



(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 201512191 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：103117400

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/05/17 美國

61/824,683

(71)申請人：英塞特公司(美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：李裕隆 LI, YUN-LONG (US)；卓金聰 ZHUO, JINCONG (US)；錢定權 QIAN, DING-QUAN (CN)；梅松 MEI, SONG (CN)；曹敢峰 CAO, GANFENG (CN)；潘永春 PAN, YONGCHUN (US)；李群 LI, QUN (CN)；賈忠將 JIA, ZHONGJIANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：9 共 140 頁

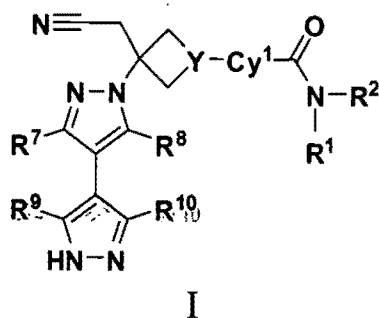
(54)名稱

作為 JAK 抑制劑之聯吡唑衍生物

BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

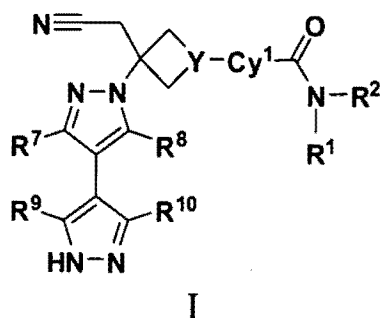
(57)摘要

本發明提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，以及其組成物及使用方法，其抑制 Janus 激酶(JAK)之活性且可用於治療與 JAK 活性有關之疾病，包括例如發炎性病徵、自體免疫病徵、癌症及其他疾病。

The present invention provides compounds of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as their compositions and methods of use, that inhibit the activity of Janus kinase (JAK) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.

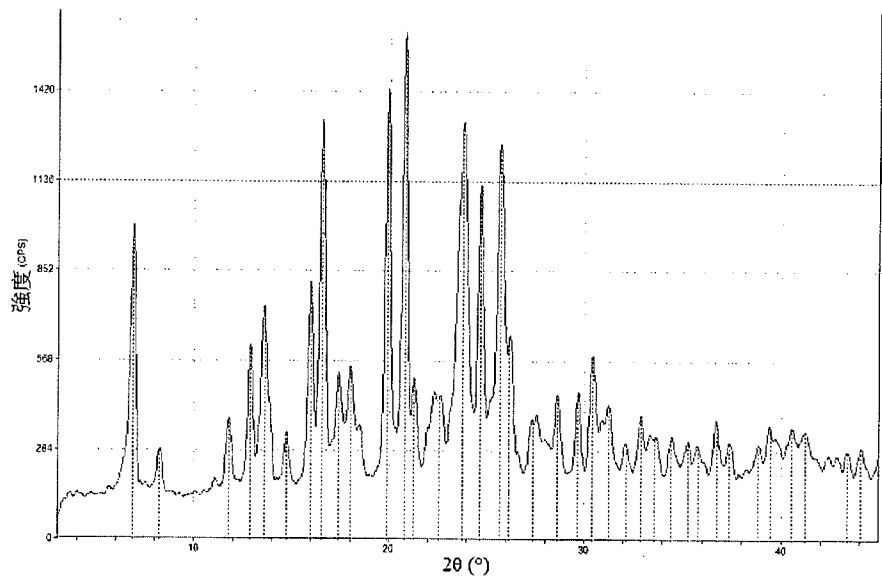
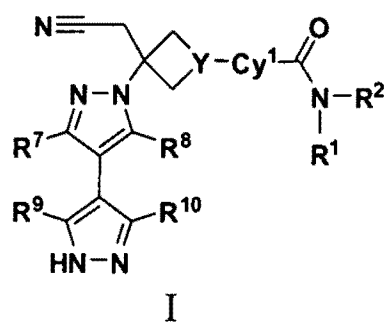


圖 1



發明摘要

※ 申請案號：103117400

※ 申請日：103.5.16

※IPC 分類：A61K31/4155(2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

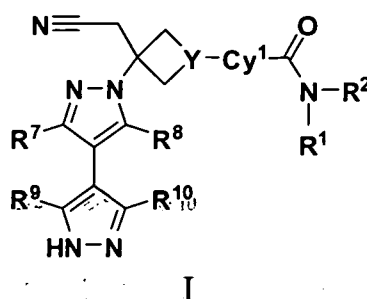
【發明名稱】(中文/英文)

作為 JAK 抑制劑之聯吡唑衍生物

BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

【中文】

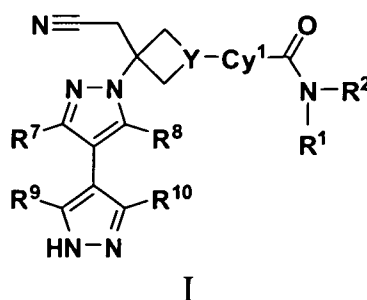
本發明提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，以及其組成物及使用方法，其抑制 Janus 激酶 (JAK) 之活性且可用於治療與 JAK 活性有關之疾病，包括例如發炎性病徵、自體免疫病症、癌症及其他疾病。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as their compositions and methods of use, that inhibit the activity of Janus kinase (JAK) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.

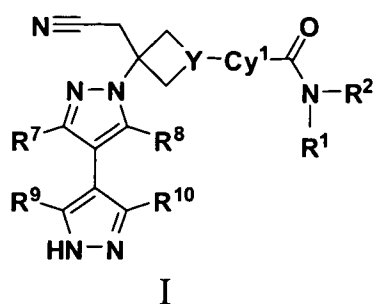
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【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】：



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)

作為 JAK 抑制劑之聯吡唑衍生物

BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

【0001】 本申請案主張 2013 年 5 月 17 日申請之美國臨時申請案第 61/824,683 號的優先權，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文。

【技術領域】

【0002】 本發明提供聯吡唑衍生物，以及其組成物及使用方法，其調節 Janus 激酶(JAK)之活性且可用於治療與 JAK 活性有關之疾病，包括例如發炎性病症、自體免疫病症、癌症及其他疾病。

【先前技術】

【0003】 蛋白激酶(Protein kinase, PK)調節多種多樣的生物過程，包括細胞生長、存活、分化、器官形成、形態發生、新血管生成、組織修復及再生等。蛋白激酶亦在許多人類疾病(包括癌症)中發揮專門作用。細胞介素(即低分子量多肽或糖蛋白)調節牽涉於回應敗血症之宿主發炎反應中的許多路徑。細胞介素影響細胞分化、增殖及活化，並且可以調節促炎反應與消炎反應兩者，從而允許宿主適當地對病原體作出反應。多種細胞介素之訊號傳導涉及蛋白質酪胺酸激酶之 Janus 激酶家族(JAK)以及訊號轉導與轉錄活化蛋白(Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT)。存在四種已知的哺乳動物 JAK: JAK1 (Janus 激酶-1)、JAK2、JAK3 (亦稱為白血球 Janus 激酶；JAKL；及 L-JAK)以及 TYK2 (蛋白質酪胺酸激酶 2)。

【0004】 細胞介素刺激之免疫反應及發炎反應促成疾病之發病機制：諸如嚴重合併性免疫缺失病(severe combined immunodeficiency, SCID)之病理由免疫系統之抑制引起，而過度活化或不適當之免疫/發炎反應促成自體免疫疾病(例如，哮喘、全身性紅斑狼瘡、甲狀腺炎、心肌炎)以及諸如硬皮病及骨關節炎之疾病的病理(Ortmann, R. A., T. Cheng 等人, (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32)。

【0005】 JAK 表現之缺乏與許多疾病狀態有關聯。舉例而言，Jak1-/-

小鼠出生時發育不全、無法進行護理且於圍產期死亡(Rodig, S. J., M. A. Meraz 等人, (1998) *Cell* 93(3): 373-83)。Jak2^{-/-}小鼠胚胎患貧血症且在交配後約 12.5 天因缺乏定向型紅系造血(definitive erythropoiesis)而死亡。

【0006】 鹹信 JAK/STAT 路徑且特別是所有四種 JAK 在哮喘反應、慢性阻塞性肺病、支氣管炎以及其他相關下呼吸道發炎性疾病之發病機制中發揮作用。經由 JAK 進行訊號傳導之多種細胞介素已與上呼吸道發炎性疾病/病狀相關聯，諸如累及鼻及竇之發炎性疾病/病狀(例如，鼻炎及竇炎)，不管是否為經典過敏反應。JAK/STAT 路徑亦已牽涉於眼部發炎性疾病/病狀及慢性過敏反應中。

【0007】 癌症中 JAK/STAT 之活化可藉由細胞介素刺激(例如 IL-6 或 GM-CSF)或藉由減少 JAK 訊號傳導之內源性抑制因子如 SOCS (抑制因子或細胞介素訊號傳導)或 PIAS (活化 STAT 之蛋白質抑制劑)而發生(Boudny, V. 及 Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002)。STAT 訊號傳導以及 JAK 下游之其他路徑(例如，Akt)的活化已與許多癌症類型之不良預後相關(Bowman, T.等人, *Oncogene* 19:2474-2488, 2000)。升高水準之經由 JAK/STAT 進行訊號傳導的迴圈細胞介素在惡病質及/或慢性疲勞中發揮因果作用。因此，JAK 抑制可能出於擴展超出潛在抗腫瘤活性之原因而有益於癌症患者。

【0008】 JAK2 酪胺酸激酶可能有益於患有骨髓增生性病變(例如，真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM))之患者(Levin 等人, *Cancer Cell*, 第 7 卷, 2005: 387-397)。JAK2V617F 激酶之抑制減少造血細胞之增殖，暗示 JAK2 作為針對患有 PV、ET 及 MMM 之患者之藥理學抑制的潛在標靶。

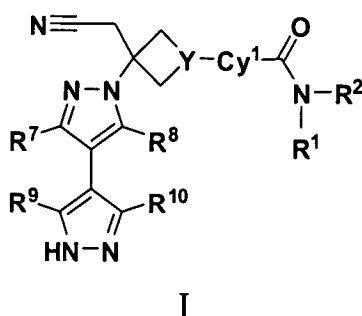
【0009】 JAK 之抑制可能有益於罹患皮膚免疫病症(諸如牛皮癬)及皮膚致敏的患者。鹹信牛皮癬之維持除各種趨化因子及生長因子之外亦取決於眾多炎性細胞介素(JCI, 113:1664-1675)，該等細胞介素中有許多經由 JAK 進行訊號傳導(*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74)。

【0010】 因此，持續需要用於開發旨在增強或抑制免疫及發炎路徑之更有效之新型藥物的可抑制諸如 JAK 之激酶的新型或改進藥劑(諸如用於器官移植之免疫抑制劑)，以及用於預防及治療自體免疫疾病、涉及過度活

躍之發炎反應的疾病(例如，濕疹)、過敏症、癌症(例如，前列腺癌、白血病、多發性骨髓瘤)以及一些由其他治療劑引起之免疫反應(例如，皮疹或接觸性皮炎或腹瀉)的藥劑。本發明化合物以及其組成物及本文所述之方法係針對此等需要及其他目標。

【發明內容】

【0011】 本發明尤其提供式 I 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽；其中 Y、Cy¹、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 定義於下。

【0012】 本發明進一步提供組成物，其包含式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0013】 本發明進一步提供一種調節 JAK1 之活性的方法，其包括使 JAK1 與式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0014】 本發明進一步提供藉由向患者投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療與患者之異常激酶表現或活性相關的疾病或病症的方法。

【0015】 本發明進一步提供治療有需要之患者之自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性病變、骨髓增生不良症候群(MDS)、發炎性疾病、骨質吸收疾病或器官移植排斥反應的方法，其包括向該患者投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 本發明亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性病變、骨髓增生不良症候群(MDS)、發炎性疾病、骨質吸收疾病或器官移植排斥反應。

【0017】 本發明進一步提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上

可接受之鹽，其用於調節 JAK1。

【0018】 本發明亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備用於調節 JAK1 之方法中之藥物的用途。

【圖式簡單說明】

【0019】

圖 1 顯示實施例 14 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 2 顯示實施例 15 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 3 顯示實施例 16 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 4A 顯示實施例 17 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。

圖 4B 顯示實施例 17 之鹽的 TGA 資料特性。

圖 4C 顯示實施例 17 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 5A 顯示實施例 18 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。

圖 5B 顯示實施例 18 之鹽的 TGA 資料特性。

圖 5C 顯示實施例 18 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 6 顯示實施例 19 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 7A 顯示實施例 20 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。

圖 7B 顯示實施例 20 之鹽的 TGA 資料特性。

圖 7C 顯示實施例 20 之鹽的 XRPD 圖特性。

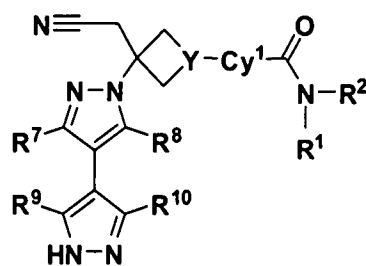
圖 8A 顯示實施例 21 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。

圖 8B 顯示實施例 21 之鹽的 XRPD 圖特性。

圖 9 顯示實施例 22 之鹽的 XRPD 圖特性。

【實施方式】

【0020】 本發明尤其提供式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

Cy¹ 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 之基團取代；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₃ 烷基、4-7 員雜環烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苯基-C₁₋₃ 烷基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃ 烷基、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₃₋₆ 環烷基)、-C(=O)(C₃₋₆ 環烷基)及-C(=O)(C₁₋₃ 烷基)之取代基取代；

R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)及-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 之取代基取代；或

R¹ 及 R² 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 F、Cl、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CH₂CN 及-CH₂OH 之取代基取代；

R³ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氟烷基、-O(C₁₋₃ 烷基)或-O(C₁₋₃ 氟烷基)；

R⁴ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氟烷基、-O(C₁₋₃ 烷基)或-OC(C₁₋₃ 氟烷基)；

R^5 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-OC(C_{1-3} 氟烷基)；

R^6 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-OC(C_{1-3} 氟烷基)；

R^7 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、-NR¹⁷R^{17a}、-NHC(=O)R^{17b}、-C(=O)NR^{17a}R^{17b}、-NHS(=O)₂R^{17b} 或-S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、Cl、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、OH、-OCH₃ 及-OCF₃、-OCHF₂ 及-OCH₂F 之取代基取代；

R^8 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、-CN、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)或-N(C_{1-3} 烷基)₂，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂ 及 OH 之取代基取代；

R^{10} 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、-CN、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)或-N(C_{1-3} 烷基)₂，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂ 及 OH 之取代基取代；

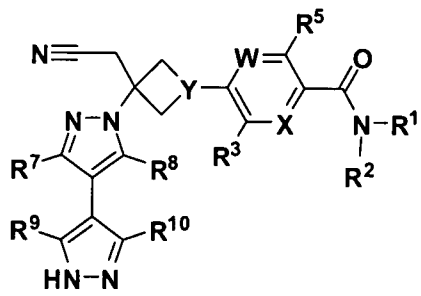
R^{17} 為 C_{1-6} 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{27} 取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^{17b} 為 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、OH、-OCH₃ 及-OCF₃、-OCHF₂ 及-OCH₂F 之取代基取代；及

各 R^{27} 獨立地選自鹵基、-OH、 NO_2 、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 CF_3 - C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 H_2N -、(C_{1-3} 烷基)NH-、(C_{1-3} 烷基) $_2$ N-、HS-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)-、 C_{1-3} 烷基-S(=O) $_2$ -、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-4} 烷氧基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)O-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-、 C_{1-3} 烷基-S(=O) $_2$ NH-、 H_2N -SO $_2$ -、 C_{1-3} 烷基-NH-S(=O) $_2$ -、(C_{1-3} 烷基) $_2$ N-S(=O) $_2$ -、 H_2N -S(=O) $_2$ NH-、 C_{1-3} 烷基-NHS(=O) $_2$ NH-、(C_{1-3} 烷基) $_2$ N-S(=O) $_2$ NH-、 H_2N -C(=O)NH-、 C_{1-3} 烷基-NHC(=O)NH- 及 (C_{1-3} 烷基) $_2$ N-C(=O)NH-。

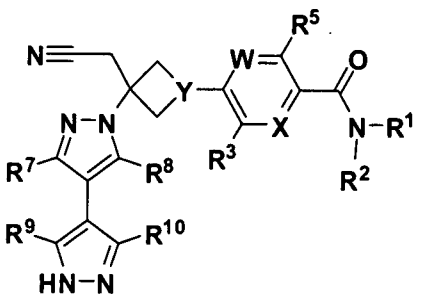
【0021】 在一些實施方案中，該化合物為為式 Ia 化合物：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 在一些實施方案中，該化合物為為式 Ia 化合物：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X 為 N 或 CR⁴；

W 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基、4-6 員雜環烷基或 4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃ 烷基、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₃₋₆ 環烷基)、-C(=O)(C₃₋₆ 環烷基)及-C(=O)(C₁₋₃ 烷基)之取代基取代；

R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)及-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 之取代基取代；或

R¹ 及 R² 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 及-CH₂CN 之取代基取代；

R³ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OCF₃、-CF₃ 或-O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁴ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基或-O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁵ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基或-O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁶ 為 H、F、Cl、-CN 或 C₁₋₃ 烷基；

R^7 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-NR^{17}R^{17a}$ 、 $-NHC(=O)R^{17b}$ 、 $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{17b}$ 或 $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、Cl、-CN、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^8 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{10} 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{17} 為 C_{1-6} 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{27} 之取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^{17b} 為 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；及

各 R^{27} 獨立地選自鹵基、-OH、 NO_2 、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、 CF_3 - C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 H_2N -、 $(C_{1-3} \text{ 烷基})NH$ -、 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N$ -、HS-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-4} 烷氧基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)O-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-

C_{1-3} 烷基 $-S(=O)_2NH-$ 、 H_2N-SO_2- 、 C_{1-3} 烷基 $-NH-S(=O)_2-$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2NH-$ 、 C_{1-3} 烷基 $-NHS(=O)_2NH-$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-S(=O)_2NH-$ 、 $H_2N-C(=O)NH-$ 、 C_{1-3} 烷基 $-NHC(=O)NH-$ 及 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-C(=O)NH-$ 。

【0023】 在一些實施方案中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0024】 在一些實施方案中，Y 為 N。

【0025】 在一些實施方案中，Y 為 CH。

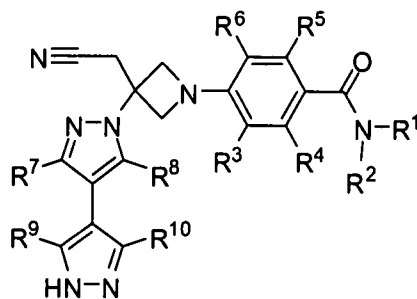
【0026】 在一些實施方案中，X 為 N。

【0027】 在一些實施方案中，X 為 CR^4 。

【0028】 在一些實施方案中， R^4 為 H 或 F。

- 【0029】 在一些實施方案中， R^4 為 H。
- 【0030】 在一些實施方案中， R^4 為 F。
- 【0031】 在一些實施方案中，W 為 N。
- 【0032】 在一些實施方案中，W 為 CR^6 。
- 【0033】 在一些實施方案中， R^6 為 H、F 或 Cl。
- 【0034】 在一些實施方案中， R^6 為 H 或 F。
- 【0035】 在一些實施方案中， R^6 為 H。
- 【0036】 在一些實施方案中， R^6 為 F。
- 【0037】 在一些實施方案中， R^3 為 H 或 F。
- 【0038】 在一些實施方案中， R^5 為 H 或 F。
- 【0039】 在一些實施方案中， R^2 為 H 或甲基。
- 【0040】 在一些實施方案中， R^2 為 H。
- 【0041】 在一些實施方案中， R^2 為甲基。
- 【0042】 在一些實施方案中， R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-CF₃ 及甲基之取代基取代。
- 【0043】 在一些實施方案中， R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基、2,2,2-三氟-1-甲基乙基、1-環丙基乙基、環丙基、1-三氟甲基環丙基、1-環丙基-2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氟乙基或 2,2-二氟乙基。
- 【0044】 在一些實施方案中， R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基或 2,2,2-三氟-1-甲基乙基。

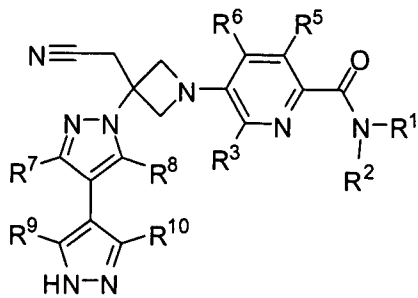
- 【0045】 在一些實施方案中， R^1 為異丙基。
- 【0046】 在一些實施方案中， R^1 為乙基。
- 【0047】 在一些實施方案中， R^1 為 1-甲基丙基。
- 【0048】 在一些實施方案中， R^1 為 2,2,2-三氟-1-甲基乙基。
- 【0049】 在一些實施方案中， R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。
- 【0050】 在一些實施方案中， R^7 為 H。
- 【0051】 在一些實施方案中， R^7 為甲基。
- 【0052】 在一些實施方案中， R^8 為 H 或甲基。
- 【0053】 在一些實施方案中， R^8 為 H。
- 【0054】 在一些實施方案中， R^9 為 H、甲基或乙基。
- 【0055】 在一些實施方案中， R^9 為 H。
- 【0056】 在一些實施方案中， R^9 為甲基。
- 【0057】 在一些實施方案中， R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。
- 【0058】 在一些實施方案中， R^{10} 為 H。
- 【0059】 在一些實施方案中， R^{10} 為甲基。
- 【0060】 在一些實施方案中， R^{10} 為乙基。
- 【0061】 在一些實施方案中， R^{10} 為 $HO-CH_2-$ 。
- 【0062】 在一些實施方案中，該化合物為式 II 化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

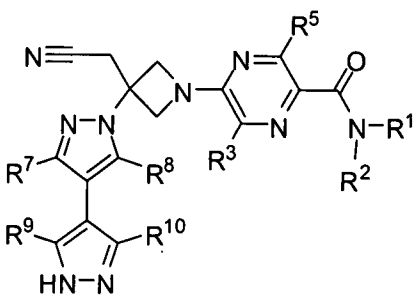
【0063】 在一些實施方案中，該化合物為式 III 化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

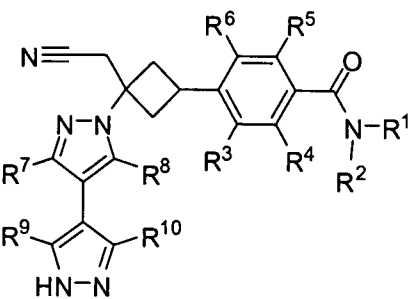
【0064】 在一些實施方案中，該化合物為式 IV 化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽。

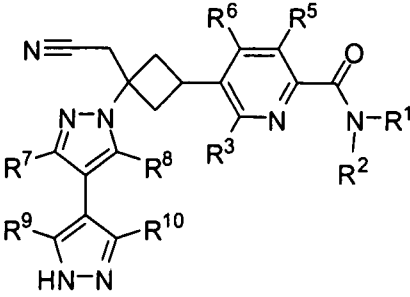
【0065】 在一些實施方案中，該化合物為式 IIa 化合物：



IIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

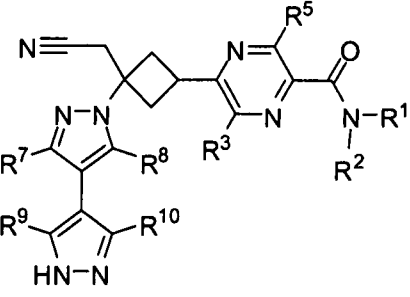
【0066】 在一些實施方案中，該化合物為式 IIIa 化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 在一些實施方案中，該化合物為式 IVa 化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0068】 在一些實施方案中，該化合物為式 Ia 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CR⁴；

W 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₃₋₆ 環烷基及該 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-CF₃ 及甲基之取代基取代；

R² 為 H 或甲基；

R³ 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0069】 在一些實施方案中，該化合物為式 II 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0070】 在一些實施方案中，該化合物為式 III 化合物或其醫藥學上

可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0071】 在一些實施方案中，該化合物為式 IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0072】 在一些實施方案中，該化合物為式 IIa 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0073】 在一些實施方案中，該化合物為式 IIIa 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0074】 在一些實施方案中，該化合物為式 IVa 化合物，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

【0075】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲

基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0078】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0079】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0080】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0081】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0082】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0083】 在一些實施方案中，本申請案 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙

基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0084】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0085】 在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-乙基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0086】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0087】 在一些實施方案中，本申請案提供 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 在一些實施方案中，本申請案提供選自以下之鹽：

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽；及

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽。

【0089】 在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

【0090】 在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與鹽酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

【0091】 在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與氫溴酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

【0092】 在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-

基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與硫酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

【0093】 在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽由在約 228°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有實質上如圖 4A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少一個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少兩個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少三個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少四個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有實質上如圖 4C 中所示之 XRPD 圖。

【0094】 在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽由在約 213°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有實質上如圖 5A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4° 及約 28.3° 之至少一個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、

約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4°及約 28.3°之至少兩個 XRPD 峰(以 2θ 計)。

在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4°及約 28.3°之至少三個 XRPD 峰(以 2θ 計)。

在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4°及約 28.3°之至少四個 XRPD 峰(以 2θ 計)。

在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有實質上如圖 5C 中所示之 XRPD 圖。

【0095】 在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽由在約 203°C下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有實質上如圖 7A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少一個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少兩個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少三個 XRPD 峰(以 2θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約

26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有實質上如圖 7C 中所示之 XRPD 圖。

【0096】 在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽由在約 259°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該硫酸鹽由在約 136°C、約 147°C 及約 259°C 下具有三個吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有實質上如圖 8A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少一個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少兩個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少三個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有實質上如圖 8B 中所示之 XRPD 圖。

【0097】 不同的晶形可具有不同的結晶晶格(例如，晶胞)並且因此通常具有不同的物理性質。可藉由諸如 X 射線粉末繞射(XRPD)之固態表徵方法來鑒別不同的鹽形式。諸如示差掃描熱分析(DSC)、熱重分析(TGA)、動態氣相吸附(DVS)及其類似者之其他表徵方法進一步幫助鑒別形式以及幫助測定穩定性及溶劑/水含量。

【0098】 反射(峰)之 XRPD 圖典型地視為特定晶形之指紋圖。眾所周

知，XRPD 峰之相對強度可尤其根據樣品製備技術、晶體尺寸分佈、所用之各種濾片、樣品安裝程式以及所用之特定儀器而廣泛改變。在一些情況下，視儀器類型或設置而定，可觀測到新的峰或現有的峰可能消失。如本文所用，術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器變化及其他因素可能影響 2θ 值。因此，諸如本文所報導之峰賦值可在 $\pm$ 約 0.2° (2θ)範圍內變化，且如在本文 XRPD 之上下文中所用之術語「實質上」及「約」意欲涵蓋上述變化。

【0099】 以相同的方式，視儀器、特定設置、樣品製備等而定，結合 DSC、TGA 或其他熱學實驗之溫度讀數可在約 $\pm 3^\circ\text{C}$ 範圍內變化。因此，具有「實質上」如任何附圖中所示之 DSC 溫譜圖之本文所報導的晶形或術語「約」應理解為適應此種變化。

【00100】 在一些實施方案中，本文所述之鹽為實質上分離的。「實質上分離」意指化合物至少部分或實質上與形成或偵測到該化合物之環境分離開來。部分分離可包括例如富集本文所述之鹽的組成物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本文所述之鹽或其鹽的組成物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之常規方法。

【00101】 應瞭解，為清晰起見在獨立實施方案之情形下描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單個實施方案中(而該等實施方案意欲如同以多重相關形式書寫一般組合)。相反地，為簡潔起見在單個實施方案之情形下描述的本發明之各種特徵亦可單獨提供或以任何合適之子組合形式

提供。

【00102】 在本說明書中各處，本發明化合物之取代基以群組或範圍形式揭示。特別預期本發明包括此等群組及範圍之成員的各個及每一個別子組合。舉例而言，特別預期術語「C₁₋₆ 烷基」個別地揭示甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基及 C₆ 烷基。

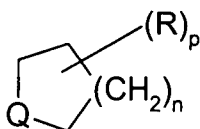
【00103】 在本說明書中各處，描述連接取代基。在結構清楚地需要連接基團之情況下，為該基團所列出之馬庫什(Markush)變數應理解為連接基團。舉例而言，若結構需要連接基團且該變數之馬庫什基團定義列出「烷基」或「芳基」，則應理解「烷基」或「芳基」分別表示連接伸烷基或伸芳基。

【00104】 在本說明書中各處，描述環(例如，「哌啶環」)。除非另外說明，否則此等環可在如由價態所允許之任何環成員處連接至分子之其餘部分。舉例而言，術語「2H-四氫哌喃環」可指 2H-四氫哌喃-2-基、2H-四氫哌喃-3-基、2H-四氫哌喃-4-基環等。

【00105】 術語「n 員」(其中 n 為整數)典型地描述成環原子數為 n 之部分中的成環原子數。舉例而言，2H-四氫哌喃為 6 員雜環烷基環之實例，1H-1,2,4-三唑為 5 員雜芳基環之實例，吡啶為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

【00106】 對於變數不止一次出現之本發明化合物而言，各變數可為獨立地選自訂該變數之群的不同部分。舉例而言，在結構經描述為具有同時存在於同一化合物上之兩個 R 基團之情況下，該兩個 R 基團可表示獨立地選自針對 R 所定義之群的不同部分。在另一個實例中，當視情況多個取代

基經指定為以下形式時：



則應瞭解，取代基 R 可在環上出現 p 次，且 R 在每次出現時可為不同部分。應瞭解，各 R 基團可置換連接至環原子之任何氫原子，包括 $(CH_2)_n$ 之一個或兩個氫原子。此外，在上述實例中，若變數 Q 經定義為包括氫，諸如當 Q 為 CH_2 、NH 等時，任何變動之取代基(諸如，上述實例中之 R)可置換 Q 變數之氫以及環的任何其他非變數組分中之氫。

【00107】 如本文所用，短語「視情況經取代」意指未經取代或經取代。如本文所用，術語「經取代」意指氫原子經移除且經取代基置換。應瞭解，給定原子處之取代受價態限制。

【00108】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。在一些實施方案中，烷基含有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下化學基團：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、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

【00109】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指可為分支鏈或直鏈之二價烷基連接基團，其中兩個取代基可連接伸烷基連接基團之任何位置。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基及其類似基團。

【00110】 如本文所用，「 C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳碳雙鍵且具

有 n 至 m 個碳之烷基。在一些實施方案中，烯基部分含有 2 至 3 個碳原子。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【00111】 如本文所用，「 C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳碳參鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施方案中，炔基部分含有 2 至 3 個碳原子。

【00112】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{1-3} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中該烷基具有 1 至 3 個碳。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基及丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)。

【00113】 如本文所用，術語「 CF_3 - C_{1-3} 羥基烷基」係指經一個 CF_3 基團及一個 OH 基團取代之 C_{1-3} 烷基。

【00114】 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-S(=O)_2NH-$ 及 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-C(=O)NH-$ 中之 C_{1-3} 基團可能相同或不同。

【00115】 如本文所用，術語「羧基」係指式- $C(=O)OH$ 之基團。

【00116】 如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式- $C(=O)-NH_2$ 之基團。

【00117】 如本文所用，術語「 C_{1-3} 烷基胺甲醯基」係指式- $C(=O)-NH$ (烷基)之基團，其中該烷基具有 1 至 3 個碳原子。

【00118】 如本文所用，術語「二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基」係指式- $C(=O)N$ (烷基) $_2$ 之基團，其中該兩個烷基各獨立地具有 1 至 3 個碳原子。

【00119】 如本文所用，術語「 $HO-C_{n-m}$ 烷基」係指式-伸烷基-OH 之基團，其中該伸烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施方案中，伸烷基具有 1 至 3 個碳原子。

【00120】如本文所用，術語「 C_{o-p} 烷氧基- C_{n-m} 烷基」係指式-伸烷基-O-烷基之基團，其中該伸烷基具有 n 至 m 個碳原子且該烷基具有 o 至 p 個碳原子。在一些實施方案中，烷基及伸烷基各獨立地具有 1 至 3 個碳原子。

【00121】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施方案中，鹵基為氟或氯。

【00122】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有具有至多 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個可能相同或不同之鹵素原子的 C_{n-m} 烷基。在一些實施方案中，鹵素原子為氟原子。在一些實施方案中，烷基具有 1-6 個或 1-3 個碳原子。鹵烷基之實例包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 及其類似基團。在一些實施方案中，鹵烷基為氟烷基。

【00123】如本文所用，術語「 C_{1-3} 氟烷基」係指可能經氟原子部分或完全取代之 C_{1-3} 烷基。

【00124】如本文所用，「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。鹵烷氧基之實例為 OCF_3 。在一些實施方案中，鹵烷氧基僅經氟代。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【00125】如本文所用，術語「氰基- C_{n-m} 烷基」係指經氰基取代之 C_{n-m} 烷基。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 3 個碳原子。

【00126】如本文所用，在部分之名稱前出現術語「單環」指示該部分具有單個環。

【00127】如本文所用，術語「苯基烷基」係指式-伸烷基-苯基之基團。在一些實施方案中，苯基烷基為苯基- C_{1-3} 烷基。

【00128】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」

係指非芳族環烴部分，其可視情況含有作為環結構之一部分的一或多個伸烯基。環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環、螺環或橋聯環)環系統。環烷基定義中亦包括具有一或多個芳族環與環烷基環稠合(即，與環烷基環共用一鍵)之部分，例如環戊烷、環戊烯、環己烷及其類似物之苯并衍生物。環烷基的一或多個成環碳原子可經氧化形成羰基鍵。在一些實施方案中，環烷基為 3-7 員環烷基，其為單環或雙環。在一些實施方案中，環烷基為 3-6 或 3-7 員單環環烷基。示例性環烷基包括 1,2,3,4-四氫-萘、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降莰烷基、金剛烷基及其類似基團。在一些實施方案中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【00129】 如本文所用，術語「環烷基烷基」係指式-伸烷基-環烷基之基團。在一些實施方案中，環烷基烷基為 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該環烷基部分為單環。

【00130】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」係指具有一或多個選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環)芳族烴部分。在一些實施方案中，雜芳基為包含 1 至 5 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環或雙環 5-6 員雜芳基。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，該等雜原子可能相同或不同。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶、嘧啶、吡嗪、噻吩、吡咯、吡唑、唑基、噁唑、噻唑、咪唑、呋喃、噻吩或其類似物。

【00131】 五員環雜芳基為具有含五個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。示例性五員環雜芳

基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【00132】 六員環雜芳基為具有含六個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。示例性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噻嗪基。

【00133】 如本文所用，術語「雜芳基烷基」係指式-伸烷基-雜芳基之基團。在一些實施方案中，雜芳基烷基為 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基，其中該雜芳基部分為單環的，包含 1 至 5 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。

【00134】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環系統，其可視情況含有作為環結構之一部分的一或多個伸烯基或伸炔基，且其具有至少一個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。當雜環烷基含有一個以上雜原子時，該等雜原子可能相同或不同。雜環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環、螺環或橋聯環)環系統。雜環烷基定義中亦包括具有一或多個芳族環與非芳族環稠合(即，與非芳族環共用一鍵)的部分，例如，1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似物。雜環烷基之一或多個環中的碳原子或雜原子可經氧化形成羰基或磺基(或其他氧化鍵)，或氮原子可經四級銨化。在一些實施方案中，雜環烷基為包含 2-6 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環 4-7 員雜環烷基。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、吡咯啉、哌啉、哌嗪、

嗎啉、硫代嗎啉、哌喃及 2-側氧基-1,3-噁唑啉環。

【00135】 如本文所用，術語「雜環烷基烷基」係指式-伸烷基-雜環烷基之基團。在一些實施方案中，雜環烷基烷基為 4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該雜環烷基部分為單環的，包含 2-6 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。

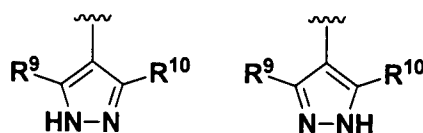
【00136】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立體異構中心)。除非另外說明，否則預期所有立體異構物，諸如對映異構物及非對映異構物。含有不對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性形式或外消旋形式分離。關於如何自無光學活性之起始物質製備光學活性形式的方法為此項技術中已知的，諸如藉由外消旋混合物之離析或藉由立體選擇性合成。烯烴之許多幾何異構物、 $C=N$ 雙鍵及其類似物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定之異構物均涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構物經描述且可以異構物混合物形式或單獨之異構形式分離。

【00137】 可藉由此項技術中已知之眾多方法中的任何方法進行化合物之外消旋混合物的離析。示例性方法包括使用對掌性離析酸進行分步再結晶，該對掌性離析酸為光學活性之成鹽有機酸。用於分步再結晶方法之合適的離析劑為例如光學活性酸，諸如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如， β -樟腦磺酸)。適用於分步結晶方法之其他離析劑包括立體異構純形式之 α -甲基苄胺(例如，*S* 及 *R* 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及

其類似物。

【00138】亦可藉由在填充光學活性離析劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上洗提來進行外消旋混合物之離析。可由熟習此項技術者確定合適的洗提溶劑組成。

【00139】本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式源於單鍵與相鄰雙鍵之交換，同時伴隨質子遷移。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，該等質子轉移互變異構物為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對，以及質子可佔據雜環系統中之兩個或兩個以上位置的環狀形式，例如，1H-咪唑及 3H-咪唑；1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑；1H-異吡啶及 2H-異吡啶；以及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代在空間上鎖定為一種形式。舉例而言，應認識到下列吡唑環可形成兩種互變異構物：



預期申請專利範圍涵蓋此兩種互變異構物。

【00140】本發明化合物亦可包括出現於中間物或最終化合物中之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。在一些實施方案中，式 I 之氮雜環丁烷環中之 1、2 或 3 個 CH₂ 基團經 CHD 或 CD₂ 基團置換。在一些實施方案中，式 I 之哌啶環中之 1、2 或 3 個 CH₂ 或 CH 基團分別經 CHD、CD₂ 或 CD 基團置換。在一些實施方案中，式 I 之哌啶環中之 1、2、3、4 或 5 個 CH₂ 或

CH 基團分別經 CHD、CD₂ 或 CD 基團置換。

【00141】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所述結構的所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。此外，除非另外規定，否則本文中由名稱或結構鑒別為一種特定互變異構形式的化合物意欲包括其他互變異構形式。

【00142】 可發現所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽與諸如水及溶劑(例如，水合物及溶劑合物)之其他物質在一起或可分離出來。

【00143】 在一些實施方案中，本發明化合物或其鹽為實質上分離的。「實質上分離的」意指化合物至少部分或實質上與形成或偵測到該化合物之環境分離開來。部分分離可包括例如富集本發明化合物之組成物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽的組成物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之常規方法。。

【00144】 短語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內、適於與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理的效益/風險比相符的化合物、物質、組成物及/或劑型。

【00145】 如本文所用之表述「環境溫度」及「室溫」如此項技術中所理解且一般係指大致為進行反應之室內溫度的溫度(例如反應溫度)，例如，約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【00146】 本發明亦包括本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本

文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有之酸或鹼部分轉化為其鹽形式而將母化合物改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸形成的母化合物之無毒鹽。可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物來合成本發明之醫藥學上可接受之鹽。一般而言，可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸於水或有機溶劑中或者二者之混合物中反應來製備此類鹽；一般而言，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈 (ACN) 為較佳的。合適之鹽的清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 頁；及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，其各自以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，本文所述之化合物包括 N-氧化物形式。

合成

【00147】 本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術進行製備且可根據眾多可能的合成途徑中之任一者(諸如下文流程中者)進行合成。可在合適的溶劑中進行用於製備本發明化合物之反應，該等合適溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。合適的溶劑可以與起始物質(反應物)、中間物或產物在反應進行之溫度下實質上不反應，該等溫度可例如在溶劑之凝固溫度至溶劑之沸騰溫度的範圍內。可於一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行給定反應。視特定反應步驟而定，可由熟習此項技術者

選擇用於特定反應步驟之合適溶劑。

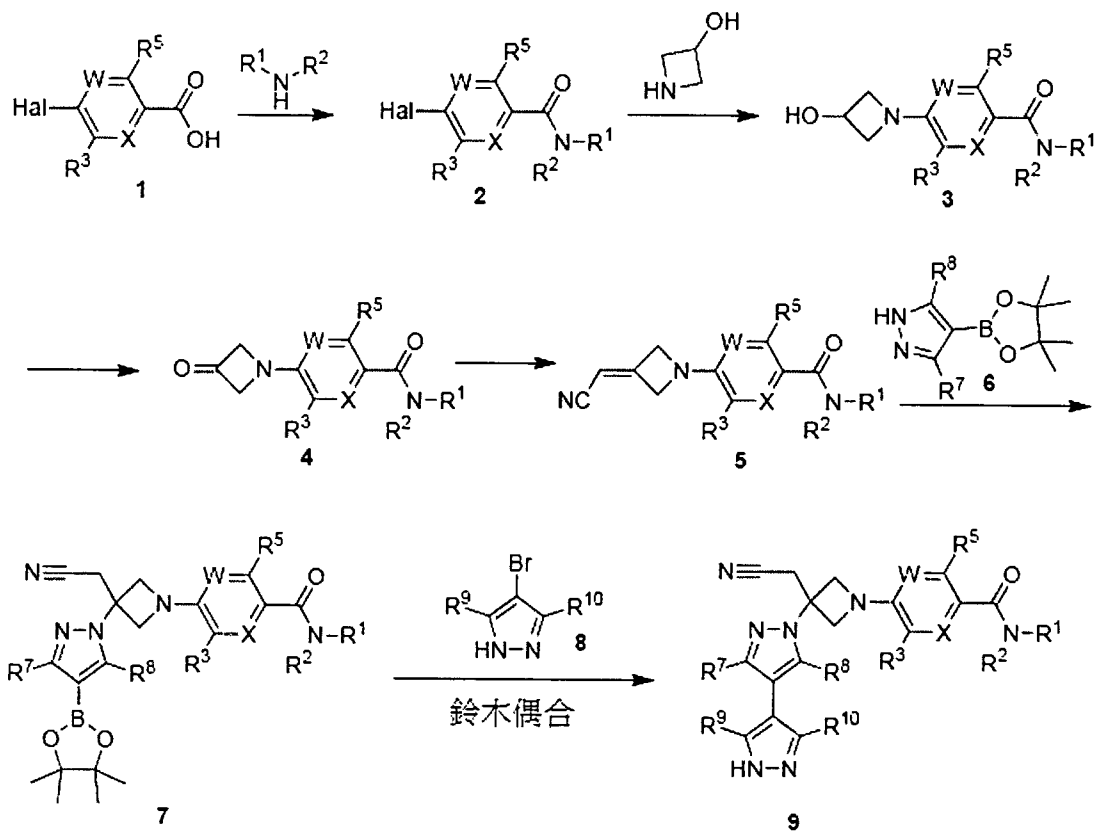
【00148】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及脫保護。熟習此項技術者可容易地確定對保護及脫保護之需求以及適當保護基的選擇。保護基化學可見於例如 Wuts 及 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons: New Jersey, (2007) 中，其以全文引用之方式併入本文。

【00149】 可根據此項技術中已知的任何合適方法來監測反應。舉例而言，可藉由諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜法之光譜手段，或藉由諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)之層析法來監測產物形成。

【00150】 可藉由與下文流程中類似之程式來合成式 I 化合物。可根據流程 1 中概述之方法來製備一系列聯吡唑衍生物 9。芳族酸 1 宜藉由使用諸如 BOP、PyOP、HATU、HBTU、EDC 或 CDI 之醯胺偶合試劑而轉化為相應的醯胺 2。可在諸如(但不限於)DMSO、二噁烷、DMF 或 NMP 之合適溶劑中在諸如碳酸鉀、碳酸銫或碳酸鈉之鹼存在下在加熱條件下；或在銅催化之烏爾曼(Ullmann)型 *N*-芳基化反應條件下，藉由使用碘化銅(I)及碳酸鉀；或在鈀催化之 C-N 鍵形成反應條件下，使用 xanthpos、BINAP 或 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 作為配體且使用碳酸鉀或碳酸銫作為鹼，藉由 3-羥基氮雜環丁烷置換 2 中之離去基 Hal (Hal 可為鹵素、OTs 或 OTf)，產生化合物 3。可藉由 3 之斯文氧化(Swern oxidation)製備酮 4，藉由膦酸二(乙基)(氰基甲基)酯與酮 4 之維蒂希反應(Wittig's reaction)可獲得 α,β -不飽和腓 5。6 與 α,β -不飽和腓 5 之邁克爾加成(Michael addition)可得到硼酸酯 7。硼酸酯 7 與合適的吡唑鹵化物

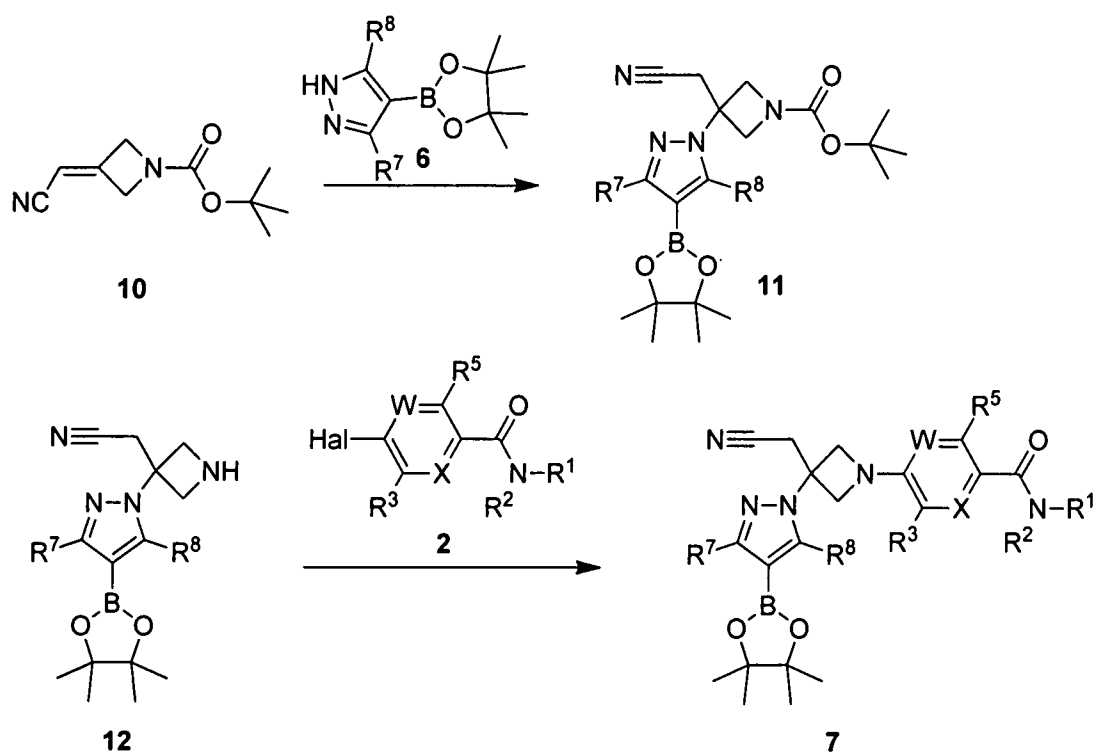
8 之鈴木偶合(Suzuki coupling)可得到相應的聯吡唑衍生物 9。

流程 1



【00151】 可根據流程 2 中概述之程式製備一系列硼酸酯衍生物 7。6 與 α,β -不飽和腈 10 之邁克爾加成可得到硼酸酯 11。可在酸條件下移除 Boc 基團，得到相應的胺 12。在諸如(但不限於)乙腈、DMSO、二噁烷、DMF 或 NMP 之合適溶劑中在諸如碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉、許尼希鹼(hunig's base)或 DBU 之鹼的存在下在加熱條件下藉由 12 置換 2 中之離去基 Hal 可產生硼酸酯 7。

