



(21)申請案號：108128802

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/13 美國

62/718,273

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：安曼 史蒂芬 AMMANN, STEPHEN (US)；貝肯 伊麗莎白 M BACON, ELIZABETH M. (US)；布立基茲 格迪米納斯 BRIZGYS, GEDIMINAS (US)；陳阿爾伯特 CHIN, ELBERT (US)；周 建宏 CHOU, CHIENHUNG (US)；科特爾 傑若米 J COTTELL, JEROMY J. (US)；恩杜克 瑪麗蓮 NDUKWE, MARILYN (NG)；泰勒 詹姆士 G TAYLOR, JAMES G. (US)；萊特 納森 E WRIGHT, NATHAN E. (US)；楊 征宇 YANG, ZHENG-YU (US)；力普菲爾 西拉 M ZIPFEL, SHEILA M. (US)

(74)代理人：陳長文

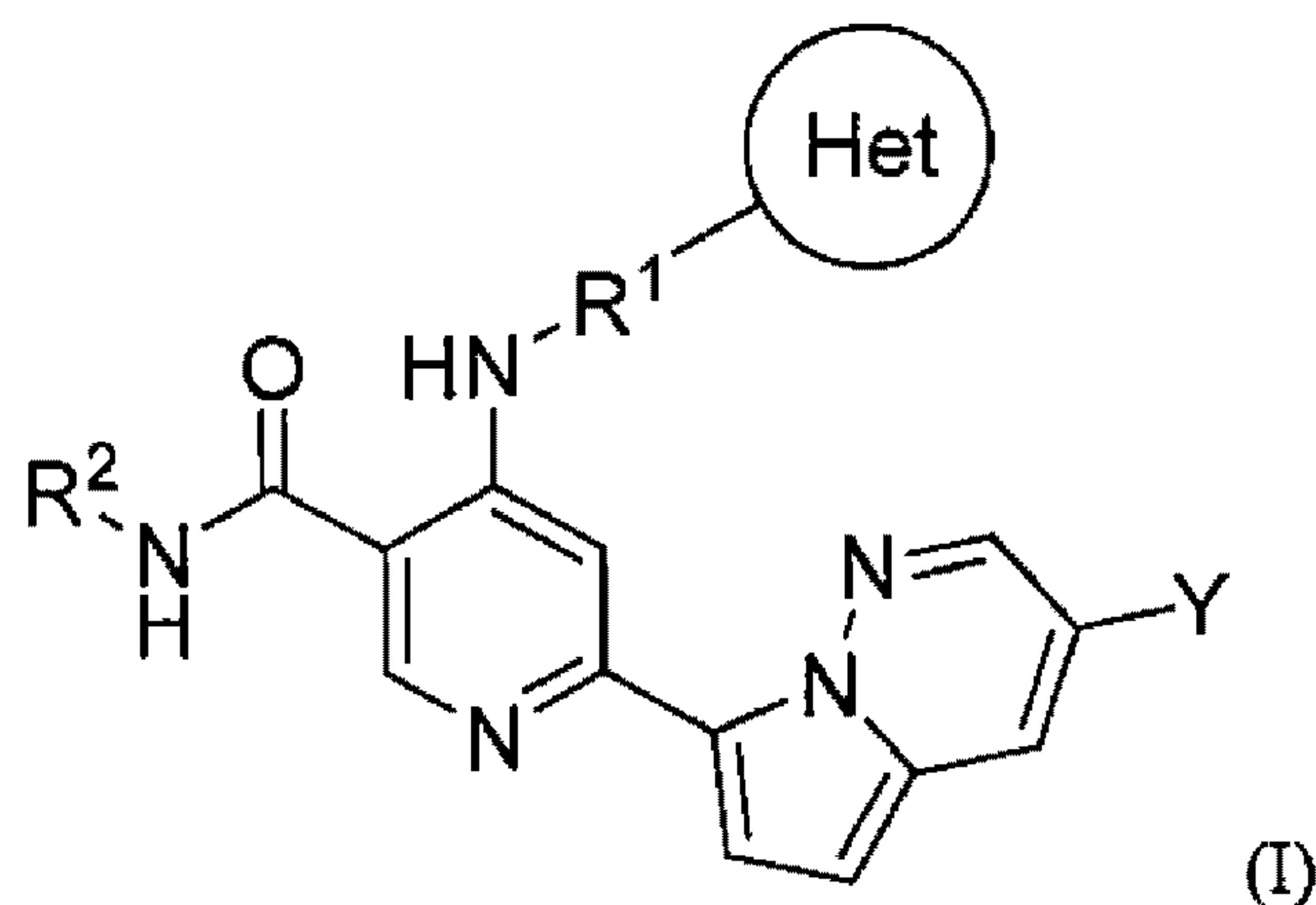
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 149 頁

(54)名稱

吡咯并[1,2-b]嗒咻衍生物

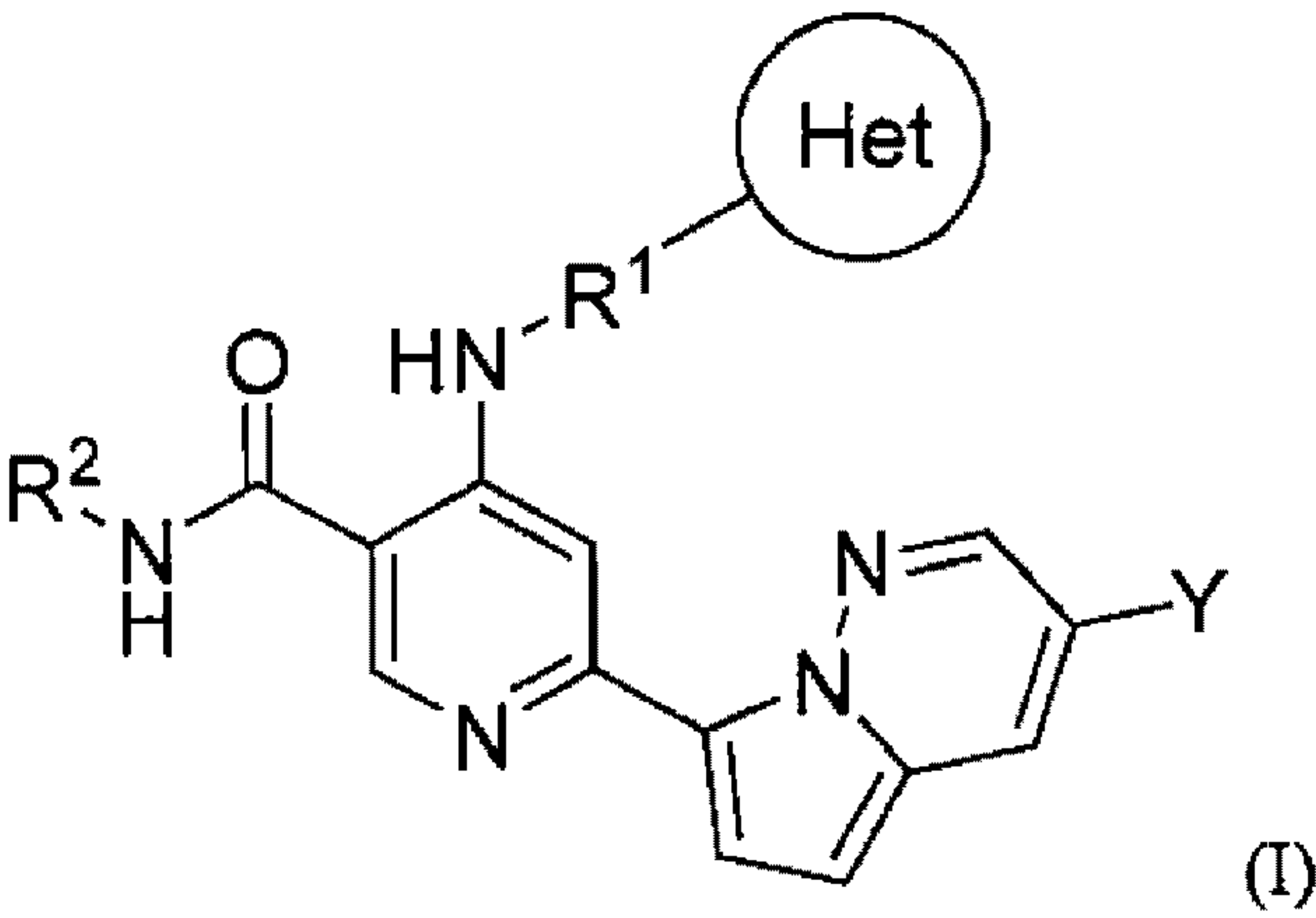
(57)摘要

本發明揭示一種式(I)化合物：

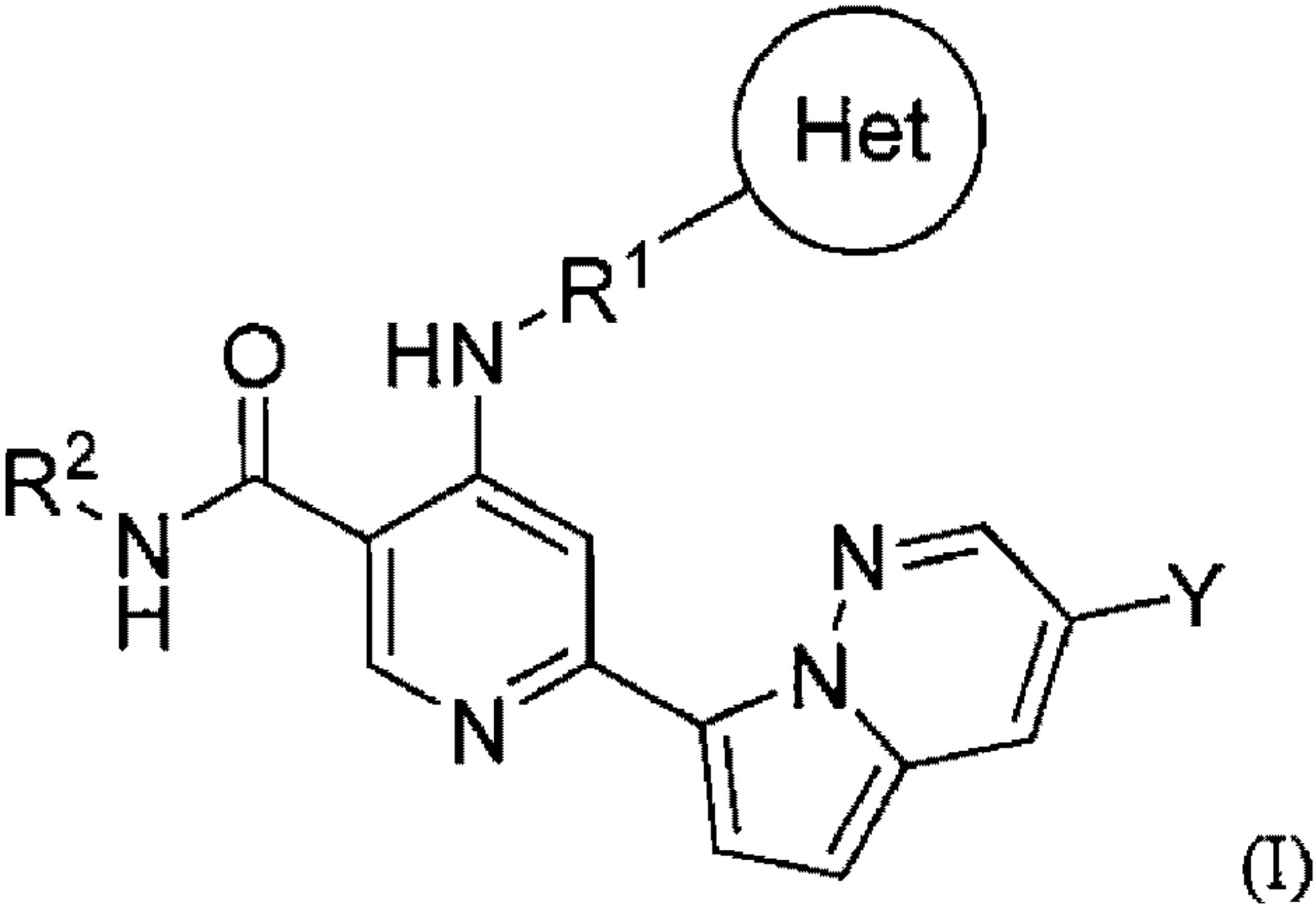


其醫藥學上可接受之鹽、其氘化類似物、其組合物及使用其化合物治療疾病之方法。

A compound of Formula (I):



，
pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated analogs thereof, compositions thereof, and methods
of treating disease using a compound thereof are disclosed.
特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

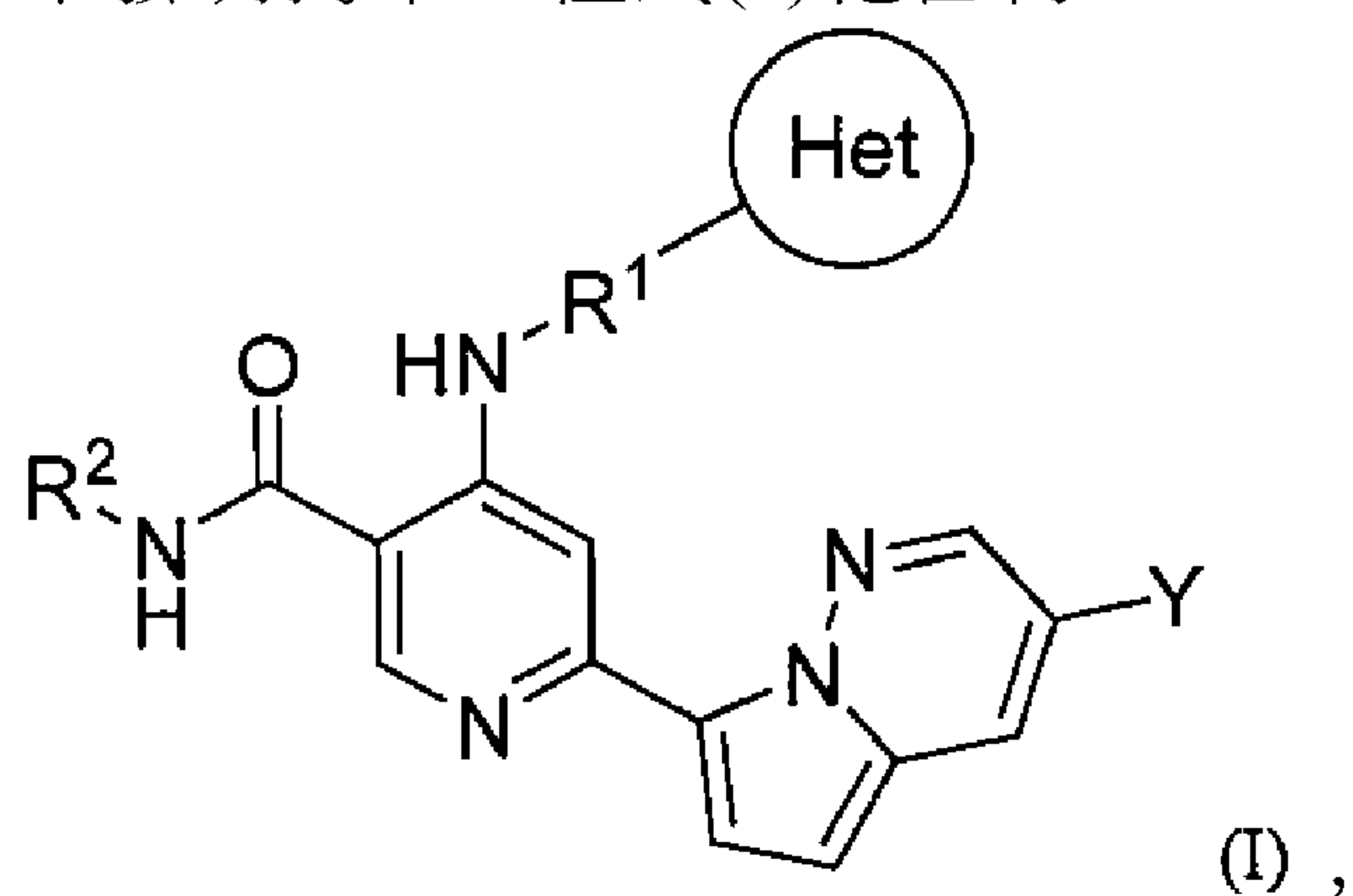
吡咯并[1,2-b]嗒吡衍生物

【英文發明名稱】

PYRROLO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES

【中文】

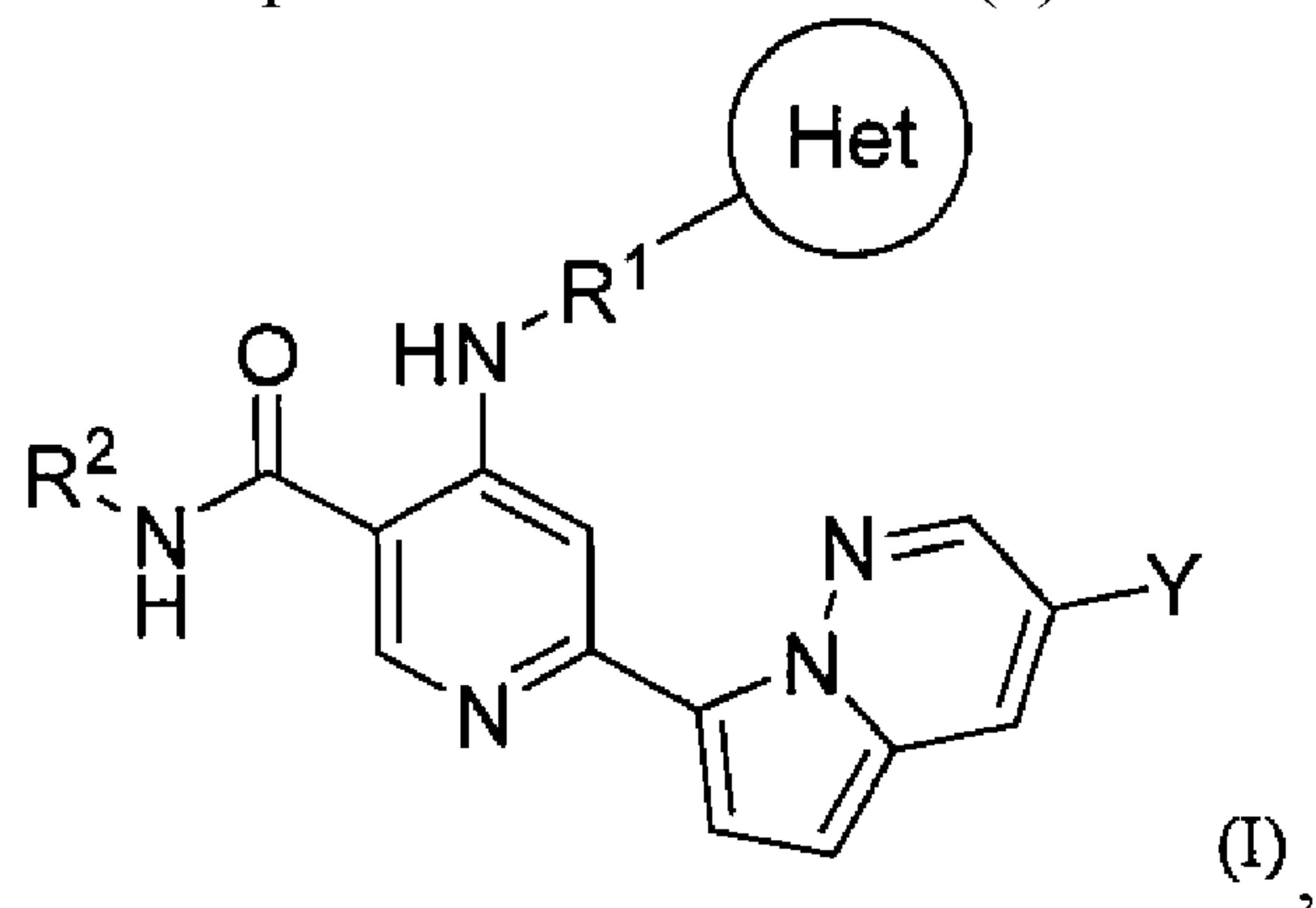
本發明揭示一種式(I)化合物：



其醫藥學上可接受之鹽、其氙化類似物、其組合物及使用其化合物治療疾病之方法。

【英文】

A compound of Formula (I):



pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated analogs thereof, compositions thereof, and methods of treating disease using a

compound thereof are disclosed.

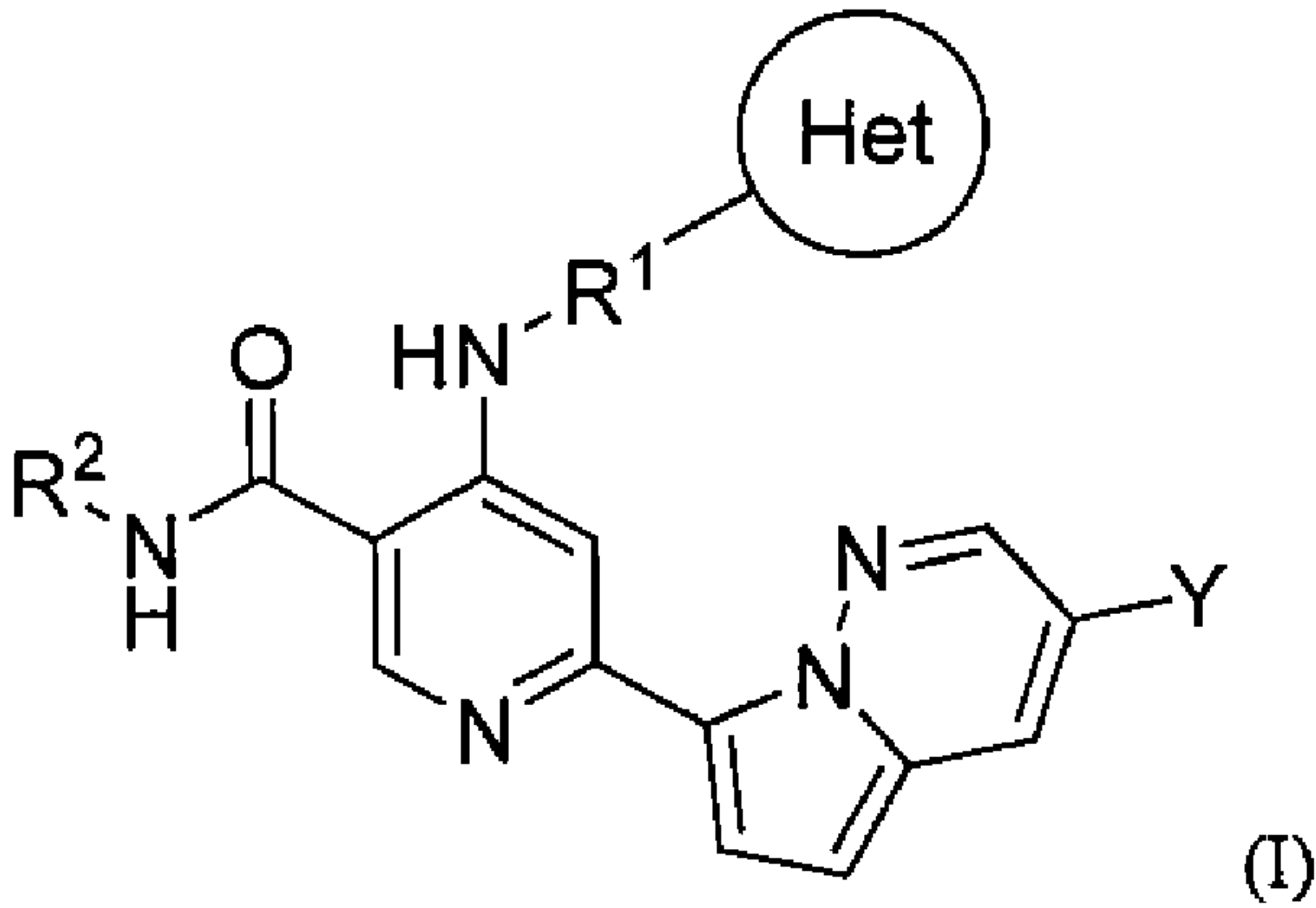
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡咯并[1,2-b]嗒啉衍生物

【英文發明名稱】

PYRROLO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為激酶IRAK4之抑制劑的新穎化合物。本發明亦係關於用於製備該等化合物之方法以及包含該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 介白素-1受體相關之激酶-4 (IRAK4)為絲胺酸-蘇胺酸激酶，其充當介白素-1/類鐸受體(IL-1/TLR)信號傳導級聯中之介體。更特定言之，IRAK4涉及接附蛋白髓樣分化因子初次應答基因88 (MyD88)信號傳導級聯之活化，且經假設在發炎性及纖維化病症中起作用，該等病症諸如類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)、發炎性腸病(inflammatory bowel disease, IBD)、痛風、萊姆病(Lyme disease)、關節炎、乾癬、骨盆發炎性疾病、全身性紅斑性狼瘡症(systemic lupus erythematosus, SLE)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、病毒心肌炎、急性及慢性組織損傷、非酒精性脂肪變性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、酒精性肝炎及腎病(包括慢性腎病及糖尿病性腎病)。此外，IRAK4在某些癌症中起作用且經假設在與胃腸感染(包括艱難梭狀芽孢桿菌(C. difficile))相關之炎症中起用作。經由IL-1R/TLR之信號傳導引起MyD88之活化，該活化補充IRAK4及IRAK1以形成信號傳導複

合體。此複合體接著與一系列激酶、接附蛋白質及連接酶相互作用，最終引起活化B細胞之核因子 κ 輕鏈強化子(NF- κ B)、活化子蛋白質-1 (AP1)、環狀AMP-反應性元件-結合蛋白(CREB)及干擾素-調節因子(interferon-regulatory factor, IRF) (包括IRF5及IRF7)之活化，從而誘導產生促發炎性細胞介素及I型干擾素。

【0003】 因此，IRAK4之抑制劑可適用於治療發炎性及纖維化病症，諸如類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、痛風、萊姆病、關節炎、乾癬、骨盆發炎性疾病、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、休格連氏症候群、與胃腸感染(包括艱難梭狀芽孢桿菌)相關之炎症、病毒心肌炎、急性及慢性組織損傷、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、酒精性肝炎及腎病(包括慢性腎病及糖尿病性腎病)。(Joosten, L.A.B等人, TOLL-LIKE RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS, Nat. Rev. Rheumatol., **346** | 2016年6月12日; 344-357, 2016年5月12日 在 線 發 表) (Valaperti, A.等人, INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4 EXACERBATES VIRAL MYOCARDITIS BY REDUCING CCR5⁺CD11b⁺ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON PRODUCTION, Circulation, **128** | 2013年9月14日; 1542-1554), 以及I型干擾素病變(Type I interferonopathy), 諸如艾卡迪-戈緹耶斯症候群(Aicardi-Goutières syndrome)、家族性凍瘡樣狼瘡及伴隨大腦腦白質營養不良的視網膜血管病變(Lee-Kirsch等人, TYPE I INTERFERONOPATHIES-AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION, Semin. Immunopathol. (2015) 37:349-357),

(Leaf, I.A.等人, PERICYTE MYD88 AND IRAK4 CONTROL INFLAMMATORY AND FIBROTIC RESPONSES TO TISSUE INJURY, *The Journal of Clinical Investigation*, 127|2017年1月1日; 321-334), (Seki, E.等人, TLR4 ENHANCES TGF- β SIGNALING AND HEPATIC FIBROSIS, *Nature Medicine*, 13|2007年11月11日; 1324-1332), (Garcia Martrinez, I.等人, HEPATOCYTE MITOCHONDRIAL DNA DRIVES NONALCHOLIC STEATOHEPATITIS BY ACTIVATION OF TLR9, *The Journal of Clinical Investigation*, 126|2016年3月3日; 859-864)。

【0004】 另外，包括淋巴瘤之某些癌症可能在MYD88接附蛋白質中含有一或多個突變，從而產生可促進腫瘤細胞存活之組成型活性信號傳導級聯。(Kelly等人, IRAK4 INHIBITORS for autoimmunity and lymphoma, *J. Exp. Med.* 2015, 第212卷第13期, 2189-2201)。

【0005】 因此，IRAK4之抑制劑可適用於治療包括淋巴瘤之癌症。

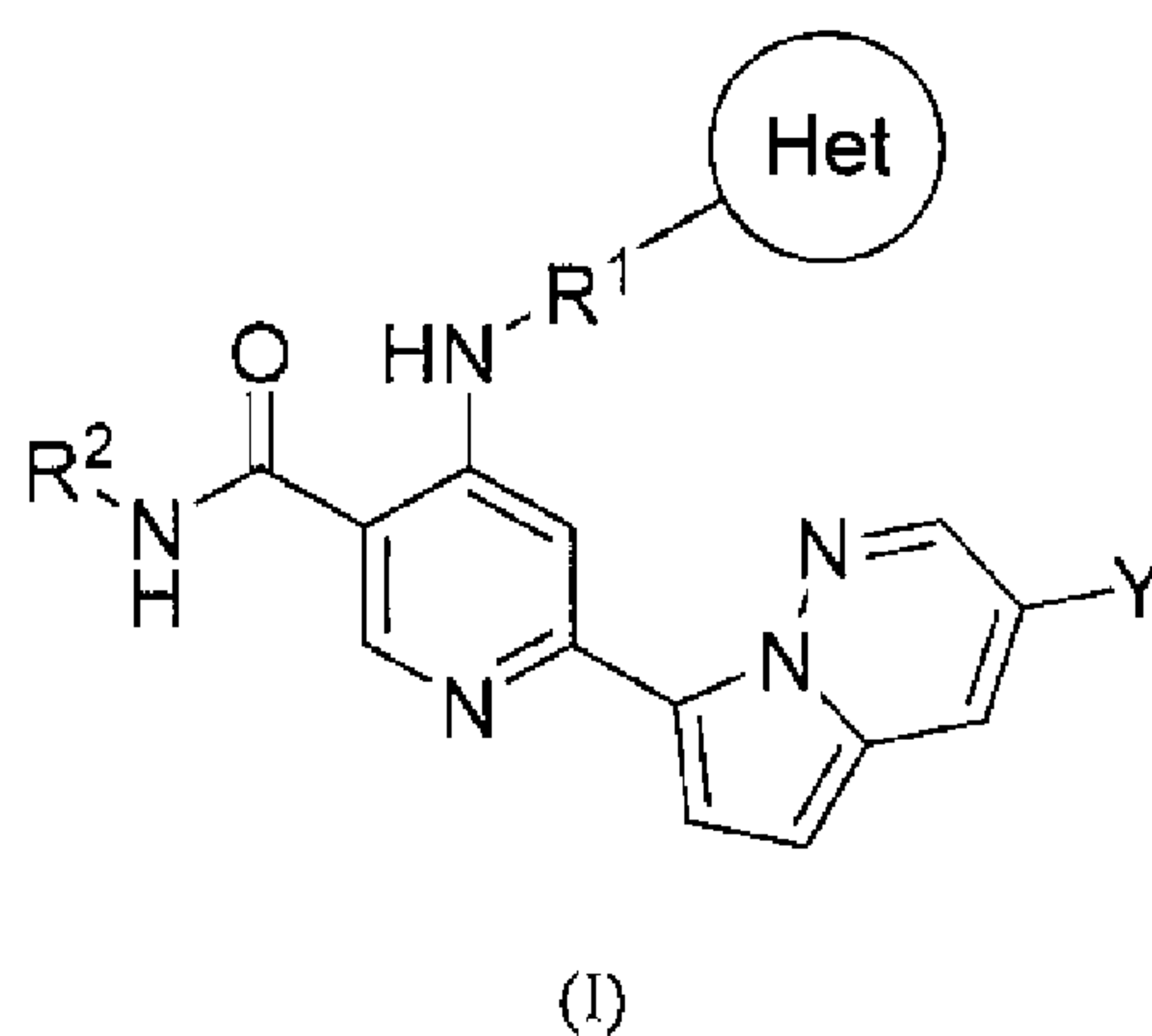
【0006】 目前不存在審批通過的IRAK4抑制藥劑。因此，提供具有適用於作為藥劑投與給哺乳動物(特定言之投與給人)之特性的IRAK4抑制化合物將為有用的。用於選擇醫藥化合物之考量為多因素的。常常剖析包括目標效能、藥物動力學、pKa、溶解性、穩定性(例如，代謝穩定性)及偏離目標傾向的化合物特徵。

【0007】 WO2016210034、WO2016210036、WO2015150995、WO2016127024及WO2016210037列舉據稱適用作IRAK4抑制劑之化合物。

【發明內容】

【0008】 本文提供適用作IRAK4之抑制劑的化合物及醫藥組合物。本發明的一些化合物可與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起用於醫藥組合物中，以用於治療有需要之個體。亦已發現本發明化合物抑制促炎性細胞介素 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6、IL- 1β 、IL-8、IL-12、IL-23及I型干擾素 $\text{IFN}\alpha$ 及 $\text{IFN}\beta$ 之產生，其皆為炎症及免疫反應之介體。本發明亦提供包括該等化合物之組合物，包括醫藥組合物、套組，以及該等化合物之使用方法及製備方法。

【0009】 在本發明之一個實施例中，提供一種式(I)化合物：



其中Y選自：-H、-F、-Cl、-Br、-CN、-CF₃、-CF₂H、-OH及-OCH₃；

R¹選自視情況經X¹取代之C₃₋₁₀環烷基及視情況經X¹取代之4員至12員雜環基；

其中各X¹獨立地為側氧基、鹵基、-NO₂、-N₃、-CN、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、-O-R¹²、-C(O)-R¹²、-C(O)O-R¹²、-C(O)-N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)₂(R¹²)⁺、-N(R¹²)C(O)-R¹²、-N(R¹²)C(O)O-R¹²或-N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹²)；

「Het」選自視情況經X²取代之5員至10員雜芳基或視情況經X²取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^2 選自側氧基、鹵基、 N_3 、 $-CN$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 及 $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$ ，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

R^2 選自：

- a) 視情況經 Z^1 取代之 C_{1-10} 烷基；
- b) 視情況經 Z^1 取代之 C_{3-10} 環烷基；
- c) 視情況經 Z^1 取代之5員至10員雜芳基；
- d) 視情況經 Z^1 取代之 C_{6-10} 芳基；及
- e) 視情況經 Z^1 取代之4員至12員雜環基；

其中 Z^1 獨立地為側氧基、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 $-C(O)-R^{12}$ 、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$ 、 $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-S-R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)(NH)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 或 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ ；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

各 Z^{1a} 獨立地為側氧基、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-O-$

R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})(R^{12})$ 、
 $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$ 、 $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$ 、
 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})$
 (R^{12}) 、 $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、
 $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-S-R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)(NH)R^{12}$ 、
 $-S(O)_2R^{12}$ 或 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ ；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1b} 取代；

各 R^{12} 獨立地為H、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

各 Z^{1b} 獨立地為側氧基、羥基、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-9} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、
 $-O(C_{1-9}$ 烷基)、 $-O(C_{2-6}$ 烯基)、 $-O(C_{2-6}$ 炔基)、 $-O(C_{3-15}$ 環烷基)、 $-O(C_{1-8}$ 鹵
烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (雜芳基)、 $-O$ (雜環基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-9}$ 烷基)、
 $-NH(C_{2-6}$ 烯基)、 $-NH(C_{2-6}$ 炔基)、 $-NH(C_{3-15}$ 環烷基)、 $-NH(C_{1-8}$ 鹵烷基)、
 $-NH$ (芳基)、 $-NH$ (雜芳基)、 $-NH$ (雜環基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{3-15}$ 環
烷基) $_2$ 、 $-N(C_{2-6}$ 烯基) $_2$ 、 $-N(C_{2-6}$ 炔基) $_2$ 、 $-N(C_{3-15}$ 環烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-8}$ 鹵
烷基) $_2$ 、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (雜芳基) $_2$ 、 $-N$ (雜環基) $_2$ 、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(C_{3-15} 環
烷基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(C_{2-6} 烯基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(C_{2-6} 炔基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(C_{3-15}
環烷基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(C_{1-8} 鹵烷基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(芳基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷
基)(雜芳基)、 $-N(C_{1-9}$ 烷基)(雜環基)、 $-C(O)(C_{1-9}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{2-6}$ 烯

基)、-C(O)(C₂₋₆炔基)、-C(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C₁₋₉烷基)、-C(O)O(C₂₋₆烯基)、-C(O)O(C₂₋₆炔基)、-C(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₉烷基)、-C(O)NH(C₂₋₆烯基)、-C(O)NH(C₂₋₆炔基)、-C(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₉烷基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₂₋₆烯基)₂、-C(O)N(C₂₋₆炔基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₈鹵烷基)₂、-C(O)N(芳基)₂、-C(O)N(雜芳基)₂、-C(O)N(雜環基)₂、-NHC(O)(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(雜芳基)、-NHC(O)NH(雜環基)、-SH、-S(C₁₋₉烷基)、-S(C₂₋₆烯基)、-S(C₂₋₆炔基)、-S(C₃₋₁₅環烷基)、-S(C₁₋₈鹵烷基)、-S(芳基)、-S(雜芳基)、-S(雜環基)、-NHS(O)(C₁₋₉烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)N(C₁₋₉烷基)₂、-S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(C₂₋₆烯基)、-S(O)(C₂₋₆炔基)、-S(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(雜芳基)、-S(O)(雜環基)、-S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₂₋₆烯基)、-

$S(O)_2(C_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-S(O)_2(\text{芳基})$ 、 $-S(O)_2(\text{雜芳基})$ 、 $-S(O)_2(\text{雜環基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_{1-9}\text{烷基})$ 或 $-S(O)_2N(C_{1-9}\text{烷基})_2$ ；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經一或多個鹵基、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-NH(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-NH(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-NH(\text{雜芳基})$ 、 $-NH(\text{雜環基})$ 、 $-N(C_{1-9}\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_{3-15}\text{環烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)(\text{雜芳基})$ 、 $-NHC(O)(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)O(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-NHC(O)O(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{雜芳基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-S(O)_2(\text{芳基})$ 、 $-S(O)_2(\text{雜芳基})$ 、 $-S(O)_2(\text{雜環基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-9}\text{烷基})_2$ 、 $-O(C_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-O(C_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-O(\text{芳基})$ 、 $-O(\text{雜芳基})$ 、 $-O(\text{雜環基})$ 或 $-O(C_{1-9}\text{烷基})$ 取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物。

【0010】 在一實施例中， R^1 為視情況經 X^1 取代之 C_{3-10} 環烷基。

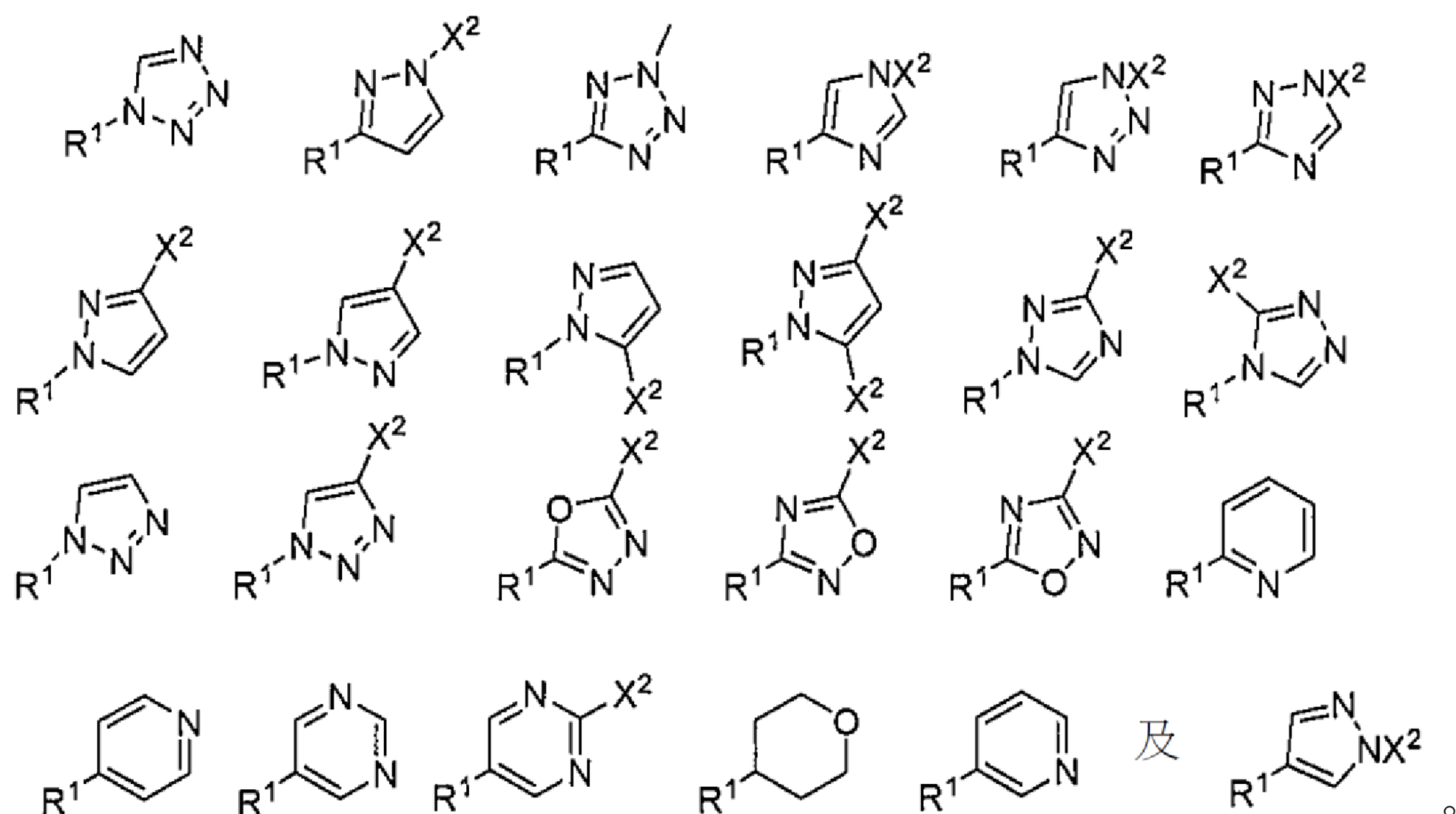
【0011】 在另一實施例中， R^1 選自環己基及雙環[2.2.2]辛烷。

【0012】 在另一實施例中， R^1 為視情況經 X^1 取代之4員至12員雜環基。

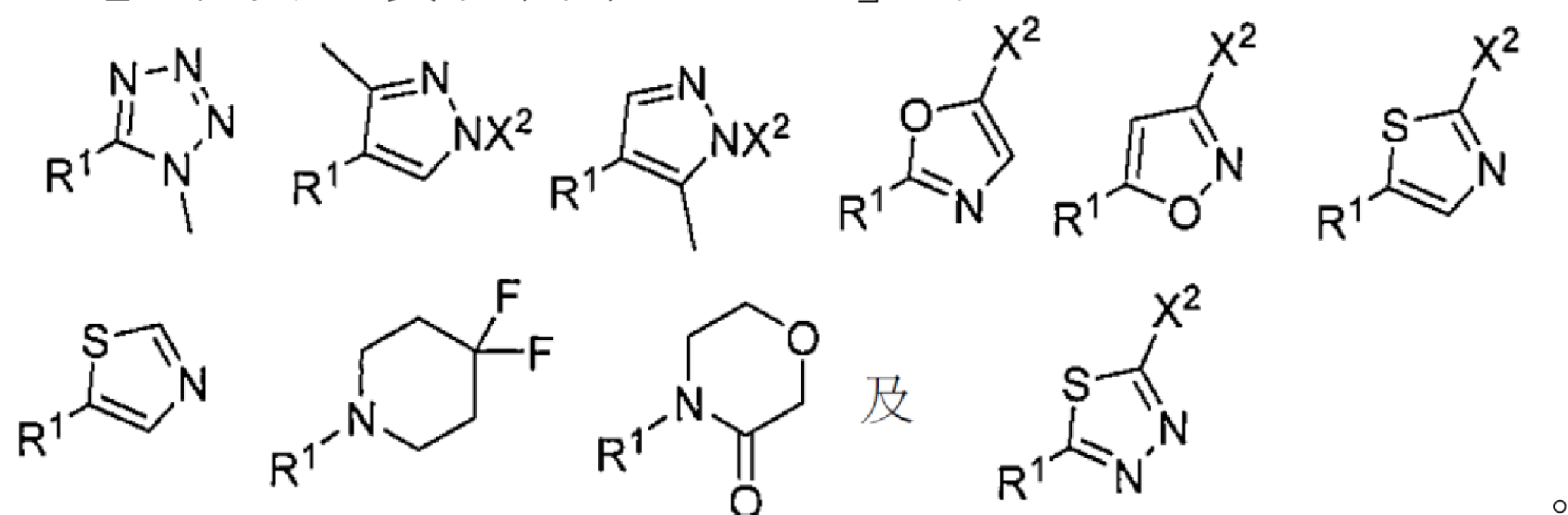
【0013】 在另一實施例中， R^1 為四氫吡喃。

【0014】 在另一實施例中， R^1 為氧雜雙環[2.2.2]辛烷。

【0015】 在一實施例中，「Het」選自：



【0016】在另一實施例中，「Het」為：



【0017】 在一些實施例中，「Het」經X²取代。

【0018】 在一實施例中， X^2 為鹵基、CN、 C_{1-9} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、及 $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 。

【0019】 在實施例中，X²選自-F、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₈鹵烷基、C₃₋₄環烷基及C₁₋₃氰基烷基。

【0020】 在另一實施例中， X^2 選自甲基、乙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

【0021】 在另一實施例中， X^2 為 CHF_2 。

【0022】 在另一實施例中， R^2 為視情況經 Z^1 取代之 C_{1-10} 烷基。

【0023】 在另一實施例中， R^2 為視情況經一或多個-F或-OH或F及OH之組合取代之 C_{1-10} 烷基。

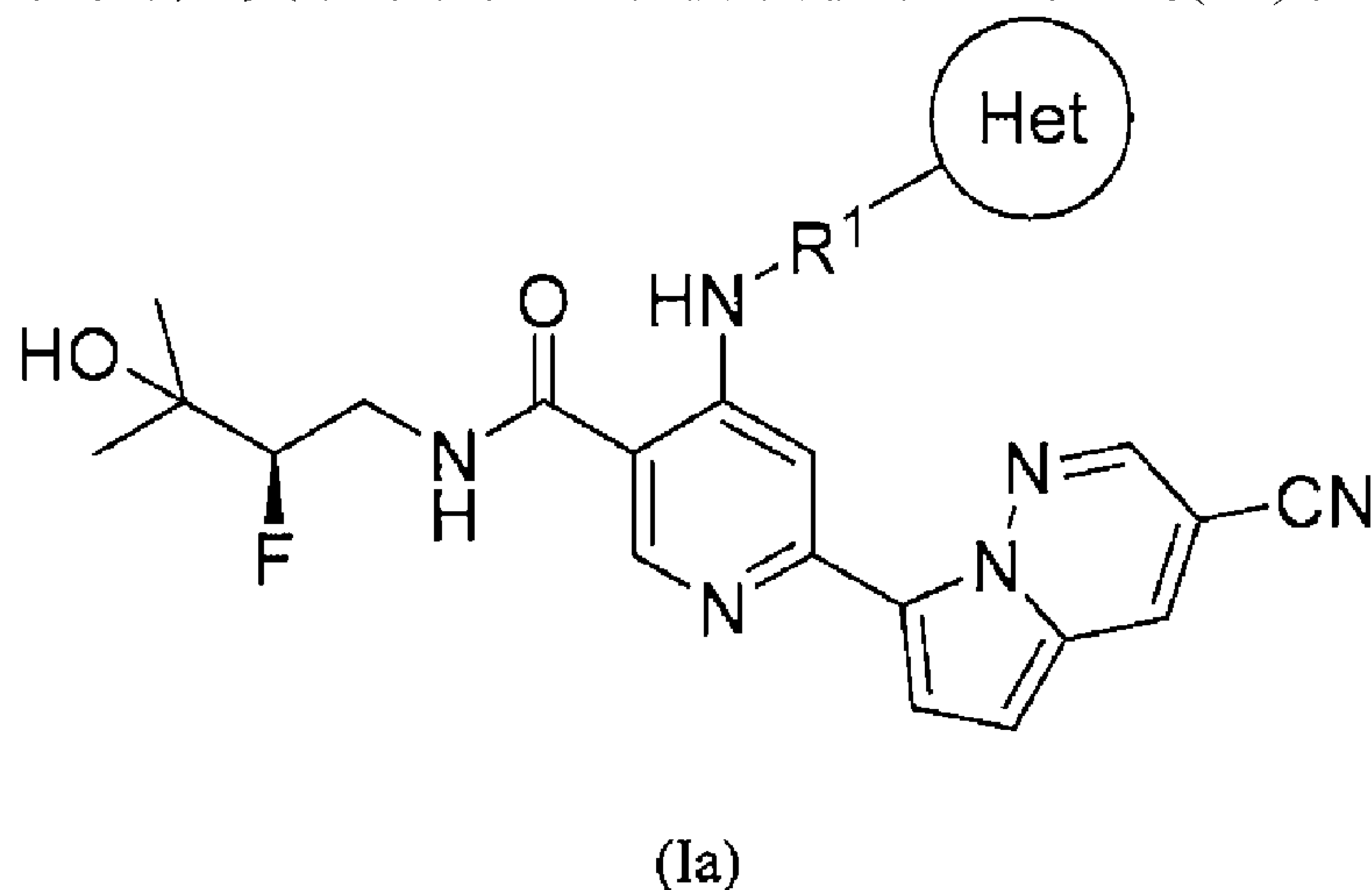
【0024】 在另一實施例中， R^2 為視情況經 Z^1 取代之 C_{3-10} 環烷基。

【0025】 在另一實施例中， R^2 為視情況經-OH、- $N(R^{12})C(O)(R^{12})$ 、- $N(R^{12})C(O)O(R^{12})$ 或- $C(O)N(R^{12})$ (R^{12})取代之 C_{3-8} 環烷基。

【0026】 在實施例中， X^1 為F。

【0027】 在實施例中，Y為CN。

【0028】 在其他實施例中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



其中，

R^1 選自視情況經 X^1 取代之 C_{3-10} 環烷基及視情況經 X^1 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^1 獨立地為側氧基、鹵基、-CN、 C_{1-9} 烷基及 C_{3-15} 環烷基；

「Het」選自視情況經 X^2 取代之5員至10員雜芳基及視情況經 X^2 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^2 選自側氧基、鹵基、 N_3 、-CN、 C_{1-9} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、-O- R^{12} 、

C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆烷基醚、-OC(O)R¹²、-OC(O)OR¹²、-OC(O)-N(R¹²)(R¹²)及-C(O)N(R¹²)(R¹²)，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基或雜環基視情況經Z^{1a}取代；

各Z^{1a}獨立地為側氧基、鹵基、-NO₂、-CN、-N₃、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)O-R¹²、-C(O)N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)₂(R¹²)⁺、-N(R¹²)-C(O)R¹²、-N(R¹²)C(O)O(R¹²)、-N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)S(O)₂(R¹²)、-N(R¹²)S(O)₂-N(R¹²)(R¹²)、-N(R¹²)S(O)₂O(R¹²)、-OC(O)R¹²、-OC(O)OR¹²、-OC(O)-N(R¹²)(R¹²)、-Si(R¹²)₃、-S-R¹²、-S(O)R¹²、-S(O)(NH)R¹²、-S(O)₂R¹²或-S(O)₂N(R¹²)(R¹²)；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經Z^{1b}取代；

各R¹²獨立地為H、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經Z^{1a}取代；

各Z^{1b}獨立地為側氧基、羥基、鹵基、-NO₂、-N₃、-CN、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O(C₁₋₉烷基)、-O(C₂₋₆烯基)、-O(C₂₋₆炔基)、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-NH(C₂₋₆烯基)、-NH(C₂₋₆炔基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)

基)₂、-N(C₂₋₆烯基)₂、-N(C₂₋₆炔基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-N(C₁₋₈鹵烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(雜芳基)₂、-N(雜環基)₂、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅環烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆烯基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆炔基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅環烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₁₋₈鹵烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(芳基)、-N(C₁₋₉烷基)(雜芳基)、-N(C₁₋₉烷基)(雜環基)、-C(O)(C₁₋₉烷基)、-C(O)(C₂₋₆烯基)、-C(O)(C₂₋₆炔基)、-C(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C₁₋₉烷基)、-C(O)O(C₂₋₆烯基)、-C(O)O(C₂₋₆炔基)、-C(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₉烷基)、-C(O)NH(C₂₋₆烯基)、-C(O)NH(C₂₋₆炔基)、-C(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₉烷基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₂₋₆烯基)₂、-C(O)N(C₂₋₆炔基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₈鹵烷基)₂、-C(O)N(芳基)₂、-C(O)N(雜芳基)₂、-C(O)N(雜環基)₂、-NHC(O)(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(雜芳基)、-NHC(O)NH(雜環基)、-SH、-S(C₁₋₉烷基)、-S(C₂₋₆烯基)、-S(C₂₋₆

炔基)、-S(C₃₋₁₅環烷基)、-S(C₁₋₈鹵烷基)、-S(芳基)、-S(雜芳基)、-S(雜環基)、-NHS(O)(C₁₋₉烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)N(C₁₋₉烷基)₂、-S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(C₂₋₆烯基)、-S(O)(C₂₋₆炔基)、-S(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(雜芳基)、-S(O)(雜環基)、-S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₂₋₆烯基)、-S(O)₂(C₂₋₆炔基)、-S(O)₂(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)₂(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(雜芳基)、-S(O)₂(雜環基)、-S(O)₂NH(C₁₋₉烷基)或-S(O)₂N(C₁₋₉烷基)₂；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經一或多個鹵基、C₁₋₉烷基、C₁₋₈鹵烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)₂(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(雜芳基)、-S(O)₂(雜環基)、-S(O)₂NH(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₉烷基)₂、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)或-O(C₁₋₉烷基)取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物。

【0029】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)或(Ia)之化合物或

其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0030】 本發明亦提供一種治療有需要治療之患者之發炎性病況的方法。該方法包含向該患者投與治療有效量的如上文所描述之式(I)或(Ia)之化合物。在另一實施例中，該方法包含向對其有需要之患者投與包含式(I)或(Ia)之治療有效化合物的組合物。

【0031】 在一些實施例中，發炎性病況選自發炎性腸病(IBD)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、乾癬或類風濕性關節炎。

【實施方式】

【0032】

定義

以下描述闡述例示性方法、參數及其類似者。然而，應認識到，此描述並不意欲作為對本發明之範疇的限制，實情為提供此描述以作為例示性實施例之描述。

【0033】 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言， $-C(O)NH_2$ 經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線為出於方便之目的；可在具有或不具有一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。穿過結構中之線所畫之波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

【0034】 前綴「C_{u-v}」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C₁₋₆烷基」指示該烷基具有1至6個碳原子。

【0035】 本文中對「約」某一值或參數之提及包括(且描述)針對該

值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。又，術語「約X」包括「X」之描述。此外，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包括複數個參考物。由此，例如，對「該化合物」之提及包括複數個此化合物，且對「該分析」之提及包括對一或多個分析及熟習此項技術者已知之其等效物之提及。

【0036】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，烷基具有1至20個碳原子(亦即 C_{1-20} 烷基)、1至8個碳原子(亦即 C_{1-8} 烷基)、1至6個碳原子(亦即 C_{1-6} 烷基)或1至4個碳原子(亦即 C_{1-4} 烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別具有特定數目個碳之烷基殘餘時，可以涵蓋具有該數目個碳之所有位置異構體；因此，例如，「丁基」包括正丁基(亦即， $-(CH_2)_3CH_3$)、第二丁基(亦即， $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即， $-CH_2CH(CH_3)_2$)及第三丁基(亦即， $-C(CH_3)_3$)；且「丙基」包括正丙基(亦即， $-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即， $-CH(CH_3)_2$)。

【0037】「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即 C_{2-20} 烯基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 烯基)之烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0038】「炔基」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原

子(亦即 C_{2-20} 炔基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 炔基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 炔基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 炔基)之烷基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0039】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0040】「鹵烷氧基」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基。

【0041】「烷硫基」係指基團「烷基-S-」。

【0042】「胺基」係指基團- NR^yR^y ，其中各 R^y 獨立地選自由氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、環烷基或雜芳基組成之群，如本文所定義，其中之每一者視情況經取代。

【0043】「芳基」係指具有單個環(例如，單環)或多個環(例如，雙環或三環)之包括稠合系統之芳族碳環基。如本文所使用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即 C_{6-20} 芳基)、6至12個環碳原子(亦即 C_{6-12} 芳基)或6至10個環碳原子(亦即 C_{6-10} 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基無論如何不涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統為雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統為雜環基。

【0044】「氰基」係指基團-CN。

【0045】「酮基」或「側氧基」係指基團=O。

【0046】「胺甲醯基」係指以下兩者：基團-O-C(O) NR^yR^z 之「O-胺甲醯基」基團及指代基團- $NR^yC(O)OR^z$ 之「N-胺甲醯基」基團，其中

R^y 及 R^z 獨立地選自由氫、烷基、芳基、鹵烷基或雜芳基組成之群；其中之每一者可視情況經取代。

【0047】「羧基」係指 $-C(O)OH$ 。

【0048】「酯」係指 $-OC(O)R$ 及 $-C(O)OR$ 兩者，其中 R 為取代基；如本文所定義，其中之每一者可視情況經取代。

【0049】「環烷基」係指具有單個環或多個環(包括稠合、橋連及螺環系統)之飽和或部分不飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之環狀基團)。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即 C_{3-20} 環烷基)、3至12個環碳原子(亦即 C_{3-12} 環烷基)、3至10個環碳原子(亦即 C_{3-10} 環烷基)、3至8個環碳原子(亦即 C_{3-8} 環烷基)或3至6個環碳原子(亦即 C_{3-6} 環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0050】「鹵素」或「鹵基」包括氟基、氯基、溴基及碘基。「鹵烷基」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換之非分支鏈或分支鏈烷基。舉例而言，在殘基經多於一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目的前綴來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二(di)」)或三個(「三(tri)」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基($-CHF_2$)及三氟甲基($-CF_3$)。

【0051】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換之烷基。術語「雜烷基」包括具有碳原子及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不

限於) -NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-及其類似基團，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環基，其中之每一者可視情況經取代。雜烷基之實例包括-OCH₃、-CH₂OCH₃、-SCH₃、-CH₂SCH₃、-NRCH₃及-CH₂NRCH₃，其中R為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基或雜芳基，其中之每一者可視情況經取代。如本文中所使用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；以及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0052】 「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠合環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即C₁₋₂₀雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即C₃₋₁₂雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即C₃₋₈雜芳基)；及獨立地選自氮、氧及硫之1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、嗒咭基、苯并噻唑基及吡唑基。稠合雜芳基環之實例包括(但不限於)苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中雜芳基可經由稠合系統之任一環鍵結。具有單個或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳族環被視為雜芳基，而不考慮與分子之其餘部分之連接如何(亦即經由稠合環中之任一者連接)。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0053】 「雜環基」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的飽和或不飽和環烷基。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之雜環基)、雙環雜環基、橋連雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為單環或多環，其中多環可為稠合環、橋連環或螺環。含

有至少一個雜原子之任何非芳族環被視為雜環基，而不考慮連接如何(亦即可經由碳原子或雜原子鍵結)。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合，而不考慮與分子之其餘部分之連接如何。如本文中所使用，雜環基具有4至20個環原子(亦即4至20員雜環基)、4至12個環原子(亦即4至12員雜環基)、4至10個環原子(亦即4至10員雜環基)、4至8個環原子(亦即4至8員雜環基)或4至6個環碳原子(亦即4至6員雜環基)；具有獨立地選自氮、硫或氧之1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜環基可含有一或多個側氧基及/或硫酮基。雜環基之實例包括吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、二氧戊環基、氮雜環丁烷基(azetidiny)l、硫代嗎啉基、4員至7員磺內醯胺、4員至7員環狀胺基甲酸酯、4員至7員環狀碳酸酯、4員至7員環狀硫化物及嗎啉基。如本文中所使用，術語「橋連雜環基」係指連接在一或多個(例如，1個或2個)四員至十員環狀部分具有至少一個雜原子之雜環基的兩個不相鄰原子上的四員至十員環狀部分，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，橋連雜環基包括雙環及三環之環系統。如本文中亦使用，術語「螺雜環基」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個其他環之環系統，其中該一或多個其他環為三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為三員至十員雜環基之原子。螺旋雜環基環之實例包括雙環及三環式環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環之實例包括(但不限於) 1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-側氧基-1,2-二氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基及異

吡啶基，其中該雜環基可經由稠合系統之任一環鍵結。如本文中所使用，雙環雜環基為連接在另一環狀基團之兩點處的雜環基，其中該另一環狀基團自身可為雜環基或為碳環基。

【0054】如本文所使用，術語「含氮或硫之雜環基」意謂環結構內含有至少一個氮原子或至少一個硫原子或含有氮原子及硫原子兩者之雜環基部分。應理解，除氮原子、硫原子或其組合外，可存在包括氧原子之其他雜原子。含氮或硫之雜環基的實例包括嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑基、異噻唑基、噁唑啉酮1,2二硫雜環戊烯基、哌啶基、哌嗪基以及其類似基團。

【0055】「羥基(hydroxy或hydroxyl)」係指基團-OH。「羥烷基」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經羥基置換之非分支鏈或分支鏈烷基。

【0056】「硝基」係指基團-NO₂。

【0057】「磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R為取代基或經定義基團。

【0058】「烷基磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R為取代基或經定義基團。

【0059】「烷基亞磺醯基」係指基團-S(O)R，其中R為取代基或經定義基團。

【0060】「硫氰酸根」係指-SCN。

【0061】「硫醇基」係指基團-SR，其中R為取代基或經定義基團。

【0062】「硫酮基」或「硫酮」係指基團(=S)或(S)。

【0063】可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價

「烷基」、二價「芳基」等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」、「伸芳基(arylene或arylenyl)」。

此外，除非另外明確指示，否則基團之組合在本文中被稱為一個部分，例如芳烷基，最後提及之基團含有將該部分連接至分子之其餘部分的原子。

【0064】 術語「視情況的」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」係指指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可經除氫以外之部分置換或可不經置換。「視情況經取代」可為零至最大數目個可能取代物，且每次出現為獨立的。當使用術語「經取代」時，則在指定取代基之可取代氫原子處進行彼取代。視情況存在之取代可與(所需要之)取代相同或不同。

