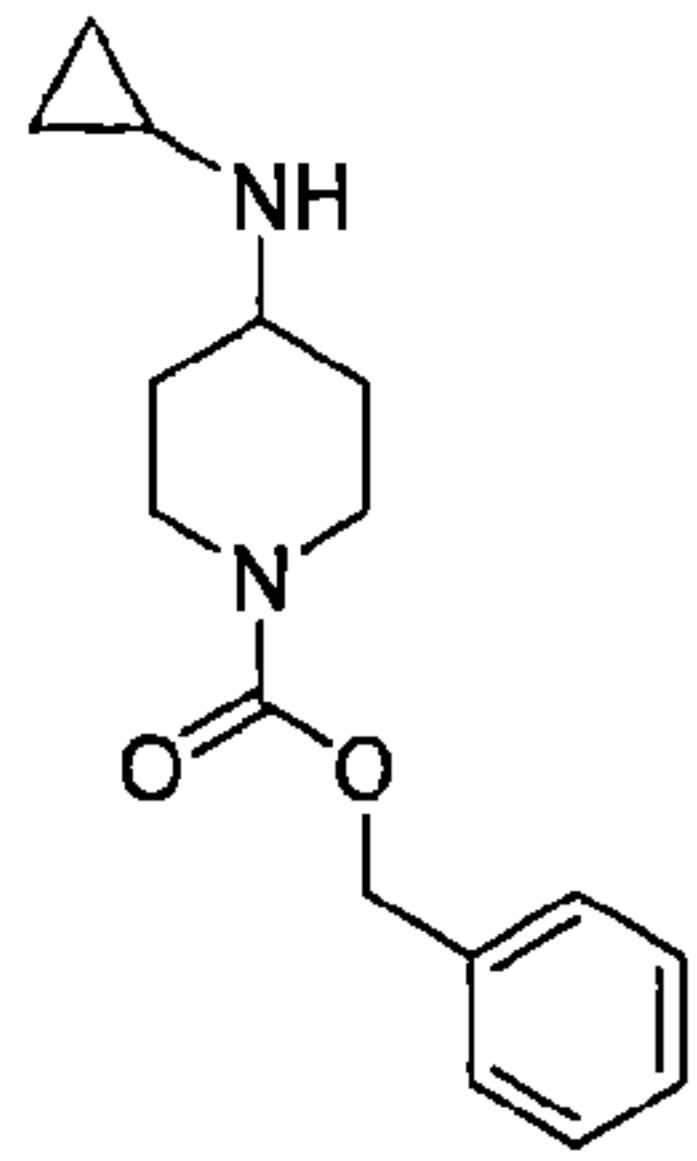
中間體 1E-b 之製備

【0171】 以與中間體 1E-a 類似的方式自所指示的起始物料製備以下中間體。

中間體	結構	起始物料	LC-MS
1E-b		1D-b	Rt = 1.71 min, m/z 561.3 [M+H] ⁺ (方法 3)

中間體 19C

步驟 A



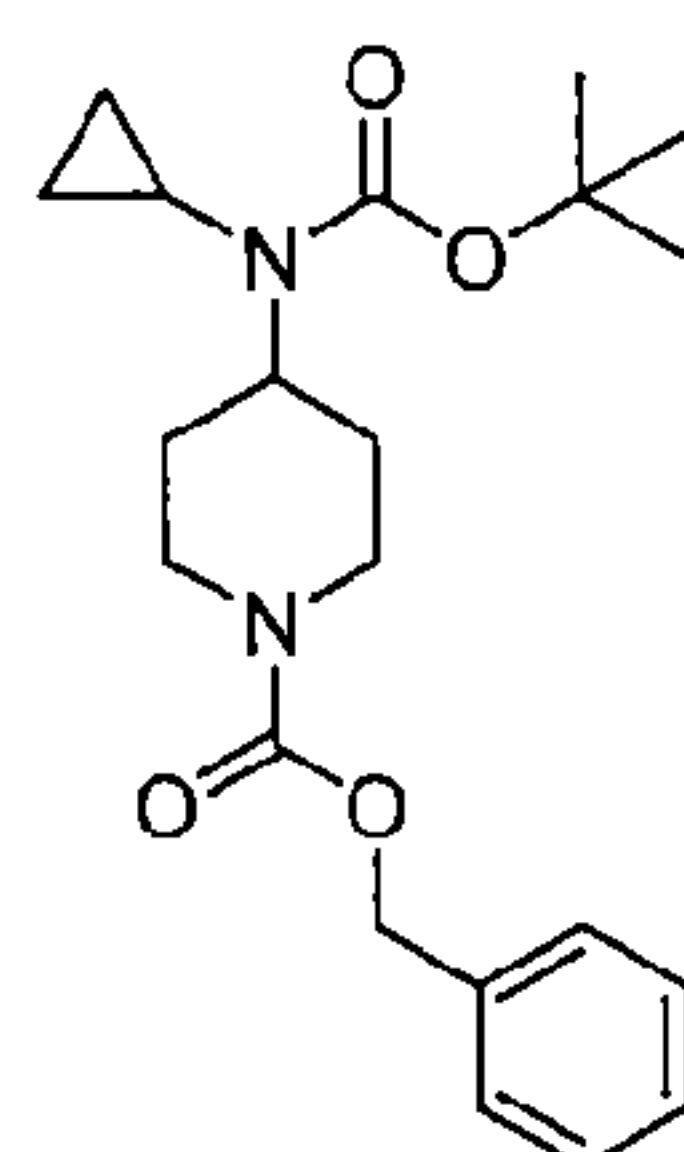
4-(環丙基氨基)吡啶-1-羧酸苄酯(中間體 19A)

【0172】 將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.36 g, 6.43 mmol)逐份添加至 4-側氧基吡啶-1-羧酸苄酯(1.0 g, 4.29 mmol)、環丙胺(0.45 mL, 6.43 mmol)及乙酸(0.37 mL, 6.43 mmol)於 DCM (10 mL)中之冰冷溶液。使所得混合物升溫至 RT 並攪拌 18 小時。添加更多量的環丙胺(0.15 mL, 2.15 mmol)、乙酸(0.12 mL, 2.15 mmol)及三乙醯氧基硼氫

化鈉(0.45 g, 2.15 mmol)及將所得混合物攪拌 7 天。經由添加飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應並用 DCM (x 3) 萃取。將有機相乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並於減壓下濃縮。於 40 g Si 卡匣上用於 DCM 中之 0-5% 7N 甲醇性氨溶離進行純化得到期望產物(385 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 0.74 min，m/z 275.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 B

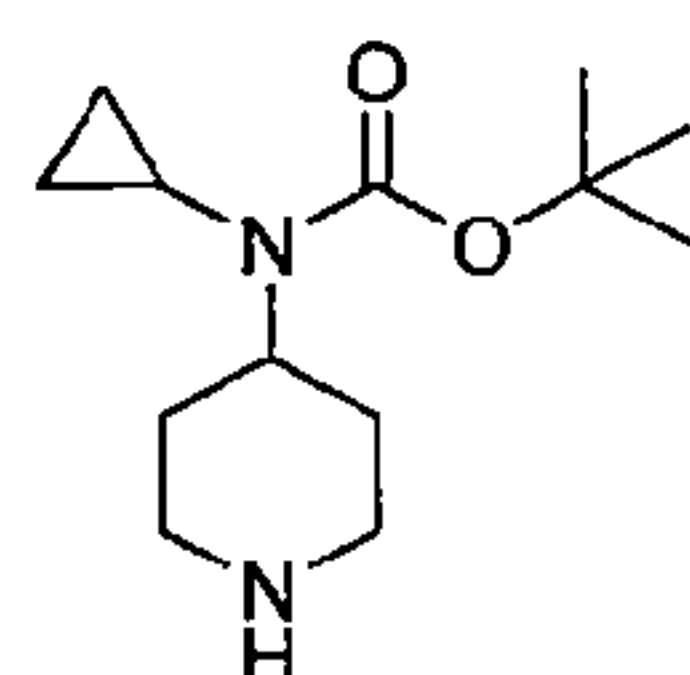


4-((第三丁氧羰基)(環丙基)胺基)吡啶-1-羧酸苄酯(中間體 19B)

【0173】將中間體 19A (385 mg, 1.40 mmol)溶解於 THF (4.0 mL)中，先用 2M 碳酸鈉水溶液(1.2 mL, 2.46 mmol)隨後再用二碳酸二-第三丁酯(368 mg, 1.68 mmol)處理，及將所得混合物於 RT 下攪拌 72 小時。將混合物用水稀釋及用 EtOAc (x 3)萃取。將有機相乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並於減壓下濃縮。於 25 g Si 卡匣上用於環己烷中之 0-50% EtOAc 溶離進行純化得到期望產物(454 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.57 min，m/z 275.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$

步驟 C



環丙基(吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 19C)

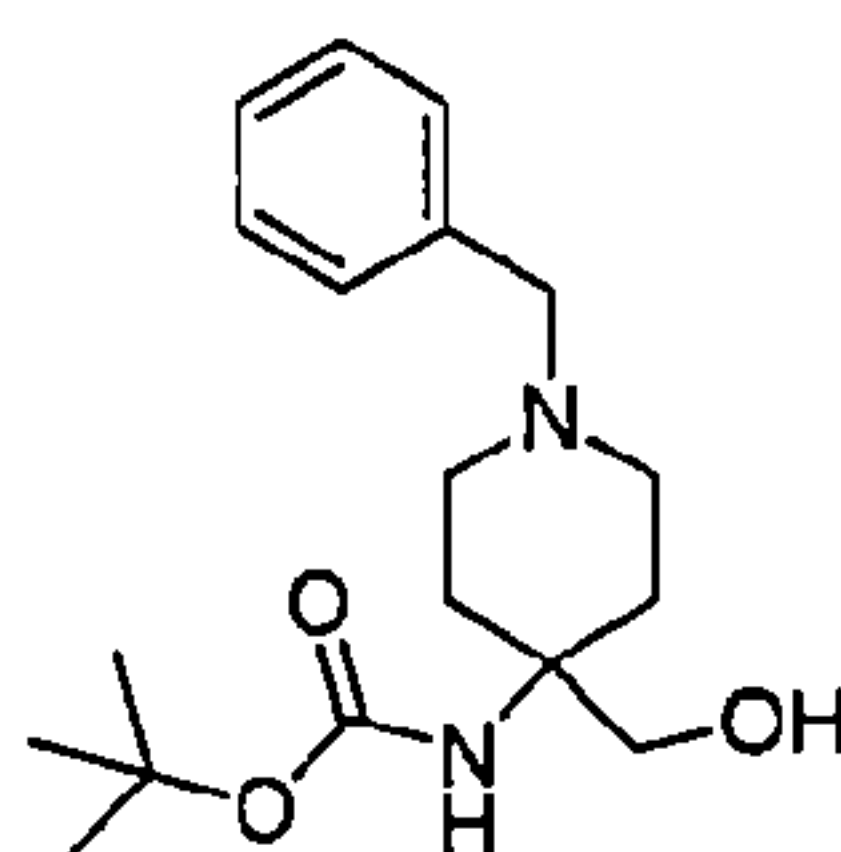
【0174】將中間體 19B (454 mg, 1.21 mmol)溶解於 IMS (10.0

mL)中，用 10% 鈣／碳(50 mg)處理及將所得混合物於氫氣下攪拌 18 小時。將反應混合物過濾通過 Celite®並於減壓下濃縮濾液得到期望產物(264 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 0.74 min，m/z 241.1 [M+H]⁺

中間體 20D

步驟 A

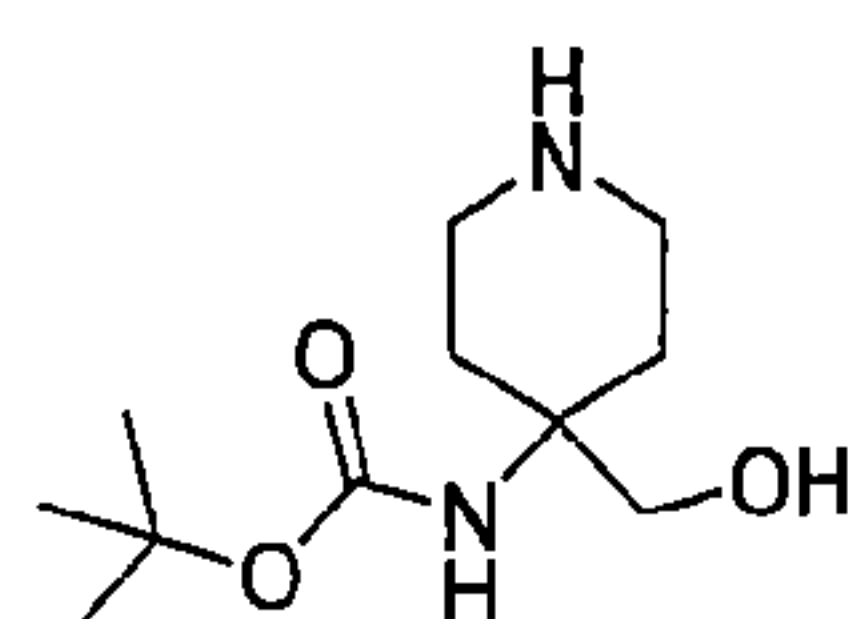


(1-苄基-4-(羥基甲基)吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 20A)

【0175】將(4-胺基-1-苄基吡啶-4-基)甲醇(500 mg, 1.89 mmol)溶解於 DCM (8.0 mL)中及用冰浴冷卻所得混合物。然後一份式地添加 Boc 酐(475 mg, 2.18 mmol)，隨後再逐滴添加 TEA (0.26 mL)。使所得懸浮液於 RT 下攪拌過夜。將反應用 NaHCO₃ 飽和水溶液(5 mL)洗滌。將有機相乾燥(Na₂SO₄)，過濾並於減壓下濃縮得到無色油。於 Si 卡匣上用於 MeOH 中之 0-10% DCM 溶離進行純化得到期望產物(580 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.35 (m, 5H), 5.14 - 5.12 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 1.89 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 B

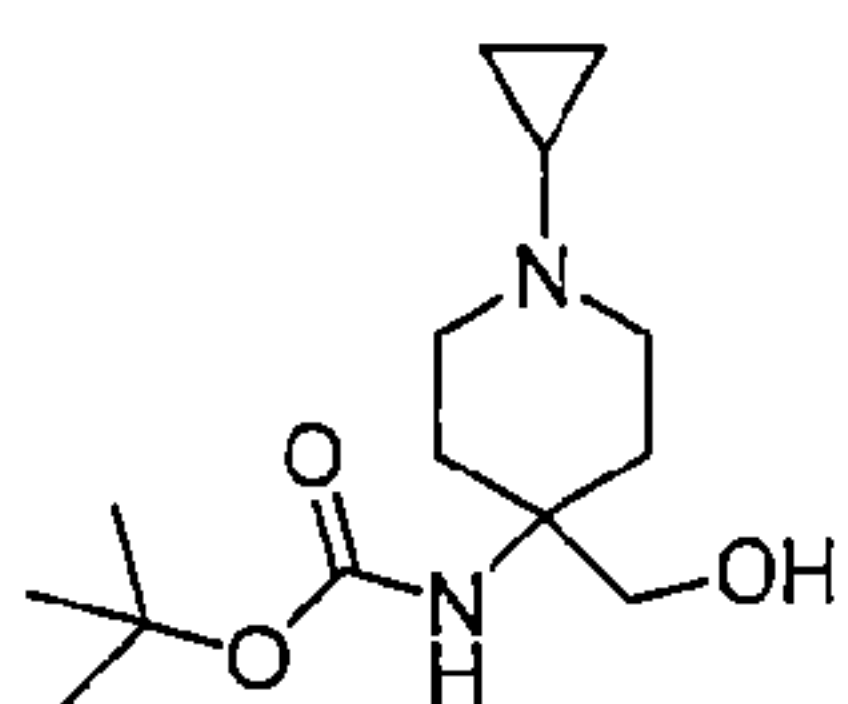


(4-(羥基甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 20B)

【0176】 將中間體 20A (580 mg, 1.59 mmol)及鈀(10%)(169 mg, 0.10 mmol)懸浮於 IMS (4.0 mL)中，然後通過氣球使反應混合物暴露至氫氛圍。使反應混合物於 RT 下攪拌過夜，然後使反應混合物沖洗通過 Celite®墊並乾燥得到淺黃色油。殘餘物未經純化即帶至下一步驟(367 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 4.61 (s, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.21 (m, 2H), 1.87 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 C

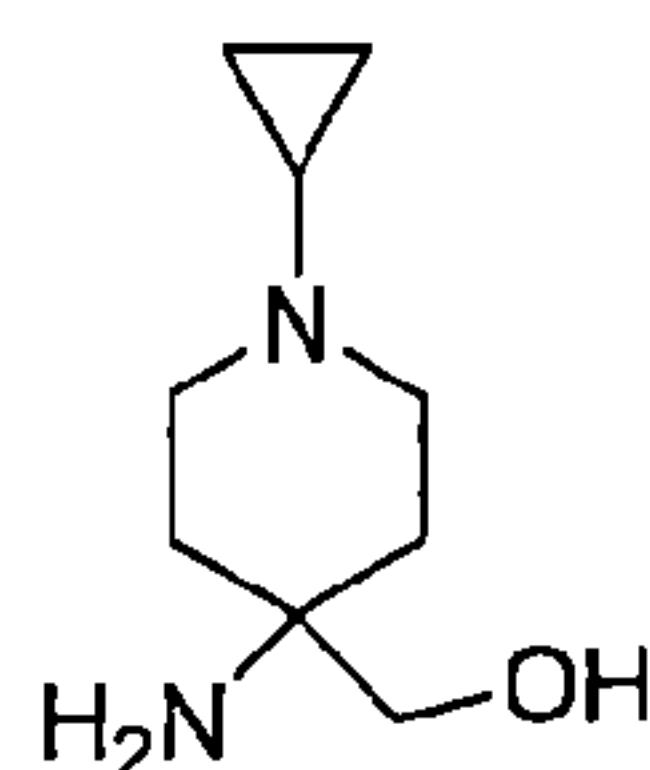


(1-環丙基-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 20C)

【0177】 將中間體 20B (281 mg, 1.22 mmol)溶解於甲醇(5.0 mL)中，然後逐滴添加(1-乙氧基環丙基丙氧基)三甲基矽烷(0.74 mL, 3.66 mmol)及一份式地添加氰基硼氫化鈉(230 mg, 3.66 mmol)。使所得混合物於 60°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至 RT 並通過 Celite®墊用甲醇溶離。將溶液濃縮，再溶解於乙酸乙酯(5 mL)中並用 1M NaOH (5 mL)洗滌。將有機相乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮得到期望產物(240 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 0.19 \text{ min}$, $m/z 271.2 [M+H]^+$

步驟 D



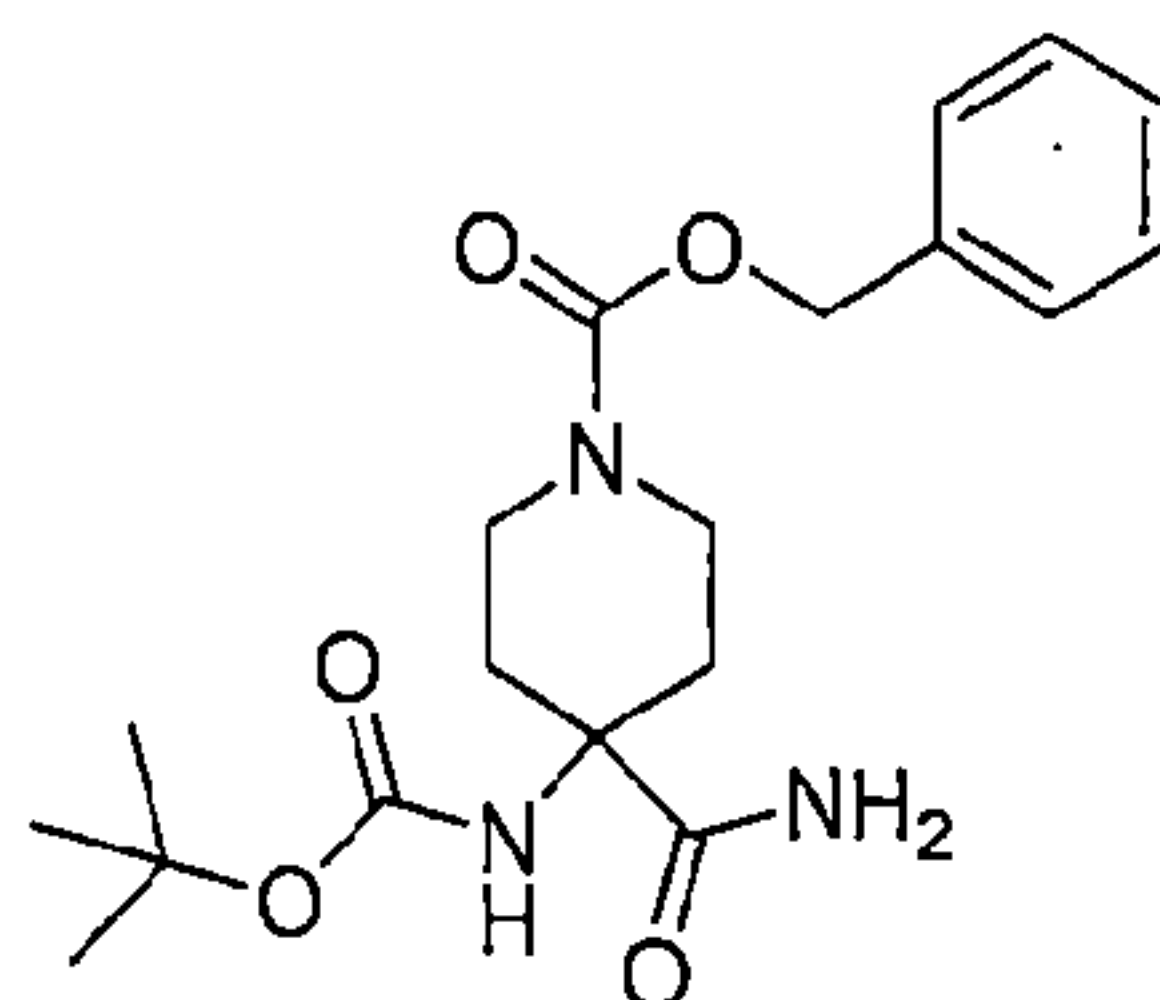
(4-((cyclopropylamino)methyl)-4-aminomethyl)pyrrolidine-1-ol (Intermediate 20D)

【0178】將中間體 20C (240 mg, 0.888 mmol) 溶解於 DCM (4.0 mL) 中及逐滴添加 TFA (2 mL)。然後將所得混合物於 RT 下攪拌 18 h。將反應混合物裝載於 5 g SCX-2 卡匣上，先用甲醇接著再用 2M 甲醇性氨溶離。將溶離液濃縮得到期望產物 (151 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 0.17 \text{ min}$, $m/z 171.2 [M+H]^+$

中間體 21D

步驟 A



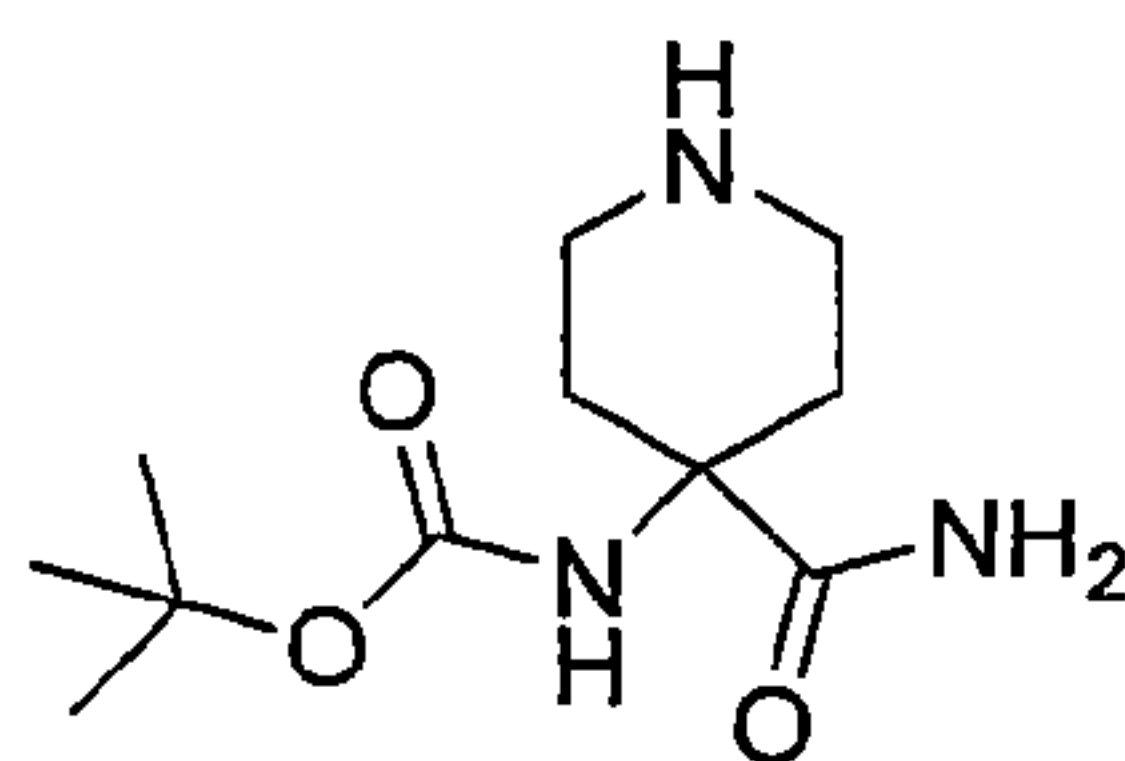
4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((benzyloxycarbonyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Intermediate 21A)

【0179】將 1-((benzyloxycarbonyl)amino)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidine-4-carboxylic acid (500 mg, 1.32 mmol) 及氯化銨 (141 mg, 2.64 mmol) 於 DMF (15 mL) 中攪拌及添加 COMU® (849 mg, 1.98 mmol) 及 DIPEA (0.92 mL, 5.29 mmol)。將反應混合物於 RT 下攪拌過夜然後使混合物於水與乙酸乙酯之間分溶。使相分離然後將有機相乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並

濃縮。經由於 40 g Si 卡匣上之急速管柱層析用於甲醇中之 0-5% DCM 溶離進行純化得到期望產物(422 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.17$ min , m/z 400 $[M+Na]^+$

步驟 B

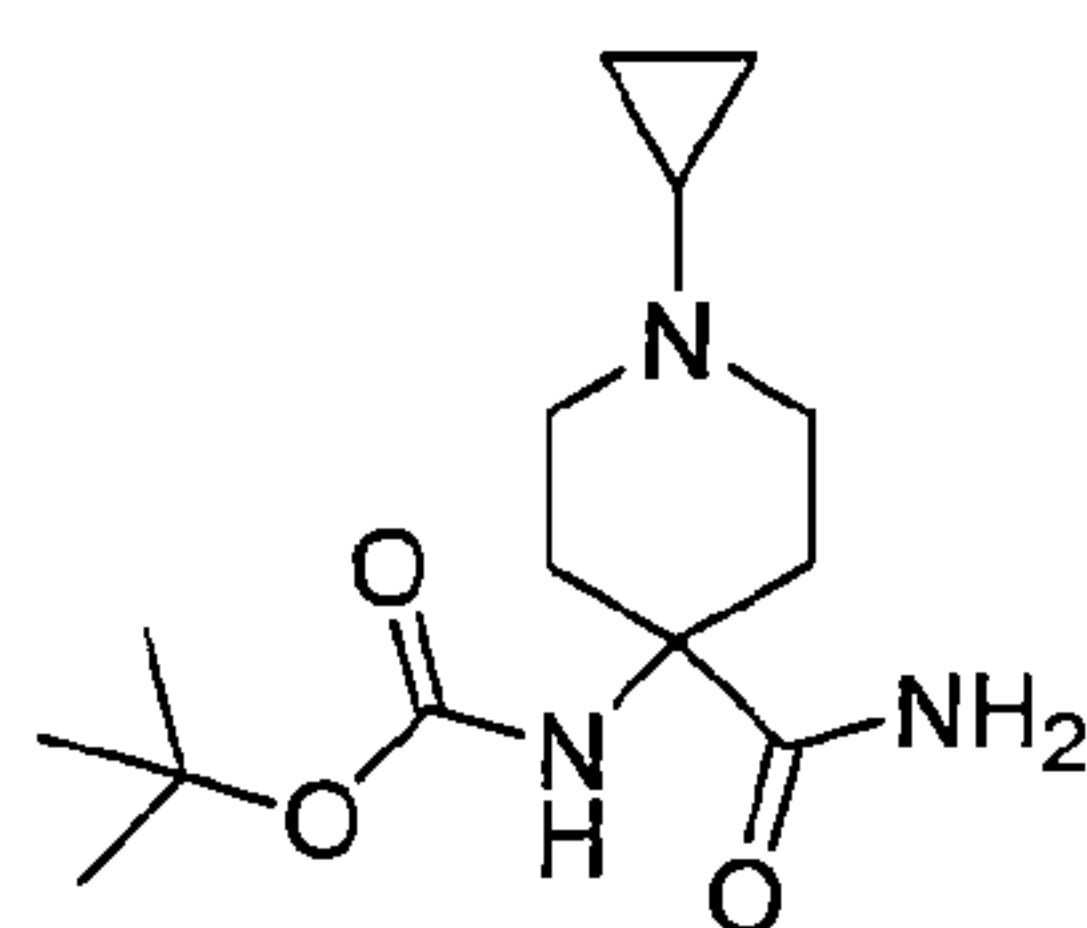


(4-胺甲醯基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 21B)

【0180】將中間體 21A (420 mg, 1.11 mmol)及氫氧化鈣／碳(20%)(42 mg, 0.30 mmol)懸浮於 IMS (15 mL)中，然後通過氣球使反應混合物暴露至氫氛圍。使反應混合物於室溫下攪拌 72 h，然後沖洗通過 Celite®墊並乾燥。白色固體未經純化即帶至下一步驟(258 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 0.16$ min , m/z 244 $[M+H]^+$

步驟 C



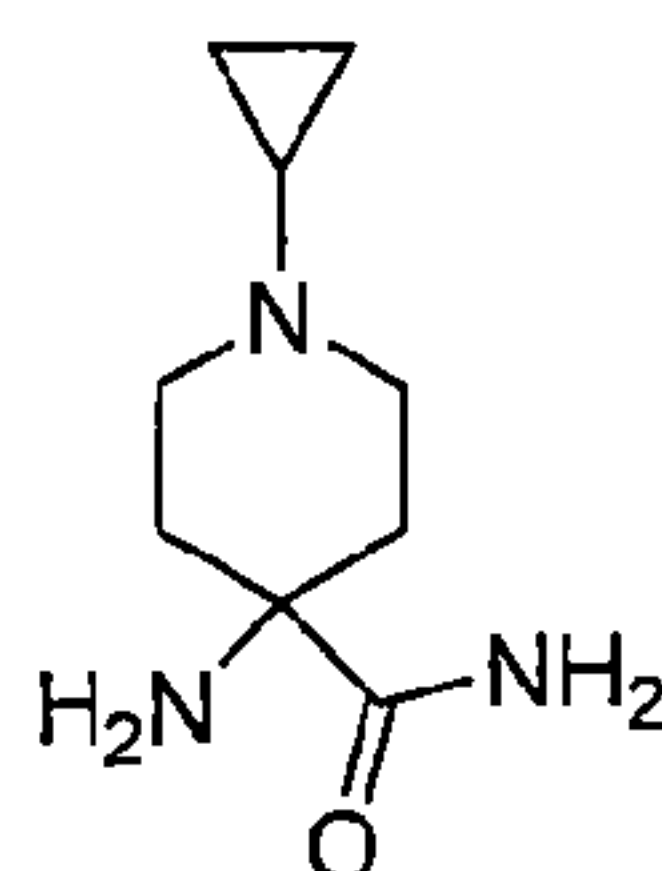
(4-胺甲醯基-1-環丙基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 21C)

【0181】將中間體 21B (258 mg, 1.06 mmol)溶解於甲醇(5.0 mL)中，然後先添加(1-乙氧基環丙基丙氧基)三甲基矽烷(0.64 mL, 3.18 mmol)隨後再添加氰基硼氫化鈉(200 mg, 3.18 mmol)。使所得混合物於 60°C 下攪拌過夜。然後使反應混合物冷卻至 RT 並濃縮。

於 25 g Si 卡匣上急速管柱層析用於甲醇中之 0-5% DCM 溶離得到期望產物(101 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.06-1.65 (m, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.52 (m, 4H)。

步驟 D



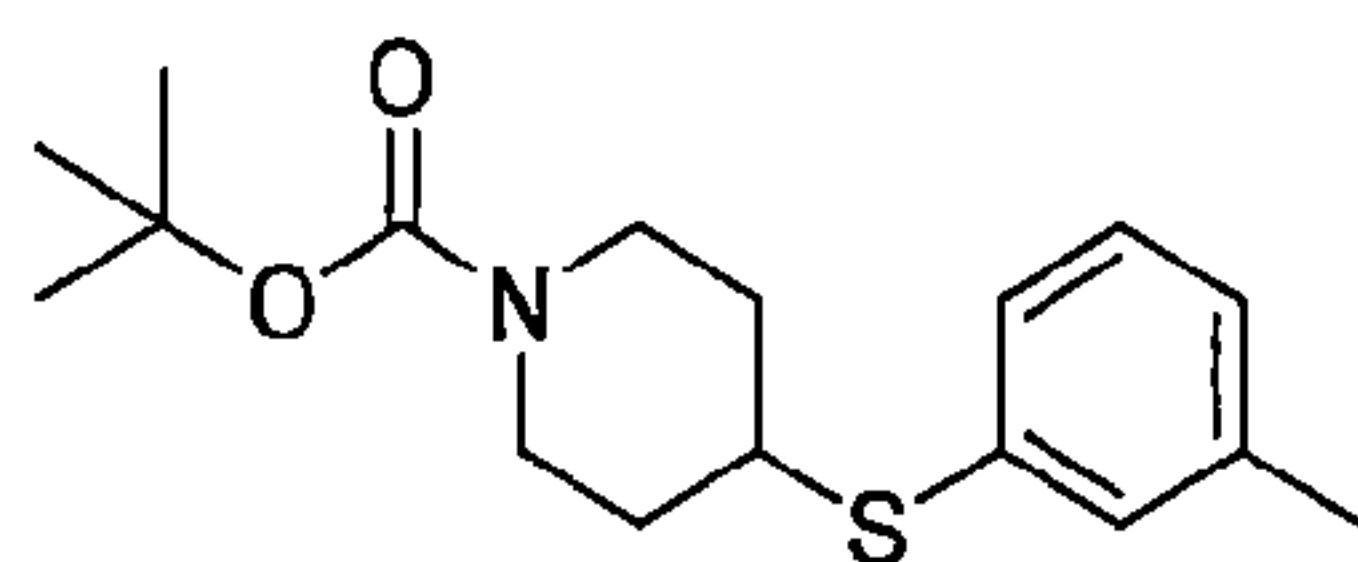
4-胺基-1-環丙基哌啶-4-甲醯胺(中間體 21D)

【0182】將中間體 21C (101 mg, 0.356 mmol)溶解於 DCM (4.0 mL)中並添加 TFA (2 mL)。將所得混合物於 RT 下攪拌 1 h。將反應混合物用甲醇稀釋，然後裝載於經甲醇潤濕的 5 g SCX-2 卡匣上，先用甲醇接著再用 2M 甲醇性氨溶離。將氨溶液濃縮得到期望產物 (68 mg)。

