



(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 201617334 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：104125109

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/08/05 美國

62/033,158

(71)申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝加爾 莎朗吉特 BAGAL, SHARANJEET KAUR (GB)；大本清之 OMOTO, KIYOYUKI (JP)；史格瑞特 莎拉 SKERRATT, SARAH ELIZABETH (GB)；崔景榮 CUI, JINGRONG JEAN (US)；葛雷斯利 莎曼珊 GREASLEY, SAMANTHA ELIZABETH (GB)；麥可艾平 艾卓恩 MCALPINE, INDRAWAN JAMES (US)；永田麻子 NAGATA, ASAKO (JP)；尼可維 沙夏 NINKOVIC, SACHA (CA)；特蘭杜比 蜜雪兒 TRAN-DUBE, MICHELLE BICH (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 131 頁

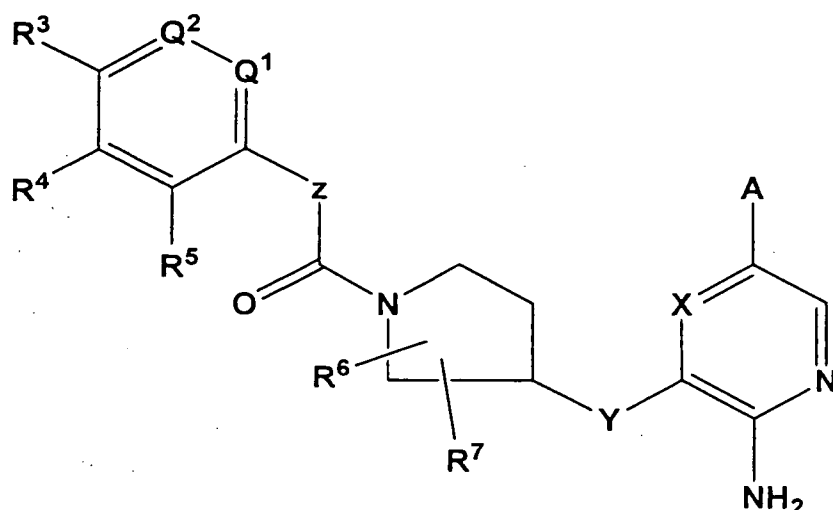
(54)名稱

可作為原肌球蛋白相關之激酶抑制劑之N-醯基吡咯啉醚

N-ACYLPYRROLIDINE ETHER TROPOMYOSIN-RELATED KINASE INHIBITORS

(57)摘要

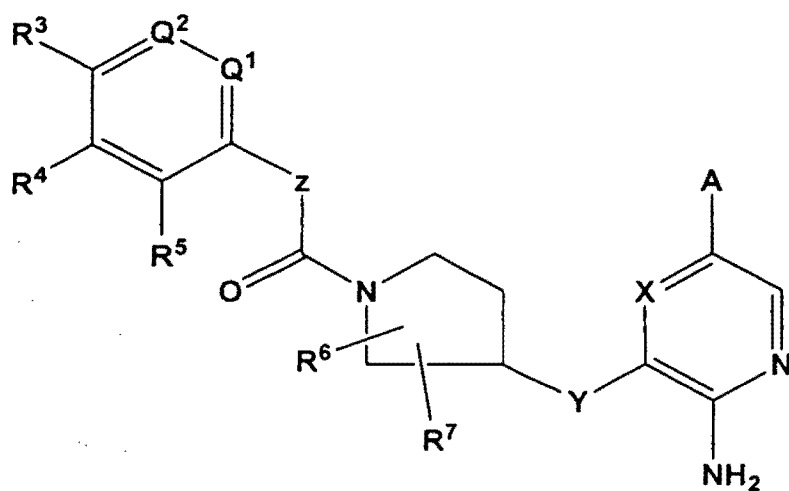
本發明關於本文中所描述之式 I 化合物



I

及彼等之醫藥上可接受的鹽，以及彼等在藥劑中(特別是作為 Trk 拮抗劑)的用途。

The present invention relates to compounds of Formula I

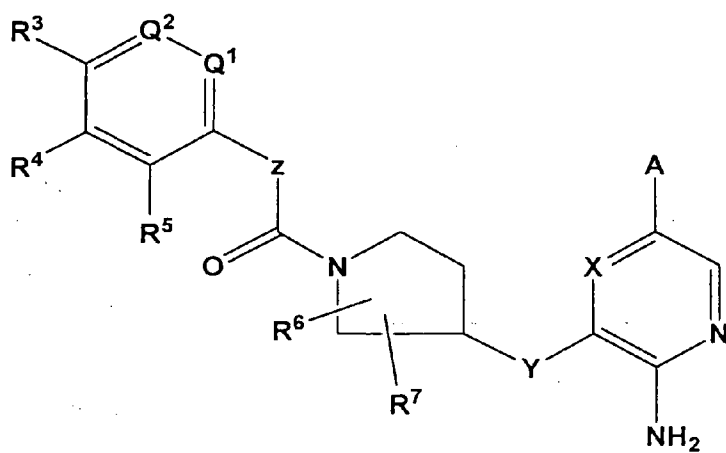


I

described herein and their pharmaceutically acceptable salts, and their use in medicine, in particular as Trk antagonists.

特徵化學式：

式 I



I

發明摘要

※申請案號：104125109

※申請日：104 年 08 月 03 日

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

※IPC 分類：A61P29/00 (2006.01)

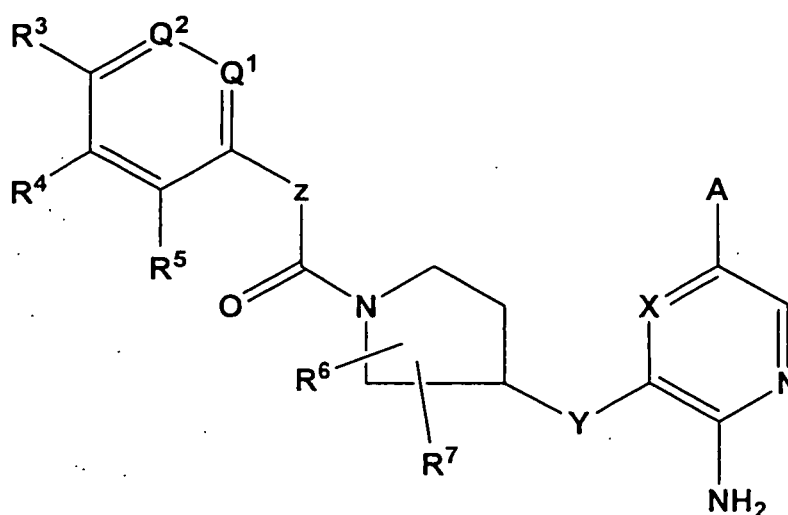
【發明名稱】(中文/英文)

可作為原肌球蛋白相關之激酶抑制劑之 N-醯基吡咯啉醚

N-acylpyrrolidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors

【中文】

本發明關於本文中所描述之式 I 化合物

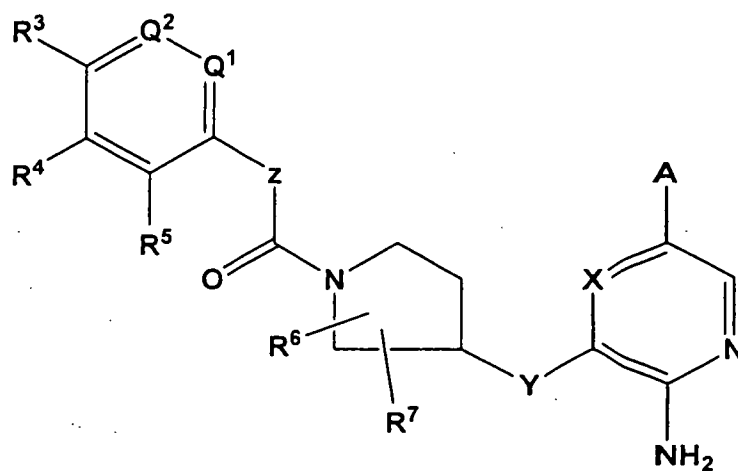


I

及彼等之醫藥上可接受的鹽，以及彼等在藥劑中（特別是作為 Trk 拮抗劑）的用途。

【 英文 】

The present invention relates to compounds of Formula I



I

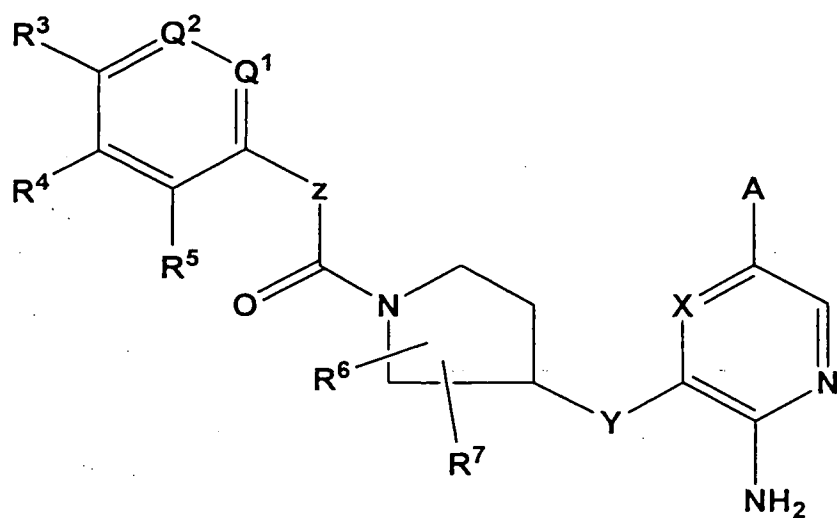
described herein and their pharmaceutically acceptable salts, and their use in medicine, in particular as Trk antagonists.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

可作為原肌球蛋白相關之激酶抑制劑之 N-醯基吡咯啉醚
N-acylpyrrolidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors

【技術領域】

本文所描述的發明關某些哌啶化合物和該等化合物的醫藥上可接受的鹽。本發明亦關於製備該等化合物之方法、含有該等化合物之組成物，及該等化合物及鹽類在治療與原肌球蛋白有關之激酶（Trk）活性相關的疾病或病況之用途。更具體地說，本發明係關於可用作 Trk 之抑制劑的化合物及彼等之鹽類。

【先前技術】

背景

原肌球蛋白相關之激酶（Trk）為由神經滋養素活化之受體酪胺酸激酶家族。Trk 在痛覺以及腫瘤細胞生長及存活訊息傳導中扮演重要角色。因此，Trk 受體激酶之抑制劑可提供用於諸如疼痛及癌症等病況之標靶治療。此領域最近的發展已由 Wang 等人在 Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19 (3) : 305-319 和 McCarthy 等人在 Expert Opin. Ther. Patents (2014) 24 (7) : 731-744 中評述。來自 Wang 之摘錄轉載如下。

“1.1 Trk 受體

作為人類基因體編碼之蛋白質的最大家族之一，蛋白質激酶為訊息傳遞以及各種複雜細胞過程之控制的中央調節劑。受體酪胺酸激酶（RTK）為與細胞膜結合的蛋白質激酶的子族（高達 100 成員），其特別作用在蛋白質之酪胺酸殘基上。該子族中之一個小族群為 Trk 激酶，具有三種高同源同功型：TrkA、TrkB 及 TrkC。三種同功型均由名為神經滋養素（NT）之高親和性生長因子活化：i）神經生長因子（NGF），其活化 TrkA；ii）大腦衍生之神經滋養因子（BDNF）及 NT-4/5，其活化 TrkB；及 iii）NT-3，其活化 TrkC。神經滋養素與 Trk 之細胞外域結合造成 Trk 激酶在數個細胞內酪胺酸位置自磷酸化且觸發下游之訊息傳遞路徑。Trk 及神經滋養素彼等對於神經元生長及存活的效果是眾所周知的。

1.2 Trk 與癌症

Trk 最初從神經元組織中分離來出，其被認為主要影響神經元細胞之維護及存活。然而，過去 20 年來，愈來愈多證據已顯示 Trk 在人類腫瘤中之惡性轉變、趨化性、轉移及存活訊息傳導扮演關鍵角色。早年，Trk 與癌症之間的關聯係聚焦在攝護腺癌，且已評述該題材。例如，報告指出惡性攝護腺上皮細胞分泌一系列神經滋養素及至少一種 Trk。在胰臟癌中，已提出旁分泌及/或自分泌神經滋

養素-Trk 相互作用可能影響癌症的侵襲性特性。亦有報告指出 TrkB 在轉移之人類胰臟癌細胞中過表現。近來，在其他癌症設定中已有許多新發現。例如，易位導致從 ETV6 轉錄因子之 N-末端及 TrkC 之 C-末端激酶域衍生的融合蛋白之表現。所產生之 ETV6-TrkC 融合為活體外致癌，且顯示為分泌型乳房惡性腫瘤及一些急性骨髓性白血病（AML）之病因。組成活性之 TrkA 融合發生於乳突甲狀腺癌及結腸惡性腫瘤之亞群中。在神經胚細胞瘤中，TrkB 表現據報導為攻擊性腫瘤生長及不良預後的有力預測指標，且 TrkB 過表現亦與活體外神經胚細胞瘤腫瘤細胞對於化學治療抵抗性提高有關。一報導顯示出一種稱為 TrkAIII 之 TrkA 的新穎剪接變體（splice variant），其在無神經滋養素的情況下經由神經胚細胞瘤亞群中之肌醇磷酸鹽-AKT 路徑傳導訊息。再者，酪胺酸激酶體（kinome）之突變分析揭露大腸直腸及肺癌中發生 Trk 突變。總之，Trk 已與多種人類癌症產生連結，且發現 Trk 抑制劑及其臨床測試可提供對於用標靶療法治療癌症的生物及醫學假說的進一步深入了解。

1.3 Trk 與疼痛

除了與癌症的新發展之關聯外，Trk 亦已知為痛覺的重要介質。先天性痛覺不敏感合併無汗症（CIPA）為阻止病患能夠充分感知疼痛刺激或出汗的末梢神經（且通常支配汗腺）之病症。TrkA 缺陷已顯示出在各民族中導致

CIPA。

目前，非類固醇消炎藥（NSAID）及鴉片劑之抗神經性病變疼痛的能效低及/或具有副作用（例如分別為腸胃/腎性及精神副作用），因此極需要發展新穎疼痛治療。已知 NGF 含量回應於慢性疼痛、損傷及發炎而升高，且投以外生性 NGF 提高疼痛過敏性。此外，在動物模型中以抗 NGF 抗體或非選擇性小分子 Trk 抑制劑來抑制 NGF 功能已顯示出對於疼痛具有效果。其顯示出選擇性 Trk 抑制劑（至少抑制 NGF 之標靶，TrkA 受體）可提供治療疼痛之臨床益處。優異的早期評述已涵蓋針對 NGF/BDNF 來治療疼痛，所以本評述將只集中在宣稱抗癌症及疼痛的小分子 Trk 激酶抑制劑。然而，值得注意的是：最近報導 NGF 抗體他尼珠單抗（tanezumab）在第 II 期臨床試驗中對抗骨關節炎膝關節疼痛顯示出良好療效。

已經研究且顯示有希望用 trk 抑制劑治療抑另外的 trk-媒介之病況包括異位性皮膚炎、牛皮癬、濕疹和結節性癢疹、急性和慢性瘙癢、瘙癢、異位性皮膚炎、炎症、癌症、再狹窄、動脈粥樣硬化、牛皮癬、血栓形成、瘙癢，下尿道疾病、炎症肺部疾病（諸如哮喘）、過敏性鼻炎、肺癌、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎，炎症腸疾病（諸如潰瘍性結腸炎）、克隆氏病（Crohn's disease）、纖維化、神經變性疾病、有關髓鞘形成障礙（dysmyelination）或脫髓鞘之疾病病症和病況，某些傳染病（諸如克氏錐蟲感染（南美錐蟲病））、癌症相關疼

痛、慢性疼痛、神經母細胞瘤、卵巢癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、頭頸癌、胃癌、肺癌、乳癌、神經膠質母細胞瘤、髓母細胞瘤、分泌性乳癌、唾液腺癌、乳突性甲狀腺癌、成人骨髓性白血病，腫瘤的生長和轉移、間質性膀胱炎和阿茲海默症（McCarthy 等人於 Expert Opin. Ther. Patents (2014) 24 (7) : 731-744；C. Potenzieri 和 B. J. Udem, Clinical & Experimental Allergy, 2012 (42) 8-19；Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, J Dermatol Sci. 2009；53：48-54；Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O., Arch Dermatol Res. 2006；298：31-37；Johansson O, Liang Y, Emtestam L., Arch Dermatol Res. 2002；293：614-619；Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Stege H, Krutmann J., J Invest Dermatol. 2000；114：1108-1112；Urashima R, Mihara M.. Virchows Arch. 1998；432：363-370；Kinkelin I, Motzing S, Koltzenburg M, Brocker EB., Cell Tissue Res. 2000；302：31-37；Tong Liu & Ru-Rong Ji, Pflugers Arch -Eur J Physiol, DOI 10.1007/s00424-013-1284-2, published online 1 May 2013.）；國際專利申請案公開號 WO2012/158413、WO2013/088256、WO2013/088257 和 WO2013/161919、（Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216）、（Davidson. B., 等人, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259）、（Bardelli, A., Science 2003, 300, 949）、（Truzzi, F., 等人, Dermato-Endocrinology

2008, 3 (I) , 第 32-36 頁) 、 Yilmaz,T., 等人, Cancer Biology and Therapy 2010, 10 (6) , 第 644-653 頁) , (Du, J. 等人, World Journal of Gastroenterology 2003, 9 (7) , 第 1431-1434 頁) 、 (Ricci A., 等人, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 25 (4) , 第 439-446 頁) 、 (Jin, W., 等人, Carcinogenesis 2010, 31 (11) , 第 1939-1947 頁) 、 (Wadhwa, S., 等人, Journal of Biosciences 2003, 28 (2) , 第 181-188 頁) 、 (Gruber-Olipitz, M., 等人, Journal of Proteome Research 2008, 7 (5) , 第 1932-1944 頁) 、 (Euthus, D. M. 等人, Cancer Cell 2002, 2 (5) , 第 347-348 頁) 、 (Li, Y. -G., 等人, Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2009, 16 (6) , 第 428-430 頁) 、 (Greco, A., 等人, Molecular and Cellular Endocrinology 2010, 321 (I) , 第 44-49 頁) 、 (Eguchi, M., 等人, Blood 1999, 93 (4) , 第 1355-1363 頁) 、 (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169 : 107-114 ; Meyer, J. 等人 (2007) Leukemia, 1 - 10 ; Pierottia, M. A.和 Greco A., (2006) Cancer Letters 232 : 90 - 98 ; Eric Adriaenssens, E., 等人 Cancer Res (2008) 68 : (2) 346-351) 、 (Freund-Michel, V ; Frossard, N., Pharmacology ck Therapeutics (2008) 117 (1) , 52-76) 、 (Hu Vivian Y ; 等人 The Journal of Urology (2005) , 173 (3) , 1016-21) 、 (Di Mola, F. F, 等人 Gut (2000) 46 (5) , 670-678) (Dou,

Y. -C., 等人 Archives of Dermatological Research (2006) 298 (1), 31-37) 、 (Raychaudhuri, S. P., 等人, J. Investigative Dermatology (2004) 122 (3), 812-819) 和 (de Melo-Jorge, M. 等人, Cell Host & Microbe (2007) 1 (4), 251-261) 。

因此，Trk 抑制劑具有各種可能的醫學用途。需要提
供良好藥劑候選者之新穎 Trk 抑制劑。特別是，相較於其
他受體，化合物較佳應以選擇性方式有效地結合於 Trk 抑
制劑，同時顯示對於其他受體（包括其他激酶及/或 GPC
受體）的少親和性，且顯示作為 Trk 受體拮抗劑的功能活
性。該等化合物應無毒且顯示少副作用。此外，理想的藥
劑候選者將以安定、非吸濕性且容易調配之物理形式存
在。彼等較佳應被例如從腸胃道良好地吸收，及/或可被
直接注射至血流、肌肉或皮下，及/或應具有代謝安定性
且具備良好藥劑動力性質。

國際專利申請案公開號 WO2009/012283 提到各種氟
苯基化合物作為 Trk 抑制劑；國際專利申請案公開號
WO2009/152087、WO2008/080015 和 WO2008/08001 及
WO2009/152083 提到各種稠合吡咯作為激酶調節劑；國際
專利申請案公開號 WO2009 /143024 及 WO2009/143018 提
到各種經取代之吡咯並[2,3-d]嘧啶作為 Trk 抑制劑；國際
專利申請案公開號 WO2004 /056830 及 WO2005/116035 描
述各種 4-胺基-吡咯並[2,3-d]嘧啶作為 Trk 抑制劑。國際
專利申請案公開號 WO2011/133637 描述各種吡咯並[2,3-

d]嘧啶及吡咯並[2,3-b]吡啶作為各種激酶之抑制劑。國際專利申請案公開號 WO2005/099709 描述雙環雜環作為絲胺酸蛋白酶抑制劑。國際專利申請案公開號 WO2007/047207 描述雙環雜環作為 FLAP 調節劑。

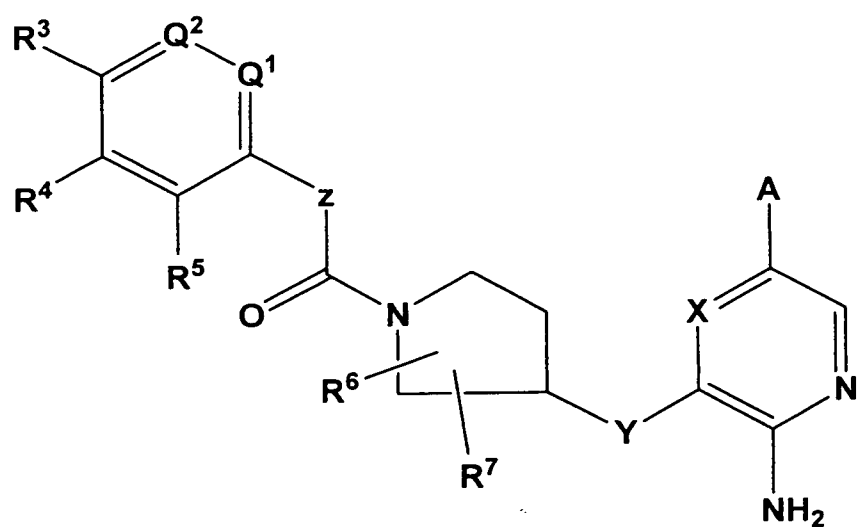
國際專利申請案公開號 WO2012/137089、WO2014/053967、WO2014/053968 和 WO2014/053965 描述各種雜環化合物作為 Trk 抑制劑。

本發明之目的在於提供口服活性、有效的化合物及鹽類，彼等可用作活性藥劑物質，尤其是 Trk 拮抗劑（即阻斷 Trk 之細胞內激酶活性），例如 TrkA（NGF）受體。其他所欲特性包括良好 HLM/肝細胞安定性、口服生物利用率、代謝安定性、吸收性、對其他類型激酶之選擇性、多非利特（dofetilide）選擇性。較佳之化合物及鹽類將顯示缺乏 CYP 抑制/誘發，且為 CNS 保護（sparing）。

【發明內容】

概述

本發明提供式 I 化合物及其醫藥上可接受的鹽：



I

其中

Q^1 為 N 或 CR^1 ,

Q^2 為 N 或 CR^2 ,

R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自獨立地為 H、鹵素、CN、OH、 NH_2 、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{3-7} 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷氧基，

R^3 為 H、鹵素、CN、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷氧基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{3-7} 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷硫基，

其先決條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中之至少 2 者為 H，

Y 為 O、 CH_2O 或 OCH_2

R^6 和 R^7 可連接於環上的任何點且各自獨立地為 H、

F、CN、OH、NH₂、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷氧基，

或 R⁶ 和 R⁷ 可與彼等所連接之原子一起形成 3-至 7 員環烷環，

X 為 CR¹⁰¹ 或 N，

R¹⁰¹ 為 H 或 C₁₋₃ 烷基，

Z 為 CH₂、CH(CH₃)、NH 或 O，

A 為 C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴，

R¹⁰³ 和 R¹⁰⁴ 係各自獨立地選自 H、（隨意地經 OH、C₁₋₆ 烷氧基、CN 或經一或多個 F 取代之 C₁₋₆ 烷基）、和（隨意地經 OH、C₁₋₆ 烷氧基或經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷基）。

本發明亦包含醫藥組成物，其包含治療有效量之如本文所定義的式 I 化合物，或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載劑。

本發明亦有關於治療對象之須以 Trk 拮抗劑治療的疾病或病況之方法，此係藉由對需要該治療的對象投予治療有效量之一或多種本文中的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