【0065】 當部分「視情況經取代」且提及諸如任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」或「雜芳基」之一般術語時，則該一般術語可以指任何確切敘述前在詞之術語，諸如(C₁₋₃烷基)、(C₄₋₆烷基)、-O(C₁₋₄烷基)、(C₃₋₁₀環烷基)、O-(C₃₋₁₀環烷基)及類似基團。舉例而言，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基以及類似基團。另外，術語「任何雜環基」包括術語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧雜環丁烷基、四氫吡喃基、嗎啉基、哌啶基以及類似基團。以相同方式，術語「任何雜芳基」包括術語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶以及類似基團。

【0066】 化合物中之一些以互變異構體之形式存在。互變異構體彼此處於平衡。舉例而言，含醯胺化合物可與亞胺酸互變異構體平衡存在。

不論展示何種互變異構體且不論互變異構體之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者將化合物均理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構體兩者。因此，含醯胺化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構體。同樣，含亞胺酸化合物應理解為包括其醯胺互變異構體。

【0067】 本文中所給出之任何式或結構亦意欲表示化合物的未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給定之式所描繪之結構，其例外之處在於一或多個原子經具有經選擇之原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ^2H (氘，D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。經各種同位素標記之本發明化合物係例如其中併入諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之放射性同位素的彼等化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影法(positron emission tomography, PET)或單光子發射計算機斷層攝影法(single-photon emission computed tomography, SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析或用於患者之放射性治療。

【0068】 本發明亦包括式(I)化合物之「氘化類似物」，其中連接至碳原子之1至n個氫經氘置換，其中n為分子中氫之數目。此等化合物展現增加之代謝抗性，且因此適用於在向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何式(I)化合物之半衰期。參見例如，Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此等化合物藉由此項技術中熟知之手段來合成，例如藉由使用其中一或多個氫已由氘置換之起始物質。

【0069】 本發明之經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性而產生之某些治療性優點，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。經¹⁸F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下文所描述之流程或實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，氘被視為式I化合物中之取代基。

【0070】 可藉由同位素增濃因素來定義此較重同位素(確切而言氘)之濃度。在本發明化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置被特定指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明化合物中，特定指定為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

【0071】 在許多情況下，本發明化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0072】 亦提供本文中所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多晶型物及前藥。「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指適用於製備適合於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物的化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質。

【0073】 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」包括例如與無機

酸所成之鹽及與有機酸所成之鹽。另外，若本文中所描述之化合物以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸鹽之溶液鹼化來獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，則可根據自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將該游離鹼溶解於適合之有機溶劑中且用酸處理該溶液來產生加成鹽，尤其醫藥學上可接受之加成鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒性醫藥學上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似者之鹽。同樣，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級胺、二級胺及三級胺之鹽，該等胺諸如烷基胺(亦即， NH_2 (烷基))、二烷基胺(亦即， HN (烷基) $_2$)、三烷基胺(亦即， N (烷基) $_3$)、經取代之烷基胺(亦即， NH_2 (經取代之烷基))、二(經取代之烷基)胺(亦即， HN (經取代之烷基) $_2$)、三(經取代之烷基)胺(亦即， N (經取代之烷基) $_3$)、烯基胺(亦即， NH_2 (烯基))、二烯基胺(亦即， HN (烯基) $_2$)、三烯基胺(亦即， N (烯基) $_3$)、經取代之烯基胺(亦即， NH_2 (經取代之烯基))、二(經取代之烯基)胺(亦即， HN (經取代之烯基) $_2$)、三(經取代之烯基)胺(亦即， N (經取代之烯基) $_3$)、單環烷基胺、二環烷基胺或三環烷基胺(亦即， NH_2 (環烷基)、 HN (環烷基) $_2$ 、 N (環烷基) $_3$)、單芳基胺、二芳基胺或三芳基胺(亦即， NH_2 (芳基)、 HN (芳基) $_2$ 、 N (芳基) $_3$)或混合胺等。僅舉例而言，適合胺之特定實例包括異丙胺、三

甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、哌啶、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及其類似者。

【0074】術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經一或多個除氫以外之取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、迭氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸根、硫醇、硫酮或其組合。藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等等)定義取代基所獲得之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另外指出，否則本文中所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代之芳基連續取代經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此等不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文中所定義之其他化學基團。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。舉例而言，在一些實施例中，術語「經取代之烷基」係指具有一或多個取代基之烷基，該等取代基包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之每一者

均經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之每一者未經取代。熟習此項技術者將認識到，應選擇本文中之通式化合物之取代基及其他部分以提供足夠穩定的化合物，從而提供醫藥學上適用之化合物，其可調配成可接受地穩定的醫藥組合物。預期具有此穩定性之化合物屬於本發明之範疇內。熟習此項技術者應理解，上文所描述之定義與取代基之任何組合不應產生不可操作的物種或化合物。

【0075】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及其類似者。此等介質及藥劑用於醫藥學上之活性物質的用途為此項技術中所熟知。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組合物中。補充活性成分亦可併入組合物中。

【0076】 「溶劑合物」藉由溶劑與化合物之相互作用形成。亦提供本文所描述之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文中所描述之化合物之水合物。

【0077】
組合

藉由投與本發明之IRAK4抑制劑治療的患者通常出現得益於用其他治療劑進行治療的疾病或病況。此等疾病或病況可具有發炎性質或可與癌症、代謝障礙、腸胃病症以及其類似者有關。因此，本發明之一個態樣為一種治療發炎相關之疾病或病況或者代謝病症、腸胃病症或癌症以及其類似者的方法，該方法包含向有需要之個體(尤其人類個體)組合投與本發明

之化合物與適用於治療此疾病之一或多種化合物。

【0078】 在一些實施例中，本發明化合物與其他一或多種活性成分共同調配。在一些實施例中，大約在相同時間以各別劑型投與其他活性成分。在一些實施例中，依序投與其他活性成分，且可相對於本發明化合物在不同時間投與其他活性成分。

【0079】

用於發炎性疾病及病況之組合

舉例而言，本發明化合物可與以下中之一或多者組合：5-脂肪加氧酶抑制劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑、ACTH受體促效劑、活化素受體拮抗劑、醯基轉移酶抑制劑、促腎上腺皮質激素配位體、AKT1基因抑制劑、鹼性磷酸酶調節劑、鹼性磷酸酶刺激劑、雄激素受體促效劑、脂蛋白元C3拮抗劑、ASK1激酶抑制劑、殺菌通透性蛋白質刺激劑、 β 腎上腺素受體拮抗劑、 β -葡萄糖醛酸酶抑制劑、B淋巴球抗原CD20抑制劑、緩激肽受體調節劑、BTK激酶抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、鈣通道抑制劑、大麻素CB1受體調節劑、大麻素CB2受體調節劑、大麻素受體拮抗劑、大麻素受體調節劑、卡斯蛋白酶抑制劑、組織蛋白酶S抑制劑、CCN蛋白質刺激劑、CCR3趨化激素拮抗劑、CCR5趨化激素拮抗劑、CCR9趨化激素拮抗劑、CD3調節劑、CD40配位體抑制劑、CD40配位體受體拮抗劑、CD49b拮抗劑、CD49d拮抗劑、CD89促效劑、細胞黏著分子抑制劑、趨化激素CXC配位體抑制劑、CHST15基因抑制劑、膠原蛋白調節劑、CSF-1促效劑、CSF-1拮抗劑、CXC10趨化激素配位體抑制劑、CXCR2趨化激素拮抗劑、環狀GMP磷酸二酯酶抑制劑、環加氧酶2抑制劑、環加氧酶抑制劑、環加氧酶刺激劑、細胞色素P450

3A4抑制劑、細胞毒性T淋巴球蛋白質-4刺激劑、二氫神經醯胺 δ 4去飽和酶抑制劑、二氫乳清酸去氫酶抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、DPP-4抑制劑、EGFR家族酪胺酸激酶受體調節劑、嗜伊紅血球過氧化酶抑制劑、伊紅趨素配位體抑制劑、EP4前列腺素受體促效劑、表皮生長因子促效劑、表皮生長因子配位體、雌激素受體 β 促效劑、因子XIII促效劑、FGF-10配位體、FGF2受體促效劑、弗拉塔凱(Fractalkine)配位體抑制劑、游離脂肪酸受體2拮抗劑、FXR促效劑、GATA 3轉錄因子抑制劑、類升糖素肽1促效劑、類升糖素肽2促效劑、糖皮質激素促效劑、GM-CSF受體促效劑、G蛋白偶聯受體84拮抗劑、鳥苷酸環化酶受體促效劑、組織胺H2受體拮抗劑、組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、HLA II類抗原調節劑、水解酶抑制劑、HSD17 β 13抑制劑、ICAM1基因抑制劑、ICAM-1抑制劑、IL1基因抑制劑、IL-10促效劑、IL10基因刺激劑、IL-11促效劑、IL-12拮抗劑、IL12基因抑制劑、IL-13拮抗劑、IL-17拮抗劑、IL-2拮抗劑、IL-2受體 α 次單元抑制劑、IL-21拮抗劑、IL-23拮抗劑、IL-6拮抗劑、IL6基因抑制劑、IL-6受體調節劑、IL-7拮抗劑、IL-8拮抗劑、免疫球蛋白G1促效劑、免疫球蛋白G2調節劑、肌苷單磷酸去氫酶抑制劑、胰島素增感劑、整合素 α -4/ β -1拮抗劑、整合素 α -4/ β -7拮抗劑、整合素 α -E拮抗劑、整合素拮抗劑、整合素 β -7拮抗劑、干擾素 β 配位體、介白素17E配位體抑制劑、介白素配位體抑制劑、介白素受體17A拮抗劑、介白素受體17B拮抗劑、介白素-1 β 配位體、介白素-1 β 配位體調節劑、介白素-6配位體抑制劑、JAK酪胺酸激酶抑制劑、Jak1酪胺酸激酶抑制劑、JAK2基因抑制劑、Jak3酪胺酸激酶抑制劑、Jun N端激酶抑制劑、LanC樣蛋白2調節劑、白三烯BLT受體拮抗劑、脂肪加氧酶調節劑、L-選擇素

拮抗劑、MAdCAM抑制劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、基質金屬蛋白酶調節劑、黑皮質素促效劑、膜銅胺氧化酶抑制劑(Membrane copper amine oxidase inhibitor)、金屬蛋白酶-2抑制劑、金屬蛋白酶-9抑制劑、MIP 3 α 配位體抑制劑、粒線體10 kDa熱休克蛋白刺激劑、單核球分化抗原CD14抑制劑、mTOR抑制劑、黏蛋白刺激劑、NAD依賴性脫乙酰基酶長壽蛋白(sirtuin)-1刺激劑、利尿鈉肽受體C促效劑、神經調節蛋白-4配位體、菸鹼乙酰膽鹼受體促效劑、菸鹼ACh受體 α 4次單元調節劑、菸鹼ACh受體 α 7次單元刺激劑、菸鹼ACh受體 β 2次單元調節劑、NK1受體拮抗劑、NKG2 D活化性NK受體拮抗劑、核因子 κ B抑制劑、類鴉片生長因子受體促效劑、類鴉片受體拮抗劑、類鴉片受體 δ 拮抗劑、氧化還原酶抑制劑、P2X7嘌呤受體促效劑、p38 MAP激酶抑制劑、PARP抑制劑、PDE 4抑制劑、PDGF受體促效劑、噬菌作用刺激肽(Phagocytosis stimulating peptide)調節劑、磷酸MurNAc五肽轉移酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、血小板活化性因子受體拮抗劑、鉀通道抑制劑、PPAR α 促效劑、PPAR δ 促效劑、PPAR γ 促效劑、蛋白CVR61刺激劑、蛋白fimH抑制劑、蛋白激酶C α 抑制劑、蛋白激酶C β 抑制劑、蛋白激酶C δ 抑制劑、蛋白激酶C ϵ 抑制劑、蛋白激酶C η 抑制劑、蛋白激酶C θ 抑制劑、蛋白激酶G抑制劑、蛋白激酶抑制劑、P-選擇素糖蛋白配位體-1抑制劑、PurH嘌呤生物合成蛋白抑制劑、視黃酸受體 α 促效劑、視黃酸受體 β 促效劑、類視黃素受體促效劑、RNA聚合酶抑制劑、SMAD-7抑制劑、鈉通道抑制劑、生長抑素受體促效劑、神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶1刺激劑、神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶調節劑、神經鞘胺醇激酶1抑制劑、神經鞘胺醇激酶2抑制劑、神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1促效劑、神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1拮抗劑、神經鞘胺醇-

1-磷酸酯受體-1調節劑、神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-5調節劑、STAT3基因抑制劑、STAT-3抑制劑、STAT-4抑制劑、幹細胞抗原-1抑制劑、超氧化物歧化酶調節劑、超氧化物歧化酶刺激劑、SYK激酶抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、TGF β 1配位體抑制劑、胸腺(九)肽(Thymulin)促效劑、THR- β 促效劑、TLR-2拮抗劑、TLR-4拮抗劑、TLR-9促效劑、TNF α 配位體抑制劑、TNF α 配位體調節劑、TNF拮抗劑、TPL2激酶抑制劑、車軸草因子(Trefoil factor)調節劑、類胰蛋白酶抑制劑、色胺酸5-羥化酶抑制劑、腫瘤壞死因子14配位體調節劑、TYK2激酶抑制劑、I型TNF受體拮抗劑、II型TNF受體調節劑、非特定生長因子受體調節劑、香草精類(Vanilloid) VR1促效劑、維生素D3受體促效劑、連蛋白(Zonulin)抑制劑、阿巴西普(abatacept)；乙醯化甘露聚糖(acemannan)；阿達木單抗(adalimumab)；DCCT-10；阿普司特(apremilast)；AST-120；巴柳氮(balsalazide)；巴柳氮鈉；巴利昔單抗(basiliximab)；二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)；布地奈德(budesonide)；D-9421；布地奈德MMX；卡曲得考(catridecacog)；聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)；丁酸梭菌；依那西普(etanercept)；芬戈莫德(fingolimod)；乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)；戈利木單抗(golimumab)；英利昔單抗(infliximab)；英利昔單抗生物類似藥；英利昔單抗後續生物製劑；干擾素 β -1a；來那度胺(lenalidomide)；美色拉嗪(mesalazine)；GED-0001；AJG-501；乙酸米特法林(metenkefalin acetate)聯合乙酸崔得卡泰德(tridecactide acetat)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；納曲酮(naltrexone)；那他珠單抗(natalizumab)；硝唑尼特(nitazoxanide)；奧色拉嗪(olsalazine)；奧普瑞

介白素(oprelvekin)；丙醯基-L-肉鹼；重組型干擾素 β -1a；瑞米斯特舍-L (remestemcel-L)；利福昔明(rifaximin)；利妥昔單抗(rituximab)；羅比卡因(ropivacaine)；羅格列酮(rosiglitazone)；沙格司亭(sargramostim)；塞庫金單抗(secukinumab)；SPD-480；他克莫司(tacrolimus)；他米巴洛汀(tamibarotene)；替度魯肽(teduglutide)；撒利多胺(thalidomide)；托西利單抗(tocilizumab)；RO-4877533；托法替尼(tofacitinib)；CP-690550；豬鞭蟲卵(Trichuris suis ova)；ASP-1002；優特克單抗(ustekinumab)；纈更昔洛韋(valganciclovir)；維多珠單抗(vedolizumab)；齊留通(zileuton)；抗CD3顯影劑(抗體片段，癌症/自體免疫疾病)，ImaginAb；AVX-470；環孢菌素；CXCR1/2配位體mAb (immunology)，Eli Lilly；FFP-102；GSK-3050002；INN-108；IR-777；SGM-1019；peg-伊洛介白素(peg-ilodecakin)；PF-06480605；PF-06651600；SER-287；Syn-1002；塞坦尼克(Thetanix)；耐受性樹突細胞治療劑；TOP-1288；VBY-036；VBY-129；946414-98-8；BMS-936557；99mTc-磷脂結合蛋白(annexin) V-128；ABC-294640；阿布里單抗(abrilumab)；安雷圭兒(Alequel)；AMG-139；阿米斯利莫(amiselimod)；APD-334；ASP-3291；二丙酸倍氯米松；柏替木單抗(bertilimumab)；環孢菌素；克萊贊珠單抗(clazakizumab)；DLX-105；多卡納來(dolcanatide)；E-6011；ETX-201；FFP-104；費戈替尼(filgotinib)；佛拉單抗(foralumab)；GED-0507-34-Levo；吉韋諾他(givinostat)；GLPG-0974；GLPG-1205；伊伯洛斯特N (iberogast N) (潰瘍性結腸炎)，Bayer；BAY98-7410；INV-103；JNJ-40346527；K(D)PT；KAG-308；KHK-4083；KRP-203；乙酸拉瑞唑來(larazotide acetate)；CB-01-05-MMX；LY-

3074828；美色拉嗪(mesalamine)聯合N-乙醯半胱胺酸；米迪斯馬思(midismase)；莫拉司亭(molgramostim)後續生物製劑聯合磷黴素聯合卡巴盤尼姆(carbapenem)，Reponex；多能成體祖細胞治療劑(局部缺血/腦性麻痺)，Athersys/Healios；NN-8828；奧諾奇單抗(olokizumab)；OvaSave；P-28-GST；PDA-002；PF-4236921；PF-547659；潑尼龍(prednisolone)；PUR-0110；QBECO；RBX-2660；改變用途之納曲酮；JKB-122；SB-012；索塔妥林(sotrastaurin)；STNM-01；TAK-114；替托司特(tetomilast)；Debio-0512；TRK-170；TRX-318；維特立珠單抗(vatelizumab)；VB-201；ZP-1848；珠卡塞辛(zucapsaicin)；ABT-494；阿利卡弗森(alicaforsen)；阿莫品(Ampion)；BI-655066；貝伐珠單抗(briakinumab)；大麻二酚；甲基卡羅特斯特(carotegast methyl)；可比托利莫(cobitolimod)；地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)；惡拉菲諾(elafibranor)；艾托珠單抗(etrolizumab)；GS-5745；HMPL-004；LP-02；美色拉嗪；甲硝噻唑莫戈森(metronidazole mongersen)；奧克珠單抗(ocrelizumab)；奧紮尼莫(ozanimod)；皮非替尼(peficitinib)；RHB-104；利福昔明；替爪奇單抗(tildrakizumab)；塔羅金單抗(tralokinumab)；布羅達單抗(brodalumab)；拉喹莫德(laquininimod)；普卡那肽(plecanatide)；特羅斯坦惡普拉(telotristat etiprate)；英利昔單抗生物類似藥，Samsung Bioepis；AZD-058；以及利福布汀(rifabutin)聯合克拉黴素(clarithromycin)且進一步聯合氯法齊明(clofazimine)。

【0080】另外，化合物類別及化合物之以下非窮盡性清單可與本發明化合物組合：5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如齊留通、以他洛茨(etalocibm)

FPL-64170、E-3040及BU-4601A；乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如BL-7040；ACTH受體促效劑，諸如乙酸米特法林聯合乙酸崔得卡泰德及FAR-404；活化素受體拮抗劑，諸如卵泡抑素；醯基轉移酶抑制劑，諸如AZD-0585；促腎上腺皮質激素配位體，諸如乙酸米特法林聯合乙酸崔得卡泰德及FAR-404；AKT1基因抑制劑，諸如維多路地(vidofludimus)；鹼性磷酸酶調節劑，諸如重組人鹼性磷酸酶(口服，潰瘍性結腸炎)，AM-Pharma；鹼性磷酸酶刺激劑，諸如牛鹼性磷酸酶；雄激素受體促效劑，諸如PB-005；脂蛋白元C3拮抗劑，諸如AZD-0585；殺菌通透性蛋白刺激劑，諸如奧培巴康(opebacan)； β 腎上腺素受體拮抗劑，諸如NM-001； β 葡萄糖醛酸酶抑制劑，諸如KD-018；B淋巴球抗原CD20抑制劑，諸如奧克珠單抗、利妥昔單抗；緩激肽受體調節劑，諸如吉韋諾他；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如他克莫司、環孢菌素；鈣通道抑制劑，諸如克黴唑(clotrimazole)；大麻素CB1受體調節劑，諸如GWP42003-P、大麻二酚；大麻素CB2受體調節劑，諸如GWP42003-P、大麻二酚；大麻素受體拮抗劑，諸如芬戈莫德；大麻素受體調節劑，諸如GWP42003-P、大麻二酚；組織蛋白酶S抑制劑，諸如VBY-129、VBY-036；CCN蛋白刺激劑，諸如CSA-13；CCR3趨化激素拮抗劑，諸如柏替木單抗；CCR5趨化激素拮抗劑，諸如HGS-1025；CCR9趨化激素拮抗劑，諸如MLN-3126、維色隆(vercirnon)、CCX-025；CD3調節劑，諸如維西珠單抗；CD40配位體抑制劑，諸如FFP-104；CD40配位體受體拮抗劑，諸如FFP-104、FFP-102、托珠單抗；CD49b拮抗劑，諸如維特立珠單抗；CD49d拮抗劑，諸如ELND-004；CD89促效劑，諸如HF-1020；細胞黏著分子抑制劑，諸如那他珠單抗、阿利卡弗森(靜脈內)、ASP-2002、ISIS-2302；趨化激素

CXC配位體抑制劑，諸如CXCR1/2配位體mAb (immunology)，Eli Lilly；CHST15基因抑制劑，諸如STNM-01；膠原蛋白調節劑，諸如脂肪衍生之幹細胞治療劑(Celution系統)、塞托瑞(Cytori)、DCCT-10；CSF-1促效劑，諸如沙格司亭、莫拉司亭後續生物製劑聯合磷黴素聯合卡巴盤尼姆(腸內，克羅恩氏病(Crohn's disease))，Reponex；CSF-1拮抗劑，諸如JNJ-40346527；CXC10趨化激素配位體抑制劑，諸如946414-98-8、BMS-936557；CXCR2趨化激素拮抗劑，諸如惡魯立辛(elubrixin)；環狀GMP磷酸二酯酶抑制劑，諸如CEL-031；環加氧酶2抑制劑，諸如P-54；環加氧酶抑制劑，諸如美色拉嗪、4-胺基水楊酸鈉、AJG-501、AGI-022；環加氧酶刺激劑，諸如尼古丁口含錠(nicotine polacrilex)；細胞色素P450 3A4抑制劑，諸如KD-018；細胞毒性T淋巴球蛋白-4刺激劑，諸如阿巴西普；二氫神經醯胺 δ 4去飽和酶抑制劑，諸如ABC-294640；二氫乳清酸去氫酶抑制劑，諸如維多路地；DNA聚合酶抑制劑，諸如纈更昔洛韋；EGFR家族酪胺酸激酶受體調節劑，諸如神經調節蛋白4 (克羅恩氏病/潰瘍性結腸炎/壞死性小腸結腸炎)，Avexegen療法/洛杉磯兒童醫院(Children's Hospital of Los Angeles)；嗜伊紅血球過氧化酶抑制劑，諸如AWEPOPD-01、AWEPO-003；伊紅趨素配位體抑制劑，諸如柏替木單抗；EP4前列腺素受體促效劑，諸如KAG-308；表皮生長因子促效劑，諸如肝素EGF樣因子，Scios Nova；表皮生長因子配位體，諸如赫伯韋斯(Hebervis)；雌激素受體 β 促效劑，諸如普林貝瑞(prinaberel)；因子XIII促效劑，諸如卡曲得考；FGF-10配位體，諸如雷匹夫明(repifermin)；FGF2受體促效劑，諸如F2A；弗拉塔凱配位體抑制劑，諸如E-6011；游離脂肪酸受體2拮抗劑，諸如GLPG-0974；GATA 3

轉錄因子抑制劑，諸如SB-012；類升糖素肽2促效劑，諸如替度魯肽、ZP-1848、NB-1002；糖皮質激素促效劑，諸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、地塞米松磷酸鈉、AJG-511、DOR-201、D-9421-C；GM-CSF受體促效劑，諸如沙格司亭、莫拉司亭後續生物製劑聯合磷黴素聯合卡巴盤尼姆(腸內，克羅恩氏病)，Reponex；G蛋白偶聯受體84拮抗劑，諸如GLPG-1205；鳥苷酸環化酶受體促效劑，諸如多卡納來、SP-333；組織胺H2受體拮抗劑，諸如鉍，Medeva；組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑，諸如TIP60抑制劑(潰瘍性結腸炎/發炎性腸道疾病/自身免疫疾病)，賓夕法尼亞州大學(University of Pennsylvania)；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑，諸如吉韋諾他；HLA II類抗原調節劑，諸如HLA II類蛋白調節劑(克羅恩氏病)，Nextera AS；水解酶抑制劑，諸如SC-56938；ICAM1基因抑制劑，諸如阿利卡弗森；ICAM-1抑制劑，諸如阿利卡弗森(靜脈內)、ISIS-2302；IL1基因抑制劑，諸如PLR-14；IL-10促效劑，諸如peg-伊洛白介素、AM-0010；IL10基因刺激劑，諸如基因治療劑(IL-10)，英國理工學院(Imperial College)；IL-11促效劑，諸如奧普瑞介白素、YM-294；IL-12拮抗劑，諸如優特克單抗、貝伐珠單抗、阿吡莫德(apilimod)；IL12基因抑制劑，諸如RDP-58；IL-13拮抗劑，諸如塔羅金單抗、安魯金單抗(anrakinzumab)；IL-17拮抗劑，諸如塞庫金單抗、維多路地；IL-2拮抗劑，諸如達利珠單抗(daclizumab)；IL-2受體 α 次單元抑制劑，諸如巴利昔單抗、達利珠單抗、BSX-003、Ro-34-7375；IL-21拮抗劑，諸如NN-8828、ATR-107；IL-23拮抗劑，諸如替爪奇單抗、優特克單抗、BI-655066、AMG-139、貝伐珠單抗、LY-3074828、阿吡莫德；IL-6拮抗劑，諸如托西利單抗、克萊贊珠單抗、奧諾奇單抗、HMPL-004、AMG-

220、FM-101；IL6基因抑制劑，諸如YSIL6-T-PS；IL-6受體調節劑，諸如托西利單抗；IL-7拮抗劑，諸如介白素-7受體調節劑(潰瘍性結腸炎/T細胞急性淋巴母細胞性白血病)，Effimune；IL-8拮抗劑，諸如惡魯立辛、克黴唑；免疫球蛋白G1促效劑，諸如HF-1020；免疫球蛋白G2調節劑，諸如PF-547659；肌苷單磷酸去氫酶抑制劑，諸如黴酚酸嗎啉乙酯；胰島素增感劑，諸如惡拉菲諾、羅格列酮、HE-3286、EGS-21；整合素 α -4/ β -1拮抗劑，諸如那他珠單抗、TRK-170、非拉司特(firategrast)；整合素 α -4/ β -7拮抗劑，諸如艾托珠單抗、維多珠單抗、阿布里單抗、甲基卡羅特斯特、TRK-170、非拉司特；整合素 α -E拮抗劑，諸如艾托珠單抗；整合素拮抗劑，諸如維特立珠單抗、ASP-2002；整合素 β -7拮抗劑，諸如艾托珠單抗；干擾素 β 配位體，諸如干擾素 β -1a、重組型干擾素 β -1a，Serono；介白素17E配位體抑制劑，諸如抗IL-17BR人類化抗體(肺纖維化/哮喘/潰瘍性結腸炎)，醫學研究委員會技術(Medical Research Council Technology)；介白素配位體抑制劑，諸如HE-3286；介白素受體17A拮抗劑，諸如布羅達單抗；介白素受體17B拮抗劑，諸如抗IL-17BR人類化抗體(肺纖維化/哮喘/潰瘍性結腸炎)，醫學研究委員會技術；介白素-1 β 配位體，諸如K(D)PT、PUR-0110、HMPL-004；介白素-1 β 配位體調節劑，諸如PUR-0110、HMPL-004；介白素-6配位體抑制劑，諸如PF-4236921；JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如托法替尼、皮非替尼；Jak1酪胺酸激酶抑制劑，諸如ABT-494、托法替尼、費戈替尼、皮非替尼、GLPG-0555、索西替尼(solcitinib)；JAK2基因抑制劑，諸如維多路地；Jak3酪胺酸激酶抑制劑，諸如托法替尼、皮非替尼；Jun N端激酶抑制劑，諸如塞嗎莫德(semapimod)；LanC樣蛋白2調節劑，諸如BT-11；白

三烯BLT受體拮抗劑，諸如ONO-4057、以他洛茨、SC-53228、SC-52798；脂肪加氧酶調節劑，諸如美色拉嗪；L-選擇素拮抗劑，諸如BNP-001；MAdCAM抑制劑，諸如維多珠單抗、PF-547659；基質金屬蛋白酶抑制劑，諸如D-5410；基質金屬蛋白酶調節劑，諸如D-5410；黑皮質素促效劑，諸如ASP-3291；膜銅胺氧化酶抑制劑，諸如維帕莫單抗(vepalimomab)；金屬蛋白酶-2抑制劑，諸如KD-018、RWJ-68354；金屬蛋白酶-9抑制劑，諸如GS-5745；MIP 3 α 配位體抑制劑，諸如GSK-3050002；粒線體10 kDa熱休克蛋白刺激劑，諸如INV-103；單核球分化抗原CD14抑制劑，諸如CD14抗發炎劑，Cornell；mTOR抑制劑，諸如P-2281；黏蛋白刺激劑，諸如雷巴米特(rebamipide)；NAD依賴性脫乙酰基酶長壽蛋白-1刺激劑，諸如SRT-2104；利尿鈉肽受體C促效劑，諸如普卡那肽；神經調節蛋白-4配位體，諸如神經調節蛋白4 (克羅恩氏病/潰瘍性結腸炎/壞死性小腸結腸炎)，Avexegen療法/洛杉磯兒童醫院；菸鹼乙醯膽鹼受體促效劑，諸如TC-2403、尼古丁口含錠、菸鹼；菸鹼ACh受體 α 4次單元調節劑，諸如TC-2403；菸鹼ACh受體 α 7次單元刺激劑，諸如GTS-21；菸鹼ACh受體 β 2次單元調節劑，諸如TC-2403；NK1受體拮抗劑，諸如KD-018、苯磺諾匹坦銨(nolpitantium besilate)；NKG2 D活化性NK受體拮抗劑，諸如NNC-0142-002；核因子 κ B抑制劑，諸如KD-018、可比托利莫、CSA-13、HE-3286、HMPL-004、艾瑞拉(Avrina)、美色拉嗪聯合N-乙酰半胱胺酸、P-54；類鴉片生長因子受體促效劑，諸如乙酸米特法林聯合乙酸崔得卡泰德、FAR-404；類鴉片受體拮抗劑，諸如納曲酮、IRT-103；類鴉片受體 δ 拮抗劑，諸如KD-018；氧化還原酶抑制劑，諸如奧色拉嗪；P2X7嘌呤受體促效劑，諸如吉韋諾他；p38 MAP

激酶抑制劑，諸如RDP-58、達馬莫德(doramapimod)、塞嗎莫德、RWJ-68354；PARP抑制劑，諸如EB-47、INO-1003；PDE 4抑制劑，諸如阿普司特、替托司特、CC-1088；PDGF受體促效劑，諸如奧普瑞介白素、YM-294；噬菌作用刺激肽調節劑，諸如99mTc-RP-128；磷酸MurNAc五肽轉移酶抑制劑，諸如SQ-641；磷脂酶A2抑制劑，諸如甲基伐瑞拉迪(varespladib methyl)；血小板活化性因子受體拮抗劑，諸如德色拉嗪鈉(dersalazine sodium)；鉀通道抑制劑，諸如克黴唑；PPAR α 促效劑，諸如惡拉菲諾(GFT-1007)；PPAR δ 促效劑，諸如惡拉菲諾(GFT-1007)；PPAR γ 促效劑，諸如羅格列酮、GED-0507-34-Levo、以他洛茨；蛋白CYR61刺激劑，諸如CSA-13；蛋白fimH抑制劑，諸如EB-8018；蛋白激酶C α 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶C β 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶C δ 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶C ϵ 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶C η 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶C θ 抑制劑，諸如索塔妥林(AEB-071)；蛋白激酶G抑制劑，諸如CEL-031；蛋白激酶抑制劑，諸如TOP-1288；P-選擇素醣蛋白配位體-1抑制劑，諸如SEL-K2；PurH嘌呤生物合成蛋白抑制劑，諸如黴酚酸嗎啉乙酯；視黃酸受體 α 促效劑，諸如他米巴洛汀；視黃酸受體 β 促效劑，諸如他米巴洛汀；類視黃素受體促效劑，諸如他米巴洛汀；RNA聚合酶抑制劑，諸如利福昔明；SMAD-7抑制劑，諸如莫戈森(GED-0301)；鈉通道抑制劑，諸如羅比卡因；生長抑素受體促效劑，諸如伐普肽(vapreotide)；神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶1刺激劑，諸如APD-334；神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶調節劑，諸如S1P調節劑(口服，多發性硬化/潰瘍性結腸炎/類風濕性關節炎)，Akaal Pharma；神經鞘胺醇激酶1抑制劑，

諸如ABC-294640；神經鞘胺醇激酶2抑制劑，諸如ABC-294640；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1促效劑，諸如奧紮尼莫(RPC-1063)、KRP-203；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1拮抗劑，諸如阿米斯利莫(MT-1303)；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1調節劑，諸如芬戈莫德(FTY-720)、奧紮尼莫(RPC-1063)、阿米斯利莫(MT-1303)；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體-5調節劑，諸如奧紮尼莫；STAT3基因抑制劑，諸如維多路地；STAT-3抑制劑，諸如TAK-114；STAT-4 抑制劑，諸如STAT-4反義寡核苷酸(克羅恩氏病/結腸炎)，NIAID；幹細胞抗原-1抑制劑，諸如阿莫品、DMI-9523；超氧化物歧化酶調節劑，諸如米迪斯馬思、LT-0011；超氧化物歧化酶刺激劑，諸如超氧化物歧化酶；T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑，諸如阿巴西普；TGF β 1配位體抑制劑，諸如莫戈森、GED-0301；胸腺(九)肽促效劑，諸如Syn-1002；TLR-2拮抗劑，諸如VB-201；TLR-4拮抗劑，諸如JKB-122、VB-201；TLR-9促效劑，諸如BL-7040、可比托利莫；TNF α 配位體抑制劑，諸如阿達木單抗、聚乙二醇化賽妥珠單抗、英利昔單抗生物類似藥、英利昔單抗、戈利木單抗、ISIS-104838、CSA-13、DLX-105、阿達木單抗生物類似藥、德色拉嗪鈉、Debio-0512、HMPL-004、DLX-105、英利昔單抗後續生物製劑、AZD-9773、CYT-020-TNFQb、DOM-0200；TNF α 配位體調節劑，諸如PUR-0110、CDP-571；TNF拮抗劑，諸如依那西普、聚乙二醇化賽妥珠單抗、AVX-470、奧那西普(onercept)；車軸草因子調節劑，諸如AG-012；類胰蛋白酶抑制劑，諸如APC-2059；色胺酸5-羥化酶抑制劑，諸如特羅斯坦惡普拉；腫瘤壞死因子14配位體調節劑，諸如SAR-252067；I型TNF受體拮抗劑，諸如DOM-0100；II型TNF受體調節劑，諸如依那西普；非特定生長因子受體調節

劑，諸如AP-005；香草精類VR1促效劑，諸如珠卡塞辛；維生素D3受體促效劑，諸如骨化三醇(calcitriol)；以及連蛋白抑制劑，諸如乙酸拉瑞唑來、AT-1001。

【0081】另外，化合物類別及化合物之以下非窮盡性清單可與本發明化合物組合：14-3-3蛋白 η 抑制劑、5-脂肪加氧酶抑制劑、Abl酪胺酸激酶抑制劑、ACTH受體促效劑、腺苷A3受體促效劑、腺苷脫胺酶抑制劑、ADP核糖基環化酶-1調節劑、ADP核糖基化因子6抑制劑、促腎上腺皮質激素配位體、聚蛋白聚糖酶-2抑制劑、白蛋白調節劑、AP1轉錄因子抑制劑、基礎免疫球蛋白(Basigin)抑制劑、Bcr蛋白抑制劑、B淋巴球抗原CD19抑制劑、B淋巴球抗原CD20抑制劑、B淋巴球抗原CD20調節劑、B淋巴球刺激子配位體抑制劑、緩激肽受體調節劑、BRAF基因抑制劑、分支鏈胺基酸胺基轉移酶1抑制劑、含溴區蛋白抑制劑、Btk酪胺酸激酶抑制劑、鈣黏素-11拮抗劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、鈣通道抑制劑、碳酸酐酶抑制劑、組織蛋白酶K抑制劑、組織蛋白酶S抑制劑、CCR1趨化激素拮抗劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CCR3基因調節劑、CCR5趨化激素拮抗劑、CD126拮抗劑、CD29調節劑、CD3調節劑、CD39促效劑、CD4促效劑、CD4拮抗劑、CD40配位體抑制劑、CD40配位體受體拮抗劑、CD40配位體受體調節劑、CD52拮抗劑、CD73促效劑、CD79b調節劑、CD80拮抗劑、CD86拮抗劑、CD95拮抗劑、細胞黏著分子抑制劑、膽鹼激酶抑制劑、群集素(Clusterin)刺激劑、補體C5因子抑制劑、補體因子刺激劑、C反應蛋白抑制劑、CSF-1拮抗劑、CXC10趨化激素配位體抑制劑、CXCR4趨化激素拮抗劑、週期素依賴性激酶抑制因子1抑制劑、週期素依賴性激酶-2抑制劑、週期素依賴性激酶-4抑制劑、週期素依賴性激酶-5抑

制劑、週期素依賴性激酶-6抑制劑、週期素依賴性激酶-7抑制劑、週期素依賴性激酶-9抑制劑、環加氧酶2抑制劑、環加氧酶2調節劑、環加氧酶抑制劑、胞溶質磷脂酶A2抑制劑、細胞毒性T淋巴球蛋白-4調節劑、細胞毒性T淋巴球蛋白-4刺激劑、DHFR抑制劑、二胺乙醯基轉移酶抑制劑、二氫乳清酸去氫酶抑制劑、延長因子2抑制劑、伊紅趨素2配位體抑制劑、EP4前列腺素受體拮抗劑、紅血球生成素受體促效劑、Fas配位體、FGF-2配位體抑制劑、FK506結合蛋白-12調節劑、葉酸拮抗劑、葉酸受體促效劑、葉酸受體 β 拮抗劑、葉酸受體調節劑、弗拉塔凱配位體抑制劑、Fyn酪胺酸激酶抑制劑、G蛋白偶聯受體15拮抗劑、GABA A受體調節劑、糖皮質激素促效劑、糖皮質激素拮抗劑、糖皮質激素誘導之白胺酸拉鏈(leucine zipper)刺激劑、GM-CSF配位體抑制劑、GM-CSF受體拮抗劑、GM-CSF受體調節劑、生長調節蛋白 α 配位體抑制劑、Hwith Kwith ATP酶抑制劑、組織胺H4受體拮抗劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶-6抑制劑、HIV-1 gp120蛋白抑制劑、HLA II類抗原DQ-2 α 調節劑、HLA II類抗原抑制劑、HLA II類抗原調節劑、Hsp 70家族抑制劑、低氧誘導因子-1抑制劑、IFNB基因刺激劑、I- κ B激酶 β 抑制劑、I- κ B激酶抑制劑、IL-1拮抗劑、IL-10促效劑、IL-11促效劑、IL-12拮抗劑、IL-15拮抗劑、IL-17拮抗劑、IL-17受體調節劑、IL-2促效劑、IL-2拮抗劑、IL-21拮抗劑、IL-23拮抗劑、IL-3拮抗劑、IL-4促效劑、IL-6拮抗劑、IL-6受體調節劑、免疫球蛋白拮抗劑、免疫球蛋白G1促效劑、免疫球蛋白G1拮抗劑、免疫球蛋白G1調節劑、免疫球蛋白G2拮抗劑、免疫球蛋白G2調節劑、免疫球蛋白 γ Fc受體II調節劑、免疫球蛋白 γ Fc受體IIB拮抗劑、免疫球蛋白 κ 調節劑、免疫球蛋白M拮抗劑、誘導性氧化氮合成酶抑制劑、

肌苷單磷酸去氫酶抑制劑、胰島素增感劑、整合素 α -1/ β -1拮抗劑、整合素 α -4/ β -1拮抗劑、整合素拮抗劑、干擾素 β 配位體、干擾素 γ 配位體、介白素17A配位體抑制劑、介白素17F配位體抑制劑、介白素23A抑制劑、介白素配位體、介白素受體17A拮抗劑、介白素-1 β 配位體抑制劑、介白素-10配位體、介白素-2配位體、介白素-4配位體、介白素-6配位體抑制劑、Itk酪胺酸激酶抑制劑、JAK酪胺酸激酶抑制劑、Jak1酪胺酸激酶抑制劑、Jak2酪胺酸激酶抑制劑、JAK3基因抑制劑、Jak3酪胺酸激酶抑制劑、Jun N端激酶抑制劑、KCNA電壓閘控鉀信道-3調節劑、Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑、Kit酪胺酸激酶抑制劑、LanC樣蛋白2調節劑、LITAF基因抑制劑、淋巴球功能抗原-3受體拮抗劑、Lyn酪胺酸激酶抑制劑、巨噬細胞甘露糖受體1調節劑、MAdCAM抑制劑、MAP激酶調節劑、MAP3K2基因抑制劑、MAPKAPK5抑制劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、MCL1基因抑制劑、MEK蛋白激酶抑制劑、MEK-1蛋白激酶抑制劑、MEK-2蛋白激酶抑制劑、膜銅胺氧化酶抑制劑、金屬蛋白酶-2抑制劑、金屬蛋白酶-9抑制劑、中期因子(Midkine)配位體抑制劑、粒線體10 kDa熱休克蛋白刺激劑、mTOR複合體1抑制劑、mTOR抑制劑、NAD ADP核糖基轉移酶刺激劑、NAMPT基因抑制劑、NF κ B抑制因子刺激劑、NFAT基因抑制劑、NFE2L2基因刺激劑、菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑、NK細胞受體調節劑、NKG2 A B活化性NK受體拮抗劑、NKG2 D活化性NK受體拮抗劑、核紅細胞系2相關因子2刺激劑、核因子 κ B抑制劑、核因子 κ B調節劑、核因子 κ B p105抑制劑、類鴉片生長因子受體促效劑、類鴉片受體 δ 拮抗劑、破骨細胞(Osteoclast)分化因子拮抗劑、破骨細胞分化因子配位體抑制劑、氧化還原酶抑制劑、P2X7嘌呤受體促效劑、p38 MAP激酶 α 抑

制劑、p38 MAP激酶抑制劑、PDE 4抑制劑、PDE 5抑制劑、PDGF受體促效劑、PDGF受體拮抗劑、PDGF-B配位體抑制劑、PERK基因抑制劑、磷酸肌醇-3激酶 δ 抑制劑、磷酸肌醇-3激酶 γ 抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、血小板活化性因子受體拮抗劑、PPAR γ 促效劑、程式性細胞死亡蛋白1調節劑、前列腺素D合成酶刺激劑、蛋白精胺酸脫亞胺酶抑制劑、蛋白酪胺酸激酶抑制劑、PurH嘌呤生物合成蛋白抑制劑、Rho相關蛋白激酶2抑制劑、Seprase抑制劑、信號轉導蛋白(Signal transducer) CD24調節劑、信號轉導(Signal transduction)抑制劑、鈉葡萄糖轉運蛋白-2抑制劑、神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶調節劑、STAT3基因抑制劑、超氧化物歧化酶刺激劑、SYK家族酪胺酸激酶抑制劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、多配體蛋白聚糖(Syndecan)-1抑制劑、T細胞受體拮抗劑、T細胞受體調節劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD28刺激劑、TAK1結合蛋白調節劑、踝蛋白(Talin)調節劑、T細胞分化抗原CD6抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8抑制劑、肌腱蛋白(Tenascin)調節劑、TGF β 促效劑、胸腺(九)肽促效劑、TLR-2拮抗劑、TLR-4拮抗劑、TLR-9拮抗劑、TNF α 配位體抑制劑、TNF α 配位體調節劑、TNF拮抗劑、TNF基因抑制劑、TNF受體調節劑、TNFSF11基因抑制劑、轉錄因子p65抑制劑、轉錄因子RelB抑制劑、運鐵蛋白(Transferrin)調節劑、腫瘤壞死因子13C受體拮抗劑、腫瘤壞死因子15配位體抑制劑、腫瘤壞死因子配位體13抑制劑、腫瘤壞死因子配位體抑制劑、I型IL-1受體拮抗劑、I型TNF受體拮抗劑、II型TNF受體調節劑、非特定GPCR促效劑、VEGF受體拮抗劑、VEGF-2受體拮抗劑、VEGF-2受體調節劑、VEGF-B配位體抑制劑、細胞凋亡蛋白X性聯抑制因子抑制劑、Zap70酪胺酸激酶抑制劑、 ^{99m}Tc 標記之磷脂結合蛋白V-

128、阿巴西普、阿巴西普生物類似藥、ABBV-257、ABT-122、ABT-494、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿克他利(actarit)、MS-392、阿達木單抗、阿達木單抗生物類似藥、阿達木單抗後續生物製劑、AK-106、ALX-0061、胺基喋呤、阿那白滯素(anakinra)、阿那白滯素生物類似藥、阿那白滯素後續生物製劑、ARG-301、ASLAN-003、ASP-5094、AT-132、AZD-9567、巴瑞替尼(baricitinib)、BI-655064、比美克單抗(bimekizumab)、BiP (類風濕性關節炎) (倫敦國王學院(Kings College London))、BLHP-006、布里莫德(blisibimod)、BMS-986104、BMS-986142、ABBV-105、BTT-1023、康納單抗(canakinumab)、可特立(Cartistem)、CCX-354、CD24-IgFc、塞內昔布(celecoxib)、瑟杜尼布(cerdulatinib)、聚乙二醇化賽妥珠單抗、CF-101、CFZ-533、CHR-5154、西比內來(cibinetide)、環孢菌素、克萊贊珠單抗、CNTO-6785、促皮質素(corticotropin)(Mallinckrodt)、CR-6086、CreaVax-RA、CWG-92、CWG-940、Cx-611、DE-098、地夫可特(deflazacort)、瑞嗎伐克(Rheumavax)、德諾單抗(denosumab)、雙醋瑞因(diacerein)、雙氯芬酸(diclofenac)、E-6011、二十碳五烯酸單甘油酸酯、依那西普、依那西普生物類似藥、依那西普後續生物製劑、依託度酸(etodolac)、依他昔布(etoricoxib)、費戈替尼、佛達洛克拉(fosdagrocorat)、吉麗珠單抗(gerilimzumab)、人參皂苷(ginsenoside) C-K、吉韋諾他、山羊多株抗體(goat polyclonal antibodies)、戈利木單抗、GS-5745、GS-9876、GSK-3196165、HM-71224、HMPL-523、透明質酸鈉、IB-RA (可注射，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、IB-RA (口服，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、埃拉莫德(iguratimod)、IMD-

2560、咪唑水楊酸酯(imidazole salicylate)、英利昔單抗、英利昔單抗生物較佳藥、英利昔單抗生物類似藥、INSIX RA、干擾素 γ 後續生物製劑、介白素-2 (可注射)、介白素-2後續生物製劑、INV-103、IR-501、依拓珠單抗(itolizumab)、JNJ-40346527、卡舒寧(Ka Shu Ning)、KD-025、酮基布洛芬(ketoprofen)聯合奧美拉唑(omeprazole)、來氟米特(leflunomide)、朗齊魯單抗(lenzilumab)、LLDT-8、盧米羅可(lumiracoxib)、LY-3090106、馬賽替尼(masitinib)、嗎里木單抗(mavrilimumab)、MBS-2320、MEDI-5117、美洛昔康(meloxicam)、甲胺喋呤(methotrexate)、MGD-010、迷索前列醇(misoprostol)聯合雙氯芬酸、MM-A01-01、莫耐珠單抗(monalizumab)、MORAb-022、MPC-300-IV、MRC-375、萘丁美酮(nabumetone)、奈米路單抗(namilumab)、萘普生(naproxen)聯合埃索美拉唑(esomeprazole)、萘普生聯合埃索美拉唑鋁、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、OHR-118、奧諾奇單抗、OM-89、每日一次萘普生(口服控釋，疼痛)(Alvogen)、ONO-4059、Oralgam、奧利珠單抗(ozoralizumab)、皮非替尼、哌魯雙芬(pelubiprofen)、PF-06687234、鹽酸哌啶酮(piperidone hydrochloridum)、吡羅昔康(piroxicam)、潑尼龍、強的松(prednisone)、普囉索巴(Prosorba)、PRT-2607、PRTX-100、PRX-167700、QBSAU、拉貝西莫德(rabeximod)、RCT-18、重組型人類CD22單株抗體(靜脈內輸注)(Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (深圳))、重組型人類介白素-1受體拮抗劑(類風濕性關節炎)(上海復旦(Shanghai Fudan), Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、重組型人類介白素-2重組類TNF受體2-Fc融合蛋白突變體、RG-6125、RhuDex、利福布汀(rifabutin)聯合克拉黴

素聯合氯法齊明、利妥昔單抗、利妥昔單抗生物類似藥、利妥昔單抗後續生物製劑、RPI-78、SAN-300、沙瑞盧單抗(sarilumab)、SBI-087、塞利希布(seliciclib)、SHR-0302、思魯庫單抗(sirukumab)、斯比布魯替尼(spebrutinib)、SSS-07、KDDF-201110-06、Syn-1002、T-5224、TAB-08、他克莫司、TAK-020、TAK-079、他倫福比(tarenflurbil) (經皮噴射，皮膚疾病/類風濕性關節炎) (MIKA Pharma/GALENpharma)、鎝(technetium) Tc 99m泰曼諾西普(tilmanocept)、鎝[99Tc]亞甲基二膦酸酯、替諾昔康(tenoxicam)、Debio-0512、托西利單抗、托法替尼、豬鞭蟲卵、臍帶衍生之間葉細胞幹細胞(靜脈內，RA/肝病) (Alliancells/Zhongyuan Union)、優特克單抗、VAY-736、VB-201、WF-10、XmAb-5871、YHB-1411-2；14-3-3蛋白 η 抑制劑，諸如抗AGX-020 mAbs (類風濕性關節炎)，Augurex；5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如替諾昔康、達布非龍(darbufelone)、特丁非龍(tebufelone)、利克非龍(licofelone)、ZD-2138、以他洛茨、替尼達普(tenidap)、替泊沙林(tepoxalin)、氟羅布芬(flobufen)、SKF-86002、PGV-20229、L-708780、WY-28342、T-0757、T-0799、ZM-216800、L-699333、BU 4601A、SKF-104351、CI-986；Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)；ACTH受體促效劑，諸如FAR-404、乙酸米特法林聯合乙酸崔得卡泰德；腺苷A3受體促效劑，諸如CF-101；腺苷脫胺酶抑制劑，諸如克拉屈濱(cladribine)、噴司他丁(pentostatin)、FR-221647；ADP核糖基環化酶-1調節劑，諸如因達西單抗(indatuximab)、拉夫坦辛(ravtansine)；ADP核糖基化因子6抑制劑，諸如NAV-2729；促腎上腺皮質激素配位體，諸如促皮質素(Mallinckrodt)、FAR-404、乙酸米特法林

聯合乙酸崔得卡泰德；聚蛋白聚糖酶-2抑制劑，諸如GIBH-R-001-2；白蛋白調節劑，諸如ALX-0061、ONS-1210；AP1轉錄因子抑制劑，諸如T-5224、他倫福比、SP-10030；基礎免疫球蛋白抑制劑，諸如ERG-240；Bcr蛋白抑制劑，諸如伊馬替尼；B淋巴球抗原CD19抑制劑，諸如XmAb-5871、MDX-1342；B淋巴球抗原CD20抑制劑，諸如奧克珠單抗、奧伐木單抗、利妥昔單抗、利妥昔單抗生物類似藥、維托珠單抗、利妥昔單抗後續生物製劑、奧卡拉珠單抗、BLX-301、IDEC-102、ABP-798、GP-2013、MK-8808、HLX-01、CT-P10、TL-011、PF-05280586、IBPM-001RX、IBI-301、AME-133v、BCD-020、BT-D004、SAIT-101；B淋巴球抗原CD20調節劑，諸如利妥昔單抗生物類似藥、SBI-087、TRU-015、DXL-625；B淋巴球刺激子配位體抑制劑，諸如貝利單抗(belimumab)、RCT-18、布里莫德、嗒巴單抗(tabalumab)、阿塞西普(atacicept)、立奧巴西普(briobacept)；緩激肽受體調節劑，諸如吉韋諾他；BRAF基因抑制劑，諸如畢尼替尼(binimetinib)；分支鏈胺基酸胺基轉移酶1抑制劑，諸如ERG-240；含溴區蛋白抑制劑，諸如RVX-297、ZEN-003694；Btk酪胺酸激酶抑制劑，諸如阿卡拉布魯替尼、HM-71224、斯比布魯替尼、BTK抑制劑(類風濕性關節炎) (Humanwell Healthcare/Wuxi AppTech)、BMS-986142、TAK-020、ONO-4059、TAS-5315、ABBV-105、AC-0025、RN-486、CG-026806、GDC-0834；鈣黏素-11拮抗劑，諸如RG-6125；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如HS-378、環孢菌素；鈣通道抑制劑，諸如RP-3128；碳酸酐酶抑制劑，諸如潑麻克西(polmacoxib)；組織蛋白酶K抑制劑，諸如CRA-013783、T-5224、AM-3876、VEL-0230、NPI-2019；組織蛋白酶S抑制劑，諸如

MIV-247、AM-3876、RWJ-445380、NPI-2019；CCR1趨化激素拮抗劑，諸如BX-471、BMS-817399、BI-638683、CCX-354、MLN-3701、MLN-3897、CP-481715、PS-375179；CCR2趨化激素拮抗劑，諸如MK-0812、AZD-6942；CCR3基因調節劑，諸如CM-102；CCR5趨化激素拮抗劑，諸如馬拉維若(maraviroc)、OHR-118、NIBR-6465、AZD-5672、AZD-8566；CD126拮抗劑，諸如沙瑞盧單抗；CD29調節劑，諸如PF-06687234；CD3調節劑，諸如奧昔珠單抗(otelixizumab)；CD39促效劑，諸如AAV5-CD39/CD73 (類風濕性關節炎)，Arthrogen；CD4促效劑，諸如馬拉維若；CD4拮抗劑，諸如曲加力單抗(tregalizumab)、紫木單抗(zanolimumab)、MTRX-1011A、BW-4162W94、EP-1645、克立昔單抗(clenoliximab)；CD40配位體抑制劑，諸如聚乙二醇化達匹珠單抗(dapirolizumab pegol)；CD40配位體受體拮抗劑，諸如BI-655064、抗CD40-XTEN、替奈昔單抗(teneliximab)；CD40配位體受體調節劑，諸如CFZ-533；CD52拮抗劑，諸如阿侖單抗(alemtuzumab)；CD73促效劑，諸如AAV5-CD39/CD73 (類風濕性關節炎)，Arthrogen；CD79b調節劑，諸如MGD-010；CD80拮抗劑，諸如RhuDex、XENP-9523、ASP-2408、阿巴西普生物較佳藥；CD86拮抗劑，諸如ES-210、阿巴西普生物更佳藥、ASP-2408、XENP-9523；CD95拮抗劑，諸如DE-098、CS-9507；細胞黏著分子抑制劑，諸如那他珠單抗、阿利卡弗森、NPC-17923、TK-280、PD-144795；膽鹼激酶抑制劑，諸如膽鹼激酶抑制劑(類風濕性關節炎)，UC San Diego；群集素刺激劑，諸如阿侖單抗；補體C5因子抑制劑，諸如艾庫組單抗(eculizumab)、反義寡核苷酸(類風濕性關節炎)，萊頓大學醫療中心(Leiden University Medical Center)；補體因子刺激劑，

諸如CM-101；C反應蛋白抑制劑，諸如IB-RA (口服，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、ISIS-353512；CSF-1拮抗劑，諸如馬賽替尼、FPA-008、JNJ-27301937、JNJ-40346527、PLX-5622、CT-1578、PD-360324、JNJ-28312141；CXC10趨化激素配位體抑制劑，諸如946414-98-8、BMS-936557；CXCR4趨化激素拮抗劑，諸如普樂沙福(plerixafor)；週期素依賴性激酶抑制因子1抑制劑，諸如CDK-1/2/5/7/9抑制劑(癌症/腫瘤發生/類風濕性關節炎)，BioPatterns；週期素依賴性激酶-2抑制劑，諸如塞利希布、BP-14；週期素依賴性激酶-4抑制劑，諸如CDK-4/6抑制劑(類風濕性關節炎)，Teijin；週期素依賴性激酶-5抑制劑，諸如BP-14；週期素依賴性激酶-6抑制劑，諸如CDK-4/6抑制劑(類風濕性關節炎)，Teijin；週期素依賴性激酶-7抑制劑，諸如BP-14、塞利希布；週期素依賴性激酶-9抑制劑，諸如BP-14、塞利希布；環加氧酶2抑制劑，諸如塞內昔布、依他昔布、潑麻克西、拉氟莫司(laflunimus)、依託度酸、美洛昔康、IB-RA (可注射，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、IB-RA (口服，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、SKLB-023、美洛昔康、盧米羅可；環加氧酶2調節劑，諸如DRGT-46；環加氧酶抑制劑，諸如醋氯芬酸、雙氯芬酸、咪唑水楊酸酯、萘普西諾(naproxcinod)、萘普生依特莫(naproxen etemesil)、迷索前列醇聯合雙氯芬酸、萘丁美酮、萘普生聯合埃索美拉唑、萘普生聯合埃索美拉唑鋁、每日一次萘普生(口服控釋，疼痛) (Alvogen)、哌魯雙芬、LY-210073、替諾昔康、利克非龍、NS-398、溴芬酸(bromfenac)、L-746483、LY-255283、替尼達普、替泊沙林、氟羅布芬、布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、SKF-86002、SC-57666、WY-28342、CI-986、柏莫洛

芬(bermoprofen)；胞溶質磷脂酶A2抑制劑，諸如AVX-002；細胞毒性T淋巴球蛋白-4調節劑，諸如貝拉西普(belatacept)、ES-210；細胞毒性T淋巴球蛋白-4刺激劑，諸如阿巴西普、阿巴西普生物類似藥、BMS-188667；DHFR抑制劑，諸如甲胺喋呤、MPI-2505、MBP-Y003；二胺乙醯基轉移酶抑制劑，諸如三氮脒(diminazene aceturate)；二氫乳清酸去氫酶抑制劑，諸如DHODH抑制劑(類風濕性關節炎/自身免疫疾病)(華東理工大學(East China University of Science and Technology))、ASLAN-003、拉氟莫司、來氟米特、HWA-486、ABR-224050；延長因子2抑制劑，諸如昂他克(denileukin diftitox)；伊紅趨素2配位體抑制劑，諸如CM-102；EP4前列腺素受體拮抗劑，諸如CR-6086；紅血球生成素受體促效劑，諸如西比內來；Fas配位體，諸如AP-300；FGF-2配位體抑制劑，諸如RBM-007；FK506結合蛋白-12調節劑，諸如坦羅莫司(temsirolimus)；葉酸拮抗劑，諸如甲胺喋呤、MBP-Y003；葉酸受體促效劑，諸如葉酸受體調節劑(嵌合蛋白質，癌症/類風濕性關節炎)，Proda Biotech；葉酸受體調節劑，諸如鎝(^{99m}Tc)依塔拉來(etarfolatide)；弗拉塔凱配位體抑制劑，諸如E-6011；Fyn酪胺酸激酶抑制劑，諸如馬賽替尼、拉氟莫司；G蛋白偶聯受體15拮抗劑，諸如GPR15拮抗劑(類風濕性關節炎/HIV介導之腸病)，Omeros；GABA A受體調節劑，諸如拉氟莫司；糖皮質激素促效劑，諸如潑尼龍、佛達洛克拉；糖皮質激素拮抗劑，諸如REC-200；糖皮質激素誘導之白胺酸拉鏈刺激劑，諸如ART-G01；GM-CSF配位體抑制劑，諸如奈米路單抗、MORAb-022、朗齊魯單抗；GM-CSF受體拮抗劑，諸如嗎里木單抗；GM-CSF受體調節劑，諸如GSK-3196165；生長調節蛋白 α 配位體抑制劑，諸如T-5224；Hwith

Kwith ATP酶抑制劑，諸如蔡普生聯合埃索美拉唑、蔡普生聯合埃索美拉唑鋁、酮基布洛芬聯合奧美拉唑、KEO-25001、HC-1004、PN-40020；組織胺H4受體拮抗劑，諸如托佛朗(toreforant)、GD-48；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑，諸如吉韋諾他、CHR-5154；組蛋白脫乙酰基酶-6抑制劑，諸如CKD-506；HIV-1 gp120蛋白抑制劑，諸如馬拉維若；HLA II類抗原DQ-2 α 調節劑，諸如NexVax2；HLA II類抗原抑制劑，諸如HLA-DR1/DR4抑制劑(類風濕性關節炎)，Provid；HLA II類抗原調節劑，諸如ARG-301、重組型T細胞受體配位體(類風濕性關節炎)，Artielle；Hsp 70家族抑制劑，諸如胍立莫司三鹽酸鹽(gusperimus trihydrochloride)；低氧誘導因子-1抑制劑，諸如2-甲氧雌二醇；IFNB基因刺激劑，諸如ART-102；I- κ B激酶 β 抑制劑，諸如IMD-2560、IMD-0560；I- κ B激酶抑制劑，諸如甲基巴多索隆(bardoxolone methyl)；IL-1拮抗劑，諸如利納西普(rilonacept)、IBPB-007-IL、反義寡核苷酸(類風濕性關節炎)(萊頓大學醫療中心)、重組型人類介白素-1受體拮抗劑(類風濕性關節炎)(上海復旦，Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)；IL-10促效劑，諸如peg-伊洛白介素；IL-11促效劑，諸如奧普瑞介白素；IL-12拮抗劑，諸如優特克單抗、貝伐珠單抗、ddRNAi治療劑(類風濕性關節炎)(Medistem/Benitec)；IL-15拮抗劑，諸如AMG-714、BNZ-132-2；IL-17拮抗劑，諸如伊科奇單抗(ixekizumab)、塞庫金單抗、KD-025；IL-17受體調節劑，諸如CNTO-6785；IL-2促效劑，諸如介白素-2後續生物製劑；IL-2拮抗劑，諸如IB-RA(可注射，類風濕性關節炎)(Innobioscience)、IB-RA(口服，類風濕性關節炎)(Innobioscience)、BNZ-132-2；IL-21拮抗劑，諸如NN-8828、BNZ-132-2；IL-23拮抗劑，諸如優特克單抗、貝伐珠單抗；IL-3

