



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201425307 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102132714

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/13

美國

61/700,536

2013/02/21

美國

61/767,378

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：凱西萊斯 琳達 CASILLAS, LINDA N. (US)；狄馬堤諾 麥可 DEMARTINO, MICHAEL P. (US)；海爾 潘蜜拉 HAILE, PAMELA A. (US)；麥赫曼 約翰 MEHLMANN, JOHN F. (US)；拉曼傑魯 喬絲 RAMANJULU, JOSHI M. (US)；席 羅斯 羅伯特 SINGHAUS, JR., ROBERT (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 94 頁

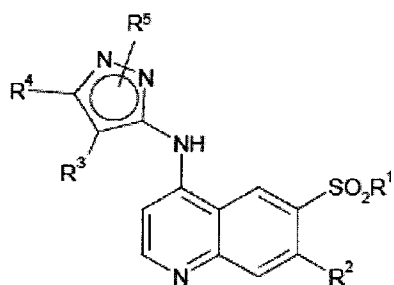
(54)名稱

作為激酶抑制劑之胺基-喹啉類

AMINO-QUINOLINES AS KINASE INHIBITORS

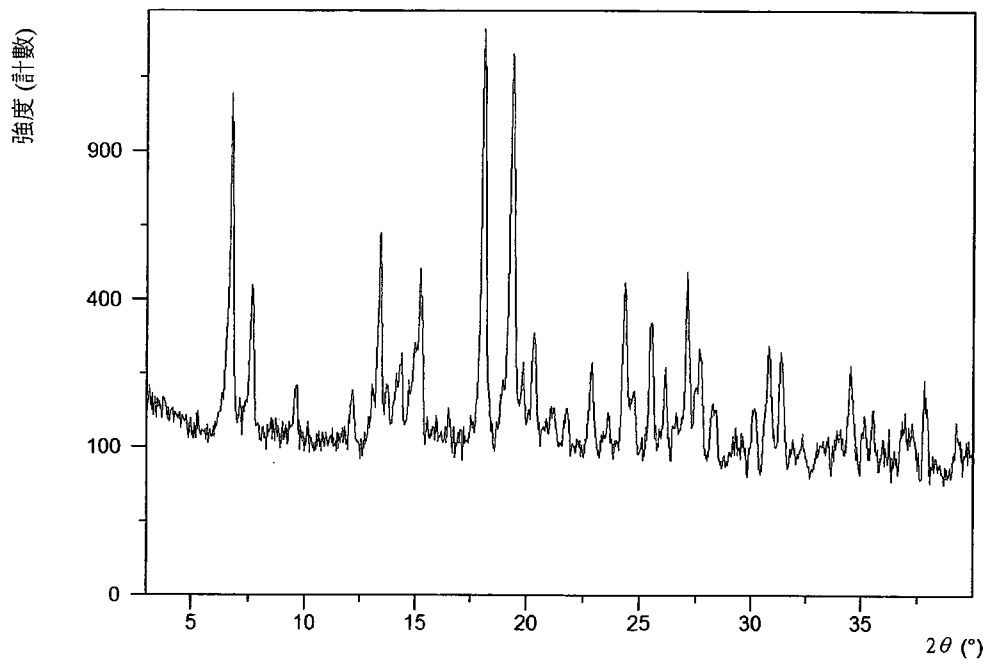
(57)摘要

本發明揭示具有下式之化合物類：



其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 係如本文所定義，且揭示彼之製造方法及使用方法。

圖 1





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201425307 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102132714

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/13

美國

61/700,536

2013/02/21

美國

61/767,378

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：凱西萊斯 琳達 CASILLAS, LINDA N. (US)；狄馬堤諾 麥可 DEMARTINO, MICHAEL P. (US)；海爾 潘蜜拉 HAILE, PAMELA A. (US)；麥赫曼 約翰 MEHLMANN, JOHN F. (US)；拉曼傑魯 喬絲 RAMANJULU, JOSHI M. (US)；席 羅斯 羅伯特 SINGHAUS, JR., ROBERT (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 94 頁

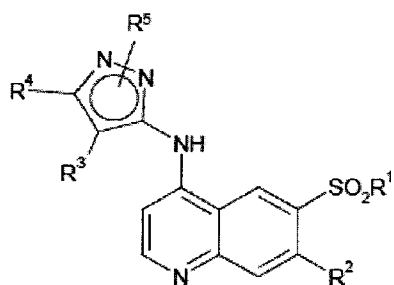
(54)名稱

作為激酶抑制劑之胺基-喹啉類

AMINO-QUINOLINES AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示具有下式之化合物類：



其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 係如本文所定義，且揭示彼之製造方法及使用方法。

發明摘要

※ 申請案號：102132714

※ 申請日：102.9.11

※ I P C 分類：C07D401/12 (2006.01)
A61K31/4709 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

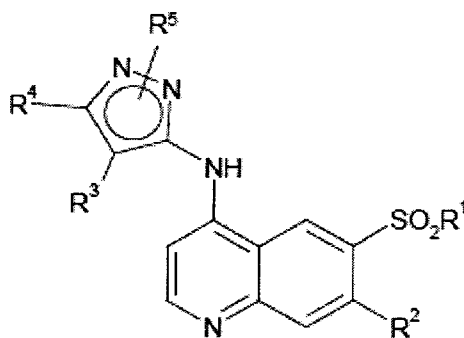
【發明名稱】(中文/英文)

作為激酶抑制劑之胺基-喹啉類

AMINO-QUINOLINES AS KINASE INHIBITORS

【中文】

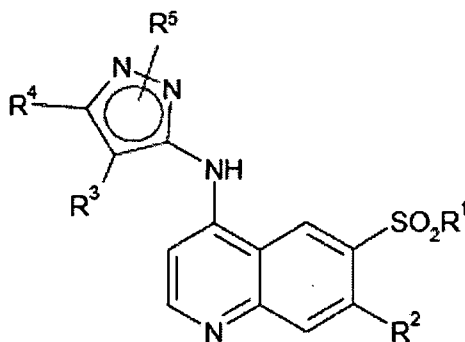
本發明揭示具有下式之化合物類：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 係如本文所定義，且揭示彼之製造方法及使用方法。

【英文】

Disclosed are compounds having the formula:



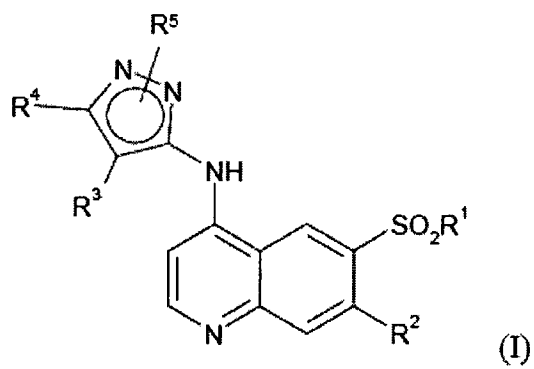
wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined herein, and methods of making and using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為激酶抑制劑之胺基-喹啉類

AMINO-QUINOLINES AS KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明關於抑制RIP2激酶之4-胺基-喹啉類及彼之製造方法和使用方法。特定言之，本發明關於作為RIP2激酶抑制劑的經取代之4-胺基-喹啉類。

【先前技術】

受體交互作用之蛋白-2(RIP2)激酶(其亦稱為CARD3、RICK、CARDIAK或RIPK2)為一種涉及先天免疫傳訊之TKL家族絲胺酸/酪胺酸蛋白激酶。RIP2激酶係由經由中間(IM)區連結之N-端激酶功能域及C-端半胱天冬酶-募集功能域(CARD)所組成((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; 及 (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975)。RIP2激酶之CARD功能域媒介與其他含有CARD之蛋白質(諸如，NOD1和NOD2)的交互作用((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831; 及(2001) EMBO reports 2, 736-742)。NOD1和NOD2為胞漿受體，其在先天免疫監視上扮演關鍵角色。該等識別革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌病原二者，且分別以二胺基庚二酸(亦即DAP)和胞壁醯二肽(MDP)之專一性肽聚

糖模體活化((2007) *J Immunol* 178, 2380-2386)。

在活化之後，RIP2激酶與NOD1或NOD2締結且顯然主要作為分子支架起作用，使涉及NF- κ B及有絲分裂活化之蛋白激酶活化的其他激酶(TAK1、IKK $\alpha/\beta/\gamma$)聚在一起((2006) *Nature Reviews Immunology* 6, 9-20)。RIP2激酶在離胺酸-209上經歷以K63-連結之聚泛素化作用，其促使TAK1募集((2008) *EMBO Journal* 27, 373-383)。此後轉譯修飾為傳訊所必需的，因為此殘基的突變防止經NOD1/2媒介之NF- κ B活化。RIP2激酶亦在絲胺酸-176及可能的其他殘激上經歷自體磷酸化((2006) *Cellular Signalling* 18, 2223-2229)。使用無激酶活性的突變體(K47A)及非選擇性小分子抑制劑之研究已驗證RIP2激酶活性對調節RIP2激酶表現的穩定性及傳訊具有重要性((2007) *Biochem J* 404, 179-190；及(2009) *J. Biol. Chem.* 284, 19183-19188)。

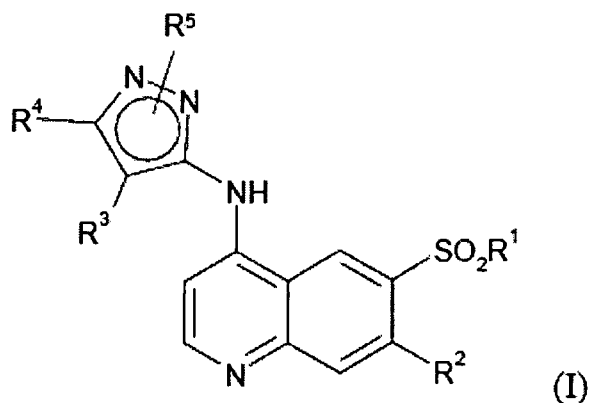
RIP2-依賴性傳訊之失調與自體發炎疾病有連結性。在NOD2之NACHT-功能區中的獲利功能突變造成以葡萄膜炎、皮膚炎和關節炎為特徵之Blau症候群、早發性類肉瘤病和小兒肉芽腫疾病((2001) *Nature Genetics* 29, 19-20；(2005) *Journal of Rheumatology* 32, 373-375；(2005) *Current Rheumatology Reports* 7, 427-433；(2005) *Blood* 105, 1195-1197；(2005) *European Journal of Human Genetics* 13, 742-747；(2006) *American Journal of Ophthalmology* 142, 1089-1092；(2006) *Arthritis & Rheumatism* 54, 3337-3344；(2009) *Arthritis & Rheumatism* 60, 1797-1803；及(2010) *Rheumatology* 49, 194-196)。在NOD2之LRR-功能區中的突變與易感染克隆氏症

(Crohn's Disease)有強的連結性((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857 ; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212 ; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9 ; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058 ; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30 ; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145 - 1154 ; 及 (2009) Microbes and Infection 11, 912-918)。在NOD1中的突變與氣喘((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941)及早發性和腸外發炎性腸疾病有關聯性((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250)。基因和功能性研究亦提出RIP2-依賴性傳訊在各種其他的肉芽腫病症中之角色，例如類肉瘤病((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 ; 及 (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29)及韋格納氏 (Wegner's) 肉芽腫 ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23)。

RIP2激酶活性的有效性、選擇性、小分子抑制劑能阻斷RIP2-依賴性促發炎傳訊，且由此在以增加及/或失調之RIP2激酶活性為特徵之自體發炎疾病中提供治療利益。

【發明內容】

本發明係指向經6,7-二取代之4-胺基-喹啉類。特定言之，本發明係關於根據式(I)之化合物：



其中：

R^1 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基，其中：

該 (C_1-C_6) 烷基視需要地經一個選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基和 4-6 員雜環烷基，其中該 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基視需要地經 1 或 2 個各自獨立選自由下列者所組成的群組之基團取代：鹵素、 $-CF_3$ 、羥基、胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基，

該 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基視需要地經 1-3 個各自獨立選自由下列者所組成的群組之基團取代：鹵素、 $-CF_3$ 、羥基、氰基、胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、酮基和 (C_1-C_4) 烷氧基，及

R^2 為氟、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基、羥基

(C₂-C₆)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷基-氧基-、4-6員-雜環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或4-6員-雜環烷基-氧基-，

其中鹵(C₁-C₆)烷氧基-的鹵(C₁-C₆)烷基部分及鹵(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-的鹵(C₁-C₄)烷基部分含有1、2或3個氟原子，

其中(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或(C₃-C₆)環烷基氧基-的(C₃-C₆)環烷基部分視需要地經選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基，及

其中4-6員雜環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或4-6員雜環烷基-氧基-的4-6員雜環烷基部分視需要地經選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基；

R³為H或甲基；

R⁴為H、甲基或三氟甲基；及

R⁵為H或(C₁-C₃)烷基；

或其鹽；特別為醫藥上可接受之鹽；

惟化合物不是下列者：

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

2-((4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基)磺醯基)-2-甲基丙-1-醇，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((四氫-2H-吡喃

-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((2-甲氧基乙基)磺醯基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-7-醇，

2-{[4-[(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹啉基]磺醯基}乙醇，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-7-(甲氧基)-4-喹啉胺，

6-(異丙基-磺醯基)-7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-乙氧基喹啉-4-胺，

7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-6-((四氫

-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

2-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)乙醇，

6-(第三丁基磺醯基)-7-(二氟甲氧基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，或

7-(二氟甲氧基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

或其鹽。

根據式(I)之化合物，或其鹽，特別為醫藥上可接受之鹽為RIP2激酶抑制劑。

據此，本發明亦關於抑制RIP2激酶之方法，該方法包括將細胞與根據式(I)之化合物，或其鹽，特別為醫藥上可接受鹽接觸。

本發明進一步關於治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症之方法，其包括將治療有效量的根據式(I)之化合物，或其鹽，特別為醫藥上可接受之鹽投予需要其之病患(人類或其他哺乳動物，特別為人類)。經RIP2激酶-媒介之疾病或病症的實例包括葡萄膜炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、早發性和腸外發炎性腸疾病和肉芽腫病症，諸如類肉瘤病、Blau症候群、早發性類肉瘤病和韋格納氏肉芽腫。

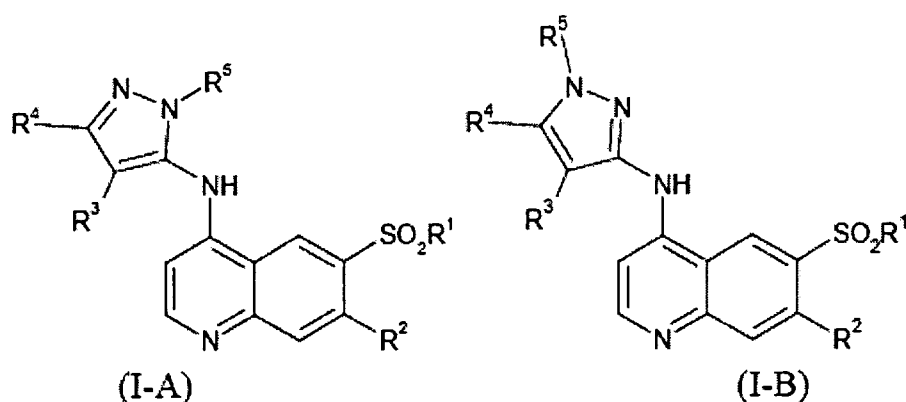
本發明進一步關於包含根據式(I)之化合物，或其鹽，特別為醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。本發明特別指向用於治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症的醫藥組成物，其中組成物包含根據式(I)之化合物，或其鹽，

特別為醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

本發明的詳細說明

在整個說明書內所提供的式(I)之各種基團及取代基的可替代定義意欲特別說明在本文個別揭示的各化合物種類，以及一或多種化合物種類之基團。本發明的範圍包括該等基團及取代基定義的任何組合。本發明化合物僅為該等預期為“化學上穩定的”化合物，如那些熟諳所屬技術領域者所認知。

那些熟諳所屬技術領域者亦認知在式(I)中的吡唑基部分可以式(I-A)和式(I-B)所代表的吡唑異構物存在：



當 R^5 為 (C_1-C_3) 烷基時，則本發明化合物可以式(I-A)或式(I-B)所代表的區域異構物中任一者，或以其混合物存在。 R^5 為H時，則本發明化合物可以式(I-A)或式(I-B)所代表的區域異構物之一命名。例如，當 R^3 和 R^4 皆為甲基及 R^5 為H時，則應理解可將所得吡唑基部分命名為3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基部分或4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基部分。

如本文所用的術語“烷基”代表飽和直鏈或支鏈烴基。烷

基的實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基和戊基。術語“C₁-C₄烷基”係指含有從1至4個碳原子之烷基或部分。