從其餘敘述及申請專利範圍將明白本發明之其他樣態。

較佳地，本發明之化合物為在 Trk 受體之有效拮抗劑，且具有適當的 PK 屬性以能每日一次、兩日一次、或三日一次投藥。

本發明之化合物可能可用於治療須以 Trk 拮抗劑治療

之病症（特別是疼痛指徵）的範圍。視病患的疾病及病況而定，本文所使用之術語“治療”可包括治癒、緩和及預防治療中之一或多者。

根據本發明，本發明之化合物可用於治療任何生理疼痛，諸如發炎性疼痛、傷害性疼痛（*nociceptive pain*）、神經性病變疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、肌肉骨骼疼痛、持續性疼痛、中樞性疼痛（*central pain*）、心臟血管疼痛、頭痛、頷面疼痛（*orofacial pain*）。可治療之其他疼痛病況包括可能涉及由病理生理學過程驅動且因此中斷以提供保護機制並反而有利於減緩與廣泛疾病狀態相關的症狀之相同疼痛路徑的劇烈急性疼痛及慢性疼痛病症。

疼痛為許多創傷及疾病狀態的特性。當經由疾病或創傷對身體組織的重大損傷發生痛覺感受器活化之特性改變時，此導致損傷位置及附近的正常組織之過敏性。在急性疼痛中，一旦損傷已痊癒，敏感度回復正常。然而，在許多慢性疼痛狀態中，過敏性遠比痊癒過程持續得更長久，且通常係因傳入神經纖維之不適應造成的神經系統損傷所致（*Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768*）。當病患的症狀中以不適及異常敏感起主要作用時，存在臨床疼痛。有許多典型疼痛亞型：1）自發性疼痛，其可能為悶痛、灼痛或刺痛；2）對於有害刺激之疼痛反應放大（痛覺過敏）；3）由通常無害刺激所產生之疼痛（觸摸痛，*allodynia*）（*Meyer 等人，1994 Textbook of Pain 13-44*）。因為不同病理生理學之故，疼痛可分成許多不同區

域，此等包括傷害性疼痛、發炎性疼痛、神經性病變疼痛等等。應注意的是疼痛之一些類型具有多重病因，因此可分類在一種以上之區域，例如背痛、癌性疼痛具有傷害性及神經性病變組成二者。

須以 Trk 抑制劑治療之病症包括疼痛。疼痛可為急性或慢性且另外可具有中樞及/或末梢起源。疼痛可具有神經性及/或傷害性及/或發炎性性質，諸如影響軀體或內臟系統之疼痛，以及影響多重系統之功能障礙性疼痛。

生理疼痛為設計成警告來自外在環境的潛在有害刺激之危險的重要保護機制。系統係透過初級感覺神經元的一特異性組操作且以經由末梢傳導機制之有害刺激而活化（參見 Meyer 等人於 2006 年之 Wall and Melzack's Textbook of Pain（第 5 版），第 1 章）。此等感覺纖維已知為痛覺受器且特徵為具有緩慢傳導速度之小直徑軸突，其具有兩種主要類型：A- δ 纖維（有髓鞘）及 C 纖維（無髓鞘）。痛覺受器編碼有害刺激的強度、持續期和性質且藉助於彼等至脊髓之地形組織投射來編碼刺激位置。由痛覺受器輸入所產生之活性在背角中複雜處理之後直接或經由腦幹傳遞核轉移至腹側基底視丘，且接著轉移至皮層上，在此產生疼痛感。

疼痛通常可分類成急性或慢性。急性疼痛突然開始且持續時間短（經常為 12 週或更短）。雖然不總是如此，但與特定的原因（諸如所定義的受傷）有關，常常為急劇且嚴重的，並可源自於許多起因（諸如手術、牙科操作、

拉傷（strain）或扭傷）。急性疼痛通常不會產生任何持久的心理反應。當經由疾病或創傷而使身體組織發生實質的傷害時，則可能改變痛覺受器活化的特徵，使得末梢神經、傷害的局部周圍和痛覺受器終止的中心產生敏化作用。此等作用導致疼痛感提高。在急性疼痛中，此等機制可有效促進保護行為，其可更好地使修復過程發生。一般預期一旦傷害痊癒時，則可能使敏感性回復到正常。然而，在許多慢性疼痛狀態中，過度敏感在治療過程後仍持續很久，且常常係由於神經系統傷害或可與適應不良及異常活性有關的改變（Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768）。因此，慢性疼痛為長期性疼痛，通常持續三個月以上，且導致顯著的心理和情緒問題。慢性疼痛的常見實例為神經性病變疼痛（例如，疼痛的糖尿病神經病變或疱疹後神經痛）、腕隧道症候群、背痛、頭痛、癌性疼痛、關節炎疼痛和手術後慢性疼痛，但是可包括影響任何系統的任何慢性疼痛病況，諸如彼等由國際疼痛研究協會（International Association for the Study of Pain）所述者（Classification of Chronic Pain，在 <http://www.iasp-pain.org> 免費下載之出版物）。

當病患的症狀中以不適及異常敏感起主要作用時，存在臨床表現。病患傾向相當大的異質性且可能以各種疼痛症狀存在。該等症狀可包括：1）自發性疼痛，其可能為悶痛、灼痛或刺痛；2）對於有害刺激之疼痛反應放大（痛覺過敏）；3）由通常無害刺激所產生之疼痛（觸摸

痛，allodynia）（Meyer 等人於 2006 年之 Wall and Melzack's Textbook of Pain（第 5 版），第 1 章）。雖然罹患各種形式的急性和慢性疼痛之病患可能有類似的症狀，但是基本的機制可能不同且因此可能需要不同的治療策略。除了急性和慢性疼痛以外，亦可將疼痛大致分類成：影響軀體或內臟系統之傷害性疼痛，其本質上可為發炎（與組織損害和免疫細胞浸潤有關）；或可為神經性病變疼痛。

傷害性疼痛可定義為由末梢神經纖維亞群（稱為痛覺受器）偵測之強烈的熱、機械或化學刺激且可由組織傷害或可能造成傷害的強烈刺激所誘發之過程。疼痛傳入係由傷害位置的痛覺受器轉導刺激而活化，且活化在彼等末端之脊髓中的神經元。接著此沿著脊髓束向上傳遞至大腦，在此察覺到疼痛（Meyer 等人於 2006 年之 Wall and Melzack's Textbook of Pain（第 5 版），第 1 章）。有髓鞘的 A- δ 纖維傳導快速且負責急劇和尖銳的疼痛感覺，而無髓鞘的 C 纖維傳導較慢且傳遞悶痛或酸痛。中等至嚴重的急性傷害性疼痛為來自拉傷/扭傷、燒傷、心肌梗塞和急性胰臟炎、手術後疼痛（任何類型的手術後疼痛）、創傷後疼痛、與痛風有關的疼痛、癌性疼痛和背痛之疼痛的重要特徵。癌性疼痛可能為慢性疼痛，諸如與腫瘤有關的疼痛（例如，骨痛、頭痛、臉痛或內臟痛）或與癌症治療有關的疼痛（例如，對化療法、免疫療法、荷爾蒙療法或放射療法的反應）。背痛可能由於椎間盤突出或破裂或由

於腰椎椎面關節、髌關節、側脊肌或後縱韌帶的異常。背痛可能自然地消除，但是在一些病患中，背痛持續 12 週以上，變成慢性症狀，這特別使人衰弱。

傷害性疼痛亦可與發炎狀態有關。發炎過程為反應組織傷害或外來物質存在而活化之一系列複雜的生物化學和細胞事件，其引起腫脹和疼痛（McMahon 等人，2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain（第 5 版），第 3 章）。與疼痛有關的常見發炎病況為關節炎。經估計約 27,000,000 位美國人患有徵狀性骨關節炎（OA）或退化性關節疾病（Lawrence 等人，2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35）；患有骨關節炎的多數病患會因為相關的疼痛而就醫。關節炎對心理和生理功能有顯著的衝擊且已知為晚年殘疾的首要原因。類風濕關節炎是一種免疫媒介的慢性發炎之多關節炎症，主要影響外週關節滑膜。其為已開發國家中最常見的慢性發炎症狀中之一且為疼痛的主要原因。

關於內臟起源之傷害性疼痛，內臟痛起因於胸、骨盆腔或腹部器官之痛覺受器活化（Bielefeldt 和 Gebhart, 2006, Wall 和 Melzack's Textbook of Pain（第 5 版），第 48 章）。此包括生殖器官、脾、肝、胃腸道和泌尿道、呼吸道結構，心血管系統及在腹腔內所含的其他器官。當該內臟痛係指與此等器官之病況有關的疼痛時，諸如疼痛的膀胱症候群、間質性膀胱炎、前列腺炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏病（Crohn's disease）、腎絞痛、過敏性腸症

候群、子宮內膜異位症和痛經（Classification of Chronic Pain，下載自 <http://www.iasp-pain.org>）。目前對內臟痛狀態之神經性病變責任分攤（透過中樞改化或神經傷害/損害）的可能性知之甚少，但在特定的條件下可能扮演一角色（Aziz 等人，2009, Dig Dis 27, Suppl 1, 31-41）。

神經性病變疼痛目前定義為影響體感覺系統之病變或疾病所產生的直接後果之疼痛。神經損傷可由創傷及疾病所造成且因此術語‘神經性病變疼痛’包括許多具有不同病因之疾病。此等包括但不限於周邊神經病變、糖尿病性神經病變、帶狀皰疹後神經痛、三叉神經痛、背痛、癌症神經病變、HIV 神經病變、幻肢痛、腕隧道症候群、中樞中風後疼痛和與慢性酒精中毒相關的疼痛、甲狀腺功能低下、尿毒症多發性硬化症、脊髓損傷、帕金森症、癲癇和維生素缺乏。由於神經性病變疼痛不具保護作用，故純為病理性。其在原始起因已消失之後經常仍存在，通常持續數年，明顯降低病患的生活品質。（Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2；Geber 等人，2009, Am J Med, 122, S3-S12；Haanpaa 等人，2009, Am J Med, 122, S13-S21）。神經性病變疼痛之症狀難以治療，因為即使在具有相同疾病的病患之間彼等往往不同（Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2；Geber 等人，2009, Am J Med, 122, S3-S12；Haanpaa 等人，2009, Am J Med, 122, S13-S21）。彼等包括自發性疼痛（其可為連續性），或陣發性及異常喚醒痛（evoked pain），諸如痛覺過敏（對於有害刺激之敏感度

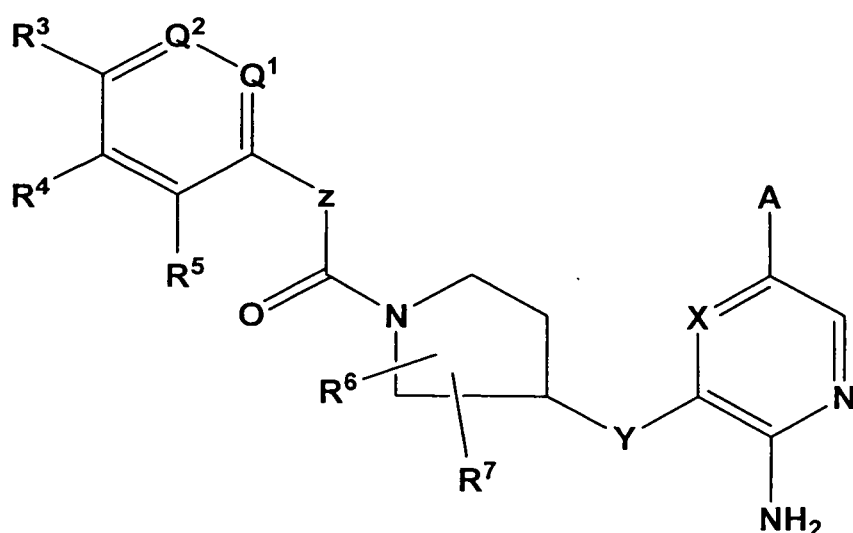
提高) 及觸摸痛(對於通常無害刺激之敏感度)。

應注意的是疼痛之某些類型具有多重病因，因此可分類在一種以上之區域，例如背痛、癌性疼痛及甚至偏頭痛可包括傷害性及神經性病變組成二者。

或許不太瞭解的其他相似類型之慢性疼痛而不容易以傷害性或神經性病變的簡單定義予以定義。該等病況特別包括纖維肌痛和慢性區域性疼痛症候群，其常以功能障礙性疼痛狀態說明，例如纖維肌痛和複雜的區域性疼痛症候群(Woolf, 2010, J Clin Invest, 120, 3742-3744)，但是該等包括在慢性疼痛狀態之分類內(Classification of Chronic Pain，下載自 <http://www.iasp-pain.org>)。

詳細說明

本發明之實施態樣 1 為一種式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽類：



其中

Q^1 為 N 或 CR^1 ,

Q^2 為 N 或 CR^2 ,

R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自獨立地為 H、鹵素、CN、OH、 NH_2 、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{3-7} 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷氧基，

R^3 為 H、鹵素、CN、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷氧基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{3-7} 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷硫基，

其先決條件為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中之至少 2 者為 H，

Y 為 O、 CH_2O 或 OCH_2

R^6 和 R^7 可連接於環上的任何點且獨立地為 H、F、CN、OH、 NH_2 、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-3} 烷氧基，

或 R^6 和 R^7 可與彼等所連接之原子一起形成 3-至 7 員環烷環，

X 為 CR^{101} 或 N、

R^{101} 為 H 或 C_{1-3} 烷基，

Z 為 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、NH 或 O，

A 為 $C(O)NR^{103}R^{104}$ ，

R^{103} 和 R^{104} 係各自獨立地選自 H、（隨意地經 OH、

C₁₋₆ 烷氧基、CN 或經一或多個 F 取代之 C₁₋₆ 烷基)、和 (隨意地經 OH、C₁₋₆ 烷氧基或經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷基)。

實施態樣 2：根據實施態樣 1 之化合物或鹽，其中 Q¹ 為 CH。

實施態樣 3：根據實施態樣 1 或 2 之化合物或鹽，其中 Q² 為 CH。

實施態樣 4：根據實施態樣 1、2 或 3 之化合物或鹽，其中 R⁴ 為 H。

實施態樣 5：根據實施態樣 1、2、3 或 4 之化合物或鹽，其中 R⁵ 為 H。

實施態樣 6：根據實施態樣 1、2、3、4 或 5 之化合物或鹽，其中 R³ 為鹵素、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷氧基、或隨意地經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷硫基。

實施態樣 7：根據實施態樣 6 之化合物或鹽，其中 R³ 為隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷氧基。

實施態樣 8：根據實施態樣 7 之化合物或鹽，其中 R³ 為 OCF₃。

實施態樣 9：根據實施態樣 1、2、3、4、5、7 或 8 中任一項之化合物或鹽，其中 R⁶ 和 R⁷ 可連接於環上的任何點且獨立地為 H、F、隨意地經一或多個 F 取代之甲基、隨意地經一或多個 F 取代之乙基，或隨意地經一或多

個 F 取代之甲氧基，或 R^6 和 R^7 可與彼等所連接之原子一起形成環丙基環。

實施態樣 10：根據實施態樣 9 之化合物或鹽，其中 R^6 為 H、F 或甲基和 R^7 為 F、甲基或甲氧基，或 R^6 和 R^7 一起為環丙基。

實施態樣 11：根據實施態樣 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 中任一項之化合物或鹽，其中 X 為 CR^{101} 。

實施態樣 12：根據實施態樣 11 之化合物或鹽，其中 X 為 CH。

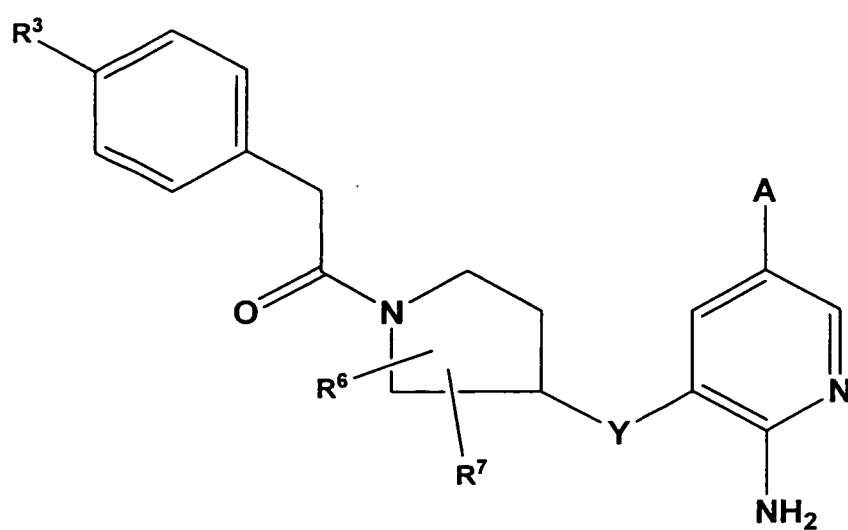
實施態樣 13：根據實施態樣 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 中任一項之化合物或鹽，其中 Y 為 O。

實施態樣 14：根據實施態樣 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 中任一項之化合物或鹽，其中 R^{103} 和 R^{104} 係各自獨立地選自 H 和隨意地經 OH 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基。

實施態樣 15：根據實施態樣 14 之化合物或鹽，其中 R^{103} 為 H、甲基或乙基。

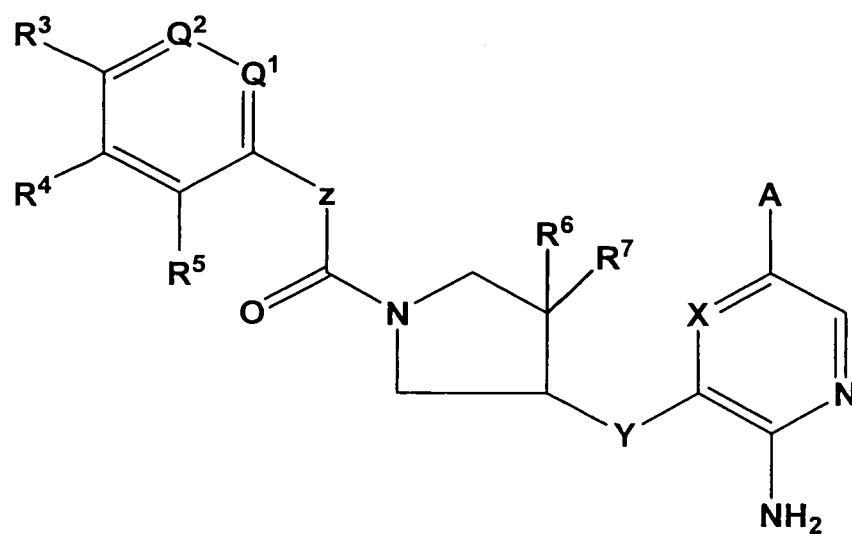
實施態樣 16：根據實施態樣 14 或 15 之化合物或鹽，其中 R^{104} 係選自 H、甲基、乙基、2-羥乙基、2,2-二甲基-2-羥乙基或氰甲基。

實施態樣 17：根據實施態樣 1 之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其具有式 IA：



IA

實施態樣 18：根據實施態樣 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 或 17 中任一項之化合物或鹽，其具有式 IB



或其醫藥上可接受的鹽。

實施態樣 19：一種化合物，其係選自下述實例中任一者，或其醫藥上可接受的鹽。

實施態樣 19A：一種根據前述實施態樣 1 至 19 中任一項之化合物的前藥，或其醫藥上可接受的鹽。

實施態樣 20：一種醫藥組成物，其包含如前述實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑。

實施態樣 21：如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用作藥劑。

實施態樣 22：如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療須以 Trk 受體拮抗劑治療之疾病。

實施態樣 23：如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其用於治療於疼痛或癌症。

實施態樣 24：如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物之用途，其係用於製造治療須以 Trk 受體拮抗劑治療之疾病的藥劑。

實施態樣 25：如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物之用途，其係用於製造治療疼痛或癌症的藥劑。

實施態樣 26：一種用以治療哺乳動物須以 Trk 受體拮抗劑治療的疾病之方法，其包含以有效量的如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上

可接受的鹽來治療該哺乳動物。

實施態樣 27：一種治療哺乳動物的疼痛或癌症之方法，包括以有效量的如實施態樣 1 至 19A 中任一項中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽來治療該哺乳動物。

實施態樣 28：根據實施態樣 1 至 19A 中任一項之化合物或鹽，其係與另一藥劑組合而用於醫學治療。

另外的實施態樣包括：

下述流程中所述之任何新穎種類的中間化合物；

下述製備中所述之任何新穎特殊的中間化合物；

本文中所述之任何新穎方法。

“鹵素”意指氟基、氯基、溴基或碘基。

含有必要數目之碳原子的“烷基”可為不分支鏈或支鏈。烷基之實例可包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

式 I 化合物之“醫藥上可接受的鹽類”包括其酸加成鹽及鹼加成鹽（包括二鹽（disalt）、半鹽（hemisalt）等）。適當酸加成鹽係由形成無毒的鹽之酸類所形成。實例包括乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽（besylate）、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽（camsylate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽（esylate）、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽（gluceptate）、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽（hibenzate）、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸

鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲硫酸鹽、萘二甲酸鹽（naphthylate）、2-萘磺酸鹽（2-napsylate）、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、葡萄糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。適當鹼加成鹽係由形成無毒鹽之鹼類形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苺星鹽（benzathine）、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺（meglumine）鹽、醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺（tromethamine）鹽及鋅鹽。對於適當鹽類之評述，參見 Stahl 與 Wermuth 之 “Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use”（Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002）。

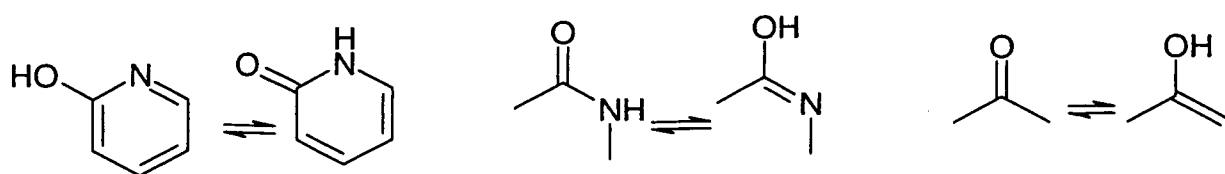
本發明之化合物包括如前述所定義之式 I 化合物及其鹽類、如下文所述之其多形體及異構物（包括光學、幾何及互變異構物）及同位素標記之式 I 化合物。

除非另外說明，否則可存在呈二或多種立體異構物的含有一或多個非對稱碳原子之式（I）化合物。在式 I 化合物含有例如酮基或胍基或芳族部分的情況下，可發生互變異構現象（‘tautomerism’）。由此得出單一化合物可呈現超過一種型的異構現象。

本發明所主張之化合物的範圍內所包括者為式 I 化合物之所有立體異構物、幾何異構物及互變異構物形式，包

括呈現超過一種類型的異構現象之化合物，及其一或多者的混合物。亦包括者為其中相對離子為光學活性（例如 D-乳酸鹽或 L-離胺酸）或外消旋（例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸）之酸加成鹽類或鹼加成鹽類。

本發明化合物所顯示之可能互變異構現象類型的實例包括脛吡啶 $\rightleftharpoons$ 吡啶酮；醯胺 $\rightleftharpoons$ 脛基-亞胺及酮基 $\rightleftharpoons$ 烯醇互變異構現象：



順式/反式異構物可藉由熟悉該項技術者熟知之習用技術（例如層析及分段結晶）來分離。

用於製備/分離個別鏡像異構物之習用技術包括從適當光學純前驅物之手性合成或使用例如手性高壓液相層析法（HPLC）之外消旋物（或鹽或其它衍生物之外消旋物）解析。

或者，可將外消旋物（或消旋物前驅物）與適當光學活性化合物（例如，醇），或在其中式（I）化合物含有酸性或鹼性部分之情形中與鹼或酸（諸如酒石酸或 1-苯基乙胺）反應。可藉由層析法及/或分段結晶法將所得非鏡像異構物混合物分離，及將非鏡像異構物中之一或二者以熟悉該項技術者熟知的方式轉化成對應的純鏡像異構物。

本發明之手性化合物（及其手性前驅物）可使用層析法（通常為 HPLC）在樹脂上使用不對稱固定相和使用由

含有從 0 至 50 體積%之異丙醇（通常為從 2%至 20%）及從 0 至 5 體積%之烷胺（通常為 0.1%之二乙胺）之烴（通常為庚烷或己烷）所組成之移動相獲得為富含鏡像異構物之形式。該析出液之濃度提供該富含混合物。

立體異構物之混合物可藉由熟悉該項技術者已知的習用技術分離。[參見，例如 E L Eliel 之“Stereochemistry of Organic Compounds”（Wiley、New York,1994）。]

本發明包括所有醫藥上可接受的同位素標記之式（I）化合物，其中一或多個原子係經具有相同原子序但原子質量或質量數不同於自然中一般發現的原子質量或質量數之原子替換。

適合於包括在本發明化合物內之同位素的實例包括下列之同位素：氫（諸如 ^2H 和 ^3H ）、碳（諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ）、氯（諸如 ^{36}Cl ）、氟（諸如 ^{18}F ）、碘（諸如 ^{123}I 和 ^{125}I ）、氮（諸如 ^{13}N 和 ^{15}N ）、氧（諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ）、磷（諸如 ^{32}P ）及硫（諸如 ^{35}S ）。

某些的經同位素標記之式 I 化合物（例如，彼等併入放射活性同位素者）可用於藥物及/或受質組織分布的研究。放射活性同位素氚（亦即 ^3H ）和碳-14（亦即 ^{14}C ）鑑於彼等容易併入及現成的偵測方式而對此目的特別有用。

以較重的同位素（諸如氘，亦即 ^2H ）取代可供給由較大的代謝安定性所產生的某些治療優勢（例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少），且因此在一些狀況中為較

佳。

以正子放射同位素（諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ）取代可用於檢查受質受體佔有率之正子發射斷層掃描（PET）研究。

本發明化合物可以前藥投予。因此本身可具有少許或不具有藥理活性之式（I）化合物的某些衍生物當投入身體內或身體上時可轉化成具有所要活性之式（I）化合物，例如藉由水解或酵素裂解。該等衍生物稱為‘前藥’。更多使用前藥的資訊可見於‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems’，第 14 冊，ACS Symposium Series（T Higuchi 和 W Stella）和‘Bioreversible Carriers in Drug Design’，Pergamon Press，1987（ed. E B Roche、American Pharmaceutical Association）。

前藥可例如藉由以熟習此項技術者已知為‘前部分’之某些部分置換存於式（I）化合物中之適當官能性製得，如（例如）H Bundgaard 之 "Design of Prodrugs"（Elsevier，1985）中所述。

前藥之實例包括磷酸酯前藥，諸如磷酸二氫酯或磷酸二烷基（例如二-第三丁基）酯前藥。

根據前述實例之置換基團的其他實例及其他前藥類型之實例可見於前述參考文獻。在本發明的定義內所設想且包括之特定前藥基團包括：醇“ROH”之磷酸酯，例如 RO-P(=O)(OH)_2 或其鹽；及醇“ROH”之胺基酸酯，例如 $\text{RO-C(=O)-C}^*-\text{NH}_2$ ，其中 $\text{NH}_2-\text{C}^*-\text{CO}_2\text{H}$ 為胺基酸諸如組

胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、精胺酸、天冬醯胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、硒代半胱胺酸、酪胺酸；或其衍生物諸如二甲基甘胺酸、等等。

同位素標記之式 (I) 化合物通常可藉由熟習該項技術者已知的習用技術或藉由類似於所附實施例及製備例中所述的方法使用適當同位素標記試劑代替先前使用之非標記試劑來製備。

下述途徑 (包括實施例及製備例中所提及者) 說明合成式 (I) 化合物之方式。熟習此項技術者將明瞭本發明之化合物及其中間物可藉由本文具體描述之方法以外的方法製得，例如藉由採用本文所述之方法，例如藉由本技術中已知之方法製得。合成、官能基相互轉變、保護基之使用等等的適用指南為例如：RC Larock 之“Comprehensive Organic Transformations”，VCH Publishers Inc. (1989) ； J. March 之“Advanced Organic Chemistry”，Wiley Interscience (1985) ； S Warren 之“Designing Organic Synthesis”，Wiley Interscience (1978) ； S Warren 之“Organic Synthesis-The Disconnection Approach”，Wiley Interscience (1982) ； RK Mackie 及 DM Smith 之“Guidebook to Organic Synthesis”，Longman (1982) ； TW Greene 及 PGM Wuts 之“Protective Groups in Organic Synthesis”，John Wiley and Sons, Inc.

