



(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 202128698 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109138709

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D498/16 (2006.01)

C07D487/16 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/08 美國

62/933,179

2020/06/30 美國

63/046,514

(71)申請人：美商凡帝克斯生物科學公司 (美國) VENTYX BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：莫漢 拉朱 MOHAN, RAJU (US)；尼斯 約翰 NUSS, JOHN (US)；哈里斯 傑

森 HARRIS, JASON (US)；袁 沈東 YUAN, SHENDONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：0 共 158 頁

(54)名稱

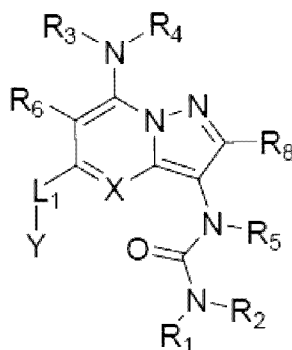
TYK2 假激酶配位體

(57)摘要

本發明描述 TYK2 假激酶配位體及利用 TYK2 假激酶配位體於治療疾病、病症或病狀中之方法。本文中亦描述含有此等化合物之醫藥組合物。

Described herein are TYK2 pseudokinase ligands and methods of utilizing TYK2 pseudokinase ligands in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

特徵化學式：



式(I')



202128698

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TYK2假激酶配位體

【英文發明名稱】

TYK2 PSEUDOKINASE LIGANDS

【中文】

本發明描述TYK2假激酶配位體及利用TYK2假激酶配位體於治療疾病、病症或病狀中之方法。本文中亦描述含有此等化合物之醫藥組合物。

【英文】

Described herein are TYK2 pseudokinase ligands and methods of utilizing TYK2 pseudokinase ligands in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

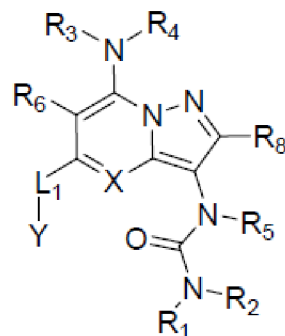
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I')

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TYK2假激酶配位體

【英文發明名稱】

TYK2 PSEUDOKINASE LIGANDS

【技術領域】

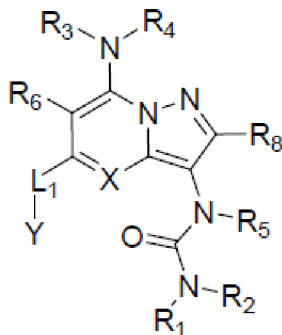
【0001】 本發明係關於TYK2假激酶配位體，含其之醫藥組合物及利用TYK2假激酶配位體於治療疾病、病症或病狀中之方法。

【先前技術】

【0002】 詹納斯(Janus)激酶(JAK)為經由JAK-STAT路徑轉導細胞激素介導之信號之細胞內非受體酪胺酸激酶之家族。四個JAK家族成員為詹納斯激酶1 (JAK1)、詹納斯激酶2 (JAK2)、詹納斯激酶3 (JAK3)及酪胺酸激酶2 (TYK2)且已顯示為細胞激素介導之效應之關鍵組分。不同於JAK1缺乏小鼠，TYK2缺乏小鼠係活的且已顯示TYK2缺乏於自體免疫之各種模型中受保護。

【發明內容】

【0003】 於一個態樣中，本文中提供式(I')化合物：

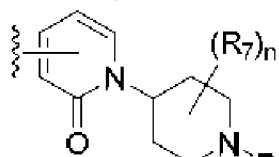


式(I')；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉



雜芳基或
基、C₆-C₁₀芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R₁為經1、2或3個R₁₃取代之C₃-C₆環烷基；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

各R₇係獨立地選自氖、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀S(=O)₂R₁₁、-S(=O)₂R₁₁及-S(=O)₂N(R₁₀)₂，其中C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₂-C₉雜芳基、-OR₁₂、-N(R₁₂)₂、-C(=O)OR₁₂及-C(=O)N(R₁₂)₂；或兩個R₇組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R₈為氫、氖、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氖代烷基；

R₉為氫或C₁-C₆烷基；

各R₁₀係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆雜烷基及

苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；

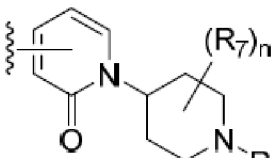
各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；且

n 為0、1、2、3或4；

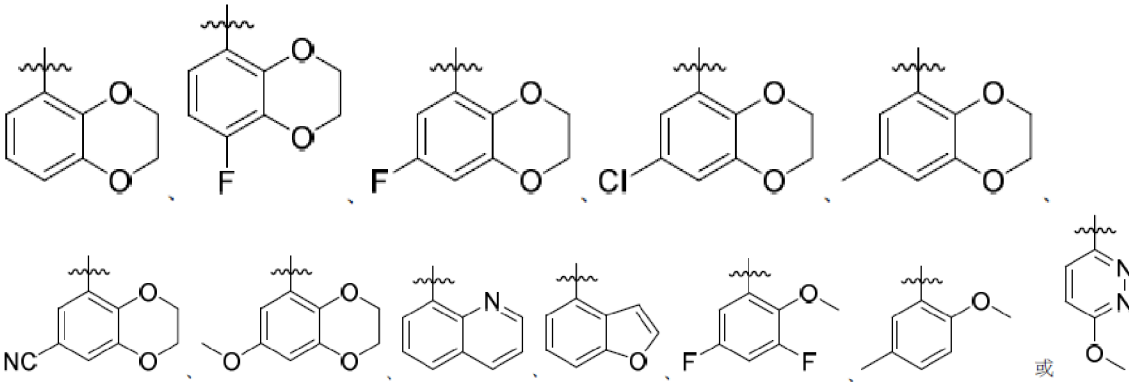
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0004】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6 - C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之 C_2 - C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑

基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個 R_7 取代。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中n為0、1或2。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_7 係獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基及 C_1 - C_6 烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



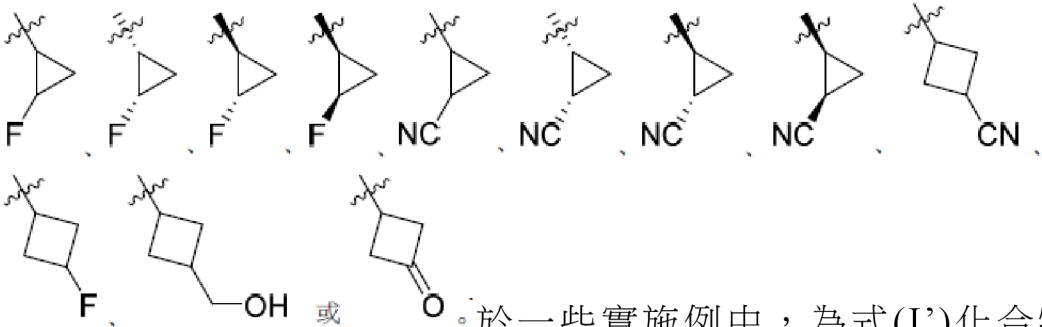
。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為

Chemical structures of Y groups: a benzene ring, a fluorinated benzene ring, and a nitrated benzene ring.

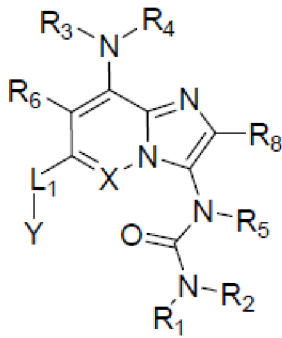
。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-

OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH及-CN。於一些

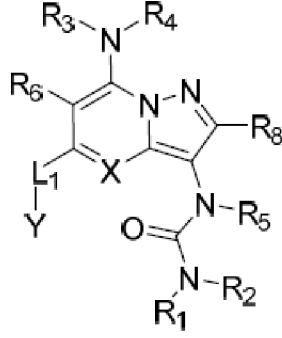
實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1或2個R₁₃取代之環丁基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為



【0005】 於另一態樣中，本文中提供式(I)或式(II)化合物：



式(I)；

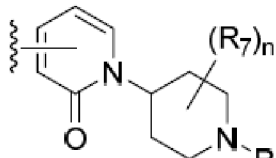


式(II)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉



雜芳基或雜芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R₁係選自氫、氘、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基及C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₇取代；

R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_5 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_6 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 氖代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R_8 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

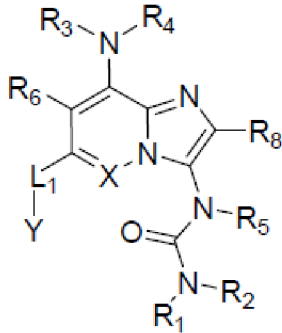
各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；且

n 為0、1、2、3或4；

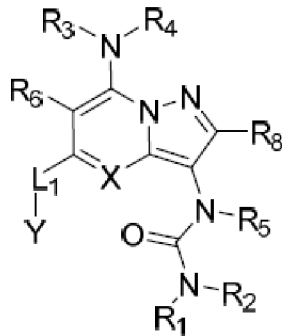
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0006】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：



式(I)。

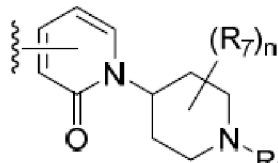
【0007】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：



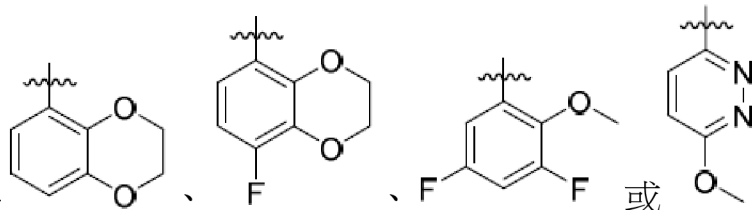
式(II)。

【0008】 於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₆-C₁₀芳基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之苯基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜芳基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑

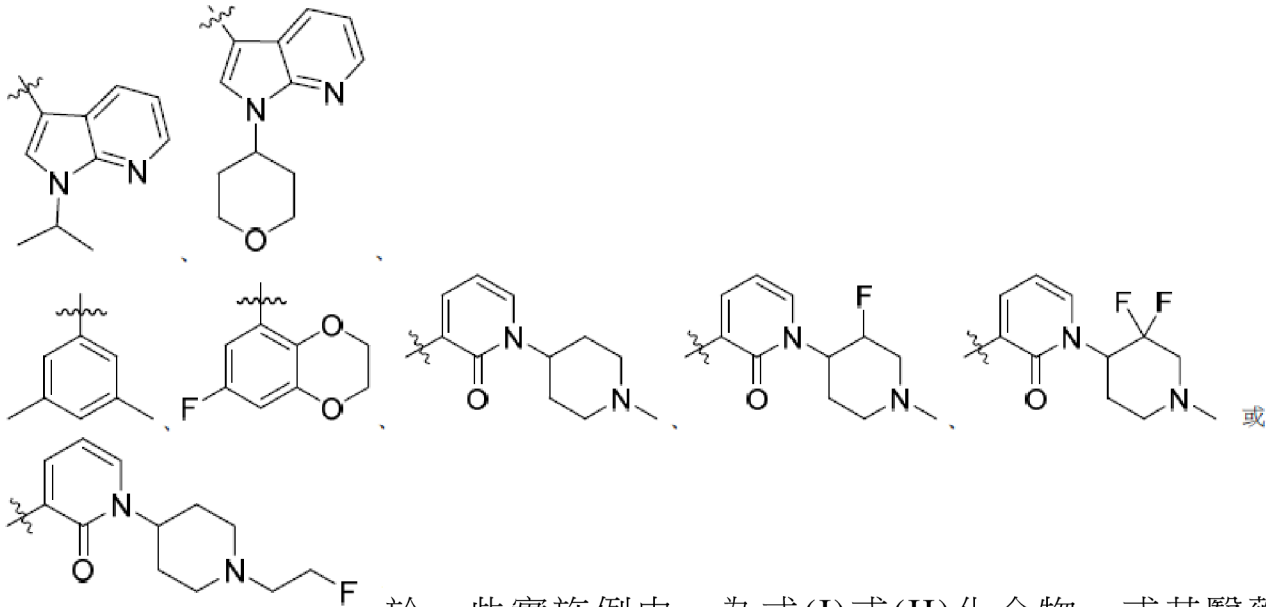
基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噻
唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個
R₇取代。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽



或溶劑化物，其中Y為R₇。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中n為0、1或2。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各R₇係獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化



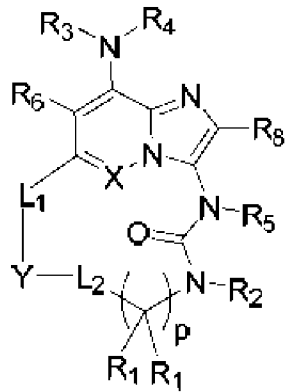
物，其中Y為 、、 或 。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



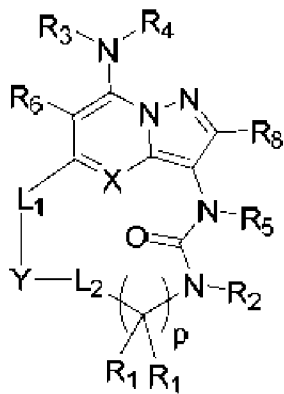
於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基及C₂-C₉雜芳

基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₇取代。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為氫。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為視情況經1、2或3個R₇取代之C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為未經取代之C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為視情況經1、2或3個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為未經取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜芳基。

【0009】 於另一態樣中，本文中提供式(III)或式(IV)化合物：



式(III)；



式(IV)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

L₂為鍵、-N(R₉)-、-O-、C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；

各R₁係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀S(=O)₂R₁₁、-S(=O)₂R₁₁及-S(=O)₂N(R₁₀)₂；或兩個R₁組合以形成3-、4-、5-或6-員環烷基環或3-、4-、5-或6-員雜環烷基環；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氘、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氘、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氘代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R_8 為氫、氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

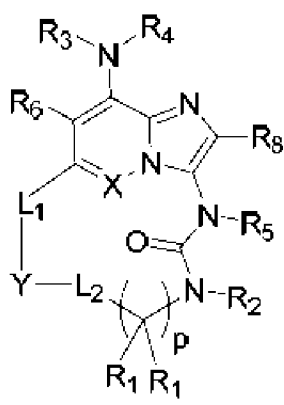
各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；且

p 為0、1、2、3或4；

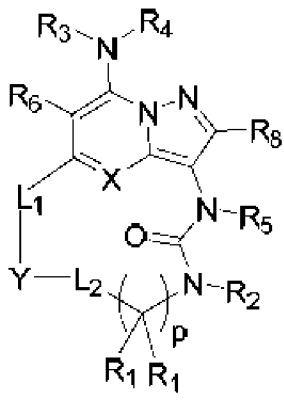
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0010】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：



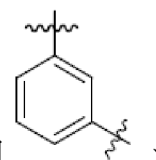
式(III)。

【0011】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：

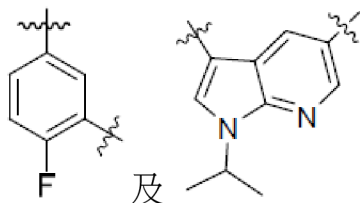


式(IV)。

【0012】 於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6-C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2-C_9 雜芳基。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 烷氧基。於一些實施例中，為式(III)或



(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y係選自



及

。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_1 為氫。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為1。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為2。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為0。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為鍵。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為-O-。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_3 - C_6 環烷基。

【0013】 於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為鍵。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為-N(H)-。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1 - C_6 氘代烷基。於一些實施例中，為式(I)、(II)、

(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為N。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為 $C(R_6)$ 。於一些實施例中，為式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(H)。

【0014】 於本文中所述之另一態樣中，為醫藥組合物，其包含式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0015】 於本文中所述之另一態樣中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病係選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、狼瘡、腸道腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。

【實施方式】

交互參照

【0016】 本申請案主張2019年11月8日申請之美國臨時申請案第62/933,179號及2020年6月30日申請之美國臨時申請案第63/046,514號之權益，其二者之全文係以引用的方式併入本文中。

以引用的方式併入

【0017】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中，併入程度如同明確且個別指示各個別公開案、專利或專利申請案以引用的方式併入般。

定義

【0018】 於本發明之上下文中，應利用許多術語。

【0019】 除非另有指定，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與主張之標的所屬通常理解相同之含義。於針對本文中術語存在複數個定義之情況，以此節中之彼等為準。本文中提及之所有專利、專利申請案、公開案及公開之核苷酸及胺基酸序列(例如，於GenBank或其他資料庫中可得之序列)係以引用的方式併入。在提及URL或其他此等標識符或地址之情況下，應瞭解，此等標識符可改變且網際網路上之特定資訊可來來去去，但是等效資訊可藉由搜索網際網路找到。其參考證明此資訊之可得性及公共傳播。

【0020】 應瞭解，上述一般描述及下列詳細描述僅係示例性及解釋性且不限制所主張之任何標的。於此申請案中，除非另有明確指定，否則單數之使用包含複數。必須注意的是，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數指示物。於此申請案中，除非另有指定，否則「或」之使用意指「及/或」。此外，術語「包含(including)」以及其他形式，諸如「包含

(include/includes/included)」之使用係非限制性。

【0021】 本文中所用之節標題係僅出於組織目的且不應解釋為限制所述標的。

【0022】 標準化學術語之定義可見於參考著作，包括(但不限於) Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry第4版」A卷(2000)及B卷(2001)，Plenum Press, New York。除非另有指定，否則質譜法、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。

【0023】 除非結合採用之命名法提供具體定義，否則本文中所述之分析化學、合成有機化學及醫藥化學之實驗室程序及技術為此項技術中公認之彼等。可使用化學合成、化學分析、藥物製備、調配及遞送及患者治療之標準技術。可使用重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉形(例如，電穿孔、脂質轉染)之標準技術。可(例如)使用製造商之規格之套組或如此項技術中通常所實現或如本文中所述進行反應及純化技術。一般可利用習知方法及如各種一般及更特定參考文獻中所述進行前述技術及程序，該等參考文獻在整篇本說明書中引用及討論。

【0024】 應瞭解，本文中所述之方法及組合物不限於本文中所述之特定方法學、方案、細胞系、構築體及試劑及因而可變化。亦應瞭解，本文中所用之術語係僅出於描述特定實施例之目的，且不意欲限制本文中所述之方法、化合物、組合物之範圍。

【0025】 如本文中所用， C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。 C_1-C_x 係指組成其指定部分之碳原子之數目(排除可選取代基)。

【0026】 「烷基」係指脂族烴基。烷基可包含或不包含不飽和單

元。烷基部分可為「飽和烷基」，其意指其不含有任何不飽和單元(即，碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵)。烷基亦可為「不飽和烷基」部分，其意指其含有至少一個不飽和單元。烷基部分(無論飽和或不飽和)可為分支鏈或直鏈。

【0027】 「烷基」可具有1至6個碳原子(無論其何時於本文中出現，諸如「1至6」之數值範圍係指給定範圍內之各整數；例如，「1至6個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等組成，至多且包含6個碳原子，雖然本定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。可將本文中所述化合物之烷基指定為「C₁-C₆烷基」或相似指定。僅舉例而言，「C₁-C₆烷基」指示於烷基鏈中存在1至6個碳原子，即，該烷基鏈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、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。取決於結構，烷基可為單基團或雙基團(即，伸烷基)。

【0028】 「烷氧基」係指「-O-烷基」，其中烷基係如本文中所定義。

【0029】 術語「烯基」係指一種烷基，其中該烷基之前兩個原子形成雙鍵，該雙鍵非芳族基團之部分。即，烯基以原子-C(R)=CR₂開始，其中R係指烯基之其餘部分，其可係相同或不同。烯基之非限制性實例包括-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-CH=C(CH₃)₂及-C(CH₃)=CHCH₃。烯基部分可係分支鏈、直鏈或環狀(於該情況下，其亦被稱作「環烯基」)。烯基可具有2至6個碳。烯基可經取代或未經取代。取決於結構，烯基可為單基團或雙基團(即，伸烯基)。

【0030】術語「炔基」係指一種烷基，其中該烷基之前兩個原子形成三鍵。即，炔基以原子- $C\equiv C-R$ 開始，其中R係指炔基之其餘部分。炔基之非限制性實例包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 及 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。炔基部分之「R」部分可係分支鏈、直鏈或環狀。炔基可具有2至6個碳。炔基可經取代或未經取代。取決於結構，炔基可為單基團或雙基團(即，伸炔基)。

【0031】「胺基」係指- NH_2 基團。

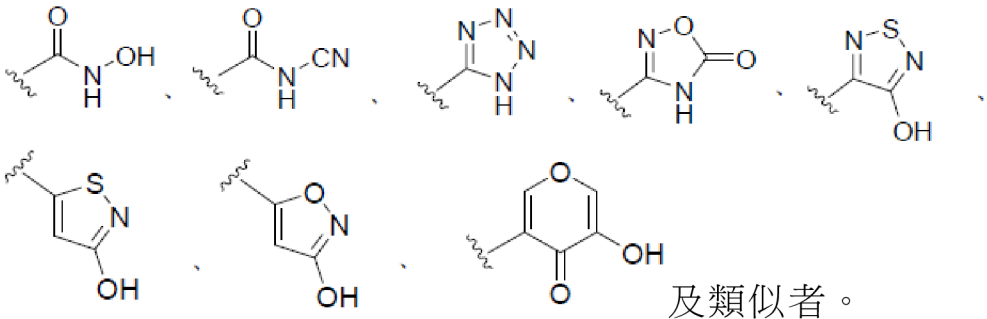
【0032】術語「烷基胺」或「烷基胺基」係指- $N(烷基)_xH_y$ 基團，其中烷基係如本文中所定義且x及y係選自群x=1，y=1及x=2，y=0。當x=2時，烷基與其所連接之氮一起可視情況形成環狀環體系。「二烷基胺基」係指- $N(烷基)_2$ 基團，其中烷基係如本文中所定義。

【0033】術語「芳族」係指具有含 $4n+2$ 個 π 電子之離域 π -電子體系之平面環，其中n為整數。芳族環可自5、6、7、8、9或超過9個原子形成。芳族可視情況經取代。術語「芳族」包括芳基(例如，苯基、萘基)及雜芳基(例如，吡啶基、喹啉基)二者。

【0034】如本文中所用，術語「芳基」係指芳族環，其中形成該環之原子各者為碳原子。芳環可由5、6、7、8、9或超過9個碳原子形成。芳基可視情況經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。取決於結構，芳基可為單基團或雙基團(即，伸芳基)。

【0035】「羧基」係指- CO_2H 。於一些實施例中，羧基部分可經「羧酸生物電等排體」置換，該「羧酸生物電等排體」係指展示與羧酸部分相似物理及/或化學性質之官能基或部分。羧酸生物電等排體具有與羧酸基團相似生物學性質。具有羧酸部分之化合物可具有與羧酸生物電等排

體交換之羧酸部分及當與含羧酸化合物相比時具有相似物理及/或生物性質。例如，於一個實施例中，羧酸生物電等排體將在生理pH下離子化至與羧酸基團大致相同程度。羧酸之生物電等排體之實例包括(但不限於)



及類似者。

【0036】 術語「環烷基」係指單環或多環非芳族基團，其中形成該環之原子(即，骨架原子)各者為碳原子。環烷基可係飽和或部分不飽和。環烷基可與芳族環稠合(於該情況下，該環烷基通過非芳族環碳原子鏈結)。環烷基包含具有3至10個環原子之基團。

【0037】 術語「雜芳基」或或者「雜芳族」係指包含選自氮、氧及硫之一或多個環雜原子之芳基。含N「雜芳族」或「雜芳基」部分係指其中該環之骨架原子中之至少一者為氮原子之芳族基團。

【0038】 「雜環烷基」或「雜脂環族」基團係指環烷基，其中至少一個骨架環原子為選自氮、氧及硫之雜原子。該等基團可與芳基或雜芳基稠合。術語雜脂環族亦包含碳水化合物(包括(但不限於)單醣、二醣及寡醣)之所有環形式。除非另有指定，否則雜環烷基於環中具有2至10個碳。應瞭解，當提及雜環烷基中之碳原子之數目時，雜環烷基中之碳原子之數目與組成該雜環烷基(即，雜環烷基環之骨架原子)之原子(包括雜原子)之總數目不同。

【0039】 術語「鹵」或或者「鹵素」意指氟、氯、溴及碘。

【0040】 術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基。該等鹵

素可相同或其可係不同。鹵烷基之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及類似者。

【0041】 術語「氟烷基」及「氟烷氧基」各自包含經一或多個氟原子取代之烷基及烷氧基。氟烷基之非限制性實例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 及類似者。氟烷氧基之非限制性實例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 及類似者。

【0042】 術語「氘代烷基」係指經一或多個氘取代之烷基。

【0043】 術語「雜烷基」係指烷基基團，其中一或多個骨架鏈原子係選自除了碳之原子，例如，氧、氮、硫、磷、矽或其組合。該(等)雜原子可放在雜烷基之任何內部位置處。實例包括(但不限於) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。此外，至多兩個雜原子可連續，諸如舉例而言， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。排除雜原子之數目，「雜烷基」可具有1至6個碳原子。

【0044】 術語「鍵」或「單鍵」係指兩個原子或當藉由鍵連接之原子被認為為更大子結構之部分時，兩個部分之間之化學鍵。

【0045】 術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分經常被認作嵌入或附接至分子之化學實體。

【0046】 如本文中所用，藉由自身且無許多指定出現之取代基「R」係指選自烷基、鹵烷基、雜烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基(通

過環碳鍵結)及雜環烷基之取代基。

【0047】 「視情況可選」或「視情況」意指隨後描述之事件或情況可發生或可不發生及該描述包括當該事件或情況發生時之實例及其不發生之實例。

【0048】 術語「視情況經取代」或「經取代」意指提及基團可經個別且獨立地選自以下之一或多個另外基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳氧基、烷基硫、芳基硫、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、-CN、炔、C₁-C₆烷基炔、鹵基、醯基、醯氧基、-CO₂H、-CO₂-烷基、硝基、鹵烷基、氟烷基及胺基(包括經單取代及經二取代之胺基(例如，-NH₂、-NHR、-N(R)₂))及其經保護之衍生物。舉例而言，可選取代基可為L^sR^s，其中各L^s係獨立地選自鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C₁-C₆烷基)-或-(C₂-C₆烯基)-；且各R^s係獨立地選自H、(C₁-C₆烷基)、(C₃-C₈環烷基)、芳基、雜芳基、雜環烷基及C₁-C₆雜烷基。可形成以上取代基之保護衍生物之保護基見於諸如Greene及Wuts，以上之來源。

【0049】 如本文中所用，術語「約(about/approximately)」意指給定值或範圍之20%內，較佳地10%內，及更佳地5%內。

【0050】 如本文中所用，術語「治療上有效量」係指當向有需要哺乳動物投與時，有效至少部分改善或至少部分預防與皮膚老化相關之病狀之TYK2假激酶配位體的量。

【0051】 如本文中所用，術語「表現」包括將多核苷酸轉錄為mRNA及轉譯成肽、多肽或蛋白質之方法。

【0052】術語「調節」包含取決於標靶分子之活性或表現的減少或增加。

【0053】於本說明書中使用術語「活化劑」表示導致指定受體之活化之任何分子物質，不管當局部投與該物質時，該物質自身是否結合至受體或該物質之代謝物是否結合至受體。因此，該活化劑可為受體之配位體或其可為代謝成受體之配位體之活化劑，即，於組織中形成及為實際配位體之代謝物。

【0054】術語「患者」或「哺乳動物」係指人類、非人類靈長類動物、犬科動物、貓科動物、牛科動物、綿羊科動物、豬科動物、鼠科動物或其他獸醫或實驗室哺乳動物。熟習此項技術者知曉減少哺乳動物之一個物種之病理學之嚴重度的療法預測該療法對哺乳動物之另一物種之作用。

【0055】如本文中所用，術語「軟藥物」係指原料藥及/或化學化合物，其於所需標靶組織中係生物活性且於標靶組織中發揮其作用後代謝成針對生物標靶不活潑之化合物。於一些實施例中，該軟藥物於全身循環中不具有標靶生物活性。

【0056】「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽二者。本文中所述化合物中之任一者之醫藥上可接受之鹽意欲包含任何及所有醫藥上適宜鹽形式。本文中所述化合物之較佳醫藥上可接受之鹽為醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0057】「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質之彼等鹽，其非生物上或原本非所需，且其利用諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、磷酸及類似者之無機酸形成。亦包含利用諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷

二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等之有機酸形成及包含(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似者之鹽。示例性鹽因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦考慮胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸產生鹽來製備。

【0058】「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽，其非生物上或原本非所需。此等鹽係自無機鹼或有機鹼與游離酸之加成來製備。於一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係利用金屬或胺，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及類似者。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然產生之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、

咖啡因、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苄基伸乙二胺、氯普魯卡因、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙二苯胺、*N*-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及類似者。參見Berge等人，見上。

【0059】如本文中所用，本文中「治療(treatment/treating)」或「減輕」或「改善」可互換使用。此等術語係指獲得效益或所需結果(包括但不限於治療效益及/或預防效益)之方法。「治療效益」意指正在治療之潛在病症之消除或改善。同樣，治療效益係利用與潛在病症相關聯之生理症狀中之一或多者之消除或改善使得於患者中觀察到改善來達成，儘管該患者仍患有該潛在病症。針對預防效益，向有發展特定疾病之風險之患者或向報告疾病之生理症狀中之一或多者之患者投與組合物，即使尚未作出此疾病之診斷。

TYK2假激酶配位體

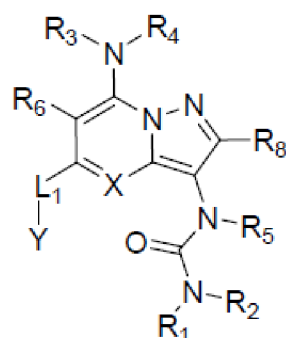
【0060】作為酪胺酸激酶之JAK家族之成員，TYK2介導促發炎細胞激素之信號傳導及因此代表用於治療各種發炎性及自體免疫性疾病之標靶。JAK家族之標誌結構特徵為N端緊接至催化域(JH1)之假激酶(JH2)域。雖然JH2域共用典型催化域之整體折疊，但是一系列個別殘基及TYK2 JH1與JH2域之間之構象差異指向缺少JH2域之催化活性。已顯示JAK家族之JH2域調節JH1域之功能。整體證據與以下一致：TYK2假激酶域為自抑制，使該激酶域之失活狀態穩定且小分子配位體可使此自抑制構象穩定，從而以異位方式防止蛋白質功能(Moslin等人，Med. Chem. Commun., 2017, 700-712)。

【0061】本文中所述之式(I')化合物為TYK2假激酶配位體。本文中

所述之式(I')化合物及包含此等化合物之組合物可用於治療發炎性或自體免疫性疾病。

【0062】本文中所述之式(I')之脲化合物較對應醯胺化合物具有優越代謝穩定性及因此優越活體內暴露。脲化合物之改善之藥物動力學性質係歸因於當與簡單醯胺相比時脲官能之蛋白質水解穩定性。此外，將醯胺用脲置換改變與施行同-、逆-脲構象之TYK2之假激酶域之結合相互作用的性質，其繼而表示N-H及C=O二者用於與蛋白質之後袋直接重要相互作用。結合模式之此變化導致TYK2活性及選擇性之不同SAR，以及脲化合物相對於醯胺化合物之改善之藥物動力學及藥理學特性。