當術語“烷基”與其他取代基組合使用時，諸如“鹵烷基”或“羥烷基”或“芳基烷基”，則術語“烷基”意欲包含二價直鏈或支鏈烴基。例如，“芳基烷基”意欲表示-烷基芳基，其中其烷基部份為二價直鏈或支鏈碳基及其芳基部份係如本文所定義，且以存在於苯甲基(-CH₂-苯基)中的鍵結排列代表；“鹵基(C₁-C₄)烷基”或“(C₁-C₄)鹵烷基”意欲表示在含有從1至4個碳原子之烷基部分的一或多個碳原子上具有一或多個可相同或不同的鹵素原子之基，其為直鏈或支鏈碳基，且以三氟甲基(-CF₃)代表。

如本文所用的術語“環烷基”係指非芳族飽和環狀烴環。術語“(C₃-C₇)環烷基”係指具有從3至8個環碳原子之非芳族環狀烴環。“(C₃-C₈)環烷基”的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

“烷氧基”係指含有經由氧鍵聯原子連接的烷基之基團。術語“(C₁-C₄)烷氧基”係指經由氧鍵聯原子連接的具有至少1個及至多4個碳原子的直鏈或支鏈烴基。“(C₁-C₄)烷氧基”的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基和第三丁氧基。

“芳基”代表包含具有從6至10個碳環原子之芳族、單環或雙環烴基的基團或部分，其可與一或多個環烷基環稠合。在本發明化合物中，芳基通常為苯基。

雜環基團或部分為具有至少二個不同的元素(碳及氮、氧及/或硫中之一或多者)作為環成員原子之環基團或部分，環基團或部分可為飽和或部分飽和(非芳族；例如雜環烷基基團或部分)或完全不飽和(芳族；例如雜芳基基團或部分)。

“雜環烷基”代表包含具有3至10個環原子之非芳族、單環或雙環基的基團或部分，其為飽和或部分飽和，除非另有其他指定，其包括1至4個選自氮、氧和硫之雜原子。雜環烷基的例證性實例包括但不限於氮坦基、氧坦基、吡咯啉基(pyrrolidyl或pyrrolidinyl)、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、四氫-2H-1,4-噻嗪基、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl或tetrahydrofuranyl)、二氫呋喃基、噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環戊烷基、1,3-氧雜噻烷基、1,3-二噻烷基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧雜雙環[2.2.1]庚基和1,5,9-三氮雜環十二烷基。

雜環烷基包括含有1個雜原子之4-員雜環烷基，諸如氧坦基、噻坦基和氮坦基。

雜環烷基包括含有1個選自氮、氧和硫之雜原子及視需要含有1或2個額外的氮原子，或視需要含1個額外的氧或硫原子之5-員雜環烷基，諸例如吡咯啉基(pyrrolidyl或pyrrolidinyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl或tetrahydrofuranyl)、四氫噻吩基、二氫呋喃基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、1,3-二氧戊環基和1,3-氧硫雜環戊烷-2-酮基。

雜環烷基為含有1個選自氮、氧和硫之雜原子及視需要含

有1或2個額外的氮原子或1個額外的氧或硫原子之6-員雜環烷基，諸如哌啶基(piperidyl或piperidinyl)、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二氧化-硫代嗎啉-4-基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫-2H-1,4-噻嗪基、1,4-二噁烷基、1,3-氧雜噻烷基和1,3-二噻烷基。

“雜芳基”係指包含具有5至10個環原子(包括1至4個選自氮、氧和硫之雜原子)之芳族單環或雙環基的基團或部分。此術語亦包含具有與雜環烷基環部分稠合，具有5至10個環原子(包括1至4個選自氮、氧和硫之雜原子)的雙環雜環芳基化合物。雜芳基的例證實例包括但不限於噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基(furyl或furanyl)、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基(pyridyl或pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、四嗪基、三唑基、四唑基、苯并[b]噻吩基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并哌喃基、苯并二氫哌喃基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、吡嗪基、蔡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四氫喹啉基、吡啶基(cinnolinyl)、喋啶基和異噻唑基。

在一些具體實例中，雜芳基為5-員及/或6-員單環雜芳基。經選擇之5-員雜芳基含有1個氮、氧或硫環雜原子，及視需要含1、2或3個額外的氮環原子。經選擇之6-員雜芳基含有1、2、3或4個氮環雜原子。經選擇之5-或6-員雜芳基包括噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基(furyl或furanyl)、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基和四唑基或吡

啖基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基和三吡基。

在其他的具體實例中，雜芳基為9-員或10-員單環雜芳基。經選擇之9-10員雜芳基含有1個氮、氧或硫環雜原子，及視需要含1、2、3或4個額外的氮環原子。

雜芳基包括9-員雜芳基，其包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、異吲哚啉基、吲唑基、吲哚基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、1,3-苯并氧雜硫醇-2-酮基(2-側氧基-1,3-苯并氧雜硫醇基)、嘌呤基和咪唑并吡啶基。

雜芳基包括10-員雜芳基，其包括苯并吡喃基、苯并二氫吡喃基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、蔡啶基、喹啉基、喹噁啉基、4H-喹啉基、四氫喹啉基、吡啶基和噻啶基。

應瞭解術語雜環、雜芳基和雜環烷基意欲包含其中將環氮雜原子視需要氧化(例如，含有N-氧化物之雜環基團，諸如吡啶-N-氧化物)或其中將環硫雜原子視需要氧化(例如，含砷或亞砷部分之雜環基團，諸如四氫噻吩基-1-氧化物(四氫噻吩亞砷)或四氫噻吩基-1,1-二氧化物(四氫噻吩砷))之穩定的雜環基團。

“側氧基”代表雙鍵結之氧部分；例如，若直接與碳原子連接，則形成羰基部分(C=O)。術語“鹵素”及“鹵”代表氯、氟、溴或碘取代基。“羥基(hydroxy或hydroxyl)”意欲表示-OH基。

如本文所用的術語“本發明化合物(compound(s) of the invention或compound(s) of this invention)”意指如本文所定義

之式(I)化合物，其呈任何形式，亦即任何鹽或非鹽形式(例如，游離酸或鹼形式，或其鹽，特別為醫藥上可接受之鹽)及其任何物理形式(例如，包括非固體形式(例如，液體或半固體形式)，及固體形式(例如，非晶形或結晶形式、特定的多形物形式、溶劑化物形式，包括水合物形式(例如，單-、二-、三-和半-水合物))，及各種形式之混合物(鹽之水合物)。

如本文所用的術語“視需要經取代”表示基團(諸如烷基、環烷基、烷氧基、雜環烷基、芳基或雜芳基)或環或部分(諸如碳環或雜環的環或部分)可不經取代，或基團、環或部分可經一或多個如定義之取代基取代。在其中基團可選自許多可替代基團的例子中，經選擇之基團可相同或不同。

術語“獨立地”意指在一個以上的取代基係選自許多可能的取代基時，則該等取代基可相同或不同。

在又進一步的具體實例中， R^1 為視需要經取代之(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基或4-6-員雜環烷基，其中

該(C_1-C_6)烷基視需要經羥基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)烷氧基(C_2-C_3)烷氧基-、(C_3-C_6)環烷基(視需要經(C_1-C_4)烷基或羥基(C_1-C_4)烷基取代)或4-6-員雜環烷基(視需要經(C_1-C_4)烷基或鹵素取代)取代，及

該(C_3-C_6)環烷基或4-6-員雜環烷基視需要經1或2個各自獨立選自由下列者所組成的群組之基團取代：鹵素、(C_1-C_4)烷基和羥基(C_1-C_4)烷基-，

其中該4-6員雜環烷基中任一者含有1個選自N、O和S之雜原子。在此具體實例中，特別當 R^1 為視需要經取代之(C_1-C_6)

烷基時，則該(C₁-C₆)烷基視需要經選自由下列者所組成的群組之基團取代：羥基、(C₁-C₂)烷氧基和(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-。

當R¹為雜環烷基時，則應瞭解雜環烷基係以環碳原子與-SO₂R¹部分之硫原子鍵結。

在另一具體實例中，R¹為含有1-9個鹵素原子之鹵(C₁-C₄)烷基。在特定的具體實例中，R¹為含有1、2、3、4或5鹵素原子(尤其為氟原子(氟))之鹵(C₁-C₃)烷基，尤其為鹵(C₁-C₂)烷基。

在本發明的一個具體實例中，R¹為未經取代之(C₁-C₅)烷基。在本發明化合物的另一具體實例中，R¹為未經取代之(C₁-C₄)烷基。在另一具體實例中，R¹為經羥基、(C₁-C₂)烷氧基或(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基取代之(C₁-C₅)烷基，尤其為(C₁-C₄)烷基。在另一具體實例中，R¹為經一個羥基取代之(C₁-C₅)烷基，尤其為(C₁-C₄)烷基。在又另一具體實例中，R¹為視需要經取代1或2個獨立選擇之(C₁-C₄)烷基或氟取代之4-6-員雜環烷基。在又另一具體實例中，R¹為四氫吡喃基。

在一個具體實例中，R¹為-CH₃、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃。在另一具體實例中，R¹為-CH₂CH₂OH或-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH。在另一具體實例中，R¹為-CF₃、-CHF₂、-CFH₂或-CF(CH₃)₂。在又另一具體實例中，R¹為四氫-2H-吡喃-4-基。在另一具體實例中，R¹為-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)₂或-CH₂CH(CH₃)OH。在又進一步的具體實例中，R¹為環氧乙烷-3-基、3-甲基-環氧乙烷-3-基、4-甲基-四氫-2H-吡喃-4-基、3-甲基四氫呋喃-3-基或2-甲基四氫呋喃-3-基。在特定的具體實例

中， R^1 為 $-C(CH_3)_3$ 。

在本發明化合物的又另一具體實例中， R^2 為鹵素、羥基、 (C_1-C_5) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、羥基 (C_2-C_6) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基-氧基-、4-6員-雜環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或4-6員-雜環烷基-氧基-。

在本發明的另一具體實例中， R^2 為氟、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_3) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_3) 烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_2-C_4) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_2) 烷氧基 (C_2-C_4) 烷氧基-，或羥基 (C_2-C_4) 烷氧基-。

在又進一步的具體實例中， R^2 為氟或 R^2 為鹵 (C_1-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-或羥基 (C_2-C_6) 烷氧基-。

在一個具體實例中， R^2 為氯、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OC(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-OCH_2$ -環己基或-O-四氫-2H-吡喃-4-基。

在又另一具體實例中， R^2 為氟或 R^2 為 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 或 $-OCH_2CH_2OCF_3$ 。

在又另一具體實例中， R^2 為 $-OCH_2$ -環丙基、 $-OCH_2$ -四氫呋喃-2-基、 $-OCH_2$ -四氫呋喃-3-基、 $-OCH_2$ -四氫-2H-吡喃-2-基、 $-OCH_2$ -四氫-2H-吡喃-3-基、 $-OCH_2$ -四氫-2H-吡喃-4-基或

-OCH₂-環氧烷-3-基。

在另一具體實例中，R²為氟或R²為-OCF₃、-OCF₂H、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(CH₃)OH、-OCH₂CH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃或-OCH₂CH₂OCF₃。在又另一具體實例中，R²為-OCH₂C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(CH₃)OH或-OCH₂CH₂OCH₃。

在本發明化合物的另一具體實例中，R³為H或甲基，R⁴為甲基或三氟甲基，及R⁵為H或甲基。在另一具體實例中，R³、R⁴和R⁵分別為甲基。在另一具體實例中，R³和R⁴二者為甲基，及R⁵為H。

本發明的代表性化合物包括實施例1-10的化合物。

在另一具體實例中，本發明化合物係選自：

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇，

6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，及

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-氟喹啉-4-胺，

或其鹽，特別為其醫藥上可接受之鹽。

在另一具體實例中，本發明的代表性化合物包括以下化合物：

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇；

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇；

6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)喹啉-4-胺；

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺；

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺；

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-4-胺；

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-氟喹啉-4-胺；

或其鹽，特別為其醫藥上可接受之鹽。

應認知本發明包含呈游離鹼及呈其鹽的式(I)化合物，例如成為其醫藥上可接受之鹽。在一個具體實例中，本發明關於呈游離鹼形式的式(I)化合物。在另一具體實例中，本發明關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。應進一步認知式(I)化合物及其鹽可以水合形式存在，諸如單水合物。

本發明的特定化合物為呈游離鹼的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇。在另一具體實例中，本發明化合物為1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其鹽。在另一具體實例中，本發明化合物為1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。

在另一具體實例中，本發明化合物為呈游離鹼的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇。在另一具體實例中，本發明化合物為(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其鹽。在另一具體實例中，本發明化合物為(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。

本發明的特定化合物為呈游離鹼的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇。本發明的一個特定具體實例為化合物(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其鹽。本發明的另一特定具體實例為化合物(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。本發明的一個特定具體實例為化合物(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽。本發明的另一特定具體實例為具有圖1之PXRD的化合物(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽。

本發明的另一特定化合物為呈游離鹼的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇。本發明的一個特定具體實例為化合物1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇或其鹽。本發明的另一特定具體實例為化合物1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。

本發明的另一特定化合物為呈游離鹼的6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺。本發明的一個特定具體實例為化合物6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺或其鹽。本發明的另一特定具體實例為化合物6-(第三丁基磺

醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺或其醫藥上可接受之鹽。本發明的另一特定具體實例為化合物6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽。本發明化合物的另一特定具體實例為6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物。本發明化合物的另一特定具體實例為具有圖2之PXRD的6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物。

據此，本發明化合物包括式(I)化合物，或其鹽，特別為其醫藥上可接受之鹽。本發明化合物尤其包括式(I)化合物，特別為本文所述之特定化合物，或其鹽，特別為其醫藥上可接受之鹽。

在一個具體實例中，本發明係關於抑制RIP2激酶之方法，其包含將細胞與本發明化合物接觸。在另一具體實例中，本發明係指向治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症之方法，其包含將治療有效量的本發明化合物投予需要其之人類。

本發明係關於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的方法，其包含將治療有效量的本發明化合物投予需要其之人類。本發明亦指向治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。

本發明又進一步關於本發明化合物或包含本發明化合物的醫藥組成物抑制RIP2激酶及/或治療經RIP2激酶-媒介之疾病

或病症的用途。

根據式(I)之化合物可含有一或多個不對稱中心(亦稱為手性中心)及因此可以個別的鏡像異構物、非鏡像異構物或其他的立體異構物形式，或以其混合物存在。手性中心(諸如手性碳)亦可存在本發明化合物中。在未指定在本發明化合物(例如，在化學名稱中)或本文例證之任何化學結構中存在的手性中心之立體化學時，則化合物、化合物名稱或結構意欲包含所有的個別立體異構物及其所有的混合物。因此，含有一或多個手性中心的根據式(I)之化合物可以消旋性混合物、富含鏡像異構性之混合物或純的鏡像異構性個別立體異構物存在。從前述者應認知所使用的化學名稱1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇包含所有的個別立體異構物及其混合物。

含有一或多個不對稱中心的根據式(I)之化合物的個別立體異構物可以那些熟諳所屬技術領域者已知的方法解析。例如，此解析可(1)藉由形成非鏡像異構性鹽、複合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構物專一性試劑之選擇性反應，例如藉由酵素氧化或還原；或(3)藉由在手性環境中的氣-液相或液相層析術(例如，在手性載體上，諸如具有結合之手性配體的二氧化矽，或在手性溶劑的存在下)來進行。熟諳技術領域者應認知在所欲立體化合物藉由上述分離程序之一轉換成另一種化學實體時，則需要另一步驟釋出所欲形式。另一選擇地，特定的立體異構物可藉由使用光學活性試劑、基質、觸媒或溶劑的不對稱合成法，或藉由將一種鏡像異構物轉換成其他者的不對

稱轉變法來合成。

應理解本發明化合物的固體形式可以結晶形式、非結晶形式或其混合物存在。此等結晶形式亦可展現多晶形性(亦即出現不同的結晶形式之能力)。該等不同的結晶形式典型地稱為“多晶形物”。多晶形物具有相同的化學組成，但是結晶固態的堆積、幾何排列及其他描述性質不同。多晶形物因此可具有不同的物理性質，諸如形狀、密度、硬度、可變形性、穩定性及溶解性質。多晶形物典型地展現可用於認證之不同的熔點、IR光譜及X-射線粉末繞射圖案。一般熟諳所屬技術領域者應認知不同的多晶形物可藉由例如改變或調整用於結晶/再結晶化合物的條件而製得。

當本發明化合物(I)為鹼時(含有鹼性部分)，則所欲鹽形式可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括將游離鹼以下列者處理：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和類似者，或有機酸，諸如乙酸、三氟乙酸、馬來酸、琥珀酸、杏仁酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、甘醇酸、柳酸和類似者，或吡喃糖苷酸，諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸，或 α -羥酸，諸如檸檬酸或酒石酸，或胺基酸，諸如天冬胺酸或麩胺酸，或芳族酸，諸如苯甲酸或肉桂酸，或磺酸，諸如對甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸或類似者。

適合的加成鹽包括乙酸鹽、對-胺基苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、雙亞甲基柳酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸

檬酸鹽、環己基胺磺酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、
 依托酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙烷二磺酸鹽、乙烷
 磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸
 鹽、甘醇酸鹽、羥乙醯胺基苯肼酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺
 (hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、二鹽酸鹽、氫富馬酸鹽、
 磷酸氫鹽、氫碘酸鹽、氫馬來酸鹽、氫琥珀酸鹽、羥萘甲酸鹽、
 羥乙基磺酸鹽、衣康酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋
 果酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、馬來
 酸單鉀、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺、草酸鹽、
 草醯乙酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚
 油酸鹽(palmate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、丙酮
 酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、糖酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、
 鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯
 酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘鹽、三氟乙酸鹽和戊酸鹽。

酸加成鹽的其他實例包括焦硫酸鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫
 鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、
 丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、丁炔-1,4-
 二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝
 基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、
 苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸
 鹽、杏仁酸鹽和磺酸鹽，諸如二甲苯磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘
 -1-磺酸鹽和萘-2-磺酸鹽。

若分離出呈鹼之鹼性化合物，則該化合物之對應的游離鹼
 形式可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括將鹽以無

機或有機鹼處理，無機或有機鹼適合具有比化合物的游離鹼形式更高的 pK_a 。

當本發明化合物為酸(含有酸性部分)時，則所欲鹽可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括將游離酸以無機或有機鹼處理，諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或類似者。適合的鹽之例證性實例包括衍生自胺基酸(諸如甘胺酸和精胺酸)、氨、一級、二級和三級胺及環狀胺(諸如N-甲基-D-葡萄糖胺、二乙胺、異丙胺、三甲胺、乙二胺、二環己胺、乙醇胺、哌啶、嗎啉和哌啶)的有機鹽，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁和鋰的無機鹽。

因為彼等在藥中的可能用途，所以式(I)化合物之鹽較佳為醫藥上可接受之鹽。適合的醫藥上可接受之鹽包括酸或鹼加成鹽，諸如那些在下列中所述者：Berge、Bighley and Monkhouse J. Pharm. Sci (1977) 66, pp 1-19 及 "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition," P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, US (2011)。術語“醫藥上可接受”係指在健全的醫學判斷範圍內適合與人類及動物組織接觸使用而無過度毒性、刺激性或其他問題或併發症且伴隨著合理的利益/風險比之該等化合物、材料、組成物及劑型。

“醫藥上可接受之鹽”係指適合於醫藥使用的化合物。適合於藥中使用的式(I)化合物之鹽及溶劑化物(例如，水合物及鹽之水合物)形式為那些其中相對離子或締結溶劑為醫藥上可接受的形式。然而，具有非醫藥上可接受之相對離子或締結溶

劑的鹽和溶劑化物係在本發明的範圍內，例如用作為製備本發明的其他化合物及彼之鹽和溶劑化物中的中間物。

醫藥上可接受之酸加成鹽的實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦-磺酸鹽(camphor-sulfonate)(樟腦磺酸鹽(camsylate))、癸酸鹽(caprate)(decanoate)、己酸鹽(caproate)(hexanoate)、辛酸鹽(caprylate)(octanoate)、碳酸鹽、碳酸氫鹽、桂皮酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、十二烷基硫酸鹽(依托酸鹽(estolate))、乙烷-1,2-二磺酸鹽(乙二磺酸鹽)、乙烷磺酸鹽(乙磺酸鹽(esylate))、甲酸鹽、富馬酸鹽、半乳糖二酸鹽(黏酸鹽)、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)(gluceptate)、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、甘醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽(甲磺酸鹽)、萘-1,5-二磺酸鹽(萘二磺酸鹽(napadisylate))、萘磺酸鹽(naphthalene-sulfonate)(napsylate)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)、磷酸鹽、磷酸氫鹽、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、柳酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烯酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、2,2-二氯乙酸鹽、2-羥乙烷磺酸鹽(2-hydroxyethanesulfonate)(isethionate)、2-酮戊二酸鹽、4-乙醯胺基苯甲酸鹽和4-胺基柳酸鹽。在一個具體實例中，醫藥上可接受之酸加成鹽為鹽酸鹽。非醫藥上可接受之酸加成鹽

(例如，三氟乙酸鹽)可用於例如分離式(I)化合物且包含在本發明的範圍內。

醫藥上可接受之鹼加成鹽的實例包括銨鹽、鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽、鋅鹽、三甲胺、三乙胺、嗎啉、吡啶、哌啶、甲吡啶、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、2-羥乙胺、雙(2-羥乙基)胺、三-(2-羥乙基)胺、普魯卡因、二苯甲基哌啶、去氫樅基胺(dehydroabietylamine)、葡糖胺、N-甲基葡糖胺、三甲基吡啶、奎寧、喹啉、離胺酸和精胺酸。

本發明特定的化合物可與一或多當量的酸(若化合物含有鹼性部分)或鹼(若化合物含有酸性部分)形成鹽。所有可能的化學計量及非化學計量的鹽形式皆包括在本發明的範圍內。

具有鹼性和酸性部分的本發明化合物可具有兩性離子形式、鹼性部分的酸加成鹽或酸性部分的鹼鹽。

本發明亦提供使本發明化合物的一種醫藥上可接受之鹽轉換成本發明化合物的另一種醫藥上可接受之鹽。

若分離出呈鹽的鹼性化合物，則該化合物的對應之游離酸或游離鹼形式可以本技術中已知的任何適合的方法製備。關於具有結晶形式的式(I)化合物之溶劑化物(包括式(I)化合物之鹽的溶劑化物)，熟諳技術領域者應認知可形成醫藥上可接受之溶劑化物，其中將溶劑分子在結晶期間併入晶格中。溶劑化物可包含非水性溶劑，諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和EtOAc，或其可包含水作為併入晶格中的溶劑。其中水為併入晶格中的溶劑之溶劑化物典型地稱為“水合物”。水合物包括化學計量的水合物以及含有不同的水量之組成物。本發明

包括所有此等溶劑化物，特別是水合物，例如單水合物。因此，本發明提供成為溶劑化物，特別為水合物(諸如單水合物)的式(I)化合物或其鹽，尤其為其醫藥上可接受之鹽。

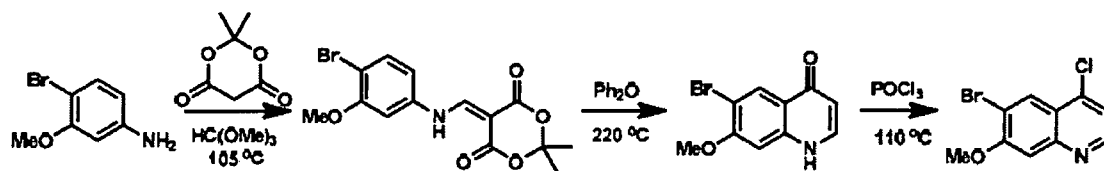
因為式(I)化合物意欲用於醫藥組成物中，所以可輕易理解該等較佳地分別以實質上純的形式提供，例如至少60%之純度，更適合為至少75%之純度，而較佳為至少85%，尤其為至少98%之純度(%係以重量為基準計之重量)。不純的化合物製劑可用於製備在醫藥組成物中所使用的更純形式。

通用的合成方法

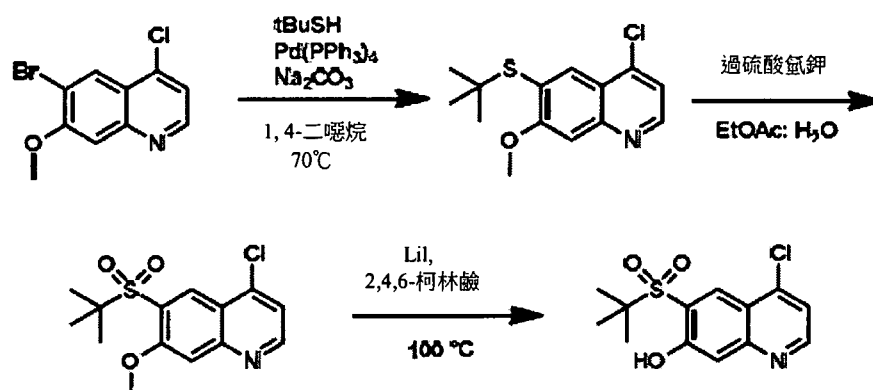
式(I)化合物可藉由使用以下流程中所例證之合成程序或藉由熟諳的有機化學家之知識為基礎的流程圖而製得。在該等流程中所提供的合成法可應用於製造具有各種不同的取代基之本發明化合物，其使用若必要時經適當保護之適當的前驅物，以達成與本文概述之反應的相容性。在必要時，以後續的去保護作用供給通常所揭示之性質的化合物。雖然僅以式(I)化合物展示流程，但是其為可用於製造本發明化合物之方法的例證而已。

中間物(用於製備本發明化合物的化合物)亦可以鹽存在。因此，關於中間物，“式(數字)化合物”一詞意指具有該結構式之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

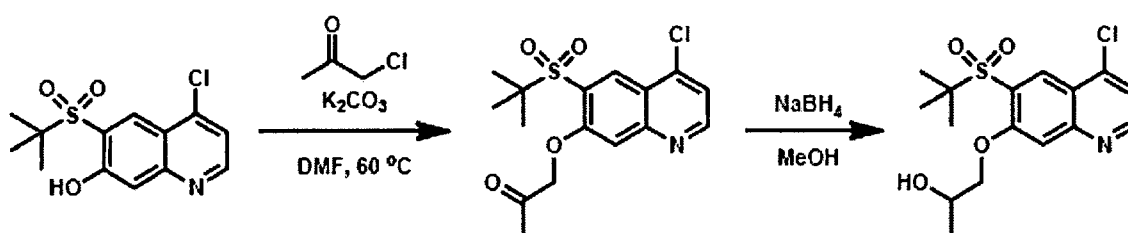
流程1：6-溴-4-氯-7-(甲氧基)喹啉類可經由苯胺與麥德魯姆酸(Meldrum's acid)縮合，接著環化成羥基喹啉而合成。羥基喹啉轉化成氯喹啉可以POCl₃達成。



流程2：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇類可經由芳基溴化物的經鈀催化之取代作用，接著以硫醚的經硫酸氫鉀(oxone)-媒介之氧化反應成為磺，及接著與LiI的去甲基作用而合成。

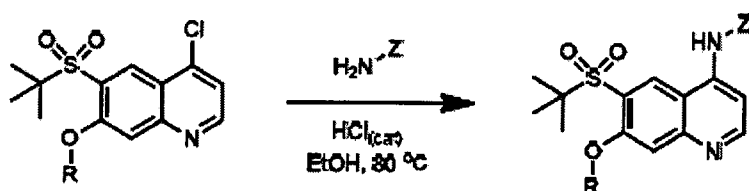


流程3：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇類可經由7-喹啉醇與氯丙酮的烷基化反應及接著以硼氫化鈉的還原反應而製得。

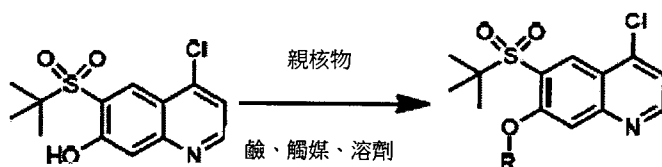


流程4：取代基“Z”基團可藉由以乙醇中適當的芳族胺在由催化性HCl媒介之升溫下處理氯喹啉核心而在固定“Ra”之後附加至喹啉核心。N-甲基吡咯啉酮亦可在100°C之中性條件

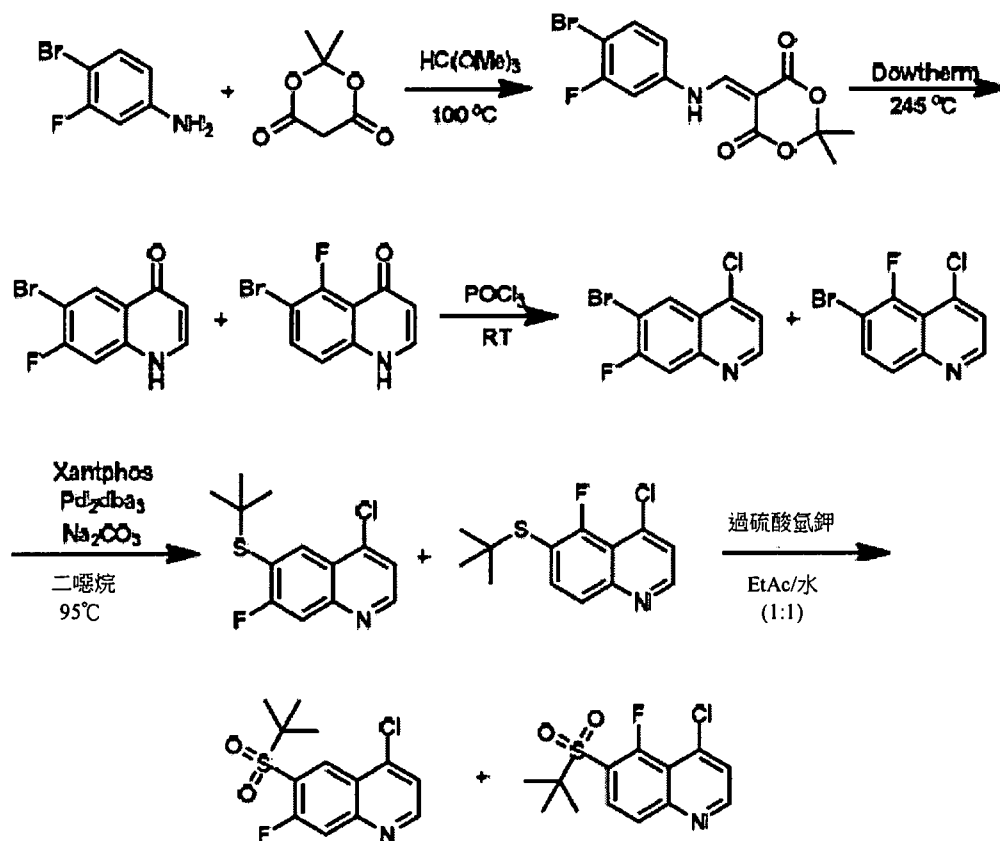
下(沒有HCl)用作為此反應的溶劑。



流程5：取代基“R^a”可經由親核物(諸如烷基鹵化物或環氧化物)在鹼(通常為NaH、K₂CO₃或KOtBu)的作用下，以或不以觸媒(諸如NaI)，在溶劑(諸如DMF或乙腈)中及在從0℃-100℃之溫度範圍內的烷基化反應而添加至7-喹啉醇中。此反應亦可經由羥烷基的Mitsunobu置換而達成



流程6：6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉/6-(第三丁硫基)-4-氯-5-氟喹啉可經由4-溴-3-氟苯胺與麥德魯姆酸的縮合，接著環化成氟喹啉酮類的5-和7-異構物而合成。可將該等異構物以POCl₃氯化，接著經鈀催化之硫醚形成作用及以Oxone氧化成磺。最終的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉和6-(第三丁硫基)-4-氯-5-氟喹啉係以標準的相管柱層析術分離。



本發明化合物可特別用於治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症，特別為藉由抑制RIP2激酶而媒介之疾病或病症，諸如葡萄膜炎、與介白素-1轉化酵素(ICE，亦稱為半胱天冬酶-1)相關的發燒症候群(ICE發燒)、皮膚炎、急性肺損傷、第2型糖尿病、關節炎(尤其為類風濕性關節炎)、發炎性腸病症(諸如潰瘍性結腸炎和克隆氏症)、早發性發炎性腸疾病、腸外發炎性腸疾病、預防由心臟手術、器官移植、敗血症和其他傷害所引起之反應性缺血而在實體器官(特別為腎臟)中的缺血性再灌注損傷、肝疾病(非酒精性脂肪蓄積性肝炎、酒精性脂肪蓄積性肝炎和自體免疫性肝炎)、過敏性疾病(諸如氣喘)、移植反應(諸如移植抗宿主之疾病)、自體免疫疾病(諸如全身紅斑性狼瘡和多發性硬化症)及肉芽腫疾病(諸如類肉瘤病、Blau症候群、早發性

類肉瘤病、韋格納氏肉芽腫和間質性肺疾病)。

本發明化合物可特別用於治療葡萄膜炎、ICE發燒、Blau症候群、早發性類肉瘤病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、韋格納氏肉芽腫和類肉瘤病。

在一個具體實例中，本發明係關於治療葡萄膜炎之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療與介白素-1轉化酵素相關的發燒症候群之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療Blau症候群之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療早發性類肉瘤病之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療潰瘍性結腸炎之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療克隆氏症之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療韋格納氏肉芽腫之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。在另一具體實例中，本發明係關於治療類肉瘤病之方法，其包含將治療有效量的根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要其之人類。