LCMS (方法 9)： $R_t = 0.24$ min， m/z 184.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 31C

步驟 A



4-(間甲苯基硫基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(中間體 31A)

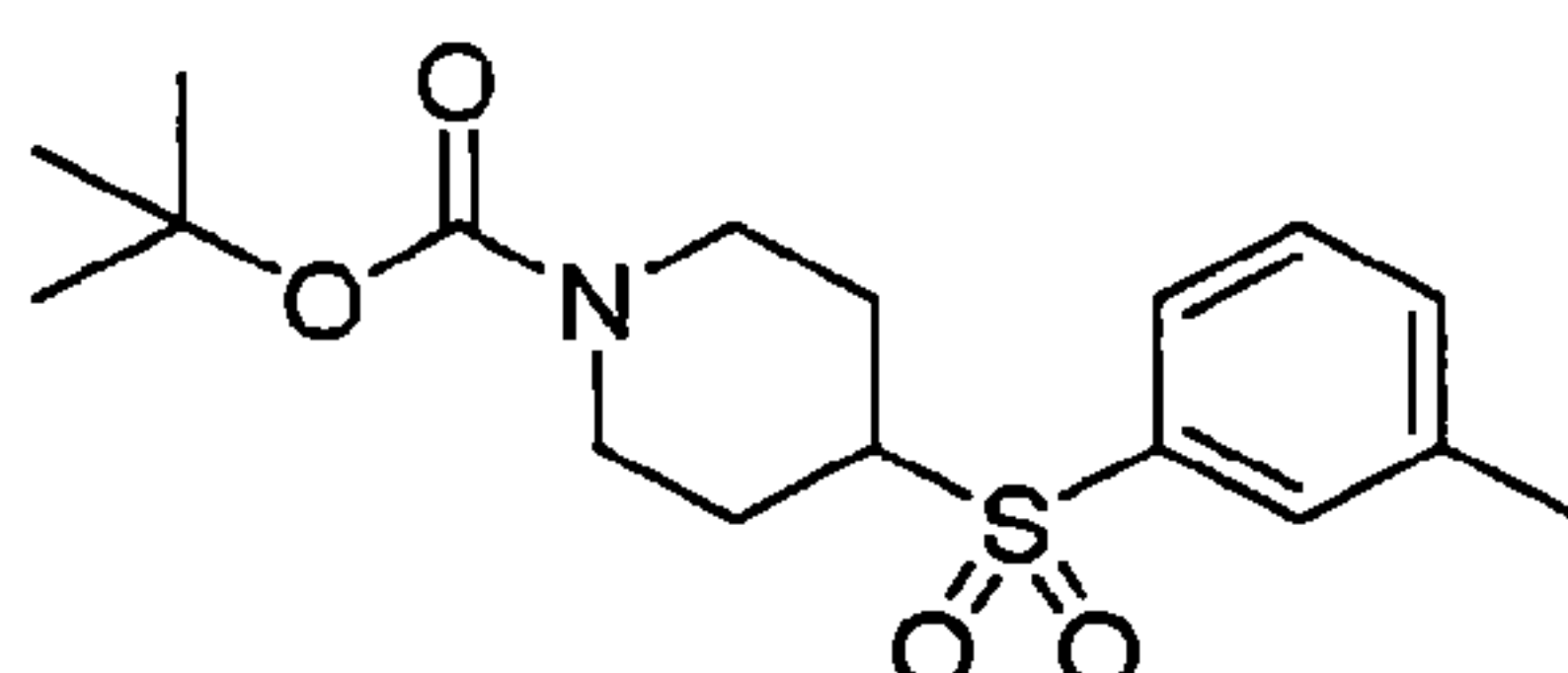
【0183】在 0°C 下向二碳酸二-第三丁酯(0.99 mL, 4.31 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液先添加 4-((3-甲基苯基)硫基)哌啶鹽酸鹽 (1.00g, 4.10 mmol)接著再添加 TEA (1.70 mL, 12.31 mmol)。邊攪拌混合物持續 4 h 邊使其升溫至 RT。將反應混合物蒸發，然後經由於

80 g Si 卡匣上之急速管柱層析用於環己烷中之 0-50% EtOAc 溶離進行純化得到標題化合物(1.14 g)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.67$ min. 208.1 $[M-Boc+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 B



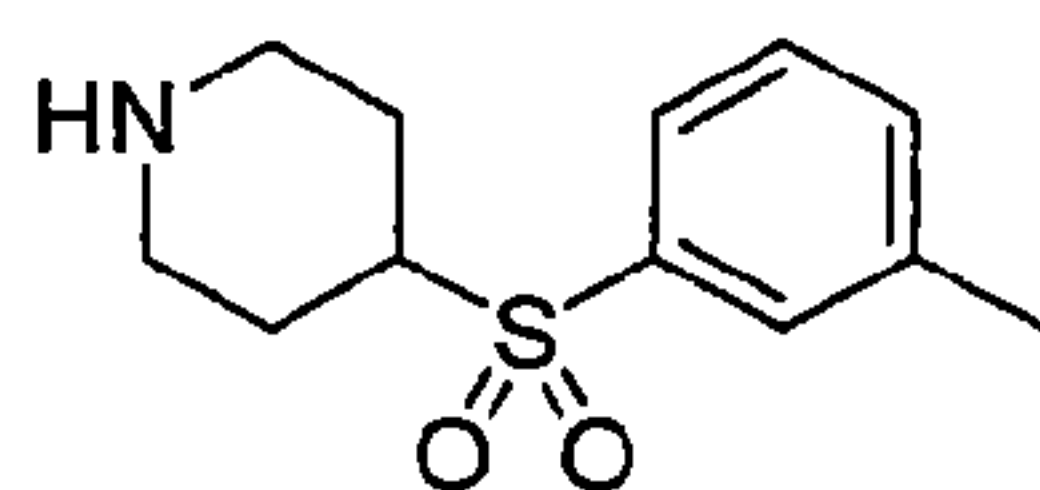
4-(間甲基磺醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(中間體 31B)

【0184】 將中間體 31A (1.14 g, 3.09 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ C$ 然後添加 3-氯過苯甲酸(1.47 g, 8.53 mmol)。將混合物於 $0^\circ C$ 下攪拌 10 min，然後使其於 RT 下攪拌過夜。經由添加 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(25 mL)及偏亞硫酸氫鈉(916 mg)並攪拌來淬滅反應混合物。添加 DCM 及使用相分離器卡匣分離有機物並蒸發。粗物料經由於 80 g Si 卡匣上之急速管柱層析用於環己烷中之 0-50% EtOAc 溶離進行純化得到標題化合物(806 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.38$, m/z 240.1 $[M-Boc+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 C



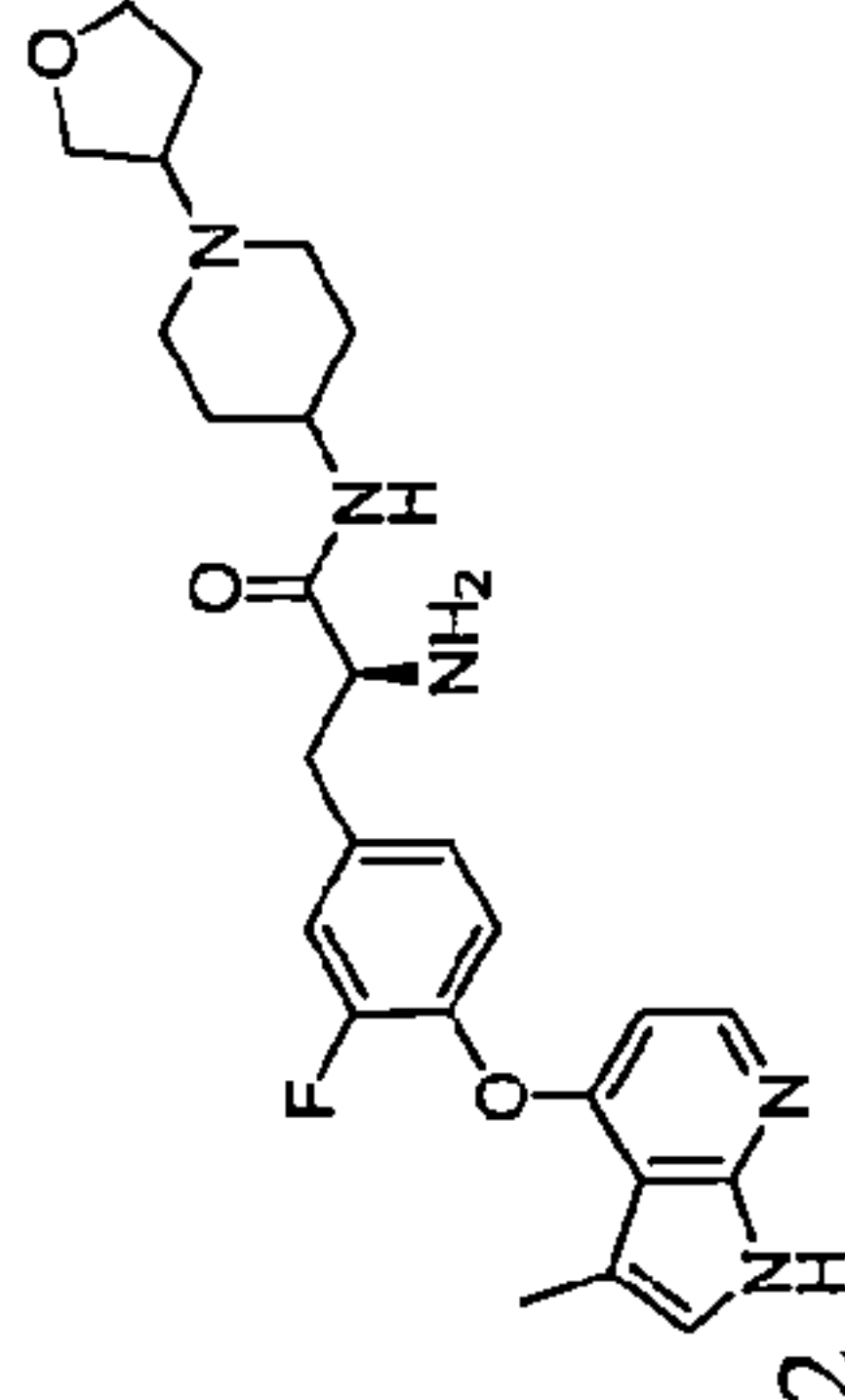
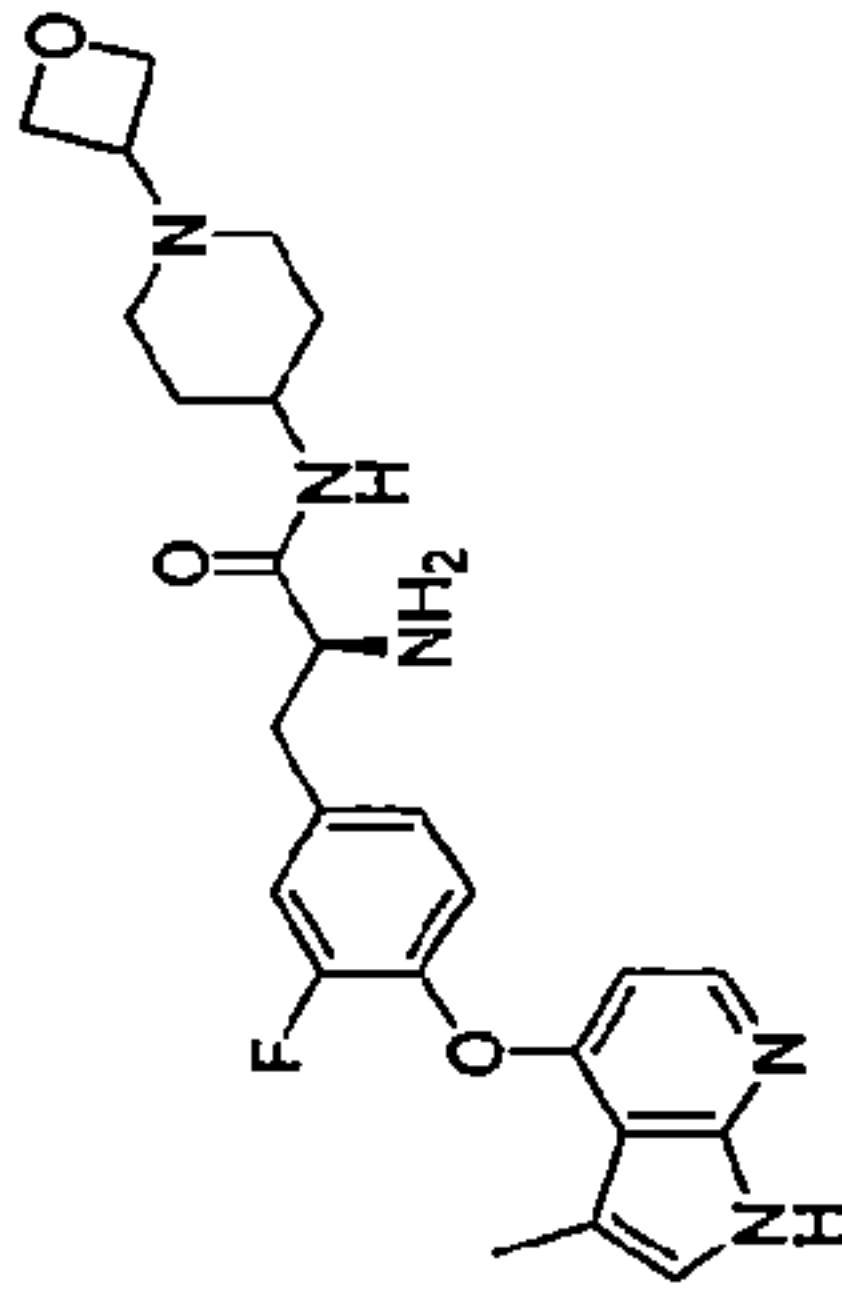
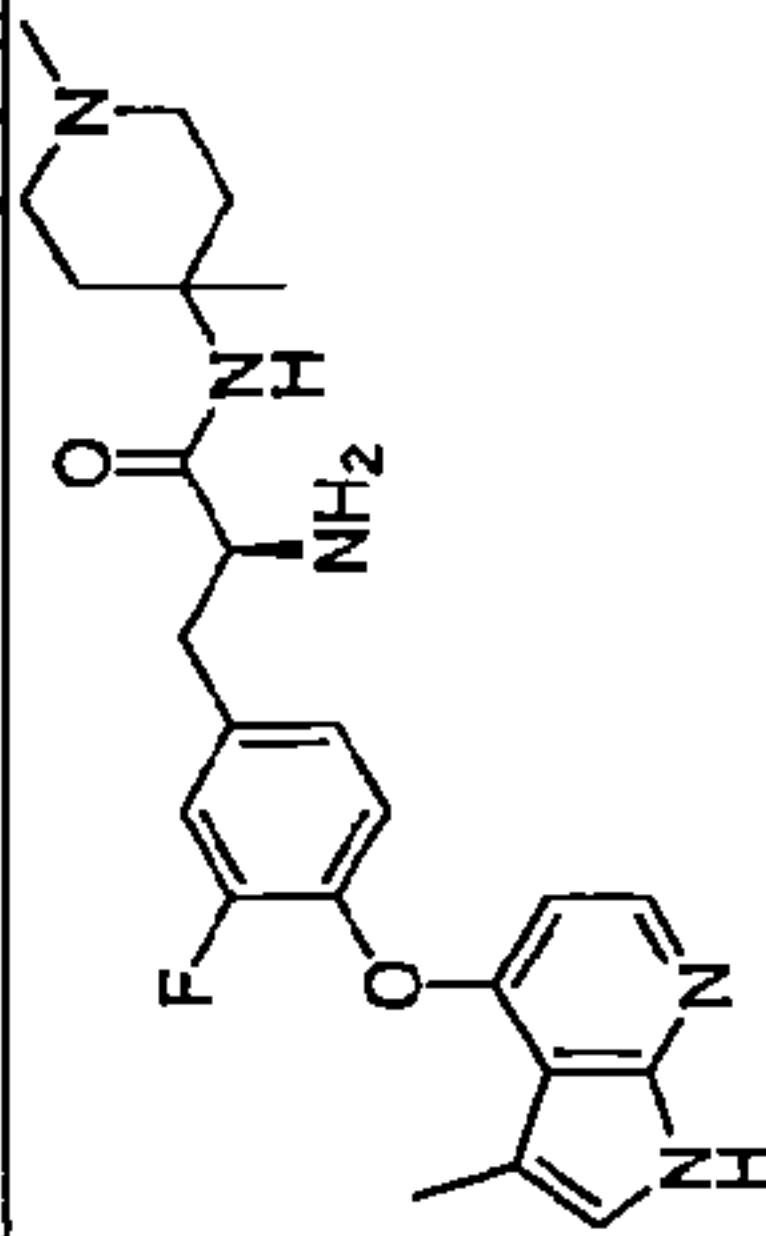
4-(間甲苯基磺醯基)哌啶(中間體 31C)

【0185】在氬氣下向中間體 31B (800 mg, 2.36 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液添加 TFA (5 mL)並將反應混合物於 RT 下攪拌 2.75 h。將混合物用甲醇稀釋，然後施加至經甲醇潤濕的 SCX-2 卡匣(10 g)，用甲醇洗滌然後使用於甲醇中之 2 N 氨溶離。蒸發氨溶離份得到標題化合物(546 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 0.62 min，m/z 240.1 [M+H]⁺

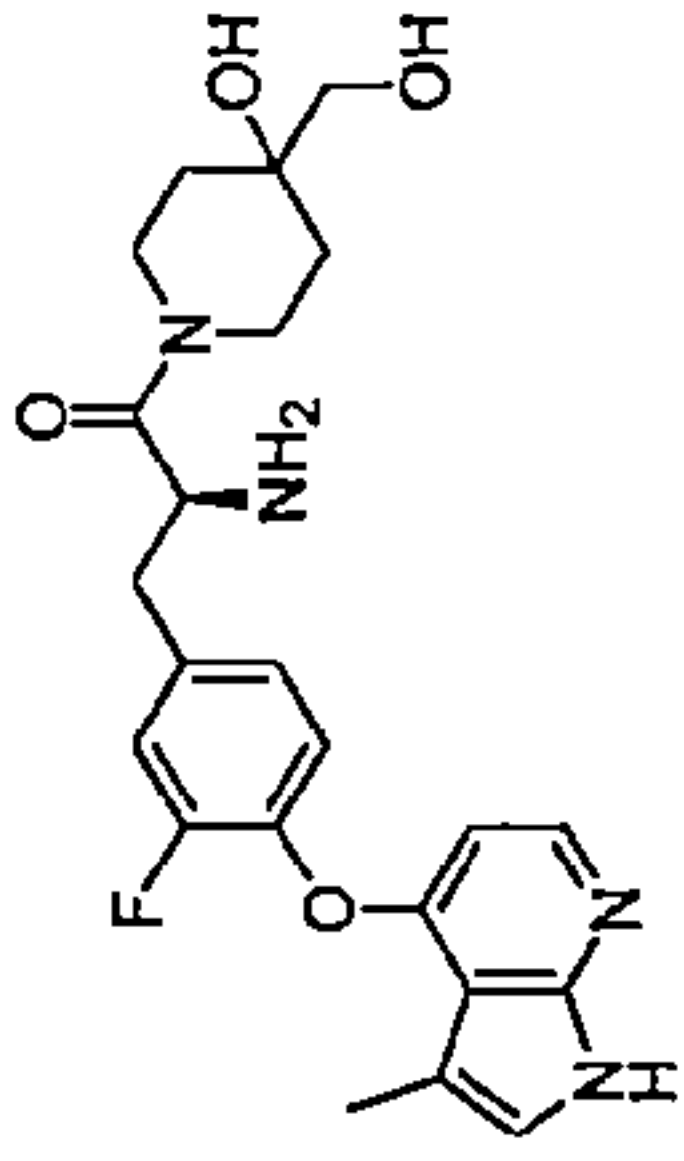
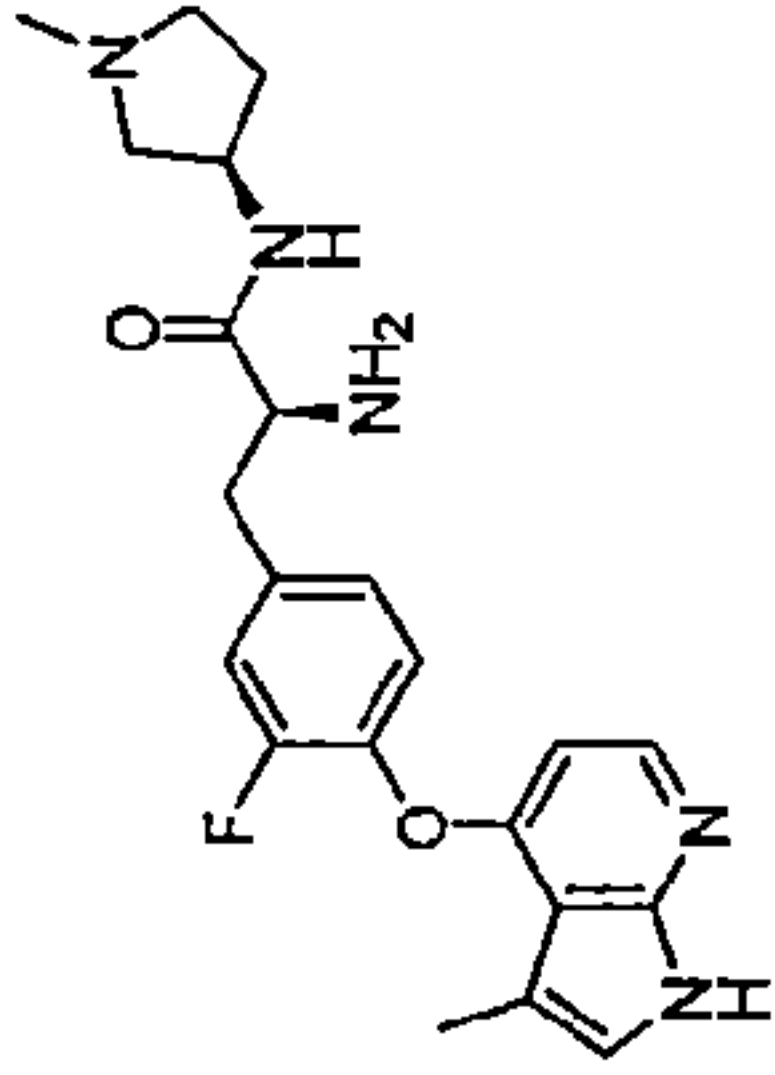
實施例 2 至 39

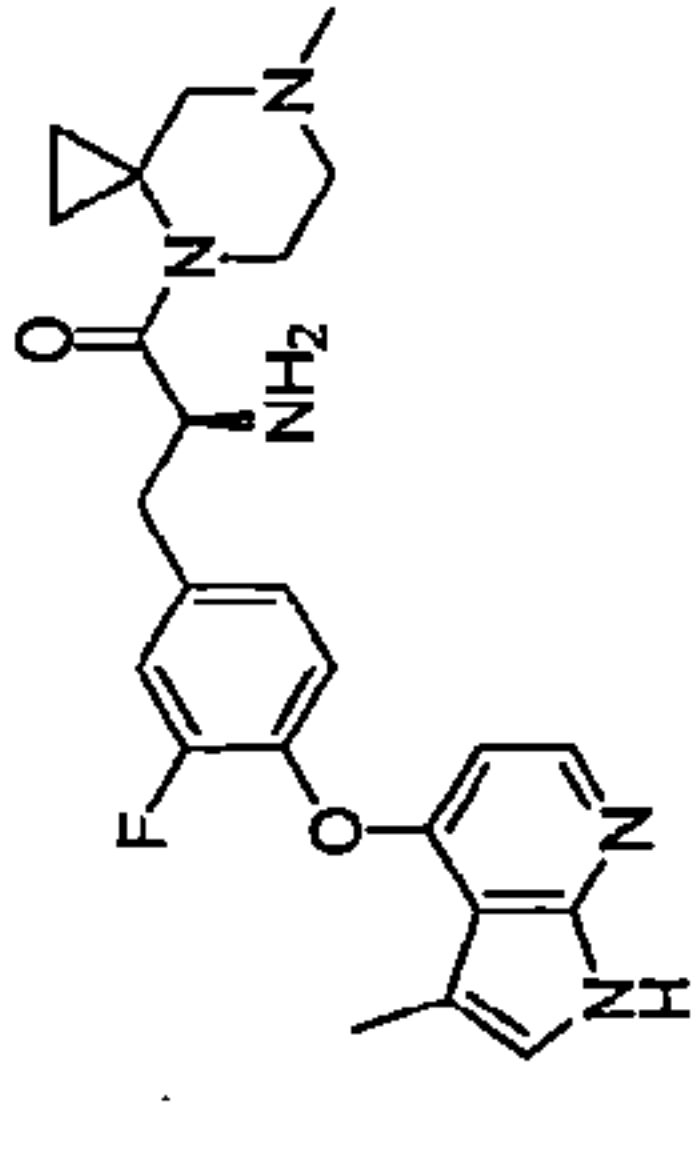
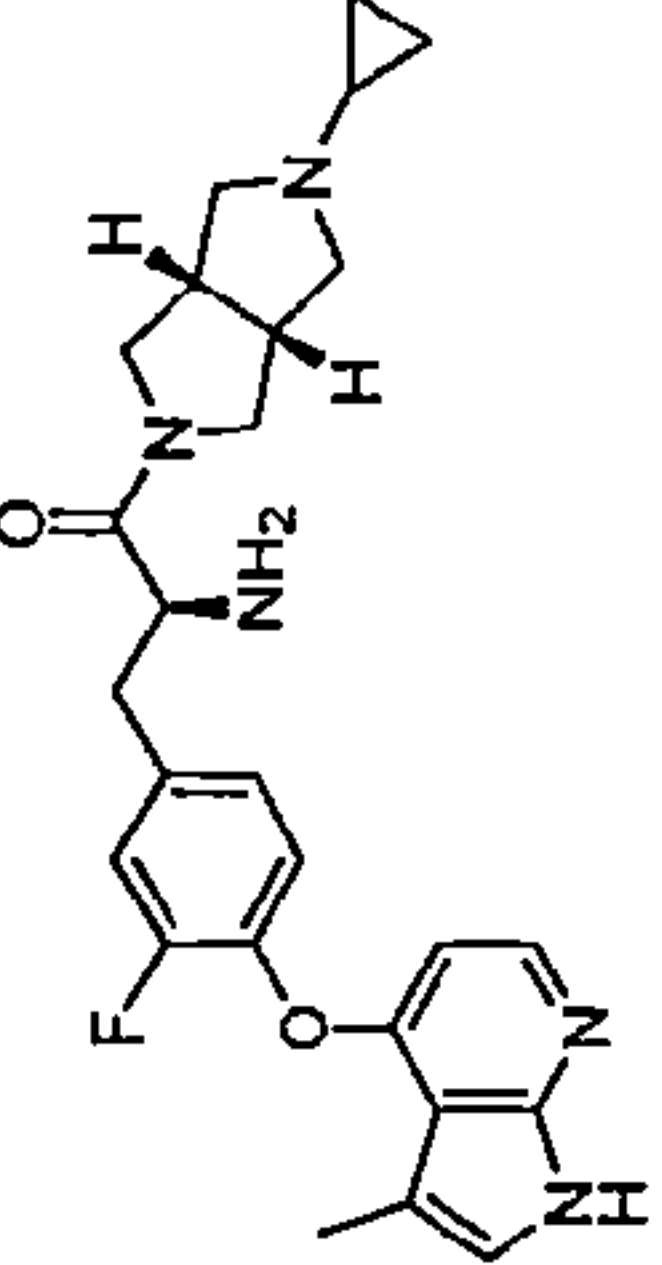
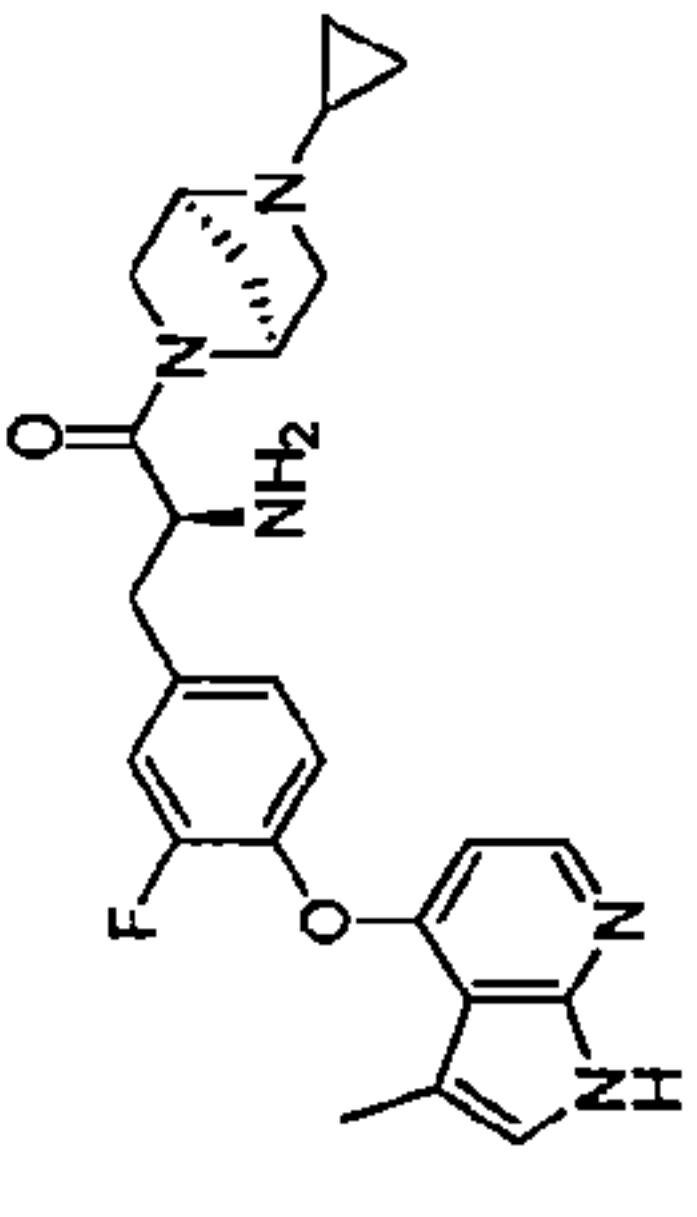
【0186】以下實施例係以與實施例 1 相似的方式，遵循相同的合成順序，經由於步驟 F 中替換下表中之指示中間體 1E 及胺起始物料來製備得。

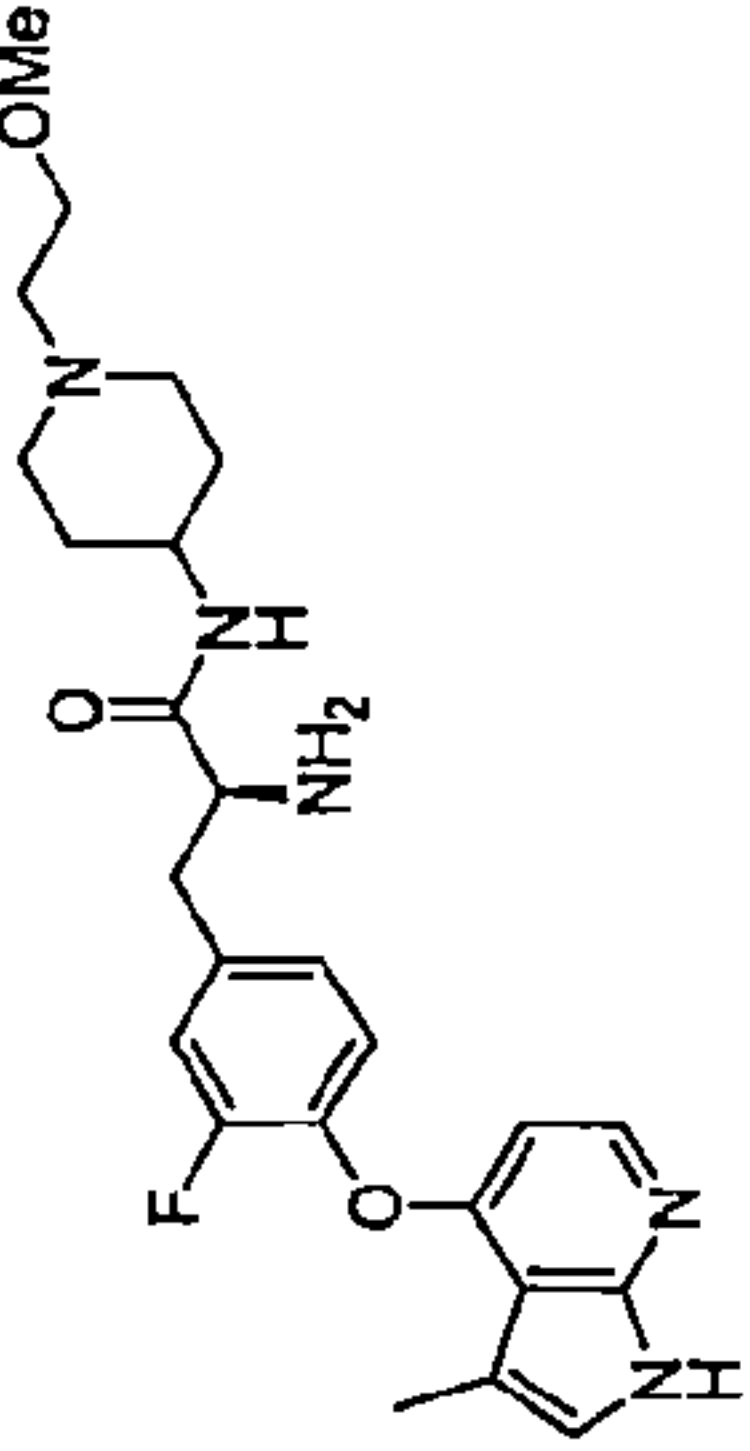
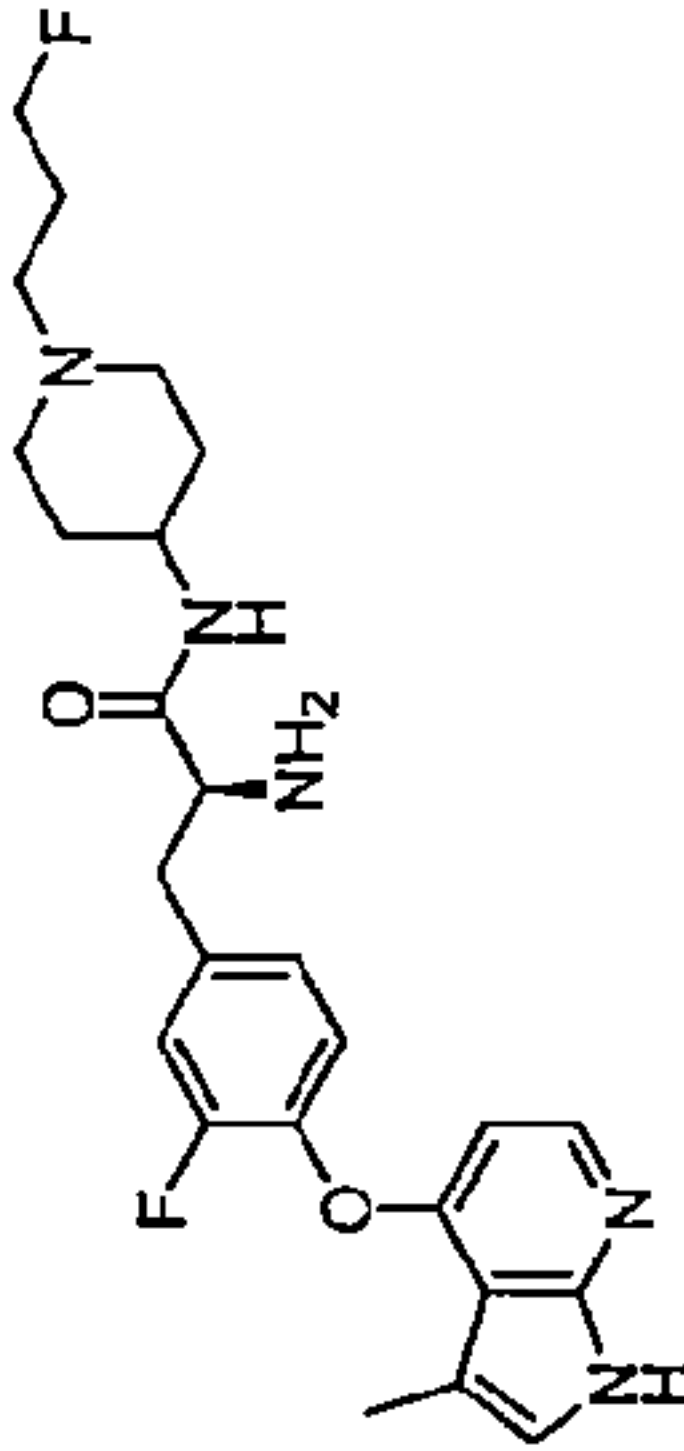
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
2	 (2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺	1E-a / 1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.82 min, m/z 482.4 [M+H] ⁺ (方法 1)
3	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺	1E-a / 1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.16 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 2.87 (dd, J=6.0, 13.3 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 2H).	Rt = 3.09 min, m/z 468.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
4	 (S)-2-胺基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺	1E-a / 1,4-二甲基哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 1H), 3.56 (t J=6.95 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 4H), 2.16-2.14 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 3H).	Rt = 2.13 min, m/z 440.3 [M+H] ⁺ (方法 6)