(1999) ；以及 PJ. Kocienski 之 “Protecting Groups” , Georg Thieme Verlag (1994) ；及該等標準作業的任何更新版本。

此外，熟悉該項技術者應瞭解：可需要或期望在合成本發明化合物之任一階段保護一或多個敏感基團，以防止不要之副反應。特別地，可需要或期望保護胺基或羧酸基團。製備本發明化合物中所用之保護基可以習用方式使用。參見（例如）彼等闡述於 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' , Theodora W Greene 及 Peter G M Wuts , 第三版 , (John Wiley and Sons, 1999) 中所闡述，特別是第 7 章（“Protection for the Amino Group”）及第 5 章（“Protection for the Carboxyl Group”），其以引用的方式併入本文中，其亦闡述用於移除該等基團之方法。

在以下一般合成方法中，除非另外指明，否則取代基係如前文參考上述式 (I) 化合物所定義。

其中給出溶劑的比率，該比率係以體積計。

一般流程

本發明化合物可藉由該項技術中已知用於製備類似結構之化合物的任何方法來製備。特別是，本發明化合物可藉由參照以下流程所述的步驟，或藉由實施例中所述之具體方法，或藉由其類似方法任一者製備。

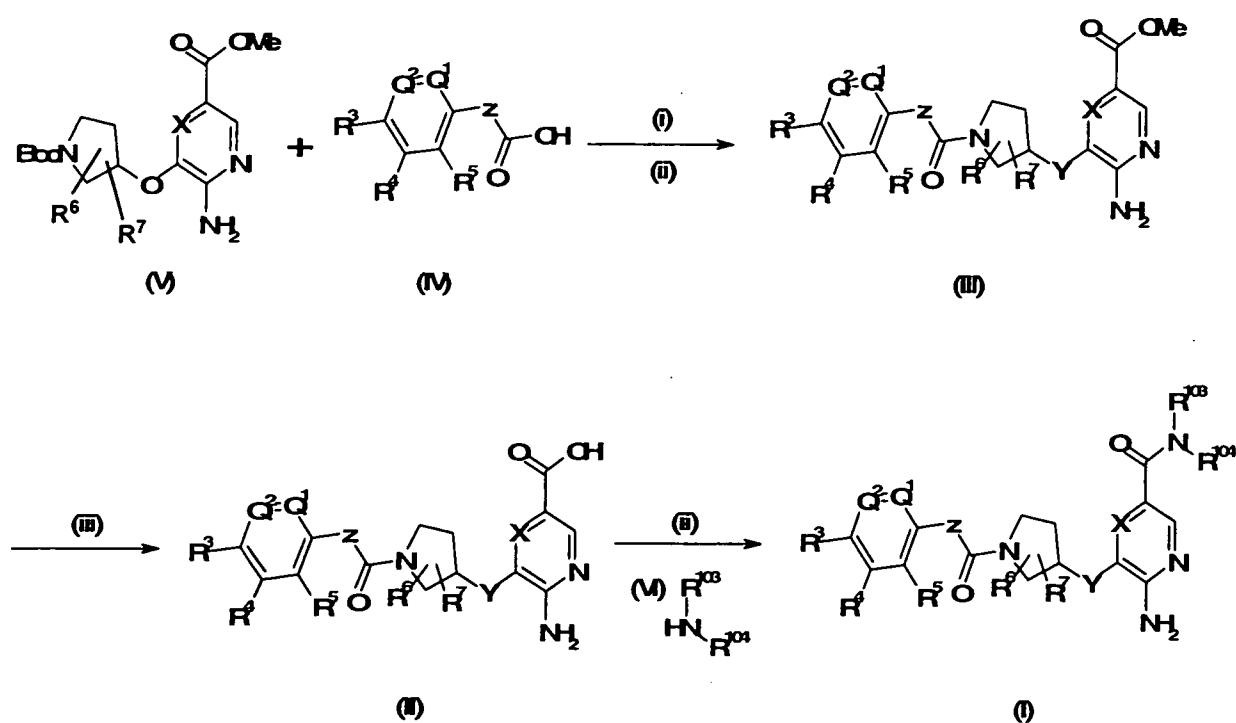
熟悉該項技術者將理解：下列流程中所述的實驗條件

為用於進行所示的變化之適當條件的說明，且可需要或期望改變用於製備式 (I) 化合物的精確條件。另外應理解：可能需要或期望以與流程中所述不同的順序進行轉變，或修改一或多個轉變，以提供本發明的所要化合物。

此外，熟悉該項技術者應瞭解：可需要或期望在合成本發明化合物之任一階段保護一或多個敏感基團，以防止不要之副反應。特別地，可需要或期望保護胺基或羧酸基團。製備本發明化合物中所用之保護基可以習用方式使用。參見（例如）彼等闡述於 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis', Theodora W Greene 及 Peter G M Wuts，第三版，（John Wiley and Sons, 1999）中所闡述，特別是第 7 章（“Protection for the Amino Group”）及第 5 章（“Protection for the Carboxyl Group”），其以引用的方式併入本文中，其亦闡述用於移除該等基團之方法。

所有式 (I) 化合物可藉由以下提出之一般方法中所描述的步驟或其例行修改來製備。本發明除了其中使用的任何新穎中間體以外，也包括這些用於製備式 (I) 的衍生物之方法中任一者或多者。

根據第一種方法，式 (I) 化合物可如流程 1 所說明從式 (V) 和 (IV) 化合物製備，



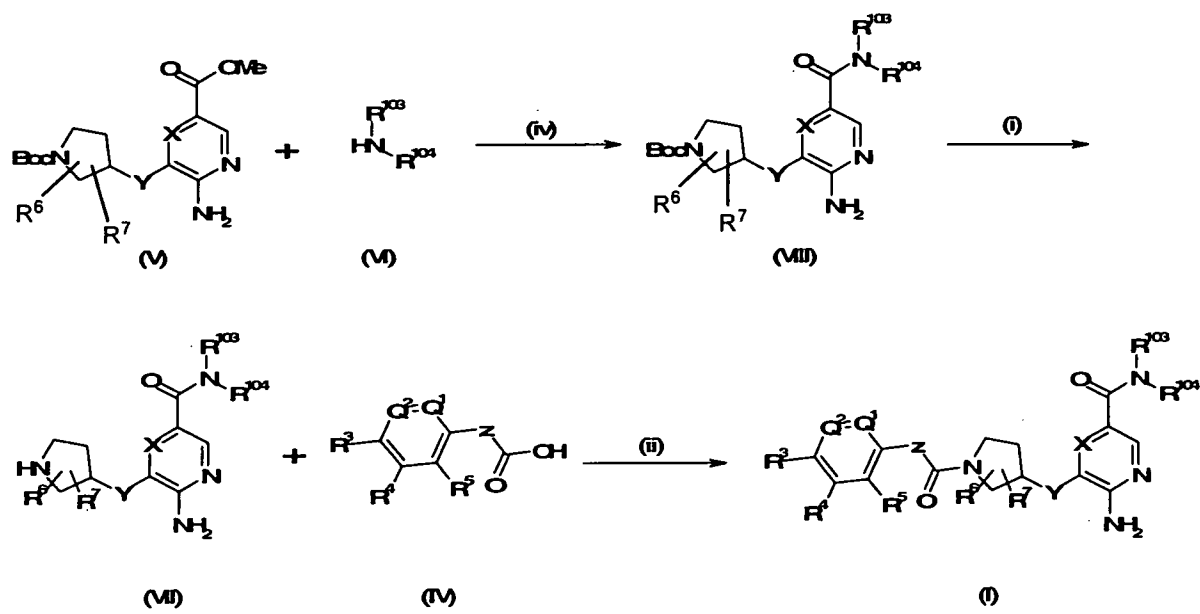
流程 1

式 (IV) 和 (VI) 化合物為市售或可由熟習該項技術者根據文獻或本文所述之製備合成。式 (V) 化合物可根據流程 4 合成。外消旋式 (I) 化合物可使用適當手性層析法而手性分離成彼等的個別鏡像異構物。式 (I) 化合物可根據方法步驟 (ii)：醯胺鍵形成步驟使用式 (VI) 化合物與甲酸 (II) 之活化，使用適當有機鹼和適當偶合劑（諸如 EDCI/HOBt 或 HATU）而從式 (II) 化合物製備。較佳條件包含在 DMF 或吡啶中之 HATU，有或沒有三乙胺或在 DCM 中之 EDCI 與 HOBt 有三乙胺，二者皆在室溫下。

式 (II) 化合物可根據方法步驟 (iii)：使用無機鹼在室溫或高溫下的鹼媒介之水解反應而從式 (III) 化合物製備。較佳條件包含氫氧化鈉水溶液在甲醇中於 60°C 下

或氫氧化鋰在 THF 和水中在室溫下。式 (III) 化合物可根據方法步驟 (i)：酸媒介之去保護反應而從式 (IV) 和 (V) 之化合物，接著方法步驟 (ii) 和如上所述之醯胺鍵形成反應製備。較佳去保護條件包含 4M HCl 在二噁烷中或純 TFA，二者皆在室溫下。

根據第二種方法，式 (I) 化合物可如流程 2 所說明從式 (V) 和 (IV) 之化合物製備，



流程 2

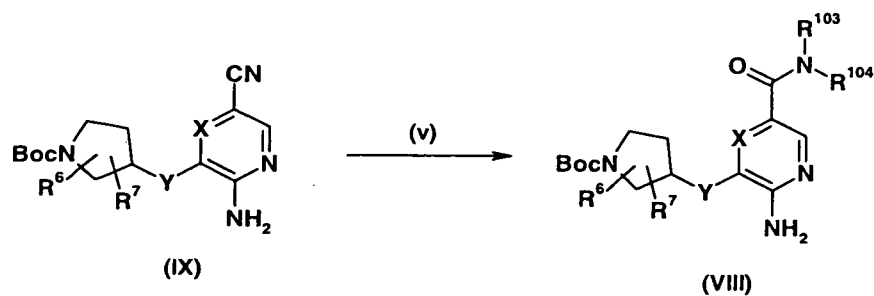
式 (IV) 和 (VI) 化合物為市售或可藉由熟習該項技術者根據文獻或本文所述之製備合成。

式 (V) 化合物可根據流程 4 合成。式 (I) 化合物可根據方法步驟 (ii)：如流程 1 中所述的使用式 (IV) 化合物之醯胺鍵形成步驟而從式 (VII) 化合物製備。

式 (VII) 化合物可根據方法步驟 (i)：如流程 1 中所述的酸媒介之去保護步驟而從式 (VIII) 化合物製備。式 (VIII) 化合物可根據方法步驟 (iv)：使用式 (VI)

化合物在甲醇中之溶液的取代反應而從式 (V) 和 (VI) 化合物製備。較佳條件包含式 (VI) 化合物在甲醇中之溶液在密封容器於 60°C 之高溫下。

根據第三種方法，式 (VIII) 化合物可如流程 3 所說明從式 (IX) 化合物製備，

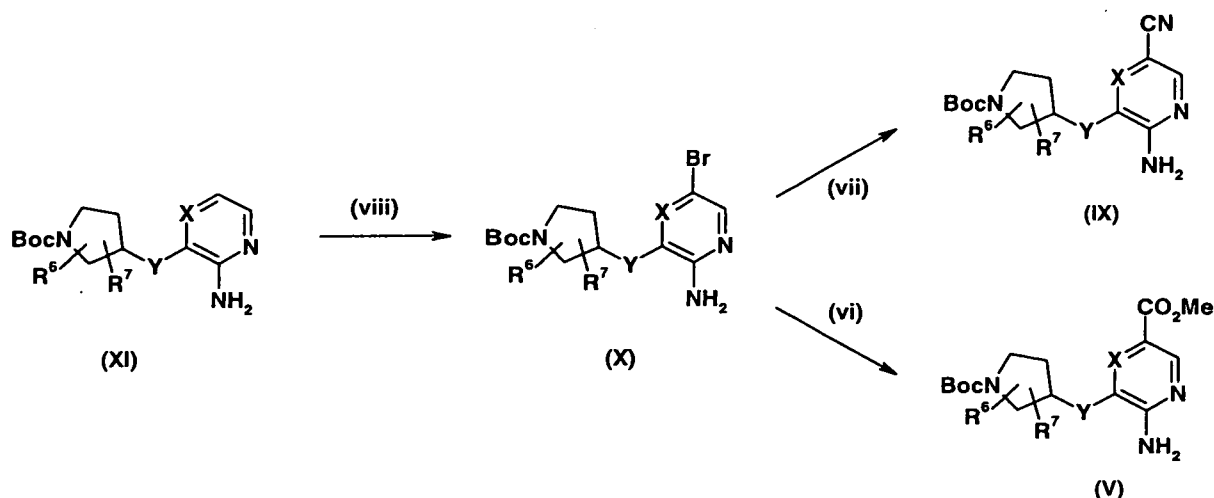


流程 3

其中 R^{103} 和 R^{104} 為 H；

式 (IX) 化合物可如流程 4 中所述製備。式 (VIII) 化合物可根據方法步驟 (v)：在氧化條件下腈至醯胺之官能基相互轉變而從式 (IX) 化合物製備。較佳條件包含氫氧化鋰與過氧化氫在甲醇中於從 0°C 至室溫下。

根據第四種方法，式 (IX) 和 (V) 之化合物可如流程 4 所說明從式 (XI) 化合物製備，



流程 4

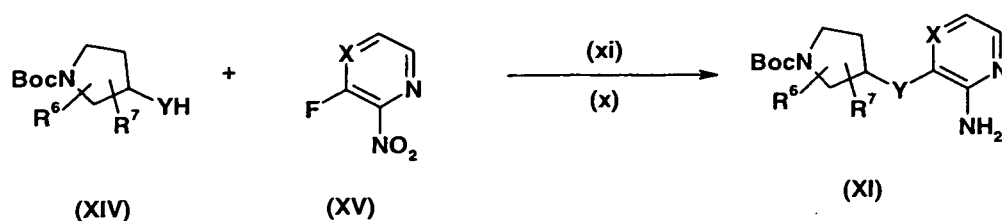
式 (XI) 化合物可如流程 5-7 中所述製備。式 (V) 化合物可根據方法步驟 (vi)：在一氧化碳之氛圍下於醇溶劑中在高溫下以適當鈀觸媒與適當膦配位基催化之羰基化反應而從式 (X) 化合物製備。較佳條件包含 Pd (dppf) Cl₂ 與三乙胺在 80psi 一氧化碳下於甲醇中在 80°C 下，或替代地 Pd(OAc)₂ 與 DIPEA 或三乙胺和 dppp 或 dppf 在甲醇中在一氧化碳之球形瓶在介於 80-100°C 之間下。

式 (IX) 化合物可根據方法步驟 (vii)：以適當鈀觸媒與適當膦配位基和氰化過渡金屬在高溫下催化之氰化反應而從式 (X) 化合物製備。較佳條件包含 Pd (dba)₂ 與 dppf 和氰化鋅在 DMF 中在 100°C 下。

式 (X) 化合物可根據方法步驟 (viii)：親電子溴化反應而從式 (XI) 化合物製備。較佳條件包含 N-溴丁二醯亞胺在 MeCN 中於從 0°C 至室溫下。

根據第五種方法，化合物式 (XI) 可如流程 5 所說明

從式 (XIV) 和 (XV) 之化合物製備，



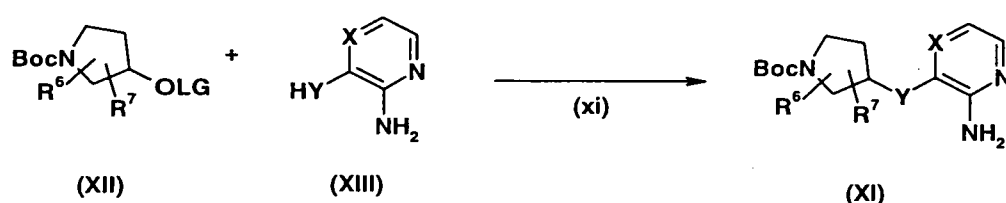
流程 5

其中 Y 為 O 或 CH₂O；

式 (XIV) 和 (XV) 化合物為市售或可由熟習該項技術者根據文獻或本文所述之製備合成。

式 (XI) 化合物可根據方法步驟 (xi)：親核芳族取代反應，接著方法步驟 (x)：還原反應而從式 (XIV) 和 (XV) 之化合物製備。較佳條件包含碳酸銨在 THF 中在 65°C 之高溫下，接著 10% 鈀/碳、在 IMS 或甲醇中於 50psi 的氫在室溫下氫化。

根據第六種方法，式 (XI) 化合物可如流程 6 所說明從式 (XII) 和 (XIII) 之化合物製備，



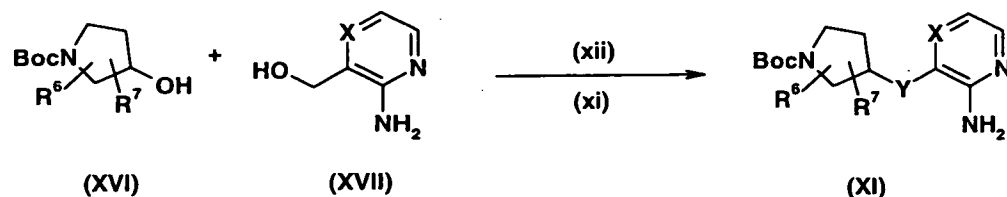
流程 6

其中 Y 為 O 或 OCH₂ 和其中 LG 為脫離基諸如甲磺酸酯；

式 (XII) 和 (XIII) 化合物為市售或可由熟習該項技術者根據文獻或本文所述之製備合成。

式 (XI) 化合物可根據方法步驟 (xi)：親核取代反應而從式 (XII) 和 (XIII) 之化合物製備。較佳條件包含碳酸鉍在 DMF 中於 130°C 下。

根據第七種方法，式 (XI) 化合物可如流程 7 所說明從式 (XVI) 和 (XVII) 之化合物製備，



流程 7

其中 Y 為 CH₂O；

式 (XVI) 和 (XVII) 之化合物為市售或可由熟習該項技術者根據文獻或可根據本文所述之製備合成。

式 (XI) 化合物可根據方法步驟 (xii)：與式 (XVII) 化合物之鹵素化反應，接著方法步驟 (xi)：使用如流程 6 中所述之條件的與式 (XVI) 化合物之親核取代反應，而從式 (XVI) 和 (XVII) 之化合物製備。較佳鹵化條件包含亞硫醯氯在 THF 中在 0°C 下，且較佳取代條件使用氫化鈉在 THF 中於從 0°C 至 60°C 之高溫下。

根據另外的實施態樣，本發明提供本文所述之新穎中間化合物。

式 (I) 化合物之醫藥上可接受的鹽類視需要可藉由將式 (I) 化合物之溶液與所要酸或鹼混合在一起而容易地製備。該鹽可從溶液沉澱並藉由過濾收集，或可藉由蒸發溶劑收回。該鹽中的離子化程度可從完全離子化至幾乎

非離子化。

Trk 拮抗劑可與另一種藥理活性化合物有效地組合，或與二或多種的其它藥理學活性化合物組合，特別是在疼痛的治療中。熟習該項技術者應理解：該等組合提供顯著優勢的可能性，包括患者的順從性、易於給藥和增效活性。

在該組合中本發明化合物與其他治療劑或治療劑等之組合可同時投予、依序投予或分別投予。

如上文定義的式 (I) 之 trk 拮抗劑化合物，或其醫藥上可接受的鹽可能與一或多種選自下列之藥劑組合投予：

選擇性 Nav1.3 通道調節劑，諸如 WO2008/118758 中所揭示之化合物；

選擇性 Nav1.7 通道調節劑，諸如 WO2010/079443 中所揭示之化合物，例如 4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-1,3-噁唑-4-基苯磺醯胺或 4-[2-(3-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-5-氯-2-氟-N-1,3-噁唑-4-基苯磺醯胺或任一者的醫藥上可接受的鹽；

選擇性 Nav1.8 通道調節劑；

選擇性 Nav1.9 通道調節劑；

調節一種以上的 Nav 通道之活性的化合物，包括非選擇性調節劑，諸如布比卡因 (bupivacaine)、卡馬西平 (carbamazepine)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、利度卡因 (lidocaine)、美西利提 (mexiletine) 或二苯妥因

(phenytoin) ；

任何神經生長因子 (NGF) 傳訊的抑制劑，諸如：與 NGF 結合且抑制 NGF 生物活性及/或以 NGF 傳訊媒介之下游路徑的藥劑 (例如，他尼珠單抗 (tanezumab)) 、 TrkA 拮抗劑或 p75 拮抗劑，或抑制關於經 NGF 刺激之 TrkA 或 P75 傳訊之下游傳訊的藥劑；

增加內源性大麻鹼之含量的化合物，諸如具有脂肪酸醯胺水解酶 (FAAH) 抑制活性或單醯基甘油脂肪酶 (MAGL) 活性的化合物；

止痛劑，特別是普熱息痛 (paracetamol) ；

類鴉片止痛劑，諸如：丁基原啡因 (buprenorphine) 、布托啡諾 (butorphanol) 、古柯鹼、可待因 (codeine) 、二氫可待因、芬太尼 (fentanyl) 、海洛英、二氫可待因酮 (hydrocodone) 、氫嗎啡酮 (hydromorphone) 、左洛啡 (levallorphan) 、左啡諾 (levorphanol) 、哌替啶 (meperidine) 、美沙酮 (methadone) 、嗎啡、納美芬 (nalmefene) 、納洛芬 (nalorphine) 、納洛酮 (naloxone) 、納曲酮 (naltrexone) 、納布啡 (nalbuphine) 、羥考酮 (oxycodone) 、氧嗎啡酮 (oxymorphone) 、丙氧芬 (propoxyphene) 或潘他唑新 (pentazocine) ；

