



(21)申請案號：107119946

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl. :

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/12美國62/518,106

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國

(72)發明人：波桑納克 托德 BOSANAC, TODD (US)；柏克 麥可 J BURKE, MICHAEL J. (US)；庫克 布萊恩 尼可拉斯 COOK, BRIAN NICHOLAS (US)；迪薩佛 戴倫 陶德 DISALVO, DARREN TODD (US)；克瑞恩 湯瑪斯 馬汀 二世 KIRRANE, THOMAS MARTIN JR. (US)；沈 悅 SHEN, YUE (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

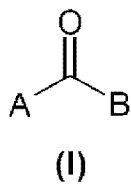
申請專利範圍項數：16 項圖式數：0共 88 頁

(54)名稱

作為 VANIN 抑制劑之雜芳族化合物

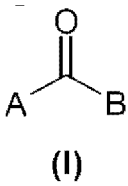
(57)摘要

本發明涵蓋式(I)化合物



其中基團 A 及 B 在本文中進行定義，其適用於治療與 Vanin 相關之疾病，及製備此等化合物之方法，含有此等化合物之醫藥製劑及其使用方法。

The present invention encompasses compounds of the formula (I)

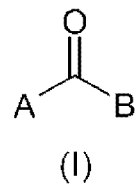


wherein the groups A and B are defined herein, which are suitable for the treatment of diseases related to Vanin, and processes for making these compounds, pharmaceutical preparations containing these compounds, and their methods of use.

特徵化學式：

I855993

TW I855993 B





I855993

【發明摘要】

【中文發明名稱】

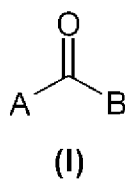
作為VANIN抑制劑之雜芳族化合物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS VANIN INHIBITORS

【中文】

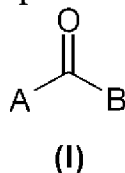
本發明涵蓋式(I)化合物



其中基團A及B在本文中進行定義，其適用於治療與Vanin相關之疾病，及製備此等化合物之方法，含有此等化合物之醫藥製劑及其使用方法。

【英文】

The present invention encompasses compounds of the formula (I)



wherein the groups A and B are defined herein, which are suitable for the treatment of diseases related to Vanin, and processes for making these compounds, pharmaceutical preparations containing these compounds, and their methods of use.

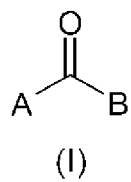
【指定代表圖】

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】

作為VANIN抑制劑之雜芳族化合物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS VANIN INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制Vanin之新穎化合物、含有其之醫藥組合物及其作為藥劑之用途。

【先前技術】

【0002】 Vanin酶之同功異型物1及2為單域胞外泛醯巯基乙胺酶，其分別催化泛硫乙胺及泛醯巯基乙胺裂解成泛酸及胱胺及半胱胺(Martin, Immunogenetics, (2001年5月-6月) 第53卷，第4期，第296-306頁)。半胱胺之產生已與由麩胱甘肽含量減少造成的組織應激中氧化性增大有關，其係諸多病理性病況特有的病況，包括IBD (Xavier, Nature. 2011年6月15日;474 (7351):307-17)、癌症(Sosa, Ageing research reviews, (2013年1月) 第12卷，第1期，第376-90頁)及糖尿病(Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (2001年7月-8月) 第15卷，第4期，第203-10頁)。

【0003】 腸道上皮中Vanin-1活性增大已牽涉到在鼠類模型中藉由降低對氧化應激的耐受性而促進組織損害及發炎(Naquet, Biochem Soc Trans. 2014年8月；42(4):1094-100)；(Berruyer, Molecular and cellular biology, (2004年8月) 第24卷，第16期，第7214-24頁)；(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日) 第203卷，第13期，第2817-27頁)；(Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010年1月))

第16卷，第1期，第96-104頁)。同種接合子VNN1基因剔除(KO)小鼠的血液及組織中缺乏可觀量的半胱胺，且顯示出對氧化應激的麩胱甘肽介導之組織耐受性(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日) 第203卷，第13期，第2817-27頁)。另外，此等小鼠在TNBS、DSS及血吸蟲誘發之結腸炎模型中免受腸道損傷(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日) 第203卷，第13期，第2817-27頁；Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010年1月) 第16卷，第1期，第96-104頁；Martin, The Journal of clinical investigation, (2004年2月) 第113卷，第4期，第591-7頁)。鑒於嚙齒動物缺乏Vanin-2，其唯一的半胱胺來源係來自Vanin-1，因此VNN1 KO小鼠之保護性表型歸因於缺乏半胱胺。

【0004】在人類中，已觀測到Vanin-1在來自UC及CD患者之組織切片中之腸上皮中上調，且引起VNN1表現增加的VNN1基因之調節區中之功能性多形現象與IBD易感性提高有關(P=0.0003異型接合子對比野生型)(Gensollen, Inflammatory bowel diseases, (2013年10月) 第19卷，第11期，第2315-25頁)。

【0005】另外，皮膚及血液中之Vanin-1活性上調已與全身性硬化症患者中之纖維化的發展及嚴重性有關(Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) 第197卷，第8期，第3326-3335頁)，且已在慢性幼年型特發性血小板減少症(Zhang, Blood, (2011年4月28日) 第117卷，第17期，第4569-79頁)、牛皮癬及異位性皮膚炎(Jansen, The Journal of investigative dermatology, (2009年9月) 第129卷，第9期，第2167-74頁)中觀測到Vanin-1含量升高。

【0006】 Vanin-1表現及活性提高在胰臟癌相關的新發糖尿病中亦存在且用作生物標記物(Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250)，且亦與結直腸癌中的不良預後及對治療之反應相關(Chai, American journal of translational research, (2016) 第8卷，第10期，第4455-4463頁)。

【0007】 WO2018011681揭示用於治療一系列疾病(例如，克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)之Vanin抑制劑。

【0008】 本發明待解決之問題為提供充當Vanin酶之抑制劑，較佳充當Vanin-1酶之抑制劑的新穎化合物。

【0009】 已出人意料地發現，本發明之化合物具有

●強力Vanin-1抑制劑活性，較佳地呈現出抑制VNN-1

IC_{50} [nM] < 100，尤其較佳 IC_{50} [nM] < 10。

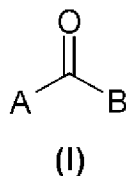
【0010】 此外，本發明之化合物呈現有利於其藥理學概況(如高溶解度)及通常所需的藥物動力學特性(例如，代謝穩定性)的能力。

【發明內容】

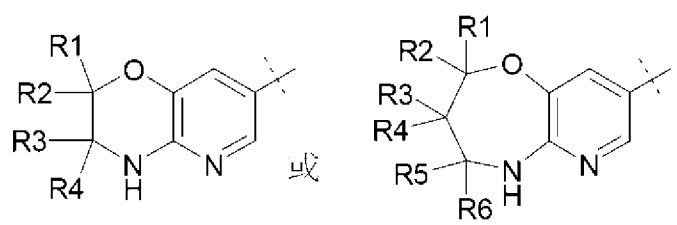
【實施方式】

【0011】 已出人意料地發現，上文所提及之問題藉由本發明之式I化合物得到解決。

【0012】 在一第一通用實施例中，提供式(I)化合物

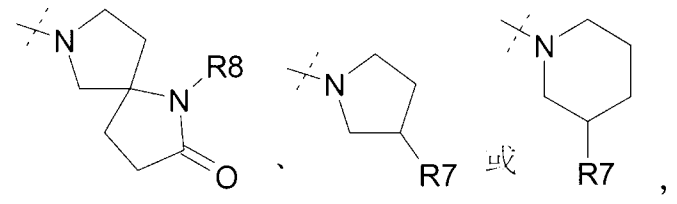


其中A為：

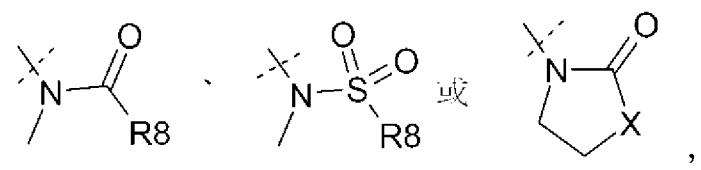


其中各R1、R2、R3、R4、R5及R6獨立地為H、C₁₋₄烷基或經羥基或鹵基取代之C₁₋₄烷基、苯基、5-6員雜芳基或R1及R2、R3及R4或R5及R6共同形成3-4員碳環，且

其中B為：



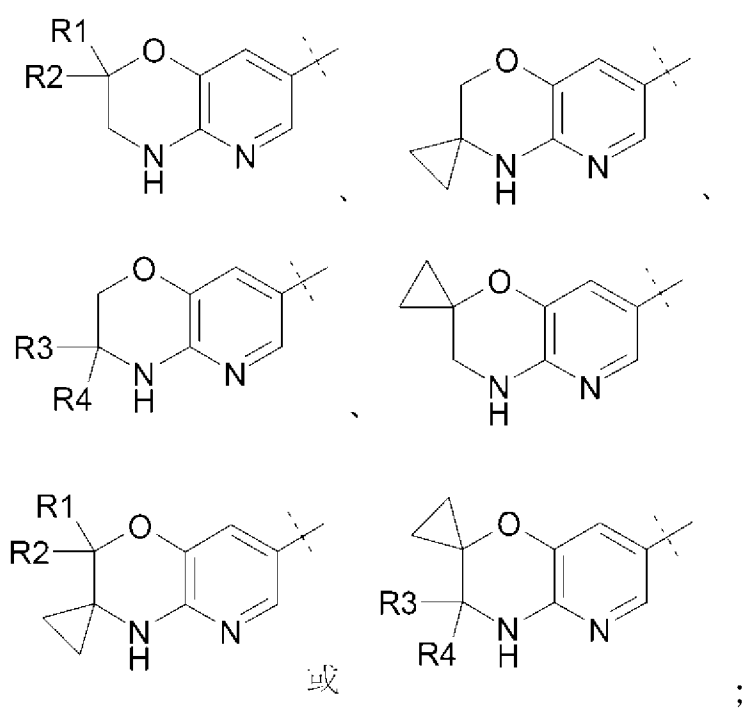
其中R7為H、C₁₋₃烷基、鹵素、C₁₋₃烷氧基、5-6員雜芳基、或



其中R8為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基或雜環，且X為CH₂或O；或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

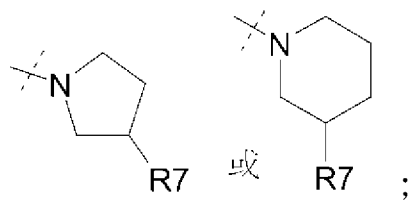
【0013】 在關於第一通用實施例之一態樣中，提供式(I)化合物

其中A為：



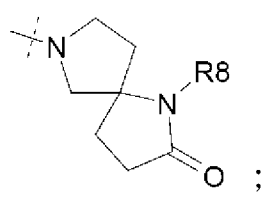
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0014】 在關於第一通用實施例之另一態樣中，提供式(I)化合物，其中B為：



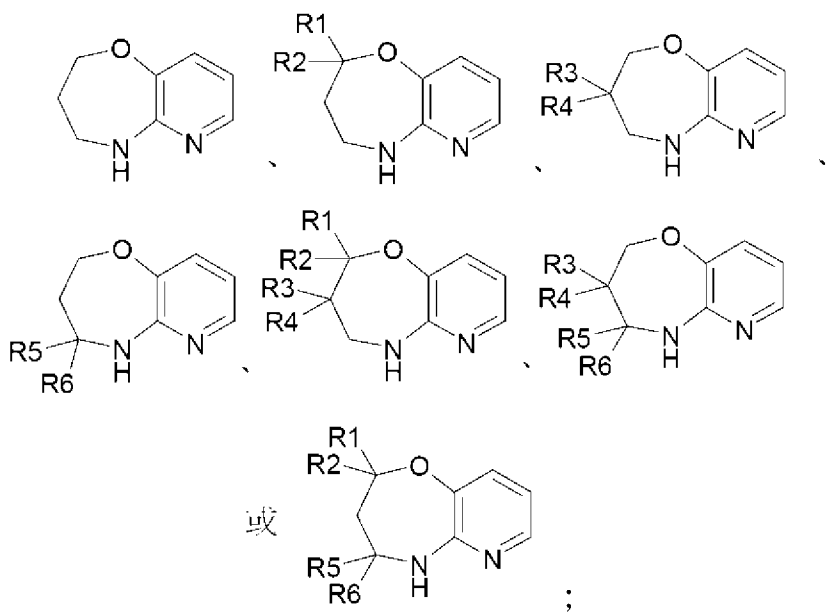
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0015】 在關於第一通用實施例之另一態樣中，提供式(I)化合物，其中B為：



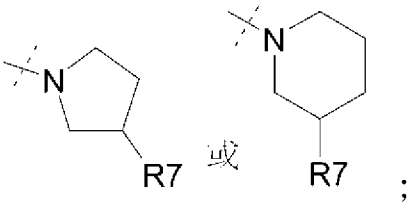
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0016】 在關於第一通用實施例之另一態樣中，提供式(I)化合物，其中A為：



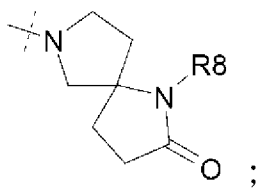
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0017】 在關於第一通用實施例之另一態樣中，提供式(I)化合物，其中B為：



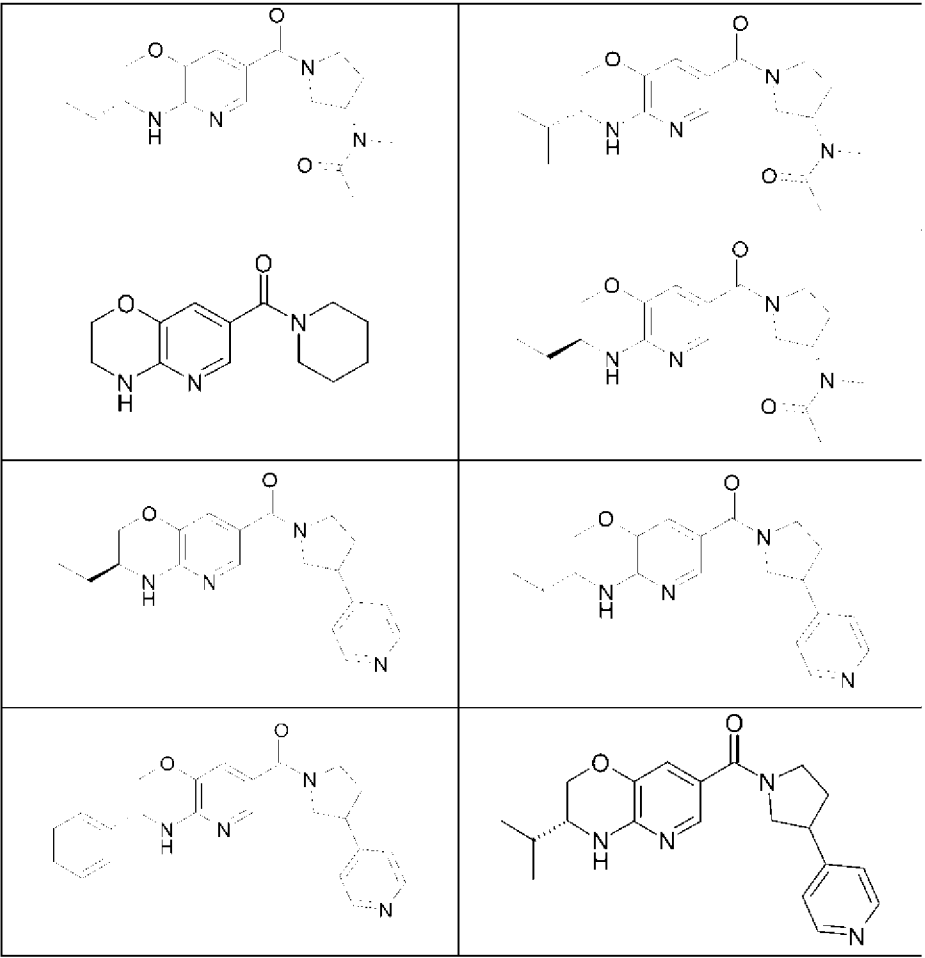
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

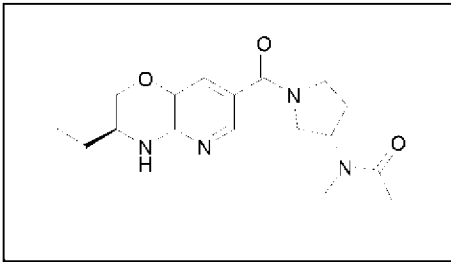
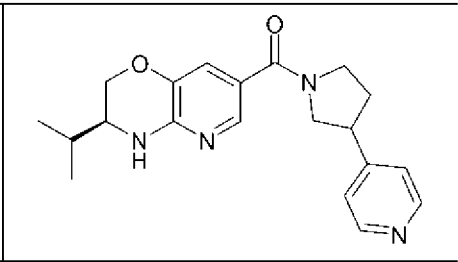
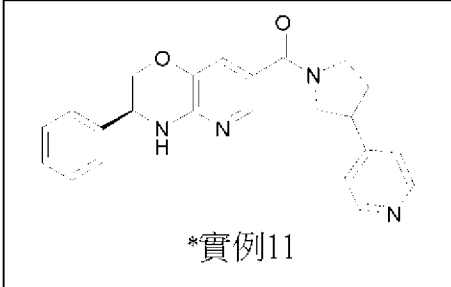
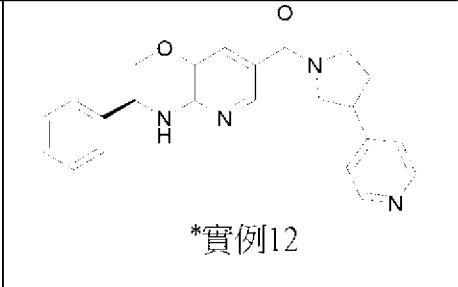
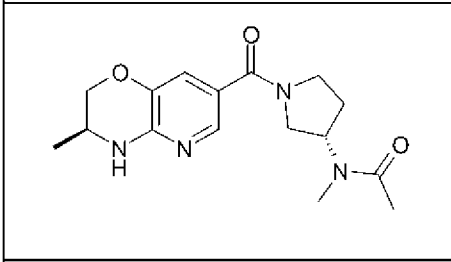
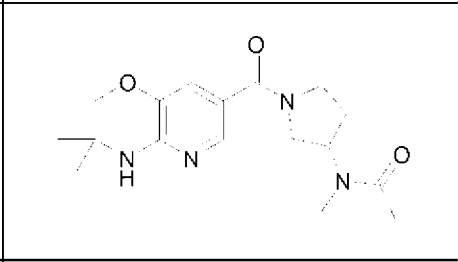
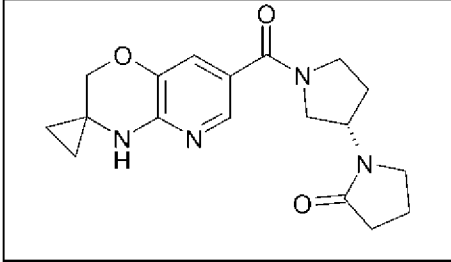
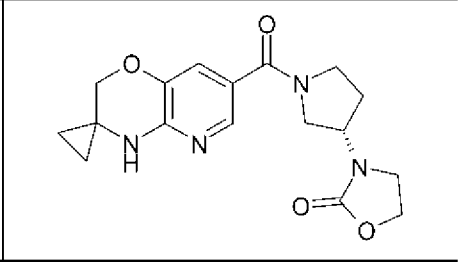
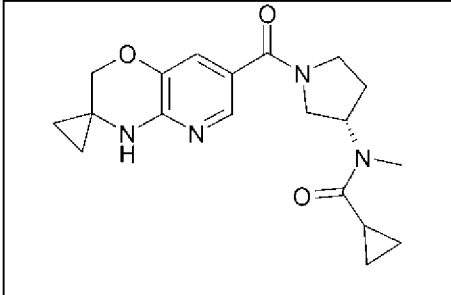
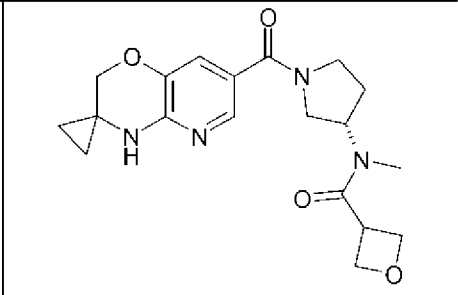
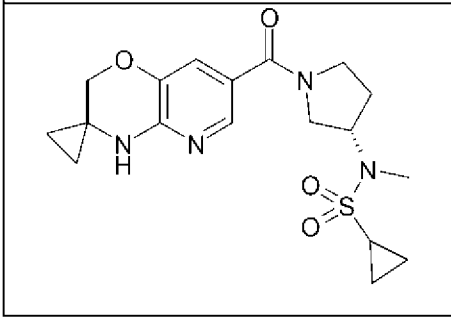
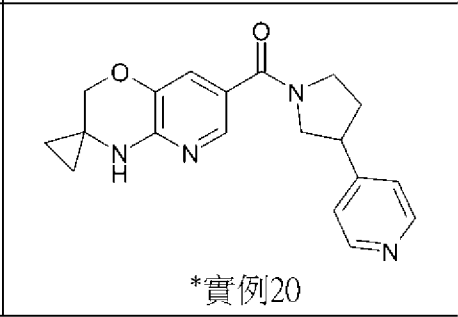
【0018】 在關於第一通用實施例之另一態樣中，提供式(I)化合物，其中B為：