【0063】於一些實施例中，本文中提供式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：

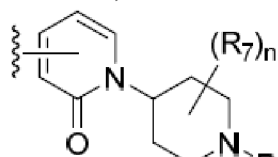


式(I')；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉



雜芳基或雜芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R_1 為經 1、2 或 3 個 R_{13} 取代之 C_3 - C_6 環烷基；

R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_5 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_6 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 氖代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之 1、2 或 3 個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成 5-、6- 或 7- 員雜環烷基環或 4-、5- 或 6- 員環烷基環；

R_8 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之 1、2 或 3 個基團取代；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；

各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷

基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_2-C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；且

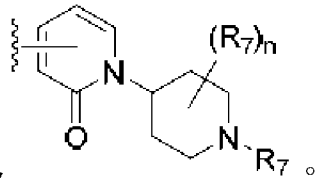
n 為0、1、2、3或4。

【0064】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6-C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2-C_9 雜芳基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為選自以下之 C_2-C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個 R_7 取代。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 $-CN$ 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-

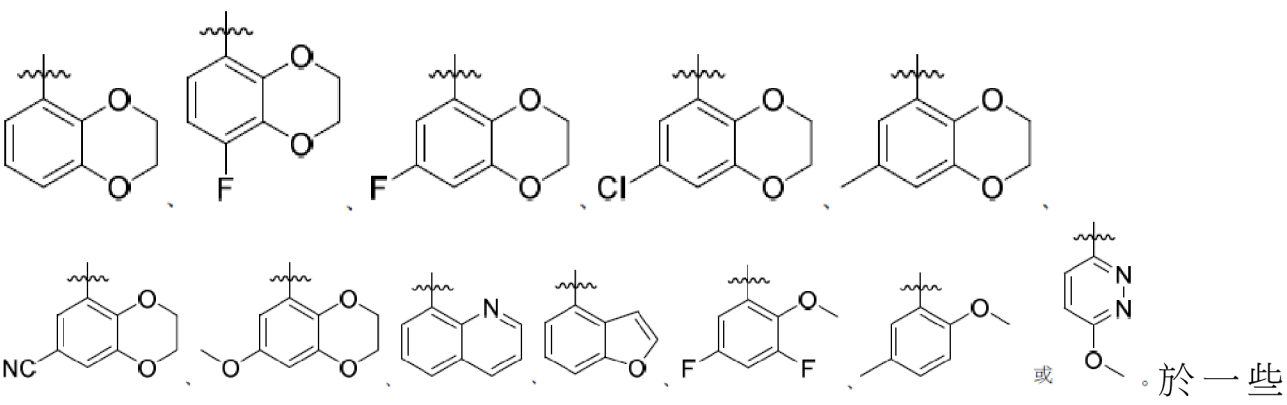
C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個R₇組合以形成5-或6-員雜環烷基環。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基未經取代。

【0065】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2、3或4個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個R₇組合以形成5-或6-員雜環烷基環。

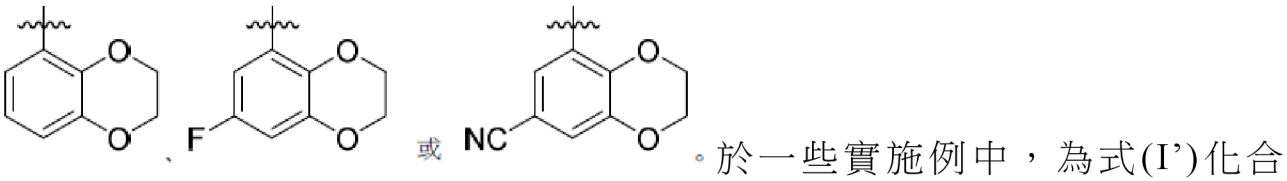
【0066】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為

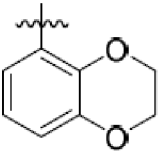


【0067】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為

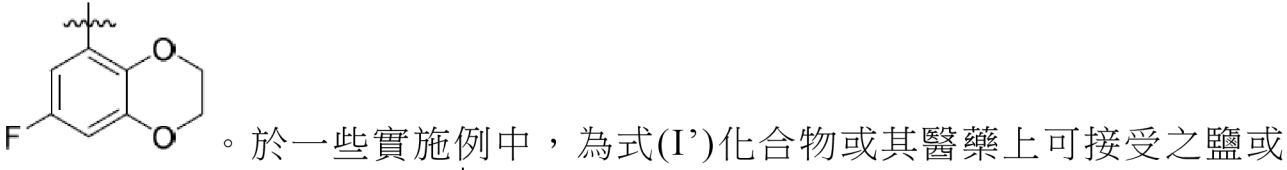


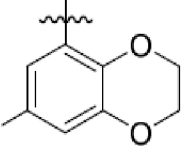
實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為

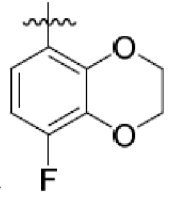


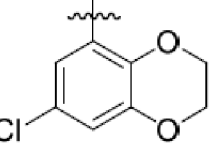
物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為 。於一些實施例

中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為

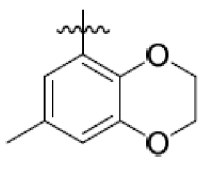


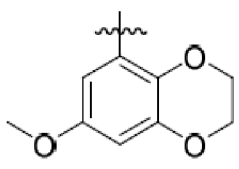
溶劑化物，其中Y為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其

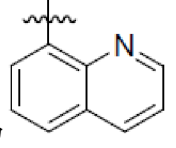
醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為 。於一些實施例中，為

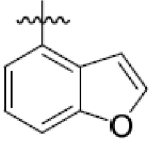
式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為 。

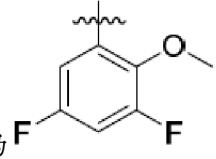
於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其

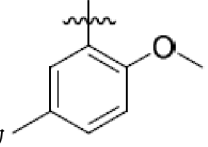
中Y為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受

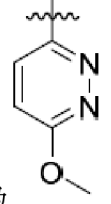
之鹽或溶劑化物，其中Y為。於一些實施例中，為式(I')化合

物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為。於一些實施例

中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑化物，其中Y為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為。於一些實施例中，為

式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為。

【0068】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(H)-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)CH₂-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(H)CH₂-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-CH₂N(R₉)-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-CH₂N(H)-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為鍵。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中

L_1 為 -O-。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 -C(O)-。

【0069】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 N。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 C(R₆)。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 C(H)。

【0070】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 係選自氫及 C₁-C₆ 烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 為 C₁-C₆ 烷基。

【0071】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₄ 係選自氫及 C₁-C₆ 烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₄ 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₄ 為 C₁-C₆ 烷基。

【0072】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 為氫且 R₄ 為 C₁-C₆ 烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 及 R₄ 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₃ 及 R₄ 為 C₁-C₆ 烷基。

【0073】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₆ 係選自氫及 C₁-C₆ 烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₆ 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R₆ 為 C₁-C₆ 烷基。

【0074】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為 C_1 - C_6 烷基。

【0075】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

【0076】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為 C_1 - C_6 烷基。

【0077】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之 C_3 - C_6 環烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1或2個 R_{13} 取代之 C_3 - C_6 環烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1個 R_{13} 取代之 C_3 - C_6 環烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之環丙基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1或2個 R_{13} 取代之環丙基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1個 R_{13} 取代之環丙基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之環丁基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1或2個 R_{13} 取代之環丁基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上

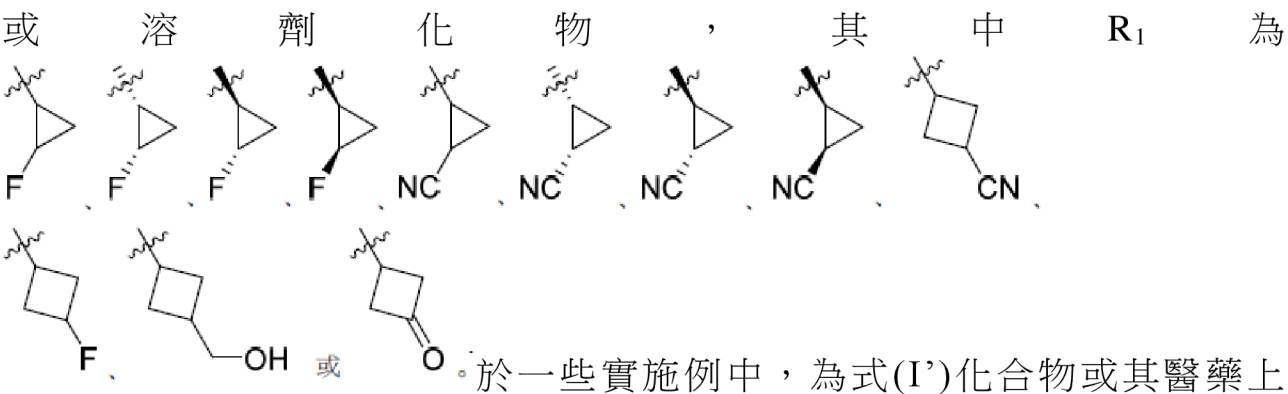
可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1個 R_{13} 取代之環丁基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之環戊基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之環己基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH及-CN。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 為-OH。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_{13} 為-CN。

【0078】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1、2或3個 R_{13} 取代之環丙基，且各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1或2個 R_{13} 取代之環丙基，且各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、

C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃係選自鹵素、-OH、-CN、C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為鹵素。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為氟。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為-OH。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為-CN。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丙基，且R₁₃為C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1、2或3個R₁₃取代之環丁基，且各R₁₃係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1或2個R₁₃取代之環丁基，且各R₁₃係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃係選自鹵素、-OH、-CN、C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為鹵素。於一些實施例中，為式(I')化合

物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為氟。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為-OH。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為-CN。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為經1個R₁₃取代之環丁基，且R₁₃為C₁-C₆烷氧基。

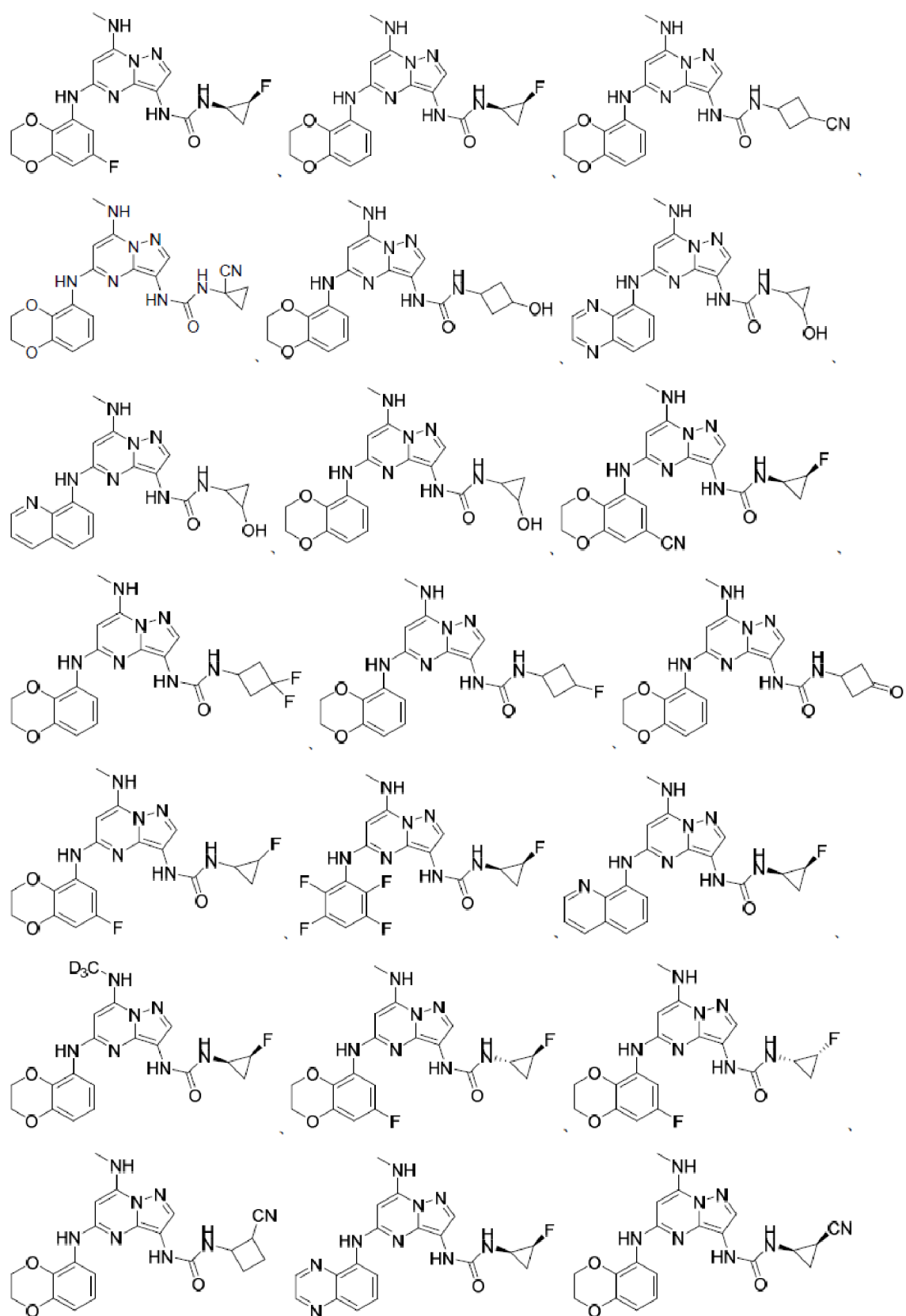
【0079】 於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽

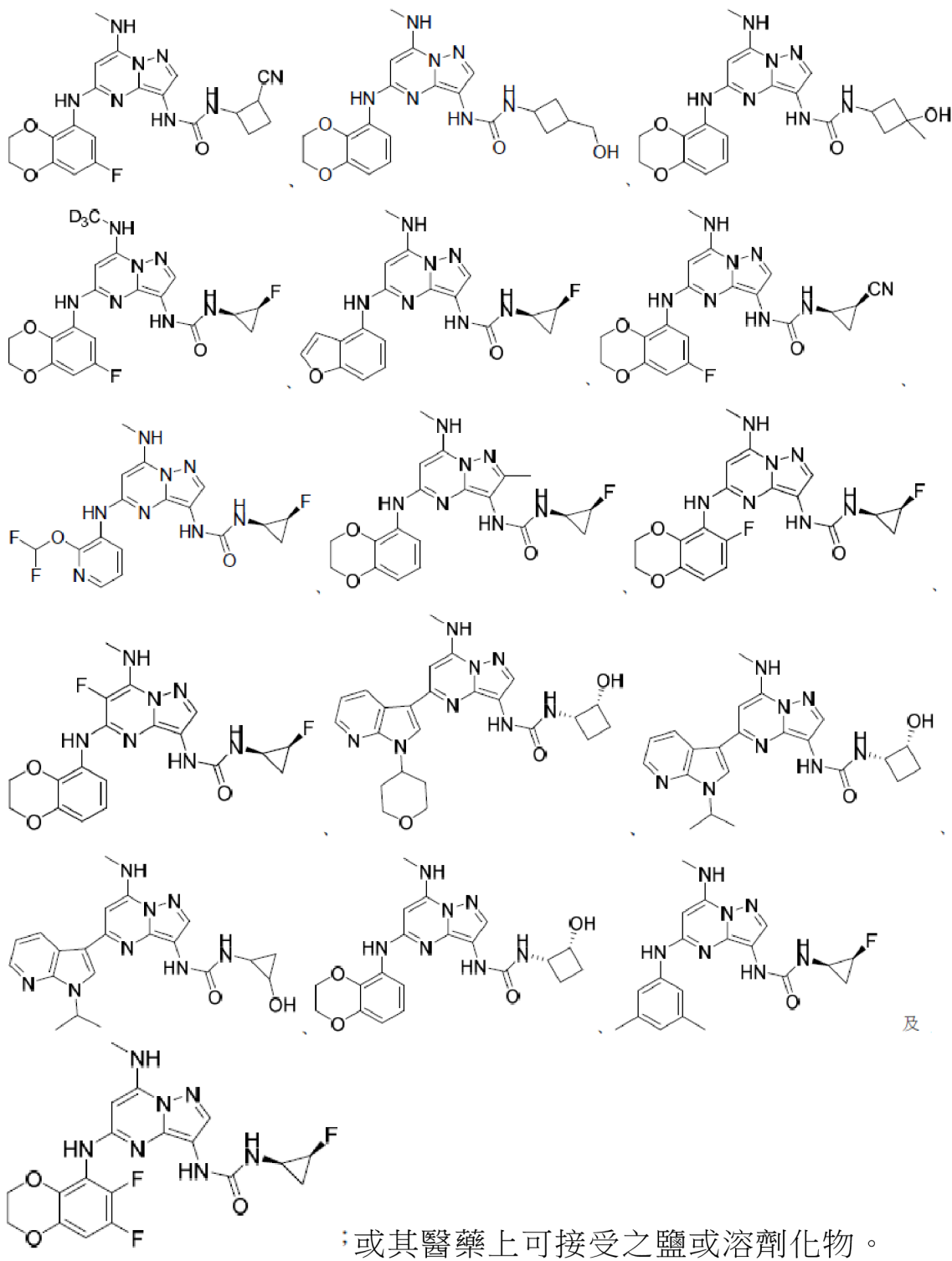


可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

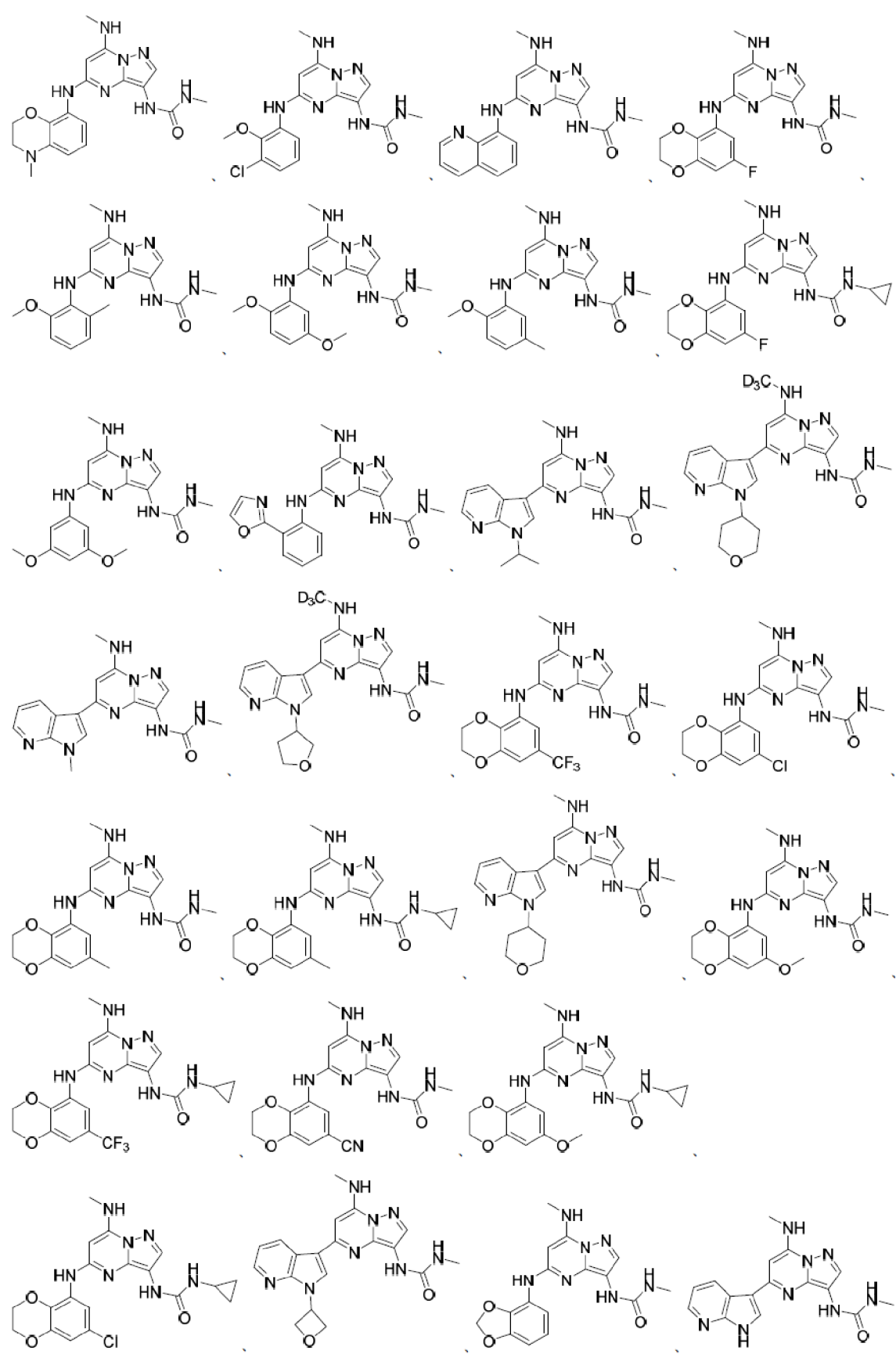
化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。於一些實施例中，為式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₁為 。

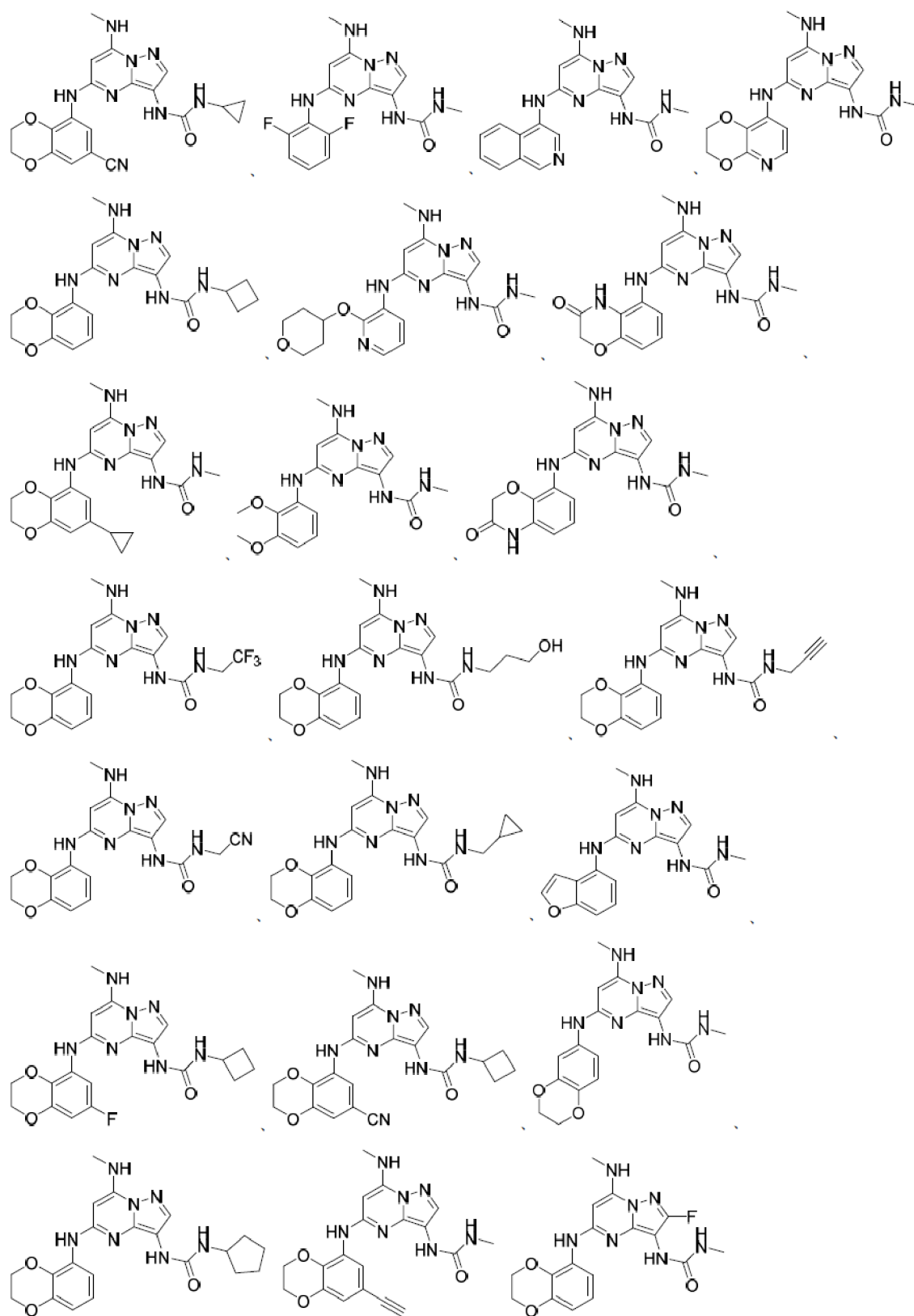
【0080】 於一些實施例中，本文中提供選自以下之化合物：

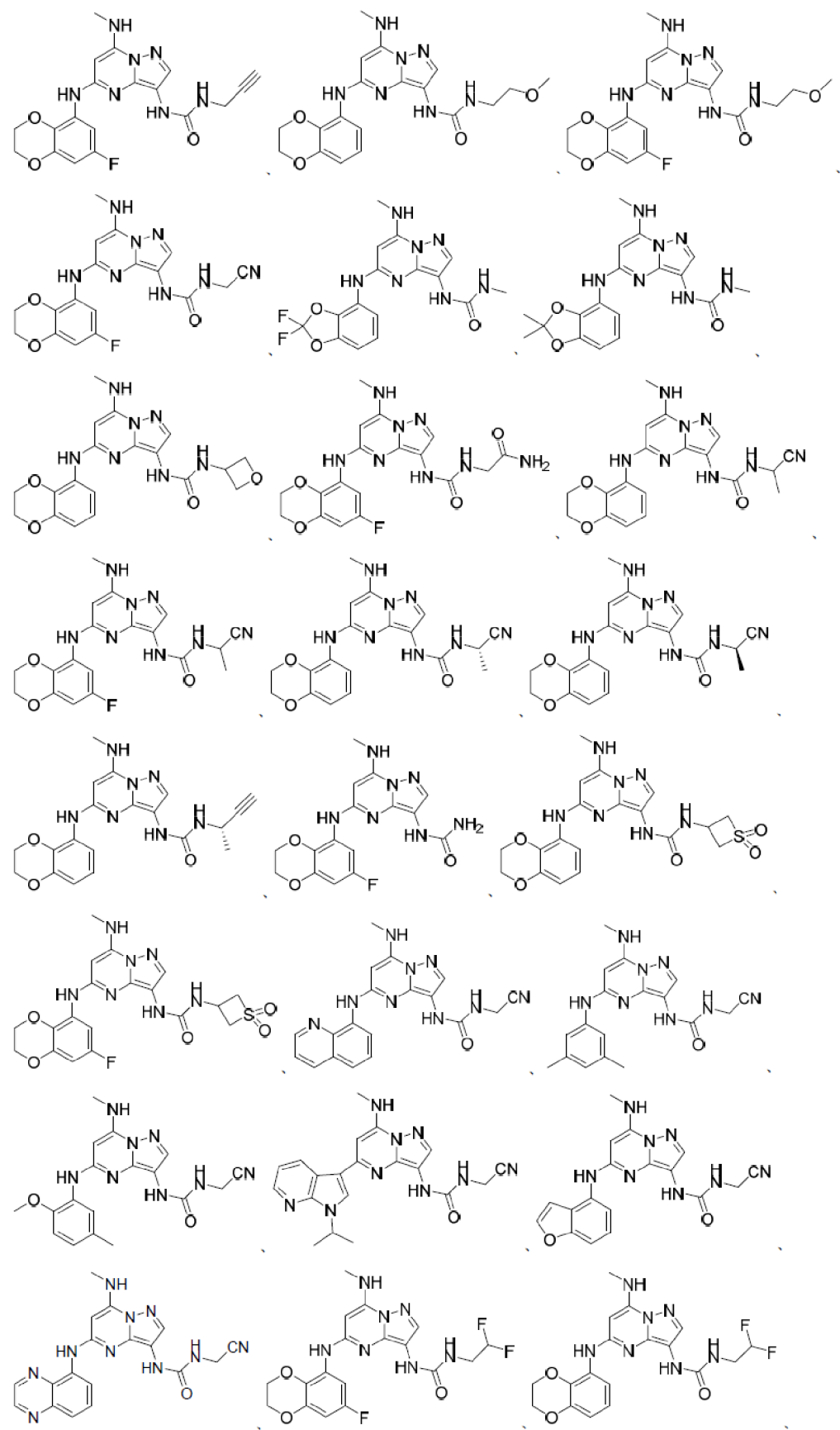


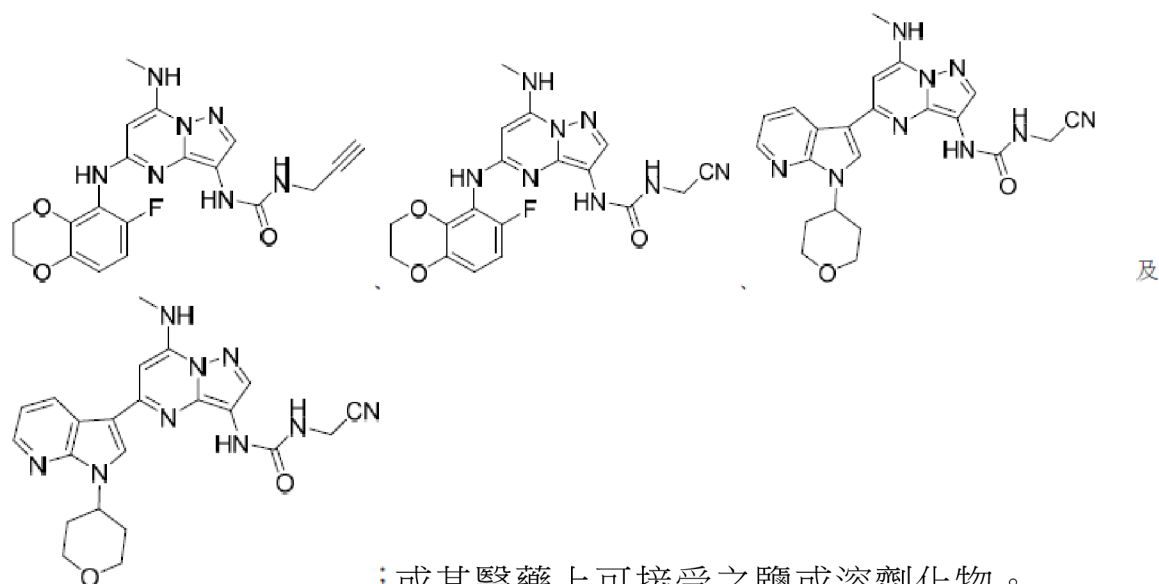


【0081】 於一些實施例中，本文中提供選自以下之化合物：









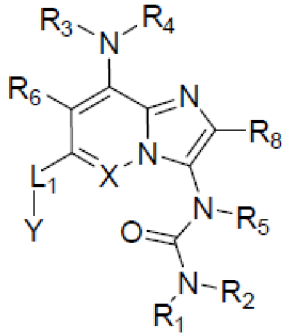
【0082】 本文中考慮以上針對各種變量所述之基團之任何組合。整篇本說明書，基團及其取代基可由熟習此項技術者選擇以提供穩定部分及化合物。