治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症，或更廣義地治療免疫媒介之疾病(包括但不限於過敏疾病、自體免疫疾病、預防移植排斥和類似者)可使用本發明化合物作為單一療法，或以雙或多重組合療法(特別用於治療難治性病例)來達成，諸如與其他的抗發炎及/或抗-TNF劑組合，其可以如本技術中已知的治療有效量投予。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可單獨或與其他的治療劑組合使用。根據本發明的組合療法因此包含投予至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及使用至少一種其他的治療活性劑。根據本發明的組合療法較佳地包含投予至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種其他的治療活性劑。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽和其他的治療活性劑可以單一的醫藥組成物一起或分開投予，且在分開投予時，此投予可以任何順序同時或相繼發生。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽和其他的治療活性劑之量與投予的相對時機係經選擇以達成所欲組合療效。因此，在另一觀點中，本發明提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他的治療活性劑一起的組合。

因此，在另一觀點中，根據本發明的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可與一或多種其他的治療劑組合或包括該等治療劑，例如抗發炎及/或抗-TNF劑。

本發明化合物可與皮質類固醇及/或抗-TNF劑組合投予，以治療Blau症候群、早發性類肉瘤，或與抗-TNF生物製劑或其

他的抗發炎生物製劑組合投予，以治療克隆氏症，或與5-ASA(美沙胺(mesalamine))或柳氮磺吡啶(sulfasalazine)組合投予，以治療潰瘍性結腸炎，或與低劑量皮質類固醇及/或甲胺蝶呤(methotrexate)組合投予，以治療韋格納氏肉芽腫或類肉瘤病或間質性肺疾病，或與生物製劑(例如，抗-TNF、抗-IL-6等)組合組合投予，以治療類風濕性關節炎，或與抗-IL6及/或甲胺蝶呤組合投予，以治療ICE發燒。

適合的抗發炎劑之實例包括5-胺基柳酸和美沙胺製劑、柳氮磺吡啶、羥基氯喹(hydroxycloquine)、硫嘌呤(thiopurine)(硫唑嘌呤(azathioprin)、巰基嘌呤(mercaptopurin))、甲胺蝶呤、環磷醯胺、環孢黴素(cyclosporine)、JAK抑制劑(托法替尼(tofacitinib))、皮質類固醇，特別為低劑量皮質類固醇(諸如強的松(prednisone)(Deltasone®)和邦得松奈迪(budesonide))及抗發炎生物製劑，諸如抗-IL6R mAbs(Acterma®(托西利馬伯(tocilizumab))、抗-IL6生物製劑、抗-IL 1或IL12或IL23生物製劑(優特克單抗(ustekinumab)(Stelara®))、抗-整合素劑(那他珠單抗(natalizumab)(Tysabri®))、抗-CD20 mAbs(利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)和奧法木單抗(ofatumumab)(Arzerra®))，及其他劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)、阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)和貝利單抗(belimumab)(Benlysta®)、CD4生物製劑、及對T-細胞或B-細胞受體或介白素的其他細胞激素抑制劑或生物製劑。適合的抗-TNF劑之實例包括抗-TNF生物製劑，諸如Enbrel®(依那西普(etanercept))、Humira®(阿達木單抗(adalimumab))、

Remicade®(英夫利昔單抗(infliximab))、Cimzia®(塞妥珠單抗(certolizumab))和Simponi® (戈利木單抗(golimumab))。

本發明提供用於治療的式(I)化合物。本發明亦提供用於治療的式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。本發明尤其提供用於治療的本文所述化合物。

在另一具體實例中，本發明提供用於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的本發明化合物。在另一具體實例中，本發明提供用於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明尤其提供用於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的本文所述化合物。在另一具體實例中，本發明提供用於治療葡萄膜炎、與介白素-1轉化酵素相關的發燒症候群、皮膚炎、急性肺損傷、第2型糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、早發性發炎性腸疾病、腸外發炎性腸疾病、預防實體器官移植中的缺血性再灌注損傷、非酒精性脂肪蓄積性肝炎、酒精性脂肪蓄積性肝炎、自體免疫性肝炎、氣喘、移植物抗宿主之疾病、全身紅斑性狼瘡、多發性硬化症、類肉瘤病、Blau症候群/早發性類肉瘤病、韋格納氏肉芽腫或間質性肺疾病的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療葡萄膜炎的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療與介白素-1轉化酵素相關的發燒症候群的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療Blau症候群的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療早發性

類肉瘤病的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療潰瘍性結腸炎的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療克隆氏症的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療早發性發炎性腸疾病的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療腸外發炎性腸疾病的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療韋格納氏肉芽腫的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一具體實例中，本發明提供用於治療類肉瘤病的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明尤其提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽作為治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症(例如，本文所引述之疾病和病症)的活性治療物質之用途。本發明更尤其提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的用途。本發明尤其提供本文所述化合物用於治療由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的用途。據此，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽作為治療需要其之患有由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的人類之活性治療物質的用途。

本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療經RIP2激酶-媒介之疾病或病症(例如，本文所引述之疾病和病症)的藥劑之用途。本發明更尤其提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於由抑制RIP2激酶所媒介之疾

病或病症的藥劑之用途。據此，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療需要其之患有由抑制RIP2激酶所媒介之疾病或病症的人類之藥劑的用途。在一個具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療葡萄膜炎、與介白素-1轉化酵素相關的發燒症候群、皮膚炎、急性肺損傷、第2型糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、早發性發炎性腸疾病、腸外發炎性腸疾病、預防實體器官移植中的缺血性再灌注損傷、非酒精性脂肪蓄積性肝炎、酒精性脂肪蓄積性肝炎、自體免疫性肝炎、氣喘、移植物抗宿主之疾病、全身紅斑性狼瘡、多發性硬化症、類肉瘤病、Blau症候群/早發性類肉瘤病、韋格納氏肉芽腫或間質性肺疾病之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療葡萄膜炎之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療與介白素-1轉化酵素相關的發燒症候群之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療早發性類肉瘤病之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療潰瘍性結腸炎之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療克隆氏症之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療韋格納氏肉芽腫之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽

在製造用於治療類肉瘤病之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療早發性發炎性腸疾病之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療腸外發炎性腸疾病之藥劑的用途。在另一具體實例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療Blau症候群之藥劑的用途。

治療“有效量”意欲表示在投予需要此治療之病患時足以達成如本文所定義之治療的化合物量。因此，例如式(I)化合物，或其醫藥上可接受鹽的治療有效量為在投予需要其之人類時足以調節或抑制RIP2激酶之活性的本發明之劑的量，得以降低、減輕或預防由該活性所媒介之疾病狀況。對應於此量的給定之化合物量將取決於以下因素而改變：諸如特定的化合物(例如，特定的化合物之效力(Pic₅₀)、功效(EC₅₀)和生物半衰期)、疾病狀況和其嚴重度、需要此治療之病患的身份(例如，年齡、體型和體重)，但是仍可由熟諳所屬技術領域者循常例來決定。同樣的，化合物的治療期間和投予時期(在劑量之間的時期及劑量的定時，例如餐前/進餐同時/餐後)將根據需要治療之哺乳動物的身分(例如，體重)、特定的化合物和其性質(例如，醫藥特徵)、疾病或病症和其嚴重度，以及特定的組成物和所使用之方法而改變，但是仍可由熟諳所屬技術領域者來決定。

“治療(treating或treatment)”意欲表示至少緩和病患之疾病或病症。用於緩和疾病或病症之治療方法包括以任何習知的

可接受方式使用本發明化合物，例如用於預防、延緩、防止、治療或治癒經媒介之疾病或病症。在本文說明可特別易感受使用本發明化合物治療之特定的疾病和病症。

本發明化合物可以任何適合的投予途徑投予，包括全身性投予和局部投予二者。全身性投予包括口服投予、非經腸投予、穿透皮膚投予、直腸投予和吸入投予。非經腸投予係指除了腸內、穿透皮膚或吸入以外的投予途徑，且典型地以注射或輸液投予。非經腸投予包括靜脈內、肌肉內和皮下注射或輸液。吸入係指投予病患的肺中，無論係經由嘴巴或經由鼻通道吸入。局部投予包括施予皮膚。

本發明化合物可投予一次或根據給藥制度投予，其中許多劑量係經給定之時期以不同的時間間隔投予。例如，劑量可以每天投予一、二、三或四次。可投予劑量，直到達成所欲療效為止或無限期地維持所欲療效。適合於本發明化合物的給藥制度係取決於該化合物的藥物動力學性質而定，諸如吸收、分布和半衰期，其可由熟諳技術領域者來決定。另外，適合於本發明化合物的給藥制度(包括以此制度的投予期間)係取決於欲治療之疾病或病症，欲治療之疾病或病症的嚴重性、欲治療之病患的年齡和身體狀況、欲治療之病患的醫療史、同步治療之性質、所欲療效及在熟諳技術領域者之知識和專業內的類似因素而定。該等熟諳技術領域者應進一步瞭解適合的給藥制度可能需要以個別病患對給藥量度的反應或當個別病患隨時間需要改變時而予以調整。

用於治療的本發明化合物在投予病患前通常但不一定要

調配成醫藥組成物。據此，本發明亦關於包含本發明化合物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明提供包含成為游離鹼的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

在另一具體實例中，本發明提供包含成為游離鹼的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

在另一具體實例中，本發明提供包含成為游離鹼的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺

基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含具有圖1之PXRD的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

在另一具體實例中，本發明提供包含成為游離鹼的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

在另一具體實例中，本發明提供包含成為游離鹼的6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在另一具體實例中，本發明提供包含6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組

成物。在另一具體實例中，本發明提供包含具有圖2之PXRD的6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

本發明的醫藥組成物可經製備且包裝成大量形式，其中可提取有效量的本發明化合物且接著給予病患，諸如以散劑、糖漿和注射用溶液。另一選擇地，本發明的醫藥組成物可經製備且包裝成單位劑型。例如，可投予一或多種用於口服應用的錠劑或膠囊。醫藥組成物的劑量含有至少治療有效量的本發明化合物(亦即式(I)化合物，或其鹽，特別為醫藥上可接受之鹽)。當製備成單位劑型時，醫藥組成物可含有從1毫克至1000毫克本發明化合物。

如本文所提供，含有從1毫克至1000毫克本發明化合物的單位劑型(醫藥組成物)可以每天投予一、二、三或四次，較佳為每天一、二或三次，而更佳為每天一或二次，以達成RIP2媒介之疾病或病症的治療。

本發明的醫藥組成物典型地含有一種本發明化合物。然而，在特定的具體實例中，本發明的醫藥組成物含有一種以上的本發明化合物。另外，本發明的醫藥組成物可視需要進一步包含一或多種額外的醫藥活性化合物。

如文中所用的“醫藥上可接受之賦形劑”意指涉及給定之組成物形式或密實度之材料、組成物或媒劑。當混合時，各賦形劑必須與醫藥組成物的其他成分相容，得以避免在投予病患時會實質地降低本發明化合物的療效及會導致醫藥組成物不

為醫藥上可接受之交互作用。另外，各賦形劑當然必須具有足夠高的純度，使其為醫藥上可接受的。

本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑或賦形劑類典型地調配成適合以所欲投予途徑投予病患之劑型。習知的劑型包括那些適合於下列投予之劑型：(1)口服投予，諸如錠劑、膠囊、囊片劑、藥丸、口含片、散劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、藥包和藥包；(2)非經腸投予，諸如無菌溶液、懸浮液和重組用散劑；(3)穿透皮膚投予，諸如穿透皮膚貼布；(4)直腸投予，諸如栓劑；(5)吸入，諸如氣溶膠和溶液；及(6)局部投予，例如乳霜、軟膏、水洗液、溶液、糊劑、噴霧、泡沫和凝膠。

適合的醫藥上可接受之賦形劑將取決於所選擇之特定劑型而改變。另外，適合的醫藥上可接受之賦形劑可以其在組成物中提供的特定功能來選擇。例如，特定的醫藥上可接受之賦形劑可以其加速產生均勻的劑型之能力來選擇。特定的醫藥上可接受之賦形劑可以其加速產生穩定的劑型之能力來選擇。特定的醫藥上可接受之賦形劑可以其加速本發明化合物或化合物類在一旦投予病患時從一個器官或身體的一部分攜帶或輸送至另一器官或身體的另一部分之能力來選擇。特定的醫藥上可接受之賦形劑可以其增進病患的順從性之能力來選擇。

適合的醫藥上可接受之賦形劑包括下列類型的賦形劑：稀釋劑、填充劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、助滑劑、成粒劑、包膜劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、風味遮蔽劑、調色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、

增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、穩定劑、界面活性劑和緩衝劑。熟諳技術領域者應瞭解特定的醫藥上可接受之賦形劑可提供一種以上的功能且可取決於在調配物中存在的賦形劑多寡及調配物中存在的其他成分而提供替代的功能。

熟諳技術領域者具有能使其選擇適合的醫藥上可接受之賦形劑以適當的量用於本發明的本技術知識和技術。另外，有許多由熟諳技術領域者可取得以說明醫藥上可接受之賦形劑且可用以選擇適合的醫藥上可接受之賦形劑的資源。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) 及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients(美國醫藥學會及醫藥出版社 (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press))。

本發明的醫藥組成物係使用那些熟諳所屬技術領域者已知的技術和方法製得。在本技術中常使用的某些方法說明於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)中。

在一個態樣中，本發明係指向包含有效量的本發明化合物及稀釋劑或填充劑之固體口服劑型，諸如錠劑或膠囊。適合的稀釋劑和填充劑包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、澱粉(例如，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、纖維素和其衍生物(例如，微晶纖維素)、硫酸鈣和磷酸氫鈣。固體口服劑型可進一步包含結合劑。適合的結合劑包括澱粉(例如，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、明膠、阿拉伯膠、

藻酸鈉、藻酸、黃耆膠、瓜爾膠、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)及纖維素和其衍生物(例如，微晶纖維素)。固體口服劑型可進一步包含崩解劑。適合的崩解劑包括交鏈聚乙烯吡咯烷酮、澱粉甘醇酸鈉、交鏈羧甲基纖維素、藻酸和羧甲基纖維素鈉。固體口服劑型可進一步包括潤滑劑。適合的潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣和滑石。

【圖式簡單說明】

圖1為(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽之結晶型式的粉末x-射線粉末繞射(PXRD)圖案。

圖2為6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物之結晶型式的PXRD圖案。

圖3顯示在預給藥實施例3之化合物予大鼠，接著給藥L18-MDP之後，在所獲得的大鼠全血樣品中的IL-8細胞激素反應。

圖4顯示在預給藥實施例9之化合物予大鼠，接著給藥L18-MDP之後，在所獲得的大鼠全血樣品中的IL-8細胞激素反應。

【實施方式】

實施例

以下的實施例例證本發明。該等實施例不意欲限制本發明的範圍，反而提供熟諳技術領域者製備及使用本發明化合物、

組成物及方法的指引。雖然說明本發明特定的具體實例時，但是熟諳技術領域者應認知可進行各種改變和修改而不悖離本發明的精神和範圍。

本發明亦包括式(I)化合物的各種氙化形式。與碳原子連接之可用的各氫原子可獨立地經氙原子置換。一般熟諳所屬技術領域者將知道如何合成式(I)化合物之氙化形式。

本文所述之中間物和最終化合物的名稱係使用取自 Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) 之命名軟體程式 ACD/Name Pro V6.02 或取自 CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com) 的一部分之 ChemBioDraw Ultra 的 ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0 中之命名程式所產生。那些熟諳所屬技術領域者應認知在特定的事例下此程式將以結構描述之化合物命名為該化合物的互變異構物。應瞭解任何述及經命名之化合物或以結構描述之化合物意欲包含此等化合物的所有互變異構物及其互變異構物的任何混合物。

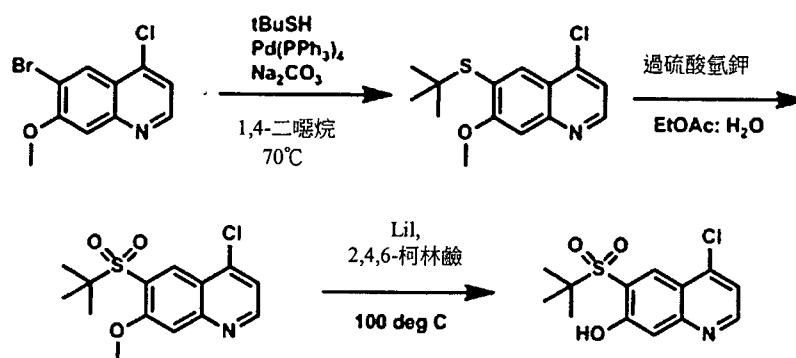
在以下的實驗說明中，可使用下列縮寫：

縮寫	意義
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
AcOH	乙酸
Aq	水性
Brine	飽和水性NaCl
CH ₂ Cl ₂ , DCM	二氯甲烷
CH ₃ CN或MeCN或ACN	乙腈

CH ₃ NH ₂	甲胺
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
conc.	濃縮
d	天
DCE	1,2-二氯乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
equiv	當量
Et	乙基
Et ₂ O或DME	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h , hr	小時
HCl	氫氯酸
IPA	異丙醇
IPr ₂ O	二異丙醚
KOt-Bu	第三丁醇鉀
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
Me	甲基
MeOH或CH ₃ OH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
Min(s)	分鐘
MS	質譜
μw	微波
NaBH ₄	硼氫化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
Pd ₂ dba ₃	參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)
Ph	苯基
RBF或rbf	圓底燒瓶
rt或RT	室溫
satd或sat'd	飽和
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
t _g	滯留時間

