



(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 201739747 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：106114033

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/08 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/28

美國

62/328,737

(71)申請人：施萬生物製藥研發 I P 有限責任公司 (美國) THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC (US)

美國

(72)發明人：修森 雷恩 HUDSON, RYAN (GB)；柯薩克 珍妮佛 KOZAK, JENNIFER (CA)；佛羅瑞 梅莉沙 FLEURY, MELISSA (CA)；費瑟里 保羅 R FATHEREE, PAUL R. (US)；柏索里爾 安-瑪莉 BEAUSOLEIL, ANNE-MARIE (CA)；沛戴斯妥 丹提 D PODESTO, DANTE D. (US)；黃 小軍 HUANG, XIAOJUN (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：8 共 99 頁

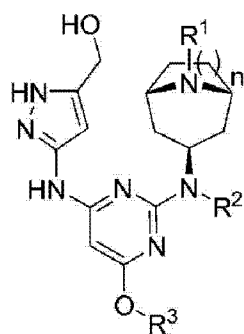
(54)名稱

作為 JAK 激酶抑制劑之嘧啶化合物

PYRIMIDINE COMPOUNDS AS JAK KINASE INHIBITORS

(57)摘要

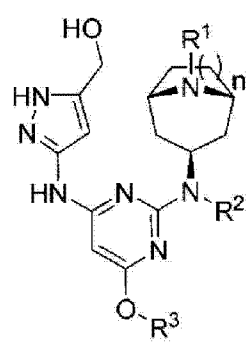
本發明提供式(I)化合物，



(I)

其中變數係如說明書中定義，或其醫藥上可接受之鹽，該等係 JAK 激酶之抑制劑。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療胃腸及其他發炎疾病之方法，及可用於製備該等化合物之方法及中間體。

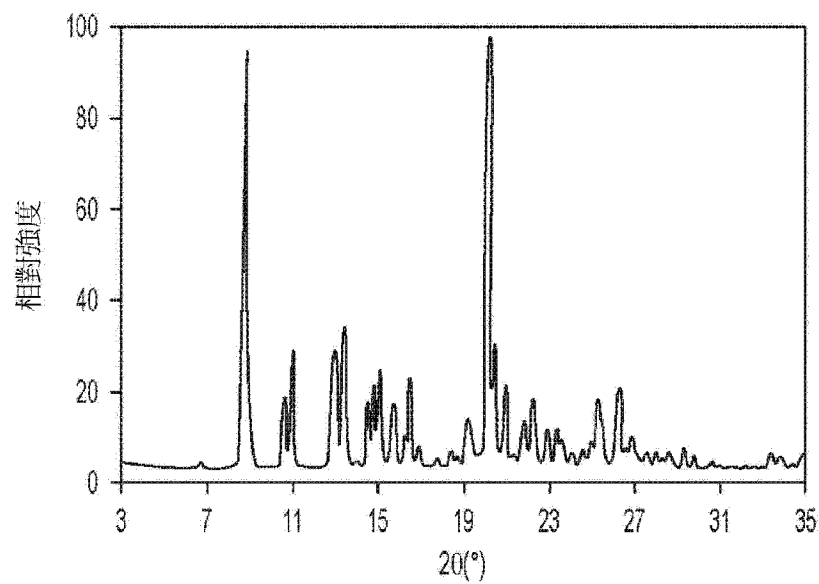
The invention provides compounds of formula (I):



(I)

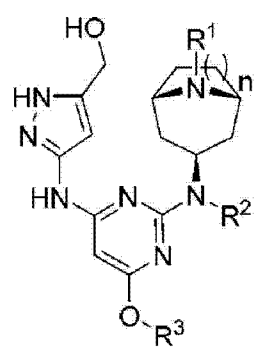
wherein the variables are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, that are inhibitors of JAK kinases. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat gastrointestinal and other inflammatory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



(I)

201739747

【發明摘要】

申請日: 106/04/27

IPC分類: **C07D 471/08** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

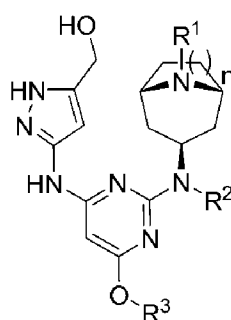
作為JAK激酶抑制劑之嘧啶化合物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE COMPOUNDS AS JAK KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物，

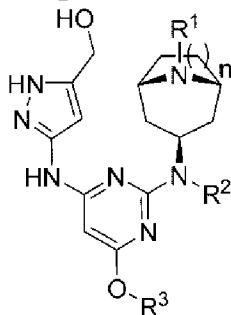


(I)

其中變數係如說明書中定義，或其醫藥上可接受之鹽，該等係JAK激酶之抑制劑。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療胃腸及其他發炎疾病之方法，及可用於製備該等化合物之方法及中間體。

【英文】

The invention provides compounds of formula (I):



(I)

wherein the variables are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, that are inhibitors of JAK kinases. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat gastrointestinal and other inflammatory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

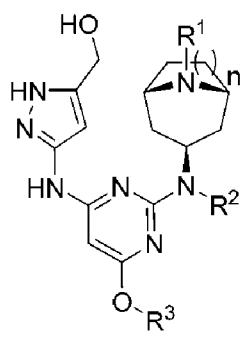
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為JAK激酶抑制劑之嘧啶化合物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE COMPOUNDS AS JAK KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於可用作JAK激酶抑制劑之嘧啶化合物。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療發炎疾病之方法及可用於製備該等化合物之方法及中間體。

【先前技術】

潰瘍性結腸炎係慢性結腸發炎疾病。該疾病以直腸及大腸之黏膜層發炎及潰瘍為特徵。常見症狀包括腹瀉、血便及腹痛。臨床病程係間歇性的，其以交替之惡化期及緩解期為特點。發達國家之發病率似乎大於發展中國家。估計主要工業化國家中有120萬人罹患潰瘍性結腸炎且預計數量會隨人口增長而增加。患有潰瘍性結腸炎之患者發展結腸直腸癌之風險會增加。(例如Danese等人N Engl J Med, **2011**, 365, 1713-1725)。

儘管存在各種促進及維持患者潰瘍性結腸炎(UC)之緩解之治療選項，但沒有一種係理想的。磺胺塞拉金(Sulfasalazine)相關性治療在輕度UC中通常有效，但其中度至嚴重疾病中之有效性差得多。通常使用皮質類固醇快速誘導患有中度至嚴重UC之患者之緩解。然而，由於類固醇與較長期不良效應(例如骨質疏鬆症及破裂、感染、白內障、傷口癒合減慢及腎上腺激素產生之抑制)相關，故不贊成長期使用該等類固醇來維持緩解。全身免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤、環孢素及胺甲喋呤)在中度至嚴重

UC患者中起效較慢且效能中等，但延長之使用由於長期全身免疫抑制之結果(例如感染及淋巴瘤之風險增加)可能會成問題。抗TNF α 抗體(例如英利昔單抗(infliximab)及阿達木單抗(adalimumab))儘管昂貴且需要皮下或靜脈內投與，但其在約60%至70%的患有中度至嚴重疾病之UC患者中有效。然而，高達三分之一的患者無法充分響應，而另外三分之一的初始響應者在幾週內發展耐受性(Allez等人，J Crohn's Colitis, **2010**, 4, 355-366；Rutgeerts等人，N Engl J Med, **2005**, 353, 2462-2476)。最近批准之UC療法維多珠單抗(vedolizumab) (抗整聯蛋白 $\alpha_4\beta_7$ 抗體)在中度至嚴重UC患者中係有效的，但其非經腸途徑次最佳，且經由此機制之長期免疫抑制之結果有待確定。儘管存在治療選項，但約10%至20%之UC患者在診斷10年內仍需要結腸切除術(Targownik等人，Am J Gastroenterol, **2012**, 107, 1228-1235)。顯而易見，醫學上急需促進及維持中度至嚴重UC之緩解且不存在由慢性、全身免疫抑制引起之安全性問題之有效療法。

儘管潛於潰瘍性結腸炎下面之機制尚未被完全瞭解，但據信在遺傳上易受影響之個體中環境因素可誘發免疫系統對腸道微生物區之不適當(過量)反應，從而導致結腸發炎、組織損壞及該疾病之相關症狀特徵。

儘管尚不清楚UC之確切發病機制，但已明瞭促炎性細胞介素在免疫反應中起關鍵作用(Strober等人，Gastroenterol, **2011**, 140, 1756-1767)。在UC中最通常升高之許多促炎性細胞介素(例如IL-4、IL-6、IL-13、IL-15、IL-23、IL-24、IFN γ 及瘦素)依賴於JAK家族之酪胺酸激酶(即，JAK1、JAK2、JAK3及Tyk2)進行信號轉導。細胞介素與JAK依賴性細胞介素受體之結合誘導受體二聚化，從而導致JAK激酶上之酪胺酸殘

基磷酸化，實現JAK活化。經磷酸化JAK繼而結合並磷酸化各種STAT蛋白，該等STAT蛋白在細胞核中二聚化、內化並直接調節基因轉錄，較其他效應尤其導致與發炎疾病相關之下游效應。JAK通常與細胞介素受體成對配對之同二聚體或異二聚體相關。特定細胞介素與特定JAK配對相關。

異位性皮膚炎(AD)係常見慢性發炎皮膚病，其僅在美國即影響估計1400萬人。據估計AD在發達國家影響10%至20%之兒童及1%至3%之成年人(Bao等人，JAK-STAT, **2013**, 2, e24137)且盛行率日益增加。依賴JAK-STAT路徑之促炎性細胞介素(具體而言IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IFN γ 及TSLP)之升高與AD相關(Bao等人，Leung等人，The Journal of Clinical Investigation, **2004**, 113, 651-657)。另外，IL-31(藉助JAK配對發信號之另一細胞介素)之上調已顯示在與AD之慢性狀態相關之搔癢中具有作用(Sunkoly等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology, **2006**, 117, 411-417)。

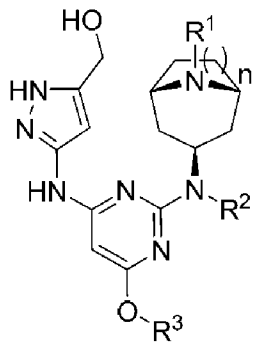
JAK酶家族之抑制可抑制許多關鍵促發炎細胞介素之信號傳導。因此，JAK抑制劑可能可用於治療潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎疾病(例如克隆氏病(Crohn's disease)及免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎)、異位性皮膚炎及其他發炎皮膚病、過敏性鼻炎、氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。然而，由於JAK/STAT路徑對免疫系統之調節效應，全身暴露於JAK抑制劑可能具有不利的全身性免疫抑制效應。因此，可期望提供在作用位點具有效應而無顯著全身效應之新穎JAK抑制劑。具體而言，為治療胃腸發炎疾病(例如潰瘍性結腸炎)，可期望提供可經口投與且在胃腸道中達成治療相關暴露且具有最少全身暴露之新穎JAK抑制劑。亦可期望提供用於治療異位性皮膚炎之新穎JAK抑制劑，該新穎JAK抑制劑可以最少的全身暴露