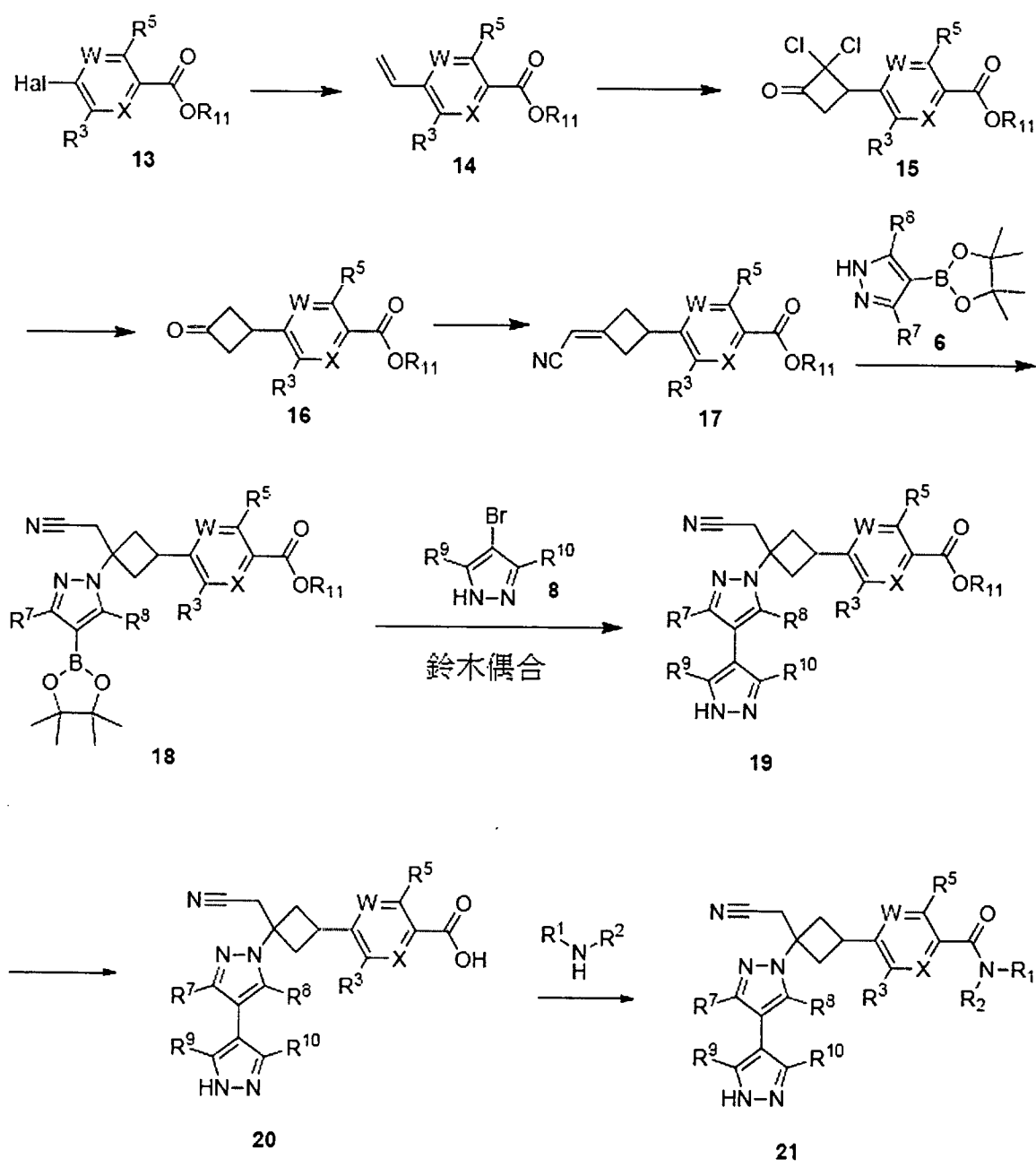
流程 2



【00152】可根據流程 3 中概述之方法製備一系列聯吡唑衍生物 21。

可藉由鹵基-芳族酯 13 與乙烯基硼酸酯之鈴木偶合將該鹵基-芳族酯 13 轉化為相應的烯烴 14。烯烴 14 可與經適當取代之烯酮(諸如二氯烯酮)在 2+2 環加成下反應，得到二氯環丁酮 15。在還原條件下(諸如鋅於乙酸中，在加熱條件下)，二氯環丁酮 15 可轉化為環丁酮 16。可藉由使環丁酮 16 與霍納爾-沃茲沃斯-埃蒙斯試劑(Horner-Wadsworth-Emmons reagent)反應來形成 α,β -不飽和腓 17。在邁克爾加成條件中在偶合劑存在下硼酸酯 6 可與 α,β -不飽和腓 17 反應，得到化合物 18。硼酸酯 18 與合適之吡唑鹵化物 8 之鈴木偶合可得到相應的聯吡唑 19。酯 19 在鹼性條件下水解，可得到酸 20。可藉由使用諸如 BOP、PyBop、HATU、HBTU、EDC 或 CDI 之醯胺偶合試劑使酸 20 與經適當取代之胺偶合來合成醯胺 21。

流程 3



製程

【00153】 本申請案提供一種形成本文所述之鹽的製程，其包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與選自磷酸、鹽酸、氫溴酸及硫酸之酸反應以形成其鹽。在一些實施方案中，該製程利用以每當量的 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺計約0.55至1.5當量的酸。

【00154】 在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-

二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之磷酸鹽。在一些實施方案中，溫度為約 40°C 至約 70°C。在一些實施方案中，溫度為約 45°C 至約 55°C。在一些實施方案中，溶劑組分包含乙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含乙腈。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇及異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇、異丙醇及正庚烷。在一些實施方案中，該製程進一步包括將混合物冷卻至室溫且過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括移除一部分溶劑以在該過濾之前形成濃縮混合物。在一些實施方案中，藉由蒸餾移除一部分溶劑。

【00155】 本申請案進一步提供一種形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之製程，其包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸在約 40°C 至約 70°C 之溫度下在包含甲醇及異丙醇之溶劑組分中反應，形成包含 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之磷酸鹽的混合物。在一些實施方案中，該製程進一步包括在約 40°C 至約 70°C 之溫度下添加正庚烷至該混合物中以形成第二混合物。在一些實施方案中，反應在約 45°C 至約 55°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，反應在約 50°C 之溫度下進行。

【00156】 在一些實施方案中，本申請案進一步提供一種製備 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之製程，其包括：

(a) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下溶解 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽於甲醇中以形成第一混合物；

(b) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下添加正庚烷至該第一混合物中以形成第二混合物；及

(c) 冷卻該第二混合物，得到 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽。

【00157】 在一些實施方案中，前述實施方案之製程進一步包括在步驟(b)之前自第一混合物中蒸餾至少一部分甲醇。在一些實施方案中，前述實施方案之製程進一步包括在步驟(c)之前自第二混合物中蒸餾至少一部分甲醇及/或正庚烷。在一些實施方案中，步驟(a)及(b)在約 45°C 至約 55°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，步驟(a)及(b)在約 50°C 之溫度下進行。

【00158】 在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與鹽酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之鹽酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含 2-丁醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及乙酸異丙酯。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

【00159】 在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與氫溴酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應

以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之氫溴酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及水。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

【00160】 在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與硫酸在溶劑組分中反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之硫酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，反應在約 60°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及水。在一些實施方案中，該製程進一步包括冷卻混合物至室溫且過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

方法

【00161】 本發明化合物為 JAK 抑制劑，且本發明化合物中之大部分為 JAK1 選擇性抑制劑。JAK1 選擇性抑制劑為相比於其他 Janus 激酶優先抑制 JAK1 活性之化合物。舉例而言，相比於 JAK2、JAK3 及 TYK2 中之一或多者，本發明化合物優先抑制 JAK1。在一些實施方案中，相比於 JAK2，該等化合物優先抑制 JAK1 (例如，JAK1/JAK2 IC₅₀ 比率 > 1)。在一些實施方案中，該等化合物對 JAK1 之選擇性相比於 JAK2 高約 10 倍。在一些實施方案中，該等化合物對 JAK1 之選擇性相比於 JAK2 高約 3 倍、約 5 倍、約 10 倍、約 15 倍或約 20 倍，如藉由在 1 mM ATP 下量測 IC₅₀ 所計算(例如，參見實施例 A)。

【00162】 JAK1 在許多細胞介素及生長因子訊號傳導路徑中起到重要

作用，當其失調時可引起或促成疾病狀態。舉例而言，IL-6 含量在類風濕性關節炎中升高，在該疾病中 IL-6 含量升高暗示具有不利作用(Fonesca, J.E. 等人, *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009)。因為 IL-6 至少部分經由 JAK1 進行訊號傳導，所以預期直接或間接經由 JAK1 抑制來拮抗 IL-6 可提供臨床效益(Guschin, D., N.等人, *Embo J* 14:1421, 1995；Smolen, J. S.等人, *Lancet* 371:987, 2008)。此外，在一些癌症中，JAK1 突變，導致不合需要之構成性腫瘤細胞生長及存活(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009；Flex E.等人, *J Exp Med*. 205:751-8, 2008)。在其他自體免疫疾病及癌症中，啟動 JAK1 之炎性細胞介素的全身含量升高亦可促成疾病及/或相關症狀。因此，患有此類疾病之患者可由 JAK1 抑制獲益。JAK1 之選擇性抑制劑可能有效，同時避免抑制其他 JAK 激酶之不必要的潛在不良作用。

【00163】 相對於其他 JAK 激酶，JAK1 之選擇性抑制劑可具有優於選擇性較小之抑制劑的多個治療優勢。關於針對 JAK2 之選擇性，許多重要的細胞介素及生長因子經由 JAK2 進行訊號傳導，包括例如紅血球生成素(Epo)及血小板生成素(Tpo) (Parganas E 等人, *Cell*. 93:385-95, 1998)。Epo 為紅血球產生的關鍵生長因子；因此 Epo 依賴性訊號傳導之缺乏會導致紅血球數量減少及貧血(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006)。Tpo (JAK2 依賴性生長因子之另一個實例)在控制巨核細胞(產生血小板之細胞)之增殖及成熟中起到重要作用(Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006)。因此，Tpo 訊號傳導減少將減小巨核細胞數目(巨核細胞減少症)且降低迴圈血小板計數(血小板減少症)。這會導致不希望及/或不可控制的出血。由於已經顯示缺乏此等激酶之功能型式的人類罹患眾多疾病，諸如嚴重合併性免疫缺失病或高免疫球蛋白 E 症候群，所以其他 JAK(諸如，JAK3 及 Tyk2)抑制的減少亦為所希望的(Minegishi, Y 等人, *Immunity* 25:745-55, 2006；Macchi P 等人, *Nature*. 377:65-8, 1995)。因此，就減少涉及免疫抑制、貧血及血小板減少症之副作用而言，對其他 JAK 具有降低親和力之 JAK1 抑制劑將具有顯著優於選擇性較小之抑制劑的優勢。

【00164】 本發明之另一個態樣係關於藉由向需要治療之個體投予治療有效量或劑量之本發明化合物或其醫藥組成物來治療該個體(例如，患者)

之 JAK 相關疾病或病症的方法。JAK 相關疾病可包括直接或間接與 JAK 之表現或活性(包括過度表現及/或異常活性程度)有關聯的任何疾病、病症或病狀。JAK 相關疾病亦可包括可藉由調節 JAK 活性來預防、改善或治癒的任何疾病、病症或病狀。

【00165】 JAK 相關疾病之實例包括涉及免疫系統之疾病，包括例如器官移植排斥反應(例如，同種異體移植排斥反應及移植物抗宿主疾病)。

【00166】 JAK 相關疾病之其他實例包括自體免疫疾病，諸如多發性硬化症、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、第 I 型糖尿病、狼瘡、牛皮癬、炎症性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、自體免疫甲狀腺病症、慢性阻塞性肺病(COPD)及其類似疾病。在一些實施方案中，自體免疫疾病為自體免疫大皰性皮膚病症，諸如尋常型天皰瘡(PV)或大皰性類天皰瘡(BP)。

【00167】 JAK 相關疾病之其他實例包括過敏性病狀，諸如哮喘、食物過敏、濕疹性皮炎、接觸性皮炎、異位性皮炎(異位性濕疹)及鼻炎。JAK 相關疾病之其他實例包括病毒性疾病，諸如愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus, EBV)、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-帶狀皰疹病毒(VZV)及人類乳頭狀瘤病毒(HPV)。

【00168】 JAK 相關疾病之其他實例包括與軟骨轉換相關之疾病，例如痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射交感性營養不良、痛性營養不良、泰齊綜合征(Tietze syndrome)、肋骨關節病、地方性變形性骨關節炎、姆塞萊尼氏病(Mseleni disease)、Handigodu 病、由纖維肌痛引起之退化、全身性紅斑狼瘡、硬皮病或僵直性脊椎炎。

【00169】 JAK 相關疾病之其他實例包括先天性軟骨畸形，包括遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假軟骨發育不全(例如，小耳畸形、大耳畸形及幹骺端軟骨發育不全)。

【00170】 JAK 相關疾病或病狀之其他實例包括皮膚病症，諸如牛皮癬(例如，尋常型牛皮癬)、異位性皮炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚致敏(例如，接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)。舉例而言，某些物質(包括一些藥物)在局部施用時可能引起皮膚致敏。在一些實施方案中，共同投予或相繼投予

本發明的至少一種 JAK 抑制劑以及引起不需要之致敏的藥劑可有助於治療此類不需要之致敏或皮炎。在一些實施方案中，藉由局部投予本發明之至少一種 JAK 抑制劑來治療皮膚病症。

【00171】 在其他實施方案中，JAK 相關疾病為癌症，包括以實體腫瘤為特徵之癌症(例如，前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部及頸部癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)、子宮平滑肌肉瘤、黑色素瘤等)、血液科癌症(例如，淋巴瘤；白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；或多發性骨髓瘤)、以及皮膚癌(諸如皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL)及皮膚 B 細胞淋巴瘤)。CTCL 之實例包括塞紮裡症候群(Sezary syndrome)及蕈樣真菌病。

【00172】 在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑或與其他 JAK 抑制劑(諸如美國臨時申請案第 11/637,545 號中所報導者，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文)之組合可用於治療炎症相關性癌症。在一些實施方案中，癌症與炎症性腸病有關。在一些實施方案中，炎症性腸病為潰瘍性結腸炎。在一些實施方案中，炎症性腸病為克羅恩氏病。在一些實施方案中，炎症相關性癌症為結腸炎相關性癌症。在一些實施方案中，炎症相關性癌症為結腸癌或結腸直腸癌。在一些實施方案中，癌症為胃癌、胃腸癌樣腫瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、腺癌、小腸癌或直腸癌。

【00173】 JAK 相關疾病可進一步包括以下列各物之表現或 CRLF2 表現失調為特徵之疾病：JAK2 突變體，諸如在假性激酶結構域中具有至少一個突變之突變體(例如，JAK2V617F)；在假性激酶結構域外具有至少一個突變之 JAK2 突變體；JAK1 突變體；JAK3 突變體；紅血球生成素受體(EPOR)突變體。

【00174】 JAK 相關疾病可進一步包括骨髓增生性病變(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM)、原發性骨髓纖維變性(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、高嗜酸性粒細胞症候群(HES)、全身性肥大細胞疾病(SMCD)及其類似疾病。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為

骨髓纖維變性(例如，原發性骨髓纖維變性(PMF)或真性紅血球增多症/原發性血小板增多症後骨髓纖維變性(Post-PV/ET MF))。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為原發性血小板增多症後骨髓纖維變性(Post-ET MF)。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為真性紅血球增多症後骨髓纖維變性(Post-PV MF)。

【00175】 在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療有需要之患者的骨髓增生不良症候群(MDS)。在一些實施方案中，該患者依賴於紅血球輸注。

【00176】 如本文所用，骨髓增生不良症候群意欲涵蓋以主要骨髓細胞譜系中之一或多者之無效造血為特徵的異質性及選殖性造血功能障礙。骨髓增生不良症候群與骨髓衰竭、外周血細胞減少症及進展成急性骨髓性白血病(AML)之傾向有關。此外，可在約 50%之 MDS 病例中偵測到選殖細胞遺傳學異常。世界衛生組織(WHO)聯合血液病理學會(SH)及歐洲血液病理協會(EAHP)於 1997 年提出對於造血系贅瘤的新分類法(Harris 等人, *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849；Vardiman 等人, *Blood* 2002;100:2292-2302)。對於 MDS，WHO 不僅利用來自法-美-英(French-American-British，FAB)分類法之形態學準則，且亦合併可用之遺傳、生物及臨床特徵來定義 MDS 之子集(Bennett 等人, *Br J Haematol* 1982;51:189-199)。2008 年，MDS 之 WHO 分類法(表 1)經進一步改進以藉由合併新的臨床及科學資訊來實現單譜系發育不良之精確且預後相關的子分類(Vardiman 等人, *Blood* 2009;114:937-951；Swerdlow 等人, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 第 4 版. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103；Bunn 及 Germing, 「Myelodysplastic syndromes/neoplasms」, 第 5 章, Swerdlow 等人編, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (第 4 版): Lyon, France: IARC Press;2008:88-103)。

表 1. 重新骨髓增生不良症候群之 2008 WHO 分類

亞型	血液	骨髓
難治性血細胞減少伴 單譜系發育不良 (RCUD)	單或雙血細胞減少	1個細胞系中 $\geq 10\%$ 發育不良，原始細胞 $< 5\%$
難治性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(RARS)	貧血，無原始細胞	紅系前體與環狀鐵粒幼細胞 $\geq 15\%$ ，僅紅系發育不良，原始細胞 $< 5\%$
難治性血細胞減少伴 多譜系發育不良	一或多種血細胞減少，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	≥ 2 個造血譜系中 $\geq 10\%$ 之細胞發育不良，環狀鐵粒幼細胞 $\pm 15\%$ ，原始細胞 $< 5\%$
難治性貧血伴1型原始細胞增多(RAEB-1)	一或多種血細胞減少，原始細胞 $\leq 2\%$ 至 4% ，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	單譜系或多譜系發育不良，無Auer小體，原始細胞 5% 至 9%
難治性貧血伴2型原始細胞增多(RAEB-2)	一或多種血細胞減少，原始細胞 $\leq 5\%$ 至 19% ，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	單譜系或多譜系發育不良， $\pm$ Auer小體，原始細胞 10% 至 19%
未分類骨髓增生不良症候群(MDS-U)	血細胞減少	單譜系發育不良或無發育不良，但具特徵性MDS細胞遺傳學，原始細胞 $< 5\%$
與分離之del(5q)相關之MDS	貧血、血小板正常或增多	單譜系紅系。分離之del(5q)，原始細胞 $< 5\%$

【00177】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性血細胞減

少伴單譜系發育不良(RCUD)。

【00178】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(RARS)。

【00179】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性血細胞減少伴多譜系發育不良。

【00180】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴 1 型原始細胞增多(RAEB-1)。

【00181】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴 2 型原始細胞增多(RAEB-2)。

【00182】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為未分類骨髓增生不良症候群(MDS-U)。

【00183】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為與分離之 del(5q) 相關之骨髓增生不良症候群。

【00184】 在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為紅細胞生成刺激劑難治的。

【00185】 本發明進一步提供藉由投予含有本發明化合物之局部用調配物來治療牛皮癬或其他皮膚病症的方法。

【00186】 在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可用於治療肺動脈高血壓。

【00187】 本發明進一步提供藉由投予本發明化合物來治療其他藥物之皮膚病學副作用的方法。舉例而言，眾多醫藥劑產生不需要之過敏反應，該等過敏反應可表現為痤瘡樣皮疹或相關皮炎。具有此類不良副作用之示例性醫藥劑包括諸如吉非替尼(gefitinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、埃羅替尼(erlotinib)及其類似物之抗癌藥物。本發明化合物可與具有不良皮膚病學副作用之醫藥劑組合(例如，同時或相繼)來全身或局部地(例如，局限於皮炎附近)投予。在一些實施方案中，本發明化合物可與一或多種其他藥物一起局部地投予，其中其他藥物在不存在本發明化合物之情況下局部施用時可引起接觸性皮炎、過敏性接觸性致敏或類似皮膚病症。因此，本發明組成物包括局部用調配物，其含有本發明化合物及可引起皮炎、皮膚病症或相

關副作用之另一醫藥劑。

【00188】 其他 JAK 相關疾病包括炎症和發炎性疾病。示例性發炎性疾病包括肉狀瘤病、眼部發炎性疾病(例如，虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結膜炎或相關疾病)、呼吸道發炎性疾病(例如，包括鼻及竇之上呼吸道，諸如鼻炎或竇炎；或下呼吸道，包括支氣管炎、慢性阻塞性肺病及其類似疾病)、發炎性肌病(諸如心肌炎)以及其他發炎性疾病。在一些實施方案中，眼部發炎疾病為睪炎。

【00189】 本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療缺血再灌注損傷、或與發炎缺血性事件有關的疾病或病狀(諸如中風或心跳驟停)。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療內毒素驅動之疾病狀態(例如，繞道手術後之併發症或促進慢性心臟衰竭之慢性內毒素狀態)。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療厭食、惡病質或疲勞，諸如由癌症所致或與癌症有關者。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療再狹窄、硬化性皮炎或纖維變性。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療與低氧或星形膠質增生有關之病狀，諸如糖尿病性視網膜病、癌症或神經退化。參見例如 Dudley, A.C. 等人 *Biochem. J.* 2005, 390(第 2 部分):427-36；及 Sriram, K. 等人 *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. 2004 年 3 月 2 日電子版，兩者皆以全文引用之方式併入本文。本文所述之 JAK 抑制劑可用於治療阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)。

【00190】 本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療其他發炎性疾病，諸如全身性發炎反應症候群(SIRS)及敗血性休克。

【00191】 本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療痛風及由例如良性前列腺肥大或良性前列腺增生引起的前列腺尺寸增大。

【00192】 其他 JAK 相關疾病包括骨質吸收疾病，諸如骨質疏鬆症、骨關節炎。骨質吸收亦可與其他病狀有關，諸如激素失衡及/或激素療法、自體免疫疾病(例如骨結節病)、或癌症(例如骨髓瘤)。由 JAK 抑制劑引起之骨質吸收的減少可為約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90%。

【00193】 在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於

治療乾眼症。如本文所用，「乾眼症」意欲涵蓋乾眼病工作組(Dry Eye Workshop, DEWS)之最新官方報告中所概括的疾病狀態，其中將乾眼症定義為「引起不適症狀、視覺障礙及對眼表面具有潛在損害的淚膜不穩定性之眼淚和眼表面的多因子疾病。該疾病伴有淚膜滲透濃度增大及眼表面炎症」。Lemp, 「The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop」, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92, 2007 年 4 月，其以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，乾眼症選自水性淚液不足性乾眼症(ADDE)或蒸發性乾眼症、或者其適當組合。在一些實施方案中，乾眼症為休格連氏乾眼症候群(Sjogren syndrome dry eye, SSDE)。在一些實施方案中，乾眼症為非休格連氏乾眼症候群(non-Sjogren syndrome dry eye, NSSDE)。

【00194】 在另一態樣中，本發明提供一種在有需要之患者中治療結膜炎、葡萄膜炎(包括慢性葡萄膜炎)、脈絡膜炎、視網膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、鞏膜表層炎或虹膜炎；治療與角膜移植、鐳射輔助原位角膜磨鑲術(laser assisted in situ keratomileusis, LASIK)、屈光性角膜切除術或鐳射輔助上皮下角膜磨鑲術(laser assisted sub-epithelial keratomileusis, LASEK)有關的炎症或疼痛；抑制與角膜移植、LASIK、屈光性角膜切除術或 LASEK 有關之視覺敏銳度喪失；或抑制移植排斥反應的方法，該方法包括向該患者投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【00195】 另外，本發明化合物或與其他 JAK 抑制劑(諸如美國臨時申請案第 11/637,545 號中所報導者，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文)的組合可用於治療與病毒感染有關的呼吸道功能障礙或衰竭(諸如流行性感冒及 SARS)。

【00196】 在一些實施方案中，本發明提供一種如本文任何實施方案中所述之式 I 化合物、其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療本文所述之任何疾病或病症之方法中。在一些實施方案中，本發明提供如本文任何實施方案中所述之式 I 化合物的用途，其用於製備用於治療本文所述之任何疾病或病症之方法中的藥物。

【00197】 在一些實施方案中，本發明提供一種如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節 JAK1 之方法中。在一些實施方案中，本發明亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用於調節 JAK1 之方法中的藥物。

【00198】 如本文所用，術語「接觸」係指使指示部分在活體外系統或活體內系統中聚在一起。舉例而言，使 JAK 與本發明化合物「接觸」包括向具有 JAK 之個體或患者(諸如人類)投予本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有包含 JAK 之細胞或純化製劑的樣品中。

【00199】 如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【00200】 如本文所用，短語「治療有效量」係指引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或醫藥劑的量。在一些實施方案中，治療有效量為約 5 mg 至約 1000 mg，或約 10 mg 至約 500 mg。

【00201】 如本文所用，術語「治療」係指以下一或多者：(1)預防疾病；例如，預防有患上疾病、病狀或病症之傾向但尚未經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如，抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(即，阻止病理及/或症狀之進一步發展)；以及(3)改善疾病；例如，改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(即，逆轉病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

組合療法

【00202】 本文所述之方法可進一步包括投予一或多種額外治療劑。該一或多種額外治療劑可同時或依序投予患者。

【00203】 在一些實施方案中，該方法進一步包括投予選自 IMiD、抗 IL-6 劑、抗 TNF- α 劑、低甲基化劑及生物反應改質劑(BRM)之額外治療劑。

【00204】 一般而言，BRM 為由活有機體製造用於治療疾病之物質，

其可天然存在於體內或可在實驗室內製得。BRM 之實例包括 IL-2、干擾素、各種類型之群落刺激因子(CSF、GM-CSF、G-CSF)、單株抗體如阿昔單抗(abciximab)、依那西普(etanercept)、英利昔單抗(infliximab)、利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)，以及高劑量抗壞血酸鹽。

【00205】 在一些實施方案中，抗 TNF- α 劑為英利昔單抗及依那西普。

【00206】 在一些實施方案中，低甲基化劑為 DNA 甲基轉移酶抑制劑。在一些實施方案中，DNA 甲基轉移酶抑制劑選自 5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine)。

【00207】 一般而言，IMiD 為免疫調節劑。在一些實施方案中，IMiD 選自沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、CC-11006 及 CC-10015。

【00208】 在一些實施方案中，該方法進一步包括投予選自抗胸腺細胞球蛋白、重組人類粒細胞群落刺激因子(G CSF)、粒細胞-單核細胞 CSF (GM-CSF)、紅細胞生成刺激劑(ESA)及環孢素(cyclosporine)之額外治療劑。

【00209】 在一些實施方案中，該方法進一步包括向患者投予額外 JAK 抑制劑。在一些實施方案中，該額外 JAK 抑制劑為托法替尼(tofacitinib)或盧梭替尼(ruxolitinib)。

【00210】 一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及 PI3K δ 、mTor、Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑(諸如 WO 2006/056399 中所述者，該文獻以全文引用之方式併入本文)或其他藥劑，可與本文所述之化合物組合使用以治療 JAK 相關性疾病、病症或病狀。可向患者同時或依序投予一或多種額外醫藥劑。

【00211】 化學治療劑之實例包括蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺、雷利度胺(revlimid)，以及 DNA 破壞劑(諸如美法侖(melphalan)、多柔比星(doxorubicin)、環磷醯胺、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、卡莫司汀(carmustine)及其類似物)。

【00212】 類固醇之實例包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松(prednisone)。

【00213】 Bcr-Abl 抑制劑之實例包括美國專利第 5,521,184 號、WO

04/005281 及美國臨時申請案第 60/578,491 號(均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之屬及種類的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【00214】 合適的 Flt-3 抑制劑之實例包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120(其均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【00215】 合適的 RAF 抑制劑之實例包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 (兩者皆以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【00216】 合適的 FAK 抑制劑之實例包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 (其均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【00217】 在一些實施方案中，一或多種本發明化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼(imatinib))組合使用，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【00218】 在一些實施方案中，合適的化學治療劑可選自抗代謝物劑、拓撲異構酶 1 抑制劑、鉑類似物、紫杉烷、蔥環類藥物及 EGFR 抑制劑，以及其組合。

【00219】 在一些實施方案中，抗代謝物劑包括卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)及氟尿嘧啶(5-FU)。

【00220】 在一些實施方案中，紫杉烷包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)、Abraxane® (用於可注射懸浮液之太平洋紫杉醇蛋白結合粒子)及 Taxotere® (多西紫杉醇(docetaxel))。

【00221】 在一些實施方案中，鉑類似物包括奧沙利鉑(oxaliplatin)、順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)。

【00222】 在一些實施方案中，拓撲異構酶 1 抑制劑包括伊立替康(irinotecan)及拓撲替康(topotecan)。

【00223】 在一些實施方案中，蔥環類藥物包括多柔比星或多柔比星脂質體調配物。

【00224】 在一些實施方案中，化學治療劑為 FOLFIRINOX (5-FU、甲醯四氫葉酸(levovorin)、伊立替康及奧沙利鉑)。在一些實施方案中，化學治療劑為吉西他濱及 Abraxane® (用於可注射懸浮液之太平洋紫杉醇蛋白結合粒子)。

【00225】 在一些實施方案中，一或多種本發明之 JAK 抑制劑可與化學治療劑組合用於治療癌症(諸如多發性骨髓瘤)，且可使治療反應相比於單獨使用化學治療劑之反應有所改進，同時不會加重其毒性作用。用於治療多發性骨髓瘤之額外醫藥劑的實例可例如包括(但不限於)美法侖、美法侖加潑尼松[MP]、多柔比星、地塞米松及 Velcade (硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外藥劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。加和或協同效應為組合本發明之 JAK 抑制劑與額外藥劑的理想結果。此外，在用本發明之 JAK 抑制劑治療後，多發性骨髓瘤細胞對諸如地塞米松之藥劑的抗性可以逆轉。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等藥劑可作為獨立劑型同時或依序投予。

【00226】 在一些實施方案中，向患者投予諸如地塞米松之皮質類固醇與至少一種 JAK 抑制劑的組合，其中地塞米松係間歇性而非連續性投予的。

【00227】 在一些其他實施方案中，可在骨髓移植或幹細胞移植之前、之時及/或之後，向患者投予一或多種本發明之 JAK 抑制劑與其他治療劑的組合。

【00228】 在一些實施方案中，額外治療劑為乙酸氟輕鬆(flucinolone acetone)(Retisert®)或利美索龍(rimexolone) (AL-2178、Vexol、Alcon)。

【00229】 在一些實施方案中，額外治療劑為環孢素(Restasis®)。

【00230】 在一些實施方案中，額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施方案中，皮質類固醇為曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松、氟輕鬆(flucinolone)、可的松(cortisone)、潑尼松龍(prednisolone)或氟米松(flumetholone)。

【00231】 在一些實施方案中，額外治療劑選自 Dehydrex™ (Holles Labs)、Civamide (Opko)、玻尿酸鈉(Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、環孢素(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T) (鞏酮, Argentis)、AGR1012(P)

(Argentis)、依卡倍特鈉(ecabet sodium) (Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate) (Santen)、15-(s)-羥基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西維美林(cevilemine)、多西環素(doxycycline) (ALTY-0501, Alacrity)、米諾環素(minocycline)、iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、環孢素 A (Nova22007, Novagali)、土黴素(oxytetracycline)(耐久黴素(Duramycin), MOL1901, Lantibio)、CF101 ((2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧雜環戊烷-2-胺甲醯基, Can-Fite Biophanna)、沃克普林(voclosporin) (LX212 或 LX214, Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045 (合成消退素(resolvin)類似物, Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(rivoglitazone) (DE011, Daiichi Sanko)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Ophtalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、Lacritin (Senju)、瑞巴派特(rebamipide) (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (賓夕法尼亞大學(University of Pennsylvania)及坦普爾大學(Temple University))、毛果芸香鹼(pilocarpine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus) (AMS981, Novartis)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、利妥昔單抗、地誇索林四鈉(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、去氫表雄固酮、阿那白滯素(anakinra)、依法珠單抗(efalizumab)、黴酚酸鈉(mycophenolate sodium)、依那西普 (Embrel®)、羥氯喹、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、actemra、吉西他濱、奧沙利鉑、L-天冬醯胺酶或沙利度胺。

【00232】 在一些實施方案中，額外治療劑為抗血管生成劑、膽鹼激導性促效劑、TRP-1 受體調節劑、鈣離子通道阻斷劑、黏蛋白促分泌物、MUC1 刺激劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、皮質類固醇、P2Y2 受體促效劑、葯毒鹼受體促效劑、mTOR 抑制劑、另一種 JAK 抑制劑、Bcr-Abl 激酶抑制劑、Flt-3 激酶抑制劑、RAF 激酶抑制劑以及 FAK 激酶抑制劑，諸如 WO 2006/056399 中所述者，該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，額外治療劑為四環素衍生物(例如，米諾環素或強力黴素)。在一些實施方案中，額外治療劑結合於 FKBP12。

【00233】 在一些實施方案中，額外治療劑為烷基化劑或 DNA 交聯劑；抗代謝物/去甲基化劑(例如，5-氟尿嘧啶、卡培他濱或氮雜胞苷)；抗激素療法(例如，激素受體拮抗劑、SERM 或芳香酶抑制劑)；有絲分裂抑制劑(例如長春新鹼或太平洋紫杉醇)；拓撲異構酶(I 或 II)抑制劑(例如米托蒽醌及伊立替康)；細胞凋亡誘導劑(例如 ABT-737)；核酸療法(例如反義或 RNAi)；核受體配體(例如，促效劑及/或拮抗劑：全反式視黃酸或貝瑟羅汀(bexarotene))；表觀遺傳靶向劑，諸如組蛋白去乙酰基酶抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat))、低甲基化劑(例如地西他濱)；蛋白質穩定性之調節劑，諸如 Hsp90 抑制劑、泛素及/或泛素類結合或去結合分子；或 EGFR 抑制劑(埃羅替尼)。

【00234】 在一些實施方案中，一或多種額外治療劑為潤濕性滴眼劑(亦稱為「人造淚液」)，其包括(但不限於)含有聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、甘油、聚乙二醇(例如 PEG400)或羧甲基纖維素之組成物。人造淚液可藉由補償淚膜潤濕及潤滑能力之降低來幫助治療乾眼症。在一些實施方案中，額外治療劑為黏液溶解性藥物(諸如 N-乙酰基-半胱氨酸)，其可與黏蛋白相互作用且因此減小淚膜之黏度。

【00235】 在一些實施方案中，額外治療劑包括抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、消炎劑(包括類固醇消炎劑及非類固醇消炎劑)及抗過敏劑。合適的藥物之實例包括胺基糖苷類，諸如丁胺卡那黴素(amikacin)、健大黴素(gentamycin)、妥布黴素(tobramycin)、鏈黴素(streptomycin)、奈替米星(netilmycin)及卡那黴素(kanamycin)；氟喹啉酮類，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovaflaxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)及依諾沙星(enoxacin)；萘啶；磺胺；多黏菌素(polymyxin)；氯黴素(chloramphenicol)；新黴素(neomycin)；巴龍黴素(paramomycin)；甲磺酸黏菌素(colistimethate)；枯草菌素(bacitracin)；萬古黴素(vancomycin)；四環素；利福平(rifampin)及其衍生物(「利福平類」)；環絲胺酸；β-內酰胺；頭孢菌素類(cephalosporins)；兩性黴素類(amphotericins)；氟康唑(fluconazole)；氟胞嘧啶(flucytosine)；遊黴素(natamycin)；咪康唑(miconazole)；酮康唑

(ketoconazole)；皮質類固醇；雙氯芬酸(diclofenac)；氟比洛芬(flurbiprofen)；酮咯酸(ketorolac)；舒洛芬(suprofen)；色甘酸(cromolyn)；洛度沙胺(lodoxamide)；左卡巴司汀(levocabastin)；萘甲唑啉(naphazoline)；安他唑啉(antazoline)；非尼拉明(pheniramine)；或氮雜內酯抗生素。

醫藥調配物及劑型

【00236】當作為藥物使用時，本發明化合物可以醫藥組成物形式投予。視需要局部治療抑或全身治療以及待治療之區域而定，此等組成物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投予。投予可為局部(包括經皮傳遞、表皮傳遞、經眼傳遞及黏膜傳遞，黏膜包括鼻內黏膜、陰道黏膜及直腸黏膜)、肺部(例如，藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、口服或非經腸投予。非經腸投予包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如，鞘內或腦室內)投予。非經腸投予可呈單次劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於局部投予之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液劑以及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必要的或合乎需要的。

【00237】本發明亦包括含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載體(賦形劑)之組合的醫藥組成物。在一些實施方案中，組成物適於局部投予。在製備本發明之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或密閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式的此種載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，該賦形劑可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組成物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳劑、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如多達 10 重量%之活性化合物的軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液以及無菌包裝粉末形式。

【00238】在製備調配物時，活性化合物在與其他成分組合之前可經研磨以提供適當的細微性。若活性化合物為實質上不溶的，則其可經研磨至

小於 200 篩目之細微性。若活性化合物為實質上水溶性的，則可藉由研磨調節細微性以提供於調配物中之實質上均一分佈，例如約 40 篩目。

【00239】 可使用已知研磨程式(諸如濕磨)來研磨本發明化合物，以獲得適於錠劑形成且適於其他調配物類型之細微性。可藉由此項技術中已知之製程來製備本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒)製劑，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【00240】 合適的賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯和苯甲酸羥基丙酯；甜味劑；以及調味劑。可藉由使用此項技術中已知之程式調配本發明之組成物，以便在投予患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【00241】 在一些實施方案中，醫藥組成物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施方案中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽(w/w)。

【00242】 在一些實施方案中，組成物為持續釋放組成物，其包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種選自微晶纖維素、單水合乳糖、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯之組分。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、單水合乳糖及羥丙基甲基纖維素。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、單水合乳糖及聚氧化乙烯。在一些實施方案中，組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施方案中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施方案中，單水合乳糖為 Fast-flo 316™。在一些實施方案中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如，Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如，Methocel K00LV™)。在一些實施方案中，聚氧

化乙烯為聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如, Polyox WSR 1105™)。

【00243】 在一些實施方案中,使用濕式造粒製程來製備組成物。在一些實施方案中,使用乾式造粒製程來製備組成物。

【00244】 組成物可經調配成單位劑型,各劑量含有約 1 mg 至約 1,000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、1 mg 至約 50 mg 及約 1 mg 至 10 mg 之活性成分。較佳地,劑量為約 1 mg 至約 50 mg 或約 1 mg 至約 10 mg 之活性成分。在一些實施方案中,各劑量含有約 10 mg 之活性成分。在一些實施方案中,各劑量含有約 50 mg 之活性成分。在一些實施方案中,各劑量含有約 25 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元,各單元含有經計算結合合適之醫藥賦形劑可產生所需治療作用的預定量之活性物質。

【00245】 在一些實施方案中,組成物包含約 1 mg 至約 1,000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、1 mg 至約 50 mg 及約 1 mg 至 10 mg 之活性成分。較佳地,組成物包含約 1 mg 至約 50 mg 或約 1 mg 至約 10 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解,此體現化合物或組成物含有約 1 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 50 mg 之活性成分。

【00246】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效,且一般以醫藥學上有效量投予。然而,應瞭解,通常將由醫師根據相關情況(包括待治療之病狀、所選擇之投藥途徑、實際投予之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況)來確定實際投予之化合物的量。

【00247】 為製備諸如錠劑之固體組成物,將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當將此等預調配組成物稱為均質時,活性成分典型地均勻分散於整個組成物中,以便可以容易地將組成物細分成同等有效的單位劑型,諸如錠劑、丸劑及膠囊。隨後,將此固體預調配物細分成含有例如約 0.1 mg 至約 1000 mg 本發明活性成分的上述類型之單位劑型。

【00248】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配,以提供可給予延長作用之優點的劑型。舉例而言,錠劑或丸劑可包含內劑量和外劑量組分,後者呈於前者之上的包膜的形式。兩種組分可由腸衣層分離開來,

該腸衣層用於阻止胃中之崩解作用且允許內組分完整進入十二指腸中或延遲釋放。多種材料可用於此類腸衣層或塗層，此類材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【00249】 可併入本發明化合物及組成物以供經口投予或藉由注射投予的液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及用食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【00250】 用於吸入或吹入之組成物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或者其混合物中的溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組成物可含有如上所述之合適的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施方案中，藉由口或鼻呼吸途徑投予組成物以達成局部或全身作用。可藉由使用惰性氣體來霧化組成物。可自霧化裝置直接吸入霧化溶液，或霧化裝置可附接至面罩帷幕或間歇性正壓呼吸機。可自以適當方式傳遞調配物之裝置經口或經鼻投予溶液、懸浮液或粉末組成物。

【00251】 局部用調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施方案中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物之疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如，單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及十六基硬脂醇)之組合。可使用異丙醇及水適當地與其他組分(諸如，甘油、羥乙基纖維素及其類似物)組合來調配凝膠。在一些實施方案中，局部用調配物含有至少約 0.1 重量%、至少約 0.25 重量%、至少約 0.5 重量%、至少約 1 重量%、至少約 2 重量%或至少約 5 重量%之本發明化合物。局部用調配物可適當地包裝於例如 100 g 管中，該等管視情況附有關於治療所選適應症(例如，牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明。

【00252】 投予患者之化合物或組成物的量將視所投予物質、投予目的(諸如預防或治療)、患者狀況、投予方式及其類似因素而改變。在治療應用中，可向已罹患某種疾病之患者投予足以治癒或至少部分停滯疾病之症狀及其併發症之量的組成物。有效劑量將取決於正經受治療之疾病病狀，並且由主治臨床醫師視諸如疾病嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及

其類似因素之因素來判斷。

【00253】 投予患者之組成物可呈上述醫藥組成物形式。此等組成物可由習知滅菌技術進行滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可經包裝以原樣使用，或凍乾，該凍乾製劑在投予之前與無菌水性載劑合併。化合物製劑之 pH 值典型地在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將導致醫藥鹽之形成。

【00254】 可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投予方式、患者之健康及病狀以及處方醫師之判斷來改變本發明化合物之治療劑量。本發明化合物於醫藥組成物中之比例或濃度可視包括劑量、化學特性(例如，疏水性)及投予途徑之多個因素而改變。舉例而言，本發明化合物可提供於含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 非經腸投予之化合物的水性生理緩衝溶液中。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μ g 至約 1 g。在一些實施方案中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進程程度、特定患者之整體健康狀態、所選化合物的相對生物功效、賦形劑的調配及其投予途徑之變數。可自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推有效劑量。

【00255】 本發明之組成物可進一步包括一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，該等額外醫藥劑之實例如上文所列舉。

【00256】 在一些實施方案中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以眼用組成物形式投予。因此，在一些實施方案中，該等方法包括化合物或其醫藥學上可接受之鹽及眼科學上可接受之載劑的投予。在一些實施方案中，眼用組成物為液體組成物、半固體組成物、插入物、膜、微粒或奈米粒子。

【00257】 在一些實施方案中，眼用組成物為液體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為半固體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為局部用組成物。局部用組成物包括(但不限於)液體組成物和半固體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為局部用組成物。在一些實施方案中，局部用組成物包含水溶液、水性懸浮液、軟膏或凝膠。在一些實施方案中，

眼用組成物經局部施用於眼睛之前面、上眼瞼下面、下眼瞼上以及穹窿之中。在一些實施方案中，眼用組成物經滅菌。可藉由如溶液之滅菌過濾的已知技術或藉由在備用安瓿中加熱溶液來實現滅菌。本發明之眼用組成物可進一步含有適用於製備眼用調配物之醫藥賦形劑。此等賦形劑之實例為防腐劑、緩衝劑、螯合劑、抗氧化劑以及用於調節滲透壓之鹽。

【00258】 如本文所用，術語「眼科學上可接受之載劑」係指可含有並釋放化合物或其醫藥學上可接受之鹽且與眼睛相容之任何物質。在一些實施方案中，眼科學上可接受之載劑為水或水性溶液或懸浮液，且亦包括油，諸如用以製得諸如用於眼插入物中之軟膏及聚合物基質的油。在一些實施方案中，組成物可為包含化合物或其醫藥學上可接受之鹽的水性懸浮液。液體眼用組成物(包括軟膏及懸浮液)可具有適於所選投予途徑之黏度。在一些實施方案中，眼用組成物具有約 1,000 厘泊至約 30,000 厘泊之範圍的黏度。

【00259】 在一些實施方案中，眼用組成物可進一步包含以下一或多者：介面活性劑、佐劑、緩衝劑、抗氧化劑、張力調節劑、防腐劑(例如，EDTA、氯化苯甲銜銨(benzalkonium chloride, BAK)、亞氯酸鈉、過硼酸鈉、聚季銜鹽-1)、增稠劑或黏度調節劑(例如，羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙二醇 400、丙二醇羥甲基纖維素、羥丙基瓜爾膠、透明質酸及羥丙基纖維素)及其類似物。調配物中之添加劑可包括(但不限於)氯化鈉、碳酸氫鈉、山梨酸、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定、蓖麻油以及過硼酸鈉。

【00260】 水性眼用組成物(溶液或懸浮液)一般不含生理學或眼科學上有害之組分。在一些實施方案中，組成物中使用純化水或去離子水。可藉由添加任何生理學及眼科學上可接受之 pH 調節酸、鹼或緩衝劑將 pH 調至約 5.0 至 8.5 之範圍內。眼科學上可接受之酸的實例包括乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸、鹽酸及其類似物，且眼科學上可接受之鹼的實例包括氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉、緩血酸胺、三羥甲基胺基甲烷及其類似物。鹽及緩衝劑包括檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉、氯化銜以及上述酸及鹼之混合物。