優先刺激特定的細胞內路徑之類鴉片止痛劑，例如與 β 抑制蛋白富集 (arrestin recruitment) 相反的 G-蛋白，諸如 TRV130；具有額外藥理之類鴉片止痛劑，諸如：正

腎上腺素 (noradrenaline) (去甲腎上腺素 (norepinephrine)) 再攝取抑制 (NRI) 活性，例如他噴塔多 (tapentadol) ；血清素和去甲腎上腺再攝取抑制 (SNRI) 活性，例如曲馬多 (tramadol) ；或致痛素受體 (NOP) 促效活性，諸如 GRT6005 ；

非類固醇抗發炎藥 (NSAID) ，諸如非選擇性環氧合酶 (COX) 抑制劑，例如阿斯匹靈、待可芬 (diclofenac) 、二氟辛納 (diflusal) 、依托度酸 (etodolac) 、芬布芬 (fenbufen) 、非諾洛芬 (fenoprofen) 、氟苯沙酸 (flufenisal) 、氟吡洛芬 (flurbiprofen) 、布洛芬 (ibuprofen) 、引朵美西辛 (indomethacin) 、酮洛芬 (ketoprofen) 、克妥洛 (ketorolac) 、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid) 、甲芬那酸 (mefenamic acid) 、美洛昔康 (meloxicam) 、萘丁美酮 (nabumetone) 、萘普生 (naproxen) 、尼美舒利 (nimesulide) 、硝基氟吡洛芬 (nitroflurbiprofen) 、奧沙拉嗪 (olsalazine) 、奧沙普秦 (氧雜 prozin) 、苯基丁氮酮 (phenylbutazone) 、吡羅昔康 (piroxicam) 、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) 、舒林酸 (sulindac) 、托美汀 (tolmetin) 或佐美酸 (zomepirac) ；或 COX-2 選擇性抑制劑，例如塞來昔布 (celecoxib) 、地拉昔布 (deracoxib) 、依托昔布 (etoricoxib) 、馬伐昔布 (mavacoxib) 或帕瑞昔布 (parecoxib) ；

前列腺素 E₂ 亞型 4 (EP4) 拮抗劑；

微粒體前列腺素 E 合成酶類型 1 (mPGES-1) 抑制劑；

鎮靜劑，諸如格魯米特 (glutethimide)、甲丙氨酯 (meprobamate)、甲喹酮 (methaqualone) 或氯醛比林 (dichloralphenazone)；

具有經由苯並二氮呋結合位置媒介之廣泛的亞型調節效應的 GABA_A 調節劑，諸如氯二氮平 (chlordiazepoxide)、阿普唑侖 (alprazolam)、地西泮 (diazepam)、勞拉西泮 (lorazepam)、奧沙西泮 (oxazepam)、替馬西泮 (temazepam)、三唑崙 (triazolam)、氯硝西泮 (clonazepam) 或氯巴占 (clobazam)；

具有經由苯並二氮呋結合位置媒介之亞型-選擇性調節效應的 GABA_A 調節劑，其具有降低的副作用（例如鎮靜作用），諸如 TPA023、TPA023B、L-838,417、CTP354 或 NSD72；

經由在受體上的替代結合位置作用之 GABA_A 調節劑，諸如巴比妥酸鹽 (barbiturate)，例如異戊巴比妥 (amobarbital)、阿普比妥 (aprobarbital)、布他比妥 (butabital)、甲基苯巴比妥 (mephobarbital)、美索比妥 (methohexital)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital) 或硫戊比妥 (thiopental)；神經類固醇，諸如阿法沙龍 (alphaxalone)、阿法多龍 (alphadolone) 或加那梭龍

(ganaxolone) ； β - 子 單 元 配 體 ， 諸 如 依 替 福 辛 (etifoxine) ； 或 δ - 優 先 配 體 ， 諸 如 加 波 沙 朵 (gaboxadol) ；

GlyR3 促效劑或正異位調節劑；

骨骼肌鬆弛劑，例如巴氯芬 (baclofen) 、 卡立普多 (carisoprodol) 、 氯唑沙宗 (chlorzoxazone) 、 環苯扎林 (cyclobenzaprine) 、 美他沙酮 (metaxolone) 、 美索巴莫 (methocarbamol) 或歐芬納定 (orphenadine) ；

麩胺酸受體拮抗劑或負異位調節劑，諸如 NMDA 受體拮抗劑，例如右美沙芬 (dextromethorphan) 、 右羥嗎喃 (dexlorphan) 、 氯胺酮 (ketamine) 或美金剛胺 (memantine) ；或 mGluR 拮抗劑或調節劑；

α -腎上腺素劑，諸如可樂定 (clonidine) 、 胍法辛 (guanfacine) 或右美托咪啶 (dexmedetomidine) ；

β -腎上腺素劑，諸如普萘洛爾 (propranolol) ；

三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明 (desipramine) 、 米帕明 (imipramine) 、 阿米替林 (amitriptyline) 或去甲替林 (nortriptyline) ；

速激肽 (tachykinin) (NK) 拮抗劑，諸如止敏吐 (aprepitant) 或馬羅匹坦 (maropitant) ；毒蕈鹼拮抗劑，例如奧昔布寧 (oxybutynin) 、 托特羅定 (tolterodine) 、 丙維林 (propiverine) 、 氯化曲司氯鉍 (trospium chloride) 、 達非那新 (darifenacin) 、 索非那新 (solifenacin) 、 替米維林 (temiverine) 和異丙托鉍

(ipratropium) ；

瞬時受體電位 V1 (TRPV1) 受體促效劑 (例如 , 樹脂毒素 (resiniferatoxin) 或辣椒素) 或拮抗劑 (例如 , 辣椒氮平 (capsazepine) 或馬維翠普 (mavatrap)) ；

瞬時受體電位 A1 (TRPA1) 受體促效劑 (例如 , 桂皮醛或芥子油) 或拮抗劑 (例如 , GRC17536 或 CB-625) ；

瞬時受體電位 M8 (TRPM8) 受體促效劑 (例如 , 薄荷腦或伊西林 (icilin)) 或拮抗劑 ；

瞬時受體電位 V3 (TRPV3) 受體促效劑或拮抗劑 (例如 , GRC-15300) ；

皮質類固醇 , 諸如地塞米松 (dexamethasone) ；

5-HT 受體促效劑或拮抗劑 , 特別為 5-HT_{1B/1D} 促效劑 , 諸如依來曲普坦 (eletriptan) 、舒馬曲坦 (sumatriptan) 、納拉曲坦 (naratriptan) 、佐米曲坦 (zolmitriptan) 或利札曲坦 (rizatriptan) ；

5-HT_{2A} 受體拮抗劑 ；

膽鹼能 (菸鹼) 止痛劑 , 諸如伊普尼可林 (ispronicline) (TC-1734) 、瓦倫尼克林 (varenicline) 或尼古丁 ；

PDEV 抑制劑 , 諸如西地那非 (sildenafil) 、他達拉非 (tadalafil) 或伐地那非 (vardenafil) ；

α -2- δ 配體 , 諸如加巴潘汀 (gabapentin) 、加巴噴丁安納卡比 (gabapentin enacarbil) 或普瑞巴林

(pregabalin) ；

血清素再攝取抑制劑 (SRI) ， 諸如舍曲林 (sertraline) 、 去甲基舍曲林 (demethylsertraline) 、 氟西汀 (fluoxetine) 、 去甲氟西汀 (norfluoxetine) 、 氟伏沙明 (fluvoxamine) 、 帕羅西汀 (paroxetine) 、 西酞普蘭 (citalopram) 、 去甲基西酞普蘭 (desmethylcitalopram) 、 依他普侖 (escitalopram) 、 d,l- 芬 氟 拉 明 (d,l-fenfluramine) 、 非 莫 西 汀 (femoxetine) 、 伊 福 西 汀 (ifoxetine) 、 氟 基 二 苯 噻 庚 因 (氟 基 dothiepin) 、 利 托 西 汀 (litoxetine) 、 達 泊 西 汀 (dapoxetine) 、 奈 法 唑 酮 (nefazodone) 、 西 文 氯 胺 (cericlamine) 和 查 諾 頓 (trazodone) ；

NRI ， 諸如馬普替林 (maprotiline) 、 洛非帕明 (lofepramine) 、 米氮平 (mirtazepine) 、 羥丙替林 (oxaprotiline) 、 非唑拉明 (fezolamine) 、 托莫西汀 (tomoxetine) 、 米安色林 (mianserin) 、 安非他酮 (bupropion) 、 安非他酮代謝物羥安非他酮 (hydroxylbupropion) 、 諾米芬新 (nomifensine) 和維洛沙秦 (viloxazine) ， 尤其是選擇性正腎上腺素再攝取抑制劑，諸如瑞波西汀 (reboxetine) ；

SNRI ， 諸如文拉法辛 (venlafaxine) 、 去甲基文拉法辛 (O-desmethylvenlafaxine) 、 氯米帕明 (clomipramine) 、 去甲基氯米帕明 (desmethylclomipramine) 、 度洛西汀 (duloxetine) 、

米納西普 (milnacipran) 和丙咪嗪 (imipramine) ；

可誘發之一氧化氮合成酶 (iNOS) 抑制劑 ；

白三烯 B₄ 拮抗劑 ；

5-脂肪氧合酶抑制劑，諸如齊留通 (zileuton) ；

鉀通道打開劑或正調節劑，諸如 KCNQ/Kv7 之打開劑或正調節劑（例如，瑞替加濱 (retigabine) 或氟吡叮 (flupirtine) ）、經 G 蛋白聯結之向內整流的鉀通道 (GIRK) 、經鈣活化之鉀通道 (Kca) 或鉀電壓門控通道，諸如子族 A（例如，Kv1.1）、子族 B（例如，Kv2.2）或子族 K（例如，TASK、TREK 或 TRESK）之成員 ；

P₂X₃ 受體拮抗劑（例如，AF219）或含有其子單元中之一（P₂X₃ 子單元）的受體之拮抗劑，諸如 P₂X_{2/3} 異側受體 ；

Ca_v2.2 鈣通道阻斷劑（N-型），諸如齊考諾肽 (ziconotide) ；及

Ca_v3.2 鈣通道阻斷劑（T-型），諸如乙琥胺 (ethosuximide) 。

適合於輸送本發明化合物及鹽類的醫藥組成物及製備彼等之方法對於熟習該項技術者將是顯而易見。該等組成物及製備彼等之方法可見於例如 'Remington's Pharmaceutical Sciences'，第 19 版（Mack Publishing Company，1995）。

意欲用於醫藥用途之本發明化合物及鹽類可以結晶或

非晶形產物製備或投予。彼等可藉由諸如沉澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥之方法而以例如固體柱塞、粉末或膜獲得。微波或射頻乾燥可用於此目的。

口服投予

本發明化合物可口服投予。口服投予可包括吞嚥，使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投予，藉此使化合物直接從口進入血流中。

適合於口服投予之調配物包括固體調配物（諸如錠劑、含有微粒之膠囊、液體或粉末）；菱形錠（包括經液體填充）、咀嚼劑；多微粒及奈米微粒；凝膠、固溶體、脂質體、薄膜（包括黏膜黏著劑）、栓劑（ovule）、噴霧劑和液體調配物。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。該等調配物可用作為軟膠囊或硬膠囊中的填充劑，且通常包含載劑（例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合的油）及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由重組例如來自藥囊之固體而製備。

本發明化合物亦可以快速溶解、快速崩解之劑型使用，諸如該等在 Liang 和 Chen 之 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 (2001) 中所述者。

關於錠劑劑型，取決於劑量，藥物可能構成從劑型的 1 重量%至 80 重量%，更典型為從劑型的 5 重量%至 60 重

量%。除了藥物以外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑的實例包括澱粉羥乙酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、交聯聚維酮（crospovidone）、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉和海藻酸鈉。通常，崩解劑包含從劑型的 1 重量%至 25 重量%，較佳為從 5 重量%至 20 重量%。

黏合劑通常用於賦予錠劑調配物內聚特性。適當黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然膠與合成膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝化澱粉、羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖（單水合物、噴霧乾燥之單水合物、無水物、等等）、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉和磷酸二鈣二水合物。

錠劑亦可隨意地包含界面活性劑（諸如硫酸月桂酯鈉和聚山梨酸酯 80）及助滑劑（諸如二氧化矽和滑石）。當存在時，界面活性劑可包含從錠劑的 0.2 重量%至 5 重量%，及助滑劑可包含從錠劑的 0.2 重量%至 1 重量%。

錠劑通常亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂與硫酸月桂酯鈉之混合物。潤滑劑通常包含從錠劑的 0.25 重量%至 10 重量%，較佳為從 0.5 重量%至 3 重量%。

其他可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑和掩味劑（taste-masking agent）。

例示性錠劑含有至多約 80 重量%之藥物、從約 10 重量%至約 90 重量%之黏合劑、從約 0 重量%至約 85 重量%之稀釋劑、從約 2 重量%至約 10 重量%之崩解劑及從約 0.25 重量%至約 10 重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由滾筒壓縮以形成錠劑。錠劑摻合物或摻合物的部分可替代地在製錠之前經濕式-、乾式-或熔融-造粒、熔融凝結或擠壓。最終調配物可包含一或多層且可經塗布或未經塗布；甚至可將其封裝。

錠劑之調配物係討論於 H. Lieberman 和 L. Lachman 之 “Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets”，第一冊（Marcel Dekker, New York, 1980（ISBN 0-8247-6918-X））中。

上述所討論之各種類型的投予之前述調配物可調配成立即釋放型及/或改良釋放型。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程序釋放（programmed release）。

適合於本發明目的之改良釋放型調配物說明於美國專利案號 6,106,864 中。其他適合的釋放技術之細節（諸如高能分散液及滲透和膜衣粒子）係見於 Verma 等人之 “Pharmaceutical Technology On-line”，25（2），1-14（2001）中。使用咀嚼錠以達成控制釋放係說明於 WO 00/35298 中。

腸胃外投予

本發明化合物及鹽類亦可直接投予於血流、肌肉或內臟器官中。適合於腸胃外投予的方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內和皮下。適合於腸胃外投予的裝置包括針（包括微針）注射器、無針注射器和輸液技術。

腸胃外調配物通常為水溶液，其可含有賦形劑，諸如鹽類、碳水化合物和緩衝劑（較佳為至從 3 至 9 之 pH），但對於一些應用而言，彼等可能更適合調配成無菌非水性溶液或與適合的媒液（諸如無菌的無熱原水）結合使用之乾燥形式。

在無菌條件下製備腸胃外調配物（例如，藉由凍乾）可使用熟習該項技術者熟知的標準醫藥技術輕易地完成。

腸胃外溶液之製備中所使用的式（I）化合物及鹽類之溶解度可藉由使用適當調配技術（諸如合併溶解度增強劑）而提高。

腸胃外投予之調配物可調配成立即釋放型及/或改良釋放型。因此，本發明化合物及鹽類可調配成用於提供經改良釋出活性化合物的植入型補給（implanted depot）的投予之固態、半固態或觸變性液體。該等調配物之實例包括塗覆藥劑之支架。

局部投予

本發明化合物及鹽類亦可局部投予至皮膚或黏膜，即，經皮膚或經皮投予。用於此目的之典型調配物包括凝

膠、水凝膠、乳液、溶液、霜劑、軟膏、敷粉、敷料、泡體、薄膜、皮膚貼片、薄片（wafer）、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用微脂體。典型載劑包括醇、水、礦油、液態石蠟、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可合併穿透增強劑[參見，例如 Finnin 和 Morgan，J Pharm Sci, 88（10），955-958（October 1999）]。局部投予之其他方式包括藉由電穿孔法、電泳法、超音波透入法（phonophoresis）、超音波導入法（sonophoresis）及微針式或無針式（例如 Powderject™、Bioject™、等等）注射來輸送。

吸入/鼻內投予

本發明化合物及鹽類亦可經鼻內或藉由吸入投予，其通常係以乾粉形式（單獨，以混合物形式，例如與乳糖之乾摻合物；或以混合型組份粒子形式，例如與磷脂（諸如磷脂醯膽鹼）混合）自乾粉吸入器投予；或以氣霧劑噴霧自使用或不使用適當推進劑（諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷）之加壓容器、泵、噴霧器、霧化器（較佳為使用電流體動力學來產生細霧之霧化器）或氣霧器投予。為了鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖胺糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器含有本發明化合物或鹽（類）之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、含水乙醇或適合於分散、溶解或延長活性物釋放之適當替代

劑、作為溶劑的推進劑及隨意的界面活性劑，諸如去水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

在以乾粉或懸浮液調配物使用之前，將藥物產物微米化至適合於以吸入輸送之大小（通常小於 5 微米）。此可藉由任何適當的粉碎方法（諸如螺旋噴射碾磨、流化床噴射碾磨、形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥）達成。

使用於吸入器或吹入器中的膠囊（例如，從明膠或 HPMC 所製成）、泡殼及藥匣可經調配以含有本發明化合物或鹽、適當粉末底質（諸如乳糖或澱粉）及效能改質劑（諸如 1-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂）之粉末混合物。乳糖可為無水或於單水合物形式，較佳為後者。其他適當賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

用於使用電流體動力學來產生細霧之霧化器中的適當溶液調配物每次驅動可含有從 1 μ g 至 20mg 之本發明化合物或鹽，且驅動體積可從 1 μ l 改變至 100 μ l。典型的調配物可包含式（I）化合物或其鹽、丙二醇、無菌水、乙醇和氯化鈉。可取代丙二醇使用之替代溶劑包括甘油和聚乙二醇。

可將適當調味劑（諸如薄荷醇和左薄荷醇（levomenthol））或甜味劑（諸如糖精或糖精鈉）加至彼等意欲用於吸入/鼻內投予之本發明調配物中。

用於吸入/鼻內投予之調配物可使用例如聚（DL-乳酸

-共聚-羧乙酸（PGLA）調配成立即釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程序釋放。

在乾粉吸入器及氣霧劑的情況下，單位劑量係由預填充之膠囊、氣泡包裝或小袋決定，或藉由利用重力進料劑量室之系統決定。根據本發明之單元通常配置成投予經計量之劑量或含有 1 至 5000 μ g 該化合物或鹽之"噴出（puff）"。每日總劑量通常在 1 μ g 至 20 mg 之範圍，其可以單劑投予，或更常見的是分成一天數劑量。

直腸/陰道內投予

本發明化合物及鹽類可經直腸/陰道（例如呈栓劑、子宮托或灌腸劑形式）投予。可可脂為傳統栓劑底質，但視情況可使用各種眾所周知的替代品。

眼部及耳部投予

本發明化合物及鹽類亦可直接投予至眼睛或耳朵，其通常係以在等滲透壓性經 pH 調整之無菌食鹽水中的微米化懸浮液或溶液之滴劑形式。適合於經眼睛和耳朵投予之其他調配物包括軟膏、生物可降解（例如，可吸收之凝膠海綿、膠原蛋白）和非生物可降解（例如，聚矽氧）之植入物、薄片、鏡片及微粒或泡狀系統，諸如囊泡（niosome）或微脂體。可將聚合物（諸如交聯之聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物（例如，羧丙基甲

基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如,結蘭膠(gelan gum))與防腐劑(諸如羥基氯苯胺(benzalkonium chloride))一起併入。該等調配物亦可以電泳法輸送。

其他技術

本發明化合物及鹽類可與可溶性巨分子實體(諸如環糊精及其適當衍生物或含聚乙二醇聚合物)合併,以改良彼等使用於上述投予模式中任一者中的溶解度、溶解速率、掩味性、生物利用率及/或安定性。

例如,已發現藥劑-環糊精複合物通常可用於大部分劑型及投予途徑。可使用包含型或非包含複合物。作為與藥物直接複合的替代,可使用環糊精作為輔助添加劑,即,作為載劑、稀釋劑或助溶劑。最常用於該等目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精,其實例可見於國際專利申請案號 WO 91/11172、WO 94/02518 及 WO 98/55148 中。

為了投予於人類病患,本發明化合物及鹽類之每日總劑量通常在 0.1 mg 至 200 mg 之範圍內,當然此係視投予模式而定,較佳係在 1 mg 至 100 mg 之範圍內,且更佳係在 1 mg 至 50 mg 之範圍內。每日總劑量可以單次或分次劑量投予。

該等劑量係以具有約 65 公斤至 70 公斤體重之平均人類對象為基準。醫師能夠輕易地決定體重落在此範圍之外的對象(諸如嬰兒及年長者)之劑量。

就上述治療用途而言，所投予之劑量當然視所使用之化合物或鹽、投予模式、所要治療及所須治療的疾病而改變。式（I）化合物/鹽/溶劑合物（活性成分）之每日總劑量通常在 1 mg 至 1 公克之範圍內，較佳為 1 mg 至 250 mg，更佳為 10 mg 至 100 mg。每日總劑量可以單劑或分成多劑投予。本發明亦包括持續釋放型組成物。

該醫藥組成物可於例如適合於腸胃外注射（可呈滅菌溶液、懸浮液或乳液形式）、適合於局部投予（可呈軟膏或霜劑）、或適合於直腸投予（可呈栓劑）之形式。該醫藥組成物可呈適合於精確劑量之單次投予的單位劑量形式。該醫藥組成物將包括習用醫藥載劑或賦形劑及本發明化合物作為活性成分。此外，可包括其他藥用或醫藥劑、載劑、佐劑等。

示例腸胃外投予形式包括活性化合物在滅菌水溶液（例如丙二醇水溶液或右旋糖溶液）中之溶液或懸浮液形式。若需要，該等劑型經適合地緩衝。

適當醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填料、水及各種有機溶劑。若需要，醫藥組成物可含有額外成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑等。因此，就口服投予而言，含有各種賦形劑（諸如檸檬酸）之錠劑可與各種崩解劑（諸如澱粉、褐藻酸及某些複合物矽酸鹽）及與黏合劑（諸如蔗糖、明膠及阿拉伯樹膠）一起使用。另外，潤滑劑（諸如硬脂酸鎂、硫酸月桂酯鈉及滑石）經常可用於製錠目的。類似類型之固態組成物亦可用於軟或硬填充明膠膠囊。因

此，較佳材料包括乳糖（lactose/milk sugar）及高分子量聚乙二醇。當需要水性懸浮液或酞劑以供口服投予時，其中之活性化合物可合併各種甜味劑或調味劑、著色物質或染料，且若需要可合併乳化劑或懸浮劑，連同稀釋劑（諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合）。

投予方案可經調整以提供最佳之所要反應。例如，可投予推注，可隨時間推移投予數分分開之劑量，或劑量可如治療之緊急狀態所示而成比例減少或增加。為了容易投予及劑量均勻，尤其有利的是將腸胃外組成物調配成單位劑量形式。如本文中所使用，單位劑量形式係指適合作為待治療之哺乳動物對象的單位劑量之物理分離單位；各單位含有經計算之預定數量的活性化合物以連同所需之醫藥載劑產生所要的治療效果。本發明之單位劑量形式的規格係由下列所決定且直接取決於下列：（a）化學治療劑的獨特特性及欲達成之特定治療或預防效果，及（b）混合該類活性化合物以治療個體的敏感性之技術中的固有限制。

因此，熟練之技術人員根據本文所提供之揭示將會瞭解：根據治療技術中眾所周知的方法來調整劑量及投予方案。即，容易確立最大可耐受劑量，且可判定提供病患之可偵測治療效益的有效量，亦可判定投予各劑之時序需求以提供病患之可偵測治療效益。因此，雖然本文中列舉某些劑量及投予方案，但此等實例絕不限制在實施本發明時可提供於病患之劑量及投予方案。

應注意的是，劑量值可隨待緩解之症狀的類型及嚴重度而改變，且可包括單劑量或多劑量。另外應瞭解的是，就任何特定對象而言，特定投予方案應根據個體需要及投予或監督組成物之投予者的專業判斷而隨時間做調整，且應瞭解本文所述之劑量範圍只為示例，無意限制所主張之組成物的範圍及實務應用。例如，可根據藥物動力或藥效動力學參數調整劑量，該等參數可包括臨床效果（諸如毒性作用）及/或實驗數值。因此，本發明包括由熟練之技術人士判定的患者內劑量遞增（intra-patient dose-escalation）。判定化學治療劑投予的適當劑量及方案於相關技術中為眾所周知的，且在提供本文所揭示之教示後，熟練之技術人士會瞭解此等劑量及方案。

