



(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 I826509 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：108130558

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/437 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K31/4375(2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/4025(2006.01)*
A61K45/06 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/06 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/28 歐洲專利局 18191082.9

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

德國

(72)發明人：格波特 西德克斯 GODBOUT, CEDRICKX (CA)；弗列克 馬丁 湯瑪斯 FLECK,
MARTIN THOMAS (DE)；庫爾曼 漢尼斯 菲普科 KOOLMAN, HANNES
FIEPKO (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2018/011681A1

審查人員：陳世芹

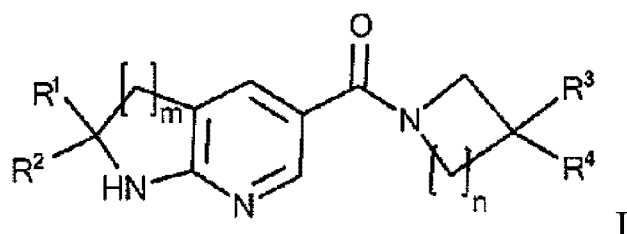
申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 122 頁

(54)名稱

作為 VANIN 抑制劑之雜芳族化合物

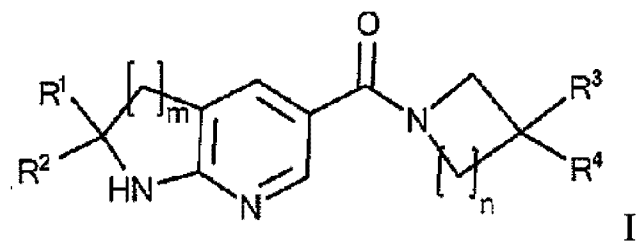
(57)摘要

本發明涵蓋式 I 化合物，



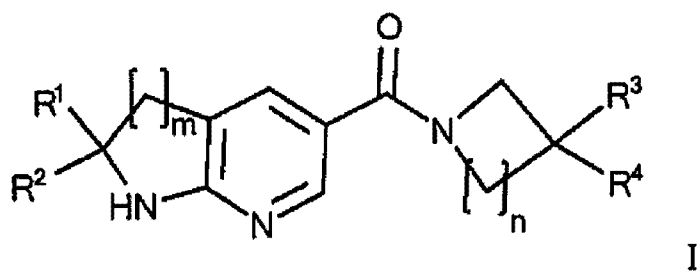
其適於治療與 Vanin 有關之疾病；及製備該等化合物之方法、含有該等化合物之醫藥製劑及其使用方法。

The present invention encompasses compounds of the formula I



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

特徵化學式：





I826509

【發明摘要】

【中文發明名稱】

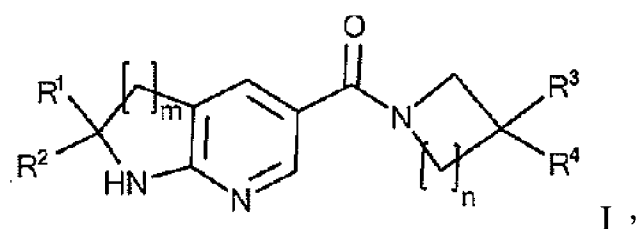
作為VANIN抑制劑之雜芳族化合物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS VANIN INHIBITORS

【中文】

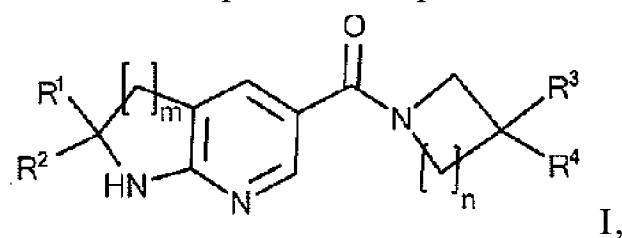
本發明涵蓋式I化合物，



其適於治療與Vanin有關之疾病；及製備該等化合物之方法、含有該等化合物之醫藥製劑及其使用方法。

【英文】

The present invention encompasses compounds of the formula I



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

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

*C1(C)CCN1c2ncnc(C(=O)N3CC(C)(C)C3)c2

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為VANIN抑制劑之雜芳族化合物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS VANIN INHIBITORS

【技術領域】

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

【先前技術】

【0002】 Vanin酶之同種型1及2係單一結構域細胞外泛醯巰基乙胺酶，其催化泛硫乙胺及泛醯巰基乙胺分別裂解成泛酸及胱胺及半胱胺(Martin, Immunogenetics, (2001年5月-6月)第53卷，第4期，第296-306頁)。半胱胺之產生與由麩胱甘肽含量減少(一種為許多病理狀況之特徵的病況)導致之組織應力氧化增加相關聯，該等病理病況包括IBD (Xavier, Nature. 2011年6月15日；474 (7351):307-17)、癌症(Sosa, Ageing research reviews, (2013年1月)第12卷，第1期，第376-90)頁及糖尿病(Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (2001年7月-8月)第15卷，第4期，第203-10頁)。

【0003】 腸上皮中增加之Vanin-1活性在鼠類模型中藉由減少對氧化應力之抗性參與促進組織損害及發炎(Naquet, Biochem Soc Trans. 2014年8月；42(4):1094-100)；(Berruyer, Molecular and cellular biology, (2004年8月)第24卷，第16期，第7214-24頁)；(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日)第203卷，第13期，

第 2817-27頁)；(Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010年1月)第16卷，第1期，第96-104頁)。同型接合VNN1剔除(KO)小鼠在血液及組織中無顯著含量之半胱胺且顯示麩胱甘肽介導之對氧化應力之組織抗性(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日)第203卷，第13期，第2817-27頁)。另外，在TNBS、DSS及住血吸蟲屬誘導之結腸炎模型中保護該等小鼠免於腸損傷(Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006年12月25日)第203卷，第13期，第 2817-27頁；Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010年1月)第16卷，第1期，第96-104頁；Martin, The Journal of clinical investigation, (2004年2月)第113卷，第4期，第591-7頁)。鑒於齧齒類動物無Vanin-2，半胱胺之其唯一來源係來自Vanin-1，因此，VNN1 KO小鼠之保護表型歸因於半胱胺之缺乏。

【0004】 在人類中，觀察到Vanin-1在來自UC及CD患者之組織生檢中的腸上皮中上調且導致增加之VNN1表現的VNN1基因之調節區域中之功能多型性與增加之IBD易感性相關($P=0.0003$ 異型接合對野生型)(Gensollen, Inflammatory bowel diseases, (2013年10月)第19卷，第11期，第2315-25頁)。

【0005】 另外，皮膚及血液中Vanin-1活性之上調與全身性硬化患者中纖維化之發生及嚴重程度相關聯(Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015)第197卷，第8期，第3326-3335頁)，且已在慢性幼年型特發性血小板減少症(Zhang, Blood, (2011年4月28日)第117卷，第17期，第4569-79頁)、牛皮癬及異位性皮膚炎(Jansen, The Journal of investigative dermatology, (2009年9月)第129卷，第9

期，第2167-74頁)中觀察到升高含量之Vanin-1。

【0006】亦存在升高之Vanin-1表現及活性且用作胰臟癌有關之新發糖尿病之生物標記(Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250)，且亦與結腸直腸癌中較差預後及對治療之反應相關(Chai, American journal of translational research, (2016)第8卷，第10卷，第4455-4463頁)。

【0007】WO2014048547、WO2018011681及WO2016193844揭示Vanin抑制劑，其用於治療一系列疾病，例如克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎。

【0008】欲由本發明解決之問題係提供用作Vanin酶之抑制劑、較佳用作Vanin-1酶之抑制劑的新穎化合物。

【0009】

已驚人地發現本發明化合物具有

強效Vanin-1抑制劑活性，較佳展現VNN-1之抑制

IC_{50} [nM] < 100，更佳 IC_{50} [nM] < 10，尤佳 IC_{50} [nM] < 1。

【0010】在體內具有長滯留時間之藥物較佳，此乃因其在較長時間段內仍有效且因此可以較低劑量使用。驚人地，本發明化合物指示有利的平均滯留時間(MRT)。

【0011】此外，本發明化合物展現對其藥物動力學及藥理學特性有利之其他能力，例如良好溶解性及良好代謝穩定性。此外，本發明化合物顯示良好化學穩定性。

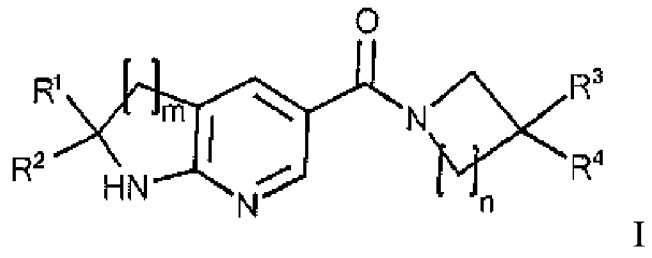
【發明內容】

【0012】已令人驚訝地發現，上文提及之問題係藉由本發明之式I化

合物解決。

【0013】

因此，本發明係關於式I化合物



其中

n 表示1、2或3；

m表示1、2或3；

R¹及R² 彼此獨立地選自由以下組成之群：

H；視情況由1至3個F原子或C₁₋₂-烷氧基取代之C₁₋₄-烷基；由R^{2.1}取代之6-10員芳基及由R^{2.1}取代之5-6員雜芳基，

其中

R^{2.1} 係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、-CN、

NR^{2.1.1}R^{2.1.2}、-SO₂R^{2.1.3}及-OR^{2.1.4}，

其中

R^{2.1.1}、R^{2.1.2} 彼此獨立地表示

H、C₁₋₄-烷基或C₃₋₄-環烷基；

或

R^{2.1.1}及R^{2.1.2}與其連接之N原子一起形成4-5員雜環基或視情況含有額外一個選自由N及O組成之群之雜原子的6員雜環基；

R^{2.1.3}， 表示C₁₋₄-烷基或NR^{2.1.1}R^{2.1.2}，

R^{2.1.4} 係選自由以下組成之群：H、C₁₋₄-烷基、C₃₋₅-環烷基、含有1

個選自由N及O組成之群之雜原子的4-5員雜環基，

其中在 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ 及 $R^{2.1.4}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及雜環基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

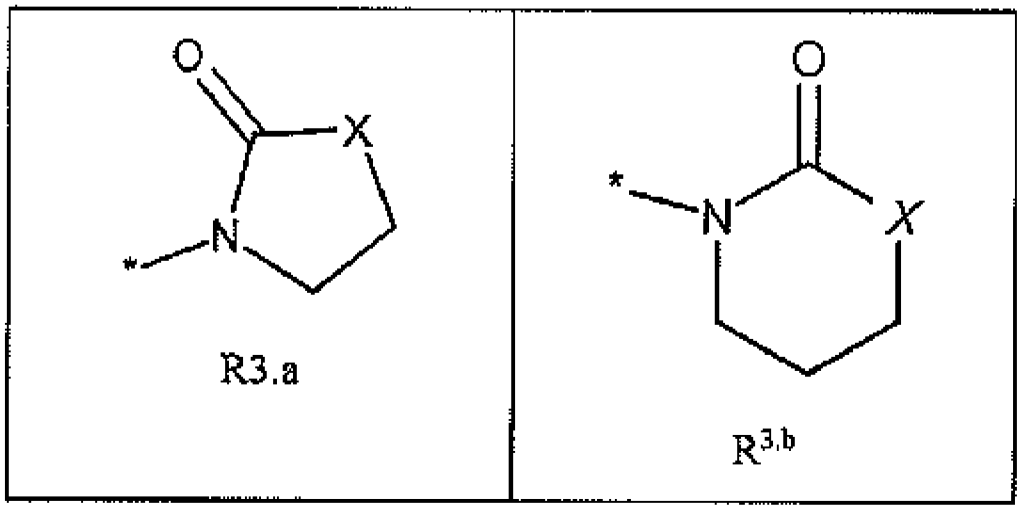
或

R^1 及 R^2 可一起形成3-5員碳環或含有一個選自由N及O組成之群之雜原子的4-6員雜環基；

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ；

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 或 $R^{3.b}$ 之基團



其中

X 表示 CH_2 、 NR^X 或O；

其中 R^X 表示H或 C_{1-3} -烷基；

$R^{3.1}$ 選自由以下組成之群：視情況由1至3個F原子、 C_{3-4} -環烷基或 C_{1-2} -烷氧基取代之 C_{1-4} -烷基-CO-； $R^{3.1.3}R^{3.1.4}N$ -CO-； $R^{3.1.5}O$ -CO-；噻啉；吡啉；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-5} -環烷基-CO-；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之4-6-員雜環基-CO-；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之-CO-苯基；

其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群：H、 CH_3 、-
 $OR^{3.1.1.1}$ 、F及-CN；

$R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 彼此獨立地表示H、 C_{1-4} -烷基或 C_{3-4} -環烷基；

或

$R^{3.1.3}$ 及 $R^{3.1.4}$ 與其連接之N原子一起形成4-5員雜環基或視情況含有額外一個選自由N及O組成之群之雜原子的6員雜環基；

$R^{3.1.5}$ 係選自由以下組成之群： C_{1-4} -烷基、 C_{3-5} -環烷基、4-5員雜環基及 C_{3-4} -環烷基- CH_2 -；

$R^{3.1.1.1}$ 表示 C_{1-4} -烷基、 C_{3-5} -環烷基或4-5員雜環基；

其中在 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、 $R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 、 $R^{3.1.5}$ 及 $R^{3.1.1.1}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及雜環基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

$R^{3.2}$ 係選自由以下組成之群：H、 C_{1-4} -烷基、

C_{3-4} -環烷基、 C_{3-4} -環烷基- C_{1-2} -烷基-及苯基- C_{1-2} -烷基-；

其中在 $R^{3.2}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及苯基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

R^4 表示氫或視情況經1至3個F原子取代之 C_{1-4} -烷基；

或

R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之4-6員雜環；

或其醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

【0014】

較佳實施例

在本發明之另一實施例中，m表示1或2。

在本發明之另一實施例中， m 表示1。

在本發明之另一實施例中， m 表示2。

在本發明之另一實施例中， m 表示3。

在本發明之另一實施例中， n 表示1或2

在本發明之另一實施例中， n 表示1。

在本發明之另一實施例中， n 表示2。

在本發明之另一實施例中， R^1 表示H或甲基。

在本發明之另一實施例中， R^1 表示H。

在本發明之另一實施例中， R^1 表示甲基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示甲基、乙基、嘧啶或由 $R^{2.1}$ 取代之苯基，

其中

$R^{2.1}$ 係選自由H、F、Cl及-CN組成之群。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示甲基或由 $R^{2.1}$ 取代之苯基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示甲基、乙基、嘧啶或苯基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示甲基或乙基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示甲基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示乙基。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示嘧啶。

在本發明之另一實施例中， R^2 表示由 $R^{2.1}$ 取代之苯基。

在本發明之另一實施例中， $R^{2.1}$ 表示H、F、Cl或CN。

在本發明之另一實施例中， $R^{2.1}$ 表示H。

在本發明之另一實施例中， $R^{2.1}$ 表示F。

在本發明之另一實施例中， $R^{2.1}$ 表示Cl。

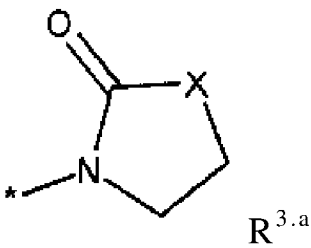
在本發明之另一實施例中， $R^{2.1}$ 表示CN。

在本發明之另一實施例中，

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ，

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團



其中

X 表示 CH_2 或O；

$R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 、嘧啶、經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-

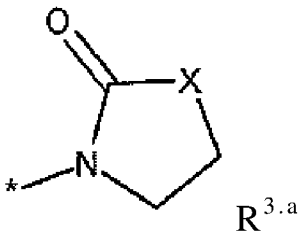
其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 CH_3 、F或-CN；

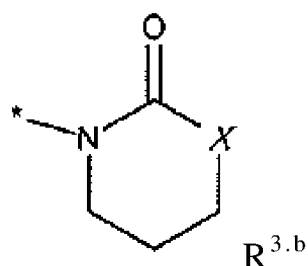
$R^{3.2}$ 表示 CH_3 。

在本發明之另一實施例中， R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ 。

在本發明之另一實施例中， R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團。



在本發明之另一實施例中， R^3 表示式 $R^{3.b}$ 之基團。



在本發明之另一實施例中，X表示 CH_2 。

在本發明之另一實施例中，X表示O。

在本發明之另一實施例中，X表示 NR^X 。

在本發明之另一實施例中， R^X 表示H或 C_{1-3} -烷基。

在本發明之另一實施例中， R^X 表示H。

在本發明之另一實施例中， R^X 表示 C_{1-3} -烷基、較佳甲基。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 、嘧啶、經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-，

其中 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 $-CH_3$ 、F或-CN。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示 $-CO-C_{1-4}$ -烷基。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示嘧啶。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示 C_{3-4} -環烷基-CO-。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之環丙基-CO-。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1}$ 表示經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之環丁基-CO-。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 CH_3 、F或-CN。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1.1}$ 表示H。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.1.2}$ 表示H。

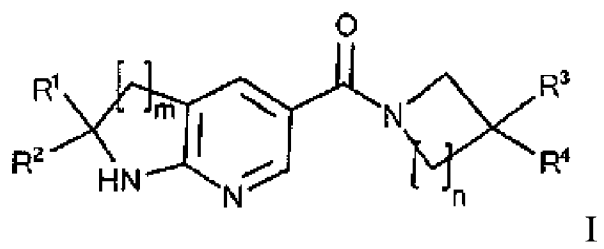
在本發明之另一實施例中， $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 表示H。

在本發明之另一實施例中， $R^{3.2}$ 表示 CH_3 。

在本發明之另一實施例中， R^4 表示氫。

在本發明之另一實施例中， R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之6員雜環。

本發明之較佳實施例係式I化合物



其中

n 表示1或2；

m 表示1、2或3；

R^1 表示H或甲基

R^2 表示甲基、乙基、噻啉或由 $R^{2.1}$ 取代之苯基，

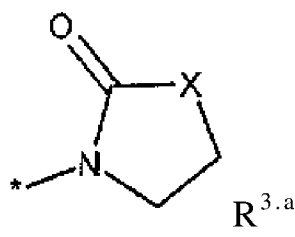
其中

$R^{2.1}$ 係選自由以下組成之群：H、F、Cl及-CN；

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ，

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團，



其中

X 表示CH₂或O；

R^{3.1} 表示-COCH₃、嘧啶或經R^{3.1.1}及R^{3.1.2}取代之C₃₋₄-環烷基-CO-

其中

R^{3.1.1}、R^{3.1.2} 彼此獨立地表示H、CH₃、F或-CN；

R^{3.2} 表示CH₃；

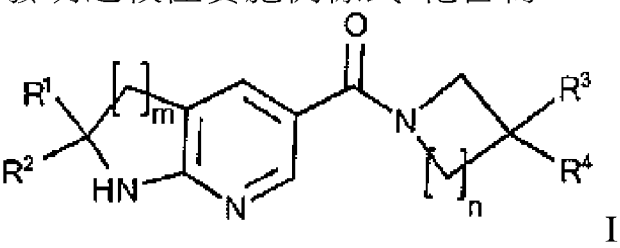
R⁴ 表示氫；

或

R³及R⁴一起形成含有一個氧原子之6員雜環；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之較佳實施例係式I化合物



其中

n 表示1或2；

m表示1；

R¹ 表示甲基

R² 表示甲基或由R^{2.1}取代之苯基，

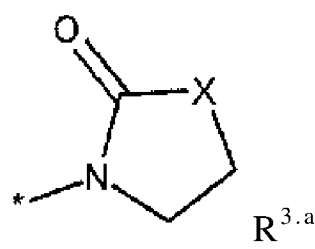
其中

R^{2.1} 係選自由以下組成之群：H、F、Cl及-CN；

R³ 表示NR^{3.1}R^{3.2}，

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團，



其中

X 表示 CH_2 或O；

$R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 、嘧啶、經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-，

其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 CH_3 、F或-CN

$R^{3.2}$ 表示 CH_3 ；

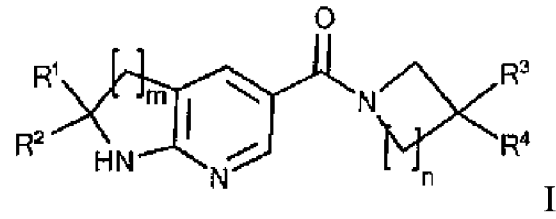
R^4 表示氫；

或

R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之6員雜環；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之較佳實施例係式I化合物



其中

n 表示1或2；

m表示2；

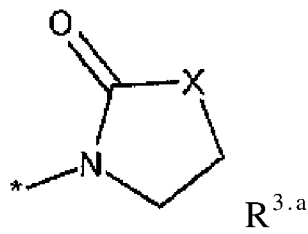
R^1 表示H或甲基；

R^2 表示甲基、乙基、嘧啶或苯基；

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ；

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團



其中

X 表示 CH_2 或 O

$R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 、嘧啶或經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-，

其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示 H、 CH_3 、F 或 -CN ；

$R^{3.2}$ 表示 CH_3 ；

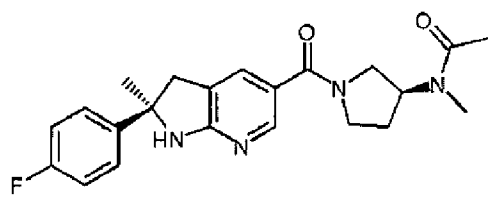
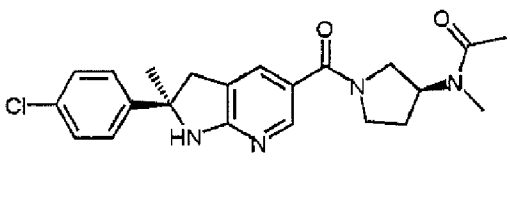
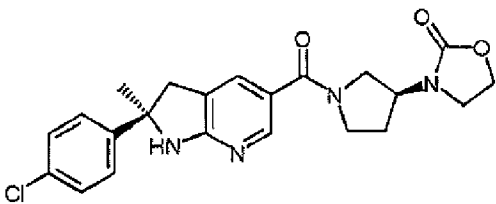
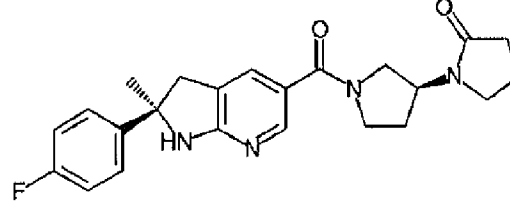
R^4 表示 氫

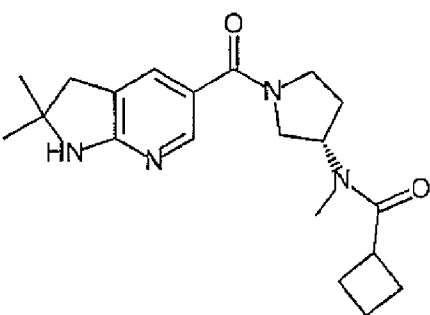
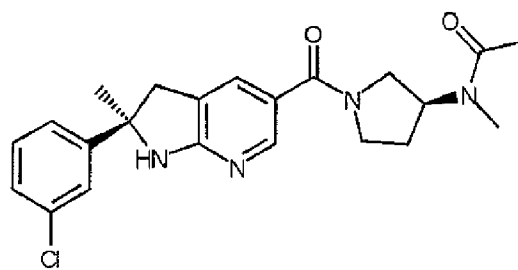
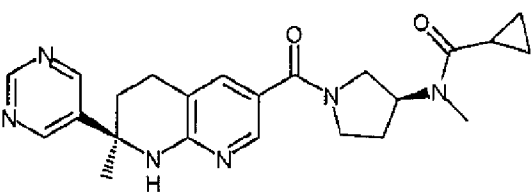
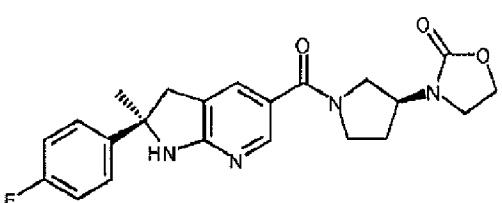
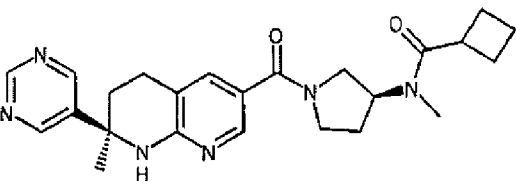
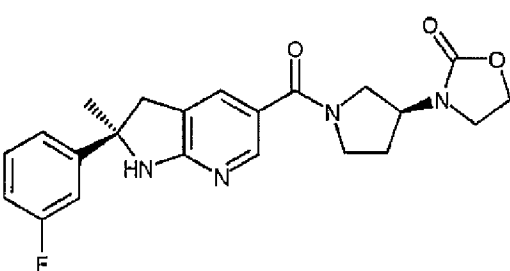
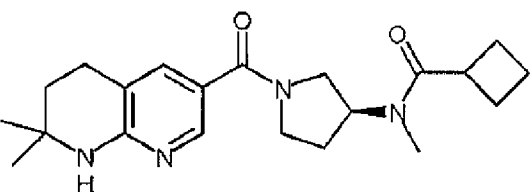
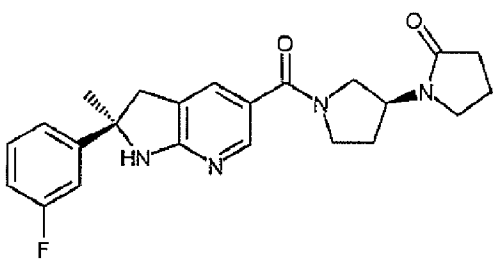
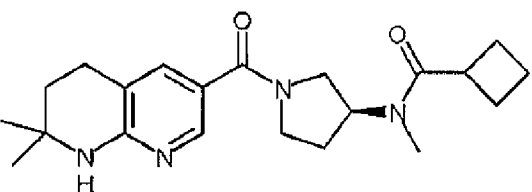
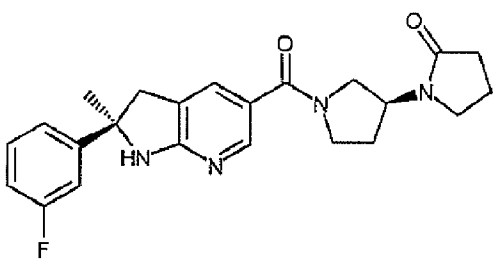
或