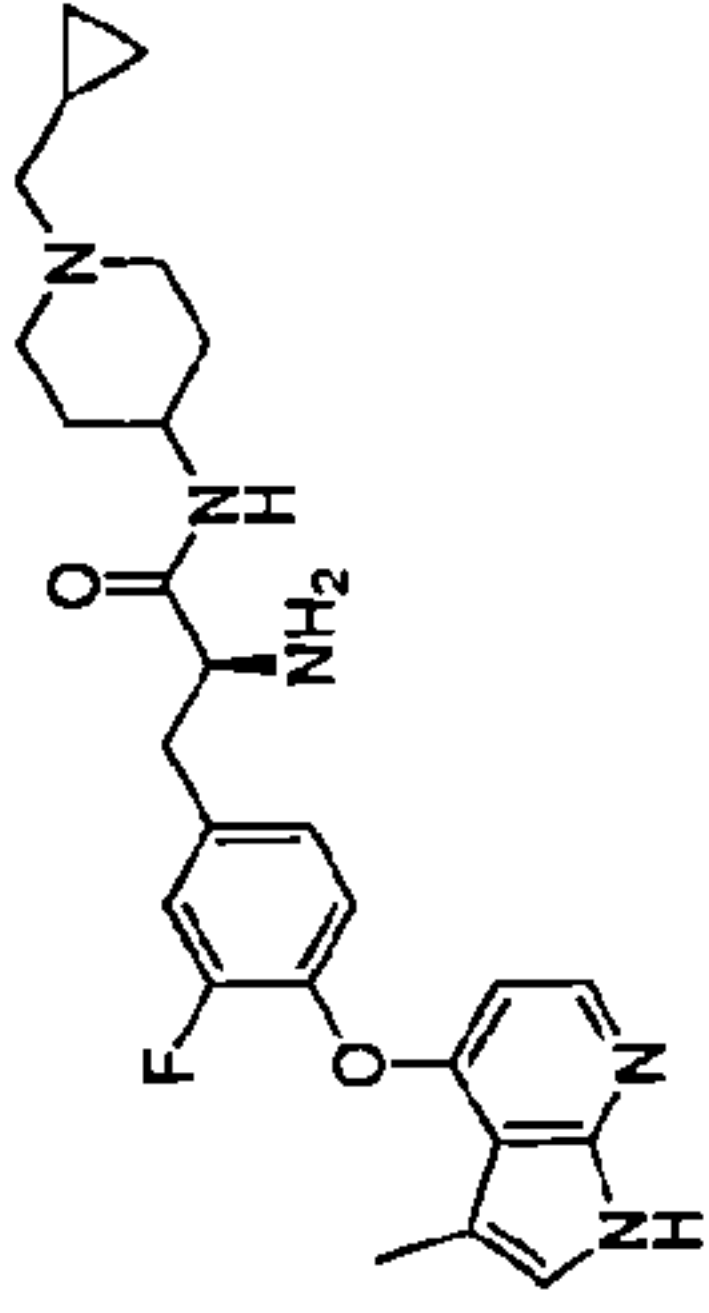
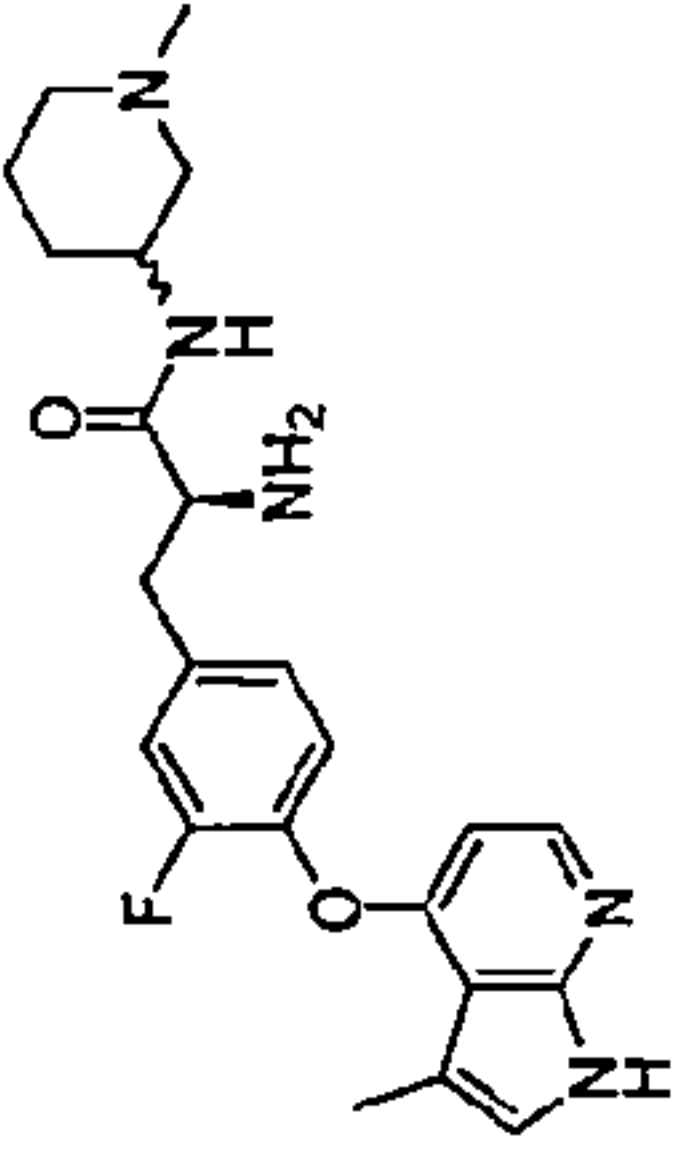
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H).

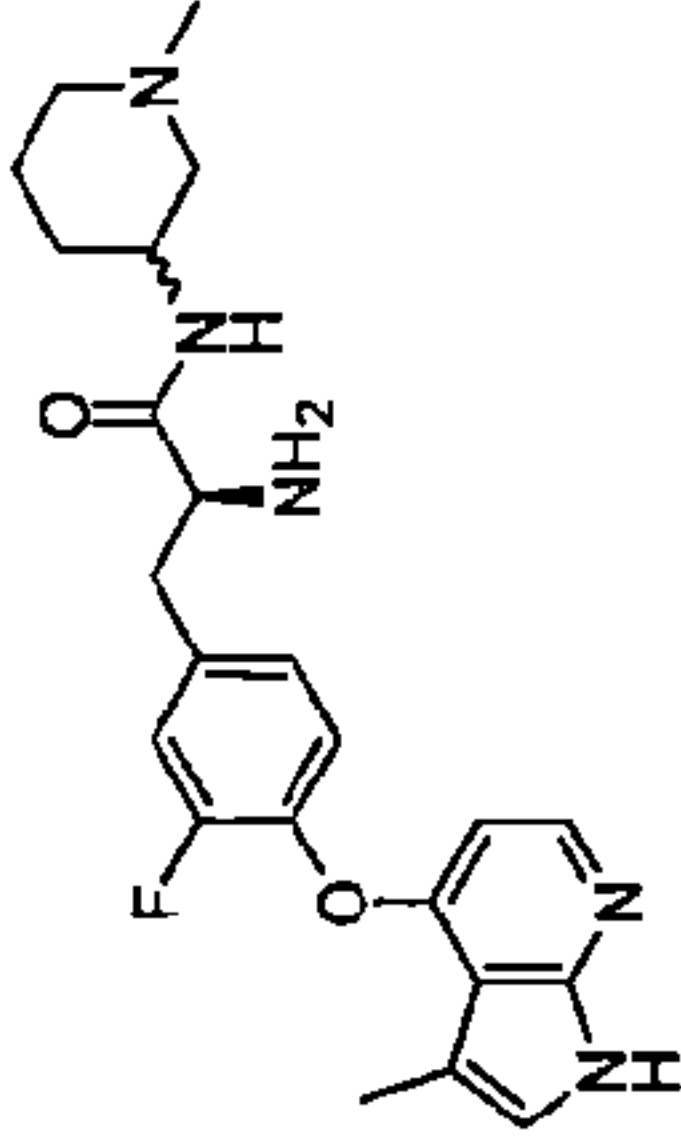
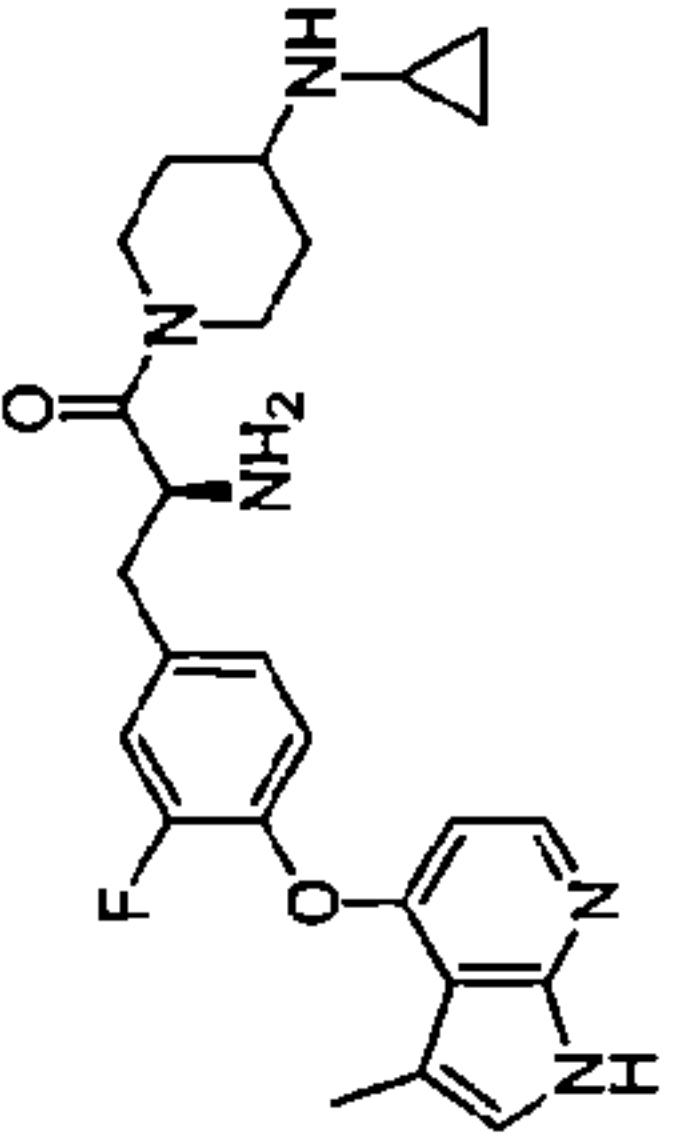
Rt = 1.82 min, m/z 482.4 [M+H]⁺ (方法 1)

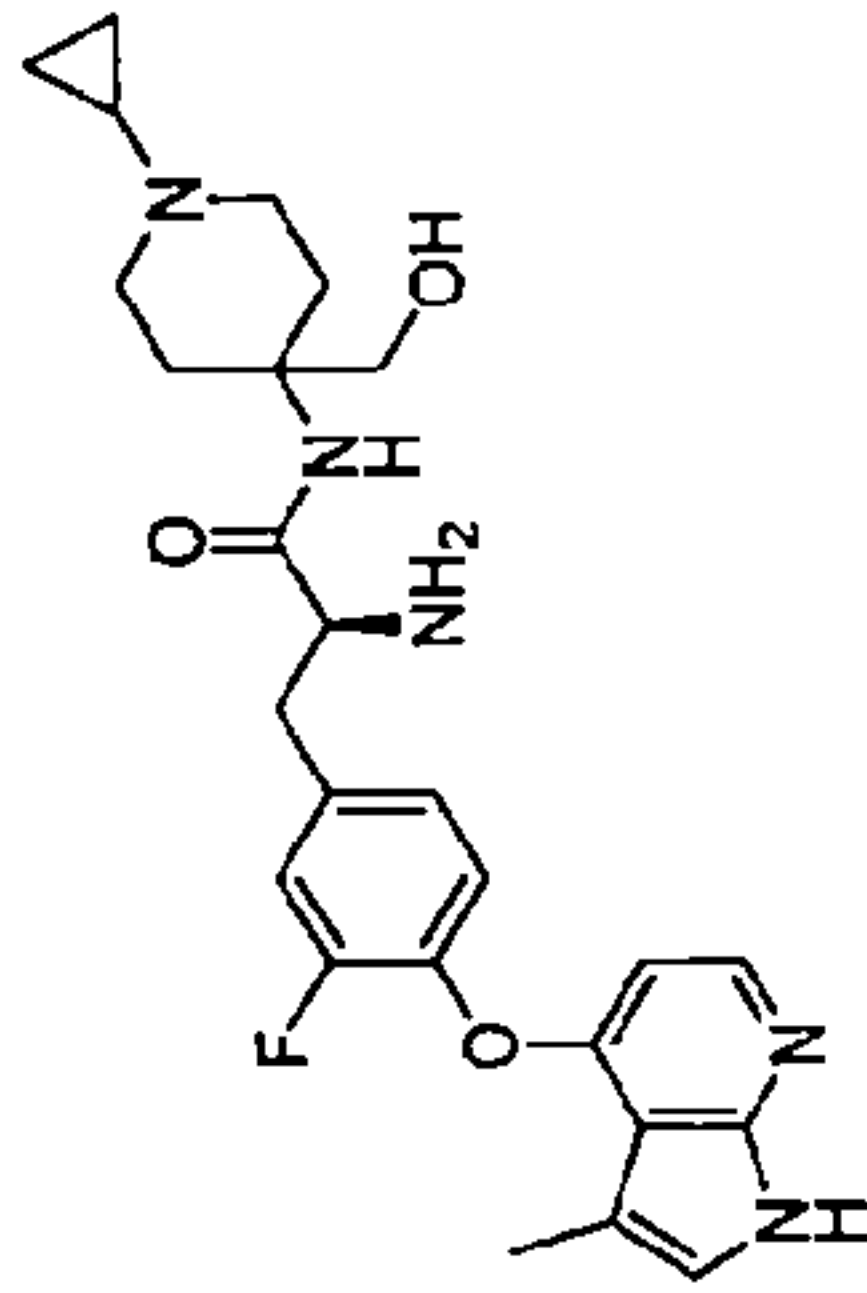
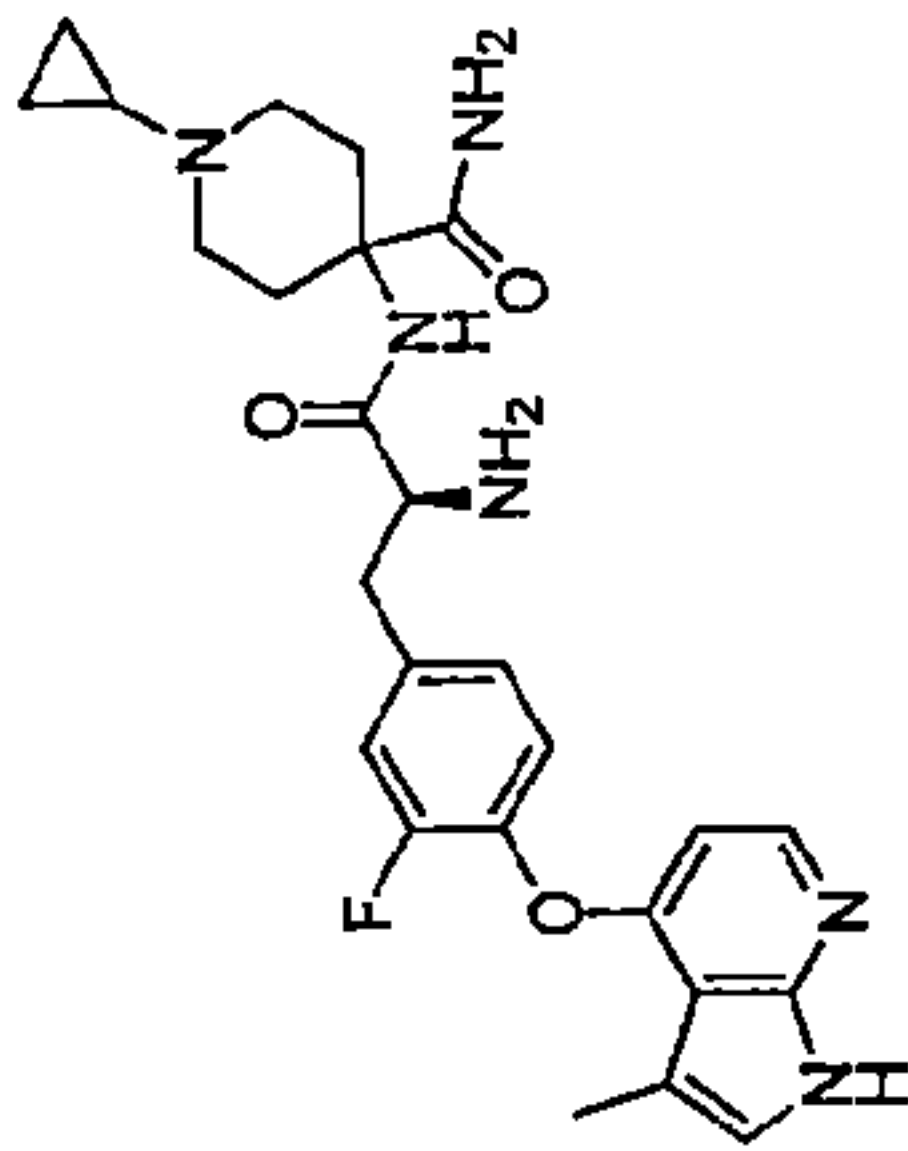
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
9	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羥基-4-羥基甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮	1E-a / 4-(羥基甲基)哌啶-4-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d J=5.48 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.15 (d J=5.47 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (d J=12.32 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.69 (d J= 12.28, 1H), 3.17 (d J=5.58 Hz) 及 3.13 (d J=5.61 Hz) (連同 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.38 (s,3H), 1.62 (s, 2H), 1.58-0.98 (m, 2H).	Rt = 1.99 min, m/z 443.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
10	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)丙醯胺	1E-a / (R)-1-甲基吡咯啉-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.82 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=0.87 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.33 Hz, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.39 (s) 及 2.38 (s) (連同 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H).	Rt = 2.08 min, m/z 412.3 [M+H] ⁺ (方法 6)

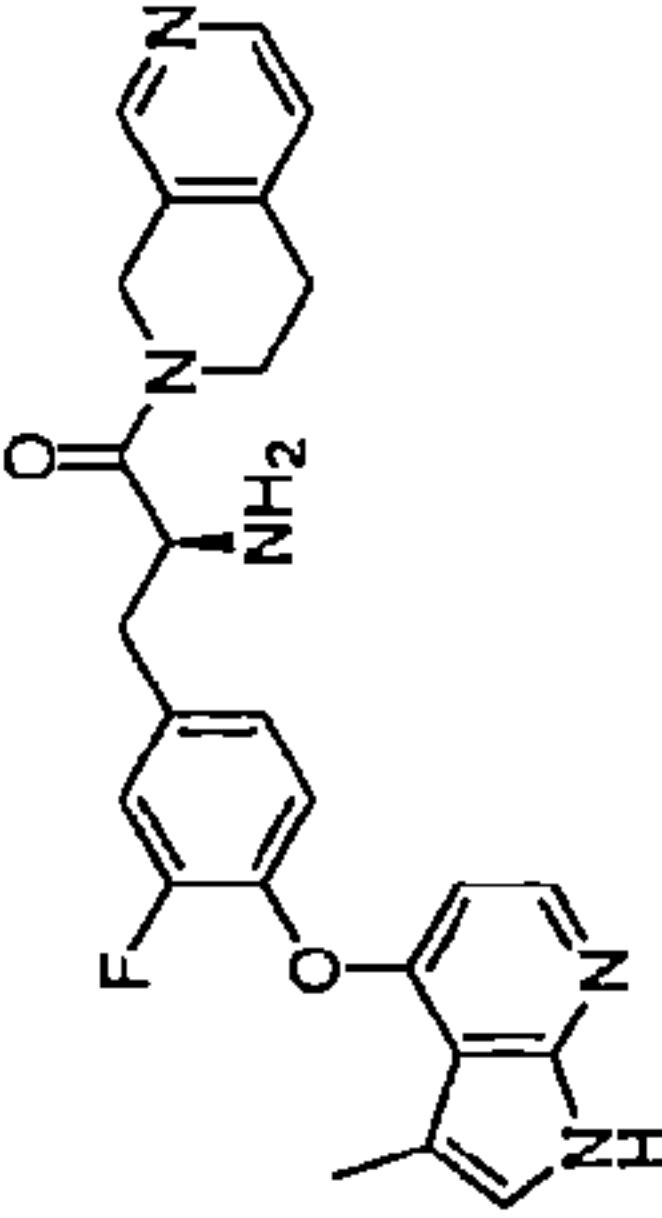
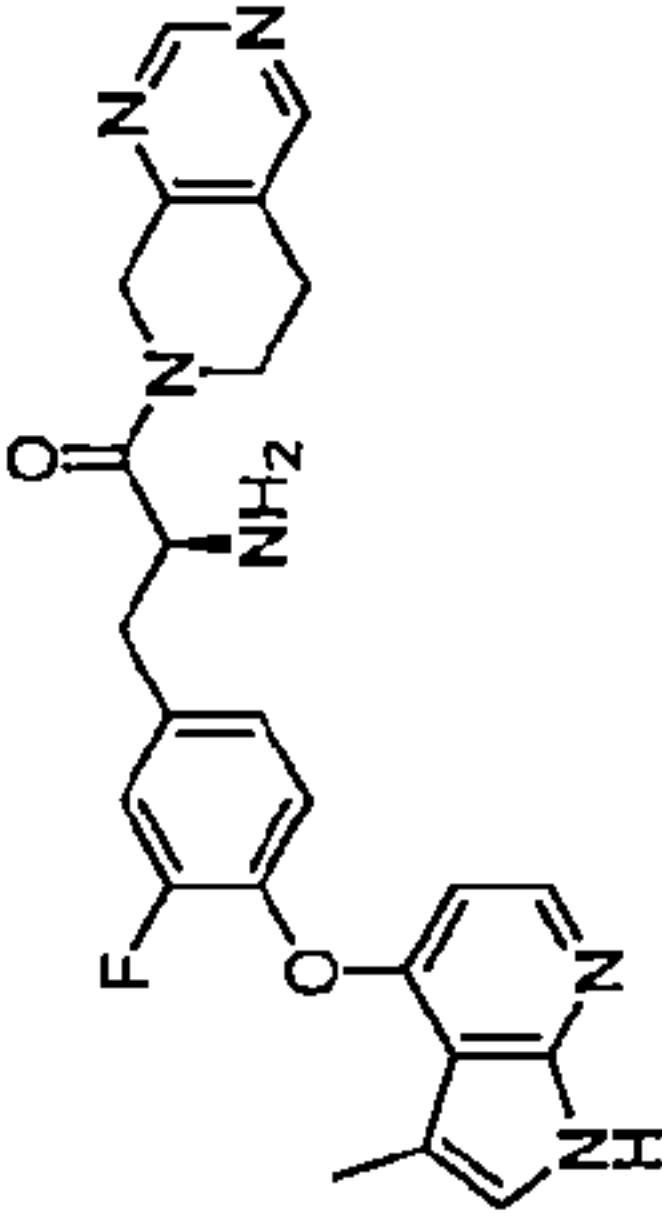
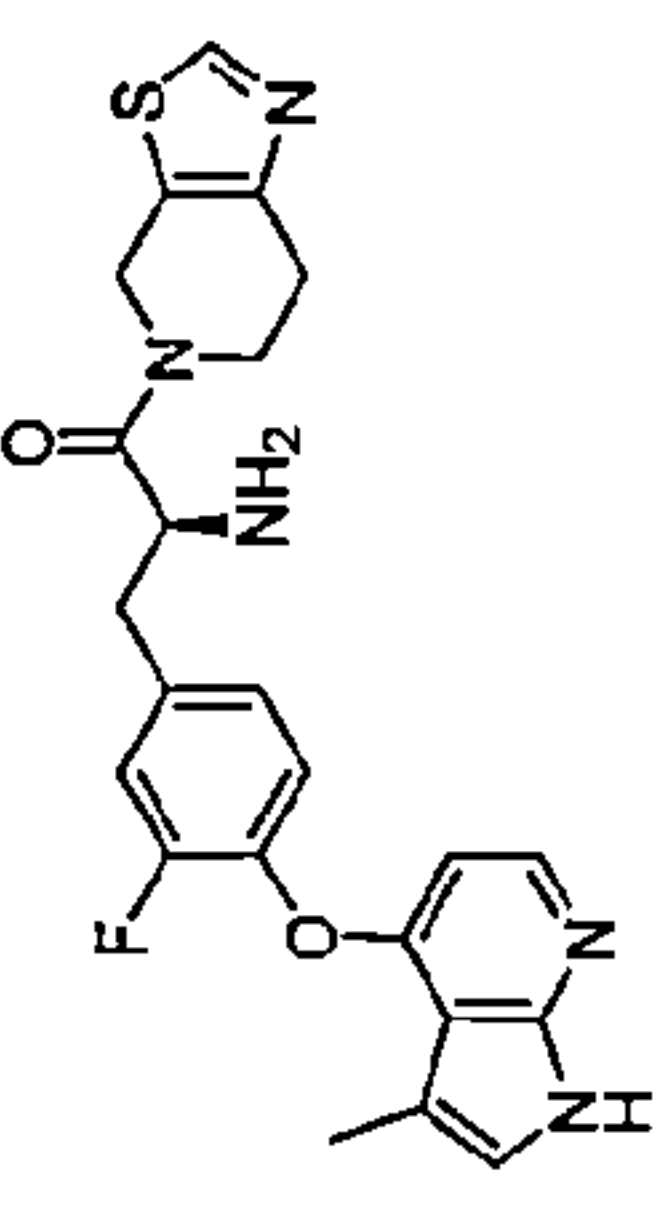
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
11	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二吡螺[2.5]辛-4-基)丙-1-酮	1E-a / 7-甲基-4,7-二吡螺[2.5]辛烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.33-1.31 (m, 1H), 0.98 (s, 1H), 0.51-0.50 (m, 3H).	Rt = 1.86 min, m/z 438.0 [M+H] ⁺ (方法 1)
12	 (S)-2-胺基-1-((3aR,6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / (3aR,6aS)-2-環丙基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.38 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.72-1.72 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 0.39-0.22 (m, 4H).	Rt = 1.84 min, m/z 464.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
13	 (S)-2-胺基-1-((1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / (1S,4S)-2-環丙基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.21-3.03 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23-1.89 (m, 1H), 1.72-1.30 (m, 3H), 0.39-0.19 (m, 4H).	Rt = 1.81 min, m/z 450.2 [M+H] ⁺ (方法 1)

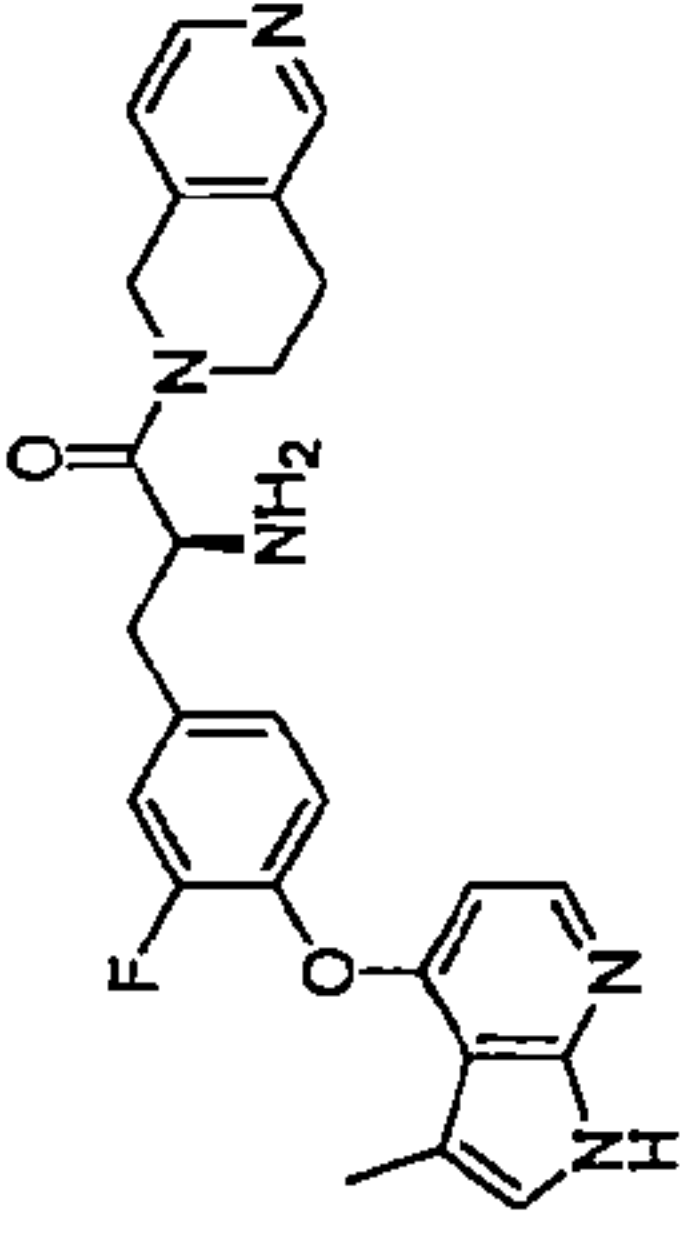
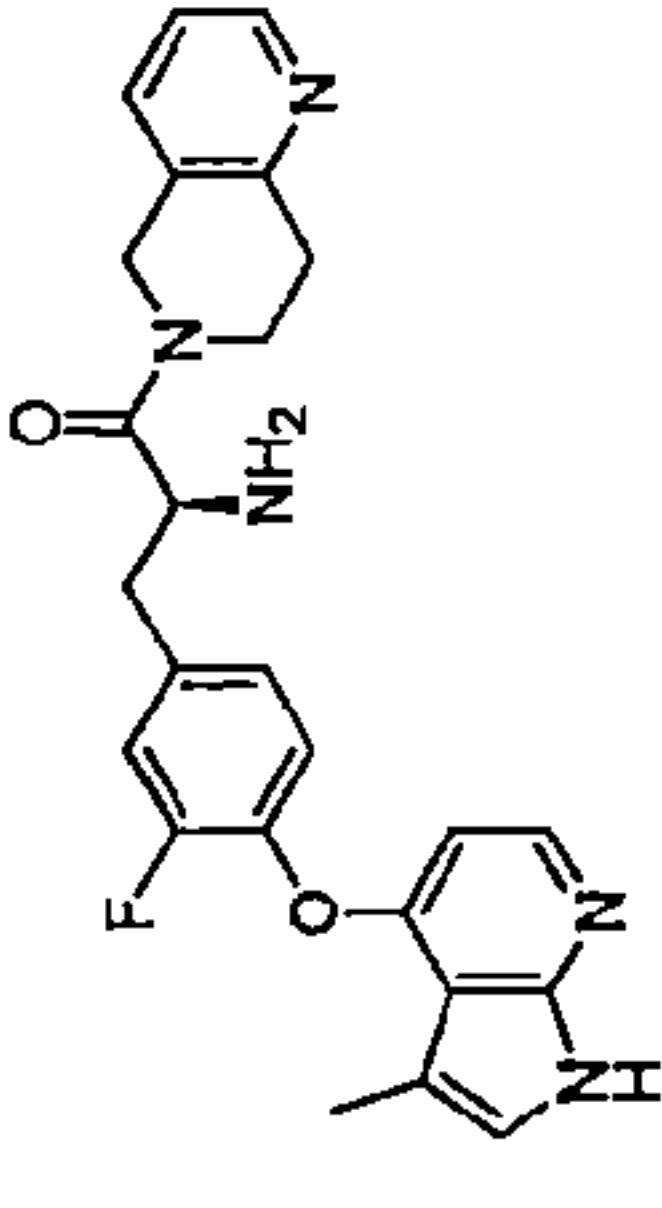
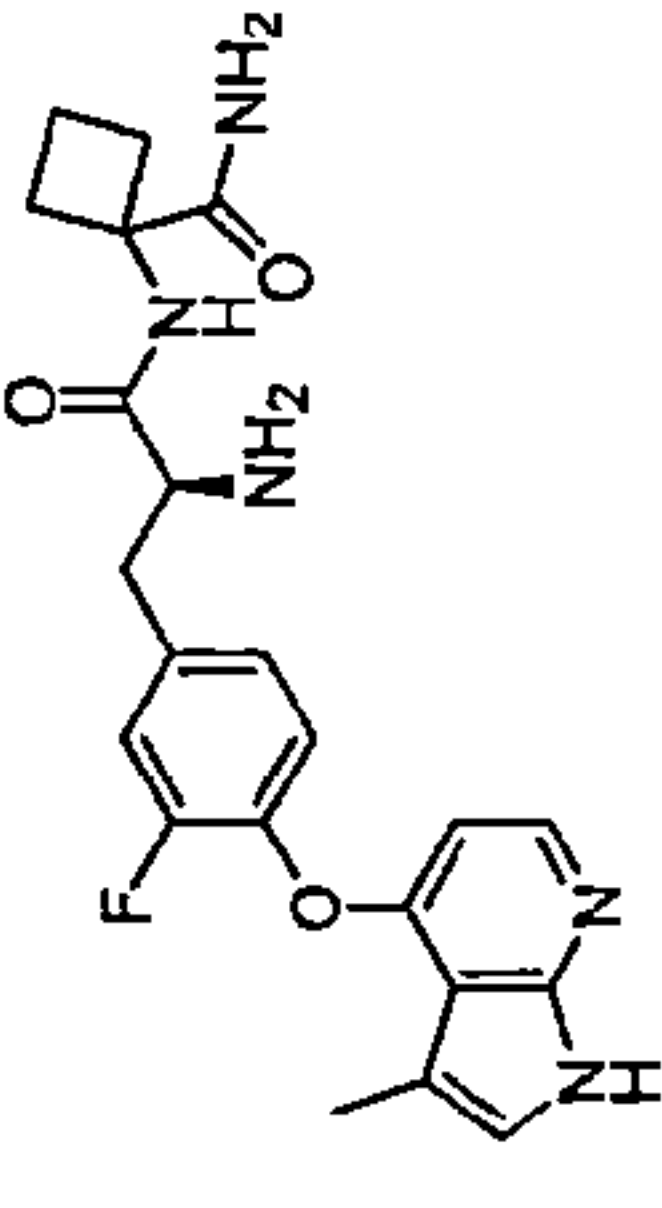
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
14	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙醯胺 ee% (n.d.)	1E-a / 1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.99 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.66 (d J=7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.17 (dd J=5.4, 0.9 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.41 (t J=5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.44 (t J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (d J=1.1 Hz, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.84 min, m/z 470.5 [M+H] ⁺ (方法 8)
15	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙醯胺	1E-a / 1-(3-氟丙基))-哌啶-4-基胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) 11.38 (s, 1H), 7.96 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.64 (d J=7.7 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d J=8.6Hz, 1H), 6.14 (d J=5.4 Hz, 1H), 4.44 (dt J=50.8, 6.0 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.36 (t J=6.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (t J=7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 6H) 1.41-1.22 (m, 2H).	Rt = 1.84 min, m/z 472.4 [M+H] ⁺ (方法 8)

