202523664

(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 202523664 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：114105013 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D221/04 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61P37/02 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/15 美國 63/425,442

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：貝爾 邁可 奎格瑞 BELL, MICHAEL GREGORY (US)；卡森 雪柔 安 CARSON, CHERYL ANN (CA)；楚維涅 海因斯 萊希 CHAUVIGNE-HINES, LACIE (US)；克拉克 克里斯 亞歷山大 CLARKE, CHRISTIAN ALEXANDER (US)；葛那特 道格拉斯 林 GERNERT, DOUGLAS LINN (AU)；格林 史帝芬 詹姆斯 GREEN, STEVEN JAMES (US)；麥克米倫 威廉 湯瑪斯 MCMILLEN, WILLIAM THOMAS (US)；多西 法蘭克 查爾斯 DORSEY, FRANK CHARLES (US)；那法洛 安東尼奧 NAVARRO, ANTONIO (US)；利梭 約翰 羅勃 RIZZO, JOHN ROBERT (US)；凱文 喬爾 羅伯特 CALVIN, JOEL ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 114 頁

(54)名稱

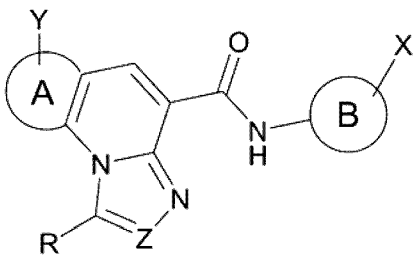
AHR 促效劑

(57)摘要

本發明係關於某些 AHR 促效劑化合物、其製造方法，及包含該等化合物之醫藥組合物，以及使用該等化合物治療免疫介導性疾病，諸如牛皮癬及異位性皮膚炎的方法。

The present disclosure relates to certain AHR agonist compounds, their method of making, and to pharmaceutical compositions comprising the compounds and to methods of using the compounds to treat immune-mediated diseases, such as psoriasis and atopic dermatitis.

特徵化學式：



2025.2.6 專利公報：114105013
2025.2.16
原申請案號：112144125

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

AHR促效劑

[(英文發明名稱)]

AHR AGONISTS

[(中文)]

本發明係關於某些AHR促效劑化合物、其製造方法，及包含該等化合物之醫藥組合物，以及使用該等化合物治療免疫介導性疾病，諸如牛皮癬及異位性皮膚炎的方法。

[(英文)]

The present disclosure relates to certain AHR agonist compounds, their method of making, and to pharmaceutical compositions comprising the compounds and to methods of using the compounds to treat immune-mediated diseases, such as psoriasis and atopic dermatitis.

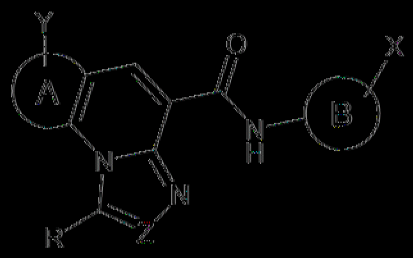
[(指定代表圖)]

無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

AHR促效劑

【英文發明名稱】

AHR AGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎AHR促效劑化合物；包含該等化合物之醫藥組合物；及使用該等化合物治療某些免疫介導性疾病之方法。

【0002】 本發明涉及經由活化芳基烴受體(AHR)來治療某些免疫介導性疾病(IMD)，例如牛皮癬及異位性皮膚炎。

【先前技術】

【0003】 IMD涵蓋廣泛範圍之慢性及致衰弱之發炎病狀，其影響全球大約4%之人口。鑒於目前可用的治療功效有限且極少小分子治療選項，因此顯著不符治療IMD之替代性、強效、選擇性及安全性藥物的需求。

【0004】 AHR係調節免疫功能之許多態樣，尤其抑制適應性免疫反應的轉錄因子(Ehrlich 等人, *Curr. Opin. Toxicol.*, 2, 72-78 (2017))。原型AHR促效劑包括鹵化二苯并二氧雜環己烯，諸如2,3,7,8-四氯二苯并二氧雜環己烯(TCDD)、色胺酸代謝物，諸如L-犬尿胺酸、膽紅素及PGE2。對AHR促效劑，尤其TCDD之研究結果表明，AHR誘導之調節性T細胞(Tregs)、TH17細胞及樹突狀細胞(DC)之表現導致免疫抑制(Rothhammer 等人, *Nat. Rev, Immunol.*, 19, 184-197 (2019))。TCDD已被證明可有效預防數種IMD小鼠模型，包括1型糖尿病(Kerkvliet 等人, *Immunotherapy*, 1,

539-547 (2009))、自體免疫腦脊髓炎(Quintana 等人, *Nature*, 453, 65-71, (2008))、自體免疫葡萄膜視網膜炎(Zhang 等人, *Invest. Opthalmol. Vis. Sci.*, 51, 2109-2117 (2010))、發炎性腸道疾病(Takamura 等人, *Immunol. Cell. Biol.*, 88, 685-689 (2010)；Benson等人, *Toxicol. Sci.*, 120, 68-78 (2011)；Singh等人, *PLoS One*, 6(8), e23522 (2011))，以及數種移植耐受模型(Pauly等人, *Toxicol. Environ. Chem.*, 94, 1175-1187 (2012))及過敏性疾病(Schulz等人, *Toxicol. Sci.*, 123, 491-500 (2011)；Li等人, *PLoS One*, 11, e0150551 (2016)；Luebke等人, *Toxicol. Sci.*, 62, 71-79 (2001))。

【0005】 AHR亦調節CYP1A1、CYP1A2及CYP1B1之表現，其中CYP1A1、CYP1A2及CYP1B1催化多環芳族烴(PAH)及其他芳族化合物(例如雌激素)之代謝。儘管在一些情況下(例如在苯并[a]芘之情況下)，此代謝引起反應性物質之形成，但亦咸信CYP誘導對於PAH之去毒及代謝清除係關鍵的，其降低生物活化及DNA加合物形成之機率。數種市售藥物在FDA批准後被發現可活化AHR (因此上調CYP1A1、CYP1A2及CYP1B1)，但長期使用該等藥物與類二氧雜環己烯毒性無關(Ehrlich 等人, *Curr. Opin. Toxicol.*, 2, 72-78 (2017))。因而，CYP誘導不再被視為採用AHR促效劑療法之障礙(Ehrlich 等人, *Curr. Opin. Toxicol.*, 2, 72-78 (2017))。

【0006】 WO 2008/014307揭示某些雙環雜芳基醯胺作為十一異戊二烯焦磷酸合成酶之抑制劑。EP 0059698揭示某些雜環羧醯胺；含有此等化合物之組合物；及用此等組合物治療之方法。

【0007】 細菌芘類DMVT-505 (VTAMA®(本維莫德(tapinarof)))

1%乳膏(一種芳基烴受體促效劑，指示用於局部治療成年人之斑塊型牛皮癬)已經美國食品及藥物管理局(FDA)批准。儘管如此，仍需要替代的新穎、經口、選擇性及/或強效的AHR促效劑來治療IMD。本發明提供AHR促效劑之某些化合物。

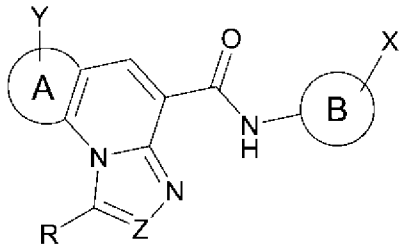
【發明內容】

【0008】 因此，本發明提供(例如)下文所呈現之各種實施例。當後面的實施例引用先前的「實施例X」時，此類引用亦包括對「實施例XA」、「實施例XB」等的引用，除非此類後面的實施例不能被正確地解釋為從屬實施例(例如，在所引用的實施例之範疇之外或具有不正確的前置基礎)。舉例而言，當下文「實施例54」引用「實施例53」時，此類引用亦包括引用「實施例53A」、「實施例53B」、「實施例53C」、「實施例53D」及「實施例53E」等。

【實施方式】

【0009】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年11月15日申請之美國臨時申請案序列號63/425,442之權益，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0010】 實施例1A. 一種下式化合物：



，

其中：

環A為5員或6員碳環；

環B為苯基或具有1或3個雜原子之5員或6員雜芳基，其中雜芳基之各

雜原子獨立地選自N、S及O；

R為H或C_{1-3}烷基；

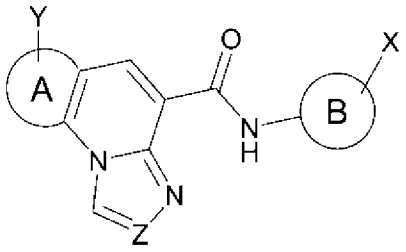
X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基；

Y為H、C_{1-4}烷基或C_{3-4}環烷基，其中C_{1-4}烷基為一級或二級烷基；及

Z為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 實施例1. 一種下式化合物：

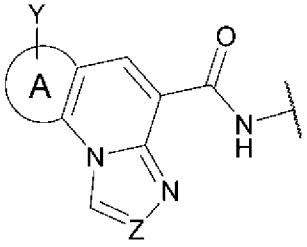


，

其中：

環A為5員或6員碳環；

環B為苯基或具有1或3個雜原子之5員或6員雜芳基，其中雜芳基之各雜原子獨立地選自N、S及O；

X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基，其中烷氧基及 

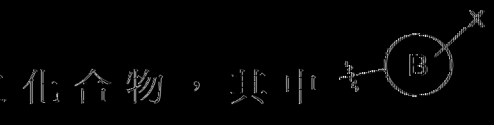
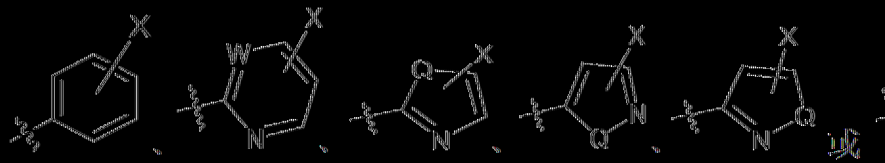
相對於彼此在間位或對位；

Y為H、C_{1-4}烷基或C_{3-4}環烷基，其中C_{1-4}烷基為一級或二級烷基；及

Z為CH或N，

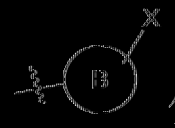
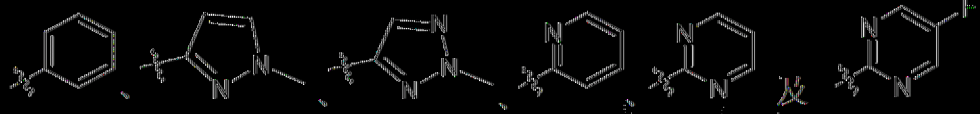
其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之

鹽。

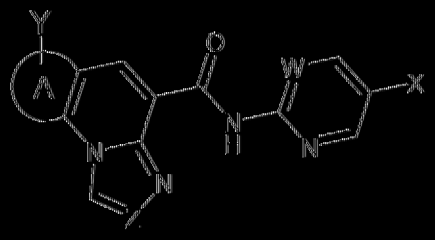
[0012] 實施例2. 如實施例1之化合物，其中  為  ，

其中Q為O或S，且W為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0013] 實施例3. 如實施例1之化合物，其中  係選自  ，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0014] 實施例4. 如實施例1之化合物，其具有下式  ，

其中：

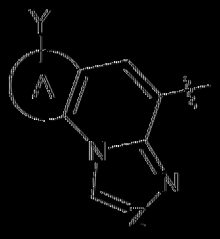
X為H或鹵基；

Y為H或C_{1-3}烷基；及

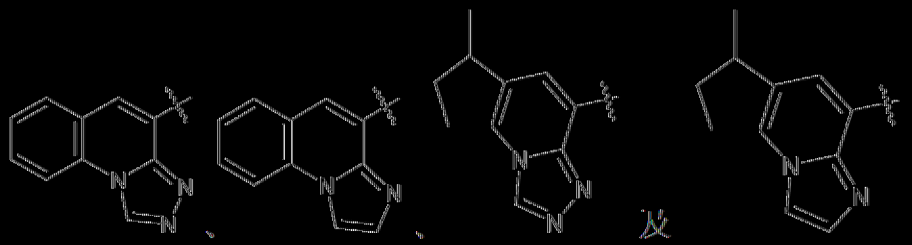
W為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0015] 實施例5. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中



係選自：



及

，其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

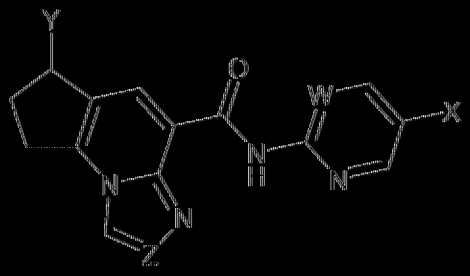
[0016] 實施例6. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中環A為苯或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0017] 實施例7. 如實施例1-4中任一項之化合物，其中環A為



、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0018] 實施例8. 如實施例1之化合物，其具有下式：



，

其中：

X為Cl或F；

Y為H或C_{1-3}烷基；及

W為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0019】實施例9. 如任一前述實施例之化合物，其中Z為N、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

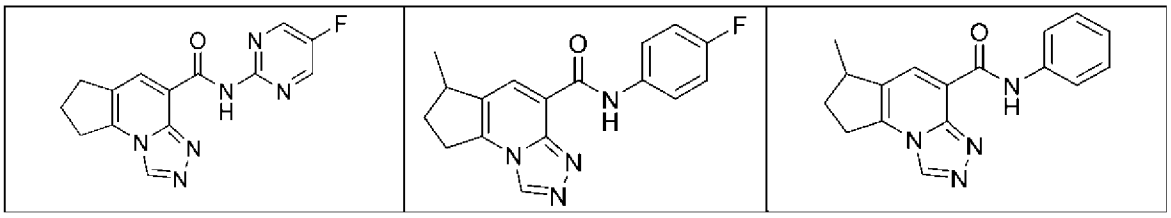
【0020】實施例10. 如實施例1-8中任一項之化合物，其中Z為CH、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

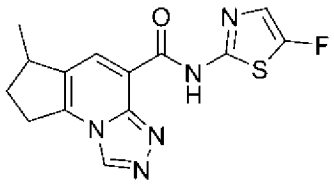
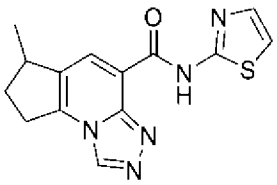
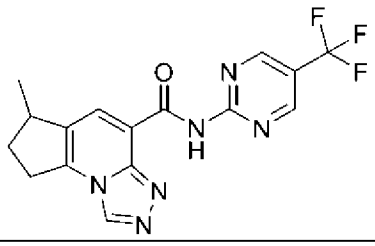
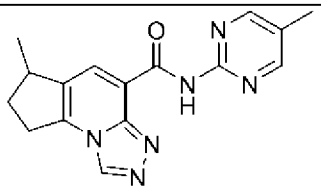
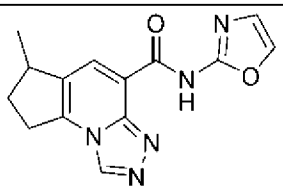
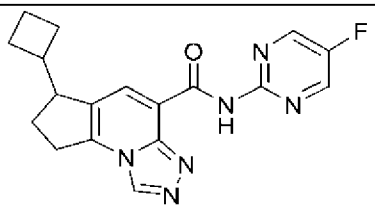
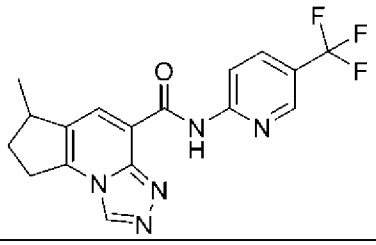
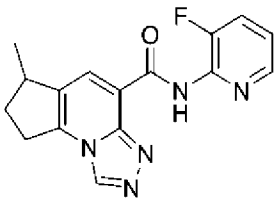
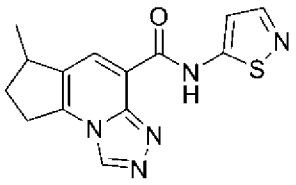
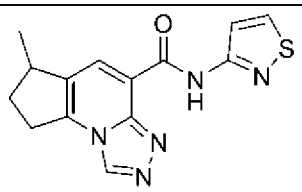
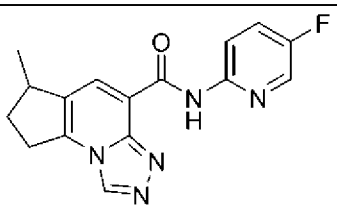
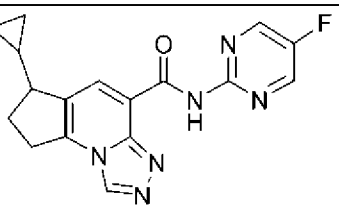
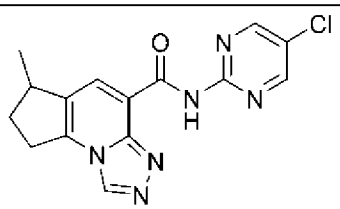
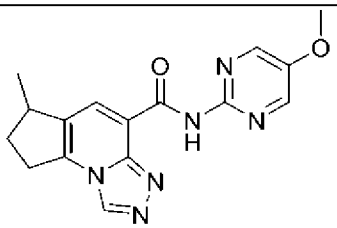
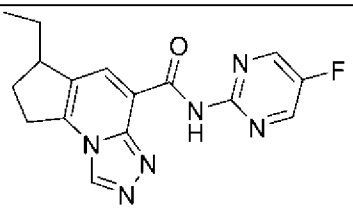
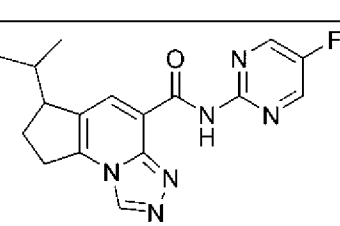
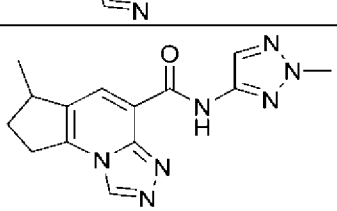
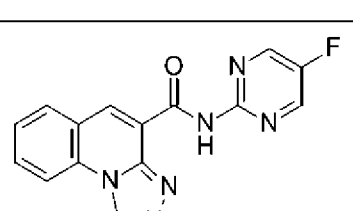
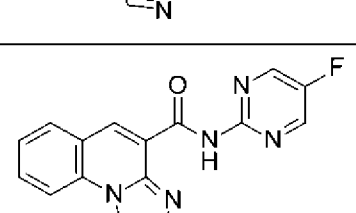
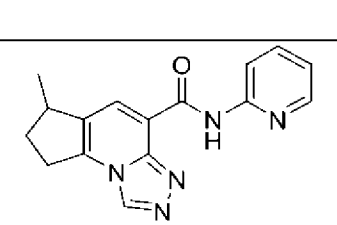
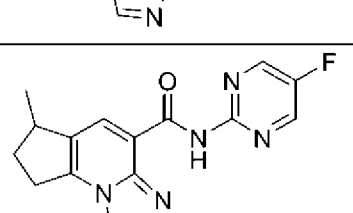
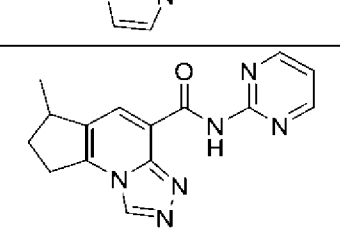
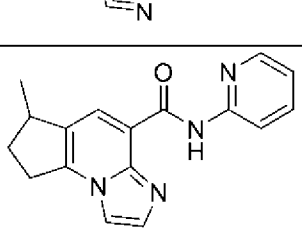
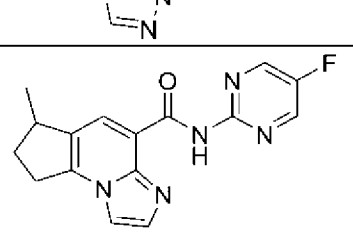
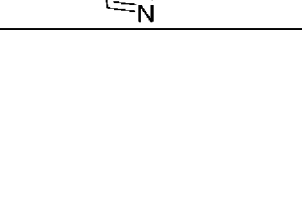
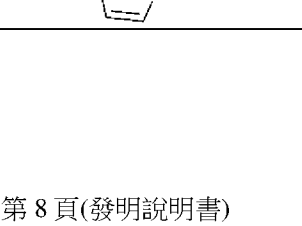
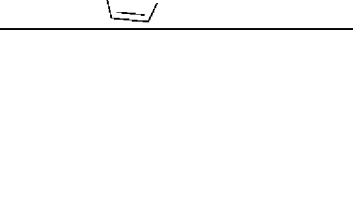
【0021】實施例11. 如實施例1-10中任一項之化合物，其中W為N、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

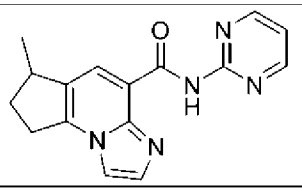
【0022】實施例12. 如實施例1-11中任一項之化合物，其中X為F、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0023】實施例13. 如實施例1-4及6-12中任一項之化合物，其中Y為甲基、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0024】實施例14. 一種選自下表之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽：

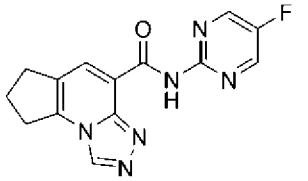
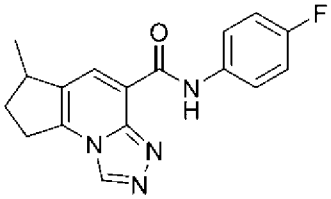
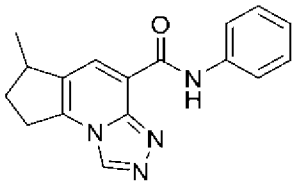
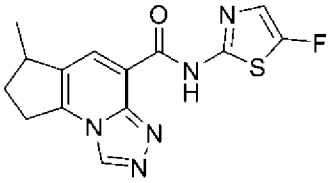
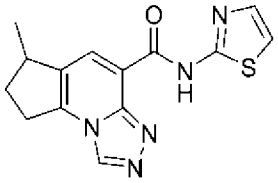
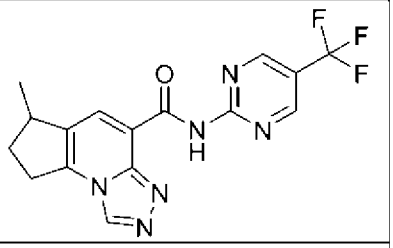
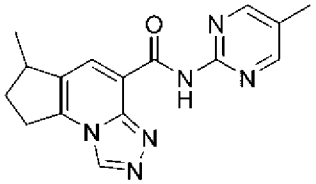
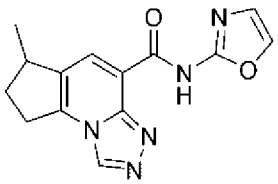
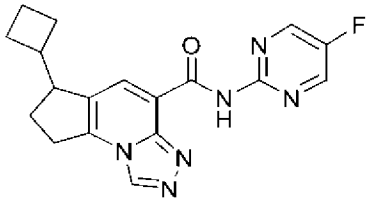
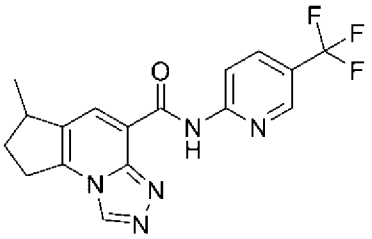
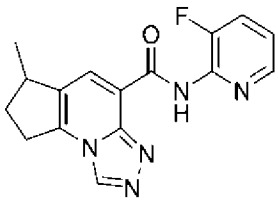
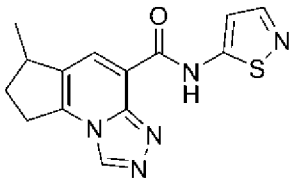
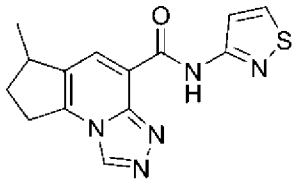
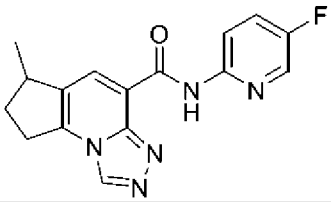
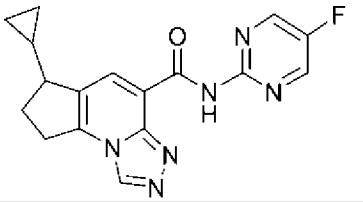


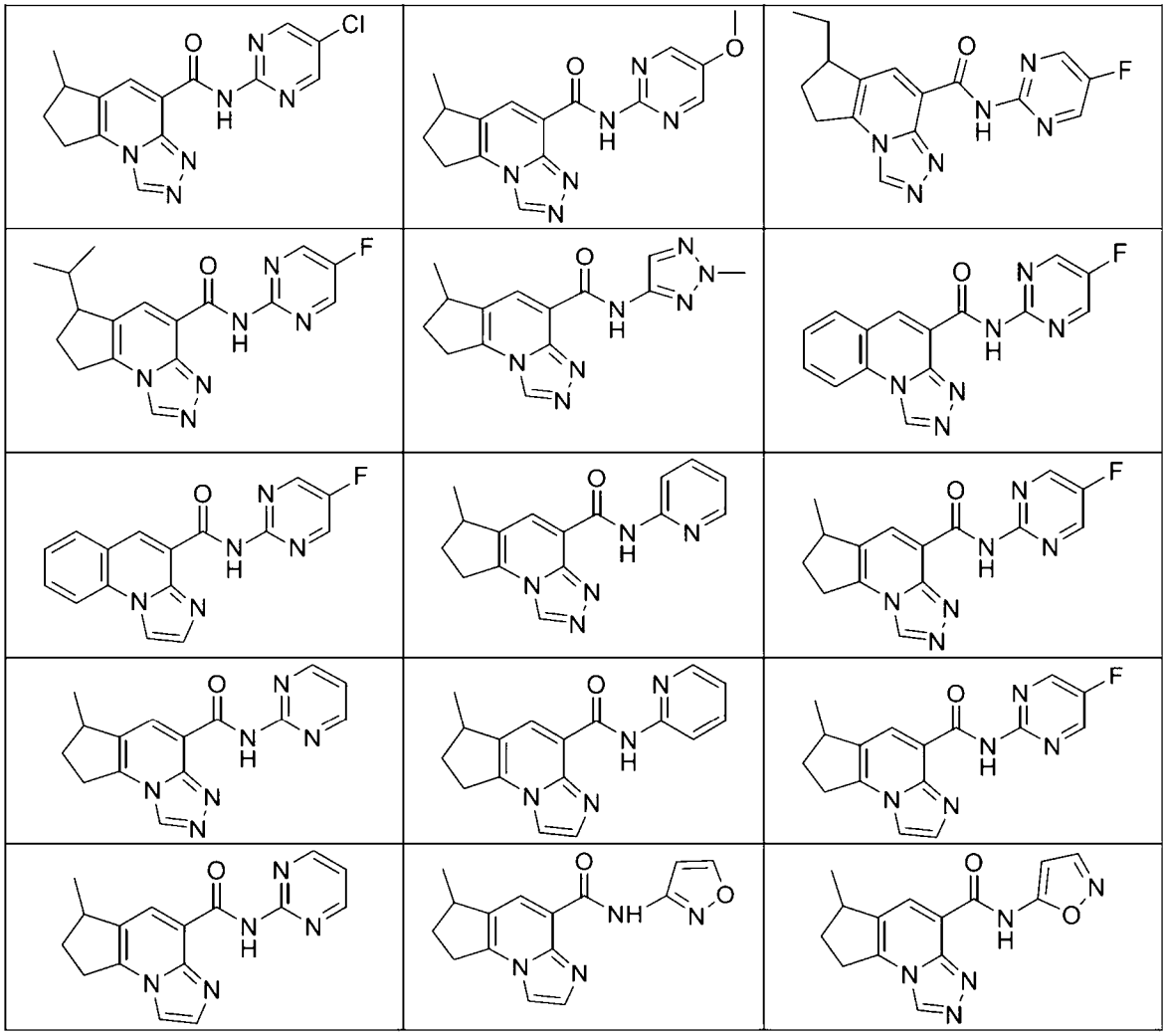
		
		
		
		
		
		
		
		
		