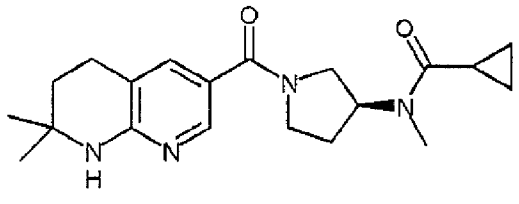
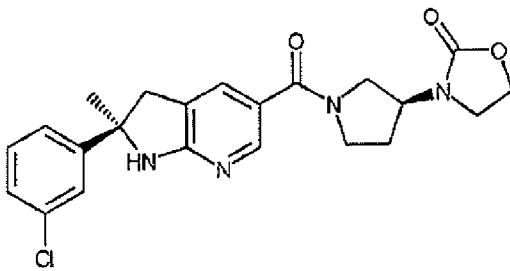
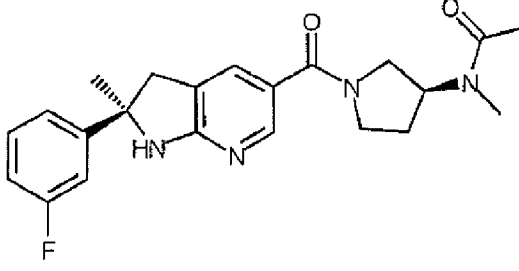
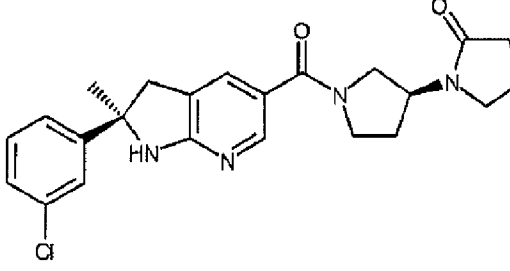
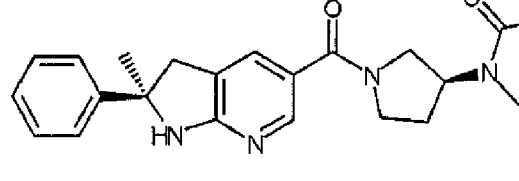
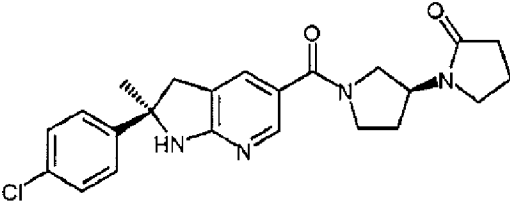
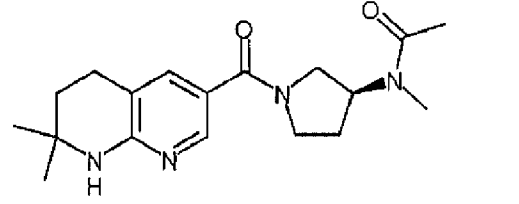
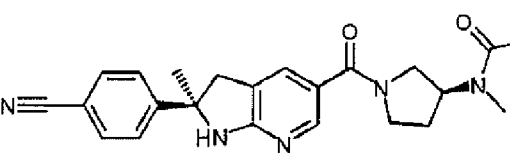
R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之 6 員雜環

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係上述式 I 化合物，其選自由實例 6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、13.3、5.2、13.1、4.1、11.10、4.4、11.9、7.4、4.3、7.1、8.3、11.6、10 及 9.3 組成之群。

 實例 6	 實例 9.1
	

實例 8.2 	實例 5.3 
實例 2.1. 	實例 7.2 
實例 13.3 	實例 5.2 
實例 13.1 	實例 4.1 
實例 11.10 	實例 4.4 

 實例11.9	 實例7.4
 實例4.3	 實例7.1
 實例9.3	 實例8.3
 實例11.6	 實例10

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係上述式I化合物，其選自由實例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、5.2、4.1、4.4、7.4、4.3、7.1、8.3、10及9.3組成之群。

本發明之進一步較佳實施例係上述式I化合物，其選自由實例13.1、

13.3、11.10、11.9及11.6組成之群。

本發明之進一步較佳實施例係實例6之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例9.1之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例8.2之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例5.3之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例2.1之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.2之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例13.3之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例5.2之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例13.1之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.1之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.10之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.4之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.9之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.4之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.3之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.1之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例8.3之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.6之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例10之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係實例9.3之化合物。

本發明之進一步較佳實施例係上述式I化合物之醫藥上可接受之鹽，

該等化合物選自由實例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、13.3、5.2、13.1、

4.1、11.10、4.4、11.9、7.4、4.3、7.1、8.3、11.6、10及9.3組成之群。

本發明之進一步較佳實施例係上述式I化合物之醫藥上可接受之鹽，該等化合物係選自由實例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、5.2、4.1、4.4、7.4、4.3、7.1、8.3、10及9.3組成之群。

本發明之進一步較佳實施例係上述式I化合物之醫藥上可接受之鹽，該等化合物選自由實例13.1、13.3、11.10、11.9及11.6組成之群。

本發明之進一步較佳實施例係實例6之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例9.1之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例8.2之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例5.3之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例2.1之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.2之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例13.3之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例5.2之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例13.1之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.1之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.10之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.4之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.9之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.4之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例4.3之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例7.1之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例8.3之化合物的醫藥上可接受之鹽。

本發明之進一步較佳實施例係實例11.6之化合物的醫藥上可接受之鹽。

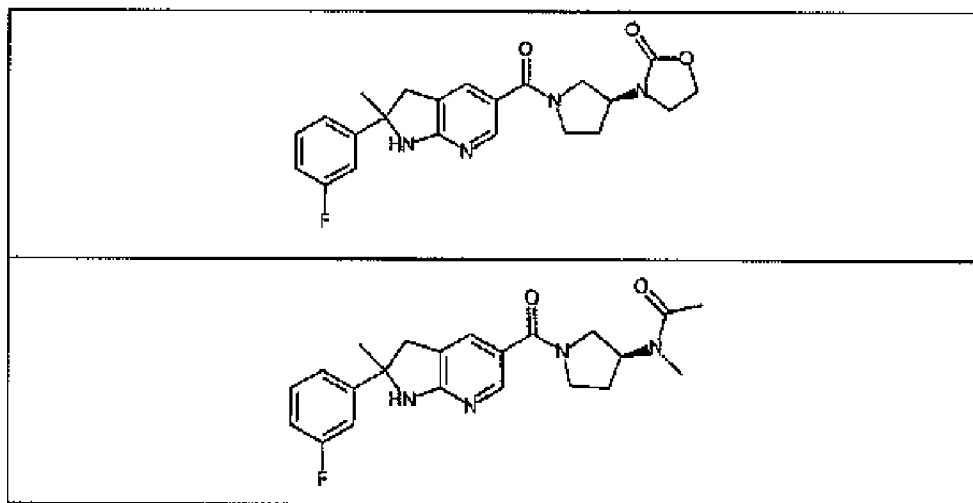
本發明之進一步較佳實施例係實例10之化合物的醫藥上可接受之鹽。

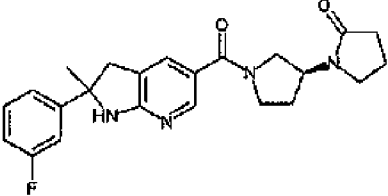
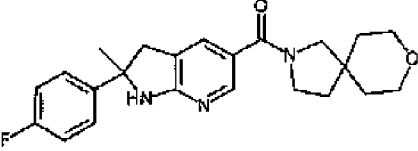
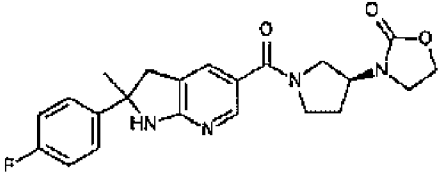
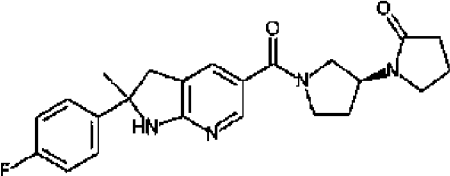
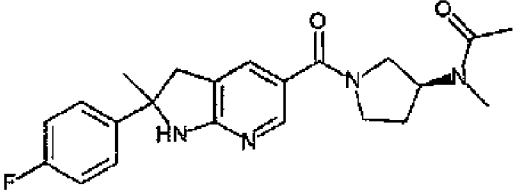
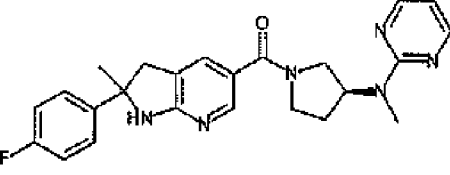
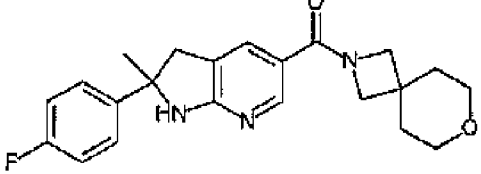
本發明之進一步較佳實施例係實例9.3之化合物的醫藥上可接受之鹽。

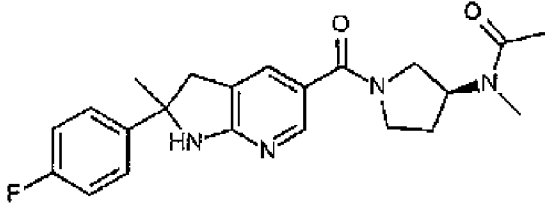
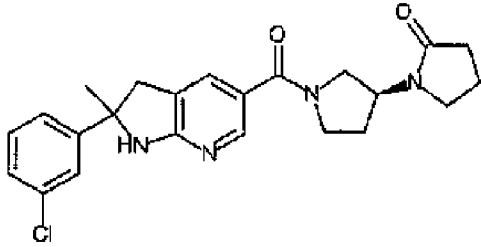
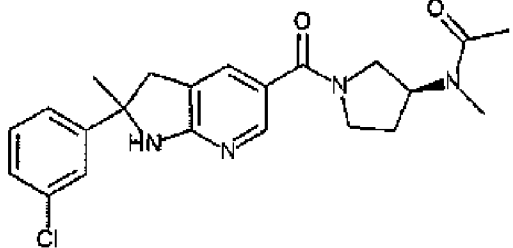
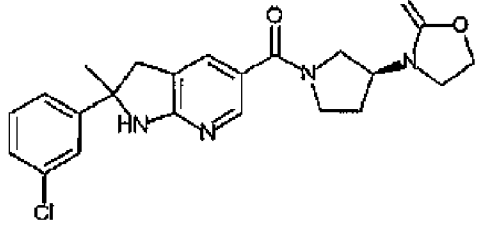
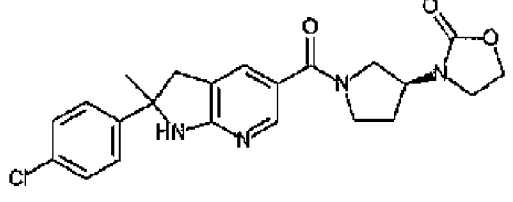
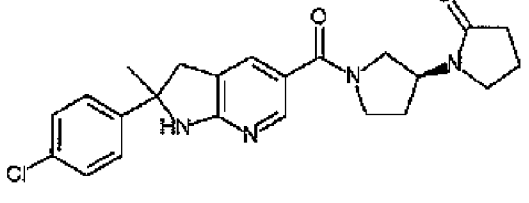
本發明之進一步較佳實施例係選自由表A中所列示之實例組成之群的

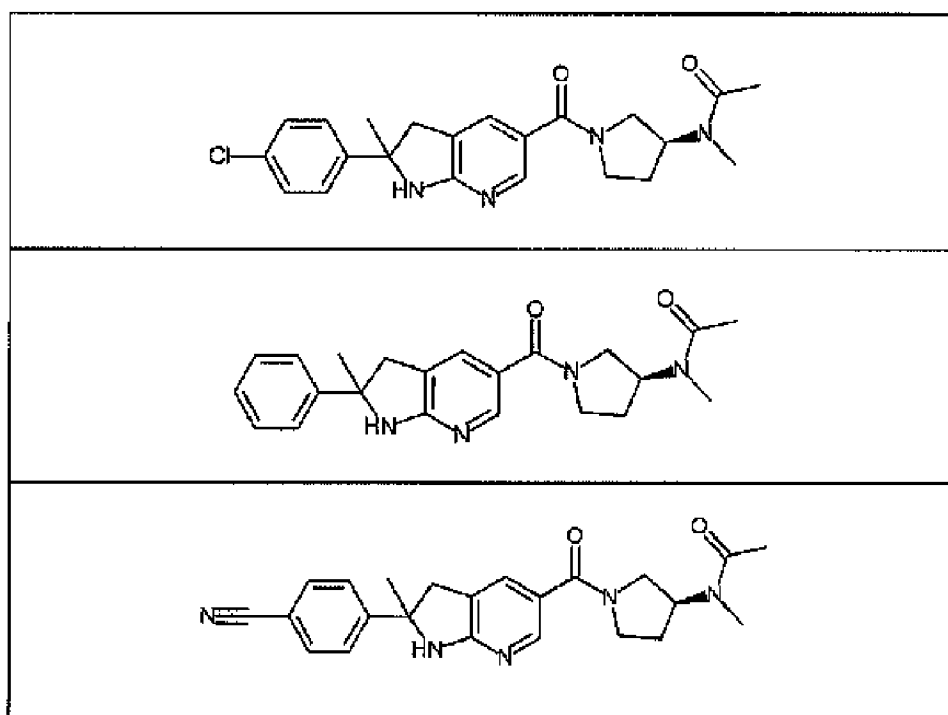
式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

表A 外消旋物



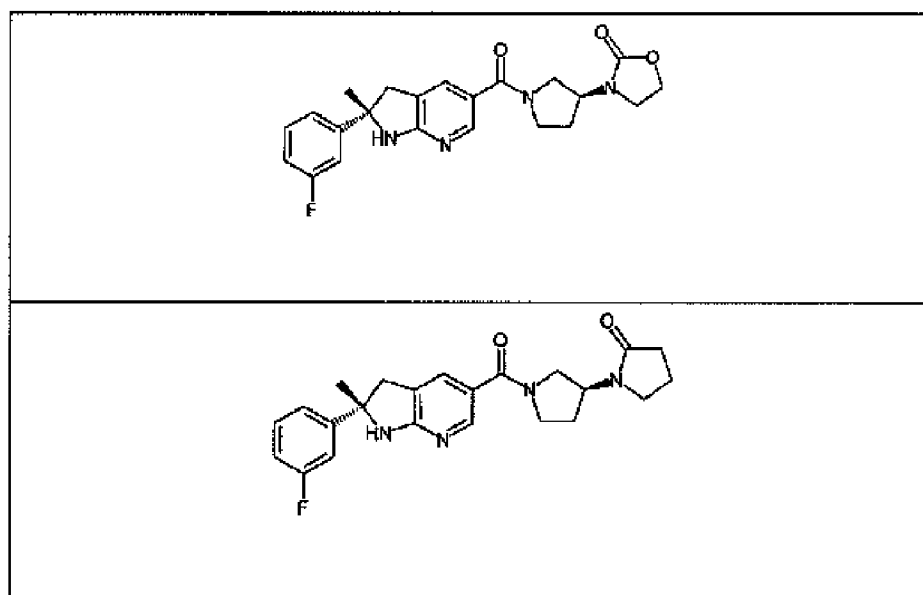








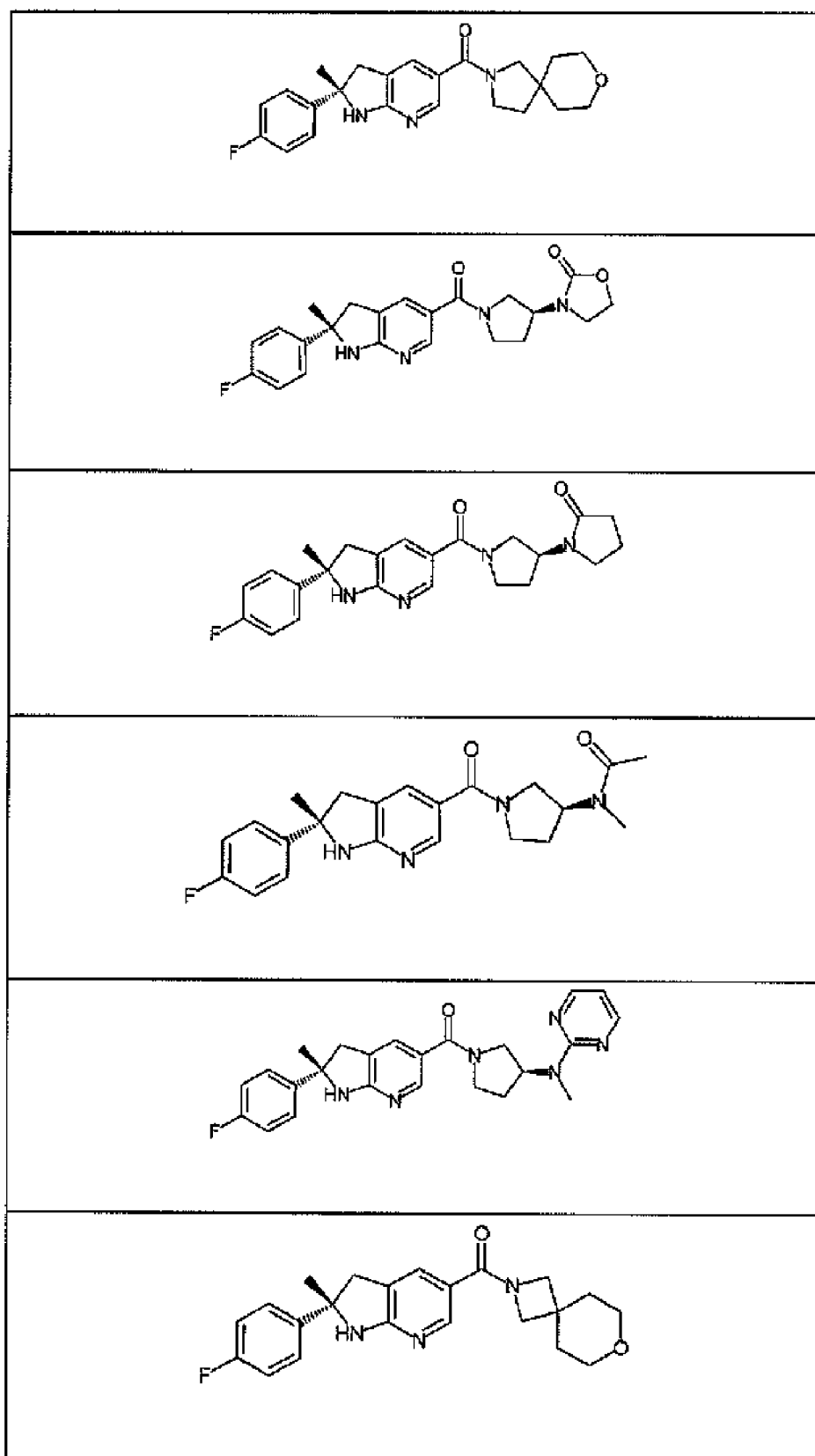







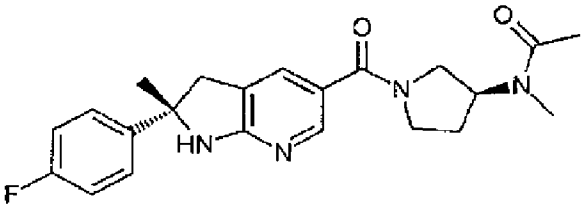
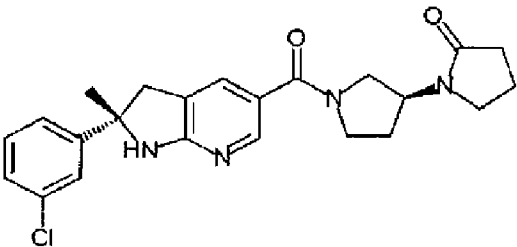
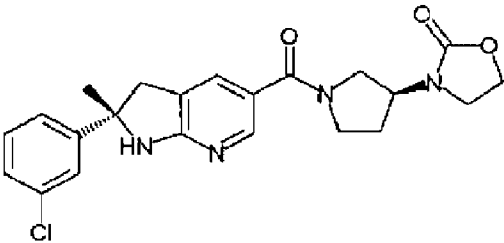
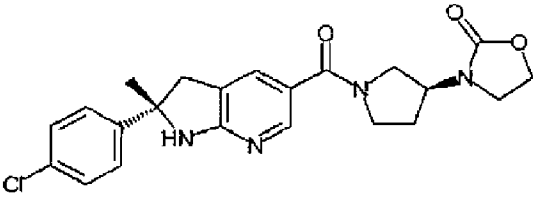
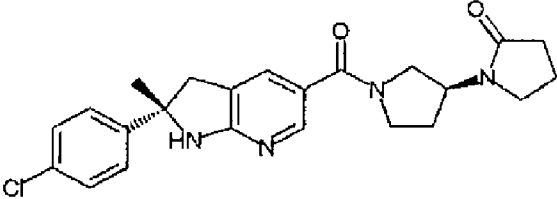
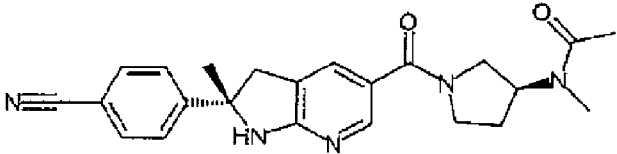


本發明之進一步較佳實施例係選自由表B中所列示之實例組成之群的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

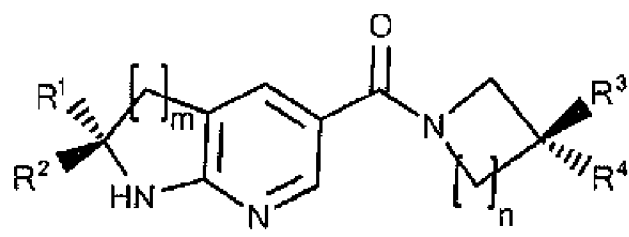
表B





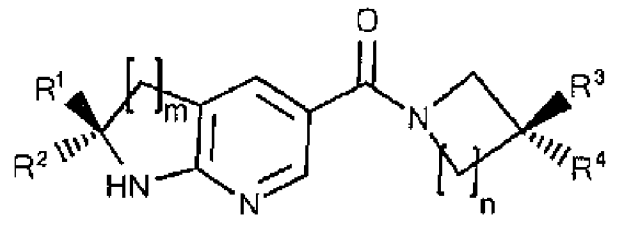







本發明之另一實施例係式IA化合物或其醫藥上可接受之鹽。



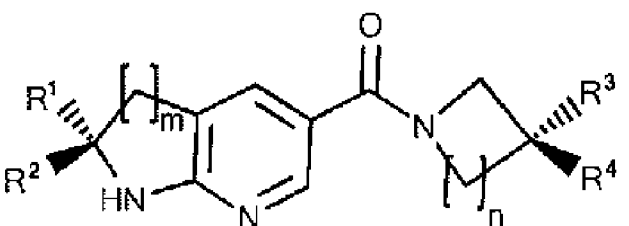
IA

本發明之另一實施例係式IB化合物或其醫藥上可接受之鹽。



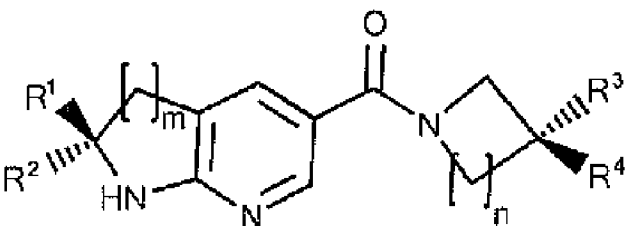
IB

本發明之另一實施例係式IC化合物或其醫藥上可接受之鹽。



IC

本發明之另一實施例係式ID化合物或其醫藥上可接受之鹽。



ID

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ 、 $R^{2.1.4}$ 、 $R^{3.1}$ 、 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、 $R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 、 $R^{3.1.5}$ 、 $R^{3.1.1.1}$ 、 $R^{3.2}$ 、 R^X 、 m 、 n 及 X 之定義中之任一者及每一者可彼此組合。

本發明之又一實施例係醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

本發明之又一實施例係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

此外，本發明係關於通式I化合物之用途，其用於治療及/或預防與Vanin-1或Vanin-2、尤其Vanin-1相關或由其調節之疾病及/或病況，包括(但不限於)治療及/或預防發炎性疾病、較佳發炎性腸病。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有克隆氏病、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮症、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、高脂血症、結腸直腸癌或胰臟癌有關之新發糖尿病的患者。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性阻塞性肺病或異位性皮膚炎、較佳克隆氏病、潰瘍性結腸炎、全身性硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或異位性皮膚炎、尤佳克隆氏病或潰瘍性結腸炎的患者。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有中度至重度克隆氏病之患者。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有潰瘍性結腸炎之患者。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有異位性皮

膚炎之患者。

本發明之又一實施例係式I化合物之用途，其用於治療患有NASH之患者。

在另一實施例中，提供治療選自以下之疾病的方法：克隆氏病、潰瘍性結腸炎、異位性皮膚炎、全身性硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、牛皮癬、慢性腎病、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、類風濕性關節炎、硬皮症、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性濕疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、高脂血症、結腸直腸癌或胰臟癌有關之新發糖尿病，該方法包含向患者投與治療有效量之根據第一實施例或其有關實施例中之任一者的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供藉由下文顯示之方法製備根據第一實施例或其有關實施例中之任一者的化合物之方法。

在又一態樣中，本發明係關於通式1之化合物，其用於治療及/或預防上文所提及之疾病及病況。

在又一態樣中，本發明係關於通式1之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防上文所提及之疾病及病況的藥劑。

在又一態樣中，本發明係關於治療或預防上文所提及之疾病及病況的方法，該方法包含向人類投與有效量之通式1之化合物。

實際醫藥有效量或治療劑量通常將取決於熟習此項技術者已知之因素，例如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重程度。在任一情形中，化合物將以基於患者之獨特狀況容許遞送醫藥有效量之劑量及方式來投與。

本發明之又一實施例係醫藥組合物，除式I化合物之外，其亦包含選自由免疫調節劑、抗發炎劑或化學治療劑組成之群之醫藥活性化合物。該等藥劑之實例包括(但不限於)環磷醯胺(cyclophosphamide)、麥考酚酯(mycophenolate)(MMF)、羥基氯喹、糖皮質激素、皮質類固醇、免疫抑制劑、NSAID、非特異性及COX-2特異性環加氧酶抑制劑、腫瘤壞死因子(TNF)受體拮抗劑、IL12/23及IL23拮抗劑、 $\alpha 4\beta 7$ 整聯蛋白阻斷抗體、非選擇性及選擇性JAK激酶抑制劑及胺甲喋呤(methotrexate)，亦及兩種或三種活性物質之組合。

【0015】

定義

應給予本文中未明確定義之術語以熟習此項技術者根據揭示內容及上下文會給予之含義。然而，除非指定相反含義，否則如說明書中所用之以下術語具有所指示含義且遵守以下慣例。

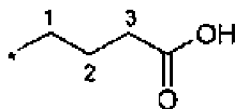
【0016】 在下文所定義之基團(group)、基團(radical)或部分中，碳原子數通常在基團前指明，例如C₁₋₆烷基意指具有1至6個碳原子之烷基。一般而言，在如HO、H₂N、(O)S、(O)₂S、CN (氰基)、HOOC、F₃C或諸如此類之基團中，熟習此項技術者可自基團自身之游離化合價看到與分子之基團連接點。對於包含兩個或更多個子基之組合基團，最後命名之子基係基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃-烷基-」意指芳基鍵結至C₁₋₃-烷基-基團，該C₁₋₃-烷基-基團鍵結至核心或鍵結至該取代基所連接之基團。

【0017】 在以化學名稱形式及以式形式繪示本發明化合物之情形下，在任何差異情形下，應以式為準。

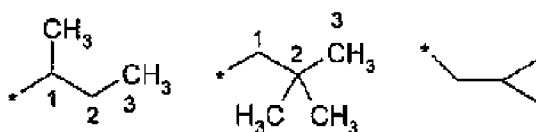
【0018】 取代基之原子編號始於最靠近核心或連接取代基之基團的

原子。

【0019】 舉例而言，術語「3-羧基丙基-基團」代表以下取代基：



其中羧基連接至丙基之第三碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」基團代表以下基團：



可在子式中使用星號來指示如所定義連接至核心分子之鍵。

【0020】 本文所用術語「經取代」意指指定原子上之任一或多個氫可經選自指定基團之基團置換，限制條件係不超過該指定原子之正常價且該取代產生穩定化合物。

【0021】 除非明確指示，否則在通篇說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋互變異構物及所有立體、光學及幾何異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物、E/Z異構物等)及其外消旋物，以及不同比例之單獨鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物之混合物、任一前述形式之混合物(若存在該等異構物及鏡像異構物)，以及其鹽(包括醫藥上可接受之鹽)及其溶劑合物(例如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽之溶劑合物)。

