



(21) 申請案號：107137733

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 25 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/14 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

C07D498/08 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

(30) 優先權：2017/10/27 美國

62/577,883

2018/02/09 美國

62/628,313

(71) 申請人：德商百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

美商海卓勒生物科學公司 (美國) HYDRA BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72) 發明人：布索 希爾瑞 BOUYSSOU, THIERRY (FR)；高茲齊林 德克 GOTTSCHLING, DIRK (DE)；海因 尼可拉斯 HEINE, NIKLAS (DE)；史密斯 基南 拉娜 露意斯 SMITH KEENAN, LANA LOUISE (CA)；羅威 麥可 D LOWE, MICHAEL D. (US)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN (US)；薩可 克里斯多夫 羅納德 SARKO, CHRISTOPHER RONALD (US)；塞普納特 賽門 SURPRENANT, SIMON (CA)；高橋秀典 TAKAHASHI, HIDENORI (JP)；杜納 麥可 羅伯特 TURNER, MICHAEL ROBERT (US)；吳 新元 WU, XINYUAN (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 207 頁

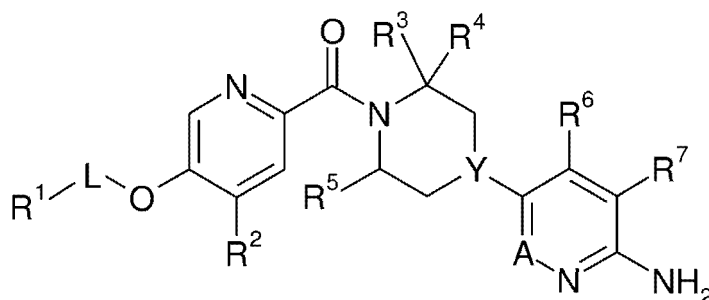
(54) 名稱

TRPC 6 抑制劑

INHIBITORS OF TRPC6

(57) 摘要

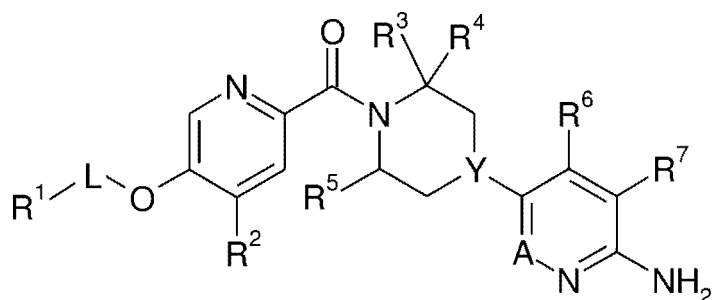
本發明係關於式(I)化合物，



(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 至 R^7 、A、Y 及 L 係如本文所定義。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物來治療各種疾病及病症之方法、用於製備此等化合物之方法，及可用於此等方法中之中間體。

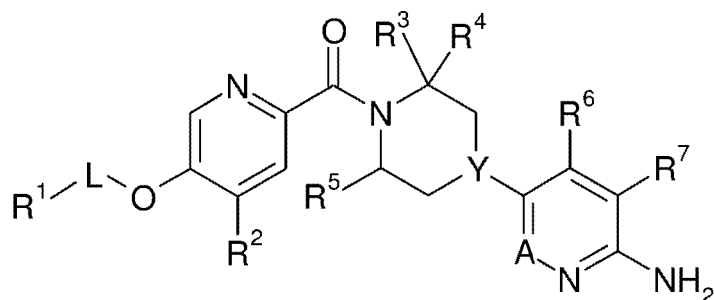
The invention relates to compounds of formula (I),



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 to R^7 , A, Y and L are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, processes for preparing these compounds and intermediates useful in these processes.

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TRPC 6抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF TRPC6

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療心臟及呼吸病狀、腎病、肝病、肌肉營養不良、纖維化病症、疼痛、局部缺血或缺血性再灌注損傷、及癌症以及抑制瞬時受體電位C6離子通道(TRPC6)之醫藥化合物、組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 存在多種離子通道蛋白來介導穿過細胞膜之離子通量。離子通道蛋白之正確表現及功能對於維持細胞功能、細胞內通訊等係必不可少的。實現細胞穩態之一重要態樣為在發育期間及響應多種刺激時維持各種細胞類型中之適當離子濃度。大量不同類型之離子通道係藉由使離子穿過質膜移入及移出細胞及在細胞內藉由使離子移動穿過細胞內細胞器(包括例如內質網、肌漿網、粒線體及包括核內體及溶酶體之內吞細胞器)之膜來維持細胞穩態。許多疾病係膜電位失調或異常鈣處理之結果。鑑於離子通道在調節細胞膜電位及離子通量中之重要性，鑑定可促進或抑制特定離子通道之試劑作為研究工具及可能治療劑係具有重要意義。

【0003】 一種此類通道為瞬時受體電位C6 (TRPC6)通道。TRPC6屬於TRP離子通道大家族(參見，Desai等人，2005 Eur J Physiol 451:11-18；Clapham等人，2001 Nat Neurosci 2:387-396；Clapham，2003

Nature 426: 517-524 ; Clapham 等人 , 2002 IUPHAR Compendium) 。 TRPC6 為鈣滲透通道 , 具體言之非選擇性鈣滲透陽離子通道。除鈣離子外 , TRPC6 通道亦對其他陽離子(例如鈉)可滲透。因此 , TRPC6 通道不僅調節細胞內鈣濃度 , 亦藉由調節包括鈣及鈉離子之陽離子的通量來調節膜電位。儘管非選擇性陽離子通道(諸如TRPC6)尤其調節鈣離子通量 , 但其等在機理上不同於電壓門控鈣通道。通常 , 電壓門控鈣通道響應跨膜電位差之去極化 , 且可打開以允許鈣從細胞外介質流入並使細胞內鈣水平或濃度快速增加。相反 , 非選擇性陽離子通道(諸如TRPC6)通常為持久信號傳遞門控 , 且產生較低之離子濃度變化。其等顯示增加之響應第二信使二酰甘油產生的活性(Hofmann 等人 , 1999) 。此外 , TRPC6 可響應壓力之變化。此等機理差異伴隨著電壓門控與陽離子滲透通道之間的結構差異。因此 , 儘管許多不同通道起調節各種細胞類型中之離子通量及膜電位並響應許多刺激之作用 , 但重要的是認識到不同類別之離子通道之間的顯著結構、功能及機理差異。

【0004】 TRPC6 功能尤其涉及肌源性緊張度之調節。TRPC6 係在平滑肌細胞、血管平滑肌細胞、心肌細胞、肺動脈、主動脈、心臟、肝臟、腦及腎臟中高度表現。連同在基因剔除小鼠及培養細胞中進行之實驗 , TRPC6 之表現表明TRPC6 可為治療高血壓及其他心臟及血管病狀、子癩前症(preeclampsia)提供有用之標靶。

【0005】 人類TRPC6 通道之突變可引起局灶性節段性腎小球硬化(FSGS)(Winn 等人 , 2005 , Reiser 等人 , 2005) 。據報導為功能獲得型(Reiser 等人 , 2005) 之此等突變係足以誘發疾病。此外 , 升高之TRPC6 表現係與腎病症候群、微小改變疾病及糖尿病性腎病(Moller 等人 , 2006 ,

Ilatovskaya等人，2013，Thilo等人，2011)、或其他腎臟病狀相關聯。

【0006】 基於TRPC6在TGF-B信號傳導中之表現及工作，亦認為其在呼吸病狀、再狹窄、肝病、肌肉營養不良、纖維化病症、疼痛、局部缺血及缺血性再灌注損傷、及某些形式之癌症中係重要的。

【0007】 Yue等人研究TRPC6通道在調節肺動脈平滑肌細胞增殖中之作用，其可導致特發性肺動脈性高血壓(IPAH)。由肺動脈平滑肌細胞(PASMC)過度增殖引起之肺血管內側肥大係IPAH患者肺血管阻力升高之主要原因。作者發現來自健康肺組織之PASMC中高度表現TRPC6，且最小表現TRPC3。然而，在IPAH患者之肺組織中，與正常血壓患者相比，TRPC3及TRPC6之mRNA及蛋白表現顯著升高。此外，在與TRPC6 siRNA培養後，源自IPAH患者之PASMC細胞的增殖顯著降低。基於此等結果，作者得出結論，TRPC6可在介導正常PASMC增殖中起重要作用，且TRPC6失調可導致在IPAH患者中發現之PASMC增殖增加及肺血管內側肥大(Yu等人，2004 Proc Natl Acad Sci 101(38):13861-6)。觀察到IPAH患者中增加表現之TRPC6啟動子中之單核苷酸多型現象的頻率與正常個體相比顯著更高提供進一步支持(Yue等人，2009 Circulation 119: 2313-22)。

【0008】 涉及IPAH中之TRPC6失調的其他證據來自波生坦(bosentan，一種雙重內皮素受體阻斷劑，其在臨床上用於治療IPAH)之研究。此抑制劑可降低PASMC之增殖，但其發生之機制尚不清楚。有趣地，波生坦在IPAH患者之肺組織中不僅降低PASMC之增殖，亦降低TRPC6表現(Kunichika等人，2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7)。

【0009】 香煙煙霧(CS)對大鼠之長期曝露導致遠端肺動脈中之TRPC6 mRNA及蛋白質表現增加，且在體外使用PASMC觀察到類似效果。煙鹼處理之培養大鼠PASMC上調TRPC6表現且增加細胞內鈣水平，該兩者均因TRPC6 siRNA沉默而減少(Wang等人，2014 *Am J Physiol Cell Physiol* 306:C364-73)。此等結果表明TRPC6在CS誘導之肺損傷中的作用。

【0010】 證據支持TRPC6在其他肺病症中之作用。在慢性阻塞性肺病(COPD)患者之肺泡巨噬細胞中，發現與對照組相比，TRPC6表現升高(Finney-Hayward等人，2010 *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:296-304)。在人類囊性纖維化上皮細胞中，TRPC6介導之鈣內流異常增加且可導致黏液分泌過多。siRNA-TRPC6能夠減少此異常鈣內流(Antigny等人2011 *Am J Resp Cell Mol Biol*, 44:83 – 90)。在小鼠肺成纖維細胞中，PDGF之前纖維化活性依賴於TRPC6之活化，表明TRPC6抑制將減少肺纖維化(Lei等人，2014 *Biomaterials* 35:2868-77)。缺血再灌注誘導水腫及脂多糖誘導炎症之小鼠肺模型證實TRPC6在肺內皮細胞功能中之作用，其中TRPC6缺乏能夠通過保留內皮屏障功能來減少急性肺損傷(Weissmann等人，2011 *Nat Comm*, 3:649-58及Tauseef等人，2012 *J Exp Med* 209:1953-68)。

【0011】 最近研究亦涉及TRPC6在其他心臟病狀(包括心臟肥大)中之作用。與正常心臟相比，擴張型心肌病患者之心臟具有升高之TRPC6 mRNA表現(Kuwahara等人，2006 *J Clin Invest* 116:3114-26)。在心臟肥大之小鼠模型中，TRPC6心臟mRNA水平因壓力超負荷(Kuwahara等人，2006 *J Clin Invest* 116:3114-26)、慢性異丙基腎上腺素治療(Xie等

人，2012 Nat Commun 3:1238)、及由腎部分切除術所致之尿毒症性心肌病(Xie等人，2015 J Am Soc Nephrol 26:1150-60)而升高。此外，轉基因小鼠心肌細胞中之TRPC6心臟特異性過度表現誘導心臟肥大及過早死亡(Kuwahara等人，2006 J Clin Invest 116:3114-26)。

【0012】 Wu及其同事發現，以心臟特異性方式表現顯性陰性TRPC6之轉基因小鼠在神經內分泌促效劑輸注或壓力超負荷模擬後心臟肥大反應減弱，指示TRPC6為通道複合物(其為肥大之必需介體)之組分(Wu等人，2010 Proc Natl Acad Sci. 107:7000-05)。靶向TRPC6之小分子藥物最近亦開始在治療心臟病狀中顯示前景。例如，Seo及其同事證實TRPC6及TRPC3拮抗劑(GSK2332255B及GSK833503A)在新生兒及成人心肌細胞中顯示細胞肥大信號傳導之劑量依賴性抑制(Seo等人，2014 Proc Natl Acad Sci 111:1551-1556)。同樣，缺乏TRPC6之小鼠免受異丙基腎上腺素誘導心臟肥大(Xie等人，2012 Nat Commun 3:1238)。

【0013】 降低TRPC6活性對心血管疾病之治療而言可係有益的。在體外，與動脈粥樣硬化保護(atheroprotective)流動條件相比，人類血管內皮細胞(EC)中動脈粥樣硬化傾向(atheroprone)剪切應力誘導之TRPC6 mRNA水平升高(Thilo等人，2012 Hypertension 59:1232-40)。EC遷移對動脈損傷後之癒合而言係重要的，且TRPC6缺陷小鼠之細胞在體外防止溶血磷脂醯膽鹼介導之EC遷移抑制。此外，與野生型對照相比，高膽固醇飲食結合頸動脈損傷不會損害TRPC6缺陷小鼠之癒合(Rosebaum等人，2015 J Vasc Surg 62:1040-47及Chaudhuri等人，2008 Mol Biol Cell 19: 3203-11)。同樣，與未擴張動脈相比，血管氣球擴張術誘導之人類內乳房動脈離體損傷導致TRPC6 mRNA水平升高(Bergdahl等人，2005 Am

J Physiol Cell Physiol 288:C872-80)。內皮細胞凋亡參與動脈粥樣硬化病變之發生及發展，且氧化低密度脂蛋白誘導之人類主動脈EC的細胞凋亡經證實係取決於TRPC6 (Zhang等人，2015 Sci Rep 5:9401-10)。在大鼠前腦缺血模型中，血管SMC中之TRPC6 mRNA水平升高且與腦血流量減少相關(Johannson等人，2015 Acta Physiol 214:376-89)。

【0014】 Reiser、Winn及Schlöndorff研究發現，患者之TRPC6突變係FSGS之致病因素(Reiser等人，2005 Nature Genet 37:739-744；Winn等人，2005 Science 308:1801-1804；Schlöndorff等人，2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69)。後續研究發現與類固醇抗性腎病症候群相關之其他TRPC6突變(C. Sadowski等人，2014 J Am Soc Nephrol 26:1279-89)。進一步研究證實，TRPC6藉由控制鈣內流及活化T細胞活化之核因子在正常足細胞功能中係重要的，其中通過通道之升高電流係與腎損傷及蛋白尿之誘導相關(Moller等人，2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36及Schlöndorff等人，2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69)。除了功能獲得型突變外，亦已顯示TRPC6之表現在包括FSGS、微小改變疾病、膜性腎小球腎炎、及糖尿病性腎病之人類慢性腎病(Moller等人，2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36及Thilo等人，2011 Nephrol. Dial. Transplant 27:921-9)以及足細胞損傷之小鼠模型(Moller等人，2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36)中升高。已證實TRPC6缺陷小鼠具有降低之II型血管收縮素(Ang II)誘導白蛋白尿(Eckel等人，2011 J Am Soc Nephrol 22:526-35)，而人類GoF突變在小鼠中之轉基因足細胞特異性表現誘導白蛋白尿及腎小球病變(Krall等人，2010 PLoS ONE e12859及Canales等人，2015 Brit J Medicine Med Res 5:1198-1212)。因此，TRPC6抑制可

用於治療慢性腎病。此等發現不僅表明TRPC6通常起到維持適當腎功能之作用，而且亦表明TRPC6為至少某些FSGS病例之特定原因。基於TRPC6在腎功能中之可能作用，TRPC6抑制劑化合物可用於治療或改善(全部或部分)由TRPC6功能障礙引起之慢性腎病或病狀。另外，TRPC6抑制劑化合物可用於治療或改善腎病(例如，高血壓、蛋白尿等)之症狀，無關於疾病之原因。

【0015】 TRPC6在妊娠期間在子宮肌層及胎盤中表現(Ku等人，2006 J Soc Gynecol Investig 13:217-225；Clarson等人，2003 J Physiol 550:515-528)。因此，TRPC6可有助於在胎盤中維持適當的肌原性緊張度及/或在懷孕期間維持適當的胎兒及母體血壓。

【0016】 最近證據表明TRPC6與某些形式之癌症有關。若干研究小組已確定採自多形性膠質母細胞瘤(最常見及無法治癒之腦癌類型)患者之細胞中的TRPC6表現升高(Chigurupati等人，2010 Cancer Res, 70:418-427；Ding等人，2010 J Natl Cancer Inst. 102:1052-1068)。同樣，Ding等人發現人類神經膠質瘤細胞中TRPC6水平升高，且藥理學或顯性陰性突變體對TRPC6之抑制在體外抑制細胞生長。在人類神經膠質瘤的兩種異種移植模型中，與對照相比，在皮下或顱內植入之前，腫瘤細胞中顯性陰性TRPC6之慢病毒介導表現減小腫瘤體積(Ding等人，J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 1052-1068)。亦發現TRPC6水平增加與子宮頸癌(Wan等人，2012 Onco Targets Ther 5:171-176)、乳癌(Dhennin-Duthille等人，2011 Cell Physiol Biochem 28:813-822)、腎細胞癌(Song等人，2013 Mol Biol Rep 40:5115-5122)、頭及頸鱗狀細胞癌(de Quiros等人，2013 BMC Cancer 13:116-127)、及食道鱗狀細胞癌(Zhang等人，2013 Med

Oncol 30:607)等相關聯。在肝細胞癌細胞中，證實多柔比星(doxorubicin)、缺氧及電離輻射增加TRPC6 mRNA表現，及發現TRPC6在腫瘤組織中之水平比在非涉及組織中高。升高之TRPC6係與耐藥性相關，其在體外因TRPC6 RNA沉默而減少。在小鼠皮下異種移植模型中在植入之前將TRPC6特異性短髮夾RNA慢病毒遞送至Huh7腫瘤細胞中減少腫瘤生長並使腫瘤對多柔比星敏感(Wen等人，2016 Sci Rep 6:23269)。此等發現表明TRPC6可係癌症治療之有前景治療標靶。

【0017】 包括非酒精性脂肪性肝炎之肝病可藉由降低TRPC6活性來治療。與常氧條件相比，缺氧增加人類肝星狀細胞系中之TRPC6表現。在使用此等細胞時，TRPC6 RNA沉默下調 α 平滑肌肌動蛋白及1A1膠原蛋白(兩者均與纖維化相關)之轉錄體，以應對缺氧(Iyer等人，2015 Exp Cell Res 336:66-75)。

【0018】 TRPC6之抑制可為杜興氏肌肉營養不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)患者提供益處。在使用分離之心肌細胞的DMD之mdx/utrn^{+/-}模型中，與具有野生型TRPC6基因之小鼠相比，TRPC6缺陷將應力刺激之收縮力及鈣瞬時反應恢復至正常，表明TRPC6抑制將保護DMD患者之心臟功能(Seo等人，2014 Circ Res 114:823-32)。

【0019】 纖維化病症可使用TRPC6抑制劑來治療。TRPC6之過度表現誘導成肌纖維細胞活化，而TRPC6之缺失減少轉化生長因子 β 誘導之成肌纖維細胞轉化。此外，TRPC6缺陷小鼠證實皮膚及心臟傷口癒合減少(Davis等人，2012 Dev Cell 23:705-15)。

【0020】 TRPC6抑制劑可用於治療疼痛。TRPC6反義寡核苷酸之脊

髓遞送降低臨床前疼痛模型中由機械、低滲及熱刺激誘導之痛覺過敏 (Alessandri-Haber等人, 2009 J Neurosci 29:6217-28)。

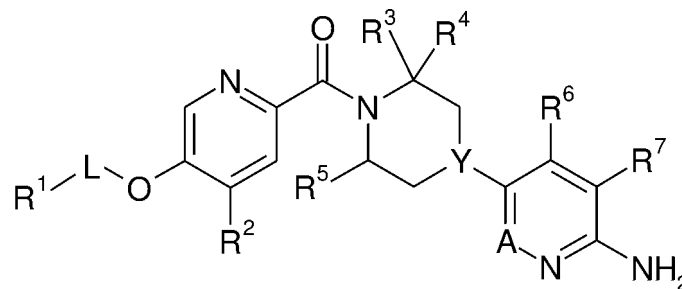
【0021】 調節TRPC6之功能提供用於調節細胞中鈣穩態、鈉穩態、細胞內鈣水平、膜極化(靜止膜電位)及/或陽離子水平之手段。可調節一或多種TRPC6功能之化合物可用於許多方面, 包括但不限於維持鈣穩態; 維持鈉穩態; 調節細胞內鈣水平; 調節膜極化(膜電位); 調節陽離子水平; 及/或治療或預防與鈣穩態、鈉穩態、鈣或鈉失衡、或膜極化/超極化(包括低血壓及過度興奮)相關之疾病、病症或病狀, 及/或治療或預防與TRPC6表現或功能之調節或失調相關之疾病、病症或病狀。

【0022】 需要高選擇性TRPC6拮抗劑來治療可藉由調節TRPC6來緩解之疾病或病症。

【發明內容】

【0023】 本發明提供調節TRPC6之新穎化合物, 其因此係適用於治療多種可藉由調節TRPC6來緩解之疾病及病症, 包括高血壓、子癇前症、再狹窄、心臟或呼吸病狀、腎病、肝病、肌肉營養不良、纖維化病症、疼痛、局部缺血或缺血性再灌注損傷及癌症。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物來治療各種疾病及病症之方法、用於製備此等化合物及所用中間體之方法。

【0024】 在一實施例(實施例一)中, 本發明係關於式(I)化合物,



(I)

第 9 頁(發明說明書)

其中

L為不存在或為亞甲基或伸乙基；

Y為CH或N；

A為CH或N；

R¹係選自由下列組成之群：

C₁₋₆烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基、C₃₋₆環烷基及OC₃₋₆環烷基組成之群的基團取代；

苯基，視情況經1至3個獨立地選自由CF₃、鹵基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基、視情況經一至三個鹵基取代之OC₁₋₆烷基組成之群的基團取代；
及

C₃₋₆環烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基及視情況經1至3個鹵基取代之C₁₋₆烷基組成之群的基團取代；

R²係選自由H、C₁₋₆烷基、OCF₃、C₃₋₆環烷基、OC₁₋₆烷基、OC₃₋₆環烷基組成之群；

R³係選自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基組成之群；其中R³基團之C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基各可係視情況經一至三個各獨立地選自由鹵基、OH、OC₁₋₆烷基、SC₁₋₆烷基、N(C₁₋₆烷基)₂組成之群的基團取代；且其中R³基團之C₁₋₆烷基中的一至三個碳原子可視情況經一或兩個選自由NH、N(C₁₋₆烷基)、O、及S組成之群的部分置換；

R⁴及R⁵係各獨立地選自由H或C₁₋₆烷基組成之群；

R³及R⁴可與其等所連接之原子一起形成3至9員碳環，其視情況可含有一至三個選自由N、O、及S組成之群的雜原子；或

R³及R⁵可一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至三個選自由

N、O、及S組成之群的雜原子；

R^6 係選自由H、 C_{1-6} 烷基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{3-6} 環烷基、 OC_{1-6} 烷基、及 OC_{3-6} 環烷基組成之群；

R^7 係選自由H及 OC_{1-6} 烷基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0025】 在另一實施例(實施例二)中，本發明係關於如上文第一實施例之化合物，其中

R^1 係選自由下列組成之群：

C_{1-6} 烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基、 C_{3-6} 環烷基組成之群的基團取代；

苯基，視情況經1至3個獨立地選自由 CF_3 、鹵基、 OC_{3-6} 環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之 OC_{1-6} 烷基組成之群的基團取代；及

C_{3-6} 環烷基，視情況經1至3個鹵基取代；

R^2 為 OC_{1-6} 烷基；

R^3 係選自由H、視情況經OH取代之 C_{1-6} 烷基或 OC_{1-6} 烷基組成之群，

R^4 為H；

R^5 為H；

R^3 及 R^4 可與其等所連接之原子一起形成3至9員碳環，其視情況可含有一至三個選自由N及O組成之群的雜原子；或

R^3 及 R^5 可一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至三個選自由N及O組成之群的雜原子；

R^6 係選自由H、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基、及 OC_{3-6} 環烷基組成之群，

R^7 係選自由H及 OC_{1-6} 烷基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0026】 在另一實施例(實施例三)中，本發明係關於如上文實施例一或二之化合物，其中

A為CH且Y為N；或

A為CH且Y為CH；或

A為N且Y為CH；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0027】 在另一實施例(實施例四)中，本發明係關於如上文實施例一至三中任一項之化合物，其中

R^1 係選自由視情況經選自由 CF_3 、 OCF_3 、鹵基、 OC_{3-6} 環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之 OC_{1-6} 烷基組成之群的基團取代之苯基組成之群；及，

R^2 為 OC_{1-6} 烷基；

R^3 係選自由H、視情況經OH取代之 C_{1-6} 烷基或 OC_{1-6} 烷基組成之群；

R^4 為H；

R^5 為H；

R^3 及 R^4 可與其等所連接之原子一起形成3至9員碳環，其視情況可含有一至三個選自由N、O組成之群的雜原子；或

R^3 及 R^5 可一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至三個選自由N及O組成之群的雜原子；

R^6 係選自由H、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基、及 OC_{3-6} 環烷基組成之群；

R^7 係選自由H及 OC_{1-6} 烷基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0028】 在另一實施例(實施例五)中，本發明係關於如上文實施例一至四中任一項之化合物，其中

R^1 係選自由視情況經選自由 CF_3 、 OCF_3 、 F 、及甲氧基組成之群的基團取代之苯基組成之群；

R^2 係選自由甲氧基或乙氧基組成之群；

R^3 係選自由 H 、2-羥基甲基、甲氧基甲基、1-羥基乙基組成之群；

R^4 為 H ；

R^5 為 H ；

或

R^3 為乙基，且 R^3 及 R^4 結合以形成螺環；

或

R^3 為乙基或甲氧基甲基，且 R^3 及 R^5 結合以形成雙環；

R^6 係選自由 H 、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、及環丙氧基組成之群；

R^7 係選自由 H 及甲氧基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0029】 在另一實施例(實施例六)中，本發明係關於如上文實施例一至五中任一項之化合物，其中

R^1 與 L 一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-環丙氧基苯基、環丙基、環戊基、環己基、苄基、2-氟苄基、及苯乙基組成之群的基團；

R^2 為甲氧基或乙氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0030】 在另一實施例(實施例七)中，本發明係關於如上文實施例一至六中任一項之化合物，其中

Y為CH且A為N；

R¹與L一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-環丙氧基苯基、苄基、2-氟苄基、及苯乙基組成之群的基團；

R²為甲氧基或乙氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶為H、甲基、甲氧基或乙氧基；

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0031】 在另一實施例(實施例八)中，本發明係關於如上文實施例一至六中任一項之化合物，其中

Y為CH且A為CH；

R¹與L一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、環戊基、環己基、苄基、2-氟苄基、苯乙基組成之群的基團；

R²為甲氧基或乙氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶為H、甲基、甲氧基、或乙氧基；

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0032】 在另一實施例(實施例九)中，本發明係關於如上文實施例一至五中任一項之化合物，其中

Y為N且A為CH；

R¹與L一起表示選自由苯基、及4-氟苯基組成之群的基團；

R²為甲氧基；

R³係選自由H、2-羥基甲基、及羥基乙基組成之群，

R⁴為H；

R⁵為H；

R³及R⁴可結合以形成螺環；

或

R³及R⁵可結合以形成雙環；

R⁶係選自由H及甲氧基組成之群；

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0033】 在另一實施例(實施例十)中，本發明係關於如上文實施例一至四中任一項之化合物，其中

R¹為視情況經1至3個獨立地選自由鹵基及C₃₋₆環烷基組成之群的基團取代之C₁₋₆烷基；

R²為OC₁₋₆烷基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶係選自由H、C₁₋₆烷基、及OC₁₋₆烷基組成之群；

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0034】 在另一實施例(實施例十一)中，本發明係關於如上文實施例一至四及十中任一項之化合物，其中

R^1 與L一起表示選自由乙基、丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-甲基環丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、環戊基、環己基、2,2-二氟環丁基甲基、3,3-二氟環丁基甲基、3-(三氟甲基)環丁基甲基、及3,3,3-三氟-2-甲基-丙基組成之群的基團；

R^2 為甲氧基；

R^3 、 R^4 及 R^5 各為H；

R^6 係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0035】 在另一實施例(實施例十二)中，本發明係關於如上文實施例一至四、十及十一中任一項之化合物，其中

Y為CH且A為N；

R^1 與L一起表示選自由丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、及環己基組成之群的基團；

R^2 為甲氧基；

R^3 、 R^4 及 R^5 各為H；

R^6 係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0036】 在另一實施例(實施例十三)中，本發明係關於如上文實施例中一至四、十及十一任一項之化合物，其中

Y為CH且A為CH；

R¹與L一起表示選自由乙基、丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-甲基環丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、環戊基、環己基、2,2-二氟環丁基甲基、3,3-二氟環丁基甲基、3-(三氟甲基)環丁基甲基、及3,3,3-三氟-2-甲基-丙基組成之群的基團；

R²為甲氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0037】 在另一實施例(實施例十四)中，本發明係關於如上文實施例一之化合物，其中

R³及R⁴與其等所連接之原子一起形成3員碳環；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0038】 在另一實施例(實施例十五)中，本發明係關於如上文實施例一之化合物，其中

R³及R⁵一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至二個獨立地選自由N及O組成之群的雜原子，及

或其醫藥上可接受之鹽。

【0039】 在另一實施例(實施例十六)中，本發明係關於如上文實施

例一之化合物，其中

Y為C；

A為N；

R²為OCH₃；及

R³、R⁴、R⁵及R⁷各為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0040】 在另一實施例(實施例十七)中，本發明係關於如上文實施例一或十六之化合物，其中

L為不存在；

R¹為苯基，視情況經1至3個獨立地選自由CF₃、鹵基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基、視情況經一至三個鹵基取代之OC₁₋₆烷基組成之群的基團取代；及

R⁶為H；或OCH₃；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0041】 在另一實施例(實施例十八)中，本發明係關於如上文實施例一或十六中任一項之化合物，其中

R¹係選自由視情況經1至3個獨立地選自由CF₃、鹵基、OC₃₋₆環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之OC₁₋₆烷基組成之群的基團取代之苯基組成之群；

R²為OCH₃或OCH₂CH₃；

R³、R⁴、R⁵、R⁶、及R⁷各為H；及

或其醫藥上可接受之鹽。

【0042】 在另一實施例(實施例十九)中，本發明係關於如上文實施

例一或十六中任一項之化合物，其中

R^1 係選自由視情況經1至3個獨立地選自由 CF_3 、鹵基、 OC_{3-6} 環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之 OC_{1-6} 烷基組成之群的基團取代之苯基組成之群；

R^2 為 OCH_3 或 OCH_2CH_3 ；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^7 各為H；

R^6 為 CH_3 或 OCH_3 ；

Y為CH；及

A為N；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0043】 在另一實施例(實施例二十)中，本發明係關於實施例一或十六至十九中之任一項，其中L為不存在；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0044】 在另一實施例(實施例二十一)中，本發明係關於如上文實施例一之化合物，其中該化合物係選自由表1中化合物1至95中任一種或其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【0045】 在另一實施例(實施例二十二)中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含如上文實施例一至二十一中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及視情況醫藥上可接受之賦形劑。

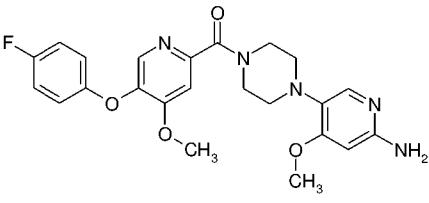
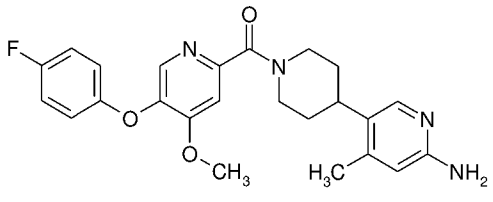
【0046】 在另一實施例(實施例二十三)中，本發明係關於治療可藉由TRPC6抑制來緩解之疾病或病症的方法，其包括對有需要患者投與治療有效量之如上文實施例一至二十一中任一項之化合物中的任一種或其醫藥上可接受之鹽。

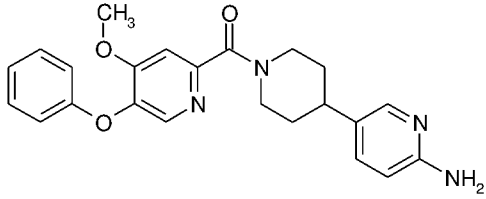
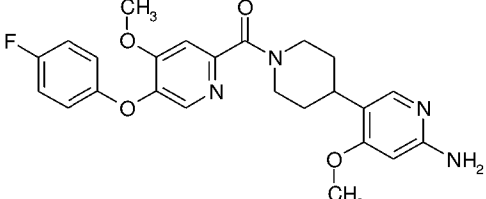
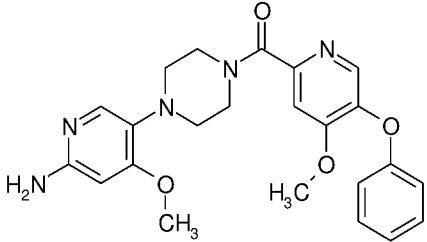
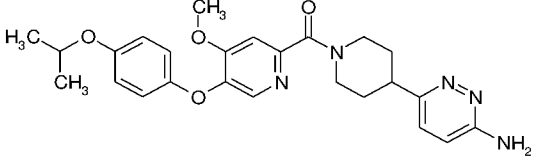
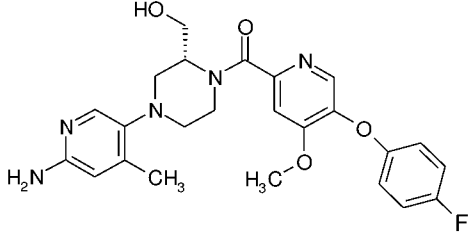
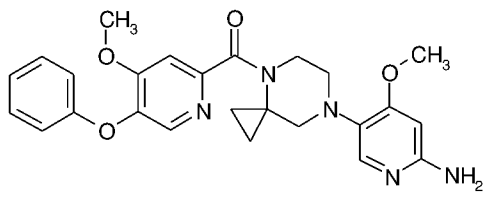
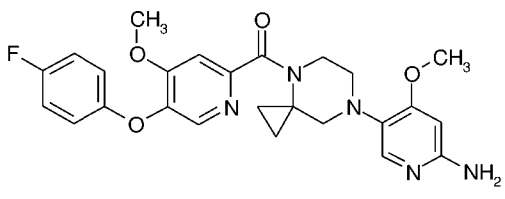
【0047】 在另一實施例(實施例二十四)中，本發明係關於如實施例二十三之方法，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群：心臟肥大、局部缺血、缺血再灌注損傷、高血壓、肺動脈性高血壓、特發性肺動脈性高血壓、再狹窄、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、創傷誘導腦病症、哮喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症、肌肉營養不良、杜興氏肌肉營養不良、子癇前症及妊娠誘導之高血壓、非酒精性脂肪性肝炎、微小改變疾病、局灶性節段性腎小球硬化(FSGS)、腎病症候群、糖尿病性腎病變或糖尿病性腎病(DKD)、腎功能不全、終末期腎病、局部缺血或缺血性再灌注損傷、癌症、IPF (特發性肺纖維化)、ARDS (急性呼吸道疾病症候群)、肺氣腫及糖尿病。

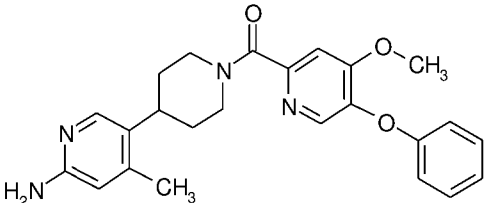
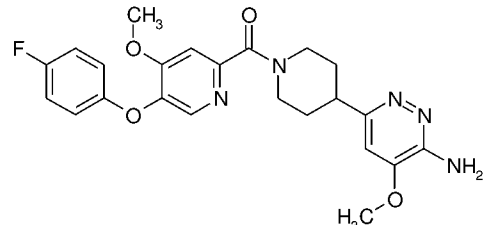
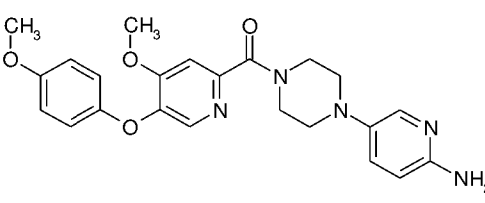
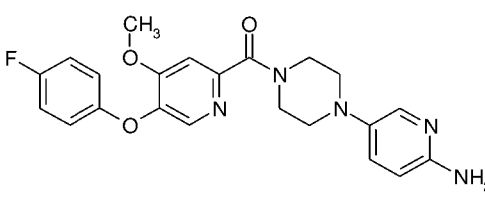
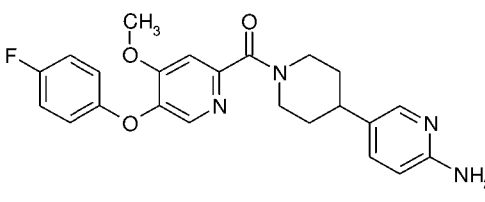
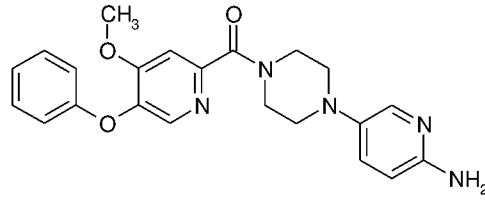
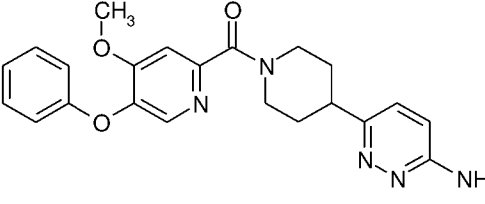
【實施方式】

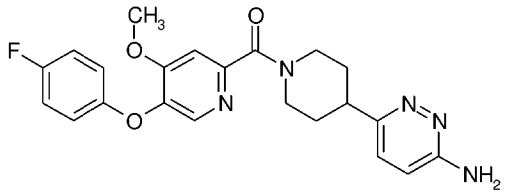
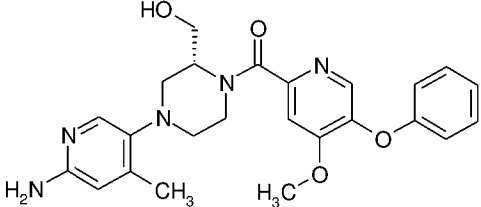
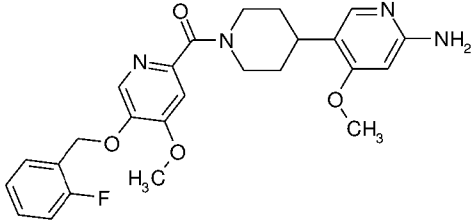
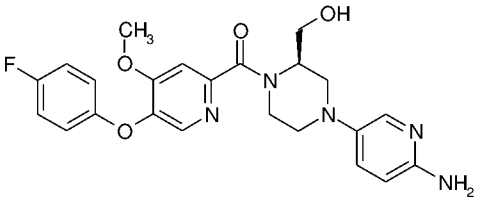
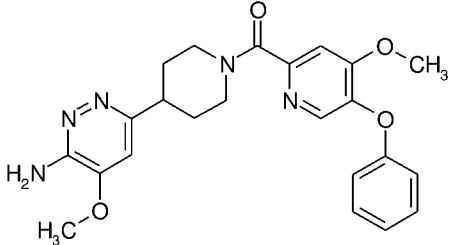
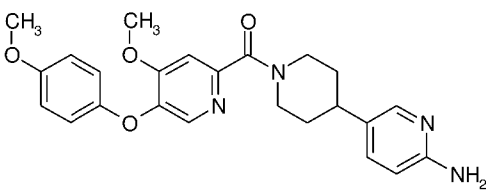
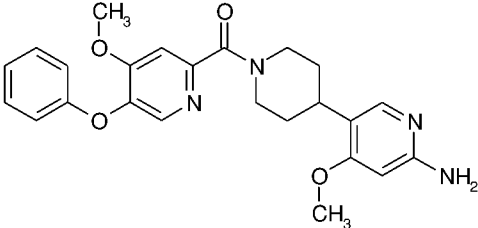
【0048】 表1顯示本發明化合物，其等可藉由下文合成實例部分中所示之合成方案及實例，及此項技術中已知之方法來進行製備。

表1.

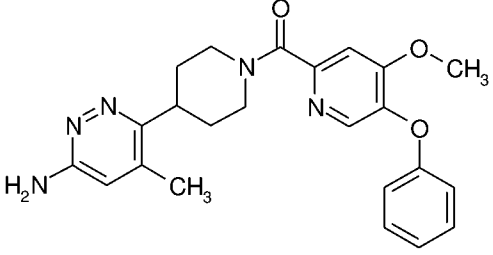
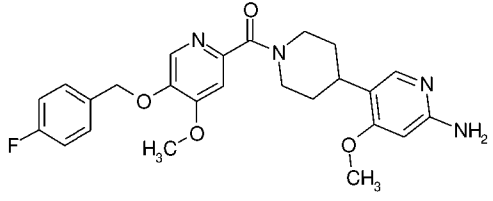
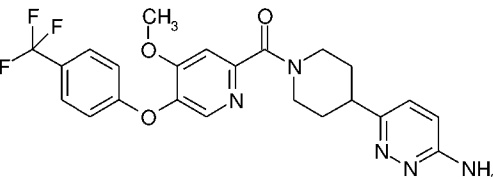
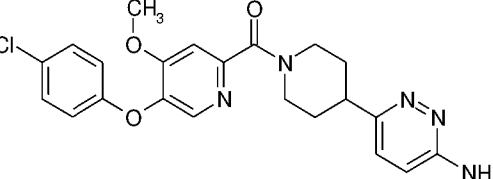
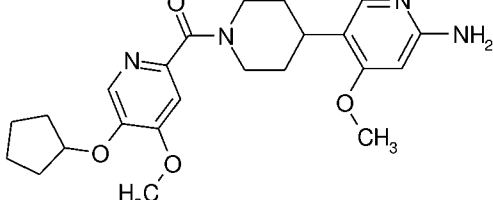
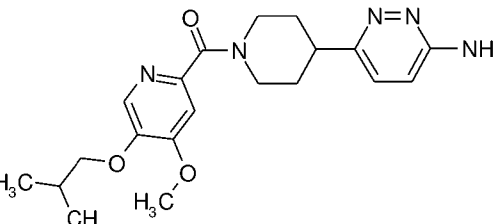
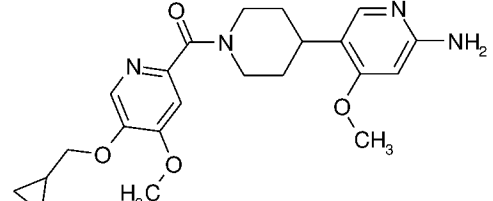
化合物編號	結構	化合物名稱
1		[4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
2		(6-氨基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

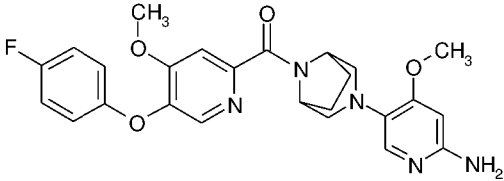
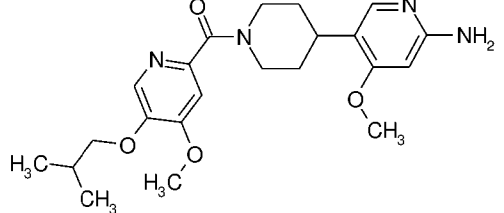
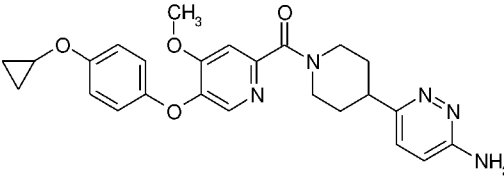
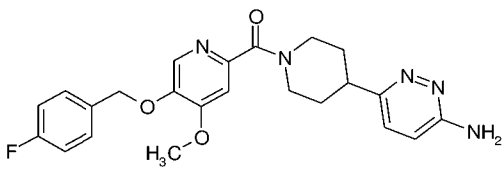
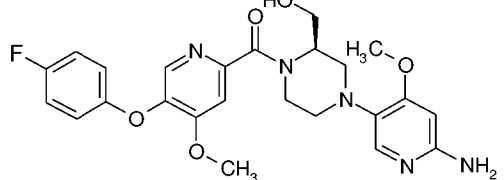
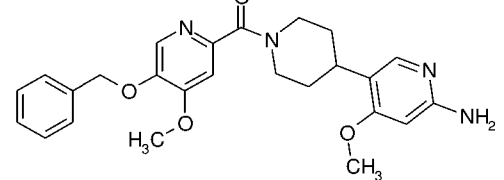
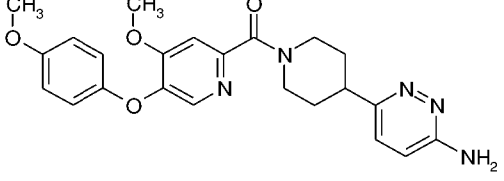
3		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
4		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
5		[4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
6		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-異丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
7		[(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
8		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛-4-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
9		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛-4-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

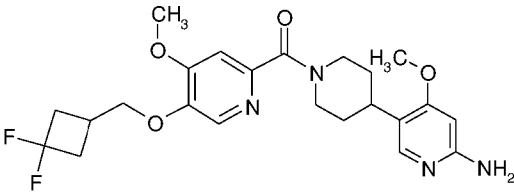
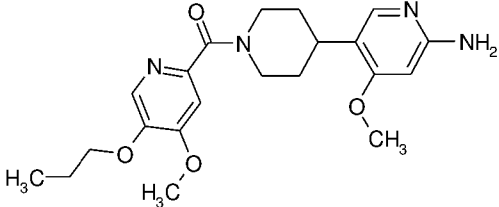
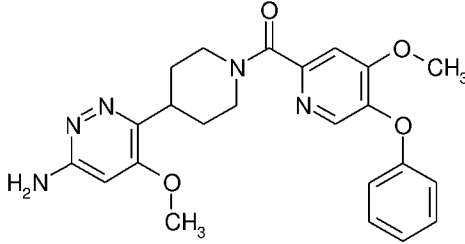
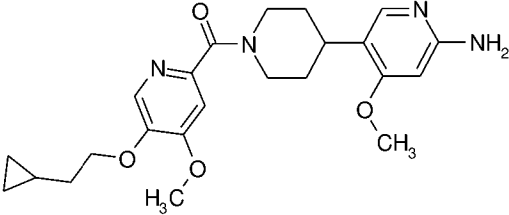
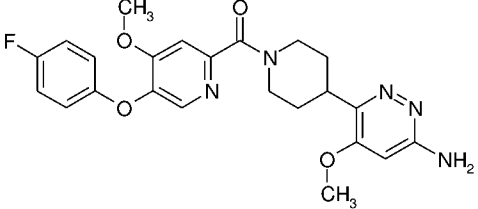
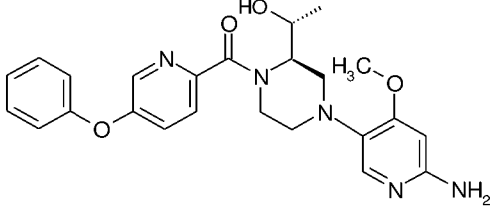
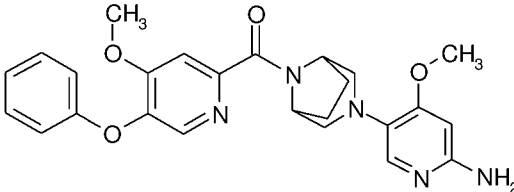
10		(6-胺基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
11		[4-(6-胺基-5-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
12		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
13		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
14		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
15		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
16		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮

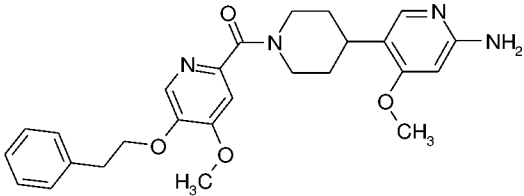
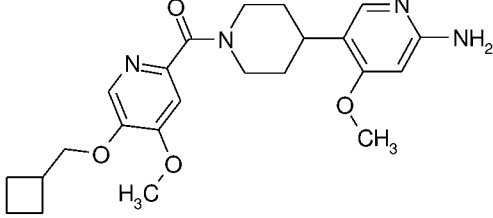
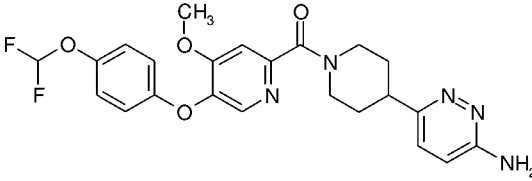
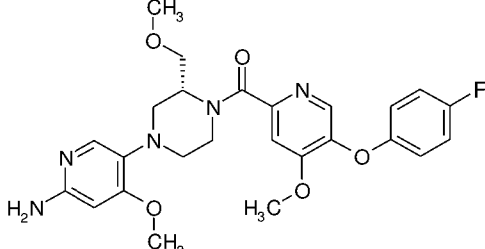
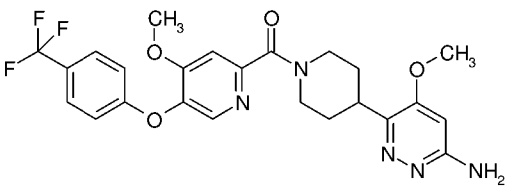
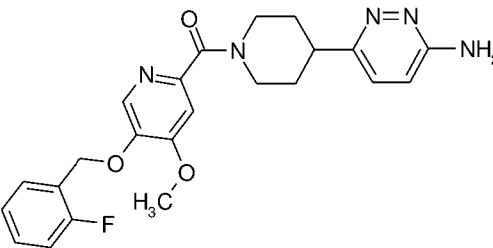
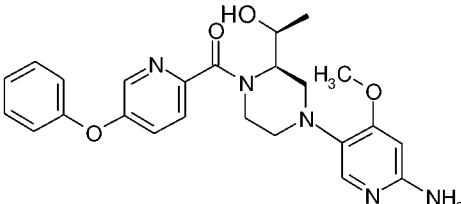
17		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
18		[(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
19		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
20		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
21		[4-(6-胺基-5-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
22		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
23		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮

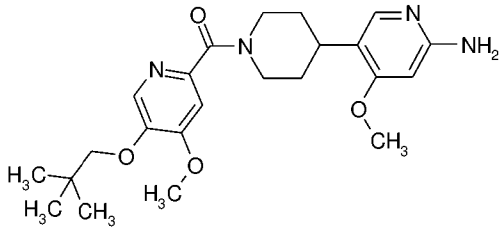
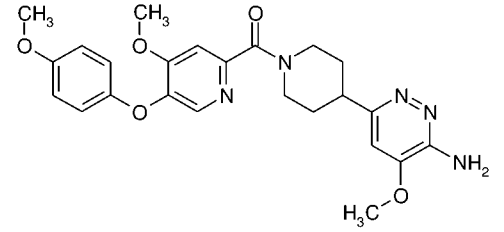
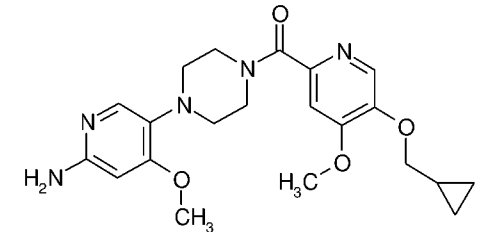
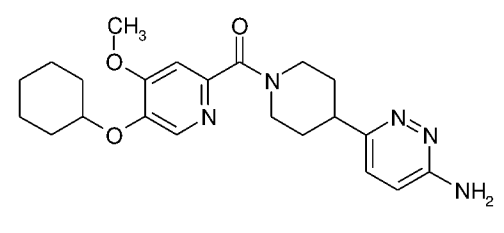
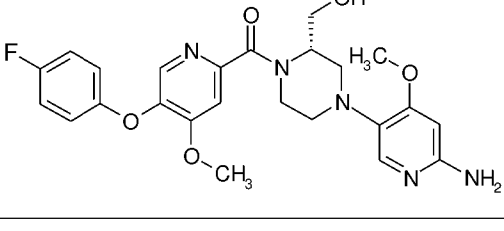
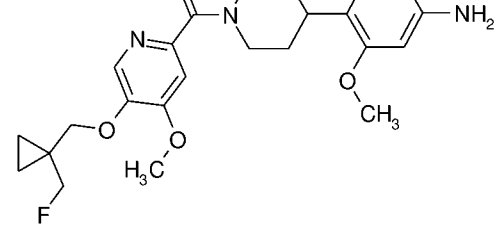
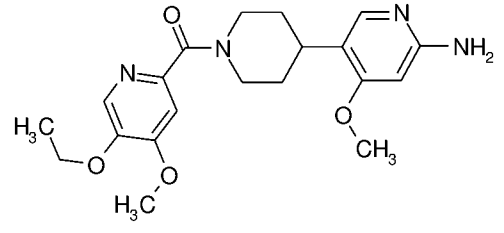
24		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
25		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
26		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
27		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
28		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
29		[4-(6-胺基-4-甲基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
30		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

