I874398

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I874398 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109116306 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.： ***C07D237/20 (2006.01)*** ***C07D401/12 (2006.01)***
C07D403/12 (2006.01) ***A61K31/501 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01) ***A61P37/00 (2006.01)***

(30)優先權：2019/05/17 美國 62/849,245

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：法瑞迪 克里斯多福 FARADY, CHRISTOPHER (US)；果梅爾曼 妮娜 GOMMERMANN, NINA (DE)；珍瑟 菲力 JANSER, PHILIPP (CH)；麥凱 安琪拉 MACKAY, ANGELA (GB)；馬特斯 亨利 MATTES, HENRI (FR)；史密斯 尼可拉 SMITH, NICHOLA (GB)；索羅維雅 凱瑟琳 福克斯 SOLOVAY, CATHERINE FOOKS (US)；史蒂夫 尼可勞斯 喬漢尼斯 STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES (DE)；凡格瑞維林希 艾瑞克 VANGREVELINGHE, ERIC (FR)；維爾絲奇 朱菈 VELCICKY, JURAJ (SK)；凡 麥特 艾尼特 VON MATT, ANETTE (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2017/100726A1 WO 2019/034690A1

審查人員：葉士緯

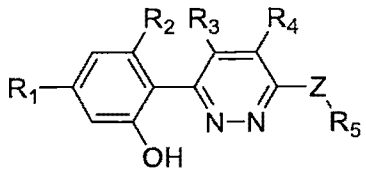
申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 227 頁

(54)名稱

NLRP3 炎性小體抑制劑

(57)摘要

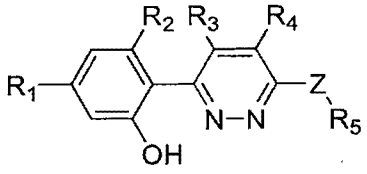
本發明關於新穎的具有式(I)之嗒哄-3-基苯酚化合物：



(I)，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和 Z 係本文所定義的，該化合物抑制 NOD 樣受體蛋白 3(NLRP3)炎性小體活性。本發明進一步關於其製備方法、含有其的藥物組成物和藥物、以及其在由 NLRP3 介導的疾病和障礙的治療中之用途。

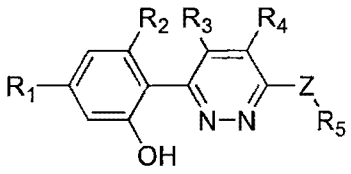
The present invention relates to novel pyridazin-3-yl phenol compounds of Formula (I):



(I),

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and Z are defined herein, which inhibit NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activity. The invention further relates to the processes for their preparation, pharmaceutical compositions and medicaments containing them, and their use in the treatment of diseases and disorders mediated by NLRP3.

特徵化學式：



(I)

I874398

公告本

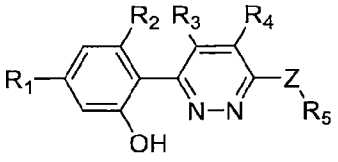
【發明摘要】

【中文發明名稱】 NLRP3炎性小體抑制劑

【英文發明名稱】 NLRP3 inflammasome inhibitors

【中文】

本發明關於新穎的具有式 (I) 之嗒咿-3-基苯酚化合物：

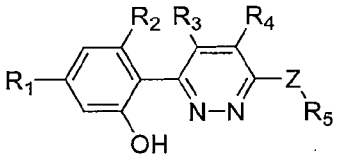


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和Z係本文所定義的，該化合物抑制NOD樣受體蛋白3（NLRP3）炎性小體活性。本發明進一步關於其製備方法、含有其的藥物組成物和藥物、以及其在由NLRP3介導的疾病和障礙的治療中之用途。

【英文】

The present invention relates to novel pyridazin-3-yl phenol compounds of Formula (I):



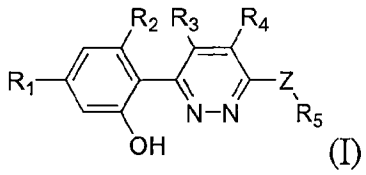
(I),

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and Z are defined herein, which inhibit NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activity. The invention further relates to the processes for their preparation, pharmaceutical compositions and medicaments containing them, and their use in the treatment of diseases and disorders mediated by NLRP3.

【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 NLRP3炎性小體抑制劑

【英文發明名稱】 NLRP3 inflammasome inhibitors

【技術領域】

【0001】本發明關於可用作NOD樣受體蛋白3（NLRP3）炎性小體（inflammasome）通路的抑制劑之新穎嗒咔-3-基苯酚化合物。本發明還關於用於製備所述化合物之方法、包含所述化合物之藥物組成物、在多種疾病和障礙的治療中使用所述化合物之方法、和含有所述化合物之藥物、以及它們在由NLRP3介導的疾病和障礙中之用途。

【先前技術】

【0002】NOD樣受體蛋白3（NLRP3）係蛋白質編碼基因：該蛋白質屬於核苷酸結合和寡聚化結構域樣受體（NLR）家族並且還被稱為「含熱蛋白（pyrin）結構域蛋白3」（Inoue等人, *Immunology* [免疫學], 2013, 139, 11-18）。該基因編碼包含含熱蛋白結構域、核苷酸結合位點結構域（NBD）、和富白胺酸重複序列（LRR）模體的蛋白質。應答於無菌性炎症危險信號，NLRP3與銜接蛋白、細胞凋亡相關斑點樣蛋白（ASC）和胱天蛋白酶原-1相互作用，形成NLRP3炎性小體。然後，NLRP3炎性小體激活導致炎症性細胞介素IL-1β（白介素-1β）和IL-18（白介素-18）的釋放，並且在失調時，可以驅動許多疾病環境中的病理學。

【0003】NLRP3炎性小體激活通常需要兩個步驟。第一步涉及引發訊號，在該訊號中，Toll樣受體識別病原體激活分子模式（PAMP）或危險激活分子模

式（DAMP），從而導致核因子κB（NF-κB）介導的傳訊的激活，這進而上調炎性小體相關組分的轉錄，包括非活性NLRP3和IL-1β先質（白介素-1β先質）（Bauernfeind等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 2009, 183, 787 - 791；Franchi等人, *Nat. Immunol.* [自然 免疫學] 2012, 13, 325 - 332, Franchi等人 *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 2014, 193, 4214 - 4222）。第二步係NLRP3寡聚化和隨後將NLRP3、ASC、和胱天蛋白酶原-1組裝成炎性小體複合物。這觸發胱天蛋白酶原-1向胱天蛋白酶-1的轉化、和成熟IL-1β和IL-18的產生和分泌（Kim等人, *J. Inflamm.* [炎症期刊] 2015, 12, 41；Ozaki等人, *J. Inflamm. Res.* [炎症研究期刊] 2015, 8, 15 - 27；Rabeony等人, *Eur. J. Immunol.* [歐洲免疫學雜誌] 2015, 45, 2847 - 2857）。

【0004】 已經將NLRP3炎性小體激活與各種炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病和自身炎症性疾病聯繫起來，該疾病或障礙係例如自身炎症性發熱綜合症（如隱熱蛋白（cryopyrin）相關週期性綜合症（CAPS））（Mortimer等人, *Nature Immunol.* [自然 免疫學] 2016, 17(10), 1176-1188）；鐮狀細胞疾病；全身性紅斑狼瘡（SLE）；肝相關疾病/障礙，如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病（Petrasek等人, *J. Clin. Invest.* [臨床研究雜誌] 2012, 122, 3476-89；Petrasek等人, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* [自然評論 腸胃病學與肝臟病學] 2015, 12, 387-400；Mridha等人, *J. Hepatol.* [肝臟病學雜誌] 2017, 66, 1037-46；炎症性關節炎相關障礙，如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎（Ridker等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌] 2017, 377, 1119-31）、和類風濕性關節炎（Mathews等人, *Ann. Rheum. Dis.* [風濕性疾病年鑒] 2014, 73, 1202-10）、急性或慢性關節病；腎相關疾病，如高草酸鹽尿症（Knauf等人, *Kidney*

Int. [腎臟國際] 2013, 84, 895-901）、狼瘡性腎炎、高血壓性腎病（Krishnan等人, *Br. J. Pharmacol.* [英國藥理學雜誌] 2016, 173, 752-65）、血液透析相關炎症和糖尿病性腎病，該糖尿病性腎病係糖尿病（1型、2型糖尿病）的腎臟相關併發症，也稱為糖尿病腎臟疾病（Shahzad等人, *Kidney Int.* [腎臟國際] 2015, 87, 74-84）。新興研究揭示，NLRP3炎性小體參與IL-1β和IL-18的產生的增加，可以促成各種疾病的發作和進展，該疾病如神經炎症相關障礙，例如腦感染、急性損傷、多發性硬化症、阿茲海默氏症、和神經退行性疾病（Shao等人, *Front. Pharmacol.* [藥理學前沿] 2015, 6, 262）；心血管/代謝失調/疾病，例如心血管風險降低（CvRR）、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭和高血壓（Ridker等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌] 2017, 377, 1119-31；Vandanmasgar等人, *Nat. Med.* [自然 醫學] 2011, 17, 179-88；Hu等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* [美國國家科學院院刊] 2015, 112, 11318-23；Antonopoulos等人, *Curr. Opin. Pharmacol.* [藥理學新見] 2017, 39, 1-8；Toldo S等人, *Nat. Rev. Cardiol.* [自然評論 心臟病學] 2018, 15, 203-214）；創傷癒合和疤痕形成；炎症性皮膚疾病，例如痤瘡、化膿性汗腺炎（Sweeney等人, *Br. J. Dermatol.* [英國皮膚病學雜誌] 2015, 173, 1361）、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化；癌症相關疾病/障礙，例如骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化、肺癌、大腸癌（Ridker等人, *Lancet* [柳葉刀] 2017, 390, 1833-42；Derangere等人, *Cell. Death Differ.* [細胞死亡與分化] 2014, 21, 1914-24；Gelfo等人, *Oncotarget* [腫瘤靶標] 2016, 7, 72167-83；Baiorka等人, *Blood* [血液] 2016, 128, 2960-75；Carey等人, *Cell. Rep.* [細胞報告] 2017, 18, 3204-18）。本質上為免疫性的或炎症性的那些疾病/障礙通常難以高效地診斷或治療。大多

數治療方法包括對症治療、減慢疾病/障礙的進展、改變生活方式和作為最後手段的手術（例如，針對動脈粥樣晚期形式的心臟直視手術）。最近的研究已在神經炎症相關疾病（如帕金森氏病）中將線粒體功能障礙與NLRP3激活聯繫起來（Sarkar等人, *npj Parkinson's disease* [npj帕金森氏病] 2017, 3:30；Zhou等人, *Nature* [自然], 2011, 469, 221）。與線粒體調節劑相關的主要問題之一係它們的代謝穩定性差；因此存在對該性質的神經炎症的有選擇性且穩定的抑制劑的需要（Lee等人, *Eur J. Org. Chem.* [歐洲有機化學雜誌] 2017, 141, 240）。

【0005】 因此，存在對NLRP3炎性小體通路的抑制劑的需要，以提供用於該等炎性小體相關疾病/障礙以及其他疾病/障礙的新的和/或替代性治療方法，該疾病/障礙如自身炎症性發熱綜合症隱熱蛋白相關週期性綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、慢性肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、痛風、高草酸鹽尿症、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如，心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

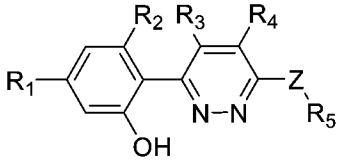
【發明內容】

【0006】 本發明提供了化合物或其藥學上可接受的鹽、其藥物組成物及其組合，該化合物抑制NLRP3炎性小體通路。本發明進一步提供治療或預防與

NLRP3相關的疾病和/或障礙之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的本發明化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0007】 本文描述了本發明之各種實施方式。

【0008】 在某些方面中，本文提供了具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽：



(I)，

其中：

R^1係Cl、CH_3、$-OCF_3$或CF_3；

R^2係H、鹵代、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

R^3、R^4係H、CN、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

Z係-O-或-NH-$(CH_2)_n$-，其中n係0、1或2；

R^5係視需要被1至2個取代基取代的單環或雙環雜環基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、-OH、鹵代、側氧基和$-CO_2H$；或

R^5係視需要被1至2個取代基取代的芳基或雜芳基，該取代基獨立地選自：鹵代、鹵代C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基和$-SO_2NH_2$；或

R^5係視需要被1至3個取代基取代的C_3-C_6環烷基，該取代基獨立地選自C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH；或

R^5係被1個或多個取代基取代的C_2-C_6烷基，該取代基獨立地選自-OH、C_1-C_4烷氧基、鹵代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

【0009】 在另一方面，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的根據如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物的定義的化合物、或

其藥學上可接受的鹽，和一種或多種藥學上可接受的載體。該藥物組成物可用於治療與NLRP3活性相關的疾病和/或障礙。

【0010】 在另一方面，本發明提供了組合、特別是藥物組合，該組合包含治療有效量的根據如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物的定義的化合物、或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種治療劑。

【0011】 在另一方面，本發明提供了如本文所揭露的組合、特別是藥物組合，用於作為藥物使用。

【0012】 在另一方面，本發明提供了如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在下述疾病或障礙的治療中使用，在所述疾病或障礙中，NLRP3傳訊促成所述疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/或進展。

【0013】 在另一方面，本發明提供了治療下述疾病或障礙之方法，在所述疾病或障礙中，NLRP3傳訊促成所述疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/或進展，該方法包括投與治療有效量的如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0014】 在另一方面，本發明提供了在有需要的受試者中抑制NLRP3炎性小體活性之方法，該方法包括向有需要的受試者投與治療有效量的如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0015】 本發明之另一方面關於如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽作為藥物之用途。

【0016】 本發明之另一方面關於如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【0017】 本發明之另一方面還提供了如本文所揭露的具有式 (I) 或其子式的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在選自以下的疾病或障礙的治療中的

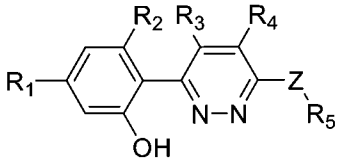
使用：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病。

【圖式簡單說明】

【0018】無

【實施方式】

【0019】因此，本發明提供了具有 (I) 之化合物：



(I)，

其中

R^1係Cl、CH_3、$-OCF_3$或CF_3；

R^2係H、鹵代、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

R^3、R^4係H、CN、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

Z係-O-或-NH-$(CH_2)_n$-，其中n係0、1或2；

R^5係視需要被1至2個取代基取代的單環或雙環雜環基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、-OH、鹵代、側氧基和$-CO_2H$；或

R^5係視需要被1至2個取代基取代的芳基或雜芳基，該取代基獨立地選自：鹵代、鹵代C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基和$-SO_2NH_2$；或

R^5係視需要被1至3個取代基取代的C_3-C_6環烷基，該取代基獨立地選自C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH；或

R^5係被1個或多個取代基取代的C_2-C_6烷基，該取代基獨立地選自-OH、C_1-C_4烷氧基、鹵代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

定義

【0020】 出於解釋本說明書的目的，除非另有指明，否則將應用下面的定義，並且在適當時，以單數形式使用的術語還包括複數形式，反之亦然。

【0021】 必須注意的是，除非上下文另有明確說明或與本文明顯相悖，否則如本文和所附申請專利範圍所用的本發明之內容（尤其隨附申請專利範圍之內容）中使用的單數形式「一」、「一個」、「該」及類似術語應解釋為包括單數和複數兩者。因此，例如，提及「該化合物」包括提及一種或多種化合物；等等。

【0022】 如本文所用，術語「C_2-C_6 烷基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈烴鏈基團，該基團不含有不飽和度、具有從二至六個碳原子、並且藉由單鍵連接到分子的其餘部分。如本文定義的，「C_2-C_6烷基」視需要被 1 個或多個取代基（較佳的是被 1 至 13 個取代基，更較佳的是被 1 至 8 個取代基）取代。更較佳的是，高達 7 個取代基。術語「C_1-C_4烷基」應相應地進行解釋。C_2-C_6烷基的實例包括但不限於乙基、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）、正丁基、正戊基和 1,1-二甲基乙基（三級丁基）。

【0023】 如本文所用，術語「鹵代C_1-C_4烷基」或「鹵素C_1-C_4烷基」如以上所定義係指被如以上所定義的一種或多種鹵代基團取代的C_1-C_4烷基基團。鹵素C_1-C_4烷基的實例包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二溴丙-2-基、3-溴-2-氟丙基和1,4,4-三氟丁-2-基。

【0024】 如本文所用，術語「C_1-C_4烷氧基」係指具有式-OR_a的基團，其中R_a係通常如以上所定義的C_1-C_4烷基。「C_1-C_4烷氧基」的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、和異丁氧基。

【0025】如本文所用，術語「羥基C_1-C_4烷基」係指這樣的C_1-C_4烷基，其中C_1-C_4烷基的氫原子之一被OH替代。羥基C_1-C_4烷基的實例包括但不限於，羥基-甲基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、3-羥基-丙基和4-羥基-丁基。

【0026】如本文所用，術語「鹵素」或「鹵代」係指溴、氯、氟或碘。

【0027】如本文所用，術語「雜環基」或「雜環的」係指穩定的5員或6員非芳族單環或雙環或多環的環基團；具有3至24個、較佳的是4至16個、最較佳的是5至10個環原子；其中一個或多個、較佳的是一至四個、特別是一或兩個環原子係選自例如氧、硫氮的雜原子（因此剩餘的環原子係碳）。術語雜環基不包括雜芳基。雜環基團可以藉由選自例如氧、硫、氮的雜原子、或碳原子連接至分子的剩餘部分。雜環基可以包括例如稠合的或橋連的環以及螺環。例如，術語「雜環基」可以是指含有1，2，或3個選自氧、氮和硫的雜原子的5-7單環。單環雜環基的實例包括二氫呋喃基、二氧戊環基、二噁吅基、二噻吅基、哌啡基、吡咯啶、二氫哌喃基、氧硫雜環戊基、二硫戊環、氧硫雜環己基（oxathianyl）、硫代味啉代、環氧乙烷基、氮丙啶基、氧雜環丁基（oxetanyl）、氧雜環庚基（oxepanyl）、氮雜環丁基（azetidinyl）、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、四氫哌喃基、哌啶基、味啉代、哌啡基、氧雜環庚三烯基（oxapinyl）、氧氮雜環庚基（oxaazepanyl）、氧硫雜環己基、硫雜環庚基（thiepanyl）、氮雜環庚基（azepanyl）、二氧雜環庚基（dioxepanyl）、和二氮雜環庚基（diazepanyl）。較佳的是，該單環雜環基係味啉代、吡咯啶或哌啶基。雙環雜環基的實例包括，例如氮雜雙環辛烷基或八氫吲巾基。根據本發明，被「OH」取代基取代的術語「雜環基」還包括如下「雜環基」，其中雜原子（例如N或S）被氧化以獲得例如雜環基 N-氧化物、雜環基 S-氧化物或雜環基 S-二氧化物。雜環基 N-氧化物的實例包括哌啶基-N-氧化物。1-甲基吡咯啶 1-氧化物。雜環基 S-氧化物或雜環基

S-二氧化物的實例包括四氫-2H-噻喃-1-氧化物、四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物和四氫噻吩-1-氧化物。

【0028】 如本文所用，術語「雜芳基」係指包含1、2、3或4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子的5員或6員芳族單環環基團。雜芳基基團可以經由碳原子或雜原子鍵合。雜芳基的實例包括但不限於呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡啉基、嗒啉基、嘧啶基或吡啶基。

【0029】 如本文所用，術語「C_3-C_6環烷基」係指穩定的單環、雙環或三環飽和烴基，該烴基僅由碳原子和氫原子組成、具有從三至十個碳原子。術語雙環環烷基還包括螺雙環環烷基。單環C_3-C_6環烷基的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基和環己基。雙環C_3-C_{10}環烷基的實例包括但不限於雙環[1.1.1]戊烷。

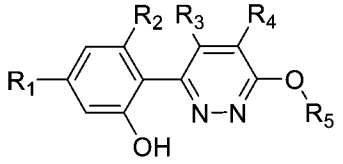
【0030】 如本文所用，術語「芳基」係指在環部分中具有6-20個碳原子的芳族烴基。典型地，芳基係具有6-20個碳原子的單環、雙環或三環芳基。在較佳的實施方式中，芳基係苯基。

【0031】 除非另有指明，否則術語「本發明化合物」係指具有式 (I) 及其子式的化合物（如本文所述之如具有式 (II) 之化合物、具有式 (III) 之化合物或具有式 (III-A) 之化合物）、及其鹽，以及所有的立體異構物（包括非鏡像異構物和鏡像異構物）、旋轉異構物、互變異構物和同位素標記的化合物（包括氘取代物）。術語「多種本發明化合物」或「一種本發明化合物」係指下文提及的任一個實施方式中所定義的化合物。

【0032】 在本文中描述了本發明之各種實施方式，應認識到，每個實施方式中指定的特徵可以與其他指定特徵組合以提供本發明之另外實施方式。

【0033】在實施方式1中，本發明提供了如上所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽。

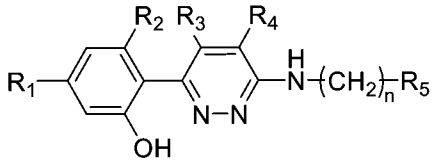
【0034】在實施方式2中，本發明提供了根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，該化合物具有式 (II)：



(II)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如在實施方式1中所定義。

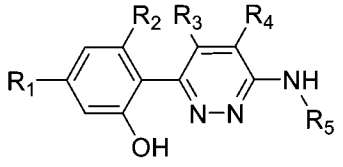
【0035】在實施方式3中，本發明提供了根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，該化合物具有式 (III)：



(III)，

其中n係0、1或2；且R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如在實施方式1中所定義。

【0036】在實施方式3a中，且根據實施方式3，本發明提供了具有式 (III) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，該化合物具有式 (III-A)：

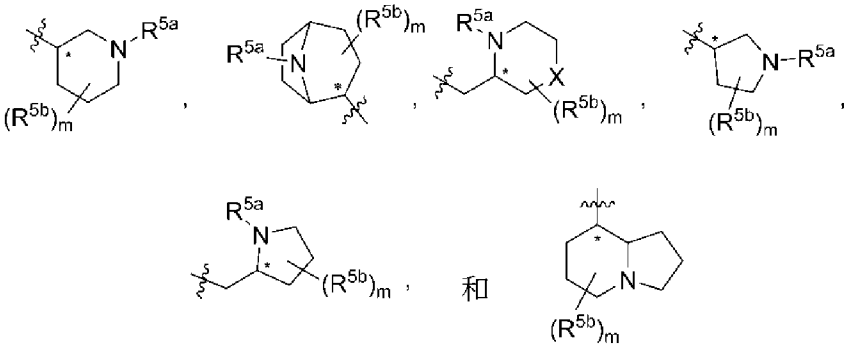


(III-A)

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如在實施方式1中所定義。

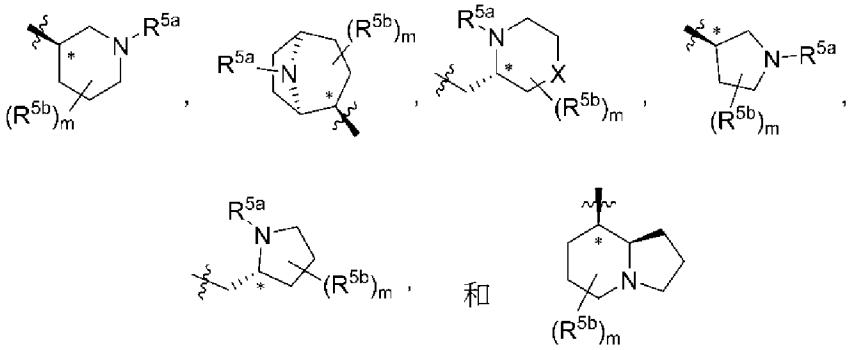
【0037】在實施方式4中，本發明提供了根據實施方式1、2、3或3a所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至2個取代基取代的單環或雙環雜環基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、-OH、鹵代、側氧基和-CO_2H。

【0038】在實施方式5中，本發明提供了根據實施方式4所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5選自以下：



其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；X係O或CH_2；且m係0或1。

【0039】在實施方式5a中，且根據實施方式5，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5選自以下：

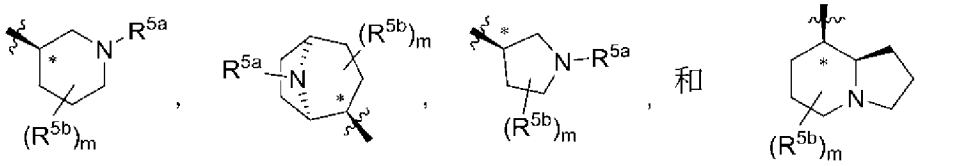


其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；X係O或CH_2；且m係0或1。

【0040】在實施方式5b中，且根據實施方式5和5b，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係

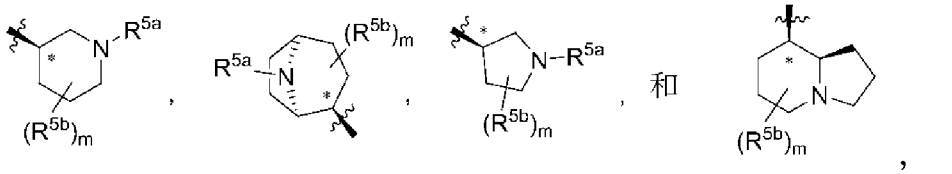
如上文所述且標記為「*」的碳原子的立體化學係 (R) 或 (S)。較佳的是，當Z係-NH-(CH_2)n-且n = 1或2時，標記為「*」的碳原子的立體化學係 (S)。較佳的是，Z係-O-或-NH-(CH_2)n-且n = 0，標記為「*」的碳原子的立體化學係 (R)。

【0041】 在實施方式5c中，且根據實施方式5、5a和5b，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



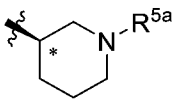
其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；且m係0或1。

【0042】 在實施方式5d中，且根據實施方式5、5a、5b和5c，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；且m係0或1。

【0043】 在實施方式5e中，且根據實施方式5、5a、5b、5c和5d，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是為以下結構：

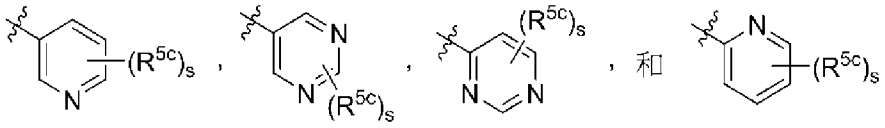


，

其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H。

【0044】在實施方式6中，本發明提供了根據實施方式1、2、3或3a所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至2個取代基取代的芳基或雜芳基，該取代基獨立地選自：鹵代、鹵代C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基和-SO_2NH_2。

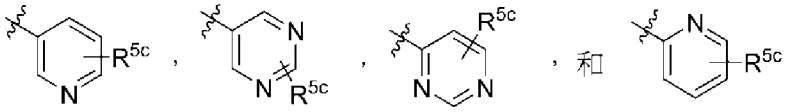
【0045】在實施方式6a中，且根據實施方式6，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



，

其中R^{5c}獨立地選自H、C_1-C_4烷基和-SO_2NH_2；並且s係0、1或2。

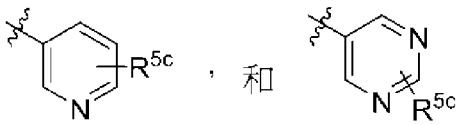
【0046】在實施方式6b中，且根據實施方式6，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



，

其中R^{5c}獨立地選自H、C_1-C_4烷基和-SO_2NH_2。

【0047】在實施方式6c中，且根據實施方式6和6b，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：

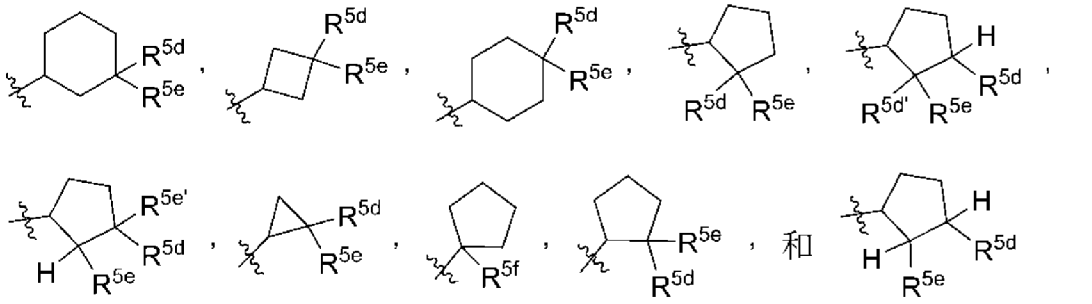


其中R^{5c}獨立地選自H和C_1-C_4烷基。

【0048】 在實施方式7中，本發明提供了根據實施方式1、2、3或3a所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至3個取代基取代的C_3-C_6環烷基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH。

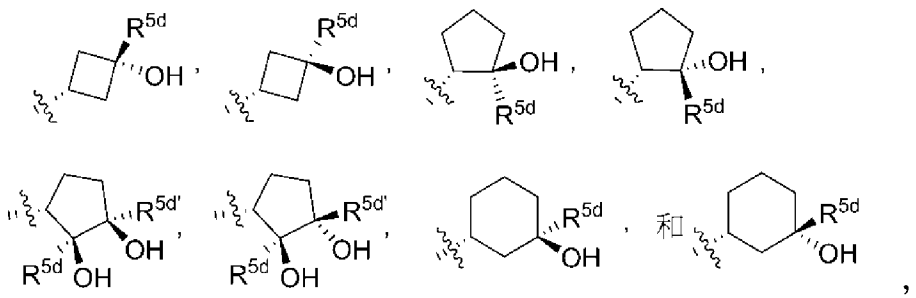
【0049】 在實施方式7a中，且根據實施方式7，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是係視需要被1至3個取代基取代的環丙基、環丁基、環戊基或環己基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH。

【0050】 在實施方式7b中，且根據實施方式7和7a，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5選較佳的是自以下結構：



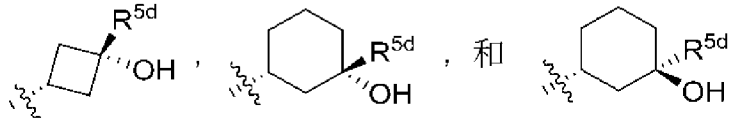
其中R^{5e}、$R^{5e'}$、R^{5d}、$R^{5d'}$和R^{5f}獨立地選自H、C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH。

【0051】 在實施方式7c中，且根據實施方式7、7a和7b，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



其中R^{5d}和$R^{5d'}$獨立地選自H、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷基。

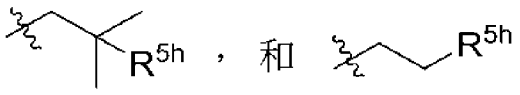
【0052】在實施方式7d中，且根據實施方式7、7a、7b和7c，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



其中R^{5d}和$R^{5d'}$獨立地選自H、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷基。

【0053】在實施方式8中，本發明提供了根據實施方式1、2或3所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係被1個或多個取代基取代的C_2-C_6烷基，該取代基獨立地選自：-OH、C_1-C_4烷氧基、鹵代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)和$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$。

【0054】在實施方式8a中，且根據實施方式8，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^5較佳的是選自以下結構：



其中R^{5h}選自$-NH_2$、-OH、$-NH(C_1$-C_4烷基)和$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$。

【0055】在實施方式9中，本發明提供了根據實施方式1、2、3、3a、4、5、5a-5e、6、6a-6c、7、7a-7d、8和8a中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【0056】在實施方式9a中，且根據實施方式9，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^2係鹵代、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；並且R^3係H。

【0057】在實施方式9b中，且根據實施方式9，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^2係H；並且R^3係CN、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基。

【0058】在實施方式10中，本發明提供了根據實施方式1至9所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A)中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或-CF_3。

【0059】在實施方式10a中，且根據實施方式10，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係CF_3。

【0060】在實施方式11中，本發明提供了根據實施方式1所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A)中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自：

2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-異丙基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5,5-二氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-4-甲腈；

(S)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-4-甲腈；

(R)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-4-甲腈；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-(二甲胺基)-2-甲基丙基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(順式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(反式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥乙基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2,2,2-三氟乙基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((吡啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-胺基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((順式-3-羥基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((3-羥基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((反式-3-羥基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(S)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-(((S)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(4,5-二甲基-6-(((S)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-羧酸；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(嘧啶-5-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-(環丙基胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(S)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