【0022】 一般而言，實質上純之立體異構物可根據熟習此項技術者已知之合成原理、例如藉由分離相應混合物、藉由使用立體化學純之起始材料及/或藉由立體選擇性合成來獲得。業內已知如何製備光學活性形式，例如藉由拆分外消旋形式或藉由例如自光學活性起始材料開始合成或

藉由使用手性試劑合成。

【0023】 本發明之鏡像異構純之化合物或中間體可經由不對稱合成、例如藉由製備及隨後分離可藉由已知方法(例如藉由層析分離或結晶)分離之適當非鏡像異構化合物或中間體及/或藉由使用手性試劑(例如手性起始材料、手性觸媒或手性輔助劑)來製備。

【0024】 此外，熟習此項技術者已知如何自相應外消旋混合物製備鏡像異構純之化合物，例如藉由在手性固定相上層析分離相應外消旋混合物；或藉由使用適當拆分劑拆分外消旋混合物，例如藉助利用光學活性酸或鹼之外消旋化合物的非鏡像異構鹽形成、隨後拆分鹽及自鹽釋放期望化合物；或藉由利用光學活性手性輔助試劑之相應外消旋化合物的衍生化、隨後非鏡像異構物分離及去除手性輔助基團；或藉由動力學拆分外消旋物(例如藉由酶拆分)；藉由在適宜條件下自鏡像性晶體之聚集物的鏡像選擇性結晶；或藉由在光學活性手性助劑存在下自適宜溶劑之(分級)結晶。

【0025】 本文所用片語「醫藥學上可接受的」係指如下彼等化合物、材料、組合物及/或劑型：其在合理醫學診斷範疇內、適於與人類及動物組織接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症、且與合理效益/風險比相稱。

【0026】 如本文中所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備母體化合物之酸式或鹼式鹽對其進行改質。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(例如羧酸)之鹼性鹽或有機鹽；及諸如此類。

【0027】 舉例而言，該等鹽包括來自苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、龍膽酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏

仁酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、柳酸、琥珀酸、硫酸及酒石酸之鹽。

【0028】 其他醫藥上可接受之鹽可利用來自氨、L-精胺酸、鈣、2,2'-亞胺基雙乙醇、L-離胺酸、鎂、N-甲基-D-葡萄糖胺、鉀、鈉及參(羥基甲基)-胺基甲烷之陽離子形成。

【0029】 本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與足量之適當鹼或酸於水或有機稀釋劑(例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈(或其混合物))中進行反應來製得。

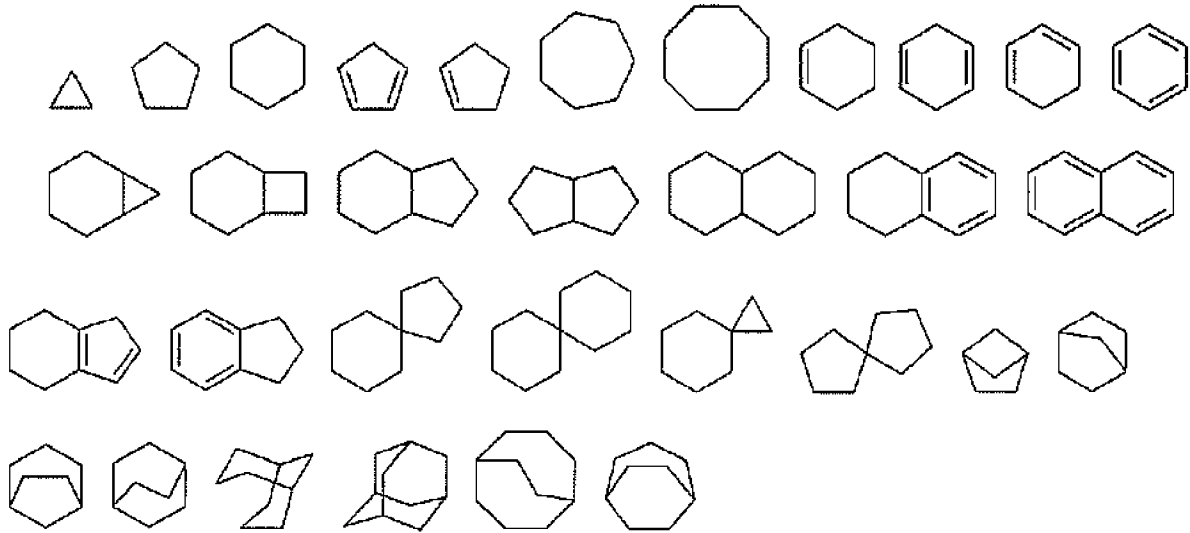
【0030】 除了上文所提及酸之其他酸之(例如)可用於純化或分離本發明化合物之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦為本發明之一部分。

【0031】 術語鹵素通常表示氟、氯、溴及碘。

【0032】 術語「C_{1-n}-烷基」(其中n係選自2、3、4、5或6、較佳4或6之整數)單獨或與另一基團組合表示具有1至n個C原子之非環、飽和、具支鏈或直鏈烴基團。舉例而言，術語C₁₋₅-烷基涵蓋基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

【0033】 術語「C_{3-n}-環烷基」(其中n係4至n之整數)單獨或與另一基團組合表示具有3至n個C原子之環狀、飽和、無支鏈烴基團。舉例而言，術語C₃₋₇-環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

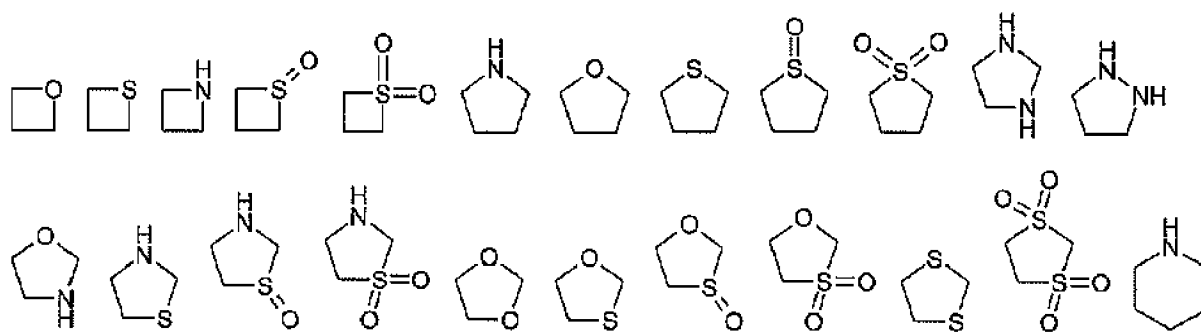
【0034】如本文所用術語「碳環基」或「碳環」單獨或與另一基團組合意指由3至14個碳原子組成之單環、二環或三環結構。術語「碳環基」或「碳環」係指完全飽和及芳族環系統及部分飽和環。術語「碳環基」或「碳環」涵蓋稠合、橋接及螺環系統。

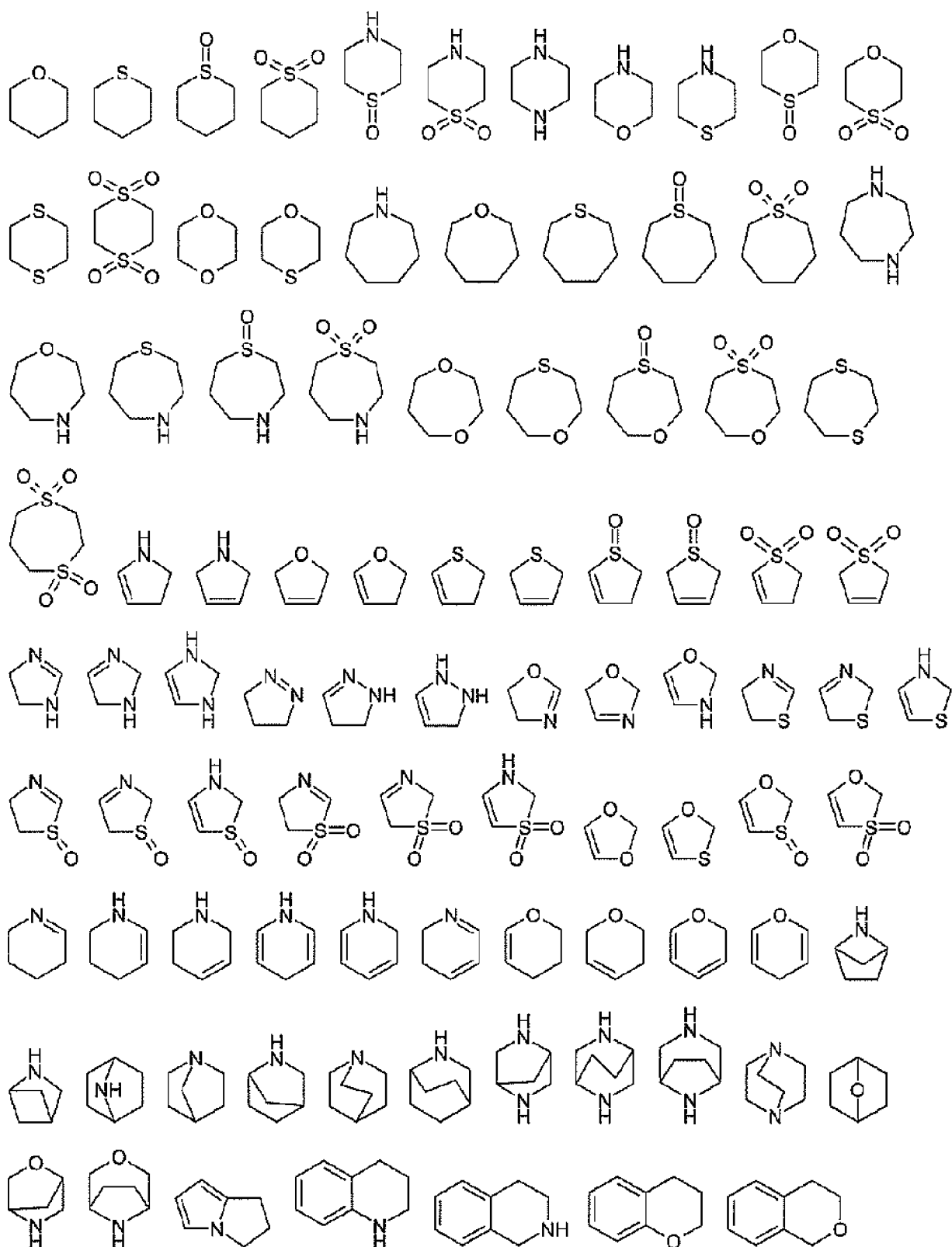


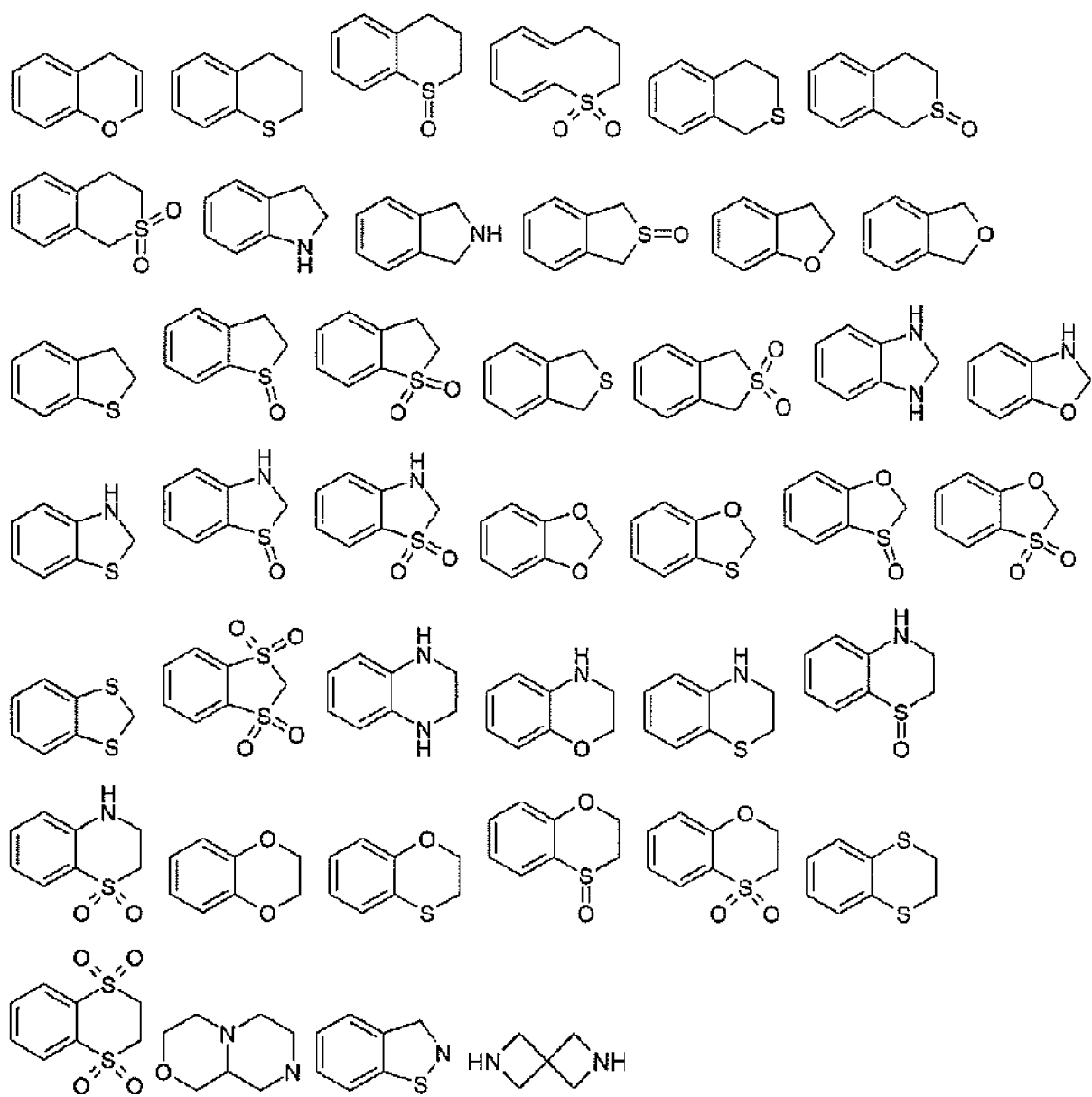
【0035】 本文使用之術語「芳基」單獨或與另一基團組合表示含有6個碳原子之碳環芳族單環基團，其視情況進一步稠合至視情況為芳族、飽和或不飽和之第二5或6員碳環基團。芳基包括(但不限於)苯基、二氫茛基、茛基、萘基、蒽基、菲基、四氫萘基及二氫萘基。

【0036】術語「雜環基」或「雜環」意指飽和或不飽和單環或多環系統，包括含有一或多個選自N、O或S(O)_r (其中r = 0、1或2)之雜原子、由3至14個環原子組成的芳族環系統，其中所有雜原子皆不為芳族環之部分。術語「雜環基」或「雜環」意欲包括所有可能異構物形式。

【0037】 因此，術語「雜環基」或「雜環」包括以下實例性結構：該等結構並未繪示為基團之形式，此乃因每一形式視情況經由共價鍵連接至任一原子，只要維持適當化合價即可。

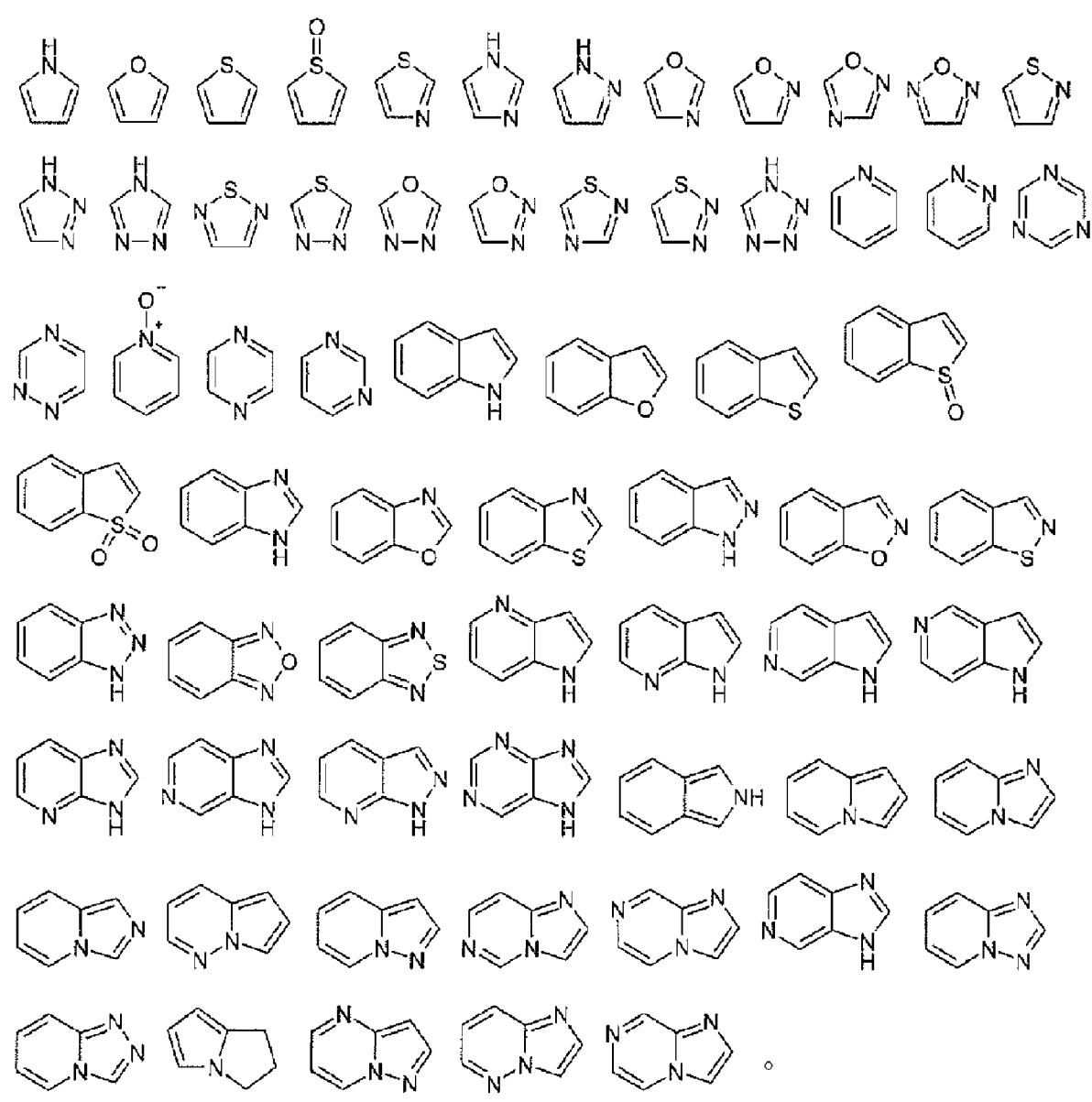






【0038】 術語「雜芳基」意指含有一或多個選自N、O或S(O)_r (其中r = 0、1或2)之雜原子、由5至14個環原子組成的單環或多環系統，其中至少一個雜原子為芳族環之部分。術語「雜芳基」意欲包括所有可能異構物形式。

【0039】 因此，術語「雜芳基」包括以下實例性結構：該等結構並未繪示為基團之形式，此乃因每一形式視情況經由共價鍵連接至任一原子，只要維持適當化合價即可。



【0040】 上文給出之許多術語可重複用於式或基團之定義中且在每一情形下彼此獨立地具有上文給出之含義中之一者。

【0041】 用於投與式I化合物之適宜製劑將為熟習此項技術者所明瞭且包括(例如)錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、菱形錠劑、糖錠劑、溶液、糖漿、酏劑、小藥囊、可注射物、吸入物及粉末等，較佳為錠劑。

【0042】 適宜錠劑可藉由(例如)混合一或多種式I化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、表面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。

【0043】 出於本發明之目的，治療有效量意指能夠消除疾病症狀或緩解該等症狀或延長所治療患者之存活之物質的量。

縮寫之清單

Ac	乙醯基
ACN	乙腈
aq	水性
Bn	苄基
Bu	丁基
Boc	第三丁氧基羰基
°C	攝氏度
cat	觸媒
CD	克隆氏病
conc	濃
CyH	環己烷
d	天
DBU	1,8-二氮雜二環(5.4.0)十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲基胺基吡啶
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
DIPE	二異丙基醚
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
ESI	電噴霧離子化
ESI-MS	電噴霧離子化質譜
Et	乙基

Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
h	小時
HATU	六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎇
HPLC	高效液相層析
HWB 分析	人類全血分析
<i>i</i>	異
IBD	發炎性腸病
In	中間體
IPAc	乙酸異丙酯
L	升
LC	液相層析
LiHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
μL	微米
mL	毫升
MPLC	中壓液相層析
MS	質譜法
NBS	<i>N</i> -溴-琥珀醯亞胺
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NP	正相
n.a.	不可用
PE	石油醚
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水

Ph	苯基
Pr	丙基
Pyr	吡啶
rac	外消旋
R _f (R _f)	滯留因子
RP	反相
R _t (HPLC)	滯留時間(HPLC)
RT	室溫(約20℃)
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
TBAF	四丁基氟化銨
TBME	第三丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸苯并三唑基四甲基脒鎂
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
temp.	溫度
<i>tert</i>	第三
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	SiO ₂ 上薄層層析
Ts	對甲苯磺醯基
TsOH	對甲苯磺酸
UC	潰瘍性結腸炎
UV	紫外
VNN-1	Vanin-1
VNN-2	Vanin-2

【0044】 自以下詳述實例將明瞭本發明之特徵及優點，該等實例藉

助實例闡釋本發明之原理而不對其範疇進行限制。

【0045】

根據本發明之化合物之製備

一般合成方法

根據本發明之化合物及其中間體可使用熟習此項技術者已知且闡述於有機合成文獻中之合成方法來獲得。較佳地，該等化合物係以類似於下文更全面地加以解釋、具體而言如實驗部分中所述之製備方法的方式獲得。在一些情形下，實施反應步驟之順序可變。亦可使用熟習此項技術者已知但本文未詳細闡述之反應方法之變化形式。

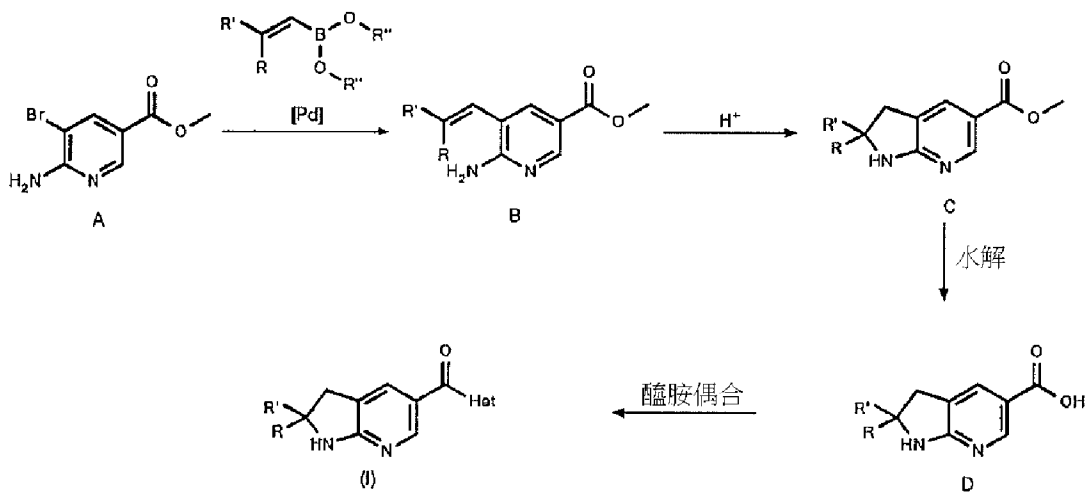
【0046】 熟習此項技術者在研究下文方案後將瞭解用於製備根據本發明之化合物之一般方法。起始材料可藉由文獻或本文中闡述之方法來製備，或可以類似或相似的方式來製備。可使用習用保護基團保護起始材料或中間體中之任何官能基。該等保護基團可在反應順序內之適宜階段使用熟習此項技術者熟悉之方法再次裂解。

【0047】 根據本發明之化合物係藉由下文所述合成方法來製備，其中通式之取代基具有上文所給之含義。該等方法意欲闡釋本發明，而非限制其標的物及該等實例所主張化合物之範疇。若未闡述起始化合物之製備，則其在市面上可獲得或可以與本文中所述已知化合物或方法類似之方式製備。文獻中所述之物質係根據所公開合成方法製備。

【0048】 式I化合物可如下文方案I中所示製備。

【0049】

方案I：

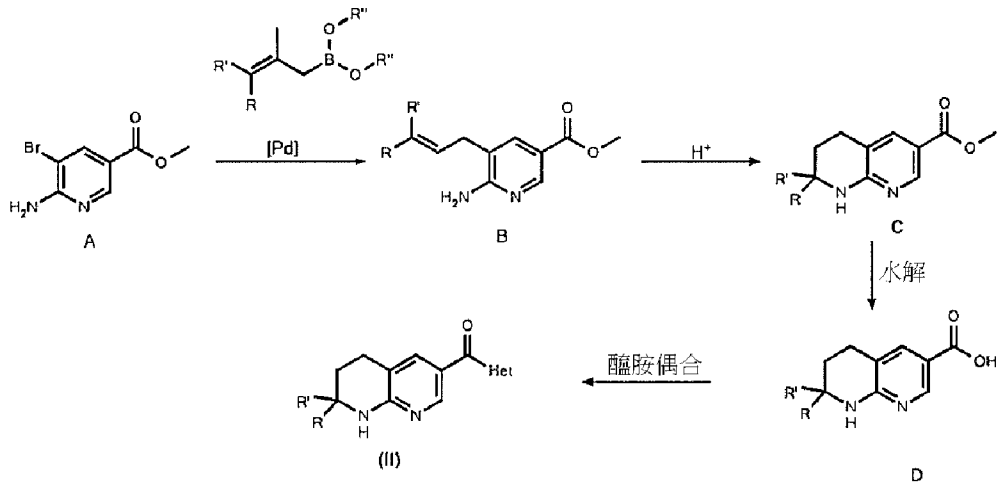


在方案I中，將吡啶**A**用適當乙烯系醯酸/醯酸酯利用鈀催化(例如四(三苯基膦)-鈀)處理，以產生吡啶**B**。藉由使用強酸(例如H₂SO₄或HCl)使得環化成部分飽和二環**C**。使雜環**C**之酯水解(例如利用aq. HCl)，之後醯胺偶合(例如TBTU或HATU作為偶合劑)，以得到通式(I)之化合物。