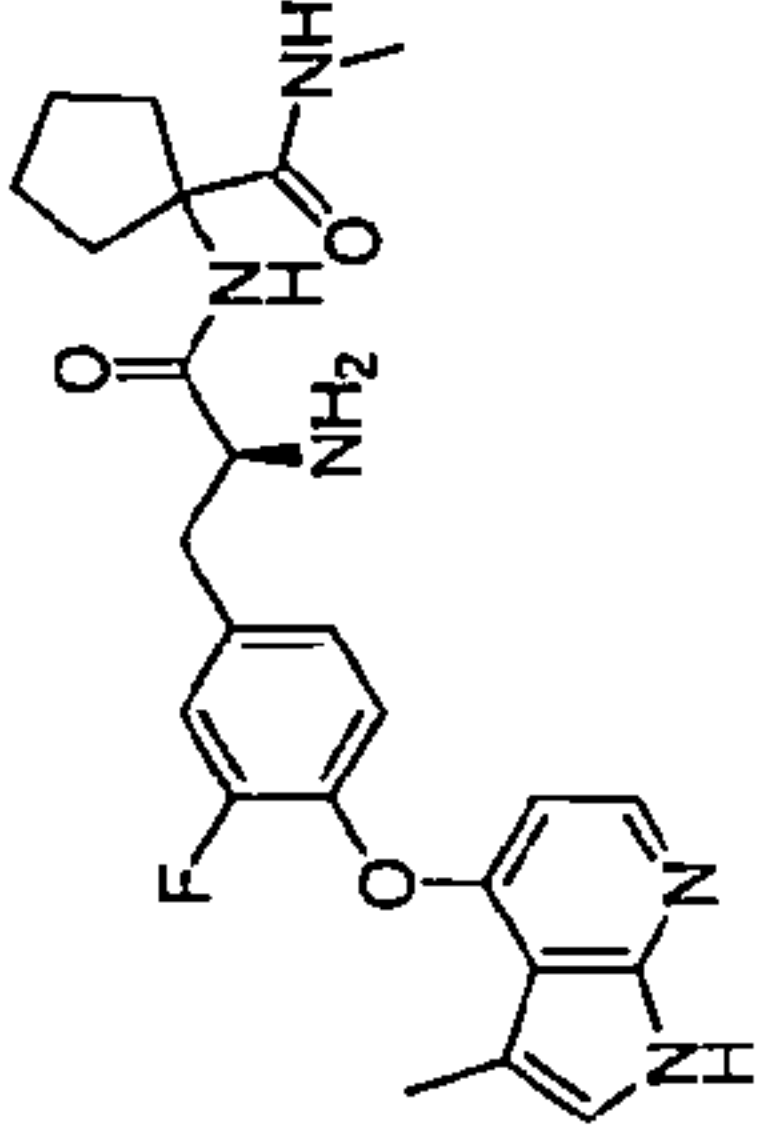
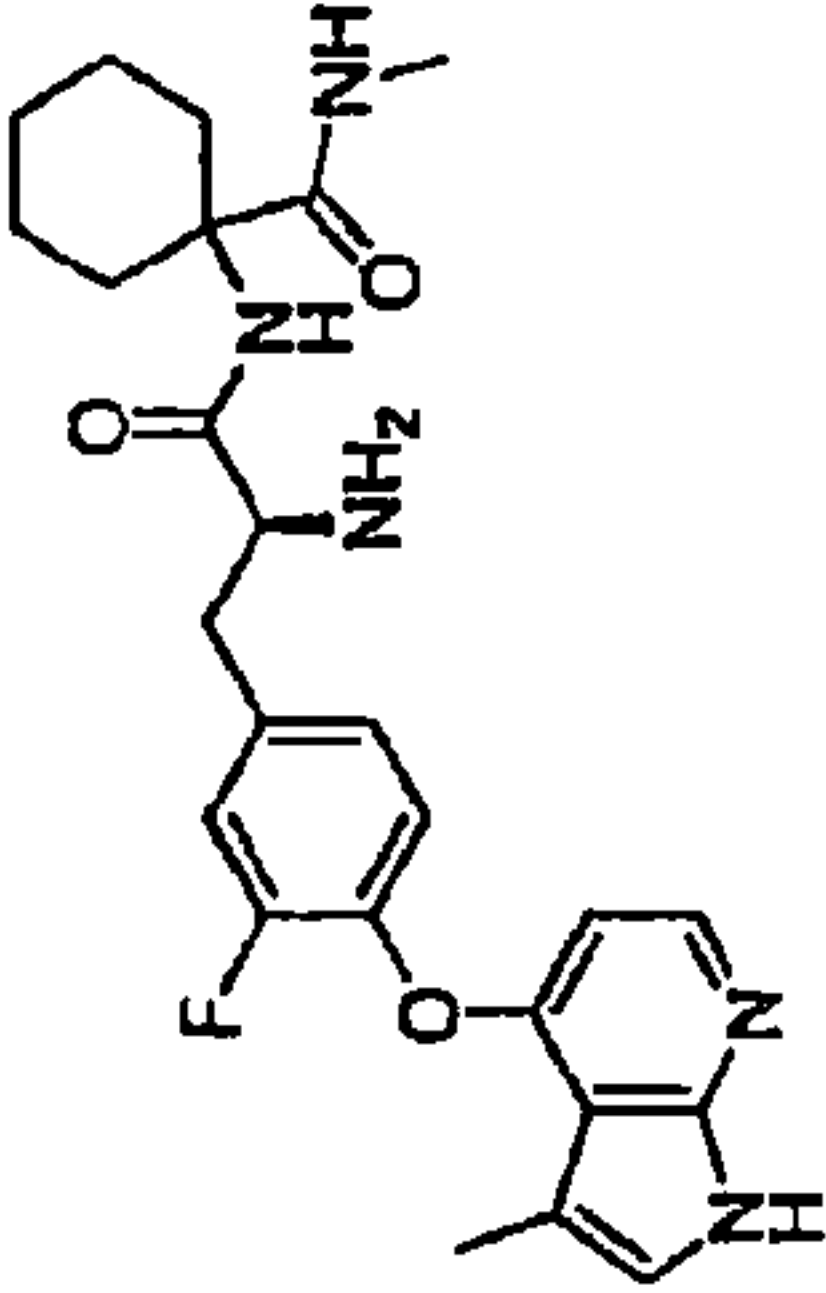
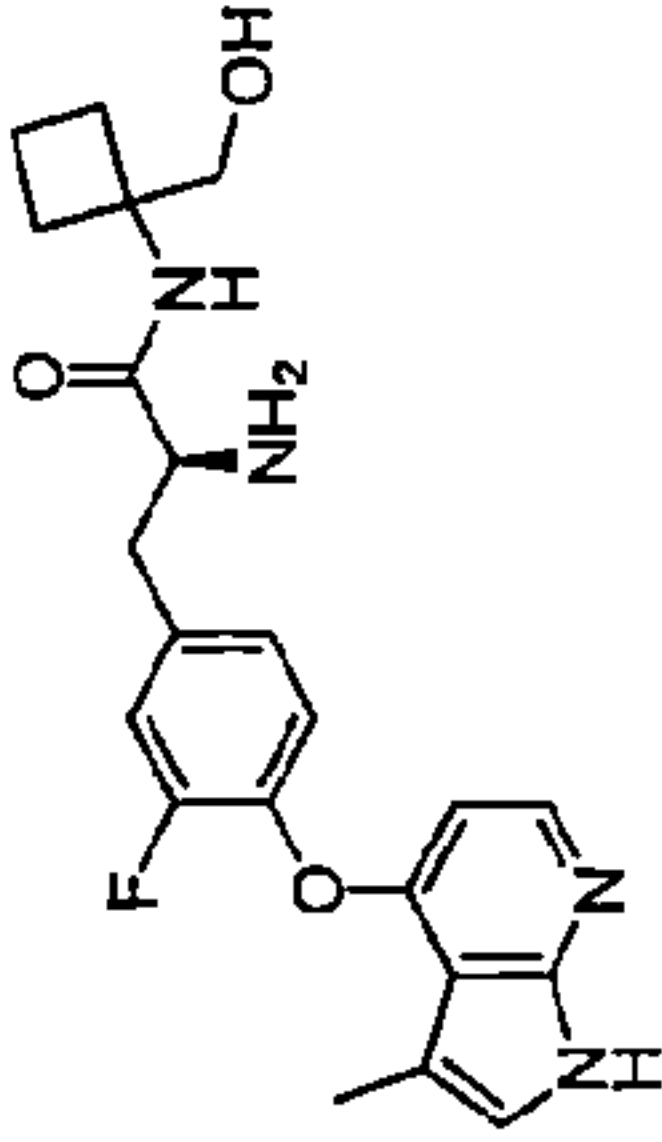
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
16	 (S)-2-胺基-N-(1-(環丙基甲基)吡啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺	1E-a / 1-(環丙基甲基)-吡啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36-11.35 (m, 1H), 7.93 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.11 (dd, J=0.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.85-2.62 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.02-0.03 (2H, m).	Rt = 1.95 min, m/z 466.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
17	 (2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基吡啶-3-基)丙醯胺 (非鏡像異構體 1)	1E-a / rac 1-甲基吡啶-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.47 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (dd, J=7.2, 13.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.39 (m, 6H), 2.11 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).	Rt = 1.70 min, m/z 426.4 [M+H] ⁺ (方法 8)

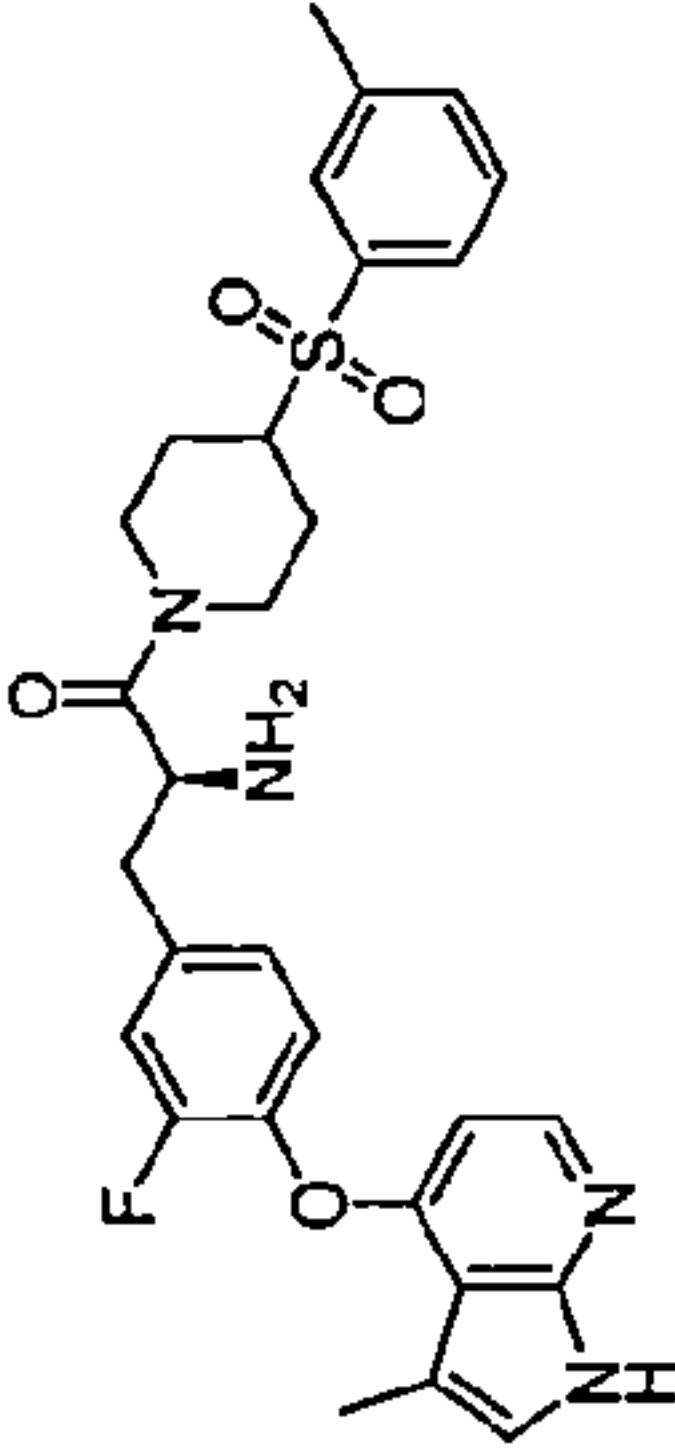
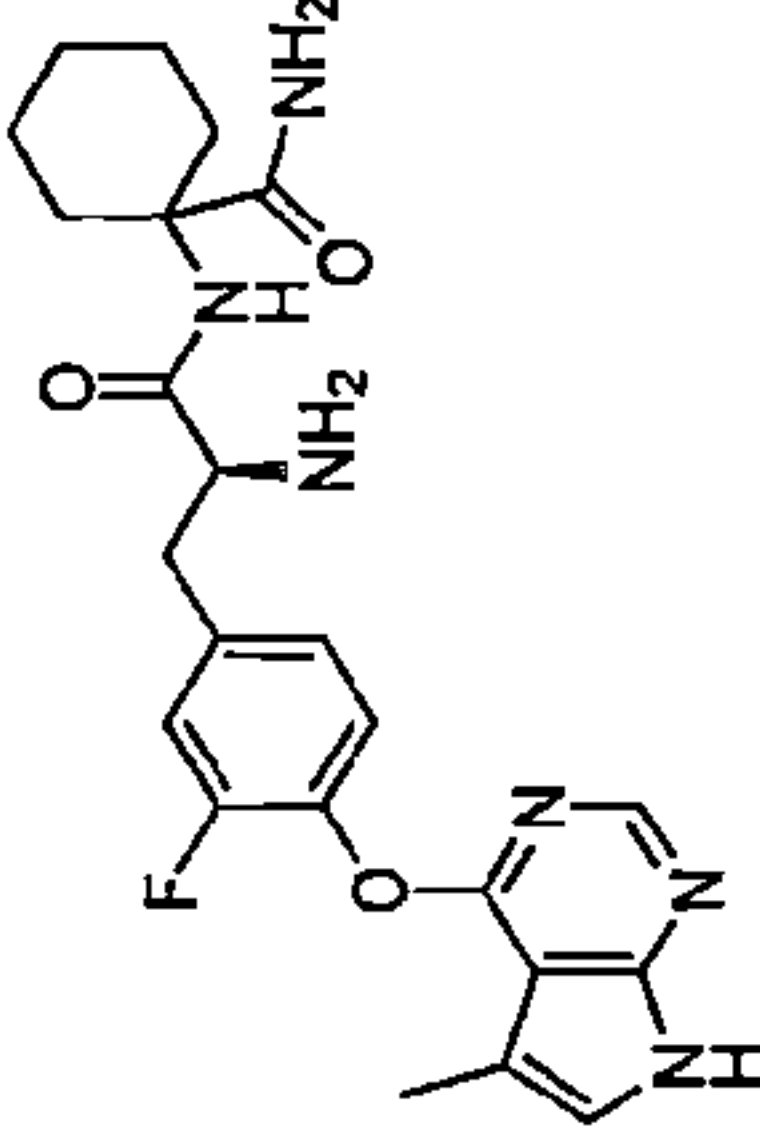
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
18	 (2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙醯胺 (非鏡像異構體 2)	1E-a / rac 1-甲基哌啶-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.19 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=5.8, 13.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=7.5, 13.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.39 (m, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 1H).	Rt = 1.85 min, m/z 426.4 [M+H] ⁺ (方法 8)
19	 (S)-2-胺基-1-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 中間體 19C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.16 (dd, J=5.5, 11.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=13.0, 23.3 Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 1H), 0.38-0.32 (m, 2H), 0.20-0.14 (m, 2H).	Rt = 1.85 min, m/z 452.4 [M+H] ⁺ (方法 1)

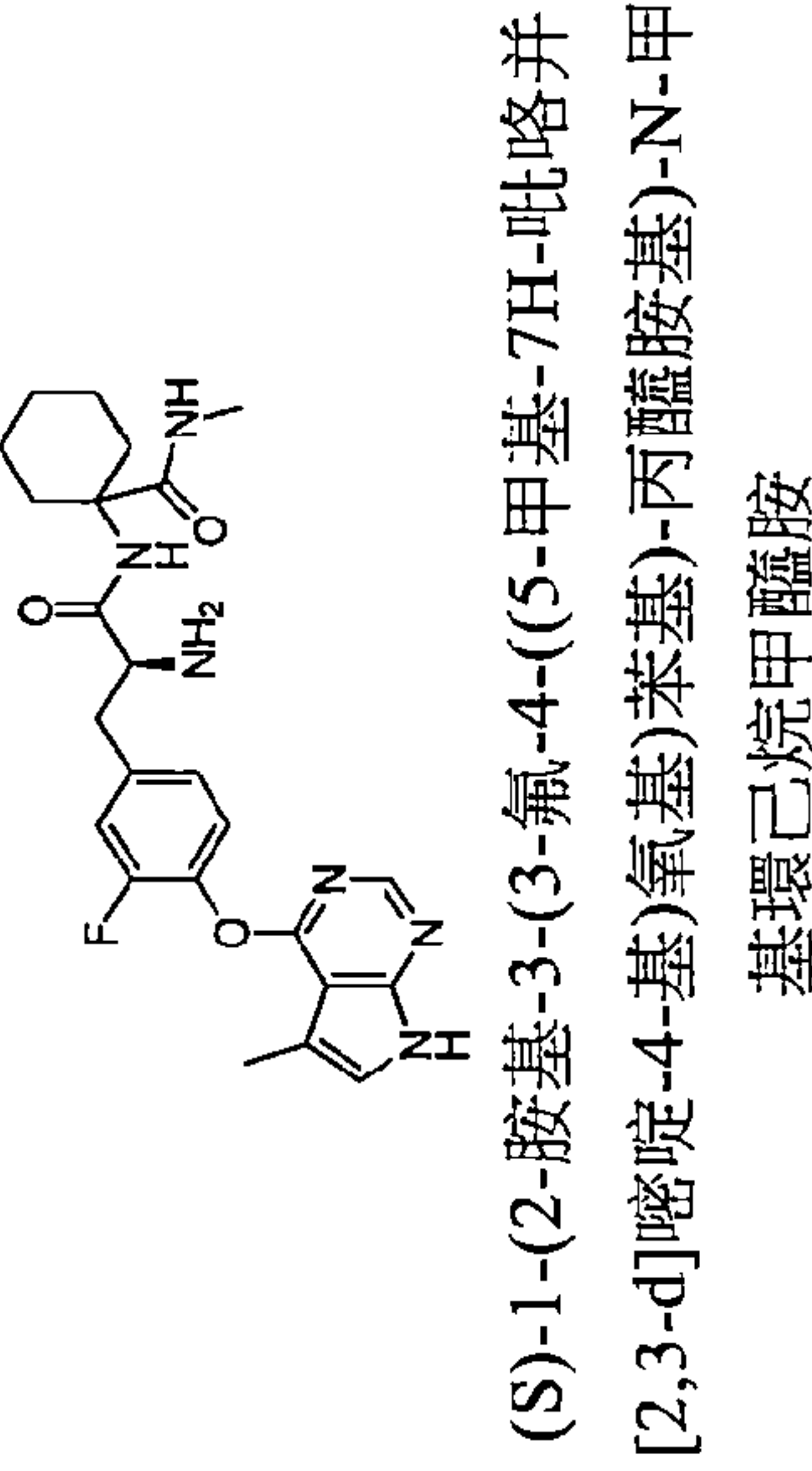
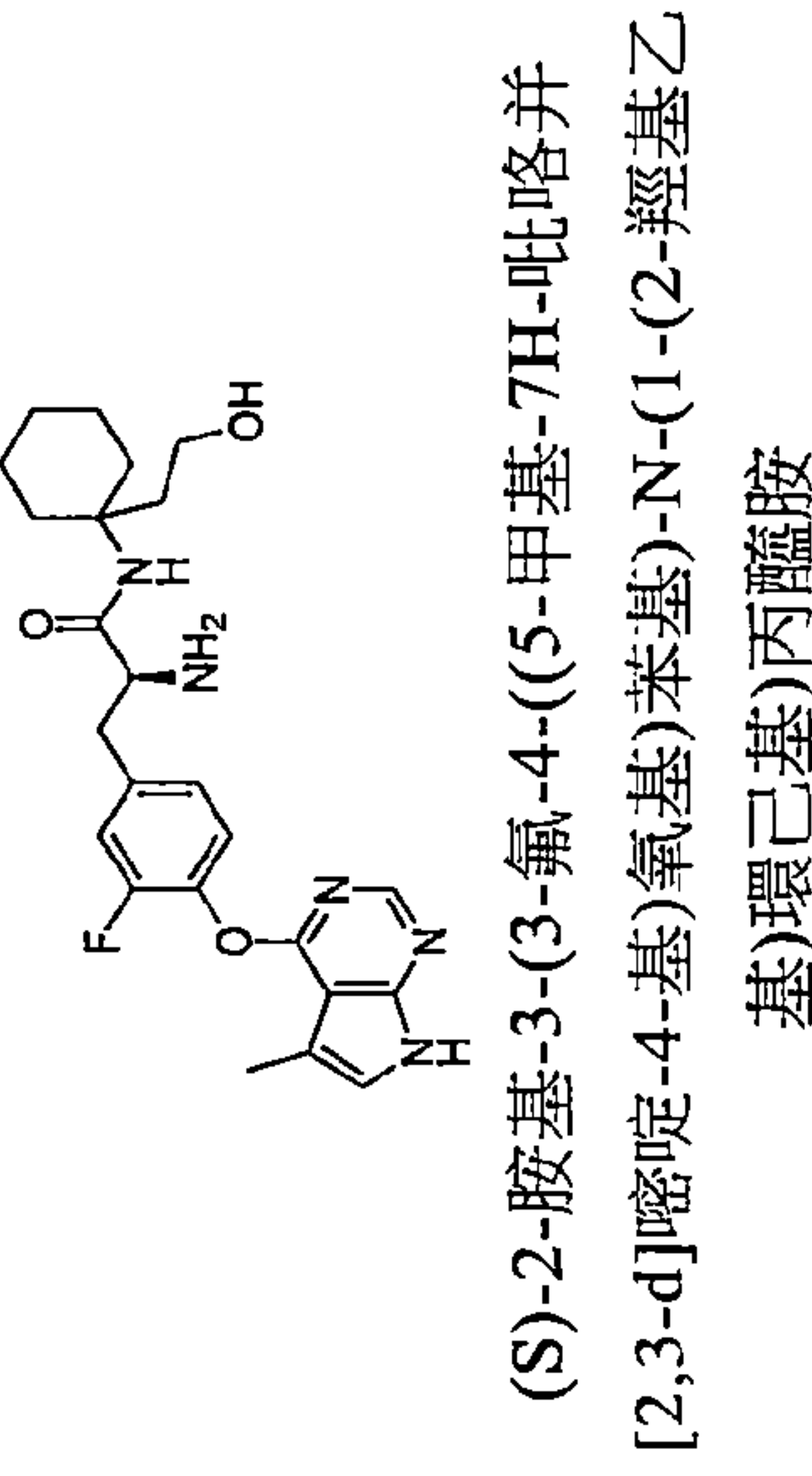
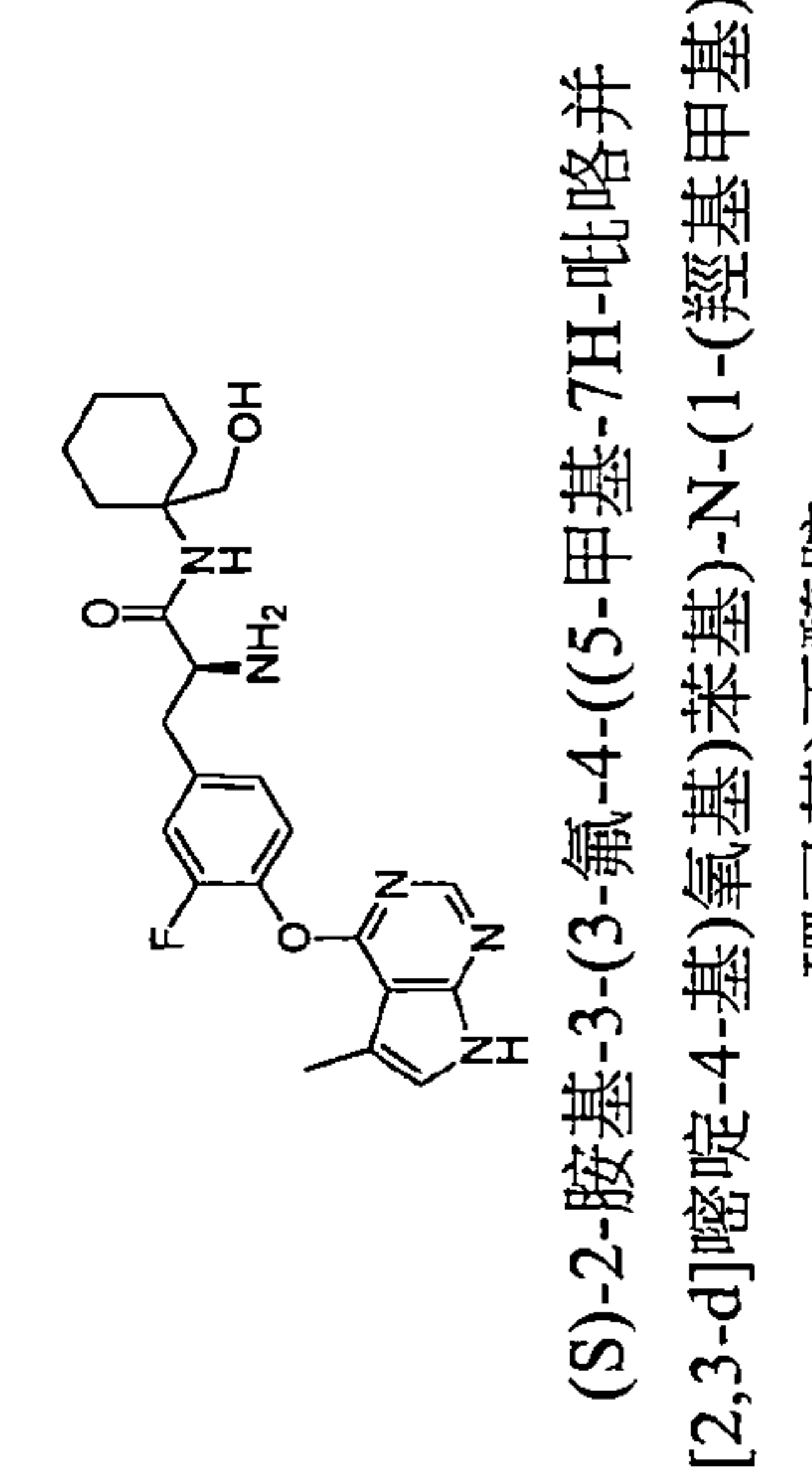
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
20	 (S)-2-胺基-N-(1-環丙基-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺	1E-a / 中間體 20D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.93 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 5H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.13-0.09 (m, 2H), 0.01-0.03 (m, 2H).	Rt = 1.80 min, m/z 482.2 [M+H] ⁺ (方法 1)
21	 (S)-4-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺)-1-環丙基哌啶-4-羧酸	1E-a / 中間體 21D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.2 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.73 (d, 13.1, 5.6 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 3H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.85-1.46 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.14-0.08 (m, 2H), 0.03 (m, 2H)	Rt = 3.22 min, m/z 495.4 [M+H] ⁺ (方法 5)

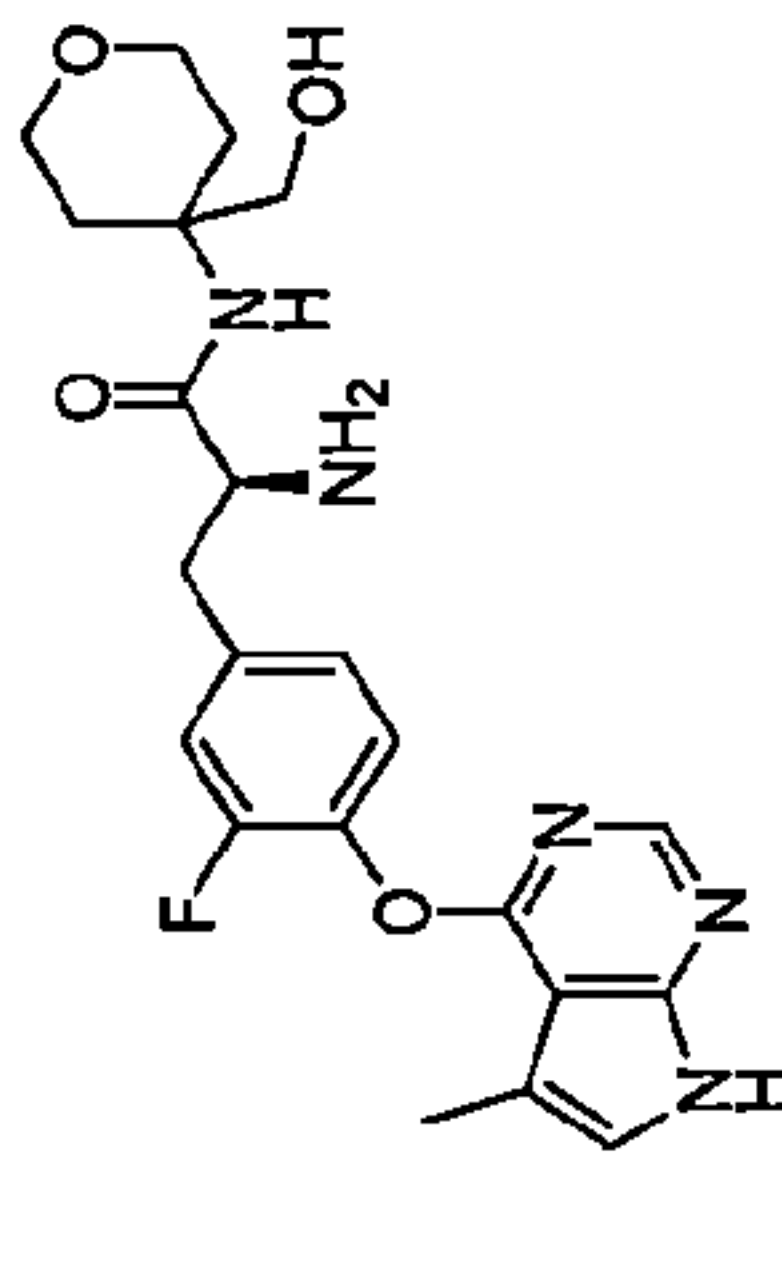
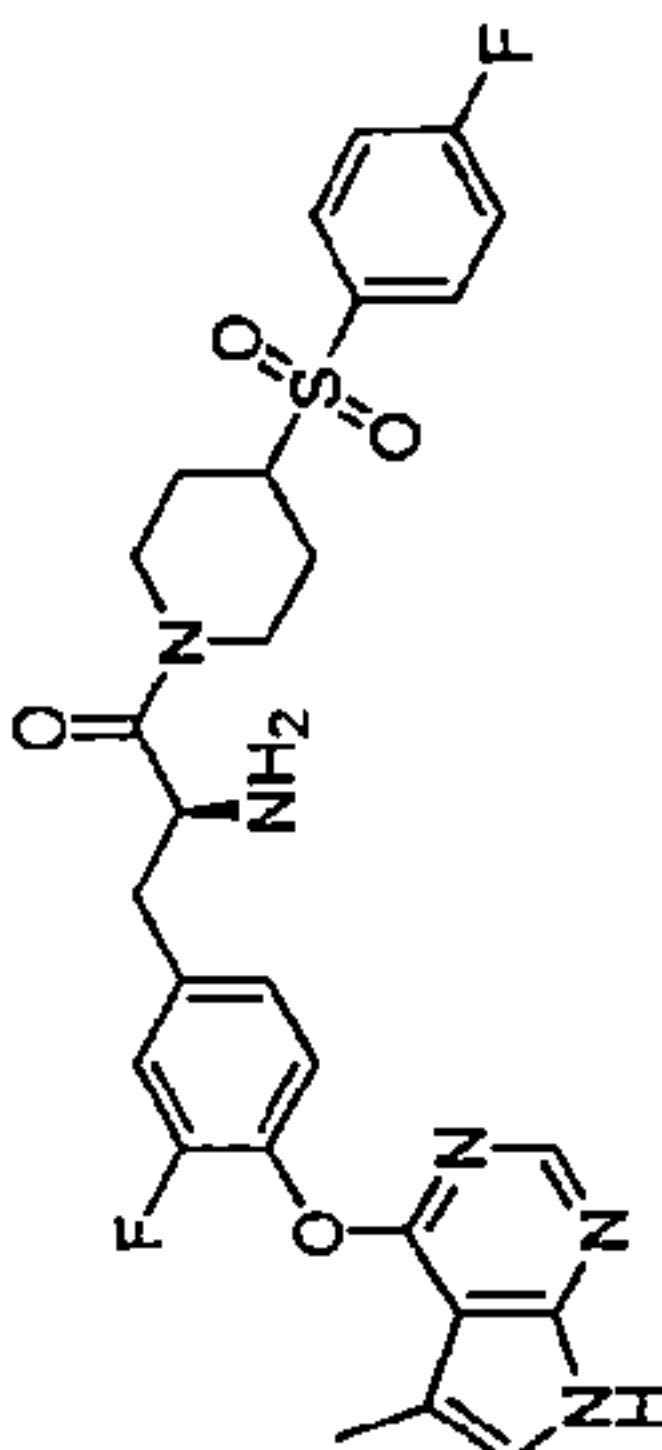
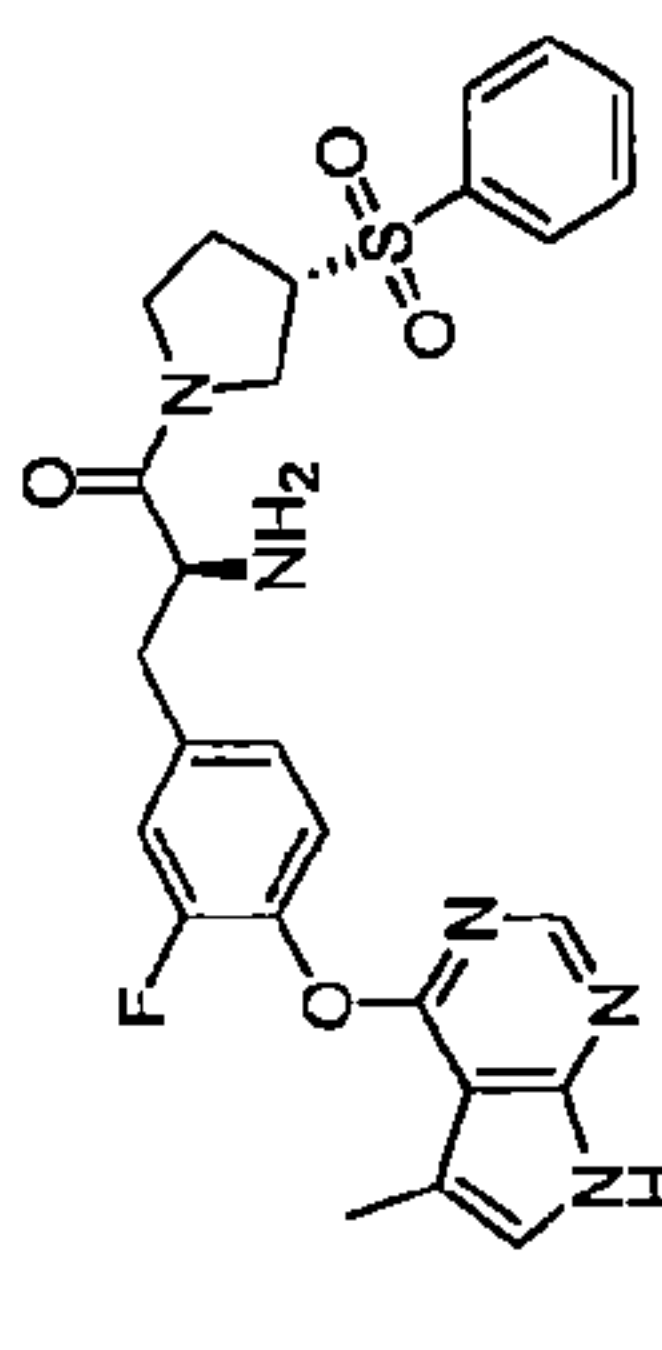
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
22	 (S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,7-喹啉-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 1,2,3,4-四氫-2,7-喹啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.42 (s) 及 8.30 (s) (連同 1H), 7.93 (t, J=5.67 Hz, 1H), 7.33 (d, J=11.87Hz 及 7.28 (d J=11.87 Hz,) (連同 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.08 (d, J=5.43 Hz) 及 6.02 (d, J=5.33 Hz) (連同 1H), 4.84-4.51 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.92-3.48 (m, 2H), 2.97-2.58 (m, 4H), 2.38 (s) 及 2.37 (s) (連同 3H). 1.80 (s, 2H) (1 H 未看見/被溶劑掩蓋)	Rt = 1.86 min, m/z 446.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
23	 (S)-2-胺基-1-(5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]-嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s) 及 11.37(s) (連同 1H), 8.96 (d, J=5.88Hz, 1H), 8.59 (d, J=10.37 Hz, 1H 7.97-7.90 (m, 1H), 7.40-6.99 (m, 4H), 6.09 (d, J=5.37 Hz) 及 6.00 (d, J=5.37 Hz) (連同 1H), 4.77-4.42 (m, 2H), 4.13 – 4.0 (m, 1H), 3.99-3.45 (m, 2H), 2.97-2.56 (m, 4H), 2.39 (s) 及 2.37 (s) (連同 3H), 1.81 (s, 2H)	Rt = 3.02 min, m/z 447.4 [M+H] ⁺ (方法 5)
24	 (S)-2-胺基-1-(6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]-吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38, s, 1H), 8.96 (s), 8.95 (s) (連同 1H), 7.96 (t, J=5.61 Hz, 1H), 7.38-7.02(m, 4H), 6.11 (d, J=5.36 Hz) 及 6.06 (d, J=5.38 Hz) (連同 1H), 4.89-4.63 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 2H), 2.97-2.62 (m, 4H), 2.38 (s) 及 2.37 (s) (連同 3H), 2.07 (s, 2H)	Rt = 2.82 min, m/z 452.0 [M+H] ⁺ (方法 5)