3-甲基-2-(6-(吡啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

3-甲基-5-(三氟甲基)-2-(6-((6-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)苯酚；5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2R,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(外消旋)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽；

(R)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽；

(S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽；

2-(6-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8R,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8R,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8S,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8S,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2S,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2S,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2R,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2S,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2R,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2R,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2S,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2S,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2R,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咁-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(S)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；3-甲基-2-(6-(((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((S)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((S)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)

苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R, 5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3S,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3R,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3R,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

2-(6-(((1-羥基環戊基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

3-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

(S)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

4-(2-((6-(2-羥基-4,6-二甲基苯基)嗒吡-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶1-氧化物；

(3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物；

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶1-氧化物 TFA-鹽；

(3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

或其藥學上可接受的鹽。

【0061】在實施方式11a中，且根據實施方式11，本發明提供了根據實施方式1所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A)中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物較佳的是選自：

(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-異丙基哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5,5-二氟哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)胺基)嗒呯-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒呯-4-甲腈；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-(二甲胺基)-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(反式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥乙基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2,2,2-三氟乙基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((吡啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-胺基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((順式-3-羥基環丁基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((反式-3-羥基環丁基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-羧酸；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(嘧啶-5-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-(環丙基胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

3-甲基-2-(6-(吡啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(R)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

3-甲基-5-(三氟甲基)-2-(6-((6-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(外消旋)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽；

2-(6-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8R,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8S,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

(1S,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(S)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

2-(6-(((1-羥基環戊基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吩-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-3-基胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吩-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

4-(2-((6-(2-羥基-4,6-二甲基苯基)嗒吩-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺；

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吩-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

或其藥學上可接受的鹽。

【0062】 在實施方式11b中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽

【0063】 在實施方式11c中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。

【0064】在實施方式11d中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(S)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。

【0065】在實施方式11e中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中,該化合物係2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。

【0066】在實施方式11f中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽。

【0067】在實施方式11g中，本發明關於根據實施方式1所述之具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(3R,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(3R,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽。在一個實例中，該化合物係(3S,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽。在較佳的實例中，該化合物係(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽。

【0068】在實施方式12中，本發明關於一種藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種藥學上可接受的載體。

【0069】在實施方式13中，本發明關於一種組合，該組合包含的治療有效量的根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種藥學上可接受的載體。

【0070】在實施方式14中，本發明關於根據實施方式13所述之組合，該組合包含治療有效量的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中一種或多種治療劑獨立地選自：類菌綠烯醇（farnesoid）X受體（FXR）促效劑；抗脂肪變性劑（anti-steatotic）；抗纖維化劑；JAK抑制劑；檢查點抑制劑，包括抗PD1抑制劑、抗LAG-3抑制劑、抗TIM-3抑制劑、或抗PDL1抑制劑；化學療法、放射療法和外科手術；降尿酸療法；合成代謝劑和軟骨再生療法；IL-17的阻斷劑；補體抑制劑；布魯頓酪胺酸激酶抑制劑（BTK

抑制劑）；Toll樣受體抑制劑（TLR7/8抑制劑）；CAR-T療法；抗高血壓劑；降膽固醇劑；白三烯A4水解酶（LTAH4）抑制劑；SGLT2抑制劑；β2-促效劑；抗炎劑；非類固醇抗炎藥（「NSAID」）；乙醯水楊酸藥（ASA），包括阿司匹林；撲熱息痛；再生療法治療；囊性纖維化治療；或動脈粥樣硬化治療。

【0071】在一個實施方式中，本發明關於抑制受試者中NLRP3活性之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的根據實施方式1、2、3、3a、4、5、5a-5e、6、6a-6c、7、7a-7d、8、8a、9、9a-9b、10、10a、11、11a-11g、12、13和14中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 或 (III-A) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0072】在實施方式15中，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，或根據實施方式13至14中任一項所述之組合，用於作為藥物使用。特別地，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。特別地，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於作為用於抑制NLRP3通路的藥物使用。在另一具體實施方式中，本發明關於根據實施方式13至14中任一項所述之組合，用於作為藥物使用。

【0073】在實施方式16中，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在下述疾病或障礙的治療中使用，在所述疾病或障礙中，NLRP3傳訊促成所述疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/或進展。

【0074】在實施方式17中，本發明關於治療下述疾病或障礙之方法，在所述疾病或障礙中，NLRP3傳訊促成所述疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/

或進展，該方法包括投與治療有效量的根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 之任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0075】在實施方式18中，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之、根據實施方式16所述使用的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，或者關於根據實施方式17所述之治療方法，其中該疾病或障礙選自：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。在實施方式16的一個具體方面，本發明關於具有式 (I)、(II)、(III)、和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙較佳的是選自自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、

阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0076】在一個實施方式中，本發明關於根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在選自以下的疾病或障礙的治療中的使用：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。在實施方式18的一個具體方面，本發明關於具有式 (I)、(II)、(III)、和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙較佳的是選自自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、

急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0077】在實施方式19中，本發明關於在有需要的受試者中抑制NLRP3炎性小體活性之方法，該方法包括向有需要的受試者投與治療有效量的根據實施方式1至11g中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0078】在一個實施方式中，本發明關於抑制受試者中NLRP3活性之方法，其中該方法包括向受試者投與治療有效量的根據實施方式1、2、3、3a、4、5、5a-5e、6、6a-6c、7、7a-7d、8、8a、9、9a-9b、10、10a、11、11a-11g、12、13和14中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽。

【0079】在一個實施方式中，本發明關於治療選自以下的疾病或障礙之方法：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、急性或慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、糖尿病性腎病、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動

脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化），其中該方法包括向該受試者投與治療有效量的根據實施方式1、2、3、3a、4、5、5a-5e、6、6a-6c、7、7a-7d、8、8a、9、9a-9b、10、10a、11、11a-11g、12、13和14中任一項所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽。特別地，該疾病或障礙較佳的是選自自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0080】根據起始材料和程序的選擇，該化合物可以呈可能的立體異構物形式或作為其混合物（例如作為純的光學異構物或作為立體異構物混合物，如外消旋物和非鏡像異構物混合物）存在，這取決於不對稱碳原子的數目。本發明旨在包括所有該等可能的異構物，包括外消旋混合物、非鏡像異構物混合物和光學純形式。光學活性(R)-和(S)-立體異構物可以使用手性合成子或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。如果該化合物含有二取代的環烷基，則該環烷基取代基可以具有順式-或反式-組態。所有互變異構形式也旨在包括在內。本發明還旨在包括任何假不對稱碳原子，該假不對稱碳原子在本文中表示為(r)-和(s)-，並且在鏡中反射時不變，但藉由交換任何兩個實體可逆轉（PAC 1996, 68, 2193,

Basic terminology of stereochemistry [立體化學的基本術語] *IUPAC recommandations 1996* [IUPAC 1996年推薦]）。

【0081】 如本文所用，術語「鹽（salt或salts）」係指本發明化合物的酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特別包括「藥學上可接受的鹽」。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留本發明化合物的生物有效性和特性，並且典型地不是生物學上或其他方面不希望的鹽。在許多情況下，由於胺基和/或羧基基團或與其類似的基團的存在，本發明化合物能夠形成酸鹽和/或鹼鹽。

【0082】 可以用無機酸和有機酸形成藥學上可接受的酸加成鹽。

【0083】 可以衍生出鹽的無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等。

【0084】 可以衍生出鹽的有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸等。

【0085】 可以用無機鹼和有機鹼形成藥學上可接受的鹼加成鹽。

【0086】 可以衍生出鹽的無機鹼包括例如銨鹽和來自元素週期表第I至XII列的金屬。在某些實施方式中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅和銅；特別合適的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0087】 可以衍生出鹽的有機鹼包括例如一級胺、二級胺和三級胺；取代的胺（包括天然存在的取代的胺）；環胺；鹼性離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苄星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啡和胺丁三醇。

【0088】 在另一方面，本發明提供了呈以下形式的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟

腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯脲鎓酸鹽（chlortheophyllonate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽 三苯乙酸鹽（trifenatate）、三氟乙酸鹽、或昔萘酸鹽形式。

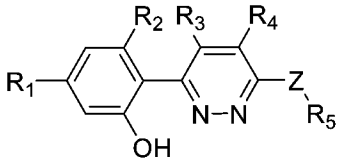
【0089】 在另一方面，本發明提供了呈以下形式的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物：鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅、異丙胺、苄星青黴素、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啉或胺丁三醇鹽形式。

【0090】 本文中給出的任何式還旨在代表該化合物的非標記形式以及同位素標記形式。除了一個或多個原子被具有選定原子量或質量數的原子替換以外，同位素標記的化合物具有本文中給出的式所描述的結構。可以摻入本發明化合物中的同位素包括例如氫的同位素。

【0091】 此外，摻入某些同位素，特別是氘（即^{2}H或D）可提供更高代謝穩定性導致的某些治療優勢，例如增加的體內半衰期或減少的劑量要求或治療指數或耐受性的改善。應理解，在此上下文中的氘被認為係具有式 (I) 之化合物的取代基。氘的濃度可以由同位素富集因子定義。如本文所用，術語「同位素富集因子」意指同位素豐度與特定同位素的天然豐度之間的比率。如果本發明化合物中的取代基指示氘，這樣的化合物具有針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子上52.5%氘摻入）、至少4000（60%

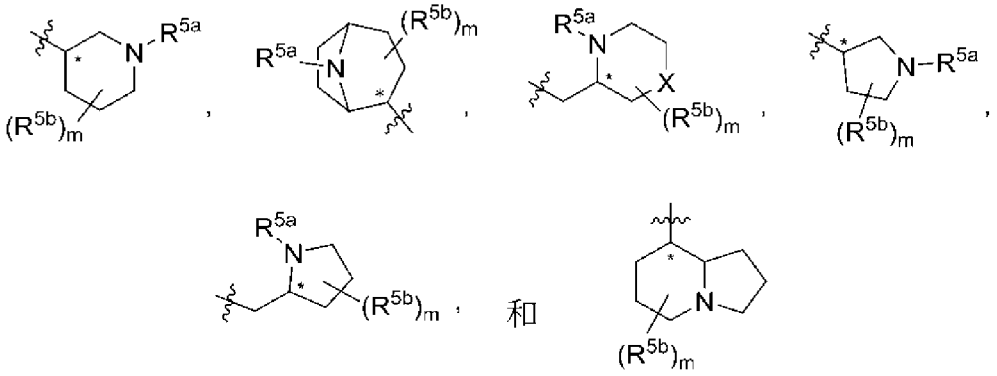
氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）或至少6633.3（99.5%氘摻入）。應當理解，術語「同位素富集因子」能以與對氘描述的相同方式應用於任何同位素。

【0092】在另一方面，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物，

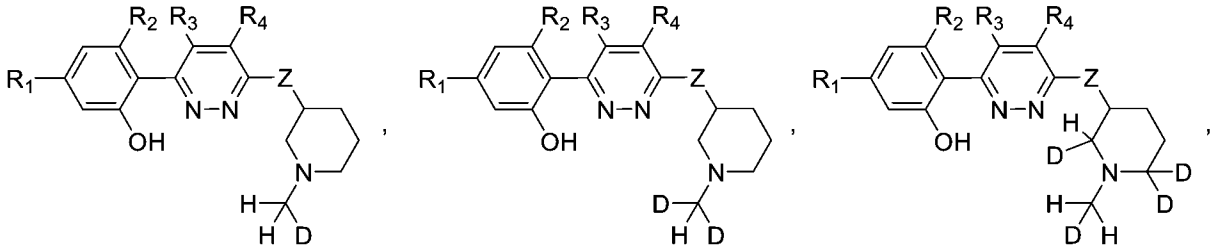


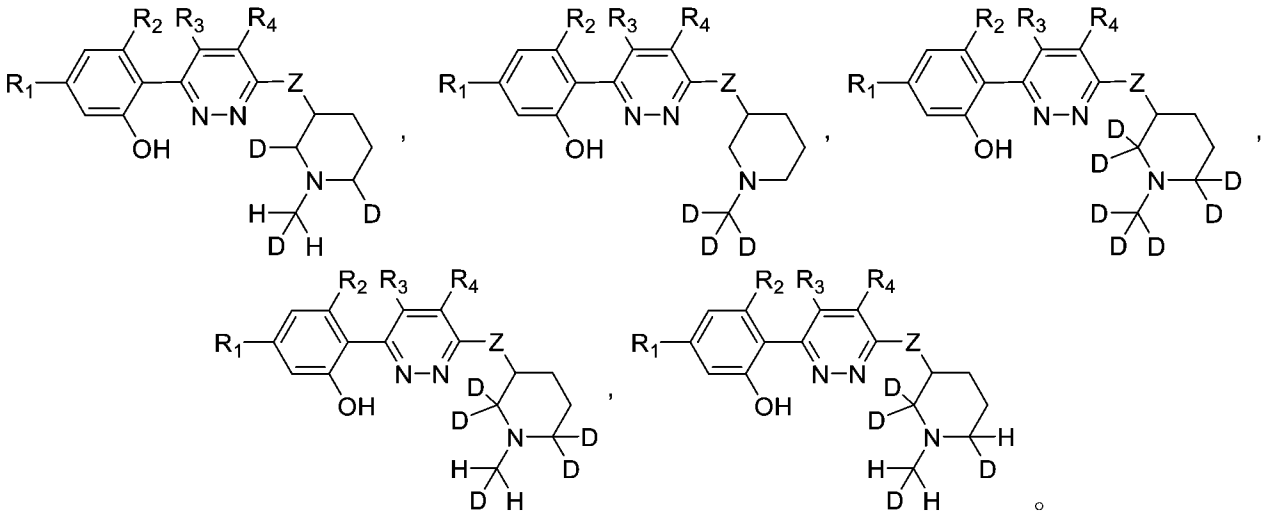
(I)，

或其藥學上可接受的鹽，其中當R^5選自以下時：

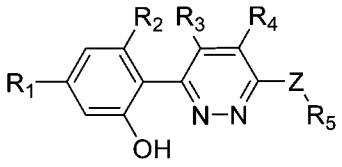


其中R^{5a}、R^{5b}、X和m如實施方式5、5a-5e中所定義，並且R^{5a}和/或R^{5b}中存在的一個或多個氫原子可以被氘原子（包括為氘原子的R^{5a}或R^{5b}）替代。例如（但不限於），氘可以如下摻入：



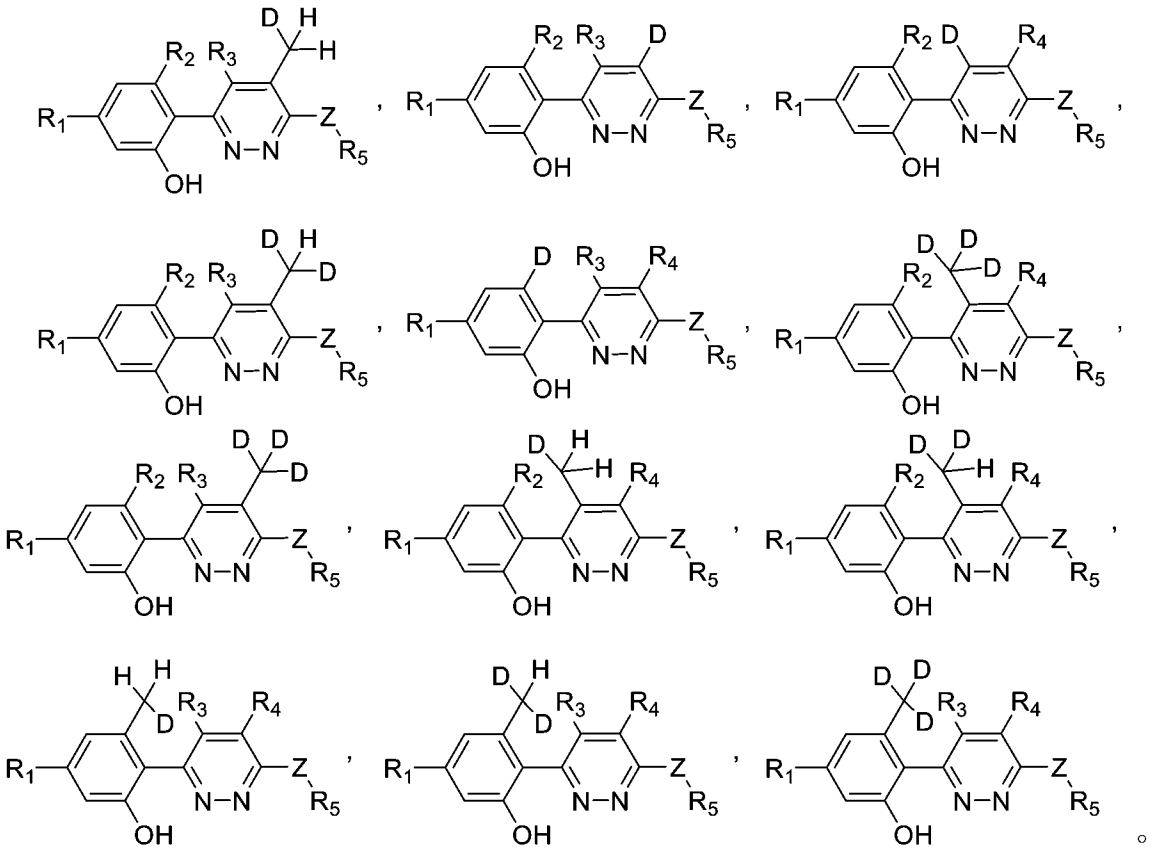


【0093】在另一方面，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物，



(I)，

或其藥學上可接受的鹽，其中當R^2、R^3、R^4選自以下H、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基時，存在於所述基團上的一個或多個氫原子可以被氘原子取代。例如（但不限於），氘可以如下摻入：



【0094】可以摻入本發明化合物中的同位素的其他實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、和碘的同位素，分別如^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F ^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I。因此，應理解，本發明包括摻入一種或多種任何前述同位素（包括例如放射性同位素（如^{3}H和^{14}C））的化合物，或其中存在非放射性同位素（如^{2}H和^{13}C）的化合物。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究（用^{14}C）、反應動力學研究（例如用^{2}H或^{3}H）、檢測或成像技術（例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定），或用於患者的放射治療。特別地，^{18}F或標記的化合物對於PET或SPECT研究可能是特別期望的。同位素標記的具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術或藉由與所附實例和製備中所述之那些類似之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替未標記的先前使用的試劑來製備。

藥物組成物

【0095】如本文所用，術語「藥物組成物」係指呈適於口服或腸胃外投與的形式的本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【0096】如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」係指可用於製備或使用藥物組成物的物質，並且包括例如合適的稀釋劑、溶劑、分散介質、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、等滲劑、緩衝劑、乳化劑、吸收延遲劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、潤濕劑、甜味劑、矯味劑、染料，以及它們的組合，如熟悉該項技術者已知的（參見例如Remington The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物科學與實踐]，第22版，Pharmaceutical Press [藥物出版社]，2013年，第1049至1070頁）。

【0097】術語「治療有效量」的本發明化合物係指將引起受試者的生物或醫學應答（例如，酶或蛋白活性的減小或抑制，或改善症狀、緩解病症、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等）的本發明化合物的量。在一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」係指本發明化合物的如下量，該量當被投與至受試者時有效地 (1) 至少部分緩解、抑制、預防和/或改善(i) 由NLRP3介導的、或 (ii) 與NLRP3活性相關聯的、或 (iii) 特徵為NLRP3的活性（正常或異常）的病症、或障礙或疾病；或 (2) 減少或抑制NLRP3的活性；或 (3) 減少或抑制NLRP3的表現。在另一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」的本發明化合物係指如下量，當投與至細胞、或組織、或非細胞生物材料或介質時，該量有效地至少部分減少或抑制NLRP3的活性；或至少部分地減少或抑制NLRP3的表現。

【0098】如本文所用，術語「受試者」係指靈長類動物（例如，人（男性或女性））、狗、兔、豚鼠、豬、大鼠和小鼠。在某些實施方式中，受試者係靈長類動物。在又另一實施方式中，受試者係人。

【0099】如本文所用，術語「抑制（inhibit、inhibition或inhibiting）」係指減輕或抑制給定的病症、症狀、或障礙、或疾病，或顯著降低生物活性或過程的基線活性。具體地，抑制NLRP3或抑制NLRP3炎性小體通路包含降低NLRP3或NLRP3炎性小體通路誘導IL-1 β和/或IL-18的產生的能力。這可以藉由，包括但不限於滅活、去穩定化NLRP3、和/或改變NLRP3分佈的機制來實現。

【0100】如本文所用，術語「NLRP3」意指包括但不限於核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有義和反義多核苷酸鏈、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同源和/或直系同源NLRP分子、同種型、先質、突變體、變體、衍生物、剪接變體、等位基因、不同物種、及其活性片段。

【0101】如本文所用，術語任何疾病或障礙的「治療（treat、treating或treatment）」係指緩解或改善疾病或障礙（即，減慢或阻止疾病或其至少一種臨

床症狀的發展）；或者減輕或改善與該疾病或障礙相關聯的至少一種物理參數或生物標誌物，包括針對患者可能無法辨別的那些物理參數或生物標誌物。

【0102】 如本文所用，術語任何疾病或障礙的「預防（prevent、preventing或prevention）」係指疾病或障礙的預防性治療；或延遲疾病或障礙的發作或進展。

【0103】 如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益則該受試者「需要」這種治療或對這種治療「有需要」。

【0104】 本文所述之所有方法均能夠以任何合適順序進行，除非本文中另有指示或者與上下文明顯相矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如「如」）的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。

【0105】 本發明之一種或多種化合物的任何非對稱原子（例如，碳等）可以以外消旋或鏡像異構物富集的形式存在，例如，(*R*)-、(*S*)-或(*R*,*S*)-組態。在某些實施方式中，每個不對稱原子在(*R*)-或(*S*)-組態中具有至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量。

【0106】 因此，如本文所用，本發明化合物可以呈可能的立體異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、互變異構物或其混合物之一的形式，例如，作為基本上純的幾何（順式或反式）立體異構物、非鏡像異構物、光學異構物（鏡像物（antipode））、外消旋物、或其混合物。

【0107】 可以基於組分的物理化學差異，例如藉由層析法和/或分級結晶法將任何所得的立體異構物混合物分離成純的或基本上純的幾何或光學異構物、非鏡像異構物、外消旋物。

【0108】可以藉由已知方法將任何所得的本發明化合物或中間體的外消旋物拆分成旋光鏡像物，例如藉由將用光學活性酸或鹼獲得的其非鏡像異構物鹽進行分離，並釋放出光學活性的酸性或鹼性化合物。特別地，因此鹼性部分可被用於將本發明化合物拆分成其旋光鏡像物，例如藉由分級結晶用旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對-甲苯醯酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸形成的鹽來拆分。外消旋產物還可以藉由手性層析法，例如，使用手性吸附劑的高效液相層析法（HPLC）來拆分。

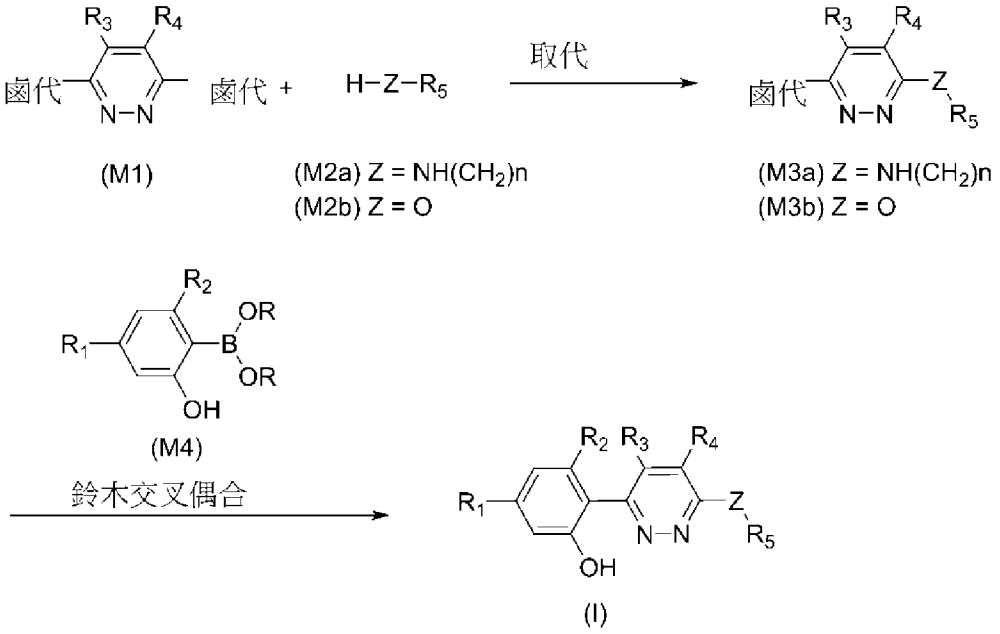
合成本發明化合物之方法

【0109】本發明化合物可以根據具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的定義，藉由以下方案或實例中所述之途徑來製備。本文所述之所有方法均能夠以任何合適順序進行，除非本文中另有指示或者與上下文明顯相矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如「如」）的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。在以下一般方法中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、鹵代和Z如上述實施方式中先前定義的，或限於方案中的指定。除非另有說明，否則起始物質係可商購獲得的或藉由已知方法製備的。

反應方案1

【0110】如本文所述，本發明化合物可以藉由方案1（下文）中所示的反應順序製備，其中使適當取代的3,6-二鹵嗒吡（M1）在鹼（例如DIPEA）存在下、在升高的溫度下，典型地在150°C和180°C之間（視需要在微波輻射下）與適當的胺（M2a）反應，以得到6-鹵代嗒吡-3胺（M3a），或在鹼（例如NaH）存在下、在低溫（典型地0°C）與適當的醇（M2b）反應，以給出3-鹵代-6-烷氧基嗒吡（M3b）。然後，使用合適的鈀催化劑（例如$Pd(PPh_3)_4$和鹼水性溶液（典型地Na_2CO_3或$NaHCO_3$）、在可混溶溶劑（如DME或二噁烷）中將兩種中間體（M3a）或（M3b）與適當的硼酸或硼酸酯（例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷）

形式的硼酸鹽（M4）進行鈴木（Suzuki）型交叉偶合反應，以提供具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

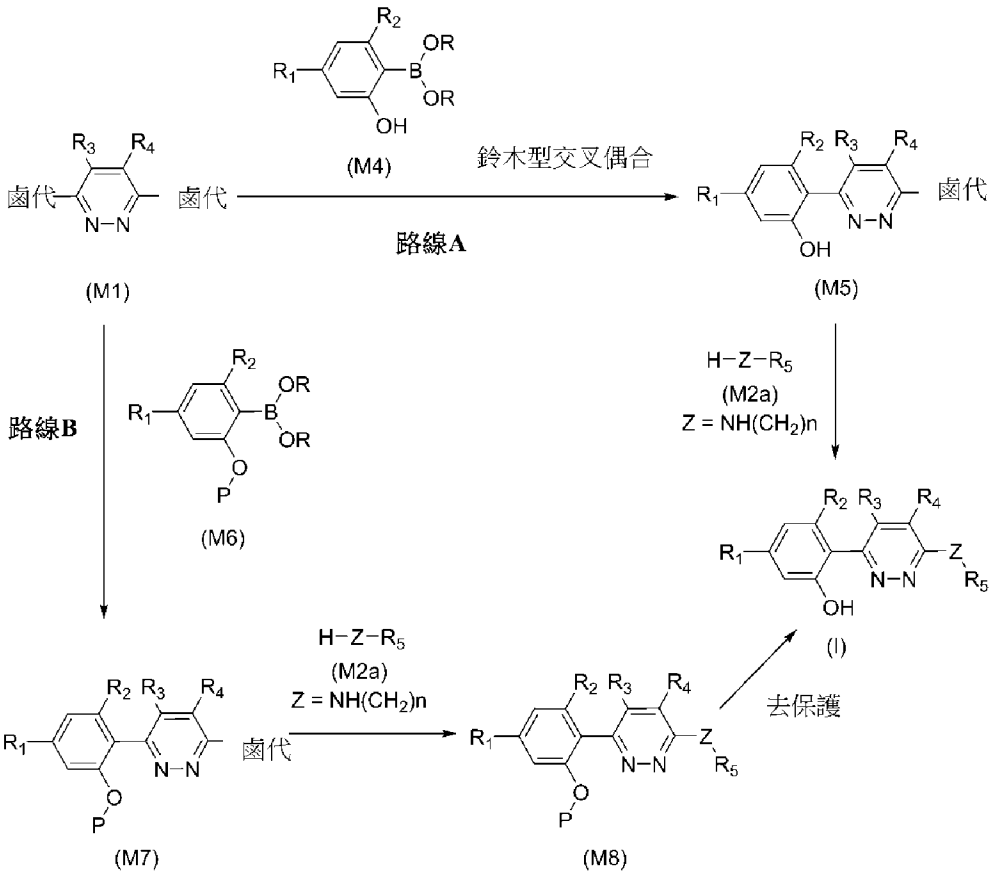


方案1

反應方案2

【0111】可替代地，如本文所述，本發明化合物可以藉由方案2（下文）中所示的反應順序製備，其中使用合適的鈀催化劑（例如 $Pd(PPh_3)_4$ 或 XantPhos-Pd-G2）、和鹼水性溶液（典型地 Na_2CO_3 或 $NaHCO_3$）、在可混溶溶劑（如DME或二噁烷）中將適當取代的3,6-二鹵嗒呯（M1）與適當的硼酸或硼酸酯（例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷）形式的硼酸鹽（M4）進行鈴木型交叉偶合反應（**路線A**），以給出3-鹵代-嗒呯（M5），或以相同方式與攜帶苯酚保護基團P（如甲基或苄基）的硼酸鹽（M6）反應（**路線B**）,以提供具有式3-鹵代-嗒呯（M7）的化合物。然後，使中間體（M5）在鹼（例如DIPEA）存在下、在升高的溫度下，典型地在150°C和180°C之間（視需要在微波輻射下）與適當的胺（M2a）反應，以提供具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，而中間體（M7）以相同方式處理，得到保護形式（M8），將其進一步進行典型地

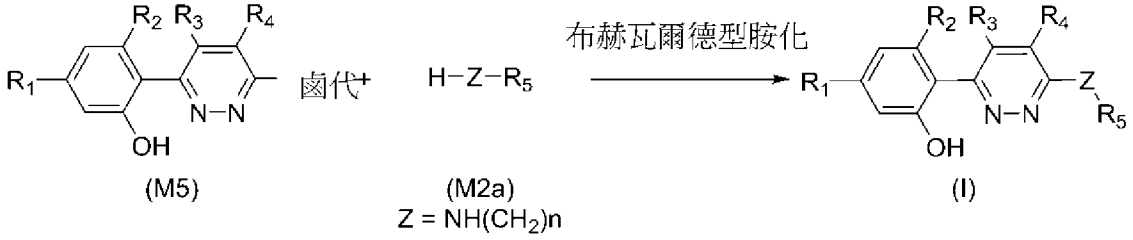
裂解處理（如BBr_3，或催化氫化）以提供具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。



方案2

反應方案3

【0112】可替代地，如本文所述，本發明化合物可以藉由方案3（下文）中所示的反應順序製備，其中使適當取代的中間體（M5）在合適的鈀催化劑（例如$PdCl_2(dppf)$）和鹼（典型地LiOtBu），在非質子溶劑（如甲苯）中與適當的胺（M2a）進行布赫瓦爾德（Buchwald）型胺化反應，以提供具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。



方案3

【0113】 可以擴展方法以製備如本文所述之具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽。根據如以上方案1、方案2或方案3中所提及的起始材料和所選擇的途徑，熟悉該項技術者會知道如何製備具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽。某些變型或替代性方法在下文實驗部分中進行描述。

【0114】 本發明進一步包括本發明方法的任何變型，其中將可在其任何階段獲得的中間體產物用作起始材料並進行其餘步驟，或其中起始物質在反應條件下原位形成，或其中將反應組分以其鹽或光學純物質的形式使用。本發明化合物和中間體還可以根據熟悉該項技術者通常已知之方法彼此轉化。