式II化合物可如下文方案II-a及II-b中所示製備。

【0050】

方案II-a：

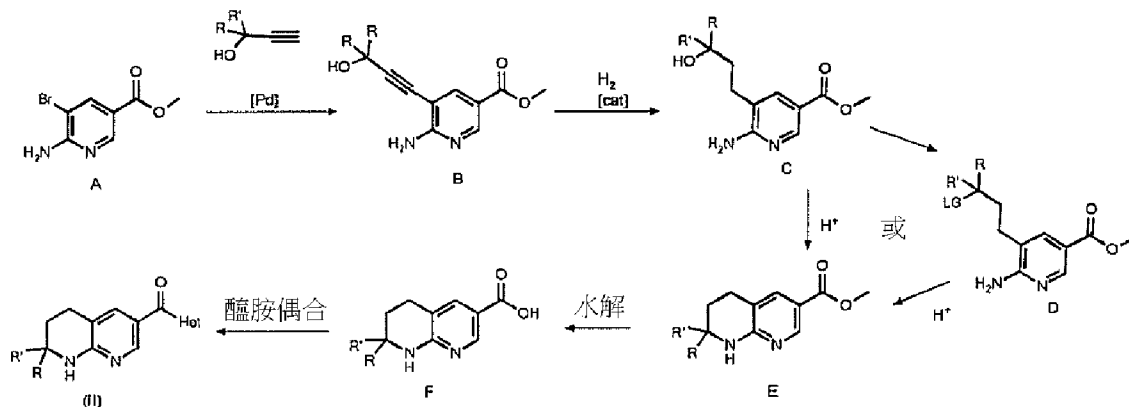


在方案II-a中，將吡啶**A**用適當烯丙系醯酸/醯酸酯利用鈀催化(例如四(三苯基膦)-鈀)處理，以產生吡啶**B**。藉由使用強酸(例如H₂SO₄或HCl)實施環化成部分飽和二環**C**。使雜環**C**之酯水解(例如利用aq. HCl)，之後

醯胺偶合(例如TBTU或HATU作為偶合劑)，以得到通式(II)之化合物。

【0051】

方案II-b：

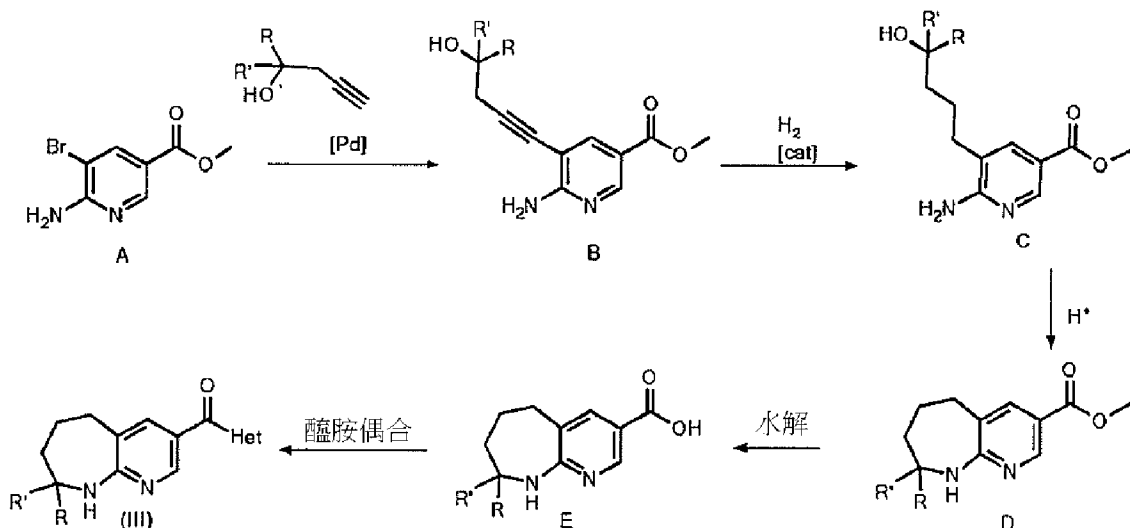


在方案II-b中，將吡啶**A**用適當炔丙醇用鈀及銅催化(例如四(三苯基膦)-鈀及CuI)處理以生成吡啶**B**。在將三鍵催化氫化(例如Pd/C，在H₂存在下)成吡啶**C**後，藉由使用強酸(例如H₂SO₄或HCl)環化成部分飽和二環**E**。或者，環化可經由兩步機制進行，其中在環化條件之前安裝脫離基(例如氯化物，經由用亞硫醯氯處理反應物(substrate)) (吡啶**D**)。使雜環**E**之酯水解(例如利用aq. HCl)，之後醯胺偶合(例如TBTU或HATU作為偶合劑)，以得到通式(II)之化合物。

式III化合物可如下文方案III-a及III-b中所示製備。

【0052】

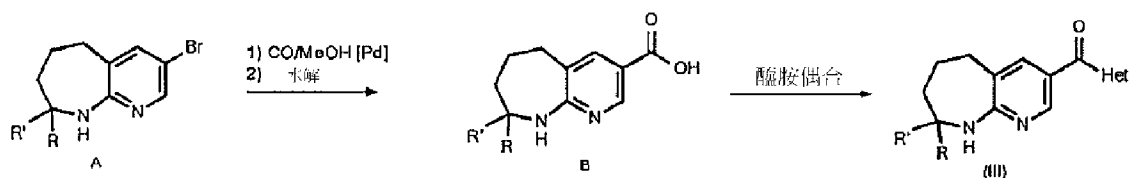
方案III-a：



在方案III-a中，將吡啶**A**用適當均炔丙醇在鈀催化(例如四(三苯基膦)-鈀)下處理以生成吡啶**B**。在將三鍵催化氫化(例如Pd/C，在H₂存在下)成吡啶**C**後，藉由使用強酸(例如H₂SO₄或HCl)環化成部分飽和二環**D**。使雜環**D**之酯水解(例如利用aq. HCl)，之後醯胺偶合(例如TBTU或HATU作為偶合劑)，以得到通式(III)之化合物。

【0053】

方案III-b：



在方案III-b中，藉由在Pd-觸媒系統(例如1,1'-雙-(二苯基膦基)-二茂鐵及Pd(OAc)₂)存在下使用CO及MeOH羰基化二環**A**。使雜環**B**之酯水解(例如利用aq. HCl)，之後醯胺偶合(例如TBTU或HATU作為偶合劑)，以得到通式(III)之化合物。

【0054】

合成實例

以下實例意欲闡釋本發明且不限制本發明：術語「環境溫度」及

「室溫」可互換使用且指定約20℃之溫度。

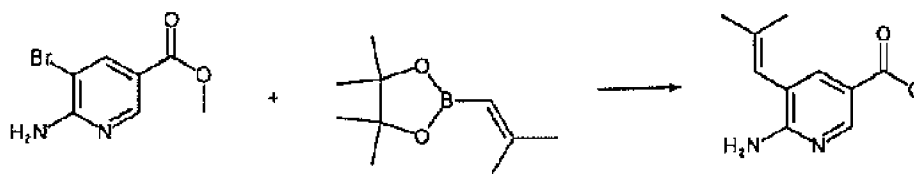
【0055】

起始化合物之製備

中間體I

中間體I.1 (一般途徑)

6-胺基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯



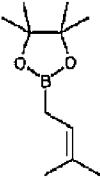
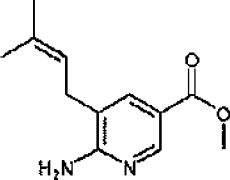
向 1.6 g (6.93 mmol) 6-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸甲基酯於 13.9 mL (27.7 mmol ; 2 mol/L) Na_2CO_3 溶液及 30 mL 二噁烷中之混合物中添加 1.89 g (10.4 mmol) 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷且將混合物用氬吹掃。然後添加 800 mg (0.69 mmol) 四(三苯基膦)-鈾且將反應混合物於 120℃ 下攪拌 40min。在冷卻至 RT 後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋且用 sat. aq. NaHCO_3 溶液與水之混合物 (1:1) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析 (矽膠；CyH/EtOAc 1/1) 純化所得粗產物。

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 206.2 g/mol)

ESI-MS : 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC) : 0.69 min (方法 A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體I.1)製備：

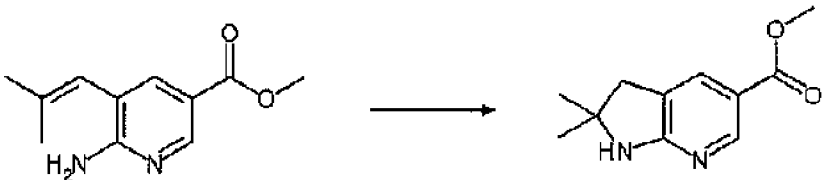
In.	起始材料	結構	EI-MS	HPLC滯留時間(方法) [min]
I.2			221 [M+H] ⁺	0.90 (B)

【0056】

中間體II

中間體II.1 (一般途徑)

2,2-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基酯



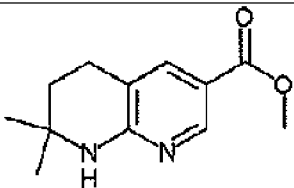
將1.36 g (6.27 mmol) 6-胺基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯(I.1)於10 mL (142.7 mmol) conc. H₂SO₄中之混合物於RT下攪拌20min。將混合物傾倒至冰水上，用NaOH (4 mol/L)鹼化且用DCM萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以獲得產物。

C₁₁H₁₄N₂O₂ (M = 206.2 g/mol)

ESI-MS : 207 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.62 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體II.1)製備：

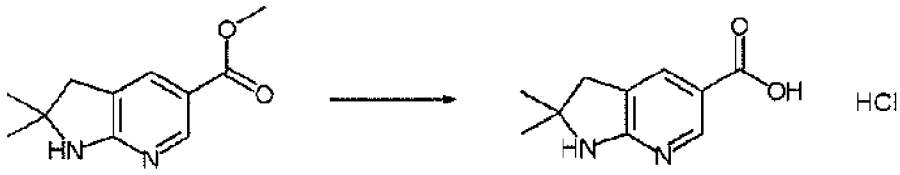
In.	起始材料	結構	反應 條件	EI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
II.2	I.2		RT 30 min	221 [M+H] ⁺	0.61 (H)

【0057】

中間體III

中間體III.1 (一般途徑)

2,2-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸



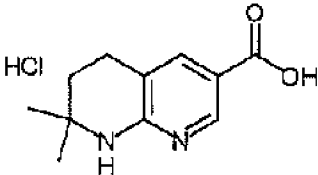
將1.51 g (7.32 mmol)中間體II.1於10 mL HCl (conc. 6 mol/L)中之混合物於100℃下攪拌35 min。其後，將反應混合物冷卻至RT，過濾出沈澱且乾燥以獲得產物。

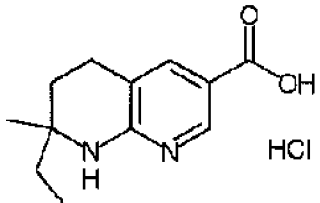
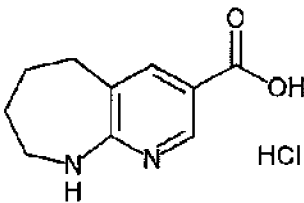
C₁₀H₁₂N₂O₂* HCl (M = 228.7 g/mol)

ESI-MS : 193 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.54 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體III.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應 條件	EI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
III.2	II.2		80℃ 4.5 h	207 [M+H] ⁺	0.43 (B)

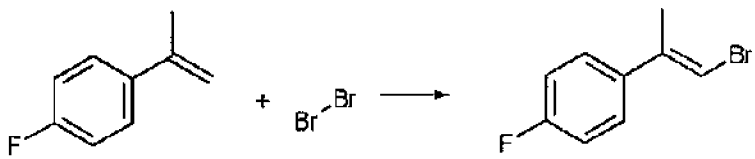
III.3	XIX.1		90°C 2h 蒸發 以獲 得粗 產物	221 [M+H] ⁺	0.65 (A)
III.4	XXVI		75°C 4 h	193 [M+H] ⁺	0.14 (B)

【0058】

中間體IV

中間體IV.1 (一般途徑)

1-[(1E)-1-溴丙-1-烯-2-基]-4-氟苯



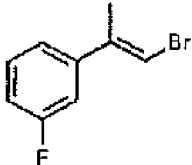
將10.0 g (73.4 mmol) 1-氟-4-(丙-1-烯-2-基)苯溶解於100 mL DCM中且冷卻至0°C。然後於0-5°C下逐滴添加3.96 mL (77.1 mmol)溴且將反應混合物於0°C下攪拌直至溶液持續冷卻為止。使反應混合物升溫至RT且繼續攪拌1h。添加150 mL aq. Na₂S₂O₃溶液(1 mol/L)且分離有機層，乾燥且在真空中去除溶劑。分若干份向粗製中間體中添加50 mL 2-甲基丙-2-醇及9.89 g (88.1 mmol) KO^tBu (警告：放熱)。最後，將反應混合物於70°C下攪拌5 min。將混合物冷卻至RT，用H₂O及DCM稀釋且分離各層。乾燥有機層且在真空中去除溶劑。藉由真空蒸餾(0.03毫巴)純化剩餘殘餘物，以獲得產物。

C₉H₈BrF (M = 215.1 g/mol)

EI-MS : 214/216 [M*]⁺

R_t (HPLC) : 1.16 min (方法I)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體IV.1)製備：

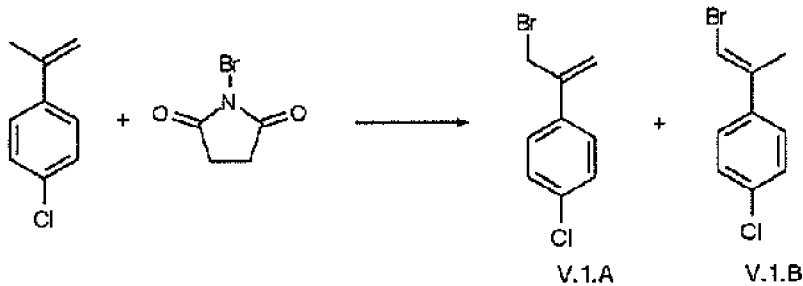
In.	起始材料	結構	EI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
IV.2	XIV		214/216 [M*] ⁺	1.14 (A)

【0059】

中間體V

中間體V.1 (一般途徑)

1-[(1E)-1-溴丙-1-烯-2-基]-4-氯苯



向30 mL (0.21 mol) 1-氯-4-(丙-1-烯-2-基)苯於100 mL氯苯中之混合物中添加40.7 g (229 mmol) *N*-溴琥珀醯亞胺及1.71 g (10.4 mmol) 2,2'-偶氮雙(異丁腈)且將混合物於132 °C下攪拌20min。冷卻後，過濾反應混合物，將沈澱用DCM洗滌一次且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠；PE/DCM, 9/1)純化粗產物，以獲得兩種產物。

產物A

C₉H₈BrCl (M = 231.5 g/mol)

ESI-MS : 230/232 [M+H]⁺

R_f (TLC) 0.45 (PE/DCM 9/1)

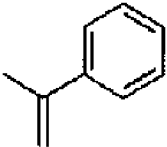
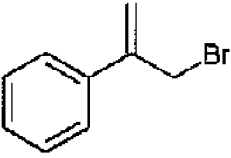
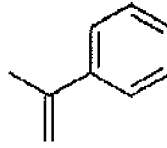
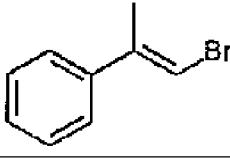
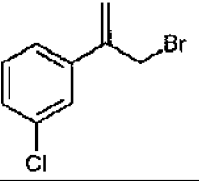
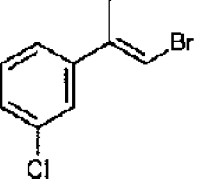
產物B

C₉H₈BrCl (M = 231.5 g/mol)

ESI-MS : 230/232 [M+H]⁺

R_f (TLC) 0.59 (PE/DCM 9/1)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體V.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應 條件	EI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
V.2.A			130°C 20 min	196/198 [M+H] ⁺	1.05 (A)
V.2.B			130°C 20 min	196/198 [M+H] ⁺	1.13 (A)
V.3.A	XIV.2		130°C 20 min	230/232 [M+H] ⁺	1.11 (A)
V.3.B	XIV.2		130°C 20 min	230/232 [M+H] ⁺	1.19 (A)

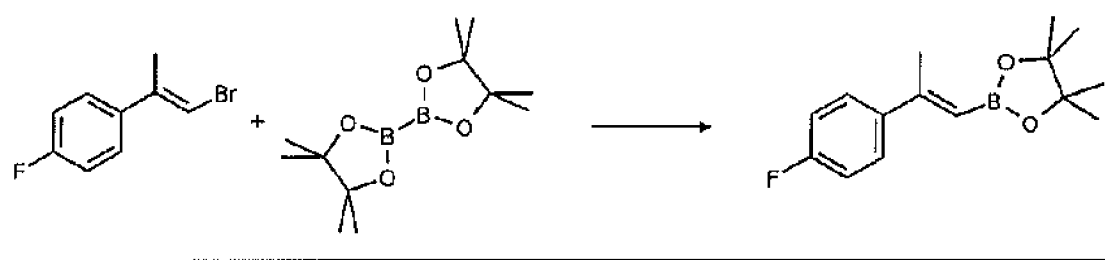
【0060】

中間體VI

中間體VI.1 (一般途徑)

2-[(1E)-2-(4-氟苯基)丙-1-烯-1-基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

雜環戊烷

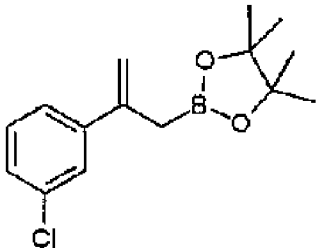
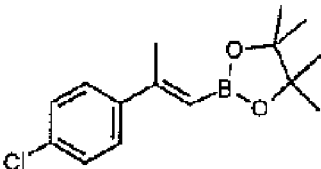


將10.0 g (46.5 mmol)中間體IV.1、17.9 g (69.7 mmol) 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及11.9 g (121 mmol)乙酸鉀於100 mL二噁烷中之混合物用氬吹掃。然後添加3.80 g (4.65 mmol) [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與DCM (1:1)之複合物且將混合物於90℃下攪拌1h。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc稀釋且用sat. aq. NaHCO₃溶液與水(1:1)之混合物洗滌，經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠；CyH/EtOAc)純化粗產物，以獲得產物。

C₁₅H₂₀BFO₂ (M = 262.1 g/mol)
ESI-MS : 263 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 1.24 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體VI.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
VI.2	V.2.B		100 °C 1.5 h	245 [M+H] ⁺	1.20 (A)
VI.3	IV.2.		90°C 2 h	263 [M+H] ⁺	1.25 (A)

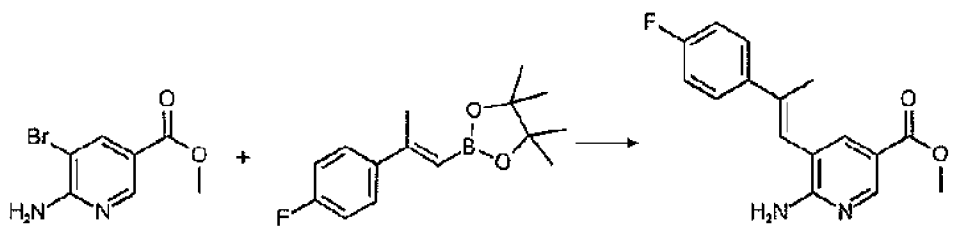
In.	起始材料	結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
VI.4	V.3.A		120 °C 20 min	279 [M+H] ⁺	1.21 (A)
VI.5	V.1.B		120 °C 1h	279/81 [M+H] ⁺	1.26 (A)

【0061】

中間體VII

中間體VII.1 (一般途徑)

6-胺基-5-[(1E)-2-(4-氟苯基)丙-1-烯-1-基]吡啶-3-甲酸甲基酯



向5.23 mL (10.5 mmol ; 2 mol/L) Na₂CO₃溶液及10 mL二噁烷中之0.60 g (2.61 mmol) 6-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸甲基酯中添加0.69 g (2.61 mmol) 中間體VI.1 且將所得混合物用氬吹掃。然後添加302 mg (0.26 mmol) 四(三苯基磷)-鈾(0)且將反應混合物於120 °C 下攪拌40min。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc稀釋且用sat. aq. NaHCO₃溶液與水(1:1)之混合物洗滌，經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠；CyH/EtOAc 1/1)純化所得粗產物，以獲得產物。

C₁₆H₁₅FN₂O₂ (M = 286.3 g/mol)

ESI-MS : 287 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.81 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體VII.1)製備：

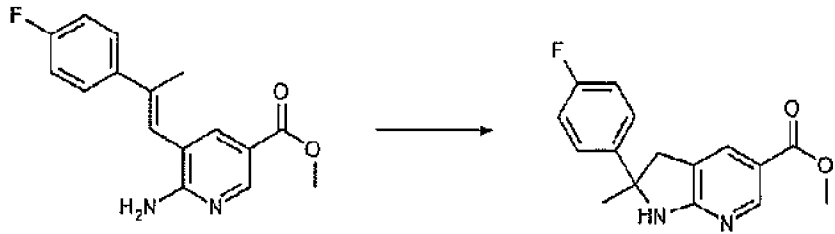
In.	起始材料	結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
VII.2	VI.2		120°C 30 min	269 [M+H] ⁺	0.81 (A)
VII.3	VI.3		120°C 30 min	287 [M+H] ⁺	0.82 (A)
VII.4	VI.4		120°C 40 min	303/05 [M+H] ⁺	0.83 (A)
VII.5	VI.5		120°C 60 min	303 [M+H] ⁺	0.86 (A)

【0062】

中間體VIII

中間體VIII.1 (一般途徑)

2-(4-氟苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲基酯

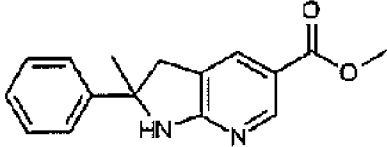
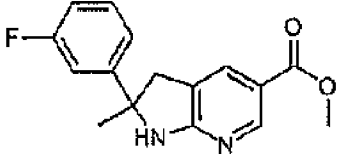
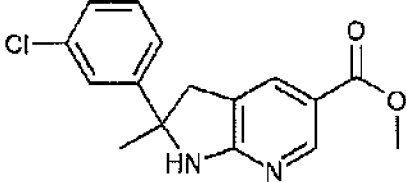
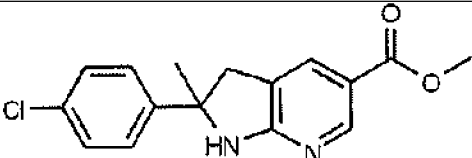


將 4.50 g (14.15 mmol) 中間體 VII.1 及 30 mL (428 mmol) conc.

H₂SO₄之混合物於RT下攪拌80min。將混合物傾倒至冰水上，用NaOH (6 mol/L)稍微鹼化且用DCM萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空中去除溶劑。將剩餘固體與二乙醚一起研磨。



以下化合物係根據上述一般程序(中間體VIII.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
VIII.2	VII.2		RT 10 min	269 [M+H] ⁺	0.76 (A)
VIII.3	VII.3		RT 20 min 藉由矽膠 純化， CyH/EtOAc	287 [M+H] ⁺	0.77 (A)
VIII.4	VII.4		RT 20 min	303 [M+H] ⁺	0.82 (A)
VIII.5	VII.5		RT 10 min	303 [M+H] ⁺	0.76 (A)

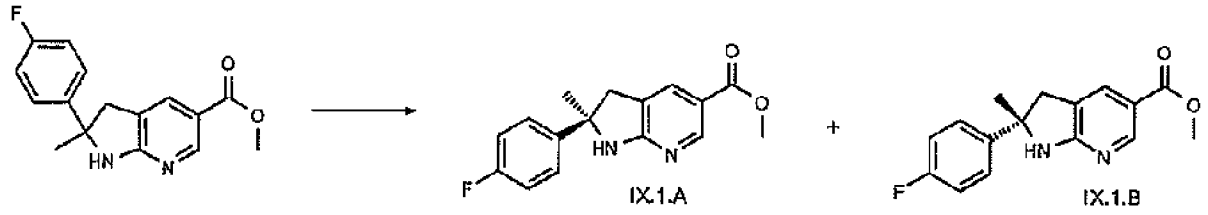
【0063】

中間體IX

中間體IX.1 (一般途徑)

(2R)-2-(4-氟苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲

基酯及(2S)-2-(4-氟苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲
基酯



藉由手性SFC分離350 mg (1.21 mmol)中間體VIII.1 (對於製備型規模為方法E)。

產物IX.1.A (第一溶析)：

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ (M = 286.3 g/mol)

ESI-MS : 287 [M+H]⁺

Rt (HPLC) : 2.57 min (方法E)

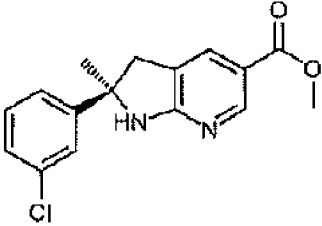
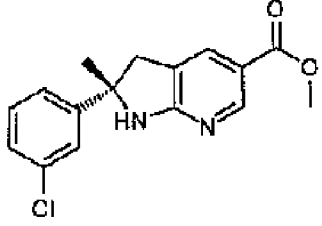
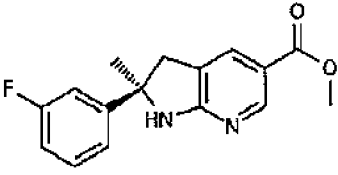
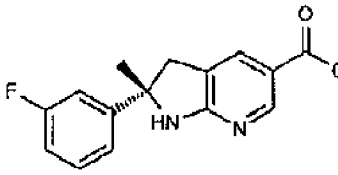
產物IX.1.B (第二溶析)：

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ (M = 286.3 g/mol)

Rt (HPLC) : 3.88 min (方法E)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體IX.1)製備：

In.	起始材料	結構	HPLC滯留時間 (方法)[min]
IX.2.A	VIII.5		2.72 (F)
IX.2.B	VIII.5		4.50 (F)

In.	起始材料	結構	HPLC滯留時間 (方法)[min]
IX.3.A	VIII.4		2.13 (D)
IX.3.B	VIII.4		9.82 (D)
IX.4.A	VIII.3		3.16 (C)
IX.4.B	VIII.3		3.36 (C)

【0064】

中間體X

中間體X.1.A (一般途徑)

(2R)-2-(4-氟苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸鹽
酸鹽



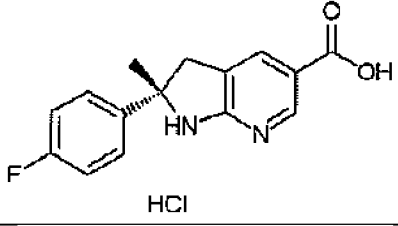
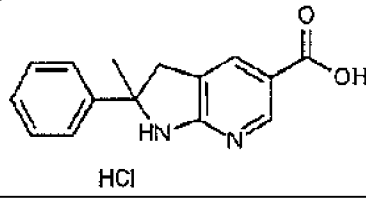
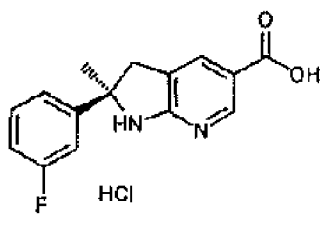
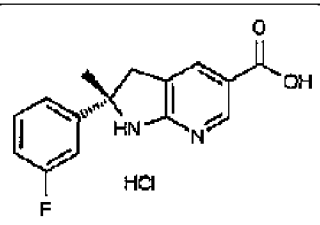
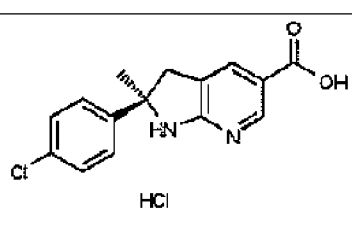
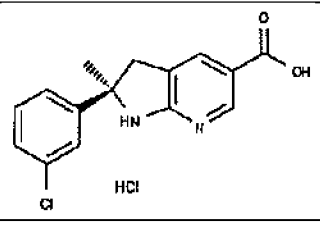
將15 mL HCl (6 mol/L)中之980 mg (3.42 mmol)中間體IX.1.A於90 °C下攪拌3 h。將反應混合物在真空中濃縮，添加20 mL異丙醇且再次在真空中濃縮。將所得產物與DIPE一起研磨。