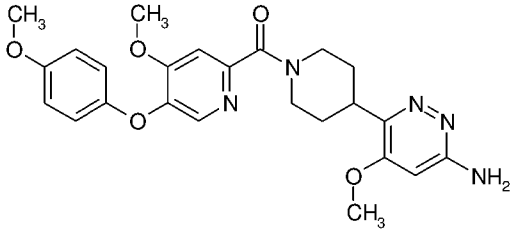
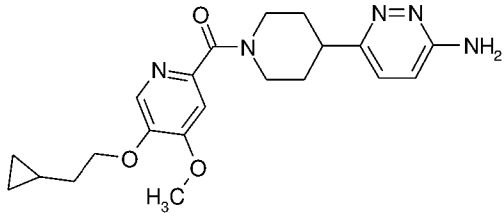
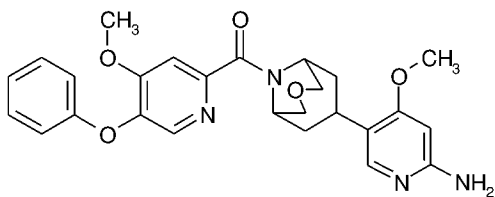
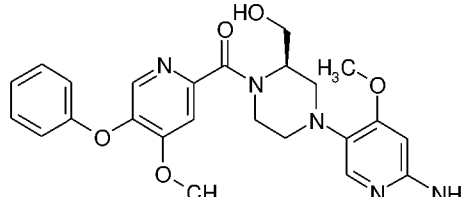
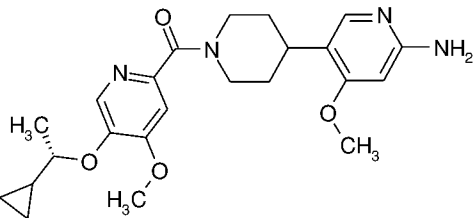
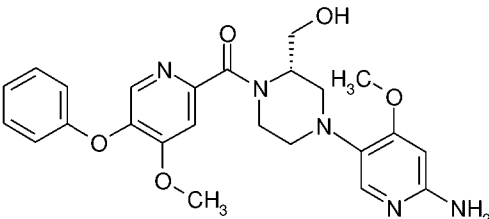
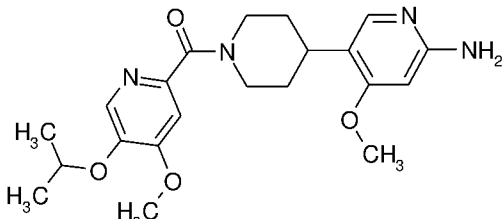
31		[4-(6-胺基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
32		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
33		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
34		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
35		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環戊基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
36		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
37		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮

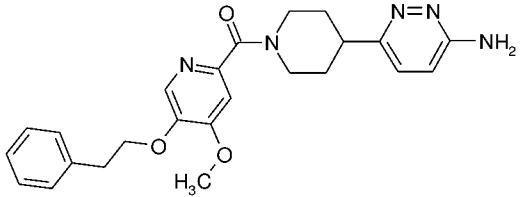
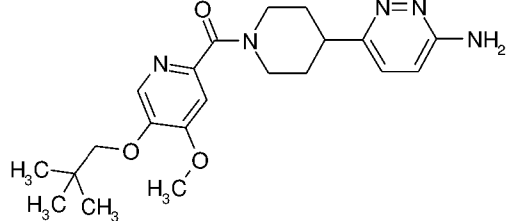
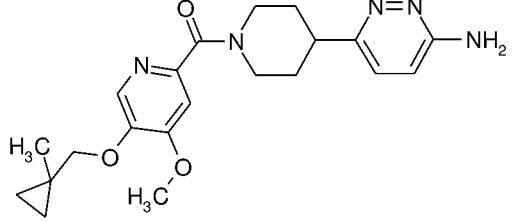
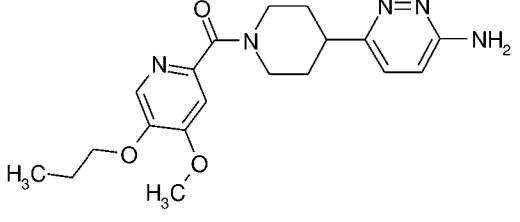
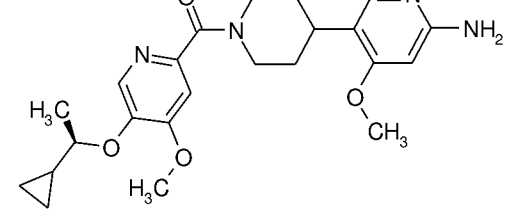
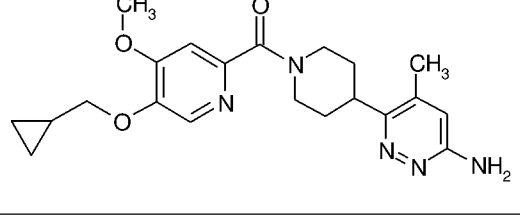
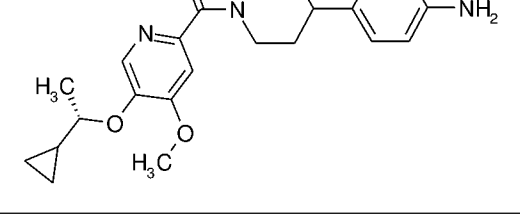
38		[3-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
39		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
40		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-環丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
41		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
42		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
43		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-苄基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
44		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

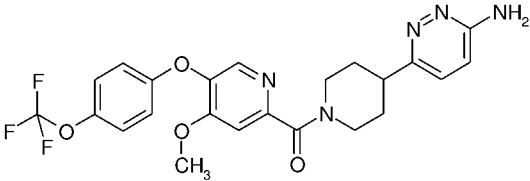
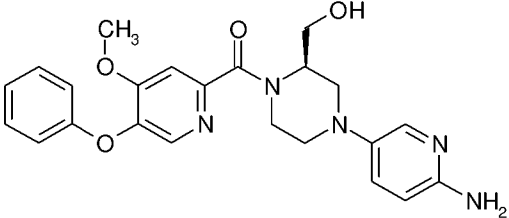
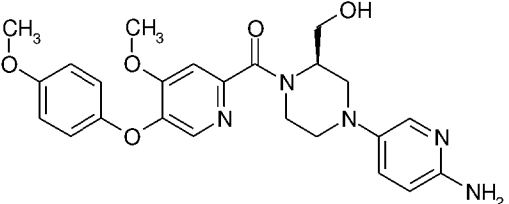
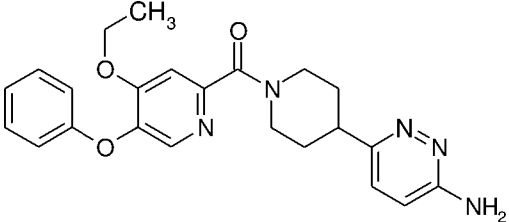
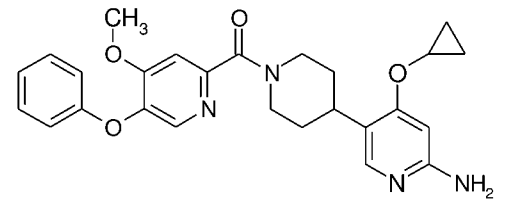
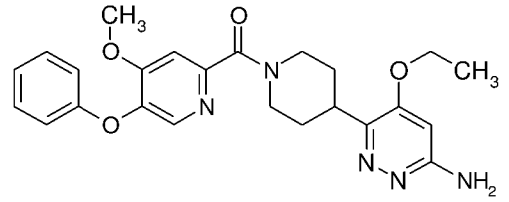
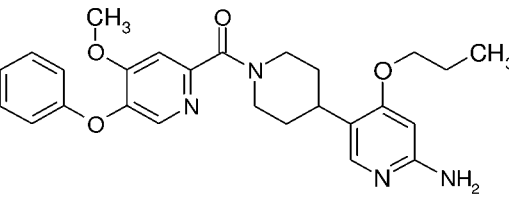
45		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(3,3-二氟-環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
46		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮
47		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
48		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
49		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
50		(1R)-1-[(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌嗪-2-基]乙-1-醇
51		[3-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮

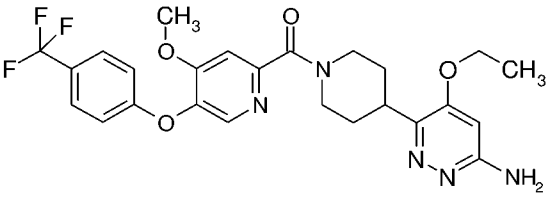
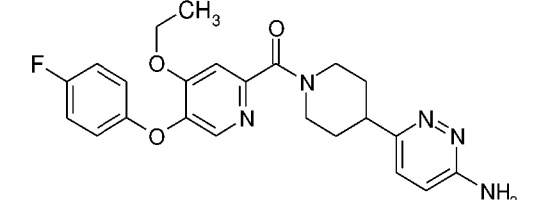
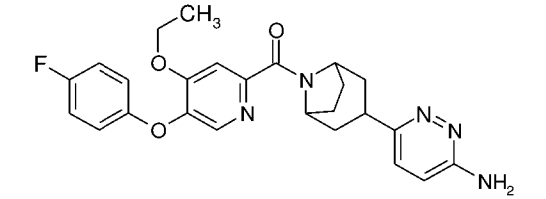
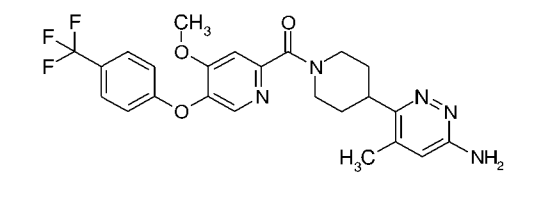
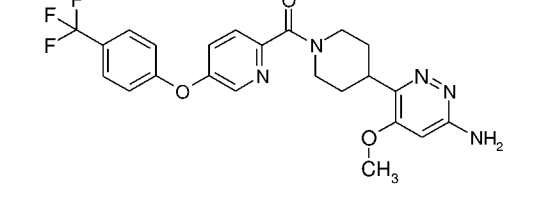
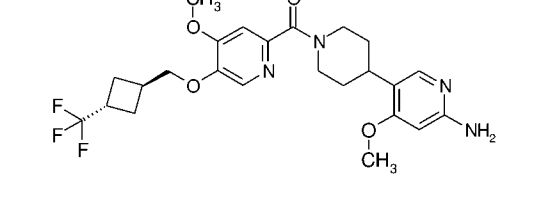
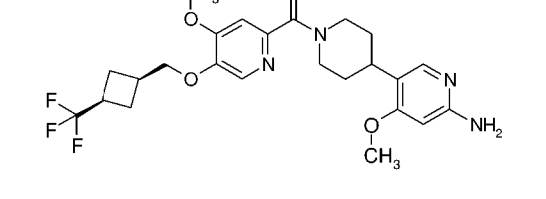
52		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苄乙基氧基-吡啶-2-基)-甲酮
53		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
54		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-二氟甲氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
55		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
56		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
57		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
58		(1S)-1-[(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌嗪-2-基]乙-1-醇

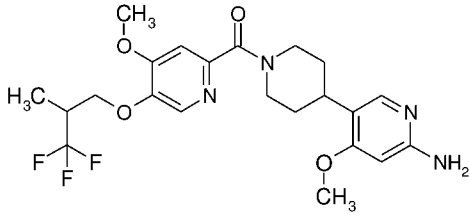
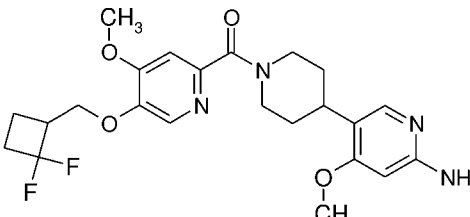
59		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
60		[4-(6-胺基-5-甲氧基-嘓嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
61		[4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-嘓嗪-1-基)-(5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
62		[4-(6-胺基-嘓嗪-3-基)-哌啶-1-基)-(5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
63		[(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-嘓嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
64		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(1-氟甲基-環丙基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
65		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-乙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮

66		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
67		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
68		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-9-基]-(422-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
69		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
70		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(S)-1-環丙基-乙氧基]-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
71		[(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
72		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-異丙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮

73		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苄乙基氧基-吡啶-2-基]-甲酮
74		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
75		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
76		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
77		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-((R)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
78		[4-(6-胺基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
79		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

80		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
81		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
82		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
83		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(苯氧基)-4-乙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
84		(6-胺基-4-環丙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
85		[4-(6-胺基-4-乙氧基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
86		(6-胺基-4-丙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

87		(6-胺基-4-乙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-三氟甲基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
88		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-乙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
89		[3-(6-胺基-噁嗪-3-基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-[4-乙氧基-5-(4-氟-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
90		6-(1-{4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-5-甲基噁嗪-3-胺
91		5-甲氧基-6-(1-{5-[4-(三氟甲基)-苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-噁嗪-3-胺
92		4-甲氧基-5-[1-(4-甲氧基-5-{{反式-3-(三氟甲基)環丁基}-甲氧基}吡啶-2-羰基)-哌啶-4-基]吡啶-2-胺
93		4-甲氧基-5-[1-(4-甲氧基-5-{{順式-3-(三氟甲基)-環丁基}甲氧基}吡啶-2-羰基)哌啶-4-基]吡啶-2-胺

94		4-甲氧基-5-(1-{4-甲氧基-5-[(2)-3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基]-吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)吡啶-2-胺
95		5-(1-{5-[(2,2-二氟環丁基)-甲氧基]-4-甲氧基-吡啶-2-羰基}-哌啶-4-基)-4-甲氧基吡啶-2-胺

【0049】 在一實施例中，本發明係關於上表1中所述之化合物1至95中的任一種及其醫藥上可接受之鹽。

【0050】 在另一實施例中，本發明係關於表1中所述之化合物6、16、17、33、34、40、41、44、54、57、80、83及88中的任一種；及其醫藥上可接受之鹽。

【0051】 在另一實施例中，本發明係關於表1中所述之化合物29、31、49、56、66、85、87、及90中的任一種；及其醫藥上可接受之鹽。

【0052】

一般定義

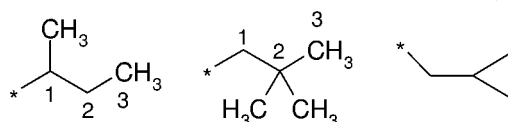
本文中未明確定義之術語應由熟習此項技術者根據揭示及內容對該等術語指定其含義。然而，如本說明書中所用，除非有相反指明，否則以下術語具有所指明的含義且附隨以下約定。

【0053】 在下文定義之基團、殘基或部分中，碳原子數通常指明於基團之前，例如，C₁₋₆-烷基意指具有1至6個碳原子之烷基或殘基。一般而言，在如HO、H₂N、(O)S、(O)₂S、NC (氰基)、HOOC、F₃C等之基團中，熟習此項技術者可從該基團自身之自由價知曉連接分子之基團連接

點。對於含兩個或更多個子基團之合併基團而言，最後命名之子基團為基團連接點，例如，取代基「芳基-C₁₋₃-烷基」意指結合至C₁₋₃-烷基之芳基，前者係連接至該取代基所連接之核或基團。

【0054】 在本發明化合物表示為化學名稱形式及呈化學式之情況下，為防任何差異，該化學式係普及化的。

【0055】 星號可係在子式中用於指示定義之核分子所連接的鍵結。



【0056】 如本文所用，術語「經取代」意指所指定之原子上之任何一或多個氫係經所指示基團之選擇置換，限制條件為不超過所指定之原子的正常價態，及該取代導致穩定化合物。

【0057】 除非明確指明，否則在整篇說明書及附隨申請專利範圍中，所給定之化學式或名稱應包涵互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如，對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋體以及呈不同比例之個別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物、或其中存有該等異構體及對映異構體之任何前述形式的混合物，以及鹽，包括其醫藥上可接受之鹽及其溶劑合物(諸如(例如)水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物)。

【0058】 本發明之對映異構體純化合物或中間體可經由不對稱合成進行製備，例如藉由製備及後續分離適當非對映異構體化合物或中間體，其可藉由已知方法(例如藉由層析分離或結晶)及/或藉由使用對掌性試劑(諸如對掌性原料，對掌性催化劑或對掌性助劑)進行分離。

【0059】 此外，熟習此項技術者已知如何從對應外消旋混合物製備對映異構體純化合物，諸如藉由在對掌性固定相上層析分離對應外消旋混

合物；或藉由使用適當解析劑解析外消旋混合物，例如藉由外消旋化合物與光學活性酸或鹼形成非對映異構體鹽，隨後解析該等鹽並從該鹽中釋放所需化合物；或藉由用光學活性對掌性輔助試劑衍生化對應外消旋化合物，隨後進行非對映異構體分離並移除對掌性輔助基團；或藉由外消旋體之動力解析(例如，藉由酵素解析)；藉由在合適條件下從對映異構體晶體之聚集體中進行對映選擇性結晶；或藉由在光學活性對掌性助劑存在下從合適溶劑中(分段)結晶。

【0060】 本文所用之片語「醫藥上可接受」係指在合理範圍的醫療判斷下，適於與人體及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，且符合合理效益/風險比之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物係藉由製備其酸或鹼鹽進行改質。醫藥上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼基(諸如胺)之礦物鹽或有機酸鹽；及酸基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及類似物。

【0061】 例如，此等鹽包括來自苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、富馬酸、龍膽酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水楊酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸及三氟乙酸之鹽。

【0062】 可使用來自氨、L-精胺酸、鈣、2,2'-亞胺基二乙醇、L-離胺酸、鎂、N-甲基-D-葡萄糖胺、鉀、鈉及參(羥甲基)-胺基甲烷之陽離子形成其他醫藥上可接受之鹽。

【0063】 本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物加以合成。通常，該等鹽可藉由以下來合成：使

該等化合物之游離酸或鹼形式與足量之適當鹼或酸於水或諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、乙腈或其混合物之有機稀釋劑中反應。

【0064】 除彼等上述者以外，亦包括適用於(例如)純化或分離本發明化合物之其他酸之鹽(例如三氟乙酸鹽、甲酸鹽)作為本發明之一部分。

【0065】 術語鹵素通常表示氟、氯、溴及碘

【0066】 單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}-烷基」(其中n為選自由2、3、4、5或6組成之群之整數，較佳4或6)表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基。例如術語C₁₋₅-烷基包括基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

【0067】 單獨或與另一基團組合之術語「C_{3-n}-環烷基」(其中n為4至n之整數)表示具有3至n個C原子之環狀飽和無分支鏈烴基。例如，術語C₃₋₇-環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0068】 藉由將術語「鹵基」添加至「烷基」、「伸烷基」或「環烷基」(飽和或不飽和)為此等烷基或環烷基，其中一或多個氫原子係經選自氟、氯或溴，較佳氟及氯，特別較佳氟之鹵素原子置換。實例包括：H₂FC-、HF₂C-、F₃C-。類似地，添加至芳基(例如苯基)中之術語「鹵基」意指一或多個氫原子係經選自氟、氯或溴，較佳氟及氯，特別較佳氟之鹵素原子置換。

【0069】 單獨使用或與另一基團組合使用之術語「碳環基」意指由

3至9個碳原子及視情況選自由N、O及S組成之群的雜原子組成之單環或三環結構。術語「碳環基」係指完全飽和之環系統，且涵蓋稠合、橋聯及螺環系統。

【0070】 上文所給定之許多術語可在分子式或基團之定義中重複使用且在各情況中彼此獨立地具有上文所給定之含義中的一種。

【0071】 本申請案提供可調節TRPC6功能之化合物。亦提供使用此等化合物之方法。某些實施例提供調節細胞或動物中TRPC6功能之方法，其包括投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制TRPC6介導之離子通量。某些實施例提供調節細胞或動物中TRPC6功能之方法，其包括投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制TRPC6介導之鈣內流。某些實施例提供調節細胞或動物中TRPC6功能之方法，其包括投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制TRPC6介導之細胞骨架重組或細胞形態的改變。某些實施例提供調節細胞中TRPC6功能之方法，其包括向該細胞投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之外向電流。某些實施例提供調節細胞中TRPC6功能之方法，其包括向該細胞投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之內向電流。某些實施例提供調節細胞中TRPC6功能之方法，其包括向該細胞投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之內向及外向電流。某些實施例提供調節細胞中TRPC6功能之方法，其包括向該細胞投與有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之細胞內鈣濃度增加。某些實施例提供調節細胞中TRPC6功能之方法，其包括向該細胞投與有效量之抑制TRPC6功能的化

合物，其中該化合物抑制細胞形態改變。某些實施例亦提供預防或治療個體中與TRPC6功能相關之疾病或病症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之內向電流。某些實施例提供預防或治療個體中與TRPC6功能相關之疾病或病症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之外向電流。某些實施例亦提供預防或治療個體中與TRPC6功能相關之疾病或病症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之內向及外向電流。某些實施例提供預防或治療個體中與TRPC6功能相關之疾病或病症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之抑制TRPC6功能的化合物，其中該化合物抑制由TRPC6介導之離子通量。應注意，特定電流之抑制係指化合物在體外或體內檢定中抑制該電流(例如，內向及/或外向)之能力。在體內或體外檢定中對特定電流之抑制充作特定化合物之特定功能活性的代表。

【0072】 本發明提供治療個體中TRPC6介導之病症之方法，該方法包括投與有效量之本發明化合物，其中上述每個變量如本文(例如，在下文實施方式中)所述。

【0073】 本發明進一步提供治療個體中TRPC6介導之病症之方法，其中該方法包括投與包含本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之組合物。

【0074】 本發明進一步提供治療個體中TRPC6介導之病症之方法，其中該方法包括投與包含本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之組合物，且該TRPC6介導之病症係選自由心臟肥大、局部缺

血、缺血再灌注損傷、高血壓、肺動脈性高血壓、特發性肺動脈性高血壓、再狹窄、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、阿茲海默氏症、帕金森氏病、亨廷頓氏症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、創傷誘導腦病症、哮喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症、肌肉營養不良、子癇前症及妊娠誘導之高血壓、非酒精性脂肪性肝炎、局灶性節段性腎小球硬化、腎病症候群、糖尿病性腎病變或糖尿病性腎病、腎功能不全、終末期腎病、局部缺血或缺血性再灌注損傷、癌症、IPF (特發性肺纖維化)、ARDS (急性呼吸道疾病症候群)、肺氣腫及糖尿病組成之群。

【0075】 除非明確指明，否則在整篇說明書及附隨申請專利範圍中，所給定之化學式或名稱應包涵互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如，對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋體以及呈不同比例之個別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物、或其中存有該等異構體及對映異構體之任何前述形式的混合物，以及鹽，包括其醫藥上可接受之鹽及其溶劑合物(諸如(例如)水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物)。

【0076】 表1中之一些化合物可呈一種以上之互變異構形式存在。本發明包括使用所有此等互變異構體之方法。

【0077】 本發明包括本發明化合物之醫藥上可接受之衍生物。「醫藥上可接受之衍生物」係指任何醫藥上可接受之鹽或酯，或在投與至患者後能夠(直接或間接地)提供適用於本發明之化合物、或其藥理活性代謝物或藥理活性殘質之任何其他化合物。藥理活性代謝物應理解為意指能夠以酶或化學方式代謝之任何本發明化合物。此包括例如本發明之羥基化或氧

化之衍生化合物。

【0078】 如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物係藉由製備其酸或鹼鹽進行改質。醫藥上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼基(諸如胺)之礦物鹽或有機酸鹽；及酸基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及類似物。例如，該等鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、依地酸鹽(edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate、ethane disulfonate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、乙內醯胺苯磺酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、羥基馬來酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫羥酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、苯乙酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、磺醯胺、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯鹼鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物、三氟乙酸鹽、銨、苜星(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺及普魯卡因(procaine)。可與諸如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅等金屬之陽離子形成其他醫藥上可接受之鹽(亦參見Pharmaceutical salts, Birge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

【0079】 本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物加以合成。通常，該等鹽可藉由使此等化合物之

游離酸或鹼形式與足量之適當鹼或酸於水或諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、乙腈或其混合物之有機稀釋劑中反應來合成。

【0080】 除彼等上述者以外，亦包括適用於(例如)純化或分離本發明化合物之其他酸之鹽(例如三氟乙酸鹽)作為本發明之一部分。

【0081】 另外，使用本發明化合物之前藥係在本發明之範圍內。前藥包括彼等在經簡單化學轉化後能夠改質以產生本發明化合物之化合物。簡單化學轉化包括水解、氧化及還原。具體而言，當將前藥投與至患者時，前藥可轉化成以上所揭示之化合物，藉此賦予所需藥理效果。

【0082】 本發明化合物亦包括其同位素標記形式。本發明組合物之活性劑的同位素標記形式等同於該活性劑，只是該活性劑之一或多個原子已經由具有不同於通常在自然中發現之該原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換。容易購得且可按照已經良好確立之程序併入本發明組合物之活性劑中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。包含一或多種上述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明組合物之活性劑、其前藥或其醫藥上可接受之鹽係涵蓋於本發明之範圍內。

【0083】 本發明化合物僅為如熟習此項技術者所理解之視為「化學穩定」之彼等。例如，具有「搖擺價」或「負碳離子」之化合物不包括在文中所揭示之本發明方法中。

【0084】 對於在本申請案之上文中所揭示之所有化合物而言，當命名法與結構相衝突時，應理解為該化合物係由該結構定義。

【0085】

縮寫清單

AA	乙酸
ACN/MeCN	乙腈
aq.	水溶液
BEH	乙烯橋聯混合管柱
BOC	第三丁氧基羰基
°C	攝氏度
CDI	二(咪唑-1-基)甲酮
CPhos-3G-甲磺酸環鈣	甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',6'-雙(二甲基胺基)-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈣(II)
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMSO	二甲基亞砷
DTAD	偶氮二甲酸二-第三丁酯
EE	乙醚
eq	當量
ESI-MS	電噴霧離子化質譜
EtOH	乙醇
EtOAc/EE	乙酸乙酯
h	小時
H ₂	氫
H ₃ PO ₄	磷酸
HATU	N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎊六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析法
MeOH	甲醇
min	分鐘
MeI	碘甲烷
mL	毫升
MS	質譜
NaH	氫化鈉
NaOH	氫氧化鈉
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈣(0)

Pd/C	碳載鈀
PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷
Pd(OH) ₂	氫氧化鈀
PE	石油醚
RP	逆相
rt或RT	室溫(約25°C)
SFC	超臨界流體層析法
TBTU	苯并三唑基四甲基脲鎘四氟硼酸鹽
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	在SiO ₂ 上之薄層層析法
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃
Xphos 2 nd Gen.	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
TPP	三苯基膦

【0086】 一般方法：除非另有說明，否則所有反應均在室溫(約25°C)下，在惰性氣氛(例如，氬氣、N₂)下，且在無水條件下進行。所有化合物係由以下方法中的至少一種進行表徵：¹H NMR、HPLC、MS、HPLC-MS、或熔點。

【0087】 一般而言，反應進程係藉由薄層層析法(TLC)或HPLC-MS監測。中間體及產物係使用下列方法中至少一種進行純化：

在矽膠上急驟層析，再結晶，使用3.0 x 25.0 cm RegisPack管柱之超臨界流體(SCF)掌性HPLC，使用MeOH、異丙胺(IPA)、及超臨界二氧化碳之等濃度混合物在125巴；80 mL/min下洗脫，及/或使用C18半製備型管柱之逆相HPLC，使用以下梯度進行洗脫：

- MeCN + 0.1% TFA及H₂O + 0.1% TFA，
- MeCN + 0.1% 甲酸及H₂O + 0.1% 甲酸，或
- MeCN及H₂O含2.5 mM NH₄HCO₃

- MeCN及H₂O + 0.1% TFA ,
- MeCN及H₂O + 0.1% NH₃ ,
- MeCN及H₂O及0.1% TFA
- MeCN及H₂O及0.1% NH₃

【0088】

分析數據

所報告之質譜(MS)數據係針對觀察到之質量(例如, [M+H]⁺)。用於表徵本發明化合物之HPLC方法係描述於表2中。

表2.HPLC方法

方法	移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
			時間 (分鐘)	%A	%B		
A	0.1%甲 酸含於水	0.1%甲 酸含於 MeCN	0	95.0	5.0	0.8	BEH 2.5x50mm C18, 1.7 µm粒徑
			1.0	5.0	95.0		
			1.3	5.0	95.0		
			1.4	95.0	5.0		
			1.7	95.0	5.0		

【0089】 在本節之其餘表格中，此方法用於ESI-MS及滯留時間數據。

【0090】 若使用不同HPLC-MS，則在文中指出

【0091】

方法1

ESI+/-離子模式。管柱：CSH C18 2.1x50mm, 1.7µm粒徑。梯度：在1.19分鐘內90%A至100%B，在100%B下保持至1.70分鐘。流速0.8

mL/min. A= (95%水 + 5%乙腈 + 0.05%甲酸) B=(乙腈 + 0.05%甲酸)。

【0092】

方法2

ESI+/-離子模式。管柱：BEH 2.1x50mm C18, 1.7 μ m粒徑。梯度：在4.45分鐘內90%A至100%B，在100%B下保持至4.58分鐘。流速0.8 mL/min. A= (95%水 + 5%乙腈 + 2.5mM碳酸氫銨) B=(乙腈)。

【0093】

方法3

ESI+/-離子模式。管柱：BEH 2.1x50mm C18, 1.7 μ m粒徑。梯度：在1.19分鐘內90%A至95%B，在95%B下保持至1.70分鐘。流速0.8 mL/min. A= (95%水 + 5%乙腈 + 2.5mM碳酸氫銨) B=(乙腈)。

【0094】

方法4

ESI+/-離子模式。管柱：HSS T3 2.1x100mm, 1.8 μ m粒徑。梯度：100%A保持1.00分鐘，在4.50分鐘內100%A至95%B，在100%B下保持至4.91分鐘。流速0.6 mL/min. A= (95%水 + 5%乙腈 + 0.05%甲酸) B= (乙腈 + 0.05%甲酸)。

【0095】

方法5

ESI+/-離子模式。管柱：CSH C18 2.1x50mm, 1.7 μ m粒徑：梯度：在4.45分鐘內90%A至100%B，在100%B下保持至4.58分鐘。流速0.8mL/min. A= (95%水 + 5%乙腈 + 0.05%甲酸) B=(乙腈 + 0.05%甲酸)。

【0096】

方法6

ESI+/-離子模式。管柱：HSS T3 2.1x100mm, 1.8 μ m粒徑。梯度：在3.65分鐘內95%A至100%B，在100%B下保持至4.95分鐘。流速0.6 mL/min.管柱溫度60攝氏度。A= (95%水 + 5%乙腈 + 0.05%甲酸) B= (乙腈 + 0.05%甲酸)。

【0097】

方法7 (管柱溫度60 $^{\circ}$ C)

移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
		時間 (分鐘)	%A	%B		
0.1% TFA/水	ACN	0	97.0	3.0	2.2	Sun fire C18_3.0 x 30 mm, 2.5 μ m 粒徑，
		0.2	97.0	3.0	2.2	
		1.2	0.0	100.0	2.2	
		1.25	0.0	100.0	3.0	
		1.4	0.0	100.0	3.0	

【0098】

方法8 (管柱溫度40 $^{\circ}$ C)

移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
		時間 (分鐘)	%A	%B		
超臨界 二氧化 碳	EtOH 20 mM NH ₃	0	60	40	4.0	CHIRAL ART® Cellulose SC_4.6 x 250 mm_5 μ m 粒徑
		10	60	40		

【0099】

方法9

移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
		時間 (分鐘)	%A	%B		
0.1% TFA/水	ACN 0.08% TFA	0	95.0	5.0	1.5	Sun fire C18_3.0x 30 mm, 2.5 μm粒徑
		1.3	0.0	100.0		
		1.5	0.0	100.0		
		1.6	95.0	5.0		

【0100】

方法10 (管柱溫度60°C)

移動相A	移動相B	梯度			流速 (mL/min.)	管柱
		時間 (分鐘)	%A	%B		
0.1% TFA含 於水	ACN	0	97.0	3.0	2.2	Zorbax Stable Bond C18_3.0 x 30 mm, 1.8μm, 粒徑
		0.2	97.0	3.0	2.2	
		1.2	0.0	100.0	2.2	
		1.25	0.0	100.0	3.0	
		1.4	0.0	100.0	3.0	

【0101】

方法11

移動相 A	移動 相B	梯度			流速 (mL/min)	管柱	T°
		時間 (分鐘)	%A	%B			
0.1% NH ₃ 含 於水	ACN	0	97.0	3.0	2.2	XBridge C18_3.0 x 30 mm, 2.5 µm粒徑	60°C
		0.2	97.0	3.0	2.2		
		1.2	0.0	100.0	2.2		
		1.25	0.0	100.0	3.0		
		1.4	0.0	100.0	3.0		

【0102】

方法12

移動相 A	移動 相B	梯度			流速 (mL/min)	管柱	T°
		時間 (分鐘)	%A	%B			
0.1% TFA/水	ACN	0	99.0	1.0	1.5	Sun fire C18_2.1 x 30 mm, 2.5 µm粒徑	60°C
		0.02	99.0	1.0	1.5		
		1.00	0.0	100.0	1.5		
		1.10	0.0	100.0	1.5		

【0103】

方法13

移動相 A	移動 相B	梯度			流速 (mL/min)	管柱	T°
		時間 (分鐘)	%A	%B			
0.1% NH ₃ 含 於水	ACN	0	95.0	5.0	1.5	XBridge C18_3.0 x 30 mm, 2.5 µm粒徑	60°C
		1.3	0.0	100.0	1.5		
		1.5	0.0	100.0	1.5		
		1.6	95	5.0	1.5		

【0104】

方法14

移動相 A	移動 相B	梯度			流速 (mL/min)	管柱	T°
		時間 (分鐘)	%A	%B			
0.5% H ₃ PO ₄ 含於水	0.5% H ₃ PO ₄ 含於 ACN	0	95.0	5.0	1.2	Halo C18_4.6 mm x 15 cm, 2.7 µm 粒徑	15°C
		1	95.0	5.0	1.2		
		4	70.0	30.0	1.2		
		5	62.5	37.5	1.2		
		7.5	61	39	1.2		
		10	2	98	1.2		
		12	2	98	1.2		

【0105】

合成實例

以下實例係說明性的，且如熟習此項技術者所知曉，可根據個別化合物之需要修改特定試劑或條件而無需過多實驗。

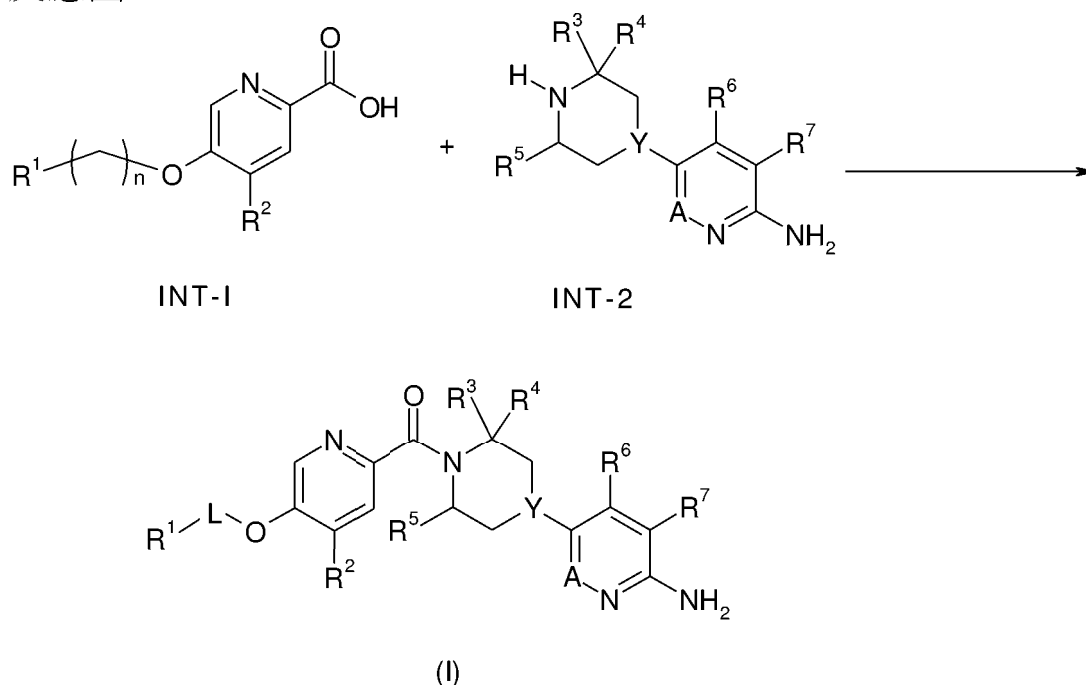
【0106】 本發明化合物可藉由以下說明之一般方法及實例及一般技術者已知之方法進行製備。最佳反應條件及反應時間可根據所用特定反應物進行變化。除非另有說明，否則一般技術者可容易選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。合成實例部分中提供具體程序。用於以下合成之中間體係商業可獲得或可藉由熟習此項技術者已知之方法輕易地製備。反應進程可藉由習知方法諸如薄層層析(TLC)或高壓液相層析-質譜(HPLC-MS)加以監測。中間體及產物可藉由此項技術已知之方法包括管柱層析、HPLC、製備型TLC或再結晶進行純化。

【0107】

一般合成步驟

本發明化合物一般藉由使式INT-1羧酸中間體與式INT-2胺中間體在如下文反應圖1中所述之適當條件下反應來進行製備。

反應圖1



【0108】 中間體INT-1及INT-2係在此項技術中已知，或可藉由下述方法進行製備。基團/術語R¹至R⁷、A、Y及L係如上文針對式(I)化合物所

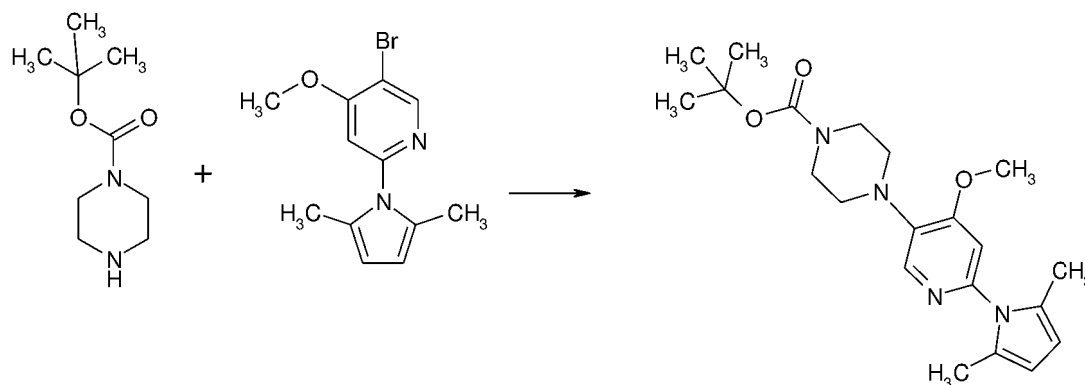
定義。

【0109】

合成中間體

4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三

丁酯

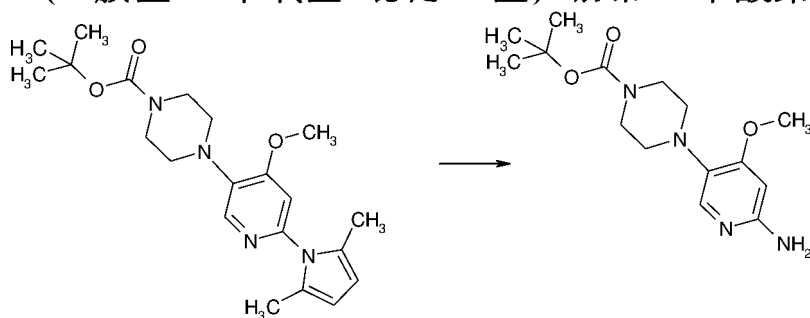


將CPhos-G3-甲磺酸環鈀及第三丁醇鈉(216 mg, 16.1 mmol)添加至哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 5.37 mmol)及5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(1.5 g, 5.37 mmol)含於1,4-二噁烷(15 mL)並用氮氣脫氣5分鐘。在100℃下攪拌所得混合物10小時。通過二氧化矽墊片過濾反應混合物，用EtOAc洗脫並濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物以獲得標題化合物。

【0110】 產率：2.1 g (88%) R_t (HPLC)：1.15 min (方法1)

【0111】

4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

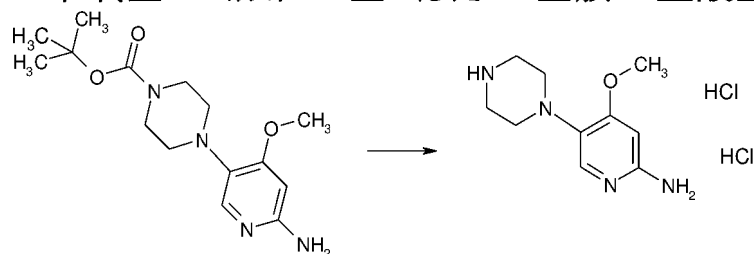


將脛胺鹽酸鹽(1.64 g, 23.6 mmol)及三甲基胺(659 μ L, 4.73 mmol)添加至4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.1 g, 4.73 mmol)含於EtOH (10 mL)及水(5 mL)並在80 $^{\circ}$ C下攪拌18小時。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於DCM中並過濾以移除鹽。藉由矽膠管柱層析純化濾液以獲得標題化合物。

【0112】 產率：1.07 g (73%)

【0113】

4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽

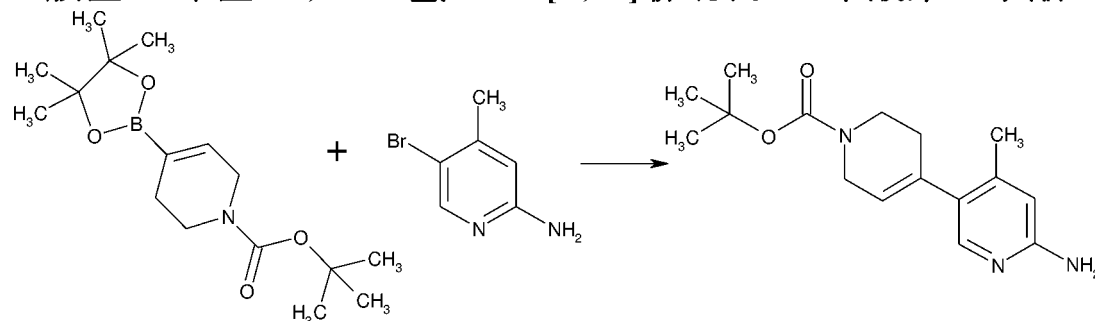


將4M HCl含於1,4-二噁烷(4.34 mL, 17.35 mmol)添加至4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.07 g, 3.47 mmol)含於DCM (12 mL)並在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物。

【0114】 產率：976 mg (定量)

【0115】

6-氨基-4-甲基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯



將2M Na₂CO₃溶液(4.01 mL, 8.02 mmol)及PdCl₂(dppf) (328 mg,

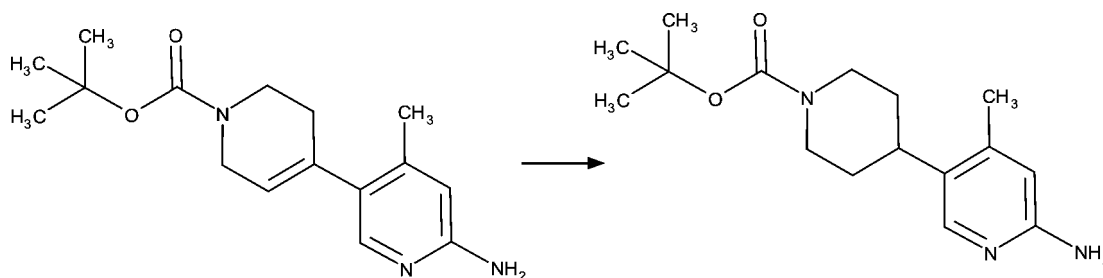
0.40 mmol)添加至4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.24 g, 4.01 mmol)及5-溴-4-甲基-吡啶-2-基胺(750 mg, 4.01 mmol)含於1,4-二噁烷。用氮氣使反應混合物脫氣5分鐘並在150°C下在微波中攪拌30分鐘。用EtOAc及水稀釋反應並分離層。再次用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，通過MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0116】 產率：1.1 g (95%) ESI-MS : m/z = 290 (M+H)⁺

R_t(HPLC) : 1.82 min (方法2)

【0117】

6-氨基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯



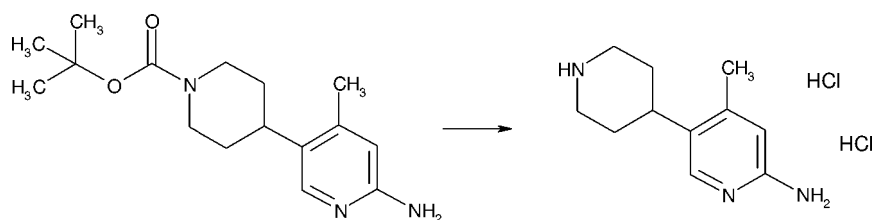
在氮氣下將Pd/C (405 mg, 0.38 mmol)添加至6-氨基-4-甲基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(1.10 g, 3.80 mmol)含於MeOH (10 mL)。使反應混合物脫氣並接受H₂氣球。過濾反應並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物以獲得標題化合物。

【0118】 產率：511 mg (46%) ESI-MS : m/z = 292 (M+H)⁺

R_t(HPLC) : 1.80 min (方法2)

【0119】

4-甲基-1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶-6-基胺二鹽酸鹽



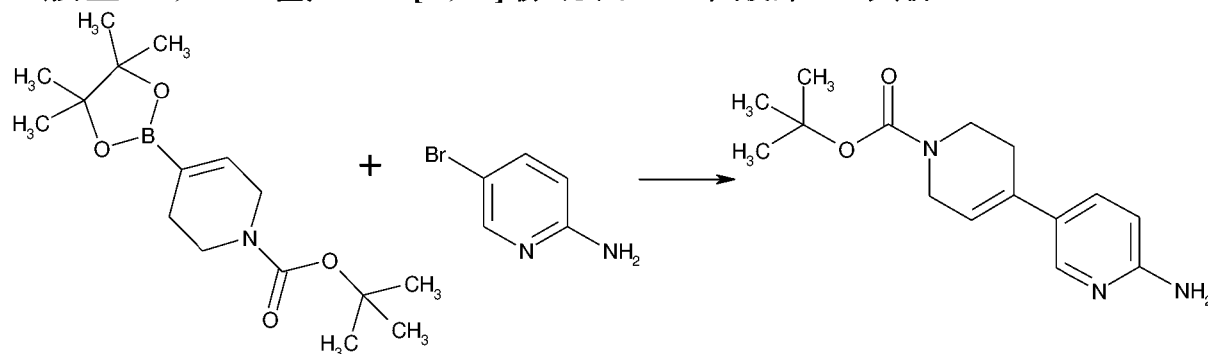
根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從6-胺基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(511 mg, 1.75 mmol)合成標題化合物。

【0120】 產率：347 mg (75%) ESI-MS : m/z = 192 (M+H)⁺

R_t(HPLC) : 0.36 min (方法2)

【0121】

6-胺基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯

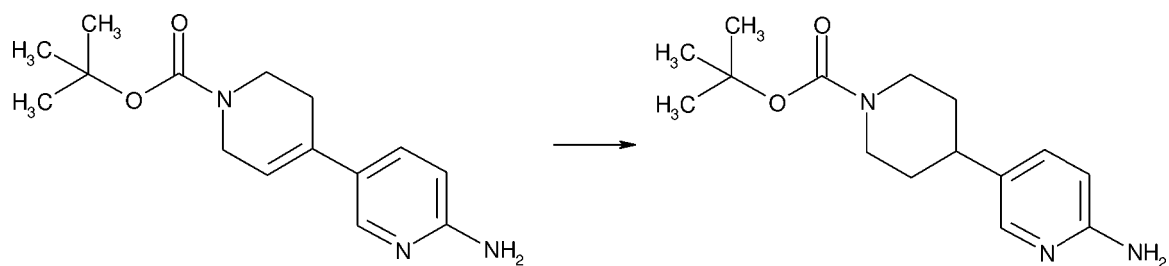


將2M Na₂CO₃溶液(2 mL, 4.00 mmol)及PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (449 mg, 0.55 mmol)添加至4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.70 g, 5.50 mmol)及5-溴-吡啶-2-基胺(1.00 mg, 5.78 mmol)於1,4-二噁烷中。用氮氣使反應混合物脫氣5分鐘，並在120℃攪拌16小時。在減壓下蒸發所有揮發物。藉由正相層析純化粗料以獲得標題化合物。

【0122】 產率：1.2 g (79%)

【0123】

6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯

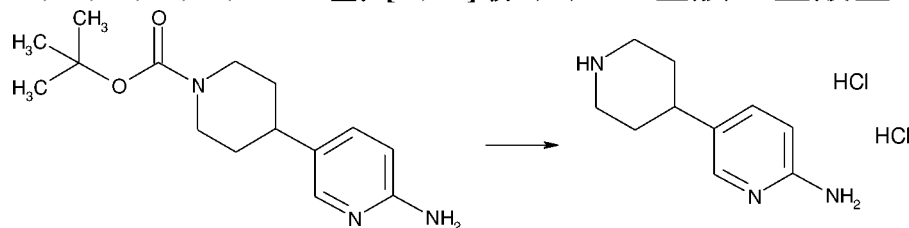


在氫氣下將碳載Pd(OH)₂ (4.5 g, 32.4 mmol)添加至6-胺基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(45.0 g, 163.4 mmol)於EtOH (1000 mL)中。在PARR SHAKER中在30PSI攪拌反應混合物16小時。通過Celite®過濾反應物。在減壓下蒸發濾液，並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0124】 產率：23.7 g (79%)

【0125】

1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶-6-基胺二鹽酸鹽

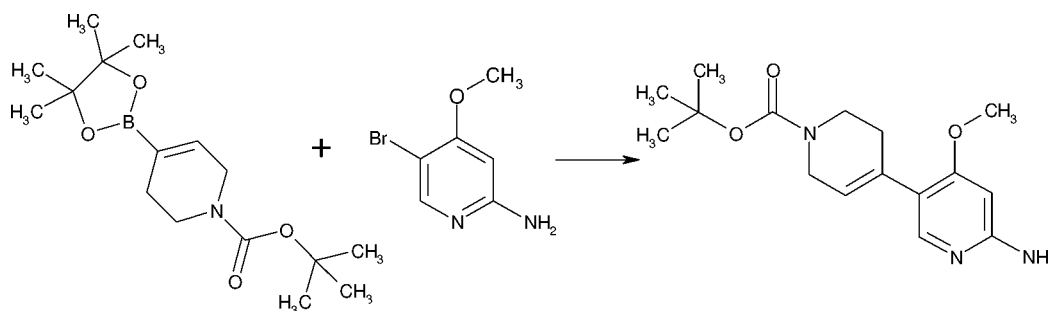


根據合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(800 mg, 2.88 mmol)合成標題化合物。

【0126】 產率：694 mg (96%)

【0127】

6-胺基-4-甲氧基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯

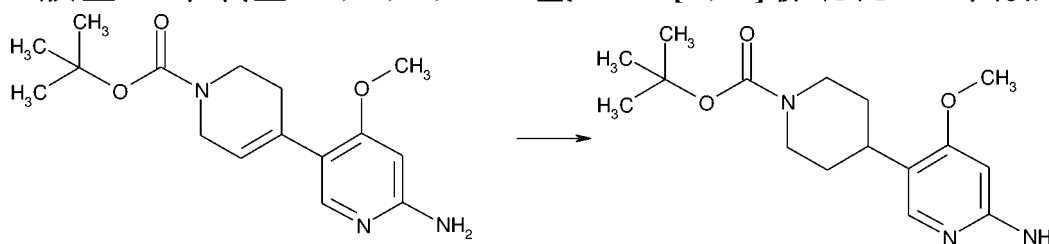


將2M Na_2CO_3 溶液(2 mL, 148 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.93 g, 4.93 mmol)添加至4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 49.3 mmol)及5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基胺(15.2 g, 49.3 mmol)含於1,4-二噁烷(100 mL)。用氮氣使反應混合物脫氣5分鐘並在 120°C 下攪拌16小時。在減壓下蒸發所有揮發物。用水稀釋殘餘物並用EtOAc萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，通過 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由正相層析純化粗料以獲得標題化合物。

【0128】 產率：2.50 g (55%)

【0129】

6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯



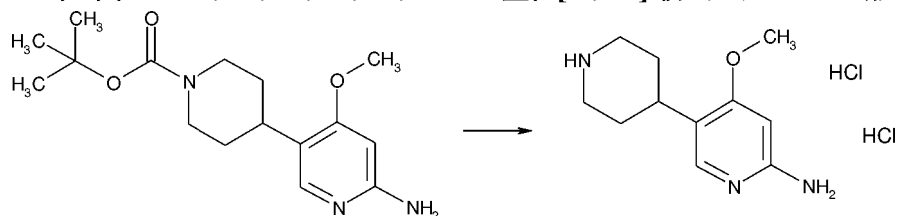
根據針對合成中間體6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從6-胺基-4-甲氧基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(750 mg, 2.46 mmol)合成標題化合物

【0130】 產率：715 mg (95%) ESI-MS : m/z = 308 (M+H)⁺

R_t(HPLC) : 0.88 min (方法5)

