



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201720799 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：105129440

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D493/04 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/11

美國

62/217,269

(71)申請人：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：霍夫曼 瑪莎思 HOFFMANN, MATTHIAS (DE)；達曼 喬治 DAHMANN, GEORG

(DE)；格納姆 克里斯汀 GNAMM, CHRISTIAN (DE)；芬德瑞克 丹尼爾

FANDRICK, DANIEL (US)；史考特 約翰 SCOTT, JOHN (GB)；麥可卡西 克萊

夫 MCCARTHY, CLIVE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 166 頁

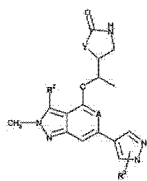
(54)名稱

新穎之經吡唑基取代之雜芳基化合物及其作為藥物之用途

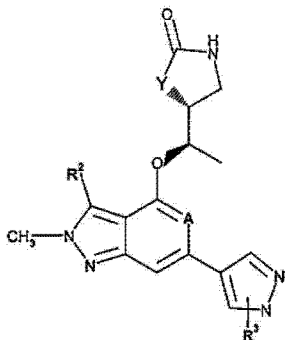
NEW PYRAZOLYL-SUBSTITUTED HETEROARYLS AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(57)摘要

本發明係關於新穎之經取代之式 1 雜芳基化合物

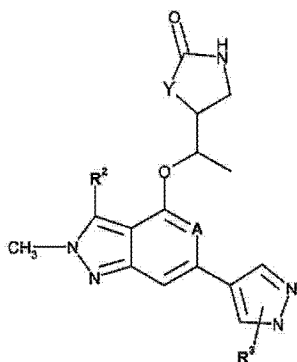


1，或式 1' 雜芳基化合物

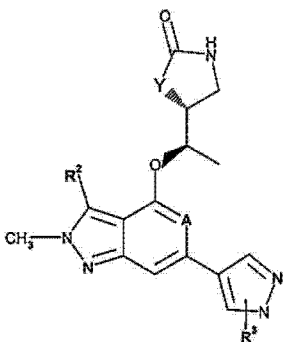


1'，其中 A 為 N 或 CH，其中 R² 係選自由以下組成之群：-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 鹵烷基、F、Br、Cl，其中 Y 係選自 -O- 或 -CH₂-，且其中 R³ 如技術方案 1 所定義，及其醫藥學上可接受之鹽，及此等前述化合物用於治療諸如哮喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及類風濕性關節炎之疾病的用途。

The invention relates to new substituted heteroaryls of formula 1

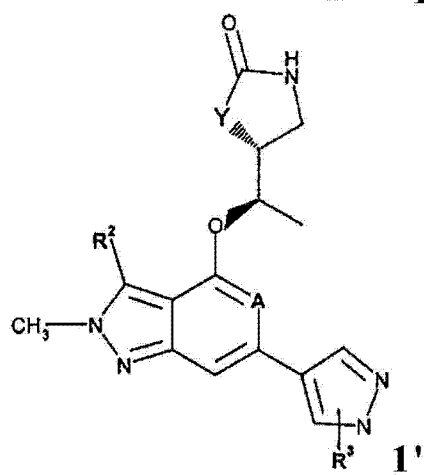
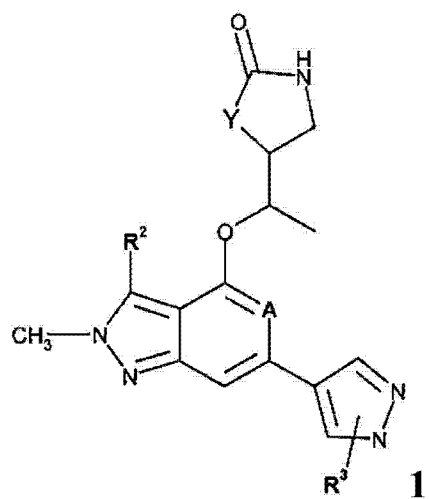


1, or of formula 1'



1', wherein A is either N or CH, wherein R² is selected from the group consisting of -C₁₋₃-alkyl, -C₁₋₃-haloalkyl, F, Br, Cl, wherein Y is selected from -O- or -CH₂-, and wherein R³ is defined as in claim 1, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, and the use of these aforementioned compounds for the treatment of diseases such as asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic dermatitis, lupus erythematoses, lupus nephritis and rheumatoid arthritis.

特徵化學式：





201720799

【發明摘要】

申請日: 105/09/10

IPC分類: *G07D 231/56* (2006.01)
G07D 403/14 (2006.01)
G07D 405/14 (2006.01)
G07D 471/04 (2006.01)
G07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

【中文發明名稱】

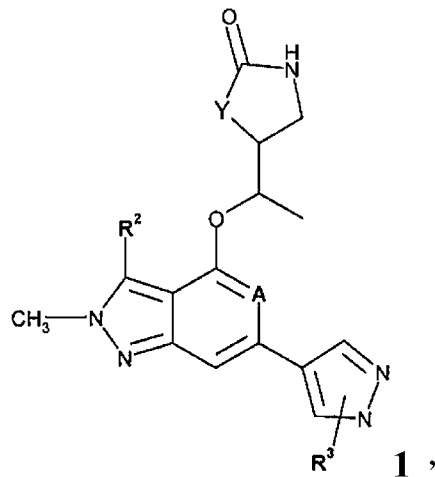
新穎之經吡唑基取代之雜芳基化合物及其作為藥物之用途

【英文發明名稱】

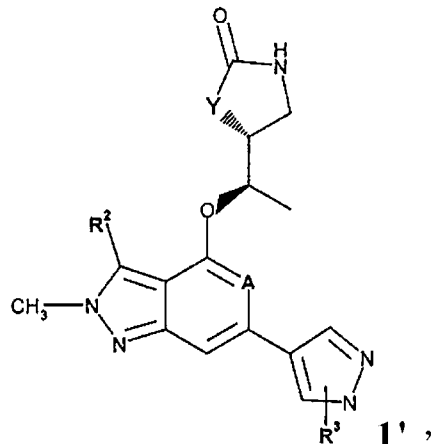
NEW PYRAZOLYL-SUBSTITUTED HETEROARYLS AND THEIR
 USE AS MEDICAMENTS

【中文】

本發明係關於新穎之經取代之式1雜芳基化合物



或式1'雜芳基化合物



其中A為N或CH，

其中R²係選自由以下組成之群：-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵烷基、F、Br、

Cl，

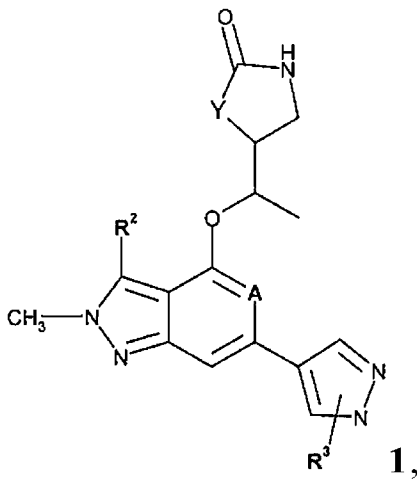
其中Y係選自-O-或-CH₂-，

且其中R³如技術方案1所定義，及其醫藥學上可接受之鹽，

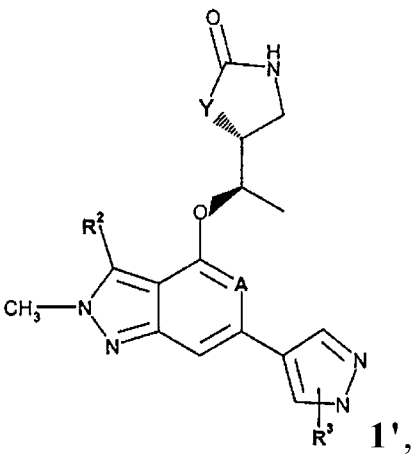
及此等前述化合物用於治療諸如哮喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及類風濕性關節炎之疾病的用途。

【英文】

The invention relates to new substituted heteroaryls of formula 1



or of formula 1'



wherein A is either N or CH,

wherein R² is selected from the group consisting of -C₁₋₃-alkyl, -C₁₋₃-haloalkyl, F, Br, Cl,

wherein Y is selected from -O- or -CH₂-,

and wherein R³ is defined as in claim 1, and the pharmaceutically

acceptable salts thereof,

and the use of these aforementioned compounds for the treatment of diseases such as asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic dermatitis, lupus erythematoses, lupus nephritis and rheumatoid arthritis.

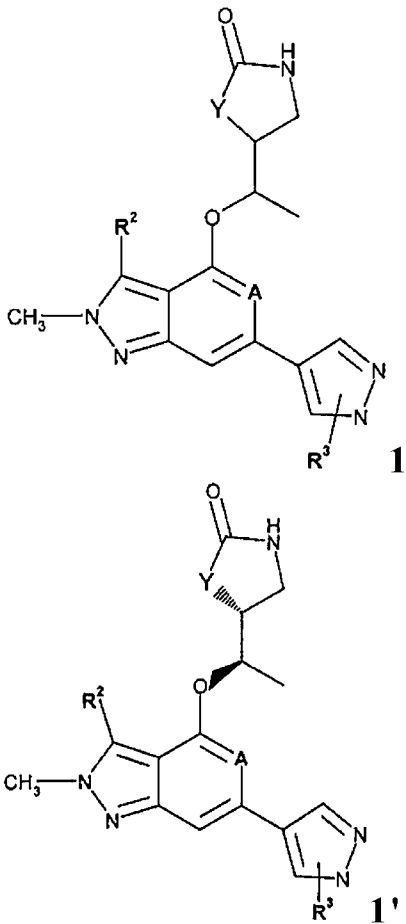
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

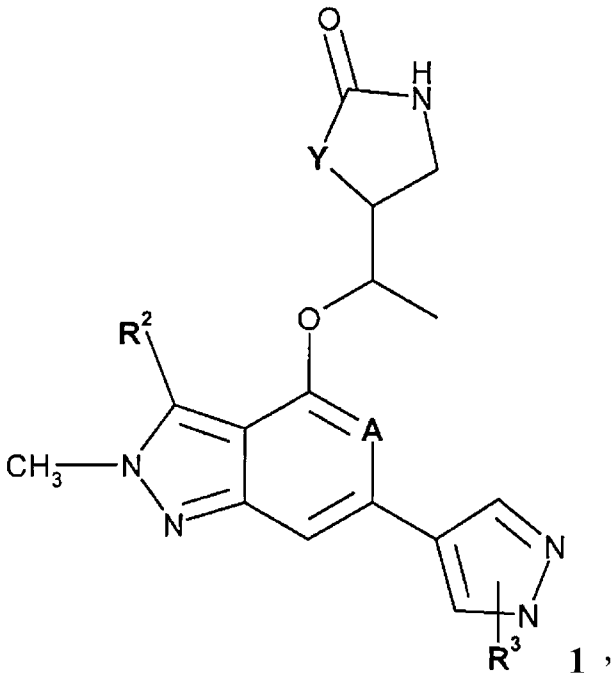
新穎之經吡唑基取代之雜芳基化合物及其作為藥物之用途

【英文發明名稱】

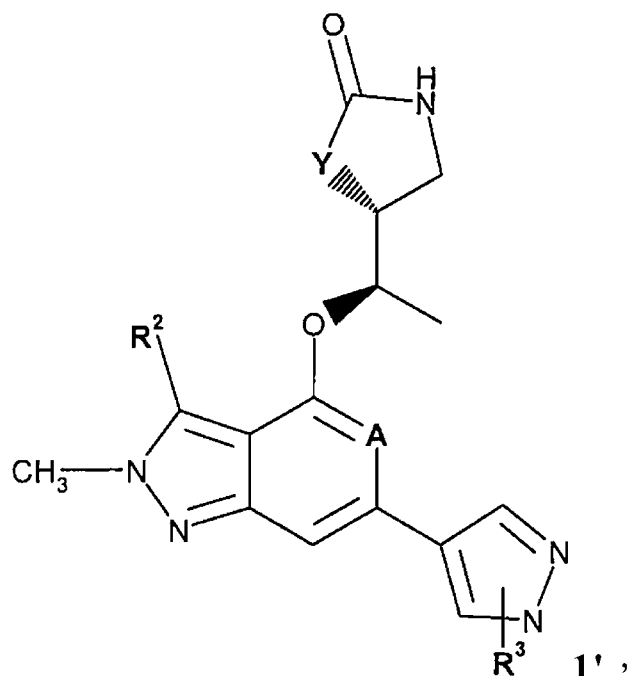
NEW PYRAZOLYL-SUBSTITUTED HETEROARYLS AND THEIR
USE AS MEDICAMENTS

【技術領域】

本發明係關於新穎之經取代之式1雜芳基化合物



或式1'雜芳基化合物



其中A為N或CH，

其中Y為-O-或-CH₂-

其中 $\mathbf{R}^3$ 為式1之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：直鏈或分支鏈- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 鹵烷基、- C_{3-6} 環烷基、- C_{1-4} 伸烷基- C_{3-6} 環烷基、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之五員或六員單環雜環、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之九員至十員雙環雜環，

其中R³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：鹵素(F)、-C₁₋₃烷基、側氧基、-CN

其中R²係選自由以下組成之群：-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵烷基、F、Br、Cl，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【先前技術】

1.1 SYK抑制劑

本發明描述抑制蛋白激酶——脾酪胺酸激酶(spleen tyrosine

kinase；SYK)的新穎化合物、其製備及調配物以及其用於製備藥物之用途。

SYK為細胞內酪胺酸激酶，其對B細胞、肥大細胞、單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、T細胞、樹突狀細胞及上皮細胞中之不同受體之信號轉導具有重要的介體功能。其中SYK在信號轉導中發揮重要作用的受體包括例如肥大細胞及B細胞上之針對IgE之受體(FcεRI)及針對IgG之受體(FcγR1)；B細胞及T細胞上之B細胞受體(BCR)及T細胞受體(TCR)；呼吸道上皮細胞上之ICAM1受體(ICAM1R)；自然殺手細胞、樹突狀細胞及蝕骨細胞上之DAP12受體；T輔助細胞(Th-17細胞)亞群上之凝集素1-受體；以及嗜中性白血球、單核細胞及巨噬細胞上之針對β1整合素、β2整合素及β3整合素的整合素受體(Wong等人；Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762；Ulanova等人；Expert Opin. Ther. Target (2005) 9(5); 901-921；Wang等人；J. Immunol. (2006) 177, 6859-6870；Leib und Gut-Landmann等人；Nature Immunology (2007) 8, 630-638；Slack等人，European J. Immunol. (2007) 37, 1600-1612)。最佳描述FcεRI之信號轉導的分子過程。在肥大細胞中，IgE結合至FcεRI引起IgE-受體發生交聯及Lyn(一種來自Src家族的酪胺酸激酶)募集及活化。活性Lyn使存在於上文所列之諸多受體中的所謂ITAM基元發生磷酸化，且從而產生針對SYK之SH2域的結合位點。作為結合至ITAM基元的結果，SYK受到活化，且隨後使不同受質發生磷酸化，此為釋放過敏性及發炎性介體(諸如組織胺及β-己醯胺酶(βHA))以及合成脂質介體(諸如前列腺素及白三烯)所必需的。

SYK由於其對不同信號轉導路徑的重要作用，因此已論述為不同疾

病(諸如過敏性鼻炎、哮喘、自體免疫疾病、類風濕性關節炎、骨質減少、骨質疏鬆症、COPD及各種白血病及淋巴瘤)的治療標靶(Wong等人; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762 ; Ulanova等人; Expert Opin. Ther. Target (2005) 9(5); 901-921 ; Sigh及Masuda. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) 第42卷; 379-391 ; Bajpai等人; Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 第15卷(5); 641-659 ; Masuda及Schmitz; PPT (2008) 第21卷; 461-467 ; Riccaboni等人, Drug Discovery Today (2010) 第00卷(0); 517-530 ; Efremov及Luarenti, Expert Opin Investig Drugs. (2011) 20(5):623-36)。

過敏性鼻炎及哮喘為與過敏反應及發炎過程有關的疾病，該等疾病涉及不同的細胞類型，諸如肥大細胞、嗜伊紅血球、T細胞及樹突狀細胞。暴露於過敏原之後，針對IgE之高親和力免疫球蛋白受體(FcεRI)及針對IgG之高親和力免疫球蛋白受體(FcγR1)受到活化且誘導促炎性介體及支氣管收縮劑釋放。SYK激酶活性抑制劑因此應能夠抑制此等步驟。

類風濕性關節炎(RA)為自體免疫疾病，其中骨骼及包圍關節之韌帶結構受到漸進性地破壞。在RA病理生理學中，B細胞起重要作用，如例如利妥昔單抗(rituximab)(一種B細胞消耗抗體)之治療用途所證明。除SYK在BCR信號轉導中之作用(受刺激之後亦誘導促炎性介體釋放)之外，SYK亦在B細胞之成熟及增殖中發揮重要作用(Cheng等人, Nature(1995)378, 303-306 ; Cornall等人, PNAS(2000) 97(4),1713-1718)。SYK激酶活性抑制劑因此可為治療自體免疫疾病(諸如RA)及B細胞增殖增強之疾病(諸如B細胞淋巴瘤)提供治療選擇。

慢性阻塞性肺病(COPD)的特徵為肺功能連續退化及呼吸道慢性發

炎，其由所有種類的有害物質引發及產生且促進疾病病程維持。在細胞層面，特定而言，COPD中存在T淋巴細胞、嗜中性白血球、粒細胞及巨噬細胞之增殖。特定而言，與肺功能障礙直接有關之CD8陽性淋巴細胞數目增加。COPD之另一特徵為肺功能急性退化(惡化)，其以病毒(例如鼻病毒)或細菌(例如肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)及黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*))感染為特徵。

由於SYK如上文所述對巨噬細胞、T細胞及嗜中性白血球具有促炎性作用(參見：Wong等人; *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7), 743-762；及其中引用的參考文獻)，因此SYK激酶活性抑制劑可為治療COPD之潛在發炎過程的新穎治療方法。亦已顯示，呼吸道上皮細胞中之SYK涉及ICAM1R介導之鼻病毒吸收及隨後複製，且針對SYK之si-RNA阻斷此等步驟(Wang等人; *J. Immunol.* (2006) 177, 6859-6870；Lau等人; *J. Immunol.* (2008) 180, 870-880)。因此，SYK激酶活性抑制劑亦可用於治療因鼻病毒所致之惡化。

各種研究表明SYK涉及淋巴細胞之惡性轉型(概述於Sigh及Masuda, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2007) 第42卷; 379-391)。用具有組成性SYK活性的TEL-SYK融合蛋白使骨髓發育不良症候群患者之B細胞轉型，自周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)患者中分離出組成性活性ITK-SYK融合蛋白。此外，組成性活性SYK發現於患者之B細胞淋巴瘤細胞中，尤其發現於B譜系急性淋巴母細胞白血病(B-ALL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤及B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B cell Non-Hodgkin Lymphomas, NHL)以及急性骨髓白血病(AML)

中。基於此等資料，似乎SYK為造血細胞中之原癌基因且代表治療某些白血病及淋巴瘤之潛在標靶。

特發性血小板減少性紫癜(ITP)為自體免疫疾病，其中針對存在於血小板上之抗原的IgG自體抗體結合至且破壞血小板。ITP患者中循環之塗有IgG之血小板的清除速度經由脾臟及肝臟中的巨噬細胞而加快。由於促炎性Fc γ R介導巨噬細胞中之SYK發揮作用，因此認為SYK抑制劑對Fc γ R介導性血球減少症(如ITP)具有治療益處。實際上，SYK抑制劑R788(R406)在單中心、開放標記研究中使ITP患者中的血小板計數提高(Podolanczuk等人;Blood (2009) 113, 3154-3169)。

大疱性類天疱瘡(Ujiie等人Journal of Dermatology 2010; 37: 194-204)為很少涉及黏膜的慢性自體免疫表皮下起泡狀皮膚疾病。大疱性類天疱瘡的特徵為存在對半胞橋小體型大疱性類天疱瘡抗原BP230(BPAg1)及BP180(BPAg2)具有特異性之免疫球蛋白G(IgG)自體抗體。尋常天疱瘡(Venugopal等人Dermatol. Clin. 2011; 29:373-80)為皮膚病變處很少有瘙癢、但經常疼痛的慢性起泡狀皮膚疾病。尋常天疱瘡為針對橋粒黏蛋白1與橋粒黏蛋白3之IgG自體抗體所引起的自體免疫疾病，其導致表皮中之角質細胞之間的接著性降低。其特徵為廣泛的鬆軟性水泡及黏膜皮膚糜爛。在兩種疾病中，IgG自體抗體結合至Fc受體 γ (FcR γ)且經由SYK激酶來活化FcR γ 及下游信號傳導。因此，阻斷FcR γ 下游信號傳導的SYK激酶活性抑制劑在治療上可用於治療大疱性類天疱瘡及尋常天疱瘡患者。

全身性紅斑狼瘡(SLE)為基本上可影響身體任何器官的慢性自體免疫疾病。其特徵為多系統微血管發炎及存在自體抗體。在疾病相關的臨床前模型中，Fc γ R缺失型小鼠未顯現SLE之若干態樣，表明由於促炎性Fc γ R

介導之各種細胞中之SYK發揮作用，因此SYK抑制劑可對SLE具有治療益處。

1.2 習知技術

1,6-噻啉已知為SYK抑制劑。例如美國專利第US 3,928,367號、第US 4,017,500號、第US 4,115,395號及第US 4,260,759號描述了具有抗真菌及抗細菌活性之5-胺基-1,6-噻啉。此外，WO 9918077描述了作為血清素拮抗劑之5-哌嗪基-1,6-噻啉。此外，美國專利7,321,041描述了作為SYK抑制劑的經取代之1,6-噻啉，然而此等1,6-噻啉具有完全不同於根據本發明之化合物的取代型。此外，WO 2011092128揭示了在5位及7位處經取代的1,6-噻啉。

在WO 2012/167733、WO 2012/167423及WO 2012/123312中，已揭示作為SYK抑制劑的其他噻啉衍生物(諸如吡啶并[3,4-b]吡嗪)，該等衍生物亦在5位及7位處經取代。

此外，WO 01/83485揭示了作為SYK抑制劑的經取代之咪唑并嘧啶及三唑并嘧啶，而WO 2008/113469揭示了作為GSK 3 β 抑制劑的經取代之咪唑并嘧啶及三唑并嘧啶。

喹諾酮亦已知為SYK抑制劑。舉例而言，WO 2006038041與WO 2013014060均揭示了在5位及7位處經取代之喹啉化合物，然而取代型(尤其在7位處)完全不同於本發明之式1化合物之一。

此外，PCT/EP2015055228、PCT/EP2015055237及PCT/EP2015055242亦已申請(尚未公開)。在此亦揭示在化合物之3位處均未經取代的多種經吡啶基取代之雜芳基化合物。

此外，WO2015017610亦揭示了與本發明之化合物相比均具有核心

變體的經吡啶基取代之雜芳基化合物。

此外，Thoma等人「Orally bioavailable SYK inhibitors with activity in a rat PK/PD model」, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2015)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08037>(出版的文章)已在線公開，其中揭示了具有相似苯并-及吡啶并-噻唑/異噻唑結構之SYK抑制劑。然而，具有令人滿意之SYK抑制能力的最具前景之5號化合物並未得到進一步研究，因為5號化合物亦會抑制極光B(Aurora B；AURB)，會嚴重削弱5號化合物之SYK選擇性。

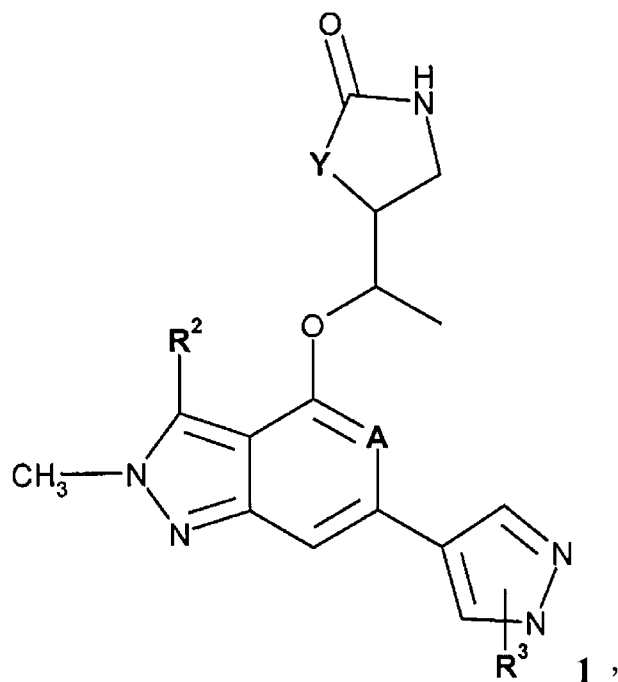
因此，本發明之目標在於提供具有極佳SYK抑制能力之有效SYK抑制劑，其亦展示足夠之SYK選擇性。

出人意料地，現已發現本發明之式1及式1'化合物尤其適用於治療呼吸性不適、過敏性疾病、骨質疏鬆症、胃腸疾病、自體免疫疾病、發炎疾病以及周邊或中樞神經系統之疾病，尤其適用於治療哮喘、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、過敏性皮炎、紅斑狼瘡(SLE)及COPD，具體而言，因為所有此等本發明之化合物均同時展現出以下所期望之能力：

- 高SYK抑制性(由與SYK抑制相關之「低」IC₅₀值(在「SYK抑制分析」中IC₅₀值< 10 nMol)及「CD63分析」中之EC₅₀ < 150 nMol反映)
- 極佳SYK選擇性，其意謂對其他激酶之抑制作用極低，諸如極光B(由與AURB抑制相關之「高」IC₅₀值反映)、FLT3(由與FLT3抑制相關之「高」IC₅₀值反映)、GSK3β(由與GSK3β抑制相關之「高」IC₅₀值反映)等
- 良好代謝穩定性，其可藉由人類肝細胞中之低Q_h百分比(%Q_h < 20)來量測。

【發明內容】

本發明係關於一種式1化合物，



其中A為N或CH，

其中Y為-O-或CH₂，

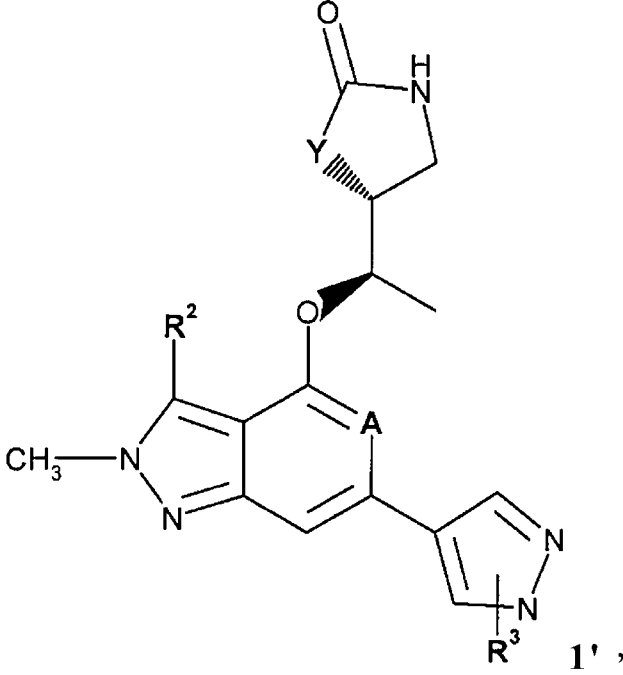
其中R³為式1之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：直鏈或分支鏈-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆鹵烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₄伸烷基-C₃₋₆環烷基、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之五員或六員單環雜環、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之九員至十員雙環雜環，

其中R³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：鹵素(F)、-C₁₋₃烷基、側氧基、-CN

其中R²係選自由以下組成之群：-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵烷基、F、Br、Cl，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在一個較佳實施例中，本發明係關於式**1'**化合物



其中**A**、**Y**、**R²**及**R³**如上述所定義，
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式**1**或式**1'**化合物，

其中**A**為**N**或**CH**

其中**Y**為**-O-**或**CH₂**，

其中**R³**為式**1**之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-C₁₋₆氟烷基、環丙基、環丁基、環戊基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環丙基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環丁基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環戊基、具有1個氧原子之五員或六員單環雜環、具有1或2個各自獨立地選自**O**、**S**或**N**的雜原子之九員至十員雙環雜環，

其中**R³**視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、甲基、乙基、-CN

其中**R²**係選自由以下組成之群：甲基、乙基、異丙基、-CF₃、F、

Br、Cl，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，

其中**A**為N或CH，

其中**Y**為-O-或-CH₂-，

其中**R**³為式**1**之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-(CH₂)₂-CF₃、-CH₂-CH₂F、環丙基、環丁基、環戊基、-亞甲基-C₃₋₆環丙基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫呋喃并吡喃基，

其中**R**³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、甲基、乙基、-CN

其中**R**²係選自由甲基及F組成之群，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其中**R**²為甲基，及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其中**R**²為F，及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其中**R**³為式**1**之吡唑基環的間位處之取代基，及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其中**R**³為式**1**之吡唑基環的鄰位處之取代基，及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其中 R^3 經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群，及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，

其中A為N或CH，

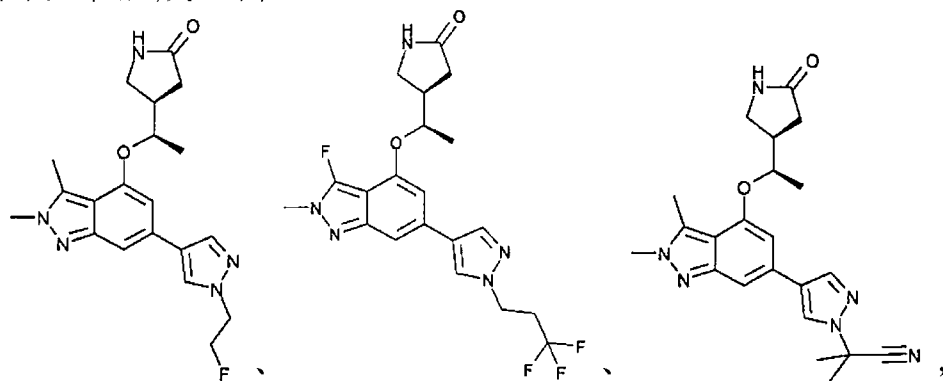
其中Y為-CH₂-，

其中 R^3 為式**1**之吡啶基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-(CH₂)₂-CF₃、-CH₂-CH₂F，

其中 R^3 視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其係選自由以下組成之群：



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，

其中A為N或CH，

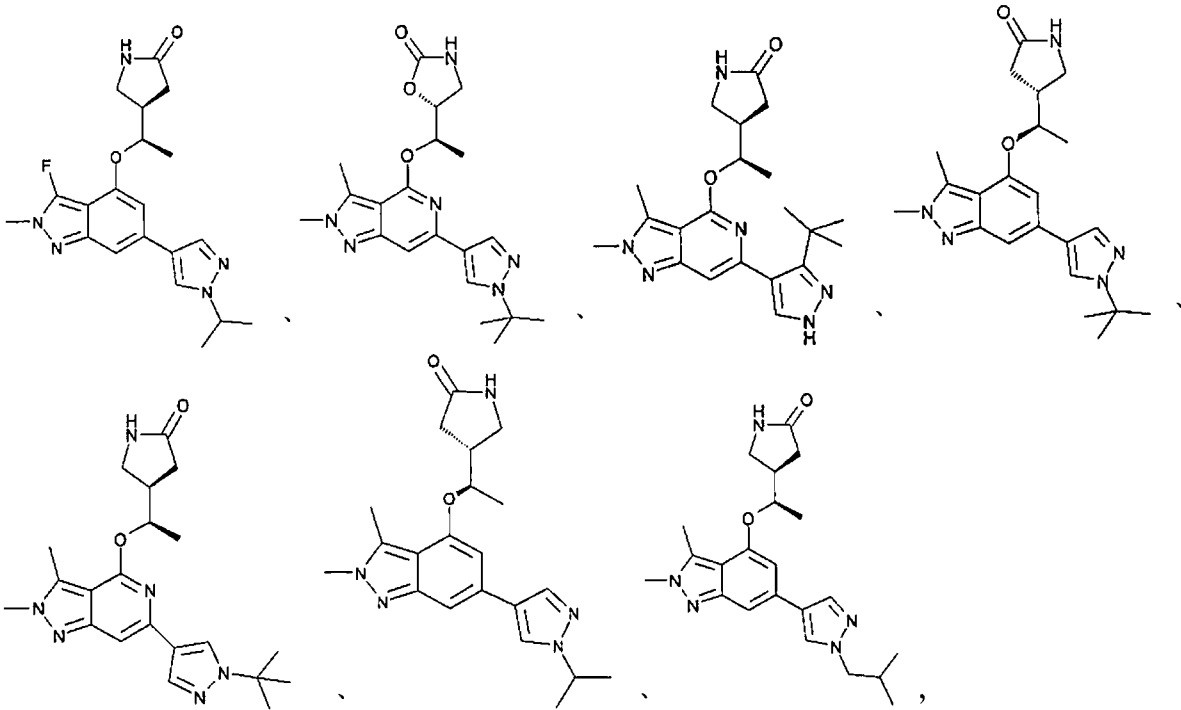
其中Y為-O-或CH₂，

其中 R^3 為式1之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由異丙基、異丁基及第三丁基組成之群，

其中 R^3 不經進一步取代，

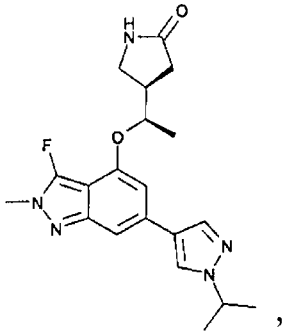
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式1或式1'化合物，其係選自由以下組成之群：



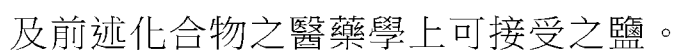
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式1或式1'化合物，其為

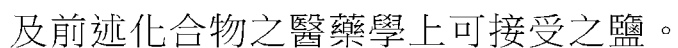


及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

為



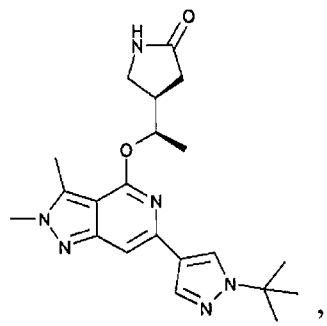
為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式1或式1'化合物，其

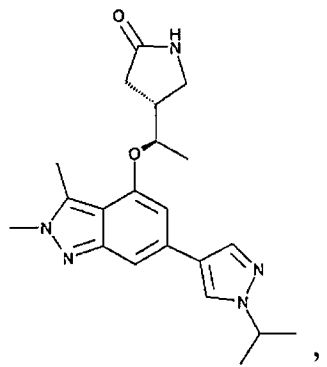
為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其

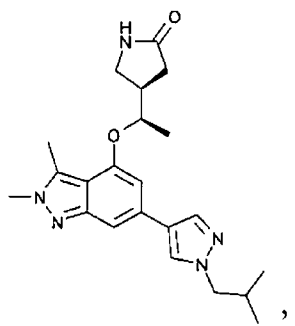
為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其

為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其

中

其中A為N或CH，

其中Y為-CH₂-，

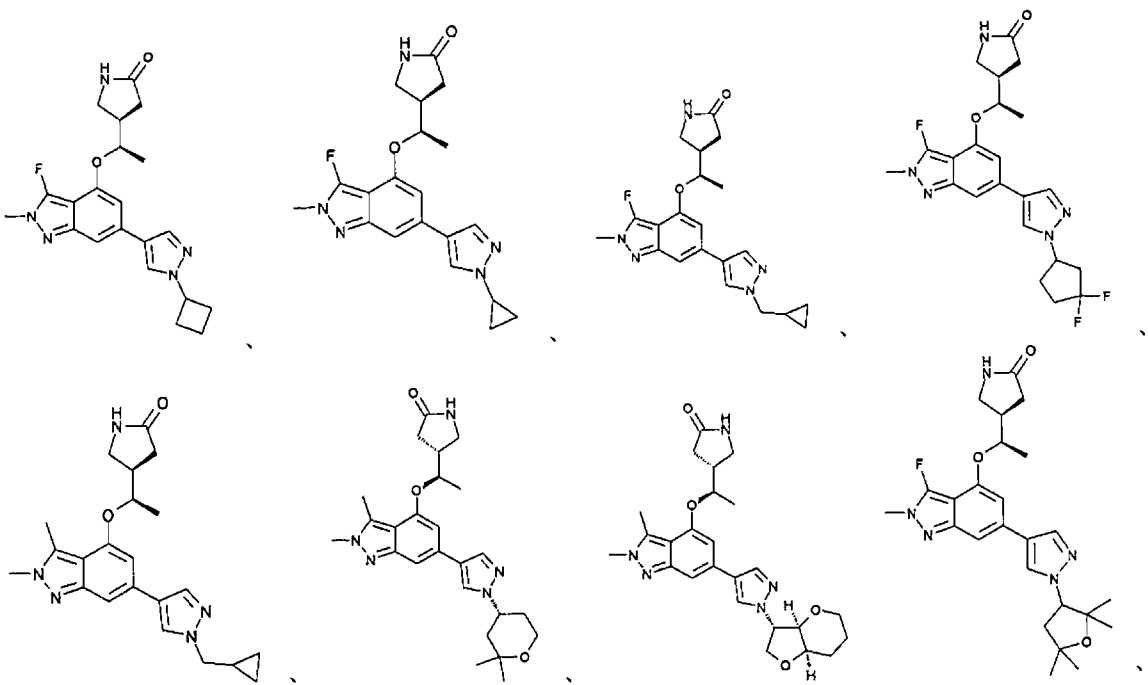
其中R³為式1之吡唑基環的鄰位或間位處之取代基且係選自由以下組成之群：

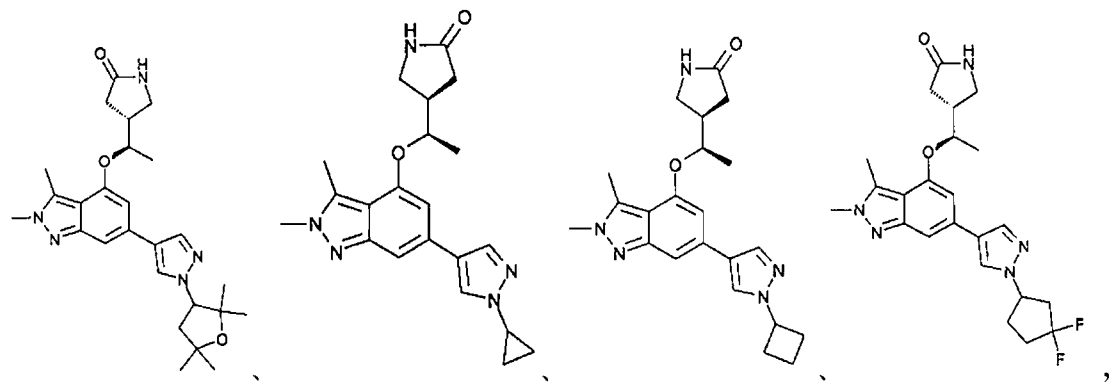
環丙基、環丁基、環戊基、-亞甲基-C₃₋₆環丙基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、六氫呋喃并哌喃基，