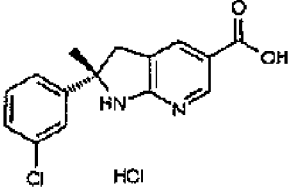
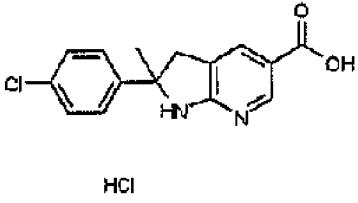
C₁₅H₁₃FN₂O₂*HCl (M = 308.7 g/mol)

ESI-MS : 273 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 6.87 min (方法G)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體X.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
X.1.B	IX.1.B		90°C 3 h	273 [M+H] ⁺	3.35 (G)
X.2	VIII.2		80°C 1.5 h	255 [M+H] ⁺	0.68 (A)
X.3.A	IX.4.A		90°C 1h	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.3.B	IX.4.B		90°C 1h	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.4.A	IX.2.A		90°C 1h	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.5.A	IX.3.A		90°C 1h	289/91 [M+H] ⁺	0.74 (A)

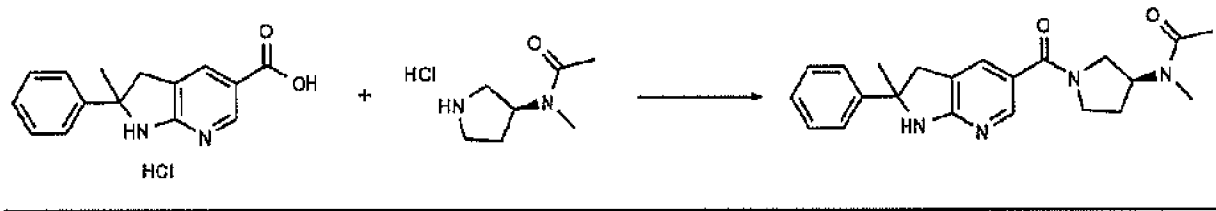
In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
X.5.B	IX.3.B		90°C 1h	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.6	VIII.5		80°C 2 h 經由HPLC (ACN/H ₂ O/TF A)純化	289/91 [M+H] ⁺	0.76 (A)

【0065】

中間體XI

中間體XI.1 (一般途徑)

N-[(3*S*)-1-[2-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羧基]吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺



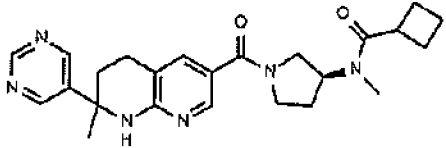
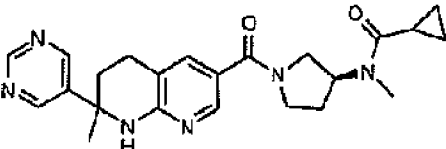
向48 mg (0.19 mmol)中間體X.2及43.8 mg (0.25 mmol)中間體XVI於2 mL DMF及161 μ L (0.94 mmol) DIPEA中之混合物中添加108 mg (0.28 mmol) HATU且將反應混合物於RT下攪拌20 min。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化反應混合物。

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M = 378.5 g/mol)

ESI-MS : 379 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.82 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體XI.1)製備：

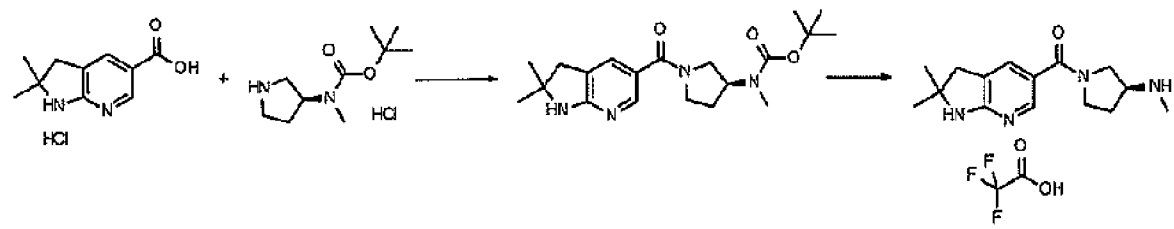
In.	起始材料		結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
XI.2	XXI.3	XXIII		RT 10 min	435 [M+H] ⁺	0.77 (B)
XI.3	XXI.3	XXV		RT 10 min	421 [M+H] ⁺	0.73 (B)

【0066】

中間體XII

中間體XII.1 (一般途徑)

(3S)-1-{2,2-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基}-N-甲基吡咯啉-3-胺；三氟乙酸



向350 mg (1.53 mmol)中間體III.1及540 mg (2.30 mmol)中間體XVI於6 mL DMF及920 μ L (5.36 mmol) DIPEA中之混合物中添加870 mg (2.30 mmol) HATU且將反應混合物攪拌幾分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)純化混合物。

C₂₀H₃₀N₄O₃ (M = 374.4 g/mol)

ESI-MS : 375 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.92 min (方法B)

將上文提及之中間體溶解於5 mL DCM中，添加1mL TFA且將混合

物於RT下攪拌2h。其後，在真空中去除所有揮發物。



ESI-MS : 275 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.72 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體XII.1)製備：

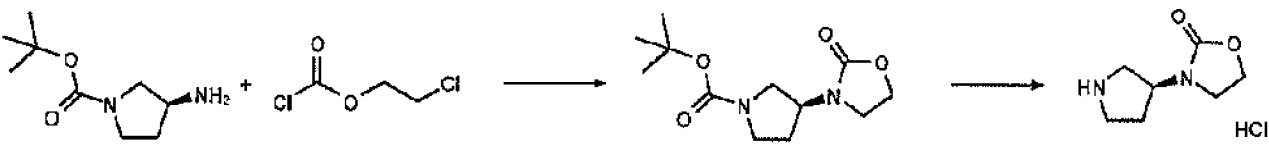
In.	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
XII.2	III.2			289 [M+H] ⁺	0.75 (B)

【0067】

中間體XIII

中間體XIII.1 (一般途徑)

3-[(3S)-吡咯啉-3-基]-1,3-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽



將2.00 g (10.7 mmol) (3S)-3-胺基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯於0.5 mL DCM及4 mL aq. NaOH (50%)中之混合物冷卻至0℃。添加逐滴1.38 g (9.66 mmol)氯甲酸2-氯乙酯於0.5 mL DCM中之混合物且將反應混合物於0°下攪拌1h。添加3.48 g (5.37 mmol)四丁基氫氧化銨(40%，於MeOH中)且將混合物於RT下攪拌過夜。將混合物用H₂O淬滅且用DCM萃取。將合併之有機層在相分離柱上乾燥且在真空中去除溶劑。

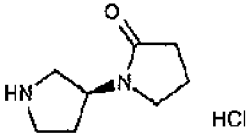
藉由管柱層析(矽膠；CyH/EtOAc)純化粗產物且在真空中去除溶劑。

$C_{12}H_{20}N_2O_4$ (M = 256.3 g/mol)
ESI-MS : 201 [M-tBU+H]⁺
 R_t (HPLC) : 0.82 min (方法B)

將上文提及之產物添加至2.5 mL二噁烷、5 mL (20.0 mmol)二噁烷 (4 mol/L)中之HCl及一些MeOH中且將混合物於RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑以獲得產物。

$C_7H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ (M = 192.6 g/mol)
ESI-MS : 157 [M+H]⁺
 R_t (HPLC) : 0.17 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體XIII.1)製備：

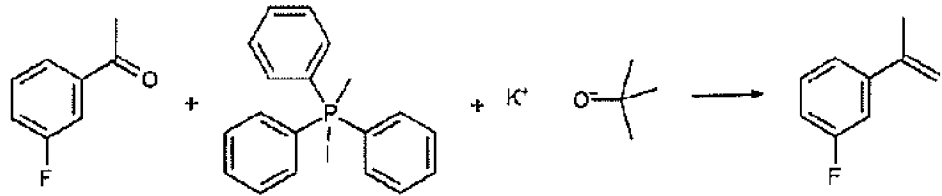
In.	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
XIII.2	(3S)-3-胺基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯			155 [M+H] ⁺	0.27 (B)

【0068】

中間體XIV

中間體XIV.1 (一般途徑)

1-氟-3-(丙-1-烯-2-基)苯



將16.1 g (39.8 mmol)碘(甲基)三苯基-磷烷於130 mL THF中之混合物用冰浴冷卻。然後在冰冷卻期間添加4.47 g (39.8 mmol) 2-甲基丙-2-醇

鉀且將反應混合物攪拌1h。其後，在冰冷卻期間添加5.00 g (36.2 mmol) 1-(3-氟苯基)乙-1-酮於20 mL THF中之溶液且將混合物於RT下攪拌1h。

將混合物用sat.aq. NH₄Cl溶液淬滅且分離各層。乾燥有機層且在真空中去除溶劑。

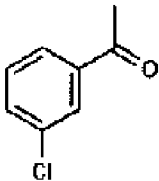
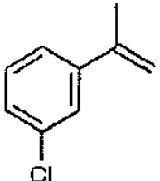
添加50 mL PE且攪拌混合物。分離獲得之油且經Na₂SO₄乾燥PE層，過濾且在真空中去除溶劑，以獲得產物。

C₉H₉F (M = 136.2 g/mol)

EI-MS : 136 [M*]⁺

R_t (HPLC) : 1.09 min (方法A)

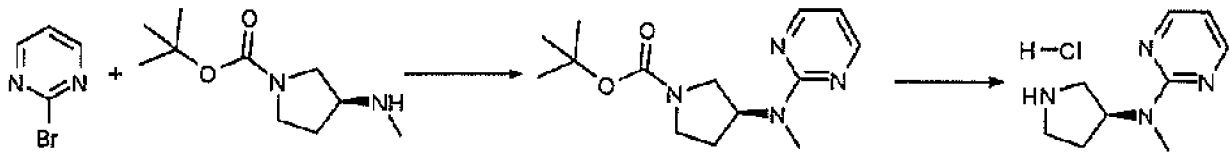
以下化合物係根據上述一般程序(中間體XIV.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	EI-MS	HPLC滯留時間(方法) [min]
XIV.2			0°C, 1 h RT, 1 h	152 [M*] ⁺	1.14 (A)

【0069】

中間體XV

N-甲基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽



將1.00 g (6.29 mmol) 2-溴嘧啶、1.51 g (7.55 mmol) (3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯、3.81 mL (22.0 mmol) DIPEA及10 mL DMF之混合物於120°C下攪拌2 h。在真空中去除溶劑且藉由管柱層析(矽膠；DCM/MeOH)純化粗產物A。

$C_{14}H_{22}N_4O_2$ (M = 278.3 g/mol)

ESI-MS : 279 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.87 min (方法A)

向上文提及之產物中添加10 mL MeOH及4 mL二噁烷(4 mol/L)中之HCl且將混合物於RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑，以獲得最終產物。

$C_9H_{14}N_4 \cdot HCl$ (M = 214.7 g/mol)

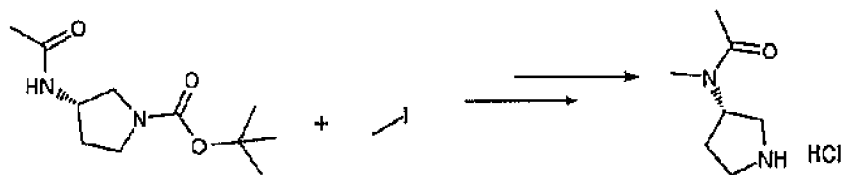
ESI-MS : 179 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.15 min (方法A)

【0070】

中間體XVI

N-甲基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]乙醯胺鹽酸鹽



將2.5 g (11.0 mmol) (3S)-3-乙醯胺基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯及1 mL (15.9 mmol)碘甲烷於25 mL THF中之混合物冷卻至-10℃。然後添加0.75 g (18.8 mmol) NaH (60%)且將混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用H₂O及EtOAc淬滅且劇烈攪拌5min。分離各層且用EtOAc萃取H₂O層。在相分離柱上乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物用10 mL二噁烷中之HCl處理且於RT下攪拌。過濾出獲得之沈澱，用二噁烷洗滌且在真空中乾燥，以獲得產物。

$C_7H_{14}N_2O \cdot HCl$ (M = 178.7 g/mol)

ESI-MS : 143 [M+H]⁺

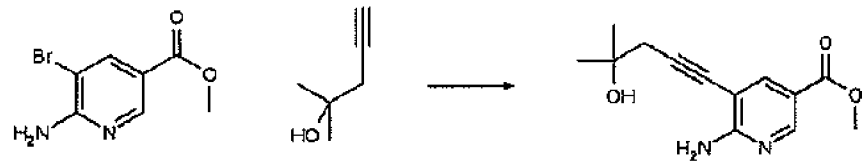
R_t (HPLC) : 0.29 min (方法B)

【0071】

中間體XVII

中間體XVII.1 (一般途徑)

6-胺基-5-(4-羥基-4-甲基戊-1-炔-1-基)吡啶-3-甲酸甲基酯



向8 mL ACN中之0.40 g (1.73 mmol) 6-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸甲基酯及0.22 g (2.25 mmol) 2-甲基戊-4-炔-2-醇中添加0.84 mL (6.06 mmol) TEA、33.0 mg (0.17 mmol) Cu(I)I及0.20 g (0.17 mmol)四(三苯基膦)-鉀(0)且將反應混合物於80 °C下攪拌1h。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc稀釋且用sat. aq. NH₄Cl溶液與氨(9:1)之混合物洗滌，在相分離柱上乾燥有機層且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠；CyH/EtOAc 9/1)純化所得粗產物，以獲得產物。

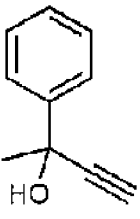
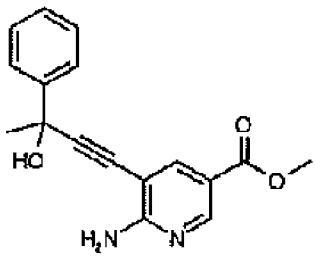
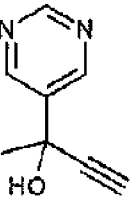
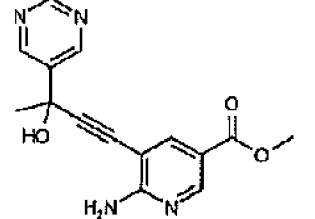
C₁₃H₁₆N₂O₃ (M = 248.2 g/mol)

ESI-MS : 249 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.67 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(中間體XVII.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
XVII.2			80 °C 1.5 h 藉由HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH) 純化	283 [M+H] ⁺	0.87 (B)

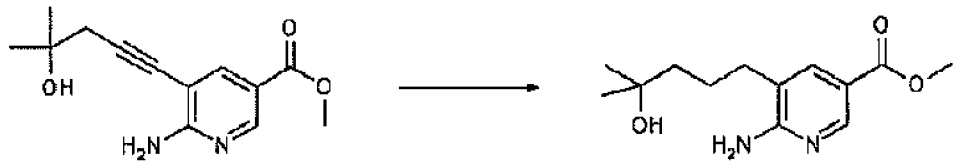
XVII.3			80°C 1.5 h 藉由HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH) 純化	297 [M+H] ⁺	0.92 (B)
XVII.4			80°C 35 min	299 [M+H] ⁺	0.68 (A)

【0072】

中間體XVIII

中間體XVIII.1 (一般途徑)

6-胺基-5-(4-羥基-4-甲基戊基)吡啶-3-甲酸甲基酯



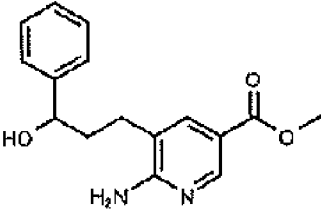
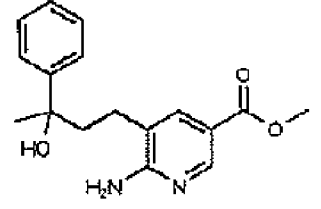
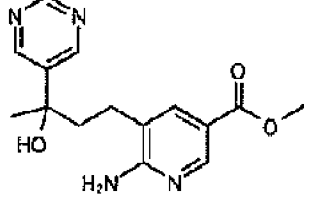
將0.40 g (1.61 mmol)中間體XVII.1、40.0 mg Pd/C (10%)及10 mL MeOH之混合物於RT及3巴H₂下氫化1h。過濾混合物且在真空中去除溶劑以獲得產物。

C₁₃H₂₀N₂O₃ (M = 252.3 g/mol)

ESI-MS : 253 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.63 min (方法A)

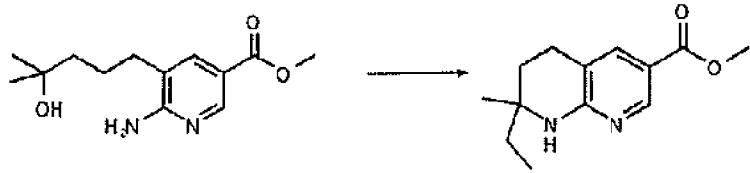
以下化合物係根據上述一般程序(中間體XVIII.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
XVIII.2	XVII.2		藉由HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH) 純化	287 [M+H] ⁺	0.85 (B)
XVIII.3	XVII.3		藉由HPLC (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH) 純化	301 [M+H] ⁺	0.88 (B)
XVIII.4	XVII.4		Pd(II)OH，EtOH RT，過夜	303 [M+H] ⁺	0.58 (A)

【0073】

中間體XIX

7-乙基-7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-甲酸甲基酯



將500 mg (1.98 mmol)中間體XVIII.1及5 mL conc. H₂SO₄之混合物於RT下攪拌。將反應混合物傾倒至冰上且使用aq. NaOH (濃度：4 mol/L)小心地鹼化。將水相用DCM萃取兩次。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中去除溶劑。藉由HPLC (ACN/H₂O/TFA)純化粗產物。

C₁₃H₁₈N₂O₂ (M = 234.2 g/mol)

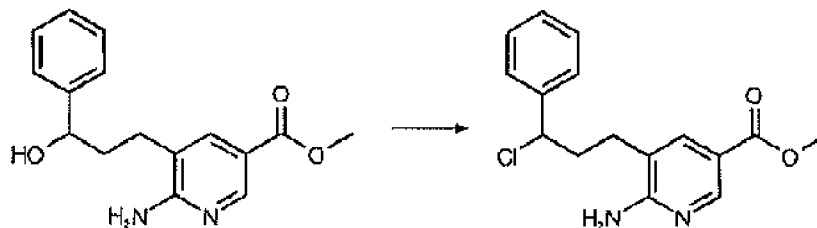
ESI-MS： 235 [M+H]⁺

R_t (HPLC)： 0.71 min (方法A)

【0074】

中間體XX

6-氨基-5-(3-氯-3-苯丙基)吡啶-3-甲酸甲基酯



向0.12 g (0.43 mmol) XVIII.2於1 mL三氯甲烷中之溶液中添加93.7 μ L (1.29 mmol)亞硫醯氯且將混合物於60℃下攪拌過夜。在真空中去除溶劑，以獲得粗產物。

$C_{16}H_{17}ClN_2O_2$ (M = 304.7 g/mol)

ESI-MS : 305/307 [M+H]⁺

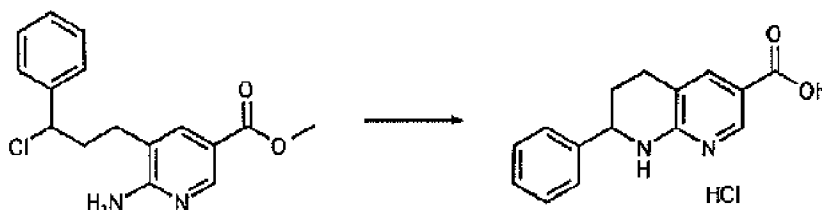
R_t (HPLC) : 0.81 min (方法A)

【0075】

中間體XXI

中間體XXI.1 (一般途徑)

7-苯基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-甲酸



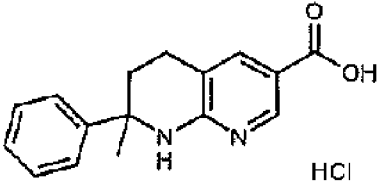
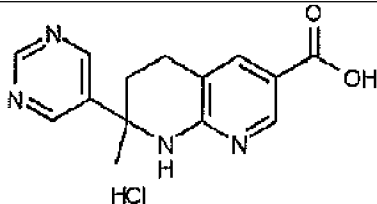
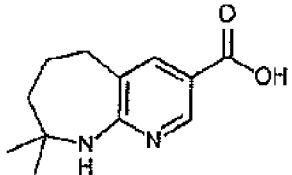
將0.13 g (0.43 mmol)中間體XX於1 mL HCl (6 mol/L)中之混合物於100℃下攪拌1.5 h。在真空中去除溶劑以獲得粗產物。

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (M = 254.2 g/mol)

ESI-MS : 255 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.70 min (方法A)

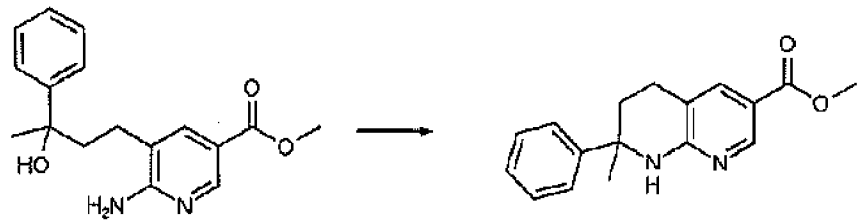
以下化合物係根據上述一般程序(中間體XXI.1)製備：

In.	起始材料	結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 [min](方法)
XXI.2	XXII.1		100°C 1.5 h	269 [M+H] ⁺	0.74 (A)
XXI.3	XVIII.4		120°C 1.5 h	271 [M+H] ⁺	0.48 (A)
XXI.4	XVIII.1		100°C 16 h 經由 HPLC純 化	221 [M+H] ⁺	0.66 (H)

【0076】

中間體XXII

7-甲基-7-苯基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-甲酸甲基酯



向0.10 g (0.33 mmol)實例XVIII.3於1 mL三氯甲烷中之溶液中添加72.6 μL (1.00 mmol)亞硫醯氯且將混合物於60°C下攪拌過夜。添加額外73 μL (1.00 mmol)亞硫醯氯且將混合物於60°C下攪拌3h。在真空中去除溶劑且藉由HPLC (ACN/H₂O/TFA)純化粗產物。

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (M = 282.3 g/mol)

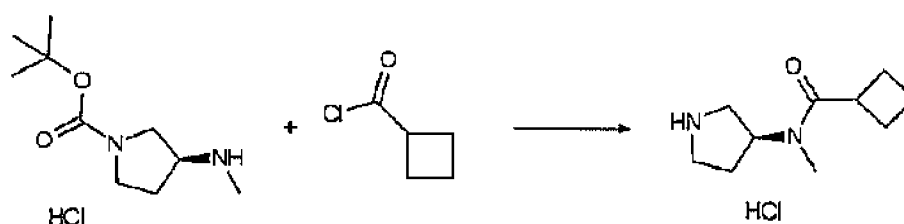
ESI-MS : 283 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.82 min (方法A)

【0077】

中間體XXIII

N-甲基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]環丁烷甲醯胺



在冰冷卻下向1.00 g (4.22 mmol) (3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯鹽酸鹽及2.94 mL (21.1 mmol) TEA於25 mL DCM中之混合物中逐滴添加0.53 mL (4.65 mmol)環丁烷羰基氯且將混合物於0℃下攪拌10 min。然後過濾出固體且將濾液用sat. NH₄Cl溶液洗滌1次，用sat. NaHCO₃溶液洗滌1次且用sat. NaCl溶液洗滌1次。經Na₂SO₄乾燥有機層且在真空中去除溶劑。

然後將殘餘物添加至3 mL MeOH中，之後添加3 mL (12.0 mmol)二噁烷(4 mol/L)中之HCl。將混合物於RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑以獲得粗產物。

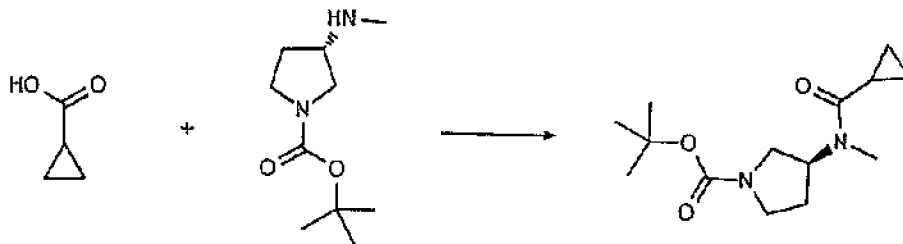
$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (M = 218.7 g/mol)

ESI-MS : 183 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.67 min (方法B)

【0078】

中間體XXIV

(3S)-3-(N-甲基環丙烷醯胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

將0.38 mL (4.77 mmol)環丙烷羧酸、1.00 g (4.99 mmol) (3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯、1.69 g (5.25 mmol) TBTU及2.06 mL (11.9 mmol) DIPEA於10 mL DMF中之混合物於RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑。將殘餘物用20 mL sat. NaHCO₃溶液稀釋，並用EtOAc萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中去除溶劑以獲得產物。

C₁₄H₂₄N₂O₃ (M = 268.3 g/mol)

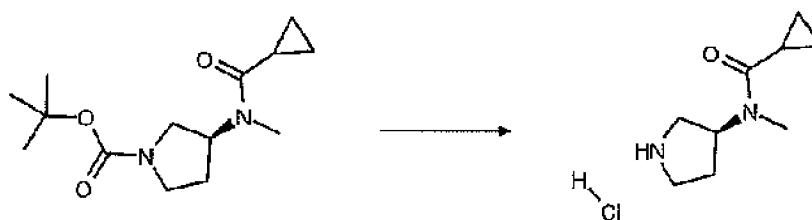
ESI-MS : 269 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.51 min (方法A)

【0079】

中間體XXV

N-甲基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]環丙烷甲醯胺鹽酸鹽



將1.27 g 中間體XXIV、10 mL (40.0 mmol)二噁烷(4 mol/L)中之HCl及10 mL二噁烷之混合物於RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑以獲得產物。

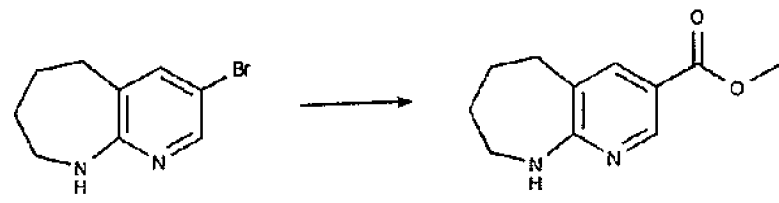
C₉H₁₆N₂O * HCl (M = 204.7 g/mol)

ESI-MS : 169 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.58 min (方法B)

【0080】

中間體XXVI

5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮呋-3-甲酸甲基酯



向 2 mL 甲醇及 2 mL DMF 中給予 0.20 g (0.88 mmol) 3- 溴 - 5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮呋、0.02 g (44.0 μmol) 1,1'-雙-(二苯基膦基)-二茂鐵、0.01 g (44.0 μmol) Pd(OAc)₂及0.25 mL TEA (1.76 mmol)。脫氣後，將反應混合物用CO (5巴)吹掃且於80℃下攪拌18 h。冷卻至 RT 後，過濾混合物且在真空中去除溶劑。藉由 HPLC (ACN/H₂O/NH₃)純化粗產物。