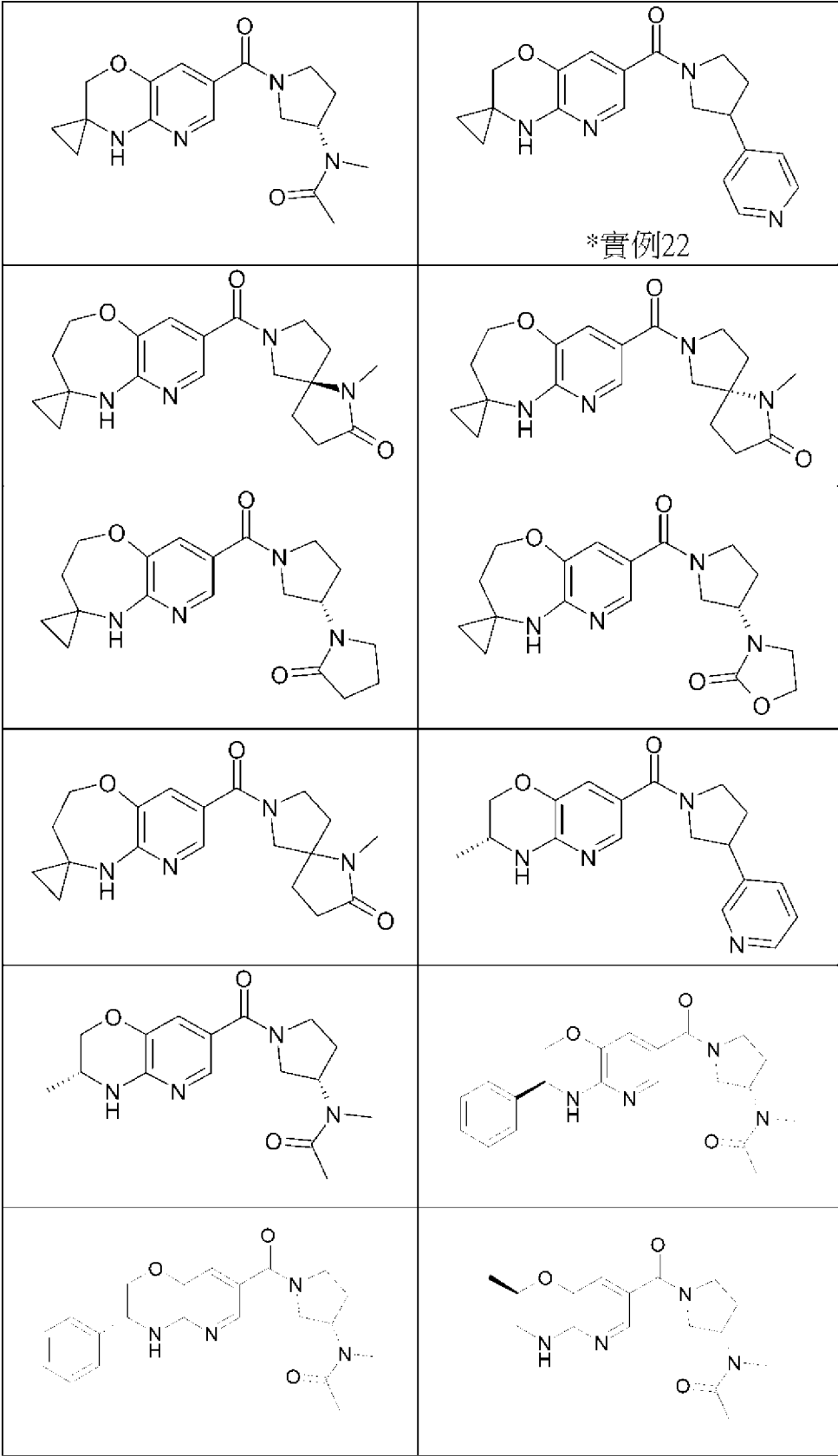


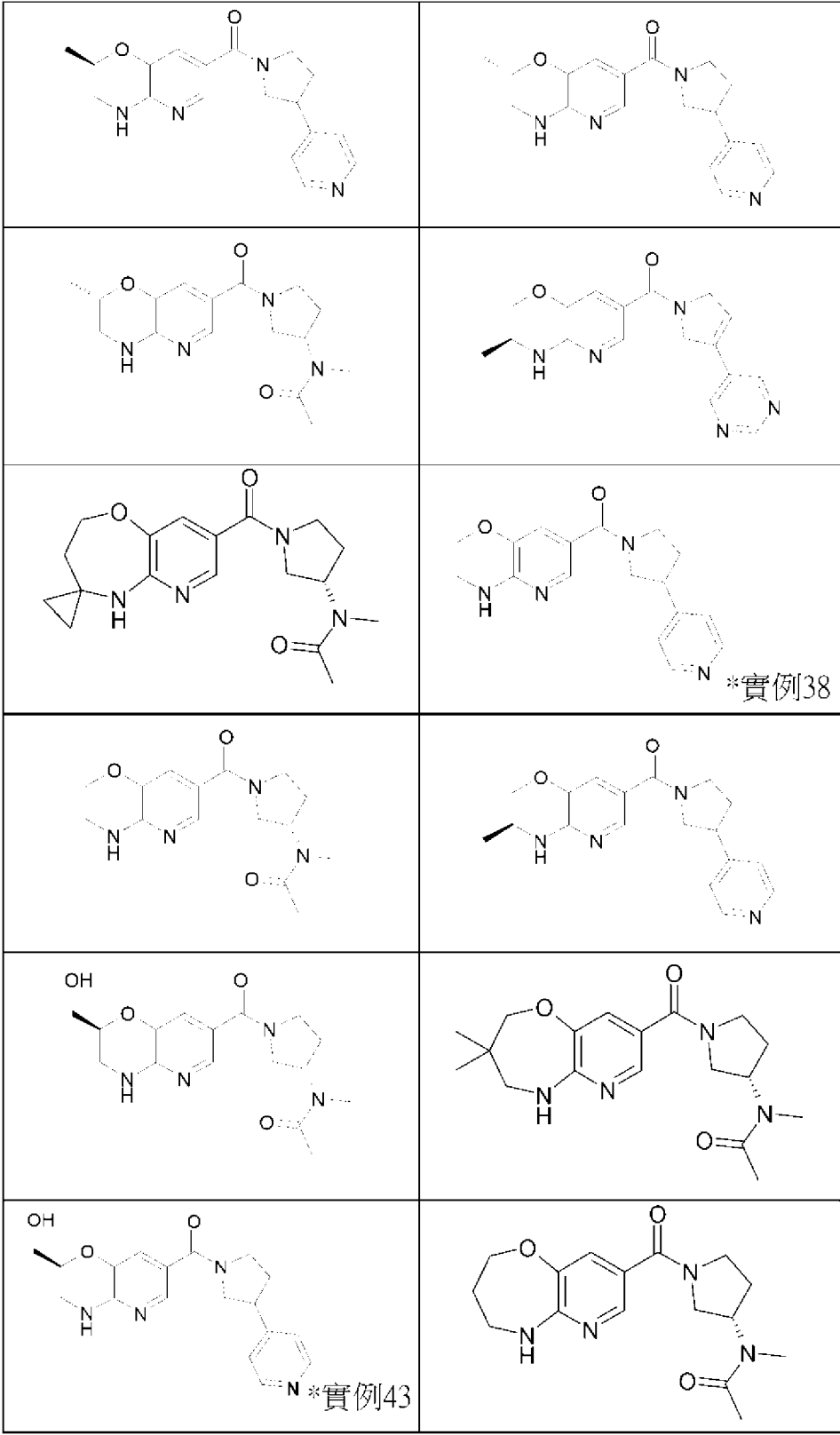
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0019】 在一第二通用實施例中，提供選自以下之化合物：



	
 *實例11	 *實例12
	
	
	
	 *實例20



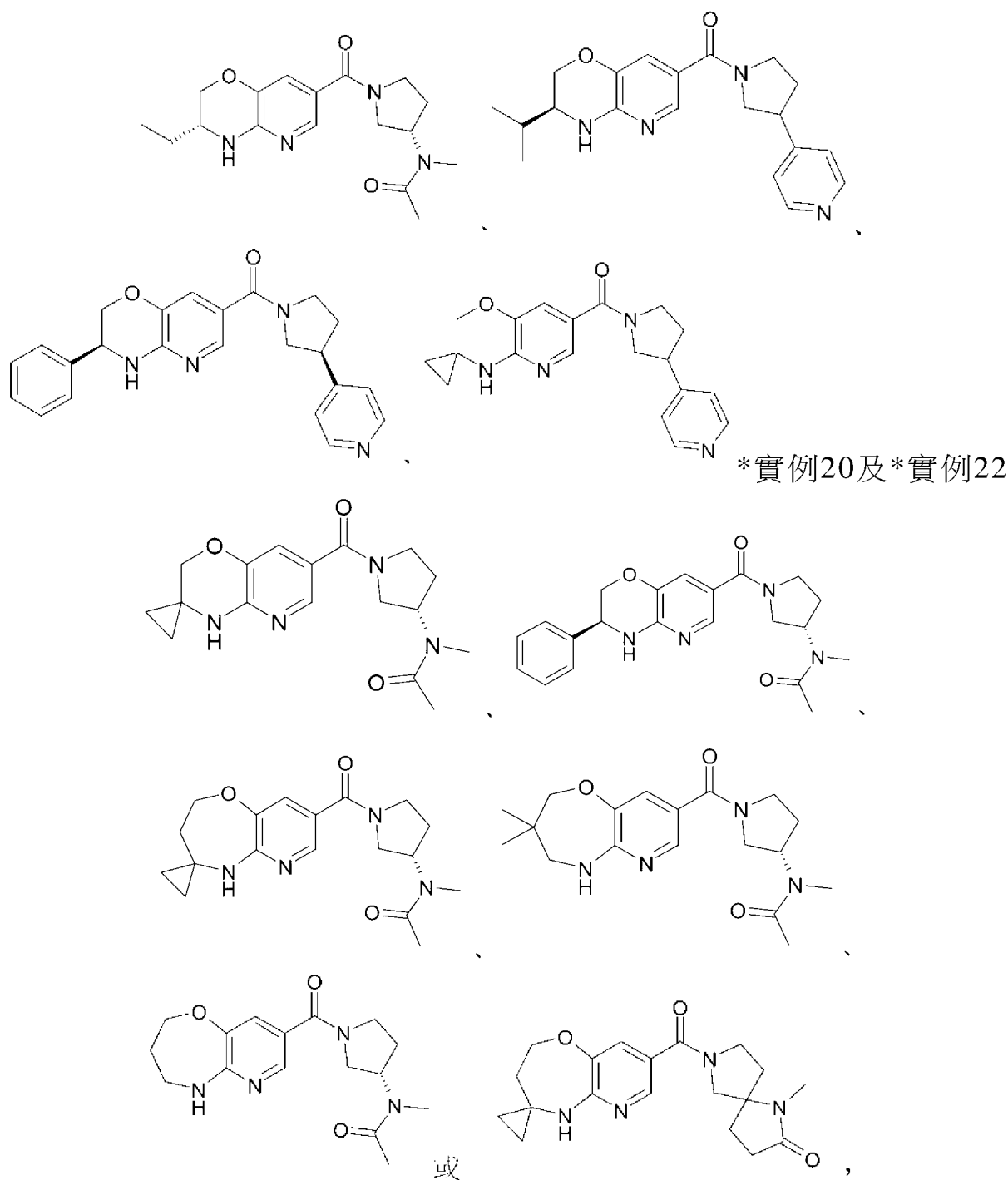


*實例38

*實例43

*純化合物之吡咯啉環之3位處的立體化學不確定。
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0020】 在關於第二通用實施例之一態樣中，該化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

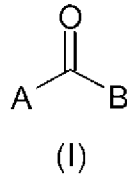
【0021】 在一第三通用實施例中，提供包含治療有效量之根據第一實施例或其相關實施例中之任一者的化合物之醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 在一第四通用實施例中，提供一種治療選自以下疾病之方

法：克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主疾病、牛皮癬性關節炎、結直腸癌及胰臟癌相關之新發糖尿病，該方法包含向患者投與治療有效量之根據第一實施例或其相關實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

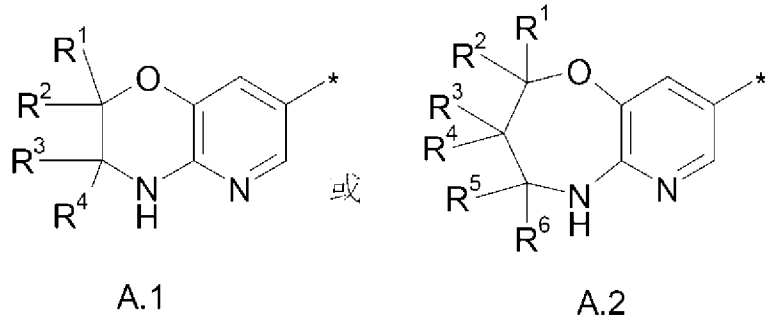
【0023】 在一第五通用實施例中，提供一種藉由下文所示之方法製備根據第一實施例或其相關實施例中之任一者的化合物之方法。

【0024】 因此，本發明係關於式I化合物



其中

A 為式A.1或式A.2之基團：

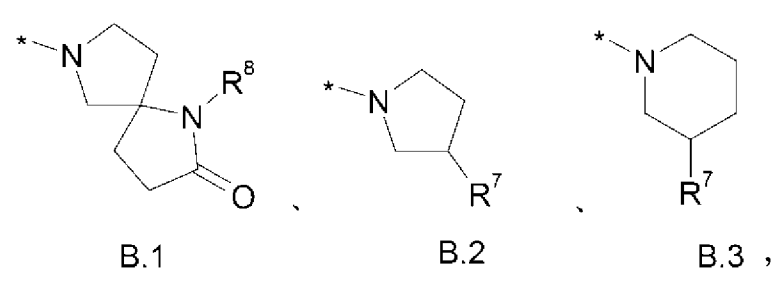


其中各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₄烷基、經經基或鹵基取代之C₁₋₄烷基、苯基及5-6員雜芳基，或

R¹及R²、R³及R⁴、或R⁵及R⁶共同形成3-4員碳環，且

其中

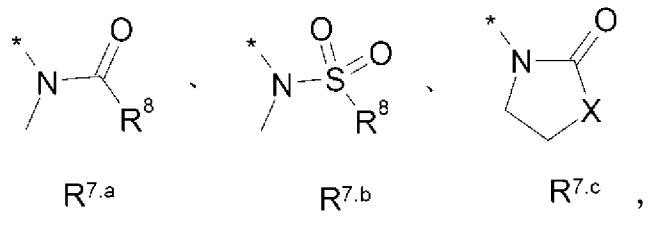
B 選自由式B.1、式B.2及式B.3組成之群：



其中

R^7 為H、 C_{1-3} 烷基、鹵素、 C_{1-3} 烷氧基、5-6員雜芳基，或

R^7 選自由 $R^{7.a}$ 、 $R^{7.b}$ 及 $R^{7.c}$ 組成之群



其中

R^8 選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及3-14員雜環基組成之群，且

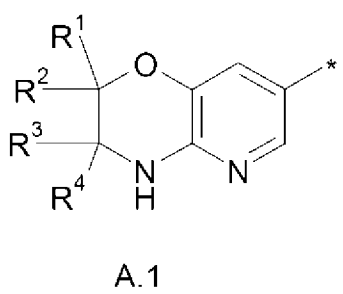
X 為 CH_2 或O；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】

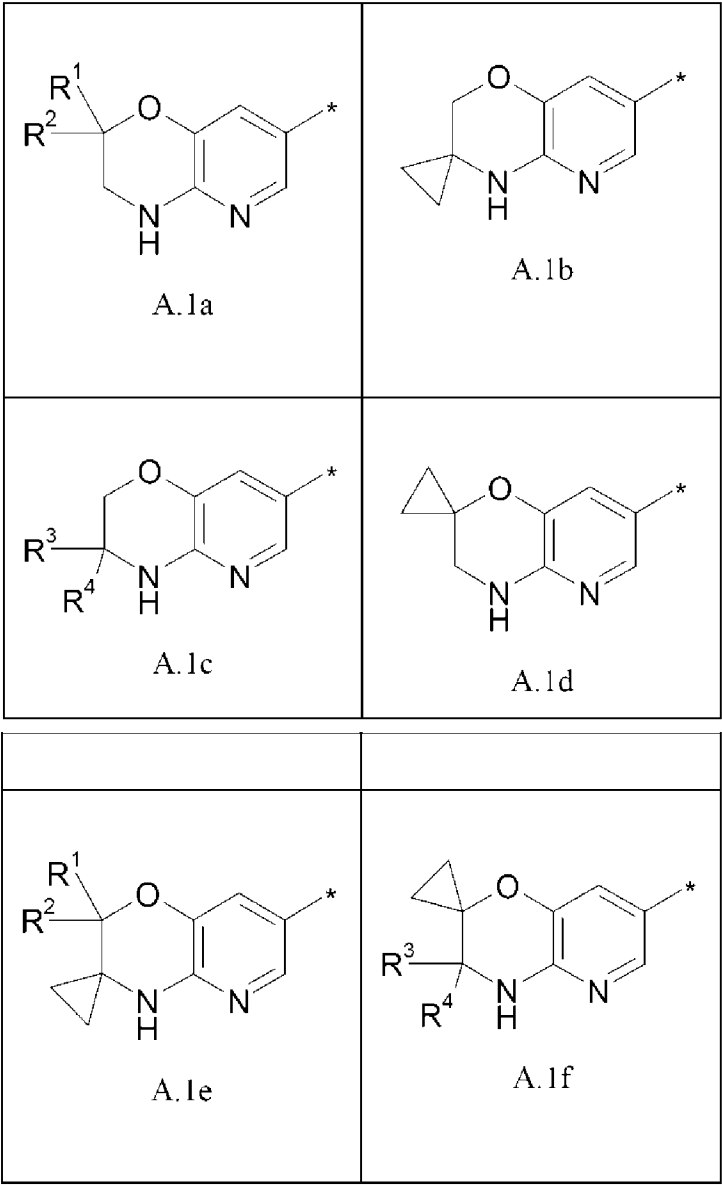
較佳實施例

在本發明之另一實施例中，A表示式A.1之基團。



【0026】 在本發明之另一實施例中

A 選自由式A.1a至A.1f組成之群



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0027】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1a。

【0028】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1b。

【0029】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1c。

【0030】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1d。

【0031】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1e。

【0032】 在本發明之另一實施例中，A為式A.1f。

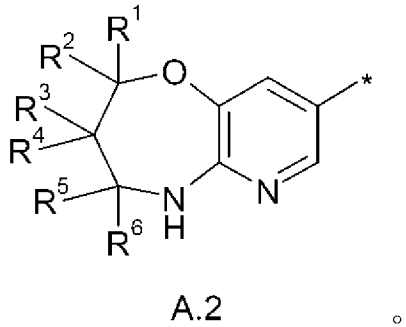
【0033】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.1b或式A.1c組成

之群。

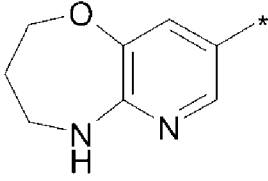
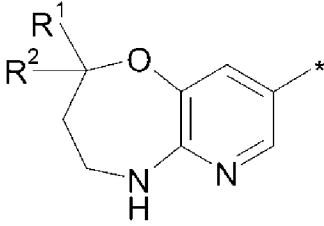
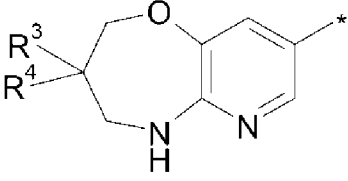
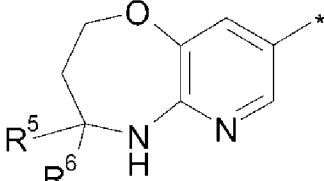
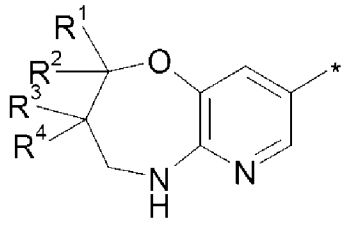
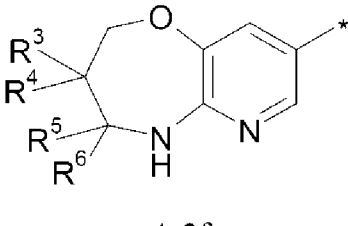
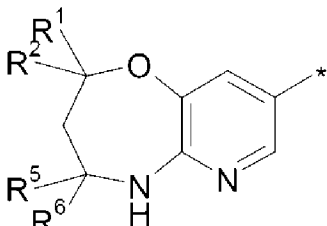
【0034】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.1a或式A.1d組成之群。

【0035】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.1e或式A.1f組成之群。

【0036】 在本發明之另一實施例中，A表示式A.2之基團。



【0037】 在本發明之另一實施例中
A 選自由式A.2a至A.2g組成之群

 A.2a	 A.2b
 A.2c	 A.2d
 A.2e	 A.2f
 A.2g	

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0038】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2a。

【0039】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2b。

【0040】 在本發明之另一實施例中，A為式A2c。

【0041】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2d。

【0042】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2e。

【0043】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2f。

【0044】 在本發明之另一實施例中，A為式A.2g。

【0045】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.2a及式A.2b組成之群。

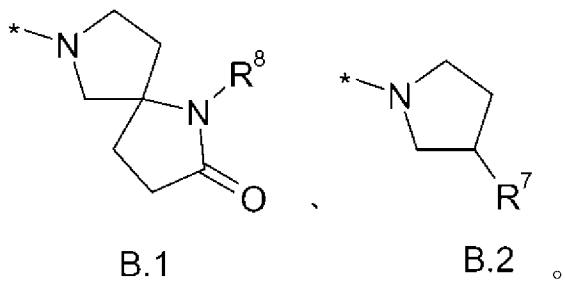
【0046】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.2c及式A.2d組成之群。