其中R³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

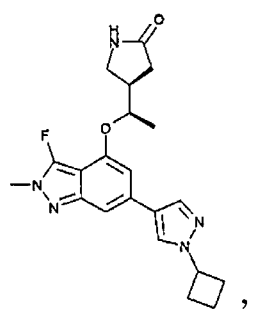
在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式1或式1'化合物，其係選自由以下組成之群：





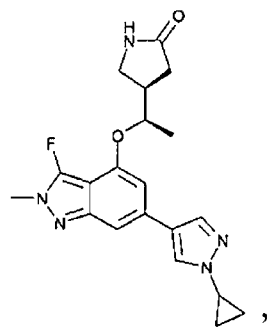
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



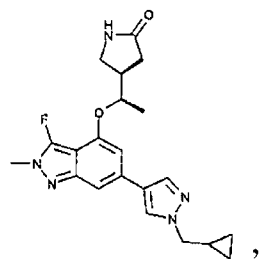
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



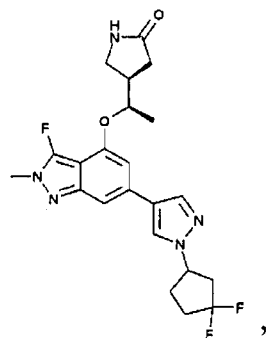
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



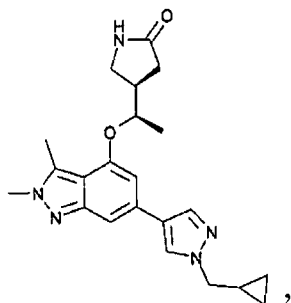
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



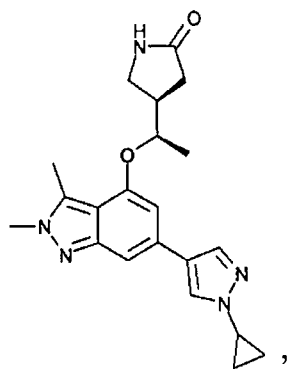
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



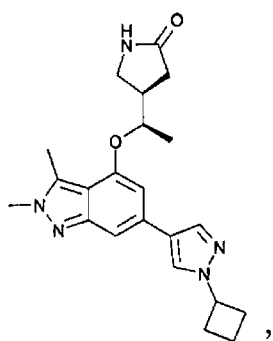
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



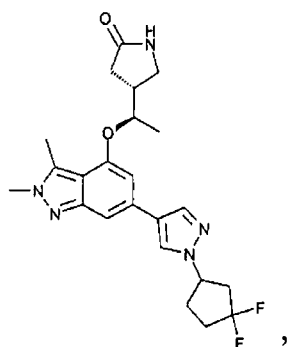
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一尤其較佳實施例中，本發明係關於前述式**1**或式**1'**化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於用於治療可藉由抑制SYK酶來治療之疾病的前述化合物。

在另一較佳實施例中，本發明係關於用於治療選自由以下組成之群

的疾病之前述化合物：過敏性鼻炎、哮喘、COPD、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、B細胞淋巴瘤、皮炎及接觸性皮炎、過敏性皮炎、過敏性鼻結膜炎、類風濕性關節炎、抗磷脂症候群、伯格氏疾病(Berger's disease)、伊文斯氏症候群(Evans's syndrome)、潰瘍性結腸炎、基於過敏性抗體之絲球體腎炎、粒細胞減少症、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肝炎、漢諾克-森萊氏紫癍(Henoch-Schönlein purpura)、過敏性血管炎、免疫溶血性貧血、自體免疫溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癍、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、過敏性結膜炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、被膜細胞淋巴瘤、嗜中性白血球減少症、非家族性側索硬化、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病(Crohn's disease)、多發性硬化、重症肌無力、骨質疏鬆症、溶骨病、骨質減少、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮病、T細胞淋巴瘤、蕁麻疹/血管性水腫、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、腹腔病、華氏巨球蛋白血症(Waldenstroem macroglobulinemia)、全身性硬化症(SSc)、瘧疾及登革熱(dengue)。

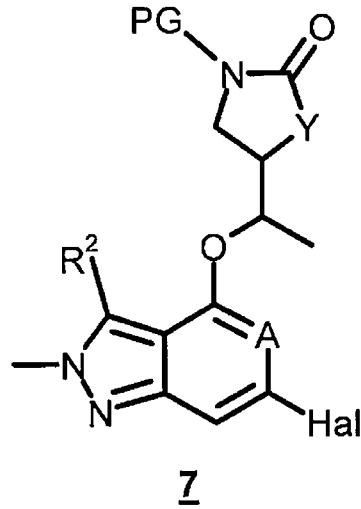
在另一較佳實施例中，本發明係關於用於治療選自由以下組成之群的疾病之前述化合物：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、過敏性皮炎、接觸性皮炎、特發性血小板減少性紫癍、類風濕性關節炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、全身性硬化症(SSc)及過敏性鼻結膜炎。

在另一較佳實施例中，本發明係關於用於治療選自由以下組成之群的疾病之前述化合物：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、特發性血小板減少性紫癍、過敏性皮炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及類風濕性關節炎。

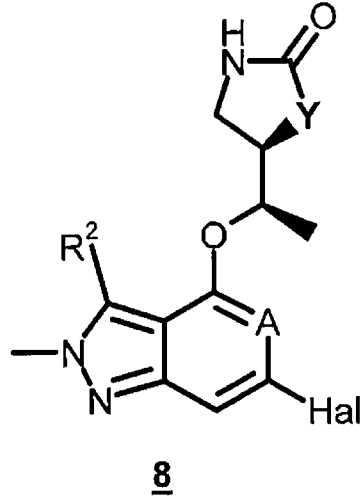
在另一較佳實施例中，本發明係關於醫藥調配物，其含有前述化合物中之一或多者及醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一較佳實施例中，本發明係關於醫藥調配物，其含有前述化合物中之一或多者以及選自由以下組成之群的活性物質：抗膽鹼激導性劑、 β 模擬劑、皮質類固醇、PDE4抑制劑、EGFR抑制劑、LTD4拮抗劑、CCR3抑制劑、iNOS抑制劑、CRTH2拮抗劑、對抗PDGFR、FGFR及VEGFR之三重激酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑及NSAID。

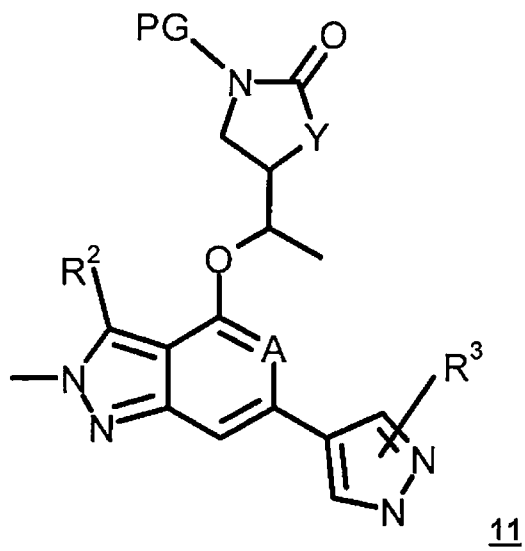
在另一較佳實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群的中間化合物：式7



式8



式11



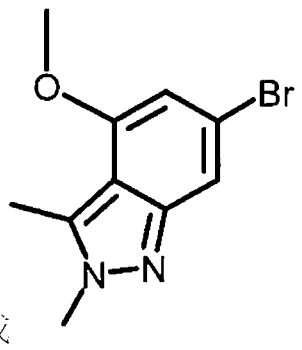
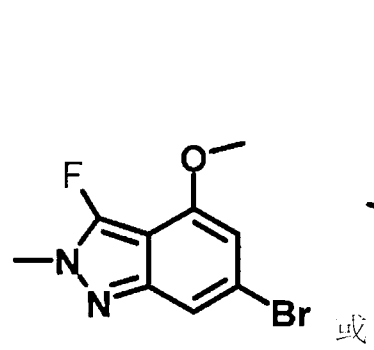
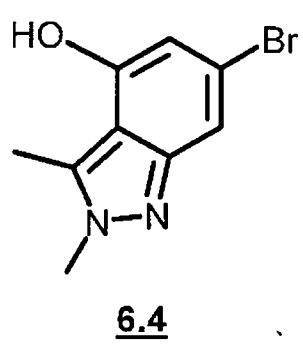
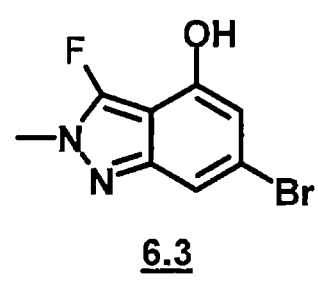
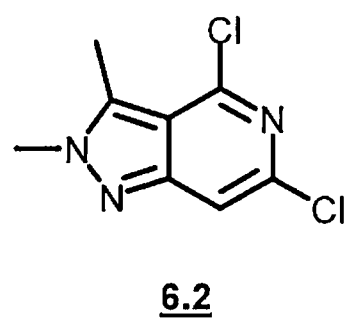
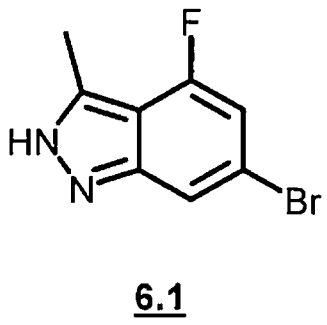
其中R²為F或甲基，

其中Y為-O-或CH₂，

且其中R³如技術方案1至3中任一項所定義且其中Hal為Cl或Br

且其中PG為選自由苄基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基組成之群的保護基。

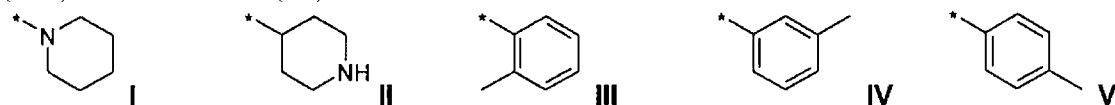
在另一較佳實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群的中間化合物



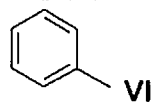
3. 所用術語及定義

除非另外說明，否則所有取代基彼此獨立。若例如多個C₁₋₆-烷基為基團處之可能取代基，則例如在三個取代基之情況下，C₁₋₆-烷基可彼此獨立地表示甲基、正丙基及第三丁基。

在本申請案之範疇內，在可能取代基之定義中，此等取代基亦可以結構式形式呈現。取代基結構式中之星號(*)應理解為與分子其餘部分的連接點。此外，位於連接點之後的取代基原子理解為第1號位置之原子。因此，舉例而言，基團N-哌啶基(I)、4-哌啶基(II)、2-甲苯基(III)、3-甲苯基(IV)及4-甲苯基(V)如下表示：



若取代基結構式中無星號(*)，則取代基處之各氫原子可移除且由此釋放的價數可充當分子其餘部分的結合位點。因此，舉例而言，VI



可表示2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基及苄基。

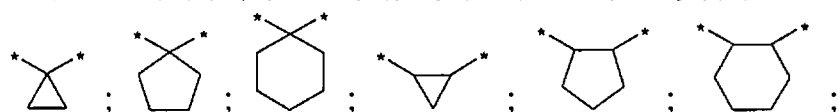
在本申請案之範疇內，作為*之替代，X₁亦理解為基團R¹相對於式1結構的連接點且X₂理解為基團R²相對於式1結構的連接點。

術語「C₁₋₆-烷基」(包括作為其他基團之一部分的彼等烷基)意謂具有1至6個碳原子的分支鏈及未分支烷基，且術語「C₁₋₃-烷基」意謂具有1至3個碳原子的分支鏈及未分支烷基。「C₁₋₄-烷基」因此表示具有1至4個碳原子的分支鏈及未分支烷基。較佳為具有1至4個碳原子之烷基。此等烷基之實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基或己基。上述基團視情況亦可使用縮寫Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等。除非另外說明，否則

定義丙基、丁基、戊基及己基包括所述基團之所有可能異構體形式。因此，舉例而言，丙基包括正丙基及異丙基，丁基包括異丁基、第二丁基及第三丁基等。

術語「C₁₋₆-伸烷基」(包括作為其他基團之一部分的彼等伸烷基)意謂具有1至6個碳原子的分支鏈及未分支伸烷基，且術語「C₁₋₄-伸烷基」意謂具有1至4個碳原子的分支鏈及未分支伸烷基。較佳為具有1至4個碳原子之伸烷基。此等伸烷基之實例為亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸乙基、伸丁基、1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、伸戊基、1,1-二甲基伸丙基、2,2-二甲基伸丙基、1,2-二甲基伸丙基、1,3-二甲基伸丙基或伸己基。除非另外說明，定義伸丙基、伸丁基、伸戊基及伸己基包括具有相同碳數目之所述基團的所有可能異構體形式。因此，舉例而言，丙基亦包括1-甲基伸乙基且伸丁基包括1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基。

若碳鏈經與伸烷基鏈之一或兩個碳原子一起形成具有3、5或6個碳原子之碳環的基團取代，則其尤其包括以下環實例：



術語「C₂₋₆-烯基」(包括作為其他基團之一部分的彼等烯基)意謂具有2至6個碳原子的分支鏈及未分支烯基，且術語「C₂₋₄-烯基」意謂具有2至4個碳原子的分支鏈及未分支烯基，限制條件為其具有至少一個雙鍵。較佳為具有2至4個碳原子之烯基。實例包括：乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另外說明，否則定義丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所述基團之所有可能異構體形式。因此，舉例而言，丙烯基包括1-丙烯基及2-丙烯基，丁烯基包括1-丁烯基、2-丁烯基及

3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

術語「C₂₋₆-伸烯基」(包括作為其他基團之一部分的彼等伸烯基)意謂具有2至6個碳原子的分支鏈及未分支伸烯基，且術語「C₂₋₄-伸烯基」意謂具有2至4個碳原子的分支鏈及未分支伸烯基。較佳為具有2至4個碳原子之伸烯基。此等伸烯基之實例為伸乙烯基、伸丙烯基、1-甲基伸乙烯基、伸丁烯基、1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基、伸戊烯基、1,1-二甲基伸丙烯基、2,2-二甲基伸丙烯基、1,2-二甲基伸丙烯基、1,3-二甲基伸丙烯基或伸己烯基。除非另外說明，定義伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基包括具有相同碳數目之所述基團的所有可能異構體形式。因此，舉例而言，丙烯基亦包括1-甲基伸乙烯基且伸丁烯基包括1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基。

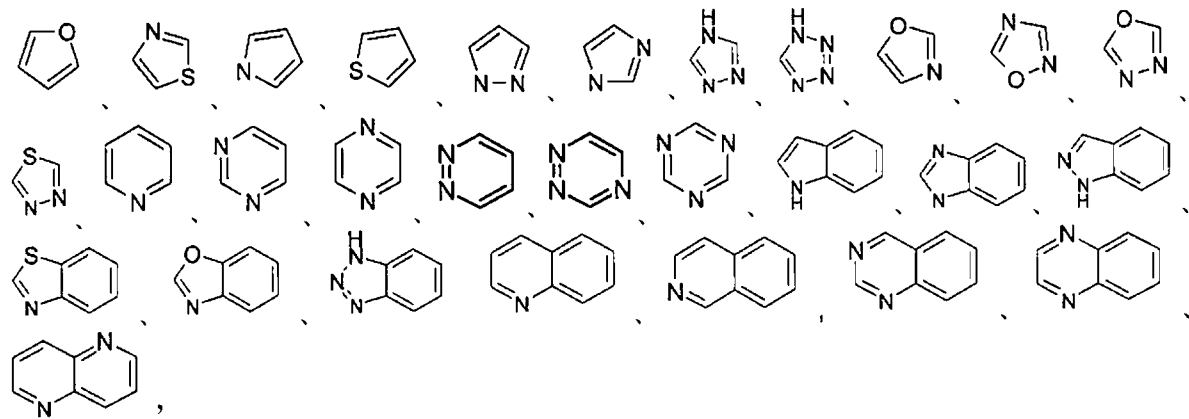
術語「芳基」(包括作為其他基團之一部分的彼等基團)意謂具有6或10個碳原子的芳族環系統。實例包括：苯基或萘基，較佳芳基為苯基。除非另有說明，否則芳族基團可經一或多個選自以下的基團取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘。

術語「芳基C₁₋₆伸烷基」(包括作為其他基團之一部分的彼等基團)意謂具有1至6個碳原子的分支鏈及未分支伸烷基，其經具有6或10個碳原子的芳族環系統取代。實例包括：苄基、1-苯基乙基或2-苯基乙基，或1-萘基乙基或2-萘基乙基。除非另有說明，否則芳族基團可經一或多個選自以下的基團取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘。

術語「雜芳基C₁₋₆伸烷基」(包括作為其他基團之一部分的彼等基團)

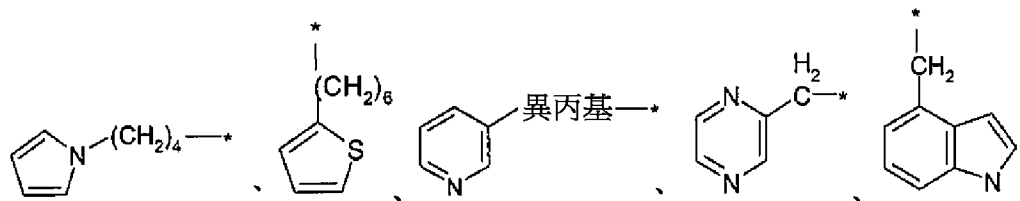
即使其已包括在「芳基C₁₋₆伸烷基」下，亦意謂具有1至6個碳原子的分支鏈及未分支伸烷基，其經雜芳基取代。

若未另外特別定義，則此類雜芳基包括五員或六員雜環芳族基團或五員至十員雙環雜芳基環，其可含有一個、兩個、三個或四個選自氧、硫及氮的雜原子，且含有很多共軛雙鍵以便形成芳族系統。以下為五員或六員雜環芳族基團或雙環雜芳基環之實例：



除非另有說明，此等雜芳基可經一或多個選自以下的基團取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘。

以下為雜芳基C₁₋₆伸烷基之實例：



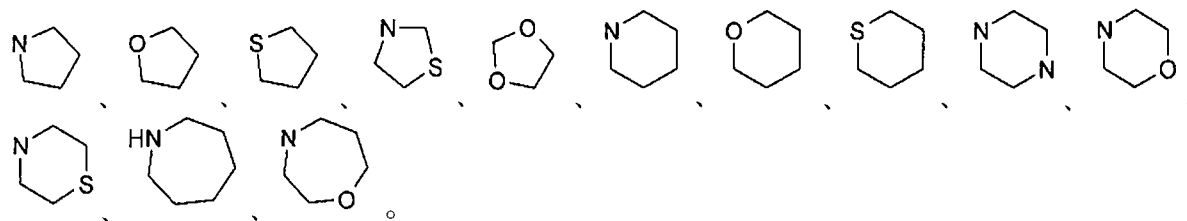
術語「C₁₋₆-鹵烷基」(包括作為其他基團之一部分的彼等基團)意謂具有1至6個碳原子的分支鏈及未分支烷基，其經一或多個鹵素原子取代。術語「C₁₋₄-烷基」意謂具有1至4個碳原子的分支鏈及未分支烷基，其經一或多個鹵素原子取代。較佳為具有1至4個碳原子之烷基。實例包括：CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃。

若未另外特別定義，則術語「C₃₋₇-環烷基」(包括作為其他基團之一

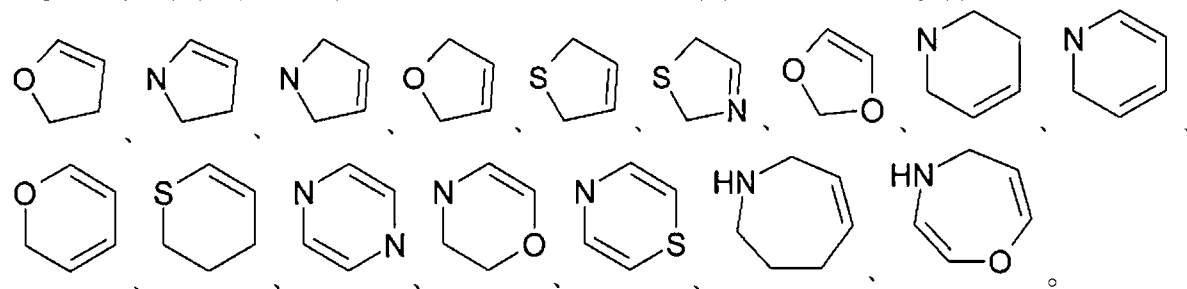
部分的基團)意謂具有3至7個碳原子的環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。除非另有說明，否則環烷基可經一或多個選自以下的基團取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘。

若未另外特別定義，則術語「C₃₋₁₀-環烷基」亦意謂具有3至7個碳原子的單環烷基且亦意謂具有7至10個碳原子的雙環烷基，或經至少一個C₁₋₃碳橋橋聯的單環烷基。

除非另有說明，否則術語「雜環(heterocyclic ring或heterocycle)」意謂可含有1、2或3個選自氧、硫及氮之雜原子的五員、六員或七員飽和、部分飽和或不飽和雜環，同時環可經由碳原子或經由氮原子(若存在一者)連接至分子。儘管被術語「雜環(heterocyclic ring或heterocycle)」包括在內，但術語「飽和雜環」係指五員、六員或七員飽和環。實例包括：

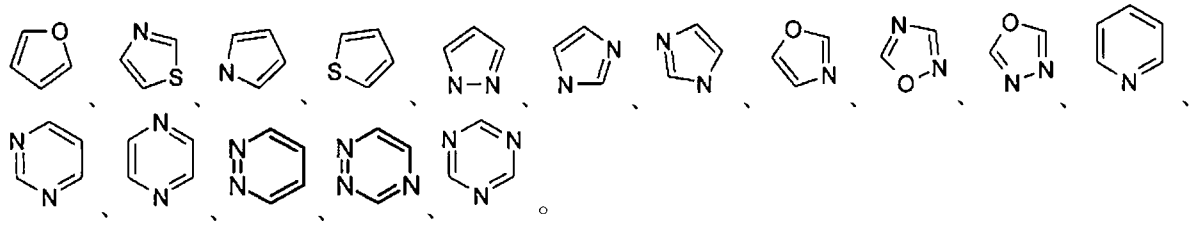


儘管被術語「雜環」或「雜環基」包括在內，但術語「部分飽和雜環基」係指五員、六員或七員部分飽和環，其含有一個或兩個雙鍵，但未產生很多以便形成芳族系統的雙鍵，除非另外特別定義。實例包括：

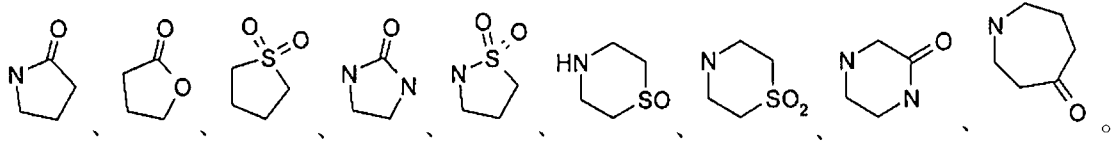


儘管被術語「雜環」包括在內，但術語「雜環芳族環」、「不飽和雜

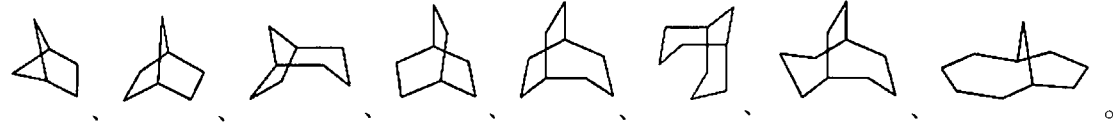
環基」或「雜芳基」係指五員或六員雜環芳族基團或五員至十員雙環雜芳基環，其可含有一個、兩個、三個或四個選自氧、硫及氮的雜原子，且含有很多共軛雙鍵以便形成芳族系統，除非另外特別定義。五員或六員雜環芳族基團之實例包括：



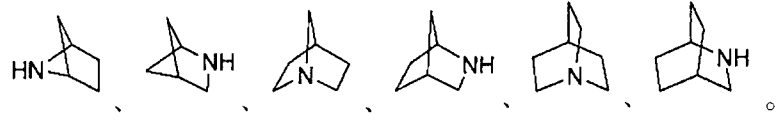
除非另外提及，否則雜環可具有酮基。實例包括：



儘管被術語「環烷基」涵蓋，但術語「雙環環烷基」通常表示八員、九員或十員雙環碳環。實例包括



儘管已被術語「雜環」包括在內，但術語「雙環雜環」通常表示八員、九員或十員雙環，其可含有一或多個雜原子，較佳1至4個，更佳1至3個，甚至更佳1至2個，尤其一個選自氧、硫及氮的雜原子，除非另外特別定義。環可經由環中之碳原子或經由環中之氮原子(若存在一者)連接至分子。實例包括：

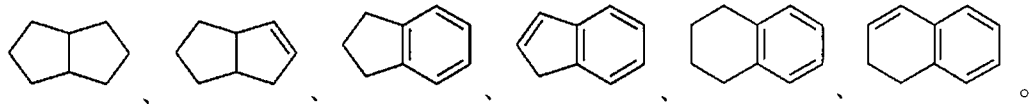


儘管已被術語「芳基」包括在內，但術語「雙環芳基」表示含有足以形成芳族系統之共軛雙鍵的5員至10員雙環芳基環。雙環芳基之一個實例為萘基。

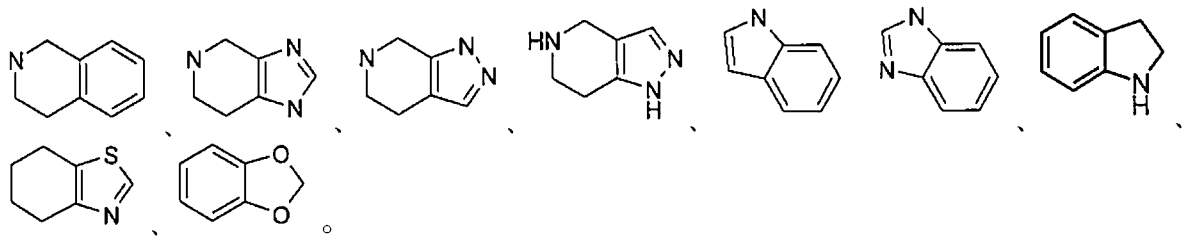
儘管已包括於「雜芳基」項下，但術語「雙環雜芳基」表示5員至10員雙環雜芳基環，其可含有一個、兩個、三個或四個選自氧、硫及氮的雜原子，且含有足以形成芳族系統的共軛雙鍵，除非另外特別定義。

儘管被術語「雙環環烷基」或「雙環芳基」包括在內，但術語「稠合環烷基」或「稠合芳基」表示雙環，其中分隔環之橋表示直接的單鍵。

以下為稠合之雙環環烷基之實例：



儘管被術語「雙環雜環」或「雙環雜芳基」包括在內，但術語「稠合雙環雜環」或「稠合雙環雜芳基」表示含有一個、兩個、三個或四個選自氧、硫及氮之雜原子的5員至10員雙環雜環，且其中分隔環之橋表示直接的單鍵。「稠合雙環雜芳基」此外含有足以形成芳族系統的共軛雙鍵。實例包括吡啶(pyrrolizine)、吲哚、吲哚嗪、異吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并吡喃、苯并噻唑、苯并異噻唑、吡啶并嘧啶、喋啶、嘧啶并嘧啶、



本發明之範疇內之「鹵素」表示氟、氯、溴或碘。除非有相反說明，否則氟、氯及溴視為較佳鹵素。

通式1或通式1'化合物可具有酸基，主要為羧基，及/或鹼基，諸如胺基官能基。通式1或通式1'化合物因此可以尤其如下形式存在：內鹽；與醫藥學上可使用之無機酸(諸如鹽酸、硫酸、磷酸、磺酸)或有機酸(諸如順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸或乙酸)所形成的鹽；或與醫

藥學上可使用之鹼(諸如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或碳酸鹽、氫氧化鋅或氫氧化胺，或有機胺，諸如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺)所形成的鹽。

如先前所提及，式**1**或式**1'**化合物可轉化成其鹽，特定言之，轉化成其生理學上及藥理學上可接受之鹽以用於醫藥用途。一方面，此等鹽可以式**1**化合物與無機酸或有機酸所形成之生理學上及藥理學上可接受之酸加成鹽形式存在。另一方面，當R為氫時，式**1**或式**1'**化合物可藉由與無機鹼反應而轉化成生理學上及藥理學上可接受之鹽，其以鹼金屬或鹼土金屬陽離子作為相對離子。酸加成鹽可例如使用鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸製備。亦可使用上述酸之混合物。為製備其中R表示氫的式**1**或式**1'**化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，較佳使用鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物及氫化物，較佳為鹼金屬(尤其鈉及鉀)之氫氧化物及氫化物，而氫氧化鈉及氫氧化鉀尤其較佳。

通式**1**或通式**1'**化合物可視情況轉化成其鹽，特定言之，與無機酸或有機酸轉化成其藥理學上可接受之酸加成鹽以用於醫藥用途。適用於此目的之酸實例包括丁二酸、氫溴酸、乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、乳酸、磷酸、鹽酸、硫酸、酒石酸或檸檬酸。亦可使用上述酸之混合物。

本發明係關於所述式**1**或式**1'**化合物，其視情況呈個別光學異構體、個別對映異構體或外消旋物之混合物形式；呈互變異構體形式；以及呈游離鹼或與藥理學上可接受之酸所形成之相應酸加成鹽形式，諸如與氫鹵酸(例如氫氯酸或氫溴酸)或有機酸(諸如草酸、反丁烯二酸、二乙醇酸或甲烷磺酸)形成的酸加成鹽。

根據本發明之式1或式1'化合物可視情況以外消旋物形式存在，但亦可以純對映異構體形式獲得，亦即呈(R)或(S)形式。較佳為具有特定式1'立體化學結構之化合物。

本發明係關於所述化合物，其視情況呈個別光學異構體、非對映異構體、非對映異構體混合物、個別對映異構體或外消旋物之混合物形式；呈互變異構體形式；以及呈游離鹼或與藥理學上可接受之酸所形成之相應酸加成鹽形式，諸如與氫鹵酸(例如氫氯酸或氫溴酸)或有機酸(諸如草酸、反丁烯二酸、二乙醇酸或甲磺酸)形成的酸加成鹽。

本發明係關於式1或式1'之相應化合物，呈其藥理學上可接受之鹽形式。式1或式1'化合物之此等藥理學上可接受之鹽亦可以其相應水合物(例如一水合物、二水合物等)以及以其相應溶劑合物形式存在。

出於本發明之目的，式1或式1'化合物之水合物意謂式1或式1'化合物之含有結晶水的結晶鹽。

出於本發明之目的，式1或式1'化合物之溶劑合物意謂式1或式1'化合物之結晶鹽，其在晶格中含有溶劑分子(例如乙醇、甲醇等)。

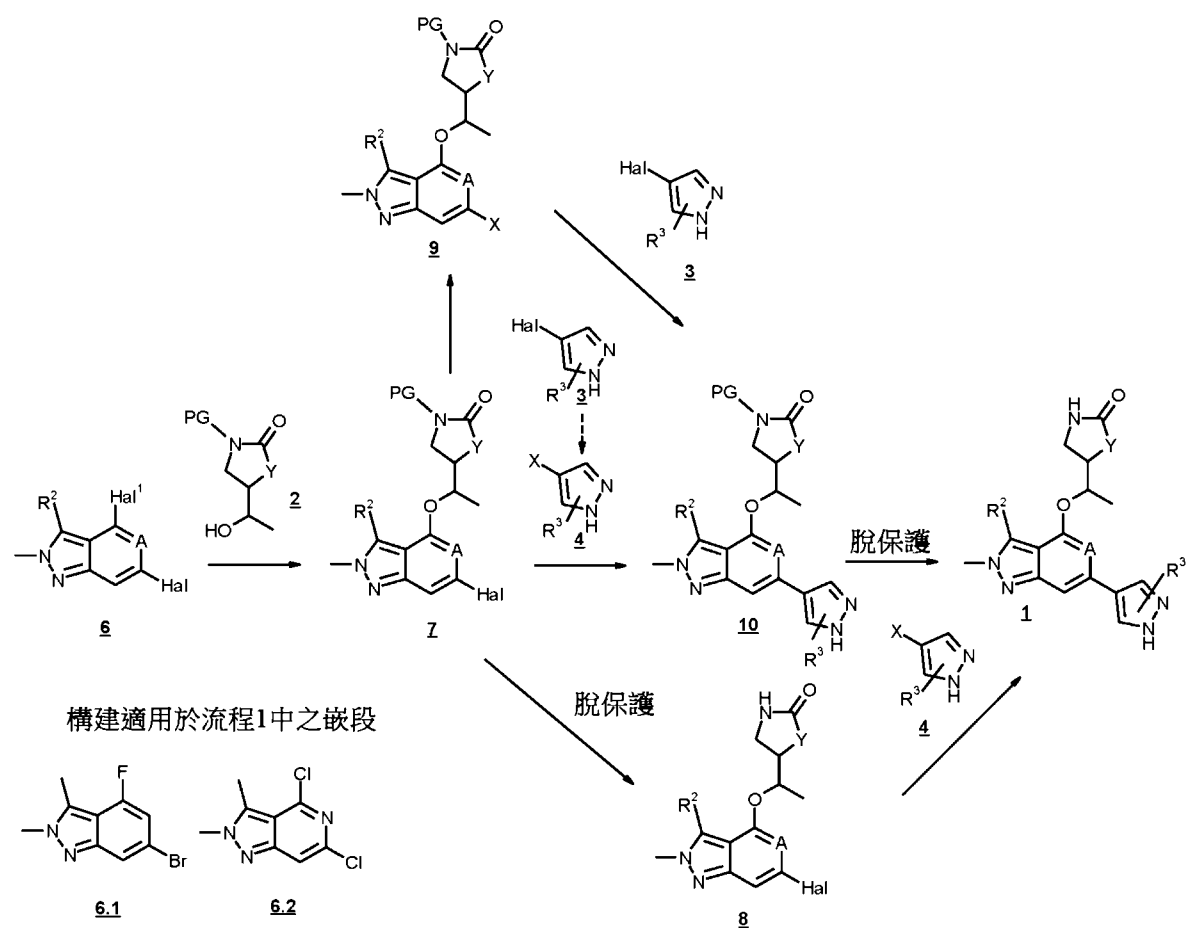
熟練技術人員將熟悉獲得水合物及溶劑合物之標準方法(例如自相應溶劑或自水中再結晶)。