C₁₁H₁₄N₂O₂ (M = 206.2 g/mol)
ESI-MS : 207 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.85 min (方法B)

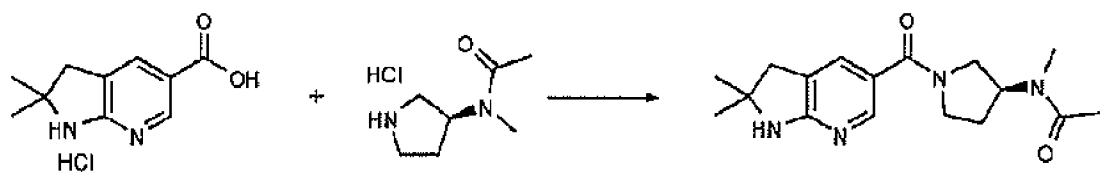
【0081】

最終化合物之製備

實例1

實例1.1 (一般途徑)

N-[(3S)-1-{2,2-二甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基}吡咯啉-3-基]-N-甲基乙醯胺



向33.0 mg (0.14 mmol)中間體III.1及38.7 mg (0.22 mmol)中間體XVI於1 mL DMF中之混合物中添加74.0 μ L (0.43 mmol) DIPEA及82.3 mg (0.22 mmol) HATU且將反應混合物攪拌幾分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 316.4 g/mol)
ESI-MS : 317 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.71 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例1.1)製備：

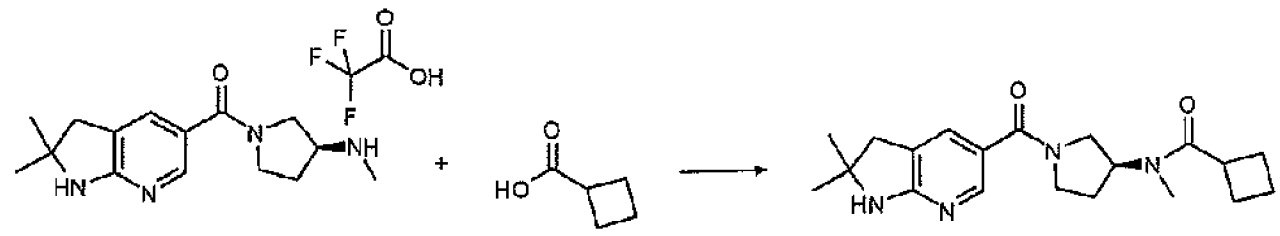
實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
1.2	III.1	XIII.2		RT 5 min	329 [M+H] ⁺	0.72 (B)
1.3	III.1	XIII.1		RT 5 min	331 [M+H] ⁺	0.70 (B)
1.4	III.1			RT 10 min	316 [M+H] ⁺	0.78 (B)
1.5	III.1			RT 10 min	302 [M+H] ⁺	0.74 (B)

【0082】

實例2

實例2.1 (一般途徑)

N-[(3*S*)-1-{2,2-二甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基}吡咯啉-3-基]-*N*-甲基環丁烷甲醯胺

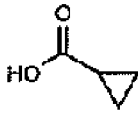
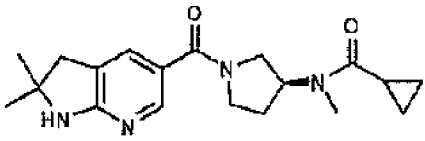


向50.0 mg (0.13 mmol)中間體XII.1及19.3 mg (0.19 mmol)環丁烷羧酸於1 mL (119 mmol) DMF及77.0 μ L (0.45 mmol) DIPEA中之混合物中添加73.4 mg (0.19 mmol) HATU且將反應混合物於RT下攪拌30min。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

$C_{17}H_{24}N_4O_2$ (M = 356.5 g/mol)
ESI-MS : 357 [M+H]⁺
*R*_t (HPLC) : 0.89 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例2.1)製備：

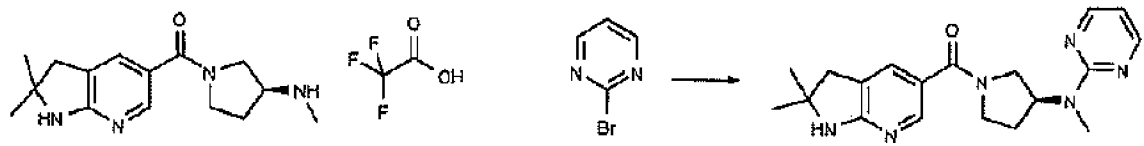
實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
2.2	XII.1			RT 30 min	368 [M+H] ⁺	0.76 (B)
2.3	XII.1			RT 30 min	371 [M+H] ⁺	0.91 (B)
2.4	XII.1			RT 30 min	393 [M+H] ⁺	0.81 (B)

實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
2.5	XII.1			RT 30 min	343 [M+H] ⁺	0.90 (B)

【0083】

實例3

N-[(3*S*)-1-{2,2-二甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基}吡咯啉-3-基]-*N*-甲基嘧啶-2-胺



將50.0 mg (0.13 mmol)中間體XII.1及22.5 mg (0.14 mmol) 2-溴-嘧啶於111 μL (0.64 mmol) DIPEA及1.5 mL (18.4 mmol) DMF中之混合物於120℃下攪拌過夜。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

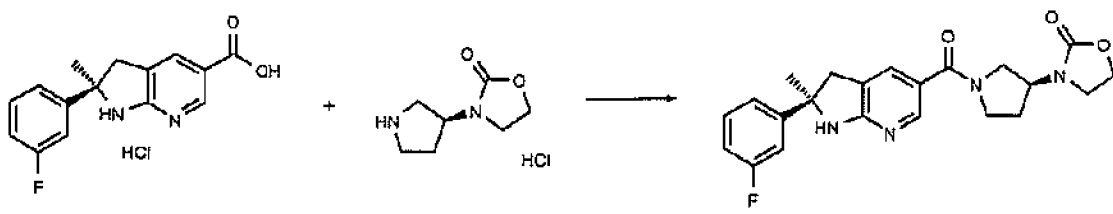
C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 352.4 g/mol)
ESI-MS : 353 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.83 min (方法B)

【0084】

實例4

實例4.1 (一般途徑)

3-[(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(3-氟苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]-1,3-噁唑啉-2-酮



向45.0 mg (0.15 mmol)中間體X.3.A及33.7 mg (0.18 mmol)中間體XIII.1於2 mL (30.6 mmol) DMF及149 μ L (0.87 mmol) DIPEA中之混合物中添加83.1 mg (0.22 mmol) HATU且將反應混合物攪拌幾分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

C₂₂H₂₃FN₄O₃ (M = 410.4 g/mol)
ESI-MS : 411 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.70 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(實例4.1)製備：

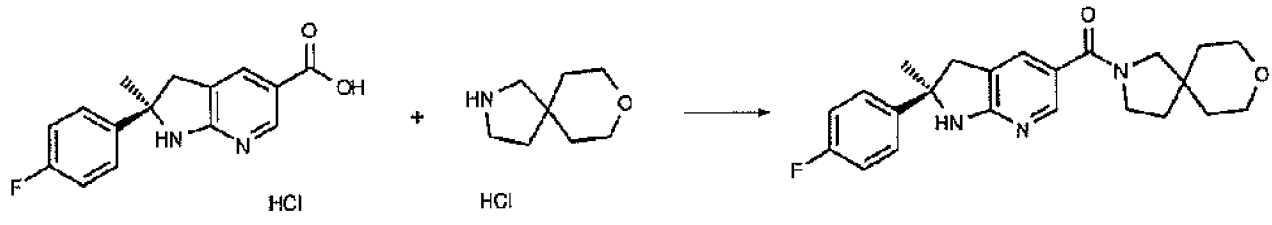
實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
4.2	X.3.B	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	0.35 (B)
4.3	X.3.A	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	0.70 (A)
4.4	X.3.A	XIII.2		RT 5 min	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)

【0085】

實例5

實例5.1 (一般途徑)

2-[(2R)-2-(4-氟苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧基]-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷



向40.0 mg (0.13 mmol)中間體X.1.A及27.6 mg (0.16 mmol) 8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽於1.5 mL (22.9 mmol) DMF及66.4 μ L (0.39 mmol) DIPEA中之混合物中添加73.9 mg (0.19 mmol) HATU且將反應混合物攪拌2 min。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

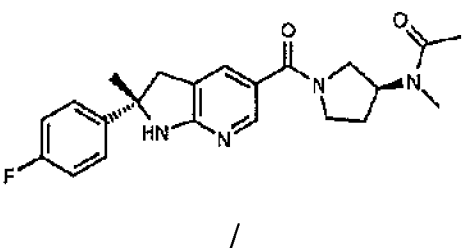
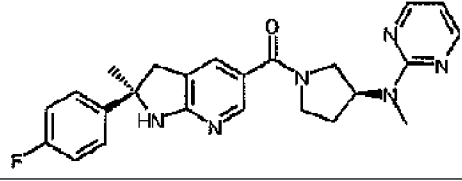
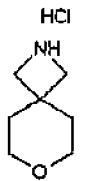
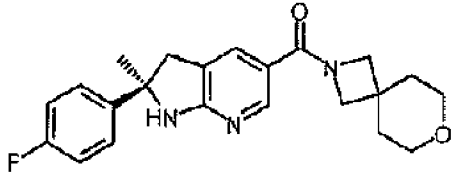
C₂₃H₂₆FN₃O₂ (M = 395.4 g/mol)

ESI-MS : 396 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.89 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例5.1)製備：

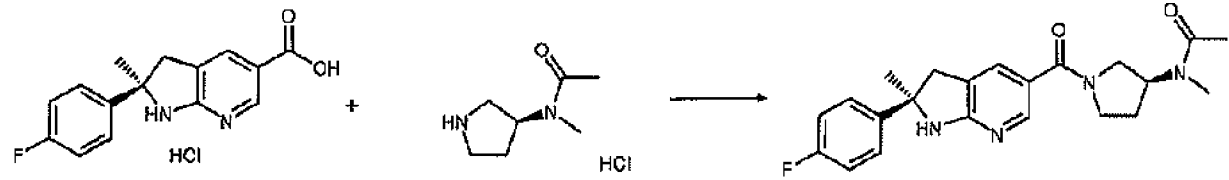
實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
5.2	X.1.A	XIII.1		RT 5 min	411 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.3	X.1.A	XIII.2		RT 5 min	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)

實例	起始材料		結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
5.4	X.1.B	XVI		RT 5 min	397 [M+H] ⁺	3.66 (K)
5.5	X.1.A	XV		RT 2 min	433 [M+H] ⁺	0.94 (B)
5.6	X.1.A			RT 2 min	382 [M+H] ⁺	0.87 (B)

【0086】

實例6

N-[(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羧基]-吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺



向1.65 g (5.34 mmol)中間體X.1.A及1.15 g (6.41 mmol)中間體XVI於3.65 mL (21.4 mmol) DIPEA及20 mL DMF中之混合物中添加1.80 g (5.61 mmol) TBTU且將反應混合物於RT下攪拌10 min。將反應物用aq.NaHCO₃溶液稀釋，並用EtOAc萃取。將合併之有機層乾燥且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠；EtOAc/MeOH 4/1)純化粗產物且在真空中去除溶劑。將殘餘物與DIPE一起研磨，過濾出固體，用DIPE洗滌且於50℃下在真空中乾燥，以獲得產物。

C₂₂H₂₅FN₄O₂ (M = 396.5 g/mol)

ESI-MS : 397 [M+H]⁺

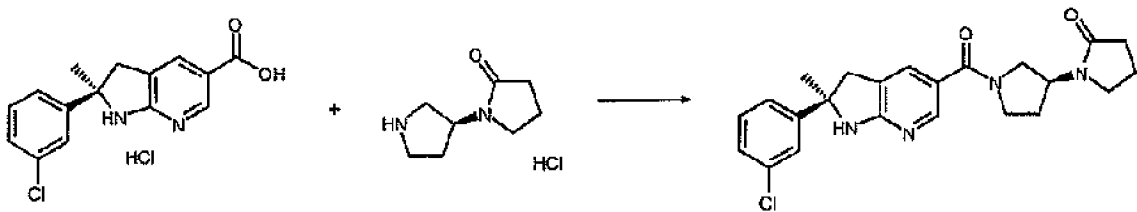
R_t (HPLC) : 3.19 min (方法K)

【0087】

實例7

實例7.1 (一般途徑)

(3'S)-1'-[2-(3-氯苯基)-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基]-[1,3'-聯吡咯啉]-2-酮



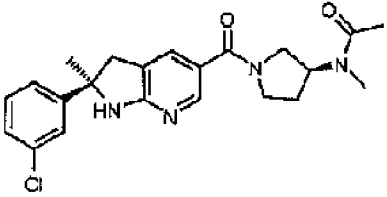
向35.0 mg (0.11 mmol)中間體X.5.A及22.6 mg (0.12 mmol)中間體XIII.2於2 mL (30.6 mmol) DMF及110 μL (0.65 mmol) DIPEA中之混合物中添加61.4 mg (0.16 mmol) HATU且將反應混合物攪拌幾分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

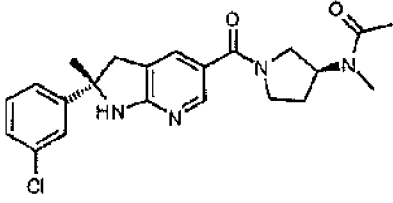
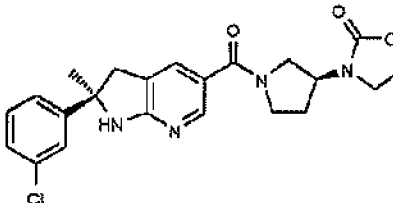
C₂₃H₂₅ClN₄O₂ (M = 424.9 g/mol)

ESI-MS : 425 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.74 min (方法A)

以下化合物係根據上述一般程序(實例7.1)製備：

實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
7.2	X.5.A	XVI		RT 5 min	413 [M+H] ⁺	0.73 (B)

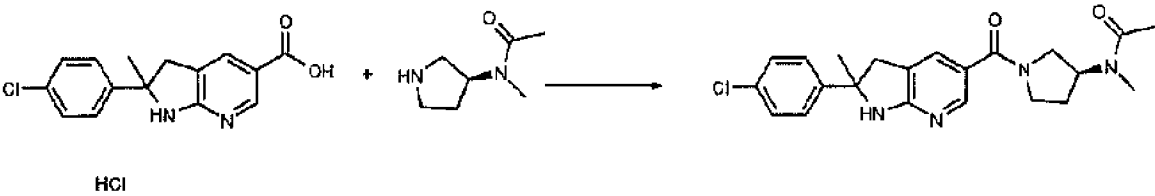
實例	起始材料		結構	反應條件	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
7.3	X.5.B	XVI		RT 5 min	413 [M+H] ⁺	0.74 (A)
7.4	X.5.A	XIII.1		RT 5 min	427 [M+H] ⁺	0.74 (A)

【0088】

實例8

實例8.1 (一般途徑)

N-[(3*S*)-1-[2-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羧基]吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺



向100 mg (0.31 mmol)中間體X.6及65.6 mg (0.46 mmol) *N*-甲基-*N*-[(3*S*)-吡咯啉-3-基]乙醯胺於3 mL (45.9 mmol) DMF及315 μ L (1.85 mmol) DIPEA中之混合物中添加175 mg (0.46 mmol) HATU且將反應混合物攪拌20 min。藉由HPLC (ACN/H₂O/ NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 g/mol)

ESI-MS : 413 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.87 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例8.1)製備：

實例	起始材料		結構	反應 條件	ESI- MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
8.2	X.4.A	XIII.1		RT 1h	427 [M+H] ⁺	0.88 (B)
8.3	X.4.A	XIII.2		RT 1h	425 [M+H] ⁺	0.87 (B)

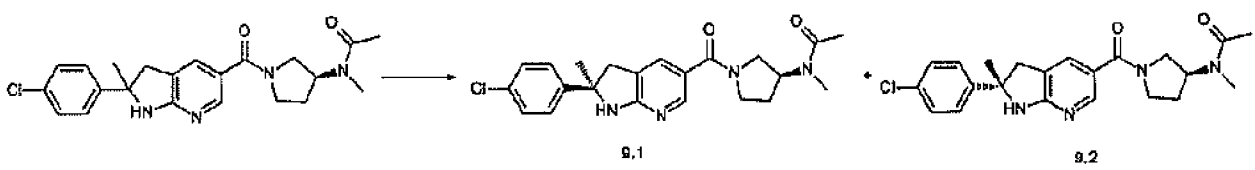
【0089】

實例9

實例9.1及9.2 (一般途徑)

N-[(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺及

N-[(3*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺



藉由手性SFC (方法K)將160 mg (0.39 mmol)實例8.1分成其非鏡像異構物。

產物9.1 (第一溶析)：

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 g/mol)

ESI-MS： 413 [M+H]⁺

Rt (HPLC)： 4.58 min (方法K)

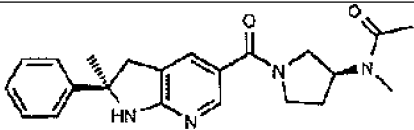
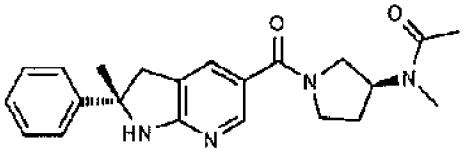
產物9.2 (第二溶析)：

$C_{22}H_{25}ClN_4O_2$ (M = 412.9 g/mol)

ESI-MS： 413 [M+H]⁺

Rt (HPLC)： 5.08 min (方法K)

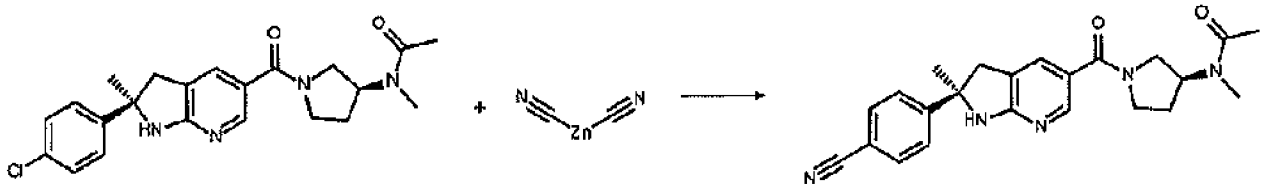
以下化合物係根據上述一般程序(實例9.1)製備：

實例	起始材料	結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
9.3	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.51 (K)
9.4	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.99 (K)

【0090】

實例10

N-[(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(4-氰基苯基)-2-甲基-1*H*,2*H*,3*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]-*N*-甲基乙醯胺



將56.0 mg (0.14 mmol)實例9.1及31.9 mg (0.27 mmol)鋅-二腈溶解於2 mL DMF中且用氬吹掃。然後添加10.0 mg (0.014 mmol) [2-(2-胺基乙基)苯基](氯)鉍；二環己基[2',4',6'-參(丙-2-基)-[1,1'-聯苯]-2-基]磷烷且將反應混合物於130℃下攪拌20 min。藉由HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

$C_{23}H_{25}N_5O_2$ (M = 403.4 g/mol)

ESI-MS : 404 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.78 min (方法B)

【0091】

實例11

實例11.1 (一般途徑)

2-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-羧基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]

癸烷



向50.0 mg (0.21 mmol)中間體III.2及43.9 mg (0.25 mmol) 8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽於2 mL (30.6 mmol) DMF及106 μL (0.62 mmol) DIPEA中之混合物中添加118 mg (0.31 mmol) HATU且將反應混合物攪拌10分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

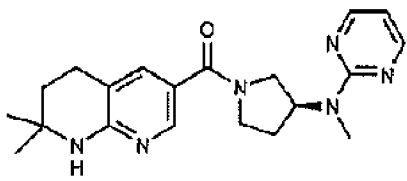
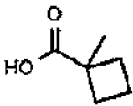
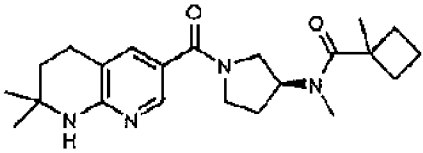
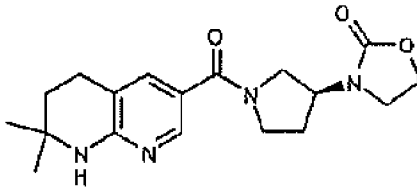
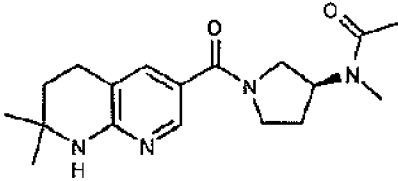
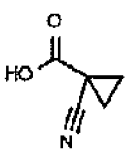
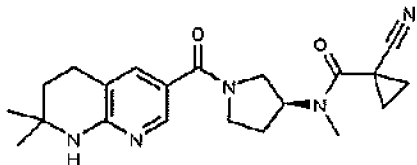
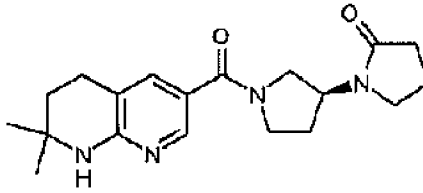
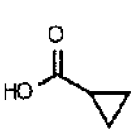
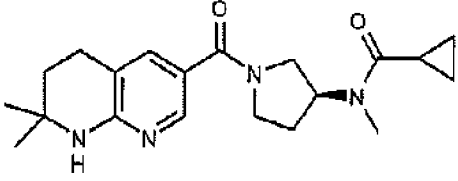
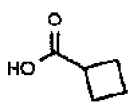
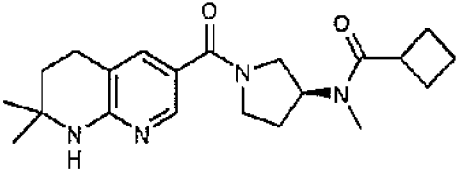
C₁₉H₂₇N₃O₂ (M = 329.4 g/mol)

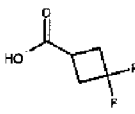
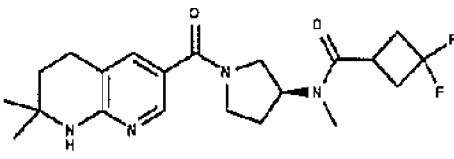
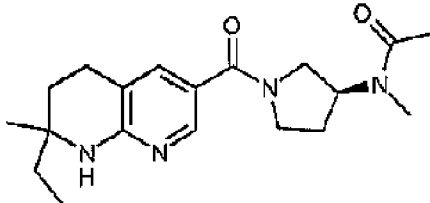
ESI-MS : 330 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.85 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例11.1)製備：

實例	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
11.2	III.2	 HCl	 H	316 [M+H] ⁺	0.79 (B)

實例	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
11.3	III.2	XV		367 [M+H] ⁺	0.88 (B)
11.4	XII.2			385 [M+H] ⁺	0.92 (B)
11.5	III.2	XIII.1		345 [M+H] ⁺	0.75 (B)
11.6	III.2	XVI		331 [M+H] ⁺	0.76 (B)
11.7	XII.2			382 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.8	III.2	XIII.2		343 [M+H] ⁺	0.77 (B)
11.9	XII.2			357 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.10	XII.2			371 [M+H] ⁺	0.85 (B)

實例	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
11.11	XII.2			407 [M+H] ⁺	0.86 (B)
11.12 [†]	III.3	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)

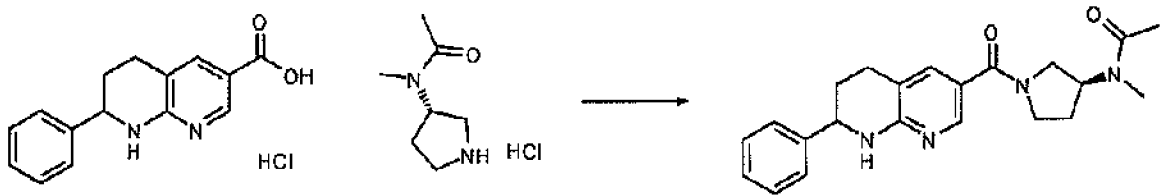
[†]於RT下反應時間為60 min

【0092】

實例12

實例12.1 (一般途徑)

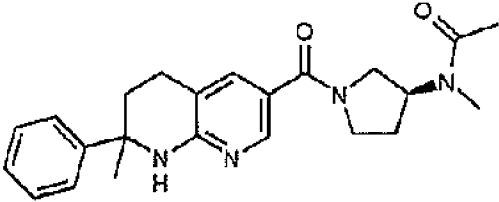
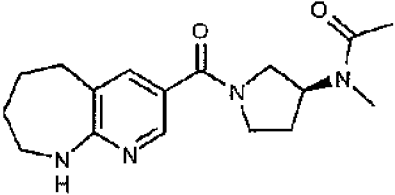
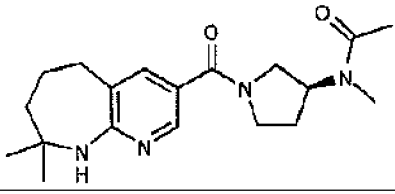
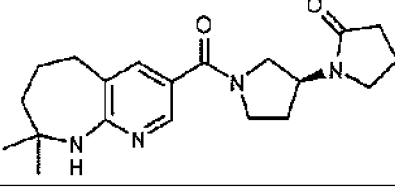
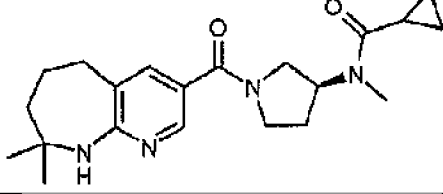
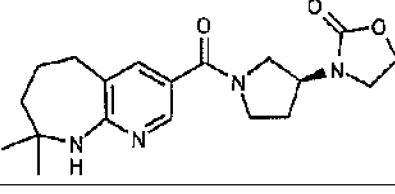
N-甲基-*N*-[(3*S*)-1-(7-苯基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-羰基)吡咯啶-3-基]乙醯胺



向48.0 mg (0.17 mmol)中間體XXI.1及35.4 mg (0.20 mmol)中間體XVI於1 mL DMF及0.17 mL (0.99 mmol) DIPEA中之混合物中添加69.1 mg (0.18 mmol) HATU且將反應混合物於RT下攪拌10分鐘。藉由HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)純化混合物以獲得產物。

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M = 378.4 g/mol)
ESI-MS : 379 [M+H]⁺
R_t (HPLC) : 0.85 min (方法B)

以下化合物係根據上述一般程序(實例12.1)製備：

實例	起始材料		結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
12.2	XXI.2	XVI		393 [M+H] ⁺	0.73 (A)
12.3	III.4	XVI		317 [M+H] ⁺	0.45 (L)
12.4	XXI.4	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)
12.5	XXI.4	XIII.2		357 [M+H] ⁺	0.81 (B)
12.6	XXI.4	XXV		371 [M+H] ⁺	0.87 (B)
12.7	XXI.4	XIII.1		359 [M+H] ⁺	0.80 (B)

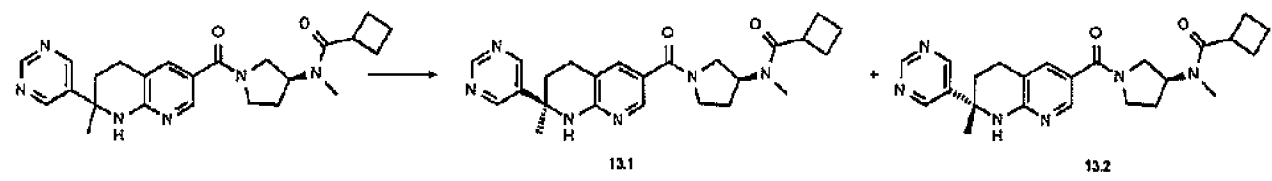
【0093】

實例13

實例13.1及13.2 (一般途徑)