局部投與。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供作為JAK激酶抑制劑具有活性之新穎化合物。

因此，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中

R¹係選自：

(a) -S(O)₂R⁴，其中R⁴係選自：

C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經-CN、-OC₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基取代，

含有4至6個包括一個氮原子之環原子之雜環基，

其中任一雜環基視情況經-CN取代，

C₃₋₆環烷基，

吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代，及

苯基；

(b) C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經-CN、或

吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代；及

(c) -C(O)R⁵，其中R⁵係選自：

C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經C₃₋₆環烷基或經一或兩個氟取代，
-OC₁₋₄烷基，

C₃₋₆環烷基，及

嗎啉基；

R²係氫或甲基；

R³係C₁₋₃烷基；且

n為1或2；

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

如下文所用，片語「式(I)化合物」意指式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；即，除非另有指示，否則此片語意指呈游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

本發明亦提供包含本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供呈結晶游離鹼形式之特定式(I)化合物。已發現結晶1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈具有在約235℃至約245℃之範圍內、通常在約237℃與約242℃之間之熔化溫度，且在室溫下暴露於在約5%與約90%之間之相對濕度之範圍時展現小於約0.4%之重量變化。

本發明亦提供在哺乳動物中治療胃腸發炎疾病、特定而言潰瘍性結腸炎之方法，該方法包含向哺乳動物投與本發明之化合物或醫藥組合物。

在再一方法態樣中，本發明提供在哺乳動物中治療皮膚之發炎疾病或病症、特定而言異位性皮膚炎之方法，該方法包含向哺乳動物之皮膚施

加本發明之化合物或醫藥組合物。

在單獨且不同之態樣中，本發明亦提供本文所闡述之合成製程及中間體，其可用於製備本發明之化合物。

本發明亦提供用於醫學療法中之如本文所闡述之本發明化合物，以及本發明化合物之用途，其用於製造用以治療哺乳動物之胃腸發炎疾病之調配物或藥劑。本發明進一步提供本發明化合物之用途，其用於製造用以治療皮膚之發炎疾病之調配物或藥劑。

【圖式簡單說明】

藉由參照附圖來闡釋本發明之各個態樣。

圖1顯示結晶型I 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈[在下文形式I]之粉末X射線繞射(PXRD)圖案。

圖2顯示結晶型I之差示掃描量熱(DSC)溫度記錄圖。

圖3顯示結晶型I之熱重分析(TGA)圖形。

圖4顯示在約25℃之溫度下觀察到之結晶型I之動態水分吸附(DMS)等溫線。

圖5顯示粉末結晶型II 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈[在下文形式II]之X射線繞射(PXRD)圖案。

圖6顯示結晶型II之差示掃描量熱(DSC)溫度記錄圖。

圖7顯示結晶型II之熱重分析(TGA)圖形。

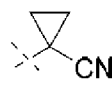
圖8顯示在約25℃之溫度下觀察到之結晶型II之動態水分吸附(DMS)等溫線。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張於2016年4月28日提出申請之美國臨時申請案第62/328,737號之權益；該美國臨時專利申請案之全部揭示內容以全文引用方式併入本文中。

在其他態樣中，本發明提供式(I)之JAK激酶抑制劑、其醫藥上可接受之鹽及製備其之中間體。下列取代基及值意欲提供本發明之各個態樣之代表性實例。該等代表性值意欲進一步定義該等態樣且並非意欲排除其他值或限制本發明之範圍。

在本發明之一個態樣中， R^1 係選自(a) $-S(O)_2R^4$ ，其中 R^4 係選自 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視情況經 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基或 C_{3-6} 環烷基取代；雜環基，其含有4至6個包括一個氮原子之環原子，其中任一雜環基視情況經 $-CN$ 取代； C_{3-6} 環烷基；吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代；及苯基；
 (b) C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視情況經 $-CN$ 、或吡啶基取代，其中吡啶基視情況經 $-CN$ 取代；及(c) $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係選自 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視情況經 C_{3-6} 環烷基或經一或兩個氟取代； $-OC_{1-4}$ 烷基； C_{3-6} 環烷基；及嗎啉基。

在另一態樣中， R^1 係 $-S(O)_2R^4$ ，其中 R^4 係選自 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視情況經 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基或 C_{3-6} 環烷基取代；雜環基，其含有4至6個包括一個氮原子之環原子，其中任一雜環基視情況經 $-CN$ 取代； C_{3-6} 環烷基；吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代；及苯基。

在再一態樣中， R^1 係 $-S(O)_2R^4$ ，其中 R^4 係選自 C_{1-2} 烷基，其中 C_{1-2} 烷基視情況經 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 或環丙基取代；氮雜環丁基，其中氮雜環丁基視

情況經-CN取代；吡咯啉基；環丙基；吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代；及苯基。

在再一態樣中， R^1 係-S(O)₂R⁴，其中R⁴係甲基、乙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、環丙基、吡啶基或苯基，其中乙基視情況經甲氧基取代，氮雜環丁基視情況經-CN取代，且吡啶基視情況經氟取代。

在一態樣中， R^1 係C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經-CN、CN或吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代。

在另一態樣中， R^1 係C₁₋₂烷基，其中C₁₋₂烷基視情況經-CN、CN或吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代。

在一態樣中， R^1 係-C(O)R⁵，其中R⁵係選自C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經C₃₋₆環烷基或經一或兩個氟取代；-OC₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；及嗎啉基。

在另一態樣中， R^1 係-C(O)R⁵，其中R⁵係選自C₁₋₂烷基，其中C₁₋₂烷基視情況經環丙基或經一或兩個氟取代；-OC₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；及嗎啉基。

在再一態樣中， R^1 係-C(O)R⁵，其中R⁵係-CHF₂、-CH₂-環丙基、-OCH₃、-O-異丁基、環丁基、環戊基或嗎啉基。

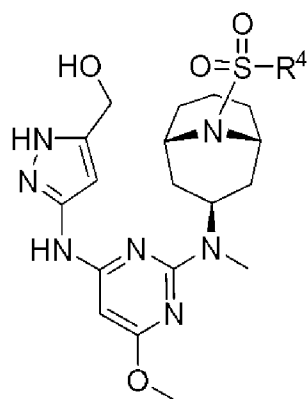
在一個態樣中， R^2 係氫或甲基。在具體態樣中， R^2 係甲基。

在一態樣中， R^3 係C₁₋₃烷基。

在另一態樣中， R^3 係甲基。

在一態樣中，n係1或2。在另一態樣中，n係2。

在某一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



(II)

其中變數 R^4 係如本文所定義。

在一態樣中，本發明提供以下實例1-9及表1-3之化合物。

在另一態樣中，本發明提供選自以下之化合物：

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(甲基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)丙腈，

5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈，

5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)菸鹼甲腈，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸異丁基酯，

2,2-二氟-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(氮雜環丁-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((5-氟吡啶-3-基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(苯基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((環丙基甲基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)-磺醯基)丙腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡咯啶-1-基磺醯基)-9-氮雜二

環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(環丙基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(苯基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(氮雜環丁-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((環丙基甲基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((5-氟吡啶-3-基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

4-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基甲基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)丙腈，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)環丙烷-1-甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡啶-4-基甲基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

4-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈，

2,2-二氟-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸異丁基酯，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯，

((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基-嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)(嗎啉基)甲酮，

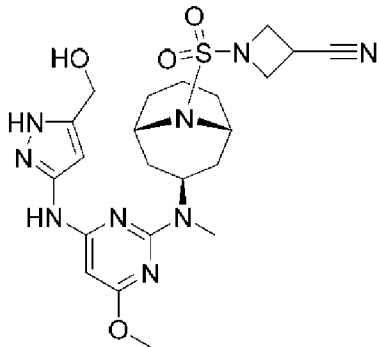
2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

環戊基((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲酮，及

環丁基((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲酮，

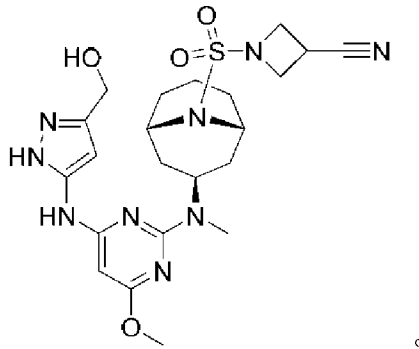
及其醫藥上可接受之鹽。

化學結構在本文中係根據如在ChemDraw軟體(PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA)中實施之IUPAC約定來命名。例如，實例2之化合物：



係命名為1-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((4-((5-(羟基甲基)-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈。(1*R*,3*s*,5*S*)符號闡述嘧啶基胺基相對於9-氮雜二環[3.3.1]壬烷基團之外型定向，且此同樣適於含有8-氮雜二環[3.2.1]基團(亦即變數*n* = 1)之化合物。所有本發明化合物皆呈外型定向。

此外，式(I)化合物之吡唑基部分皆以互變異構物形式存在。例如，實例2之化合物可等效地表示為：



根據IUPAC約定，該等表示使得吡唑基部分之原子之編號不同。上文表示命名為1-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((4-((3-(羟基甲基)-1*H*-吡唑-5-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，其中下劃線標識出名稱與第一表示不同的地方。將瞭解儘管結構係以特定形式顯示或命名，但本發明亦包括其互變異構物。

本發明之化合物含有一或多個手性中心，且因此，該等化合物(及其中間體)可以下列形式存在：外消旋混合物；純淨立體異構物(即，鏡像異構物或非鏡像異構物)；富集立體異構物之混合物及諸如此類。除非另有指示，否則本文所顯示或命名的在手性中心處沒有經定義立體化學之手性化合物意欲包括在未定義之立體中心處之任何或所有可能的立體異構物變化形式。特定立體異構物之繪示或命名意味著所指示立體中心具有指定之立體化學，且應瞭解除非另有指示，否則亦可存在少量之其他立體異構

物，條件係所繪示或命名化合物之效用不因另一立體異構物之存在而消除。

式(I)化合物亦含有若干鹼性基團(例如胺基)，且因此，該等化合物可以游離鹼或以各種鹽形式存在，例如單質子化鹽形式、二質子化鹽形式、三質子化鹽形式或其混合物。除非另有指示，否則所有該等形式皆包括在本發明之範圍內。

本發明亦包括同位素標記之式(I)化合物，即，原子經具有相同原子序數但原子質量與在自然界中佔主導之原子質量不同之原子替代或富集之式(I)化合物。可納入式(I)化合物中之同位素之實例包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。特別感興趣的係富集氘或碳-14之式(I)化合物，該等化合物可用於(例如)組織分佈研究中。亦特別感興趣的係尤其在代謝位點處富集氘之式(I)化合物，預計該等化合物具有更大的代謝穩定性。另外特別感興趣的係富集正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)之式(I)化合物，該等化合物用於(例如)正電子發射斷層攝影(PET)研究中。

定義

當闡述包括本發明之各個態樣及實施例之本發明時，除非另有指示，否則下列術語具有以下含義。

術語「烷基」意指可為直鏈或具支鏈或其組合之單價飽和烴基團。除非另有定義，否則該等烷基通常含有1至10個碳原子。代表性烷基包括(例如)甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)或(nPr)、異丙基(i-Pr)或(iPr)、正丁基(n-Bu)或(nBu)、第二丁基、異丁基、第三丁基(t-Bu)或(tBu)、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁

基、2,2-二甲基戊基、2-丙基戊基及諸如此類。

當特定碳原子數意欲用於特定術語時，碳原子數係在該術語前顯示。例如，術語「C₁₋₃烷基」意指具有1至3個碳原子之烷基，其中碳原子係呈任一化學上可接受之構形，包括直鏈或具支鏈構形。

術語「烷氧基」意指單價基團-O-烷基，其中烷基係如上文所定義。代表性烷氧基包括(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及諸如此類。

術語「環烷基」意指可為單環或多環之單價飽和碳環基團。除非另有定義，否則該等環烷基通常含有3至10個碳原子。代表性環烷基包括(例如)環丙基(cPr)、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基及諸如此類。

術語「雜環基」、「雜環(heterocycle、heterocyclic或heterocyclic ring)」意指具有3至10個總環原子之單價飽和或部分不飽和環狀非芳香族基團，其中該環含有2至9個碳環原子及1至4個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜環基可為單環或多環(即，稠合或橋接的)。代表性雜環基包括(例如)吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、咪唑啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡啶基-3-基、2-咪唑啉基、四氫吡喃基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、奎寧環基、7-氮雜降莖烷基、降托烷基(nortropanyl)及諸如此類，其中附接點在任一可用碳或氮環原子處。倘若情況使得雜環基之附接點明顯，則該等基團可替代地稱作非化合價物質，即吡咯啉、六氫吡啶、六氫吡嗪、咪唑、四氫吡喃等。

術語「治療有效量」意指當投與需要治療之患者時足以實現治療之量。

如本文所用術語「治療」意指患者(例如哺乳動物(特定而言人類))之

疾病、病症或醫學病況(例如胃腸發炎疾病)之治療，其包括下列各項中之一或多者：

(a) 預防疾病、病症或醫學病況發生，即，預防疾病或醫學病況之復發或預防性治療易患疾病或醫學病況之患者；

(b) 改善疾病、病症或醫學病況，即，消除患者之疾病、病症或醫學病況或使其消退，包括抵消其他治療劑之效應；

(c) 抑制疾病、病症或醫學病況，即，減慢或阻止患者之疾病、病症或醫學病況之發展；或

(d) 減輕患者之疾病、病症或醫學病況之症狀。

術語「醫藥上可接受之鹽」意指對於投與給患者或哺乳動物(例如人類)係可接受之鹽(例如，對於給定劑量方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。醫藥上可接受之代表性鹽包括下列之鹽：乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二磺酸(edisyllic)、延胡索酸、龍膽酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、半乳糖二酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸、菸鹼酸、硝酸、乳清酸、帕莫酸(pamoic)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸及羥萘甲酸及諸如此類。

術語「其鹽」意指在酸之氫由陽離子(例如金屬陽離子或有機陽離子及諸如此類)替代時形成之化合物。例如，陽離子可為式(I)化合物之質子化形式，亦即一或多個胺基被酸質子化之形式。通常，鹽係醫藥上可接受之鹽，但此並非不意欲投與患者之中間體化合物之鹽所必需。

術語「胺基-保護基團」意指適於防止在胺基氮處發生不期望反應之

保護基團。代表性胺基-保護基團包括(但不限於)甲醯基；醯基，例如烷醯基，例如乙醯基及三-氟乙醯基；烷氧基羰基，例如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，例如苄基氧基羰基(Cbz)及9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，例如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；矽基，例如三甲基矽基(TMS)、三異丙基矽基(TIPS)、第三丁基二甲基矽基(TBS或TBDMS)、[2-(三甲基矽基)-乙氧基]甲基(SEM)；及諸如此類。多種保護基團及其引入及去除闡述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第三版，Wiley, New York中。

一般合成程序

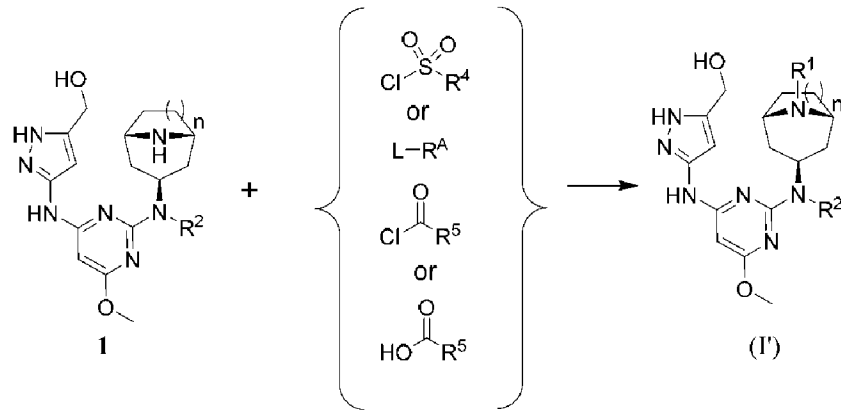
本發明化合物及其中間體可使用市售或常規製備之起始材料及試劑根據下列一般方法及程序來製備。除非另有指示，否則下列方案中所使用之取代基及變數(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 等)具有與本文別處所定義之彼等相同的含義。另外，除非另有指示，否則可使用具有酸性或鹼性原子或官能基之化合物或可作為鹽來產生(在一些情形下，在特定反應中使用鹽將需要在實施反應之前使用常規程序將鹽轉化成非鹽形式，例如游離鹼)。

儘管下列程序中可顯示或闡述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將認識到本發明之其他實施例或態樣亦可使用該等程序或藉由使用熟習此項技術者已知之其他方法、試劑及起始材料來製備。特定而言，將瞭解本發明之化合物可藉由以不同順序組合反應物以在產生最終產物之途徑中提供不同中間體之各種製程途徑來製備。

製備本發明之最終化合物之一般方法利用如方案1中所闡釋之關鍵中間體**1**。變數 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及n係如式(I)中所定義， R^A 代表視情況經取

代之 C_{1-4} 烷基，且L係脫離基。該方案顯示變數 R^3 係甲基之化合物。 R^3 係 C_{2-3} 烷基之化合物可以類似方式來製備。

方案1



R^1 如在選項(a)中定義為 $-S(O)_2R^4$ 之磺醯胺化合物通常係藉由使中間體**1**與介於約1當量與約1.1當量之間之形式 $Cl-S(O)_2R^4$ 之磺醯氯在約 $0^\circ C$ 之溫度下在過量鹼存在下接觸來製備。該反應通常實施約**1**與約24小時或直至該反應基本上完成為止。

為製備其中 R^1 係如在選項(b)中所定義之視情況經取代之烷基之化合物，烷基化反應通常使用鹵基脫離基L，主要係氯或溴。該反應通常係藉由使中間體**1**與過量之試劑 $L-R^A$ 在惰性稀釋劑中在過量鹼存在下接觸來實施。該反應通常係在介於約 $20^\circ C$ 與約 $60^\circ C$ 之間之溫度下實施介於約10小時與約24小時之間或直至該反應基本上完成為止。

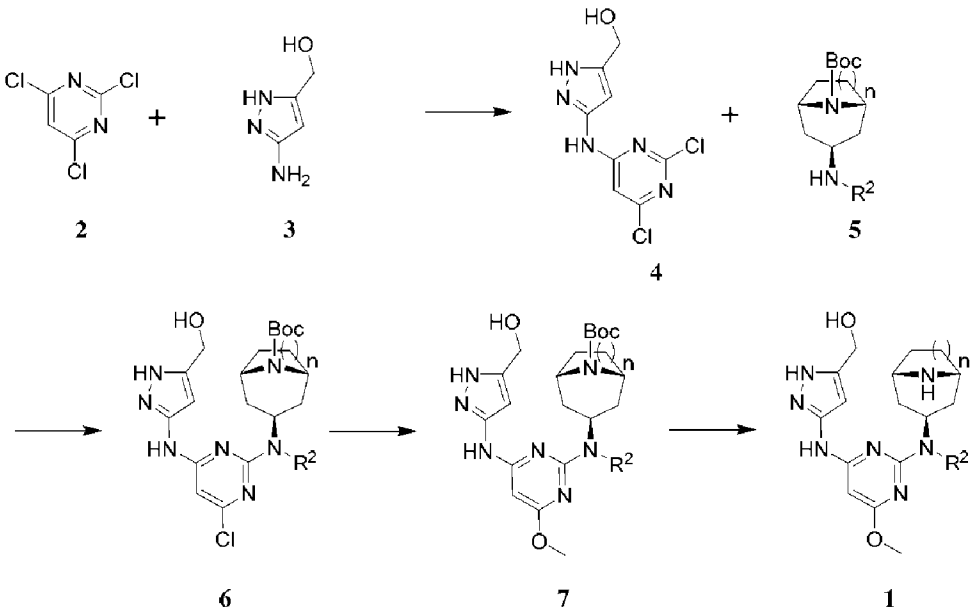
另一選擇為，可使用邁克爾加成反應(Michael addition reaction)來製備其中 R^1 係氰基乙基之化合物。例如，如下文實例中所闡述，為製備其中 R^1 係 $-(CH_2)_2CN$ 之化合物，使中間體**1**與介於約1當量與約1.5當量之間之丙烯腈在過量鹼(例如二異丙基乙胺或重氮二環十一烯)存在下接觸。該反應通常在室溫下實施介於約3小時與約24小時之間或直至該反應基本上完成為止。

其中 R^1 定義為 $-C(O)R^5$ 之化合物可使用形式 $Cl-C(O)R^5$ 之羰基氯(具體而言當 R^5 定義為 $-OC_{1-4}$ 烷基時為氯甲酸酯)來製備。通常，使中間體**1**與約1當量之羰基氯在約 $0^\circ C$ 之溫度下在過量鹼存在下接觸。該反應通常實施介於約1小時與約3小時之間或直至該反應基本上完成為止。

另一選擇為，其中 R^1 定義為 $-C(O)R^5$ 之化合物可藉由使中間體**1**與適度過量之羧酸試劑 $HO-C(O)-R^5$ 在典型醯胺偶合條件下接觸來製備。該反應通常係在過量鹼存在下利用活化劑(例如六氟磷酸 N,N,N',N' -四甲基- O -(7-氮雜苯并三唑-1-基)脒鎘(HATU))來實施。該反應通常在室溫下實施介於約3小時與約24小時之間或直至該反應基本上完成為止。