例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
25	 (S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,6-嘧啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 1,2,3,4-四氫-2,6-嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 7.94 (t J=6.3Hz, 1H), 7.38-7.06 (m, 5H), 6.09 (d J=5.3 Hz 及 6.02 (d J=5.5 Hz) (連同 1H), 4.80-4.56 (m,2H) 4.06 (t J=6.9 Hz, 1H), 3.90-3.56 (m, 2H), 2.94-2.60 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.86 (br s, 2H)	Rt = 1.85 min, m/z 446.4 [M+H] ⁺ (方法 8)
26	 (S)-2-胺基-1-(7,8-二氫-1,6-嘧啶-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮	1E-a / 5,6,7,8-四氫-1,6-嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H),8.40-8.36 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.64 (d J=7.5 Hz) 及 7.54 (d J=7.5 Hz) (連同 1H), 7.39-7.06 (m, 5H), 6.16 (d J=5.5Hz) 及 6.12 (d J=5.2 Hz) (連同 1H), 4.80-4.56 (m, 2H), 4.12-4.04 (m1H), 3.96-3.64 (m, 2H) 3.04-2.68 (m, 4H), 2.38 (s , 3H), 2.20-1.80 (brs, 2H)	Rt = 1.95 min, m/z 446.2 [M+H] ⁺ (方法 8)
27	 (S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環丁烷-1-甲醯胺	1E-a / 1-胺基環丁烷-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d J=5.46 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.18 (d J=5.45 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.79 (dd J=7.56, 13.40 Hz, 1H), 2.39-2.37 (m, 4H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).	Rt = 2.27 min, m/z 426.3 [M+H] ⁺ (方法 6)

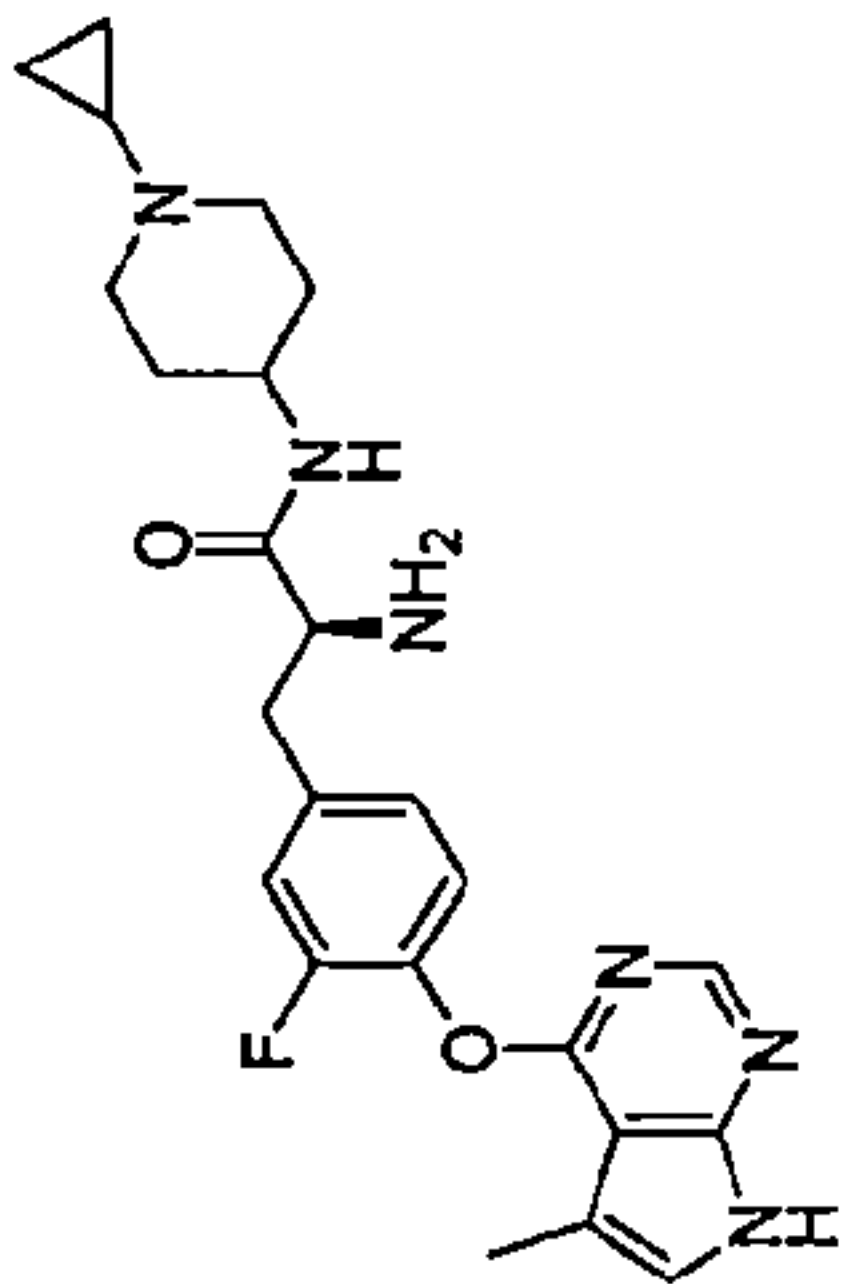
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
28	 (S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)丙醯胺基)-N-甲基環戊烷-1-甲醯胺	1E-a / 1-胺基-N-甲基環戊烷-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.39 (q, J=4.45 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.54 (t J=6.95 Hz, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.90 (dd J=6.35, 13.38 Hz, 1H), 2.76 (dd J=7.19, 13.46 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.53 Hz, 2H), 2.38 (d J=1.02 Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 4H).	Rt = 0.85 min, m/z 454.3 [M+H] ⁺ (方法 6)
29	 確切質量 : 467.23 (S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環己烷-1-甲醯胺	1E-a / 1-胺基-N-甲基環己烷-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.45 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.38 Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.50 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.12 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.66, 13.52 Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.54 (d, J=4.59 Hz, 3H), 2.38 (s) 及 2.37 (s) (連同 3H), 2.07 -1.83 (m, 3H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.30 (d, J=12.30 Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H).	Rt = 2.46 min, m/z 468.2 [M+H] ⁺ (方法 1)
30	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(經基甲基)環丁基)丙醯胺	1E-a / (1-胺基環丁基)-甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d J=5.45 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.18 (d J=5.46 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 5H), 2.94 (dd, J=5.52, 13.42 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.39 (s) 及 2.37 (s) (連同 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H).	Rt = 2.32 min, m/z 413.3 [M+H] ⁺ (方法 6)

例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
31	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(間甲苯磺基)哌啶-1-基)丙-1-酮	1E-a / 中間體 31C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ (1032850) 11.38 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.52-4.42 (br m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.40-1.04 (m, 2H).	Rt = 3.05 min, m/z 551.3 [M+H] ⁺ (方法 1)
32	 (S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-丙醯胺基)環己烷甲醯胺	1E-b / 1-胺基-環己烷-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91-11.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.3, 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.53 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.9, 13.6 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.36-1.20 (m, 3H).	Rt = 2.90 min, m/z 477.1 [M+Na] ⁺ (方法 1)

例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
33	 (S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-丙醯胺基)環己烷甲醯胺	1E-b / 1-胺基-N-甲基環己烷-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, J=1.1, 8.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.2, 8.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.42-2.41 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.66-1.13 (m, 9H).	Rt = 2.93 min, m/z 469.4 [M+H] ⁺ (方法 1)
34	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羥基乙基)環己基)丙醯胺	1E-b / 2-(1-胺基環己基)-乙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.2, 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.7, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 8H).	Rt = 3.13 min, m/z 478.0 [M+Na] ⁺ (方法 1)
35	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羥基甲基)環己基)丙醯胺	1E-b / (1-胺基環己基)-甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 8H).	Rt = 2.95 min, m/z 442.0 [M+H] ⁺ (方法 4)

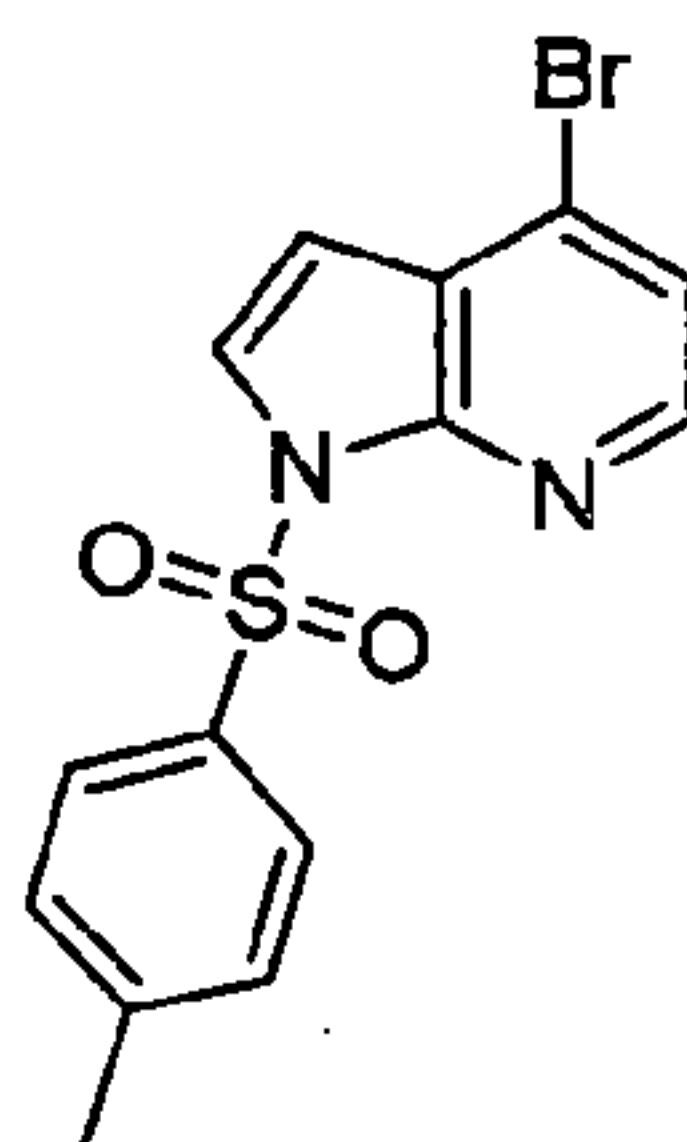
例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
36	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羥基甲基)-4-基)丙醯胺	1E-b / (4-胺基四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 5H), 2.97 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).	Rt = 2.68 min, m/z 444.0 [M+H] ⁺ (方法 4)
37	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺醯基)吡啶-1-基)丙-1-酮	1E-b / 4-((4-氟苯基)-磺醯基)-吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H).	Rt = 3.20 min, m/z 556.2 [M+H] ⁺ (方法 1)
38	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯基磺醯基)吡咯啶-1-基)丙-1-酮	1E-b / (S)-3-(苯基磺醯基)吡咯啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.15-8.15 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 3H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.74 (s, 2H).	Rt = 3.04 min, m/z 524.2 [M+H] ⁺ (方法 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 5H), 2.97 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).Rt = 2.68 min,
m/z 444.0
[M+H]⁺
(方法 4)

例	結構 / 名稱	中間體1E / 胺	¹ H NMR	LC-MS
39	 (S)-2-胺基-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)丙醯胺	1E-b / 1-環丙基哌啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.69 (dd, J=7.7, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H), 0.29-0.23 (m, 2H).	Rt = 2.16 min, m/z 453.2 [M+H] ⁺ (方法 1)

實施例 40

步驟 A

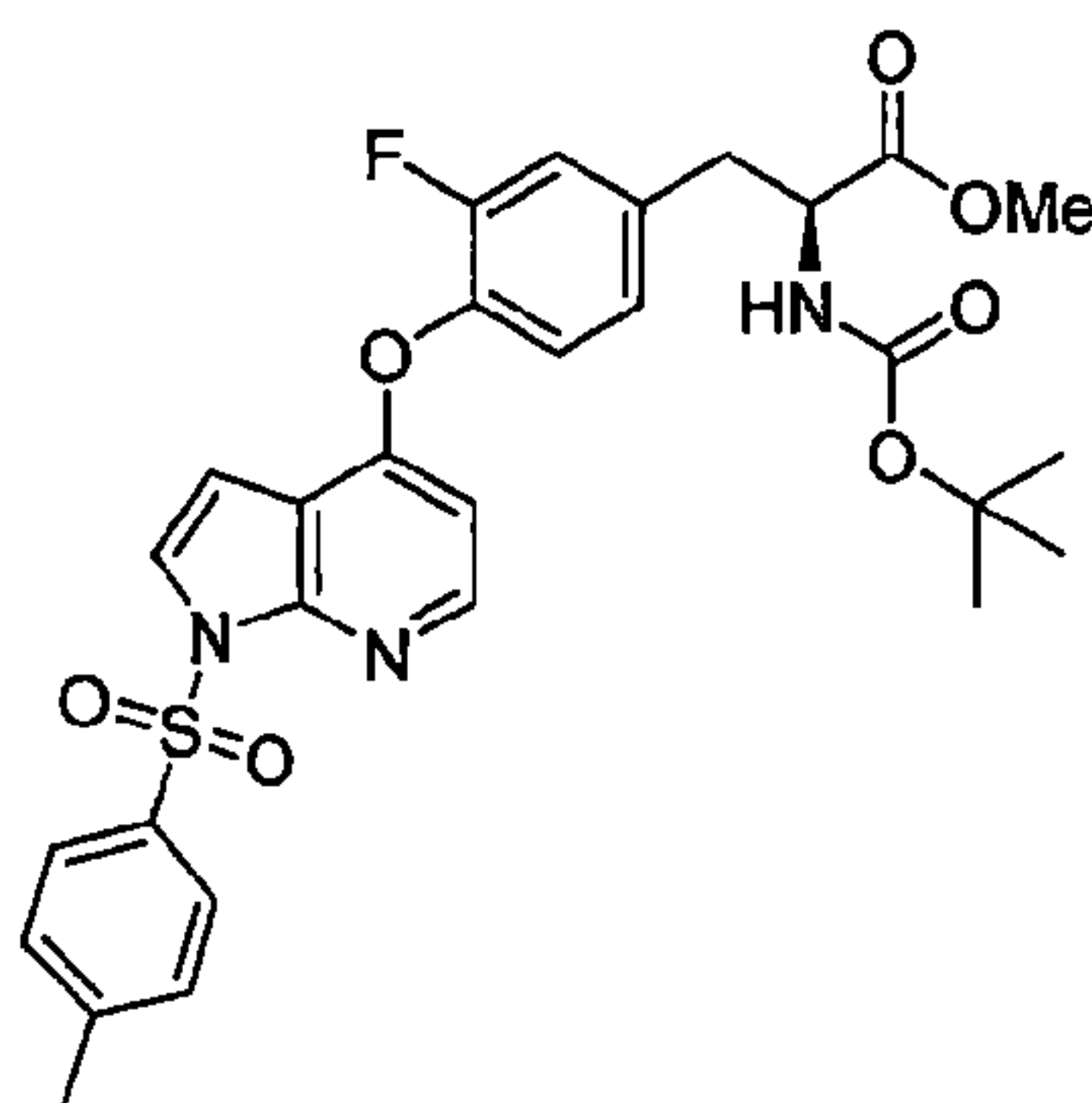


4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中間體 40A)

【0187】將 4-溴-7-氮雜吲哚(5.0 g, 28.90 mmol)溶解於 DMF (40 mL)中及將溶液於 RT 下於氮氣流中攪拌。逐份添加氫化鈉(於礦物油上 60%, 1.50 g, 37.58 mmol)及將反應攪拌 30 min。於 10 min 期間逐滴添加 4-甲苯磺醯氯(5.77 g, 30.37 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液，然後將反應再多攪拌 2 h。將反應混合物小心地倒入至冷水(100 mL)中並攪拌 30 min。經由過濾收集所得沉澱物及於真空中乾燥得到化合物(9.12 g)。

LCMS (方法 7)：Rt = 1.59 min，m/z 351.1/353.1 [M+H]⁺

步驟 B



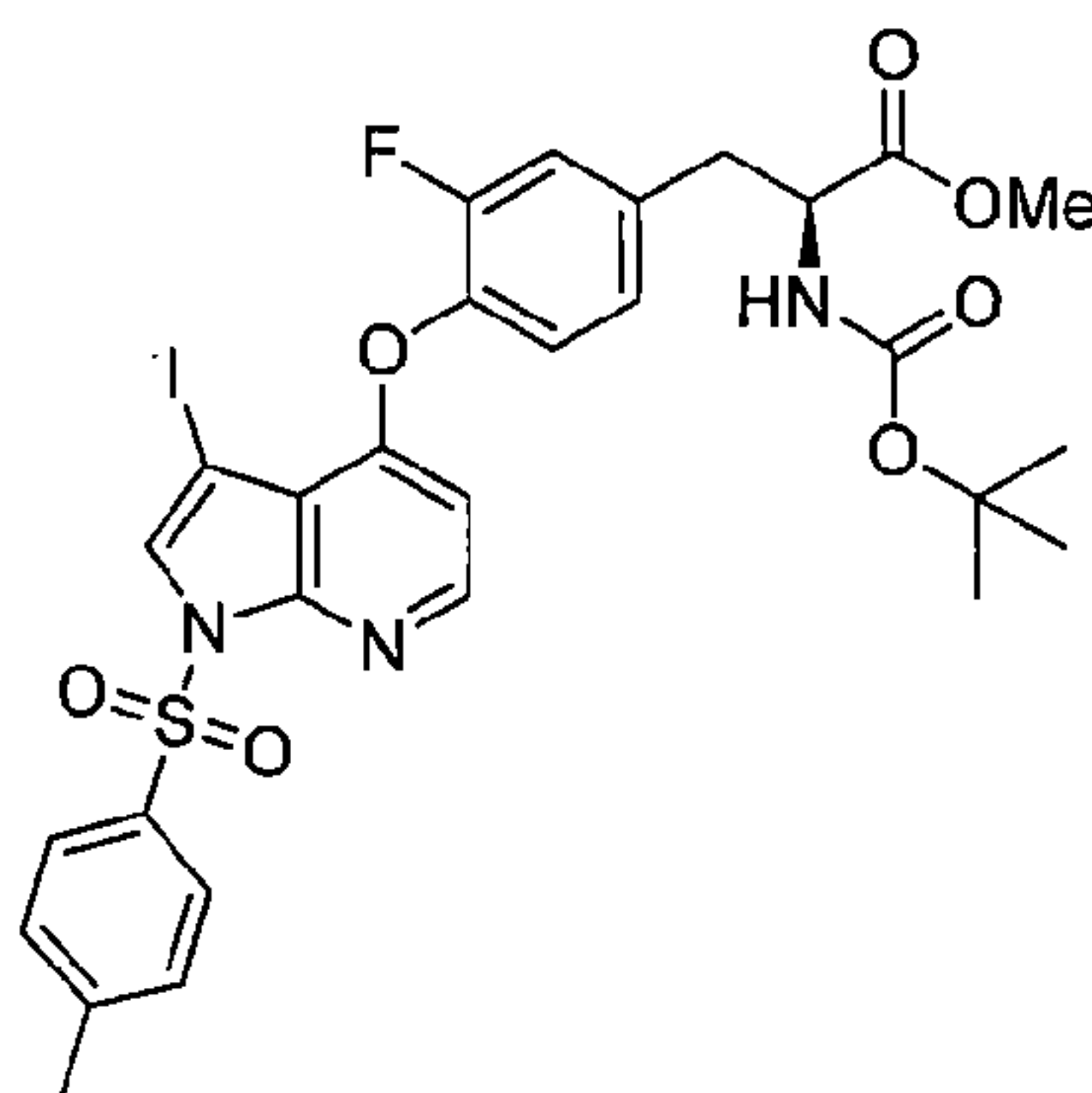
(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸甲酯(中間體 40B)

【0188】將中間體 1B-a (0.47 g, 1.49 mmol)、中間體 40A (0.5 g,

1.42 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.065 g, 0.071 mmol)、XPhos (0.068 g, 0.142 mmol)、碳酸鉀(0.59 g, 4.27 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液在 95°C 下攪拌 24 h。將反應混合物過濾通過 Celite®。將經乙酸乙酯(50 mL)稀釋之溶液用水(50 mL)洗滌。將產物萃取至乙酸乙酯(2 × 50 mL)中。將合併的萃取物乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。將殘餘物於 25 g Si 卡匣上層析，用於異己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到中間體 40B (0.273 g)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.70 \text{ min}$, $m/z \ 584.3 \ [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 C

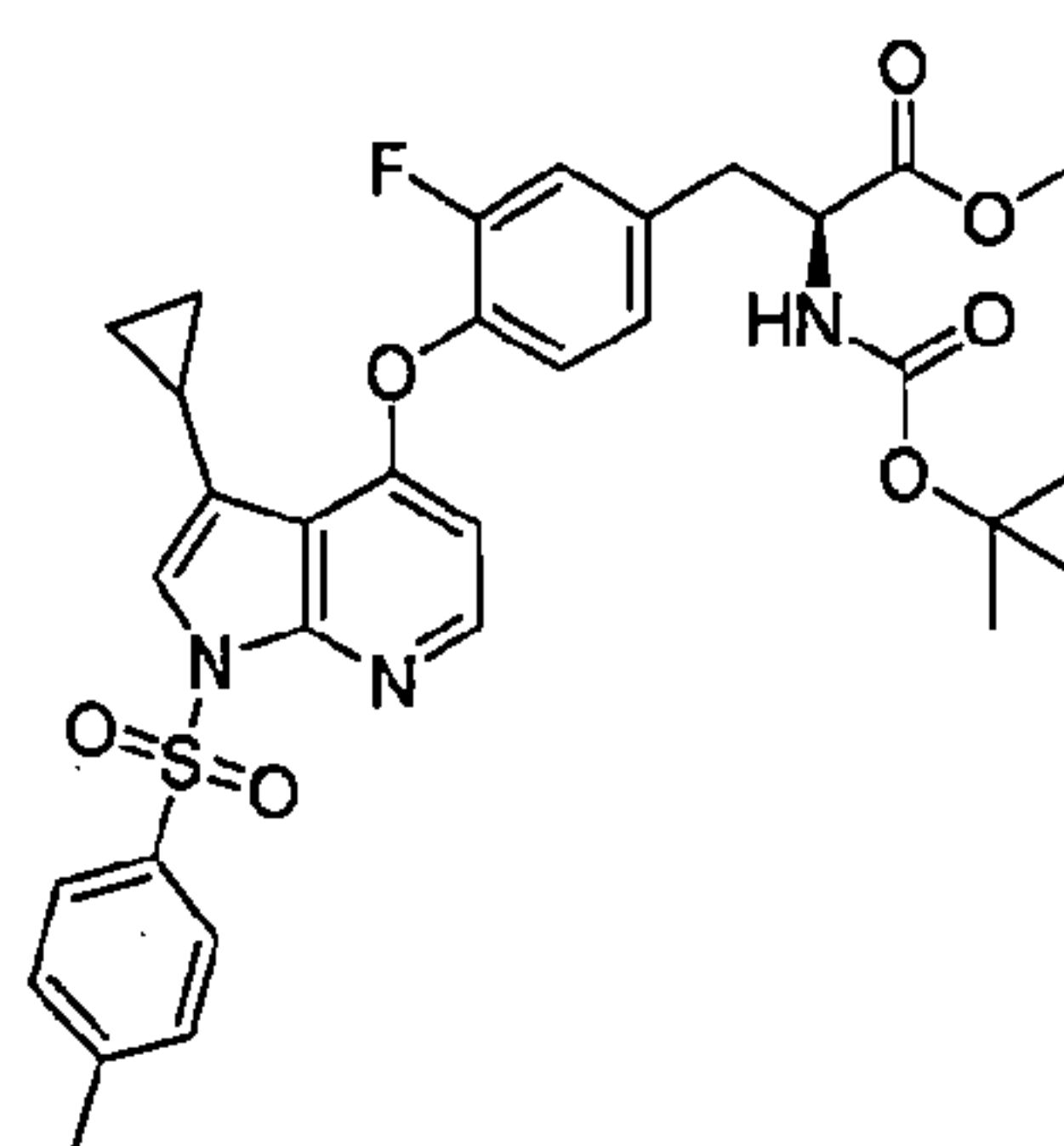


(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((3-碘-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸甲酯(中間體 40C)

【0189】將 NIS (0.11 g, 0.49 mmol)逐份添加至中間體 40B (0.273 g, 0.47 mmol)於 MeCN (10 mL)中之冰冷溶液，及使所得混合物升溫至 RT 並留置攪拌 3 h，隨後在 50°C 下 2 h，然後於添加另一份 NIS (0.33 g, 1.47 mmol)之後，將反應混合物在 80°C 下再多攪拌 2 天。經由添加偏亞硫酸氫鈉水溶液(1M)來淬滅反應並用乙酸乙酯(x 3)萃取所得混合物。將乙酸乙酯層分離，合併，乾燥(Na_2SO_4)並於減壓下蒸發。將殘餘物於 10 g Si 卡匣上層析，用於異己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到期望產物(0.16 g)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.68 \text{ min}$, $m/z \ 710.2 \ [M+H]^+$

步驟 D

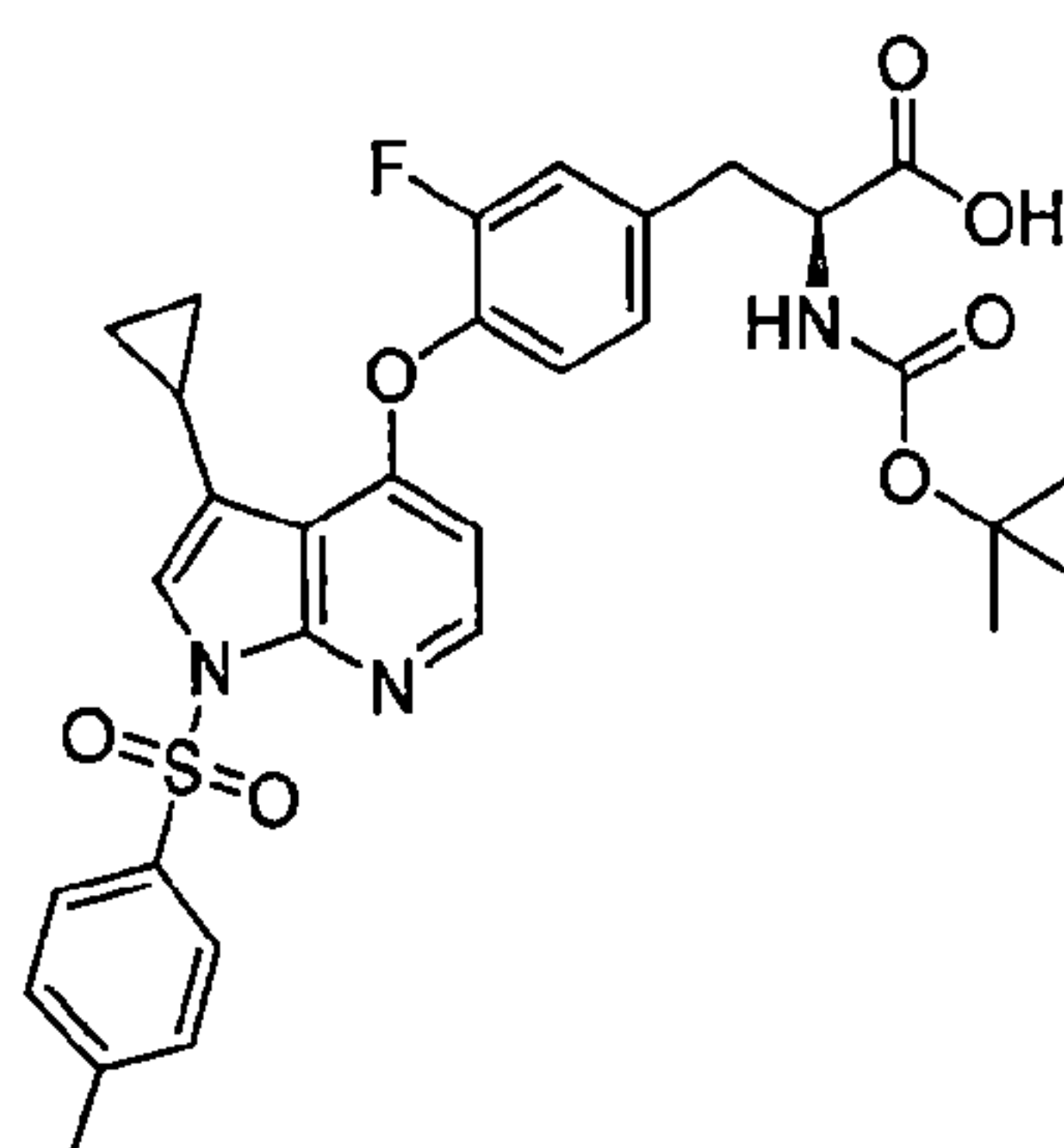


(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(4-((3-環丙基-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(中間體 40D)

【0190】 將中間體 40C (0.50 g, 0.71 mmol)、環丙基酮酸(0.15 g, 1.76 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.029 g, 0.035 mmol)及碳酸鉀(0.29 g, 2.11 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物在氬氣毯覆下超音波震盪 5 min。將混合物於 100°C 下加熱 5 h，然後使其冷卻至 RT 隨後再以水稀釋。將混合物用乙酸乙酯萃取及將有機相乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。將粗產物於 40 g Si 卡匣上層析，用於異己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到期望產物(0.17 g)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.68 \text{ min}$, $m/z \ 624.3 \ [M+H]^+$