N-甲基-*N*-[(3*S*)-1-[(7*R*)-7-甲基-7-(嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-羰基]吡咯啶-3-基]環丁烷甲醯胺及

N-甲基-*N*-[(3*S*)-1-[(7*S*)-7-甲基-7-(嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-羰基]吡咯啉-3-基]環丁烷甲醯胺



藉由手性SFC (方法K)純化50.0 mg (0.12 mmol)中間體XI.2。

實例13.1 (第一溶析)：

C₂₄H₃₀N₆O₂ (M = 434.5 g/mol)

ESI-MS： 435 [M+H]⁺

R_t (HPLC)： 4.52 min (方法K)

實例13.2 (第二溶析)：

C₂₄H₃₀N₆O₂ (M = 434.5 g/mol)

ESI-MS： 435 [M+H]⁺

R_t (HPLC)： 5.09 min (方法K)

以下化合物係根據上述一般程序(實例13.1及13.2)製備：

實例	起始材料	結構	ESI-MS	HPLC滯留時間 (方法)[min]
13.3	XI.3		421 [M+H] ⁺	2.98 (J)
13.4	XI.3		421 [M+H] ⁺	3.76 (J)

分析型HPLC方法

方法A

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [水0.1% TFA (v/v)]	% Sol [乙腈]	流速 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

管柱：Sunfire C18_3.0 × 30 mm_2.5 μm

方法B

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [水0.1% NH ₃]	% Sol [乙腈]	流速 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

管柱：XBridge C18_3.0 × 30 mm_2.5 μm

方法C

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH 20mM NH ₃]	流速 [ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：Lux® Cellulose-4_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：Lux® Cellulose-4_21.2 × 250 mm_5 μm；流速60 mL/min

方法D

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [IPA 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：Lux® Amylose-2_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：Lux® Amylose-2_21.2 × 250 mm_5 μm；流速60 mL/min

方法E

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [IPA 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：CHIRAL ART® Amylose SA_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：CHIRAL ART® Amylose SA_20 × 250 mm_5 μm；流速80 mL/min

方法F

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [IPA 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：CHIRAL ART® Amylose SA_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：CHIRAL ART® Amylose SA_20 × 250 mm_5 μm；流速60 mL/min

方法G

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [MEOH 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：CHIRAL ART® Amylose SA_4.6 × 250 mm_5 μm

方法H

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [水0.1% FA (v/v)]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

管柱：Sunfire C18_3.0 × 30 mm_2.5 μm

方法I

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [水0.1% TFA (v/v)]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	Temp [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

管柱：Zorbax StableBond C18_3.0 × 30 mm_1.8 μm

方法J

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [IPA 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：Lux® Cellulose-3_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：Lux® Cellulose-3_10 × 250 mm_5 μm；流速10 mL/min

方法K

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [scCO2]	% Sol [MEOH 20mM NH3]	流速[ml/min]	Temp [°C]	背壓[PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

管柱：CHIRAL ART® Cellulose SB_4.6 × 250 mm_5 μm

對於製備型規模：CHIRAL ART® Cellulose-SB _20 × 250 mm_5 μm；流速60 mL/min

方法L

梯度/溶劑 時間[min]	% Sol [水 0.1% NH ₃]	%Sol [乙腈]	流速 [ml/min]	Temp [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0

管柱：XBridge C18_3.0 × 30 mm_2.5 μm

【0094】

生物性質之說明

Vanin-1酶分析：

將測試化合物以10 mM之濃度溶解於100 % DMSO中且在第一步驟中，在DMSO中稀釋至5 mM之濃度，之後在100% DMSO中進行連續稀釋步驟。稀釋因子及稀釋步驟數目可根據需要變化。通常藉由1:5稀釋製備8個不同濃度，利用分析緩衝液實施物質之進一步中間體稀釋，從而在分析中產生1%最終DMSO濃度。

【0095】 將0.1 nM FLAG標記之Vanin-1 (AA 22-493, T26I, 內部產生)及測試化合物於室溫下在分析緩衝液(1 mM DTT, 0.0025% Brij-35, 50 mM HEPES, pH7.5)中培育20分鐘。添加分析緩衝液中之D-泛硫乙胺(Sigma, Cat編號P2125-5G) (最終濃度3 μM)且於室溫下再培育30分鐘。總分析體積通常係40μl，但可根據需要進行調整。藉由添加與反應混合物相等體積之停止溶液以達成100 nM HD-泛酸(作為內標準品)及1% TFA來停止反應。將分析板離心2分鐘且藉由RapidFire質譜(移動相A：水中之0.1% 甲酸及0.01% 三氟乙酸；移動相B：水中之47.5% 乙腈、47.5% 甲醇、0.1% 甲酸及0.01% 三氟乙酸)使用C18, 12 μL柱(Agilent目錄號G9205A)檢測泛酸之形成。

【0096】 表I中給出之值係自一或多個樣品之量測產生。在多次量測之情形下，給出幾何平均值。

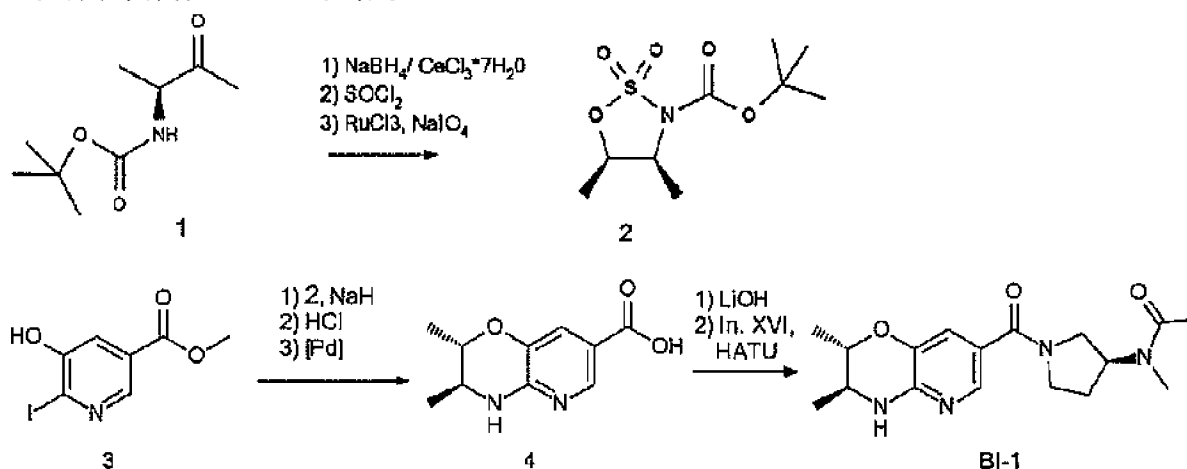
【0097】 人類全血分析：泛醯巰基乙胺酶(vanin)將泛醯巰基乙胺轉化成泛酸及半胱胺。因此，在所述方案中，藉由經由泛硫乙胺之泛醯巰基

乙胺補充後泛酸之形成來量化vanin活性。該分析適用於鑑別vanin抑制劑。將化合物儲液以10 mM溶解於DMSO中。在RPMI 1640培養基(Gibco, 編號A-10491-01)中實施進一步稀釋且分析中之最終濃度為0.032 nM - 500 nM。

【0098】 將人類血液抽至血袋(1%肝素, 50 I.E./mL)中。將血液以290 µL等分分至96深孔板之腔中且與10 µL化合物溶液或媒劑混合(30 sec, 以1400 rpm, 在振盪器上)。之後於室溫、250 rpm下平衡30 min。藉由向每一孔中添加10 µL受質溶液(20 µM於1 mM DTT中之泛硫乙胺、0.0025% Brij-35、50 mM HEPES, pH7.5)起始分析, 只是一些空白孔除外, 其僅接收10 mL受質緩衝液(1 mM DTT、0.0025% Brij-35、50 mM HEPES, pH7.5)。將樣品充分振盪(30 sec, 1400 rpm)且使反應於室溫、250 rpm下進行5 min。藉由添加過量vanin工具抑制劑(BI-1, 總濃度為10 µM)停止反應。之後將板於4℃、665 G下離心10 min。然後將血漿樣品(100 µL)轉移至另一96深孔板中且藉由添加100 µL冰冷沈澱溶液(1 µM標記之泛酸(二-β-丙胺酸-13C6,15N2鈣鹽, Sigma, 編號705837), 於乙腈中)使蛋白質沈澱(5 min, 在冰上)。其後, 將板離心(4℃, 3220 G, 10 min)且將上清液(50 µL)收集至另一96深孔板中且與150µL冰冷甲酸(0.1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, 編號CP03.1)混合(10 sec, 1400 rpm)。藉由RapidFire質譜檢測泛酸之形成。TripleQuad 6500+ (ABSciex, Germany)配備有LC-1290系統、RapidFire自動取樣器(Agilent, Germany)及C18柱C型12µL (Agilent目錄號G9526-80000)。移動相A由水中之0.09%甲酸及0.01%三氟乙酸組成且移動相B由乙腈/甲醇/水= 47.5/47.5/5中之0.09%甲酸及0.01%三氟乙酸組成。

【0099】

工具抑制劑BI-1之合成：



【0100】 向70 mL MeOH中添加5.40 g (28.8 mmol)酮1 (如*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6856中所述合成)及12.9 g (34.6 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 。將反應混合物冷卻至 -15°C ，之後逐份添加2.18 g (57.7 mmol) NaBH_4 。將反應混合物於 0°C 下攪拌3 h。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應並用EtOAc萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中去除溶劑。

【0101】 將6.29 g (52.8 mmol)亞硫醯氯於50 mL乙腈中之攪拌溶液冷卻至 -50°C 且逐滴添加4 g (21.1 mmol)上文提及之產物於ACN中之溶液。添加完成時，然後一次性添加258 mg (2.11 mmol) DMAP。將混合物攪拌15 min，保持溫度低於 -40°C ，且然後添加8.36 g (106 mmol)無水吡啶，保持外部溫度為 -40°C 。繼續攪拌1 h。添加EtOAc，攪拌5min，出現懸浮液(吡啶鹽)，對其進行過濾且用EtOAc洗滌。向濾液中緩慢添加12 mL飽和 Na_2HPO_4 。將所得溶液攪拌40 min。分離各層。將有機層用10 mL 1M NaHSO_4 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，己烷中之8% EtOAc)純化粗製化合物。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ (M = 235.3 g/mol)

ESI-MS : 258 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

R_f (TLC, 矽膠) 0.4 (PE/EtOAc 3/1)

【0102】向1.00 g (0.004 mol)上述產物於10,000 ml EtOAc中之溶液中添加1.36 g (0.006 mol)於10 mL H_2O 中之 NaIO_4 ，然後添加44 mg (0.2 mmol) RuCl_3 且將混合物於0至15℃下攪拌12 h。將混合物用 H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc萃取。然後將有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(矽膠，PE/EtOAc=10:1至3:1)純化殘餘物。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (M = 251.3 g/mol)

ESI-MS : 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_f (TLC, 矽膠) 0.55 (PE/EtOAc 3/1)

【0103】向40 ml DMF中添加4.00 g (14.3 mmol) 5-羥基-6-碘吡啶-3-甲酸甲基酯。向此中添加602 mg (15.1 mmol)氫化鈉。氣體逸出後，添加5.40 g (21.5 mmol)且將反應混合物於75℃下攪拌1.5h。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc稀釋且用水沖洗。乾燥有機物，過濾並蒸發。

【0104】藉由管柱層析(矽膠，0-5%MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物。

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_5$ (M = 450.3 g/mol)

ESI-MS : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0105】將5.00 g (11.1 mmol)上文提及之產物添加至50 ml MeOH及10 ml CH_2Cl_2 中。向此中添加50 ml 4 M於二噁烷中之HCl。3h後，在真空中去除揮發物且殘餘物不經進一步純化即使用。

【0106】將3.28 g (9.37 mmol)上文提及之產物、105 mg (0.47

mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、0.33 g (0.56 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)吡啶(0.33 g ; 0.56 mmol ; 6.00 mol%)及9.16 g (28.1 mmol)碳酸鉀添加至100 ml二噁烷中且將混合物充分脫氣。將反應混合物於90°C下在氬下攪拌4h。經由Celite®塞過濾固體且蒸發。藉由管柱層析(矽膠，0-5%MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物。

【0107】 將1.50 g (6.75 mmol)上文提及之產物添加至5 ml MeOH及70 ml水中。向此中添加323mg (13.5 mmol) LiOH且將反應混合物於50°C下攪拌1h。過濾反應物且在真空中去除MeOH。用1 M HCl中和水層。過濾固體且乾燥且不經進一步純化即使用。

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 208.2 g/mol)

ESI-MS : 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rt (HPLC) : 0.60 min (方法A)

【0108】 將915 mg (4.39 mmol)上文提及之產物溶解於20 ml DMF中。向此中添加0.86 g (4.83 mmol)中間體XVI及1.84 ml (13.2 mmol) TEA，之後添加1.84 g (4.83 mmol) HATU。將反應混合物於RT下攪拌16 h。

【0109】 在真空中去除揮發物且藉由管柱層析(Biotage KP-Nh柱，0-10%MeOH/EtOAc)純化殘餘物。

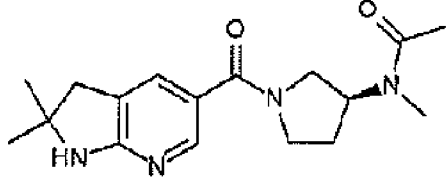
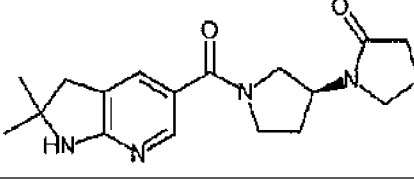
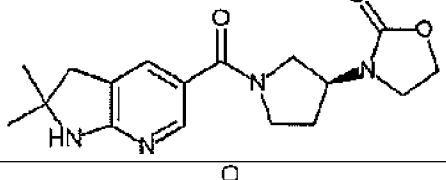
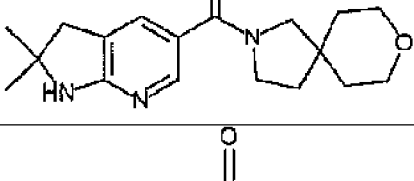
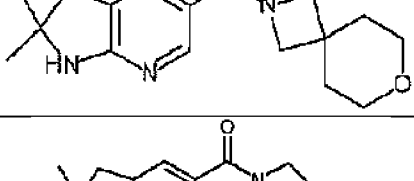
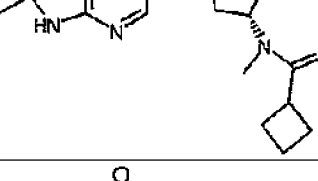
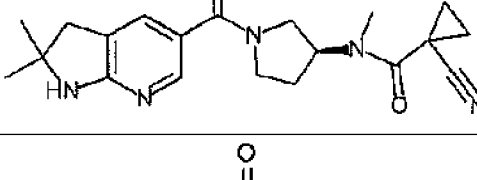
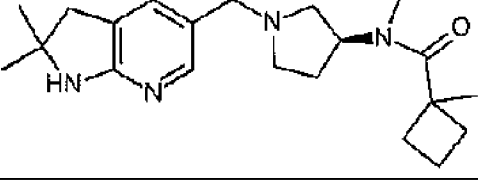
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 332.4 g/mol)

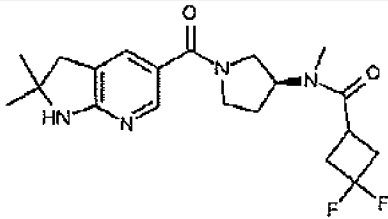
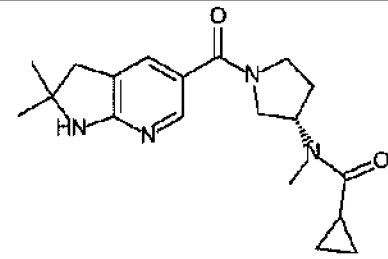
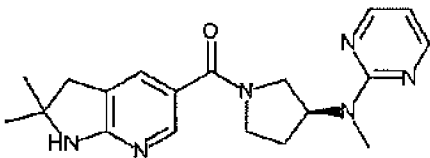
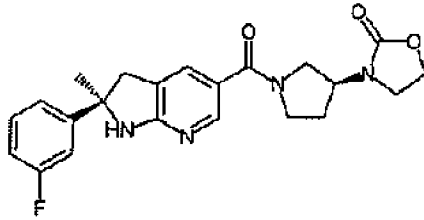
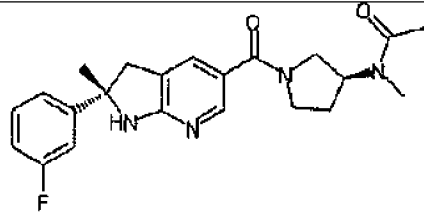
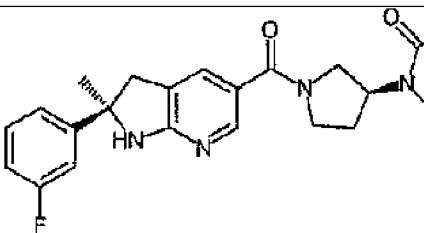
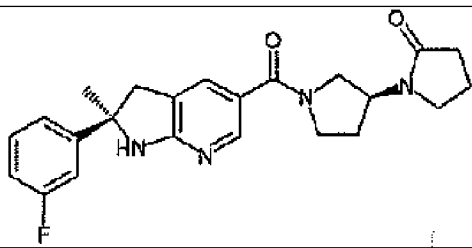
ESI-MS : 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$

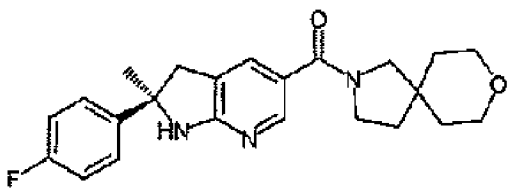
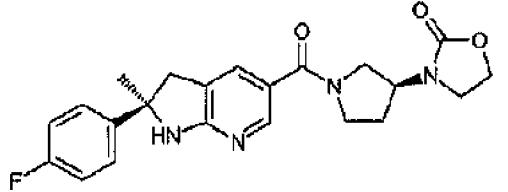
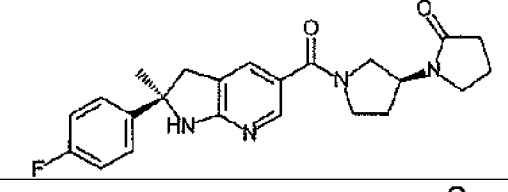
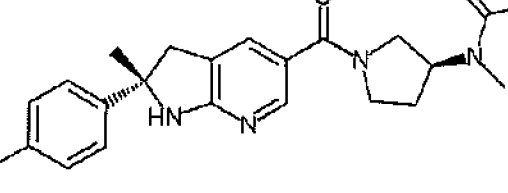
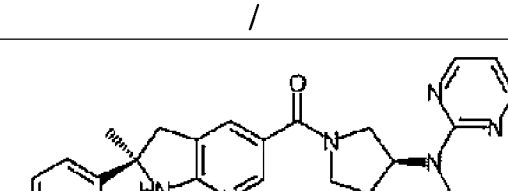
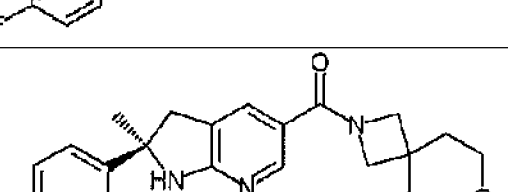
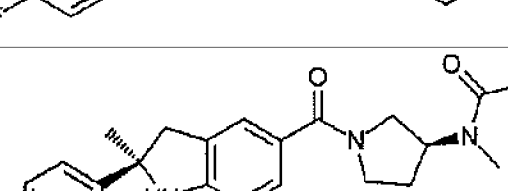
Rt (HPLC) : 0.63 min (方法A)

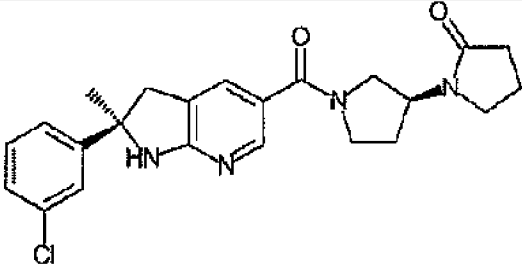
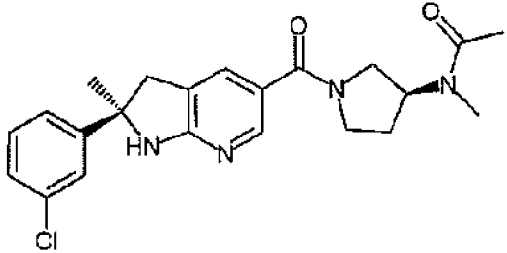
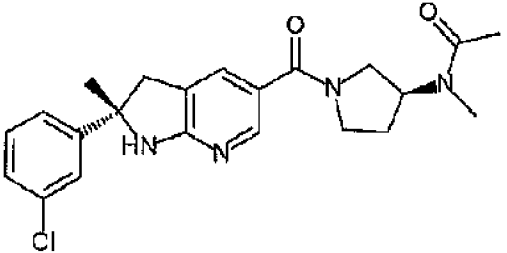
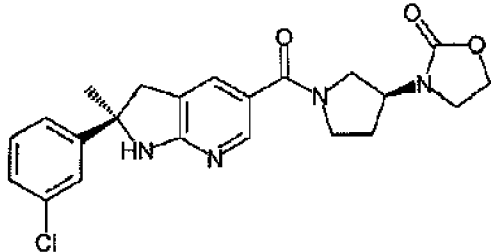
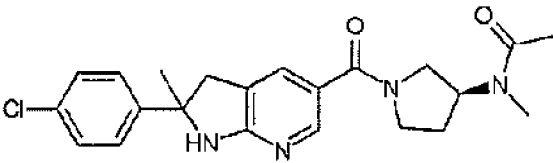
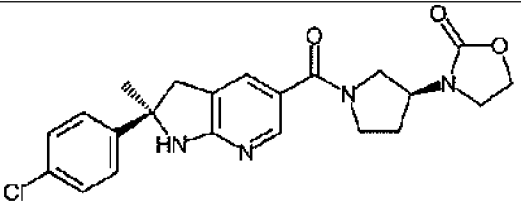
【0110】 自以下更詳述之實例可瞭解本發明之其他特徵及優點，該等實例以實例方式闡釋本發明之原理。

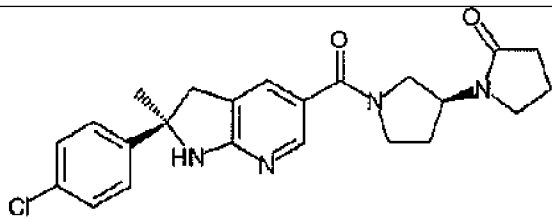
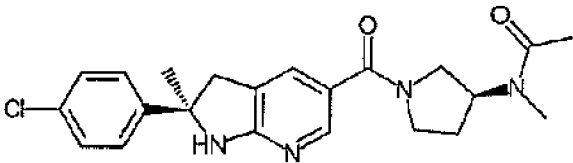
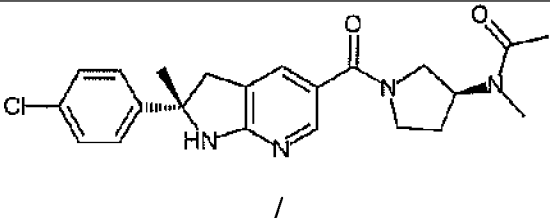
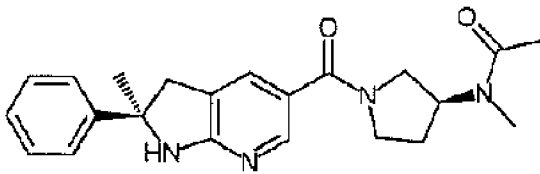
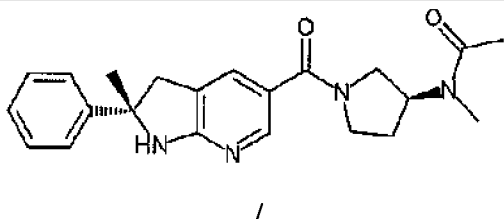
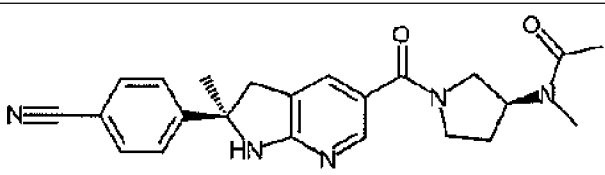
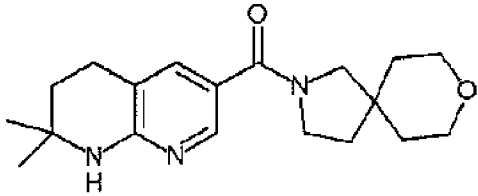
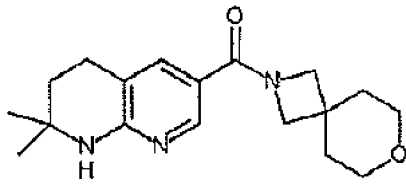
表I 代表本發明之生物性質

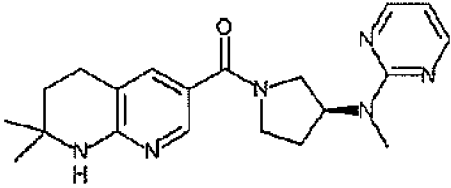
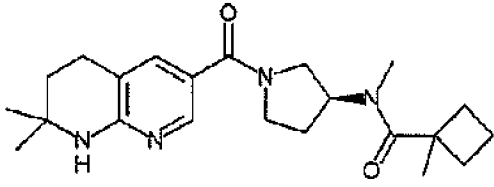
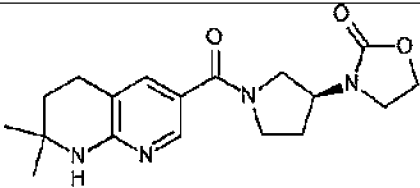
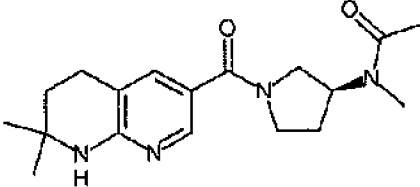
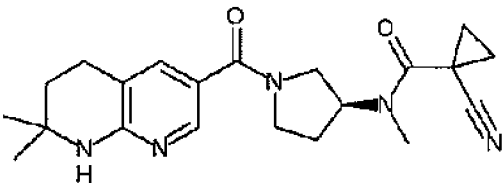
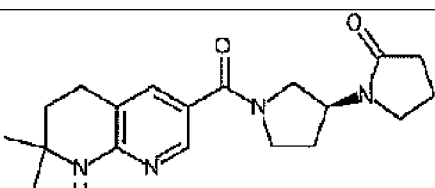
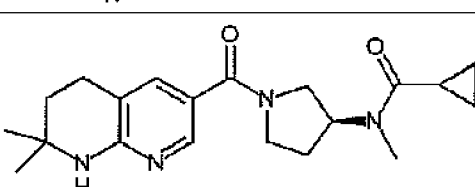
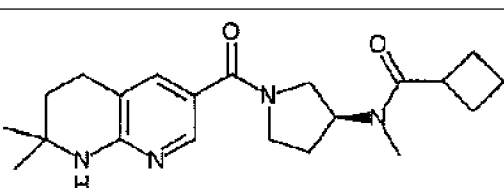
實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
1.1		2.5	
1.2		1.5	11.5
1.3		1.6	
1.4		4.9	
1.5		10.4	
2.1		0.9	2.5
2.2		1.1	9.5
2.3		4.6	