【00261】 在一些實施方案中，該等方法涉及形成或供應與眼睛外表面接觸的治療劑儲槽。儲槽係指無法經淚液或其他眼睛清除機制快速除去之治療劑源。這允許藉由單次施用在眼睛外表面上之流體中提供連續、持續高濃度之治療劑。不希望受任何理論約束，鹹信吸收及滲透可取決於溶解之藥物濃度以及外部組織與含藥物流體之接觸持續時間。由於藥物藉由眼部流體清除作用及/或吸收至眼睛組織中而移除，故將有更多藥物自儲槽提供(例如溶解)至補充的眼部流體中。因此，儲槽之使用可更易於促進眼組織裝載更多不溶性治療劑。在一些實施方案中，儲槽可維持長達八小時或更長時間。在一些實施方案中，眼用儲槽形式包括(但不限於)水性聚合懸浮液、軟膏以及固體插入物。

【00262】 在一些實施方案中，眼用組成物為軟膏或凝膠。在一些實施方案中，眼用組成物為油基傳遞媒劑。在一些實施方案中，組成物包含添加有通常 0.1%至 2%活性成分之石油或羊毛脂基劑，及賦形劑。常用基劑可包括(但不限於)礦物油、石蠟油及其組合。在一些實施方案中，軟膏係以條狀物形式施用於下眼瞼上。

【00263】 在一些實施方案中，眼用組成物為眼用插入物。在一些實施方案中，眼用插入物為生物學惰性、軟質、生物可蝕性、黏彈性、在暴露於治療劑後對滅菌作用穩定、對空氣源性細菌感染具抗性、生物可蝕性、生物相容性及/或黏彈性的。在一些實施方案中，插入物包含眼科學上可接受之基質，例如聚合物基質。基質典型地為聚合物，且治療劑一般分散於該基質中或結合至該聚合物基質。在一些實施方案中，治療劑可經由共價鍵之溶解或水解自基質緩慢釋放。在一些實施方案中，聚合物具有生物可蝕性(可溶性)且聚合物之溶解速率可控制分散於聚合物中之治療劑的釋放速率。在另一種形式中，聚合物基質為生物可降解聚合物，該生物可降解聚合物諸如藉由水解而分解，從而釋放結合至該聚合物基質或分散於該聚合物基質中之治療劑。在其他實施方案中，可用額外聚合塗層包圍基質及治療劑以進一步控制釋放。在一些實施方案中，插入物包含生物可降解聚合物，諸如聚己內酯(PCL)、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯、耐綸或聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)或任何此等

物質之共聚物。在一些實施方案中，治療劑分散於基質物質中或在用於製備基質物質之單體組成物聚合之前分散於該單體組成物間。在一些實施方案中，治療劑之量為約 0.1%至約 50%，或約 2%至約 20%。在其他實施方案中，使用生物可降解或生物可蝕性聚合物基質，由此用過之插入物無需移除。由於生物可降解或生物可蝕性聚合物降解或溶解，故治療劑得以釋放。

【00264】 在其他實施方案中，眼用插入物包含聚合物，該聚合物包括(但不限於) Wagh 等人, 「Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems」, *Asian J. Pharm.*, 第 12-17 頁 (2008 年 1 月) (該文獻以全文引用之方式併入本文)中所述之聚合物。在一些實施方案中，插入物包含選自以下之聚合物：聚乙炔吡咯啉酮(PVP)、丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物(例如，來自 Rohm 或 Degussa 之 Eudragit®家族聚合物)、羥甲基纖維素、聚丙烯酸、聚(醯胺基胺)樹枝狀聚合物、聚(二甲基矽氧烷)、聚氧化乙烯、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)、聚(乙烯醇)或聚(反丁烯二酸伸丙酯)。在一些實施方案中，插入物包含 Gelfoam® R。在一些實施方案中，插入物為 450 kDa 聚丙烯酸-半胱胺酸結合物。

【00265】 在一些實施方案中，眼用組成物為眼用膜。適用於此等膜之聚合物包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之膜。在一些實施方案中，膜為軟性隱形眼鏡，諸如由 N,N-二乙基丙烯醯胺及與二甲基丙烯酸乙二醇酯交聯之甲基丙烯酸之共聚物製成的軟性隱形眼鏡。

【00266】 在一些實施方案中，眼用組成物包含微球體或奈米粒子。在一些實施方案中，微球體包含明膠。在一些實施方案中，將微球體注射至眼睛之後段、脈絡膜空間之中、鞏膜之中、玻璃體腔內或視網膜下。在一些實施方案中，微球體或奈米粒子包含聚合物，該聚合物包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之聚合物，該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，聚合物為聚葡萄糖胺糖、聚羧酸(諸如聚丙烯酸)、白蛋白粒子、玻尿酸酯、聚衣康酸、聚(丁基)氰基丙烯酸酯、聚己內酯、聚(異丁基)己內酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)或聚(乳酸)。在一些實施方案中，微球體或奈米粒子包含固體脂質粒子。

【00267】 在一些實施方案中，眼用組成物包含離子交換樹脂。在一些實施方案中，離子交換樹脂為無機沸石或合成有機樹脂。在一些實施方案中，離子交換樹脂包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之離子交換樹脂，該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，離子交換樹脂為部分中和之聚丙烯酸。

【00268】 在一些實施方案中，眼用組成物為水性聚合懸浮液。在一些實施方案中，治療劑或聚合懸浮劑懸浮於水性介質中。在一些實施方案中，可調配水性聚合懸浮液，以使其在眼睛中保持與其在投予眼睛之前相同或實質上相同的黏度。在一些實施方案中，可調配水性聚合懸浮液，以便在與淚液接觸時具有增強之膠凝作用。

經標記化合物及檢定方法

【00269】 本發明的另一態係關於本發明之經標記化合物(放射性標記化合物、螢光標記化合物等)，其不僅將適用於成像技術而且亦將適用於活體外及活體內之檢定中，用以定位及定量組織樣品(包括人類)中之 JAK，且用以藉由抑制經標記化合物之結合來鑒別 JAK 配體。因此，本發明包括含有此等經標記化合物之 JAK 檢定。

【00270】 本發明進一步包括本發明之同位素標記化合物。「同位素標記」或「放射性標記」之化合物為一或多個原子經原子品質或質量數不同於在自然界中典型發現的(即，天然存在的)原子品質或質量數之原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之合適的放射性核素包括(但不限於) ^3H (即氚，亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明放射性標記化合物中之放射性核素將視該放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外 JAK 標記及競爭性檢定而言，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 之化合物或將一般最有用。對於放射性成像應用而言， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最有用。

【00271】 應瞭解，「放射性標記」或「標記化合物」為併有至少一種放射性核素之化合物。在一些實施方案中，放射性核素選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、

³⁵S 及 ⁸²Br 組成之群。在一些實施方案中，化合物併有 1 個、2 個或 3 個氬原子。

【00272】 本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法為此項技術中所熟知的，且一般技術者將容易認識到適用於本發明化合物之方法。

【00273】 本發明之經標記化合物可用於鑒別/評估化合物之篩選檢定中。舉例而言，可藉由追蹤標記來監測化合物在與 JAK 接觸時之濃度變化，評估經標記之新合成或鑒別之化合物(即，測試化合物)結合 JAK 的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知結合至 JAK 之另一化合物(即，標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至 JAK 的能力與其結合親和力直接相關。相反地，在一些其他篩選檢定中，標準化合物經標記，而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物的濃度，以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且由此確定測試化合物的相對結合親和力。

套組

【00274】 本發明亦包括可用於例如治療或預防 JAK 相關性疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，該醫藥套組包括一或多個含有醫藥組成物之容器，該醫藥組成物包含治療有效量之本發明化合物。如熟習此項技術者易於瞭解，必要時，此等套組可進一步包括各種習知醫藥套組元件中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。指示待投予組分之量、投予準則及/或關於組分混合之準則的說明(呈插頁或標籤形式)亦可包括於套組中。

【00275】 將藉由具體實施例更詳細地描述本發明。下列實施例係出於說明目的提供，而不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易認識到可更改或修改以得到基本上相同結果之多種非關鍵參數。已發現該等實施例之化合物為根據本文所述之至少一種檢定之 JAK 抑制劑。

實施例

【00276】 下文提供本發明化合物之實驗程式。在 Waters 品質定向分級系統上對一些所製備化合物進行開放獲取製備型 LC-MS 純化。此等系統之關於操作之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。在下列條件下對分離化合物之純度典型地進行分析型液相層析-質譜分析(LCMS)：儀器；Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，2.1×5.0 mm，緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：含 0.025% TFA 之乙腈；梯度 2%至 80%之 B，3 分鐘內，流速 1.5 mL/min。

【00277】 亦藉由如實施例中所示之逆相高效液相層析(RP-HPLC)與 MS 偵測器或急驟層析(矽膠)在製備規模上分離一些所製備之化合物。典型的製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

【00278】 pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，19×100 mm 管柱，用以下洗提：移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]。典型地，30×100 mm 管柱之所用速率為 60 mL/min。

【00279】 pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm，19×100 mm 管柱，用以下洗提：移動相 A：含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A.

Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。典型地，30×100 mm 管柱之所用速率為 60 mL/min。

【00280】亦經由示差掃描熱分析(DSC)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 DSC 儀器條件如下：

【00281】TA 儀器示差掃描熱分析，Q200 型，具有自動取樣器。一般條件：30-350°C，10°C/min；Tzero 鋁樣品盤及蓋；氮氣流速為 50 mL/min。

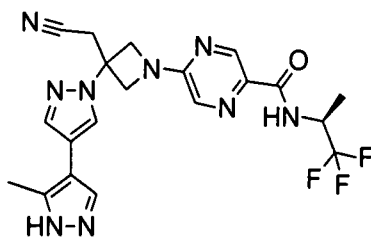
【00282】亦經由熱重分析(TGA)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 TGA 儀器條件如下：

【00283】TA 儀器熱重分析儀，Q500 型。一般方法條件：以 20°C/min 自 20°C 快速上升至 600°C；氮氣吹掃，氣體流速為 40 mL/min，接著吹掃流速平衡；樣品吹掃流速為 60 mL/min；鉑樣品盤。

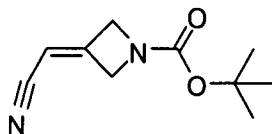
【00284】亦經由 X 射線粉末繞射(XRPD)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 XRPD 儀器條件如下：

【00285】Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)。一般實驗程式：來自銅之 1.054056Å X 射線輻射，具有 K_β 濾光器；X 射線粉末為 30 KV，15 mA；將樣品粉末分散於零背景樣品固持器上。一般量測條件：起始角- 3 度；終止角- 45 度；採樣- 0.02 度；掃描速度- 2 度/分鐘。

實施例 1. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



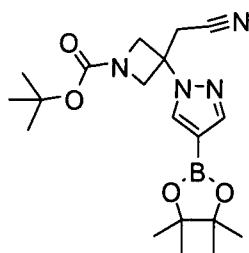
步驟1：3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



【00286】在 0°C 下向 1.0 M 第三丁醇鉀於四氫呋喃(30.7 mL，30.7 mmol)中之溶液中逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(5.20 mL，32.2 mmol)於四

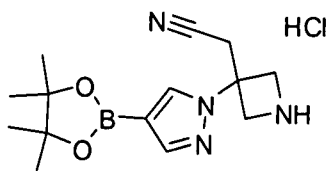
氫呋喃(39 mL)中之溶液。將反應物溫至室溫且隨後再次冷卻至 0°C。向反應混合物中添加 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.0 g, 0.029 mol, 來自 Aldrich)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液。使反應物溫至室溫且攪拌隔夜。用水中止後, 用乙酸乙酯(EtOAc)萃取混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 且減壓蒸發。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-70%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化粗混合物, 得到所需產物(5.40 g, 95%)。C₁₀H₁₄N₂O₂Na 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺: m/z = 217.1; 實驗值: 217.1。

步驟2: 3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



【00287】 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶(0.990 g, 5.10 mmol)、3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL, 2.6 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物之 60°C下加熱 2 小時。冷卻後, 減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物, 得到所需產物(1.68 g, 84.8%)。C₁₅H₂₂BN₄O₄ 之 LCMS 計算值(M-55)⁺: m/z = 333.2; 實驗值: 333.1。

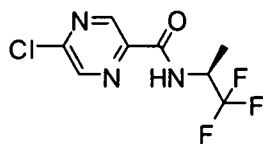
步驟3: {3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽



【00288】 將含 4.0 N HCl 之 1,4-二噁烷(2.0 mL)添加至 3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.68 g, 4.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。反

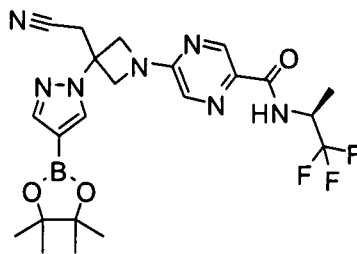
應混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後減壓濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之所需產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟反應中。 $C_{14}H_{22}BN_4O_2$ 之LCMS計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 289.2$ ；實驗值：289.1。

步驟4：5-氯-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺



【00289】將 *N,N*-二異丙基乙胺(1.3 mL, 7.5 mmol)添加至六氟磷酸 5-氯吡嗪-2-甲酸(0.40 g, 2.5 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘(1.0 g, 2.8 mmol)及(2*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺(0.28 g, 2.5 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.47 g, 73%)。 $C_8H_8ClF_3N_3O$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 254.0$ ；實驗值：253.9。

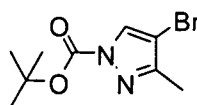
步驟5：5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺



【00290】5-氯-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(254 mg, 1.00 mmol)、{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(325 mg, 1.00 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(401 μ L, 2.30 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓濃縮混合物。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：20-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.49

g, 97%)。C₂₂H₂₈BF₃N₇O₃ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 506.2; 實驗值: 506.1。

步驟6: 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯

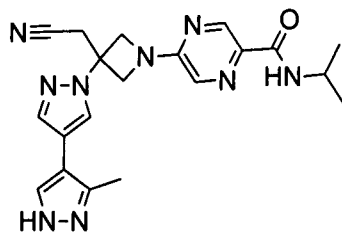


【00291】 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑(0.2 g, 1 mmol)、二碳酸二第三丁酯(0.30 g, 1.4 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.02 g, 0.1 mmol)及三乙胺(0.26 mL, 1.9 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，且藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化，得到所需產物(0.32 g)。C₅H₆BrN₂O₂ 之 LCMS 計算值(M-55)⁺: m/z = 205.0; 實驗值: 204.9。

步驟7: 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

【00292】 5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(27.0 mg, 0.0533 mmol)、4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.059 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol)及碳酸鈉(17.0 mg, 0.160 mmol)於 1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(0.8 mL)中之混合物在氮氣下在 100°C 下攪拌隔夜。過濾反應混合物，且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm。C₂₀H₂₁F₃N₉O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 460.2; 實驗值: 460.0。

實施例2. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：5-氯-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

【00293】 將 *N,N*-二異丙基乙胺(2.6 mL, 15 mmol)添加至 5-氯吡嗪-2-甲酸(0.80 g, 5.0 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷(2.46 g, 5.56 mmol)及 2-丙胺(0.47 mL, 5.6 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液處理，且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+1)^+$: $m/z = 200.1$ ；實驗值：200.1。

步驟2：5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

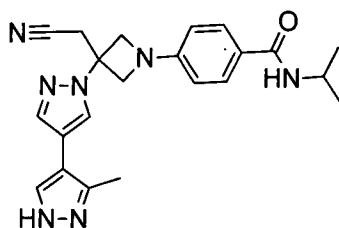
【00294】 5-氯-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(200 mg, 1.00 mmol)、{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(325 mg, 1.00 mmol，來自實施例 1 步驟 3)及 *N,N*-二異丙基乙胺(401 μL , 2.30 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓濃縮混合物。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：20-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.26 g, 58%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BN}_7\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+1)^+$: $m/z = 452.3$ ；實驗值：452.2。

步驟3：5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

【00295】 將反應小瓶中之 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15.7 mg, 0.0600 mmol)、5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊

環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(25.8 mg, 0.0571 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2.3 mg, 0.0028 mmol)及磷酸鉀(0.036 g, 0.17 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.2 mL)中之混合物脫氣且密封。該混合物在 110°C 下加熱 3 小時。冷卻後，混合物以甲醇稀釋，過濾且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{20}H_{24}N_9O$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: m/z = 406.2；實驗值：406.1。

實施例3. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸乙酯

【00296】 4-氟苯甲酸乙酯(0.841 g, 5.00 mmol, 來自 Aldrich)、氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(0.438 g, 4.00 mmol, 來自 Aldrich)及碳酸鉀(1.38 g, 9.98 mmol)於二甲亞砜(4 mL)中之混合物在 180°C 下加熱 2 小時。冷卻後，混合物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0-50%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.643, 72.6%)。 $C_{12}H_{16}NO_3$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: m/z = 222.1；實驗值：222.1。

步驟2：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸

【00297】 1-[4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基]-2-甲氧基乙酮(1.33 g, 6.00 mmol)及單水合氫氧化鋰(504 mg, 12.0 mmol)於水(4 mL)、甲醇(3 mL)及 THF (6 mL)中之混合物在 40°C 下攪拌隔夜。混合物以 3 N HCl 水溶液(約 4 mL)中和至 pH 約 7，用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物(1.10 g, 94.9，其不經進一步純化即直接用於

下一步驟中。 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 194.1$; 實驗值: 194.1。

步驟3: 4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-異丙基苯甲醯胺

【00298】 將六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂(4.64 g, 10.5 mmol, 來自 Aldrich)添加至 4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸(1.93 g, 10.0 mmol)、2-丙胺(4.26 mL, 50.0 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(3.88 g, 30.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。混合物在室溫下攪拌 2 小時, 且用二氯甲烷稀釋。混合物以 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度: 0-50%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物, 得到所需產物(2.21 g, 94.3%)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 235.1$; 實驗值: 235.1。

步驟4: *N*-異丙基-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲醯胺

【00299】 向乙二醯氯(1.05 mL, 12.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中逐滴添加二甲亞砷(1.71 mL, 24.1 mmol)。混合物在-78°C 下攪拌 10 分鐘。隨後添加 4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-異丙基苯甲醯胺(1.72 g, 7.34 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液。在-78°C 下攪拌混合物 1 小時, 且隨後添加三乙胺(7.04 mL, 50.5 mmol)。在-78°C 下再攪拌混合物 1.5 小時。混合物以 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且減壓濃縮。用乙醚洗滌沈澱物且藉由過濾收集, 得到所需產物(1.32 g, 77%), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 233.1$; 實驗值: 233.1。

步驟5: 4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺

【00300】 在-6 至 0°C 下經 10 分鐘時期向第三丁醇鉀於四氫呋喃(7.10 mL, 7.10 mmol)中之 1.0 M 經冷卻(-6 - 0°C)溶液中逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(1.20 mL, 7.43 mmol, 來自 Aldrich)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。使反應物升溫且在室溫下攪拌 1 小時。再次在-6°C 下冷卻反應混合物。隨後經 10 分鐘時期向反應混合物中添加 *N*-異丙基-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲醯胺(1.30 g, 5.60 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在此期間反應混合物之溫度介於-5 至 0°C 之間。使反應物溫至室溫且攪拌 3 小時。反應混合物

經由矽膠墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液，且用乙醚處理殘餘物。藉由過濾收集所形成之沈澱物，得到 0.60 g 所需產物。減壓濃縮母液。藉由以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：30-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.21 g)。總產物為 0.81 g (57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.88 (p, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 4.62 (dt, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。C₁₅H₁₈N₃O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: *m/z* = 256.1；實驗值：256.1。

步驟6：4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基苯甲醯胺

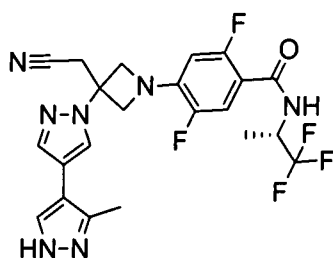
【00301】 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(2.98 g, 15.3 mmol)、4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺(4.00 g, 15.7 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.17 g, 7.68 mmol)於異丙醇(10 mL)中之混合物在 70°C 下加熱 1 小時。將混合物冷卻至 35°C。向懸浮液中添加 30 ml 甲基第三丁基醚(MTBE)，且在室溫下攪拌 1 小時。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用 MTBE 洗滌且減壓乾燥，得到所需產物(6.2 g, 89.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。C₂₄H₃₃BN₅O₃ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: *m/z* = 450.3；實驗值：450.3。

步驟7：4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺三氟乙酸鹽

【00302】 將反應小瓶中之 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15.7 mg, 0.0600 mmol)、4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基苯甲醯胺(25.7 mg, 0.0571 mmol)、磷酸鉀(36.4 mg, 0.171 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]

二氯鈹(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2.33 mg, 0.00286 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.2 mL)中之混合物脫氣且密封。該混合物在 110°C 下加熱 3 小時。冷卻後，混合物以甲醇稀釋，過濾且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{22}H_{26}N_7O$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 404.2；實驗值：404.1。

實施例4. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：2,4,5-三氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

【00303】向 2,4,5-三氟苯甲酸(5.00 g, 28.4 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(40 μ L)，接著添加乙二醯氯(3.60 mL, 42.6 mmol)。90 分鐘後，減壓移除揮發物。將殘餘物與乙腈(50 mL)一起共蒸發。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中。將此溶液逐滴添加至(2*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(5.52 g, 36.9 mmol) (來自 Synquest, 98% ee)於甲苯(100 mL)及 0.5 M 氫氧化鈉水溶液(142 mL, 71.0 mmol)中之經冷卻(冰浴)混合物中。添加後，移除冰浴，且使反應物溫至室溫。將反應物攪拌隔夜。分離有機層。用二氯甲烷(50 mL)萃取水層。經合併之有機層以 20%鹽水(75 mL)及水(2 $\times$ 75 mL)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到所需產物(6.49 g, 84%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.50 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm。 $C_{10}H_8F_6NO$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 272.0；實驗值：272.0。

步驟2：2,5-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

【00304】 2,4,5-三氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(6.39 g, 23.6 mmol)、氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(3.19 g, 28.3 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(8.81 mL, 58.9 mmol)於乙腈(25 mL)中之混合物在 80 °C 下攪拌 2 小時。反應混合物以 EtOAc (75 mL)稀釋且用 1 N HCl (50 mL)、1 N NaHCO₃ (60 mL)、20%鹽水(50 mL)及水(75 mL)洗滌。用 EtOAc (100 mL)萃取水層。將有機層合併，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到所需產物(7.59 g, 91.8%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (dp, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm。C₁₃H₁₄F₅N₂O₂ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: *m/z* = 325.1；實驗值：325.1。

步驟3：2,5-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

【00305】 在室溫下向 2,5-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(7.57 g, 23.3 mmol)於二氯甲烷(93 mL)中之溶液中添加二乙酸碘苯(9.40 g, 29.2 mmol)及 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基(1.82 g, 11.7 mmol) (TEMPO)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物以 EtOAc (100 mL)稀釋，用 0.5 N NaHCO₃ (2×80 mL)、20% 鹽水(100 mL)及水(100 mL)洗滌。用乙酸乙酯(75 mL)萃取水層。將有機萃取物合併，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於以含 0%至 5%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到粗產物，其自 MTBE (50 mL)及庚烷(100 mL)中再結晶，得到呈無色固體狀之所需產物(5.44 g, 72%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 12.1, 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm。C₁₃H₁₂F₅N₂O₂ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: *m/z* = 323.1；實驗值：323.0。

步驟4：4-[3-(氟基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

【00306】 將氰基甲基膦酸二乙酯(1.95 mL, 11.8 mmol)逐滴添加至用四氫呋喃(12 mL)稀釋的第三丁醇鉀於 THF (11.8 mL, 11.8 mmol)中之 1.0 M 經冷卻(冰浴)溶液中。移除冰浴且使反應物溫至室溫，且攪拌 90 分鐘。再次用冰浴冷卻反應溶液。隨後經 12 分鐘添加上述製備之溶液至 2,5-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(4.00 g, 12.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之經冷卻(冰浴)溶液中。攪拌反應混合物 30 分鐘。移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後藉由添加 20% 鹽水(75 mL)及乙酸乙酯(75 mL)中止。分離有機層。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。經合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0%至 30%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(2.6 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 - 8.37 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+1$) $^+$: $m/z = 346.1$ ；實驗值：346.1。

步驟5：4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

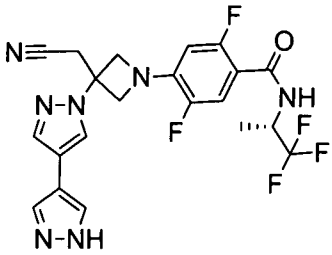
【00307】 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(1.00 g, 5.15 mmol)、4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(1.78 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL, 2.1 mmol)於乙腈(20.2 mL)中之混合物在 50°C 下加熱隔夜。冷卻後，減壓移除溶劑。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+1$) $^+$: $m/z = 540.2$ ；實驗值：540.1。

步驟6：4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽

【00308】 4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙

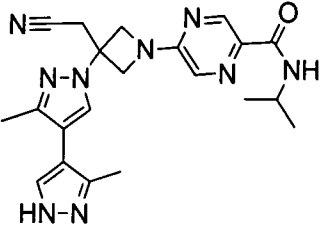
基]苯甲醯胺(28.8 mg, 0.0533 mmol)、4-溴-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.059 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol)及碳酸鈉(17.0 mg, 0.160 mmol)於 1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(0.8 mL)中之混合物在氮氣下在 100°C 下攪拌隔夜。用乙酸乙酯萃取反應混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件) 來純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。C₂₂H₂₁F₅N₇O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 494.2；實驗值：494.0。

實施例5. 4-[3-(1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)-3-(氟基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



【00309】 使用與關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1*H*-吡唑及 4-{3-(氟基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺起始來製備此化合物。C₂₁H₁₉F₅N₇O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 480.2；實驗值：480.0。

實施例6. 5-[3-(氟基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1: 3-(氟基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【00310】 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑

(1.06 g, 5.10 mmol)、3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL, 2.6 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在 60°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{16}H_{24}BN_4O_4$ 之 LCMS 計算值($M-55$)⁺: $m/z = 347.2$ ；實驗值：347.1。

步驟2：{3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽

【00311】 將含 4.0 N HCl 之二噁烷(3 mL)添加至 3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮混合物，得到呈鹽酸鹽形式之粗產物。 $C_{15}H_{24}BN_4O_2$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 303.2$ ；實驗值：303.1。

步驟3：5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

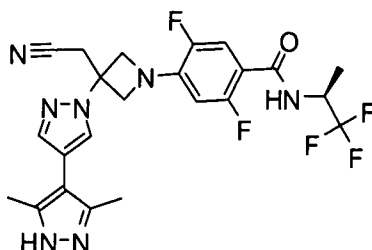
【00312】 {3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(0.43 g, 1.3 mmol)、5-氯-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(0.24 g, 1.2 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.63 mL, 3.6 mmol)於第三丁醇(12 mL, 120 mmol)中之混合物在 100°C 下加熱 4 小時。冷卻後，減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{23}H_{33}BN_7O_3$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 466.3$ ；實驗值：466.2。

步驟4：5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

【00313】 使用與關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑及 5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

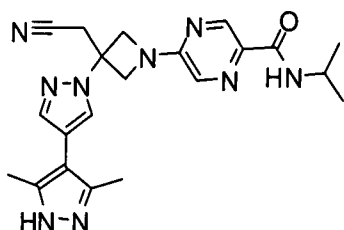
起始來製備此化合物。C₂₁H₂₆N₉O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 420.2 ; 實驗值: 420.1。

實施例7. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺



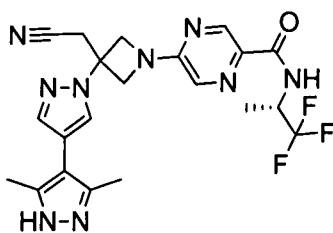
【00314】 4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(329 mg, 0.610 mmol, 來自實施例 4 步驟 5)、4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡啶(206 mg, 1.18 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (110 mg, 0.098 mmol)及碳酸鈉(320 mg, 3.0 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)/水(5 mL)中之混合物用氮氣吹掃且在 110°C 下攪拌 1 小時。反應混合物以 EtOAc 稀釋, 用水及鹽水洗滌, 濃縮。首先利用矽膠(依次以 0-100% EtOAc/己烷及 10% 甲醇/二氯甲烷洗提), 且隨後藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱, 以含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提, 流速為 60 mL/min)來純化殘餘物, 得到所需產物(30 mg, 9.7%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.34 (1H, m), 6.61 (1H, s), 4.77 (1H, m), 4.62 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.64 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.31 (6H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。C₂₃H₂₃F₅N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 508.2 ; 實驗值: 508.0。

實施例8. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺



【00315】 5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(256 mg, 0.567 mmol, 來自實施例 2 步驟 2)、4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡啶(119 mg, 0.681 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 - (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈾(1:1) (67 mg, 0.085 mmol)及碳酸銨(550 mg, 1.7 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(1 mL)中之混合物用氮氣吹掃三次。將反應物加熱至 53°C 持續 2 小時。混合物以 EtOAc 稀釋, 用鹽水洗滌, 濃縮。首先利用矽膠(依次以 0-100% EtOAc/己烷及 10% 甲醇/二氯甲烷洗提), 且隨後藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱, 以含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提, 流速為 60 mL/min) 來純化所得殘餘物, 得到所需產物(0.1 g, 40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.12 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.71 (1H, s), 4.72 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.08 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.16 (6H, d, *J* = 6.5 Hz) ppm。C₂₁H₂₆N₉O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 420.2; 實驗值: 420.0。

實施例9. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. [3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈鹽酸鹽

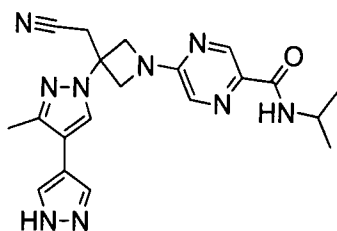
【00316】 用 N₂ 吹掃 3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(381 mg, 0.981 mmol, 來自實施例 1 步驟 2)、4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡啶(206 mg, 1.18 mmol)、*tert*-丁基三苯基膦鎢(0) (110 mg, 0.098 mmol)及碳酸鈉(310 mg, 2.9 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物且在 110°C 下攪拌 2 小時。將反應混合

物過濾，用 EtOAc 稀釋，隨後用水洗滌。將有機層濃縮且利用矽膠(依次用 0-100% EtOAc/己烷及 0-10% MeOH/二氯甲烷洗提)純化，得到 3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(90 mg, 26%)。C₁₈H₂₅N₆O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 357.2; 實驗值: 357.2。在室溫下用含 4.0 M 氯化氫之二噁烷(1.2 mL, 4.9 mmol)溶液之二氯甲烷(1 mL)處理此中間物 2 小時。將混合物汽提至乾燥，得到所需產物。C₁₃H₁₇N₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 257.1; 實驗值: 257.1。

步驟2. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

【00317】 [3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈鹽酸鹽(13 mg, 0.039 mmol)、5-氯-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(11 mg, 0.043 mmol, 來自實施例 1 步驟 4)及 *N,N*-二異丙基乙胺(28 μL, 0.16 mmol)於第三丁醇(1 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後，用 MeOH 稀釋混合物且利用製備型 LCMS (pH=2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物(4.1 mg, 22%)。C₂₁H₂₃F₃N₉O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 474.2; 實驗值: 474.0。

實施例10. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1: 4-溴-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯

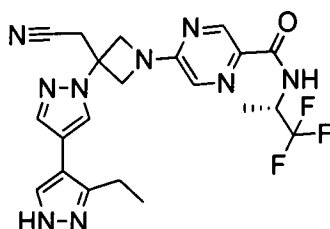
【00318】 藉由使用關於實施例 1 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1*H*-吡啶起始來製備此化合物。C₄H₄BrN₂O₂ 之 LCMS 計算值(M-55)⁺: m/z = 191.0; 實驗值: 190.9。

步驟2: 5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷

-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

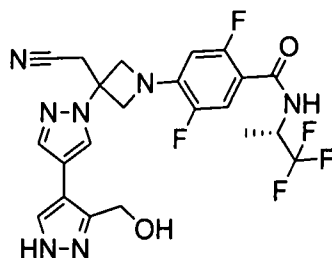
【00319】藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯及 5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。C₂₀H₂₄N₉O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 406.2；實驗值：406.1。

實施例11. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-乙基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



【00320】藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(實施例 1，步驟 5)及 4-溴-3-乙基-1*H*-吡啶起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。C₂₁H₂₃F₃N₉O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 474.2；實驗值：474.0。

實施例12. 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：(4-溴-1*H*-吡啶-5-基)甲醇

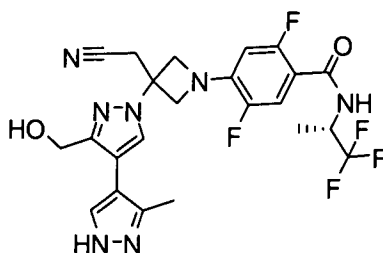
【00321】將四氫硼酸鈉(0.13 g，3.4 mmol)添加至 4-溴-1*H*-吡啶-5-甲

醛(0.30 g, 1.7 mmol, 來自 Maybridge)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。反應混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。反應混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液中止, 且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到粗產物, 其不經進一步純化即直接用於下一步驟反應中。C₄H₆BrN₂O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 177.0; 實驗值: 176.9。

步驟2: 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽

【00322】藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式, 自 4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺及 (4-溴-1*H*-吡啶-3-基)甲醇起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。C₂₂H₂₁F₅N₇O₂ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 510.2; 實驗值: 510.0。

實施例13. 4-{3-(氰基甲基)-3-[3-(羥基甲基)-3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺



步驟1. 4-溴-1-{3-(氰基甲基)-1-[2,5-二氟-4-({[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基]羰基}苯基)氮雜環丁烷-3-基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

【00323】向微波小瓶中添加異丙醇(10 mL)、4-溴-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(來自 ChemBridge) (788 mg, 3.60 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(48.9 μL, 0.327 mmol)及 4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(來自實施例 4 步驟 4, 1.13 g, 3.27 mmol)。反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後, 在真空中移除溶劑。利用急驟層析(以含 0-35% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提)純化殘餘物, 得到呈白色泡沫狀之所需產物。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.47

(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 12.5$ 及 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 11.9$ 及 7.3 Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 15.5$ 及 7.8 Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.31 (m, 6H) ppm。
 $C_{21}H_{20}BrF_5N_5O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: $m/z = 564.1$ ；實驗值：563.8。

步驟2. 1-{3-(*氰基甲基*)-1-[2,5-二氟-4-({[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-3-甲酸乙酯

【00324】向微波小瓶中裝入第三丁醇(1.2 mL)及水(1.2 mL)、氟化鉀(683 mg, 4.50 mmol)、4-溴-1-{3-(*氰基甲基*)-1-[2,5-二氟-4-({[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(725 mg, 1.28 mmol)及 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(401 mg, 1.93 mmol)，接著裝入 Pd-127 (49 mg, 0.064 mmol) (來自 Johnson Mathew)。反應混合物在 85°C 下加熱 48 小時。將反應物冷卻至室溫，用水及乙酸乙酯稀釋。用乙酸乙酯萃取水層。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮。利用急驟層析(用含 30-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提)純化所得殘餘物，得到呈油狀之所需產物。 $C_{25}H_{25}F_5N_7O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: $m/z = 566.2$ ；實驗值：566.0。

步驟3. 4-{3-(*氰基甲基*)-3-[3-(*羥基甲基*)-3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

【00325】向 1-{3-(*氰基甲基*)-1-[2,5-二氟-4-({[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-3-甲酸乙酯(35 mg, 0.062 mmol)於 THF (0.5 mL)中之溶液中添加 2.0 M 四氫硼酸鋰之 THF (0.12 mL, 0.25 mmol)溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水緩慢地中止反應。用乙酸乙酯萃取水層。濃縮有機層。利用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提，流速為 60 mL/min)純化所得殘餘物，得到所需產物。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 8.9$ 及 2.0 Hz, 2H), 3.38 (s,

2H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 $C_{23}H_{23}F_5N_7O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 524.2$; 實驗值 : 524.0。

實施例 14. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 1)

【00326】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(24.8 mg, 0.0489 mmol)中添加乙醇(0.3 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.064 mL, 1 M, 0.064 mmol, 1.3 當量)且攪拌混合物 2 分鐘以形成漿液。隨後連續攪拌此漿液隔夜。過濾此混合物, 且用甲基第三丁基醚(MTBE)洗滌濾餅。將該濾餅風乾, 得到標題鹽(26.3 mg, 88.9%)。測定磷酸鹽之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖且示於圖 1 中。2 θ 峰之清單提供於下文表 2 中。

表 2

2 θ	高度	H%
6.848	841	64.7
8.225	135	10.4
11.778	214	16.5
12.854	378	29.1
13.577	543	41.7
14.741	157	12.1
15.967	589	45.3
16.557	1061	81.6
17.425	216	16.6
18.021	299	23
19.907	1139	87.6
20.791	1300	100
21.267	248	19.1
22.556	168	12.9
23.77	949	73
24.667	716	55.1

25.698	913	70.2
26.159	434	33.4
27.392	140	10.8
28.647	199	15.3
29.667	251	19.3
30.411	333	25.6
31.213	141	10.9
32.115	84	6.5
32.893	170	13.1
33.572	109	8.4
34.449	108	8.3
35.264	82	6.3
35.741	78	6
36.709	170	13.1
37.381	103	7.9
38.828	63	4.9
39.443	117	9
40.559	88	6.8
41.227	88	6.8
43.396	61	4.7
44.1	90	6.9

實施例 15. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 2)

【00327】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(24.6 mg, 0.0485 mmol)中添加乙腈(0.3 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.063 mL, 1 M, 0.063 mmol, 1.3 當量)且攪拌混合物 2 小時以形成漿液，隨後連續攪拌隔夜。過濾此混合物，且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(26.27 mg, 89.5%)。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 2 中。2θ 峰之清單提供於下文表 3 中。

表 3

2θ	高度	H%
----	----	----

6.884	499	54.1
8.305	90	9.7
11.868	165	17.9
12.945	302	32.8
13.685	411	44.6
14.831	125	13.6
16.116	368	40
16.656	818	88.8
17.528	184	19.9
18.135	278	30.1
20.003	845	91.7
20.898	921	100
21.335	178	19.3
22.409	139	15.1
22.701	135	14.6
23.894	711	77.2
24.796	535	58.1
25.821	778	84.4
26.266	245	26.6
27.483	122	13.2
28.742	160	17.4
29.761	208	22.6
30.539	237	25.7
31.331	111	12
32.176	55	5.9
33.026	134	14.5
33.714	88	9.5
34.542	69	7.5
35.263	60	6.5
35.829	48	5.3
36.838	108	11.8
37.369	64	7
38.956	53	5.8
39.631	89	9.7
40.7	75	8.2
41.298	71	7.7
43.504	54	5.9
44.228	76	8.3

實施例 16. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 3)

【00328】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(98.93 mg，0.195 mmol)中添加異丙醇(1.23 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.273 mL，1 M，0.273 mmol，1.4 當量)且在 70℃下攪拌混合物 1 小時以形成漿液。隨後將此漿液冷卻至室溫且攪拌隔夜。過濾此混合物，且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(109.1 mg，92.4%)。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 3 中。2θ 峰之清單提供於下文表 4 中。

表 4

2θ	高度	H%
6.856	1268	100
8.237	133	10.5
11.765	209	16.5
12.859	343	27
13.596	472	37.2
14.74	127	10
15.931	403	31.8
16.569	912	72
17.425	177	13.9
17.964	80	6.3
18.495	117	9.2
19.926	876	69
20.783	865	68.2
21.274	197	15.6
22.561	152	12
23.727	634	50
24.637	370	29.2
25.706	443	35

26.157	290	22.9
27.597	117	9.3
28.627	120	9.5
29.682	151	11.9
30.389	186	14.6
31.186	103	8.1
32.128	55	4.3
32.872	98	7.7
33.483	72	5.7
34.435	87	6.8
35.257	42	3.3
35.742	56	4.4
36.667	95	7.5
37.413	84	6.7
39.574	56	4.4
41.182	60	4.8
44.124	64	5

實施例 17. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 4)

步驟 1. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(粗)

【00329】 在 50℃ 下經 18 分鐘向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(405.0 g, 798.1 mmol)於甲醇(520.0 mL)及異丙醇(2550.0 mL)中之澄清溶液中添加 85%磷酸(119.65 g, 1037.8 mmol)於異丙醇(120.0 mL)中之水溶液，形成漿液。所得漿液在 50℃ 下攪拌 1 小時。隨後經 40 分鐘添加正庚烷(4050.0 mL)至漿液中，同時保持漿液之內部溫度介於 46℃ 至 53℃ 之間。添加正庚烷後，將漿液逐漸冷卻至室溫且在室溫下攪拌 19 小時。隨後藉由過濾收集固體，依次用異丙醇與正庚烷之混合物(以體積計為 3:10, 2×700 mL)及正庚烷(3×550 mL)洗滌，且在室溫下在真空下乾燥，得

到粗製 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(434.6 g, 89.9%產率)。

步驟 2. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(經純化)

【00330】 在室溫下向配備有頂置式攪拌機構及經 Teflon 塗佈之熱電偶的 22 L 圓底燒瓶中添加步驟 1 之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(958.3 g, 1583 mmol)及甲醇(MeOH, 9583.0 mL)。將所得漿液加熱至 50°C, 得到澄清的淺橙色溶液。將該溶液拋光過濾, 再轉移至 22 L 燒瓶中且加熱至回流以經 70 分鐘蒸餾出甲醇(4793 g, 6090 mL)。隨後經 30 分鐘添加異丙醇(7700 mL)至燒瓶, 同時保持溶液溫度介於 50°C 至 65°C 之間。在異丙醇完全添加後, 逐份添加正庚烷(14400 mL), 同時經 2.5 小時保持溶劑混合物(MeOH、IPA 及正庚烷)之平緩蒸餾。蒸餾出總共 10818 g (15000 mL)溶劑混合物。將所得漿液逐漸冷卻至室溫, 且在室溫下攪拌 17 小時。藉由過濾收集固體, 依次用異丙醇與正庚烷之混合物(以體積計 1:5, 3000 mL)及正庚烷(3×4000 mL)洗滌, 且在室溫下在真空下乾燥, 得到呈灰白色結晶粉末形式之標題化合物(925.7 g, 96.6%產率)。

【00331】 藉由 ¹H NMR 顯示磷酸鹽為 1:1 鹽且藉由 XRPD 確定結晶度。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.35 (br. s, 4H), 8.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.8, 156.7 (d, *J*_{CF} = 246.5 Hz), 146.9 (d, *J*_{CF} = 236.1 Hz), 141.6 (dd, *J*_{CF} = 13.0, 11.7 Hz), 140.3, 138.3, 125.8 (q, *J*_{CF} = 281.8 Hz), 125.6, 117.2, 116.4 (dd, *J*_{CF} = 22.3, 4.6 Hz), 115.1, 111.3 (dd, *J*_{CF} = 15.7, 5.8 Hz), 107.7, 102.0 (dd, *J*_{CF} = 29.5, 4.5 Hz), 62.3, 57.7, 57.7, 45.8 (q, *J*_{CF} = 30.5 Hz), 27.0, 13.3 (d,

$J_{CF} = 1.7 \text{ Hz}$), $11.7^\circ \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}$ (MW 計算值 507.46); LCMS: (EI) m/e 508.1 ($M^+ + H$)。DSC 顯示在約 227.62°C (開始於 224.45°C) 出現尖銳熔融峰，如圖 4A 中所示。標題化合物顯示達 200°C 時重量損失為 0.129%，如圖 4B 中所示。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 4C 中。2 θ 峰之清單提供於下文表 5 中。

表 5

2 θ	高度	H%
6.805	8160	100
7.278	56	0.7
8.164	230	2.8
11.065	68	0.8
11.685	1060	13
12.798	260	3.2
13.512	920	11.3
14.667	110	1.3
15.923	686	8.4
16.49	2186	26.8
17.022	236	2.9
17.292	111	1.4
17.991	137	1.7
18.448	703	8.6
19.827	1407	17.2
20.677	2119	26
21.236	199	2.4
22.079	275	3.4
22.421	406	5
23.592	2119	26
24.635	424	5.2
25.317	296	3.6
25.64	674	8.3
26.161	363	4.5
27.284	94	1.2
27.989	198	2.4
28.628	118	1.4
29.63	135	1.7
30.419	455	5.6

32.099	60	0.7
32.832	148	1.8
33.346	166	2
34.436	447	5.5
35.711	117	1.4
36.719	295	3.6
37.349	135	1.7
38.802	53	0.6
39.585	108	1.3
40.565	64	0.8
41.224	260	3.2
42.44	68	0.8

實施例 18. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽(程式 1)

【00332】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(97.64 mg, 0.192 mmol)中添加 2-丁醇(1.2 mL)且攪拌混合物 2 分鐘，得到澄清溶液。添加含鹽酸之異丙醇/乙酸異丙酯(0.29 mL, 1 M 於 IPA/IPAc 中，來自 3.7 M HCl 之 IPAc 溶液，0.29 mmol, 1.5 當量)，得到澄清溶液。攪拌此溶液 6 分鐘，形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。該濾餅在 45-50°C 下在真空下乾燥 12 小時，得到標題鹽(97.8 mg, 93.4%)。DSC 顯示在約 213.07°C(開始於 209.22°C)出現尖銳熔融峰，如圖 5A 中所示。標題化合物顯示達約 210°C 時重量損失為 4.635%，如圖 5B 中所示。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 5C 中。2θ 峰之清單提供於下文表 6 中。

表 6

2θ	高度	H%
7.067	208	38
12.234	289	53
13.716	308	56.4

14.48	133	24.4
14.784	295	54
15.459	289	52.9
16.259	181	33.1
16.609	359	65.7
17.121	347	63.5
19.486	129	23.5
20.439	147	27
21.259	95	17.4
22.865	223	40.8
23.857	335	61.3
24.771	546	100
25.704	204	37.4
26.496	284	51.9
27.429	334	61.1
28.354	194	35.6
28.71	106	19.3
31.472	70	12.8
31.84	117	21.4
34.09	117	21.5
40.551	58	10.6
41.48	75	13.8
44.075	53	9.7

實施例 19. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽(程式 2)

【00333】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(52.12 mg, 0.103 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)且攪拌混合物 3 分鐘以形成澄清溶液。隨後添加含鹽酸之異丙醇/乙酸異丙酯(0.144 mL, 1 M 於 IPA/IPAc 中, 來自 3.7 M HCl 之 IPAc 溶液, 0.144 mmol, 1.4 當量), 得到澄清溶液。攪拌此溶液 6-8 分鐘, 形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾, 得到標題鹽(51.2 mg, 91.6%)。