拮抗劑，諸如抗IL-3 mAb (類風濕性關節炎) (雷根斯堡大學(University of Regensburg))；IL-4促效劑，諸如SER-130-AMI；IL-6拮抗劑，諸如奧諾奇單抗、克萊贊珠單抗、思魯庫單抗、SA-237、托西利單抗、ALX-0061、FB-704A、OP-R003、肽IL-6拮抗劑、MEDI-5117、T-5224、人類化抗IL-6 mAb、托西利單抗生物類似藥、IL-6中和人類抗體、抗IL6抗體、RN-486、BLX-1002、AMG-220、FM-101、K-832、BLX-1025、艾那莫德(esonarimod)、TA-383；IL-6受體調節劑，諸如托西利單抗、托西利單抗生物類似藥、RO-4877533；免疫球蛋白拮抗劑，諸如埃拉莫德；免疫球蛋白G1促效劑，諸如康納單抗、英利昔單抗生物較佳藥、英利昔單抗生物類似藥、BX-2922、STI-002、HF-1020；免疫球蛋白G1拮抗劑，諸如YHB-1411-2；免疫球蛋白G1調節劑，諸如CFZ-533、朗齊魯單抗；免疫球蛋白G2拮抗劑，諸如德諾單抗；免疫球蛋白G2調節劑，諸如PF-547659；免疫球蛋白 γ Fc受體II調節劑，諸如MGD-010；免疫球蛋白 γ Fc受體IIB拮抗劑，諸如XmAb-5871；免疫球蛋白 κ 調節劑，諸如朗齊魯單抗；免疫球蛋白M拮抗劑，諸如IB-RA (可注射，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、IB-RA (口服，類風濕性關節炎) (Innobioscience)；誘導性氧化氮合成酶抑制劑，諸如SKLB-023；肌苷單磷酸去氫酶抑制劑，諸如黴酚酸嗎啉乙酯；胰島素增感劑，諸如羅格列酮、THR-0921、HE-3286、BLX-1002；整合素 α -1/ β -1拮抗劑，諸如SAN-300；整合素 α -4/ β -1拮抗劑，諸如那他珠單抗；整合素拮抗劑，諸如PEG-HM-3、CY-9652；干擾素 β 配位體，諸如重組型干擾素 β -1a、TA-383；干擾素 γ 配位體，諸如干擾素 γ 後續生物製劑；介白素17A配位體抑制劑，諸如ABT-122、比美克單抗、ABBV-257；介白素17F配位體抑制劑，諸如比美克單

抗；介白素23A抑制劑，諸如鼓賽庫單抗(guselkumab)；介白素配位體，諸如IBPB-007-IL；介白素受體17A拮抗劑，諸如布羅達單抗；介白素-1 β 配位體抑制劑，諸如康納單抗、利納西普、T-5224、介維單抗(gevokizumab)、BLX-1002、LY-2189102、PMI-001、K-832、CDP-484；介白素-10配位體，諸如PF-06687234；介白素-2配位體，諸如昂他克、重組型介白素-2、介白素-2後續生物製劑、重組型人介白素-2、介白素-2(可注射)；介白素-4配位體，諸如特喘維(Tetravil)；介白素-6配位體抑制劑，諸如吉麗珠單抗、PF-4236921；Itk酪胺酸激酶抑制劑，諸如ARN-4079；JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如托法替尼、SHR-0302、瑟杜尼布、皮非替尼、托法替尼氙化類似物、SD-900、CVXL-0074；Jak1酪胺酸激酶抑制劑，諸如ABT-494、巴瑞替尼、盧佐替尼(ruxolitinib)、費戈替尼、托法替尼、依他替尼(itacitinib)、皮非替尼、NIP-585、CS-944X、YJC-50018、GLPG-0555、MRK-12；Jak2酪胺酸激酶抑制劑，諸如巴瑞替尼、盧佐替尼、CT-1578；JAK3基因抑制劑，諸如GBL-5b；Jak3酪胺酸激酶抑制劑，諸如得森尼布(decernotinib)、托法替尼、皮非替尼、AC-0025、CS-944X、DNX-04042、MTF-003、ARN-4079、PS-020613；Jun N端激酶抑制劑，諸如IQ-1S；KCNA電壓閘控鉀信道-3調節劑，諸如MRAD-P1；Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑，諸如反丁烯二酸二甲酯；Kit酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼、馬賽替尼；LanC樣蛋白2調節劑，諸如BT-11；LITAF基因抑制劑，諸如GBL-5b；淋巴球功能抗原-3受體拮抗劑，諸如阿法賽特(alefacept)；Lyn酪胺酸激酶抑制劑，諸如馬賽替尼；巨噬細胞甘露糖受體1調節劑，諸如鎔Tc 99m泰曼諾西普；MAdCAM抑制劑，諸如PF-547659；MAP激酶調節劑，諸如SKLB-023；

MAP3K2基因抑制劑，諸如GBL-5b；MAPKAPK5抑制劑，諸如GLPG-0259；基質金屬蛋白酶抑制劑，諸如GLPG-0259；MCL1基因抑制劑，諸如塞利希布；MEK蛋白酶抑制劑，諸如畢尼替尼、AD-GL0001；MEK-1蛋白酶抑制劑，諸如畢尼替尼；MEK-2蛋白酶抑制劑，諸如畢尼替尼；膜銅胺氧化酶抑制劑，諸如BTT-1023、PRX-167700、維帕莫單抗；金屬蛋白酶-2抑制劑，諸如ERG-240；金屬蛋白酶-9抑制劑，諸如GS-5745、ERG-240；中期因子配位體抑制劑，諸如CAB-102；粒線體10 kDa熱休克蛋白刺激劑，諸如INV-103；mTOR複合體1抑制劑，諸如依維莫司(everolimus)；mTOR抑制劑，諸如依維莫司、坦羅莫司；NAD ADP核糖基轉移酶刺激劑，諸如昂他克；NAMPT基因抑制劑，諸如ART-D01；NF κ B抑制因子刺激劑，諸如德諾單抗；NFAT基因抑制劑，諸如T-5224；NFE2L2基因刺激劑，諸如甲基巴多索隆；菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑，諸如RPI-78、RPI-MN；NK細胞受體調節劑，諸如馬賽替尼；NKG2 A B活化性NK受體拮抗劑，諸如莫耐珠單抗；NKG2 D活化性NK受體拮抗劑，諸如NNC-0142-002；核紅細胞系2-相關因子2刺激劑，諸如反丁烯二酸二甲酯；核因子 κ B抑制劑，諸如甲基巴多索隆、IB-RA (可注射，類風濕性關節炎) (Innobioscience)、脫羥甲基環氧奎諾辛(dehydroxymethylepoxyquinomicin)、HE-3286、IMD-0560、MP-42、他倫福比、VGX-1027、SKLB-023、SP-650003、MG-132、SIM-916、VGX-350、VGX-300、GIT-027、SP-100030、MLN-1145、NVP-IKK-005；核因子 κ B調節劑，諸如REM-1086；核因子 κ B p105抑制劑，諸如REM-1086；類鴉片生長因子受體促效劑，諸如乙酸米特法林聯合乙酸崔得卡泰德、FAR-404；類鴉片受體 δ 拮抗劑，諸如HS-378；破骨細胞分化

因子拮抗劑，諸如德諾單抗、環狀肽模擬物(類風濕性關節炎/骨質疏鬆)(密歇根大學(University of Michigan))；破骨細胞分化因子配位體抑制劑，諸如德諾單抗；氧化還原酶抑制劑，諸如依託度酸、咪唑水楊酸酯；P2X7嘌呤受體促效劑，諸如吉韋諾他；p38 MAP激酶 α 抑制劑，諸如VX-745、BMS-582949前藥、BMS-751324；p38 MAP激酶抑制劑，諸如BCT-197、洛嗎莫德(losmapimod)、ARRY-797；PDE 4抑制劑，諸如阿普司特；PDE 5抑制劑，諸如PDE5抑制劑(類風濕性關節炎)(羅契斯特大學(University of Rochester))；PDGF受體促效劑，諸如奧普瑞介白素；PDGF受體拮抗劑，諸如伊馬替尼、馬賽替尼；PDGF-B配位體抑制劑，諸如SL-1026；PERK基因抑制劑，諸如畢尼替尼；磷酸肌醇-3激酶 δ 抑制劑，諸如杜維力絲(duvelisib)、RP-6503、CT-732、INK-007、GNE-293；磷酸肌醇-3激酶 γ 抑制劑，諸如杜維力絲、RP-6503；磷脂酶A2抑制劑，諸如AVX-002、人分泌之磷脂酶A2型IIA-整合素結合抑制肽(類風濕性關節炎/哮喘/阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)/癌症)(加利福尼亞大學(University of California))，戴維斯(Davis)、AK-106、甲基伐瑞拉迪、Ro-31-4493、BM-162353、Ro-23-9358、YM-26734；血小板活化性因子受體拮抗劑，諸如鹽酸哌啶酮；PPAR γ 促效劑，諸如羅格列酮、THR-0921、羅格列酮XR、以他洛茨；程式性細胞死亡蛋白1調節劑，諸如INSIX RA；前列腺素D合成酶刺激劑，諸如HF-0220；蛋白精胺酸脫亞胺酶抑制劑，諸如PAD抑制劑(類風濕性關節炎)(萊頓大學醫療中心/LURIS)；蛋白酪胺酸激酶抑制劑，諸如來氟米特；PurH嘌呤生物合成蛋白抑制劑，諸如黴酚酸嗎啉乙酯；Rho相關蛋白激酶2抑制劑，諸如KD-025；Seprase抑制劑，諸如抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)抗體放射性示蹤

劑(類風濕性關節炎) (Hoffmann-La Roche/Radboud University)；信號轉導蛋白CD24調節劑，諸如CD24-IgFc；信號轉導抑制劑，諸如伊馬替尼；鈉葡萄糖轉運蛋白-2抑制劑，諸如THR-0921；神經鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶調節劑，諸如S1P調節劑(口服，多發性硬化/潰瘍性結腸炎/類風濕性關節炎) (Akaal Pharma)；STAT3基因抑制劑，諸如甲基巴多索隆、維多路地；超氧化物歧化酶刺激劑，諸如米索帕森錳(imisopasem manganese)；SYK家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如MK-8457；Syk酪胺酸激酶抑制劑，諸如福他替尼(fostamatinib)、曲格列汀(entospletinib)、KDDF-201110-06、HMPL-523、瑟杜尼布、AB-8779、GS-9876、PRT-2607、CVXL-0074、CG-103065及CG-026806；多配體蛋白聚糖-1抑制劑，諸如因達西單抗、拉夫坦辛；T細胞受體拮抗劑，諸如TCR抑制 SCHOOL 肽(全身/局部，類風濕性關節炎/皮炎/硬皮病) (SignaBlok)、CII 改質肽(類風濕性關節炎) (北京大學(Peking University))；T細胞受體調節劑，諸如ARG-301；T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑，諸如阿巴西普、貝拉西普、阿巴西普生物類似藥、RhuDex、BMS-188667；T細胞表面醣蛋白CD28刺激劑，諸如TAB-08；TAK1結合蛋白調節劑，諸如表沒食子兒茶素3-沒食子酸酯；踝蛋白調節劑，諸如短形式之踝蛋白調節劑(類風濕性關節炎) (KayteeBio)；T細胞分化抗原CD6抑制劑，諸如依拓珠單抗；T細胞表面醣蛋白CD8抑制劑，諸如曲加力單抗；肌腱蛋白調節劑，諸如特喘維；TGF β 促效劑，諸如曲加力單抗；胸腺(九)肽促效劑，諸如Syn-1002；TLR-2拮抗劑，諸如VB-201、p-13；TLR-4拮抗劑，諸如VB-201、p-13；TLR-9拮抗劑，諸如p-13；TNF α 配位體抑制劑，諸如阿達木單抗生物類似藥、YHB-1411-2、阿達木單抗、英利昔單抗、英利昔單

抗生物類似藥、重組型人類化抗TNF- α 單株抗體、聚乙二醇化賽妥珠單抗、戈利木單抗、奧利珠單抗、AT-132、依那西普生物類似藥、ISIS-104838、ISU-202、CT-P17、MB-612、Debio-0512、抗TNF α 人單株抗體、英利昔單抗生物較佳藥、UB-721、KN-002、DA-3113、BX-2922、R-TPR-015、BOW-050、PF-06410293、CKD-760、CHS-1420、GS-071、ABP-710、STI-002、BOW-015、FKB-327、BAX-2200、HLX-03、BI-695501、CNTO-148、MYL-1401AABP-501、HOT-3010、BAX-2923、SCH-215596、ABT-D2E7、BAT-1406、XPro-1595、艾特靈(Atsttrin)、SSS-07、戈利木單抗生物類似藥、TA-101、阿達木單抗後續生物製劑、BLX-1002、ABX-0401、TAQ-588、戈利木單抗生物類似藥、TeHL-1、普拉庫魯單抗(placulumab)、PMI-001、tgAAV-TNFR:Fc、K-832、CYT-007-TNFQb、SSR-150106、PassTNF、維利根(Verigen)、DOM-0200、DOM-0215、AME-527、抗TNF- α mAb、GENZ-38167、BLX-1028、CYT-020-TNFQb、CC-1080、CC-1069；TNF α 配位體調節劑，諸如MM-A01-01、CDP-571、卡莫布克(camobucol)；TNF拮抗劑，諸如依那西普、聚乙二醇化賽妥珠單抗、依那西普後續生物製劑、依那西普生物類似藥、DNX-114、TNF拮抗劑聯合IL-12拮抗劑(類風濕性關節炎)(牛津大學)、BN-006、SCB-131、佩蘇西普(pegsunercept)、GBL-5b、ACE-772、奧那西普、DE-096、PN-0615、來那西普(lenercept)、ITF-1779、MDL-201112、BAX-2200、SCB-808、DA-3853、HD-203；TNF基因抑制劑，諸如GIBH-R-001-2；TNF受體調節劑，諸如重組型TNF受體2-Fc融合蛋白突變體、T-0001、tgAAV-TNFR:Fc；TNFSF11基因抑制劑，諸如德諾單抗；轉錄因子p65

抑制劑，諸如REM-1086；轉錄因子RelB抑制劑，諸如REM-1086；運鐵蛋白調節劑，諸如甲胺喋呤、MBP-Y003；腫瘤壞死因子13C受體拮抗劑，諸如VAY-736；腫瘤壞死因子15配位體抑制劑，諸如抗TL1A抗體(類風濕性關節炎/發炎性腸道疾病)、NIAMS；腫瘤壞死因子配位體13抑制劑，諸如阿塞西普；腫瘤壞死因子配位體抑制劑，諸如ABBV-257、依那西普生物類似藥、ABT-122；I型IL-1受體拮抗劑，諸如阿那白滯素、阿那白滯素生物類似藥、阿那白滯素後續生物製劑、AXXO；I型TNF受體拮抗劑，諸如NM-9405；II型TNF受體調節劑，諸如依那西普、SCB-131、依那西普生物類似藥、依那西普後續生物製劑、BAX-2200、SCB-808、LBEC-0101、DMB-3853、DWP-422、BT-D001、DA-3853；非特定GPCR促效劑，諸如NCP-70X；VEGF受體拮抗劑，諸如2-甲氧雌二醇及NSC-650853、SL-1026；VEGF-2受體拮抗劑，諸如CG-026806；VEGF-2受體調節劑，諸如VEGFR2中和抗體(類風濕性關節炎)(University of Rochester)；VEGF-B配位體抑制劑，諸如CSL-346；細胞凋亡蛋白X性聯抑制因子抑制劑，諸如IAP抑制劑(口服)(Pharmascience)；以及Zap70酪胺酸激酶抑制劑，諸如MK-8457、CT-5332。

【0082】

用於代謝疾病或病況之組合

代謝障礙之實例包括(但不限於)糖尿病(包括I型及II型糖尿病)、代謝症候群、血脂異常、肥胖症、葡萄糖不耐、高血壓、高血清膽固醇及高三酸甘油酯。用於治療代謝障礙之治療劑的實例包括抗高血壓劑及降血脂劑。用於治療代謝障礙之其他治療劑包括胰島素、磺醯脲過氧化體增植物

活化受體 γ (PPAR- γ)促效劑，諸如四氫噻唑二酮，諸如吡格列酮 (pioglitazone)、雙胍、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、維生素E及腸促胰島素模擬物。由此，本發明之一個態樣為一種治療代謝疾病之方法，其包含將本發明化合物與適用於治療代謝疾病之一或多種化合物組合投與給有需要之個體(尤其人類個體)。

【0083】

醫藥組合物

儘管活性成分有可能單獨投與，但其較佳呈現為醫藥調配物(組合物)。本發明之用於獸醫及人類用途兩者之調配物包括如上文所定義之至少一種活性成分，以及其對應的一或多種可接受載劑及視情況存在之其他治療成分。載劑必須在與調配物之其他成分兼容及對其受體生理學無害之意義上為「可接受」的。

【0084】 調配物包括適用於前述投藥途徑之調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可利用藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。技術及調配物一般見於**Remington's Pharmaceutical Sciences** (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。此等方法包括將活性成分與構成一或多種附屬成分之非活性成分混合之步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密混合且接著必要時使產物成形來製備調配物。

【0085】 在某些實施例中，適用於經口投與之調配物呈現為離散單元，諸如分別含有預定量活性成分之膠囊、扁囊劑或錠劑。

【0086】 在某些實施例中，醫藥調配物包括一或多種本發明化合物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及視情況存在之其他治

療劑。含有活性成分之醫藥調配物可呈適用於預期投藥方法之任何形式。當用於例如口服使用時，可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。可根據製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備欲用於口服使用的組合物，且該等組合物可含有一或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供可口製劑。含有與醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合的活性成分之錠劑為可接受的，其中該賦形劑適於製造錠劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、單水合乳糖、交聯羧甲纖維素鈉、聚維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可利用已知技術(包括微囊封裝)包覆以推遲在胃腸道中之崩解及吸附，且因此提供較長時段的持久作用。舉例而言，可單獨或伴以蠟使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料。

【0087】 可與非活性成分組合以製造劑型之活性成分之量將視所治療之主體及具體投藥模式而變化。舉例而言，在一些實施例中，用於經口投與給人類之劑型含有大約1 mg至1000 mg活性物質，該活性物質與適當及適宜量的載劑物質(例如，非活性成分或賦形劑物質)調配在一起。在某些實施例中，載劑物質在總組合物之約5%至約95% (重量:重量)範圍內變化。在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物含有約1 mg至800 mg、1 mg至600 mg、1 mg至400 mg、1 mg至200 mg、1 mg至100 mg或1 mg至50 mg式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物含有不超過約400 mg式I化合物。在一些實施例

中，本文中所描述之醫藥組合物含有約100 mg式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 應理解，除上文特定提及之成分之外，本文中所揭示之調配物亦可包括關於所討論調配物之類型的此項技術中習知的其他藥劑，例如適用於經口投與之調配物可包括調味劑。

【0089】 進一步提供包含如上文所定義之至少一種活性成分以及獸醫用載劑之獸醫用組合物。

【0090】 獸醫載劑為適用於投與組合物之目的的物質且可為固體、液體或氣體物質，其另外為惰性的或在獸醫領域中可接受且與活性成分相容。此等獸醫組合物可經口、非經腸或藉由任何其他所需途徑投與。

【0091】 活性成分之有效劑量至少取決於所治療病況之性質、毒性、化合物是否係預防性使用(較低劑量)、遞送方法及醫藥調配物，且將由臨床醫師使用常規劑量遞增研究判定。

【0092】

投藥途徑

或多種式I化合物(在本文中被稱作活性成分)或其醫藥學上可接受之鹽係藉由適合於待治療之病況的任何途徑投與。適合的途徑包括經口、經直腸、經鼻、局部(包括頰內及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)及其類似途徑。應瞭解，較佳途徑可隨例如接受者之病況而變化。本發明化合物之優勢在於其經口生物可用且可經口給藥。因此，在一個實施例中，本文中所描述之醫藥組合物為經口劑型。在某些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物為經口固體劑型。

【0093】

調配實例1

製備含有以下成分之硬明膠膠囊：

數量	
成分	(毫克/膠囊)
活性成分	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

【0094】 將上述成分混合且填充至硬明膠膠囊中。

【0095】

調配實例2

使用以下成分製備錠劑調配物：

數量	
成分	(毫克/錠劑)
活性成分	25.0
微晶纖維素	200.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

【0096】 摻合且擠壓該等組分以形成錠劑。

【0097】

調配實例3

製備含有以下組分之乾粉吸入器調配物：

成分	重量%
活性成分	5

乳糖 95

【0098】 將活性成分與乳糖混合且將混合物添加至乾粉吸入器具中。

【0099】

調配實例4

如下製備分別含有30 mg活性成分之錠劑：

數量

成分 (毫克/錠劑)

活性成分 30.0 mg

澱粉 45.0 mg

微晶纖維素 35.0 mg

聚乙烯吡咯啉酮

(呈於無菌水中之10%溶液之形式) 4.0 mg

羧甲基澱粉鈉 4.5 mg

硬脂酸鎂 0.5 mg

滑石 1.0 mg

總量 120 mg

【0100】 使活性成分、澱粉及纖維素穿過20號目美國篩並徹底混合。將聚乙烯吡咯啉酮之溶液與所得粉末混合，接著使其穿過16目美國篩。將由此產生之顆粒在50℃至60℃下乾燥，且穿過16目美國篩。接著將預先穿過30號目美國篩之羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石添加至該等顆粒，混合後將其擠壓在壓錠機上，得到分別稱重120 mg之錠劑。

【0101】

調配實例5

如下製得分別含有25 mg活性成分之栓劑：

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸甘油酯至	2,000 mg

【0102】 使活性成分穿過60號目美國篩，且將其懸浮於預先使用所需最小熱量融化之飽和脂肪酸甘油酯中。接著將混合物傾入至標稱2.0 g 容量之栓劑模具中且使其冷卻。

【0103】

調配實例6

如下製得每5.0 mL劑量分別含有50 mg活性成分之懸浮液：

成分	量
活性成分	50.0 mg
三仙膠(Xanthan gum)	4.0 mg
羧甲基纖維素鈉(11%)	
微晶纖維素(89%)	50.0 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸鈉	10.0 mg
調味劑及色素	適量
純化水至	5.0 mL

【0104】 將活性成分、蔗糖及三仙膠摻合，使其穿過10號目美國篩，且接著與微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉於水中之預先製得溶液混合。苯甲酸鈉、調味劑及色素用水中的一些稀釋且在攪拌下添加。接著添加足

夠的水以產生所需體積。

【0105】

調配實例7

可如下製備皮下調配物：

成分	數量
活性成分	5.0 mg
玉米油	1.0 mL

【0106】

調配實例8

製備具有以下組分之可注射製劑：

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
甘露醇，USP	50 mg/mL
葡萄糖酸，USP	適量(pH 5至6)
水(蒸餾，無菌)	適量至1.0 mL
氮氣，NF	適量

【0107】

調配實例9

製備具有以下組分之局部製劑：

成分	公克
活性成分	0.2-10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0

礦物油	5.0
石蠟脂	0.10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA (丁基化羥基苯甲醚)	0.01
水	適量至100

【0108】 合併除水外的所有上述成分且在攪拌下加熱至60℃。接著在劇烈攪拌下添加60℃下之足量水，以使該等成分乳化，且接著添加適量100 g水。

【0109】

調配實例10

持續釋放組分	
成分	重量範圍%
活性成分	50-95
微晶纖維素(填充劑)	1-35
甲基丙烯酸共聚物	1-35
氫氧化鈉	0.1-1.0
羥丙基甲基纖維素	0.5-5.0
硬脂酸鎂	0.5-5.0

【0110】 可如下製備本發明之持續釋放調配物：將化合物及pH相關黏合劑以及任何視情況存在之賦形劑緊密混合(乾摻合)。接著在噴灑至經摻合粉末中之強鹼水溶液的存在下使經乾摻合之混合物成顆粒。將顆粒乾燥、篩檢，與視情況存在之潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)混合，且擠壓成

錠劑。較佳的強鹼水溶液為鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為氫氧化鈉，於水(視情況含有至多25%可與水混溶的溶劑，諸如低級醇)中之溶液。

【0111】 所得錠劑可塗佈有視情況存在之成膜劑，用於鑑別、遮蓋味道之目的以及用以改良吞咽之容易性。成膜劑將通常按介於錠劑重量之2%與4%範圍內的量存在。適合的成膜劑已為此項技術所熟知，且包括羥丙基甲基纖維素、陽離子甲基丙烯酸脂共聚物(甲基丙烯酸二甲胺基乙酯/甲基丙烯酸甲基丁酯共聚物，Eudragit[®] E - Röhm. Pharma)以及其類似者。此等成膜劑可視情況含有著色劑、塑化劑及其他補充成分。

【0112】 經擠壓之錠劑較佳地具有足以承受8 Kp擠壓力之硬度。錠劑大小將主要取決於錠劑中化合物的量。錠劑將包括300 mg至1100 mg化合物游離鹼。較佳地，錠劑將包括介於400 mg至600 mg、650 mg至850 mg及900 mg至1100 mg範圍內之化合物游離鹼量。

【0113】 為了影響溶解速率，控制將含有化合物之粉末濕式混合之時間。較佳地，總粉末混合時間，亦即粉末暴露於氫氧化鈉溶液之時間，將介於1分鐘至10分鐘且較佳地2分鐘至5分鐘之範圍內。在製成顆粒之後，將顆粒自製粒機移除且置放於流化床乾燥器中以供在約60°C下乾燥。

【0114】

調配實例11

使用以下成分製備錠劑調配物：

數量

成分 毫克/錠劑)

活性成分 300.0

微晶纖維素	100.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

【0115】 摻合且擠壓該等組分以形成錠劑。

【0116】

實例

包括以下實例以展現本發明之特定實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術表示在實踐本發明中良好運行之技術，且因此可視為構成其實踐之特定模式。然而，根據本發明，熟習此項技術者應瞭解，在不背離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之特定實施例作出許多改變且仍獲得相同或相似結果。

【0117】

縮寫及首字母縮寫詞之清單

縮寫	含義
°C	攝氏溫度
Ac	乙醯基
aq.	水性
ATP	腺苷三磷酸
B ₂ Pin ₂	雙(頻哪醇根基)二硼
BOC	第三丁氧基羰基
Br	寬峰
BSA	牛血清白蛋白
d	二重峰
DCM	二氯甲烷
dd	雙二重峰
ddd	三二重峰
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺(休尼格氏鹼(Hünig's Base))
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜

dt	雙三重峰
DTT	二硫蘇糖醇(克萊蘭氏試劑(Cleland's reagent))
EC ₅₀	半數最大有效濃度
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
EDTA	乙二胺四乙酸
EGFR	表皮生長因子受體
Eq	當量
ES/MS	電噴霧質譜
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇(Ethanol/Ethyl alcohol)
FBS	胎牛血清
g	公克
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂3-氧化物六氟磷酸鹽
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)哌咩-1-基]乙磺酸
HCl	鹽酸
HPLC	高壓液相層析法
Hrs	小時
HTRF®	均相時間分辨螢光，Cisbio Bioassays (法國，parc marcel boiteux 30200 codolet)的註冊商標
Hz	赫茲
IBD	發炎性腸道疾病
IC ₅₀	半數最大抑制濃度
i-pr	異丙基
J	偶合常數(MHz)
K ₃ PO ₄	磷酸三鉀
KOtBu	第三丁醇鉀
KOAc	乙酸鉀
LCMS	液相層析質譜法
勞森試劑 (Lawesson's Reagent)	2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷2,4-二硫化物
Li HMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
LiOH	氫氧化鋰
LiI	碘化鋰
LPS	脂多醣
M	莫耳
m	多重峰
M+	質量峰
M+H+	質量峰加氫
Me	甲基

MeCN	乙腈
MeOH	甲醇(Methanol/Methyl alcohol)
MeLi	甲基鋰
MeMgX	鹵化甲基鎂(格林納試劑(Grignard reagent))，其中X為氟基、氯基、溴基或碘基
Me ₆ Sn ₂	六甲基二錫烷(六甲基二錫)
mg	毫克
MgSO ₄	硫酸鎂
MHz	兆赫茲
Min	分鐘
ml/mL	毫升
mM	毫莫耳
mmol	毫莫耳
MS	質譜
MsCl	甲磺醯氯
NBS	N-溴丁二醯亞胺
n-	正
nBu/Bu	正丁基(n-Butyl/normal Butyl)
n-BuLi	正丁基鋰
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaN ₃	疊氮化鈉
Na ₃ PO ₄	磷酸三鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
nL	奈升
nm	奈米
NMP	1-甲基吡咯啉-2-酮
NMR	核磁共振
NP-40	壬基苯氧基聚乙氧基乙醇
Pd-PEPPSI TM -IPent	[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-次單元](3-氯吡啶基)二氯化鈹(II)
Pen-Strep	青黴素-鏈黴素(含5,000單元青黴素G鈉鹽及5,000 μg鏈黴素硫酸鹽之0.85%生理鹽水)
Ph	苯基
q	四重峰
q.s.	足以達成所陳述功能之量
RP	反相
RPMI	羅斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)培養基
Rt	室溫
s	單峰

sat.	飽和
Selectfluor®	雙1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(Air Products and Chemicals的商標)
	超臨界流體層析法
SFC	
SiliaMetS® Thiol	二氧化矽基鈹清除劑，Silicycle的註冊商標
T	三重峰
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
XPhos Pd G3	甲磺酸(2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈹(II)

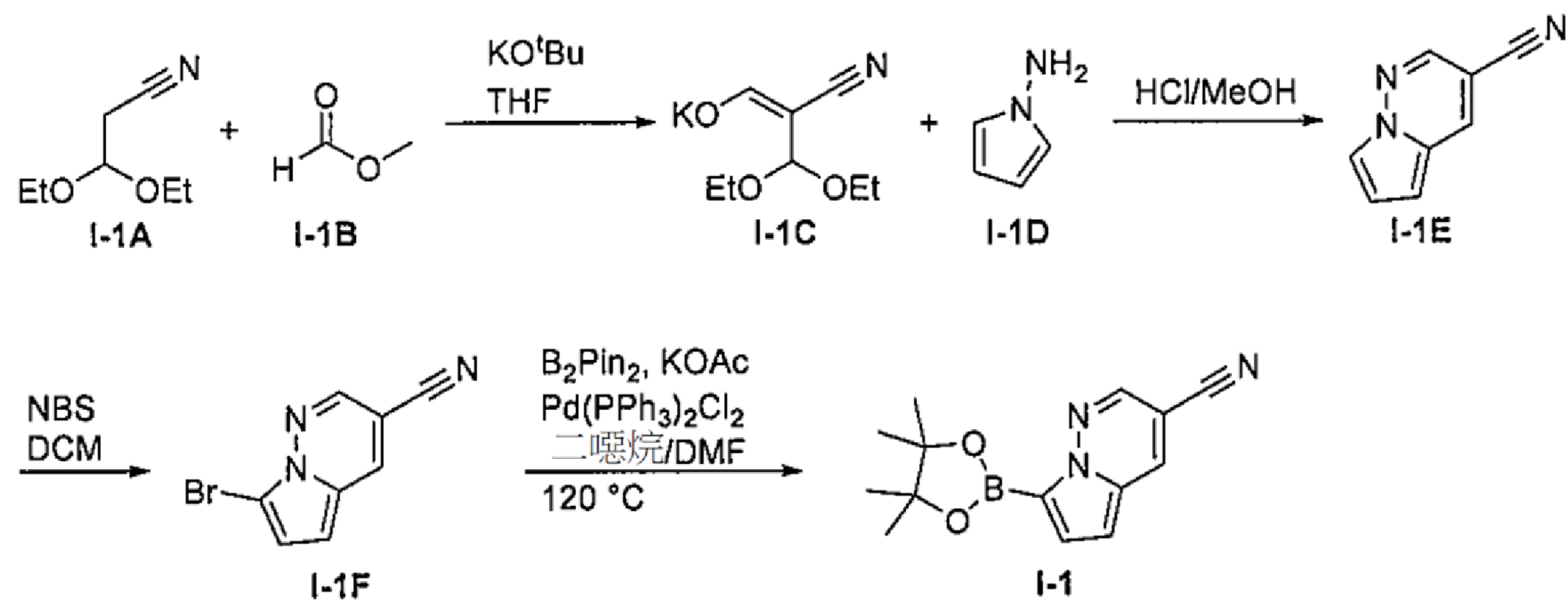
【0118】

實驗程序

合成中間產物

【0119】

製備中間產物I-1：



3,3-二乙氧基-2-甲醯基丙腈鉀鹽(I-1C)：

向10℃下之3,3-二乙氧基丙烷-腈(I-1A，283.80 g，1.98莫耳)及甲酸甲酯(I-1B，148.80 g，2.48莫耳)於無水THF (1.1 L)中之攪拌溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (2.2 L，2.2莫耳)。在45分鐘的添加期間，將溫度維持在10℃至15℃範圍內。在添加之後，在環境溫度下攪拌所得漿液2小時。接著添加己烷(400 mL)且繼續攪拌另外20分鐘。過濾漿液，且濾餅用1/1之己烷/THF洗滌且在真空烘箱中在60℃下脫水隔夜，以得到I-

1C。¹H-NMR (CD₃OD)與所要結構一致。

【0120】 吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(I-1E)：

使3,3-二乙氧基-2-甲醯基丙腈鉀鹽(**I-1C**，5.10 g，24.36 mmol)之經攪拌懸浮液冷卻至0℃，且以使得反應之內部溫度不超過20℃之速率逐滴添加濃縮HCl (7.11 mL，85.26 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應物20分鐘。向此反應混合物中添加1-胺基吡咯(**I-1D**，1.00 g，12.18 mmol)於甲醇(4.0 mL)中之溶液。在添加後，使反應混合物在90℃下回流2小時。在加熱完成時，使反應物冷卻至室溫且濃縮至約一半原始體積。謹慎地向所得殘餘物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，直至鼓泡停止。用兩份乙酸乙酯萃取溶液。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾、在真空中濃縮，且藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，以得到**I-1E**。

【0121】 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.93 (ddd, *J* = 2.6, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H)。

【0122】 7-溴吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(I-1F)：

向室溫下之吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(**I-1E**，840.0 mg，5.9 mmol)於MeCN (30 mL)中之溶液中一次性添加N-溴代丁二醯亞胺。在室溫下攪拌反應物30分鐘，接著將其傾入至飽和碳酸氫鈉水溶液中。在真空中濃縮溶液以移除乙腈。用三份EtOAc萃取所得水層。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾、在真空中濃縮，且藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化，以得到**I-1F**。

【0123】 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.8 Hz,

1H)。

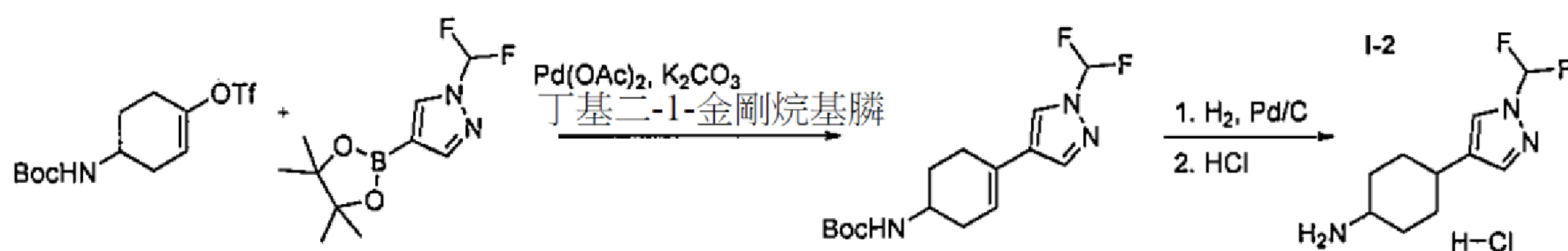
【0124】 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(I-1)：

向微波小瓶中裝入7-溴吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(I-1F，416.5 mg，1.9 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(762.1 mg，3.0 mmol)、乙酸鉀(552.3 mg，5.6 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (65.8 mg，0.094 mmol)。添加二噁烷(8.0 mL)及DMF (4.0 mL)，且用氫氣鼓泡使反應混合物脫氣2分鐘。密封小瓶，且在微波反應器中將反應物在120℃下加熱60分鐘。冷卻後，過濾反應混合物並在真空中濃縮。將所得殘餘物分配於EtOAc與水之間。用第二份EtOAc萃取水層，且經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、經由矽藻土濾塞過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，以得到I-1。

【0125】 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 12H)。

【0126】

製備中間產物I-2：



(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯：

將三氟甲磺酸4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷-1-烯-1-基酯(3.52 g，10.2 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-

基)-1H-吡啶(3.11 g, 12.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.11 g, 0.51 mmol)、丁基二-1-金剛烷基膦(0.37 g, 1.02 mmol)及K₂CO₃ (2.82 g, 10.4 mmol)與DME (20 mL)及水(10 mL)一起合併在密封管中，且將所得漿料用氬脫氣，接著在80°C下加熱16 h。將反應內容物用EtOAc (70 mL)稀釋、用鹽水洗滌(1 × 15 mL)且經MgSO₄乾燥。接著，粗殘餘物經由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化，以得到產物(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯。

【0127】 ES/MS: 258.0 (M+H⁺)。

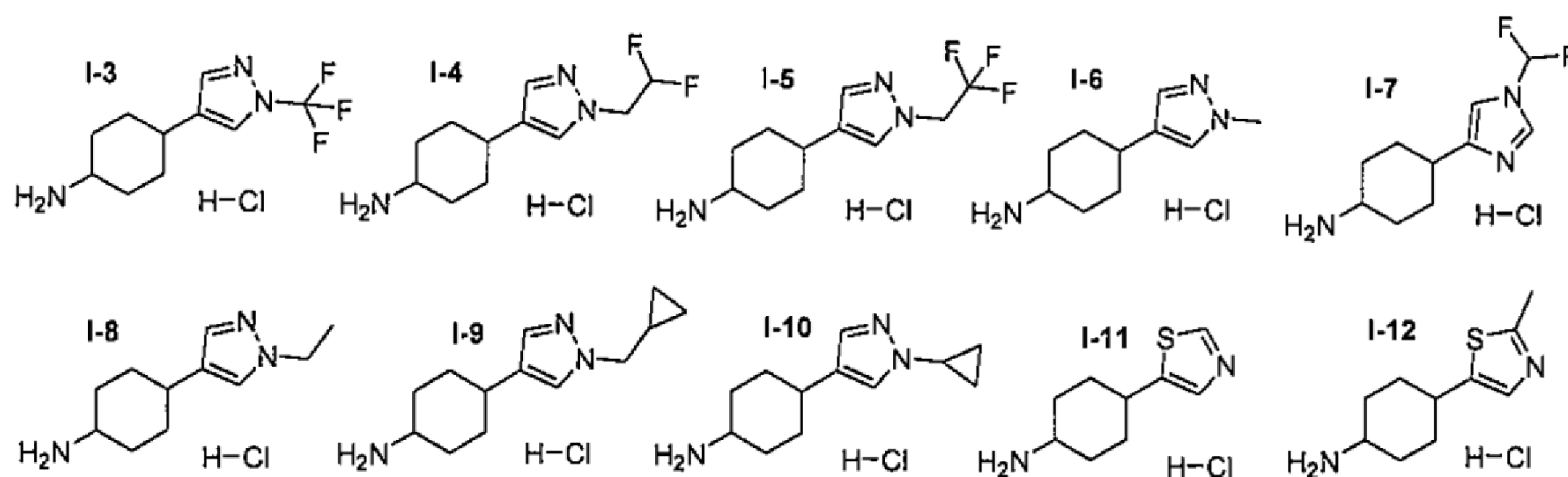
【0128】 4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-2)：

將(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.23 g, 0.75 mmol)於EtOH (15 mL)中之懸浮液中用氬及真空脫氣。添加Pd/C (10%, 91 mg, 0.086 mmol)，且將混合物用H₂氣囊攪拌隔夜。將反應物用矽藻土塞過濾，用EtOAc沖洗且濃縮濾過物，以得到(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，假定定量產量，其不進一步純化即用於下一步驟中。向(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.24 g, 0.75 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HCl (4.0M於二噁烷中，3 mL, 12 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。完成後，將反應混合物濃縮至乾燥，以得到4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-2)，其不經進一步純化即使用。

【0129】 ES/MS: 216.1 (M+H⁺)。

【0130】

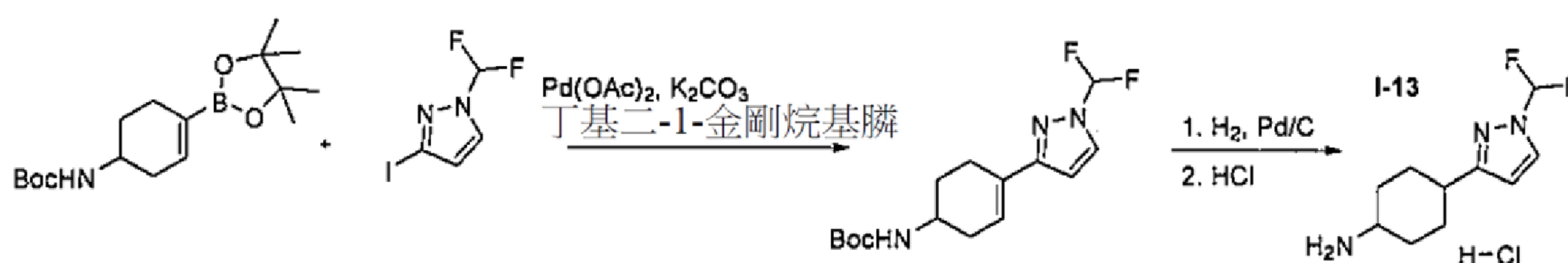
製備中間產物I-3至I-12：



以針對**I-2**所描述之方式，用經適當取代之雜芳基硼酸酯取代1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑來製備中間產物**I-3**至**I-12**。

【0131】

製備中間產物**I-13**：



(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯：

將(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.60 g, 1.86 mmol)、1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑(0.50 g, 2.05 mmol)、Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.098 mmol)、丁基二-1-金剛烷基膦(78 mg, 0.22 mmol)及K₂CO₃ (0.51 g, 3.71 mmol)與DME (10 mL)及水(5 mL)一起合併在密封管中，且將所得漿料用氫氣脫氣，接著在80℃下加熱18 h。將反應內容物用EtOAc (40 mL)稀釋、用鹽水(1 × 10 mL)洗滌且經MgSO₄乾燥。接著，粗殘餘物經由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化，以得到產物(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯。

【0132】 ES/MS: 313.7 (M+H⁺)。

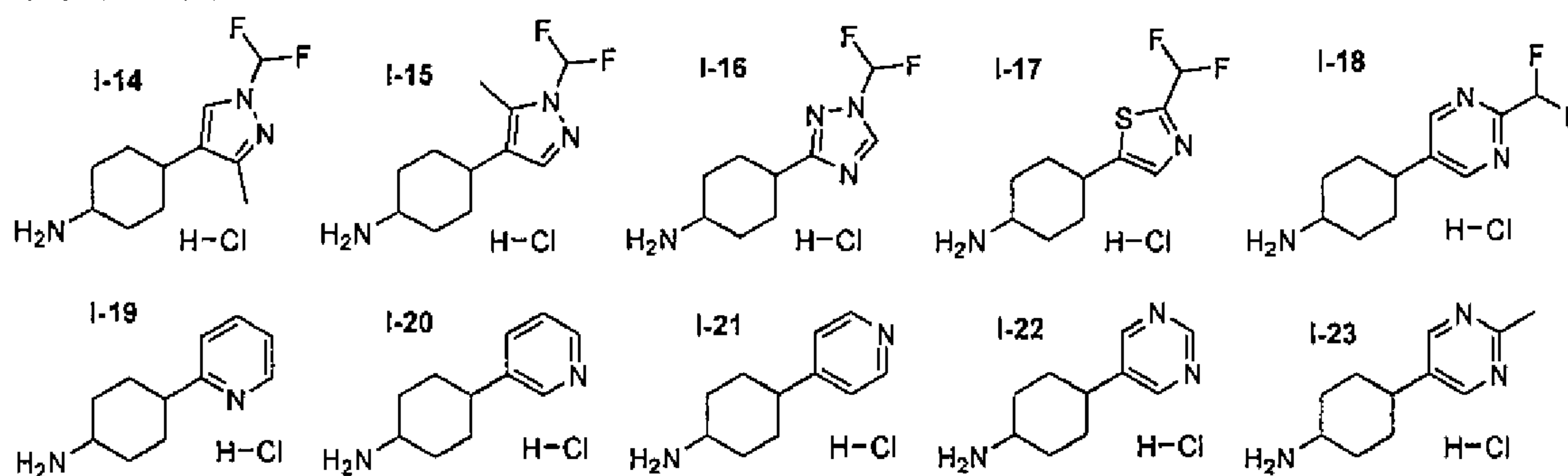
【0133】 4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己-1-胺鹽酸鹽(**I-13**)：

第 75 頁(發明說明書)

將(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己烷-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.50 g, 0.160 mmol)於EtOH (15 mL)中之懸浮液中用氫氣及真空脫氣。添加Pd/C (10%, 85 mg, 0.080 mmol), 且將混合物用H₂氣球攪拌隔夜。將反應物用矽藻土塞過濾, 用EtOAc沖洗且濃縮濾過物, 以得到(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯, 假定定量產量, 其不進一步純化即用於下一步中。向(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.50 g, 1.58 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液添加HCl (4.0M於二噁烷中, 2.9 mL, 11.6 mmol)且在室溫下將所得溶液攪拌16 h。完成後, 將反應混合物濃縮至乾燥, 以得到4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)環己-1-胺鹽酸鹽(**I-13**), 其不經進一步純化即使用。

【0134】

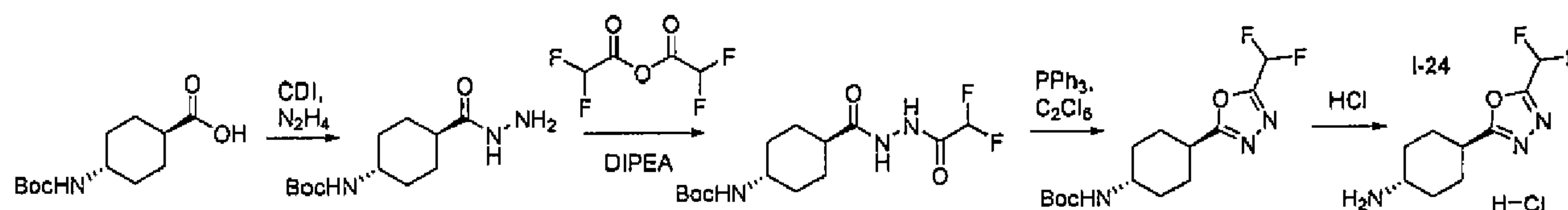
製備中間產物**I-14**至**I-23**：



以針對**I-13**所描述之方式, 用經適當取代之雜芳基溴化物或碘取代1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑來製備中間產物**I-14**至**I-23**。

【0135】

製備中間產物**I-24**：



(1*r*,4*r*)-4-(*肼*羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯：

向(1r,4r)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷-1-甲酸(10.0 g, 41.1 mmol)於THF (360 mL)中之溶液中一次性添加1,1'-羰基二咪唑(10.7 g, 65.8 mmol), 且在室溫下將所得混合物攪拌16 h。接著一次性添加水合肼(10.0 mL, 206 mmol)。在15分鐘之後, 藉由旋轉蒸發移除約200 mL THF且用THF沖洗過濾所得漿液。將固體在真空下乾燥, 以得到((1r,4r)-4-(肼羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯, 其不經進一步純化即使用。

【0136】 ES/MS: 202.2 ($M+H^+$)。

【0137】 ((1r,4r)-4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯:

向((1r,4r)-4-(肼甲醯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.50 g, 5.83 mmol)及二異丙基乙胺(2.6 mL, 14.9 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加二氟乙酸酐(0.93 mL, 7.43 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物。在30分鐘之後, 添加額外二氟乙酸酐(0.40 mL, 3.20 mmol)且將反應混合物攪拌30分鐘。接著將反應混合物傾入水(20 mL)中, 用EtOAc (2 × 40 mL)萃取, 用鹽水(1 × 15 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到粗((1r,4r)-4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯, 其不經進一步純化即使用。

【0138】 ES/MS: 280.0 ($M+H^+$)。

【0139】 ((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯:

向(1r,4r)-4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.66 g, 4.96 mmol)於無水乙腈(40 mL)中之溶液中依序添加三苯基膦(3.90 g, 14.9 mmol)、六氯乙烷(1.76 g, 7.34 mmol)及二異丙基乙胺(5.2

mL, 29.7 mmol), 且在室溫下將所得溶液攪拌15分鐘。完成後, 將反應混合物傾入飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)中, 且用EtOAc (2×60 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(1×15 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮以得到使用矽膠層析(溶離劑: EtOAc/己烷)進一步純化之粗殘餘物, 以得到產物(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑基-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯。

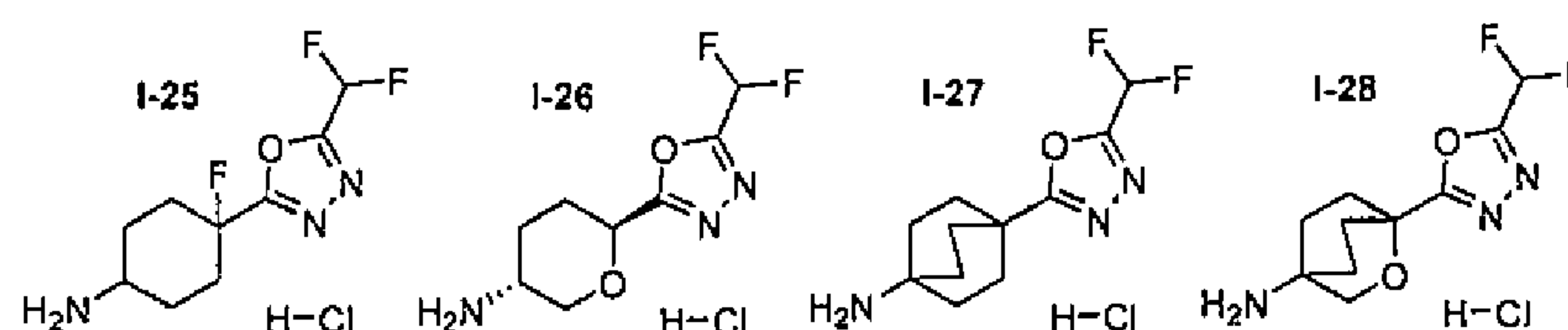
【0140】 (1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-24):

將((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑二基-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.26 g, 3.96 mmol)溶解於HCl溶液(4.0 M於二噁烷中, 12 mL, 48 mmol)中且在經預加熱之50°C加熱塊中將所得混合物攪拌30分鐘。完成後, 過濾懸浮液, 用二噁烷(1 × 4 mL)直接洗滌且在真空下乾燥固體, 以得到(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-24), 其未經進一步純化即使用。

【0141】 ES/MS: 218.0 (M+H⁺)。

【0142】

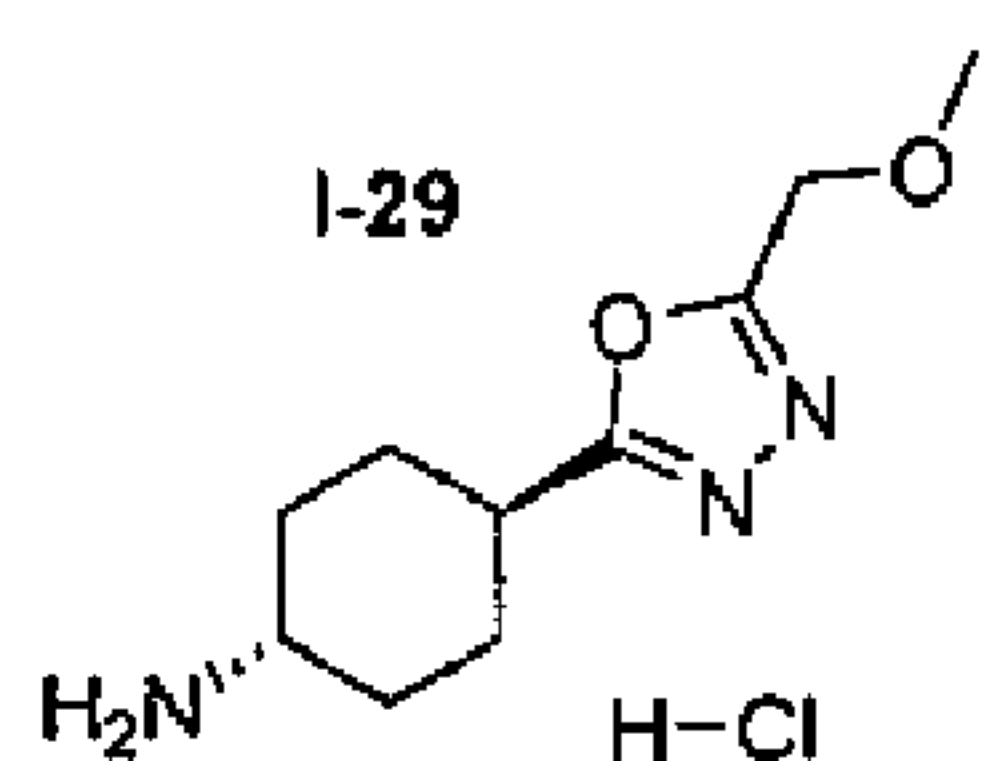
製備中間產物I-25至I-28:



以針對I-24所描述之方式, 用經適當取代之甲酸取代(1r,4r)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷-1-甲酸來製備中間產物I-25至I-28。

【0143】

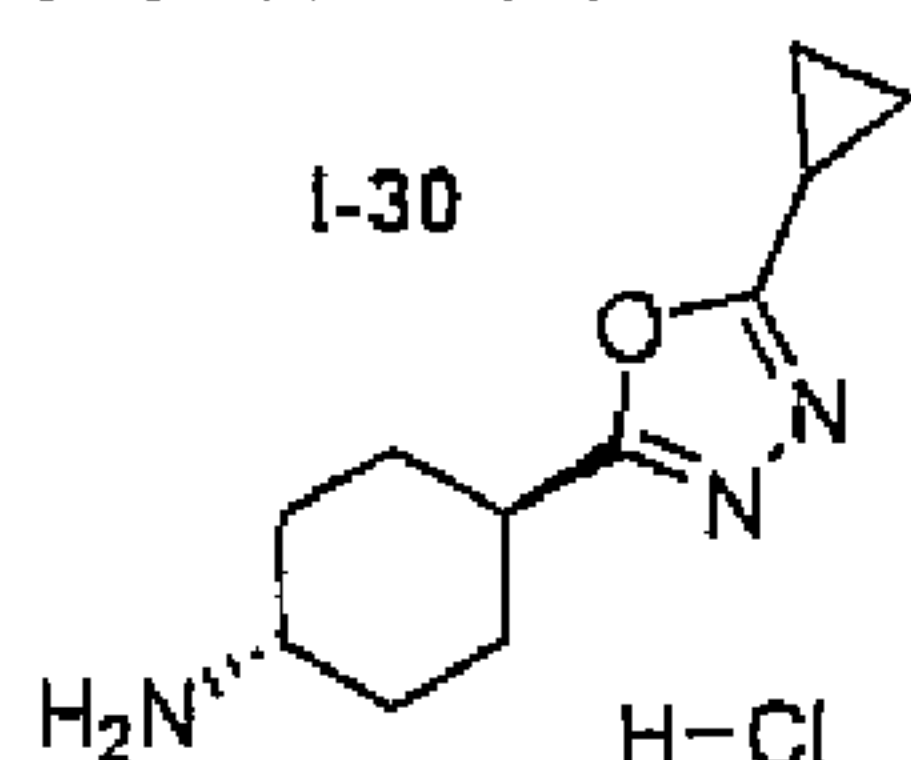
製備中間產物I-29:



以針對**I-24**所描述之方式，在第二步中用2-甲氧基乙醯氯取代二氟乙酸酐來製備中間產物**I-29**。

【0144】

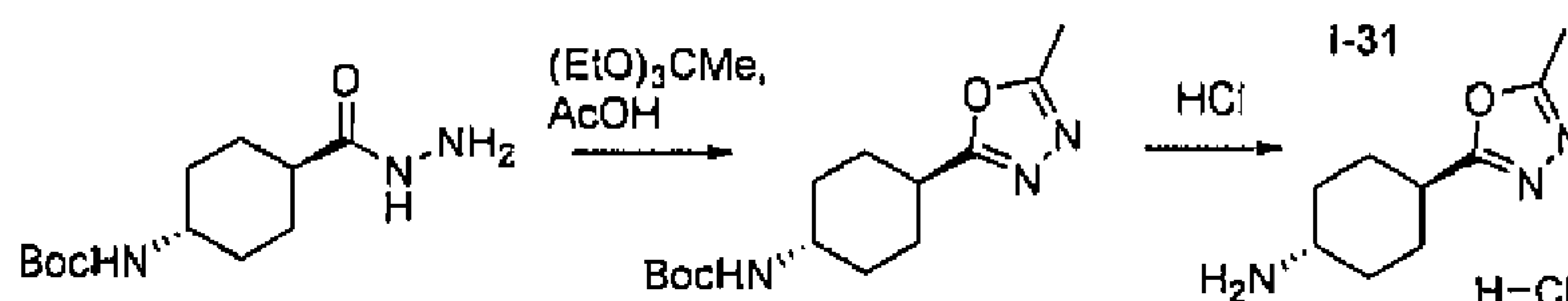
製備中間產物**I-30**：



以針對**I-24**所描述之方式，在第二步中用環丙烷甲醯氯取代二氟乙酸酐來製備中間產物**I-30**。

【0145】

製備中間產物**I-31**：



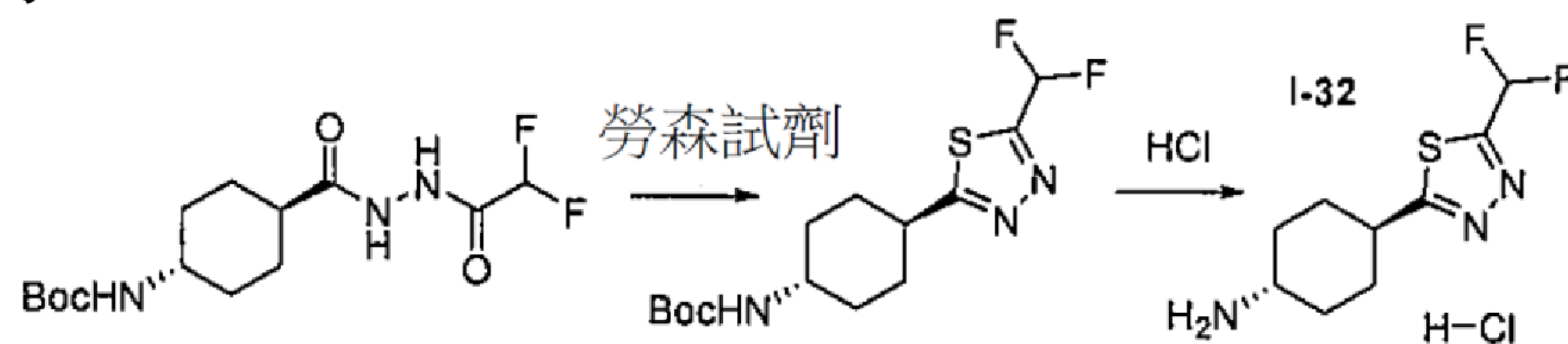
(1r,4r)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽：

向((1r,4r)-4-(肼羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.15 g，0.58 mmol)於原乙酸三乙酯(2 mL)中之溶液中添加觸媒乙酸(0.05 mL)，且將所得溶液加熱至125℃持續4 h。將反應混合物直接濃縮，且將所得((1r,4r)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基甲酸粗第三丁酯溶解於HCl溶液(4.0 M於二噁烷中，3 mL，12 mmol)中且在室溫下攪拌12 h。將反應混合物直接濃縮，且所得(1r,4r)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽不經進一步純化即使用。

【0146】 ES/MS: 182.0 ($M+H^+$)。

【0147】

製備中間產物I-32：



((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯：

向((1r,4r)-4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.21 g，0.63 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加勞森試劑(0.30 g，0.75 mmol)，且將所得溶液在50℃下加熱16 h。完成後，將反應混合物傾入水(10 mL)中，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮。使用矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，以得到產物((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯。

【0148】 ES/MS: 333.9 (M+H⁺)。

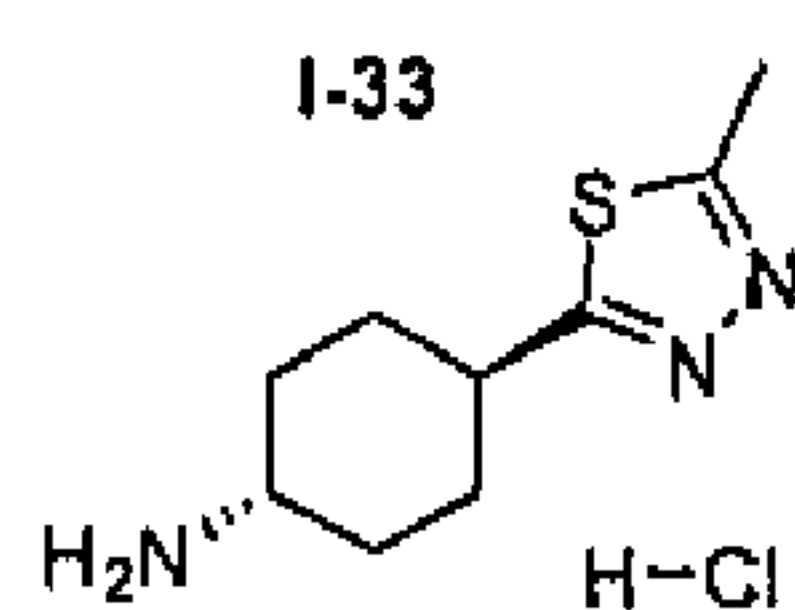
【0149】 (1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-32)：

將((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.31 g，0.39 mmol)溶解於HCl溶液(4.0 M於二噁烷中，12 mL，48 mmol)中，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。完成後，將反應內容物濃縮且在真空下乾燥，以得到(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-32)，其不經進一步純化即使用。