【實施方式】

4. 製備方法

根據本發明之實例係如流程1、2或3中所示製備。

流程1：



A為N、CH

Y為O、CH₂

Hal為Br或Cl

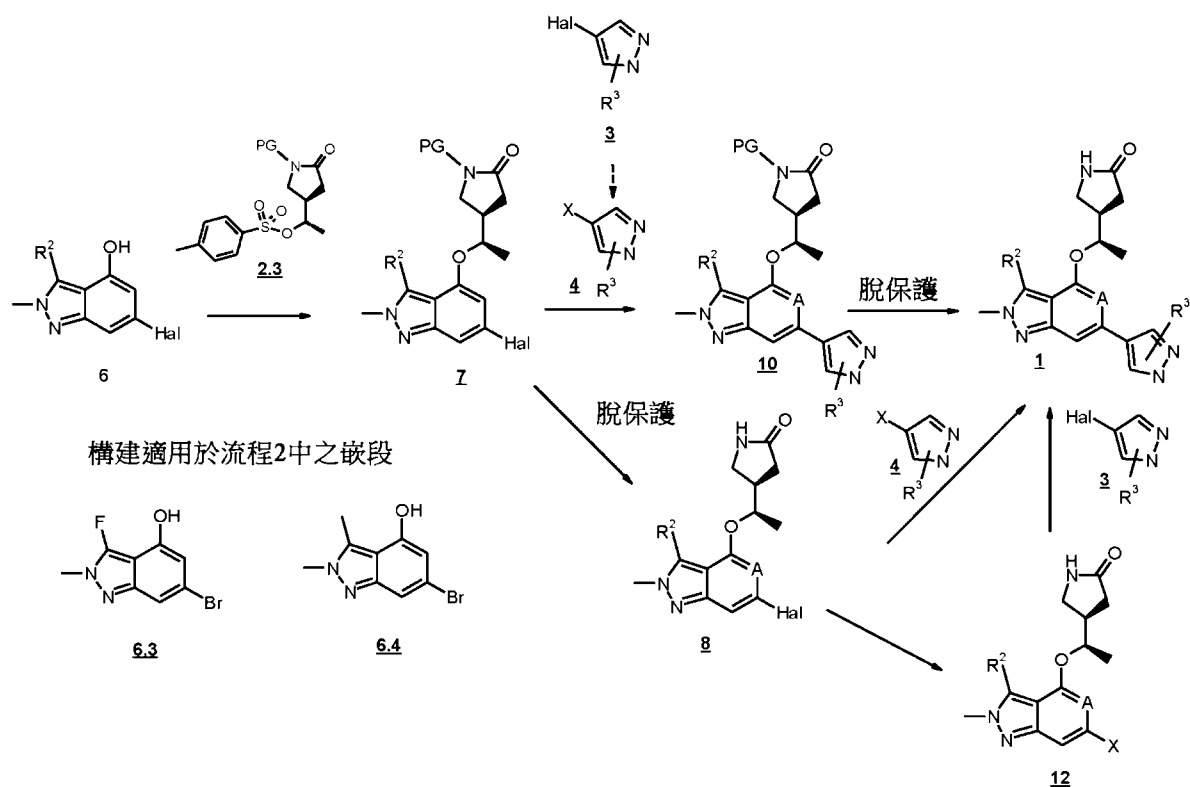
Hal¹ 為 Cl、F

其中X為-B(OH)₂、-酮酸頻哪醇酯

PG為保護基(例如苄基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基)

且 $\mathbf{R}^2$ 及 $\mathbf{R}^3$ 如上文所定義。

流程2：



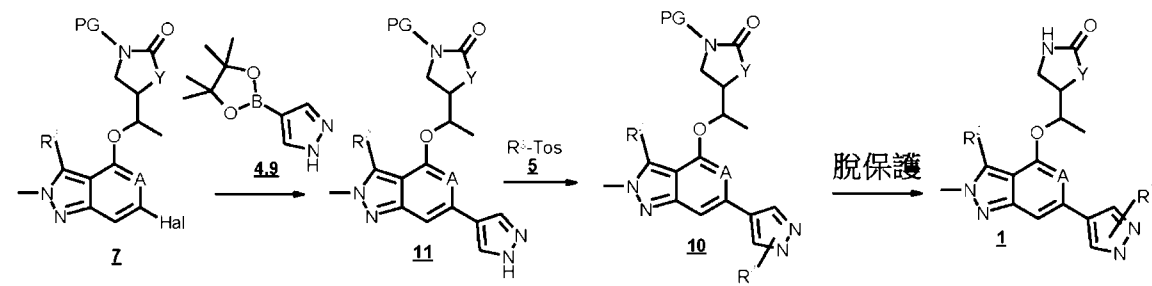
Hal為Br或Cl

其中X為-B(OH)₂、-酮酸頻哪醇酯

PG為保護基(例如苄基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基)

且R²及R³如上文所定義。

流程3



Hal為Br或Cl

PG為保護基(例如苄基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基)

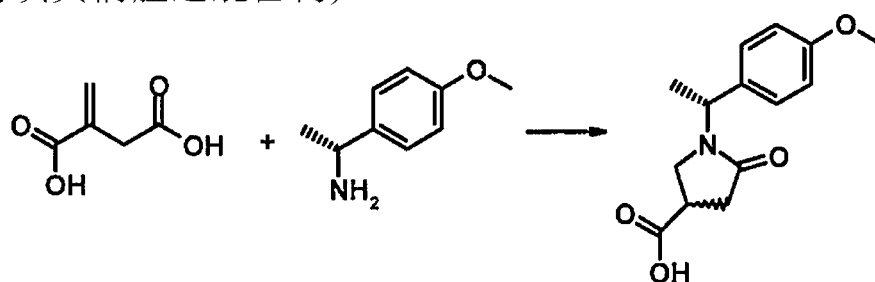
且R²及R³如上文所定義。

4.1.式2、式3、式4、式5及式6之起始物質

4.1.1.根據流程1、2及3合成式2化合物

合成針對**實例1、2、4至12、14、15、17、19**之(R)-4-[(R)-1-羥乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(2.1)及針對**實例13、16、18、20、21、22**之(R)-4-[(S)-1-羥乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(2.2)

步驟1：合成(1'R,3R/S)-1-(1'-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-3-吡咯啉甲酸(非對映異構體之混合物)

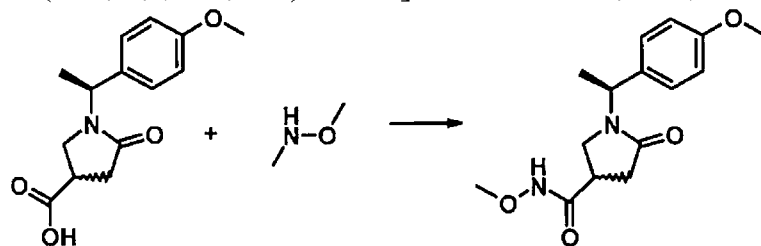


將100 g (R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙胺及95 g 衣康酸(itaconic acid)於0.5 L 1-甲基-2-吡咯啉酮中之懸浮液加熱至80°C 後維持1小時。溶液在120°C 下再攪拌4小時。將反應混合物冷卻至25°C 且倒入1.5 L 去礦物質水中。過濾沈澱物，用去礦物質水洗滌且在50°C 下乾燥。

產量：195 g (定量產量)呈非對映異構體之混合物形式的固體

分析(方法G)：R_t：2.6分鐘及2.7分鐘，(M+H)⁺: 264

步驟2：合成呈非對映異構體之混合物形式的(R/S)-N-甲氧基-5-側氧基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-3-甲醯胺



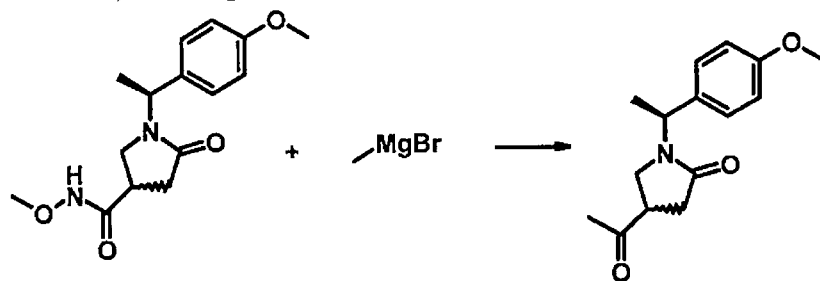
在20°C 下，將260 g 1,1'-羰基二咪唑(CDI)添加至285 g (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-3-吡咯啉甲酸(非對映異構體之混合物)

於1.4 L 2-甲基四氫呋喃中之溶液中。在20℃下攪拌懸浮液80分鐘。添加235 mL乙基二異丙胺(DIPEA)及130 g N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽。在20℃下攪拌懸浮液3小時。在冷卻下，添加850 mL 4 M鹽酸。分離有機相且用500 mL 1 N鹽酸洗滌兩次。用500 mL乙酸乙酯再萃取水相兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下蒸發溶劑。

產量：271 g (理論之82%)呈油狀物之(R/S)-N-甲氧基-5-側氧基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-3-甲醯胺(非對映異構體之混合物)。

分析(方法H)：R_t：11.1分鐘(41面積%)及13.8分鐘(59面積%)，
(M+H)⁺: 307

步驟3：合成呈非對映異構體之混合物形式的(R/S)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮

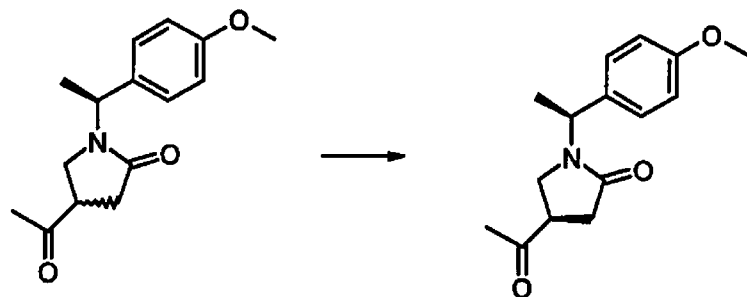


將530 mL溴化甲基鎂於二乙醚中之3 M溶液緩慢添加至271 g (R/S)-N-甲氧基-5-側氧基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-3-甲醯胺(非對映異構體之混合物)於1.4 L 2-甲基四氫呋喃中之冷卻溶液中，使得溫度保持低於0℃。添加完之後，使溫度在0℃下保持75分鐘，隨後溫熱至20℃。在20℃下攪拌懸浮液16小時。在冷卻下，添加650 mL 4 M鹽酸。分離有機相且用500 mL飽和碳酸鈉溶液及500 mL飽和鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下蒸發溶劑。

產量：188 g (理論之81%)呈油狀物之(R/S)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(非對映異構體之混合物)。

分析(方法H)：R_t：7.4分鐘及9.6分鐘，(M+H)⁺：262

步驟4：(R)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮在鹼誘導性差向異構條件下結晶



在25℃下，將103 g非對映異構體混合物(R/S)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮溶解於155 mL 1-丁醇中。添加18 mL氫氧化苄基三甲基銨(40%於甲醇中之溶液)。在25℃下攪拌溶液30分鐘。將溶液冷卻至0℃。開始沈澱。在0℃下攪拌懸浮液15分鐘。緩慢添加100 mL正庚烷且在0℃下攪拌懸浮液30分鐘。多份100 mL正庚烷重複添加4次，隨後在0℃下攪拌懸浮液30分鐘。分離沈澱物，用正庚烷洗滌且在50℃下乾燥。

產量：77.1 g米色固體(理論之75%)，其具有約95:5之非對映異構體純度(方法H)。

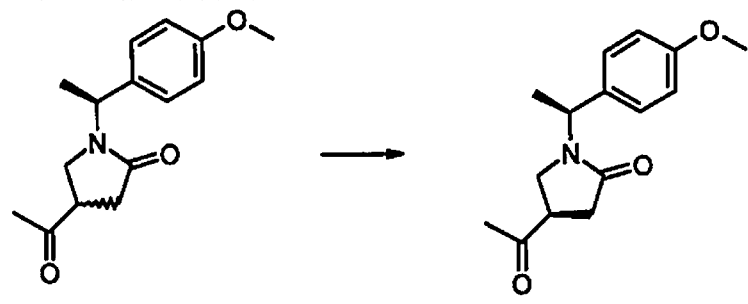
為了進一步純化，在40℃(溫度< 50℃)下將粗產物溶解於310 mL 2-甲基-2-丁醇中。將溶液緩慢冷卻至0℃。開始沈澱。在0℃下，添加385 mL正庚烷且攪拌懸浮液1小時。過濾沈澱物，用正庚烷洗滌且在50℃下乾燥。

產量：68.7 g(理論之67%)無色固體，其具有> 99:1之非對映異構體純度。

分析(方法H)：R_t：6.8分鐘，(M+H)⁺：262

步驟4：(R)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮在鹼誘

導性差向異構條件下結晶

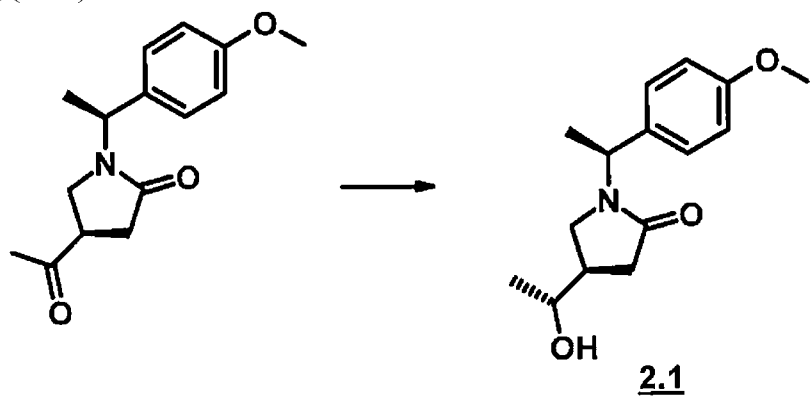


在25°C下，將13.2 g非對映異構體混合物(R/S)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮溶解於18 mL 1-丁醇中。將溶液冷卻至3°C且用100 mg (R)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮處理。所得混合物在3°C下攪拌15分鐘；此時，添加2.3 mL氫氧化苄基三甲基銨(40%於甲醇中之溶液)。在3°C下攪拌溶液30分鐘。在0至3°C下，歷時1小時緩慢添加64 mL正庚烷且在0°C下攪拌懸浮液60分鐘。分離沈澱物，用正庚烷洗滌且在30°C下乾燥。

產量：10.6 g米色固體(理論之80%)，其具有約98:2之非對映異構體純度(方法H)。

分析(方法H)：R_t：6.8分鐘，(M+H)⁺：262

步驟5：合成(R)-4-[(R)-1-羥乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(2.1)

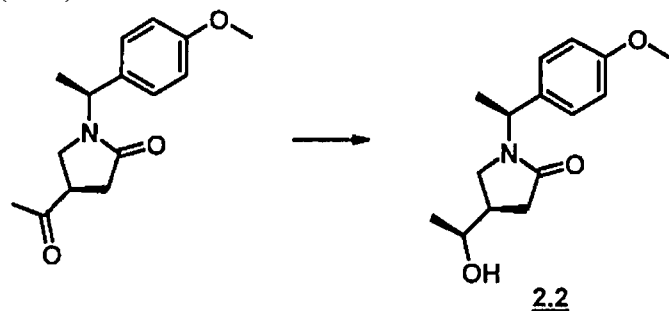


將94.6 mg二氯(五甲基環戊二烯基)-銦(III)二聚物及105 mg (S,S)-N-(對甲苯磺醯基)-1,2-二苯基伸乙二胺[(R,R)-TsDPEN]溶解於20 mL乙腈中

且隨後在25°C下饋入50 g (R)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮及65 g 甲酸鈉於500 mL水中之漿液中。將漿液加熱至60°C且在此溫度下攪拌，同時用氮氣鼓泡3小時。在60°C下用500 mL乙酸異丙酯稀釋反應物且隨後冷卻至環境溫度。分離各層且有機部分用300 mL水洗滌兩次。將有機部分濃縮為油狀固體。殘餘物質自乙酸乙酯及己烷中結晶3次，隨後在真空烘箱中在30°C下用氮氣流乾燥。

25.4 g 米色固體，其具有> 99:1之非對映異構體純度

步驟5：合成(R)-4-[(S)-1-羥乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(2.2)

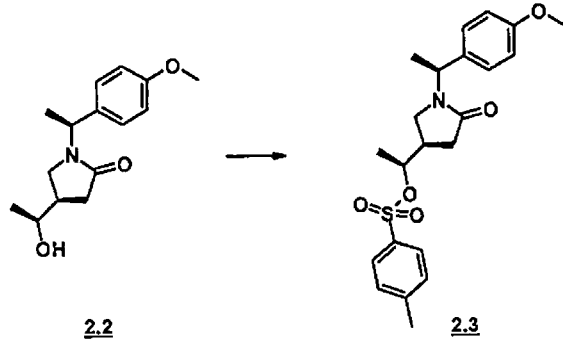


將9.46 mg 二氯(五甲基環戊二烯基)-銦(III)二聚物及10.52 mg (R,R)-N-(對甲苯磺醯基)-1,2-二苯基伸乙二胺[(R,R)-TsDPEN]溶解於1 mL乙腈中且隨後在25°C下饋入5 g (R)-4-乙醯基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮及6.5 g 甲酸鈉於50 mL水中之漿液中。將漿液加熱至60°C且在此溫度下攪拌，同時用氮氣鼓泡3小時。在60°C下用50 mL乙酸異丙酯稀釋反應物且隨後冷卻至環境溫度。分離各層且有機部分用20 mL水洗滌。將有機部分濃縮為油狀物。在回流下，將油狀物溶解於8 mL乙酸異丙酯中。將溶液冷卻至環境溫度，其中發生結晶。在環境溫度下用10 mL庚烷逐滴稀釋混合物。攪拌混合物30分鐘。藉由過濾來收集固體，用20 vol%乙酸異丙酯於庚烷中之溶液洗滌且在真空烘箱中在55°C下用氮氣流

乾燥。得到3.82 g米色固體，其具有99:1之非對映異構體純度。

分析(方法I)：R_t：12.9分鐘，(M+H)⁺: 264

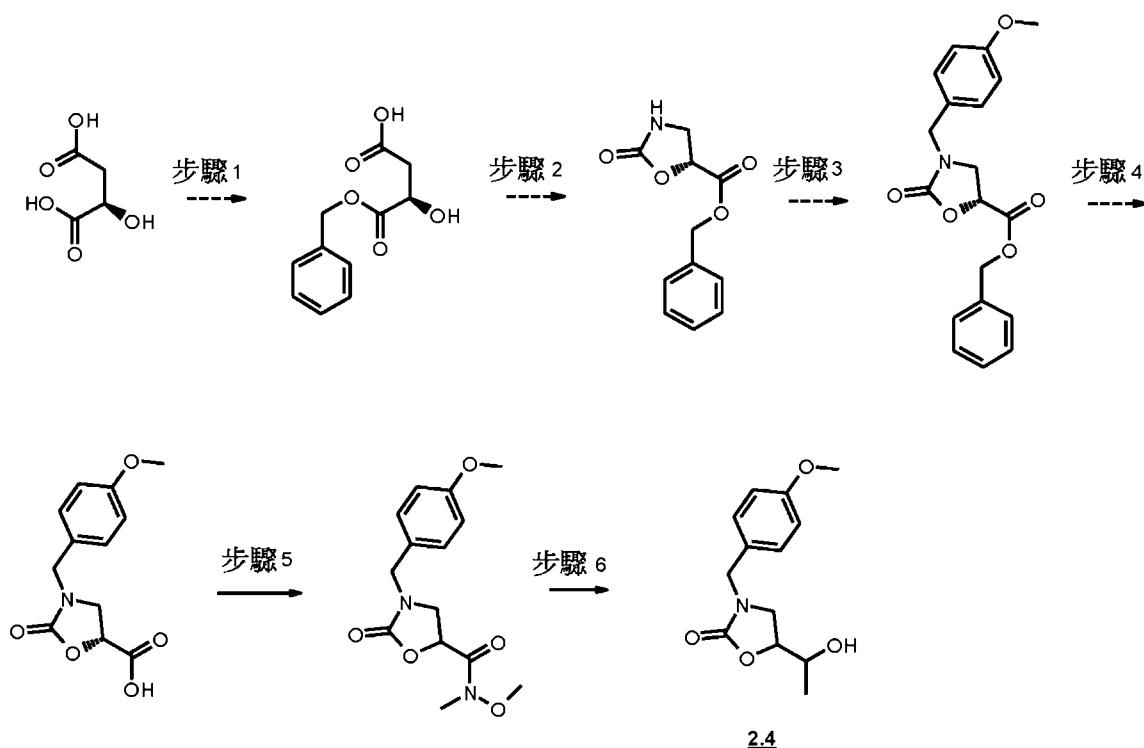
合成針對實例13、16、18、20、21、22之[(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-基]乙基]4-甲基苯磺酸酯(2.3)



向(R)-4-[(S)-1-羥乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮 **2.2** (20.0 g)、對甲苯磺醯氯(21.67 g)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.92 g)之混合物中添加42 mL吡啶及二氯甲烷(42 mL/DCM)。在34°C下在氬氣氛圍下攪拌所得混合物18小時。用乙酸異丙酯稀釋反應混合物且用水及2 M HCL水溶液洗滌。合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於乙酸異丙酯及正庚烷中。濾出沈澱物，用正庚烷/乙酸異丙酯洗滌，提供呈固體狀之[(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-吡咯啉-3-基]乙基]4-甲基苯磺酸酯(**2.3**) (19.83 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.680分鐘(方法J)，M+H = 418

合成針對實例3之5-(1-羥基-乙基)-3-(4-甲氧基-苄基)-噁唑啉-2-酮(2.4)



步驟1：將處於冷卻下之三氟乙酸酐(25 mL)添加至(R)-2-羥基-丁二酸(10 g)中且在環境溫度下攪拌混合物。4小時之後在真空下濃縮溶液，向其中添加苄醇且將混合物攪拌隔夜。在真空(3 mbar, 60°C)下濃縮溶液且殘餘油狀物(28 g)不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.99分鐘(方法E)，M+H = 225

步驟2：使來自先前步驟之產物(23 g)溶解於甲苯(350 mL)及三乙胺(16 mL)中且添加二苯基磷醯基疊氮化物(24.5 mL)。在回流下攪拌混合物3小時，隨後部分濃縮且用水(250 mL)及EtOAc (250 mL)萃取。分離各相且用EtOAc (100 mL)萃取水相兩次。用飽和NaHCO₃洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥且加以濃縮。經由SiO₂ (環己烷/EtOAc 1:2)純化殘餘物，提供7.4 g白色固體。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.95分鐘(方法E)，M+H = 222

步驟3：向(R)-2-側氧基-噁唑啉-5-甲酸苄酯(1.5 g)之乙腈(20 mL)溶液中添加Cs₂CO₃ (3.31 g)且10分鐘之後添加1-溴甲基-4-甲氧基-苯(1.86

g)，且在45℃下攪拌混合物14小時。添加水(20 mL)及DCM (60 mL)且攪拌混合物10分鐘。隨後分離各相，濃縮有機相且經由製備型HPLC純化產物，提供呈白色固體狀之(R)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-側氧基-噁唑啉-5-甲酸苄酯(349 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.85$ 分鐘(X018_S03)， $M+H = 342$

步驟4：向(R)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-側氧基-噁唑啉-5-甲酸苄酯(345 mg)於2.5 mL水及二噁烷(2.5 mL)中添加0.485 mL LiOH (2.5N)且在環境溫度攪拌混合物1.5小時。添加乙腈(10 mL)、水(20 mL)及1 M HCL水溶液(1.2 mL)且冷凍乾燥產物，提供白色固體(310 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.52$ 分鐘(X018_S01)， $M+H = 252$

步驟5：在0℃向(R)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-側氧基-噁唑啉-5-甲酸(310 mg)及二甲基羥胺·HCl (210 mg)於DMF (5 mL)中添加羥基苯并三唑(140 mg)、N-甲基嗎啉(300 μ L)及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺×HCl (200 mg)且攪拌混合物3.5小時。添加iPrOAc (50 mL)及檸檬酸溶液(10%，20 mL)且分離各相。用iPrOAc (20 mL)萃取水相兩次且用NaHCO₃水溶液(5%，20 mL)洗合併之有機相。濃縮經乾燥之有機相且經由製備型HPLC純化，提供無色油狀物之(R)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-側氧基-噁唑啉-5-甲酸甲氧基-甲基-醯胺(147 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.60$ 分鐘(X018_S03)， $M+H = 295$

步驟6：在-10℃歷時20分鐘向(R/S)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-側氧基-噁唑啉-5-羧酸甲氧基-甲基-醯胺(145 mg)於2 mL THF中添加於冷卻下之溴化甲基鎂(1.4N，490 μ L)且攪拌混合物30分鐘。在-1℃向此混合物中添加

1 N KHSO₄水溶液(160 μ L)、NaBH₄ (56 mg)及EtOH(300 μ L)且攪拌混合物30分鐘。添加二氯甲烷(20 mL)及水(15 mL)且分離各相，且用DCM萃取水相一次。濃縮合併之有機相且經由製備型HPLC (水/乙腈/NH₃)純化，提供呈無色油狀物之5-(1-羥基-乙基)-3-(4-甲氧基-苄基)-噁唑啉-2-酮 2.4 (90 mg)，其含有同等量之全部4種立體異構體。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.42分鐘(X011_S03)，M+H = 250

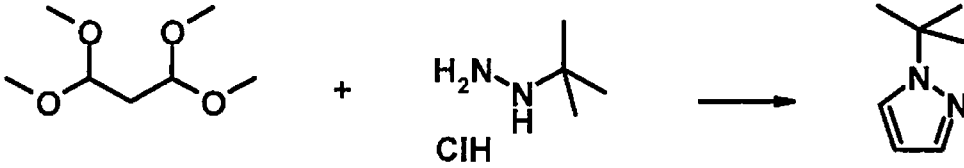
對掌性HPLC：Chiralpak AS-H 4.6 $\times$ 250 mm，5 μ m 4 ml/min，scCO₂/異丙醇，20mM NH₃，10分鐘內20%，150巴。R_t = 2.577分鐘(產物a)，R_t = 2.986分鐘(產物b)，R_t = 3.362分鐘 (產物c)，R_t = 3.655分鐘(產物d)。

4.1.2.合成具有式3及式4之吡啶

4.1.2.1.合成鹵化吡啶3

合成針對實例3、13、15之4-溴-1-第三丁基-吡啶(3.1)

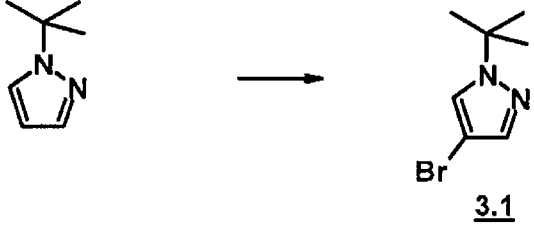
步驟1：合成1-第三丁基-吡啶



在低於50°C下，向34.48 g 1,1,3,3-四甲氧基-丙烷與26.20 g第三丁胍鹽酸鹽於230 mL乙醇中之經攪拌混合物中逐滴添加40.0 mL濃鹽酸，隨後在回流下攪拌混合物2小時。用水稀釋反應混合物。溶劑藉由蒸餾幾乎移除且含水殘餘物用二乙醚萃取。合併之水相用10 N氫氧化鈉溶液鹼化且用二乙醚萃取。合併之有機相用飽和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，產生21.90 g呈油狀物之1-第三丁基-吡啶。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.412分鐘(方法A)，M+H = 125

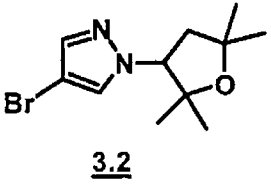
步驟2：合成4-溴-1-第三丁基-吡唑



在0與10℃之間，向21.9 g 1-第三丁基-吡唑於150 mL DCM中之混合物中逐份添加31.5 g N-溴代丁二醯亞胺。攪拌所得混合物30分鐘。允許反應混合物達到環境溫度。濾出沈澱物且用DCM洗滌。合併之有機萃取物用水及飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，產生34.0 g 呈油狀物之4-溴-1-第三丁基-吡唑。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.35分鐘(方法B)，M+H = 203 / 205

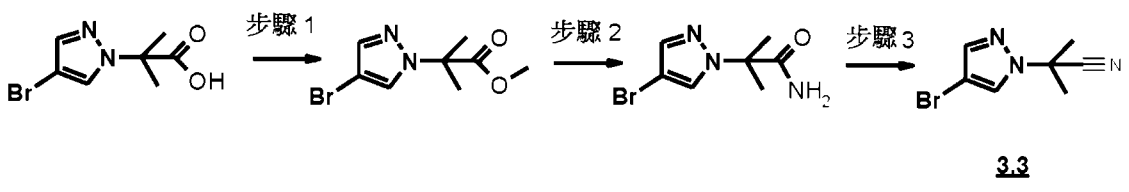
合成針對實例14、16之4-溴-1-(2,2,5,5-四甲基-四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑 (3.2)



在室溫下向1-(2,2,5,5-四甲基-四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑(900 mg)於15 mL DCM中之混合物中添加N-溴代丁二醯亞胺(830 mg)。攪拌所得混合物2小時。隨後向反應混合物中添加15 mL飽和鹽水。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，產生1.26 g呈油狀物之3.2，隨後會對其加以結晶。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.601分鐘(方法 X018_S03)，M+H = 273 / 275

合成針對實例17之2-(4-溴-吡唑-1-基)-2-甲基-丙腈(3.3)



步驟1：將酸(4 g)溶解於甲醇(40 mL)中且在10°C下添加亞硫醯氯(4.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後蒸發且溶解於DCM中。用碳酸氫鈉水溶液萃取有機相，經MgSO₄乾燥且過濾之後在真空中濃縮，產生供用於步驟2之4 g甲酯。

分析：MS：M+H = 247 / 249，R_t = 1.121分鐘(方法 Z001_005)

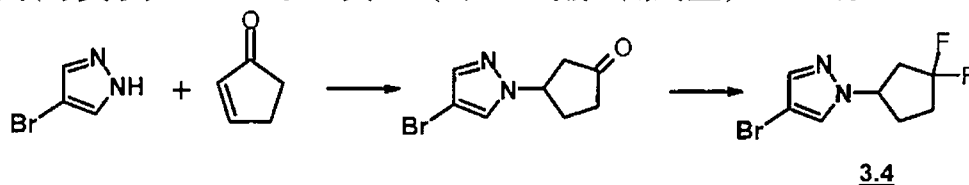
步驟2：將甲酯(1 g)溶解於含有10% NH₃之甲醇(4 mL)中。添加0.5 g氯化鈣且在室溫下攪拌混合物20小時。濃縮混合物且在乙酸異丙酯(50 mL)與水(20 mL)之間進行分配。再用乙酸異丙酯(20 mL)萃取水相且乾燥且在真空下濃縮合併之有機相，產生830 mg醯胺。

分析：MS：M+H = 232 / 234，R_t = 0.705分鐘(方法 Z018_S04)

步驟3：將醯胺(336 mg)溶解於400 μL POCl₃中且在90°C下攪拌1.5小時。將反應混合物倒入水中且經由添加NaHCO₃水溶液將pH調整為7到8。用DCM萃取水相3次且真空濃縮有機相，產生284 mg **3.3**。

分析：MS：M+H = 214，R_t = 0.58分鐘(方法 X011_S03)

合成針對實例7、22之4-溴-1-(3,3-二氟-環戊基)-1H-吡啶**3.4**



步驟1：將4-溴吡啶(12 g)及2-環戊烯-1-酮(7.1 g)懸浮於乙腈(100 mL)中。添加三氟甲烷磺酸銨(0.5 g) (略微放熱)且在室溫下攪拌混合物隔夜且在40°C下攪拌2小時。濃縮混合物且經由矽膠(2 kg SiO₂，環己烷梯度→環己烷:乙酸乙酯7:3)純化黃色油狀物，產生16.8 g酮。

分析：MS：M+H = 229/231，R_t = 0.622分鐘(方法 X018_S03)

步驟2：將酮(5 g)溶解於二氯甲烷(80 mL)中且在30°C下添加數份[雙

(2-甲氧乙基)胺基]三氟化硫(45 mL, 50%於THF中)。將混合物倒入碳酸氫鈉水溶液中，且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥且過濾之後在40 mbar下濃縮，產生3.67 g **3.4**。

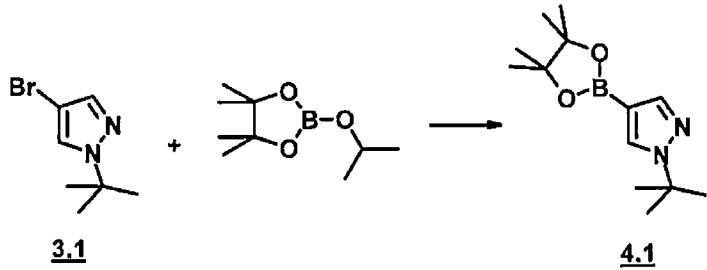
分析：MS：M+H = 251/253，R_t = 0.848分鐘(方法X018_S03)

以下鹵化物可在市面上購得：

- 針對**實例12**之4-溴-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶**3.5**
- 針對**實例11**之4-氯-1-(2-氟-乙基)-1H-吡啶**3.6**
- 針對**實例4**之4-溴-3-第三丁基-1H-吡啶**3.7**

4.1.3. 合成式4化合物(流程1及2)

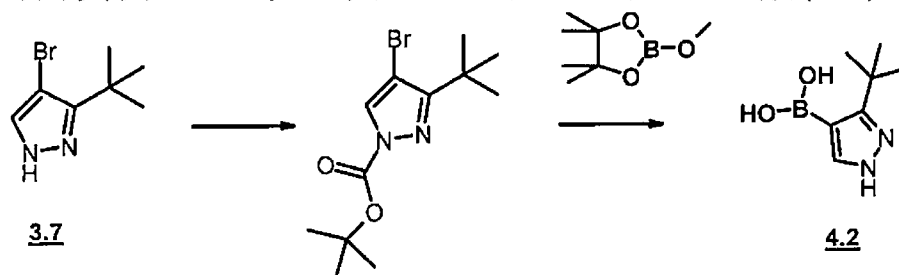
合成針對**實例3**、**13**、**15**之1-第三丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(4.1)



在低於-60°C之氬氣氛圍下向4-溴-1-第三丁基-吡啶**3.1** (50 g)於230 mL THF中之攪拌混合物中逐滴添加2.5M 正丁基鋰(100 mL, 己烷)，隨後在此溫度下攪拌混合物5分鐘，之後在低於-60°C下逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(52 mL)。允許反應混合物達到環境溫度。用冰浴冷卻混合物且用磷酸鹽緩衝水溶液及水稀釋且用2 M鹽酸水溶液中和。藉由蒸餾移除有機溶劑且用DCM萃取殘餘物。合併之有機萃取物用飽和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，產生呈固體狀之1-第三丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(44.26 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.904分鐘(方法 F)，M+H = 251

合成針對實例4之3-第三丁基-1H-吡唑-4-基-4-硼酸(4.2)



步驟1：在室溫下將4-溴-3-第三丁基-1H-吡唑**3.7** (580 mg)溶解於二氯甲烷(20 mL)及三乙胺(477 μ L)及二碳酸二-第三丁酯(623 mg)中48小時。用水萃取混合物且分離有機相且加以濃縮，產生833 mg無色油狀物。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.80$ 分鐘(X012_S01)， $M+H = 249$

步驟2：將4-溴-3-第三丁基-吡唑-1-甲酸第三丁酯(369 mg)溶解於THF(6 mL)中且冷卻至 -78°C 。添加n-BuLi (837 μ L，1.6 M)且攪拌混合物20分鐘。隨後添加2-甲氧基-4,4,4,4-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(239 μ L)且使混合物升溫至室溫隔夜。將水及DCM添加至反應混合物中且分離有機相。經由製備型HPLC純化水相，提供39 mg **4.2**。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.47$ 分鐘(X012_S01)， $M+H = 169$

以下硼酸、硼酸酯可在市面上購得：

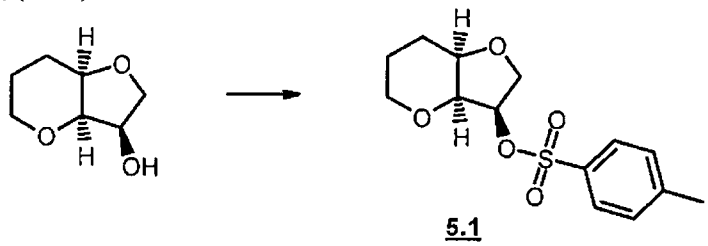
- 針對**實例6、8**之1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑**4.4**
- 針對**實例5、20**之1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑**4.5**
- 針對**實例2、18**之1-異丙基-1H-吡唑-4-硼酸頻哪醇酯**4.6**
- 針對**實例1、21**之1-環丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑**4.8**

- 針對**實例9**、**10**之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶**4.9**

- 針對**實例19**之異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶**4.10**

4.1.4. 合成式5化合物

合成針對**實例10**之**甲苯-4-磺酸(3R,3aS,7aR)-(六氫-呋喃并[3,2-b]哌喃-3-基)酯(5.1)**



將(3R,3aR,7aR)-六氫-呋喃并[3,2-b]哌喃-3-醇(300 mg)溶解於二氯甲烷(3 mL)及吡啶(0.445 g)中。添加對甲苯磺酰氯(0.524 g)及DMAP(15 mg)且在室溫下攪拌混合物68小時。隨後添加水(20 mL)及二氯甲烷(20 mL)且繼續攪拌15分鐘。分離各相且濃縮有機相。經由急驟層析在矽膠上(環己烷→環己烷/乙酸乙酯1:1)達成純化，提供呈無色油狀物之**5.1** (0.451 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.52分鐘(X012_S01)，M+H = 299

以下**甲苯磺酸酯**可在市面上購得：

- 針對**實例9**之(S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基 4-甲基苯磺酸酯**5.2**

4.1.5.根據流程1、2及3合成雜環6

合成針對**實例8至11**、**13**、**16至22**之**6-溴-2,3-二甲基-2H-呋啶-4-醇(6.1)**



步驟1：將1-溴-3,5-二氟苯(100 g)溶解於THF (600 mL)中且冷卻至-78°C。歷時20分鐘添加LDA (300 mL, 2 N於庚烷/THF/乙苯中)且攪拌混合物1小時。在30分鐘內經由轉移套管將此混合物添加至乙酸酐(250 mL, 冷卻至-78°C)中。隨後將混合物升溫至-30°C, 真空移除THF且添加二氯甲烷(300 mL)。用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化混合物且用二氯甲烷(300 mL)萃取3次。用氯化氨飽和溶液及飽和鹽水洗滌有機相, 乾燥且以100 mbar/50°C 真空濃縮。以30至10 mbar/70°C 至100°C 在真空中分餾殘餘物, 產生57.8 g與74.7 g (含量80%)所需產物。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.974分鐘(Z018_S04), M+H = 235