步驟 E

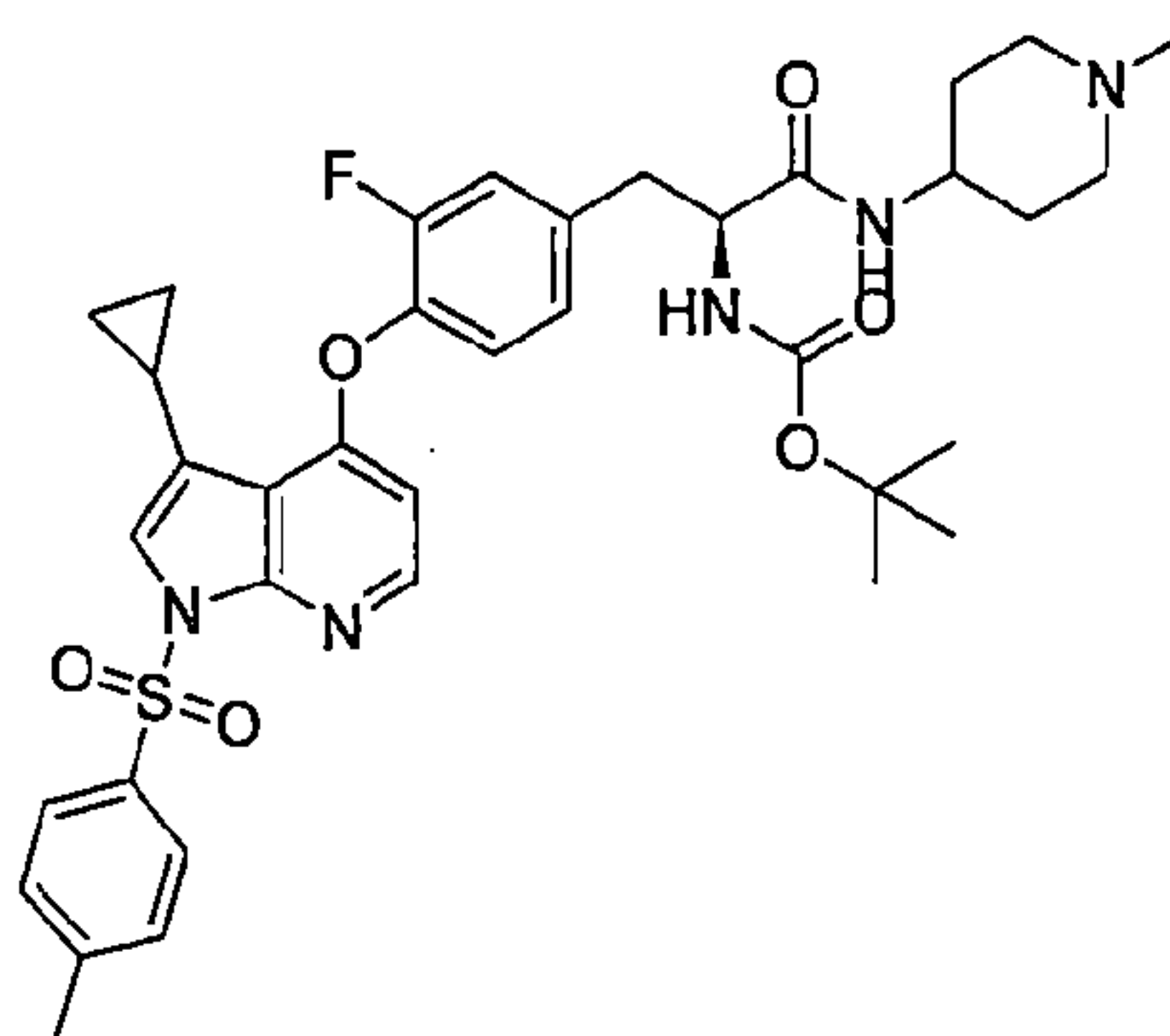


(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(4-((3-環丙基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)丙酸(中間體 40E)

【0191】 將中間體 40D (0.21 g, 0.34 mmol)溶解於甲醇(1.7 mL)、水(1.7 mL)及 THF (1 mL)之混合物中。添加水合氫氧化鋰(0.014 g, 0.34 mmol)及將反應混合物於 RT 下攪拌 5 h。減少溶劑及將產物萃取至乙酸乙酯(x 2)中。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發得到標題化合物(0.15 g)。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.61 min，m/z 610.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 F

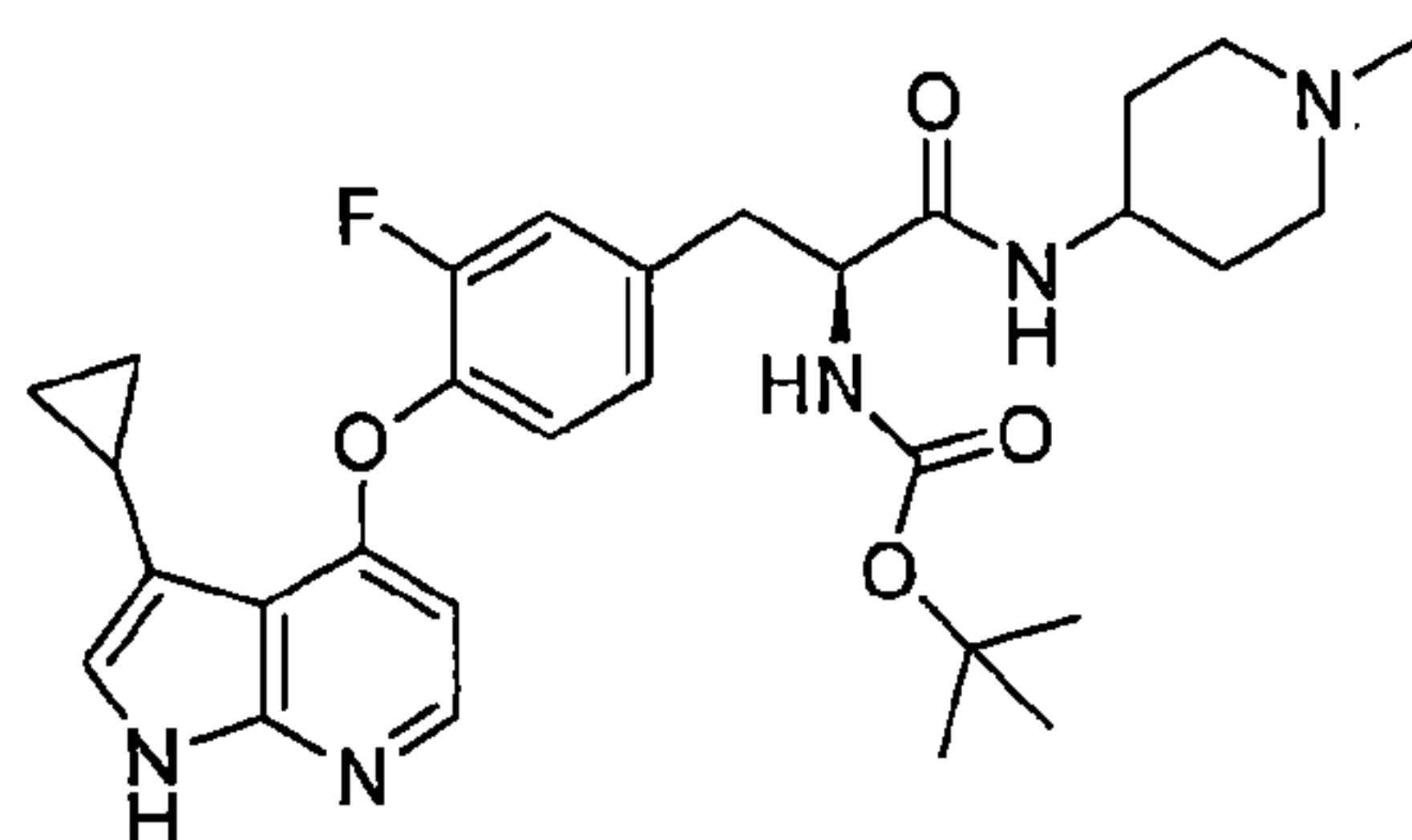


(S)-3-(4-((3-環丙基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 40F)

【0192】 中間體 40F 係自中間體 40E 及 1-甲基哌啶-4-胺使用與實施例 1 之步驟 F 中使用者類似的程序製備得。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.19 min，m/z 706.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 G

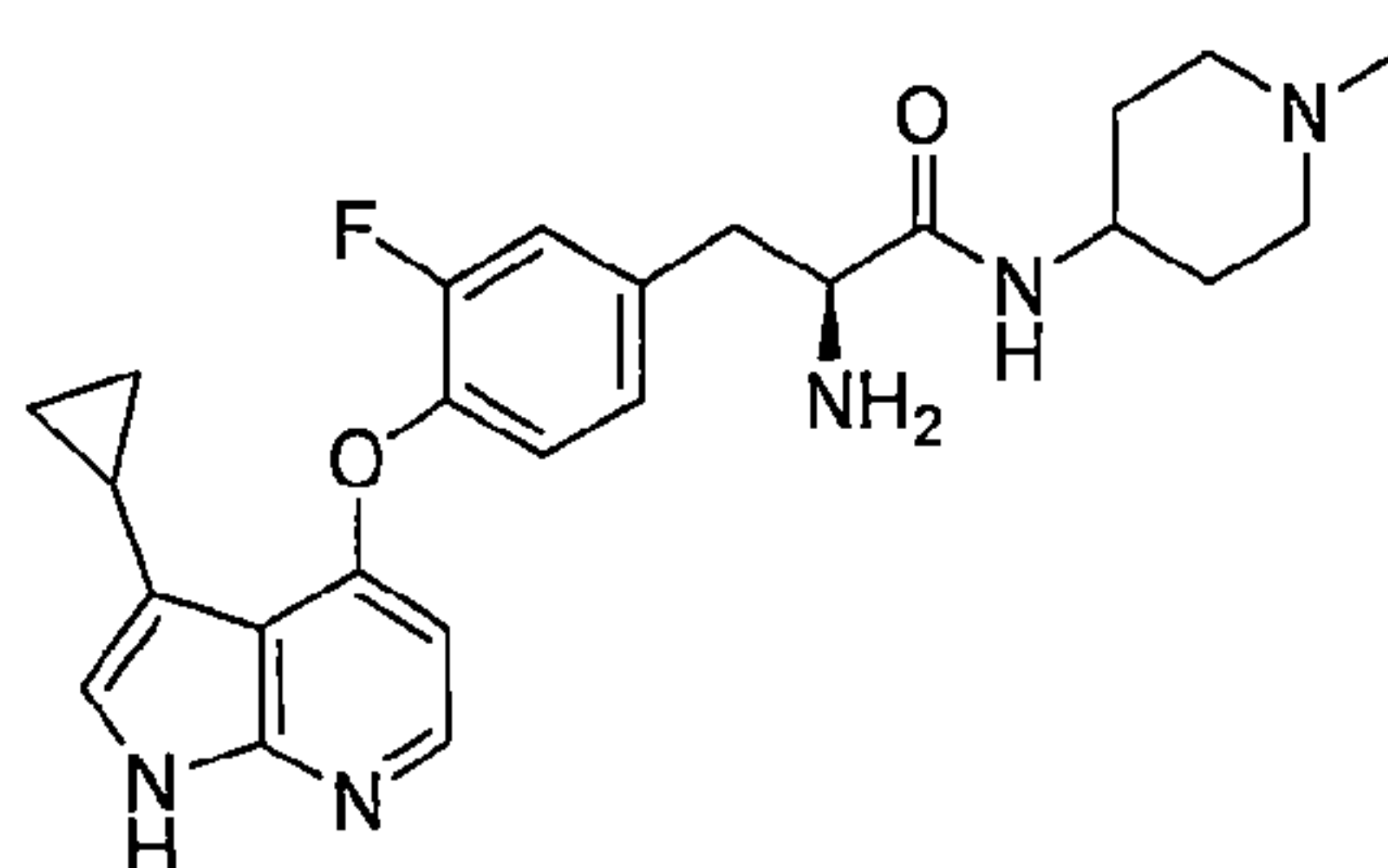


(S)-3-(4-((3-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (中間體 40G)

【0193】將單水合氫氧化鋰(20 mg, 0.48 mmol)添加至中間體 40F (113 mg, 0.16 mmol)於甲醇(0.7 mL)、水(0.7 mL)及 THF (0.4 mL)之混合物中的溶液及將所得混合物於 RT 下攪拌 18 h 然後於 60°C 下攪拌 2 h。將溶劑於減壓下移除及將殘餘物用水稀釋及用乙酸乙酯 (x 3)萃取。將乙酸乙酯層分離，合併，乾燥(Na_2SO_4)並於減壓下蒸發得到期望產物(71 mg)，其未經進一步純化即使用於下一步驟中。

LCMS (方法 9)： $R_t = 1.04 \text{ min}$ ， $m/z \ 552.3 \ [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 H



(S)-2-胺基-3-(4-((3-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺(實施例 40)

【0194】將中間體 40G (71 mg, 0.13 mmol)溶解於 DCM (1.0 mL)及 TFA (0.2 mL)之混合物中，及將反應於 RT 下攪拌 1 h。將混合物用甲醇稀釋並通過 5 g SCX-2 卡匣，先用甲醇接著再用 3.5 M

甲醇性氨溶離。將氨溶液蒸發得到殘餘物，其藉由 MDAP 使用 Xbridge Phenyl 管柱(19 × 150 mm, 10 μm 粒度)純化及用 40-60% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃)溶離得到期望化合物(13 mg)。

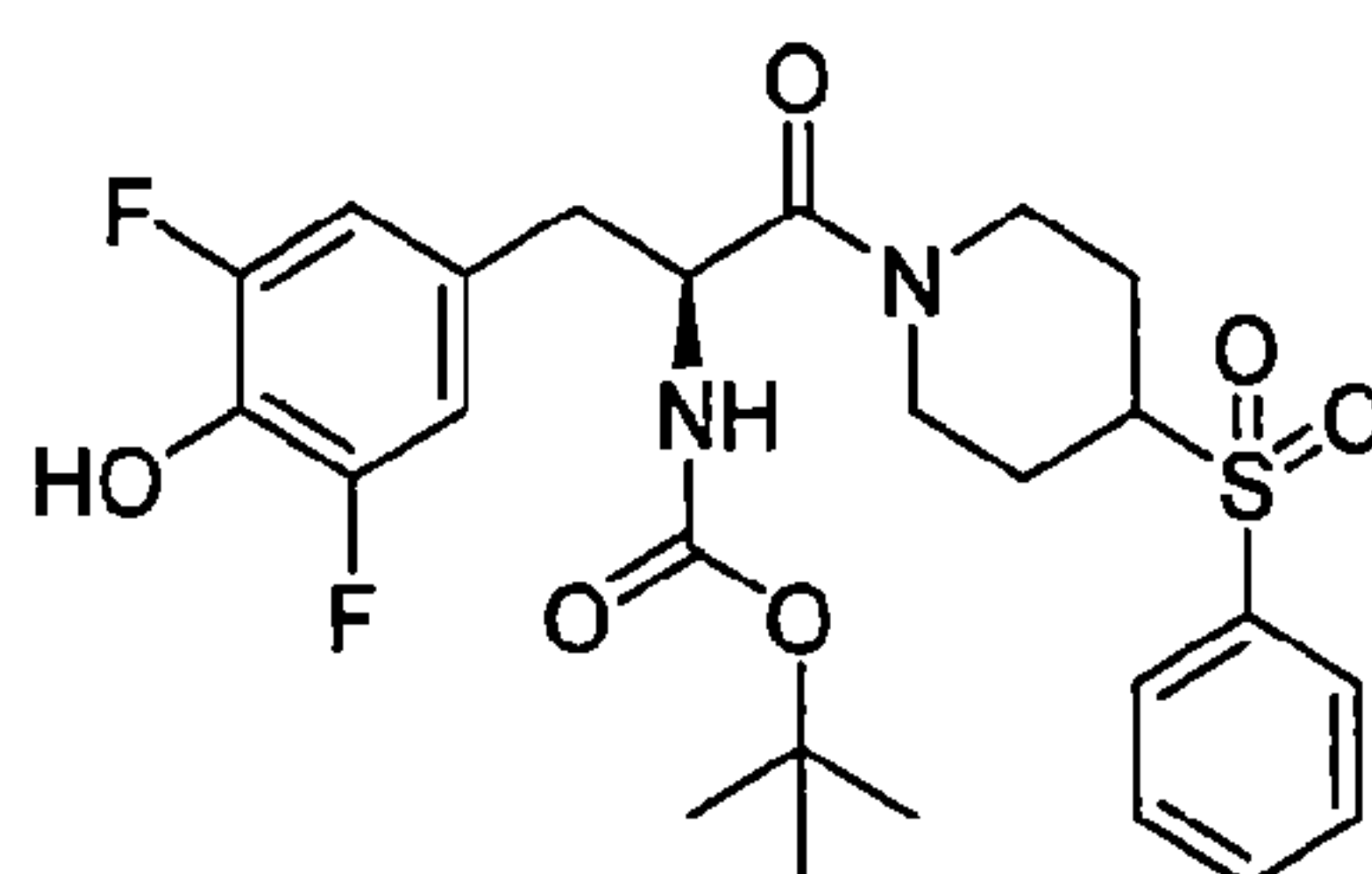
LCMS (方法 2) : Rt = 1.91 min, m/z 452.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.37 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=5.9, 13.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 0.78 (ddd, J=3.9, 6.0, 8.3 Hz, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H)。

ee=36%

實施例 41

步驟 A



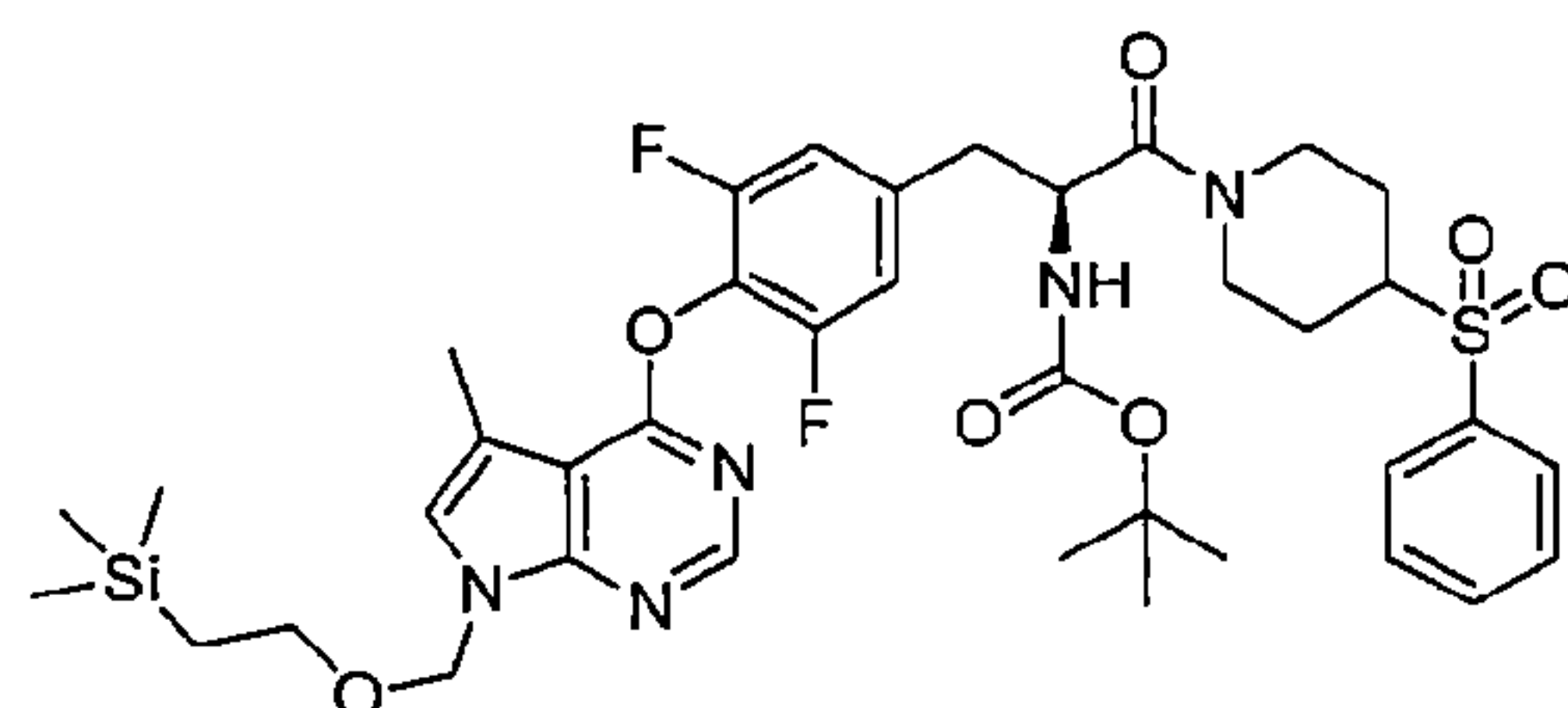
(S)-3-(3,5-二氟-4-羥基苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺醯基)-哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 41A)

【0195】將 4-(苯基磺醯基)哌啶鹽酸鹽(1.0 g, 3.8 mmol)、(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3,5-二氟-4-羥基苯基)丙酸(1.1 g, 3.5 mmol)、DIPEA (1.8 mL, 10.4 mmol)、DCM (16 mL)及 DMF (4 mL)之混合物用 HATU (1.59 g, 4.2 mmol)處理。將混合物攪拌 1 h 然後使所得溶液靜置 18 h。將混合物用二氯甲烷(30 mL)稀釋並先用飽

和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)接著再用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)並於真空中濃縮及經由於 Si 卡匣上層析純化，用於乙酸乙酯中之 0-20% DCM 溶離得到中間體 41A(780 mg)。

LCMS (方法 3) : $R_t = 1.25 \text{ min}$, $m/z 525.3 [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 B

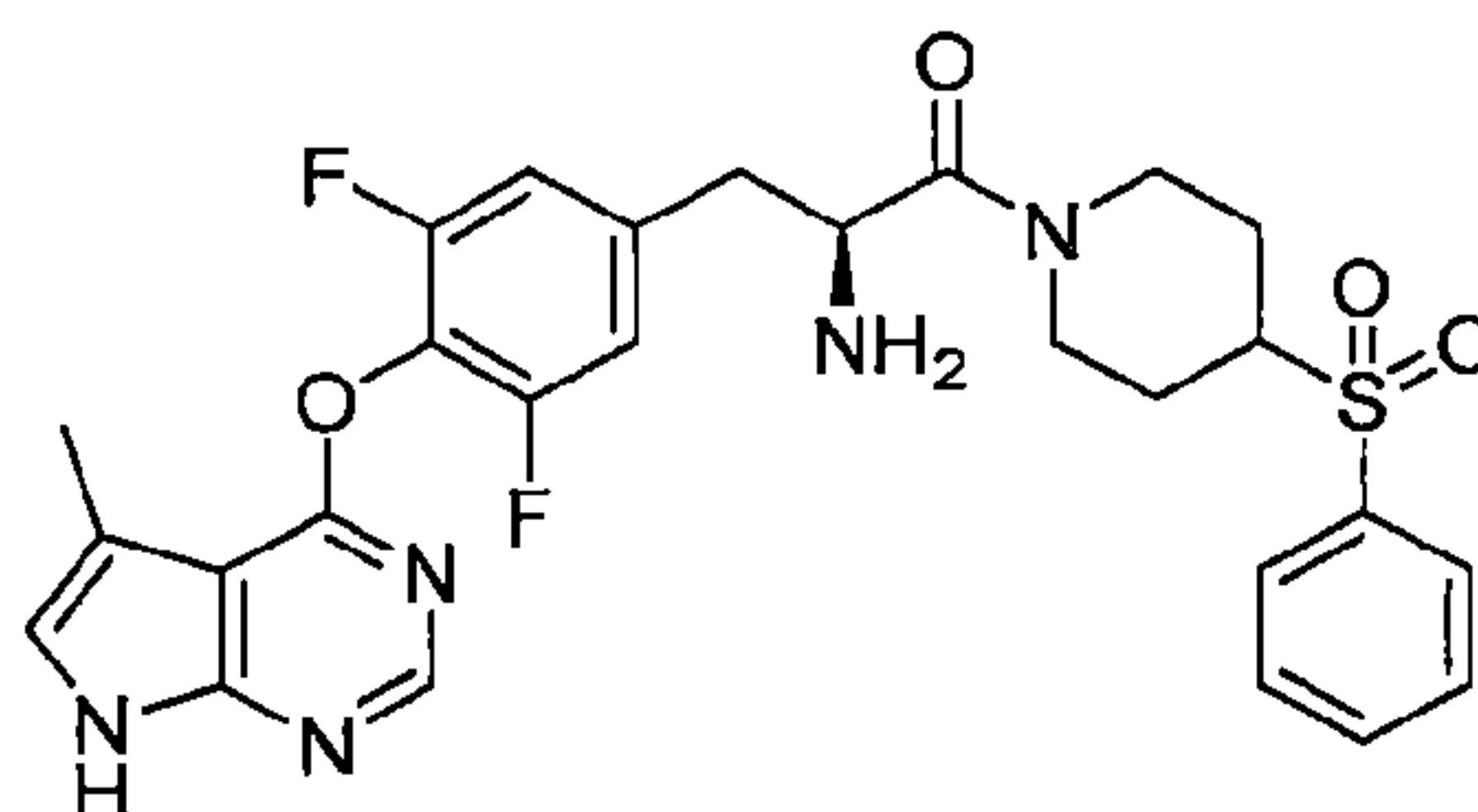


(S)-(3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 41B)

【0196】 將中間體 41A (315 mg, 0.60 mmol)、中間體 1C-b (268 mg, 0.9 mmol)及碳酸鉀(249 mg, 1.80 mmol)於 DMSO (6 mL)中之混合物於 110°C 下攪拌及加熱 2 h。將混合物冷卻，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋及用水(20 mL)及飽和鹽水(5 mL)之混合物洗滌。將水相用乙酸乙酯(10 mL)洗滌。將合併的有機相用飽和鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)並於真空中濃縮。殘餘物經由於 5 g Si 卡匣上急速層析純化，用於乙酸乙酯中之 0-50% DCM 溶離得到期望產物(320 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.81 \text{ min}$, $m/z 786.4 [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 C



(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮(實施例 41)

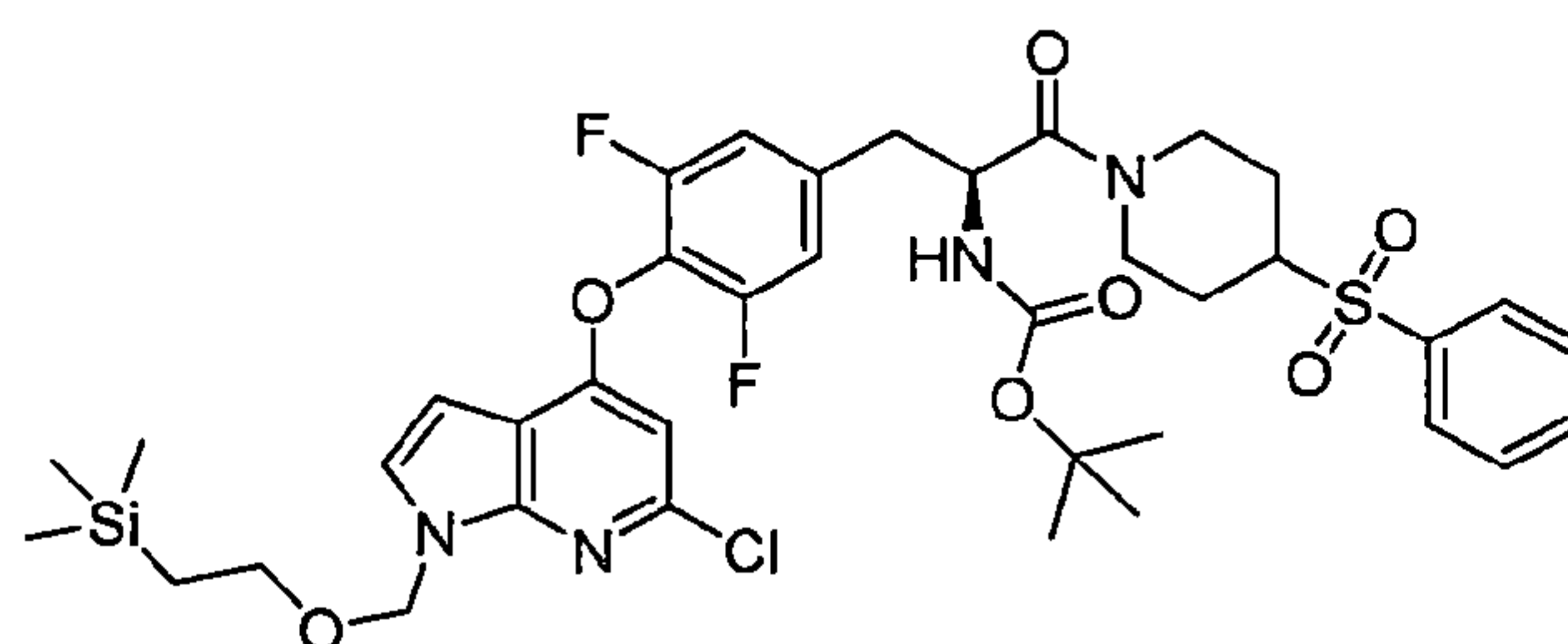
【0197】 實施例 41 係自中間體 41B 根據實施例 1 之步驟 G 製備得。

LCMS (方法 1) 3.13 min, m/z 556.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.22 (明顯的 d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.70-2.50 (m), 2.43 (s)及 2.42 (s) (連同 3H), 1.91 - 1.63 (m, 3H), 01.63 - 1.18 (m, 2H)。

實施例 42

步驟 A



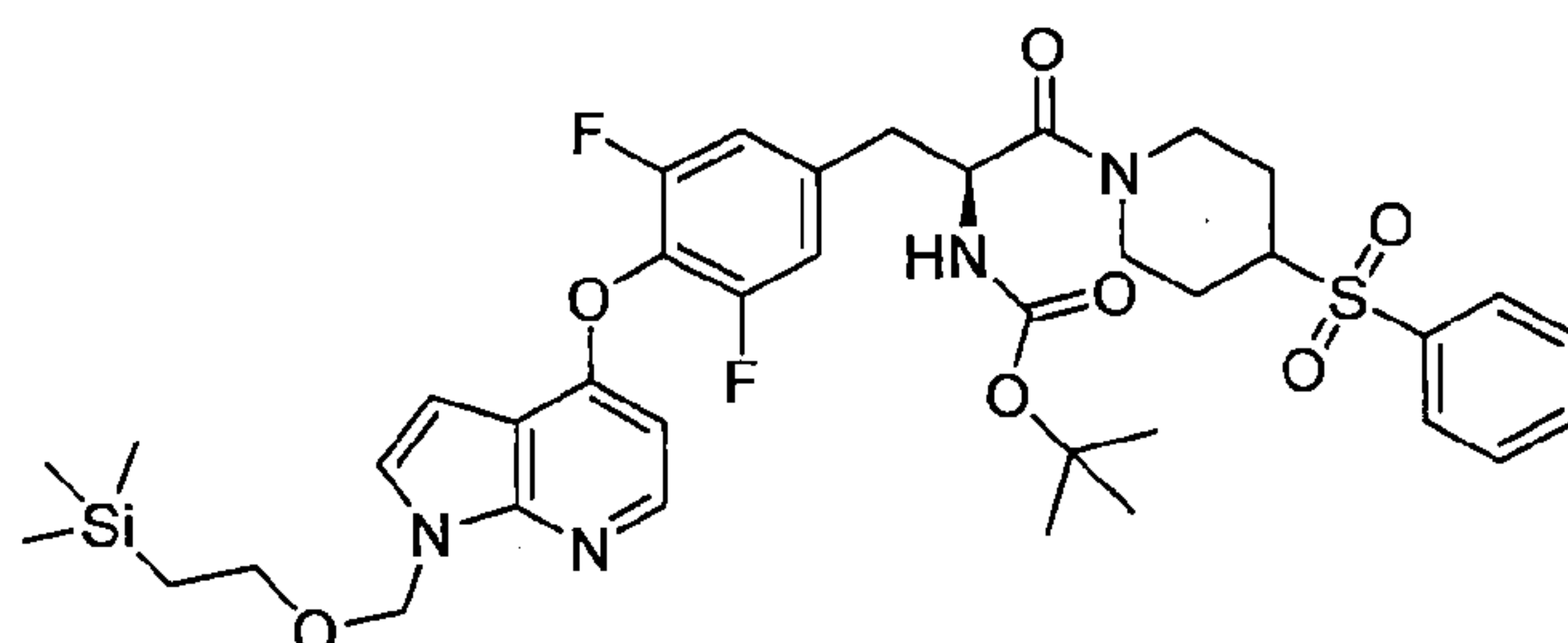
(S)-3-(4-((6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 42A)

【0198】 將中間體 1C-c (0.27 g, 0.813 mmol)、中間體 41A (0.64 g, 1.22 mmol)及碳酸鉀(0.34 g, 1.56 mmol)於 DMSO (5 mL)中之溶液於 120°C 下攪拌 2 h。然後使反應混合物於乙酸乙酯(3 x 30 mL)與水(20 mL)之間分溶。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，於硫酸鈉上乾

燥及於真空中蒸發。殘餘物於 Si 卡匣上層析，用於異己烷中之 0-70%乙酸乙酯溶離得到中間體 42A (460 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.80 min，m/z 805.4/807.4 [M+H]⁺

步驟 B

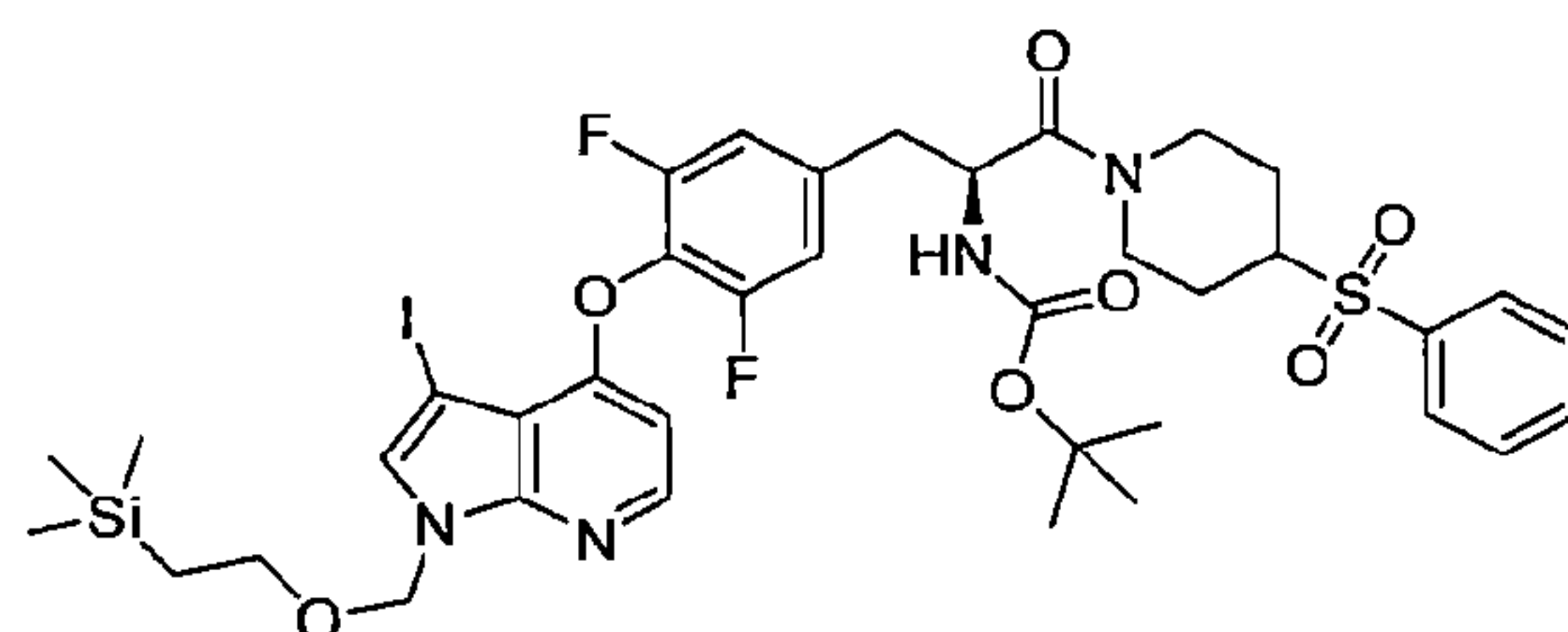


(S)-(3-(3,5-二氟-4-((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 42B)

【0199】將中間體 42A (460 mg, 0.57 mmol)及三甲基胺(0.096 mL, 0.69 mmol)於 IMS (20 mL)中之溶液於 RT 下於 10%鈀／碳(50 mg)上在氫氣毯覆下攪拌。4 天後，添加第二等分之 10%鈀／碳(50 mg)。繼續攪拌總共 10 天，然後將混合物過濾通過 Celite®及將溶劑蒸發得到粗產物。其經由急速層析使用 5 g 矽石卡匣進一步純化，用於 DCM 中之 0-50%乙酸乙酯溶離得到期望產物 (410 mg)。