【0047】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.2d及式A.2e組成之群。

【0048】 在本發明之另一實施例中，A選自由式A.2f及式A.2g組成之群。

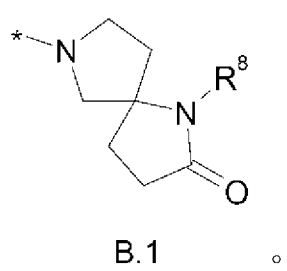
【0049】 在本發明之另一實施例中

B表示B.1或B.2



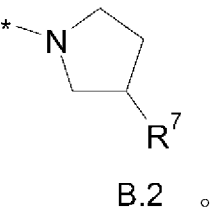
【0050】 在本發明之另一實施例中

B表示B.1



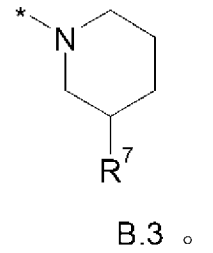
【0051】 在本發明之另一實施例中

B表示B.2

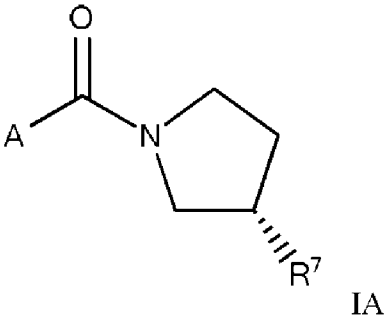


【0052】 在本發明之另一實施例中

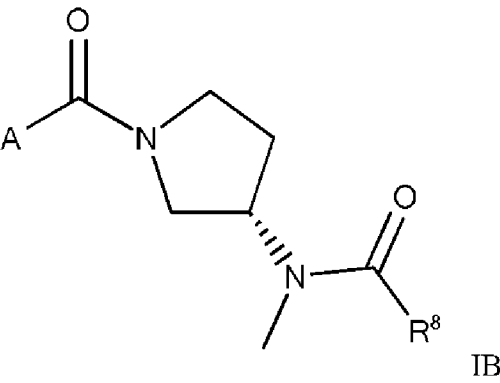
B表示B.3



【0053】 本發明之另一實施例為式IA化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

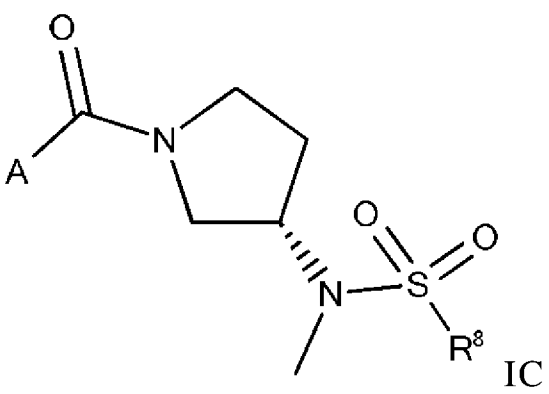


【0054】 本發明之另一實施例為式IB化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

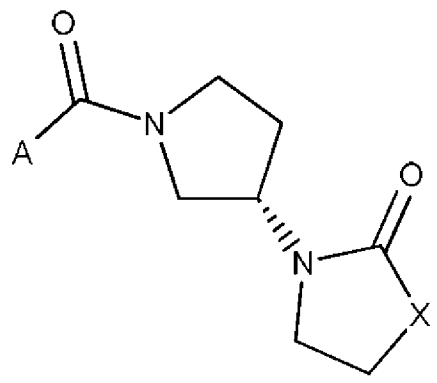


【0055】 本發明之另一實施例為式IC化合物或其醫藥學上可接受之

鹽。



【0056】 本發明之另一實施例為式ID化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



【0057】 在本發明之另一實施例中
各R¹及R²獨立地選自由以下組成之群
H、CH₃及-CH₂OH；

【0058】 在本發明之另一實施例中
R¹ 選自由H、CH₃及-CH₂OH組成之基團R^{1a}。

【0059】 在本發明之另一實施例中
R¹ 為R^{1.b}且R^{1.b}表示H。

【0060】 在本發明之另一實施例中
R¹ 為R^{1c}且R^{1c}表示CH₃。

【0061】 在本發明之另一實施例中
R¹ 為R^{1B}且R^{1B}表示-CH₂OH。

【0062】 在本發明之另一實施例中

R^2 選自由H、 CH_3 及 $-CH_2OH$ 組成之基團 R^{2a} 。

【0063】 在本發明之另一實施例中

R^2 為 $R^{2.b}$ 且 $R^{2.b}$ 表示H。

【0064】 在本發明之另一實施例中

R^2 為 R^{2c} 且 R^{2c} 表示 CH_3 。

【0065】 在本發明之另一實施例中

R^2 為 R^{2d} 且 R^{2d} 表示 $-CH_2OH$ 。

【0066】 在本發明之另一實施例中

R^1 或 R^2 表示H。

【0067】 在本發明之另一實施例中

R^1 及 R^2 共同形成3-4員碳環。

【0068】 在本發明之另一實施例中

R^1 及 R^2 共同形成環丙基。

【0069】 在本發明之另一實施例中

R^1 及 R^2 共同形成環丁基。

【0070】 在本發明之另一實施例中

各 R^3 及 R^4 獨立地選自由以下組成之群

H、 C_{1-3} 烷基及苯基。

【0071】 在本發明之另一實施例中

R^3 為 R^{3a} 且 R^{3a} 選自由以下組成之群

H、 C_{1-3} 烷基及苯基。

【0072】 在本發明之另一實施例中

R^3 為 R^{3b} 且 R^{3b} 表示 H。

【0073】 在本發明之另一實施例中

R^3 為 R^{3c} 且 R^{3c} 為苯基。

【0074】 在本發明之另一實施例中

R^3 為 R^{3d} 且 R^{3d} 選自由甲基、乙基及丙基組成之群。

【0075】 在本發明之另一實施例中

R^4 為 R^{4a} 且 R^{4a} 選自由以下組成之群

H、 C_{1-3} 烷基及苯基。

【0076】 在本發明之另一實施例中

R^4 為 R^{4b} 且 R^{4b} 表示 H。

【0077】 在本發明之另一實施例中

R^4 為 R^{4c} 且 R^{4c} 為苯基。

【0078】 在本發明之另一實施例中

R^4 為 R^{4d} 且 R^{4d} 選自由甲基、乙基及丙基組成之群。

【0079】 在本發明之另一實施例中

R^3 或 R^4 表示 H。

【0080】 在本發明之另一實施例中

R^3 及 R^4 表示 H。

【0081】 在本發明之另一實施例中

R^3 及 R^4 共同形成 3-4 員碳環。

【0082】 在本發明之另一實施例中

R^3 及 R^4 共同形成環丙基。

【0083】 在本發明之另一實施例中

R^3 及 R^4 共同形成環丁基。

【0084】 在本發明之另一實施例中

R^5 及 R^6 表示H或

R^5 及 R^6 共同形成3-4員碳環。

【0085】 在本發明之另一實施例中

R^5 及 R^6 表示H。

【0086】 在本發明之另一實施例中

R^5 及 R^6 共同形成3-4員碳環。

【0087】 在本發明之另一實施例中

R^5 及 R^6 共同形成環丙基。

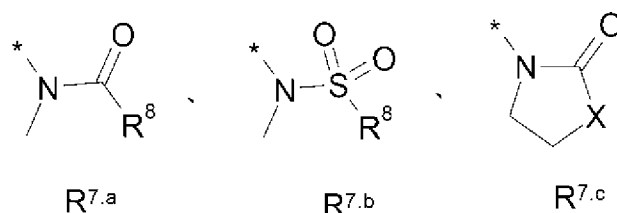
【0088】 在本發明之另一實施例中

R^5 及 R^6 共同形成環丁基。

【0089】 在本發明之另一實施例中

R^7 為5-6員雜芳基或

R^7 選自由式 $R^{7.a}$ 、式 $R^{7.b}$ 及式 $R^{7.c}$ 組成之群；



【0090】 在本發明之另一實施例中

R^7 為 R^{7d} 且 R^{7d} 選自由 C_{1-3} 烷基、鹵素及 C_{1-3} 烷氧基組成之群。

【0091】 在本發明之另一實施例中

R^7 為 R^{7e} 且 R^{7e} 選自由 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 組成之群。

【0092】 在本發明之另一實施例中

R^7 為 R^{7f} 且 R^{7f} 表示6員雜芳基。

【0093】 在本發明之另一實施例中

R^7 為 R^{7g} 且 R^{7g} 表示吡啶基。

【0094】 在本發明之另一實施例中

R^7 為 R^{7h} 且 R^{7h} 表示5員雜芳基。

【0095】 在本發明之另一實施例中

R^8 選自由 C_{1-3} 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及3-6員雜環基組成之群；

【0096】 在本發明之另一實施例中

R^8 為 R^{8a} 且 R^{8a} 選自由甲基、環丙基及氧雜環丁烷基組成之群。

【0097】 在本發明之另一實施例中

R^8 為 R^{8b} 且 R^{8b} 為甲基。

【0098】 在本發明之另一實施例中

R^8 為 R^{8c} 且 R^{8c} 為氧雜環丁烷基。

【0099】 在本發明之另一實施例中

R^8 為 R^{8d} 且 R^{8d} 為環丙基。

【0100】 在本發明之另一實施例中

X 為 CH_2 或 O。

【0101】 在本發明之另一實施例中

X 為 CH_2 。

【0102】 在本發明之另一實施例中

X 為 O。

【0103】 下表呈現式I化合物之其他實施例**I.1**至**I.9**：

I.1	R^{1b}	R^{2a}
I.2	R^{1b}	R^{2b}
I.3	R^{1b}	R^{2c}

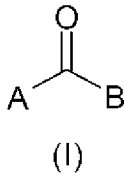
I.4	R^{1b}	R^{2d}
I.5	R^{1a}	R^{2b}
I.6	R^{1c}	R^{2b}
I.7	R^{1d}	R^{2b}
I.9	R^{3b}	R^{4a}
I.10	R^{3b}	R^{4b}
I.11	R^{3b}	R^{4c}
I.12	R^{3b}	R^{4d}
I.13	R^{4b}	R^{3a}
I.14	R^{4b}	R^{3c}
I.15	R^{3b}	R^{3d}

【0104】 下表呈現式I化合物之其他實施例**I.16**至**I.21**：

I.16	A.1	B.1
I.17	A.1	B.2
I.18	A.1	B.3
I.19	A.2	B.1
I.20	A.2	B.2
I.21	A.2	B.3

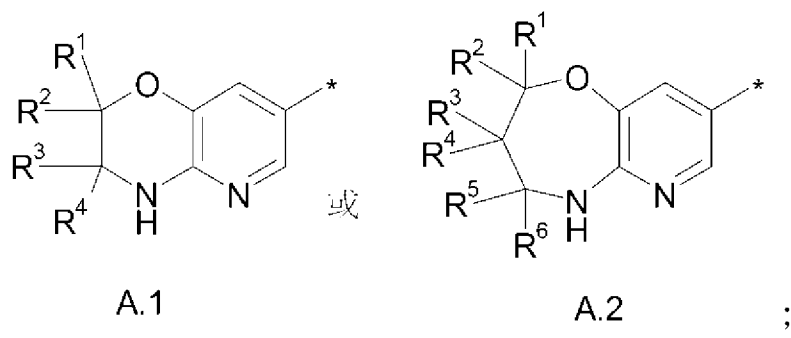
【0105】 A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及X之定義中之任一者及各者可彼此組合。

【0106】 本發明之一較佳實施例為式(I)化合物，

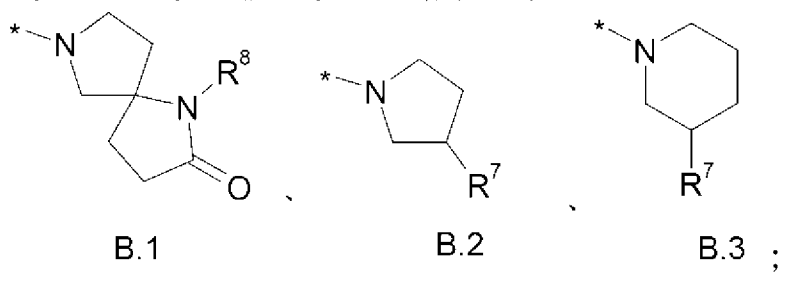


其中

A 為式A.1或式A.2之基團：



B 選自由式B.1、式B.2及式B.3組成之群：



各R¹及R²獨立地選自由H、CH₃及-CH₂OH組成之群；

各R³及R⁴獨立地選自由H、C₁₋₃烷基及苯基組成之群或

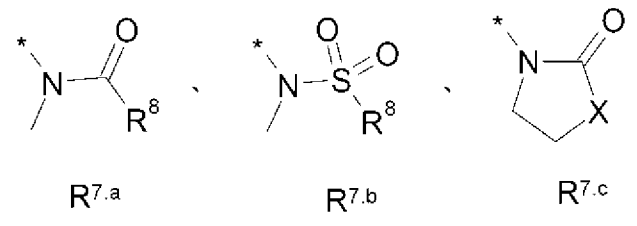
R³及R⁴ 共同形成環丙基；

R⁵及R⁶ 表示H或

R⁵及R⁶ 共同形成環丙基；

R⁷ 為6員雜芳基或

R⁷ 選自由式R^{7.a}、式R^{7.b}及式R^{7.c}組成之群；

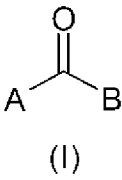


R⁸ 選自由C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及3-6員雜環基組成之群；

X 為CH₂或O

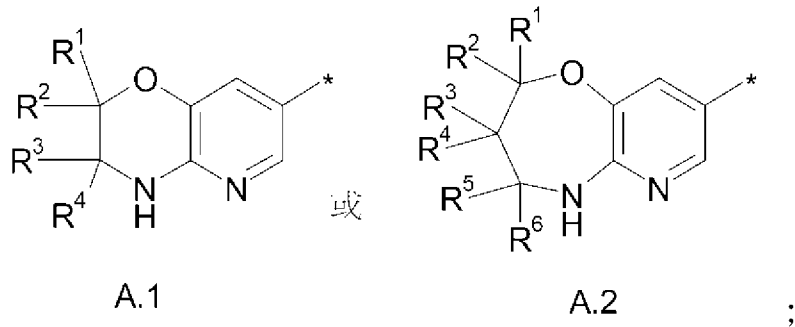
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 本發明之再一較佳實施例為式(I)化合物，

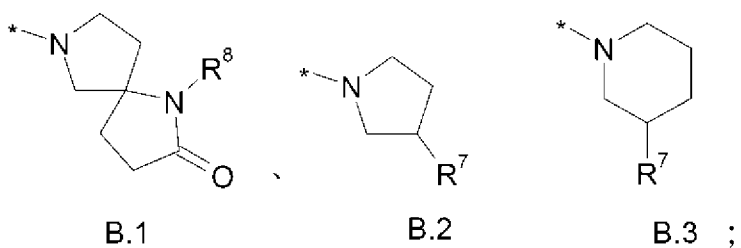


其中

A 為式A.1或式A.2之基團：



B 選自由式B.1、式B.2及式B.3組成之群：



各R¹及R²獨立地選自由H、CH₃及-CH₂OH組成之群；

各R³及R⁴獨立地選自由H、C₁₋₃烷基及苯基組成之群或

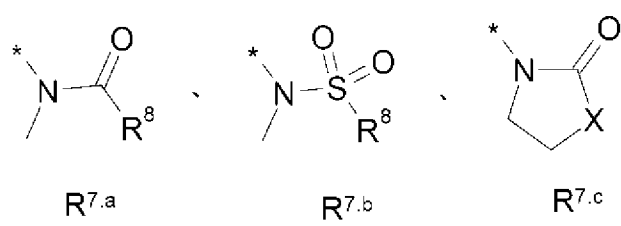
R³及R⁴ 共同形成環丙基；

R⁵及R⁶ 表示H或

R⁵及R⁶ 共同形成環丙基。

R⁷ 為吡啶基或

R⁷ 選自由式R^{7.a}、式R^{7.b}及式R^{7.c}組成之群；



R⁸ 為R^{8a}且R^{8a}選自由甲基、環丙基及氧雜環丁烷基組成之群。

【0108】 X 為CH₂或O

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】 本發明之再一較佳實施例為式(I)化合物，

其中

A為 A.2，

B為B.2，

R¹及R² 表示氫，

R³及R⁴ 表示氫且

R⁵及R⁶ 共同形成環丙基。

R⁷ 為R^{7.a}。

【0110】 本發明之再一較佳實施例為式(I)化合物，

其中

A為 A.1，

B為B.2，

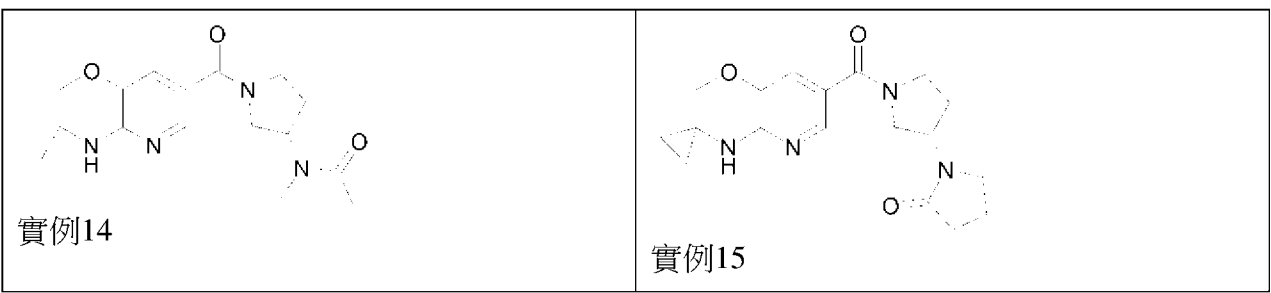
R¹及R² 表示氫，

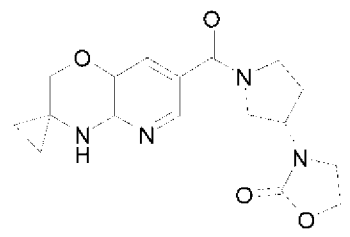
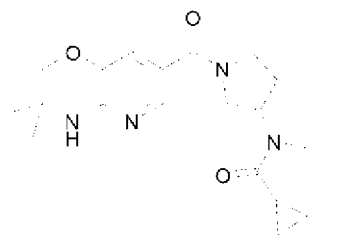
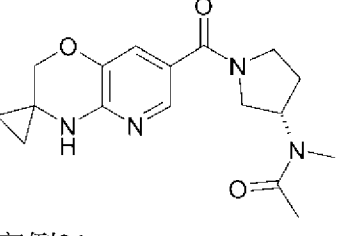
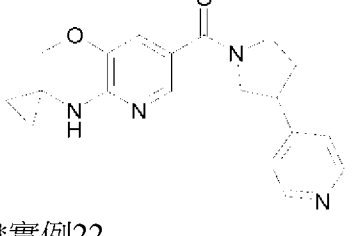
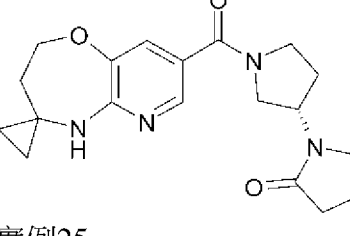
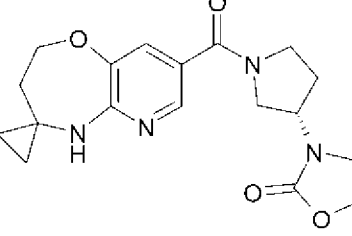
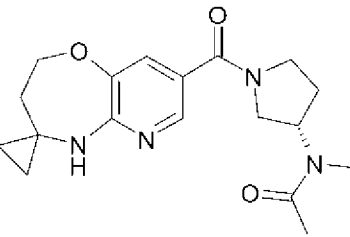
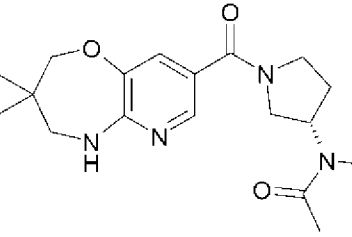
R³及R⁴ 共同形成環丙基且

R⁷ 為R^{7.a}。

【0111】 本發明之再一較佳實施例為上述式I化合物，其選自由以下

組成之群：實例14、15、16、17、21、22、25、26、37及42。



 實例16	 實例17
 實例21	 *實例22
 實例25	 實例26
 實例37	 實例42

或其醫藥學上可接受之鹽。

*純化合物之吡咯啉環之3位處的立體化學不確定。

【0112】 本發明之再一較佳實施例為上述式I化合物，其選自由以下組成之群：實例14、15、16、17、21、22、25、26、37及42。

【0113】 本發明之再一較佳實施例為實例14之化合物。

【0114】 本發明之再一較佳實施例為實例15之化合物。

【0115】 本發明之再一較佳實施例為實例16之化合物。

【0116】 本發明之再一較佳實施例為實例17之化合物。

【0117】 本發明之再一較佳實施例為實例21之化合物。

【0118】 本發明之再一較佳實施例為實例22之化合物。

【0119】 本發明之再一較佳實施例為實例25之化合物。

【0120】 本發明之再一較佳實施例為實例26之化合物。

【0121】 本發明之再一較佳實施例為實例37之化合物。

【0122】 本發明之再一較佳實施例為實例42之化合物。

【0123】 本發明之再一較佳實施例為上述式I化合物的醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：實例14、15、16、17、21、22、25、26、37及42。

【0124】 本發明之再一較佳實施例為實例14的醫藥學上可接受之鹽。

【0125】 本發明之再一較佳實施例為實例15的醫藥學上可接受之鹽。

【0126】 本發明之再一較佳實施例為實例16的醫藥學上可接受之鹽。

【0127】 本發明之再一較佳實施例為實例17的醫藥學上可接受之鹽。

【0128】 本發明之再一較佳實施例為實例21的醫藥學上可接受之鹽。

【0129】 本發明之再一較佳實施例為實例22的醫藥學上可接受之鹽。

【0130】 本發明之再一較佳實施例為實例25的醫藥學上可接受之鹽。

【0131】 本發明之再一較佳實施例為實例26的醫藥學上可接受之鹽。

【0132】 本發明之再一較佳實施例為實例37的醫藥學上可接受之鹽。

【0133】 本發明之再一較佳實施例為實例42的醫藥學上可接受之鹽。

【0134】 本發明之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0135】 本發明之另一實施例為用作藥劑之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0136】 本發明之另一實施例為式I化合物用於治療罹患以下疾病之患者的用途：克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝(NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主疾病、牛皮癬性關節炎、結直腸癌或胰臟癌相關之新發糖尿病。

【0137】 本發明之另一實施例為式I化合物用於治療罹患以下疾病之患者的用途：克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝(NASH)、慢性阻塞性肺病或異位性皮膚炎，較佳為克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝(NASH)或異位性皮膚炎，尤其較佳為克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。

【0138】 本發明之另一實施例為式I化合物用於治療罹患中度至重度

克羅恩氏病之患者的用途。

【0139】 本發明之另一實施例為式I化合物用於治療罹患潰瘍性結腸炎之患者的用途。

【0140】 本發明之另一實施例為式I化合物用於治療罹患異位性皮膚炎之患者的用途。

【0141】 在另一實施例中，提供一種治療選自以下之疾病之方法：克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝(NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主疾病、牛皮癬性關節炎、結直腸癌及胰臟癌相關之新發糖尿病，該方法包含向患者投與治療有效量之根據第一實施例或其相關實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0142】 在另一實施例中，提供一種藉由下文所示之方法製備根據第一實施例或其相關實施例中之任一者的化合物之方法。