方案2中闡釋製備其中變數 R^3 係甲基之中間體**1**之實例性反應。

方案2

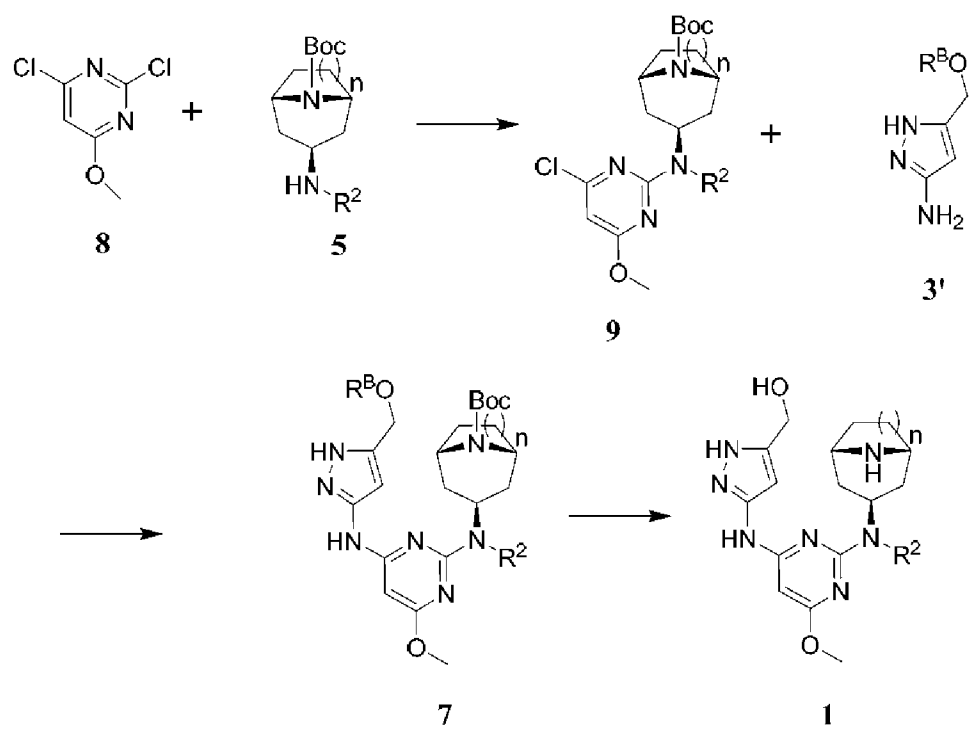


在步驟1之芳香族取代反應中，使三氯嘧啶**2**與過量之胺基-吡唑-甲醇中間體**3**在鹼存在下反應以提供中間體**4**。然後使Boc保護之胺基-氮雜-二環中間體**5**與中間體**4**反應以提供中間體**6**。例如，在過量鹼(例如二異丙基乙胺)存在下將中間體**4**與介於約1與約1.5當量之間之氮雜-二環中間體**5**合

併。該反應通常在介於約85°C與約120°C之間之升高之溫度下實施介於約6小時與約12小時之間或直至該反應基本上完成為止。中間體**6**與甲醇鈉之反應提供中間體**7**。該反應通常在密封管中在介於約85°C與約120°C之間之升高之溫度下實施介於約4小時與約10小時之間或直至該反應基本上完成為止。在最後步驟中，可藉由利用酸(通常鹽酸)之標準處理去除Boc基團以提供中間體**1**。

另一選擇為，中間體**1**可藉由方案3中所闡釋之步驟順序來製備。

方案3

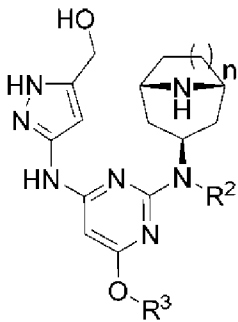


其中R^B係氫或矽基氧-保護基團，例如三異丙基矽基(TIPS)或第三丁基二甲基矽基(TBS)。將Boc保護之胺基-氮雜-二環基團**5**與二氯-甲氧基嘧啶中間體**8**合併以形成中間體**9**。該反應通常係在升高之溫度下在鹼存在下實施。然後使中間體**9**與胺基-吡啶中間體**3'**在標準布赫瓦爾德條件(Buchwald condition)下反應以提供中間體**7**。例如，將中間體**9**與介於約1當量與約1.5當量之間之吡啶中間體**3'**在鹼(例如碳酸銫或碳酸鉀)及鈀觸媒

存在下合併。該反應通常在介於約80℃與約110℃之間之升高之溫度下實施介於約8小時與約24小時之間或直至該反應基本上完成為止。在最後步驟中，如在方案2中去除Boc保護基團。當R^B係矽基保護基團時，可同時去除矽基及Boc基團。

因此，在方法態樣中，本發明提供製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包含：

使式(III)化合物



(III)

與

- (i) $\text{Cl-S(O)}_2\text{R}^4$,
- (ii) 式L-R^A之化合物，其中L係脫離基且R^A係C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄

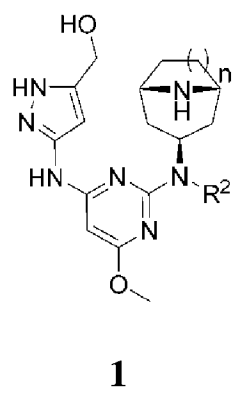
烷基視情況經-CN、或吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代；

- (iii) $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ，或
- (iv) $\text{HO}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及n係如上文所定義，及視情況形成醫藥上可接受之鹽反應以形成式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

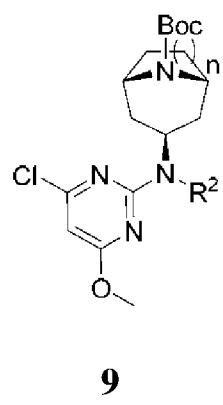
在單獨且不同之態樣中，本發明提供其中變數取上述值中之任一者之式(III)化合物及其中 R^2 及 R^3 各自為甲基且n為1或2之式(III)化合物。

在另一方法態樣中，本發明提供製備式**1**化合物之方法

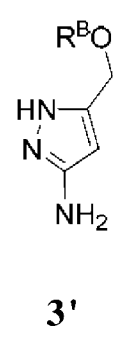


其中 R^2 及n係如上文所定義，該方法包含：

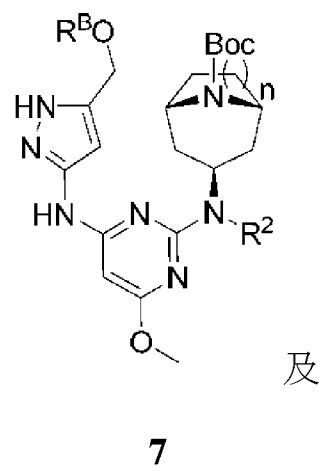
(a)使式**9**化合物：



與式**3**化合物反應：



其中 R^B 係氫或矽基氧-保護基團，以形成式**7**化合物：



(b) 自式7化合物去除一或多個保護基團以提供式1化合物。

結晶型

在另一態樣中，本發明提供呈結晶游離鹼形式I及形式II之1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(參見實例2及10-13)。

在一態樣中，結晶游離鹼形式I之特徵在於較其他峰在 8.89 ± 0.20 、 12.99 ± 0.20 、 13.44 ± 0.20 及 20.16 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰顯著之粉末X射線繞射(PXRD)圖案。形式I可之特徵進一步在於在選自 10.64 ± 0.20 、 10.99 ± 0.20 、 15.02 ± 0.20 、 15.74 ± 0.20 、 16.47 ± 0.20 、 20.93 ± 0.20 、 22.22 ± 0.20 及 26.25 ± 0.20 之 2θ 值處具有兩個或更多個額外繞射峰(包括三個或更多個及四個或多個額外繞射峰)之PXRD圖案。在另一態樣中，形式I之特徵在於在 8.89 ± 0.20 、 10.64 ± 0.20 、 10.99 ± 0.20 、 12.99 ± 0.20 、 13.44 ± 0.20 、 15.02 ± 0.20 、 15.74 ± 0.20 、 16.47 ± 0.20 、 20.16 ± 0.20 、 20.93 ± 0.20 、 22.22 ± 0.20 及 26.25 ± 0.20 之 2θ 值處具有繞射峰之PXRD圖案。

如在粉末X射線繞射領域所熟知，PXRD圖案之峰位置較相對峰高對實驗細節(例如試樣製備及儀器幾何學之細節)相對更不敏感。因此，在一態樣中，結晶型I之特徵在於其中峰位置基本上符合圖1中所顯示之彼等之粉末X射線繞射圖案。

在另一態樣中，結晶型I之特徵在於其在暴露於高溫時之性質。如圖2中所展示，以10°C/分鐘之加熱速率記錄之差示掃描量熱(DSC)跡線展現在約235°C至約245°C範圍內(包括介於約237°C與約242°C之間)之吸熱熱流峰，該峰鑑別為熔化轉變。圖3之熱重分析(TGA)跡線展現對應於熔化後分解之重量損失之起始。

已證實結晶型I具有可逆吸附/解吸附性質以及格外小的吸濕性傾向。經證實之形式I在5%至90%相對濕度之濕度範圍內之增重小於約0.4%。在兩個吸附及解吸附循環中未觀察到滯後。形式I視為非吸濕性。

另外，已證實結晶型I可穩定的微粉化。在未微粉化之材料之粉末X射線繞射圖案與微粉化後之形式I之材料之圖案之間可能未觀察到差異。

結晶游離鹼形式II之特徵在於圖5之PXRD圖案且進一步在於其在暴露於高溫時之性質。如圖6中所證實，以10°C/分鐘之加熱速率記錄之差示掃描量熱(DSC)跡線展現在約205°C至約240°C範圍內之吸熱熱流寬峰，其連同圖7之熱重分析(TGA)跡線一起可解釋為歸併之熔化轉變及分解。形式II係略微吸濕性固體，其在兩個吸附及解吸附循環之間證實小的滯後。形式II在5%至90%相對濕度之濕度範圍內證實約1.2%增重。

如實例11及12中所闡述，形式I可藉由以下方式來製備：將化合物溶解於N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲基甲醯胺(DMF)中並以約1:1.5至1:1.75丙酮:水之比率添加丙酮及水作為反溶劑。將所得反應混合物攪拌介於約4

小時與約24小時之間，過濾，用丙酮及水之混合物(例如丙酮及水之1:1.4混合物)洗滌，並乾燥以提供結晶型I。用於製備結晶型II之製程闡述於實例13中。

在另一態樣中，本發明提供製備結晶型I之方法，該方法包含：(a)將1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈溶解於選自N-甲基吡咯啉酮及二甲基甲醯胺之稀釋劑中以形成反應混合物；(b)向反應混合物中添加丙酮及水；及(c)自反應混合物分離結晶型I。

醫藥組合物

本發明之化合物及其醫藥上可接受之鹽通常以醫藥組合物或調配物之形式使用。該等醫藥組合物可藉由任一可接受之投與途徑投與患者，包括(但不限於)經口、局部(包括經皮)、經直腸、經鼻、吸入及非經腸投與模式。

因此，在本發明之組合物態樣中之一者中，本發明係關於包含醫藥上可接受之載劑或賦形劑及式(I)化合物之醫藥組合物，其中如上文所定義，「式(I)化合物」意指式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。視情況，該等醫藥組合物可含有其他治療劑及/或調配劑(若期望)。在論述組合物及其用途時，「本發明之化合物」在本文中亦可稱作「活性劑」。如本文所用術語「本發明之化合物」意欲包括由式(I)涵蓋之所有化合物以及以式(II)體現之物質及其醫藥上可接受之鹽。

本發明之醫藥組合物通常含有治療有效量之本發明化合物。然而，熟習此項技術者將認識到，醫藥組合物可含有大於治療有效量(即整體組合物)或小於治療有效量(即設計用於多次投與以達成治療有效量之個別單