【0115】 在另一方面，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體。在另外的實施方式中，該組成物包含至少兩種藥學上可接受的載體（如本文所述之那些）。藥物組成物可以配製用於特定的投與途徑，如口服投與、腸胃外投與（例如藉由注射、輸注、透皮或局部投與）、和直腸投與。局部投與也可以涉及吸入或鼻內應用。本發明之藥物組成物可以以固體形式（包括但不限於膠囊、片劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑）、或以液體形式（包括但不限於溶液、混懸液或乳液）製成。片劑可以根據本領域已知之方法進行薄膜包衣或腸溶包衣。典型地，藥物組成物係包含活性成分及以下中的一種或多種的片劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素和/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂或鈣鹽和/或聚乙二醇；就片劑而言還包含

c) 黏合劑，例如矽酸鋁鎂、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯吡咯啶酮；如果希望還包含

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽、或泡騰混合物；和

e) 吸收劑、著色劑、調味劑和甜味劑。

本發明之使用方法

【0116】有證據表明NLRP3誘導的IL-1和IL-18在與多種不同障礙有關、或由於多種不同障礙而發生的炎症性應答中的作用（Menu等人, *Clinical and Experimental Immunology* [臨床與實驗免疫學], 2011, 166, 1-15；Strowig等人，*Nature* [自然], 2012, 481, 278-286）。已發現NLRP3突變造成一組罕見的被稱為CAPS的自身炎症性疾病（Ozaki等人, *J. Inflammation Research* [炎症研究雜誌], 2015, 8,15-27；Schroder等人, *Cell* [細胞], 2010, 140: 821-832；Menu等人, *Clinical and Experimental Immunology* [臨床與實驗免疫學], 2011, 166, 1-15）。CAPS係特徵在於反復發熱和發炎並且由形成臨床連續統一體的三種自身炎症性障礙組成的遺傳性疾病。該等疾病按嚴重程度遞增的順序為：家族性冷性自身炎症綜合症（FCAS）、穆克勒-威爾斯（Muckle-Wells）綜合症（MWS）和慢性嬰兒皮膚神經性關節綜合症（CINCA；也稱為新生兒發作多系統炎症性疾病NOMID），並且已顯示所有由NLRP3基因的功能獲得性突變導致，該突變導致IL-1β的分泌增加。NLRP3還牽涉到許多自身炎症性疾病，包括化膿性關節炎、壞疽性膿皮病和痤瘡（PAPA）、斯威特氏（Sweet's）綜合症、慢性非細菌性骨髓炎（CNO）和尋常性痤瘡（Cook等人, *Eur. J. Immunol.* [歐洲免疫學雜誌], 2010, 40, 595-653）。

【0117】已顯示許多自體免疫性疾病涉及NLRP3，該自體免疫性疾病特別包括多發性硬化症、1型糖尿病（T1D）、牛皮癬、類風濕關節炎（RA）、貝切特氏病（Behcet's disease）、施尼茨勒症候群（Schnitzler syndrome）、巨噬細胞激活綜合症（Braddock等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* [自然評論 藥物發現] 2004, 3,

1-10；Inoue等人, *Immunology* [免疫學], 2013, 139, 11-18；Coll等人, *Nat. Med.* [自然 醫學] 2015, 21(3), 248-55；Scott等人, *Clin. Exp. Rheumatol.* [臨床與實驗風濕病學] 2016, 34(1), 88-93）、全身性紅斑狼瘡及其併發症如狼瘡性腎炎（Lu等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌], 2017, 198(3), 1119-29）、和全身性硬化症（Artlett等人, *Arthritis Rheum.* [關節炎與風濕病] 2011, 63(11), 3563-74）。還已顯示NLRP3在許多肺部疾病中起作用，該肺部疾病包括慢性阻塞性肺障礙（COPD）、氣喘（包括類固醇抗性氣喘）、石棉沈著症、和矽肺（De Nardo等人, *Am. J. Pathol.* [美國病理學雜誌], 2014, 184: 42-54；Kim等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* [美國呼吸與重症監護醫學雜誌], 2017, 196(3), 283-97）。NLRP3還被認為在多種中樞神經系統病症中起作用，該中樞神經系統病症包括多發性硬化症（MS）、帕金森氏病（PD）、阿茲海默氏症（AD）、失智、亨廷頓氏病（Huntington's disease）、腦型瘧疾、肺炎球菌性腦膜炎引起的腦損傷（Walsh等人, *Nature Reviews* [自然評論], 2014, 15, 84-97；和Dempsey等人, *Brain. Behav. Immun.* [大腦、行為和免疫] 2017, 61, 306-16）、顱內動脈瘤（Zhang等人, *J. Stroke and Cerebrovascular Dis.* [中風和腦血管疾病雜誌], 2015, 24, 5, 972-9）、和外傷性腦損傷（Ismael等人, *J. Neurotrauma.* [神經外傷雜誌], 2018, 35(11), 1294-1303）。還已顯示NRLP3活性涉及多種代謝性疾病，包括2型糖尿病（T2D）及其器官特異性併發症、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、假性痛風、代謝綜合症（Wen等人, *Nature Immunology* [自然免疫學], 2012, 13, 352-357；Duewell等人, *Nature* [自然], 2010, 464, 1357-1361；Strowig等人, *Nature* [自然], 2014, 481, 278- 286）、和非酒精性脂肪性肝炎（Mridha等人, *J. Hepatol.* [肝臟病學雜誌] 2017, 66(5), 1037-46）。還在以下疾病中提出NLRP3經由IL-1β產生的作用：動脈粥樣硬化、心肌梗塞（van Hout等人, *Eur. Heart J.* [歐洲心臟病雜誌] 2017, 38(11), 828-36）、心臟衰竭（Sano等人, *J. Am. Coll. Cardiol.* [美國心臟病學會雜誌] 2018, 71(8), 875-66）、主動脈瘤及剝離（Wu等

人, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* [動脈硬化、血栓和血管生物學], 2017,37(4), 694-706）、和其他心血管事件（Ridker等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2017, 377(12), 1119-31）。

【0118】已顯示NLRP3涉及的其他疾病包括：眼病，如濕性和乾性年齡相關黃斑點退化（Doyle等人, *Nature Medicine* [自然 醫學], 2012, 18, 791-798；Tarallo等人, *Cell* [細胞] 2012, 149(4), 847-59）、糖尿病性視網膜病（Loukovaara等人, *Acta Ophthalmol.* [眼科學報], 2017, 95(8), 803-8）、非感染性眼色素層炎和視神經損傷（Puyang等人, *Sci. Rep.* [科技報告] 2016, 6, 20998）；肝疾病，包括非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和急性酒精性肝炎（Henao-Meija等人, *Nature* [自然], 2012, 482, 179-185）；肺部和皮膚中的炎症性反應（Primiano等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 2016, 197(6), 2421-33），包括接觸性超敏反應（如大皰性類天皰瘡（Fang等人, *J Dermatol Sci.* [皮膚科學雜誌] 2016, 83(2), 116-23））、特應性皮炎（Niebuhr等人, *Allergy* [過敏症], 2014, 69(8), 1058-67）、化膿性汗腺炎（Alikhan等人, *J. Am. Acad. Dermatol.* [美國皮膚病學會雜誌], 2009 ,60(4), 539-61）、和類肉瘤病（Jager等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [美國呼吸與重症監護醫學雜誌], 2015, 191, A5816）；關節中的炎症性反應（Braddock等人, *Nat. Rev. Drug Disc* [自然評論 藥物發現], 2004, 3, 1-10）；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症（Gugliandolo等人, *Int. J. Mol. Sci.* [國際分子科學雜誌], 2018, 19(7), E1992）；囊性纖維化（Iannitti等人, *Nat. Commun.* [自然通訊], 2016, 7, 10791）；中風（Walsh等人, *Nature Reviews* [自然評論], 2014, 15, 84-97）；慢性腎病（Granata等人, *PLoS One* [公共科學圖書館綜合] 2015, 10(3), eoi22272）；以及炎症性腸病，包括潰瘍性結腸炎和克羅恩氏病（Braddock等人, *Nat. Rev. Drug Disc* [自然評論 藥物發現], 2004, 3, 1-10；Neudecker等人, *J. Exp. Med.* [實驗醫學雜誌] 2017, 214(6), 1737-52；Lazaridis等人, *Dig. Dis. Sci.* [消化疾病與科學] 2017, 62(9), 2348-56）。已發現NLRP3炎性小體

應答於氧化應激而被激活。還已顯示NLRP3涉及炎症性痛覺過敏（Dolunay等人, *Inflammation*, 炎症, 2017, 40, 366-86）。

【0119】已顯示NLRP3炎性小體的激活增強某些病原性感染，如流感和利什曼病（Tate等人, *Sci Rep*. [科學報告], 2016, 10(6), 27912-20；Novias等人, *PLOS Pathogens* [公共科學圖書館病原體] 2017, 13(2), e1006196）。

【0120】NLRP3也已牽涉到許多癌症的發病機制（Menu等人, *Clinical and Experimental Immunology* [臨床與實驗免疫學], *2011*, 166, 1-15）。例如，若干先前研究表明IL-1β在癌症侵襲、生長和轉移中的作用，並且在隨機、雙盲的安慰劑對照試驗中已顯示用卡那單抗（canakinumab）抑制IL-1β可降低肺癌的發生率和總癌症死亡率（Ridker等人, *Lancet*. [柳葉刀], 2017, 390(10105), 1833-42）。在體外也已顯示對NLRP3炎性小體或IL-1β的抑制抑制了肺癌細胞的增殖和遷移（Wang等人 *Oncol Rep.* [腫瘤學報告], 2016, 35(4), 2053-64）。在以下疾病中提出了NLRP3炎性小體的作用：骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化和其他骨髓增生性腫瘤、和急性髓性白血病（AML）（Basiorka等人, *Blood* [血液], 2016, 128(25), 2960-75.）以及各種其他癌症的癌形成，該癌症包括膠質瘤（Li等人, *Am. J. Cancer Res*. [美國癌症研究雜誌] 2015, 5(1), 442-9）、炎症誘導的腫瘤（Allen等人, *J. Exp. Med*. [實驗醫學雜誌] 2010, 207(5), 1045-56；Hu等人, *PNAS*. [美國國家科學院院刊], 2010, 107(50), 21635-40）、多發性骨髓瘤（Li等人, *Hematology* [血液學], 2016 21(3), 144-51）、和頭頸部鱗狀細胞癌（Huang等人, *J. Exp. Clin. Cancer Res*. [實驗與臨床癌症研究雜誌], 2017, 36(1), 116）。也已顯示NLRP3炎性小體的激活介導腫瘤細胞對5-氟尿嘧啶的化學抗性（Feng等人, *J. Exp. Clin. Cancer Res*. [實驗與臨床癌症研究雜誌], 2017, 36(1), 81），並且外周神經中NLRP3炎性小體的激活促成化學療法誘導的神經性疼痛（Jia等人, *Mol. Pain*. [分子疼痛], 2017, 13, 1-11）。還已顯示NLRP3對病毒、細菌和真菌的高效控制也是必需的。

【0121】NLRP3的激活導致細胞凋亡並且該特徵在臨床疾病的表現中起著重要角色（Yan-gang等人, *Cell Death and Disease* [細胞死亡及疾病], 2017, 8(2), 2579；Alexander等人, *Hepatology* [肝臟病學肝臟病學], 2014, 59(3), 898-910；Baldwin等人, *J. Med. Chem.* [藥物化學雜誌], 2016, 59(5), 1691- 1710；Ozaki等人, *J. Inflammation Research* [炎症研究雜誌], 2015, 8, 15-27；Zhen等人, *Neuroimmunology Neuroinflammation* [神經免疫與神經炎症], 2014, 1(2), 60-65；Mattia等人, *J. Med. Chem.* [藥物化學雜誌], 2014, 57(24), 10366-82；Satoh等人, *Cell Death and Disease* [細胞死亡及疾病], 2013, 4, 644）。因此，預期NLRP3的抑制劑將阻斷細胞焦亡以及促炎細胞介素（例如IL-1β）的釋放。

【0122】呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的 Ex 001 至 Ex 104）中的任一個的化合物展現出有價值的藥理學特性，例如關於 NLRP3 通路的 NRLP3 抑制特性（例如如藉由下面章節中提供的體外測試中所指出的），並且因此被指定用於療法或用作研究化學品，例如用作工具化合物。

【0123】本發明化合物可用於治療選自以下的適應症：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如其中 NLRP3 傳訊促成病理學、和/或症狀、和/或進展，並且可對 NLRP3 抑制有應答並可以根據實施方式 1 至 19 中任一項、或根據本發明之示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001至Ex 104）中的任一個的化合物進行治療或預防的疾病、障礙或病症，包括：

【0124】I. 炎症，包括由於炎症性障礙例如自身炎症性疾病而發生的炎症、作為非炎症性障礙的症狀而發生的炎症、由於感染而發生的炎症、或繼發

於外傷、損傷或自體免疫性的炎症。可以被治療或預防的炎症的實例包括與下述病症有關、或由於下述病症而發生的炎症性應答：

(a) 皮膚病症，如接觸性超敏反應、大皰性類天皰瘡、曬傷、牛皮癬、特應性皮炎、接觸性皮炎、過敏性接觸性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔蘚、硬皮病、天皰瘡、大皰性表皮松解、蕁麻疹、紅斑、或脫髮；

(b) 關節病症，如骨關節炎、系統性幼年特發性關節炎、成人發作斯蒂爾氏病（adult-onset Still's disease）、復發性多軟骨炎、類風濕性關節炎、幼年慢性關節炎、晶體誘導的關節炎（偽痛風、痛風）或血清陰性脊椎關節病（例如強直性脊柱炎、牛皮癬性關節炎或雷特氏病（Reiter's disease））；

(c) 肌肉病症，如多肌炎或重症肌無力；

(d) 胃腸道病症，如炎症性腸病（包括克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎）、胃潰瘍、乳糜瀉、直腸炎、胰腺炎、嗜酸性胃腸炎、肥大細胞增多症、抗磷脂綜合症、或可以具有遠離腸道的效應的食物相關過敏症（例如偏頭痛、鼻炎或濕疹）；

(e) 呼吸系統病症，如慢性阻塞性肺疾病（COPD）、氣喘（包括支氣管、過敏性、內源性、外源性或塵埃性氣喘、並且特別是慢性或長期氣喘、如遲發性氣喘和氣道高應答性）、支氣管炎、鼻炎（包括急性鼻炎、過敏性鼻炎、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎（pumlenta）、乾燥性鼻炎、藥物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎（例如花粉熱和血管舒縮性鼻炎））、鼻竇炎、特發性肺纖維化（IPF）、類肉瘤病、農民肺、矽肺、石棉沈著症、成人呼吸窘迫症候群、超敏性肺炎、或特發性間質性肺炎；

(f) 血管病症，如動脈粥樣硬化、貝切特氏病、血管炎、或華格納氏肉芽病（Wegener's granulomatosis）；

(g) 免疫病症，例如自體免疫性疾病，如全身性紅斑狼瘡（SLE）、休格倫氏症候群（Sjogren's syndrome）、全身性硬化症、橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's

thyroiditis）、I型糖尿病、特發性血小板減少性紫癜、或格雷夫斯氏病（Graves disease）；

(h) 眼病，如眼色素層炎、過敏性結膜炎、或春季結膜炎；

(i) 神經病症，如多發性硬化症或腦脊髓炎；

(j) 感染或感染相關病症，如獲得性免疫缺陷綜合症（AIDS）、急性或慢性細菌感染、急性或慢性寄生蟲感染、急性或慢性病毒感染、急性或慢性真菌感染、腦膜炎、肝炎（甲型、乙型或丙型、或其他病毒性肝炎）、腹膜炎、肺炎、會厭炎、瘧疾、登革出血熱、利什曼病、鏈球菌性肌炎、結核分枝桿菌、鳥胞內分枝桿菌、卡氏肺孢子蟲肺炎、睾丸炎/副睾丸炎（epidydimitis）、軍團桿菌、萊姆病（Lyme disease）、甲型流感、EB（epstein-barr）病毒、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、或盆腔炎；

(k) 腎病症，如系膜增生性腎小球腎炎、腎病症候群、腎炎、腎小球腎炎、急性腎衰竭、尿毒癥、或腎病症候群；

(l) 淋巴病症，如卡斯爾曼氏病（Castleman's disease）；

(m) 免疫系統的或涉及免疫系統的病症，如高IgE綜合症、瘤型麻風、家族性噬血細胞性淋巴組織細胞增生症、或移植物抗宿主病；

(n) 肝病症，如慢性活動性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精誘導的肝炎、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、酒精性脂肪肝疾病（AFLD）、酒精性脂肪性肝炎（ASH）或原發性膽汁性肝硬化；

(o) 癌症，包括下文所列出的癌症；

(p) 燒傷、創傷、外傷、出血或中風；

(q) 放射暴露；和/或

(r) 肥胖症；和/或

(s) 疼痛，如炎症性痛覺過敏。

【0125】II. 炎症性疾病，包括由於炎症性障礙而發生的炎症，該炎症性障礙例如自身炎症性疾病，如隱熱蛋白相關週期性綜合症（CAPS）、穆克勒-威爾斯綜合症（MWS）、家族性冷性自身炎症綜合症（FCAS）、家族性地中海熱（FMF）、新生兒發作多系統炎症性疾病（NOMID）、馬吉德綜合症（Majeed syndrome）、化膿性關節炎、壞疽性膿皮病和痤瘡綜合症（PAPA）、成人發作斯蒂爾氏病（AOSD）、A20單倍劑量不足（HA20）、小兒肉芽腫性關節炎（PGA）、PLCG2相關抗體缺乏和免疫失調（PLAID）、PLCG2相關自身炎症、抗體缺乏和免疫失調（APLAID）、或鐵粒細胞貧血伴B細胞免疫缺陷、週期性發熱和發育遲緩（SIFD）。

【0126】III. 免疫性疾病，例如自體免疫性疾病，如急性彌漫性腦炎、愛迪生氏病（Addison's disease）、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體綜合症（APS）、抗合成酶綜合症、再生障礙性貧血、自體免疫性腎上腺炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性多腺性衰竭、自體免疫甲狀腺炎、乳糜瀉、克羅恩氏病、1型糖尿病（T1D）、古德帕斯徹氏綜合症（Goodpasture's syndrome）、格雷夫斯氏病、格林-巴厘綜合症（Guillain-Barre syndrome）（GBS）、橋本氏病、特發性血小板減少性紫癜、川崎氏病（Kawasaki's disease）、紅斑狼瘡包括全身性紅斑狼瘡（SLE）、多發性硬化症（MS）（包括原發性進行性多發性硬化症（PPMS）、繼發性進行性多發性硬化症（SPMS）和復發緩解型多發性硬化症（RRMS））、重症肌無力、眼球陣攣-肌陣攣綜合症（OMS）、視神經炎、奧德氏甲狀腺炎（Ord's thyroiditis）、天皰瘡、惡性貧血、多發性關節炎、原發性膽汁性肝硬化、類風濕關節炎（RA）、牛皮癬性關節炎、幼年特發性關節炎或斯蒂爾氏病、難治性痛風性關節炎、雷特氏綜合症、休格倫氏症候群、全身性硬化症、全身性結締組織障礙、高安氏動脈炎（Takayasu's arteritis）、顳動脈炎、溫自體免疫性溶血性貧血、華格納氏肉芽病、普禿（alopecia universalis）、

Beliefs病、恰加斯氏病（Chagas' disease）、家族性自主神經異常、子宮內膜異位症、化膿性汗腺炎（HS）、間質性膀胱炎、神經肌強直、牛皮癬、類肉瘤病、硬皮病、潰瘍性結腸炎、施尼茨勒症候群、巨噬細胞激活綜合症、布勞綜合症（Blau syndrome）、巨大細胞性動脈炎、白斑病或外陰痛；

【0127】IV. 癌症，包括肺癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、朗格漢斯細胞組織細胞增生症（LCH）、骨髓增生性腫瘤（MPN）、胰臟癌、胃癌、骨髓發育不良症候群（MDS）、白血病包括急性淋巴細胞性白血病（ALL）和急性髓性白血病（AML）、早幼粒細胞性白血病（APML或APL）、腎上腺癌、肛門癌、基底和鱗狀細胞皮膚癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦和脊髓腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病（CLL）、慢性髓性白血病（CML）、慢性骨髓單核細胞性白血病（CMML）、大腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、尤因家族腫瘤、眼癌、膽囊癌、胃腸道類癌腫瘤、胃腸道間質瘤（GIST）、妊娠滋養細胞疾病、膠質瘤、何杰金氏淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉癌和下嚥（hypopharyngeal）癌、肝癌、肺類癌腫瘤、淋巴瘤（包括皮膚T細胞淋巴瘤）、惡性間皮瘤、黑色素瘤皮膚癌、默克爾（Merkel）細胞皮膚癌、多發性骨髓瘤、鼻腔和鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、陰莖癌、垂體瘤、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌（包括間變性甲狀腺癌）、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrom macroglobulinemia）、和維爾姆斯腫瘤（Wilms tumour）；

【0128】V. 感染，包括病毒感染（例如來自流感病毒、人類免疫缺陷病毒（HIV）、α病毒（如基孔肯雅病毒和羅斯河病毒）、黃病毒（如登革熱病毒和寨卡（Zika）病毒）、皰疹病毒（如EB病毒、巨細胞病毒、水痘-帶狀皰疹病

毒、和KSHV）、痘病毒（如牛痘病毒（改良型牛痘病毒安卡拉）和黏液瘤病毒）、腺病毒（如腺病毒5）或乳頭瘤病毒）、細菌感染（例如來自金黃色葡萄球菌、幽門螺桿菌、炭疽桿菌、百日咳博多特氏桿菌（Bordatella pertussis）、類鼻疽伯克氏菌（Burkholderia pseudomallei）、白喉棒狀桿菌（Corynebacterium diptheriae）、破傷風梭菌、肉毒梭菌、肺炎鏈球菌、化膿性鏈球菌、單核細胞增生李斯特氏菌、流感嗜血桿菌、多殺性巴氏桿菌（Pasteurella multicida）、痢疾志賀氏菌、結核分枝桿菌、麻風分枝桿菌、肺炎支原體、人型支原體、腦膜炎奈瑟氏菌、淋病奈瑟氏菌、立氏立克次體（Rickettsia rickettsii）、嗜肺性軍團桿菌、肺炎克雷伯氏菌（Klebsiella pneumoniae）、銅綠假單胞菌、痤瘡丙酸桿菌、蒼白密螺旋體、沙眼衣原體、霍亂弧菌、鼠傷寒沙門氏菌（Salmonella typhimurium）、傷寒沙門氏菌（Salmonella typhi）、伯氏疏螺旋體（Borrelia burgdorferi）或鼠疫耶爾森氏菌（Yersinia pestis））、真菌感染（例如來自念珠菌屬或麴黴屬種類）、原生動物感染（例如來自瘧原蟲屬、巴貝西蟲屬、賈第蟲屬、內阿米巴屬、利什曼蟲屬或錐體蟲）、蠕蟲感染（例如來自血吸蟲屬、蛔蟲、絛蟲或吸蟲）、和朊病毒感染；

【0129】VI. 中樞神經系統疾病，如帕金森氏病、阿茲海默氏症、失智、運動神經元疾病、亨廷頓氏病、腦型癇疾、肺炎球菌性腦膜炎引起的腦損傷、顱內動脈瘤、外傷性腦損傷、多發性硬化症、和肌肉萎縮性脊髓側索硬化症；

【0130】VII. 代謝性疾病，如2型糖尿病（T2D）、動脈粥樣硬化、肥胖症、痛風、和假性痛風；

【0131】VIII.心血管疾病，如高血壓、局部缺血、再灌注性損傷（包括MI後缺血再灌注性損傷）、中風（包括缺血性中風）、短暫性缺血性發作、心肌梗塞（包括復發性心肌梗塞）、心臟衰竭（包括充血性心臟衰竭和射出分率

保留的心臟衰竭）、栓塞、動脈瘤（包括腹主動脈瘤）、心血管風險降低（CvRR）、和心包炎（包括卓斯勒氏綜合症（Dressler's syndrome））；

【0132】IX. 呼吸系統疾病，包括慢性阻塞性肺障礙（COPD）、氣喘（如過敏性氣喘和類固醇抗性氣喘）、石棉沈著症、矽肺、奈米顆粒誘導的炎症、囊性纖維化、和特發性肺纖維化；

【0133】X. 肝疾病，包括非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）（包括晚期纖維化階段F3和F4）、酒精性脂肪肝疾病（AFLD）、和酒精性脂肪性肝炎（ASH）；

【0134】XI. 腎疾病，包括急性腎臟疾病、高草酸鹽尿症、慢性腎臟疾病、草酸鹽腎病、腎鈣質沈著症、腎小球腎炎、和糖尿病性腎病；

【0135】XII. 眼病，包括眼上皮的眼疾病、年齡相關性黃斑點退化（AMD）（乾性和濕性）、眼色素層炎、角膜感染、糖尿病性視網膜病、視神經損傷、乾眼、和青光眼；

【0136】XIII. 皮膚疾病，包括皮膚炎（如接觸性皮炎和特應性皮炎）、接觸性超敏反應、曬傷、皮膚病變、化膿性汗腺炎（HS）、其他引起囊腫的皮膚疾病、和聚合性痤瘡；

【0137】XIV. 淋巴病症，如淋巴管炎和卡斯爾曼氏病；

【0138】XV. 心理障礙，如抑鬱和心理應激；

【0139】XVI. 移植物抗宿主病；

【0140】XVII. 骨疾病，包括骨質疏鬆症、骨硬化病；

【0141】XVIII. 血液疾病，包括鐮狀細胞疾病；

【0142】XVIX. 異常性疼痛，包括機械性異常性疼痛；和

【0143】XVX. 已確定個體在NLRP3中攜帶種系或體細胞非緘默突變的任何疾病。

【0144】更具體地，本發明化合物可用於治療選自以下的適應症：炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0145】特別地，本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽可用於治療較佳的是選自以下的疾病或障礙：自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞

疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0146】因此，作為另一個方面，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001至Ex 104）中任一個的化合物、或其藥學上可接受的鹽在療法中之用途。在另一個實施方式中，該療法選自可以藉由抑制NLRP3炎性小體通路而治療的疾病。在另一實施方式中，該疾病選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關

黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0147】因此，作為另一個方面，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001至Ex 104）中任一個的化合物、或其藥學上可接受的鹽，用於在療法中的使用。在另一個實施方式中，該療法選自可以藉由抑制NLRP3炎性小體通路而治療的疾病。在另一實施方式中，該疾病選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障

礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0148】在另一方面，本發明提供了藉由抑制NLRP3而治療的治療疾病之方法，該方法包括投與治療有效量的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001至Ex 104）中任一個的化合物、或其藥學上可接受的鹽。在另一個實施方式中，該疾病選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相

關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0149】在另一個方面，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001至Ex 104）中任一個的化合物、或其藥學上可接受的鹽，可用於治療如本文所揭露的基本上或完全由NLRP3炎性小體活性、和/或NLRP3誘導的IL-1β和/或NLRP3誘導的IL-18介導的疾病、病症或症狀。本文提及的一些疾病、障礙或病症係由於NLRP3的突變（特別是導致NLRP3活性增加）引起的。

【0150】因此，作為另一個方面，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A)中任一種的化合物、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物、或根據示例性實例（例如如本文所揭露的Ex 001

至Ex 104）中任一個的化合物、或其藥學上可接受的鹽用於製造藥物之用途。在另一個實施方式中，該藥物係用於治療藉由抑制NLRP3炎性小體通路而治療的疾病。在另一實施方式中，該疾病選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0151】在本發明之另一個實施方式中，提供了 3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制 NLRP3 通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制 NLRP3 通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制 NLRP3 通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I 型/II 型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I 型和 II 型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如 CAPS）、鐮狀細胞疾病、I 型/II 型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、

高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0152】在本發明之一個實施方式中，提供了2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性

皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0153】在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(S)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草

酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0154】在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、

或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0155】在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥

學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒呯-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿

病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0156】在本發明之另一個實施方式中，提供了5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(3R,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(3R,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之另一個實施方式中，提供了(3S,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。在本發明之較佳的實施方式中，提供了(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咔-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇、或其藥學上可接受的鹽，用於治療藉由抑制NLRP3通路而治療的疾病或障礙。例如，該疾病或障礙選自前述列表，合適地為炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病，例如，自身炎症性發熱綜合症（例如隱熱蛋白相關週期性綜合症）、鐮狀細胞疾病、全身性紅斑狼瘡（SLE）、肝相關疾病/障礙（例如慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性脂肪性肝炎、和酒精性肝疾病）、炎症性關節炎相關障礙（例如痛風、

假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎、關節病例如急性、慢性關節病）、腎臟相關疾病（例如高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高血壓性腎病、血液透析相關炎症）、神經炎症相關疾病（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、心血管/代謝疾病/障礙（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓、動脈粥樣硬化、I型和II型糖尿病及相關併發症、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭）、炎症性皮膚疾病（例如化膿性汗腺炎、痤瘡）、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。特別地，本發明化合物可用於治療自身炎症性發熱綜合症（例如CAPS）、鐮狀細胞疾病、I型/II型糖尿病及相關併發症（例如腎病、視網膜病）、高草酸鹽尿症、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、慢性肝疾病、NASH、神經炎症相關障礙（例如多發性硬化症、腦部感染、急性損傷、神經退行性疾病、阿茲海默氏症）、動脈粥樣硬化和心血管風險（例如心血管風險降低（CvRR）、高血壓）、化膿性汗腺炎、創傷癒合和瘢痕形成、和癌症（例如大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓纖維化）。

【0157】對於約50-70 kg的受試者，本發明之藥物組成物或組合可以處於約1-1000 mg的一種或多種活性成分、或約1-500 mg、或約1-250 mg、或約1-150 mg、或約1-100 mg、或約1-50 mg的活性成分的單位劑量中。化合物、藥物組成物、或其組合的治療有效劑量取決於該受試者的物種、體重、年齡和所治療的個體病症、障礙或疾病或其嚴重程度。具有普通技能的醫師、臨床醫生或獸醫可以容易地確定預防、治療障礙或疾病或抑制該障礙或疾病的進展所必需的每種活性成分的有效量。

【0158】使用有利的哺乳動物（例如，小鼠、大鼠、狗、猴）或其分離的器官、組織和製品在體外和體內測試中證明上述劑量特性。本發明化合物可以以溶液（例如水溶液）的形式體外應用，和例如以混懸劑或以水溶液的形式腸內、腸胃外（有利地，靜脈內）體內應用。體外劑量可以在約10^{-3}莫耳濃度與10^{-9}莫耳濃度之間的範圍內。根據投與途徑，體內治療有效量的範圍可以在約0.1-500 mg/kg之間、或在約1-100 mg/kg之間。

本發明之組合產品和組合療法

【0159】「組合」係指呈一種劑量單位形式的固定組合，或組合投與（其中本發明化合物與組合配偶體（partner）（例如下文所解釋的另一種藥物，也稱為「治療劑」或「共藥劑（co-agent）」）可以在同一時間獨立地投與或在時間間隔內分開地投與，特別是在該等時間間隔允許組合配偶體顯示協作（例如協同）效應的情況下）。單個組分可以包裝在一個藥盒中或分開包裝。可在投與之前將一種或兩種組分（例如粉末或液體）重構或稀釋至所需劑量。如本文所用，術語「共同投與」或「組合投與」等意指涵蓋向有需要的單個受試者（例如患者）投與所選擇的組合配偶物，並且旨在包括其中藥劑不一定藉由相同的投與途徑投與或同時投與的治療方案。如本文所用，術語「藥物組合」意指由多於一種治療劑的混合或組合所產生的產品，並且包括治療劑的固定和非固定組合兩者。如本文所用，術語「藥物組合」係指呈一個劑量單位形式的固定組合；或用於組合投與的非固定組合或成套藥盒，其中兩種或更多種治療劑可以在同一時間獨立地投與或在時間間隔內分開投與，尤其是其中該等時間間隔允許組合配偶物顯示合作性例如協同效應。術語「固定組合」意指治療劑（例如，本發明化合物和組合配偶物）以單一實體或劑量的形式同時地向患者投與。術語「非固定組合」意指治療劑（例如，本發明化合物和組合配偶體）作為分開的實體同時地、並行地或依序地投與至患者（沒有特定的時間限制），其中這

種投與在患者體內提供治療有效水平的兩種化合物。後者也適用於雞尾酒療法，例如三種或更多種治療劑的投與。

【0160】術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑以治療在本揭露中描述的治療性病症或障礙。這種投與涵蓋以基本上同時的方式共同投與該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分的單個膠囊投與。可替代地，這種投與涵蓋以對於每種活性成分的多個或分開的容器（例如片劑、膠囊、粉末和液體）共同投與。可以將粉末和/或液體在投與之前重構或稀釋到所希望的劑量。此外，這種投與也涵蓋在大致相同的時間或在不同的時間以依序方式使用每種類型的治療劑。在任何一種情況下，治療方案將在治療本文所述之病症或障礙方面提供藥物組合的有益效果。