【0143】 實際醫藥學上有效量或治療性劑量將通常視熟習此項技術者已知之因素(諸如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重性)而定。在任何情況下，化合物將基於患者之獨特病況以使得醫藥學上有效量得以遞送之劑量及方式投與。

【0144】 本發明之另一實施例為除式I化合物之外包含選自由以下組成之群的醫藥活性化合物的醫藥組合物：免疫調節劑、消炎劑或化學治療劑。該等試劑之實例包括但不限於：環磷醯胺、黴酚酸酯(MMF)、羥基氯奎、糖皮質激素、皮質類固醇、免疫抑制劑、NSAID、非特異性及

COX-2特異性環加氧酶抑制劑、腫瘤壞死因子(TNF)受體拮抗劑及甲胺喋呤，但亦包括兩種或三種活性物質之組合。

【0145】

定義

鑒於整個揭示案及內容脈絡作為整體，本文中不專門定義之術語具有對於熟練技術人員顯而易見之意義。

【0146】 如本文中所用，除非另外說明，否則以下定義適用：

使用前綴 C_{x-y} (其中 x 及 y 各自表示自然數)指示以直接關聯指定及提及之鏈或環結構或作為整體的鏈及環結構之組合可由最多 y 個且最少 x 個碳原子組成。

【0147】 可在子式中使用星號來指示連接至如所定義之核心分子之鍵。

【0148】 如本文所用，術語「經取代」意謂在指定原子上之任何一或多個氫經來自所指示基團的選擇置換，其限制條件為不超過指定原子正常價，且取代基產生穩定化合物。

【0149】 烷基表示單價飽和烴鏈，其可以直鏈(未分支)及分支鏈形式存在。若烷基經取代，則取代可藉由在各情況下單取代或多取代，彼此獨立地在所有載氫碳原子上進行。

【0150】 舉例而言，術語「 C_{1-5} 烷基」包括例如 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 H_3C-

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ 及 $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$ 。

【0151】烷基之其他實例為甲基(Me； -CH_3)、乙基(Et； $\text{-CH}_2\text{CH}_3$)、1-丙基(正丙基； $n\text{-Pr}$ ； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基($i\text{-Pr}$ ；異丙基； $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(正丁基； $n\text{-Bu}$ ； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基(異丁基； $i\text{-Bu}$ ； $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(第二丁基； $sec\text{-Bu}$ ； $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(第三丁基； $t\text{-Bu}$ ； $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基(正戊基； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(異戊基； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基； $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2-甲基-1-丁基($\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基(正己基； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2,3-二甲基-1-丁基($\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$)、2,2-二甲基-1-丁基($\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3,3-二甲基-1-丁基($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2-甲基-1-戊基($\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-1-戊基($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-庚基(正庚基)、2-甲基-1-己基、3-甲基-1-己基、2,2-二甲基-1-戊基、2,3-二甲基-1-戊基、2,4-二甲基-1-戊基、3,3-二甲基-1-戊基、2,2,3-三甲基-1-丁基、3-乙基-1-戊基、1-辛基(正辛基)、

1-壬基(正壬基)；1-癸基(正癸基)等。

【0152】 無任何其他定義之術語丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等意謂具有相應數目碳原子之飽和烴基，其中包括所有異構體形式。

【0153】 若烷基為另一(組合)基團(諸如 C_{x-y} 烷基胺基或 C_{x-y} 烷氧基)之一部分，則關於烷基之以上定義亦適用。

【0154】 鹵素涉及氟、氯、溴及/或碘原子。

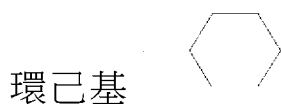
【0155】 環烷基由子基團單環烴環、雙環烴環及螺烴環組成。系統為飽和的。在雙環烴環中，兩個環接合在一起以使得其共同具有至少兩個碳原子。

【0156】 其中 n 為整數4至 n 之術語「 C_{3-n} 環烷基」單獨或與另一基團組合，表示具有3至 n 個C原子之環狀飽和未分支鏈烴基。舉例而言，術語 C_{3-7} 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0157】 若環烷基經取代，則取代可以在各情況下以單取代或多取代形式，彼此獨立地在所有載氫碳原子上進行。環烷基本身可作為取代基經由環系統之每個適合的位置鍵聯至分子。

【0158】 環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0159】 相應基團為實例：



【0160】 螺環為螺烴環，一個碳原子(螺原子)共同屬於兩個環。

【0161】 芳基表示具有至少一個芳族碳環之單環、雙環或三環碳環。較佳地，其表示具有六個碳原子之單環基團(苯基)或具有九或十個碳

原子之雙環基團(兩個六員環或一個具有五員環之六員環)，其中第二環亦可為芳族或然而亦可為飽和或部分飽和的。

【0162】 若芳基經取代，則取代可以在各情況下以單取代或多取代形式，彼此獨立地在所有載氫碳原子上進行。芳基本身可作為取代基經由環系統之每個適合的位置鍵聯至分子。

【0163】 芳基之實例為苯基及萘基。

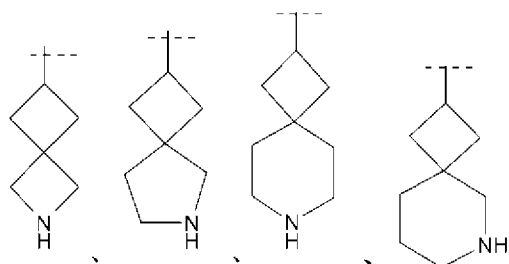
【0164】 若芳基為另一(組合)基團之一部分(如例如在芳基胺基、芳基氧基或芳基烷基中)，則芳基之以上定義亦適用。

【0165】 術語雜環或雜環基表示環系統，其藉由用基團-O-、-S-或-NH-置換一或多個在烴環中彼此獨立地基團-CH₂-衍生自先前所定義之環烷基或螺環，其中可存在總計不超過五個雜原子，至少一個碳原子可存在於兩個氧原子之間及兩個硫原子之間或一個氧原子與一個硫原子之間，且環整體必須具有化學穩定性。雜原子可視情況存在於所有可能之氧化階段(硫→亞磺-SO-、磺-SO₂-；氮→N-氧化物)中。

【0166】 若雜環基經取代，則取代可以在各情況下以單取代或多取代形式，彼此獨立地在所有載氫碳及/或氮原子上進行。雜環基本身可作為取代基經由環系統之每個適合的位置鍵聯至分子。

【0167】 雜環基之實例為四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啉基、嗎啉基，

或以下雜環螺環

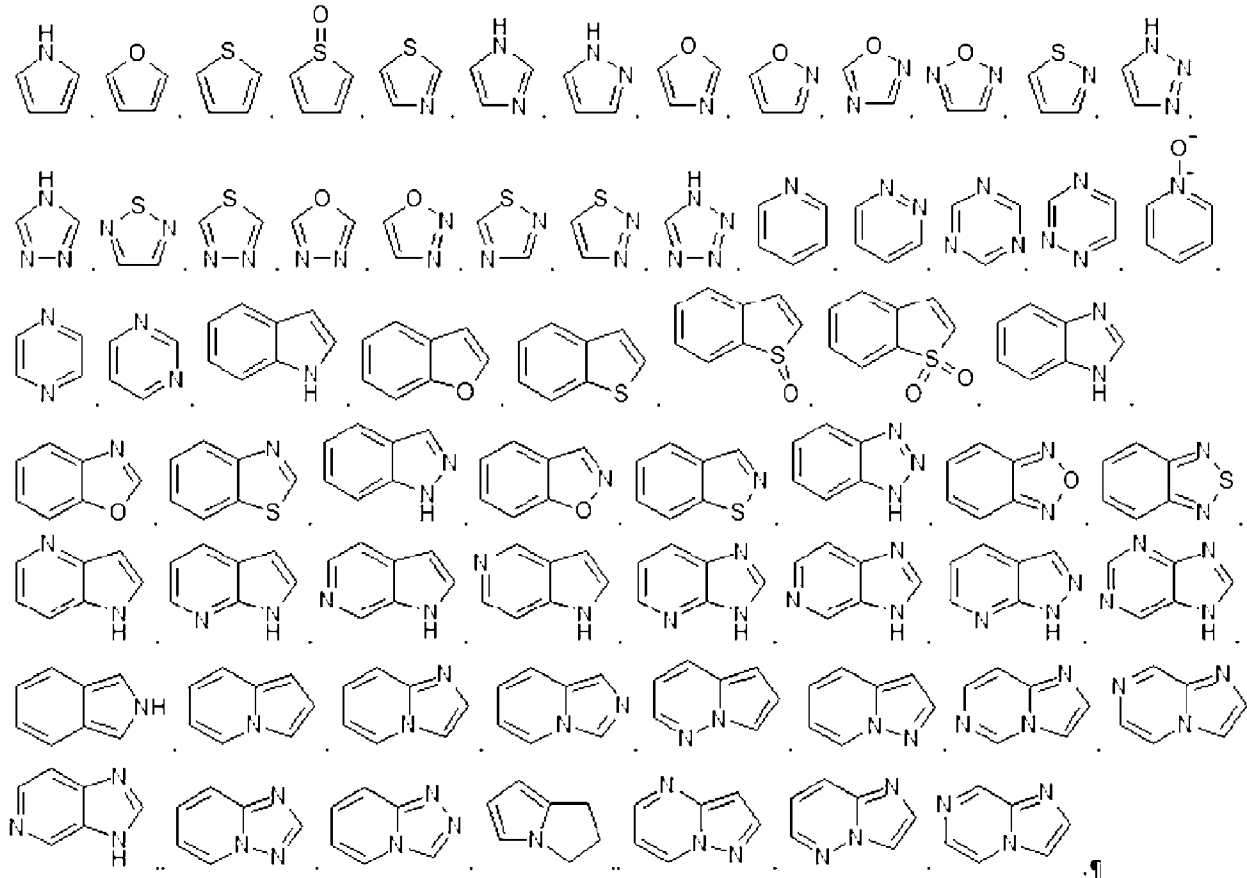


【0168】 雜芳基表示具有至少一個雜芳環之單環雜芳環或多環，其與相應芳基或環烷基相比含有一或多個彼此獨立地選自氮、硫及氧之相同或不同雜原子，而非一或多個碳原子，其中所得基團必須為化學穩定的。雜芳基存在之前提條件為雜原子及雜芳族系統。

【0169】 若雜芳基經取代，則取代可以在各情況下以單取代或多取代形式，彼此獨立地在所有載氫碳及/或氮原子上進行。雜芳基本身可作為取代基經由環系統之各適合位置(碳及氮兩者)鍵聯至分子。

【0170】 雜芳基之實例為吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基及其類似物。

【0171】 因此，術語「雜芳基」包括以下不描述為基團之示例性結構，因為只要保持適當價數，各形式視情況經由共價鍵連接至任何原子：



雜原子可視情況存在於所有可能之氧化階段(硫→亞磺-SO-、磺-SO₂-；氮→N-氧化物)中。

【0172】 碳環包括含有三個至十二個碳原子之烴環。此等碳環可為芳環或非芳環系統。非芳環系統可為單不飽和的或多不飽和的。較佳的碳環包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、苯基、茛滿基、茛基、苯并環丁烷基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、十氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基。

【0173】 在可能的情況下且除非另外指示，否則定義於上文此部分中所有環系統及非環系統應理解為視情況經部分或完全鹵化。

【0174】 **立體化學/溶合物/水合物**：除非特別指示，否則貫穿本說明書及所附申請專利範圍，給定的化學式或名稱將涵蓋其互變異構體及所有立體異構體、光學異構體及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、*E/Z*異構體等)及外消旋體以及以不同比例之單獨對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物或存在該等異構體及對映異構體之前述形式中之任一者之混合物，以及鹽，包括其醫藥學上可接受之鹽。本發明之化合物及鹽可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之溶劑化形式存在。一般而言，出於本發明之目的，將諸如水合物之溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

【0175】 本發明之化合物亦包括其經同位素標記之形式。本發明組合之活性劑的經同位素標記之形式與該活性劑相同，但事實為該活性劑之一或多個原子已經原子(常發現於自然界中)或具有不同於該原子之原子質量或質量數的原子質量或質量數之原子置換。可容易購得且可根據明確程序併入至本發明組合之活性劑中的同位素之實例分別包括氫、碳、氮、

氧、磷、氟及氯之同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有一或多種上文提及之同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明組合之活性劑、其前藥、或醫藥學上可接受之鹽涵蓋於本發明之範疇內。

【0176】 一般而言，可根據熟習此項技術者已知之合成原理來獲得實質上純之立體異構體，例如藉由分離相應混合物，藉由使用立體化學純之起始材料及/或藉由立體選擇性合成。此項技術中已知如何製備光學活性形式，諸如藉由外消旋形式之拆分或藉由合成(例如自光學活性起始材料開始及/或藉由使用對掌性試劑)。

【0177】 可藉助於不對稱合成來製備本發明之對映異構性純化合物或中間物，例如藉由製備及後續分離可藉由已知方法分離(例如藉由層析分離或結晶)的適當非對映異構化合物或中間物，及/或藉由使用對掌性試劑(諸如對掌性起始材料、對掌性催化劑或對掌性助劑)。

【0178】 此外，熟習此項技術者已知如何自相應外消旋混合物製備對映異構純之化合物，諸如藉由在對掌性固定相上層析分離相應外消旋混合物；或藉由使用適當拆分劑來拆分外消旋混合物，例如藉助於外消旋化合物與光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，隨後拆分該等鹽及自該鹽釋放所需化合物；或藉由進行相應外消旋化合物與光學活性對掌性輔助試劑之衍生化，隨後分離非對映異構體及移除對掌性輔助基團；或藉由動力學拆分外消旋體(例如藉由酶拆分)；藉由在適合之條件下自同形異向晶體之聚結物進行對映體選擇性結晶；或藉由在光學活性對掌性助劑之存在下自適合之溶劑進行(部分)結晶。

【0179】 鹽：片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學

判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0180】如本文中所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物之衍生物，其中母化合物藉由製備其酸或鹼鹽、較佳為酸鹽經改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。

【0181】舉例而言，該等鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulphonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、Ca-乙二胺四乙酸鹽/乙二胺四乙酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物/氫氯酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、丙酸酯十二烷基硫酸鹽(estolate)乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、glycolylarsnites、己基間苯二酚鹽、hydrabamines、羥基馬來酸鹽(hydroxymaleate)、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、乙二酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、泛酸鹽(pantothenate)、苯基乙酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽(polygalacturonate)、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽(subacetate)、丁二酸鹽、硫醯胺(sulphamide)、硫酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物(triethiodide)、鉅、苻星(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼(choline)、二乙醇胺、

乙二胺、葡甲胺鹽(meglumine)及普魯卡因(procaine)。

【0182】 舉例而言，該等鹽包括來自以下之鹽：苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、龍膽酸(gentisic acid)、氫溴酸、鹽酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水楊酸、丁二酸、硫酸及酒石酸。

【0183】 可與來自氨、L-精胺酸、鈣、2,2'-亞胺基雙乙醇、L-離胺酸、鎂、N-甲基-D-葡萄糖胺、鉀、鈉及參(羥甲基)-胺基甲烷之陽離子形成其他醫藥學上可接受之鹽。

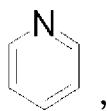
【0184】 可與來自例如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及其類似物之金屬之陽離子形成其他醫藥學上可接受之鹽(亦參見Pharmaceutical salts, Birge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

【0185】 本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或游離鹼形式與充足量之適當鹼或酸在水或有機稀釋劑(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈或其混合物)中反應來製備。

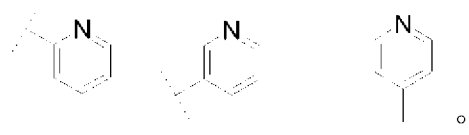
【0186】 除上文所提及之彼等鹽外，例如適用於純化或分離本發明之化合物的其他酸之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦包含本發明之一部分。

【0187】 一些縮寫標記及其結構對應列於下文：

在諸如下之圖示中



實線意謂環系統可經由碳原子1、2或3連接至分子，且因此等效於以下圖示



【0188】藉由出於本發明目的之治療有效量意謂能夠避免疾病症狀或緩解此等症狀，或延長經治療之患者之生存期之一定量的物質。

【0189】

縮寫清單

Ac	乙醯
ACN	乙腈
aq	水溶液
Ar	氫氣
ATP	三磷酸腺苷
Bn	苄基
Bu	丁基
Boc	第三丁氧基羰基
cat	催化劑
CD	克羅恩氏病
conc	濃縮
d	天
DBU	1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲胺基吡啶
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
ESI	電灑離子化法

Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基-錄六氟磷酸酯
Hep	庚烷
HPLC	高效液相層析法
HWB檢定	人類全血檢定
<i>i</i>	異
IBD	發炎性腸病
IPAc	乙酸異丙酯
LC	液相層析
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
sln.	溶液
mCPBA	3-氯過氧苯甲酸
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
MPLC	中壓液相層析
MS	質譜分析
NBS	<i>N</i> -溴-丁二醯亞胺
NIS	<i>N</i> -碘-丁二醯亞胺
NMM	<i>N</i> -甲基嗎啉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NP	正相
n.a.	不可獲得
PBS	磷酸鹽緩衝生理鹽水
Ph	苯基
Pr	丙基
Pyr	吡啶

rac	外消旋
R _f (R _f)	保留因子
RP	反相
RT	滯留時間(HPLC)
rt	環境溫度
SFC	超臨界流體層析
TBAF	氟化四丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基
TBME	第三丁基甲醚
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-錫四氟硼酸
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
temp.	溫度
tert	三級
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基矽烷基
TRIS	參(羥甲基)-胺基甲烷
Ts	對甲苯磺醯基
TsOH	對甲苯磺酸
UC	潰瘍性結腸炎
UV	紫外輻射
VNN-1	Vanin-1
VNN-2	Vanin-2

【0190】 本發明之特徵及優點將自以下更詳細之實例而變得顯而易見，該等實例以舉例方式說明本發明之原理而不限制其範疇：

根據本發明之化合物之製備

通用合成方法

【0191】 可使用熟習此項技術者已知且描述於有機合成文獻中之合成方法來獲得根據本發明之化合物及其中間物。較佳以與下文更充分解釋(尤其如實驗部分中所描述)製備方法類似的方式來獲得化合物。在一些情況下，進行反應步驟之次序可變化。亦可使用熟習此項技術者已知但本文中未加以詳細描述之反應方法之變型。

【0192】 用於製備根據本發明之化合物的通用製程對研究以下流程之熟習此項技術者而言將變得顯而易見。起始材料可藉由文獻或本文所述之方法製備或可以類似或相似方式製備。可使用習知保護基來保護起始材料或中間物中之任何官能基。此等保護基可在反應順序內適合階段中使用熟習此項技術者熟悉之方法來再次裂解。

【0193】 最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物而變化。除非另外規定，否則一般技術者可易於選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。合成實例部分中提供特定程序。中間物及產物可藉由矽膠層析、再結晶及/或逆相HPLC (RHPLC)來純化。離散對映異構體可藉由使用對掌性HPLC拆分外消旋產物來獲得。RHPLC純化方法使用含有0.1% 甲酸、0.1% TFA或2.5 mM碳酸氫銨水溶液的自0至100%任何比例的乙腈/水且使用以下管柱中之一者：

- a) Waters Sunfire OBD C18 5 μ m 30 $\times$ 150 mm管柱
- b) Waters XBridge OBD C18 5 μ m 30 $\times$ 150 mm管柱
- c) Waters ODB C8 5 μ m 19 $\times$ 150 mm管柱
- d) Waters Atlantis ODB C18 5 μ m 19 $\times$ 50 mm管柱
- e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μ m 30 $\times$ 100 mm管柱
- f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ m 30 $\times$ 100 mm管柱

g) Kinetex 1.7 um EVO C18 ， 50 × 2.1 mm

【0194】

HPLC方法：

表1：分析型HPLC方法A

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
A	含0.05%甲酸之95%水/5% ACN	含0.05%甲酸之ACN	時間 (min)	%A	%B	0.8	CSH C18 2.1 × 50 mm ， 1.7 µm粒徑
			0	90.0	10.0		
			1.19	0	100		
			1.70	0	100		

表2：分析型HPLC方法B

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
B	含0.05%甲酸之95%水/5% ACN	含0.05%甲酸之ACN	時間 (min)	%A	%B	0.6	HSS T3 2.1 × 100 mm ， 1.8 um粒徑
			0	100	0		
			1.0	100	0		
			4.5	95.0	5.0		
			4.9	0	100		

表3：分析型HPLC方法C

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
C	含2.5 mM碳酸氫銨之95%水/5% ACN	ACN	時間 (min)	%A	%B	0.8	(乙 烯 橋 接 之 混 合 相) BEH C18 2.1 × 50 mm ， 1.7 um粒徑
			0	90.0	10.0		
			1.19	0	100		
			1.70	0	100		

表4：分析型HPLC方法D

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
D	含2.5 mM碳酸氫銨之95%水/5% ACN	ACN	時間 (min)	%A	%B	0.8	(乙 烯 橋 接 之 混 合 相) BEH C18 2.1 × 50 mm ， 1.7
			0	90.0	10.0		
			4.45	0	100		
			4.58	0	100		

							um粒徑
--	--	--	--	--	--	--	------

表5：分析型HPLC方法E (Z017_S04)

方法名稱：			E (Z017_S04)		
管柱：			Stable Bond，3 × 30 mm，1.8 μm		
管柱供應商：			Agilent		
梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [H2O，0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]	
0.00	97	3	2.2	60	
0.20	97	3	2.2	60	
1.20	0	100	2.2	60	
1.25	0	100	3	60	
1.40	0	100	3	60	

表6：分析型HPLC方法F (Z018_S04)

方法名稱：			F (Z018_S04)		
管柱：			Sunfire，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：			Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [H2O，0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]	
0.00	97	3	2.2	60	
0.20	97	3	2.2	60	
1.20	0	100	2.2	60	
1.25	0	100	3	60	
1.40	0	100	3	60	

表7：分析型HPLC方法G (Z0111_S03)

方法名稱：			G (Z011_S03)		
管柱：			XBridge C18，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：			Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [H2O， 0.1%NH3]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]	
0.00	97	3	2.2	60	
0.20	97	3	2.2	60	
1.20	0	100	2.2	60	
1.25	0	100	3	60	
1.40	0	100	3	60	

表8：分析型HPLC方法H

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
H	含0.05%甲	含0.05%甲	時間 (min)	%A	%B	0.6	HSS T3 2.1 × 100