【0150】 ES/MS: 234.0 (M+H⁺)。

【0151】

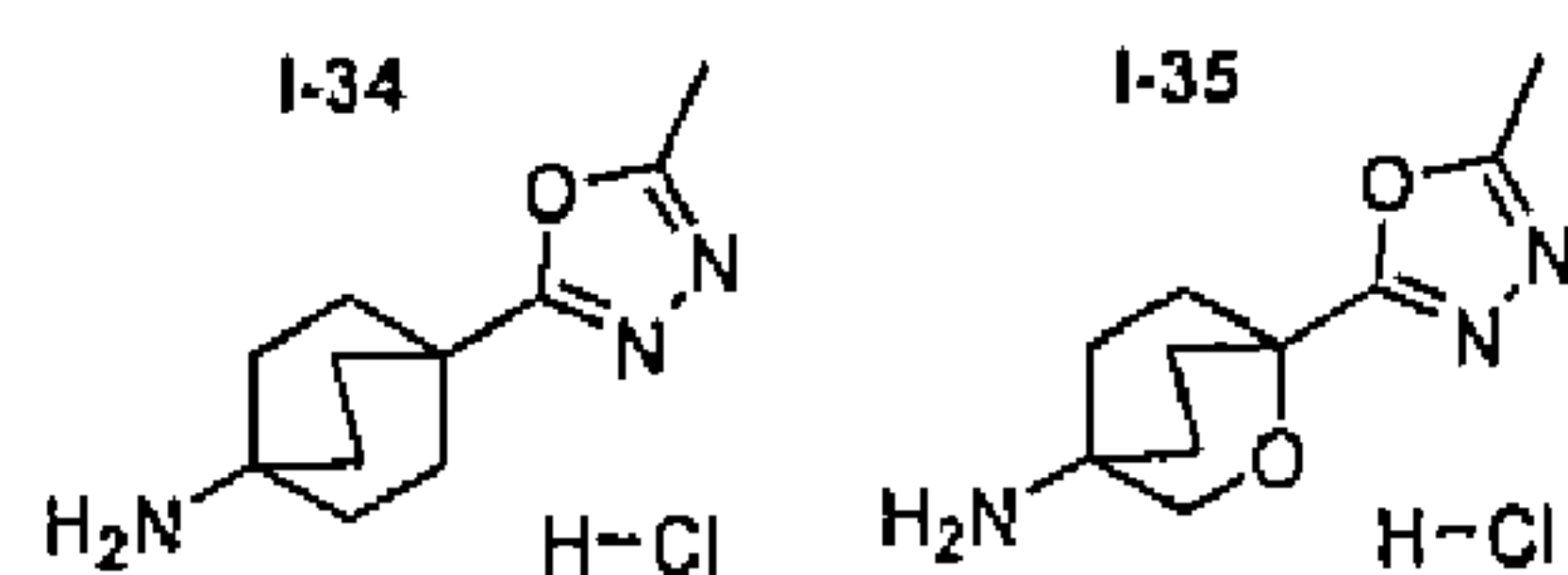
製備中間產物I-33：



以針對中間產物**I-32**所描述之方式，在第一步中用((1*r*,4*r*)-4-(2-乙醯肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯取代((1*r*,4*r*)-4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)環己基)胺基甲酸第三丁酯來製備中間產物**I-33**。

【0152】

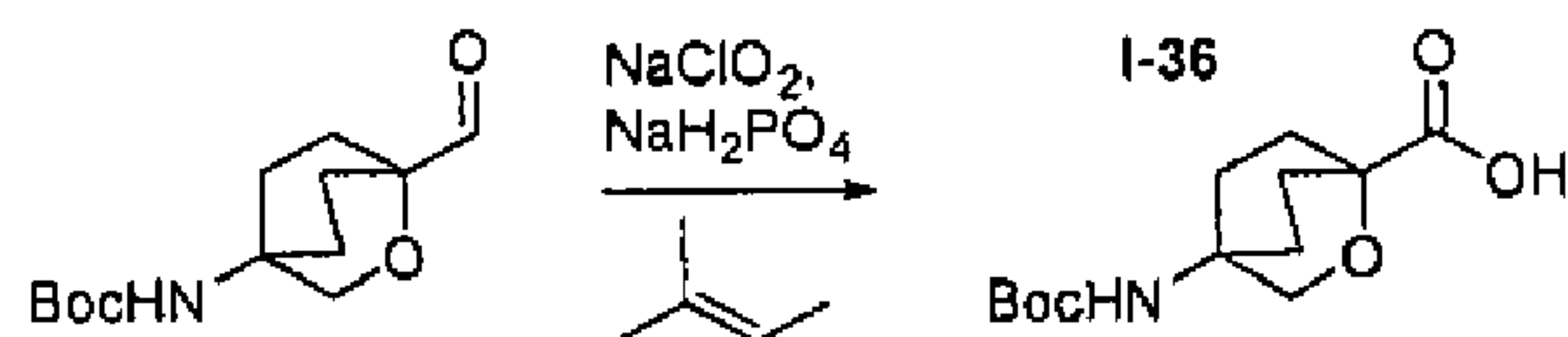
製備中間產物**I-34**及**35**：



以針對中間產物**I-31**所描述之方式，分別用4-((第三丁氧基羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸及4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸取代(1*r*,4*r*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷-1-甲酸來製備中間產物**I-34**及**I-35**。

【0153】

製備中間產物**I-36**：



4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(**I-36**)：

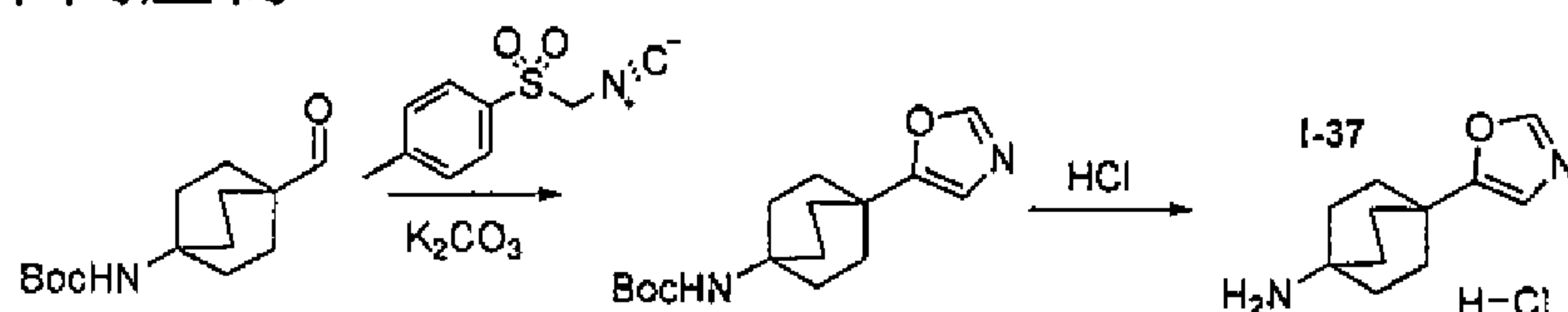
向(1-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.00 g，3.92 mmol)於THF (10 mL)及tBuOH (10 mL)中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯(8.3 mL，78.3 mmol)，隨後添加含呈溶液形式之NaH₂PO₄ (3.76 g，31.3 mmol)之水(5 mL)形式且最後添加含呈溶液形式之亞氯酸鈉(1.06 g，11.8 mmol)之水(5 mL)。在室溫下攪拌16 h之後，將反應混合物傾入至飽和NH₄Cl水溶液(15 mL)中，且用EtOAc (2× 40 mL)萃取。將合併之

有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，以得到4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(**I-36**)，其不經進一步純化即使用。

【0154】 ES/MS: 216.0 (M+H⁺)。

【0155】

製備中間產物**I-37**：

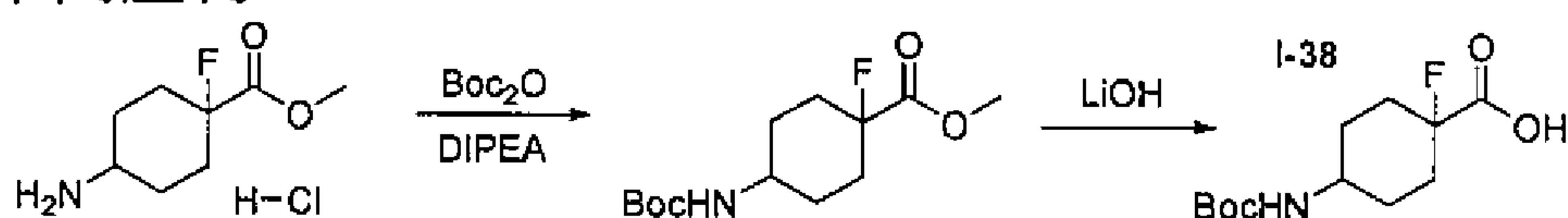


(1r,4r)-4-(噁唑-5-基)環己-1-胺鹽酸鹽(**I-37**)：

向(4-甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.80 g, 3.16 mmol)於MeOH (14 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯基甲基異氰酸酯(0.74 g, 3.79 mmol)，且在85°C下將將所得混合物加熱12小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化所得粗殘餘物，以得到(4-(噁唑-5-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯。接著，將此溶解於HCl (4.0 M於二噁烷中，3 mL, 12 mmol)中，且在室溫下攪拌3小時，其後將反應混合物直接濃縮至乾燥，以得到(1r,4r)-4-(噁唑-5-基)環己-1-胺鹽酸鹽(**I-37**)，其不經進一步純化即使用。

【0156】

製備中間產物**I-38**：



(1s,4s)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氟環己烷-1-甲酸甲酯：

向(1s,4s)-4-胺基-1-氟環己烷-1-甲酸甲酯(1.00 g, 4.73 mmol)於0°C

下之DCM (10 mL)中之溶液/懸浮液中添加二異丙基乙胺(1.8 mL, 10.4 mmol), 隨後添加二碳酸二-第三丁酯(1.13 g, 5.20 mmol)。在0°C下攪拌2 h之後, 將反應混合物傾入至飽和NH₄Cl水溶液(15 mL)中, 且用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌(1 × 15 mL), 經MgSO₄乾燥且濃縮, 以得到(1s,4s)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氟環己烷-1-甲酸甲酯, 其不經進一步純化即使用。

【0157】 ES/MS: 219.9 (M+H⁺)。

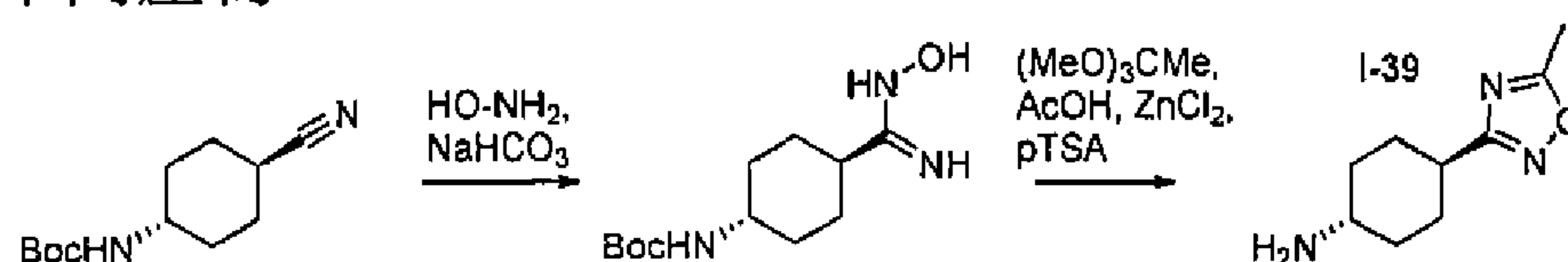
【0158】 (1s,4s)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氟環己烷-1-甲酸(I-38) :

向(1s,4s)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氟環己烷-1-甲酸甲酯(1.30 g, 4.72 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加含呈溶液形式之氫氧化鋰(0.34 g, 14.2 mmol)之水(4 mL), 且在室溫下將所得溶液攪拌3 h。完成後, 藉由旋轉蒸發移除EtOH, 且使用水性1.0 M HCl將所得水溶液酸化至pH約2-3。接著, 用EtOAc (3 × 30 mL)萃取水溶液, 且合併之有機物用鹽水(1 x 15 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥且濃縮, 以得到(1s,4s)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1-氟環己烷-1-甲酸(I-38), 其不經進一步純化即使用。

【0159】 ES/MS: 206.0 (M+H⁺)。

【0160】

製備中間產物I-39 :



((1r,4r)-4-(N-羥基甲脒基)環己基)胺基甲酸第三丁酯 :

將DMSO (40 mL)添加至羥胺鹽酸鹽(1.55 g, 22.3 mmol), 且將所得混合物加熱至40°C 持續30分鐘。一次性添加NaHCO₃ (1.87 g, 22.3

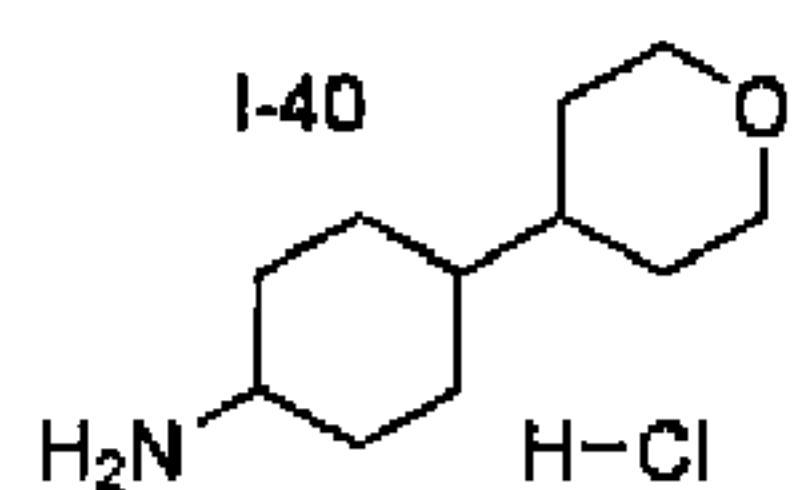
mmol)，且接著在50℃下將混合物加熱1 h，此時添加((1r,4r)-4-氰基環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.50g，2.23mmol)於DMSO (40 mL)中之溶液，且在90℃下將反應混合物加熱16 h。冷卻後，將反應混合物傾入水(150 mL)中且用EtOAc (2 × 225mL)萃取。將合併之有機層用水(2 × 10 mL)、鹽水(1 × 50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，以得到((1r,4r)-4-(N-羥基甲脒基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，其不經進一步純化即使用。

【0161】 (1r,4r)-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己-1-胺(I-39)：

向((1r,4r)-4-(N-羥基甲脒基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(0.20 g，0.78 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中依序添加對甲苯磺酸(44 mg，0.23 mmol)及ZnCl₂ (32 mg，0.23 mmol)。將所得反應混合物在70℃下加熱6 h，傾入至飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)中，且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，以得到((1r,4r)-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己-1-胺(I-39)，其不經進一步純化即使用。

【0162】

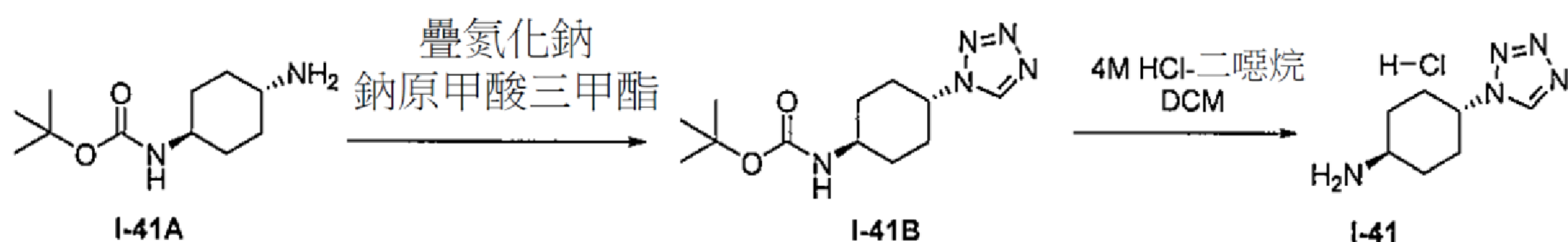
製備中間產物I-40：



以針對**I-2**所描述之方式，用2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環取代1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑來製備中間產物**I-40**。

【0163】

製備中間產物I-41：



((1r,4r)-4-(2H-4l4-四唑-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(I-41B) :

向((1r,4r)-4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-41A**，1000 mg，4.67 mmol)、疊氮化鈉(306 mg，4.407 mmol)及原甲酸三甲酯(2350 μ l，21.44 mmol)之溶液中添加AcOH (3 mL)。在70度下將反應物加熱48 h。反應物用水稀釋，且小心地經飽和NaHCO₃溶液中中和。將所得沈澱物風乾，以得到**I-41B**。

【0164】 ES/MS: 267.9 (M^+)。

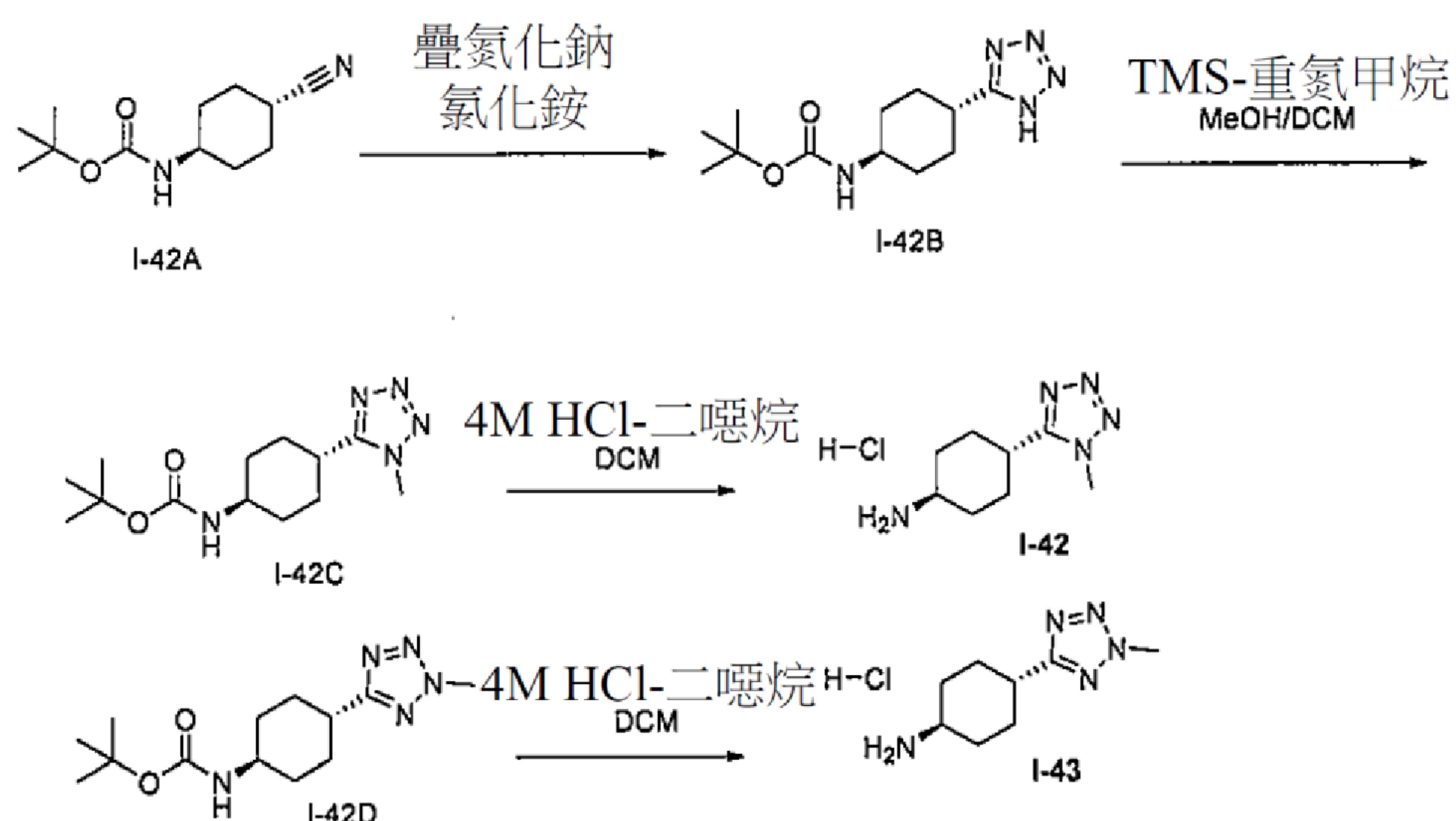
【0165】 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.60 (s, 1H), 4.51 (ddt, J = 12.1, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.32 (dd, J = 32.5, 13.1 Hz, 4H), 1.97 (qd, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (td, J = 13.1, 12.5, 3.4 Hz, 2H)。

【0166】 3,3-二氟-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (I-41) :

向((1*r*,4*r*)-4-(2*H*-4*H*-四唑-4-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-41B** , 467.5 mg , 1.749 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HCl (3.0 mL , 4.0 M於二噁烷中)。將反應物在rt下攪拌隔夜且濃縮至乾燥，以得到**I-41**。

【0167】

製備中間產物I-42及I-43：



((1r,4r)-4-(1H-四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(I-42B)：

向((1r,4r)-4-氰基環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-42A**，1000 mg，4.46 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(1014 mg，15.6 mmol)及氯化銨(835 mg，15.6 mmol)。在120度下將反應物加熱48 h。將反應物用EtOAc稀釋且用LiCl 5% 3×洗滌。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以得到**I-42B**。

【0168】 ES/MS: 268.0 (M+H⁺)。

【0169】 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.42 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.42 (tt, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 12.2, 7.5, 3.7 Hz, 4H), 1.81 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 - 1.04 (m, 2H)。

【0170】 ((1r,4r)-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(I-42C)：

【0171】 ((1R,4r)-4-((R)-2-甲基-5H-2λ⁴-四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(I-42D)

向((1r,4r)-4-(1H-四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-42B**，638 mg，2.387 mmol)於0度下之MeOH (15 mL)中之溶液中添加2 M (三甲基矽基)重氮甲烷溶液(2.0 M於己烷中) (2500 μl)。將反應物逐漸升溫至室溫

且攪拌。將反應物用AcOH小心地淬滅直到氣體逸出停止。將溶液用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO₃洗滌，經硫酸鈉乾燥，且藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化，以得到次要產物**I-42C**及主要產物**I-42D**。

【0172】 I-42D (主要)

(M+H⁺) 281.9

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.47 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 2.78 (tt, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.89 (qd, J = 13.2, 3.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 11H), 1.30 (qd, J = 12.7, 4.3 Hz, 3H)。

【0173】 I-42C (次要)

(M+H⁺) 281.9

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.89 (tt, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 5H), 1.78 - 1.58 (m, 3H), 1.46 (s, 11H), 1.39 - 1.09 (m, 3H)。

【0174】 (1r,4r)-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-42)

向((1r,4r)-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-42C**，99.4 mg，0.353 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HCl (0.6 mL，4.0 M於二噁烷中)。在rt下將反應物攪拌隔夜且濃縮至乾燥，以得到**I-42**。

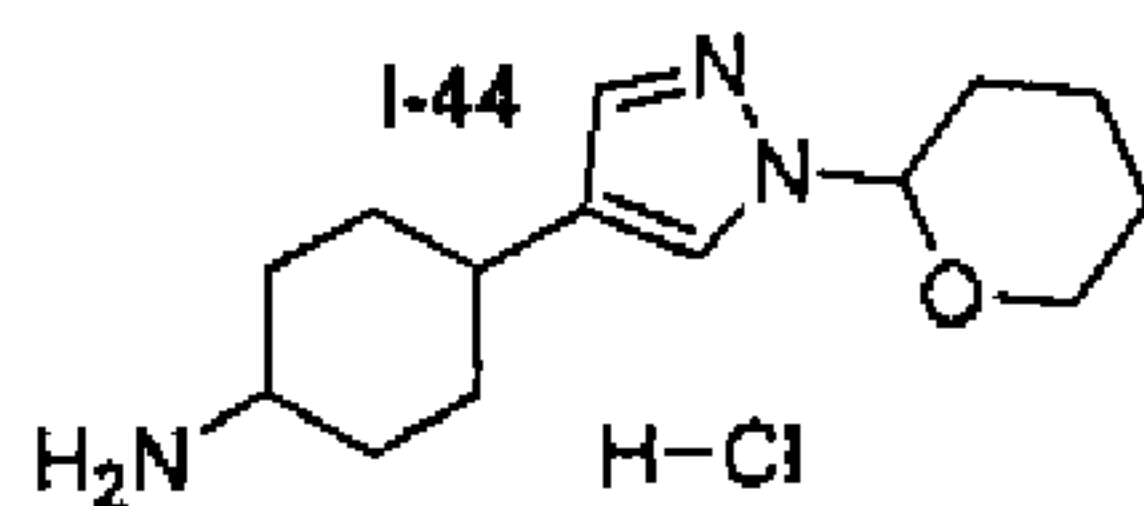
【0175】 (1R,4r)-4-((R)-2-甲基-5H-2 λ^4 -四唑-5-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-43)

向((1R,4r)-4-((R)-2-甲基-5H-2 λ^4 -四唑-5-基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(**I-42D**，369.9 mg，1.315 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加HCl

(2.2 mL, 4.0 M於二噁烷中)。在rt下將反應物攪拌隔夜且濃縮至乾燥，以得到**I-43**。

【0176】

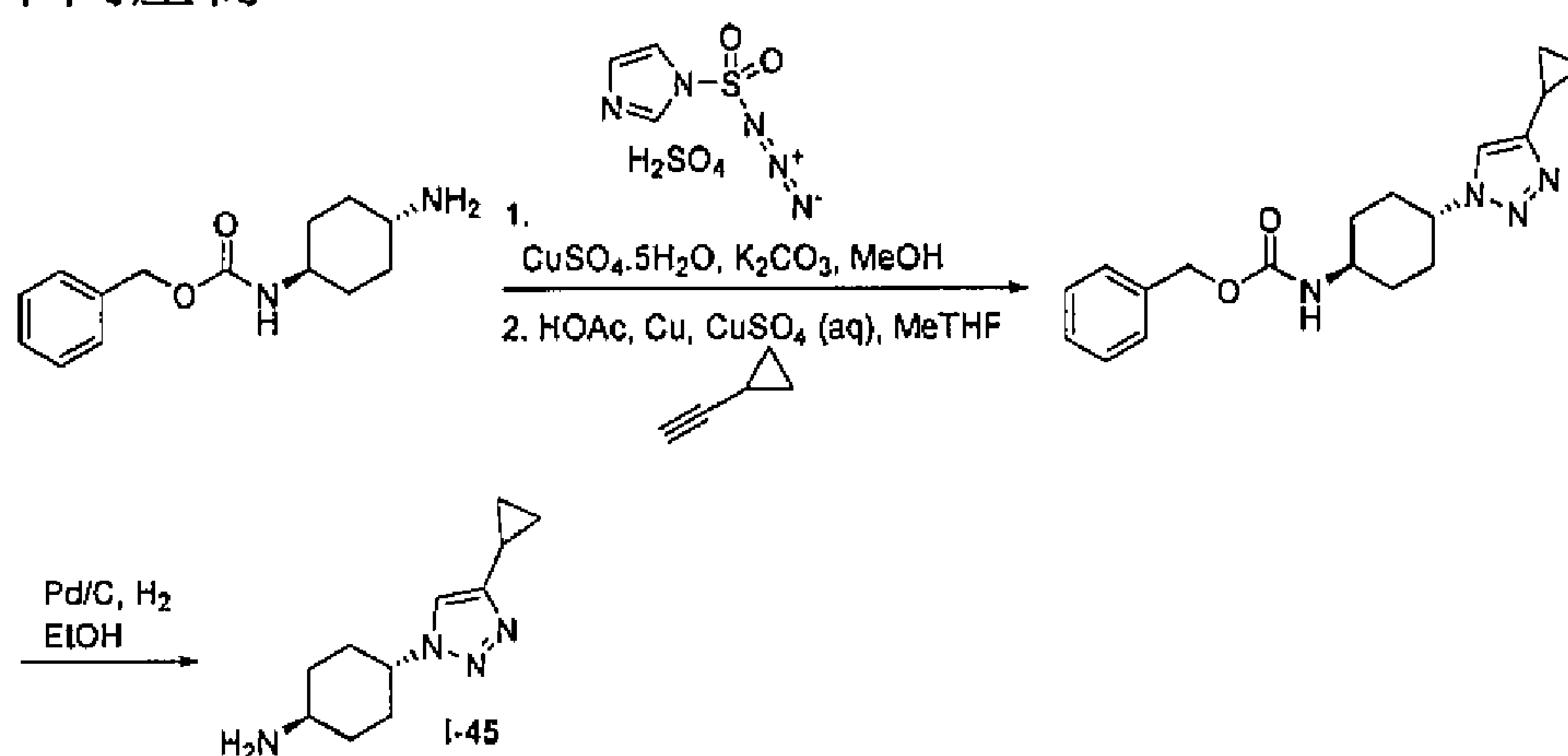
製備中間產物**I-44**：



以針對**I-2**所描述之方式，用1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑取代1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑來製備中間產物**I-44**。

【0177】

製備中間產物**I-45**：



((1r,4r)-4-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯：

向N-CBZ-反式-1,4-環己二胺(200 mg, 0.81 mmol)、1H-咪唑-1-磺醯基疊氮硫酸氫鹽(328 mg, 1.2 mmol)及碳酸鉀(334 mg, 2.4 mmol)於MeOH (5.4 mL)中之溶液中添加五水合硫酸銅(24.1 mg, 0.10 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在16小時之後，向溶液中添加乙酸(0.24 mL, 4.0 mmol)、銅粉末(25.5 mg, 0.40 mmol)、硫酸銅(10% w/v於水中, 1.6 mL)、MeTHF (0.8 mL)及環丙基乙炔(26.5 mg, 0.4 mmol)。將

反應混合物在室溫下攪拌3小時，接著用水及MeTHF稀釋。將有機層分離，過濾，在真空中濃縮且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：EtOAc/Hex)純化，以得到((1r,4r)-4-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯。

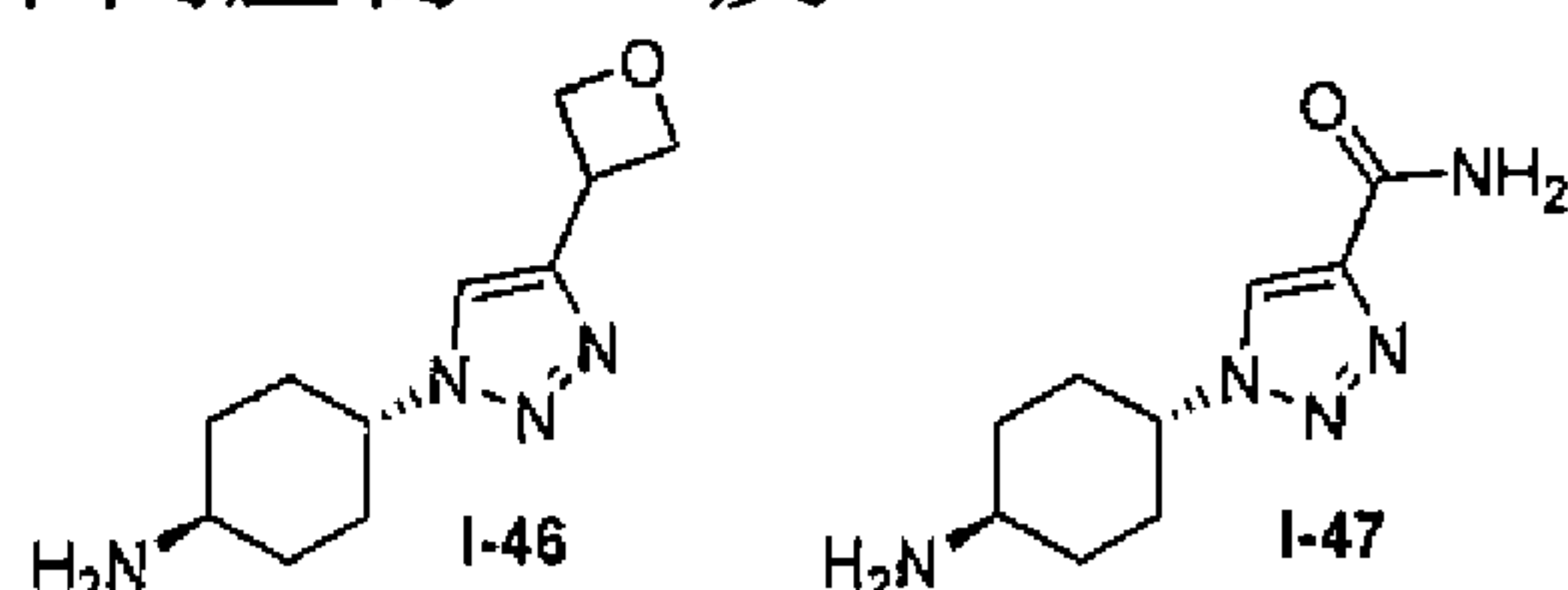
【0178】 ES/MS: 340.4 [M+H⁺]。

【0179】 (1r,4r)-4-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己-1-胺(I-45)：向((1r,4r)-4-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(93.4 mg，0.27 mmol)於EtOH (4.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (29.2 mg，0.027 mmol)。將反應瓶抽真空且用氫氣反沖三次。在氫氣氛圍下將反應物維持3小時。將反應混合物經由矽藻土墊過濾且濃縮，以得到無需純化即使用之I-45。

【0180】 ES/MS: 207.0 [M+H⁺]。

【0181】

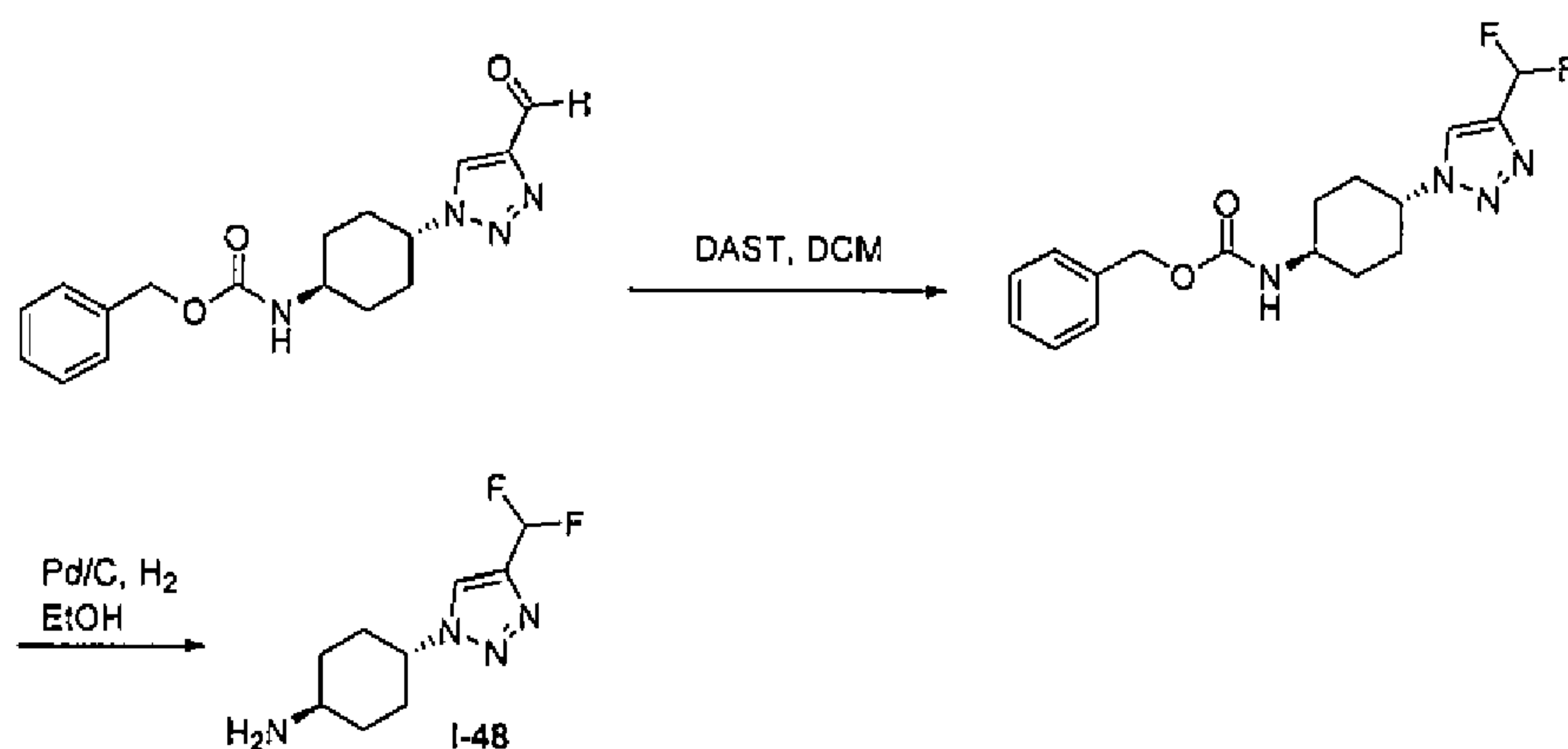
製備中間產物I-46及I-47：



以針對I-45所描述之方式，分別用3-乙炔氧雜環丁烷及丙炔醯胺取代環丙基乙炔來製備中間產物I-46及I-47。

【0182】

製備中間產物I-48：



((1r,4r)-4-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯：向((1r,4r)-4-(4-甲醯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(如製備中間產物**I-45**中所描述，用丙炔醛取代環丙基乙炔來獲得) (200 mg，0.61 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加DAST (169 μ L，1.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌一個小時，接著藉由逐滴添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將有機層分離，在真空中濃縮且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：EtOAc/Hex)純化，以得到((1r,4r)-4-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯。

【0183】 ES/MS: 351.2 $[M+H^+]$ 。

【0184】 **(1r,4r)-4-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己-1-胺(I-48)**：向((1r,4r)-4-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(105 mg，0.30 mmol)於EtOH (5.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (15.8 mg，0.015 mmol)。將反應瓶抽真空且用氫氣反沖三次。在氫氣氛圍下將反應物維持3小時。將反應混合物經由矽藻土墊過濾且濃縮，以得到無需純化即使用之**I-48**。

【0185】 ES/MS: 216.2 $[M+H^+]$ 。

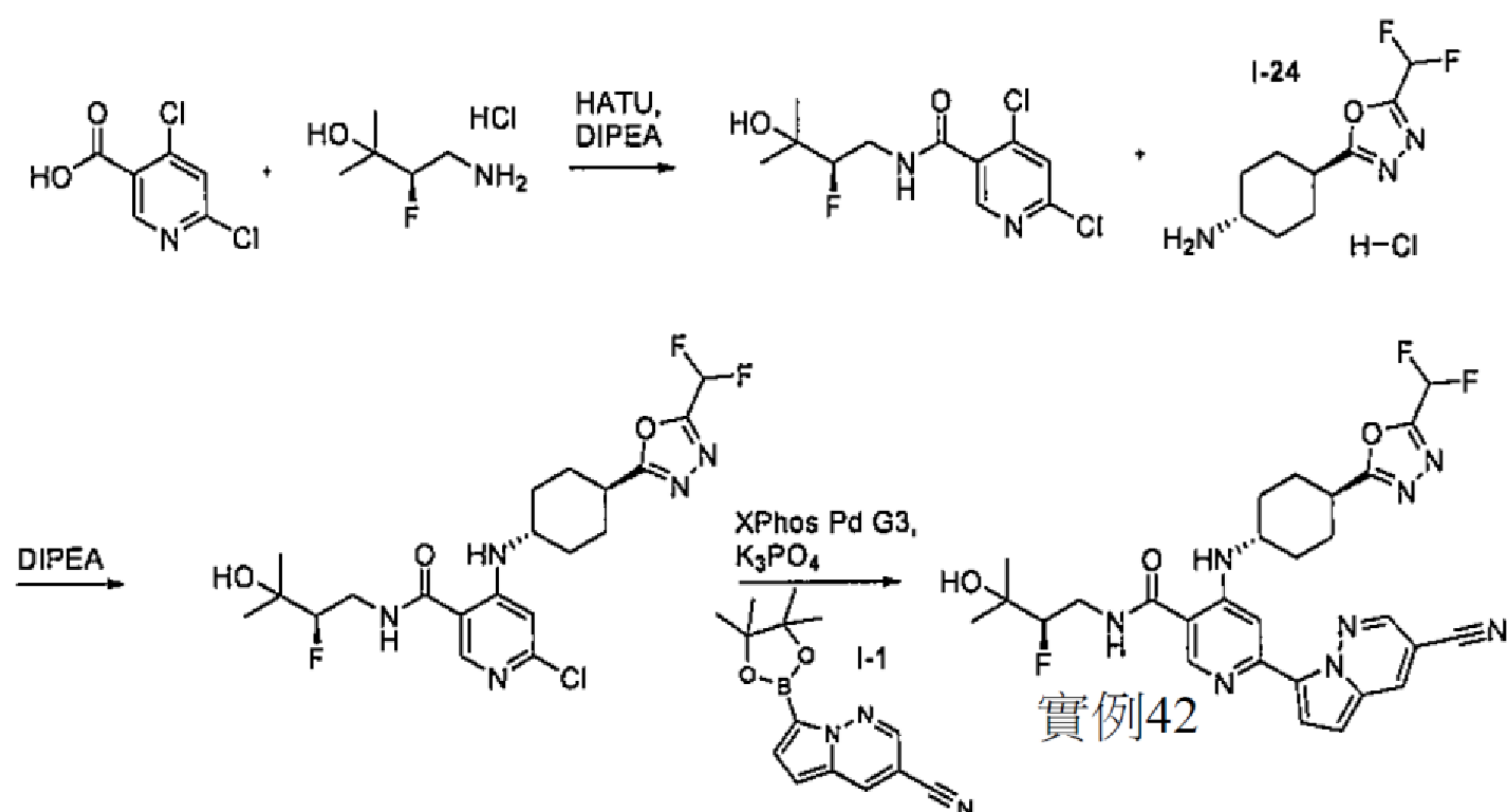
【0186】

實例程序及化合物實例

【0187】

程序1：實例42：

6-(3-氟基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例42)



(R)-6-溴-4-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺.向6-溴-4-氯菸鹼酸(3 g, 12.69 mmol)於DMF (42 mL)中之溶液中添加HATU (6.27 g, 16.49 mmol)、(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽(2.4 g, 15.23 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(5.62 mL, 32.26 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，且接著用乙酸乙酯稀釋。將有機溶液用飽和氯化鋰水溶液洗滌(3次)，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化殘餘物，以得到(R)-6-溴-4-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺。

【0188】 ES/MS: 341.1 (M+H⁺)。

【0189】 6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺：將(R)-4,6-二氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(0.23g, 0.78 mmol)及(1r,4r)-4-(5-

(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽**I-24** (0.26 g, 1.00 mmol) 添加至微波小瓶，隨後添加NMP (4 mL)及二異丙基乙胺(0.68 mL, 3.90 mmol)。在微波反應器中將所得溶液加熱至160°C持續45分鐘。接著，將反應混合物傾入水(8 mL)中，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。接著有機層經合併，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，其中所得粗殘餘物接著經由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)純化，以得到所要產物。注意：在一些情況下，有必要在微波反應器中加熱至160°C持續多達8小時。

【0190】 ES/MS: 477.0 (M+H⁺)。

【0191】 6-(3-氟基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例42)：將6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(0.21 g, 0.44 mmol)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒咩-3-甲腈(0.17 g, 0.62 mmol)添加至微波小瓶，隨後添加DME (3.5 mL)、XPhos Pd G3 (37 mg, 0.044 mmol)及K₃PO₄ (0.5 M於水中, 1.3 mL, 0.66 mmol)。將所得混合物用氬氣吹掃2分鐘，密封且在微波反應器中加熱至120°C持續10分鐘。將反應混合物過濾且藉由RP-HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化。將產物餾份合併且凍乾，以得到呈TFA鹽形式之最終產物。

【0192】 ES/MS: 583.4 (M+H⁺)。

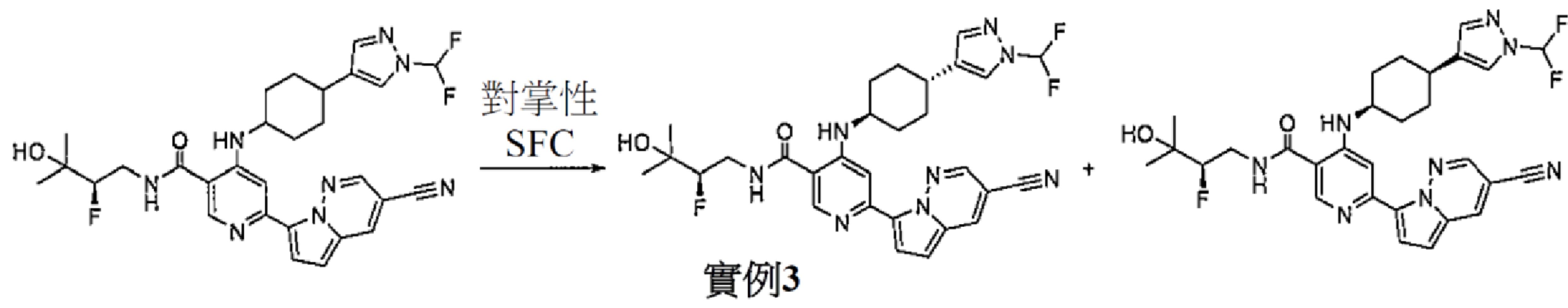
【0193】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.79 (m, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 1H), 3.26 -

3.12 (m, 1H), 2.47 - 2.20 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。

【0194】

程序2：實例3：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例3)



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例3)：

將(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(如程序1中所描述，用4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)環己-1-胺鹽酸鹽(I-2)取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽來獲得)藉由反相高壓液相層析法(SFC IA，溶離劑：SFC/EtOH)分離，以得到最終化合物。

【0195】 ES/MS: 581.2 [M+H⁺]。

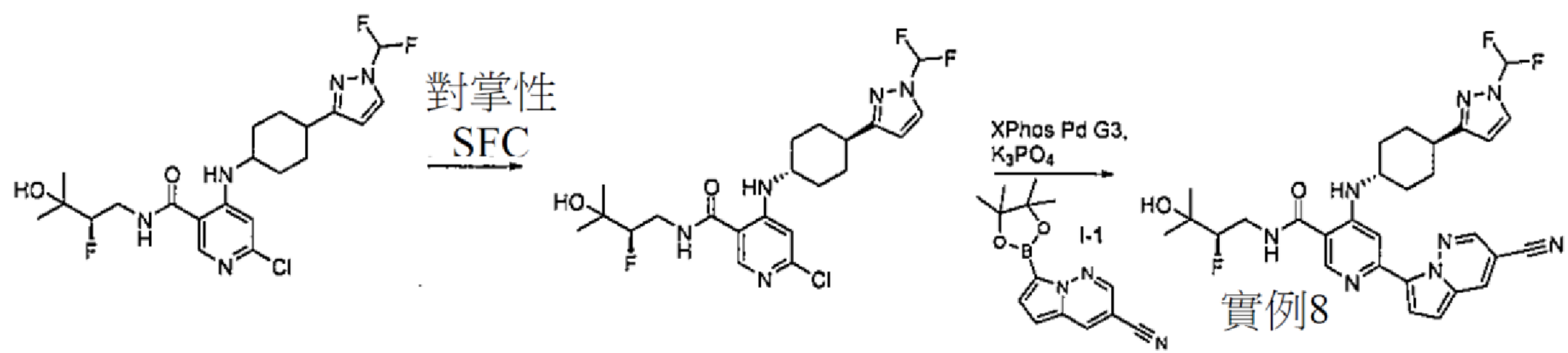
【0196】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 35.6, 14.5, 2.3 Hz, 1H),

3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.70 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0197】

程序3：實例8：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例8)



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例8)：根據與程序1之步驟2所描述相同的程序，將(R)-6-氯-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(以程序1中所描述之方式，用4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-13取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-24來獲得)藉由對掌性SFC在SFC-ID管柱上用呈共溶劑形式之SFC 70% EtOH-TFA純化，以遞送純6-氯-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺，將其加工成最終化合物6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺實例8。

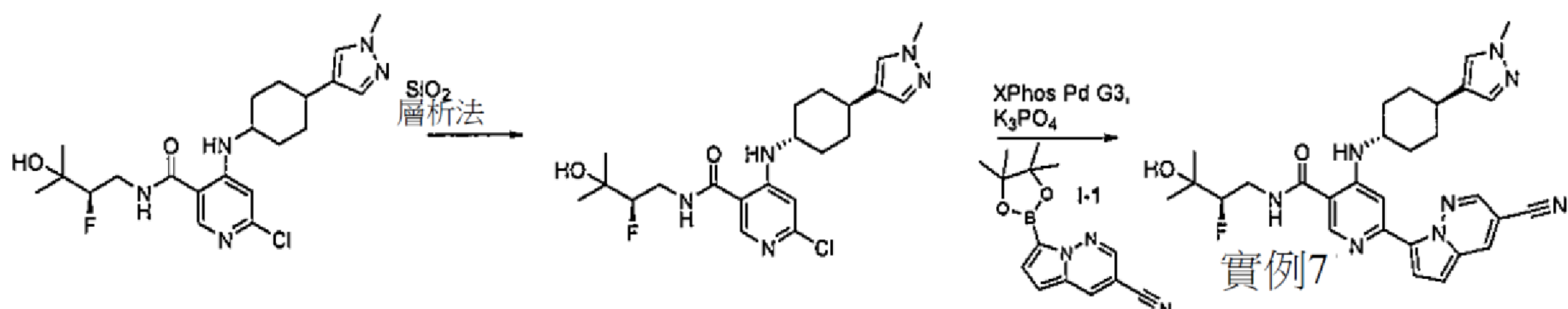
【0198】 ES/MS: 581.4 (M+H⁺)。

【0199】 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 59.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 0H), 3.91 (d, $J = 52.2$ Hz, 0H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H)。

【0200】

程序4：實例7：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(實例7)



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(實例7)：根據與程序1之步驟2所描述相同的程序，將(R)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺(根據程序1之步驟1合成)藉由矽膠層析法(溶離劑EtOAc/己烷)純化，以遞送純6-氯-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺，將其加工成最終化合物6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺實例7。

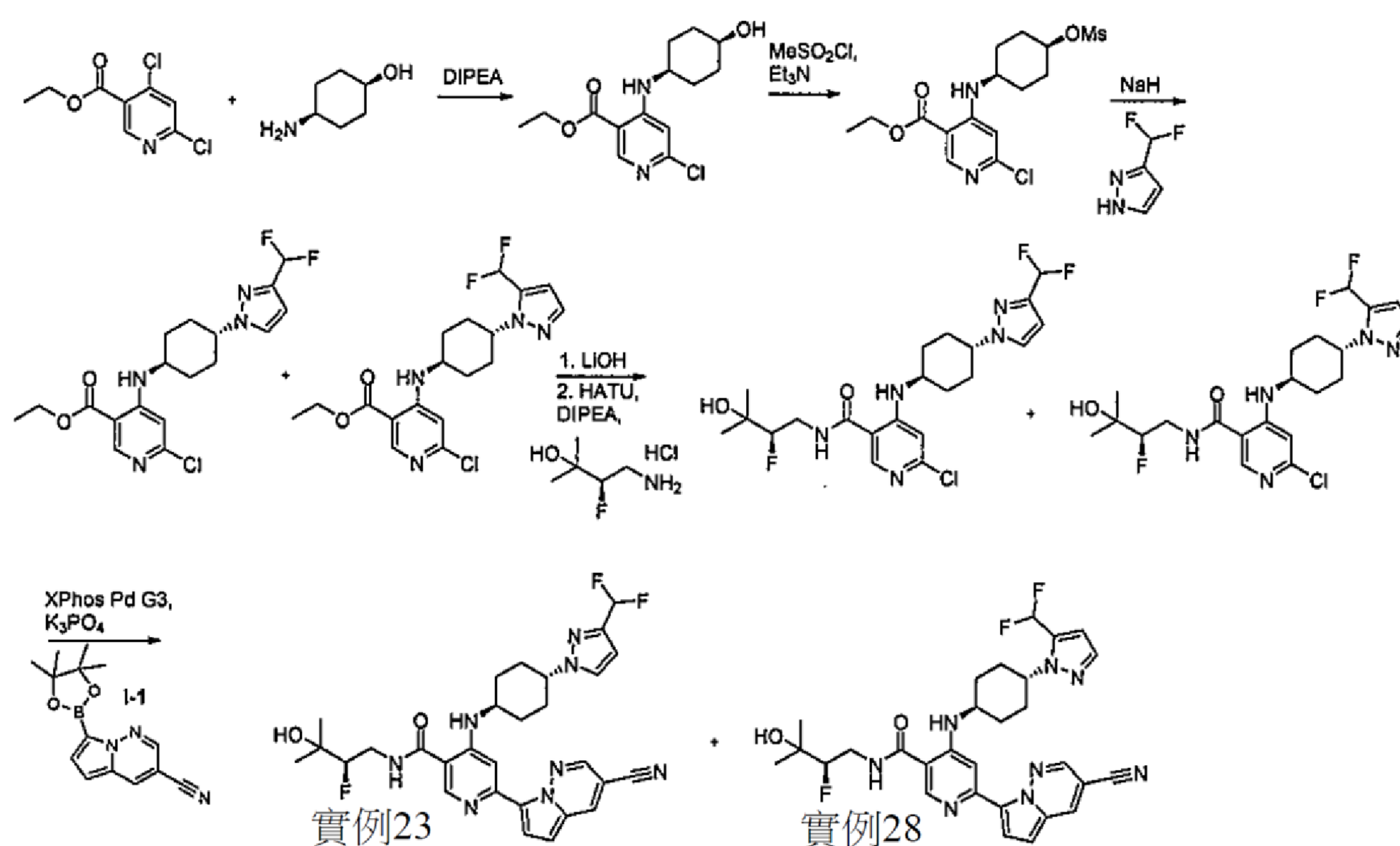
【0201】 ES/MS: 545.3 (M+H⁺)。

【0202】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.01 (d, J = 5.9 Hz, 0H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.41 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 0H), 2.28 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.65 (h, J = 12.0 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0203】

程序5：實例23及28：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例23)及6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例28)



6-氯-4-(((1s,4s)-4-((甲磺醯基)氧基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯：將4,6-二氯菸鹼酸乙酯(11.5 g, 52.3 mmol)及(1s,4s)-4-胺基環己-1-醇(15.9 g, 105 mmol)於乙腈(120 mL)中之溶液在80℃下加熱16 h，接著直接濃縮且不經進一步純化即使用。接著，將6-氯-4-(((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基)菸鹼酸粗乙酯(14.0 g, 46.9 mmol)溶解於DCM (250 mL)及三乙胺(16.3 mL, 117 mmol)中，其後添加甲磺醯氯(7.25 mL, 93.7 mmol)，且將所得溶液在室溫下攪拌5 h。完成後，將反應混合物直接濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：EtOAc/己烷)來純化粗殘餘物，以得到6-氯-4-(((1s,4s)-4-((甲磺醯基)氧基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯。

【0204】 ES/MS: 377.5 (M+H⁺)。

【0205】 6-氯-4-(((1r,4r)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯及6-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯：向3-(二氟甲基)-1H-吡啶(0.17g, 1.46 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加NaH (60%分散於礦物油中, 56 mg, 1.39 mmol)，且將所得懸浮液在室溫下攪拌10分鐘。接著添加6-氯-4-(((1s,4s)-4-((甲磺醯基)氧基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.50g, 1.33mmol)，且將所得混合物加熱至100℃持續2 h。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (30 mL)稀釋，用鹽水(5 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，以得到6-氯-4-(((1r,4r)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯與6-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯之混合物，其不經進一步純化即使用。

【0206】 6-氯-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺及6-氯-4-(((1r,4R)-4-

(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺：將6-氯-4-(((1r,4r)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯與6-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸乙酯(0.10 g, 0.25 mmol)之混合物溶解於MeOH (1 mL)及THF (1 mL)中，其後添加LiOH (2M aq., 1 mL, 2 mmol)，且將所得溶液在室溫下攪拌2 h。完成後，藉由RP-HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化粗反應混合物。接著，將6-氯-4-(((1r,4r)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸與6-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)菸鹼酸(82 mg, 0.22 mmol)之混合物溶解於NMP (0.5 mL)中，且隨後依序添加HATU (91 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(0.2 mL)。在室溫下攪拌20分鐘之後，添加(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽(70 mg, 0.44 mmol)，且將所得反應混合物攪拌30分鐘。完成後，將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)接著鹽水(5 mL)洗滌，乾燥並濃縮，以得到6-氯-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺與6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺之混合物，其不經進一步純化即使用。

【0207】 ES/MS: 474.2 (M+H⁺)。

【0208】 **6-(3-氟基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例23)**及**6-(3-氟基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例**

28)：將6-氯-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺及6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(0.10 g, 0.21 mmol)及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(0.11g, 0.42 mmol)添加至微波小瓶，隨後添加DME (1 mL)、XPhos Pd G3 (18 mg, 0.021 mmol)及K₃PO₄ (2 M於水中, 0.21 mL, 0.42 mmol)。將所得混合物用氬氣吹掃2分鐘，密封且在微波反應器中加熱至120℃持續20分鐘。將反應混合物過濾且藉由RP-HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化。6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺與6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺之混合物藉由對掌性SFC在SFC IE管柱上用呈共溶劑形式之SFC 80% EtOH分離。

【0209】 6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例23)

【0210】 ES/MS: 581.6 (M+H⁺)。

【0211】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 55.1, 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.26 (m, 2H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.71 (qd, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H),

1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0212】 6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例28)

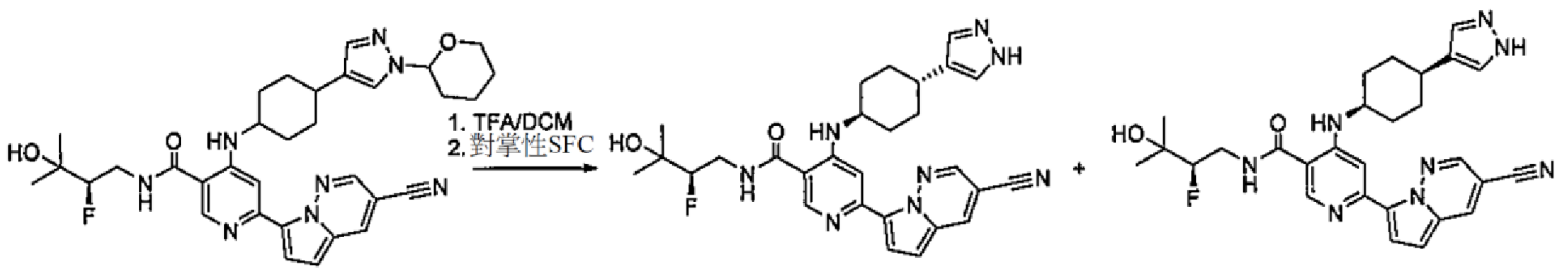
【0213】 ES/MS: 581.3 (M+H⁺)。

【0214】 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 6.89 (m, 2H), 6.63 - 6.52 (m, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 4.07 - 3.82 (m, 2H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 2.47 - 2.21 (m, 4H), 2.13 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0215】

程序6：實例1及2：

4-(((1r,4R)-4-(1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例1)及4-(((1s,4S)-4-(1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例2)：



4-(((1r,4R)-4-(1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例1)及4-(((1s,4S)-4-(1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例2)：

向6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-(四氢-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)环己基)胺基)菸鹼醯胺(如**程序1**中所描述，用4-(1-(四氢-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)环己-1-胺鹽酸鹽(**I-44**)取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)环己-1-胺鹽酸鹽來獲得)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物濃縮且藉由RP-HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化。將產物餾份合併，凍乾且進一步藉由對掌性RP-HPLC SFC ODH (溶離劑：SFC/iPrOH)分離，以得到最終化合物。

【0216】

實例1：

ES/MS: 531.3 $[M+H^+]$ 。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 49.1, 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.52 (ddd, $J = 16.0, 14.5, 9.4$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.52 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 0.97 - 0.78 (m, 1H)。

^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ -77.56, -195.84 (ddd, $J = 50.7, 36.4, 16.0$ Hz)。

【0217】

實例2：

ES/MS: 531.3 $[M+H^+]$ 。

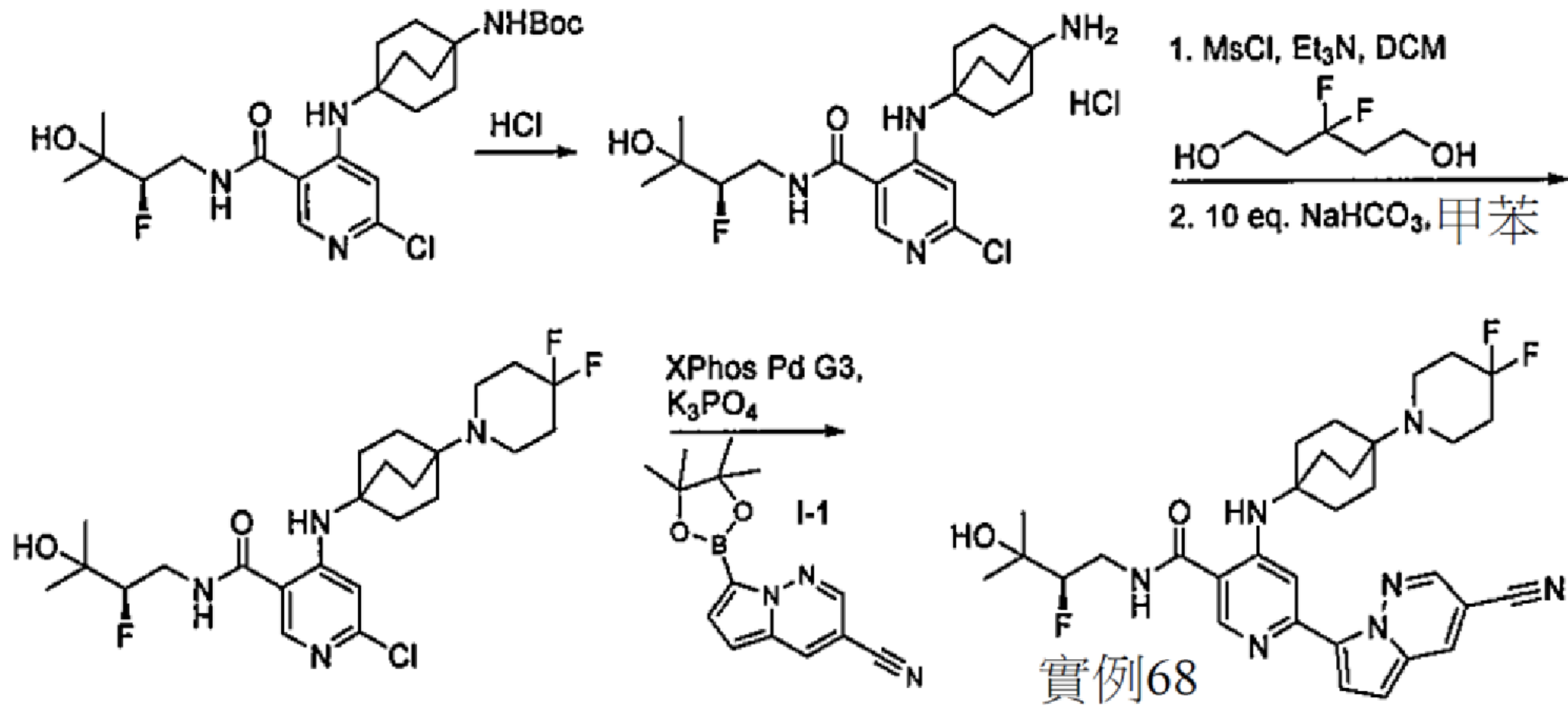
^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.69 (d, J