LCMS (方法 9)：Rt = 1.67 min，m/z 771.4 [M+H]⁺

步驟 C



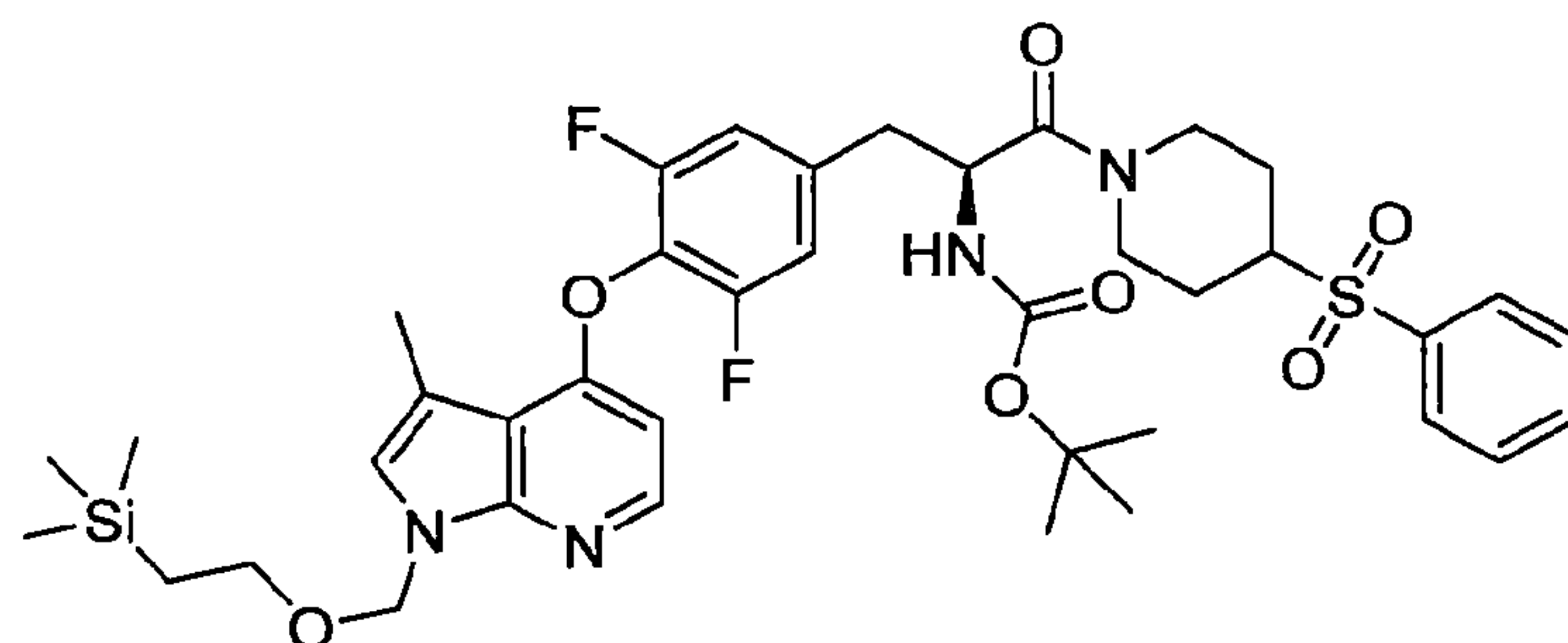
(S)-(3-(3,5-二氟-4-((3-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯

鹽基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 42C)

【0200】在 0℃下將 NIS (0.13 g, 0.578 mmol)添加至中間體 42B (0.405 g, 0.525 mmol)於 MeCN (10 mL)中之溶液及將所得混合物於 RT 下攪拌 16 h。經由添加飽和亞硫酸鈉水溶液(30 mL)並攪拌 30 min 來淬滅反應。用 DCM (x 2)萃取所得混合物。將 DCM 層用鹽水(20 mL)洗滌，合併，乾燥(Na_2SO_4)及於減壓下蒸發得到中間體 42C (0.39 g)，其未經進一步純化即使用於下一步驟中。

LCMS (方法 9)： $R_t = 1.75 \text{ min}$ ， $m/z \ 897.3 \ [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 D



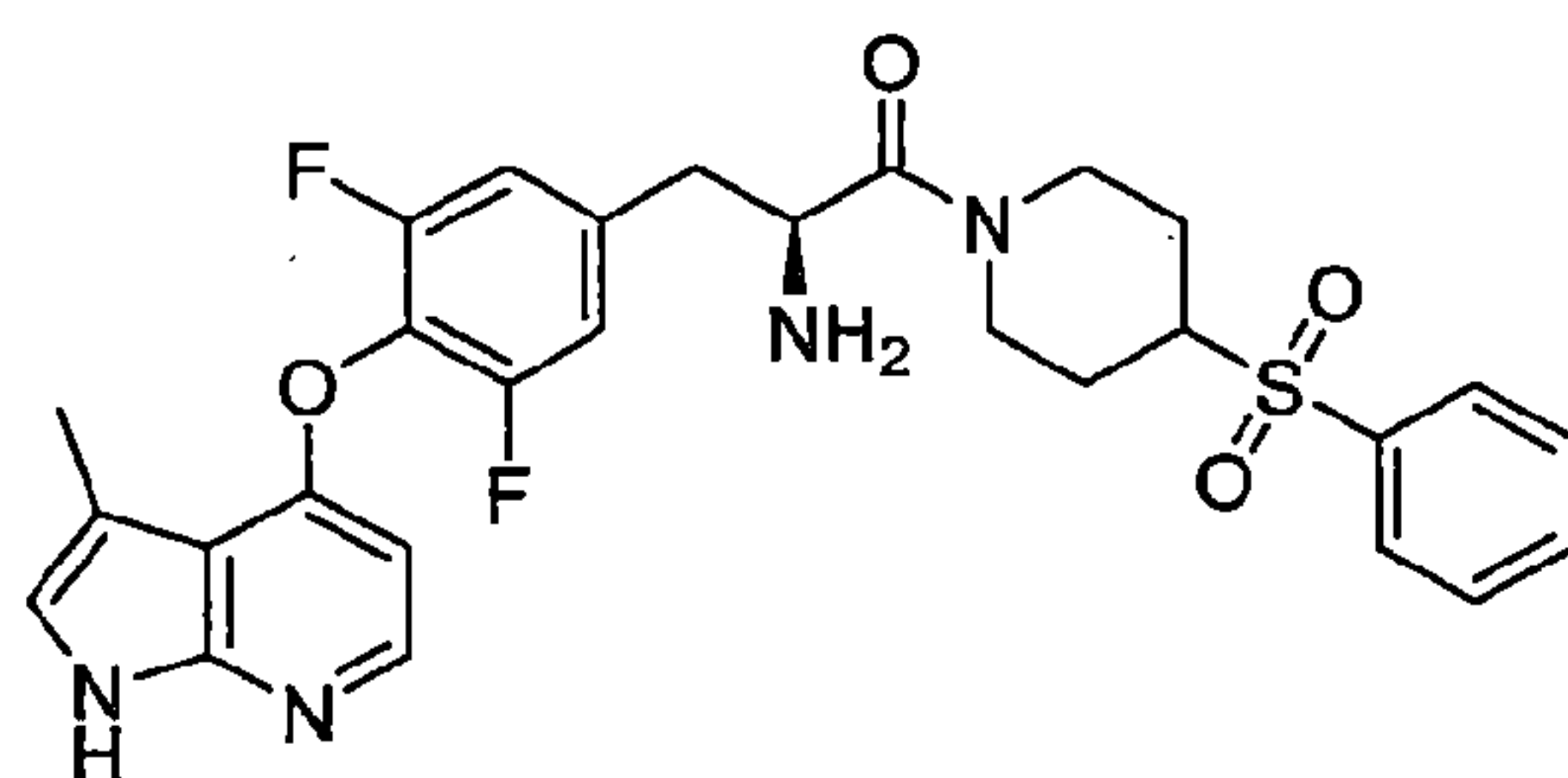
(S)-3-(3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-側氧基-1-(4-(苯基磺鹽基)哌啶-1-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 42D)

【0201】將中間體 42C (0.39 g, 0.435 mmol)、三鹼式磷酸鉀 (0.277 g, 1.30 mmol)及 SPhosPdG2 (0.047 g, 0.0652 mmol)溶解於 THF (9 mL)中並用氮氣沖洗 5 min，然後添加 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(0.37 mL, 1.30 mmol)及水(3 mL)及將混合物再多沖洗 2 min，隨後於微波反應器中在 80℃下加熱 1 h。使冷混合物於水(20 mL)與乙酸乙酯(2 × 40 mL)之間分溶。將合併的有機相用水(2 × 20 mL)、HCl (0.5M)(2 × 20 mL)、鹽水(2 × 20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。殘餘物於 Si 卡匣上層析，用於異己烷

中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到標題化合物(200 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.75 \text{ min}$, $m/z 785.4 [M+H]^+$

步驟 E



(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮(實施例 42)

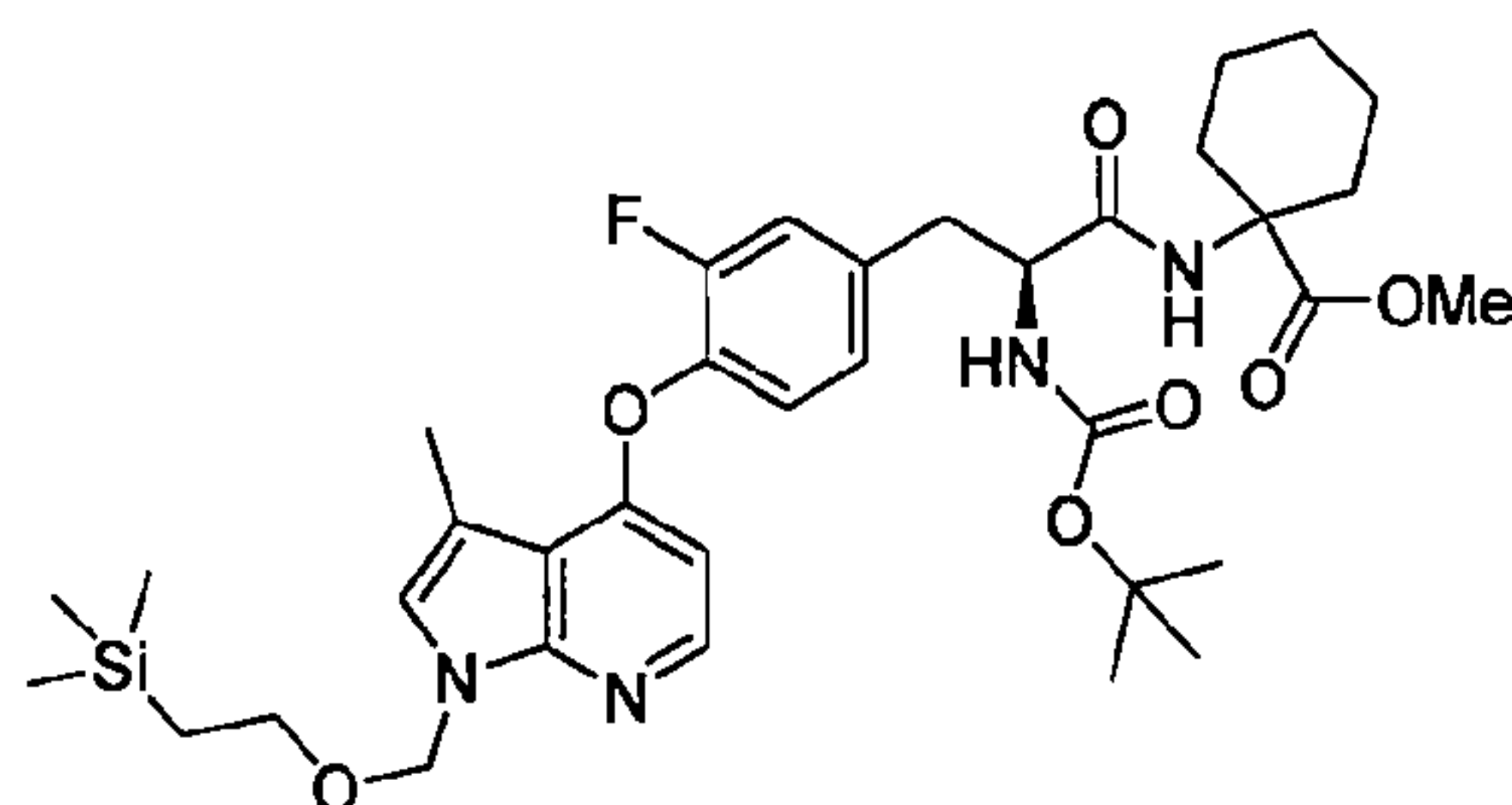
【0202】將中間體 42D (0.2 g, 0.255 mmol)溶解於 DCM (10 mL) 及 TFA (10 mL)之混合物中，及將反應混合物於 RT 下攪拌 1 h。使混合物通過 20 g SCX- 2 卡匣用 DCM、甲醇及接著 2M 甲醇性氨溶離。於靜置 18 h 後，蒸發氨溶液得到淺黃色殘餘物(170 mg)。粗物料藉由 MDAP 使用 Xbridge Phenyl 管柱(19 × 150 mm, 10 μm 粒度)純化及用 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃)溶離得到標題化合物。

LCMS (方法 2) : $R_t = 2.71 \text{ min}$, $m/z 555.3 [M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.13 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.44 (s)及 2.42 (s) (連同 3H), 1.93 - 1.64 (m, 4H), 1.42- 1.15 (m, 2H)。

實施例 43

步驟 A

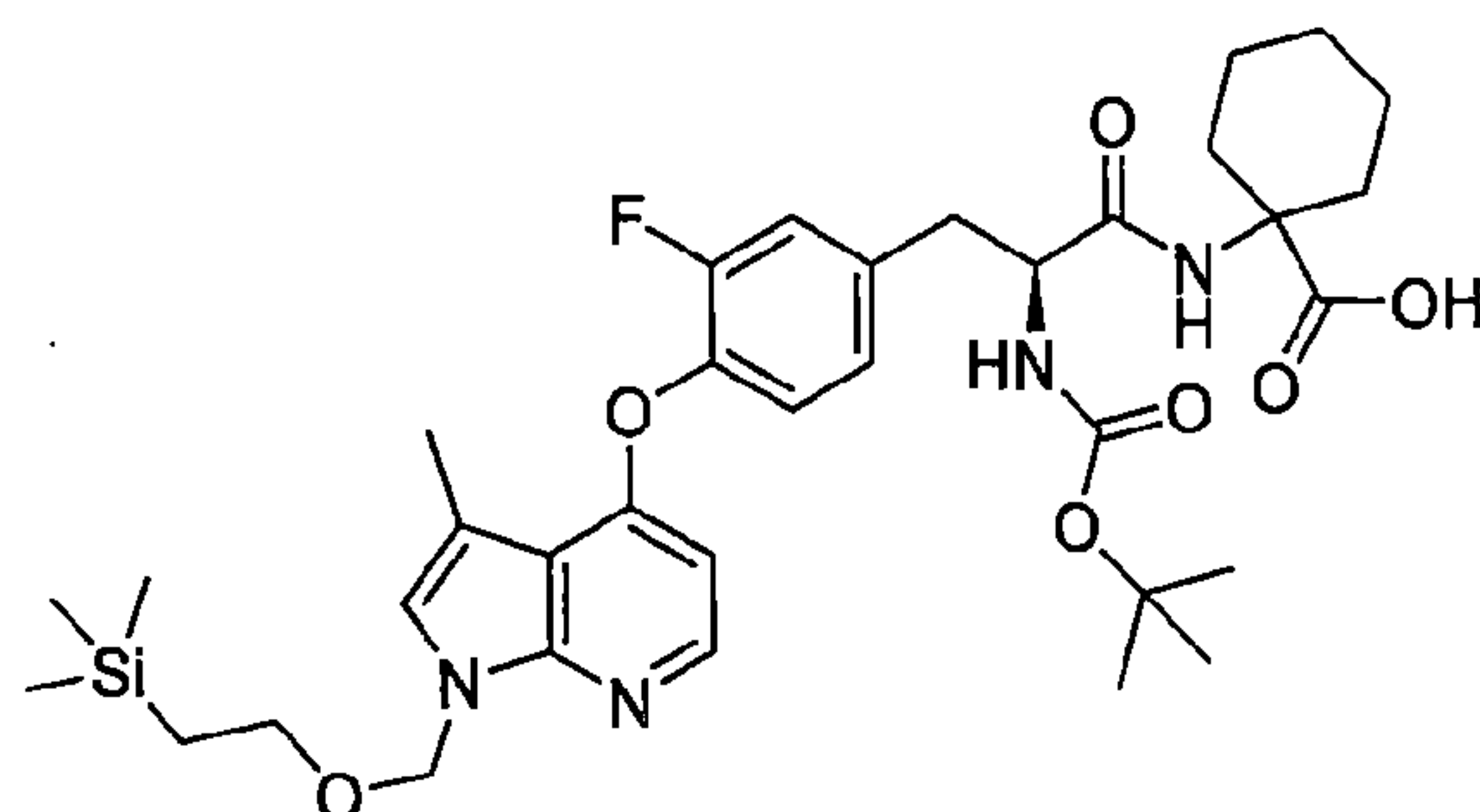


(S)-1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環己烷-1-羧酸甲酯(中間體 43A)

【0203】將中間體 1E-a (100 mg, 0.18 mmol)、1-胺基環己烷-1-羧酸甲酯(31 mg, 0.20 mmol)及 COMU (92 mg, 0.21 mmol)溶解於 DCM (3.0 mL)中並添加 DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol)。將反應於 RT 下攪拌 1.5 h。添加更多量的 1-胺基環己烷-1-羧酸甲酯(7 mg, 0.045 mmol)、COMU (19 mg, 0.045 mmol)及 DIPEA (0.017 ml, 0.098 mmol)及將所得混合物再多攪拌 30 min。添加水及將 DCM 層分離。進一步用 DCM (x 2)萃取水層及將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。產物經由於 Si 卡匣上層析來純化，用於環己烷中之 0-60%乙酸乙酯溶離得到中間體 43A (79 mg)。

LCMS (方法 9)： $R_t = 1.82 \text{ min}$ ， $m/z \ 699.3 \ [M+H]^+$

步驟 B



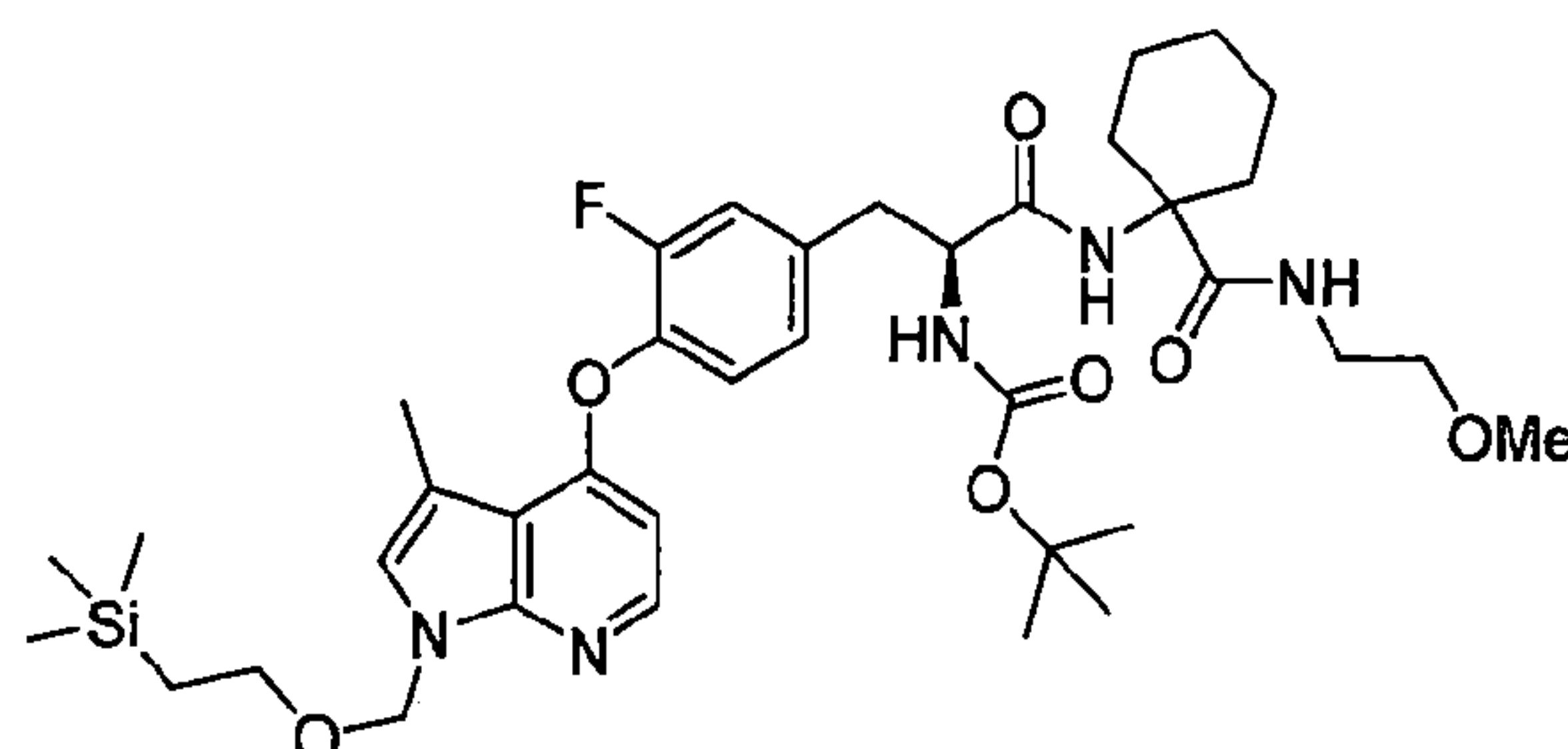
(S)-1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環己烷-1-羧酸

基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙
 醯胺基)環己烷-1-羧酸(中間體 43B)

【0204】將中間體 43A (79 mg, 0.11 mmol)溶解於甲醇(0.6 mL)、水(0.6 mL)及 THF (0.3 mL)之混合物中。添加水合氫氧化鋰(14 mg, 0.34 mmol)及將反應混合物於 RT 下攪拌 2 h。添加更多量的水合氫氧化鋰(14 mg, 0.34 mmol)及將反應混合物於 RT 下攪拌 18 h。添加更多量的水合氫氧化鋰(14 mg, 0.34 mmol)及將反應混合物於 RT 下攪拌 18 h。減少溶劑及將產物萃取至乙酸乙酯(x 2)中。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發得到期望產物(68 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.73 \text{ min}$, $m/z 685.4 [\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 C



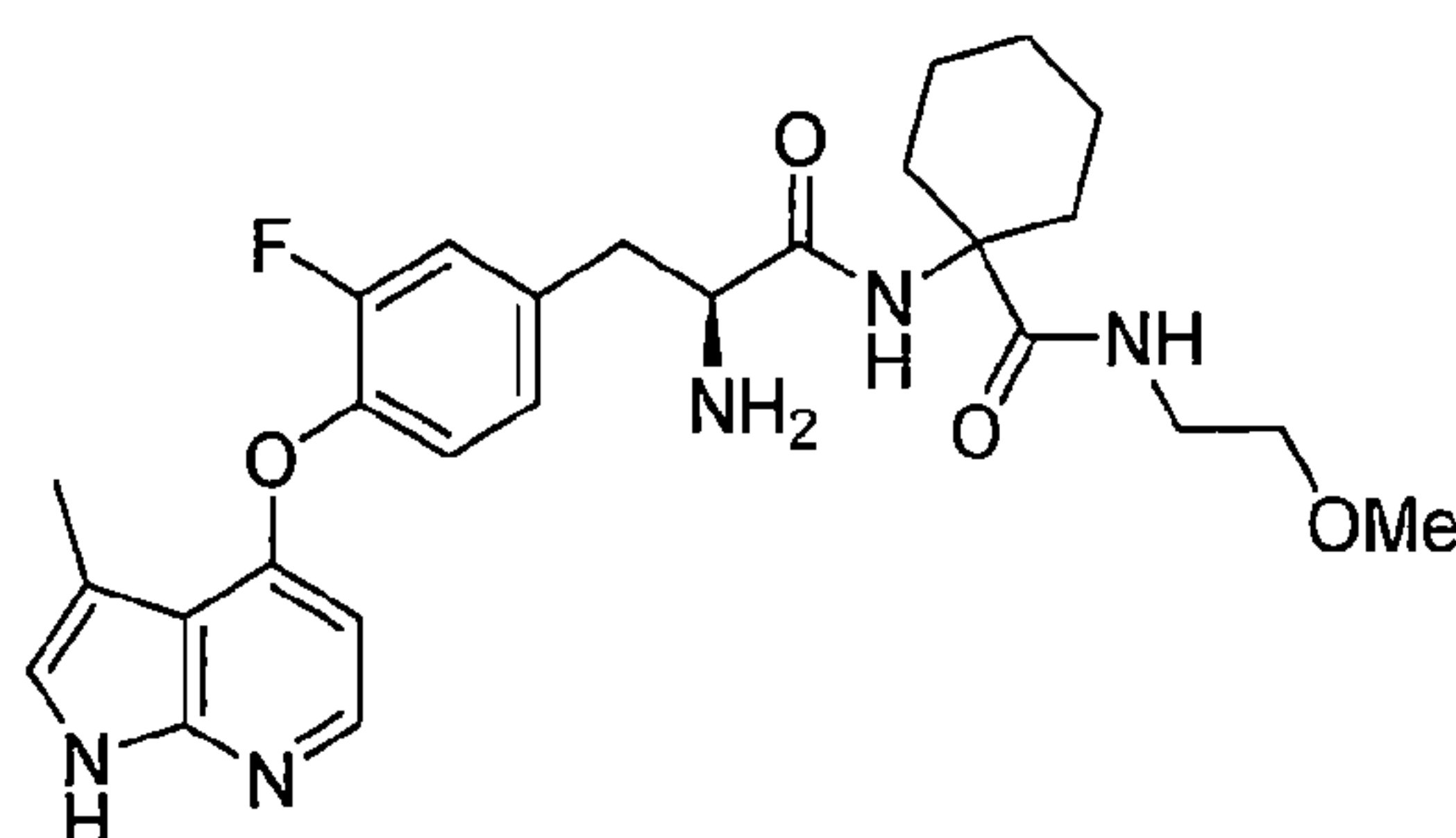
(S)-(3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-((1-((2-甲氧基乙基)胺甲醯基)環己基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 43C)

【0205】將中間體 43B (68 mg, 0.099 mmol)、2-甲氧基乙基胺 (8.2 mg, 0.11 mmol)及 COMU (51 mg, 0.12 mmol)溶解於 DCM (1.7 mL)並添加 DIPEA (0.038 mL, 0.22 mmol)。將反應於 RT 下攪拌 3.5 h。添加更多量的 2-甲氧基乙基胺(8.2 mg, 0.11 mmol)、COMU (51 mg,

0.12 mmol)及 DIPEA (0.038 ml, 0.22 mmol)及將所得混合物再多攪拌 2 h。添加水及將 DCM 層分離。進一步用 DCM (x 2)萃取水層及將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。產物經由於 Si 卡匣上層析來純化，用於環己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到中間體 43C (28 mg)。

LCMS (方法 9) : $R_t = 1.72 \text{ min}$, m/z 742.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 D



(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-甲氧基乙基)環己烷甲醯胺(實施例 43)

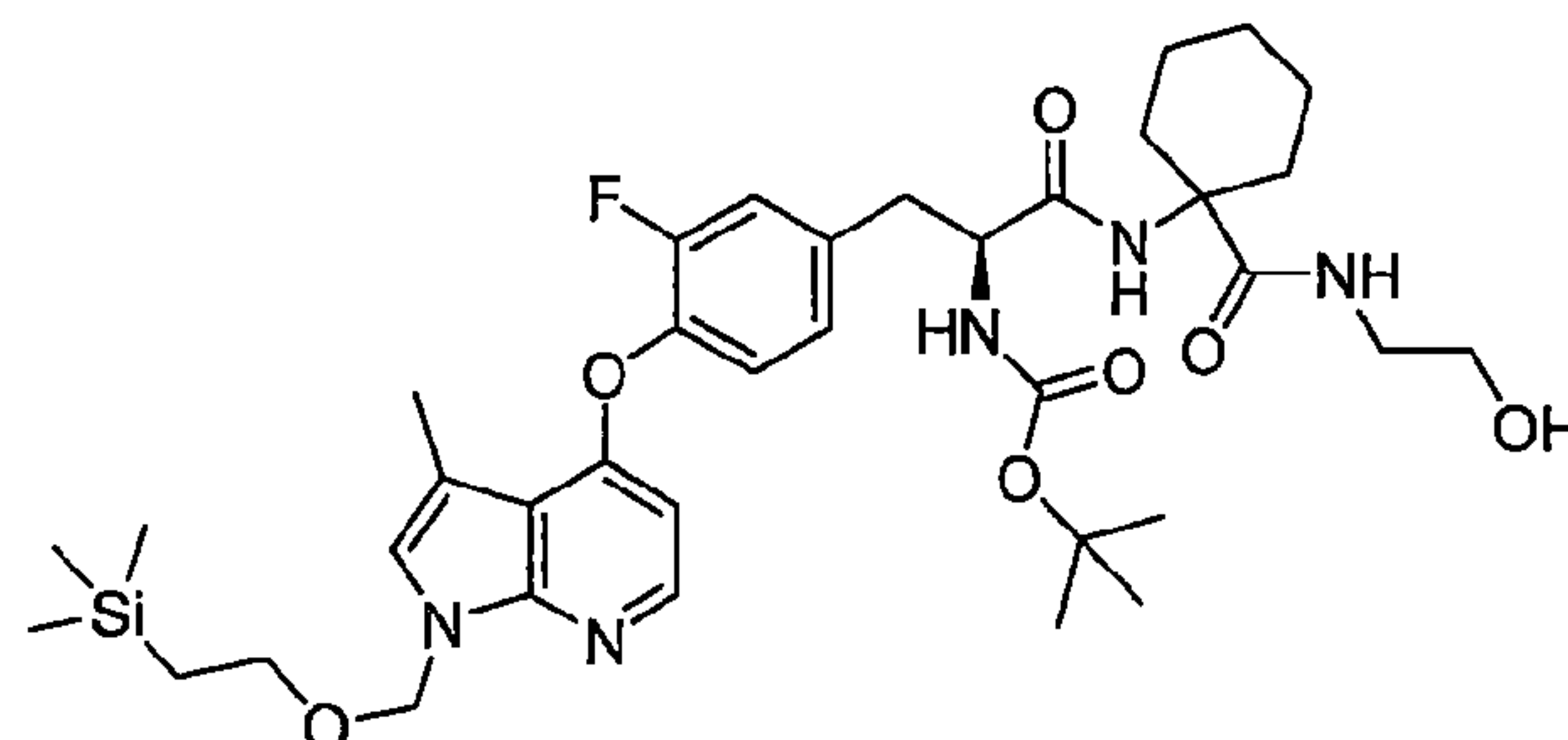
【0206】 實施例 43 係自中間體 43C 使用類似於實施例 1 之步驟 G 中所用之方法製備得。

LCMS : $R_t = 2.59 \text{ min}$, m/z 512.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (d, $J=1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=5.7, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=1.9, 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.4, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.17 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=5.7, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.96 (dd, $J=5.6, 13.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.38 (d, $J=1.0 \text{ Hz}$, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 3H), 1.33 (d, $J=12.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H)。

實施例 44

步驟 A



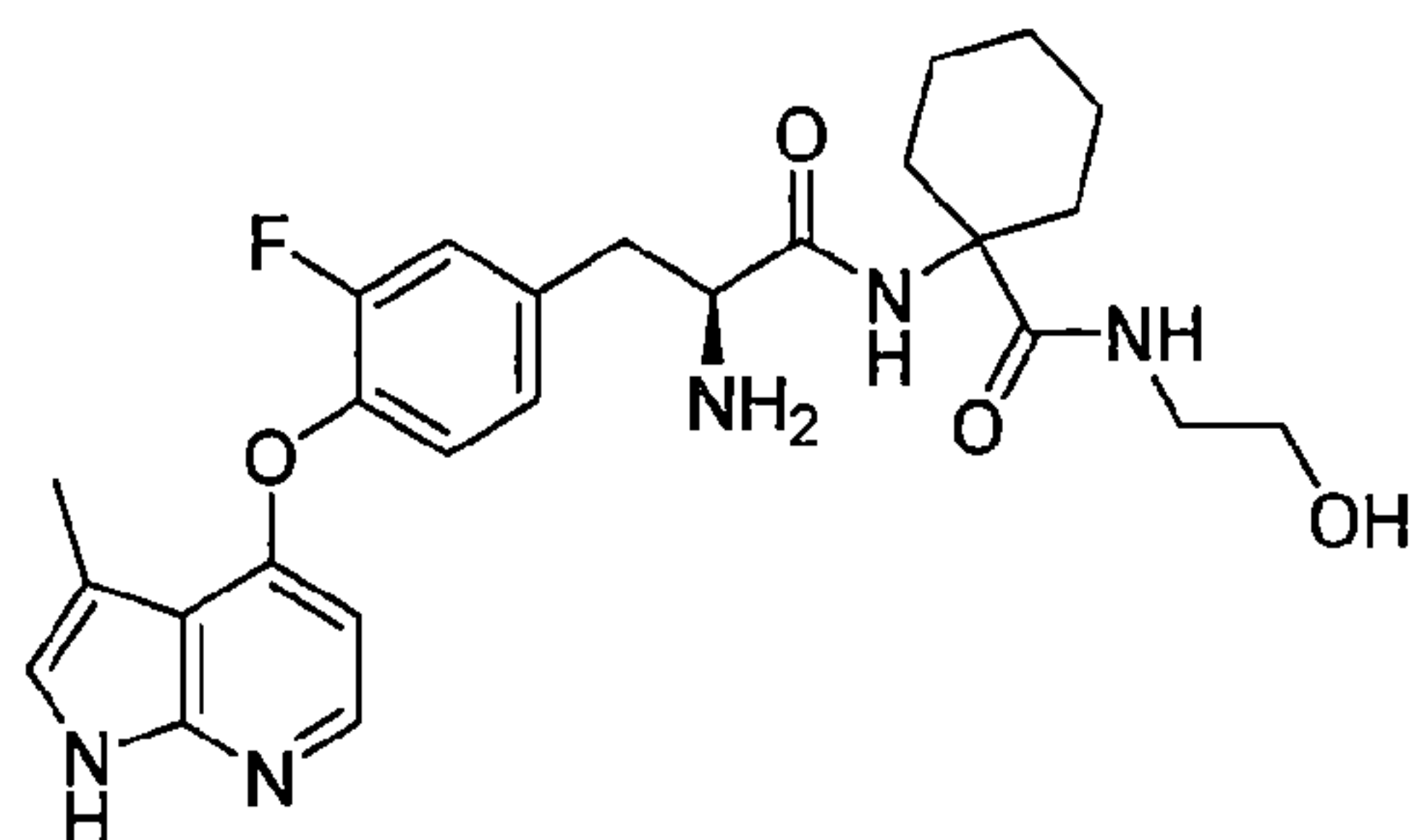
(S)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-((1-((2-羥乙基)胺甲基)環己基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間體 44A)

【0207】將中間體 43B (138 mg, 0.20 mmol)溶解於 DMF (1.0 mL)中並於冰浴中冷卻。添加 TBTU (129 mg, 0.40 mmol)、HOBt (54 mg, 0.40 mmol)及 DIPEA (0.11 mL, 0.60 mmol)並將所得混合物攪拌 10 min。添加乙醇胺(0.015 mL, 0.24 mmol)並使混合物升溫至室溫且攪拌 5 h。添加水及乙酸乙酯及分離有機層。用乙酸乙酯(x 2)進一步萃取水層及將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。產物經由於 25 g Si 卡匣上層析來純化，用於環己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離得到中間體 44A (68 mg)。