【0161】本發明化合物可以與一種或多種其他的治療劑同時投與、或在其之前或之後投與。本發明化合物可以藉由與其他藥劑相同或不同的投與途徑分開投與，或在相同的藥物組成物中一起投與。治療劑係例如化學化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸，該治療劑當與本發明化合物組合投與至患者時具有治療活性或增強治療活性。

【0162】在一個實施方式中，本發明提供了包含具有式(I)、(II)、(III) 和(III-A)中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽，和至少一種其他治療劑作為組合製劑的產品，用於在療法中同時、分開或依序使用。在一個實施方式中，該療法係治療由NLRP3介導的疾病或障礙的。作為組合製劑提供的產品包括組成物，該組成物包含一起在同一藥物組成物中的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、和一種或多種其他治療劑，或者包含呈分開形式（例如呈藥盒形式）的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、和一種或多種其他治療劑。

【0163】在一個實施方式中，本發明提供了藥物組合，該藥物組合包含具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種另外的治療劑。視需要，該藥物組合可以包含如上所述之藥學上可接受的載體。

【0164】在一個實施方式中，本發明提供了藥盒，該藥盒包含兩種或更多種分開的藥物組成物，至少一種該藥物組成物包含具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽。在一個實施方式中，藥盒包含用於分開保留所述組成物的裝置，如容器、分開的瓶子、或分開的箔包。這種藥盒的實例係泡罩包裝，如典型地用於包裝片劑、膠囊劑等。

【0165】本發明藥盒可以用於投與不同劑型（例如，口服和腸胃外），用於以不同劑量間隔投與分開的組成物或用於相對彼此滴定單獨組成物。為了有助於順應性，本發明藥盒典型地包含投與說明書。

【0166】在本發明之組合療法中，本發明化合物和其他治療劑可以由相同或不同的製造商生產和/或配製。此外，可以將本發明化合物和另一種治療劑一起形成組合療法：(i) 在將組合產品顯現於醫師前（例如，在包含本發明化合物和另一治療劑的藥盒的情況中）；(ii) 在即將投與前由醫師自己（或在醫師的指導下）；(iii) 由患者自己，例如在連續投與本發明化合物和另一治療劑期間。

【0167】因此，本發明提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物、或其藥學上可接受的鹽用於治療由NLRP3介導的疾病或病症之用途，其中該藥物被製備成與另外的治療劑一起投與。本發明還提供了另外的治療劑用於治療由NLRP3介導的疾病或病症之用途，其中該藥物與具有式 (I)、(II)、(III)

和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽一起投與。

【0168】本發明還提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療由NLRP3介導的疾病或病症之方法中使用，其中該具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽被製備成與另外的治療劑一起投與。本發明還提供了另外的治療劑，用於在治療由NLRP3介導的疾病或病症之方法中使用，其中該其他治療劑被製備成與具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽一起投與。本發明還提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療由NLRP3介導的疾病或病症之方法中使用，其中該具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽，或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽與另外的治療劑一起投與。本發明還提供了另外的治療劑，用於在治療由NLRP3介導的疾病或病症之方法中使用，其中該其他治療劑與具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽一起投與。

【0169】本發明還提供了具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽用於治療由NLRP3介導的疾病或病症之用途，其中患者先前（例如在24小時內）已經用另外的治療劑進行了治療。本發明還提供了另外的治療劑用於治療由NLRP3炎性小體通路介導的疾病或病症之用途，其中患者先前（例如在24小時內）已經用具有式 (I)、(II)、(III) 和 (III-A) 中任一種的化合物或其藥學上可接受的鹽、或根據前述實施方式中任一項（即根據實施方式1至11g中任一項）所述之化合物或其藥學上可接受的鹽進行了治療。

【0170】在一個實施方式中，其他治療劑係可用於治療如本文所揭露的炎性小體相關疾病/障礙、免疫性疾病、炎症性疾病、自體免疫性疾病、或自身炎症性疾病的治療劑。

【0171】在一個實施方式中，可用於組合療法的其他治療劑選自類菌綠烯醇X受體（FXR）促效劑；抗脂肪變性劑；抗纖維化劑；JAK抑制劑；檢查點抑制劑；化學療法、放射療法和外科手術；降尿酸療法；合成代謝劑和軟骨再生療法；IL-17的阻斷劑；補體抑制劑；布魯頓酪胺酸激酶抑制劑（BTK抑制劑）；Toll樣受體抑制劑（TLR7/8抑制劑）；CAR-T療法；抗高血壓劑；降膽固醇劑；白三烯A4水解酶（LTAH4）抑制劑；SGLT2抑制劑；β2-促效劑；抗炎劑；非類固醇抗炎藥（「NSAID」）；乙醯水楊酸藥（ASA），包括阿司匹林；撲熱息痛；再生療法治療；囊性纖維化治療；和動脈粥樣硬化治療。

【0172】用於在組合中使用的合適的白三烯A4水解酶（LTA4H）抑制劑包括但不限於WO2015/092740（代理人案卷號PAT056044-WO-PCT）中揭露的化合物。

【0173】用於在組合中使用的合適的鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2（SGLT2）抑制劑包括但不限於在US 8,163,704（代理人案卷號PAT053854-WO-PCT）、WO2011/048112、WO2011/048148、或WO2010/128152中揭露的化合物。

【0174】用於在組合中使用的合適β2-促效劑包括但不限於阿福特羅（arformoterol）、班布特羅、比托特羅、溴沙特羅、卡布特羅、克倫特羅、多培沙明（dopex胺）、非諾特羅、福莫特羅、己雙腎上腺素（hexoprenaline）、異丁特羅（ibuterol）、新異丙腎上腺素、異丙腎上腺素、左旋沙丁胺醇、馬布特羅（mabuterol）、美盧君（meluadrine）、間羥異丙基腎上腺素（metaprotenerol）、諾洛米羅（nolomirole）、奧西那林、吡布特羅、丙卡特羅、瑞普特羅、利托君（ritodrine）、利米特羅（rimoterol）、沙丁胺醇、沙甲胺醇、沙美特羅、西貝奈迪（sibenadet）、索特羅特（sotenerot）、磺醯特羅（sulfonterol）、特布他林、噻拉米特（tiaramide）、妥洛特羅（tulobuterol）、GSK-597901、GSK-159797、GSK-678007、GSK-642444、GSK-159802、HOKU-81、(-)-2-[7(S)-[2(R)-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基胺基]-5、6,7,8-四氫-2-萘氧基]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽一水合物、卡莫特羅（carmoterol）、QAB-149和5-[2-(5,6-二乙基二氫茚-2-基胺基)-1-羥乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮、4-羥基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺醯基}乙基]胺基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮、1-(1-氟-4-羥基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄胺基)-4-羥基苯基]-2-[4(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-l,4-苯并噁啡-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基胺基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁啡-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁啡-8-基]-2-[3-(4-n-丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁啡-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基胺基}乙醇,5-羥基-8-(1-羥基-2-異丙基胺基

丁基)-2H-1,4苯并噼咁-3-(4H)-酮、1-(4-胺基-3-氯-5三氟甲基苯基)-2-三級丁基胺基)乙醇、1-(4-乙氧基羰基胺基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(三級丁基胺基)乙醇、及其組合，其中每一種視需要呈外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物的形式，並且還視需要呈藥理學上相容的酸加成鹽的形式。

【0175】用於在組合中使用的合適的軟骨再生療法包括但不限於WO 2014/138687（代理人案卷號PAT055625-WO-PCT）中揭露的ANGPTL3模擬肽、或WO 2015/175487（代理人案卷號PAT055940-WO-PCT）中揭露的軟骨形成活化因子。

【0176】用於在組合中使用的合適的檢查點抑制劑包括但不限於抗PD1抑制劑、抗LAG-3抑制劑、抗TIM-3抑制劑、抗PDL1抑制劑。合適的抗PD1抑制劑包括但不限於WO 2015/112900中揭露的抗體分子。合適的抗LAG-3抑制劑包括但不限於WO 2015/138920中揭露的抗體分子。合適的抗TIM-3抑制劑包括但不限於WO 2015/117002中揭露的抗體分子。合適的抗TIM-3抑制劑包括但不限於WO 2015/117002中揭露的抗體分子。合適的抗PDL1抑制劑包括但不限於WO/2016/061142中揭露的抗體分子。

【0177】用於在組合中使用的合適的Toll樣受體抑制劑（TLR7/8抑制劑）包括但不限於WO 2018/04081中揭露的化合物。

【0178】用於在組合中使用的合適的FXR促效劑包括但不限於奧貝膽酸（也稱為OCA，Intercept製藥公司）、GS9674、依拉雷諾（elafibranor）（GFT505）、GW4064、UPF987、FXR-450、非那明（fexar胺）、膽酸甲酯（methylcolate）、去氧膽酸甲酯、5β-膽烷酸、5β-膽烷酸7α, 12α二醇、NIHS700、地錢素A、地錢素E、MFA-1 INT767（也稱為WO 2014/085474中揭露的6α-乙基-CDCA）、MET409（梅塔科林公司（Metacrine））、EDP-305（英安塔公司（Enanta））、2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮

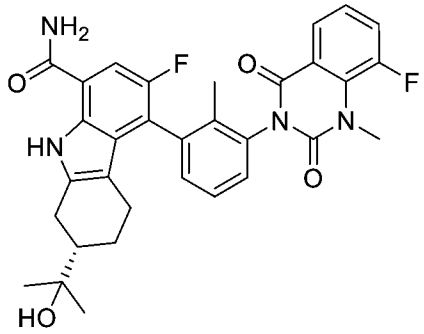
雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸（也以名稱卓匹非索（Tropifexor）已知）、或其藥學上可接受的鹽、或WO 2012/087519中揭露的化合物、或WO 2015/069666中揭露的化合物。

【0179】用於在組合中使用的合適的JAK抑制劑包括但不限於盧梭利替尼（Ruxolitinib）。

【0180】用於在組合中使用的合適的NSAID包括但不限於醋氯芬酸、阿西美辛（acemetacin）、乙醯水楊酸、阿氯芬酸、阿明洛芬、胺芬酸（amfenac）、安吡昔康（Ampiroxicam）、安妥汀哌（Antolmetinguacil）、阿尼祿酸（Anirolac）、安曲非甯、阿紮丙宗（azapropazone）、貝諾酯、柏莫洛芬（Bermoprofen）、賓達利（bindarit）、溴芬酸、布氯酸、布可龍（Bucolom）、丁苯羥酸、布馬地宗（Bumadizon）、布替布芬（butibufen）、布替西雷（Butixirat）、卡巴匹林鈣（Carbasalatcalcium）、卡洛芬（carprofen）、三水楊酸膽鹼鎂（choline magnesium trisalicylate）、塞來昔布（celecoxib）、桂美辛（Cinmetacin）、辛諾昔康（Cinnoxicam）、氯環茚酸（clidanac）、氯丁紮利（Clobuzarit）、地波沙美（Deboxamet）、右布洛芬（dexibuprofen）、右酮洛芬（Dexketoprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、二氟尼柳（diflunisal）、屈唵昔康（droxicam）、依爾替酸（Eltenac）、恩芬那酸（Enfenaminsaure）、依特柳酯（Etersalat）、依託度酸（etodolac）、依託芬那酯（etofenamate）、依託考昔（etoricoxib）、苯氯布宗（Feclobuzon）、聯苯乙酸（felbinac）、芬布芬（fenbufen）、芬氯酸（fenclofenac）、非諾洛芬（fenoprofen）、芬替酸（fentiazac）、非普地醇（Fepradinol）、非普拉宗（Feprazon）、氟布芬（Flobufen）、夫洛非寧（floctafenine）、氟芬那酸（flufenamic acid）、氟苯柳（flufenisal）、氟諾洛芬（Flunoxaprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、氟比洛芬酯（Flurbiprofenaxetil）、呋羅芬酸（Furofenac）、呋洛芬（Furprofen）、葡美辛（Glucametacin）、異丁芬酸（ibufenac）、布洛

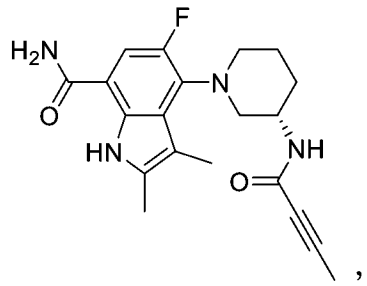
芬（ibuprofen）、吲哚布芬（Indobufen）、吲哚美辛（indomethacin）、吲哚美辛法呢酯（Indometacinfarnesil）、吲哚洛芬（indoprofen）、伊索克酸（Isoxepac）、伊索昔康（Isoxicam）、酮洛芬（ketoprofen）、酮咯酸（ketorolac）、氯苯紮利（lobenzarit）、氯那唑酸（Lonazolac）、氯諾昔康（lornoxicam）、洛索洛芬（Loxoprofen）、羅美考昔（lumiracoxib）、甲氯芬那酸（meclofenamic）、甲氯芬（Meclofen）、甲芬那酸（mefenamic acid）、美洛昔康（meloxicam）、美沙拉秦（mesalazine）、咪洛芬（Miroprofen）、莫苯唑酸（Mofezolac）、萘丁美酮（nabumeton）、萘普生（naproxen）、尼氟滅酸、奧沙拉秦（olsalazine）、奧沙普秦（oxaprozin）、奧昔平酸（Oxipinac）、羥基保泰松（oxyphenbutazone）、帕瑞考昔（parecoxib）、保泰松（phenylbutazone）、培比洛芬（Pelubiprofen）、匹美諾芬（Pimeprofen）、吡拉唑酸（Pirazolac）、吡羅昔康（Priroxicam）、吡丙芬（pirprofen）、普拉洛芬（Pranoprofen）、普力非隆（Prifelon）、普力諾莫（Prinomod）、丙谷美辛（Proglumetacin）、丙喹宗（Proquazon）、丙替啉酸（Protizininsaure）、羅非考昔（rofecoxib）、氯馬紮利（Romazarit）、水楊醯胺（salicylamide）、水楊酸（salicylic acid）、沙米司坦（Salmi Stein）、沙那西定（Salnacedin）、雙水楊酯（salsalate）、蘇靈大（sulindac）、舒多昔康（sudoxicam）、舒洛芬（suprofen）、他尼氟酯（Talniflumate）、替尼達普（tenidap）、替諾柳（Tenosal）、替諾昔康（tenoxicam）、替泊沙林（tepoxalin）、噻洛芬酸（tiaprofenic acid）、塔羅米德（Taramid）、替洛芬阿酯（Tilnoprofenarbamel）、替美加定（timegadine）、替諾立定（Tinoridin）、硫平酸（Tiopinac）、托芬那酸（tolfenamic acid）、托美丁（tolmetin）、烏芬那酯（Ufenamat）、瓦德考昔（valdecoxib）、希莫洛芬（Ximoprofen）、紮托洛芬（zaltoprofen）、唑利洛芬（Zoliprofen）及其組合。

【0181】合適的BTK抑制劑包括例如依魯替尼（Ibrutinib）、阿卡拉布替尼（Acalabrutinib）（ACP-196）、依沃盧替尼（Evobrutinib）；Fenebrutinib；替盧替尼（Tirabrutinib）（ONO-4059、GS-4059）；澤布替尼（Zanubrutinib）（BGB-3111）、司培盧替尼（Spebrutinib）（CC-292、AVL-292）、珀舍替尼（Poseltinib）（HM-71224、LY3337641）、維卡布瑞替尼（Vecabrutinib）（SNS-062）、BMS-986142；BMS986195；PRN2246；PRN1008、M7583、CT1530、BIIBO68、AC-0058TA、ARQ-531、TAK-020、TG1701或WO 2015/079417、WO 2015/083008、WO 2015/110923、WO 2014/173289、WO 2012/021444、WO 2013/081016、WO 2013/067274、WO 2012/170976、WO 2011/162515、US 2017/119766、WO 2016/065226、US 9,688,676、WO 2016/201280、WO 2017/059702、US 9,630,968、US 2014/0256734、WO 2017118277、WO 2014/039899、WO/16/105531、WO 2018/005849、WO 2013/185082中或J. Med. Chem. [藥物化學雜誌], 2016, 59(19), 9173-9200中所述之化合物。在特別感興趣的之中，BTK抑制劑包括WO 2014/039899中所述之實例31的化合物、具有以下結構的化合物：



，

如Journal of Medicinal Chemistry [藥物化學雜誌], 2016, 59 (19), 9173-9200中作為化合物14f所述之；US 2017/119766中所述之實例2的化合物、WO 2016/065226中所述之實例223的為以下的化合物：



或WO 2016/201280中所述之化合物1、WO 2017/059702中所述之化合物1、或WO 2017/118277中所述之化合物1；或其藥學上可接受的鹽。

【0182】 在其他特別感興趣的之中，BTK抑制劑包括WO 2015/079417中所述之化合物，例如選自以下的化合物：N-(3-(5-((1-丙烯醯氮雜環丁-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙醯基胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-乙基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺和N-(3-(6-胺基-5-(3-(N-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；或其藥學上可接受的鹽。

實例

本發明之實例

【0183】藉由以下實例和合成方案進一步說明本揭露，該等實例和合成方案不應被解釋為將本揭露的範圍或精神限制於本文所述之特定程序。應理解的是，提供該等實例係為了說明某些實施方式，並且不旨在由其限制本揭露的範圍。應進一步理解的是，可以採用熟悉該項技術者自身可以想到的各種其他實施方式、修改及其等效物，而不脫離本揭露的精神和/或所附申請專利範圍之範圍。

【0184】本揭露的化合物可以藉由有機合成領域已知之方法製備。在所有方法中，應理解的是，根據一般化學原理，在必要時可使用敏感基團或反應性基團的保護基團。根據有機合成的標準方法（T. W. Green和P. G. M. Wuts (2014) Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第5版, John Wiley & Sons [約翰威立父子出版公司]）操作保護基團。使用熟悉該項技術者顯而易見之方法，在化合物合成的方便階段除去該等基團。

【0185】除非另有說明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。

【0186】化學名稱使用來自劍橋軟體（CambridgeSoft）的ChemBioDraw Ultra v14生成。

【0187】溫度以攝氏度給出。如果沒有另外提及，所有蒸發均在減壓下，典型地在約15 mm Hg與100 mm Hg（= 20-133毫巴）之間進行。最終產物、中間體和起始材料的結構藉由標準分析方法（例如，微量分析和光譜特徵（例如，MS、IR、NMR））確認。使用的縮寫係本領域常規的那些縮寫。

縮寫

AcOH	乙酸
ASC	細胞凋亡相關斑點樣蛋白
BINAP	(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基)
BippyPhos	5-(二-三級-丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4-二吡唑

Boc	三級丁氧基羰基
CAPS	隱熱蛋白相關週期性綜合症
DAMP	危險激活分子模式
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIPEA	*N*-二異丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HCl	氯化氫
HTRF	均相時間分辨螢光
Hz/MHz	赫茲/兆赫茲
IC_{50}	半數最大抑制濃度
IL-1ß	白介素1β
IR	紅外
LC-MS	液相層析-質譜法
LPS	來自大腸桿菌O111:B4的脂多糖
LRR	富白胺酸重複序列
M	莫耳
mCPBA	3-氯過氧苯甲酸
MEK	甲基乙基酮；丁-2-酮

MeOH	甲醇
min	分鐘
mL/L	毫升/升
mmol	毫莫耳
NASH	非酒精性脂肪性肝炎
NBD	核苷酸結合位點結構域
NLR	NOD樣受體
NMP	1-甲基吡咯啶-2-酮
NMR	核磁共振
PAD	外周動脈疾病
PAMP	病原體激活分子模式
Pd/C	鈀碳
PMA	佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯
ppm	百萬分率
RP	反相
RPMI	羅斯威爾公園紀念研究所（Roswell Park Memorial Institute）
RT	室溫 - 以攝氏度計
Rt	保留時間
SFC	超臨界流體層析法
SLE	全身性紅斑狼瘡
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺
TMS	四甲基矽烷

TNF-α	腫瘤壞死因子-α
UPLC	超高效液相層析法
XantPhos-Pd-G2	氯[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吖啶)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)

分析細節

- **NMR**：在*Bruker Ultrashield™ 400*（400 MHz）或*Bruker Ascend™*（400 MHz）或*Bruker cryo system*（600 MHz）光譜儀上進行測量，使用或不使用四甲基矽烷（TMS）作為內標。將化學位移（δ值）以TMS的低場ppm報告，光譜分裂模式被指定為，單信號（*s*）、雙信號（*d*）、三重信號（*t*）、四重信號（*q*）、五重信號（*quint*）、七重信號（*sept*）、多重信號、未解析的或重疊信號（*m*）、寬信號（*br*）。氘代溶劑在括弧內給出並且具有二甲亞碸（δ 2.50 ppm）、甲醇（δ 3.31 ppm）、氯仿（δ 7.26 ppm）或如NMR光譜數據中所指示的其他溶劑的化學位移。

- **LC-MS**：系統：帶沃特世（Waters）SQ檢測器的沃特斯Acquity UPLC。

柱：Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1×50 mm，柱溫：60°C。

梯度：1.4 min內從5% B到98% B，A = 水 + 0.05%甲酸 + 3.75 mM乙酸銨，B = 乙腈 + 0.04%甲酸，流速：1.0 mL/min。

質譜結果作為質荷比報告。

製備方法

- **快速柱層析系統：**

系統：泰裡迪尼愛斯科公司（Teledyne ISCO），CombiFlash Rf。

柱：預裝填的RediSep Rf濾筒。

典型地將樣本吸附在Isolute上。

- **非手性反相（RP）層析法：**

系統： 吉爾森自動純化LC系統

Sunfire C18 5um 30x100mm柱。

檢測： 吉爾森UV/VIS 155檢測器

柱溫： RT

洗脫液A： 水 +0.1%TFA

洗脫液B： 乙腈

流速： 30 mL/min

梯度：

時間 [min]	A%（洗脫液A）	B%（洗脫液B）
0.0	95	5
2.0	95	5
17	5	95
18	0	100
20	0	100

- **手性正相層析法：**

系統： 吉爾森自動純化LC系統

檢測： 吉爾森UV/VIS-155檢測器

柱溫： RT

- **非手性超臨界流體層析法（SFC）：**

系統： 沃特世SFC-100 SFC系統

檢測： 沃特世2998 PDA檢測器

沃特世3100質譜儀

洗脫液A： CO_2

洗脫液B： 如實例中所述

- **手性超臨界液相層析法（SFC）：**

系統： 沃特世SFC-100 SFC系統

檢測： 沃特世2998 PDA檢測器

沃特世3100質譜儀

洗脫液A： CO_2

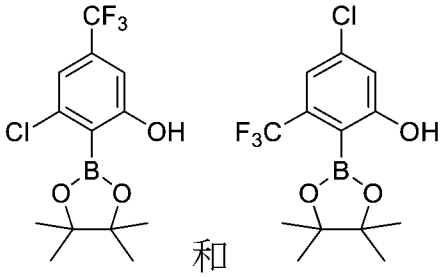
洗脫液B： 如實例中所述

【0188】用於合成本發明化合物的所有起始物質、結構單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑和催化劑係可商購獲得的或可藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法製備。

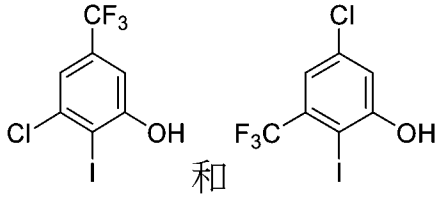
中間體的合成

硼酸鹽中間體的合成

3-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯酚和 5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯酚，**Int B001**



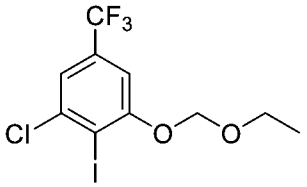
(1) 3-氯-2-碘-5-(三氟甲基)苯酚和 5-氯-2-碘-3-(三氟甲基)苯酚，**Int B002**



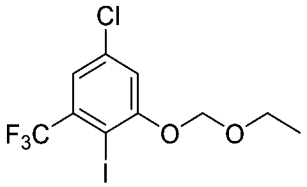
【0189】將3-氯-5-(三氟甲基)苯酚（10 g，50.9 mmol）和氫化鈉（2.44 g，102 mmol）在150 mL的甲苯中的混合物在0°C攪拌30 min。然後添加碘（12.9 g，

50.9 mmol）並且將溶液在0°C攪拌3 h。然後將反應混合物用濃HCl酸化以給出最終pH為4-5。將其用EtOAc萃取，並將有機層用水和鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將位置異構物的粗混合物照原樣使用於下一步驟。LC-MS: Rt = 1.10和1.12 min；MS m/z 320.9 [M-H]-。

(2) 5-氯-1-(乙氧基甲氧基)-2-碘-3-(三氟甲基)苯和 1-氯-3-(乙氧基甲氧基)-2-碘-5-(三氟甲基)苯，**Int B003**

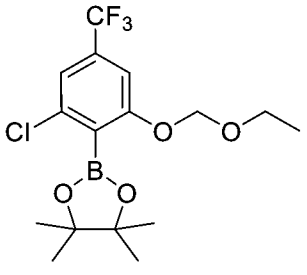


和

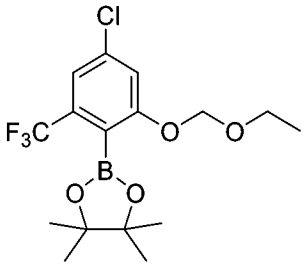


【0190】將(氯甲氧基)乙烷（7.25 mL，62.5 mmol）添加到**Int B002**（16 g，49.6 mmol）和Cs_2CO_3（16.2 g，49.6 mmol）在70 mL DMF中的懸浮液中。將反應混合物在室溫攪拌18 h。添加更多的(氯甲氧基)乙烷（2.88 mL，24.8 mmol）並繼續攪拌24 h。將懸浮液經矽藻土過濾並蒸發濾液，以產生呈位置異構物混合物的標題化合物，其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS: Rt = 1.37和1.38 min。

(3) 2-(2-氯-6-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷和 2-(4-氯-2-(乙氧基甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，**Int B004**



和



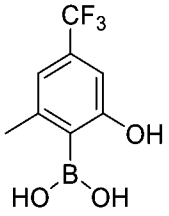
【0191】將**Int B003**（11.9 g，31.3 mmol）、4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷（9.08 mL，62.5 mmol）和NEt_3（13.08 mL，94 mmol）在60 mL 1,4-

二㗁吅中的溶液用氮氣吹掃。添加$Pd(OAc)_2$（0.35 g，1.56 mmol）和聯苯基-2-基-二環己基膦（1.1 g，3.13 mmol）並將所得混合物在80°C攪拌3 h。添加更多的$Pd(OAc)_2$（0.35 g，1.56 mmol）並繼續加熱13 h。將反應冷卻至室溫，用飽和NH_4Cl溶液、水和鹽水洗滌以得到橙色油狀物。將粗產物藉由柱層析法在矽膠上使用環己烷和EtOAc(從0%至100%)進行純化，以得到呈位置異構物混合物的標題化合物。LC-MS: Rt = 1.43 min。

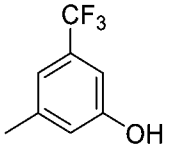
(4) 3-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯酚和 5-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯酚，**Int B001**

【0192】將**Int B004**（8.5 g，22.34 mmol）和TFA（25.8 mL，670.2 mmol）在25 mL CH_2Cl_2中的溶液用氮氣吹掃並在0°C攪拌1 h。將混合物用飽和NH_4Cl溶液、水和鹽水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發，以得到橙色油狀物。將粗產物藉由柱層析法在矽膠上使用環己烷和EtOAc(從0%至5%)進行純化，以得到呈位置異構物混合物的標題化合物。LC-MS: Rt = 1.23 min和1.28 min；MS m/z 321.1 [M-H]-。

(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸，**Int B005**



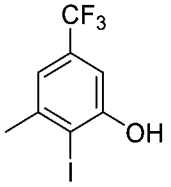
(1) 3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚，**Int B006**



【0193】將LiOH（26.5 g，630.33 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（3.85g，4.20 mmol）和BippyPhos（4.25 g，8.40 mmol）添加到1-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)苯（50 g，210.11 mmol）在500 mL 1,4-二㗁吅和50 mL H_2O中的溶液中。將反應混合物用氮氣吹

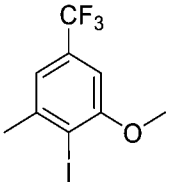
掃並在100°C加熱16 h。將反應混合物冷卻至室溫，通過Celite®墊過濾並用EtOAc洗滌。將濾液用1.5 M HCl洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗物質藉由柱層析法在矽膠上使用石油醚和EtOAc（從0%至15%）進行純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.95 min；MS m/z 175.0 [M-H]-。

(2) 2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚，**Int B007**



【0194】向**Int B006**（13.03 g，74 mmol）在370 mL甲苯中的冰冷溶液中添加NaH（在礦物油中的60%分散體，5.92 g，148 mmol）。將懸浮液在0°C攪拌30分鐘，然後分批緩慢添加碘（18.77 g，74 mmol）並繼續攪拌3 h。將混合物用水稀釋、用2 M HCl酸化至pH=5並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠上（220 g）使用環己烷和EtOAc（從5%至100%）進行純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.08 - 7.04 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 1.11 min；MS m/z 301.0 [M-H]-。

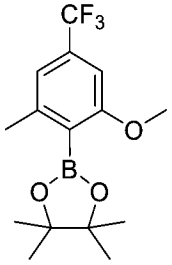
(3) 2-碘-1-甲氧基-3-甲基-5-(三氟甲基)苯，**Int B008**



【0195】將K_2CO_3（24 g，172.22 mmol）、甲基碘（8.1 mL，129.13 mmol）和**Int B007**（26 g，86.09 mmol）在300 mL無水丙酮中的混合物在室溫攪拌5 h。然後將其過濾並蒸發濾液。將殘餘物溶解在CH_2Cl_2中，用水洗滌，經Na_2SO_4乾

燥、過濾並蒸發，以得到呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.15 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

(4)2-(2-甲氧基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，**Int B009**

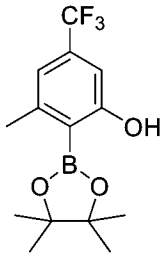


【0196】將頻那醇硼烷（50.5 mL，348.03 mmol）、聯苯基-2-基-二環已基膦（2.44 g，6.96 mmol）、$Pd(OAc)_2$（1.55 g，6.96 mmol）和NEt_3（48.5 mL，348.03 mmol）添加到**Int B008**（22 g，69.61 mmol）在300 mL無水1,4-二噁咄（300 mL）中的溶液中。將應混合物用氮氣吹掃並加熱至100°C持續16 h。冷卻至室溫後，將其通過Celite®墊過濾並用EtOAc洗滌。蒸發濾液並將殘餘物藉由柱層析法在矽膠上使用石油醚和EtOAc（從0%至10%）進行純化，以得到呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

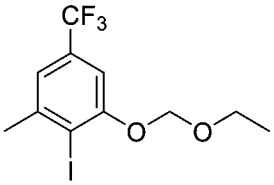
(5) (2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸，**Int B005**

【0197】在0°C，將BBr_3（1 M在CH_2Cl_2中，95 mL，94.86 mmol）添加到**Int B009**（12 g，37.95 mmol）在150 mL無水CH_2Cl_2中的溶液中。將反應混合物在0°C攪拌30 min，在這之後將其小心倒入約250 mL 10% NaOH溶液中，使得pH保持為約9。將所得混合物用CH_2Cl_2洗滌。分離水層，並用1.5 M HCl調節至pH 5。將濾除的沈澱固體用石油醚洗滌並在真空下乾燥，以得到呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ (ppm) 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.29 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 219.8 [M-H]-

3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯酚，**Int B010**

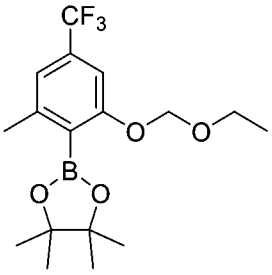


(1) 1-(乙氧基甲氧基)-2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯，**Int B011**



【0198】將(氯甲氧基)乙烷（3.35 g，35.50 mmol）滴加至**Int B007**（8.50 g，28.10 mmol）和Cs_2CO_3（9.17 g，28.10 mmol）在30 mL乾DMF中的白色懸浮液中。將反應混合物在室溫攪拌2 h，然後將其蒸發至乾燥。將粗製物藉由柱層析法在矽膠上使用環己烷和EtOAc（從0%至5%）進行純化，以得到標題化合物。LC-MS: Rt = 1.39 min。