= 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.82 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 7H), 1.77 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 0.97 - 0.82 (m, 1H)。

【0218】

程序7：實例68：

(R)-6-(3-氟基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例68)



(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺鹽酸鹽：將(R)-4-((2-氯-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.35 g，0.70 mmol) (以程序1之步驟1中所描述之方式，用(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-24來獲得)溶解於HCl溶液(4.0 M於二噁烷中，3 mL，12 mmol)中，且在室溫下攪拌3 h。完成後，將反應混合物濃縮至乾燥，以得到(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺鹽酸鹽，其不經進一步純化即使用。

【0219】 (R)-6-氯-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺：向3,3-二氟戊烷-1,5-二醇(100 mg, 0.71 mmol)及三乙胺(0.5 mL, 3.5 mmol)於2 mL DCM、甲磺醯氯(0.17 mL, 2.1 mmol)中之溶液中添加溶液。將其攪拌隔夜。用30 mL乙酸乙酯稀釋且用NaHCO₃及鹽水洗滌。乾燥有機層，且濃縮。其不經進一步純化即使用。將粗產物及(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺鹽酸鹽(100 mg, 0.23 mmol)溶解於甲苯(3 mL)中，將NaHCO₃ (143mg, 2.3 mmol)之粉末添加至溶液。將其加熱至110℃持續16小時。移除溶劑，且將粗殘餘物在製備型HPLC (溶離劑：10%至50%之水/MeCN *0.1% TFA)上純化，以得到(R)-6-氯-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺。

【0220】 ES/MS: 503.5 (M+H⁺)。

【0221】 (R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例68)：以程序1之步驟2中所描述之方式，用(R)-6-氯-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺取代6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺，將(R)-6-氯-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺轉化成最終產物(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例68)。

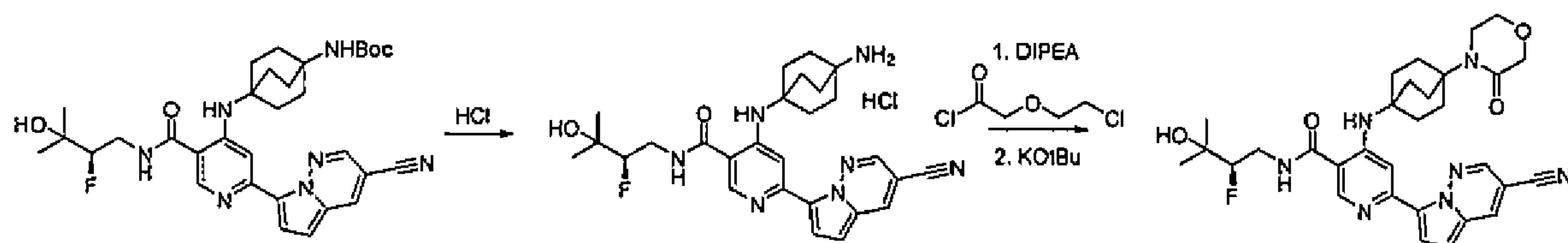
【0222】 ES/MS: 610.4 [M+H⁺]。

【0223】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.76 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.33 (m, 5H), 2.42 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 2.33 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 6H), 2.22 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0224】

程序8：實例69：

(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(3-側氧基嗎啉基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼醯胺(實例69)



(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺鹽酸鹽：將(R)-4-((2-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.14 g, 0.23 mmol) (以程序1中所描述之方式，用(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-24來獲得)溶解於HCl溶液(4.0 M於二噁烷中，2 mL，8 mmol)中，且在室溫下攪拌2 h。完成後，將反應混合物濃縮至乾燥，以得到(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺鹽酸鹽，其不經進一步純化即使用。

【0225】 (R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-

甲基丁基)-4-((4-(3-側氧基嗎啉基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(實例69)：向(R)-4-((4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺鹽酸鹽(80 mg, 0.15 mmol)及二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.74 mmol)於3 mL乙腈及1 mL DMF之懸浮液中，將2-(2-氯乙氧基)乙醯氯(46.4 mg, 0.3 mmol)添加至溶液。接著，將其攪拌1小時，用30 mL乙酸乙酯稀釋且用10 mL碳酸氫鈉溶液及10 mL鹽水洗滌。濃縮有機。將粗產物溶解於THF中，將1N之第三丁醇鉀(0.58 mL, 0.58 mmol)添加至溶液。將其攪拌10分鐘。藉由1N HCl酸化且移除溶劑。藉由製備型HPLC (溶離劑：10%至50%之水/MeCN *0.1% TFA)純化混合物，以得到(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(3-側氧基嗎啉基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼鹽胺(實例69)。

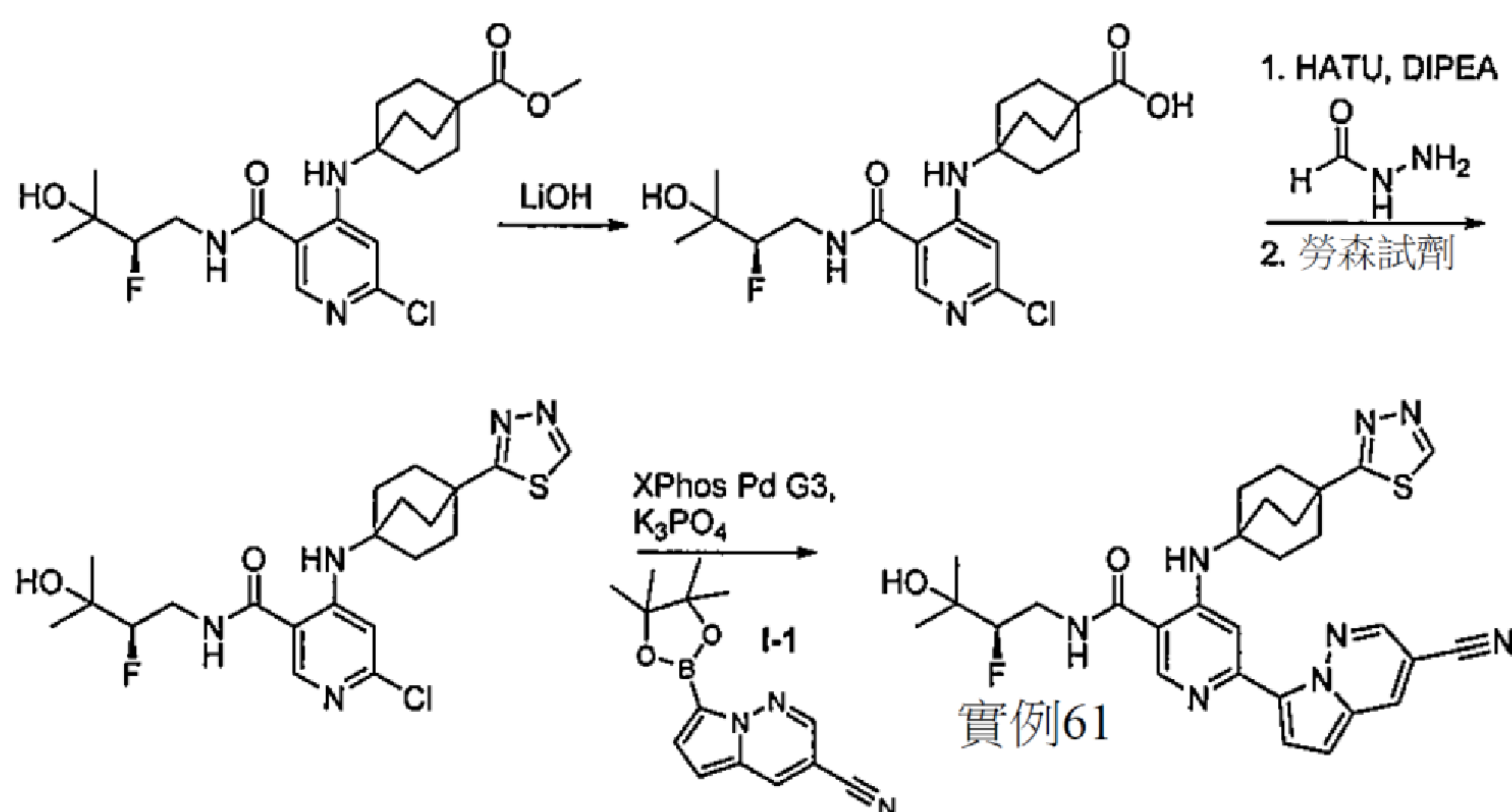
【0226】 ES/MS: 590.7 ($M+H^+$)。

【0227】 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.76 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.40 (ddd, $J = 49.0, 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 2.40 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 6H), 2.24 (dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 6H), 1.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H)。

【0228】

程序9：實例61：

(R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例61)



(R)-4-((2-氯-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)

雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸：將(R)-4-((2-氯-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(0.80 g，1.81 mmol) (如**程序1**中所描述之方式，用4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽**I-24**來獲得)溶解於MeOH (1 mL)及THF (1 mL)中，其後添加LiOH (2M aq.，1.5 mL，3 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌2.5 h。完成後，使用1N HCl將反應混合物酸化至約pH 2-3，且將溶劑在真空下移除，以得到(R)-4-((2-氯-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸，其不經進一步純化即使用。

【0229】 ES/MS: 428.4 (M+H⁺)。

【0230】 (R)-4-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)雙環[2.2.2]-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺：將(R)-4-((2-氯-5-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺甲醯基)吡啶-4-基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(100 mg，0.23 mmol)溶解於5 mL之DMF中，將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽(118 mg，0.28 mmol))攪拌30秒，接著添加二異丙基乙胺(0.06 mL，0.35 mmol)。在30分鐘之後，將甲酸醯肼

(140.3 mg, 2.34 mmol)添加至混合物。攪拌反應物16小時。傾入水中且用EtOAc萃取。濃縮之殘餘物具有大量之白色固體，用DCM過濾洗滌，得到50 mg之粗產物。將含粗產物(50 mg, 0.11 mmol)及勞森試劑(51.6 mg, 0.13 mmol)之3 mL之二噁烷在80度下加熱2 h。將其冷卻且用30 mL之EtOAc稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。藉由急驟管柱(溶離劑：EtOAc/己烷)純化混合物，以得到(R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺。

【0231】 ES/MS: 468.2 (M+H⁺)。

【0232】 (R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例61)：以程序1之步驟2中所描述之方式，用(R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺取代6-氯-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺，將(R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-氯-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺轉化成最終產物(R)-4-((4-(1,3,4-噻二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例61)。

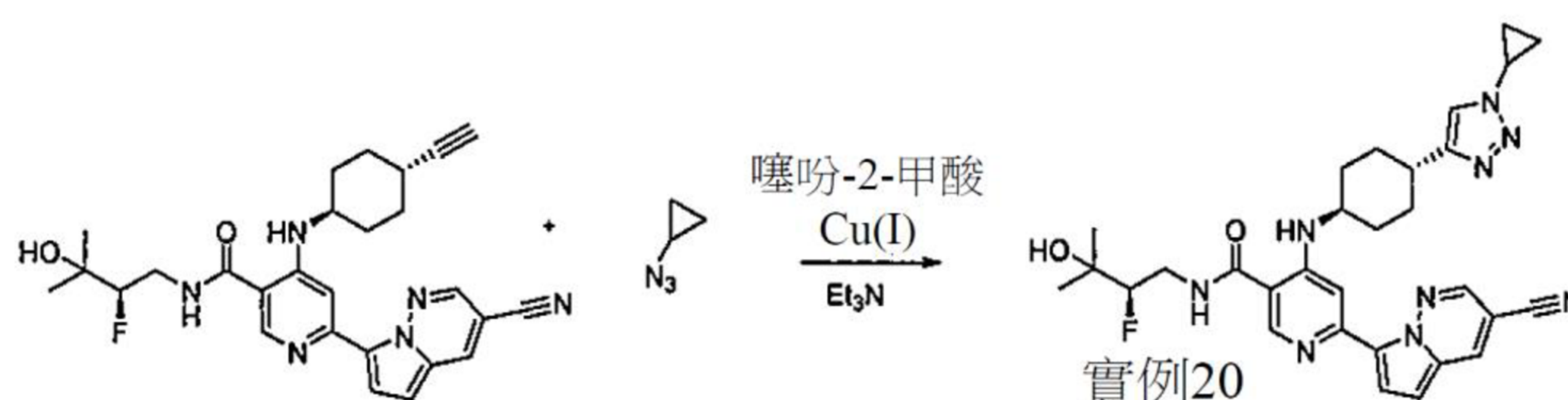
【0233】 ES/MS: 575.31 (M+H⁺)。

【0234】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 15.7, 9.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。

【0235】

程序10：實例20：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例20)



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例20)：將6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-乙炔基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(18 mg，0.037 mmol) (以程序1中所描述之方式，用(1r,4r)-4-乙炔基環己-1-胺鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-24來獲得)溶解於DMF (0.6 mL)中，其後添加噻吩-2-甲酸銅(I) (2 mg，0.009 mmol)、環丙基疊氮(6 mg，0.074 mmol)及三乙胺(15 μ L，0.11 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。完成後，將粗混合物過濾且藉由製備型HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化，得到6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(實例20)。

【0236】 ES/MS: 572.3 ($M+H^+$)。

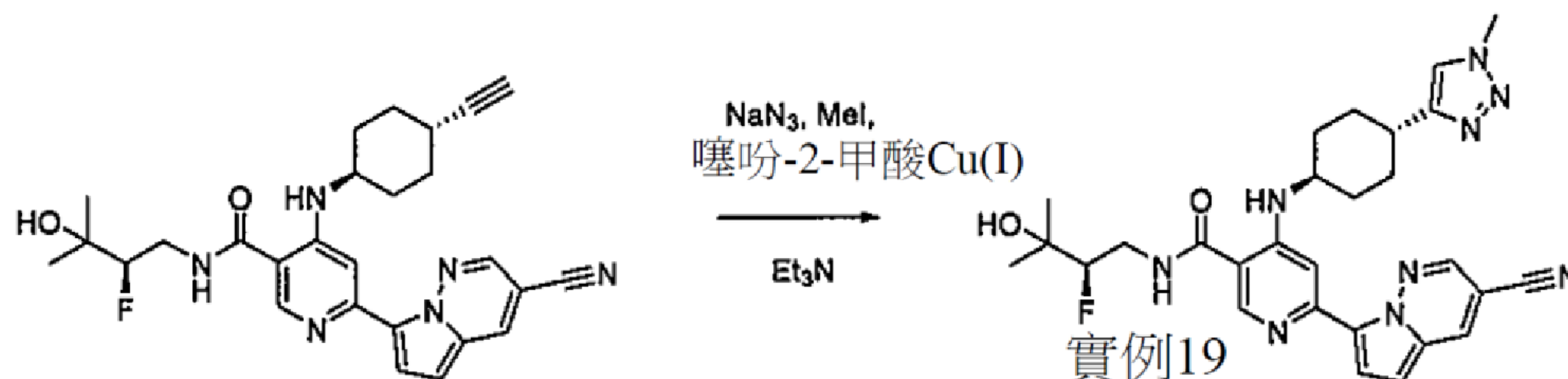
【0237】 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.97 (s,

1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 7.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.78 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 39.3, 12.9 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 56.0, 12.8 Hz, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 6H), 1.27 - 1.14 (m, 4H)。

【0238】

程序11：實例19：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(實例19)：將疊氮化鈉(16 mg，0.25 mmol)、碘代甲烷(12 uL，0.18 mmol)及DMF (0.5 mL)合併在小瓶中，且在50℃下攪拌1 h。添加6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-乙炔基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(15 mg，0.031 mmol) (以程序1中所描述之方式，用(1r,4r)-4-乙炔基環己-1-胺鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽I-24來獲得)及噻吩-2-甲酸銅(I)(1 mg，0.0077 mmol)，且將所得混合物在50℃下攪拌4 h。接著添加三乙胺(13 μL，0.092 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1 h。完成後，將粗混合物過濾且藉由製備型HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化，以得到6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁

基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)菸鹼醯胺(實例19)。

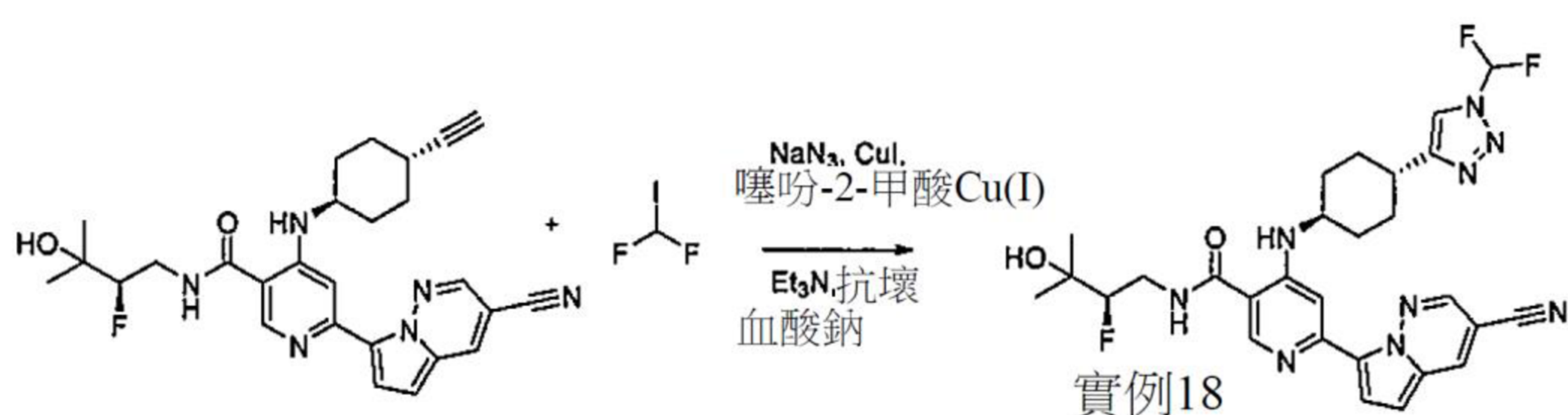
【0239】 ES/MS: 546.3 ($M+H^+$)。

【0240】 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 49.2, 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 36.9, 12.9$ Hz, 4H), 1.90 - 1.52 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 6H)。

【0241】

甲醇12：實例18：

6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺



6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(實例18)：將疊氮化鈉(6 mg, 0.10 mmol)、二氟甲基碘(10%於THF中, 16 mg, 0.09 mmol)及DMF (0.5 mL)合併在小瓶中, 且在50°C下攪拌1 h。6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-乙炔基環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼醯胺(15 mg, 0.031 mmol)

(以**程序1**中所描述之方式，用(1r,4r)-4-乙炔基環己-1-胺鹽酸鹽取代(1r,4r)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己-1-胺鹽酸鹽**I-24**來獲得)，接著添加噻吩-2-甲酸銅(I) (2 mg，0.0092 mmol)、碘化銅(I) (3 mg，0.015 mmol)、抗壞血酸鈉(3 mg，0.018 mmol)及三乙胺(26 μ L，0.18 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1 h。完成後，將粗混合物過濾且藉由製備型HPLC (溶離劑：水/MeCN *0.1% TFA)純化，以得到6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺(**實例 18**)。

【0242】 ES/MS: 582.2 (M+H⁺)。

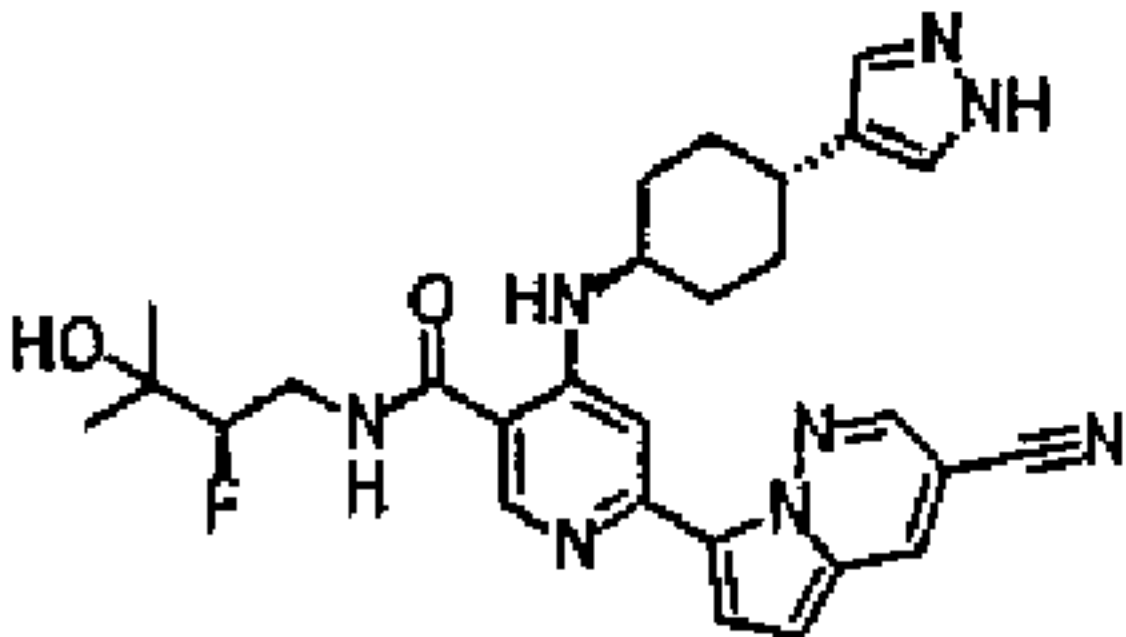
【0243】 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 - 7.78 (m, 3H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 23.8, 12.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 63.9, 12.5 Hz, 4H), 1.36 - 1.29 (m, 6H)。

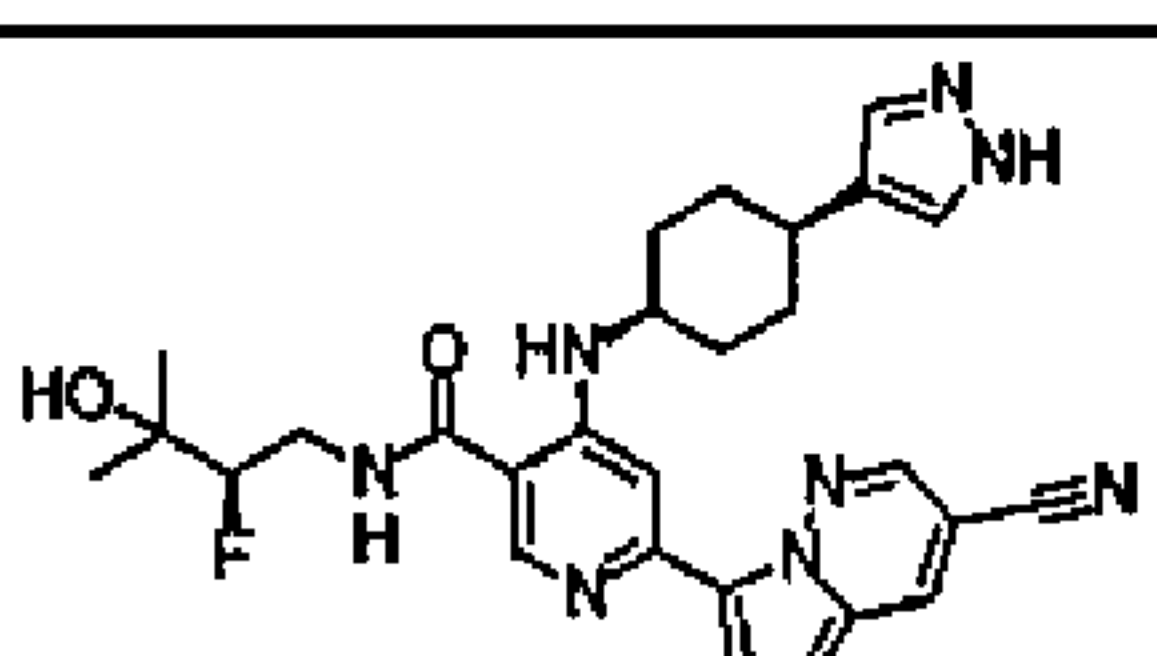
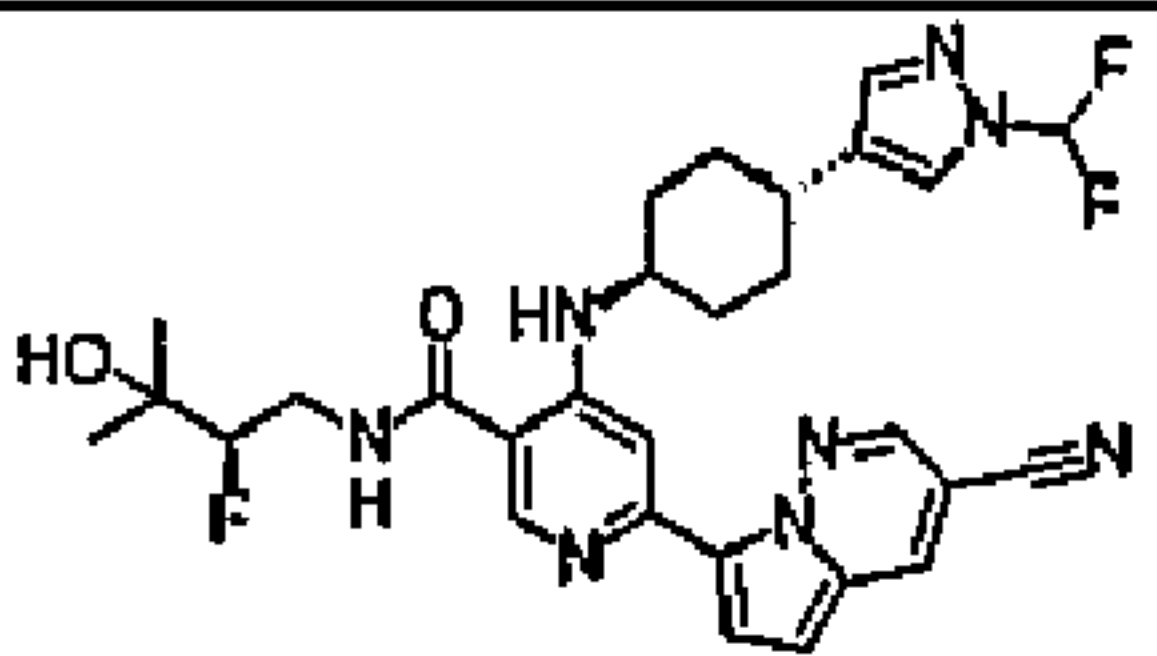
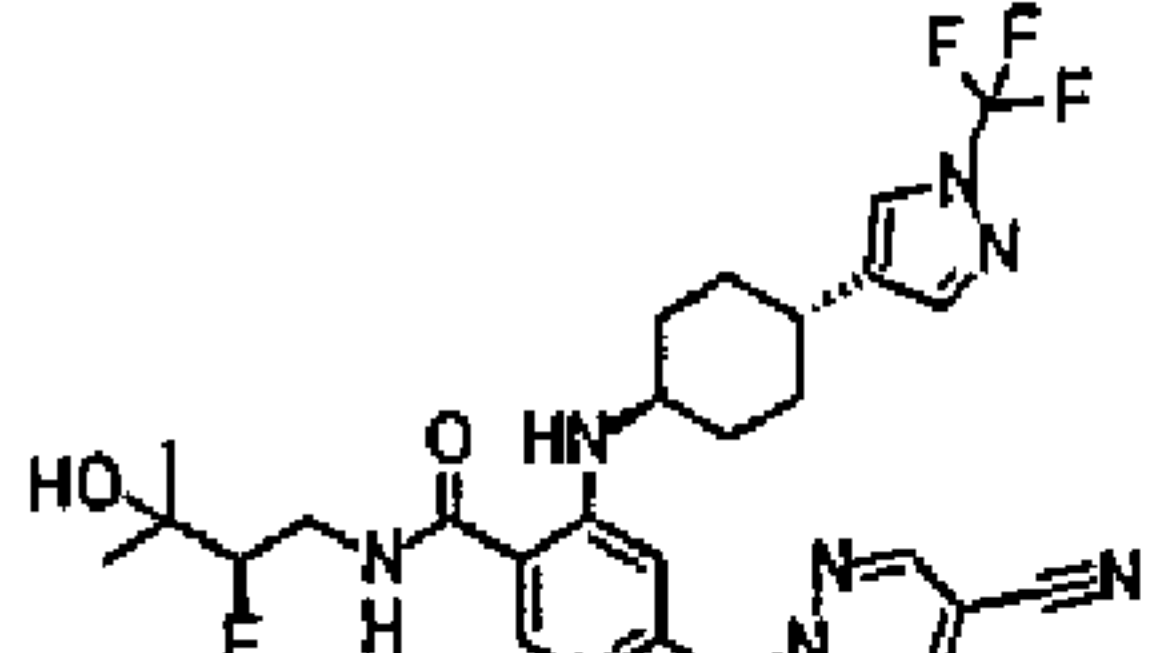
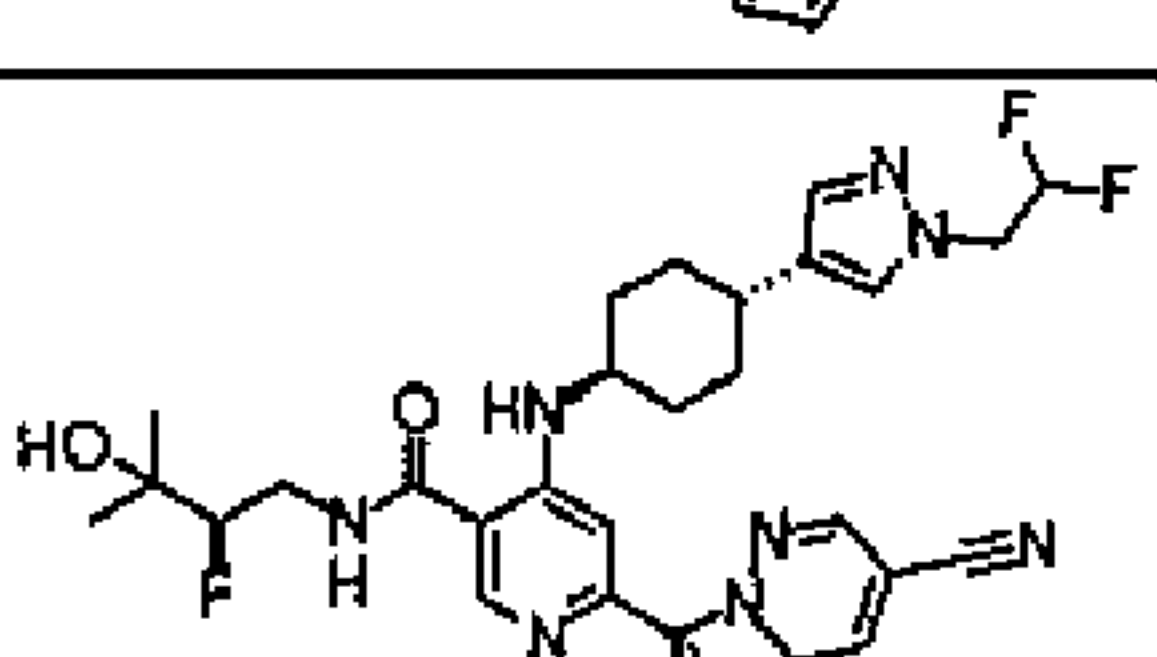
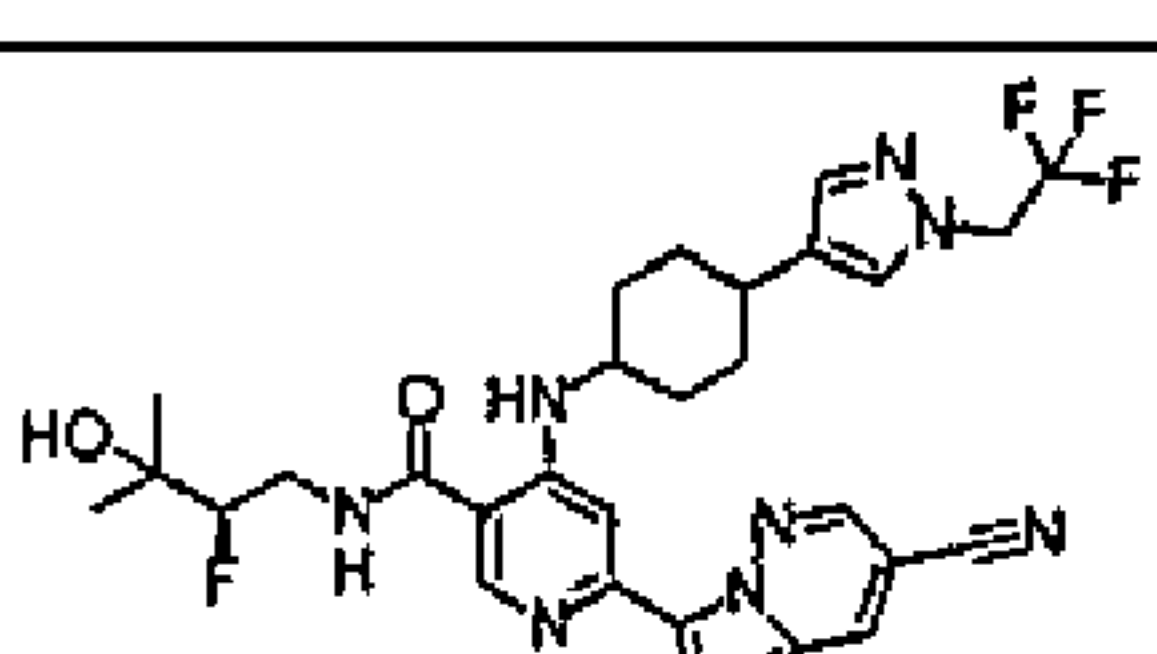
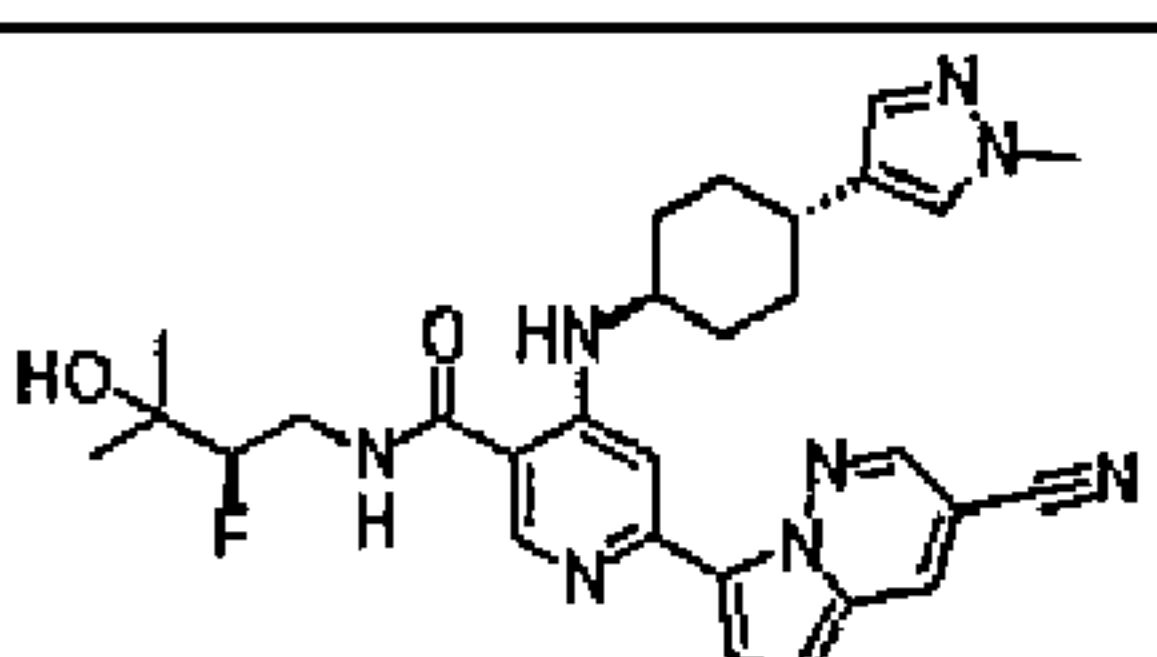
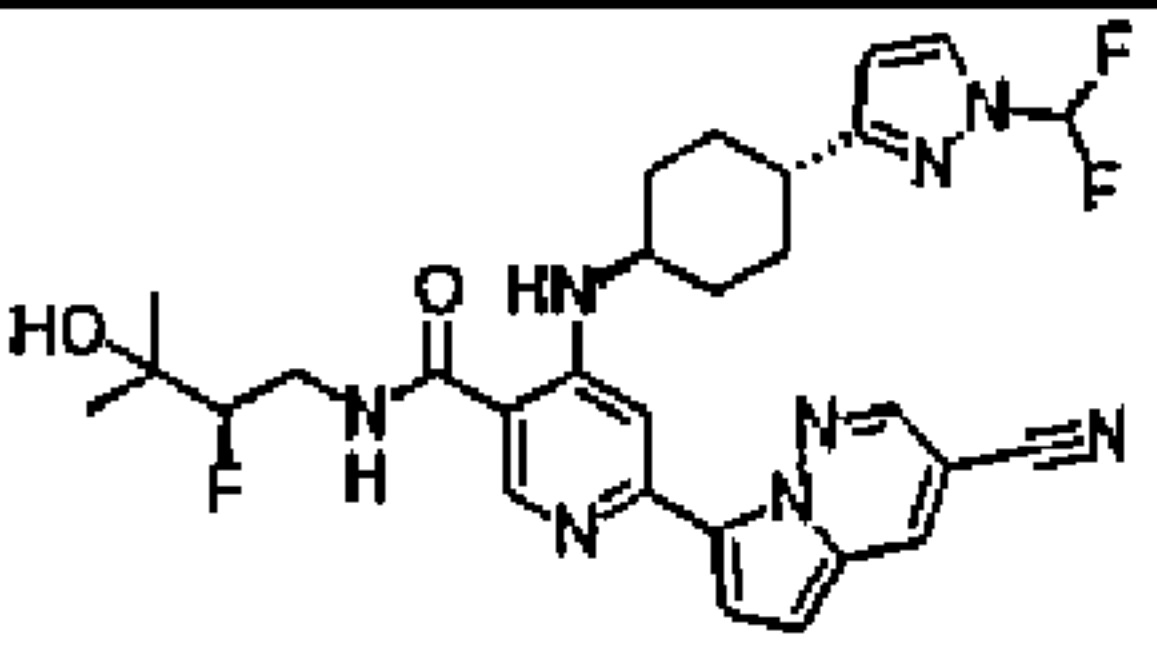
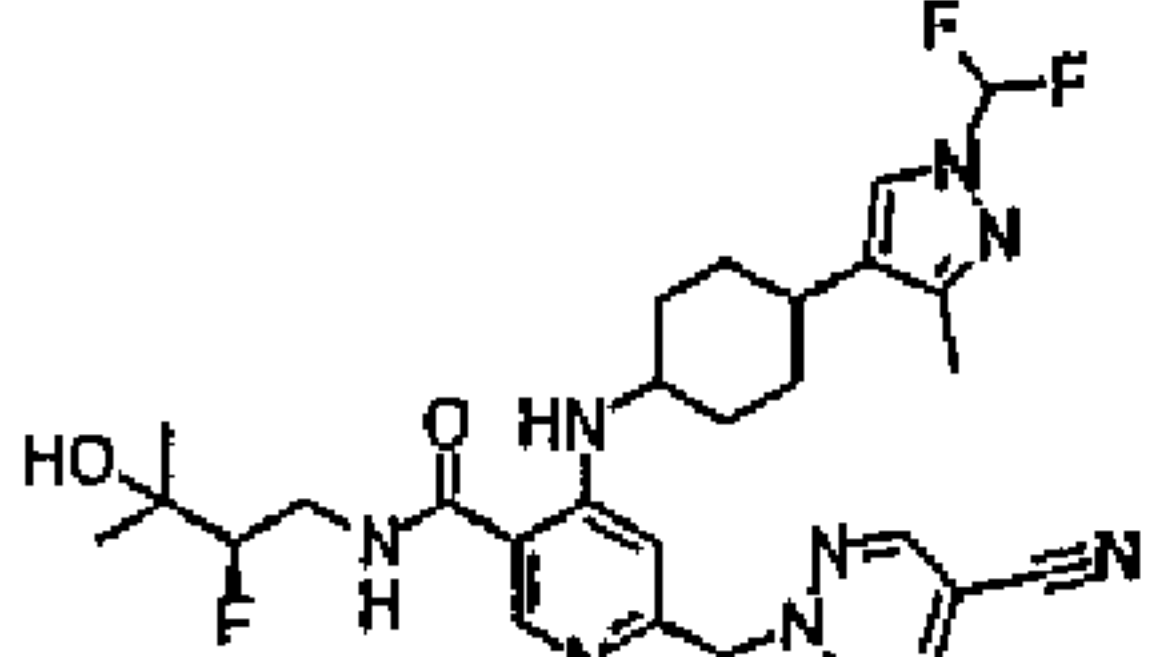
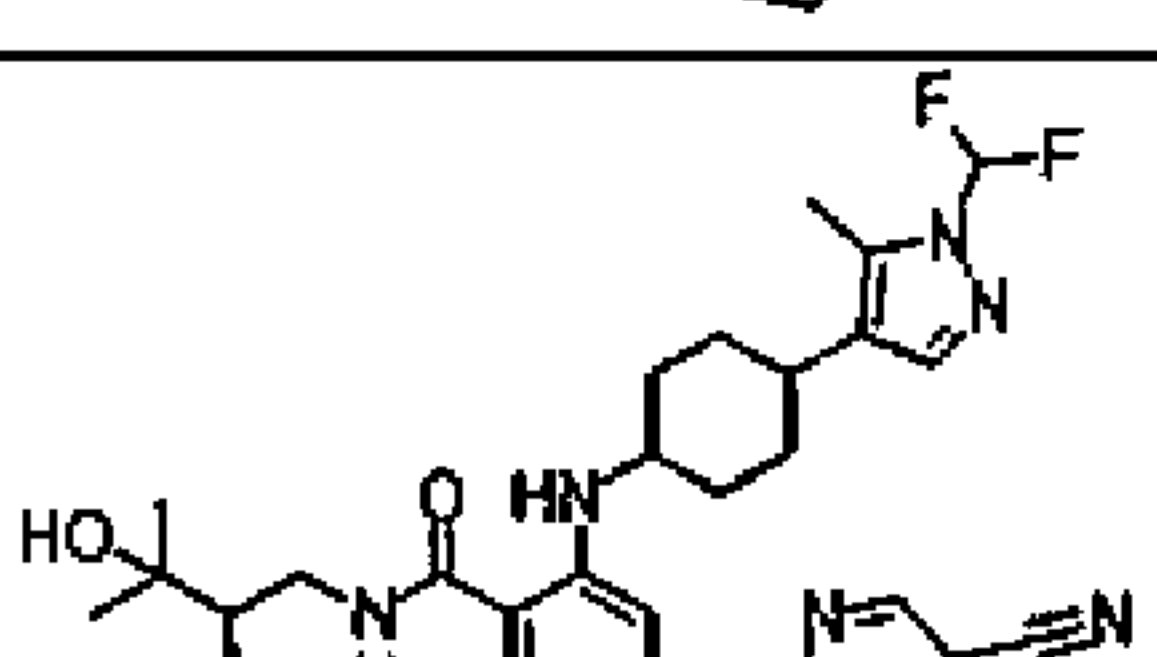
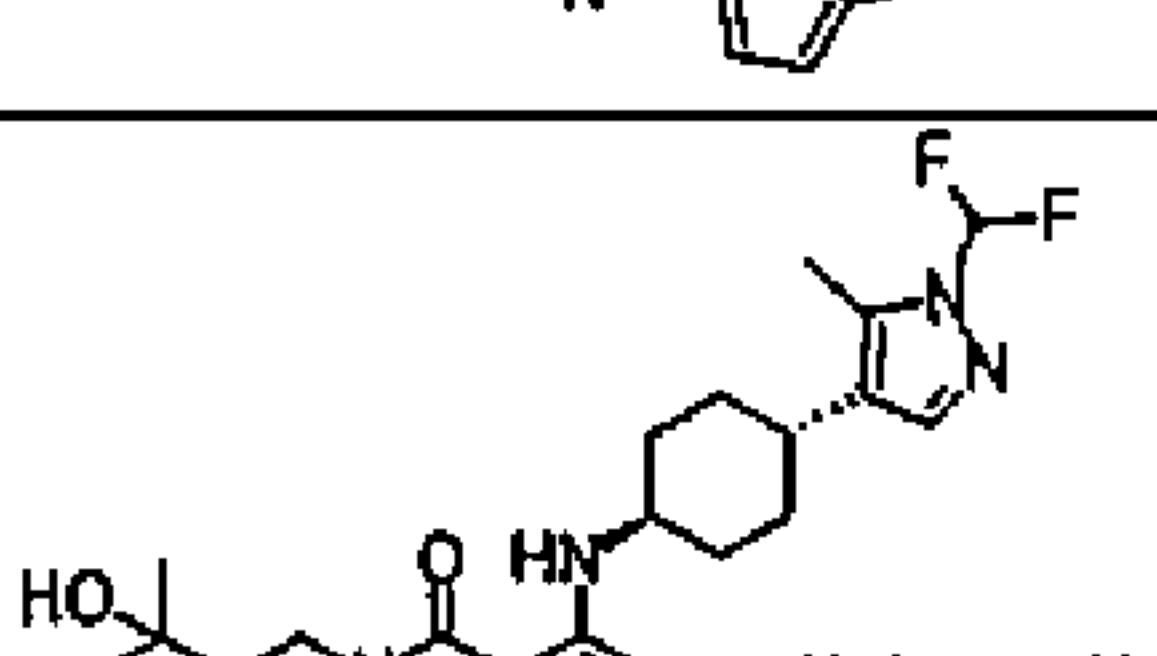
【0244】

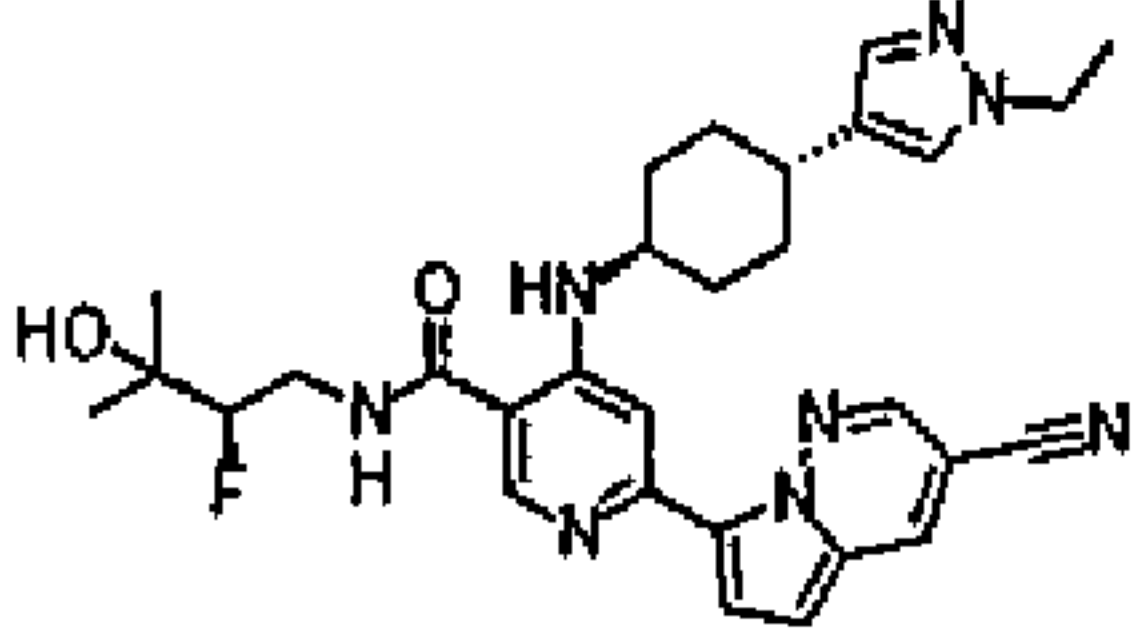
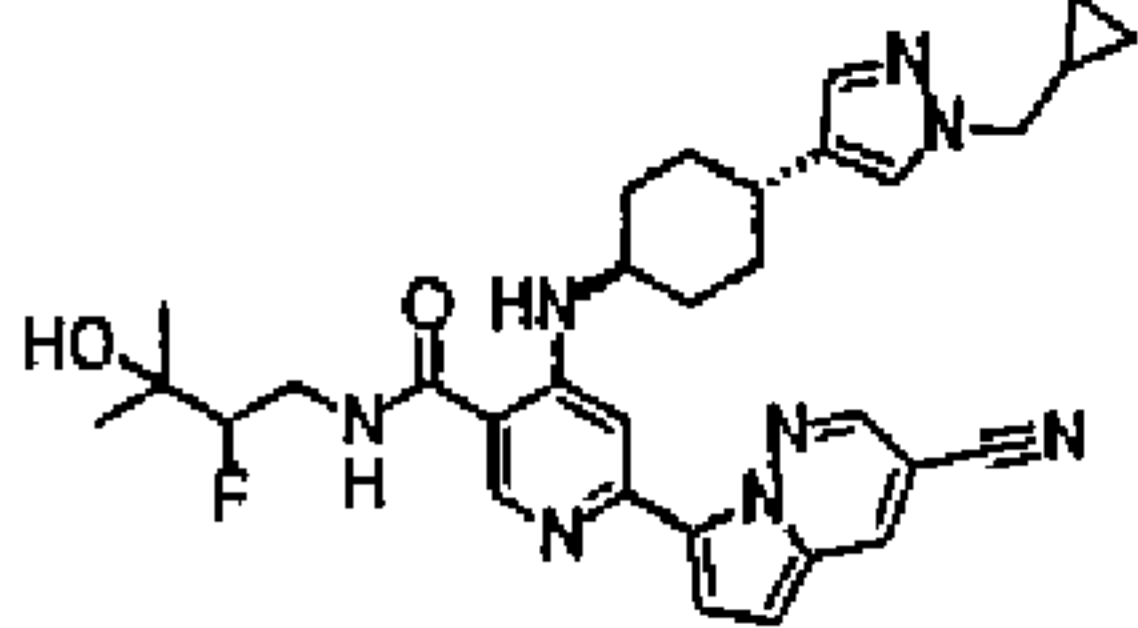
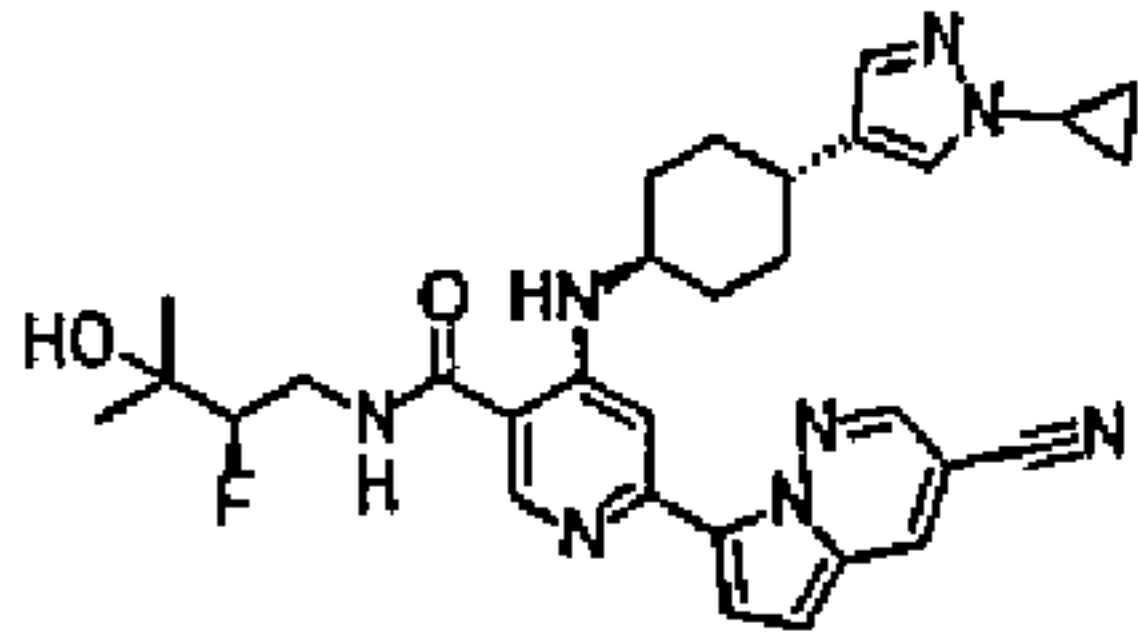
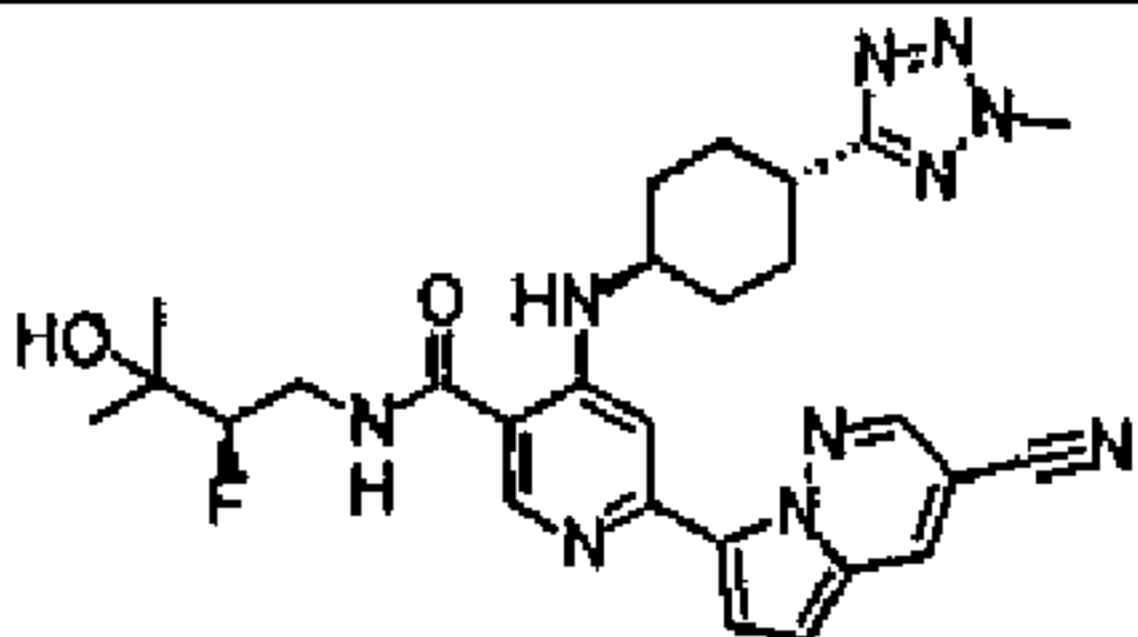
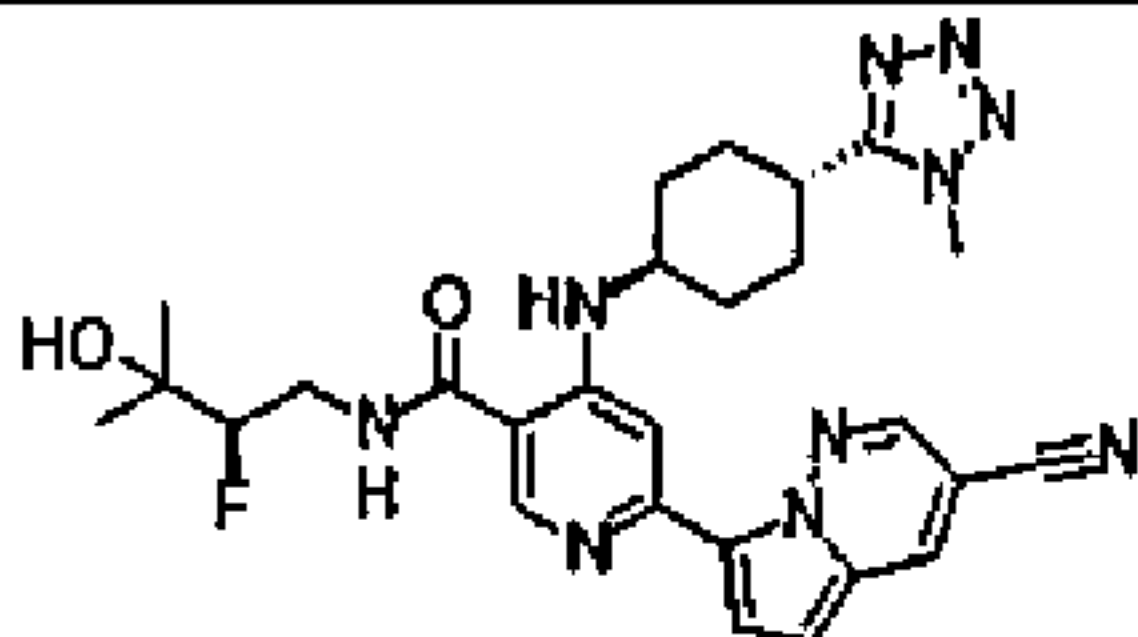
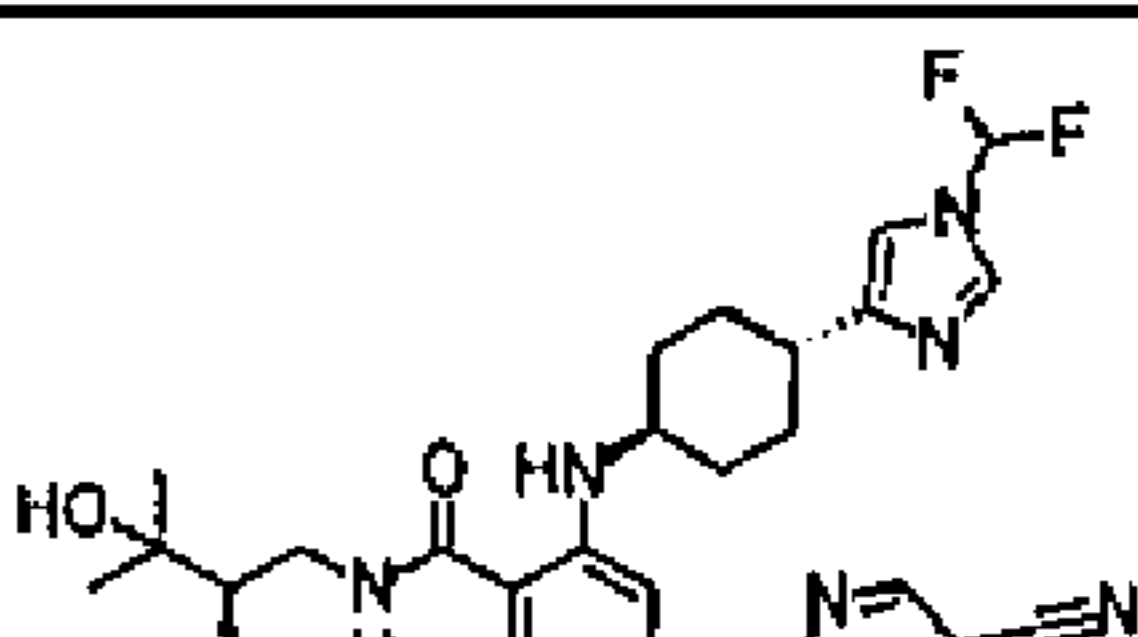
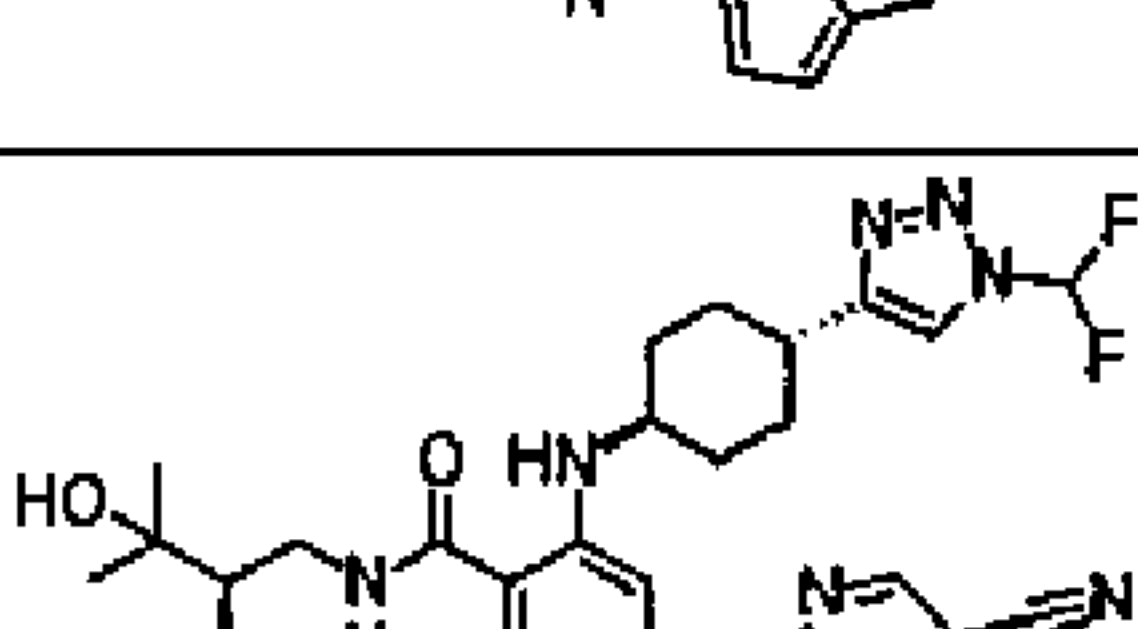
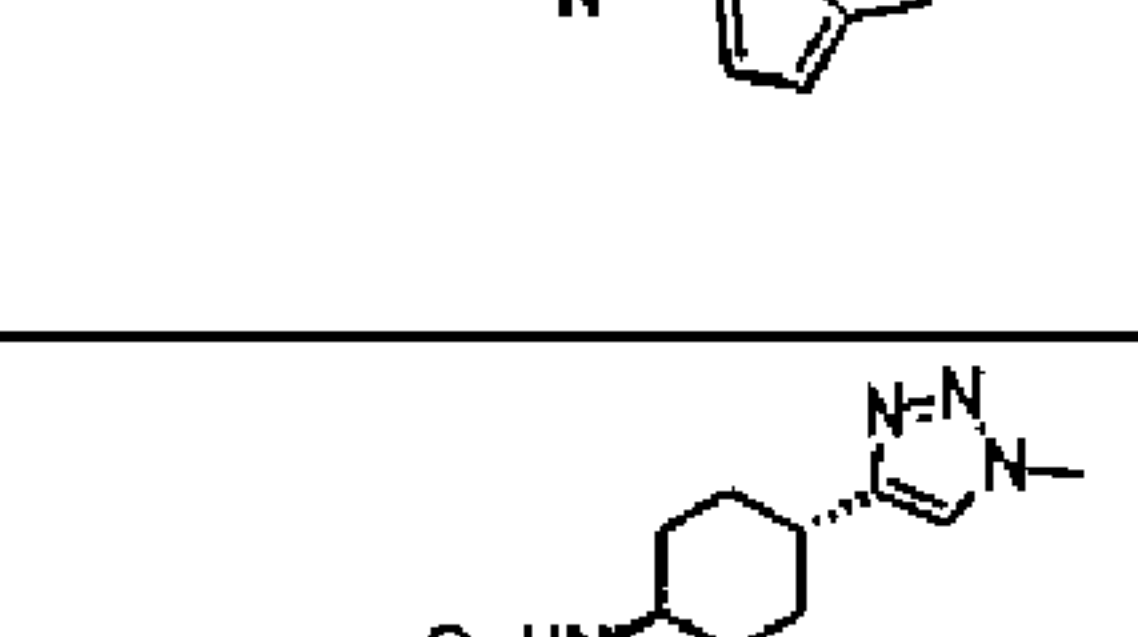
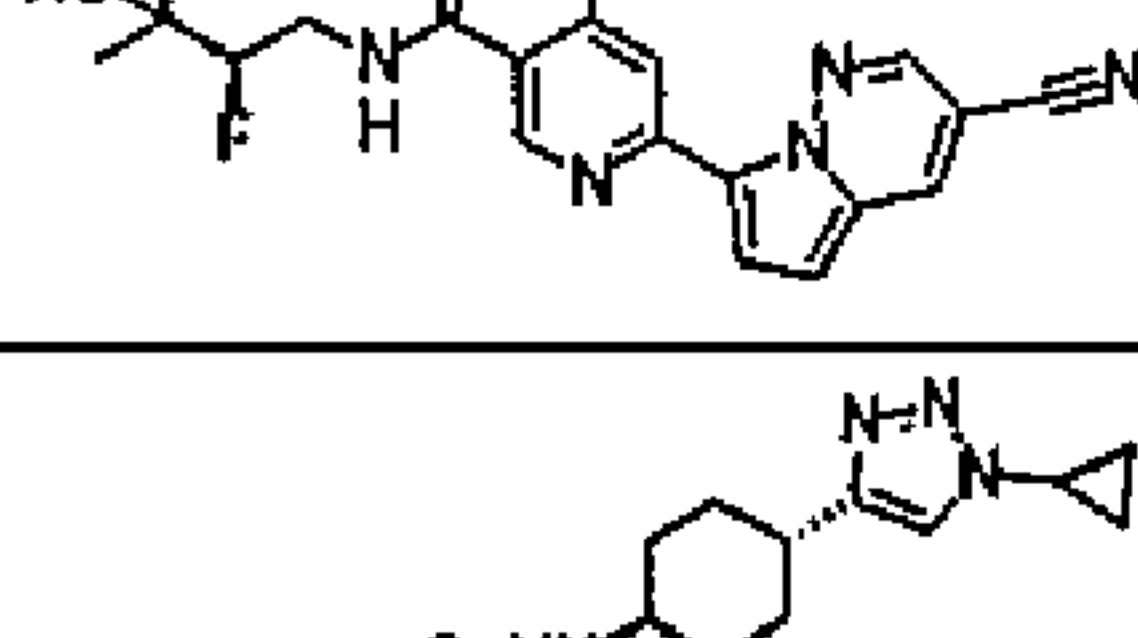
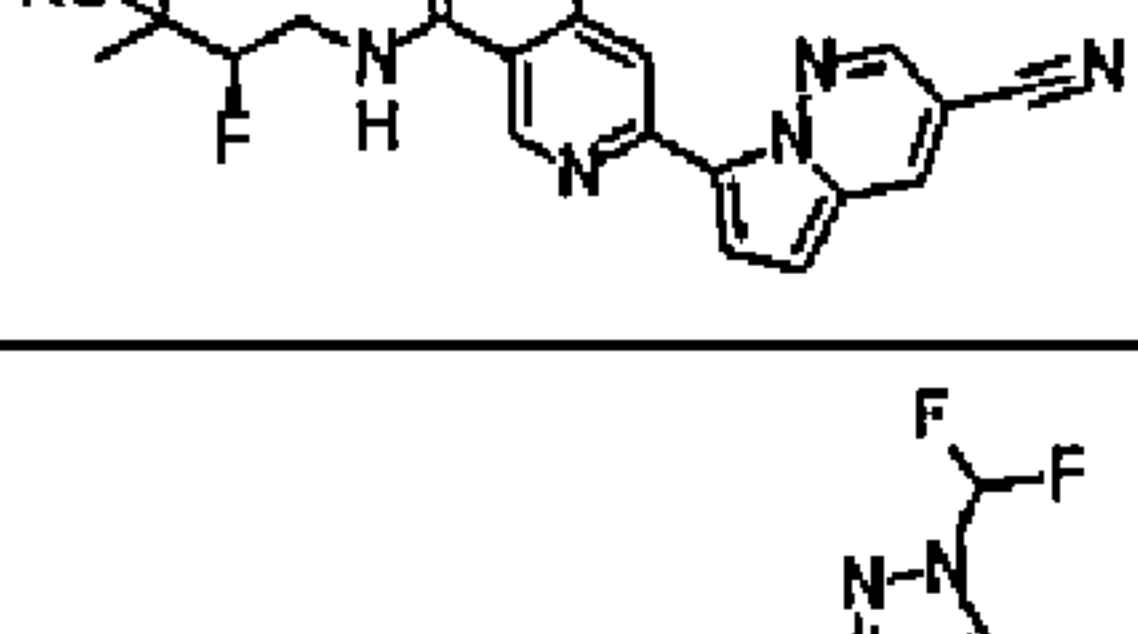
化合物表