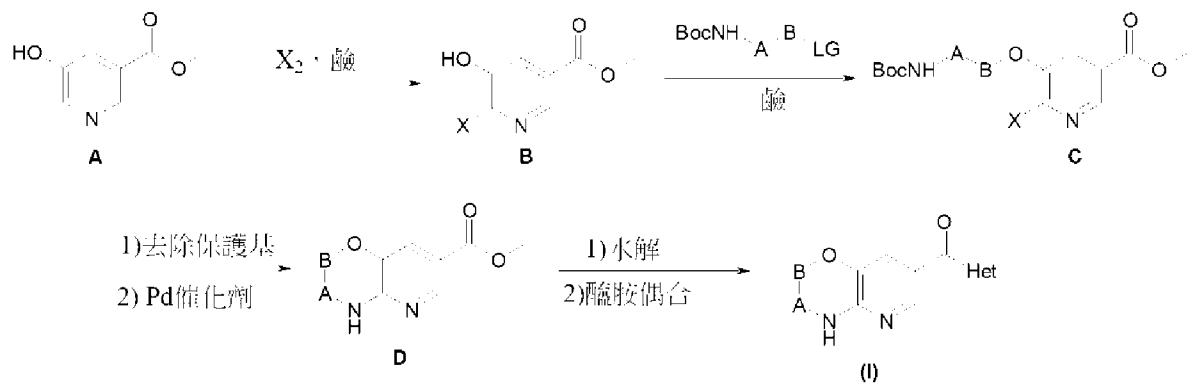
	酸之95% 水/5% ACN	酸之ACN	0	95	5		mm， 1.8um粒徑
			3.65	0	100		
			4.95	0	100		

【0195】 根據本發明之化合物藉由下文所述之合成方法製備，其中通式之取代基具有上文所給出之含義。此等方法意欲作為本發明之說明，而不限其主題及此等實例所主張之化合物的範疇。當未描述起始化合物之製備時，其可市購或可與本文中所述之已知化合物或方法類似地製備。文獻中所述之物質根據公開合成方法製備。

【0196】 式I化合物可如以下流程I中所示製備。

【0197】

流程I：



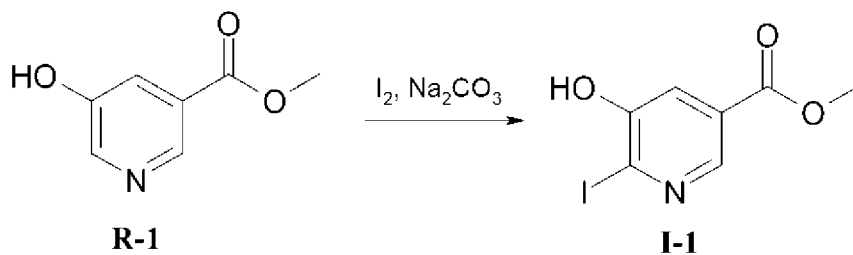
【0198】 在流程I中，吡啶A用適當的鹼及鹵化劑(X₂為溴、氯或碘)處理以產生吡啶B，其用適當的鹼及含有脫離基(LG)之受Boc保護之胺處理，得到C。對C去除保護基，隨後進行鈀催化之分子內環化，得到雜環D。水解雜環D之酯，之後進行醯胺偶合步驟，得到通式(I)化合物。

【0199】

合成實例：

方法A

中間物I-1之合成

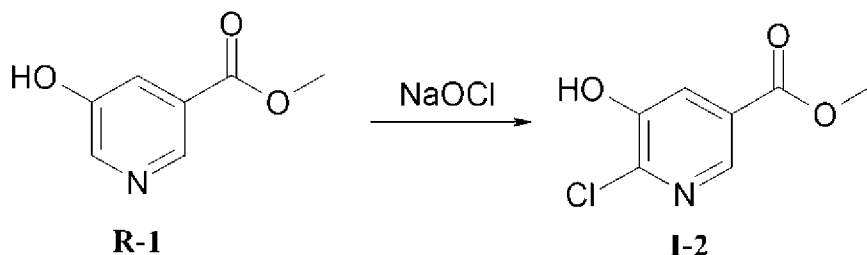


【0200】 向**R-1** (103 g, 671 mmol)於水(1.3 L)中之溶液中依序添加 Na_2CO_3 (149 g, 1410 mmol)及碘(170 g, 671 mmol)。將反應物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後用濃HCl中和。將固體過濾，收集且乾燥，得到**I-1** (161 g, 86%) $m/z = 280.7$ [M+H], $R_f = 0.4$ (SiO₂, EtOAc/石油醚 3/7)。

【0201】

方法B

中間物I-2之合成

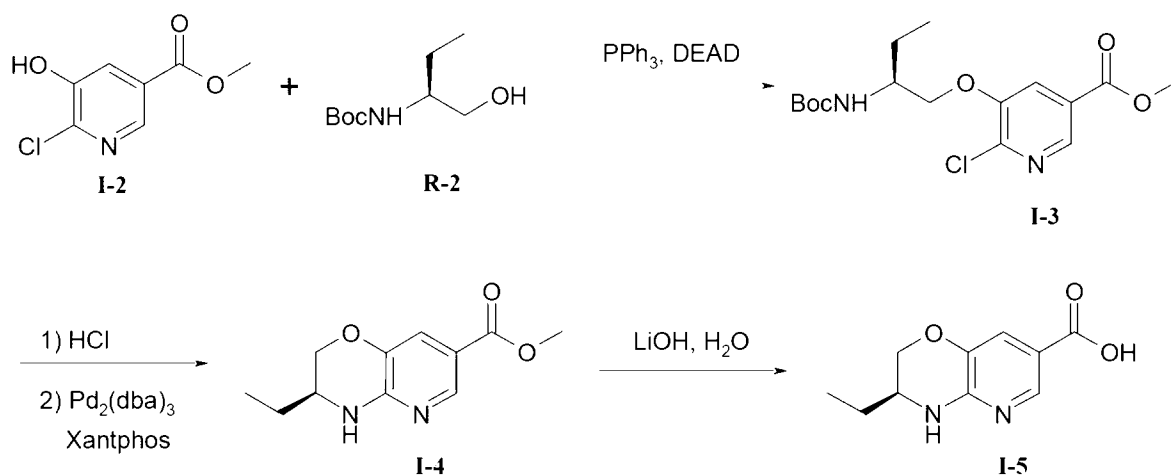


【0202】 向含有**R-1** (5.00 g, 33 mmol)之冷(0°C)容器中添加(6重量%)次氯酸鈉水溶液(30 mL)。將混合物攪拌30分鐘，隨後用1 M HCl水溶液(50 mL)處理，且攪拌隔夜。再添加次氯酸鈉水溶液，之後攪拌8 h，隨後過濾，收集且乾燥固體，得到**I-2** (1.8 g, 27%)， $m/z = 188.0$ [M+H], $R_f = 0.6$ (SiO₂, EtOAc/石油醚 1/1)。

【0203】

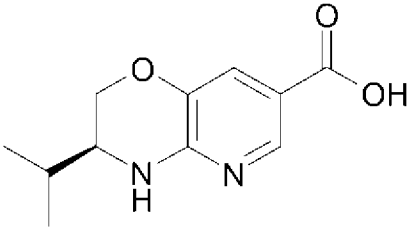
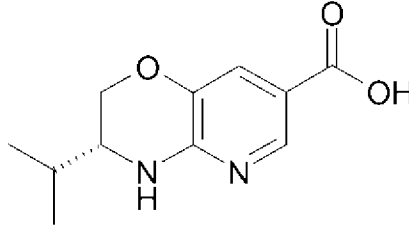
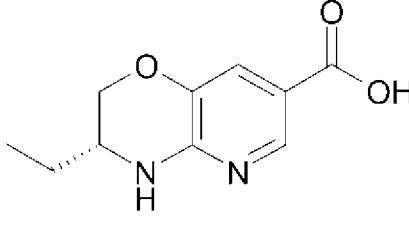
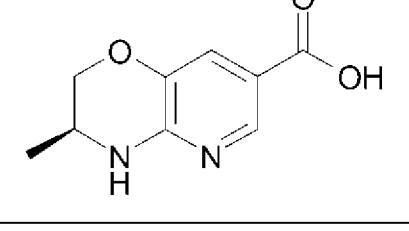
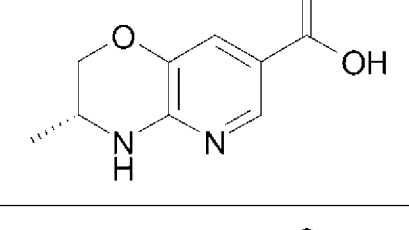
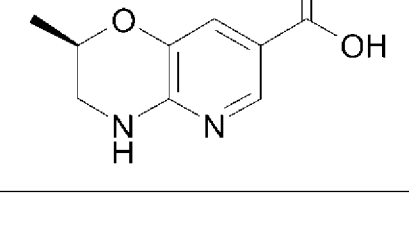
方法C-1

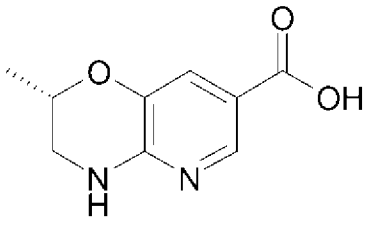
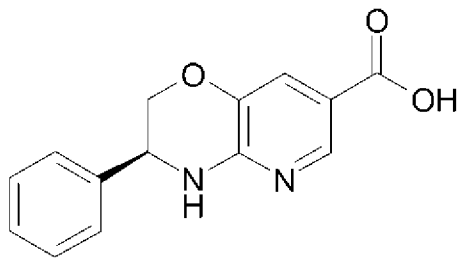
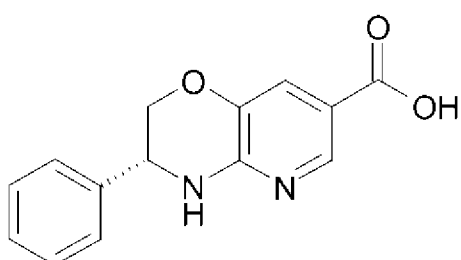
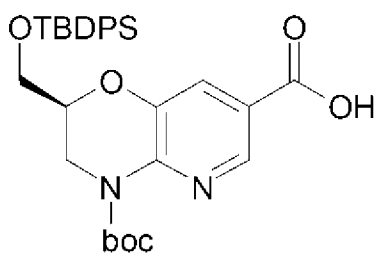
中間物I-5之合成



【0204】將**I-2** (100 mg, 0.53 mmol)、**R-2** (111 mg, 0.59 mmol) 及三苯基膦(210 mg, 0.80 mmol)之混合物用DEAD (0.13 mL, 0.80 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌2 h。將混合物濃縮，藉由急驟層析 (SiO_2 , 0-20% EtOAc/Hep)純化，得到**I-3** (181 mg, 95%)。用含4.0 M HCl之二噁烷溶液(1.0 mL)處理**I-3** (181 mg, 0.5 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液。將混合物在真空中濃縮，得到游離胺(114 mg, 0.44 mmol)，將其溶解於二噁烷 (10 mL)中，隨後用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0.044 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并呋喃(51 mg, 0.088 mmol)及 Cs_2CO_3 (431 mg, 1.3 mmol)處理。將混合物在80℃下加熱隔夜，隨後冷卻且傾入水中，用EtOAc萃取，且在真空中濃縮，得到**I-4**及**I-5**之混合物。混合物用MeOH (1 mL)、水(0.25 mL)及LiOH-H₂O (10 mg)處理，且在60℃下加熱4 h。將混合物冷卻至環境溫度，隨後傾入水中，用1 M HCl水溶液酸化，且用EtOAc萃取，在真空中濃縮後得到**I-5** (105 mg, 84%)， $m/z = 209.02$ [M+H]，RT = 0.41 min (HPLC-方法A)。

【0205】以下中間物以類似方式由適當的受Boc保護之胺基醇製備：

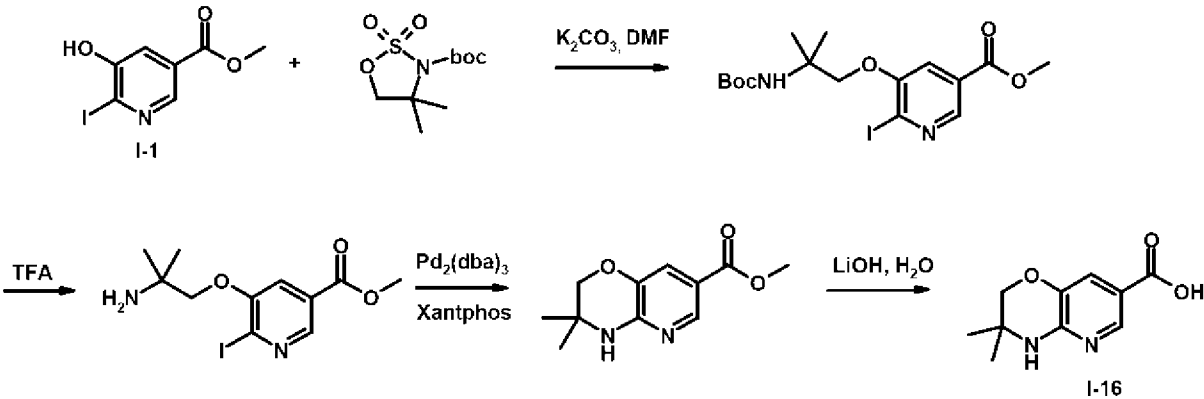
結構	中間物	<i>m/z</i>	RT
	I-6	222.6 [M+H] ²⁰	0.43 (HPLC-方法A)
	I-7	222.7 [M+H]	0.44 (HPLC-方法A)
	I-8	208.7 [M+H]	0.33 (HPLC-方法A)
	I-9	195.0 [M+H]	0.27 (HPLC-方法A)
	I-10	195.7 [M+H]	1.61 (HPLC-方法B)
	I-11	195.0 [M+H]	1.46 (HPLC-方法A)

	I-12	195.2 [M+H]	0.29 (HPLC-方法A)
	I-13	257.0 [M+H]	0.59 (HPLC-方法A)
	I-14	256.7 [M+H]	0.62 (HPLC-方法A)
	I-15	549.3 [M+H]	0.94 (HPLC-方法C)

【0206】

方法C-2

中間物I-16之合成



【0207】 在室溫下向5-羥基-6-碘吡啶-3-羧酸甲酯(6.66 g；23.9

mmol；)及DMF (45 ml)之混合物中添加 K_2CO_3 (3.63 g；26.3 mmol)，且在室溫下攪拌混合物5 min，之後添加4,4-二甲基-2,2-二氧化-氧雜噻啉-3-羧酸第三丁酯(4.50 g；17.9 mmol)，且將反應物加熱至70℃。在攪拌1.5 h之後將混合物冷卻至室溫，且再添加4.50 g (17.9 mmol) 4,4-二甲基-2,2-二氧化-氧雜噻啉-3-羧酸第三丁酯。將反應溫度再次升高至70℃，且持續攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，且傾入600 mL水中。用EtOAc萃取水層兩次。將有機層合併，用 K_2CO_3 水溶液(15%)洗滌，經活性炭過濾，且在真空中移除溶劑。殘餘粗產物不經進一步純化即使用。

【0208】 將上述粗產物添加至140 mL DCM中，且在室溫下攪拌，之後添加28 mL TFA。在室溫下持續攪拌2 h。隨後將溶劑在真空中移除且向殘餘物中添加50 mL NaHCO_3 飽和水溶液。添加其他固體 NaHCO_3 (5 g)。

【0209】 且用150 mL EtOAc萃取混合物水溶液兩次。合併有機層且在真空中移除溶劑。殘餘粗產物用二異丙基醚濕磨。

【0210】

$m/z = 351$ [M+H]，RT = 0.73 min (HPLC-方法E)

【0211】 將上述產物添加至二噁烷(112 mL)中，且裝入20.4 g (62.5 mmol)碳酸鉀。在排氣之後添加1.94 g $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (2.09 mmol)及1.21 g (2.09 mmol)Xantphos，且在70℃下攪拌混合物3 h。此後將反應混合物傾入500 mL水中且用EtOAc萃取兩次。將有機層合併，經活性炭過濾，且在真空中移除溶劑。殘餘粗產物藉由管柱層析純化(SiO_2 ，石油醚/EtOAc 70/30 → 50/50)。

【0212】

$m/z = 223$ [M+H], RT = 0.68 min (HPLC-方法E)

【0213】 將上述產物(1.90 g, 8.55 mmol)添加至含307.8 mg LiOH (12.8 mmol)之25 mL水溶液中。隨後添加30 mL甲醇。在50°C下攪拌混合物3 h。在真空中移除甲醇且進一步用50 mL水稀釋混合物。此後添加12.8 mL之HCl水溶液(濃度= 1 mol/L)，且藉由使用冰浴冷卻混合物，且攪拌30 min。此後，將沈澱過濾，用冷水洗滌且在40°C下真空中乾燥達48 h，得到**I-16** (1.90 g, 7.73 mmol)。

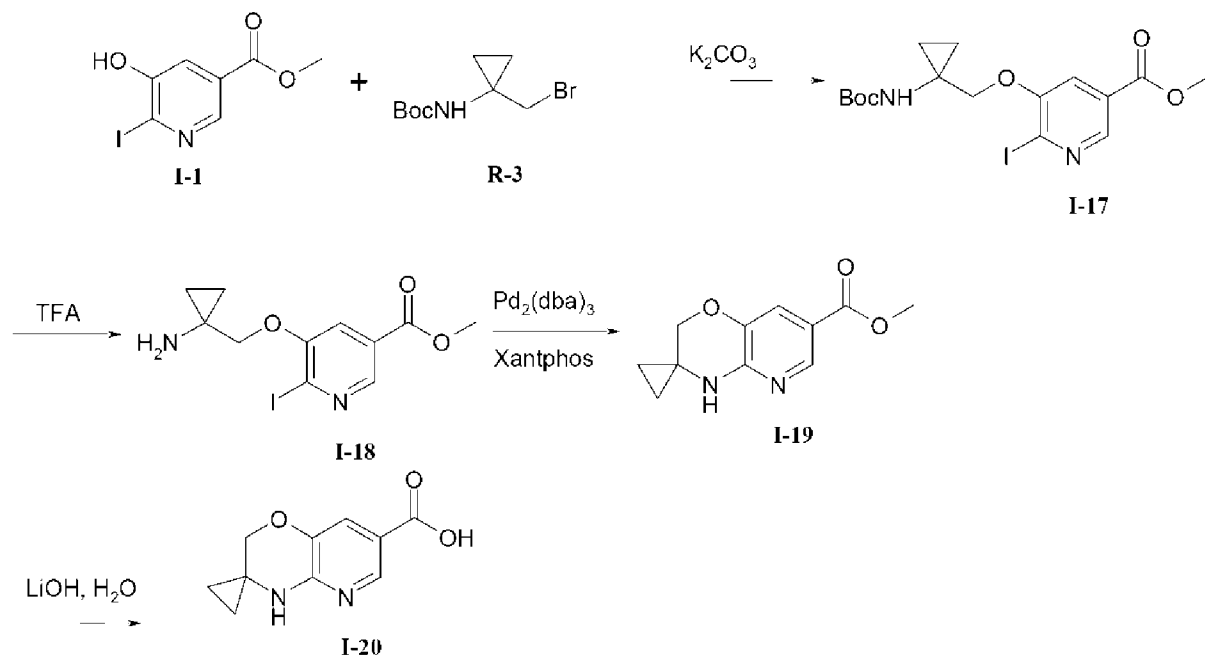
【0214】

$m/z = 209$ [M+H], RT = 0.58 min (HPLC-方法E)

【0215】

方法D

中間物**I-20**之合成

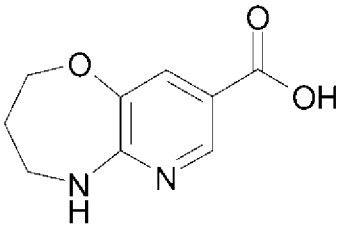


【0216】 向**I-1** (40 g, 143 mmol)於丙酮(1 L)及DMF (60 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (59 g, 430 mmol)及**R-3** (52 g, 208 mmol)。將混合物在70°C下加熱隔夜，隨後冷卻至環境溫度，且緩慢添加至水(2.5 L)中。

將所得固體過濾，收集且乾燥，得到**I-17** (53 g，83%)。向**I-17** (53 g，119 mmol)於CH₂Cl₂ (500 mL)中之溶液中添加TFA (104 g，913 mmol)。混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後在真空中濃縮，得到游離胺**I-18** (33.6 g，81%)。 *m/z* = 349 [M+H]，RT = 0.70 min (HPLC-方法E)。

【0217】 將胺**I-18** (66 g，190 mmol)溶解於二噁烷(300 mL)中，隨後用Pd₂(dba)₃ (8.7 g，9.5 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并呋喃(11 g，19 mmol)及Cs₂CO₃ (185 g，569 mmol)處理，且在100℃下加熱1 h。將混合物冷卻至環境溫度，隨後用EtOAc (500 mL)稀釋，經矽藻土過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於含10% MeOH之CH₂Cl₂ (100 mL)中，且經矽膠墊過濾，用2 L的含10% MeOH之CH₂Cl₂溶離，隨後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (150 mL)中，且緩慢傾入1.5 L之庚烷中。將所得固體過濾，收集且乾燥，得到**I-19** (27.3 g，65%)。將酯**I-19** (27.3 g，124 mmol)溶解於THF (200 mL)及水(100 mL)中，且用LiOH (5.9 g，248 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後在真空中移除THF且過濾固體。水性濾液用4 M HCl水溶液酸化直至中性，且過濾固體。收集且乾燥所有固體，得到**I-20** (21.4 g，84%)，*m/z* = 207.9 [M+H]，RT = 0.59 min (HPLC-方法E)。