。

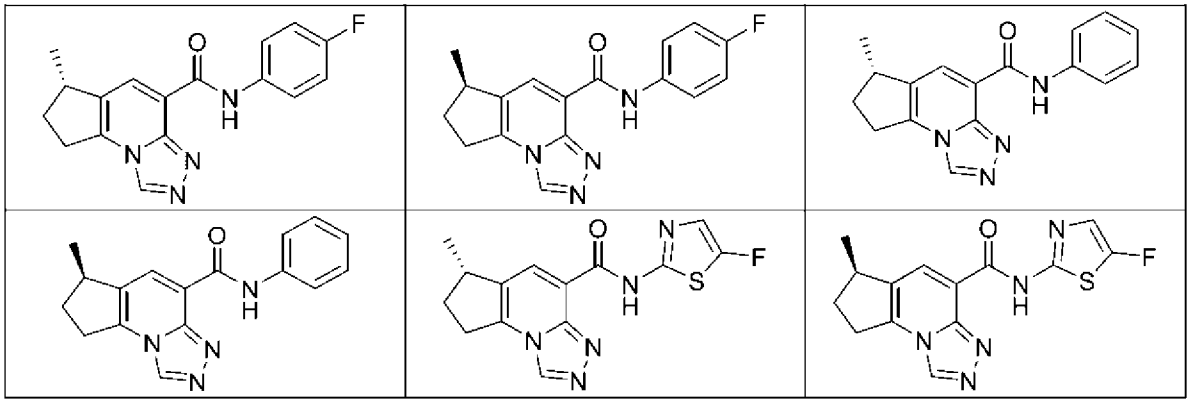
【0025】 實施例14A. 一種選自下表之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽：

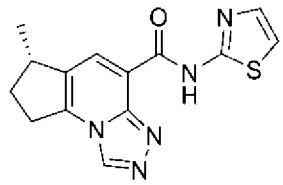
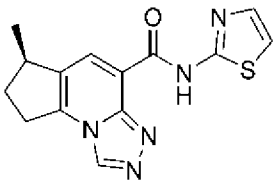
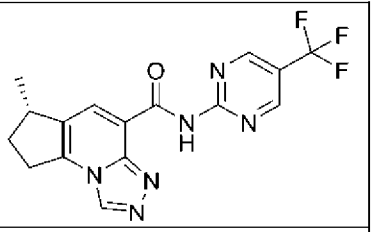
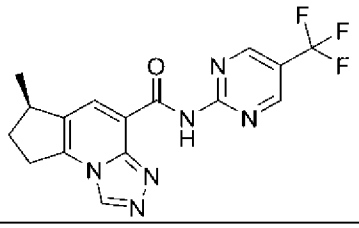
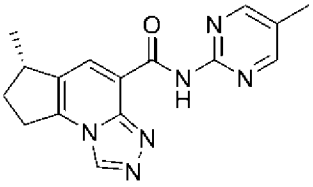
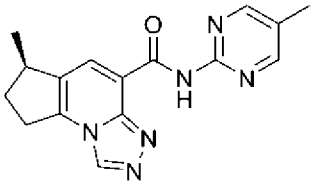
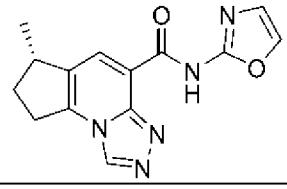
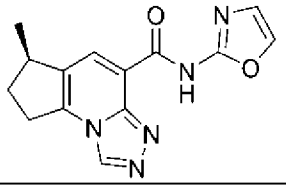
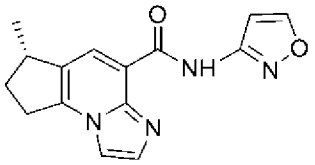
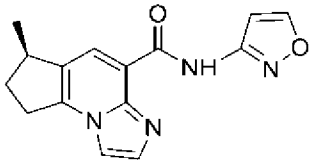
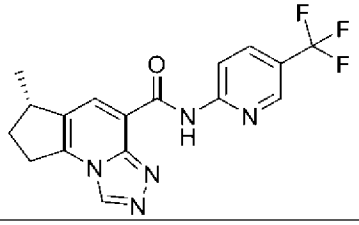
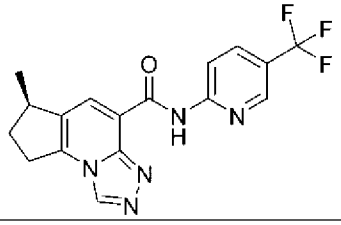
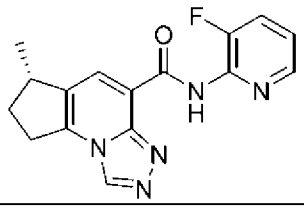
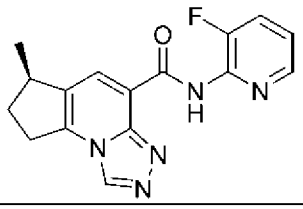
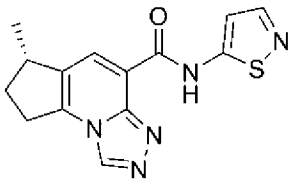
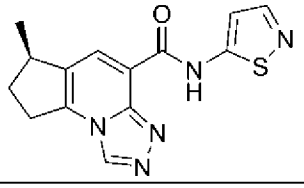
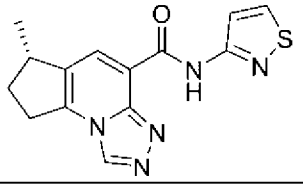
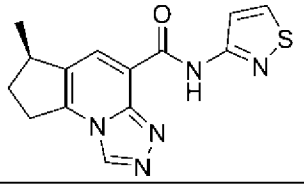
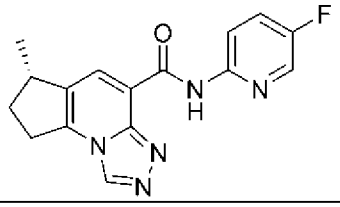
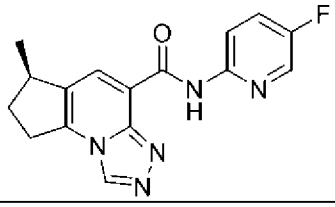
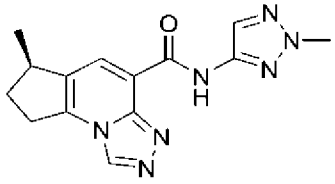
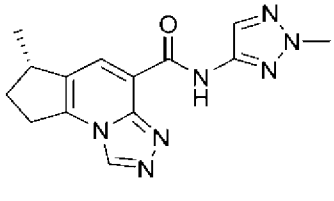
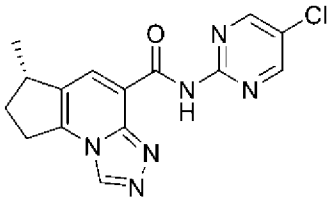
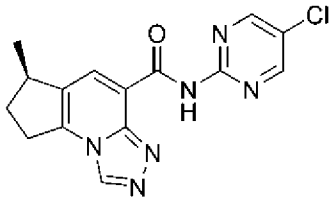
		
		
		
		
		

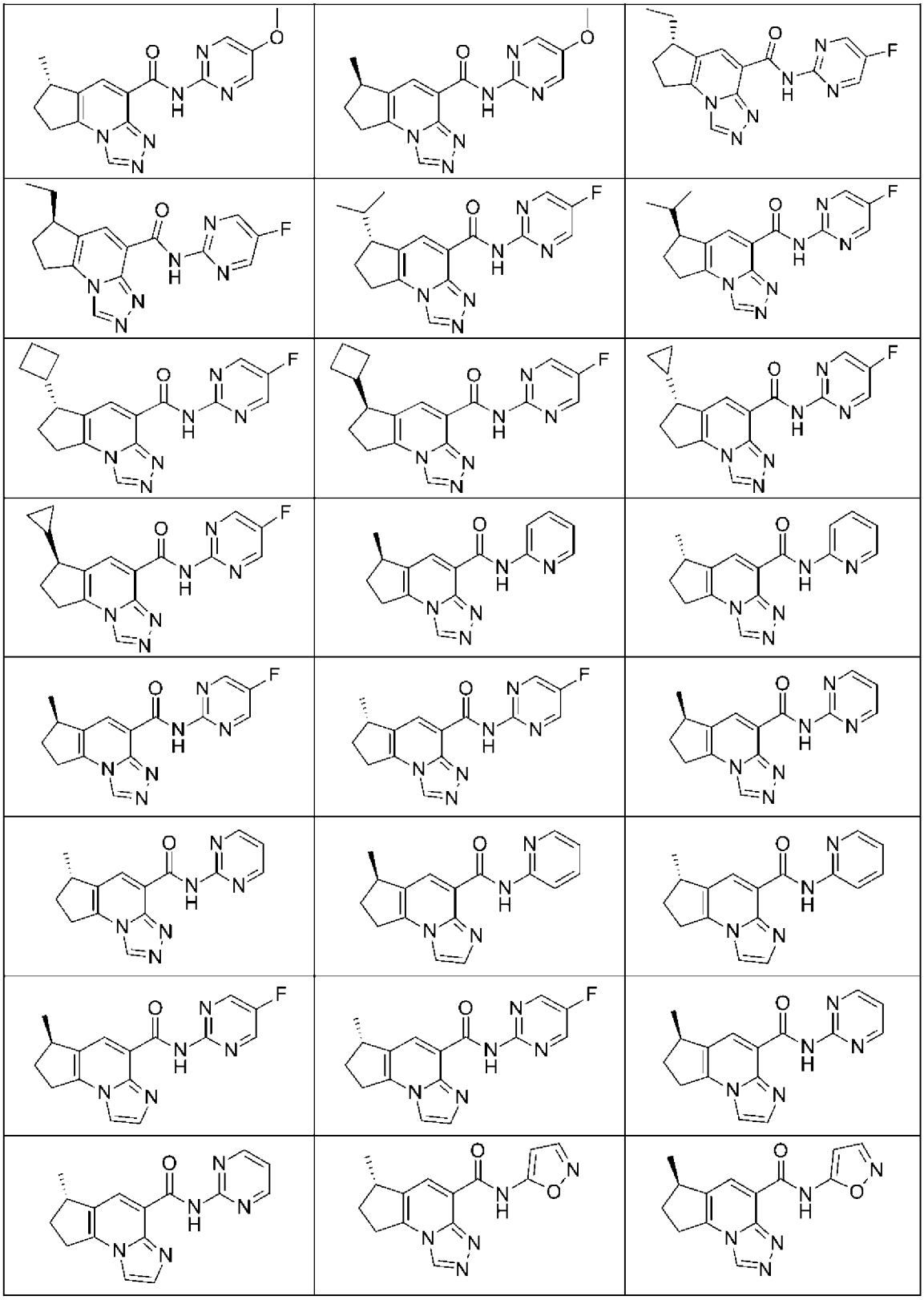


。

【0026】 實施例15. 一種選自下表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

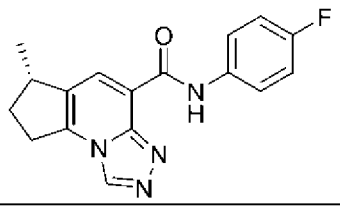
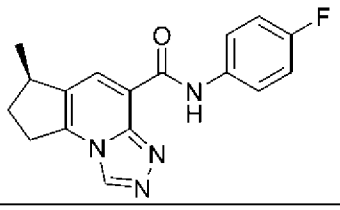
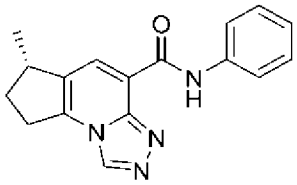
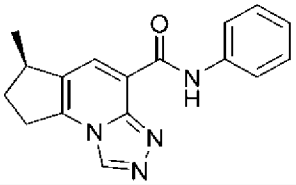
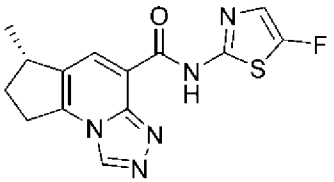
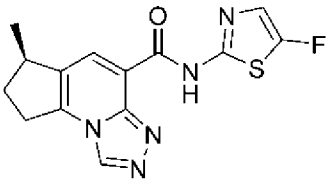
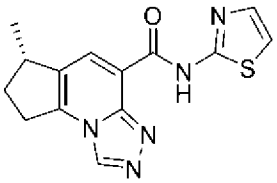
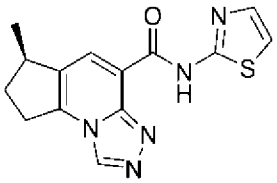
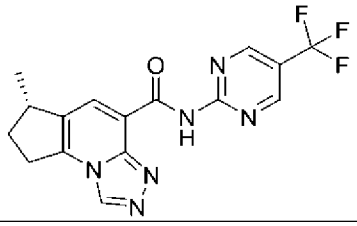
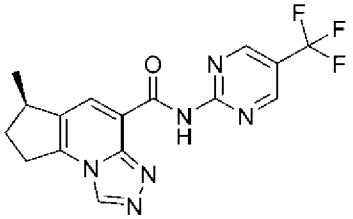
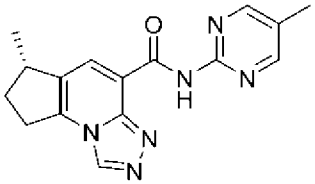
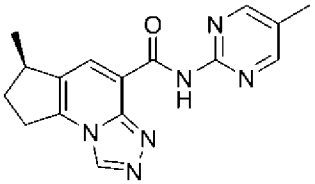
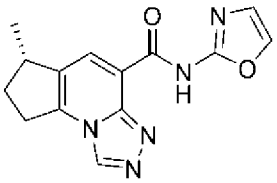
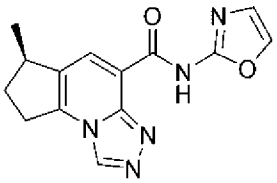
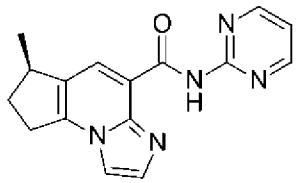
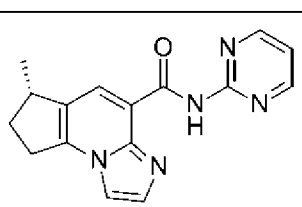
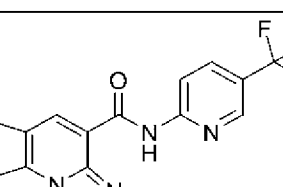
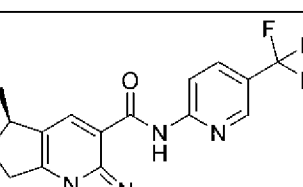
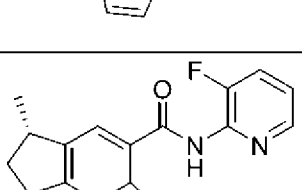
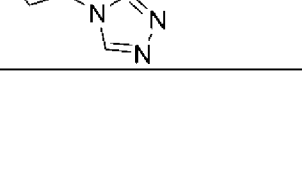
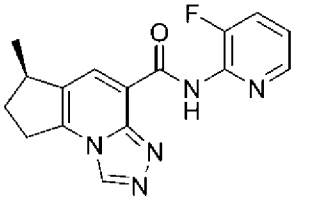
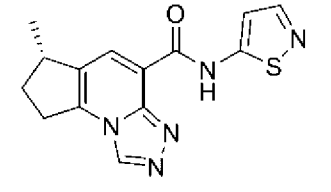


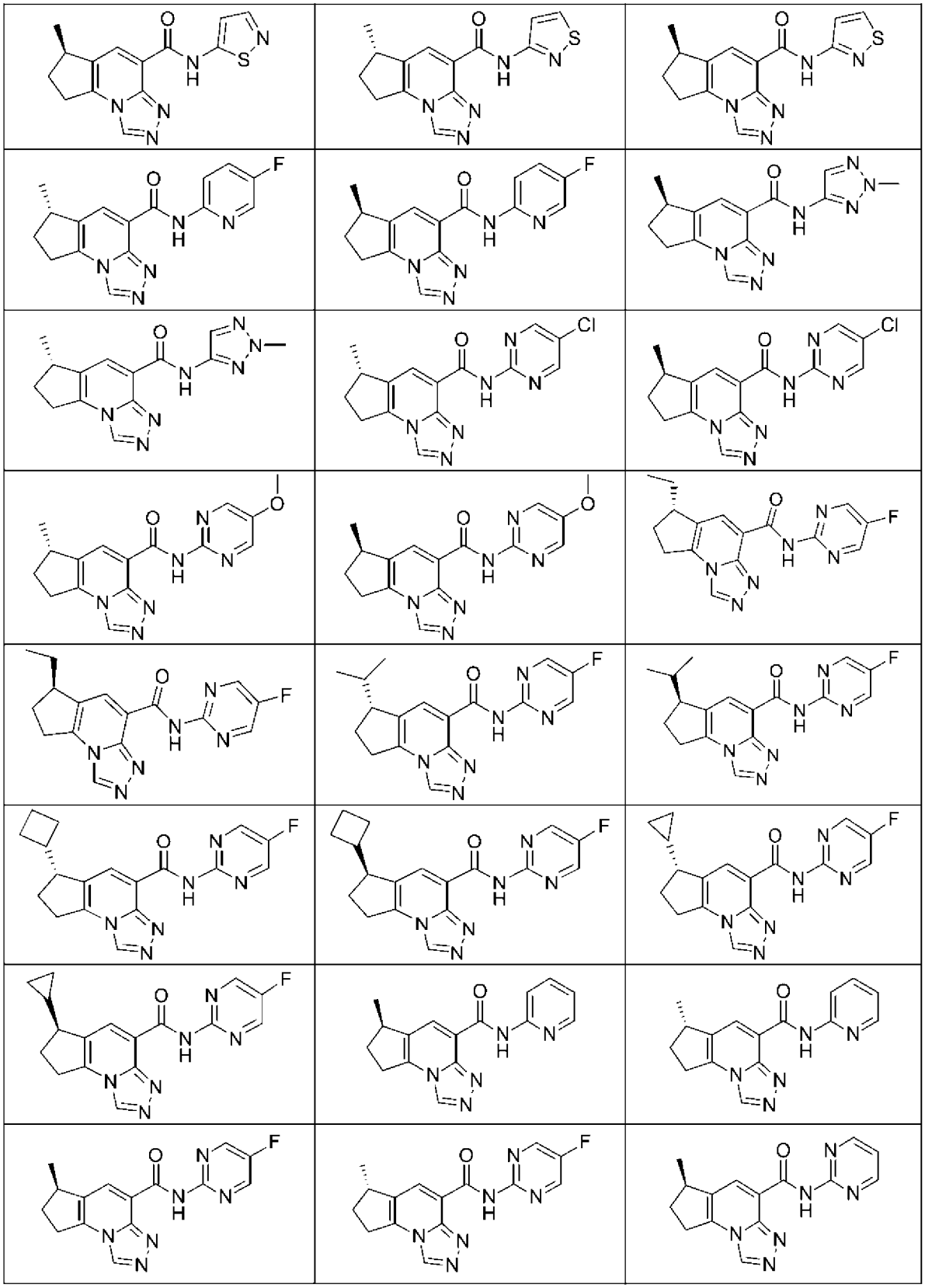
		
		
		
		
		
		
		
		

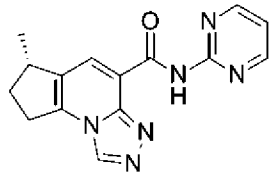
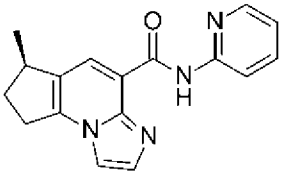
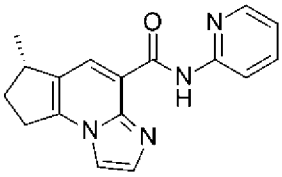
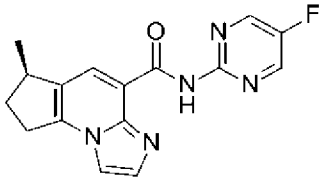
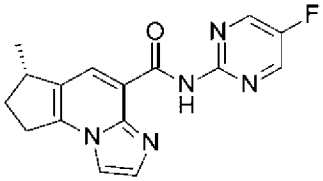


。

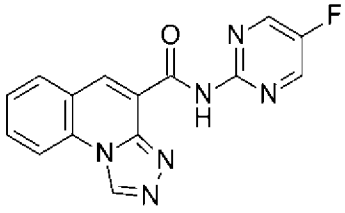
【0027】 實施例15A. 一種選自下表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

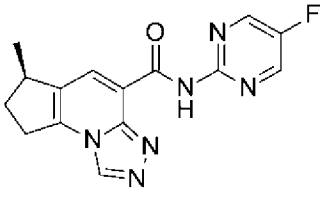
		
		
		
		
		
		
		
		

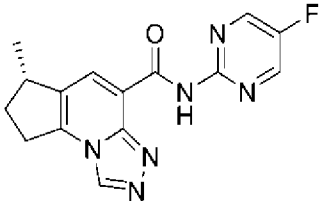


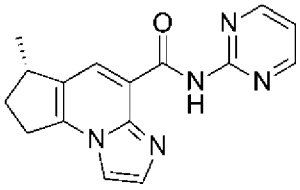
		
		

。

【0028】 實施例16. 一種化合物  或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 實施例17. 一種化合物  、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 實施例18. 一種化合物  或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 實施例19. 一種化合物  、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0032】 實施例20. 一種選自表2之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 實施例21. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至20中任

一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0034】 實施例22. 一種治療有需要之患者之免疫介導性疾病的方法，其包含向患者投與有效量之如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自的醫藥學上可接受之鹽，或者如實施例21之醫藥組合物。

【0035】 實施例23. 一種治療有需要之患者之選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症的方法，其包含向患者投與有效量之如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者如實施例21之醫藥組合物。

【0036】 實施例24. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

【0037】 實施例25. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症。

【0038】 實施例26. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療牛皮癬。

【0039】 實施例27. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療異位性皮

膚炎。

【0040】 實施例28. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療潰瘍性結腸炎。

【0041】 實施例29. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療克羅恩氏病。

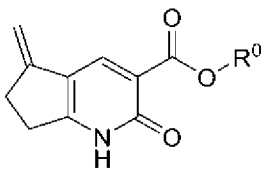
【0042】 實施例30. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療移植物抗宿主疾病。

【0043】 實施例31. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療類風濕性關節炎。

【0044】 實施例32. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療多發性硬化症。

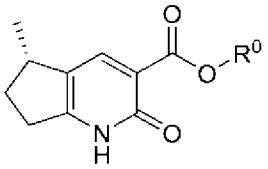
【0045】 實施例33. 如實施例1至20中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療全身性紅斑性狼瘡症(SLE)。

【0046】 實施例34. 一種下式化合物：



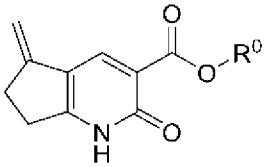
或其鹽，其中R^0為C_{1-3} 烷基。

【0047】 實施例35. 一種下式化合物：



或其鹽，其中R^0為C_{1-3}烷基。

【0048】 實施例36. 一種用於製備如實施例35之化合物的方法，其包含使下式化合物：



與分子氫在足以得到如實施例35之化合物的條件下接觸。

【0049】 實施例37. 如實施例36之方法，其中條件包括存在對掌性膦配位體。

【0050】 實施例37A. 如實施例37之方法，其中對掌性膦配位體為P-對掌性膦配位體。

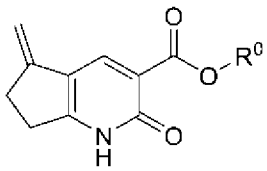
【0051】 實施例37B.如實施例37之方法，其中對掌性膦配位體為P-立體生成C1-對稱二膦配位體。

【0052】 實施例38. 如實施例37之方法，其中對掌性膦配位體為ChenPhos配位體。

【0053】 實施例38A. 如請求項38之方法，其中ChenPhos配位體包括兩個與P鍵結之環己基。

【0054】 實施例39. 如實施例38之方法，其中ChenPhos配位體為1-(二環己基膦基)-1'-[(S)-[(1R)-2-[(1R)-1-(二甲胺基)乙基]二茂鐵基]苯基膦基]-二茂鐵。

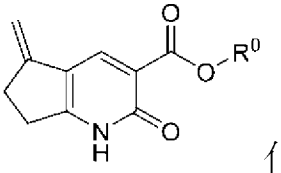
【0055】 實施例40. 如實施例37之方法，其中條件包括相對於式



化合物化學計量比率為約0.01:1至約0.05:1的對掌性膦配位體。

【0056】 實施例41. 如實施例37至40中任一項之方法，其中條件包括存在雙(降冰片二烯)銠(I)鹽之催化劑。

【0057】 實施例42. 如實施例41之方法，其中條件包括相對於式



化合物化學計量比率為約0.01:1至約0.05:1之催化劑。

【0058】 實施例43. 如實施例41之方法，其中條件包括對掌性膦配位體相對於催化劑之化學計量比率為約1.2:1至約1:1。

【0059】 實施例44. 如實施例36至43中任一項之方法，其中條件包括在基本上無氧之氛圍下接觸。

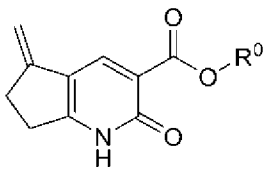
【0060】 實施例45. 如實施例36至44中任一項之方法，其中條件包括在質子培養基中接觸。

【0061】 實施例46. 如實施例36至45中任一項之方法，其中條件包括在約10℃至約50℃之溫度下接觸。

【0062】 實施例47. 如實施例36至46中任一項之方法，其中條件包括在約0.5 MPa至約2.5 MPa之壓力下的分子氫。

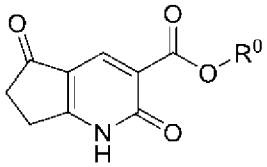
【0063】 實施例47A. 如實施例36至46中任一項之方法，其中條件包括在約1 MPa至約2 MPa之壓力下的分子氫。

【0064】 實施例48. 如實施例36至47中任一項之方法，其進一步包含製備下式化合物：



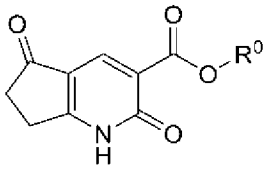
，

其中該製備包括使下式化合物：



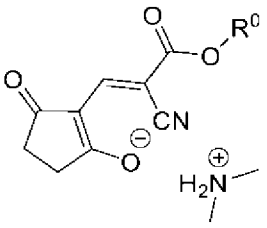
與Wittig試劑接觸。

【0065】 實施例49. 如實施例36至48中任一項之方法，其進一步包含製備下式化合物：



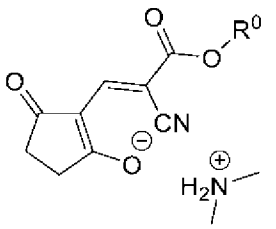
，

其中該製備包括使下式化合物



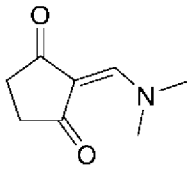
與酸，諸如有機酸在約70℃至約110℃之溫度下接觸。

【0066】 實施例50. 如實施例36至49中任一項之方法，其進一步包含製備下式化合物：

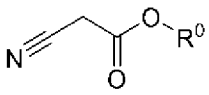


，

其中該製備包括使下式化合物：

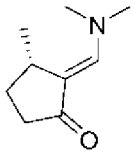


與下式化合物接觸：



。

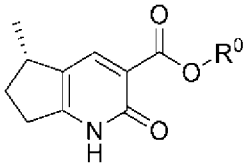
【0067】 實施例51. 一種下式化合物：



，

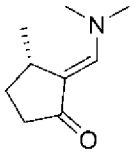
或其鹽。

【0068】 實施例52. 一種製備下式化合物之方法：

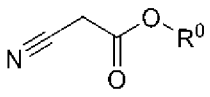


，

其包含使下式化合物：



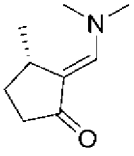
與下式化合物接觸：



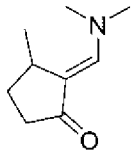
，

其中R^0為C_{1-3}烷基。

【0069】 實施例53. 一種製備下式化合物之方法：



其包含使下式外消旋混合物：



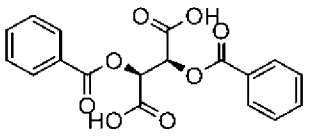
與對掌性酸在足以形成共結晶體之條件下接觸。

【0070】 實施例53A. 如實施例53之方法，其中對掌性酸係選自D-(-)-酒石酸、(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸、二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸、D-焦麩胺酸、D-纈胺酸、L-異白胺酸、L-組胺酸、N-乙醯基-L-纈胺酸、D-脯胺酸、萘普生、N-乙醯基-L-苯丙胺酸、L-(+)-精胺酸、D-(-)-奎尼酸、(+)-去氧膽酸及N-乙醯基-L-白胺酸。

【0071】 實施例53B.如實施例53之方法，其中對掌性酸在足以得到共結晶體之條件下選自(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸、二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸、D-焦麩胺酸、L-異白胺酸、L-組胺酸、D-脯胺酸及N-乙醯基-L-白胺酸。

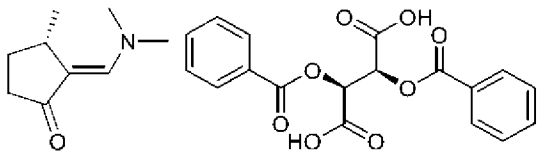
【0072】 實施例53C.如實施例53之方法，其中對掌性酸為(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸。