測定鹽酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 6 中。2θ 峰之清單提供於下文表 7 中。

表 7

2θ	高度	H%
6.967	164	47.1
12.082	267	76.8
13.388	202	58
13.71	150	43.1
14.831	101	29.1
15.438	97	27.9
16.243	174	50.1
16.634	348	100
16.97	189	54.2
17.576	76	21.8
19.672	96	27.5
20.758	141	40.6
21.163	94	27.1
22.879	110	31.7
23.928	115	33
24.735	128	36.8
25.097	149	42.9
26.444	120	34.4
26.767	112	32.2
27.416	147	42.3
28.344	105	30.2
28.686	105	30.2
29.508	58	16.7
30.156	67	19.2
31.853	50	14.3
41.126	44	12.7

實施例 20. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽

【00334】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(54.74 mg, 0.108 mmol)中添加異丙醇(0.6 mL)且攪拌混合物 3 分鐘，得到澄清溶

液。添加含氫溴酸之異丙醇/水(0.151 mL，1 M IPA/水，來自 48% HBr 之水溶液，0.144 mmol，1.4 當量)，得到澄清溶液，隨後攪拌約 8 分鐘，形成漿液。在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(53.12 mg，83.7%)。DSC 顯示在約 203.19°C(開始於 199.26°C)出現尖銳熔融峰，如圖 7A 中所示。標題化合物顯示達約 100°C 時僅輕微重量損失，如圖 7B 中所示。測定氫溴酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 7C 中。2θ 峰之清單提供於下文表 8 中。

表 8

2θ	高度	H%
7.007	254	36.6
12.179	139	20.1
12.445	116	16.8
13.468	86	12.4
14.377	297	42.9
15.042	65	9.4
15.622	192	27.6
16.211	140	20.1
17.051	281	40.5
17.407	87	12.5
18.5	62	8.9
19.583	121	17.5
20.222	308	44.4
21.104	347	50
22.821	376	54.2
23.484	338	48.8
23.663	137	19.8
24.279	137	19.8
24.889	693	100
25.425	171	24.7
25.99	76	11
26.62	203	29.3
27.095	330	47.6
27.483	116	16.7
28.208	382	55.1
28.572	159	22.9

29.801	134	19.3
30.33	89	12.8
31.278	160	23
31.971	66	9.5
33.731	118	17.1
34.608	103	14.8
35.638	68	9.8
36.746	111	16
38.497	72	10.3
39.297	112	16.2
40.476	98	14.2
41.364	169	24.4
43.37	68	9.8
43.804	60	8.7

實施例 21. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽(程式 1)

【00335】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(47 mg, 0.103 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)且攪拌混合物 3 分鐘，得到澄清溶液。添加含硫酸之異丙醇(0.5 M，於 IPA 中，來自 98%硫酸，0.051 mmol，0.55 當量)，得到澄清溶液，隨後攪拌 6-8 分鐘以形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(18.84 mg, 33.6%)。DSC 顯示在 136.16°C 及 146.97°C(開始於 122.15°C)出現兩個吸熱峰且在 259.16°C(開始於 255.09°C)出現尖銳吸熱峰，如圖 8A 中所示。測定硫酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 8B 中。2θ 峰之清單提供於下文表 9 中。

表 9

2θ	高度	H%
3.742	151	18.4
7.322	228	27.7
9.892	93	11.3

12.57	74	9
13.642	56	6.8
14.713	341	41.4
16.307	81	9.8
17.412	60	7.3
18.978	125	15.2
19.628	823	100
20.982	73	8.9
21.256	212	25.8
22.041	66	8
24.625	691	84
25.902	66	8
26.529	123	15
27.083	174	21.1
28.18	175	21.2
30.706	91	11.1
32.369	53	6.4
34.766	96	11.6
38.298	50	6
38.663	74	9
42.485	48	5.8

實施例 22. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽(程式 2)

【00336】 向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(27.91 mg, 0.055 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)以形成澄清溶液。添加硫酸水溶液(1.0 M, 0.06 mmol, 1.09 當量)且攪拌所得混合物以形成漿液。將此漿液加熱至 60°C 且攪拌，得到澄清溶液。將該溶液冷卻至室溫且連續攪拌隔夜。過濾所得混合物且用 MTBE 洗滌濾餅。隨後將該濾餅乾燥，得到標題鹽。測定硫酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 9 中。2θ 峰之清單提供於下文表 10 中。

表 10

2θ	高度	H%
----	----	----

4.843	191	22.5
7.313	218	25.8
9.856	116	13.7
12.556	95	11.2
13.61	57	6.8
14.703	361	42.6
15.261	64	7.5
16.309	147	17.3
18.941	149	17.6
19.611	847	100
20.952	113	13.3
21.242	241	28.4
21.708	100	11.8
24.609	620	73.2
26.513	130	15.3
27.026	126	14.8
28.19	167	19.7
30.659	86	10.1
32.346	60	7
34.711	108	12.7
38.597	82	9.7
41.082	55	6.4
42.435	43	5.1

實施例 A：活體外 JAK 激酶檢定

【00337】 根據以下活體外檢定(描述於 Park 等人, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104 中), 測試本文中之化合物對 JAK 標靶的抑制活性。使用桿狀病毒在昆蟲細胞中表現具有 N 端 His 標籤之人類 JAK1 (a.a. 837-1142)、JAK2 (a.a. 828-1132)及 JAK3 (a.a. 781-1124)之催化功能域, 且將其純化。藉由量測生物素標記肽之磷酸化來檢定 JAK1、JAK2 或 JAK3 之催化活性。藉由均相時差式螢光(homogenous time resolved fluorescence, HTRF)來檢測磷酸化肽。在 40 微升含有於 50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液中之酶、ATP 及 500 nM 肽的反應物中量測化合物針對各激酶之 IC₅₀, 該 50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液含有 100 mM NaCl、5 mM DTT 及 0.1 mg/mL (0.01%) BSA。對於 1 mM IC₅₀ 量測, 反應物中之 ATP 濃度為 1 mM。在室溫下使反

應進行 1 小時，隨後用含 20 μ L 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20 之檢定緩衝液(Perkin Elmer, Boston, MA)停止該反應。結合至鎔標記之抗體進行 40 分鐘，且利用 Fusion 板讀數器(Perkin Elmer, Boston, MA)量測 HTRF 訊號。關於與實施例之化合物有關的資料，參見表 11。

表 11. JAK 酶檢定之 IC₅₀ 數據(1 mM ATP)

實施例編號	JAK1 IC ₅₀ (nM)*	JAK2 IC ₅₀ (nM)*	JAK2/JAK1
1	+	++++	>10
2	+	++	>10
3	+	+++	>10
4	+	++	>10
5	++	+++	>10
6	+	+++	>10
7	+	++	>10
8	+	++	>10
9	+	++	>10
10	++	+++	
11	++	+++	
12	++	+++	
13	+	+++	>10
17	+	++	>10

*300 nM 或 300 nM 以下(+); >300 nM 至 1000 nM (++) ; >1000 nM (+++) ; >700 nM (++++)

實施例 B：細胞檢定

【00338】 可將依賴於細胞介素及因此 JAK/STAT 訊號轉導進行生長之癌細胞系以每孔 6000 個細胞之密度(96 孔板格式)接種於 RPMI 1640、10% FBS 及 1 nG/mL 適當細胞介素中。可將化合物添加至 DMSO/培養基中之細胞(最終濃度 0.2% DMSO)中且在 37°C、5% CO₂ 下培育 72 小時。依次使用 CellTiter-Glo 發光細胞活力檢定(Promega)及 TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA)定量來評估化合物對細胞活性之影響。使用具有相同檢定讀出之非 JAK 驅動細胞系，平行量測化合物之潛在脫靶作用。所有實驗典型地雙重複進行。

【00339】 亦可使用以上細胞系來研究化合物對 JAK 激酶或潛在下游

受質(諸如, STAT 蛋白質、Akt、Shp2 或 Erk)之磷酸化的影響。可在細胞介素挨餓隔夜後進行此等實驗, 接著用化合物進行短暫的預培育(2 小時或 2 小時以下)且用細胞介素刺激約 1 小時或 1 小時以下。隨後自細胞中提取蛋白質且藉由熟習此項技術者所熟知的技術(包括西方墨點法(Western blotting)或 ELISA)使用可區分磷酸化蛋白質與總蛋白質的抗體來分析。此等實驗可利用正常細胞或癌細胞來研究化合物對腫瘤細胞存活生物學或發炎性疾病介體之活性。舉例而言, 關於後者, 可使用諸如 IL-6、IL-12、IL-23 或 IFN 之細胞介素來刺激 JAK 活化, 從而引起 STAT 蛋白之磷酸化且潛在地引起轉錄概況(由陣列或 qPCR 技術評估)或者蛋白質(諸如 IL-17)之產生及/或分泌。可使用熟習此項技術者常用之技術量測化合物抑制此等細胞介素介導之作用的能力。

【00340】 亦可在細胞模型中測試本文中之化合物, 該等細胞模型經設計以評估化合物針對突變型 JAK(例如, 於骨髓增生性病變中所見的 JAK2V617F 突變)之效力及活性。此等實驗通常利用異位表現野生型或突變型 JAK 激酶之血液系細胞介素依賴性細胞(例如 BaF/3) (James, C.等人, *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J.等人, *JBC* 280:41893-41899)。終點包括化合物對細胞存活、增殖及磷酸化之 JAK、STAT, Akt 或 Erk 蛋白質的作用。

【00341】 可評估本文中某些化合物抑制 T 細胞增殖的活性。此種檢定可視為第二細胞介素(即 JAK)驅動之增殖檢定, 且亦可視為免疫抑制或免疫活化抑制之簡化檢定。以下為可如何進行此等實驗的簡要概述。使用 Ficoll Hypaque 分離方法自人類全血樣品製備周邊血液單核細胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 且可藉由淘析法自 PBMC 獲得 T 細胞(部分 2000)。可在 37°C 下將新鮮分離之人類 T 細胞以 2×10^6 個細胞/毫升之密度保持於培養基(補充有 10%胎牛血清、100 U/ml 青黴素、100 µg/ml 鏈黴素之 RPMI 1640)中長達 2 天。對於 IL-2 刺激之細胞增殖分析, 首先用最終濃度為 10 µg/mL 之植物血球凝集素(PHA)處理 T 細胞 72 小時。在用 PBS 洗滌一次後, 將 6000 個細胞/孔接種於 96 孔板中且在培養基中在存在 100 U/mL 人類 IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel)之情況下以不同濃度之化合物處理。在 37°C 下將板培育 72 小時, 且遵循製造商建議之方案

(Promega; Madison, WI)使用 CellTiter-Glo 發光試劑評估增殖指數。

實施例 C：活體內抗腫瘤功效

【00342】 可在免疫受損小鼠之人類腫瘤異種移植模型中評估本文中化合物。舉例而言，可使用 INA-6 漿細胞瘤細胞系之致腫瘤變體對 SCID 小鼠進行皮下接種(Burger, R.等人, *Hematol J.* 2:42-53, 2001)。隨後，可將帶有腫瘤之動物隨機分成藥物或媒劑處理組，且可藉由多種常見途徑(包括經口、腹膜內投予或使用可植入泵進行連續輸注)投予不同劑量的化合物。使用測徑規隨時間追蹤腫瘤生長。此外，可在開始治療後之任何時間採集腫瘤樣品以如上文所述進行分析(實施例 B)，以評價化合物對 JAK 活性及下游訊號傳導路徑的作用。另外，可使用由其他已知激酶(例如 Bcr-Abl)驅動之異種移植腫瘤模型(諸如 K562 腫瘤模型)評估一或多種化合物的選擇性。

實施例 D：鼠類皮膚接觸延遲超敏反應測試

【00343】 亦可在 T 細胞驅動之鼠類延遲超敏測試模型中測試本文中化合物之功效(抑制 JAK 標靶)。鼠類皮膚接觸延遲型超敏(DTH)反應經視為臨床接觸性皮炎及其他 T 淋巴細胞介導之皮膚免疫病症(諸如牛皮癬)的有效模型(*Immunol Today*. 1998 年 1 月;19(1):37-44)。鼠類 DTH 與牛皮癬共有多種特性，包括免疫浸潤、炎性細胞介素之伴隨增加及角質細胞過度增殖。此外，在臨床上可有效治療牛皮癬之許多種類的藥劑亦為小鼠 DTH 反應之有效抑制劑(*Agents Actions*.1993 年 1 月;38(1-2):116-21)。

【00344】 在第 0 天及第 1 天，藉由對 Balb/c 小鼠剃去毛髮之腹部局部施用抗原 2,4-二硝基氟苯(DNFB)來使該等小鼠致敏。在第 5 天，使用工程師用之測微計來量測耳朵之厚度。記錄此量測值且用作基線。隨後藉由局部施用 0.2%濃度之 DNFB 總共 20 μ L(內耳廓上 10 μ L 及外耳廓上 10 μ L)來激發動物之雙耳。在激發後二十四小時至七十二小時，再次量測耳朵。在整個致敏及激發階段(第-1 天至第 7 天)或在激發階段之前以及整個激發階段(通常為第 4 天下午至第 7 天)，用測試化合物進行治療。全身或局部(對耳朵進行局部施用治療)投予測試化合物(不同濃度)的治療。與未經治療之情況相比耳朵腫脹減小將指示測試化合物之功效。引起 20%或 20%以上減

小之化合物視為有效的。在一些實驗中，小鼠經激發但未致敏(陰性對照組)。

【00345】 可藉由免疫組織化學分析證實測試化合物之抑制作用(抑制 JAK-STAT 路徑之活化)。JAK-STAT 路徑之活化導致功能性轉錄因子之形成和易位。此外，免疫細胞之流入及角質細胞之增殖增加亦將提供可研究且定量之耳朵的獨特表現概況變化。使用與磷酸化 STAT3 特異性相互作用之抗體(純系 58E12, Cell Signaling Technologies)，對經福馬林(Formalin)固定及石蠟包埋之耳朵切片(在 DTH 模型中於激發階段後採集)進行免疫組織化學分析。在 DTH 模型中，用測試化合物、媒劑或地塞米松(臨床上有效之牛皮癬治療方法)處理小鼠耳朵或不進行任何處理，以供比較。測試化合物及地塞米松可定性且定量地產生類似的轉錄變化，且測試化合物及地塞米松兩者皆可減少浸潤細胞之數目。測試化合物之全身及局部投予皆可產生抑制作用，即減少浸潤細胞之數目且抑制轉錄變化。

實施例 E：活體內消炎活性

【00346】 可在經設計以複製單一或複雜發炎反應之齧齒動物或非齧齒動物模型中評估本文中之化合物。舉例而言，可使用關節炎齧齒動物模型來評估預防性或治療性投予化合物之治療潛力。此等模型包括(但不限於)小鼠或大鼠膠原蛋白誘發之關節炎、大鼠佐劑誘發之關節炎及膠原蛋白抗體誘發之關節炎。亦可使用自體免疫疾病來評估本文中化合物之治療潛力，該等自體免疫疾病包括(但不限於)多發性硬化症、第 I 型糖尿病、葡萄膜視網膜炎、甲狀腺炎、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、氣道致敏(哮喘)、狼瘡或結腸炎。此等模型在研究團體中充分確立且為熟習此項技術者所熟悉(Current Protocols in Immunology, 第 3 卷, Coligan, J.E.等人, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: 第 225 卷, Inflammation Protocols., Winyard, P.G.及 Willoughby, D.A., Humana Press, 2003)。

實施例 F：用於治療乾眼症、葡萄膜炎及結膜炎之動物模型

【00347】 可在熟習此項技術者已知之一或多個臨床前乾眼症模型中評估藥劑，該等臨床前模型包括(但不限於)兔刀豆球蛋白 A (ConA)淚腺模型、莢荖鹼小鼠模型(皮下或經皮)、肉毒素小鼠淚腺模型或任何導致眼部腺

體功能障礙之眾多自發齧齒動物自體免疫模型(例如 NOD-SCID、MRL/lpr 或 NZB/NZW) (Barabino 等人, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621; 及 Schrader 等人, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312, 其各自以全文引用之方式併入本文中)。這些模型中之終點可包括眼部腺體及眼睛(角膜等)之組織病理學以及量測淚液產生的可能的經典 Schirmer 測試或其修改版本(Barabino 等人)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性, 給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。

【00348】 可在熟習此項技術者已知的一或多個臨床前葡萄膜炎模型中評估藥劑。此等臨床前模型包括(但不限於)實驗性自體免疫葡萄膜炎(EAU)模型及內毒素誘發之葡萄膜炎(EIU)模型。可在兔、大鼠或小鼠中進行 EAU 實驗, 且該等 EAU 實驗可涉及被動免疫或主動免疫。例如, 可使用多種視網膜抗原中之任一者來使動物對相關免疫原致敏, 此後可用相同抗原經眼部激發動物。EIU 模型更劇烈且涉及以亞致死劑量局部或全身投予脂多糖。EIU 模型及 EAU 模型之終點可包括眼底檢查、組織病理學等。此等模型由 Smith 等人評述(*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512, 該文獻以全文引用之方式併入本文)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性, 給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。以上列舉之一些模型亦可發生鞏膜炎/鞏膜表層炎、脈絡膜炎、睫狀體炎或虹膜炎, 且因此該等模型可用於研究化合物用於此等疾病之治療性治療的潛在活性。

【00349】 亦可在熟習此項技術者已知之一或多個臨床前結膜炎模型中評估藥劑。此等臨床前模型包括(但不限於)利用天竺鼠、大鼠或小鼠之齧齒動物模型。天竺鼠模型包括利用主動免疫或被動免疫之模型及/或使用抗原(諸如卵白蛋白或豬草)之免疫激發方案(評述於 Groneberg, D.A. 等人, *Allergy* 2003, 58, 1101-1113 中, 該文獻以全文引用之方式併入本文)。大鼠模型及小鼠模型之設計與天竺鼠模型大致類似(亦由 Groneberg 評述)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性, 給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。此等研究之終點可包括例如眼組織(諸如結膜)之組織分析、免疫分析、生物化學分析或分子分析。

實施例 G：活體內骨骼保護

【00350】可在熟習此項技術者已知之各種骨質減少、骨質疏鬆症或骨質吸收的臨床前模型中評估化合物。舉例而言，可使用卵巢切除之齧齒動物來評估化合物影響骨骼重塑及/或密度之徵象及標記物的能力(W.S.S. Jee 及 W. Yao, *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207，該文獻以全文引用之方式併入本文)。或者，可在療法(例如糖皮質激素)誘發之骨質減少的模型中以對照齧齒動物或經化合物處理之齧齒動物評估骨骼密度和架構(Yao 等人, *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497；及同上. 58(11), 1674-1686，二者皆以全文引用之方式併入本文)。另外，可在上述(實施例 E)齧齒動物關節炎模型中評估化合物對骨質吸收及密度的影響。所有此等模型之終點均可改變，但通常包括組織學評估及放射評估，以及免疫組織學及骨骼重塑之適當生物化學標記物。

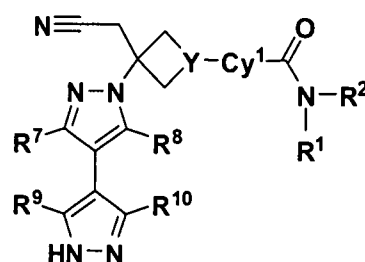
實施例 H：S100A9 轉殖基因小鼠模型

【00351】先前顯示，*S100A9* 轉殖基因小鼠顯示 MDSC 之骨髓積聚，其伴隨著與 MDS 類似的進行性多譜系血細胞減少及細胞發育不良的發展。此外，藉由全反式視黃酸處理或帶有基於活性免疫受體酪胺酸之活化基元(帶有 ITAM)接頭蛋白(DAP12)對 CD33 訊號傳導進行中斷使 MDSC 早期強迫成熟可拯救血液學表型且緩解疾病。此系統可用於測試 JAK1 抑制對於臨床前模型中 MDS 樣疾病之作用。*J. Clin. Invest.*, 123(11):4595-4611 (2013)。因此，藉由經口管飼給予 JAK1 選擇性抑制劑。監測在 *S100A9* 轉殖基因小鼠中觀測到之該化合物降低血細胞減少及細胞發育不良的能力。

【00352】除本文所述內容之外，熟習此項技術者亦將根據前述說明顯而易知本發明之各種修改。該等修改亦意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考(包括所有專利、專利申請案及公開案)均以全文引用之方式併入本文。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

Cy¹ 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 之基團取代；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₃ 烷基、4-7 員雜環烷基、4-7 員雜環烷基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苯基-C₁₋₃ 烷基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基-C₁₋₃ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃ 烷基、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₃₋₆ 環烷基)、-C(=O)(C₃₋₆ 環烷基)及-C(=O)(C₁₋₃ 烷基)之取代基取代；

R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)及-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 之取代基取代；或

R¹ 及 R² 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 F、Cl、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃

烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CH_2CN$ 及 $-CH_2OH$ 之取代基取代；

R^3 為 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-O(C_{1-3} \text{ 氟烷基})$ ；

R^4 為 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-OC(C_{1-3} \text{ 氟烷基})$ ；

R^5 為 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-OC(C_{1-3} \text{ 氟烷基})$ ；

R^6 為 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-OC(C_{1-3} \text{ 氟烷基})$ ；

R^7 為 H 、 F 、 Cl 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-NR^{17}R^{17a}$ 、 $-NHC(=O)R^{17b}$ 、 $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{17b}$ 或 $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 及 $-OCH_2F$ 之取代基取代；

R^8 為 H 、 F 、 Cl 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H 、 F 、 Cl 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{10} 為 H 、 F 、 Cl 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

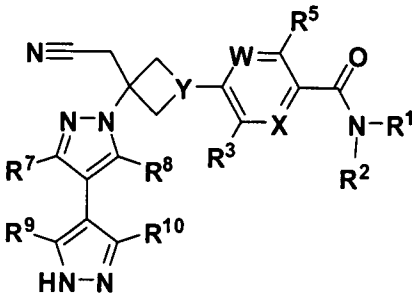
R^{17} 為 C_{1-6} 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R^{27} 取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^{17b} 為 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、OH、-OCH₃ 及 -OCF₃、-OCHF₂ 及 -OCH₂F 之取代基取代；及

各 R^{27} 獨立地選自鹵基、-OH、NO₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、CF₃- C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、H₂N-、(C_{1-3} 烷基)NH-、(C_{1-3} 烷基)₂N-、HS-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-4} 烷氧基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)O-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂NH-、H₂N-SO₂-、 C_{1-3} 烷基-NH-S(=O)₂-、(C_{1-3} 烷基)₂N-S(=O)₂-、H₂N-S(=O)₂NH-、 C_{1-3} 烷基-NHS(=O)₂NH-、(C_{1-3} 烷基)₂N-S(=O)₂NH-、H₂N-C(=O)NH-、 C_{1-3} 烷基-NHC(=O)NH- 及 (C_{1-3} 烷基)₂N-C(=O)NH-。

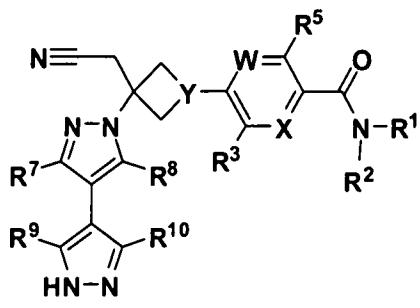
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 Ia：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 Ia：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X 為 N 或 CR⁴；

W 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基、4-6 員雜環烷基或 4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃ 烷基、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₃₋₆ 環烷基)、-C(=O)(C₃₋₆ 環烷基)及-C(=O)(C₁₋₃ 烷基)之取代基取代；

R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)及-N(C₁₋₃ 烷基)₂之取代基取代；或

R¹ 及 R² 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃ 烷

基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 及 $-CH_2CN$ 之取代基取代；

R^3 為 H、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ；

R^4 為 H、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ；

R^5 為 H、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ；

R^6 為 H、F、Cl、 $-CN$ 或 C_{1-3} 烷基；

R^7 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-NR^{17a}R^{17b}$ 、 $-NHC(=O)R^{17b}$ 、 $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{17b}$ 或 $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^8 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{10} 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{17} 為 C_{1-6} 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{27} 之取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^{17b} 為 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；及

各 R^{27} 獨立地選自鹵基、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 $HO-C_{1-3}$ 烷基、 CF_3-C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 H_2N- 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $NH-$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-$ 、 $HS-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S(=O)_2-$ 、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷氧基- $C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $C(=O)O-$ 、 C_{1-3} 烷基- $C(=O)NH-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S(=O)_2NH-$ 、 H_2N-SO_2- 、 C_{1-3} 烷基- $NH-S(=O)_2-$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2NH-$ 、 C_{1-3} 烷基- $NHS(=O)_2NH-$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-S(=O)_2NH-$ 、 $H_2N-C(=O)NH-$ 、 C_{1-3} 烷基- $NHC(=O)NH-$ 及 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N-C(=O)NH-$ 。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

5. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 N。

6. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 CH。

7. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

8. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 CR^4 。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或 F。

10. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 W 為 N。

11. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 W 為 CR^6 。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H、F 或 Cl。

13. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H 或 F。

14. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H。

15. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或 F。

16. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H 或 F。

17. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 H 或甲基。

18. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 H。

19. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代。

20. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基、2,2,2-三氟-1-甲基乙基、1-環丙基乙基、環丙基、1-三氟甲基環丙基、1-環丙基-2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氟乙基或 2,2-二氟乙基。

21. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基或 2,2,2-三氟-1-甲基乙基。

22. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

23. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為 H 或甲基。

24. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為 H。

25. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為 H、甲基或乙基。

26. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為 H。

27. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為甲基。

28. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

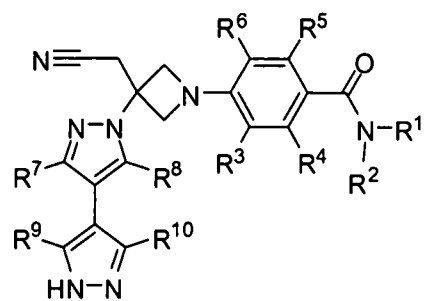
29. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 H。

30. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為甲基。

31. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為乙基。

32. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 $HO-CH_2-$ 。

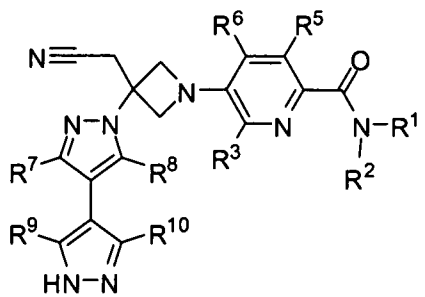
33. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 II：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

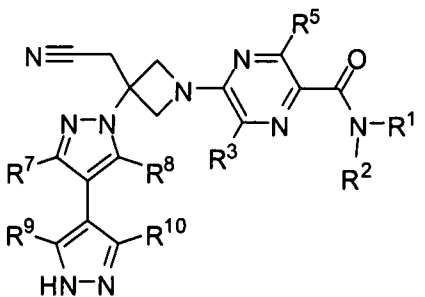
34. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 III：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

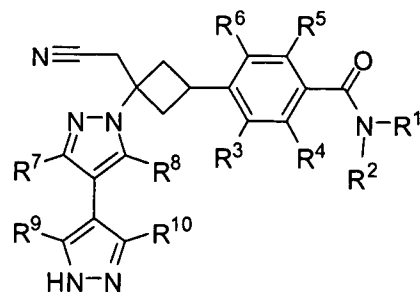
35. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 IV：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽。

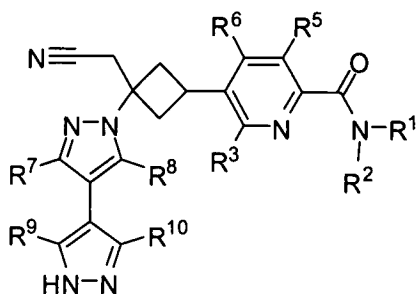
36. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 IIa：



IIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

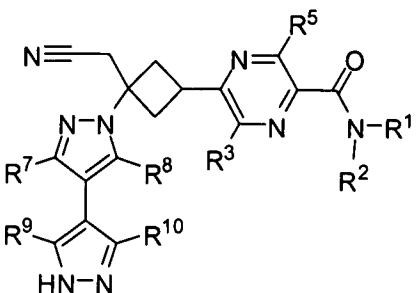
37. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 IIIa：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

38. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中具有式 IVa：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基苯甲醯胺；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺；

4-[3-(1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺；

5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-乙基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺；

4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺；

4-{3-(氰基甲基)-3-[3-(羥基甲基)-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

40. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

41. 一種鹽，其選自：

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽；及

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽。

42. 一種組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 41 項中任一項之化合物或鹽及醫藥學上可接受之載劑。

43. 一種活體外抑制 JAK1 之活性的方法，其包括使 JAK1 與如申請專利範圍第 1 項至第 41 項中任一項之化合物或鹽接觸。

44. 如申請專利範圍第 43 項之活體外方法，其中該化合物或鹽對 JAK1 相比於 JAK2 具選擇性。

45. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 41 項中任一項之化合物或鹽之用途，其係用於製備治療自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性病、發炎性病、骨質吸收疾病或器官移植排斥反應之藥物。

46. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該自體免疫疾病為皮膚病症、多發性硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、第 I 型糖尿病、狼瘡、炎症性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎或自體免疫甲狀腺病症。

47. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該自體免疫疾病為類風濕性關節炎。

48. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該自體免疫疾病為皮膚病症。

49. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中該皮膚病症為異位性皮炎、牛皮癬、皮膚致敏、皮膚刺激、皮疹、接觸性皮炎或過敏性接觸性致敏。

50. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該癌症為實體腫瘤。

51. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該癌症為前列腺癌、腎癌、肝癌、乳癌、肺癌、甲狀腺癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)或胰臟癌。

52. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該癌症為淋巴瘤、白血病或多發性骨髓瘤。

53. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該骨髓增生性病為真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、原發性骨髓纖維變性(PMF)、

慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、高嗜酸性粒細胞症候群(HES)、特發性骨髓纖維變性(IMF)或全身性肥大細胞疾病(SMCD)。

54. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該骨髓增生性病變為骨髓纖維變性。

55. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該骨髓增生性病變為原發性骨髓纖維變性(PMF)。

56. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該骨髓增生性病變為真性紅血球增多症後骨髓纖維變性(Post-PV MF)。

57. 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該骨髓增生性病變為原發性血小板增多症後骨髓纖維變性(Post-ET MF)。

58. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 41 項中任一項之化合物或鹽之用途，其係用於製備治療骨髓增生不良症候群(MDS)之藥物。

59. 如申請專利範圍第 58 項之用途，其中該骨髓增生不良症候群選自難治性血細胞減少伴單譜系發育不良(RCUD)、難治性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(RARS)、難治性血細胞減少伴多譜系發育不良、難治性貧血伴 1 型原始細胞增多(RAEB-1)、難治性貧血伴 2 型原始細胞增多(RAEB-2)、未分類骨髓增生不良症候群(MDS-U)及與分離之 del(5q)相關之骨髓增生不良症候群。

60. 一種製備 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之方法，其包括：

(a) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下溶解該 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽於甲醇中以形成第一混合物；