步驟2：在環境溫度下向溶解於THF (80 mL)中之1-(4-溴-2,6-二氟-苯基)乙酮(22.05 g)中添加水合肼(10 mL)且攪拌混合物隔夜。添加水(50 mL)及2-Me-THF (70 mL)且乾燥且真空濃縮有機相。在80°C下將粗產物溶解於乙腈(70 mL)中且冷卻至室溫2天。過濾沈澱物並用乙腈洗滌, 且在45°C下在真空下乾燥45分鐘, 提供15.6 g白色針狀物。

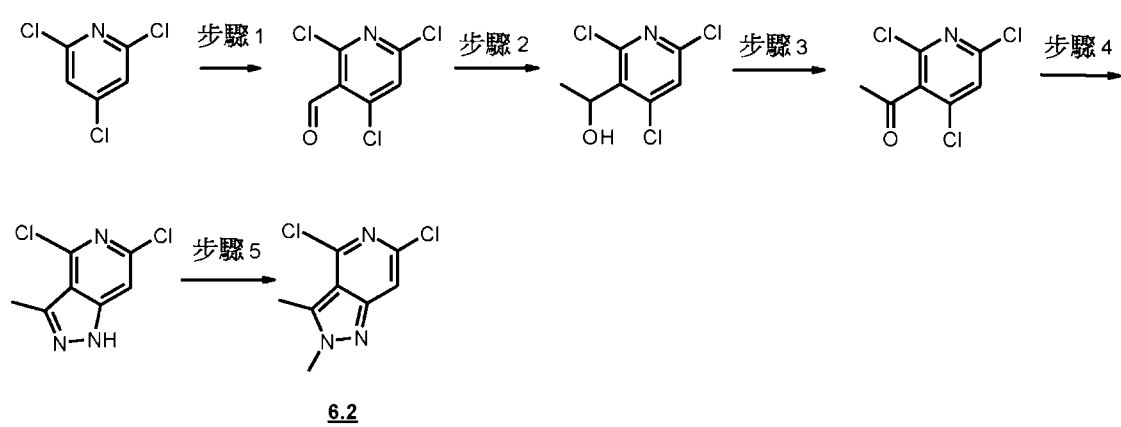
分析：HPLC-MS：R_t = 0.58分鐘(X011_S03), M+H = 229/231

步驟3：將來自先前步驟之吡啶(32 g)懸浮於二氯甲烷(400 mL)中且添加四氟硼酸三甲基氧鎢(26.75 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。添加飽和碳酸氫鈉(150 mL)且用碳酸鈉(10 mL)將混合物鹼化至pH 9。濾出沈澱物, 分離各相且用iPrOAc萃取水相。乾燥且真空濃縮合併之有機相, 產生33.1 g原料, 將其溶解於甲基-第三丁基醚(100 mL)中且加熱至回流且冷卻至室溫。2天後濾出沈澱物, 產生呈淡黃色晶體狀之**6.1** (22.4 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.673分鐘(X018_S02), M+H = 243/245

合成針對實例3、4、15之4,6-二氯-2,3-二甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶

(6.2)



步驟1：在-78℃下在氮氣氛圍下向2,4,6-三氯-吡啶(5.00 g)於四氫呋喃(無水，50.00 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5M於己烷中) (10.96 ml)。在-78℃下攪拌混合物1小時，且隨後逐滴添加吡啶-1-甲醛(3.04 mL)。在-78℃下攪拌反應物1小時。用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)淬滅反應混合物。用TBME (3 × 40 mL)萃取混合物且用1 M HCl (75 mL)及飽和碳酸銨(75 mL)依次洗滌有機相。乾燥(Na₂SO₄)有機相且加以濃縮且藉由Biotage Isolera FCC (SiO₂：50 g)純化殘餘物，用10%至50% TBME之環己烷溶液溶離，得到2.94 g呈黃色固體狀之產物。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.27分鐘(方法P)

¹H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 8.07 (1H, s), 10.28 (1H, s)

步驟2：在-78℃下在氮氣氛圍下向2,4,6-三氯-吡啶-3-甲醛(2.20 g)於四氫呋喃(無水，44 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3M於乙醚中，3.83 mL)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，且隨後升溫至室溫。用NH₄Cl (25 mL)淬滅反應且用1 M HCl中和至pH 7至8。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相，乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相且加以濃縮。藉由Biotage Isolera (SiO₂；50 g)純化粗物質，在0至100%EtOAc之環己烷溶液中溶離，得到1.39 g (58.7%)無色油狀物。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.19分鐘(方法 P)，M+H = 226/228

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.64 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.67 (1H, d, J=9.2 Hz), 5.51 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.33 (1H, s)

步驟3：向1-(2,4,6-三氯-吡啶-3-基)-乙醇(2.57g)於二氯甲烷(51.4 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲基嗎啉-N-氧化物(1.994 g)。在室溫下攪拌反應物10分鐘，其後添加高釐酸四正丙基銨(TPAP) (135.6 mg)且繼續攪拌7天。經由矽藻土過濾混合物且濃縮過濾物且藉由Biotage Isolera FCC (SiO₂; 25 g)純化，用7:1環己烷-EtOAc溶離，得到1.74 g無色油狀物。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.27分鐘(方法 P)，M+H = 224/226

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.59 (3H, s), 7.38 (1H, s)

步驟4：向1-(2,4,6-三氯-吡啶-3-基)-乙酮(1.75 g)於無水乙醇(8.75 mL)中之溶液中添加水合肼(0.76 mL)。歷時週末(40小時)在室溫下攪拌反應物。蒸發溶劑且添加水(10 mL)。用DCM(3 × 10 mL)萃取水相，乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相且加以濃縮。藉由Biotage Isolera FCC (SiO₂; 50 g)純化粗物質，用10%至30% EtOAc之環己烷溶液溶離，得到0.74 g呈灰白色固體狀之產物。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.15分鐘(方法 P)，M+H = 202/204

¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 2.64 (3H, s), 7.64 (1H, s)

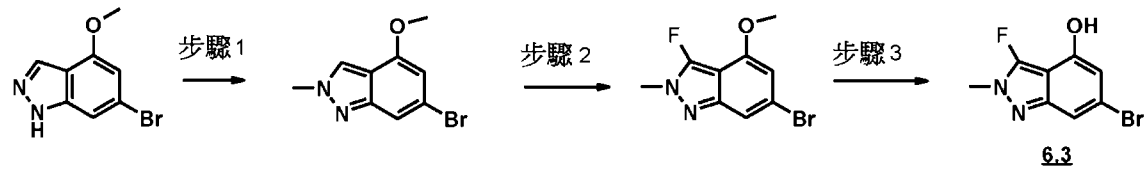
步驟5：在氮氣氛圍下向4,6-二氯-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(550.00 mg)於二噁烷(11.00 mL)中之溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎢(563.70 mg)。在室溫下攪拌反應物1小時。添加NaHCO₃ (10 mL)且用DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。乾燥(Na₂SO₄)經合併之有機相，加以濃縮且藉由Biotage Isolera FCC (SiO₂; 10 g) 50/50 EtOAc/環己烷純化粗殘

餘物，得到380 mg呈白色固體狀之**6.2** (64.6%)。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.16分鐘(方法 P)，M+H = 216/218

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.84 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.39 (1H, s)

合成針對實例1、2、5至7、12、14之6-溴-3-氟-2-甲 基-2H-吡 啶-4-醇
(**6.3**)



步驟1：將25 g 6-溴-4-甲氧基-1H-吡啶(可購自JW-PharmLab)懸浮於400 mL 二氯甲烷中且添加20 g四氟硼酸三甲基氧鎢，且在室溫下攪拌混合物4小時。用水(300 mL)稀釋反應混合物，經由纖維素及矽藻土過濾且用半飽和碳酸氫鈉水溶液萃取有機相。乾燥且真空濃縮有機相，產生24.6 g。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.938分鐘(Z018_S04)，M+H = 241 / 243

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 3.90 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.38 (1H, s), 8.37 (1H, s)

步驟2：將來自先前步驟之吡啶(5 g)溶解於70 mL THF中且冷卻至-78 °C。緩慢添加LDA (13.5 mL，2 M於THF中)且攪拌混合物30分鐘，其後添加N-氟苯磺醯亞胺(9.16 g)。30分鐘之後，使反應混合物升溫，隨後添加水及二氯甲烷且分離且濃縮有機相。將殘餘物溶解於DMF/水/TFA中且經由製備型HPLC純化而產生2.95 g。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.56分鐘(X012_S01)，M+H = 259 / 261

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.49 (1H,

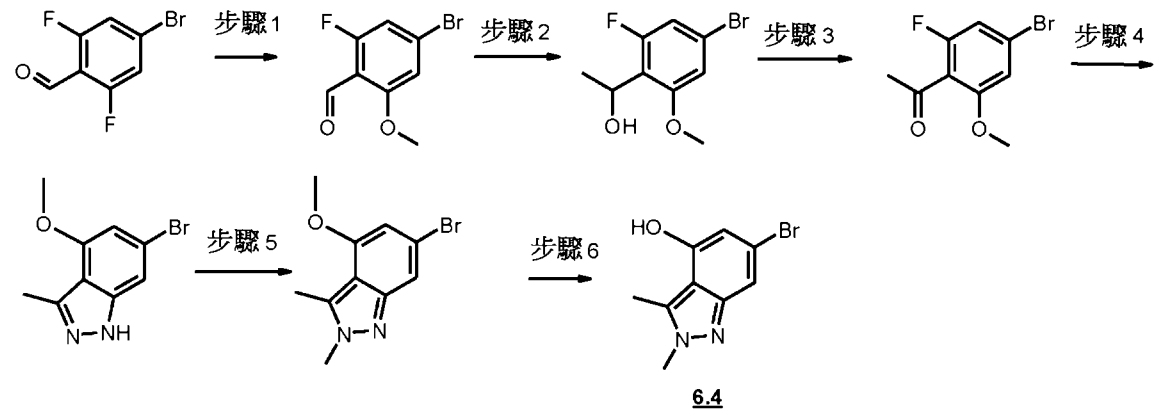
s), 7.26 (1H, s)

步驟3：將來自先前步驟之2-氟基吡啶(2.9 g)溶解於DCM (10 mL)及三溴化硼(3.24 mL)中且在回流下加熱混合物隔夜，其後添加水且用1 N NaOH鹼化混合物。分離水相，用4 N HCl酸化且濾出沈澱物且在60°C下在真空下乾燥2小時，得到**6.3** (2.4 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.41分鐘(X012_S01)，M+H = 245 / 246

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 3.92 (3H, s), 6.34 (1H, s), 7.08 (1H, s), 10.80 (1H, s)

合成針對實例13、16、18、20至22之6-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-醇(6.4)



步驟1：將溴-2,6-二氟-苯甲醛(200 g)溶解於1 L 甲醇中且在冷卻下在10°C下添加Cs₂CO₃ (300 g)且在30°C下繼續攪拌隔夜。用HCl水溶液將混合物酸化至pH 6且過濾所形成之沈澱物。將沈澱物懸浮於EtOH/水3:1 (800 mL)中且在加熱中溶解且冷卻至環境溫度2天。收集沈澱物(91 g)且經由SiO₂ (MPLC，環己烷/乙酸乙酯9:1)純化，得到65.5 g產物。濃縮母液且用DCM萃取且亦經由SiO₂ (MPLC，環己烷/乙酸乙酯9:1)純化，得到29.4 g產物。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.987分鐘(Z018_S04)

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 3.91 (3H, s), 7.25-7.33 (2H, m),

10.23 (1H, s)

步驟2：將4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯甲醛(65.5 g)溶解於THF (250 mL)中且在0°C下添加溴化甲基鎂(220 mL, 1.4 N於甲苯/THF中)且在室溫下攪拌48小時。添加額外溴化甲基鎂(60 mL, 1.4 N於甲苯/THF中)且繼續攪拌4小時。濃縮混合物，懸浮於DCM及水(50 mL)中且在冰冷卻下添加HCl (4 N, 20 mL)。瀉出沈澱物，分離各相且用DCM萃取水相兩次。乾燥且濃縮有機相，得到70 g產物。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.950分鐘(Z018_S04)，M+H⁺ = 231/233

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.37-1.38 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.95-4.96 (1H, d), 5.10-5.13 (1H, dt), 7.02-7.06 (2H, m)

步驟3：將1-(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)乙醇(90 g)溶解於DCM (500 mL)中並添加高釐酸四丙基銨(0.6 g, TPAP)及N-甲基嗎啉N-氧化物(42 g, NMO)且在室溫下攪拌混合物3小時。添加額外TPAP (0.5 g)及NMO (10 g)且攪拌混合物3小時，其後用DCM及水對其進行稀釋且分離有機相。將2,4,6-三巰基三嗪樹脂(9 g, 0.5 mmol/g)添加至有機相中且攪拌30分鐘，經Na₂SO₄乾燥，經由纖維素及矽藻土過濾且真空濃縮，產生100 g (含量70%)產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.993分鐘(Z018_S04)，M+H⁺ = 247/249

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.45 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.22-7.23 (2H, m)

步驟4：將來自先前步驟之100 g產物(含量70%)懸浮於伸乙基二醇及水合肼(200 mL)中且在100°C下攪拌混合物4小時，隨後在70°C下攪拌48小時。將混合物倒入冰水中且用DCM萃取3次。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機

相，提供85 g呈黃色固體狀之產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.940$ 分鐘(Z018_S04)， $M+H^+ = 241/243$

步驟5：將來自先前步驟之50 g產物溶解於DCM (200 mL)中且在0°C下添加數份四氟硼酸三甲基氧鎢(30 g)且在室溫下攪拌隔夜。向混合物中添加 NaHCO_3 水溶液且用 Na_2CO_3 將pH調整至9。隨後用DCM萃取混合物3次且用乙酸乙酯萃取兩次，乾燥有機相且經由 SiO_2 (MPLC，2.5 kg，環己烷/乙酸乙酯4:1)純化殘餘物且合併所需溶離份，得到18 g產物。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.944$ 分鐘(Z018_S04)， $M+H^+ = 255/257$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.26 (1H, s)

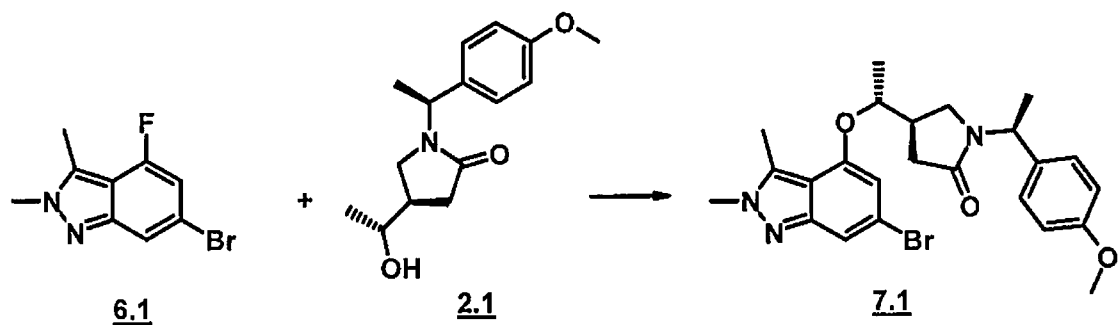
步驟6：向6-溴-4-甲氧基-2,3-二甲基-2H-吡啶(2.3 g)之DCM (20 mL)溶液中添加三溴化硼(25 mL，1 M於DCM中)且在40°C下攪拌混合物2小時。濃縮混合物且用水及DCM萃取。收集沈澱物且經乾燥提供1.62 g 6.4。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.761$ 分鐘(Z018_S04)， $M+H^+ = 241/243$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.08 (1H, s), 10.40 (1H, s)

4.2.根據流程1及2合成中間體7、8及9

合成針對實例8至11、13、16至22之((R)-4-[(R)-1-(6-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基)-乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(7.1)

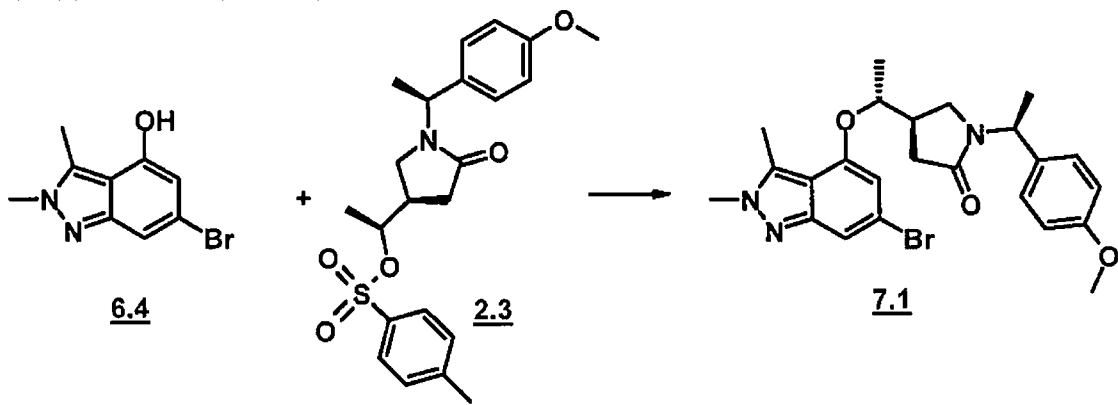


將**6.1** (32.8 g)溶解於DMA (400 mL)中，隨後添加**2.1** (39 g)且將混合物加熱至80℃。添加第三丁醇鉀(25 g)且在80℃下攪拌混合物20分鐘且隨後冷卻至室溫。添加NH₄Cl水溶液(100 mL)及水(200 mL)。隨後用i-PrOAc (300 mL)萃取混合物3次且經Mg₂SO₄乾燥合併之有機相且在減壓下蒸發，產生75.1 g (含量88%)產物，將自其中之12 g經由製備型HPLC純化，產生10.0 g **7.1**。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.597分鐘(X016_S01)，M+H = 486/484

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1,16 (3H, d, J=6.1 Hz), 1,41 (3H, d, J=7.2 Hz), 2,33-2,39 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,73 (1H, s), 2,78-2,82 (1H, m), 2,89 (1H, s), 3,18 (1H, d, J=5.1 Hz), 3,49 (1H, t, J=9.2 Hz), 3,64 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,60-4,66 (1H, m), 5,18-5,23 (1H, q, J=7.2 Hz), 6,37 (1H, s), 6,57-6,60 (2H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=1.2 Hz)

或者，**7.1**合成如下：

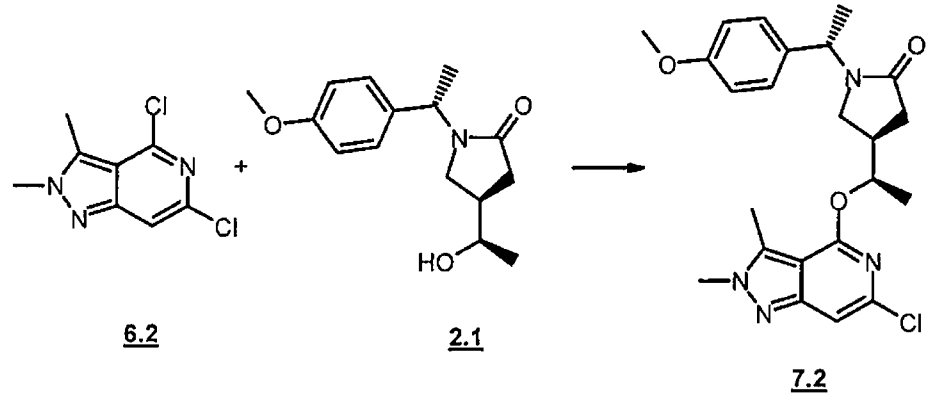


將6-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-醇**6.4** (10.5 g)、碳酸鉀(16.8 g)及**2.3** (18.6 g)懸浮於無水DMF中且在70℃下攪拌2小時且在50℃下攪拌隔夜。添加額外**2.3** (5 g)及碳酸鉀(5 g)且在70℃下攪拌混合物3小時。濃縮混合物，添加水及DCM且用DCM (250 mL)萃取水相3次。用KHSO₄洗滌有機相且乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。經由SiO₂ (DCM:MeOH 9:1)純化混合物，得到12.7 g **7.1**。

分析：HPLC-MS：R_t = 1.029分鐘(Z018_S04)，M+H = 486/488

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.16 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.41 (3H, d, J=7.2 Hz), 2.33-2.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, s), 2.78-2.82 (1H, m), 2.89 (1H, s), 3.18 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.49 (1H, t, J=9.2 Hz), 3.64 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 5.18-5.23 (1H, q, J=7.2 Hz), 6.37 (1H, s), 6.57-6.60 (2H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=1.2 Hz)

合成針對實例3、4、15之(R)-4-[(R)-1-(6-氯-2,3-二甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮**(7.2)**



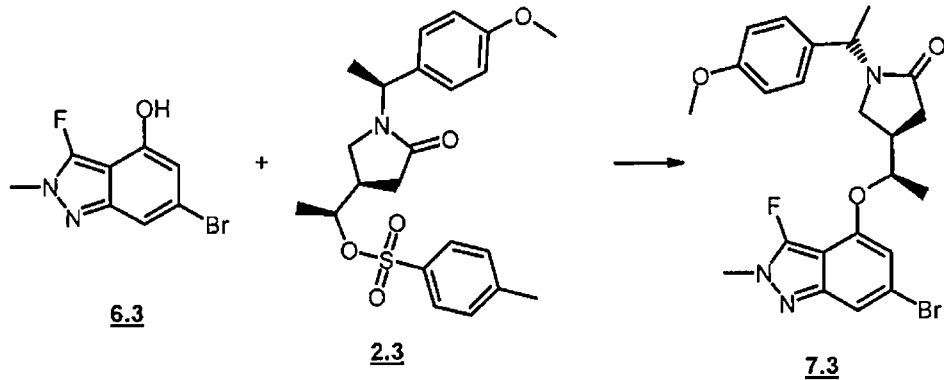
將**2.1** (3.2 g)溶解於THF (50 mL)中且添加NaH (1.08 g，60%於礦物油中之分散液)且攪拌混合物5分鐘，隨後添加**6.2** (2.5 g)且在50℃下繼續

攪拌3小時。冷卻後，添加NH₄Cl水溶液(50 mL)且用iPrOAc萃取混合物2次且乾燥(MgSO₄)合併之有機相且加以濃縮。經由製備型HPLC純化產物，得到呈白色固體狀之**7.2** (3.65 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.60分鐘(X012_S01)，M+H = 443

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.22 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.40 (3H, d, J=7.2 Hz), 2.37-2.43 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51-2.56 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.53 (1H, t, J=9.3 Hz), 3.62 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.16-5.18 (1H, q, J=7.2 Hz), 5.33-5.35 (1H, m), 6.47-6.49 (2H, m), 7.01-7.03 (3H, m)

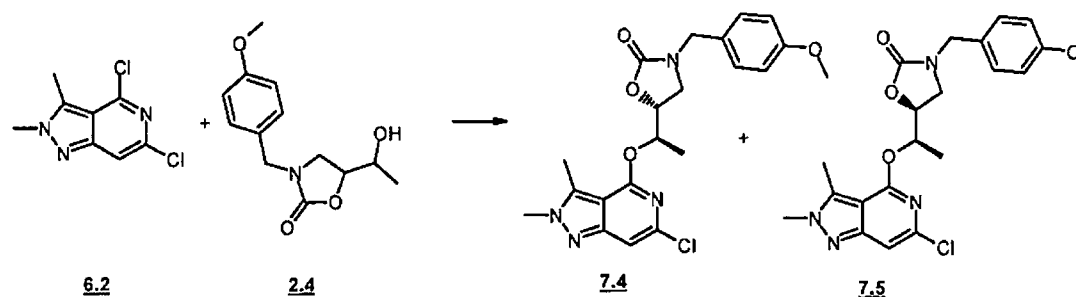
合成針對實例1、2、5至7、12、14之(1R,4R)-4-[(R)-1-(6-溴-3-氟-2-甲基-2H-吡啶-4-基氧基)-乙基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(7.3)



將2.4 g **6.3**溶解於DMF (20 mL)中，添加碳酸鉀(5.41 g)及**2.3** (6.13 g)且在70°C下攪拌混合物隔夜。真空濃縮混合物，添加水且用DCM萃取混合物3次。分離有機相，產生5.5 g (含量80%)產物**7.3**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.61分鐘(X012_S01)，M+H = 490/492

合成針對實例3之(R)-5-[(R)-1-(6-氯-2,3-二甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-3-(4-甲氧基-苄基)-噁唑啉-2-酮(7.4)

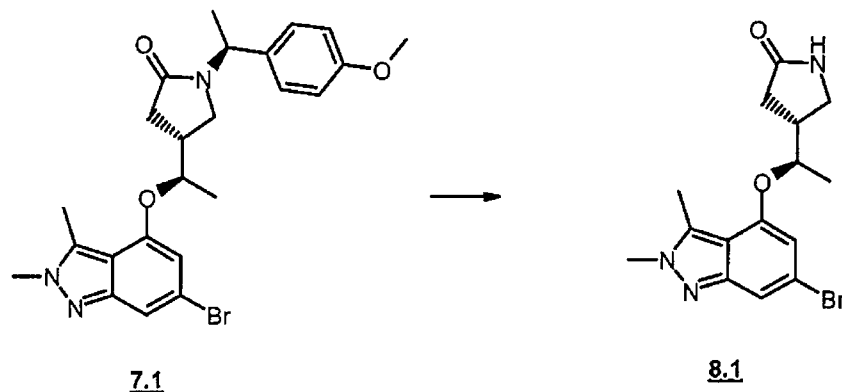


向**6.2** (75 mg)及NaH (32 mg)中添加溶解於二甲基乙醯胺(DMA; 2 mL)中之**2.4** (90 mg)且攪拌溶液5小時。經由製備型HPLC(水/乙腈/ NH_3)純化混合物，提供呈白色固體狀之**7.4** (38 mg)及**7.5** (46 mg) (**7.4**及**7.5**呈對映異構體之混合物)。

7.4分析：HPLC-MS： $R_t = 0.83$ 分鐘(X018_S03)， $M+H = 431$

7.5分析：HPLC-MS： $R_t = 0.87$ 分鐘(X018_S03)， $M+H = 431$

合成針對實例8、13、18、19、20之(R)-4-[(R)-1-(6-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(**8.1**)



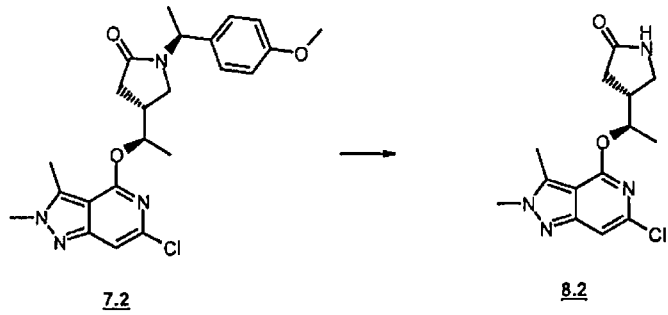
在80℃下攪拌**7.1** (2.3 g)於TFA (40 mL)及苯甲醚(5 mL)中之混合物15小時且在室溫下攪拌8小時。濃縮反應混合物，用乙腈(8 mL)稀釋，用25% NH_3 鹼化且用水稀釋且經由製備型HPLC分離。將黃色油狀物溶解於甲基第三丁基醚中且形成白色沈澱物，3天之後進行收集，得到**8.1** (1.35 g)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.45$ 分鐘(X012_S01)， $M+H = 352 / 354$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.28 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.15-2.35

(2H, m), 2.63 (3H, s), 2.72-2.82 (1H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.37 (1H, t, J=8.9 Hz), 3.95 (3H, s), 4.63-4.69 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.55 (1H, s)

合成針對實例4、15之(R)-4-[(R)-1-(6-氯-2,3-二甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(8.2)

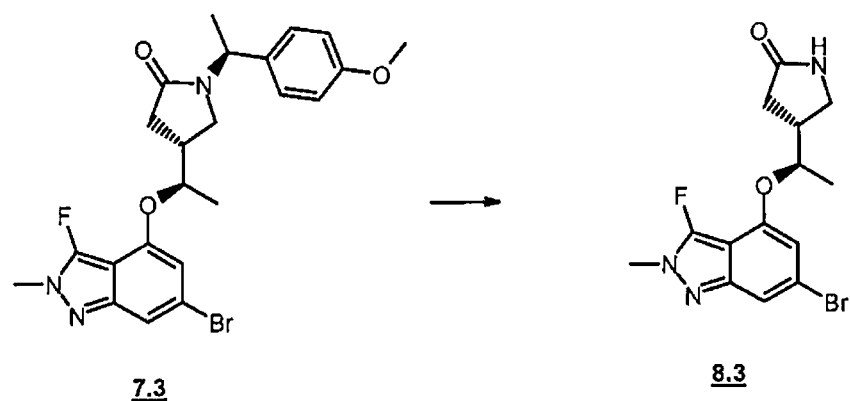


在80℃下將7.2 (2.4 g, 含量85%)攪拌於TFA (20 mL)中4小時，其後對其加以濃縮。將殘餘物溶解於iPrOAc中且添加飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)及水(20 mL)。收集沈澱物，用水、iPrOAc及石油醚洗滌，提供890 mg白色固體狀之8.2。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.48分鐘(X012_S02)，M+H = 309

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.41 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.43-2.57 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, J=14.1, 8.3, 6.0 Hz), 3.32 (1H, dd, J=9.6, 6.4 Hz), 3.55 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.00 (3H, s), 5.59 (1H, m), 5.72 (1H, s), 7.03 (1H, s)

合成針對實例1、2、5、6之(R)-4-[(R)-1-(6-溴-3-氟-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(8.3)

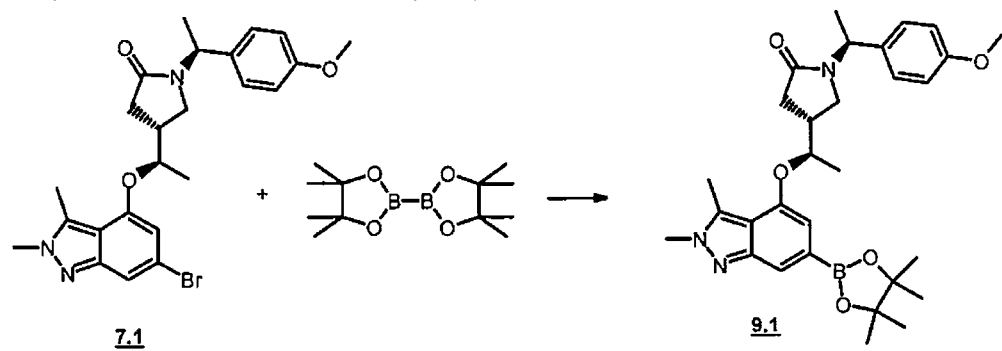


在80℃下攪拌**7.3** (2.8 g)於10 mL TFA中之混合物2小時。將反應混合物倒入水中，用NaOH (4 N)鹼化且用DCM萃取。濃縮有機相且經由SiO₂純化且合併所需溶離份，得到**8.3** (0.868 g)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.46分鐘(X012_S02)，M+H = 357/359

4.1.6.根據流程1及2合成醯酸及醯酸酯9及12

合成針對實例11、16、17、22之(R)-4-{(R)-1-[2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-1-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯啉-2-酮(**9.1**)

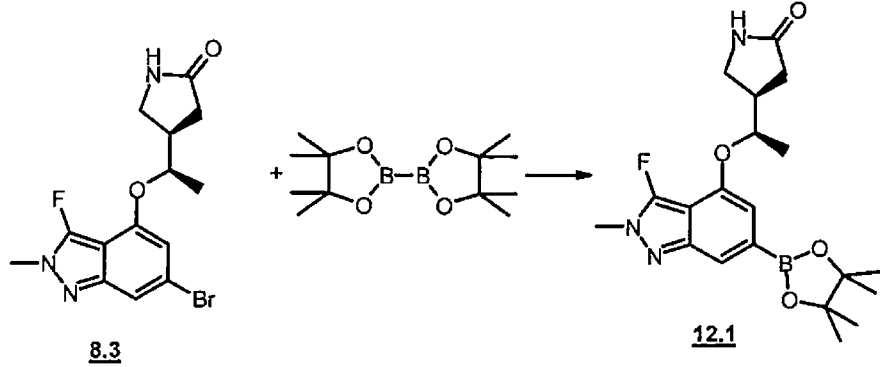


將**7.1** (50 mg)、雙-(頻哪醇根基)-二硼(31 mg)、肆(三苯基膦)鈀(0) (24 mg)及乙酸鉀(30 mg)懸浮於二噁烷(2 mL)中且在100℃下攪拌混合物1.5小時。用DCM (20 mL)及水(20 mL)稀釋混合物且分離有機相且加以濃縮，產生呈油狀物之**9.1** (84 mg，含量50%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.41 (酸) + 0.61 (酯，**9.1**)分鐘

(X016_S01), $M+H = 452$ 及 534

合成針對實例12、14之(R)-4-{(R)-1-[3-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮(12.1)



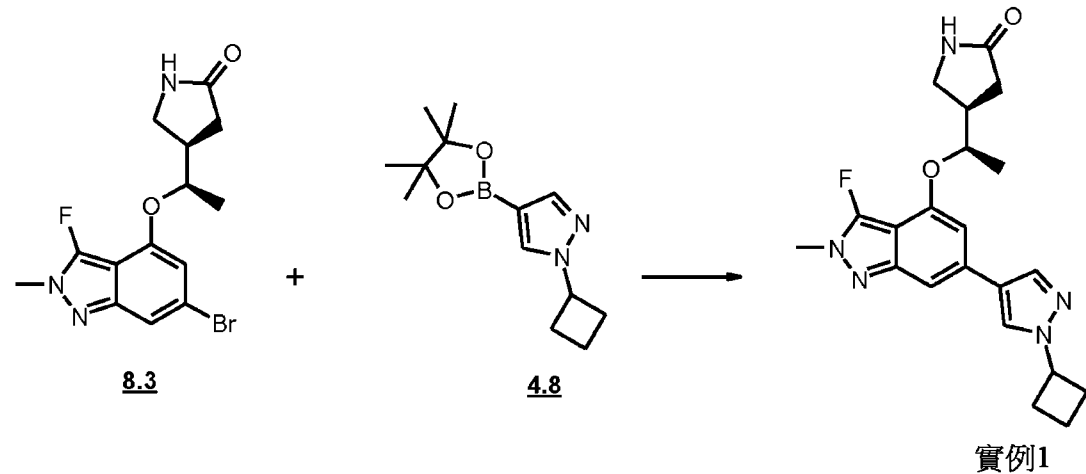
將8.3 (400 mg)、雙-(頻哪醇根基)-二硼(342 mg)及乙酸鉀 (330 mg) 懸浮於二噁烷(5 mL)中且用氮氣脫氣5分鐘。

添加甲磺酸(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (95 mg)且在75°C下攪拌混合物隔夜，其後經由使用MeOH作為溶離劑的Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE過濾且加以濃縮，產生呈油狀物之12.1 (400 mg)，其不經進一步純化即使用。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.51$ 分鐘 $M+H$: 404 (方法 X012_S01)。

4.3經由式8至式11中間體合成式1之專利實例

合成(R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-3-氟-2-甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮(實例1)



向**8.3** (70 mg)之二噁烷(1 mL)及2M Na₂CO₃水溶液(295 μL)之溶液中添加環戊硼烷**4.8** (48.7 mg)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈾(II) (A), 7.2 mg)且在70℃下攪拌混合物45分鐘。經由使用MeOH作為溶離劑的Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE過濾混合物且經由製備型HPLC純化，凍乾之後產生43 mg **實例1**。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.68分鐘(001_CA02)，M+H = 398

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.31 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.78-1.85 (2H, m), 2.17-2.32 (2H, m), 2.38-2.44 (3H, m), 2.75-2.77 (1H, m), 3.09-3.13 (1H, m), 3.37 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.92 (3H, s), 4.73-4.85 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s)