【0073】 實施例53D. 如實施例53之方法，其中對掌性酸具有下式：



，

且共結晶體具有下式：



。

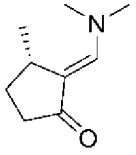
【0074】 實施例53E.如實施例53、53A、53B、53C或53D之方法，其中條件包括使用選自以下之溶劑：異丙醇、乙腈、乙酸異丙酯、乙醇、

丁酮及二甲氧基乙烷。

【0075】 實施例54. 如實施例53之方法，其進一步包含使結晶產物與鹼性水溶液接觸。

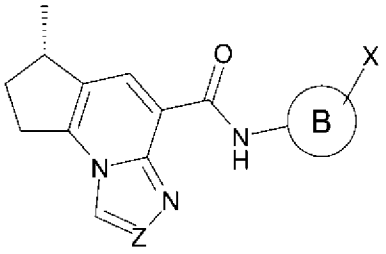
【0076】 實施例54A. 如實施例54之方法，其中水溶液為碳酸氫鈉溶液或碳酸鉀溶液。

【0077】 實施例55. 如實施例52之方法，其中下式化合物：



係根據實施例53或54製備。

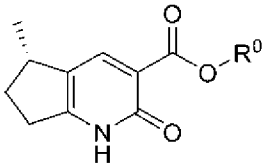
【0078】 實施例56. 一種製備下式化合物之方法：



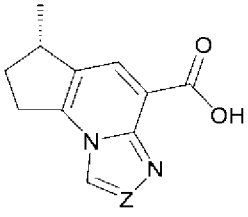
，

或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含：

使下式化合物：

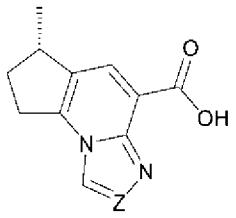


經受足以得到下式化合物之條件：

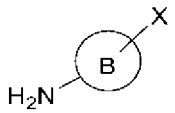


，及

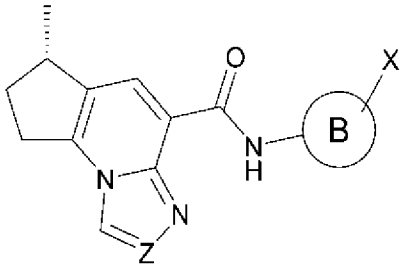
使下式化合物：



與下式化合物：

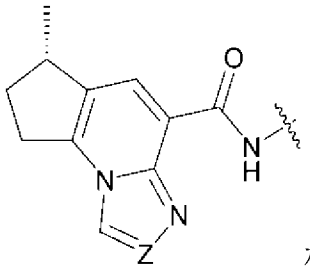


在足以得到下式化合物之條件下接觸：



其中：

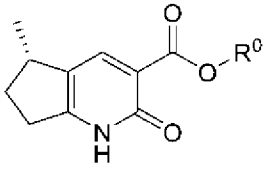
環B為苯基或具有1或3個雜原子之5員或6員雜芳基，其中雜芳基之各雜原子獨立地選自N、S及O；

X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3} 烷基、或C_{1-3} 烷氧基，其中烷氧基及  相對於彼此在間位或對位；

Z為CH或N；及

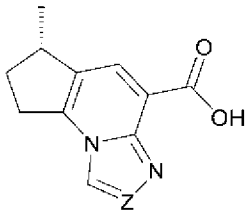
R^0為C_{1-3} 烷基。

【0079】 實施例57. 如實施例56之方法，其中下式化合物：



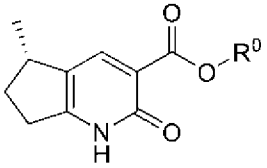
係根據如實施例36、52或55之方法製備。

【0080】 實施例58. 如實施例56之方法，其中Z為N，且其中得到下式化合物之條件：

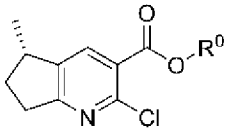


包含：

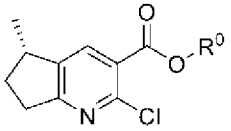
使下式化合物：



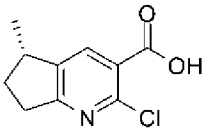
在足以得到下式化合物之條件下與磷醯氯接觸：


;

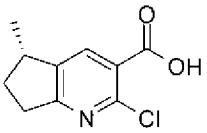
使下式化合物：



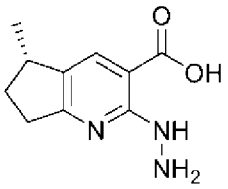
在足以得到下式化合物之條件下水解：



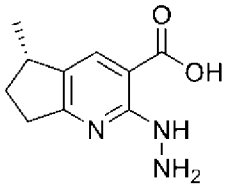
使下式化合物：



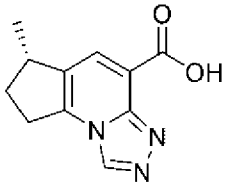
在足以得到下式化合物之條件下與肼接觸：


；及

使下式化合物：

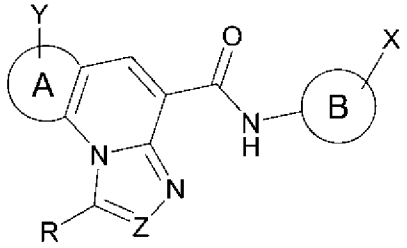


在足以得到下式化合物之條件下與甲酸反應：



。

【0081】 此外，本發明提供一種式I化合物：



式I，

其中：

環A為5員或6員碳環；

環B為苯基或具有1或2個雜原子之5員或6員雜芳基，其中雜芳基之各雜原子獨立地選自N、S及O；

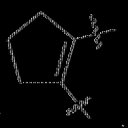
R為H或C_{1-3}烷基；

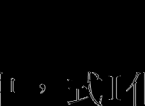
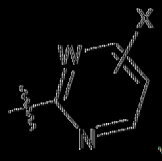
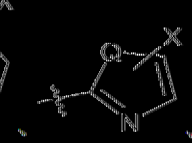
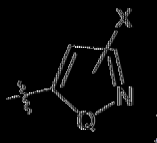
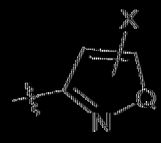
X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基；

Y為H、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基；及

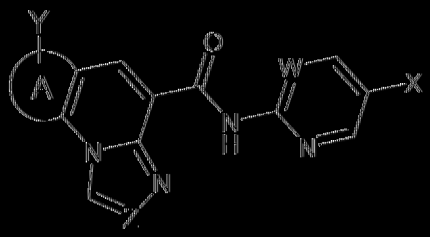
Z為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0082] 在一典實施例中，環A為苯基且Y為H；或環A為  且Y為甲基；環B為吡啶基或嘧啶基；R為H；X為H或F；且Z為CH或N、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0083] 在一典實施例中，式I化合物之  係選自由苯基、  、  、  及  組成之群，其中Q為O或S，且W為CH或N。

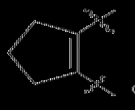
[0084] 在一典實施例中，本文提供一種式II化合物：



式II，

其中X、Y、Z及環A各自如上文關於式I所定義，且W為CH或N，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0085] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之環A為苯基。在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之環A為  。

[0086] 在一典實施例中，本文提供一種式III化合物：



式III，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Z及W如上文關於式I或式II所描述。

[0087] 在一典實施例中，本文提供一種式IV化合物：



式IV，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Z及W如上文關於式I或式II所描述。

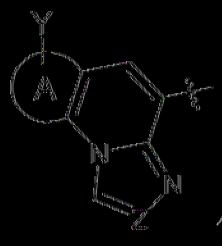
[0088] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之Z為N。在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之Z為CH。

[0089] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之W為N。

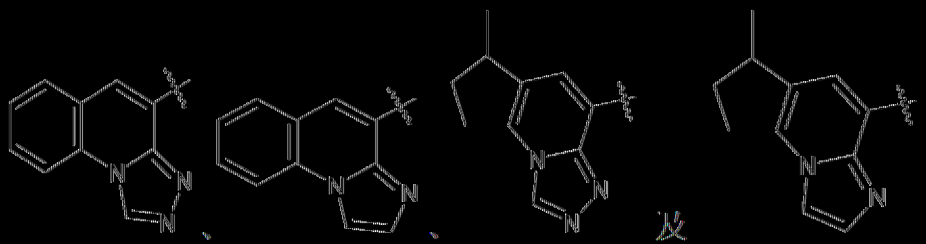
[0090] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之X為F。

[0091] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之Y為甲基。

[0092] 在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之



係選自由以下組成之群：

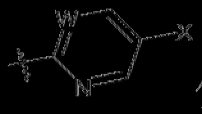
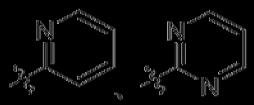


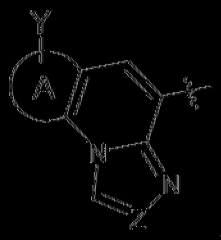
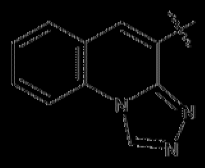
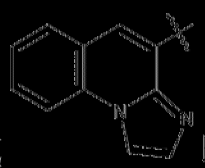
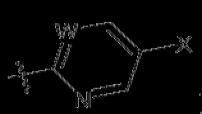
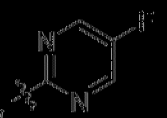
、

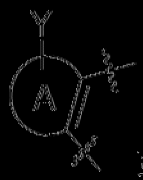
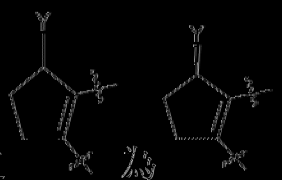
、

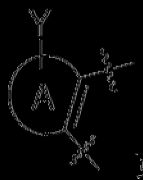
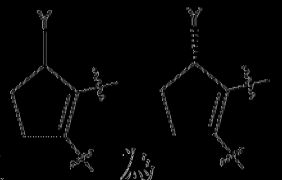
及

。

〔0093〕在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之  係選自  及 。

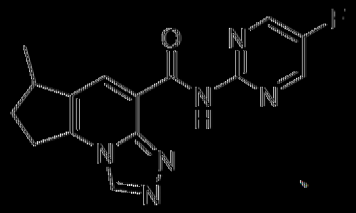
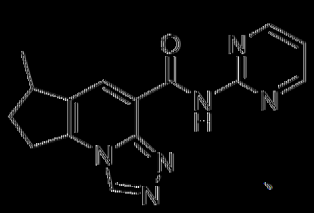
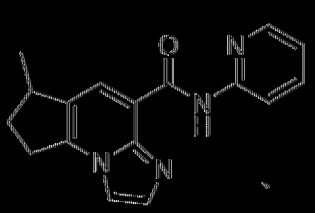
〔0094〕在一典實施例中，化合物如任一前述實施例中所描述，其限制條件為當  為  或  時，則化合物之  為  。

〔0095〕在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之  或任一前述實施例中所描述之化合物之  為 。

〔0096〕在一典實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之  或任一前述實施例中所描述之化合物之  為 。

〔0097〕在一典實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群之化合物：

 、  、  、

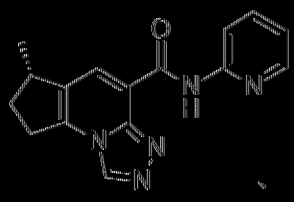
 、  、  、


及

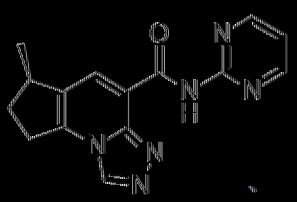
；

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

〔0098〕在一典實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群之化合物：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

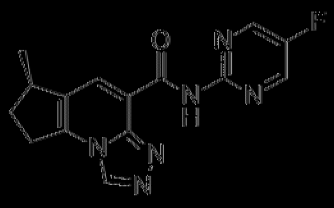
及

，

其立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。



〔0099〕在一典實施例中，本文提供一種 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



[0100] 在一些實施例中，本文提供一種 化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。



[0101] 在一些實施例中，本文提供一種 化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0102] 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種醫藥學上可接受之賦劑、稀釋劑或賦形劑。

[0103] 本發明提供一種治療患者之免疫介導性疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者如以上實施例中任一項之醫藥組合物。

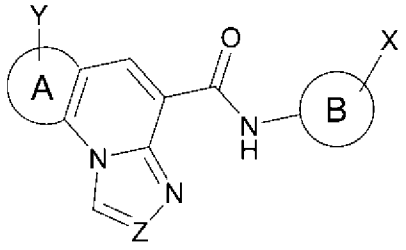
[0104] 本發明亦提供一種治療患者之選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者如以上實施例中任一項之醫藥組合物。

[0105] 本發明提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

[0106] 本發明亦提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治

療選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症。

【0107】 在一些實施例中，本發明提供一種式I-1化合物：

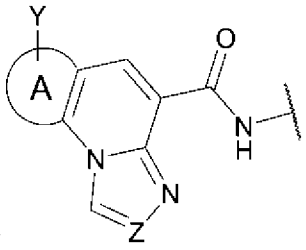


式I-1，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

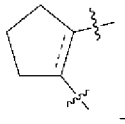
環A為5員或6員碳環；

環B為苯基或具有1或3個雜原子之5員或6員雜芳基，其中雜芳基之各雜原子獨立地選自N、S及O；

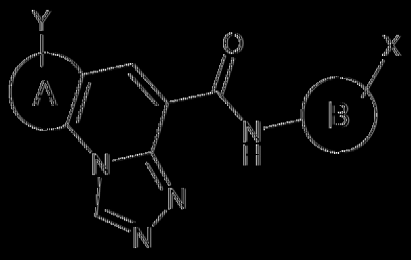
X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3} 烷基、或C_{1-3} 烷氧基，其中烷氧基相對於  為間位或對位，

Y為H、C_{1-4} 烷基或C_{3-4}環烷基，其中C_{1-4} 烷基為一級或二級烷基；及

Z為CH或N。

【0108】 在一些實施例中，環A為苯基且Y為H；或環A為  且Y為烷基或環烷基；環B為吡唑基、三唑基、吡啶基或嘧啶基；X為H或F；且Z為CH或N、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

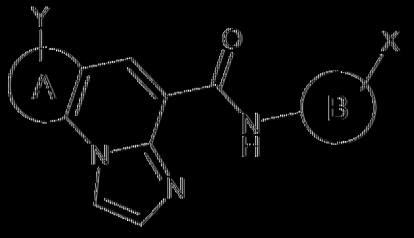
[0109] 在一些實施例中，本文提供一種式I-2化合物：



式I-2，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Z、環A及環B各自如上文關於式I-1所定義。

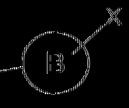
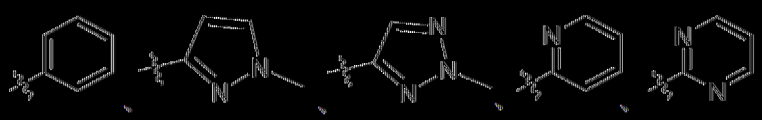
[0110] 在一些實施例中，本文提供一種式I-3化合物：



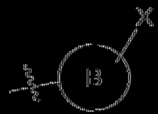
式I-3，

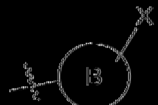
其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Z、環A及環B各自如上文關於式I-1所定義。

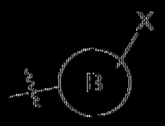
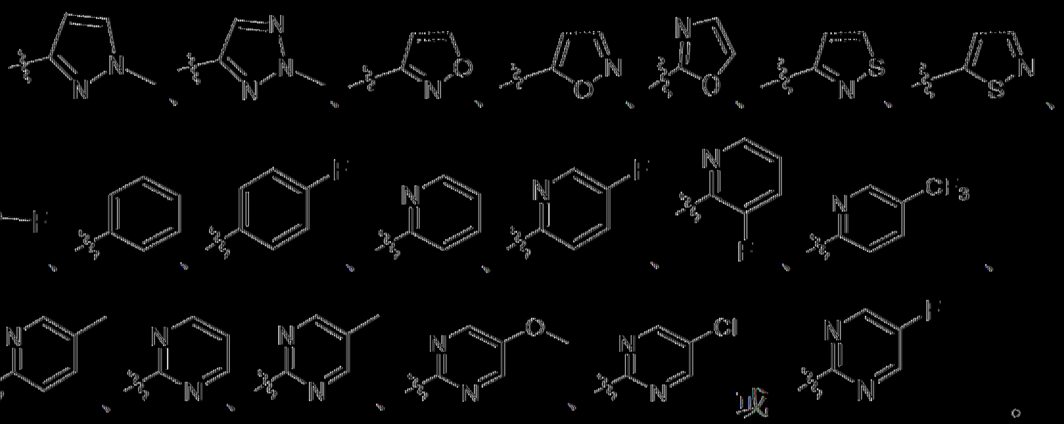
[0111] 在一些實施例中，式I-1、I-2或I-3化合物之  為  ，其中Q為O或S；且W為CH或N。

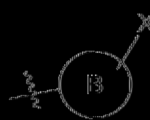
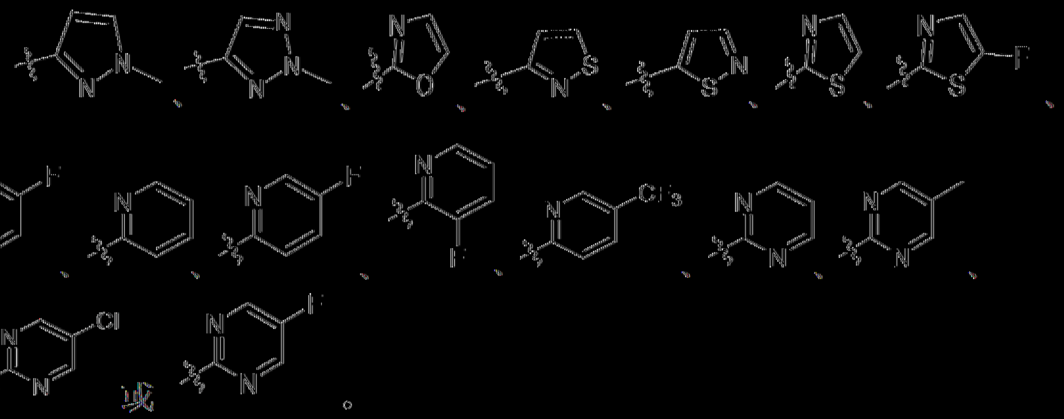
[0112] 在一些實施例中，式I-1、I-2或I-3化合物之  為  及  。

[0113] 在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之

 為經取代或未經取代之6-員雜芳基。

【0114】在一些實施例中，在一前述實施例中所描述之化合物之  為經取代或未經取代之5-員雜芳基。

【0115】在一些實施例中，在一前述實施例中所描述之化合物之  為  。

【0116】在一些實施例中，在一前述實施例中所描述之化合物之  為  。

【0117】在一些實施例中，本文提供式II-1化合物：

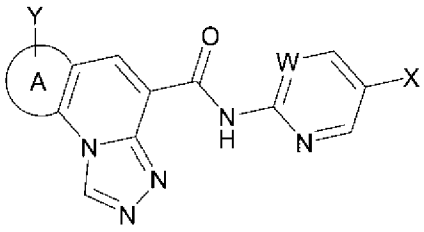


式II-1，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之

鹽，其中X、Y、Z及環A各自如上文關於式I-1所定義，且W為CH或N。

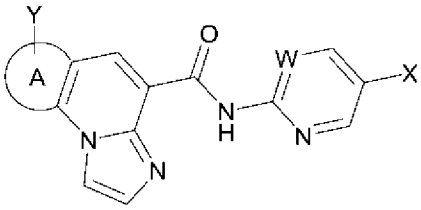
【0118】 在一些實施例中，本文提供式II-2化合物：



式II-2，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及環A各自如上文關於式I-1所定義，且W為CH或N。

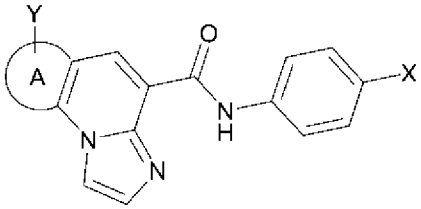
【0119】 在一些實施例中，本文提供式II-3化合物：



式II-3，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及環A各自如上文關於式I-1所定義，且W為CH或N。

【0120】 在一些實施例中，本文提供式II-1A化合物：



式II-1A，

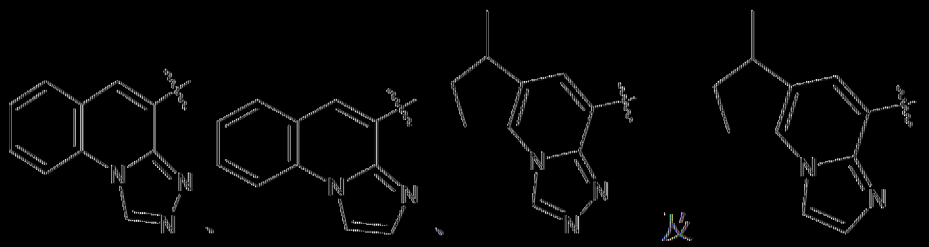
其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及環A各自如上文關於式I-1所定義。

【0121】 在一些實施例中，關於式II-1、II-2、II-3及II-1A化合物，其中X為H或鹵基，且Y為H或C_{1-3}烷基。

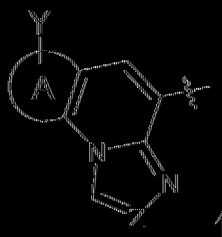
[0122] 在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之



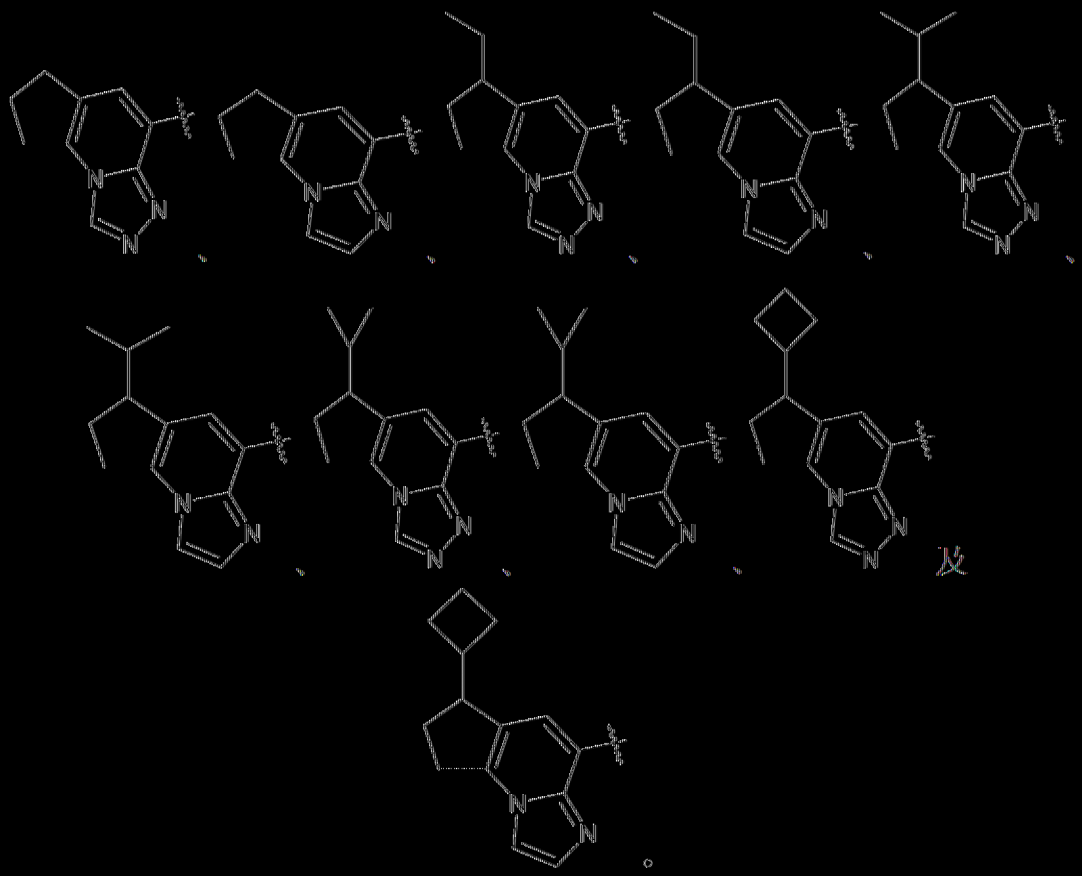
係選自：



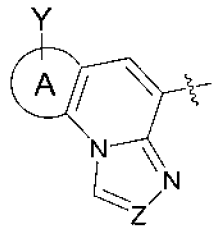
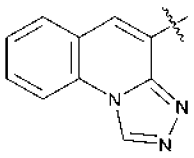
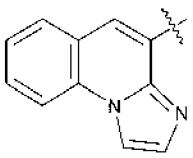
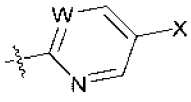
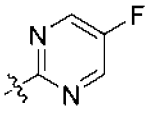
[0123] 在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之

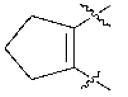


係選自：

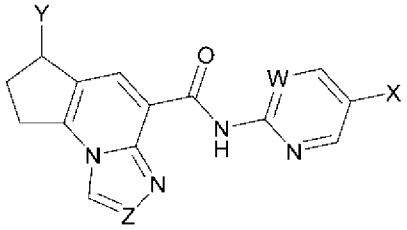


[0124] 在一些實施例中，化合物如任一前述實施例中所描述，其

限制條件為當  為  或  時，則化合物之  為  。

【0125】 在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之環A為苯基。在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之環A為  。

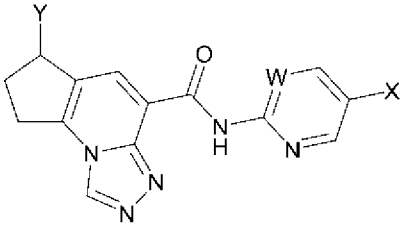
【0126】 在一些實施例中，本文提供一種式III-1化合物：



式III-1，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

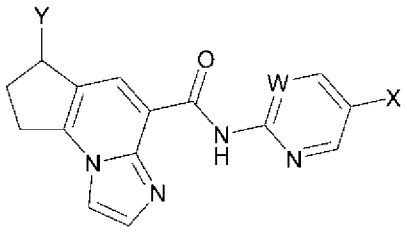
【0127】 在一些實施例中，本文提供一種式III-2化合物：



式III-2，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X及Y如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

【0128】 在一些實施例中，本文提供一種式III-3化合物：

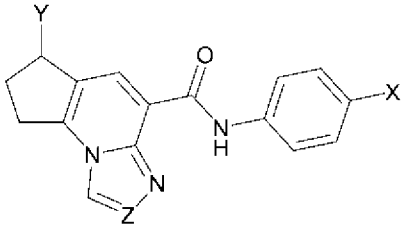


式III-3，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X及Y如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

【0129】 在一些實施例中，環B為苯基。

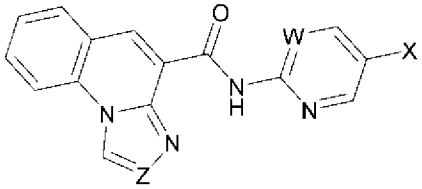
【0130】 在一些實施例中，本文提供一種式III-1A化合物：



式III-1A，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述。

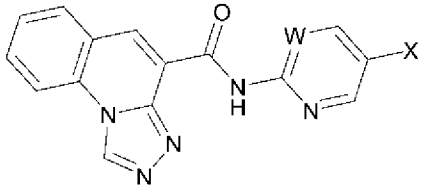
【0131】 在一些實施例中，本文提供一種式IV-1化合物：



式IV-1，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Z如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

【0132】 在一些實施例中，本文提供一種式IV-2化合物：



式IV-2，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

[0133] 在一些實施例中，本文提供一種式IV-3化合物：



式IV-3，

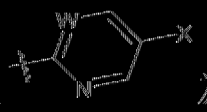
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為如上文關於式I-1所描述，其中W為CH或N。