(2) 2-(2-(乙氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，**Int B012**



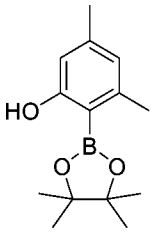
【0199】將**Int B011**（10 g，27.80 mmol）、4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷（20.15 mL，139 mmol）和NEt_3（28.6 mL，205 mmol）在60 mL 1,4-二噁烷中的溶液用氮氣吹掃。添加$Pd(OAc)_2$（0.81 g，3.61 mmol）和聯苯基-2-基-二環己基膦（2.33 g，6.66 mmol）並將混合物在80°C攪拌18 h。然後將其冷卻至室

溫，用EtOAc稀釋並用飽和NH_4Cl、水和鹽水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗產物藉由柱層析法在矽膠上使用環己烷和CH_2Cl_2（從0%至20%）進行純化，以得到標題化合物。LC-MS: Rt = 1.40 min。

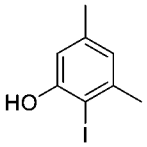
(3) 3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯酚，**Int B010**

【0200】 在0°C，將TFA（44.9 mL，583 mmol）緩慢添加至**Int B012**.（7.00 g，19.43 mmol）在250 mL CH_2Cl_2中的溶液中。將反應混合物在0°C攪拌20 min並且然後蒸發。將所得油狀物藉由柱層析法在矽膠上使用環己烷和CH_2Cl_2（從0%至100%）進行純化，以得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。LC-MS：Rt= 1.38 min；MS m/z 301.1 [M-H]-

3,5-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚，**Int B013**



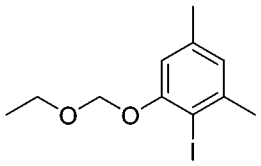
(1) 2-碘-3,5-二甲基苯酚，**Int B014**



【0201】 將3,5-二甲基苯酚（1 g，8.2 mmol）溶解在40 mL甲苯中並冷卻至0°C。分批添加NaH（在礦物油中的60%分散體，655 mg，16.4 mmol）並將混合物在0°C攪拌20 min，然後在室溫攪拌10 min，並最終再次冷卻至0°C。然後分批添加碘（2.08 g，8.2 mmol）並繼續攪拌30 min。藉由添加0.5 M HCl淬滅反應混合物並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（100 g）上使用正庚烷和EtOAc（從

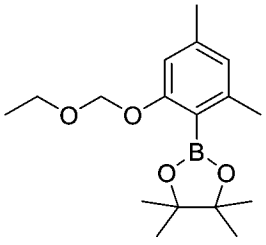
0%至20%）進行純化，之後使用正庚烷和EtOAc（5%）運行第二次（等度）純化，以得到呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.07 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 1.03 min；MS m/z 246.9 [M-H]-

(2) 1-(乙氧基甲氧基)-2-碘-3,5-二甲苯，**Int B015**



【0202】向**Int B014**（660 mg，2.66 mmol）在6 mL DMF中的溶液添加Cs_2CO_3（867 mg，2.66 mmol），之後添加(氯甲氧基)乙烷（311 μL，3.35 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜，然後藉由添加水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（50 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至10%）進行純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.13 (t, 3H)。LC-MS: Rt = 1.36 min；MS m/z 307.2 $[M+H]^+$

(3) 2-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，**Int B016**



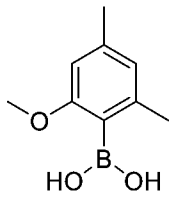
【0203】向**Int B015**（393 mg，1.28 mmol）在2.5 mL 1,4-二噁烷中的溶液添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（373 μL，2.57 mmol）和NEt_3（537 μL，3.85 mmol）並將小瓶用氮氣吹掃。添加$Pd(OAc)_2$（14.4 mg，64 μmol）和聯苯基

-2-基-二環己基膦（45 mg，0.128 mmol），將小瓶密封並在80°C加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫，藉由添加水淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（50 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至20%）進行純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.63 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.64 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (s, 12H), 1.12 (t, 3H)。LC-MS: Rt = 1.36 min；MS m/z 307.2 $[M+H]^+$

(4) 3,5-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚，**Int B013**

【0204】將**Int B016**（486 mg，1.59 mmol）在25 mL CH_2Cl_2中的溶液冷卻至-30°C並緩慢添加TFA（611 μL，7.94 mmol）。1 h後，藉由添加水在-30°C淬滅反應。藉由添加1 M $NaHCO_3$溶液中和混合物並用CH_2Cl_2萃取兩次。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發，以得到呈黃色油狀物的標題化合物，將其不經進一步純化而使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。LC-MS: Rt = 1.37 min；MS m/z 249.2 $[M+H]^+$

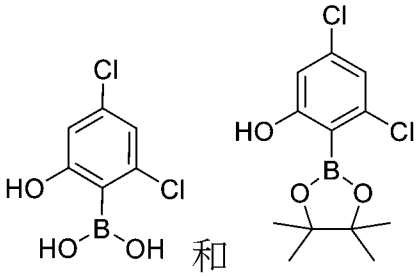
(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)硼酸，**Int B017**



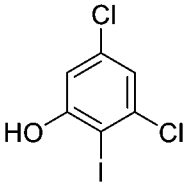
【0205】將1-甲氧基-3,5-二甲苯（1.04 mL，7.34 mmol）和TMEDA（2.44 mL，16.15 mmol）溶解在16 mL Et_2O中，並在氮氣下冷卻至0-5°C。將n-BuLi（1.6 M在己烷中，10.1 mL，16.15 mmol）滴加至無色溶液，將溫度保持低於10°C。將所得黃色懸浮液在室溫攪拌1 h，然後將其冷卻至-78°C。在約4 min的時間段期間，添加$B(OMe)_3$（1.15 mL，10.28 mmol），將溫度保持低於-70°C。在-78°C

繼續攪拌20 min，然後允許反應混合物溫熱至室溫過夜。藉由添加水將其淬滅並用4 M HCl酸化至pH 1。將混合物用CH_2Cl_2萃取3次並蒸發合併的有機萃取物。將殘餘物溶解在MeOH中，並用正庚烷洗滌兩次。蒸發較低的MeOH層，以得到呈黃色半固體的標題化合物。LC-MS: Rt = 0.74 min；MS m/z 180.9 $[M+H]^+$

(2,4-二氯-6-羥基苯基)硼酸和 3,5-二氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚，**Int B018**

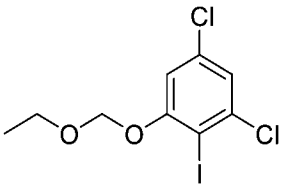


(1) 3,5-二氯-2-碘苯酚，**Int B019**



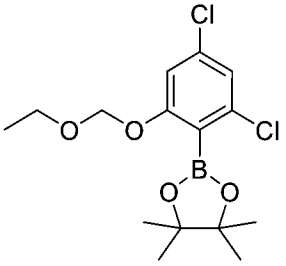
【0206】在0°C在氮氣下將NaH（在礦物油中的60%分散體，1.472 g，36.8 mmol）分批添加到3,5-二氯苯酚（2.00 g，12.27 mmol）在30 mL無水甲苯中的溶液中。允許所得混合物溫熱至室溫，並攪拌30 min。然後將懸浮液冷卻至0°C並非常緩慢的添加碘（2.49 g，9.82 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌1.5 h，然後藉由添加1 M HCl淬滅並用CH_2Cl_2萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（50 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至50%）進行純化，以得到呈黃色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.32 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.81 (d, 1H)。LC-MS: Rt = 1.09 min；MS m/z 287.0 $[M-H]^-$

(2) 1,5-二氯-3-(乙氧基甲氧基)-2-碘苯，**Int B020**



【0207】將(氯甲氧基)乙烷（1.004 g，10.62 mmol）、**Int B019**（2.8 g，8.43 mmol）和Cs_2CO_3（2.75 g，8.43 mmol）在25 mL DMF中的懸浮液在室溫攪拌22 h。藉由添加水淬滅反應混合物，並分離各層。將水層用CH_2Cl_2萃取並將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（100 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至25%）進行純化，以得到呈棕色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.39 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.69 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)。

(3) 2-(2,4-二氯-6-(乙氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，**Int B021**



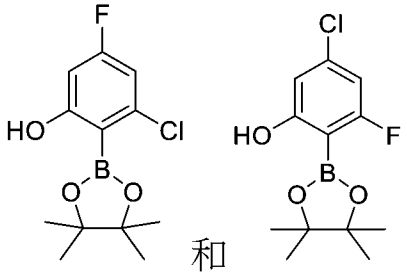
【0208】將**Int B020**（2.7 g，7.78 mmol）、4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷（1 M在THF中，15.56 mL，15.56 mmol）和NEt_3（3.25 mL，23.34 mmol）在15 mL 1,4-二噁烷中的溶液用氮氣吹掃30 min。然後，添加$Pd(OAc)_2$（87 mg，0.389 mmol）和聯苯基-2-基-二環己基膦（273 mg，0.778 mmol）並將混合物在80°C攪拌20 h。藉由添加飽和NH_4Cl淬滅反應混合物，並分離各層。將有機層用水和鹽水洗滌，然後蒸發以得到橙色油狀物。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（100 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至20%）進行純化，之後在矽膠（50 g）上使用正庚烷和EtOAc（從0%至5%）進行第二次層析法純化，以得到呈淡黃色固體

的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.17 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.64 (q, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.12 (t, 3H)。

(4) (2,4-二氯-6-羥基苯基)硼酸和 3,5-二氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚，**Int B018**

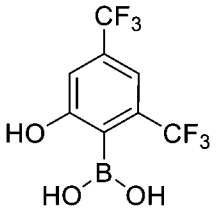
【0209】 將**Int B021**（880 mg，2.54 mmol）在10 mL CH_2Cl_2中的溶液冷卻至0°C。添加TFA（3.91 mL，50.7 mmol）並將反應混合物在0°C攪拌1 h。藉由添加飽和NH_4Cl淬滅混合物。分離各層，並將有機萃取物用水和鹽水洗滌。蒸發溶劑以得到呈混合物的標題化合物，將其不經純化而使用。LC-MS: Rt = 0.76 min和1.32 min；MS m/z 205.0 $[M-H]^-$和289.0 $[M+H]^+$

3-氯-5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚和 5-氯-3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚，**Int B022**



【0210】 類似於如上所述之**Int B018**從3-氯-5-氟苯酚開始合成位置異構物的混合物。LC-MS: Rt = 1.25 min。

(2-羥基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)硼酸，**Int B023**

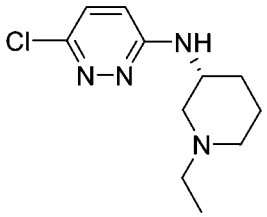


【0211】 在0°C在氮氣下，向(2-甲氧基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)硼酸（500 mg，1.736 mmol）在10 mL CH_2Cl_2中的溶液滴加BBr_3（1 M在CH_2Cl_2中，8.68 mL，8.68 mmol）。允許所得淡橙色溶液溫熱至室溫並攪拌17 h。將反應混合物倒入

冰-水（約30 mL）中並藉由添加2 M NaOH將pH調節至10。分離水層，藉由添加2 M HCl酸化至pH 1並用CH_2Cl_2萃取，之後用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（25 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至5%）進行純化，以得到呈米色固體的標題化合物。LC-MS: Rt = 0.81 min；MS m/z 273.1 [M-H]-

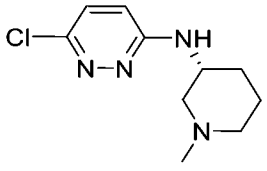
6-鹵代-嗒吡-3-胺中間體的合成

(R)-6-氯-N-(1-乙基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺，**Int P024**



【0212】向3,6-二氯嗒吡（3 g，20.13 mmol）和(R)-1-乙基哌啶-3-胺（5.24 g，22.15 mmol）在80 mL NMP中的溶液添加DIPEA（17.59 mL，101 mmol）並將反應混合物在150°C攪拌48 h。然後將其冷卻至室溫，倒入水中並用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化，以提供標題化合物。LC-MS: Rt = 0.42 min；MS m/z 241.2 $[M+H]^+$

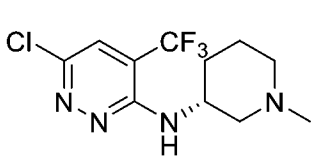
(R)-6-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺，**Int P025**



【0213】在150°C將3,6-二氯嗒吡（500 mg，3.26 mmol）、(R)-1-甲基哌啶-3-胺（379 mg，3.32 mmol）和DIPEA（505 mg，3.91 mmol）在4 mL NMP中的混合物加熱4 h。將反應冷卻至室溫並蒸發至乾燥。將殘餘物溶解在EtOAc中，並用飽和Na_2CO_3溶液洗滌。將水層用EtOAc再萃取3次。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發以給出深橙色油狀物，將其藉由柱層析法在矽膠（50 g）

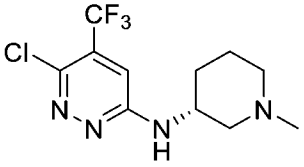
上使用CH_2Cl_2和含有5% NH_4OH（從0%至10%）的MeOH進行純化，以得到標題化合物。^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H) 與DMSO信號重疊, 2.19 (s, 3H), 2.12 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 1H)。LC-MS: Rt= 0.34 min；MS m/z 227.2 $[M+H]^+$

(R)-6-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)-4-(三氟甲基)嗒咿-3-胺，**Int P026** 和(R)-6-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-胺，**Int P027**



Int P026

和



Int P027

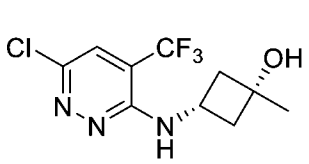
【0214】 在110°C將3,6-二氯-4-(三氟甲基)嗒咿（3.4 g，15.67 mmol）、(R)-1-甲基哌啶-3-胺（2.468 mL，18.80 mmol）和DIPEA（8.21 mL，47.0 mmol）在5 mL 1-丁醇中的溶液加熱20 h。蒸發反應混合物並將粗製物藉由柱層析法在矽膠（220 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化和分離。將含有**Int P026**（第一次洗脫）或**Int P027**（第二次洗脫）的級分分開合併並蒸發。然後單獨地將兩種產物在CH_2Cl_2和1 M NaOH之間分配。將有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發，以分別給出標題化合物**Int P026**（呈棕色油狀物）和**Int P027**（呈淡黃色固體）。

【0215】 **Int P026**（第一次洗脫）：^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.91 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.18 (s, 3H, 與m重疊, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.52 min；MS m/z 295.1 $[M+H]^+$

【0216】 **Int P027**（第二次洗脫）：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.50 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H),

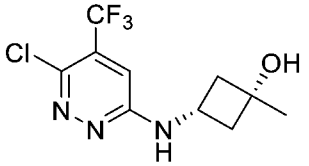
2.17 (s, 3H, 與m重疊, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.59 min；MS m/z 295.1 $[M+H]^+$

順式-3-((6-氯-4-(三氟甲基)嗒咿-3-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇，**Int P028** 和順式-3-((6-氯-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇，**Int P029**



Int P028

和



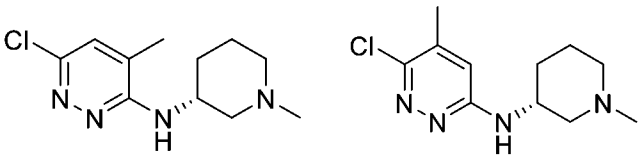
Int P029

【0217】將3,6-二氯-4-(三氟甲基)嗒咿（1 g，4.61 mmol）、順式-3-胺基-1-甲基環丁-1-醇 鹽酸鹽（0.698 g，5.07 mmol）和DIPEA（2.415 mL，13.83 mmol）在5 mL 1-丁醇中的溶液在180°C在微波設備中加熱1 h。將反應混合物在EtOAc和10% $NaHCO_3$溶液之間分配。將有機萃取物用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（40 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化和分離。將含有產物的級分分開合併並蒸發，以分別給出標題化合物**Int P028**（第一次洗脫）（呈褐色油狀物）和**Int P029**（第二次洗脫）（呈淡黃色固體）。

【0218】**Int P028**（第一次洗脫）：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.87 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.82 min；MS m/z 282.1 $[M+H]^+$

【0219】**Int P029**（第二次洗脫）：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.83 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.82 min；MS m/z 282.1 $[M+H]^+$

(R)-6-氯-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒咿-3-胺，**Int P030** 和(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒咿-3-胺，**Int P031**



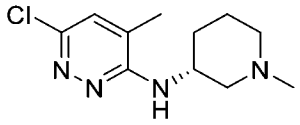
Int P030 和 **Int P031**

【0220】將3,6-二氯-4-甲基嗒啡（1.02 g，6.26 mmol）、(R)-1-甲基哌啶-3-胺（0.986 mL，7.51 mmol）和DIPEA（3.28 mL，18.77 mmol）在5 mL NMP中的溶液在180°C在微波輻射下加熱2 h。將反應混合物大部分蒸發並將殘餘物在CH_2Cl_2和1 M NaOH之間分配。將有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（40 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至20%）進行純化，以產生呈位置異構物的約1:3混合物的標題化合物。將混合物藉由手性SFC（柱：ChiralPak AY，250 × 30 mm，5 μm；在38°C，洗脫液B：35 % EtOH + 0.1% NH_4OH，流速：50 mL/min，壓力：100巴，循環時間：8 min.）進一步純化和分離，以分別提供標題化合物**Int P030**（第一次洗脫）（呈橙色油狀物）和**Int P031**（第二次洗脫）（呈棕色固體）。

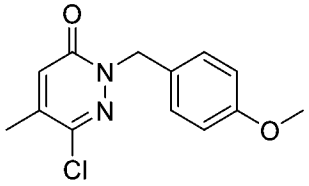
Int P030（第一次洗脫）：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.99 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 2.69 - 2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 - 2.25 (m, 1H) 與2.13 (s, 3H)重疊, 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)。LC-MS: Rt = 0.40 min；MS m/z 241.1 $[M+H]^+$

Int P031（第二次洗脫）：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.52 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 2.65 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H) 與2.26 (s, 3H)和2.25 (s, 3H)重疊, 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.43 min；MS m/z 241.1 $[M+H]^+$

可替代地，使用以下描述的區域選擇性途徑製備取代的嗒啡中間體**Int P030**：(R)-6-氯-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒啡-3-胺，**Int P030**

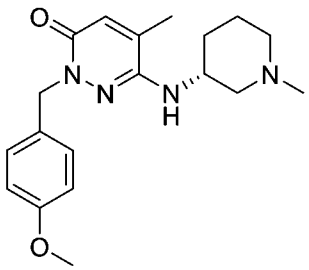


(1) 6-氯-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基嗒吡-3(2H)-酮，**Int P032**



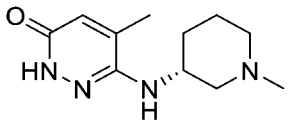
【0221】將6-氯-4-甲基嗒吡-3(2H)-酮（25 g，173 mmol）、1-(溴甲基)-4-甲氧基苯（36.5 g，182 mmol）、K_2CO_3（47.8 g，346 mmol）和Bu_4NBr（2.79 g，8.65 mmol）溶解在300 mL乙腈中。將混合物加熱至90°C並攪拌2.25 h。將混合物冷卻至室溫，並經Celite®墊過濾。將濾液在減壓下蒸發至乾燥，以得到呈棕色油狀物的標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS: Rt = 0.98 min；MS m/z 265.1 $[M+H]^+$

(2) (R)-2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮，**Int P033**



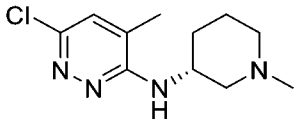
【0222】將**Int P032**（30.5 g，115.3 mmol）、(R)-1-甲基哌啶-3-胺（15 g，131 mmol）和Cs_2CO_3（75 g，231 mmol）在300 mL無水甲苯中的混合物用氮氣吹掃5 min。然後，相繼地添加$Pd(OAc)_2$（1.3 g，5.79 mmol）和BINAP（8 g，12.85 mmol）並將反應混合物在回流下攪拌3 h。然後將其冷卻至室溫，並經Celite®墊過濾。將濾餅用甲苯洗滌。將濾液在減壓下蒸發至乾燥，以得到呈棕色油狀物的標題化合物，將其不經進一步純化而使用。LC-MS: Rt = 0.51 min；MS m/z 343.5 $[M+H]^+$

(3) (R)-5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮，**Int P034**



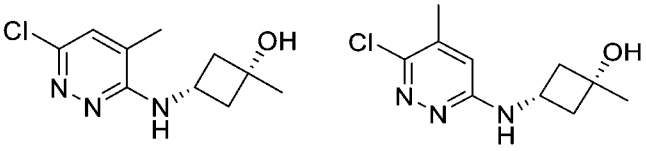
【0223】將**Int P033**（39.4 g，115 mmol）溶解在250 mL TFA中。將深棕色混合物在回流下攪拌2天。將反應混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解在200 mL乙腈和5 mL水中並再次蒸發至乾燥。將所得黑色油狀物用Et_2O研磨。移取出上清液並在高真空下乾燥剩餘棕色油狀物，以得到標題化合物，將其不經進一步純化而使用。LC-MS: Rt = 0.19/0.25 min（注射峰）；MS m/z 223.2 $[M+H]^+$

(4) (R)-6-氯-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺，**Int P030**



【0224】將$POCl_3$（250 mL）添加到**Int P034**（38.7 g，115 mmol）在250 mL乾乙腈中的溶液並將混合物在回流下加熱2.5天。將反應混合物冷卻至室溫並蒸發至乾燥。將黑色油狀殘餘物溶解在200 mL的乙腈中。將該溶液滴加（強烈放熱）至冰冷的Na_2CO_3飽和溶液。藉由添加30% NaOH將pH調節至>12。將該黑色混合物蒸發至乾燥，然後用CH_2Cl_2和MeOH的1 : 1混合物進行處理。將該黑色懸浮液在室溫下攪拌30 min。然後將其通過Celite®墊過濾並將濾餅用更多的CH_2Cl_2和MeOH（約500 mL）的1 : 1混合物洗滌。將濾液蒸發至乾燥，得到呈黑色固體的標題化合物，將其不經進一步純化而使用。LC-MS: Rt = 0.43 min；MS m/z 241.1 $[M+H]^+$

順式-3-((6-氯-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇，**Int P035** 和順式-3-((6-氯-5-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇，**Int P036**



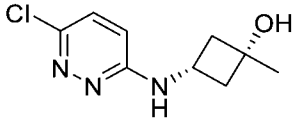
Int P035 和 **Int P036**

【0225】將順式-3-胺基-1-甲基環丁-1-醇（309 mg，2.392 mmol）、3,6-二氯-4-甲基嗒呯（300 mg，1.840 mmol）和DIPEA（1.3mL，7.36 mmol）在1.9 mL 1-丁醇中的溶液在180°C在微波設備中加熱90分鐘。蒸發反應混合物並將粗橙色油狀物在EtOAc和2 M Na_2CO_3溶液之間分配。將有機萃取物用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（40 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至5%）進行純化和分離。將含有產物的級分分開合併並蒸發，以分別給出標題化合物**Int P035**（第一次洗脫）（呈米色固體）和**Int P036**（第二次洗脫）（呈白色固體）。

Int P035（第一次洗脫）：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.02 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.45 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.58 min；MS m/z 228.1 $[M+H]^+$

Int P036（第二次洗脫）：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.52 - 6.47 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.29 (d, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.43 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.58 min；MS m/z 228.1 $[M+H]^+$

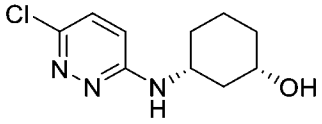
順式-3-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基環丁-1-醇，**Int P037**



【0226】將3,6-二氯嗒呯（1 g，6.71 mmol）、順式-3-胺基-1-甲基環丁-1-醇（0.970 g，7.05 mmol）和DIPEA（4.1 mL，23.49 mmol）在8 mL 1-丁醇中的溶液在180°C在微波輻射下加熱1 h。將反應混合物倒入水中並EtOAc萃取3次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發。將粗製物用乙腈研磨20 min，濾出並再一次用乙腈洗滌，以給出呈米色固體的標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.33 (重疊 d, 1H 和 br s, 1H), 6.84 (d, 1H),

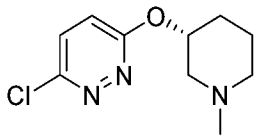
4.98 (s, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.53 min；MS m/z 214.1 $[M+H]^+$

(1S,3R)-3-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)環己-1-醇，**Int P038**



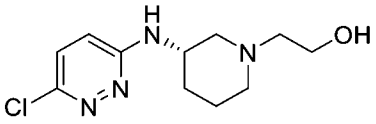
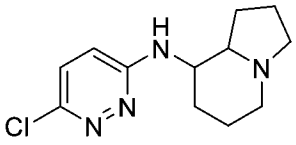
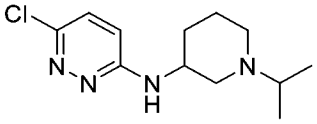
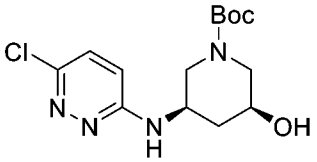
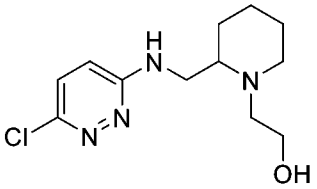
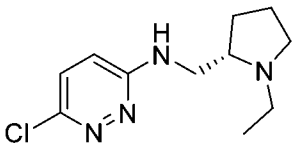
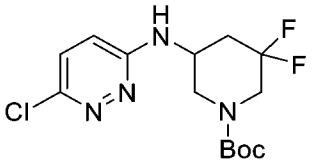
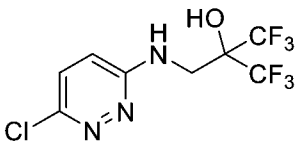
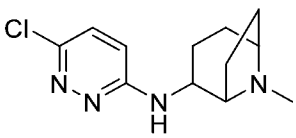
【0227】將3,6-二氯嗒呯（100 mg，0.671 mmol）、(1S,3R)-3-胺基環己-1-醇（102 mg，0.671 mmol）和DIPEA（0.352 mL，2.014 mmol）的溶液在180°C在微波設備中加熱1小時。將殘餘物溶解在EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$和鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。柱層析法在矽膠（12 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）提供了呈黏性固體的標題化合物。LC-MS: Rt = 0.55 min；MS m/z 228.1 $[M+H]^+$

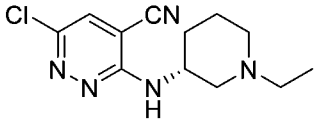
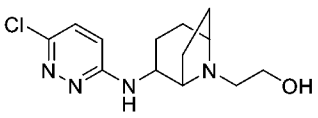
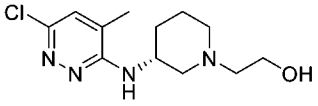
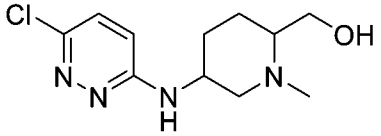
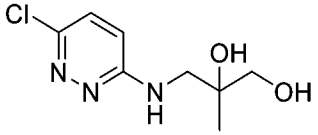
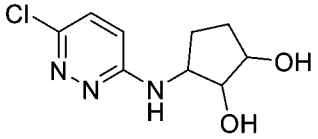
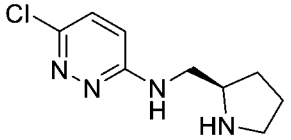
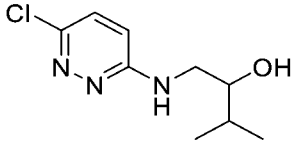
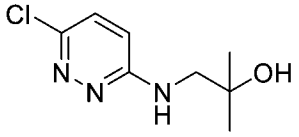
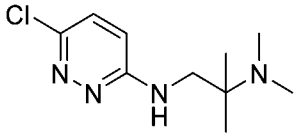
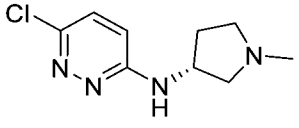
(R)-3-氯-6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒呯，**Int P039**

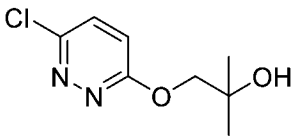
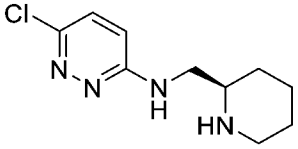
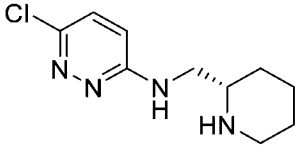
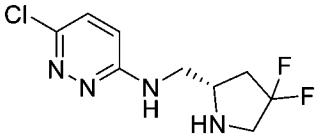
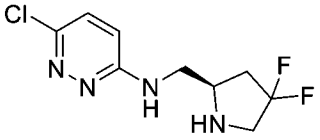
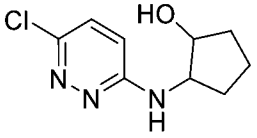
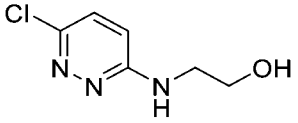
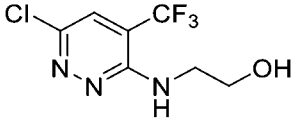
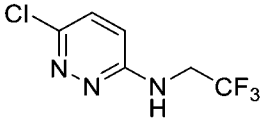
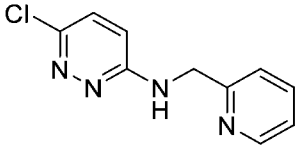


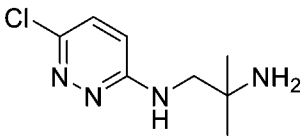
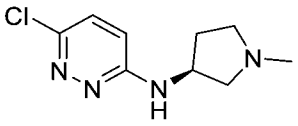
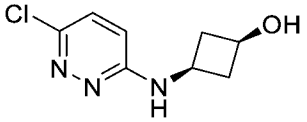
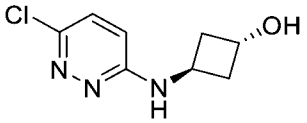
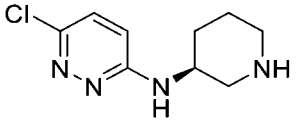
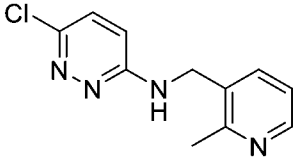
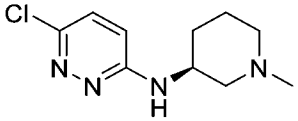
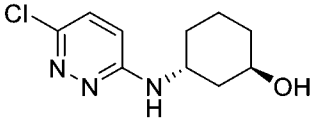
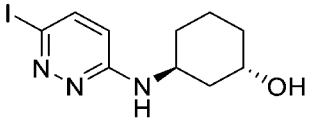
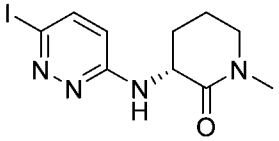
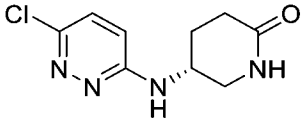
【0228】向3,6-二氯嗒呯（150 mg，1.0 mmol）和(R)-3-羥基-1-甲基哌啶（128 mg，1.1 mmol）在1 mL 1,4-二噁烷中的冰冷混合物緩慢添加NaH（60%在礦物油中，161 mg，4.0 mmol），並將懸浮液在0°C攪拌1 h。然後藉由小心添加水將其淬滅並用1 M HCl酸化。分離水層並用EtOAc洗滌，然後藉由添加飽和Na_2CO_3溶液鹼化並用EtOAc萃取。蒸發有機萃取物並將粗製物藉由柱層析法在矽膠（25 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至20%）進行純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.76 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H) 與DMSO信號重疊, 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS: Rt = 0.36 min；MS m/z 228.2 $[M+H]^+$