實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
2.4		0.6	2.8
2.5		2.1	
3.1		2.3	38.0
4.1		0.1	1.4
4.2		1.7	
4.3		0.1	1.4
4.4		0.1	2.1

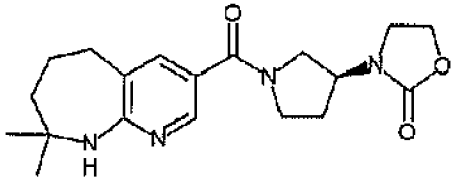
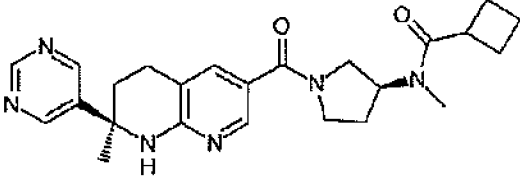
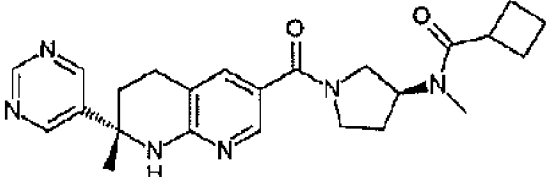
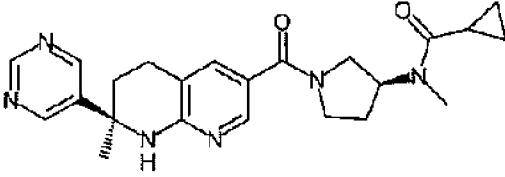
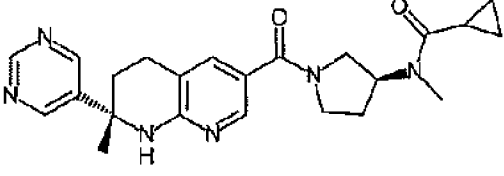
實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
5.1		0.4	3.6
5.2		0.1	1.5
5.3		0.1	1.5
5.4	 /	87.1	
5.5		0.2	17.2
5.6		0.6	10.3
6		0.2	1.9

實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
7.1		0.1	
7.2		0.1	2.0
7.3		18.9	424.0
7.4		0.1	1.9
8.1		0.2	4.3
8.2		0.1	2.6

實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
8.3		0.1	3.8
9.1		0.1	3.0
9.2		1.4	
9.3		0.2	2.1
9.4		25.9	
10		0.2	
11.1		1.7	
11.2		0.3	4.5

實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
11.3		0.2	2.9
11.4		0.9	11.4
11.5		4.3	
11.6		0.5	12.6
11.7		4.9	
11.8		0.7	5.2
11.9		0.7	3.5
11.10		0.6	10.6

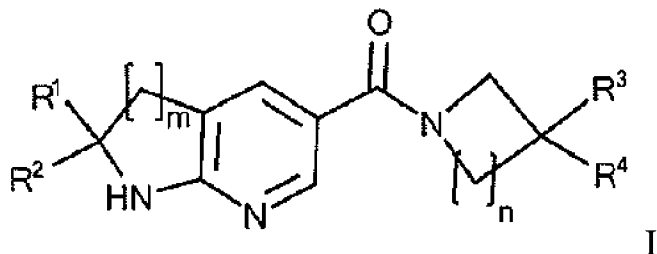
實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
11.11		0.5	6.9
11.12		0.5	5.7
12.1		20.3	
12.2		0.3	8.2
12.3		0.4	
12.4		2.5	
12.5		1.5	
12.6		2.7	

實例	結構	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
12.7		1.4	
13.1		0.2	
13.2		23.5	
13.3		0.3	
13.4		11.5	

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，



其中

n 表示1、2或3；

m 表示1、2或3；

R^1 及 R^2 彼此獨立地選自由以下組成之群：H；視情況由1至3個F原子或 C_{1-2} -烷氧基取代之 C_{1-4} -烷基；由 $R^{2.1}$ 取代之6-10員芳基及由 $R^{2.1}$ 取代之5-6員雜芳基，

其中

$R^{2.1}$ 係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、-CN、 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ 、 $SO_2R^{2.1.3}$ 及 $OR^{2.1.4}$ ，

其中

$R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 C_{1-4} -烷基或 C_{3-4} -環烷基；

或

$R^{2.1.1}$ 及 $R^{2.1.2}$ 與其連接之N原子一起形成4-5員雜環基或視情況含有額外一個選自由N及O組成之群之雜原子的6員雜環基；

$R^{2.1.3}$ 表示 C_{1-4} -烷基或 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ ，

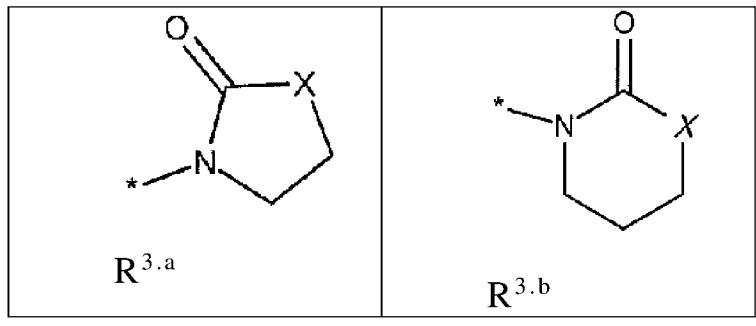
$R^{2.1.4}$ 係選自由以下組成之群：H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-5} -環烷基、含有1個選自由N及O組成之群之雜原子的4-5員雜環基，

其中在 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ 及 $R^{2.1.4}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及雜環基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ；

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 或 $R^{3.b}$ 之基團



其中

X 表示 CH_2 、 NR^X 或O；

其中 R^X 表示H或 C_{1-3} -烷基；

$R^{3.1}$ 選自由以下組成之群：視情況由1至3個F原子、 C_{3-4} -環烷基或 C_{1-2} -烷氧基取代之 C_{1-4} -烷基-CO-； $R^{3.1.3}R^{3.1.4}N$ -CO-； $R^{3.1.5}O$ -CO-；噻啉；吡啉；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-5} -環烷基-CO-；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之4-6員雜環基-CO-；經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之苯基-CO-；

其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地選自由以下組成之群：H、 $-CH_3$ 、 $-OR^{3.1.1.1}$ 、F及-CN；

$R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 彼此獨立地表示H、 C_{1-4} -烷基或 C_{3-4} -環烷基；

或

$R^{3.1.3}$ 及 $R^{3.1.4}$ 與其連接之N原子一起形成4-5員雜環基或視情況含有額外一個選自由N及O組成之群之雜原子的6員雜環基；

$R^{3.1.5}$ 係選自由以下組成之群： C_{1-4} -烷基、 C_{3-5} -環烷基、4-5員雜環基及 C_{3-4} -環烷基- CH_2 -；

$R^{3.1.1.1}$ 表示 C_{1-4} -烷基、 C_{3-5} -環烷基或4-5員雜環基；

其中在 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、 $R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 、 $R^{3.1.5}$ 及 $R^{3.1.1.1}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及雜環基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

$R^{3.2}$ 選自由以下組成之群：H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-4} -環烷基、 C_{3-4} -環烷基- C_{1-2} -烷基-及苯基- C_{1-2} -烷基-；

其中在 $R^{3.2}$ 之定義中，所提及之烷基、環烷基及苯基視情況由1至3個F原子或一個 C_{1-2} -烷氧基取代；

R^4 表示氫或視情況經1至3個F原子取代之 C_{1-4} -烷基；

或

R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之4-6員雜環。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，

其中

m表示1。

【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，

其中

m表示2。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異

構物，

其中

n 表示 1 或 2。

【第 5 項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

R^1 表示 H 或甲基。

【第 6 項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

R^2 表示甲基、乙基、噻啉或由 $R^{2.1}$ 取代之苯基，

其中

$R^{2.1}$ 係選自由以下組成之群：H、F、Cl 及 -CN。

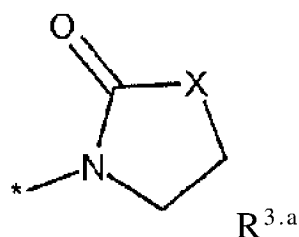
【第 7 項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ，

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團



其中

X 表示 CH_2 或O

$\text{R}^{3.1}$ 表示 $-\text{COCH}_3$ 、嘧啶、經 $\text{R}^{3.1.1}$ 及 $\text{R}^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-

其中

$\text{R}^{3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示H、 CH_3 、F或-CN

$\text{R}^{3.2}$ 表示 CH_3 。

【第8項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之6員雜環。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

R^4 表示氫。

【第10項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

n 表示1或2；

m 表示1；

R^1 表示甲基，

R^2 表示甲基或由 $\text{R}^{2.1}$ 取代之苯基，

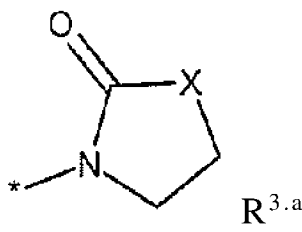
其中

$\text{R}^{2.1}$ 係選自由以下組成之群：H、F、Cl及-CN；

R^3 表示 $\text{NR}^{3.1}\text{R}^{3.2}$ ；

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團，



其中

X 表示 CH_2 或 O；

$R^{3.1}$ 表示 $-COCH_3$ 、嘧啶、經 $R^{3.1.1}$ 及 $R^{3.1.2}$ 取代之 C_{3-4} -環烷基-CO-

其中

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 彼此獨立地表示 H、 $-CH_3$ 、F 或 $-CN$ ；

$R^{3.2}$ 表示 CH_3 ，

R^4 表示氫；

或

R^3 及 R^4 一起形成含有一個氧原子之 6 員雜環。

【第11項】

如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其中

其中

n 表示 1 或 2；

m 表示 2；

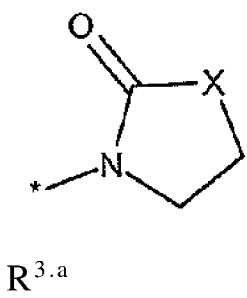
R^1 表示 H 或甲基；

R^2 表示甲基、乙基、嘧啶或苯基；

R^3 表示 $NR^{3.1}R^{3.2}$ ；

或

R^3 表示式 $R^{3.a}$ 之基團；



其中

X 表示CH₂或O；

R^{3.1} 表示-COCH₃、嘧啶、經R^{3.1.1}及R^{3.1.2}取代之C₃₋₄-環烷基-CO-，

其中

R^{3.1.1}、R^{3.1.2} 彼此獨立地表示H、CH₃、F或-CN；

R^{3.2} 表示CH₃，

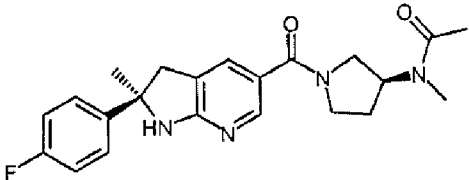
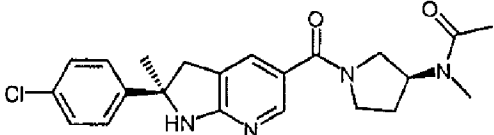
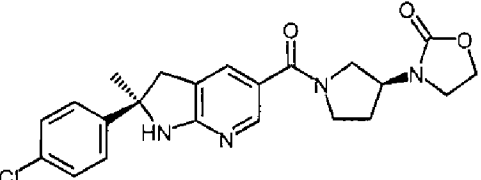
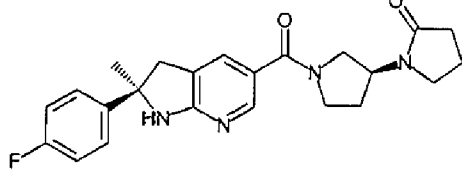
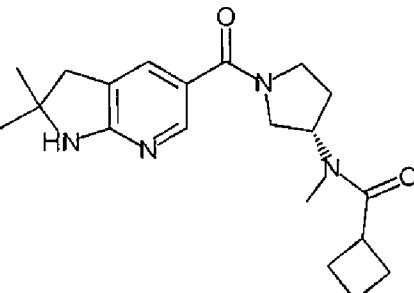
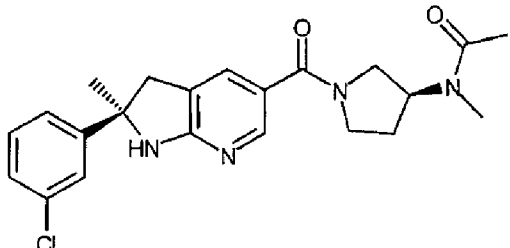
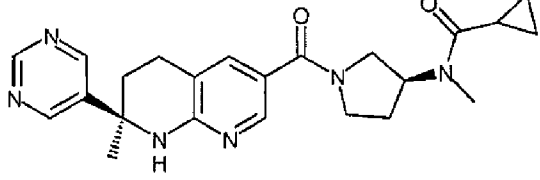
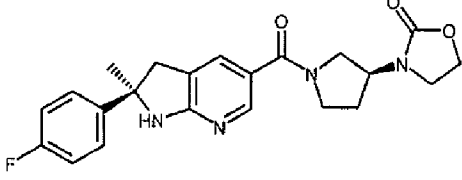
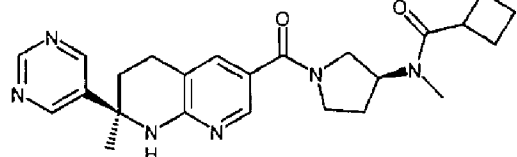
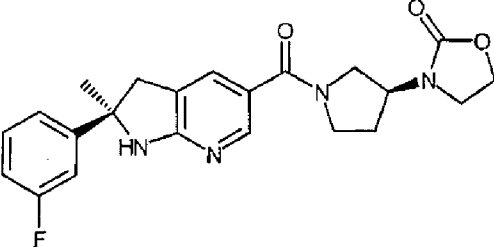
R⁴ 表示氫，

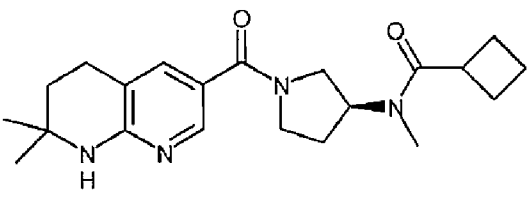
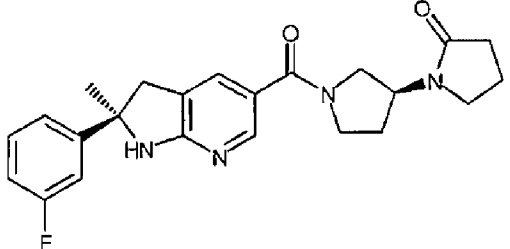
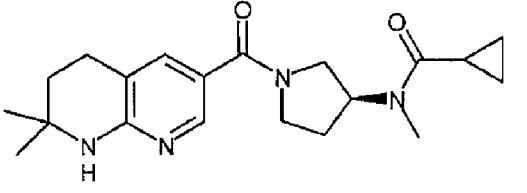
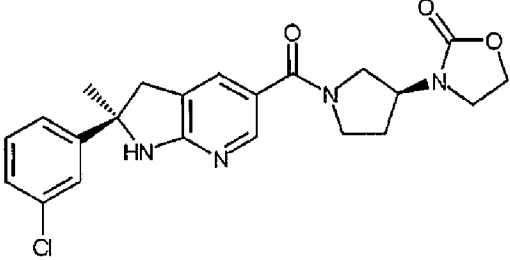
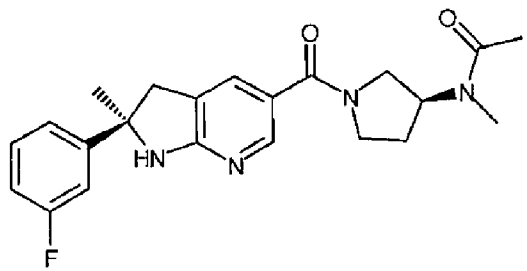
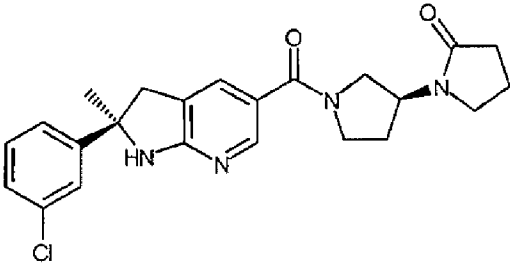
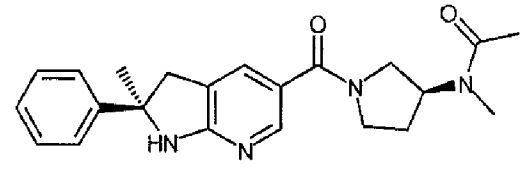
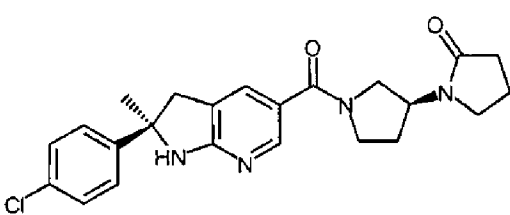
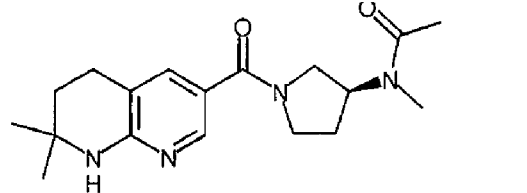
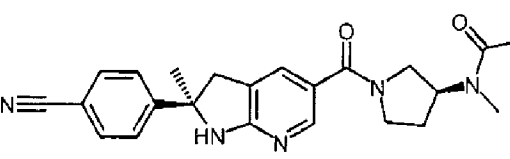
或

R³及R⁴一起形成含有一個氧原子之6員雜環。

【第12項】

如請求項1、10或11之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係選自由實例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、13.3、5.2、13.1、4.1、11.10、4.4、11.9、7.4、4.3、7.1、8.3、11.6、10及9.3組成之群；

 實例 6	 實例 9.1
 實例 8.2	 實例 5.3
 實例 2.1.	 實例 7.2
 實例 13.3	 實例 5.2
 實例 13.1	 實例 4.1

 實例 11.10	 實例 4.4
 實例 11.9	 實例 7.4
 實例 4.3	 實例 7.1
 實例 9.3	 實例 8.3
 實例 11.6	 實例 10

【第13項】

CC(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)c2nc3c(c[nH]3)[C@H](c4ccc(F)cc4)C5

實例6

【第14項】

CC(=O)N[C@H]1CC[C@@H]1C(=O)c2cnc3c2c(c[nH]3)[C@H](c4ccc(Cl)cc4)C5

實例9.1

【第15項】

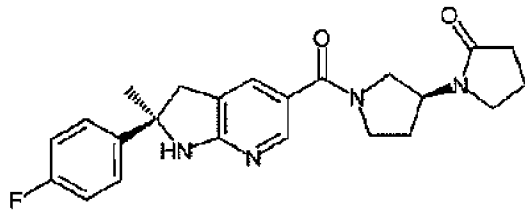
O=C1N[C@H](C2=CC=C(C=C2)Cl)[C@H]3C=NC(=C4C(=N3)C(=O)N5C[C@H](C5)N6C(=O)OCC6)C=C4

實例8.2

【第16項】

第 10 頁(發明申請專利範圍)

係實例5.3之化合物

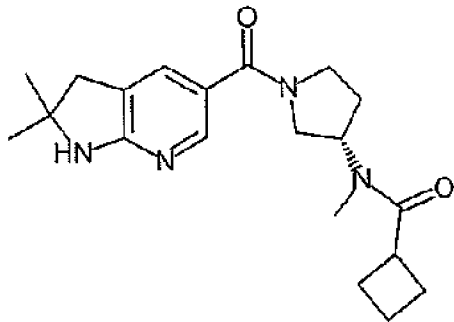


實例5.3

或其醫藥上可接受之鹽。

【第17項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例2.1之化合物

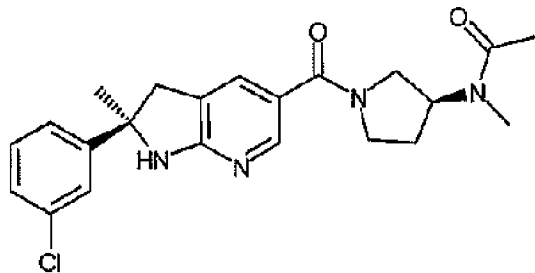


實例2.1

或其醫藥上可接受之鹽。

【第18項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例7.2之化合物



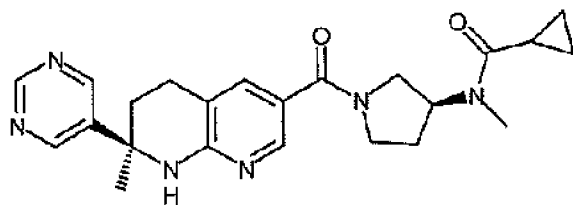
實例7.2

或其醫藥上可接受之鹽。

【第19項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其

係實例13.3之化合物

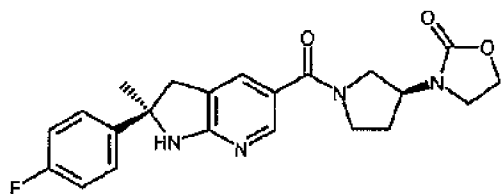


實例13.3

或其醫藥上可接受之鹽。

【第20項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例5.2之化合物

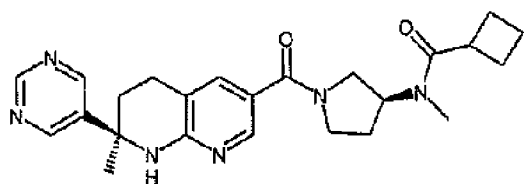


實例5.2

或其醫藥上可接受之鹽。

【第21項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例13.1之化合物

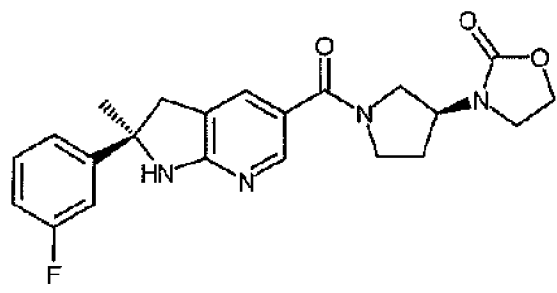


實例13.1

或其醫藥上可接受之鹽。

【第22項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例4.1之化合物

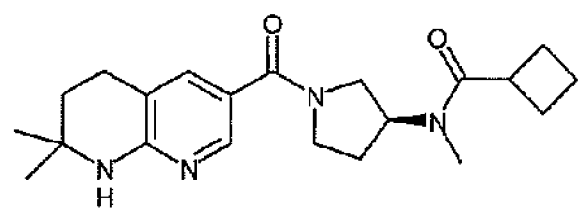


實例4.1

或其醫藥上可接受之鹽。

【第23項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例11.10之化合物

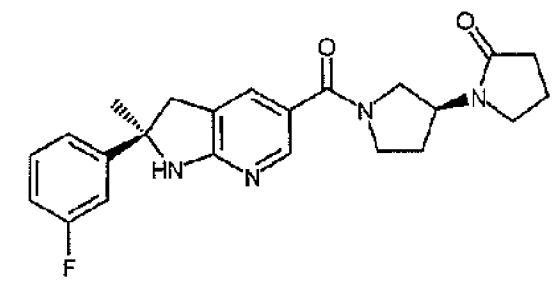


實例11.10

或其醫藥上可接受之鹽。

【第24項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例4.4之化合物

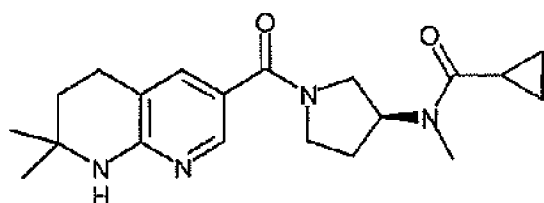


實例4.4

或其醫藥上可接受之鹽。

【第25項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例11.9之化合物

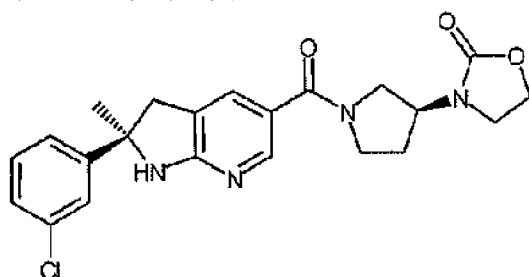


實例11.9

或其醫藥上可接受之鹽。

【第26項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例7.4之化合物

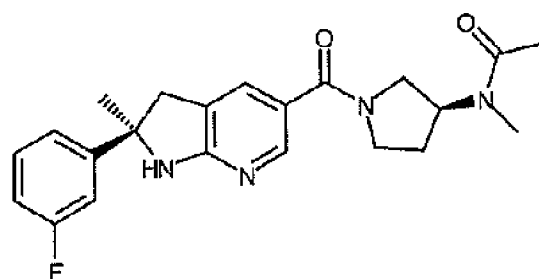


實例7.4

或其醫藥上可接受之鹽。

【第27項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例4.3之化合物

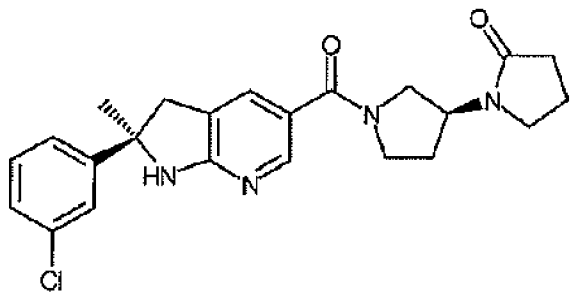


實例4.3

或其醫藥上可接受之鹽。

【第28項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例7.1之化合物

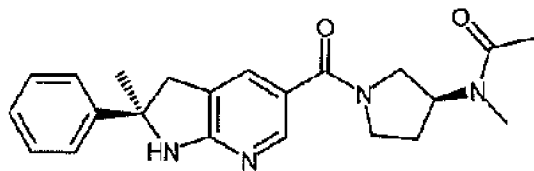


實例7.1

或其醫藥上可接受之鹽。

【第29項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例9.3之化合物

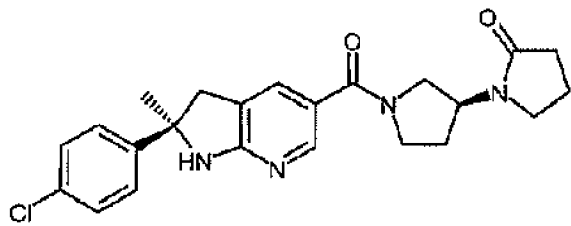


實例9.3

或其醫藥上可接受之鹽。

【第30項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例8.3之化合物

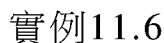


實例8.3

或其醫藥上可接受之鹽。

【第31項】

如請求項1之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，其係實例11.6之化合物



【第32項】

實例10

【第33項】

【第34項】

【第35項】

第 16 頁(發明申請專利範圍)

疹、幼年型類風濕性關節炎、幼年型特發性關節炎、移植物抗宿主病、牛皮癬性關節炎、高脂血症、結腸直腸癌或胰臟癌有關之新發糖尿病。

【第36項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至32中任一項之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或其立體異構物，以及包含選自由免疫調節劑、抗發炎劑或化學治療劑組成之群的醫藥活性化合物。