製法 1

6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇



步驟1：6-(第三丁硫基)-4-氯-7-甲氧基喹啉：將6-溴-4-氯-7-甲氧基喹啉(50公克，183毫莫耳)、Pd(Ph₃P)₄(5.30公克，4.59毫莫耳)、Na₂CO₃(48.6公克，459毫莫耳)與1,4-二噁烷(895毫升)之混合物以氮氣洗淨10分鐘。添加2-甲基-2-丙硫醇(tBuSH；22.75毫升，202毫莫耳)且將反應在70°C下加熱4天。將反應冷卻至室溫且使用100%之EtOAc作為溶析劑經由已以EtOAc預濕潤之矽膠塞沖洗。將含有產物的部分以MeOH濕磨且合併，以供給6-(第三丁硫基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(37.5公克，128毫莫耳，69.6%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1H), 3.99 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)。MS (m/z) 282。

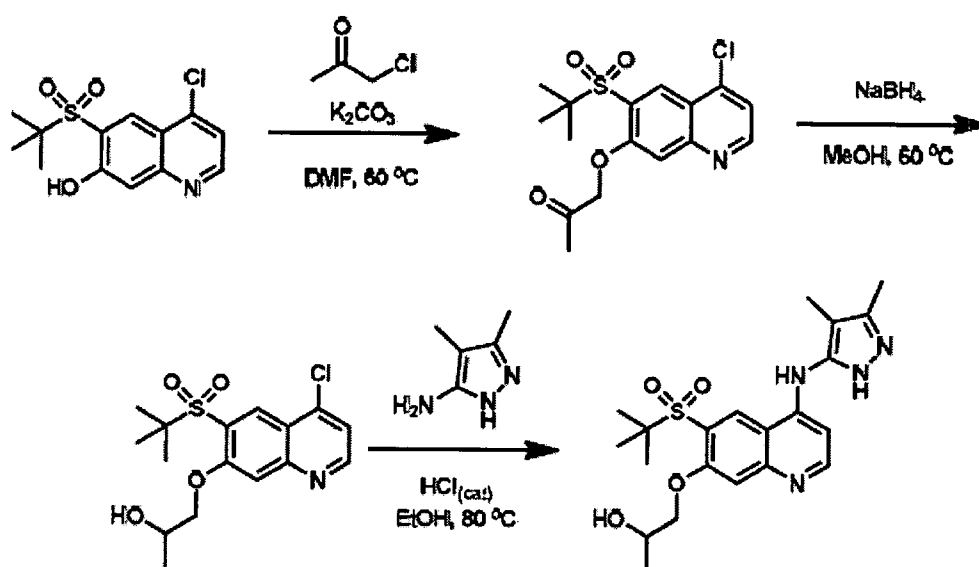
步驟2：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-甲氧基喹啉：將Oxone(44.6公克，72.5毫莫耳)添加至EtOAc(315毫升)及水(315毫升)中的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(18.5公克，63.0毫莫耳)之溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將層分離且

將水層以EtOAc萃取兩次。將合併的有機萃取物濃縮至乾燥，溶解在少量的10%之MeOH/DCM中，裝載至Biotage 340公克二氧化矽管柱上且經由管柱層析術純化(Biotage SP-1, 340公克, 100%之EtOAc經20分鐘，接著0%-20%之MeOH/EtOAc)。將最澄清部分濃縮至乾燥且以EtOAc濕磨，以提供6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(15.2公克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)。MS (m/z) 314。

步驟3：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇：將6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(5.85公克，18.64毫莫耳)添加至圓底燒瓶中，接著添加碘化鋰(7.49公克，55.9毫莫耳)及2,4,6-三甲基吡啶(37.3毫升)。將其加熱至100°C經4小時。將反應以iPr₂O劇烈攪拌稀釋且將所得固體過濾。當經由Buchner漏斗過濾時，以大量的iPr₂O沖洗，維持溶劑層超過濾餅，使其不暴露於空氣。接著非常快速完成過濾且將濾餅轉移至燒杯中。以1N HCl (125毫升)和2-MeTHF稀釋。將層分離且以2-MeTHF萃取4次及以EtOAc萃取1次。將合併的有機物以水清洗，接著以5%之硫代硫酸鈉清洗兩次(為了不引起任何副反應，快速進行該等清洗)。將合併的有機物以飽和水性NaCl清洗，接著在MgSO₄上乾燥，過濾且濃縮，以提供成為棕色固體的產物：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇(5.07公克，16.91毫莫耳，91%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 7.56 (s, 1 H) 7.66 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.85 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 11.46 (s, 1 H)。MS : m/z : 300.0 [M+H]⁺。

實施例 1

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇



步驟1：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-酮：將 K_2CO_3 (692毫克，5.00毫莫耳)添加至DMF (8162微升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇 (500毫克，1.668毫莫耳)之溶液中，接著添加1-氯丙-2-酮 (178微升，2.502毫莫耳)。將其加熱至60°C 經30分鐘。將粗製樣品經由Biotage 標準的相層析術純化 (25公克SNAP管柱，0%-65%，65%之己烷/EtOAc)。將含有純產物的部分合併且濃縮，得到成為灰白色固體的產物：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-酮 (192毫克，0.540毫莫耳，32.3%之產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.93 (d, $J=4.80$ Hz, 1

H)。MS : m/z : 356.1 [M+H]⁺。

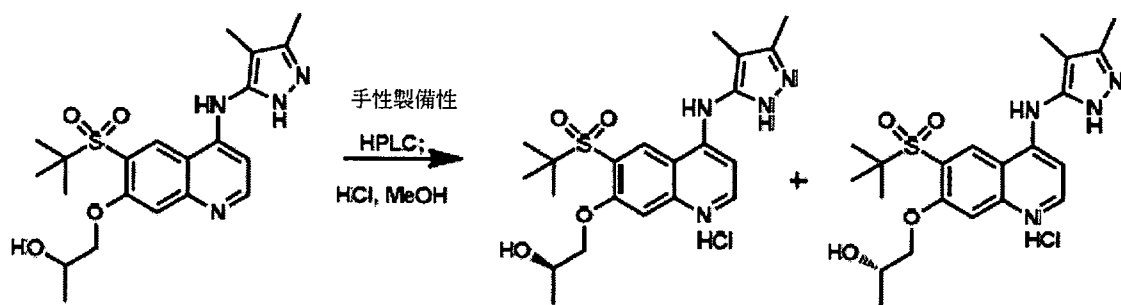
步驟2: 1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇 : 將NaBH₄(13.29毫克, 0.351毫莫耳)在室溫下添加至MeOH(2810微升)中的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-酮(100毫克, 0.281毫莫耳)之懸浮液中。將其在室溫下攪拌20分鐘。在真空中移除溶劑。再溶解在DCM中且以飽和水性NH₄Cl中止。分離且以DCM萃取兩次以上。將合併的有機物以飽和水性NaCl清洗, 接著在MgSO₄上乾燥, 過濾且濃縮, 以提供成為灰白色泡沫的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(98.8毫克, 0.276毫莫耳, 98%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.33 (s, 9 H) 4.00 - 4.20 (m, 3 H) 4.81 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.76 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.94 (d, J=4.80 Hz, 1 H)。MS : m/z : 358.1 [M+H]⁺。

步驟3: 1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇 : 將EtOH(685微升)添加至1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(98毫克, 0.274毫莫耳)及3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(39.6毫克, 0.356毫莫耳)中, 接著添加1滴2N水性HCl (9.99毫克, 0.274毫莫耳)。將微波小瓶密封且加熱至80℃, 然阻隔空氣隔夜。將反應濃縮。將粗製樣品過濾且在使用Sunfire C18 OBD 30 x 100毫米管柱之Gilson反相HPLC系統上以10-45%之乙腈(0.1%之TFA)/水(0.1%之TFA)之梯度及30毫升/分鐘之流速經10分鐘純化。將含有純產物的部分合併且濃縮。將所得黃色殘餘物在MeOH中重

組。通過Biotage碳酸矽匣，以MeOH沖洗。以濃縮得到帶黃色固體。以iPr₂O濕磨且過濾，以提供成為淡黃色粉末的產物游離鹼：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(51.3毫克，0.116毫莫耳，42.4%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (d, J=5.81 Hz, 3 H) 1.32 (s, 9 H) 1.76 (s, 3 H) 2.18 (s, 4 H) 3.91 - 4.13 (m, 3 H) 4.72 (br. s., 1H) 6.37 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.38 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 1 H)。MS : m/z : 433.3 [M+H]⁺。

實施例 2

(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽及(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽

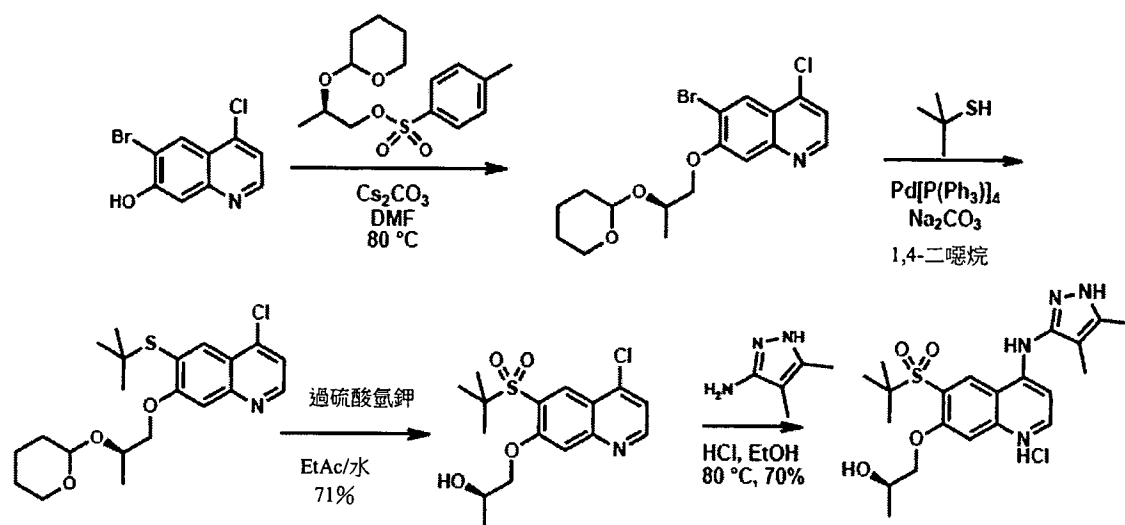


將1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇之消旋性混合物以手性製備性HPLC(Chiralpak AD-H 30 x 250 毫米，可取自 Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA。溶析液：70：15：15-庚烷：EtOH：CH₃OH，45毫升/分鐘)分離成其純的鏡像異

構物。第一溶析之(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(99.5%之ee)。第二溶析之(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(99.5%之ee)。接著將經分離之鏡像異構物個別溶解在MeOH中(必須溫熱至45°C以溶解)，冷卻至室溫且接著添加在MeOH中的1.5當量之1.25 M HCl，且將溶液攪拌10分鐘。將個別溶液濃縮且放置在真空下，得到黃色固體。將個別固體以ACN (20毫升)使用超聲波濕磨10分鐘。將固體過濾且乾燥，得到成為淺黃色/褐色固體的各個鏡像異構物之HCl鹽。(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽之分析數據：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, J = 5.81 Hz, 3H)，MS (m/z) 433。[α]_D = + 0.4度(c = 1.3, CH₃OH)。熔點275-276°C。(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽之分析數據：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, J = 5.81 Hz, 3H)，MS (m/z) 433。[α]_D = - 0.3度(c = 1.3, CH₃OH)。熔點266-267°C。

實施例 3

(R)-1-((6-(第三丁基磺基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽



步驟1：6-溴-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉：將DMF (150毫升)中的粗製6-溴-4-氯喹啉-7-醇(67.5公克，206毫莫耳)、4-甲基苯磺酸(2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙酯(Jones, B.等人之J. Het. Chem. 1982, 19(3), 551)(61.6公克，196毫莫耳)與碳酸銫(202公克，619毫莫耳)之混合物在80℃下加熱12小時，接著在25℃下攪拌2天。將反應添加至水(1200毫升)與Et₂O(500毫升)之混合物中。將有機層分離，以飽和水性NaHCO₃、飽和水性NaCl清洗，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮，得到成為油的6-溴-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉(57.8公克，69.9%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 - 8.85 (m, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 1 H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=4.0 Hz, 1 H),

4.95 - 5.05 (m, 1 H), 4.85 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H), 4.23 - 4.37 (m, 2 H), 4.12 - 4.23 (m, 2 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 1.54 - 1.80 (m, 3 H), 1.28 (m, 3 H) 。 MS (m/z) 402.0 。

步驟2：6-(第三丁硫基)-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉：將二噁烷(397毫升)中的6-溴-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉(37.8公克，94毫莫耳)之混合物以 N_2 氣體攪拌洗淨5分鐘。添加肆(三苯膦)鈰(16.35公克，14.15毫莫耳)及 Na_2CO_3 (25.00公克，236毫莫耳)，接著添加2-甲基丙-2-硫醇(11.17毫升，99毫莫耳)。將反應洗淨(N_2)且排空5次，接著在70℃下攪拌。在18小時之後，添加額外的肆(三苯膦)鈰(1.6公克，1.4毫莫耳)及2-甲基丙-2-硫醇(1.2毫升，10.6毫莫耳)，且將反應混合物加熱至70℃再經2小時。將反應冷卻至室溫且將混合物過濾。將濾液在真空中濃縮成濃稠油，將其溶解至己烷(80毫升)與DCM(30毫升)之混合物中。將溶液經由以2公升己烷，接著以4.5公升在己烷中的20%之EtOAc及最後以2公升在己烷中的50%之乙酸乙酯溶析之矽膠墊純化，以溶析在真空中移除溶劑之後成為濃稠的紅-棕色油的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉(26.2公克，67.8%之產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.62 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 5.00 - 5.22 (m, 1H), 4.73 - 4.97 (m, 1 H), 4.14 - 4.28 (m, 4 H), 4.03 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.38 - 3.61 (m, 3 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H),

1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.32 - 1.34 (m, 9 H)。MS (m/z) 410.0。

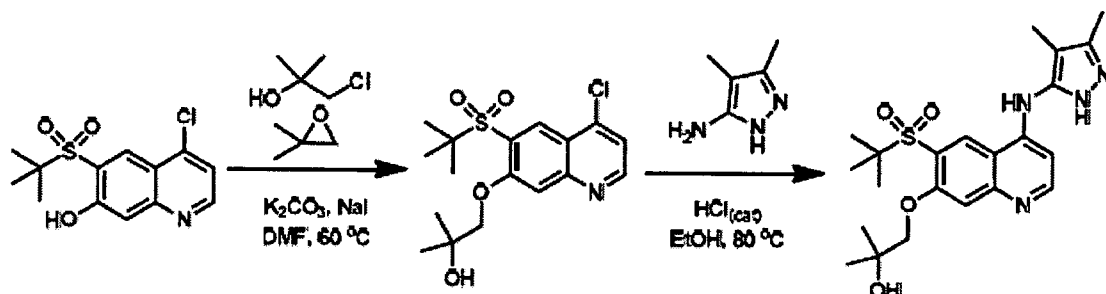
步驟3：(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇：將EtOAc(362毫升)及水(362毫升)中的6-(第三丁基磺基)-4-氯-7-((2R)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)喹啉(30公克，73.2毫莫耳)與Oxone(67.5公克，110毫莫耳)之混合物在25°C下攪拌18小時。將有機層分離，以飽和NaHCO₃(100毫升)清洗且將合併的水層以固體NaHCO₃鹼化且以EtOAc(2 x 400毫升)萃取。將合併的有機層經無水MgSO₄乾燥且在真空中乾燥，以提供油。將此油溶解在CH₂Cl₂(50毫升)中且以管柱層析術純化(30至70%之己烷至3：1之EtOH：EtOAc，Isco Rf，330公克矽膠管柱)，以提供在真空中移除溶劑之後成為淺桃色的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(14.0公克，53.5%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.76 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 4.81 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 3.89 - 4.29 (m, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.26 (d, J=6.1 Hz, 3 H)。MS (m/z) 358.0。將此材料與額外的批組合併且進行Pd的清除：將EtOH/CH₂Cl₂(258毫升/258毫升)中的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(60.1公克，134毫莫耳)之溶液與Biotage Si-硫醇(335.9毫莫耳，258.4公克，1.3毫莫耳/公克)在25°C下攪拌4小時。將混合物通過玻璃濾紙過濾，使用EtOAc轉移及沖洗。將固體殘餘物以各2公升EtOH、EtOAc和CH₂Cl₂沖洗。將濾液再通過玻璃濾紙過濾，接著在真空中濃縮，得到可不進一步純化而使用的白色固體(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(60