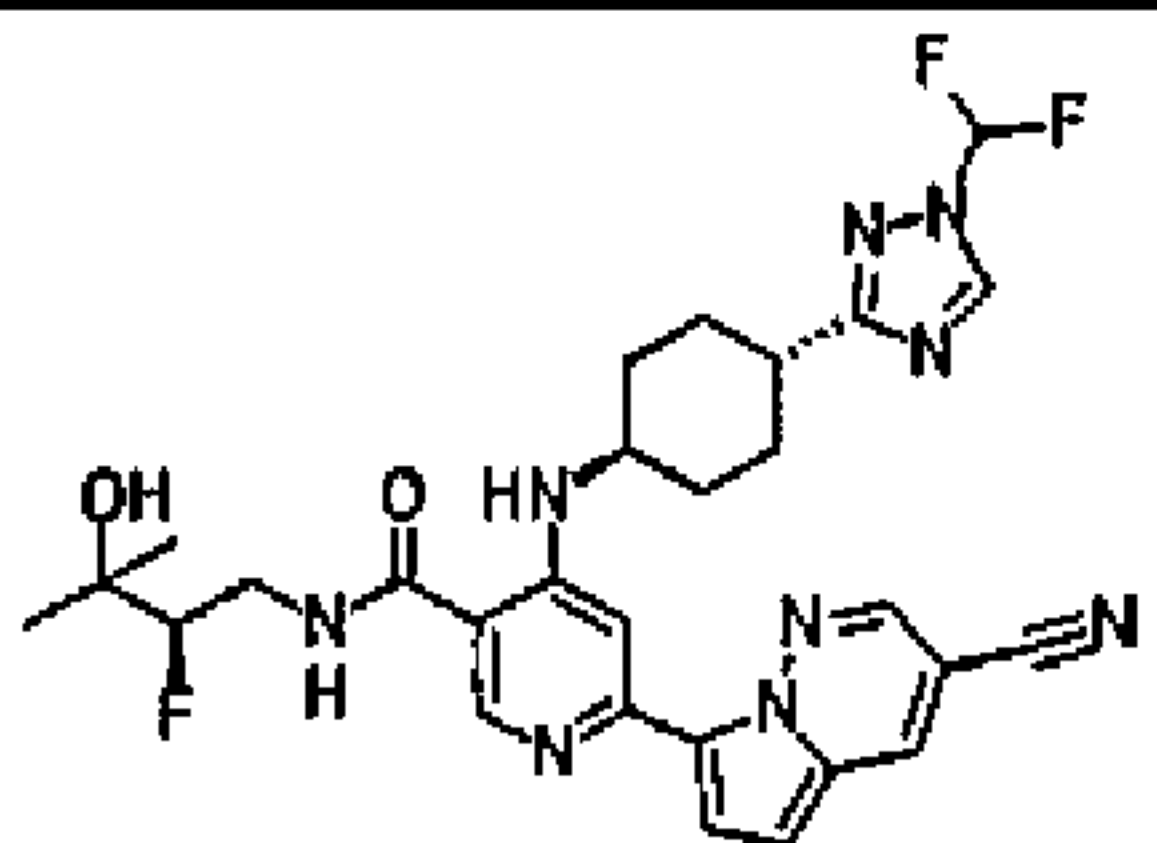
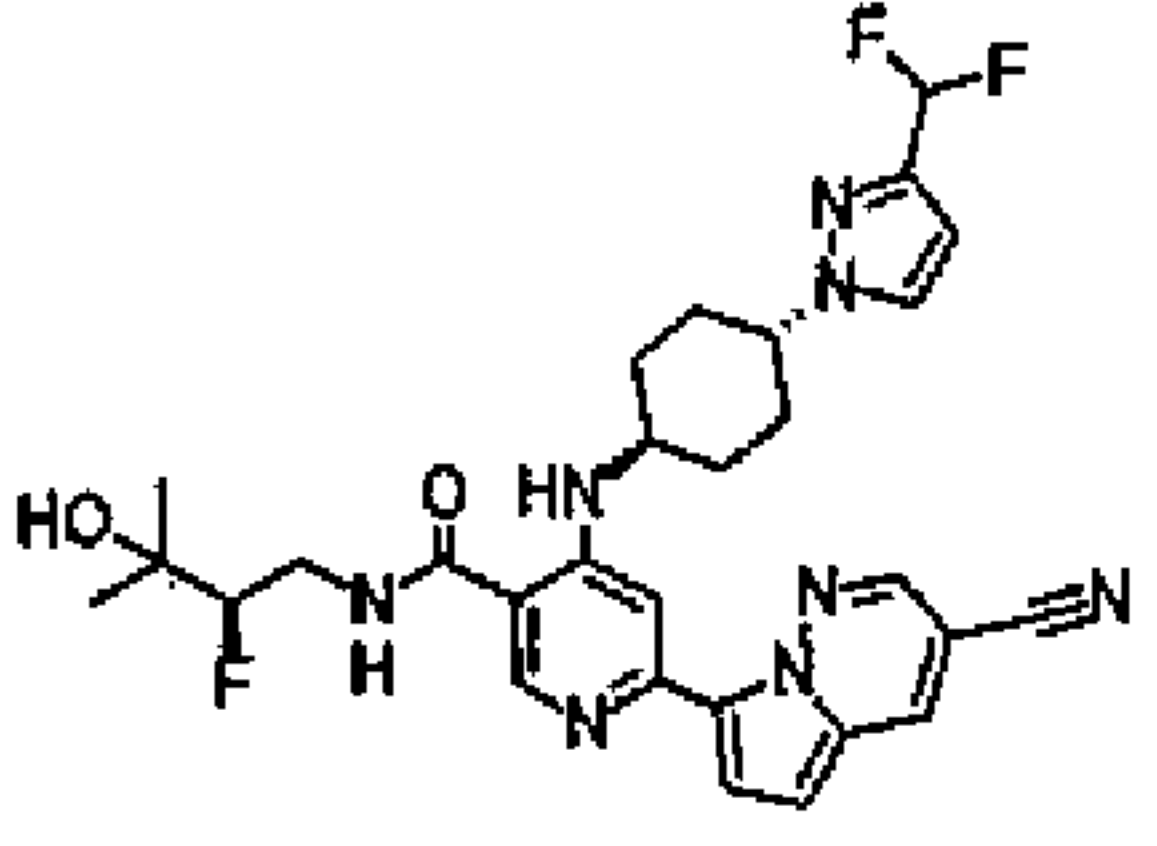
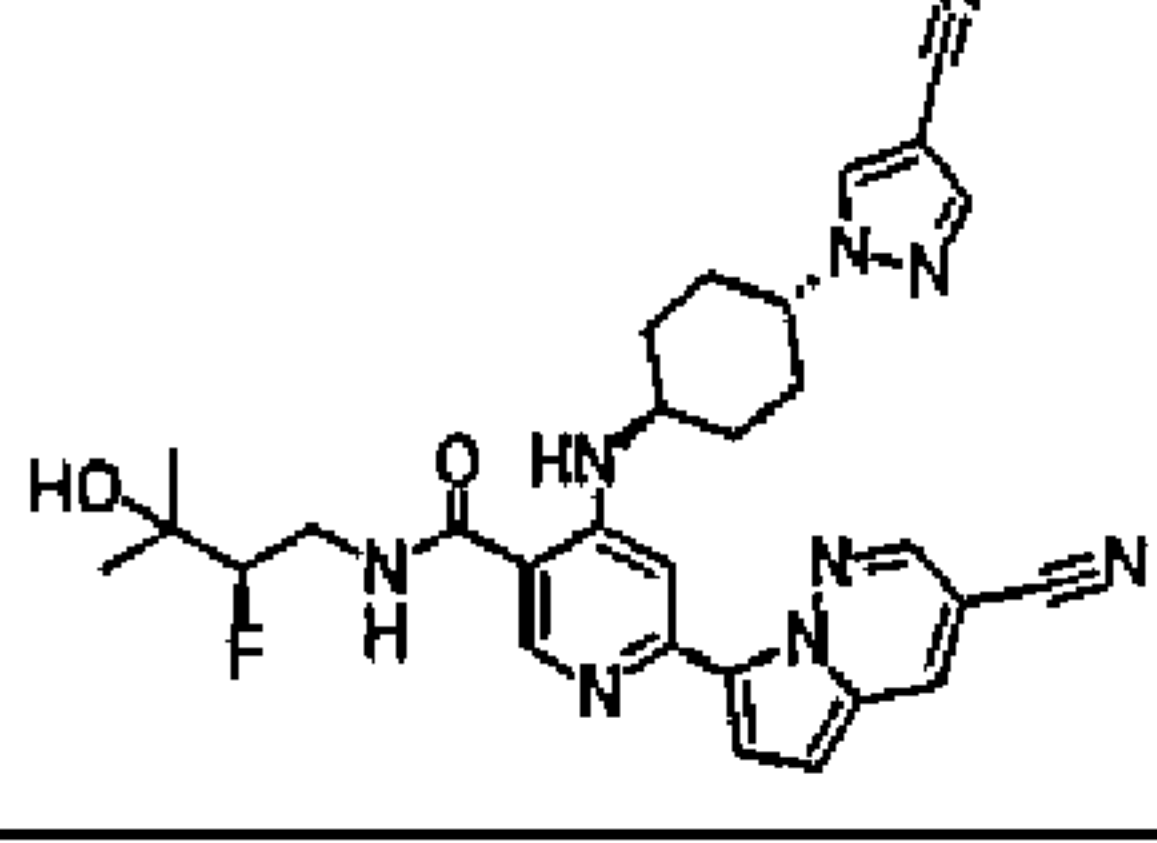
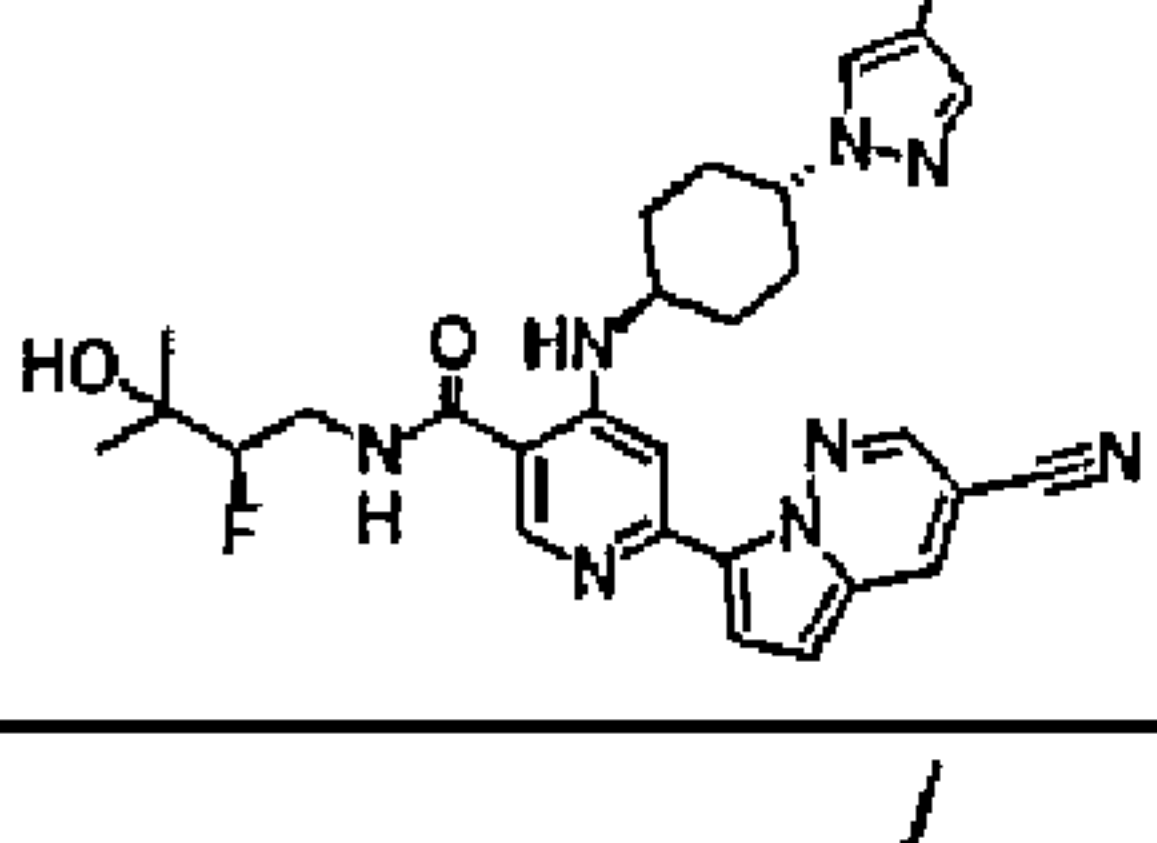
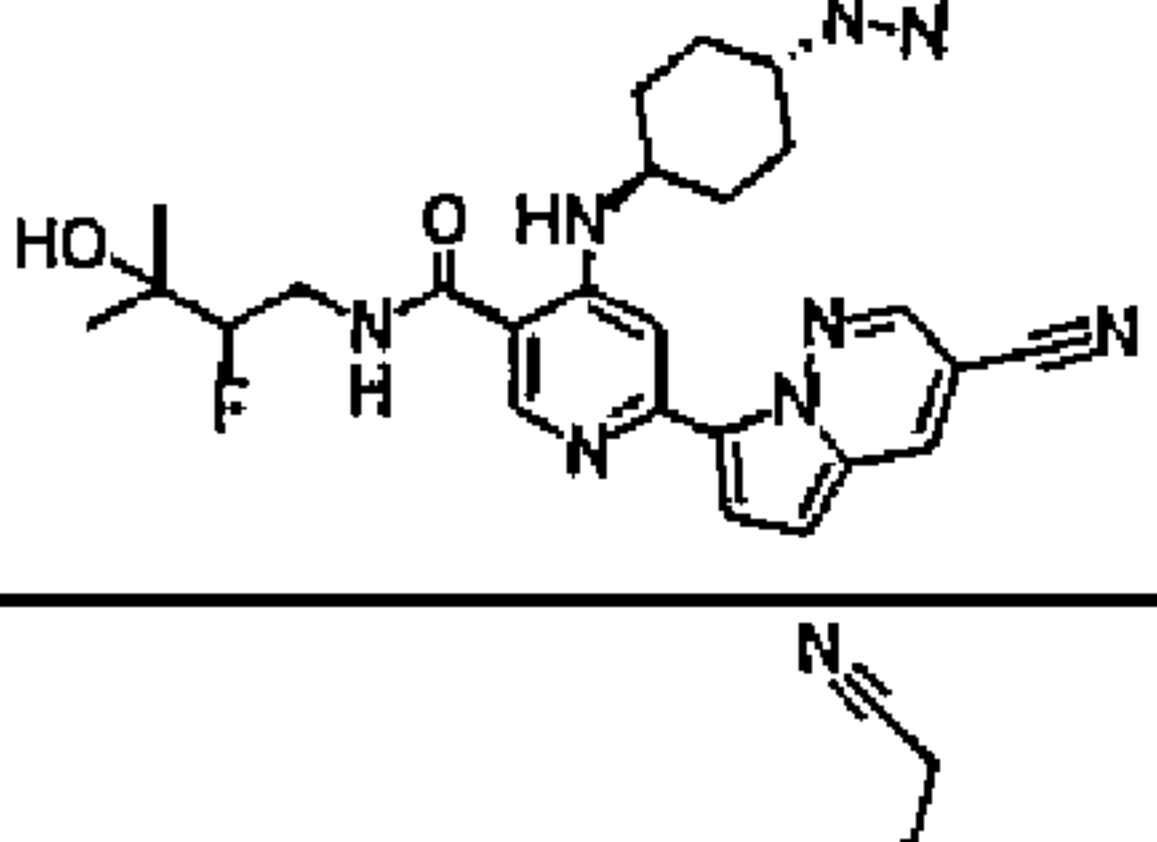
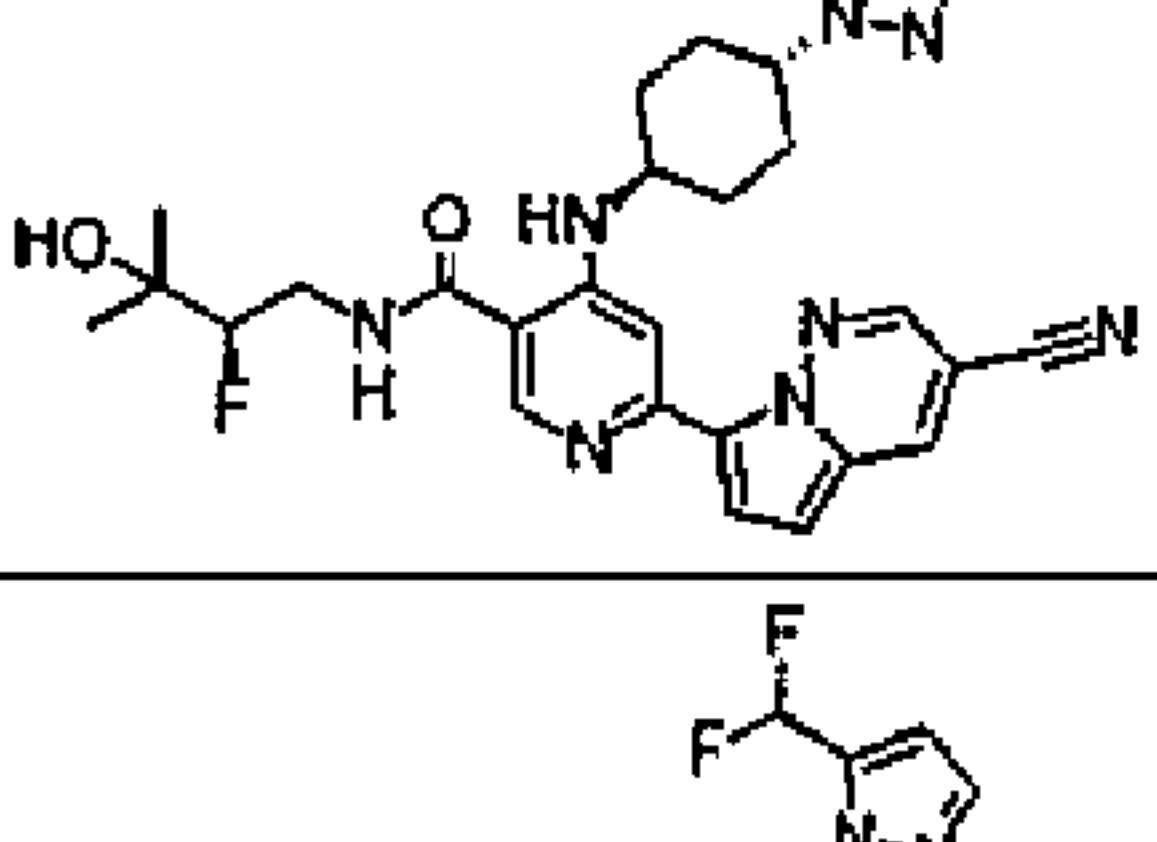
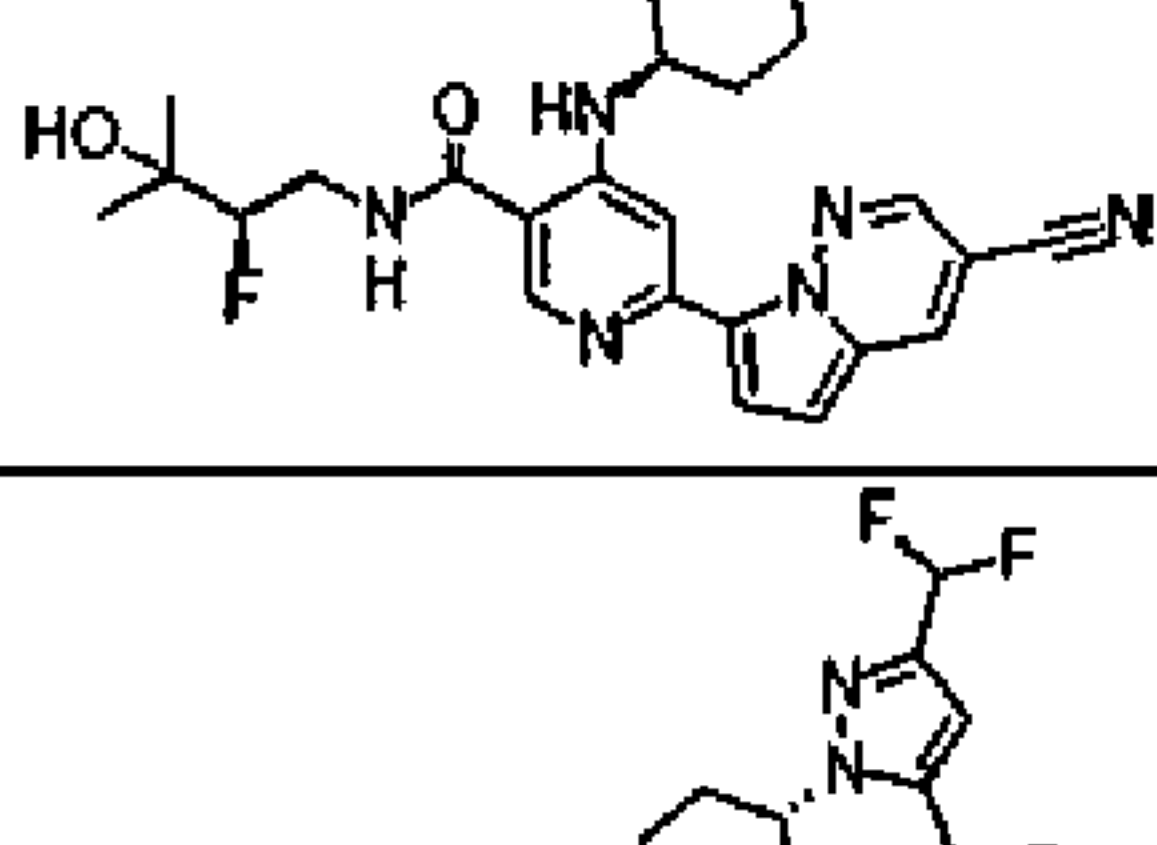
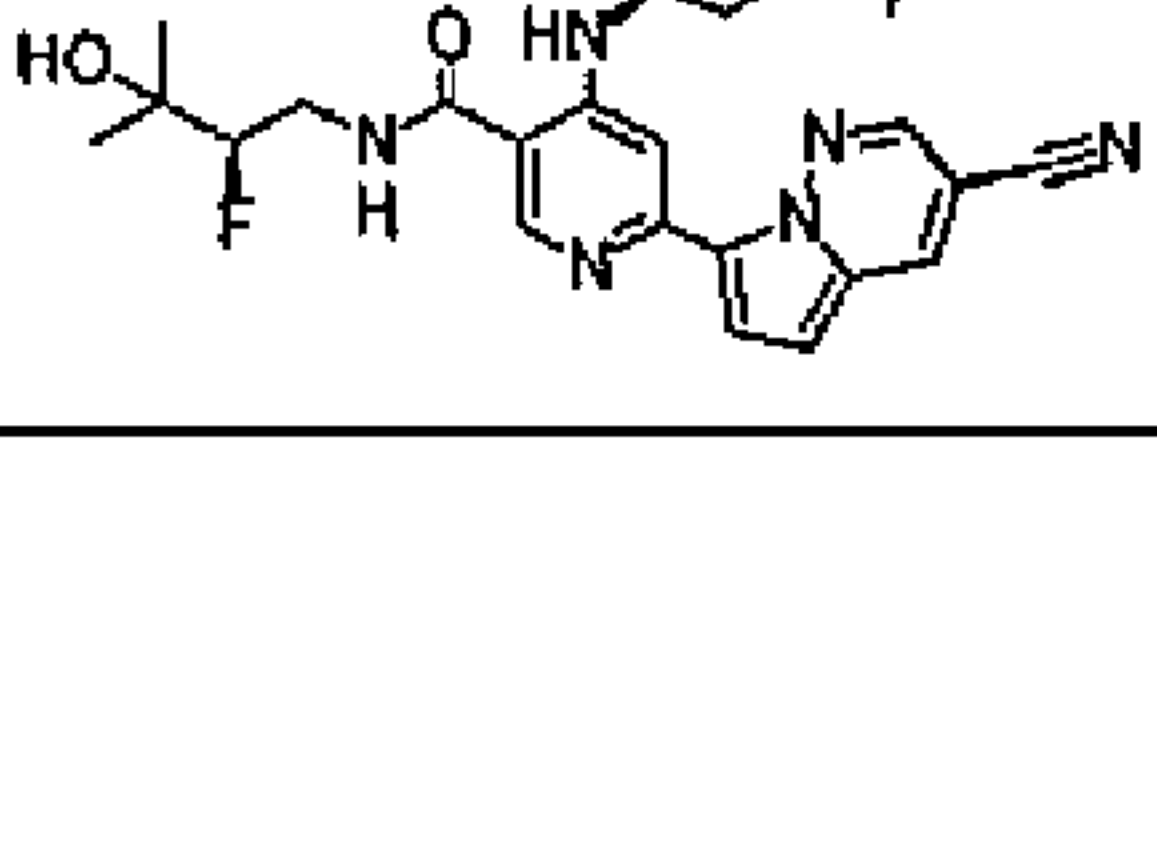
表1中之化合物係按需要使用適當的起始物質及保護基化學物質，根據本文中所描述之實例及程序來製備。

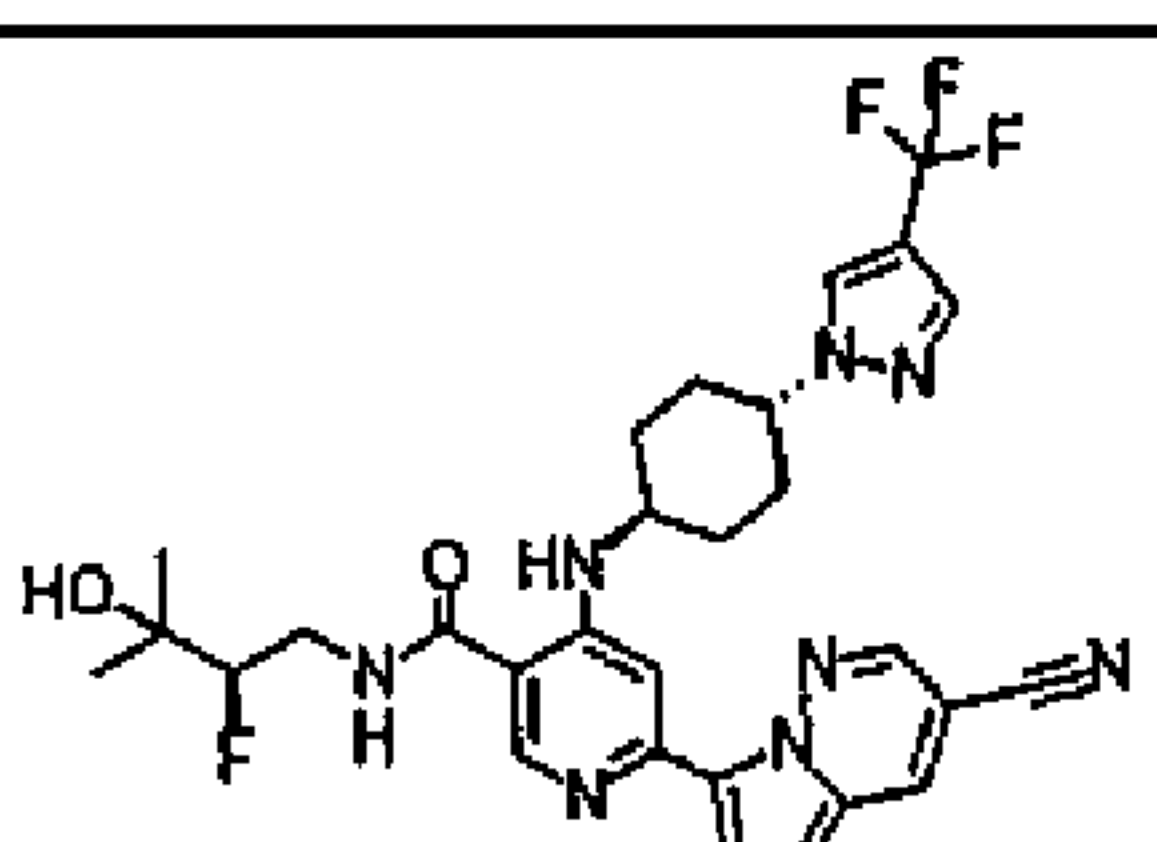
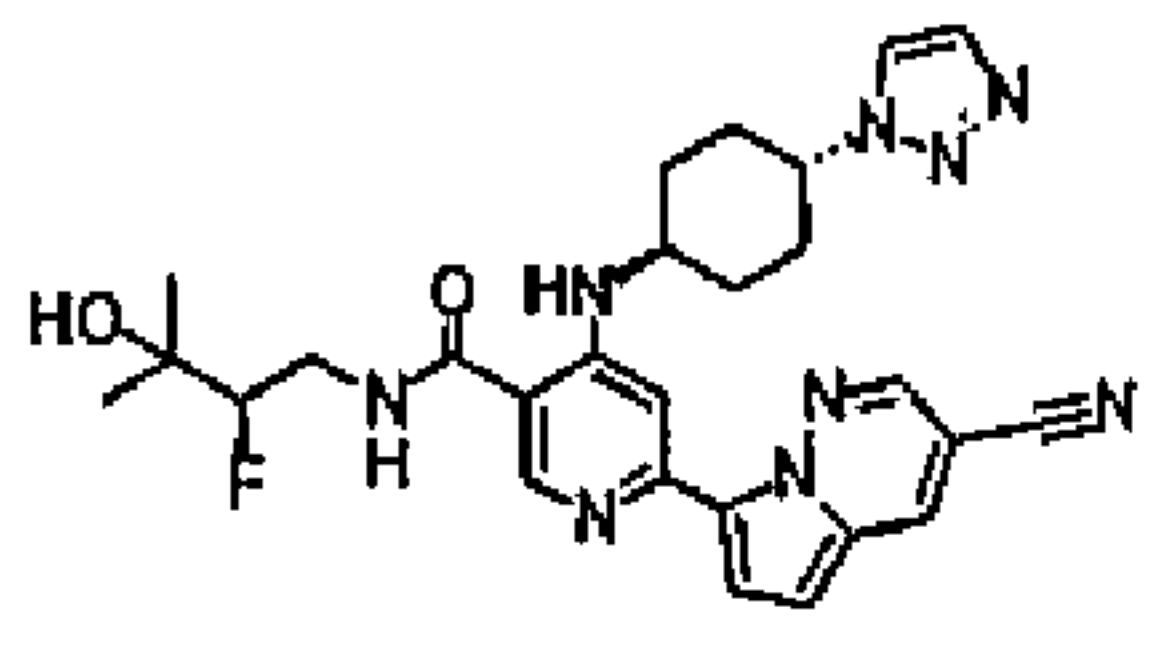
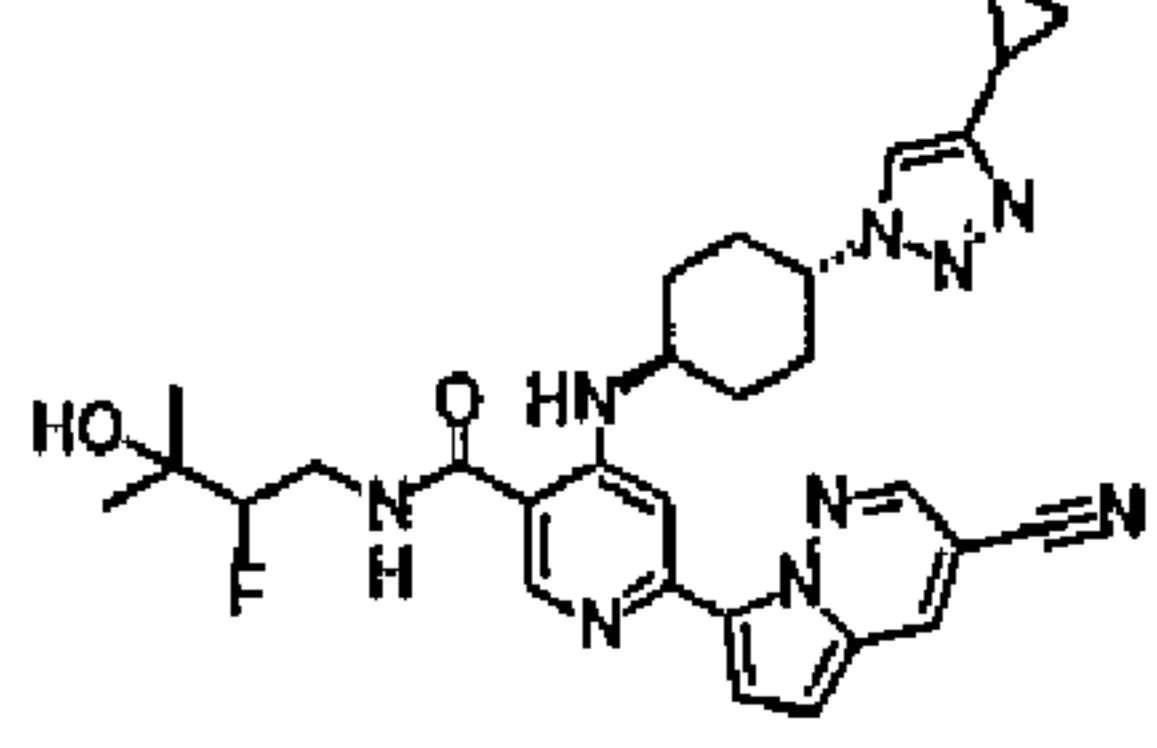
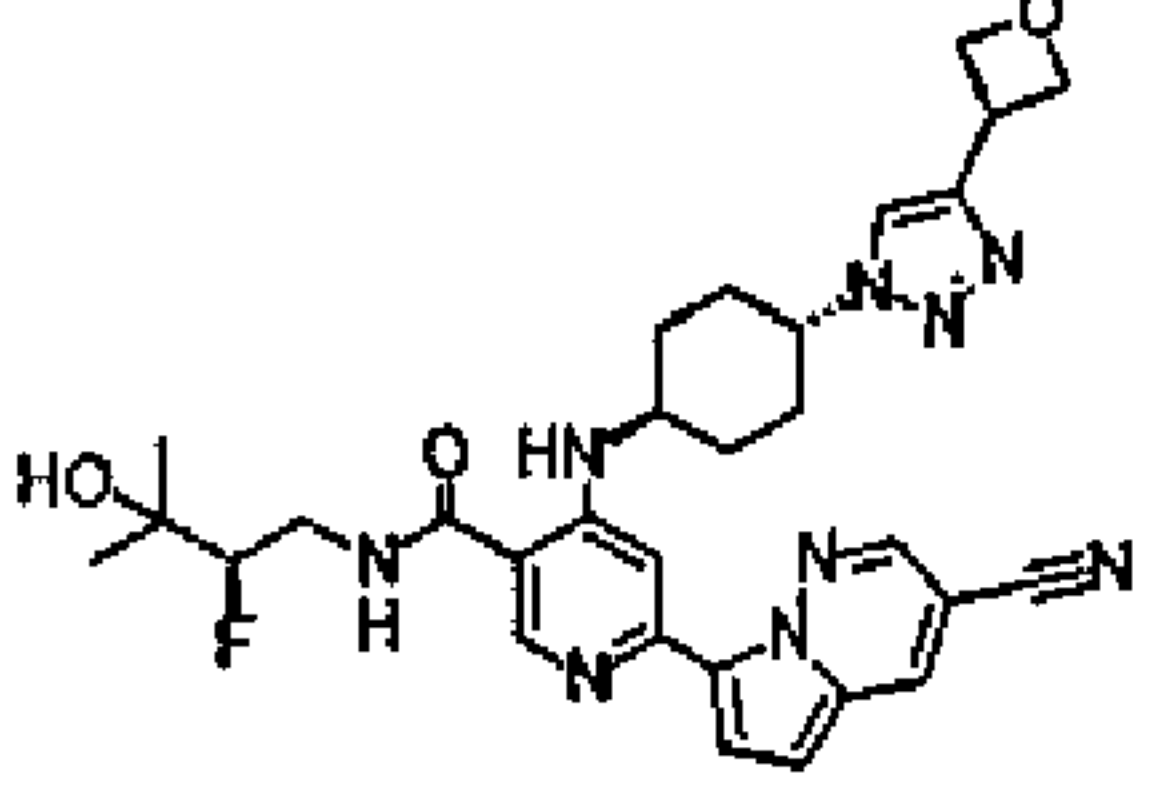
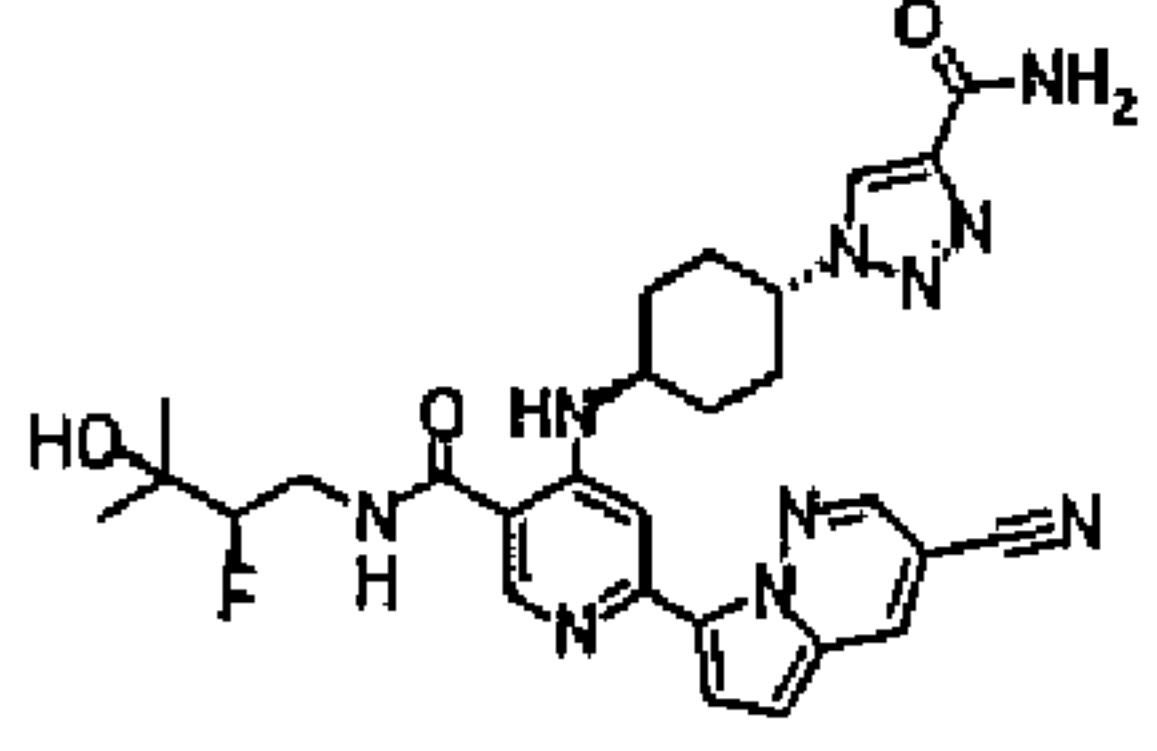
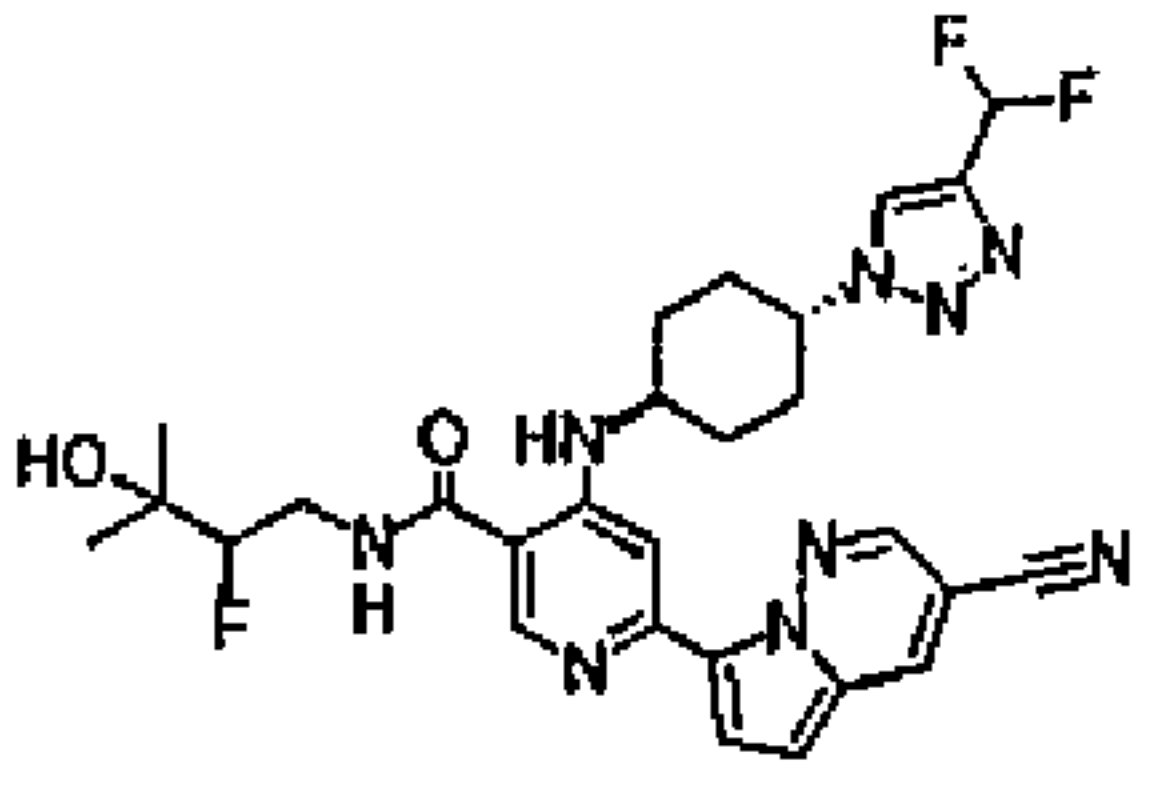
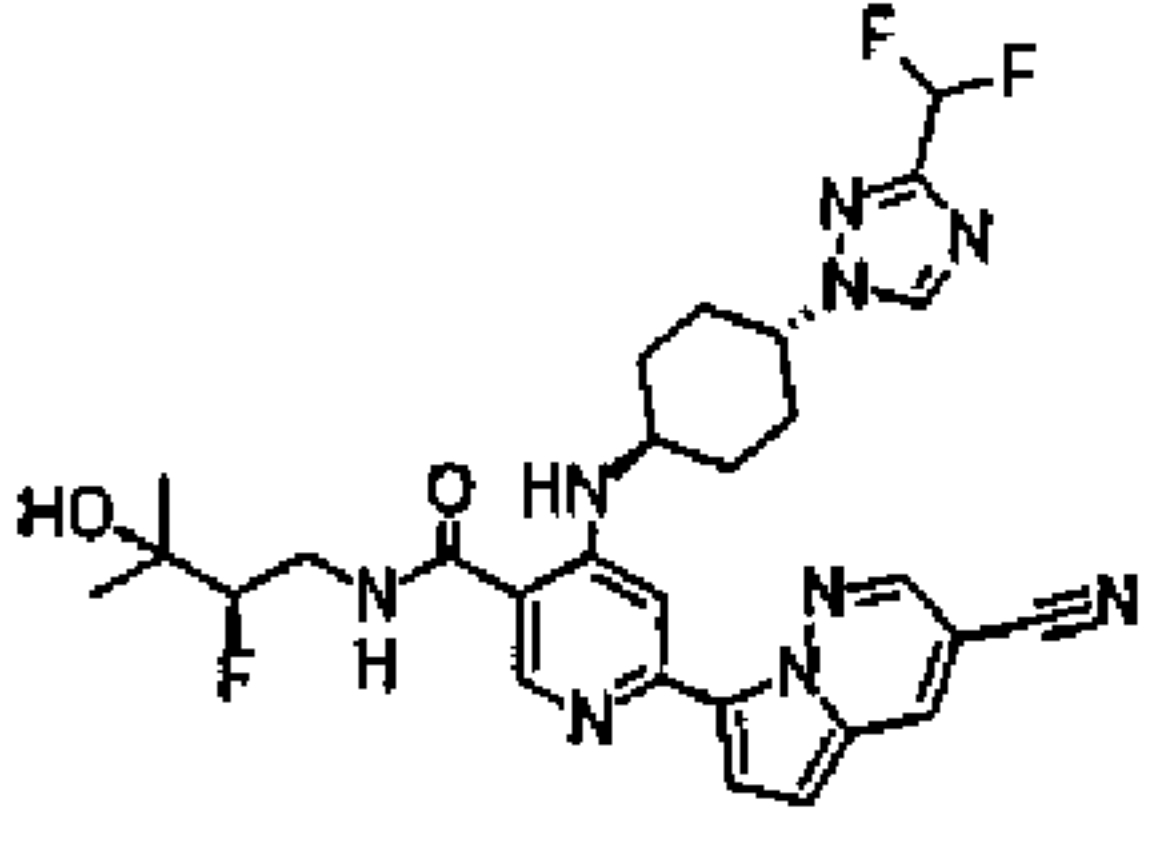
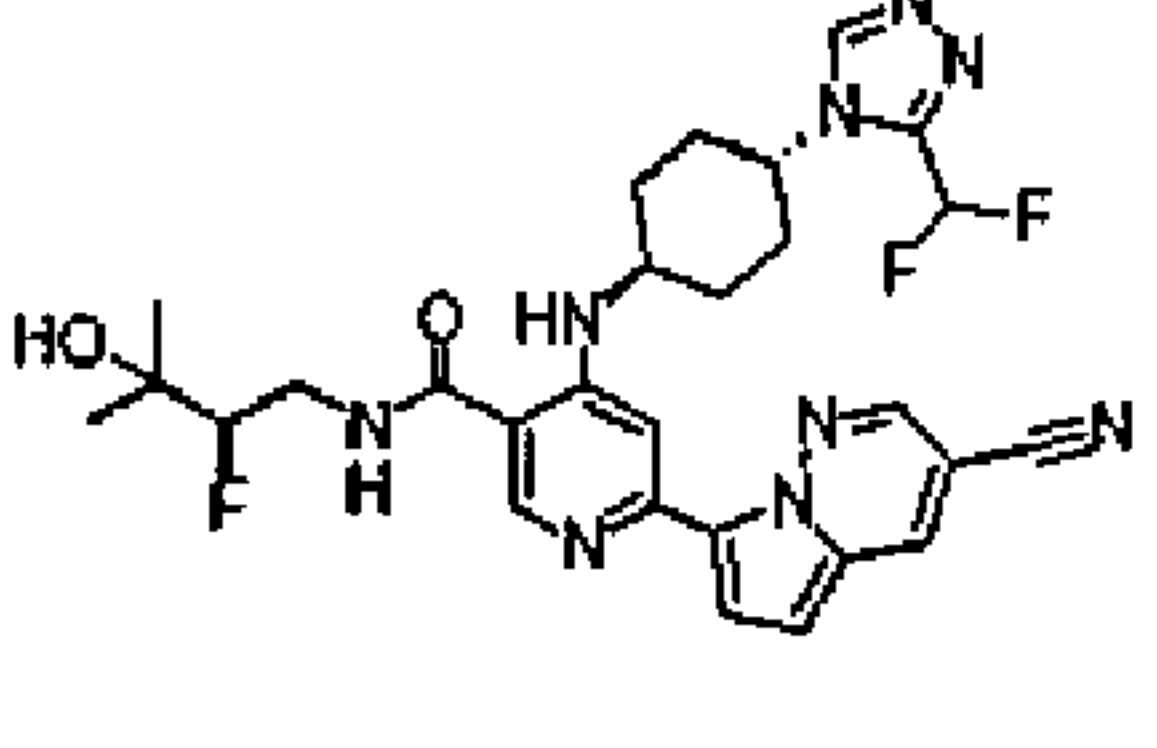
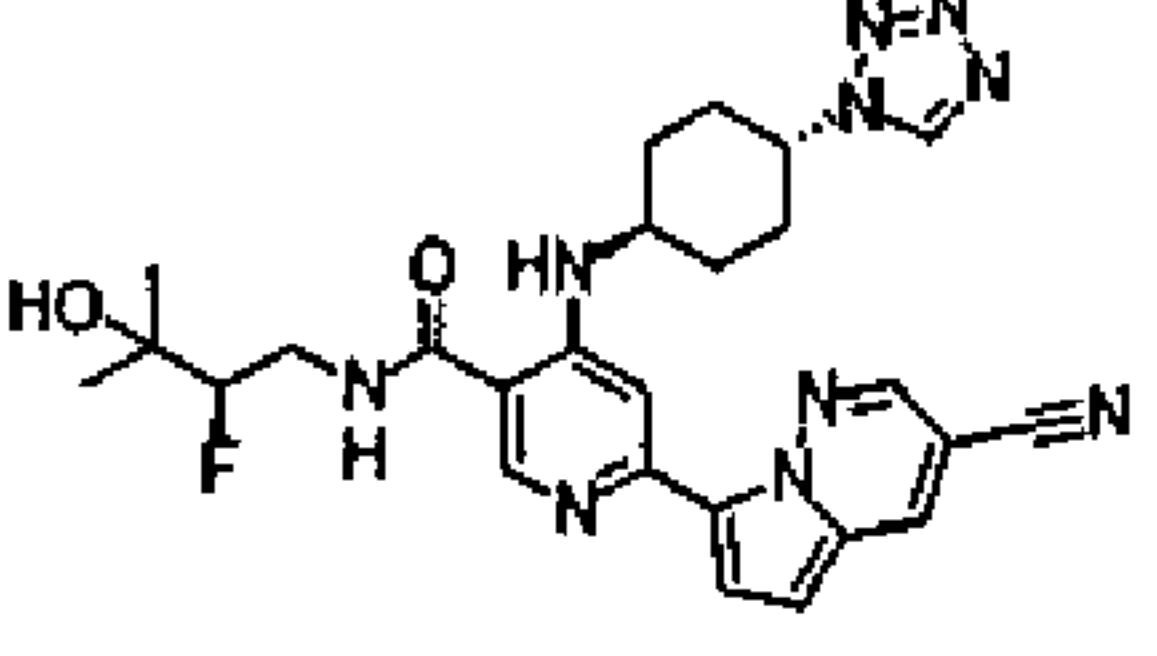
表1