使用以下鈾催化劑系統以與**實例1**相類似之方式合成以下實例：

A) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈾(II)或

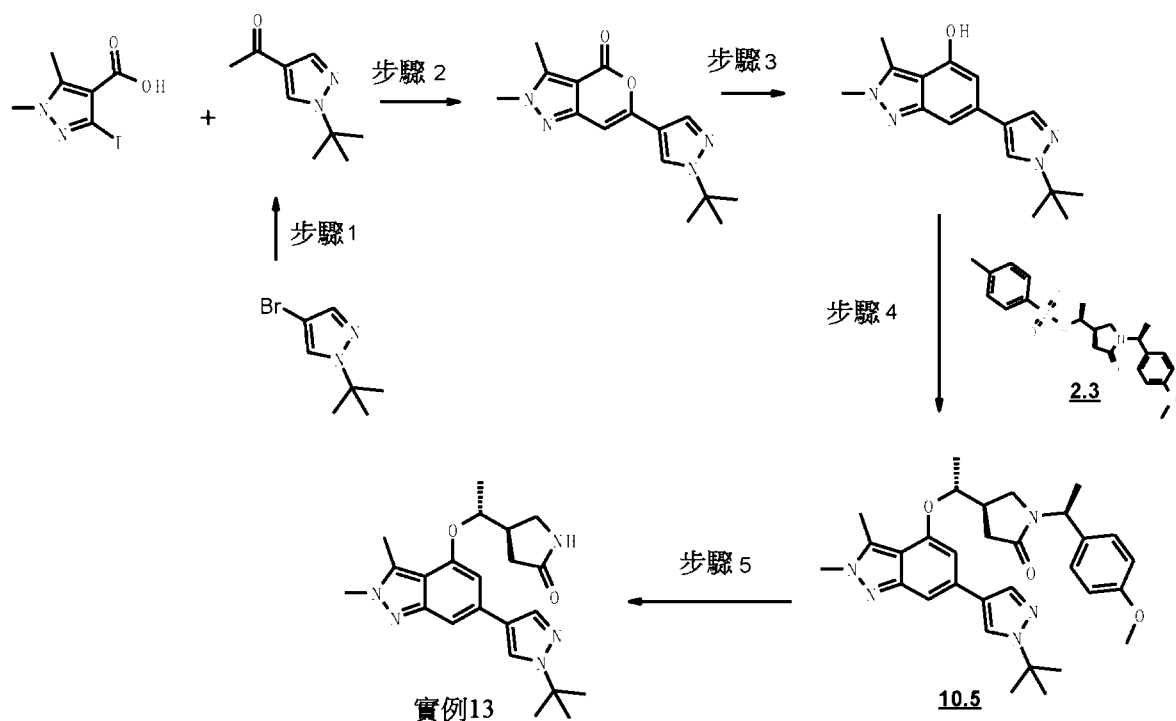
B)二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈾

實例	式8	硼酸/酯 (對應於式4)	產量	分析
			催化劑	
實例2 (R)-4-{(R)-1-[3-氟-6-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.3	1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡唑 4.6	39 mg (51 %) A)	HPLC-MS： R _t = 0.64分鐘(001_CA02) M+H = 386
實例4 (R)-4-{(R)-1-[6-(3-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.2	3-第三丁基-1H-吡唑-4-基-4-硼酸 4.2	15 mg (32 %) B)	HPLC-MS： R _t = 46分鐘(X012_S01) M+H = 397 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.30 (9H,s), 1.36 (3H, d, J=6.2 Hz), 2.22-2.35 (2H, m), 2.65 (3H, s) 2.75-2.84 (1H,

				m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.40 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.98 (3H, s), 5.66-5.71 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.53 (1H, s)
實例5 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.3	1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 4.5	44 mg (58 %)	HPLC-MS : R _t = 0.62分鐘(001_CA02) , M+H = 384
			A)	
實例6 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-2-甲基-2H-吡唑-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.3	1-(環丙基-甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 4.4	47 mg (60 %)	HPLC-MS : R _t = 0.66分鐘(001_CA02) , M+H = 398
			A)	
實例8 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-(環丙基-甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 4.4	22 mg (40%)	HPLC-MS : R _t = 0.55分鐘(X011_S03) , M+H = 395
			A)	
實例13 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-第三丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡唑 4.1	120 mg (47%)	HPLC-MS : R _t = 0.51分鐘(X018_S01) , M+H = 396 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.32 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.56 (9H, s), 2.20-2.38 (2H, m), 2.63 (3H, s) 2.75-2.85 (1H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.26 (1H, s)
			A)	
實例15 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.2	1-第三丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡唑 4.1	630 mg (60%)	HPLC-MS : R _t = 0.48分鐘(X012_S01) , M+H = 397 ¹ H NMR (MeOD, 500 MHz) δ 1.47 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.63 (9H,s) 2.54 (2H, dd, J=8.2, 5.1 Hz), 2.70 (3H, s),
			A)	

				2.88-2.99 (1H, m), 3.36 (1H,dd, J=10.1, 5.8 Hz), 3.59 (1H, dd, J=10.0, 8.7 Hz), 4.00 (3H, s), 5.72 (1H, p, J=6.2 Hz), 7.16 (1H,s), 8.18 (1H, s)
實例18 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶 4.6	430 mg (99%)	HPLC-MS : R _t = 0.52分鐘(X018_S03) , M+H = 382
			B)	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.32 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.46 (6H, d, J=6.7 Hz), 2.19-2.37 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.95 (3H, s), 4.47-4.53 (1H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.23 (1H, s)
實例19 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 4.10	242 mg (98%) B)	HPLC-MS : R _t = 0.43分鐘(X017_S01) , M+H = 396
實例20 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 4.5	23 mg (35%)	HPLC-MS : R _t = 0.58分鐘(003_CA04) , M+H = 381
			A)	
實例21 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基]-乙基}-吡咯啉-2-酮	8.1	1-環丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 4.8	145 mg (65%)	HPLC-MS : R _t = 0.57分鐘(X018_S03) , M+H = 394

或者經由以下合成程序合成實例13：



步驟1：在環境溫度下在氬氣下向4-溴-1-(第三丁基)-1H-吡唑(5.0 g, 25 mmol)於無水THF (25 mL)中之溶液中饋入異丙基氯化鎂氯化鋰複合物(1.3 M於THF中, 28.4 mL, 37 mmol)。將無水二噁烷(3.3 g, 37 mmol)饋入反應, 且在45°C下攪拌反應4小時。將所得混合物冷卻至環境溫度且在-20°C下饋入乙酸酐(7.5 g, 73 mmol)於THF (25 mL)中之無水溶液中。將所得混合物升溫至環境溫度且濃縮得到殘餘物。將混合物溶解於甲基第三丁基醚(50 mL)中且用水(25 mL)洗滌。濃縮有機部分, 得到呈油狀物之粗1-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)乙-1-酮(7.6 g, 36 wt%)及67%產率。甲基第三丁基醚及庚烷之混合物中的結晶提供分析純物質1-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)乙-1-酮。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

步驟2：在環境溫度下在氬氣下向乙酸鈮(51 mg, 0.23 mmol)、四氟硼酸三-第三丁基鎂(128 mg, 0.44 mmol)、第三丁醇鋰(1.47 g, 18 mmol)、3-碘-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸(1.0 g, 3.7 mmol, Organic

Letters(2015), 17(12), 2964-2967)及1-(1-第三丁基)-1H-吡啶-4-基)乙-1-酮(0.68 g, 4.1 mmol)之混合物中饋入脫氣1,4-二噁烷(10 mL)。歷時大約15分鐘將攪拌混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌30分鐘。將反應冷卻至環境溫度且用三氟乙酸(30 mL)及乙腈(15 mL)稀釋。在78°C下攪拌混合物10小時。將反應冷卻至環境溫度且濃縮得到固體殘餘物。將殘餘物溶解於乙酸異丙酯與水之混合物中。用3 M NaOH將含水層pH調整至約10。分離各層且用水洗滌有機部分兩次。有機部分濃縮為固體(1.92 g)。將固體溶解於熱正丙醇(7 mL)中且冷卻至環境溫度，其中會出現結晶。用水(10 mL)逐滴稀釋混合物且攪拌30分鐘。藉由過濾來收集固體且用20 vol%正丙醇水溶液洗滌。在50°C下在真空烘箱中用氮氣流乾燥固體，提供純度為約94 wt%的呈固體狀之6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基哌喃并[4,3-c]吡啶-4(2H)-酮(產率49%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ = 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

步驟3：在-78°C下在氮氣下向二異丙基醯胺鋰(2.0 M, 4.6 mL, 9.2 mmol)於THF(15 mL)中之無水漿液中逐滴饋入磷酸二甲酯(1.2 g, 10 mmol)。攪動50分鐘之後，在-78°C下向以上鋰化磷酸酯溶液中饋入6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基哌喃并[4,3-c]吡啶-4(2H)-酮(0.89 g, 3.11 mmol)於THF(10 mL)中之無水漿液。在-78°C下攪拌反應混合物1小時且歷時1小時升溫至環境溫度。用甲醇(3 mL)淬滅反應且攪拌1小時。向反應中饋入3 M HCl 水溶液(4 mL)，且在環境溫度下攪拌反應物隔夜。用水(15 mL)稀釋反應且真空濃縮以移除有機溶劑。用乙酸異丙酯及水稀釋所得漿液。用3 M HCl將含水層pH調整為3至4。分離各層，且用乙酸異

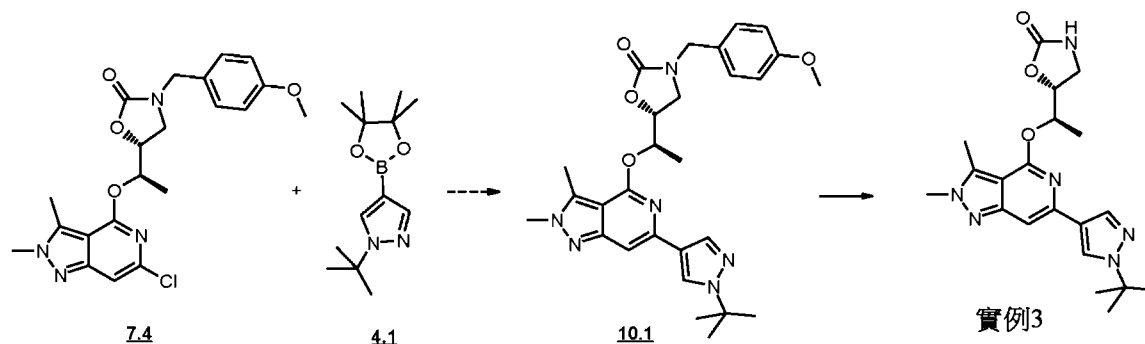
丙酯反萃取含水部分。將合併之有機層真空濃縮成固體。將固體溶解於熱正丙醇(6 mL)中，冷卻至環境溫度且在攪拌下用水(35 mL)逐滴稀釋。在環境溫度下攪拌混合物1小時。藉由過濾來收集固體，用水洗滌，且在50 °C下在真空烘箱中用氮氣流乾燥，提供6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-醇(760 mg, 84 wt%, 產率72%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ = 9.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

步驟4：在氮氣下在70 °C下攪拌碳酸鉀(610 mg, 4.4 mmol)、4-甲基苯磺酸(S)-1-((R)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)乙酯(810 mg, 1.9 mmol)及6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-醇(418 mg, 1.5 mmol)於無水二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物18小時。向反應中饋入額外4-甲基苯磺酸(S)-1-((R)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)乙酯(0.280 mg, 0.66 mmol)，且在70 °C下攪拌反應物20小時。用乙酸異丙酯及水稀釋反應。分離各層，且洗滌有機部分兩次。將有機部分濃縮為油狀固體。藉由矽膠層析(甲醇之乙酸乙酯溶液)之純化提供純度為大約90%的呈泡沫狀之所需產物(R)-4-((R)-1-((6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基)氧基)乙基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯啶-2-酮(**10.5**) (769 mg, 89%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ = 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.74 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (q, *J* = 7.41 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.93-3.0 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.31 (d, *J*

= 6.3 Hz, 3H).

步驟5：在75°C下在氮氣下攪拌(R)-4-((R)-1-((6-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-4-基)氧基)乙基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯啉-2-酮(585 mg, 1.1 mmol)於三氟乙酸(3 mL)及苯甲醚(1.5 mL)中之溶液18小時。將反應冷卻至環境溫度且用乙酸異丙酯及水稀釋。用3 M NaOH水溶液將含水部分pH調整為6。分離各層且將有機部分濃縮為油狀物。藉由矽膠層析(EtOH之EtOAc溶液)之純化提供呈泡沫狀之實例13 (420 mg, 94%)。

合成(R)-5-{(R)-1-[6-(1-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基]-乙基}-噁唑啉-2-酮(實例3)



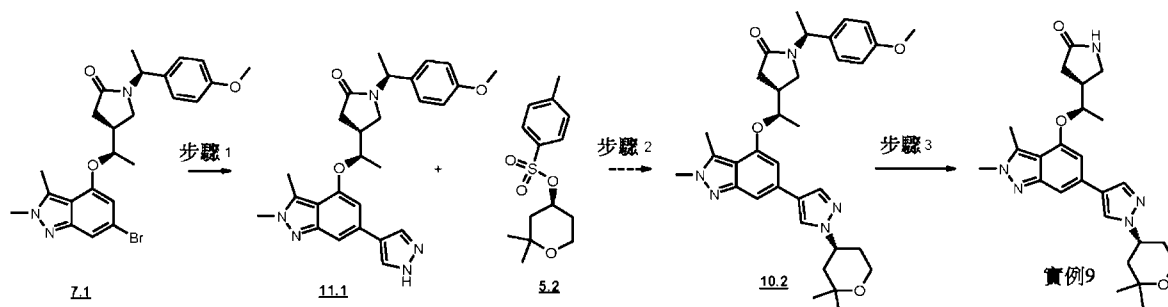
步驟1：向**4.1** (46 mg)及二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈹(15 mg)中添加**7.4** (38 mg)，溶解於二噁烷(1 mL)及MeOH (0.2 mL)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.175 mL)中，且在90°C下加熱混合物50分鐘。其後，添加MeOH (10 mL)且經由Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE過濾混合物且加以濃縮。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用水(20 mL)萃取且用DCM (10 mL)萃取水相。乾燥且濃縮合併之有機相，產生**10.1** (74 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.86分鐘 (X018_S03)，M+H = 519

步驟2：向**10.1** (74 mg)中添加三氟乙酸(2.956 g)且在75°C下攪拌混合物30小時。隨後濃縮且經由製備型HPLC (水/乙腈/NH₃)純化混合物，提供白色固體，隨後經由對掌性SFC (Knauer Eurocel 01；80% scCO₂/20% MeOH + 20 mM NH₃；120巴BPR；40°C)分離，提供呈白色固體狀之**實例3** (13 mg)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.92分鐘(V011_S01)，M+H = 399

合成(R)-4-((R)-1-{6-[1-((R)-2,2-二甲基-四氫-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基]-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮(實例9)



步驟1：向**7.1** (200 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶**4.9** (120 mg)、二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈹(40 mg)中添加二噁烷(3 mL)及2 M Na₂CO₃水溶液(0.7 mL)，且在90°C下攪拌混合物2小時。用DCM (50 mL)及水(30 mL)稀釋混合物。相分離之後用DCM (25 mL)萃取水相2次。乾燥(MgSO₄)且經由製備型HPLC純化合併之有機相，提供呈黃色油狀之**11.1** (137 mg)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.44分鐘(X012_S01)，M+H = 474

步驟2：向**5.2** (61 mg)及Cs₂CO₃ (93 mg)中添加溶解於DMF (1 mL)中之**11.1** (68 mg)且將懸浮液加熱至70°C歷時3小時。添加額外**5.2** (45 mg)及Cs₂CO₃ (93 mg)且在70°C下繼續攪拌5小時，隨後進一步添加**5.2**

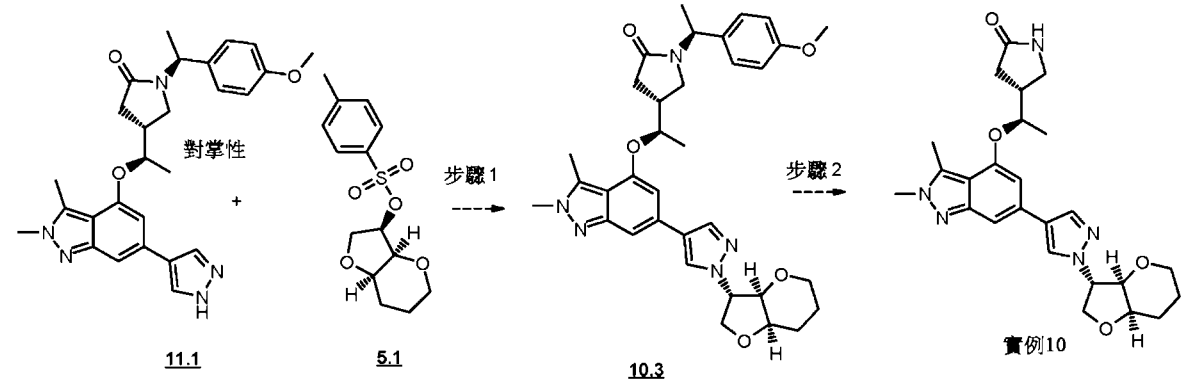
(45 mg)及 Cs_2CO_3 (93 mg)且在 80°C 下繼續攪拌10小時且在環境溫度下攪拌3天。用DCM (20 mL)及水(20 mL)稀釋混合物且分離各相。用DCM (20 mL)萃取水相且乾燥、濃縮且經由製備型HPLC純化合併之有機相，提供呈無色油狀之**10.2** (57 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.65$ 分鐘(X012_S01)， $M+H = 586$

步驟3：向**10.2** (57 mg)中添加三氟乙酸(2 mL)且在 80°C 下攪拌混合物3小時。濃縮且經由製備型HPLC純化混合物，提供**實例9** (23.7 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.90$ 分鐘(003_CA03)， $M+H = 452$

合成4-(1-{6-[(R)-(3S,3aR,7aR)-1-(六氫-呋喃并[3,2-b]哌喃-3-基)-1H-吡啶-4-基]-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮(實例10)



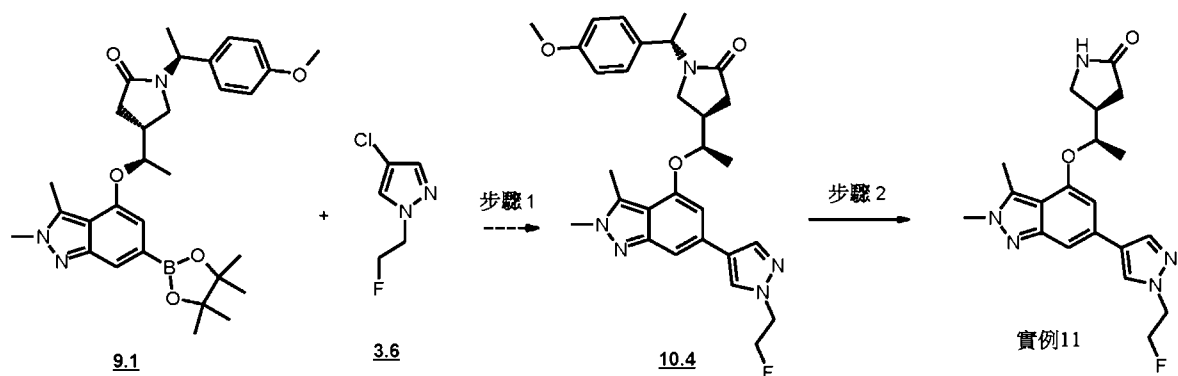
步驟1：向**5.1** (64 mg)及 Cs_2CO_3 (93 mg)中添加溶解於DMF (1 mL)中之**11.1** (68 mg)且將懸浮液加熱至 70°C 後維持3小時。再添加**5.1** (45 mg)及 Cs_2CO_3 (93 mg)且在 70°C 下繼續攪拌5小時，隨後進一步添加**5.1** (45 mg)及 Cs_2CO_3 (93 mg)且在 80°C 下繼續攪拌10小時且在環境溫度下攪拌3天且在 100°C 下攪拌3小時。用DCM (20 mL)及水(20 mL)稀釋混合物且分離各相。用DCM (20 mL)萃取水相，且乾燥、濃縮且經由製備型HPLC純化合併之有機相，提供呈無色油狀物之**10.3** (42 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.64$ 分鐘(X012_S01)， $M+H = 600$

步驟2：向**10.3** (41 mg)中添加三氟乙酸(2 mL)且在80°C下攪拌混合物3小時。濃縮且經由製備型HPLC純化混合物，提供**實例10** (17.1 mg)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.88分鐘(003_CA03)，M+H = 466

合成(R)-4-((R)-1-{6-[1-(2-氟-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2,3-二甲基-2H-吡啶-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮(實例11)



在100°C下加熱**9.1** (150 mg)、**3.6** (35 mg)及二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈹(17 mg)於二噁烷(1 mL)及2M Na₂CO₃水溶液(394 µL)中3小時分鐘。添加水且用DCM萃取水相3次且濃縮合併之有機相，將其溶解於MeOH中且經由Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE過濾且加以濃縮，提供**10.4**，其不經進一步純化即用於下一步驟。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.53分鐘(X011_S03)，M+H = 520

步驟2：向**10.4** (107 mg)中添加三氟乙酸(1.5 mL)且在70°C下加熱2.5小時。向混合物中添加水及飽和NaHCO₃水溶液且用DCM萃取水相2次。濃縮且經由製備型HPLC純化合併之有機相，提供呈白色固體狀之**實例11** (12 mg)。

分析：HPLC-MS：R_t = 0.41分鐘(X011_S03)，M+H = 386

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.32 (3H, d, J=6.0 Hz), 2.19-2.37

(2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75-2.84 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.40 (1H, t, J=4.7 Hz), 4.47 (1H, t, J=4.7 Hz), 4.73-4.78 (2H, m), 4.86 (1H, t, J=4.7 Hz), 6.56 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.23 (1H, s)

使用中間體**9.1**及以下鈀催化劑系統中之一者以與**實例11**相類似之方式合成以下**實例**：

A)1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)或

B)二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈀

實例	溴化物 (對應於式 3)	產量	分析
		A)或B)	
實例16 (R)-4-((R)-1-{2,3-二甲基-6-[1-(2,2,5,5-四甲基-四氫-呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]-2H-吡唑-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮	4-溴-1-(2,2,5,5-四甲基-四氫-呋喃-3-基)-1H-吡唑 3.2	27 mg (41 %) (兩步驟)	HPLC-MS : R _t = 0.70分 鐘(003_CA04) , M+H = 466 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 0.77 (3H, d, J=1.1 Hz), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.37 (6H, s), 2.20-2.38 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.76-2.85 (2H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.74-4.81 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=4.0 Hz)
		B)	
實例17 2-(4-{2,3-二甲基-4-[(R)-1-((R)-5-側氧基-吡咯啉-3-基)-乙氧基]-2H-吡唑-6-基}-吡唑-1-基)-2-甲基-丙腈	2-(4-溴-吡 唑-1-基)-2-甲 基 - 丙腈 3.3	6 mg (9%) (兩步驟)	HPLC-MS : R _t = 0.41分 鐘(X012_S01) , M+H = 407
		A)	
實例22	4-溴-1-(3,3-二	80 mg	HPLC-MS :

(R)-4-((R)-1-{6-[1-(3,3-二 氟-環 戊 基)-1H-吡 啶-4- 基]-2,3-二 甲 基-2H-吡 啶- 4-基氧基}-乙基)-吡咯啉- 2-酮	氟-環戊基)-1H- 吡啶 3.4	(35%)	$R_t = 0.592$ 分鐘(X018_S03) , $M+H = 444$
		B)	

**合 成(R)-4-((R)-1-{3-氟-2-甲 基-6-[1-(3,3,3-三 氟-丙 基)-1H-吡 啶-4-基]-
2H-吡啶-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮(實例12)**

在45℃下加熱**12.1** (40 mg)、**3.5** (19 mg)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II) (2.9 mg)之二噁烷(1 mL)溶液及2 M Na₂CO₃水溶液(119 μL)隔夜。用MeOH稀釋混合物且經由Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE過濾、濃縮且經由製備型HPLC純化，提供**實例12** (8 mg)。

分析：HPLC-MS： $R_t = 0.48$ 分鐘(X011_S03)， $M+H = 440$

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.31 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.17-2.32 (2H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.09-3.13 (1H, m), 3.37 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.92 (3H, d, J=1.2 Hz), 4.39 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.70-4.76 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s)

以與實例12相類似之方式合成以下實例14

實例	溴化物 (對應於式 3)	產量	分析
實例14 (R)-4-((R)-1-{3-氟-2-甲 基-6-[1-(2,2,5,5-四 甲 基-四 氫-呋 喃-3-基)-1H-吡啶-4-基]-2H-吡啶-4-基氧基}-乙基)-吡咯啉-2-酮	4-溴-1-(2,2,5,5-四 甲基-四氫-呋喃-3- 基)-1H-吡啶 3.2	22 mg (24 %)	HPLC-MS： $R_t = 0.54$ 分 鐘 (X011_S03)， $M+H = 470$

4.5 分析方法

根據前述合成流程製備的實例化合物係藉由以下層析方法及/或NMR

光譜分析加以表徵。

4.5.1 層析方法(HPLC-MS方法)

方法A

管柱：		Xbridge BEH C18，2.1 × 30 mm，1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% NH ₃]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法B：

管柱：		Sunfire C18，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1%TFA]	溶膠% [甲醇]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

方法E：

管柱：		Sunfire C18，2.1 × 20 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.10% TFA]	溶膠% [甲醇]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.15	99	1	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60
1.25	0	100	1.3	60

方法F：

管柱：		XBridge C18，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% NH ₃]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法H：

溶離劑A：己烷

溶離劑B：2-丙醇

時間[分鐘]	%A	%B	流速[mL/min]
00.00	90	10	1.0
20.00	90	10	1.0

所用固定相為Chiralpak AD-H (Daicel)，5 μm；尺寸：150 × 4.6 mm，(管柱溫度：在10°C下恆定)。偵測DAD 225 nm。

方法I：

溶離劑A：己烷

溶離劑B：2-丙醇

時間[分鐘]	%A	%B	流速[mL/min]
00.00	90	10	1.0
25.00	90	10	1.0

所用固定相為Chiralpak AD-H (Daicel)，5 μm；尺寸：150 × 4.6 mm，(管柱溫度：在10°C下恆定)。

偵測DAD 225 nm。

方法J：

管柱：			Sunfire C18，2.1 × 30 mm，2.5 μm	
管柱供應商：			Waters	
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

方法X018_S03

管柱：			Sunfire C18，3.0 × 30 mm，2.5 μm	
管柱供應商：			Waters	
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60

方法X018_S01

管柱：			Sunfire C18，2.1 × 30 mm，2.5 μm	
管柱供應商：			Waters	
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

方法X011_S03

管柱：		Xbridge BEH C18，2.1 × 30 mm，1.7 μm		
管柱製造商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% NH ₃]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法X012_S01

方法名稱：		X012_S01		
管柱：		Xbridge BEH C18，2.1 × 30 mm，1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

方法X012_S02

方法名稱：		X012_S02		
管柱：		Xbridge BEH C18，2.1 × 30 mm，1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法X016_S01

方法名稱：		X016_S01		
管柱：		Xbridge BEH Phenyl，2.1 × 30 mm，1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

方法X017_S01

管柱：		Zorbax Stable Bond C18，2.1 × 30 mm，1.8 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

方法P：

管柱：Supelco Ascentis Express (2.1 × 30 mm，2.7 μm管柱)

流速：1 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注入體積：3 μL

管柱溫度：40°C

UV偵測波長：215 nm

溶離劑：0至1.5分鐘，恆定梯度95%溶劑A + 5%溶劑B至100%溶劑

B；1.5至1.6分鐘，100%溶劑B；1.60至1.61分鐘，恆定梯度100%溶劑B至95%溶劑A + 5%溶劑B；1.61至2.00分鐘，95%溶劑A + 5%溶劑B。

MS偵測使用Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ或Shimadzu LCMS2010EV

UV偵測使用Waters 2996光電二極體陣列、Waters 2998光電二極體陣列、Waters 2487 UV或Shimadzu SPD-M20A PDA

方法001_CA02

管柱：		SunFire C18，3.0 × 30 mm，2.5 μm	
管柱供應商：		Waters	
描述：		Waters Acquity, QDa偵測器	
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [乙腈 0.08% TFA]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	5.0	1.5	40.0
1.3	100.0	1.5	40.0
1.5	100.0	1.5	40.0
1.6	5.0	1.5	40.0

方法003_CA03

裝置描述：		具有DAD、CTC自動取樣器及Waters MS偵測器之Agilent 1100		
管柱：		Sunfire C18，3.0 × 30 mm，3.5 μm		
管柱製造商：		Waters		
描述：				
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O 0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
0.3	98.0	2.0	2.0	60.0
1.5	0.0	100.0	2.0	60.0
1.6	0.0	100.0	2.0	60.0

方法003_CA04

裝置描述：		A具有DAD、CTC自動取樣器及Waters MS偵測器之Agilent 1100		
管柱：		XBridge C18，3.0 × 30mm，2.5 μm		
管柱製造商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O 0,1% NH ₄ OH]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

方法Z001_005

管柱：		XBridge C18，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [甲醇]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

方法Z018_S03

管柱：		Sunfire，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

方法Z018_S04

管柱：		Sunfire，3 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法V011_S01

管柱：		XBridge C18，4.6 × 30 mm，3.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶 膠% [H ₂ O， 0.1% NH ₃]	溶膠% [ACN]	流速[ml/min]	溫度[℃]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

方法X018_S02

方法名稱：				
管柱：		Sunfire C18，2.1 × 30 mm，2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[分鐘]	溶膠% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶膠% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度[℃]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法G：

溶離劑A：水/ 0.2 % KH_2PO_4 pH = 3

溶離劑B：乙腈

時間[分鐘]	%A	%B	流速[mL/min]
0.00	80	20	1.50
5.00	20	80	1.50
8.00	20	80	1.50

所用固定相為Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5 μm ；尺寸：100 × 4.0 mm，(管柱溫度：在30°C下恆定)。偵測UV 220 nm。

4.5.2 NMR光譜分析

Bruker DRX 500 MHz NMR之組態

高效數位NMR光譜儀，2通道微艙控制台及運作Topspin 1.3版的Windows XP主機工作站。

其裝備有：

- Oxford儀器，磁體11.74特斯拉(Tesla)(500 MHz質子共振頻率)
- B-VT 3000溫度控制器
- GRASP II梯度光譜分析附件，用於快速擷取2D脈衝序列
- 氬鎖開關，用於梯度勻場
- 5 mm寬頻逆幾何雙共振探針，具有自動化調諧及匹配(BBI ATMA)。使用 ^2H 鎖及經屏蔽之z型梯度線圈，對頻率範圍內之核 ^{15}N 及 ^{31}P 脈衝/去耦進行 ^1H 觀測。

Bruker DPX 400MHz NMR之組態

高效單艙Bruker 400 MHz數位雙通道NMR光譜儀控制台及運作

XwinNMR 3.5版的Windows XP主機工作站。

其裝備有：

- Oxford儀器，磁體9.39特斯拉(400 MHz質子共振頻率)
- B-VT 3300變溫控制器單元
- 四核(QNP)可切換探針，以便利用 ^2H 鎖觀測 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{19}F 及 ^{31}P

Bruker 500 MHz NMR之組態

高效數位NMR光譜儀，2通道單艙控制台及運作Topspin 2.1 PL6版的Linux主機工作站。

其裝備有：

- Bruker-Biospin AVANCE III 500A磁體11.75特斯拉(500 MHz質子共振頻率)
- B-VT 3000溫度控制器
- 5 mm多核寬頻氟觀測(BBFO)探針，其數位調諧覆蓋範圍為 ^{15}N 及 ^{31}P 以及 ^{19}F (利用 ^1H 去耦)。

Bruker DPX 400 MHz NMR之組態

高效數位NMR光譜儀，2通道微艙控制台及運作Topspin 2.1 PL6版的Linux主機工作站。

其裝備有：

- Bruker-Biospin AVANCE III DPX400C磁體9.40特斯拉(400 MHz質子共振頻率)
- B-VT 3200變溫控制器單元
- 5 mm多核寬頻氟觀測(BBFO)探針，其數位調諧覆蓋範圍為 ^{15}N 及 ^{31}P 以及 ^{19}F (利用 ^1H 去耦)。

5. 實例

以下實例類似於上述合成方法製備。此等化合物適用作SYK抑制劑且在SYK抑制分析中具有與SYK抑制相關之 IC_{50} 值小於10 nMol且在CD63分析中具有小於150 nMol之 EC_{50} 值。此外，此等化合物展現極佳SYK選擇性，其意謂儘管有效抑制SYK，但其他激酶，諸如極光B (AURB)、FLT3、GSK3 β 等不會或幾乎不會受到抑制(不會有效抑制之其他激酶為RET、FLT4 RPS6KA3、STK22D及EPHA2)。因而，本發明之此等有效SYK抑制劑的不欲副作用降至最低。

AURB使組蛋白H3上之Ser10及Ser28磷酸化(有絲分裂及細胞增殖中的關鍵事件)。因此，抑制AURB具有阻斷細胞增殖的可能性，且可能損害展現高細胞週轉(turnover)的組織，諸如腸或骨髓。因此，需要避免有效SYK抑制劑發生並行AURB抑制作用，以改良該化合物之總體臨床安全概況。因此，所有實例化合物均顯示與極光B抑制相關之 IC_{50} 值超過10000 nMol且所有實例化合物之 $IC_{50(AURB)} / IC_{50(SYK)}$ 比均超過10000，較佳甚至超過15000。

FLT3為酪胺酸激酶受體。當FLT3配位體結合至該受體時，該受體之內在酪胺酸激酶活性活化，其使信號轉導分子(諸如SHC)磷酸化及活化，其又使該信號在細胞中傳播。經由FLT3的信號傳導在細胞存活、增殖及分化中起作用且對於淋巴細胞(B細胞及T細胞)發育重要。因此，需要避免有效SYK抑制劑發生並行FLT3抑制作用，以改良該化合物之總體臨床安全概況。因此，本發明之所有實例化合物均顯示與FLT3抑制相關之 IC_{50} 值超過1000 nMol。

肝糖合成酶激酶3 β (GSK3 β)為針對脯胺酸的絲胺酸-蘇胺酸激酶，其

在TGF- β 及Wnt細胞內信號傳導路徑中具有顯著作用。GSK3 β 促進多個細胞內信號傳導路徑，包括活化 β -連環蛋白(catenin)複合物。GSK3 β 在成人中涉及細胞增殖及能量代謝，而在新生兒中涉及神經元細胞發育及體型形成。因此，需要避免有效SYK抑制劑發生並行GSK3 β 抑制作用，以改良該化合物之總體臨床安全概況。因此，本發明之所有實例化合物均顯示與GSK3 β 抑制相關之IC₅₀值超過5000 nMol，較佳超過10000 nMol。

個別實例物質中之每一者的與SYK抑制相關、與極光B及FLT3抑制相關之IC₅₀值展示於下表1中且以實驗方式測定如下：

5.1 SYK激酶抑制測試

重組人類SYK (胺基酸342至635)係以與N末端GST標記形成的融合蛋白形式表現，進行親和力純化且在儲存緩衝液(25 mM HEPES pH7.5；25 mM MgCl₂；5 mM MnCl₂；50 mM KCl；0.2% BSA；0.01% CHAPS；100 μ M Na₃VO₄；0.5 mM DTT，10%甘油)中以約50 μ M至100 μ M的濃度、在-80°C深度冷凍直至使用。

使用激酶Glo[®]發光激酶測試(Promega；V6712)測定GST-SYK激酶融合蛋白的催化活性。在此均質測試中，藉由利用發光的螢光素-螢光素酶反應量化激酶反應後剩餘的ATP量。所得發光信號與仍存在的ATP量相關且因此與激酶活性逆相關。

方法

測試化合物以10 mM之濃度溶解於100% DMSO中且在DMSO中稀釋至1 mM之濃度。在100% DMSO中進行連續稀釋。該等物質之所有進一步稀釋均使用測試緩衝液(25 mM HEPES pH7.5；25 mM MgCl₂；5 mM MnCl₂；50 mM KCl；0.2% HSA；0.01% CHAPS；100 μ M Na₃VO₄；

0.5 mM DTT)進行。根據需要調適稀釋步驟及濃度範圍。將此等稀釋液之7 μ l等分試樣轉移至384孔Optiplate (Perkin Elmer, #6007290)中。GST-SYK在測試緩衝液中稀釋至12 nM且激酶測試中使用5 μ l此稀釋液(SYK最終濃度= 4 nM, 總體積為15 μ l)。在室溫下培育15分鐘之後, 將750 nM ATP與100 μ g/ml聚(L-麩胺酸L-酪胺酸4:1) (Fluka#81357)於緩衝液中之3 μ l混合物添加至各孔中且在室溫下繼續培育另外60分鐘。

陽性對照物為不含測試物質的反應混合物; 陰性對照物(空白)為不含激酶的反應混合物。

60分鐘之後, 向各孔中添加10 μ l激酶-Glo[®]溶液(Promega, 目錄號V6712)(加熱至室溫)且繼續培育另外15分鐘。用Envision發光讀取器(Perkin-Elmer)讀取培養盤。

資料評估及計算：

讀取器之輸出檔案為含有孔編號及所測相對光單位(RLU)的csv檔案。對於資料評估及計算而言, 陰性對照物之量測結果設定為100% ctrl且陽性對照物之量測結果設定為0% ctrl。使用Assay Explorer軟體(Accelrys), 根據此等值來計算用於量測各物質濃度的%值。通常, % ctrl計算值在0%與100%值之間, 但在個別情況下, 根據變化性或化合物特徵, 亦可超出此等範圍。使用Assay Explorer軟體, 由% ctrl值計算IC₅₀值。計算: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$ a = 低值, d = 高值; x = 濃度M; c=IC₅₀ M; b = 峰; y = % ctrl。

令人滿意之SYK抑制能力由藉由< 10 nMol之此分析量測的IC₅₀(SYK)值表示。

5.2 CD63分析(針對SYK抑制之細胞分析)

SYK對FcεRI介導之活化及肥大細胞與嗜鹼性血球之脫粒為至關重要的。在此分析中，在全血中培育相對於二硝基苯酚(DNP)升高之IgE，其中其在嗜鹼性血球上結合至FcεRI。隨後添加抗原DNP，其結合至經FcεRI結合之IgE，引起SYK相關性嗜鹼性血球脫粒。CD63通常駐留在嗜鹼性血球內之細胞內顆粒膜上，在脫粒後，其隨後表現在表面上，其可藉由流式細胞測量術在該表面處得到偵測。CD63之表面表現與組織胺自嗜鹼性血球之釋放非常密切相關。CD63分析先前已證實為福他替尼SYK程式中的臨床靶向參與生物標記(Braselmann等人, J. Pharm. Exp. Therap. 319:998-1008, 2006)。