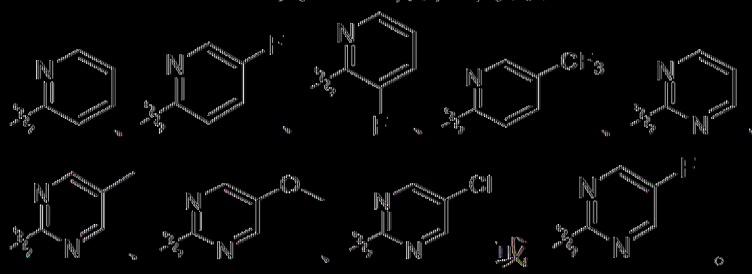
[0134] 在一些實施例中，本文提供一種式IV-1A化合物：



式IV-1A，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Z如上文關於式I-1所描述。

[0135] 在一些實施例中，式II-1、II-2、II-3、III-1、III-2、III-3、IV-1、IV-2或IV-3化合物之  為



、

、或

。

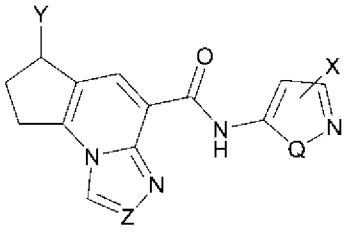
[0136] 在一些實施例中，本文提供一種式V-1化合物：



式V-1，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述，且Q為O或S。

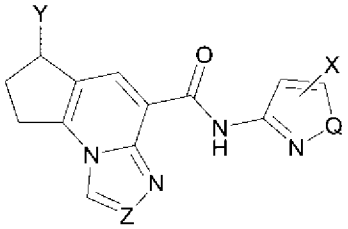
【0137】 在一些實施例中，本文提供一種式V-2化合物：



式V-2，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述，且Q為O或S。

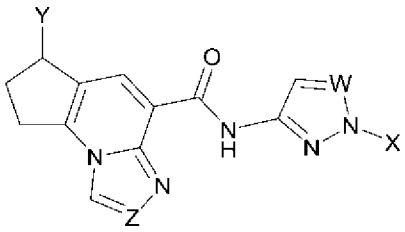
【0138】 在一些實施例中，本文提供一種式V-3化合物：



式V-3，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述，且Q為O或S。

【0139】 在一些實施例中，本文提供一種式V-4化合物：



式V-4，

其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y及Z如上文關於式I-1所描述，且W為CH或N。

【0140】在一些實施例中，關於式V-1、V-2、V-3或V-4化合物中之任一者，其中Z為N。

【0141】在一些實施例中，關於式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2、II-3、II-1A、III-1、III-2、III-3、III-1A、IV-1、IV-2、IV-3、IV-1A、V-1、V-2、V-3及V-4化合物中之任一者，X為H或鹵基。在一些實施例中，X為H或F。在一些實施例中，X為F。在一些實施例中，X為H。在一些實施例中，X為Cl。

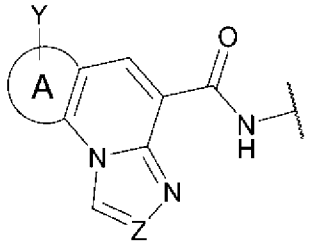
【0142】在一些實施例中，關於式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2、II-3、II-1A、III-1、III-2、III-3、III-1A、IV-1、IV-2、IV-3、IV-1A、V-1、V-2、V-3及V-4化合物中之任一者，Y為H。在一些實施例中，Y為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，Y為甲基。在一些實施例中，Y為乙基。在一些實施例中，Y為丙基。在一些實施例中，Y為異丙基。在一些實施例中，Y為丁基。在一些實施例中，Y為二級丁基。在一些實施例中，Y為C_{3-4}環烷基。在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之Y為環丙基。在一些實施例中，任一前述實施例中所描述之化合物之Y為環丁基。

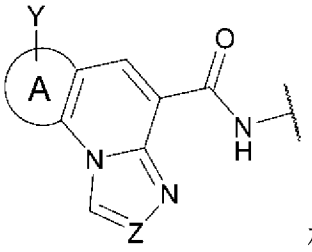
【0143】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為F；且Y為C_{3-4}環烷基。

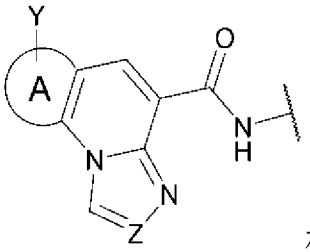
【0144】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為甲基。

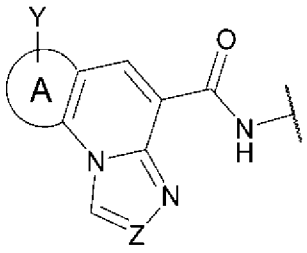
【0145】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基。

【0146】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為-CF_3。

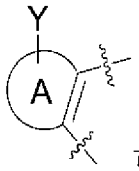
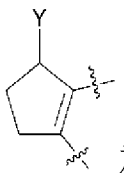
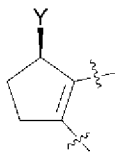
【0147】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為C_{1-3}烷氧基，其中烷氧基及  相對於彼此為間位。

【0148】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為C_{1-3}烷氧基，其中烷氧基及  相對於彼此為對位。

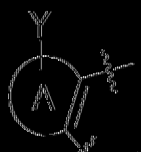
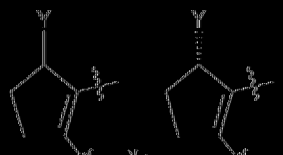
【0149】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為-OCH_3，其中-OCH_3及  相對於彼此為間位。

【0150】在一些實施例中，關於任一前述實施例之化合物，X為-OCH_3，其中-OCH_3及  相對於彼此為對位。

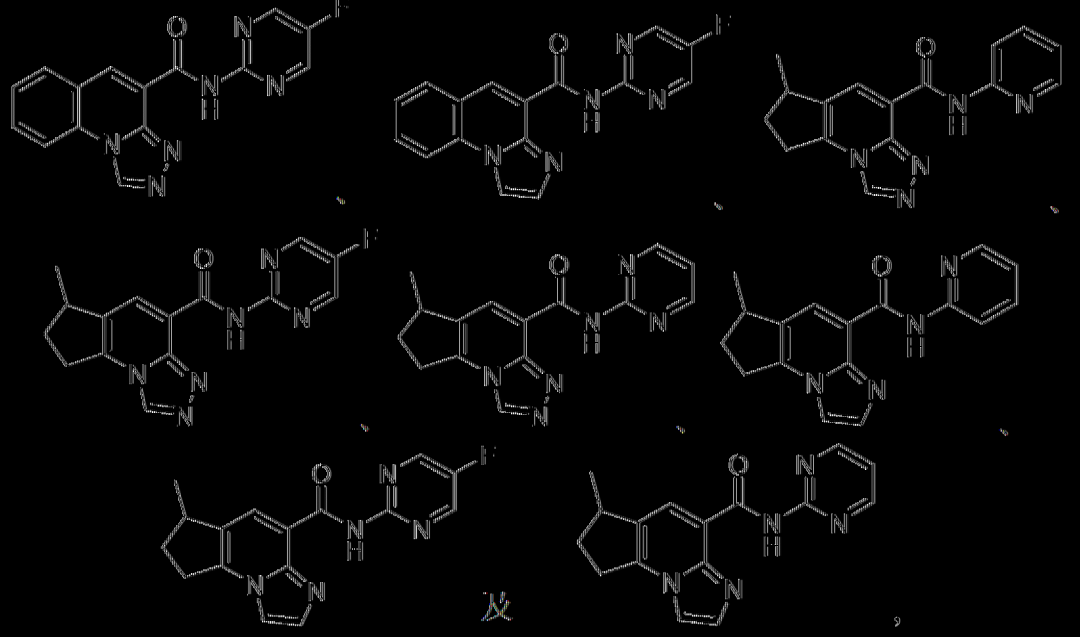
【0151】在一些實施例中，前述實施例II-1、II-2、II-3、III-1、III-2、III-3、IV-1、IV-2及IV-3任一者中所描述之化合物之W為N。

【0152】在一些實施例中，式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2或II-3化合物之  或式III-1、III-2或III-3化合物之  為  。

【0153】在一些實施例中，式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2或II-3化合

物之  或式III-1、III-2或III-3化合物之  為 。

[0154] 在一典實施例中，本文提供一種選自以下之化合物：

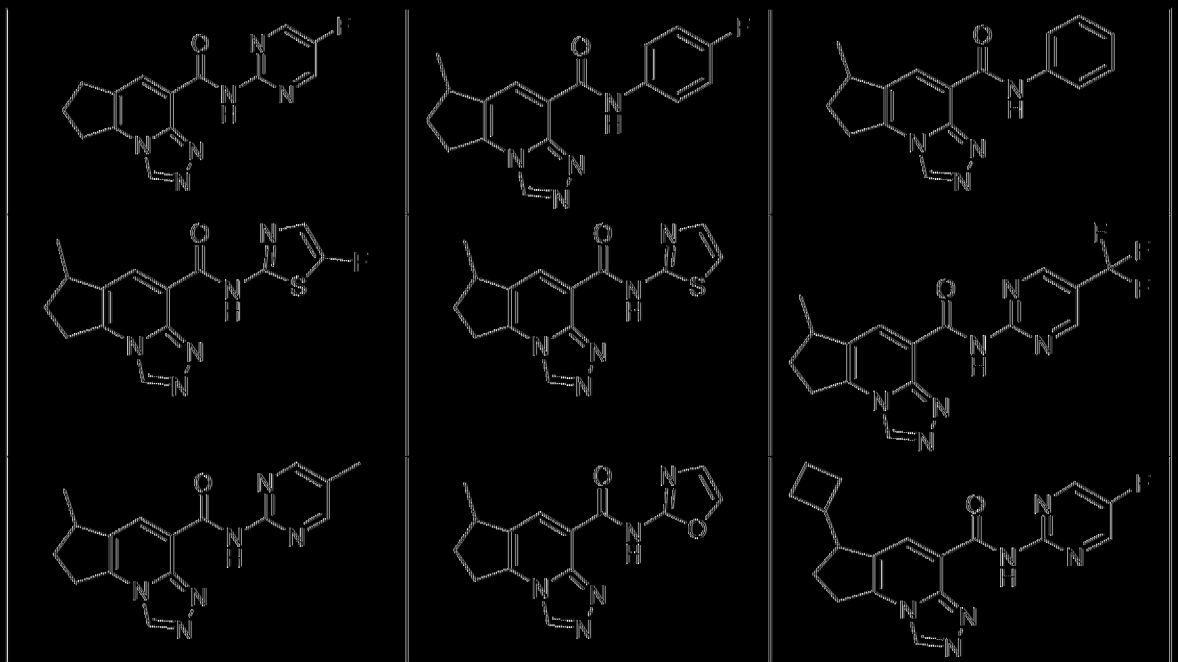


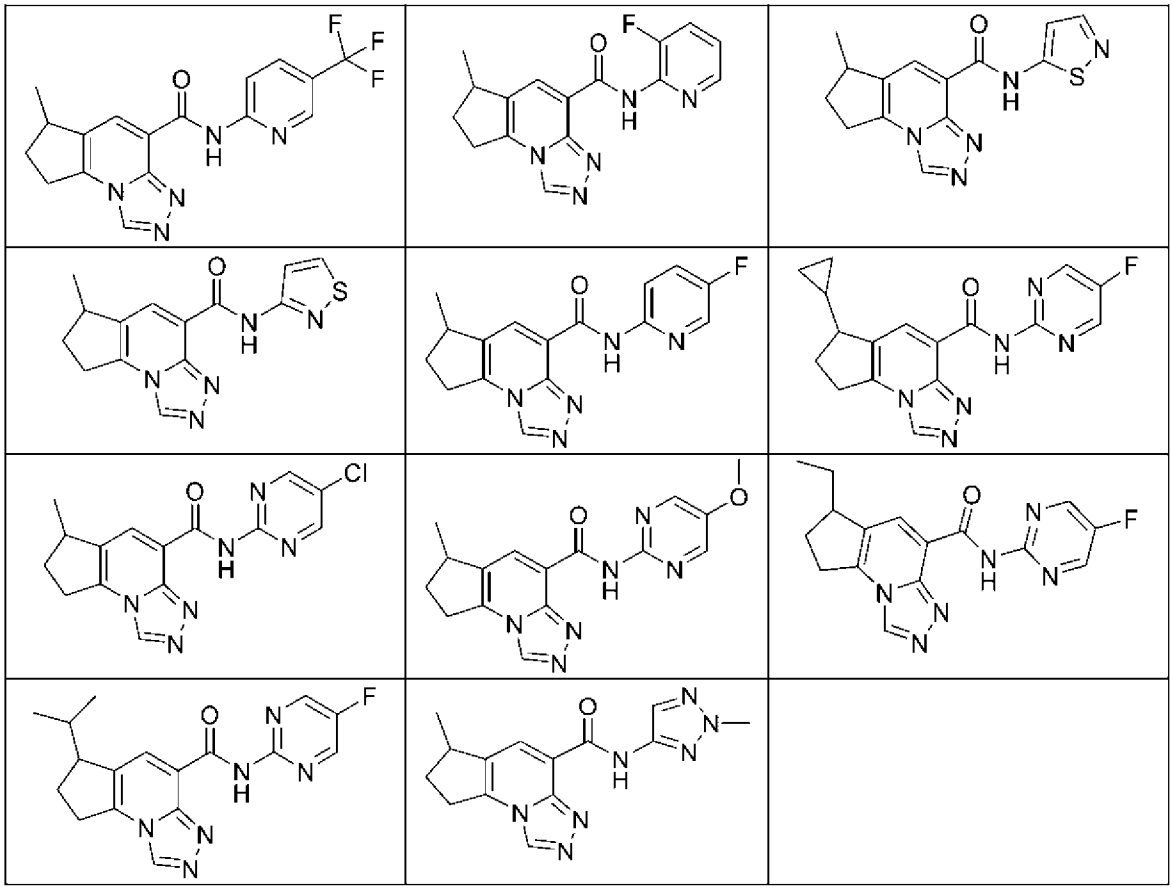
及

，

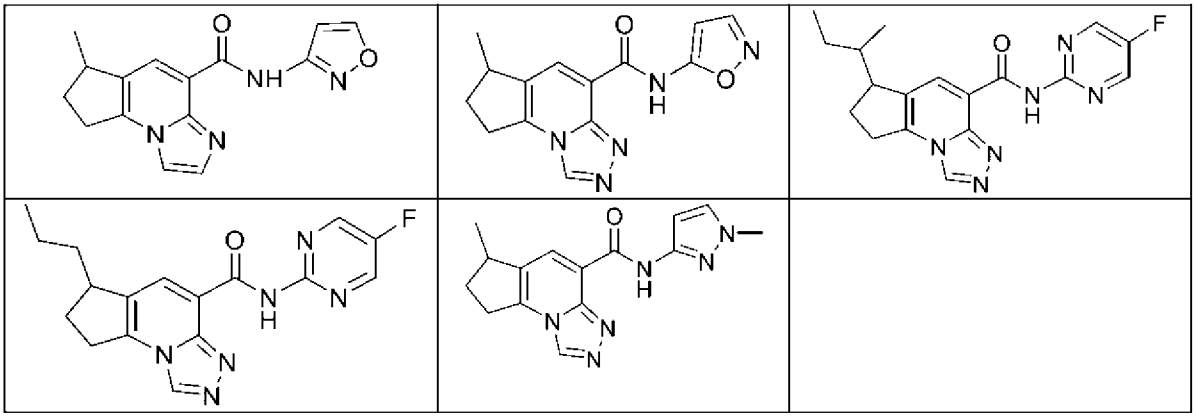
其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0155] 在一典實施例中，本文提供一種選自下表之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽：

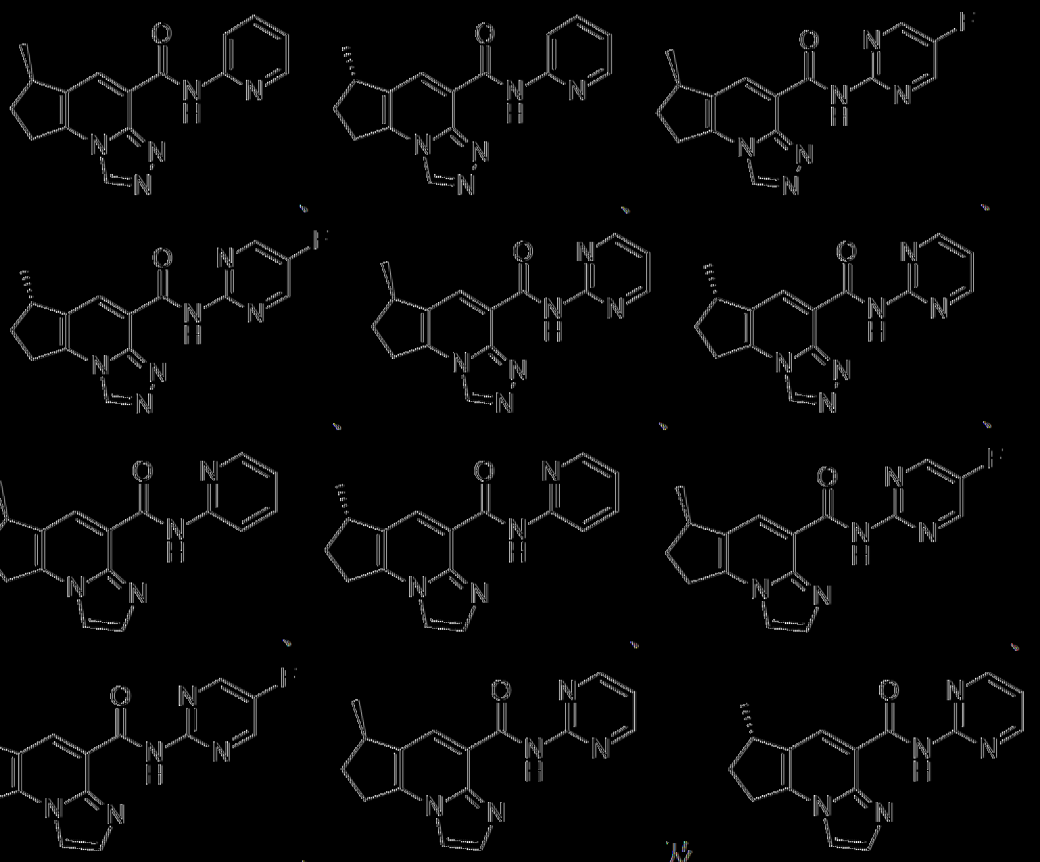




【0156】 在一些實施例中，本文提供一種選自下表之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽：



【0157】 在一些實施例中，本文提供一種選自以下之化合物：

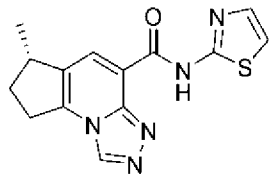
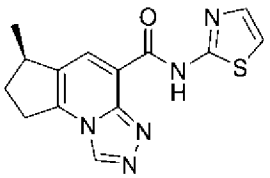
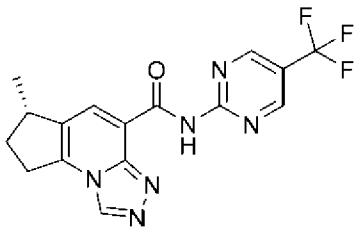
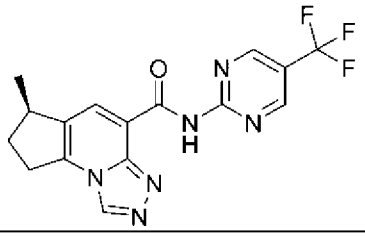
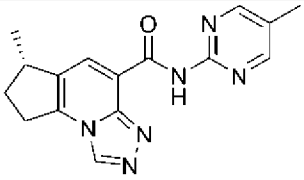
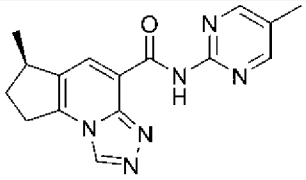
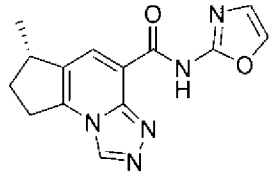
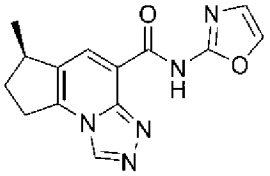
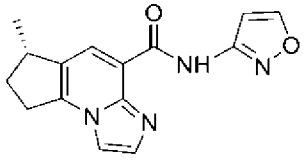
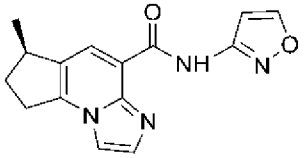
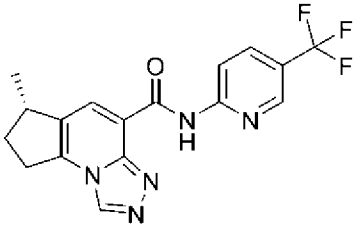
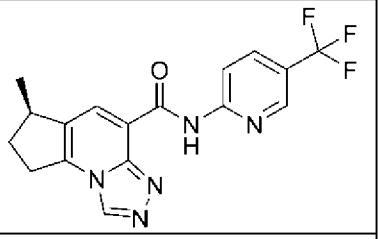
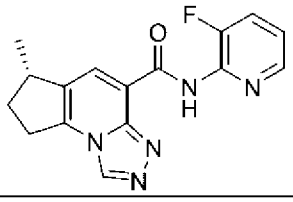
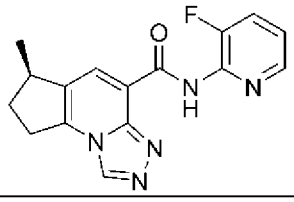
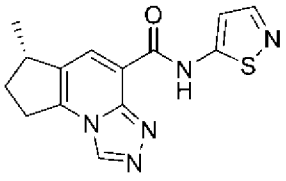
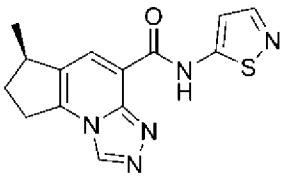
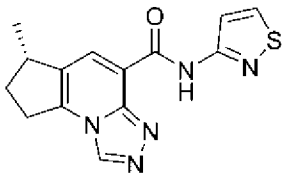
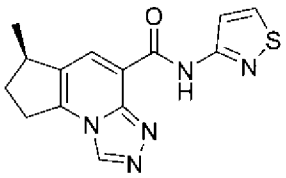
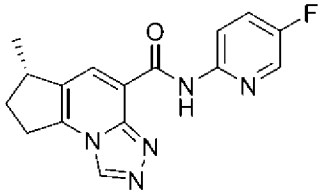
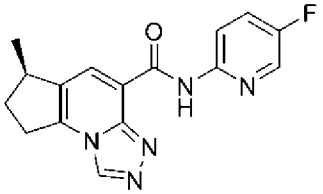
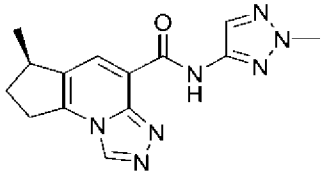
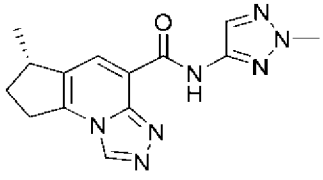
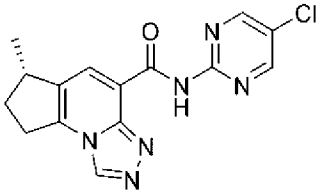
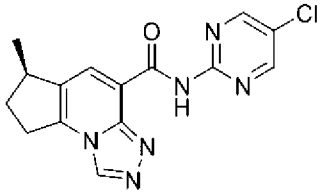


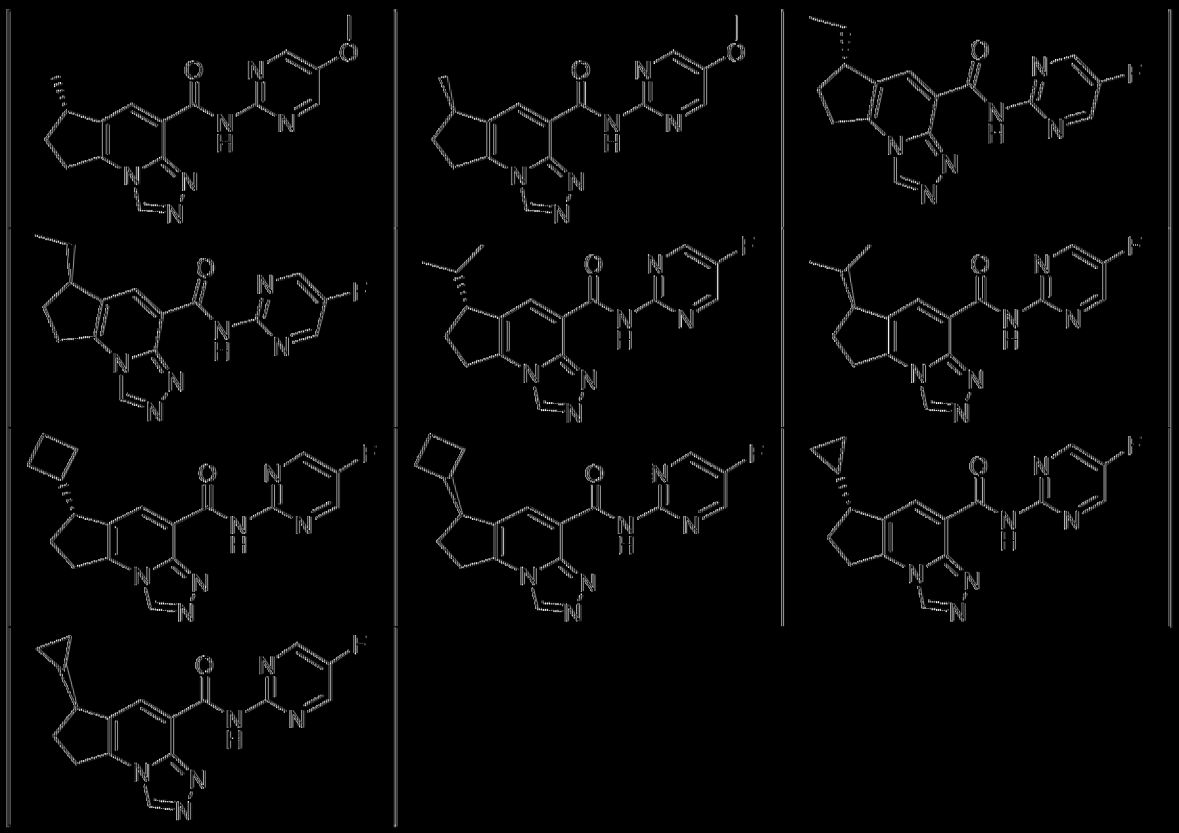
及

或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0158] 在一些實施例中，本文提供一種選自下表之化合物、其立體異構體或立體異構混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽：





[0159] 在一些實施例中，本文提供一種選自以下之化合物：



及

或其各自之醫藥學上可接受之鹽。



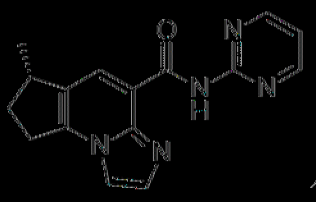
[0160] 在一些實施例中，本文提供一種 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



[0161] 在一典實施例中，本文提供一種 化合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。



[0162] 在一典實施例中，本文提供一種 化合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。



[0163] 在一典實施例中，本文提供一種 化合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

[0164] 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種醫藥學上可接受之賦劑、稀釋劑或賦形劑。

[0165] 本發明提供一種治療患者之免疫介導性疾病之方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者如以上實施例中任一項之醫藥組合物。

[0166] 本發明提供一種治療患者之自體抗體驅動之自體免疫疾病的方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者如以上實施例中任一項之醫藥組合物。

[0167] 本發明亦提供一種治療患者之選自牛皮癬、異位性皮膚

炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或者醫藥組合物。

【0168】 本發明亦提供一種治療選自全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎及重症肌無力(MG)之疾病或病症的方法。

【0169】 本發明提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

【0170】 本發明提供如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患者之免疫介導性疾病。

【0171】 本發明提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患者之自體抗體驅動之自體免疫疾病。

【0172】 本發明亦提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症。

【0173】 本發明亦提供一種如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎及重症肌無力(MG)之疾病或病症。

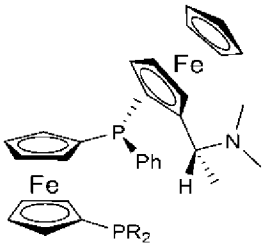
【0174】 此外，本發明提供如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療免疫介導性疾病之藥劑。此外，本發明提供如以上實施例中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症之疾病或病症之藥劑。

【0175】 如本文所使用，單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「烷基」係指含有一或多個碳原子之飽和、直鏈或分支鏈烴基。

【0176】 如本文所使用，單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有在環狀陣列中共有的6、10或14個π電子的芳族烴基。芳基可為單環(具有一個環)、雙環(具有兩個環)或多環(具有兩個或更多個環)。例示性芳基包括苯基、萘基、蒽基及菲基。

【0177】 如本文所使用，術語「對掌性膦配位體」係指一類適用作金屬配位體以形成金屬錯合物的有機膦化合物，其中對掌性來自其碳主鏈或來自磷。術語「P-對掌性膦配位體」係指「對掌性膦配位體」之子集，其中對掌性來自立體生成磷原子(P*)。對掌性膦配位體及P-對掌性膦配位體之實例描述於Imamoto, 等人, Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 2021年11月11日; 97(9): 520-542中。