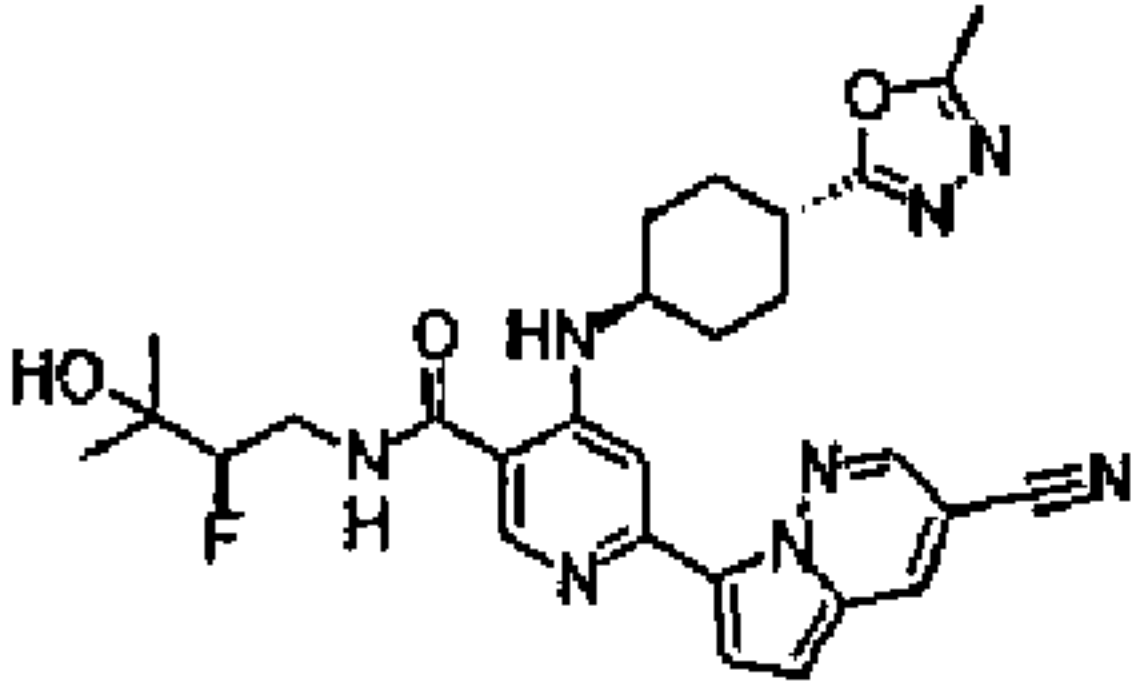
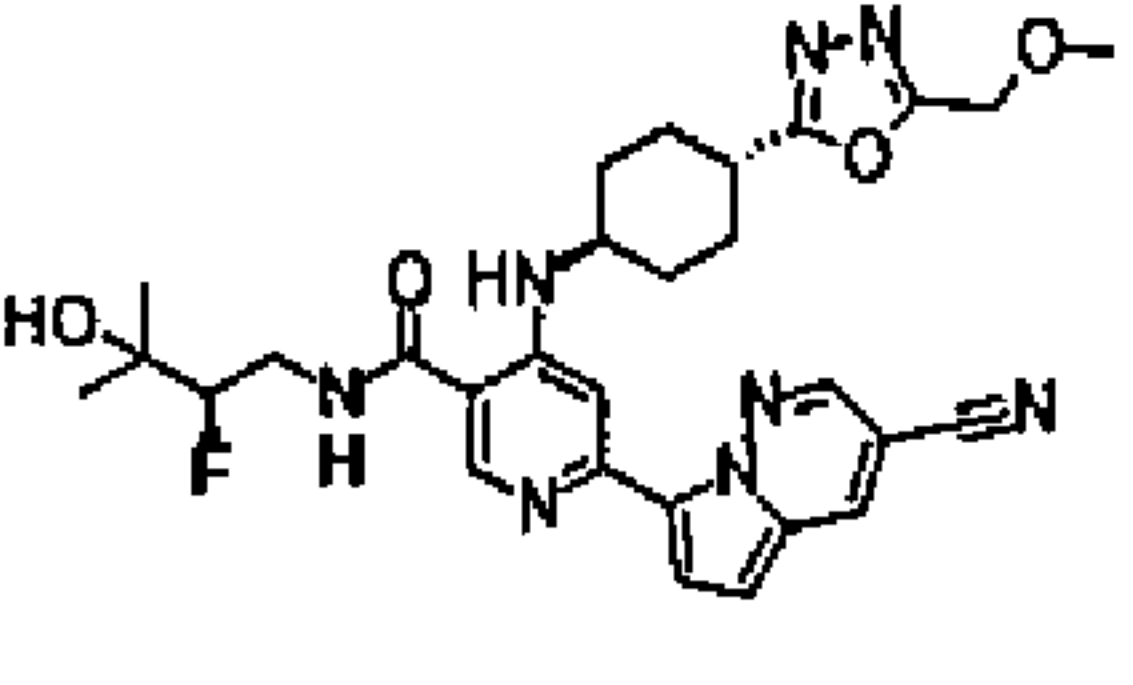
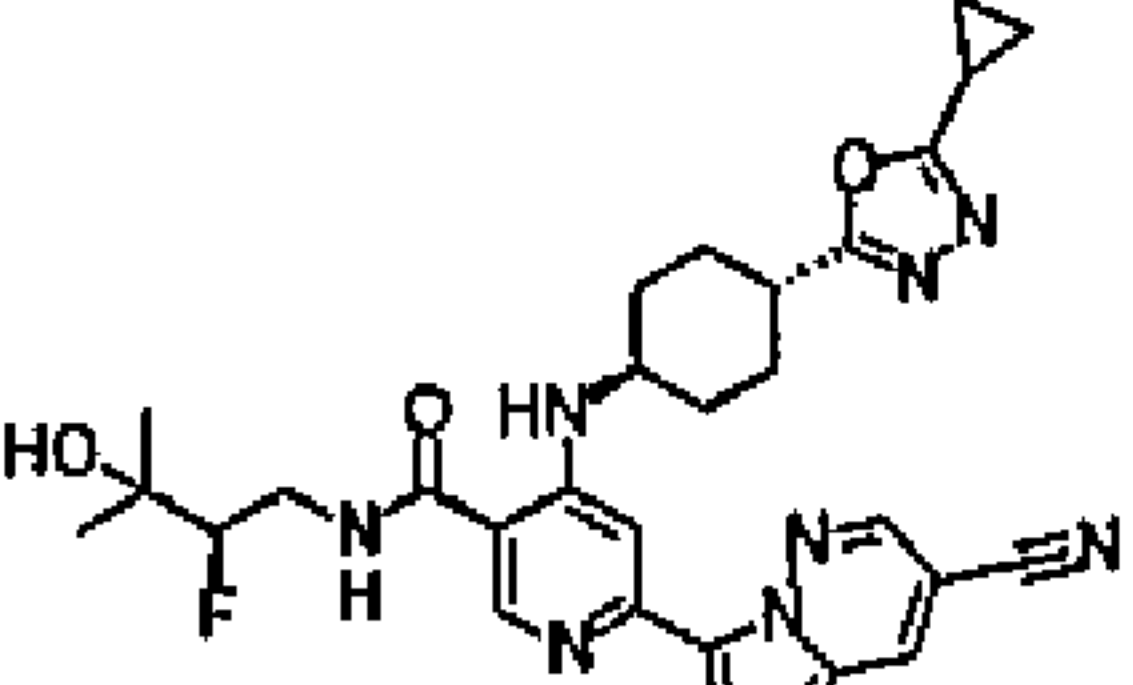
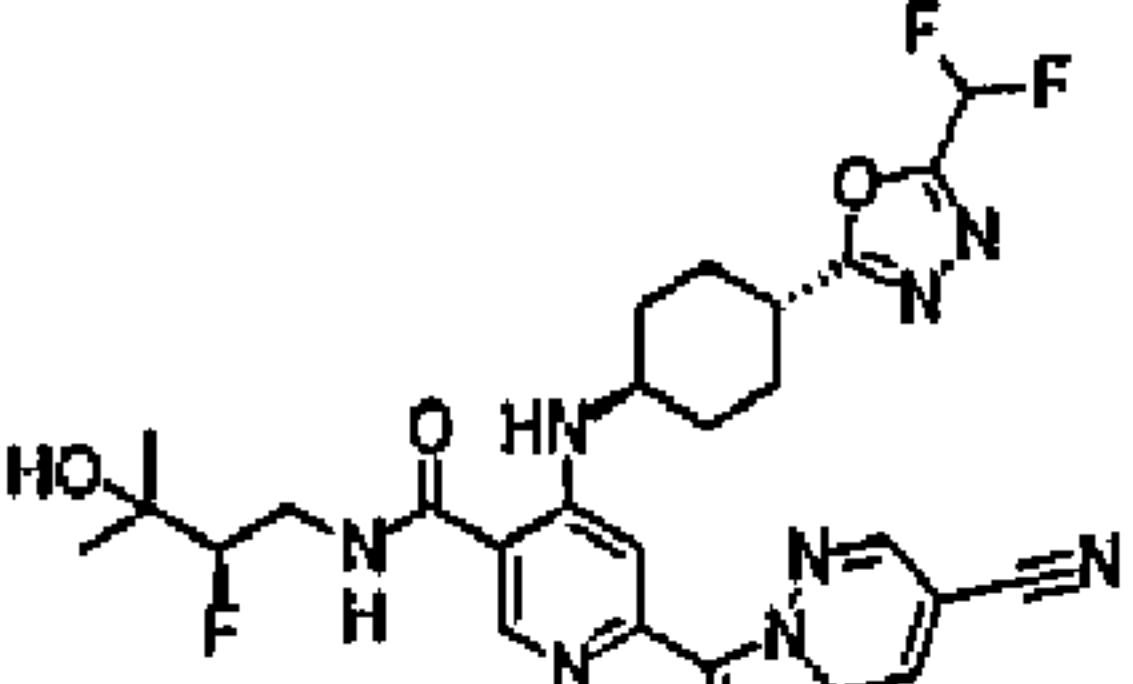
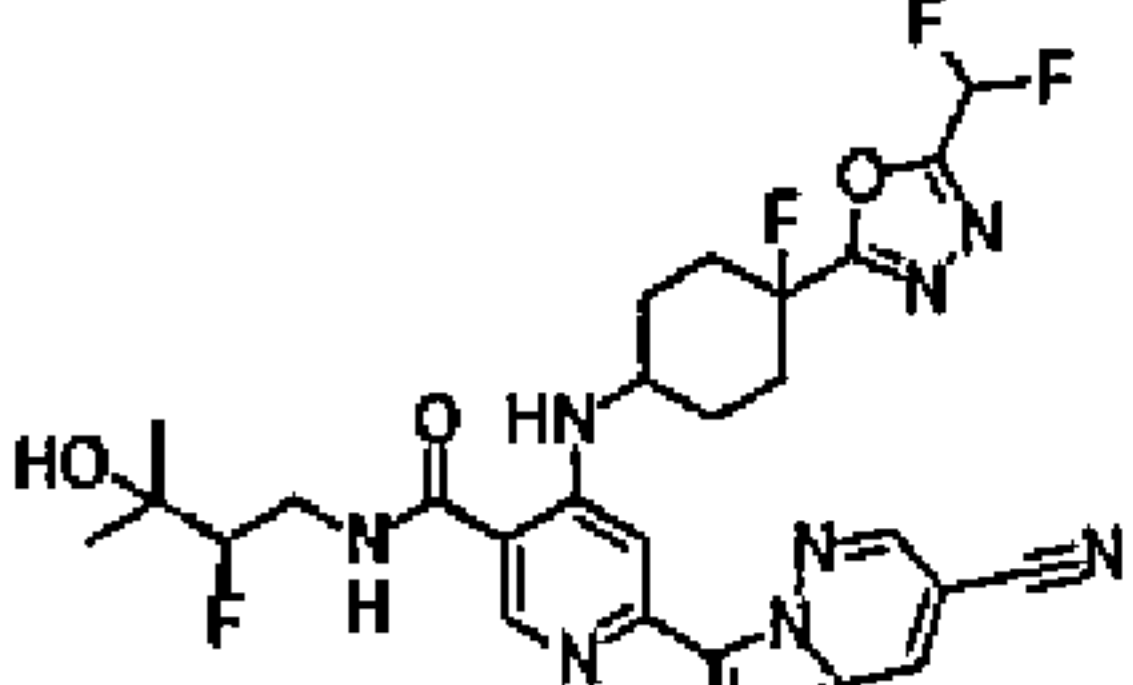
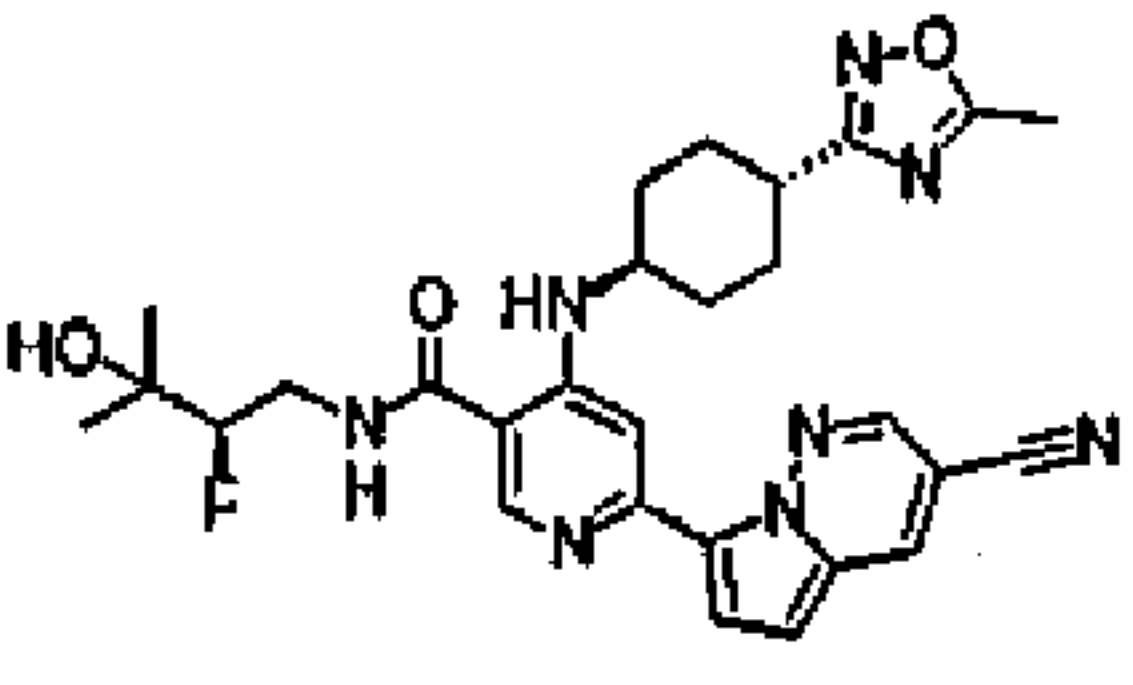
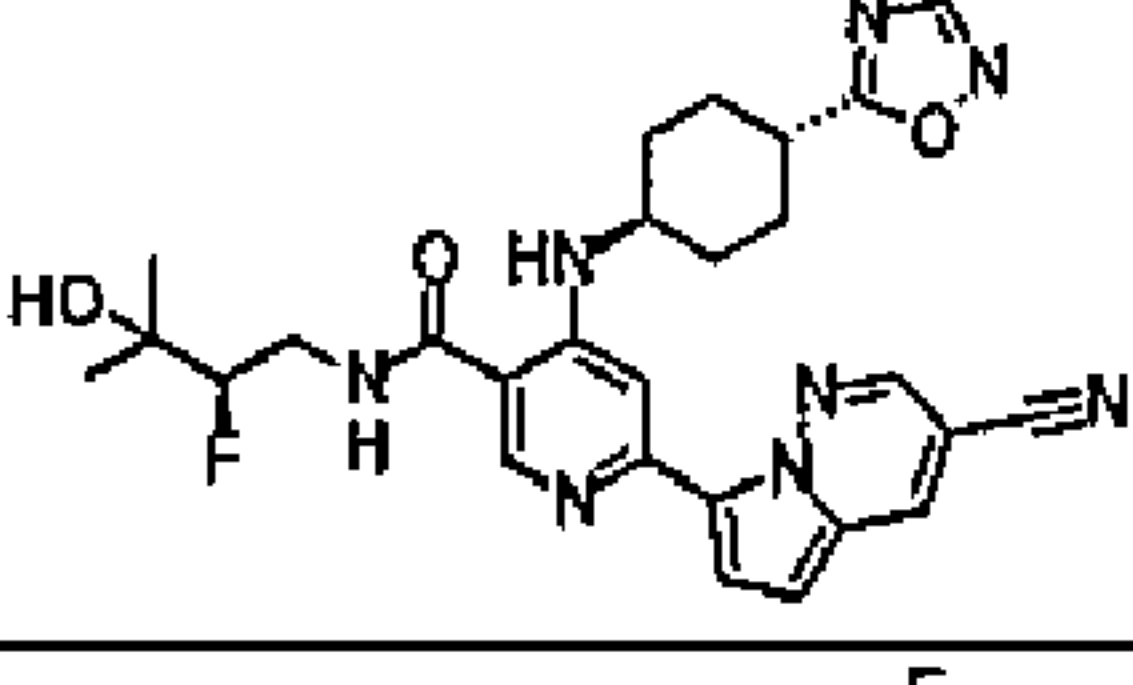
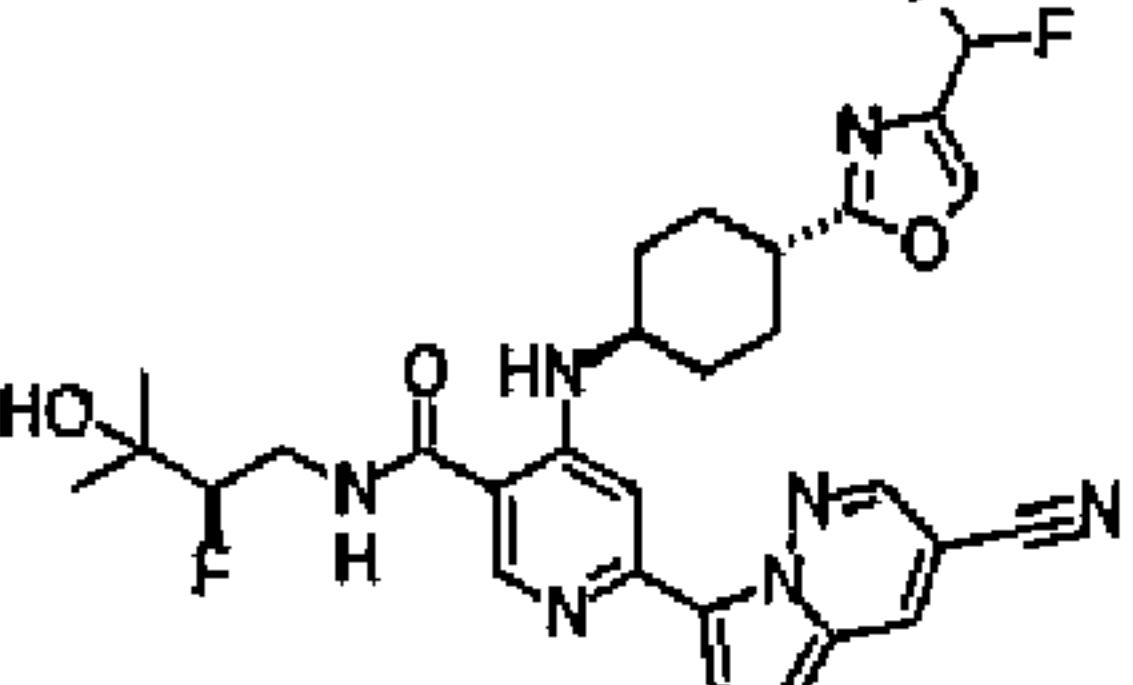
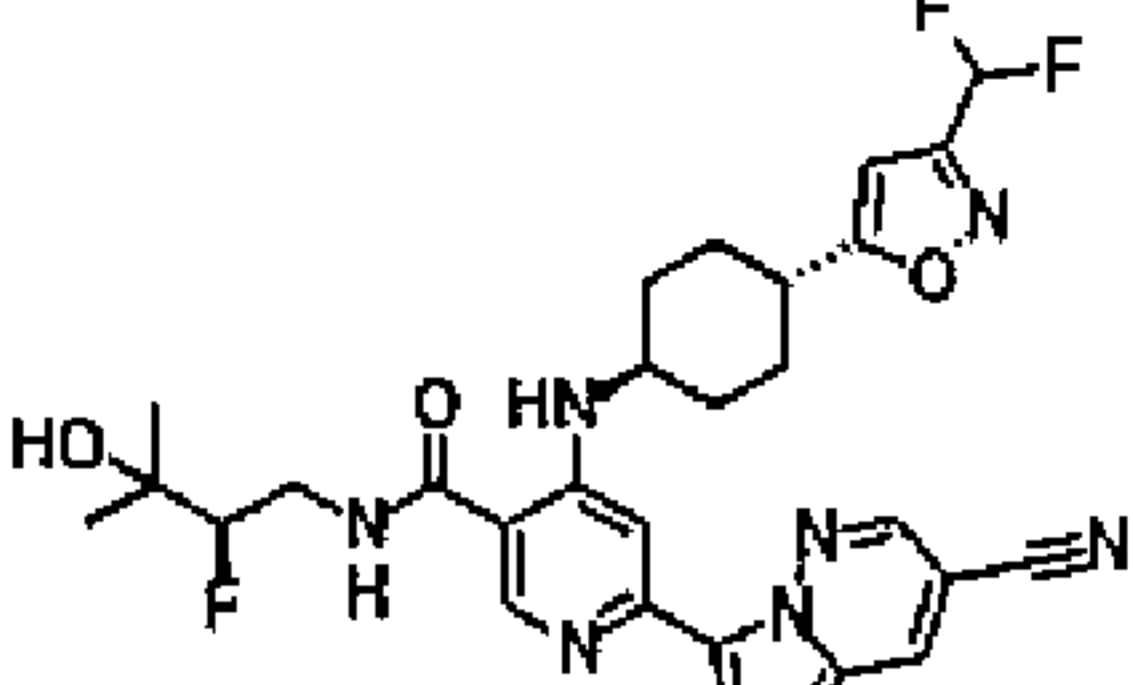
結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	1	531.3	4-(((1r,4R)-4-(1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咩-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	6

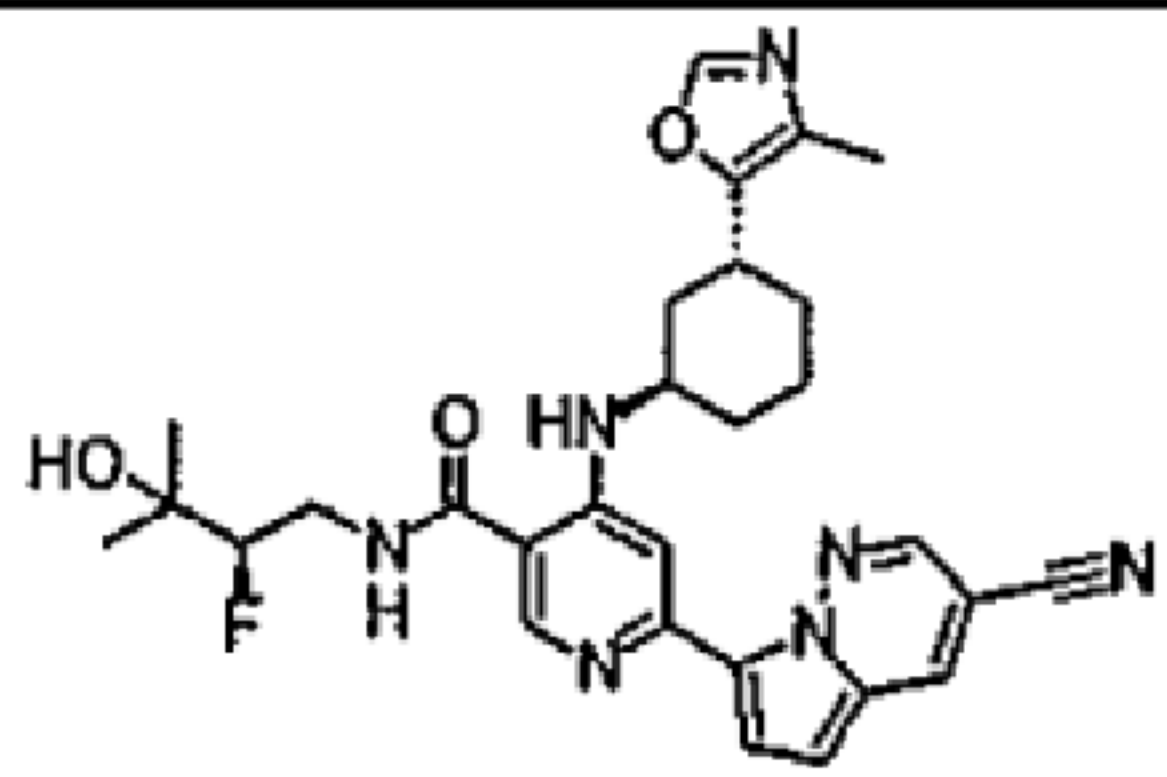
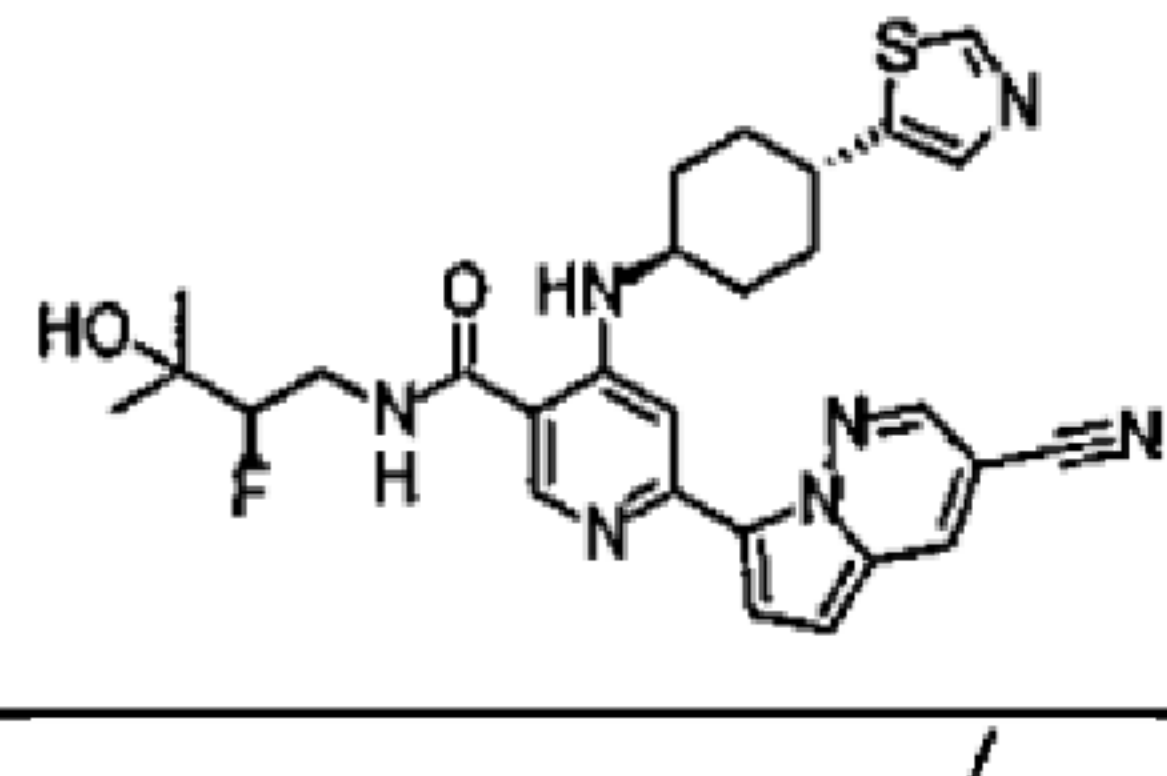
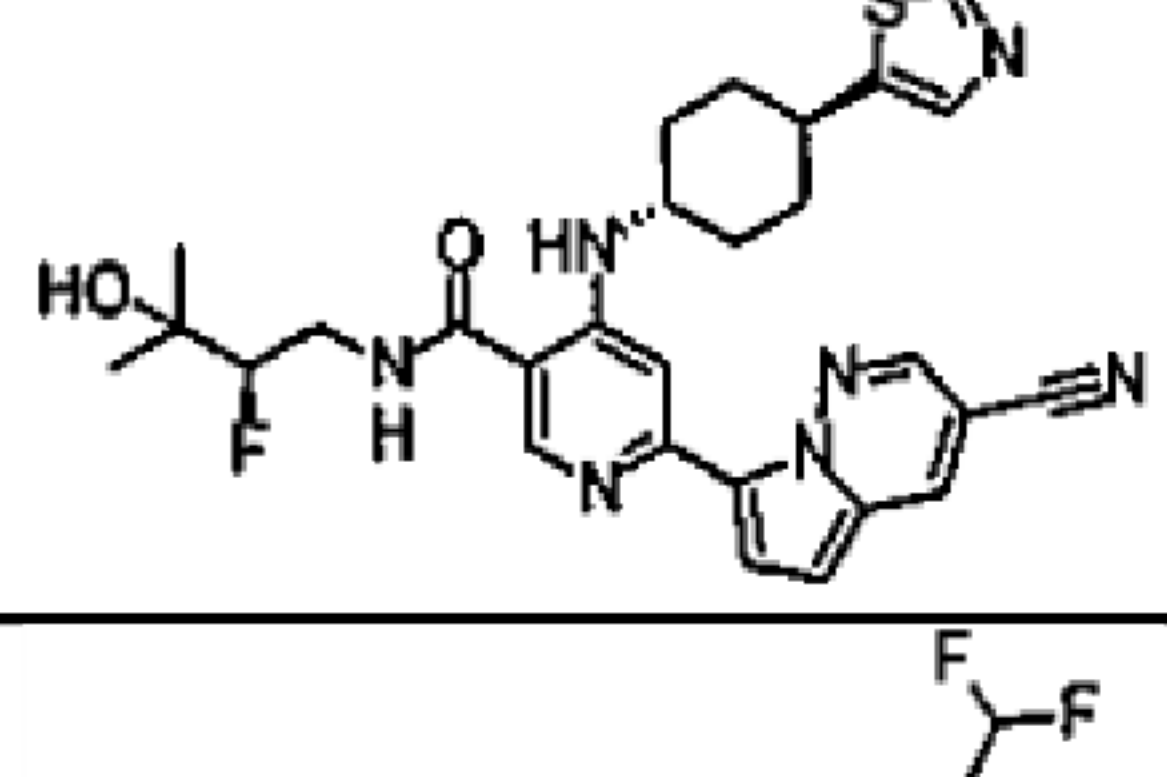
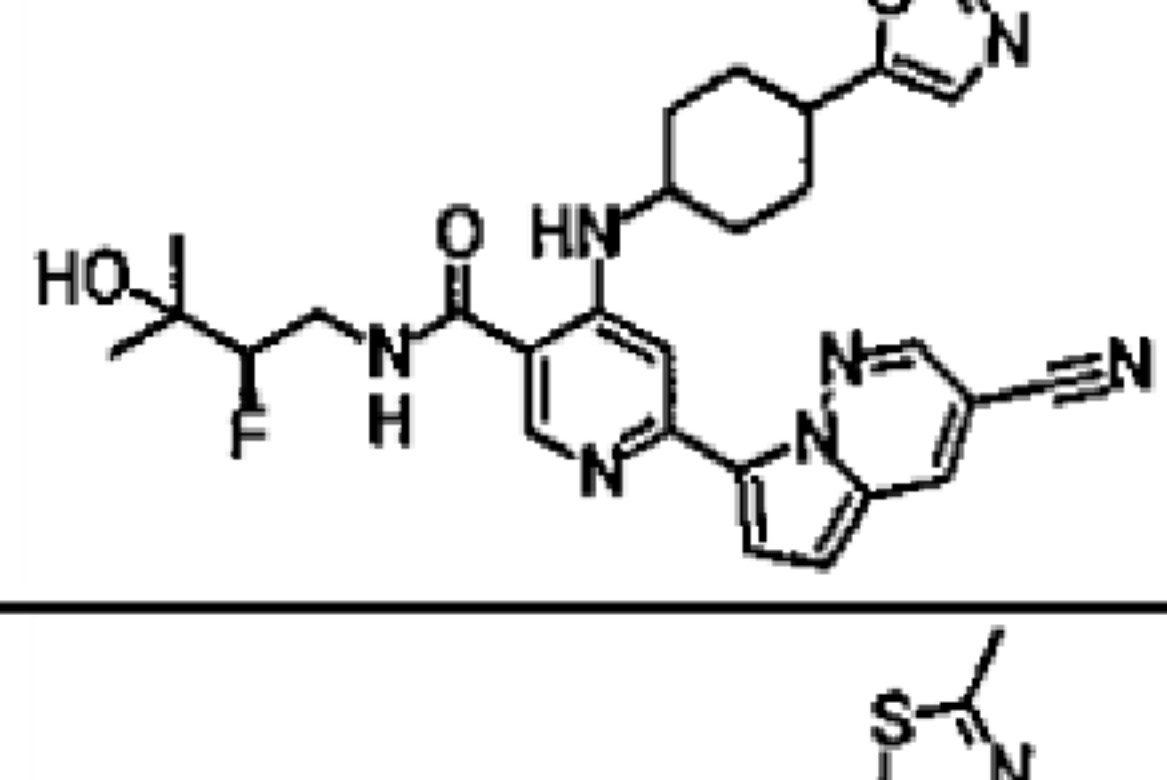
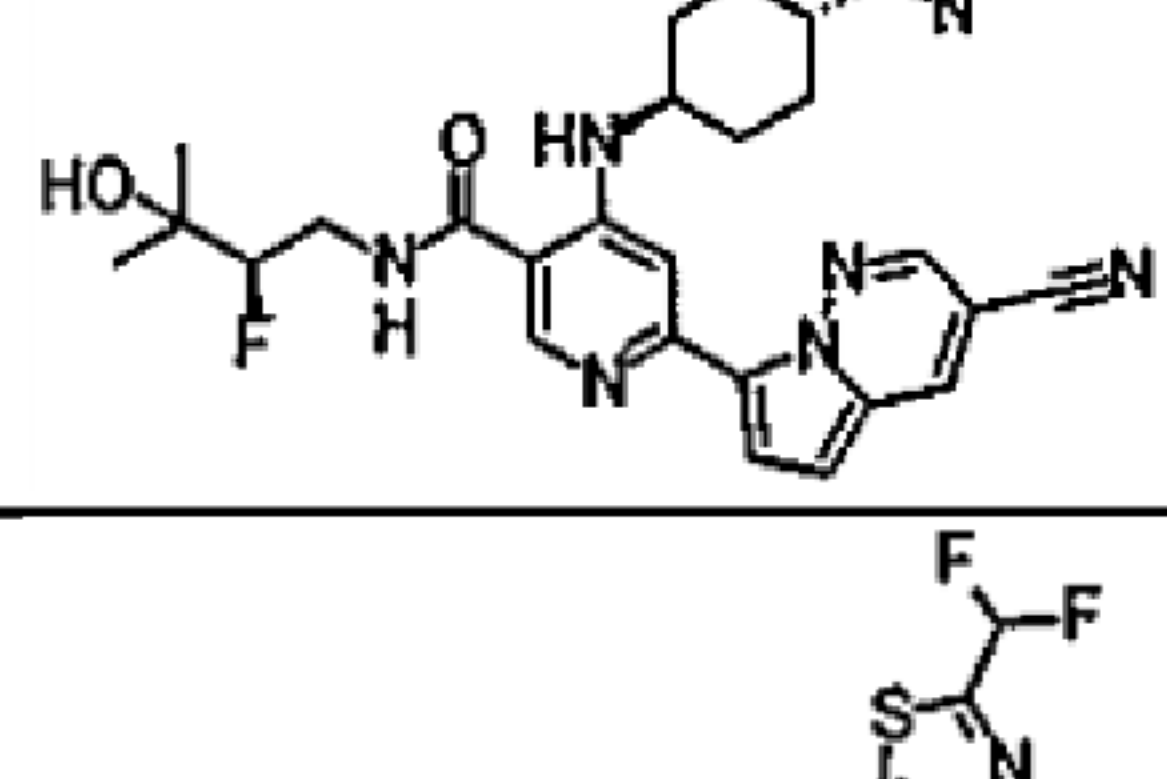
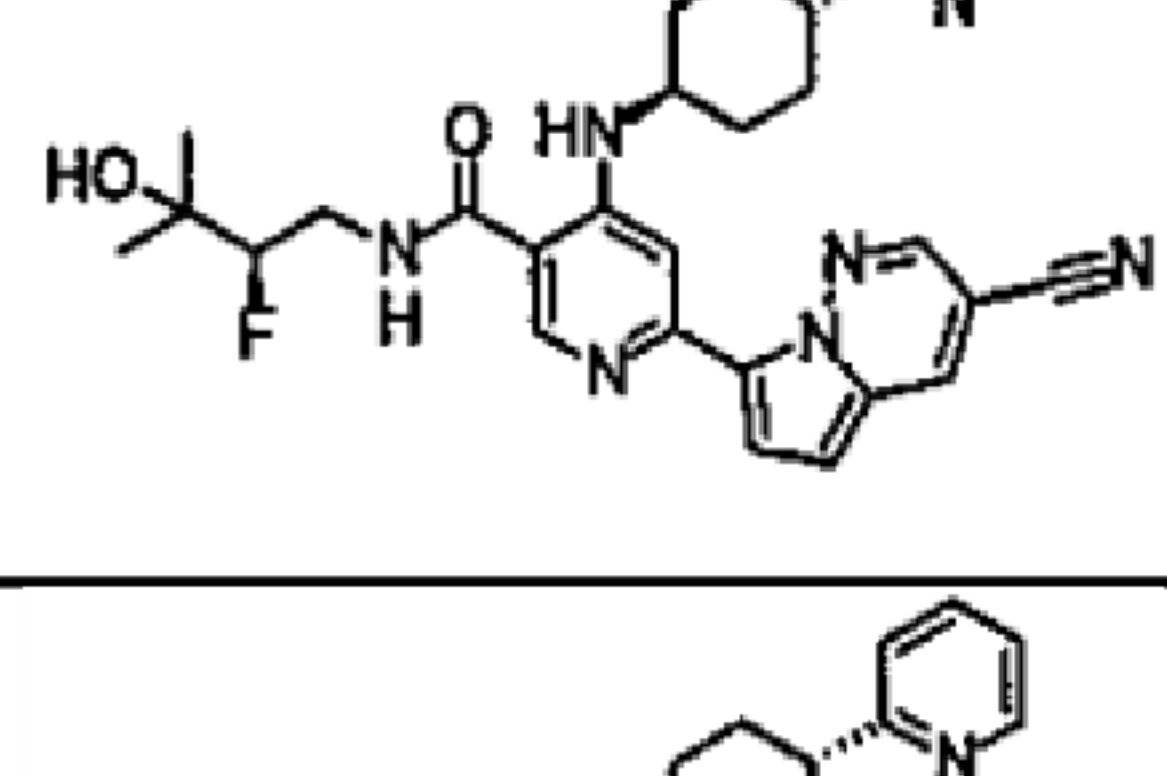
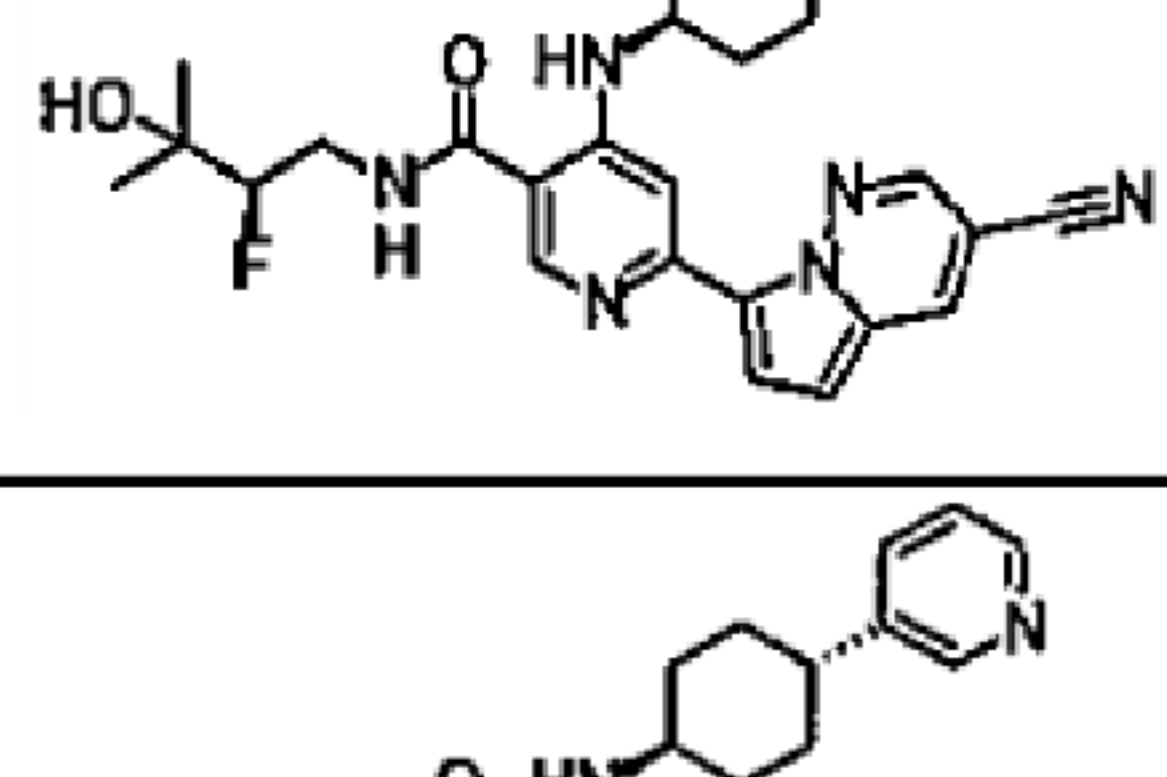
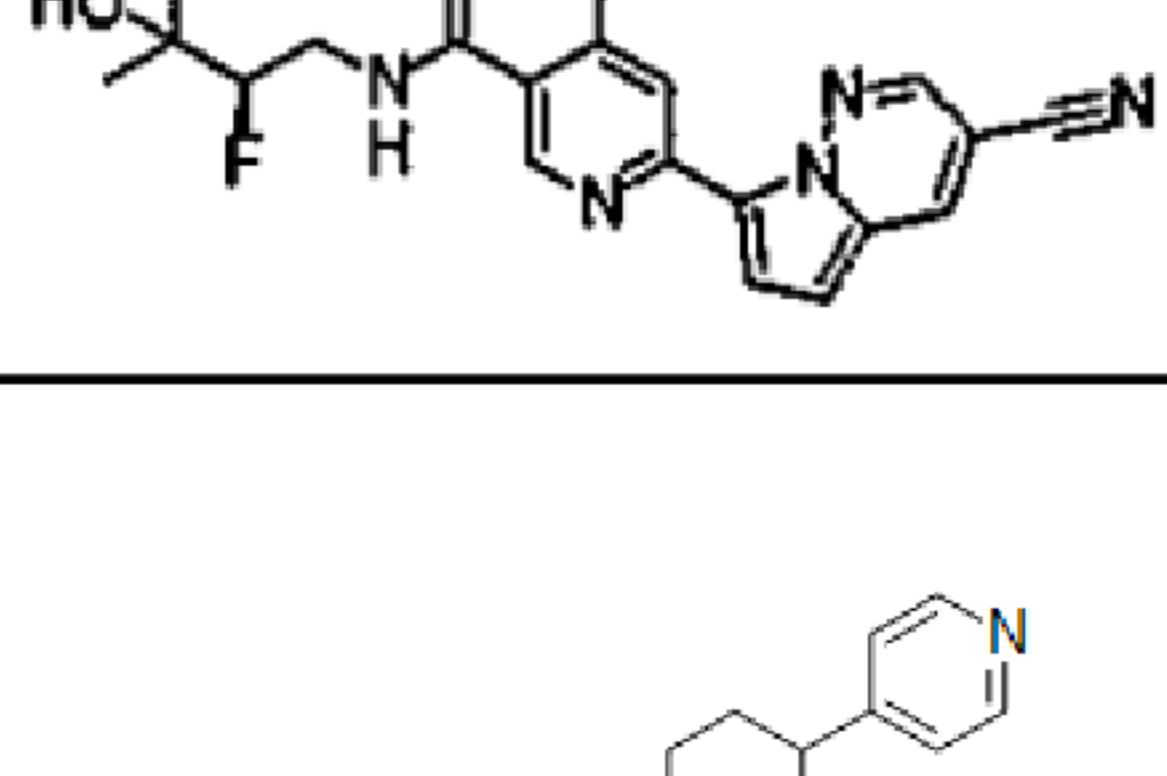
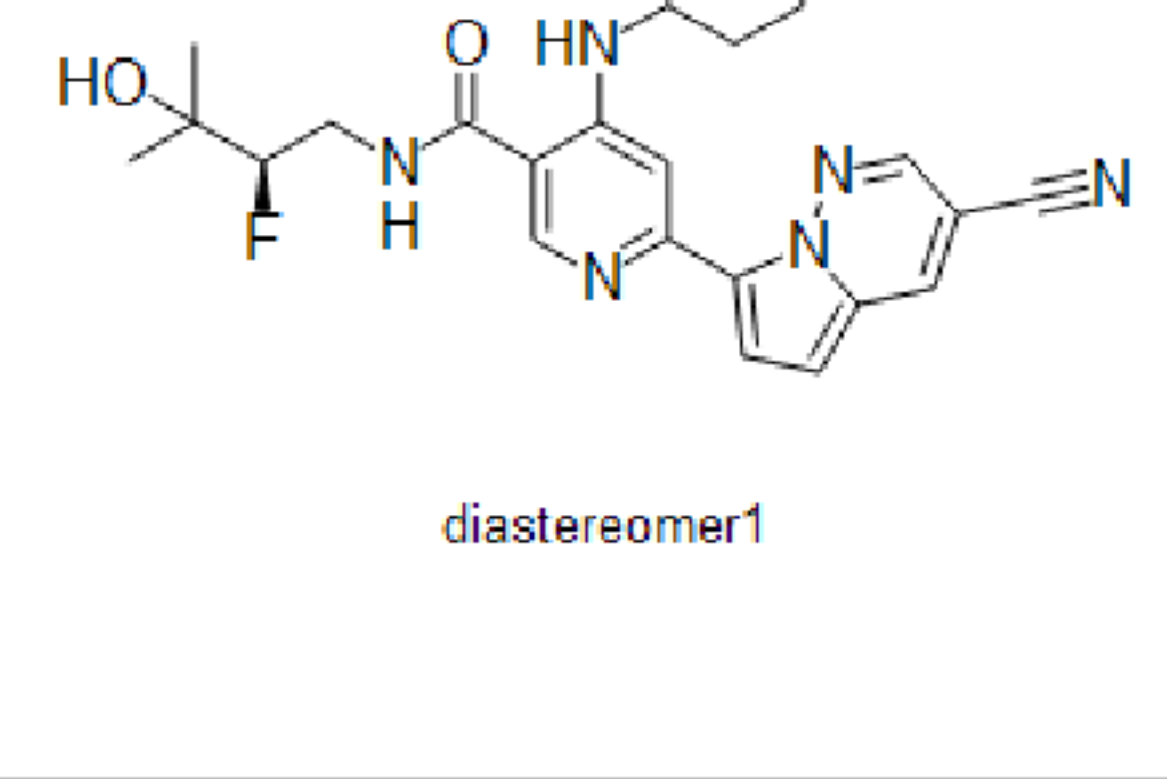
結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	2	531.3	4-(((1s,4S)-4-(1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟 基-3-羥 基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	6
	3	581.2	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)-N-((R)-2-氟 基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2
	4	599.6	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(三 氟 甲 基)-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	5	595.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(2,2-二 氟 乙 基)-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)-N-((R)-2-氟 基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2
	6	613.3	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(1-(2,2,2-三 氟 乙 基)-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	7	545.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲 基-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)菸鹼鹽胺	4
	8	581.4	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-吡 啶-3-基)環 己 基)胺基) -N-((R)-2-氟 基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	3
	9	595.35	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-((4-(1-(二 氟 甲 基)-3-甲基-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	10	595.38	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-((4-(1-(二 氟 甲 基)-5-甲基-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	11	595.34	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-5-甲基-1H-吡 啶-4-基)環 己 基)胺 基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2

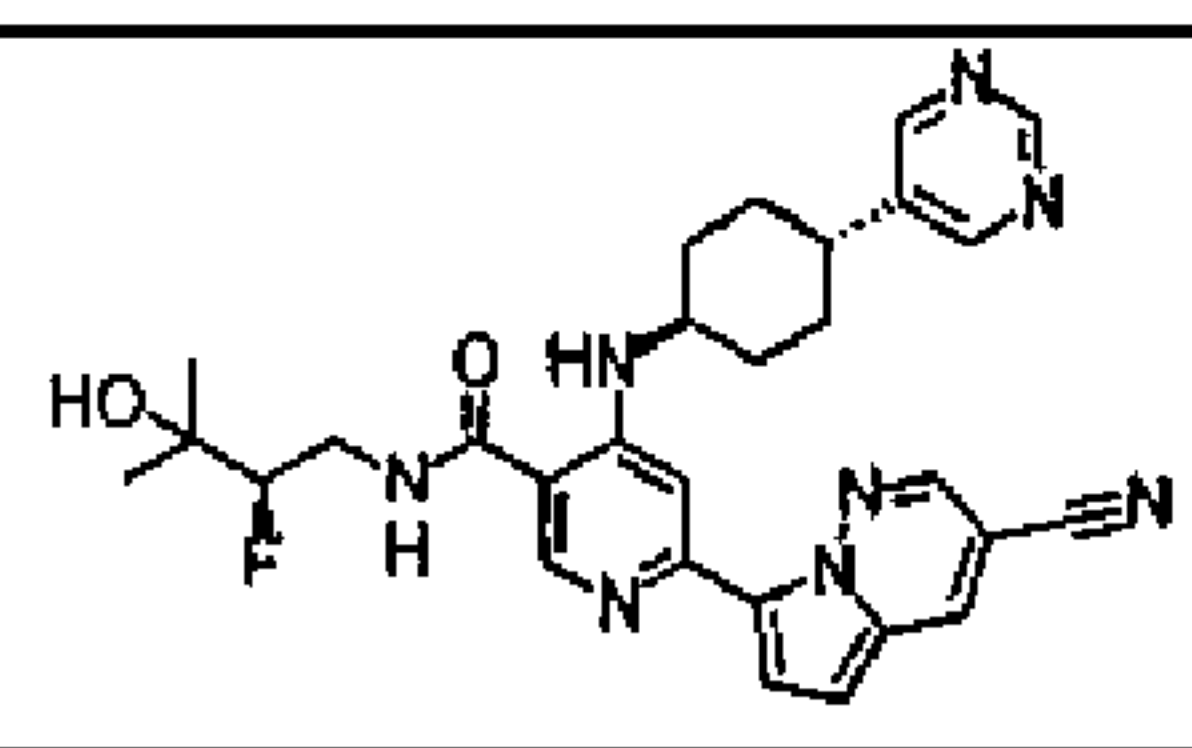
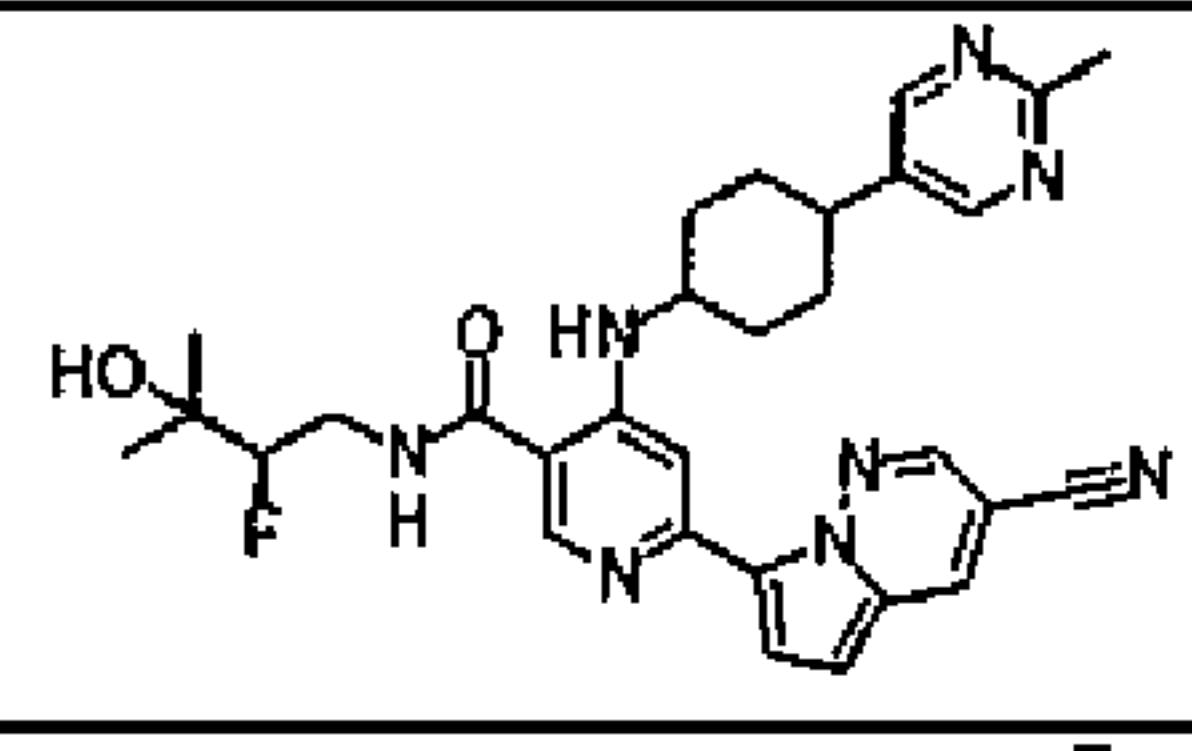
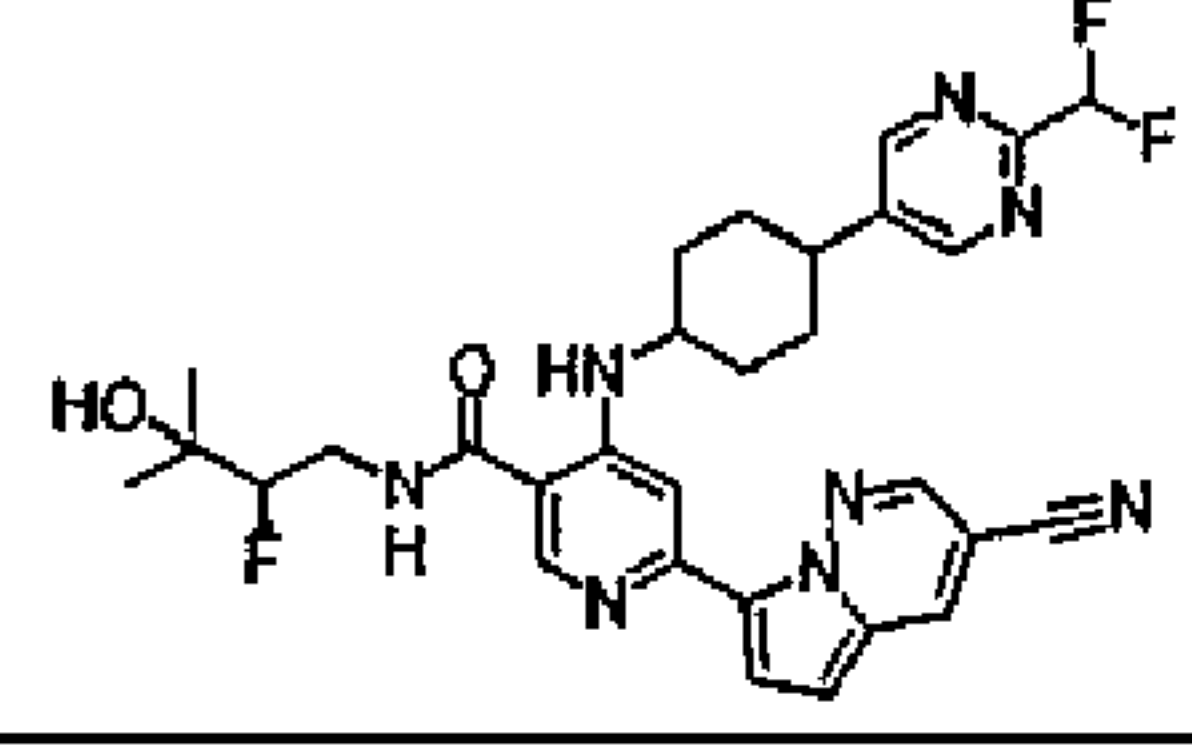
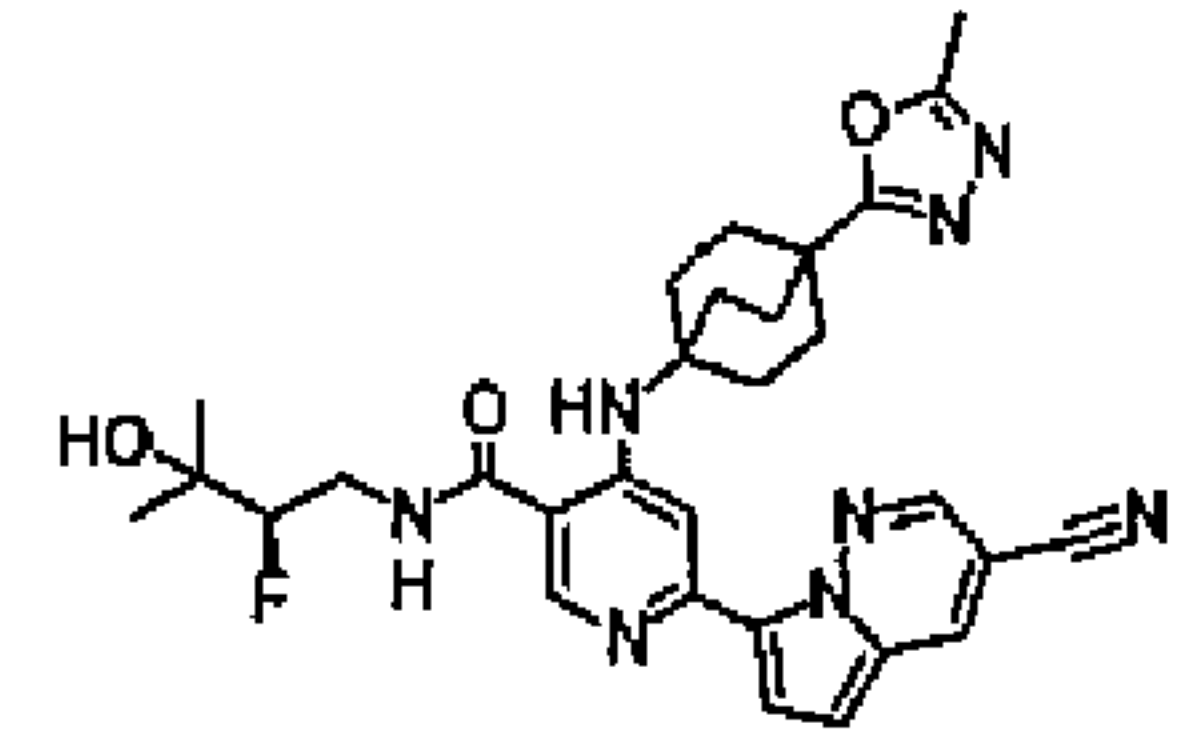
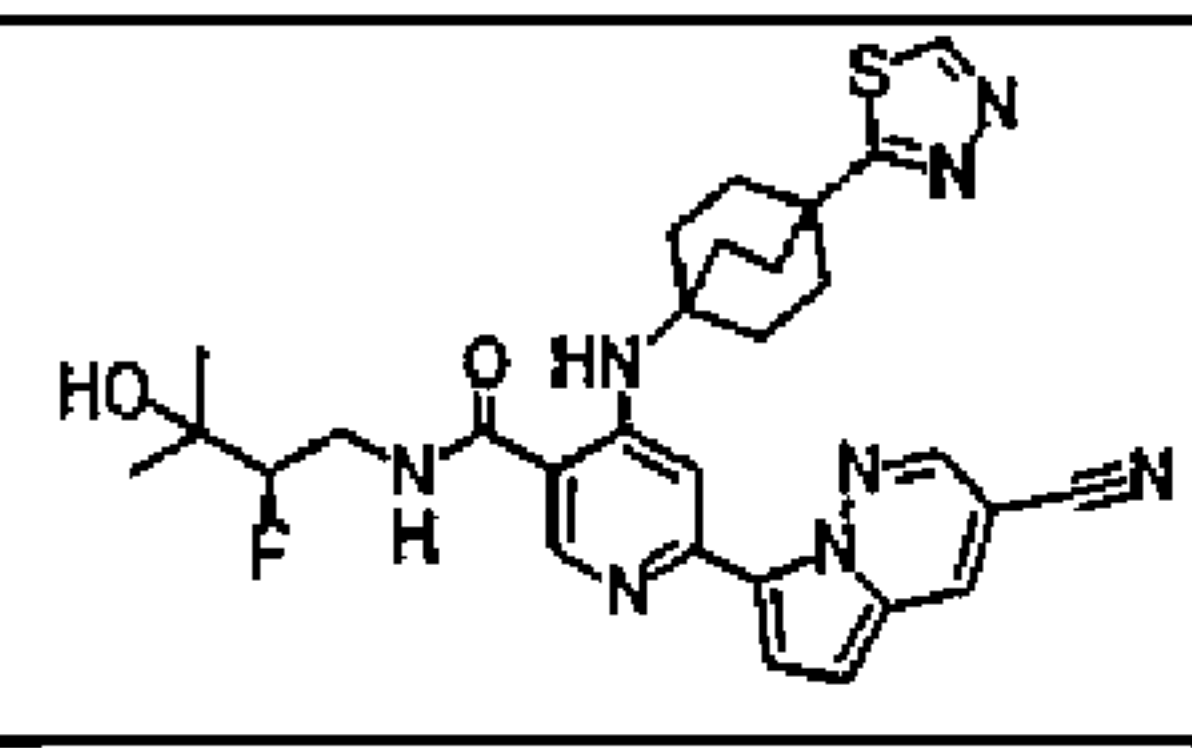
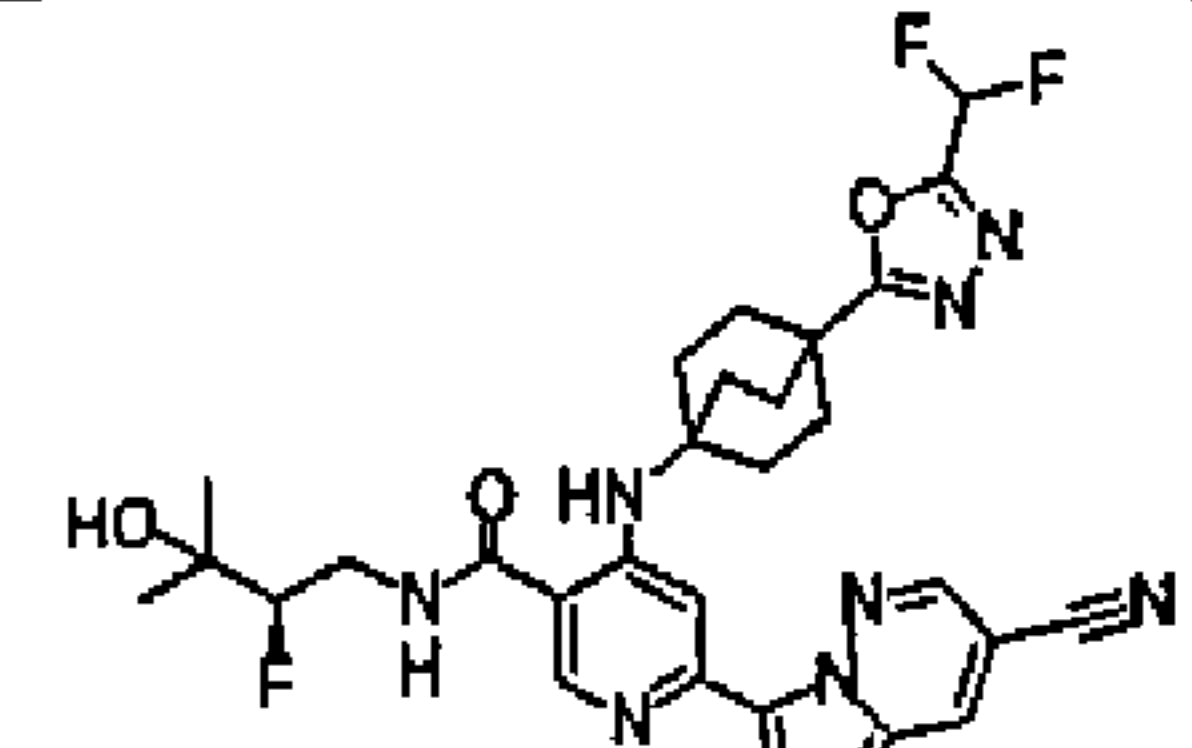
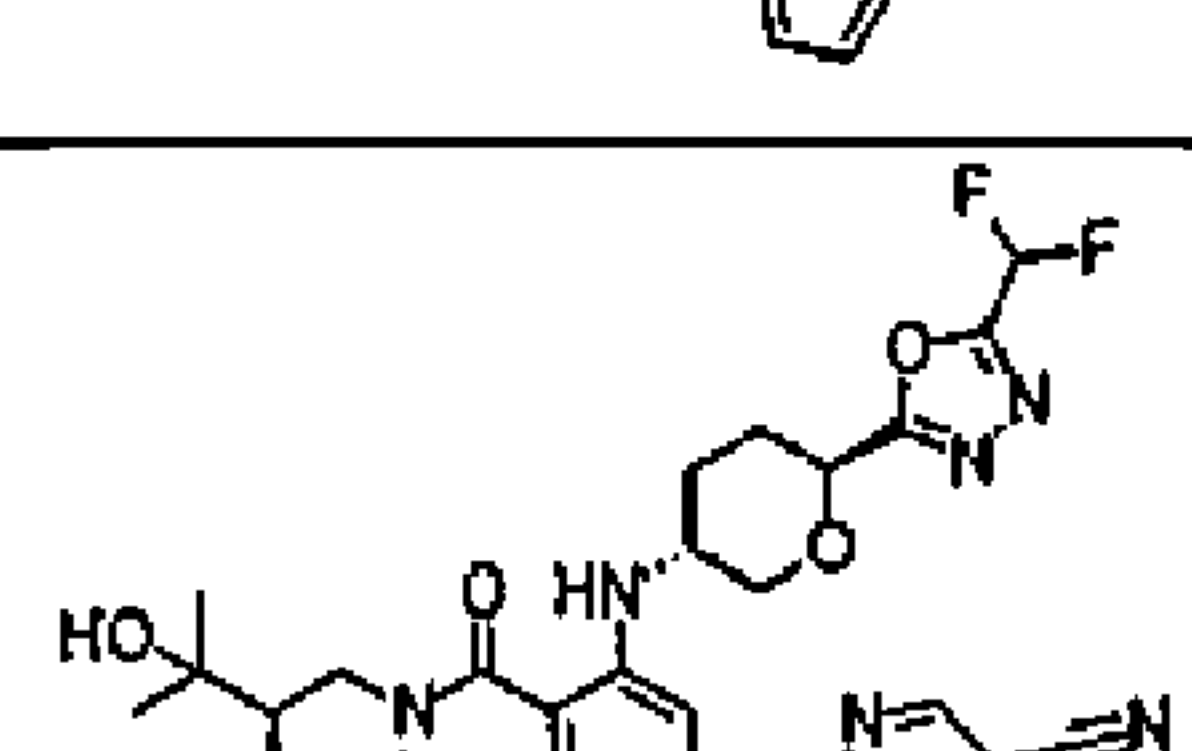
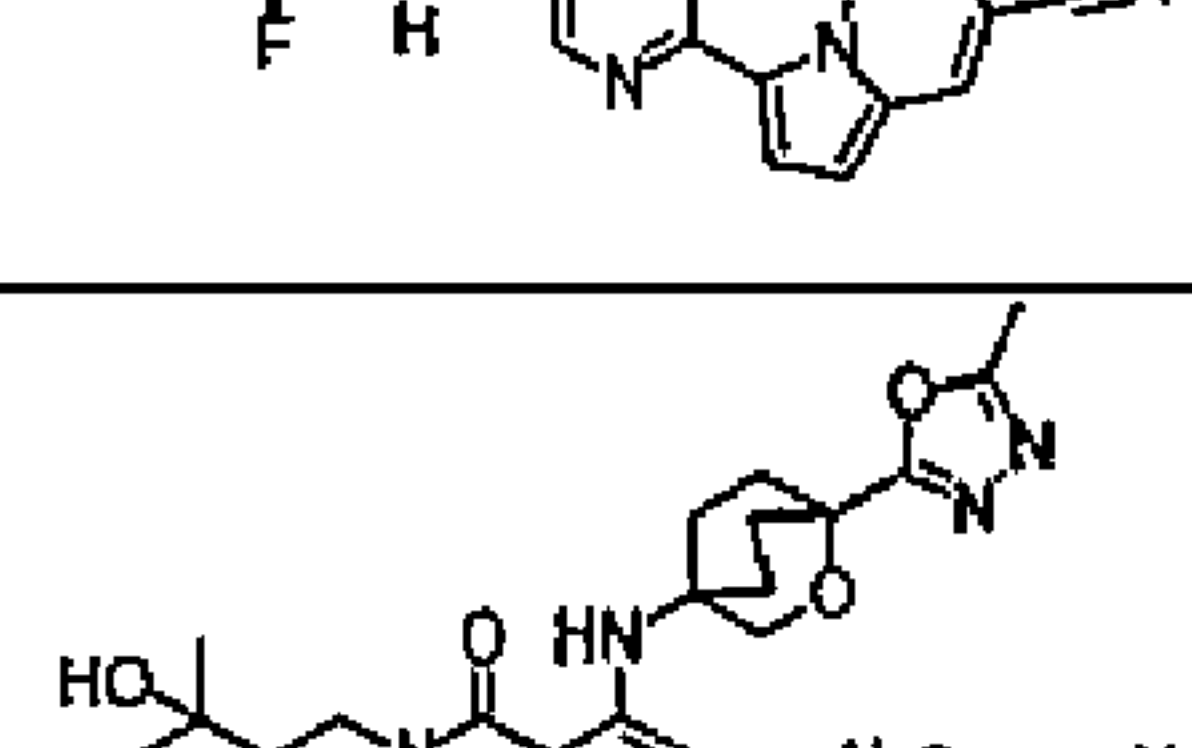
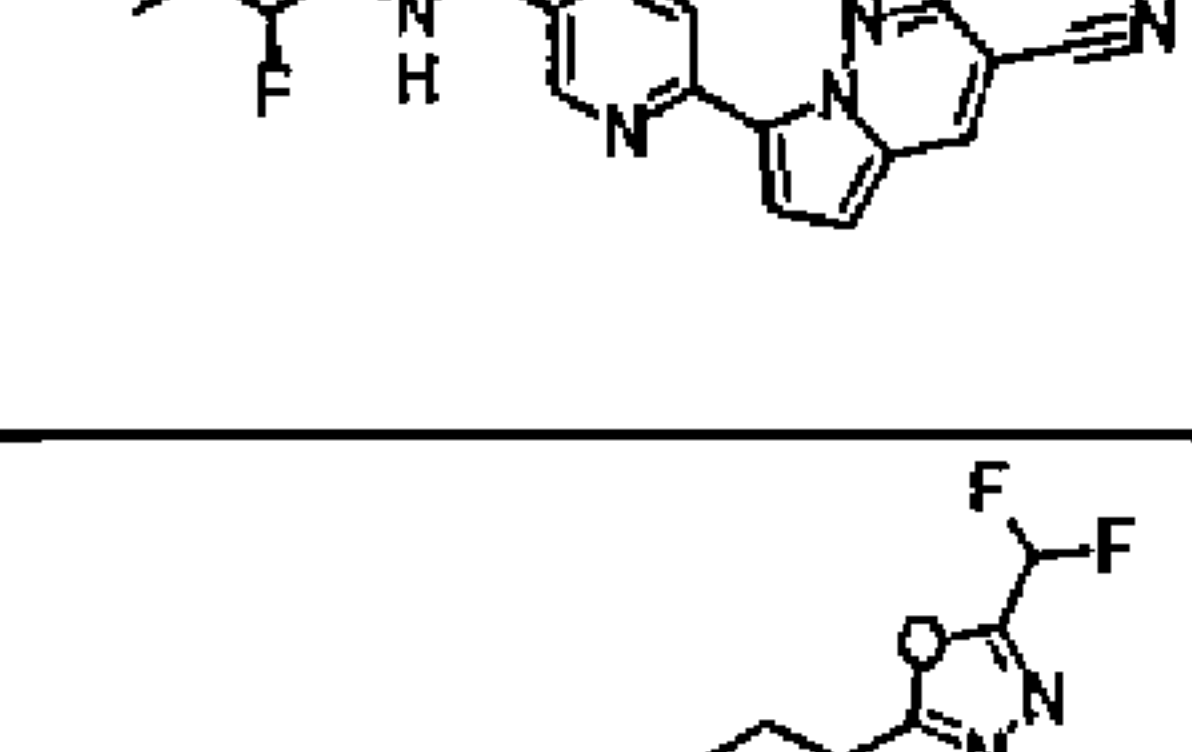
結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	12	559.5	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-乙 基-1H-吡 唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	4
	13	585.4	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	4
	14	571.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)環己基)胺基)N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	4
	15	547.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(2-甲 基-2H-四 唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	16	547.2	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲 基-1H-四 唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	17	581.4	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-咪 唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2
	18	582.193	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	12
	19	546.325	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(1-甲 基-1H-1,2,3-三 唑-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	11
	20	572.290	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-環 丙 基-1H-1,2,3-三 唑-4-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	10
	21	582.34	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-1,2,4-三 唑-3-基)環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1