(b) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下添加正庚烷至該第一混合物中以形成第二混合物；及

(c) 冷卻該第二混合物，得到 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽。

圖式

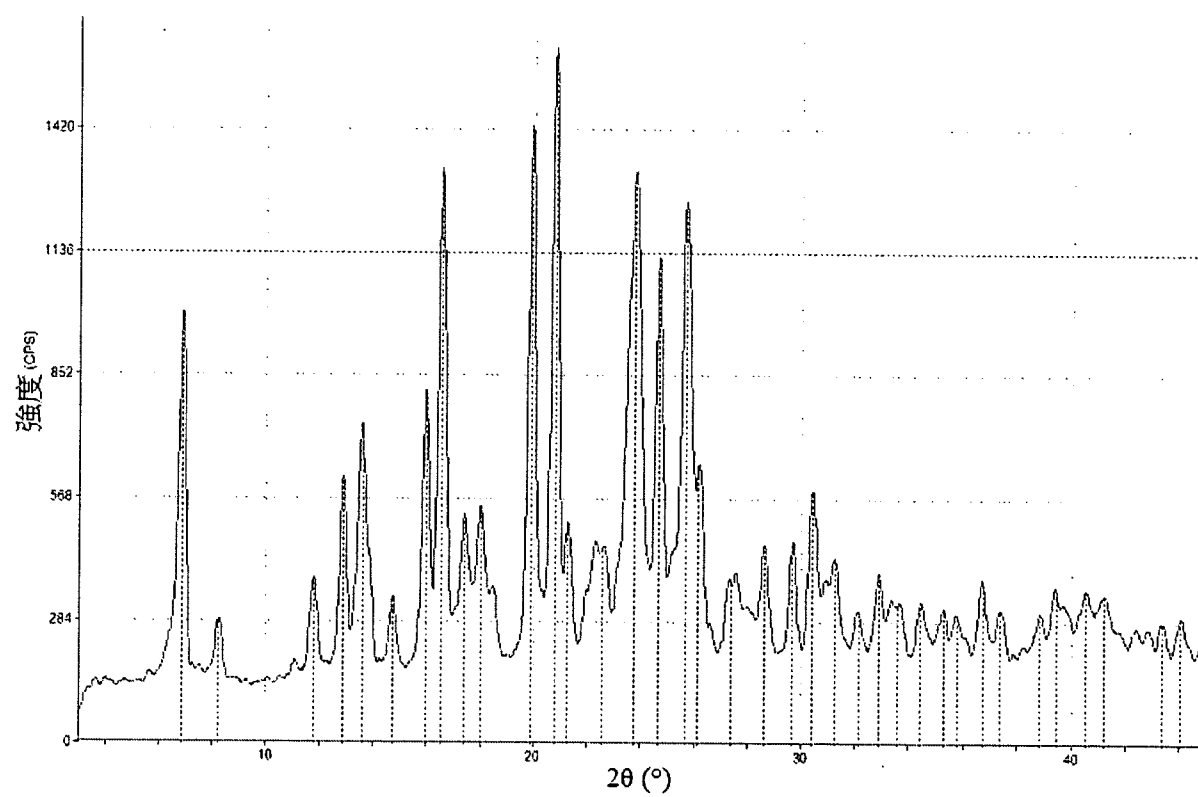


圖 1

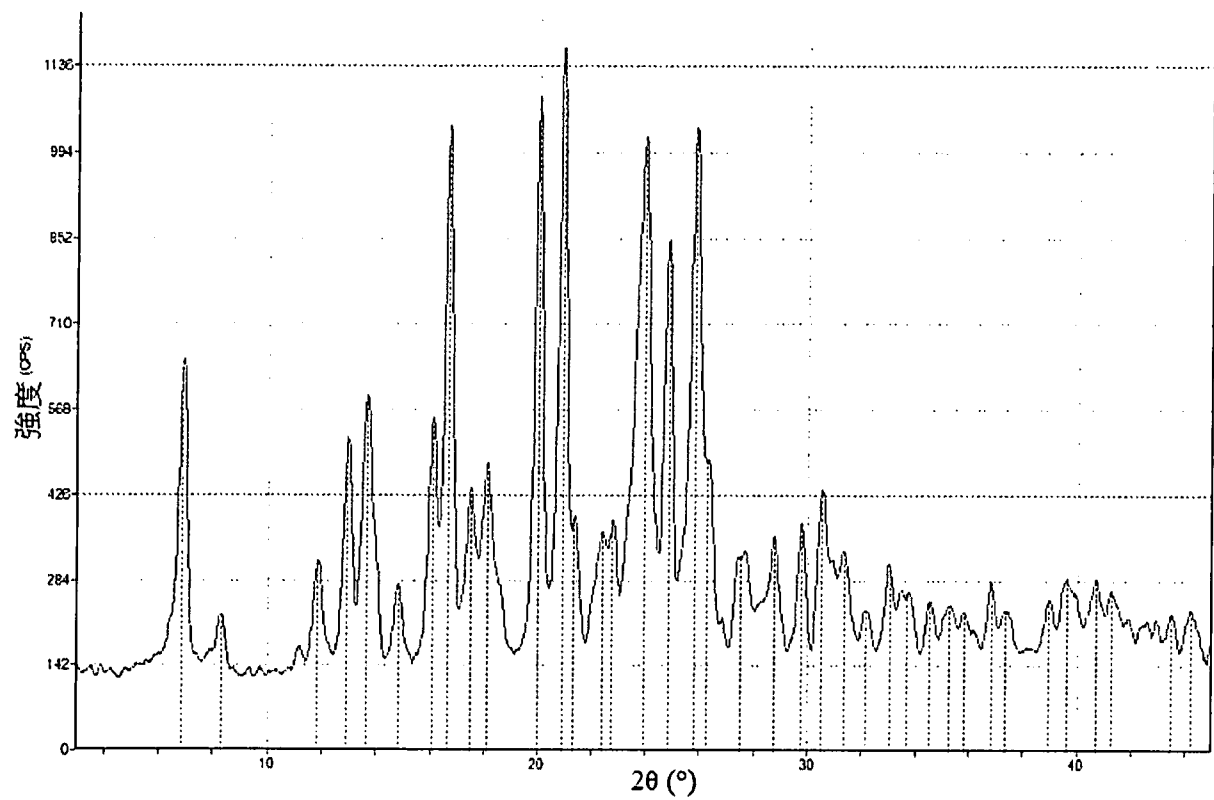


圖 2

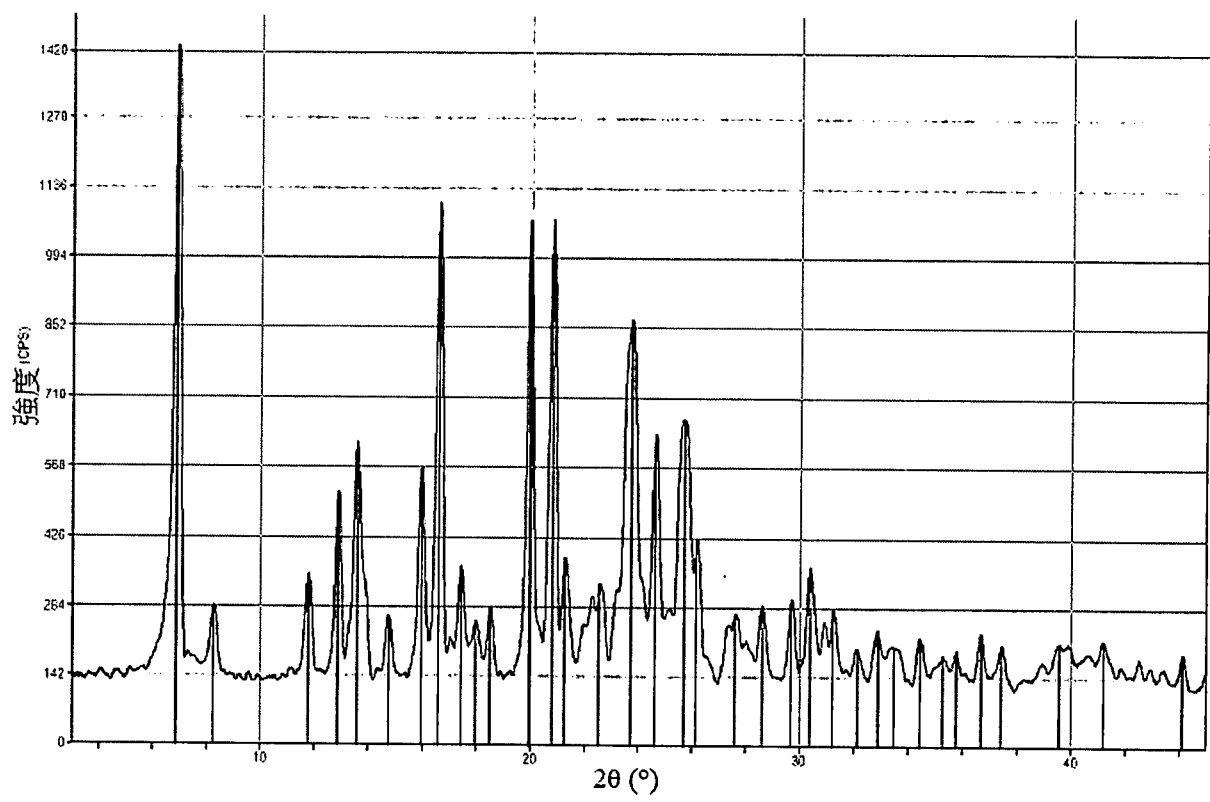


圖 3

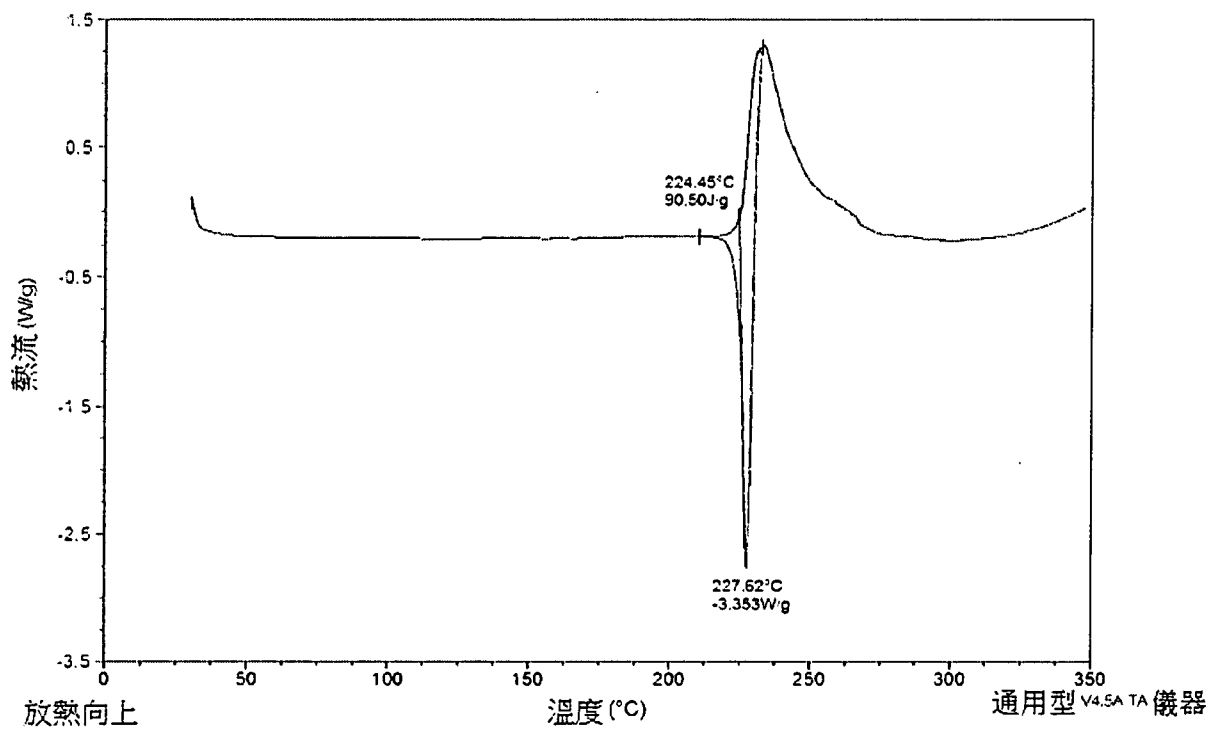


圖 4A

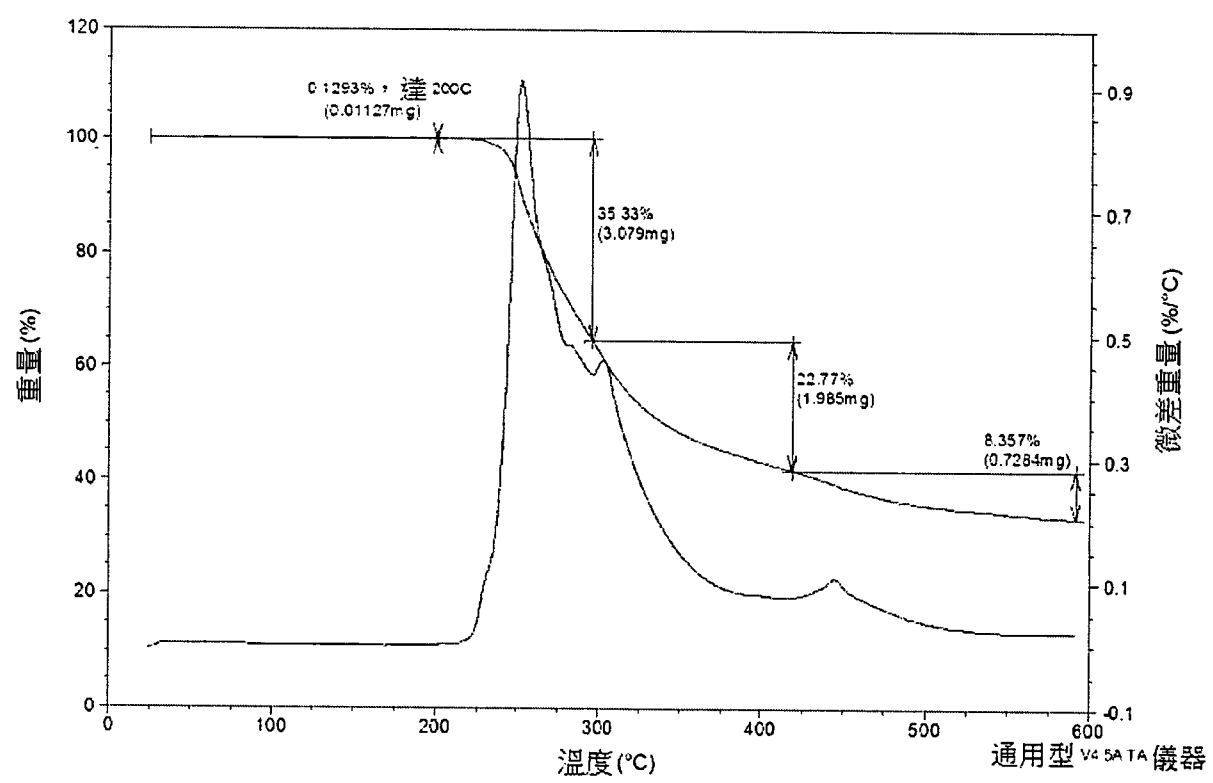


圖 4B

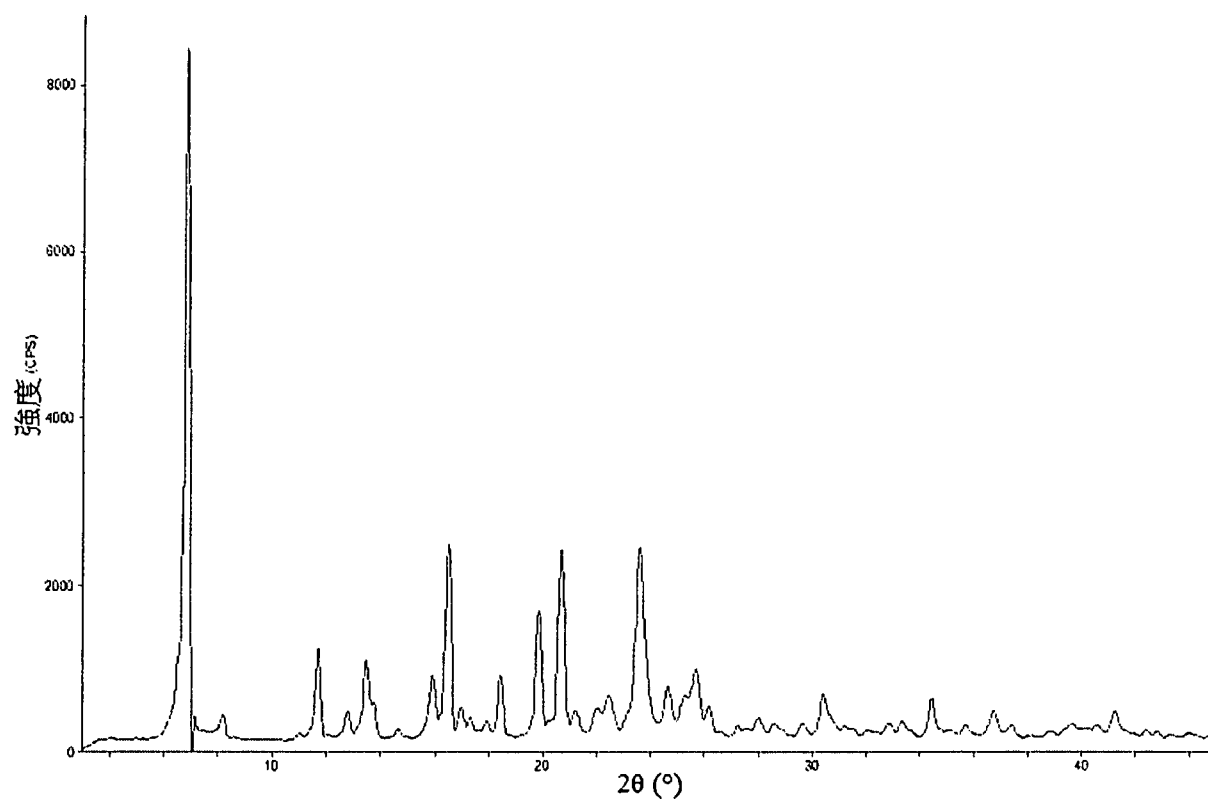


圖 4C

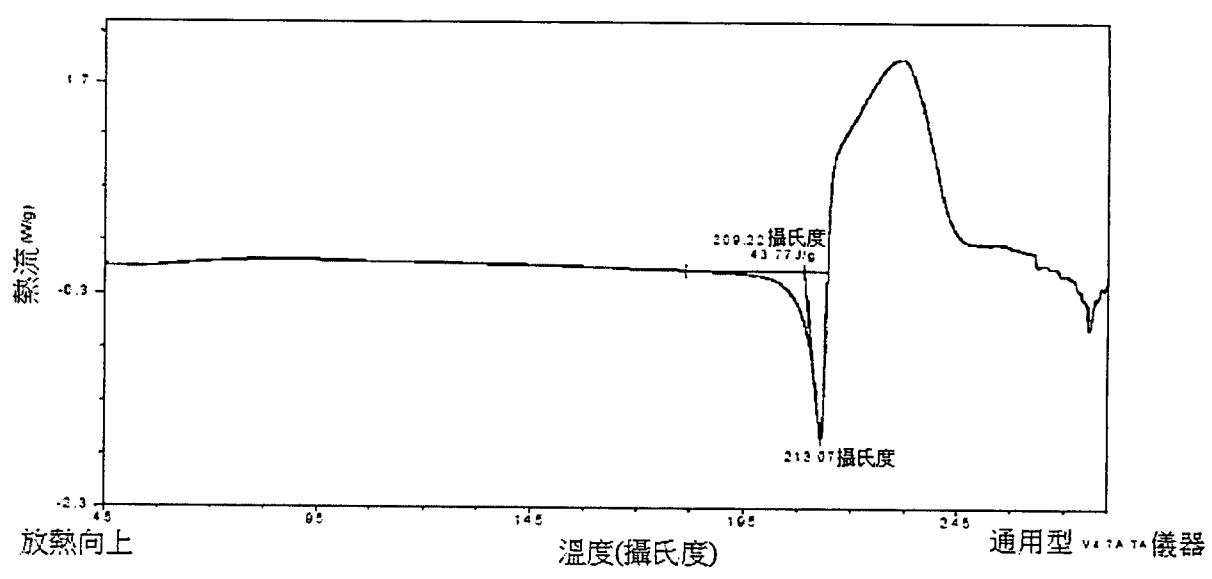


圖 5A

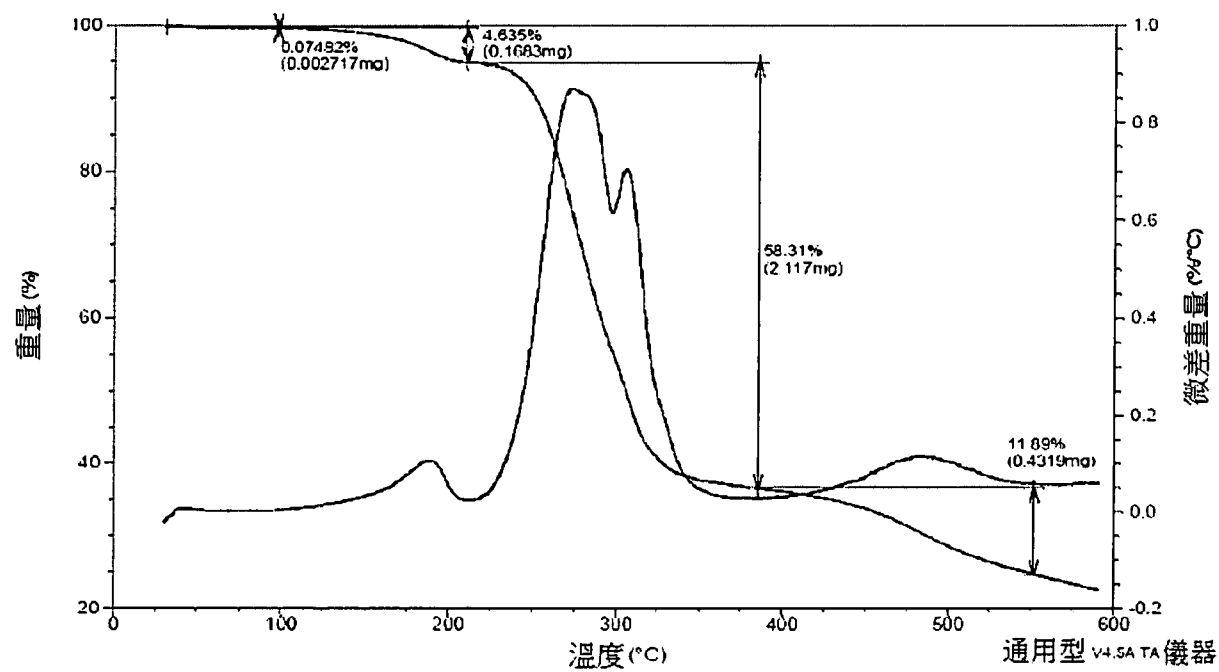


圖 5B

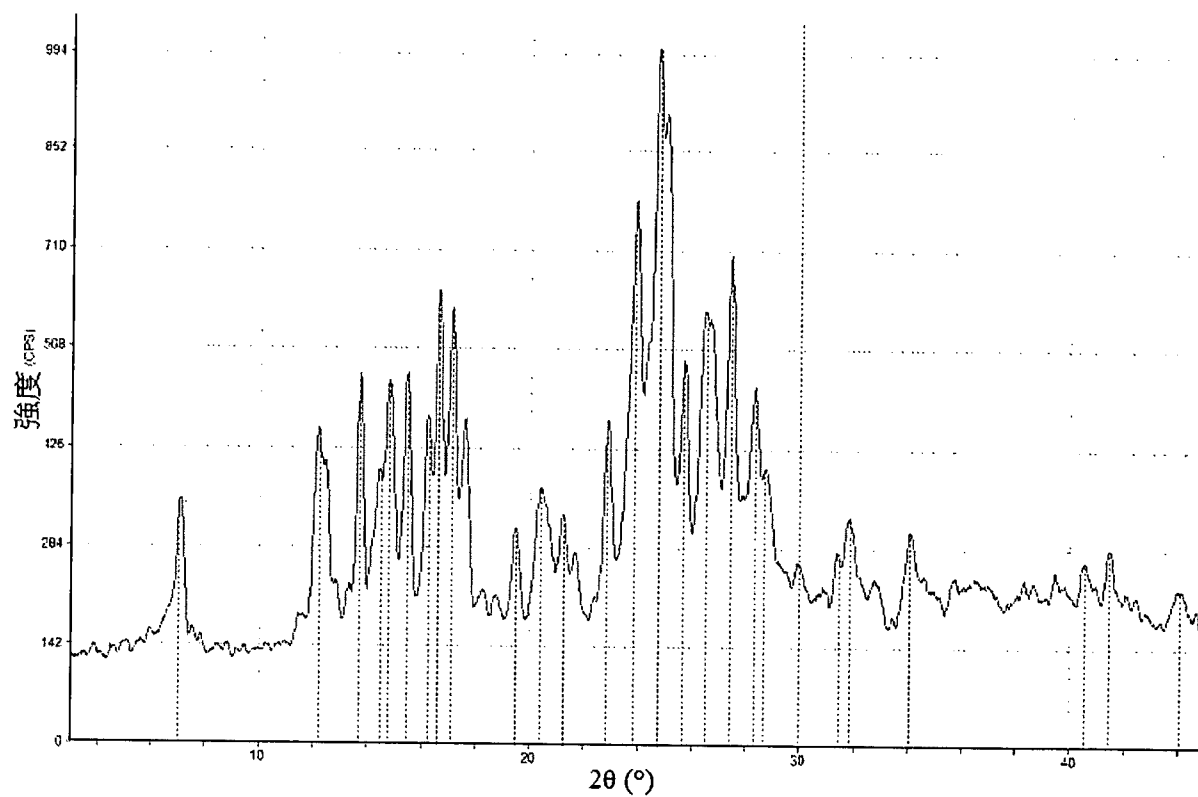


圖 5C

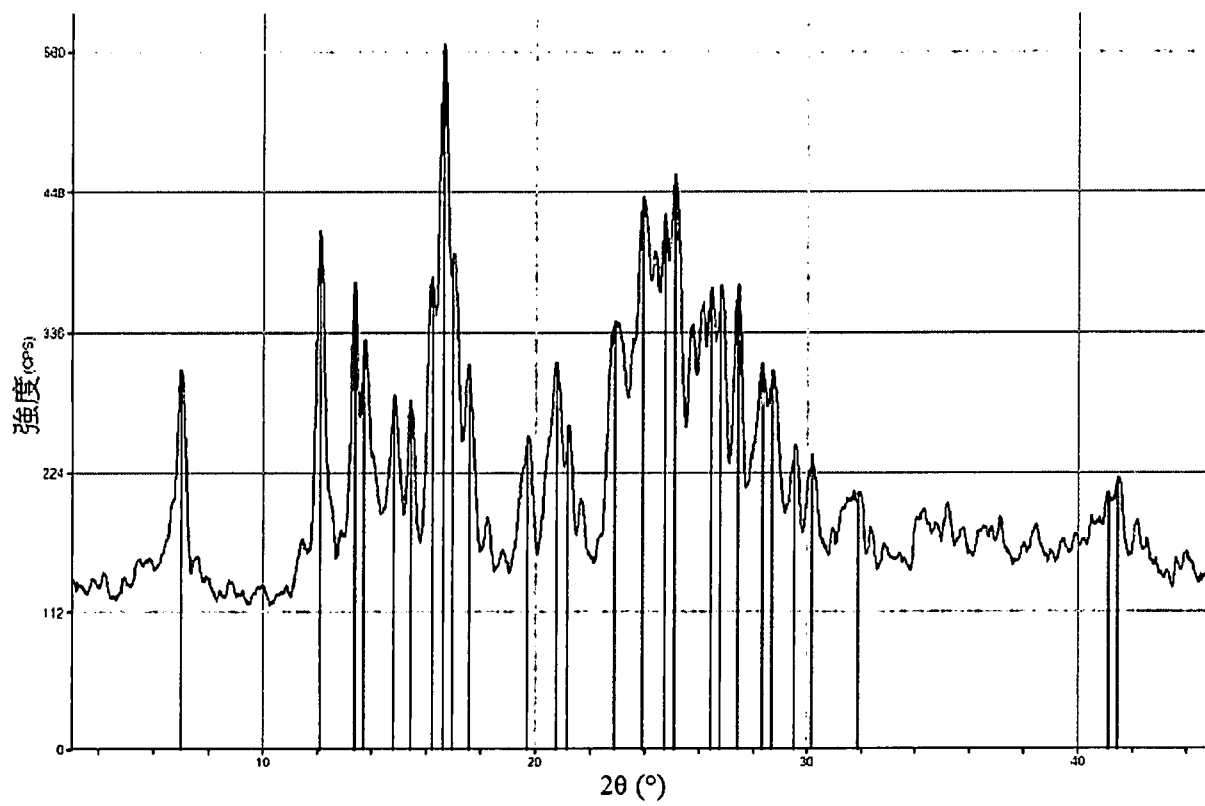


圖 6

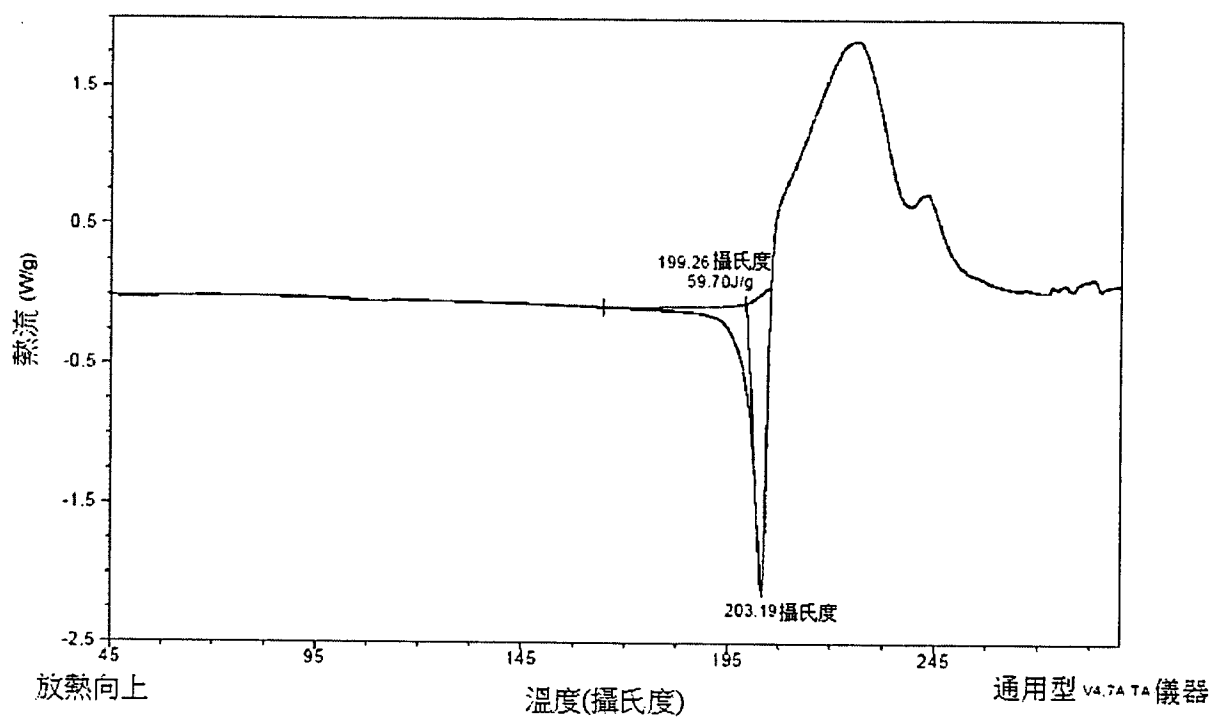


圖 7A

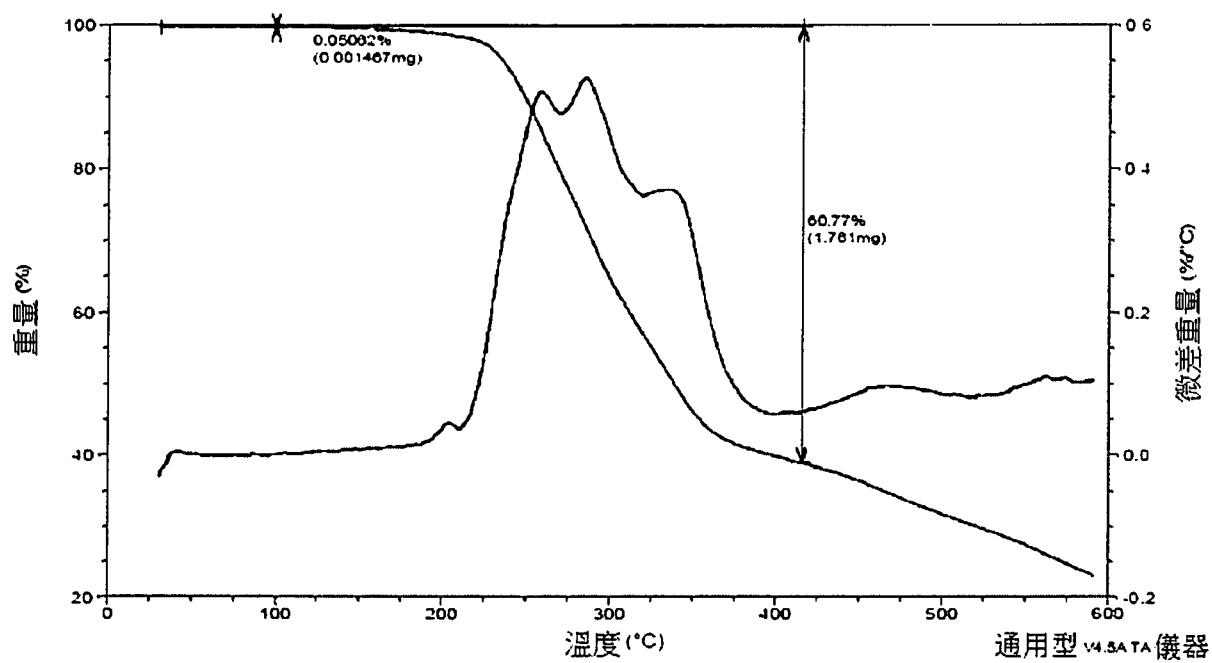


圖 7B

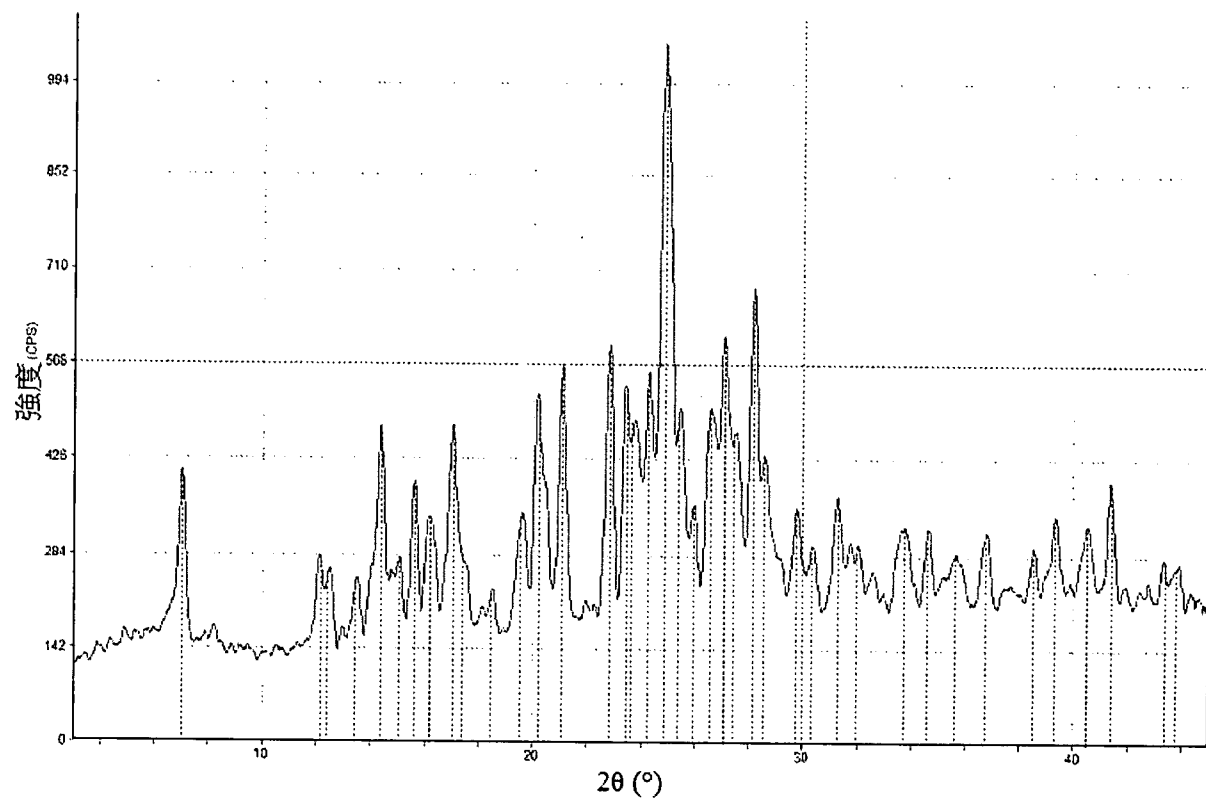


圖 7C

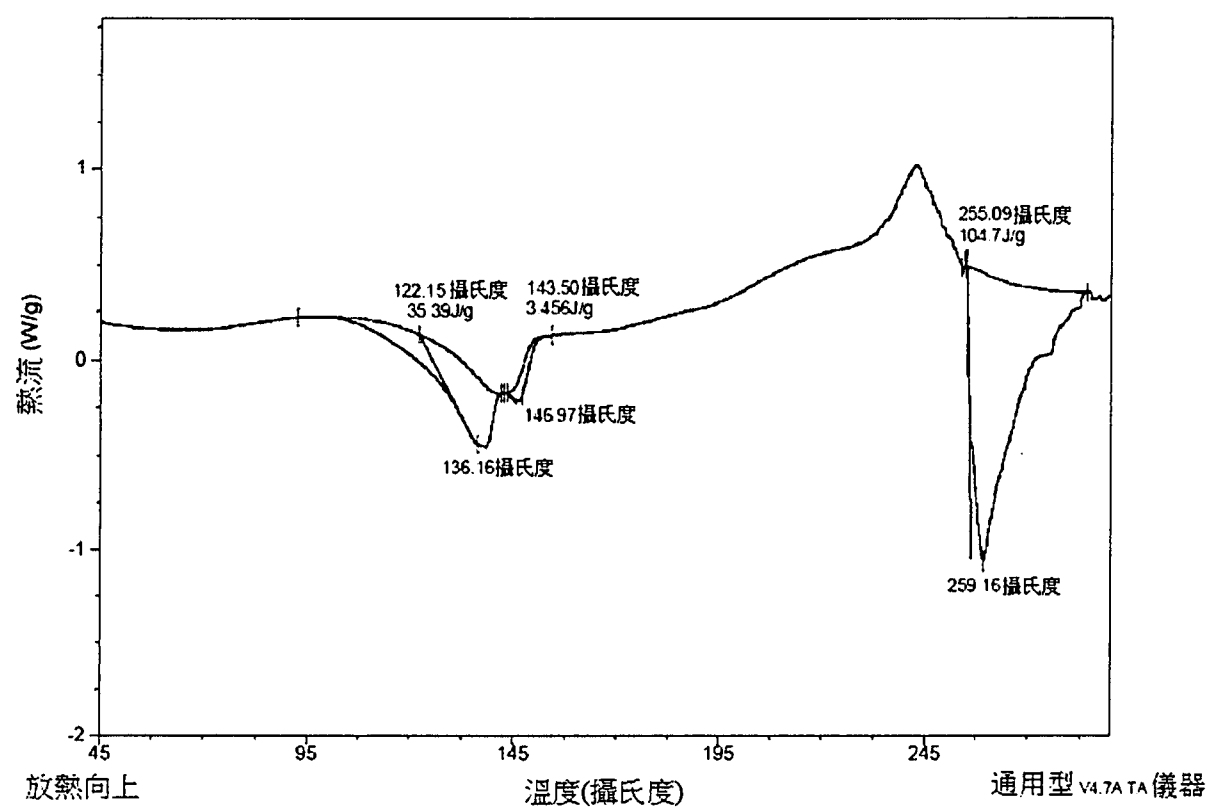


圖 8A

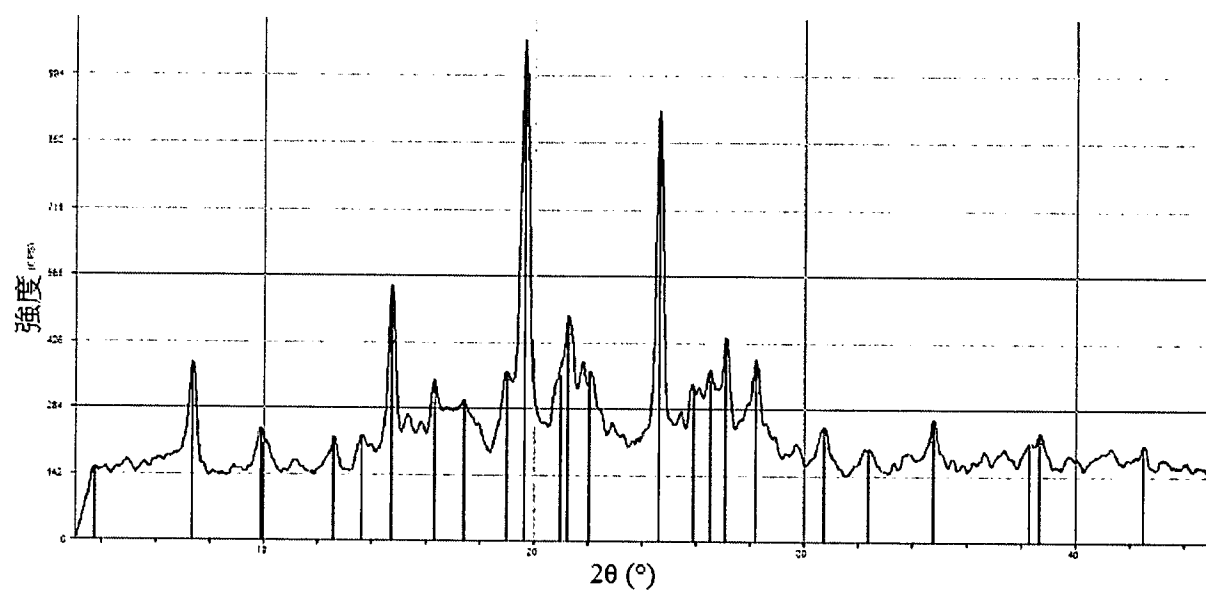


圖 8B

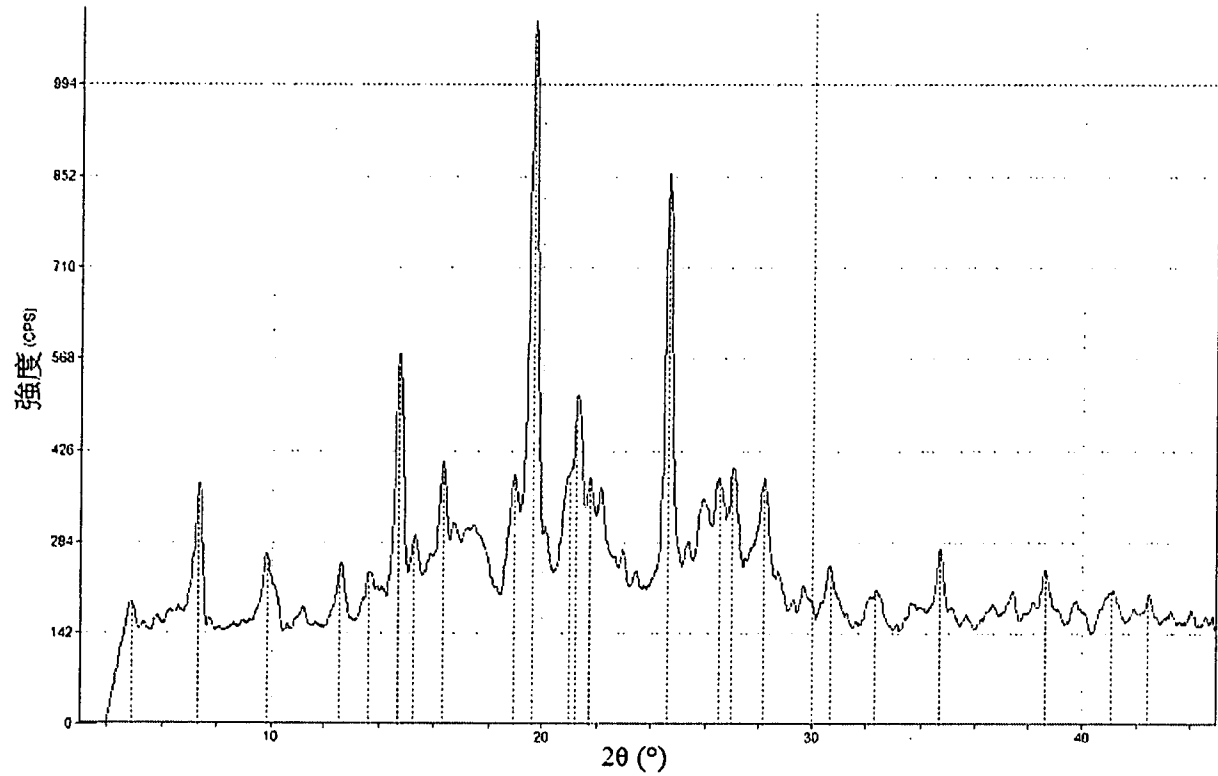


圖 9

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)

作為 JAK 抑制劑之聯吡唑衍生物

BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

本申請案主張 2013 年 5 月 17 日申請之美國臨時申請案第 61/824,683 號的優先權，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文。

【技術領域】

本發明提供聯吡唑衍生物，以及其組成物及使用方法，其調節 Janus 激酶(JAK)之活性且可用於治療與 JAK 活性有關之疾病，包括例如發炎性病變、自體免疫病症、癌症及其他疾病。

【先前技術】

蛋白激酶(Protein kinase, PK)調節多種多樣的生物過程，包括細胞生長、存活、分化、器官形成、形態發生、新血管生成、組織修復及再生等。蛋白激酶亦在許多人類疾病(包括癌症)中發揮專門作用。細胞介素(即低分子量多肽或糖蛋白)調節牽涉於回應敗血症之宿主發炎反應中的許多路徑。細胞介素影響細胞分化、增殖及活化，並且可以調節促炎反應與消炎反應兩者，從而允許宿主適當地對病原體作出反應。多種細胞介素之訊號傳導涉及蛋白質酪胺酸激酶之 Janus 激酶家族(JAK)以及訊號轉導與轉錄活化蛋白(Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT)。存在四種已知的哺乳動物 JAK: JAK1 (Janus 激酶-1)、JAK2、JAK3 (亦稱為白血球 Janus 激酶；JAKL；及 L-JAK)以及 TYK2 (蛋白質酪胺酸激酶 2)。

細胞介素刺激之免疫反應及發炎反應促成疾病之發病機制：諸如嚴重合併性免疫缺失病(severe combined immunodeficiency, SCID)之病理由免疫系統之抑制引起，而過度活化或不適當之免疫/發炎反應促成自體免疫疾病(例如，哮喘、全身性紅斑狼瘡、甲狀腺炎、心肌炎)以及諸如硬皮病及骨關節炎之疾病的病理(Ortmann, R. A., T. Cheng 等人, (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32)。

JAK 表現之缺乏與許多疾病狀態有關聯。舉例而言，Jak1-/-小鼠出生時

發育不全、無法進行護理且於圍產期死亡(Rodig, S. J., M. A. Meraz 等人, (1998) *Cell* 93(3): 373-83)。Jak2^{-/-}小鼠胚胎患貧血症且在交配後約 12.5 天因缺乏定向型紅系造血(definitive erythropoiesis)而死亡。

鹹信 JAK/STAT 路徑且特別是所有四種 JAK 在哮喘反應、慢性阻塞性肺病、支氣管炎以及其他相關下呼吸道發炎性疾病之發病機制中發揮作用。經由 JAK 進行訊號傳導之多種細胞介素已與上呼吸道發炎性疾病/病狀相關聯，諸如累及鼻及竇之發炎性疾病/病狀(例如，鼻炎及竇炎)，不管是否為經典過敏反應。JAK/STAT 路徑亦已牽涉於眼部發炎性疾病/病狀及慢性過敏反應中。

癌症中 JAK/STAT 之活化可藉由細胞介素刺激(例如 IL-6 或 GM-CSF)或藉由減少 JAK 訊號傳導之內源性抑制因子如 SOCS (抑制因子或細胞介素訊號傳導)或 PIAS (活化 STAT 之蛋白質抑制劑)而發生(Boudny, V.及 Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002)。STAT 訊號傳導以及 JAK 下游之其他路徑(例如，Akt)的活化已與許多癌症類型之不良預後相關(Bowman, T.等人, *Oncogene* 19:2474-2488, 2000)。升高水準之經由 JAK/STAT 進行訊號傳導的迴圈細胞介素在惡病質及/或慢性疲勞中發揮因果作用。因此，JAK 抑制可能出於擴展超出潛在抗腫瘤活性之原因而有益於癌症患者。

JAK2 酪胺酸激酶可能有益於患有骨髓增生性病徵(例如，真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM))之患者(Levin 等人, *Cancer Cell*, 第 7 卷, 2005: 387-397)。JAK2V617F 激酶之抑制減少造血細胞之增殖，暗示 JAK2 作為針對患有 PV、ET 及 MMM 之患者之藥理學抑制的潛在標靶。

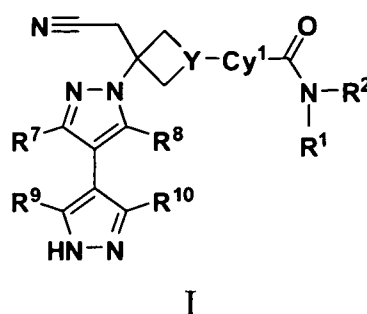
JAK 之抑制可能有益於罹患皮膚免疫病症(諸如牛皮癬)及皮膚致敏的患者。鹹信牛皮癬之維持除各種趨化因子及生長因子之外亦取決於眾多炎性細胞介素(JCI, 113:1664-1675)，該等細胞介素中有許多經由 JAK 進行訊號傳導(*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74)。

因此，持續需要用於開發旨在增強或抑制免疫及發炎路徑之更有效之新型藥物的可抑制諸如 JAK 之激酶的新型或改進藥劑(諸如用於器官移植之免疫抑制劑)，以及用於預防及治療自體免疫疾病、涉及過度活躍之發炎

反應的疾病(例如，濕疹)、過敏症、癌症(例如，前列腺癌、白血病、多發性骨髓瘤)以及一些由其他治療劑引起之免疫反應(例如，皮疹或接觸性皮炎或腹瀉)的藥劑。本發明化合物以及其組成物及本文所述之方法係針對此等需要及其他目標。

【發明內容】

本發明尤其提供式 I 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽；其中 Y、Cy¹、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 定義於下。

本發明進一步提供組成物，其包含式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

本發明進一步提供一種調節 JAK1 之活性的方法，其包括使 JAK1 與式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

本發明進一步提供藉由向患者投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療與患者之異常激酶表現或活性相關的疾病或病症的方法。

本發明進一步提供治療有需要之患者之自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性病症、骨髓增生不良症候群(MDS)、發炎性疾病、骨質吸收疾病或器官移植排斥反應的方法，其包括向該患者投予治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療自體免疫疾病、癌症、骨髓增生性病症、骨髓增生不良症候群(MDS)、發炎性疾病、骨質吸收疾病或器官移植排斥反應。

本發明進一步提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節 JAK1。

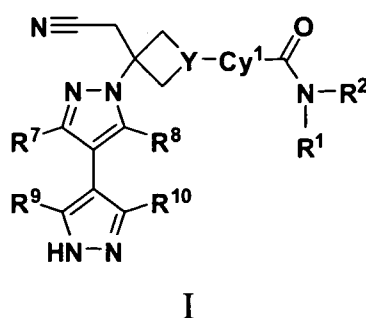
本發明亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備用於調節 JAK1 之方法中之藥物的用途。

【圖式簡單說明】

- 圖 1 顯示實施例 14 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 2 顯示實施例 15 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 3 顯示實施例 16 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 4A 顯示實施例 17 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。
- 圖 4B 顯示實施例 17 之鹽的 TGA 資料特性。
- 圖 4C 顯示實施例 17 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 5A 顯示實施例 18 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。
- 圖 5B 顯示實施例 18 之鹽的 TGA 資料特性。
- 圖 5C 顯示實施例 18 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 6 顯示實施例 19 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 7A 顯示實施例 20 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。
- 圖 7B 顯示實施例 20 之鹽的 TGA 資料特性。
- 圖 7C 顯示實施例 20 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 8A 顯示實施例 21 之鹽的 DSC 溫譜圖特性。
- 圖 8B 顯示實施例 21 之鹽的 XRPD 圖特性。
- 圖 9 顯示實施例 22 之鹽的 XRPD 圖特性。

【實施方式】

本發明尤其提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

Cy¹ 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 之基團取代；

Y 為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、4-7 員雜環烷基、4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、 C_{1-3} 烷基、-OH、-O(C_{1-3} 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-C(=O)N(C_{1-3} 烷基)₂、-C(=O)NH(C_{1-3} 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C_{1-3} 烷基)、-S(=O)₂(C_{1-3} 烷基)、-S(=O)₂(C_{3-6} 環烷基)、-C(=O)(C_{3-6} 環烷基)及-C(=O)(C_{1-3} 烷基)之取代基取代；

R^2 為 H 或 C_{1-3} 烷基；其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C_{1-3} 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)及-N(C_{1-3} 烷基)₂ 之取代基取代；或

R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 F、Cl、-OH、-O(C_{1-3} 烷基)、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-CH₂CN 及-CH₂OH 之取代基取代；

R^3 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-O(C_{1-3} 氟烷基)；

R^4 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-OC(C_{1-3} 氟烷基)；

R^5 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-OC(C_{1-3} 氟烷基)；

R^6 為 H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、-O(C_{1-3} 烷基)或-OC(C_{1-3} 氟烷基)；

R^7 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、-NR¹⁷R^{17a}、-NHC(=O)R^{17b}、-C(=O)NR^{17a}R^{17b}、-NHS(=O)₂R^{17b} 或-S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、Cl、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、OH、-OCH₃ 及-OCF₃、-OCHF₂ 及-OCH₂F 之取代基取代；

R^8 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、-CN、-NH₂、-NH(C_{1-3}

烷基)或-N(C₁₋₃ 烷基)₂，其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂ 及 OH 之取代基取代；

R¹⁰ 為 H、F、Cl、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、環丙基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)或-N(C₁₋₃ 烷基)₂，其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂ 及 OH 之取代基取代；

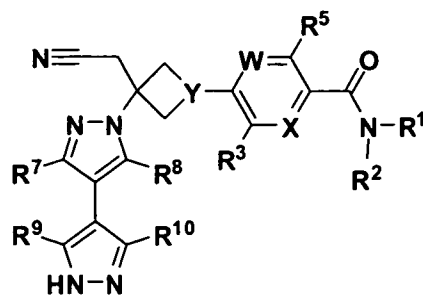
R¹⁷ 為 C₁₋₆ 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立選擇之 R²⁷ 取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；

R^{17b} 為 C₁₋₃ 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、OH、-OCH₃ 及 -OCF₃、-OCHF₂ 及 -OCH₂F 之取代基取代；及

各 R²⁷ 獨立地選自鹵基、-OH、NO₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 鹵烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、HO-C₁₋₃ 烷基、CF₃-C₁₋₃ 羥基烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵烷氧基、H₂N-、(C₁₋₃ 烷基)NH-、(C₁₋₃ 烷基)₂N-、HS-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-、胺甲醯基、C₁₋₃ 烷基胺甲醯基、二(C₁₋₃ 烷基)胺甲醯基、羧基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₄ 烷氧基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂NH-、H₂N-SO₂-、C₁₋₃ 烷基-NH-S(=O)₂-、(C₁₋₃ 烷基)₂N-S(=O)₂-、H₂N-S(=O)₂NH-、C₁₋₃ 烷基-NHS(=O)₂NH-、(C₁₋₃ 烷基)₂N-S(=O)₂NH-、H₂N-C(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-NHC(=O)NH- 及 (C₁₋₃ 烷基)₂N-C(=O)NH-。

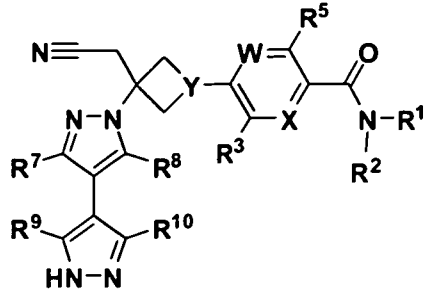
在一些實施方案中，該化合物為為式 Ia 化合物：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，該化合物為為式 Ia 化合物：



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X 為 N 或 CR⁴；

W 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CH；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基、4-6 員雜環烷基或 4-6 員雜環烷基-C₁₋₃ 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃ 烷基、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(=O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)O(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(=O)₂(C₃₋₆ 環烷基)、-C(=O)(C₃₋₆ 環烷基)及 -C(=O)(C₁₋₃ 烷基)之取代基取代；

R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基；其中該 C₁₋₃ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、氯、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)及 -N(C₁₋₃ 烷基)₂ 之取代基取代；或

R¹ 及 R² 與其所連接之氮原子一起形成 4 員、5 員或 6 員雜環烷基環，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-OH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 及 -CH₂CN 之取代基取代；

R³ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OCF₃、-CF₃ 或 -O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁴ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基或 -O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁵ 為 H、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷基或 -O(C₁₋₃ 烷基)；

R⁶ 為 H、F、Cl、-CN 或 C₁₋₃ 烷基；

R⁷ 為 H、F、Cl、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-NR¹⁷R^{17a}、-NHC(=O)R^{17b}、

$-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{17b}$ 或 $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^8 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^9 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3} 烷基)_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{10} 為 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、環丙基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3} 烷基)_2$ ，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；

R^{17} 為 C_{1-6} 烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，其各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自 R^{27} 之取代基取代；

R^{17a} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^{17b} 為 C_{1-3} 烷基，視情況經 1、2 或 3 個選自 F、氯、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 及 OH 之取代基取代；及

各 R^{27} 獨立地選自鹵基、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 鹵烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、 $HO-C_{1-3}$ 烷基、 CF_3-C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 H_2N- 、 $(C_{1-3} 烷基)NH-$ 、 $(C_{1-3} 烷基)_2N-$ 、 $HS-$ 、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-、胺甲醯基、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基、羧基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-4} 烷氧基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)O-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂NH-、 H_2N-SO_2- 、 C_{1-3} 烷基-NH-S(=O)₂-、 $(C_{1-3} 烷基)_2N-S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2NH-$ 、 C_{1-3} 烷基-NHS(=O)₂NH-、 $(C_{1-3} 烷基)_2N-S(=O)_2NH-$ 、 $H_2N-C(=O)NH-$ 、 C_{1-3} 烷基-NHC(=O)NH- 及 $(C_{1-3} 烷基)_2N-C(=O)NH-$ 。

在一些實施方案中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，Y 為 N。

在一些實施方案中，Y 為 CH。

在一些實施方案中，X 為 N。

在一些實施方案中，X 為 CR^4 。

在一些實施方案中， R^4 為 H 或 F。

在一些實施方案中， R^4 為 H。

在一些實施方案中， R^4 為 F。

在一些實施方案中，W 為 N。

在一些實施方案中，W 為 CR^6 。

在一些實施方案中， R^6 為 H、F 或 Cl。

在一些實施方案中， R^6 為 H 或 F。

在一些實施方案中， R^6 為 H。

在一些實施方案中， R^6 為 F。

在一些實施方案中， R^3 為 H 或 F。

在一些實施方案中， R^5 為 H 或 F。

在一些實施方案中， R^2 為 H 或甲基。

在一些實施方案中， R^2 為 H。

在一些實施方案中， R^2 為甲基。

在一些實施方案中， R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各

自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-\text{CF}_3$ 及甲基之取代基取代。

在一些實施方案中， R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基、2,2,2-三氟-1-甲基乙基、1-環丙基乙基、環丙基、1-三氟甲基環丙基、1-環丙基-2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氟乙基或 2,2-二氟乙基。

在一些實施方案中， R^1 為異丙基、乙基、1-甲基丙基或 2,2,2-三氟-1-甲基乙基。

在一些實施方案中， R^1 為異丙基。

在一些實施方案中， R^1 為乙基。

在一些實施方案中， R^1 為 1-甲基丙基。

在一些實施方案中， R^1 為 2,2,2-三氟-1-甲基乙基。

在一些實施方案中， R^7 為 H、甲基、乙基或 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 。

在一些實施方案中， R^7 為 H。

在一些實施方案中， R^7 為甲基。

在一些實施方案中， R^8 為 H 或甲基。

在一些實施方案中， R^8 為 H。

在一些實施方案中， R^9 為 H、甲基或乙基。

在一些實施方案中， R^9 為 H。

在一些實施方案中， R^9 為甲基。

在一些實施方案中， R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 。

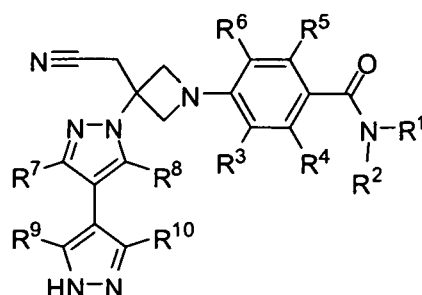
在一些實施方案中， R^{10} 為 H。

在一些實施方案中， R^{10} 為甲基。

在一些實施方案中， R^{10} 為乙基。

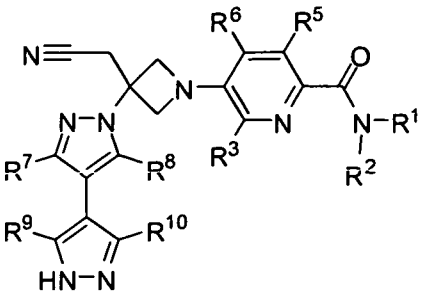
在一些實施方案中， R^{10} 為 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 II 化合物：