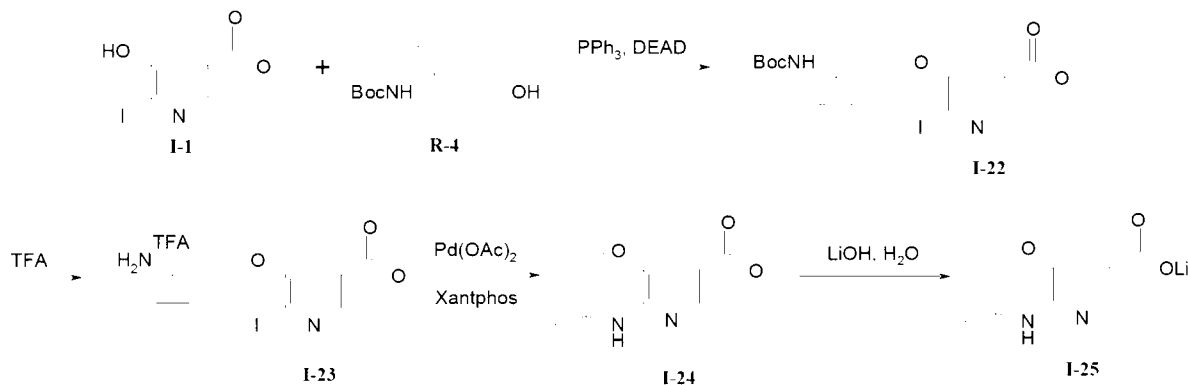
【0218】 以下中間物以類似方式由適當的受Boc保護之胺基醇製備：

結構	中間物	<i>m/z</i>	RT
	I-21	195.0 [M+H]	0.80 min (HPLC-方法H)

【0219】

方法E

中間物I-25之合成

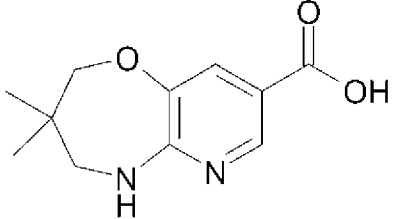


【0220】 向I-1 (80 g, 287 mmol)及R-4 (63.5 g, 315 mmol)於THF (900 mL)中之溶液中添加三苯基膦(113 g, 430 mmol)及DEAD (196 mL, 430 mmol)於THF (300 mL)中之溶液。混合物在環境溫度下攪拌1 h, 隨後在真空中濃縮。殘餘物用Et₂O (600 mL)濕磨且經矽膠墊過濾。將濾液濃縮, 隨後用EtOAc (200 mL)濕磨。將固體過濾, 收集且乾燥, 得到I-22 (102 g, 77%)。向I-22 (102 g, 221 mmol)於MeOH (200 mL)中之溶液中添加TFA (1 L)。將混合物在60℃下加熱4 h, 隨後在真空中濃縮, 得到用Et₂O濕磨之殘餘物。將所得固體過濾, 收集且乾燥, 得到TFA鹽I-23 (101 g, 96%)。m/z = 363.2 [M+H], RT = 0.38 min (HPLC-方法A)

【0221】 向I-23 (50 g, 106 mmol)於DMA (500 mL)中之溶液中依序添加Cs₂CO₃ (93 g, 285 mmol)以及Pd(OAc)₂ (1.9 g, 8.5 mmol)及9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并呋喃(4.9 g, 8.5 mmol)。將混合物在90℃下加熱2 h, 隨後冷卻且經矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮, 隨後經具有含25% EtOAc之Hep之矽膠墊過濾。將濾液在真空中濃縮, 隨後用

Et₂O/Hep濕磨。將固體過濾，收集且乾燥，得到**I-24** (17 g，69%)。**I-24** (45 g，192 mmol)於EtOH (600 mL)中之溶液用LiOH (6 g，251 mmol)處理，且將混合物在80℃下加熱1 h，隨後冷卻且過濾以移除不溶物。濃縮濾液且用EtOAc濕磨所得固體，隨後過濾，收集且乾燥固體，得到**I-25** (43 g，99%) $m/z = 221.1$ [M+H]，RT = 0.62 min (HPLC-方法F)。

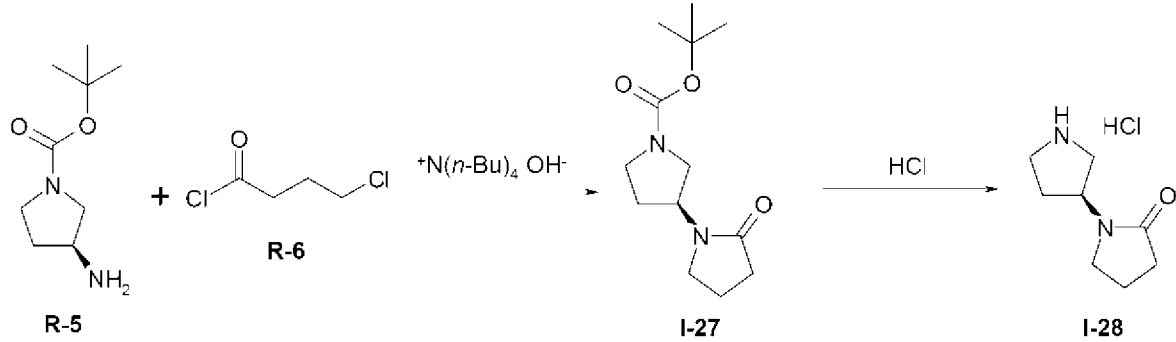
【0222】 以下中間物以類似方式由適當的受Boc保護之胺基醇製備：

結構	中間物	m/z	RT
	I-26	223.0 [M+H]	0.54 (HPLC-方法A)

【0223】

方法F

中間物**I-28**之合成

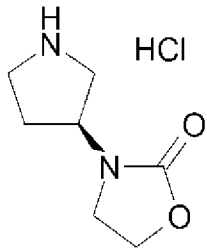


【0224】 向**R-5** (10.0 g，54 mmol)於CH₂Cl₂ (80 mL)及50% NaOH水溶液(21 mL)中之溶液中添加**R-6** (6.8 g，48 mmol)。將混合物攪拌3 h，隨後用四丁基銨氫氧化物(36 mL)之1.5 M水溶液處理，且再攪拌15 h。將混合物隨後用水稀釋，用CH₂Cl₂萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃

縮，得到藉由急驟層析(SiO_2 ，含1.5% MeOH之 CH_2Cl_2)純化之殘餘物以得到**I-27** (10 g，73%)， $m/z = 255.0$ [M+H]，RT = 0.83 min (HPLC-方法G)。

【0225】 將Boc胺**I-27** (82 g，322 mmol)溶解於二噁烷(150 mL)中，且用含4.0 M HCl之二噁烷溶液(240 mL)處理。將混合物攪拌4 h，隨後在真空中移除揮發物，得到**I-28** (58.4 g，95%) $m/z = 155.0$ [M+H]，RT = 0.27 min (HPLC-方法G)。

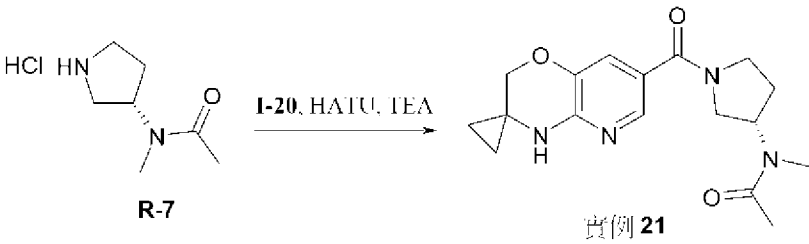
【0226】 以下中間物以類似方式由2-氯甲酸氯乙酯製備：

結構	中間物	m/z	RT
	I-29	157.8 [M+H]	0.21 min (HPLC-方法G)

【0227】

方法G

實例21之合成



【0228】 向**I-20** (50.0 g，242 mmol)於DMF (500 mL)中之溶液中添加**R-7** (47.7 g，267 mmol)、TEA (73.6 g，727 mmol)及HATU (101 g，267 mmol)。將混合物攪拌隔夜，隨後經矽藻土過濾且在真空中濃縮。殘餘物經矽膠墊純化，用EtOAc、隨後含15% MeOH之EtOAc溶離，

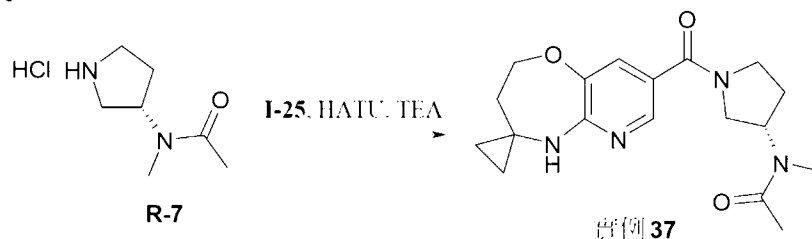
得到殘餘物，其通過KP-NH矽膠墊，用含10% MeOH之EtOAc溶離。藉由SFC (在40℃及140巴下Luna HILIC管柱，含20% IPA之CO₂)之純化提供**實例21** (21.6 g，28%)。

【0229】 以類似方式由方法C-E中之適當的酸中間物製備以下實例：**實例1、2、4、9、13、14、29、30、31、32、35、41**。

【0230】

方法H

實例37之合成



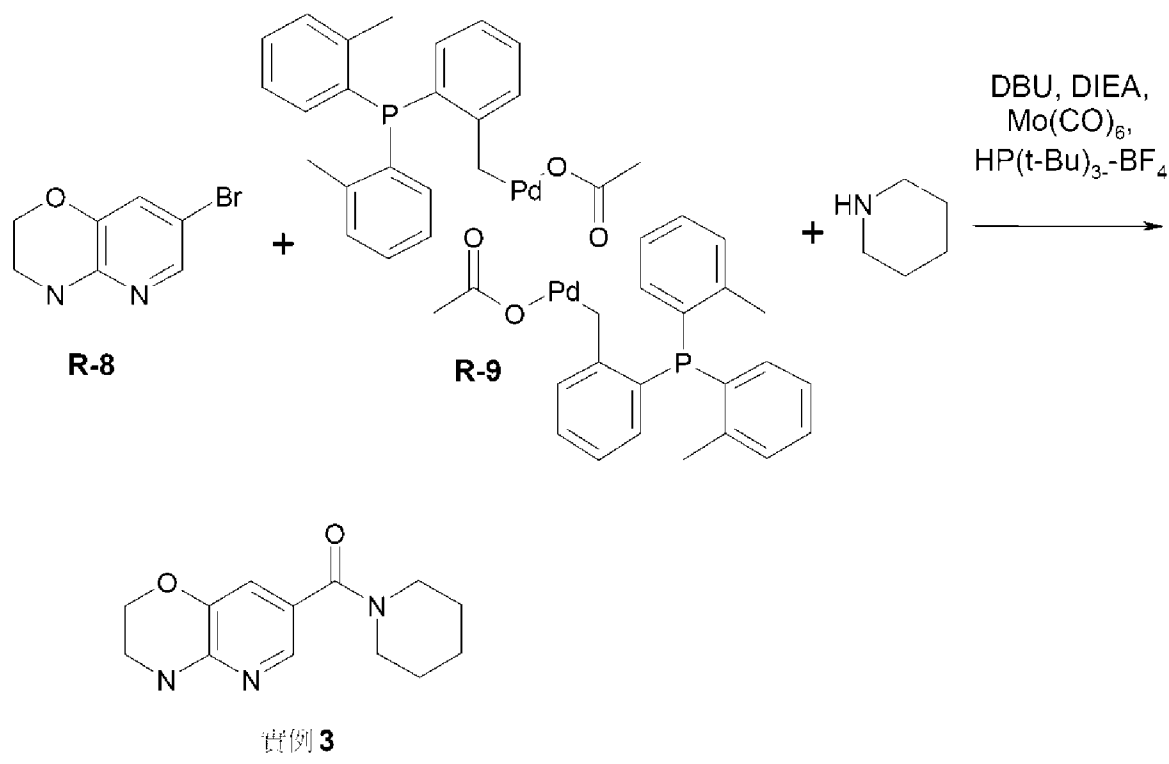
【0231】 向**I-25** (79 g，359 mmol)、HATU (150 g，395 mmol)及**R-7** (83 g，466 mmol)於DMA (400 mL)中之溶液中添加TEA (99 mL，717 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，隨後在真空中濃縮，得到殘餘物，其通過矽膠墊，用EtOAc溶離。移除揮發物後之所得殘餘物通過KP-NH矽膠墊，用含10% MeOH之EtOAc溶離。移除揮發物後之所得殘餘物用丙酮濕磨，隨後過濾，收集且乾燥固體，得到**實例37** (40 g，32%)。

【0232】 以類似方式由方法C-E中之適當的酸中間物製備以下實例：**實例42**。

【0233】

方法I

實例3之合成

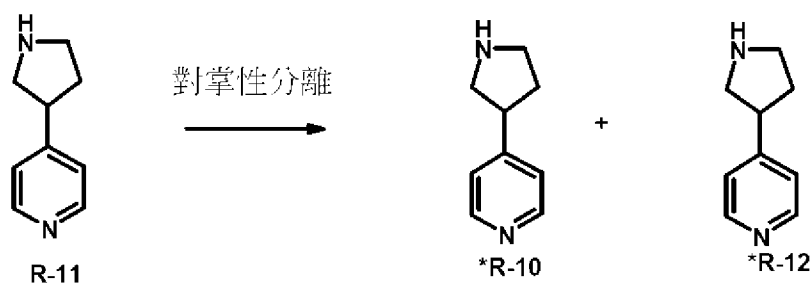


【0234】 向微波小瓶中添加**R-8** (100 mg , 0.47 mmol)、**R-9** (44 mg , 0.047 mmol)、HP(t-Bu)₃-BF₄ (27 mg , 0.093 mmol)、Mo(CO)₆ (123 mg , 0.47 mmol)及哌啶(0.14 mL , 1.4 mmol)。將內容物溶解於二噁烷(3 mL)中，隨後用DBU (0.14 mL , 0.93 mmol)及DIEA (0.33 mL , 1.86 mmol)處理，且在150℃下加熱於微波中30 min。將混合物冷卻至環境溫度，隨後經矽藻土墊過濾，濃縮且藉由RHPLC純化，得到**實例3** (35 mg , 30%)。

【0235】

方法J

實例22之合成



【0236】 外消旋化合物**R-11**可使用以下條件藉由製備型SFC分成對映異構純之**R-10**及**R-12**：

【0237】 製備型SFC方法：

管柱：來自 ES Industries (WestBerlin, NJ) 之 2.0 × 25.0 cm
ChromegaChiral CCS

CO₂共溶劑：異丙醇與0.25%異丙胺

等度方法：以80 g/min之25%共溶劑。

系統壓力：115巴

管柱溫度：25°C

樣品稀釋劑：異丙醇。

【0238】

分析型SFC方法

管柱：來自 ES Industries (WestBerlin, NJ) 之 4.6 × 100 mm
ChromegaChiral CCS

CO₂共溶劑：異丙醇與0.1%異丙胺

等度方法：以4 mL/min之15%共溶劑。

系統壓力：180巴

管柱溫度：25°C

樣品稀釋劑：異丙醇。

【0239】

R-10：

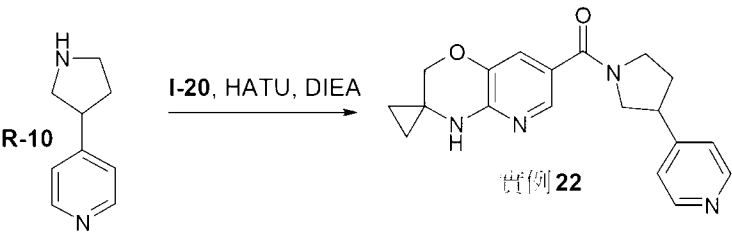
RT = 3.2 min (分析型SFC方法)

【0240】

R-12：

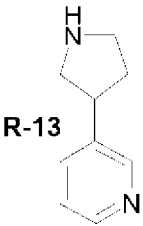
RT = 4.6 min (分析型SFC方法)

*對映異構性純之R-10及R-12之絕對組態不確定。



【0241】 向 **I-20** (30 mg，0.15 mmol)、HATU (61 mg，0.16 mmol)**RR-10** (24 mg，0.16 mmol)於DMA (2 mL)中之溶液中添加DIEA (0.1 mL，0.6 mmol)。將混合物攪拌1 h隨後藉由RHPLC純化，得到***實例22** (12 mg，24%)。

【0242】 以類似方式由適當的酸及胺製備以下實例：

實例	酸	胺
5	I-5	R-11
6	I-8	R-11
7	I-14	R-11
8	I-7	R-11
10	I-6	R-11
*11	I-13	R-12
*12	I-13	R-10
*20	I-20	R-12
28	I-10	 R-13
33	I-11	R-11
34	I-12	R-11

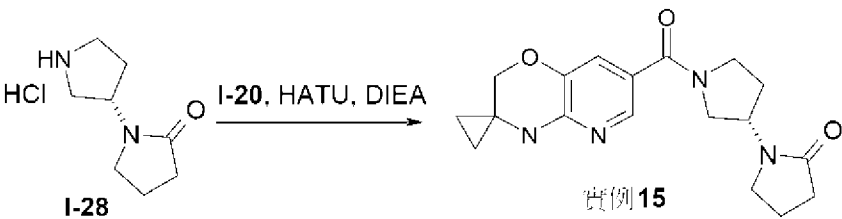
40	I-9	R-11
----	-----	------

*純化合物之吡咯啉環之3位處的立體化學不確定。

【0243】

方法K

實例15之合成



【0244】 向**I-20** (100 mg , 0.47 mmol)、HATU (197 mg , 0.52 mmol)及**I-28** (180 mg , 0.94 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.4 mL)。將混合物攪拌1 h，隨後濃縮且通過KP-NH矽膠墊，用EtOAc溶離，在EtOAc中至多有10% (28%氫氧化銨水溶液) MeOH，得到標題**實例15** (84 mg , 52%)。

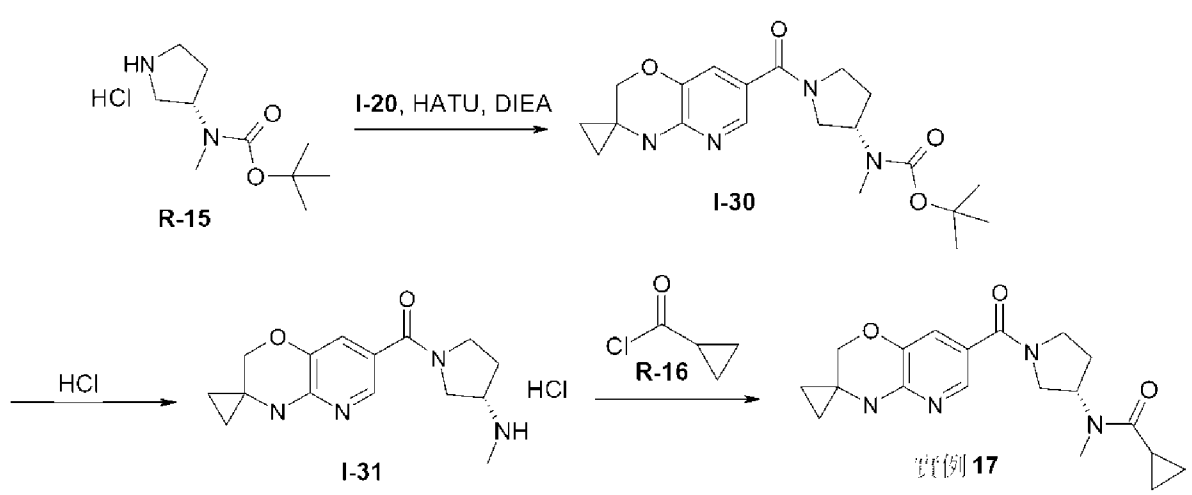
【0245】 以類似方式由適當的酸及胺製備以下實例：

實例	酸	胺
16	I-20	I-29
25	I-25	I-28
26	I-25	I-29

【0246】

方法L

實例17之合成



【0247】 向**I-20** (100 mg, 0.47 mmol)於DMF (1 mL)及DIEA (0.3 mL)中之溶液中依序添加**R-15** (223 mg, 0.94 mmol)及HATU (197 mg, 0.52 mmol)。將混合物攪拌1 h, 隨後濃縮且通過KP-NH矽膠墊, 用EtOAc溶離, 在EtOAc中至多有5% (28%氫氧化銨水溶液) MeOH, 得到**I-30**, 其溶解於CH₂Cl₂ (5 mL)中且用含4.0 M HCl之二噁烷溶液(3 mL)處理。將混合物攪拌隔夜, 隨後在真空中濃縮, 得到**I-31** (153 mg, 0.47 mmol), 其溶解於CH₂Cl₂ (10 mL)及TEA (2 mL)中。此混合物用**R-16** (49 mg, 0.47 mmol)處理, 攪拌隔夜, 隨後在真空中濃縮, 且通過KP-NH矽膠墊, 用EtOAc溶離, 在EtOAc中至多有5% (28%氫氧化銨水溶液) MeOH, 得到**實例17** (67 mg, 40%)

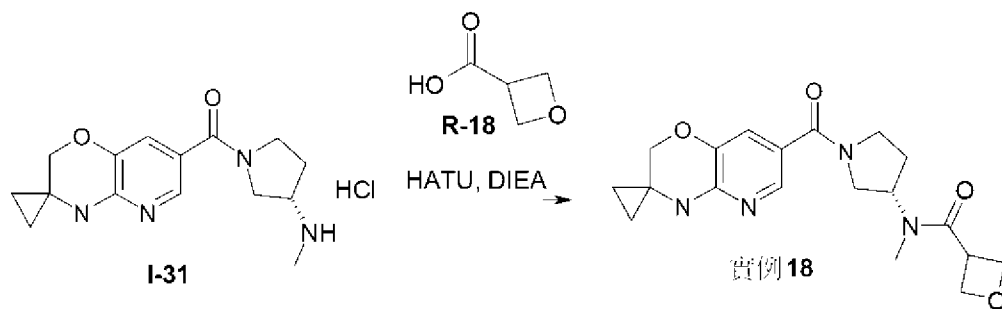
【0248】 以類似方式由**I-31**及適當的醯化劑製備以下實例：

實例	酸氯化物
19	 R-17

【0249】

方法M

實例18之合成

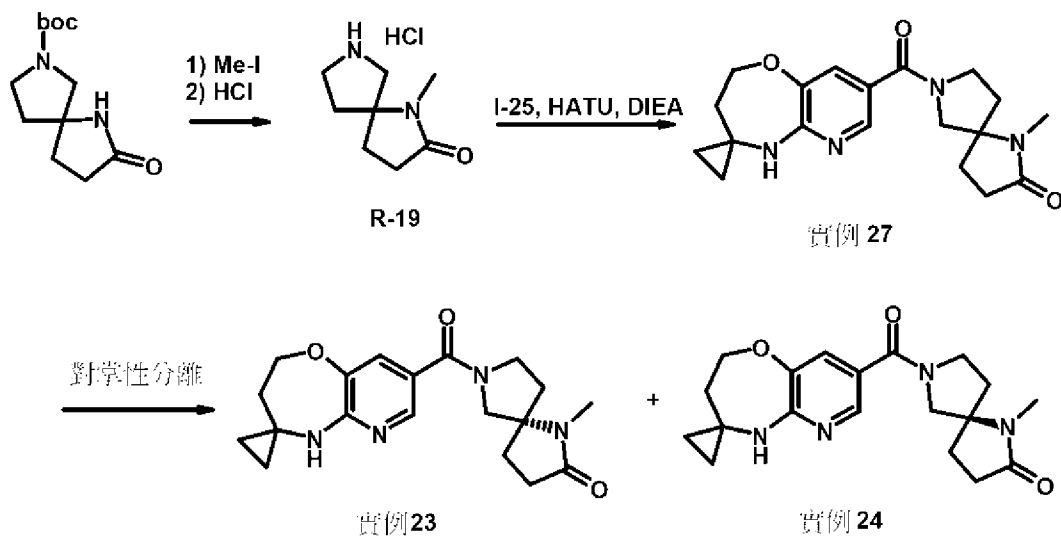


【0250】 向**I-31** (130 mg , 0.4 mmol)及**R-18** (53 mg , 0.52 mmol) 於DMF (3 mL)及DIEA (129 mg , 1 mmol)中之溶液中添加HATU (183 mg , 0.48 mmol)。將混合物攪拌隔夜，隨後濃縮，且通過KP-NH矽膠墊，用EtOAc溶離，在EtOAc中至多有10% (28%氫氧化銨水溶液) MeOH，得到**實例18** (45 mg , 30%)。