【0131】

4-甲氧基-1',2',3',4',5',6'-六氫-[3,4']聯吡啶-6-基胺二鹽酸鹽



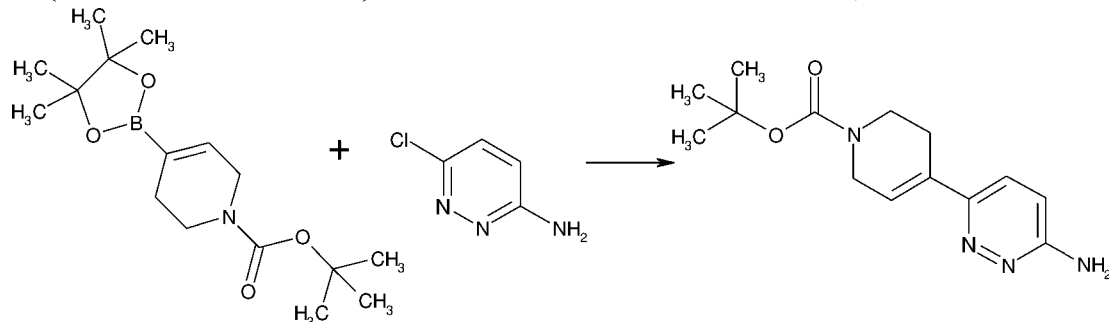
根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(715 mg, 2.33 mmol)合成標題化合物。

【0132】 產率：745 mg (定量) ESI-MS : m/z = 208 (M+H)⁺

R_t(HPLC) : 0.56 min (方法6)

【0133】

4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯



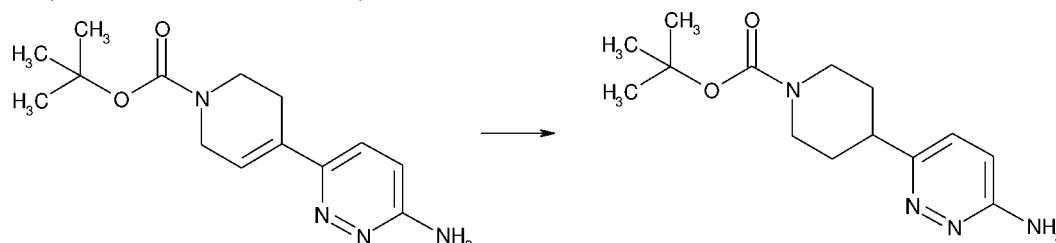
根據針對合成中間體6-胺基-4-甲氧基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(977 mg, 3.16 mmol)及6-氯-噻嗪-3-基胺(500 mg, 2.87 mmol)合成標題化合物。

【0134】 產率：590 mg (74.3%) ESI-MS：m/z = 276 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.44 min (方法1)

【0135】

4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



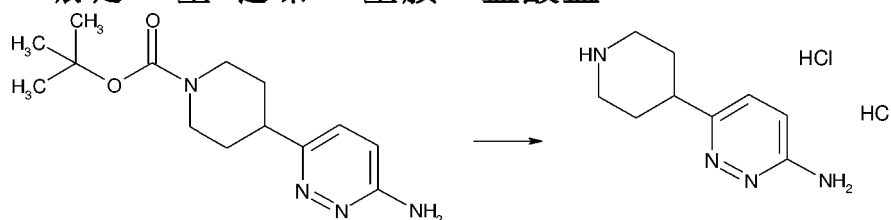
根據針對合成中間體6-胺基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(5.40 g, 19.5 mmol)合成標題化合物。

【0136】 產率：3.93 g (72%) ESI-MS：m/z = 279 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.38 min (方法1)

【0137】

6-哌啶-4-基-噻嗪-3-基胺二鹽酸鹽

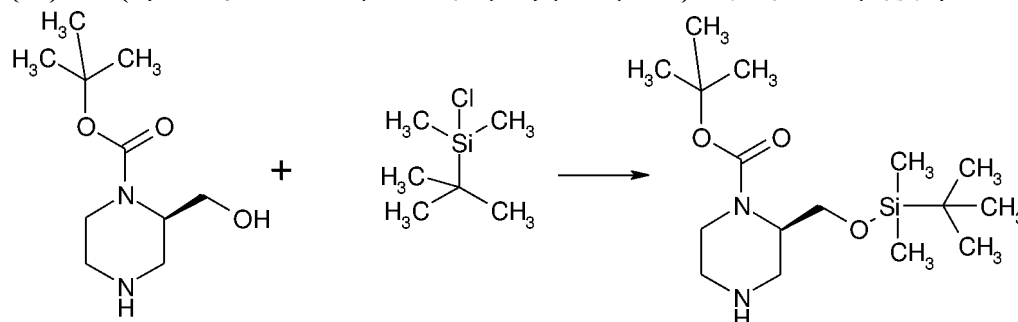


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.60 g, 12.9 mmol)合成標題化合物。

【0138】 產率：2.30 g (定量) ESI-MS：m/z = 179 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.32 min (方法1)

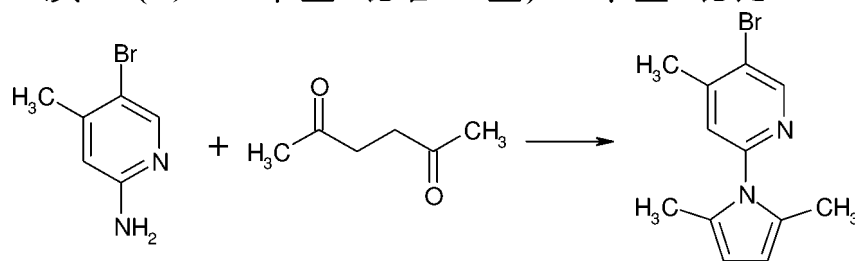
【0139】

(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將第三丁基-氯-二甲基-矽烷(1.05 g, 6.94 mmol)及咪唑(944 mg, 13.9 mmol)添加至(R)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 4.62 mmol)含於DMA (10 mL)。並在室溫下攪拌反應混合物14小時。用EtOAc稀釋反應混合物並用水及鹽水洗滌，通過Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0140】 產率：1.45 g (95%)

【0141】

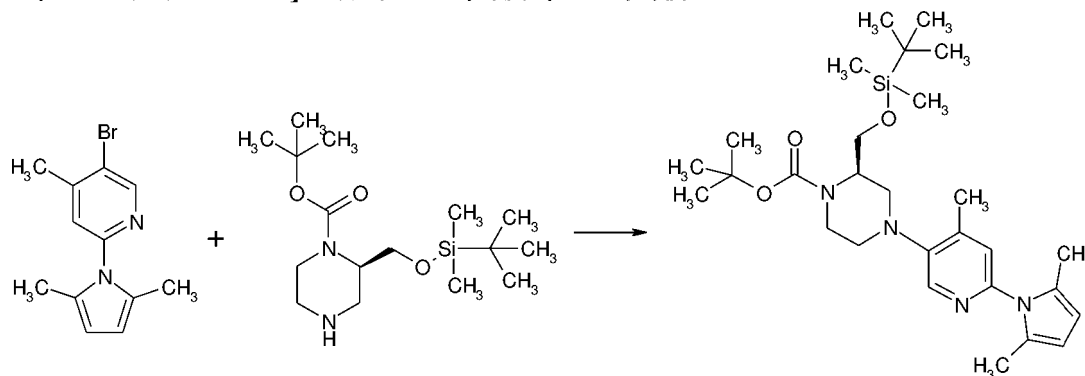
5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶

將對甲苯磺酸(61.0 mg, 0.32 mmol)添加至5-溴-4-甲基-吡啶-2-基胺(2.00 g, 10.7 mmol)及己烷-2,5-二酮(1.47 g, 12.8 mmol)含於甲苯(50 mL)，並在140℃下攪拌反應混合物18小時。將反應混合物倒入至水中並在EtOAc中稀釋。用鹽水洗滌經分離之有機層並通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0142】 產率：2.68 g (95%)

【0143】

(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



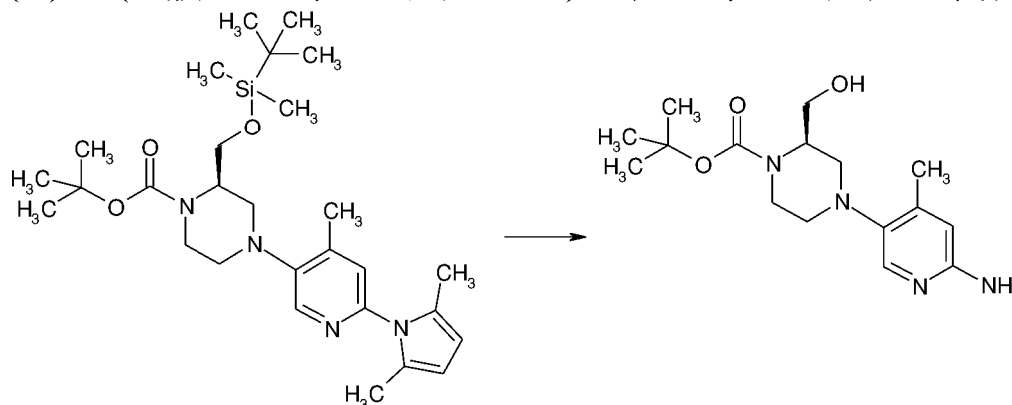
將第三丁醇鈉(1.09 g, 11.3 mmol)及CPhos-G3-甲磺酸環鈀(152 mg, 0.19 mmol)添加至5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶(1.00 g, 3.77 mmol)及(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.25 g, 3.77 mmol)含於1,4-二噁烷(13 mL)。用氬氣使化合物脫氣5分鐘，並在100 °C下攪拌18小時。通過矽膠墊片過濾反應混合物並用EtOAc洗脫。在減壓下濃縮濾液以獲得標題化合物。

【0144】 產率：1.67 g (86%) ESI-MS：m/z = 515 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：1.56 min (方法1)

【0145】

(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在80 °C下攪拌(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二

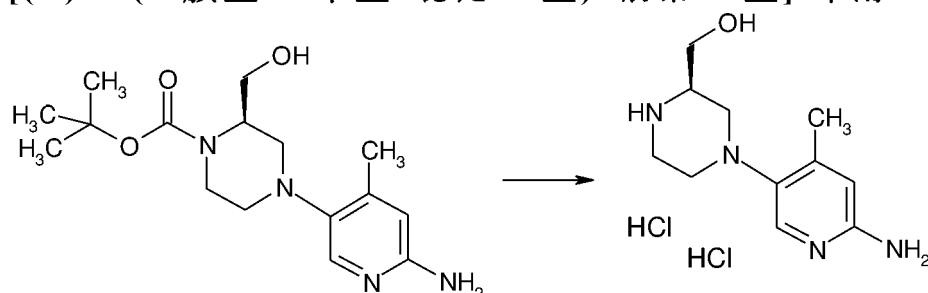
第 61 頁(發明說明書)

甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.67 g, 3.24 mmol)、脛胺鹽酸鹽(1.13 g, 16.2 mmol)及三甲基胺(452 μ l, 3.24 mmol)含於乙醇(10 mL)及水(5 mL)之混合物18小時。在減壓下濃縮反應混合物並藉由逆相層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0146】 產率：1.67 g (86%) R_t (HPLC)：0.66 min (方法3)

【0147】

[(R)-4-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇二鹽酸鹽

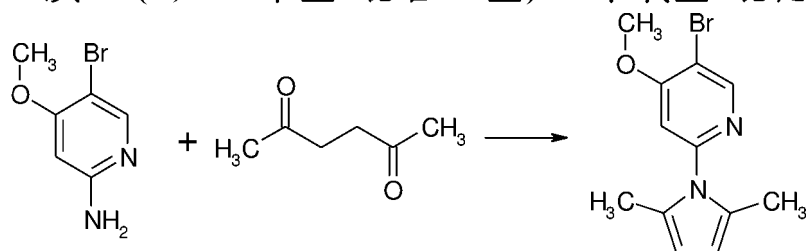


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從(R)-4-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 1.40 mmol)合成標題化合物。

【0148】 產率：412 mg (定量)

【0149】

5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶



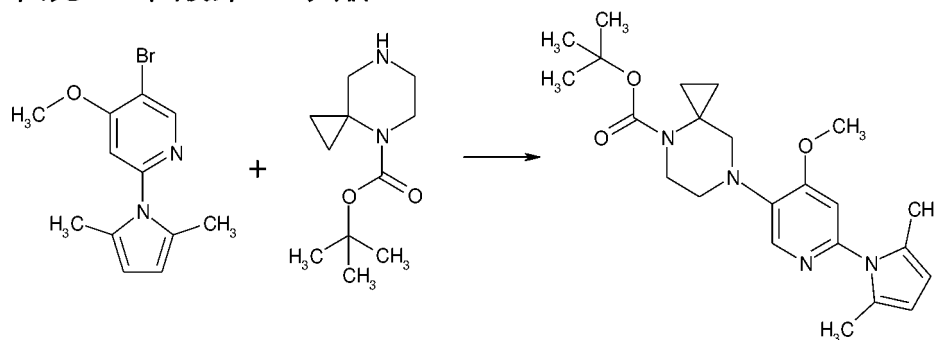
根據針對合成中間體5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶所述之程序從5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基胺(2.00 g, 9.85 mmol)合成標題化合物。

【0150】 產率：2.48 g，(90%) ESI-MS：m/z = 283 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：2.13 min (方法5)

【0151】

7-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯



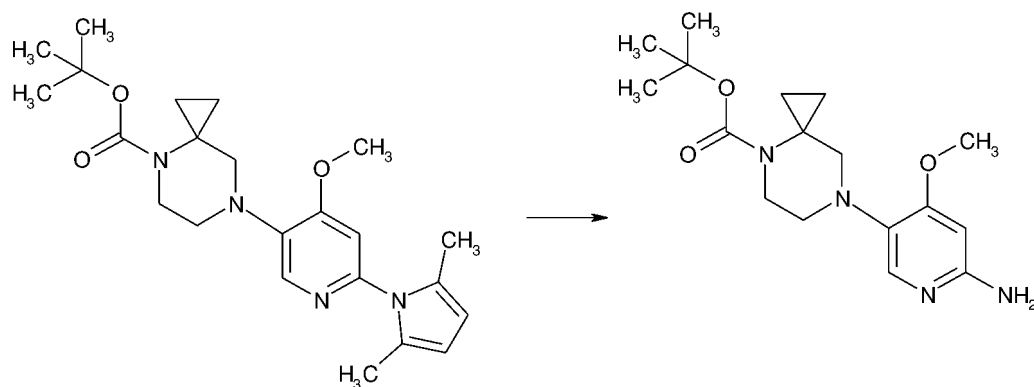
將Cs₂CO₃ (4.35 g，13.3 mmol)及CPhos-G3-甲磺酸環鈀(359 mg，0.45 mmol)添加至5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(1.25 g，4.45 mmol)及4,7-二氮雜-螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯(1.13 g，5.34 mmol)含於1,4-二噁烷(13 mL)。用氮氣使化合物脫氣5分鐘，並在100°C下攪拌18小時。用EtOAc萃取反應混合物，用鹽水洗滌，通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0152】 產率：1.51 g (82%) ESI-MS：m/z = 413 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：2.69 min (方法5)

【0153】

7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯



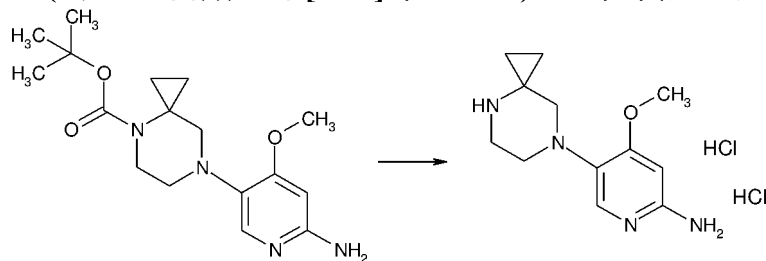
根據針對合成中間體(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯所述之程序從7-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯(1.51 g, 3.66 mmol)合成標題化合物

【0154】 產率：1.07 g (87%) ESI-MS：m/z = 335 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.74 min (方法5)

【0155】

5-(4,7-二氮雜-螺[2.5]辛-7-基)-4-甲氧基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽



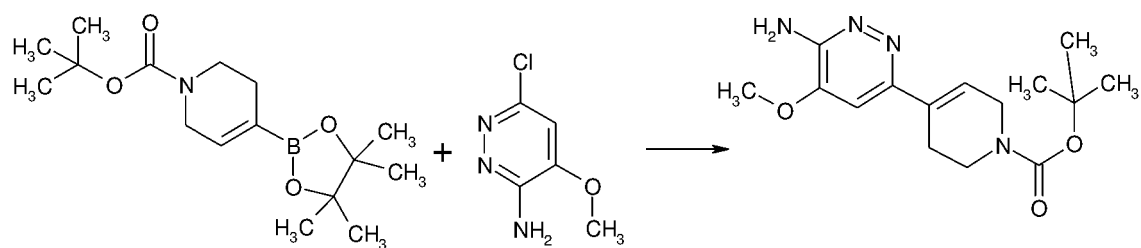
根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁酯(1.07 g, 3.19 mmol)合成標題化合物。

【0156】 產率：1.10 g (定量) ESI-MS：m/z = 235 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.17 min (方法5)

【0157】

4-(6-胺基-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯

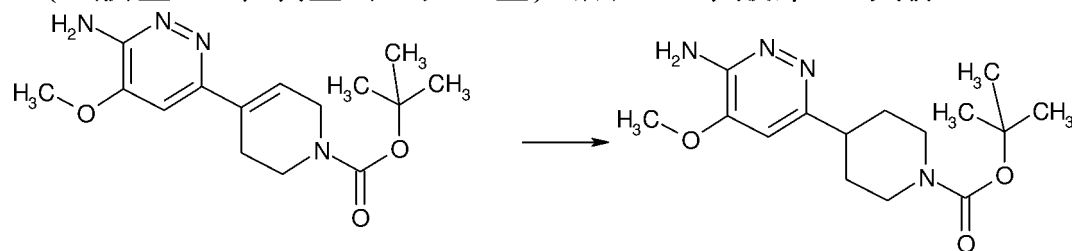


根據針對合成中間體6-胺基-4-甲氧基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.74 g, 5.64 mmol)及6-氯-4-甲氧基-噻嗪-3-基胺(900 mg, 5.64 mmol)合成標題化合物

【0158】產率：787 mg (46%) ESI-MS：m/z = 307 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.59 min (方法5)

【0159】

4-(6-胺基-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

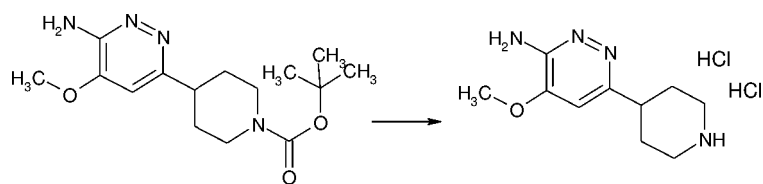


在氫氣下將Pd/C (273 mg, 0.26 mmol)添加至4-(6-胺基-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(785 mg, 2.56 mmol)含於MeOH (10 mL)及乙酸(1mL)。使反應混合物脫氣並接受H₂氣球。過濾反應並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物以獲得標題化合物。

【0160】產率：513 mg (65%) ESI-MS：m/z = 309 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.54 min (方法5)

【0161】

4-甲氧基-6-哌啶-4-基-噻嗪-3-基胺二鹽酸鹽

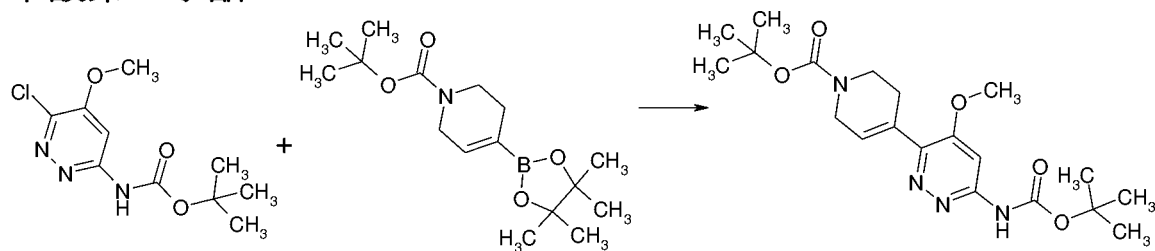


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從4-(6-胺基-5-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(510 mg, 1.65 mmol)合成標題化合物。

【0162】產率：514 mg (定量) ESI-MS： $m/z = 209 (M+H)^+$
 R_t (HPLC)：0.14 min (方法5)

【0163】

4-(6-{{(第三丁氧基)羰基}胺基}-4-甲氧基噁嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

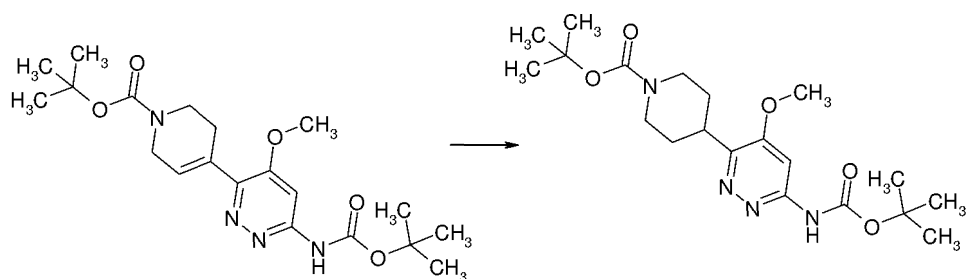


根據針對合成中間體6-胺基-4-甲氧基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.76 g, 20 mmol)及N-(6-氯-5-甲氧基噁嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(4.00 g, 20 mmol)合成標題化合物。

【0164】產率：4.56 g (59%)

【0165】

4-(6-{{(第三丁氧基)羰基}胺基}-4-甲氧基噁嗪-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

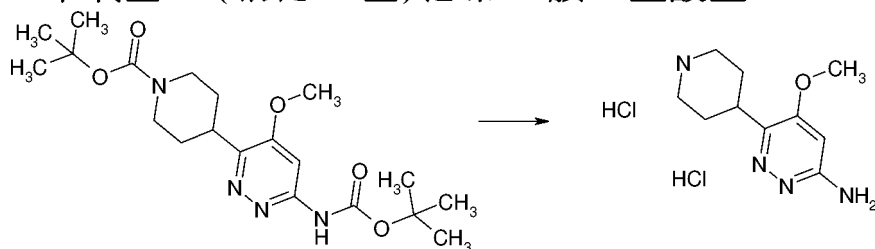


在氬氣氛下將Pd/C (1.18 g, 1.11 mmol)添加至4-(6-[[第三丁氧基]胺基]-4-甲氧基噻嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.50 g, 3.69 mmol)含於MeOH (15 mL)。使反應混合物脫氣並在30°C下接受H₂氣球過夜。用Pd/C (0.3 g)處理混合物並在30°C下攪拌3小時。過濾反應並在減壓下濃縮。

【0166】 產率：1.42 g (94%)

【0167】

5-甲氧基-6-(吡啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽

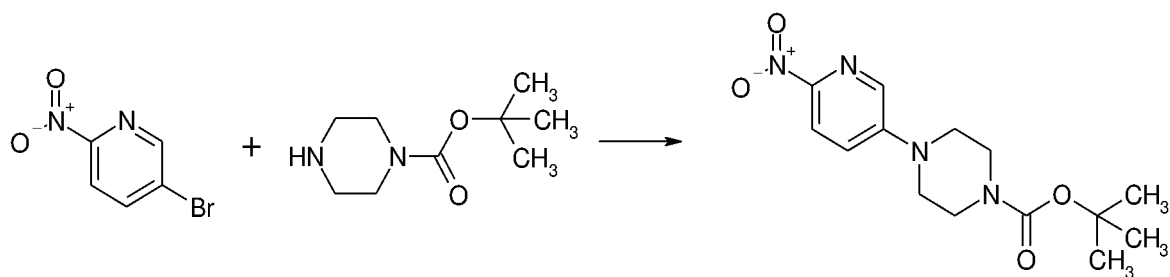


根據針對合成4-甲氧基-5-吡啶-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從4-(6-[[第三丁氧基]胺基]-4-甲氧基噻嗪-3-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.42 g, 3.48 mmol)合成標題化合物。

【0168】 產率：0.99 g (定量)

【0169】

4-(6-硝基-吡啶-3-基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯

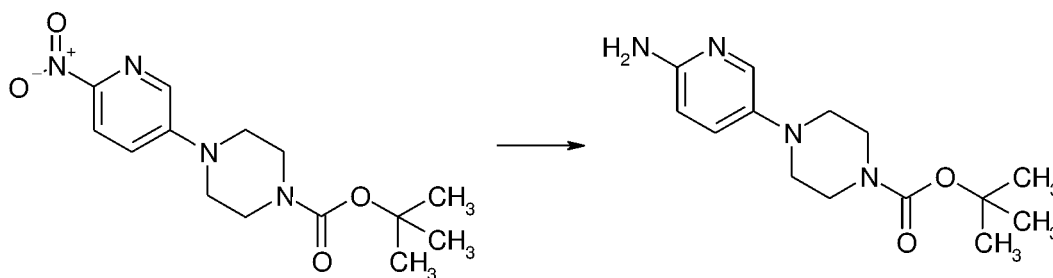


在120°C下攪拌5-溴-2-硝基-吡啶(5.00 g, 24.63 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(13.7 g, 73.9 mmol)含於NMP (50 mL)3小時。將反應混合物倒入至水中。過濾沉澱物，用水洗滌並乾燥以獲得標題化合物。

【0170】 產率：6.80 g (90%)

【0171】

4-(6-氨基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

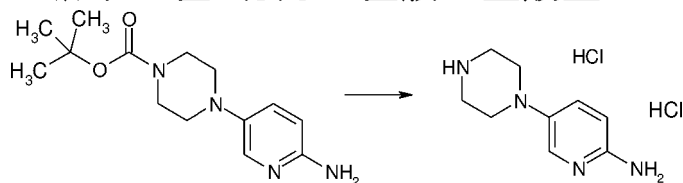


將4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g, 65.9 mmol)及Pd/C (200 mg)含於乙醇在H₂氣球下攪拌3小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。

【0172】 產率：1.90 g (定量)

【0173】

5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽

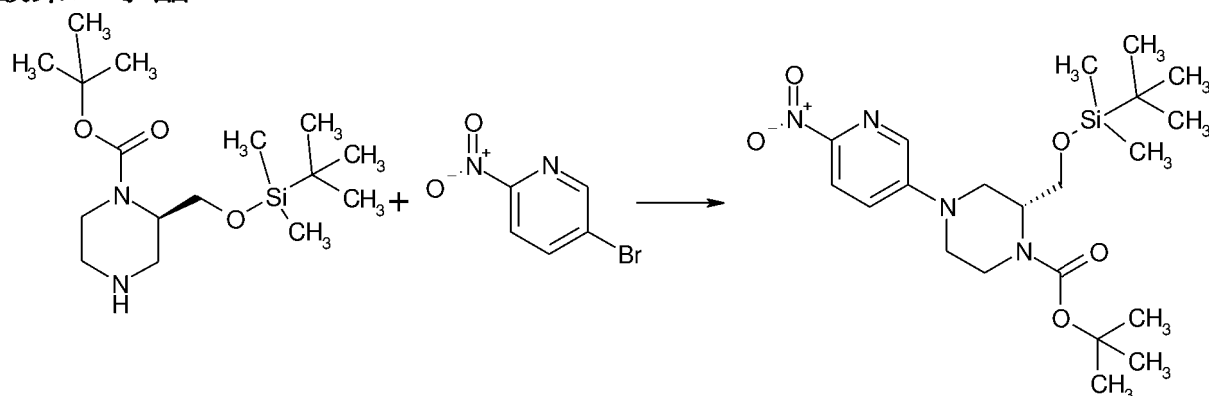


在室溫下攪拌4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.50 g, 8.98 mmol)含於DCM (30 mL)及4M HCl含於1,4-二噁烷(11.2 mL, 44.9 mmol)16小時。過濾反應混合物並用乙醚洗滌以獲得標題化合物。

【0174】 產率：2.23 g (99%)

【0175】

(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

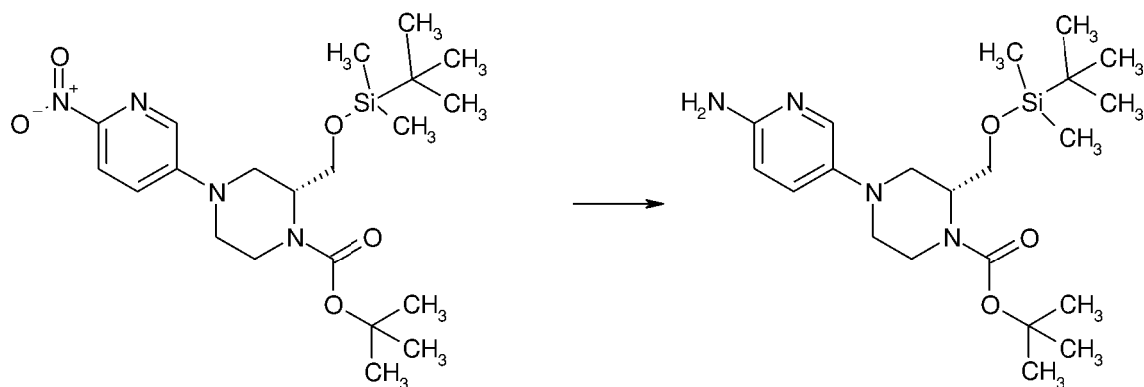


將 Cs_2CO_3 (4.44 g, 13.6 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (208 mg, 0.23 mmol)及Xantphos (263 mg, 0.45 mmol)添加至(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.50 g, 4.54 mmol)及5-溴-2-硝基吡啶(1.00 g, 4.93 mmol)含於1,4-二噁烷(12 mL)。在100°C下攪拌反應混合物24小時，通過Celite®過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0176】 產率：1.35 g (66%) ESI-MS：m/z = 453 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：1.31 min (方法1)

【0177】

(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

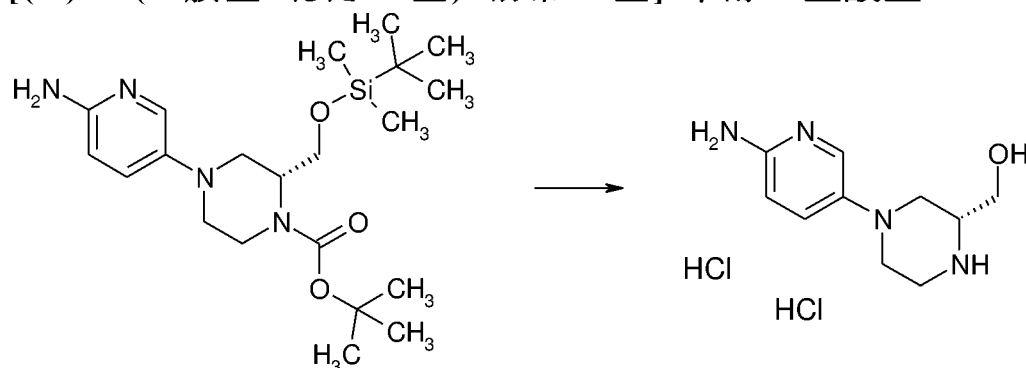


將(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.35 g, 2.98 mmol)及Pd/C (317 mg, 0.15 mmol)含於甲醇(20 mL)在H₂氣球下攪拌24小時。通過Celite®過濾反應混合物，用甲醇洗滌，並在減壓下濃縮濾液。

【0178】 產率：1.26 g (定量)

【0179】

[(R)-4-(6-氨基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇二鹽酸鹽

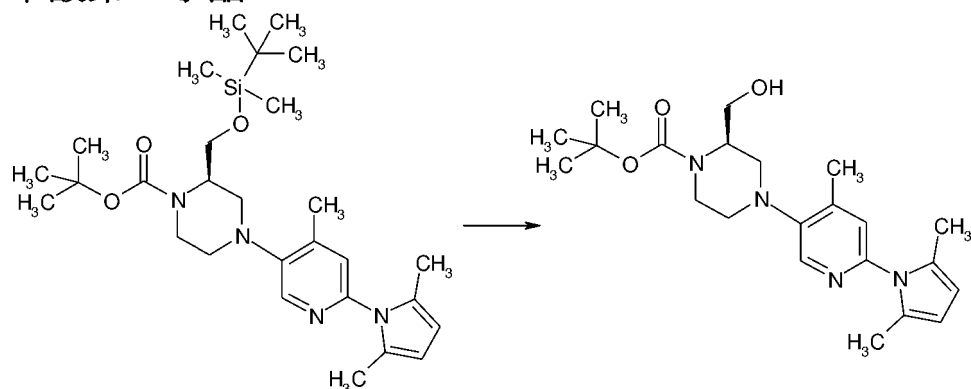


在室溫下攪拌(R)-4-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.26 g, 2.98 mmol)含於DCM (10 mL)及4M HCl含於1,4-二噁烷(7.5 mL, 30.0 mmol)1小時。在減壓下濃縮反應混合物，在乙醚中形成漿液，過濾並用乙醚洗滌以獲得標題化合物。

【0180】 產率：838 mg (定量)

【0181】

(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

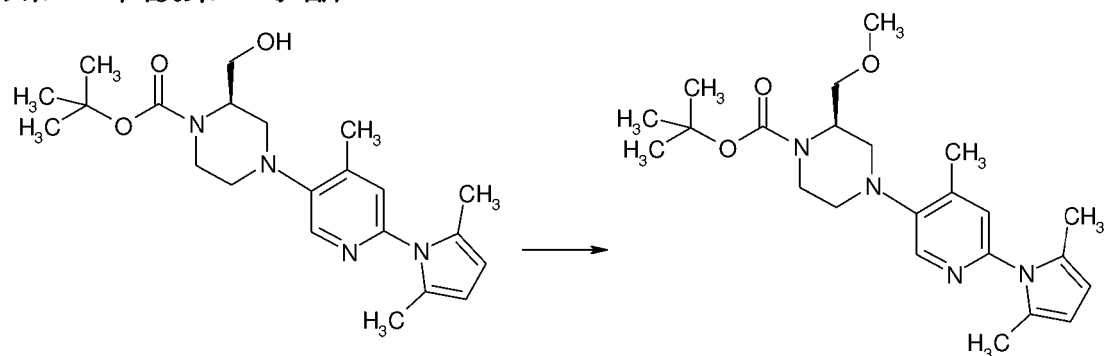


將氟化四丁基銨(16.1 mL, 16.1 mmol)添加至(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.56 g, 16.1 mmol)含於THF(100 mL), 並在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0182】 產率 : 6.10 g (91%) ESI-MS : $m/z = 417 (M+H)^+$
 R_t (HPLC) : 0.98 min (方法1)

【0183】

(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



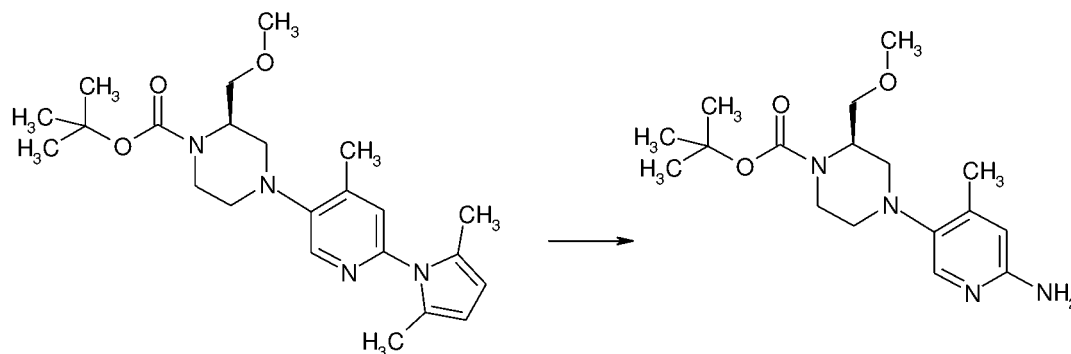
將60% NaH (230 mg, 5.76 mmol)添加至(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g, 4.80

mmol)及甲基碘(915 mg, 7.20 mmol)含於DMA (15 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時並用水淬滅。用EtOAc萃取混合物三次，用鹽水洗滌經合併之有機層，通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0184】 產率：1.80 g (87%) ESI-MS：m/z = 431 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：1.12 min (方法1)

【0185】

(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

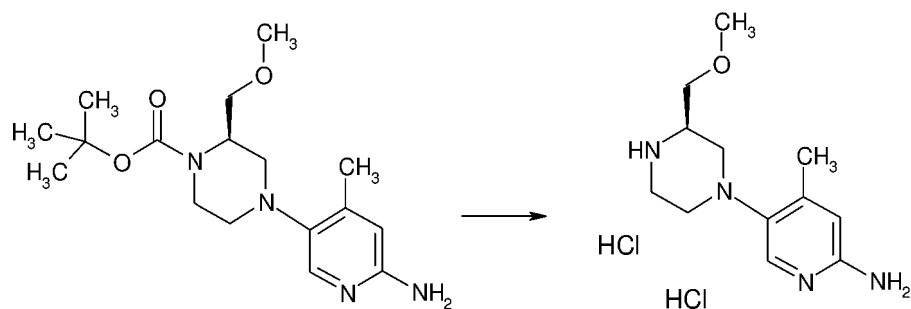


根據針對合成中間體(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯所述之程序從(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.80 g, 4.18 mmol)合成標題化合物

【0186】 產率：1.07 g (87%) ESI-MS：m/z = 353 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.44 min (方法1)

【0187】

5-((R)-3-甲氧基甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽

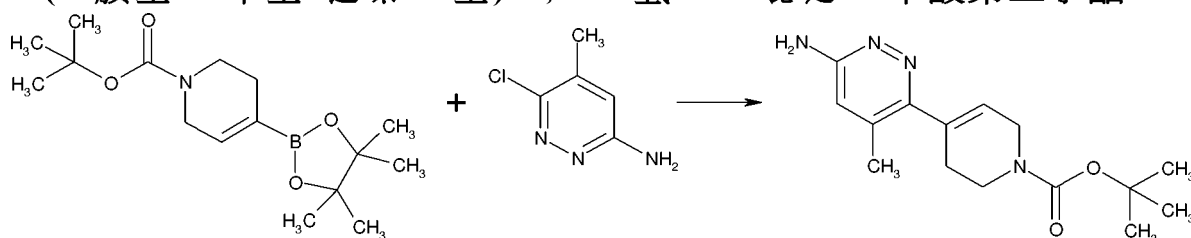


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從(R)-4-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(440 mg, 1.25 mmol)合成標題化合物。

【0188】 產率：406 mg (定量)

【0189】

4-(6-氨基-4-甲基-噻嗪-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯



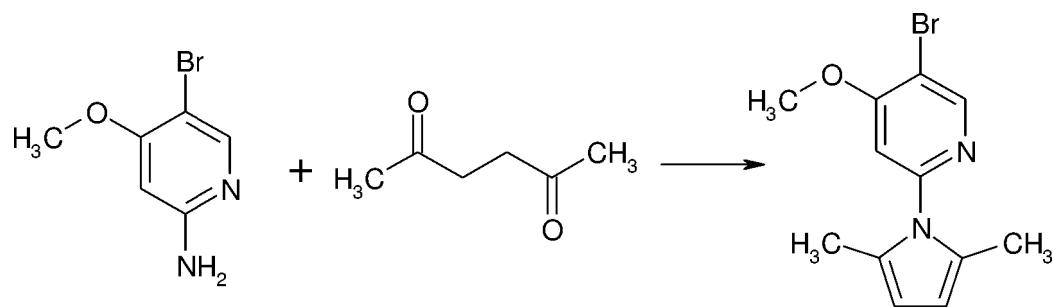
根據針對合成中間體6-氨基-4-甲基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(538 mg, 1.74 mmol)及6-氯-5-甲基-噻嗪-3-基胺(250 mg, 1.74 mmol)合成標題化合物。

【0190】 產率：326 mg (65%) ESI-MS：m/z = 292 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.51 min (方法5)

【0191】

4-(6-氨基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



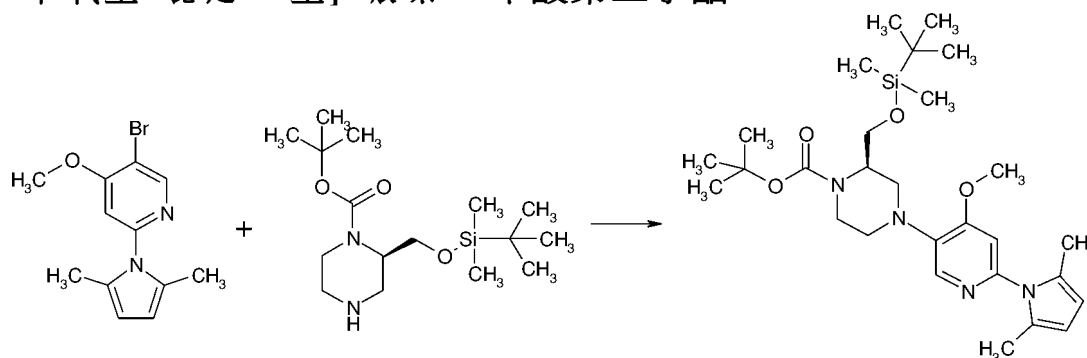
根據針對合成中間體5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶所述之程序從5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基胺(10.6 g, 52.1 mmol)合成標題化合物。

【0196】 產率：14.0 g (96%) ESI-MS：m/z = 283 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.93 min (方法3)

【0197】

(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



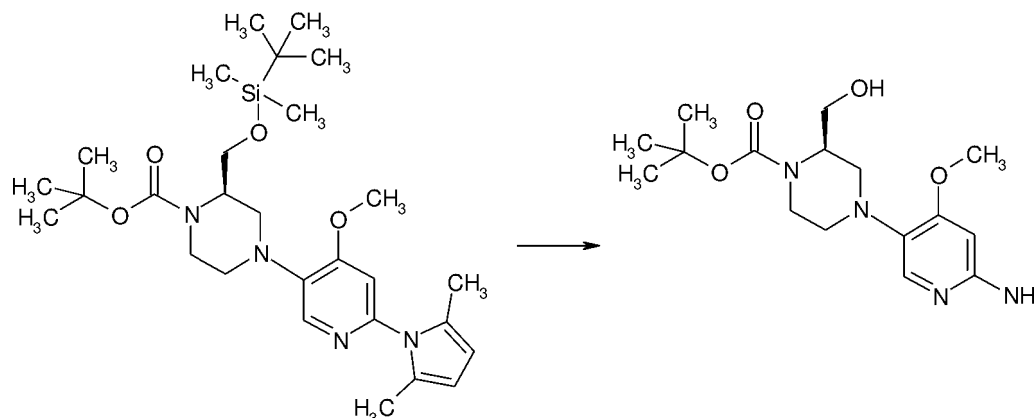
將第三丁醇鈉(1.27 g, 13.2 mmol)及CPhos-G3-甲磺酸環鈀(178 mg, 0.22 mmol)添加至5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(1.24 g, 4.41 mmol)及(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.46 g, 4.41 mmol)含於1,4-二噁烷(13 mL)。用氫氣使化合物脫氣5分鐘，並在100°C下攪拌4小時。通過矽膠墊片過濾反應混合物並用EtOAc洗脫。在減壓下濃縮濾液並藉由逆相管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0198】 產率：1.68 g (72%) ESI-MS：m/z = 531 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：1.43 min

【0199】

(R)-4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

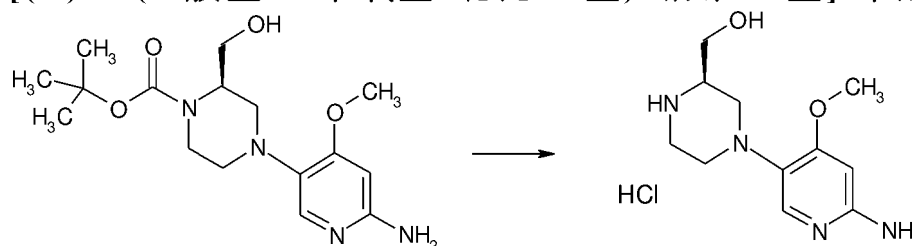


在80℃下攪拌(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.68 g, 3.17 mmol)、羥胺鹽酸鹽(1.10 g, 15.8 mmol)及三甲基胺(320 μl, 3.24 mmol)含於乙醇(6 mL)及水(3 mL)18小時。再次添加羥胺鹽酸鹽(440 mg, 6.33 mmol)並在80℃下攪拌。在減壓下濃縮反應混合物並藉由逆相管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0200】 產率：620 mg (58%)

【0201】

[(R)-4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽



根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所

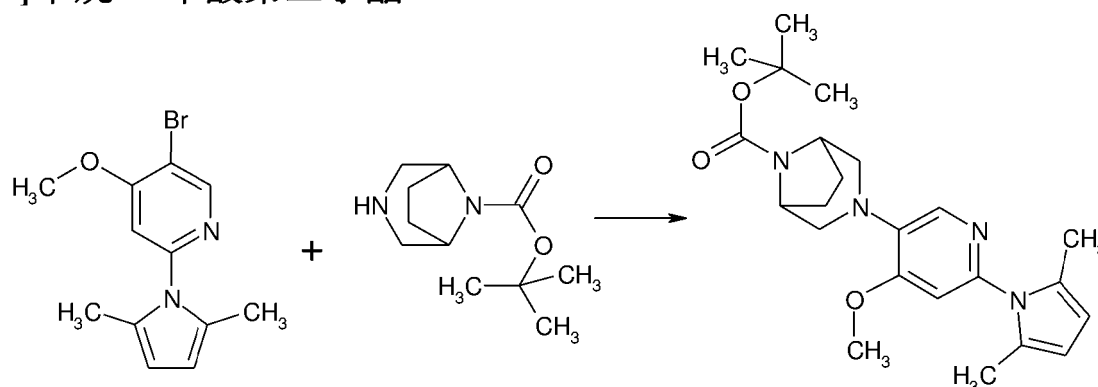
述之程序從(R)-4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(620 mg, 1.83 mmol)合成標題化合物。

【0202】 產率：503 mg (定量)

【0203】

3-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-3,8-二氮雜-雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



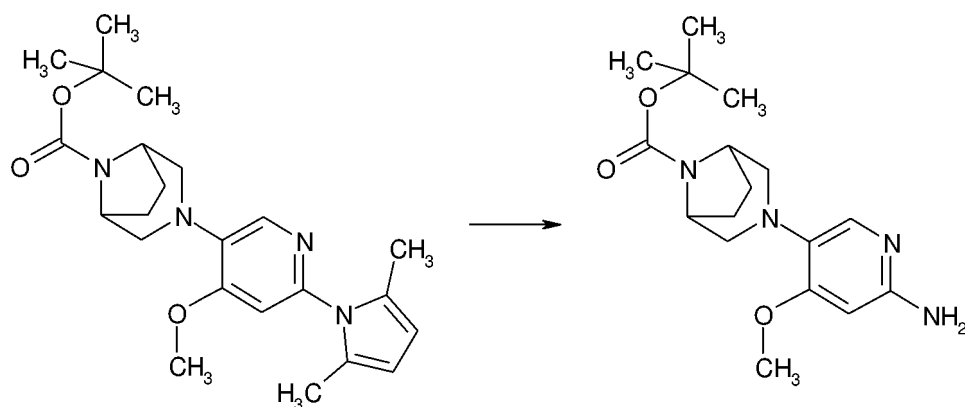
將第三丁醇鈉(3.48 g, 10.7 mmol)及CPhos-G3-甲磺酸環鈀(287 mg, 0.36 mmol)添加至5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(1.00 g, 3.56 mmol)及3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(830 mg, 3.91 mmol)含於1,4-二噁烷(13 mL)。用氮氣使化合物脫氣5分鐘，並在80°C下攪拌18小時。用EtOAc萃取反應混合物，用鹽水洗滌，通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0204】 產率：760 mg (52%) ESI-MS：m/z = 412 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：1.23 min (方法1)

【0205】

3-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



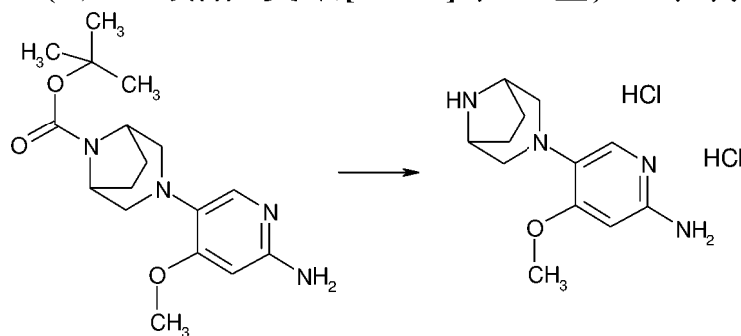
根據針對合成中間體4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯所述之程序從3-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(760 mg, 1.84 mmol)合成標題化合物。

【0206】 產率：330 mg (54%) ESI-MS : $m/z = 335 (M+H)^+$

R_t (HPLC) : 1.75 min (方法6)

【0207】

5-(3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-4-甲氧基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽

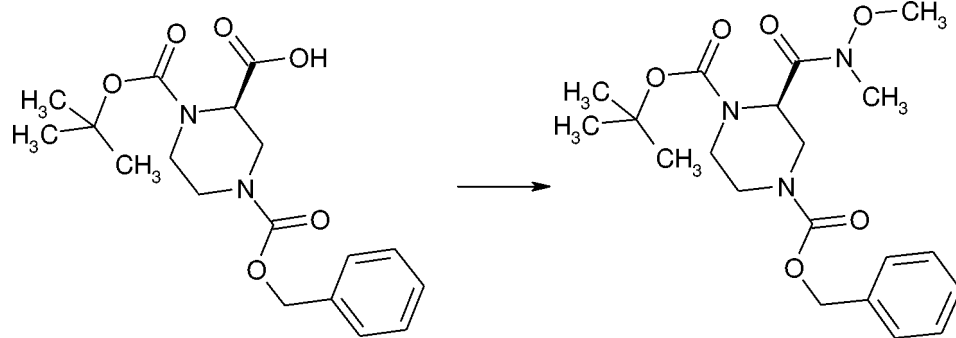


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從3-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(330 mg, 0.99 mmol)合成標題化合物。

【0208】 產率：330 mg (定量) ESI-MS : $m/z = 235 (M+H)^+$

R_t (HPLC) : 0.15 min (方法5)

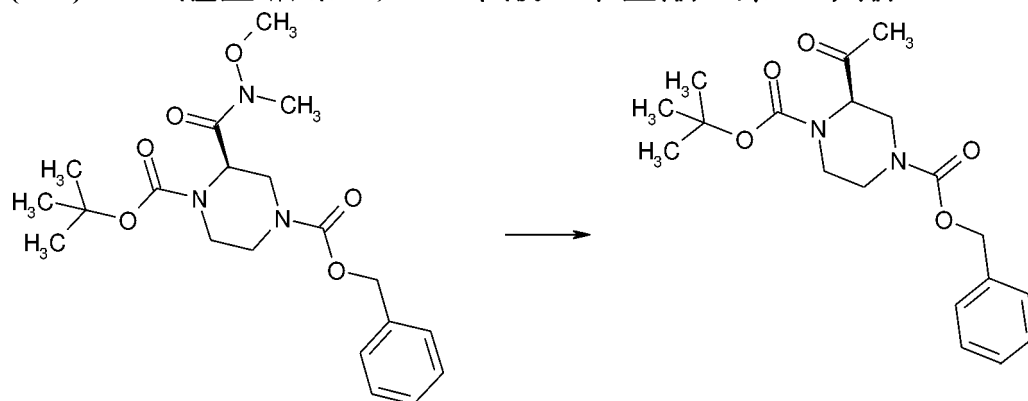
【0209】

(2R)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯

在室溫下攪拌(2R)-4-[(苄基氧基)羰基]-1-[(第三丁氧基)羰基]哌嗪-2-甲酸(4.00 g, 11.0 mmol)、DIPEA (5.1 mL, 27.4 mmol)、HATU (5.01 g, 13.2 mmol)及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(1.29 g, 13.2 mmol)含於DMA (40 mL) 3天。用EtOAc稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。通過MgSO₄乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0210】 產率：4.44 g (99%) ESI-MS：m/z = 408 (M+H)⁺

【0211】

(2R)-2-乙醯基哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯

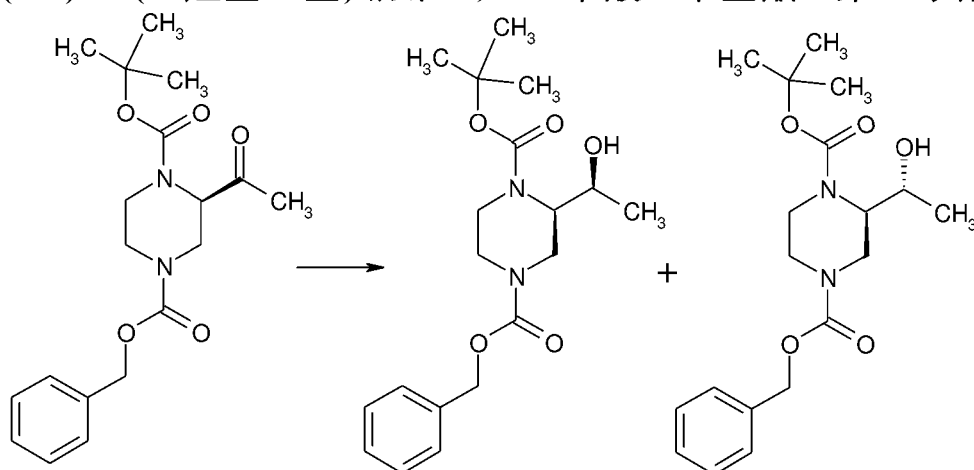
將甲基溴化鎂(5.40 mL, 16.20 mmol)滴加至(2R)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯(4.40 g, 10.80 mmol)含於THF (25 mL)之-20℃冷卻混合物並在-20℃下攪拌30分鐘。用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物，用EtOAc稀釋，並用水 + 1N HCl及鹽水洗