【0083】 於一些實施例中，該(等)治療劑(例如，式(I')化合物)係呈醫藥上可接受之鹽存在於醫藥組合物中。於一些實施例中，以上所述之任何化合物係適用於本文所述之任何方法或組合物。

【0084】 本文所述之式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物為TYK2假激酶配位體。本文所述之式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物及包含此等化合物之組合物可用於治療發炎性或自體免疫性疾病。

【0085】 本文所述之式(I)或(II)之脲化合物較對應醯胺化合物具有優越代謝穩定性及因此優越活體內暴露。脲化合物之改善之藥物動力學性質係歸因於當與簡單醯胺相比時脲官能之蛋白質水解穩定性。此外，將醯胺用脲置換會改變與施行同-、逆-脲構象之TYK2之假激酶域之結合相互作用的性質，其繼而表示N-H及C=O二者用於與蛋白質之後袋直接重要相互作用。結合模式之此變化導致TYK2活性及選擇性之不同SAR，以及脲化合物相對於醯胺化合物之改善之藥物動力學及藥理學特性。

【0086】 於一些實施例中，本文中提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：

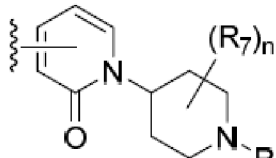


式(I)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉



雜芳基或雜芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R₁係選自氫、氖、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基及C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₇取代；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

各R₇係獨立地選自氖、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-

C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀S(=O)₂R₁₁、-S(=O)₂R₁₁及-S(=O)₂N(R₁₀)₂，其中C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₂-C₉雜芳基、-OR₁₂、-N(R₁₂)₂、-C(=O)OR₁₂及-C(=O)N(R₁₂)₂；或兩個R₇組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R₈為氫、氘、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氘代烷基；

R₉為氫或C₁-C₆烷基；

各R₁₀係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₂-C₉雜芳基、-OR₁₂、-N(R₁₂)₂、-C(=O)OR₁₂及-C(=O)N(R₁₂)₂之1、2或3個基團取代；

各R₁₁係獨立地選自C₁-C₆烷基及C₁-C₆雜烷基；

各R₁₂係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基及C₁-C₆鹵烷基；且

n為0、1、2、3或4。

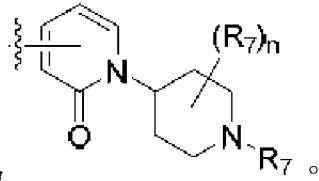
【0087】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₆-C₁₀芳基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之苯基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜芳基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化

物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個R₇取代。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及-CN。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個R₇組合以形成5-或6-員雜環烷基環。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基未經取代。

【0088】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2、3或4個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個R₇組合以形成5-或6-員雜

環烷基環。

【0089】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或



溶劑化物，其中Y為

【0090】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)-。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(H)-。於一些實施例中，為式(I)

化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)CH₂-。於一些

實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-

N(H)CH₂-。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑化物，其中L₁為-CH₂N(R₉)-。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-CH₂N(H)-。於一些實施例中，為

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為鍵。於一些實

施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-O-

。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，

其中L₁為-C(O)-。

【0091】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為N。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑化物，其中X為C(R₆)。於一些實施例中，為式(I)化合物或

其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(H)。

【0092】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₃係選自氫及C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(I)化合

物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₃為氫。於一些實施例中，為

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為 C_1 - C_6 烷基。

【0093】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。

【0094】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。

【0095】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為 C_1 - C_6 烷基。

【0096】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為 C_1 - C_6 烷基。

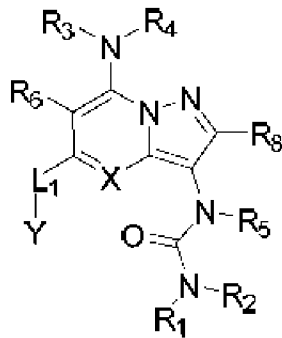
【0097】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

【0098】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為 C_1 - C_6 烷基。

【0099】 於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為氫。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為 C_1 - C_6 氘代烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_3 - C_6 環烷基。於一些實施例中，為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。

【0100】 於一些實施例中，本文中提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：

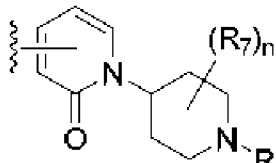


式(II)；

其中：

X為N或C(R_6)；

Y為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9



雜芳基或雜芳基或雜芳基視情況經1、2、3或4個 R_7 取代；

L_1 為鍵、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_9)-$ 、 $-N(R_9)CH_2-$ 或 $-CH_2N(R_9)-$ ；

R_1 係選自氫、氖、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基及 C_2-C_9 雜芳基，其中 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基或 C_2-C_9 雜芳基視情況經 1、2 或 3 個 R_7 取代；

R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫、氖、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 氖代烷基；

R_5 為氫或 C_1-C_6 烷基；

各 R_6 係獨立地選自氫、氖、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 氖代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氖、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 雜芳基視情況經選自以下之 1、2 或 3 個基團取代：鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_2-C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成 5-、6- 或 7- 員雜環烷基環或 4-、5- 或 6- 員環烷基環；

R_8 為氫、氖、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氖代烷基；

R_9 為氫或 C_1-C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_2-C_9 雜環烷基、 C_2-C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-$

$N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 鹵烷基；且

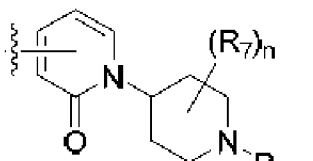
n 為0、1、2、3或4。

【0101】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6-C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2-C_9 雜芳基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為選自以下之 C_2-C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個 R_7 取代。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 $-CN$ 。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 烷氧基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個 R_7 組合以形成5-或6-員雜環烷基環。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為選自以下之 C_2-C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基。

嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基未經取代。

【0102】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2、3或4個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個R₇組合以形成5-或6-員雜環烷基環。

【0103】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽



或溶劑化物，其中Y為

【0104】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(H)-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)CH₂-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(H)CH₂-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-CH₂N(R₉)-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-CH₂N(H)-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為鍵。於

一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為-O-。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為-C(O)-。

【0105】於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為N。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(R_6)。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(H)。

【0106】於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 係選自氫及C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為C₁-C₆烷基。

【0107】於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 係選自氫及C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為C₁-C₆烷基。

【0108】於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為C₁-C₆烷基。

【0109】於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 係選自氫及C₁-C₆烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。於一些實施例中，

為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為 C_1 - C_6 烷基。

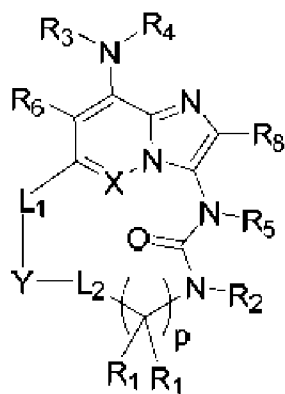
【0110】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為 C_1 - C_6 烷基。

【0111】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

【0112】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為 C_1 - C_6 烷基。

【0113】 於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為氫。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為 C_1 - C_6 氘代烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_3 - C_6 環烷基。於一些實施例中，為式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。

【0114】 於一些實施例中，本文中提供式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：



式(III)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

L₂為鍵、-N(R₉)-、-O-、C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；

各R₁係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀S(=O)₂R₁₁、-S(=O)₂R₁₁及-S(=O)₂N(R₁₀)₂；或兩個R₁組合以形成3-、4-、5-或6-員環烷基環或3-、4-、5-或6-員雜環烷基環；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氘、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基及C₂-C₉雜環烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氘、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氘代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R_8 為氫、氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

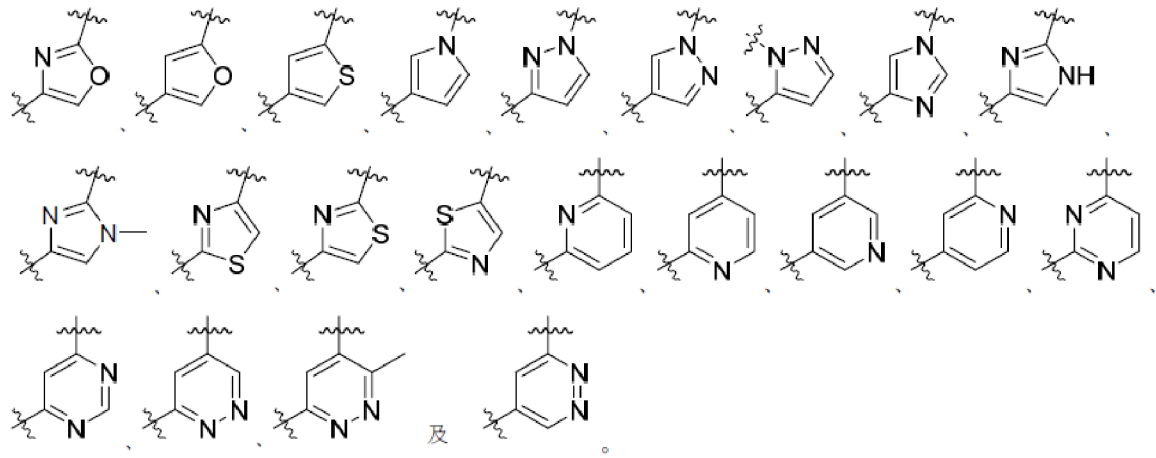
各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；且

p 為0、1、2、3或4。

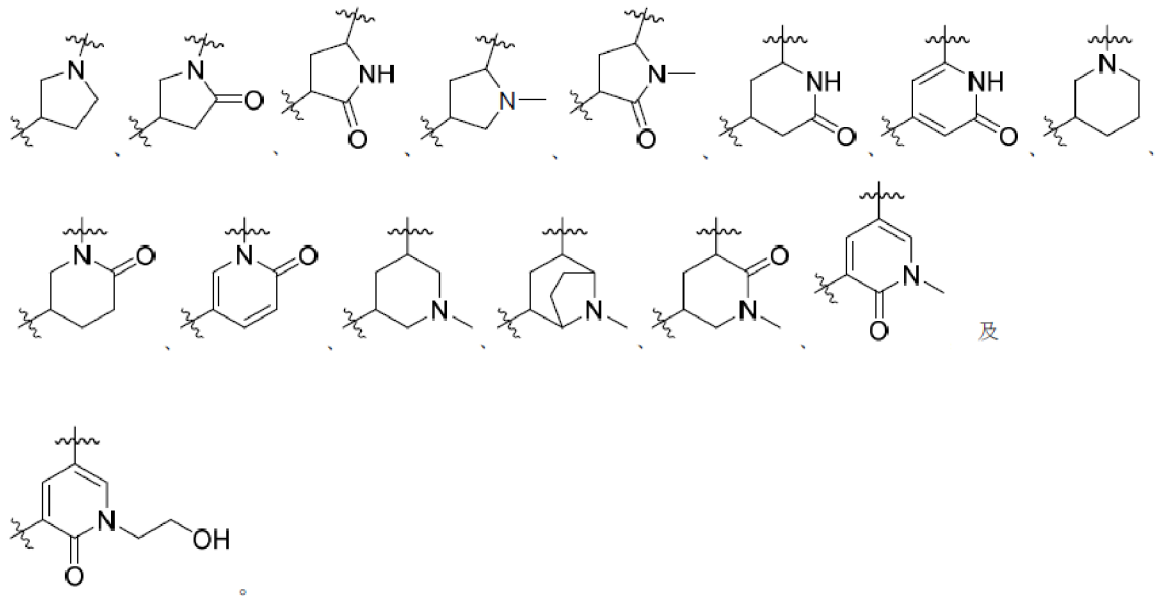
【0115】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6 - C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(III)化合物或

其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為未經取代之苯基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜芳基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個R₇取代。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及-CN。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：



【0116】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2、3或4個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式

(III) 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜環烷基：



【0117】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(R_9)-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(R_9)CH_2-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(H)CH_2-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-CH_2N(R_9)-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-CH_2N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為鍵。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-O-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-C(O)-$ 。

【0118】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₂為-N(R₉)-。於一些實施例中，為式(III)化合物或其

醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 $-N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為鍵。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 $-O-$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_3-C_6 環烷基。

【0119】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 N 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 $C(R_6)$ 。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 $C(H)$ 。

【0120】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為 C_1-C_6 烷基。

【0121】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【0122】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為氫。於一些實施

例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。

【0123】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為 C_1 - C_6 烷基。

【0124】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為 C_1 - C_6 烷基。

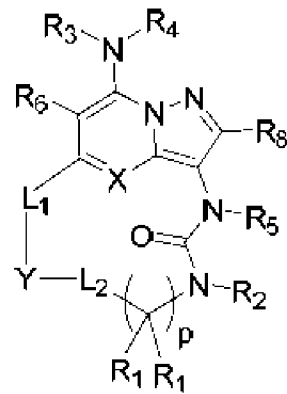
【0125】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

【0126】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為 C_1 - C_6 烷基。

【0127】 於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_1 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_1 為氫。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個 R_1 組合以形成3-、4-、5-或6-員環烷基環或3-、4-、5-或6-員雜環烷基環。

於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中p為0。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中p為1。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中p為2。於一些實施例中，為式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中p為3。

【0128】 於一些實施例中，本文中提供式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物：



式(IV)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

L₂為鍵、-N(R₉)-、-O-、C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；

各R₁係獨立地選自氬、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-

$C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ；或兩個 R_1 組合以形成3-、4-、5-或6-員環烷基環或3-、4-、5-或6-員雜環烷基環；

R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_2 - C_9 雜環烷基；

R_5 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_6 係獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 氖代烷基；

各 R_7 係獨立地選自氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$ 、 $-S(=O)_2R_{11}$ 及 $-S(=O)_2N(R_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R_8 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

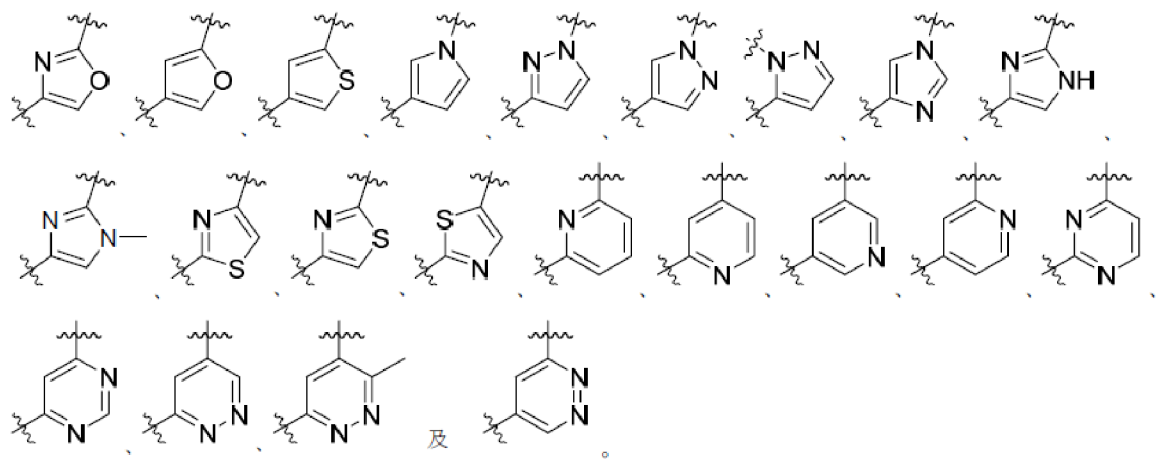
各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 之1、2或3個基團取代；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

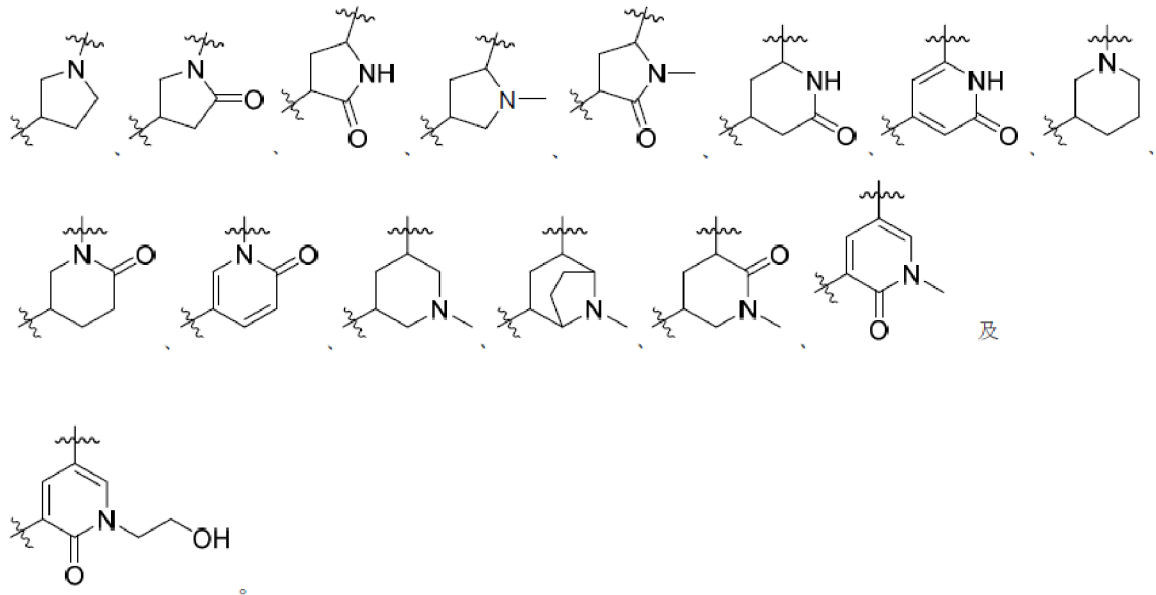
各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；且

p 為0、1、2、3或4。

【0129】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6 - C_{10} 芳基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為未經取代之苯基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為選自以下之 C_2 - C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個 R_7 取代。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_7 係選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及-CN。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 Y 為選自以下之 C_2 - C_9 雜芳基：



【0130】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜環烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2、3或4個R₇取代之C₃-C₆環烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中R₇係選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基及側氧基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜環烷基：



【0131】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中L₁為-N(R₉)-。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其

醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(R_9)CH_2-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(H)CH_2-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-CH_2N(R_9)-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-CH_2N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為鍵。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-O-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-C(O)-$ 。

【0132】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 $-N(R_9)-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 $-N(H)-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為鍵。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 $-O-$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_2 為 C_3-C_6 環烷基。

【0133】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 N 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 $C(R_6)$ 。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 $C(H)$ 。

【0134】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑化物，其中 R_3 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為 C_1-C_6 烷基。

【0135】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【0136】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【0137】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為 C_1-C_6 烷基。

【0138】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 係選自氫及 C_1-C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_8 為 C_1-C_6

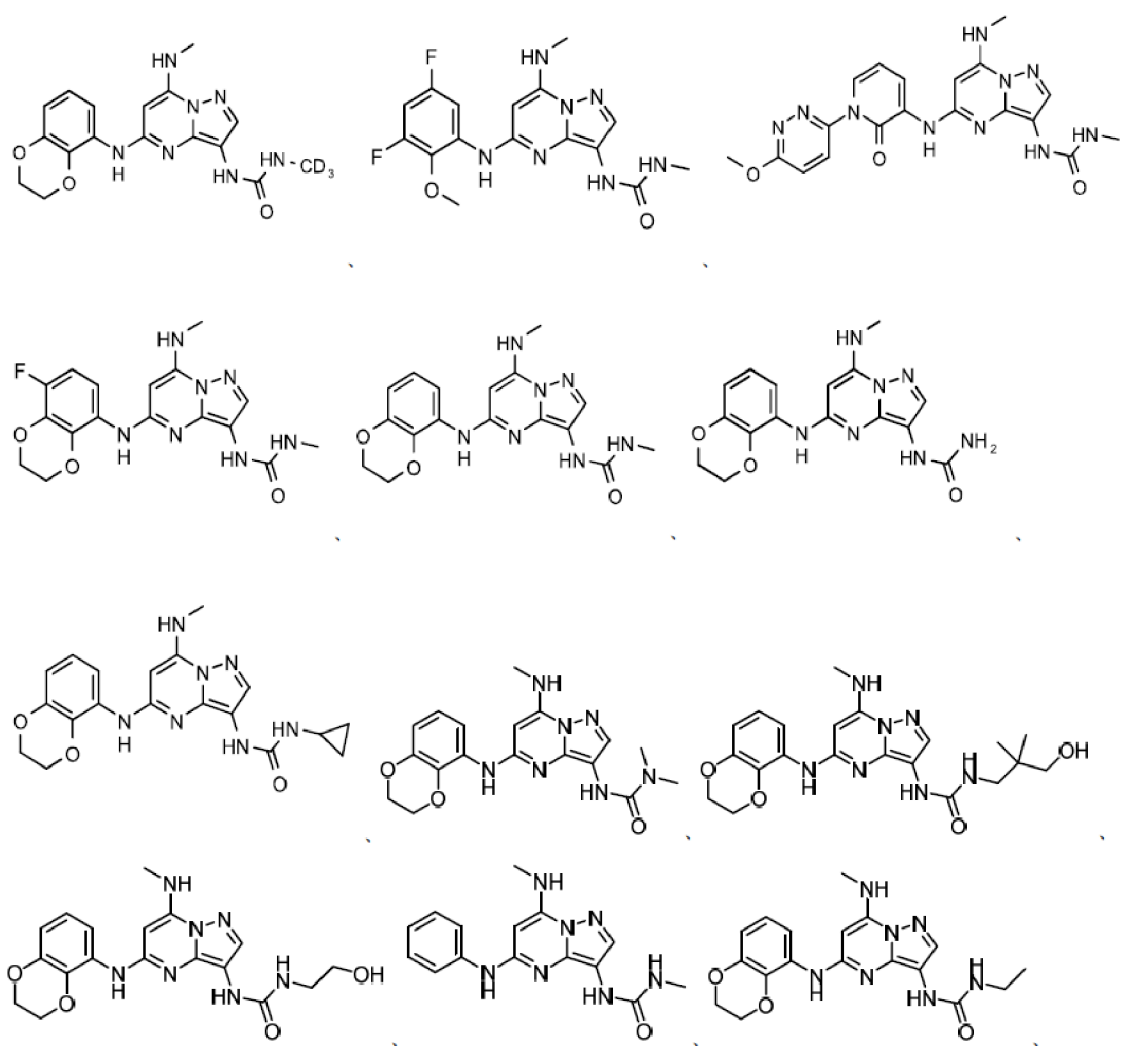
烷基。

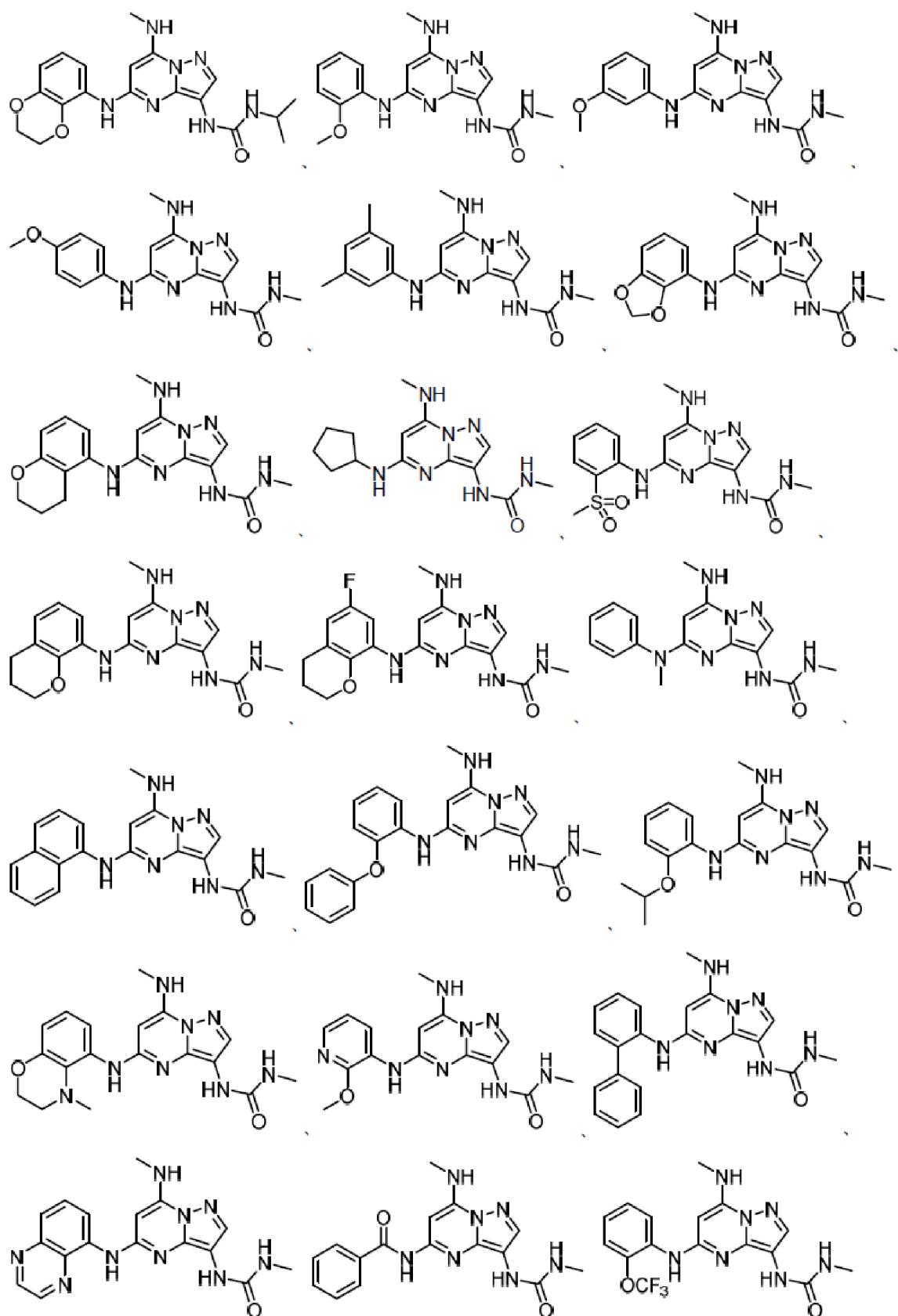
【0139】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

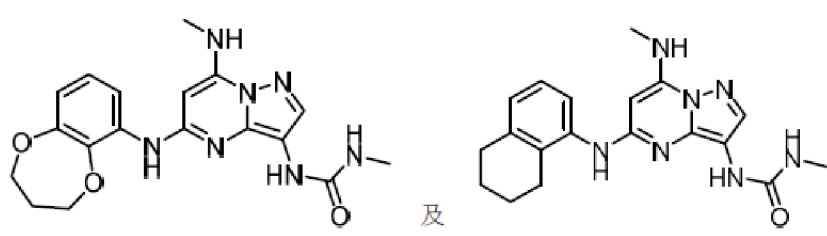
【0140】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_2 為 C_1 - C_6 烷基。

【0141】 於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_1 係選自氫及 C_1 - C_6 烷基。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_1 為氫。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中兩個 R_1 組合以形成3-、4-、5-或6-員環烷基環或3-、4-、5-或6-員雜環烷基環。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為0。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為1。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為2。於一些實施例中，為式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 p 為3。

【0142】 於一些實施例中，本文中提供選自以下之化合物：

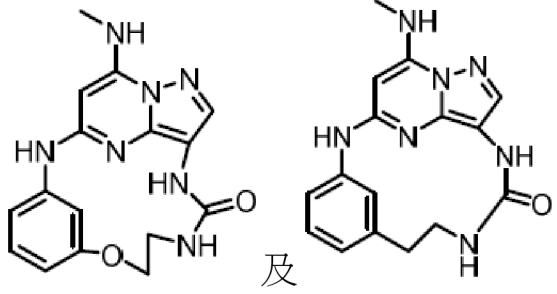






；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0143】 於一些實施例中，本文中提供選自以下之化合物：



；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0144】 本文中考慮以上針對各種變量所述之基團之任何組合。整篇本說明書，基團及其取代基可由熟習此項技術者經選擇以提供穩定部分及化合物。

【0145】 於一些實施例中，該(等)治療劑(例如，式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物)係呈醫藥上可接受之鹽存在於醫藥組合物中。於一些實施例中，以上所述之任何化合物係適用於本文所述之任何方法或組合物。

本文中所揭示之化合物之另外形式

異構體

【0146】 此外，於一些實施例中，本文中所述化合物呈幾何異構體存在。於一些實施例中，本文中所述化合物具有一或多個雙鍵。本文中呈現之化合物包含所有順式、反式、同、逆、異側(*E*)及同側(*Z*)異構體以及其對應混合物。於一些情況下，化合物呈互變異構體存在。本文中所述化合物包含本文中所述之式內之所有可能互變異構體。於一些情況下，本文中所述化合物具有一或多個對掌性中心及各中心以R構型或S構型存在。

本文中所述化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其對應混合物。於本文中所提供之化合物及方法之另外實施例中，自單一製備步驟、組合或互變產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物可用於本文所述應用中。於一些實施例中，本文中所述化合物係藉由外消旋混合物之對掌性層析法解析呈光學純對映異構體製備。於一些實施例中，本文中所述化合物係藉由使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構體化合物，將該等非對映異構體分離及回收光學純對映異構體呈其個別立體異構體製備。於一些實施例中，可解離複合體係較佳(例如，結晶非對映異構體鹽)。於一些實施例中，該等非對映異構體具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)及利用此等不同分離。於一些實施例中，該等非對映異構體藉由對掌性層析法，或較佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。於一些實施例中，然後藉由不導致外消旋化之任何實際方法將光學純對映異構體連同解析劑回收。

經標記之化合物

【0147】 於一些實施例中，本文中所述化合物呈其同位素標記形式存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等同位素標記化合物來治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與作為醫藥組合物之此等同位素標記化合物來治療疾病之方法。因此，於一些實施例中，本文中所揭示之化合物包括同位素標記化合物，其與本文中所詳述之彼等相同，但是事實上一或多個原子經具有不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。併入本文中所述化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及

氯之同位素，諸如各自為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素之本文中所
述化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑化物、水合物或衍生物係於本
發明之範圍內。某些同位素標記化合物，例如，併入放射性同位素(諸如
 ^3H 及 ^{14}C)之彼等可用於藥物及/或受質組織分佈檢定。氘代(即， ^3H)及碳-
14 (即， ^{14}C)同位素針對其易於製備及可檢測性係特別佳的。另外，經重
同位素，諸如氘，即， ^2H 取代產生自更大代謝穩定性產生之某些治療優
點，例如，增加之活體內半衰期或減少之劑量需求。於一些實施例中，經
同位素標記之化合物、其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑化物、水合物或衍
生物係藉由任何適宜方法製備。

【0148】 於一些實施例中，本文中所述化合物藉由其他方式標記，
包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標籤或化學發光標籤。

醫藥上可接受之鹽

【0149】 於一些實施例中，本文中所述化合物呈其醫藥上可接受之
鹽存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等醫藥上
可接受之鹽來治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包
括藉由投與作為醫藥組合物之此等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。

【0150】 於一些實施例中，本文中所述化合物具有酸性或鹼性基團
及因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥上
可接受之鹽。於一些實施例中，此等鹽在本文中所述化合物之最後分離及
純化期間原位製備或藉由使呈其游離形式之經純化之化合物與適宜酸或鹼
單獨反應，及分離因此形成之鹽來製備。

溶劑化物

【0151】 於一些實施例中，本文中所述化合物呈溶劑化物存在。於一些實施例中，為藉由投與此等溶劑化物來治療疾病之方法。本文中另外描述藉由投與作為醫藥組合物之此等溶劑化物來治療疾病之方法。