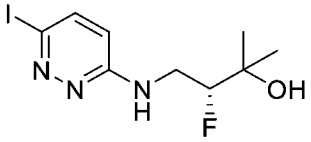
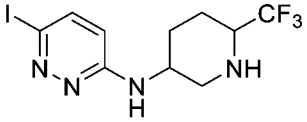
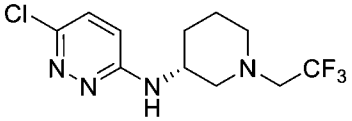
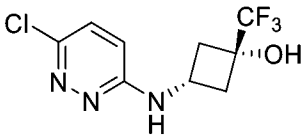
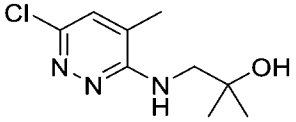
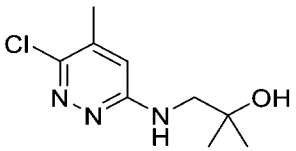
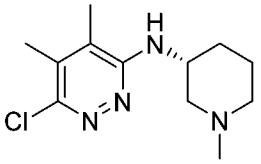
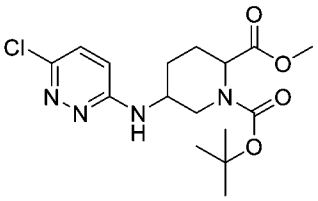
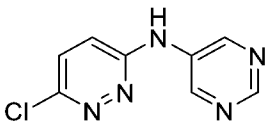
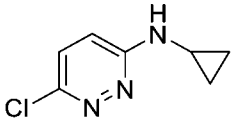
【0229】類似於以上的程序使用相應的3,6-二鹵嗒啡和適當的胺，視需要之後進行去保護步驟來製備以下的嗒啡中間體（**IntP**）：

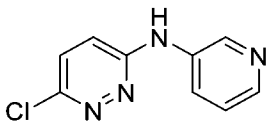
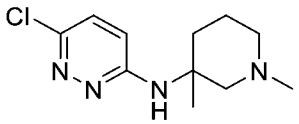
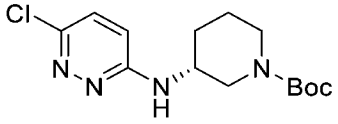
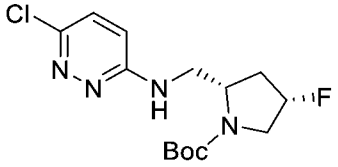
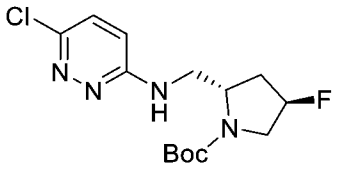
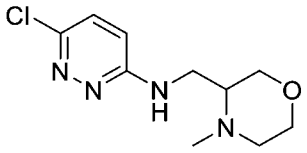
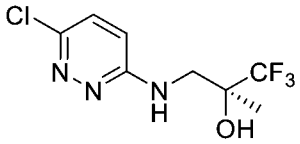
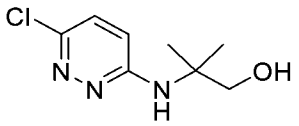
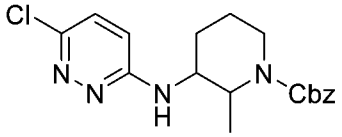
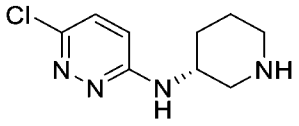
Int No.	**結構**	**名稱**	**LC-MS（min；m/z）**
Int P040		(S)-2-(3-((6-氯嗒啡-3-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇	Rt = 0.32；257.2 [M+H]+
Int P041		(外消旋)-(8r,8ar)-N-(6-氯嗒啡-3-基)八氫吲咯-8-胺	Rt = 0.38；253.2 [M+H]+
Int P042		(外消旋)-6-氯-N-(1-異丙基哌啶-3-基)嗒啡-3-胺	Rt = 0.35；255.3 [M+H]+
Int P043		三級丁基(3R,5S)-3-((6-氯嗒啡-3-基)胺基)-5-羥基哌啶-1-甲酸酯	Rt = 0.78；329.2 [M+H]+
Int P044		(外消旋)-2-(2-(((6-氯嗒啡-3-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-醇)	Rt = 0.34；271.2 [M+H]+
Int P045		(S)-6-氯-N-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)嗒啡-3-胺	Rt = 0.38；241.2 [M+H]+
Int P046		(外消旋)-三級丁基 5-((6-氯嗒啡-3-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸酯	Rt = 0.98；349.2 [M+H]+
Int P047		2-(((6-氯嗒啡-3-基)胺基)甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇	Rt = 0.92；310.1 [M+H]+
Int P048		(外消旋)-(1s,2s,5s)-N-(6-氯嗒啡-3-基)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-胺	Rt = 0.37；253.2 [M+H]+

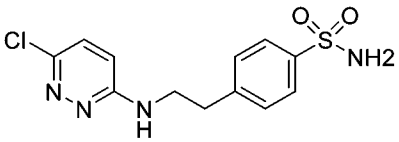
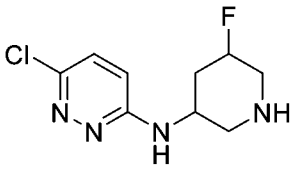
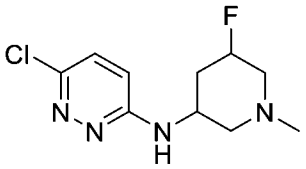
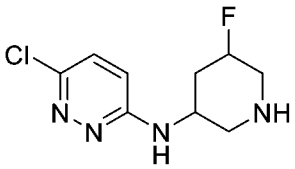
Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P049		(R)-6-氯-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-4-甲腈	Rt = 0.44；266.3 [M+H]+
Int P050		(外消旋)-2-((1s,2s,5s)-2-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇	Rt = 0.39；284.2 [M+H]+
Int P051		(R)-2-(3-((6-氯-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1-基)乙-1-醇	Rt = 0.42；271.3 [M+H]+
Int P052		(外消旋)-((順式)-5-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-基)甲醇	Rt = 0.34；257.2 [M+H]+
Int P053		(外消旋)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇	Rt = 0.39；218.1 [M+H]+
Int P054		(外消旋)-(1s,2r,3s)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇	Rt = 0.43；230.1 [M+H]+
Int P055		(R)-6-氯-N-(吡咯啶-2-基甲基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.33；213.2 [M+H]+
Int P056		(外消旋)-1-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-3-甲基丁-2-醇	Rt = 0.62；216.2 [M+H]+
Int P057		1-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇	Rt = 0.49；202.1 [M+H]+
Int P058		N1-(6-氯嗒吡-3-基)-N2,N2,2-三甲基丙烷-1,2-二胺	Rt = 0.36；229.2 [M+H]+
Int P059		(R)-6-氯-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.32；213.1 [M+H]+

Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P060		1-((6-氯嗒呯-3-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇	Rt = 0.58；203.1 [M+H]+
Int P061		(R)-6-氯-N-(哌啶-2-基甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.37；227.1 [M+H]+
Int P062		(S)-6-氯-N-(哌啶-2-基甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.37；227.1 [M+H]+
Int P063		(S)-6-氯-N-((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.37；249.1 [M+H]+
Int P064		(R)-6-氯-N-((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.37；249.1 [M+H]+
Int P065		(外消旋)-反式-2-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)環戊醇	Rt = 0.55；214.2 [M+H]+
Int P066		2-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)乙醇	Rt = 0.36；174.0 [M+H]+
Int P067		2-((6-氯-4-(三氟甲基)嗒呯-3-基)胺基)乙醇	Rt = 0.65；242.1 [M+H]+
Int P068		6-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.33；212.1 [M+H]+
Int P069		6-氯-N-(吡啶-2-基甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.45；221.1 [M+H]+

Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P070		N1-(6-氯嗒呯-3-基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺	Rt = 0.33；201.1 [M+H]+
Int P071		(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒呯-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	Rt = 0.68；353.2 [M+H]+
Int P072		順式-3-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)環丁-1-醇	Rt = 0.41；200.1 [M+H]+
Int P073		反式-3-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)環丁-1-醇	Rt = 0.43；200.1 [M+H]+
Int P074		(S)-6-氯-N-(哌啶-3-基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.35；213.2 [M+H]+
Int P075		6-氯-N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.37；235.1 [M+H]+
Int P076		(S)-6-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒呯-3-胺	Rt = 0.33；227.2 [M+H]+
Int P077		(1R,3R)-3-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)環己-1-醇	Rt = 0.57；228.1 [M+H]+
Int P078		(1S,3S)-3-((6-碘嗒呯-3-基)胺基)環己-1-醇	Rt = 0.61；320.1 [M+H]+
Int P079		(R)-3-((6-碘嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮	Rt = 0.59；333.0 [M+H]+
Int P080		(R)-5-((6-氯嗒呯-3-基)胺基)哌啶-2-酮	Rt = 0.45；227.1 [M+H]+

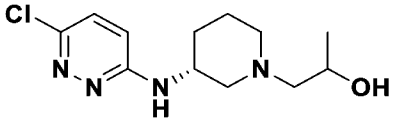
Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P081		(R)-3-氟-4-((6-碘嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丁-2-醇	Rt = 0.63；326.0 [M+H]+
Int P082		6-碘-N-(6-(三氟甲基)哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.68；373.1 [M+H]+
Int P083		(R)-6-氯-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.91；295.1 [M+H]+
Int P084		順式-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-1-(三氟甲基)環丁-1-醇	Rt = 0.68；268.0 [M+H]+
Int P085		1-((6-氯-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇	Rt = 0.59；216.1 [M+H]+
Int P086		1-((6-氯-5-甲基嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇	Rt = 0.57；216.1 [M+H]+
Int P087		(R)-6-氯-4,5-二甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.51 255.3 [M+H]+
Int P088		1-(三級丁基) 2-甲基 5-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1,2-二甲酸酯	Rt = 0.95 371.4 [M+H]+
Int P089		6-氯-N-(嘧啶-5-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.51 208.1 [M+H]+
Int P090		6-氯-N-環丙基嗒吡-3-胺	Rt = 0.53 170.1 [M+H]+

Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P091		6-氯-N-(吡啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.44 207.1 [M+H]+
Int P092		(外消旋)-6-氯-N-(1,3-二甲基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.43 241.1 [M+H]+
Int P093		三級丁基(R)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸酯	Rt = 0.98； 313.3 [M+H]+
Int P094		三級丁基(2S,4S)-2-(((6-氯嗒吡-3-基)胺基)甲基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸酯	Rt = 0.97； 331.2 [M+H]+
Int P095		三級丁基(2S,4R)-2-(((6-氯嗒吡-3-基)胺基)甲基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸酯	Rt = 0.98； 331.3 [M+H]+
Int P096		(外消旋)-6-氯-N-((4-甲基味啉-3-基)甲基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.39； 243.3 [M+H]+
Int P097		(S)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇	Rt = 0.75； 256.1 [M+H]+
Int P098		2-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基丙-1-醇	Rt = 0.61； 202.0 [M+H]+
Int P099		(外消旋)-苄基(順式)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸酯	Rt = 1.07； 361.2 [M+H]+
Int P100		(R)-6-氯-N-(哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.39； 213.1 [M+H]+

Int No.	結構	名稱	LC-MS（min；m/z）
Int P101		4-(2-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺	Rt = 0.63；313.3 $[M+H]^+$
Int P102		(外消旋)-反式-6-氯-N-(5-氟哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.38；231.1 $[M+H]^+$
Int P103		(外消旋)-順式-6-氯-N-(5-氟-1-甲基哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.32；245.1 $[M+H]^+$
Int P104		(外消旋)-順式-6-氯-N-(5-氟哌啶-3-基)嗒吡-3-胺	Rt = 0.33；231.1 $[M+H]^+$

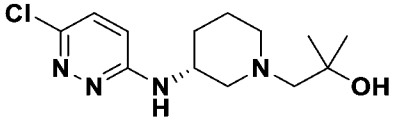
哌吡中間體的進一步修飾：

1-((R)-3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-醇，**Int P105**



【0230】將**Int P100**（200 mg，0.621 mmol）溶解在2 mL DMF中，然後添加K_2CO_3（429 mg，3.11 mmol）和1-環丙-2-醇（0.23 mL，1.86 mmol）。將黃色懸浮液在100°C攪拌4.5小時，並且然後在120°C攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫，用少量的水稀釋並藉由非手性反相HPLC進行純化，以給出呈淡黃色固體的標題化合物。LC-MS: Rt = 0.40 min；MS m/z 271.2 $[M+H]^+$

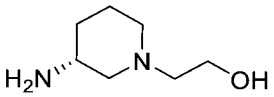
(R)-1-(3-((6-氯嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇，**Int P106**



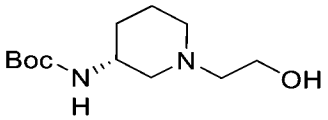
【0231】類似於以上所述針對**Int P105**的程序使用**Int P100**和1-氯-2-甲基丙-2-醇合成標題化合物。LC-MS: Rt = 0.47 min；MS m/z 285.3 $[M+H]^+$

用於以上中間體的所選的胺的合成

(R)-2-(3-胺基哌啶-1-基)乙-1-醇 二鹽酸鹽，**Int A107**



(1) (R)-(1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯，**Int A108**

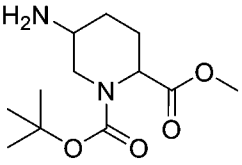


【0232】將三級丁基(R)-哌啶-3-基胺基甲酸酯（10 g，49.9 mmol）、2-溴乙-1-醇（6.24 g，49.9 mmol）和Na_2CO_3（10.58 g，100 mmol）在100 mL乙腈中的懸浮液在室溫攪拌2天。將懸浮液過濾並將固體用乙腈洗滌數次。蒸發合併的濾液。將殘餘物藉由柱層析法在矽膠上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化，以得到標題化合物。LC-MS: Rt = 0.40 min；MS m/z 245.1 $[M+H]^+$

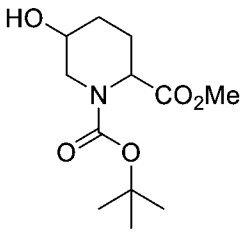
(2) (R)-2-(3-胺基哌啶-1-基)乙-1-醇 二鹽酸鹽，**Int A107**

【0233】將**Int A108**（10.0 g，40.9 mmol）在20 mL CH_2Cl_2中的溶液用在1,4-二噁烷（40.9 mL，164 mmol）中的4 M HCl處理。將混合物在室溫攪拌3 h。濾出沈澱，用1,4-二噁烷洗滌數次並在60°C在高真空下乾燥過夜，以提供標題化合物。LC-MS: Rt = 0.15 min；MS m/z 145.2 $[M+H]^+$

1-(三級丁基) 2-甲基 5-胺基哌啶-1,2-二甲酸酯，**Int A109**

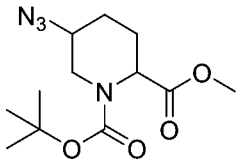


(1) 1-(三級丁基) 2-甲基 5-羥基哌啶-1,2-二甲酸酯，**Int A110**



【0234】將1-三級丁基-2-甲基 5-側氧基哌啶-1,2-二甲酸酯（500 mg，1.943 mmol）溶解在15 mL MeOH中並冷卻至0°C。分批添加$NaBH_4$（73.5 mg，19.43 mmol）。攪拌3 h後，在減壓下移取出一半MeOH。將殘餘物用EtOAc稀釋並隨後用0.5 M HCl、0.5 M NaOH和鹽水洗滌。將有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發，以得到呈無色油狀物的標題化合物。將非鏡像異構物的混合物不經進一步純化而使用。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.95 (d, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.68 和 3.67 (2 s (非鏡像異構物), 3H), 3.42 - 3.29 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.41 和 1.36 (2 s (非鏡像異構物), 9H), 1.04 - 0.94 (m, 1H)。

(2) 1-(三級丁基)2-甲基 5-疊氮基哌啶-1,2-二甲酸酯，**Int A111**



【0235】將**Int A110**（526 mg，1.927 mmol）溶解在10 mL甲苯中並在室溫用PPh_3（1.064 g，4.06 mmol）和$Zn(N_3)_2$（468 mg，1.521 mmol）處理。然後滴加DIAD（0.789 mL，4.06 mmol）到該混合物。在室溫攪拌4 h後，通過Hyflo過濾反應混合物並用EtOAc洗滌。蒸發濾液並將粗製物藉由柱層析法在矽膠（50 g）上使用正庚烷和EtOAc（從10%至80%）進行純化，以得到呈非鏡像異構物混合物的標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.88 - 4.63 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19 - 2.97 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.41 and 1.39 (2 s (非鏡像異構物), 9H)。

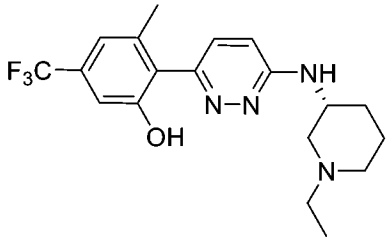
(3) 1-(三級丁基) 2-甲基 5-胺基哌啶-1,2-二甲酸酯，**Int A109**

【0236】 向Pd/C（159 mg，0.15 mmol，10 % Pd含量）在10 mL MeOH中的懸浮液添加**Int A111**（426 mg，1.498 mmol）在30 mL MeOH中的溶液。將混合物在大氣壓下在室溫氫化1 h。將混合物通過Celite®墊過濾，並用EtOAc洗滌。蒸發濾液，以得到呈非鏡像異構物混合物的標題化合物並不經進一步純化而使用。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.75 - 4.5 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 - 2.86 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 2H) 與1.38 (s, 9H)重疊。

實例的合成

實例 Ex 001

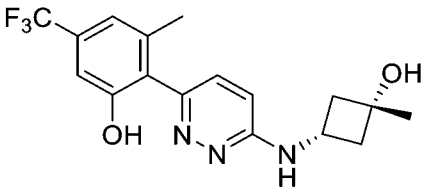
(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



【0237】 將**Int P024**（770 mg，1.663 mmol）和**Int B010**（754 mg，2.495 mmol）溶解在8 mL 1,4-二噁烷中並添加2M Na_2CO_3（0.25 mL，0.499 mmol）。然後，添加$Pd(Ph_3P)_4$（96 mg，0.083 mmol）並將反應混合物用氮氣吹掃5 min並且然後在120°C在微波輻射下攪拌1 h。將反應混合物倒入水中並用EtOAc萃取兩次。將合併的有機萃取物蒸發並將殘餘物藉由柱層析法在矽膠上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化，以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.01 (t, 3H)。LC-MS: Rt = 0.42 min；MS m/z 241.3 $[M+H]^+$

實例 Ex 002

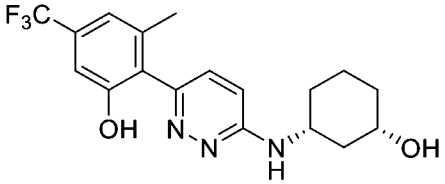
2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



【0238】 將**Int P037**（50 mg，0.145 mmol）、**Int B005**（35.1 mg，0.160 mmol）和2 M Na_2CO_3（0.218 mL，0.435 mmol）在1 mL DME和1 mL水中的混合物用氬氣吹掃3 min。然後，添加$Pd(PPh_3)_4$（8.38 mg，7.25 μmol）並將混合物在140°C在微波輻射下加熱30 min。蒸發反應混合物並藉由柱層析法在矽膠（4 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至4%）進行純化以提供呈淡黃色固體的標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.29 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.80 min；MS m/z 354.1 $[M+H]^+$

實例 Ex 003

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

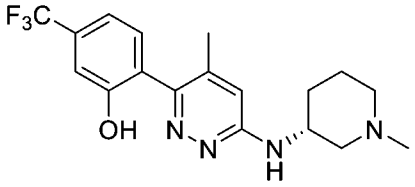


【0239】 將**Int P038**（50 mg，0.220 mmol）、**Int B010**（73.0 mg，0.242 mmol）和2 M Na_2CO_3（0.329 mL，0.659 mmol）在5 mL 1,4-二噁烷中的混合物用氬氣吹掃3 min。然後，添加$Pd(PPh_3)_4$（7.61 mg，6.59 μmol），並將混合物在120°C攪拌6 h。將另一批**Int B010**（50.0 mg，0.166 mmol）和更多的$Pd(PPh_3)_4$（5 mg，4.33 μmol）一起添加並繼續加熱24 h。允許反應混合物冷卻至室溫。將其用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由SFC（柱：沃特世TORUS 2-PIC 130A，250 × 30 mm，5 μm；35°C，

洗脫液B：17%-25% MeOH在10 min.內，流速：100 mL/min，壓力：120巴）進行純化，以給出呈白色固體的標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.00 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.78 min；MS m/z 368.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 004

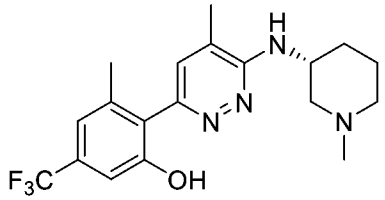
(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



【0240】將**Int P031**（438 mg，1.819 mmol）、可商購獲得的(2-羥基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸（CAS 1072951-50-8，412 mg，2.001 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（63.1 mg，0.055 mmol）和1.2 M $NaHCO_3$（4.55 mL，5.46 mmol）在9 mL 1,4-二噁烷中的混合物在105°C下加熱過夜。為了完全轉化，添加另一批(2-羥基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸（187 mg，0.909 mmol）並將混合物在180°C在微波輻射下加熱30 min。將反應混合物用水稀釋並用CH_2Cl_2萃取兩次。將合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（40 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至20%）進行純化。將含有產物的級分蒸發並用CH_2Cl_2研磨，以給出呈白色固體的標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H, 與m重疊, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.67 min；MS m/z 367.3 $[M+H]^+$

實例 Ex 005

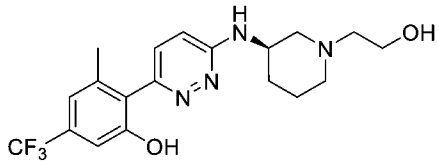
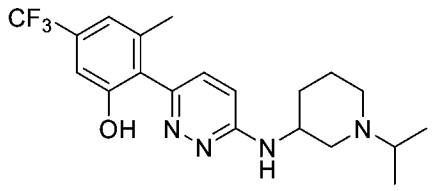
(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

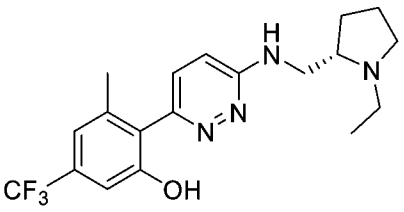
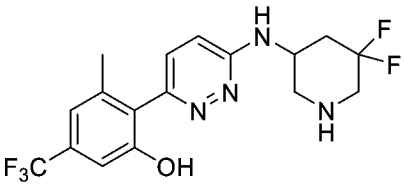


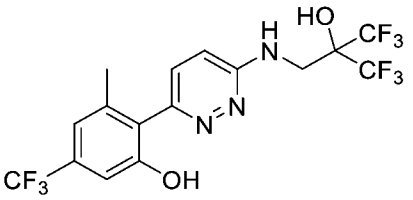
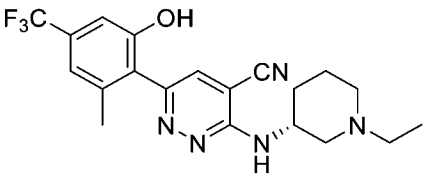
【0241】將胺**Int P030**（76 mg，0.316 mmol）、硼酸鹽**Int B010**（124 mg，0.410 mmol）和2 M Na_2CO_3水溶液（0.474 mL，0.947 mmol）在2 mL 1,4-二噁咄中的混合物用氬氣吹掃3 min。然後，添加$Pd(Ph_3P)_4$（10.9 mg，9.4 μmol），並將混合物在120°C加熱2小時。添加另一批**Int B010**（50 mg，0.166 mmol）和$Pd(Ph_3P)_4$（10.9 mg，9.4 μmol）並繼續加熱過夜。允許反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由SFC（柱：沃特世Viridis 2-EP 130A，250 × 30 mm，5 μm；35°C，洗脫液B：16%-24% MeOH在10 min.內，流速：100 mL/min，壓力：120巴）進行純化，以提供呈白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.12 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (br s, 3+3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.74 min；MS m/z 381.3 $[M+H]^+$

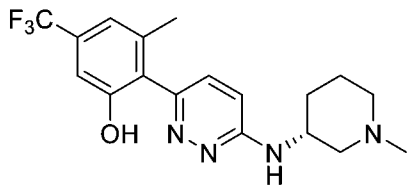
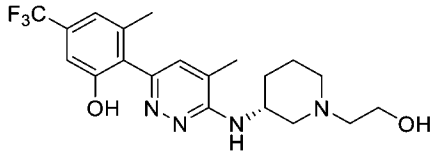
【0242】類似於以上程序，分別使用適當的鹵代-嗒吡中間體（**Int P**）和相應的硼酸或硼酸鹽中間體（**Int B**）或可商購獲得的硼酸（**BCA**），視需要之後進行去保護步驟來合成以下實例：

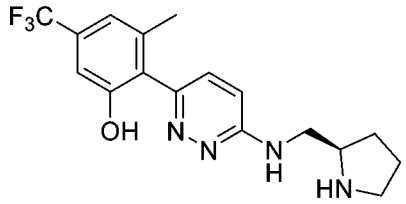
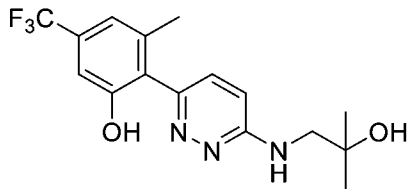
實例編號	**結構和名稱**	**^{1}H NMR**	**LC-MS（min；m/z）**	**IntP & IntB**

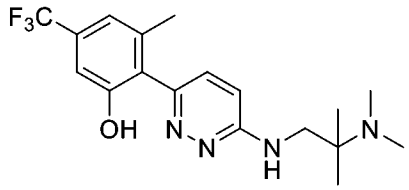
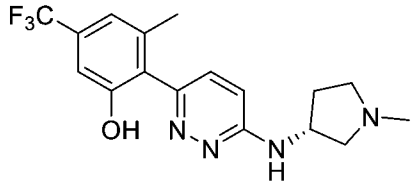
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 006	 (R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.22 (d,1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 3.50 (q, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H)。	Rt = 0.70；397.2 [M+H]+	**Int P040 & Int B010**
Ex 007	 2-(6-((1-異丙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.11 (q, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06-1.34 (m, 5H), 1.33-0.89 (m, 8H)。	Rt = 0.71；395.4 [M+H]+	**Int P042 & Int B010**

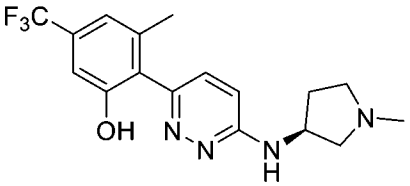
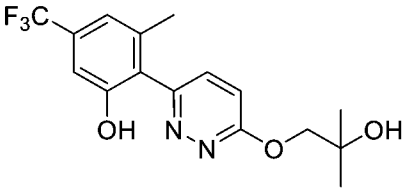
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 008	 (S)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (寬 s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.26-3.07 (s, 2H), 3.03-2.84 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.82-1.53 (m, 3H), 1.18-1.01 (m, 3H)。	Rt = 0.70；381.4 [M+H]+	**Int P045 & Int B010**
Ex 009	 2-(6-((5,5-二氟哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.54-3.21 (d, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H)。	Rt = 0.71；389.3 [M+H]+	**Int P046 & Int B010**

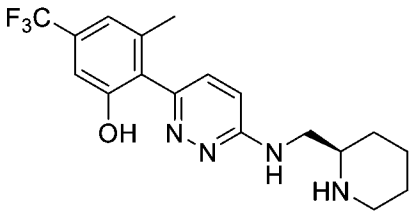
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 010	 3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.29 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.07 (d, 2H), 2.12 (s, 3H)。	Rt = 1.13；450.2 [M+H]+	**Int P047 & Int B010**
Ex 011	 (R)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-4-甲腈	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.10 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.96 -1.44 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 3H)。	Rt = 0.77；406.3 [M+H]+	**Int P049 & Int B010**

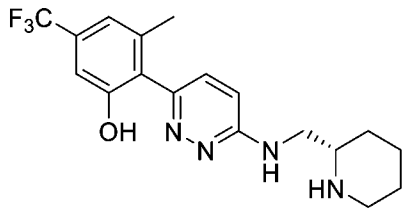
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 012	 (R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H)。	Rt = 0.69；367 [M+H]+	**Int P025 & Int B010**
Ex 013	 (R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 1H), 3.84 - 3.62 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 - 1.50 (m, 6H)。	Rt = 0.71；411 [M+H]+	**Int P051 & Int B010**

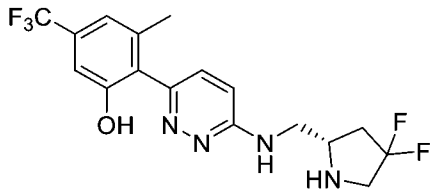
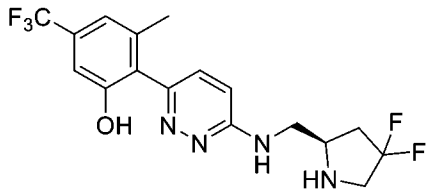
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 014	 (R)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.26 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.93 (d,1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H)。	Rt = 0.68；353 [M+H]+	**Int P055 & Int B010**
Ex 015	 2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.38 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.18 (s, 6H)。	Rt = 0.77；342 [M+H]+	**Int P057 & Int B010**

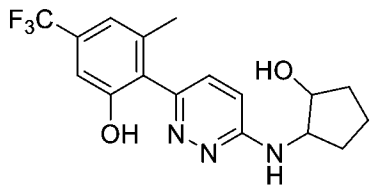
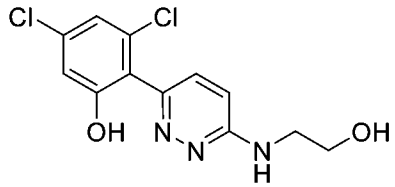
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 016	 2-(6-((2-(二甲胺基)-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 6.61 - 6.33 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.08 (s, 6H)。	Rt = 0.69；369 [M+H]+	**Int P058 & Int B010**
Ex 017	 (R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H)。	Rt = 0.65；353 [M+H]+	**Int P059 & Int B010**

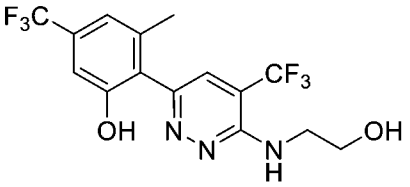
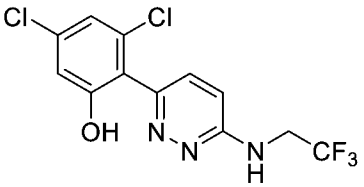
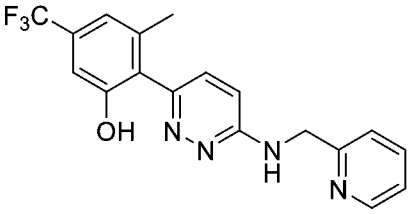
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 018	 (S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 1H)。	Rt = 0.68；353 [M+H]+	**Int P071** & **Int B010**
Ex 019	 2-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。	Rt = 0.94；343 [M+H]+	**Int P060** & **Int B010**

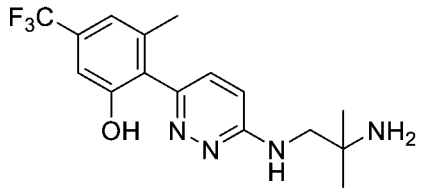
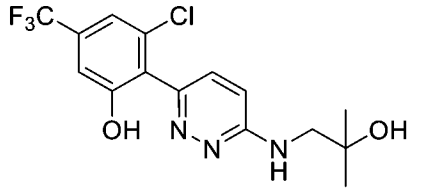
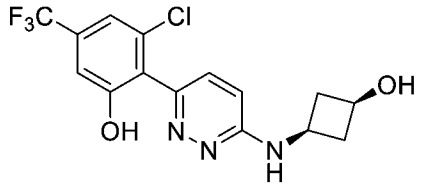
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 020	 (R)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.99 (br s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H) 與水信號重疊, 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H) 與DMSO信號重疊, 2.12 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 1H)。	Rt = 0.68；367.3 [M+H]+	**Int P061 & Int B010**

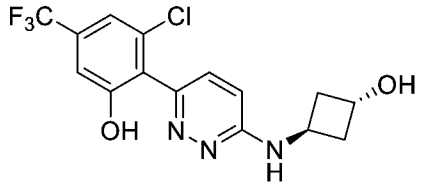
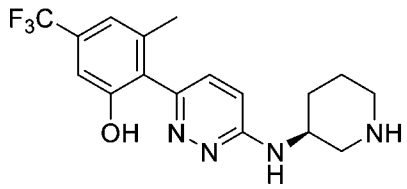
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 021	 (S)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 3H) 與水信號重疊, 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H) 與DMSO信號重疊, 2.13 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 1H),未觀察到酚醛質子。	Rt = 0.7；367.3 [M+H]+	**Int P062 & Int B010**