【0178】 如本文所使用，術語「ChenPhos」係指一類對掌性膦配位體，諸如描述於中Chen, W., 等人, Angew. Chem. Int. Ed., 52: 8652-8656之該等ChenPhos配位體。舉例而言，ChenPhos可具有下式之結構：



其中R為芳基或烷基。適合之R群之實例包括環己基、苯基、三級丁基、異丙基、乙基、4-氟苯基(4-FC_6H_4)、4-三氟甲基苯基(4-$CF_3C_6H_4$)、2-降冰片烷基、2-呋喃基、鄰甲氧苯胺基(o-anisidyl)、3,5-二甲基苯基(3,5-$(CH_3)_2C_6H_3$)、3,5-二-三氟甲基苯基(3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$)、3,5-二甲基-4-甲氧-苯基(3,5-$(CH_3)_2$-4-(CH_3O)-C_6H_2)、1-萘基等。ChenPhos以及其他配位體為P-對掌性膦配位體之子集。

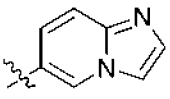
【0179】 如本文所使用，術語「環烷基」係指含有至少三個碳原子之飽和環系統。環烷基可為單環(具有一個環)、雙環(具有兩個環)或多環(具有兩個或兩個以上的環)。示例性單環環烷基環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0180】 如本文所使用，術語「碳環」係指僅含有碳之飽和或不飽和環系統。碳環包括環烷基及芳基及部分飽和環。

【0181】 如本文所使用，術語「鹵基」係指鹵素作為取代基，且特定言之，氯、氟、溴或碘。

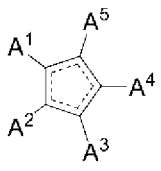
【0182】 如本文所使用，術語「雜環的(heterocyclic)」及「雜環(heterocycle)」係指含有至少兩個碳原子及至少一個雜原子之視情況經取代之飽和環系統。例示性雜原子為氧、氮及硫。例示性雜環(heterocyclic rings/heterocycles)包括環氧乙烷、氮雜環丙烷、氧雜環丁烷、氧雜環戊烷、吡咯啶、哌啶及味啉。雜環可為單環(具有一個環)、雙環(具有兩個環)或多環(具有兩個或更多個環)，其可例如彼此稠合。

【0183】 如本文所使用，術語「雜芳基」係指具有5至10個環原子，較佳5、6、9或10個環原子，具有在環狀陣列中共有的6、10或14個π電子，且除碳原子外具有一至五個雜原子的基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基。術語「雙環雜芳基」包括其中雜芳基環與一或多個芳基或雜芳基環稠合的基團。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔吡基、喹唑啉基及喹喏啉基。

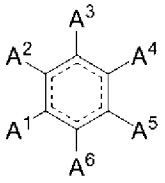
【0184】 當存在兩個或更多個環時，該等環可排列成彼此分開或彼此連接。當兩個環彼此連接時，該等環可以「稠合」排列(或連接模體)、「螺」排列或「橋」排列。如本文所使用，術語「稠合」係指一種排列方式，其中兩個環彼此連接、並列、共有兩個彼此直接且緊密連接之「橋頭(bridgehead)」原子。「稠合」連接模體與「螺」連接之不同之處在於，「螺」模體中有且僅有一個「橋頭」原子；且與「橋」連接之不同之處在於，「橋」模體中的兩個「橋頭」原子彼此不緊密連接。當第一環與第二環「稠合」時，「橋頭」原子解釋為屬於兩個環。因此，若本文提供之實施例描述一個此類環為六員「碳環」，則六個環原子包括兩個「橋頭」原子及四個其他原子。且所有此等六個環原子均為碳，以便成為「碳環」。舉例而言，基團  由於一個橋頭原子不為碳，因此並不屬於「與6員碳環稠合之5員雜芳基」的範疇。

【0185】 如本文所使用，術語「側氧基」係指作為取代基之氧原子藉由雙鍵連接至另一個原子。其可表示為「=O」。術語側氧基為碳原子較少之羰基。

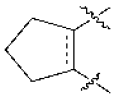
【0186】 如本文所使用，術語「鄰位」、「間位」及「對位」係指環系統上兩個取代基之間的相對位置。當兩個取代基彼此緊鄰(亦即直接鍵結至兩個相鄰環原子)時，其相對於彼此稱為「鄰位」。當其由一個其他環原子(除其所結合之兩個環原子之外)分離時，其相對於彼此稱為「間位」。就6員環系統而言，當兩個取代基由兩個其他環原子(除其所鍵結之兩個環原子之外)分離時，其相對於彼此稱為「對位」。舉例而言，就以下式(A)而言，A^1與A^2、A^2與A^3、A^3與A^4、A^4與A^5以及A^5與A^1各自被視為相對於彼此為鄰位；A^1與A^3、A^2與A^4、A^3與A^5、A^4與A^1以及A^5與A^2各自被視為相對於彼此為間位。舉例而言，就以下式(B)而言，A^1與A^2、A^2與A^3、A^3與A^4、A^4與A^5、A^5與A^6以及A^6與A^1各自被視為相對於彼此為鄰位；A^1與A^3、A^2與A^4、A^3與A^5、A^4與A^6、A^5與A^1、及A^6與A^2各自被視為相對於彼此為間位；A^1與A^4、A^2與A^5以及A^3與A^6各自被視為相對於彼此為對位。

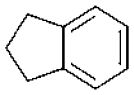
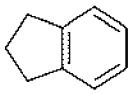


(A)



(B)

【0187】 如本文所使用，---表示一鍵，其為芳族系統之一部分。視描繪芳族系統之方式而定，該鍵可適當地且替代地表示為單鍵或雙鍵。舉例而言，  可用於表示在兩個連接點處與諸如苯環之芳族系統稠合之

5員碳環。---鍵可適當地表示為單鍵(例如作為  之一部分)或表示為雙鍵(例如作為  之一部分)。

【0188】 如本文所使用，術語「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但在三維空間中具有不同及不可互換之結構的異構體。術語立體異構體包括「鏡像異構體」，其係指彼此為鏡像且彼此不可重疊之兩種立體異構體。一對鏡像異構體之一比一混合物稱為「外消旋」混合物。術語立體異構體亦包括「非鏡像異構體(diastereoisomers/diastereomer)」，其係指具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之兩種立體異構體。立體異構體之絕對立體化學可根據Cahn-Ingold Prelog R S系統指定，其中各對掌性中心處之立體化學經指定為R或S。當立體異構體被解析但其絕對組態未知時，彼等立體中心被指定為(+)或(−)，取決於其在鈉D線波長下旋轉偏振面的方向(右旋或左旋)。除非另外明確說明，否則「鏡像異構體1」係指在所述分離條件下對外消旋混合物進行對掌性分離期間首先自管柱溶離之鏡像異構體；且「鏡像異構體2」係指在相同分離期間第二次溶離之鏡像異構體。偶爾，製備型管柱(例如用於分離)與分析管柱(例如用於純度評定)之溶離次序不同。為了清楚起見，「鏡像異構體1」及「鏡像異構體2」之命名係基於製備型管柱。此外，可存在多個立體中心且兩次分離可為完全解析立體異構體所必需。舉例而言，第一次分離產生兩條帶，溶離出的第一條帶包括「鏡像異構體1/1」及「鏡像異構體1/2」，且溶離出的第二條帶包括「鏡像異構體2/1」及「鏡像異構體2/2」。後續分離(例如使用相同或不同的管柱條件)可用於解析「鏡像異構體1/1」(後續分離中的第一條溶離帶)及「鏡像異

構體1/2」(後續分離中的第二條溶離帶)。

【0189】 如本文所使用，術語「免疫介導性疾病」涵蓋一組自體免疫性或發炎性病症，其中免疫學途徑發揮重要的病因學及/或病原學作用。此類疾病有時表徵為細胞內穩定狀態改變。免疫介導性疾病可能由環境因素、飲食習慣、傳染原及遺傳傾向觸發。免疫介導性疾病包括例如牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎及多發性硬化症。免疫介導性疾病可由自體抗體、T細胞、細胞介素、補體或其他因素介導。

【0190】 如本文所使用，術語「自體抗體驅動之自體免疫疾病」係指當免疫系統產生攻擊身體之自有組織或器官，從而引起發炎及受損之抗體時，出現的一種類型之自體免疫疾病。自體抗體驅動之自體免疫疾病包括例如全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)及重症肌無力(MG)。

【0191】 如本文所使用，術語「治療(treating)」包括抑制、減緩、終止或逆轉現有症狀或病症之進展或嚴重程度。

【0192】 如本文所使用，術語「患者」係指人類。

【0193】 如本文所使用，術語「有效量」係指當向患者投與單劑量或多劑量時，在經診斷或接受治療之患者中得到所需效果的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量或劑量。

【0194】 熟習此項技術者可藉由使用已知技術容易地確定有效量。在確定針對患者的有效量時，需要考慮許多因素，包括(但不限於)：患者之種類；其體型、年齡及一般健康狀況；所涉及之具體疾病或病症；疾病或病症之涉及程度或嚴重程度；個別患者之反應；所投與之特定化合物；

投與模式；所投與製劑之生物可用度特徵；所選擇劑量方案；伴隨藥物之使用；個別患者之病史；以及其他相關情況。

【0195】 本發明化合物在寬劑量範圍內通常為有效的。舉例而言，每日劑量通常在約0.1至約15 mg/kg體重範圍內。在一些情況下，低於前述範圍之下限值的劑量可完全足夠，同時在其他情況下，在可接受的副作用之情況下可採用較大劑量，且因此上文劑量範圍並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0196】 本發明化合物較佳調配為醫藥組合物，其藉由使得化合物具有生物可用性之任何途徑投與，包括經口及經皮途徑。最佳地，此類組合物用於經口投與。此類醫藥組合物及其製備方法為此項技術中所熟知(參見例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, 編者, 第23版, Elsevier Academic Press, 2020)。

【0197】 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可根據以下製備及實例，藉由此項技術中熟知及瞭解之方法來製備。用於此等製備及實例之步驟的適合反應條件為此項技術中所熟知，且溶劑及輔試劑之適當替代在此項技術之技術內。同樣，熟習此項技術者應瞭解，可視需要或期望藉由多種熟知技術分離及/或純化合成中間物且通常將有可能在後續合成步驟中直接使用多種中間物而幾乎不純化或不純化。舉例而言，該等製備及實例之化合物可例如藉由矽膠純化分離、藉由過濾或結晶直接分離。此外，熟習此項技術者應瞭解，在一些情況下，引入部分之次序並不關鍵。生產本發明化合物所必需之具體步驟次序取決於所合成之特定化合物、起始化合物及經取代部分的相對不利條件，其由熟練的化學家所充分理解。除非另外指示，否則所有取代基均依先前所定義，且所有試劑均為此項技術中

所熟知及瞭解。

【0198】 某些縮寫如下：「BSA」係指牛血清白蛋白；「CMV」係指巨細胞病毒；「DCM」係指二氯甲烷；「DMA」係指二甲基乙醯胺；「DMEM」係指達爾伯克氏經改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified eagle medium)；「DMF」係指二甲基甲醯胺；「DMF-DMA」係指N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛；「DMSO」係指二甲亞碸；「DPBS」係指達爾伯克氏磷酸鹽緩衝生理鹽水；「EGFP」係指增強之綠色螢光蛋白；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「FBS」係指胎牛血清；「hr/hrs」係指一小時/多小時；「MeOH」係指甲醇；「min」係指一分鐘/多分鐘；「SFC」係指超臨界流體層析；及「THF」係指四氫呋喃。

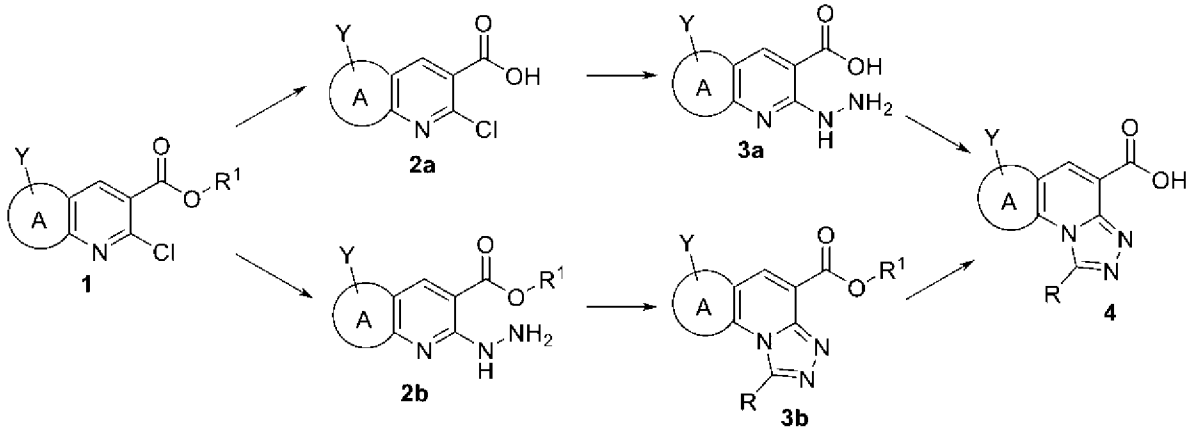
【0199】 在視情況存在之步驟中，如以上實施例中任一項之化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由使化合物之適當游離鹼與適當醫藥學上可接受之酸在標準條件下在適合溶劑中反應形成。此類鹽之形成為此項技術中所熟知及瞭解。參見例如Gould, P.L.,「Salt selection for basic drugs」, *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986)；Bastin, R.J., 等人.「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000)；及Berge, S.M., 等人,「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977).「Salt selection for basic drugs」, *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986)。一般熟習此項技術者應瞭解，如以上實施例中任一項之化合物容易轉化為醫藥學上可接受之鹽且可分離為醫藥學上可接受之鹽。

【0200】 式I、式II、式III、式IV化合物、其立體異構體或立體異構

體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中已知之多種程序製備，其中一些程序在以下流程、製備及實例中加以說明。所描述之途徑中之各者的具體合成步驟可以不同方式組合，或與不同流程之步驟結合以製備式I、式II、式III、式IV化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽。以下流程中各步驟之產物可藉由此項技術中熟知之習知方法回收，包括萃取、蒸發、沉澱、層析、過濾、研磨及結晶。在以下流程中，除非另外指示，否則所有取代基均依先前所定義。試劑及起始材料係一般熟習此項技術者容易獲得的。

【0201】

流程1.製備化合物**4**之通用流程



流程1描繪合成羧酸化合物**4**之通用流程。所有變數均依上文關於式I所定義。另外，R^1為烷基，諸如C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R為氫。

【0202】 化合物**1**在足以得到羧酸化合物**2a**之條件下水解。舉例而言，化合物**1**可溶解於適合有機溶劑、水或其混合物中。接著將過量鹼(例如氫氧化鋰)添加至溶液中且在環境溫度下攪拌數小時。在反應完成時(例如藉由用薄層層析(TLC)監測)，使用酸(例如1N鹽酸)將溶液之pH調節至約3。接著用適合有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取所得混合物，且將經合併之有機層乾燥(例如經無水硫酸鈉)、過濾且在減壓下濃縮，得到化合物

2a。

【0203】 接著，使化合物**2a**與肼在足以得到化合物**3a**之條件下(例如經由親核芳族取代)接觸。舉例而言，將化合物**2a**溶解於適合有機溶劑(1,4-二噁烷)中。接著將過量肼添加至溶液中且在適合溫度(例如40℃至80℃)下加熱數小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到化合物**3a**。

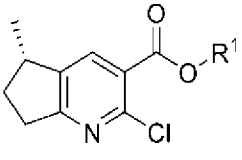
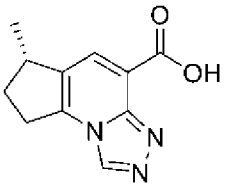
【0204】 使化合物**3a**與適合有機酸在足以得到化合物**4**之條件下接觸。舉例而言，將化合物**3a**與甲酸之混合物在適合溫度(例如60℃至100℃)下加熱數小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到化合物**4**，其中R為氫。在一些實施例中，可在無處理或純化之情況下使化合物**4**進一步反應。

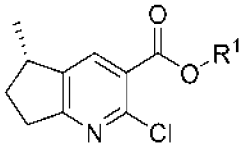
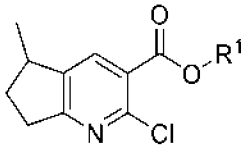
【0205】 替代地，使化合物**1**與肼在足以得到化合物**2b**之條件下(例如經由親核芳族取代)接觸。舉例而言，可將化合物**1**溶解於適合有機溶劑(例如乙醇)中。接著將過量肼添加至溶液中且在適合溫度(例如80℃至100℃)下加熱數小時。反應混合物經處理(例如藉由用弱鹼淬滅)，用適合溶劑(例如乙酸乙酯)萃取，乾燥，在減壓下濃縮且純化(例如矽膠層析)，得到化合物**2b**。

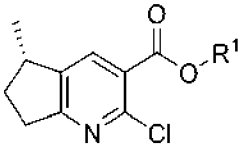
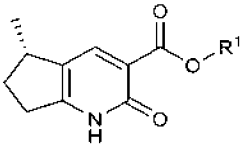
【0206】 使化合物**2b**與適合有機酸在足以得到化合物**3b**之條件下接觸。舉例而言，可將化合物**2b**與甲酸之混合物在適合溫度(例如60℃至100℃)下加熱數小時。接著，所得混合物用適合有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取，乾燥(例如無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮，得到化合物**3b**，其中R為氫。

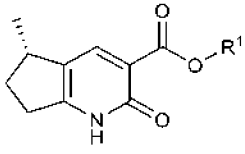
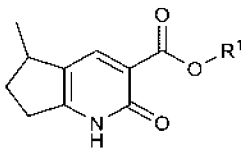
【0207】 使化合物**3b**在足以得到羧酸化合物**4**之條件下水解。舉例而言，可將化合物**1**溶解於適合有機溶劑(例如THF、MeOH)、水或其混合

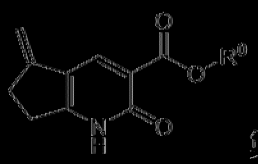
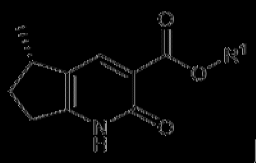
物中。接著將過量鹼(例如氫氧化鋰)添加至溶液中且在環境溫度下攪拌數小時。在反應完成時，使用酸(例如1N鹽酸)將溶液之pH調節至約3。接著，所得混合物用適合有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取，乾燥(例如無水硫酸鈉)，過濾且在減壓下濃縮，得到化合物**4**。

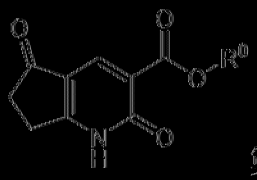
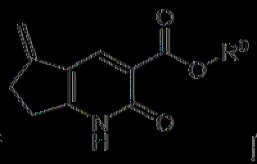
【0208】 在一些實施例中，流程1之化合物**1**為  且流程1之化合物**4**為  。

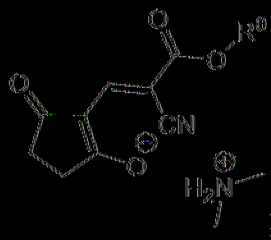
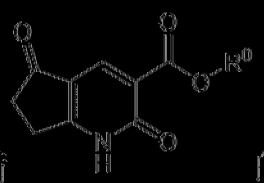
【0209】 在一些實施例中，  可藉由使用適合方法分離  之外消旋混合物，諸如經由在適合條件下用管柱層析進行對掌性分離來製備。

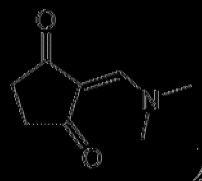
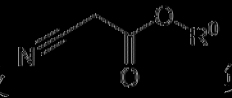
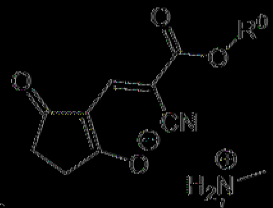
【0210】 在一些實施例中，  可自以上實施例(諸如實施例58)中所提供之  製備。

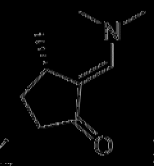
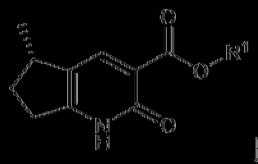
【0211】 在一些實施例中，  可藉由使用適合方法分離  之外消旋混合物，諸如經由在適合條件下用管柱層析進行對掌性分離來製備。

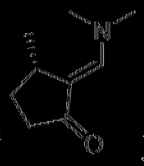
[0212] 在一些實施例中，本文提供一種自以上實施例中所描述(諸如實施例36至47)之  製備  的方法。

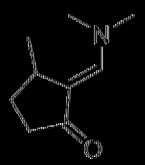
[0213] 在一些實施例中，本文提供一種自以上實施例中所描述(諸如實施例48)之  製備  的方法。

[0214] 在一些實施例中，本文提供一種自以上實施例中所描述之  製備  的方法。

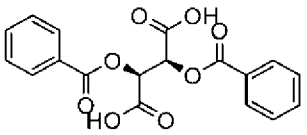
[0215] 在一些實施例中，本文提供一種自以上實施例中所描述之  及  製備  的方法。

[0216] 替代地，在一些實施例中，本文提供一種自以上實施例中所描述之  製備  的方法。

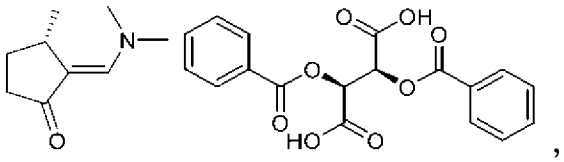
[0217] 在一些實施例中，本文提供一種製備  之方法，其藉由使下式外消旋混合物：



與下式化合物：



在足以得到下式共結晶體之條件下接觸：

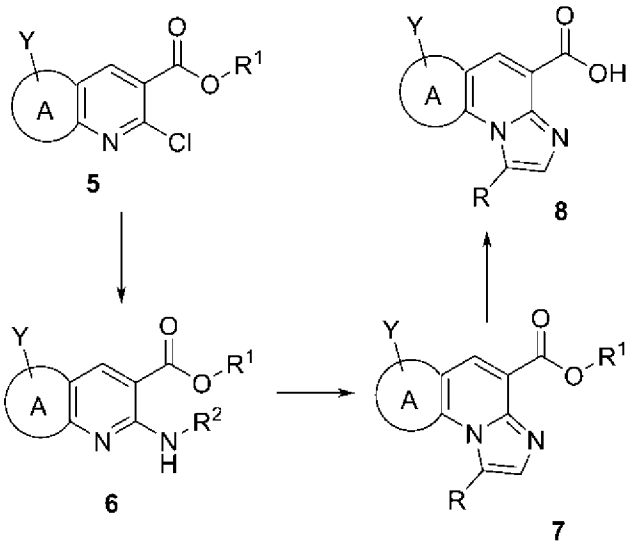


，

且使共結晶體與碳酸氫鈉或碳酸鉀水溶液接觸。

【0218】

流程2.製備化合物**8**之通用流程



流程2描繪合成羧酸中間物**8**之通用流程。所有變數均依上文關於式I所定義。另外，R^2為H、$-CH_2CH(OCH_3)_2$或$-CH_2C(O)R$。在一些實施例中，R為氫。

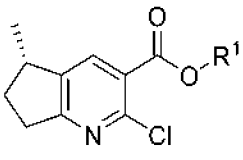
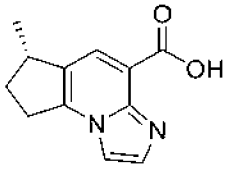
【0219】 使化合物**5**在足以得到化合物**6**之條件下轉化，諸如經由布赫瓦爾德反應(Buchwald reaction)藉由胺化作用。例如，用胺基甲酸三級丁酯、適當鈀催化劑(例如乙酸鈀(II))、適當配位體(例如2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)及適當鹼(例如，碳酸銫)在適合溶劑(例如甲苯)中在適合溫度(例如60℃至120℃)下加熱數小時來處理化合物5。將混合物在

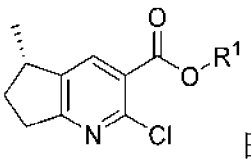
減壓下濃縮且純化，得到化合物**6**。

【0220】 替代地，將化合物**5**經由親核芳族取代用胺基乙醛等效物胺化為化合物**6**。舉例而言，在適合溶劑(例如乙醇)中用胺基乙醛二甲基縮醛處理化合物**5**，在適合溫度(例如60℃至120℃)下加熱數小時。將混合物在減壓下濃縮且純化，得到化合物**6**。

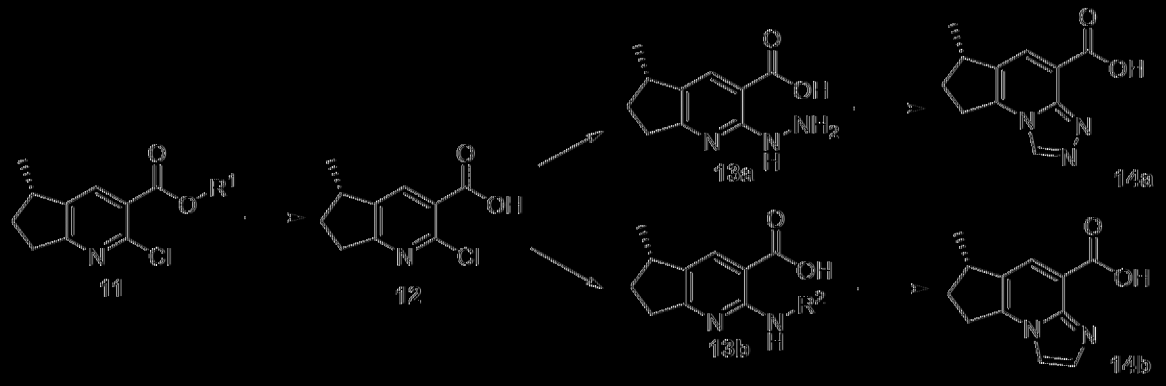
【0221】 使化合物**6**在足以得到咪唑化合物**7**之條件下轉化，諸如藉由用鹵乙醛或鹵甲基酮環化。舉例而言，當R^2為H時，在適合溶劑(例如乙醇)中用氯乙醛處理化合物**6**且在適合溫度(例如60℃至100℃)下加熱數小時。當R^2為$CH_2CH(OCH_3)_2$時，在適合溶劑(例如二甲苯)中用鹵甲基酮處理化合物**6**且在適合溫度(例如140℃)下加熱數小時。在任一情況下，將混合物在減壓下濃縮且純化，得到化合物**7**。

【0222】 使化合物**7**在足以得到羧酸中間化合物**8**之條件下(例如藉由水解)轉化。舉例而言，將化合物**7**溶解於適合有機溶劑(例如THF、MeOH)、水或其混合物中，用過量強鹼(例如氫氧化鋰)處理，且在環境溫度下攪拌數小時。使用酸(例如1N鹽酸或其類似物)將溶液之pH調節至約3。將固體過濾且用水洗滌，得到化合物**8**。

【0223】 在一些實施例中，流程2之化合物**5**為  ，且流程2之化合物**8**為  。

【0224】 替代地，當化合物**1**或**5**為化合物**11**  時，化合物**4**及**8**可經由以下流程2a製備，各分別稱為化合物**14a**及**14b**：

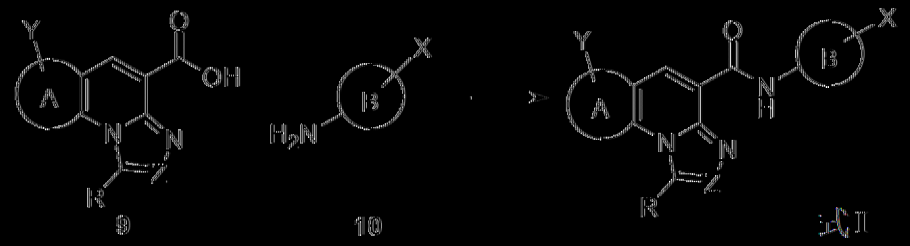
流程2a.製備化合物14a及14b之通用流程



流程2a描繪自化合物11合成化合物14a及14b之通用流程。所有變數均依上文關於流程1及2所定義。

[0225]