【0152】 溶劑化物含有化學計量或非化學計量之溶劑，及於一些實施例中，在利用醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)結晶過程期間形成。當溶劑為水時，形成水合物，或當溶劑為醇時，形成醇化物。本文中所述化合物之溶劑化物在本文中所述方法期間方便地製備或形成。僅舉例而言，本文中所述化合物之水合物藉由使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或MeOH)自水性/有機溶劑混合物再結晶方便地製備。此外，本文中所提供之化合物呈非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，認為溶劑化形式等效於非溶劑化形式。

化合物之合成

【0153】 於一些實施例中，本文中所述化合物之合成係使用化學文獻中所述之方法，使用本文中所述方法，或藉由其組合實現。此外，本文中所呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可變化。

【0154】 於其他實施例中，用於合成本文中所述化合物之起始物質及試劑經合成或獲自商業來源，諸如(但不限於) Sigma-Aldrich、FischerScientific (Fischer Chemicals)及AcrosOrganics。

【0155】 於另外實施例中，本文中所述化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文中所述技術及材料以及此項技術中公認之彼等，諸如述於(例如) Fieser及Fieser之Reagents for Organic Synthesis，第1至17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd之Chemistry of Carbon

Compound，第1至5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions，第1至40卷(John Wiley and Sons, 1991)，Larock之Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)，March, Advanced Organic Chemistry 第4版 (Wiley 1992)；Carey 及 Sundberg，Advanced Organic Chemistry 第4版，第A及B卷(Plenum 2000, 2001)，及Green及Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis 第3版，(Wiley 1999) (針對此揭示內容，其所有係以引用的方式併入)中之彼等合成。用於製備如本文中所揭示之化合物之一般方法可衍生自反應及該等反應可藉由使用適宜試劑及條件修改，以引入如本文中所提供之式中所見之各種部分。作為指南，可利用下列合成方法。

使用保護基

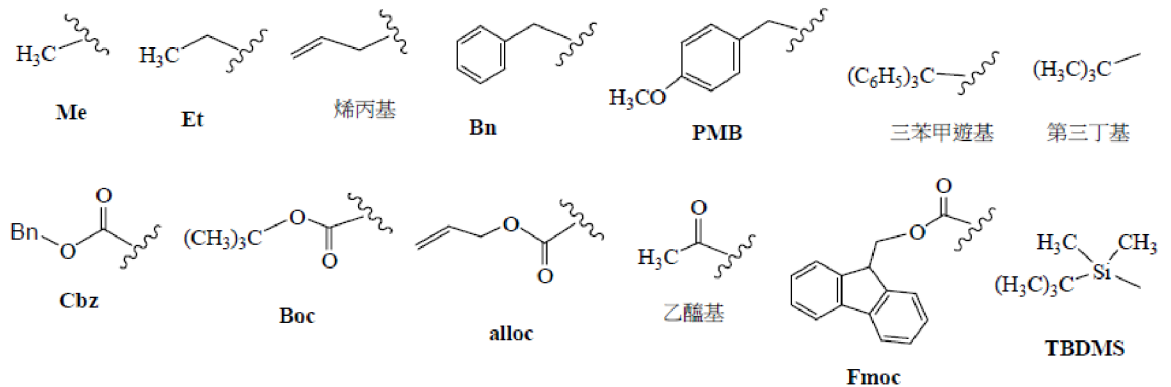
【0156】於所述反應中，可必要保護反應性官能基，例如，羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，其中此等係最後產物中所需以避免其非所需參與反應。保護基係用於阻斷反應性部分之一些或所有及防止此等基團參與化學反應直至移除該保護基。較佳地，各保護基可藉由不同方法移除。在完全不同反應條件下裂解之保護基滿足不同移除之要求。

【0157】保護基可藉由酸、鹼、還原條件(諸如例如，氫解)及/或氧化條件移除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙縮醛及第三丁基二甲基矽基之基團係酸不穩定及可用於在存在利用Cbz基團(其可藉由氫解移除)及Fmoc基團(其係鹼不穩定)保護之胺基下保護羧基及羥基反應性部分。羧酸及羥基反應性部分可在存在利用酸不穩定基團(諸如胺基甲酸第三丁酯)或利用酸及鹼均穩定但是可水解移除之胺基甲酸酯阻斷之胺下利用鹼不穩定基團(諸如但不限於甲基、乙基及乙醯基)阻斷。

【0158】 羧酸及羥基反應性部分亦可利用可水解移除保護基(諸如苄基)阻斷，而能與酸氫鍵合之胺基可利用鹼不穩定基團(諸如Fmoc)阻斷。羧酸反應性部分可藉由轉化成如本文中所例示之簡單酯化合物(其包括轉化成烷基酯)保護，或其可利用可氧化移除保護基(諸如2,4-二甲氧基苄基)阻斷，而共存胺基可利用氟化物不穩定胺基甲酸矽酯阻斷。

【0159】 在存在酸及鹼保護基下，烯丙基阻斷基團係可用，因為前者係穩定且可隨後藉由金屬或pi-酸觸媒移除。例如，經烯丙基阻斷之羧酸可在存在酸不穩定胺基甲酸第三丁酯或鹼不穩定乙酸酯胺保護基下利用Pd⁰催化反應脫去保護基。保護基之又一形式為樹脂，化合物或中間體可連接至該樹脂。只要將殘基連接至樹脂，官能基經阻斷且不可反應。一旦自樹脂釋放，官能基可得以反應。

【0160】 典型阻斷/保護基可係選自：



【0161】 其他保護基加上可適用於創建保護基及其移除之技術之詳細描述述於Greene及Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，Wiley & Sons, New York, NY, 1999，及Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994中，針對此揭示內容其係以引用的方式併入本文中。

治療及預防之方法

【0162】 於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀係選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、狼瘡、腸道腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為類風濕性關節炎。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為多發性硬化症。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為牛皮癬。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免

疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為狼瘡。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為腸道腸病。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為克羅恩氏病。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為潰瘍性結腸炎。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為僵直性脊椎炎。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為白斑病。於一些實施例中，為一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中該疾病、病症或病狀為異位性皮膚炎。

醫藥組合物及投與方法

【0163】本文中所述之TYK2假激酶配位體係以適用於投與之生物相容形式向個體投與以治療或預防疾病、病症或病狀。如本文中所述之TYK2假激酶配位體之投與可以任何藥理形式，包括治療上有效量之單獨TYK2假激酶配位體或與醫藥上可接受之載劑組合。

【0164】於某些實施例中，本文中所述化合物係呈純化學品投與。於其他實施例中，本文中所述化合物係與基於所選投與途徑及如述於(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro，第21版，Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中之標準醫藥實務選擇之醫藥上適宜或可接受載劑(本文中亦稱作醫藥上適宜(或可接受)賦形劑，生理上適宜(或可接受)賦形劑，或生理上適宜(或可接受)載劑)組合。

【0165】因此，本文中提供醫藥組合物，其包含本文中所述之至少一種化合物，或醫藥上可接受之鹽連同一或多種醫藥上可接受之載劑。若載劑與組合物之其他成分相容且不對組合物之接受者(即，個體)有害，則該(等)載劑(或該(等)賦形劑)係可接受或適宜。

【0166】於一些實施例中，為醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(III)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。於一些實施例中，為醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及式(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【0167】 另一實施例提供醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I')、(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。於一些實施例中，為醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。於一些實施例中，為醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。於一些實施例中，為醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。於一些實施例中，為醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。於一些實施例中，為醫藥組合物，其基本上由醫藥上可接受之載劑及式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物組成。

【0168】 於某些實施例中，如本文中所述之化合物係實質上純，因為其含有少於約5%，或少於約1%，或少於約0.1%之其他有機小分子，諸如(例如)於合成方法之步驟中之一或多者中產生之污染中間體或副產物。

【0169】 此等調配物包含適用於口服、局部、頰、非經腸(例如，皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)或氣溶膠投與之彼等。

【0170】 示例性醫藥組合物係以醫藥製劑之形式，例如，以固體、半固體或液體形式使用，其包含所揭示化合物中之一或多者作為活性成分於與適用於外部、腸內或非經腸應用之有機或無機載劑或賦形劑之混合物中。於一些實施例中，該活性成分(例如)利用通常無毒醫藥上可接受之載劑配混用於錠劑、丸劑、膠囊劑、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及適用於使用之任何其他形式。活性目標化合物係以足以在疾病之處理或調節後產生所需效應之量包含於醫藥組合物中。

【0171】 於一些實施例中，本文中所述之TYK2假激酶配位體係以適用於局部投與之生物相容形式向個體投與以治療或預防真皮疾病、病症或病狀。「適用於局部投與之生物相容形式」意指待投與之TYK2假激酶配位體之形式，其中任何毒性效應勝過抑制劑之治療效應。如本文中所述之TYK2假激酶配位體之投與可以任何藥理形式，包括治療上有效量之單獨TYK2假激酶配位體或與醫藥上可接受之載劑組合。

【0172】 TYK2假激酶配位體之局部投與可以氣溶膠、半固體醫藥組合物、粉末或溶液之形式存在。術語「半固體組合物」意指軟膏、乳霜、藥膏、果凍或適用於施覆至皮膚之實質上相似一致性之其他醫藥組合物。半固體組合物之實例係於The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman及Kanig，由Lea及Febiger出版(1970)之第17章及Remington's Pharmaceutical Sciences，第15版(1975)由Mack Publishing Company出版之第67章中提供。

【0173】 真皮或皮膚貼片為經皮遞送本文中所述之治療劑或醫藥組合物之另一方法。貼片可提供吸收增強劑(諸如DMSO)以增加化合物之吸收。貼片可包含控制藥物遞送至皮膚之速率之彼等。貼片可提供各種給藥系統，各自包括儲積系統或單片系統。儲積設計可(例如)具有四層：直接接觸皮膚之黏附層、控制藥物分子之擴散之控制膜、藥物分子之儲積及防水背襯。此設計歷時指定時間段遞送均勻量之藥物，遞送速率必須小於不同類型皮膚之飽和限度。單片設計(例如)通常僅具有三層：黏附層、含有化合物之聚合物基質及防水背襯。此設計將飽和量之藥物帶至皮膚。從而，遞送由皮膚控制。隨著藥物量於貼片中減少至飽和含量以下，遞送速率下降。

【0174】 於一個實施例中，局部組合物可(例如)採用基於聚丙烯酸或聚丙烯醯胺之水凝膠之形式；呈軟膏，例如，利用聚乙二醇(PEG)作為載劑，如標準軟膏DAB 8 (50% PEG 300，50% PEG 1500)；或呈乳液，尤其基於油包水或水包油之微乳液，視情況利用增加之脂質體。適宜滲透加速劑(夾帶劑)包括亞砒衍生物(諸如二甲亞砒(DMSO)或癸基甲基亞砒(癸基-MSO))及卡必醇(transcutol) (二乙二醇單乙醚)或環糊精；以及吡咯啉酮，例如2-吡咯啉酮、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮-5-甲酸或可生物降解N-(2-羥乙基)-2-吡咯啉酮及其脂肪酸酯；脲衍生物，諸如十二烷基脲、1,3-二十二烷基脲及1,3-二苯基脲；萜，例如D-檸檬烯、薄荷酮、 α -萜品醇、香芹酮、檸檬烯氧化物或1,8-桉油酚。

【0175】 軟膏、膏劑、乳霜及凝膠亦可含有賦形劑，諸如澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸及滑石或其混合物。粉末及噴霧亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。可藉由用於製備氣溶膠藥物常規所用之已知方法中之任一者將奈米結晶抗菌金屬之溶液轉化成氣溶膠或噴霧。一般而言，此等方法包括加壓或提供用於將溶液之容器加壓之裝置，通常利用惰性載體氣體，及使經加壓之氣體通過小孔。噴霧可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴(諸如丁烷及丙烷)。

【0176】 載劑亦可含有用於修改或維持調配物之pH、滲透壓、黏度、透明度、顏色、無菌、穩定性、溶解速率或氣味之其他醫藥上可接受之賦形劑。抗皮膚老化組合物亦可進一步包含抗氧化劑、防曬劑、天然類視色素(例如，視黃醇)及皮膚治療組合物中常見之其他添加劑。

【0177】 於用於製備固體組合物(諸如錠劑)之一些實施例中，將主

要活性成分與醫藥載劑，例如，習知製錠成分(諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠)及其他醫藥稀釋劑(例如，水)混合，以形成含有所揭示化合物或其無毒醫藥上可接受之鹽之均勻混合物之固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物均勻時，其意指活性成分在整個組合物中均勻分散使得容易將該組合物細分成等效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊劑。

【0178】 於用於口服投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、粉末、顆粒及類似者)中，將標的組合物與一或多種醫藥上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或下列中之任一者混合：(1)填料或增量劑，諸如澱粉、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如例如，羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉、瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如例如，多庫酯鈉、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。於膠囊劑、錠劑及丸劑之情況下，於一些實施例中，該等組合物包含緩衝劑。於一些實施例中，亦採用相似類型之固體組合物作為使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及類似者之此等賦形劑之軟及硬填充之明膠膠囊中的填料。

【0179】 於一些實施例中，錠劑係藉由壓製或模製，視情況利用一

或多種配合成分製備。於一些實施例中，壓錠劑係使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，澱粉乙醇酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備。於一些實施例中，模製錠劑係藉由於適宜機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕之標的組合物之混合物來製備。於一些實施例中，將錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣丸、膠囊劑、丸劑及顆粒)刻痕或利用塗層及殼(諸如腸衣及其他塗層)製備。

【0180】 用於吸入或吹入之組合物包括含於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉末。用於口服投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除了標的組合物外，於一些實施例中，該等液體劑型含有惰性稀釋劑(諸如例如，水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜基醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0181】 於一些實施例中，除了標的組合物外，懸浮液含有懸浮劑，例如，乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0182】 於一些實施例中，除了標的組合物外，粉末及噴霧含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。於一些實施例中，噴霧另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴(諸如丁烷及丙烷)。

【0183】 本文中所揭示之組合物及化合物或者藉由氣溶膠投與。此

係藉由製備含有化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體粒子實現。於一些實施例中，使用非水性(例如，氟碳推進劑)懸浮液。於一些實施例中，使用音波噴霧器，因為其將溶劑暴露至剪切最小化，其導致標的組合物中含有之化合物之降解。通常，水性氣溶膠係藉由調配標的組合物之水性溶液或懸浮液連同習知醫藥上可接受之載劑及穩定劑來製備。該等載劑及穩定劑隨著特定標的組合物之要求變化，但是通常包括非離子表面活性劑(吐溫(Tween)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、無害蛋白質(如血清白蛋白)、脫水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、胺基酸(諸如甘氨酸)、緩衝液、鹽、糖或糖醇。氣溶膠一般自等滲溶液製備。

【0184】 適用於非經腸投與之醫藥組合物包含標的組合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或無菌粉末組合，在使用之前將該等粉末再復水成無菌可注射溶液或分散液，於一些實施例中，該等溶液或分散液含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、致使調配物與意欲接受者之血液等滲之溶質或懸浮或增稠劑。

【0185】 醫藥組合物中採用之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及類似者)及其適宜混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯及環糊精)。適當流動性係(例如)藉由使用塗層材料(諸如卵磷脂)，在分散液之情況下藉由維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑來維持。

【0186】 包含本文中所述之至少一種化合物之組合物之劑量不同，取決於患者(例如，人類)之情況，即，疾病之階段、一般健康狀態、年齡及其他因素。

【0187】 醫藥組合物係以適於待治療(或預防)之疾病之方式投與。

適宜劑量及投與之適宜持續時間及頻率將由如患者之病狀、患者之疾病之類型及嚴重度、活性成分之特定形式及投與方法之此等因素確定。一般而言，適宜劑量及治療方案以足以提供治療及/或預防效益(例如，改善之臨床結果，諸如更頻繁完全或部分緩解，或更長無疾病生存期及/或總生存期，或症狀嚴重度之減輕)之量提供該(等)組合物。最佳劑量一般使用實驗模型及/或臨床試驗確定。於一些實施例中，最佳劑量取決於患者之體質、體重或血容量。

【0188】 口服劑量通常範圍自約1.0 mg至約1000 mg，每天一至四次或更多。

【0189】 可取決於劑量調配物之藥物動力學參數及所用之投與途徑重複劑量投與。

【0190】 以易於投與及劑量均勻性之單位劑型調配組合物係尤其有利的。如本文中所用之單位劑型係指適合作為待治療之哺乳動物個體之單位劑量之物理離散單元；各單元含有經計算產生所需治療效應之預定數量之活性化合物聯合所需醫藥載劑。單位劑型之規格係藉由及直接取決於以下指示：**(a)** TYK2假激酶配位體之獨特特徵及待達成之特定治療效應及**(b)**將此活性化合物配混用於治療個體之過敏之技術中固有限制。特定劑量可由一般技術者，例如，根據患者之近似體重或身體表面積或待佔用之身體空間之體積容易計算得。劑量亦取決於所選投與之特定途徑計算。確定治療之適宜劑量所需之計算之進一步精修係由一般技術者常規進行。此等計算可在無不當實驗下由熟習此項技術者根據本文中於標靶細胞之檢定製備中所揭示之TYK2假激酶配位體活性進行。精確劑量係結合標準劑量-反應研究確定。應瞭解，實際投與之組合物之量將由實務者根據相關情

況，包括待治療之病狀、待投與之組合物之選擇、個別患者之年齡、體重及反應、患者之症狀之嚴重度及所選投與途徑確定。

【0191】 此等TYK2假激酶配位體之毒性及治療功效可藉由細胞培養物或實驗動物中(例如)用於測定LD₅₀ (50%群體致死之劑量)及ED₅₀ (50%群體中治療上有效的劑量)之標準醫藥程序測定。毒性與治療效應之間之劑量比率為治療指數及可將其表示為比率LD₅₀ /ED₅₀。展示大的治療指數之TYK2假激酶配位體係較佳。雖然可使用展示毒性副作用之TYK2假激酶配位體，但是應當心設計將此等抑制劑靶向患病組織之部位之遞送系統以將對未感染細胞之潛在影響最小化及從而減少副作用。

【0192】 獲自細胞培養檢定及動物研究之資料可用於調配用於人類之劑量之範圍。此等TYK2假激酶配位體之劑量較佳地位於具有少量或無毒性之包含ED₅₀之循環濃度之範圍內。劑量可於此範圍內變化，取決於採用之劑型及利用之投與途徑。針對本文中所述方法中所用之任何TYK2假激酶配位體，治療上有效劑量可自細胞培養檢定最初估計。劑量可於動物模型中調配以達成包含如細胞培養中所測定之IC₅₀ (即，達成症狀之半最大抑制之TYK2假激酶配位體之濃度)之循環血漿濃度範圍。此資訊可用於更精確測定人類中之可用劑量。血漿中含量可(例如)藉由高效液相層析法量測。

實例

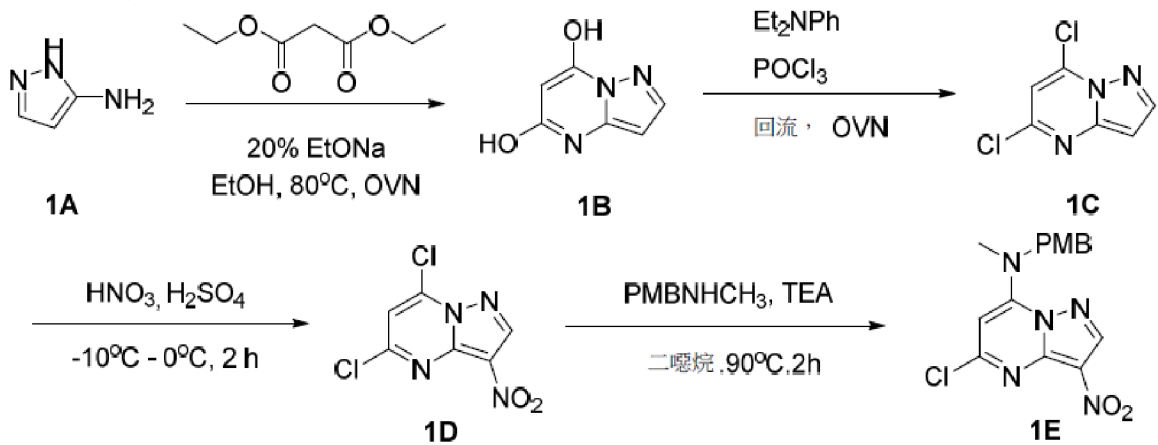
【0193】 下列實例係出於說明之目的提供且不意欲限制本文中所提供之申請專利範圍之範疇。此等實例及整篇本說明書中之所有文獻引用出於由其服務之所有合法目的係以引用的方式併入本文中。用於合成本文中所述化合物之起始物質及試劑可經合成或可獲自商業來源，諸如(但不限

於) Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka及Fischer Scientific。

【0194】 本文中使用如*J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A中所定義之標準縮寫及首字母縮略詞。本文中所用之其他縮寫及首字母縮略詞係如下：

AcOH	乙酸
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷
dppf	(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	當量
HBTU	六氟磷酸 <i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脒鎘
LC-MS	液相層析法-質譜法
MeOH	甲醇
TEA	三乙胺
RT	室溫

實例1：合成5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-胺(中間體1E)



【0195】 步驟1：向含於EtOH (500 mL)中之1A (100 g，1.17 mol)及丙二酸二乙酯(214 g，1.34 mol)之溶液中添加EtONa (20% w/w含於

EtOH中，819 g，2.41 mol)。將反應混合物在80°C下在N₂下攪拌過夜。在真空下移除溶劑。將殘餘物用水(2000 mL)稀釋，用1N HCl酸化至pH約2。形成沉澱及藉由過濾收集，以得到呈棕色固體之**1B** (125 g，69%)。

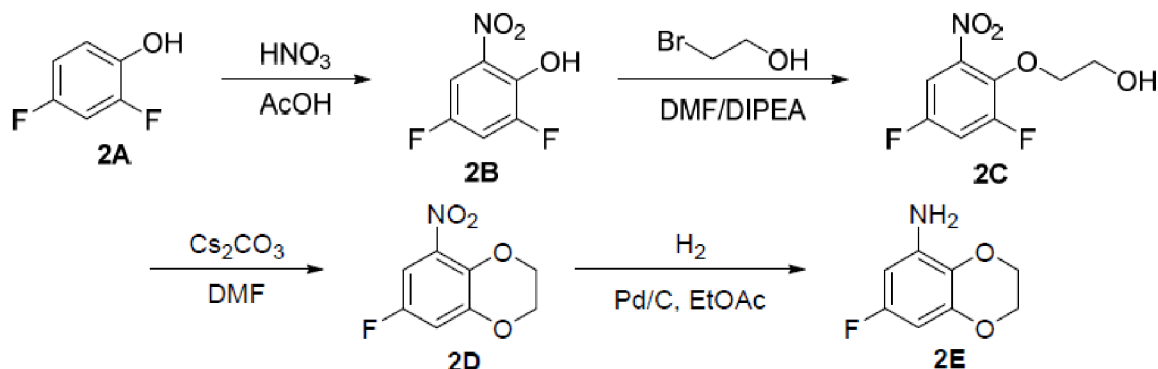
【0196】 步驟2：在低於30°C下，向含於POCl₃ (500 mL)中之**1B** (100 g，1.7 mmol)之溶液中添加Et₂NPh (167.8 g，1.12 mol，1.7 eq.)。將混合物在90°C下攪拌5.0小時。將反應混合物倒入冰水(3000 mL)中，用EtOAc (3*1000 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，以得到呈白色固體之**1C** (90 g，73%)。

【0197】 步驟3：在-10°C下，歷時30分鐘向2000 mL燒瓶中之硫酸(600 mL，濃縮)中逐滴添加硝酸(300 mL，70%)。分部分添加固體**1C** (100 g)，同時保持溫度低於0°C。將混合物在0°C下再攪拌2.0小時。將混合物倒入冰-水(3.0 L)中及用DCM (1 L*3)萃取。將合併之有機層用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物用石油醚/EtOAc (300 mL，5/1，v/v)研磨。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈黃色固體之化合物**1D** (96 g，77%)。

【0198】 步驟4：向含於二噁烷(1500 mL)中之化合物**1D** (100 g，430 mmol)之溶液中添加PMBNHCH₃ (65 g，430 mmol)及TEA (87.0 g，860 mmol)。將混合物在90°C下攪拌1.0小時。將混合物用DCM (3000 mL)稀釋及用鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥及在真空下濃縮。將殘餘物用石油醚/EtOAc (1500 mL，10/1，v/v)研磨。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈黃色固體之5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-3-硝基吡

唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(**1E**) (130 g, 87%)。LCMS: 248.0 [M+H]⁺。

實例2：合成7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺(中間體2E)



【0199】 步驟1：向含於AcOH (800 mL)中之**2A** (100.0 g, 0.769 mol)之溶液中逐滴添加HNO₃/AcOH (200 mL, v/v =1/1)。將混合物在10°C下攪拌90分鐘及然後倒入冰水(4 L)中。藉由過濾收集固體及用少量水洗滌，以得到**2B** (125 g, 93%)，將其用於下個步驟無需進一步純化。

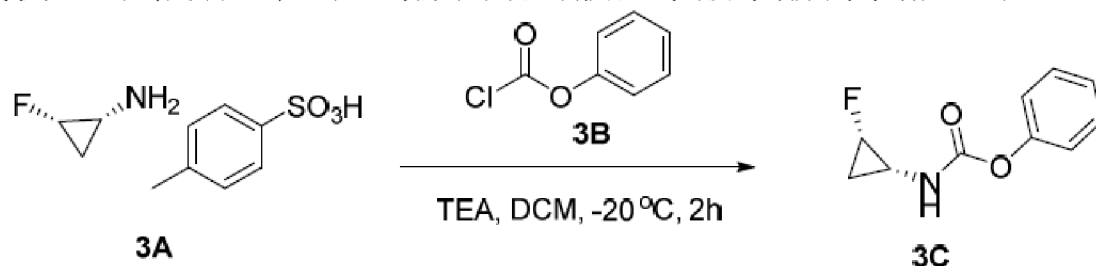
【0200】 步驟2：在25°C下，向含於DMF (800 mL)中之**2B** (125.0 g, 0.714 mol)之溶液中添加2-溴乙醇(220.0 g, 1.785 mol)及DIPEA (454.0 g, 3.570 mol)。將混合物在120°C下攪拌2小時。將反應溶液用水(8 L)稀釋，用EtOAc (4 L)萃取，經Na₂SO₄乾燥。將粗產物藉由管柱層析法純化，以得到呈黃色油之**2C** (116 g, 73%)。

【0201】 步驟3：向含於DMF (600 mL)中之**2C** (116 g, 0.530 mol)之溶液中添加Cs₂CO₃ (460.0 g, 1.589 mol)，然後將混合物加熱至80°C持續1小時。將混合物倒入冰水(5L)中，及用EtOAc (3L)萃取。在減壓下移除溶劑，將殘餘物藉由管柱層析法純化，以得到呈淺黃色固體之**2D** (85 g, 85%)。

【0202】 步驟4：在25°C下，向含於EtOAc (500 mL)中之**2D** (70.0 g, 0.352 mol)之溶液中添加Pd/C (7.0 g)。將所得混合物在室溫下在H₂氛

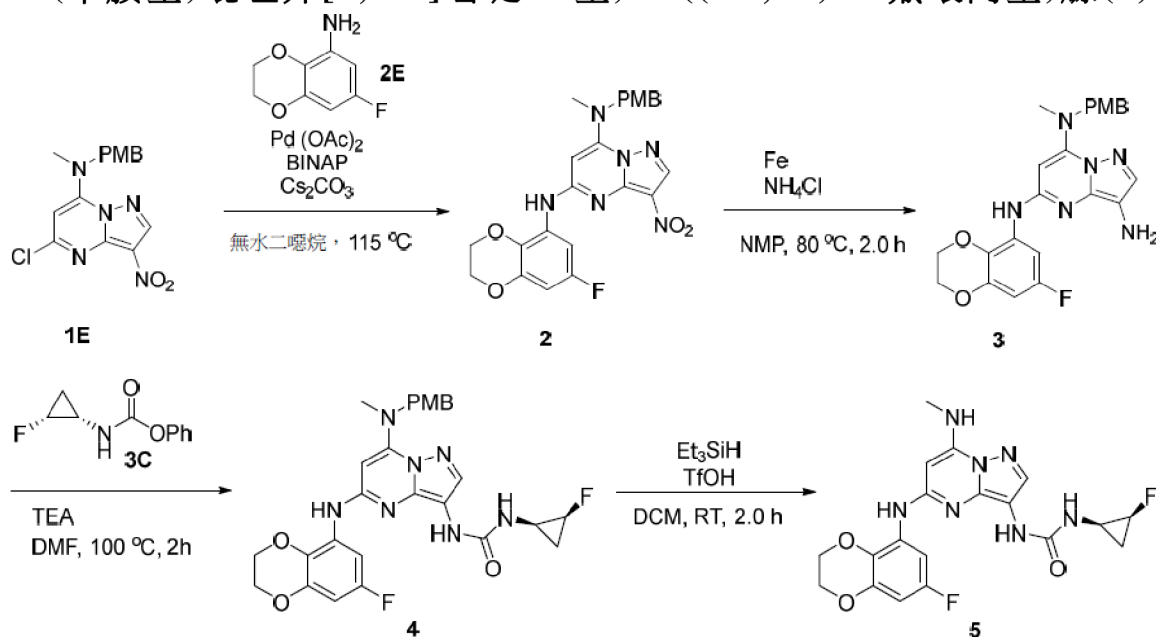
圍下攪拌14小時。將混合物過濾，及用EtOAc洗滌。收集有機相及在減壓下移除溶劑，以得到呈棕色油之7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺(**2E**) (45 g, 75%)。

實例3：合成((1R,2S)-2-氟環丙基)胺基甲酸苯酯(中間體3C)



【0203】在-20℃下，向含於DCM (1000 mL)中之化合物**3A** (100 g, 405 mmol)之溶液中添加TEA (122 g, 1.22 mol)。在-20℃下，歷時30分鐘將化合物**3B** (70 g, 445 mmol)添加至混合物中。將混合物在-20℃下攪拌2.0小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，將有機相經Na₂SO₄乾燥及在真空下濃縮，以得到呈棕色固體之((1R,2S)-2-氟環丙基)胺基甲酸苯酯(**3C**) (70 g, 91%)。LCMS：196.0 [M+H]⁺。

實例4：合成1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲(5)



【0204】 步驟1：在N₂氛圍下，向含於無水1,4-二噁烷(3000 mL)中之**1E** (100 g，288 mmol)及**2E** (57 g，345 mmol)之溶液中添加Cs₂CO₃ (141 g，432 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.2 g，23.3 mmol)及BINAP (28.6 g，46.6 mmol)。於115°C下攪拌過夜，將反應混合物冷卻至室溫及用己烷(3000 mL)稀釋。藉由過濾收集固體及用2 x 1500 mL (50%己烷含於DCM中)洗滌。將固體懸浮於5000 mL水中及攪拌1小時。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈棕色固體之化合物**2** (90 g，65%)。