滌。通過MgSO₄乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由層析純化殘餘物以獲得所需產物。藉由對掌性層析分離進行進一步純化以獲得純R對映異構體。

【0212】 產率：2.38 g (61%)

【0213】

(2R)-2-(1-羥基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯

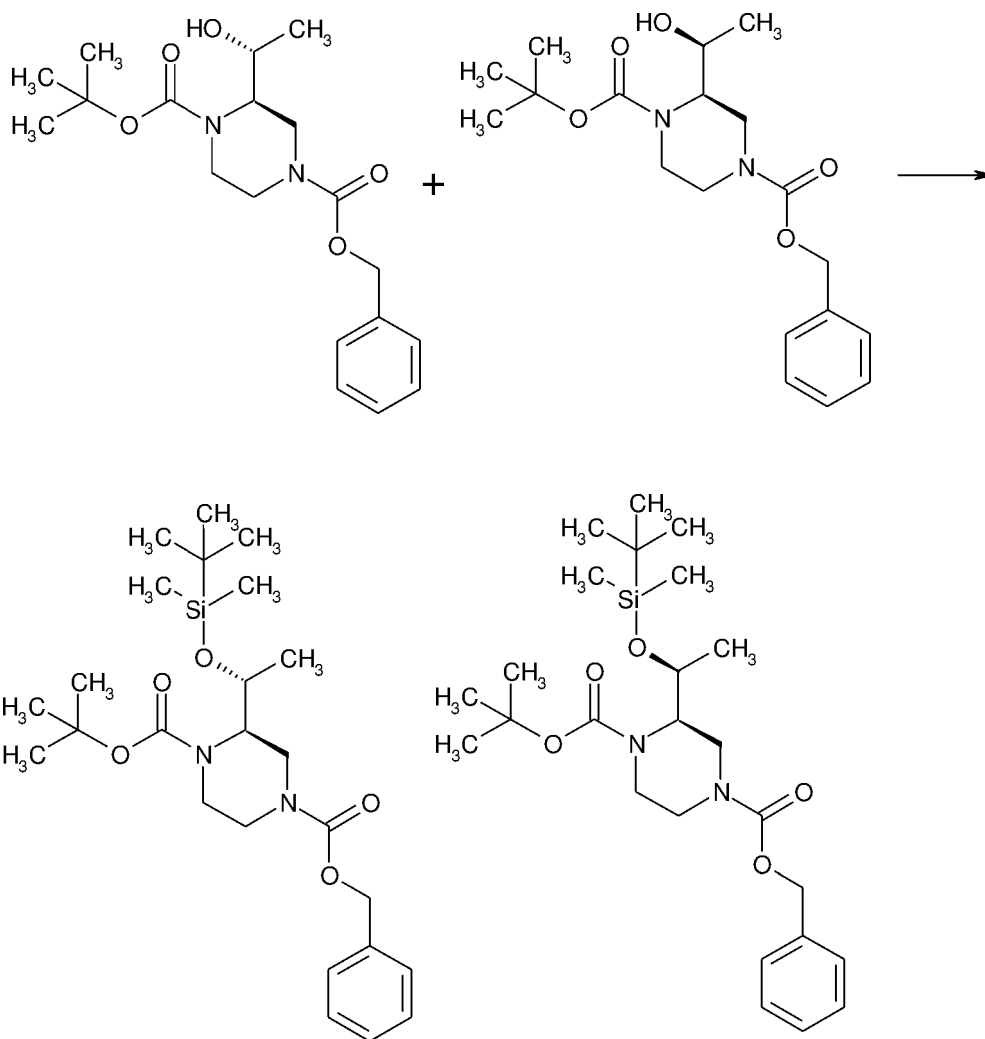


將硼氫化鈉(0.36 g, 9.52 mmol)添加至(2R)-2-乙醯基哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯(2.30 g, 6.35 mmol)含於甲醇(100 mL)。在攪拌反應混合物30分鐘後，在減壓下移除溶劑。藉由二氧化矽層析純化殘餘物。

【0214】 產率：2.10 g (91%)

【0215】

(2R)-2-{1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基}哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯

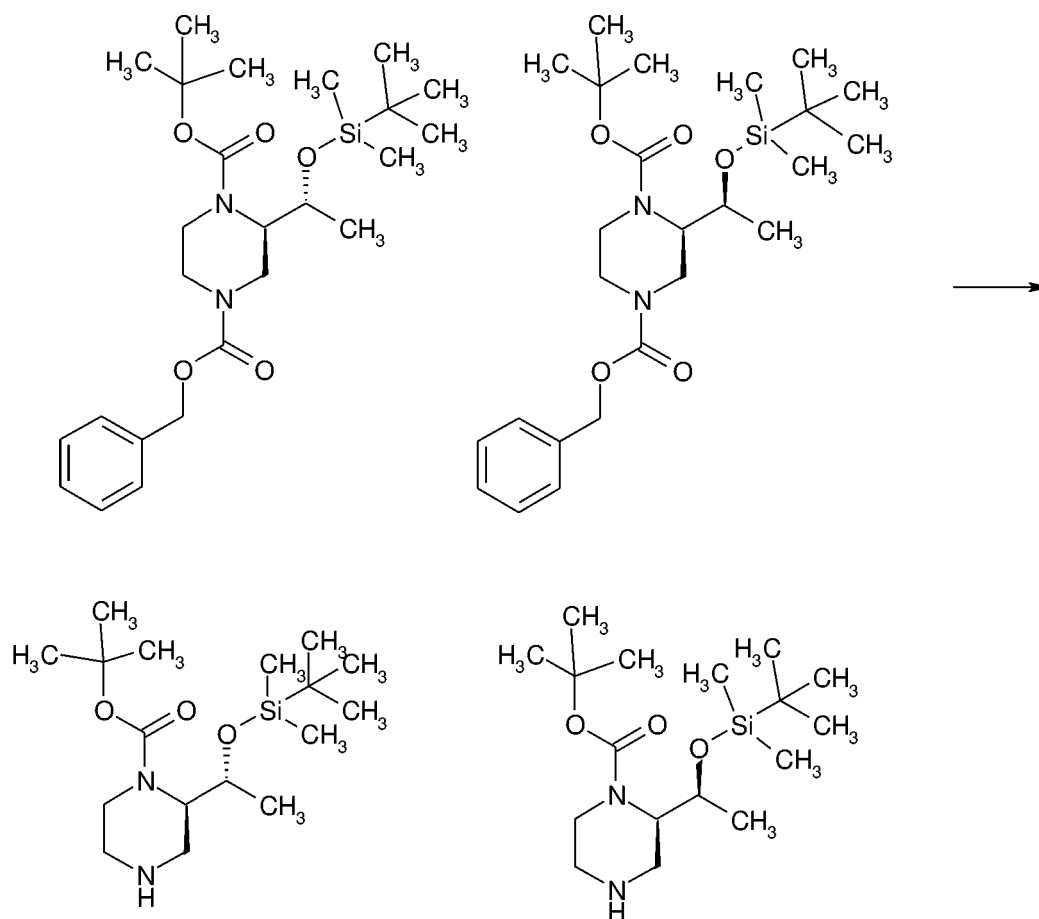


將第三丁基(氯)二甲基矽烷(1.30 g, 8.64 mmol)添加至(2R)-2-(1-羥基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯(2.10 g, 5.76 mmol)及咪唑(1.18 g, 17.29 mmol)含於二氯甲烷(15 mL)。攪拌反應混合物過夜。在添加水(10 mL)後，用二氯甲烷(2 x 25 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層。乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物。

【0216】 產率：2.75 g (99.7%)

【0217】

(2R)-2-{1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯

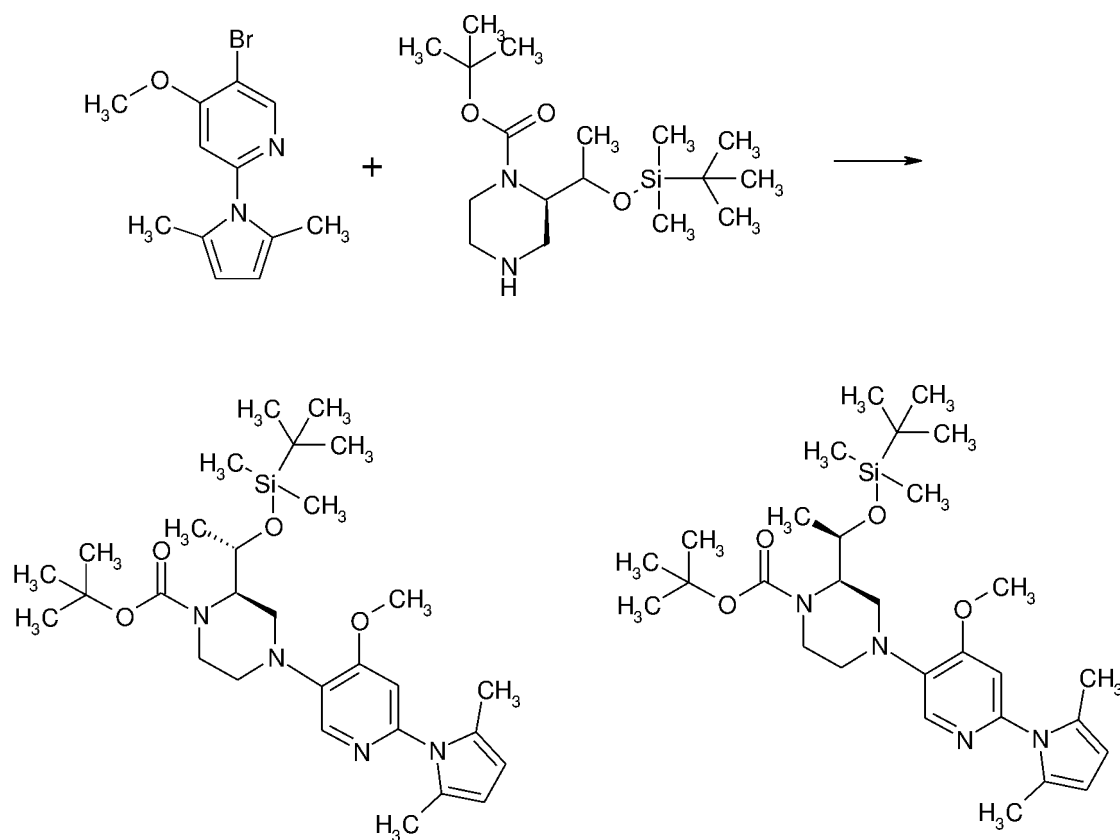


在室溫下在氫氣氛(氣球)下攪拌(2R)-2-{1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)-氧基]乙基}哌嗪-1,4-二甲酸4-苄基酯1-第三丁酯(2.75 g, 5.75 mmol)及Pd/C (0.20 g)含於乙醇(50 mL)2小時。在藉由通過Celite®過濾移除催化劑後，在減壓下移除溶劑。通過二氧化矽過濾殘餘物，用10% MeOH/二氯甲烷洗脫。

【0218】 產率：1.89 g (96%)

【0219】

(2R)-2-{1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基}-4-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



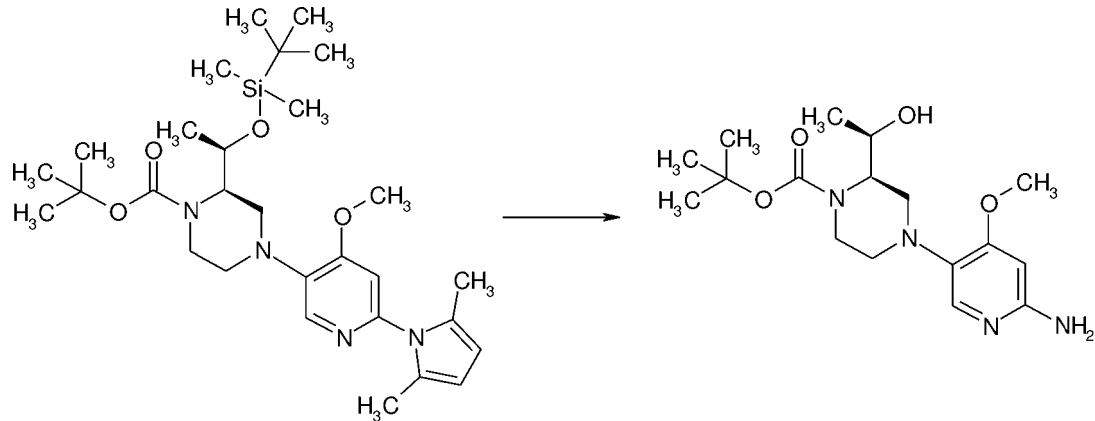
將CPhos-G3-甲磺酸環鈣(0.22 g)及第三丁醇鈉(1.58 g, 16.5 mmol)添加至(2R)-2-{1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.89 g, 5.49 mmol)及5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(1.54 g, 5.49 mmol)含於1,4-二噁烷(20 mL)，並用氮氣噴射反應混合物。在100°C下攪拌反應混合物10小時。通過二氧化矽墊片過濾反應混合物，用EtOAc洗脫並濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物兩次以獲得標題化合物。

【0220】 產率：

(2R)-2-[(1S)-1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基]-4-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯：0.57 g (19%)及(2R)-2-[(1R)-1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基]-4-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯：0.78 g (26%)

【0221】

(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-[(1R)-1-羥基乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

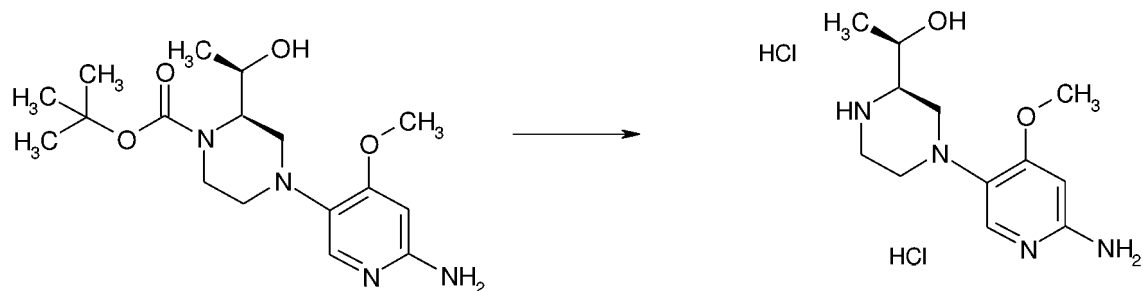


將(2R)-2-[(1R)-1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基]-4-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.87 g, 1.60 mmol)、羥胺鹽酸鹽(0.56 g, 7.99 mmol)及三甲基胺(0.22 mL, 1.60 mmol)含於8 mL乙醇及4 mL水在80°C下加熱42小時。添加額外量之羥胺鹽酸鹽(0.22 g, 3.19 mmol)並在80°C下攪拌反應混合物過夜。在減壓下濃縮反應混合物，溶於二氯甲烷中並過濾。藉由二氧化矽層析純化所需化合物

【0222】 產率：0.20 g (36%)，

【0223】

(1R)-1-[(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-2-基]乙-1-醇二鹽酸鹽

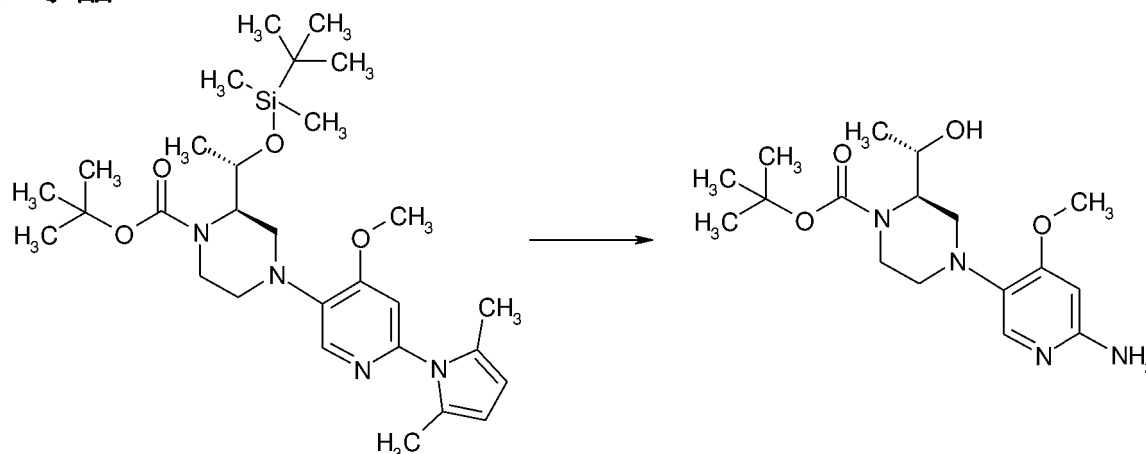


將4N HCl含於二噁烷(0.71 mL, 2.84 mmol)添加至(2R)-4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-[(1R)-1-羥基乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.20 g, 0.57 mmol)含於5 mL二氯甲烷並在室溫下攪拌2小時。添加額外1 mL之4N HCl含於二噁烷並在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物無需進一步純化即可使用。

【0224】 產率：0.18 g (定量)

【0225】

(2R)-4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-羥基乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

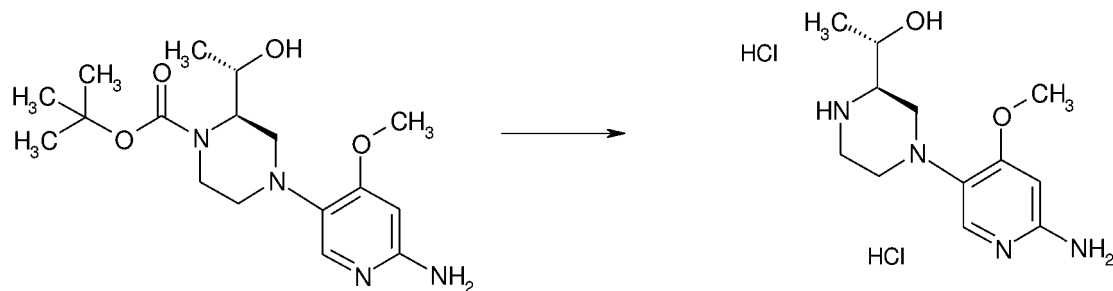


將(2R)-2-[(1S)-1-[(第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基]乙基]-4-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.57 g, 1.04 mmol)、羥胺鹽酸鹽(0.36 g, 5.21 mmol)及三甲基胺(0.15 mL, 1.04 mmol)含於4 mL乙醇及2 mL水在80°C下加熱42小時。添加額外量之羥胺鹽酸鹽(0.15 g, 2.09 mmol)並在80°C下攪拌反應混合物過夜。在減壓下濃縮反應混合物，溶於二氯甲烷中並過濾。藉由二氧化矽層析純化所需化合物並藉由HPLC再純化

【0226】 產率：0.12 g (33%)，

【0227】

**(1S)-1-[(2R)-4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-2-基]乙-1-醇二鹽
酸鹽**



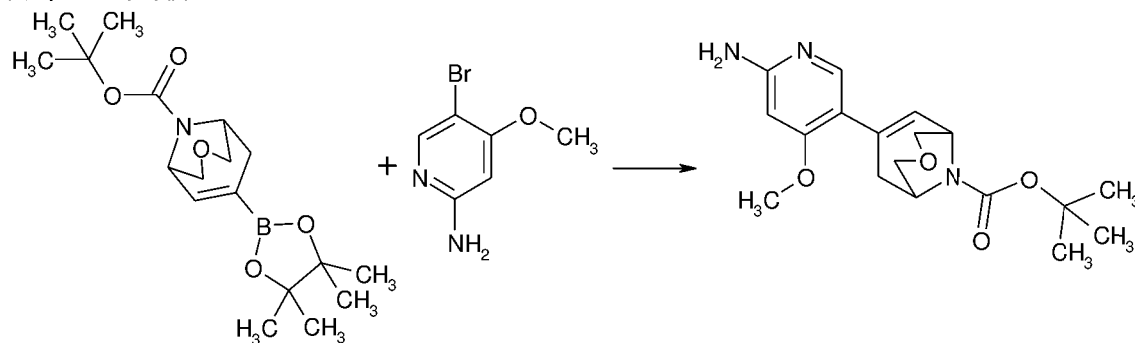
將4N HCl含於二噁烷(0.50 mL, 2.00 mmol)添加至(2R)-4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-羥基乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.34 mmol)含於1 mL二氯甲烷並在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物無需進一步純化即可使用。

【0228】 產率：定量

【0229】

7-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-烯-

9-甲酸第三丁酯



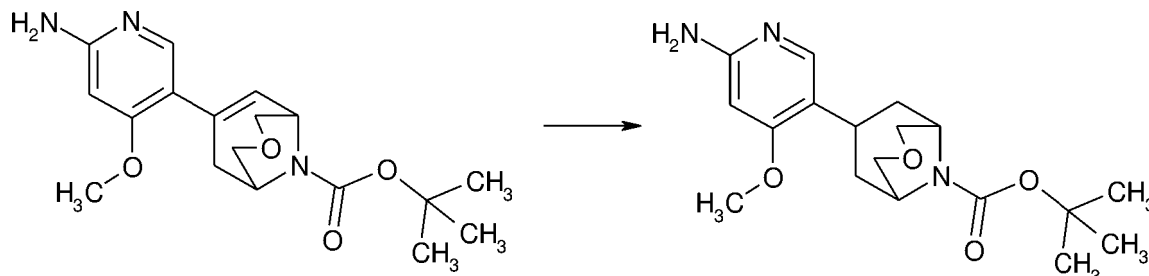
根據針對合成中間體6-氨基-4-甲基-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯所述之程序從5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基胺(202 mg, 1.00 mmol)及7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-烯-9-甲酸第三丁酯(350 mg, 1.00 mmol)合成標題化合物。

【0230】 產率：220 mg (64%) ESI-MS : m/z = 348 (M+H)⁺

R_t (HPLC) : 1.52 min (方法2)

【0231】

7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯



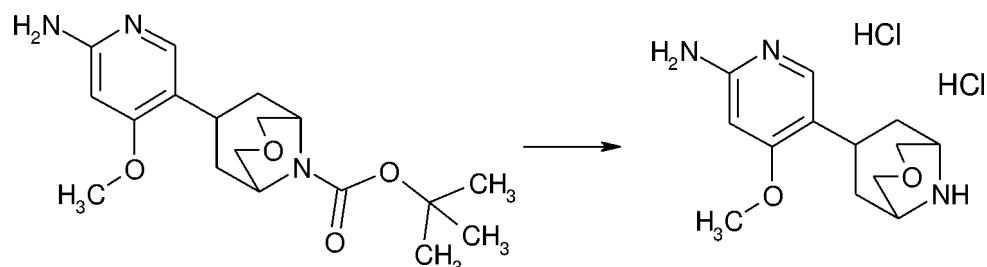
在氫氣下將Pd/C (67.0 mg, 0.06 mmol)添加至7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-烯-9-甲酸第三丁酯(220 mg, 0.63 mmol)含於EtOAc (10 mL)。使反應混合物脫氣，置於H₂氣球下並在50 °C下攪拌18小時。通過Celite®過濾反應，在減壓下濃縮並藉由矽膠管柱層析純化以獲得標題化合物。

【0232】 產率 : 145 mg (66%) ESI-MS : m/z = 350 (M+H)⁺

R_t (HPLC) : 1.60 min (方法2)

【0233】

4-甲氧基-5-(3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-7-基)-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽



根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬

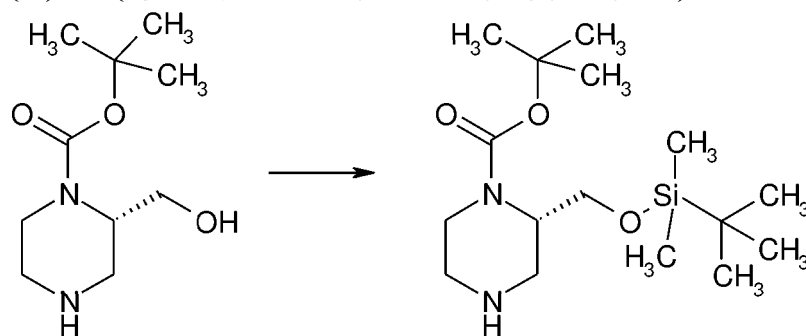
烷-9-甲酸第三丁酯(145 mg, 0.41 mmol)合成標題化合物。

【0234】 產率：133 mg (定量) ESI-MS：m/z = 250 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.15 min (方法5)

【0235】

(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

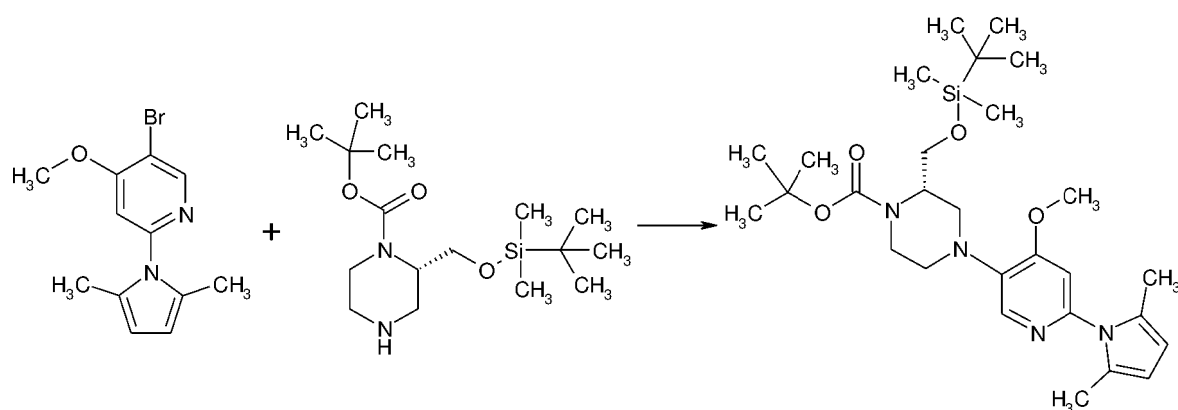


將第三丁基-氯-二甲基-矽烷(2.09 g, 13.9 mmol)及咪唑(1.89 g, 27.7 mmol)添加至(S)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g, 9.25 mmol)含於DMA (10 mL)，並在室溫下攪拌反應混合物24小時。用NH₄Cl-溶液稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，通過Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0236】 產率：2.80 g (92%)

【0237】

(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

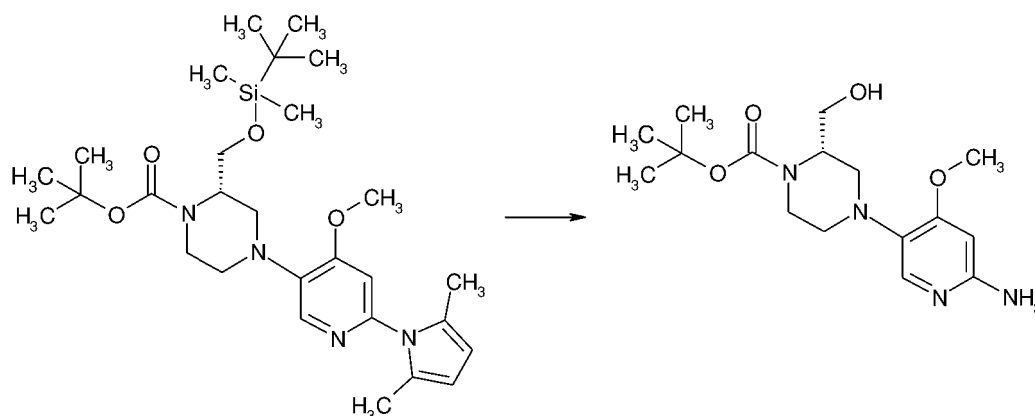


根據針對合成中間體3-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯所述之程序從5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶(3.25 g, 11.6 mmol)及(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.82 g, 11.6 mmol)合成標題化合物。

【0238】產率：4.94 g (73%) ESI-MS： $m/z = 531 (M+H)^+$
 R_t (HPLC)：1.49 min (方法3)

【0239】

(S)-4-(6-氨基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



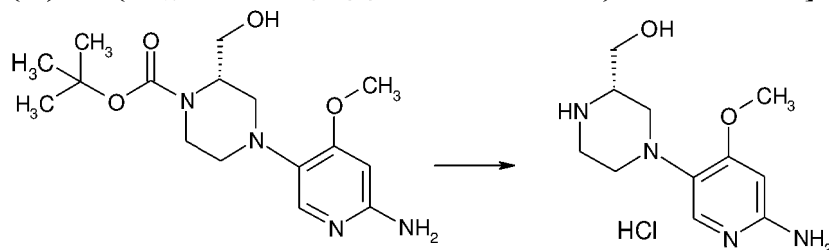
在80°C下攪拌(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(11.9 g, 22.4 mmol)、羥胺鹽酸鹽(3.89 g, 56.0 mmol)及三甲基胺(7.8 mL, 56.0

mmol)含於乙醇(30 mL)及水(15 mL) 18小時。在減壓下濃縮反應混合物並藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0240】 產率：2.57 g (68%)

【0241】

(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽

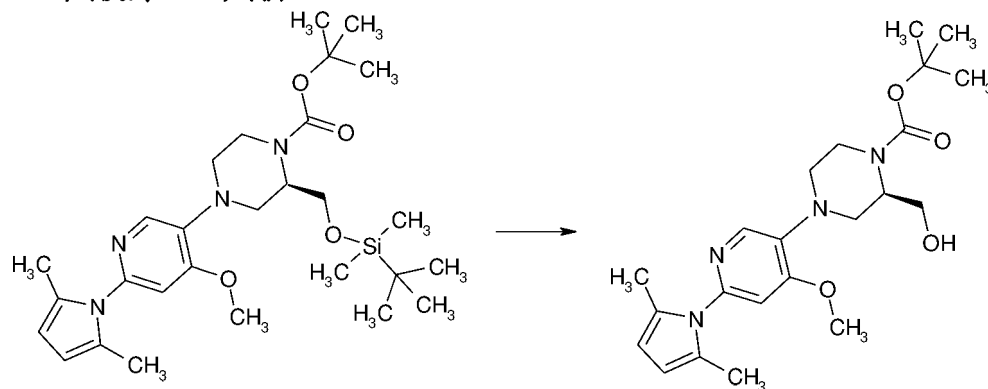


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽所述之程序從(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(264 mg, 0.58 mmol)合成標題化合物。

【0242】 產率：160 mg (定量)

【0243】

(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



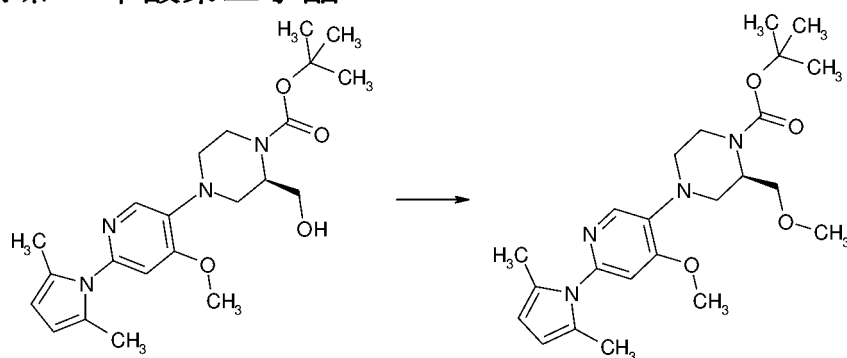
將TBAF (1M含於THF, 16.1 mL, 16.1 mmol)添加至(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.56 g, 16.1 mmol)含於THF (100 mL)。在室

溫下攪拌反應混合物2.5小時。在減壓下濃縮反應混合物並藉由層析純化殘餘物以獲得標題產物。

【0244】 產率：180 mg (87%)

【0245】

(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



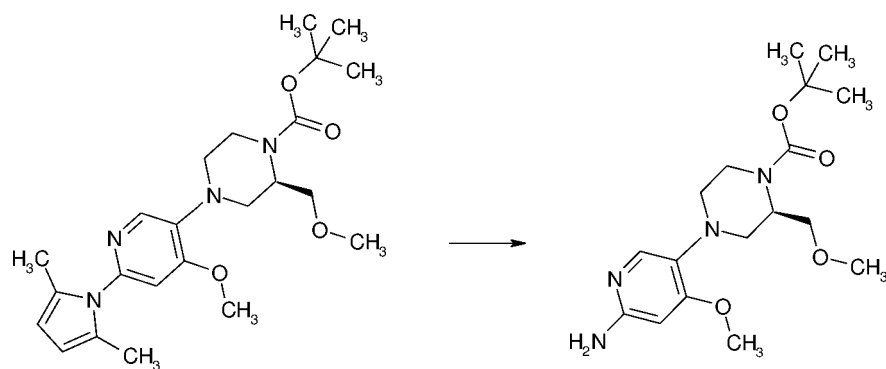
將NaH (60%，230 mg，9.58 mmol)添加至(R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-2-羥基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，4.80 mmol)及MeI (401 μ L，7.20 mmol)含於DMA (20mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加水並用EtOAc萃取反應混合物(3次)。用鹽水洗滌經合併之有機層，通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由正相層析純化殘餘物。

【0246】 產率：1.8 g (87%) ESI-MS：m/z = 431 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：1.11 min (方法1)

【0247】

(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

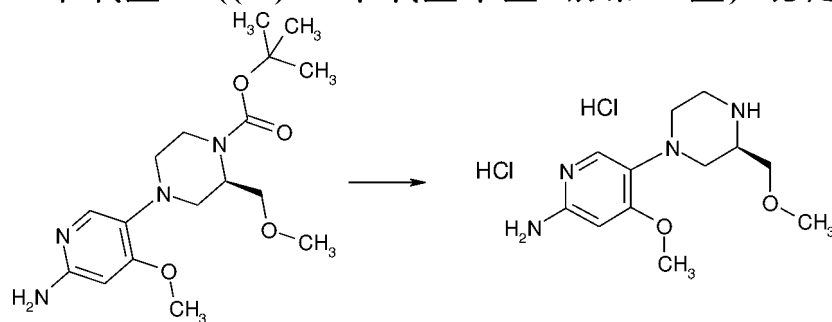


在 80 °C 下攪拌 (R)-4-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-4-甲氧基-吡啶-3-基]-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (1.8 g, 4.18 mmol)、脛胺鹽酸鹽 (1.45 g, 20.9 mmol) 及三甲基胺 (0.58 mL, 4.18 mmol) 含於乙醇 (10 mL) 及水 (5 mL) 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物，在 DCM 中形成漿液漿化，過濾以移除鹽並再次在減壓下濃縮。藉由正相管柱層析純化殘餘物以獲得標題產物。

【0248】 產率：440 mg (30%) ESI-MS：m/z = 353 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.44 min (方法1)

【0249】

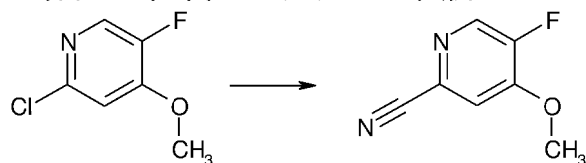
4-甲氧基-5-((R)-3-甲氧基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺二鹽酸鹽



根據針對合成中間體 [(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽所述之程序從 (R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (440 mg, 1.25 mmol) 合成標題化合物。

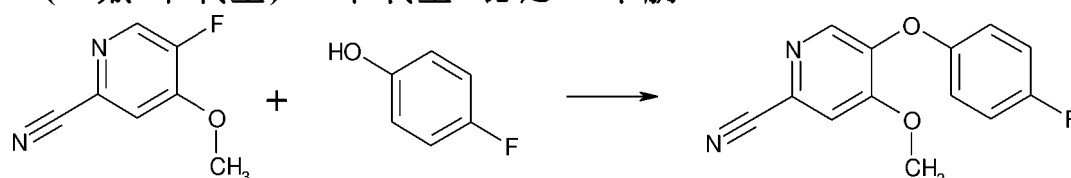
【0250】 產率：406 mg (定量)

【0251】

5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

將2-氯-5-氟-4-甲氧基-吡啶(1.00 g, 6.19 mmol)置於密封管中。添加氰化鋅(799 mg, 6.81 mmol)及鋅(40.5 mg, 0.31 mmol)並用氫氣脫氣。隨後添加PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (253 mg, 0.62 mmol)及NMP並在150°C下在微波中加熱混合物45分鐘。將水及EtOAc添加至反應混合物並通過Celite®過濾。用碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌有機層並通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0252】產率：689 mg (73%) ESI-MS：m/z = 153 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.61 min (方法1)

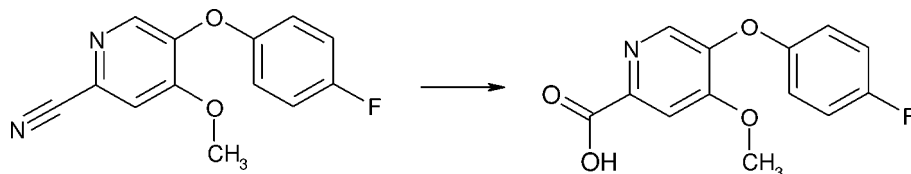
【0253】**5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈**

在100°C下將5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(6.00 g, 39.4 mmol)、4-氟苯酚(5.31 g, 47.3 mmol)及K₂CO₃ (12.0 g, 86.8 mmol)含於NMP (12 mL)在密封管中加熱3小時。用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層並通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由乙醚及庚烷研磨殘餘物以獲得標題化合物。

【0254】產率：8.99 g (93%) ESI-MS：m/z = 245 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.91 min (方法1)

【0255】

5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

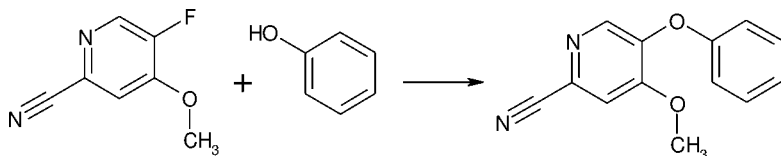


在100°C下攪拌5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(8.50 g, 34.8 mmol)含於2N NaOH水溶液(90 mL)6小時。將反應混合物冷卻至室溫並用4 N HCl將溶液之pH調節至pH 4.5。收集沉澱物並在乾燥烘箱中乾燥以獲得標題化合物。

【0256】 產率：8.80 g (96%) ESI-MS：m/z = 264 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：1.58 min (方法4)

【0257】

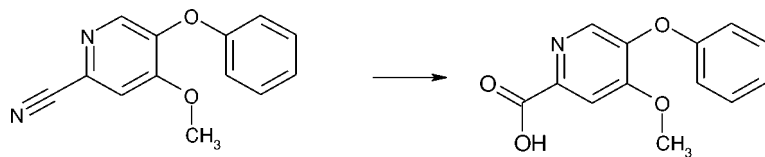
4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈



在密封管中在100°C下加熱5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(8.00 g, 52.6 mmol)、苯酚(5.94 g, 63.1 mmol)及K₂CO₃ (16.0 g, 115 mmol)含於NMP (3 mL)3小時。用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層並通過MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

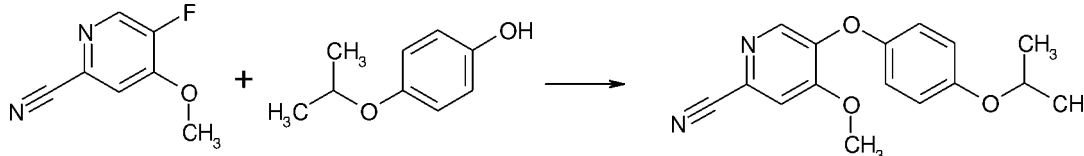
【0258】 產率：11.5 g (93%) ESI-MS：m/z = 227 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：0.92 min (方法1)

【0259】

4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲酸

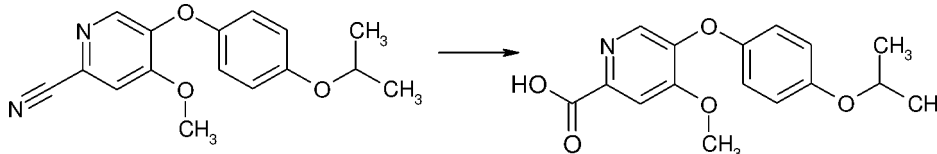
根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈(11.5 g, 50.8 mmol)合成標題化合物。

【0260】 產率：9.57 g (77%) ESI-MS：m/z = 246 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：2.64 min (方法4)

【0261】**5-(4-異丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈**

根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(500 mg, 3.29 mmol)及4-異丙氧基-苯酚(600 mg, 3.94 mmol)合成標題化合物。

【0262】 產率：850 mg (91%) ESI-MS：m/z = 285 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：1.02 min (方法1)

【0263】**5-(4-異丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸**

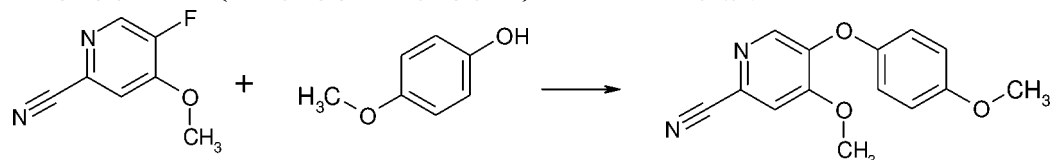
根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之

程序從5-(4-異丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(200 mg, 0.70 mmol)合成標題化合物。

【0264】 產率：190 mg (77%) R_t (HPLC)：0.73 min (方法1)

【0265】

4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈

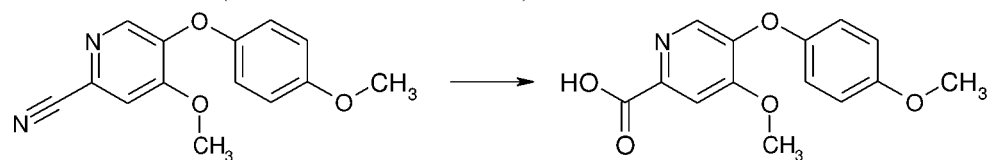


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(500 mg, 3.29 mmol)及4-甲氧基苯酚(490 mg, 3.94 mmol)合成標題化合物。

【0266】 產率：740 mg (88%)

【0267】

4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲酸

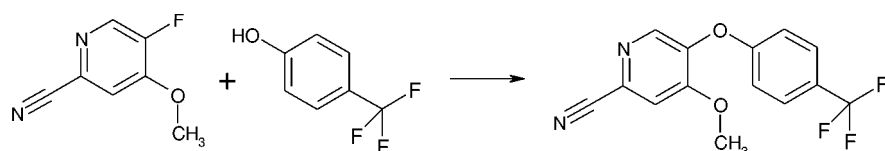


根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈(740 mg, 2.89 mmol)合成標題化合物。

【0268】 產率：610 mg (77%)

【0269】

4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈

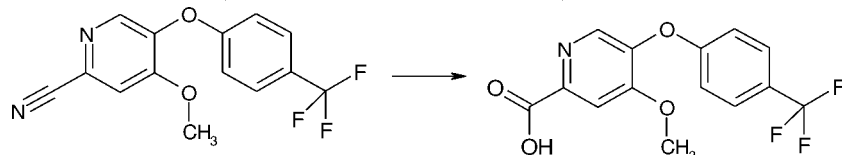


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(500 mg, 3.29 mmol)及4-三氟甲基-苯酚(639 mg, 3.94 mmol)合成標題化合物。

【0270】 產率：320 mg (33%) ESI-MS：m/z = 294 (M+H)⁺
R_t(HPLC)：1.06 min (方法1)

【0271】

4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-甲酸

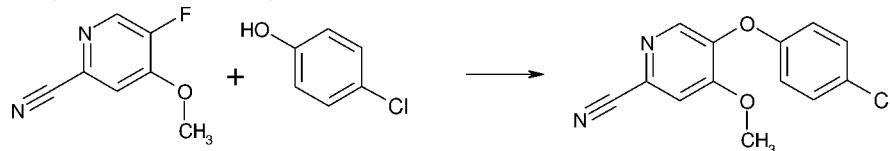


根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈(151 mg, 0.51 mmol)合成標題化合物。

【0272】 產率：150 mg (93%)

【0273】

5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

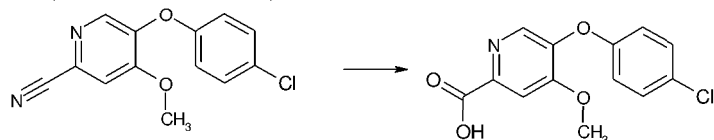


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(500 mg, 3.29 mmol)及4-氯苯酚(507 mg, 3.94 mmol)合成標題化合物。

【0274】 產率：695 mg (81%)

【0275】

5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

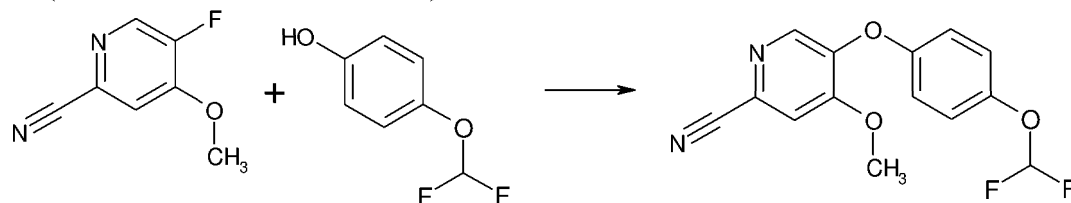


根據針對合成中間體5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(645 mg, 2.47 mmol)合成標題化合物。

【0276】 產率：622 mg (90%) ESI-MS : $m/z = 280 (M+H)^+$

【0277】

5-(4-二氟甲氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

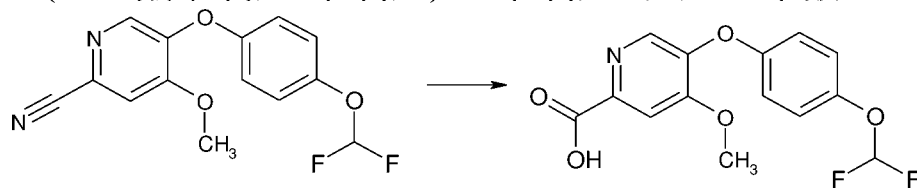


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氯-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(75.0 mg, 0.49 mmol)及4-二氟甲氧基-苯酚(101 mg, 0.63 mmol)合成標題化合物。

【0278】 產率：98.0 mg (68%) R_t (HPLC) : 0.93 min (方法1)

【0279】

5-(4-二氟甲氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



根據針對合成中間體5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(4-二氟甲氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(98.0 mg, 0.34

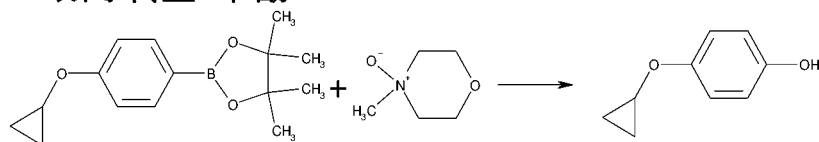
第 98 頁(發明說明書)

mmol)合成標題化合物。

【0280】 產率：94.0 mg (90%) R_t (HPLC)：0.60 min (方法1)

【0281】

4-環丙氧基-苯酚

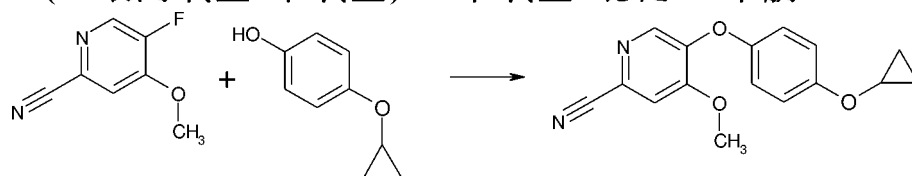


在75°C下攪拌2-(4-環丙氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環(800 mg, 3.08 mmol)及4-甲基-嗎啉4-氧化物(1.03 g, 8.83 mmol)含於THF (100 mL) 1.5小時並隨後在室溫下攪拌18小時。在真空下濃縮反應混合物並藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0282】 產率：389 mg (84%)

【0283】

5-(4-環丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

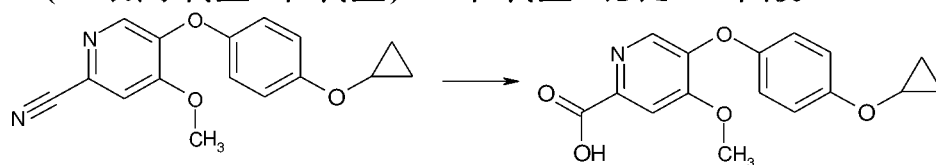


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(350 mg, 2.30 mmol)及4-環丙氧基-苯酚(389 mg, 2.59 mmol)合成標題化合物。

【0284】 產率：342 mg (53%) R_t (HPLC)：1.00 min (方法1)

【0285】

5-(4-環丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



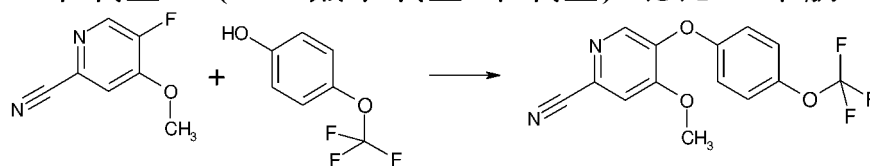
第 99 頁(發明說明書)

根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(4-環丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100 mg, 0.35 mmol)合成標題化合物。

【0286】 產率：622 mg (90%) R_t (HPLC)：0.63 min (方法1)

【0287】

4-甲氧基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈

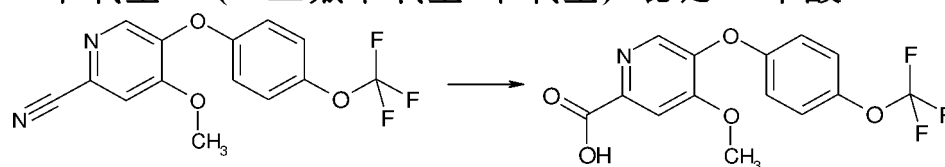


根據針對合成中間體4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲腈所述之程序從5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(115 mg, 0.76 mmol)及4-三氟甲氧基-苯酚(162 mg, 0.91 mmol)合成標題化合物。

【0288】 產率：140 mg (60%)

【0289】

4-甲氧基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲酸

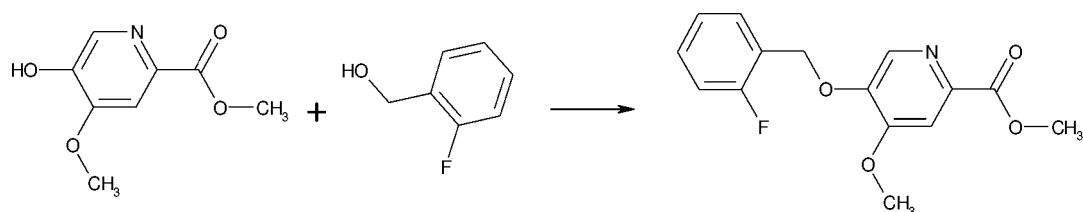


根據針對合成中間體5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈(150 mg, 0.48 mmol)合成標題化合物。

【0290】 產率：120 mg (75%)

【0291】

5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

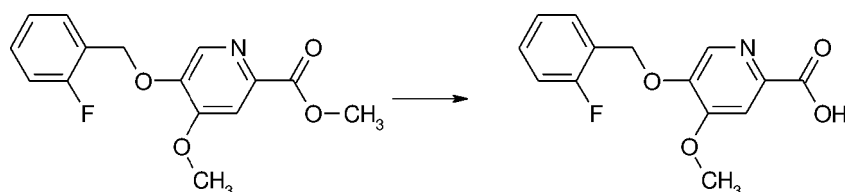


在0℃下將偶氮二甲酸二乙酯(646 μl, 1.42 mmol)添加至5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)、三苯基膦(372 mg, 1.42 mmol)及2-氟苄基醇(114 μl, 1.065 mmol)含於THF (2 mL)。允許反應混合物加熱至室溫並攪拌16小時。在真空下濃縮所得混合物並藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0292】 產率：66.0 mg (32%) R_t (HPLC)：0.77 min (方法1)

【0293】

5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

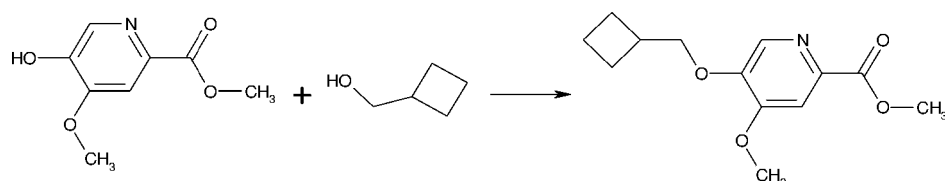


將LiOH (38.0 mg, 0.91 mmol)添加至5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(66.0 mg, 0.23 mmol)含於THF/水/MeOH (3 mL/1 mL/1 mL)，並在室溫下攪拌反應混合物。用4 N HCl將反應混合物酸化至pH 4.5並在真空下濃縮。將殘餘物溶解於DCM及甲苯中並再次在減壓下濃縮。產物無需進一步純化即可使用。

【0294】 產率：62.0 mg (99%) R_t (HPLC)：0.48 min (方法1)