【0251】

方法N

實例23及24之合成



【0252】 在0℃下向經攪拌之2-氧代-1,7-二氮雜螺[4,4]壬烷-7-羧酸第三丁酯(500 mg , 2.1 mmol)於2 mL DMF中之溶液中添加91.5 mg (24.0 mmol) NaH。15 min後，添加383.9 mg (2.7 mmol)碘甲烷，且攪

拌反應物隔夜。在真空中移除溶劑，且使殘餘物溶於EtOAc中，且用水洗滌。在真空中移除溶劑且粗產物不經進一步純化即使用。

【0253】 將上述產物裝入含2.5 mL之4 M HCl之二噁烷溶液，且在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑，且用DCM濕磨殘餘物，得到**R-19** (402 mg, 2.1 mmol), $m/z = 155.0$ [M+H], RT = 0.29 min (HPLC-方法G)。

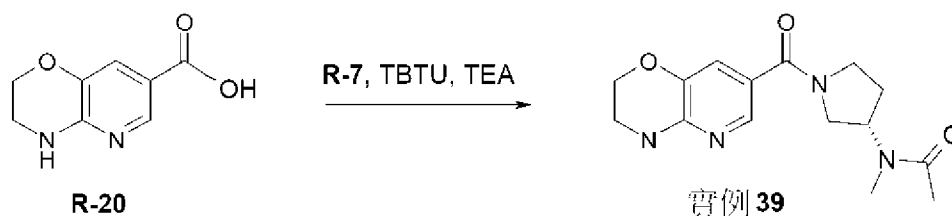
【0254】 向**I-25** (180 mg, 0.82 mmol)於DMA (5 mL)中之溶液中添加HATU (342 mg, 0.90 mmol)，且攪拌混合物30 min。將此溶液隨後添加至DIEA (317 mg, 2.5 mmol)及**R-19** (203 mg, 1.1 mmol)於DMA (5 mL)中之溶液中。將混合物攪拌15 min，隨後在真空中濃縮，且藉由RHPLC純化，得到**實例27** (206 mg, 71%)。

【0255】 使用來自ES Industries之2.0 × 25.0 cm Chromegachiral CCS管柱及CO₂，藉由對掌性SFC分離**實例27**得到**實例23**及**實例24**，其中分別在80 g/min及120巴之壓力及25℃之溫度下45% MeOH含有0.25%異丙基胺。

【0256】

方法O

實例39之合成



【0257】 向**R-20** (44 mg, 0.24 mmol)、**R-7** (48 mg, 0.27 mmol)及TBTU (94 mg, 0.29 mmol)於CH₃CN (2 mL)中之溶液中添加TEA

(0.12 mL)。將混合物攪拌隔夜，隨後在真空中濃縮，且藉由RHPLC純化，得到**實例39** (49 mg，66%)。

【0258】以類似方式由適當胺製備以下實例：

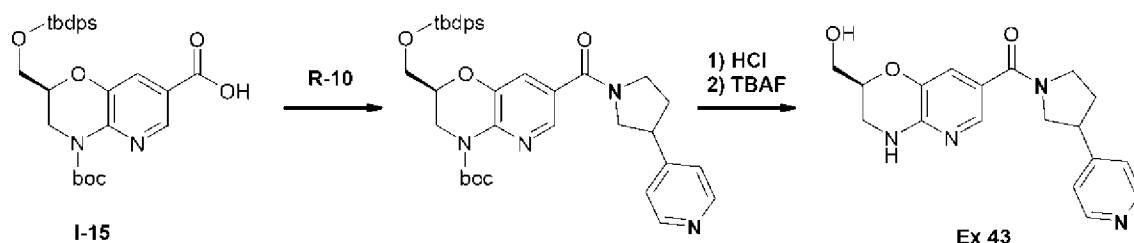
實例	酸	胺
*38	R-20	R-10

*對映異構純之化合物之立體化學不確定。

【0259】

方法P

實例43之合成



【0260】酸**I-15** (132 mg，0.24 mmol)、胺**R-10** (39 mg，0.26 mmol)及TBTU (92 mg，0.29 mmol)於2 mL ACN中之混合物用DIEA (117 μ L，0.84 mmol)處理，且攪拌隔夜。將反應物傾入稀 Na_2CO_3 水溶液中，且用DCM萃取。經合併之萃取物通過相分離器且濃縮。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。(m/z = 679.6 [M+H]，RT = 1.32 min (HPLC-方法C))。

【0261】向上述產物(141 mg，0.21 mmol)於2 mL二噁烷中之溶液中添加1 mL含4 M HCl之二噁烷溶液，且攪拌反應物隔夜。在氮氣流下將反應物濃縮至乾燥，且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0262】向含上述產物之2 mL THF中添加TBAF (1 M於THF中，95 μ L，0.095 mmol)，且攪拌反應物隔夜。將反應物濃縮至乾燥，使其溶於2 mL DMF中，過濾且藉由RHPLC純化，得到***實例43** (14 mg，0.04

mmol，16%經三個步驟)。

*對映異構純化合物之吡咯啉環之3位處的立體化學不確定。

【0263】

治療用途

基於其生物特性，本發明之式(I)化合物或其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、其混合物及所有上文所提及之形式的鹽適用於治療發炎性病症及上皮屏障組織之病症，此係因為其展現出對Vanin-1的良好抑制作用。

【0264】 該等疾病包括例如：克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝(NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主疾病、牛皮癬性關節炎、結直腸癌或胰臟癌相關之新發糖尿病。

【0265】 式(I)化合物可獨立地使用或與至少一種根據本發明之其他活性物質組合使用，及/或視情況亦可與至少一種其他藥理活性物質組合使用。該其他藥理活性物質可為免疫調節劑、消炎劑或化學治療劑。該等試劑之實例包括但不限於環磷醯胺、黴酚酸酯(MMF)、羥基氯奎、糖皮質激素、皮質類固醇、免疫抑制劑、NSAID、非特異性及COX-2特異性環加氧酶抑制劑、腫瘤壞死因子(TNF)受體拮抗劑及甲胺喋呤。

【0266】 用於投與式1化合物之適合的製劑係一般技術者顯而易知的且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、可注射劑、吸入劑及散劑等。

【0267】 可例如藉由將一或多種根據式I之化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)混合來獲得適合錠劑。

【0268】 適合之製劑包括例如錠劑、膠囊、栓劑、溶液(尤其用於注射(s.c.、i.v.、i.m.)及輸注之溶液)、酏劑、乳液或可分散散劑。醫藥活性化合物之含量應在整體組合物之0.1至90重量%、較佳0.5至50重量%的範圍內，亦即以足以實現下文指定之劑量範圍之量。必要時，指定之劑量可一日給予若干次。

【0269】 適合錠劑可例如藉由以下方式獲得：將活性物質與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉或明膠；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或滑石；及/或用於延遲釋放之藥劑，諸如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯))混合。錠劑亦可包含若干層。

【0270】 相應地，包衣錠劑可藉由用一般用於錠劑包衣之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯膠、滑石、二氧化鈦或糖)包覆以類似於錠劑的方式製造之芯體來製備。為達成延遲釋放或防止不相容性，芯體亦可由多個層組成。類似地，錠劑包衣可由多個層組成以達成延遲釋放，可能使用上文關於錠劑提及之賦形劑。

【0271】 根據本發明，含有活性物質或其組合之糖漿或酏劑可另外含有諸如糖精、賽克拉美(cyclamate)、丙三醇或糖之甜味劑，及風味增強劑，例如，諸如香草精或橙子提取物之調味劑。其亦可含有懸浮佐劑或增稠劑，諸如羧甲基纖維素鈉；濕潤劑，諸如脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物；或防腐劑，諸如對羥基苯甲酸酯。

【0272】 用於注射及輸注之溶液以常見方法製備，例如添加等滲透劑、諸如對羥基苯酸酯之防腐劑或諸如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽之穩定劑，視情況使用乳化劑及/或分散劑，同時若水用作稀釋劑，則例如有機溶劑可視情況用作溶劑化劑或溶解助劑，且將其轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶。

【0273】 含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可例如藉由混合活性物質與諸如乳糖或山梨糖醇之惰性載劑且將其封裝入明膠膠囊來製備。

【0274】 適合栓劑可例如藉由與出於此目的而提供之載劑(諸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製造。

【0275】 可使用之賦形劑包括例如水；醫藥學上可接受之有機溶劑，諸如石蠟(例如石油餾分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、單官能或多官能醇(例如乙醇或丙三醇)；載劑，諸如天然礦物粉末(例如高嶺土、黏土、滑石、白堊)、合成礦物粉末(例如高度分散性矽酸及矽酸鹽)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如木質素、廢亞硫酸鹽液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

【0276】 製劑藉由常見方法，較佳地藉由經口或經皮途徑，最佳藉由經口途徑投與。對於經口投與而言，錠劑除含有上述載劑外當然亦可含有添加劑，諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣以及諸如澱粉(較佳馬鈴薯澱粉)、明膠及其類似物之各種添加劑。此外，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石之潤滑劑可同時用於製錠製程。在水性懸浮液之情況下，活性物質可與除上文所提及之賦形劑以外之各種風味增強劑或著色劑組合。

【0277】 對於非經腸使用，可使用活性物質與適合液體載劑之溶液。

【0278】 靜脈內使用之劑量為每小時1-1000 mg、較佳在每小時5 mg與500 mg之間。

【0279】 然而，有時視體重、投與途徑、對藥物之個體反應、其調配物之性質及藥物投與歷經之時間或間隔而定，必要時可脫離指定的量。因此，在一些情況下，使用小於上文給出之最小劑量可為足夠的，而在其他情況下可超過上限。當投與較大量時，在一天內將其分成多個較小劑量可為可取的。

【0280】

生物特性之描述

Vanin-1酶分析：

將測試化合物以10 mM之濃度溶解於100% DMSO中，且在第一步驟中在DMSO中稀釋至5 mM之濃度，之後為在100% DMSO中的連續稀釋步驟。稀釋因子及稀釋步驟之數目可根據需要而變化。通常藉由1:5稀釋液製備8種不同濃度，物質之其他中間物稀釋用分析緩衝液進行，導致檢定中1%的最終DMSO濃度。

【0281】 方法1)：將0.15 nM之FLAG標記之Vanin-1 (內部產生之AA 22-493、T26I)及測試化合物在室溫下在分析緩衝液(1 mM DTT，0.0025% Brij-35，50 mM HEPES，pH 7.5)中培育15分鐘。添加分析緩衝液中之3 μ M D-泛硫乙胺(Sigma，目錄號P2125-5G)，且在室溫下再培育30分鐘。隨著反應混合物達至5 nM奈韋拉平(Nevirapine) (作為內標物)及0.5% TFA，反應藉由添加相等體積之停止溶液而停止。對檢定板進行

離心2分鐘，且使用石墨碳筒(Agilent目錄號G9206A)藉由RapidFire質譜分析(移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：100%甲醇)偵測泛酸之形成。

【0282】 方法2)：將0.1 nM之FLAG標記之Vanin-1 (內部產生之AA 22-493、T26I)及測試化合物在室溫下在分析緩衝液(1 mM DTT，0.0025% Brij-35，50 mM HEPES，pH 7.5)中培育20分鐘。添加分析緩衝液中之D-泛硫乙胺(Sigma，目錄號P2125-5G) (最終濃度3 μ M)，且在室溫下再培育30分鐘。全部檢定體積通常為40 μ l，但可根據需要進行調整。隨著反應混合物達至100 nM HD-泛酸(作為內標物)及1% TFA，反應藉由添加相等體積之停止溶液而停止。對檢定板進行離心2分鐘，且使用C18，12 μ L筒(Agilent目錄號G9205A)藉由RapidFire質譜分析(移動相A：0.1%甲酸及0.01%三氟乙酸水溶液，移動相B：47.5%乙腈、47.5%甲醇、0.1%甲酸及0.01%三氟乙酸水溶液)偵測泛酸之形成。

【0283】 請參見表I之結果。

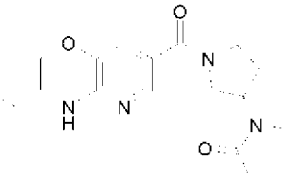
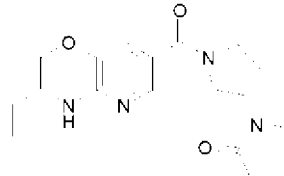
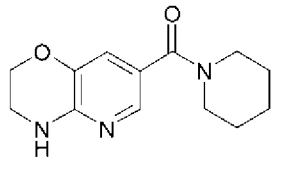
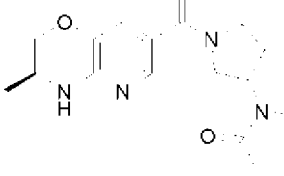
【0284】 表I中所給值由量測一或多種樣品產生。在多次量測之情況下，得到藉由方法1及/或方法2確定之幾何平均值。

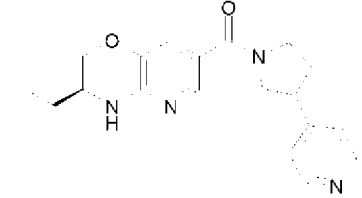
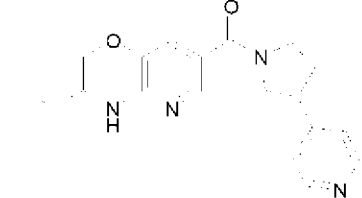
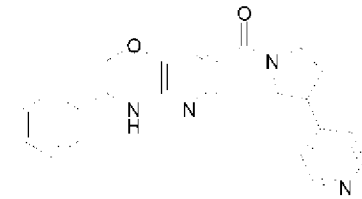
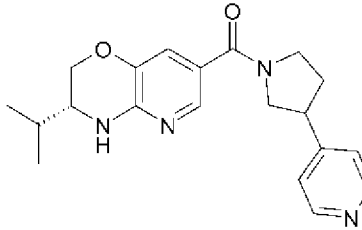
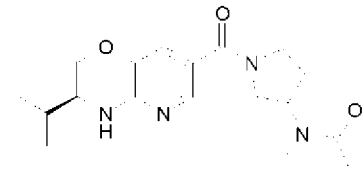
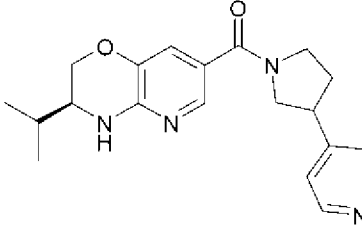
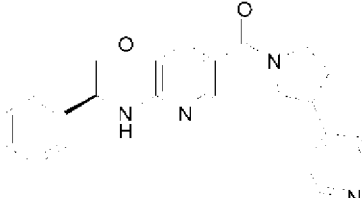
【0285】 人類全血檢定：RPMI 1640介質中之250 μ l人類全血及7 μ l預稀釋化合物在室溫下在定軌振盪器上培育15分鐘。添加10 μ l之D-泛硫乙胺(Sigma，目錄號P2125-5G)，產生10 μ M最終濃度，在室溫下再培育30分鐘。反應藉由置放於冰上5分鐘而停止。檢定板在4°C下以1800 rpm離心10分鐘。將80 μ l之血漿與80 μ l冰冷的乙腈混合，且留在冰上5分鐘。反應混合物在4°C下以4000 rpm離心10 min。將50 μ l之上澄液與150 μ l之冰冷的H₂O混合。將以上溶液與相等體積之停止溶液混合以達至5 nM

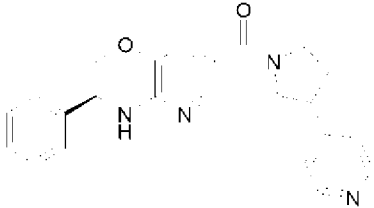
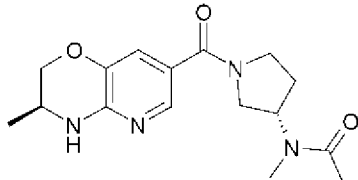
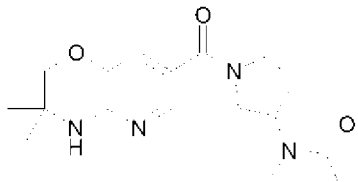
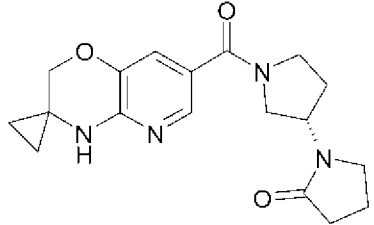
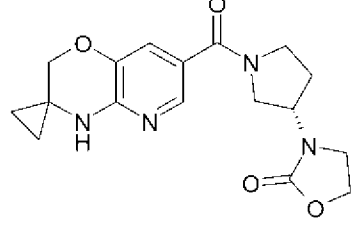
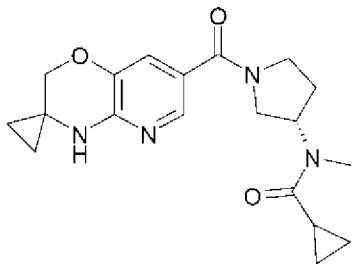
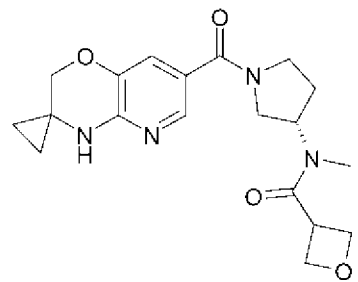
奈韋拉平(作為內標物)及0.4% TFA。混合物以4000 rpm離心10分鐘。使用石墨碳筒(Agilent目錄號G9206A)藉由RapidFire質譜分析(移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：100%甲醇)偵測泛酸之形成。請參見表I之結果。表I中所給值由量測一或多種樣品產生。在多次量測之情況下，得到幾何平均值。

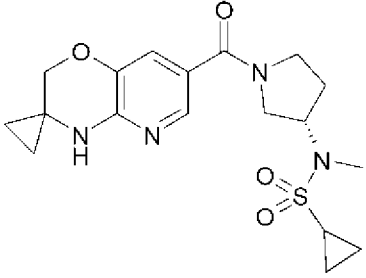
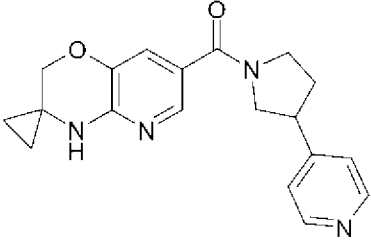
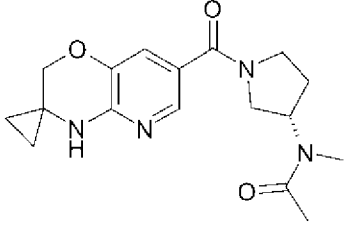
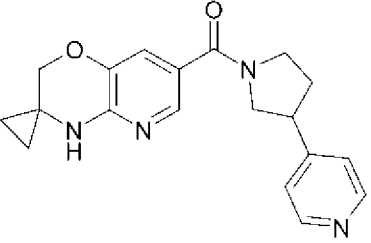
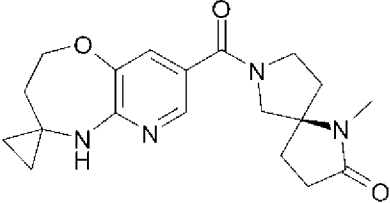
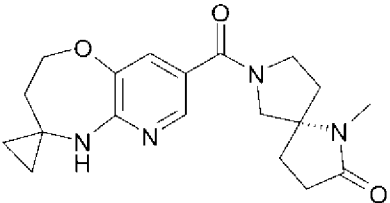
【0286】 本發明之其他特徵及優點將自以下更詳細之實例而變得顯而易見，該等實例以舉例方式說明本發明之原理。

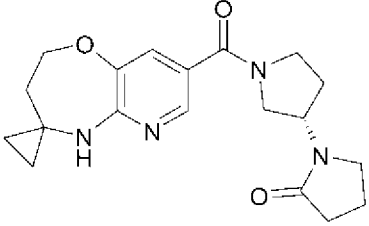
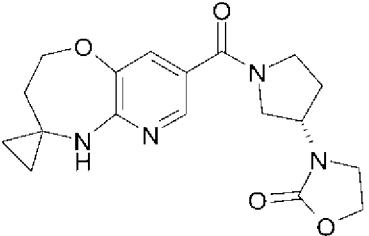
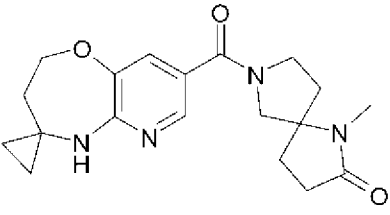
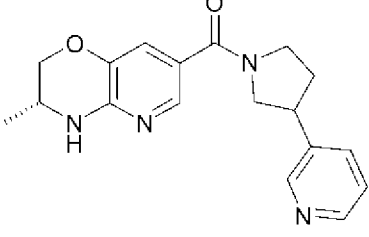
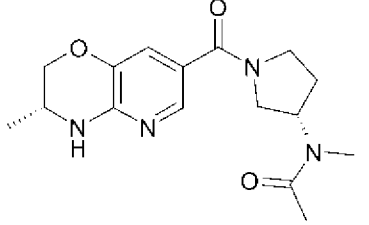
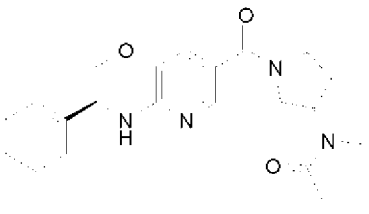
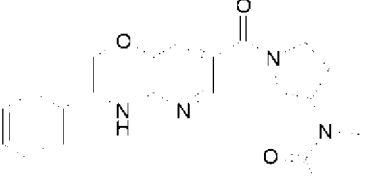
表I，本發明之代表之生物及物理特性