位劑量)。

通常，該等醫藥組合物將含有約0.1重量%至約95重量%之活性劑；包括約5重量%至約70重量%之活性劑。

在本發明之醫藥組合物中可使用任何習用載劑或賦形劑。特定載劑或賦形劑或者載劑或賦形劑組合之選擇將取決於用於治療特定患者之投與方式或醫學病況或疾病狀態之類型。就此而言，用於特定投與方式之適宜醫藥組合物之製備完全在熟悉醫藥業者之範圍內。另外，用於本發明醫藥組合物中之載劑或賦形劑可自市面購得。出於進一步闡釋之目的，習用調配技術闡述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及 H.C. Ansel等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)中。

可用作醫藥上可接受載劑之材料之代表性實例包括(但不限於)下列：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，例如微晶纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥組合物中所用之其他無毒相容性物質。

醫藥組合物通常係藉由將活性劑與醫藥上可接受之載劑及一或多種

可選成份徹底充分地混合或摻和來製備。然後可使用習用程序及設備將所得均勻摻和之混合物成形或加載至錠劑、膠囊、丸劑及諸如此類中。

本發明之醫藥組合物較佳以單位劑型來包裝。術語「單位劑型」係指適合給予患者之物理離散單位，即，每一單位含有經計算以單獨或與一或多種其他單位組合產生期望治療效應之預定量的活性劑。例如，該等單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及諸如此類，或適於非經腸投與之單位包裝。

在一個實施例中，本發明之醫藥組合物適於經口投與。適用於經口投與之醫藥組合物可呈以下形式：膠囊、錠劑、丸劑、菱形錠劑、扁囊劑、糖衣錠、粉劑、顆粒劑；或於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油或油包水液體乳液；或酏劑或糖漿；及諸如此類；其各自含有預定量之本發明化合物作為活性成份。

當意欲以固體劑型(即，以膠囊、錠劑、丸劑及諸如此類之形式)經口投與時，本發明之醫藥組合物通常將包含活性劑及一或多種醫藥上可接受之載劑。視情況，該等固體劑型可包含：填充劑或增量劑，例如澱粉、微晶纖維素、乳糖、二磷酸鈣、蔗糖、葡萄糖、甘露醇，及/或矽酸；黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯樹膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉、瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽，及/或碳酸鈉；緩溶劑，例如石蠟；吸收促進劑，例如四級銨化合物；潤濕劑，例如十六烷醇及/或甘油單硬脂酸酯；吸收劑，例如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

釋放劑、潤濕劑、包覆劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於本發明之醫藥組合物中。醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，例如，抗壞血酸、氫氯酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；油溶性抗氧化劑，例如，棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及諸如此類；及金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。用於錠劑、膠囊、丸劑及諸如此類之包覆劑包括用於腸溶包衣之彼等，例如，乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸偏苯三酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素及諸如此類。

還可使用(例如)各種比例的羥丙基甲基纖維素或其他聚合物基質、脂質體和/或微球體來調配組合物以減緩或控制釋放活性劑。另外，本發明之醫藥組合物可視情況含有遮光劑且可經調配使得其可視情況以延遲方式僅(或優先)在胃腸道之某一部分中釋放活性劑。可用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。若適當，則活性劑亦可呈具有上述賦形劑中之一或多者之微囊封形式。

適於經口投與之液體劑型包括(舉例說明)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。液體劑型通常包含活性劑及惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、油酸、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨醇酐之脂肪酸酯及其混合物。另一選擇

為，可藉由(例如)噴霧乾燥將某些液體調配物轉化為粉末，該粉末用於藉由習用程序來製備固體劑型。

除活性成份以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠及其混合物。

本發明化合物亦可非經腸投與(例如藉由靜脈內、皮下、肌內或腹膜腔內注射)。對於非經腸投與，通常將活性劑與適於非經腸投與之媒劑混合，該媒劑包括(例如)無菌水溶液、鹽水、低分子量醇(例如丙二醇)、聚乙二醇、植物油、明膠、脂肪酸酯(例如油酸乙酯)、及諸如此類。非經腸調配物亦可含有一或多種抗氧化劑、增溶劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑或分散劑。該等調配物可藉由使用無菌可注射介質、滅菌劑、過濾、輻照或加熱來使其無菌。

另一選擇為，調配本發明之醫藥組合物用於藉由吸入投與。適於藉由吸入投與之醫藥組合物通常將呈氣溶膠或粉末之形式。該等組合物通常使用諸如計量吸入器、乾粉吸入器、霧化器或類似遞送裝置等熟知遞送裝置來投與。

當藉由使用加壓容器吸入來投與時，本發明之醫藥組合物通常將包含活性成分及適宜推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。另外，醫藥組合物可呈包含本發明化合物之膠囊或筒柱(由(例如)明膠製得)及適用於粉末吸入器之粉末之形式。適宜粉末基質包括(例如)乳糖或澱粉。

本發明之化合物亦可經調配用於作為軟膏劑或乳霜局部投與至皮膚。軟膏劑調配物係具有通常澄清之油性或多脂材料之基質之半固體製

劑。適用於軟膏劑調配物中之油性材料包括石蠟(石油凝膠)、蜂蠟、可可脂、牛油樹油脂及十六烷醇。軟膏劑可視情況另外包括軟化劑及滲透促進劑(若期望)。

可將乳霜調配物製備為包含油相及水相(通常包括純化水)之乳液。乳霜調配物之組份可包括：油基質，例如凡士林、礦物油、植物及動物油及甘油三酯；乳霜基質，例如羊毛脂醇、硬脂酸及十八醇十六醇；凝膠基質，例如聚乙烯醇；溶劑，例如，丙二醇及聚乙二醇；乳化劑，例如聚山梨醇酯、硬脂酸酯，例如硬脂酸甘油基酯、羥基硬脂酸辛基酯、聚羥氧硬脂酸酯、PEG硬脂醯基醚、棕櫚酸異丙基酯及去水山梨醇單硬脂酸酯；穩定劑，例如多醣及亞硫酸鈉；軟化劑(即增濕劑)，例如中鏈甘油三酯、肉豆蔻酸異丙基酯及聚二甲基矽氧烷；硬化劑，例如十六烷醇及十八烷醇；抗微生物劑，例如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯氧乙醇、山梨酸、重氮烷基脲及丁基化羥基茴香醚；滲透促進劑，例如N-甲基吡咯啉酮、丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯及諸如此類；及螯合劑，例如依地酸二鈉。

下列非限制性實例闡釋本發明之代表性醫藥組合物。

錠劑口服固體劑型

以4:5:1:1之比率將本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及交聯羧甲基纖維素鈉乾法摻和並將其壓縮成錠劑，以提供例如5 mg、20 mg或40 mg活性劑/錠劑之單位劑量。

膠囊口服固體劑型

藉由濕法粒化以4:5:1:1之比率將本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽與微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及交聯羧甲基纖維素鈉合併，並將其

加載至明膠或羥基丙基甲基纖維素膠囊中，以提供例如5 mg, 20 mg或40 mg活性劑/膠囊之單位劑量。

液體調配物

藉由向水及抗壞血酸之混合物中添加本發明之化合物形成包含本發明化合物(0.1 %)、水(98.9 %)及抗壞血酸(1.0 %)之液體調配物。

腸溶衣口服劑型

將本發明之化合物溶解於含有聚乙烯吡咯啉酮之水溶液中並以1:5 w/w活性劑:珠粒之比率噴塗至微晶纖維素或糖珠粒上，且然後施加包含丙烯酸共聚物(例如以商標名Eudragit-L®及Eudragit-S®購得的丙烯酸共聚物之組合)或乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素之腸溶衣之約5 %增重。將腸溶衣珠粒加載至明膠或羥丙基甲基纖維素膠囊中以提供例如30 mg活性劑/膠囊之單位劑量。

腸溶衣口服劑型

將包含Eudragit-L®及Eudragit-S®之組合或乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素之腸溶衣施加至上述錠劑口服劑型或膠囊口服劑型中。

用於局部投與之軟膏劑調配物

將本發明之化合物與石蠟、C₈-C₁₀甘油三酯、羥基硬脂酸辛基酯及N-甲基吡咯啉酮以一定比率合併以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

用於局部投與之軟膏劑調配物

將本發明之化合物與白石蠟、丙二醇、甘油單酯及甘油二酯、石蠟、二丁基羥基甲苯及依地酸鈣二鈉以一定比率合併以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

用於局部投與之軟膏劑調配物

將本發明之化合物與礦物油、石蠟、碳酸伸丙酯、白凡士林及白蠟合併以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

用於局部投與之乳霜調配物

將礦物油與本發明之化合物、丙二醇、棕櫚酸異丙基酯、聚山梨醇酯60、十六烷醇、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚癸氧40硬脂酸酯、山梨酸、對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯合併以形成油相，藉由剪切摻和將該油相與純化水合併以提供含有0.05重量%至5重量%活性劑之組合物。

用於局部投與之乳霜調配物

包含本發明化合物、苧醇、十六烷醇、檸檬酸無水、甘油單酯及甘油二酯、油醇、丙二醇、鯨蠟硬脂基硫酸鈉、氫氧化鈉、十八烷醇、甘油三酯及水之乳霜調配物含有0.05重量%至5重量%活性劑。

用於局部投與之乳霜調配物

包含本發明之化合物、十八醇十六醇、肉豆蔻酸異丙基酯、丙二醇、聚西托醇1000、聚二甲基矽氧烷360、檸檬酸、檸檬酸鈉及純化水以及作為防腐劑之伊咪脲(imidurea)、對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯之乳霜調配物含有0.05重量%至5重量%活性劑。

效用

本發明之化合物已顯示為JAK酶家族(JAK1、JAK2、JAK3及TYK2)之有效抑制劑。JAK酶家族之抑制可抑制許多關鍵促發炎細胞介素之信號傳導。因此，預計本發明之JAK抑制劑可用於治療發炎疾病，例如潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎疾病，例如克隆氏病及免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎。亦預計本發明JAK抑制劑可用於治療異位性皮膚炎及其他發炎及搔

癢皮膚病且可用於治療呼吸道病況，例如過敏性鼻炎、氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。

胃腸發炎疾病

除提供JAK酶之有效抑制以外，本發明之化合物已經設計以較差地被吸收以最小化全身暴露。在插套管之大鼠中測試之所選化合物顯示低的口服生物利用度。另外，該等化合物經設計以在作用位點(例如在結腸中)發揮其效應。如下文分析6及7中所闡述，實例2之化合物在經口投與時在大鼠中展現小於約5%之口服生物利用度及大於約250之結腸暴露對血漿暴露之比率。

噁唑酮誘導之結腸炎係與人類潰瘍性結腸炎具有組織學相似性之實驗模型。如下文所闡述，較本發明之其他化合物，實例2之化合物證實在小鼠之噁唑酮誘導之結腸炎模型中具有活性。此外，在探測全身功能活性之小鼠免疫抑制模型中測試時，該化合物在噁唑酮模型中證實效能所需要之相同劑量下證實最小的免疫抑制效應。因此，該化合物在臨床前模型中證實抗結腸炎活性而不展現全身效應。