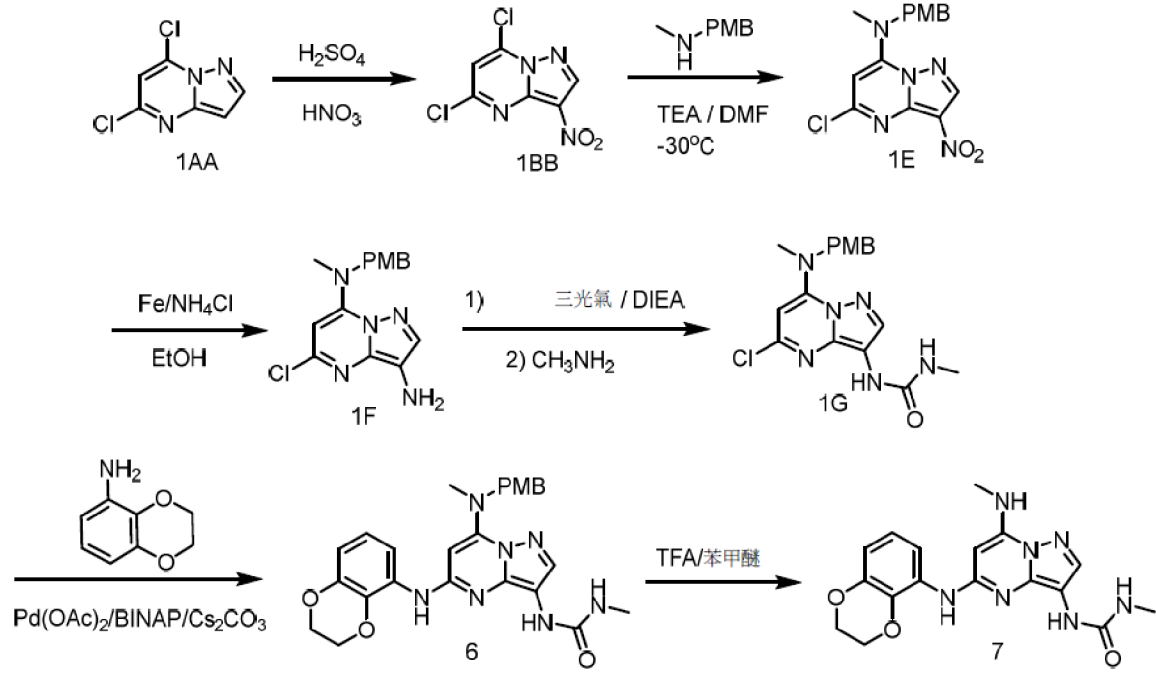
【0205】 步驟2：向含於NMP (2000 mL)中之化合物**2** (70 g，145 mmol)之溶液中添加飽和NH₄Cl (水溶液，1000 mL)及Fe (92.8 g，1.45 mol)。於80°C下攪拌5.0小時後，將反應混合物冷卻至室溫及過濾。將濾液倒入水(20 L)中及藉由過濾收集固體。將固體用DCM (約1500 mL)溶解及通過短矽膠管柱沖洗，將管柱用另外3000 mL DCM/MeOH = 30/1洗滌。將有機相在真空下濃縮。將殘餘物藉由EtOH/MeCN (2000 mL，5/1，v/v)研磨。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈棕色固體之化合物**3** (46 g，71%)。

【0206】 步驟3：向含於DMF (800 mL)中之化合物**3** (86 g，0.19 mol，1.0 eq.)之溶液中添加**3C** (44.7 g，0.23 mol，1.3 eq.)及TEA (38.6 g，0.38 mol，2 eq.)。於80°C下攪拌2小時後，將反應混合物冷卻至室溫及倒入水(8000 mL)中。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥。將殘餘物藉由EtOH/MeCN (1200 mL，5/1，v/v)研磨。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈棕色固體之化合物**4** (75 g，71%)。

【0207】 步驟4：向含於DCM (1200 mL)中之化合物**4** (118 g，0.21 mol，1.0 eq.)之溶液中添加三乙基矽烷(37.3 g，0.32 mol，1.5 eq.)。於

攪拌10分鐘後，將TFA (240 mL)添加至混合物中及將反應溶液在室溫下攪拌0.5小時。添加TfOH (60 mL)及將反應溶液在室溫下再攪拌2小時。將反應混合物倒入飽和NaHCO₃ (30 mL)中。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥。將固體用EtOH (500 mL)研磨及藉由過濾收集。將固體用EtOAc (2 x 500 mL)研磨。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥，以得到呈黃色固體之1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲(5) (80 g，86%)。LCMS：432.1 [M+H]⁺。

實例5：合成1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(7)



【0208】 步驟1：在-10°C下，歷時2分鐘向100 mL燒瓶中之硫酸(9 mL，濃縮)中逐滴添加硝酸(4.5 mL，70%)。分部分添加固體5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(1AA) (1.0 g)。將所得混合物在0°C下繼續攪拌6小時。LC/MS顯示無起始物質剩餘。向反應中添加80 mL冰水，及在0°C下攪拌20分鐘。將混合物藉由DCM (3 X 60 mL)萃取及用飽和NaHCO₃及鹽水洗

滌。於真空中移除溶劑，以得到呈黃色固體之5,7-二氯-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶(**1BB**) (1.15 g)，其無需進一步純化即可使用。

【0209】 步驟2：將5,7-二氯-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶(**1BB**) (1.2 g，1.0 eq)及TEA (0.624 g，1.2 eq)溶解於DMF (12 mL)中。將溶液在-30°C下冷卻(己烷/乾冰)，然後逐滴添加含於DMF (2 mL)中之1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基甲胺(0.682 g，0.98 eq)之溶液。將所得混合物在-20°C下攪拌15分鐘。將反應混合物倒入冰水(200 mL)中及攪拌5分鐘。藉由過濾收集沉澱，用水(2 x 20 mL)洗滌，及於真空中乾燥，以得到5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-胺(**1E**) (1.68 g，94%)，其無需進一步純化即可使用。

【0210】 步驟3：將5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-胺(**1E**) (1.68 g，1.0 eq)懸浮於EtOH (100 mL)中。向溶液中添加鐵粉(4.0 g，15 eq)及飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)。將所得混合物在90°C下加熱35分鐘。藉由通過矽藻土墊過濾移除過量鐵。將溶劑於真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(70 mL)中，及用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗製混合物在矽膠管柱上純化，以得到黃色油5-氯-N7-(4-甲氧基苄基)-N7-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3,7-二胺(**1F**) (1.4 g，91%)及其固化過夜。

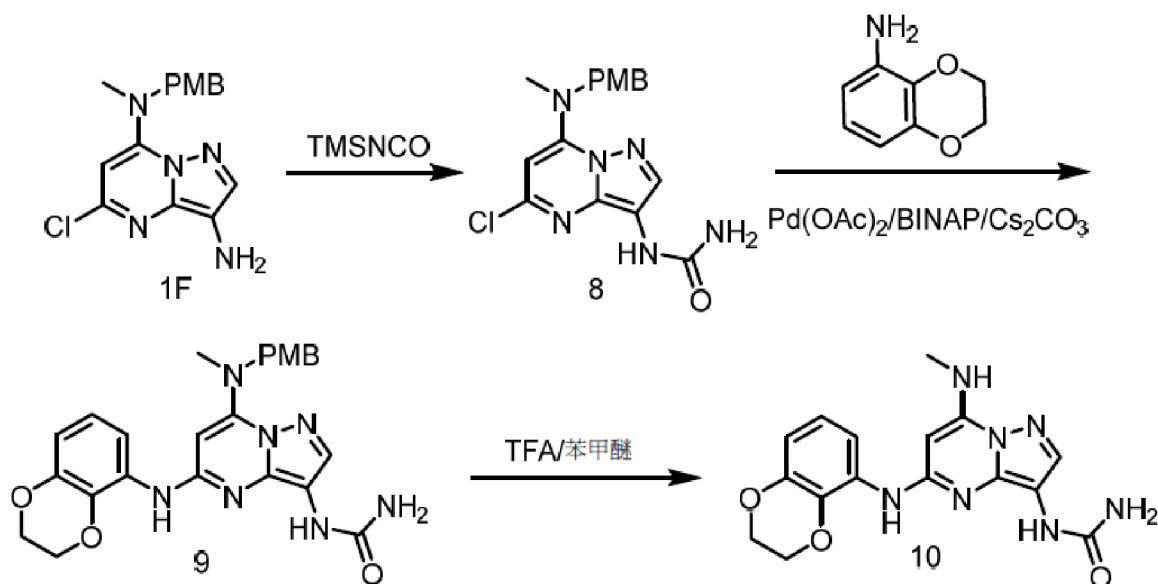
【0211】 步驟4：將5-氯-N7-(4-甲氧基苄基)-N7-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3,7-二胺(**1F**) (120 mg，1.0 eq)溶解於無水THF (8 mL)中及在0°C下在N₂下冷卻。向溶液中添加三光氣(37 mg，0.33 eq)及DIEA (54 mg，1.1 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物在冰水浴上冷卻，及在0°C下添加CH₃NH₂ (2M含於THF中，0.6 mL，3.0 eq)。將所得

混合物在室溫下攪拌5分鐘。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗產物在ISCO上純化，以得到1-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**1G**) (114 mg, 80%)。

【0212】 步驟5：將1-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**1G**) (100 mg, 1.0 eq)、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺(61 mg, 1.5 eq)、Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.25 eq)、BINAP (67 mg, 0.4 eq)及Cs₂CO₃ (156 mg, 1.8 eq)於無水二噁烷(8 mL)中合併。將混合物用N₂鼓泡5分鐘，然後將反應於密封管中在115°C下加熱8小時。將反應用DCM (50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。將粗製物在ISCO矽膠管柱上純化，以得到1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**6**) (45 mg)。

【0213】 步驟6：向含於DCM (2 mL)中之1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**6**) (45 mg)之溶液中添加苯甲醚(0.1 mL)及TFA (0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。於真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗製混合物在ISCO矽膠管柱上純化，以得到呈米色固體之1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**7**) (22 mg, 64%)。LCMS：370.4 (M+H)⁺。

實例6：合成1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(10**)**

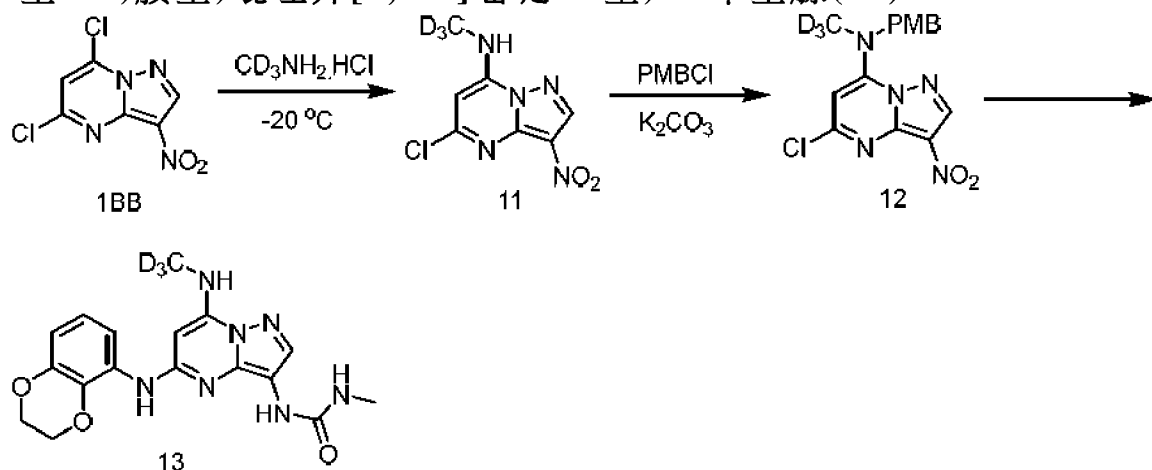


【0214】 步驟1：向含於無水THF (2 mL)中之5-氯-N7-(4-甲氧基苄基)-N7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,7-二胺(**1F**) (150 mg , 1.0 eq)之溶液中添加TMSNCO (82 mg , 1.5 eq)。將所得混合物在60°C下加熱1小時。於真空中移除溶劑。將殘餘物懸浮於MeOH (5 mL)中，及將混合物在60°C下加熱1小時。在冷卻至室溫後，將固體沉澱出來及藉由過濾收集，以得到1-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**8**) (120 mg , 70%)，其無需進一步純化即可使用。

【0215】 步驟2：將1-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(120 mg , 1.0 eq)、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺(**8**) (76 mg , 1.5 eq)、Pd(OAc)₂ (12 mg , 0.15 eq)、BINAP (42 mg , 0.2 eq)及Cs₂CO₃ (162 mg , 1.5 eq)於無水二噁烷(8 mL)中合併。將混合物用N₂鼓泡5分鐘，然後將反應於密封管中在115°C下加熱8小時。將反應用DCM (50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。將粗產物在ISCO矽膠管柱上純化，以得到1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**9**) (39 mg , 25%)。

【0216】 步驟3：向含於DCM (2 mL)中之1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(9) (39 mg)之溶液中添加苯甲醚(0.1 mL)及TFA (0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。於真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗製混合物在ISCO矽膠管柱上純化，以得到呈米色固體之1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(10) (20 mg, 69%)。LCMS：356.5 (M+H)⁺。

實例7：合成1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(13)



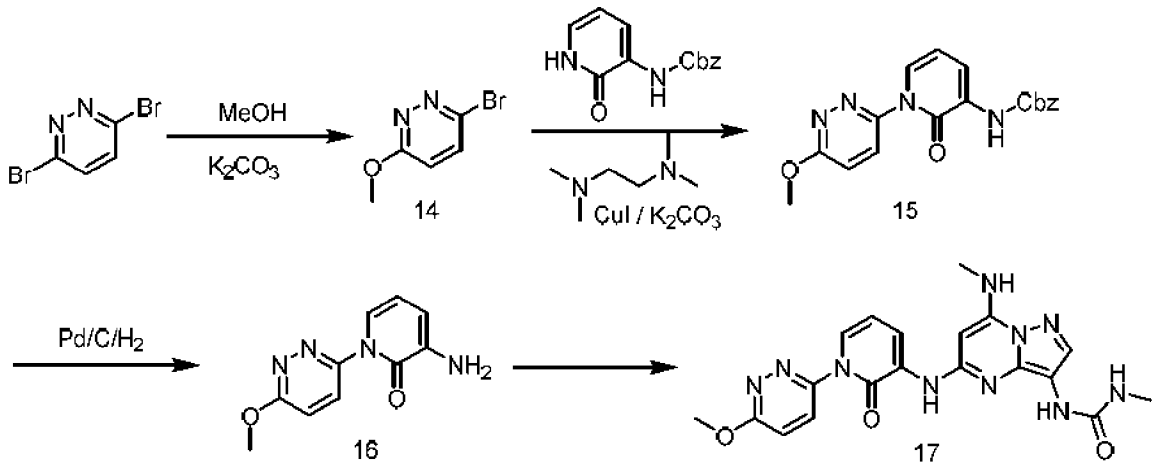
【0217】 步驟1：將5,7-二氯-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶(1BB) (500 mg, 1.0 eq)及TEA (0.26 g, 1.2 eq)溶解於DMF (8 mL)中。將溶液在-20°C下冷卻(己烷乾冰)，然後添加CD₃NH₂.HCl (148 mg, 0.98 eq)。將所得混合物在-20°C下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯(80 mL)稀釋，用水(3 x 50 mL)及鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥及於真空中濃縮，以得到呈黃色固體之5-氯-N-(甲基-d3)-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-胺(11) (400 mg)，其無需純化即可使用。

【0218】 步驟2：向含於DMF (15 mL)中之5-氯-N-(甲基-d3)-3-硝基

基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(11) (400 mg, 1.0 eq)之溶液中添加 K_2CO_3 (760 mg, 3.0 eq)及PMBCl (410 mg, 1.5 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌2天。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3 x 60 mL)及鹽水洗滌。將粗製混合物在矽膠管柱上純化，以得到5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-(甲基-d3)-3-硝基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(12) (410 mg, 67%)。

【0219】 按照實例1，步驟3至6中所概述之合成程序，自5-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-(甲基-d3)-3-硝基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(12)製備1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(13)。LCMS：373.5 (M+H)⁺。

實例8：合成1-(5-((1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(17)



【0220】 步驟1：向含於MeOH (50 mL)中之3,6-二溴嗒嗪(1.0 g, 1.0 eq)之懸浮液中添加 K_2CO_3 (1.2 g, 2.0 eq)。將所得混合物於密封管中在90°C下加熱15小時。於真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，以得到3-溴-6-甲氧基嗒嗪(14) (725 mg, 92%)，其無需進一步純化即可使用。

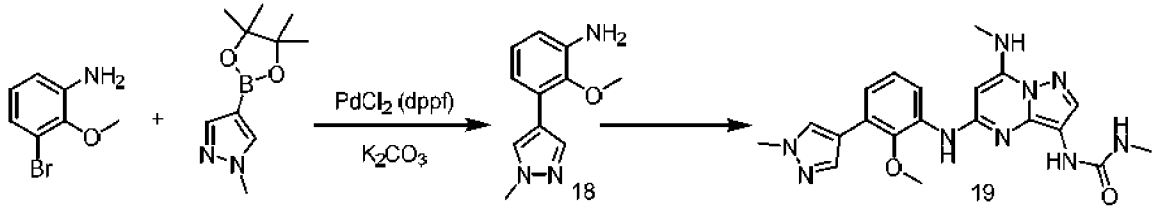
【0221】 步驟2：將(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基甲酸苄酯 (900 mg, 1.0 eq)、3-溴-6-甲氧基嗒嗪(14) (700 mg, 1.0 eq)、

N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(0.13 g, 0.3 eq)、CuI (71 mg, 0.1 eq)及K₂CO₃ (1.1 g, 2.0 eq)於無水二噁烷(25 mL)中合併。將混合物用N₂氣鼓泡5分鐘。將所得混合物於密封管中在100°C下加熱14小時。將反應用乙酸乙酯(100 mL)稀釋及用水(2 x 50 mL)洗滌。將粗製物在矽膠管柱上純化，以得到(1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基甲酸苄酯(15) (362 mg, 27%)。

【0222】 步驟3：將(1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基甲酸苄酯(15) (360 mg)溶解於MeOH (20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)中。向溶液中添加Pd/C (10%, 72 mg)。將混合物在H₂ (50 psi)下氫化5小時。藉由過濾移除觸媒。於真空中移除溶劑，以得到米色固體。將固體懸浮於乙酸乙酯(5 mL)中及在回流下加熱5分鐘。在冷卻至室溫後，白色固體沉澱出來。藉由過濾收集固體及於真空中乾燥，以得到3-胺基-1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮(16) (149 mg, 67%)。

【0223】 按照實例1，步驟4至6中所概述之合成程序，自3-胺基-1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮(16)製備1-(5-((1-(6-甲氧基嗒嗪-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(17)。LCMS：437.5 (M+H)⁺。

實例9：合成1-(5-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(19)

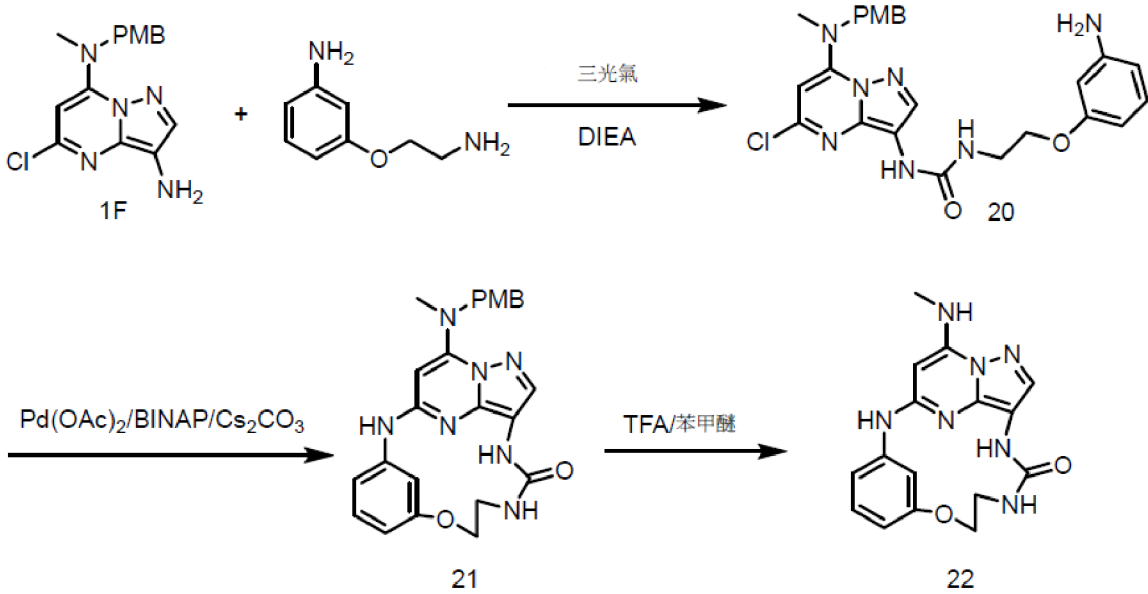


【0224】 步驟1：將3-溴-2-甲氧基苯胺(1.0 g, 1.0 eq)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶(1.23 g, 1.2 eq)及

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.38 g, 0.1 eq)及 K_2CO_3 (1.3 g, 2 eq)於二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中合併。將混合物用鼓泡 N_2 氣脫氣5分鐘。將所得混合物在 90°C 下在 N_2 下加熱14小時。將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(100 mL)及鹽水洗滌。將粗製混合物在矽膠管柱上純化，以得到呈棕色固體之2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(**18**) (0.64 g, 63%)。

【0225】 按照實例1，步驟4至6中所概述之合成程序，自2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(**18**)製備1-(5-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲(**19**)。LCMS： $422.5 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例10：合成($1^3\text{E}, 1^4\text{E}$)- 1^7 -(甲胺基)-4-氧雜-2,7,9-三氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環壬吩-8-酮(**22**)



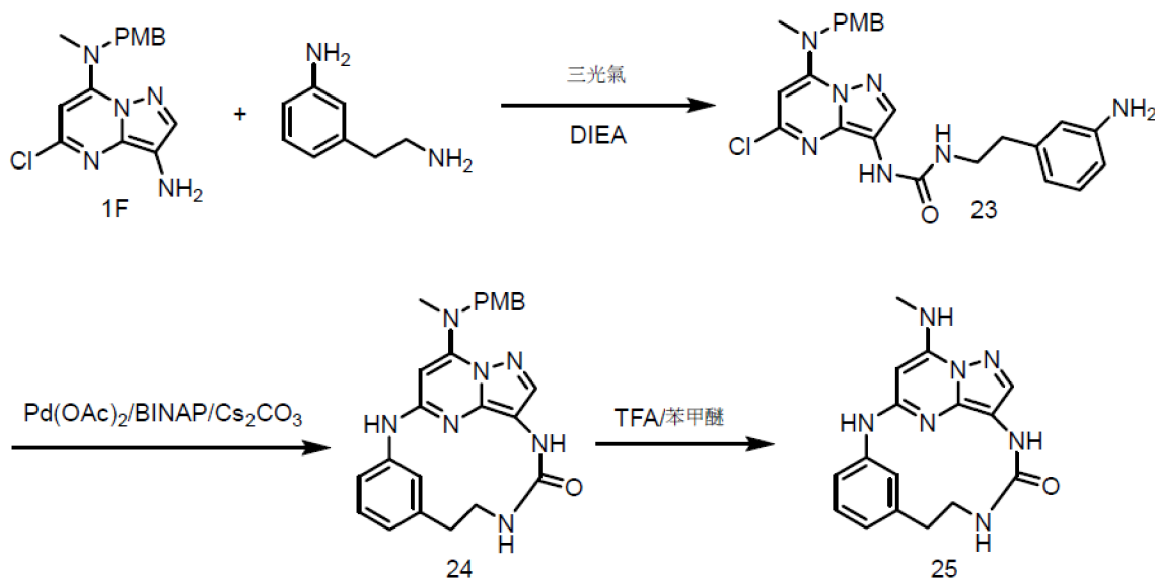
【0226】 將5-氯-N7-(4-甲氧基苄基)-N7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,7-二胺(**1F**) (250 mg, 1.0 eq)溶解於無水THF (15 mL)中及在 0°C 下在 N_2 下冷卻。向溶液中添加三光氣(77 mg, 0.33 eq)及DIEA (112 mg, 1.1 eq)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後在冰水浴上冷卻。在 0°C 下，將3-(2-胺基乙氧基)苯胺(132 mg, 1.1 eq)添加至反應混合物中。將所得混

合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物用DCM (60 mL)稀釋，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗製物在ISCO上純化，以得到1-(2-(3-胺基苯氧基)乙基)-3-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**20**) (258 mg，66%)。

【0227】 將1-(2-(3-胺基苯氧基)乙基)-3-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**20**) (200 mg，1.0 eq)、Pd(OAc)₂ (20 mg，0.2 eq)、BINAP (110 mg，0.4 eq)及Cs₂CO₃ (215 mg，1.5 eq)於無水二噁烷(25 mL)中合併。將混合物用N₂氣鼓泡5分鐘。將所得混合物於密封管中在115°C下加熱8小時。將反應用DCM (100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。藉由過濾移除不溶性固體。將濾液於真空中濃縮，以得到棕色固體。將固體懸浮於DCM (20 mL)中及將懸浮液在回流下加熱10分鐘。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集剩餘固體，用DCM (2 x 5 mL)洗滌，及於真空中乾燥，以得到呈黃色固體之(1E,1E)-1-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-4-氧雜-2,7,9-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環王吩-8-酮(**21**) (75 mg，40%)。

【0228】 將(1E,1E)-1-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-4-氧雜-2,7,9-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環王吩-8-酮(**21**) (75 mg)懸浮於DCM (4 mL)中，添加苯甲醚(0.2 mL)及TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，以得到棕色油。將棕色油溶解於DCM (100 mL)中，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥及於真空中濃縮，以得到固體，將該固體用DCM (2 x 5 mL)洗滌，以得到(1³E,1⁴E)-1⁷-(甲胺基)-4-氧雜-2,7,9-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環王吩-8-酮(**22**) (38 mg，69%)。LCMS：340.3 (M+H)⁺。

實例 11：合成 (1³E,1⁴E)-1⁷-(甲胺基)-2,6,8-三氮雜-1(5,3)-吡啶并 [1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環辛吩-7-酮(25)



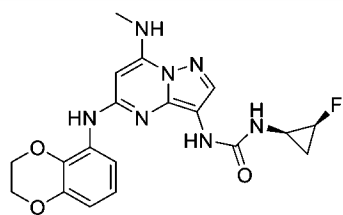
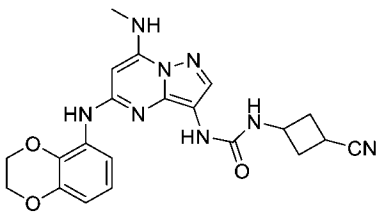
【0229】 將5-氯-N7-(4-甲氧基苄基)-N7-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3,7-二胺(**1F**) (180 mg, 1.0 eq)溶解於無水THF (12 mL)中及在0°C下在N₂下冷卻。向溶液中添加三光氣(55 mg, 0.33 eq)及DIEA (80 mg, 1.1 eq)。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後在冰水浴上再次冷卻。在0°C下，將3-(2-胺基乙基)苯胺(85 mg, 1.1 eq)添加至反應混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物用DCM (40 mL)稀釋，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將粗製物在ISCO上純化，以得到1-(3-胺基苄基)-3-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**23**) (165 mg, 61%)。

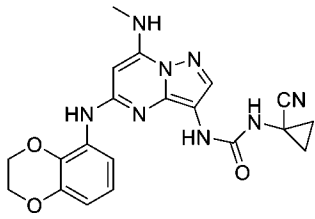
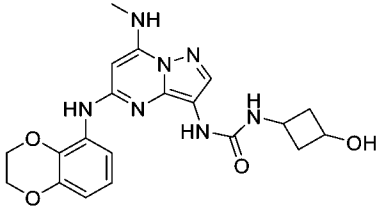
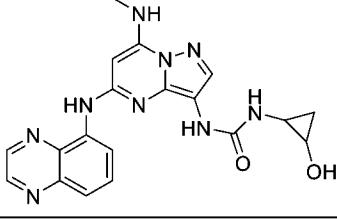
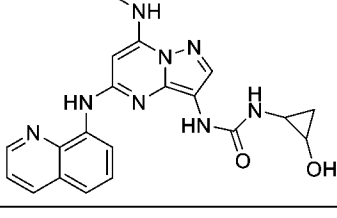
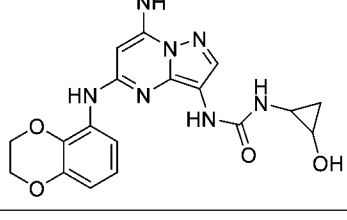
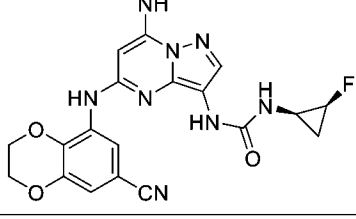
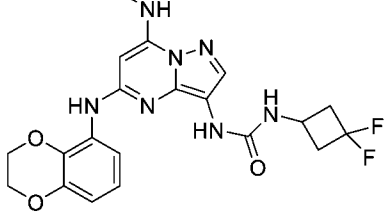
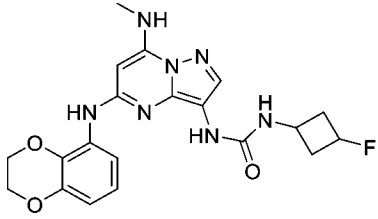
【0230】 將1-(3-胺基苄基)-3-(5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲(**23**) (160 mg, 1.0eq)、Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.2 eq)、BINAP (83 mg, 0.4 eq)及Cs₂CO₃ (165 mg, 1.5 eq)於無水二噁烷(25 mL)中合併。將混合物用N₂氣鼓泡5分鐘。將所得混合物於密封管中在115°C下加熱8小時。將反應用DCM (100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀

釋。藉由過濾移除不溶性固體。將濾液於真空中濃縮，以得到棕色固體。將固體懸浮於DCM (20 mL)中及將懸浮液在回流下加熱10分鐘。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集剩餘固體，用DCM (2 x 5 mL)洗滌，及於真空中乾燥，以得到呈黃色固體之(1E,1E)-1-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-2,6,8-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環辛酚-7-酮(**24**) (56 mg, 38%)。

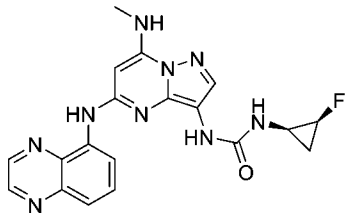
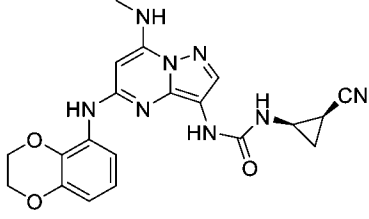
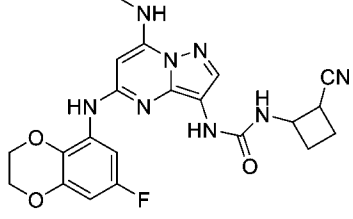
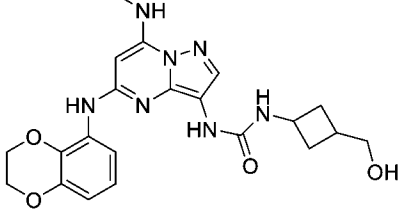
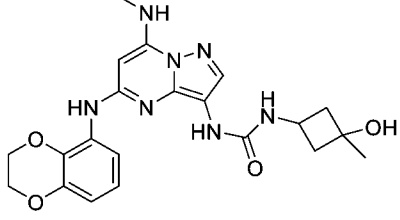
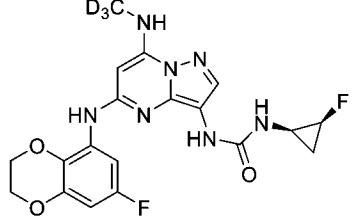
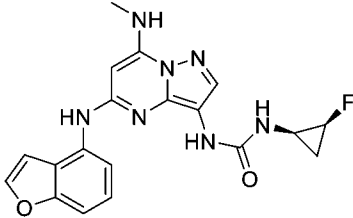
【0231】 將(1E,1E)-1-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-2,6,8-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環辛酚-7-酮(**24**) (56 mg)懸浮於DCM (4 mL)中，添加苯甲醚(0.2 mL)及TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，以得到棕色油。將棕色油溶解於DCM (100 mL)中，用NaHCO₃ (飽和)及鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥及於真空中濃縮，以得到固體，將該固體用DCM (2 x 5 mL)洗滌，以得到(1³E,1⁴E)-1⁷-(甲胺基)-2,6,8-三氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(1,3)-苯并環辛酚-7-酮(**25**) (30 mg, 73%)。LCMS：324.6 (M+H)⁺。