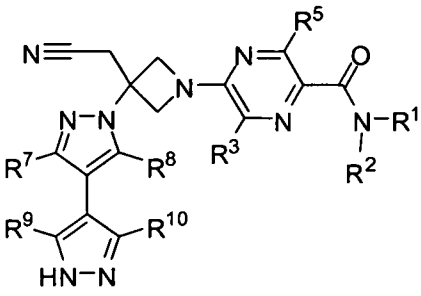
II

或其醫藥學上可接受之鹽。
在一些實施方案中，該化合物為式 III 化合物：



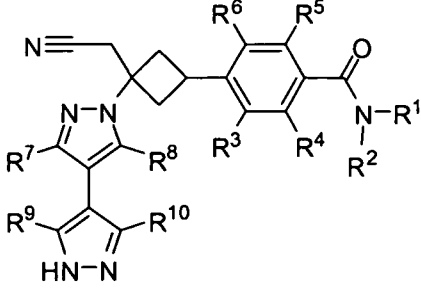
III

或其醫藥學上可接受之鹽。
在一些實施方案中，該化合物為式 IV 化合物：



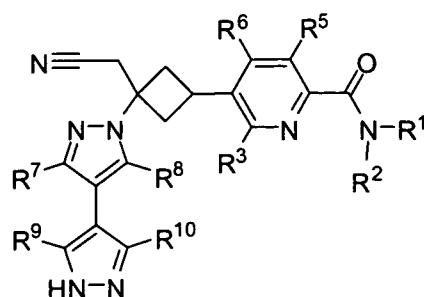
IV

或其醫藥學上可接受之鹽。
在一些實施方案中，該化合物為式 IIa 化合物：



IIa

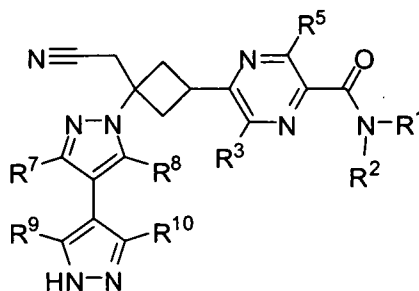
或其醫藥學上可接受之鹽。
在一些實施方案中，該化合物為式 IIIa 化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，該化合物為式 IVa 化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，該化合物為式 Ia 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CR^4 ;

W 為 N 或 CR^6 ;

Y 為 N 或 CH ;

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₃₋₆ 環烷基及該 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、-CF₃ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

 R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F ;

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 II 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 III 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 IIa 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^6 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 IIIa 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^4 為 H 或 F；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，該化合物為式 IVa 化合物，其中：

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自氟、 $-CF_3$ 及甲基之取代基取代；

R^2 為 H 或甲基；

R^3 為 H、F 或 Cl；

R^5 為 H 或 F；

R^7 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ ；

R^8 為 H 或甲基；

R^9 為 H、甲基或乙基；及

R^{10} 為 H、甲基、乙基或 $HO-CH_2-$ 。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基

-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-乙基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供 4-{3-(氰基甲基)-3-[3-(羥基甲基)-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，本申請案提供選自以下之鹽：

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽；及

4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽。

在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與鹽酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與氫溴酸。在一些實施方案中，該

鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

在一些實施方案中，該鹽為 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽。在一些實施方案中，該鹽為 1:1 化學計量比之 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與硫酸。在一些實施方案中，該鹽為結晶的。在一些實施方案中，該鹽為實質上分離的。

在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽由在約 228°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有實質上如圖 4A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少一個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少兩個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少三個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有選自約 6.8°、約 16.5°、約 19.8°、約 20.7° 及約 23.6° 之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該磷酸鹽具有實質上如圖 4C 中所示之 XRPD 圖。

在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽由在約 213°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有實質上如圖 5A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4° 及約 28.3° 之至少一個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4° 及約 28.3° 之至少兩個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、

約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4°及約 28.3°之至少三個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有選自約 7.0°、約 12.1°、約 13.7°、約 14.8°、約 15.5°、約 16.6°、約 17.1°、約 19.7°、約 20.4°、約 20.8°、約 23.9°、約 24.7°、約 25.1°、約 25.7°、約 27.4°及約 28.3°之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該鹽酸鹽具有實質上如圖 5C 中所示之 XRPD 圖。

在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽由在約 203°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有實質上如圖 7A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少一個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少兩個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少三個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有選自約 7.0°、約 14.4°、約 17.1°、約 20.2°、約 21.1°、約 22.8°、約 23.5°、約 24.9°、約 26.6°、約 27.1°及約 28.2°之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該氫溴酸鹽具有實質上如圖 7C 中所示之 XRPD 圖。

在一些實施方案中，4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽由在約 259°C 下具有吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該硫酸鹽由在約 136°C、約 147°C 及約 259°C 下具有三個吸熱峰之 DSC 溫譜圖表徵。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有實質上如圖 8A 中所示之 DSC 溫譜圖。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少一個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、

約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少兩個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少三個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有選自約 7.3°、約 14.7°、約 9.9°、約 19.0°、約 19.6°、約 21.3°及約 24.6°之至少四個 XRPD 峰(以 2 θ 計)。在一些實施方案中，該硫酸鹽具有實質上如圖 8B 中所示之 XRPD 圖。

不同的晶形可具有不同的結晶晶格(例如，晶胞)並且因此通常具有不同的物理性質。可藉由諸如 X 射線粉末繞射(XRPD)之固態表徵方法來鑒別不同的鹽形式。諸如示差掃描熱分析(DSC)、熱重分析(TGA)、動態氣相吸附(DVS)及其類似者之其他表徵方法進一步幫助鑒別形式以及幫助測定穩定性及溶劑/水含量。

反射(峰)之 XRPD 圖典型地視為特定晶形之指紋圖。眾所周知，XRPD 峰之相對強度可尤其根據樣品製備技術、晶體尺寸分佈、所用之各種濾片、樣品安裝程式以及所用之特定儀器而廣泛改變。在一些情況下，視儀器類型或設置而定，可觀測到新的峰或現有的峰可能消失。如本文所用，術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器變化及其他因素可能影響 2 θ 值。因此，諸如本文所報導之峰賦值可在 $\pm$ 約 0.2° (2 θ)範圍內變化，且如在本文 XRPD 之上下文中所用之術語「實質上」及「約」意欲涵蓋上述變化。

以相同的方式，視儀器、特定設置、樣品製備等而定，結合 DSC、TGA 或其他熱學實驗之溫度讀數可在約 $\pm$ 3°C範圍內變化。因此，具有「實質上」如任何附圖中所示之 DSC 溫譜圖之本文所報導的晶形或術語「約」應理解為適應此種變化。

在一些實施方案中，本文所述之鹽為實質上分離的。「實質上分離」意指化合物至少部分或實質上與形成或偵測到該化合物之環境分離開來。部分分離可包括例如富集本文所述之鹽的組成物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本文所述之鹽或其鹽的組成物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技

術中之常規方法。

應瞭解，為清晰起見在獨立實施方案之情形下描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單個實施方案中(而該等實施方案意欲如同以多重相關形式書寫一般組合)。相反地，為簡潔起見在單個實施方案之情形下描述的本發明之各種特徵亦可單獨提供或以任何合適之子組合形式提供。

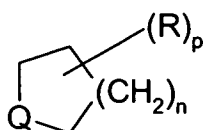
在本說明書中各處，本發明化合物之取代基以群組或範圍形式揭示。特別預期本發明包括此等群組及範圍之成員的各個及每一個別子組合。舉例而言，特別預期術語「C₁₋₆ 烷基」個別地揭示甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基及 C₆ 烷基。

在本說明書中各處，描述連接取代基。在結構清楚地需要連接基團之情況下，為該基團所列出之馬庫什(Markush)變數應理解為連接基團。舉例而言，若結構需要連接基團且該變數之馬庫什基團定義列出「烷基」或「芳基」，則應理解「烷基」或「芳基」分別表示連接伸烷基或伸芳基。

在本說明書中各處，描述環(例如，「哌啶環」)。除非另外說明，否則此等環可在如由價態所允許之任何環成員處連接至分子之其餘部分。舉例而言，術語「2H-四氫哌喃環」可指 2H-四氫哌喃-2-基、2H-四氫哌喃-3-基、2H-四氫哌喃-4-基環等。

術語「n 員」(其中 n 為整數)典型地描述成環原子數為 n 之部分中的成環原子數。舉例而言，2H-四氫哌喃為 6 員雜環烷基環之實例，1H-1,2,4-三唑為 5 員雜芳基環之實例，吡啶為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

對於變數不止一次出現之本發明化合物而言，各變數可為獨立地選自訂該變數之群的不同部分。舉例而言，在結構經描述為具有同時存在於同一化合物上之兩個 R 基團之情況下，該兩個 R 基團可表示獨立地選自針對 R 所定義之群的不同部分。在另一個實例中，當視情況多個取代基經指定為以下形式時：



則應瞭解，取代基 R 可在環上出現 p 次，且 R 在每次出現時可為不同部分。應瞭解，各 R 基團可置換連接至環原子之任何氫原子，包括 $(CH_2)_n$ 之一個或兩個氫原子。此外，在上述實例中，若變數 Q 經定義為包括氫，諸如當 Q 為 CH_2 、NH 等時，任何變動之取代基(諸如，上述實例中之 R)可置換 Q 變數之氫以及環的任何其他非變數組分中之氫。

如本文所用，短語「視情況經取代」意指未經取代或經取代。如本文所用，術語「經取代」意指氫原子經移除且經取代基置換。應瞭解，給定原子處之取代受價態限制。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。在一些實施方案中，烷基含有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下化學基團：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、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指可為分支鏈或直鏈之二價烷基連接基團，其中兩個取代基可連接伸烷基連接基團之任何位置。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基及其類似基團。

如本文所用，「 C_{n-m} 烯基」係指具有一或多個碳碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。在一些實施方案中，烯基部分含有 2 至 3 個碳原子。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

如本文所用，「 C_{n-m} 炔基」係指具有一或多個碳碳參鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施方案中，炔基部分含有 2 至 3 個碳原子。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{1-3} 烷氧基」係指式 -O-烷基之基團，其中該烷基具有 1 至 3 個碳。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基及丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)。

如本文所用，術語「 CF_3 - C_{1-3} 羥基烷基」係指經一個 CF_3 基團及一個

OH 基團取代之 C_{1-3} 烷基。

$(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-$ 、 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-S(=O)_2NH-$ 及 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2N-C(=O)NH-$ 中之 C_{1-3} 基團可能相同或不同。

如本文所用，術語「羧基」係指式 $-C(=O)OH$ 之基團。

如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式 $-C(=O)-NH_2$ 之基團。

如本文所用，術語「 C_{1-3} 烷基胺甲醯基」係指式 $-C(=O)-NH(\text{烷基})$ 之基團，其中該烷基具有 1 至 3 個碳原子。

如本文所用，術語「二(C_{1-3} 烷基)胺甲醯基」係指式 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 之基團，其中該兩個烷基各獨立地具有 1 至 3 個碳原子。

如本文所用，術語「 $HO-C_{n-m}$ 烷基」係指式-伸烷基-OH 之基團，其中該伸烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施方案中，伸烷基具有 1 至 3 個碳原子。

如本文所用，術語「 C_{o-p} 烷氧基- C_{n-m} 烷基」係指式-伸烷基-O-烷基之基團，其中該伸烷基具有 n 至 m 個碳原子且該烷基具有 o 至 p 個碳原子。在一些實施方案中，烷基及伸烷基各獨立地具有 1 至 3 個碳原子。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施方案中，鹵基為氟或氯。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有具有至多 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個可能相同或不同之鹵素原子的 C_{n-m} 烷基。在一些實施方案中，鹵素原子為氟原子。在一些實施方案中，烷基具有 1-6 個或 1-3 個碳原子。鹵烷基之實例包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 及其類似基團。在一些實施方案中，鹵烷基為氟烷基。

如本文所用，術語「 C_{1-3} 氟烷基」係指可能經氟原子部分或完全取代之 C_{1-3} 烷基。

如本文所用，「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指具有 n 至 m 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。鹵烷氧基之實例為 OCF_3 。在一些實施方案中，鹵烷氧基僅經氟代。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

如本文所用，術語「氰基- C_{n-m} 烷基」係指經氰基取代之 C_{n-m} 烷基。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 3 個碳原子。

如本文所用，在部分之名稱前出現術語「單環」指示該部分具有單個環。

如本文所用，術語「苯基烷基」係指式-伸烷基-苯基之基團。在一些實施方案中，苯基烷基為苯基- C_{1-3} 烷基。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族環烴部分，其可視情況含有作為環結構之一部分的一或多個伸烯基。環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環、螺環或橋聯環)環系統。環烷基定義中亦包括具有一或多個芳族環與環烷基環稠合(即，與環烷基環共用一鍵)之部分，例如環戊烷、環戊烯、環己烷及其類似物之苯并衍生物。環烷基的一或多個成環碳原子可經氧化形成羰基鍵。在一些實施方案中，環烷基為 3-7 員環烷基，其為單環或雙環。在一些實施方案中，環烷基為 3-6 或 3-7 員單環環烷基。示例性環烷基包括 1,2,3,4-四氫-萘、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒾烷基、降莰烷基、金剛烷基及其類似基團。在一些實施方案中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

如本文所用，術語「環烷基烷基」係指式-伸烷基-環烷基之基團。在一些實施方案中，環烷基烷基為 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該環烷基部分為單環。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」係指具有一或多個選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環)芳族烴部分。在一些實施方案中，雜芳基為包含 1 至 5 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環或雙環 5-6 員雜芳基。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，該等雜原子可能相同或不同。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、吡咯、吡唑、唑基、噁唑、噻唑、咪唑、呋喃、噻吩或其類似物。

五員環雜芳基為具有含五個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。示例性五員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-

三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

六員環雜芳基為具有含六個環原子之環的雜芳基，其中一或多個(例如，1、2 或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。示例性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噻嗪基。

如本文所用，術語「雜芳基烷基」係指式-伸烷基-雜芳基之基團。在一些實施方案中，雜芳基烷基為 5-6 員雜芳基- C_{1-3} 烷基，其中該雜芳基部分為單環的，包含 1 至 5 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環系統，其可視情況含有作為環結構之一部分的一或多個伸烯基或伸炔基，且其具有至少一個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。當雜環烷基含有一個以上雜原子時，該等雜原子可能相同或不同。雜環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2、3 或 4 個稠環、螺環或橋聯環)環系統。雜環烷基定義中亦包括具有一或多個芳族環與非芳族環稠合(即，與非芳族環共用一鍵)的部分，例如，1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似物。雜環烷基之一或多個環中的碳原子或雜原子可經氧化形成羰基或磺醯基(或其他氧化鍵)，或氮原子可經四級鉸化。在一些實施方案中，雜環烷基為包含 2-6 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員的單環 4-7 員雜環烷基。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷、氮雜環庚烷、吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃及 2-側氧基-1,3-噁唑啉環。

如本文所用，術語「雜環烷基烷基」係指式-伸烷基-雜環烷基之基團。在一些實施方案中，雜環烷基烷基為 4-7 員雜環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該雜環烷基部分為單環的，包含 2-6 個碳原子及 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。

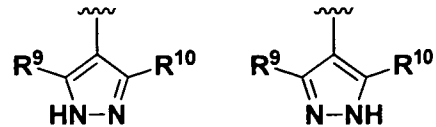
本文所述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立體異構中心)。除非另外說明，否則預期所有立體異構物，諸如對映異構物及非對映異構物。含有不對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性形式或外消旋形式分離。關於如何自無光學活性之起始物質製備光學活性形式的方法為

此項技術中已知的，諸如藉由外消旋混合物之離析或藉由立體選擇性合成。烯烴之許多幾何異構物、C=N 雙鍵及其類似物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定之異構物均涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構物經描述且可以異構物混合物形式或單獨之異構形式分離。

可藉由此項技術中已知之眾多方法中的任何方法進行化合物之外消旋混合物的離析。示例性方法包括使用對掌性離析酸進行分步再結晶，該對掌性離析酸為光學活性之成鹽有機酸。用於分步再結晶方法之合適的離析劑為例如光學活性酸，諸如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如，β-樟腦磺酸)。適用於分步結晶方法之其他離析劑包括立體異構純形式之 α-甲基苄胺(例如，S 及 R 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

亦可藉由在填充光學活性離析劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上洗提來進行外消旋混合物之離析。可由熟習此項技術者確定合適的洗提溶劑組成。

本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式源於單鍵與相鄰雙鍵之交換，同時伴隨質子遷移。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，該等質子轉移互變異構物為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對，以及質子可佔據雜環系統中之兩個或兩個以上位置的環狀形式，例如，1H-咪唑及 3H-咪唑；1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑；1H-異吡啶及 2H-異吡啶；以及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代在空間上鎖定為一種形式。舉例而言，應認識到下列吡唑環可形成兩種互變異構物：



預期申請專利範圍涵蓋此兩種互變異構物。

本發明化合物亦可包括出現於中間物或最終化合物中之原子的所有同

位素。同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。在一些實施方案中，式 I 之氮雜環丁烷環中之 1、2 或 3 個 CH_2 基團經 CHD 或 CD_2 基團置換。在一些實施方案中，式 I 之哌啶環中之 1、2 或 3 個 CH_2 或 CH 基團分別經 CHD 、 CD_2 或 CD 基團置換。在一些實施方案中，式 I 之哌啶環中之 1、2、3、4 或 5 個 CH_2 或 CH 基團分別經 CHD 、 CD_2 或 CD 基團置換。

如本文所用之術語「化合物」意欲包括所述結構的所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。此外，除非另外規定，否則本文中由名稱或結構鑒別為一種特定互變異構形式的化合物意欲包括其他互變異構形式。

可發現所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽與諸如水及溶劑(例如，水合物及溶劑合物)之其他物質在一起或可分離出來。

在一些實施方案中，本發明化合物或其鹽為實質上分離的。「實質上分離的」意指化合物至少部分或實質上與形成或偵測到該化合物之環境分離開來。部分分離可包括例如富集本發明化合物之組成物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽的組成物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之常規方法。。

短語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內、適於與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理的效益/風險比相符的化合物、物質、組成物及/或劑型。

如本文所用之表述「環境溫度」及「室溫」如此項技術中所理解且一般係指大致為進行反應之室內溫度的溫度(例如反應溫度)，例如，約 20°C 至約 30°C 之溫度。

本發明亦包括本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有之酸或鹼部分轉化為其鹽形式而將母化合物改質。醫藥學上可接受之鹽的實

例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸形成的母化合物之無毒鹽。可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物來合成本發明之醫藥學上可接受之鹽。一般而言，可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸於水或有機溶劑中或者二者之混合物中反應來製備此類鹽；一般而言，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)為較佳的。合適之鹽的清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 頁；及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), 其各自以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，本文所述之化合物包括 N-氧化物形式。

合成

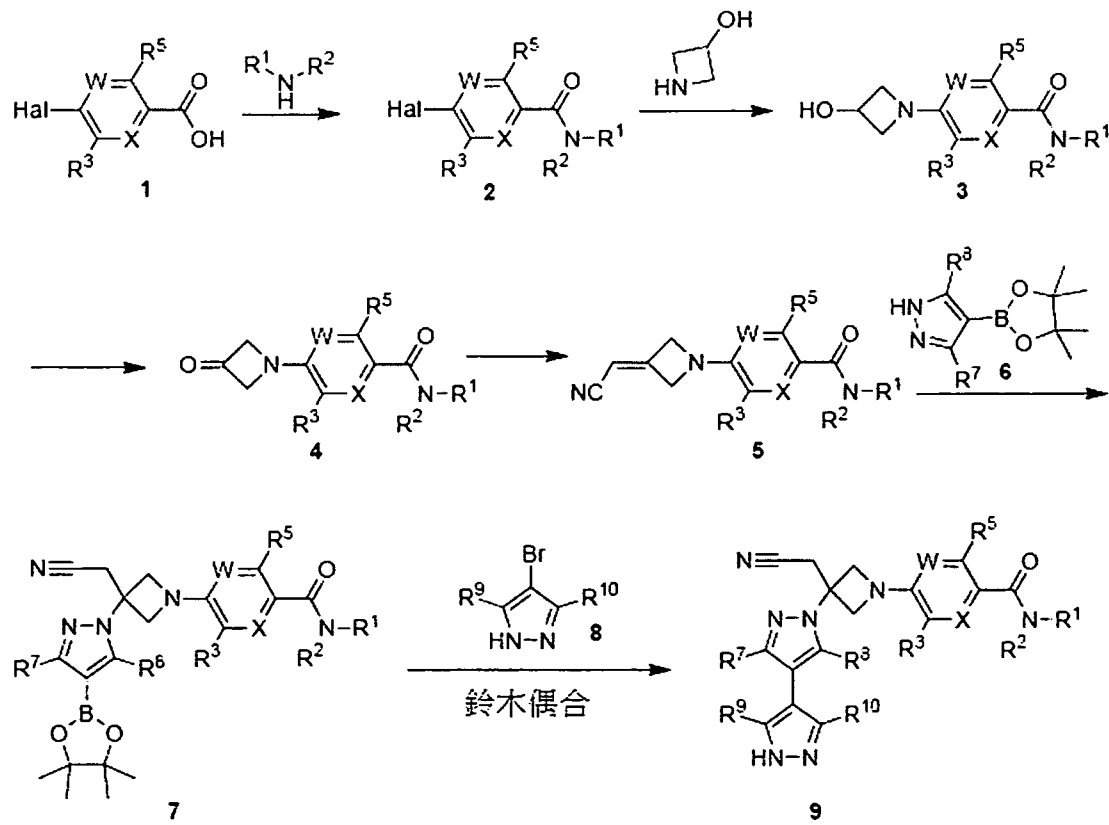
本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術進行製備且可根據眾多可能的合成途徑中之任一者(諸如下文流程中者)進行合成。可在合適的溶劑中進行用於製備本發明化合物之反應，該等合適溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。合適的溶劑可以與起始物質(反應物)、中間物或產物在反應進行之溫度下實質上不反應，該等溫度可例如在溶劑之凝固溫度至溶劑之沸騰溫度的範圍內。可於一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行給定反應。視特定反應步驟而定，可由熟習此項技術者選擇用於特定反應步驟之合適溶劑。

本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及脫保護。熟習此項技術者可容易地確定對保護及脫保護之需求以及適當保護基的選擇。保護基化學可見於例如 Wuts 及 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons: New Jersey, (2007)中，其以全文引用之方式併入本文。

可根據此項技術中已知的任何合適方法來監測反應。舉例而言，可藉由諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜法之光譜手段，或藉由諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)之層析法來監測產物形成。

可藉由與下文流程中類似之程式來合成式 I 化合物。可根據流程 1 中概述之方法來製備一系列聯吡唑衍生物 9。芳族酸 1 宜藉由使用諸如 BOP、PyOP、HATU、HBTU、EDC 或 CDI 之醯胺偶合試劑而轉化為相應的醯胺 2。可在諸如(但不限於)DMSO、二噁烷、DMF 或 NMP 之合適溶劑中在諸如碳酸鉀、碳酸銨或碳酸鈉之鹼存在下在加熱條件下；或在銅催化之烏爾曼(Ullmann)型 *N*-芳基化反應條件下，藉由使用碘化銅(I)及碳酸鉀；或在鈀催化之 C-N 鍵形成反應條件下，使用 xanthpos、BINAP 或 P(*o*-Tol)₃ 作為配體且使用碳酸鉀或碳酸銨作為鹼，藉由 3-羥基氮雜環丁烷置換 2 中之離去基 Hal (Hal 可為鹵素、OTs 或 OTf)，產生化合物 3。可藉由 3 之斯文氧化(Swern oxidation)製備酮 4，藉由膦酸二(乙基)(氰基甲基)酯與酮 4 之維蒂希反應(Wittig's reaction)可獲得 α,β -不飽和腈 5。6 與 α,β -不飽和腈 5 之邁克爾加成(Michael addition)可得到硼酸酯 7。硼酸酯 7 與合適的吡唑鹵化物 8 之鈴木偶合(Suzuki coupling)可得到相應的聯吡唑衍生物 9。

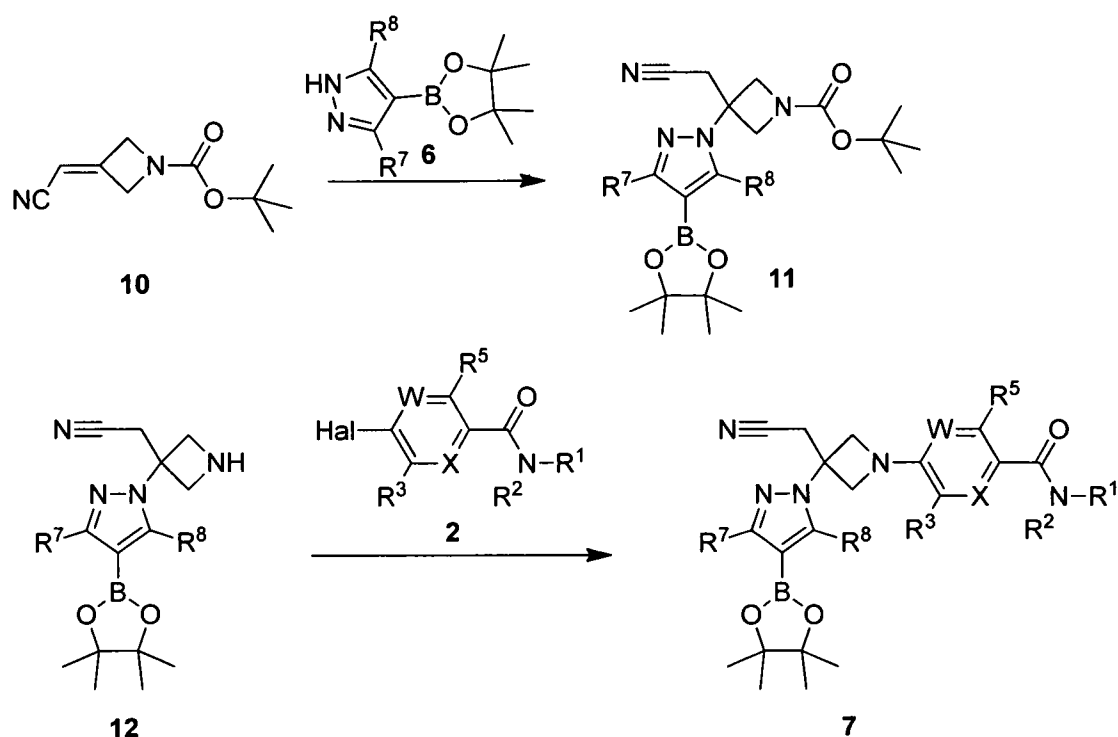
流程 1



可根據流程 2 中概述之程式製備一系列硼酸酯衍生物 7。6 與 α,β -不飽和腈 10 之邁克爾加成可得到硼酸酯 11。可在酸條件下移除 Boc 基團，得到

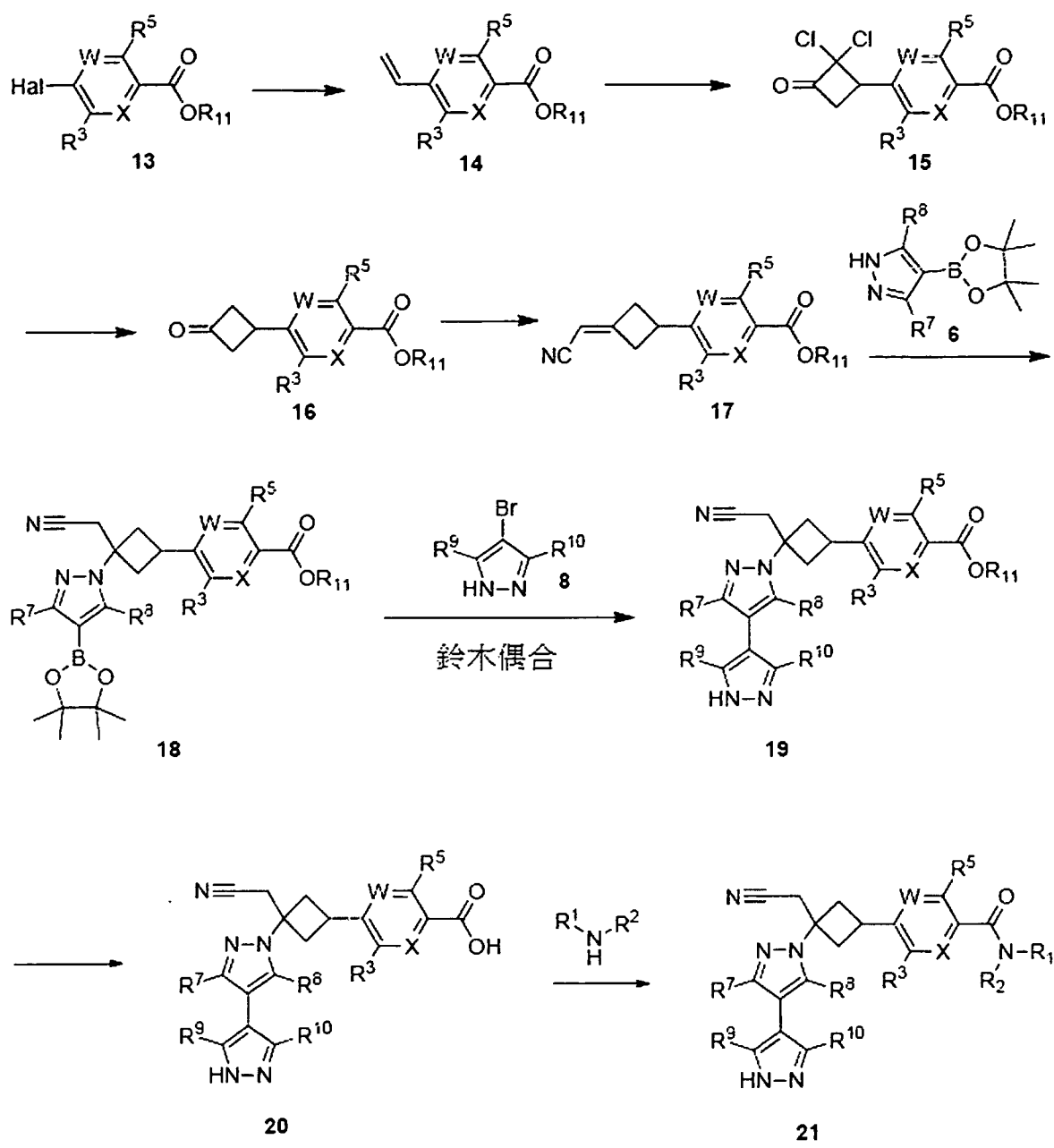
相應的胺 **12**。在諸如(但不限於)乙腈、DMSO、二噁烷、DMF 或 NMP 之合適溶劑中在諸如碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉、許尼希鹼(hunig's base)或 DBU 之鹼的存在下在加熱條件下藉由 **12** 置換 **2** 中之離去基 Hal 可產生硼酸酯 **7**。

流程 2



可根據流程 3 中概述之方法製備一系列聯吡唑衍生物 **21**。可藉由鹵基-芳族酯 **13** 與乙烯基硼酸酯之鈴木偶合將該鹵基-芳族酯 **13** 轉化為相應的烯烴 **14**。烯烴 **14** 可與經適當取代之烯酮(諸如二氯烯酮)在 2+2 環加成下反應，得到二氯環丁酮 **15**。在還原條件下(諸如鋅於乙酸中，在加熱條件下)，二氯環丁酮 **15** 可轉化為環丁酮 **16**。可藉由使環丁酮 **16** 與霍納爾-沃茲沃斯-埃蒙斯試劑(Horner-Wadsworth-Emmons reagent)反應來形成 α,β -不飽和腓 **17**。在邁克爾加成條件中在偶合劑存在下硼酸酯 **6** 可與 α,β -不飽和腓 **17** 反應，得到化合物 **18**。硼酸酯 **18** 與合適之吡唑鹵化物 **8** 之鈴木偶合可得到相應的聯吡唑 **19**。酯 **19** 在鹼性條件下水解，可得到酸 **20**。可藉由使用諸如 BOP、PyBop、HATU、HBTU、EDC 或 CDI 之醯胺偶合試劑使酸 **20** 與經適當取代之胺偶合來合成醯胺 **21**。

流程 3



製程

本申請案提供一種形成本文所述之鹽的製程，其包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與選自磷酸、鹽酸、氫溴酸及硫酸之酸反應以形成其鹽。在一些實施方案中，該製程利用以每當量的 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺計約 0.55 至 1.5 當量的酸。

在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基

-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之磷酸鹽。在一些實施方案中，溫度為約 40°C 至約 70°C。在一些實施方案中，溫度為約 45°C 至約 55°C。在一些實施方案中，溶劑組分包含乙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含乙腈。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇及異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含甲醇、異丙醇及正庚烷。在一些實施方案中，該製程進一步包括將混合物冷卻至室溫且過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括移除一部分溶劑以在該過濾之前形成濃縮混合物。在一些實施方案中，藉由蒸餾移除一部分溶劑。

本申請案進一步提供一種形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之製程，其包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與磷酸在約 40°C 至約 70°C 之溫度下在包含甲醇及異丙醇之溶劑組分中反應，形成包含 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之磷酸鹽的混合物。在一些實施方案中，該製程進一步包括在約 40°C 至約 70°C 之溫度下添加正庚烷至該混合物中以形成第二混合物。在一些實施方案中，反應在約 45°C 至約 55°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，反應在約 50°C 之溫度下進行。

在一些實施方案中，本申請案進一步提供一種製備 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽之製程，其包括：

(a) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下溶解 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽於甲醇中以形成第一混合物；

(b) 在約 40°C 至約 70°C 之溫度下添加正庚烷至該第一混合物中以形成第二混合物；及

(c) 冷卻該第二混合物，得到 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽。

在一些實施方案中，前述實施方案之製程進一步包括在步驟(b)之前自第一混合物中蒸餾至少一部分甲醇。在一些實施方案中，前述實施方案之製程進一步包括在步驟(c)之前自第二混合物中蒸餾至少一部分甲醇及/或正庚烷。在一些實施方案中，步驟(a)及(b)在約 45°C 至約 55°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，步驟(a)及(b)在約 50°C 之溫度下進行。

在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與鹽酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之鹽酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含 2-丁醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及乙酸異丙酯。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與氫溴酸在溶劑組分中在高於室溫之溫度下反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之氫溴酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及水。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

在一些實施方案中，該製程包括使 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺與硫酸在溶劑組分中反應以形成 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺之硫酸鹽。在一些實施方案中，反應在大約室溫之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇。在一些實施方案中，該製程進一步包括過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，反應在約 60°C 之溫度下進行。在一些實施方案中，溶劑組分包含異丙醇及水。在一些實施方案中，該製程進一步包括冷卻混合物至室溫且過濾以分離出鹽。在一些實施方案中，該製程進一步包括用甲基第三丁基醚洗滌所分離之鹽。

方法

本發明化合物為 JAK 抑制劑，且本發明化合物中之大部分為 JAK1 選擇性抑制劑。JAK1 選擇性抑制劑為相比於其他 Janus 激酶優先抑制 JAK1 活性之化合物。舉例而言，相比於 JAK2、JAK3 及 TYK2 中之一或多者，本發明化合物優先抑制 JAK1。在一些實施方案中，相比於 JAK2，該等化合物優先抑制 JAK1 (例如，JAK1/JAK2 IC₅₀ 比率 > 1)。在一些實施方案中，該等化合物對 JAK1 之選擇性相比於 JAK2 高約 10 倍。在一些實施方案中，該等化合物對 JAK1 之選擇性相比於 JAK2 高約 3 倍、約 5 倍、約 10 倍、約 15 倍或約 20 倍，如藉由在 1 mM ATP 下量測 IC₅₀ 所計算(例如，參見實施例 A)。

JAK1 在許多細胞介素及生長因子訊號傳導路徑中起到重要作用，當其失調時可引起或促成疾病狀態。舉例而言，IL-6 含量在類風濕性關節炎中升高，在該疾病中 IL-6 含量升高暗示具有不利作用(Fonesca, J.E.等人, *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009)。因為 IL-6 至少部分經由 JAK1 進行訊號傳導，所以預期直接或間接經由 JAK1 抑制來拮抗 IL-6 可提供臨床效益(Guschin, D., N.等人, *Embo J* 14:1421, 1995；Smolen, J. S.等人, *Lancet* 371:987, 2008)。此外，在一些癌症中，JAK1 突變，導致不合需要之構成性腫瘤細胞生長及存活(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9414-8,

2009；Flex E.等人, J Exp Med. 205:751-8, 2008)。在其他自體免疫疾病及癌症中，啟動 JAK1 之炎性細胞介素的全身含量升高亦可促成疾病及/或相關症狀。因此，患有此類疾病之患者可由 JAK1 抑制獲益。JAK1 之選擇性抑制劑可能有效，同時避免抑制其他 JAK 激酶之不必要的潛在不良作用。

相對於其他 JAK 激酶，JAK1 之選擇性抑制劑可具有優於選擇性較小之抑制劑的多個治療優勢。關於針對 JAK2 之選擇性，許多重要的細胞介素及生長因子經由 JAK2 進行訊號傳導，包括例如紅血球生成素(Epo)及血小板生成素(Tpo) (Parganas E 等人, Cell. 93:385-95, 1998)。Epo 為紅血球產生的關鍵生長因子；因此 Epo 依賴性訊號傳導之缺乏會導致紅血球數量減少及貧血(Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006)。Tpo (JAK2 依賴性生長因子之另一個實例)在控制巨核細胞(產生血小板之細胞)之增殖及成熟中起到重要作用(Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006)。因此，Tpo 訊號傳導減少將減小巨核細胞數目(巨核細胞減少症)且降低迴圈血小板計數(血小板減少症)。這會導致不希望及/或不可控制的出血。由於已經顯示缺乏此等激酶之功能型式的人類罹患眾多疾病，諸如嚴重合併性免疫缺失病或高免疫球蛋白 E 症候群，所以其他 JAK(諸如，JAK3 及 Tyk2)抑制的減少亦為所希望的(Minegishi, Y 等人, Immunity 25:745-55, 2006；Macchi P 等人, Nature. 377:65-8, 1995)。因此，就減少涉及免疫抑制、貧血及血小板減少症之副作用而言，對其他 JAK 具有降低親和力之 JAK1 抑制劑將具有顯著優於選擇性較小之抑制劑的優勢。

本發明之另一個態樣係關於藉由向需要治療之個體投予治療有效量或劑量之本發明化合物或其醫藥組成物來治療該個體(例如，患者)之 JAK 相關疾病或病症的方法。JAK 相關疾病可包括直接或間接與 JAK 之表現或活性(包括過度表現及/或異常活性程度)有關聯的任何疾病、病症或病狀。JAK 相關疾病亦可包括可藉由調節 JAK 活性來預防、改善或治癒的任何疾病、病症或病狀。

JAK 相關疾病之實例包括涉及免疫系統之疾病，包括例如器官移植排斥反應(例如，同種異體移植排斥反應及移植物抗宿主疾病)。

JAK 相關疾病之其他實例包括自體免疫疾病，諸如多發性硬化症、類

風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、第 I 型糖尿病、狼瘡、牛皮癬、炎症性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、自體免疫甲狀腺病症、慢性阻塞性肺病(COPD)及其類似疾病。在一些實施方案中，自體免疫疾病為自體免疫大疱性皮膚病症，諸如尋常型天皰瘡(PV)或大疱性類天皰瘡(BP)。

JAK 相關疾病之其他實例包括過敏性病狀，諸如哮喘、食物過敏、濕疹性皮炎、接觸性皮炎、異位性皮炎(異位性濕疹)及鼻炎。JAK 相關疾病之其他實例包括病毒性疾病，諸如愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus, EBV)、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-帶狀皰疹病毒(VZV)及人類乳頭狀瘤病毒(HPV)。

JAK 相關疾病之其他實例包括與軟骨轉換相關之疾病，例如痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射交感性營養不良、痛性營養不良、泰齊綜合征(Tietze syndrome)、肋骨關節病、地方性變形性骨關節炎、姆塞萊尼氏病(Mseleni disease)、Handigodu 病、由纖維肌痛引起之退化、全身性紅斑狼瘡、硬皮病或僵直性脊椎炎。

JAK 相關疾病之其他實例包括先天性軟骨畸形，包括遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假軟骨發育不全(例如，小耳畸形、大耳畸形及幹骺端軟骨發育不全)。

JAK 相關疾病或病狀之其他實例包括皮膚病症，諸如牛皮癬(例如，尋常型牛皮癬)、異位性皮炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚致敏(例如，接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎)。舉例而言，某些物質(包括一些藥物)在局部施用時可能引起皮膚致敏。在一些實施方案中，共同投予或相繼投予本發明的至少一種 JAK 抑制劑以及引起不需要之致敏的藥劑可有助於治療此類不需要之致敏或皮炎。在一些實施方案中，藉由局部投予本發明之至少一種 JAK 抑制劑來治療皮膚病症。

在其他實施方案中，JAK 相關疾病為癌症，包括以實體腫瘤為特徵之癌症(例如，前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部及頸部癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)、子宮平滑肌肉瘤、黑色素瘤等)、血液科

癌症(例如，淋巴瘤；白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；或多發性骨髓瘤)、以及皮膚癌(諸如皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL)及皮膚 B 細胞淋巴瘤)。CTCL 之實例包括塞紮裡症候群(Sezary syndrome)及蕈樣真菌病。

在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑或與其他 JAK 抑制劑(諸如美國臨時申請案第 11/637,545 號中所報導者，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文)之組合可用於治療炎症相關性癌症。在一些實施方案中，癌症與炎症性腸病有關。在一些實施方案中，炎症性腸病為潰瘍性結腸炎。在一些實施方案中，炎症性腸病為克羅恩氏病。在一些實施方案中，炎症相關性癌症為結腸炎相關性癌症。在一些實施方案中，炎症相關性癌症為結腸癌或結腸直腸癌。在一些實施方案中，癌症為胃癌、胃腸癌樣腫瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、腺癌、小腸癌或直腸癌。

JAK 相關疾病可進一步包括以下列各物之表現或 CRLF2 表現失調為特徵之疾病：JAK2 突變體，諸如在假性激酶結構域中具有至少一個突變之突變體(例如，JAK2V617F)；在假性激酶結構域外具有至少一個突變之 JAK2 突變體；JAK1 突變體；JAK3 突變體；紅血球生成素受體(EPOR)突變體。

JAK 相關疾病可進一步包括骨髓增生性病變(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纖維變性之髓樣化生(MMM)、原發性骨髓纖維變性(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、高嗜酸性粒細胞症候群(HES)、全身性肥大細胞疾病(SMCD)及其類似疾病。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為骨髓纖維變性(例如，原發性骨髓纖維變性(PMF)或真性紅血球增多症/原發性血小板增多症後骨髓纖維變性(Post-PV/ET MF))。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為原發性血小板增多症後骨髓纖維變性(Post-ET MF)。在一些實施方案中，骨髓增生性病變為真性紅血球增多症後骨髓纖維變性(Post-PV MF)。

在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療有需要之患者的骨髓增生不良症候群(MDS)。在一些實施方案中，該患者依賴於紅血球輸注。

如本文所用，骨髓增生不良症候群意欲涵蓋以主要骨髓細胞譜系中之一或多者之無效造血為特徵的異質性及選殖性造血功能障礙。骨髓增生不良症候群與骨髓衰竭、外周血細胞減少症及進展成急性骨髓性白血病(AML)之傾向有關。此外，可在約 50%之 MDS 病例中偵測到選殖細胞遺傳學異常。世界衛生組織(WHO)聯合血液病理學會(SH)及歐洲血液病理協會(EAHP)於 1997 年提出對於造血系贅瘤的新分類法(Harris 等人, *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849; Vardiman 等人, *Blood* 2002;100:2292-2302)。對於 MDS，WHO 不僅利用來自法-美-英(French-American-British，FAB)分類法之形態學準則，且亦合併可用之遺傳、生物及臨床特徵來定義 MDS 之子集(Bennett 等人, *Br J Haematol* 1982;51:189-199)。2008 年，MDS 之 WHO 分類法(表 1)經進一步改進以藉由合併新的臨床及科學資訊來實現單譜系發育不良之精確且預後相關的子分類(Vardiman 等人, *Blood* 2009;114:937-951; Swerdlow 等人, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 第 4 版. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103; Bunn 及 Germing, 「Myelodysplastic syndromes/neoplasms」, 第 5 章, Swerdlow 等人編, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (第 4 版): Lyon, France: IARC Press;2008:88-103)。

表 1. 重新骨髓增生不良症候群之 2008 WHO 分類

亞型	血液	骨髓
難治性血細胞減少伴 單譜系發育不良 (RCUD)	單或雙血細胞減少	1個細胞系中 $\geq 10\%$ 發育不良，原始細胞 $< 5\%$
難治性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(RARS)	貧血，無原始細胞	紅系前體與環狀鐵粒幼細胞 $\geq 15\%$ ，僅紅系發育不良，原始細胞 $< 5\%$
難治性血細胞減少伴 多譜系發育不良	一或多種血細胞減少，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	≥ 2 個造血譜系中 $\geq 10\%$ 之細胞發育不良，環狀鐵粒幼細胞 $\pm 15\%$ ，原始細胞 $< 5\%$
難治性貧血伴1型原始細胞增多(RAEB-1)	一或多種血細胞減少，原始細胞 $\leq 2\%$ 至 4% ，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	單譜系或多譜系發育不良，無Auer小體，原始細胞 5% 至 9%
難治性貧血伴2型原始細胞增多(RAEB-2)	一或多種血細胞減少，原始細胞 $\leq 5\%$ 至 19% ，單核細胞 $< 1 \times 10^9/L$	單譜系或多譜系發育不良， $\pm$ Auer小體，原始細胞 10% 至 19%
未分類骨髓增生不良症候群(MDS-U)	血細胞減少	單譜系發育不良或無發育不良，但具特徵性MDS細胞遺傳學，原始細胞 $< 5\%$
與分離之del(5q)相關之MDS	貧血、血小板正常或增多	單譜系紅系。分離之del(5q)，原始細胞 $< 5\%$

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性血細胞減少伴單譜系發育不良(RCUD)。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(RARS)。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性血細胞減少伴多譜系發育不良。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴 1 型原始細胞增多(RAEB-1)。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為難治性貧血伴 2 型原始細胞增多(RAEB-2)。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為未分類骨髓增生不良症候群(MDS-U)。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為與分離之 $\text{del}(5q)$ 相關之骨髓增生不良症候群。