【0295】

5-(環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

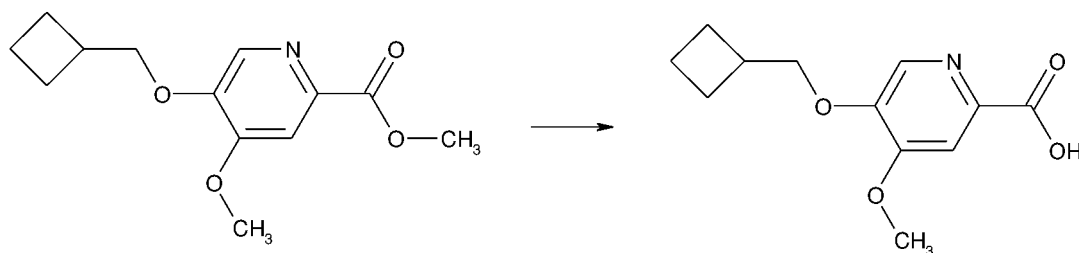


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯
 所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及
 環丁基甲醇(91.7 mg, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0296】 產率：132 mg (74%) R_t (HPLC)：0.80 min (方法1)

【0297】

5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

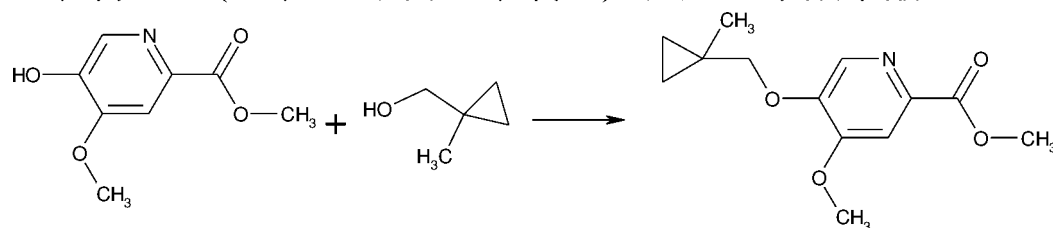


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述
 之程序從5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(132 mg, 0.53
 mmol)合成標題化合物。

【0298】 產率：124 mg (定量) R_t (HPLC)：0.53 min (方法1)

【0299】

4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯

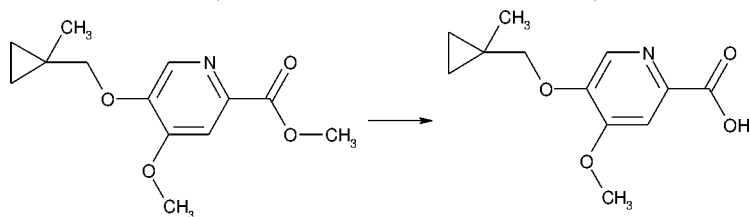


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯
 所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及
 (1-甲基-環丙基)-甲醇(103 mg, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0300】 產率：115 mg (65%) R_t (HPLC)：0.81 min (方法1)

【0301】

4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-甲酸

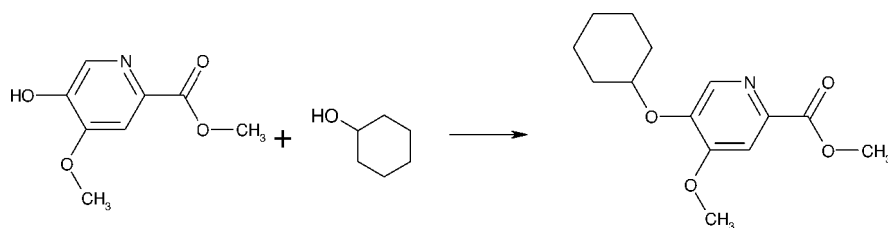


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(115 mg, 0.46 mmol)合成標題化合物。

【0302】 產率：108 mg (定量) R_t (HPLC)：0.52 min (方法1)

【0303】

5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

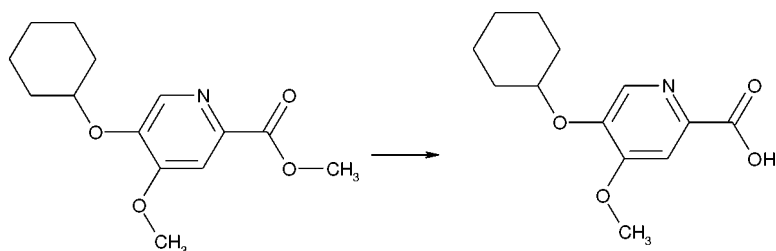


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及環己醇(111 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0304】 產率：171 mg (91%) R_t (HPLC)：0.87 min (方法1)

【0305】

5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



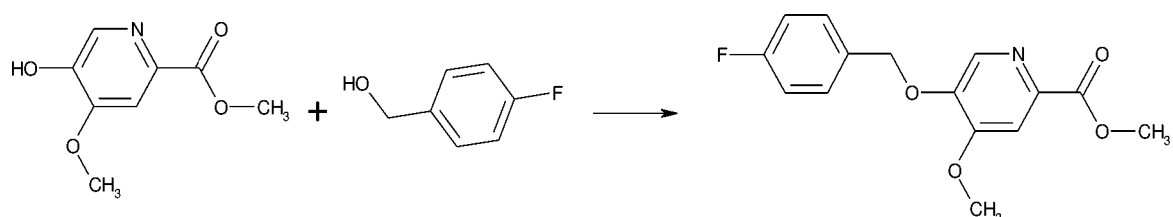
根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述

之程序從5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(131 mg, 0.49 mmol)合成標題化合物。

【0306】 產率：124 mg (定量) R_t (HPLC)：0.57 min (方法1)

【0307】

5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

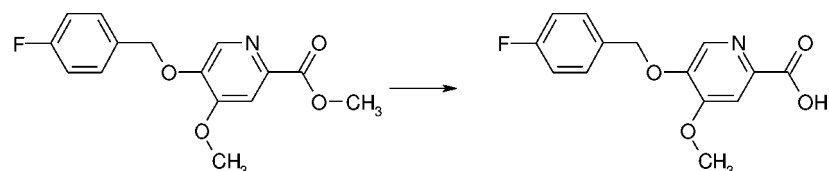


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及(4-氟-苄基)-甲醇(115 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0308】 產率：150 mg (62%) R_t (HPLC)：0.82 min (方法1)

【0309】

5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

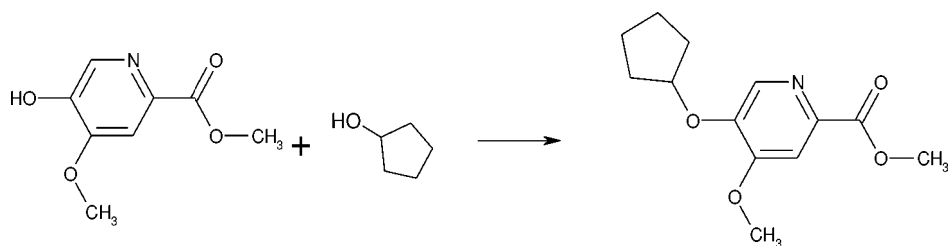


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(150 mg, 0.44 mmol)合成標題化合物。

【0310】 產率：177 mg (定量) R_t (HPLC)：0.82 min (方法1)

【0311】

5-環戊基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

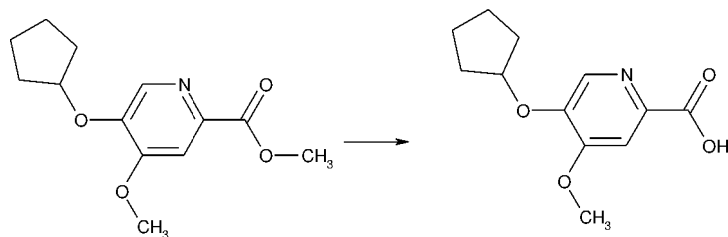


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及環戊醇(96.7 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0312】 產率：170 mg (95%) R_t (HPLC)：0.87 min (方法1)

【0313】

5-環戊基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

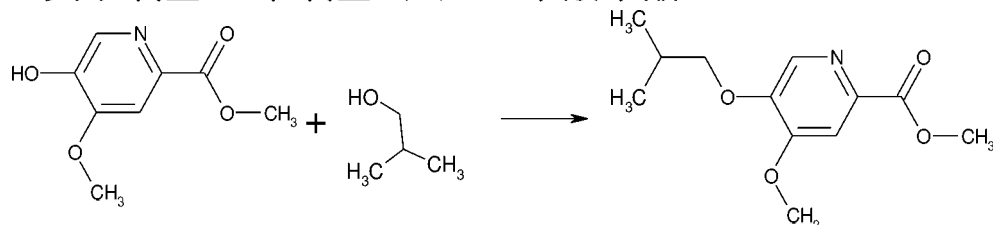


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-環戊基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.52 mmol)合成標題化合物。

【0314】 產率：122 mg (99%) R_t (HPLC)：0.49 min (方法1)

【0315】

5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯



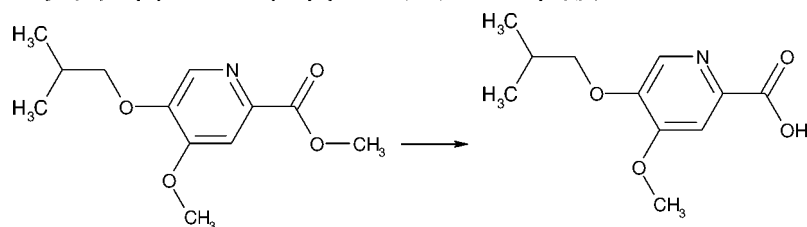
根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及

異丁基醇(71.6 mg, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0316】 產率：141 mg (92%) R_t (HPLC)：0.78 min (方法1)

【0317】

5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

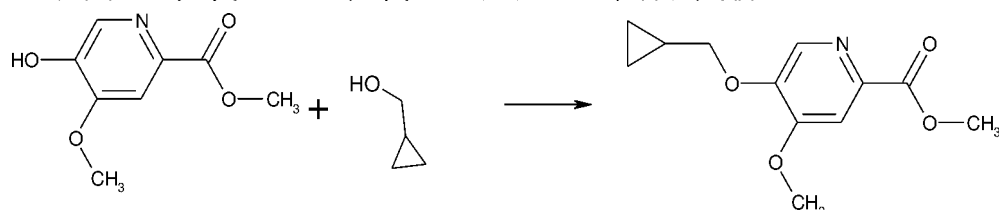


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(141 mg, 0.59 mmol)合成標題化合物。

【0318】 產率：133 mg (定量) R_t (HPLC)：0.51 min (方法1)

【0319】

5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

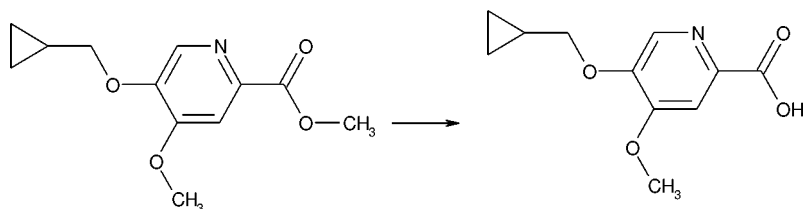


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及環丙基甲醇(84.2 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0320】 產率：146 mg (87%) R_t (HPLC)：0.74 min (方法1)

【0321】

5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

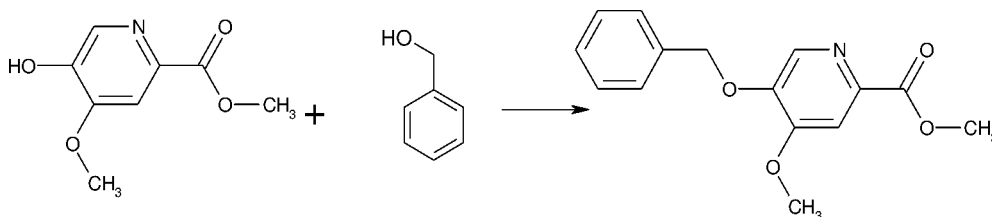


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(325 mg, 1.37 mmol)合成標題化合物。

【0322】產率：358 mg (定量) ESI-MS： $m/z = 224 (M+H)^+$
 R_t (HPLC)：0.40 min (方法5)

【0323】

5-苄基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

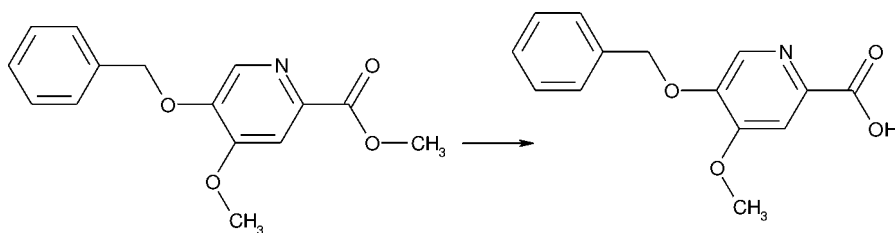


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及苄基醇(100 μ L, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0324】產率：140 mg (80%) R_t (HPLC)：0.79 min (方法1)

【0325】

5-苄基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



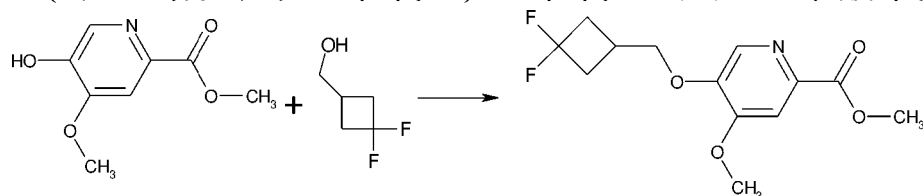
根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-苄基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(140 mg, 0.51 mmol)合

成標題化合物。

【0326】 產率：358 mg (99%) R_t (HPLC)：0.54 min (方法1)

【0327】

5-(3,3-二氟-環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

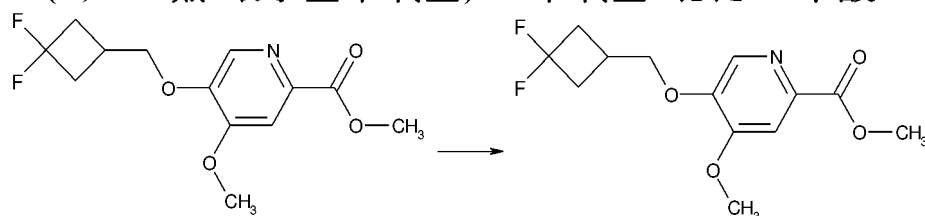


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及(3,3-二氟-環丁基)-甲醇(150 mg, 0.82 mmol)合成標題化合物。

【0328】 產率：111 mg (47%) ESI-MS：m/z = 288 (M+H)⁺
 R_t (HPLC)：1.20 min (方法5)

【0329】

5-(3,3-二氟-環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

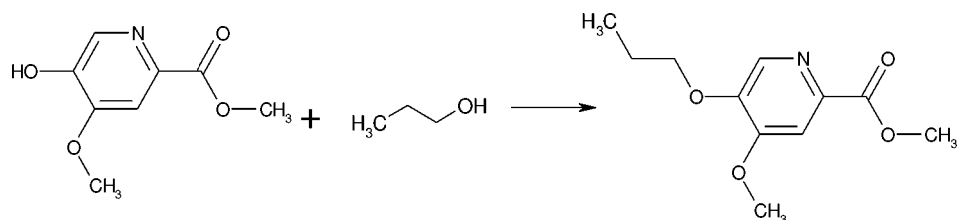


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(3,3-二氟-環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(110 mg, 0.38 mmol)合成標題化合物。

【0330】 產率：73.4 mg (70%) ESI-MS：m/z = 274 (M+H)⁺
 R_t (HPLC)：0.56 min (方法5)

【0331】

4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

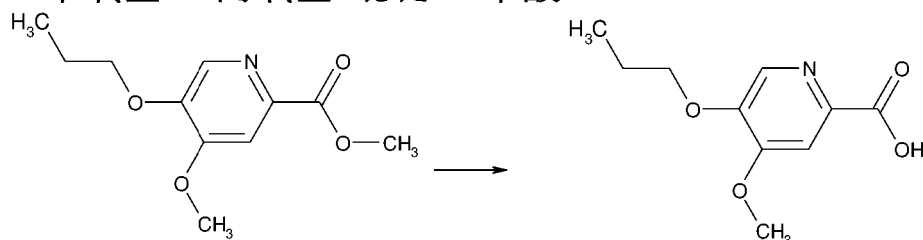


根據針對合成中間體5-(2-丙基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及1-丙醇(80.0 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0332】 產率：114 mg (71%) R_t (HPLC)：0.69 min (方法1)

【0333】

4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-甲酸

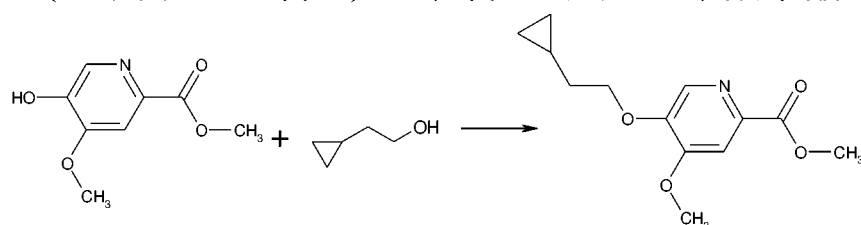


根據針對合成中間體4-(2-丙基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(114 mg, 0.51 mmol)合成標題化合物。

【0334】 產率：106 mg (99%) R_t (HPLC)：0.41 min (方法1)

【0335】

5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

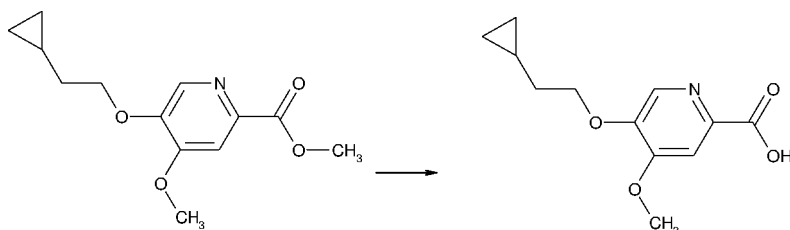


根據針對合成中間體5-(2-丙基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及2-環丙基乙醇(91.7 mg, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0336】 產率：130 mg (73%) R_t (HPLC)：0.82 min (方法1)

【0337】

5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

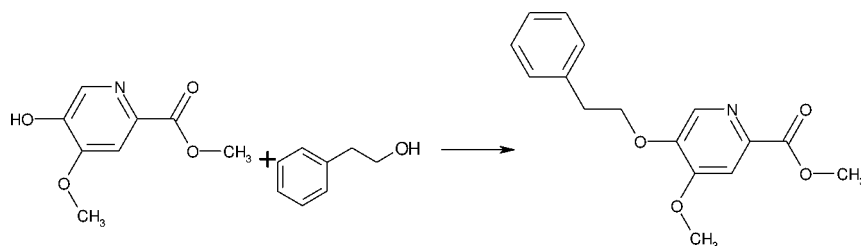


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg，0.52 mmol)合成標題化合物。

【0338】 產率：122 mg (99%) R_t (HPLC)：0.53 min (方法1)

【0339】

4-甲氧基-5-苯乙基氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

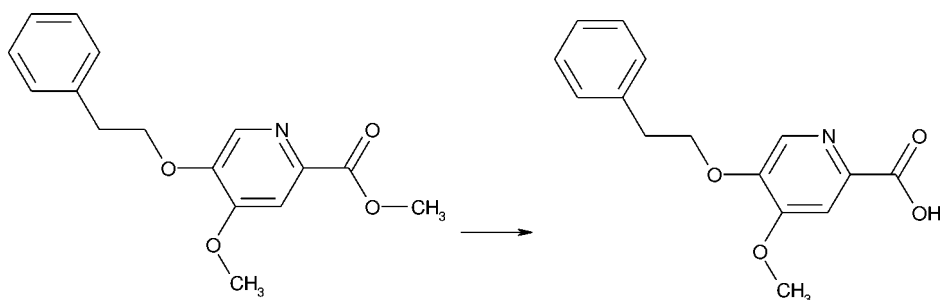


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg，0.71 mmol)及2-苯基乙醇(128 μ L，1.07 mmol)合成標題化合物。

【0340】 產率：177 mg (87%) R_t (HPLC)：0.90 min (方法1)

【0341】

4-甲氧基-5-苯乙基氧基-吡啶-2-甲酸

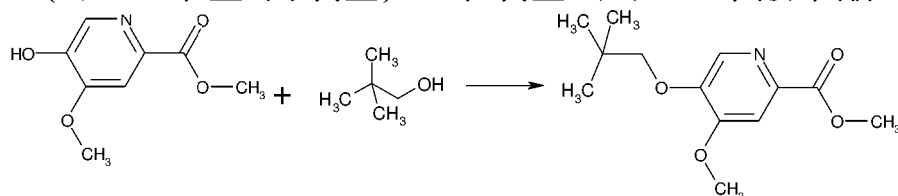


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從4-甲氧基-5-苄乙基氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(177 mg, 0.62 mmol)合成標題化合物。

【0342】 產率：168 mg (定量) R_t (HPLC)：0.63 min (方法1)

【0343】

5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

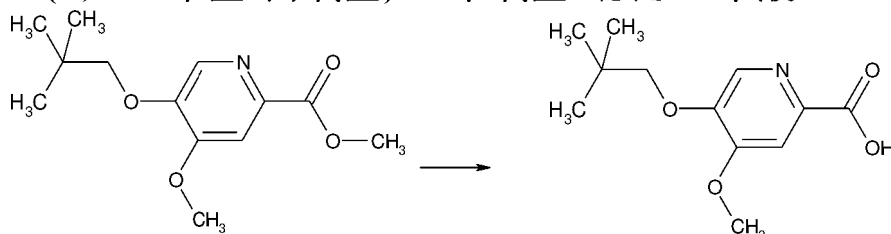


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及2,2-二甲基-丙-1-醇(93.8 mg, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0344】 產率：160 mg (89%) R_t (HPLC)：0.92 min (方法1)

【0345】

5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



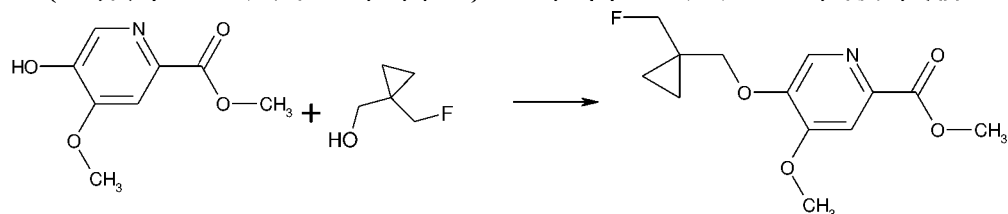
根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(160 mg,

0.63 mmol)合成標題化合物。

【0346】 產率：150 mg (99%) R_t (HPLC)：0.61 min (方法1)

【0347】

5-(1-氟甲基-環丙基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

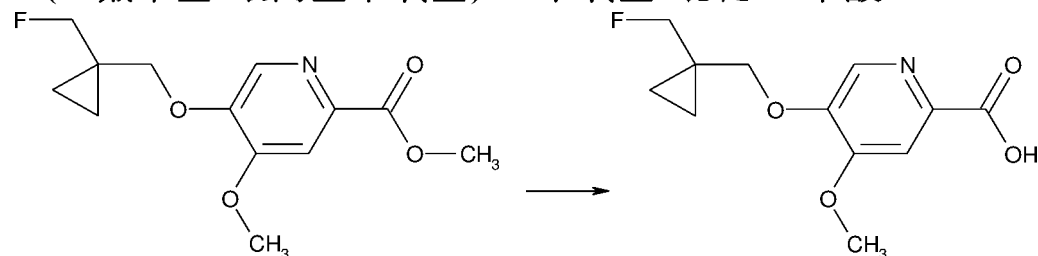


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及(1-氟甲基-環丙基)-甲醇(101 mg, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0348】 產率：159 mg (92%) R_t (HPLC)：0.69 min (方法1)

【0349】

5-(1-氟甲基-環丙基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

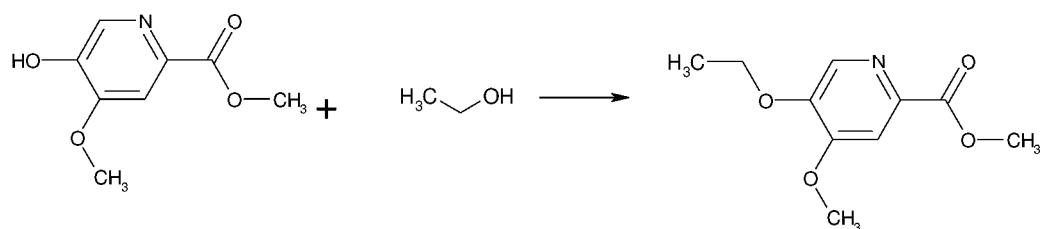


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-(1-氟甲基-環丙基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(159 mg, 0.59 mmol)合成標題化合物。

【0350】 產率：150 mg (定量) R_t (HPLC)：0.43 min (方法1)

【0351】

5-乙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

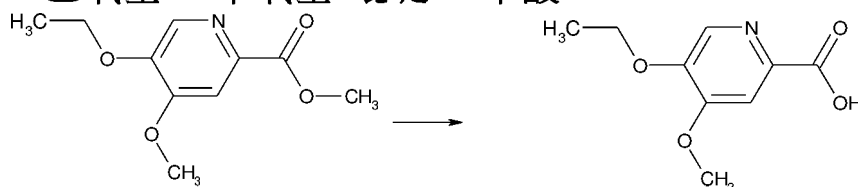


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯
 所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及
 乙醇(62.1 μ L, 1.07 mmol)合成標題化合物。

【0352】 產率：151 mg (100%) R_t (HPLC)：0.92 min (方法1)

【0353】

5-乙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

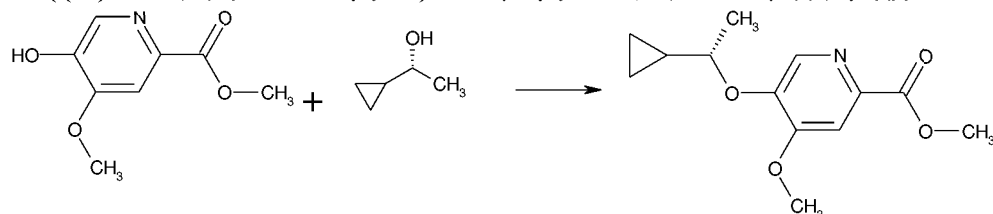


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述
 之程序從5-乙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(151 mg, 0.71 mmol)合成
 標題化合物。

【0354】 產率：140 mg (99%) R_t (HPLC)：0.83 min (方法1)

【0355】

5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

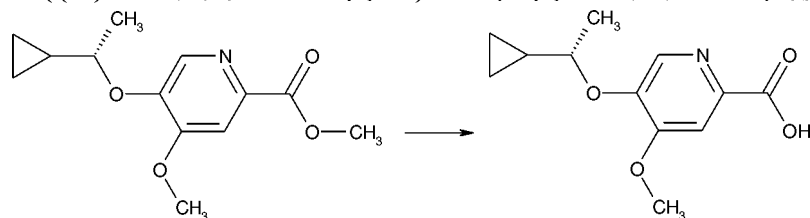


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯
 所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及
 (R)-1-環丙基-乙醇(83.2 mg, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0356】 產率：102 mg (63%)

【0357】

5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

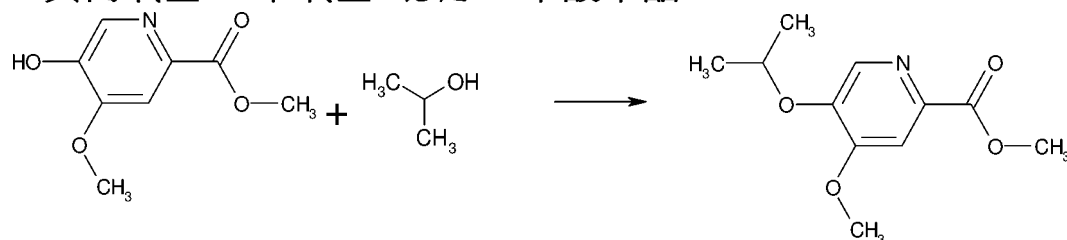


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(102 mg, 0.41 mmol)合成標題化合物。

【0358】 產率：96.0 mg (100%) R_t (HPLC)：0.51 min (方法1)

【0359】

5-異丙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

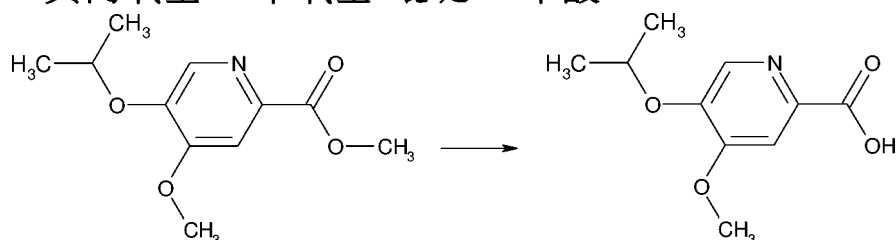


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.71 mmol)及丙-2-醇(81.5 μ L, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0360】 產率：154 mg (96%) R_t (HPLC)：0.62 min (方法1)

【0361】

5-異丙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸



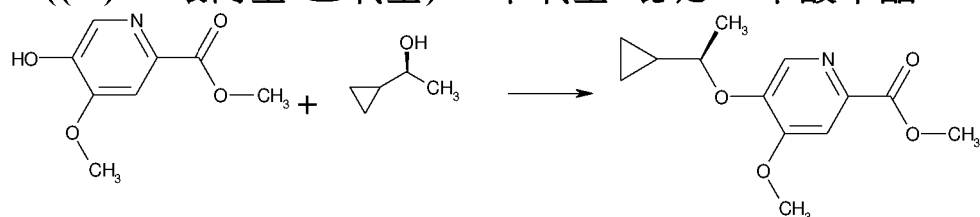
第 114 頁(發明說明書)

根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-異丙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(154 mg, 0.68 mmol)合成標題化合物。

【0362】 產率：144 mg (定量)

【0363】

5-((R)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

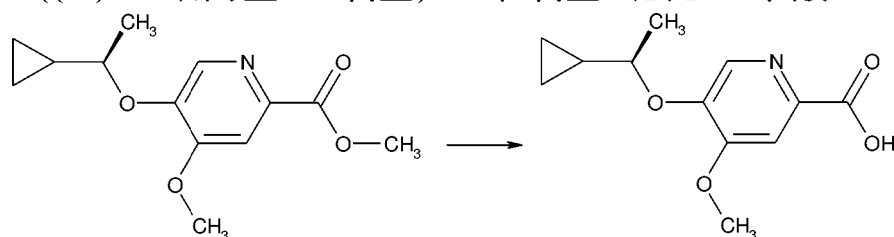


根據針對合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(118 mg, 0.64 mmol)及(S)-1-環丙基-乙醇(83.2 mg, 0.97 mmol)合成標題化合物。

【0364】 產率：101 mg (63%)

【0365】

5-((R)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸

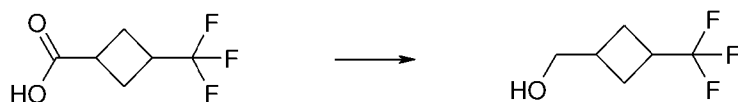


根據合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸所述之程序從5-((R)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(101 mg, 0.40 mmol)合成標題化合物。

【0366】 產率：94.0 mg (99%) R_t (HPLC)：0.51 min (方法1)

【0367】

[3-(三氟甲基)環丁基]甲醇

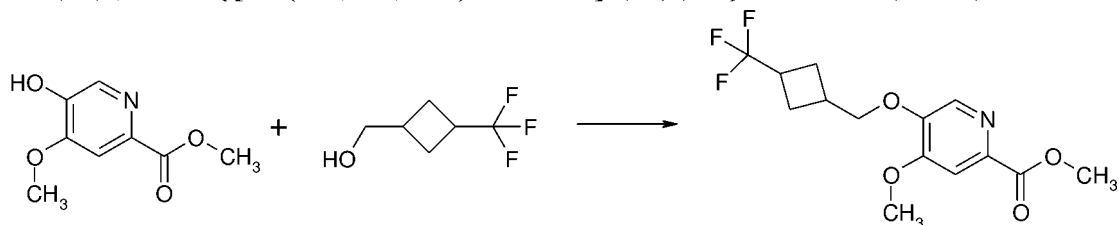


將CDI (57 mg, 0.36 mmol)添加至3-(三氟甲基)環丁烷-1-甲酸(50 mg, 0.29 mmol)於THF (2 mL)中並在室溫攪拌2小時。添加硼氫化鈉(12 mg, 0.31 mmol)於水(0.5 mL)中並在室溫攪拌反應混合物30分鐘。用1M HCl酸化反應混合物並用DCM萃取。分離合併之有機相並經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。

【0368】 產率：45 mg (定量)

【0369】

4-甲氧基-5-{{3-(三氟甲基)環丁基}甲氧基}吡啶-2-甲酸甲酯

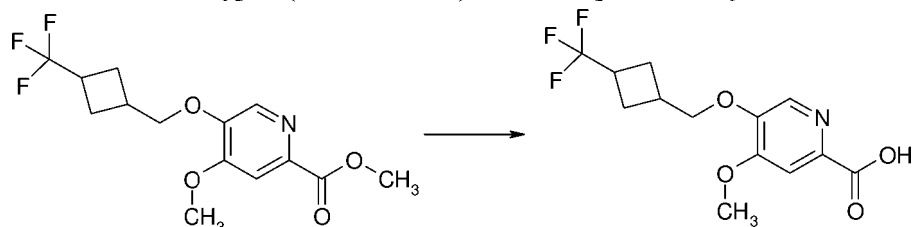


根據合成中間體5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯所述之程序從5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯(53 mg, 0.29 mmol)及[3-(三氟甲基)環丁基]甲醇(45 mg, 0.29 mmol)合成標題化合物。

【0370】 產率：90 mg (97%)

【0371】

4-甲氧基-5-{{3-(三氟甲基)環丁基}甲氧基}吡啶-2-甲酸



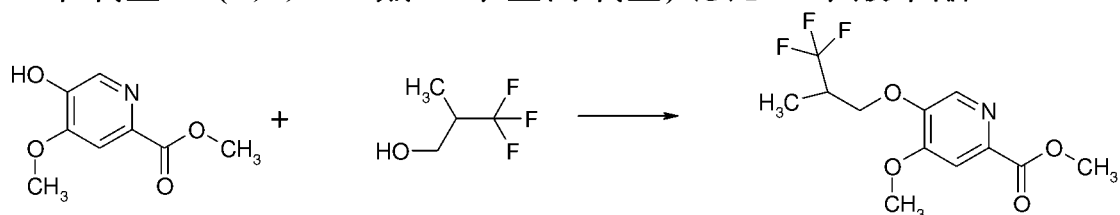
將4M NaOH水溶液(0.55 mL, 2.2 mmol)添加至4-甲氧基-5-{{3-(三氟甲基)-環丁基}甲氧基}-吡啶-2-甲酸甲酯(350 mg, 1.10 mmol)含於5

mL 甲醇。在室溫下攪拌反應混合物過夜。添加 4M HCl 水溶液 (0.5 mL) 並攪拌反應混合物 30 分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。將 DMF 添加至殘餘物並藉由 HPLC 純化所需化合物。

【0372】 產率：150 mg (45%)

【0373】

4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸甲酯

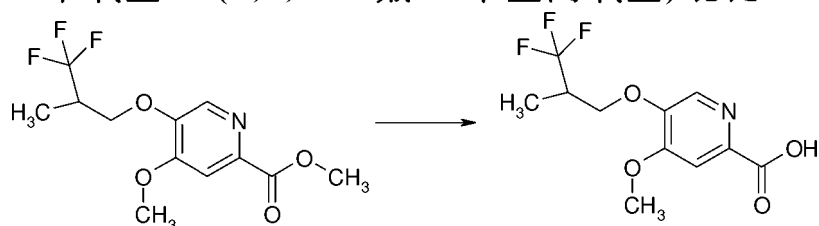


將 3,3,3-三氟-2-甲基丙-1-醇 (105 mg, 0.82 mmol) 及三苯基膦 (286 mg, 1.10 mmol) 添加至 5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯 (100 mg, 0.55 mmol) 含於 THF，其後接著添加偶氮二甲酸二異丙酯 (221 mg, 1.10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時，在減壓下蒸發反應混合物並藉由 HPLC 純化殘餘物。合併含產物之溶離份並凍乾。

【0374】 產率：160 mg (定量)

【0375】

4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸



將 4M NaOH 水溶液 (0.52 mL, 2.08 mmol) 添加至 4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸甲酯 (160 mg, 0.55 mmol) 含於甲醇。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。用 4M HCl 水溶液中中和反應混合物並在減壓下蒸發。殘餘物無需進一步純化即可使用。

【0376】 產率：150 mg (98%)

【0377】

一般程序：

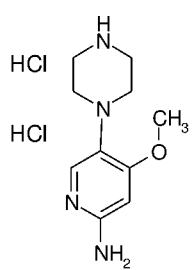
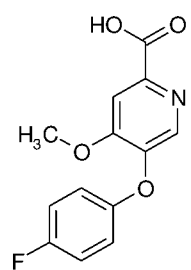
用於製備本發明化合物**1**至**80**之程序係總結於表3A中。本發明化合物**1**至**80**之分析係總結於表3B中。

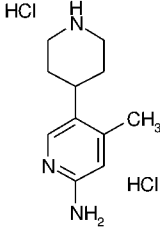
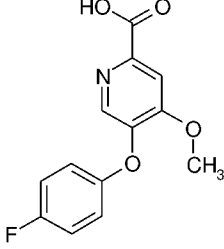
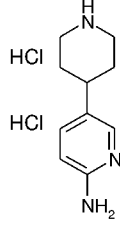
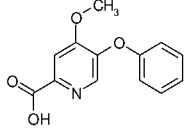
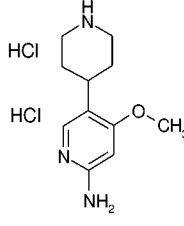
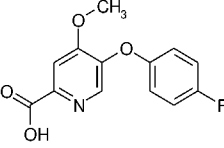
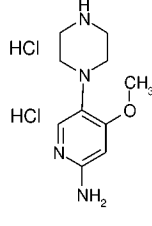
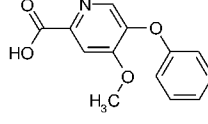
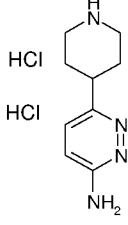
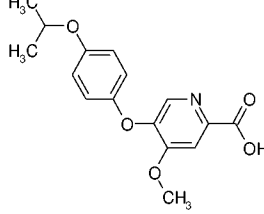
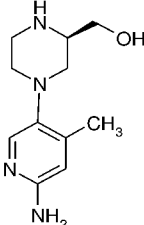
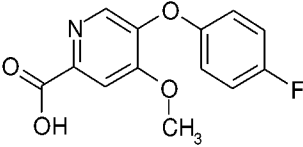
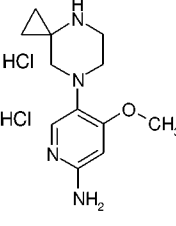
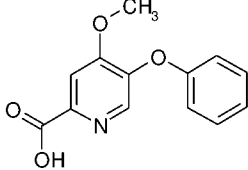
【0378】 **I**：將HATU (1.2當量)添加至羧酸(1當量)含於DMA並攪拌。添加胺(1當量)及DIPEA (4.0當量)並在室溫下攪拌18小時。藉由RP管柱(ACN/水，酸性或鹼性條件)或藉由矽膠層析進行純化。

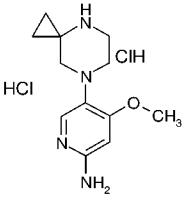
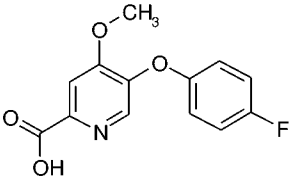
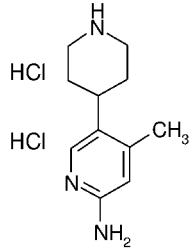
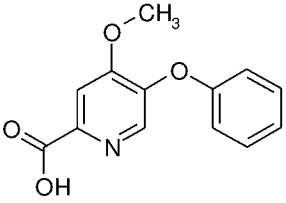
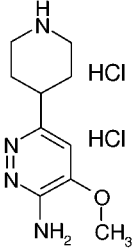
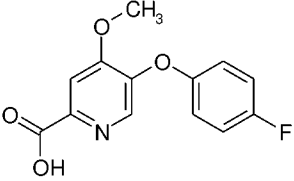
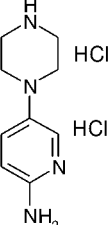
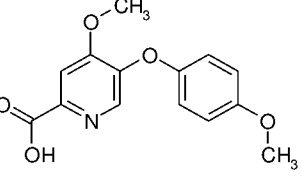
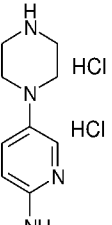
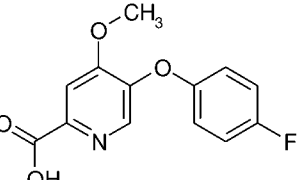
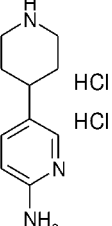
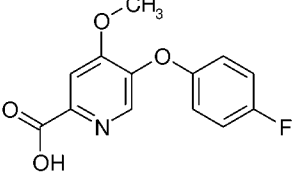
【0379】 **II**：在室溫下在DMA中攪拌羧酸(1當量)及CDI (1.5當量) 30分鐘。添加胺(1當量)及DIPEA (2.0當量)並在室溫下攪拌3小時。藉由RP管柱(ACN/水，酸性或鹼性條件)或藉由矽膠層析進行純化。

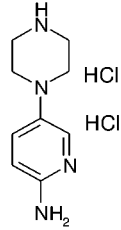
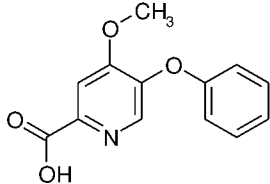
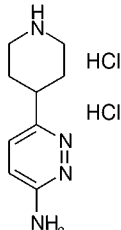
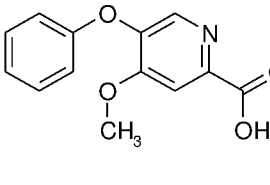
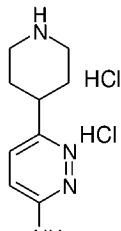
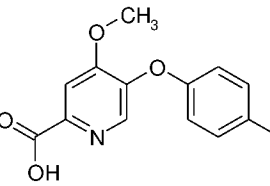
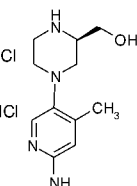
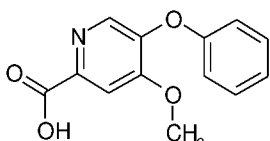
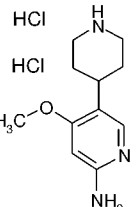
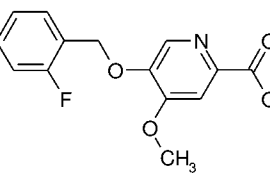
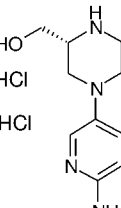
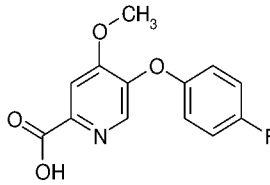
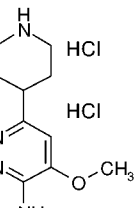
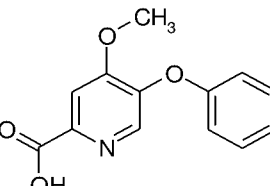
【0380】 **III**：在室溫下攪拌胺(1.0當量)、羧酸(0.9當量)、TBTU (1.0當量)及DIPEA (4.0當量)含於NMP 18小時。藉由RP管柱(ACN/水，酸性或鹼性條件)或藉由矽膠層析純化經過濾之反應混合物。

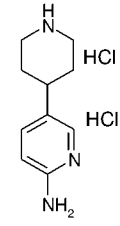
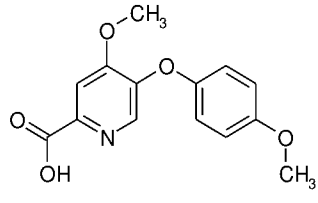
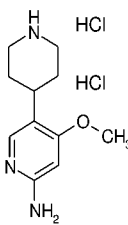
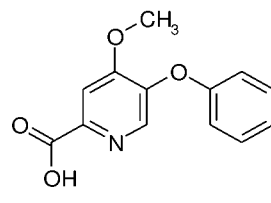
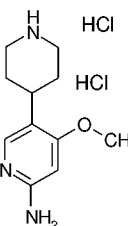
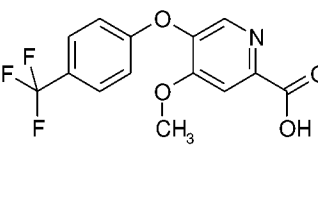
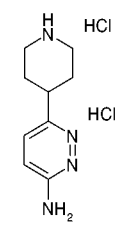
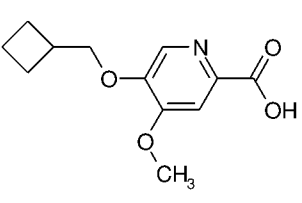
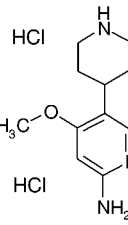
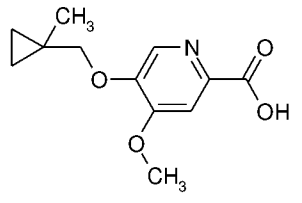
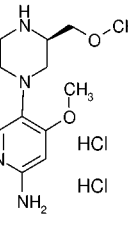
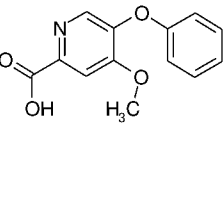
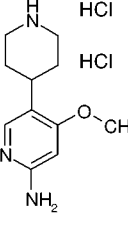
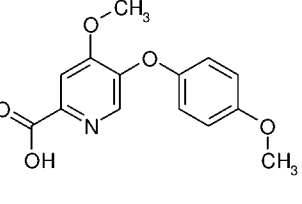
表3A.用於製備本發明化合物**1**至**80**之一般程序。

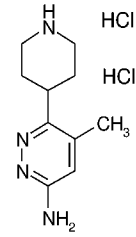
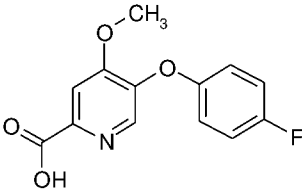
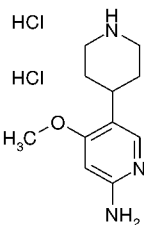
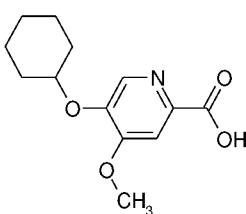
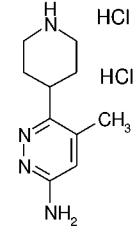
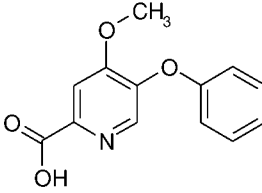
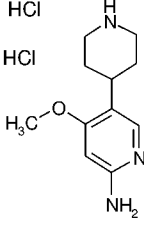
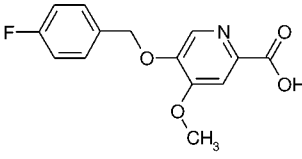
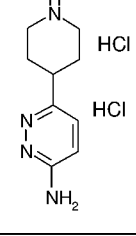
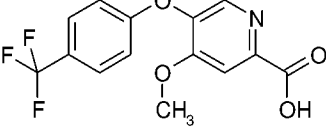
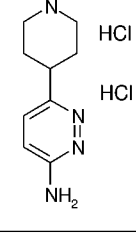
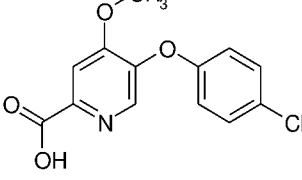
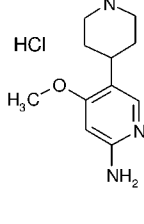
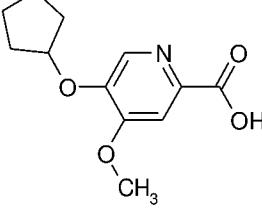
化合物編號	胺 中間體	羧酸 中間體	一般程序	產率%
1			I	72

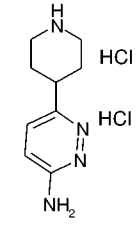
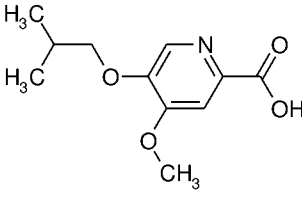
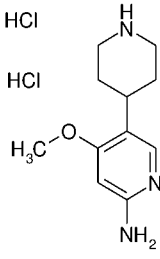
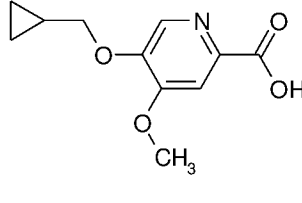
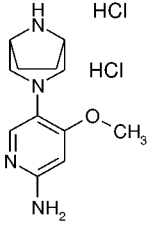
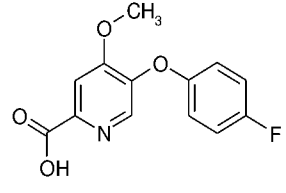
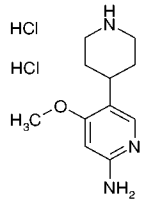
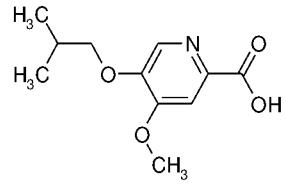
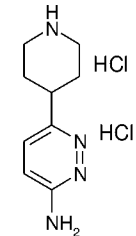
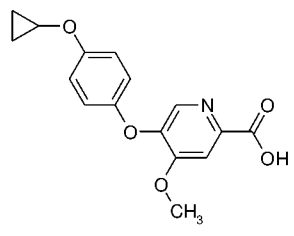
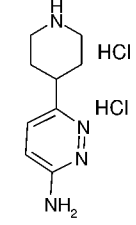
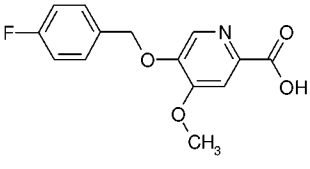
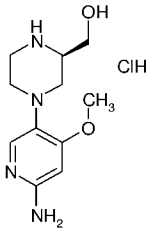
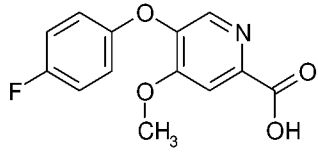
2			II	82
3			III	15
4			III	13
5			I	80
6			III	49
7			I	69
8			I	33

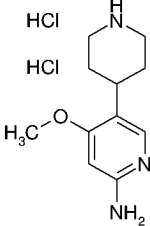
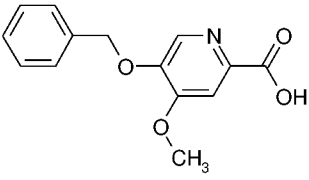
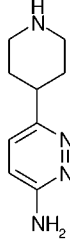
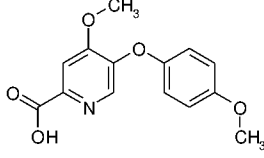
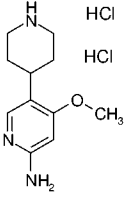
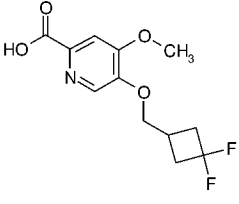
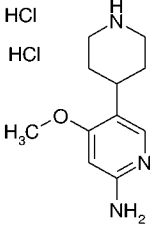
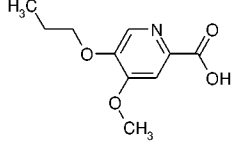
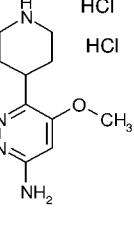
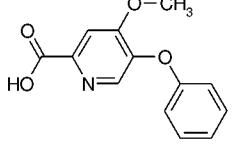
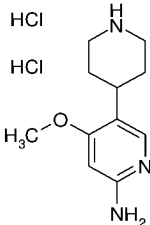
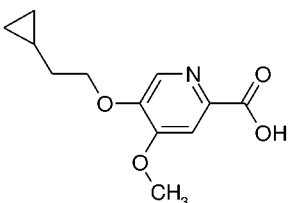
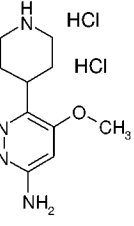
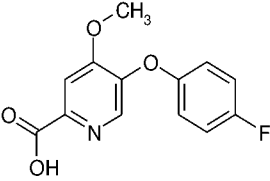
9			I	11
10			II	82
11			III	72
12			III	63
13			III	74
14			III	72