公克，125%之產率)。

步驟4：(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽：將EtOH(468毫升)及濃縮HCl(0.179毫升，2.152毫莫耳)中的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(55公克，154毫莫耳)與3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(22.21公克，200毫莫耳)之混合物在80°C下攪拌18小時。添加額外EtOH(100毫升)中的3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(2.3公克，20.7毫莫耳)且將反應混合物加熱2小時。將反應冷卻且在真空中濃縮成濃稠的褐色漿液。將漿液在MeCN(240毫升)中於回流下以劇烈攪拌加熱45分鐘。將反應混合物冷卻至25°C，聲波化1分鐘，將固體過濾且以MeCN(50毫升)清洗。將濾餅乾燥2小時，接著溶解在MeOH(1公升)中，加熱溶解。將溶液在真空中濃縮，得到濃稠泥漿(100毫升總體積)。添加乙腈(250毫升)，得到白色沉澱物。將混合物在回流下加熱1小時，接著冷卻至25°C經17小時。將白色固體過濾，以MeCN(50毫升)清洗且在真空下乾燥，得到成為白色固體的(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，鹽酸鹽(46.0公克，63.8%之產率)，發現其為單-HCl鹽。此材料樣品的PXRD提供於圖1中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.11 - 14.47 (m, 1 H), 12.72 (s, 1 H), 11.22 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 8.49 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.64 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 3.82 - 4.05 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.28 (d, J=5.8 Hz, 3 H)。MS (m/z) 477.0。

實施例 4

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



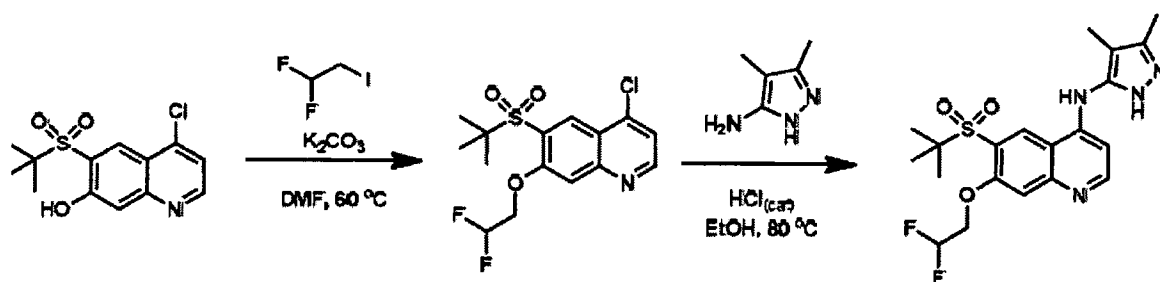
步驟1：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇：將 K_2CO_3 (576毫克，4.17毫莫耳)添加至DMF (2756微升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇 (250毫克，0.834毫莫耳)之溶液中，接著添加1-氯-2-甲基丙-2-醇 (209微升，2.502毫莫耳)。在10分鐘之後，LCMS顯示沒有產物。將反應加熱至60°C。在此溫度下3小時之後不再反應。添加碘化鈉 (375毫克，2.50毫莫耳)及2,2-二甲基環氧乙烷 (371微升，4.17毫莫耳)且在60°C下攪拌2天。將粗製樣品經由Biotage標準的相層析術純化 (25公克SNAP管柱，0%-80%，80%之己烷/EtOAc)。將含有純產物的部分合併且濃縮，得到成為灰白色固體的產物：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇 (46毫克，0.124毫莫耳，14.83%之產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 9 H) 4.03 (s, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.94 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)。MS (m/z) 372.2 ($M+H^+$)。

步驟2：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-

基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇：將EtOH(303微升)添加至微波小瓶中的1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(45毫克, 0.121毫莫耳)及3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(17.48毫克, 0.157毫莫耳)中, 接著添加1滴1N水性HCl(4.41毫克, 0.121毫莫耳)。將微波小瓶密封且加熱至80℃, 然後阻隔空氣隔夜。LCMS顯示完全轉化成產物。將反應濃縮。將粗製材料過濾且在使用Sunfire C18 OBD 30 x 100毫米管柱之Gilson反相HPLC系統上以25-65%之乙腈(0.1%之TFA)/水(0.1%之TFA)之梯度及30毫升/分鐘之流速經5分鐘純化。將含有純產物的部分合併且濃縮。將所得黃色殘餘物在MeOH中重組且將所得混合物通過Biotage碳酸矽匣, 將其以MeOH沖洗, 接著濃縮, 得到黃色固體。以iPr₂O濕磨且過濾, 以提供成為灰白色粉末的產物游離鹼：1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(13.5毫克, 0.030毫莫耳, 24.98%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.77 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.94 (s, 2 H) 4.49 (s, 1 H) 6.38 (br. s., 1 H) 7.36 (s, 1 H) 8.39 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 12.26 (br. s., 1 H)。MS (m/z) 447.3 (M+H⁺)。

實施例 5

6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-胺



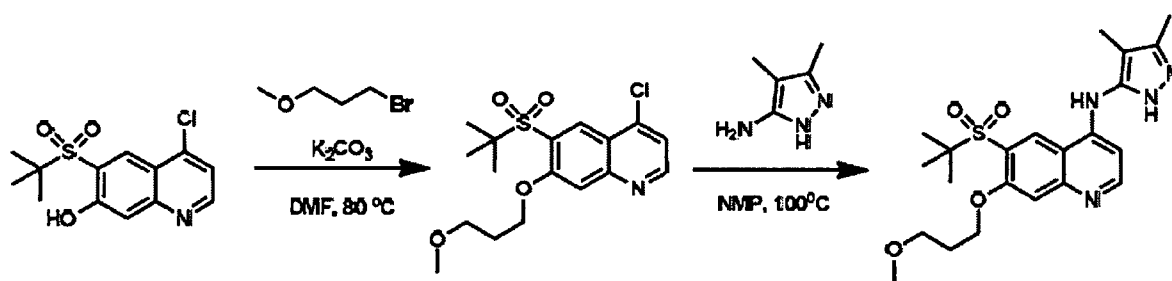
步驟1：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)喹啉：將 K_2CO_3 (138毫克，1.001毫莫耳)添加至6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇(100毫克，0.334毫莫耳)之溶液中，接著添加1,1-二氟-2-碘乙烷(44.1微升，0.500毫莫耳)。將其加熱至60℃隔夜。LCMS顯示不完全轉化。添加額外的1,1-二氟-2-碘乙烷(44.1微升，0.500毫莫耳)且將反應在60℃下攪拌5小時。LCMS顯示反應仍不完全，所以添加另一份1,1-二氟-2-碘乙烷(44.1微升，0.500毫莫耳)且將反應在60℃下再攪拌隔夜。LCMS顯示完全且徹底轉化成所欲產物。將粗製樣品經由Biotage標準的相層析術純化(25公克SNAP管柱，0%-50%，50%之己烷/EtOAc)。含有純產物的部分合併且濃縮，得到成為灰白色固體的產物：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)喹啉(88.8毫克，0.244毫莫耳，73.2%之產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 4.66 (td, $J=14.53, 3.54$ Hz, 2H) 6.28 - 6.63 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.97 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)。MS: m/z : 364.1 $[M+H]^+$ 。

步驟2：6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-胺：將EtOH (779微升)添加至微波小瓶中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)喹啉(85毫克，0.234毫莫耳)及3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(33.8毫克，

0.304毫莫耳)中，接著添加1滴1N水性HCl(8.52毫克，0.234毫莫耳)。將小瓶密封且加熱至80℃，然後阻隔空氣隔夜。LCMS顯示完全轉化成產物。將反應濃縮且將所得殘餘物以~2毫升MeCN使用~1分鐘聲波化濕磨。將所得固體過濾，以MeCN沖洗且在真空下乾燥，得到成為灰白色固體的產物6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽(93.5毫克，0.197毫莫耳，84%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.70 (s, 1H), 11.25 (br. s., 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.51 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.47 (tt, J = 3.28, 53.81 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 3.16, 14.46 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). MS: m/z: 439.3 [M+H]⁺。

實施例 6

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺



步驟1：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉：將DMF(1毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇(60毫克，0.196毫莫耳)、K₂CO₃(55毫克，0.392毫莫耳)及1-溴-3-甲氧基丙烷(0.088毫升，0.785毫莫耳)加熱至70℃。將反應混

合物分溶在EtOAc與飽和水性NaCl之間。將水層以EtOAc萃取兩次且將合併的EtOAc層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物經由Biotage純化(SNAP Cartridge KP Sil 10公克，30-75%之EtOAc/己烷)，得到6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉(0.071公克，0.185毫莫耳，94%之產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.58 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.76 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.94 (d, J=4.55 Hz, 1 H)，MS : m/z : 372.1 [M+H]⁺。

步驟2：6-(第三丁基磺醯基)-N-(3, 4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺：將4,5-二甲基-1H-吡啶-3-胺(0.025公克，0.221毫莫耳)添加至NMP(1毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉(0.07公克，0.184毫莫耳)之溶液中。將反應在100℃下加熱。將反應混合物冷卻且接著經由反相HPLC純化(Waters Sunfire C18，30x100毫米，10-50%之乙腈/水，0.1%之TFA，35毫升/分鐘，10分鐘)，得到三氟乙酸鹽。將該鹽以飽和Na₂CO₃鹼化，接著以二氯甲烷萃取。將DCM層經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且真空乾燥，得到6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺(0.050公克，0.104毫莫耳，56.4%之產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 1.78 (s, 3 H) 1.98 - 2.06 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.59 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.22 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 6.38 (br. s., 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.39 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 1 H) 12.27 (br. s., 1

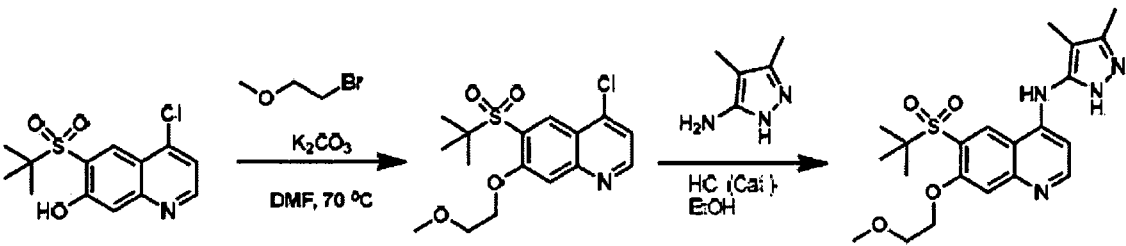
H), MS : m/z : 447.2 [M+H]⁺。

以下的實施例係與上述實施例相同的方式合成，其係使用 CF₃CH₂I 作為烷基化劑：

實 施 例	結構	名稱	MS (M+H) +	NMR
7		6-(第三丁基 磺醯 基)-N-(4,5-二 甲基-1H-吡唑 -3- 基)-7-(2,2,2- 三氟甲氧基) 喹啉-4-胺	457	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 1 H), 4.59 (q, <i>J</i> = 8.08 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H)

實施例 8

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽



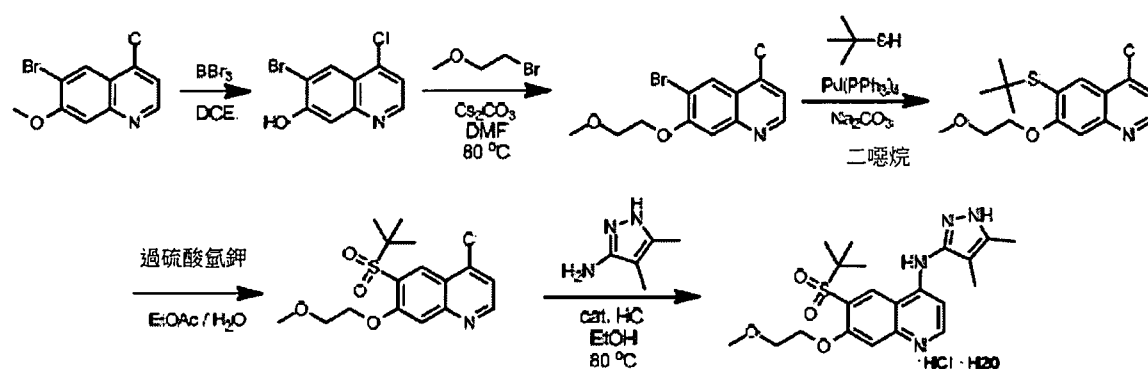
步驟1：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉：將DMF (8.50 毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯喹啉-7-醇(0.81公克，2.70毫莫耳)、 K_2CO_3 (1.143公克，8.11毫莫耳)及1-溴-2-甲氧基乙烷(0.508毫升，5.40毫莫耳)在70°C下加熱。將反應混合物冷卻且分溶在EtOAc與飽和水性NaCl之間。將水層以EtOAc萃取兩次且將合併的EtOAc層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物經由Biotage純化(SNAP Cartridge KP Sil 25公克，10-50%之EtOAc/己烷)，得到6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(0.461公克，1.262毫莫耳，46.7%之產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.93 (d, J = 4.55 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 3.54, 5.31 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 3.66, 5.18 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), MS : m/z : 358.1 $[M+H]^+$ 。

步驟2：6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽：將EtOH(3.06毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(0.461公克，1.288毫莫耳)、4,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺(0.175公克，1.546毫莫耳)及2滴水性HCl(0.161毫升，0.322毫莫耳)在80°C下加熱隔夜。將反應冷卻至室溫且將沉澱物過濾，以MeCN清洗且真空乾燥，得到6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽(0.290公克，0.618毫莫耳，48.0%之產率)。熔點181-184°C。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.71 (s, 1H), 11.20 (br. s., 1H), 9.22 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.07

Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.29 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.29 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) • MS: m/z: 433.2 [M+H]⁺。

實施例 9

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物



步驟1：6-溴-4-氯喹啉-7-醇：將DCE(200毫升)中的6-溴-4-氯-7-甲氧基喹啉(50.00公克，183毫莫耳)與三溴化硼(37.3毫升，394毫莫耳)之混合物在氮氣及90℃下攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入劇烈攪拌之飽和NaHCO₃中。將固體過濾，以水清洗且乾燥，得到~83公克棕色固體。將此材料分成2個等份批組。各批組與500毫升i-Pr₂O一起放入1公升圓底燒瓶中且在70℃下加熱15分鐘。將混合物固化；冷卻至室溫，以更多的i-Pr₂O稀釋且過濾，得到成為棕色固體的6-溴-4-氯喹啉-7-醇(59.99公克，126%)。此樣品可能受到佔有額外重量的無機物污染。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H) • MS

(m/z) 258/260。

步驟2：6-溴-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉：將DMF(395毫升)中的6-溴-4-氯喹啉-7-醇(42.82公克，166毫莫耳)、1-溴-2-甲氧基乙烷(18.68毫升，199毫莫耳)與碳酸鉍(162公克，497毫莫耳)之混合物在氮氣及80℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加水(~ 500毫升)。將約~ 1/16之混合物倒入水(500毫升)中且將固體過濾。重複此過程，直到消耗所有的樣品為止，固體每次皆在相同的Buchner漏斗中過濾。在過濾之後，將固體以1500毫升水清洗且在真空下經數小時乾燥，接著轉移至結晶盤中且放入在真空及80℃下的乾燥烘箱中65小時，得到成為棕色固體的6-溴-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(27.38公克，52.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 2H), 3.77 - 3.82 (m, 2H), 3.38 (s, 3H)。MS (m/z) 316/318。

步驟3：6-(第三丁硫基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉：將1,4-二噁烷(300毫升)中的6-溴-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(27.18公克，86毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌且以氮氣洗淨20分鐘。在完成洗淨之後，添加Na₂CO₃(22.75公克，215毫莫耳)、肆(三苯膦)鉀(2.480公克，2.146毫莫耳)及2-甲基丙-2-硫醇(10.16毫升，90毫莫耳)且將反應在70℃下加熱3小時。僅觀察到最低進度；添加另一批Pd(PPh₃)₄ (2.480公克，2.146毫莫耳)及2-甲基丙-2-硫醇(10.16毫升，90毫莫耳)且繼續加熱2小時。將此過程重複兩次，在此時消耗所有的起始溴化物。將反應混

合物冷卻至室溫且通過矽膠塞(以EtOAc預濕潤)，使用乙酸乙酯溶析出產物。將溶析物濃縮，得到黑色油。將此材料在矽藻土上再濃縮且分成2批純化。每批係如以下方式純化：將粗製樣品經由Isco標準的相層析術純化(330公克管柱，0%-60%之EtOAc/己烷)。將含有純產物的部分合併且濃縮，得到成為棕色固體的產物：6-(第三丁硫基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(25.53公克，91 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 - 8.80 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。MS (m/z) 326。