在一些實施方案中，骨髓增生不良症候群為紅細胞生成刺激劑難治的。

本發明進一步提供藉由投予含有本發明化合物之局部用調配物來治療牛皮癬或其他皮膚病症的方法。

在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可用於治療肺動脈高血壓。

本發明進一步提供藉由投予本發明化合物來治療其他藥物之皮膚病學副作用的方法。舉例而言，眾多醫藥劑產生不需要之過敏反應，該等過敏反應可表現為痤瘡樣皮疹或相關皮炎。具有此類不良副作用之示例性醫藥劑包括諸如吉非替尼(gefitinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、埃羅替尼(erlotinib)及其類似物之抗癌藥物。本發明化合物可與具有不良皮膚病學副作用之醫藥劑組合(例如，同時或相繼)來全身或局部地(例如，局限於皮炎附近)投予。在一些實施方案中，本發明化合物可與一或多種其他藥物一起局部地投予，其中其他藥物在不存在本發明化合物之情況下局部施用時可引起接觸性皮炎、過敏性接觸性致敏或類似皮膚病症。因此，本發明組成物包括局部用調配物，其含有本發明化合物及可引起皮炎、皮膚病症或相關副作用之另一醫藥劑。

其他 JAK 相關疾病包括炎症和發炎性疾病。示例性發炎性疾病包括肉狀瘤病、眼部發炎性疾病(例如，虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結膜炎或相關疾病)、呼吸道發炎性疾病(例如，包括鼻及竇之上呼吸道，諸如鼻炎或竇炎；或下呼吸道，包括支氣管炎、慢性阻塞性肺病及其類似疾病)、發炎性肌病(諸如心肌炎)以及其他發炎性疾病。在一些實施方案中，眼部發炎疾病為睪炎。

本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療缺血再灌注損傷、或與發炎缺血性事件有關的疾病或病狀(諸如中風或心跳驟停)。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療內毒素驅動之疾病狀態(例如，繞道手術後之併發症或促進慢性心臟衰竭之慢性內毒素狀態)。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療厭食、惡病質或疲勞，諸如由癌症所致或與癌症有關者。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療再狹窄、硬化性皮炎或纖維變性。本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療與低氧或星形膠質增生有關之病狀，諸如糖尿病性視網膜病、癌症或神經退化。參見例如 Dudley, A.C.等人 *Biochem. J.* 2005, 390(第 2 部分):427-36；及 Sriram, K.等人 *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. 2004 年 3 月 2 日電子版，兩者皆以全文引用之方式併入本文。本文所述之 JAK 抑制劑可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療其他發炎性疾病，諸如全身性發炎反應症候群(SIRS)及敗血性休克。

本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療痛風及由例如良性前列腺肥大或良性前列腺增生引起的前列腺尺寸增大。

其他 JAK 相關疾病包括骨質吸收疾病，諸如骨質疏鬆症、骨關節炎。骨質吸收亦可與其他病狀有關，諸如激素失衡及/或激素療法、自體免疫疾病(例如骨結節病)、或癌症(例如骨髓瘤)。由 JAK 抑制劑引起之骨質吸收的減少可為約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90%。

在一些實施方案中，本文所述之 JAK 抑制劑可進一步用於治療乾眼症。如本文所用，「乾眼症」意欲涵蓋乾眼病工作組(Dry Eye Workshop, DEWS)

之最新官方報告中所概括的疾病狀態，其中將乾眼症定義為「引起不適症狀、視覺障礙及對眼表面具有潛在損害的淚膜不穩定性之眼淚和眼表面的多因子疾病。該疾病伴有淚膜滲透濃度增大及眼表面炎症」。Lemp, 「The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop」, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92, 2007 年 4 月，其以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，乾眼症選自水性淚液不足性乾眼症(ADDE)或蒸發性乾眼症、或者其適當組合。在一些實施方案中，乾眼症為休格連氏乾眼症候群(Sjogren syndrome dry eye, SSDE)。在一些實施方案中，乾眼症為非休格連氏乾眼症候群(non-Sjogren syndrome dry eye, NSSDE)。

在另一態樣中，本發明提供一種在有需要之患者中治療結膜炎、葡萄膜炎(包括慢性葡萄膜炎)、脈絡膜炎、視網膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、鞏膜表層炎或虹膜炎；治療與角膜移植、鐳射輔助原位角膜磨鑲術(laser assisted in situ keratomileusis, LASIK)、屈光性角膜切除術或鐳射輔助上皮下角膜磨鑲術(laser assisted sub-epithelial keratomileusis, LASEK)有關的炎症或疼痛；抑制與角膜移植、LASIK、屈光性角膜切除術或 LASEK 有關之視覺敏銳度喪失；或抑制移植排斥反應的方法，該方法包括向該患者投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

另外，本發明化合物或與其他 JAK 抑制劑(諸如美國臨時申請案第 11/637,545 號中所報導者，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文)的組合可用於治療與病毒感染有關的呼吸道功能障礙或衰竭(諸如流行性感冒及 SARS)。

在一些實施方案中，本發明提供一種如本文任何實施方案中所述之式 I 化合物、其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療本文所述之任何疾病或病症之方法中。在一些實施方案中，本發明提供如本文任何實施方案中所述之式 I 化合物的用途，其用於製備用於治療本文所述之任何疾病或病症之方法中的藥物。

在一些實施方案中，本發明提供一種如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節 JAK1 之方法中。在一些實施方案中，本發明

亦提供如本文所述之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用於調節 JAK1 之方法中的藥物。

如本文所用，術語「接觸」係指使指示部分在活體外系統或活體內系統中聚在一起。舉例而言，使 JAK 與本發明化合物「接觸」包括向具有 JAK 之個體或患者(諸如人類)投予本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有包含 JAK 之細胞或純化製劑的樣品中。

如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

如本文所用，短語「治療有效量」係指引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或醫藥劑的量。在一些實施方案中，治療有效量為約 5 mg 至約 1000 mg，或約 10 mg 至約 500 mg。

如本文所用，術語「治療」係指以下一或多者：(1)預防疾病；例如，預防有患上疾病、病狀或病症之傾向但尚未經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如，抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(即，阻止病理及/或症狀之進一步發展)；以及(3)改善疾病；例如，改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體的疾病、病狀或病症(即，逆轉病理及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重程度。

組合療法

本文所述之方法可進一步包括投予一或多種額外治療劑。該一或多種額外治療劑可同時或依序投予患者。

在一些實施方案中，該方法進一步包括投予選自 IMiD、抗 IL-6 劑、抗 TNF- α 劑、低甲基化劑及生物反應改質劑(BRM)之額外治療劑。

一般而言，BRM 為由活有機體製造用於治療疾病之物質，其可天然存在於體內或可在實驗室內製得。BRM 之實例包括 IL-2、干擾素、各種類型之群落刺激因子(CSF、GM-CSF、G-CSF)、單株抗體如阿昔單抗(abciximab)、依那西普(etanercept)、英利昔單抗(infliximab)、利妥昔單抗(rituximab)、曲

妥珠單抗(trastuzumab)，以及高劑量抗壞血酸鹽。

在一些實施方案中，抗 TNF- α 劑為英利昔單抗及依那西普。

在一些實施方案中，低甲基化劑為 DNA 甲基轉移酶抑制劑。在一些實施方案中，DNA 甲基轉移酶抑制劑選自 5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine)。

一般而言，IMiD 為免疫調節劑。在一些實施方案中，IMiD 選自沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、CC-11006 及 CC-10015。

在一些實施方案中，該方法進一步包括投予選自抗胸腺細胞球蛋白、重組人類粒細胞群落刺激因子(G CSF)、粒細胞-單核細胞 CSF (GM-CSF)、紅細胞生成刺激劑(ESA)及環孢素(cyclosporine)之額外治療劑。

在一些實施方案中，該方法進一步包括向患者投予額外 JAK 抑制劑。在一些實施方案中，該額外 JAK 抑制劑為托法替尼(tofacitinib)或盧梭替尼(ruxolitinib)。

一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及 PI3K δ 、mTor、Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑(諸如 WO 2006/056399 中所述者，該文獻以全文引用之方式併入本文)或其他藥劑，可與本文所述之化合物組合使用以治療 JAK 相關性疾病、病症或病狀。可向患者同時或依序投予一或多種額外醫藥劑。

化學治療劑之實例包括蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺、雷利度胺(revlimid)，以及 DNA 破壞劑(諸如美法侖(melphalan)、多柔比星(doxorubicin)、環磷醯胺、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、卡莫司汀(carmustine)及其類似物)。

類固醇之實例包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松(prednisone)。

Bcr-Abl 抑制劑之實例包括美國專利第 5,521,184 號、WO 04/005281 及美國臨時申請案第 60/578,491 號(均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之屬及種類的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

合適的 Flt-3 抑制劑之實例包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及

WO 04/046120(其均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

合適的 RAF 抑制劑之實例包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 (兩者皆以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

合適的 FAK 抑制劑之實例包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 (其均以全文引用之方式併入本文)中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施方案中，一或多種本發明化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼(imatinib))組合使用，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

在一些實施方案中，合適的化學治療劑可選自抗代謝物劑、拓撲異構酶 1 抑制劑、鉑類似物、紫杉烷、蔥環類藥物及 EGFR 抑制劑，以及其組合。

在一些實施方案中，抗代謝物劑包括卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)及氟尿嘧啶(5-FU)。

在一些實施方案中，紫杉烷包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)、Abraxane® (用於可注射懸浮液之太平洋紫杉醇蛋白結合粒子)及 Taxotere® (多西紫杉醇(docetaxel))。

在一些實施方案中，鉑類似物包括奧沙利鉑(oxaliplatin)、順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)。

在一些實施方案中，拓撲異構酶 1 抑制劑包括伊立替康(irinotecan)及拓撲替康(topotecan)。

在一些實施方案中，蔥環類藥物包括多柔比星或多柔比星脂質體調配物。

在一些實施方案中，化學治療劑為 FOLFIRINOX (5-FU、甲醯四氫葉酸(levovorin)、伊立替康及奧沙利鉑)。在一些實施方案中，化學治療劑為吉西他濱及 Abraxane® (用於可注射懸浮液之太平洋紫杉醇蛋白結合粒子)。

在一些實施方案中，一或多種本發明之 JAK 抑制劑可與化學治療劑組

合用於治療癌症(諸如多發性骨髓瘤)，且可使治療反應相比於單獨使用化學治療劑之反應有所改進，同時不會加重其毒性作用。用於治療多發性骨髓瘤之額外醫藥劑的實例可例如包括(但不限於)美法侖、美法侖加潑尼松[MP]、多柔比星、地塞米松及 Velcade (硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外藥劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。加和或協同效應為組合本發明之 JAK 抑制劑與額外藥劑的理想結果。此外，在用本發明之 JAK 抑制劑治療後，多發性骨髓瘤細胞對諸如地塞米松之藥劑的抗性可以逆轉。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或該等藥劑可作為獨立劑型同時或依序投予。

在一些實施方案中，向患者投予諸如地塞米松之皮質類固醇與至少一種 JAK 抑制劑的組合，其中地塞米松係間歇性而非連續性投予的。

在一些其他實施方案中，可在骨髓移植或幹細胞移植之前、之時及/或之後，向患者投予一或多種本發明之 JAK 抑制劑與其他治療劑的組合。

在一些實施方案中，額外治療劑為乙酸氟輕鬆(fluocinolone acetonide)(Retisert®)或利美索龍(rimexolone) (AL-2178、Vexol、Alcon)。

在一些實施方案中，額外治療劑為環孢素(Restasis®)。

在一些實施方案中，額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施方案中，皮質類固醇為曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松、氟輕鬆(fluocinolone)、可的松(cortisone)、潑尼松龍(prednisolone)或氟米松(flumetholone)。

在一些實施方案中，額外治療劑選自 Dehydrex™ (Holles Labs)、Civamide (Opko)、玻尿酸鈉(Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、環孢素(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T) (鞏酮, Argentis)、AGR1012(P) (Argentis)、依卡倍特鈉(ecabet sodium) (Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate) (Santen)、15-(s)-羥基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西維美林(cevilemine)、多西環素(doxycycline) (ALTY-0501, Alacrity)、米諾環素(minocycline)、iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、環孢素 A (Nova22007, Novagali)、土黴素(oxytetracycline)(耐久黴素(Duramycin), MOLI1901, Lantibio)、CF101 ((2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧雜環戊烷-2-胺甲醯基, Can-Fite Biopharma)、沃克普林

(voclosporin) (LX212 或 LX214, Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045 (合成消退素(resolvin)類似物, Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(rivoglitazone) (DE011, Daiichi Sanko)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Opthalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、Lacritin (Senju)、瑞巴派特(rebamipide) (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (賓夕法尼亞大學(University of Pennsylvania)及坦普爾大學(Temple University))、毛果芸香鹼(pilocarpine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus) (AMS981, Novartis)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、利妥昔單抗、地誇索林四鈉(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、去氫表雄固酮、阿那白滯素(anakinra)、依法珠單抗(efalizumab)、黴酚酸鈉(mycophenolate sodium)、依那西普 (Emarel®)、羥氯喹、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、actemra、吉西他濱、奧沙利鉑、L-天冬醯胺酶或沙利度胺。

在一些實施方案中,額外治療劑為抗血管生成劑、膽鹼激導性促效劑、TRP-1 受體調節劑、鈣離子通道阻斷劑、黏蛋白促分泌物、MUC1 刺激劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、皮質類固醇、P2Y2 受體促效劑、葷毒鹼受體促效劑、mTOR 抑制劑、另一種 JAK 抑制劑、Bcr-Abl 激酶抑制劑、Flt-3 激酶抑制劑、RAF 激酶抑制劑以及 FAK 激酶抑制劑,諸如 WO 2006/056399 中所述者,該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中,額外治療劑為四環素衍生物(例如,米諾環素或強力黴素)。在一些實施方案中,額外治療劑結合於 FKBP12。

在一些實施方案中,額外治療劑為烷基化劑或 DNA 交聯劑;抗代謝物/去甲基化劑(例如,5-氟尿嘧啶、卡培他濱或氮雜胞苷);抗激素療法(例如,激素受體拮抗劑、SERM 或芳香酶抑制劑);有絲分裂抑制劑(例如長春新鹼或太平洋紫杉醇);拓撲異構酶(I 或 II)抑制劑(例如米托蒽醌及伊立替康);細胞凋亡誘導劑(例如 ABT-737);核酸療法(例如反義或 RNAi);核受體配體(例如,促效劑及/或拮抗劑:全反式視黃酸或貝瑟羅汀(bexarotene));表觀遺傳靶向劑,諸如組蛋白去乙酰基酶抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat))、

低甲基化劑(例如地西他濱)；蛋白質穩定性之調節劑，諸如 Hsp90 抑制劑、泛素及/或泛素類結合或去結合分子；或 EGFR 抑制劑(埃羅替尼)。

在一些實施方案中，一或多種額外治療劑為潤濕性滴眼劑(亦稱為「人造淚液」)，其包括(但不限於)含有聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、甘油、聚乙二醇(例如 PEG400)或羧甲基纖維素之組成物。人造淚液可藉由補償淚膜潤濕及潤滑能力之降低來幫助治療乾眼症。在一些實施方案中，額外治療劑為黏液溶解性藥物(諸如 N-乙醯基-半胱胺酸)，其可與黏蛋白相互作用且因此減小淚膜之黏度。

在一些實施方案中，額外治療劑包括抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、消炎劑(包括類固醇消炎劑及非類固醇消炎劑)及抗過敏劑。合適的藥物之實例包括胺基糖苷類，諸如丁胺卡那黴素(amikacin)、健大黴素(gentamycin)、妥布黴素(tobramycin)、鏈黴素(streptomycin)、奈替米星(netilmycin)及卡那黴素(kanamycin)；氟喹啉酮類，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafoxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)及依諾沙星(enoxacin)；萘啶；磺胺；多黏菌素(polymyxin)；氯黴素(chloramphenicol)；新黴素(neomycin)；巴龍黴素(paramomycin)；甲磺酸黏菌素(colistimethate)；枯草菌素(bacitracin)；萬古黴素(vancomycin)；四環素；利福平(rifampin)及其衍生物(「利福平類」)；環絲胺酸； β -內醯胺；頭孢菌素類(cephalosporins)；兩性黴素類(amphotericins)；氟康唑(fluconazole)；氟胞嘧啶(flucytosine)；遊黴素(natamycin)；咪康唑(miconazole)；酮康唑(ketoconazole)；皮質類固醇；雙氯芬酸(diclofenac)；氟比洛芬(flurbiprofen)；酮咯酸(ketorolac)；舒洛芬(suprofen)；色甘酸(cromolyn)；洛度沙胺(lodoxamide)；左卡巴司汀(levocabastin)；萘甲唑啉(naphazoline)；安他唑啉(antazoline)；非尼拉明(pheniramine)；或氨基糖苷類抗生素。

醫藥調配物及劑型

當作為藥物使用時，本發明化合物可以醫藥組成物形式投予。視需要局部治療抑或全身治療以及待治療之區域而定，此等組成物可以醫藥技術

中熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投予。投予可為局部(包括經皮傳遞、表皮傳遞、經眼傳遞及黏膜傳遞，黏膜包括鼻內黏膜、陰道黏膜及直腸黏膜)、肺部(例如，藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、口服或非經腸投予。非經腸投予包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如，鞘內或腦室內)投予。非經腸投予可呈單次劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於局部投予之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液劑以及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必要的或合乎需要的。

本發明亦包括含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載體(賦形劑)之組合的醫藥組成物。在一些實施方案中，組成物適於局部投予。在製備本發明之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或密閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式的此種載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，該賦形劑可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組成物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳劑、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如多達 10 重量%之活性化合物的軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液以及無菌包裝粉末形式。

在製備調配物時，活性化合物在與其他成分組合之前可經研磨以提供適當的細微性。若活性化合物為實質上不溶的，則其可經研磨至小於 200 篩目之細微性。若活性化合物為實質上水溶性的，則可藉由研磨調節細微性以提供於調配物中之實質上均一分佈，例如約 40 篩目。

可使用已知研磨程式(諸如濕磨)來研磨本發明化合物，以獲得適於錠劑形成且適於其他調配物類型之細微性。可藉由此項技術中已知之製程來製備本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒)製劑，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

合適的賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微

晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯和苯甲酸羥基丙酯；甜味劑；以及調味劑。可藉由使用此項技術中已知之程式調配本發明之組成物，以便在投予患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

在一些實施方案中，醫藥組成物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施方案中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽(w/w)。

在一些實施方案中，組成物為持續釋放組成物，其包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種選自微晶纖維素、單水合乳糖、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯之組分。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、單水合乳糖及羥丙基甲基纖維素。在一些實施方案中，組成物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、單水合乳糖及聚氧化乙烯。在一些實施方案中，組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施方案中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施方案中，單水合乳糖為 Fast-flo 316™。在一些實施方案中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如，Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如，Methocel K00LV™)。在一些實施方案中，聚氧化乙烯為聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如，Polyox WSR 1105™)。

在一些實施方案中，使用濕式造粒製程來製備組成物。在一些實施方案中，使用乾式造粒製程來製備組成物。

組成物可經調配成單位劑型，各劑量含有約 1 mg 至約 1,000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、1 mg 至約 50 mg 及約 1 mg 至 10 mg 之活性成分。較佳地，劑量為約 1 mg 至約 50 mg 或約 1 mg 至約 10 mg 之活性成分。在一些實施方案中，各劑量含有約 10 mg 之活性成分。在一些實施方案中，各劑量含有約 50 mg 之活性成分。在一些實施方案中，各劑量含有約 25 mg 之活性

成分。術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元，各單元含有經計算結合合適之醫藥賦形劑可產生所需治療作用的預定量之活性物質。

在一些實施方案中，組成物包含約 1 mg 至約 1,000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、1 mg 至約 50 mg 及約 1 mg 至 10 mg 之活性成分。較佳地，組成物包含約 1 mg 至約 50 mg 或約 1 mg 至約 10 mg 之活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此體現化合物或組成物含有約 1 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 20 mg、約 1 mg 至約 25 mg、約 1 mg 至約 50 mg 之活性成分。

活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且一般以醫藥學上有效量投予。然而，應瞭解，通常將由醫師根據相關情況(包括待治療之病狀、所選擇之投藥途徑、實際投予之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況)來確定實際投予之化合物的量。

為製備諸如錠劑之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當將此等預調配組成物稱為均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組成物中，以便可以容易地將組成物細分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。隨後，將此固體預調配物細分成含有例如約 0.1 mg 至約 1000 mg 本發明活性成分的上述類型之單位劑型。

本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配，以提供可給予延長作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內劑量和外劑量組分，後者呈於前者之上的包膜的形式。兩種組分可由腸衣層分離開來，該腸衣層用於阻止胃中之崩解作用且允許內組分完整進入十二指腸中或延遲釋放。多種材料可用於此類腸衣層或塗層，此類材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

可併入本發明化合物及組成物以供經口投予或藉由注射投予的液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及用食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

用於吸入或吹入之組成物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或者其混合物中的溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組成物可含有如上

所述之合適的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施方案中，藉由口或鼻呼吸途徑投予組成物以達成局部或全身作用。可藉由使用惰性氣體來霧化組成物。可自霧化裝置直接吸入霧化溶液，或霧化裝置可附接至面罩帷幕或間歇性正壓呼吸機。可自以適當方式傳遞調配物之裝置經口或經鼻投予溶液、懸浮液或粉末組成物。

局部用調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施方案中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物之疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如，單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及十六基硬脂醇)之組合。可使用異丙醇及水適當地與其他組分(諸如，甘油、羥乙基纖維素及其類似物)組合來調配凝膠。在一些實施方案中，局部用調配物含有至少約 0.1 重量%、至少約 0.25 重量%、至少約 0.5 重量%、至少約 1 重量%、至少約 2 重量%或至少約 5 重量%之本發明化合物。局部用調配物可適當地包裝於例如 100 g 管中，該等管視情況附有關於治療所選適應症(例如，牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明。

投予患者之化合物或組成物的量將視所投予物質、投予目的(諸如預防或治療)、患者狀況、投予方式及其類似因素而改變。在治療應用中，可向已罹患某種疾病之患者投予足以治癒或至少部分停滯疾病之症狀及其併發症之量的組成物。有效劑量將取決於正經受治療之疾病病狀，並且由主治臨床醫師視諸如疾病嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素來判斷。

投予患者之組成物可呈上述醫藥組成物形式。此等組成物可由習知滅菌技術進行滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可經包裝以原樣使用，或凍乾，該凍乾製劑在投予之前與無菌水性載劑合併。化合物製劑之 pH 值典型地在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將導致醫藥鹽之形成。

可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投予方式、患者之健康及病狀以及處方醫師之判斷來改變本發明化合物之治療劑量。本發明化合物於醫藥組成物中之比例或濃度可視包括劑量、化學特性(例如，疏水性)及投

予途徑之多個因素而改變。舉例而言，本發明化合物可提供於含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 非經腸投予之化合物的水性生理緩衝溶液中。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μ g 至約 1 g。在一些實施方案中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進程程度、特定患者之整體健康狀態、所選化合物的相對生物功效、賦形劑的調配及其投予途徑之變數。可自源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推有效劑量。

本發明之組成物可進一步包括一或多種額外醫藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，該等額外醫藥劑之實例如上文所列舉。

在一些實施方案中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以眼用組成物形式投予。因此，在一些實施方案中，該等方法包括化合物或其醫藥學上可接受之鹽及眼科學上可接受之載劑的投予。在一些實施方案中，眼用組成物為液體組成物、半固體組成物、插入物、膜、微粒或奈米粒子。

在一些實施方案中，眼用組成物為液體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為半固體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為局部用組成物。局部用組成物包括(但不限於)液體組成物和半固體組成物。在一些實施方案中，眼用組成物為局部用組成物。在一些實施方案中，局部用組成物包含水溶液、水性懸浮液、軟膏或凝膠。在一些實施方案中，眼用組成物經局部施用於眼睛之前面、上眼瞼下面、下眼瞼上以及穹窿之中。在一些實施方案中，眼用組成物經滅菌。可藉由如溶液之滅菌過濾的已知技術或藉由在備用安瓿中加熱溶液來實現滅菌。本發明之眼用組成物可進一步含有適用於製備眼用調配物之醫藥賦形劑。此等賦形劑之實例為防腐劑、緩衝劑、螯合劑、抗氧化劑以及用於調節滲透壓之鹽。

如本文所用，術語「眼科學上可接受之載劑」係指可含有並釋放化合物或其醫藥學上可接受之鹽且與眼睛相容之任何物質。在一些實施方案中，眼科學上可接受之載劑為水或水性溶液或懸浮液，且亦包括油，諸如用以製得諸如用於眼插入物中之軟膏及聚合物基質的油。在一些實施方案中，組成物可為包含化合物或其醫藥學上可接受之鹽的水性懸浮液。液體

眼用組成物(包括軟膏及懸浮液)可具有適於所選投予途徑之黏度。在一些實施方案中，眼用組成物具有約 1,000 厘泊至約 30,000 厘泊之範圍的黏度。

在一些實施方案中，眼用組成物可進一步包含以下一或多者：介面活性劑、佐劑、緩衝劑、抗氧化劑、張力調節劑、防腐劑(例如，EDTA、氯化苯甲銨(benzalkonium chloride, BAK)、亞氯酸鈉、過硼酸鈉、聚季銨鹽-1)、增稠劑或黏度調節劑(例如，羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙二醇 400、丙二醇羥甲基纖維素、羥丙基瓜爾膠、透明質酸及羥丙基纖維素)及其類似物。調配物中之添加劑可包括(但不限於)氯化鈉、碳酸氫鈉、山梨酸、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定、蓖麻油以及過硼酸鈉。

水性眼用組成物(溶液或懸浮液)一般不含生理學或眼科學上有害之組分。在一些實施方案中，組成物中使用純化水或去離子水。可藉由添加任何生理學及眼科學上可接受之 pH 調節酸、鹼或緩衝劑將 pH 調至約 5.0 至 8.5 之範圍內。眼科學上可接受之酸的實例包括乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸、鹽酸及其類似物，且眼科學上可接受之鹼的實例包括氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉、緩血酸胺、三羥甲基胺基甲烷及其類似物。鹽及緩衝劑包括檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉、氯化銨以及上述酸及鹼之混合物。

在一些實施方案中，該等方法涉及形成或供應與眼睛外表面接觸的治療劑儲槽。儲槽係指無法經淚液或其他眼睛清除機制快速除去之治療劑源。這允許藉由單次施用在眼睛外表面上之流體中提供連續、持續高濃度之治療劑。不希望受任何理論約束，鹹信吸收及滲透可取決於溶解之藥物濃度以及外部組織與含藥物流體之接觸持續時間。由於藥物藉由眼部流體清除作用及/或吸收至眼睛組織中而移除，故將有更多藥物自儲槽提供(例如溶解)至補充的眼部流體中。因此，儲槽之使用可更易於促進眼組織裝載更多不溶性治療劑。在一些實施方案中，儲槽可維持長達八小時或更長時間。在一些實施方案中，眼用儲槽形式包括(但不限於)水性聚合懸浮液、軟膏以及固體插入物。

在一些實施方案中，眼用組成物為軟膏或凝膠。在一些實施方案中，

眼用組成物為油基傳遞媒劑。在一些實施方案中，組成物包含添加有通常 0.1%至 2%活性成分之石油或羊毛脂基劑，及賦形劑。常用基劑可包括(但不限於)礦物油、石蠟油及其組合。在一些實施方案中，軟膏係以條狀物形式施用於下眼瞼上。

在一些實施方案中，眼用組成物為眼用插入物。在一些實施方案中，眼用插入物為生物學惰性、軟質、生物可蝕性、黏彈性、在暴露於治療劑後對滅菌作用穩定、對空氣源性細菌感染具抗性、生物可蝕性、生物相容性及/或黏彈性的。在一些實施方案中，插入物包含眼科學上可接受之基質，例如聚合物基質。基質典型地為聚合物，且治療劑一般分散於該基質中或結合至該聚合物基質。在一些實施方案中，治療劑可經由共價鍵之溶解或水解自基質緩慢釋放。在一些實施方案中，聚合物具有生物可蝕性(可溶性)且聚合物之溶解速率可控制分散於聚合物中之治療劑的釋放速率。在另一種形式中，聚合物基質為生物可降解聚合物，該生物可降解聚合物諸如藉由水解而分解，從而釋放結合至該聚合物基質或分散於該聚合物基質中之治療劑。在其他實施方案中，可用額外聚合塗層包圍基質及治療劑以進一步控制釋放。在一些實施方案中，插入物包含生物可降解聚合物，諸如聚己內酯(PCL)、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯、耐綸或聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)或任何此等物質之共聚物。在一些實施方案中，治療劑分散於基質物質中或在用於製備基質物質之單體組成物聚合之前分散於該單體組成物間。在一些實施方案中，治療劑之量為約 0.1%至約 50%，或約 2%至約 20%。在其他實施方案中，使用生物可降解或生物可蝕性聚合物基質，由此用過之插入物無需移除。由於生物可降解或生物可蝕性聚合物降解或溶解，故治療劑得以釋放。

在其他實施方案中，眼用插入物包含聚合物，該聚合物包括(但不限於)Wagh 等人,「Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems」, *Asian J. Pharm.*, 第 12-17 頁 (2008 年 1 月) (該文獻以全文引用之方式併入本文)中所述之聚合物。在一些實施方案中，插入物包含選自以下之聚合物：聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物(例如，來自 Rohm 或 Degussa 之 Eudragit®家族聚合物)、羥甲基纖維素、聚丙烯酸、

聚(醯胺基胺)樹枝狀聚合物、聚(二甲基矽氧烷)、聚氧化乙烯、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)、聚(乙烯醇)或聚(反丁烯二酸伸丙酯)。在一些實施方案中，插入物包含 Gelfoam® R。在一些實施方案中，插入物為 450 kDa 聚丙烯酸-半胱胺酸結合物。

在一些實施方案中，眼用組成物為眼用膜。適用於此等膜之聚合物包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之膜。在一些實施方案中，膜為軟性隱形眼鏡，諸如由 N,N-二乙基丙烯醯胺及與二甲基丙烯酸乙二醇酯交聯之甲基丙烯酸之共聚物製成的軟性隱形眼鏡。

在一些實施方案中，眼用組成物包含微球體或奈米粒子。在一些實施方案中，微球體包含明膠。在一些實施方案中，將微球體注射至眼睛之後段、脈絡膜空間之中、鞏膜之中、玻璃體腔內或視網膜下。在一些實施方案中，微球體或奈米粒子包含聚合物，該聚合物包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之聚合物，該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，聚合物為聚葡萄糖胺糖、聚羧酸(諸如聚丙烯酸)、白蛋白粒子、玻尿酸酯、聚衣康酸、聚(丁基)氰基丙烯酸酯、聚己內酯、聚(異丁基)己內酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)或聚(乳酸)。在一些實施方案中，微球體或奈米粒子包含固體脂質粒子。

在一些實施方案中，眼用組成物包含離子交換樹脂。在一些實施方案中，離子交換樹脂為無機沸石或合成有機樹脂。在一些實施方案中，離子交換樹脂包括(但不限於)Wagh 等人(同上)中所述之離子交換樹脂，該文獻以全文引用之方式併入本文。在一些實施方案中，離子交換樹脂為部分中和之聚丙烯酸。

在一些實施方案中，眼用組成物為水性聚合懸浮液。在一些實施方案中，治療劑或聚合懸浮劑懸浮於水性介質中。在一些實施方案中，可調配水性聚合懸浮液，以使其在眼睛中保持與其在投予眼睛之前相同或實質上相同的黏度。在一些實施方案中，可調配水性聚合懸浮液，以便在與淚液接觸時具有增強之膠凝作用。

經標記化合物及檢定方法

本發明的另一態係關於本發明之經標記化合物(放射性標記化合物、螢

光標記化合物等)，其不僅將適用於成像技術而且亦將適用於活體外及活體內之檢定中，用以定位及定量組織樣品(包括人類)中之 JAK，且用以藉由抑制經標記化合物之結合來鑒別 JAK 配體。因此，本發明包括含有此等經標記化合物之 JAK 檢定。

本發明進一步包括本發明之同位素標記化合物。「同位素標記」或「放射性標記」之化合物為一或多個原子經原子品質或質量數不同於在自然界中典型發現的(即，天然存在的)原子品質或質量數之原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之合適的放射性核素包括(但不限於) ^3H (即氚，亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明放射性標記化合物中之放射性核素將視該放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外 JAK 標記及競爭性檢定而言，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 之化合物或將一般最有用。對於放射性成像應用而言， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最有用。

應瞭解，「放射性標記」或「標記化合物」為併有至少一種放射性核素之化合物。在一些實施方案中，放射性核素選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。在一些實施方案中，化合物併有 1 個、2 個或 3 個氚原子。

本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法為此項技術中所熟知的，且一般技術者將容易認識到適用於本發明化合物之方法。

本發明之經標記化合物可用於鑒別/評估化合物之篩選檢定中。舉例而言，可藉由追蹤標記來監測化合物在與 JAK 接觸時之濃度變化，評估經標記之新合成或鑒別之化合物(即，測試化合物)結合 JAK 的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知結合至 JAK 之另一化合物(即，標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至 JAK 的能力與其結合親和力直接相關。相反地，在一些其他篩選檢定中，標準化合物經標記，而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物的濃度，以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且由此確定測試化合物的相對結合親和力。

套組

本發明亦包括可用於例如治療或預防 JAK 相關性疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，該醫藥套組包括一或多個含有醫藥組成物之容器，該醫藥組成物包含治療有效量之本發明化合物。如熟習此項技術者易於瞭解，必要時，此等套組可進一步包括各種習知醫藥套組元件中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。指示待投予組分之量、投予準則及/或關於組分混合之準則的說明(呈插頁或標籤形式)亦可包括於套組中。

將藉由具體實施例更詳細地描述本發明。下列實施例係出於說明目的提供，而不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易認識到可更改或修改以得到基本上相同結果之多種非關鍵參數。已發現該等實施例之化合物為根據本文所述之至少一種檢定之 JAK 抑制劑。

實施例

下文提供本發明化合物之實驗程式。在 Waters 品質定向分級系統上對一些所製備化合物進行開放獲取製備型 LC-MS 純化。此等系統之關於操作之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。在下列條件下對分離化合物之純度典型地進行分析型液相層析-質譜分析(LCMS)：儀器；Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，2.1×5.0 mm，緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：含 0.025% TFA 之乙腈；梯度 2%至 80%之 B，3 分鐘內，流速 1.5 mL/min。

亦藉由如實施例中所示之逆相高效液相層析(RP-HPLC)與 MS 偵測器或急驟層析(矽膠)在製備規模上分離一些所製備之化合物。典型的製備型逆

相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 um，19×100 mm 管柱，用以下洗提：移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。典型地，30×100 mm 管柱之所用速率為 60 mL/min。

pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 um，19×100 mm 管柱，用以下洗提：移動相 A：含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/min，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案對各化合物之分離梯度進行最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。典型地，30×100 mm 管柱之所用速率為 60 mL/min。

亦經由示差掃描熱分析(DSC)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 DSC 儀器條件如下：

TA 儀器示差掃描熱分析，Q200 型，具有自動取樣器。一般條件：30-350°C，10°C/min；Tzero 鋁樣品盤及蓋；氮氣流速為 50 mL/min。

亦經由熱重分析(TGA)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 TGA 儀器條件如下：

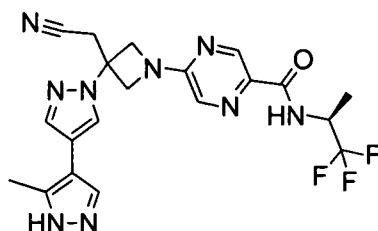
TA 儀器熱重分析儀，Q500 型。一般方法條件：以 20°C/min 自 20°C 快速上升至 600°C；氮氣吹掃，氣體流速為 40 mL/min，接著吹掃流速平衡；樣品吹掃流速為 60 mL/min；鉑樣品盤。

亦經由 X 射線粉末繞射(XRPD)對一些所製備之化合物進行分析。典型的 XRPD 儀器條件如下：

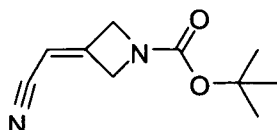
Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)。一般實驗程式：來自銅之 1.054056Å X 射線輻射，具有 K_β 濾光器；X 射線粉末為 30 KV，15 mA；將樣品粉末分散於零背景樣品固持器上。一般量測條件：起始角- 3 度；終止

角- 45 度；採樣- 0.02 度；掃描速度- 2 度/分鐘。

實施例 1. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

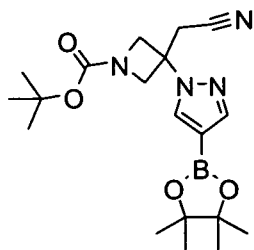


步驟 1：3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在 0℃ 下向 1.0 M 第三丁醇鉀於四氫呋喃(30.7 mL, 30.7 mmol)中之溶液中逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(5.20 mL, 32.2 mmol)於四氫呋喃(39 mL)中之溶液。將反應物溫至室溫且隨後再次冷卻至 0℃。向反應混合物中添加 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.0 g, 0.029 mol, 來自 Aldrich)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液。使反應物溫至室溫且攪拌隔夜。用水中止後，用乙酸乙酯(EtOAc)萃取混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，且減壓蒸發。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-70%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化粗混合物，得到所需產物(5.40 g, 95%)。C₁₀H₁₄N₂O₂Na 之 LCMS 計算值(M+Na)⁺: m/z = 217.1；實驗值：217.1。

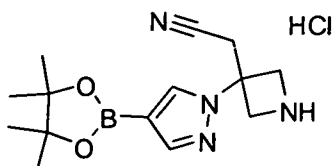
步驟 2：3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶(0.990 g, 5.10 mmol)、3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL, 2.6 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物之 60℃ 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯

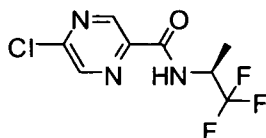
之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(1.68 g, 84.8%)。C₁₅H₂₂BN₄O₄之 LCMS 計算值(M-55)⁺: m/z = 333.2；實驗值：333.1。

步驟 3：3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽



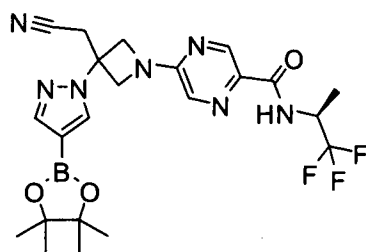
將含 4.0 N HCl 之 1,4-二噁烷(2.0 mL)添加至 3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.68 g, 4.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後減壓濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之所需產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟反應中。C₁₄H₂₂BN₄O₂之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 289.2；實驗值：289.1。

步驟 4：5-氯-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺



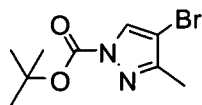
將 *N,N*-二異丙基乙胺(1.3 mL, 7.5 mmol)添加至六氟磷酸 5-氯吡嗪-2-甲酸(0.40 g, 2.5 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘(1.0 g, 2.8 mmol)及(2*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺(0.28 g, 2.5 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.47 g, 73%)。C₈H₈ClF₃N₃O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 254.0；實驗值：253.9。

步驟 5：5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺



5-氯-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(254 mg, 1.00 mmol)、{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(325 mg, 1.00 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(401 μ L, 2.30 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓濃縮混合物。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：20-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.49 g, 97%)。C₂₂H₂₈BF₃N₇O₃ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 506.2；實驗值：506.1。

步驟 6：4-溴-3-甲基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯



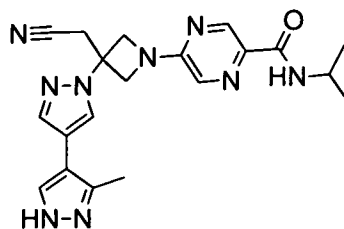
4-溴-3-甲基-1*H*-吡啶(0.2 g, 1 mmol)、二碳酸二第三丁酯(0.30 g, 1.4 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.02 g, 0.1 mmol)及三乙胺(0.26 mL, 1.9 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，且藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化，得到所需產物(0.32 g)。C₅H₆BrN₂O₂ 之 LCMS 計算值(M-55)⁺: m/z = 205.0；實驗值：204.9。

步驟 7：5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(27.0 mg, 0.0533 mmol)、4-溴-3-甲基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.059 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol)及碳酸鈉(17.0 mg, 0.160 mmol)於 1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(0.8 mL)中之混合物在氮氣下在 100°C 下攪拌隔夜。過濾反應混合物，且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, *J* = 1.4 Hz,

1H), 8.18 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。C₂₀H₂₁F₃N₉O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 460.2；實驗值：460.0。

實施例 2. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：5-氯-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

將 *N,N*-二異丙基乙胺(2.6 mL, 15 mmol)添加至 5-氯吡嗪-2-甲酸(0.80 g, 5.0 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷(2.46 g, 5.56 mmol)及 2-丙胺(0.47 mL, 5.6 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液處理，且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-15%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。C₈H₁₁ClN₃O 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 200.1；實驗值：200.1。

步驟 2：5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

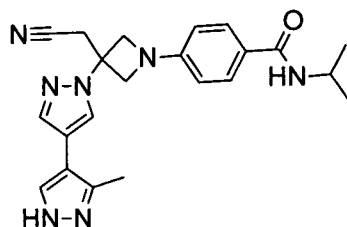
5-氯-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(200 mg, 1.00 mmol)、{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(325 mg, 1.00 mmol, 來自實施例 1 步驟 3)及 *N,N*-二異丙基乙胺(401 μL, 2.30 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓濃縮混合物。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：20-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.26 g, 58%)。C₂₂H₃₁BN₇O₃ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 452.3；實驗值：452.2。

步驟 3：5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁

烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

將反應小瓶中之 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15.7 mg, 0.0600 mmol)、5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(25.8 mg, 0.0571 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2.3 mg, 0.0028 mmol)及磷酸鉀(0.036 g, 0.17 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.2 mL)中之混合物脫氣且密封。該混合物在 110°C 下加熱 3 小時。冷卻後，混合物以甲醇稀釋，過濾且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{20}H_{24}N_9O$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 406.2$ ；實驗值：406.1。

實施例 3. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸乙酯

4-氟苯甲酸乙酯(0.841 g, 5.00 mmol, 來自 Aldrich)、氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(0.438 g, 4.00 mmol, 來自 Aldrich)及碳酸鉀(1.38 g, 9.98 mmol)於二甲亞砜(4 mL)中之混合物在 180°C 下加熱 2 小時。冷卻後，混合物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0-50%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.643, 72.6%)。 $C_{12}H_{16}NO_3$ 之 LCMS 計算值($M+1$)⁺: $m/z = 222.1$ ；實驗值：222.1。

步驟 2：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸

1-[4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基]-2-甲氧基乙酮(1.33 g, 6.00 mmol)及單水合氫氧化鋰(504 mg, 12.0 mmol)於水(4 mL)、甲醇(3 mL)及 THF (6 mL)中之混合物在 40°C 下攪拌隔夜。混合物以 3 N HCl 水溶液(約 4 mL)中和至 pH 約 7，用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃

縮，得到粗產物(1.10 g, 94.9, 其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。
 $C_{10}H_{12}NO_3$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 194.1；實驗值：194.1。

步驟 3：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-N-異丙基苯甲醯胺

將六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂(4.64 g, 10.5 mmol, 來自 Aldrich)添加至 4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸(1.93 g, 10.0 mmol)、2-丙胺(4.26 mL, 50.0 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(3.88 g, 30.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。混合物在室溫下攪拌 2 小時，且用二氯甲烷稀釋。混合物以 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度：0-50%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(2.21 g, 94.3%)。 $C_{13}H_{19}N_2O_2$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 235.1；實驗值：235.1。

步驟 4：N-異丙基-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲醯胺

向乙二醯氯(1.05 mL, 12.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中逐滴添加二甲亞砷(1.71 mL, 24.1 mmol)。混合物在-78°C下攪拌 10 分鐘。隨後添加 4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-N-異丙基苯甲醯胺(1.72 g, 7.34 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液。在-78°C下攪拌混合物 1 小時，且隨後添加三乙胺(7.04 mL, 50.5 mmol)。在-78°C下再攪拌混合物 1.5 小時。混合物以 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。用乙醚洗滌沈澱物且藉由過濾收集，得到所需產物(1.32 g, 77%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $C_{13}H_{17}N_2O_2$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 233.1；實驗值：233.1。

步驟 5：4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基苯甲醯胺

在-6 至 0°C下經 10 分鐘時期向第三丁醇鉀於四氫呋喃(7.10 mL, 7.10 mmol)中之 1.0 M 經冷卻(-6 - 0°C)溶液中逐滴添加氰基甲基膦酸二乙酯(1.20 mL, 7.43 mmol, 來自 Aldrich)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。使反應物升溫且在室溫下攪拌 1 小時。再次在-6°C下冷卻反應混合物。隨後經 10 分鐘時期向反應混合物中添加 N-異丙基-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲醯胺(1.30 g, 5.60 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在此期間反應混合物之溫度介於-5 至 0°C之間。使反應物溫至室溫且攪拌 3 小時。反應混合物經由矽

膠墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液，且用乙醚處理殘餘物。藉由過濾收集所形成之沈澱物，得到 0.60 g 所需產物。減壓濃縮母液。藉由以含乙酸乙酯之己烷溶液(梯度:30-80%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(0.21 g)。總產物為 0.81 g (57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.88 (p, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 4.62 (dt, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。C₁₅H₁₈N₃O 之 LCMS 計算值 (M+1)⁺: *m/z* = 256.1；實驗值：256.1。

步驟 6：4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基苯甲醯胺

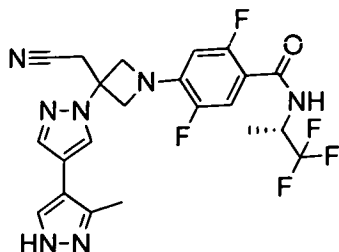
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(2.98 g, 15.3 mmol)、4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺(4.00 g, 15.7 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.17 g, 7.68 mmol)於異丙醇(10 mL)中之混合物在 70°C 下加熱 1 小時。將混合物冷卻至 35°C。向懸浮液中添加 30 ml 甲基第三丁基醚(MTBE)，且在室溫下攪拌 1 小時。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用 MTBE 洗滌且減壓乾燥，得到所需產物(6.2 g, 89.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。C₂₄H₃₃BN₅O₃ 之 LCMS 計算值 (M+1)⁺: *m/z* = 450.3；實驗值：450.3。

步驟 7：4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基苯甲醯胺三氟乙酸鹽

將反應小瓶中之 4-溴-3-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(15.7 mg, 0.0600 mmol)、4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基苯甲醯胺(25.7 mg, 0.0571 mmol)、磷酸鉀(36.4 mg, 0.171 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (2.33 mg, 0.00286 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及水(0.2 mL)中之混合物脫氣且密封。該混合物在 110°C 下加熱 3 小時。冷卻後，混合物

以甲醇稀釋，過濾且藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{22}H_{26}N_7O$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 404.2；實驗值：404.1。

實施例 4. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3'-甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：2,4,5-三氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