方法：

平緩地混合(渦旋混合器)肝素化全血且將每次測試之100μL等分於96孔培養盤中。用PBS/0.1% HSA以1:100將抗DNP (1 mg/ml)稀釋至10 μg/ml (最終濃度：1 μg/mL)。用洗滌溶液將DNP/BSA (5 mg/ml)預稀釋至60 ng/ml之濃度。

化合物：用100% DMSO製備1 mM；100 μM；10 μM；1 μM及0.1 μM之溶液。用PBS/0.1% HSA以1:100稀釋來產生10 μM；1 μM；0.1 μM；0.01 μM；0.001 μM之濃度(最終濃度：1000；100；10；1；0.1 nM)。

自Basotest®套組提供試劑。

在37°C預溫熱水浴中用100 μl全血培育10 μl 10 μg/ml抗DNP及10 μl化合物。30分鐘之後，將20 μl螢光放射增強緩衝液(STIMULATION BUFFER)添加至全血樣品中且平緩地加以渦旋。在37°C下在水浴中培育樣品10分鐘。每次向全血中添加100 μl DNP/BSA。向另一試管中添加

100 μ l洗滌溶液(WASHING SOLUTION)作為陰性對照物。將100 μ l DNP/BSA (最終30 ng/ml)添加於化合物試管中。再一次混合所有試管。在37°C下在水浴中培育樣品20分鐘。

藉由在冰上培育樣品5分鐘來停止脫粒。向各試管中添加20 μ l染色試劑(STAINING REAGENT)。渦旋且在冰浴中培育試管20分鐘，加以遮蓋以防止曝露於光。用2 ml預溫熱(室溫) 1 $\times$ 裂解溶液(LYSING SOLUTION)裂解且固定全血樣品。在室溫下渦旋且培育10分鐘。使細胞短暫離心(5分鐘，250 $\times$ g，4°C)。丟棄上清液。

向試管中添加3 ml洗滌溶液。離心試管(5分鐘，250 $\times$ g，4°C)。抽吸上清液。向細胞集結粒中添加200 μ l洗滌溶液，加以渦旋。在分析之前在經遮蓋之冰浴中培育試管。

藉由流式細胞測量術使用藍綠色激發光(488 nm氬離子雷射)分析細胞。藉由使用FL2通道中觸發之螢光(PE)獲得資料以對表現高IgE量之嗜鹼性粒細胞進行門控。此實時門控會降低資料量且節省記憶體容量。每個樣品獲得至少500個嗜鹼性血球。

資料評估及計算：

針對資料評估及計算，陰性對照物(未刺激之血液)之量測結果設定為100% ctrl且陽性對照物(經DNP/抗DNP刺激之血液)之量測結果設定為0% ctrl。根據此等值計算用於量測各物質濃度的%值，使用Windows GraphPad Prism 6.01版擬合濃度效應曲線且計算EC₅₀值。使用非線性擬合(log(抑制劑)對響應可變斜率)計算EC₅₀值。通常，% ctrl計算值在0%與100%值之間，但在個別情況下，根據變化性或化合物特徵，亦可超出此等範圍。

令人滿意之CD63抑制能力由藉由 $< 150 \text{ nMol}$ 之此分析量測的 EC_{50} 值表示。

5.3 極光B激酶測試

重組人類極光B(胺基酸1至344，純系編號DU1773，分子量40.2 kDa，University of Dundee)係以與N末端His標記形成的融合蛋白形式表現，進行親和力純化且在儲存緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 8；25 mM Na- β -甘油磷酸酯；0.1 mM EGTA；150 mM NaCl；0.03% Brij-35；1 mM DTT及10%甘油)中、以約0.25-0.5 mg/mL之濃度、在 -80°C 深度冷凍直至使用。

使用ADP Glo[®]發光激酶測試(Promega；V9103X)測定極光B激酶蛋白活性。在此均質測試中，藉由利用發光的螢光素-螢光素酶反應量化激酶反應後剩餘的ADP量。所得發光信號與仍存在的ADP量相關且從而與蛋白激酶活性相關。

方法

測試化合物以10 mM之濃度溶解於100% DMSO中且在DMSO中稀釋至5 mM之濃度。在100% DMSO中，依1:10步驟進行連續稀釋。該等物質之所有進一步稀釋均使用測試緩衝液(50 mM Hepes，pH 7.5、10 mM MgCl_2 、1 mM EGTA、60 μM Ultra Pure ATP、0.01% Brij35、0.1% BSA、5 mM β -甘油磷酸酯)進行，直至濃度達到最終測試濃度(化合物最終濃度：50 μM 至0.005 nM)的2.5倍。將此等稀釋液之4 μl 等分試樣轉移至384孔Optiplate(Perkin Elmer，#6007290)中。His-極光B在測試緩衝液中稀釋至125 nM且激酶測試中使用4 μl 此稀釋液(極光B最終濃度= 50 nM，總體積為10 μl)。在室溫下培育15分鐘之後，向各孔中添加2 μl 含有

250 μ M受質([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]；University of Dundee)的測試緩衝液且在室溫下繼續培育另外60分鐘。

陽性對照物為不含測試物質的反應混合物；陰性對照物(空白)為不含激酶的反應混合物。

60分鐘之後，向各孔中添加10 μ l ADP-Glo[®]溶液(ADP-Glo試劑#V912B Promega)(加熱至室溫)且繼續培育另外40分鐘。隨後添加20 μ l 激酶偵測混合液(偵測緩衝液#V913B Promega；激酶偵測受質#V914B Promega)且在室溫下培育40分鐘。用Envision發光讀取器(Perkin-Elmer)讀取培養盤。

資料評估及計算：

讀取器之輸出檔案為含有孔編號及所測RLU的csv檔案。對於資料評估及計算而言，陰性對照物之量測結果設定為0% ctrl且陽性對照物之量測結果設定為100% ctrl。可使用Assay Explorer軟體(例如Accelrys)，根據此等值來計算用於量測各物質濃度的%值。通常，% ctrl計算值在0%與100%值之間，但在個別情況下，根據變化性或化合物特徵，亦可超出此等範圍。使用Assay Explorer軟體，由% ctrl值計算IC₅₀值。計算： $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$ ，a = 低值，d = 高值，x = 濃度M；c = IC₅₀ M；b = 峰；y = % ctrl。

本發明之化合物為SYK抑制劑且不應影響諸如AURB之其他激酶，其通常由較佳> 10000 nMol且更佳> 15000 nMol、尤其較佳>20000 nMol之大IC_{50(AURB)}值及> 10000、更佳> 15000、尤其較佳> 20000之IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)}比反映。

5.4 FLT3激酶測試

重組人類FLT3 (胺基酸564至958，分子量48.6 kDa，Invitrogen #PR4666C)係以組胺酸標記表現，進行親和力純化且在儲存緩衝液(50 mM Tris(pH 7.5)、100 mM NaCl、0.05 mM EDTA、0.05% NP-40、2 mM DTT及50%甘油)中以約0.35 mg/ml的濃度、在-80℃下深度冷凍直至使用。使用ADP Glo[®]發光激酶測試(Promega；V9103X)測定FLT3激酶蛋白活性。在此均質測試中，藉由利用發光的螢光素-螢光素酶反應量化激酶反應後剩餘的ADP量。所得發光信號與仍存在的ADP量相關且從而與蛋白激酶活性相關。

方法

測試化合物以10 mM之濃度溶解於100% DMSO中且在DMSO中稀釋至5 mM之濃度。在100% DMSO中，依1:10步驟進行連續稀釋。該等物質之所有進一步稀釋均使用測試緩衝液(50 mM Hepes，pH 7.5，10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Brij35、0.1% BSA)進行，直至濃度達到最終測試濃度(化合物最終濃度：50 μM至0.005 nM)的2.5倍。將此等稀釋液之4 μl等分試樣轉移至384孔Optiplate(Perkin Elmer，#6007290)中。FLT3酶在測試緩衝液中稀釋至5 nM且激酶測試中使用4 μl此稀釋液(FLT3最終濃度= 2 nM，總體積為10 μl)。在室溫下培育60分鐘之後，將2.5 mg/ml受質(聚-麩胺酸/酪胺酸；Sigma #P0275)與2.5 mM超純ATP (Promega #V915B)於緩衝液中之2 μl混合物添加至各孔中且在室溫下繼續培育另外90分鐘。

陽性對照物為不含測試物質的反應混合物；陰性對照物(空白)為不含激酶的反應混合物。

90分鐘之後，向各孔中添加10 μl ADP-Glo[®]溶液(ADP-Glo試劑

#V912B Promega)(加熱至室溫)且繼續培育另外60分鐘。隨後添加20 μ l 激酶偵測混合液(偵測緩衝液#V913B Promega；激酶偵測受質#V914B Promega)且在室溫下培育40分鐘。用Envision發光讀取器(Perkin-Elmer)讀取培養盤。

資料評估及計算：

讀取器之輸出檔案為含有孔編號及所測RLU的csv檔案。對於資料評估及計算而言，陰性對照物之量測結果設定為0% ctrl且陽性對照物之量測結果設定為100% ctrl。可使用Assay Explorer軟體(例如Accelrys)，根據此等值來計算用於量測各物質濃度的%值。通常，% ctrl計算值在0%與100%值之間，但在個別情況下，根據變化性或化合物特徵，亦可超出此等範圍。使用Assay Explorer軟體，由% ctrl值計算IC₅₀值。計算： $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$ ，a = 低值，d = 高值；x = 濃度M；c = IC₅₀ M；b = 峰；y = % ctrl。

本發明之化合物為SYK抑制劑且不應影響諸如FLT3之其他激酶，其通常由較佳> 1000 nMol之大 IC_{50(FLT3)}值反映。

5.5 GSK3 β 激酶測試

在ADP-Glo激酶分析，定製，#V9103X，Promega中量測GSK3 β 抑制。

人類GSK3 β (自SF21細胞表現且純化)由University Dundee/Scotland (James Hastie博士-生物化學系，51.05 KDa，#899)在50 mM Tris (pH7.5)、150 mM NaCl、0.1 mM EGTA、270 mM Succrose、0.1% β -巰基乙醇、1 mM 苄脒、0.2 mM PMSF中獲得。

將酶稀釋至0.63 mg/ml (12.34 μ M)，以等分試樣形式儲存於-80°C

中。

方法：

分析緩衝液(50 mM Hepes, pH 7.5、10 mM MgCl_2 、1 mM EGTA、0.01% Brij35、0.1% BSA)係由儲備溶液製備，儲存在4°C下。所有緩衝液及試劑均平衡至室溫。在即將使用之前稀釋酶及ATP。

將測試化合物溶解於DMSO中達到10 mM濃度且儲存在-20°C下。

以6之稀釋因數在DMSO中製備10 mM化合物儲備液之連續稀釋液。以使得最終分析起始濃度呈50 μM 之1:2預稀釋或其他適用預稀釋因素將化合物儲備液用於連續稀釋液。最終DMSO濃度為1%。

用1:40之稀釋將連續稀釋液(8濃度)轉移至分析緩衝液。

將4 μl 此等化合物之緩衝液稀釋液添加至384孔optiplate (384孔培養盤，optiplate白色，平坦底部，#6007290，Perkin Elmer)中。

陽性對照物及陰性對照物含有亦以1:40稀釋於分析緩衝液中之DMSO，4 μl /孔。

His-GSK3 β 稀釋於分析緩衝液中，使濃度達到最終濃度(最終= 2 nM)的2.5倍，將4 微升/孔添加至化合物預稀釋液中且達到高值。將不含酶之分析緩衝液添加至陰性對照物中。

由於酶上之自體磷酸化，因此不需要受質。

對Optiplate進行離心(短暫旋轉)、輕微搖晃、用蓋子加以遮蓋且在室溫下培育60分鐘。

ATP (超純ATP，10 mM #V915B，Promega)稀釋於分析緩衝液中，使濃度達到最終濃度(最終= 7 μM)的5倍，將2 微升/孔添加至化合物與酶之混合物中，亦達到高值及低值。

對Optiplate進行離心(短暫旋轉)、輕微搖晃、用蓋子加以遮蓋且在室溫下培育90分鐘。

將10 μ l ADP-Glo試劑(ADP-Glo試劑#V912B Promega)添加至所有孔中以除去未使用之ATP。藉由輕微搖晃混合培養盤，培育60分鐘之時間，用蓋子加以遮蓋。

將20 μ l激酶偵測試劑(溶解於激酶偵測緩衝液#V913B Promega中之激酶偵測受質#V914B Promega)添加至所有孔中以將ADP轉變成在激酶反應期間產生之ATP。藉由輕微搖晃混合培養盤，培育40分鐘之時間，用頂密封件密封，加以避光。

用Envision發光讀取器(Perkin-Elmer)讀取培養盤。

資料評估及計算：

讀取器之輸出檔案為含有孔編號及所測RLU的csv檔案。對於資料評估及計算而言，陰性對照物之量測結果設定為0% ctrl且陽性對照物之量測結果設定為100% ctrl。可使用Assay Explorer軟體(例如Accelrys)，根據此等值來計算用於量測各物質濃度的%值。通常，% ctrl計算值在0%與100%值之間，但在個別情況下，根據變化性或化合物特徵，亦可超出此等範圍。使用Assay Explorer軟體，由% ctrl值計算IC₅₀值。計算： $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$ ，a = 低值，d = 高值；x = 濃度M；c = IC₅₀ M；b = 峰；y = % ctrl。

本發明之化合物為SYK抑制劑且不應影響諸如GSK3 β 之其他激酶，其通常由較佳> 5000 nMol且更佳> 10000 nMol之大IC₅₀(GSK3 β)值反映。

5.6 人類肝臟微粒體穩定性測試

此外，需要如上所述之具有足夠SYK特異性之SYK抑制劑具有一定

代謝穩定性，其如例如在人類肝臟微粒體存在下對應於 $Q_h < 23\%$ 所量測，其中 Q_h 為肝臟血流量百分比(穩定性愈好， Q_h 值愈低)。若所述SYK抑制劑之 Q_h 值過高(大於23%)，則其將難以在待治療之患者中達到相應SYK抑制劑之足夠血漿水準。

方法：

特定SYK抑制劑之代謝性降解係在37°C下經由合併的人類肝臟微粒體(人類肝臟微粒體可以「BD UltraPool™」購自Corning Life Sciences, Fogstraat 12, 1060 LJ Amsterdam, The Netherlands)進行。每個時間點之100 µl最終培育體積中含有TRIS緩衝液pH 7.6 (室溫，0.1 M)、氯化鎂(5 mM)、微粒體蛋白(1 mg/ml)及最終濃度為1 µM之測試化合物。

在37°C下短時間預培育之後，藉由添加還原形式之β-菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH，1 mM)來起始反應，且藉由在不同時間點之後將等分試樣轉移至溶劑中來終止反應。此外，在無NADPH存在之情況下培育時監測不依賴於NADPH之降解，且在最後時間點終止。

隨後藉由離心(10000 g，5 min)使經淬滅(終止)的培育物集結成球粒。

藉由LC-MS/MS分析上清液等分試樣中的母化合物剩餘量。藉由濃度-時間曲線之半對數圖的斜率來測定半衰期(**t1/2活體外**)。

資料評估及計算：

藉由考慮蛋白質在培育液中之量來計算內源性清除率(**CL_內源性**)：

$$\text{CL}_{\text{內源性}}[\text{微升/分鐘/毫克蛋白質}] = (\text{Ln } 2 / (\text{t1/2活體外}[\text{分鐘}] * \text{蛋白質含量}[\text{mg/ml}])) * 1000$$

使用Sigma Aldrich之「雙金雞納酸套組(Bicinchoninic Acid Kit)」

(市購)測定**蛋白質含量**[mg/ml]。

藉由考慮**肝臟重量**[公克肝臟/公斤體重]及**微粒體回收率**[毫克蛋白質/公克肝臟]來計算按比例擴大的內源性清除率(**CL_UP_INT**)：

CL_UP_INT [ml/min/kg] = 0.001 * **CL_內源性*****肝臟重量*****微粒體回收率**

其中 **微粒體回收率**= 45毫克蛋白質/公克肝臟

其中 **肝臟重量**= 25.7 g公克肝臟/公斤體重

最後藉由考慮人類肝臟血流**Q** [ml/min/kg]來計算肝血流百分比(**% Q_h**)：

% Q_h [%] = ((**Q*** **CL_UP_INT**)/(**Q**+ **CL_UP_INT**)/**Q**)*100

其中 肝臟血流(**Q**) = 20.7 ml/min/kg。

5.7 人類肝細胞穩定性測試

除微粒體穩定性(章節5.6)外，量測本發明之化合物之代謝穩定性的較全面方式為如下文所述之人類肝細胞穩定性測試。在此，所述化合物之代謝性降解在人類肝細胞懸浮液中進行。

在含有5%物種血清之合適緩衝液系統(例如Dulbecco改良eagle培養基加3.5 μg 升糖素/500 mL、2.5 mg胰島素/500 mL及3.75 mg/500 mL氫皮質酮)中培育人類肝細胞(通常冷凍保存)。

在培育箱(37°C，10% CO₂)中(通常)預培育30分鐘之後，將5 μl待測試之化合物溶液(80 μM；來自2 mM具有培養基以1:25稀釋之DMSO儲備溶液)添加至395 μl肝細胞懸浮液(細胞密度在0.25至5 Mio細胞/毫升範圍內，通常為1 Mio細胞/毫升；所述化合物最終濃度為1 μM，最終DMSO濃度為0.05%)中。

培育細胞六小時(培育箱，迴旋震盪器)，且在0、0.5、1、2、4及6小時時取出樣品(25 μ l)。將樣品轉移至乙腈中，且藉由離心(5分鐘)集結。將上清液轉移至新的96深孔培養盤，在氮氣下蒸發且再懸浮。

藉由HPLC-MS/MS分析待測試之化合物的減少。

資料評估及計算：

Clint計算如下： $CL_{\text{內源性}} = \text{劑量} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + \text{clast}/k) \times 1000/60$ 。

C_0 ：培育中之初始濃度[μ M]，

CD ：活細胞之細胞密度[10^6 個細胞/毫升]，

AUD ：資料下之面積[μ M $\times$ h]，

clast ：最後一個資料點之濃度[μ M]，

k ：所述化合物減少的回歸線之斜率[h⁻¹]。

所計算之活體外肝內源性清除率可按比例擴大為活體內內源性肝清除率，且用於藉由使用肝臟模型(良好攪拌模型)來預測活體內肝血液清除率(CL)：

$CL_{\text{內源性}}_{\text{活體內}}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] = (CL_{\text{內源性}}[\text{微升}/\text{分鐘}/10^6\text{個細胞}] \times \text{肝細胞含量}[10^6\text{個細胞}/\text{公克肝臟}] \times \text{肝臟因數}[\text{公克}/\text{千克體重}])/1000$

$CL[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] = CL_{\text{內源性}}_{\text{活體內}}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] \times \text{肝血流量}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] / (CL_{\text{內源性}}_{\text{活體內}}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] + \text{肝血流量}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}])$

$Q_h[\%] = CL[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] / \text{肝血流量}[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}]$

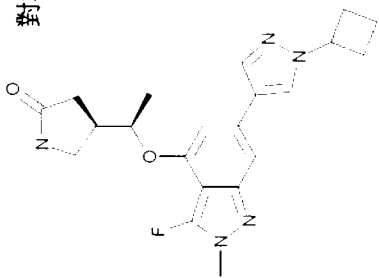
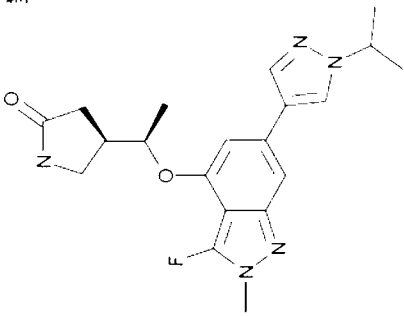
肝細胞含量，人類： 120×10^6 個細胞/公克肝臟

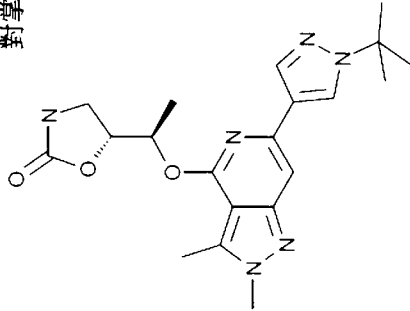
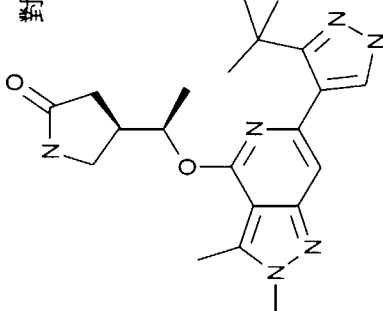
肝臟因數，人類：25.7公克/千克體重

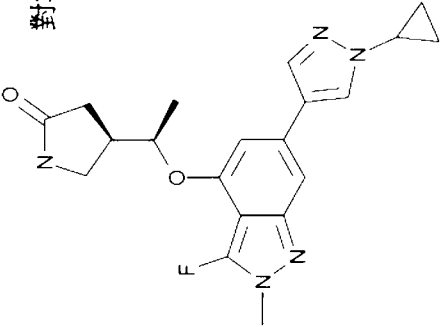
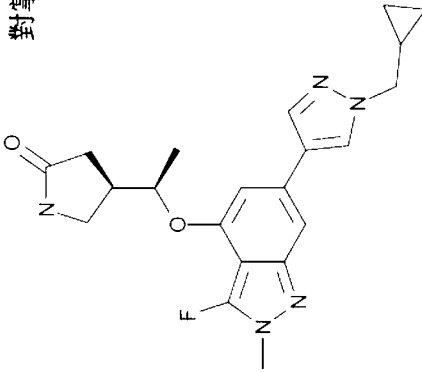
血流量，人類：21 ml/(min × kg)

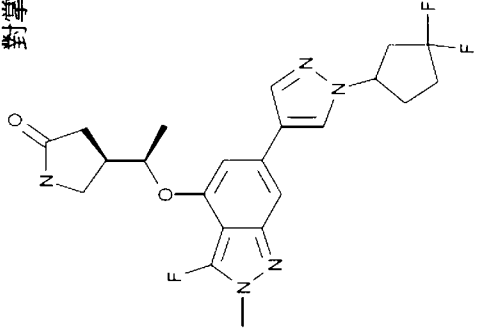
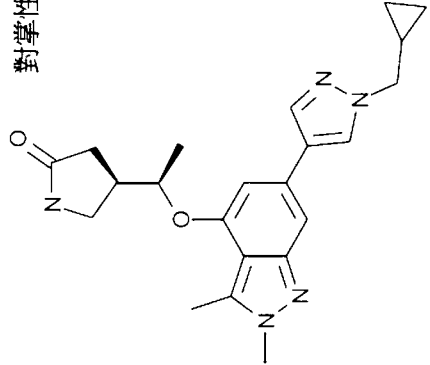
藉由此分析量測的所述化合物之令人滿意的肝細胞肝細胞穩定性係由 < 20%之 Q_h 表示(其中穩定性愈好， Q_h 值愈低)。

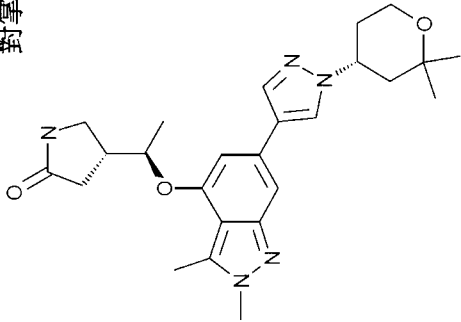
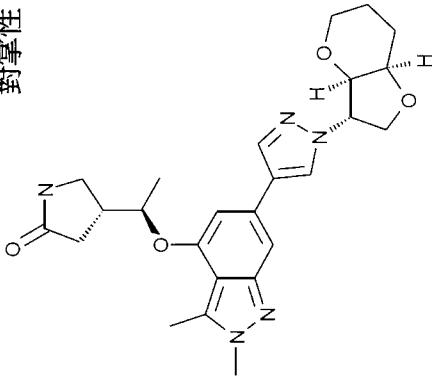
表1：實例化合物及其與SYK抑制、SYK選擇性及代謝穩定性相關之特性(如以實驗方式所測定)

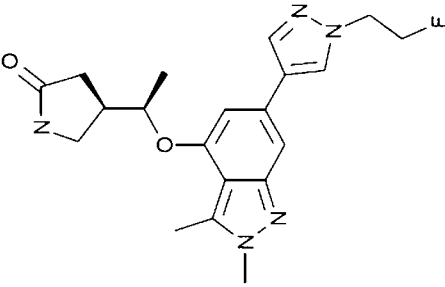
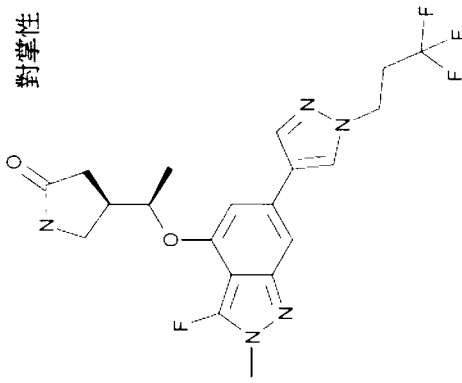
實例 編號	結構	SYK抑制 IC ₅₀ 值， (章節5.1) [nM]	CD63分析 EC ₅₀ 值 (章節5.2) [nM]	AURB抑制 IC ₅₀ 值 (章節5.3) [nM]	FLT3抑制IC ₅₀ 值 (章節5.4) [nM]	人類肝細胞中之穩定性 (章節5.7) HEPhu [%Q _h]	選擇比 IC ₅₀ (AURB)/ IC ₅₀ (SYK)
1	對掌性 	1	41	34800	2230	10	34800
2	對掌性 	1.3	45	31141	2834	<4	23955

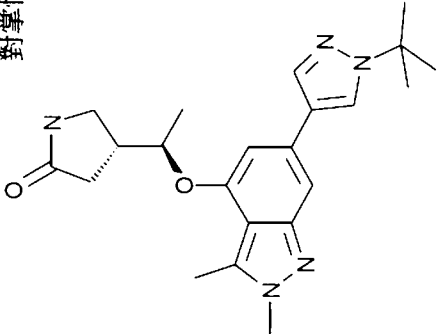
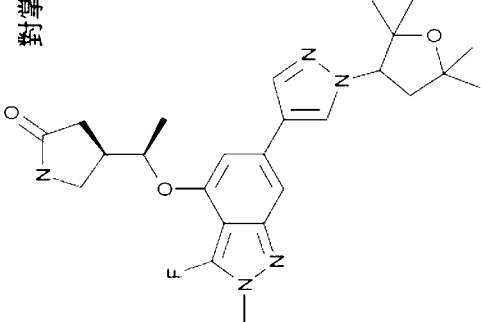
3	對掌性 	2	51	31461	1340	7	15731
4	對掌性 	2.2	64	65200	7410	10	29636

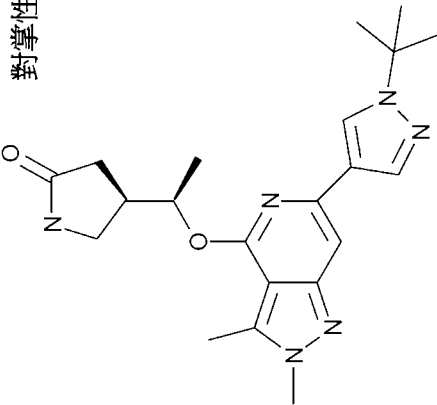
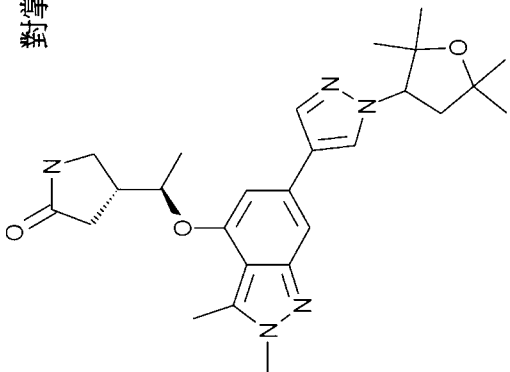
5	對掌性 	3.3		52	50000	3990	<4	15152
6	對掌性 	2.6		42	34100	3730	6	13115

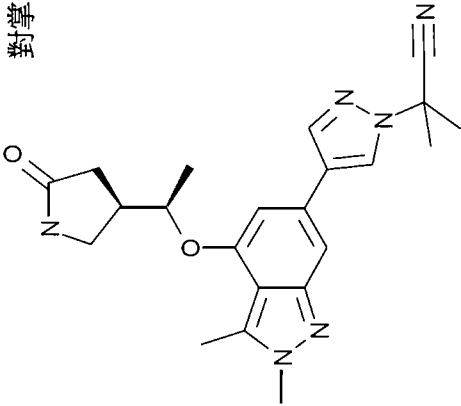
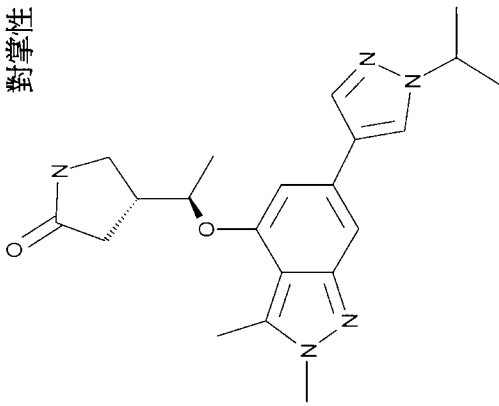
7	對掌性 	1.3	53	26200	2440	<4	20154
8	對掌性 	1.4	47	21112	2071	5	15080

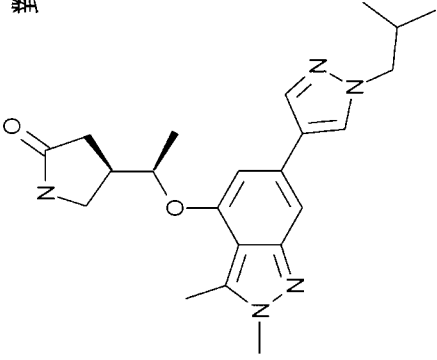
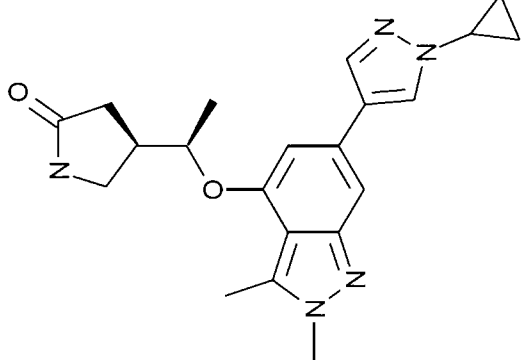
9	對掌性 	1.1	52	23341	1840	6	21219
10	對掌性 	3.3	65	34030	2015	9	10312

11	對掌性 	1.5	65	31200	3480	4	20800
12	對掌性 	2.9	67	29600	5030	<4	10207

13	對掌性 	0.9	58	35984	5219	3	39982
14	對掌性 	3.2	76	50000	4050	12	15625

15	對掌性 	2.2	77	50566	4788	10	22985
16	對掌性 	3.1	82	44400	3490	6	14323

17	對掌性 	2.9	92	50000	11295	4	17241
18	對掌性 	1.1	95	20155	4673	<4	18323

19	對掌性 	1.8	107	23782	4954	7	13212
20	對掌性 	2.5	134	34831	3316	<4	13932

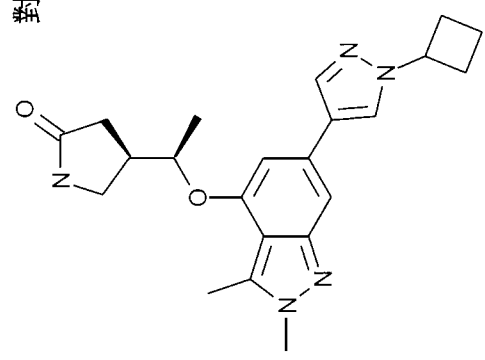
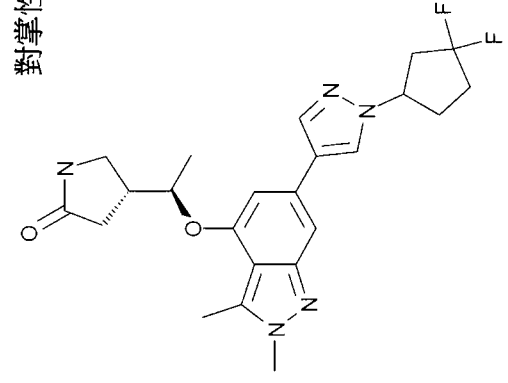
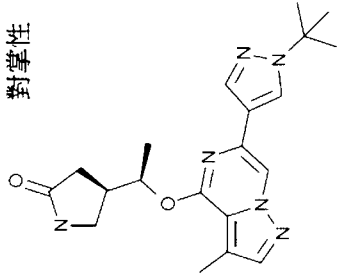
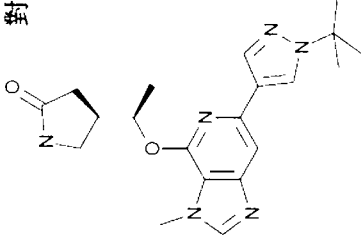
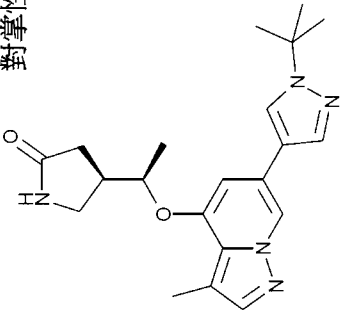
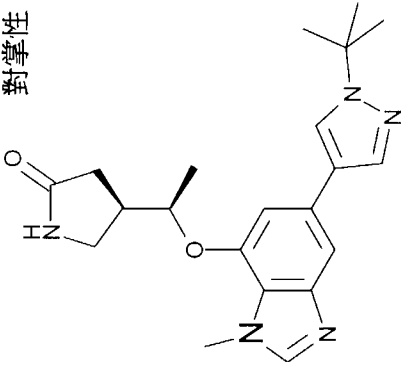
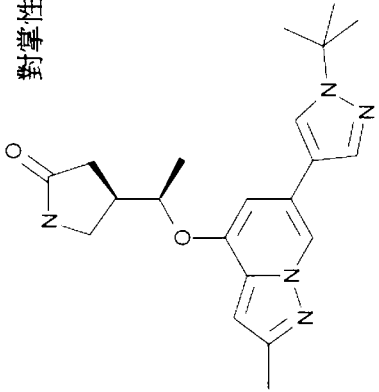
21	對掌性 	1.2	76	17330	2210	7	14442
22	對掌性 	1.2	67	13448	1948	3	11207

表2：結構上最接近之先前技術化合物(如WO 15017610中所揭示)及其與SYK抑制、SYK選擇性及代謝穩定性相關之特性(如以實驗方式所測定)

先前技術化合物	結構	SYK抑制 IC ₅₀ 值 (章節5.1) [nM]	CD63分析 EC ₅₀ 值 (章節5.2) [nM]	AURB抑制 IC ₅₀ 值 (章 節 5.3) [nM]	FLT3抑制 IC ₅₀ 值 (章節5.4) [nM]	人類肝細胞中之穩定性 (章節5.7) HEPhu [%Q _h]	選擇比 IC ₅₀ (AURB)/ IC ₅₀ (SYK)
WO15017610 之 第506頁 之 實例5.20		0.2	77	162	43	31	810
WO15017610 之 第196頁 之 實例3A.02		1.9	42	1692	384	7	891

WO15017610 之第559頁之 實例6.09	對掌性 	0.1	20	37	25	17	370
WO15017610 之第219頁之 實例3B.22	對掌性 	0.8	29	771	307	5	964

WO15017610 之第587頁之 實例6.60	 對掌性	10.3	483	>50000	6677	<4	>4850
---------------------------------	--	------	-----	--------	------	----	-------

第1號至第22號本發明之實例化合物(參見表1)已根據第4章合成，且隨後如第5章中所述對該等實例化合物進行不同分析以加以測定。

- SYK抑制能力(低 IC_{50} 值表示良好SYK抑制作用，具體而言，「SYK抑制分析」中的 $< 10 \text{ nMol}$ 之 IC_{50} 值及「CD63分析」中的 $< 150 \text{ nMol}$ 之 EC_{50} 值表示令人滿意之SYK抑制性)

- SYK選擇性，其意謂對其他激酶抑制作用極低，該等其他激酶諸如

- a) 極光B (良好SYK選擇性由與AURB抑制相關之「高」 IC_{50} 值反映；

- > 10000 之 $IC_{50(AURB)}$ 或 $> 10000 \text{ nMol}$ 之 $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)}$ 比為所期望的且表示良好SYK選擇性)，

- b) FLT3(良好SYK選擇性由與FLT3抑制相關之「高」 IC_{50} 值反映， $> 1000 \text{ nMol}$ 之 $IC_{50(FLT3)}$ 為所期望的且表示良好SYK選擇性)，

- 代謝穩定性，其可例如藉由人類肝細胞中之 Q_h 百分比量測($\%Q_h < 20$ 表示研發作為藥物之SYK抑制劑之足夠代謝穩定性)。

亦已合成如WO15017610中所揭示的結構上最接近之先前技術化合物且進行如第5章中所述之相同分析以測定此等結構上最接近之先前技術化合物與SYK抑制能力、CD63效能、SYK選擇性及代謝穩定性相關之特性且將其與本發明之實例化合物進行比較。