LCMS (U1152340) : $R_t = 1.63$ min, m/z 728.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ee% = 73%

步驟 B



(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺(實施例 44)

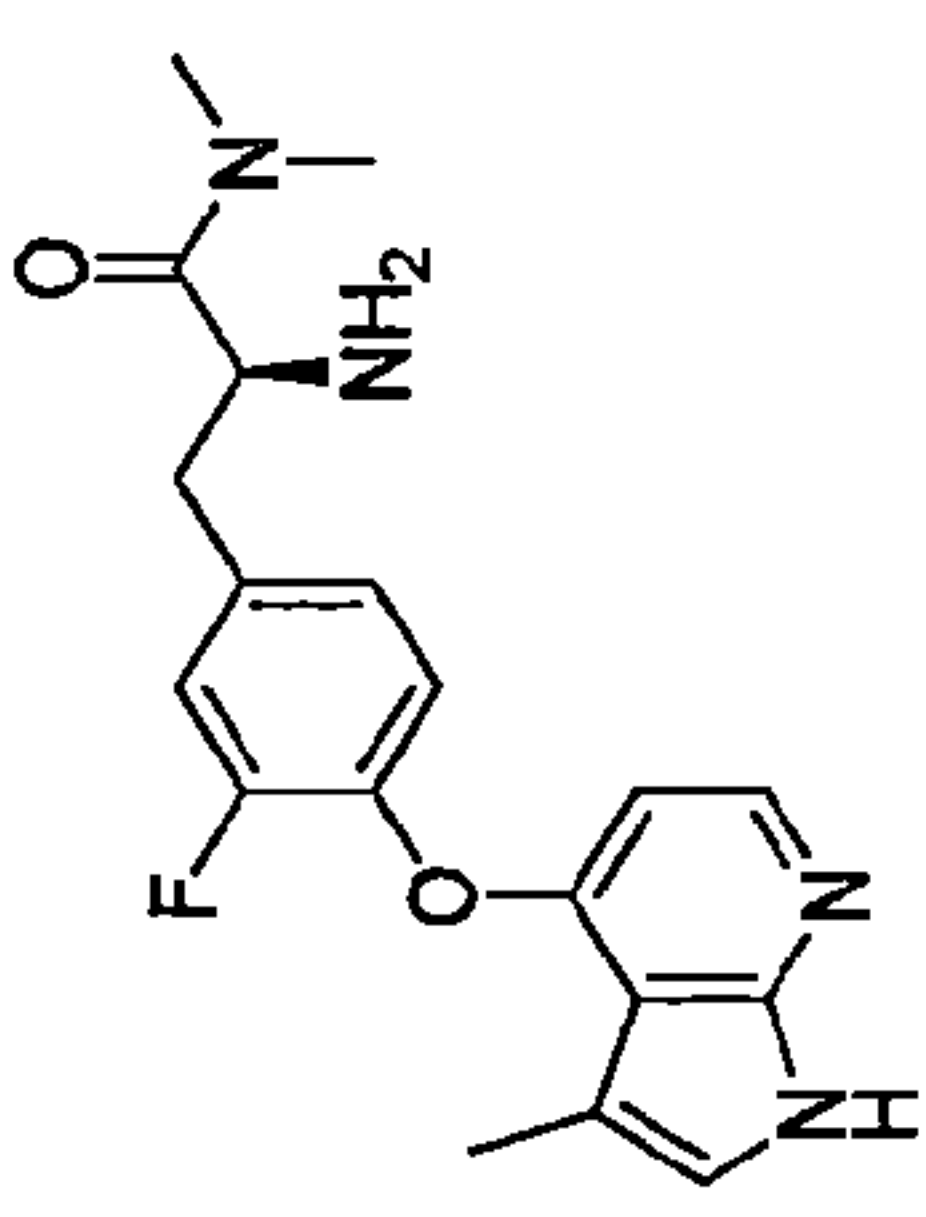
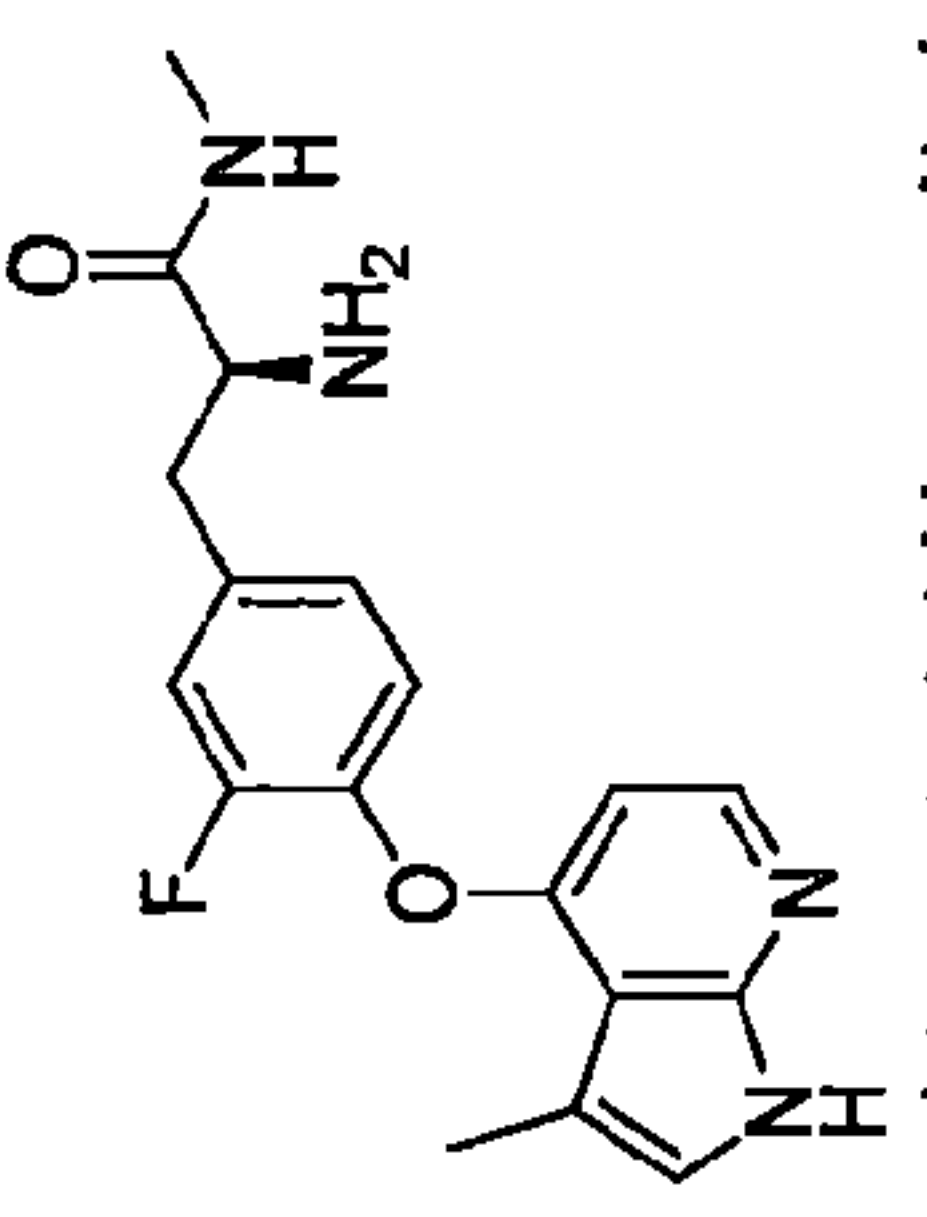
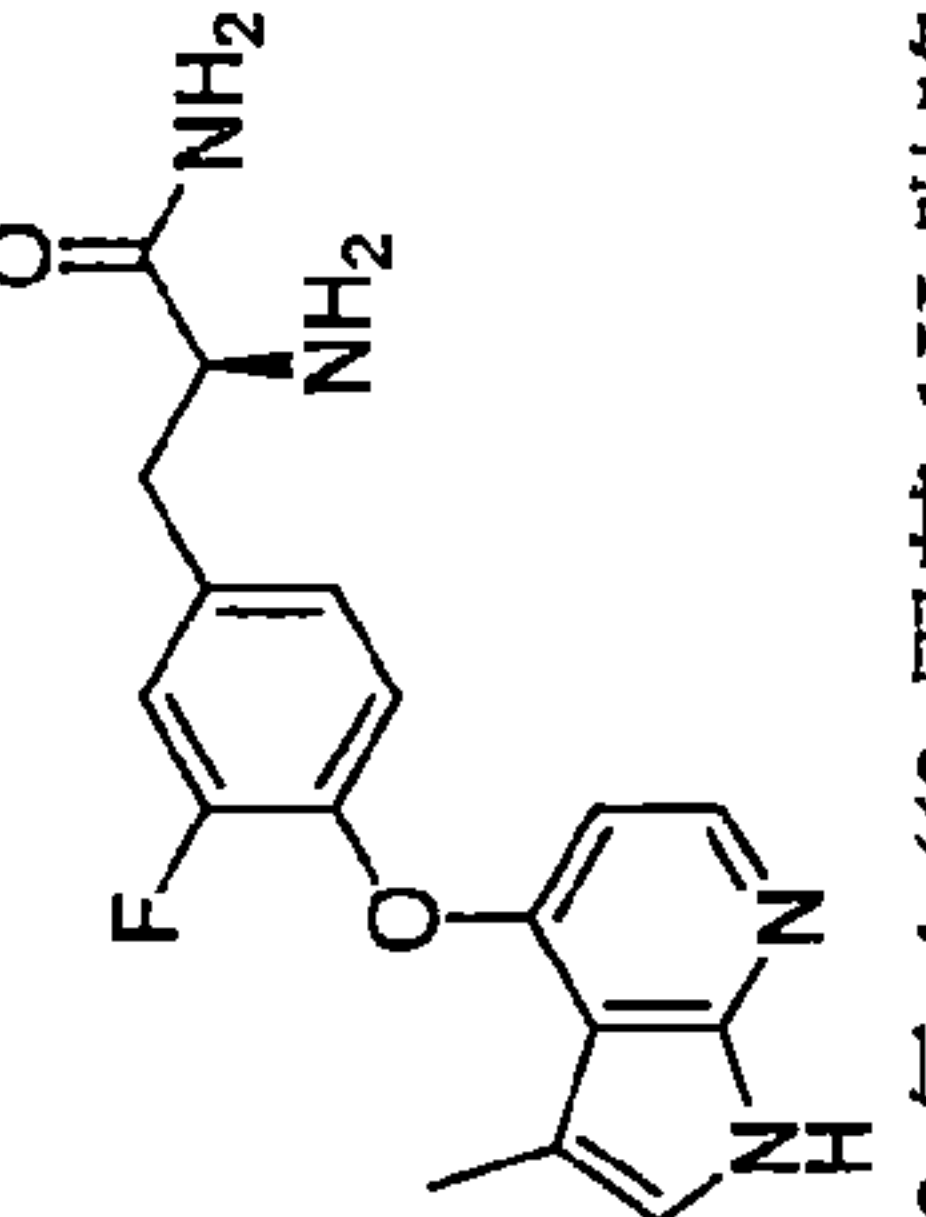
【0208】 實施例 44 係自中間體 44A 使用概述於實施例 1 之步驟 G 中之條件製備得。

LCMS (方法 1) : $R_t = 2.47 \text{ min}$, $m/z 498.3 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=8.4, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.18 - 6.16 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.54 (dd, $J=5.9, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.95 (dd, $J=5.8, 13.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.38 (d, $J=1.0 \text{ Hz}$, 3H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.15 (dd, $J=9.2, 9.2 \text{ Hz}$, 2H)。

實施例 45 至 47 之製備

【0209】 以下實施例係以與實施例 1 相似的方式，遵循相同的合成順序，經由於步驟 F 中替換下表中之指示胺起始物料及使用 5 當量之 DIPEA 來製備得。

例	結構 / 名稱	胺	¹ H NMR	LC-MS
45	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙醯胺 ee% (n.d.)	二甲胺鹽酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.9, 11.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.14 (dd, J=0.8, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82-2.81 (m, 4H), 2.63 (dd, J=7.8, 13.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.73 (s, 2H).	Rt = 2.11 min, m/z 357.3 [M+H] ⁺ (方法1)
46	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙醯胺 ee% (n.d.)	甲胺鹽酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=8.3, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 2.01 min, m/z 343.3 [M+H] ⁺ (方法1)
47	 (S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-苯基)丙醯胺 ee% (n.d.)	氯化銨	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=8.3, 13.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 1.90 min, m/z 329.3 [M+H] ⁺ (方法1)

實施例 8a 及 8b 之製備

【0210】 使用下表中給出之條件解析實施例 8 之化合物(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺，得到兩種分開的單一非鏡像異構體：

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第一溶離單一非鏡像異構體(第一非鏡像異構體)(實施例 8a)

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第二溶離單一非鏡像異構體(第二非鏡像異構體)(實施例 8b)

	分離	分析	第一溶離 非鏡像異 構體	第二溶離 非鏡像異 構體
實施 例 8	MD SFC YMC 直鏈澱粉-C 40/60 IPA (0.1% DEA)/CO ₂ 100 mL/min 40°C 225 nM; 管柱尺寸 250 × 20 mm, id 5μm	MD SFC YMC 直鏈澱粉-C 40/60 IPA (0.1% DEA)/CO ₂ 5 mL/min 40°C; 管柱尺寸 250 × 4.6 mm, id 5μm	實施例 8a Rt=2.1 min	實施例 8b Rt=3.5 min

本發明化合物之藥理活性

活體外抑制活性檢定描述

【0211】 本發明化合物抑制 Rho 激酶活性之效用可使用 ADP-Glo 套組(Promega)於含有 40 mM Tris pH7.5、20mM MgCl₂

0.1mg/ml BSA、50μM DTT 及 2.5μM 肽受質(Myelin Basic Protein) 之 10μl 檢定中測定。將化合物溶解於 DMSO 中，使得於檢定中 DMSO 之最終濃度為 1%。所有反應／培養係於 25℃下進行。將化合物(2 μl)及 Rho 激酶 1 或 2 (4 μl)混合並培養 30 min。經由添加 ATP (4 μl)來起始反應，使得於檢定中 ATP 之最終濃度為 10μM。於 1 小時培養後添加 10 μl 之 ADP-Glo 試劑，及再於 45 min 培養後，添加 20 μl 之激酶偵測緩衝劑及將混合物再多培養 30 min。於亮度計上測量發光信號。對照物係由不含有化合物的檢定孔所組成，其中使用未添加酶的檢定孔測定背景。以劑量反應形式測試化合物且於各化合物濃度計算激酶活性之抑制。為測定 IC₅₀ (抑制 50%之酶活性所需之化合物濃度)，使用具有可變斜率且將最大值固定為 100% 及將最小值固定為 0%之 S 形擬合將數據擬合至抑制%相對 Log₁₀ 化合物濃度之曲線圖。為測定 Ki 值，利用 Cheng-Prusoff 方程式 ($K_i=IC_{50}/(1+[S]/K_m)$)。

【0212】 根據本發明之化合物展現低於 5 μM 之 Ki 值，及就本發明之大多數化合物而言，Ki 甚至低於 500 nM。

【0213】 實施例之個別化合物的結果提供於下表 1 且作為活性範圍來表示。

表 1

實施例	活性 ROCK 1	活性 ROCK 2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++

5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8a	+++	+++
8b	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	++	++
18	++	++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++

32	++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	+++	+++
40	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++

其中化合物係根據以下分類標準就其對 ROCK-I 及 ROCK-II
同功型之抑制活性的效力來分類：

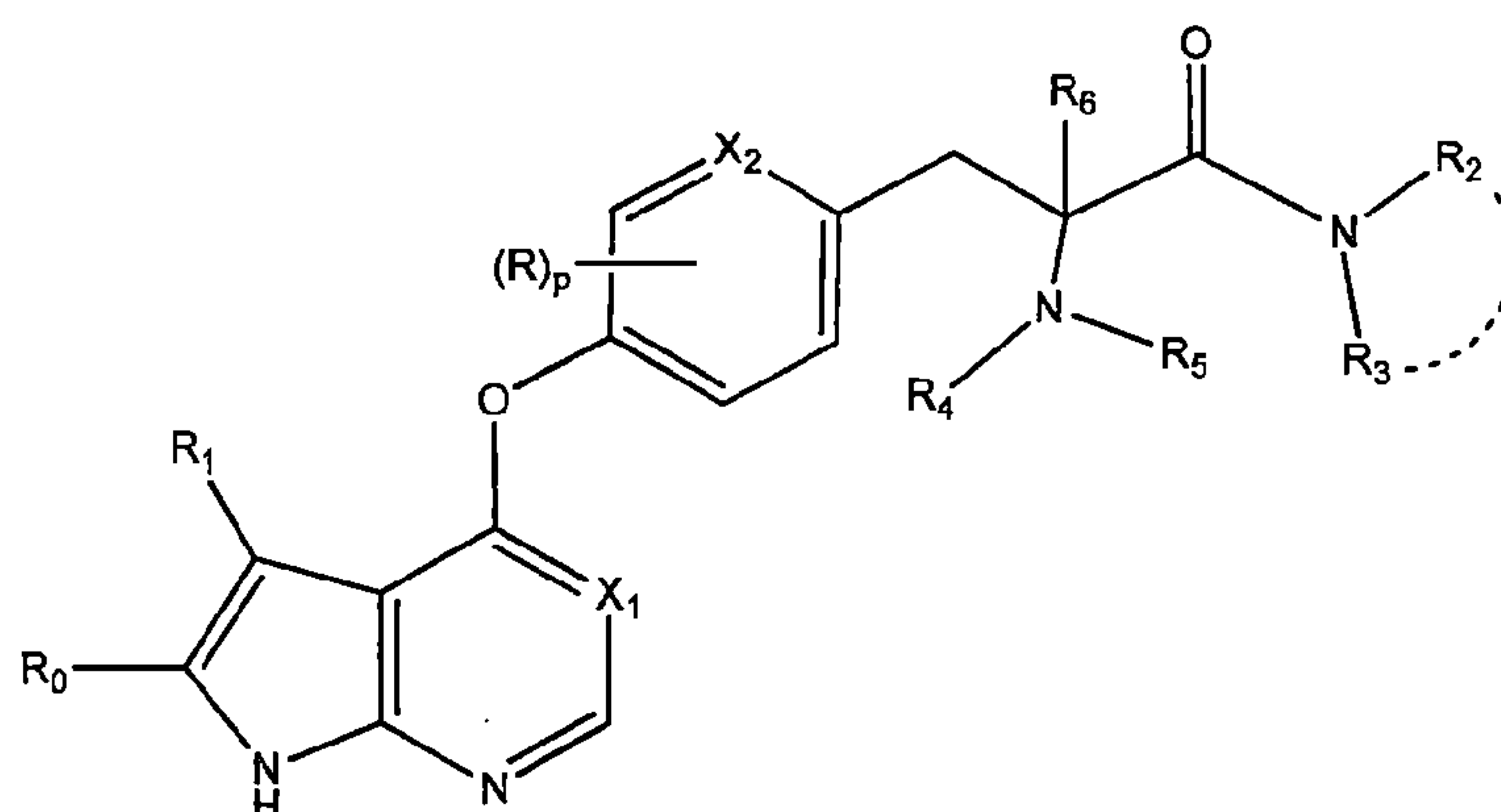
- +++：Ki < 3 nM
- ++：Ki 在 3-30 nM 之範圍內
- ＋：Ki > 30 nM

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中

X_1 、及 X_2 在每次出現時獨立地係 CH 基或氮原子，

p 係 0 或 1 至 3 之整數，

各 R 當存在時係鹵素；

R_0 及 R_1 係獨立地選自由以下組成之群： $-H$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、芳基、雜芳基及 (C_3-C_6) 雜環烷基，

該芳基、雜芳基及 (C_3-C_6) 雜環烷基之各者繼而視情況及獨立地經一或多個選自以下之基團取代：鹵素、 $-OH$ ，

R_2 及 R_3 ，相同或不同，係選自由以下組成之群： $-H$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 經烷基、 (C_1-C_6) 胺基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 雜環烷基 (C_1-C_6) 烷基，

該芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基之各者進一步視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 (C_1-C_8) 烷基、

(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、雜環烷基、芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、-C(O)NR₇R₈、(C₁-C₆)胺基烷基、(C₁-C₆)羥烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基；或

另一種選擇為 R₂ 及 R₃ 連同其所連結之氮原子一起形成單環或雙環飽和或部分飽和雜環基，較佳 4 至 6 員單環基，該雜環基中之至少一個另外的環碳原子視情況經至少一個獨立地選自 N、NH、S 或 O 之另外的雜原子置換及／或可帶有-側氧基(=O)取代基，該雜環基進一步視情況包括螺二取代以及在兩個相鄰或鄰位原子上之取代從而形成額外的 5 至 6 員環狀或雜環狀、飽和、部分飽和或芳族環；

該雜環基視情況繼而進一步經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：鹵素、-OH、-NR₇R₈、-CH₂NR₇R₈、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基-磺醯基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₆)羥烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)羥基炔基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷醯基、-C(O)NR₇R₈、(C₃-C₆)環烷基-羰基、(C₃-C₆)雜環烷基-羰基、芳基(C₁-C₆)烷基、芳基烷醯基、芳基磺醯基、芳基(C₁-C₆)烷基-磺醯基、雜芳基(C₁-C₆)烷基、雜芳基-羰基、雜芳基磺醯基、雜芳基氧基、包括環烷基之(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)雜環烷基-(C₁-C₆)烷基、芳基及雜芳基；

該環烷基、芳基及雜芳基之各者進一步視情況經以下基團取代：鹵素、-OH、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)胺基烷基、(C₁-C₆)胺基烷氧基、-C(O)NR₇R₈、(C₁-C₆)烷基-磺醯基；

R₄ 及 R₅ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、(C₁-C₆)烷基，

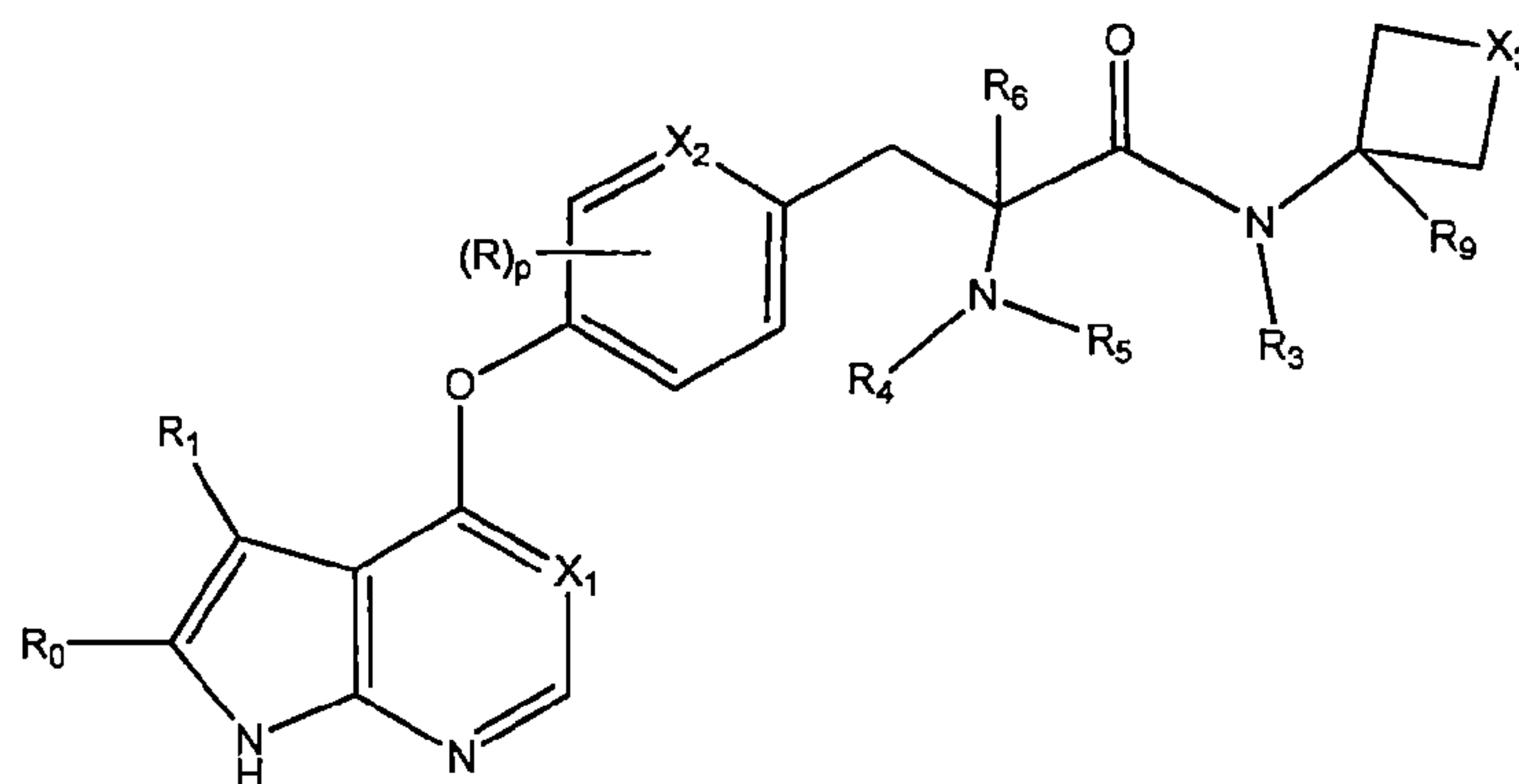
R_6 係選自由-H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基所組成之群；

R_7 及 R_8 在各次出現時獨立地選自以下之群：H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 羧烷基、 (C_1-C_6) 胺基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 雜環烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、芳基、雜芳基及 (C_3-C_6) 雜環烷基；

其中該芳基、雜芳基及 (C_3-C_6) 雜環烷基之任一者繼而視情況及獨立地經一或多個選自以下之基團取代：鹵素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基；或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

2. 如請求項 1 之化合物，其中， X_1 及 X_2 之各者係 CH 基；或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

3. 如請求項 1 之化合物，其係由式 Ic 所表示：



Ic

其中，

X_3 係-O-或 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 係選自 1、2 及 3 之整數，及

R_9 係選自由以下所組成之群：

-C(O)NR₇R₈ 及 (C_1-C_6) 羧烷基；

X_1 、 X_2 、R、 R_0 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 p 係如請求項 1 所定義，或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

4. 如請求項 3 之化合物，其中，

X_1 係 CH 或 N，及 X_2 係 CH 基；

p 係 0 或 1 至 3 之整數；

各 R 當存在時係鹵素；

R_0 係 -H，及

R_1 係 (C_1-C_6) 烷基，

R_3 係 -H，

R_4 及 R_5 皆係 H，

R_6 係 -H；

R_9 係 $-C(O)NR_7R_8$ ，其中 R_7 係 H 及 R_8 係選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 羥烷基及 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基；

及其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

5. 如請求項 1 之化合物，其中，

X_1 及 X_2 在各次出現時獨立地係 CH 基或氮原子；

p 係 0 或 1 至 3 之整數；

各 R 當存在時係氟基；

R_0 係 -H，及 R_1 係甲基，

R_3 係 -H 或甲基及 R_2 係獨立地選自由以下所組成之群：

-H，

甲基，

(C_3-C_{10}) 環烷基，其係環己基、環丁基或環戊基；

(C_3-C_8) 雜環烷基，其係哌啶基、哌喃基、吡咯啶基，

該環烷基、雜環烷基之各者進一步視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代： (C_1-C_8) 烷基，其係甲基、乙基、異丁基、第三丁

三丁基、1-異丙基；(C₃-C₆)環烷基，其係環丙基或環丁基；(C₁-C₆)鹵烷基，其係氟丙基；雜環烷基，其係氧雜環丁烷基或四氫呋喃基；-C(O)NR₇R₈，其係胺基羰基、甲基胺基羰基或甲氧基乙基胺基羰基、羥乙基胺基羰基；(C₁-C₆)羥烷基，其係羥乙基、羥甲基；(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基，其係甲氧基乙基；(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基，其係環丙基甲基；或

另一種選擇為 **R₂** 及 **R₃** 連同其所連結之氮原子一起形成單環基團，其係哌啶-N-基、吡咯啶-N-基、哌啶-N-基；

或雙環基團，其係 4,7-二吡 螺[2.5]辛-4-基、(3aR,6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)、(1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡 雙環[2.2.1]庚-2-基、3,4-二氫-2,7-噻啶-2(1H)-基、5,8-二氫吡啶并[3,4-d]噻啶-7(6H)-基、6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基、7,8-二氫-1,6-噻啶-6(5H)-基；

R₄、**R₅** 及 **R₆** 係 H，

或其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。

6. 如請求項 1 之化合物，其選自：

(S)-2-胺基-N-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-異丁基哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二吡螺[2.5]辛-4-基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-((3aR,6aS)-5-環丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-((1S,4S)-5-環丙基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-N-(1-(環丙基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙醯胺之第一溶離非鏡像異構體；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙醯胺之第二溶離非鏡像異構體；

(S)-2-胺基-1-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-N-(1-環丙基-4-(羥基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(S)-4-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-1-環丙基哌啶-4-甲醯胺；

(S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,7-噻啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-(5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-(6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-(3,4-二氫-2,6-噻啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-1-(7,8-二氫-1,6-噻啶-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙-1-酮；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環丁烷-1-甲醯胺；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環戊烷-1-甲醯胺；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環己烷-1-甲醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羥基甲基)環丁基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(間甲苯磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)環己烷甲醯胺；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-甲基環己烷甲醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羥基乙基)環己基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羥基甲基)環己基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯基磺醯基)吡咯啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(4-((3-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-胺基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯基磺醯基)哌啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-甲氧基乙基)環己烷甲醯胺；

(S)-1-(2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺基)-N-(2-羥基乙基)環己烷甲醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙醯胺；

(S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙醯胺；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第一溶離非鏡像異構體；

(2S)-2-胺基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙醯胺之第二溶離非鏡像異構體；

或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

7. 一種醫藥組成物，其包含請求項 1 至 6 中任一項之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合。

8. 如請求項 7 之醫藥組成物，其適於經由吸入投與，諸如可吸入的粉末、含推進劑的計量氣溶膠或不含推進劑的可吸入調配物。

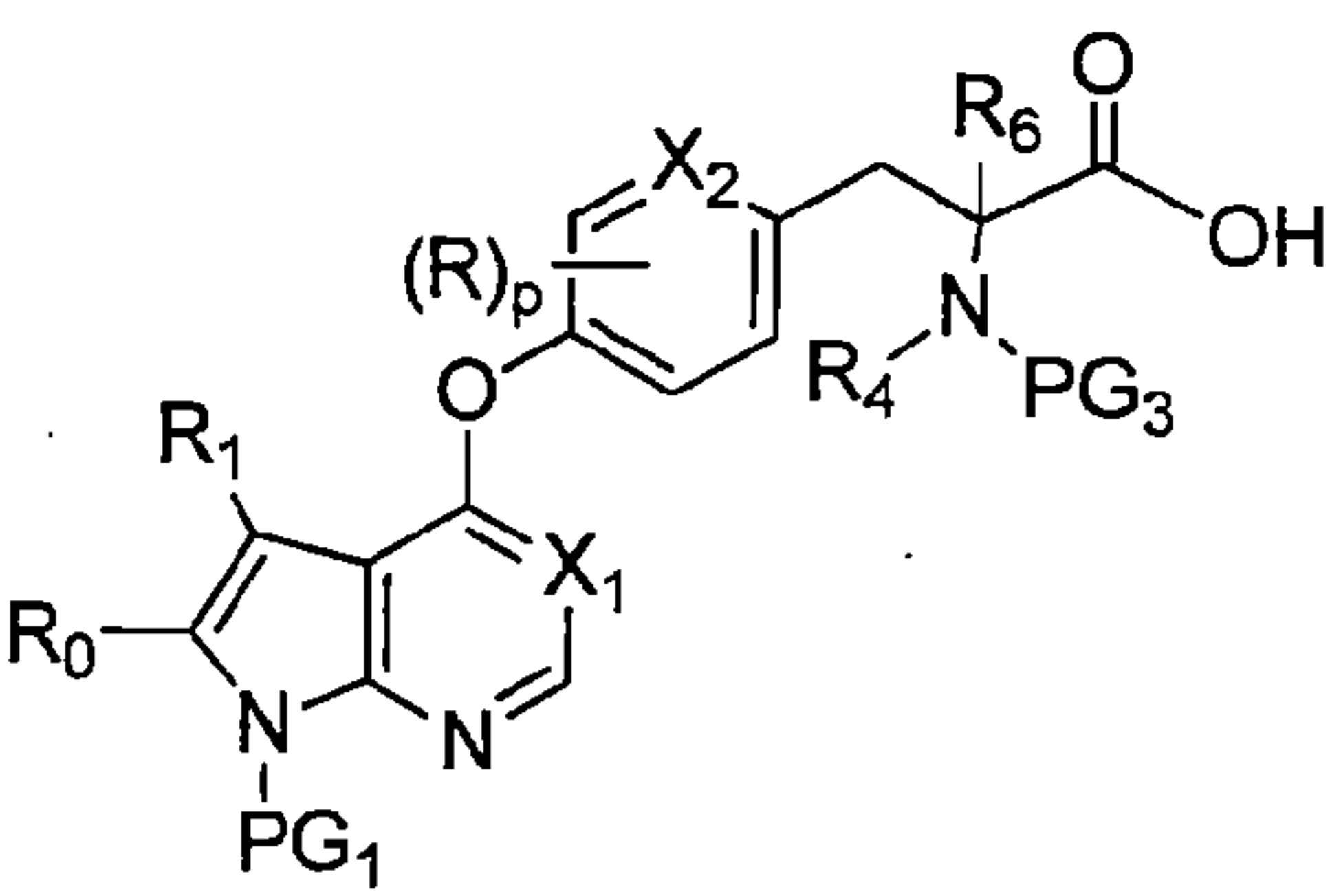
9. 一種包含請求項 8 之醫藥組成物的裝置，其可係單劑量或多劑量乾粉吸入器、定劑量吸入器(metered dose inhaler)及緩釋型氣霧噴霧器(soft mist nebulizer)。

10. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其係用作藥品。

11. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其用於預防及／或治療選自由以下組成之群之肺部疾病：氣喘、慢性阻塞性肺病 COPD、特發性肺纖維化(IPF)、肺高血壓(PH)及明確言之肺動脈高血壓(PAH)。

12. 一種請求項 1 至 6 中任一項之化合物與一或多種活性成份的組合，該活性成分係選自由以下組成之類別：有機硝酸鹽及 NO 供體；吸入式 NO；可溶解鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激劑；前列環素類似物 PGI₂ 及前列環素受體之促效劑；抑制環單磷酸鳥苷(cGMP)及／或環單磷酸腺苷(cAMP)之降解的化合物；人類嗜中性彈性蛋白酶(neutrophilic elastase)抑制劑；抑制信號轉導級聯之化合物；用來降低血壓之活性物質；中性內肽酶抑制劑；滲透劑；ENaC 阻斷劑；抗發炎劑包括皮質類固醇及化學激素受體之拮抗劑；抗組織胺藥物；止咳劑；抗生素及 DNase 藥物及選擇性斷裂劑；抑制 Smad2 及 Smad3 之 ALK5 及／或 ALK4 磷酸化的試劑；色胺酸羥化酶 1 (TPH1)抑制劑及多激酶抑制劑。

13. 一種通式 VI 之化合物，



VI

其中 PG_1 及 PG_3 係保護基且 X_1 、 X_2 、 R 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 p 係如根據請求項 1 所定義。