本發明之醫藥組成物可以散裝、呈單一單位劑量或呈複數個單一單位劑量製備、包裝或販售。如本文所使用，"單位劑量"為包含預定量之活性成分的醫藥組成物之分散量。活性成分的量通常等於將投予於對象的活性成分之劑量，或該劑量的實用份，例如此劑量的一半或三分之一。

就腸胃外劑量而言，此可方便地製備成溶液或製備成需要由藥師、醫生或病患溶解的乾粉。可以瓶或滅菌注射器提供。例如，可作為在容許乾粉及溶劑在投予前才混合（以助長期安定性及貯存）的多室注射器中之粉末提供。可使用容許從單一裝置投予多個劑量的注射器。

本發明醫藥組成物中之活性成分、醫藥上可接受之載劑及任何額外成分的相對量將視治療對象之特性、大小及

病況而改變，且另外取決於欲投予之組成物的途徑。以舉例的方式，組成物可包含介於 0.1%與 100% (w/w) 之間的活性成分。

除了活性成分之外，本發明之醫藥組成物可另外包含一或多種額外醫藥活性劑。本發明醫藥組成物之控制釋放型或持續釋外型調配物可使用習用技術製造。

如本文中所使用，醫藥組成物之"腸胃外投予"包括任何以物理破壞對象之組織為特徵且經該組織破壞投予醫藥組成物之投予途徑。腸胃外投予因此包括但不限於藉由注射該組成物、透過手術切口投予該組成物、透過組織穿透之非手術傷口施用該組成物、等等投予醫藥組成物。特別是，腸胃外投予欲包括但不限於皮下、腹膜內、肌內、胸骨內、注射及腎臟透析灌注技術。

適合腸胃外投予之醫藥組成物的調配物包含活性成分並合併醫藥上可接受之載劑，諸如滅菌水或滅菌等滲壓鹽水。該等調配物可以適合於推注投予或適合於連續投予之形式製備、包裝或販售。可注射之調配物可以單位劑型（諸如在含有防腐劑之安瓿中或多劑量容器中）製備、包裝或販售。腸胃外投予之調配物包括但不限於如下文討論之在油性或水性媒液中之懸浮液、溶液、乳液、糊劑及可植入持續釋出或生物可降解調配物。該等調配物可另外包含一或多種額外成分，包括但不侷限於懸浮劑、安定劑或分散劑。在腸胃外投予之調配物的一實施態樣中，活性成分係在將經復原之組成物腸胃外投予之前用適當媒液（例

如滅菌無熱原水）復原之乾燥（即粉末或顆粒）形式提供。

本發明之組成物可藉由該項技術中已知之各種方法投予。投予途徑及/或模式視所要結果而定。活性化合物可與防止化合物迅速釋放之載體一起製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物、經皮貼片及微膠囊化傳遞系統。可使用生物可降解、生物相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚羥乙酸、膠原、聚原酸酯（polyorthoester）及聚乳酸。該等調配物的許多製備方法係由例如 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson 編，Marcel Dekker, Inc.、New York, (1978) 描述。醫藥組成物較佳係在 GMP 條件下製造。

醫藥組成物可以滅菌可注射水性或油性懸浮液或溶液之形式製備、包裝或販售。此懸浮液或溶液可根據已知技術調配，且除了活性成分之外，可包含額外成分，諸如本文所述之分散劑、濕潤劑或懸浮劑。該等滅菌可注射調配物可使用無毒腸胃外可接受稀釋劑或溶劑（諸如水或 1,3-丁二醇）製備。其他可接受之稀釋劑及溶劑包括但不限於林格氏溶液、等滲壓氯化鈉溶液及不揮發油，諸如合成單甘油酯或二甘油酯。其他可使用之可腸胃外投予的調配物包括包含呈微晶形式之活性成分、於微脂體製劑中或呈生物可降解聚合物系統之活性組分。持續釋放型或植入用組成物可包含醫藥上可接受之聚合或疏水性材料，諸如乳液、離子交換樹脂、微溶性聚合物或微溶性鹽。

各活性組分之所投予的精確劑量係視任何數量之因素（包括但不限於動物類型或待治療之疾病類型、動物的年紀及投予途徑）而改變。

下列非限制製備和實施例說明本發明化合物及鹽類之製備。

【實施方式】

在稍後於說明中陳述之非限制實施例和製備中及在前述流程中，下列的縮寫、定義及分析步驟可指：

t-Bu₃PHBF₄ 為三-第三丁基磷四氟硼酸鹽；t-BuOH 為第三丁醇；°C 為攝氏度；COMU[®]為（1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基）二甲胺基-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽；Cs₂CO₃ 為碳酸銨；CuSO₄.5H₂O 為硫酸銅五水合物；DCM 為二氯甲烷（dichloromethane；methylene chloride）；DEA 為二乙胺；DIPEA 為 N-乙基二異丙胺、N,N-二異丙基乙胺；DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；DMSO 為二甲亞砜；EDCI 為 1-（3-二甲胺基丙基）-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；EtOAc 為乙酸乙酯；EtOH 為乙醇；H₂SO₄ 為硫酸；HATU 為 1-[雙（二甲胺基）亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽；HCl 為鹽酸；HOBt 為羥基苯並三唑；HPLC 為高效液相層析法；IPA 為異丙醇；KOH 為氫氧化鉀；KOAc 為乙酸鉀；LCMS 為液相層析質譜法（R_t = 滯留時間）；Me 為甲基；MeCN 為乙腈；MeOH 為甲醇；MgSO₄ 為硫酸鎂；MS 為質譜；

NaHCO₃ 為碳酸氫鈉；NaOH 為氫氧化鈉；Na₂SO₄ 為硫酸鈉；NH₃ 為氨；Pd/C 為在碳上之鈀；Pd(PPh₃)₄ 為肆（三苯膦）鈀；PdCl₂(PPh₃)₂ 為二氯化雙（三苯膦）鈀（II）；Pd₂(dba)₃ 為參（二亞苺基丙酮）二鈀（0）；Pd(dppf)₂Cl₂ 為 [1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈀（II），與二氯甲烷錯合；SEM 為 2-[(三甲矽基)乙氧基]甲基；TFA 為三氟乙酸鹽；THF 為四氫呋喃；THP 為四氫吡喃和 TLC 為薄層層析法；¹H 和 ¹⁹F 核磁共振（NMR）光譜在所有情況中與提出的結構一致。特徵化學位移（δ）以百萬分點給予，低場自四甲矽烷（就 ¹H-NMR 而言）及高場自三氯-氟-甲烷（就 ¹⁹F NMR 而言），使用習知縮寫以指定主峰：例如，s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰。以下縮寫係使用於常見溶劑：CDCl₃，氘氯仿；d₆-DMSO，氘二甲亞砜；及 CD₃OD，氘甲醇。

使用電噴霧電離（ESI）或大氣壓化學電離（APCI）中任一者來記錄質譜 MS（m/z）。在相關之情況下且除非另有說明，否則所提供的 m/z 數據係就同位素 ¹⁹F、³⁵Cl、⁷⁹Br 和 ¹²⁷I 而言。

製備型 HPLC：

在單化合物以製備型 HPLC 純化之情況，使用下示兩種方法：

方法 1 酸性條件

管柱 Gemini NX C18 , 5um 21.2×100mm

溫度 周圍

檢測 ELSD-MS

移動相 A 在水中的 0.1% 之甲酸

移動相 B 在乙腈中的 0.1% 之甲酸

梯度：最初 0%B , 1 mins-5%B ; 7 mins - 98% B ; 9 mins - 98% B ; 9.1 mins - 5% B ; 10 mins -5% B

流速 18 mL/min

注入體積 1000uL

方法 2 鹼性條件

管柱 Gemini NX C18 , 5um 21.2×100mm

溫度 周圍

檢測 ELSD-MS

移動相 A 在水中之 0.1% 之二乙胺

移動相 B 在乙腈中的 0.1% 之二乙胺

梯度最初 0%B , 1 mins-5%B ; 7 mins - 98% B ; 9 mins - 98% B ; 9.1 mins - 5% B ; 10 mins -5% B

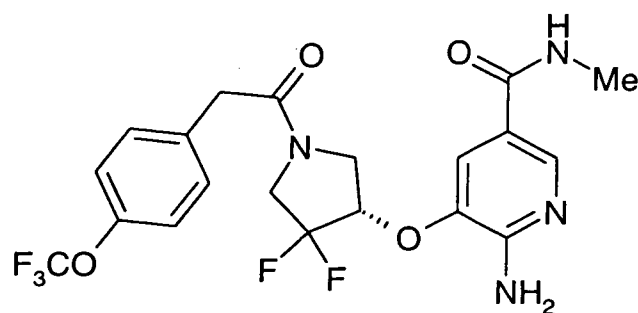
流速 18 mL/min

注入體積 1000uL

實施例 1

(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯

基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺



將甲胺鹽酸鹽 (93 mg, 1.38 mmol)、三乙胺 (0.51 mL, 3.68 mmol) 和 HATU (535 mg, 1.38 mmol) 加至 (S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸 (製備 1, 424 mg, 0.92 mmol) 在 DMF (3 mL) 中之溶液。在用水 (15 mL) 稀釋和萃取於 EtOAc (3×15 mL) 中之前, 將反應在室溫下攪拌 30 分鐘。將有機萃取物合併, 用水 (15 mL)、10%碳酸鉀水溶液 (2×15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌並在真空中濃縮。將在 THF (2 mL) 中之 2M 甲胺加至殘餘物並將反應在室溫下攪拌 10 分鐘。將反應在真空中濃縮並溶解在 EtOAc 中。將溶液用 10%碳酸鉀水溶液 (2×15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌, 經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 2-10% MeOH 溶析接著與 TBME 一起研磨將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物 (170 mg, 39%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 2.40-2.50 (m, 2H), 2.70 (d, 3H), 3.60-4.40 (m, 4H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.38-6.45 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.05-8.20 (m, 2H)。

^{19}F NMR (400MHz , DMSO- d_6) : δ ppm -56.5 (s, 3F) 、 -106 (m, 1F) 、 -121 (m, 1F) 。

MS m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

標題化合物也可從外消旋物之手性分離製備，該外消旋物係從外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啉-3-甲酸(製備3)製備。根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Chiralcel OJ-H 250×4.6mm

移動相：在 H_2O 中之 10% MeOH

流速：3 mL/min.

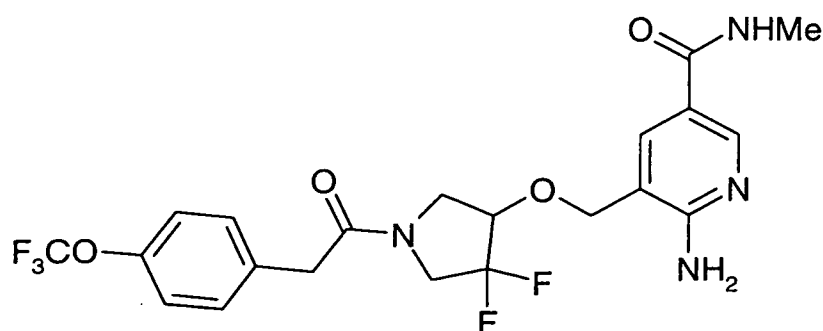
R_t = 3.60 分鐘和 5.22 分鐘

二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

實施例 1：(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啉-3-甲醯胺

實施例 2：(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啉-3-甲醯胺

實施例 3 和 4 (S) 和 (R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]甲基-N-甲基吡啉-3-甲醯胺



外消旋標題化合物係根據實施例 1 所述之方法使用外消旋 -6-胺基 -5-{\[(4,4-二氟 -1-{\[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉 -3-基)氧基]甲基}吡啉 -3-甲酸 (製備 4) 和甲胺製備。

根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Chiralpak AD-3 4.6×100mm，3 微米

移動相：在水中之 0.1% DEA/MeOH

流速：4 mL/min.

Rt = 0.957 分鐘和 1.758 分鐘

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 2.71-2.79 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 4H), 3.93-4.19 (m, 2H), 4.26-4.42 (br s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.34 (br s, 2H), 7.27-7.37 (m, 4H), 7.85 (d, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H)。

MS m/z 489 [M+H] $^+$

二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

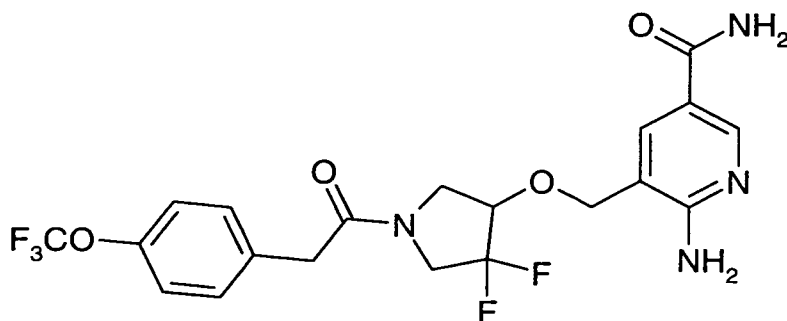
實施例 3：(R) -6-胺基 -5-{\[(4,4-二氟 -1-{\[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉 -3-基)氧基]甲基}-N-甲

基吡啶-3-甲醯胺

實施例 4：(S)-6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啶-3-基)氧基]甲基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺

實施例 5 和 6

(S) 和 (R)-6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啶-3-基)氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺



外消旋標題化合物係根據實施例 1 所述之方法使用外消旋-6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啶-3-基)氧基]甲基}吡啶-3-甲酸(製備 4)和氯化銨製備。

根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Chiralpak AS-H 4.6×150mm，5 微米

移動相：在具有 0.1% DEA 的水中之 25% MeOH

流速：4 mL/min.

Rt = 1.032 分鐘和 1.750 分鐘

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 3.59-3.88

(m, 4H) , 3.88-4.17 (m, 2H) , 4.24-4.47 (m, 1H) , 4.59 (d, 2H) , 6.36 (br s, 2H) , 7.05 (br s, 1H) , 7.22-7.41 (m, 4H) , 7.70 (br s, 1H) , 7.88 (d, 1H) , 8.41-8.56 (m, 1H) 。

MS m/z 475 [M+H]⁺

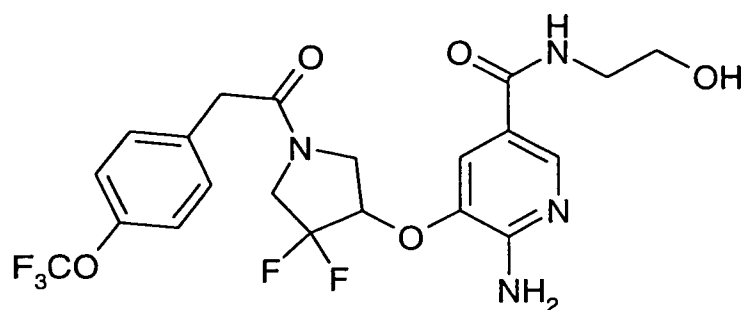
二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

實施例 5：(R) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺

實施例 6：(S) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺

實施例 7 和 8

(S) 和 (R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]-N-(2-羥乙基) 吡啶-3-甲醯胺



外消旋標題化合物係根據實施例 1 所述之方法使用外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]吡啶-3-甲酸 (製備 3) 和乙醇胺製備。

根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Lux-纖維素-1 4.6×250mm，5 微米

移動相：在水中之 40% MeOH

流速：3 mL/min.

Rt = 1.95 分鐘和 2.61 分鐘

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 3.45-3.56 (m, 2H), 3.65-3.87 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.17-4.63 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 5.18-5.38 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.23-7.44 (m, 4H), 7.62 (br s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H) 。

MS m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

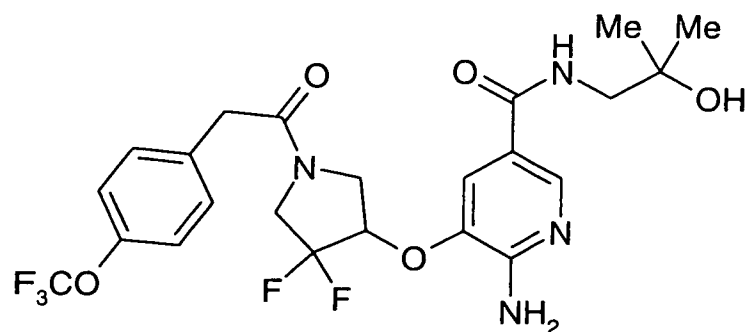
二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

實施例 7：(R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基] 乙醯基 } 吡咯啉-3-基) 氧基]-N- (2-羥乙基) 吡啉-3-甲醯胺

實施例 8：(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基] 乙醯基 } 吡咯啉-3-基) 氧基]-N- (2-羥乙基) 吡啉-3-甲醯胺

實施例 9 和 10

(S) 和 (R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基] 乙醯基 } 吡咯啉-3-基) 氧基]-N- (2-羥基-2-甲基丙基) 吡啉-3-甲醯胺



外消旋標題化合物係根據實施例 1 所述之方法使用外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸(製備 3)和 1-胺基-2-甲基丙-2-醇製備。

根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Lux-纖維素-1 4.6×250mm，5 微米

移動相：在水中之 40% MeOH

流速：3 mL/min.

Rt = 1.677 分鐘和 2.109 分鐘

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 1.10 (d, 6H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 3H), 3.86-3.99 (m, 1H), 4.01-4.17 (m, 1H), 4.17-4.48 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 5.23-5.41 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (q, 1H), 8.18-8.28 (m, 1H)。

MS m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$

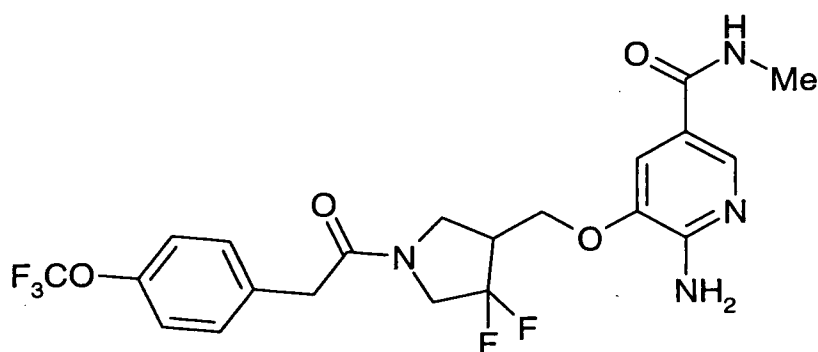
二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

實施例 9：(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟

甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基) 吡啶-3-甲醯胺

實施例 10：(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基) 吡啶-3-甲醯胺

實施例 11 和 12 (S) 和 (R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺



外消旋標題化合物係根據實施例所述之方法製備 1 使用外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]吡啶-3-甲酸(製備 5) 和甲胺。

根據下述條件使用手性管柱層析法將殘餘物分離成二種鏡像異構物：

管柱：Chiralpak AS-5 4.6×100mm，5 微米

移動相：在水中之 10% MeOH 與 DEA

流速：4 mL/min.

Rt = 2.78 分鐘和 3.36 分鐘

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 2.71-2.78

(m, 3H) , 3.41 (dd, 1H) , 3.67-3.81 (m, 3H) , 3.82-4.02 (m, 2H) , 4.08-4.17 (m, 1H) , 4.17-4.35 (m, 2H) , 6.23 (d, 2H) , 7.25-7.33 (m, 2H) , 7.33-7.39 (m, 2H) , 7.45 (d, 1H) , 8.06-8.20 (m, 2H) 。

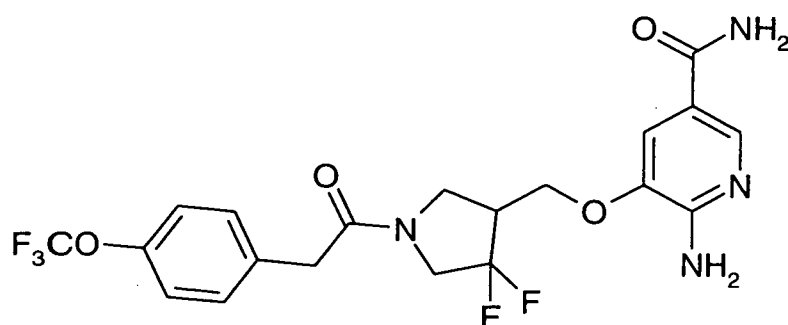
二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

實施例 11：(R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺

實施例 12：(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺

實施例 13

外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]吡啶-3-甲醯胺



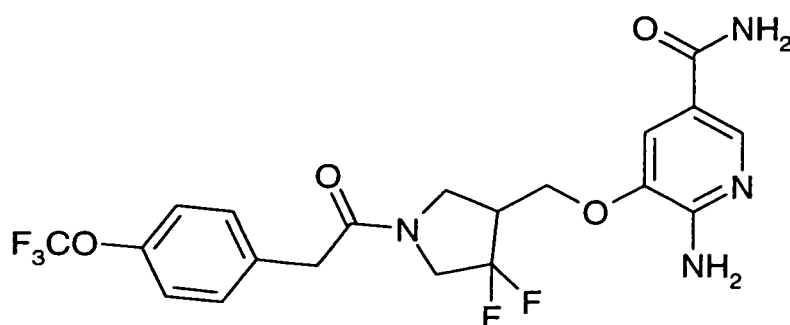
標題化合物係根據實施例 1 所述之方法使用外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]吡啶-3-甲酸 (製備 5) 和氯化銨製備。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 15% [在 MeOH 中之 7N NH₃]溶析將殘餘物純化。

LCMS (Cosmosil 3-HOP ; 150×4.6 mm ; 4.5 mL/min ; 5-50% MeOH) 。

Rt = 2.321 分鐘 MS m/z 475 [M+H]⁺

實施例 14 和 15

(S) 和 (R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺



根據下述條件使用手性管柱層析法將外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺 (實施例 13) 分離成二種鏡像異構物：

管柱：Lux-纖維素-1 4.6×100mm，3 微米

移動相：在水中之 5% MeOH

流速：3 mL/min.