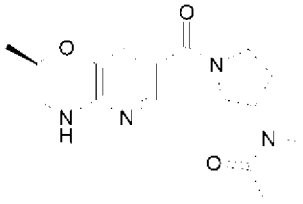
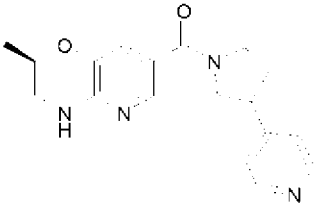
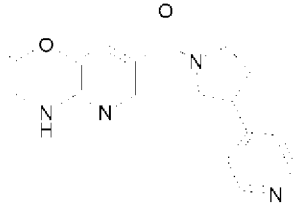
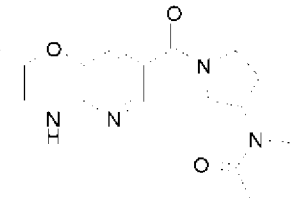
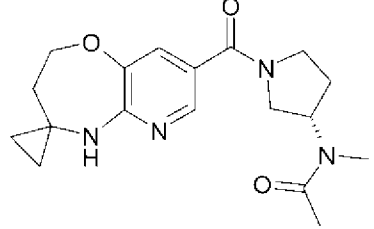
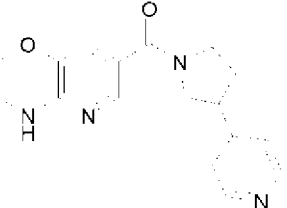
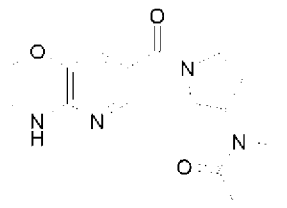
實例	結果	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	VNN1-檢 定方法	HWB IC ₅₀ (nM)	HPLC 方法	RT (min)	<i>m/z</i> [M+H] ⁺ 或[M] ⁺
1		3.3	1+2	20	B	2.24	333.2
2		3.6	1	26	B	2.4	347.3
3		2800	1+2		B	1.55	249.1
4		1.3	1	22	B	2.24	333.2

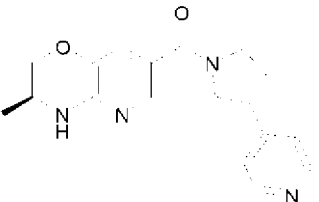
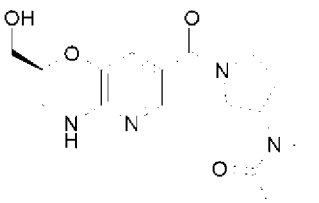
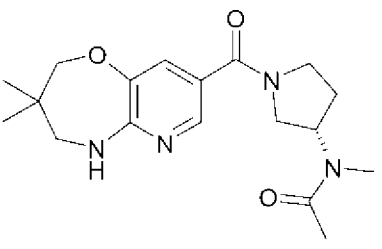
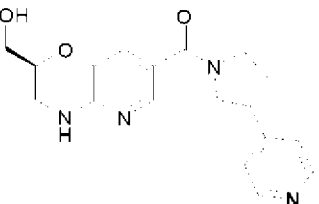
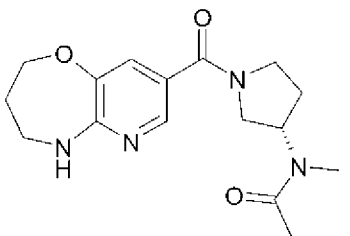
5		3.1	1+2	76	B	1.98	339
6		8.9	1	99	B	1.98	339
7		6200	1		B	2.36	387
8		17.2	1		B	2.14	353.1
9		1.5	1	23	B	2.41	346.8
10		2.4	1	146	B	2.15	353.1
*11		19.0	1	3700	D	1.38	387.1

*12		1.8	1	330	D	1.38	387.1
13		1.8	1+2	23	A	0.52	319
14		0.5	1+2	12	A	0.88	334.2
15		0.7	2	7.8	D	0.86	343.5
16		0.6	2	8.9	D	0.77	345.4
17		0.7	2	8.8	D	1.11	357.4
18		0.9	2	12	C	0.36	373.4

19		2.3	2	39	C	0.61	393.4
*20		1.9	1	130	A	0.66	336.9
21		0.4	1+2	10	A	0.67	331.4
*22		0.4	1	37	A	0.66	336.9
23		8.1	2	50	A	0.60	357
24		0.6	2	6.5	A	0.60	357

25		0.1	2	3.1	A	0.61	357
26		0.2	2	5.9	A	0.59	359
27		1.09	2	11	A	0.6	357
28		3.8	1	168	A	0.64	324.9
29		3.3	1+2	28	A	0.52	318.9
30		2.4	1+2	43	B	2.89	381
31		1747.3	1+2		B	2.71	380.8

32		1.3	1	14	B	2.06	319.9
33		2.5	1	34	B	1.5	325
34		3.5	1+2	44	B	2.03	325.3
35		26.1	1+2	190	B	2.06	319.2
37		0.2	1+2	6.3	A	0.62	345
*38		14.2	1+2	210	C	0.57	310.4
39		8.1	1+2	120	C	0.46	304.3

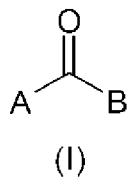
40		1.7	1+2	87	A	0.64	325
41		2.5	1+2	18	A	0.41	334.4
42		1.1	1+2	16	A	0.68	347
*43		3.7	1	66	A	0.52	340.4
44		1.7	1+2	23	A	0.53	318

*純化合物之吡咯啉環之3位處的立體化學不確定。

【發明申請專利範圍】

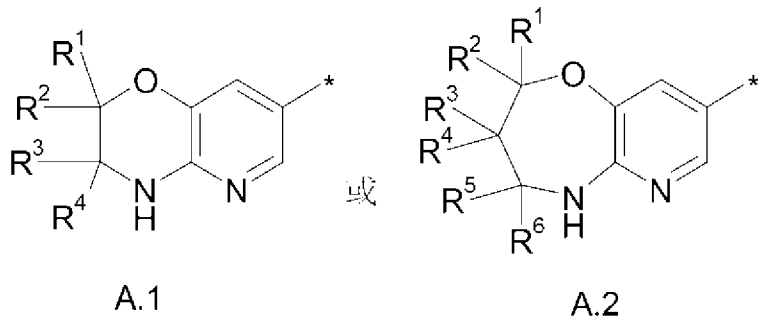
【請求項1】

一種式(I)化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，



其中

A 為式A.1或式A.2之基團：

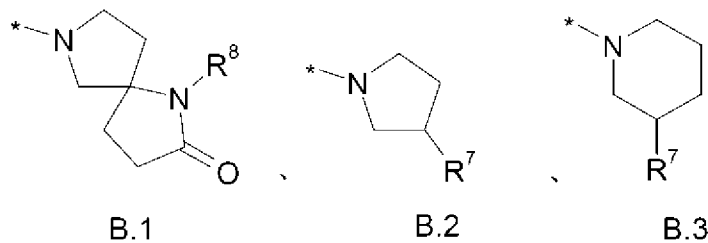


其中各R¹、R²、R⁵及R⁶獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₄烷基及經經基或鹵基取代之C₁₋₄烷基，各R³及R⁴獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₄烷基、經經基或鹵基取代之C₁₋₄烷基及苯基，或

R¹及R²、R³及R⁴、或R⁵及R⁶共同形成3-4員碳環，且

其中

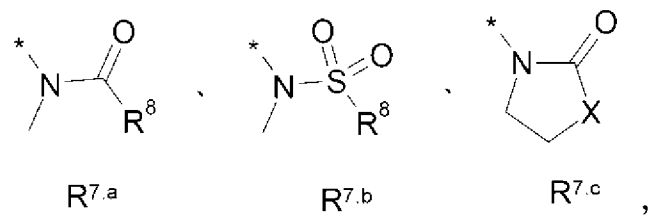
B 選自由式B.1、式B.2及式B.3組成之群：



其中

R⁷ 為H、C₁₋₃烷基、鹵素、C₁₋₃烷氧基、5-6員雜芳基，其中該雜芳基之雜原子係O、S或N，或

R⁷ 選自由R^{7.a}、R^{7.b}及R^{7.c}組成之群



其中

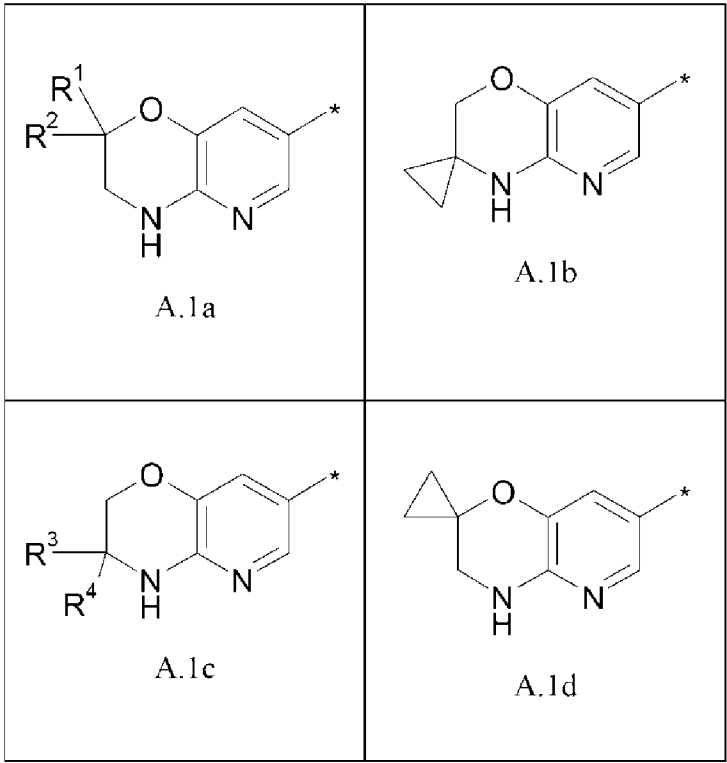
R⁸ 選自由C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及3-14員雜環基組成之群，且

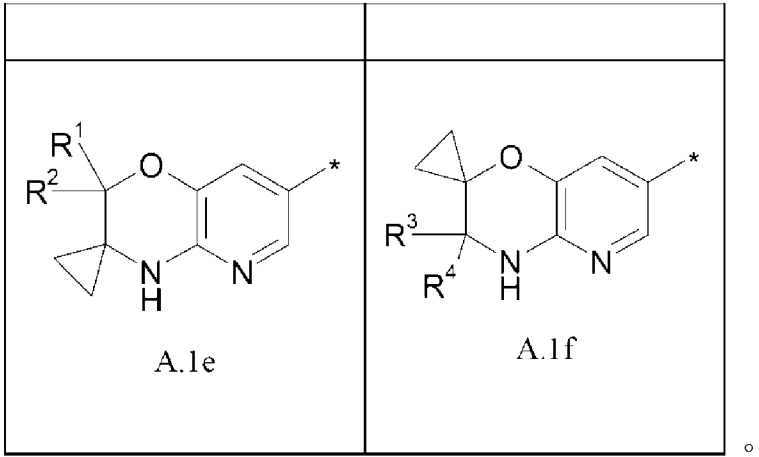
X 為CH₂或O。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

A 選自由式A.1a至A.1f組成之群

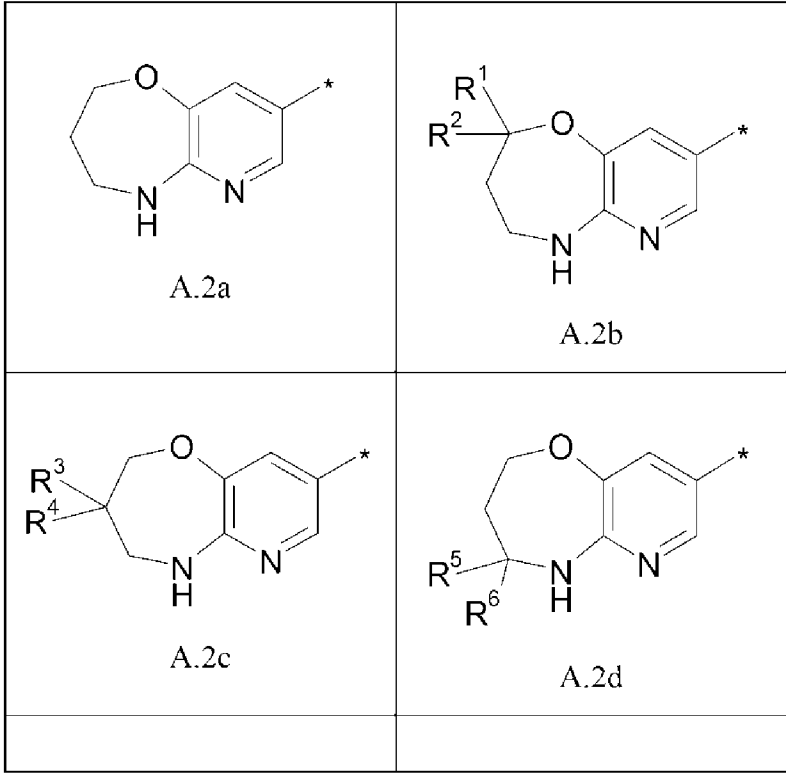


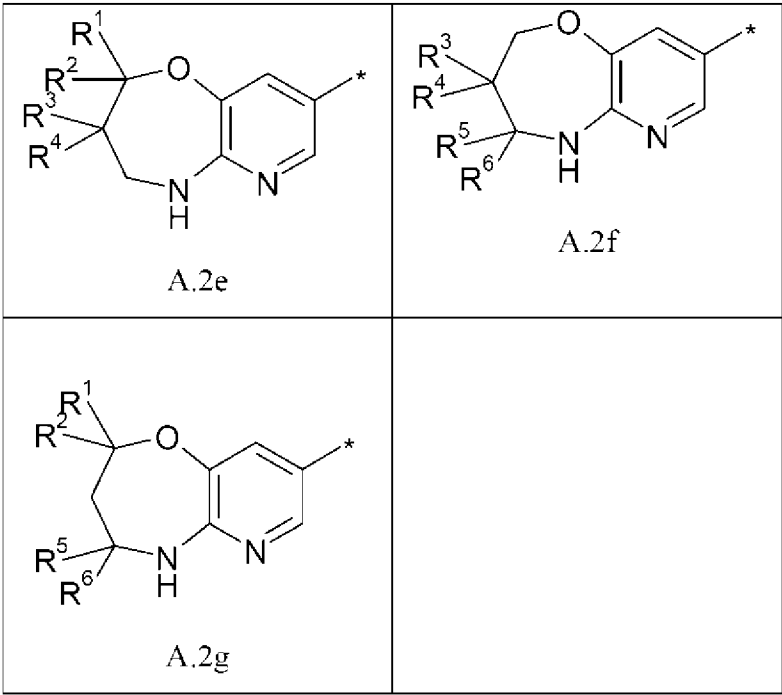


【請求項3】

如請求項1之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

A 選自由式A.2a至A.2g組成之群

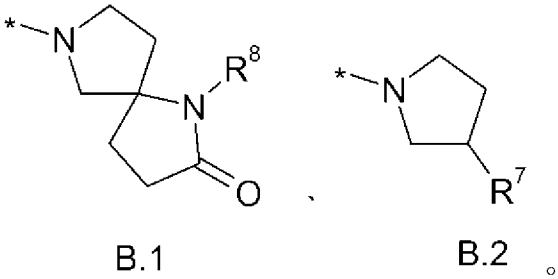




【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

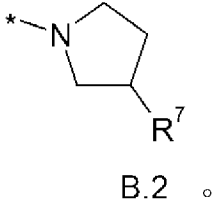
B表示B.1或B.2



【請求項5】

如請求項4之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

B表示B.2



【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

各 R^1 及 R^2 獨立地選自由以下組成之群

H、 CH_3 及 $-CH_2OH$ 。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 及 R^2 共同形成3-4員碳環。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

各 R^3 及 R^4 獨立地選自由以下組成之群

H、 C_{1-3} 烷基及苯基。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^3 及 R^4 共同形成3-4員碳環。

【請求項10】

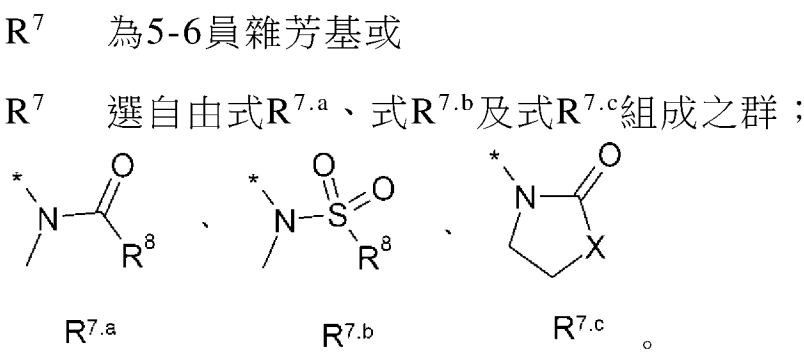
如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^5 及 R^6 表示H或

R^5 及 R^6 共同形成3-4員碳環。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中



【請求項12】

如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

R^8 選自由 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及3-6員雜環基組成之群。

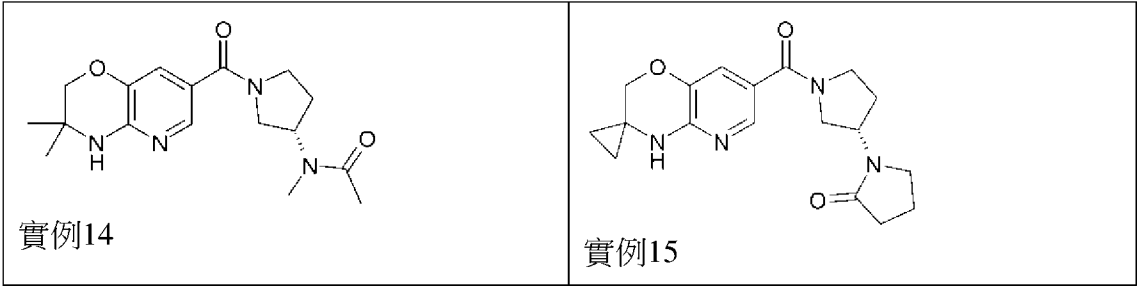
【請求項13】

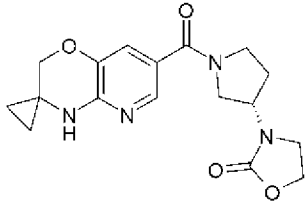
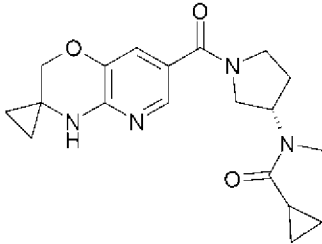
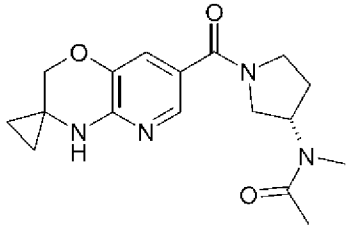
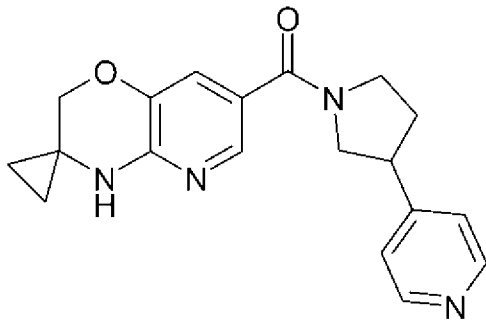
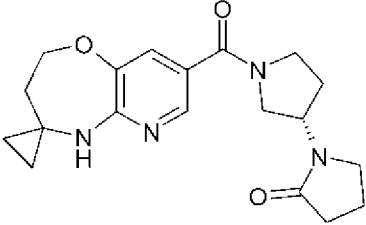
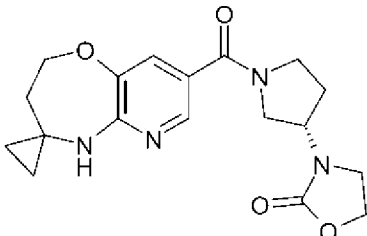
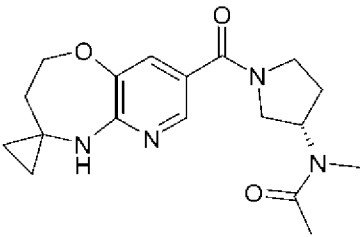
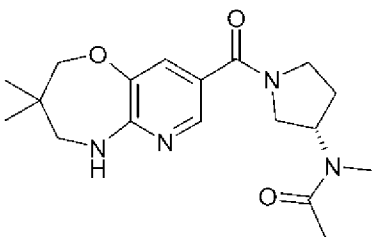
如請求項1至3中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中

X 為 CH_2 或 O 。

【請求項14】

如請求項1之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：實例14、15、16、17、21、22、25、26、37及42，



 實例16	 實例17
 實例21	 實例22
 實例25	 實例26
 實例37	 實例42

。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種如請求項1至14中任一項之式I化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項16】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其立體異構體、水合物或醫藥學上可接受之鹽。

第 7 頁(發明申請專利範圍)

藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療其中 **Vanin** 抑制劑具有療效之疾病之罹患以下疾病之患者用的醫藥品：克羅恩氏病 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化症、非酒精性脂肪肝 (NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮病、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主疾病、牛皮癬性關節炎、結直腸癌或胰臟癌相關之新發糖尿病。