預計高的結腸對血漿比率將提供穩健的管腔驅動型抗發炎活性而沒有相關的全身驅動型不良效應。預計化合物可用於各種胃腸發炎適應症，其包括(但不限於)潰瘍性結腸炎(直腸乙狀結腸炎、全結腸炎、潰瘍性直腸炎及左側結腸炎)、克隆氏病、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、貝賽特氏病(Behcet's disease)、乳糜瀉、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎、迴腸炎、嗜酸性球性食管炎、移植物抗宿主病相關性結腸炎及感染性結腸炎。潰瘍性結腸炎(Reimund等人，J Clin Immunology, 1996, 16, 144-150)、克隆氏病(Woywodt等人，Eur J Gastroenterology Hepatology,

1999, 11, 267-276)、膠原性結腸炎(Kumawat等人, Mol Immunology, 2013, 55, 355-364)、淋巴球性結腸炎(Kumawat等人, 2013)、嗜酸性球性食管炎(Weinbrand-Goichberg等人, Immunol Res, 2013, 56, 249-260)、移植物抗宿主病相關性結腸炎(Coghill等人, Blood, 2001, 117, 3268-3276)、感染性結腸炎(Stallmach等人, Int J Colorectal Dis, 2004, 19, 308-315)、貝賽特氏病(Zhou等人, Autoimmun Rev, 2012, 11, 699-704)、乳糜瀉(de Nitto等人, World J Gastroenterol, 2009, 15, 4609-4614)、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎(例如CTLA-4抑制劑誘導之結腸炎;(Yano等人, J Translation Med, 2014, 12, 191)、PD-1-或PD-L1-抑制劑誘導之結腸炎)及迴腸炎(Yamamoto等人, Dig Liver Dis, 2008, 40, 253-259)之特徵在於某些促發炎細胞介素含量之升高。由於許多促發炎細胞介素經由JAK活化發信號, 故本申請案中所闡述之化合物可能夠緩和發炎並提供症狀緩解。

特定而言, 預計本發明之化合物可用於誘導及維持潰瘍性結腸炎之緩解, 及用於治療克隆氏病、免疫檢查點抑制劑誘導之結腸炎及移植物抗宿主病中之胃腸不良效應。

在一態樣中, 因此, 本發明提供治療哺乳動物(例如人類)之胃腸發炎疾病之方法, 該方法包含向哺乳動物投與本發明化合物或包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物之醫藥組合物。

本發明進一步提供治療哺乳動物之潰瘍性結腸炎之方法, 該方法包含向哺乳動物投與本發明化合物或包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物之醫藥組合物。

當用於治療潰瘍性結腸炎時, 本發明之化合物通常將以單一日劑量

或每天多個劑量來經口投與，但可使用其他投與形式。每一劑量所投與活性劑之量或每天投與之總量通常將由醫師根據包括以下之相關情況來確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物及其相對活性、個別患者之年齡、重量及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

預計對於平均70 kg的人類而言適於治療潰瘍性結腸炎及其他胃腸發炎病症之劑量在約1mg/天至約400 mg/天活性劑之範圍內，包括約5mg/天至約300 mg/天及約20mg/天至約70 mg/天之活性劑。

組合療法

本發明之化合物亦可與一或多種藉由相同機制或藉由不同機制起作用之藥劑組合使用以實現胃腸發炎病症之治療。可用於組合療法之藥劑類別包括(但不限於)胺基柳基酯、類固醇、全身免疫抑制劑、抗TNF α 抗體、抗VLA-4抗體、抗整聯蛋白 $\alpha_4\beta_7$ 抗體、抗細菌劑及抗腹瀉藥物。

可與本發明JAK抑制劑化合物組合使用之胺基柳基酯包括(但不限於)美沙拉明(mesalamine)、奧沙拉嗪(osalazine)及磺胺塞拉金(sulfasalazine)。類固醇之實例包括(但不限於)普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、氫化可體松(hydrocortisone)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)及氟替卡松(fluticasone)。可用於治療發炎病症之全身免疫抑制劑包括(但不限於)環孢素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巯嘌呤及他克莫司(tacrolimus)。此外，在組合療法中可使用抗TNF α 抗體，其包括(但不限於)英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及賽妥珠單抗(certolizumab)。藉由其他機制起作用之其他化合物包括抗VLA-4抗體(例如那他珠單抗(natalizumab))、抗整聯蛋白 $\alpha_4\beta_7$ 抗體(例如維多珠單抗)、抗

細菌劑(例如利福昔明(rifaximin))及抗腹瀉藥物(例如洛哌丁胺(loperamide))。(Mozaffari等人Expert Opin. Biol. Ther.**2014**, 14, 583-600; Danese, Gut, **2012**, 61, 918-932; Lam等人, Immunotherapy,**2014**, 6, 963-971)。

在另一態樣中，因此，本發明提供用於治療胃腸發炎病症之治療組合，該組合包含本發明之化合物及一或多種可用於治療胃腸發炎病症之其他治療劑。例如，本發明提供包含本發明之化合物及一或多種選自以下之藥劑之組合：胺基柳基酯、類固醇、全身免疫抑制劑、抗TNF α 抗體、抗VLA-4抗體、抗整聯蛋白 $\alpha_4\beta_7$ 抗體、抗細菌劑及抗腹瀉藥物。在包括第二藥劑時，其以治療有效量存在，即以在與本發明化合物共投與時產生治療有益效應的量存在。

因此，本發明亦提供包含本發明化合物及一或多種其他可用於治療胃腸發炎病症之治療劑之醫藥組合物。

此外，在一種方法態樣中，本發明提供一種治療胃腸發炎病症之方法，該方法包含向哺乳動物投與本發明之化合物及一或多種可用於治療胃腸發炎病症之其他治療劑。

在組合療法中使用時，該等藥劑可調配成如上文所揭示之單一醫藥組合物，或該等藥劑可以分開組合物提供，藉由相同或不同的投與途徑同時或在分開時間投與。在分開投與時，投與該等藥劑在時間上足夠接近以提供期望之治療效應。該等組合物可分開包裝或可一起包裝在套組中。套組中之兩種或更多種治療劑可藉由相同投與途徑或藉由不同投與途徑投與。

發炎皮膚病

例如，異位性皮膚炎與依賴JAK-STAT路徑之促炎性細胞介素(特別是IL-4、IL-5、IL-10、IL-13及IFN γ)之升高相關。由於本發明之化合物對所有四種JAK酶展現有效抑制作用，故預計其可有效抑制異位性皮膚炎及其他發炎皮膚病之促炎性細胞介素特徵。特別地，在分析4、2及5中分別闡述之細胞分析中，實例2中所揭示之化合物1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈對於IL-4、IL-13及IFN γ 之抑制展現50 nM或更小之IC₅₀值。該化合物在小鼠之TPA誘導之刺激性接觸性皮膚炎模型中亦展現劑量依賴性及濃度依賴性效應。此外，實例2之化合物之模型乳霜及軟膏劑調配物已證實持續真皮含量在小鼠中至少2天且在小型豬中至少7天無可檢測之血漿暴露。

預計在不存在顯著全身含量下持續性真皮含量之JAK抑制劑將在皮膚中引起有效局部抗發炎及抗搔癢活性而無全身驅動之不良效應。預計該等化合物有益於多種真皮發炎或搔癢病況，該等病況包括(但不限於)異位性皮膚炎、斑禿、白斑病、皮膚T細胞淋巴瘤、結節性癢疹、扁平苔蘚、原發性局灶性皮膚類澱粉變性、大疱性類天皰瘡、移植物抗宿主病之皮膚表現、類天皰瘡、盤狀狼瘡、環狀肉芽腫、慢性單純性苔蘚、外陰/陰囊/肛周搔癢症、硬化性苔蘚、皰疹後神經痛癢、扁平毛髮苔蘚及禿髮性毛囊炎。特定而言，異位性皮膚炎(Bao等人，JAK-STAT, **2013**, 2, e24137)、斑禿(Xing等人，Nat Med. **2014**, 20, 1043-1049)、白斑病(Craiglow 等人 JAMA Dermatol. **2015**, 151, 1110-1112)、皮膚T細胞淋巴瘤(Netchiporouk 等人，Cell Cycle.**2014**；13, 3331-3335)、結節性癢疹(Sonkoly等人，J Allergy Clin Immunol. **2006**, 117, 411-417)、扁平苔蘚

(Welz-Kubiak等人，J Immunol Res.**2015**, ID:854747)、原發性局灶性皮膚類澱粉變性(Tanaka等人，Br J Dermatol. **2009**, 161, 1217-1224)、大皰性類天皰瘡(Feliciani等人，Int J Immunopathol Pharmacol. **1999**, 12, 55-61)及移植物抗宿主病之真皮表現(Okiyama等人，J Invest Dermatol. **2014**, 134, 992-1000)之特徵在於經由JAK活化發信號之某些細胞介素之升高。因此，本發明之化合物可能夠緩和由該等細胞介素驅動之相關性真皮發炎或搔癢症。特定而言，預計本發明之化合物可用於治療異位性皮膚炎及其他發炎皮膚病。

在一態樣中，因此，本發明提供治療哺乳動物(例如人類)之發炎皮膚病之方法，該方法包含向哺乳動物之皮膚施加包含本發明之化合物及醫藥載劑之醫藥組合物。在一態樣中，發炎皮膚病係異位性皮膚炎。

本發明之化合物亦可與革蘭氏(gram)陽性抗生素(例如莫匹羅星(mupirocin)及梭鏈孢酸)組合使用來治療發炎皮膚病。在一態樣中，因此，本發明提供治療哺乳動物之發炎皮膚病之方法，該方法包含向哺乳動物之皮膚施加本發明之化合物及革蘭氏陽性抗生素。在另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物、革蘭氏陽性抗生素及醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。

已證實本發明之化合物為JAK1、JAK2、JAK3及TYK2酶之有效抑制劑(在酶結合分析中)且具有有效功能活性而無細胞毒性(在細胞分析中)，如下列實例中所闡述。

實例

提供下列合成及生物實例來闡釋本發明，且其並非視為以任一方式限制本發明之範圍。在下文實例中，除非另有指示，否則下列縮寫具有下

列含義。下文未定義之縮寫具有其通常被接受之含義。

ACN = 乙腈

CPME = 環戊基甲基醚

d = 天

DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞砜

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

h = 小時

HATU = 六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脒鎧

IPA = 異丙醇

MeOH = 甲醇

min = 分鐘

NMP = N-甲基吡咯啉酮

RT = 室溫

TEA = 三乙胺

THF = 四氫呋喃

TFA = 三氟乙酸

Xantphos = 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕嚕

Xphos = 二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

XphosPd G2 = 氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-二異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)

試劑及溶劑係購自商業供應商(Aldrich, Fluka, Sigma等)，且不經進一步純化即使用。藉由薄層層析(TLC)、分析型高效液相層析(anal. HPLC)及質譜監測反應混合物之進展。如在每一反應中具體闡述來處理反應混合物；通常藉由萃取及其他純化方法(例如，溫度-及溶劑-依賴性結晶及沈澱)來純化反應混合物。另外，藉由管柱層析或藉由製備型HPLC、通常使用C18或BDS管柱填充物及習用溶析劑來純化反應混合物。下文闡述典型製備型HPLC條件。