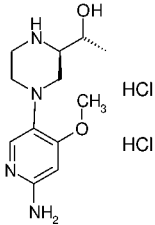
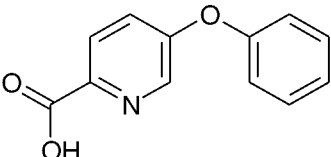
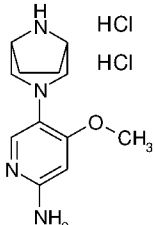
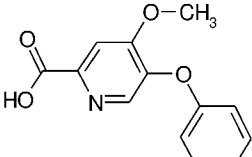
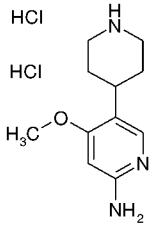
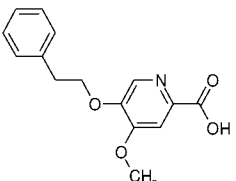
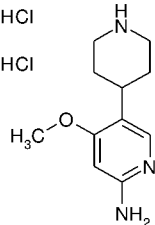
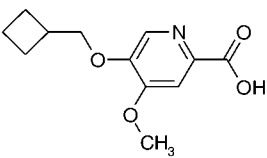
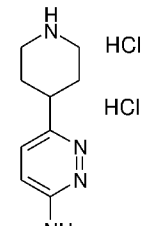
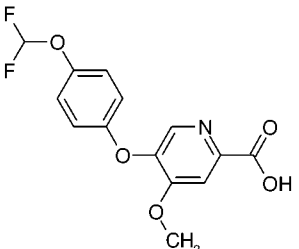
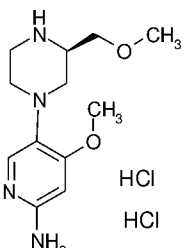
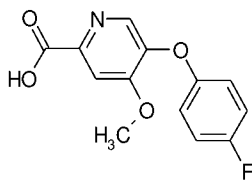
15			III	11
16			II	52
17			III	74
18			I	69
19			III	75
20			III	24
21			II	6.9

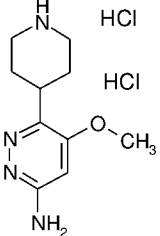
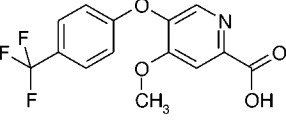
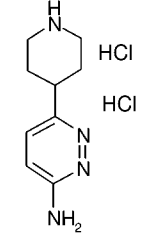
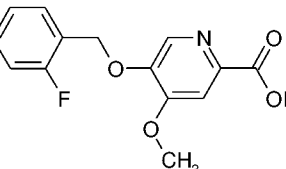
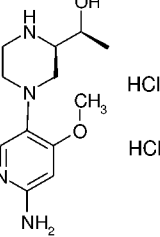
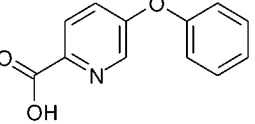
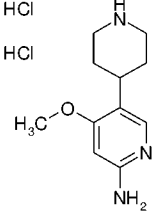
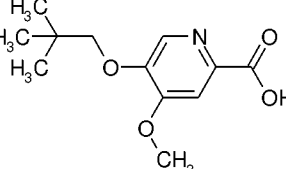
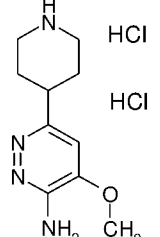
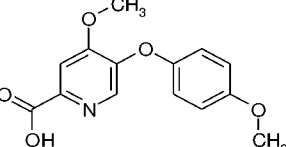
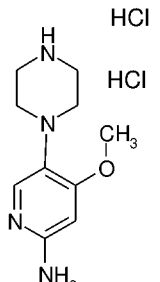
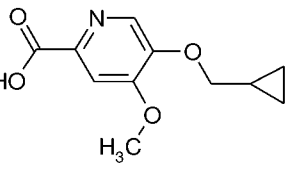
22			III	67
23			III	44
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58
28			III	76

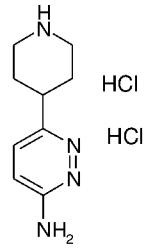
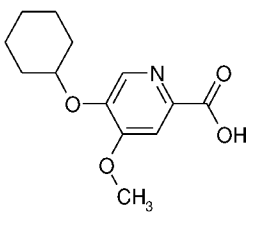
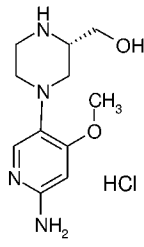
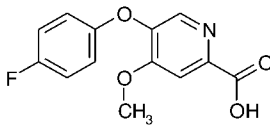
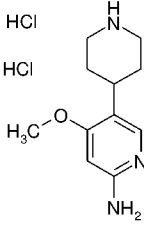
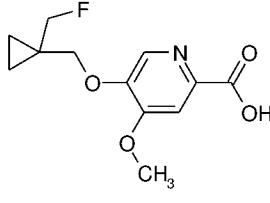
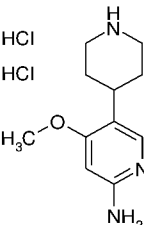
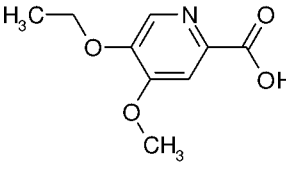
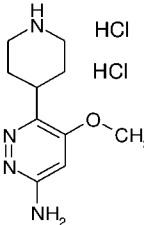
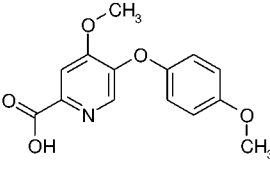
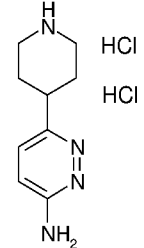
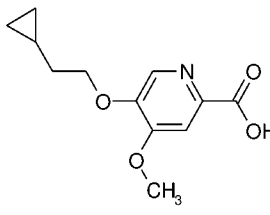
29	 <p>HCl HCl</p>		II	48
30	 <p>HCl HCl</p>		III	39
31	 <p>HCl HCl</p>		II	62
32	 <p>HCl HCl</p>		III	24
33	 <p>HCl HCl</p>		II	56
34	 <p>HCl HCl</p>		III	30
35	 <p>HCl HCl</p>		III	42

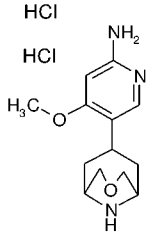
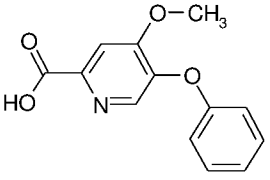
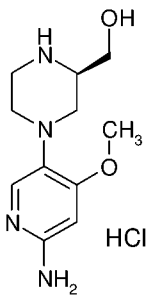
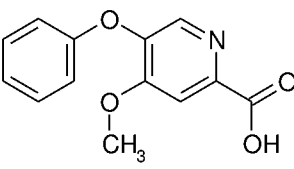
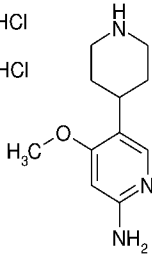
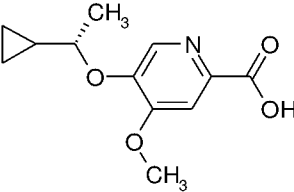
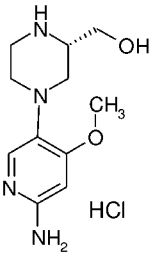
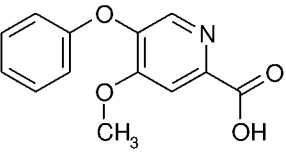
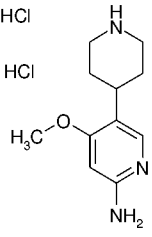
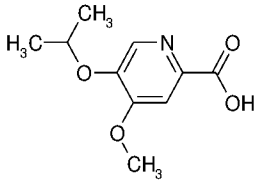
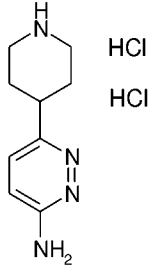
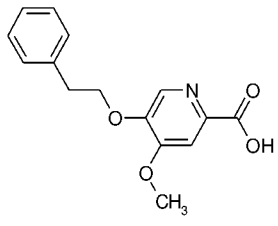
36			III	53
37			III	37
38			I	31
39			III	51
40			III	13
41			III	29
42			I	42

43	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>O O O-CH₃ OH</p>	III	49
44	 <p>HCl HCl NH₂</p>	 <p>O-CH₃ O-CH₃ O O OH</p>	III	61
45	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>O O-CH₃ O O OH F F</p>	I	50
46	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>H₃C O-CH₃ O-CH₃ O O OH</p>	III	60
47	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>O-CH₃ O-CH₃ O O OH</p>	II	61
48	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>O O-CH₃ O-CH₃ O O OH</p>	III	48
49	 <p>HCl HCl H₃C-O NH₂</p>	 <p>O-CH₃ O-CH₃ O O OH F</p>	III	54

50			I	51
51			I	36
52			III	66
53			III	54
54			III	39
55			I	64

56			II	35
57			III	67
58			I	56
59			III	42
60			III	76
61			I	26

62	 <p>HCl HCl</p>		III	19
63	 <p>HCl</p>		I	29
64	 <p>HCl HCl</p>		III	37
65	 <p>HCl HCl</p>		III	34
66	 <p>HCl HCl</p>		III	51
67	 <p>HCl HCl</p>		III	60

68			I	62
69			I	17
70			III	47
71			I	27
72			III	38
73			III	60

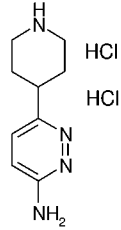
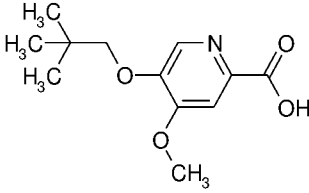
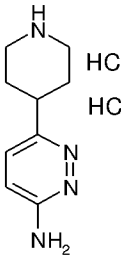
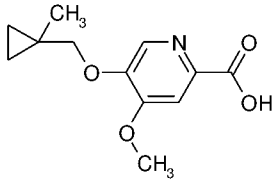
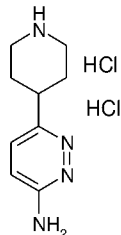
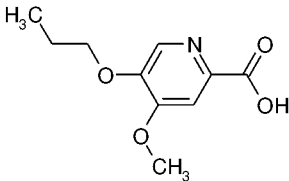
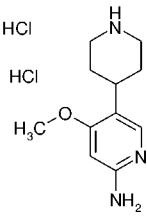
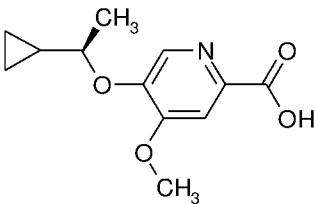
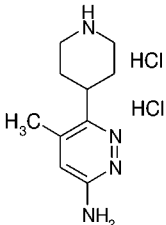
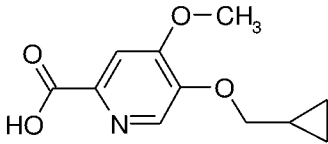
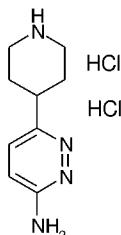
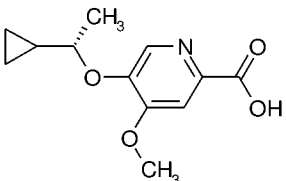
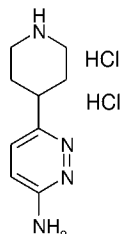
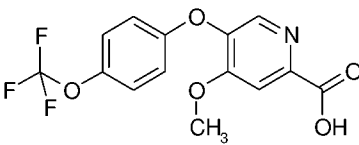
<p>74</p>			<p>III</p>	<p>35</p>
<p>75</p>			<p>III</p>	<p>57</p>
<p>76</p>			<p>III</p>	<p>62</p>
<p>77</p>			<p>III</p>	<p>38</p>
<p>78</p>			<p>I</p>	<p>17</p>
<p>79</p>			<p>III</p>	<p>43</p>
<p>80</p>			<p>I</p>	<p>20</p>

表3B.本發明化合物1至80之分析數據。

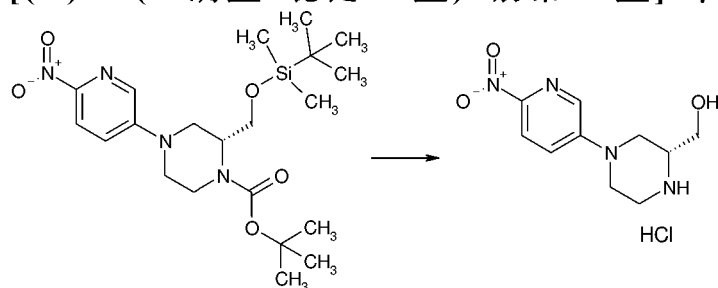
化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	HPL C方法	化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	HPL C方法
1	454	0.47	1	27	480	0.50	1
2	437	1.07	5	28	465	1.02	1
3	405	0.83	1	29	438	1.58	2
4	453	0.86	1	30	441	0.86	3
5	436	0.44	1	31	420	1.48	2
6	464	0.80	3	32	467	0.91	3
7	468	0.44	1	33	474	1.91	6
8	462	1.02	5	34	440	0.83	1
9	480	1.08	5	35	427	0.80	3
10	419	1.02	5	36	386	0.73	3
11	454	0.79	1	37	413	0.71	3
12	436	0.78	1	38	480	0.94	5
13	424	0.80	1	39	415	0.79	3
14	423	0.87	1	40	462	0.80	1
15	406	0.79	1	41	438	0.78	3
16	406	1.52	6	42	484	0.68	3
17	424	1.38	2	43	449	0.81	3
18	450	0.43	1	44	436	0.76	1
19	467	0.90	3	45	463	0.73	5
20	454	0.77	1	46	401	0.73	3
21	436	0.78	1	47	436	1.36	2
22	435	0.83	1	48	427	0.80	3
23	435	0.83	1	49	454	0.84	1
24	503	1.93	6	50	450	0.46	1
25	398	0.75	3	51	462	0.89	5
26	427	0.80	3	52	463	0.85	3

化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	HPL C方法	化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	HPL C方法
53	427	0.81	3	67	398	0.74	3
54	472	0.77	1	68	477	0.73	5
55	498	0.51	1	69	466	0.67	3
56	504	1.84	6	70	427	0.78	3
57	438	0.77	3	71	466	0.68	1
58	450	0.49	1	72	401	0.69	3
59	429	0.87	3	73	434	0.79	3
60	466	0.77	1	74	400	0.81	3
61	414	0.70	3	75	398	0.75	3
62	412	0.76	1	76	372	0.66	3
63	484	0.70	3	77	427	0.77	3
64	445	0.74	3	78	398	1.24	2
65	387	0.65	3	79	398	0.71	3
66	466	0.82	1	80	490	2.60	

【0381】

合成硝基-中間體

[(R)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽

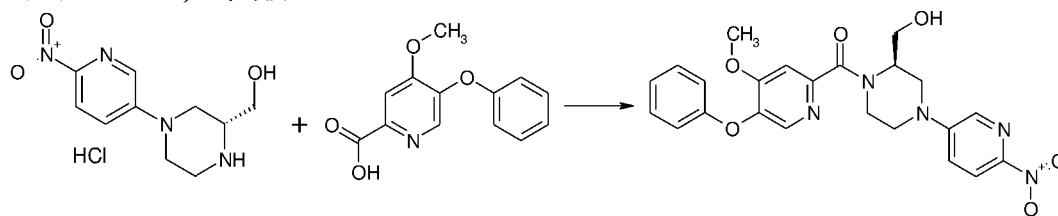


在室溫下攪拌(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.73 g, 3.82 mmol)含於DCM (10 mL)及4M HCl (9.55 mL, 38.2 mmol) 2小時。在減壓下濃縮反應混合物。

【0382】 產率：950 mg (91%)

【0383】

[(R)-2-羥基甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮

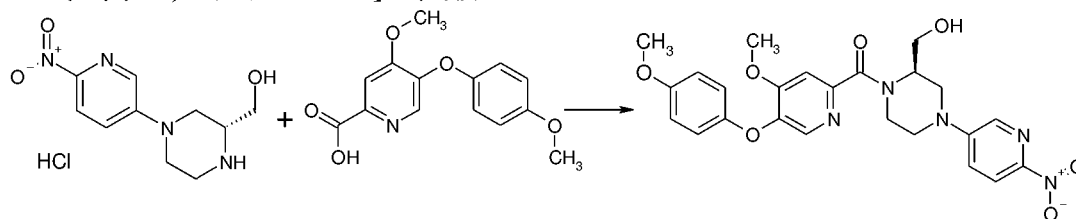


將[(R)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽(60.0 mg, 0.21 mmol)及4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-甲酸(42.8 mg, 0.18 mmol)含於NMP (500 μ L)與TBTU (70.1 mg, 0.22 mmol)及DIPEA (151 μ L, 0.87 mmol)在室溫下攪拌18小時。藉由RP管柱層析(ACN/水/ NH_4HCO_3)純化反應混合物。藉由正相管柱層析(MeOH/DCM)再次純化殘餘物以獲得標題化合物。

【0384】 產率：95 mg (93%)

【0385】

[(R)-2-羥基甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮



根據針對合成中間體[(R)-2-羥基甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮所述之程序從[(R)-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-2-基]-甲醇鹽酸鹽(60.0 mg, 0.22 mmol)及4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-甲酸(48.1 mg, 0.18 mmol)合成標題化合物。

【0386】 產率：102 mg (定量) ESI-MS: $m/z = 496$ (M+H)⁺

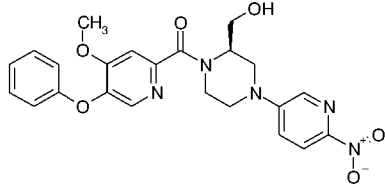
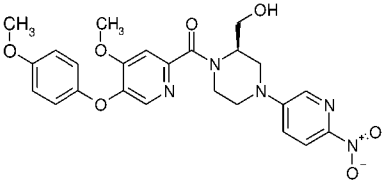
R_t (HPLC) : 0.78 min (方法1)

【0387】

程序：

IV：在室溫下在氫氣氛下攪拌硝基中間體(1當量)及Pd/C (10%)含於MeOH 20小時。在真空下濃縮反應混合物並用氫氣脫氣。通過Celite®過濾殘餘物並用MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液並藉由RP管柱層析(ACN/水，鹼性或酸性條件)純化粗產物。

表4.用於製備本發明化合物**81**及**82**之程序。

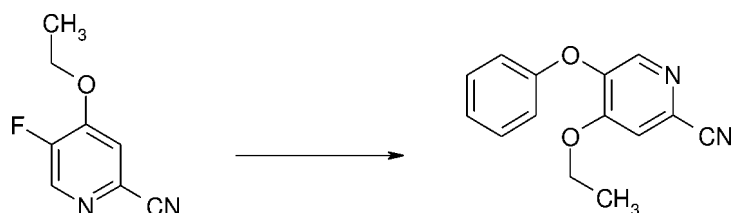
化合物編號	硝基-中間體	一般程序	產率%	ESI-MS m/z M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	HPLC 方法
81		IV	47	436	0.75	1
82		IV	36	466	0.74	1

【0388】 本發明化合物**83**至**89**一般係藉由使羧酸中間體與胺中間體在類似於彼等表3A中針對一般程序(I)所述之條件下反應來進行製備。本發明化合物**83**至**89**之分析係總結於表5B中。

【0389】

合成中間體

4-乙氧基-5-苯氧基氨基吡啶

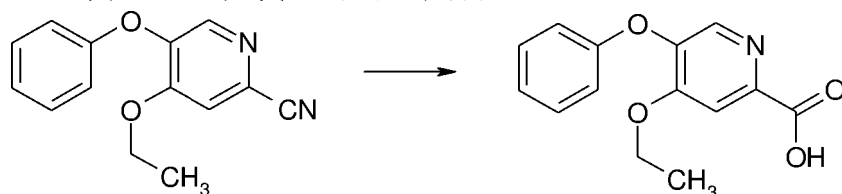


將苯酚(339.85 mg, 3.61 mmol)及 K_2CO_3 (1.25 g, 9.03 mmol)添加至在室溫下在 N_2 氣氛下攪拌之5-氟-4-異丙氧基氰基吡啶(500 mg, 3.01 mmol)含於DMF (10 mL)之溶液，將所得混合物加熱至 $100^\circ C$ 持續3小時。隨後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，通過無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物。

【0390】 產率：530 mg (73%) $m/z = 241 (M+H)^+$ 。

【0391】

4-乙氧基-5-苯氧基吡啶甲酸

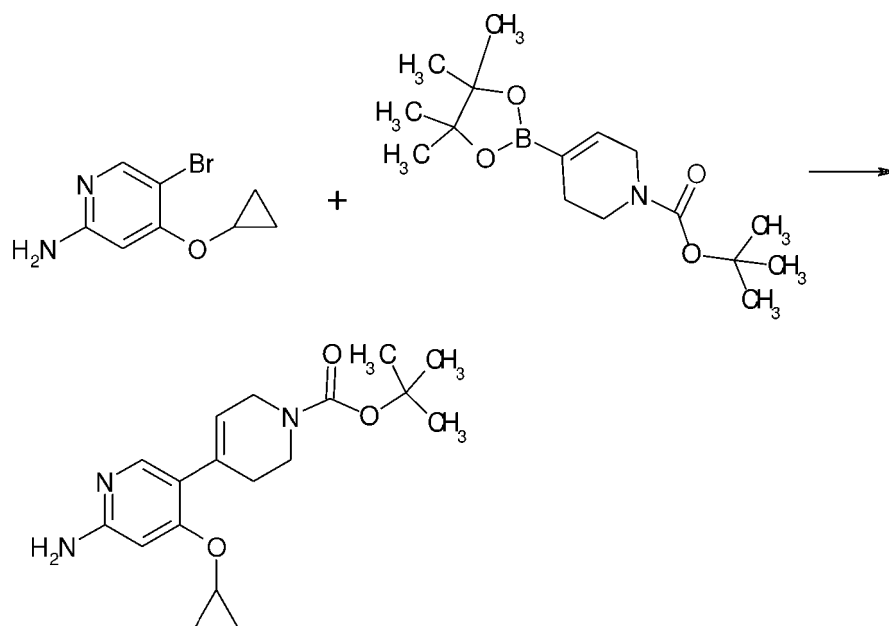


在 $100^\circ C$ 下攪拌4-乙氧基-5-苯氧基氰基吡啶(530 mg, 2.21 mmol)含於2N氫氧化鈉溶液(10 mL)之混合物過夜。隨後藉由1N HCl酸化反應混合物以調節 $pH = 4$ 並用DCM (20 mL x 2)萃取。分離經合併之有機層並通過 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以獲得所需產物，其無需進一步純化即可使用。

【0392】 產率：420 mg (73%) $m/z = 260 (M+H)^+$

【0393】

6-胺基-4-環丙氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-1'-甲酸第三丁酯

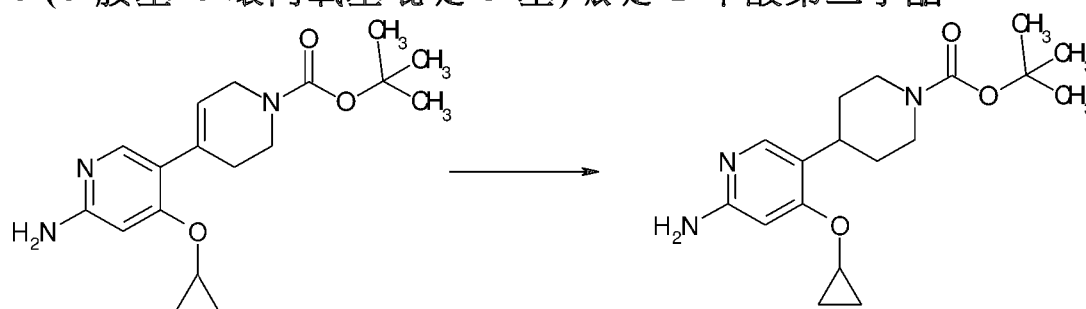


在室溫下在氬氣氛下將Pd(dppf)Cl₂ (200 mg, 0.27 mmol)添加至5-溴-4-環丙氧基吡啶-2-胺(2.1 g, 9.17 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.25 g, 13.75 mmol)及Cs₂CO₃ (9.0 g, 27.50 mmol)含於二噁烷(60 mL)及水(12 mL)的經攪拌混合物。在90°C下攪拌所得混合物4小時。隨後將反應混合物倒入至冰水中並用DCM (50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0394】 產率：3 g (98%) m/z = 332 (M+H)⁺。

【0395】

4-(6-胺基-4-環丙氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將Pd(OH)₂/C (2 g)添加至6-胺基-4-環丙氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯

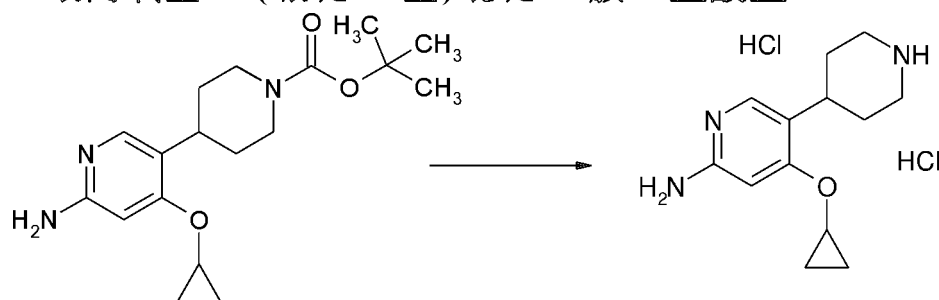
第 136 頁(發明說明書)

吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(3 g, 9.05 mmol)含於EtOH (40 mL)之溶液。在25 °C下在氫氣氛下攪拌所得反應混合物16小時。通過Celite®濾出催化劑，並將濾液在減壓下蒸發至乾燥。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0396】 產率：1.8 g (60%) $m/z = 334 (M+H)^+$ 。

【0397】

4-環丙氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽

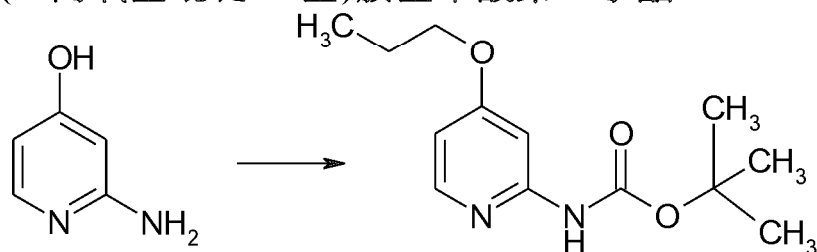


將4-(6-胺基-4-環丙氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 4.8 mmol)溶解於HCl(g)含於EtOH (10 mL)之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在反應完成後，在減壓下移除溶劑。隨後用Et₂O研磨粗產物以獲得所需產物，其無需進一步純化即可使用。

【0398】 產率：1g (90%) $m/z = 234 (M+H)^+$ 。

【0399】

(4-丙氧基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



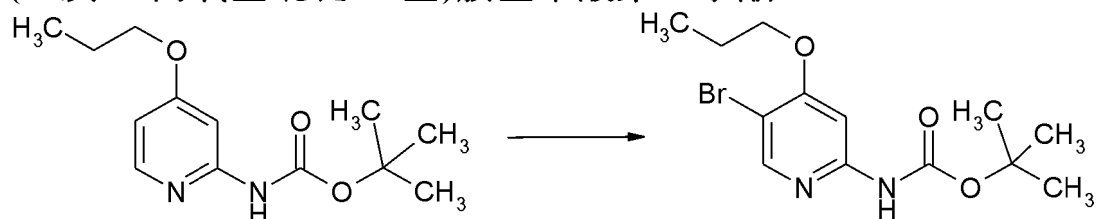
將碳酸鈉(7.42 g, 22.8 mmol)、丙基溴(1.24 mL, 13.6 mmol)及碘化鈉(2.95 g, 11.4 mmol)添加至2-胺基吡啶-4-醇(1.25 g, 11.4 mmol)含

於N,N-二甲基乙醯胺(15 mL)的經攪拌溶液。在100°C下攪拌所得混合物1天。將二碳酸二-第三丁酯(2.74 g, 12.6 mmol)添加至反應混合物並在100°C下攪拌16小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (50 mL)萃取。分離相並濃縮有機層。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化粗製混合物以獲得所需產物

【0400】 產率：787 mg (27%) $m/z = 253 (M+H)^+$ 。

【0401】

(5-溴-4-丙氧基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

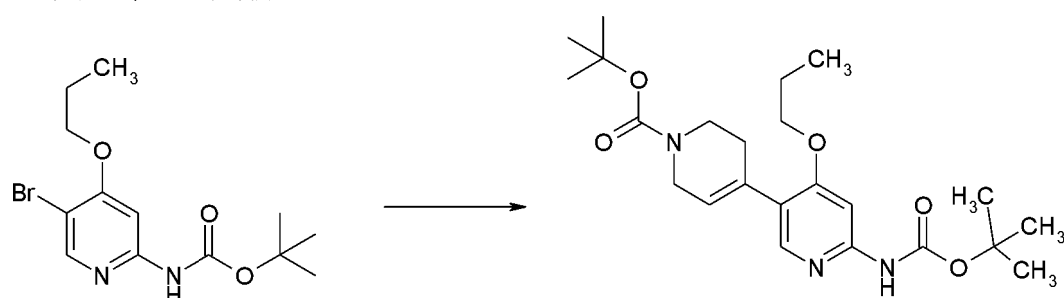


在0°C下將溴(0.40 g, 2.49 mmol, 含於1 mL 乙酸)滴加至(4-丙氧基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.79 g, 3.11 mmol)含於乙酸(5 mL)的經攪拌溶液。在0.5小時後，添加額外量之乙酸(8 mL)並讓反應混合物升溫至室溫。在1小時後，濃縮混合物並藉由在矽膠上進行管柱層析純化至所需產物。

【0402】 產率：255 mg (31%) $m/z = 331 (M+H)^+$ 。

【0403】

6-[(第三丁氧基)羰基]胺基}-4-丙氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-1'-甲酸第三丁酯



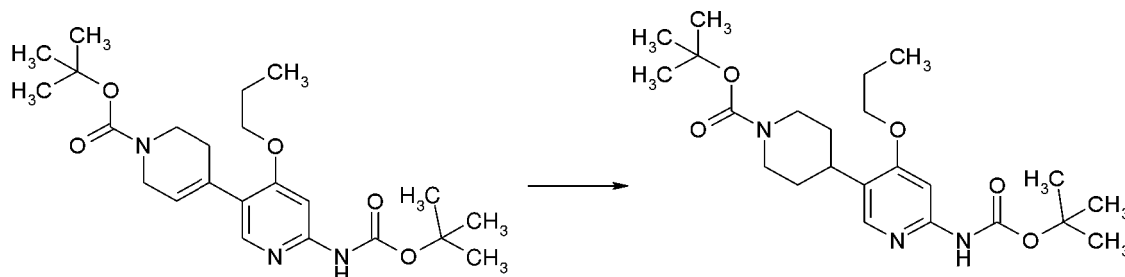
第 138 頁(發明說明書)

將4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(596 mg, 1.93 mmol)、碳酸鈉(2M水溶液, 0.77 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II) (56 mg, 0.077 mmol)添加至(5-溴-4-丙氧基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(254 mg, 0.77 mmol)含於二噁烷(4 mL)之溶液。在100°C下攪拌反應混合物24小時。用EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並通過SuperCell過濾劑墊片過濾。濃縮濾液並藉由在矽膠上進行管柱層析純化以獲得所需產物。

【0404】 產率：333 mg (定量) $m/z = 434 (M+H)^+$ 。

【0405】

4-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-丙氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將碳載氫氧化鈣(20%濕, 27 mg)添加至6-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-4-丙氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(333 mg, 0.77 mmol)含於EtOH (18 mL)及EtOAc (3 mL)。在氫氣氛(43 psi)下攪拌反應混合物3天並通過SuperCell過濾劑過濾。在減壓下濃縮濾液以獲得所需產物。

【0406】 產率：330 mg (98%) $m/z = 436 (M+H)^+$ 。

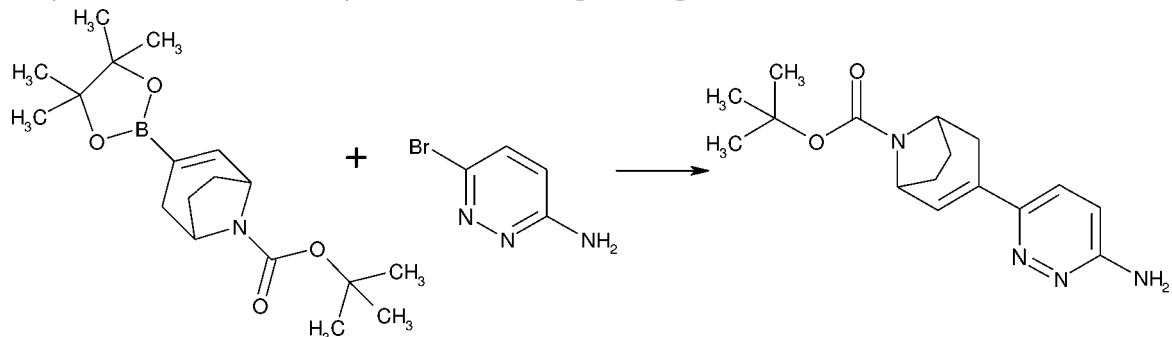
【0407】

5-(哌啶-4-基)-4-丙氧基吡啶-2-胺二鹽酸鹽

4-乙氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽。

【0410】

3-(6-胺基噻嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁酯

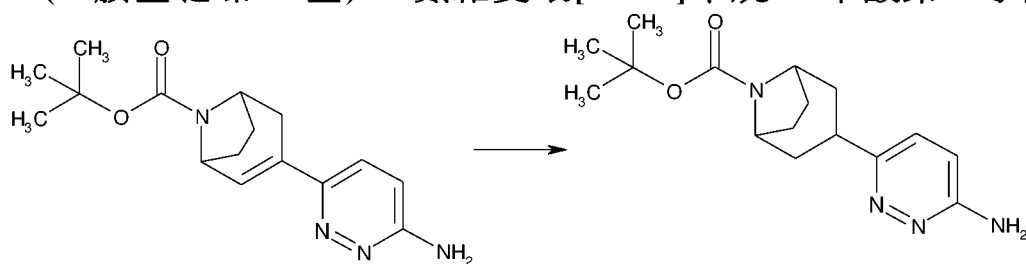


將2M Na₂CO₃水溶液(11.5 mL, 23.0 mmol)及Xphos第二代催化劑(136 mg, 0.17 mmol)添加至3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]-辛-2-烯-8-甲酸第三丁酯(1.93 g, 5.75 mmol)及6-溴噻嗪-3-胺(1.00 g, 5.75 mmol)含於1,4-二噁烷(25 mL)。用氫氣使反應混合物脫氣並在100°C下攪拌2小時。在減壓下蒸發所有揮發物。藉由正相層析純化粗料以獲得標題化合物。

【0411】 產率：0.80 g (46%) ESI-MS：m/z = 303 (M+H)⁺

【0412】

3-(6-胺基噻嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

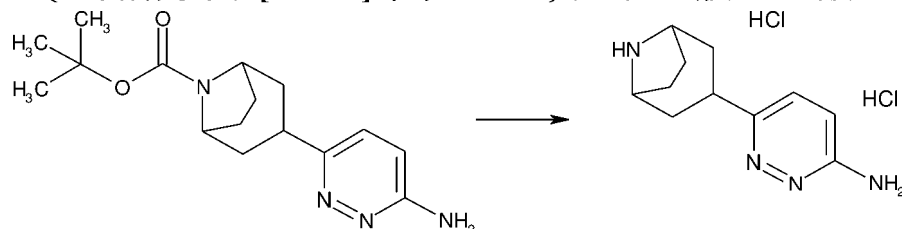


在氫氣下將Pd/C (250 mg)添加至3-(6-胺基噻嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁酯(0.80 g, 2.65 mmol)含於MeOH (30 mL)。使反應混合物脫氣並在3巴氫氣氛下在室溫下氫化過夜。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。

【0413】 產率：800 mg (定量)ESI-MS：m/z = 305 (M+H)⁺

【0414】

6-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}噻嗪-3-胺二鹽酸鹽

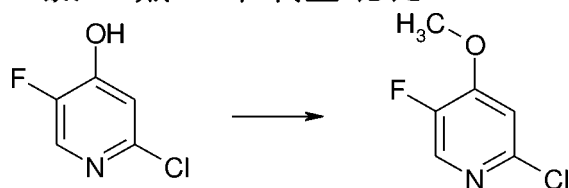


將4M HCl含於1,4 二噁烷添加至3-(6-氨基噻嗪-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(800 mg，2.63 mmol)含於合適體積之DCM並在室溫下攪拌直至反應完成。在減壓下蒸發所有揮發物。

【0415】 產率：700 mg (96%)ESI-MS：m/z = 205 (M+H)⁺

【0416】

2-氯-5-氟-4-甲氧基吡啶

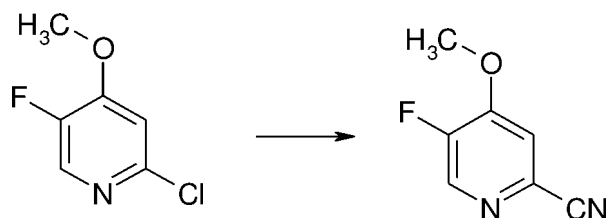


在室溫下將碘甲烷(1.15 g，8.13 mmol)添加至2-氯-5-氟吡啶-4-醇(1 g，7.05 mmol)及K₂CO₃ (1.27 g，9.16 mmol)含於DMF (10 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (30 mL x 2)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0417】 產率：1 g (91%) m/z = 162 (M+H)⁺

【0418】

5-氟-4-甲氧基氨基吡啶

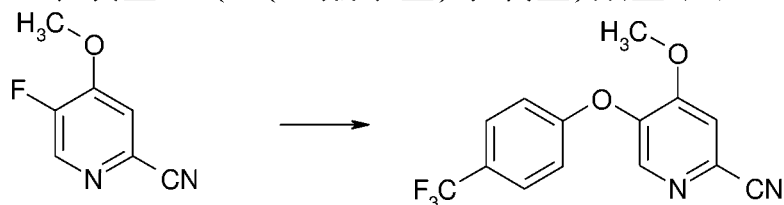


將Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0.62 mmol)添加至在室溫下在氮氣氛下攪拌之2-氯-5-氟-4-甲氧基吡啶(1.0 g, 6.2 mmol)、氰化鋅(800 mg, 6.8 mmol)及dppf (34 mg, 0.62 mmol)含於DMF (10 mL)。在150℃下在氮氣氛下攪拌反應混合物3小時。隨後用水(30 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (30 mL x 2)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0419】 產率：700 mg (74 %) m/z = 153 (M+H)⁺。

【0420】

4-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)氰基吡啶

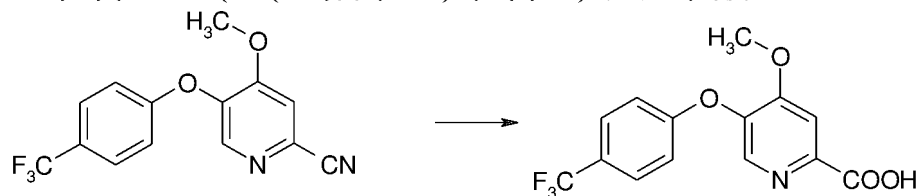


將4-(三氟甲基)苯酚(746 mg, 4.6 mmol)及K₂CO₃ (636 mg, 4.6 mmol)添加至5-氟-4-甲氧基氰基吡啶(700 mg, 4.6 mmol)含於DMF (10 mL)。在100℃下攪拌反應混合物16小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (20 mL x 2)萃取。合併經合併之有機層，用水及鹽水洗滌，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0421】 產率：1 g (80 %) m/z = 295 (M+H)⁺。

【0422】

4-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶甲酸

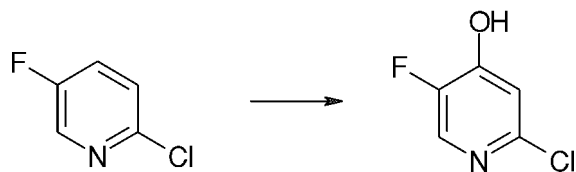


將4-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)氰基吡啶(700 mg, 2.4 mmol)添加至NaOH (1.6 g, 40 mmol)含於水(20 mL)之溶液。在100°C下攪拌反應混合物過夜。藉由6M HCl酸化反應混合物以調節pH = 2, 用EtOAc (30 mL x 2)萃取。經合併之有機層用水及鹽水洗滌, 乾燥通過無水Na₂SO₄, 過濾並在減壓下濃縮以獲得粗產物, 其無需進一步純化即可直接使用;

【0423】 產率: 700 mg (94%) m/z = 314 (M+H)⁺。

【0424】

2-氯-5-氟吡啶-4-醇



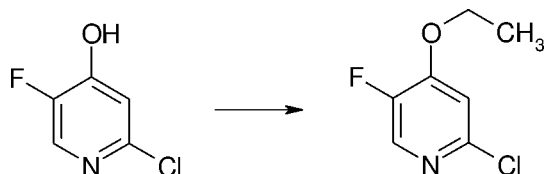
在氮氣氛下在-78°C下將二異丙基醯胺鋰(24.7 mL, 49.4 mmol, 2M含於四氫呋喃)在30分鐘內滴加至2-氯-5-氟吡啶(5.0 g, 38 mmol)含於四氫呋喃(50 mL)的經攪拌溶液。在-78°C下攪拌反應混合物2小時。之後歷時20分鐘滴加三甲基硼酸鹽(7.9 g, 76.03 mmol)含於四氫呋喃(10 mL)之溶液。添加完成後, 在室溫下再攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至0°C並添加乙酸(6.5 mL)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘。在0°C下滴加過氧化氫(11.5 mL, 30%溶液)。在室溫下攪拌反應混合物過夜。用飽和NaS₂O₄水溶液淬滅反應混合物。將5N HCl添加至反應混合物。在用EtOAc (50 mL x 3)萃取後, 用水及鹽水洗滌經合併之有機層, 通過無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物以獲得所

需產物。

【0425】 產率：3.8 g (68%)。m/z = 149 (M+H)⁺。

【0426】

2-氯-4-乙氧基-5-氟吡啶

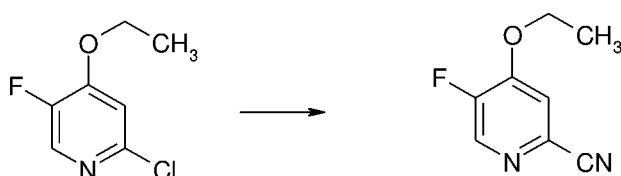


在0℃氮氣氛下將碘乙烷(9.51 g, 61.00 mmol)添加至2-氯-5-氟吡啶-4-醇(2, 3.0 g, 20.33 mmol)及碳酸銀(I) (8.4 g, 30.50 mmol)含於DMF (50 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物並用水及鹽水洗滌，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0427】 產率：3.0 g (84%) m/z = 177 (M+H)⁺。

【0428】

4-乙氧基-5-氟吡啶

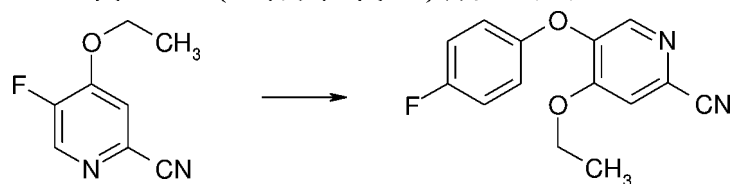


在氮氣氛下將二氰基鋅(141 mg, 1.2 mmol)、鋅(22.3 mg, 0.34 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (50 mg)添加至2-氯-4-乙氧基-5-氟吡啶(300 mg, 1.71 mmol)含於DMF (10 mL)。在150℃下攪拌反應混合物3小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，通過無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0429】 產率：220 mg (78%) LC-MS：m/z 167 [M+H]⁺。

【0430】

4-乙氧基-5-(4-氟苯氧基)氰基吡啶

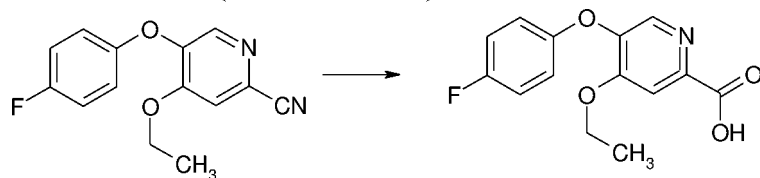


將4-乙氧基-5-氟氰基吡啶(200 mg, 1.2 mmol)以一份式添加至4-氟苯酚(202 mg, 1.81 mmol)及 K_2CO_3 (249 mg, 1.81 mmol)含於DMF (5 mL)。在 $100^\circ C$ 下攪拌反應混合物3小時。冷卻後，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，通過無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析來純化殘餘物以獲得所需產物。

【0431】 產率：220 mg (71%) $m/z = 259 (M+H)^+$ 。

【0432】

4-乙氧基-5-(4-氟苯氧基)吡啶甲酸



在 $100^\circ C$ 下攪拌4-乙氧基-5-(4-氟苯氧基)氰基吡啶(500 mg, 1.94 mmol)含於2N氫氧化鈉水溶液(10 mL)之混合物過夜。冷卻後，藉由1N HCl水溶液酸化反應混合物以調節 $pH = 4$ 並用DCM (20 mL x 2)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，通過無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得粗製所需產物。

【0433】 產率：490 mg (91%) $m/z = 278 (M+H)^+$ 。

【0434】

表5A.用於製備本發明化合物**83**至**89**之程序。

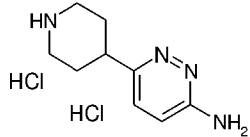
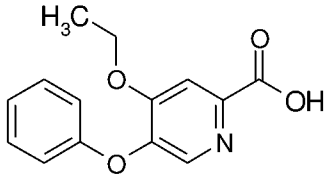
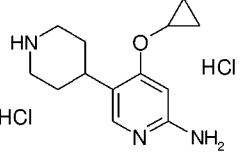
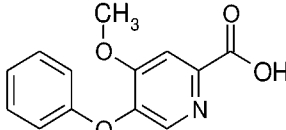
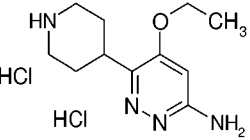
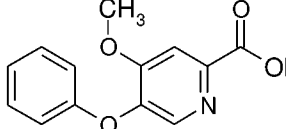
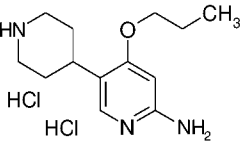
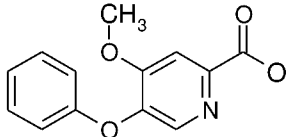
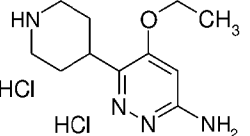
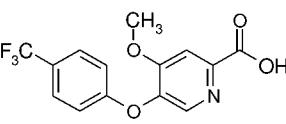
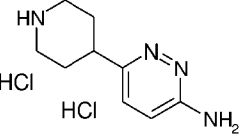
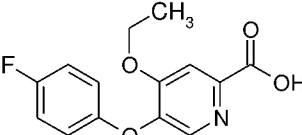
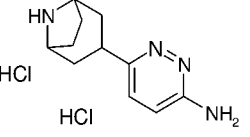
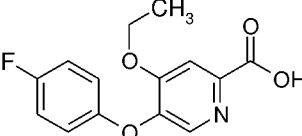
化合物編號	胺中間體	羧酸中間體	一般程序	產率%
83			I	32
84			I	33
85			I	66
86			I	20
87			I	18
88			I	21
89			I	15

表5B.本發明化合物83至89之分析數據。

化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
83	420	0.79
84	461	0.84
85	450	0.83
86	463	0.84
87	518	0.97
88	438	0.80
89	465	0.82

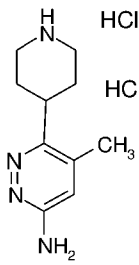
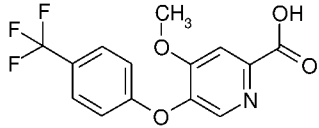
【0435】

一般程序：

用於製備本發明化合物**90**及**91**之程序係總結於表6A中。本發明化合物**90**及**91**之分析係總結於表6B中。

【0436】 **V**：將DIPEA (3.0當量)及HATU (1.0當量)添加至羧酸(1.0當量) (下表6A中之中間體2)含於DMF並在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加胺(1.0 eq) (下表6A中之中間體1)並攪拌反應混合物過夜。藉由RP管柱層析(ACN/水 + TFA或鹼性條件)純化經過濾之反應混合物。

表6A.用於製備本發明化合物**90**及**91**之一般程序。

化合物 編號	胺 (中間體1)	羧酸 (中間體2)	一般 程序	產 率%
90			V	55

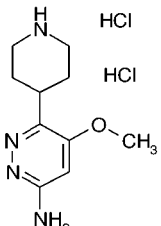
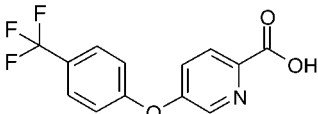
91			V	31
-----------	---	---	----------	----

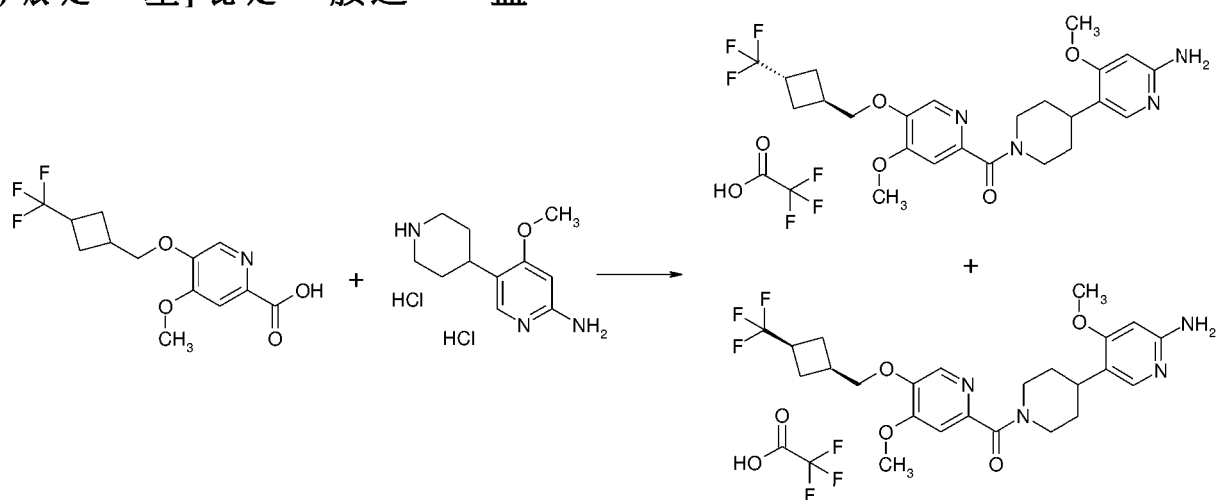
表6B.本發明化合物**90**及**91**之分析數據。

化合物 編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
90	488	0.86 (方法7)
91	474	0.87 (方法7)

【0437】

化合物**92**及**93**：

4-甲氧基-5-[1-(4-甲氧基-5-{3-(三氟甲基)-環丁基}甲氧基)-吡啶-2-羧基]哌啶-4-基]吡啶-2-胺之TFA鹽



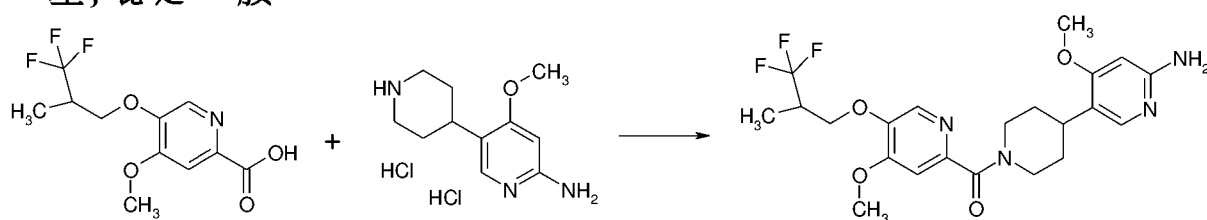
在室溫下攪拌4-甲氧基-5-(3-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡啶-2-甲酸 (40 mg, 0.13 mmol)、DIPEA (113 μL, 0.66 mmol)、HATU (54 mg, 0.144 mmol)及4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(37 mg, 0.13 mmol)含於DMF (2 mL)過夜。藉由RP管柱層析(ACN/水 + TFA)純化反應混合物以獲得兩種立體異構體。

【0438】 產率：化合物**92** (反式異構體)：5 mg (6%) HPLC R_t ：0.50 min (方法12)及化合物**93** (順式異構體)：8 mg (10%) HPLC R_t ：0.48 min (方法12)，ESI-MS： $m/z = 495 (M+H)^+$