步驟4：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉：將EtOAc (300毫升)及水(300毫升)中的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(25.51公克，78毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌。接著經10分鐘分批添加Oxone®(55.3公克，90毫莫耳)，接著攪拌隔夜。反應不完全，添加額外的5.5公克Oxone®(0.1當量)且將反應混合物攪拌1小時。將此過程重複兩次，在此之後完成反應。將所得反應混合物倒入分液漏斗中且將層分離。將水層以EtOAc萃取三次。將合併的有機物濃縮，得到橘色油，其在靜置時固化。將此材料溶解至CH₂Cl₂中，在矽藻土上濃縮且分成兩批純化。每批係如以下方式純化：將粗製樣品經由Isco標準的相層析術純化(330公克Gold管柱，0%-100%之EtOAc/己烷)。將含有純產物的部分合併且濃縮，得到成為淺橘色固體的產物：6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(19.51公克，69.6 %)。¹H NMR (400 MHz,

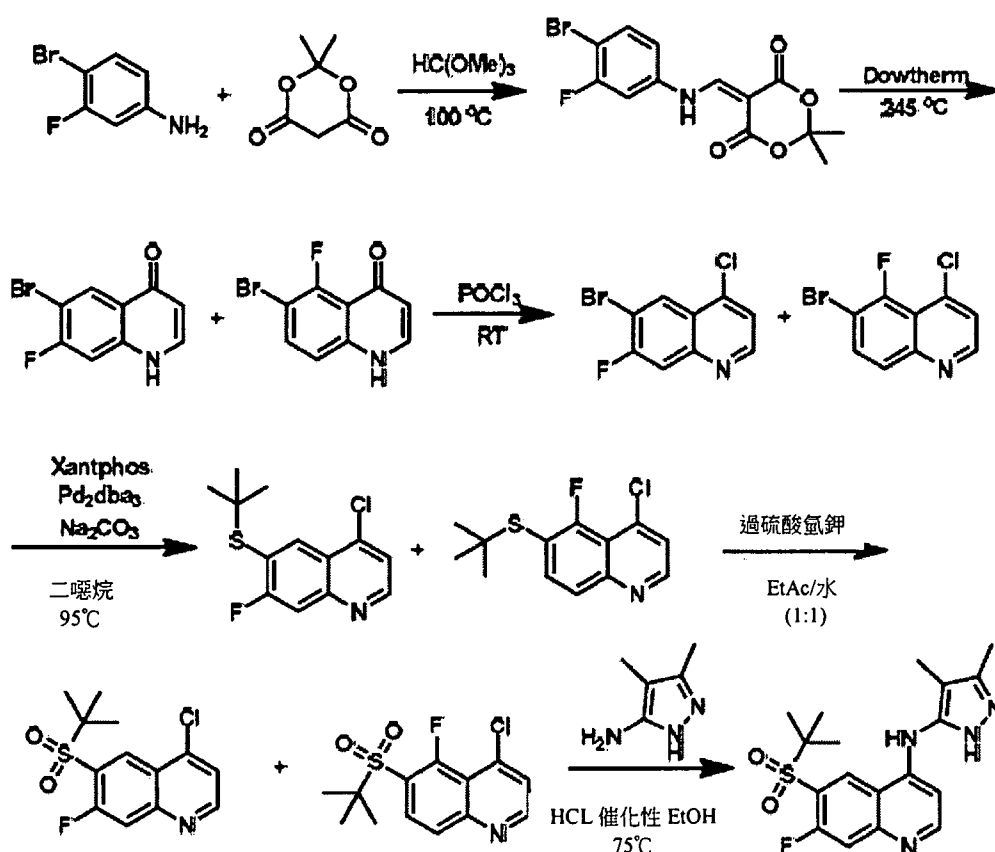
DMSO- d_6) δ 8.93 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.62 - 7.82 (m, 2H), 4.31 - 4.46 (m, 2H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。MS (m/z) 358。將此材料與額外的批組合併且進行Pd的清除：將6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(24.18公克，67.57毫莫耳)溶解在3：1之DCM：EtOH中。將Biotage Si-硫醇樹脂(270.28毫莫耳，207.6公克，4當量)添加至此溶液中且將所得懸浮液在室溫下攪拌4小時。將懸浮液通過使用CH₂Cl₂沖洗的矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到成為黃色黏油6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(26公克)，其可不進一步純化而使用。

步驟5：6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物：將EtOH(200毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(24公克，67.1毫莫耳)、4,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺(9.69公克，87毫莫耳)與6N HCl(經由滴管的數滴)之混合物在氮氣及80℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫。在真空中移除大部分的EtOH，直到維持濃稠的漿液為止。添加MeCN(700毫升)且將懸浮液在回流下以劇烈攪拌加熱45分鐘。將懸浮液冷卻至室溫，接著經15分鐘聲波化。將固體過濾，以MeCN沖洗。將材料在抽氣下經45分鐘乾燥，接著轉移至圓底燒瓶中且放置在真空下數小時(得到28.5公克)。接著將固體放入50℃之真空烘箱中隔夜。將所得固體轉移至結晶盤中且以手動研磨成更多自由流動的粉末，接著在真空烘箱中繼續加熱48小時。使樣品進行進一步的研磨且再放入50℃之真空烘箱中隔夜，得到成為淡黃

色粉末的6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，鹽酸鹽，單水合物(26.9公克，86%)，發現其為單-HCl 鹽及單-水合物。此材料樣品的PXRD提供於圖2中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.05 - 14.15 (m, 1H), 12.69 (s, 1H), 11.21 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.49 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 4.32 - 4.43 (m, 2H), 3.73 - 3.83 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS (m/z) 433。

實施例 10

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟喹啉-4-胺



步驟1：5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮：將原甲酸三甲酯(125毫升)中的2,2-二甲基

-1,3-二噁烷-4,6-二酮(36.4公克，253毫莫耳)之混合物在100℃下攪拌1.5小時。將此混合物冷卻至80℃且添加4-溴-3-氟苯胺(40公克，211毫莫耳)，使用ACN幫助轉移。加熱至100℃經3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒入Et₂O(750毫升)中且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾，以Et₂O清洗且乾燥，得到成為淺黃色粉末的5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(61.41公克，178毫莫耳，85%之產率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.85 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H)。

步驟2：6-溴-7-氟喹啉-4(1H)-酮/6-溴-5-氟喹啉-4(1H)-酮：將5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(61.14公克，177.6毫莫耳)分批添加至245℃下的Dowtherm(270毫升)中。在添加之後，在245℃下攪拌20分鐘。冷卻至室溫。添加己烷(~830毫升)且將固體過濾，以額外的己烷清洗且將固體乾燥，得到成為棕色固體及成為區域異構物之混合物(46：54，以LCMS顯示)的6-溴-7-氟喹啉-4(1H)-酮/6-溴-5-氟喹啉-4(1H)-酮(38.02公克，88.5%)。MS：m/z：242.0/244.0 [M+H]⁺。將此混合物用於以下步驟。

步驟3：6-溴-4-氯-7-氟喹啉/6-溴-4-氯-5-氟喹啉：將6-溴-7-氟喹啉-4(1H)-酮/6-溴-5-氟喹啉-4(1H)-酮(37.6公克，155毫莫耳)與磷酰氯(101毫升，1087毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌隔夜。經由旋轉蒸發移除POCl₃且將所得材料溶解在DCM中。將此混合物經由滴管添加的飽和水性Na₂CO₃中止(非常小心)。混

合物一經中和時，將層分離。將水層以DCM進一步萃取。將合併的有機層濃縮。將所得材料溶解在EtOAc中，通過短的矽膠塞且濃縮，得到棕色固體的6-溴-4-氯-7-氟喹啉/ 6-溴-4-氯-5-氟喹啉(40.42公克，100%)，其為區域異構物之混合物(31:69，以LCMS顯示)。MS: m/z : 260.0/262.0 $[M+H]^+$ 。

步驟4: 6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉/6-(第三丁硫基)-4-氯-5-氟喹啉: 將1,4-二噁烷(300毫升)中的6-溴-4-氯-7-氟喹啉/6-溴-4-氯-5-氟喹啉(20.35公克，78毫莫耳)、2-甲基丙-2-硫醇(9.68毫升，86毫莫耳)、鈉 Na_2CO_3 (24.84公克，234毫莫耳)、 Pd_2dba_3 (7.15公克，7.81毫莫耳)與Xantphos(4.52公克，7.81毫莫耳)之混合物在氬氣及95°C下攪拌隔夜。冷卻至室溫且濃縮。將所得材料溶解在DCM/水中且將層分離。將水層以DCM萃取。將合併的有機層濃縮。將粗製樣品經由Isco標準的相層析術純化(330公克管柱，0%-15%之E/H)，得到成為黃色固體的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉/6-(第三丁硫基)-4-氯-5-氟喹啉(~ 20.5公克)，其仍含有dba。MS: m/z : 270.0 $[M+H]^+$ 。此樣品為區域異構物之混合物，以其原樣子用於以下步驟中。

步驟5: 6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-氟喹啉/6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-5-氟喹啉。將EtOAc (200毫升)及水(200毫升)中的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉、6-(第三丁硫基)-4-氯-5-氟喹啉(21.24公克，79毫莫耳)與Oxone(48.4公克，79毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示亞磺以及磺。添加額外的15公克Oxone且攪拌3小時；亞磺仍存在。添加15公克以上的Oxone且攪拌3小時以上。亞磺仍存在。添加5公克以上的Oxone且攪

拌隔夜。應注意每次添加更多的Oxone且亦必須增加EtOAc及水的量。最終的溶劑量為~ 500毫升EtOAc及~ 500毫升水。將層分離且將水層以乙酸乙酯萃取一次。將合併的有機物過濾且濃縮。將材料分成2批純化。每批係如以下方式純化：將粗製樣品經由Isco標準的相層析術純化(330公克Gold管柱，0%-20%之E/H)。此純化得到分離的區域異構物。將兩批純化之產物再合併。波峰1為成為乳白色固體的6-(第三丁硫基)-4-氯-7-氟喹啉產物(9.86公克)。¹H NMR (乙腈-d₃) δ ppm 8.96 (d, 1H), 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 1.0 Hz, 9H)。MS : m/z : 302.0 [M+H]⁺。波峰2為成為白色固體的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-5-氟喹啉產物(1.71公克)。¹H NMR (乙腈-d₃) δ ppm 8.94 (d, 1H), 8.04 - 8.15 (m, 2H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 1.3 Hz, 9H)。MS : m/z : 302.0 [M+H]⁺。

步驟6：6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟喹啉-4-胺：將含有3滴(經由注射器)1N水性HCl的EtOH(3毫升)中的6-(第三丁基磺醯基)-4-氯-7-氟喹啉(0.200公克，0.663毫莫耳)與3,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(0.110公克，0.994毫莫耳)之混合物在75°C下攪拌隔夜。冷卻且通過Biotage 碳酸矽匣，以MeOH沖洗。將MeOH洗液濃縮且將粗製樣品經由Isco標準的相層析術純化(12公克Gold管柱，0%-10%之MeOH/DCM)。將含有產物的所有部分合併且濃縮，得到~ 300毫克黃色泡沫狀固體(> 100%)。溶解在ACN中且聲波化，形成白色沉澱物。放入Genevac中(將材料離心)且移除溶劑。將所得

材料以Et₂O濕磨且過濾，將固體以額外的Et₂O和己烷清洗。將固體乾燥，得到成為白色粉末的6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟喹啉-4-胺。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS : m/z : 377.0 [M+H]⁺。

醫藥組成物

實施例 A

錠劑係使用習知的方法製備且如以下方式調配。

成分	每一錠劑的量
實施例 1 之化合物	5 毫克
微晶纖維素	100 毫克
乳糖	100 毫克
澱粉甘醇酸鈉	30 毫克
硬脂酸鎂	2 毫克
總計	237 毫克

實施例 B

膠囊係使用習知的方法製備且如以下方式調配。

成分	每一膠囊的量
實施例 3 之化合物	15 毫克
乾燥澱粉	178 毫克
硬脂酸鎂	2 毫克
總計	195 毫克

生物檢定法：

發展以螢光偏振為基準之結合檢定法，藉由與螢光標識之ATP競爭性配體競爭來定量新穎的試驗化合物在RIPK2之ATP結合口袋的交互作用。經全長FLAG His標記之RIPK2係從桿狀病毒表現系統純化且使用兩倍視KD之最終檢定濃度。經螢光標識之配體(5-({2-({3-({4-[(5-羥基-2-甲苯基)胺基]-2-嘧啶基}胺基)苯基]羰基}胺基)乙基]胺基}羰基)-2-(6-羥基-3-側氧基-3H-二苯并呋喃-9-基)苯甲酸，如WO2011/120025中所述而製得)係使用5 nM之最終檢定濃度。酵素及配體二者係在50mM HEPES pH7.5、150mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM DTT和1mM CHAPS之溶液中製得。試驗化合物係在100%之DMSO中製備且將100毫微升分配至多槽孔盤的個別槽孔中。接著將5微升RIPK2以二倍最終檢定濃度添加至試驗化合物中且在室溫下培育10分鐘。在培育之後，將5微升螢光標識之配體溶液以二倍最終檢定濃度添加至各反應中且在室溫下培育至少10分鐘。最後，在能夠測量螢光偏振之儀器上讀取樣品。試驗化合物抑制作用係以內部檢定對照物之抑制百分比(%)表示。

以濃度/劑量反應實驗擬合標準化數據且使用習知的技術測定pIC₅₀。平均最少2次實驗的pIC₅₀，以測定平均值。

實施例編號	pIC ₅₀
1	8.4
2(R)	8.5

2(S)	8.5
4	8.2
5	8.3
6	8.4
7	8.3
8	8.3
10	7.8

經 FLAG His 標記之 RIPK2 製備物：

全長的人類RIPK2(受體交互作用之絲胺酸-酪胺酸激酶2)cDNA係購自Invitrogen(Carlsbad, California, USA，選殖ID：IOH6368，RIPK2-pENTR 221)。根據Invitrogen所述之模式，將Gateway® LR選殖用於位置-專一性重組RIPK2下游至目標載體pDEST8-FLAG-His6內所含有的N-端FLAG-6His。使用Cellfectin®(Invitrogen)(根據製造商的模式)進行轉染至草地夜蛾(Spodoptera frugiperda (Sf9))昆蟲細胞。

Sf9 細胞係在 Excell 420(SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, US；Andover, Hampshire UK)生長培養基中在27℃，80 rpm之震盪燒瓶中生長，直到足以接種生物反應器的體積為止。細胞係在50公升操作體積的生物反應器(Applikon, Foster City, California, US；Schiedam, Netherlands)中在27℃、30%之溶氧及60-140 rpm之攪動速率下生長，直到達成所需之體積為止，約3.7xe6個細胞/毫升之細胞濃度。將昆蟲細胞使用桿狀病毒以12.7的感染倍數(MOI)轉染。繼續培養43小時表現期。將

感染之細胞使用流速80公升/小時之Viafuge(Carr)連續離心方式以2500公克離心而自生長培養基移出。將細胞沉澱物立即冷凍及隨後供予純化。

純化程序I：將 9.83×10^{10} 個昆蟲細胞再懸浮於1.4公升溶胞緩衝液(50mM Tris(pH 8.0)、150mM NaCl、0.5mM NaF、0.1%之Triton X-100、1毫升/公升之蛋白酶抑制劑混合套組III(可取自EMD Group; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, US; Damstadt, Germany)中且在冰上以dounce均質化處理。接著將懸浮液在4℃下以47,900公克離心2小時而澄清。將溶胞物自不溶性沉澱物傾析且以16公分/小時之線性流速裝載至經10個管柱體積的緩衝液A (50mM Tris(pH 8.0)、150mM NaCl、0.5mM NaF、1毫升/公升蛋白酶抑制劑混合套組III)預平衡之55毫升FLAG-M2親和性管柱(2.6 x 10.4公分)上。接著將管柱以15個管柱體積的緩衝液A清洗及以6個管柱體積之緩衝液B(緩衝液A+150微克/毫升之3X FLAG肽)以57公分/小時之線性流速溶析。將SDS-PAGE認證之含有關注蛋白質的部分使用10 kDa MWCO SnakeSkin摺疊式透析管以5公升緩衝液A(不含有蛋白酶抑制劑混合物)經隔夜透析，以便從製備物移除3X FLAG肽。此純化法得到11.3毫克總蛋白質，以凝膠密度測量掃描而具有以40%純度存在的RIPK2，且以肽質量指紋確認特性。在製備物中的主要污染蛋白質經認證為RIPK2的較低分子量之降解碎片。

純化程序II：將100公克細胞(10公升級發酵)冷凍，解凍，再懸浮於1公升溶胞緩衝液(50mM Tris HCL pH7.5、250 mM

NaCl、0.1mM TCEP、3毫升蛋白酶抑制劑混合液)中且經一次以10,000 psi之高壓均質化(Avestin)溶胞。接著將懸浮液在4℃下以35,000公克離心45分鐘而澄清。以離心收集上清液且以緩衝液A(50mM Tris HCL pH7.5、250 mM NaCl、0.1mM TCEP)預平衡的5毫升抗-FLAG-M2樹脂培育。在4℃下經1小時蛋白結合之後，將樹脂填充至兩個25毫升可棄式管柱中。各管柱以25毫升緩衝液A清洗且以10毫升(緩衝液A+200微克/毫升之Flag肽)溶析。將聚集的溶析物濃縮成1毫升且施加至superdex 200(16/60)分級管柱。根據SDS-PAGE分析結果，收集含有全長RIPK2的部分。此純化法得到1.36毫克/公升之80%純度的RIPK2蛋白質，且以胜肽質量指紋確認特性。