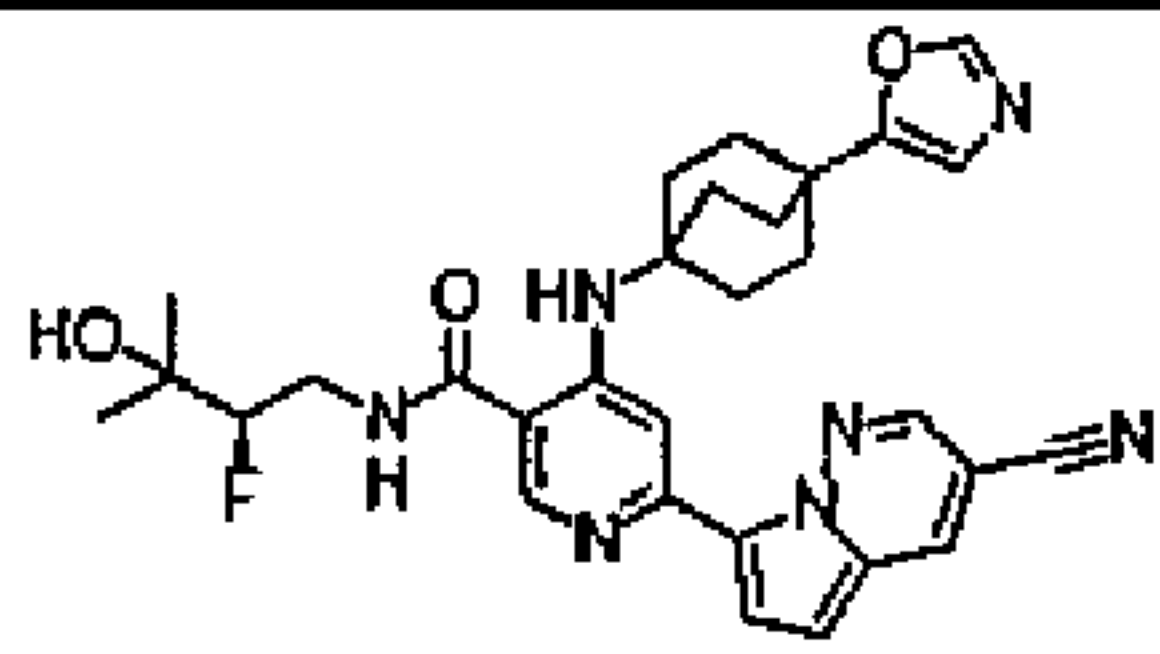
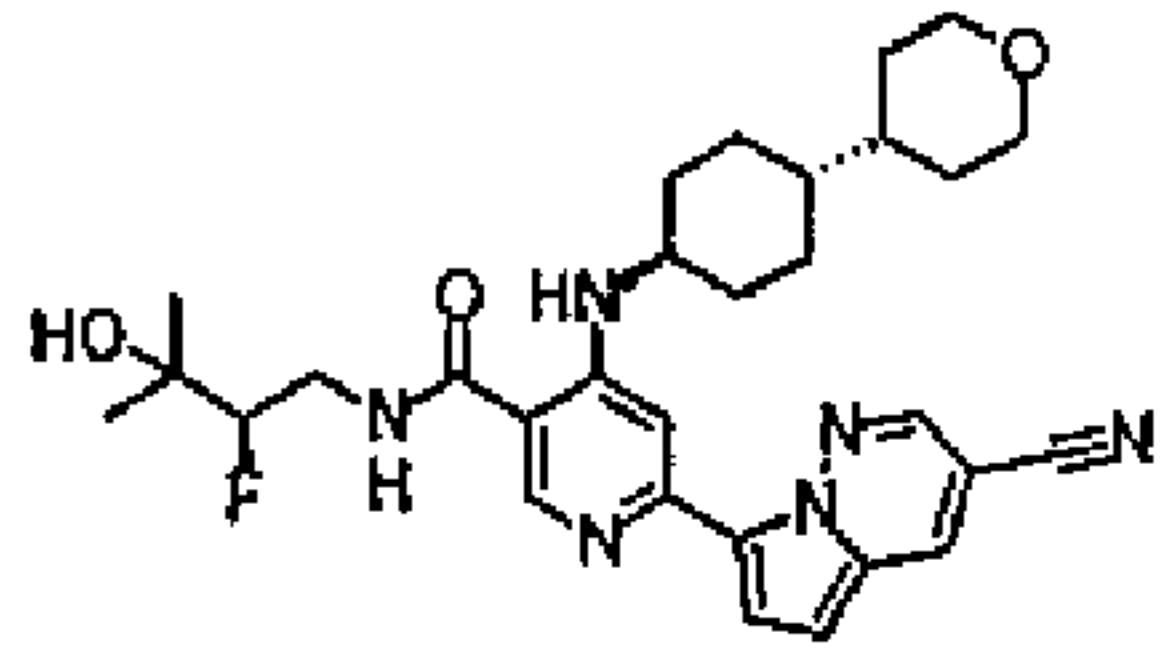
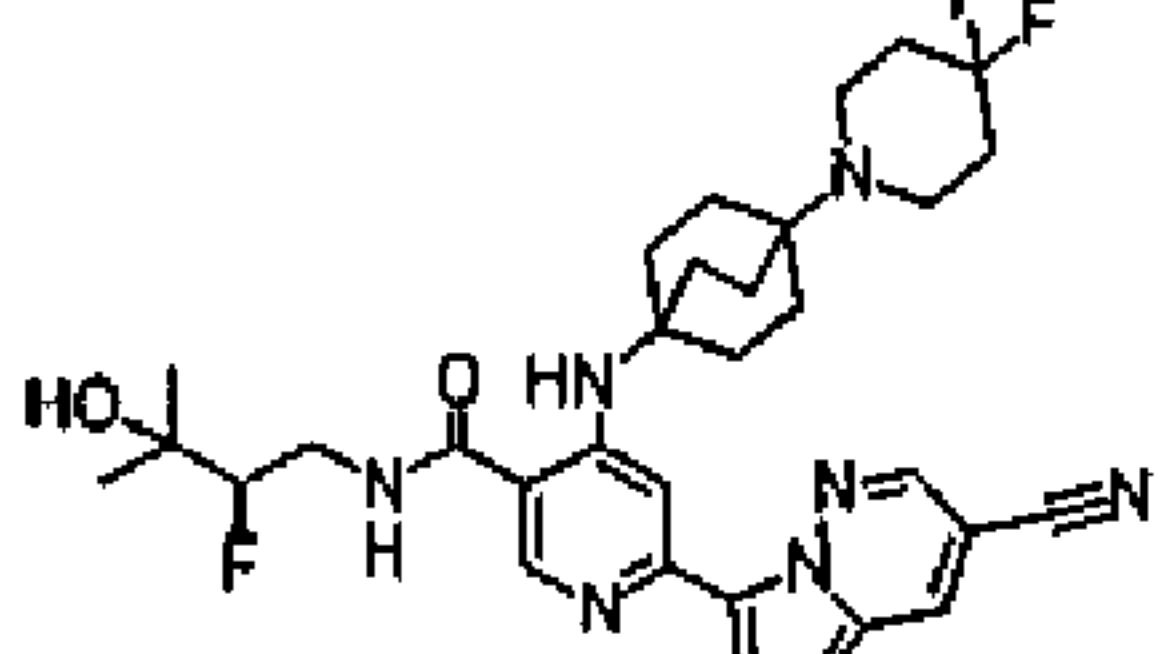
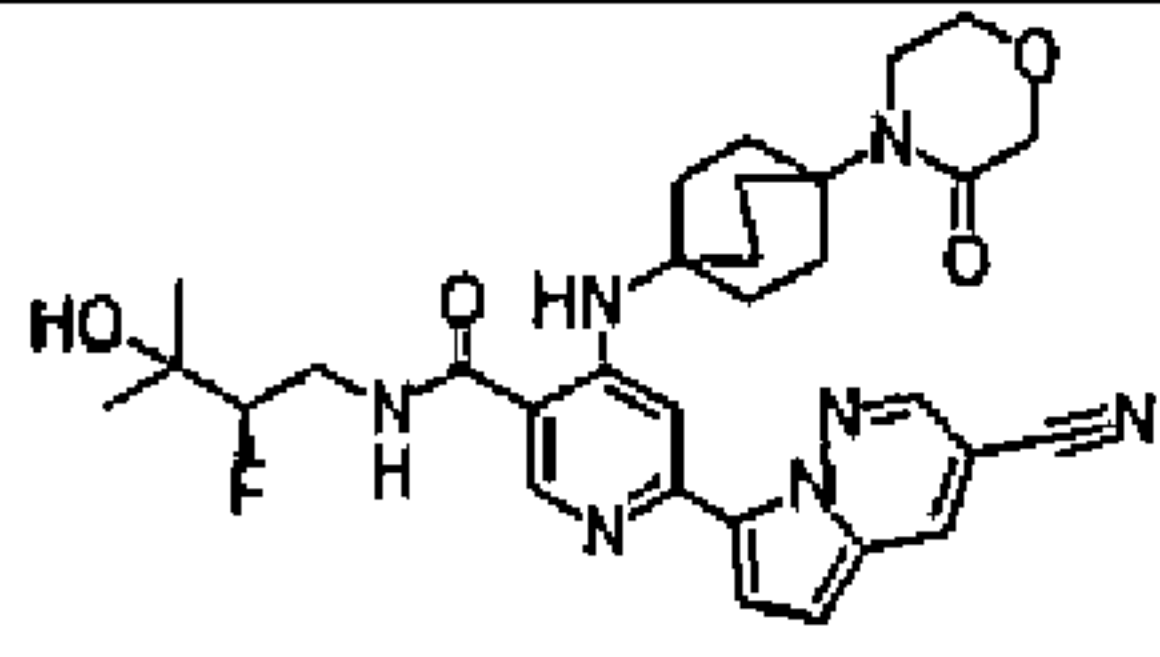
結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	22	582.56	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(1-(二 氟 甲 基)-1H-1,2,4-三 唑-3-基)環 己 基)胺 基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2
	23	581.6	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二 氟 甲 基)-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	24	556.38	4-(((1r,4R)-4-(4-氰 基-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	25	549.27	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(4-氟 基-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	26	545.6	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(4-甲 基-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)菸鹼鹽胺	5
	27	570.3	4-(((1r,4R)-4-(4-(氰 基 甲 基)-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-6-(3-氰基吡 咯 并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	28	581.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二 氟 甲 基)-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	29	631.33	4-(((1r,4R)-4-(3,5-雙(二 氟 甲 基)-1H-吡 唑-1-基)環 己 基)胺 基)-6-(3-氰基吡 咯 并[1,2-b]嗒 吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5

結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	30	599.33	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)环己基)胺基)菸鹼鹽胺	5
	31	532.27	4-(((1r,4R)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	32	572.23	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	33	588.30	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(4-(氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	34	575.20	4-(((1r,4R)-4-(4-胺甲鹽基-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	35	582.38	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	36	582.31	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)环己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	37	582.27	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)环己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	5
	38	533.1	4-(((1r,4R)-4-(1H-四唑-1-基)环己基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1

結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	39	547.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	40	577.319	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	41	573.5	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	42	583.4	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	43	601.3	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	44	547.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	45	547.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	46	582.43	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(4-(二氟甲基)噁唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	2
	47	582.4	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(3-(二氟甲基)異噁唑-5-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1

結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	48	546.283	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1R,3R)-3-(4-甲基噁唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	49	548.241	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(噻唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	50	562.195	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(2-甲基噻唑-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	51	599.022	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(2-(二氟甲基)噻唑-5-基)環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	52	563.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	53	599.3	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((1r,4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)環己基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	54	542.24	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(吡啶-2-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	55	542.267	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羥基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(吡啶-3-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	56	542.268	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-4-((4-(吡啶-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2

結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	57	543.275	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(嘧啶-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	58	557.27	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(2-甲基嘧啶-5-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	59	593.329	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)環己基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	60	573.4	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	61	575.31	(R)-4-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	9
	62	609.57	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	63	585.5	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-(((3R,6S)-6-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1
	64	575.4	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	65	611.3	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)胺基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	1

結構	#	ES/MS m/z	名稱	程序
	66	558.349	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(噁唑-5-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼鹽胺	1
	67	549.5	6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-((R)-2-氟基-3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((1r,4R)-4-(四 氢-2H-哌 喃-4-基)環己基)胺基)菸鹼鹽胺	2
	68	610.4	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-4-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺 基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)菸鹼鹽胺	7
	69	590.65	(R)-6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-4-((4-(3-側氧基嗎啉基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)菸鹼鹽胺	8

【0245】

1HNMR

質子NMR資料展示於表2中。

表2

化合物	1H-NMR
1	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.52 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 0.97 - 0.78 (m, 1H)。
2	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.82 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 7H), 1.77 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 0.97 - 0.82 (m, 1H)。
3	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 35.6, 14.5, 2.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.70 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

化合物	¹ H-NMR
4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 1H), 4.07 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.81 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
5	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.04 (t, J = 5.5 Hz, 0H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.39 - 5.97 (m, 1H), 4.62 - 4.33 (m, 4H), 4.05 - 3.83 (m, 3H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.4, 9.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.29 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.82 - 1.56 (m, 6H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
6	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 - 8.55 (m, 2H), 8.50 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.45 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.3 Hz, 2H), 3.90 (ddd, J = 35.4, 14.7, 2.5 Hz, 3H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.66 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 43.0 Hz, 7H), 1.85 - 1.57 (m, 3H), 1.50 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 1.31 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 12H)。
7	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.01 (d, J = 5.9 Hz, 0H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.41 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 0H), 2.28 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.65 (h, J = 12.0 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
8	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 0H), 3.91 (d, J = 52.2 Hz, 0H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.37 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
9	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.06 (m, 2H), 4.62 - 4.32 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 36.3, 14.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.36 (m, 1H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.02 1.85 (m, 4H), 1.67 (q, J = 10.9, 9.7 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.84 - 8.52 (m, 3H), 8.01 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 58.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (dt, J = 36.6, 14.7 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 24.6, 16.6, 9.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 1H), 2.42 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.59 (m, 4H), 1.30 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 6H)。
11	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 10.7, 2.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.41 -

化合物	¹ H-NMR
	7.05 (m, 2H), 4.42 (ddd, J = 48.7, 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (ddd, J = 35.1, 14.6, 2.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 2.61 (dt, J = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.63 (m, 6H), 1.29 (s, 6H).; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 13.9, 2.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 3.60 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.78 - 1.38 (m, 3H), 1.28 (s, 6H)。
12	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.07 - 3.85 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
13	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 0H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 2.67 (td, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.09 (m, 4H), 1.67 (ddt, J = 21.0, 13.2, 7.4 Hz, 4H), 1.45 - 1.20 (m, 6H), 0.68 - 0.51 (m, 2H), 0.40 (dt, J = 6.2, 4.6 Hz, 2H)。
14	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.41 (m, 2H), 2.64 (td, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 7H), 1.06 (ddt, J = 8.8, 4.3, 2.4 Hz, 4H)。
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.2, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.83 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 0H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.03 (tt, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 26.1, 12.9 Hz, 4H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.49 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 1.18 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 6H)。
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.3, 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.84 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 0H), 2.27 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.83 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (q, J = 11.6, 11.2 Hz, 2H), 1.18 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 6H)。
17	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.32 (m,

化合物	¹ H-NMR
	¹ H), 4.06 – 3.84 (m, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。
18	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 – 7.78 (m, 3H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 23.8, 12.3 Hz, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 63.9, 12.5 Hz, 4H), 1.36 – 1.29 (m, 6H)。
19	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 2.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 36.9, 12.9 Hz, 4H), 1.90 – 1.52 (m, 4H), 1.35 – 1.25 (m, 6H)。
20	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 7.5 Hz, 1H), 4.07 – 3.78 (m, 2H), 3.61 – 3.42 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 39.3, 12.9 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 56.0, 12.8 Hz, 4H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.14 (m, 4H)。
21	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 – 8.63 (m, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 25.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 59.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 4.58 – 4.26 (m, 1H), 4.27 – 3.80 (m, 2H), 3.48 (tdd, J = 15.4, 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.16 – 2.80 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 25.8, 13.3 Hz, 2H), 1.97 (ddd, J = 64.7, 24.1, 11.9 Hz, 5H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 6H)。
22	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 – 8.79 (m, 1H), 8.73 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 3.4, 2.0 Hz, 1H), 8.63 – 8.51 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 59.1, 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (ddt, J = 49.0, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 4.6, 4.2 Hz, 1H), 3.92 (ddt, J = 36.4, 14.5, 2.1 Hz, 1H), 3.70 – 3.38 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.27 (dd, J = 27.4, 13.4 Hz, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 3H), 2.03 – 1.84 (m, 3H), 1.35 – 1.23 (m, 6H).; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 – 8.49 (m, 3H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.56 (td, J = 59.1, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 35.9, 14.5, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (tq, J = 7.3, 4.3, 3.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 1H), 2.91 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 12.8, 3.8 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 13.9, 3.6 Hz, 2H), 1.85 (qd, J = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 1.57 (qd, J = 12.9, 3.2 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。
23	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 6.89 (m, 2H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 4.57 – 4.30 (m, 2H), 4.07 – 3.82 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 4H), 2.13 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H).; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J

化合物	1H-NMR
	= 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 55.1, 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 – 4.26 (m, 2H), 4.08 – 3.80 (m, 2H), 3.61 – 3.42 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.25 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.71 (qd, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
24	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.31 (m, 2H), 4.08 – 3.78 (m, 3H), 3.62 – 3.37 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 25.8, 12.9 Hz, 4H), 2.15 (dd, J = 14.0, 11.1 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。
25	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 1H), 4.07 – 3.80 (m, 2H), 3.49 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.69 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 1.7 Hz, 6H)。
26	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 1H), 4.23 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.07 – 3.82 (m, 2H), 3.49 (td, J = 15.0, 9.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 4H), 2.04 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 1.69 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
27	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.21 (m, 2H), 4.14 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 1H), 2.32 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.29 (t, J = 1.4 Hz, 6H)。
28	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 6.89 (m, 2H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 4.57 – 4.30 (m, 2H), 4.07 – 3.82 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 4H), 2.13 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H).; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 55.1, 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.26 (m, 2H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.71 (qd, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
29	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31 - 6.58 (m, 4H), 4.56 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 3.81 (m, 2H), 3.49 (td, J = 15.2, 9.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 4H), 2.15 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.60 (m,

化合物	1H-NMR
	2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H) ◦
30	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.23 (m, 2H), 4.14 - 3.81 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 2.46 - 2.21 (m, 4H), 2.14 (dt, J = 14.1, 11.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H) ◦
31	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.71 (tt, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Hz, 6H) ◦
32	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.34 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.98 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.05 - 0.94 (m, 2H), 0.83 - 0.71 (m, 2H) ◦
33	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 2H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.12 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.40 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.21 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Hz, 6H) ◦
34	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.44 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 2.38 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.8 Hz, 6H) ◦
35	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 6.98 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 1H), 4.18 - 3.75 (m, 2H), 3.51 (td, J = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Hz, 6H) ◦
36	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 8.05 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.54 (m, 1H), 4.62 - 4.28 (m, 2H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.41 (m, 1H), 2.33 (t, J = 14.2 Hz, 4H), 2.18 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.73 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 1.6 Hz, 6H) ◦
37	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.45 - 6.96 (m, 2H), 4.67 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.26 (m, 1H), 4.11 - 3.85 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 2.33 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 2.16 (d, J = 12.5 Hz,

化合物	1H-NMR
	2H), 1.73 (q, J = 12.7 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H) °
38	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.33 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.46 (ddd, J = 48.9, 9.1, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 35.5, 14.5, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 11.4, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.4, 14.4, 9.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.45 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.6 Hz, 6H) °
39	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 2H), 3.63 - 3.40 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H) °
40	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.82 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 3.11 (ddd, J = 12.0, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 4H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H) °
41	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.49 (td, J = 15.2, 9.4 Hz, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 4H), 2.19 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H) °
42	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.79 (m, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.47 - 2.20 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H) °
43	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 - 7.02 (m, 2H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.38 (m, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.15 (m, 4H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H) °
44	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.83 (m, 2H), 3.65 - 3.44 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.6 Hz, 6H) °
45	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m,

化合物	1H-NMR
	4H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H) °
46	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.63 - 8.49 (m, 3H), 8.29 - 8.07 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.56 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.58 (m, 1H), 3.48 (td, J = 16.2, 15.6, 8.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.8, 9.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 29.0, 13.0 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 6H).; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 1H), 3.48 (td, J = 15.8, 15.4, 9.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.85 (m, 10H), 1.27 (d, J = 1.8 Hz, 6H) °
47	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.81 (m, 2H), 3.63 - 3.42 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.49 - 2.19 (m, 4H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H) °
48	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 - 7.89 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 3H), 3.56 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 1.9 Hz, 6H) °
49	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 0H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 0H), 3.95 (s, 0H), 3.49 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 0H), 3.11 (s, 0H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10.3 Hz, 0H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 6H) °
50	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.69 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.86 - 3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.36 - 3.04 (m, 1H), 2.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.12 - 1.81 (m, 3H), 1.52 (dd, J = 29.9, 12.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 19.4 Hz, 5H), 1.07 (s, 2H), 0.93 (s, 0H), 0.64 - 0.42 (m, 6H) °
51	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.77 (m, 1H), 4.55 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 36.4, 14.6 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 14.2, 13.4, 8.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.06 (dt, J = 30.8, 13.8 Hz, 6H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H) °
52	-
53	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.06 (m, 2H), 4.58 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.36 (m, 2H),

化合物	1H-NMR
	2.59 - 2.21 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.4 Hz, 6H)。
54	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 3H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 0H), 4.37 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 0H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 0H), 2.99 (s, 0H), 2.35 (s, 1H), 2.14 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.28 (dd, J = 13.1, 1.7 Hz, 6H)。
55	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 8.12 - 7.91 (m, 3H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 0H), 4.02 - 3.75 (m, 1H), 3.48 (td, J = 15.6, 9.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 0H), 2.95 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 18.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 2.13 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 0H), 1.62 - 1.35 (m, 0H), 1.26 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
56	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.84 - 8.70 (m, 3H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 13.0, 5.5 Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.23 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.1, 14.5, 2.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.52 (m, 1H), 3.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 2H), 2.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 5H), 1.86 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。
57	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.59 (s, 0H), 8.02 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.09 - 3.82 (m, 1H), 3.54 (dddd, J = 31.1, 16.1, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 29.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.24 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 6H)。
58	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 0H), 7.90 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.09 - 3.82 (m, 1H), 3.54 (dddd, J = 31.1, 16.1, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 29.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.24 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 2.67 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 4.8 Hz, 6H)。
59	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.89 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 18.8, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 54.4, 3.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.32 (m, 1H), 4.18 - 3.83 (m, 2H), 3.71 - 3.42 (m, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 1H), 2.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.22 - 1.78 (m, 7H), 1.69 (q, J = 12.3 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 6H)。
60	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.81 - 8.69 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (d, J = 4.8 Hz, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
61	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.56

化合物	1H-NMR
	(s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 15.7, 9.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。
62	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 6.92 (m, 2H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。
63	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 - 7.02 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.4, 14.7, 2.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.30 (q, J = 1.8 Hz, 6H)。
64	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (q, J = 2.2 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 3H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。
65	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 51.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.30 (m, 3H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.47 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.4 Hz, 6H)。
66	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.80 - 8.74 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.44 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 36.8, 14.5, 2.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 6H), 2.21 - 2.11 (m, 6H), 1.33 - 1.29 (m, 6H)。
67	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 3H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 3.40 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.53 - 1.15 (m, 14H)。
68	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.33 (m, 5H), 2.42 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 2.33 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 6H), 2.22 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。
69	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.76 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 2.40 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 6H), 2.24 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【0246】

生物分析

進行生物分析以量測對TNF α 及IRAK4之活性。如表3中所概述，測試化合物為IRAK4之抑制劑。

【0247】

基於IRAK4單核球TNF α 細胞之分析程序：

將低溫保存的人單核球(幹細胞技術)解凍，在具有含有10% FBS之GlutaMAX™ (Gibco® 200 mM L-丙胺醯基-L-麩醯胺酸) (10 mM HEPES、1×青黴素-鏈黴素、55 μ M β -巰基乙醇、1 mM丙酮酸鈉)培養基的RPMI中稀釋至 0.125×10^6 個細胞/毫升，且在37°C下恢復2小時。接著將細胞懸浮液以5,000個細胞/孔之密度接種至黑色384孔Greiner透明底部培養盤上。培養盤經測試化合物預點樣，且在DMSO中連續稀釋，其中使用Echo 550聲學液體分配器(Labcyte®)遞送40奈升/孔以得到最終DMSO濃度0.1%。在37°C下用化合物處理所接種之細胞持續1小時。接著用50 pg/ml LPS (Sigma)刺激細胞，不包括用於未經刺激之細胞對照孔的培養盤之外柱。將細胞在37°C下培育額外4小時。接著自培養基旋轉出細胞，且取得5 μ l樣品且使用TR-FRET人類TNF α 偵測系統(CisBio)來分析總TNF α 含量。此系統利用兩種經標記之抗體(穴狀化合物(cryptate)及XL665)，其與TNF α 分子之兩個不同抗原決定基結合且產生與樣品中TNF α 之濃度成比例的FRET信號。按50:50混合偵測抗體，且將5 μ L分配至各孔中。用透明密封件覆蓋培養盤，且在室溫下培育隔夜。在次日早晨，使用Envision 2103多標記讀取器(PerkinElmer)用分別處於340 nm/615 nm/665 nm處之激發/發射/FRET發射來讀取培養盤。處於615 nm及665 nm發射波長處之螢光強度表示為比率(665 nm/615 nm)。如下計算

對照百分比：

$$\text{對照}\% = 100 \times (\text{比率}_{\text{樣品}} - \text{比率}_{0\% \text{刺激}}) / (\text{比率}_{100\% \text{刺激}} - \text{比率}_{0\% \text{刺激}})$$

其中未經刺激之細胞(0%刺激)為陰性對照，且經刺激之細胞(100%刺激)用作陽性對照。

【0248】

IRAK4生物化學分析程序：

藉由使用抗磷酸化肽基質之抗體偵測磷酸化肽基質來量測IRAK4酶(Carna Biosciences, Chuo-ku, Kobe, Japan)活性。此為基於STK1 KinEASE分析(Cisbio, Bedford, Massachusetts)之時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)免疫分析。該分析經設計為簡單的兩步，在ProxiPlate-384 Plus培養盤(Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts)中進行端點分析(5 μ l酶反應，隨後5 μ l停止及偵測溶液)。非選擇性激酶抑制劑星形孢菌素(Staurosporine)用作陽性對照。在添加IRAK4酶及肽基質之前，使用Labcyte® Echo 550液體處置系統將稀釋在DMSO中之化合物點樣至384孔培養盤中。使用Multi-Flo (Bio-Tek Instruments)遞送反應溶液。在藉由添加ATP起始反應之前，將酶及肽溶液與化合物一起在室溫下培育15分鐘。標準5 μ l反應混合物含有500 μ M ATP、2 μ M肽(STK1肽)、0.75 nM於反應緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.0, 0.02% NaN₃, 0.01% BSA, 0.1 mM正鈣酸鹽, 5 mM MgCl₂, 0.025% NP-40, 1 mM DTT)中之IRAK4。在室溫下培育120分鐘之後，添加5 μ l停止及偵測溶液(1:100之經穴狀化合物標記之抗磷酸化肽抗體溶液及於含有充足EDTA之50 mM HEPES pH 7.0偵測緩衝液中之125 nM示蹤劑(Tracer))。接著在室溫下再培育該培養盤60分鐘，且使用Envision 2103多標記讀取器(PerkinElmer)用分別處於

340 nm/615 nm/665 nm處之激發/發射/FRET發射來讀取。將615 nm及665 nm發射波長處之螢光強度表示為比率(665 nm/615 nm)。抑制百分比經計算如下：

抑制% = 100 × (比率_{樣品}-比率_{0%抑制})/(比率_{100%抑制}-比率_{0%抑制})

【0249】 0%抑制值來自不含抑制劑之對照孔。100%抑制值來自含有飽和量之已知抑制劑星形孢菌素的對照孔。

表3

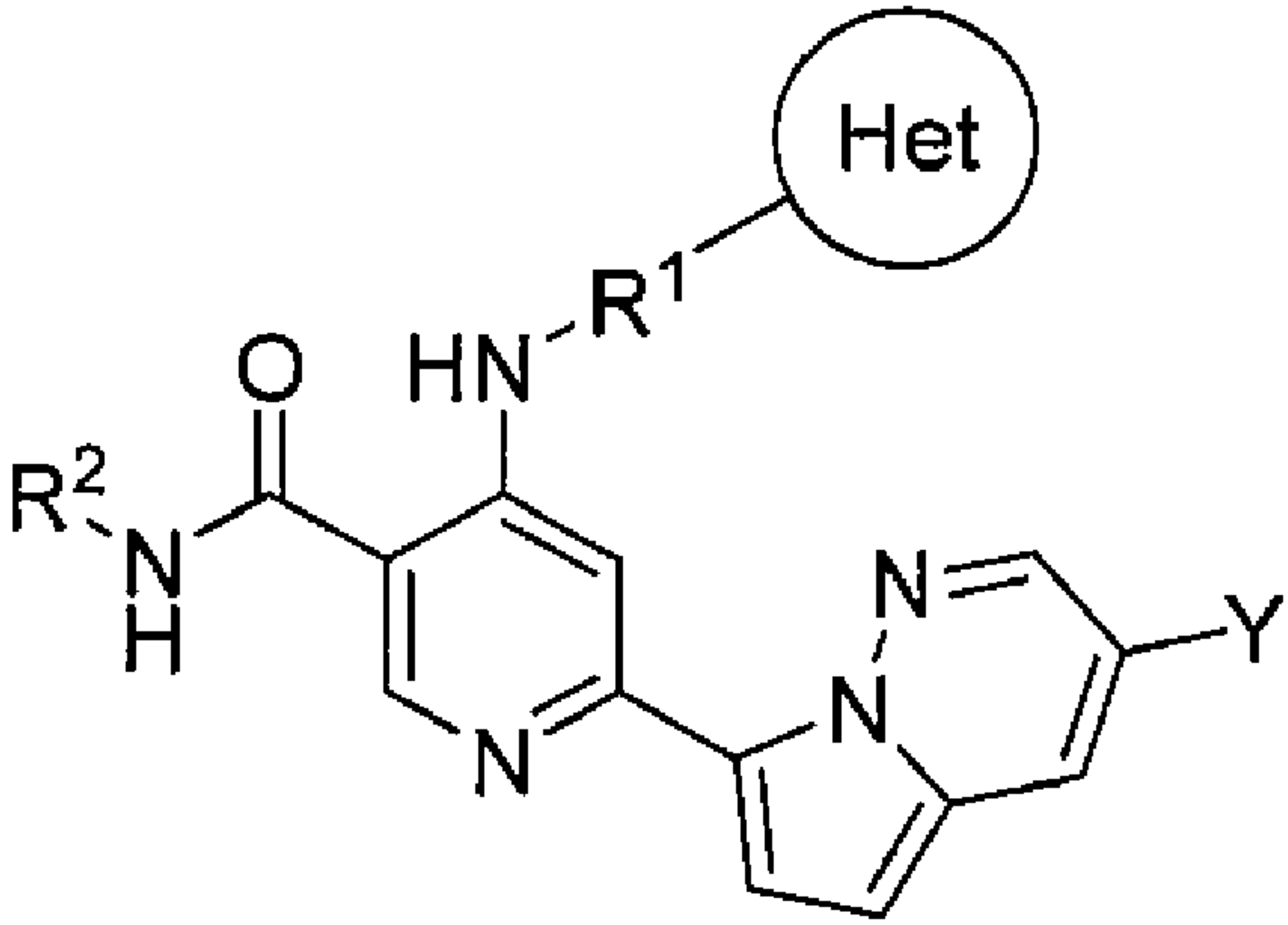
化合物	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
1	4	<1
2	66	<1
3	9	<1
4	37	3
5	22	<1
6	70	-
7	18	1
8	36	1
9	114	7
10	55	8
11	17	1
12	44	2
13	169	2
14	53	1
15	35	<1
16	26	<1
17	33	1
18	27	1
19	26	<1
20	49	1
21	60	2
22	67	2
23	38	1
24	19	<1
25	29	2
26	91	<1
27	58	<1
28	187	2
29	381	7

化合物	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
30	136	4
31	40	1
32	63	1
33	200	1
34	43	<1
35	16	<1
36	14	<1
37	40	1
38	24	<1
39	33	<1
40	66	1
41	38	<1
42	24	<1
43	39	<1
44	28	<1
45	85	2
46	124	2
47	89	2
48	1050	10
49	13	<1
50	52	1
51	76	3
52	50	1
53	27	<1
54	18	<1
55	25	<1
56	221	9
57	11	2
58	112	4
59	21	1
60	15	<1
61	4	<1
62	19	<1
63	39	<1
64	19	<1
65	23	1
66	8	<1
67	41	1
68	38	<1
69	15	<1

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



(I)

其中Y選自： $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{OCH}_3$ ；

R^1 選自視情況經 X^1 取代之 C_{3-10} 環烷基及視情況經 X^1 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^1 獨立地為側氧基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2(\text{R}^{12})^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ ；

「Het」選自視情況經 X^2 取代之5員至10員雜芳基或視情況經 X^2 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^2 選自側氧基、鹵基、 N_3 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ ，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、

鹵烷基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

R^2 選自：

- a) 視情況經 Z^1 取代之 C_{1-10} 烷基；
- b) 視情況經 Z^1 取代之 C_{3-10} 環烷基；
- c) 視情況經 Z^1 取代之5員至10員雜芳基；
- d) 視情況經 Z^1 取代之 C_{6-10} 芳基；及
- e) 視情況經 Z^1 取代之4員至12員雜環基；

其中 Z^1 獨立地為側氧基、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 $-C(O)-R^{12}$ 、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$ 、 $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-S-R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)(NH)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 或 $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ ；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

各 Z^{1a} 獨立地為側氧基、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)O-R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$ 、 $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、

-OC(O)-N(R¹²)(R¹²)、-Si(R¹²)₃、-S-R¹²、-S(O)R¹²、-S(O)(NH)R¹²、
-S(O)₂R¹²或-S(O)₂N(R¹²)(R¹²)；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經Z^{1b}取代；

各R¹²獨立地為H、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經Z^{1a}取代；

各Z^{1b}獨立地為側氧基、羥基、鹵基、-NO₂、-N₃、-CN、C₁₋₉烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O(C₁₋₉烷基)、-O(C₂₋₆烯基)、-O(C₂₋₆炔基)、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-NH(C₂₋₆烯基)、-NH(C₂₋₆炔基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-N(C₂₋₆烯基)₂、-N(C₂₋₆炔基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-N(C₁₋₈鹵烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(雜芳基)₂、-N(雜環基)₂、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅環烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆烯基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆炔基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅環烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₁₋₈鹵烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(芳基)、-N(C₁₋₉烷基)(雜芳基)、-N(C₁₋₉烷基)(雜環基)、-C(O)(C₁₋₉烷基)、-C(O)(C₂₋₆烯基)、-C(O)(C₂₋₆炔基)、-C(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C₁₋₉烷基)、-C(O)O(C₂₋₆烯基)、-C(O)O(C₂₋₆炔基)、-C(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環基)

基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}\text{炔基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{雜芳基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{雜環基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})(\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-9}\text{烷基}))$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{2-6}\text{烯基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{2-6}\text{炔基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-15}\text{環烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-8}\text{鹵烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{雜環基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{烷基})_2$ ；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經一或多個

鹵基、C₁₋₉烷基、C₁₋₈鹵烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)₂(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(雜芳基)、-S(O)₂(雜環基)、-S(O)₂NH(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₉烷基)₂、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)或-O(C₁₋₉烷基)取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為視情況經X¹取代之C₃₋₁₀環烷基。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹選自環己基及雙環[2.2.2]辛烷。

【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為視情況經X¹取代之4員至12員雜環基。

【第5項】

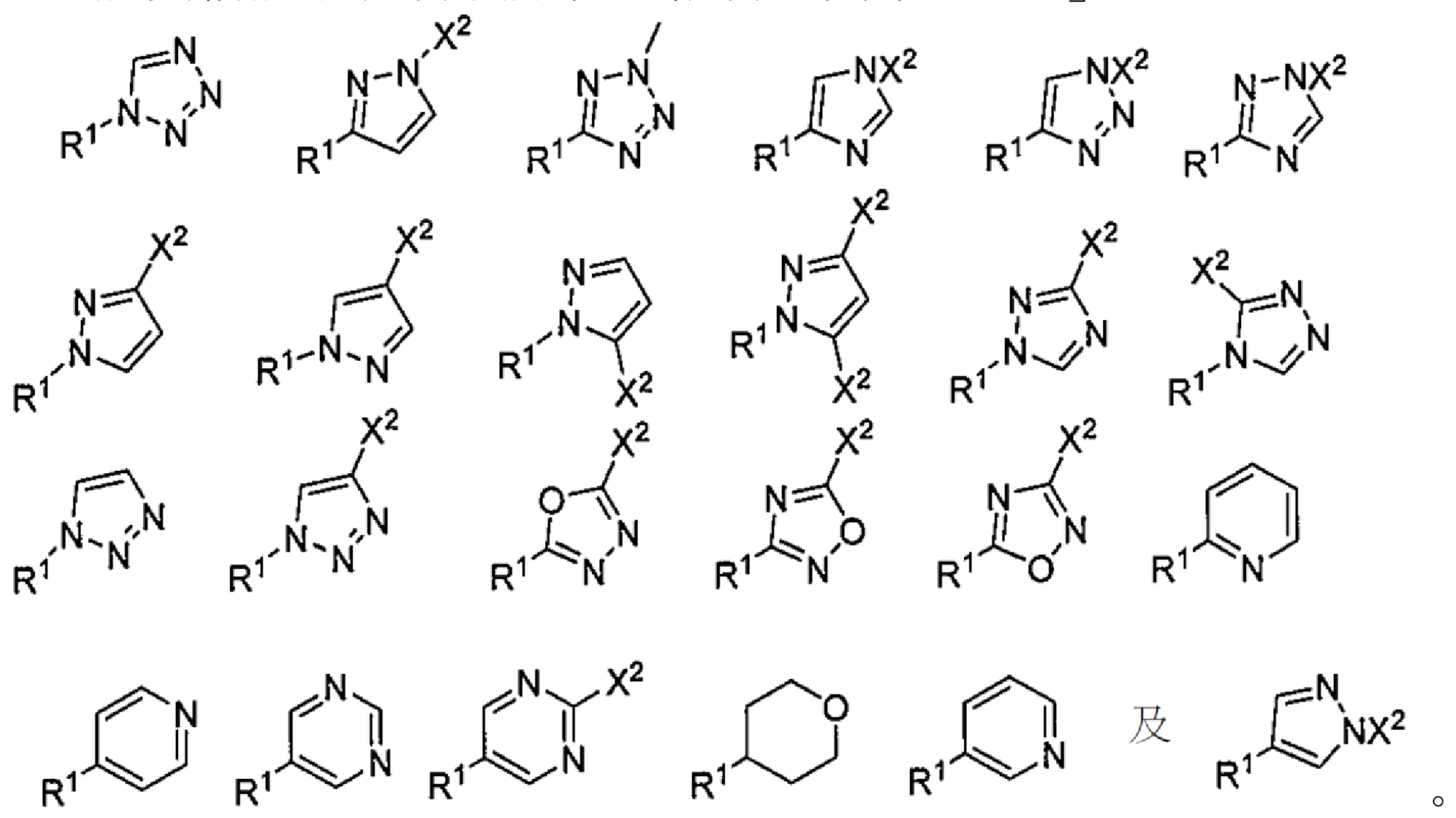
如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為四氫呓喃。

【第6項】

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為氧雜雙環[2.2.2]辛烷。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」選自：



【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」經X²取代。

【第9項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中X²為鹵基、CN、C₁₋₉烷基、C₃₋₆環烷基、

C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 及 $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 。

【第10項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 選自-F、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-4} 環烷基及 C_{1-3} 氰基烷基。

【第11項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 選自甲基、乙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、環丙基、 $-CH_2CHF_2$ 及 $-CH_2CF_3$ 。

【第12項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 為 $-CHF_2$ 。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 R^2 為視情況經 Z^1 取代之 C_{1-10} 烷基。

【第14項】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 R^2 為視情況經一或多個-F或-OH或F及OH之組合取代之 C_{1-10} 烷基。

【第15項】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異

構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 R^2 為視情況經 Z^1 取代之 C_{3-10} 環烷基。

【第16項】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 R^2 為視情況經-OH、- $N(R^{12})C(O)(R^{12})$ 、- $N(R^{12})C(O)O(R^{12})$ 或- $C(O)N(R^{12})$ (R^{12})取代之 C_{3-8} 環烷基。

【第17項】

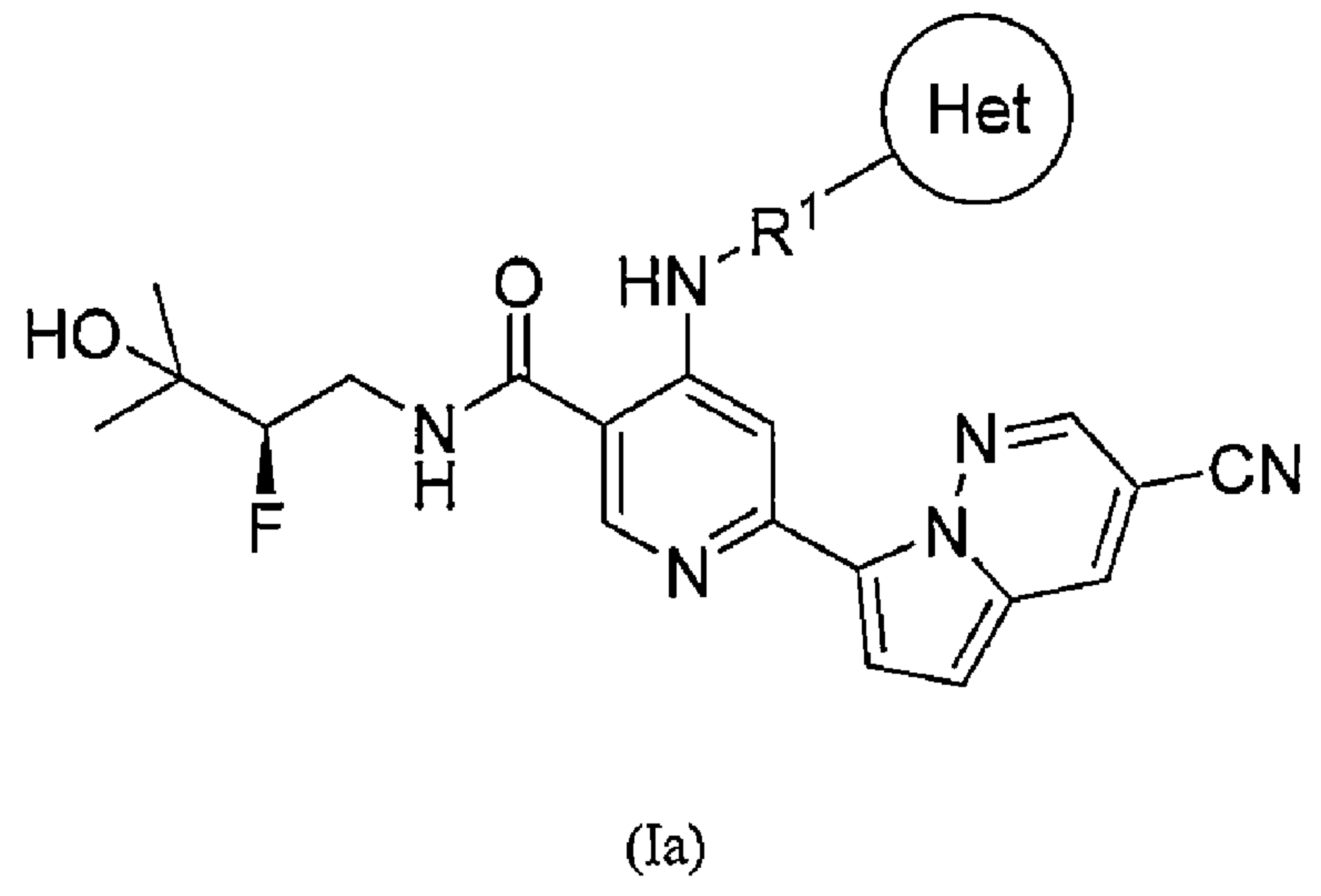
如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^1 為F。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中Y為CN。

【第19項】

一種式(Ia)化合物：



其中，

R^1 選自視情況經 X^1 取代之 C_{3-10} 環烷基及視情況經 X^1 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^1 獨立地為側氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-9} 烷基及 C_{3-15} 環烷基；

「Het」選自視情況經 X^2 取代之5員至10員雜芳基或視情況經 X^2 取代之4員至12員雜環基；

其中各 X^2 選自側氧基、鹵基、 N_3 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ ，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

各 Z^{1a} 獨立地為側氧基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、 $-\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2(\text{R}^{12})^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{12})$ ；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1b} 取代；

各 R^{12} 獨立地為 H 、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-15} 環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經 Z^{1a} 取代；

各 Z^{1b} 獨立地為側氧基、羥基、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-9} 烷基、

C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₅環烷基、C₁₋₈鹵烷基、芳基、雜芳基、雜環基、
 -O(C₁₋₉烷基)、-O(C₂₋₆烯基)、-O(C₂₋₆炔基)、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵
 烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-
 NH(C₂₋₆烯基)、-NH(C₂₋₆炔基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-
 NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷
 基)₂、-N(C₂₋₆烯基)₂、-N(C₂₋₆炔基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-N(C₁₋₈鹵烷
 基)₂、-N(芳基)₂、-N(雜芳基)₂、-N(雜環基)₂、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅環烷
 基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆烯基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₂₋₆炔基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₃₋₁₅
 環烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(C₁₋₈鹵烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(芳基)、-N(C₁₋₉烷
 基)(雜芳基)、-N(C₁₋₉烷基)(雜環基)、-C(O)(C₁₋₉烷基)、-C(O)(C₂₋₆烯
 基)、-C(O)(C₂₋₆炔基)、-C(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-
 C(O)(芳基)、-C(O)(雜芳基)、-C(O)(雜環基)、-C(O)O(C₁₋₉烷基)、-
 C(O)O(C₂₋₆烯基)、-C(O)O(C₂₋₆炔基)、-C(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-
 C(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜芳基)、-C(O)O(雜環
 基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₉烷基)、-C(O)NH(C₂₋₆烯基)、-
 C(O)NH(C₂₋₆炔基)、-C(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-C(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-
 C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₉烷
 基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₂₋₆烯基)₂、-C(O)N(C₂₋₆炔基)₂、-
 C(O)N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₈鹵烷基)₂、-C(O)N(芳基)₂、-
 C(O)N(雜芳基)₂、-C(O)N(雜環基)₂、-NHC(O)(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)(C₂₋₆
 烯基)、-NHC(O)(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷
 基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-
 NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-

NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆烯基)、-NHC(O)NH(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(雜芳基)、-NHC(O)NH(雜環基)、-SH、-S(C₁₋₉烷基)、-S(C₂₋₆烯基)、-S(C₂₋₆炔基)、-S(C₃₋₁₅環烷基)、-S(C₁₋₈鹵烷基)、-S(芳基)、-S(雜芳基)、-S(雜環基)、-NHS(O)(C₁₋₉烷基)、-N(C₁₋₉烷基)(S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)N(C₁₋₉烷基)₂、-S(O)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、-S(O)(C₂₋₆烯基)、-S(O)(C₂₋₆炔基)、-S(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(雜芳基)、-S(O)(雜環基)、-S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₂₋₆烯基)、-S(O)₂(C₂₋₆炔基)、-S(O)₂(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)₂(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(雜芳基)、-S(O)₂(雜環基)、-S(O)₂NH(C₁₋₉烷基)或-S(O)₂N(C₁₋₉烷基)₂；

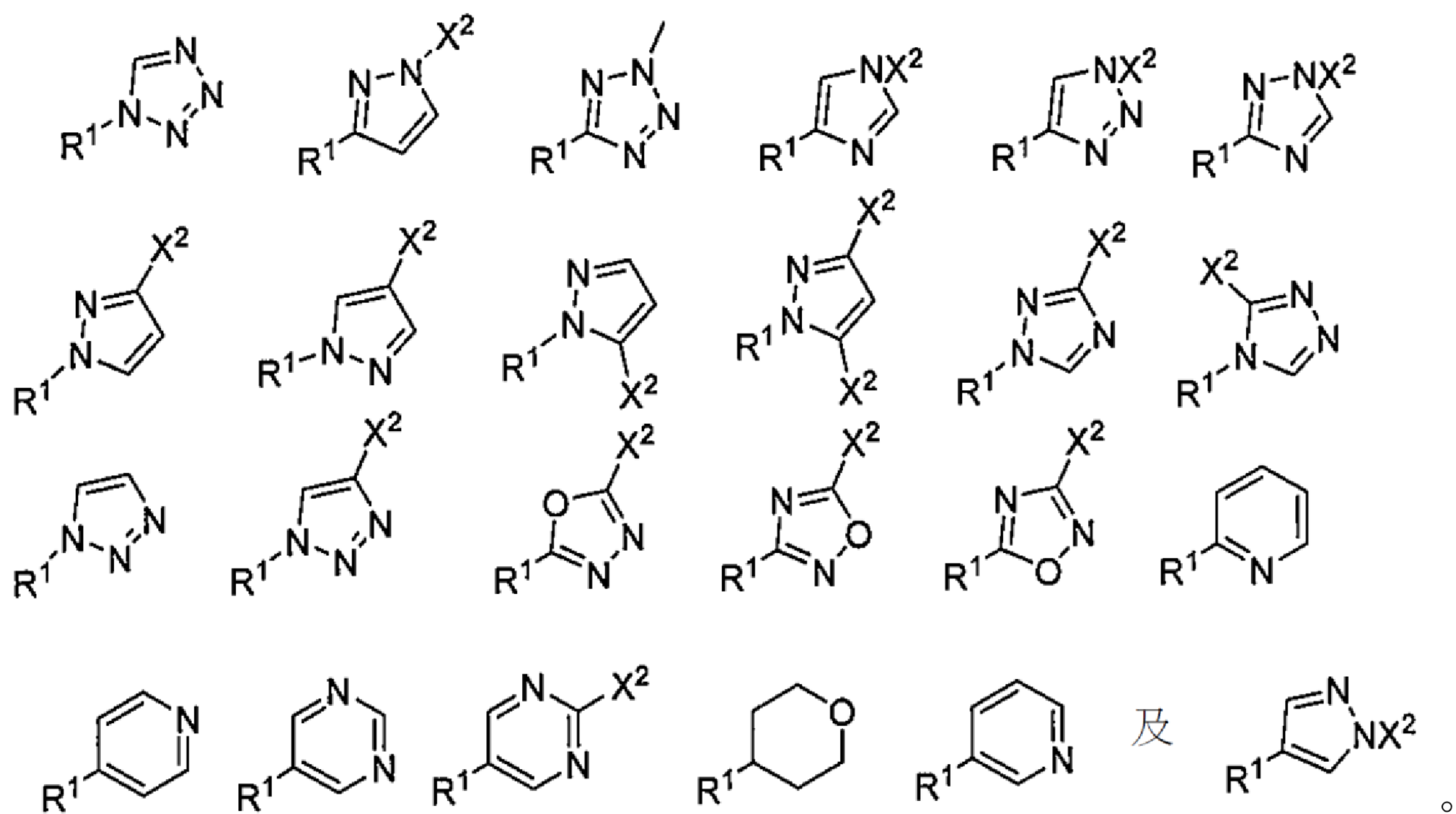
其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經一或多個鹵基、C₁₋₉烷基、C₁₋₈鹵烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₉烷基)、-NH(C₃₋₁₅環烷基)、-NH(C₁₋₈鹵烷基)、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-NH(雜環基)、-N(C₁₋₉烷基)₂、-N(C₃₋₁₅環烷基)₂、-NHC(O)(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(雜芳基)、-NHC(O)(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₉烷基)、-NHC(O)O(C₂₋₆炔基)、-NHC(O)O(C₃₋₁₅環烷基)、-NHC(O)O(C₁₋₈鹵烷基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)NH(C₁₋₉烷基)、-S(O)(NH)(C₁₋₉烷基)、S(O)₂(C₁₋₉烷基)、-S(O)₂(C₃₋₁₅環烷基)、-S(O)₂(C₁₋₈鹵烷基)、-S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(雜芳基)、-S(O)₂(雜環基)、-S(O)₂NH(C₁₋₉烷基)、-

S(O)₂N(C₁₋₉烷基)₂、-O(C₃₋₁₅環烷基)、-O(C₁₋₈鹵烷基)、-O(芳基)、-O(雜芳基)、-O(雜環基)或-O(C₁₋₉烷基)取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物。

【第20項】

如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」選自：



【第21項】

如請求項19或20二者中之一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為視情況經X¹取代之C₃₋₁₀環烷基。

【第22項】

如請求項19至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹選自環己基及雙環[2.2.2]辛烷。

【第23項】

如請求項19至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為視情況經X¹取代之4員至12員雜環基。

【第24項】

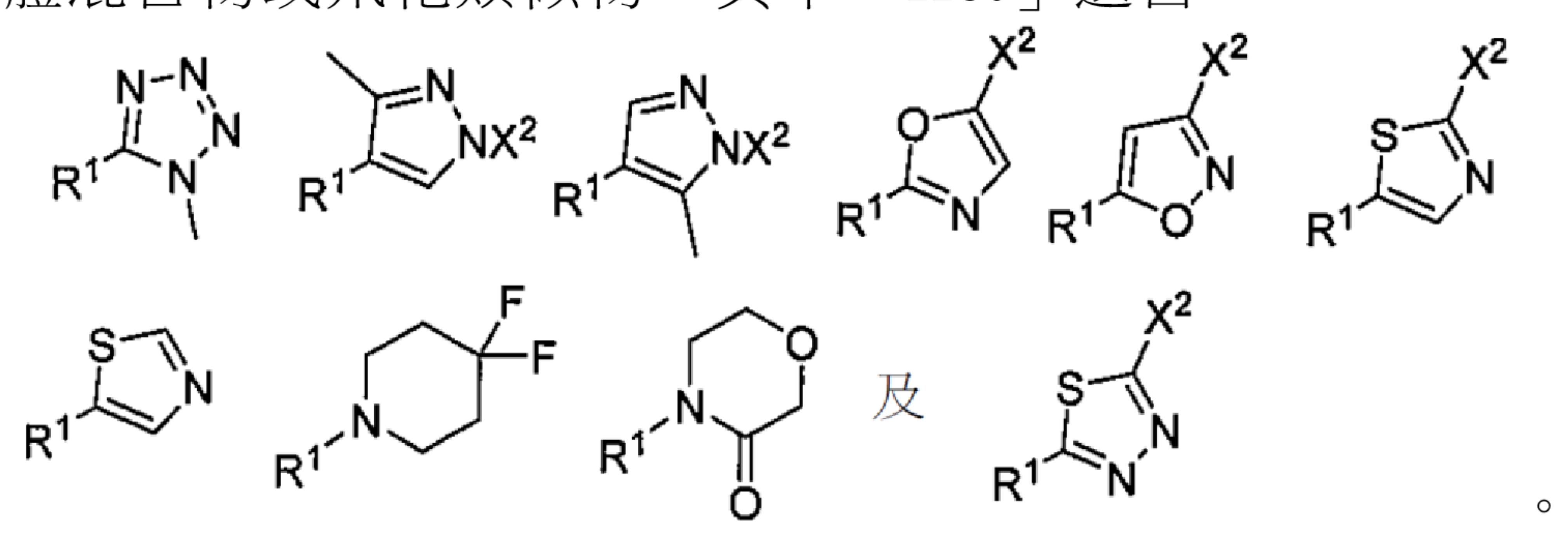
如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為四氫吡喃。

【第25項】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中R¹為氧雜雙環[2.2.2]辛烷。

【第26項】

如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」選自：



【第27項】

如請求項22至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」經X²取代。

【第28項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中X²為鹵基、CN、C₁₋₉烷基、C₃₋₆環烷

基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、4員至12員雜環基、 $-O-R^{12}$ 、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷基醚、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 及 $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$ 。

【第29項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 為氟基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-4} 環烷基及 C_{1-3} 氰基烷基。

【第30項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 為甲基、乙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、環丙基、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

【第31項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中 X^2 為 $-CHF_2$ 。

【第32項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【第33項】

一種如請求項1至31中任一項之化合物或如請求項32之組合物的用途，其用於製造供治療有需要之患者之發炎性病況用的藥物。

【第34項】

如請求項33之用途，其中該發炎性病況選自IBD、SLE、乾癬及類風濕性關節炎。

【第35項】

一種化合物，其如實例1至69中任一項所提供。

【第36項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或氘化類似物，其中「Het」選自：