【0439】

化合物**94**：

4-甲氧基-5-{1-[4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}吡啶-2-胺



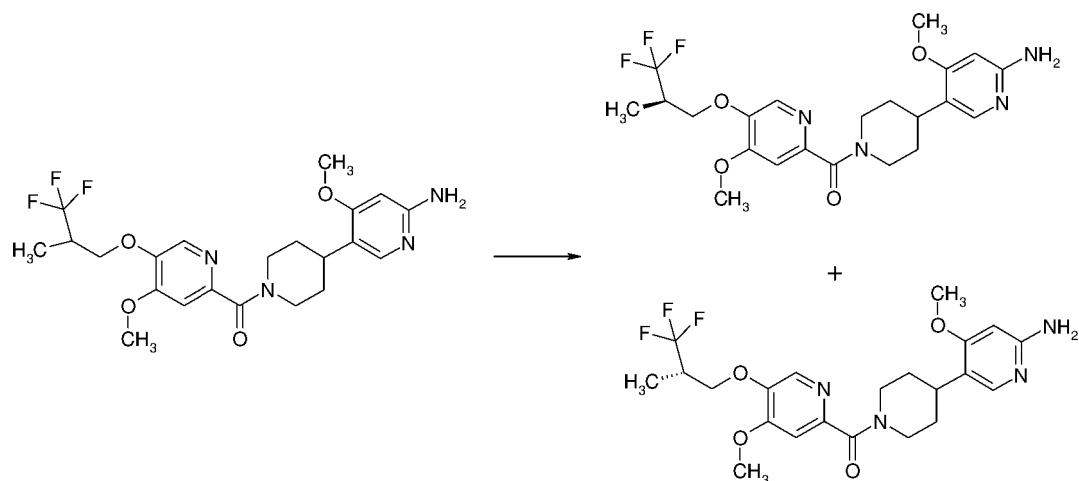
在室溫下攪拌4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸 (110 mg, 0.39 mmol)、DIPEA (271 μ L, 1.58 mmol)、HATU (150 mg, 0.39 mmol)及4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(121 mg, 0.43 mmol)含於DMF (2 mL) 2小時。藉由RP管柱層析純化反應混合物。

【0440】 產率：110 mg (60%) ESI-MS： $m/z = 469 (M+H)^+$ HPLC R_t ：0.71 min (方法13)

【0441】

4-甲氧基-5-(1-{4-甲氧基-5-[3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-吡啶-2-胺(94)之對映異構體：

4-甲氧基-5-(1-{4-甲氧基-5-[(2S)-3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-吡啶-2-胺及4-甲氧基-5-(1-{4-甲氧基-5-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)吡啶-2-胺

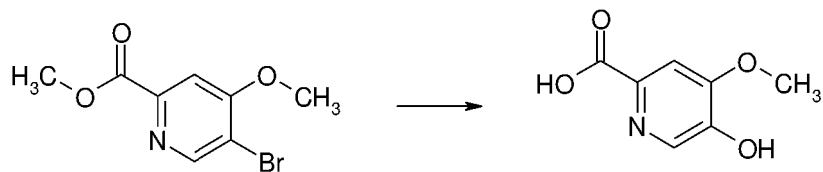


4-甲氧基-5-{1-[4-甲氧基-5-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}吡啶-2-胺(292 mg, 0.62 mmol)進一步分離藉由對掌性超臨界流體層析(SFC, 超臨界二氧化碳/20 mM NH₃含於EtOH, Chiral ART,[®] Amylose-SC 20x250 mm, 5 μM)以獲得兩種對映異構體**94a** (第一洗脫溶離份)及**94b** (第二洗脫溶離份)。立體化學係隨機分配。

【0442】 產率：70 mg (48%, 化合物**94a**; R_t: 5.69 min)及74 mg (50%, 化合物**94b**; R_t: 6.23 min)

【0443】

5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸

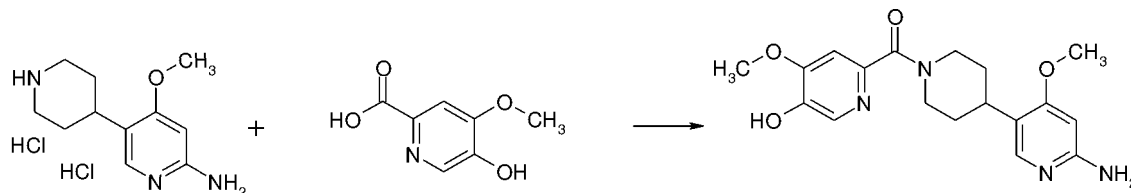


將氫氧化鉀(6.28 g, 111.98 mmol)含於50 ml水添加至5-溴-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯(5.00 g, 20.32 mmol)含於1,4-二噁烷(50 ml)。在氫氣下添加二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-聯苯-2-基)-膦(1.57 g, 3.27 mmol)及參(二亞苈基丙酮)二鈹(0) (949 mg, 1.04 mmol)。在100 °C下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。用4M HCl酸化殘餘物並過濾固體。濃縮液相並收集沉澱物, 洗滌並乾燥。

【0444】 產率：2.61g (76%) ESI-MS：m/z = 170 (M+H)⁺

【0445】

6-[4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-羰基]-4-甲氧基吡啶-3-醇



將DIPEA (407 μ l, 2.36 mmol)及4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(331 mg, 1.18 mmol)添加至5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(100 mg, 0.59 mmol)含於DMF (5 mL)。隨後添加HATU (225 mg, 0.59 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜並藉由逆相管柱層析純化以獲得標題化合物。

【0446】 產率：140 mg (66%) ESI-MS：m/z = 359 (M+H)⁺

R_t(HPLC)：0.61 min (方法10)

【0447】

一般程序：

用於製備本發明化合物**95**之程序係總結於表7A中。本發明化合物**95**之分析係總結於表7B中。

【0448】 **VI**：將醇(2.4當量) (下表7A中之中間體1)、TPP (2.7當量)及DTAD (2.5 當量)添加至6-[4-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-羰基]-4-甲氧基吡啶-3-醇(1.0當量) (下表7A中之中間體2)含於二噁烷。在60°C下攪拌反應混合物1小時。若反應顯示完全轉化，則藉由RP管柱層析(ACN/水 + TFA)純化反應混合物。

【0449】 若反應未顯示完成，則添加額外TPP (2.7當量)及DTAD (2.5當量)直至轉化發生。在每次添加後在60°C下攪拌反應混合物1小時。

藉由RP管柱層析(ACN/水 + TFA)純化反應混合物。

表7A.用於製備本發明化合物**95**之一般程序。

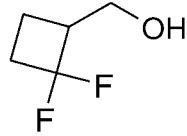
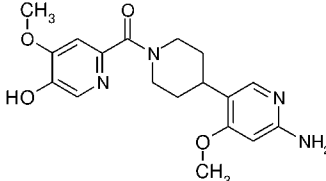
化合物編號	醇 (中間體1)	核 (中間體2)	一般程序	產率%
95			VI	定量

表7B.本發明化合物**95**之分析數據。

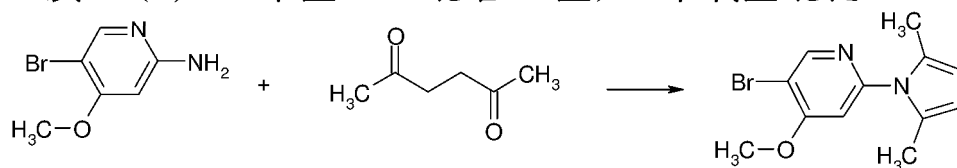
化合物編號	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
95	463	0.65 (方法13)

【0450】

化合物1之替代製法

5-{4-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-胺

5-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶

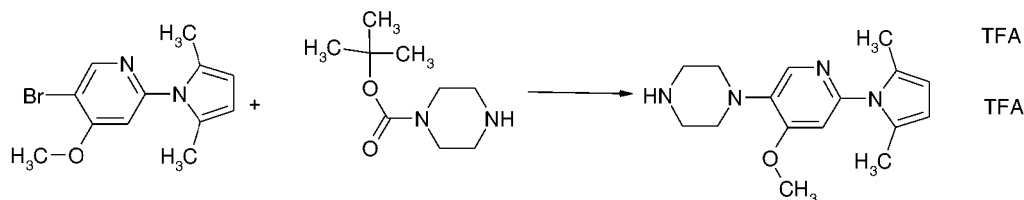


在120°C下使用Dean-Stark裝置攪拌5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基胺(9.50 g, 46.79 mmol)、己烷-2,5-二酮(7.08 mL, 60.83 mmol)及對甲苯磺酸(0.81 g, 4.68 mmol)含於甲苯(80 mL)過夜。在減壓下濃縮反應混合物，溶於DCM中並藉由矽膠層析(DCM)純化。

【0451】 產率：7.60 g (58%) ESI-MS：m/z = 281 [M+H]⁺
R_t(HPLC)：1.13 min (方法7)

【0452】

1-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪雙(三氟乙酸)

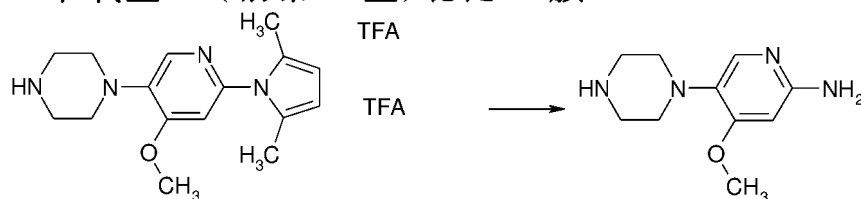


反應係在氬氣氛下進行。在80℃下攪拌5-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶(1.00 g, 3.56 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.73 g, 3.92 mmol)、CPhos-3G-甲磺酸鹽(0.30 g, 0.36 mmol)及碳酸銫(3.48 g, 10.67 mmol)含於1,4-二噁烷(15 mL)過夜。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。將殘餘物溶於DCM (20 mL)中並添加TFA (1.37 mL; 17.76 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天並在添加相同量之TFA後在40℃下攪拌反應混合物過夜。將反應混合物蒸發至乾燥且無需進一步純化即可使用。

【0453】 產率：1.80 g (98%) ESI-MS：m/z = 287 [M+H]⁺
R_t(HPLC)：0.67 min (方法7)

【0454】

4-甲氧基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺



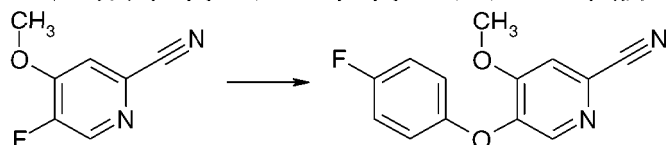
在80℃下攪拌1-[6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲氧基吡啶-3-基]哌嗪雙(三氟乙酸) (1.20 g, 2.33 mmol)、脛胺鹽酸鹽(0.70 g, 10.03 mmol)及三乙胺(1.00 mL, 7.11 mmol)含於EtOH/水(1/1; 16 mL)過夜。在減壓下移除有機溶劑。藉由RP-HPLC (ACN/水 + NH₃)純化殘餘物。

【0455】 產率：290 mg (60%) ESI-MS：m/z = 209 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：0.35 min (方法11)

【0456】

5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲腈



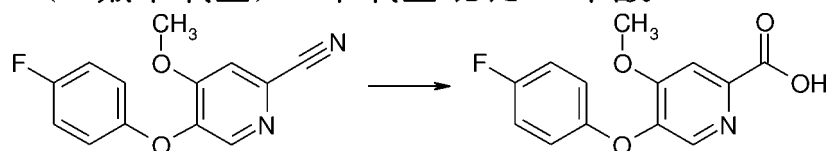
在105℃下在NMP中攪拌5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(1.00 g；6.57 mmol)、4-氟苯酚(0.88 g；7.89 mmol)及碳酸鉀(2.00 g；14.46 mmol) 1.5小時。讓反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，分離，通過Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。用PE濕磨殘餘物，過濾並在乾燥烘箱中在60℃下乾燥。

【0457】 產率：1.54 g (96%) ESI-MS：m/z = 245 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：1.03 min (方法7)

【0458】

5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸



在105℃下攪拌5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲腈(1.54 g；6.31 mmol)及NaOH (2 mol/L，水溶液；15.40 mL，30.80 mmol) 10小時。讓反應混合物冷卻至室溫並放置3天。過濾所得沉澱物並在水中濕磨。使反應混合物升溫至50℃並使用HCl (4 mol/L，水溶液)將pH調節至pH7。過濾所得沉澱物，用EE洗滌並在乾燥烘箱中在60℃下乾燥。

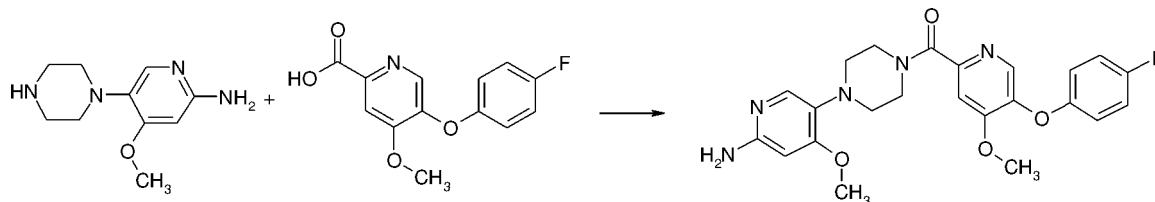
【0459】 產率：0.84 g (51%) ESI-MS：m/z = 264 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：0.77 min (方法7)

第 155 頁(發明說明書)

【0460】

5-{4-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羰基]哌嗪-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-胺



在室溫下攪拌5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(0.40 g ; 1.92 mmol)、HATU (0.75 g ; 1.97 mmol)及DIPEA (1.16 mL ; 6.72 mmol)含於DMF (10 mL) 30分鐘。添加4-甲氧基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.52 g ; 1.98 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + NH₃)純化混合物。

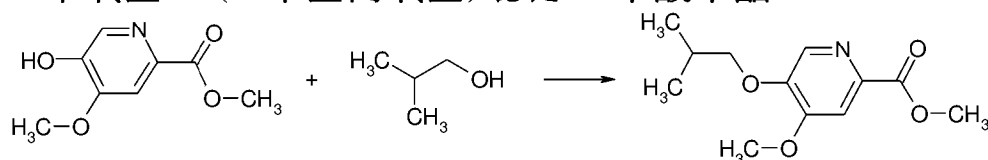
【0461】 產率 : 0.31 g (36%) ESI-MS : m/z = 454 [M+H]⁺
R_t(HPLC) : 0.88 min (方法11)

【0462】

化合物39之替代製法

4-甲氧基-5-{1-[4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}-吡啶-2-胺三氟乙酸

4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸甲酯



在室溫下攪拌5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯(0.40 g , 2.18 mmol)、2-甲基丙-1-醇(0.40 mL , 4.37 mmol)及TPP (1.72 g , 6.55 mmol)含於THF 10分鐘。使反應混合物在冰浴中冷卻並添加DTAD (1.51 g ; 6.55 mmol)。30分鐘後藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化反應混合

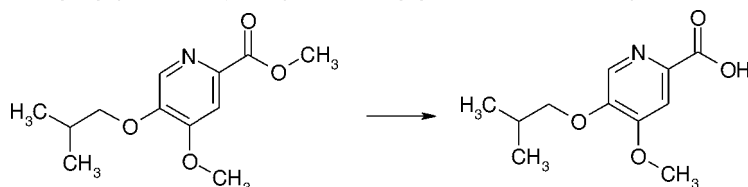
物。

【0463】 產率：0.30 g (57%) ESI-MS：m/z = 240 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：0.85 min (方法7)

【0464】

4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸



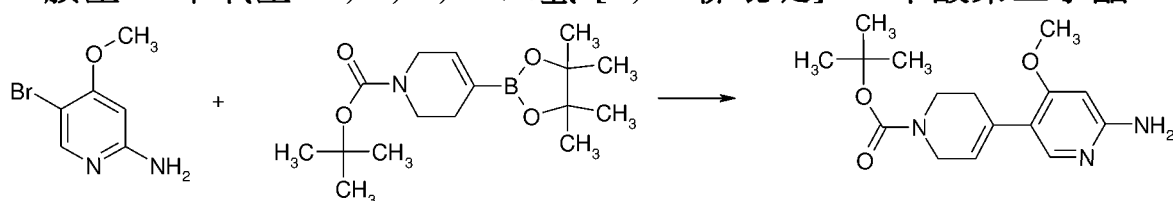
在室溫下攪拌4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(0.30 g；1.25 mmol)及NaOH (4 mol/L，水溶液；0.47 mL；1.88 mmol)含於MeOH (8 mL) 3天。使用HCl (4 mol/L；水溶液)中和反應混合物之pH並在減壓下移除溶劑。將DCM及少量MeOH添加至殘餘物。濾出不溶物質並在減壓下移除母液。殘餘物無需進一步純化即可使用。

【0465】 產率：0.20 g (71%) ESI-MS：m/z = 226 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：0.76 min (方法7)

【0466】

6-氨基-4-甲氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-1'-甲酸第三丁酯



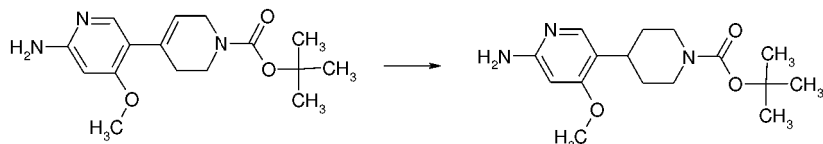
反應係在氫氣氛下進行。用氫氣使5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(7.40 g；32.80 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(11.16 g；36.08 mmol)及碳酸鈉(2 mol/L，水溶液；65.60 mL；131.21 mmol)含於1,4-二噁烷(300 mL)脫氣。5分鐘後添加

Xphos 2nd Gen. (0.77 g ; 0.98 mmol)並在100 °C下在密封小瓶中攪拌反應混合物過夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於水中並用EtOAc萃取若干次。通過Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(DCM/MeOH)純化殘餘物。

【0467】 產率 : 9.69 g (97%) ESI-MS : m/z = 306 [M+H]⁺
R_t(HPLC) : 0.83 min (方法10)

【0468】

4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

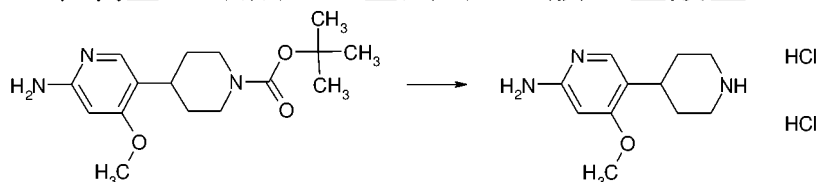


在氫氣氛(Parr裝置 ; 50 psi)下在室溫下攪拌6-胺基-4-甲氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(5.11 g ; 16.73 mmol)及Pd/C (10% ; 0.60 g)含於MeOH (100 mL) 41.5小時。添加額外催化劑兩次並進一步使反應混合物氫化。在藉由過濾移除催化劑後，在減壓下濃縮母液。產物無需進一步純化即可使用。

【0469】 產率 : 4.71 g (92%) ESI-MS : m/z = 308 [M+H]⁺
R_t(HPLC) : 0.82 min (方法10)

【0470】

4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽



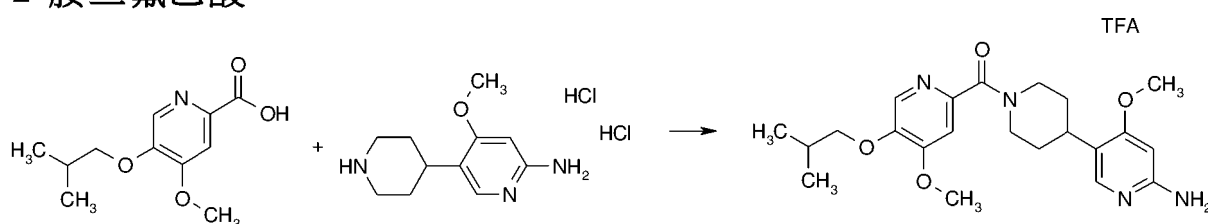
在室溫下攪拌4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.90 g ; 22.45 mmol)及HCl (4 mol/L ; 含於1,4-二噁烷之溶液 ; 69.00

mL ; 224.47 mmol) 含於DCM (89.70 mL) 過夜。在減壓下濃縮反應混合物。在EE中濕磨殘餘物並過濾。產物無需進一步純化即可使用。

【0471】 產率 : 5.30 g (84%) ESI-MS : $m/z = 208 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.66 min (方法11)

【0472】

4-甲氧基-5-{1-[4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}-吡啶-2-胺三氟乙酸



在室溫下攪拌4-甲氧基-5-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-甲酸(80 mg ; 0.36 mmol)、4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(96 mg ; 0.36 mmol)、DIPEA (0.24 mL ; 1.42 mmol)及HATU (149 mg ; 0.39 mmol)含於DMF (3 mL)過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化反應混合物。

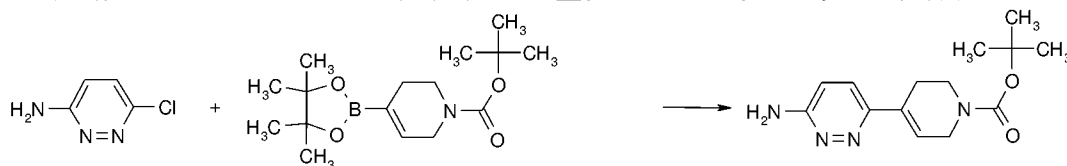
【0473】 產率 : 0.11 g (72%) ESI-MS : $m/z = 415 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.80 min (方法7)

【0474】

化合物17之替代製法

6-{1-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}噁嗪-3-胺

4-(6-胺基噁嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



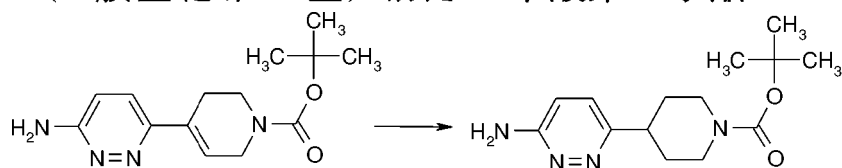
反應係在氫氣氛下進行。用氫氣使6-氯噁嗪-3-胺(5.20 g ; 40.14

mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(13.65 g ; 44.15 mmol)及碳酸鈉(2 mol/L, 水溶液; 80.28 mL ; 160.56 mmol)含於1,4-二噁烷(350 mL)脫氣。5分鐘後添加Xphos 2nd Gen. (0.95 g ; 1.20 mmol)並在密封小瓶中在100°C下攪拌混合物過夜。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。將殘餘物溶於MeOH中,用水沉澱並過濾。在乾燥烘箱中在50°C下乾燥所得沉澱物。產物無需進一步純化即可使用。

【0475】產率：定量 ESI-MS : $m/z = 277$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC) : 0.78 min (方法10)

【0476】

4-(6-胺基噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

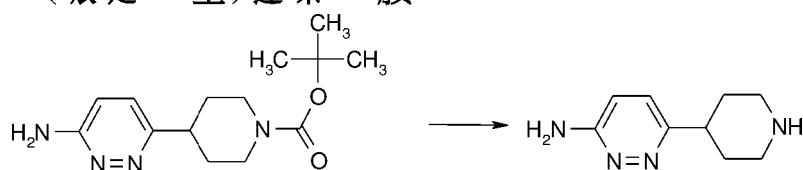


在氫氣氛(Parr裝置; 4巴)下在室溫下攪拌4-(6-胺基噻嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.85 g ; 17.55 mmol)及Pd/C (10% ; 0.50 g)含於MeOH (100 mL) 3小時。在藉由過濾移除催化劑後,在減壓下濃縮母液。產物無需進一步純化即可使用。

【0477】產率：定量 ESI-MS : $m/z = 279$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC) : 0.86 (方法11)

【0478】

6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺



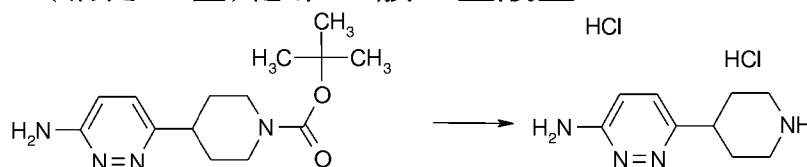
在TFA (20 mL ; 259.25 mmol)中攪拌4-(6-氨基噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.89 g ; 17.55 mmol) 1小時。蒸發溶劑並藉由矽膠層析(DCM/MeOH + NH₃)純化殘餘物。

【0479】 產率：定量 ESI-MS : m/z = 179 [M+H]⁺ R_t(HPLC) : 注射峰(方法11)

【0480】

替代使用之胺：

6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽

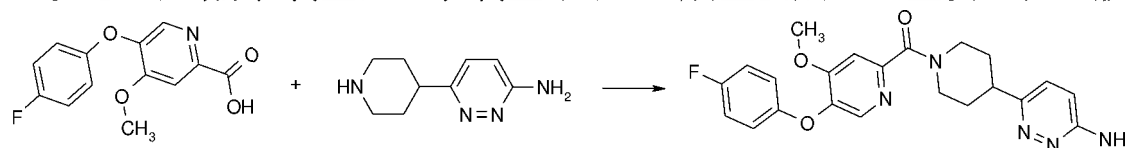


反應係使用氫氣氬進行。在35至40°C下攪拌4-(6-氨基噻嗪-3-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g ; 3.59 mmol)及HCl (4 mol/L, 含於1,4-二噁烷之溶液 ; 2.96 mL ; 11.84 mmol)含於ACN (6 mL)2小時。使反應混合物冷卻至室溫並用乙酸異丙酯稀釋。在攪拌10分鐘後濾出所得沉澱物並在乾燥烘箱中在45°C下乾燥。

【0481】 產率：定量 ESI-MS : m/z = 179 [M+H]⁺ R_t(HPLC) : 0.94 min (方法14)

【0482】

6-{1-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羧基]哌啶-4-基}噻嗪-3-胺



攪拌5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(0.70 g ; 2.66 mmol)、HATU (1.52 g ; 3.99 mmol)及DIPEA (1.83 mL ; 10.64 mmol)含於DMF

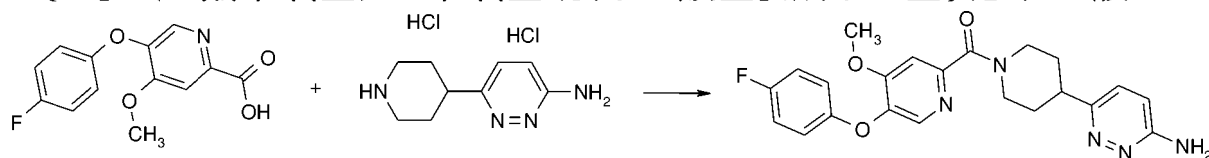
(20 mL)30分鐘。添加6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺(0.71 g ; 3.98 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化混合物。將產物溶於水/EtOH (1.5/1)中並用聚合物結合碳酸氫鹽濕磨以移除三氟乙酸鹽。在攪拌30分鐘後過濾混合物並在減壓下濃縮。

【0483】 產率 : 180 mg (16%) ESI-MS : $m/z = 424 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.77 min (方法7)

【0484】

或者可如下獲得標題化合物：

6-{1-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羧基]哌啶-4-基}噻嗪-3-胺



在室溫下攪拌5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(0.50 g ; 1.90 mmol)及CDI (0.46 g ; 2.85 mmol)含於NMP (1 mL) 1小時。添加6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽(0.52 g ; 2.09 mmol)及DIPEA (0.99 mL ; 5.70 mmol)。在攪拌3小時後用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。分離有機層，用水及鹽水洗滌，通過MgSO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮母液並藉由矽膠層析(DCM/MeOH)純化。在減壓下濃縮所需溶離份並用ACN/乙醚處理以獲得呈固體形式之標題產物。

【0485】 產率 : 0.27 g (34%) ESI-MS : $m/z = 424 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.49 min (方法1)

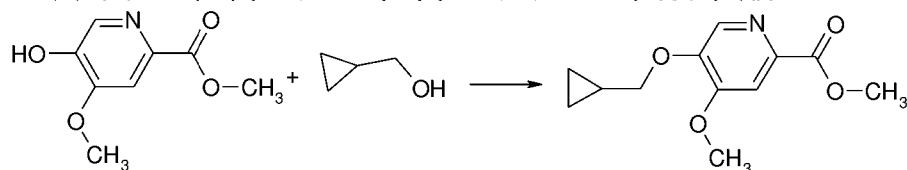
【0486】

化合物37之替代製法

5-{1-[5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羧基]哌啶-4-基}-4-甲氧基

吡啶-2-胺

5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯

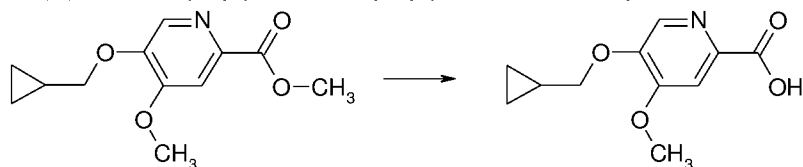


使5-羥基-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯(0.20 g ; 1.09 mmol)及環丙基甲醇(88 μ L ; 1.09 mmol)含於THF (3 mL)在冰浴中冷卻。添加TPP (0.32 g ; 1.20 mmol)及DTAD (0.28 g ; 1.20 mmol)。允許反應混合物加熱至室溫過夜。在減壓下濃縮反應混合物並藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化。

【0487】 產率 : 0.18 g (70%) ESI-MS : $m/z = 238 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.41 min (方法12)

【0488】

5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸

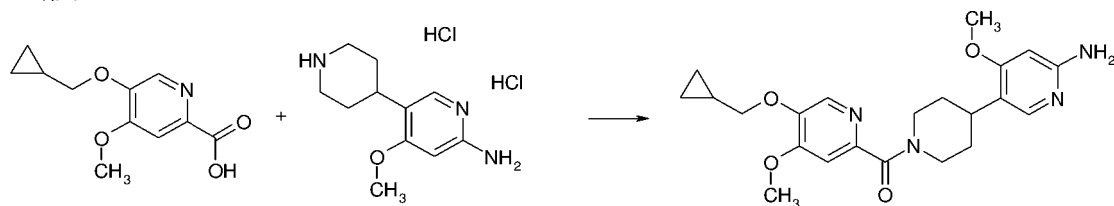


在室溫下攪拌5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯(0.18 g ; 0.76 mmol)及NaOH (4 mol/L, 水溶液 ; 0.50 mL ; 2.00 mmol)含於MeOH (3 mL)1小時。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於水中並用EtOAc洗滌。將HCl (4 mol/L, 水溶液 ; 0.5 mL)添加至水層並在減壓下濃縮。產物無需進一步純化即可使用。

【0489】 產率 : 0.13 g (74%) ESI-MS : $m/z = 224 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.30 min (方法12)

【0490】

5-{1-[5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羰基]哌啶-4-基}-4-甲氧基吡啶-2-胺



在室溫下攪拌5-(環丙基甲氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(50 mg ; 0.22 mmol)、4-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(63 mg ; 0.22 mmol)、DIPEA (193 μ L ; 1.12 mmol)及HATU (94 mg ; 0.25 mmol)含於DMF (2 mL)過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + NH_3)純化所得混合物。

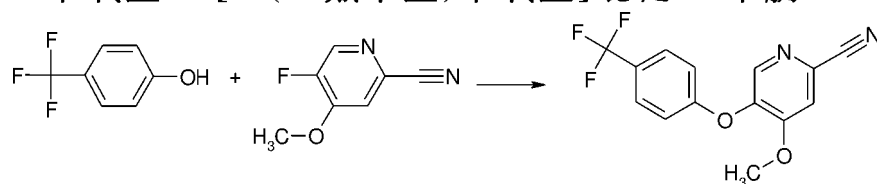
【0491】產率：45 mg (49%) ESI-MS : $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_t (HPLC) : 0.87 min (方法11)

【0492】

化合物90之替代製法

6-(1-{4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-5-甲基噁嗪-3-胺三氟乙酸

4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲腈



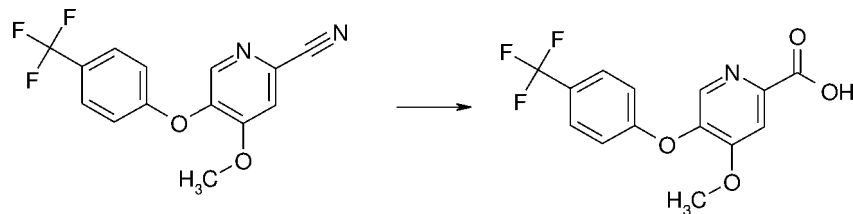
在110 $^{\circ}\text{C}$ 下在DMSO中攪拌5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(4.69 g ; 30.84 mmol)、4-三氟甲基苯酚(5.00 g ; 30.84 mmol)及碳酸鉀(6.39 g ; 46.27 mmol) 1小時。讓反應混合物冷卻至室溫並用水稀釋。過濾所得沉澱物，用水洗滌並在乾燥烘箱中在50 $^{\circ}\text{C}$ 下乾燥。

【0493】產率：7.40 g (82%) ESI-MS : $m/z = 295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC) : 1.08 min (方法10)

【0494】

4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲腈



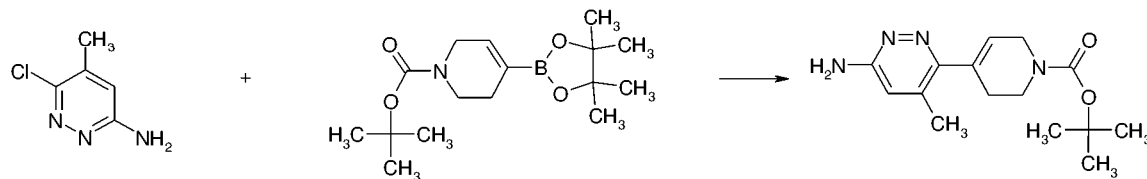
在70℃下攪拌4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲腈(7.40 g ; 25.51 mmol)及NaOH (4 mol/L, 水溶液 ; 31.44 mL, 125.75 mmol) 含於MeOH (100 mL)過夜。讓反應混合物冷卻至室溫並蒸發有機溶劑。用水稀釋剩餘溶劑並使用HCl (4 mol/L, 水溶液)調節至pH 3。過濾所得沉澱物並在乾燥烘箱中在50℃下乾燥。

【0495】 產率 : 6.80 g (51%) ESI-MS : $m/z = 314 [M+H]^+$

R_t (HPLC) : 0.87 min (方法10)

【0496】

4-(6-胺基-4-甲基嘓嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



反應係在氫氣氛下進行。用氫氣使6-氯-5-甲基嘓嗪-3-胺(3.00 g ; 20.90 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(7.11 g ; 22.98 mmol)及碳酸鈉(2 mol/L, 水溶液 ; 41.79 mL ; 83.58 mmol)含於1,4-二噁烷(150 mL)脫氣。5分鐘後添加Xphos 2nd Gen. (0.49 g ; 0.63 mmol)並在100℃下在密封小瓶中攪拌混合物過夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於水中並用EtOAc萃取若

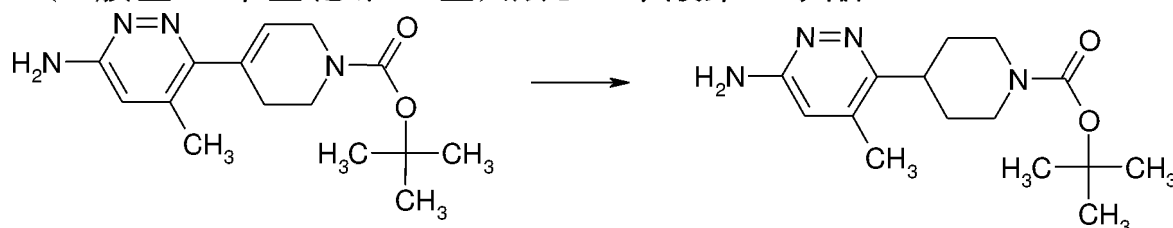
干次。用鹽水洗滌經合併之有機層，通過 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(DCM/MeOH)純化殘餘物。

【0497】產率：5.20 g (86%) ESI-MS： $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC)：0.79 min (方法10)

【0498】

4-(6-胺基-4-甲基噻嗪-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



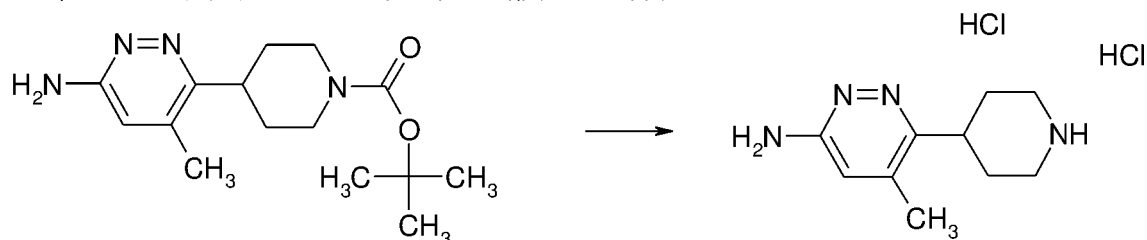
在氫氣氛(Parr裝置；50 psi)下在室溫下攪拌4-(6-胺基-4-甲基噻嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(5.20 g；17.91 mmol)及Pd/C (10%；0.75 g)含於MeOH (100 mL) 17小時。在藉由過濾移除催化劑後，在減壓下濃縮母液。

【0499】產率：5.00 g (96%) ESI-MS： $m/z = 293$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC)：0.79 min (方法10)

【0500】

5-甲基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽



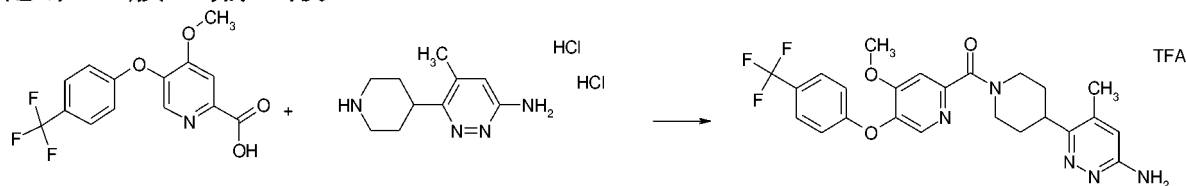
在室溫下攪拌4-(6-胺基-4-甲基噻嗪-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.91 g；16.79 mmol)及HCl (4 mol/L；含於1,4-二噁烷之溶液；73.65 mL；251.90 mmol)含於1,4-二噁烷(34.37 mL)過夜。在減壓下濃縮反應混合

物。在EtOAc中濕磨殘餘物並過濾。產物無需進一步純化即可使用。

【0501】 產率：定量 ESI-MS：m/z = 193 [M+H]⁺ R_t(HPLC)：0.59 min (方法11)

【0502】

6-(1-{4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-5-甲基噻嗪-3-胺三氟乙酸



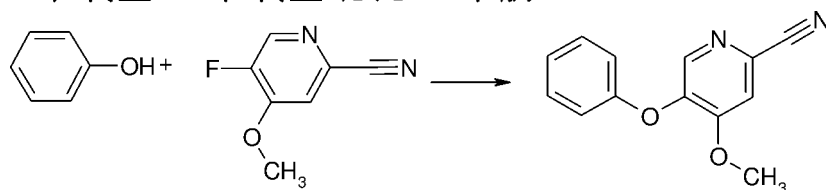
攪拌4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲酸(0.12 g；0.37 mmol)、HATU (0.15 g；0.39 mmol)及DIPEA (0.19 mL；1.11 mmol)含於DMF (3 mL) 30分鐘。添加5-甲基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽(0.10 g；0.38 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化反應混合物。

【0503】 產率：0.12 g (55%) ESI-MS：m/z = 488 [M+H]⁺ R_t(HPLC)：0.86 min (方法7)

【0504】

化合物47之替代製法

5-甲氧基-6-[1-(4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌啶-4-基]噻嗪-3-胺
4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲腈



在110°C下在DMSO (10 mL)中攪拌5-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(0.40 g；2.63 mmol)、苯酚(0.25 g；2.66 mmol)及碳酸鉀(0.54 g；3.91 mmol)

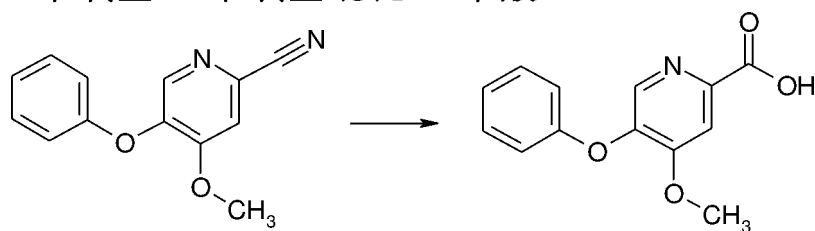
2小時。允許反應混合物冷卻至室溫並用水稀釋。用EtOAc萃取水層若干次。通過Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。

【0505】產率：0.55 g (92%) ESI-MS：m/z = 227 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：1.01 min (方法7)

【0506】

4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸



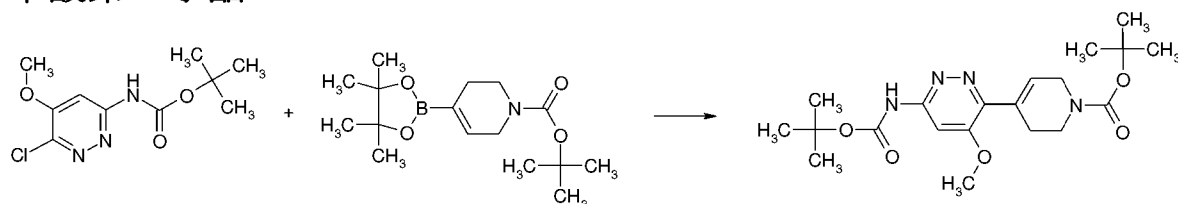
在70°C下攪拌4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲腈(0.54 g；2.39 mmol)及NaOH (4 mol/L，水溶液；3.00 mL，12.00 mmol)含於MeOH (10 mL)過夜。讓反應混合物冷卻至室溫並蒸發有機溶劑。用水稀釋剩餘溶劑並使用HCl (4 mol/L，水溶液)酸化至pH 3。過濾所得沉澱物並在乾燥器中乾燥。

【0507】產率：0.30 g (51%) ESI-MS：m/z = 246 [M+H]⁺

R_t(HPLC)：0.72 min (方法10)

【0508】

4-(6-[(第三丁氧基)羰基]胺基)-4-甲氧基噻嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



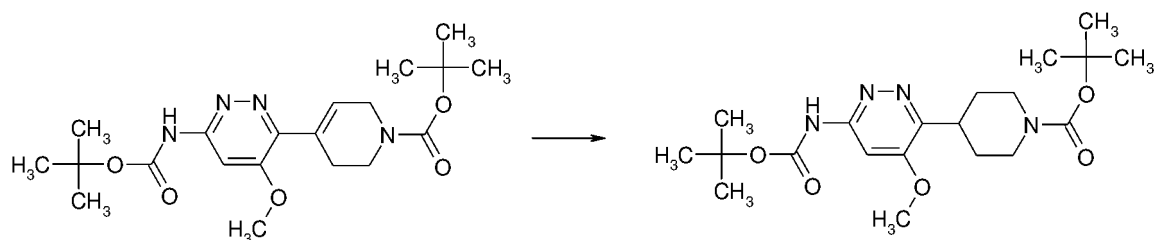
反應係在氫氣氛下進行。用氫氣使(6-氯-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(4.00 g；15.40 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊

環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.76 g ; 15.40 mmol)及碳酸鈉(2 mol/L, 水溶液 ; 15.40 mL ; 30.81 mmol)含於1,4-二噁烷(80 mL)脫氣。5分鐘後添加Xphos 2nd Gen. (1.26 g ; 1.54 mmol)並在90°C下在密封小瓶中攪拌混合物過夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於EtOAc中並用水及鹽水洗滌。分離有機層並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(DCM/MeOH)純化殘餘物。

【0509】 產率 : 4.56 g (59%)

【0510】

4-(6-{{(第三丁氧基)羰基}胺基}-4-甲氧基噻嗪-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

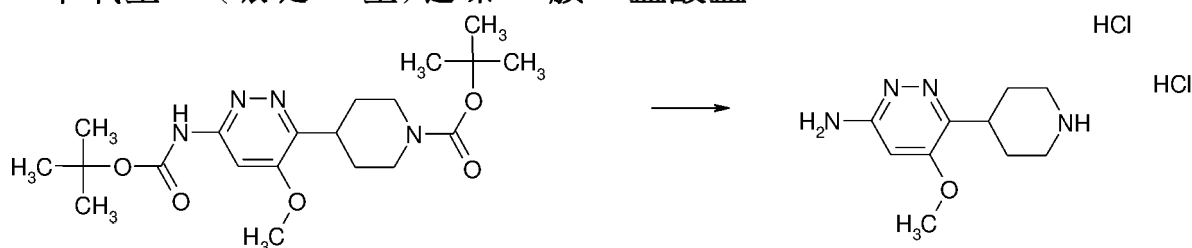


在氫氣氛(Parr裝置 ; 50 psi)下在30°C下攪拌4-(6-{{(第三丁氧基)羰基}胺基}-4-甲氧基噻嗪-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.55 g ; 11.19 mmol)及Pd/C (10% ; 3.57 g)含於MeOH (45.5 mL)過夜。在藉由過濾移除催化劑後，在減壓下濃縮母液。

【0511】 產率 : 3.67 g (80%)

【0512】

5-甲氧基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽

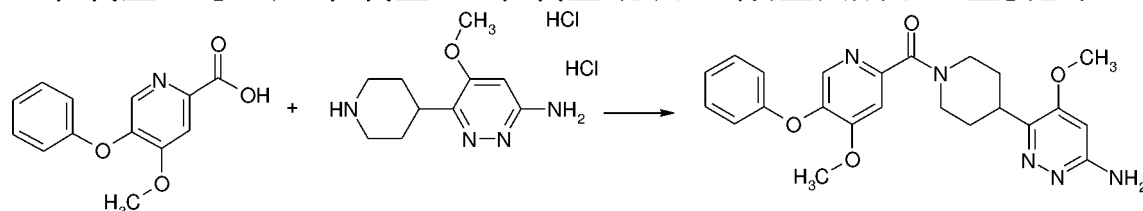


在室溫下攪拌4-(6-[[第三丁氧基]羰基]胺基)-4-甲氧基噻嗪-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.67 g ; 8.98 mmol)及HCl (4 mol/L ; 含於1,4-二噁烷之溶液 ; 55.05 mL ; 134.76 mmol)含於1,4-二噁烷(26.69 mL)過夜。在減壓下濃縮反應混合物。在EtOAc中濕磨殘餘物並過濾。產物無需進一步純化即可使用。

【0513】 產率 : 2.07 g (82%) ESI-MS : m/z = 209 [M+H]⁺
R_t(HPLC) : 0.60 min (方法11)

【0514】

5-甲氧基-6-[1-(4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌啶-4-基]噻嗪-3-胺



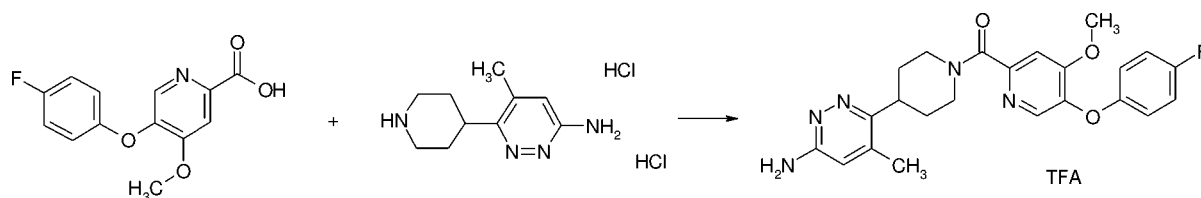
攪拌4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸(0.10 g ; 0.41 mmol)、HATU (0.16 g ; 0.419 mmol)及DIPEA (0.18 mL ; 1.05 mmol)含於DMF (3 mL) 30分鐘。添加5-甲氧基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽(0.12 g ; 0.41 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + NH₃)純化混合物。

【0515】 產率 : 0.09 g (53%) ESI-MS : m/z = 436 [M+H]⁺
R_t(HPLC) : 0.63 min (方法13)

【0516】

化合物29之替代製法

6-[1-[5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-羰基]哌啶-4-基]-5-甲基噻嗪-3-胺三氟乙酸



在室溫下攪拌5-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸(60 mg ; 0.23 mmol)、5-甲基-6-(哌啶-4-基)嗒嗪-3-胺二鹽酸鹽(60 mg ; 0.23 mmol) HATU (95 mg ; 0.25 mmol)及DIPEA (0.12 mL ; 0.68 mmol)含於DMF (3 mL)1小時。藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化混合物。

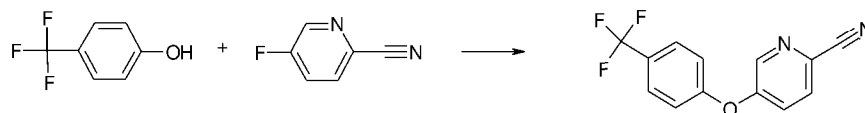
【0517】 產率 : 73 mg (59%) ESI-MS : $m/z = 438 [M+H]^+$
 R_t (HPLC) : 0.82 min (方法7)

【0518】

化合物91之替代製法

5-甲氧基-6-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)嗒嗪-3-胺三氟乙酸

5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲腈

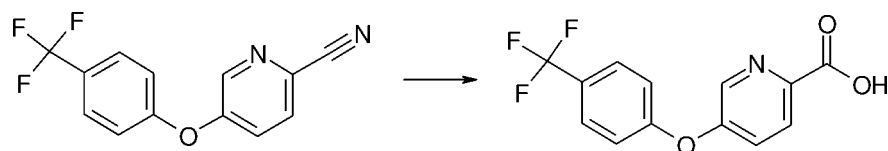


在110°C下在DMSO (150 mL)中攪拌2-氰基-5-氟吡啶(3.54 g ; 28.99 mmol)、4-三氟甲基-苯酚(4.70 g ; 28.99 mmol)及碳酸鉀(6.01 g ; 43.49 mmol) 1小時。用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用水洗滌有機層，分離，通過Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。

【0519】 產率 : 定量 ESI-MS : $m/z = 265 [M+H]^+$ R_t (HPLC) : 1.03 min (方法10)

【0520】

5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲酸

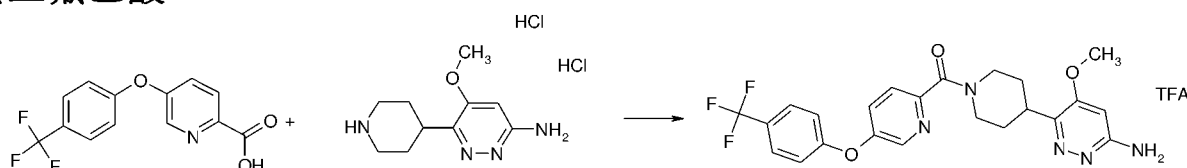


在70°C下攪拌5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲腈(3.87 g ; 14.65 mmol)及NaOH (4 mol/L, 水溶液; 18.31 mL, 73.24 mmol)含於MeOH (50 mL)過夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於水中並使用HCl (4 mol/L, 水溶液)酸化至pH3。完全蒸發有機溶劑並過濾所得沉澱物。將殘餘物溶於DCM中, 過濾並在乾燥烘箱中在50°C下乾燥。

【0521】產率: 定量 ESI-MS: $m/z = 284 [M+H]^+$ R_t (HPLC): 0.68 min (方法11)

【0522】

5-甲氧基-6-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羧基}哌啶-4-基)噻嗪-3-胺三氟乙酸



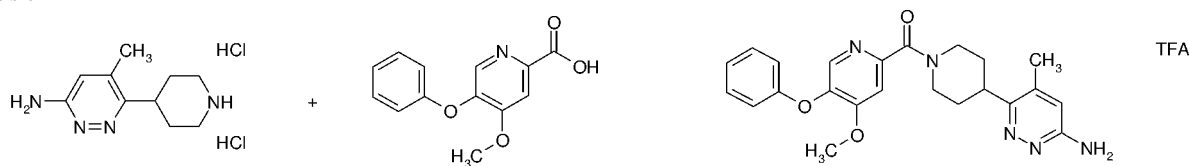
在室溫下攪拌5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-甲酸(0.10 g ; 0.35 mmol)、HATU (0.15 g ; 0.39 mmol)及DIPEA (0.19 mL ; 1.11 mmol)含於DMF (3 mL) 30分鐘。添加5-甲氧基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽(0.11 g ; 0.37 mmol)並允許反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由RP-HPLC (ACN/水 + TFA)純化混合物。

【0523】產率: 0.06 g (31%) ESI-MS: $m/z = 474 [M+H]^+$ R_t (HPLC): 0.87 min (方法7)

【0524】

化合物31之替代製法

6-[1-(4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌啶-4-基]-5-甲基噻嗪-3-胺三 氟乙酸



在室溫下攪拌4-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸(60 mg ; 0.23 mmol)、5-甲基-6-(哌啶-4-基)噻嗪-3-胺二鹽酸鹽(55 mg ; 0.23 mmol)、HATU (95 mg ; 0.25 mmol)及DIPEA (0.12 mL ; 0.68 mmol)含於DMF (3 mL)1小時。藉由RP-HPLC(ACN/水 + TFA)純化混合物。

【0525】 產率 : 69 mg (57%) ESI-MS : $m/z = 420 [M+H]^+$
R_t(HPLC) : 0.81 min (方法7)

【0526】

評估生物活性

高通量篩選檢定

此篩選檢定經由添加市售DAG配體類似物OAG (1-油醯基-2-乙醯基-sn-甘油)或TRPC6促效劑1-[1-(4,5,6,7,8-五氫環庚[2,1-d]噻吩-2-基羰基)-4-哌啶基]-3-氫苯并咪唑-2-酮(GSK1702934A)來量測TRPC6 (瞬時受體電位陽離子通道, 子族C, 成員6)離子通道活化。該檢定使用購自Molecular Devices之FLIPR熒光鈣感測劑4-(6-乙醯氧基甲氧基-2,7-二氟-3-側氧基-9-吡嗪基)-4'-甲基-2,2'-(伸乙二氧基)二苯胺-N,N,N',N'-四乙酸肆(乙醯氧基甲基)酯(Fluo4/AM)膜電位(FMP)染料, 其係一種具有熒光淬滅劑之電壓敏感指示劑。如藉由在膜去極化期間之熒光信號增加所量測之細胞內膜鈣濃度電位的變化(增加)提供對通道活性之量測。