流程3.製備式I化合物之通用流程



流程3描繪合成式I化合物之通用流程。所有變數均依上文關於式I所定義。在一典實施例中，羧酸化合物9是羧酸化合物14a或14b之形式。

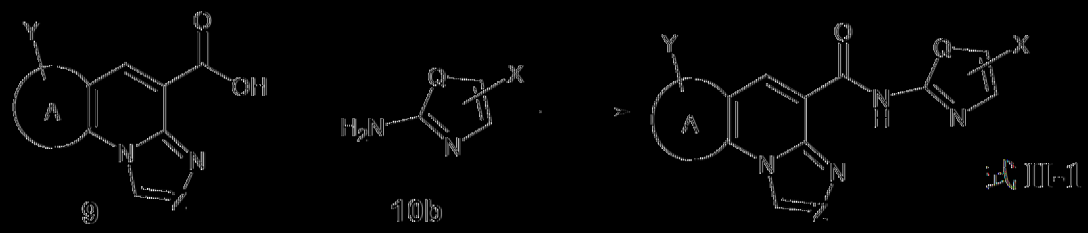
[0226] 使羧酸化合物9與適當胺化合物10在足以得到式I化合物之條件下(例如經由醯胺偶合反應)接觸。舉例而言，將羧酸9及適合胺化合物10溶解於適合溶劑(例如二氯甲烷)中，用適當鹼(例如吡啶)及適當氯化劑(例如磷醯氯)處理，且在環境溫度下攪拌數小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用適合溶劑(例如DMF)研磨殘餘物。過濾固體，得到式I化合物。在一典實施例中，中間化合物9為上文所描述之化合物4。在一典實施例中，中間化合物9為上文所描述之化合物8。

[0227] 在一典實施例中，化合物10為化合物10a，且式I化合物為

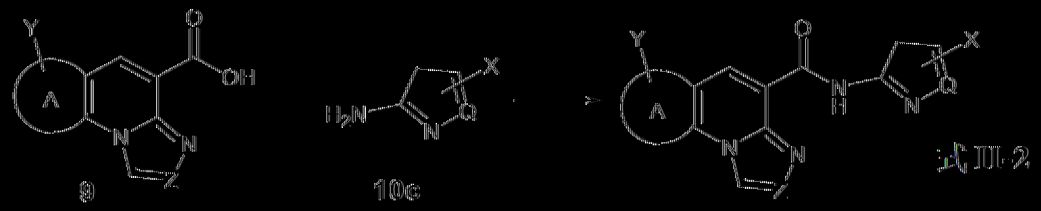
式II化合物，其中W係如上文所定義。



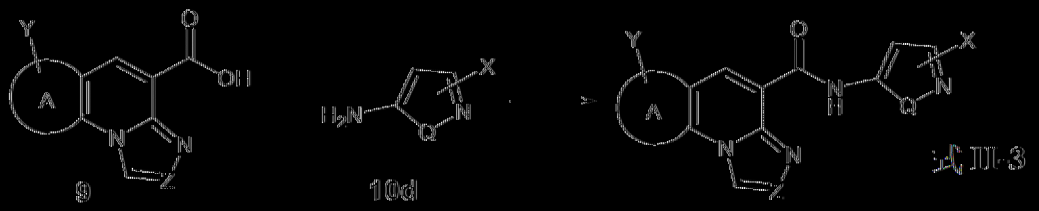
[0228] 在一典實施例中，化合物10為10b，且式I化合物為式II-1化合物，其中Q係如上文所定義。



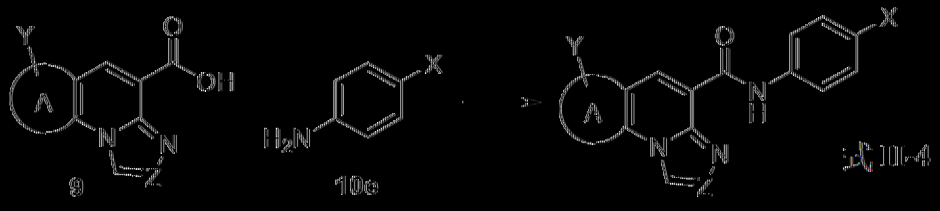
[0229] 在一典實施例中，化合物10為10c，且式I化合物為式II-2化合物，其中Q係如上文所定義。



[0230] 在一典實施例中，化合物10為10d，且式I化合物為式II-3化合物，其中Q係如上文所定義。

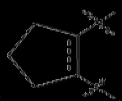


[0231] 在一典實施例中，化合物10為化合物10e，且式I化合物為式II-4化合物。



[0232] 在一典實施例中，化合物9之環A為苯基，因此當Y為氫

時，式II化合物亦符合式IV。

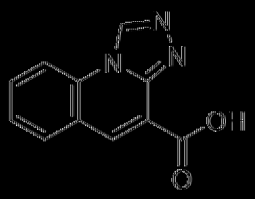
[0233] 在一典實施例中，化合物9之環A為  ，因此式II化合物亦包括式III化合物。

[0234] 在一典實施例中，式I化合物呈式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2、II-3、II-1A、III-1、III-2、III-3、III-1A、IV-1、IV-2、IV-3、IV-1A、V-1、V-2、V-3或V-4形式，其可由與所描述相似的適合起始材料及方法製備。

[0235]

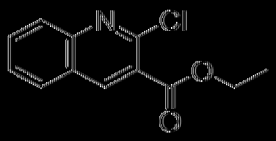
製備1

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸



步驟1

2-氯吡啶-3-甲酸乙酯



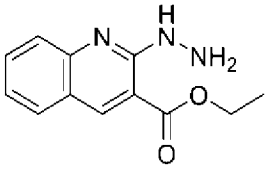
將2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(1 g，4.37 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(2.29 mL，13.1 mmol)及磷醯氯(4.1 g，26 mmol)在甲苯(10 mL)中混合。將混合物在120℃下攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物。在矽膠管柱(12 g)上用乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑，以0%至10%之濃度梯度純化所得殘餘物，得到澄清無色油狀物。在20℃下用石油醚(20 mL)研磨此油狀物10分鐘，得到呈白色固體狀之2-氯吡啶-3-甲酸乙酯

(0.713 g，61.5%)。ES/MS (m/z): 236.1 (M+H)。

【0236】

步驟2

2-肼基喹啉-3-甲酸乙酯

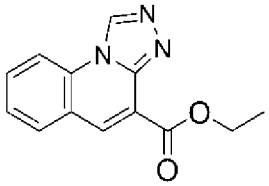


將2-氯喹啉-3-甲酸乙酯(500 mg，1.89 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中。引入肼(250 mg，7.72 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物。在矽膠管柱(20 g)上用乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑，以0%至33%之濃度梯度純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-肼基喹啉-3-甲酸乙酯(240 mg，50.7%)。ES/MS (m/z): 232.2 (M+H)。

【0237】

步驟3

[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸乙酯

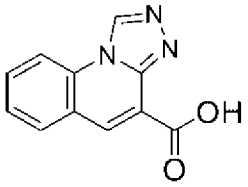


將2-肼基喹啉-3-甲酸乙酯(240 mg，0.96 mmol)在100℃下在甲酸(5 mL)中攪拌18小時。此後，反應物用飽和碳酸鈉水溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將有機層合併且經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸乙酯(240 mg，98.8%)。ES/MS (m/z): 242.2 (M+H)。

【0238】

步驟4

[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸

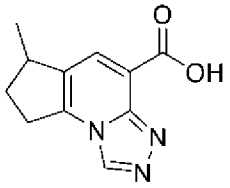


在THF (8 mL)及水(1 mL)之混合物中攪拌[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸乙酯(240 mg，0.945 mmol)。添加氫氧化鋰(200 mg，4.77 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物以移除揮發性有機物，且接著藉由添加1N HCl水溶液將溶液之pH調節至約3。過濾固體且用水洗滌，得到呈淡黃色固體狀之[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸(204 mg，96.5%)。ES/MS (m/z): 214.2 (M+H)。

【0239】

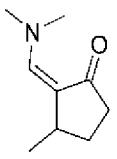
製備2

6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸



步驟1

(Z)-2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮



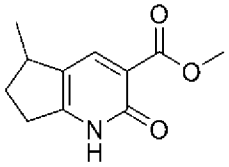
將碘化亞銅(56 g，294 mmol)及三丁基膦(150 mL，570 mmol)在N_2下在THF (300 mL)中攪拌10分鐘。接著使混合物冷卻至-78℃。此後，逐

滴添加甲基鋰(1.6 mol/L於二乙醚中) (180 mL，290 mmol)。添加完成後，將混合物在N_2下在-78℃下再攪拌30分鐘。接著，添加三氟化硼乙醚(34 mL，268.8 mmol)，且將混合物再攪拌5分鐘。亦添加環戊-2-烯-1-酮(20 g，243.6 mmol)。將此混合物在-68℃下攪拌10分鐘，升溫至-55℃且攪拌20分鐘，且隨後再次升溫至-40℃且在N_2下攪拌10分鐘。接著，添加DMF-DMA (81 mL，607 mmol)，且使混合物升溫至20℃且在N_2下攪拌16小時。將黃色混合物倒入NaCl飽和水溶液(500 mL)中且用EtOAc (4×200 mL)萃取。將有機層合併且經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮溶劑。經由急驟矽膠層析(330 g)用EtOAc/石油醚作為溶離劑以0%至100%之濃度梯度純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(Z)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(34 g，82%)。ES/MS (m/z): 154.2 (M+H)。

【0240】

步驟2

5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



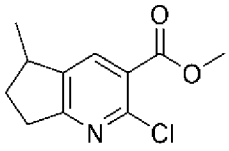
將(Z)-2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(13.46 g，87.85 mmol)溶解於MeOH (100 mL)中。向此混合物中添加哌啶(7.5 g，88 mmol)，隨後添加氰基乙酸甲酯(17.6 g，176 mmol)。在N_2下將混合物加熱至80℃且維持18小時。此後，在減壓下濃縮揮發性有機物，且在矽膠管柱(120 g)上用EtOAc/石油醚作為溶離劑，以0%至60%之濃度梯度純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(14 g，69%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.96 (s, 1H), 7.21 (s,

1H), 3.86 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.19 (d, J= 6.9 Hz, 3H)。

【0241】

步驟3

2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

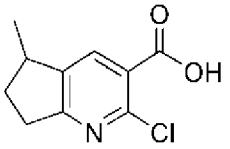


向含5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(2 g，9.65 mmol)之甲苯(5 mL)中添加N,N-二異丙基乙胺(3.3mL，19 mmol)，隨後添加磷醯氯(10 mL)。將反應混合物加熱至100℃，持續16小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物且經由矽膠層析(40 g，0%至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(800 mg，35.3%)。ES/MS (m/z): 226.0 (M+H)。

【0242】

步驟4

2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸



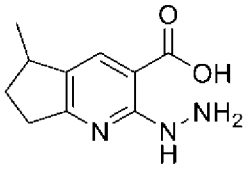
將2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(800 mg，3.4 mmol)溶解於THF (6 mL)、MeOH (3 mL)及水(1.5 mL)之混合物中。將氫氧化鋰(330 mg，16.5 mmol)添加至此溶液中且在25℃下攪拌2小時。此後，使用1N HCl將溶液之pH調節至約3。接著，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取此混合物。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾

燥。由此得到呈白色固體狀之2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(570 mg，79.1%)。ES/MS (m/z): 212.1 (M+H)。

【0243】

步驟5

2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸

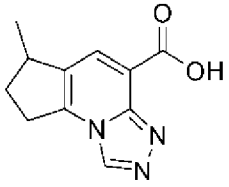


將2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(400 mg，1.89 mmol)添加至1,4-二噁烷(8 mL)中。向此混合物中添加肼(2 g，61.8 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌16小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(400 mg，91.9%)。ES/MS (m/z): 208.2 (M+H)。

【0244】

步驟6

6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸

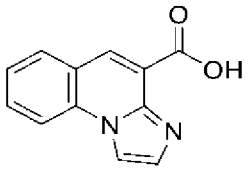


將2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(400 mg，1.7 mmol)添加至甲酸(10 mL)中且將混合物在100℃下攪拌16小時。此後，在減壓下將混合物濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀物之6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸(320 mg，59.4%)。ES/MS (m/z): 218.2 (M+H)。

【0245】

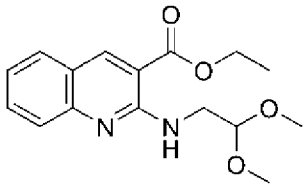
製備3

咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸



步驟1

2-((2,2-二甲氧乙基)胺基)嗪啉-3-甲酸乙酯

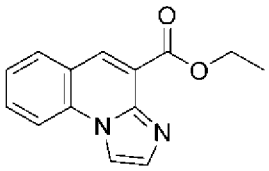


將2-氯嗪啉-3-甲酸乙酯(1 g，4.12 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，且將胺基乙醛二甲基縮醛(4.6 mL，42 mmol)添加至溶液中。將混合物加熱至80℃且維持2天。此後，在減壓下濃縮此混合物，且經由矽膠層析(12 g，0%至2%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-((2,2-二甲氧乙基)胺基)嗪啉-3-甲酸乙酯(1.02 g，78.3%)。ES/MS (m/z): 305.3 (M+H)。

【0246】

步驟2

咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸乙酯



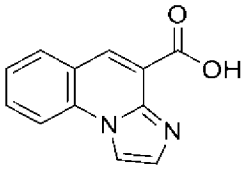
在140℃下，用乙酸(1 mL，17.4 mmol)在二甲苯(10 mL)中將2-((2,2-二甲氧乙基)胺基)嗪啉-3-甲酸乙酯(300 mg，0.95 mmol)攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮此混合物，且經由矽膠層析(12 g，0%至50%乙

酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸乙酯(115 mg，47.8%)。ES/MS (m/z): 241.2 (M+H)。

【0247】

步驟3

咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸

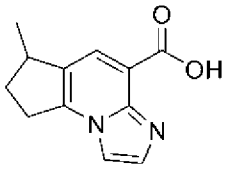


在THF (2 mL)及水(0.5 mL)之混合物中攪拌咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸乙酯(115 mg，0.454 mmol)。添加氫氧化鋰(91 mg，2.2 mmol)，且將混合物在環境溫度下攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物以移除揮發性有機物。藉由添加1N HCl溶液將溶液之pH調節至約3。將固體過濾且用水洗滌，得到呈灰色固體狀之咪唑并[1,2-a]嗪啉-4-甲酸(60 mg，60.3%)。ES/MS (m/z): 213.1 (M+H)。

【0248】

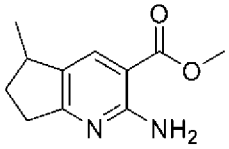
製備4

6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸



步驟1

2-胺基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸乙酯



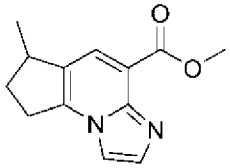
將2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(2 g，8.86

mmol)添加至甲苯(20 mL)中。接著添加胺基甲酸三級丁酯(4.3 g，36 mmol)，接著添加碳酸銫(8.6 g，26 mmol)、乙酸鈀(II) (400 mg，1.8 mmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.73 g，3.6 mmol)。在氮氣下將此混合物加熱至120℃且維持16小時。此後，在減壓下濃縮混合物，且經由矽膠層析(12 g，0%至40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-胺基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.8 g，89%)。ES/MS (m/z): 207.1 (M+H)。

【0249】

步驟2

6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸甲酯

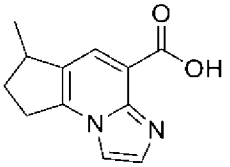


將2-胺基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.9 g，8.3 mmol)置於乙醇(50 mL)中。將氯乙醛(3.3 g，17 mmol)添加至混合物中，且在80℃下攪拌16小時。此後，在減壓下濃縮混合物，且經由矽膠層析(12 g，0%至40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，63%)。ES/MS (m/z): 231.1 (M+H)。

【0250】

步驟3

6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸

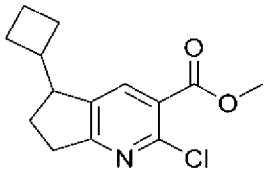


在MeOH (6 mL)、THF (12 mL)及水(3 mL)之混合物中攪拌6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，6.5 mmol)。向此混合物中添加氫氧化鋰(640 mg，26 mmol)且在環境溫度下攪拌16小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物以移除揮發性有機物，接著藉由添加1N HCl溶液將溶液之pH調節至約3。將固體過濾且用水洗滌，得到呈灰白色固體狀之6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲酸(1 g，71%)。ES/MS (m/z): 216.9 (M+H)。

【0251】

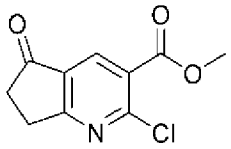
製備5

2-氯-5-環丁基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



步驟1

2-氯-5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

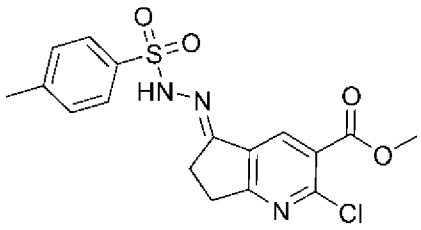


向2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(2 g，9 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中逐滴添加氧氯化磷(3 g，0.02 mol)，接著逐滴添加二異丙基乙胺(2 g，0.02 mol) 在80℃下加熱反應混合物，持續16小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析用梯度為0%至40% EtOAc/己烷溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-氯-5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(734 mg，30%)。ES/MS (m/z): 225.9 (M+H)。

【0252】

步驟2

(Z)-2-氯-5-(2-甲苯磺醯基亞肼基)-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

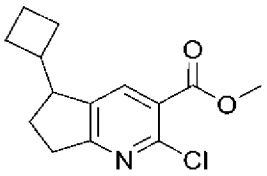


在25℃下，將4-甲苯磺酸醯肼(825 mg，4.34 mmol)添加至2-氯-5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.00 g，4.34 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中。將溶液在環境溫度下在N_2下攪拌6小時。過濾所得固體，用冷乙醚洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之(Z)-2-氯-5-(2-甲苯磺醯基亞肼基)-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.75 g，99+%)，其未經進一步純化即使用。ES/MS (m/z): 393.9 (M+H)。

【0253】

步驟3

2-氯-5-環丁基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



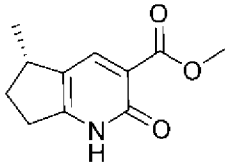
在N_2下，將環丁基硼酸(673 mg，6.67 mmol)添加至(Z)-2-氯-5-(2-甲苯磺醯基亞肼基)-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.75 g，4.44 mmol)與碳酸銫(2.19 g，6.67 mmol)於1,4-二噁烷(15.0 mL)中之溶液中。將混合物在110℃下加熱16小時。將混合物冷卻至環境溫度。將水(20 mL)添加至混合物中且用EtOAc (50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機萃

取物用NaCl飽和水溶液洗滌且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由急驟矽膠層析用梯度為0%至20% EtOAc/己烷溶離來純化粗產物，得到呈黃色油狀物之2-氯-5-環丁基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(451 mg，37%)。ES/MS (m/z): 266.1 (M+H)。

【0254】

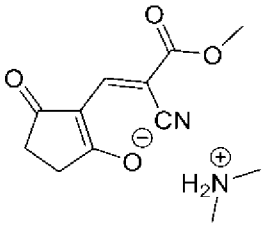
製備6

(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



步驟1

(E)-2-(2-氰基-3-甲氧-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3-側氧基環戊-1-烯-1-醇化二甲銨



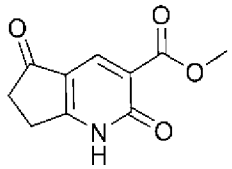
在0℃至10℃下，將DMF-DMA (58.3 g，489.3 mmol)添加至環戊烷-1,3-二酮(40 g，407.7 mmol)於甲苯(120 mL)中之溶液中。將反應混合物在30℃至40℃下攪拌16小時。在0℃至10℃下，添加甲苯(160 mL)及2-氰基乙酸甲酯(48.5 g，489.3 mmol)。將反應混合物在25℃至35℃下攪拌16小時。冷卻後，過濾反應混合物且用甲苯(160 mL)洗滌。在45℃至55℃下在減壓下乾燥濾餅，得到呈棕黃色固體狀之(E)-2-(2-氰基-3-甲氧-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3-側氧基環戊-1-烯-1-醇化二甲銨(86.0 g，78.2%)。ES/MS m/z: 252.11 ($C_{12}H_{16}N_2O_4$); ES/MS m/z: 208.13 (M+H)作為游離

鹼。^{1}H NMR (DMSO-d6): δ ppm 2.10-2.30 (m, 4 H), 2.55 (s, 6 H), 3.65 (s, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.97 - 8.38 (brs, 1 H)。

【0255】

步驟2

2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

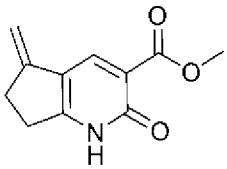


在0℃至10℃下，將乙酸(228.5 g，3.81 mol)添加至(E)-2-(2-氰基-3-甲氧-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3-側氧基環戊-1-烯-1-醇化二甲銨(80 g，317.1 mmol)於甲苯(2.4 L)中之溶液中。將反應混合物在85℃至95℃下攪拌16小時。冷卻後，過濾反應混合物且用甲苯(160 mL)洗滌。在45℃至55℃下在減壓下乾燥濾餅，得到呈褐色固體狀之2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(39.1 g，49.5%)。ES/MS m/z: 208.06 (M+H)。^{1}H NMR (DMSO-d6): ppm 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 8.06 (s, 1 H), 12.90 (brs, 1 H)。

【0256】

步驟3

5-亞甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



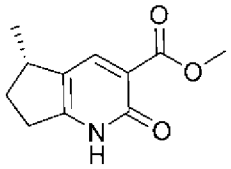
在20℃至30℃下，將2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(38.4 g，185.2 mmol)添加至溴化甲基三苯基鏻(330.8 g，926.0 mmol)與*t*-BuOK (99.7 g，889 mmol)於甲苯(1.15 L)中之溶液中。

將反應混合物在35℃至45℃下攪拌16小時。冷卻後，透過矽藻土(77 g，兩次)過濾反應混合物且過濾。用DCM (576 mL)漿化濾餅且過濾。接著，用水/10%檸檬酸(pH：6.2至6.8)再次漿化濾餅且過濾。再次用DCM (576 mL)漿化濾餅且過濾。接著，在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之5-亞甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(24.0 g，59.3%)。ES/MS m/z: 206.08 (M+H)。^{1}H NMR (DMSO-d6): ppm 2.66 - 2.74 (m, 2 H), 2.82 - 2.88 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.70-4.85 (m, 1 H), 5.10-5.25 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 12.49 (brs, 1 H)。

【0257】

步驟4

(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



在N_2下，將四氟硼酸雙(降冰片二烯)銠(I) ($Rh(NBD)_2BF_4$) (109 mg，0.29 mmol)及1-(二環己基膦基)-1'-[(S)-[(1R)-2-[(1R)-1-(二甲胺基)乙基]二茂鐵基]苯基膦基]二茂鐵(CAS：952586-19-5，218 mg，0.29 mmol)添加至MeOH (6.0 mL)中，且在20℃至30℃下攪拌1小時。添加MeOH (14.0 mL)及5-亞甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(2.0 g，9.62 mmol)，隨後用氫氣沖洗三次。

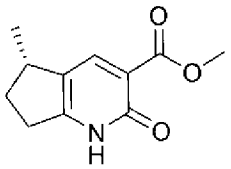
【0258】 在25℃至35℃下在H_2下在1.4 MPa至1.6 MPa下，將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物濃縮，且藉由管柱層析(DCM:MeOH，200:1至100:1)純化，得到呈淡黃色固體狀之(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.3 g，65.3%，98.0% HPLC純度，

90.3%對掌性純度)。ES/MS m/z: 208.1 (M+H)。^{1}H NMR (DMSO-d6): ppm 1.15 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 1.49-1.61 (m, 1 H), 2.19-2.32 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H) 7.95 (s, 1 H) 12.23 (brs, 1 H)。

【0259】

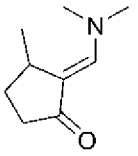
製備7

(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



步驟1

(E)-2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮



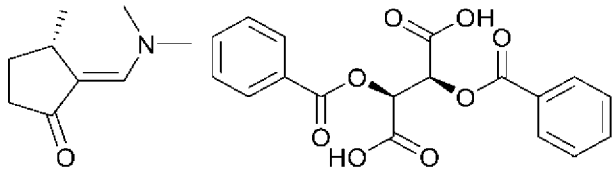
在25℃下，將三丁基膦(4.93 kg)逐滴添加至碘化亞銅(2.78 kg，1.20當量)於THF (20.0 L，15 V)中之溶液中。將混合物在25℃下攪拌1小時，且接著冷卻至-70℃。向冷混合物中逐滴添加甲基鋰(2.5 M，5.85 L)，且在-70℃下攪拌1小時。將三氟化硼乙醚(1.90 kg)逐滴添加至混合物中且攪拌1小時。同時維持反應溫度在-70℃。接著，在-70℃下將環戊-2-烯-1-酮(1.00 kg)逐滴添加至反應混合物中且攪拌2小時，隨後逐滴添加DMF-DMA (2.90 kg)同時維持溫度在-70℃下。在-70℃下攪拌1小時後，使反應混合物升溫至25℃且維持6小時。藉由在30分鐘內緩慢添加15%雙磷酸鈉(3V)來淬滅反應物。濾出固體，用EtOAc (1V)洗滌。在減壓下濃縮母液，用EtOAc (2 V×3)萃取且在減壓下濃縮，得到含有所需產物之粗混合

物。將粗混合物倒入乙腈(5V)中且用石油醚(5V×3)萃取。將各相分離且分別濃縮。乙腈相產生600 g (32%)含有所需產物之殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0260】

步驟2

(S,E)-2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)丁二酸酯

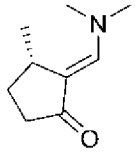


在25℃下，用(2S, 3S)-2,3-二苯甲醯氧基丁二酸(0.6當量)於丁酮(15 V)中之溶液處理(E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(1.60 kg，步驟1之粗產物)於丁酮(5V)中之溶液。將混合物在60℃下攪拌2小時。接著，將反應物冷卻至環境溫度且攪拌12小時。過濾混合物且用丁酮洗滌，得到對掌性純度為85%之(S,E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)丁二酸酯粗產物鹽。用乙腈/水(5V/1V)之混合物處理鹽，在65℃下加熱2小時，且接著在環境溫度下冷卻12小時。過濾固體，用乙腈(1V)洗滌濾餅，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(S,E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)丁二酸酯(6.4 kg，23%，99%光學純度))。

【0261】

步驟3

(S,E)-2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮

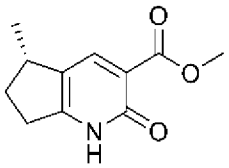


用碳酸氫鈉(1.12 kg，2.00當量)處理(S,E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(2S,3S)-2,3-雙(苯甲醯氧基)丁二酸酯(4.05 kg)於水(20.2L, 5V)及DCM (8.10 L，2V)中之溶液，且將混合物在25℃攪拌30分鐘。用DCM (2V×3)萃取有機物，用NaCl飽和水溶液洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之(S,E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(1.1 kg，88%)。

【0262】

步驟4

(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

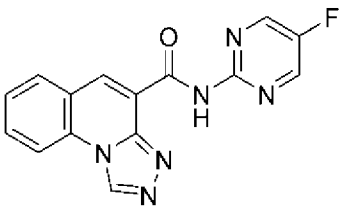


用2-氰基乙酸甲酯(582 g)處理(S,E)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-甲基環戊-1-酮(550 g)於MeOH (3.30 L，6 V)中之溶液，且將混合物在80℃攪拌18小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著，用EtOAc (2V)處理殘餘物，且將漿液在環境溫度下攪拌30分鐘。濾出固體，且用EtOAc (0.5 V)洗濾餅且在真空下乾燥，得到呈白色固體之(S)-5-甲基-2-側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(800 g，55%)。

【0263】

實例1

N-(5-氟嘧啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲醯胺

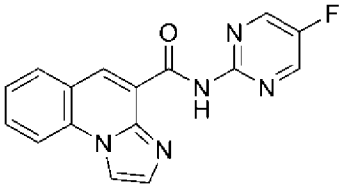


將[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲酸(100 mg，0.447 mmol)及5-氟嘧啶-2-胺(80 mg，0.672 mmol)溶解於DCM (5 mL)中。向此混合物中添加吡啶(180 mg，2.26 mmol)，隨後添加磷醯氯(350 mg，2.24 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。此後，在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物在20℃用DMF研磨5分鐘。過濾固體且用DMF洗，得到呈白色固體之N-(5-氟嘧啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-甲醯胺(77 mg，48.0%)。ES/MS (m/z): 309.1 (M+H)。

【0264】

實例2

N-(5-氟嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹啉-4-甲醯胺



使用與實例1類似之程序使咪唑并[1,2-a]喹啉-4-甲酸與5-氟嘧啶-2-胺反應，得到呈白色固體狀之N-(5-氟嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹啉-4-甲醯胺(166 mg，95%)。ES/MS (m/z): 308.3 (M+H)。

【0265】

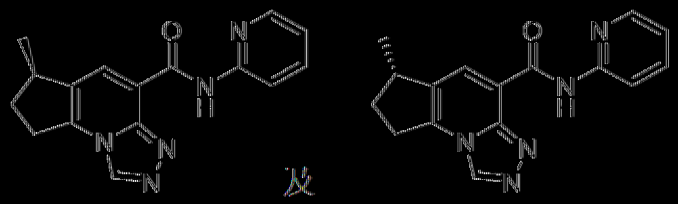
實例3

(R)-6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺或(S)-6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)