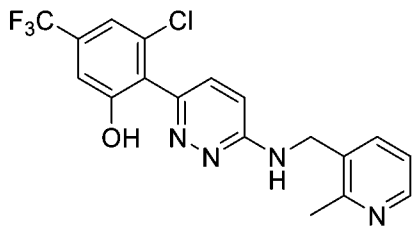
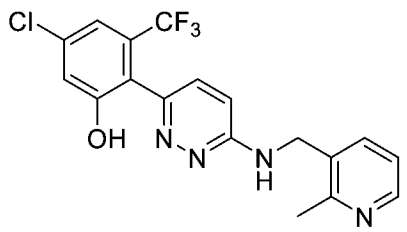
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 022	 (S)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H)。	Rt = 0.71；389 [M+H]+	**Int P063 & Int B010**
Ex 023	 (R)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H)。	Rt = 0.73；389 [M+H]+	**Int P064 & Int B010**

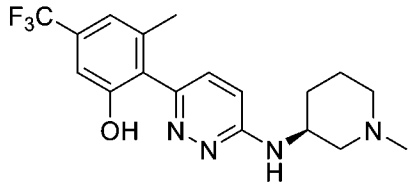
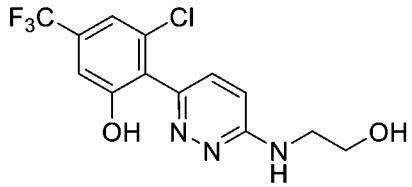
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 024	 (反式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)。	Rt = 0.80；354 [M+H]+	**Int P065 & Int B010**
Ex 025	 3,5-二氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H)。	Rt = 0.60；300 [M+H]+	**Int P066 & Int B018**

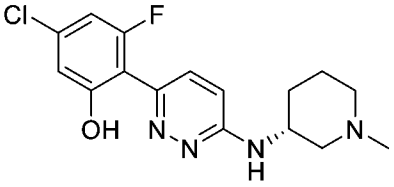
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 026	 2-(6-((2-羥乙基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。	Rt = 0.95；382 [M+H]+	**Int P067** & **Int B010**
Ex 027	 3,5-二氯-2-(6-((2,2,2-三氟乙基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H)。	Rt = 1.02；338 [M+H]+	**Int P068** & **Int B018**
Ex 028	 3-甲基-2-(6-((吡啶-2-基甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 2.11 (s, 3H)。	Rt = 0.83；361 [M+H]+	**Int P069** & **Int B010**

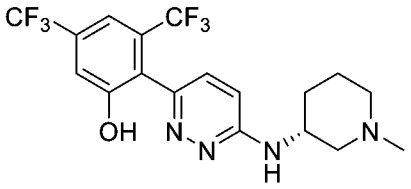
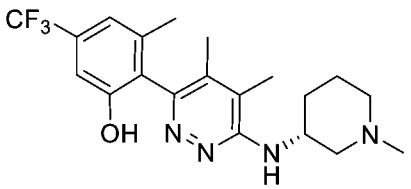
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 029	 2-(6-((2-胺基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.31 (d, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.59 (d, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。	Rt = 0.67；341 [M+H]+	**Int P070** & **Int B010**
Ex 030	 3-氯-2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。	Rt = 0.88；362 [M+H]+	**Int P057** & **Int B001**
Ex 031	 3-氯-2-(6-((順式-3-羥基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.03 - 3.78 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 1.94 - 1.63 (m, 2H)。	Rt = 0.83；360 [M+H]+	**Int P072** & **Int B001**

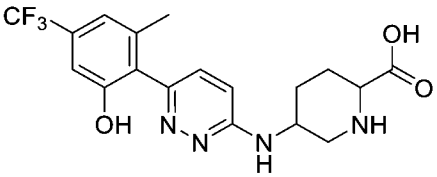
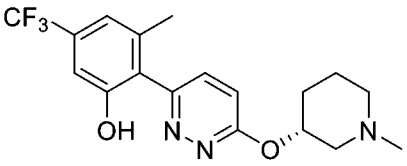
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 032	 3-氯-2-(6-((反式-3-羥基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.78 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 4H)。	Rt = 0.81；360 [M+H]+	**Int P073 & Int B001**
Ex 033	 (S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.19 (d, 1H), 6.83 - 6.67 (m, 2H), 6.68 - 6.48 (m, 2H), 4.03 - 3.78 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 2H)。	Rt = 0.66；353 [M+H]+	**Int P074 & Int B010**

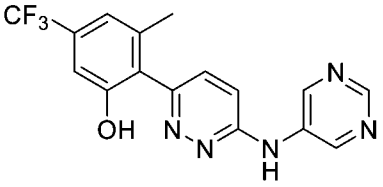
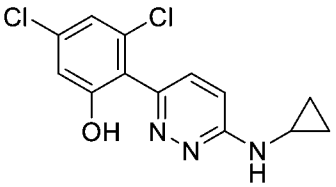
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 034	 3-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.78 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 2.56 (s, 3H)。	Rt = 0.79；395 [M+H]+	**Int P075 & Int B001**
Ex 035	 5-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒吩-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.69 (s, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.55 (s, 3H)。	Rt = 0.73；395 [M+H]+	**Int P075 & Int B001**

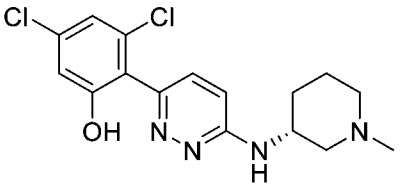
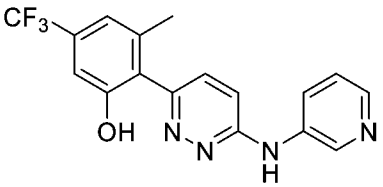
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 036	 (S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H)。	Rt = 0.67；367 [M+H]+	**Int P076 & Int B010**
Ex 037	 3-氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.79 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.47 (q, 2H)。	Rt = 0.78；334 [M+H]+	**Int P066 & Int B001**

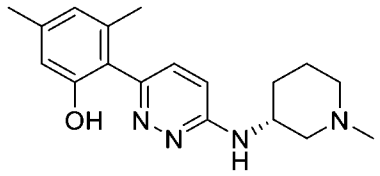
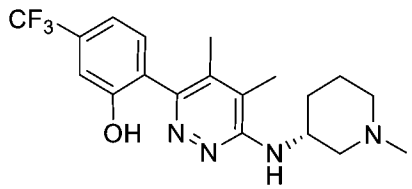
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 038	 (R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒哄-3-基)苯酚 TFA-鹽	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm) 9.66 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 1H)。	Rt = 0.76；337.2 [M+H]+	**Int P025** & **Int B022**

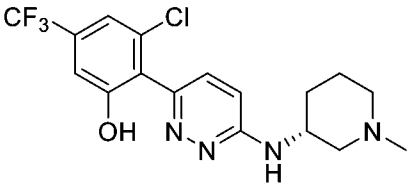
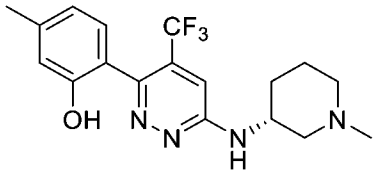
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 039	 (R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm) 10.98 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.09 (s br, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H)。	Rt = 0.75；424.4 [M+H]+	**Int P025 & Int B023**
Ex 040	 2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm) 10.52 (s, 1H), 9.96 - 9.64 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.61 (s br, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 8H), 1.86-1.60 (m, 2H)。	Rt = 0.72和0.76（阻轉異構物）；395.3 [M+H]+	**Int P087 & Int B010**

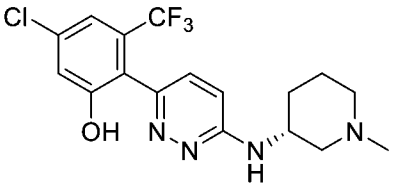
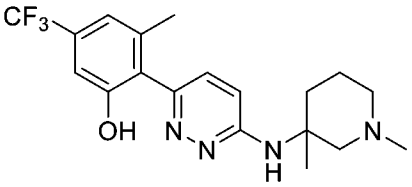
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 041	 5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 5H), 1.54 (dp, 2H)。	Rt = 0.70；397.3 [M+H]+	**Int P088 & Int B010**
Ex 042	 (R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.29 (tt, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H)。	Rt = 0.71；368.4 [M+H]+	**Int P039 & Int B010**

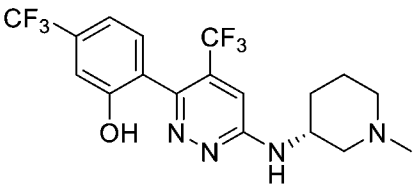
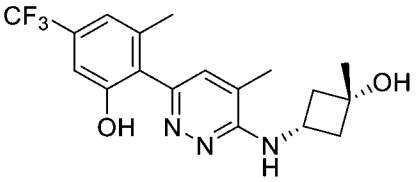
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 043	 3-甲基-2-(6-(嘧啶-5-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 2.15 (s, 3H)。	Rt = 0.84；348.3 [M+H]+	**Int P089 & Int B010**
Ex 044	 3,5-二氯-2-(6-(環丙基胺基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.56 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 0.75 (dt, 2H), 0.55 - 0.37 (m, 2H)。	Rt = 0.84；296.1 [M+H]+	**Int P090 & Int B018**

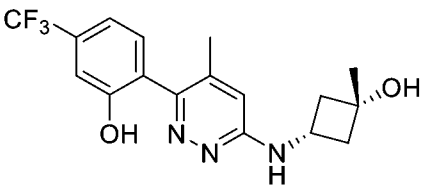
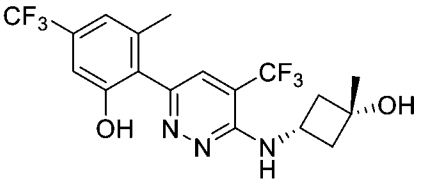
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 045	 (R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.60 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.07 (s br, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H)。	Rt = 0.66；353.2 [M+H]+	**Int P025 & Int B018**
Ex 046	 3-甲基-2-(6-(吡啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.24 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)。	Rt = 0.80；346.9 [M+H]+	**Int P091 & Int B010**

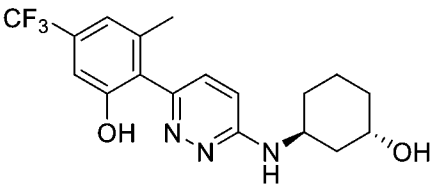
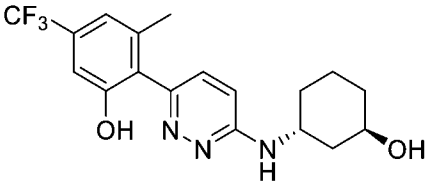
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 047	 (R)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.79 (s br, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.29 (s br,1H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 1H)。	Rt = 0.56；313.3 [M+H]+	**Int P025 & Int B013**
Ex 048	 (R)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.34 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H)。	Rt = 0.71；381.3 [M+H]+	**Int P087 & BCA**

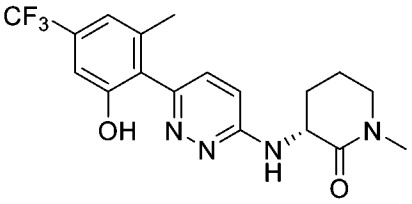
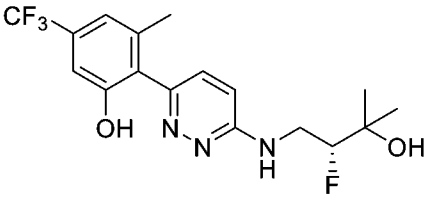
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 049	 (R)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.78 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (s br, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.13 (s br, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H)。	Rt = 0.72；387.2 [M+H]+	**Int P025 & Int B001**
Ex 050	 (R)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.27 (s, 6 H), 2.11 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H)。	Rt = 0.66；367.2 [M+H]+	**Int P027 & com**

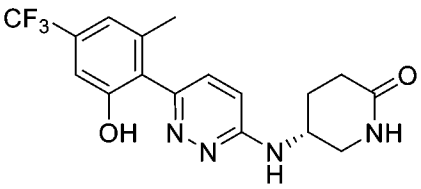
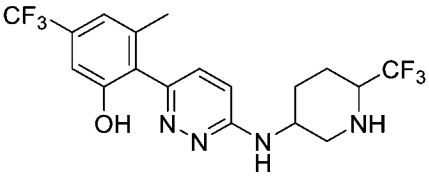
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 051	 (R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.07 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (d, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H)。	Rt = 0.70；387.3 [M+H]+	**Int P025 & Int B001**
Ex 052	 2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.57 (s br, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.09 - 2.58 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)。	Rt = 0.73；381.2 [M+H]+	**Int P092 & Int B005**

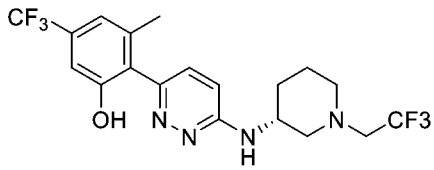
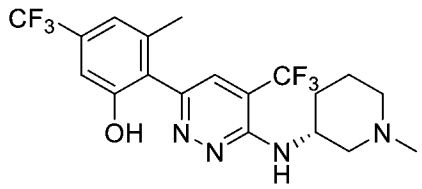
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 053	 (R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.28 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.47 (m, 1H, 與DMSO信號重疊), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H)	Rt = 0.73；421.1 [M+H]+	**Int P027 & BCA**
Ex 054	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (br s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)。	Rt = 0.80；368.2 [M+H]+	**Int P035 & Int B010**

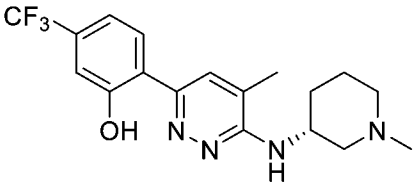
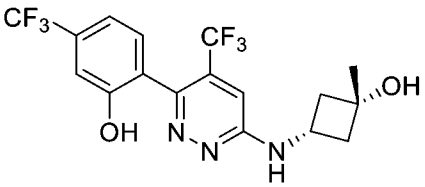
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 055	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.44 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.29 (s, 3H)。	Rt = 0.74；354.2 [M+H]+	**Int P036 & BCA**
Ex 056	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.26 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。	Rt = 1.05；422.2 [M+H]+	**Int P028 & Int B010**

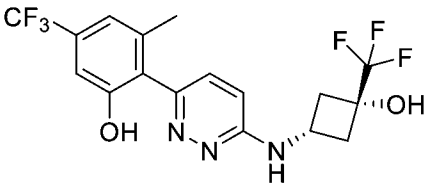
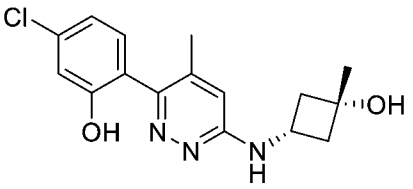
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 057	 2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (br d, 1H), 4.48 (br d, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H)。	Rt = 0.79；368.2 [M+H]+	**Int P078 & Int B010**
Ex 058	 2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒吩-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.70 (br d, 1H), 4.46 (br d, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.94 - 1.27 (m, 8H)。	Rt = 0.79；368.2 [M+H]+	**Int P077 & Int B010**

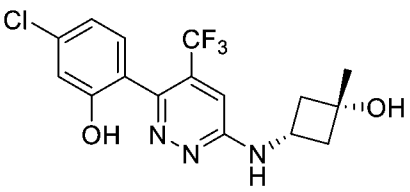
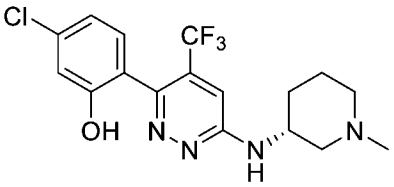
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 059	 (R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (br s, 1H) 7.25 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.34 (s, 2H, 與水信號重疊), 2.87 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H)。	Rt = 0.83；381.2 [M+H]+	**Int P079 & Int B010**
Ex 060	 (R)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.59 - 3.39 (m,1H), 2.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。	Rt = 0.85；374.2 [M+H]+	**Int P081 & Int B010**

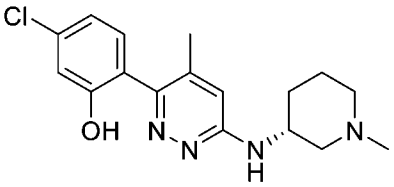
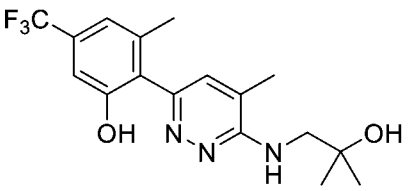
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 061	 (R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-酮	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.00 (br t, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H, 與水信號重疊), 2.25 - 2.09 (m, 3H) 與2.12 (s, 3H)重疊, 1.91 - 1.72 (m, 1H)。	Rt = 0.74；367.2 [M+H]+	**Int P080 & Int B010**
Ex 062	 3-甲基-5-(三氟甲基)-2-(6-((6-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) 異構物的混合物 δ (ppm) 10.2 (br s, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.23 (br d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.11 - 2.77 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 - 1.56 (m, 4H)。	Rt = 0.94；421.3 [M+H]+	**Int P082 & Int B010**

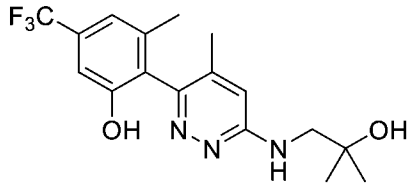
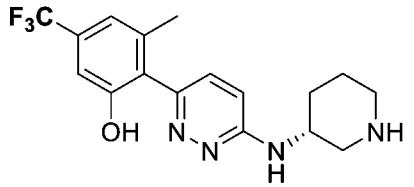
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 063	 (R)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (br s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 1H)。	Rt = 1.09；435.2 [M+H]+	**Int P083 & Int B010**
Ex 064	 (R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.35 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.14 (br d, 1H), 4.50 (br s, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.40 - 2.08 (m, 3H) 與2.21 (s, 3H) 和2.15 (s, 3H)重疊, 1.76 - 1.47 (m, 4H)。	Rt = 0.81；435.3 [M+H]+	**Int P026 & Int B010**

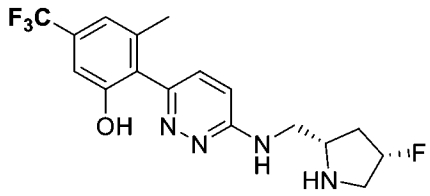
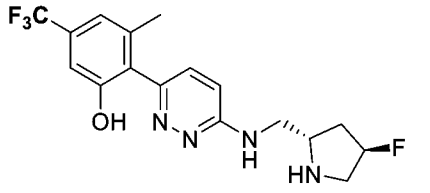
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 065	 (R)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 14.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.25 - 7.19 (重疊 d, 1H 和 s, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H)。	Rt = 0.81；367.3 [M+H]+	**Int P030 & BCA**
Ex 066	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吩-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) 非常寬的信號 δ (ppm) 10.29 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 - 7.03 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.15 - 3.87 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H, 與DMSO信號重疊), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。	Rt = 0.94；408.2 [M+H]+	**Int P029 & BCA**

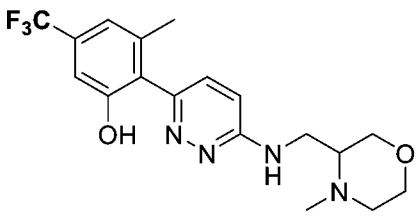
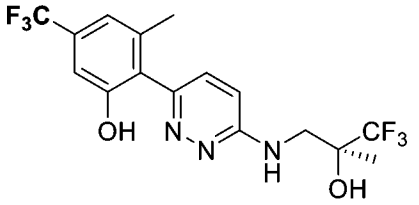
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 067	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)。	Rt = 0.94；408.2 [M+H]+	**Int P084 & Int B005**
Ex 068	 5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.29 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 1H), 2.40 (dd, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (dd, 2H), 1.28 (s, 3H)。	Rt = 0.66；320.1 [M+H]+	**Int P036 & BCA**

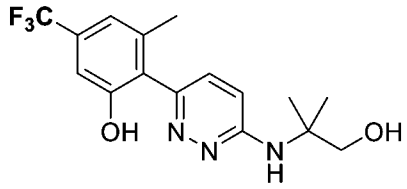
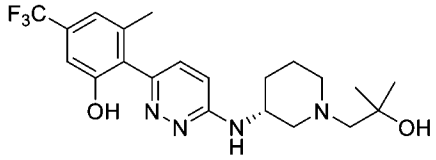
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 069	 5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。	Rt = 0.88；374.1 [M+H]+	**Int P029 & BCA**
Ex 070	 (*R*)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H, 與DMSO信號重疊), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H)。	Rt = 0.72；387.2 [M+H]+	**Int P027 & BCA**

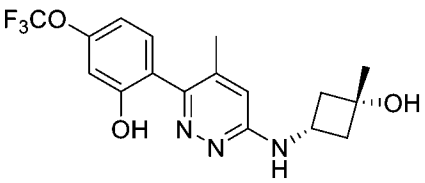
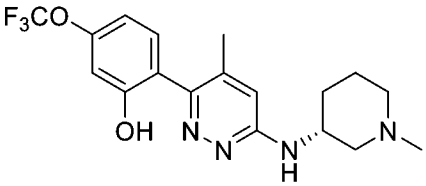
實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 071	 (*R*)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.29 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 1H)。	Rt = 0.60；333.2 [M+H]+	**Int P031** & **BCA**
Ex 072	 2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-5-甲基嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.94 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.51 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.17 (s, 6H)。	Rt = 0.81；356.2 [M+H]+	**Int P085** & **Int B010**

實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 073	 2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.03 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。	Rt = 0.73；356.3 [M+H]+	**Int P086 & Int B005**
Ex 074	 (R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6 + TFA) δ (ppm) 9.14 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.73 - 8.52 (br s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 2H)	Rt = 0.71；353.3 [M+H]+	**Int P093 & Int B010**

實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 075	 2-(6-((((2S,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.93 (ddd, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 1H)。	Rt = 0.73；371.3 [M+H]+	**Int P094 & Int B010**
Ex 076	 2-(6-((((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.35 (d, 1H), 7.11 - 7.07 (s, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 1H)。	Rt = 0.71；371.3 [M+H]+	**Int P095 & Int B010**

實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 077	 (外消旋)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒哄-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H, 與m重疊, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H)。	Rt = 0.72；383.3 [M+H]+	**Int P096 & Int B010**
Ex 078	 (S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒哄-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽	(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.92 (d,1H), 7.75 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。	Rt = 1.03；396.3 [M+H]+	**Int P097 & Int B010**

實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 079	 2-(6-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.38 (t, 1H), 3.60 (d, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38 (s, 6H)。	Rt = 0.88；342.3 [M+H]+	**Int P098** & **Int B010**
Ex 080	 (R)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.13 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)。	Rt = 0.78；425.3 [M+H]+	**Int P103** & **Int B010**

實例編號	結構和名稱	^{1}H NMR	LC-MS（min；m/z）	IntP & IntB
Ex 081	 2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.46 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (td, 2H), 1.28 (s, 3H)。	Rt = 0.89；370.1 [M+H]+	**Int P036 & BCA**
Ex 082	 (R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.43 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 1H)。	Rt = 0.84；383.1 [M+H]+	**Int P031 & BCA**

【0243】以下實例Ex 083（A/B）至Ex 096（A/B）係按照如實例Ex 001中類似的程序，使用如本文所定義的相應胺和硼酸鹽作為外消旋物製備的，之後進行手性層析分離步驟。

實例 Ex 083A 和 Ex 083B

3-甲基-2-(6-(((8R,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚和3-甲基-2-(6-(((8S,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

【0244】將外消旋物(外消旋)-3-甲基-2-(6-(((8r,8ar)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P041**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性正相層析法（柱：Chiralpak AD，250 x 30 mm，5 μm；室溫，洗脫液：正庚烷：EtOH = 90:10 +0.05% DEA；流速：20 mL/min；循環時間：15 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 083A**（第一次洗脫，室溫 = 25 min）和**Ex 083B**（第二次洗脫，室溫 = 31 min）。

Ex 083A ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.45 (m, 5H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.73 min；MS m/z 393.2 [M+H]+

Ex 083B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 - 6.76 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 5H), 1.20 - 1.13 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.73 min；MS m/z 393.2 [M+H]+

實例 Ex 084A 和 Ex 084B

(R)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和(S)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0245】將外消旋物2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P044**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性正相層析法（柱：Chiralpak AD，250 x 30 mm，5 μm；室溫，洗脫液：正庚烷：EtOH = 80 : 20 +0.05% DEA；流速：20 mL/min；循環時間：30 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 084A**（第一次洗脫，室溫 = 15 min）和**Ex 084B**（第二次洗脫，室溫 = 23.5 min）。

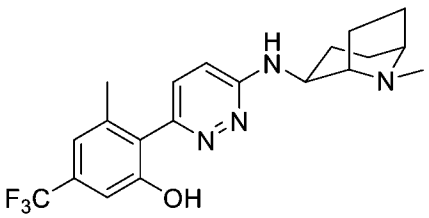
Ex 084A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 4H)。LC-MS: Rt = 0.72 min；MS m/z 411.3 [M+H]+

Ex 084B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 4H)。LC-MS: Rt = 0.72 min；MS m/z 411.3 [M+H]+

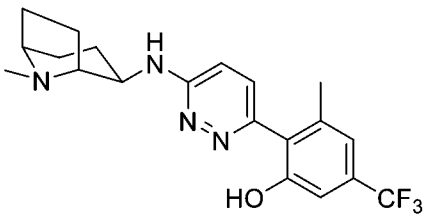
實例 Ex 085A 和 Ex 085B

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚（Ex 085A）和

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒啡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚（Ex 085B）



（85A），和



（85B）

【0246】將外消旋物產物（從**Int P048**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性正相層析法（柱：Chiralpak IG，250 x 30mm，5 μm；40°C，洗脫液：正庚烷：*i*-PrOH = 70 : 30 + 0.1%氨；流速：80 mL/min；壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 085A**（第一次洗脫，Rt = 7 min）和**Ex 085B**（第二次洗脫，Rt = 11.9 min）。藉由X射線晶體學指定立體化學。

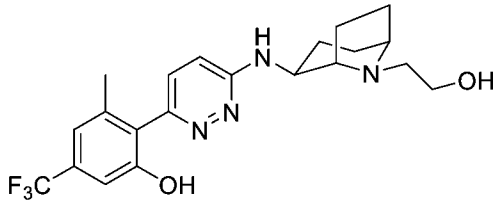
Ex 085A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (br d, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 3.0 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.29 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 393.2 [M+H]+

Ex 085B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.21 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (br d, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.06 - 3.0 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.48 - 1.28 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 393.2 [M+H]+

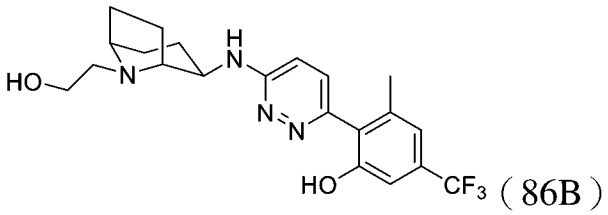
實例 Ex 086A 和 Ex 086B

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（Ex 086B）和

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（Ex 086A）



（86A），和



（86B）

【0247】將外消旋物2-(6-((-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P050**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**

所述製備）藉由手性SFC（柱：Chiralpak IG，250 x 30mm，5 μm，40°C，洗脫液B：*i*-PrOH 35% +0.1%氨；流速：70 mL/min；壓力：110巴，循環時間：6 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 086A**（第一次洗脫，Rt = 5.2 min）和**Ex 086B**（第二次洗脫，Rt = 6.5 min）。藉由ROESY NMR指定立體化學。

Ex 086A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.49 - 1.30 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 423.3 [M+H]+

Ex 086B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.49 - 1.30 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 423.3 [M+H]+

實例 Ex 087A 和 Ex 087B

2-(6-(((3R,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((3S,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0248】將外消旋物2-(6-((-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P052**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Chiralpak IG-LL，250 x 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：MeOH 22% +0.1%氨；流速：80 mL/min；壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供兩種非鏡像異構物**Ex 087A**（第一次洗脫，Rt = 8.2 min）和**Ex 087B**（第二次洗脫，Rt = 11.3 min）。

Ex 087A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 423.3 [M+H]+

Ex 087B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 423.3 [M+H]+

實例 Ex 088A 和 Ex 088B

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇和(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇

【0249】將外消旋物3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇（從**Int P053**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Chiralpak IG，250 x 30mm，5 μm，40°C，洗脫液B：MeOH 25% +0.1%氨；流速：80 mL/min；壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 088A**（第一次洗脫，Rt = 8.7 min）和**Ex 088B**（第二次洗脫，Rt = 13.8 min）。

Ex 088A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.7 min；MS m/z 358.1 [M+H]+

Ex 088B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.7 min；MS m/z 358.1 [M+H]+

實例 Ex 089A 和 Ex 089B

(1S,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇和(1R,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇

【0250】將外消旋物3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇（從**Int P054**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：i-LuxCel (IC)，250 x 30 mm，5 μm；洗脫液B：MeOH 15% +0.1%氨；流速：80 mL/min；循環時間：30 min）分離，以分別提供兩種非鏡像異構物**Ex 089A**（第一次洗脫，Rt = 14.3 min）和**Ex 089B**（第二次洗脫，Rt = 22.2 min）。

Ex 089A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.7 min；MS m/z 370.3 [M+H]+

Ex 089B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.7 min；MS m/z 370.3 [M+H]+

實例 Ex 090A 和 Ex 090B

(S)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和(R)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0251】將外消旋物2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P056**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Chiralpak IB-N，250 x 30mm，5 μm，40°C，洗脫液B：*i*-PrOH 23% +0.1%氨；流速：80 mL/min；壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供兩種鏡像異構物**Ex 090A**（第一次洗脫，Rt = 9.6 min）和**Ex 090B**（第二次洗脫，Rt = 13 min）。

Ex 090A ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 6H)。LC-MS: Rt = 0.85 min；MS m/z 356.2 [M+H]+

Ex 090B ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 6H)。LC-MS: Rt = 0.85 min；MS m/z 356.2 [M+H]+

實例 Ex 091A 和 Ex 091B

3-甲基-2-(6-(((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚和3-甲基-2-(6-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

【0252】將外消旋物3-甲基-2-(6-((2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚（從**Int P099**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Lux i-Cellulose 5，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：MeOH 23 % + 0.1% NH3，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供

標題化合物**Ex 091A**（第一次洗脫，Rt = 9.17 min）和**Ex 091B**（第二次洗脫，Rt = 12.01 min）。

Ex 091A ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.15 (d, 3H)。LC-MS: Rt = 0.73 min；MS m/z 367.1 $[M+H]^+$

Ex 091B ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.35 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.16 (d, 3H) LC-MS：Rt = 0.73 min；MS m/z 367.1 $[M+H]^+$

實例 Ex 092A 和 Ex 092B

2-(6-(((R)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((R)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0253】將2-(6-(((3R)-1-(2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的非鏡像異構物混合物（從**Int P105**和**Int B010**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：ChiralPak AD，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：EtOH 25% + 0.1% NH3，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供標題化合物**Ex 092A**（第一次洗脫，Rt = 8.7 min）和**Ex 092B**（第二次洗脫，Rt = 12.0 min）。

Ex 092A ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 2.12

(s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.03 (d, 3H)。LC-MS: Rt = 0.73 min；MS m/z 411.2 $[M+H]^+$

Ex 092B ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H) LC-MS：Rt = 0.73 min；MS m/z 411.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 093A 和 Ex 093B

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0254】將2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的非鏡像異構物混合物（從**Int P102**和**Int B005**開始如實例**Ex 003**所述製備）藉由手性SFC（柱：Lux i-Cellulose-5，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：33 % [iPrOH + 0.1% NH_3]，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供標題化合物**Ex 093A**（第一次洗脫，Rt = 6.9 min）和**Ex 093B**（第二次洗脫，Rt = 11.5 min）。

Ex 093A ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 1H)；LC-MS: Rt = 0.85 min；MS m/z 371.2 $[M+H]^+$

Ex 093B ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.93 - 4.75 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.26

- 2.15 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 1H)；LC-MS: Rt = 0.85 min；MS m/z 371.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 094A 和 Ex 094B