【0527】 用TRPC6構築體穩定轉染市售HEK293/TREx系

(Invitrogen)，並藉由習知鈣成像篩選以發現在經1 $\mu\text{g/ml}$ 四環素刺激後具有TRPC6表現之純系。將此等細胞維持在製造商所推薦之生長培養基中，該培養基補充有100 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素(hygromycin)以促進TRPC6構築體之保留。在生長至接近融合後，在1 $\mu\text{g/ml}$ 四環素存在下，將細胞以約35,000個細胞/孔之密度接種至384孔CellBind板(Corning)中，並允許其生長20至30小時。產生幾乎融合之單層。從孔中移除生長培養基，並隨後向細胞添加25 mL在林格氏溶液(Ringer's solution)中稀釋之Fluo4/AM (6.5g NaCl、0.42g KCl、0.25g CaCl₂及0.2 g碳酸氫鈉；pH 7.4)，補充1% Pluronic F-127至終濃度為0.5 μM 並在室溫下培育60分鐘。隨後藉由快速輕彈翻轉平板從細胞中移除染料溶液，並用25 μl 林格氏替換。在從裝載恢復約0.5小時後，使用Hamamatsu FDSS 6000系統檢定細胞，其允許以485 nm照射。以0.2 Hz之速率獲取幀。在檢定期間，將板連續渦旋，在添加各試劑後用移液管混合孔。為了篩選檢定，在收集短(4幀)基線後，歷時2分鐘將26 μl 經稀釋之化合物儲液(50 μM)添加至每個孔中。隨後將13 μl 由125nM在高Ca²⁺林格溶液(含90 mm Ca²⁺)中稀釋之GSK1702934A組成的促效劑溶液添加至每個孔中，達成20 mm Ca²⁺及10 μM 測試化合物之最終濃度。在添加高Ca²⁺林格後收集數據持續約3分鐘。將每個孔之熒光比除以該孔之初始熒光強度，並藉由對在實驗期間獲得除最終幀外之最後4幀的熒光比率求平均值來確定總反應。每個板均包括陰性及陽性對照。陰性對照孔係由曝露於檢定緩衝液及促效劑溶液之HEK293/TREx TRPC6細胞組成，且不含測試化合物。陽性對照係由孔組成，該孔係由曝露於在林格溶液及促效劑溶液中稀釋之25 μM 3-[(2-氯苯氧基)甲基]苯基哌啶基酮(Chembridge)的HEK293/TREx TRPC6細胞組

成。此等對照分別定義0%及100%阻斷，且每個孔之強度標準化為此等值。

【0528】 IC₅₀係使用上述螢光法進行測定，只是不是在10 μM下測試化合物，而是在20 μM、6.667 μM、2.222 μM、0.741 μM、0.247 μM、0.082 μM、及0.027 μM之最終濃度下測試化合物。化合物係在所有濃度下一式三份地進行測試。使用標準軟體擬合IC₅₀曲線。

表8.本發明化合物對TRPC6之拮抗劑作用(IC₅₀)

化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)	化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
1	<27	19	32
2	<27	20	42
3	<27	21	43
4	<27	22	46
5	27	23	54
6	27	24	67
7	27	25	70
8	27	26	71
9	27	27	75
10	27	28	100
11	27	29	110
12	27	30	110
13	27	31	120
14	27	32	130
15	27	33	82
16	27	34	85
17	29	35	94
18	31	36	97

化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
37	160
38	170
39	170
40	170
41	180
42	140
43	140
44	140
45	150
46	160
47	220
48	250
49	250
50	47
51	290
52	190
53	210
54	220
55	220
56	290
57	300
58	100
59	340
60	440
61	500
62	550

化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
63	670
64	820
65	830
66	840
67	560
68	630
69	630
70	640
71	850
72	910
73	1300
74	1400
75	1500
76	1800
77	2200
78	2800
79	3700
80	<27
81	71
82	180
83	98
84	300
85	320
86	350
87	620
88	750

化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
89	2100
90	364
91	414
92	635

化合物編號	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
93	595
94a	343
94b	351
95	445

【0529】 亦可使用TRPC6膜片鉗檢定顯示所主張化合物之生物活性。

【0530】

治療用途之方法

TRPC6抑制係預防及治療由TRPC6活性加劇之各種疾病或病症的有吸引力方式。本文所揭示化合物有效抑制TRPC6活性。特定言之，本發明化合物係選擇性離子通道抑制劑，且在人類微粒體中具有良好代謝穩定性。更特定言之，與包括TRPC3、TRPC5及TRPC7之其他TRP通道相比，本發明化合物對TRPC6通道具有極佳效力及選擇性。因此，本發明化合物係適用於治療如先前技術及實施方式部分中所述之疾病及病症，包括以下病狀及疾病：

【0531】 心臟病狀(例如，心臟肥大)、高血壓(例如，原發性或繼發性)、肺動脈性高血壓(例如，IPAH)、神經退化性疾病或病症(例如，阿茲海默氏症(AD)、帕金森氏病、亨廷頓氏症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、及由創傷或包括衰老之其他損傷引起之其他腦病症)、發炎疾病(例如，哮喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症及免疫系統疾病)、子癇前症及妊娠誘導之高血壓、腎臟疾病(局灶性節段性腎小球硬化、腎病症候群、糖尿病性腎病、腎功能不全、終末期腎病、微小改變疾病)、局部缺血或缺血性再灌注損傷、癌症、IPF (特發

性肺纖維化)、ARDS (急性呼吸道疾病症候群)及諸如糖尿病之糖尿病代謝病症。用於預防或治療任何前述或後續疾病及病狀之方法包括治療與此等疾病或病狀相關之任何症狀。例如,治療腎病之方法涵蓋治療包括但不限於繼發性高血壓、蛋白尿、脂質尿、高膽固醇血症、高脂血症及凝血異常之症狀。

【0532】 由於鈣調節在許多細胞過程(包括細胞活化、細胞骨架重排、基因表現、細胞運輸及凋亡細胞死亡)中之重要作用,因此鈣失衡涉及許多疾病及病症。此等疾病及病症包括神經及神經退化性疾病及病症;發炎性疾病及病症,諸如發炎性腸病及克羅恩氏病(Crohn's disease);腎病,諸如高鈣血症、腎結石及多囊腎病;代謝疾病及病症,包括肥胖及糖尿病;肝臟及腎臟疾病及病症;慢性腎病、心血管疾病及病症,包括高血壓;呼吸系統疾病,包括COPD、IPAH、哮喘及肺氣腫;及癌症,包括腦癌、乳癌、腎癌、子宮頸癌、前列腺癌、胃腸道癌(例如,胃癌(gastric cancer/stomach cancer))、皮膚癌及上皮癌。

【0533】 此等病症已在人體中得到良好表徵,但在其他哺乳動物中亦存在類似病因,且可藉由本發明醫藥組合物進行治療。

【0534】 因此,如本文所述,本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製備用於治療由TRPC6介導之疾病或病症的藥物,該等疾病或病狀包括上文及先前技術及實施方式部分中所提及之彼等。

【0535】 對於治療用途而言,本發明化合物可經由以任何習知方式呈任何習知醫藥劑型之醫藥組合物進行投與。習知劑型通常包括適用於所選特定劑型之醫藥上可接受的載劑。投與途徑包括但不限於靜脈內、肌肉內、皮下、滑膜內、藉由輸注、舌下、經皮、口服、局部或藉由吸入。較

佳投與方式為口服及靜脈內投與。

【0536】本發明化合物可單獨投與或與可增強該等抑制劑之穩定性、在某些實施例中促進包含其之醫藥組合物之投與、提供增加之溶解性或分散性、增加抑制活性、提供輔助治療等之佐劑(包括其他活性成分)組合投與。例如，在一實施例中，可投與多種本發明化合物。有利地，此類組合療法使用較低劑量之習知治療劑，從而避免當此等藥劑用作單一療法時可能產生之毒性及不良副作用。本發明化合物可與習知治療劑或其他佐劑物理組合成單一醫藥組合物。有利地，該等化合物可隨後一起以單一劑型進行投與。在一些實施例中，包含此類化合物組合之醫藥組合物含有至少約5%，但更佳至少約20%之本發明化合物(w/w)或其組合。本發明化合物之最佳百分比(w/w)可變化，且在熟習此項技術者之視界內。或者，本發明化合物及習知治療劑或其他佐劑可分開投與(連續或平行)。單獨給藥在給藥方案上具有更大靈活性。

【0537】如上所述，本發明化合物之劑型可包括熟習此項技術者已知且適於劑型之醫藥上可接受之載劑及佐劑。此等載劑及佐劑包括，例如，離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白、緩衝物質、水、鹽或電解質及基於纖維素之物質。較佳劑型包括錠劑、膠囊、囊片、液體、溶液、懸浮劑、乳液、口含錠、糖漿、可復水粉劑、顆粒劑、栓劑及經皮貼片。製備此類劑型之方法係已知的(參見，例如，H.C. Ansel及N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版, Lea and Febiger (1990))。熟習此項技術者可從適用於特定患者之可用方法及技術中選擇本發明化合物之劑量程度及要求。在一些實施例中，對於70 kg患者而言，劑量程度為約1至1000 mg/劑量。儘管

每天一個劑量可係充足，但每天可給予至多5個劑量。對於口服劑量而言，可需要至多2000 mg/天。如熟習此項技術者將明瞭，視特定因素而定，可需要更低或更高之劑量。例如，具體劑量及治療方案將取決於諸如患者之一般健康狀況、患者病症之嚴重程度及病程或其處置以及治療醫師之判斷等因素。

【0538】 本發明化合物可單獨使用或與一或多種額外治療劑組合使用。額外治療劑之非限制性實例可包括：

II型血管收縮素受體拮抗劑(血管收縮素受體阻斷劑(ARB))，諸如坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、坎地沙坦、厄貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)、纈沙坦(valsartan)、阿齊沙坦(azilsartan)及阿齊沙坦酯鉀鹽(medoxomil)；

血管收縮素轉換酶抑制劑(例如，貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)及培哚普利(perindopril))；

抗糖尿病藥，諸如 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，米格列醇(miglitol)及醣祿(acarbose))、澱粉素(amylin)類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide))、二肽基肽酶4抑制劑(例如，阿格列汀(alogliptin)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)及利格列汀(linagliptin))、腸促胰島素(incretin)模擬物(例如，利拉魯肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、達拉魯肽(dulaglutide)、阿必魯肽(albiglutide)及利西那肽(lixisenatide))、胰島素、美格替耐(meglitinide)(例如，瑞格列奈(repaglinide))及那格列奈

(nateglinide))、雙胍(例如，二甲雙胍)；SGLT-2抑制劑(例如，卡格列淨(canagliflozin)、艾帕列淨(empagliflozin)及達格列淨(dapagliflozin))、磺醯脲(例如，氯磺丙脲、格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、妥拉磺胺(tolazamide)及甲苯磺丁脲(tolbutamide))及噻唑啉二酮(例如，羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))；

支氣管擴張劑，包括短效及長效 β 促效劑(例如，沙丁胺醇(albuterol)、左旋沙丁胺醇(levsalbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、福莫特羅(formoterol)及阿福特羅(arformoterol))及短效及長效抗膽鹼激導性劑(異丙托溴銨(ipratropium)、噻托溴銨(tiotropium)、蕪地溴銨(umeclidinium)、格隆溴銨(glycopyrrolate))及阿地溴銨(aclidinium)。

類固醇，諸如氟替卡松(fluticasone)及布地奈德(budesonide)；

【0539】 當作為醫藥組合之組合治療進行使用時，本發明化合物及一或多種額外藥劑可呈相同劑型或不同劑型進行投與。作為方案之一部分，本發明化合物及一或多種額外藥劑可同時或分開進行投與。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

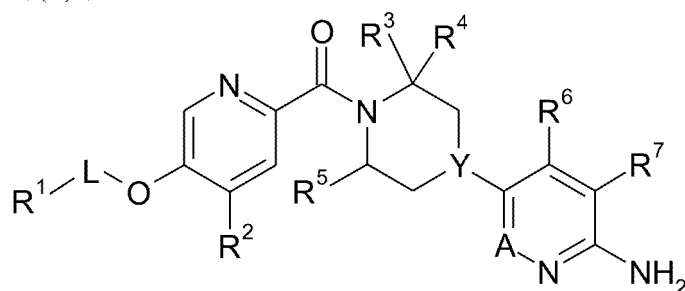
TRPC 6抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF TRPC6

【中文】

本發明係關於式(I)化合物，

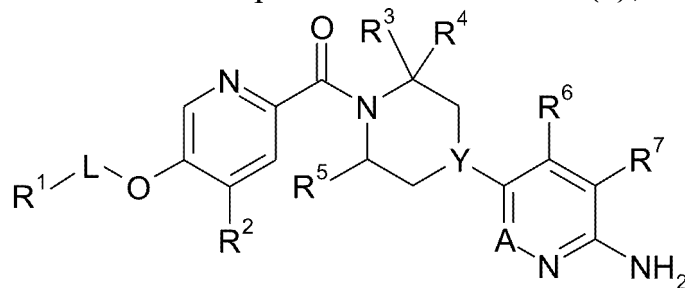


(I)

及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 至 R^7 、A、Y及L係如本文所定義。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物、使用此等化合物來治療各種疾病及病症之方法、用於製備此等化合物之方法，及可用於此等方法中之中間體。

【英文】

The invention relates to compounds of formula (I),



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 to R^7 , A,

Y and L are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, processes for preparing these compounds and intermediates useful in these processes.

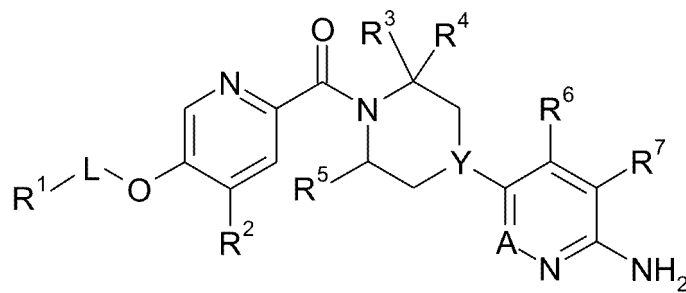
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

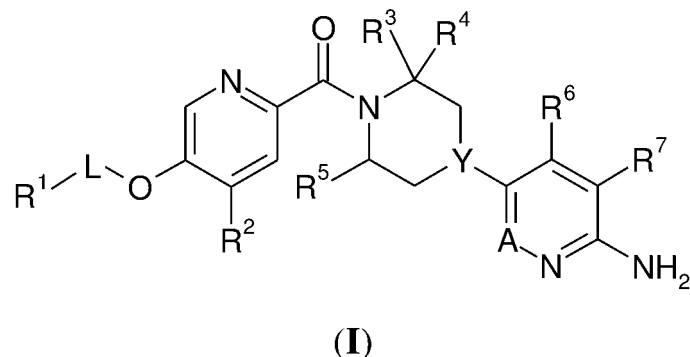


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



其中

L為不存在或為亞甲基或伸乙基；

Y為CH或N；

A為CH或N；

R¹係選自由下列組成之群：

C₁₋₆烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基、C₃₋₆環烷基及OC₃₋₆環烷基組成之群的基團取代；

苯基，視情況經1至3個獨立地選自由CF₃、鹵基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基、視情況經一至三個鹵基取代之OC₁₋₆烷基組成之群的基團取代；及

C₃₋₆環烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基及視情況經1至3個鹵基取代之C₁₋₆烷基組成之群的基團取代；

R²係選自由H、C₁₋₆烷基、OCF₃、C₃₋₆環烷基、OC₁₋₆烷基、OC₃₋₆環烷基組成之群；

R³係選自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基組成之群；其中R³基團之C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、OC₃₋₆環烷基各可視情況經一至

第1頁(發明申請專利範圍)

三個各獨立地選自由鹵基、OH、OC₁₋₆烷基、SC₁₋₆烷基、N(C₁₋₆烷基)₂組成之群的基團取代；且其中R³基團之C₁₋₆烷基中的一至三個碳原子可視情況經一或兩個選自由NH、N(C₁₋₆烷基)、O、及S組成之群的部分置換；

R⁴及R⁵係各獨立地選自由H或C₁₋₆烷基組成之群；

R³及R⁴可與其等所連接之原子一起形成3至9員碳環，其視情況可含有一至三個選自由N、O、及S組成之群的雜原子；或

R³及R⁵可一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至三個選自由N、O、及S組成之群的雜原子；

R⁶係選自由H、C₁₋₆烷基、CN、CF₃、OCF₃、C₃₋₆環烷基、OC₁₋₆烷基、及OC₃₋₆環烷基組成之群；

R⁷係選自由H及OC₁₋₆烷基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R¹係選自由下列組成之群：

C₁₋₆烷基，視情況經1至3個獨立地選自由鹵基、C₃₋₆環烷基組成之群的基團取代；

苯基，視情況經1至3個獨立地選自由CF₃、鹵基、OC₃₋₆環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之OC₁₋₆烷基組成之群的基團取代，及

C₃₋₆環烷基，視情況經1至3個鹵基取代；

R²為OC₁₋₆烷基；

R^3 係選自由H、視情況經OH取代之 C_{1-6} 烷基，或 OC_{1-6} 烷基組成之群，

R^4 為H；

R^5 為H；

R^3 及 R^4 可與其等所連接之原子一起形成3至9員碳環，其視情況可含有一至三個選自由N及O組成之群的雜原子；或

R^3 及 R^5 可一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至三個選自由N及O組成之群的雜原子；

R^6 係選自由H、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基、及 OC_{3-6} 環烷基組成之群；
及

R^7 係選自由H及 OC_{1-6} 烷基組成之群；
或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中

A為CH且Y為N；或

A為CH且Y為CH；或

A為N且Y為CH；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 係選自由視情況經選自由 CF_3 、 OCF_3 、鹵基、 OC_{3-6} 環烷基、及視情況經一至三個鹵基取代之 OC_{1-6} 烷基組成之群的基團取代之苯基組成之群；

R^2 為 OC_{1-6} 烷基；

R^3 係選自由 H、視情況經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基，或 OC_{1-6} 烷基組成之群；

R^4 為 H；

R^5 為 H；

R^3 及 R^4 可與其等所連接之原子一起形成 3 至 9 員碳環，其視情況可含有一至三個選自由 N、O 組成之群的雜原子；或

R^3 及 R^5 可一起形成 3 至 9 員雙環，其視情況可含有一至三個選自由 N 及 O 組成之群的雜原子；

R^6 係選自由 H、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基、及 OC_{3-6} 環烷基組成之群；

R^7 係選自由 H 及 OC_{1-6} 烷基組成之群；及

或其醫藥上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項 1 或 2 之化合物，其中

R^1 係選自由視情況經選自由 CF_3 、 OCF_3 、F、及甲氧基組成之群的基團取代之苯基組成之群；

R^2 係選自由甲氧基或乙氧基組成之群；

R^3 係選自由 H、2-羥基甲基、甲氧基甲基、1-羥基乙基組成之群；

R^4 為 H；

R^5 為 H；

或

R^3 為乙基，且 R^3 及 R^4 結合形成螺環；

或

R^3 為乙基或甲氧基甲基，且 R^3 及 R^5 結合形成雙環；

R^6 係選自由H、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、及環丙氧基組成之群；及

R^7 係選自由H及甲氧基組成之群；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 與L一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-環丙氧基苯基、環丙基、環戊基、環己基、苄基、2-氟苄基、苯乙基組成之群的基團；及

R^2 為甲氧基或乙氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1或2之化合物，其中

Y為CH且A為N；

R^1 與L一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-環丙氧基苯基、苄基、2-氟苄基、苯乙基組成之群的基團；

R^2 為甲氧基或乙氧基；

R^3 、 R^4 及 R^5 各為H；

R^6 為H、甲基、甲氧基、或乙氧基；及

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項1或2之化合物，其中

Y為CH且A為CH；

R¹與L一起表示選自由苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、環戊基、環己基、苄基、2-氟苄基、苯乙基組成之群的基團；

R²為甲氧基或乙氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶為H、甲基、甲氧基或乙氧基；及

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項1或2之化合物，其中

Y為N且A為CH；

R¹與L一起表示選自由苯基、及4-氟苯基組成之群的基團；

R²為甲氧基；

R³係選自由H、2-羥基甲基、及羥基乙基組成之群，

R⁴為H；

R⁵為H；

R³及R⁴可結合形成螺環；

或

R³及R⁵可結合形成雙環；

R^6 係選自由H及甲氧基組成之群；及

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 為視情況經1至3個獨立地選自由鹵基及 C_{3-6} 環烷基組成之群的基團取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 OC_{1-6} 烷基；

R^3 、 R^4 及 R^5 各為H；

R^6 係選自由H、 C_{1-6} 烷基、及 OC_{1-6} 烷基組成之群；及

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 與L一起表示選自由乙基、丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-甲基環丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、環戊基、環己基、2,2-二氟環丁基甲基、3,3-二氟環丁基甲基、3-(三氟甲基)環丁基甲基、及3,3,3-三氟-2-甲基-丙基組成之群的基團；

R^2 為甲氧基；

R^3 、 R^4 及 R^5 各為H；

R^6 係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；及

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項1或2之化合物，其中

Y為CH且A為N；

R¹與L一起表示選自由丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-環丙基乙基、及2-環丙基乙基組成之群的基團；

R²為甲氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；及

R⁷為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項1或2之化合物，其中

Y為CH且A為CH；

R¹與L一起表示選自由乙基、丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、2,2-二甲基丙基、1-甲基環丙基甲基、1-氟甲基環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、環戊基、環己基、2,2-二氟環丁基甲基、3,3-二氟環丁基甲基、3-(三氟甲基)環丁基甲基、及3,3,3-三氟-2-甲基-丙基組成之群的基團；

R²為甲氧基；

R³、R⁴及R⁵各為H；

R⁶係選自由H、甲基、及甲氧基組成之群；及

R^7 為H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項1之化合物，其中

R^3 及 R^4 與其等所連接之原子一起形成3員碳環，

或其醫藥上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項1之化合物，其中

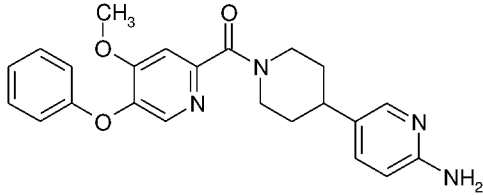
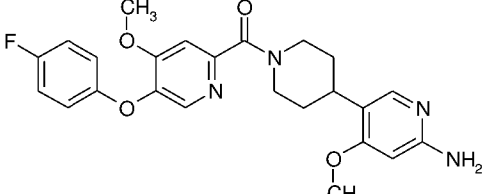
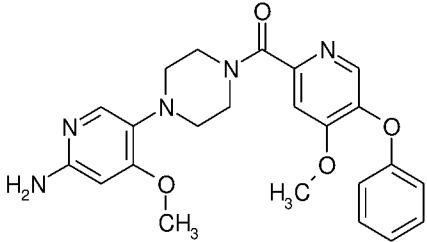
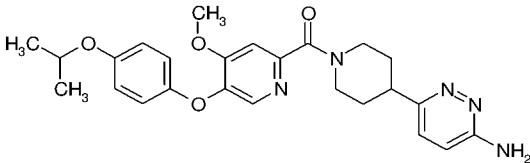
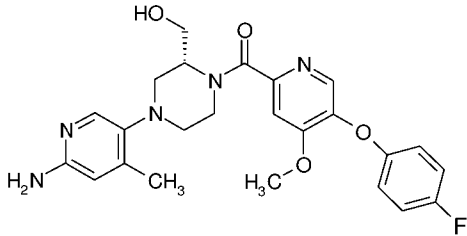
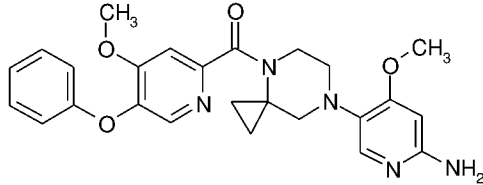
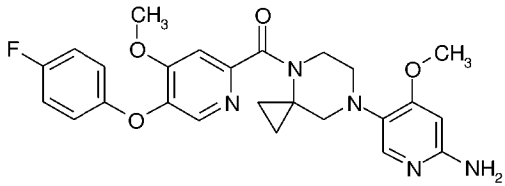
R^3 及 R^5 一起形成3至9員雙環，其視情況可含有一至二個獨立地選自由N及O組成之群的雜原子，

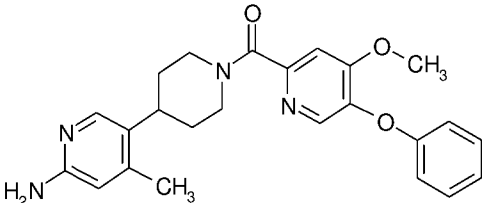
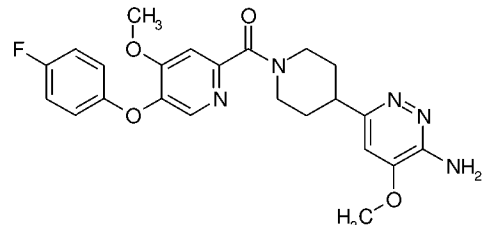
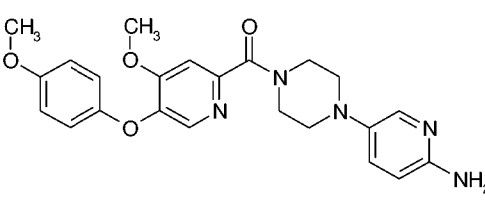
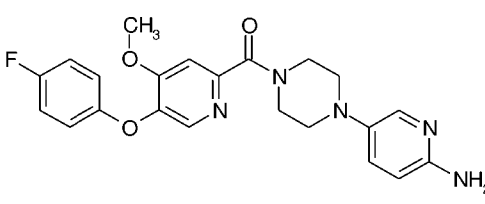
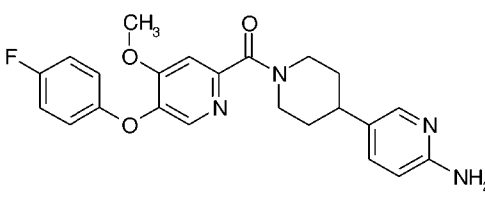
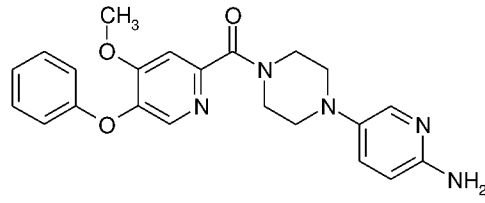
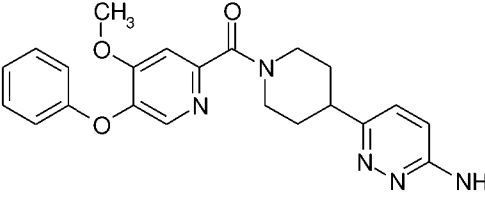
或其醫藥上可接受之鹽。

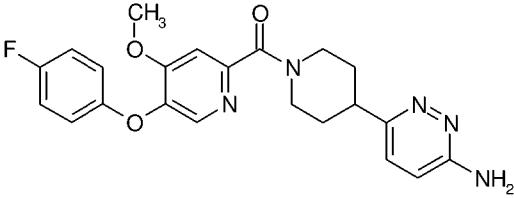
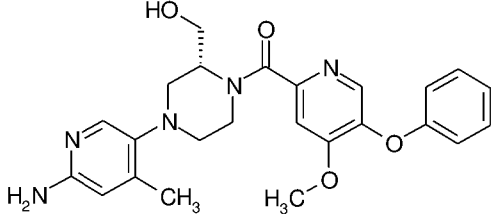
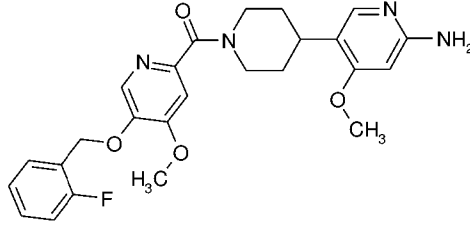
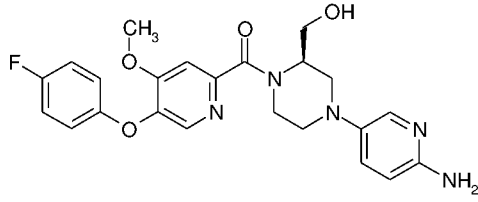
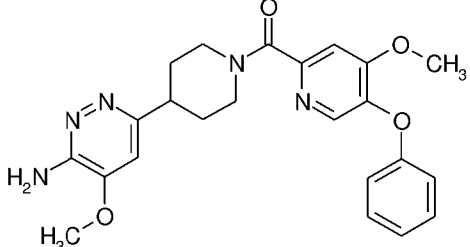
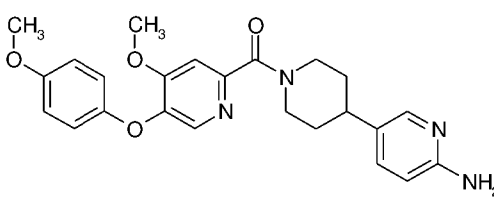
【第16項】

如請求項1之化合物，其係選自由下表中化合物**1**至**95**中任一種組成之群：

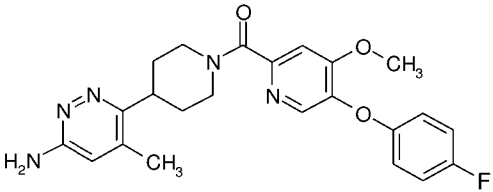
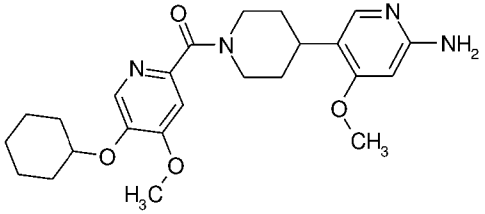
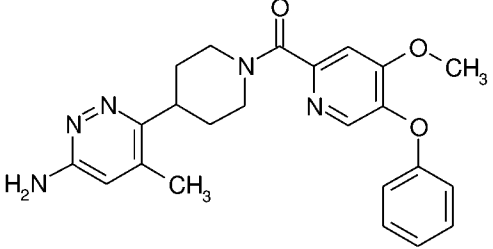
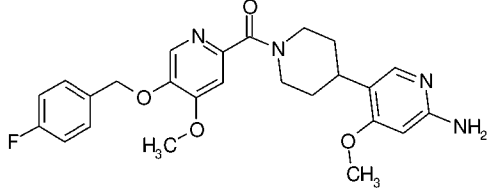
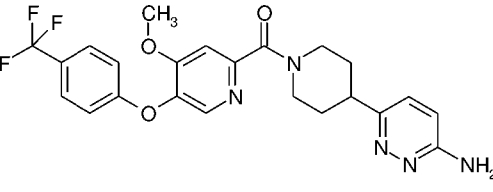
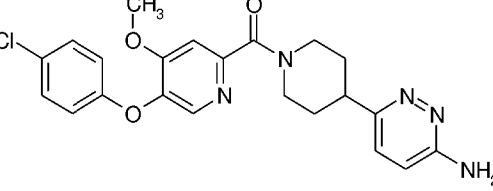
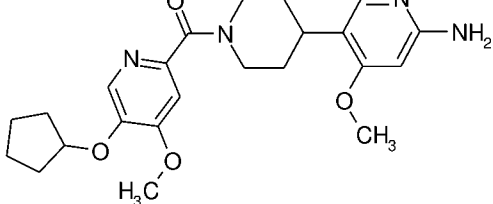
化合物編號	結構	化合物名稱
1		[4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
2		(6-胺基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4'-聯吡啶-1'-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

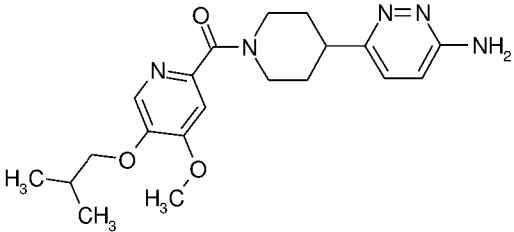
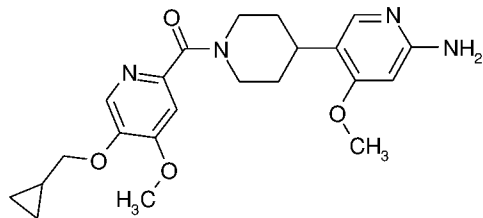
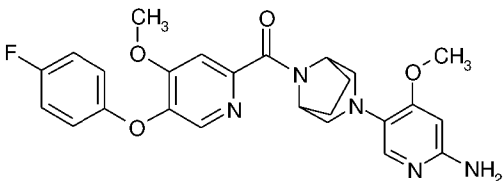
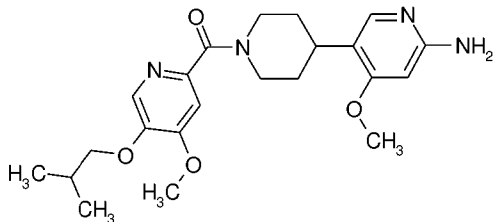
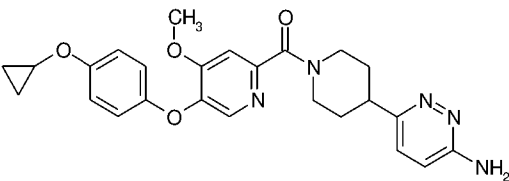
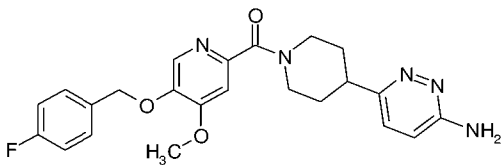
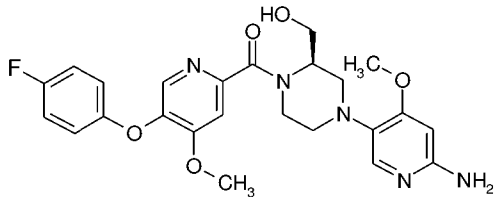
3		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1''-基)-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
4		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1''-基)-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
5		[4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
6		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-異丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
7		[(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
8		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛-4-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
9		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-4,7-二氮雜-螺[2.5]辛-4-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

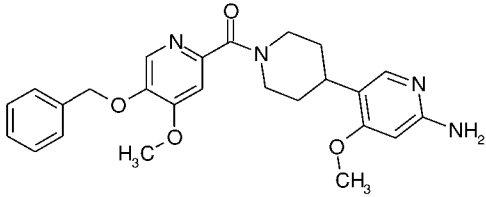
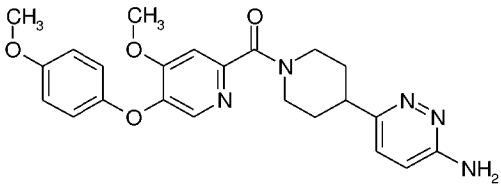
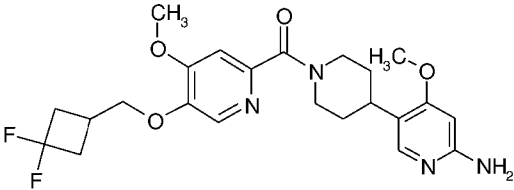
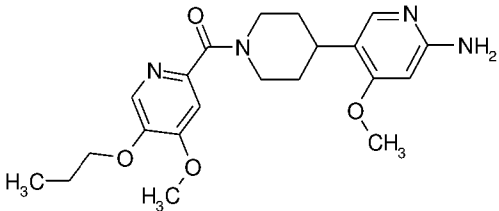
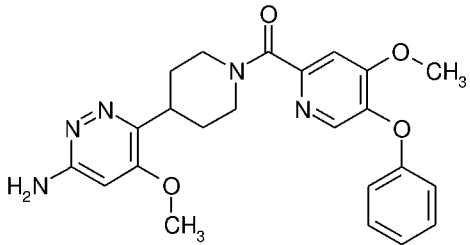
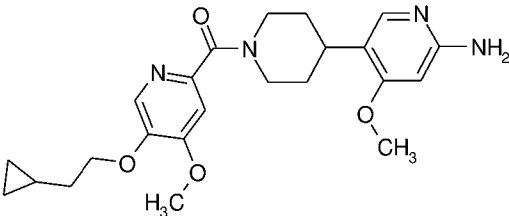
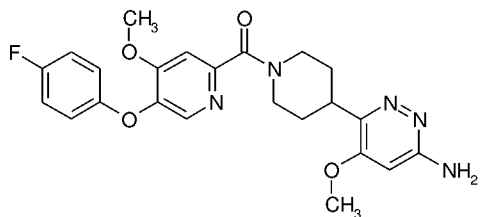
10		(6-胺基-4-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4'']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
11		[4-(6-胺基-5-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
12		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
13		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
14		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
15		[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
16		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮

17		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
18		[(R)-4-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
19		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2-氟-呋基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
20		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
21		[4-(6-胺基-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
22		(6-胺基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

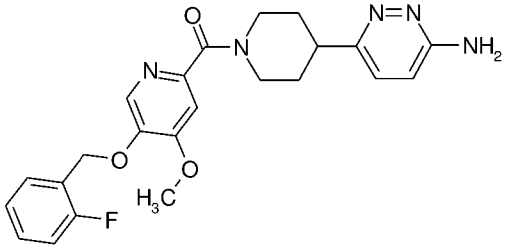
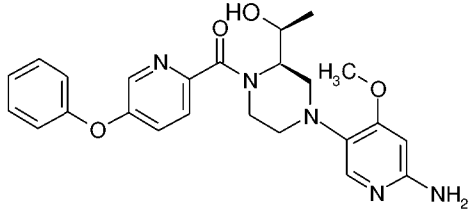
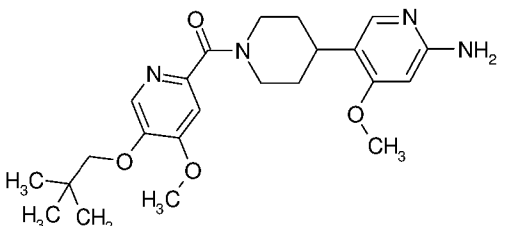
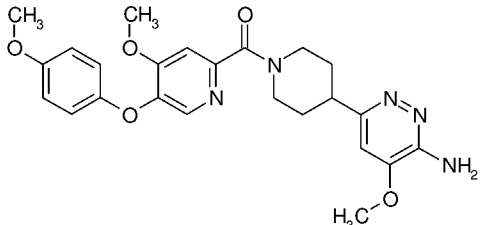
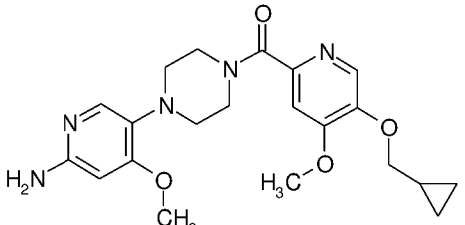
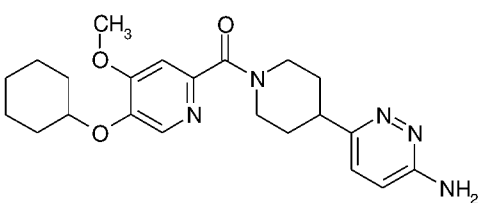
23		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
24		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
25		[4-(6-胺基-嗶嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
26		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
27		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
28		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

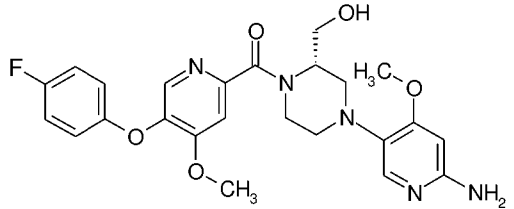
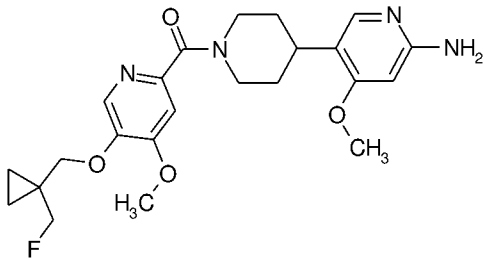
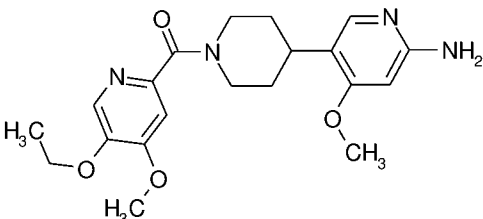
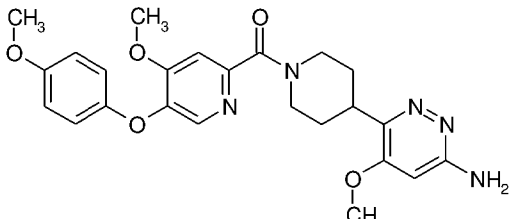
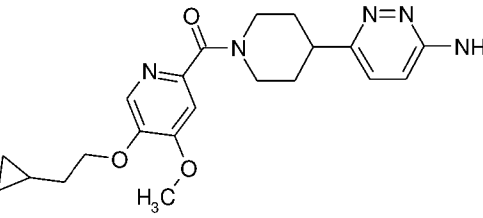
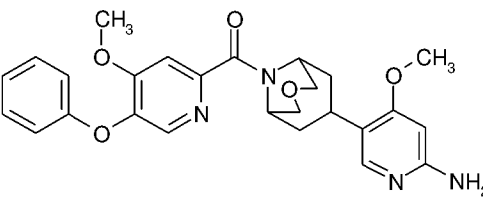
29		[4-(6-胺基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
30		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
31		[4-(6-胺基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
32		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
33		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
34		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
35		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環戊基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮

36		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
37		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
38		[3-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
39		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-異丁氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
40		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-環丙氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
41		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
42		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

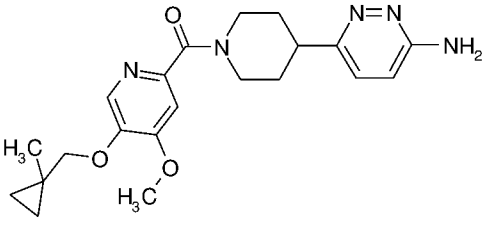
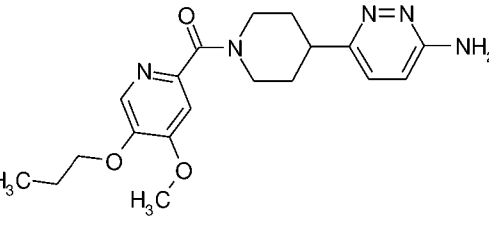
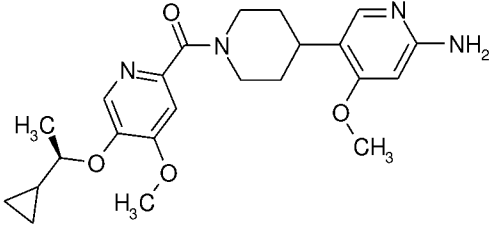
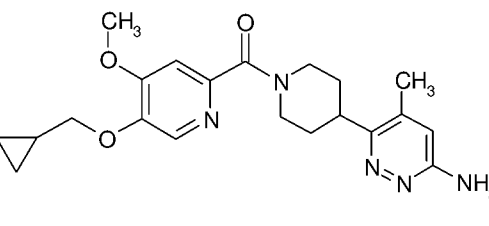
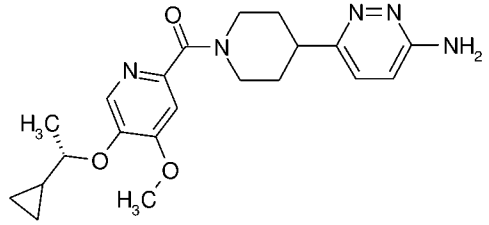
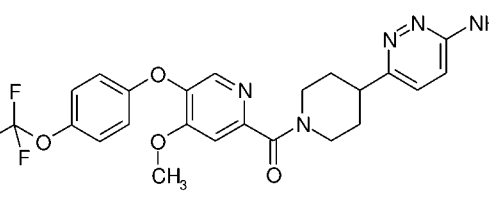
43		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-苄基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
44		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
45		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(3,3-二氟-環丁基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
46		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮
47		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮
48		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
49		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

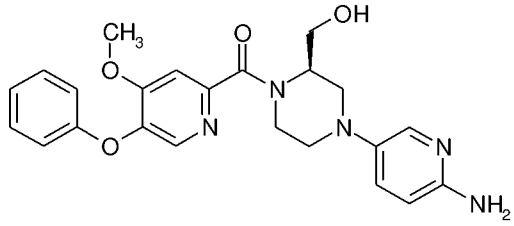
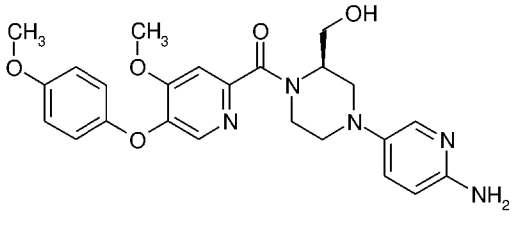
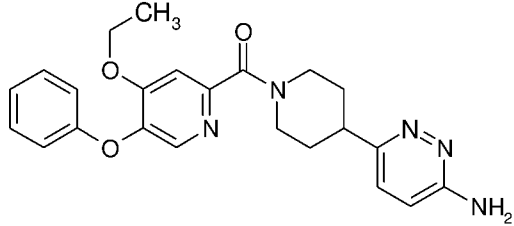
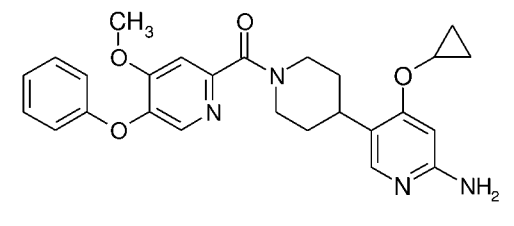
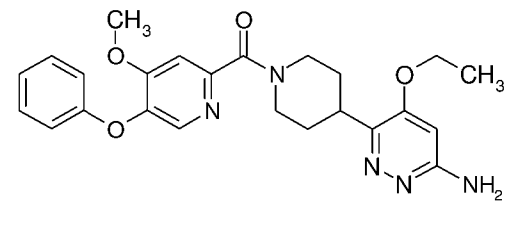
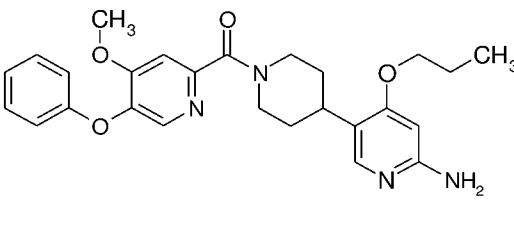
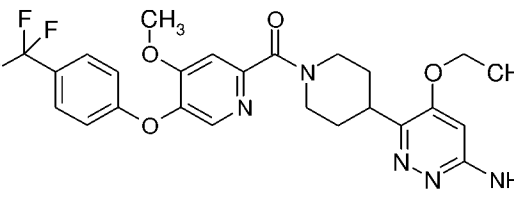
50		(1R)-1-[(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌嗪-2-基]乙-1-醇
51		[3-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
52		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(4-甲氧基-5-苯乙基氧基-吡啶-2-基)-甲酮
53		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-環丁基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
54		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-二氟甲氧基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
55		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲氧基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
56		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

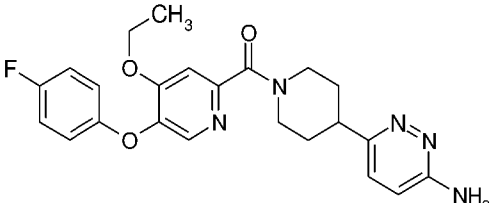
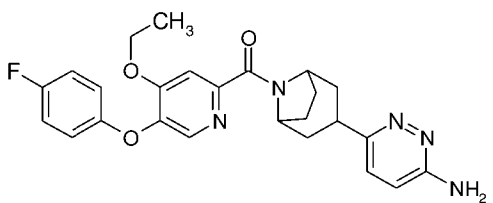
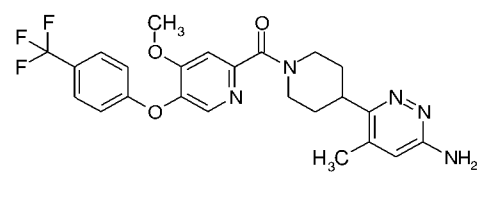
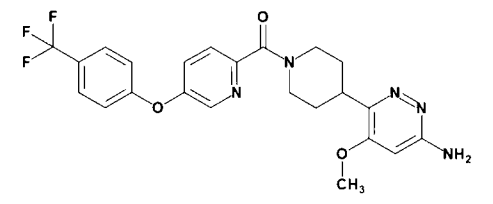
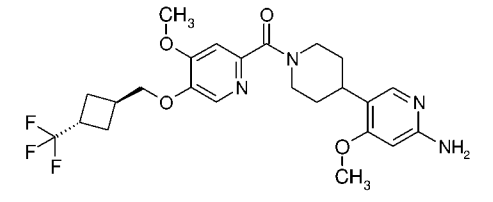
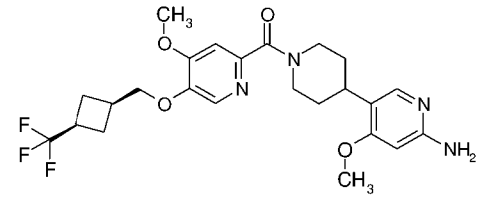
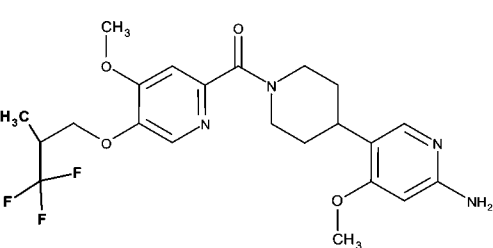
57		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2-氟-苄基氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
58		(1S)-1-[(2R)-4-(6-胺基-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-苯氧基吡啶-2-羰基)哌嗪-2-基]乙-1-醇
59		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
60		[4-(6-胺基-5-甲氧基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
61		[4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-[5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
62		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-環己基氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮


63		[(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
64		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(1-氟甲基-環丙基甲氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
65		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-乙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
66		[4-(6-胺基-4-甲氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
67		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
68		[7-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-9-基]-[4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基]-甲酮

69		[(R)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
70		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
71		[(S)-4-(6-胺基-4-甲氧基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
72		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-(5-異丙氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
73		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-(4-甲氧基-5-苄基氧基-吡啶-2-基)-甲酮
74		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(2,2-二甲基-丙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

75		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(1-甲基-環丙基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
76		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-丙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
77		(6-胺基-4-甲氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-((R)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
78		[4-(6-胺基-4-甲基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-環丙基甲氧基-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
79		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-((S)-1-環丙基-乙氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
80		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

81		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-(4-甲氧基-5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲酮
82		[(R)-4-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基甲基-哌嗪-1-基]-[4-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
83		[4-(6-胺基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(苯氧基)-4-乙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
84		(6-胺基-4-環丙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
85		[4-(6-胺基-4-乙氧基-噁嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[4-甲氧基-5-(苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
86		(6-胺基-4-丙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮
87		(6-胺基-4-乙氧基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-基)-[5-(4-三氟甲基-苯氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲酮

88		[4-(6-胺基-噻嗪-3-基)-哌啶-1-基]-[5-(4-氟-苯氧基)-4-乙氧基-吡啶-2-基]-甲酮
89		[3-(6-胺基-噻嗪-3-基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-[4-乙氧基-5-(4-氟-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲酮
90		6-(1-{4-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-5-甲基噻嗪-3-胺
91		5-甲氧基-6-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)-噻嗪-3-胺
92		4-甲氧基-5-[1-(4-甲氧基-5-{{反式-3-(三氟甲基)環丁基}-甲氧基}吡啶-2-羰基)-哌啶-4-基]吡啶-2-胺
93		4-甲氧基-5-[1-(4-甲氧基-5-{{順式-3-(三氟甲基)環丁基}甲氧基}-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基]吡啶-2-胺
94		4-甲氧基-5-(1-{4-甲氧基-5-[(2)-3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基]-吡啶-2-羰基}哌啶-4-基)吡啶-2-胺

95		5-(1-{5-[(2,2-二氟環丁基)-甲氧基]-4-甲氧基-吡啶-2-羰基}-吡啶-4-基)-4-甲氧基吡啶-2-胺
----	---	--

或其醫藥上可接受之鹽。

【第17項】

一種醫藥組合物，其包含任一種如請求項1至16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及視情況醫藥上可接受之賦形劑。

【第18項】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療可藉由TRPC6抑制來緩解之疾病或病症的藥劑。

【第19項】

如請求項18之用途，其中該疾病或病症係選自由心臟肥大、局部缺血、缺血再灌注損傷、高血壓、肺動脈性高血壓、特發性肺動脈性高血壓、再狹窄、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、創傷誘導腦病症、哮喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、多發性硬化症、肌肉營養不良、杜興氏(Duchenne's)肌肉營養不良、子癇前症(pre-eclampsia)及妊娠誘導之高血壓、非酒精性脂肪性肝炎、微小改變疾病、局灶性節段性腎小球硬化(FSGS)、腎病症候群、糖尿病性腎病變或糖尿病性腎病(DKD)、慢性腎病、腎功能不全、終末期腎病、局部缺血或缺血性再灌注損傷、癌症、IPF (特發性肺纖維化)、ARDS (急性呼吸道疾病症候群)、肺氣腫及糖尿病組成之群。