及

實例4

(R)-6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺或(S)-6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)



及

將6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸(製備2) (300 mg，0.80 mmol)及吡啶-2-胺(120 mg，1.6 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。向此混合物中添加吡啶(220 mg，2.77 mmol)，隨後添加磷醯氯(200 mg，1.3 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。此後，將反應混合物倒入NaCl飽和水溶液(10 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。將有機相合併且經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。經由矽膠層析(4 g，0%至80%乙酸乙酯/石油醚)純化此殘餘物，得到粗產物。隨後在製備型管柱上在以下條件下對掌性分離粗產物，得到鏡像異構體：

分離條件A：

管柱：DAICEL CHIRALPAK AD 250×30 mm I.D.，10 μm

移動相A：CO_2

移動相B：乙醇(0.1% NH_4OH)

梯度：40%B

流動速率：80 mL/Min

【0266】 藉由超臨界流體層析(SFC)在以下條件下進行分析，得到滯留時間(RT)：

管柱：Chiralpak OJ-3 50×4.6 mm I.D.，3 μm

移動相A：CO_2

移動相B：乙醇(0.05% DEA)

梯度：a) 0-2.5 min：5% B - 95% A勻變至40% B - 60% A；

b) 2.5 min-3.0 min：保持在40% B - 60% A；

c) 3.0 min-4.0 min：40% B - 60% A勻變至5% B - 95% A。

流動速率：4 ml/min

管柱溫度：35℃

自動背壓調節器(ABPR)壓力：1500 psi

鏡像異構體1之滯留時間：1.458 min

鏡像異構體2之滯留時間：1.566 min

【0267】 在以上滯留時間(RT)下獲得鏡像異構體1及鏡像異構體2，且各自經乾燥得到白色固體。鏡像異構體1：(16.0 mg，6.7%)。ES/MS (m/z)：294.1 (M+H)。鏡像異構體2：(17.6 mg，7.4%)。ES/MS (m/z)：294.1 (M+H)。

【0268】 表1A中之化合物係使用適合起始物質在類似於實例3及實例4之該等條件下製備。起始材料可購得或可藉由參考本文提供之實例及常識合成。反應時間可例如藉由用層析法或類似方式監測來進行調整，以使得反應可完成。此外，所使用之分離及分析條件與針對實例3及實例4所描述之分離及分析條件相同。

表1A.實例5至實例8

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (min)
5	(S) N (5 氟嘧啶 2 基) 6 甲基 7,8 二氫 6H 環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3 a]吡啶 4 甲醯胺		313.1	1.602
6	(R) N (5 氟嘧啶 2 基) 6 甲基 7,8 二氫 6H 環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3 a]吡啶 4 甲醯胺		313.1	1.769
7	6 甲基 N (嘧啶 2 基) 7,8 二氫 6H 環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3 a]吡啶 4 甲醯胺(鏡像異構體 1)		295.1	1.629
8	6 甲基 N (嘧啶 2 基) 7,8 二氫 6H 環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3 a]吡啶 4 甲醯胺(鏡像異構體 2)	或 	295.1	1.783

[0269] 表1B中之化合物係使用適合起始物質在類似於實例3及實例4之該等條件下製備。起始材料可購得或可藉由參考本文提供之實例及常識合成。反應時間可例如藉由用於析法或類似方式監測來進行調整，以使得反應可完成。隨後在分離條件A下在製備型管柱上對掌性分離粗產物。

分離條件A：

管柱：DAICEL CHIRALPAK AD 250×30 mm I.D.，10 μm

移動相A：CO_2

移動相B：乙醇(0.1% NH_4OH)

梯度：40%B

流動速率：80 mL/Min

[0270] 在以下條件下使用分析型管柱分析滯留時間，且滯留時間提供於表1B中：

管柱：(S,S)-Welk-O-1.8 50×4.6 mm I.D.，1.8 μm

移動相A：CO_2

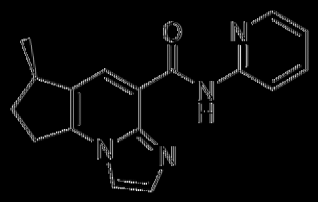
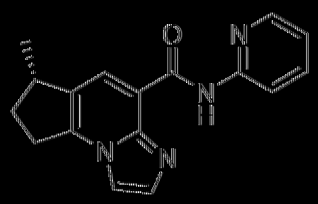
移動相B：40%乙醇(0.05% DEA)

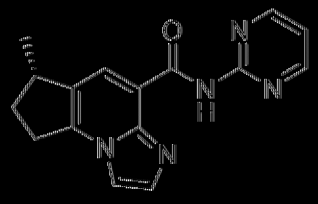
流動速率：2.8 mL/min

管柱溫度：35 °C

ABPR壓力：1500 psi。

表1B.實例9至實例12

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (min)
9	6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		293.0	1.614
		或		
10	6-甲基-N-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		293.0	2.230
11	6-甲基-N-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		294.1	3.231

12	6-甲基-N-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c]吡唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	 或 	294.1	2.296

[0271] 表1C中之化合物係使用適合起始物質在類似於實例3及4之該等條件下製備。起始材料可購得或可藉由參考本文提供之實例及常識合成。反應時間可例如藉由用於析法或類似方式監測來進行調整，以使得反應可完成。隨後類似於分離條件A下(進行必要的變化以最佳化效能：所使用之移動相(例如MeOH、EtOH、異丙醇、ACN或其1:1混合物)及梯度(例如35%B、40%B、55%B或60%B))在製備型管柱上對掌性分離粗產物，得到鏡像異構體所使用之分析條件如下且滯留時間提供於表1C中：

管柱：AD-3 50×4.6 mm I.D.，3 μm

移動相A：CO_2

移動相B：異丙醇(0.05% DEA)

梯度：a) 0-2.5 min：5% B - 95% A勻變至40% B - 60% A；

b) 2.5 min-3.0 min：保持在40% B - 60% A；

c) 3.0 min-4.0 min：40% B - 60% A勻變至5% B - 95% A。

流動速率：4 ml/min

管柱溫度：35℃

自動背壓調節器(ABPR)壓力：1500 psi。

表1C.實例13及實例14

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/z) (M+H)	RT (min)
13	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		312.1	2.282
		或		
14	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		312.1	2.445

[0272] 為了清楚起見，以上鏡像異構體1係指首先自製備管柱之固定相溶離的鏡像異構體；且以上鏡像異構2係指第二次自製備管柱之固定相溶離的鏡像異構體。

[0273] 實例1至實例14中所描述之各化合物分別稱為化合物1至化合物14。

[0274] 下表2中實例15之化合物15可根據上文所描述之流程1及流程3，參照針對實例3及實例4所描述之條件合成，且使用與針對實例3至實例14所描述之該等條件類似的條件分離。

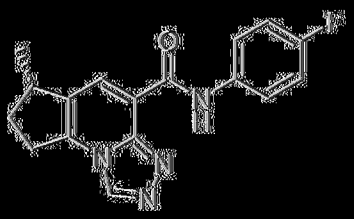
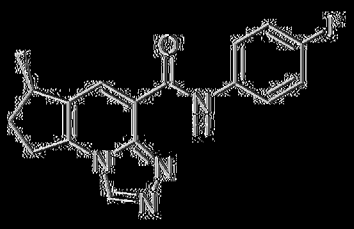
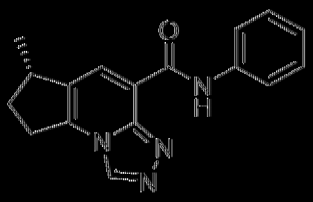
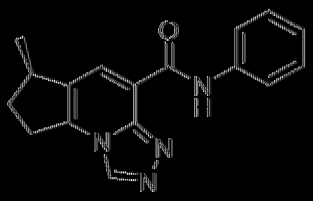
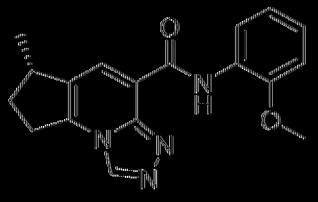
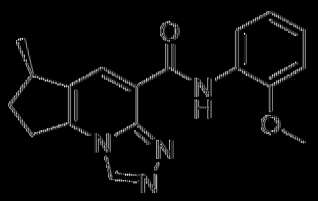
表2.實例15

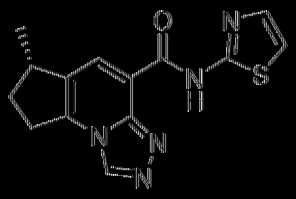
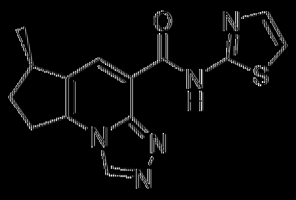
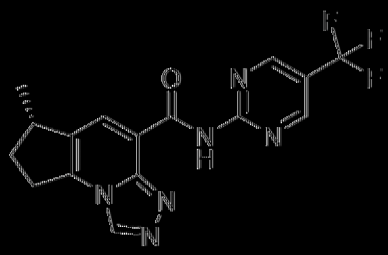
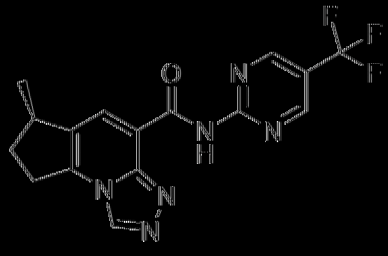
實例編號	化學名稱	結構
15	N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺	

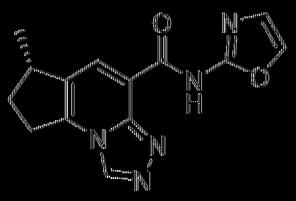
[0275] 下表2A之化合物16至化合物57係根據上文所描述之流程1及流程3，參照針對實例3及實例4所描述之條件合成，且在類似於分離條

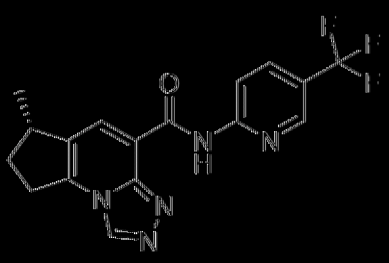
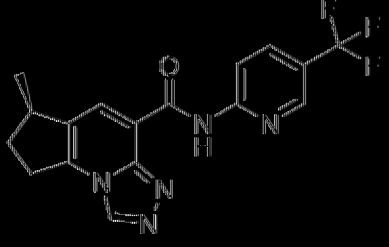
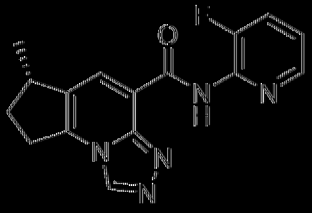
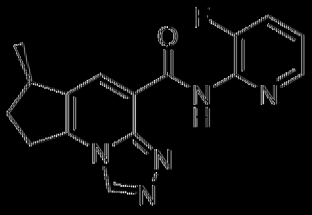
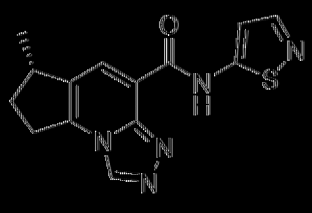
件A之條件下(其中管柱類型、移動相及梯度之必要變化依表2A中所指定)在製備型管柱上分離。

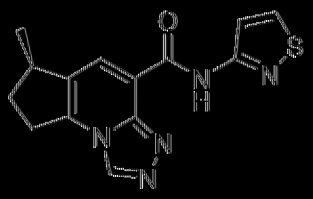
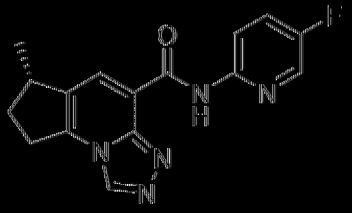
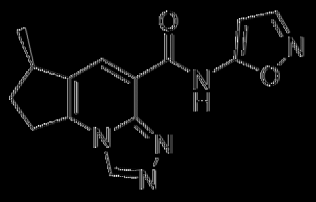
表2A.實例16至實例57

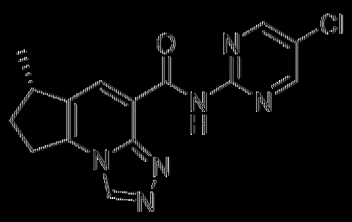
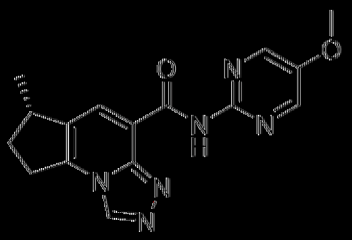
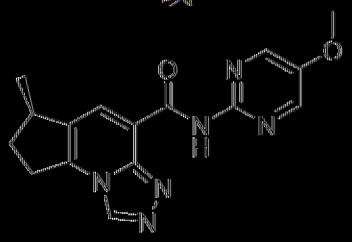
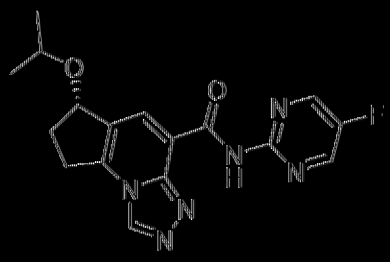
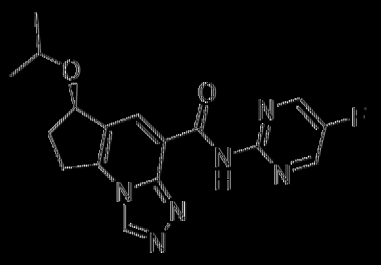
實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/z) (M+H)	分離條件A之變化
16	N-(4-氟苯基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		310.9	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 梯度：等濃度40%B
17	N-(4-氟苯基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		311.0	
18	6-甲基-N-苯基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		292.9	管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/IPA(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度60%B
19	6-甲基-N-苯基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		293.0	
20	N-(2-甲氧苯基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		323.2	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/IPA(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度60%B
21	N-(2-甲氧苯基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		323.2	

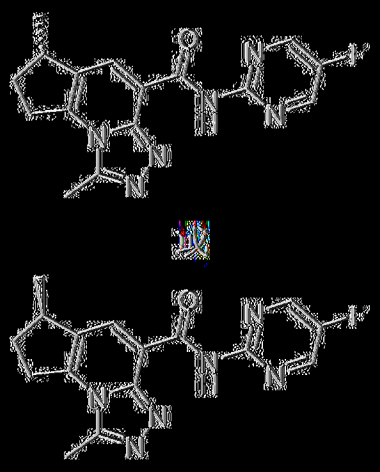
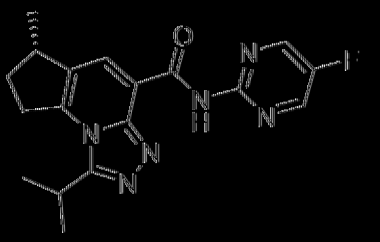
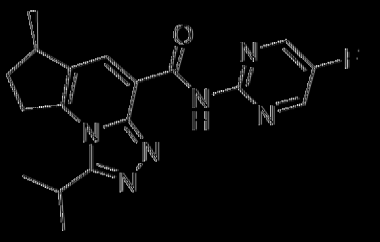
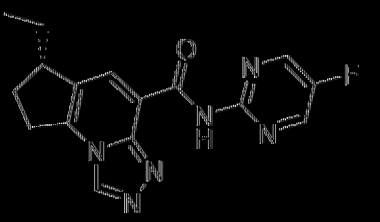
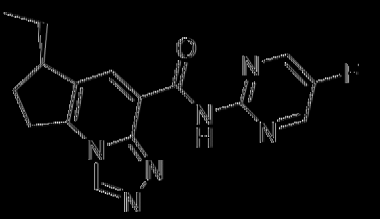
22	N-(5-氟噻唑-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		318.0	梯度：等濃度50%B 流動速率：120 mL/min
		或		
23	N-(5-氟噻唑-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		318.1	
24	6-甲基-N-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		300.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度45%B
		或		
25	6-甲基-N-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		300.1	
26	6-甲基-N-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		363.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度55%B
		或		
27	6-甲基-N-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		363.1	
28	6-甲基-N-(5-甲基嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		309.2	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30

29	6-甲基-N-(5-甲基嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	309.4	mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
30	6-甲基-N-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	284.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
31	6-甲基-N-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		284.1	
32	N-(異噁唑-3-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	284.2	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度55%B
33	N-(異噁唑-3-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c]咪唑并[1,2-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		284.3	
34	6-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		362.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30

35	6-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	362.3	mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度45%B
36	N-(3-氟吡啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	 或 	312.5	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
37	N-(3-氟吡啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		312.5	
38	N-(異噻唑-5-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	300.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
39	N-(異噻唑-5-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		300.0	
40	N-(異噻唑-3-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		300.3	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30

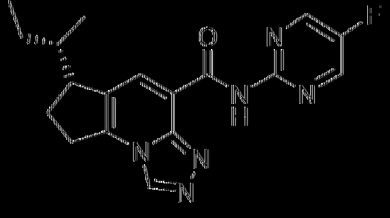
41	N-(異噻唑-3-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體2)	 或 	300.2	mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
42	N-(5-氟吡啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體1)	 或 	312.2 312.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度50%B
43	N-(5-氟吡啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體2)			
44	N-(異噁唑-5-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體2)	 或 	284.1 284.0	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度45%B
45	N-(異噁唑-5-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體1)			
46	N-(5-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體2)		328.9	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30

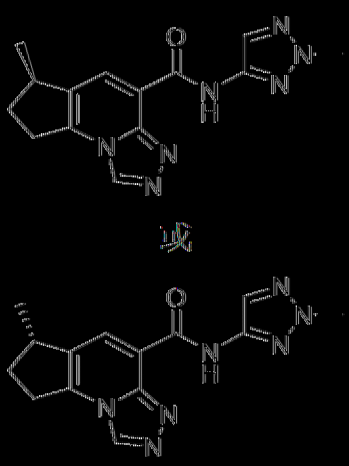
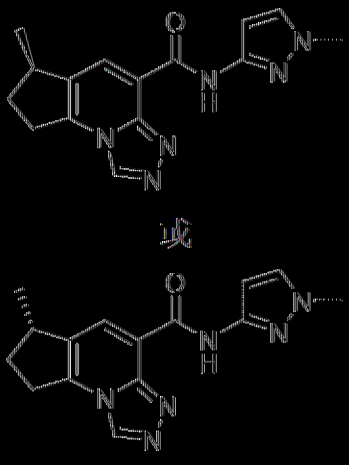
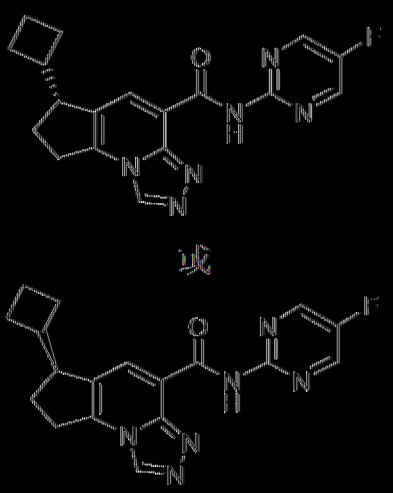
47	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	328.9	mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
48	N-(5-甲氧嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		325.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1 ACN/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
49	N-(5-甲氧嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	或 	325.1	
50	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-異丙氧基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或	357.2	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：1:1異丙醇/甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度60%B
51	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-異丙氧基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		357.2	
52	N-(5-氟嘧啶-2-基)-1,6-二甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		327.4	移動相B：異丙醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃

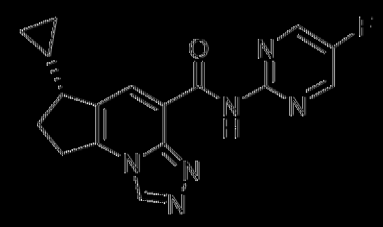
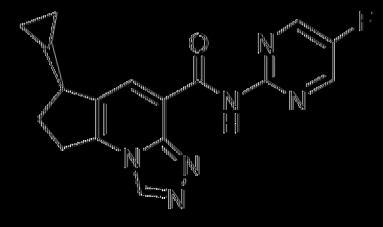
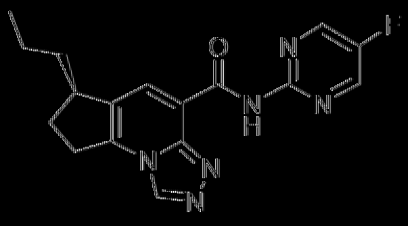
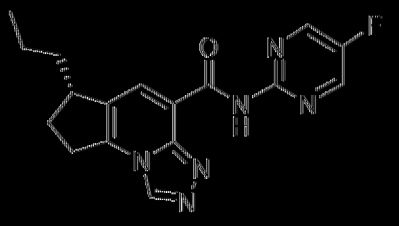
53	N-(5-氟嘧啶-2-基)-1,6-二甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	 或	327.4	度35%B 流動速率：60 mL/min
54	N-(5-氟嘧啶-2-基)-1-異丙基-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	 或	355.5	管柱：DAICEL CHIRALCEL IBN (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：乙醇(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度35%B
55	N-(5-氟嘧啶-2-基)-1-異丙基-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		355.3	
56	6-乙基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或	327.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL AY-H (250 mm×30 mm，10 μm) 移動相B：乙醇(0.1% NH4OH) 梯度：等濃度45%B
57	6-乙基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		327.0	

[0276] 下表3之化合物58至化合物68係根據上文所描述之流程1及流程3，參照針對實例3及實例4所描述之條件合成，且在類似於分離條件A之條件下(其中移動相及梯度之必要變化依表3中所指定)在製備型管柱上分離。

表3：實例58至實例68

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/z) (M+H)	分離條件A之變化
58	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-異丙基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)	 或	341.0	移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度40%B
59	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-異丙基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或	341.2	
60	6-(二級丁基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺 (鏡像異構體2/2)	 或  或 	355.2	分離1： 管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/EtOH (0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度55%B； 分離2：管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/EtOH (0.1% NH_4OH) 梯度：等濃度55%B
61	6-甲基-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-		298.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL

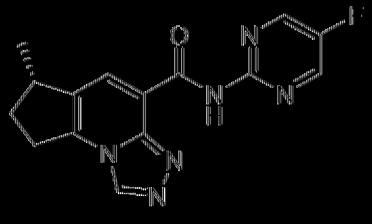
62	6-甲基-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2) 或 6-甲基-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		298.2	OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：甲醇(0.1% NH_4OH)梯度：等濃度60%B
63	6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1) 或 6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		297.2	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/MeOH(0.1% NH_4OH)梯度：等濃度60%B
64	6-環丁基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2) 或 6-環丁基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)		353.0	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/MeOH(0.1% NH_4OH)梯度：等濃度60%B
66	6-環丙基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體2)		339.3	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/MeOH

67	6-環內基-N-(5-氟嘧啶-2-基)-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	339.1	(0.1% NH_4OH)梯度：等濃度60%B
68	N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-內基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(鏡像異構體1)	 或 	341.1	管柱：DAICEL CHIRALCEL OX 250×30 mm I.D.，10 μm 移動相B：1:1 ACN/MeOH (0.1% NH_4OH)梯度：等濃度60%B

[0277]

實例69

(S)-N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[c][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺



步驟1

(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯

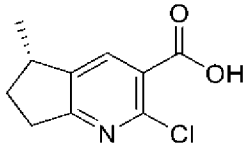


將磷醯氯($POCl_3$) (740 g)添加至(5S)-5-甲基-2-側氧基-1,5,6,7-四氫環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(100 g)及DMF (705 mg)之溶液中。將混合物在100℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除$POCl_3$。將殘餘物用水(4.00 L，5 V)稀釋且用EtOAc (1.60 L×3)萃取。經合併之有機層用NaCl飽和水溶液(800 mL，1 V)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(985 g)。

【0278】

步驟2

(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸

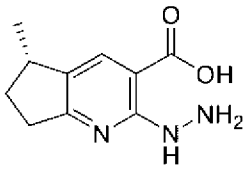


將氫氧化鈉NaOH (232 g)添加至(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(328 g)於H_2O (984 mL)及THF (984 mL)中之溶液中。在25℃至30℃下添加甲醇(984 mL，3 V)。將混合物在25℃攪拌0.5小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。在5℃至10℃下用3 M HCl (10 V)將混合物之pH調節至約2至3。自混合物逐漸分離固體且過濾，得到呈白色固體狀之(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(550 g，67.5%)。

【0279】

步驟3

(5S)-2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸

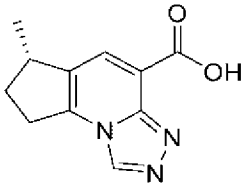


將$N_2H_4.H_2O$ (3.32 kg)添加至(5S)-2-氯-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(275 g)於二噁烷(1.65 L，6 V)中之溶液中。將混合物在80℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除$N_2H_4.H_2O$。用MeCN (2.20 L，4 V)稀釋殘餘物，接著過濾且移除不溶物。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈棕色固體狀之(5S)-2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(1.30 kg，粗產物)。

【0280】

步驟4

(S)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸

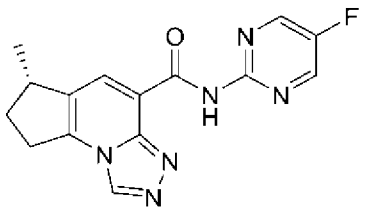


將(5S)-2-肼基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-3-甲酸(1.30 kg)於甲酸(5.20 L，4 V)中之溶液在100℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用冰水(3.25 L，2.5 V)稀釋殘餘物且在0℃下攪拌1小時。過濾混合物且用水(3.90 L，3 V)洗滌，且過濾，得到呈棕色固體狀之(S)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸(360 g，64%)。

【0281】

步驟5

(S)-N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H 環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺



將吡啶(1.11 kg)及5-氟嘧啶-2-胺(296 g)之混合物添加至(S)-6-甲基-7,8-二氫-6H-環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲酸(412 g)於DCM (2.47 L，6 V)中之溶液中。在25℃下將$POCl_3$ (402 g)逐滴添加至混合物中。將混合物在25℃下攪拌0.5小時。在25℃下，藉由添加H_2O (2.00 L，5 V)來淬滅反應混合物，且接著用DCM (2.46 L，2 V×3)萃取。經合併之有機層用NaCl飽和水溶液(410 mL，1 V)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠管柱層析用DCM/EtOAc (1/0至1/1)溶離純化，得到呈灰白色固體狀之(S)-N-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-7,8-二氫-6H 環戊并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-甲醯胺(365 g，61.7%產率，99.6純度)。

【0282】

hAHR細胞核易位分析

此分析之目的係量測化合物結合、激活及誘導AhR易位至細胞核中進行轉錄的能力。使用Jump-In™ T-REx™ HEK293重定向套組(Life Technologies)建立穩定的細胞株。將人類AhR cDNA選殖至pJTI R4 CMV-EGFP載體中。將EGFP選殖至AHR之C端以形成AhR-EGFP嵌合體。使用FuGENE® HD將pJTI R4 CMV-TO AhR-EGFP載體轉染至In™ T-REx™ HEK293細胞中。使用2.5 mg/ml G418選擇經轉染細胞10至14天，接著擴增，採集且以2×10^7個細胞/毫升懸浮於冷凍培養基(具有8% DMSO之FBS)中，且將等分試樣儲存於液氮中。在分析日前一天，將細

胞解凍且在1 μg/ml多西環素(Doxycycline)存在下再懸浮於具有5% FBS之DMEM中，且以12,000至15,000個細胞/孔接種於經聚-L-離胺酸塗佈之CELLCARRIER-384 ULTRA微量培養盤(Perkin Elmer)中，且在37℃及5% CO_2下培育隔夜。在分析日，使用聲學分配(ECHO®)將化合物用DMSO連續稀釋(1:2)至384孔nunc盤中。劑量反應為20點曲線。將化合物再懸浮於40 μl DMEM加0.1% BSA中。使培養基潮濕且添加25 μl DMEM加0.1% BSA，接著將25 μL 化合物/DMEM加0.1% BSA添加至細胞培養盤中。將細胞在37 ℃及5% CO_2下與化合物一起培育45分鐘。最終DMSO濃度為0.2%。培育45分鐘後，使培養基潮濕。將細胞用40 μl冷MeOH (-20℃)固定20分鐘。將MeOH潤濕，且將50 μL含有1 μg/mL Hochst之DPBS添加至細胞培養盤中。使用Opera PHENIX®或OPERETTA®高通量影像系統(Perkin Elmer)、20×Water Objective及五個視野/孔，對EGFP之強度進行定量。使用4參數非線性推理方程式分析細胞核中EGFP螢光強度與細胞溶質之比率以確定AhR促效劑之效能。

【0283】 表3展示某些上述實例化合物之hAHR核易位分析資料。名稱「A」係指EC_{50} <=1 nM；「B」係指1 nM < EC_{50} <=10 nM；「C」係指10 nM < EC_{50} <=50 nM；且「D」係指EC_{50} > 50 nM。「-」表示活性未測試出。