活體中生物檢定法

RIP2抑制劑的療效亦可在嚙齒類中以活體內評估。經腹膜內(i.p.)或靜脈內(i.v.)投予小鼠L18-MDP顯示出經由NOD2傳訊路徑之活化而誘發發炎反應(Rosenweig, H. L.等人之2008. *Journal of Leukocyte Biology* 84: 529-536)。在經L18-MDP處理之小鼠/大鼠中的發炎反應值係藉由使用習知的技術測量在血清及/或腹腔灌洗液中增加的細胞激素值(IL8、TNF α 、IL6及IL-1 β)及測量進入腹腔內(當L18-MDP係經i.p.給藥時)的嗜中性細胞流而監測。在經處理之嚙齒類中的經L18-MDP誘發之發炎反應的抑制作用可藉由經口服預給藥經選擇之本發明化合物，接著使用習知的技術測量及比較在血清及/或腹腔灌洗液中的細胞激素值(IL8、TNF α 、IL6及IL-1 β)及測量進入腹腔內(當

L18-MDP係經i.p .給藥時)的嗜中性細胞流而顯示。

例如，大鼠係以0.02、0.2和2毫克/公斤之劑量經口服預給藥實施例3之化合物(n = 8隻大鼠/組)及接著在預給藥化合物之後0.25小時給藥L18-MDP(50微克/大鼠)。在此研究中自大鼠取得的全血樣品中的IL8細胞激素值係使用以抗體為基準之偵測(Meso-Scale Discovery平台)來測量。IL8細胞激素百分比值係以針對媒劑處理之大鼠所觀察的相對值來計算且以平均值±平均標準誤差記述在圖3中(n = 8隻大鼠/組)。

在另一實施例中，大鼠係以0.016、0.16和1.6毫克/公斤之劑量經口服預給藥實施例9之化合物(n = 8隻大鼠/組)及接著在預給藥化合物之後0.25小時給藥L18-MDP(50微克/大鼠)。IL8細胞激素值及百分比值係如上文所述來計算且以平均值±平均標準誤差記述在圖4中(n = 8隻大鼠/組)。

參 考 文 獻：WO 98/13350、WO2011/120025、WO2011/120026、WO2011/123609、WO2011/140442、WO2012/021580、WO2012/122011、WO2013/025958、Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007), 17(21), 5886-5893。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

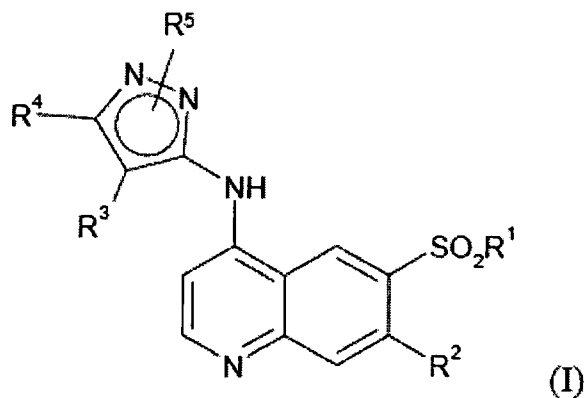
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種根據式(I)之化合物：



其中：

R^1 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基，其中：

該 (C_1-C_6) 烷基視需要地經一個選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基和 4-6 員雜環烷基，其中該 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基視需要地經 1 或 2 個各自獨立選自由下列者所組成的群組之基團取代：鹵素、 $-CF_3$ 、羥基、胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基，

該 (C_3-C_6) 環烷基或 4-6 員雜環烷基視需要地經 1-3 個各自獨立選自由下列者所組成的群組之基團取代：鹵素、 $-CF_3$ 、羥基、氰基、胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、側氧基和 (C_1-C_4) 烷氧基

基，及

R^2 為氟、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、羥基 (C_2-C_6) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基-氧基-、4-6員-雜環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或4-6員-雜環烷基-氧基-，

其中鹵 (C_1-C_6) 烷氧基-的鹵 (C_1-C_6) 烷基部分及鹵 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-的鹵 (C_1-C_4) 烷基部分含有1、2或3個氟原子，

其中 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或 (C_3-C_6) 環烷基氧基-的 (C_3-C_6) 環烷基部分視需要地經選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、鹵基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基，及

其中4-6員雜環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或4-6員雜環烷基-氧基-的4-6員雜環烷基部分視需要地經選自由下列者所組成的群組之基團取代：氰基、鹵基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基；

R^3 為H或甲基；

R^4 為H、甲基或三氟甲基；及

R^5 為H或 (C_1-C_3) 烷基；

或其鹽；

惟化合物不是下列者：

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

2-((4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基)磺酰基)-2-甲基丙-1-醇，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)磺酰基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺酰基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-((2-甲氧基乙基)磺酰基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-甲氧基-6-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺酰基)喹啉-4-胺，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-7-甲氧基喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-7-醇，

2-{[4-[(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹啉基]磺酰基}乙醇，

N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-7-(甲氧基)-4-喹啉胺，

6-(異丙基-磺酰基)-7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-乙氧基喹啉-4-胺，

7-甲氧基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

2-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)乙醇，

6-(第三丁基磺醯基)-7-(二氟甲氧基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺，或

7-(二氟甲氧基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)磺醯基)喹啉-4-胺，

或其鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其中 R^2 為氟。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其中 R^2 為 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
5. 根據申請專利範圍第 1-4 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R^3 和 R^4 二者為甲基，及 R^5 為 H。
6. 一種化合物，其為：

1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇，

(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-

基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

(S)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟喹啉-4-胺，

或其鹽。

7. 一種化合物，其為 1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，或其鹽。
8. 一種化合物，其為(R)-1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇，或其鹽。
9. 一種化合物，其為 1-((6-(第三丁基磺醯基)-4-((3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)喹啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇，或其鹽。
10. 一種化合物，其為 6-(第三丁基磺醯基)-N-(3,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺，或其鹽。
11. 根據申請專利範圍第 1-10 項中任一項之化合物或其鹽，其中該鹽為醫藥上可接受之鹽。

12. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
13. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療。
14. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療由抑制 RIP2 激酶所媒介之疾病。
15. 一種根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療由抑制 RIP2 激酶所媒介之疾病的藥劑。
16. 根據申請專利範圍第 15 項之用途，其中該疾病或病症係選自葡萄膜炎、與介白素-1 轉化酵素相關的發燒症候群、皮膚炎、急性肺損傷、第 2 型糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、早發性發炎性腸疾病、腸外發炎性腸疾病、預防在實體器官移植中的缺血性再灌注損傷、非酒精性脂肪蓄積性肝炎、酒精性脂肪蓄積性肝炎、自體免疫性肝炎、氣喘、移植物抗宿主之疾病、全身紅斑性狼瘡、多發性硬化症、類肉瘤病、Blau 症候群/早發性類肉瘤病、韋格納氏(Wegner's)肉芽腫和間質性肺疾病。

圖式

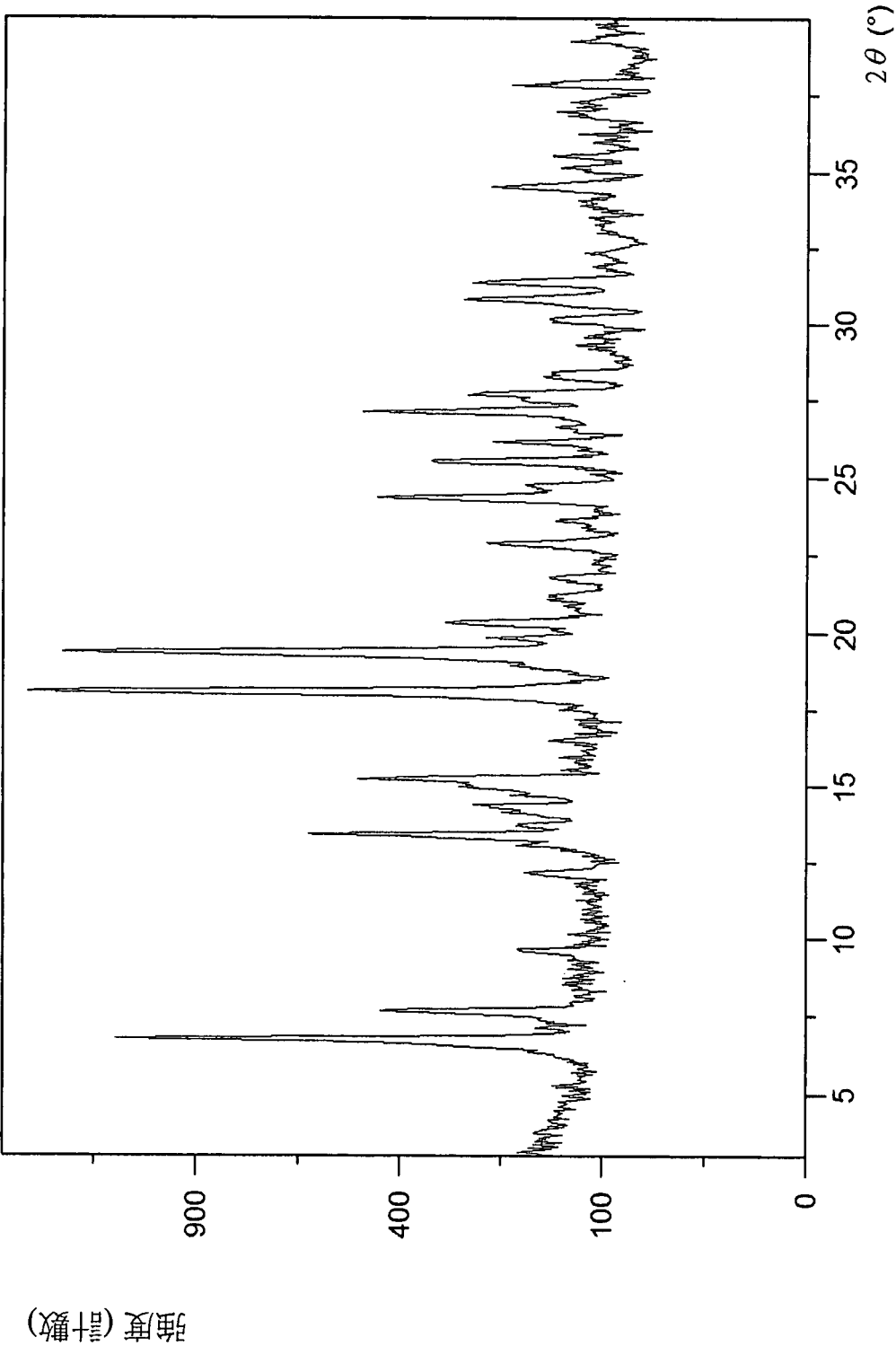
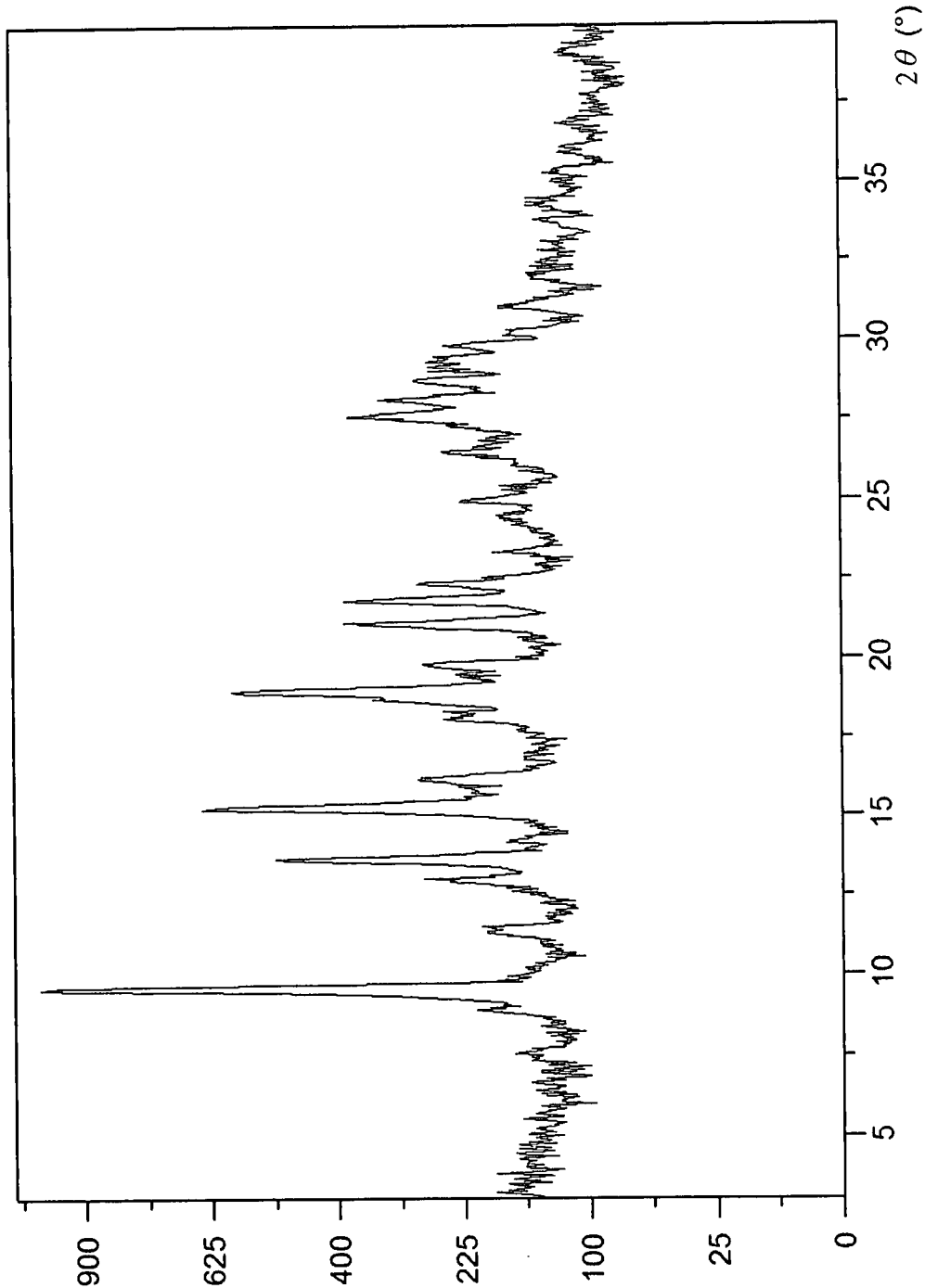


圖 1

PU65252

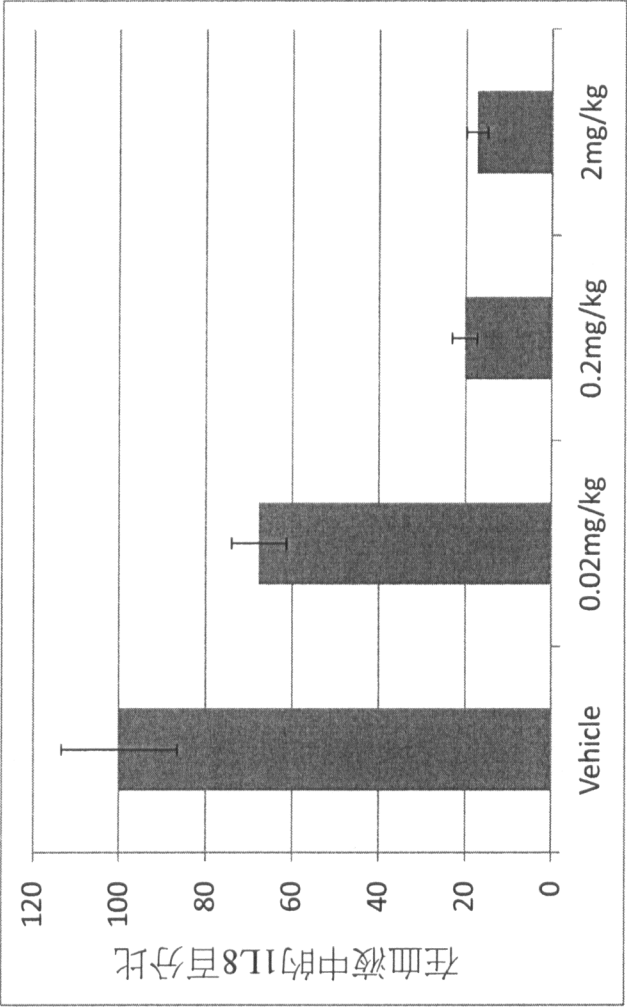
PU65252

圖 2



PU65252

圖 3



PU65252

圖 4