儘管WO15017610之第506頁之實例5.20、WO15017610之第196頁之實例3A.02、WO15017610之第559頁之實例6.09及WO15017610之第219頁之實例3B.22均具有可接受之 $IC_{50(SYK)}$ 值，其中在「SYK抑制分析」中 $IC_{50(SYK)} < 10 \text{ nMol}$ 且在「CD63分析」中 $EC_{50} < 150 \text{ nMol}$ ，但此等先

前技術化合物均未顯示出與AURB相關之令人滿意的SYK選擇性。此等先前技術化合物之 $IC_{50(AURB)}$ 為162 nMol、1692 nMol、37 nMol及771 nMol，明顯小於均具有 > 10000 nMol之 $IC_{50(AURB)}$ (其中大多數甚至具有 > 15000 nMol之 $IC_{50(AURB)}$)的本發明之實例化合物的 $IC_{50(AURB)}$ 。對於先前技術實例5.20、3A.02、6.09及3B.22之 $IC_{50(AURB)} / IC_{50(SYK)}$ 比同樣如此，其呈810、891、370及964，均明顯低於10000。然而，本發明之實例化合物的 $IC_{50(AURB)} / IC_{50(SYK)} > 10000$ ，甚至極通常 > 15000 。

此外，WO15017610之第506頁之實例5.20、WO15017610之第196頁之實例3A.02、WO15017610之第559頁之實例6.09及WO15017610之第219頁之實例3B.22均未顯示出與FLT3相關之令人滿意的SYK選擇性。

WO15017610之第506頁之實例5.20、WO15017610之第196頁之實例3A.02、WO15017610之第559頁之實例6.09及WO15017610之第219頁之實例3B.22的先前技術化合物之 $IC_{50(FLT3)}$ 為43 nMol、384 nMol、25 nMol及307 nMol，明顯小於均具有 > 1000 nMol之 $IC_{50(FLT3)}$ (其中大多數甚至具有 > 2000 nMol之 $IC_{50(FLT3)}$)的本發明之實例化合物的 $IC_{50(FLT3)}$ 。

相比於 $IC_{50(AURB)} > 50000$ nMol且 $IC_{50(FLT-3)} = 6677$ nMol的WO15017610之第587頁之先前技術化合物6.60至少根據絕對量測結果似乎具有足夠SYK選擇性，然而此先前技術化合物6.60 (WO15017610之第587頁)之SYK抑制能力對於10.3 nMol之 $IC_{50(SYK)}$ ($IC_{50(SYK)}$ 大於10 nMol)及CD63分析中的483 nMol $EC_{50(SYK)}$ (CD63分析中的 EC_{50} 大於150 nMol)並不足夠。

因此，僅本發明之化合物同時具有

a)極佳SYK抑制能力($IC_{50(SYK)} < 10$ nMol， $EC_{50} < 150$ nMol)

b)良好SYK選擇性($IC_{50(AURB)} > 10000 \text{ nMol}$ 且 $IC_{50(AURB)} / IC_{50(SYK)} > 10000$ 且 $IC_{50(FLT3)} > 1000 \text{ nMol}$)及

c)足夠代謝穩定性(人類肝細胞中 $\%Q_h < 20$)

其均為對使用SYK抑制劑作為藥物來治療SYK相關疾病極為重要的特性。

6. 適應症

如已發現，式1或式1'化合物藉由其在治療領域中的應用範圍來表徵。特別應提及較佳基於根據本發明之式1或式1'化合物作為SYK抑制劑之醫藥活性對其加以使用的彼等應用。實例包括呼吸性疾病、過敏性疾病、骨質疏鬆症、胃腸疾病或不適、免疫或自體免疫疾病、過敏性疾病、發炎疾病(例如關節、皮膚及眼之發炎疾病)及周邊或中樞神經系統之疾病。

特別應提及呼吸道及肺病之預防及治療，該等疾病伴有呼吸道之黏液產生增加、發炎及/或阻塞性疾病。此等疾病之實例包括哮喘、兒科哮喘、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性、過敏性或慢性支氣管炎、自體免疫溶血性貧血、慢性阻塞性支氣管炎(COPD)(包括鼻病毒誘發惡化之治療)、咳嗽、過敏性鼻炎或竇炎、過敏性鼻結膜炎、慢性鼻炎或竇炎、肺泡炎、農夫肺、超反應性呼吸道、感染性支氣管炎或肺炎、支氣管擴張症、肺動脈高血壓、肺纖維化、支氣管水腫、肺水腫；各種原因(諸如吸氣、吸入毒性氣體)所觸發之肺炎或間質性肺炎；或心機能不全、輻射、化學療法所觸發之支氣管炎、肺炎或間質性肺炎；囊腫性纖維化或黏液黏稠病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症。

根據本發明之化合物亦較佳適用於治療過敏性疾病，諸如過敏性鼻

炎、過敏性鼻結膜炎、過敏性結膜炎及接觸性皮炎、風疹/血管性水腫及過敏性皮炎。

亦應提及胃腸道發炎疾病之治療。此等疾病之實例為克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎。

根據本發明之化合物亦較佳適用於治療關節、血管及腎臟之發炎疾病或皮膚及眼之發炎疾病。此等疾病之實例為類風濕性關節炎、基於抗體之絲球體腎炎、牛皮癬、川崎症候群、腹腔病(口炎性)、動脈硬化及韋格納氏肉芽腫病、骨關節炎、全身性硬皮病、僵直性脊椎炎。

根據本發明之化合物亦較佳適用於治療自體免疫疾病。此等疾病之實例為肝炎(基於自體免疫)、紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、全身性狼瘡、全身性紅斑狼瘡、盤狀狼瘡、皮膚紅斑狼瘡(急性、亞急性、慢性)、抗磷脂症候群、伯格氏疾病、伊文斯氏症候群、免疫溶血性貧血、ITP (特發性血小板減少性紫癜；成人新生兒及兒科)、重症肌無力、休格連氏症候群、硬皮病、大皰性類天疱瘡及尋常天疱瘡。

根據本發明之化合物亦較佳適用於治療B細胞淋巴瘤、類慢性淋巴球性白血病及非霍奇金氏淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Clinical Cancer Research (2015), 21(11), 2538-2545)或T細胞淋巴瘤。

根據本發明之化合物亦較佳適用於治療移植物抗宿主病。

較佳亦可提及周邊或中樞神經系統疾病之預防及治療。此等疾病之實例為急性及慢性多發性硬化或非家族性側索硬化。

亦應較佳提及全身性硬化症(SSc)之治療。Pamuk Omer Nuri; Can Guray; Ayvaz Suleyman; Karaca Turan; Demirtas Selim; Pamuk Gulsum E; Tsokos George, Clinical and experimental rheumatology (2015);

ISSN:0392-856X。

亦應較佳提及感染性疾病之治療。此等疾病之實例為瘧疾(Abstracts, Joint 41st Great Lakes and 46th Central Regional Meeting of the American Chemical Society, GrandRapids, MI, United States, 五月27-30 (2015), JGLCRM-283; WO 2014100113)及登革熱(Journal of Biological Chemistry, 第290卷, 第28期, 第17306至17320頁)

較佳亦可提及骨質疏鬆疾病(諸如疾病相關性骨質減少、骨質疏鬆症及溶骨性疾病)之預防及治療。

本發明尤其較佳係關於式**1**化合物的用途，係用於製備供治療選自以下之疾病的醫藥組合物：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、過敏性皮炎、接觸性皮炎、ITP、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎及過敏性鼻結膜炎。

式**1**化合物最佳可用於治療選自以下之疾病：哮喘、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、過敏性皮炎及COPD。

7. 組合

式**1**或式**1'**化合物可獨立地使用或結合根據本發明之其他式**1**或式**1'**活性物質使用。式**1**或式**1'**化合物亦可視情況結合其他藥理學活性物質使用。較佳地，此處所用的活性物質可選自例如β模擬劑、抗膽鹼激導性劑、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、MRP4抑制劑、多巴胺促效劑、H1抗組織胺、PAF拮抗劑、iNos抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑(抑制素(statin))、PI3激酶抑制劑、CCR3拮抗劑、CCR2拮抗劑、CCR1拮抗劑、IKK2抑制劑、A2a促效劑、α-4-整合素抑制劑、CRTH2拮抗劑、組織胺1、組合之H1/H3拮抗劑、p38激酶抑制

劑、甲基黃嘌呤、ENaC抑制劑、CXCR1拮抗劑、CXCR2拮抗劑、ICE抑制劑、LTB4拮抗劑、5-LO拮抗劑、FLAP拮抗劑。LTB4拮抗劑；克莫欣(cromoglycine)、解離糖皮質激素模擬劑、免疫抑制劑、細胞抑制劑(cytostatica)、非類固醇消炎藥(NSAID)、氯奎(chloroquine)、羥基氯奎、抗TNF抗體、抗GM-CSF抗體、抗CD46抗體、抗IL-1抗體、抗IL-2抗體、抗IL-4抗體、抗IL-5抗體、抗IL6抗體、抗IL6受體抗體、抗IL-13抗體、抗IL-18抗體、抗CD30 L抗體、抗Ox40L抗體、抗IL-4/IL-13抗體、抗IL-23 (p19)抗體、抗IL-12/IL-23 (p40)抗體、抗CD3抗體、抗CD4抗體、抗CD154抗體、CD89抗體、抗IL-2受體/CD25抗體、抗CD22抗體、抗干擾素抗體、抗ICOS抗體、抗CD20抗體、抗CD40抗體、抗BAFF/BLyS抗體、抗CD18抗體、抗CD62L抗體、抗CD147抗體、抗整合素抗體、LFA-1干擾劑、IL-36路徑調節劑、M-CSF/c-fms拮抗劑、CTLA-4融合體、mTor調節劑、Toll樣受體7抑制劑(TLR7抑制劑)、Toll樣受體9抑制劑(TLR9抑制劑)、諸如CTLA-4融合體之T細胞協同刺激調節劑、JAK抑制劑、IRF調節劑、CX3趨化激素受體拮抗劑(CX3CR1拮抗劑)、IRAK抑制劑(尤其IRAK1-抑制劑及IRAK4抑制劑)、神經鞘胺醇-1-磷酸調節劑(S1P路徑調節劑)、對抗PDGFR、FGFR及VEGFR之三重激酶抑制劑(例如，尼達尼布(Nintedanib))或其兩者或三者組合，諸如選自以下之一種、兩種或三種化合物之組合：

- 式1或式1'之SYK抑制劑、β模擬劑、皮質類固醇、EGFR抑制劑及PDE4拮抗劑，
- 式1或式1'之SYK抑制劑、抗膽鹼激導性劑、β模擬劑、皮質類固醇、EGFR抑制劑及PDE4拮抗劑，

- 式1或式1'之SYK抑制劑、PDE4抑制劑、皮質類固醇及EGFR抑制劑，
- 式1或式1'之SYK抑制劑、EGFR抑制劑及PDE4抑制劑，
- 式1或式1'之SYK抑制劑及EGFR抑制劑，
- 式1之SYK抑制劑、β模擬劑及抗膽鹼激導性劑，
- 式1或式1'之SYK抑制劑、抗膽鹼激導性劑、β模擬劑、皮質類固醇及PDE4抑制劑，
- 式1或式1'之SYK抑制劑、抗膽鹼激導性劑、β模擬劑、皮質類固醇、iNOS抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑。

各選自上述化合物類別之一的三種活性物質之組合亦為本發明之一目標。

適合之β模擬劑較佳為選自以下之化合物：阿福莫特羅(arformoterol)、卡莫特羅(carmoterol)、福莫特羅(formoterol)、茛達特羅(indacaterol)、沙美特羅(salmeterol)、阿布特羅(albuterole)、班布特羅(bambuterol)、比托特羅(bitolterol)、溴沙特羅(broxaterol)、卡布特羅(carbuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、己烷雙異丙腎上腺素(hexoprenalin)、異丁特羅(ibuterol)、異他林(isoetharin)、異丙基腎上腺素(isoprenalin)、左沙丁胺醇(levosalbutamol)、馬布特羅(mabuterol)、美盧君(meluadrin)、間經異丙腎上腺素(metaproterenol)、米沃特羅(milveterol)、奧希奈林(orciprenalin)、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、茶丙特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、利托君(ritodrin)、沙甲胺醇(salmefamol)、索特瑞醇(soterenol)、沙芬特羅(sulphonterol)、特布他林(terbutalin)、噻拉米特(tiaramide)、妥布特洛

(tolubuterol)、淨特羅(zinterol)、6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-2-側氧基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺、N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-氟-2-側氧基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺、N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-甲氧基-2-側氧基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺、N-(5-{2-[1,1-二甲基-3-(2-側氧基-4,4-二丙基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺、8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[1,1-二甲基-3-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-側氧基-5-三氟甲基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[1,1-二甲基-3-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、N-[2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-苯基]-甲醯胺、8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-{2-[4-(6-甲氧基-聯苯-3-基胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-

1H-喹啉-2-酮、8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-(6-苄基胺基-己胺基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮、5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苄胺基]-苄基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮、[3-(4-{6-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲、4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚；3-(4-{6-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-苯磺醯胺、3-(3-{7-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-庚氧基}-丙基)-苯磺醯胺、4-((1R)-2-{6-[4-(3-環戊烷磺醯基-苯基)-丁氧基]-己胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚、4-(2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚、威蘭特羅(Vilanterol)、N-1-金剛烷基-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)丙基]苯基}乙醯胺、2-(3-{2-[2-羥基-3-甲磺醯基胺基-苯基)-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-[4-(4-羥基-苯基)-2-乙烯基-五-2,4-二烯基]-乙醯胺、(1R)-5-{2-[6-(2,2-二氟-2-苯基-乙氧基)-己胺基-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮、(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-4-(2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮、(R,S)-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲基苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚、4-(1R)-2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-2-(羥甲基)-4-(1-羥基-2-{[4,4,5,5-

四氟-6-(3-苯基丙氧基)己基]胺基}乙基)苯酚、(R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥苯基]甲醯胺、(R,S)-4-[2-({6-[2-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-N-[3-(1,1-二氟-2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)苯基]-脲、3-[3-(1,1-二氟-2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)苯基]咪唑啉-2,4-二酮、(R,S)-4-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲氧苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚、5-((1R)-2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮、4-((1R)-2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-4-(2-{[6-(3,3-二氟-3-苯基丙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)-4,4-二氟己基]胺基}-1-羥乙基)-2-(羥甲基)苯酚、(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-3-苯基丙氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥甲基)苯酚、3-[2-(3-氯-苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-丙醯胺、N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙醯胺、7-[2-(2-{3-[2-(2-氯-苯基)-乙胺基]-丙基硫基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-4-羥基-3H-苯并噻唑-2-酮，其視情況呈外消旋物、對映異構體、非對映異構體形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。

根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、

丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷磺酸氫鹽。在上述酸加成鹽中，根據本發明尤其較佳為鹽酸、甲烷磺酸、苯甲酸及乙酸之鹽。

所用抗膽鹼激導性劑較佳為選自以下之化合物：

噻托鉍鹽(tiotropium salt)，尤其溴化鹽、氧托鉍鹽(oxitropium salt)，尤其溴化鹽、氟托鉍鹽，尤其溴化鹽、異丙托鉍鹽，尤其溴化鹽、阿地鉍鹽(Aclidinium salt)，尤其溴化鹽、格隆鉍鹽(glycopyrronium salt)，尤其溴化鹽、曲司鉍鹽(trospium salt)，尤其氯化鹽、托特羅定(tolterodin)，(3R)-1-苯乙基-3-(9H-二苯并呋喃-9-羰氧基)-1-氮鎗雙環并[2.2.2]辛鹽；2,2-二苯基丙酸托品醇酯-甲溴化物；2,2-二苯基丙酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；2-氟-2,2-二苯基乙酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；2-氟-2,2-二苯基乙酸托品醇酯-甲溴化物；3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物；3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；4,4'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物；4,4'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；3,3'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物；3,3'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；9-羥基-莨-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-氟-莨-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-羥基-莨-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；9-氟-莨-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；9-甲基-莨-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-甲基-莨-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；二苯基乙醇酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；2,2-二苯基丙酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；9-羥基-二苯并呋喃-9-甲酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；9-甲基-莨-9-甲酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；9-甲基-二苯并呋喃-9-甲酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；9-羥基-莨-9-甲酸環丙基托品鹼酯-甲溴化物；4,4'-二氟二苯基乙醇酸甲酯環丙基

托品鹼酯-甲溴化物；9-羥基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-羥基-二苯并哌喃-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；9-乙基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-二氟甲基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物；9-羥甲基-二苯并哌喃-9-甲酸莨菪品鹼酯-甲溴化物；

3-[2-(3-氯-苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-丙醯胺；

N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙醯胺；

7-[2-(2-{3-[2-(2-氯-苯基)-乙胺基]-丙基硫基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-4-羥基-3H-苯并噻唑-2-酮及達托品(Darotrium)；

其視情況呈其溶劑合物或水合物形式。

在上述鹽中，陽離子噻托銨、氧托銨、氟托銨、異丙托銨、格隆銨、阿地銨及曲司銨為藥理學活性成分。作為陰離子，上述鹽較佳可含有氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、丁二酸根、苯甲酸根或對甲苯磺酸根，而氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、甲烷磺酸根或對甲苯磺酸根較佳為相對離子。在所有鹽中，氯離子、溴離子、碘離子及甲烷磺酸根尤其較佳。

特別重要的為噻托溴銨。在噻托溴銨之情況下，根據本發明之醫藥組合較佳含有自WO 02/30928所知之呈單水合結晶噻托溴銨形式的噻托溴銨。若根據本發明之醫藥組合中使用呈無水形式的噻托溴銨，則較佳使用

自WO 03/000265所知的無水結晶噻托溴銨。

此處所用的皮質類固醇較佳為選自以下之化合物：

倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、布替可特(butixocort)、環索奈德(ciclesonide)、地夫可特(deflazacort)、地塞米松(dexamethasone)、艾潑諾(etiprednole)、氟尼縮松(flunisolide)、氟替卡松(fluticasone)、氯替潑諾(loteprednole)、糠酸莫米松(mometasone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、羅氟奈德(rofleponide)、曲安西龍(triamcinolone)、替潑尼旦(tipredane)；(6- α ,11- β ,16- α)-6-氟-11-羥基-16,17-[(1-甲基亞乙基)雙(氧基)]-21-[[4-[(硝氧基)甲基]]苯甲醯基]氧基]-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮(9CI)(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 6-fluoro-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethylidene)bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6- α ,11- β ,16- α)- (9CI))；16,17-亞丁基二氧基-6,9-二氟-11-羥基-17-(甲硫基)雄固-4-烯-3-酮；6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫酮酸(S)-氟甲酯；(S)-氟甲基6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫磺酸酯；6- α ,9- α -二氟-11- β -羥基-16 α -甲基-3-側氧基-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄固-1,4-二烯-17 β -甲酸氟基甲酯，其各視情況呈其外消旋物、對映異構體或非對映異構體形式且視情況呈其鹽及衍生物、溶劑合物及/或水合物形式。

類固醇尤其較佳選自布地奈德、氟替卡松、糠酸莫米松、環索奈德及(S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫磺酸氟甲酯，其視情況呈其外消旋物、對映異構體或非

對映異構體形式且視情況呈其鹽及衍生物、溶劑合物及/或水合物形式。

對類固醇的任何提及均包括提及可存在的其任何鹽或衍生物、水合物或溶劑合物。類固醇之可能鹽或衍生物之實例可為其鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、新戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用之PDE4抑制劑較佳為選自以下之化合物：英洛菲林(enprofyllin)、茶鹼(theophyllin)、羅氟司特(roflumilast)、艾利福(ariflo)(西洛司特(cilomilast))、托菲司特(tofomilast)、布馬芬林(pumafentrin)、里拉司特(lirimilast)、阿普司特(apremilast)、阿羅茶鹼(arofyllin)、阿替唑侖(atizoram)、奧利司特(oglemilast)、替托司特(tetomilast)；5-[(N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-羧醯胺]-8-甲氧基-喹啉(D-4418)；5-[N-(3,5-二氯-1-氧離子基-4-吡啶基)-羧醯胺]-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-喹啉(D-4396 (Sch-351591))；N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-[1-(4-氟苯甲基)-5-羥基-吡啶-3-基]乙醛酸醯胺(AWD-12-281 (GW-842470))；9-[(2-氟苯基)甲基]-N-甲基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-胺(NCS-613)；4-[(2R)-2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-2-苯基乙基]-吡啶(CDP-840)；N-[(3R)-3,4,6,7-四氫-9-甲基-4-側氧基-1-苯基吡咯[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮呋-3-基]-4-吡啶甲醯胺(PD-168787)；4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)-1-萘基]-1-(2-甲氧乙基)-2(1H)-吡啶酮(T-440)；2-[4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)-1-萘基]-2-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1(2H)-酞嗪酮(T-2585)；(3-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)-6-乙胺基-8-異丙基-3H-嘌呤(V-11294A)； β -[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-1,3-二氫-1,3-二側氧基-2H-異吡啶-2-丙醯胺(CDC-801)；9-乙基-2-甲氧基-7-甲基-5-丙基-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-c]

吡嗪-6(5H)-酮(D-22888)；(3S,5S)-5-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-3-[(3-甲
基苯基)甲基]-2-哌啶酮(HT-0712)；4-[1-[3,4-雙(二氟甲氧基)苯基]-2-(3-
甲基-1-氧離子基-4-吡啶基)乙基]- α,α -雙(三氟甲基)-苯甲醇(L-826141)；
N-(3,5-二氯-1-側氧基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯
胺；(-)p-[(4*aR**,10*bS**)-9-乙氧基-1,2,3,4,4*a*,10*b*-六氫-8-甲氧基-2-甲基
苯并[s][1,6]吡啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺；(R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-
[(3-環戊氧基)-4-甲氧苯基]-2-吡咯啶酮；3-(環戊氧基-4-甲氧基苯基)-1-
(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-吡咯啶酮；順[4-氰基-4-(3-環
戊氧基-4-甲氧基)環己烷-1-甲酸]；2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧
基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮；順[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲
氧基苯基)環己-1-醇]；(R)-(+)-乙基[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基)吡咯啶-2-
亞基]乙酸；(S)-(-)-乙基[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基)吡咯啶-2-亞基]乙
酸；9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9*H*-吡啶并[3,4-*c*]-1,2,4-三
唑并[4,3-*a*]吡啶；9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三丁基)-9*H*-吡啶并
[3,4-*c*]-1,2,4-三唑并[4,3-*a*]吡啶，

其視情況呈外消旋物、對映異構體或非對映異構體形式且視情況呈
其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物形式。

上述PDE4抑制劑可在某一位置與藥理學上可接受之酸形成的酸加成
鹽意謂例如選自以下之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷
酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、苯甲酸
氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、丁二酸氫
鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫
鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷磺酸氫鹽。

可使用之LTD4拮抗劑較佳為選自以下之化合物：孟魯司特(montelukast)、普魯司特(pranlukast)、紮魯司特(zafirlukast)；(E)-8-[2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯基]-2-(1H-四唑-5-基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(MEN-91507)；4-[6-乙醯基-3-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙基苯硫基)丙氧基]-2-丙基苯氧基]-丁酸(MN-001)；1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-噻啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫基)甲基環丙烷-乙酸；1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫基)甲基)環丙烷乙酸；[2-[[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]乙酸，

其視情況呈外消旋物、對映異構體或非對映異構體形式，視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽形式且視情況呈其鹽及衍生物、溶劑合物及/或水合物形式。

LTD4拮抗劑可能夠與藥理學上可接受之酸形成的酸加成鹽意謂例如選自以下之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷磺酸氫鹽。 LTD4拮抗劑可能夠形成的鹽或衍生物意謂例如鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

所使用之EGFR抑制劑較佳為選自以下之化合物：4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基

-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6- {[4-(N,N-二乙胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6- {[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6- {[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6- {[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6- {[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6- {[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6- {[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6- {[4-(N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫呋喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四

氫呋喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-
 -喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁
 烯-1-基]胺基}-7-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺
 基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-
 3-基氧基)-喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-
 N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊氧基-喹啉、4-[(3-氯
 -4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N-環丙基-N-甲基-胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺
 基}-7-環戊氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺
 基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉
 啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-
 基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺
 基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎
 啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺
 基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)
 胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹
 啉、4-{[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]胺基}-6-(5-{[(2-甲硫磺基-乙基)胺
 基]甲基}-呋喃-2-基)喹啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲
 基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹啉、
 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-
 7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-
 [N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-[(四氫呋
 喃-2-基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-
 側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-

苯基)胺基]-6-[2-(2.2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹
 啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2.2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-
 乙氧基]-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺
 基]-7-[2-(2.2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氫呋喃-2-
 基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-側氧基-嗎啉-4-
 基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-
 [1-(第三-丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-
 苯基)胺基]-6-(反-4-胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-
 4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹
 啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
 啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
 啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-
 甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌啶
 -4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(哌啶-3-基氧
 基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯胺基-乙基)-
 哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃
 -4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-((S)-四氫呋喃-
 3-基氧基)-7-羥基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧
 基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(二
 甲胺基)磺醯基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-
 苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)羰基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹
 啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)磺醯基胺基]-環己
 烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-

4-基氧基)-7-(2-乙醯胺基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(吡啶-1-基)羰基]-吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(四氫吡喃-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-{2-[4-(3-氯-4-氟-苯胺基)-7-甲氧基-喹唑啉-6-基氧基]-乙基}-6-甲基-嗎啉-2-酮、4-{4-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-甲氧基-喹唑啉-6-基氧基]-環己基}-1-甲基-哌嗪-2-酮、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-乙烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-吡啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-吡啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-吡啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-乙醯胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧基羰基)-吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(吡啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[(嗎啉-4-

基)羰胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-異丙氧羰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[N-(2-甲氧基-乙醯基)-N-甲基-胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(順-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2,2,1]庚-5-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧乙基-胺基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲氧乙基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(3-甲氧

基丙基-胺基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-二甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-氟基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉、3-氟基-4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉、[4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-(2-{4-[(S)-(2-側氧基-四氫呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-(2-{4-[(S)-(2-側氧基-四氫呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉、4-

[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉、西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕尼單抗(panitumumab) (=ABX-EGF)、Mab ICR-62、吉非替尼(gefitinib)、培利替尼(pelitinib)、卡奈替尼(canertinib)及埃羅替尼(erlotinib)，其視情況呈其外消旋物、對映異構體或非對映異構體形式，視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、其溶劑合物及/或水合物形式。

EGFR抑制劑可能夠與藥理學上可接受之酸形成的酸加成鹽意謂例如選自以下之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷磺酸氫鹽。

可使用之多巴胺促效劑之實例較佳包括選自以下之化合物：溴麥角環肽(bromocriptine)、卡麥角林(cabergoline)、 α -二氫麥角隱亭(alpha-dihydroergocryptine)、麥角乙脲(lisuride)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexol)、洛剋星多(roxindol)、羅匹尼羅(ropinirol)、他利克索(talipexol)、特麥角脲(terguride)及維爾松(viozan)。在本發明範疇內，對上述多巴胺促效劑的任何提及均包括提及其可存在的任何藥理學上可接受之酸加成鹽及視情況存在之水合物。可由上述多巴胺促效劑形成之生理學

上可接受之酸加成鹽意謂例如醫藥學上可接受之鹽，其係選自鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸及順丁烯二酸之鹽。

H1抗組織胺之實例較佳包括選自以下之化合物：依匹斯汀(epinastine)、西替利嗪(cetirizine)、氮拉斯汀(azelastine)、菲索芬那定(fexofenadine)、左卡巴司汀(levocabastine)、洛拉他定(loratadine)、咪唑司汀(mizolastine)、酮替芬(ketotifen)、依美斯汀(emedastine)、撲爾敏(dimetinden)、氯馬斯汀(clemastine)、巴米品(bamipin)、右氯苯拉敏(cexchlorpheniramine)、苯吡胺(pheniramine)、苯吡拉明(doxylamine)、氯苯沙明(chlorphenoxamine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、普魯米近(promethazine)、依巴司汀(ebastine)、奧洛他定(olopatadine)、地氯雷他定(desloratidine)及美克洛嗪(meclozine)。在本發明範疇內，對上述H1抗組織胺的任何提及均包括提及可存在的任何藥理學上可接受之酸加成鹽。

PAF拮抗劑之實例較佳包括選自以下之化合物：來昔帕泛(lexipafant)、4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3(4-嗎啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋、6-(2-氯苯基)-8,9-二氫-1-甲基-8-[(4-嗎啉基)羰基]-4H,7H-環戊并[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋。在本發明範疇內，對上述PAF拮抗劑的任何提及均包括提及其可存在的任何藥理學上可接受之酸加成鹽。

非類固醇消炎藥(NSAID)之實例較佳包括選自以下之化合物：醋氯芬酸(Aceclofenac)、阿西美辛(Acemetacin)、乙醯水楊酸(Acetylsalicylsäure)、阿氯芬酸(Alclofenac)、阿明洛芬

(Alminoprofen)、胺芬酸(Amfenac)、安吡昔康(Ampiroxicam)、安妥汀
 哌(Antolmetinguacil)、阿尼羅酸(Anirolac)、安曲芬寧(Antrafenin)、氮
 丙腴(Azapropazon)、苯力拉特(Benorilat)、柏莫洛芬(Bermoprofen)、賓
 達利(Bindarit)、溴芬酸(Bromfenac)、布剋星(Bucloxinsäure)、布考龍
 (Bucolom)、丁苯羥酸(Bufexamac)、布瑪迪腴(Bumadizon)、布替布芬
 (Butibufen)、布替西拉(Butixirat)、卡巴拉鈣(Carbasalatcalcium)、卡洛
 芬(Carprofen)、膽鹼三水楊酸鎂(Cholin Magnesium Trisalicylat)、塞內
 昔布(Celecoxib)、桂美辛(Cinmetacin)、辛西康(Cinnoxiam)、環氯萆酸
 (Clidanac)、氯丁紮利(Clobuzarit)、地波沙美(Deboxamet)、右布洛芬
 (Dexibuprofen)、右酮洛芬(Dexketoprofen)、雙氯芬酸(Diclofenac)、二
 氟尼柳(Diflunisal)、屈噁昔康(Droxiam)、依爾替酸(Eltenac)、恩芬胺
 (Enfenaminsäure)、艾特薩拉(Etersalat)、依託度酸(Etodolac)、艾妥芬嗎
 (Etofenamat)、依他昔布(Etoricoxib)、非羅布腴(Feclobuzon)、聯苯乙酸
 (Felbinac)、芬布芬(Fenbufen)、芬氯酸(Fenclofenac)、非諾洛芬
 (Fenoprofen)、芬替酸(Fentiazac)、非普地醇(Fepradinol)、非普拉腴
 (Feprazon)、氟羅布芬(Flobufen)、氟羅芬寧(Floctafenin)、氟芬胺
 (Flufenaminsäure)、氟苯柳(Flufenisal)、氟諾洛芬(Flunoxaprofen)、氟
 比洛芬(Flurbiprofen)、氟比普芬(Flurbiprofenaxetil)、呋羅芬酸
 (Furofenac)、氟普芬(Furprofen)、葡美辛(Glucametacin)、異丁芬酸
 (Ibufenac)、布洛芬(Ibuprofen)、吲哚布芬(Indobufen)、吲哚美辛
 (Indometacin)、吲哚美辛法尼酯(Indometacinfarnesil)、吲哚洛芬
 (Indoprofen)、伊索克酸(Isoxepac)、伊索昔康(Isoxicam)、酮基布洛芬
 (Ketoprofen)、酮咯酸(Ketorolac)、氯苯紮利(Lobenzarit)、氯那唑酸

(Lonazolac)、氯諾昔康(Lornoxicam)、洛索洛芬(Loxoprofen)、盧米羅可(Lumiracoxib)、米羅芬胺(Meclofenaminsäure)、米羅芬(Meclofen)、美芬胺(Mefenaminsäure)、美洛昔康(Meloxicam)、美沙嗪(Mesalazin)、咪洛芬(Mioprofen)、莫苯唑酸(Mofezolac)、蔡丁美酮(Nabumeton)、蔡普生(Naproxen)、尼氟敏(Nifluminsäure)、奧薩拉嗪(Olsalazin)、奧沙普嗪(Oxaprozin)、奧西平(Oxipinac)、氧芬布脞(Oxyphenbutazon)、帕瑞昔布(Parecoxib)、苯丁脞(Phenylbutazon)、哌魯雙芬(Pelubiprofen)、皮美普芬(Pimeprofen)、吡拉唑酸(Pirazolac)、皮羅西康(Prioxicam)、吡洛芬(Pirprofen)、普拉洛芬(Pranoprofen)、皮非龍(Prifelon)、皮諾莫(Prinomod)、丙谷美辛(Proglumetacin)、普羅誇脞(Proquazon)、普羅嗪寧(Protizininsäure)、羅非考昔(Rofecoxib)、氯馬紫利(Romazarit)、水楊醯胺(Salicylamid)、水楊酸(Salicylsäure)、沙米斯坦(Salmistein)、沙那西定(Salnacedin)、沙沙那(Salsalat)、舒林酸(Sulindac)、舒多昔康(Sudoxicam)、舒洛芬(Suprofen)、他尼氟嗎(Talniflumat)、替尼達普(Tenidap)、替諾柳(Tenosal)、替諾昔康(Tenoxicam)、替泊沙林(Tepoxalin)、替普芬(Tiaprofensäure)、他拉米(Taramid)、替羅普芬(Tilnoprofenarbabel)、替米加啉(Timegadin)、替諾啉(Tinoridin)、硫平酸(Tiopinac)、托芬胺(Tolfenaminsäure)、托美丁(Tolmetin)、烏芬嗎(Ufenamat)、伐地考昔(Valdecoxib)、西莫普芬(Ximoprofen)、紫托洛芬(Zaltoprofen)及唑利洛芬(Zoliprofen)。

所用MRP4抑制劑較佳為選自以下的化合物：*N*-乙醯基-二硝基苯基-半胱胺酸、cGMP、膽酸鹽、雙氯芬酸(diclofenac)、脫氫表雄酮3-葡萄糖苷酸、脫氫表雄酮3-硫酸酯、地拉齊普(dilazep)、二硝基苯基-*s*-麩胱甘

肽、雌二醇17- β -葡萄糖苷酸、雌二醇3,17-二硫酸酯、雌二醇3-葡萄糖苷酸、雌二醇3-硫酸酯、雌酮3-硫酸酯、氟比洛芬(flurbiprofen)、葉酸鹽、N5-甲醯基-四氫葉酸酯、甘膽酸鹽、葡糖石膽酸硫酸酯、布洛芬、吲哚美辛、吲哚洛芬、酮基布洛芬、石膽酸硫酸酯、甲胺喋呤(methotrexate)、((*E*)-3-[[[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙基]苯基]-[3-二甲氨基)-3-側氧基丙基]硫基]甲基]硫基]-丙酸)、 α -萘基- β -D-葡萄糖苷酸、硝基苯甲基巯基嘌呤核苷、丙磺舒(probenecid)、西地那非(sildenafil)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、牛磺鵝去氧膽酸酯(taurochenodeoxycholate)、牛磺膽酸酯(taurocholate)、牛磺去氧膽酸酯、牛磺石膽酸酯、牛磺石膽酸硫酸酯、拓朴替康(topotecan)、曲喹辛(trequinsin)及紫普司特(zaprinast)、雙嘧達莫(dipyridamole)，其視情況呈其外消旋物、對映異構體、非對映異構體及藥理學上可接受之酸加成鹽及水合物形式。

JAK抑制劑之實例較佳包括選自托法替尼(Tofacitinib)及蘆可替尼(Ruxolitinib)之化合物。

免疫抑制劑之實例較佳包括選自黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、黴酚酸(mycophenolic acid)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢靈(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)、阿貝莫司(abetimus)、胍立莫司(gusperimus)及來氟米特(leflunomide)之化合物。

細胞抑制劑實例為環磷醯胺。

本發明更佳係關於製備MRP4抑制劑的用途，其係用於製備供治療呼吸性不適之醫藥組合物，其含有根據本發明之式1或式1'之SYK抑制劑及MRP4抑制劑，該等MRP4抑制劑較佳選自脫氫表雄酮3-硫酸酯、雌二醇

3,17-二硫酸酯、氟比洛芬、吲哚美辛、吲哚洛芬、牛磺膽酸酯，其視情況呈其外消旋物、對映異構體、非對映異構體及藥理學上可接受之酸加成鹽及水合物形式。自外消旋物分離對映異構體可使用此項技術中已知的方法(例如對掌性相層析等)進行。

與藥理學上可接受之酸形成的酸加成鹽意謂例如選自以下之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷硫酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷硫酸氫鹽。

本發明進一步係關於含有根據本發明之以下三重組合的醫藥製劑：式1或式1'之SYK抑制劑、MRP4抑制劑及另一種活性物質，諸如抗膽鹼激導性劑、PDE4抑制劑、類固醇、LTD4拮抗劑或 β 模擬劑；及其製備；及其用於治療呼吸性不適的用途。