按照常規藉由質譜及 ^1H -NMR光譜來實施反應產物之表徵。對於NMR分析而言，將試樣溶解於氘化溶劑(例如 CD_3OD 、 CDCl_3 或 d_6 -DMSO)中並利用Varian Gemini 2000儀器(400 MHz)在標準觀察條件下獲取 ^1H -NMR光譜。藉由電噴霧離子化方法(ESMS)利用耦合至自動純化系統之Applied Biosystems (Foster City, CA)型號API 150 EX儀器或Waters (Milford, MA) 3100來實施化合物之質譜鑑別。

除非另有指示，否則使用下列條件進行製備型HPLC純化。

管柱： C18, 5 μm 21.2 $\times$ 150 mm或C18, 5 μm 21 $\times$ 250 mm或C14, 5 μm 21 $\times$ 150 mm

管柱溫度： 室溫

流速： 20.0 mL/min

移動相： A=水+ 0.05 % TFA

B = ACN + 0.05 % TFA，

注入體積： (100-1500 μL)

檢測器波長： 214 nm

將粗製化合物以約50 mg/mL溶解於1:1水:乙酸中。使用2.1 $\times$ 50 mm

C18管柱實施4分鐘的分析型規模測試運行，隨後使用100 μ L注入液利用基於分析規模測試運行之B%滯留之梯度實施15或20分鐘的製備型規模運行。確切梯度具有試樣依賴性。利用21 $\times$ 250 mm C18管柱及/或21 $\times$ 150 mm C14管柱檢查具有接近溶析(close running)雜質之試樣用於最佳分離。藉由質譜分析鑑別含有期望產物之流份。

分析型HPLC條件

方法A

管柱： LUNA C18 (2), 150 $\times$ 4.60 mm, 3 μ m

管柱溫度： 37°C

流速： 1.0 mL/min

注入體積： 5 μ L

試樣製備： 溶解於1:1 ACN:水中

移動相： A = 水:ACN:TFA (98:2:0.05)

B = 水:ACN:TFA (2:98:0.05)

檢測器波長： 250 nm

梯度： 32 min總(時間(min)/ % B)： 0/2, 10/20, 24/90, 29/90, 30/2, 32/2

方法B

管柱： LUNA C18 (2), 150 $\times$ 4.60 mm, 3 μ m

管柱溫度： 37°C

流速： 1.0 mL/min

注入體積： 10 μ L

試樣製備： 溶解於1:1 ACN:水中

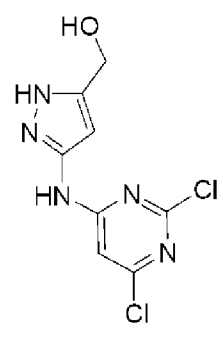
移動相： A =水:ACN:TFA (98:2:0.05)

B =水:ACN:TFA (10:90:0.05)

檢測器波長： 254 nm

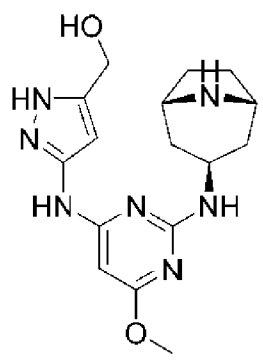
梯度： 35 min總(時間(min)/ % B): 0/2, 20/25, 23/90, 26/90, 27/2, 35/2

製備1：(3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇



向2,4,6-三氯嘧啶(8.0 g, 43.7 mmol)及(3-胺基-1H-吡唑-5-基)甲醇(7.4 g, 65.4 mmol)於EtOH (80 mL)中之混合物中添加DIPEA (11.3 g, 87.2 mmol)。將反應混合物在20℃下攪拌12 h並過濾，以得到白色固體狀標題中間體(6.5 g, 57% 產率)。針對 C₈H₇Cl₂N₅O 計算之 (m/z): [M+H]⁺260.00 實驗值260.0。

製備2：(3-((2-(((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇



(a) (1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)

胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

將(3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(6.0 g, 23.1 mmol)、(1R,3s,5S)-3-胺基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(6.3 g, 27.7 mmol)及DIPEA (6.0 g, 46.2 mmol)於DMSO (60 mL)中之混合物在100℃下攪拌12 h。將反應混合物與實驗性規模運行之產物合併並將其倒入水(800 mL)中。過濾沈澱並在真空中乾燥。使殘餘物自EtOAc (500 mL)及石油醚(500 mL)重結晶，以得到灰色固體狀標題中間體(5.6 g, 50%產率)。藉由NMR證實結構。

(b) (1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

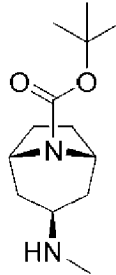
在20℃下向甲醇鈉(2.4 g, 44.5 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加先前步驟之產物(2.0 g, 4.45 mmol)。將反應混合物在密封管中在100℃下攪拌8 h。將反應混合物與實驗性規模運行之產物合併，將其倒入水(30 mL)中，並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水(2 × 30 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Daiso 250 × 50 mm 10 μm, 80 mL/min, 30-55 % ACN + 0.1 % TFA/ACN)純化殘餘物，以得到白色固體狀標題中間體(0.7 g, 32%產率)。針對C₂₁H₃₁N₇O₄計算之(m/z): [M+H]⁺446.24 實驗值446.2。

(c) (3-((2-(((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇

將先前步驟之產物(0.7 g, 1.57 mmol)於4 M HCl於EtOAc (20 mL)中之溶液在20℃下攪拌2 h，並在真空中濃縮以得到白色固體狀標題化合物之HCl鹽(0.6 g, 99%產率)。針對C₁₆H₂₃N₇O₂計算之(m/z): [M+H]⁺ 346.19

實驗值346.2。

製備3：(1R,3s,5S)-3-(甲基氨基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯



(a) (1R,3s,5S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

將(1R,3s,5S)-3-胺基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(5.21 g, 23.00 mmol)、DMF (115 ml)及三乙胺(6.41 mL, 46.0 mmol)之溶液在RT下攪拌15 min。逐滴添加氯甲酸苄基酯(3.56 mL, 25.3 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌3 h，用水淬滅，並用EtOAc (4 × 20 mL)萃取。用鹽水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機流份，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，以得到黃色油狀物，藉由管柱層析(120 g管柱；於己烷中之0-70% EtOAc)對其進行純化，以得到黏稠、澄清油狀標題中間體(3.79 g, 36%產率；79%純度)。針對C₂₀H₂₈N₂O₄計算之(m/z): [M+H]⁺361.20 實驗值361.2。

(b) (1R,3s,5S)-3-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

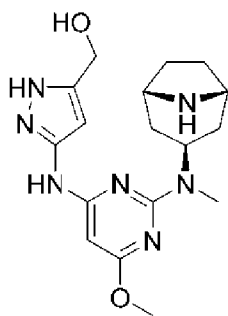
使先前步驟之產物(2.99 g, 8.29 mmol)於DMF (41.5 mL)中之溶液冷卻至0℃，且一次性添加於礦物油中之60%氫化鈉分散液(0.398 g, 16.58 mmol)。將所得懸浮液在0℃下攪拌15 min，且然後逐滴添加碘甲烷(1.03 mL, 16.58 mmol)，並將所得渾濁、淺黃色混合物在0℃下攪拌15 min，

使其升溫至RT並攪拌2 h。用水淬滅反應混合物並用EtOAc (4 × 20 mL) 萃取。用鹽水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機流份，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，以得到澄清、淺黃色油狀物，藉由管柱層析(80 g管柱；於己烷中之0-70% EtOAc)對其進行純化，以得到澄清、無色黏稠油狀標題中間體(2.07 g, 65%產率；97 %純度)。針對C₂₁H₃₀N₂O₄計算之(m/z): [M+H]⁺ 375.22 實驗值375.5。

(c) (1R,3s,5S)-3-(甲基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

向100 mL燒瓶中添加碳載10 wt%鈀(0.577 g, 0.542 mmol)。將該物質暴露於氮且然後藉由吸量管緩慢添加先前步驟之產物(1.015 g, 2.71 mmol)於MeOH (54.2 mL)中之溶液。附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫回填三次，之後使氣氛對H₂氣體完全開放。將反應混合物在RT下攪拌16 h，藉助矽藻土墊®過濾，並濃縮，以得到澄清油狀物，藉由管柱層析(40 g管柱；於DCM中之0-100% MeOH)對其進行純化，以得到澄清油狀產物。用10:1 MeOH:TEA沖洗管柱。濃縮濾液，得到具有白色固體之黏稠、澄清油狀物，將該油狀物溶解於EtOAc中，過濾，將其與澄清油狀產物合併並濃縮以得到標題中間體(0.559 g, 86%產率)，針對C₁₃H₂₄N₂O₂計算之(m/z): [M+H]⁺241.18 實驗值241.3。

製備4：(3-((2-(((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇



(a) (1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯

將(3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(200 mg, 0.77 mmol)、(1R,3s,5S)-3-(甲基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(194 mg, 0.81 mmol)及TEA (0.29 mL, 1.92 mmol)之溶液在60°C下在DMSO (5 mL)中攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由反相層析純化粗製殘餘物，以得到標題中間體(143 mg, 0.31 mmol, 40%產率)，其直接用於下一步驟中。

(b) (3-((2-(((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)(甲基)胺基)-6-氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇

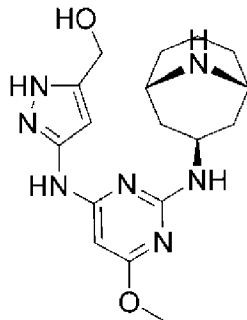
向溶解於ACN (3.0 mL)中之先前步驟之產物(143 mg, 0.31 mmol)中添加於二噁烷中之4 N HCl (1.156 mL 4.62 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌30 min。在真空中濃縮反應混合物以得到標題中間體之HCl鹽，其未經純化即用於下一步驟中。

(c) (3-((2-(((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇

向先前步驟之產物(112 mg, 0.280 mmol)於MeOH(5 mL)中之攪拌溶液中添加於MeOH中之50%甲醇鈉(0.960 mL, 8.39 mmol)。將反應混合物

在密封小瓶中在80°C下加熱過夜。在真空中濃縮反應混合物並經由反相層析純化粗製殘餘物，以得到標題產物(27 mg, 0.057 mmol, 20%產率)。

製備5：(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇



(a) (1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯

在氮下向(3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(3.7 g, 14.2 mmol)及(1R,3s,5S)-3-胺基-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(4.1 g, 17.0 mmol)於DMSO (37 mL)中之混合物中添加DIPEA (3.7 g, 28.4 mmol)。將反應物在120°C下攪拌12 h，倒入水(80 mL)中，用EtOAc (3 × 100 mL萃取，乾燥，並濃縮以得到粗產物，用EtOAc (20 mL)對其進行洗滌，以得到白色固體狀標題中間體(3.8 g, 56%產率)。

(b) (1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯

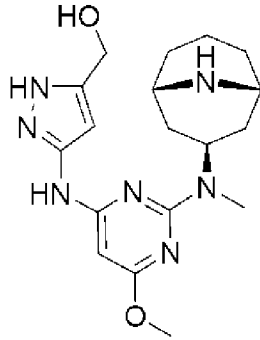
平行實施四個反應。在密封管中將先前步驟之產物(0.95 g, 2.0 mmol)於存於MeOH (10 mL)中之甲醇鈉中之混合物在120°C下攪拌3 h。將反應混合物添加至水(50 mL)中並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Luna C18 250 × 50 mm 10 μm, ACN + 0.1 % TFA/ACN)純化殘