Rt = 2.321 分鐘和 2.920 分鐘

二種鏡像異構物係任意地指定立體化學：

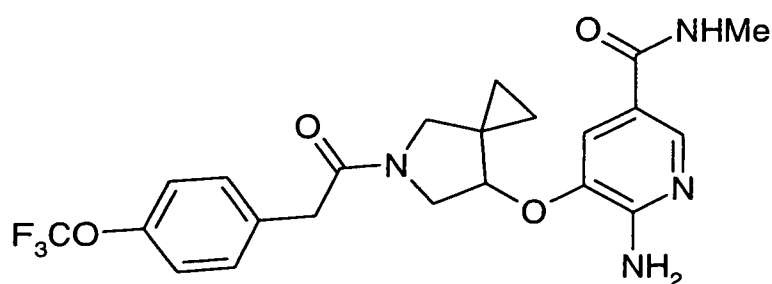
實施例 14：(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺

實施例 15：(R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三

氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 甲氧基]吡啶-3-甲醯胺

實施例 16

6-胺基-N-甲基-5-[(5-{[4-(三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}-5-氮雜螺[2.4]庚-7-基) 氧基]吡啶-3-甲醯胺



方法 1

將三乙胺 (0.186 mL, 1.34 mmol)、EDCI (55 mg, 0.286 mmol)、HOBT (39 mg, 0.286 mmol) 接著 4-三氟甲氧基苯基乙酸 (38 mg, 0.172 mmol) 加至 6-胺基-5-((5-氮雜螺[2.4]庚-7-基氧基)-N-甲基吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽 (製備 15, 50 mg, 0.191 mmol) 在 DCM (4 mL) 中之溶液並將反應在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物用 DCM 稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用製備型 TLC 用在 DCM 中之 5% MeOH 溶析將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物 (18 mg, 20%)。

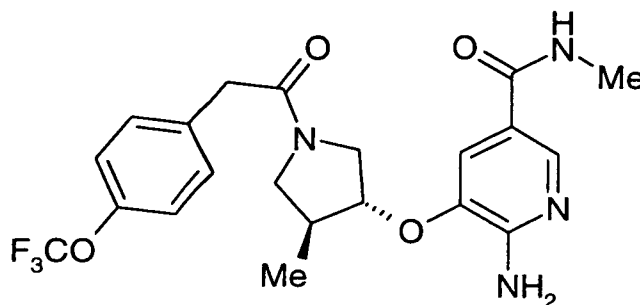
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 0.62-0.67 (m, 1H), 0.79-0.89 (m, 3H), 2.73-2.74 (m, 3H), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 3H), 3.75-3.87 (m,

1H) , 3.97-4.14 (m, 1H) , 4.43-4.53 (m, 1H) , 6.20-6.23 (m, 2H) , 7.22-7.35 (m, 4H) , 8.08-8.12 (m, 2H) 。

MS m/z 465 [M+H]⁺

實施例 17

(3R,4S) -6-胺基 -N-甲基 -5-[(4-甲基 -1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基 }吡咯啉 -3-基) 氧基]吡啶 -3-甲醯胺



方法 2

將 (3R,4S) -6-胺基 -5-[(4-甲基 -1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基 }吡咯啉 -3-基) 氧基]吡啶 -3-甲酸 (製備 2 , 35 mg , 0.08 mmol) 、 甲胺 (在 THF 中之 2M 溶液 , 0.5 mL) 和 HATU (45 mg , 0.12 mmol) 在吡啶 (1 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 20 小時。將反應混合物用 EtOAc 稀釋和用水、鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用製備型 TLC 用在 DCM 中之 7% MeOH 溶析將殘餘物純化以提供呈白色固體之標題化合物 (15 mg , 42%) 。

¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : δ ppm 1.02-1.05 (m, 3H) , 2.73-2.75 (m, 3H) , 3.20-3.45 (m, 2H) ,

3.61-3.79 (m, 4H) , 3.90-3.99 (m, 1H) , 4.61-4.71 (m, 1H) , 6.28-6.30 (m, 2H) , 7.25-7.35 (m, 4H) , 8.09-8.32 (m, 2H) 。

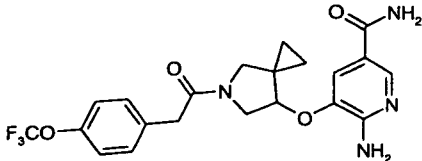
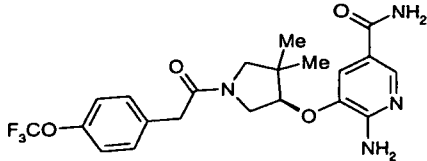
MS m/z 453 [M+H]⁺

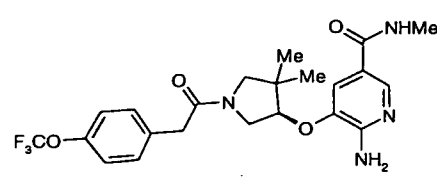
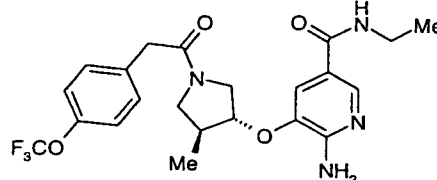
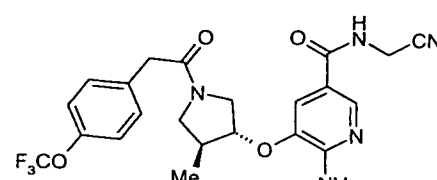
根據如實施例 16 和 17 所述之方法 1 或方法 2 製備實施例 18-25。如上所述或根據下述方法中之一者純化實施例：

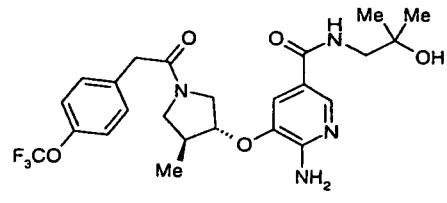
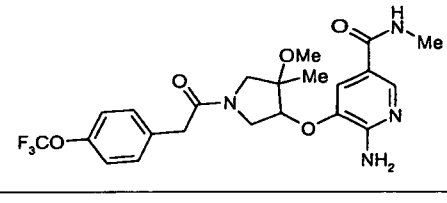
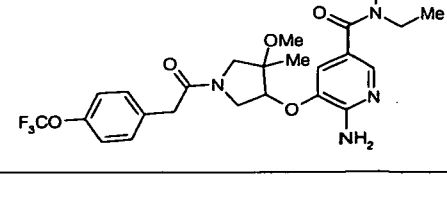
純化方法 A：用在 DCM 中之 7.5% MeOH 溶析的製備型 TLC。

純化方法 B：用在 EtOAc 中之 10% MeOH 溶析的製備型 TLC。

純化方法 C：用在 DCM 中之 5% IPA 溶析的製備型 TLC。

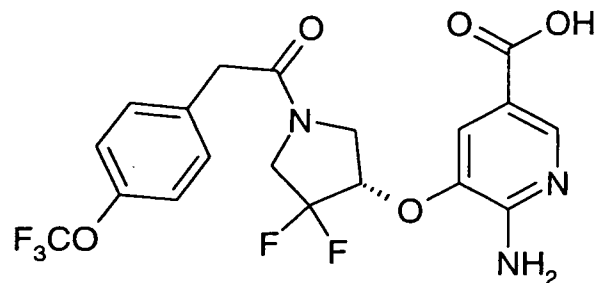
實施例 編號	名稱/結構	SM	數據
18	6-胺基-5-[(5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-5-氮雜螺[2.4]庚-7-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺 	6-胺基-5-(5-氮雜螺[2.4]庚-7-基氧基)吡啶-3-甲醯胺 (製備 16)和 4-三氟甲氧基苯基乙酸。	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ ppm 0.62-0.65(m, 1H), 0.79-0.89(m, 3H), 3.19-3.36(m, 1H), 3.64-3.87(m, 4H), 4.00-4.13(m, 1H), 4.44-4.53(m, 1H), 6.21-6.23(br m, 2H), 7.06(br s, 1H), 7.22-7.38(m, 5H), 7.70(br s, 1H), 8.14(s, 1H)。 MS m/z 451 [M+H] ⁺ PM A。
19	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啶-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺 	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基吡咯啶-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽(製備 17)和 4-三氟甲氧基苯基乙酸。	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆):δ ppm 1.06(s, 3H), 1.17(s, 3H), 3.35-3.75(m, 5H), 3.80-4.05(m, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 6.27-6.30(m, 2H), 7.08(br s, 1H), 7.23-7.39(m, 5H), 7.68(br s, 1H), 8.13(s, 1H)。 MS m/z 453 [M+H] ⁺ PM B。

20	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啉-3-甲醯胺 	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啉-3-甲醯胺鹽酸鹽(製備 18)和 4-三氟甲氧基苯基乙酸。	^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ ppm 1.08(s, 3H), 1.17(s, 3H), 2.74(s, 3H), 3.31-3.70(m, 5H), 4.50-4.60(m, 1H), 6.25-6.27(m, 2H), 7.25-7.36(m, 5H), 8.08-8.10(m, 2H)。 MS m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ PM C。
21	(3R,4S)-6-胺基-N-乙基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啉-3-甲醯胺 	(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啉-3-甲醯胺(製備 2)和乙胺。	^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ ppm 1.02-1.12(m, 6H), 2.49-2.60(m, 1H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.64-3.75(m, 3H), 3.90-4.05(m, 1H), 4.62-4.72(m, 1H), 6.27-6.29(m, 2H), 7.24-7.36(m, 5H), 8.11-8.17(m, 2H)。 MS m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22	(3R,4S)-6-胺基-N-(氰甲基)-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啉-3-甲醯胺 	(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啉-3-甲醯胺(製備 2)和胺基乙腈。	^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ ppm 1.02-1.23(m, 3H), 2.40-2.60(m, 1H), 3.20-3.46(m, 2H), 3.62-3.79(m, 3H), 3.89-4.02(m, 1H), 4.27(s, 2H), 4.63-4.73(m, 1H), 6.48-6.50(m, 2H), 7.24-7.37(m, 5H), 8.13(s, 1H), 8.84-8.86(m, 1H)。 MS m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

23	(3R,4S)-6-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺 	(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸(製備 2)和 1-胺基-2-甲基丙-2-醇。	^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ ppm 1.02-1.08(m, 9H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.60-3.75(m, 4H), 3.80-4.05(m, 1H), 4.55(s, 1H), 4.65-4.70(m, 1H), 6.30-6.32(m, 2H), 7.24-7.40(m, 5H), 8.02-8.04(m, 1H), 8.15(s, 1H)。 MS m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺 	外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸(製備 6)和甲胺。	LCMS(Zymor Diol/Monol;5-50% MeOH @15%/min;5.6 mL/min): Rt = 1.37 分鐘 MS m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$
25	外消旋-6-胺基-N,N-二乙基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺 	外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸(製備 6)和二乙胺。	LCMS(Zymor Diol/Monol;5-50% MeOH @15%/min;5.6 mL/min): Rt = 1.08 分鐘 MS m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 1

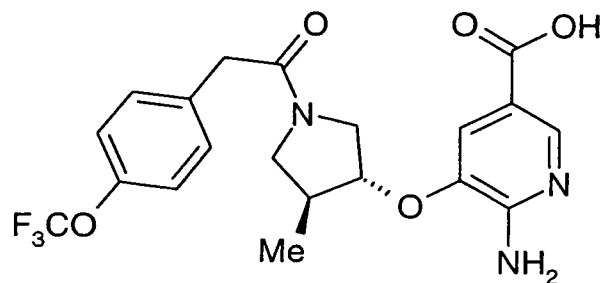
(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸



將 2N 氫氧化鈉水溶液 (2.3 mL) 加至 (S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 7, 438 mg, 0.92 mmol) 在 MeOH (6 mL) 中之溶液並將反應加熱至 60°C 經 5 分鐘。將反應冷卻，用 cHCl (aq) 酸化並在真空中濃縮，與 MeCN 共沸以提供標題化合物，其直接採用於下一步驟。

製備 2

(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸



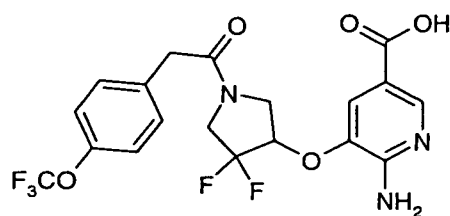
將氫氧化鋰 (25 mg, 0.618 mmol) 加至 (3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 10, 140 mg, 0.309 mmol) 在 THF (0.75 mL) 和水 (0.5 mL) 中之溶

液並將反應在室溫下攪拌 14 小時。將反應混合物用水稀釋和用乙醚洗滌。收集水層和用 6N HCl (aq) 酸化至 pH=6。將所得懸浮液過濾並用乙醚洗滌以提供呈棕色固體之標題化合物 (70 mg, 52%)。

MS m/z 440 [M+H]⁺

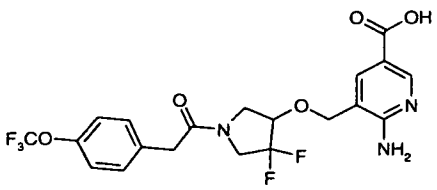
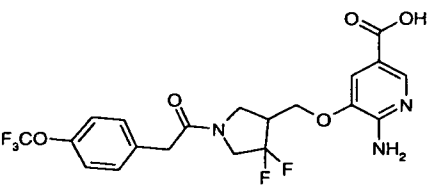
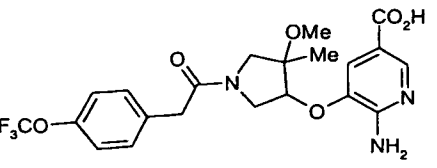
製備 3

外消旋 -6-胺基 -5-[(4,4-二氟 -1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]吡啶-3-甲酸



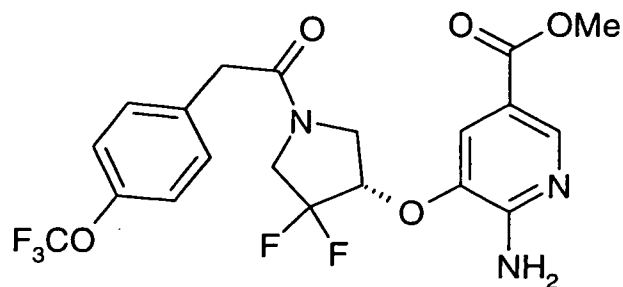
標題化合物係根據 (S) -6-胺基 -5-[(4,4-二氟 -1-{[4- (三氟甲氧基) 苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基) 氧基]吡啶-3-甲酸 (製備 1) 的整個合成中所述的方法使用外消旋-第三丁基-3- ((第三丁基二甲矽基) 氧基) -4-側氧吡咯啉-1-甲酸酯製備 (WO2014075392)。

製備 4-6 係根據如上所述之製備 1 或 2 製備。

製備編號	名稱/結構	SM	數據
4	外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸 	外消旋-甲基-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸酯 (製備 8)。	直接採用於下一步驟。
5	外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲酸 	外消旋-甲基-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲酸酯 (製備 9)。	直接採用於下一步驟。
6	外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸 	外消旋-甲基-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸酯 (製備 11)。	直接採用於下一步驟。

製備 7

(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{4-(三氟甲氧基)苯基}乙醯基)吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯



將 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸 (1.05 g, 4.77 mmol) 接著三乙胺 (2.66 mL, 19.1 mmol) 和 HATU (2.72 g, 7.16 mmol) 加至 (S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽 (製備 12, 1.30 g, 4.77 mmol) 在 DMF (20 mL) 中之溶液。將反應用水稀釋並萃取於 EtOAc (2×60 mL) 中之前在室溫下攪拌 30 分鐘。將有機層合併，用 10% 碳酸鉀水溶液 (2×60 mL)、水 (60 mL)、鹽水 (60 mL) 洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 20-100% EtOAc 溶析將殘餘物純化以提供呈黃色泡沫之標題化合物 (2.23 g, 98%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 3.64-3.84 (m, 5H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.20-4.44 (m, 1H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.54-7.60 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。

MS m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 8

外消旋-6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)]

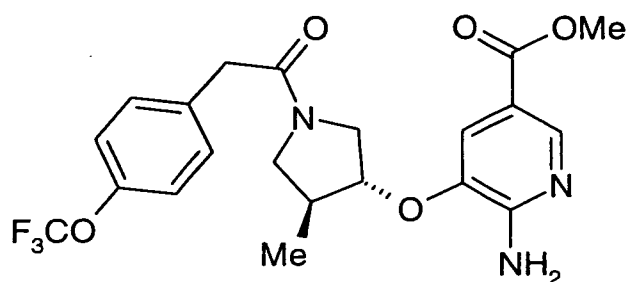
胺基-5-[(4,4-二氟吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯
(製備 14) 在 DMA 中製備。

LCMS (XBridge C18 2.1×30mm, 2.5 微米, 5-95% MeOH 在 2.5 分鐘內)。

Rt = 1.70 分鐘 MS m/z 490 [M+H]⁺

製備 10

(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯



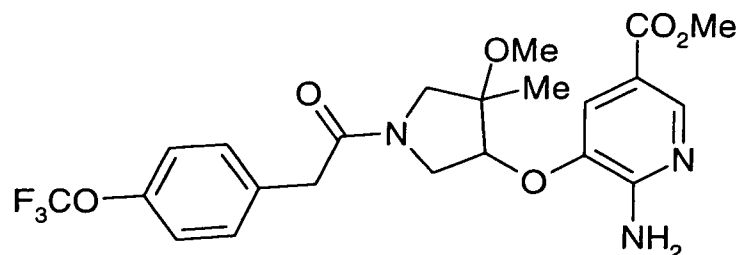
標題化合物係根據由實施例 16 所述之方法使用 (3R,4S)-甲基-6-胺基-5-[(4-甲基吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸酯鹽酸鹽 (製備 19) 和 4-三氟甲氧基苯基乙酸製備。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 0-2%MeOH 溶析將殘餘物純化。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.02 (m, 3H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 8H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 6.71 (br s, 2H), 7.24-7.36 (m, 5H), 8.19 (s, 1H)。

MS m/z 454 [M+H]⁺

製備 11

外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯

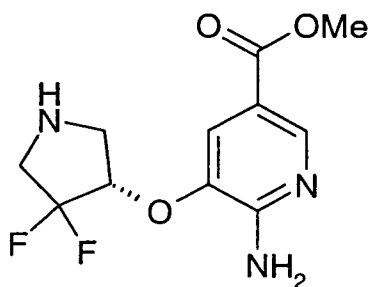


標題化合物係根據由實施例 16 所述之方法使用外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(製備 20)製備。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 1.40-1.45 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.60-4.00 (m, 9H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.10-7.50 (m, 5H), 8.20 (s, 1H)。

製備 12

(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽

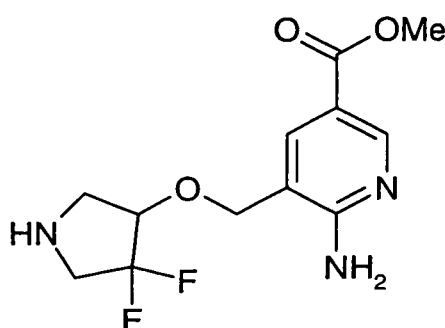


將 (S)-6-胺基-5-[[1-(第三丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-3-甲酸甲酯(製備 25, 1.78 g, 4.77

mmol) 在二噁烷中之 4N HCl (22 mL, 88 mmol) 的溶液在室溫下攪拌 90 分鐘。將反應在真空中濃縮並與 DCM 共沸以提供標題化合物，其直接使用於下一步驟。

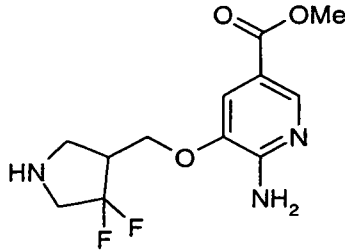
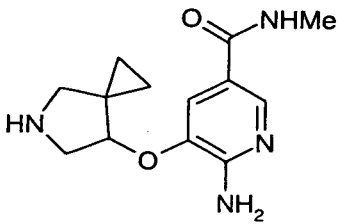
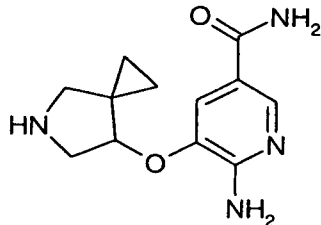
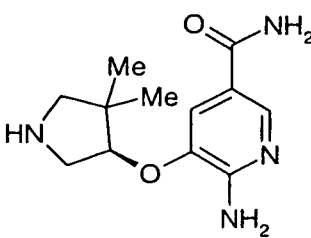
製備 13

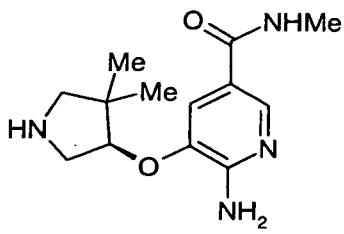
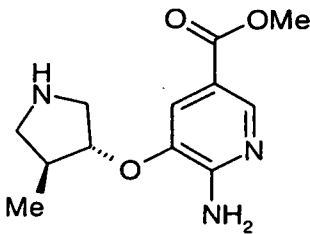
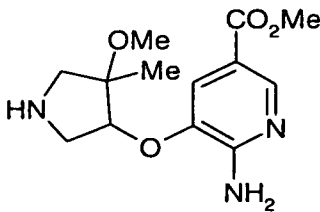
外消旋 -6-胺基 -5- {[(4,4-二氟吡咯啉 -3-基) 氧基] 甲基} 吡啶 -3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽



將外消旋 -6-胺基 -5- ({[1- (3,3-二甲基丁醯基) -4,4-二氟吡咯啉 -3-基] 氧基} 甲基) 吡啶 -3-甲酸甲酯 (製備 27, 4.46 mg, 1.15 mmol) 在 TFA (2 mL) 中的溶液在室溫下攪拌 10 分鐘。將反應在真空中濃縮並以標題化合物直接使用於下一步驟。

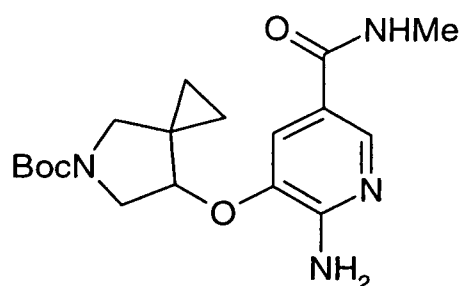
製備 14-20 係根據如上所述之製備 12 或 13 製備。相關的鹽係包括在名稱中。

製備編號	名稱/結構	SM	數據
14	外消旋-6-胺基-5-[(4,4-二氟吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽 	外消旋-6-胺基-5-[[1-(第三丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯啉-3-基]甲氧基]吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 28)	直接採用於下一步驟。
15	外消旋-6-胺基-5-(5-氮雜螺[2.4]庚-7-基氧基)-N-甲基吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽 	7-[[2-胺基-5-(甲氧羰基)吡啶-3-基]氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯 (製備 21)。	MS m/z 263 [M+H] ⁺
16	外消旋-6-胺基-5-(5-氮雜螺[2.4]庚-7-基氧基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽 	外消旋-7-[(2-胺基-5-胺甲醯基吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯 (製備 23)。	MS m/z 249 [M+H] ⁺
17	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽 	(R)-4-[(2-胺基-5-胺甲醯基吡啶-3-基)氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 24)。	直接採用於下一步驟。

18	(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽 	(R)-4-{[2-胺基-5-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 22)。	MS m/z 265 [M+H]⁺
19	(3R,4S)-6-胺基-5-[(4-甲基吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽 	(3R,4S)-6-胺基-5-{[1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 31)。	MS m/z 251 [M+H]⁺
20	外消旋-6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽 	外消旋-4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)氧基]-3-甲氧基-3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 20)。	直接採用於下一步驟。

製備 21

7-{[2-胺基-5-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯

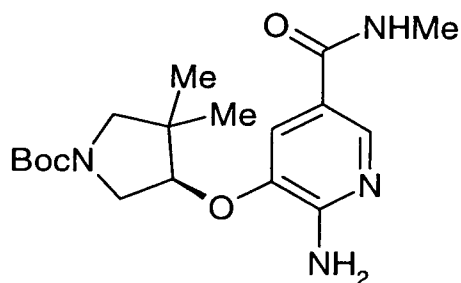


將 7-{[2-胺基-5-(甲氧羰基)吡啶-3-基]氧基}-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯 (製備 26, 100 mg, 0.26 mmol) 於在 MeOH 中之 1M 甲胺 (10 mL) 中的溶液在密封管中於 50°C 下加熱 60 小時。將反應在真空中濃縮並使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 2% MeOH 溶析純化以提供呈黃色膠之標題化合物 (70 mg, 74%)。

MS m/z 363 [M+H]⁺

製備 22

(R)-4-{[2-胺基-5-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}-3,3-二甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

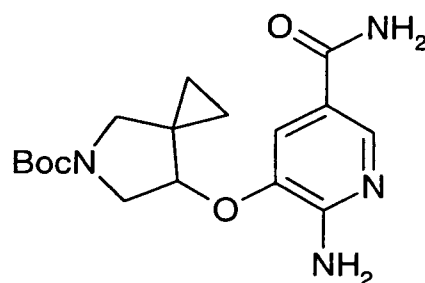


標題化合物係根據製備 21 所述之方法使用 (R)-6-胺基-5-{[1-(第三丁氧羰基)-4,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 30) 製備。

MS m/z 365 [M+H]⁺

製備 23

7-[(2-胺基 -5-胺甲醯基吡啶 -3-基) 氧基]-5-氮雜螺 [2.4]庚烷 -5-甲酸第三丁酯



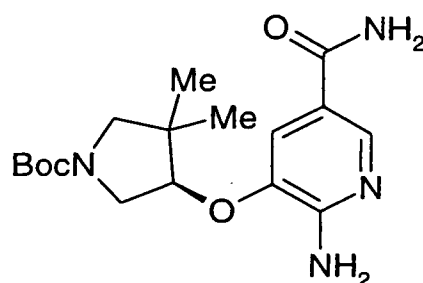
將氫氧化鋰 (51 mg , 1.212 mmol) 接著過氧化氫 (30%水溶液 , 0.25 mL) 在 0°C 下加至外消旋 -7-[(2-胺基 -5-氨基吡啶 -3-基) 氧基]-5-氮雜螺 [2.4]庚烷 -5-甲酸第三丁酯 (製備 32 , 200 mg , 0.606 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中之溶液。將反應在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物用水和鹽水稀釋 , 經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 3-4% MeOH 溶析將殘餘物純化 , 以提供呈黃色膠之標題化合物 (120 mg , 57%) 。

^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) : δ ppm 0.64-0.68 (m , 1H) , 0.70-0.80 (m , 2H) , 0.82-0.90 (m , 1H) , 1.39 (s , 9H) , 3.02-3.06 (m , 1H) , 3.40-3.47 (m , 1H) , 3.65-3.72 (m , 1H) , 3.78-3.83 (m , 1H) , 4.38-4.40 (m , 1H) , 6.20-6.22 (m , 2H) , 7.06 (br s , 1H) , 7.33 (d , 1H) , 7.68 (br s , 1H) , 8.13 (d , 1H) 。

MS m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 24

(R) -4-[(2-胺基-5-胺甲醯基吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



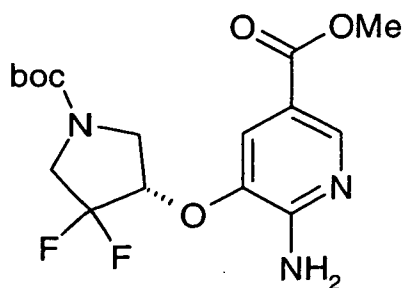
標題化合物係根據製備 23 所述之方法使用 (R) -4-[(2-胺基-5-氨基吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 33) 製備。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 1.05 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 6.26-6.28 (br m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H)。

MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 25

(S) -6-胺基-5-{[1-(第三丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯



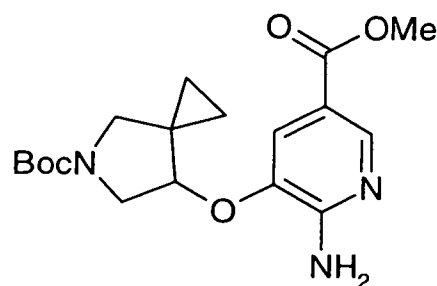
將 Pd (dppf) Cl₂ (140 mg , 0.18 mmol) 加至 (S) - 4 - [(2 - 胺基 - 5 - 溴吡啶 - 3 - 基) 氧基] - 3,3 - 二氟吡咯啉 - 1 - 甲酸第三丁酯 (製備 34 , 700 mg , 1.78 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中之溶液並將反應在一氧化碳氛圍 (80 psi) 下加熱至 80°C 經 1 小時。添加三乙胺 (1.11 mL , 7.96 mmol) 並將反應在一氧化碳氛圍 (80 psi) 下於 80°C 持續 22 小時。將反應冷卻並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 20-40% EtOAc 溶析將殘餘物純化，以提供呈白色固體之標題化合物 (495 mg , 75%) 。

¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : δ ppm 1.40 (s , 9H) , 3.50-3.55 (m , 1H) , 3.75-3.85 (m , 5H) , 3.90-4.05 (m , 1H) , 5.25-5.35 (br m , 1H) , 6.80 (br s , 2H) , 7.55 (s , 1H) , 8.20 (s , 1H) 。

MS m/z 374 [M+H]⁺

製備 26

7 - { [2 - 胺基 - 5 - (甲氧羰基) 吡啶 - 3 - 基] 氧基 } - 5 - 氮雜螺 [2.4] 庚烷 - 5 - 甲酸第三丁酯

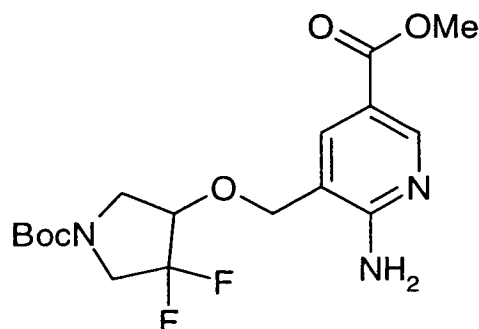


將 dppp (5.36 mg , 0.013 mmol) 和 DIPEA (0.6 mL) 滴加至 7-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-5-氮雜螺 [2.4] 庚烷-5-甲酸第三丁酯 (製備 36 , 50 mg , 0.13 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中之溶液並將反應用一氧化碳脫氣。添加 Pd (OAc)₂ (2.92 mg , 0.013 mmol) 且將反應在一氧化碳球形瓶下於 100°C 攪拌 16 小時。將反應冷卻，用 EtOAc 稀釋並用水洗滌五次。收集有機層，用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 3-5% MeOH 溶析將殘餘物純化，以提供呈黃色固體之標題化合物 (15 mg , 32%) 。

MS m/z 364 [M+H]⁺

製備 27

外消旋-6-胺基-5- ({ [1- (3,3-二甲基丁醯基) -4,4-二氟吡咯啶-3-基]氧基 } 甲基) 吡啶-3-甲酸甲酯

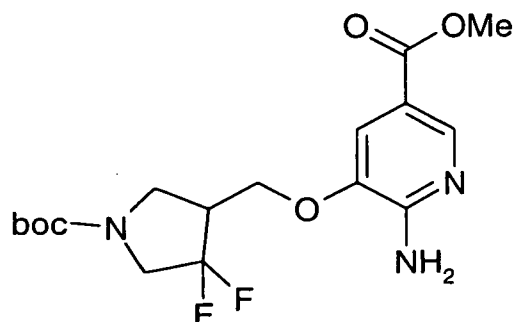


標題化合物係根據製備 25 所述之方法使用外消旋-1-{4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 甲氧基]-3,3-二氟吡咯啶-1-基}-3,3-二甲基丁-1-酮 (製備 39) 製備。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 60% EtOAc 溶析將殘餘物純化。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.47 (s, 9H), 3.55 (br s, 1H), 3.65-3.83 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (br s, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 5.92 (br s, 2H), 8.01 (s, 1H) 8.69 (s, 1H)。

製備 28

外消旋-6-胺基-5-{[1-(第三丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-甲酸甲酯



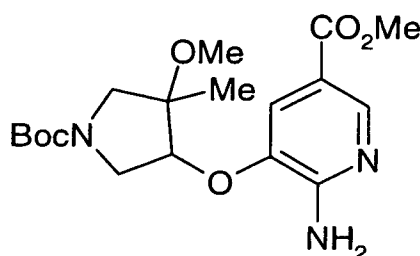
標題化合物係根據製備 25 所述之方法使用外消旋-4-{[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]甲基}-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (製備 35) 製備。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 0-50% EtOAc 溶析將殘餘物純化。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.40 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 6H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.10-5.20 (br s, 2H), 7.40

(s, 1H) , 8.30 (s, 1H) 。

製備 29

外消旋-6-胺基-5- {[1- (第三丁氧羰基) -4-甲氧基-4-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯

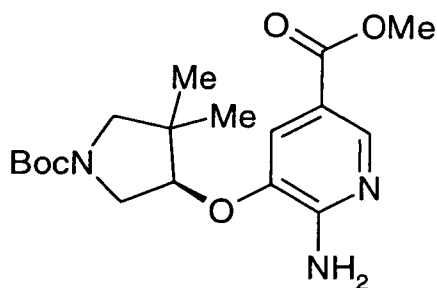


標題化合物係根據使用外消旋-4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-3-甲氧基-3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 38) 和 **dppf** 與三乙胺作為鹼在 80°C 下所述之方法製備。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 0-100% EtOAc 溶析將殘餘物純化。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ ppm 1.40-1.60 (m, 12H) , 3.30 (s, 3H) , 3.32-3.50 (m, 1H) , 3.65-3.90 (m, 6H) , 4.60 (s, 1H) , 5.00 (br s, 2H) , 7.40 (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) 。

製備 30

(R) -6-胺基-5- {[1- (第三丁氧羰基) -4,4-二甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯

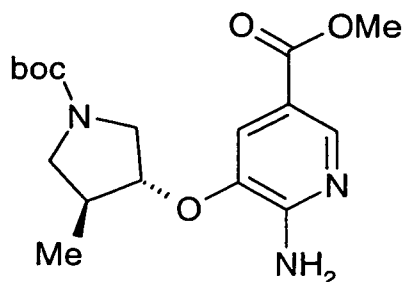


標題化合物係根據製備 26 所述之方法，使用 4-[(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基]-3,3-二甲基吡咯啶-1-甲酸 (R)-第三丁酯 (製備 37) 在 80°C 下製備。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 40-50% EtOAc 溶析將殘餘物純化。

MS m/z 366 $[M+H]^+$

製備 31

(3R,4S)-6-氨基-5-{[1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-甲酸甲酯



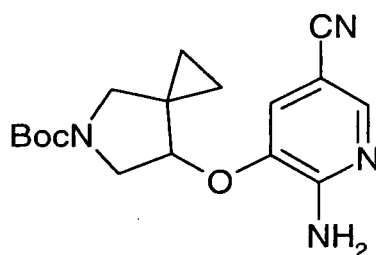
將碳酸銨 (2.23 g, 6.87 mmol) 加至 6-氨基-5-羥吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 57, 380 mg, 2.29 mmol) 和 (3S,4S)-3-甲基-4-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (製備 56, 702 mg, 2.52 mmol) 在 DMF (5 mL) 中之溶液並將反應加熱至 130°C 經 15 小時。將反應

冷卻和用 EtOAc 稀釋，用水、鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 40% EtOAc 溶析將殘餘物純化，以提供呈棕色膠狀物之標題化合物（200 mg，25%）。

MS m/z 352 $[M+H]^+$

製備 32

7-[(2-胺基-5-氰基吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯

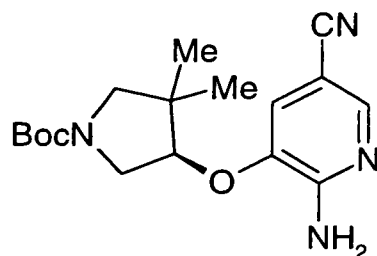


7-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯（製備 36，153 mg，1.302 mmol）和氰化鋅（153 mg，1.302 mmol）在 DMF（10 mL）中的溶液用氮吹洗 15 分鐘接著添加 $Pd_2(dba)_3$ （143 mg，0.156 mmol）和 dppf（87 mg，0.156 mmol）。將反應在冷卻和用 EtOAc 稀釋之前加熱至 100°C 經 16 小時。將溶液用水、鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 2-3% MeOH 溶析將殘餘物純化，以提供呈黃色固體之標題化合物（130 mg，30%）。

MS m/z 331 $[M+H]^+$

製備 33

(R) -4-[(2-胺基-5-氰基吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



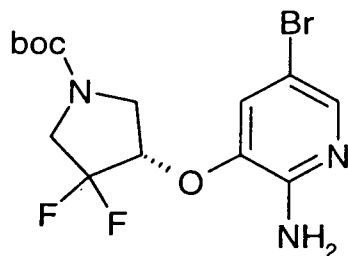
標題化合物係根據製備 32 所述之方法使用 (R) -4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 37) 製備。

^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) : δ ppm 1.02 (s, 3H) , 1.11 (s, 3H) , 1.39 (s, 9H) , 3.11-3.20 (m, 2H) , 3.40-3.45 (m, 1H) , 3.68-3.76 (m, 1H) , 4.50-4.51 (m, 1H) , 6.80-7.00 (br s, 2H) , 7.37 (s, 1H) , 7.96 (s, 1H) 。

MS m/z 331 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製備 34

(S) -4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



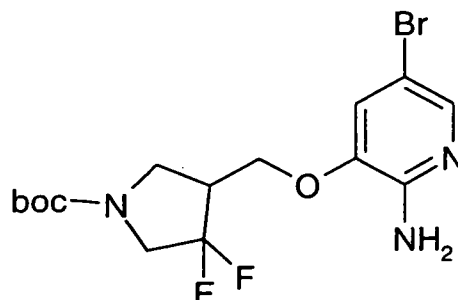
將 NBS (6.47 g , 36.3 mmol) 在 0-5°C 下加至 (S) - 4-[(2-胺基吡啶 -3-基) 氧基]-3,3-二氟吡咯啉 -1-甲酸第三丁酯 (製備 40 , 10.91 g , 35 mmol) 在 MeCN (100 mL) 中之溶液並將反應在此溫度下攪拌 30 分鐘。將反應在真空中濃縮並分溶在 EtOAc (200 mL) 和水 (200 mL) 之間。收集有機層，用水 (200 mL) 、鹽水 (200 mL) 洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 20-30%EtOAc 溶析，接著與在庚烷中之 10%TBME 一起研磨而將殘餘物純化，以提供呈白色固體之標題化合物 (9.31 g , 68%) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ ppm 1.50 (s , 9H) , 3.60-4.00 (m , 4H) , 4.60-4.78 (m , 1H) , 4.80-5.00 (br s , 2H) , 7.10 (s , 1H) , 7.80 (s , 1H) 。

MS m/z 394 $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

製備 35

外消旋 -4-{ [(2-胺基 -5-溴吡啶 -3-基) 氧基] 甲基 } - 3,3-二氟吡咯啉 -1-甲酸第三丁酯

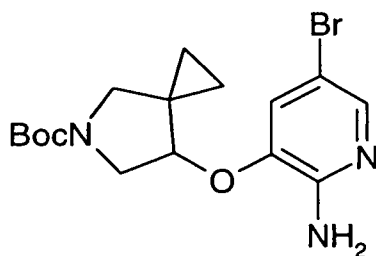


標題化合物係根據製備 34 所述之方法使用外消旋-4-
{[(2-氨基吡啶-3-基)氧基]甲基}-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸
第三丁酯（製備 41）製備。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 1.41 (s, 9H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.66-3.86 (m, 3H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.60 (d, 1H)。

製備 36

7-[(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯



標題化合物係根據製備 34 所述之方法使用-7-[(2-氨基吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯
(製備 42) 製備。

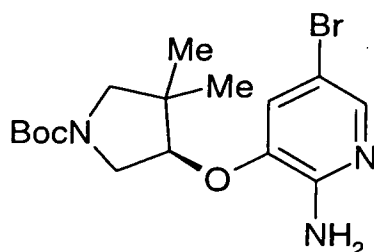
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 0.45-0.54 (m, 1H), 0.61-0.64 (m, 1H), 0.73-0.76 (m, 1H),

0.82-0.84 (m, 1H) , 1.38 (s, 9H) , 3.02-3.04 (m, 1H) ,
3.20-3.23 (m, 1H) , 3.37-3.48 (m, 2H) , 3.49-3.81 (m,
1H) , 4.88 (br s, 2H) , 7.18 (d, 1H) , 7.59 (d, 1H) 。

MS m/z 384 $[M^{79}Br+H]^+$

製備 37

(R) -4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基
吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

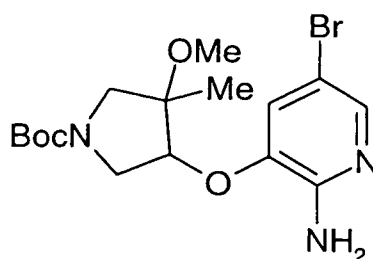


標題化合物係根據製備 34 所述之方法使用 (R) -4-
[(2-胺基吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三
丁酯 (製備 43) 製備。

MS m/z 388 $[M^{81}Br+H]^+$

製備 38

外消旋-4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 氧基]-3-甲氧基-
3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

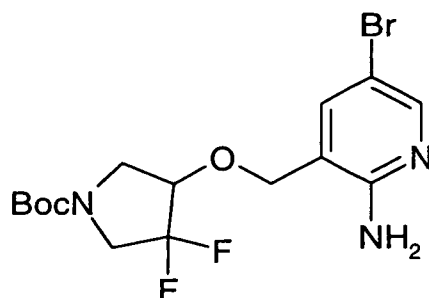


標題化合物係根據製備 34 所述之方法使用外消旋-4-[(2-胺基吡啶-3-基) 氧基]-3-甲氧基-3-甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (製備 44) 製備。

MS m/z 403 [M+H]⁺和 MS m/z 303 [M-Boc+H]⁺

製備 39

外消旋-1-{4-[(2-胺基-5-溴吡啶-3-基) 甲氧基]-3,3-二氟吡咯啶-1-基}-3,3-二甲基丁-1-酮



將亞硫醯氯 (3 mL , 41 mmol) 在 0°C 下加至 2-胺基-5-溴-3-吡啶甲醇 (4 g , 19.7 mmol) 在 THF (25 mL) 中之溶液並將反應攪拌升溫至室溫經 18 小時。將反應在真空中濃縮以提供中間氯化物。

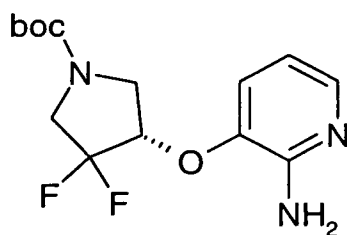
將外消旋-第三丁基-3- ((第三丁基二甲矽基) 氧基) -4-側氧吡咯啶-1-甲酸酯 (WO2014075392 , 4.33 mL , 49 mmol) 在 0°C 下加至 NaH (2.2 g , 54 mmol) 在 THF (70 mL) 中之溶液。將反應在 0°C 下攪拌 30 分鐘。將中間氯化物 (5.08 g , 19.7 mmol) 加至反應並將反應加熱至 60°C 經 4 小時。將反應冷卻和分溶在 EtOAc 和水之間。收集有機層，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 50% EtOAc 溶析將殘餘物

純化，以提供呈黃色油之標題化合物，其在靜置時固化（700 mg，85%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.47 (s, 9H), 3.54-3.56 (m, 1H), 3.63-3.83 (m, 3H), 4.01 (br s, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 1H), 5.50 (br s, 2H), 7.53-7.56 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H)。

製備 40

(S)-4-[(2-胺基吡啶-3-基)氧基]-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



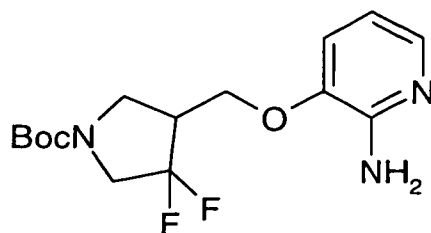
將 10% Pd/C (1.4 g) 加至 (S)-3,3-二氟-4-[(2-硝吡啶-3-基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 45, 14.28 g, 41.4 mmol) 在 IMS (140 mL) 中之溶液並將反應在 50 psi 下於室溫氫化 90 分鐘。添加另外的觸媒 (1.4 g) 和將反應在 50 psi 下於室溫持續 18 小時。將反應通過矽藻土過濾並在真空中濃縮，以提供呈油之標題化合物 (11.91 g, 91%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.47 (s, 9H), 3.60-3.90 (m, 4H), 4.67-4.76 (m, 3H), 6.62-6.64 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H)。

MS m/z 316 $[M+H]^+$

製備 41

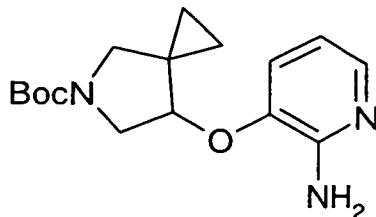
外消旋-4-{[(2-胺基吡啶-3-基)氧基]甲基}-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



標題化合物係根據製備 40 所述之方法使用外消旋-3,3-二氟-4-{[(2-硝吡啶-3-基)氧基]甲基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（製備 46）並直接採用於下一步驟製備。

製備 42

7-[(2-胺基吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯



標題化合物係根據製備 40 所述之方法使用 7-[(2-硝吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯（製備 47）在 MeOH 中製備。

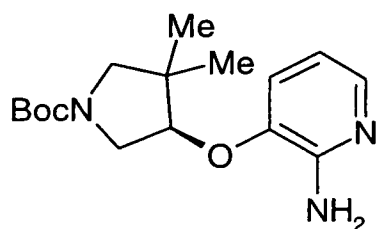
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 0.49-0.53 (m, 1H), 0.61-0.64 (m, 1H), 0.72-0.76 (m, 1H),

0.81-0.83 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) , 3.39-3.47 (m, 2H) , 3.55-3.79 (m, 2H) , 4.32-4.33 (m, 1H) , 5.56-5.58 (br m、2H) , 6.44-6.47 (m, 1H) , 6.95-6.97 (m, 1H) , 7.51-7.52 (m, 1H) 。

MS m/z 306 [M+H]⁺

製備 43

(R) -4-[(2-胺基吡啶-3-基) 氧基]-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

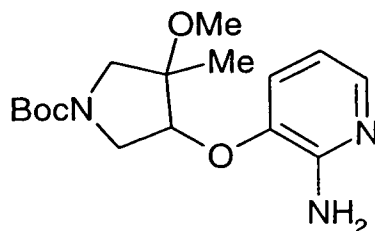


標題化合物係根據製備 40 所述之方法，使用 (R) -3,3-二甲基-4-[(2-硝吡啶-3-基) 氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (製備 48) 在 MeOH 中製備。

MS m/z 306 [M-H]⁻

製備 44

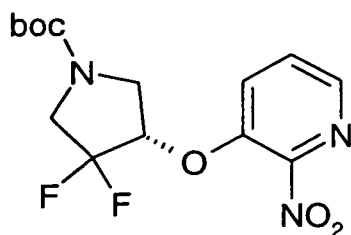
外消旋-4-[(2-胺基吡啶-3-基) 氧基]-3-甲氧基-3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



標題化合物係根據製備 40 所述之方法製備使用外消旋-3-甲氧基-3-甲基-4-[(2-硝吡啶-3-基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(製備 49)並直接取用於下一步驟。

製備 45

(S)-3,3-二氟-4-[(2-硝吡啶-3-基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

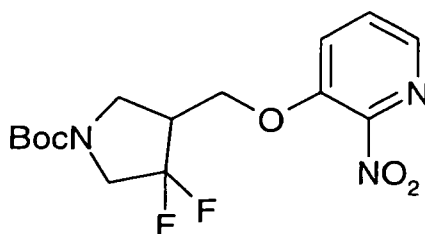


將碳酸銨(29.2 g, 89.6 mmol)加至(S)-3,3-二氟-4-羥吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(製備 50, 10 g, 44.8 mmol)和 3-氟-2-硝吡啶(6.68 g, 47 mmol)在 THF (200 mL)中之溶液並將反應加熱至 65°C 經 18 小時。將反應冷卻,用水(400 mL)稀釋和萃取於 EtOAc (2×400 mL)中。將合併的有機萃取物用水(400 mL)、鹽水(200 mL)洗滌,經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 20-50%EtOAc 溶析將殘餘物純化以提供呈膠狀物之標題化合物(14.28 g, 92%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.49 (s, 9H), 3.77-3.87 (m, 4H), 4.84 (br s, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。

製備 46

外消旋-3,3-二氟-4-{[(2-硝吡啶-3-基)氧基]甲基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

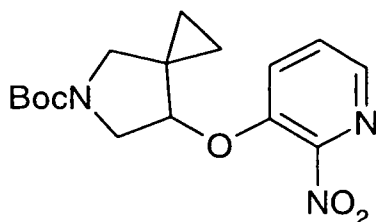


標題化合物係根據製備 45 所述之方法使用外消旋-3,3-二氟-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(製備 51)和 3-氟-2-硝吡啶製備。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.49 (s, 9H), 2.96-3.13 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 3H), 4.14-4.29 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 2H), 8.13-8.21 (m, 1H)。

製備 47

7-[(2-硝吡啶-3-基)氧基]-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯

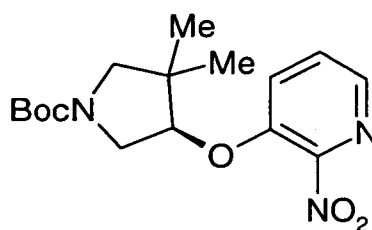


標題化合物係根據製備 45 所述之方法使用 7-羥基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯(製備 55)和 3-氟-2-硝吡啶製備。

^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) : δ ppm 0.68-0.79 (m, 4H) , 1.39 (s, 9H) , 2.95-3.05 (m, 1H) , 3.39-3.72 (m, 4H) , 7.72-7.75 (m, 1H) , 7.96-7.98 (m, 1H) , 8.12-8.13 (m, 1H) 。

製備 48

(R) -3,3-二甲基-4-[(2-硝吡啶-3-基) 氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

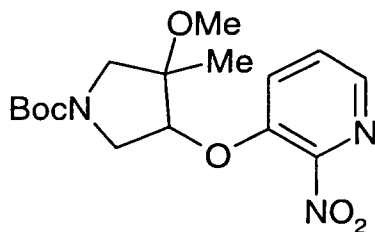


標題化合物係根據製備 45 所述之方法使用第三丁基-(R) -4-羥基-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸酯 (製備 54) 和 3-氟-2-硝吡啶製備 。

^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) : δ ppm 1.04 (s, 3H) , 1.13 (s, 3H) , 1.39 (s, 9H) , 2.97-3.22 (m, 2H) , 3.32-3.39 (m, 1H) , 3.63-3.72 (m, 1H) , 4.40-4.41 (m, 1H) , 6.45-6.48 (m, 1H) , 6.98-7.00 (m, 1H) , 7.50-7.51 (m, 1H) 。

製備 49

外消旋-3-甲氧基-3-甲基-4-[(2-硝吡啶-3-基) 氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

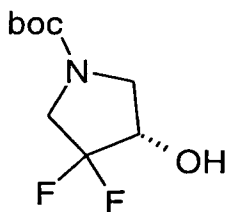


標題化合物係根據製備 45 所述之方法使用外消旋-4-羥基-3-甲氧基-3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（製備 59）和 3-氟-2-硝吡啉製備。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30-1.70 (m, 12H), 3.30 (s, 3H), 3.30-3.85 (m, 4H), 4.60-4.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.15 (s, 1H)。

製備 50

(S)-3,3-二氟-4-羥吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



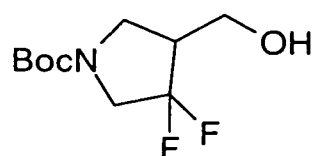
在氮氣下將嗎啉基三氟化硫 (47 mL, 0.386 mol) 加至 (S)-3-((第三丁基二甲矽基)氧基)-4-側氧吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (WO2010111057、60 g, 0.19 mol) 在 DCM (300 mL) 中之溶液。將反應倒入在碳酸氫鈉 (250 g) 在水 (1 L) 中的溶液中之冰之前在室溫下攪拌 18 小時。一旦氣體放出停止，收集有機層、用鹽水 (100 mL) 洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 10% EtOAc 溶析將殘餘物純化。將