【0232】 化合物**26**至**187**係藉由與上述實例中所述相似程序製備。

化合物	結構	名稱	MS [M+H] ⁺
26		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	414.2
27		1-(3-氰基環丁基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	435.2

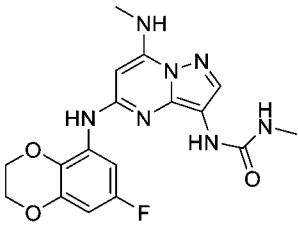
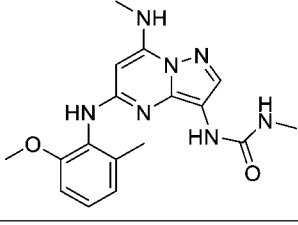
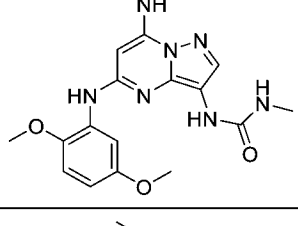
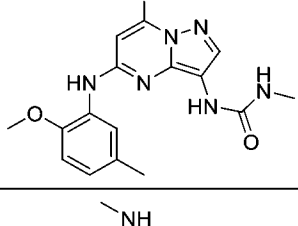
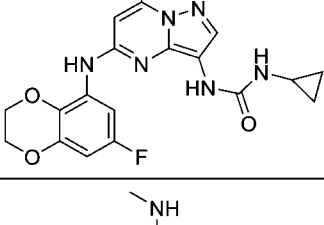
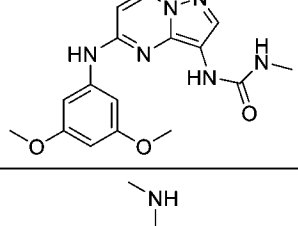
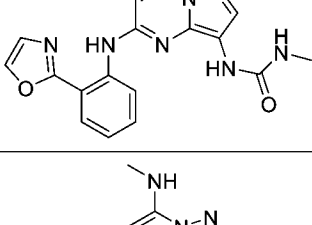
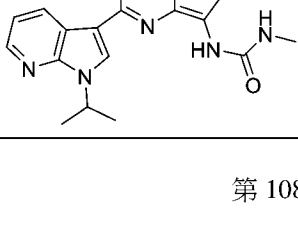
28		1-(1-氧基环丙基)-3-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	421.1
29		1-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-羟基环丁基)脲	426.2
30		1-(2-羟基环丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-5-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	406.2
31		1-(2-羟基环丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-8-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	405.2
32		1-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2-羟基环丙基)脲	412.2
33		1-(5-((7-氟基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟环丙基)脲	439.5
34		1-(3,3-二氟环丁基)-3-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	446.1
35		1-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-氟环丁基)脲	428.1

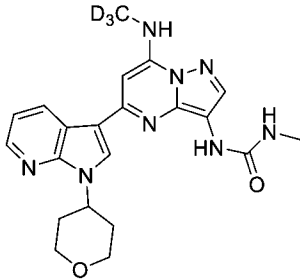
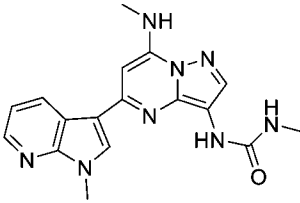
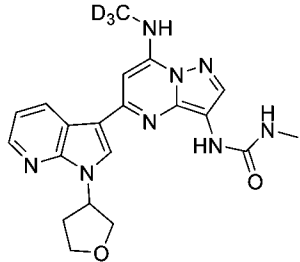
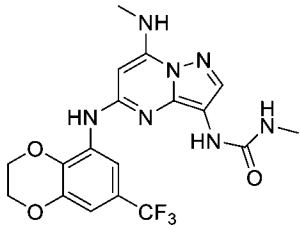
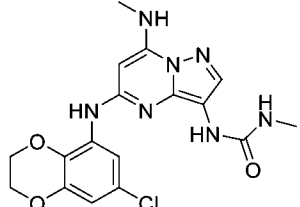
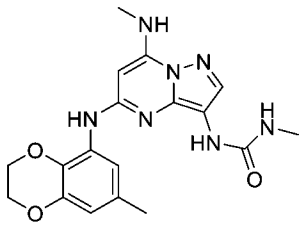
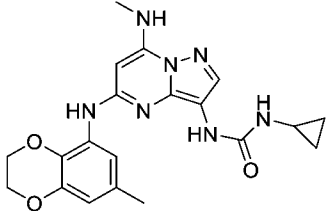
36		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-側氧基環丁基)脲	424.2
37		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2-氟環丙基)脲	433.1
38		1-((1R,2S)-2-氟環丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-((2,3,5,6-四氟苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	428.2
39		1-((1R,2S)-2-氟環丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-8-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	407.1
40		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	417.3
41		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1S,2S)-2-氟環丙基)脲	432.3
42		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1S,2R)-2-氟環丙基)脲	432.2
43		1-(2-氟基環丁基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	435.1

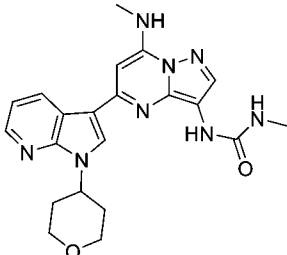
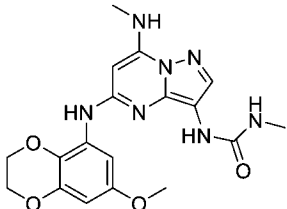
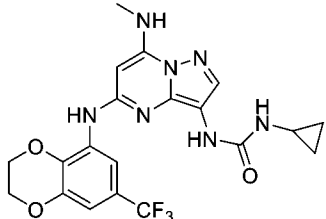
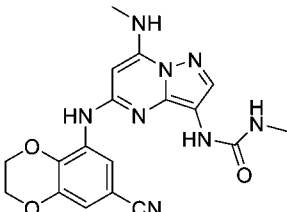
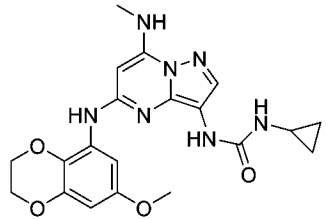
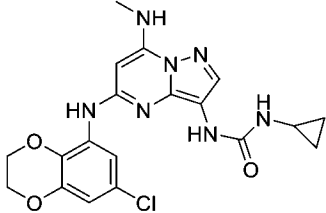
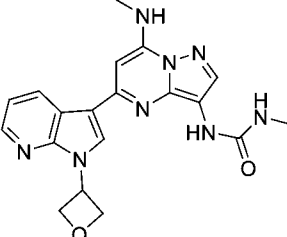
44		1-((1R,2S)-2-氟環丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-(啞噁唞-5-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	408.1
45		1-((1R,2S)-2-氰基環丙基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	421.1
46		1-(2-氰基環丁基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	453.1
47		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-(羥甲基)環丁基)脲	440.1
48		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-羥基-3-甲基環丁基)脲	440.2
49		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	435.3
50		1-(5-(苯并呋喃-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	396.1

51		1-((1R,2S)-2-氰基環丙基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	439.0
52		1-(5-((2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	423.1
53		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-2-甲基-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	428.1
54		1-(5-((6-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	432.3
55		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-6-氟-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	432.1
56		1-((1S,2R)-2-羟基環丁基)-3-(7-(甲胺基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	477.3
57		1-((1S,2R)-2-羟基環丁基)-3-(5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	435.3

58		1-(2-羥基環丙基)-3-(5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	421.3
59		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1S,2R)-2-羥基環丁基)脲	426.4
60		1-(5-((3,5-二甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	384.3
61		1-(5-((6,7-二氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	450.2
62		1-甲基-3-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	383.5
63		1-(5-((3-氯-2-甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	376.5
64		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-8-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	363.6

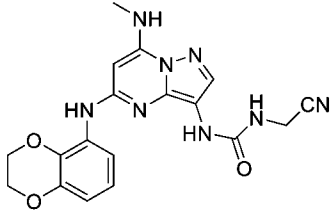
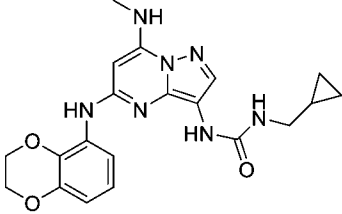
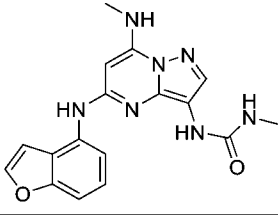
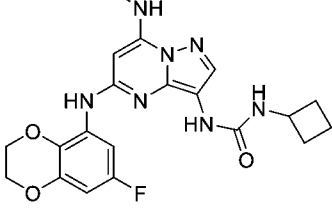
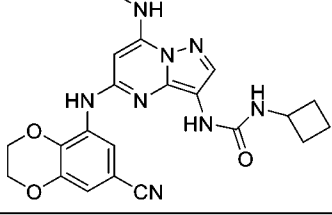
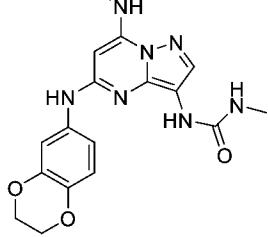
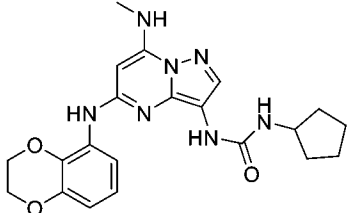
65		1-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	388.5
66		1-(5-((2-甲氧基-6-甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	356.5
67		1-(5-((2,5-二甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	372.4
68		1-(5-((2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	356.5
69		1-環丙基-3-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	415.2
70		1-(5-((3,5-二甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	372.3
71		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((2-噁唑-2-基)苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	379.5
72		1-(5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	379.1

73		1-甲基-3-(7-((甲基-d3)胺基)-5-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	424.4
74		1-甲基-3-(5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	351.2
75		1-甲基-3-(7-((甲基-d3)胺基)-5-(1-(四氫嘧喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	410.2
76		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((7-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	439.5
77		1-(5-((7-氯-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	404.6
78		1-甲基-3-(5-((7-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	384.4
79		1-環丙基-3-(5-((7-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	410.4

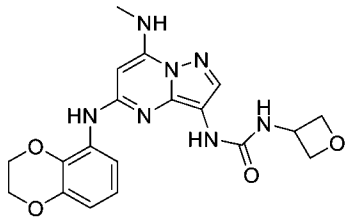
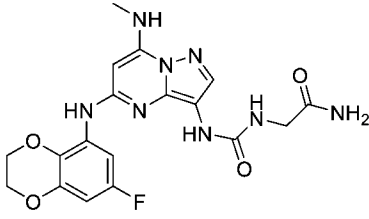
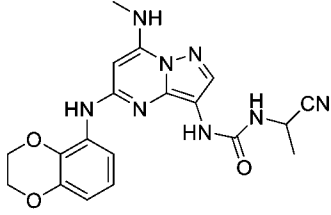
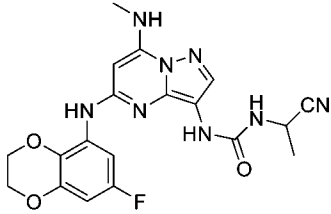
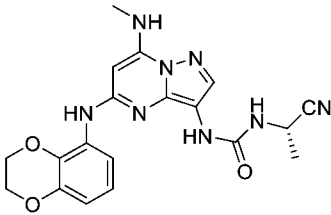
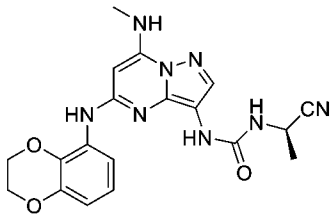
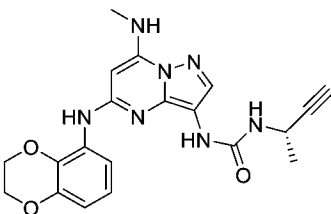
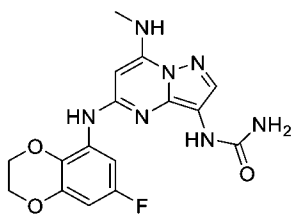
80		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(1-(四 氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a] 嘧啶-3-基)脲	421.2
81		1-(5-((7-甲氧基-2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺 基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧 啶-3-基)-3-甲基脲	400.3
82		1-環丙基-3-(7-(甲胺基)-5-((7- (三氟甲基)-2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺 基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	464.5
83		1-(5-((7-氰基-2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺 基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧 啶-3-基)-3-甲基脲	395.2
84		1-環丙基-3-(5-((7-甲氧基-2,3- 二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯 -5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)脲	426.3
85		1-(5-((7-氯-2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺 基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧 啶-3-基)-3-環丙基脲	430.5
86		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(1-(氧 雜環丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧 啶-3-基)脲	393.1

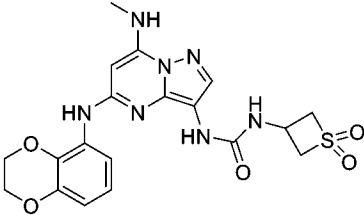
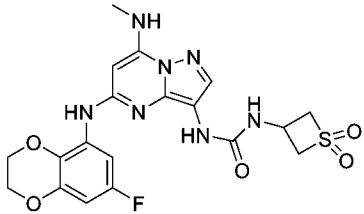
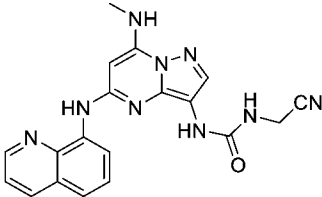
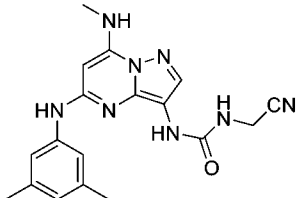
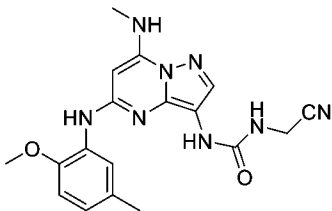
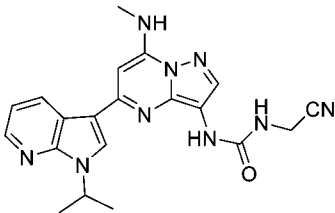
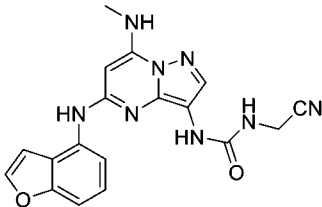
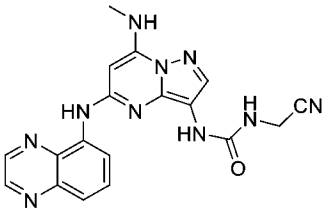
87		1-(5-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烷-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	356.5
88		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	337.2
89		1-(5-((7-氰基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-環丙基脲	412.4
90		1-(5-((2,6-二氟苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	348.4
91		1-(5-(異喹啉-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	363.6
92		1-(5-((2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-8-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	371.4
93		1-環丁基-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	410.2
94		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((2-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	413.1

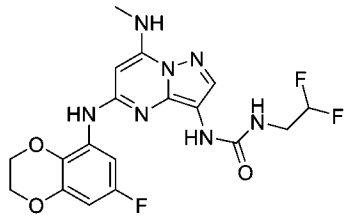
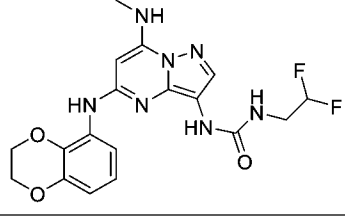
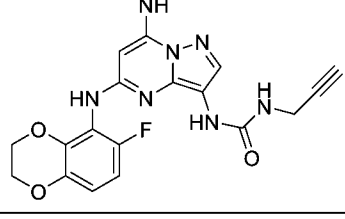
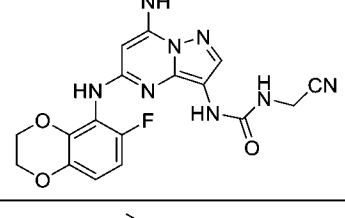
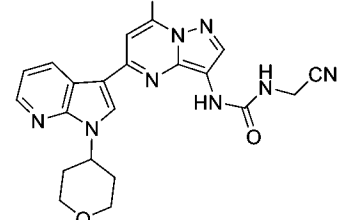
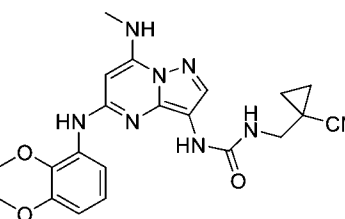
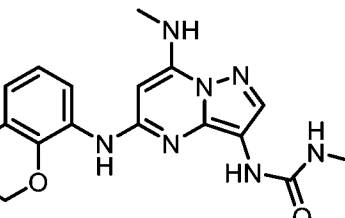
95		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	383.5
96		1-(5-((7-環丙基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	410.4
97		1-(5-((2,3-二甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	372.3
98		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	383.5
99		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲	438.2
100		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-羥丙基)脲	414.2
101		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(丙-2-炔-1-基)脲	394.1

102		1-(氰基甲基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	395.2
103		1-(環丙基甲基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	410.2
104		1-(5-(苯并呋喃-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	352.1
105		1-環丁基-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	428.5
106		1-(5-((7-氰基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-環丁基脲	435.5
107		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	370.3
108		1-環戊基-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	424.5

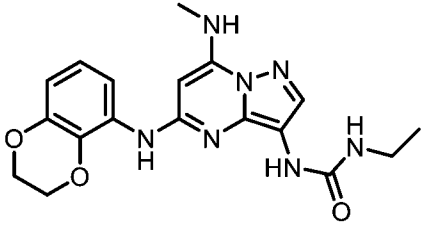
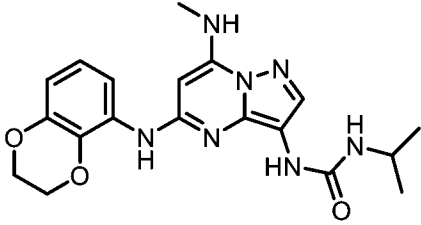
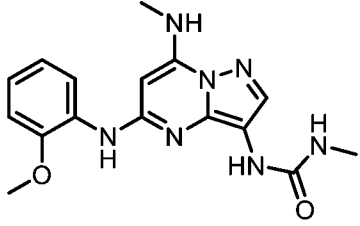
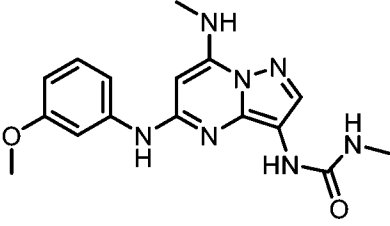
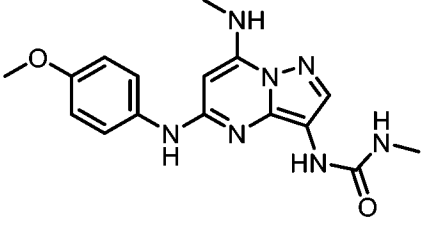
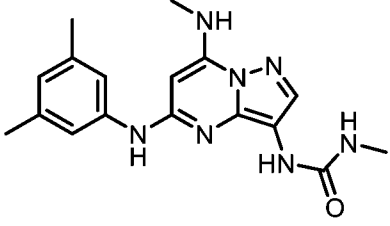
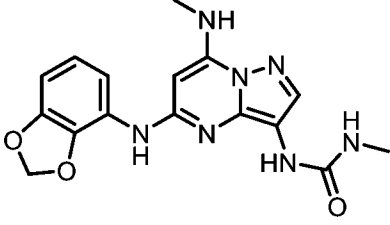
109		1-(5-((7-乙炔基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	394.4
110		1-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-2-氟-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	388.2
111		1-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(丙-2-炔-1-基)脲	412.3
112		1-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲	414.5
113		1-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲	432.5
114		1-(氰基甲基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	413.5
115		1-(5-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	392.2
116		1-(5-((2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	384.2

117		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)脲	412.2
118		2-(3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲基)乙醯胺	431.6
119		1-(1-氰基乙基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	409.5
120		1-(1-氰基乙基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	427.4
121		(S)-1-(1-氰基乙基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	409.5
122		(R)-1-(1-氰基乙基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	409.5
123		(S)-1-(丁-3-炔-2-基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	408.5
124		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	374.4

125		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(1,1-二氧離子基硫坦-3-基)脲	460.2
126		1-(1,1-二氧離子基硫坦-3-基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	478.2
127		1-(氰基甲基)-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-8-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	388.1
128		1-(氰基甲基)-3-(5-((3,5-二甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	365.2
129		1-(氰基甲基)-3-(5-((2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	381.3
130		1-(氰基甲基)-3-(5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	404.1
131		1-(5-(苯并呋喃-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(氰基甲基)脲	377.1
132		1-(氰基甲基)-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-5-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	389.1

133		1-(2,2-二氟乙基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	438.2
134		1-(2,2-二氟乙基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	420.2
135		1-(5-((6-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(丙-2-炔-1-基)脲	412.2
136		1-(氰基甲基)-3-(5-((6-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	413.2
137		1-(氰基甲基)-3-(7-(甲胺基)-5-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	446.2
138		1-((1-氰基環丙基)甲基)-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	435.2
139		1-環丙基-3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	396.3

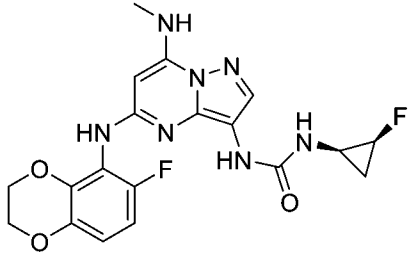
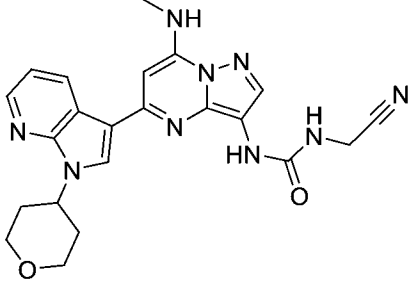
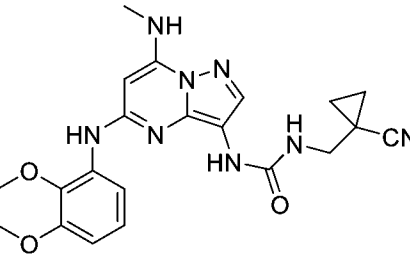
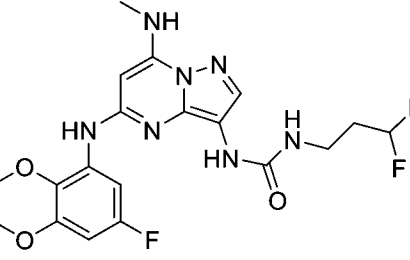
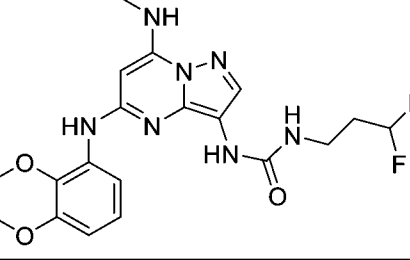
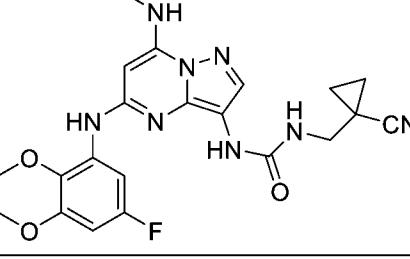
140		3-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,1-二甲基脲	384.4
141		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)脲	442.7
142		1-(5-((8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	388.5
143		1-(5-((3,5-二氟-2-甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	378.6
144		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(甲基-d3)脲	373.5
145		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(2-羟基乙基)脲	400.2
146		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(苯基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	312.2

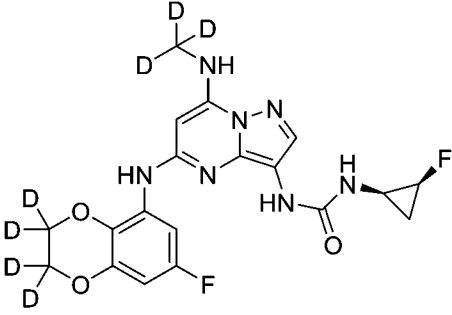
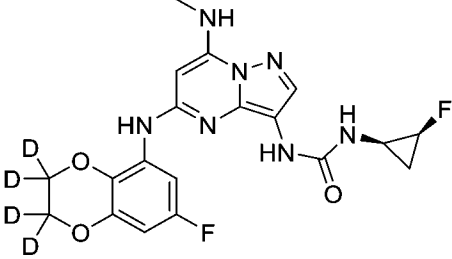
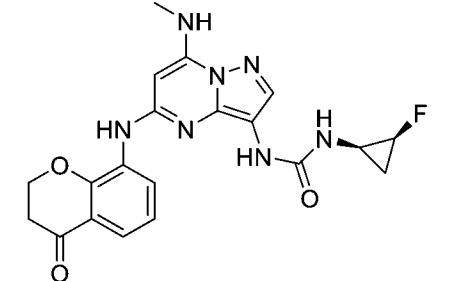
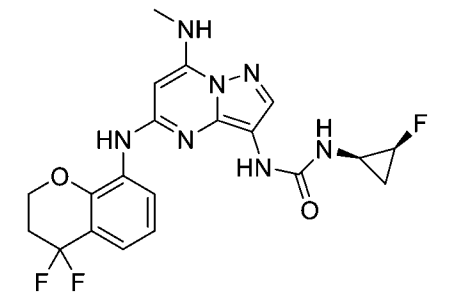
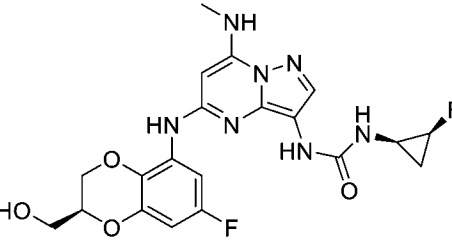
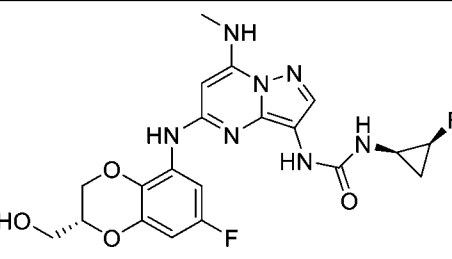
147		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-乙基脲	384.4
148		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-異丙基脲	398.4
149		1-(5-((2-甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	342.4
150		1-(5-((3-甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	342.4
151		1-(5-((4-甲氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	342.4
152		1-(5-((3,5-二甲基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	340.5
153		1-(5-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烷-4-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	356.5

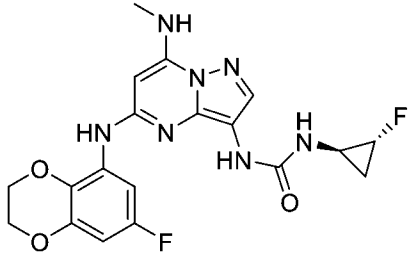
154		1-(5-(色滿-5-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	368.4
155		1-(5-(環戊基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	304.5
156		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((2-(甲基磺醯基)苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	390.5
157		1-(5-(色滿-8-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	368.4
158		1-(5-((6-氟色滿-8-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	386.4
159		1-甲基-3-(5-(甲基(苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	326.6
160		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(萘-1-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	362.2

161		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((2-苯氧基苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	404.6
162		1-(5-((2-異丙氧基苯基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	370.5
163		1-甲基-3-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	383.5
164		1-(5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	343.3
165		1-(5-([1,1'-聯苯基]-2-基胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基脲	388.5
166		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-(喹啉-5-基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	364.6
167		N-(7-(甲胺基)-3-(3-甲基脲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲醯胺	340.4

168		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5-((2-(三 氟甲氧基)苯基)胺基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)脲	396.4
169		1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4] 二氧雜環庚烷-6-基)胺基)-7-(甲 胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)- 3-甲基脲	384.3
170		1-甲基-3-(7-(甲胺基)-5- ((5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)吡 唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	366.4
171		1-(5-((2-(二氟甲氧基)吡啶-3- 基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2- 氟環丙基)脲	423.1
172		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧 雜環己烯-5-基)胺基)-2-甲基-7- (甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3- 基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	428.1
173		1-(5-((6-氟-2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺 基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧 啶-3-基)-3-(丙-2-炔-1-基)脲	412.2
174		1-(氰基甲基)-3-(5-((6-氟-2,3-二 氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5- 基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)脲	413.2

175		1-(5-((6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟环丙基)脲	432.3
176		1-(氰基甲基)-3-(7-(甲胺基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	446.2
177		1-((1-氟基环丙基)甲基)-3-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	435.2
178		1-(3,3-二氟丙基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	452.1
179		1-(3,3-二氟丙基)-3-(5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	434.3
180		1-((1-氟基环丙基)甲基)-3-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	453.3

181		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基-2,2,3,3-d4)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	439.6
182		1-(5-((7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基-2,2,3,3-d4)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	436.4
183		1-((1R,2S)-2-氟環丙基)-3-(7-(甲胺基)-5-((4-側氧基色滿-8-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲	426.1
184		1-(5-((4,4-二氟色滿-8-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	448.1
185		1-(5-(((S)-7-氟-2-(經甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	461.4
186		1-(5-(((R)-7-氟-2-(經甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2S)-2-氟環丙基)脲	461.4

187		1-(5-((7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)胺基)-7-(甲胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-((1R,2R)-2-氟环丙基)脲	431.9
-----	---	--	-------

實例 12：溶解全血中之共刺激分析；經 JAK2: GM-CSF 刺激之 STAT5 磷酸化及經 JAK1/TYK2 刺激之 STAT1 磷酸化分析

使用艾博抗(abcam)之 RBC 溶解緩衝液之人類血液溶解

【0233】 將 RBC 溶解緩衝液於蒸餾水中稀釋至 1X。將 2 mL 血液添加至 38 mL 1X RBC-溶解緩衝液中。在室溫下，於黑暗中培育 15 分鐘。在 300 g 下旋轉 5 分鐘以收集集結塊。若需要，則再溶解。將集結塊再懸浮於 5 mL cRPMI 中。