表3.hAHR細胞核易位分析之EC_{50}值

實例編號	Rel EC_{50} (nM)	實例編號	Rel EC_{50} (nM)
1	3.1	35	B
2	0.585	36	B
3	5.37	37	B
4	D	38	B
5	5.79	39	B
6	5.74	40	A
7	11.1	41	B

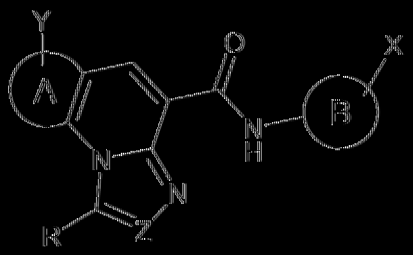
8	25.3	42	B
9	3.37	43	B
10	1.32	44	D
11	1.58	45	C
12	9.8	46	B
13	0.495	47	B
14	1.66	48	C
15	-	49	C
16	A	50	D
17	A	51	D
18	A	52	D
19	A	53	D
20	D	54	D
21	D	55	D
22	A	56	B
23	B	57	B
24	B	58	B
25	B	59	C
26	B	60	C
27	B	61	B
28	C	62	C
29	C	63	C
30	C	64	B
31	C	65	B
32	B	66	B
33	D	67	B
34	B	68	C

【0284】本發明之某些化合物為芳基烴受體(AHR)之新穎促效劑，其係由藉由以上繪示之hAHR細胞核易位分析所展示。使用上文所描述之相同或類似分析技術可證明其他式I-1、I-2、I-3、II-1、II-2、II-3、II-1A、III-1、III-2、III-3、III-1A、IV-1、IV-2、IV-3、IV-1A、V-1、V-2、V-3或V-4化合物為AHR促效劑。咸信本文提供之此等化合物及實例適用於治療免疫介導性疾病(IMD)，特定言之牛皮癬及異位性皮膚炎等。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種下式化合物或其立體異構體或立體異構體混合物，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，



其中：

環A為5員或6員碳環；

環B為苯基，或具有1至3個雜原子之5員或6員雜芳基，其中該雜芳基之各雜原子獨立地選自N、S及O；

R為H或C_{1-3}烷基；

X為H、鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基；

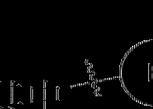
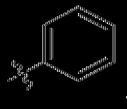
Y為H、C_{1-4}烷基或C_{3-4}環烷基，其中該C_{1-4}烷基為一級或二級烷基；及

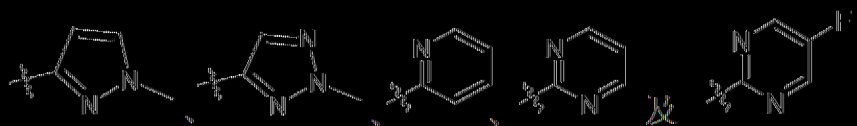
Z為CH或N。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中R為H。

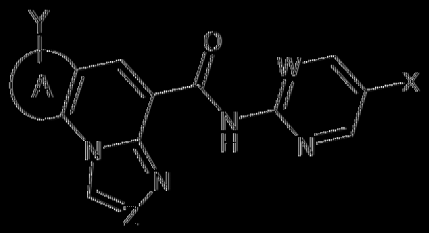
【請求項3】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自  、



[請求項4]

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有下式：



，

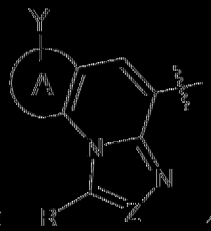
其中：

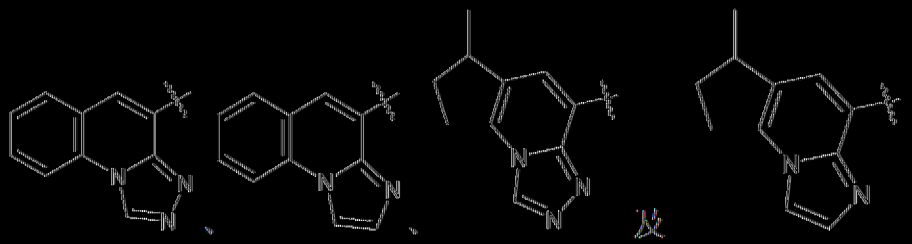
X為H或鹵基；

Y為H或C_{1-3}烷基；及

W為CH或N。

[請求項5]

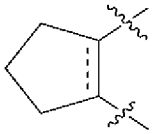
如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自以下組成之群：



[請求項6]

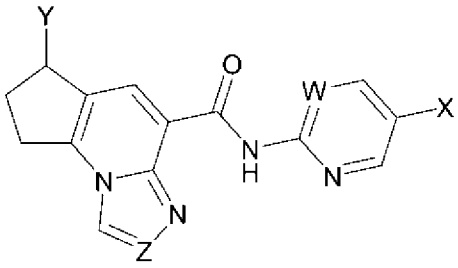
如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中環A為苯基。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中環A為  。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有下式：



，

其中：

X為H或鹵基；

Y為H或C_{1-3}烷基；及

W為CH或N。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中Z為N。

【請求項10】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中Z為CH。

【請求項11】

如請求項4之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中W為N。

【請求項12】

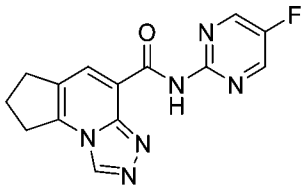
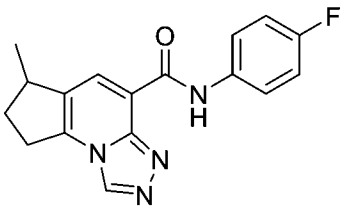
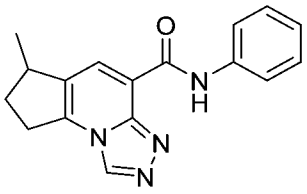
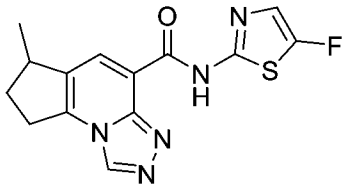
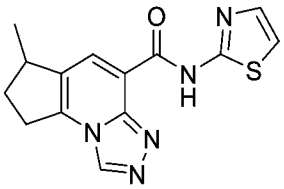
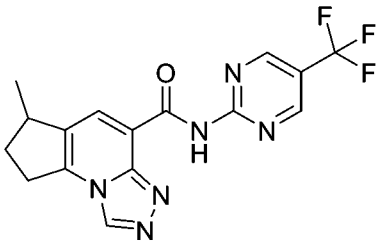
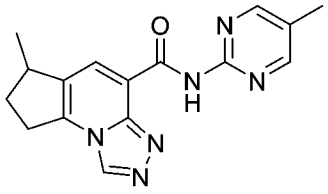
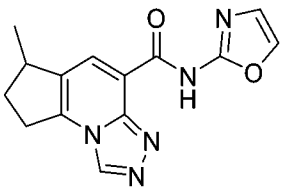
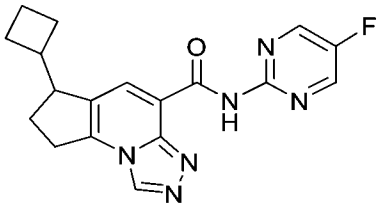
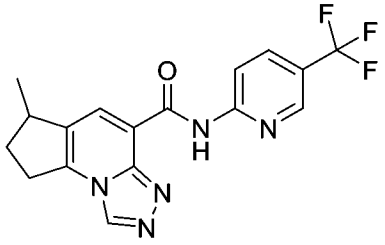
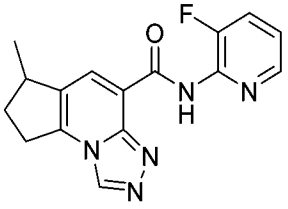
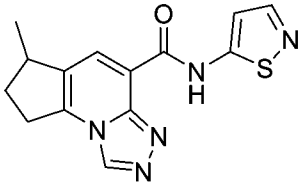
如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X為F。

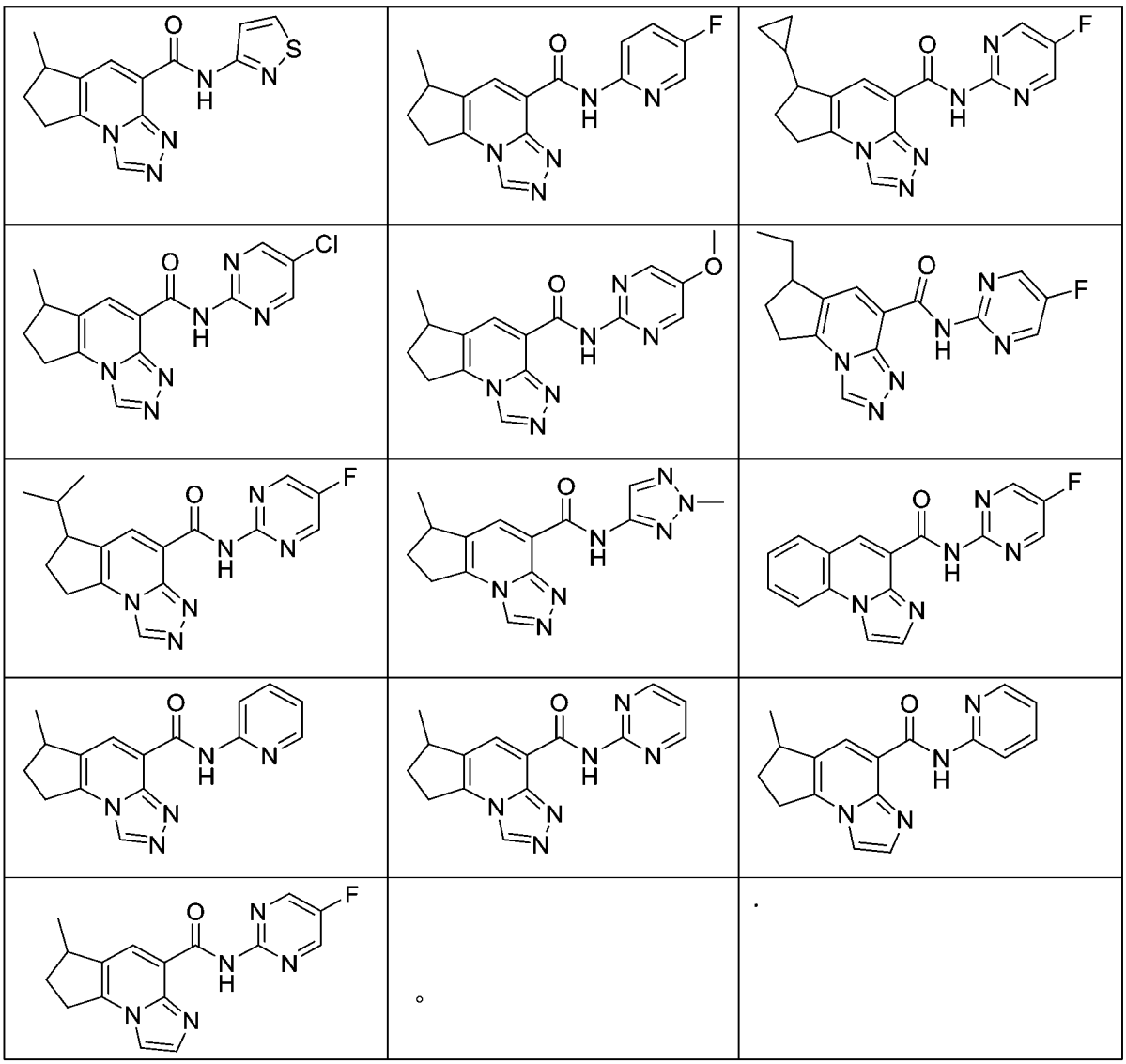
【請求項13】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中Y為甲基。

【請求項14】

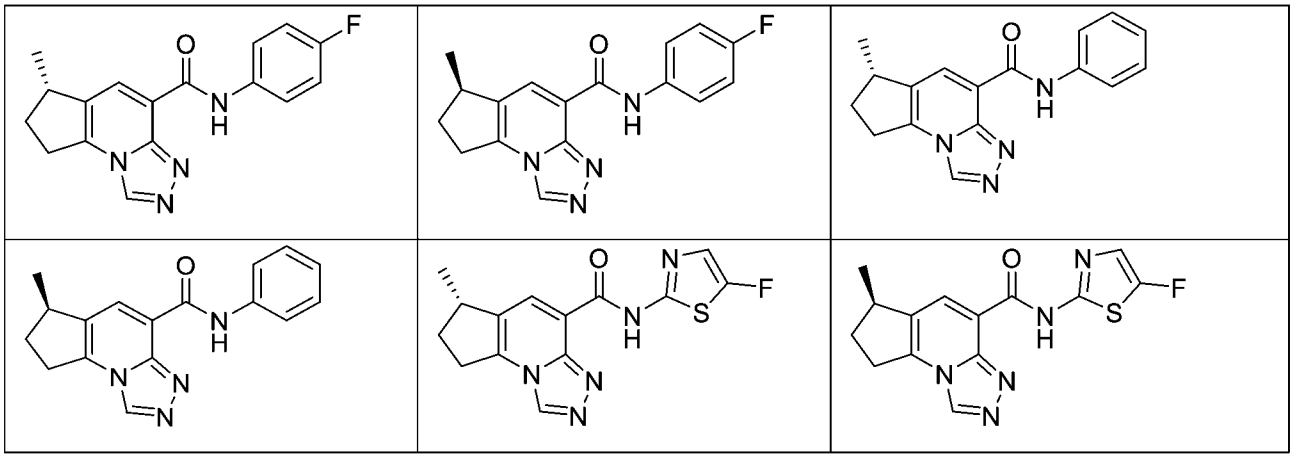
如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自下表：

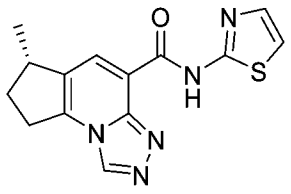
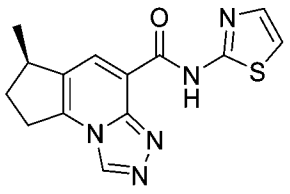
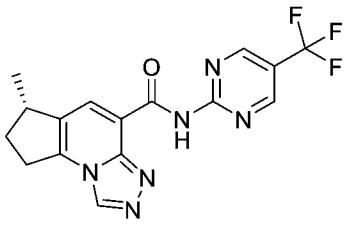
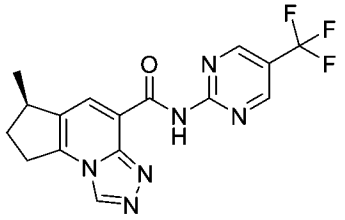
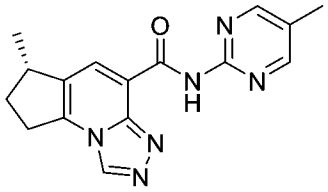
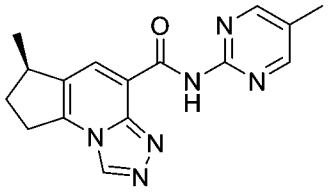
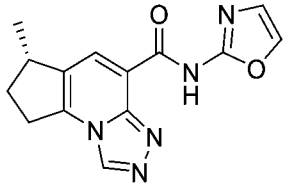
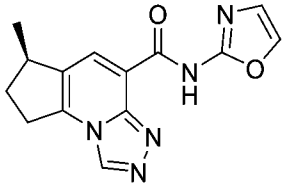
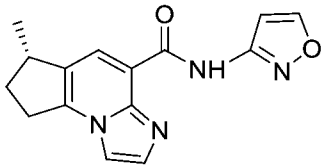
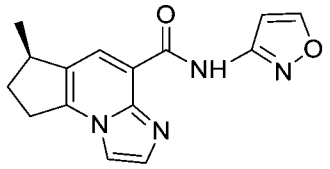
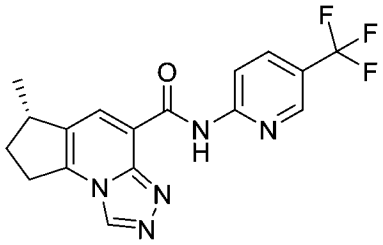
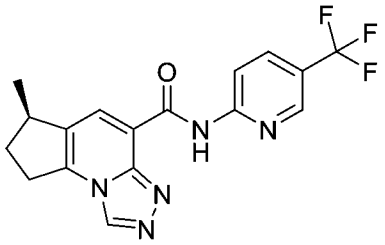
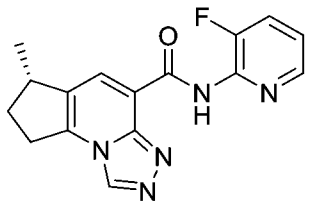
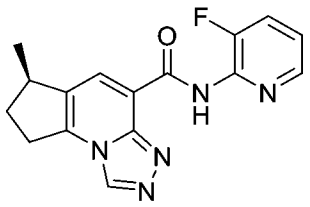
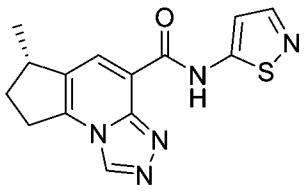
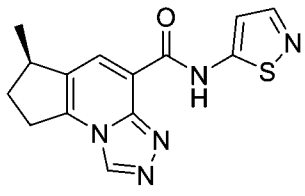
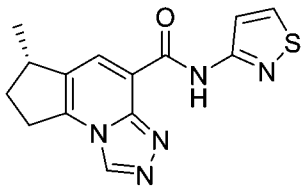
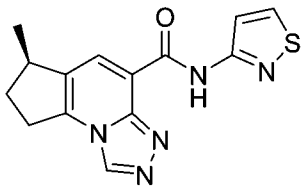
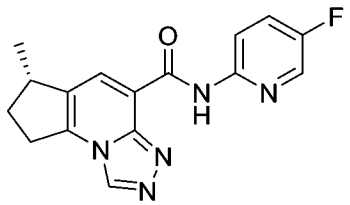
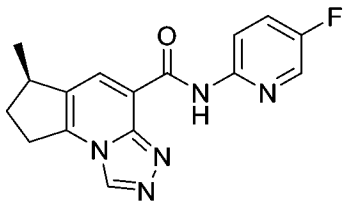
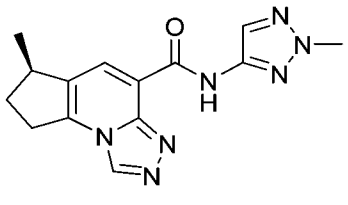
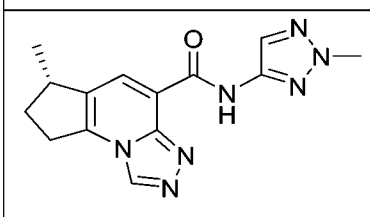
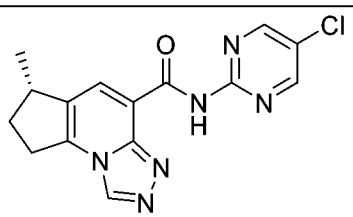
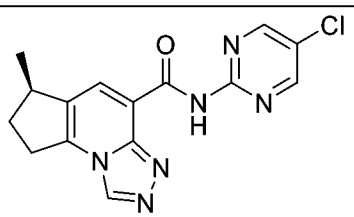
		
		
		
		

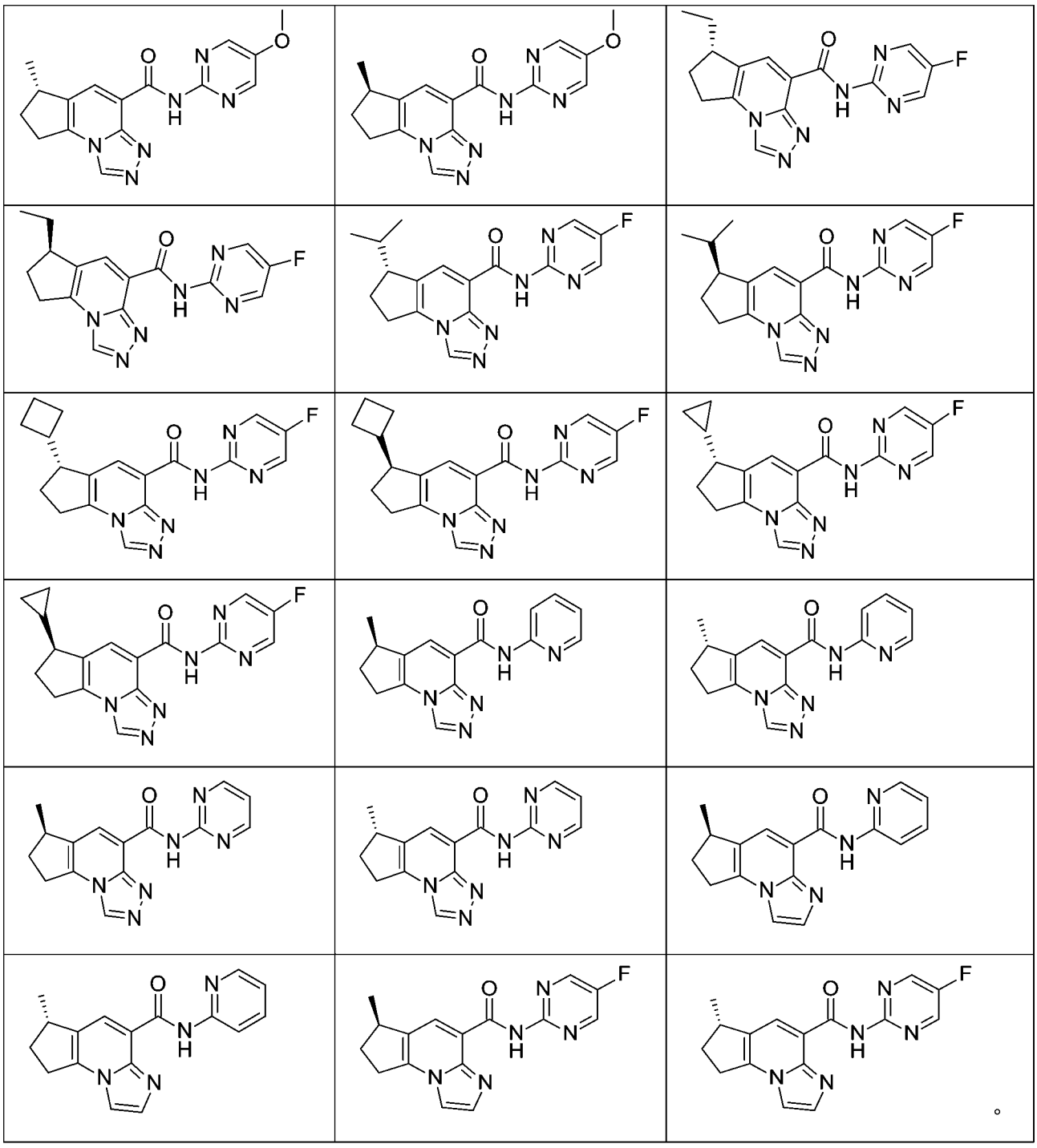


【請求項15】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自下表：

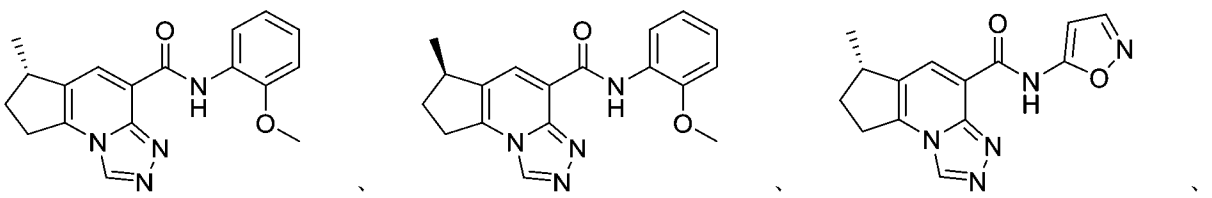


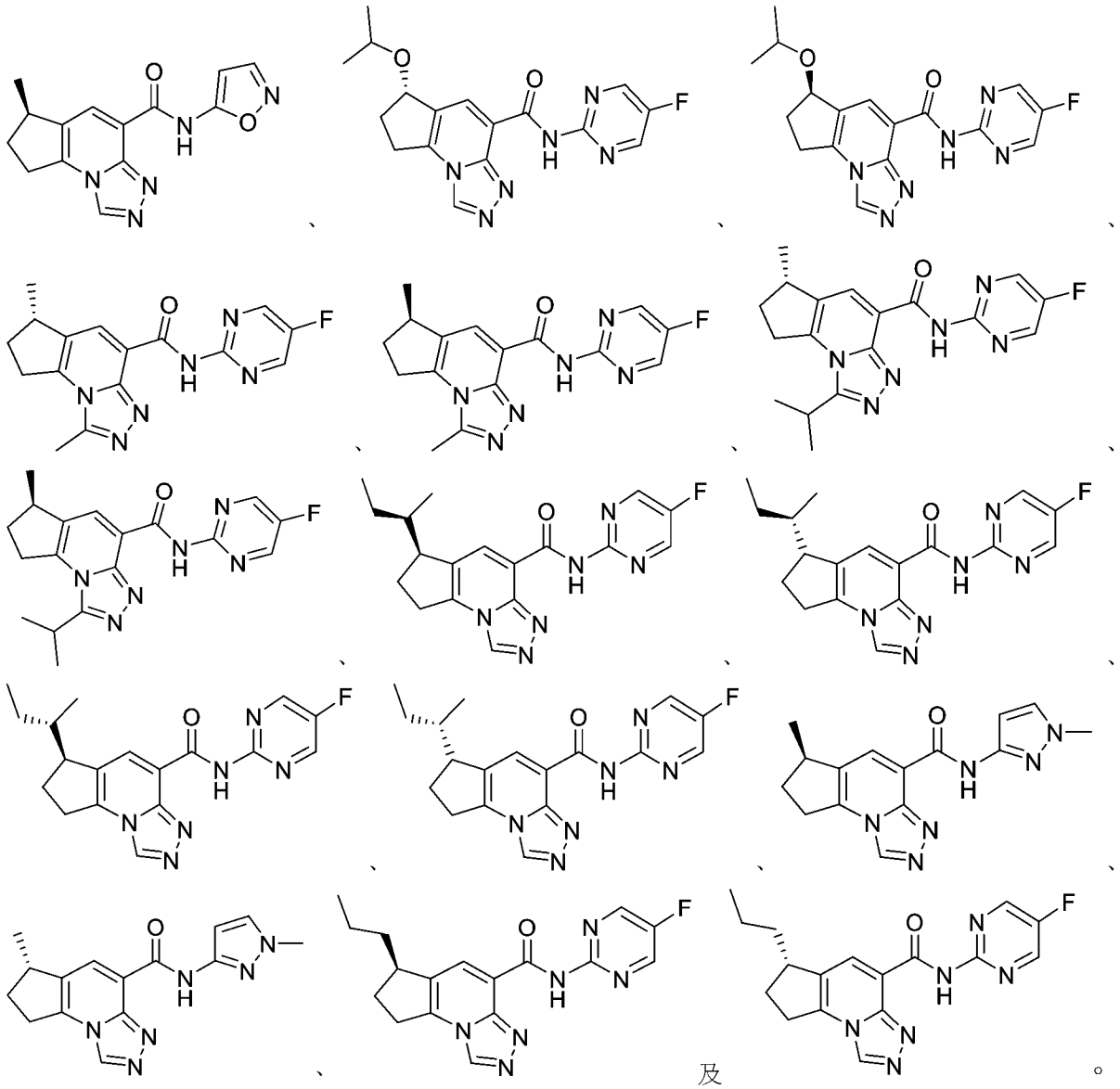
		
		
		
		
		
		
		
		



【請求項16】

如請求項1之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自下式：



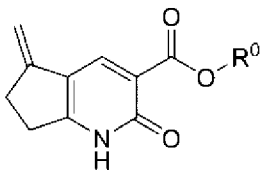


【請求項17】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造在有需要之患者中治療選自牛皮癬、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症及全身性紅斑性狼瘡症(SLE)之疾病或病症的醫藥品。

【請求項18】

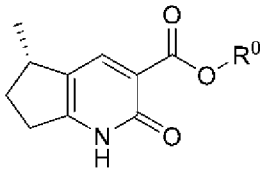
一種下式化合物或其鹽，



其中R^0為C_{1-3}烷基。

【請求項19】

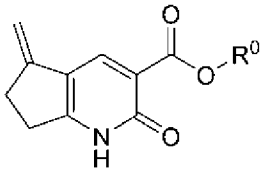
一種下式化合物或其鹽，



其中R^0為C_{1-3}烷基。

【請求項20】

一種製備如請求項19之化合物的方法，其包含使下式化合物：



與分子氫在足以提供如請求項19之化合物的條件下接觸。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物、其立體異構體或立體異構體混合物或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。