TBAF 在 THF 中之 1M 溶液 (350 mL, 0.350 mol) 加至殘餘物 (98 g, 0.291 mol) 在 THF 中 (350 mL) 之溶液並將反應在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物用水 (3.9 L) 稀釋並萃取於 EtOAc (2.9 L) 中。收集有機層，用水 (3.9 L) 洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 20% EtOAc 溶析將殘餘物純化，以提供呈膠狀物之標題化合物，其在靜置時固化 (57 g, 88%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.46 (s, 9H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 3H), 4.21-4.27 (m, 1H)。

製備 51

外消旋-3,3-二氟-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

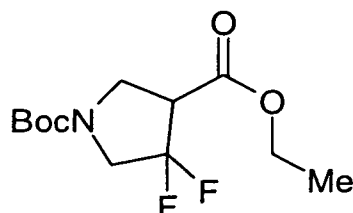


將 LiAlH_4 在 THF 中之 1M 溶液 (3.62 mL, 3.62 mmol) 加至外消旋-4,4-二氟吡咯啉-1,3-二甲酸 1-第三丁酯 3-乙酯 (製備 52, 918 mg, 3.29 mmol) 在 THF 中 (11 mL) 之冰冷卻溶液並將反應攪拌 5 分鐘。添加 Rochelle 氏鹽的溶液 (10 mL) 且反應萃取於中 EtOAc。將有機層分離，經過硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮。取得殘餘物而以

標題化合物直接用於下一步驟中（749 mg，96%）。

製備 52

外消旋-4,4-二氟吡咯啉-1,3-二甲酸 1-第三丁酯 3-乙酯

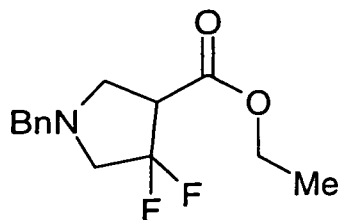


將 20%氫氧化鈣/碳（85 mg，0.68 mmol）加至外消旋-1-苯甲基-4,4-二氟吡咯啉-3-甲酸乙酯（製備 53，885 mg，3.29 mmol）在 EtOH（20 mL）中之溶液並將反應用氫氣吹洗三次。添加二-第三丁基二甲酸酯（860 mg，3.94 mmol）和反應在氫氣球下於室溫攪拌 18 小時。將反應通過矽藻土過濾並在真空中濃縮以提供呈無色油之標題化合物（918 mg，100%）。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ ppm 1.20（t、3H），1.45（s，9H），3.25-3.40（m，1H），3.60-3.80（br m、4H），4.10-4.20（m，2H）。

製備 53

外消旋-1-苯甲基-4,4-二氟吡咯啉-3-甲酸乙酯

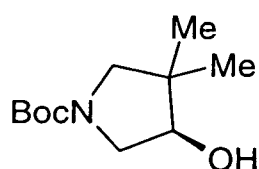


將三乙胺 (3.35 mL, 24 mmol) 接著三氟甲磺酸三甲矽酯 (4.45 mL, 24 mmol) 滴加至乙基-3,3,3-三氟丙酸酯 (2.50 g, 16 mmol) 在氘氯仿 (15 mL) 中之溶液並將反應在室溫下攪拌 1 小時。將反應冷卻至 0°C 和用四氯化鋇處理 (565 mg, 2.4 mmol) 接著在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應冷卻至 0°C 和藉由添加水 (20 mL) 淬滅。收集有機層，經過硫酸鎂乾燥和將濾液冷卻至 0°C。將 N-苯甲基-N-(甲氧基甲基)-N-(三甲矽基甲基)胺 (2.50 mL, 9.4 mmol) 接著 TFA (0.1 mL) 加至溶液並將反應攪拌升溫至室溫經 18 小時。藉由添加飽和 NaHCO₃ 溶液將反應淬滅，將有機層分離，經過硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 0-40% EtOAc 溶析將反應純化以提供標題化合物 (468 mg, 27%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.20-1.22 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.05-4.20 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H)。

製備 54

第三丁基-(R)-4-羥基-3,3-二甲基吡咯啉-1-甲酸酯

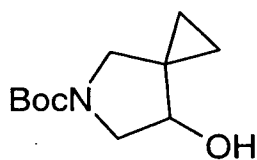


將三乙胺（4.51 mL，32.29 mmol）接著碳酸二第三-丁酯（4.15 mL，19.44 mmol）加至（R）-4,4-二甲基吡咯啉-3-醇（WO2009061879，1.49 g，12.96 mmol）在 THF（20 mL）中之溶液並將反應在室溫下攪拌 2 小時。將反應在真空中濃縮和分溶在 EtOAc 和水之間。將有機層分離，用水、鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在 DCM 中之 6-7% MeOH 溶析將殘餘物純化以提供呈黃色油之標題化合物（2 g，72%）。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ ppm 0.99（s，3H），1.05（s，3H），1.44（s，9H），3.07-3.31（m，3H），3.59-3.68（m，1H），3.78-3.80（m，1H）。

製備 55

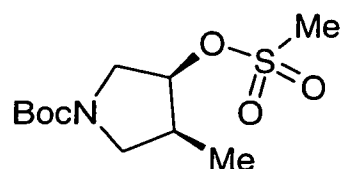
7-羥基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-甲酸第三丁酯



標題化合物係根據製備 54 所述之方法使用外消旋-5-氮雜螺[2.4]庚-7-醇製備（US20100239576）並直接採用於下一步驟。

製備 56

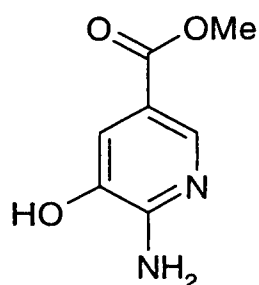
(3S,4S) -3-甲基-4-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將三乙胺 (0.55 mL, 3.95 mmol) 接著甲磺醯氯 (0.245 mL, 3.16 mmol) 在 -20°C 下加至 3-羥基-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (WO2009013211, 530 mg, 2.64 mmol) 在 DCM (15 mL) 中之溶液。在通過矽藻土過濾和在真空中濃縮之前，將反應在 -20°C 下攪拌 3 小時。用己烷洗滌殘餘物以提供呈棕色固體之標題化合物 (1 g, 96%)，其係直接採用於下一步驟。

製備 57

6-胺基-5-(苯甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯



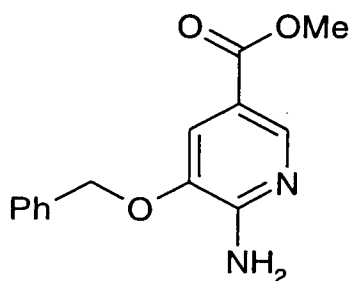
將 6-胺基-5-(苯甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯 (製備 58, 1.6 g, 6.19 mmol) 在 MeOH 中 (50 mL) 的溶液在添加 20% Pd/C (300 mg) 之前用氬氣脫氣。將反應在 20psi 之氬下於室溫攪拌 3 小時。將反應通過矽藻土過濾，用在

DCM 中之 20% MeOH 洗滌並在真空中濃縮。用己烷洗滌殘餘物以提供呈棕色固體之標題化合物 (1 g, 96%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 3.73 (s, 3H), 6.40 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

製備 58

6-胺基-5-(苯甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯



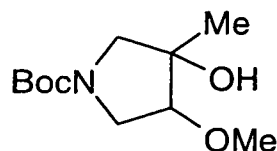
標題化合物係根據製備 26 所述之方法使用在 DMA : MeOH 1 : 1 中之 3-(苯甲氧基)-5-溴吡啶-2-胺在 115 psi 一氧化碳於 110°C 下製備。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 30% EtOAc 溶析將殘餘物純化。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 3.76 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.68 (br s, 2H), 7.31-7.52 (m, 6H), 8.19 (s, 1H)。

MS m/z 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 59

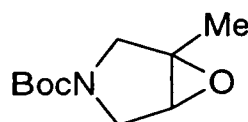
外消旋-4-羥基-3-甲氧基-3-甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



將 PTSA (73 mg , 0.382 mmol) 加至外消旋-1-甲基-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 (製備 60 , 1.07 mg , 3.82 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中之溶液並將反應加熱至回流經 2 小時。將反應冷卻並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 0-50% EtOAc 溶析將殘餘物純化以提供標題化合物 (980 mg , >100%) , 其係直接採用於下一步驟。

製備 60

外消旋-1-甲基-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯



將 NBS (1.57 g , 8.8 mmol) 加至 3-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯 (Org. Lett. (2010) , 12 (5) , 984-987 , 1.34 g , 7.33 mmol) 在二噁烷 (37 mL) 和水 (9 mL) 中之溶液並將反應在室溫下攪拌 1.5 小時。添加 NaOH (352 mg , 8.8 mmol) 並將反應進行音波處理並攪拌 30 分鐘。將反應用水稀釋和萃取於 EtOAc 中。收集有機層 , 經過硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。使用矽膠管柱層析法用在庚烷中之 0-25% EtOAc 溶析將殘餘物純化以提供

呈油之標題化合物（913 mg，63%），其係直接採用於下一步驟。

生物活性

分離之 TRK 酵素分析使用 HTRF KinEASE-TK 套組（Cisbio 目錄# 62TK0PEJ），具有源自 Invitrogen 的 TRKA 受體之重組 His-標記之細胞質功能域（參見下表）。此活性分析測量來自 HTRF 套組之受質內的酪胺酸殘基的磷酸化作用，該套組已由 Cisbio 驗證包括 TRK 受體之各種酪胺酸激酶。

分析細節

目標	Invitrogen 目錄#	胺基酸	FAC 酵素	FAC ATP	分析反應時間
TRKA	PV3144 (NTRK1)	aa 441-796	4nM	40uM	35min

製備試驗化合物的 0.5mM 儲備溶液且連續稀釋於 100%DMSO 中。亦在各試驗盤上製備使用 150uM 的 WO2005/116035 中所揭示之實施例 135 的化合物之標準曲線。高百分比效力（HPE）係由 150uM（使用 WO2005/116035 中所揭示之實施例 135 的化合物）定義及 0%效力（ZPE）係由 100%DMSO 定義。使用 Bravo 奈升分配器產生含有 0.2 ul 連續稀釋之化合物、標準物及 HPE/ZPE 的 Greiner 低體積黑色盤。

1X 酵素緩衝液係從來自 Cisbio KinEASE TK 套組之 5X 酵素緩衝液 (Enzymatic Buffer) 使用 MilliQ 水製備。接著以 10mM MgCl 及 2mM DTT (兩者皆來自 Sigma) 補充緩衝液。在 TRKB 的情形中，亦以來自 Cisbio 套組之 125nM 補充酵素緩衝液 (Supplement Enzymatic Buffer) (SEB) 補充。

稀釋於 1X 完全酵素緩衝液中的酵素之 2X FAC 及 2X FAC ATP 在室溫下培育 20 分鐘，以預活化酵素。在此預活化步驟之後，將 5 ul/孔之酵素+ATP 混合物使用 Multidrop Micro 加至分析盤中，點以 0.2 ul 100%DMSO 化合物。將其留置在室溫下 20 分鐘，然後使用 Multidrop Micro 添加稀釋於 1X 酵素緩衝液 (1uM FAC) 中的 5 ul 2uM TK-基質-生物素 (來自 Cisbio 套組)。將反應在室溫下培育最佳分析反應時間 (參見列表)。藉由使用 Multidrop 添加 10 ul/孔之含有 0.25uM 鏈黴抗生物素蛋白-XL665 (0.125uM FAC) 及 1:200 之 TK 抗體-穴狀化合物的 HTRF 檢測緩衝液而停止反應。

在檢測試劑添加之後，將盤加蓋且在室溫下培育 60 分鐘。使用 Envision 讀取機讀取 HTRF 信號，以二種不同波長 620 奈米及 665 奈米下的發射比測量。任何抑制 TRK 激酶作用之化合物具有比不抑制 TRK 激酶之化合物低的螢光比值 665/620nM。試驗化合物數據以各盤之 HPE 及 ZPE 值定義之抑制百分比表示。在試驗化合物存在下的抑制百分比對化合物濃度以對數單位繪圖以從所得 S 形曲線

決定 IC_{50} 。

以細胞為基礎之分析係使用來自 DiscoverX 之細胞株，利用彼等之 PathHunter 技術及在拮抗劑分析中之試劑進行：

目標	DiscoverX 細胞株目錄 #	同源神經營養因子
TRKA	93-0462C3	NGF
與 p75 共同表現之 TRKA	93-0529C3	NGF

分析係根據 DiscoverX 專利酵素片段互補（Enzyme Fragment Complementation）（EFC）技術。在 TRK 細胞株的情形中，將酵素受體（EA）蛋白質與 SH2 蛋白質融合且將關注的 TRK 受體以 Prolink 標籤標記。

一旦神經營養因子結合，使 TRKA 受體變為磷酸化，及標記之 SH2 蛋白質結合。此導致功能性互補及恢復 β -半乳糖苷酶活性，其可使用在 PathHunter 試劑套組內的螢光 Galacton Star 受質測量。

通常小分子抑制劑與激酶功能域結合，所以不與與細胞外位置結合之神經營養因子（促效劑）競爭。此意謂 IC_{50} 為親和性的良好測量且應不受神經營養因子刺激劑濃度的影響。

使用實驗室製造之批料或直接購自 DiscoverX 之散裝批料的凍存 PathHunter 細胞。將凍存的細胞復甦，以 1000 rpm 旋轉 4 分鐘，以移除冷凍培養基，及再懸浮在

MEM+0.5%馬血清（兩者皆來自 Invitrogen）至 5×10^5 細胞/ml。接著將細胞使用 Multidrop 以 20 μ l /孔塗覆至 Greiner 白組織培養物處理之盤中且在 37°C、5% CO₂、高濕度下培育 24 小時。在分析當天，使細胞盤在分析前 30 分鐘冷卻至室溫。

製備試驗化合物的 4mM 儲備溶液且連續稀釋於 100%DMSO 中。亦在各試驗盤上製備使用於 150 μ M 之最高濃度的 WO2005/116035 中所揭示之實施例 135 的化合物之標準曲線。高百分比效力（HPE）係由 150 μ M 實施例 135 的化合物（WO2005/116035）定義及 0%效力（ZPE）係由 100%DMSO 定義。將含有 1 μ l 連續稀釋之化合物、標準物及 HPE/ZPE 的盤使用 Wellmate 以 1/66 稀釋於分析緩衝液（PBS 減去 Ca²⁺、減去 Mg²⁺，具有 0.05%pluronic F127）中。使用 Platemate Plus，接著將 5 μ l 之 1/66 稀釋的試驗化合物轉移至細胞盤，且在添加以下的促效劑刺激劑：10 μ l/孔之稀釋於促效劑緩衝液（具有 0.25%BSA 之 HBSS）中的 2nM（0.571nM FAC）同源神經營養因子前藉由在室溫下培育 30 分鐘而達到平衡。試驗化合物的最終分析濃度為 8.66 μ M（實施例 135 的化合物（WO2005/116035）FAC 為 0.325 μ M）。將盤留置在室溫下另外 2 小時，然後添加 10 μ l 之 DiscoverX PathHunter 檢測試劑（依照製造商指示藉由添加 1 份 Galacton Star、5 份 Emerald II 及 19 份細胞分析緩衝液而製得）。

在添加試劑之後，將盤加蓋及在室溫下培育 60 分

鐘。使用 Envision 讀取螢光訊號。將試驗化合物數據以各盤的 HPE 及 ZPE 值定義之抑制百分比表示。在試驗化合物存在下的抑制百分比對化合物濃度以對數單位繪圖，以從所得 S 型曲線決定 IC₅₀。

以下為使用 PV3144 TrkA 酵素分析所產之 TrkA IC₅₀ 數據。取得一個以上的讀數，以算術平均值提出。

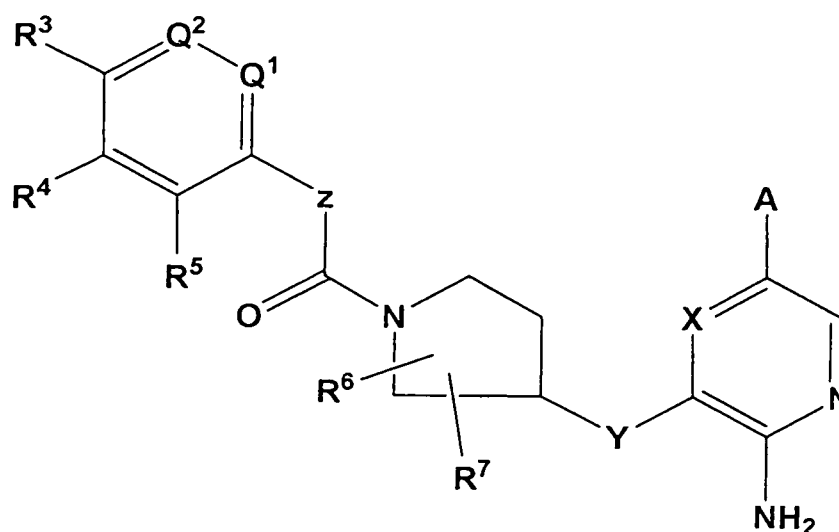
實施例	TRKA IC ₅₀ (nM)	實施例	TRKA IC ₅₀ (nM)	實施例	TRKA IC ₅₀ (nM)
1	7.9	10	8660	19	11.8
2	10	11	11.6	20	12.3
3	10.1	12	1250	21	126
4		13	30.3	22	330
5	10.8	14		23	2100
6	630	15	15.8	24	55.5
7		16	72.4	25	129
8	148	17	105		
9		18	110		

在本案中所引用的全部出版物各自以其全文引用之方式併入本文中。

雖然本發明已參照所揭示的實施態樣描述於上，但熟習該項技術者將容易地理解：所詳述之具體實驗僅為本發明的說明。應理解：在不脫離本發明精神下可進行出各種修改。因此，本發明僅受下列申請專利範圍限制。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽：



I

其中

Q¹ 為 N 或 CR¹，

Q² 為 N 或 CR²，

R¹、R²、R⁴ 和 R⁵ 各自獨立地為 H、鹵素、CN、OH、NH₂、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷氧基，

R³ 為 H、鹵素、CN、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷氧基、隨意地經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₄ 烷硫基，

其先決條件為 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中之至少 2 者為

H，

Y 為 O、CH₂O 或 OCH₂

R⁶ 和 R⁷ 可連接於環上的任何點且各自獨立地為 H、F、CN、OH、NH₂、隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C₁₋₃ 烷氧基，

或 R⁶ 和 R⁷ 可與彼等所連接之碳原子一起形成 3-至 7 員環烷環，

X 為 CR¹⁰¹ 或 N，

R¹⁰¹ 為 H 或 C₁₋₃ 烷基，

Z 為 CH₂、CH(CH₃)、NH 或 O，

A 為 C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴，

R¹⁰³ 和 R¹⁰⁴ 係各自獨立地選自 H、（隨意地經 OH、C₁₋₆ 烷氧基、CN 或經一或多個 F 取代之 C₁₋₆ 烷基）、和（隨意地經 OH、C₁₋₆ 烷氧基或經一或多個 F 取代之 C₃₋₇ 環烷基）。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 Q¹ 為 CH。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 Q² 為 CH。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R⁴ 為 H。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R⁵ 為 H。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R³

為鹵素、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷氧基、隨意地經一或多個 F 取代之 C_{3-7} 環烷氧基，或隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷硫基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物或鹽，其中 R^3 為隨意地經一或多個 F 取代之 C_{1-4} 烷氧基。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物或鹽，其中 R^3 為 OCF_3 。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^6 和 R^7 可連接於環上的任何點且各自獨立地為 H、F、隨意地經一或多個 F 取代之甲基、隨意地經一或多個 F 取代之乙基，或隨意地經一或多個 F 取代之甲氧基，

或 R^6 和 R^7 可與彼等所連接之碳原子一起形成環丙基環。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物或鹽，其中 R^6 為 H、F 或甲基和 R^7 為 F、甲基或甲氧基，或 R^6 和 R^7 可與彼等所連接之碳一起為環丙基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 X 為 CR^{101} 。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或鹽，其中 X 為 CH。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 Y 為 O。

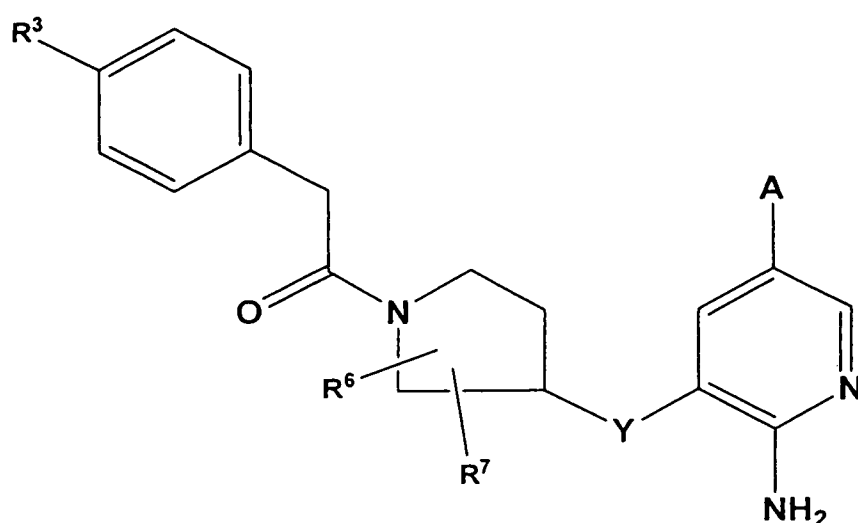
14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中

R^{103} 和 R^{104} 係各自獨立地選自 H 和隨意地經 OH 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物或鹽，其中 R^{103} 為 H、甲基或乙基。

16. 根據申請專利範圍第 14 或 15 項之化合物或鹽，其中 R^{104} 係選自 H、甲基、乙基、2-羥乙基、2,2-二甲基-2-羥乙基或氰甲基。

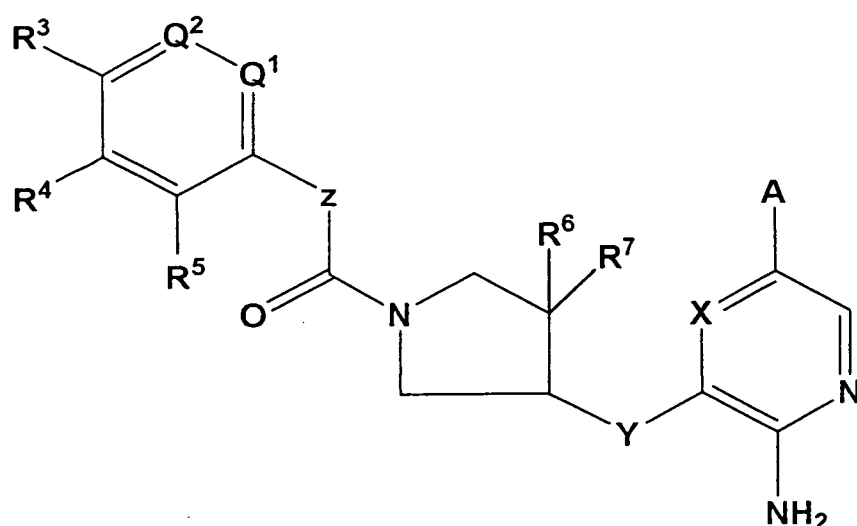
17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IA：



IA

或其醫藥上可接受的鹽。

18. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其具有式 IB：



IB

或其醫藥上可接受的鹽。

19. 一種化合物，其係選自：

(S) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(R) -6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(R) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]甲基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(S) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]甲基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(R) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺；

(S) -6-胺基-5-{[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)

苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]甲基}吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-(2-羥乙基)吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺；

(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-甲醯胺；

6-胺基-N-甲基-5-[(5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯

基}-5-氮雜螺[2.4]庚-7-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(3R,4S)-6-胺基-N-甲基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

6-胺基-5-[(5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}-5-氮雜螺[2.4]庚-7-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(R)-6-胺基-5-[(4,4-二甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；

(3R,4S)-6-胺基-N-乙基-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(3R,4S)-6-胺基-N-(氰甲基)-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

(3R,4S)-6-胺基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-[(4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺；

6-胺基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺；
及

6-胺基-N,N-二乙基-5-[(4-甲氧基-4-甲基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯

胺，

或其醫藥上可接受的鹽。

20. (S)-6-胺基-5-[(4,4-二氟-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)氧基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

21. 一種醫藥組成物，其包含如前述申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載劑。

22. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用作藥劑。

23. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其用於治療須以 Trk 受體拮抗劑治療之疾病。

24. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，其有用於治療疼痛或癌症。

25. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物之用途，其係用於製造供治療須以 Trk 受體拮抗劑治療之疾病的藥劑。

26. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物之用途，其係用於製造供治療疼痛或癌症之藥劑。

27. 一種根據申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之化合物或鹽，其係與另一藥劑組合而用於醫學治療。