化合物及細胞激素處理

【0234】 等分 80 µL 溶解之人類血液至 96 深孔板之孔中。將 10 µl (10X 濃縮) 之不同濃度之化合物添加至除了對照(未經染色及未經刺激)的所有孔中，及在 100 µL 多通道之幫助下將其混合。於對照中添加 10 µL RPMI 培養基。針對化合物之稀釋及稀釋範圍，請參考附錄。在水浴或 CO₂ 培育箱中在 37°C 下培育 1 小時。將 10 µl (10X 濃度) 之細胞激素混合物 (GM-CSF 及 IFNα) (GM-CSF 之最終濃度為 10 ng/mL 及 IFNα 之最終濃度為 100 ng/mL) 添加至除了未經刺激及未經染色之對照以外的各孔及在水浴上在 37°C 下再培育 20 分鐘。

RBC 溶解及固定

【0235】 添加 900 µL 預升溫之 1X 固定/溶解溶液(附錄)及使用 1000 µl 多通道將其適當混合，在水浴上在 37°C 下再培育 10 分鐘(其包含添加之時間)。在 40°C 下，在 800 x g 下離心 5 分鐘；移除 900 µL 上清液及添加 900

μL 1X PBS。在40°C下，在800 x g下離心5分鐘，移除900 μL 上清液。再用900 μL PBS洗滌一次(視情況可選)及將集結塊再懸浮於100 μL PBS中。

滲透

【0236】藉由輕輕敲打破壞集結塊及再懸浮於1000 μL BD Phosflow Perm緩衝液III中及將板在冰上培育30分鐘。在40°C下，在800 x g下離心5分鐘。再用1000 μL BD Pharmingen染色緩衝液洗滌兩次。

抗體處理

【0237】藉由輕輕敲打破壞集結塊。將集結塊再懸浮於100 μL 染色緩衝液中及添加5 μL pSTAT5_AF488 Ab及5 μL pSTAT1_PE至除了未經染色之對照以外的所有孔中，及使用200 μl 多通道將其適當混合，在40°C下培育過夜。添加900 μL 洗滌緩衝液及在40°C下在1800 rpm下離心3分鐘。再用1000 μL BD Pharmingen染色緩衝液洗滌一次。最後將集結塊再懸浮於300 μL BD Pharmingen染色緩衝液中。將細胞轉移至96孔v形底板中及於Beckman Coulter CytExpert中獲得細胞。於流動式細胞測量術中獲取細胞：保持臨限值為250及細胞濃度不應超過100至500個細胞/ μL 。獲取至少5,000至10,000個細胞。

附錄

製備試劑

【0238】RPMI 1640完全培養基：RPMI 1640培養基+ 10% FBS。

【0239】細胞激素稀釋：1) 100 $\mu\text{g/mL}$ 之GM-CSF儲備溶液。藉由添加2 μL 儲備溶液至198 μL cRPMI中製備1 $\mu\text{g/mL}$ 之中間稀釋液。藉由添加100 μL 中間儲備溶液至900 μL cRPMI中進一步稀釋至100 ng/mL。

2) 200 µg/mL之IFNa儲備溶液。藉由添加5 µL儲備溶液至1000 µL之如上100 ng/mL GM-CSF工作儲備溶液中將IFNa儲備溶液1:200稀釋，以得到1000 ng/mL之IFNa及100 ng/mL GM-CSF (10x)之合併之工作儲備溶液。保持其在冰上直至使用。

【0240】 溶解/固定緩衝液製備：使用MQ水將5X溶解/固定緩衝液稀釋至1X及保持在37°C直至使用。

【0241】 BD Phosflow perm緩衝液III：保持在冰上/冰箱。

化合物稀釋

樣品	最終濃度，nM	10X濃度，nM	稀釋
1	10,000	100,000	2 µL之10 mM化合物+ 198 µL cRPMI培養基
2	3333.3	33,333	60 µL A + 120 µL cRPMI培養基
3	1111.1	11,111	60 µL B + 120 µL cRPMI培養基
4	370.4	3,704	60 µL C + 120 µL cRPMI培養基
5	123.5	1,235	60 µL D + 120 µL cRPMI培養基
6	41.2	412	60 µL E + 120 µL cRPMI培養基
7	13.7	137	60 µL F + 120 µL cRPMI培養基
8	4.6	46	60 µL G + 120 µL cRPMI培養基
9	0	0	2 µL DMSO + 198 µL cRPMI培養基

【0242】 IC50值示於下表中。

化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50	化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50	化合物	IFN-a/Jak1Tyk2 IC50
5	A	75	A	132	A
7	A	76	A	133	B
10	A	77	A	134	B
13	A	78	A	135	B
17	B	79	B	136	B
19	B	80	A	137	A
22	B	81	A	138	A
25	A	82	B	139	A

26	A	83	A	140	C
27	A	84	B	141	B
28	C	85	A	142	A
29	B	86	B	143	A
30	C	87	A	144	A
31	C	88	B	145	B
32	C	89	A	146	B
33	A	90	B	147	A
34	B	91	B	148	A
35	A	92	B	149	A
36	A	93	A	150	A
37	A	94	B	151	B
38	B	95	B	152	A
39	A	96	A	153	A
40	A	97	B	154	A
41	A	98	B	155	B
42	A	99	A	156	C
43	B	100	B	157	A
44	A	101	A	158	A
45	A	102	A	159	C
46	B	103	B	160	A
47	A	104	A	161	B
48	C	105	A	162	B
49	A	106	B	163	B
50	A	107	B	164	A
51	A	108	A	165	C
52	B	109	A	166	A
53	C	110	C	167	B
54	C	111	A	168	B
55	C	112	A	169	A
56	C	113	A	170	B
57	B	114	A	171	B
58	C	115	B	172	C
59	B	116	B	173	B
60	C	117	A	174	C

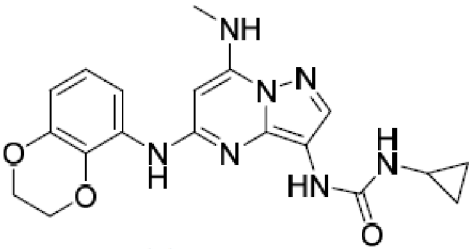
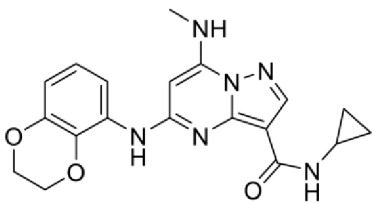
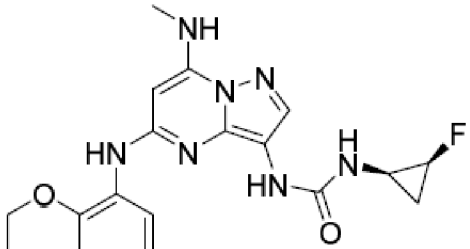
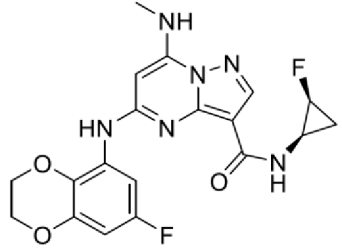
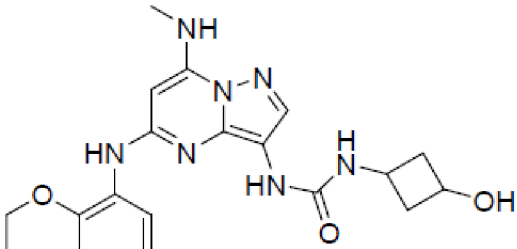
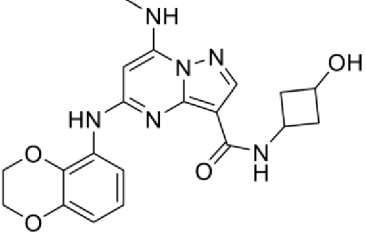
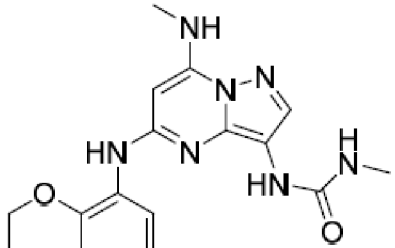
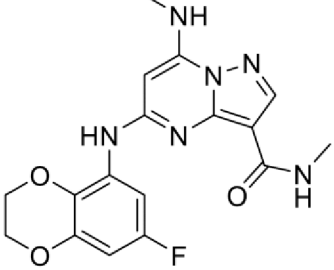
61	C	118	A	175	C
62	B	119	A	176	A
63	B	120	A	177	A
64	A	121	A	178	A
65	A	122	A	179	A
66	B	123	A	180	C
67	B	124	A	181	A
68	A	125	B	182	A
69	A	126	B	183	A
70	A	127	A	184	B
71	A	128	A	185	B
72	A	129	A	186	B
73	A	130	A	187	B
74	B	131	A		

A：IC₅₀ <1 μM；B：IC₅₀ ≥1 μM且< 10 μM；C：IC₅₀ ≥10 μM

實例13：人類肝微粒體穩定性分析

【0243】 於96孔微量滴定盤中在37℃下進行微粒體穩定性分析。反應混合物(25 μL)含有1 μM測試化合物之最終濃度，0.5 mg/mL人類肝微粒體蛋白，及1 mM NADPH及/或1 mM UDPGA（具有丙甲菌素(alamethicin))於100 mM磷酸鉀(具有3 mM MgCl₂之pH 7.4緩衝液)中。在各時間點(例如，0、15、30及60分鐘)，將具有內部標準之150 μL中止溶液(100%乙腈與0.1%甲酸)轉移至各孔。除了0分鐘對照外，亦製備含有除了NADPH以外之相同組分之混合物作為陰性對照。包含維拉帕米(Verapamil)作為陽性對照以驗證分析性能。將板密封，渦旋，及在4℃下在4000 rpm下離心15分鐘。將上清液轉移至新製板中用於LC/MS/MS分析。本文中所述之脲化合物相對於對應醯胺化合物之微粒體穩定性之比較資料示於表1中。脲與醯胺相比顯示出人意料之增加之微粒體穩定性。

表1

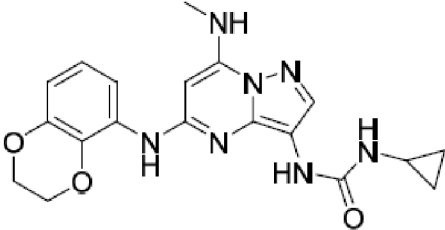
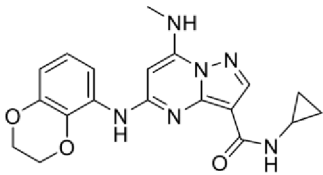
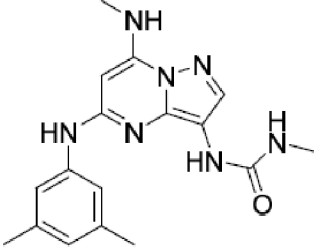
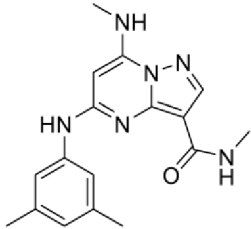
	脲	對應醯胺
微粒體穩定性，半衰期	 化合物139 >120分鐘	 19分鐘
微粒體穩定性，半衰期	 化合物5 >120分鐘	 60分鐘
微粒體穩定性，半衰期	 化合物29 >120分鐘	 18分鐘
微粒體穩定性，半衰期	 化合物65 >120分鐘	 <50分鐘

實例14：大鼠藥物動力學(PK)

【0244】 大鼠PK實驗係利用所包含之IV組及PO組進行，每組具有3隻大鼠。調配物針對IV組為溶液及針對該(等)口服組為溶液或懸浮液調配物。血漿樣品係利用K2EDTA作為抗凝劑收穫，針對IV組在0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、12及24小時時收穫及針對PO組在0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及24小時時收穫，及出於目的LC-MS/MS方法藉由擬合進行分析。Phoenix WinNonlin® (版本8.0)中之非隔室分析模組係用於評估藥物動力學參數。最大濃度(C_{max})係自觀察值取得。脲與醯胺相比顯示出人意料之增加之C_{max}。

表2

	脲	對應醯胺
	 化合物26	 化合物26
C _{max}	1,688 ng/mL	400 ng/mL
	 化合物93	 化合物93
C _{max}	5,000 ng/mL	1,900 ng/mL

		
	化合物139	
Cmax	1,800 ng/mL	400 ng/mL
		
Cmax	915 ng/mL	200 ng/mL

實例15：肝細胞穩定性

【0245】 化合物之代謝穩定性可使用人類、大鼠、小鼠或其他動物肝細胞進行評價以預測內在清除率。人類LiverPool™ 20-供體及動物經冷凍保存之肝細胞係獲自BioreclamationIVT。

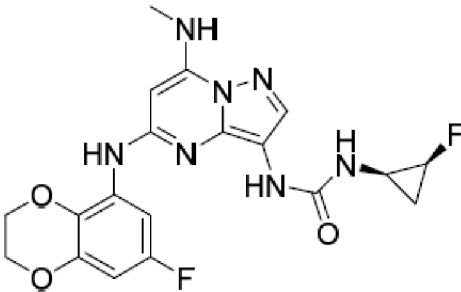
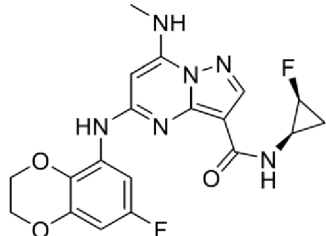
【0246】 將經冷凍保存之肝細胞自液氮罐取出及於37°C水浴中解凍。細胞一脫出小瓶壁，就將其傾倒至48 mL溫暖HT培養基中。將細胞在420 rpm (50 g)下離心4分鐘。於移除上清液後，將集結塊再懸浮於溫暖DMEM培養基中。將細胞密度藉由血球計計數。

【0247】 於96孔微量滴定盤中進行分析。將化合物5與肝細胞在37°C下培育0、60、120及180分鐘。反應混合物(50 µL)含有1 µM測試化合物之最終濃度，0.5百萬個細胞/mL肝細胞含於DMEM培養基中。在各時間點(例如，0、1、2及3小時)，將具有內部標準之200 µL中止溶液(100%乙腈與0.1%甲酸)轉移至各孔。包含咪達唑侖(Midazolam)作為陽性對照以驗證分析性能。將板密封及在4°C下在4000 rpm下離心15分鐘。將上清液轉移至新製板用於LC/MS/MS分析。

【0248】 在LC/MS/MS上使用耦合至Shimadzu LC-20AD LC泵系統之AB Sciex API 4000儀器分析所有樣品。使用Waters Atlantis T3 dC18 逆相HPLC管柱(20 mm x 2.1 mm)在0.5 mL/min之流率下分離分析樣品。流動相由含0.1%甲酸之水(溶劑A)及含0.1%甲酸之100%乙腈(溶劑B)組成。

【0249】 代謝程度經計算為測試化合物與0分鐘對照反應培育物相比之消失。初始速率係針對化合物濃度計算及用於測定t1/2值及隨後測定內在清除率，CLint = (0.693)(1/ t1/2 (min))(mL培育物/百萬個細胞)。如表3中所示，脲化合物(化合物5)與對應醯胺化合物相比具有出人意料之高的代謝穩定性。

表3

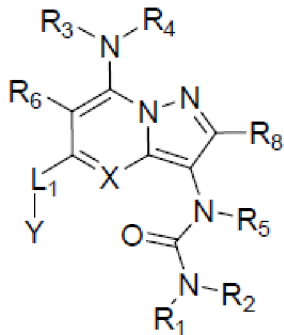
	脲	對應醯胺
		
	化合物5	
人類微粒體穩定性，半衰期	>360分鐘	<100分鐘

【0250】 本文中所述之實例及實施例係僅出於說明目的及於一些實施例中，各種修改或變化待包含於揭示內容之許可權及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式(I')結構之化合物：

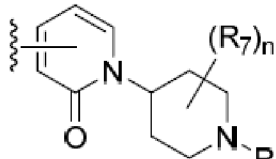


式(I')；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉



雜芳基或
基、C₆-C₁₀芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R₁為經1、2或3個R₁₃取代之C₃-C₆環烷基；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

各R₇係獨立地選自氖、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆鹵
烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-
C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-
CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-

$\text{NR}_{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{11}$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})_2$ ；或兩個 R_7 組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R_8 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基；

R_9 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

各 R_{10} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})_2$ ；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；

各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氖代烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基、側氧基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{11}$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ，其中 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})_2$ ；且

n為0、1、2、3或4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₆-C₁₀芳基。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之苯基。

【請求項4】

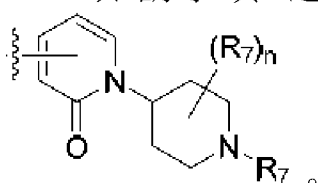
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個R₇取代之C₂-C₉雜芳基。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之C₂-C₉雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個R₇取代。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



【請求項7】

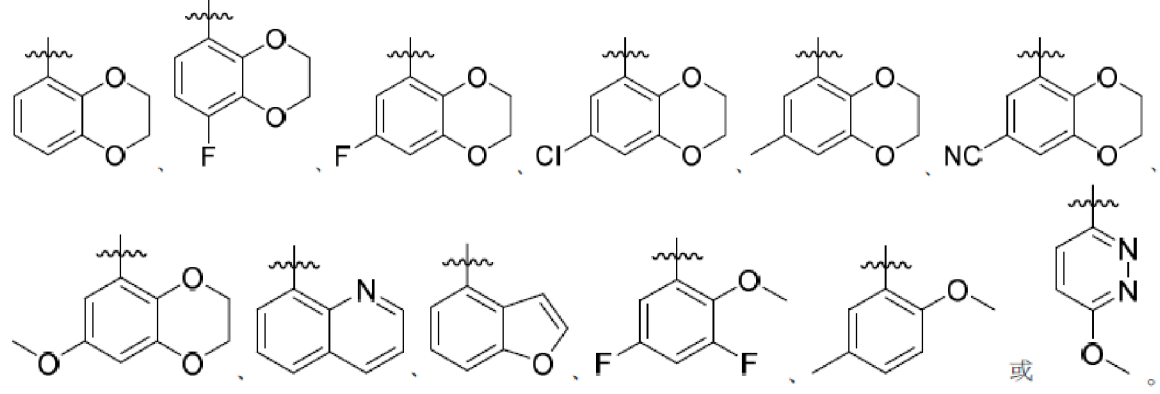
如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中n為0、1或2。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各R₇係獨立地選自鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基。

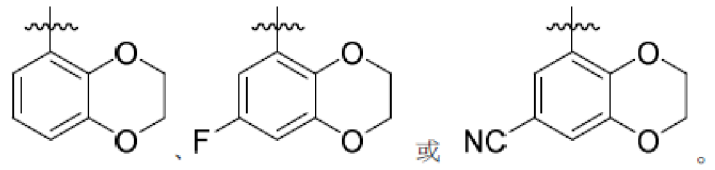
【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



【請求項10】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為



【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各R₁₃係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基及側氧基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化

物，其中各 R_{13} 係獨立地選自鹵素、-OH及-CN。

【請求項13】

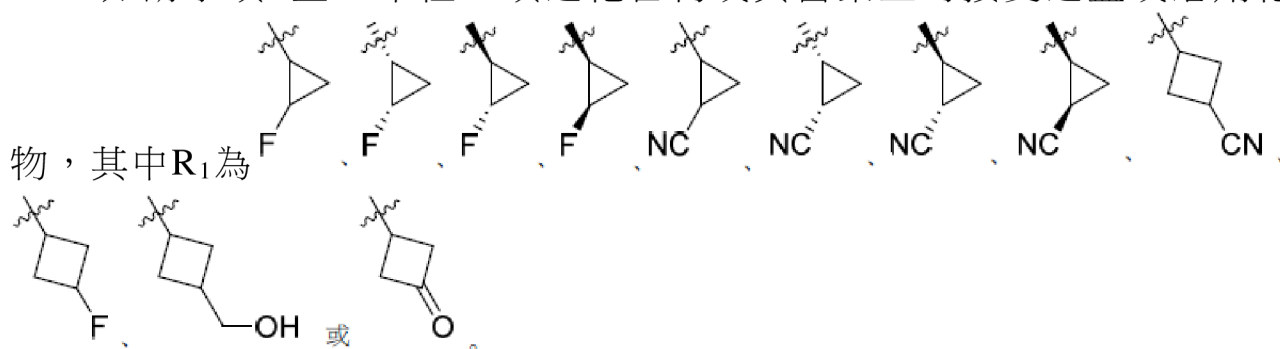
如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1個 R_{13} 取代之環丙基。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為經1或2個 R_{13} 取代之環丁基。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為



【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為鍵。

【請求項17】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為-N(H)-。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1 - C_6 烷基。

【請求項20】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1 - C_6 氘代烷基。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_8 為氫。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_2 為氫。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 N 。

【請求項26】

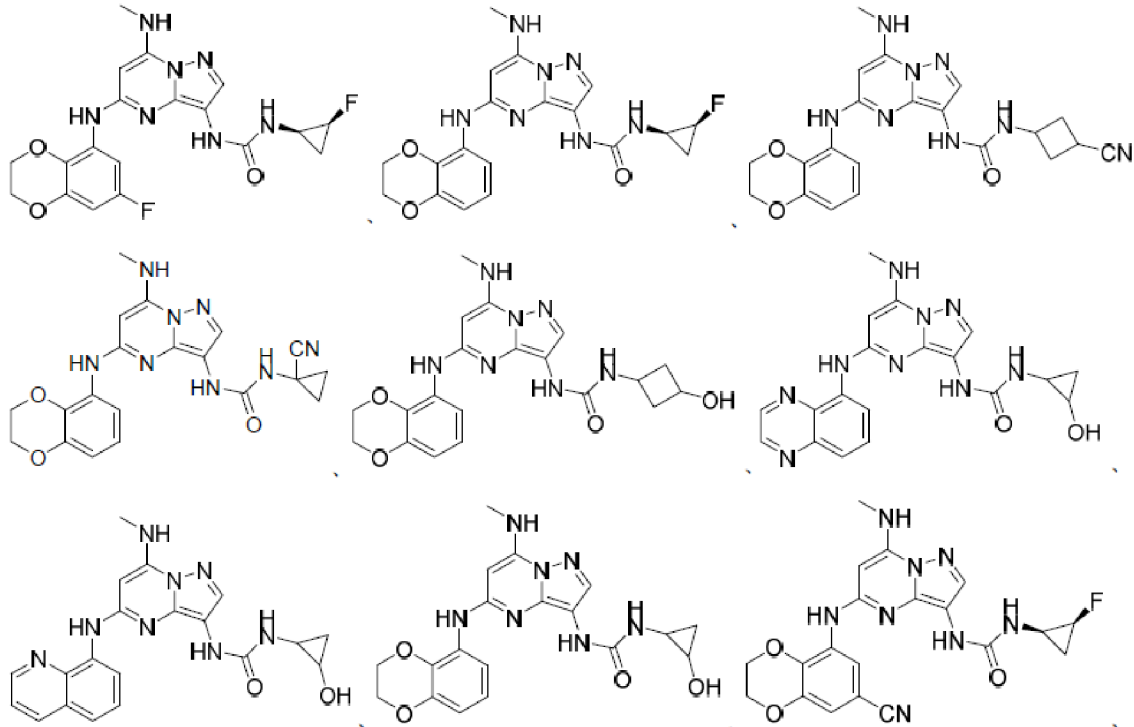
如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 X 為 $C(R_6)$ 。

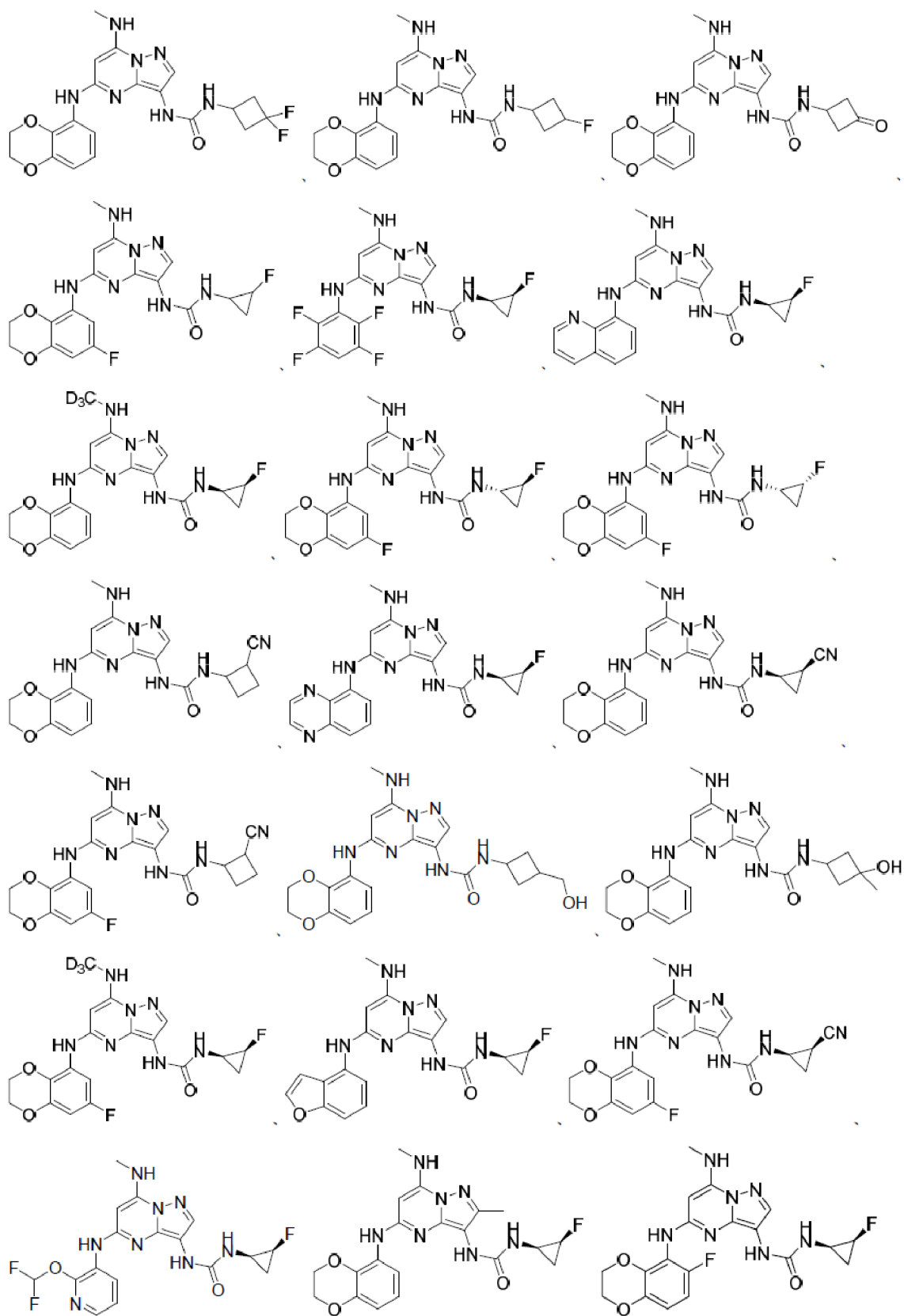
【請求項27】

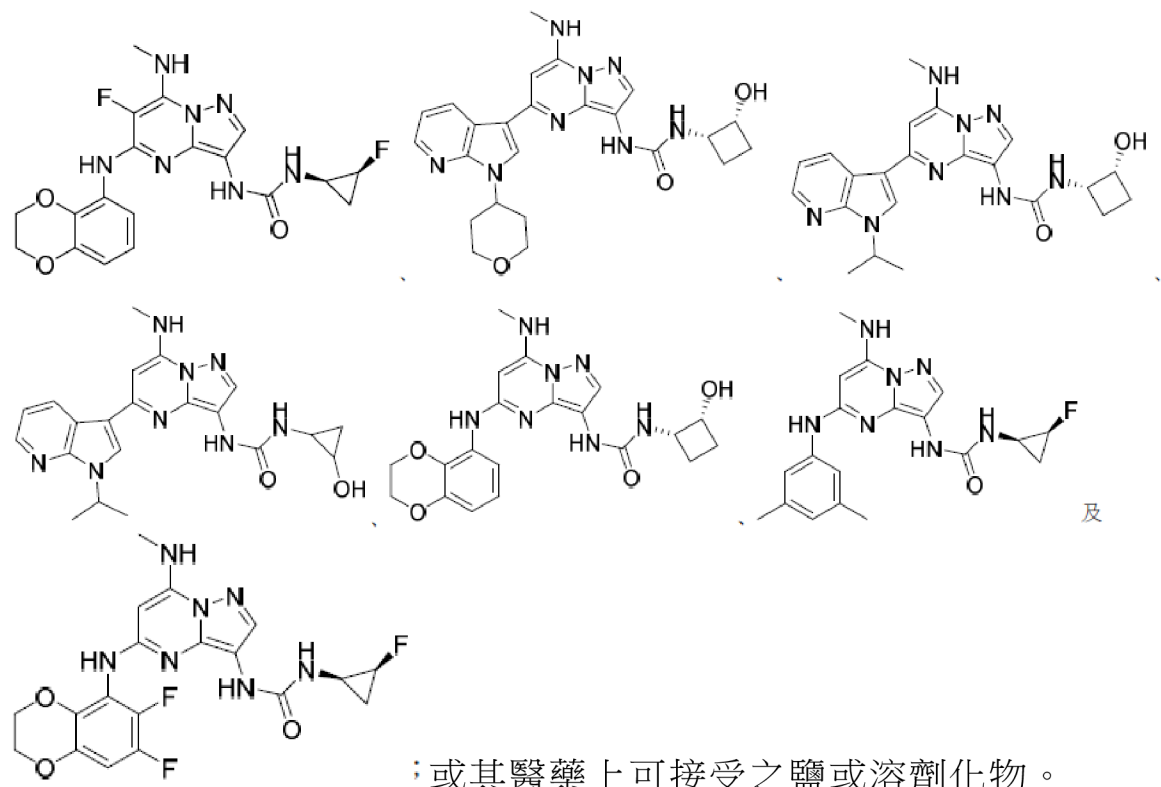
如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化
物，其中X為C(H)。