2-(6-(((3S, 5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((3R, 5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0255】 2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的非鏡像異構物混合物製備如下：將外消旋-**Ex 093A/B**（40 mg，0.10 mmol）溶解中在THF並添加甲醛（0.038 mL，0.51 mmol，37%在水中）。添加$NaBH(OAc)_3$（43 mg，0.205 mmol）並將所得混合物在RT攪拌1 h。進一步添加甲醛（0.038 mL，0.51 mmol，37%在水中）、$NaBH(OAc)_3$（43 mg，0.205 mmol）和AcOH（1滴）。再攪拌2小時後，藉由添加$NaHCO_3$溶液將反應淬滅並用EtOAc萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由非手性的RP層析法純化。將含有純化產物的級分合併並使用飽和$NaHCO_3$溶液調至pH 8-9，然後用EtOAc萃取兩次。將有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。將非鏡像異構物產物藉由手性SFC（柱：Lux i-Cellulose-5，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：33% [iPrOH+ 0.1% NH3]，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供標題化合物**Ex 094A**（第一次洗脫，Rt = 3.99 min）和**Ex 094B**（第二次洗脫，Rt = 4.52 min）。

Ex 094A ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.86 min；MS m/z 385.2 $[M+H]^+$

Ex 094B ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.86 min；MS m/z 385.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 095A 和 Ex 095B

2-(6-(((3S, 5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((3R, 5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0256】將2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的非鏡像異構物混合物（從**Int P103**和**Int B005**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Lux Amylose-1，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：17% [iPrOH+ 0.1% NH3]，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供標題化合物**Ex 095A**（第一次洗脫，Rt = 13.58 min）和**Ex 095B**（第二次洗脫，Rt = 15.01 min）。

Ex 095A ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.83 min；MS m/z 385.3 $[M+H]^+$

Ex 095B ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m,

1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.83 min；MS m/z 385.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 096A 和 Ex 096B

2-(6-(((3S, 5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚和2-(6-(((3R, 5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

【0257】 將2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的非鏡像異構物混合物（從**Int P104** and **Int B005**開始如實例**Ex 001**所述製備）藉由手性SFC（柱：Lux Amylose-1，250 × 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：40% [MeOH+ 0.1% NH3]，流速：80 mL/min，壓力：120巴，循環時間：20 min）分離，以分別提供標題化合物**Ex 096A**（第一次洗脫，Rt = 4.79 min）和**Ex 096B**（第二次洗脫，Rt = 9.34 min）。

【0258】 **Ex 096A** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.16 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.67 - 4.46 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 1H)。

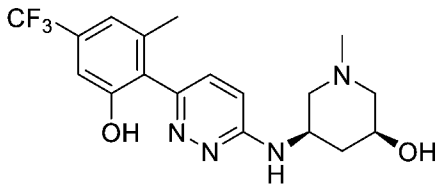
LC-MS: Rt = 0.82 min；MS m/z 371.2 $[M+H]^+$

【0259】 **Ex 096B** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.67 - 4.46 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 1H)。

LC-MS: Rt = 0.82 min；MS m/z 371.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 097

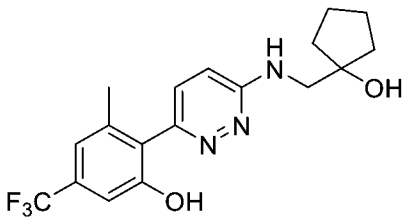
(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒啡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇



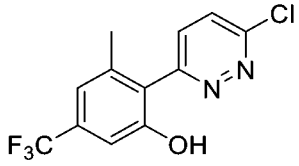
【0260】 用在1,4-二噁烷（4,23 mL，16.91 mmol）中的4 M HCl在室溫處理在3 mL CH_2Cl_2中的使用中間體**Int P043**和硼酸**Int B005**類似於**實例Ex 002**製備的粗製三級丁基(3S,5R)-3-羥基-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸酯（660 mg，1.409 mmol）的溶液2 h。蒸發反應混合物。將所得固體溶解在2 mL DMSO和2 mL CH_2Cl_2的混合物中，並用多聚甲醛（76 mg，2.52 mmol）處理。1 h後，添加$NaBH(OAc)_3$（534 mg，2.52 mmol）並室溫繼續攪拌18 h。蒸發反應混合物並將粗製物藉由柱層析法在矽膠上使用CH_2Cl_2和含有5%氨的MeOH（從0%到30%）進行純化以提供呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.46-2.32 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.61 min；MS m/z 383.2 $[M+H]^+$。

實例 Ex 098

2-(6-(((1-羥基環戊基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



(1) 2-(6-氯嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚，**Int X109**



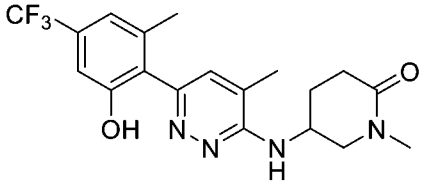
【0261】將**Int B010**（150 mg，0.497 mmol）、3,6-二氯嗒啡（89 mg，0.596 mmol）、$Pd(Ph_3P)_4$（28.7 mg，0.025 mmol）和2 M Na_2CO_3（0.75 mL，1.5 mmol）在3.9 mL 1,4-二噁烷中的混合物用氮氣吹掃。將小瓶密封並在120°C在微波輻射下加熱1 h。將反應混合物用鹽水稀釋並用AcOEt萃取3次。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（25 g）上使用環己烷和EtOAc（從0%至50%）進行純化，以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.43 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.95 min；MS m/z 289.1 $[M+H]^+$

(2) 2-(6-(((1-羥基環戊基)甲基)胺基)嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

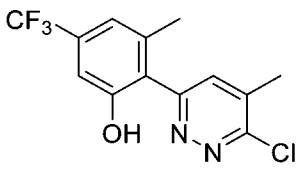
【0262】將**Int X109**（95 mg，0.214 mmol）、1-(胺基甲基)環戊醇（73.9 mg，0.642 mmol）和DIPEA（0.112 mL，0.642 mmol）在5 mL NMP中的混合物在150°C加熱18 h。蒸發反應混合物並藉由SFC（柱：Reprospher PEI 100A，250 x 30 mm，5 μm，40°C，洗脫液B：25%-35% MeOH在10 min內，流速：100 mL/min，壓力：120巴）進行純化，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.37 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.49 (d, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79 - 1.54 (m, 8H)。LC-MS: Rt = 0.84 min；MS m/z 368.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 099

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒啡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮



(1) 2-(6-氯-5-甲基嗒啡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚，**Int X110**



【0263】將 3,6-二氯-4-甲基嗒呯（1.60 g，9.52 mmol）、(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸（2.09 g，9.52 mmol）和 2 M Na_2CO_3（14.28 mL，28.6 mmol）在 95 mL 的 1,4-二噁呫中的混合物用氬氣吹掃 5 min。然後，添加 $Pd(PPh_3)_4$（0.66 g，0.57 mmol），並將混合物在氬氣氛下在 120°C 攪拌 1 h。將反應混合物用水和鹽水（各 50 mL）淬滅並用 EtOAc（2 x 150 mL）萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發。將粗產物用 5 mL 的 CH_2Cl_2 研磨過夜。藉由過濾收集所得固體，用少量 CH_2Cl_2 洗滌並乾燥，以提供呈白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 1.07min，MS m/z 303.0 [M+H]+

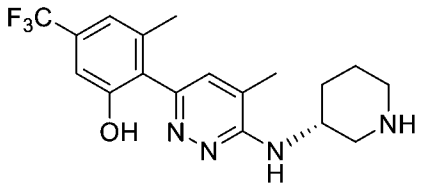
(2) 5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮

【0264】向 **Int X110**（100 mg，0.330 mmol）和 5-胺基-1-甲基哌啶-2-酮（63.5 mg，0.496 mmol）在 2 mL 的甲苯中的懸浮液添加 LiOtBu（167 mg，1.982 mmol）和 PdCl2(dppf)（12.09 mg，0.017 mmol）。將小瓶封閉並在 105°C 下加熱過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水（30 mL）中並用 EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（25 g）上首先使用正庚烷和 EtOAc（從 0%至 100%），然後使用 CH_2Cl_2 和 MeOH（從 0%至 30%）進行純化，以得到呈棕色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.42 - 2.35

(m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 2H)。LC-MS: Rt = 0.93 min；MS m/z 395.3 [M+H]+

實例 Ex 100

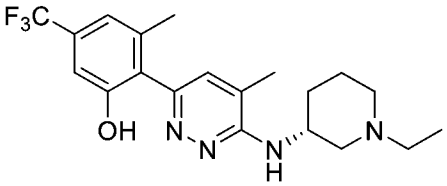
(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(哌啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



【0265】類似於針對**實例Ex 099**所述之程序使用步驟 (2) 中的三級丁基(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸酯，之後使用TFA-介導的Boc-裂解和藉由$NaHCO_3$的萃取合成化合物，以提供呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.70 - 1.43 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 2H)。LC-MS: Rt = 0.86 min；MS m/z 367.1 $[M+H]^+$.

實例 Ex 101

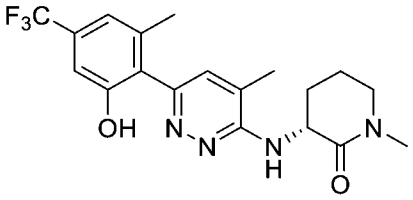
(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚



【0266】類似於**實例Ex 099**所述之程序，使用步驟 (2) 中的(R)-1-乙基哌啶-3-胺合成化合物，以提供呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) 7.26 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.56 (s br, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.73 (m, 3H), 1.31 (t, 3H)。LC-MS: Rt = 0.87 min；MS m/z 395.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 102

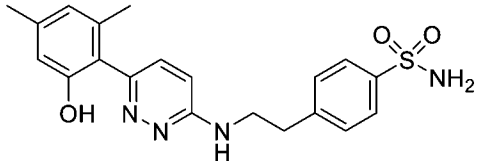
(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮



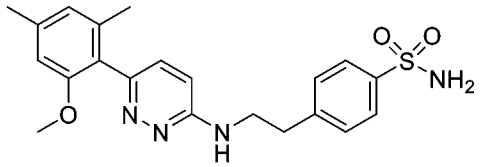
【0267】 類似於**實例Ex 099**所述之程序使用步驟 (2) 中的(R)-3-胺基-1-甲基哌啶-2-酮鹽酸鹽合成化合物，以提供呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.87 min；MS m/z 395.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 103

4-(2-((6-(2-羥基-4,6-二甲基苯基)嗒吡-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺



(1) 4-(2-((6-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)嗒吡-3-基)胺基)乙基)，**Int X111**



【0268】 將**Int P101**（400 mg，1.279 mmol）、**Int B017**（493 mg，1.918 mmol）和$Pd(Ph_3P)_4$（148 mg，0.128 mmol）溶解在10 mL的DME中。添加2 M Na_2CO_3（1.92 mL，3.84 mmol）並將反應混合物在90°C攪拌22 h。將反應混合物倒入水中並用EtOAc萃取3次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並蒸發至乾燥。將粗製物藉由柱層析法在矽膠（12 g）上使用CH_2Cl_2和MeOH（從0%至10%）進行純化。

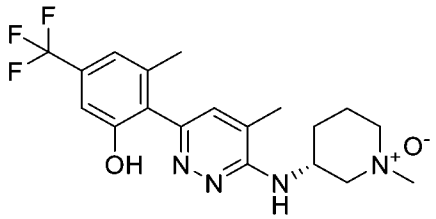
將含有產物的級分蒸發至乾燥並用MeOH研磨以提供灰白色固體的標題化合物。LC-MS: Rt = 0.80 min；MS m/z 413.2 $[M+H]^+$

(2) 4-(2-((6-(2-羥基-4,6-二甲基苯基)嗒吡-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺

【0269】將**Int X111**（65 mg，0.137 mmol）懸浮在5 mL的CH_2Cl_2中，然後添加BBr_3（1 M在CH_2Cl_2中，0.206 mL，0.206 mmol）。將所得橙色懸浮液在室溫攪拌3 h。蒸發反應混合物至乾燥，並將殘餘物藉由非手性的RP層析法進行純化。將含有純化產物的級分合併並使用飽和$NaHCO_3$溶液調至pH 8-9，然後用CH_2Cl_2萃取兩次。蒸發合併的有機萃取物，以得到呈米色固體的標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.46 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。LC-MS: Rt = 0.71 min；MS m/z 399.2 $[M+H]^+$

實例 Ex 104

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶1-氧化物 TFA-鹽



【0270】將**實例Ex 005**（27 mg，0.071 mmol）在1 mL CH_2Cl_2中的溶液用mCPBA（13.6 mg，0.079 mmol）處理並在室溫攪拌90 min。將反應混合物用飽和的$NaHCO_3$溶液淬滅並用CH_2Cl_2萃取。將粗製物藉由非手性的RP層析法純化，以提供呈白色固體的標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.63 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m,

1H), 2.13 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H)。LC-MS: Rt = 0.86 min；MS m/z 397.2 [M+H]+

生物學測定和數據

【0271】根據本發明化合物的活性可以藉由以下體外方法進行評估。具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽展現出有價值的藥理學特性，例如易於抑制NLRP3活性的特性（例如如下面章節中提供的測試中所指出的），並且因此被指定用於與NLRP3炎性小體活性相關的療法。

IL-1β分泌測定：

【0272】將單核細胞的THP-1細胞（ATCC：TIB-202）根據提供商的說明書維持在RPMI培養基（RPMI/Hepes + 10%胎牛血清 + 丙酮酸鈉 + 0.05 mM β-巰基乙醇（1000x原液）+ 青黴素-鏈黴素）中。將細胞用0.5 μM佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯（PMA；西格瑪公司（Sigma）# P8139）批量分化3小時，更換培養基，並且將細胞以50,000個細胞/孔鋪種在384孔平底細胞培養板（葛萊娜公司（Greiner），#781986）中，並且使其分化過夜。將化合物於DMSO中的1 : 3.16連續稀釋系列以1：100添加至細胞並且孵育1小時。將NLRP3炎性小體藉由添加15 μM（最終濃度）奈及利亞菌素（恩佐生命科學公司（Enzo Life Sciences），#BML-CA421-0005）激活，並且將細胞孵育3小時。移取出10 μL 上清液，並且使用HTRF測定（CisBio公司，#62IL1PEC）根據製造商的說明書監測IL-1β水平。藉由向細胞培養板中直接添加PrestoBlue細胞生活力試劑（生命技術公司（Life Technologies），#A13261）來監測生活力和細胞焦亡。

TNF-α分泌測定：

【0273】將單核細胞的THP-1細胞根據提供商的說明書維持在如上所述之RPMI培養基中。將未分化的細胞以50,000個細胞/孔鋪種在384孔平底細胞板（葛萊娜公司，#781986）中，並且使其靜置過夜。如上所述那樣製備實驗化合物並

進行添加。根據實驗，藉由添加1 μg/mL LPS（西格瑪公司，#L4391）或100 ng/mL Pam3CSK4（安維沃根公司（Invivogen），#tlrl-pms）來觸發TNF-α分泌，並且將細胞孵育3小時。移取出10 μL 上清液，並且使用HTRF測定（CisBio公司，#62TNFPEC）根據製造商的說明書監測TNF-α水平。如上所述那樣監測生活力。

數據解釋：

【0274】 根據以下公式藉由logistics擬合由抑制百分比相對於抑制劑濃度的曲線圖計算IC_{50}值：

$y = A2 + (A1 - A2)/ (1 + (x/ IC_{50})^{\wedge} p)$

【0275】 其中y係抑制劑濃度x下的抑制%。A1係最低抑制值，即0%，並且A2係最大抑制值，即100%。指數p係希爾係數。用內部開發的軟體套件進行曲線擬合。

【0276】 藉由添加奈及利亞菌素來在PMA分化的THP-1細胞中刺激NLRP3依賴性IL-1β分泌，並且3小時後在血清中測量細胞介素。如上所討論，NLRP3炎性小體的激活需要NF-kB依賴性引發步驟和NLRP3活化因子的添加兩者。為了確保抑制劑不干擾引發步驟，監測Pam3CSK4-刺激的NF-kB-依賴性TNF-α分泌以作為反向篩選。針對兩種測定的本發明化合物的抑制作用（IC_{50}）的數據在下表中給出。

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
1	0.0008	> 100
2	0.0102	> 100
3	0.0255	> 100
4	0.0004	> 100
5	0.0030	> 33
6	0.0009	> 100
7	0.0019	> 100
8	0.0241	> 100
9	0.0931	> 100

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
10	0.3490	> 33
11	0.0013	> 100
12	0.0006	> 100
13	0.0012	> 100
14	0.0857	> 100
15	0.0859	> 100
16	0.0363	> 100
17	0.0331	> 33
18	0.1652	> 100

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
19	0.0936	> 100
20	0.0823	> 100
21	0.0484	> 100
22	0.0807	> 100
23	0.0934	> 100
24	0.1199	37
25	0.1769	35
26	0.1653	> 100
27	0.1809	> 100
28	0.2884	> 100
29	0.1689	> 100
30	0.2144	> 100
31	0.1667	> 100
32	0.2184	85
33	0.0565	> 100
34	0.4956	> 100
35	0.2428	> 100
36	0.3783	> 100
37	0.3807	> 100
38	_	_
39	0.0032	> 100
40	0.0068	> 33
41	0.0030	
42	0.0253	> 100
43	0.2814	25
44	0.4216	> 100
45	0.0032	> 100
46	0.0936	> 100
47	0.0008	> 100
48	0.0008	> 100
49	0.0016	> 100
50	0.0023	> 100
51	0.0026	> 100
52	0.1856	> 100
53	0.0004	> 33
54	0.0118	35
55	0.0458	45
56	0.0083	> 100
57	0.2235	84
58	0.0584	> 100
59	0.0359	> 100

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
60	0.1395	> 100
61	0.0658	> 100
62	0.1620	> 100
63	0.0227	32
64	0.0059	> 100
65	0.0074	> 33
66	0.1871	> 33
67	0.0401	46
68	0.0893	> 100
69	0.4308	> 33
70	0.0035	> 100
71	0.0008	> 100
72	0.0449	> 100
73	0.1538	55
74	0.0026	> 100
75	0.0183	> 100
76	0.0897	> 100
77	0.0619	> 100
78	0.1977	> 100
79	0.3704	> 100
80	0.0047	> 33
81	0.1299	> 100
82	0.0007	> 100
83a	0.0008	> 100
83b	0.0694	> 100
84a	0.0425	> 100
84b	0.0533	> 33
85a	0.1476	> 100
85b	0.0013	> 100
86a	0.1746	> 100
86b	0.0018	> 100
87a	0.0063	> 100
87b	0.5069	77
88a	0.0623	41
88b	0.0605	> 100
89a	0.0597	> 100
89b	0.1816	> 100
90a	0.0642	> 33
90b	0.1150	> 100
91a	2.2236	> 100
91b	0.1811	> 100

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
92a	0.0033	> 100
92b	0.0036	45
93a	0.0066	
93b	0.440	
94a	0.0016	
94b	0.730	
95a	0.013	
95b	0.92	
96a	0.470	

實例編號	IL-1β IC_{50} [μM]	TNF-α IC_{50} [μM]
96b	0.026	
97	0.0076	> 100
98	0.1150	> 100
99	0.0750	> 100
100	0.0060	> 100
101	0.0019	> 100
102	0.049	
103	0.1359	16
104	0.0590	> 100

【符號說明】

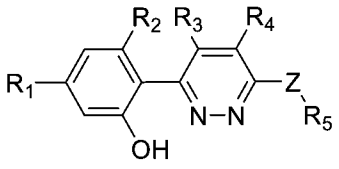
【0277】無

【生物材料寄存】

【0278】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)，

其中

R^1係Cl、CH_3、-OCF_3或CF_3；

R^2係H、鹵代、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

R^3、R^4係H、CN、C_1-C_4烷基或鹵代C_1-C_4烷基；

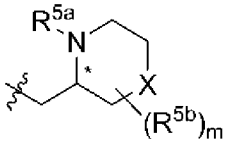
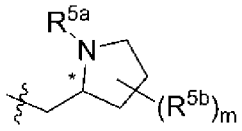
Z係-O-或-NH-$(CH_2)_n$-，其中n係0、1或2；

R^5係視需要被1至2個取代基取代的單環或雙環雜環基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、-OH、鹵代、側氧基和-CO_2H；或

R^5係視需要被1至2個取代基取代的芳基或雜芳基，該取代基獨立地選自：鹵代、鹵代C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基和-SO_2NH_2；或

R^5係視需要被1至3個取代基取代的C_3-C_6環烷基，該取代基獨立地選自C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH；

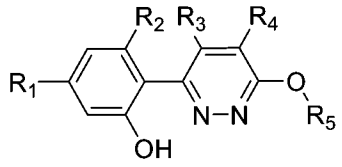
R^5係被1個或多個取代基取代的C_2-C_6烷基，該取代基獨立地選自-OH、C_1-C_4烷氧基、鹵代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$；或

R^5係 或 ；其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；

X係O或CH_2；

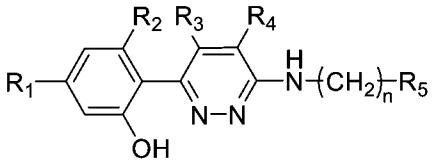
且m係0或1。

【請求項2】 如請求項1之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物具有式 (II)：


(II)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如在請求項1中所定義。

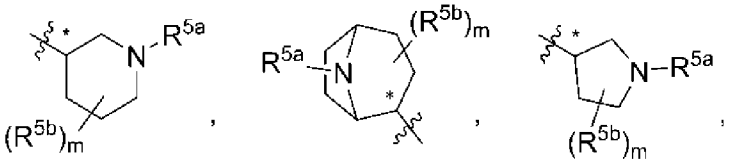
【請求項3】 如請求項1之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物具有式 (III)：


(III)，

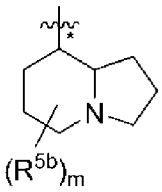
其中n係0、1或2；且R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如在請求項1中所定義。

【請求項4】如請求項1、2或3之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至2個取代基取代的單環或雙環雜環基，該取代基獨立地選自：C_1-C_4烷基、鹵代C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、-OH、鹵代、側氧基和-CO_2H。

【請求項5】 如請求項3之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5選自以下：

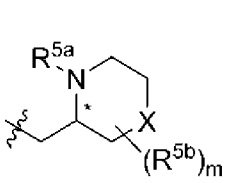


和

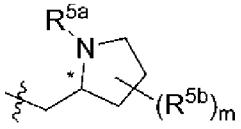


，

或R^5選自以下：



及



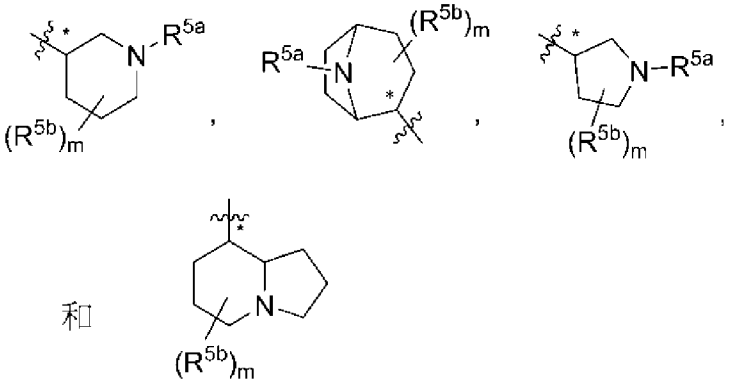
；且

其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；

X係O或CH_2；且

m係0或1。

【請求項6】 如請求項4之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5選自以下：



其中R^{5a}獨立地選自C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基和H；且R^{5b}獨立地選自-OH、羥基C_1-C_4烷基、H、鹵代、側氧基、鹵代C_1-C_4烷基和-CO_2H；且m係0或1。

【請求項7】如請求項1、2或3之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至2個取代基取代的芳基或雜芳基，該取代基獨立地選自：鹵代、鹵代C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基和-SO_2NH_2。

【請求項8】如請求項1、2或3之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係視需要被1至3個取代基取代的C_3-C_6環烷基，該取代基獨立地選自C_1-C_4烷基、鹵代、鹵代C_1-C_4烷基和-OH。

【請求項9】如請求項1、2或3之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^5係被1個或多個取代基取代的C_2-C_6烷基，該取代基獨立地選自-OH、C_1-C_4烷氧基、鹵代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

【請求項10】 如請求項1至3中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項11】如請求項4之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項12】如請求項5之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項13】如請求項6之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項14】如請求項7之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項15】如請求項8之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項16】如請求項9之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^2和R^3中的至少一個係H。

【請求項17】 如請求項1至3中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項18】如請求項4之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項19】如請求項5之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項20】如請求項6之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項21】如請求項7之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項22】如請求項8之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項23】如請求項9之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項24】 如請求項10之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項25】 如請求項11之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項26】 如請求項12之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項27】 如請求項13之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項28】 如請求項14之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項29】 如請求項15之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項30】 如請求項16之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^1係-OCF_3或CF_3。

【請求項31】如請求項1之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自：

2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-異丙基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5,5-二氟哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-4-甲腈；

(S)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-4-甲腈；

(R)-3-((1-乙基哌啶-3-基)胺基)-6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-4-甲腈；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥乙基)哌啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((吡咯啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-(二甲胺基)-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((哌啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(順式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(反式)-2-(6-((2-羥基環戊基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥乙基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((2,2,2-三氟乙基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((吡啶-2-基甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-胺基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((順式-3-羥基環丁基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((3-羥基環丁基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

3-氯-2-(6-((反式-3-羥基環丁基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((2-羥乙基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(S)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-5-氯-3-氟-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚 TFA-鹽；

2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3,5-雙(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-(((S)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(4,5-二甲基-6-(((S)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(4,5-二甲基-6-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)哌啶-2-羧酸；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(嘧啶-5-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-(環丙基胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(S)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

(R)-3,5-二氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚 TFA-鹽；

3-甲基-2-(6-(吡啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-3,5-二甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)苯酚；

2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(S)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

(R)-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1,3-二甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 TFA-鹽；

2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

(S)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚

(R)-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-甲基嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基環己基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,3R)-3-羥基環己基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-2-酮；

2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

(S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

(R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)哌啶-2-酮；

3-甲基-5-(三氟甲基)-2-(6-((6-(三氟甲基)哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-5-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-氯-2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咁-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咁-3-基)苯酚；5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒咁-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；5-氯-2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；

5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒咁-3-基)苯酚；

5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)苯酚；

(S)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)苯酚；

(R)-5-氯-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咁-3-基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-5-甲基嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-4-甲基嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(哌啶-3-基胺基)嗒咁-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒咁-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2R,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((((2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(外消旋)-3-甲基-2-(6-(((4-甲基味啉-3-基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；(R)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽

(R)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽

(S)-3-甲基-2-(6-((3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 HCl-鹽；

2-(6-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(6-(((反式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(6-(((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基)-4-甲基嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8R,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8R,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8S,8aR)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((8S,8aS)-八氫吲□巾-8-基)胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-2-(6-(((1-(2-羥乙基)哌啶-2-基)甲基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1S,2S,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2S,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2S,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2S,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1R,2R,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2S,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2R,5R)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2R,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,6R)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,6S)-6-(羥基甲基)-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2R,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1S,2S,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；(1S,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2R,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2S,3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2R,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(1R,2S,3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒咿-3-基)胺基)環戊烷-1,2-二醇；

(S)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-2-(6-((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-((2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；3-甲基-2-(6-(((2S,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2R,3S)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

3-甲基-2-(6-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((S)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咿-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((S)-1-((S)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((R)-1-((R)-2-羥丙基)哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒咔-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-(((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3S,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3R,5S)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3R,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

(3S,5R)-5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基哌啶-3-醇；

2-(6-(((1-羥基環戊基)甲基)胺基)嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚；

5-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶-2-酮；

3-甲基-2-(5-甲基-6-(噠啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(噠啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-(噠啶-3-基胺基)嗒吡-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚；

2-(6-((1-乙基噠啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

(S)-2-(6-((1-乙基噠啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

(R)-2-(6-((1-乙基噠啶-3-基)胺基)-5-甲基嗒吡-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-苯酚；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶-2-酮；

(S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶-2-酮；

(R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶-2-酮；

4-(2-((6-(2-羥基-4,6-二甲基苯基)嗒吡-3-基)胺基)乙基)苯磺醯胺；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶1-氧化物；

(3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒吡-3-基)胺基)-1-甲基噠啶 1-氧化物；

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物；

3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

(3S)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

(3R)-3-((6-(2-羥基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基嗒呯-3-基)胺基)-1-甲基哌啶 1-氧化物 TFA-鹽；

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項32】 一種藥物組合物，該藥物組合物包含治療有效量的如請求項1至31中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種藥學上可接受的載體。

【請求項33】 一種醫藥組合，該組合包含治療有效量的如請求項1至31中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，和一種或多種治療劑。

【請求項34】如請求項33所述之醫藥組合，其中一種或多種治療劑獨立地選自類菌綠烯醇（farnesoid）X受體（FXR）促效劑；抗脂肪變性劑；抗纖維化劑；JAK抑制劑；檢查點抑制劑；合成代謝劑；IL-17的阻斷劑；補體抑制劑；布魯頓酪胺酸激酶抑制劑（BTK抑制劑）；Toll樣受體抑制劑；抗高血壓劑；降膽固醇劑；白三烯A4水解酶（LTA4H）抑制劑；SGLT2抑制劑；β2-促效劑；和抗炎劑。

【請求項35】 如請求項34所述之醫藥組合，其中一種或多種治療劑包含TLR7/8抑制劑；非類固醇抗炎藥（「NSAID」）；或其組合。

【請求項36】如請求項34所述之醫藥組合，其中一種或多種治療劑包含乙醯水楊酸藥（ASA）。

【請求項37】 如請求項1至3中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【請求項38】 如請求項33至36中任一項之醫藥組合，用於作為藥物使用。

【請求項39】一種用於疾病或障礙的治療中使用的如請求項1至3中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中NLRP3傳訊促成該疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/或進展。

【請求項40】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：免疫性疾病、炎症性疾病、肝相關疾病/障礙、腎臟相關疾病、心血管/代謝疾病/障礙、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙。

【請求項41】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：自體免疫性疾病及自身炎症性疾病。

【請求項42】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：自身炎症性發熱綜合症、炎症性關節炎相關障礙、神經炎症相關疾病及炎症性皮膚疾病。

【請求項43】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：隱熱蛋白相關週期性綜合症、慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性肝疾病、關節病、高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症、高血壓性腎病、血液透析相關炎症、多發性硬化症、腦部感染、神經炎症相關急性損傷、神經退行性疾病、

高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭、化膿性汗腺炎、痤瘡、大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）及骨髓纖維化，或其中該化合物或其藥學上可接受的鹽增進心血管風險降低（CvRR）。

【請求項44】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：酒精性脂肪性肝炎、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎及阿茲海默氏症。

【請求項45】 如請求項39所述使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該疾病或障礙選自：急性或慢性關節病。

【請求項46】 一種如請求項1至31中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造藥物之用途，該藥物用於治療疾病或障礙，其中NLRP3傳訊促成該疾病或障礙的病理學、和/或症狀、和/或進展。

【請求項47】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：免疫性疾病、炎症性疾病、肝相關疾病/障礙、腎臟相關疾病、心血管/代謝疾病/障礙、創傷癒合和瘢痕形成、氣喘、類肉瘤病、年齡相關黃斑點退化、和癌症相關疾病/障礙。

【請求項48】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：自體免疫性疾病及自身炎症性疾病。

【請求項49】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：自身炎症性發熱綜合症、炎症性關節炎相關障礙、神經炎症相關疾病及炎症性皮膚疾病。

【請求項50】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：隱熱蛋白相關週期性綜合症、慢性肝疾病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性肝疾病、關節病、高草酸鹽尿症、狼瘡性腎炎、I型/II型糖尿病及相關併發症、

高血壓性腎病、血液透析相關炎症、多發性硬化症、腦部感染、神經炎症相關急性損傷、神經退行性疾病、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病（PAD）、急性心臟衰竭、化膿性汗腺炎、痤瘡、大腸癌、肺癌、骨髓增生性腫瘤、白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）及骨髓纖維化，或其中該化合物或其藥學上可接受的鹽增進心血管風險降低（CvRR）。

【請求項51】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：酒精性脂肪性肝炎、痛風、假性痛風（軟骨鈣質沈著病）、骨關節炎、類風濕性關節炎及阿茲海默氏症。

【請求項52】如請求項46之用途，其中該疾病或障礙選自：急性或慢性關節病。

【請求項53】一種如請求項1至31中任一項之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造藥物之用途，該藥物用於在有需要的受試者中抑制NLRP3炎性小體活性。