向 2,4,5-三氟苯甲酸(5.00 g, 28.4 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(40 μ L)，接著添加乙二醯氯(3.60 mL, 42.6 mmol)。90 分鐘後，減壓移除揮發物。將殘餘物與乙腈(50 mL)一起共蒸發。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中。將此溶液逐滴添加至(2*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(5.52 g, 36.9 mmol) (來自 Synquest, 98% ee)於甲苯(100 mL)及 0.5 M 氫氧化鈉水溶液(142 mL, 71.0 mmol)中之經冷卻(冰浴)混合物中。添加後，移除冰浴，且使反應物溫至室溫。將反應物攪拌隔夜。分離有機層。用二氯甲烷(50 mL)萃取水層。經合併之有機層以 20%鹽水(75 mL)及水(2 $\times$ 75 mL)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到所需產物(6.49 g, 84%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.50 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm。 $C_{10}H_8F_6NO$ 之 LCMS 計算值(M+1)⁺: m/z = 272.0；實驗值：272.0。

步驟 2：2,5-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

2,4,5-三氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(6.39 g, 23.6 mmol)、氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(3.19 g, 28.3 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(8.81 mL, 58.9 mmol)於乙腈(25 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。反應混合物以 EtOAc (75 mL)稀釋且用 1 N HCl (50 mL)、1 N NaHCO₃ (60 mL)、20%鹽水(50 mL)及水(75 mL)洗滌。用 EtOAc (100 mL)萃取水層。

將有機層合併，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到所需產物(7.59 g, 91.8%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.8, 6.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (dp, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+1)^+$: $m/z = 325.1$ ；實驗值：325.1。

步驟 3：2,5-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

在室溫下向 2,5-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(7.57 g, 23.3 mmol)於二氯甲烷(93 mL)中之溶液中添加二乙酸碘苯(9.40 g, 29.2 mmol)及 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基(1.82 g, 11.7 mmol) (TEMPO)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物以 EtOAc (100 mL)稀釋，用 0.5 N NaHCO_3 (2×80 mL)、20%鹽水(100 mL)及水(100 mL)洗滌。用乙酸乙酯(75 mL)萃取水層。將有機萃取物合併，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於以含 0%至 5%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到粗產物，其自 MTBE (50 mL)及庚烷(100 mL)中再結晶，得到呈無色固體狀之所需產物(5.44 g, 72%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 12.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+1)^+$: $m/z = 323.1$ ；實驗值：323.0。

步驟 4：4-[3-(氟基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

將氟基甲基膦酸二乙酯(1.95 mL, 11.8 mmol)逐滴添加至用四氫呋喃(12 mL)稀釋的第三丁醇鉀於 THF (11.8 mL, 11.8 mmol)中之 1.0 M 經冷卻(冰浴)溶液中。移除冰浴且使反應物溫至室溫，且攪拌 90 分鐘。再次用冰浴冷卻反應溶液。隨後經 12 分鐘添加上述製備之溶液至 2,5-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(4.00 g, 12.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之經冷卻(冰浴)溶液中。攪拌反應混合物 30 分鐘。移除

冰浴，且在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後藉由添加 20%鹽水(75 mL)及乙酸乙酯(75 mL)中止。分離有機層。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。經合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於利用含乙酸乙酯之己烷溶液(0%至 30%)之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物(2.6 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 - 8.37 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+1$) $^+$: $m/z = 346.1$ ；實驗值：346.1。

步驟 5：4-{3-(N -氟基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

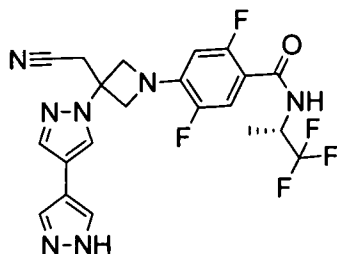
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶(1.00 g, 5.15 mmol)、4-[3-(N -氟基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(1.78 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL, 2.1 mmol)於乙腈(20.2 mL)中之混合物在 50°C 下加熱隔夜。冷卻後，減壓移除溶劑。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+1$) $^+$: $m/z = 540.2$ ；實驗值：540.1。

步驟 6：4-[3-(N -氟基甲基)-3-(3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽

4-{3-(N -氟基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(28.8 mg, 0.0533 mmol)、4-溴-5-甲基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.059 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol)及碳酸鈉(17.0 mg, 0.160 mmol)於 1,4-二噁烷(1.6 mL)及水(0.8 mL)中之混合物在氮氣下在 100°C 下攪拌隔夜。用乙酸乙酯萃取反應混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由 RP-HPLC (pH = 2 條件)來純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+1$) $^+$: $m/z = 494.2$ ；實驗值：494.0。

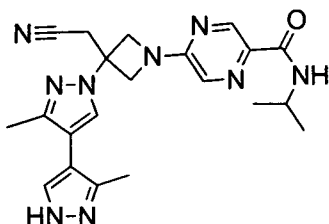
實施例 5. 4-[3-(1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)-3-(N -氟基甲基)氮雜環丁烷-1-

基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



使用與關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1*H*-吡唑及 4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺起始來製備此化合物。 $C_{21}H_{19}F_5N_7O$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 480.2$ ；實驗值：480.0。

實施例 6. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟 1：3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(1.06 g, 5.10 mmol)、3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.15 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL, 2.6 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在 60°C 下加熱 2 小時。冷卻後，減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{16}H_{24}BN_4O_4$ 之 LCMS 計算值 $(M-55)^+$: $m/z = 347.2$ ；實驗值：347.1。

步驟 2：{3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽

將含 4.0 N HCl 之二噁烷(3 mL)添加至 3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔

夜。減壓濃縮混合物，得到呈鹽酸鹽形式之粗產物。 $C_{15}H_{24}BN_4O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 303.2$ ；實驗值：303.1。

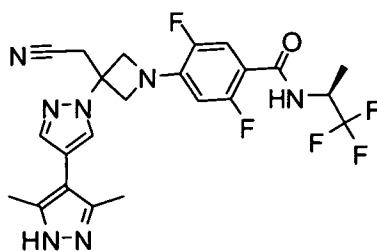
步驟 3：5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺

{3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-3-基}乙腈鹽酸鹽(0.43 g, 1.3 mmol)、5-氯-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(0.24 g, 1.2 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.63 mL, 3.6 mmol)於第三丁醇(12 mL, 120 mmol)中之混合物在 100°C 下加熱 4 小時。冷卻後，減壓移除溶劑。藉由於以含乙酸乙酯之己烷溶液(0-60%)洗提之矽膠管柱上進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{23}H_{33}BN_7O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 466.3$ ；實驗值：466.2。

步驟 4：5-[3-(氰基甲基)-3-(3,3'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

使用與關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-3-甲基-1*H*-吡啶及 5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺起始來製備此化合物。 $C_{21}H_{26}N_9O$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 420.2$ ；實驗值：420.1。

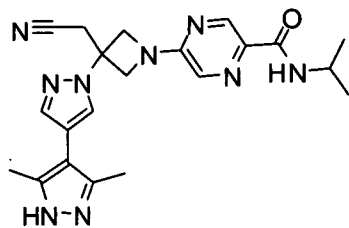
實施例 7. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺



4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(329 mg, 0.610 mmol, 來自實施例 4 步驟 5)、4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡啶(206 mg, 1.18 mmol)、肆(三苯基膦)鈹(0) (110 mg, 0.098 mmol)及碳酸鈉(320 mg, 3.0 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)/水(5 mL)中之混合物用氮氣吹掃且在 110°C 下攪拌 1 小時。反應混合物以 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，濃縮。首先

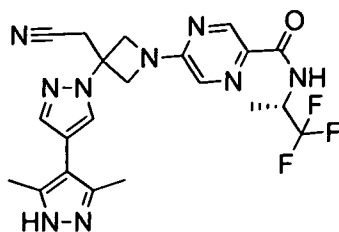
利用矽膠(依次以 0-100% EtOAc/己烷及 10% 甲醇/二氯甲烷洗提)，且隨後藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，以含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提，流速為 60 mL/min) 來純化殘餘物，得到所需產物(30 mg，9.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.34 (1H, m), 6.61 (1H, s), 4.77 (1H, m), 4.62 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.64 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.31 (6H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。C₂₃H₂₃F₅N₇O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 508.2；實驗值：508.0。

實施例 8. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺



5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-*N*-異丙基吡嗪-2-甲醯胺(256 mg，0.567 mmol，來自實施例 2 步驟 2)、4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡啶(119 mg，0.681 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 - (2'-胺基聯苯-2-基)(氯)鈹(1:1) (67 mg，0.085 mmol)及碳酸銨(550 mg，1.7 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)/水(1 mL)中之混合物用氮氣吹掃三次。將反應物加熱至 53°C 持續 2 小時。混合物以 EtOAc 稀釋，用鹽水洗滌，濃縮。首先利用矽膠(依次以 0-100% EtOAc/己烷及 10% 甲醇/二氯甲烷洗提)，且隨後藉由製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，以含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提，流速為 60 mL/min) 來純化所得殘餘物，得到所需產物(0.1 g，40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.12 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.71 (1H, s), 4.72 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.08 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.16 (6H, d, *J* = 6.5 Hz) ppm。C₂₁H₂₆N₉O 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 420.2；實驗值：420.0。

實施例 9. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



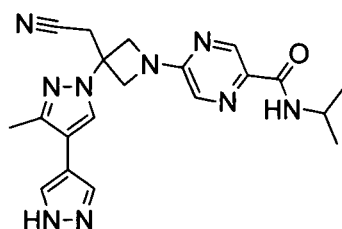
步驟 1. [3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈鹽酸鹽

用 N_2 吹掃 3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(381 mg, 0.981 mmol, 來自實施例 1 步驟 2)、4-溴-3,5-二甲基-1H-吡啶(206 mg, 1.18 mmol)、肆(三苯基磷)鈹(0) (110 mg, 0.098 mmol)及碳酸鈉(310 mg, 2.9 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物且在 110°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾, 用 EtOAc 稀釋, 隨後用水洗滌。將有機層濃縮且利用矽膠(依次用 0-100% EtOAc/己烷及 0-10% MeOH/二氯甲烷洗提)純化, 得到 3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(90 mg, 26%)。 $C_{18}H_{25}N_6O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 357.2$; 實驗值: 357.2。在室溫下用含 4.0 M 氯化氫之二噁烷(1.2 mL, 4.9 mmol)溶液之二氯甲烷(1 mL)處理此中間物 2 小時。將混合物汽提至乾燥, 得到所需產物。 $C_{13}H_{17}N_6$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 257.1$; 實驗值: 257.1。

步驟 2. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

[3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-3-基]乙腈鹽酸鹽(13 mg, 0.039 mmol)、5-氯-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(11 mg, 0.043 mmol, 來自實施例 1 步驟 4)及 N,N-二異丙基乙胺(28 μL , 0.16 mmol)於第三丁醇(1 mL)中之混合物在 100°C 下加熱 2 小時。冷卻後, 用 MeOH 稀釋混合物且利用製備型 LCMS (pH=2 條件)純化, 得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物(4.1 mg, 22%)。 $C_{21}H_{23}F_3N_9O$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 474.2$; 實驗值: 474.0。

實施例 10. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



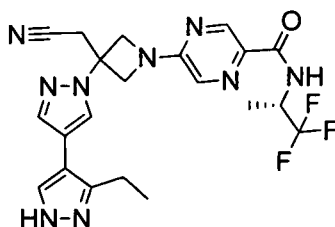
步驟 1：4-溴-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯

藉由使用關於實施例 1 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1H-吡唑起始來製備此化合物。 $C_4H_4BrN_2O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M-55)^+$: $m/z = 191.0$ ；實驗值：190.9。

步驟 2：5-[3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

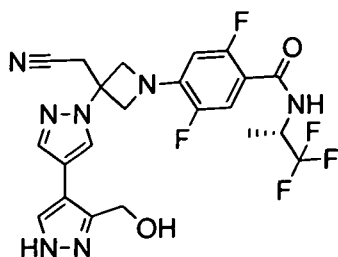
藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-溴-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯及 5-{3-(氰基甲基)-3-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。 $C_{20}H_{24}N_9O$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 406.2$ ；實驗值：406.1。

實施例 11. 5-[3-(氰基甲基)-3-(3'-乙基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(實施例 1，步驟 5)及 4-溴-3-乙基-1H-吡唑起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。 $C_{21}H_{23}F_3N_9O$ 之 LCMS 計算值 $(M+1)^+$: $m/z = 474.2$ ；實驗值：474.0。

實施例 12. 4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



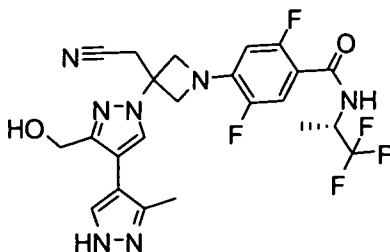
步驟 1：(4-溴-1H-吡唑-5-基) 甲醇

將四氫硼酸鈉(0.13 g, 3.4 mmol)添加至 4-溴-1H-吡唑-5-甲醛(0.30 g, 1.7 mmol, 來自 Maybridge)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。反應混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。反應混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液中止，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟反應中。C₄H₆BrN₂O 之 LCMS 計算值(M+)⁺: m/z = 177.0；實驗值：176.9。

步驟 2：4-{3-(氰基甲基)-3-[3'-(羥基甲基)-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基] 苯甲醯胺三氟乙酸鹽

藉由使用關於實施例 4 步驟 6 之合成所述類似的程式，自 4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基] 苯甲醯胺及(4-溴-1H-吡唑-3-基) 甲醇起始來製備呈三氟乙酸鹽形式之此化合物。C₂₂H₂₁F₅N₇O₂ 之 LCMS 計算值(M+)⁺: m/z = 510.2；實驗值：510.0。

實施例 13. 4-{3-(氰基甲基)-3-[3-(羥基甲基)-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基] 苯甲醯胺



步驟 1. 4-溴-1-{3-(氰基甲基)-1-[2,5-二氟-4-({[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基) 苯基]氮雜環丁烷-3-基}-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

向微波小瓶中添加異丙醇(10 mL)、4-溴-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(來自 ChemBridge) (788 mg, 3.60 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(48.9

μL , 0.327 mmol) 及 4-[3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(來自實施例 4 步驟 4, 1.13 g, 3.27 mmol)。反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後, 在真空中移除溶劑。利用急驟層析(以含 0-35% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提)純化殘餘物, 得到呈白色泡沫狀之所需產物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 12.5$ 及 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 11.9$ 及 7.3 Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 15.5$ 及 7.8 Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.31 (m, 6H) ppm。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrF}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 564.1$; 實驗值: 563.8。

步驟 2. 1-{3-(氰基甲基)-1-[2,5-二氟-4-({[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-3-甲酸乙酯

向微波小瓶中裝入第三丁醇(1.2 mL)及水(1.2 mL)、氟化鉀(683 mg, 4.50 mmol)、4-溴-1-{3-(氰基甲基)-1-[2,5-二氟-4-({[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(725 mg, 1.28 mmol) 及 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶(401 mg, 1.93 mmol), 接著裝入 Pd-127 (49 mg, 0.064 mmol) (來自 Johnson Mathew)。反應混合物在 85°C 下加熱 48 小時。將反應物冷卻至室溫, 用水及乙酸乙酯稀釋。用乙酸乙酯萃取水層。有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 濃縮。利用急驟層析(用含 30-100% 乙酸乙酯之己烷溶液洗提)純化所得殘餘物, 得到呈油狀之所需產物。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 566.2$; 實驗值: 566.0。

步驟 3. 4-{3-(氰基甲基)-3-[3-(羥基甲基)-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-1-基]氮雜環丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺

向 1-{3-(氰基甲基)-1-[2,5-二氟-4-({[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}羰基)苯基]氮雜環丁烷-3-基}-3'-甲基-1H,1'H-4,4'-聯吡啶-3-甲酸乙酯(35 mg, 0.062 mmol)於 THF (0.5 mL)中之溶液中添加 2.0 M 四氫硼酸鋰之 THF (0.12 mL, 0.25 mmol)溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水緩慢地中止反應。用乙酸乙酯萃取水層。濃縮有機層。利用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱, 用含有 0.1% 氫氧化銨之乙腈/水之梯度洗提, 流速為 60 mL/min)純化所得殘餘物, 得到所需產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 - 7.68 (m, 2H),

7.61 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 8.9$ 及 2.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 $C_{23}H_{23}F_5N_7O_2$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 524.2$; 實驗值: 524.0。

實施例 14. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 1)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(24.8 mg, 0.0489 mmol)中添加乙醇(0.3 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.064 mL, 1 M, 0.064 mmol, 1.3 當量)且攪拌混合物 2 分鐘以形成漿液。隨後連續攪拌此漿液隔夜。過濾此混合物, 且用甲基第三丁基醚(MTBE)洗滌濾餅。將該濾餅風乾, 得到標題鹽(26.3 mg, 88.9%)。測定磷酸鹽之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖且示於圖 1 中。2 θ 峰之清單提供於下文表 2 中。

表 2

2 θ	高度	H%
6.848	841	64.7
8.225	135	10.4
11.778	214	16.5
12.854	378	29.1
13.577	543	41.7
14.741	157	12.1
15.967	589	45.3
16.557	1061	81.6
17.425	216	16.6
18.021	299	23
19.907	1139	87.6
20.791	1300	100
21.267	248	19.1
22.556	168	12.9
23.77	949	73
24.667	716	55.1

25.698	913	70.2
26.159	434	33.4
27.392	140	10.8
28.647	199	15.3
29.667	251	19.3
30.411	333	25.6
31.213	141	10.9
32.115	84	6.5
32.893	170	13.1
33.572	109	8.4
34.449	108	8.3
35.264	82	6.3
35.741	78	6
36.709	170	13.1
37.381	103	7.9
38.828	63	4.9
39.443	117	9
40.559	88	6.8
41.227	88	6.8
43.396	61	4.7
44.1	90	6.9

實施例 15. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 2)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(24.6 mg，0.0485 mmol)中添加乙腈(0.3 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.063 mL，1 M，0.063 mmol，1.3 當量)且攪拌混合物 2 小時以形成漿液，隨後連續攪拌隔夜。過濾此混合物，且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(26.27 mg，89.5%)。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 2 中。2θ 峰之清單提供於下文表 3 中。

表 3

20	高度	H%
6.884	499	54.1
8.305	90	9.7
11.868	165	17.9
12.945	302	32.8
13.685	411	44.6
14.831	125	13.6
16.116	368	40
16.656	818	88.8
17.528	184	19.9
18.135	278	30.1
20.003	845	91.7
20.898	921	100
21.335	178	19.3
22.409	139	15.1
22.701	135	14.6
23.894	711	77.2
24.796	535	58.1
25.821	778	84.4
26.266	245	26.6
27.483	122	13.2
28.742	160	17.4
29.761	208	22.6
30.539	237	25.7
31.331	111	12
32.176	55	5.9
33.026	134	14.5
33.714	88	9.5
34.542	69	7.5
35.263	60	6.5
35.829	48	5.3
36.838	108	11.8
37.369	64	7
38.956	53	5.8
39.631	89	9.7

40.7	75	8.2
41.298	71	7.7
43.504	54	5.9
44.228	76	8.3

實施例 16. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 3)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(98.93 mg，0.195 mmol)中添加異丙醇(1.23 mL)且攪拌混合物以形成澄清溶液。添加含磷酸之異丙醇(0.273 mL，1 M，0.273 mmol，1.4 當量)且在 70°C 下攪拌混合物 1 小時以形成漿液。隨後將此漿液冷卻至室溫且攪拌隔夜。過濾此混合物，且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(109.1 mg，92.4%)。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 3 中。2θ 峰之清單提供於下文表 4 中。

表 4

2θ	高度	H%
6.856	1268	100
8.237	133	10.5
11.765	209	16.5
12.859	343	27
13.596	472	37.2
14.74	127	10
15.931	403	31.8
16.569	912	72
17.425	177	13.9
17.964	80	6.3
18.495	117	9.2
19.926	876	69
20.783	865	68.2
21.274	197	15.6
22.561	152	12
23.727	634	50

24.637	370	29.2
25.706	443	35
26.157	290	22.9
27.597	117	9.3
28.627	120	9.5
29.682	151	11.9
30.389	186	14.6
31.186	103	8.1
32.128	55	4.3
32.872	98	7.7
33.483	72	5.7
34.435	87	6.8
35.257	42	3.3
35.742	56	4.4
36.667	95	7.5
37.413	84	6.7
39.574	56	4.4
41.182	60	4.8
44.124	64	5

實施例 17. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(程式 4)

步驟 1. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(粗)

在 50°C 下經 18 分鐘向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(405.0 g, 798.1 mmol)於甲醇(520.0 mL)及異丙醇(2550.0 mL)中之澄清溶液中添加 85%磷酸(119.65 g, 1037.8 mmol)於異丙醇(120.0 mL)中之水溶液，形成漿液。所得漿液在 50°C 下攪拌 1 小時。隨後經 40 分鐘添加正庚烷(4050.0 mL)至漿液中，同時保持漿液之內部溫度介於 46°C 至 53°C 之間。添加正庚烷後，將漿液逐漸冷卻至室溫且在室溫下攪拌 19 小時。隨後藉由過濾收集固體，依次用異丙醇與正庚烷之混合物(以體積計為 3:10, 2×700 mL)及正庚烷(3×550 mL)洗滌，且在室溫下在真空下乾燥，得到粗製 4-[3-(氰基

甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(434.6 g, 89.9%產率)。

步驟 2. 4-[3-(氟基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(經純化)

在室溫下向配備有頂置式攪拌機構及經 Teflon 塗佈之熱電偶的 22 L 圓底燒瓶中添加步驟 1 之 4-[3-(氟基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺磷酸鹽(958.3 g, 1583 mmol)及甲醇(MeOH, 9583.0 mL)。將所得漿液加熱至 50°C, 得到澄清的淺橙色溶液。將該溶液拋光過濾, 再轉移至 22 L 燒瓶中且加熱至回流以經 70 分鐘蒸餾出甲醇(4793 g, 6090 mL)。隨後經 30 分鐘添加異丙醇(7700 mL)至燒瓶, 同時保持溶液溫度介於 50°C 至 65°C 之間。在異丙醇完全添加後, 逐份添加正庚烷(14400 mL), 同時經 2.5 小時保持溶劑混合物(MeOH·IPA 及正庚烷)之平緩蒸餾。蒸餾出總共 10818 g (15000 mL) 溶劑混合物。將所得漿液逐漸冷卻至室溫, 且在室溫下攪拌 17 小時。藉由過濾收集固體, 依次用異丙醇與正庚烷之混合物(以體積計 1:5, 3000 mL)及正庚烷(3×4000 mL)洗滌, 且在室溫下在真空下乾燥, 得到呈灰白色結晶粉末形式之標題化合物(925.7 g, 96.6%產率)。

藉由 ^1H NMR 顯示磷酸鹽為 1:1 鹽且藉由 XRPD 確定結晶度。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.35 (br. s, 4H), 8.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.8, 156.7 (d, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Hz), 146.9 (d, $J_{\text{CF}} = 236.1$ Hz), 141.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 13.0, 11.7$ Hz), 140.3, 138.3, 125.8 (q, $J_{\text{CF}} = 281.8$ Hz), 125.6, 117.2, 116.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 22.3, 4.6$ Hz), 115.1, 111.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 15.7, 5.8$ Hz), 107.7, 102.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 29.5, 4.5$ Hz), 62.3, 57.7, 57.7, 45.8 (q, $J_{\text{CF}} = 30.5$ Hz), 27.0, 13.3 (d, $J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 11.7。C₂₃H₂₂F₅N₇O (MW 計算值 507.46); LCMS: (EI) m/e 508.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。DSC 顯示在約 227.62°C(開始於 224.45°C)出現尖銳熔融峰, 如圖 4A 中所

示。標題化合物顯示達 200℃時重量損失為 0.129%，如圖 4B 中所示。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 4C 中。2 θ 峰之清單提供於下文表 5 中。

表 5

2 θ	高度	H%
6.805	8160	100
7.278	56	0.7
8.164	230	2.8
11.065	68	0.8
11.685	1060	13
12.798	260	3.2
13.512	920	11.3
14.667	110	1.3
15.923	686	8.4
16.49	2186	26.8
17.022	236	2.9
17.292	111	1.4
17.991	137	1.7
18.448	703	8.6
19.827	1407	17.2
20.677	2119	26
21.236	199	2.4
22.079	275	3.4
22.421	406	5
23.592	2119	26
24.635	424	5.2
25.317	296	3.6
25.64	674	8.3
26.161	363	4.5
27.284	94	1.2
27.989	198	2.4
28.628	118	1.4
29.63	135	1.7
30.419	455	5.6
32.099	60	0.7
32.832	148	1.8
33.346	166	2

34.436	447	5.5
35.711	117	1.4
36.719	295	3.6
37.349	135	1.7
38.802	53	0.6
39.585	108	1.3
40.565	64	0.8
41.224	260	3.2
42.44	68	0.8

實施例 18. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽(程式 1)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(97.64 mg，0.192 mmol)中添加 2-丁醇(1.2 mL)且攪拌混合物 2 分鐘，得到澄清溶液。添加含鹽酸之異丙醇/乙酸異丙酯(0.29 mL，1 M 於 IPA/IPAc 中，來自 3.7 M HCl 之 IPAc 溶液，0.29 mmol，1.5 當量)，得到澄清溶液。攪拌此溶液 6 分鐘，形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。該濾餅在 45-50°C 下在真空下乾燥 12 小時，得到標題鹽(97.8 mg，93.4%)。DSC 顯示在約 213.07°C(開始於 209.22°C)出現尖銳熔融峰，如圖 5A 中所示。標題化合物顯示達約 210°C 時重量損失為 4.635%，如圖 5B 中所示。測定磷酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 5C 中。2θ 峰之清單提供於下文表 6 中。

表 6

2θ	高度	H%
7.067	208	38
12.234	289	53
13.716	308	56.4
14.48	133	24.4
14.784	295	54
15.459	289	52.9
16.259	181	33.1

16.609	359	65.7
17.121	347	63.5
19.486	129	23.5
20.439	147	27
21.259	95	17.4
22.865	223	40.8
23.857	335	61.3
24.771	546	100
25.704	204	37.4
26.496	284	51.9
27.429	334	61.1
28.354	194	35.6
28.71	106	19.3
31.472	70	12.8
31.84	117	21.4
34.09	117	21.5
40.551	58	10.6
41.48	75	13.8
44.075	53	9.7

實施例 19. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺鹽酸鹽(程式 2)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(52.12 mg，0.103 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)且攪拌混合物 3 分鐘以形成澄清溶液。隨後添加含鹽酸之異丙醇/乙酸異丙酯(0.144 mL，1 M 於 IPA/IPAc 中，來自 3.7 M HCl 之 IPAc 溶液，0.144 mmol，1.4 當量)，得到澄清溶液。攪拌此溶液 6-8 分鐘，形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(51.2 mg，91.6%)。測定鹽酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 6 中。2θ 峰之清單提供於下文表 7 中。

表 7

2θ	高度	H%
6.967	164	47.1

12.082	267	76.8
13.388	202	58
13.71	150	43.1
14.831	101	29.1
15.438	97	27.9
16.243	174	50.1
16.634	348	100
16.97	189	54.2
17.576	76	21.8
19.672	96	27.5
20.758	141	40.6
21.163	94	27.1
22.879	110	31.7
23.928	115	33
24.735	128	36.8
25.097	149	42.9
26.444	120	34.4
26.767	112	32.2
27.416	147	42.3
28.344	105	30.2
28.686	105	30.2
29.508	58	16.7
30.156	67	19.2
31.853	50	14.3
41.126	44	12.7

實施例 20. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺氫溴酸鹽

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(54.74 mg, 0.108 mmol)中添加異丙醇(0.6 mL)且攪拌混合物 3 分鐘，得到澄清溶液。添加含氫溴酸之異丙醇/水(0.151 mL, 1 M IPA/水，來自 48% HBr 之水溶液，0.144 mmol, 1.4 當量)，得到澄清溶液，隨後攪拌約 8 分鐘，形成漿液。在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(53.12 mg, 83.7%)。DSC 顯示在約 203.19°C(開始於 199.26°C)

出現尖銳熔融峰，如圖 7A 中所示。標題化合物顯示達約 100℃時僅輕微重量損失，如圖 7B 中所示。測定氫溴酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 7C 中。2θ 峰之清單提供於下文表 8 中。

表 8

2θ	高度	H%
7.007	254	36.6
12.179	139	20.1
12.445	116	16.8
13.468	86	12.4
14.377	297	42.9
15.042	65	9.4
15.622	192	27.6
16.211	140	20.1
17.051	281	40.5
17.407	87	12.5
18.5	62	8.9
19.583	121	17.5
20.222	308	44.4
21.104	347	50
22.821	376	54.2
23.484	338	48.8
23.663	137	19.8
24.279	137	19.8
24.889	693	100
25.425	171	24.7
25.99	76	11
26.62	203	29.3
27.095	330	47.6
27.483	116	16.7
28.208	382	55.1
28.572	159	22.9
29.801	134	19.3
30.33	89	12.8
31.278	160	23
31.971	66	9.5
33.731	118	17.1

34.608	103	14.8
35.638	68	9.8
36.746	111	16
38.497	72	10.3
39.297	112	16.2
40.476	98	14.2
41.364	169	24.4
43.37	68	9.8
43.804	60	8.7

實施例 21. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽(程式 1)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(47 mg, 0.103 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)且攪拌混合物 3 分鐘，得到澄清溶液。添加含硫酸之異丙醇(0.5 M，於 IPA 中，來自 98%硫酸，0.051 mmol，0.55 當量)，得到澄清溶液，隨後攪拌 6-8 分鐘以形成漿液。隨後在室溫下攪拌此漿液 5 小時。隨後過濾漿液且用 MTBE 洗滌濾餅。將該濾餅風乾，得到標題鹽(18.84 mg，33.6%)。DSC 顯示在 136.16°C 及 146.97°C(開始於 122.15°C)出現兩個吸熱峰且在 259.16°C(開始於 255.09°C)出現尖銳吸熱峰，如圖 8A 中所示。測定硫酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 8B 中。2θ 峰之清單提供於下文表 9 中。

表 9

2θ	高度	H%
3.742	151	18.4
7.322	228	27.7
9.892	93	11.3
12.57	74	9
13.642	56	6.8
14.713	341	41.4
16.307	81	9.8
17.412	60	7.3
18.978	125	15.2
19.628	823	100

20.982	73	8.9
21.256	212	25.8
22.041	66	8
24.625	691	84
25.902	66	8
26.529	123	15
27.083	174	21.1
28.18	175	21.2
30.706	91	11.1
32.369	53	6.4
34.766	96	11.6
38.298	50	6
38.663	74	9
42.485	48	5.8

實施例 22. 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺硫酸鹽(程式 2)

向 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1*H*,1'*H*-4,4'-聯吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基]-2,5-二氟-*N*-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲醯胺(27.91 mg，0.055 mmol)中添加異丙醇(0.5 mL)以形成澄清溶液。添加硫酸水溶液(1.0 M，0.06 mmol，1.09 當量)且攪拌所得混合物以形成漿液。將此漿液加熱至 60℃且攪拌，得到澄清溶液。將該溶液冷卻至室溫且連續攪拌隔夜。過濾所得混合物且用 MTBE 洗滌濾餅。隨後將該濾餅乾燥，得到標題鹽。測定硫酸鹽之 XRPD 圖且示於圖 9 中。2θ 峰之清單提供於下文表 10 中。

表 10

2θ	高度	H%
4.843	191	22.5
7.313	218	25.8
9.856	116	13.7
12.556	95	11.2
13.61	57	6.8
14.703	361	42.6
15.261	64	7.5
16.309	147	17.3

18.941	149	17.6
19.611	847	100
20.952	113	13.3
21.242	241	28.4
21.708	100	11.8
24.609	620	73.2
26.513	130	15.3
27.026	126	14.8
28.19	167	19.7
30.659	86	10.1
32.346	60	7
34.711	108	12.7
38.597	82	9.7
41.082	55	6.4
42.435	43	5.1

實施例 A：活體外 JAK 激酶檢定

根據以下活體外檢定(描述於 Park 等人, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104 中), 測試本文中之化合物對 JAK 標靶的抑制活性。使用桿狀病毒在昆蟲細胞中表現具有 N 端 His 標籤之人類 JAK1 (a.a. 837-1142)、JAK2 (a.a. 828-1132)及 JAK3 (a.a. 781-1124)之催化功能域, 且將其純化。藉由量測生物素標記肽之磷酸化來檢定 JAK1、JAK2 或 JAK3 之催化活性。藉由均相時差式螢光(homogenous time resolved fluorescence, HTRF)來檢測磷酸化肽。在 40 微升含有於 50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液中之酶、ATP 及 500 nM 肽的反應物中量測化合物針對各激酶之 IC_{50} , 該 50 mM Tris (pH 7.8)緩衝液含有 100 mM NaCl、5 mM DTT 及 0.1 mg/mL (0.01%) BSA。對於 1 mM IC_{50} 量測, 反應物中之 ATP 濃度為 1 mM。在室溫下使反應進行 1 小時, 隨後用含 20 μ L 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20 之檢定緩衝液 (Perkin Elmer, Boston, MA)停止該反應。結合至鎔標記之抗體進行 40 分鐘, 且利用 Fusion 板讀數器(Perkin Elmer, Boston, MA)量測 HTRF 訊號。關於與實施例之化合物有關的資料, 參見表 11。

表 11. JAK 酶檢定之 IC₅₀ 數據(1 mM ATP)

實施例編號	JAK1 IC ₅₀ (nM)*	JAK2 IC ₅₀ (nM)*	JAK2/JAK1
1	+	++++	>10
2	+	++	>10
3	+	+++	>10
4	+	++	>10
5	++	+++	>10
6	+	+++	>10
7	+	++	>10
8	+	++	>10
9	+	++	>10
10	++	+++	
11	++	+++	
12	++	+++	
13	+	+++	>10
17	+	++	>10

*300 nM 或 300 nM 以下(+); >300 nM 至 1000 nM (++) ; >1000 nM (+++); >700 nM (++++)

實施例 B：細胞檢定

可將依賴於細胞介素及因此 JAK/STAT 訊號轉導進行生長之癌細胞系以每孔 6000 個細胞之密度(96 孔板格式)接種於 RPMI 1640、10% FBS 及 1 nG/mL 適當細胞介素中。可將化合物添加至 DMSO/培養基中之細胞(最終濃度 0.2% DMSO)中且在 37°C、5% CO₂ 下培育 72 小時。依次使用 CellTiter-Glo 發光細胞活力檢定(Promega)及 TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA)定量來評估化合物對細胞活性之影響。使用具有相同檢定讀出之非 JAK 驅動細胞系，平行量測化合物之潛在脫靶作用。所有實驗典型地雙重複進行。

亦可使用以上細胞系來研究化合物對 JAK 激酶或潛在下游受質(諸如，STAT 蛋白質、Akt、Shp2 或 Erk)之磷酸化的影響。可在細胞介素挨餓隔夜後進行此等實驗，接著用化合物進行短暫的預培育(2 小時或 2 小時以下)且用細胞介素刺激約 1 小時或 1 小時以下。隨後自細胞中提取蛋白質且藉由熟習此項技術者所熟知的技術(包括西方墨點法(Western blotting)或 ELISA)使用可區分磷酸化蛋白質與總蛋白質的抗體來分析。此等實驗可利

用正常細胞或癌細胞來研究化合物對腫瘤細胞存活生物學或發炎性疾病介體之活性。舉例而言，關於後者，可使用諸如 IL-6、IL-12、IL-23 或 IFN 之細胞介素來刺激 JAK 活化，從而引起 STAT 蛋白之磷酸化且潛在地引起轉錄概況(由陣列或 qPCR 技術評估)或者蛋白質(諸如 IL-17)之產生及/或分泌。可使用熟習此項技術者常用之技術量測化合物抑制此等細胞介素介導之作用的能力。

亦可在細胞模型中測試本文中之化合物，該等細胞模型經設計以評估化合物針對突變型 JAK(例如，於骨髓增生性病變中所見的 JAK2V617F 突變)之效力及活性。此等實驗通常利用異位表現野生型或突變型 JAK 激酶之血液系細胞介素依賴性細胞(例如 BaF/3) (James, C. 等人, *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J.等人, *JBC* 280:41893-41899)。終點包括化合物對細胞存活、增殖及磷酸化之 JAK、STAT, Akt 或 Erk 蛋白質的作用。

可評估本文中某些化合物抑制 T 細胞增殖的活性。此種檢定可視為第二細胞介素(即 JAK)驅動之增殖檢定，且亦可視為免疫抑制或免疫活化抑制之簡化檢定。以下為可如何進行此等實驗的簡要概述。使用 Ficoll Hypaque 分離方法自人類全血樣品製備周邊血液單核細胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)，且可藉由淘析法自 PBMC 獲得 T 細胞(部分 2000)。可在 37°C 下將新鮮分離之人類 T 細胞以 2×10^6 個細胞/毫升之密度保持於培養基(補充有 10%胎牛血清、100 U/ml 青黴素、100 µg/ml 鏈黴素之 RPMI 1640)中長達 2 天。對於 IL-2 刺激之細胞增殖分析，首先用最終濃度為 10 µg/mL 之植物血球凝集素(PHA)處理 T 細胞 72 小時。在用 PBS 洗滌一次後，將 6000 個細胞/孔接種於 96 孔板中且在培養基中在存在 100 U/mL 人類 IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel)之情況下以不同濃度之化合物處理。在 37°C 下將板培育 72 小時，且遵循製造商建議之方案(Promega; Madison, WI)使用 CellTiter-Glo 發光試劑評估增殖指數。

實施例 C：活體內抗腫瘤功效

可在免疫受損小鼠之人類腫瘤異種移植模型中評估本文中之化合物。舉例而言，可使用 INA-6 漿細胞瘤細胞系之致腫瘤變體對 SCID 小鼠進行皮下接種(Burger, R.等人, *Hematol J.* 2:42-53, 2001)。隨後，可將帶有腫瘤之動

物隨機分成藥物或媒劑處理組，且可藉由多種常見途徑(包括經口、腹膜內投予或使用可植入泵進行連續輸注)投予不同劑量的化合物。使用測徑規隨時追蹤腫瘤生長。此外，可在開始治療後之任何時間採集腫瘤樣品以如上文所述進行分析(實施例 B)，以評價化合物對 JAK 活性及下游訊號傳導路徑的作用。另外，可使用由其他已知激酶(例如 Bcr-Abl)驅動之異種移植腫瘤模型(諸如 K562 腫瘤模型)評估一或多種化合物的選擇性。

實施例 D：鼠類皮膚接觸延遲超敏反應測試

亦可在 T 細胞驅動之鼠類延遲超敏測試模型中測試本文中化合物之功效(抑制 JAK 標靶)。鼠類皮膚接觸延遲型超敏(DTH)反應經視為臨床接觸性皮炎及其他 T 淋巴細胞介導之皮膚免疫病症(諸如牛皮癬)的有效模型(*Immunol Today*. 1998 年 1 月;19(1):37-44)。鼠類 DTH 與牛皮癬共有多種特性，包括免疫浸潤、炎性細胞介素之伴隨增加及角質細胞過度增殖。此外，在臨床上可有效治療牛皮癬之許多種類的藥劑亦為小鼠 DTH 反應之有效抑制劑(*Agents Actions*.1993 年 1 月;38(1-2):116-21)。

在第 0 天及第 1 天，藉由對 Balb/c 小鼠剃去毛髮之腹部局部施用抗原 2,4-二硝基氟苯(DNFB)來使該等小鼠致敏。在第 5 天，使用工程師用之測微計來量測耳朵之厚度。記錄此量測值且用作基線。隨後藉由局部施用 0.2% 濃度之 DNFB 總共 20 μ L(內耳廓上 10 μ L 及外耳廓上 10 μ L)來激發動物之雙耳。在激發後二十四小時至七十二小時，再次量測耳朵。在整個致敏及激發階段(第-1 天至第 7 天)或在激發階段之前以及整個激發階段(通常為第 4 天下午至第 7 天)，用測試化合物進行治療。全身或局部(對耳朵進行局部施用治療)投予測試化合物(不同濃度)的治療。與未經治療之情況相比耳朵腫脹減小將指示測試化合物之功效。引起 20%或 20%以上減小之化合物視為有效的。在一些實驗中，小鼠經激發但未致敏(陰性對照組)。

可藉由免疫組織化學分析證實測試化合物之抑制作用(抑制 JAK-STAT 路徑之活化)。JAK-STAT 路徑之活化導致功能性轉錄因子之形成和易位。此外，免疫細胞之流入及角質細胞之增殖增加亦將提供可研究且定量之耳朵的獨特表現概況變化。使用與磷酸化 STAT3 特異性相互作用之抗體(純系 58E12, Cell Signaling Technologies)，對經福馬林(Formalin)固定及石蠟包埋

之耳朵切片(在 DTH 模型中於激發階段後採集)進行免疫組織化學分析。在 DTH 模型中，用測試化合物、媒劑或地塞米松(臨床上有效之牛皮癬治療方法)處理小鼠耳朵或不進行任何處理，以供比較。測試化合物及地塞米松可定性且定量地產生類似的轉錄變化，且測試化合物及地塞米松兩者皆可減少浸潤細胞之數目。測試化合物之全身及局部投予皆可產生抑制作用，即減少浸潤細胞之數目且抑制轉錄變化。

實施例 E：活體內消炎活性

可在經設計以複製單一或複雜發炎反應之齧齒動物或非齧齒動物模型中評估本文中之化合物。舉例而言，可使用關節炎齧齒動物模型來評估預防性或治療性投予化合物之治療潛力。此等模型包括(但不限於)小鼠或大鼠膠原蛋白誘發之關節炎、大鼠佐劑誘發之關節炎及膠原蛋白抗體誘發之關節炎。亦可使用自體免疫疾病來評估本文中化合物之治療潛力，該等自體免疫疾病包括(但不限於)多發性硬化症、第 I 型糖尿病、葡萄膜視網膜炎、甲狀腺炎、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、氣道致敏(哮喘)、狼瘡或結腸炎。此等模型在研究團體中充分確立且為熟習此項技術者所熟悉 (Current Protocols in Immunology, 第 3 卷, Coligan, J.E.等人, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: 第 225 卷, Inflammation Protocols., Winyard, P.G.及 Willoughby, D.A., Humana Press, 2003)。

實施例 F：用於治療乾眼症、葡萄膜炎及結膜炎之動物模型

可在熟習此項技術者已知之一或多個臨床前乾眼症模型中評估藥劑，該等臨床前模型包括(但不限於)兔刀豆球蛋白 A (ConA)淚腺模型、莢蓉鹼小鼠模型(皮下或經皮)、肉毒素小鼠淚腺模型或任何導致眼部腺體功能障礙之眾多自發齧齒動物自體免疫模型(例如 NOD-SCID、MRL/lpr 或 NZB/NZW) (Barabino 等人, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621；及 Schrader 等人, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312，其各自以全文引用之方式併入本文中)。這些模型中之終點可包括眼部腺體及眼睛(角膜等)之組織病理學以及量測淚液產生的可能的經典 Schirmer 測試或其修改版本 (Barabino 等人)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性，給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。

可在熟習此項技術者已知之一或多個臨床前葡萄膜炎模型中評估藥劑。此等臨床前模型包括(但不限於)實驗性自體免疫葡萄膜炎(EAU)模型及內毒素誘發之葡萄膜炎(EIU)模型。可在兔、大鼠或小鼠中進行 EAU 實驗，且該等 EAU 實驗可涉及被動免疫或主動免疫。例如，可使用多種視網膜抗原中之任一者來使動物對相關免疫原致敏，此後可用相同抗原經眼部激發動物。EIU 模型更劇烈且涉及以亞致死劑量局部或全身投予脂多糖。EIU 模型及 EAU 模型之終點可包括眼底檢查、組織病理學等。此等模型由 Smith 等人評述(*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512，該文獻以全文引用之方式併入本文)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性，給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。以上列舉之一些模型亦可發生鞏膜炎/鞏膜表層炎、脈絡膜炎、睫狀體炎或虹膜炎，且因此該等模型可用於研究化合物用於此等疾病之治療性治療的潛在活性。

亦可在熟習此項技術者已知之一或多個臨床前結膜炎模型中評估藥劑。此等臨床前模型包括(但不限於)利用天竺鼠、大鼠或小鼠之齧齒動物模型。天竺鼠模型包括利用主動免疫或被動免疫之模型及/或使用抗原(諸如卵白蛋白或豬草)之免疫激發方案(評述於 Groneberg, D.A.等人, *Allergy* 2003, 58, 1101-1113 中，該文獻以全文引用之方式併入本文)。大鼠模型及小鼠模型之設計與天竺鼠模型大致類似(亦由 Groneberg 評述)。可藉由經由多個投予途徑(例如全身或局部)給藥來評估活性，給藥可在可量測疾病存在之前或之後開始。此等研究之終點可包括例如眼組織(諸如結膜)之組織分析、免疫分析、生物化學分析或分子分析。

實施例 G：活體內骨骼保護

可在熟習此項技術者已知之各種骨質減少、骨質疏鬆症或骨質吸收的臨床前模型中評估化合物。舉例而言，可使用卵巢切除之齧齒動物來評估化合物影響骨骼重塑及/或密度之徵象及標記物的能力(W.S.S. Jee 及 W. Yao, *J Musculoskel. Nuern. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207，該文獻以全文引用之方式併入本文)。或者，可在療法(例如糖皮質激素)誘發之骨質減少的模型中以對照齧齒動物或經化合物處理之齧齒動物評估骨骼密度和架構(Yao 等人, *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497；及同上. 58(11),

1674-1686，二者皆以全文引用之方式併入本文)。另外，可在上述(實施例 E)齧齒動物關節炎模型中評估化合物對骨質吸收及密度的影響。所有此等模型之終點均可改變，但通常包括組織學評估及放射評估，以及免疫組織學及骨骼重塑之適當生物化學標記物。

實施例 H：S100A9 轉殖基因小鼠模型

先前顯示，*S100A9* 轉殖基因小鼠顯示 MDSC 之骨髓積聚，其伴隨著與 MDS 類似的進行性多譜系血細胞減少及細胞發育不良的發展。此外，藉由全反式視黃酸處理或帶有基於活性免疫受體酪胺酸之活化基元(帶有 ITAM)接頭蛋白(DAP12)對 CD33 訊號傳導進行中斷使 MDSC 早期強迫成熟可拯救血液學表型且緩解疾病。此系統可用於測試 JAK1 抑制對於臨床前模型中 MDS 樣疾病之作用。*J. Clin. Invest.*, 123(11):4595-4611 (2013)。因此，藉由經口管飼給予 JAK1 選擇性抑制劑。監測在 *S100A9* 轉殖基因小鼠中觀測到之該化合物降低血細胞減少及細胞發育不良的能力。

除本文所述內容之外，熟習此項技術者亦將根據前述說明顯而易知本發明之各種修改。該等修改亦意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考(包括所有專利、專利申請案及公開案)均以全文引用之方式併入本文。