可作為iNOS抑制劑使用的化合物為選自以下之化合物：S-(2-胺基乙基)異硫脲、胺基胍、2-胺基甲基吡啶、5,6-二氫-6-甲基-4H-1,3-噻嗪-2-胺(=AMT)、L-刀豆胺酸、2-亞胺基哌啶、S-異丙基異硫脲、S-甲基異硫脲、S-乙基異硫脲、S-甲基硫瓜胺酸、S-乙基硫瓜胺酸、L-NA (N^{ω} -硝基-L-精胺酸)、L-NAME (N^{ω} -硝基-L-精胺酸甲酯)、L-NMMA (N^G -單甲基-L-精胺酸)、L-NIO (N^{ω} -亞胺基乙基-L-鳥胺酸)、L-NIL (N^{ω} -亞胺基乙基-離胺酸)、(S)-6-乙醯胺基胺基-2-胺基-己酸(1*H*-四唑-5-基)-醯胺(SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689)、N-[[3-(胺甲基)苯基]甲基]-乙脒(=1400W)、(S)-4-(2-乙醯胺基胺基-乙基硫基)-2-胺基-丁酸(GW274150)

(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600)、2-[2-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-乙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337)、2-((R)-3-胺基-1-苯基-丙氧基)-4-氯-5-氟苄腈(WO 01/62704)、2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-6-三氟甲基-菸鹼腈(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-4-氯-苄腈(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-苄腈(WO 2004/041794)、(2S,4R)-2-胺基-4-(2-氯-5-三氟甲基-苯基硫基)-4-噻唑-5-基-丁-1-醇(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-菸鹼腈(WO 2004/041794)、4-((S)-3-胺基-4-羥基-1-苯基-丁基硫基)-6-甲氧基-菸鹼腈(WO 02/090332)、經取代之3-苯基-3,4-二氫-1-異喹啉胺(諸如(1S,5S,6R)-7-氯-5-甲基-2-氮雜-雙環[4.1.0]庚-2-烯-3-基胺(ONO-1714)(*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667)、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-噻唑啉-2-亞基胺(*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101)、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-硒氮-2-亞基胺(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361)、4-胺基四氫生物蝶呤(*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121)、(E)-3-(4-氯-苯基)-N-(1-{2-側氧基-2-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-基]-乙基胺甲醯基}-2-吡啶-2-基-乙基)-丙烯醯胺(FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76)、3-(2,4-二氟-苯基)-6-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯氧基)-乙氧基]-2-苯基-吡啶(PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57)、3-{[(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-4-(2-咪唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸酯(BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52)、(R)-1-(2-咪唑-1-基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡咯啉-

2-甲 酸 (2-苯 并[1,3]二 氧 雜 環 戊 烯-5-基-乙 基)-醯 胺(BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52)及其醫藥鹽、前藥或溶劑合物。

在本發明範疇內，iNOS抑制劑之實例亦可包括反義寡核苷酸，尤其結合編碼iNOS之核酸的彼等反義寡核苷酸。舉例而言，WO 01/52902描述反義寡核苷酸，尤其結合編碼iNOS之核酸的反義寡核苷酸，用於調節iNOS之表現。如WO 01/52902中特定描述的iNOS反義寡核苷酸由於其與iNOS抑制劑的類似作用，因此亦可與本發明之PDE4抑制劑組合。

較佳可與式1化合物雙重或三重組合使用的適合HMG-CoA還原酶抑制劑(亦稱為抑制素)係選自阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Flurvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)、匹伐他汀(Pitavastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、羅素他汀(Rosuvastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)，其視情況呈其醫藥學上可獲得之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物形式。

8. 調配物

根據本發明之式1或式1'化合物亦具有製造適合醫藥劑型所需之特性。此等特性包括例如與活性成分之足夠生物可用性相關之特性，尤其其足夠高之可溶性，諸如在pH 6.8之水溶液中所量測的 $> 2 \mu\text{g/ml}$ 之可溶性。

適用於投藥的形式為例如錠劑、膠囊、溶液、糖漿、乳液或可吸入粉末或噴霧劑。在各情況下，醫藥學上有效化合物之含量應在總組合物之0.1至90 wt%範圍內，較佳在0.5至50 wt%範圍內，亦即呈足以達成下文中指定之劑量範圍的量。

製劑可以錠劑、粉末、膠囊(例如硬明膠膠囊)中之粉末、溶液或懸浮

液形式經口投與。藉由吸入投與時，活性物質組合可以粉末、水溶液或乙醇水溶液形式或使用推進劑氣體調配物來給予。

因此，醫藥調配物較佳藉由根據上述較佳實施例之一或多種式**1**或式**1'**化合物之含量來表徵。

式**1**或式**1'**化合物經口投與尤其較佳，且其一天投與一次或兩次亦尤其較佳。適合錠劑可如下獲得：例如將活性物質與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉或明膠；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或滑石；及/或用於延遲釋放之藥劑，諸如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯)混合。錠劑亦可包含若干層。

因此，包衣錠劑可藉由用通常用於錠劑包衣之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯膠、滑石、二氧化鈦或糖)包覆類似於錠劑所產生之核心來製備。為達成延遲釋放或防止不相容性，核心亦可由多個層組成。類似地，可使用上文針對錠劑所提及之賦形劑，錠劑包衣可由多個層組成以達成延遲釋放。

根據本發明，含有活性物質或其組合之糖漿可額外含有甜味劑，諸如糖精、賽克拉美(cyclamate)、甘油或糖；及風味增強劑，例如，諸如香草精或橙子萃取物之調味劑。其亦可含有懸浮佐劑或增稠劑，諸如羧甲基纖維素鈉；濕潤劑，諸如脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物；或防腐劑，諸如對羥基苯甲酸酯。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可例如藉由混合活性物質與諸如乳糖或山梨醇之惰性載劑且將其填充入明膠膠囊製備。適合栓劑可例如藉由與出於此目的而提供之載劑(諸如中性脂肪或聚乙二醇或其

衍生物)混合來製造。

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

當然，經口投與時，除上述載劑之外，錠劑亦可含有諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣之添加劑，以及諸如澱粉(較佳馬鈴薯澱粉)、明膠及其類似物之各種添加劑。此外，在製錠製程中，可同時使用諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石之潤滑劑。在含水懸浮液之情況下，活性物質可與除上述賦形劑外之各種風味增強劑或著色劑組合。

若式**1**或式**1'**化合物藉由吸入投與，則亦較佳；若其一天投與一次或兩次，則尤其較佳。出於此目的，式**1**或式**1'**化合物須以適於吸入的形式利用。可吸入製劑包括可吸入粉末、含推進劑定量噴霧劑或無推進劑的可吸入溶液，其視情況與生理學上可接受之習知賦形劑混合存在。

在本發明範疇內，術語無推進劑的可吸入溶液亦包括濃縮物或即用型無菌可吸入溶液。可根據本發明使用之製劑更詳細地描述於本說明書之後續部分中。

可吸入粉末

若式**1**或式**1'**之活性物質與生理學上可接受之賦形劑混合存在，則可使用以下生理學上可接受之賦形劑來製備根據本發明之可吸入粉末：單醣

(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、雙醣(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、寡醣及多醣(例如葡聚糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、鹽(例如，氯化鈉、碳酸鈣)或此等賦形劑彼此之混合物。較佳使用單醣或雙醣，而較佳使用特定而言(但非排他地)呈水合物形式的乳糖或葡萄糖。出於本發明之目的，乳糖為尤其較佳之賦形劑，而單水合乳糖尤其最佳。藉由研磨及微尺寸化以及最後將各組分混合在一起來製備根據本發明之可吸入粉末的方法自先前技術已知。

含推進劑的可吸入噴霧劑

可根據本發明使用的含推進劑之可吸入噴霧劑可含有溶解於推進劑氣體中或呈分散形式的式**1**或式**1'**化合物。可用於製備根據本發明之吸入性噴霧劑的推進劑氣體自先前技術已知。適合推進劑氣體係選自烴類，諸如正丙烷、正丁烷或異丁烷；及鹵烴類，諸如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之較佳氟化衍生物。上述推進劑氣體可獨立地或以其混合物使用。尤其較佳之推進劑氣體為氟化烷衍生物，其選自TG134a (1,1,1,2-四氟乙烷)、TG227 (1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物。在根據本發明之用途範疇內使用的推進劑驅動性吸入性噴霧劑亦可含有其他成分，諸如共溶劑、穩定劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及pH調節劑。所有此等成分在此項技術中已知。

無推進劑的可吸入溶液

根據本發明之式**1**或式**1'**化合物較佳用於製備無推進劑的可吸入溶液及可吸入懸浮液。用於此目的之溶劑包括水溶液或醇溶液，較佳為乙醇溶液。溶劑可為水本身或水與乙醇之混合物。使用適合酸將溶液或懸浮液調整至pH 2至7，較佳pH 2至5。可使用選自無機酸或有機酸之酸調整pH。

特別適合之無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特別適合之有機酸之實例包括抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、順丁烯二酸、丁二酸、反丁烯二酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。較佳無機酸為鹽酸及硫酸。亦可使用已與活性物質之一形成酸加成鹽的酸。在有機酸中，抗壞血酸、反丁烯二酸及檸檬酸較佳。若需要，亦可使用上述酸之混合物，尤其在酸具有除其酸化品質外之其他特性的情況下，例如作為調味劑、抗氧化劑或錯合劑，諸如檸檬酸或抗壞血酸。根據本發明，使用鹽酸調整pH尤其較佳。

可將共溶劑及/或其他賦形劑添加至用於根據本發明目的之無推進劑的可吸入溶液中。較佳共溶劑為含有羥基或其他極性基團的彼等共溶劑，例如醇，尤其異丙醇；二醇，尤其丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、醇醚、甘油、聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。在此上下文中，術語賦形劑及添加劑表示藥理學上可接受之任何物質，其不為活性物質，但其可與活性物質一起於藥理學上適合溶劑中調配以便改良活性物質調配物之定性特性。較佳地，此等物質不具有藥理學作用，或對於所需療法而言，無明顯的或至少無不合需要的藥理學作用。賦形劑及添加劑包括例如界面活性劑，諸如大豆卵磷脂、油酸、脫水山梨糖醇酯(諸如聚山梨醇酯)、聚乙烯吡咯啉酮、其他穩定劑、錯合劑、抗氧化劑及/或防腐劑，從而保證或延長成品醫藥調配物、調味劑、維生素及/或此項技術中已知之其他添加劑的存放期。添加劑亦包括藥理學上可接受之鹽(諸如氯化鈉)作為等張劑。較佳賦形劑包括抗氧化劑，諸如抗壞血酸(限制條件為其已不用於調整pH)、維生素A、維生素E、生育酚及存在於人體中的類似維生素或維生素原。防腐劑可用於保護調配物以防病原體污染。適合防腐劑為此項技術中已知的

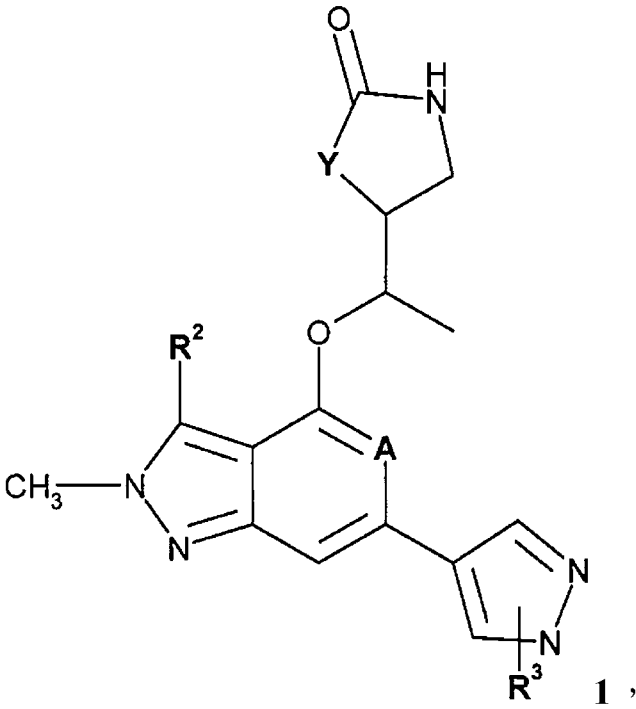
彼等防腐劑，尤其氯化鯨蠟基吡錠、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)或苯甲酸或苯甲酸鹽，諸如苯甲酸鈉，其濃度自先前技術已知。

對於上述治療形式而言，提供用於治療呼吸性不適的即用型藥包，該藥包含有包括例如詞語呼吸性疾病、COPD或哮喘的所附說明書，以及式1或式1'之咪唑基-嘧啶及選自上述彼等物之一或多種組合搭配物。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式1化合物，



其中A為N或CH，

其中Y為-O-或CH₂，

其中R³為式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由以下組成之群：直鏈或分支鏈-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆鹵烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₄伸烷基-C₃₋₆環烷基、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之五員或六員單環雜環、具有1、2或3個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之九員至十員雙環雜環，

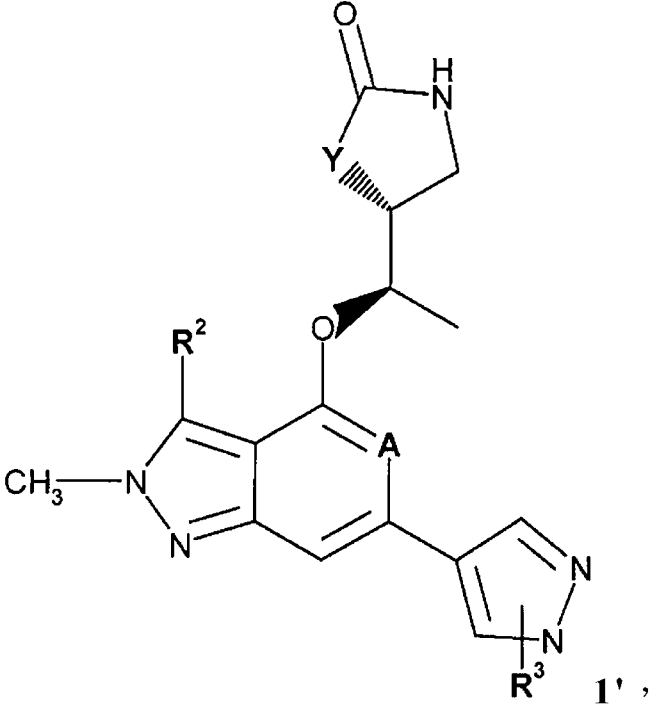
其中R³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：鹵素(F)、-C₁₋₃烷基、側氧基(oxo)、-CN

其中R²係選自由以下組成之群：-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵烷基、F、Br、Cl，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有下式



其中A、Y、R²及R³如請求項1中所定義，
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中

其中A為N或CH，

其中Y為-O-或CH₂，

其中R³為該式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-C₁₋₆氟烷基、環丙基、環丁基、環戊基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環丙基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環丁基、-C₁₋₂伸烷基-C₃₋₆環戊基、具有1個氧原子之五員或六員單環雜環、具有1或2個各自獨立地選自O、S或N的雜原子之九員至十

員雙環雜環，

其中 R^3 視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、甲基、乙基、-CN

其中 R^2 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、異丙基、-CF₃、F、Br、Cl，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中

其中A為N或CH，

其中Y為-O-或-CH₂-，

其中 R^3 為該式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-(CH₂)₂-CF₃、-CH₂-CH₂F、環丙基、環丁基、環戊基、-亞甲基-C₃₋₆環丙基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫呋喃并吡喃基，

其中 R^3 視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、甲基、乙基、-CN

其中 R^2 係選自由甲基及F組成之群，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為甲基，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為F，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為該式1之吡唑基環的間位之取代基，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為該式1之吡唑基環的鄰位之取代基，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項1或2之化合物，

其中A為N或CH，

其中Y為-CH₂-，

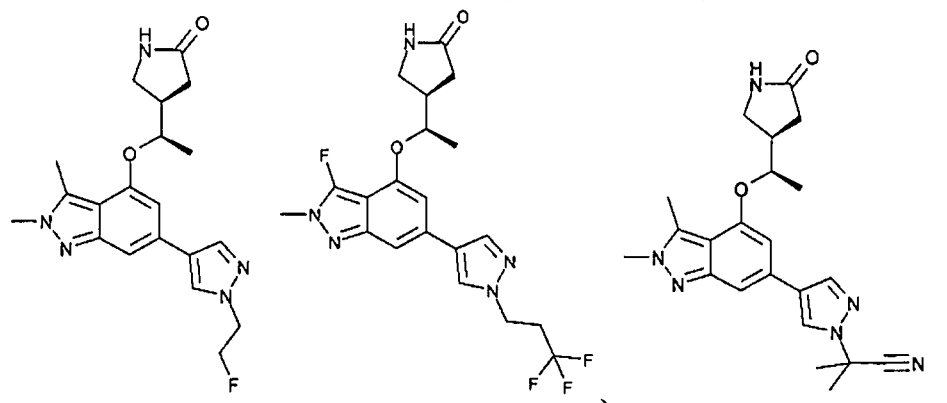
其中 R^3 為該式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、-(CH₂)₂-CF₃、-CH₂-CH₂F，

其中 R^3 視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項1或2之化合物，

其中A為N或CH，

其中Y為-O-或CH₂，

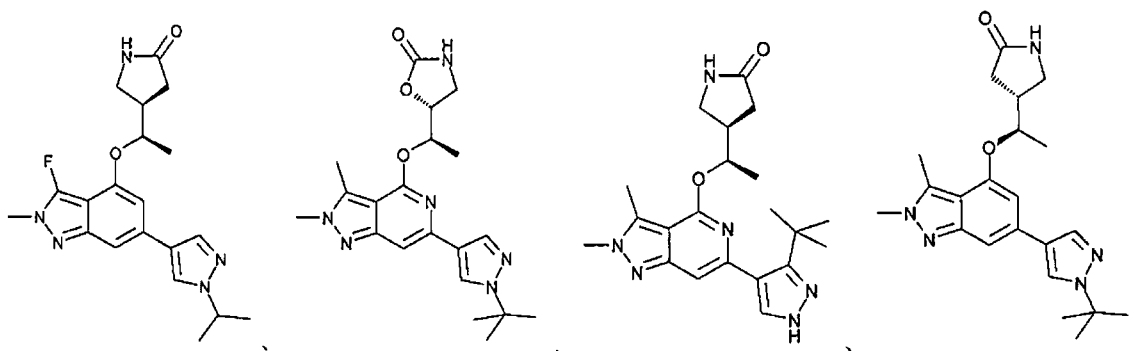
其中R³為該式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由異丙基、異丁基及第三丁基組成之群，

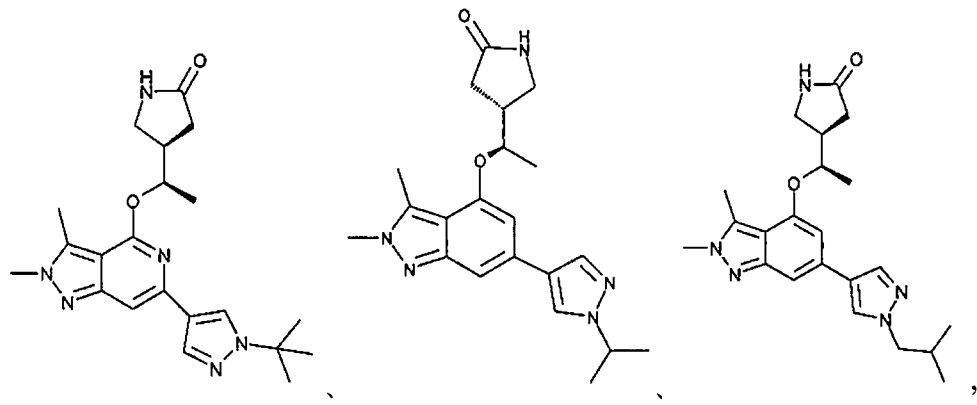
其中R³不經進一步取代，

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項12之化合物，其係選自由以下組成之群：

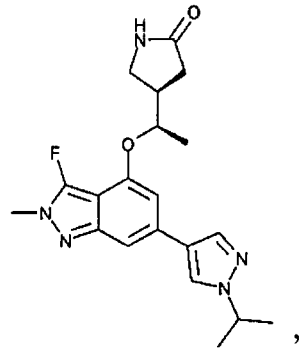




及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

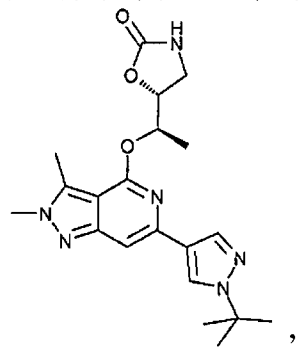
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

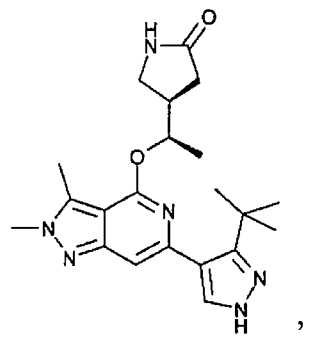
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第16項】

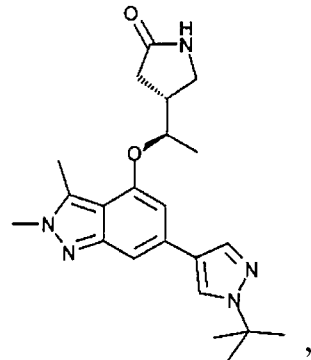
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第17項】

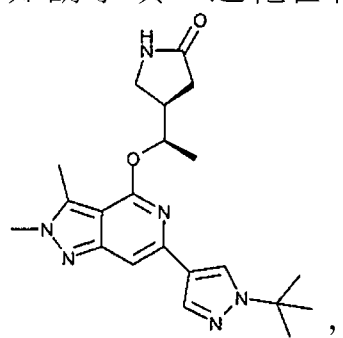
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第18項】

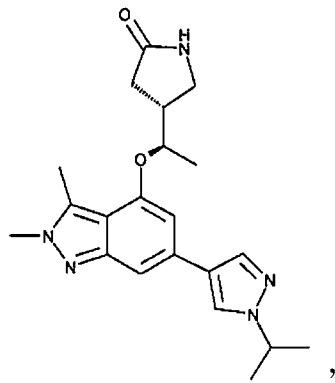
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第19項】

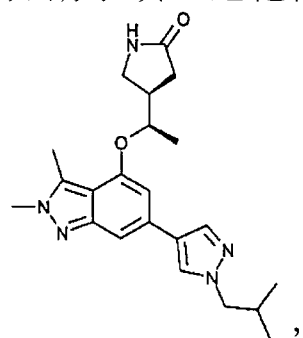
如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第20項】

如請求項13之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第21項】

如請求項1或2之化合物，其中

其中A為N或CH，

其中Y為-CH₂-，

其中R³為該式1之吡唑基環的鄰位或間位之取代基且係選自由以下組成之群：

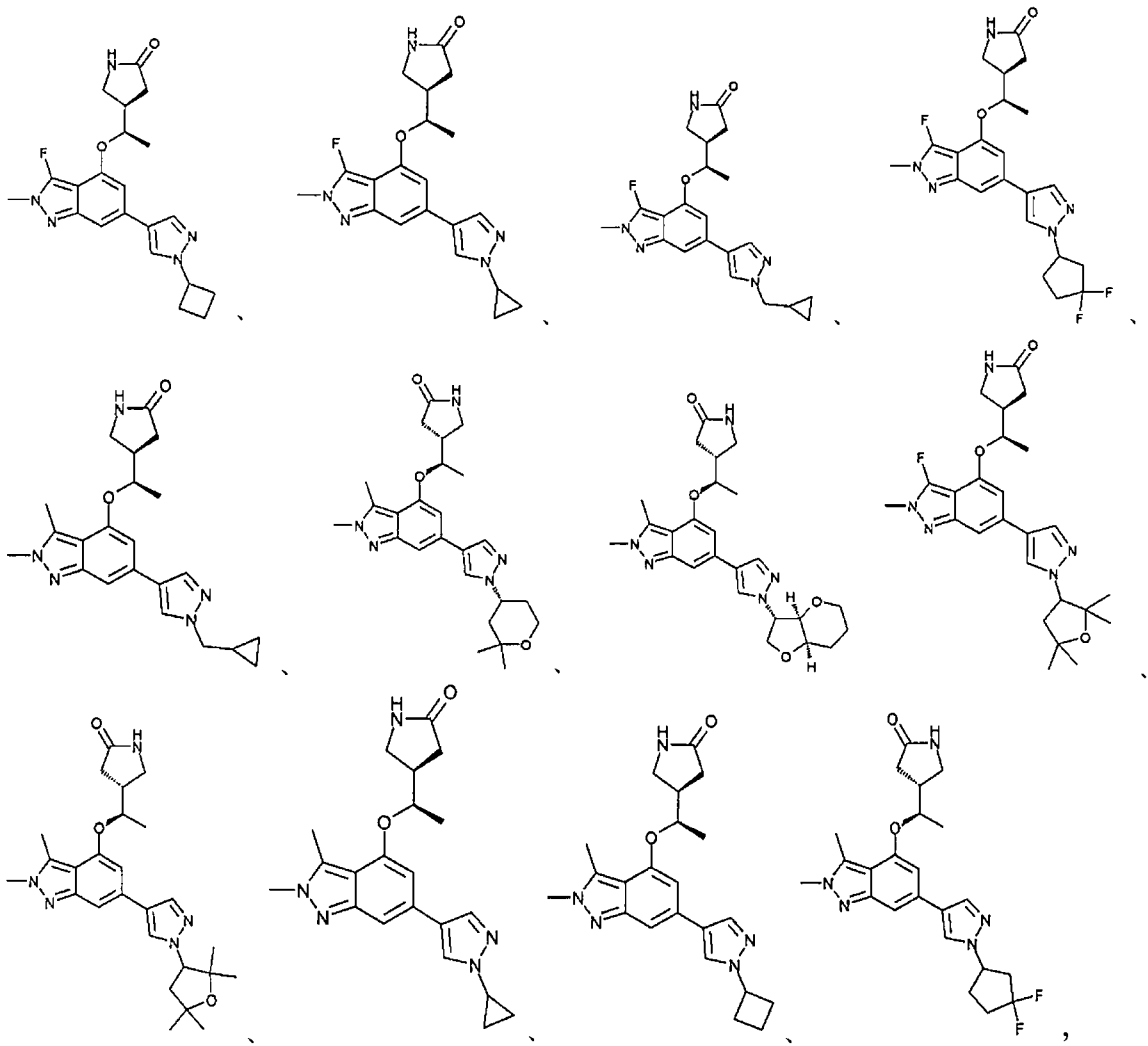
環丙基、環丁基、環戊基、-亞甲基-C₃₋₆環丙基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫呋喃并吡喃基，

其中R³視情況經一、二、三或四個取代基取代，該等取代基各自彼此獨立地選自由F、甲基及-CN組成之群

及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第22項】

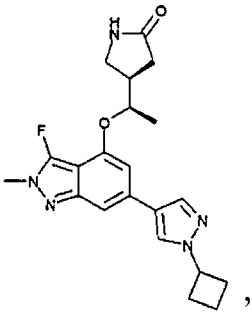
如請求項21之化合物，其係選自由以下組成之群：



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第23項】

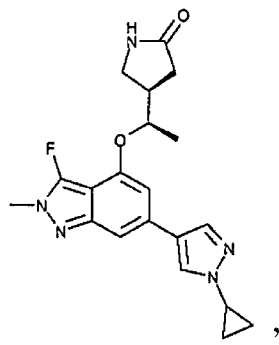
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第24項】

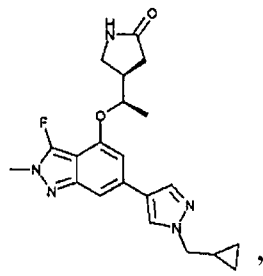
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第25項】

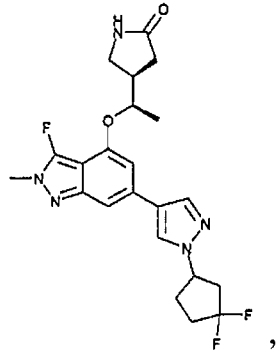
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第26項】

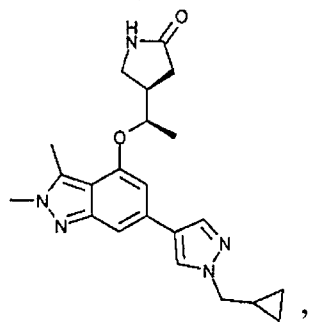
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第27項】

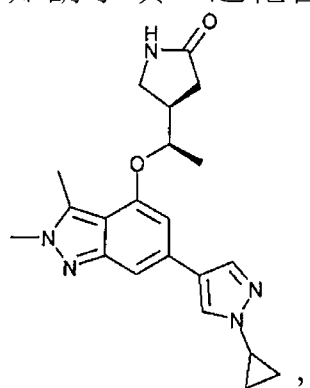
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第28項】

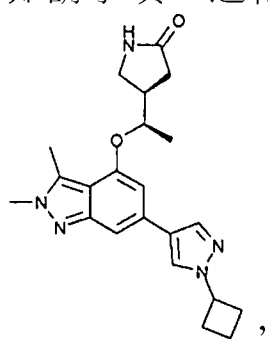
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第29項】

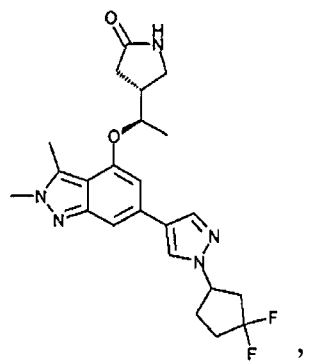
如請求項22之化合物，其為



及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第30項】

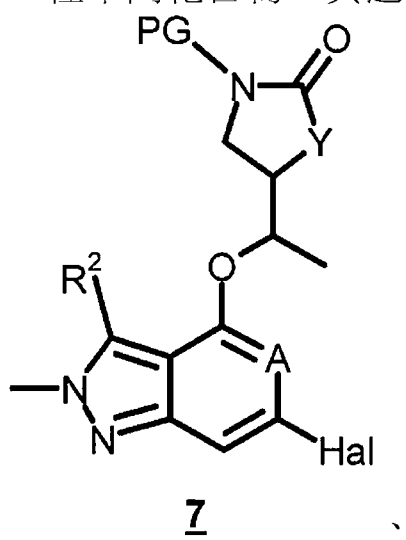
如請求項23之化合物，其為



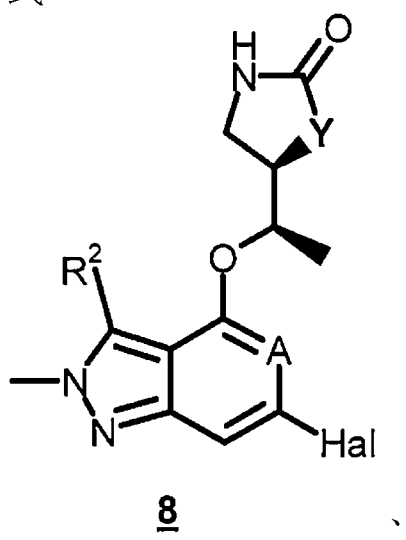
及前述化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【第31項】

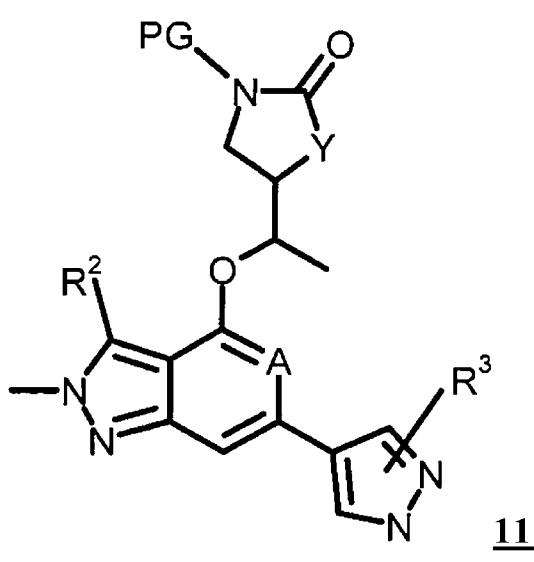
一種中間化合物，其選自由以下組成之群：式7



式8



式11



其中R²為F或甲基，

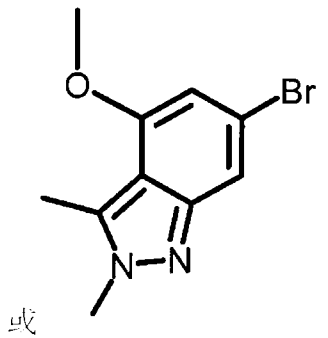
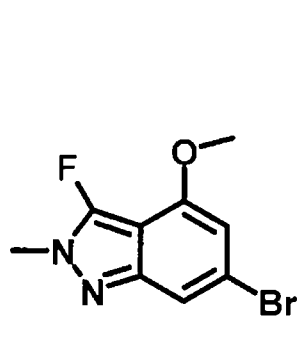
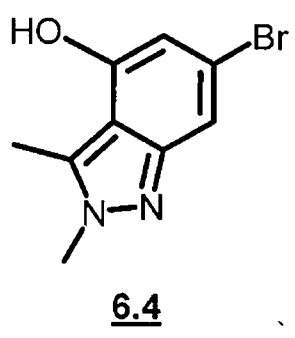
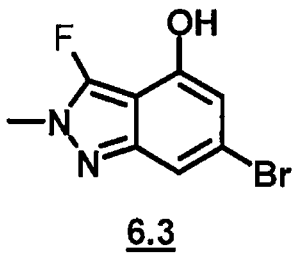
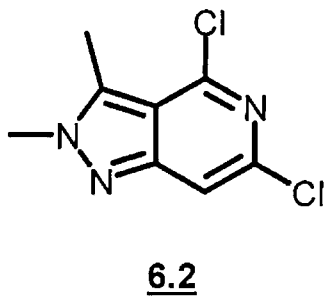
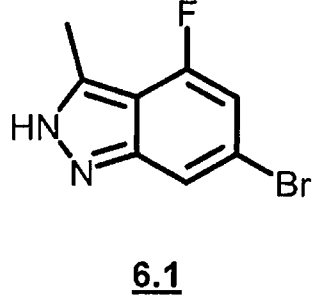
其中Y為-O-或CH₂，

且其中R³如請求項1至3中任一項所定義且其中Hal為Cl或Br

且其中PG為選自由苄基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基組成之群的保護基。

【第32項】

一種中間化合物，其選自由以下組成之群：



或。

【第33項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療可由抑制SYK酶而治療之疾病。

【第34項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的疾病：過敏性鼻炎、哮喘、COPD、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、B細胞淋巴瘤、皮炎及接觸性皮炎、過敏性皮炎、過敏性鼻結膜炎、類風濕性關節炎、抗磷脂症候群、伯格氏疾病(Berger's disease)、伊文斯氏症候群(Evans's syndrome)、潰瘍性結腸炎、基於過敏性抗體之絲球體腎炎、粒細胞減少症、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肝炎、漢諾克-森萊氏紫癍(Henoch-Schönlein purpura)、過敏性血管炎、免疫溶血性貧血、自體免疫溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癍、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、過敏性結膜炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、被膜細胞淋巴瘤、嗜中性白血球減少症、非家族性側索硬化、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病(Crohn's disease)、多發性硬化、重症肌無力、骨質疏鬆症、溶骨病、骨質減少、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮病、T細胞淋巴瘤、蕁麻疹/血管性水腫、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、腹腔病、華氏巨球蛋白血症(Waldenstroem macroglobulinemia)、全身性硬化症(SSc)、瘧疾及登革熱(dengue)。

【第35項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的疾病：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、過敏性皮炎、接觸性皮炎、特發性血小板減少性紫癍、類

風濕性關節炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、全身性硬化症(SSc)及過敏性鼻結膜炎。

【第36項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的疾病：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、特發性血小板減少性紫癜、過敏性皮炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及類風濕性關節炎。

【第37項】

一種醫藥調配物，其特徵為含有一或多種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第38項】

一種醫藥調配物，其特徵為含有一或多種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自由以下組成之群的活性物質組合：抗膽鹼激導性劑、 β 模擬劑、皮質類固醇、PDE4抑制劑、EGFR抑制劑、LTD4拮抗劑、CCR3抑制劑、iNOS抑制劑、CRTH2拮抗劑，對抗PDGFR、FGFR及VEGFR之三重激酶抑制劑，HMG-CoA還原酶抑制劑及NSAIDs。

【第39項】

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療可由抑制SYK酶而治療之疾病的藥物。

【第40項】

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療選自由以下組成之群的疾病的藥物：過敏性鼻炎、哮喘、COPD、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、B細胞淋巴瘤、皮炎及

接觸性皮炎、過敏性皮炎、過敏性鼻結膜炎、類風濕性關節炎、抗磷脂症候群、伯格氏疾病、伊文斯氏症候群、潰瘍性結腸炎、基於過敏性抗體之絲球體腎炎、粒細胞減少症、古巴士德氏症候群、肝炎、漢諾克-森萊氏紫癍、過敏性血管炎、免疫溶血性貧血、自體免疫溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癍、川崎症候群、過敏性結膜炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、被膜細胞淋巴瘤、嗜中性白血球減少症、非家族性側索硬化、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病、多發性硬化、重症肌無力、骨質疏鬆症、溶骨病、骨質減少、牛皮癬、休格連氏症候群、硬皮病、T細胞淋巴瘤、蕁麻疹/血管性水腫、韋格納氏肉芽腫病、腹腔病、華氏巨球蛋白血症、全身性硬化症(SSc)、瘧疾及登革熱。

【第41項】

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療選自由以下組成之群的疾病的藥物：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、成人呼吸窘迫症候群、支氣管炎、過敏性皮炎、接觸性皮炎、特發性血小板減少性紫癍、類風濕性關節炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、全身性硬化症(SSc)及過敏性鼻結膜炎。

【第42項】

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療選自由以下組成之群的疾病的藥物：哮喘、COPD、過敏性鼻炎、特發性血小板減少性紫癍、過敏性皮炎、紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎及類風濕性關節炎。