【請求項28】

一種化合物，其選自：



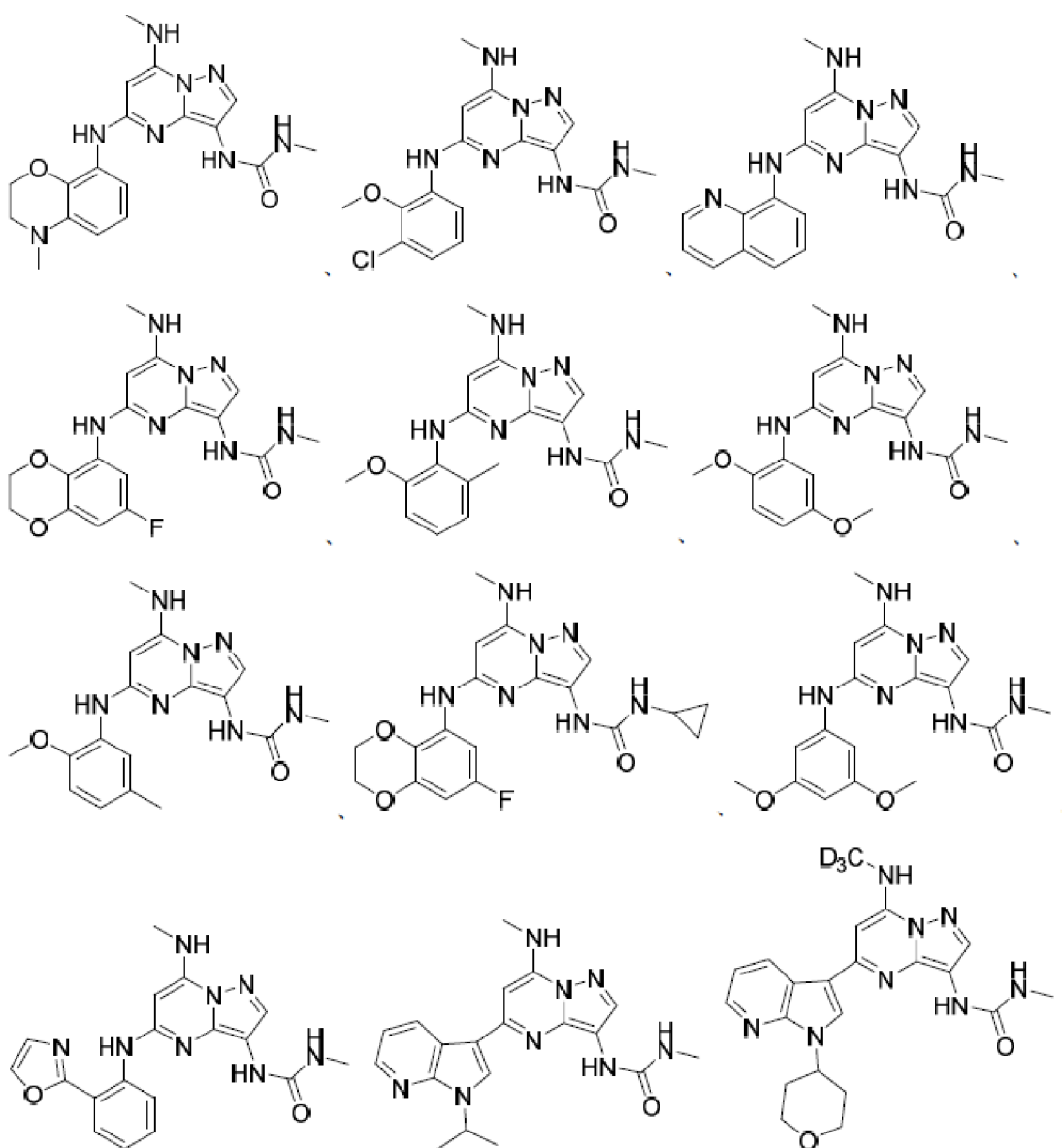


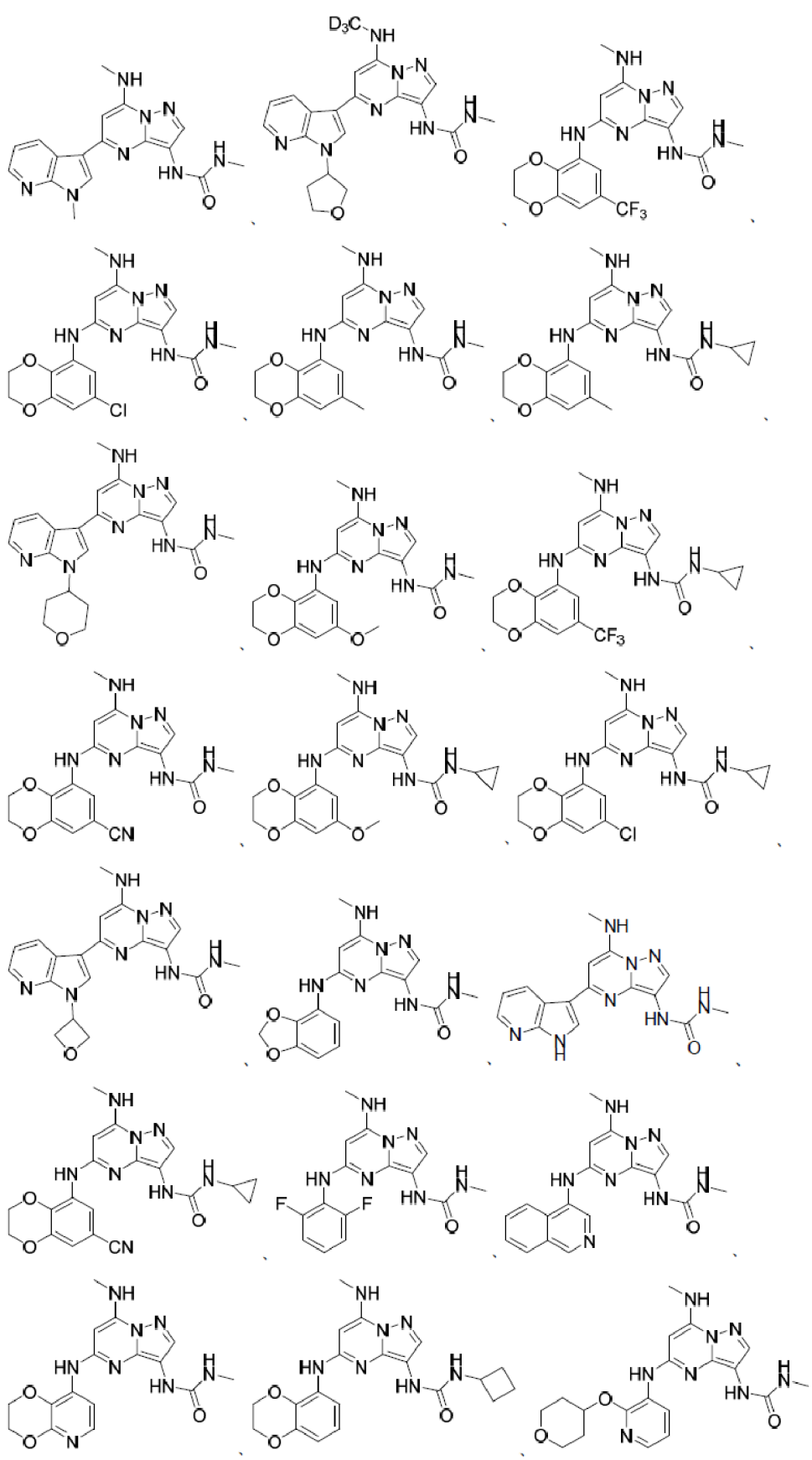


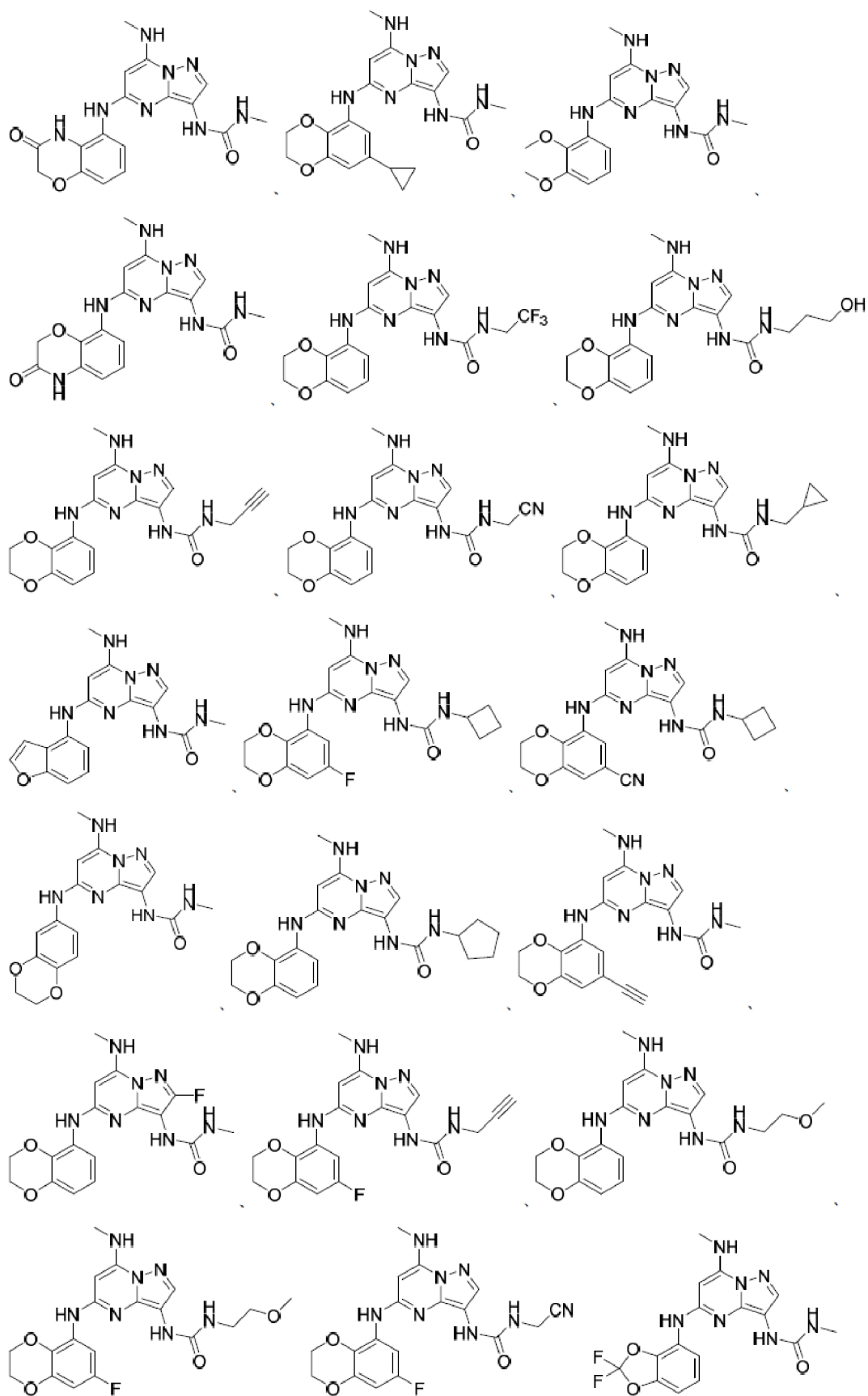
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

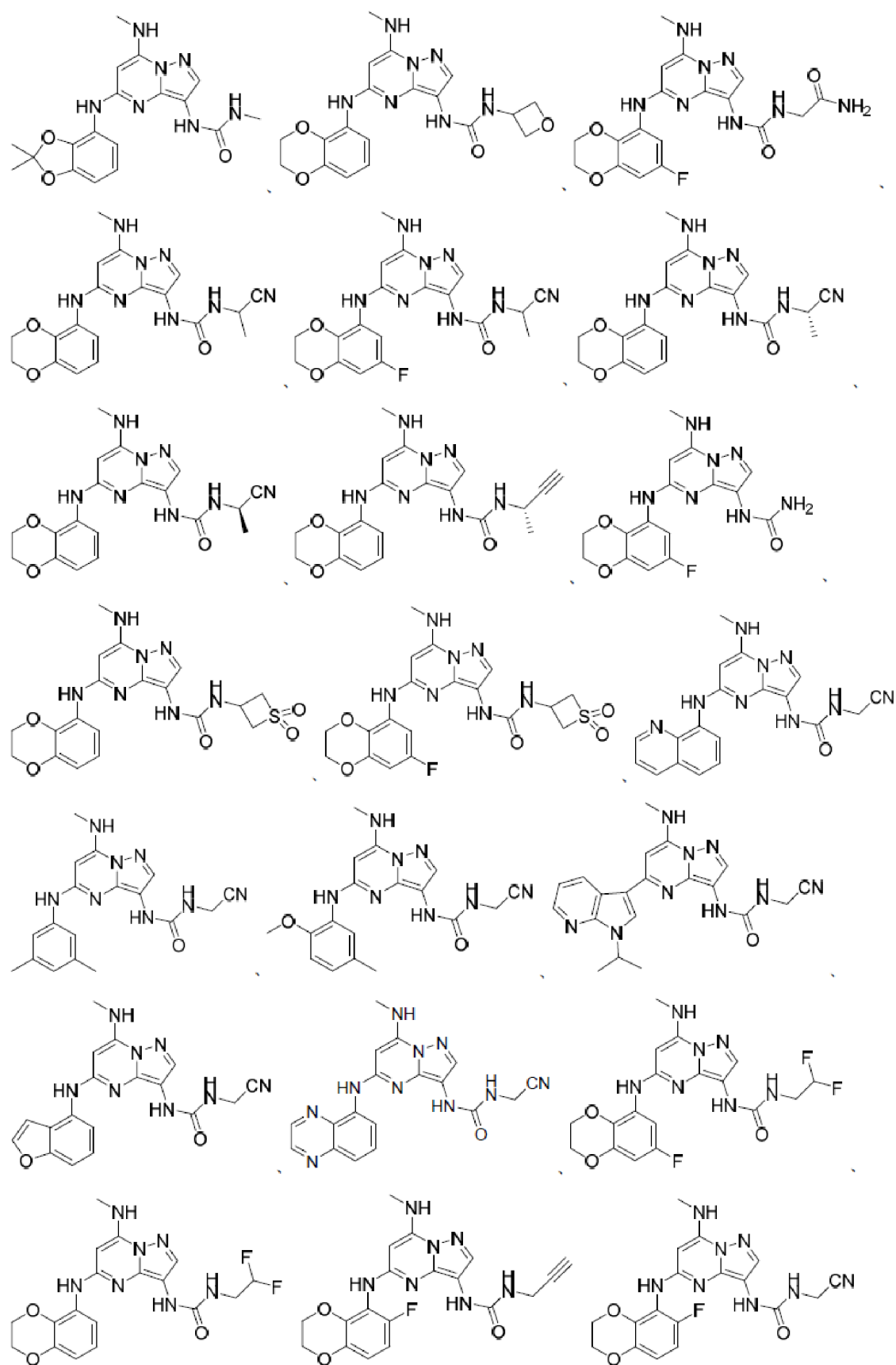
【請求項29】

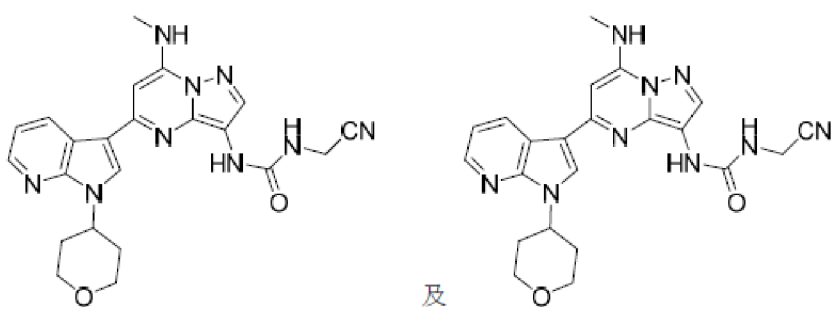
一種化合物，其選自：







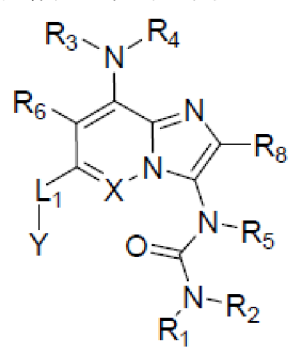




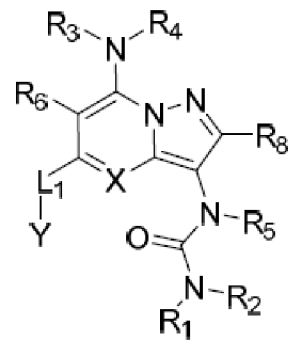
；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項30】

一種具有式(I)或式(II)結構之化合物：



式(I)；

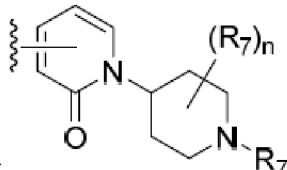


式(II)；

其中：

X為N或C(R₆)；

Y為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉

雜芳基或 ，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷

基、C₆-C₁₀芳基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2、3或4個R₇取代；

L₁為鍵、-O-、-C(O)-、-N(R₉)-、-N(R₉)CH₂-或-CH₂N(R₉)-；

R₁係選自氫、氖、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基及C₂-C₉雜芳基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基-C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基或C₂-C₉雜芳基視情況經1、2或3個R₇取代；

R₂、R₃及R₄係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

R₅為氫或C₁-C₆烷基；

各R₆係獨立地選自氫、氖、C₁-C₆烷基及C₁-C₆氖代烷基；

各R₇係獨立地選自氖、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基、側氧基、-OR₁₀、-N(R₁₀)₂、-CN、-C(=O)R₁₁、-C(=O)OR₁₀、-C(=O)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀S(=O)₂R₁₁、-S(=O)₂R₁₁及-S(=O)₂N(R₁₀)₂，其中C₃-C₆環烷基、C₂-C₉雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₂-C₉雜芳基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₂-C₉雜芳基、-OR₁₂、-N(R₁₂)₂、-C(=O)OR₁₂及-C(=O)N(R₁₂)₂；或兩個R₇組合以形成5-、6-或7-員雜環烷基環或4-、5-或6-員環烷基環；

R₈為氫、氖、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆氖代烷基；

R₉為氫或C₁-C₆烷基；

各R₁₀係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆雜烷基及苯基，其中苯基視情況經選自以下之1、2或3個基團取代：鹵素、C₁-C₆烷

基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_2 - C_9 雜芳基、 $-OR_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 及 $-C(=O)N(R_{12})_2$ ；

各 R_{11} 係獨立地選自 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 雜烷基；

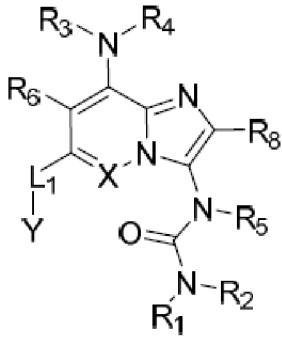
各 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 鹵烷基；且

n 為0、1、2、3或4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項31】

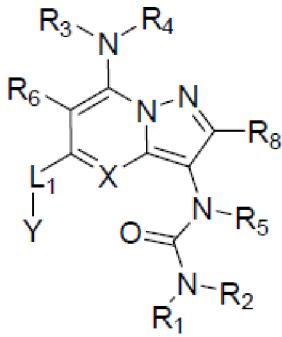
如請求項30之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其具有式(I)結構：



式(I)。

【請求項32】

如請求項30之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其具有式(II)結構：



式(II)。

【請求項33】

如請求項30至32中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_6-C_{10} 芳基。

【請求項34】

如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之苯基。

【請求項35】

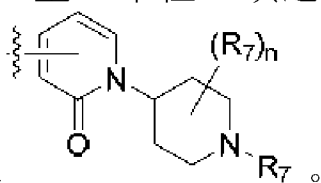
如請求項30至34中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2-C_9 雜芳基。

【請求項36】

如請求項35之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中Y為選自以下之 C_2-C_9 雜芳基：噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基，其中噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基視情況經1、2或3個 R_7 取代。

【請求項37】

如請求項30至32中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑



化物，其中Y為

【請求項38】

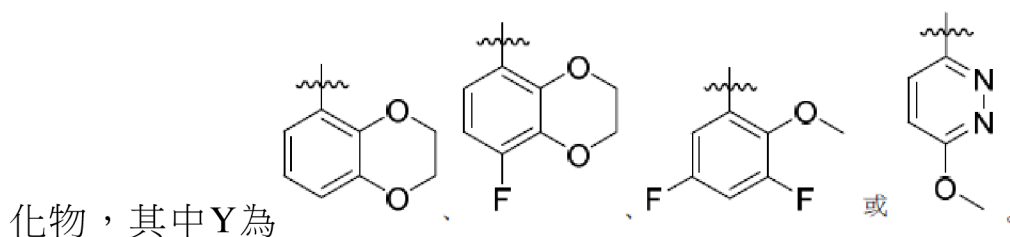
如請求項37之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中n為0、1或2。

【請求項39】

如請求項30至38中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_7 係獨立地選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基及 C_1 - C_6 烷氧基。

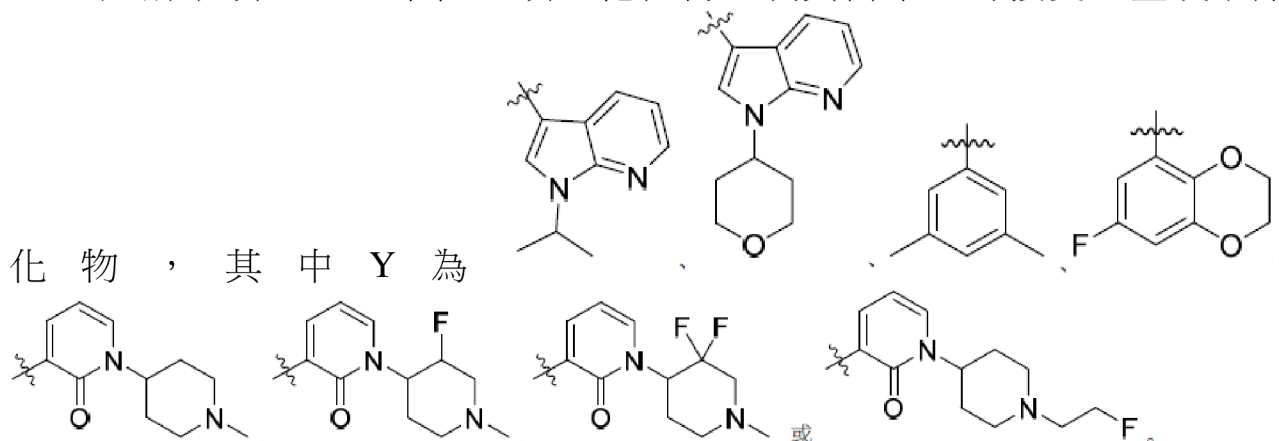
【請求項40】

如請求項30至32中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑



【請求項41】

如請求項30至32中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑



【請求項42】

如請求項30至41中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基及 C_2 - C_9 雜芳基，其中 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_9 雜環烷基或 C_2 - C_9 雜芳基視情況經1、2或3個 R_7 取代。

【請求項43】

如請求項30至42中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

化物，其中 R_1 為氫。

【請求項44】

如請求項30至42中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_1 - C_6 烷基。

【請求項45】

如請求項44之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【請求項46】

如請求項30至42中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項47】

如請求項46之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項48】

如請求項30至42中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2 - C_9 雜環烷基。

【請求項49】

如請求項30至42中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_1 為視情況經1、2或3個 R_7 取代之 C_2 - C_9 雜芳基。

【請求項50】

如請求項30至49中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為鍵。

【請求項51】

如請求項30至49中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 L_1 為 $-N(H)-$ 。

【請求項52】

如請求項30至51中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 及 R_4 係獨立地選自氫及 C_1-C_6 烷基。

【請求項53】

如請求項30至52中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

【請求項54】

如請求項30至52中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_3 為氫且 R_4 為 C_1-C_6 氘代烷基。

【請求項55】

如請求項30至54中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_6 為氫。

【請求項56】

如請求項30至55中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_8 為氫。

【請求項57】

如請求項30至56中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中各 R_2 為氫。

【請求項58】

如請求項30至57中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R_5 為氫。

【請求項59】

如請求項30至58中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為N。

【請求項60】

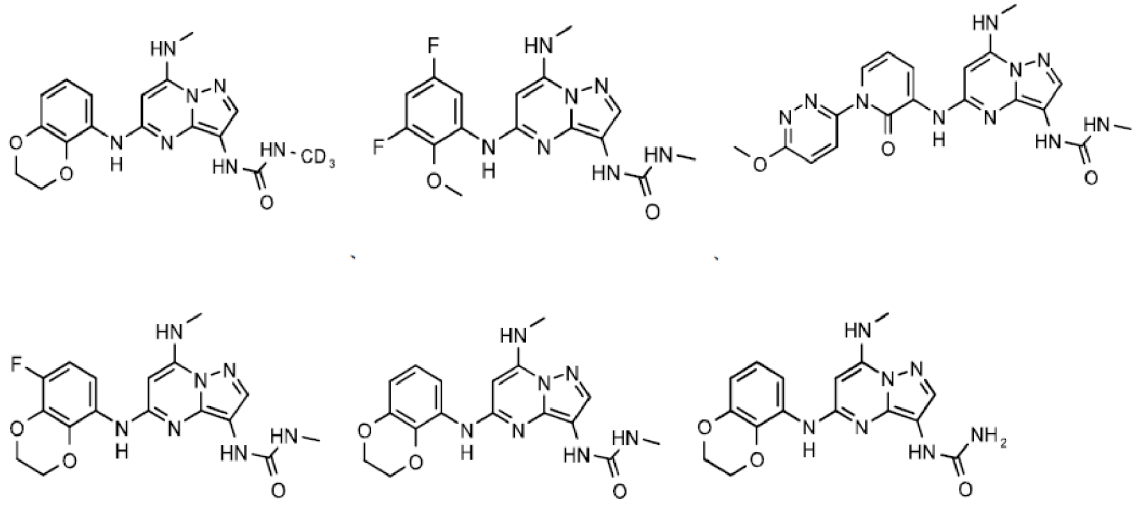
如請求項30至58中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(R₆)。

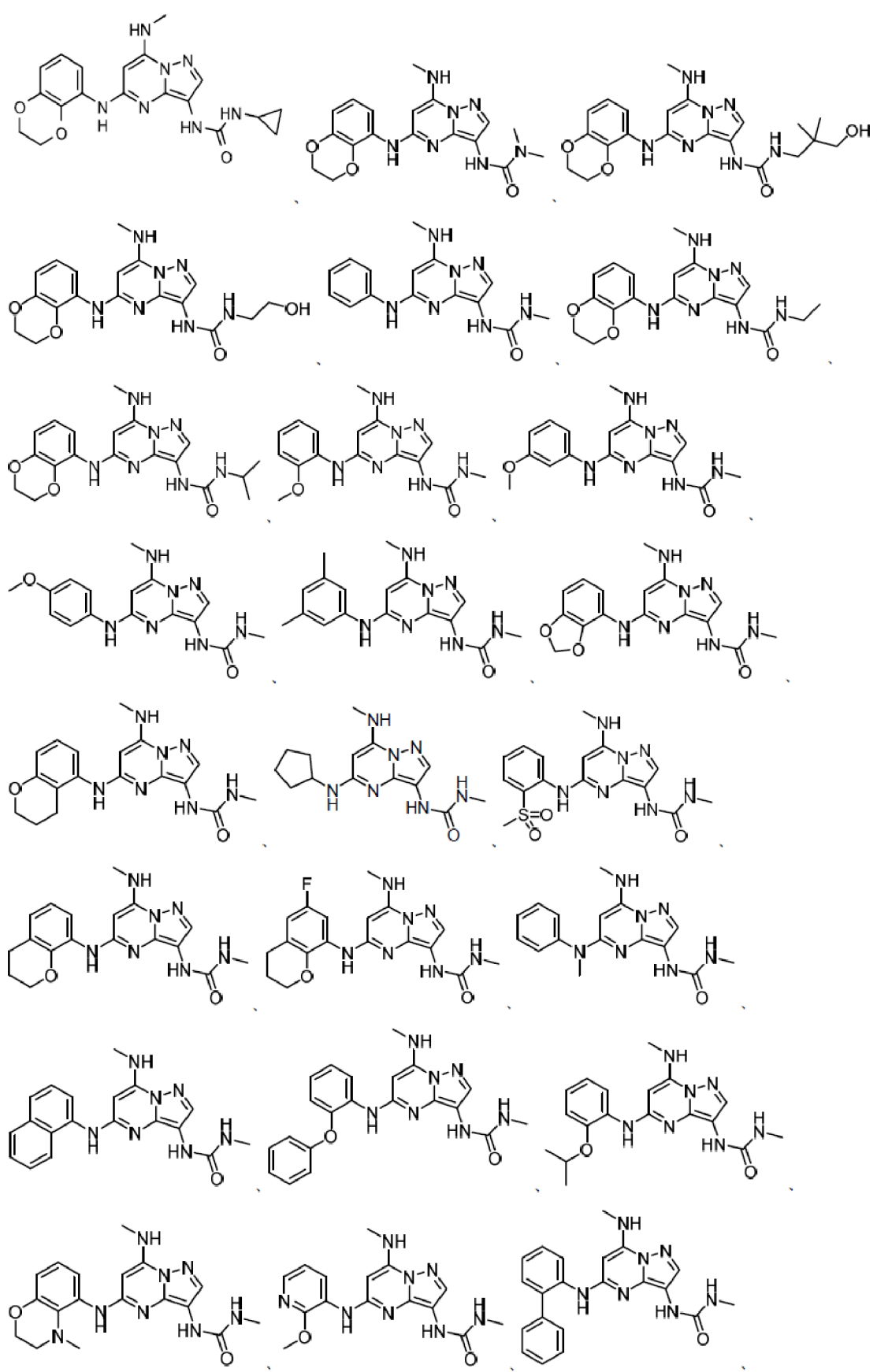
【請求項61】

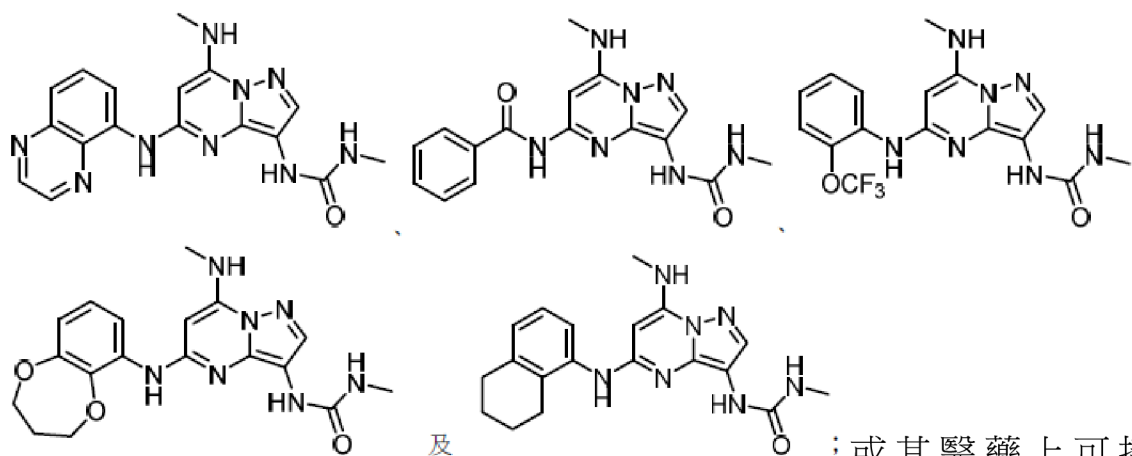
如請求項30至58中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中X為C(H)。

【請求項62】

一種化合物，其係選自：



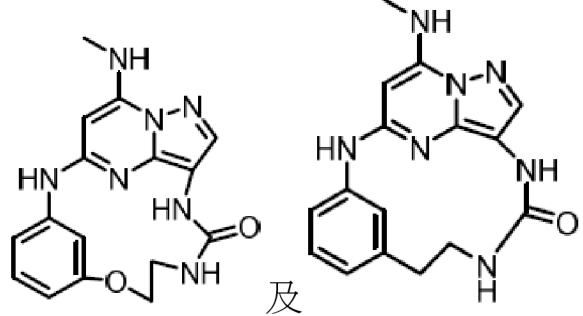




；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項63】

一種化合物，其係選自：



；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項64】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至63中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項65】

一種治療有需要患者之發炎性或自體免疫性疾病之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項1至63中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該疾病係選自類風濕性關節炎、多發性硬

化症、牛皮癬、狼瘡、腸道腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、白斑病及異位性皮膚炎。