餘物以獲得褐色固體狀標題中間體(1.2 g 合併之產物, 28%產率)。針對 $C_{22}H_{33}N_7O_4$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 460.26 實驗值460.3。

(c) (3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇

向先前步驟之產物(1.2 g, 2.5 mmol)中添加4 M HCl於EtOAc (50 mL)。將反應物在25℃下攪拌2 h。將殘餘物與製備之產物以1.5 mmol規模合併並濃縮以得到淺黃色固體狀標題中間體(2.0 g, 100%產率)。針對 $C_{17}H_{25}N_7O_2$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 360.43 實驗值360.4。

製備6：(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇



(a) (1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯

在氮下向(3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(6.5 g, 24.9 mmol)、(1R,3s,5S)-3-(甲基胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(6.9 g, 27.4 mmol)於DMSO (80 mL)中之混合物中添加DIPEA (6.4 g, 49.8 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌8 h，倒入水(80 mL)中，用EtOAc (500 mL)萃取，乾燥，並濃縮以得到粗產物。將粗產物與相同規模之單獨製備之產物合併並藉由製備型HPLC (Daiso 150 × 25 mm 5 μm, 80 mL/min, 35-60 % ACN + 0.1 % TFA/ACN)純化，以得到淺黃

色固體狀標題中間體(16.0 g, 64%產率)。針對 $C_{22}H_{32}ClN_7O_3$ 計算之(m/z): $[M+H]^+478.23$ 實驗值478.2。

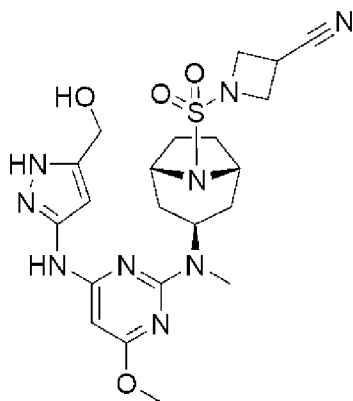
(b) (1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯

向先前步驟之產物(2.0 g, 4.19 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物中添加甲醇鈉(2.2 g, 41.9 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌6 h，在密封管中保持12 h，倒入水(100 mL)中，用EtOAc (800 mL)稀釋，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，並濃縮以得到粗產物。將粗產物與2mmol規模的單獨製備之產物合併並藉由製備型HPLC (Synergi Max-RP, 250 × 50 mm 10 μm, 80 mL/min, 25-50 % ACN + 0.1 % TFA/ACN)純化以得到白色固體狀標題中間體(2.1 g, 71%產率)。

(c) (3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇

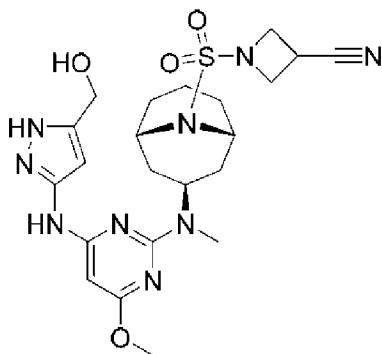
向先前步驟之產物(2.1 g, 4.43 mmol)於EtOAc (20 mL)中之混合物中添加4 M HCl於EtOAc (20 mL)，並將反應物在20°C下攪拌3 h並濃縮，以得到白色固體狀產物之HCl鹽(2.0 g, 100%產率)。針對 $C_{18}H_{27}N_7O_2$ 計算之(m/z): $[M+H]^+374.22$ 實驗值374.1。

實例1：1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈



向(3-((2-((1R,3s,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(15 mg, 0.042 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液中相繼添加DIPEA (0.022 ml, 0.125 mmol)及3-氰基-1-氮雜環丁烷磺醯氯(7.54 mg, 0.042 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。在真空中去除溶劑並藉由反相HPLC純化粗製殘餘物以得到標題化合物之TFA鹽(3.2 mg)。針對C₂₁H₂₉N₉O₄S計算之(m/z): [M+H]⁺ 504.21 實驗值504.1。

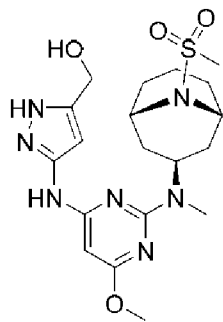
實例2：1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈



在0℃下向(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇HCl (150 mg, 0.402 mmol)及DIPEA (0.351 mL, 2.008 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加3-氰基-1-氮雜環丁烷磺醯氯(72.5 mg, 0.402 mmol)並將反應混合物在0℃

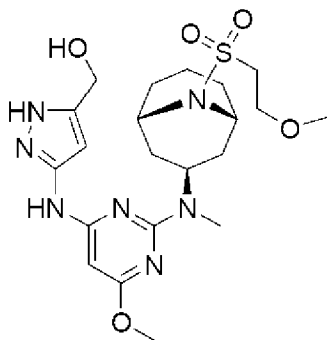
下攪拌10 min且然後在RT下攪拌15 h。在真空中濃縮反應混合物，得到紅色液體，藉由製備型HPLC對其進行純化，得到白色固體狀標題化合物之TFA鹽(72.4 mg, 0.115 mmol, 28.5%產率)。針對 $C_{22}H_{31}N_9O_4S$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 518.22 實驗值518。

實例3：(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(甲基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇



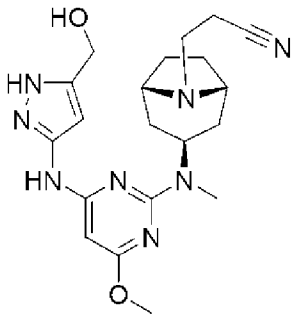
使(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇HCl (250 mg, 0.669 mmol)於DMF (7.0 mL)中之溶液冷卻至0℃，且一次性添加DIPEA (0.35 mL, 2.008 mmol)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(0.053 mL, 77 mg, 0.676 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，將其溶解於1:1乙酸:水(6 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC純化以得到白色粉末狀標題化合物之TFA鹽(94 mg, 31%產率)。針對 $C_{19}H_{29}N_7O_4S$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 452.15 實驗值452.2。

實例4：(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇



使(3-((2-(((1R,3S,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇HCl (250 mg, 0.703 mmol)於DMF (7.0 mL)中之溶液冷卻至0℃並一次性添加DIPEA (0.35 mL, 2.008 mmol)，隨後逐滴添加2-甲氧基-乙烷磺醯氯(111 mg, 0.676 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，將其溶解於1:1乙酸:水(6 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC純化以得到白色固體狀標題化合物之TFA鹽(41 mg, 12%產率)。針對C₂₁H₃₃N₇O₅S計算之(m/z): [M+H]⁺496.23 實驗值496.2。

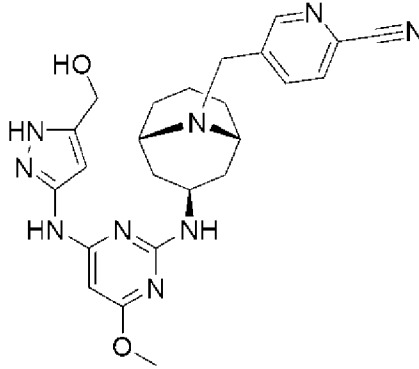
實例5：3-((1R,3S,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-丙腈



向(3-((2-(((1R,3S,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(15 mg, 0.042 mmol)於MeOH (4.0 mL)中之溶液中相繼添加DIPEA (0.022 mL, 0.125 mmol)及丙烯腈(2.70 μL, 0.042 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜，在真空中濃縮並藉由

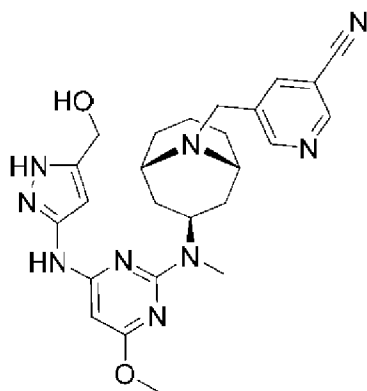
反相HPLC純化以得到標題化合物之TFA鹽(4.3 mg)。針對 $C_{20}H_{28}N_8O_2$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 413.23 實驗值413.2。

實例6：5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈



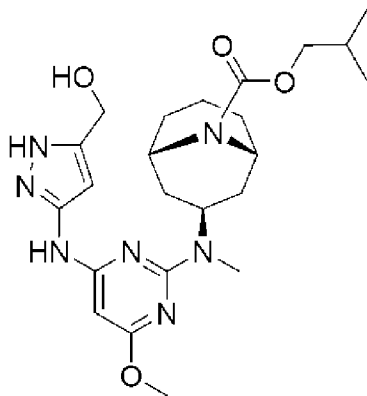
將二異丙胺(0.032 mL, 0.225 mmol) (0.256 mL)添加至(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(29.8 mg, 0.075 mmol)於DMF中之0.15 M溶液中並使溶液渦旋以溶解所有材料。向溶液中添加4-(氯甲基)-吡啶甲腈) (0.5 mL, 34 mg, 0.113 mmol)於DMF中之0.23 M溶液並將反應混合物在RT下攪拌過夜。添加聚苯乙烯-苯硫酚樹脂(0.115 g, 0.150 mmol)，將反應混合物在RT下攪拌4 h並過濾。用DMF (0.5 mL)洗滌反應器皿併合併洗滌液，藉由旋轉蒸發濃縮，將其溶解於1:1乙酸:水中，過濾，並藉由反相HPLC純化以得到標題化合物之TFA鹽(6.4 mg)。針對 $C_{24}H_{29}N_9O_2$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 476.24 實驗值476.1。

實例7：5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)菸鹼甲腈



將(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇HCl (20 mg, 0.054 mmol)、5-(溴甲基)菸鹼甲腈(10.55 mg, 0.054 mmol)及碳酸鉀(22.20 mg, 0.161 mmol)之溶液在DMF (6.0 mL)中在60℃下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並藉由反相HPLC純化以得到標題中間體之TFA鹽(3.7 mg)。針對C₂₅H₃₁N₉O₂計算之(m/z): [M+H]⁺ 490.26 實驗值490.2。

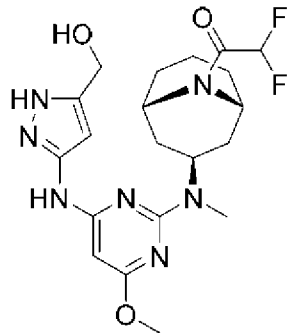
實例8：(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸異丁基酯



在0℃下向(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇、HCl (25 mg, 0.061 mmol)及DIPEA (42.6 μL, 0.244 mmol)於DMF (305 μL)中之溶液中逐滴添加於DMF (305 μL)中之氯甲酸異丁基酯(10 mg, 0.073 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌5 min且然後使溫度達到RT。24 h後，濃縮反應混合物，將

其溶解於1:1 ACN:水中並藉由反相HPLC純化以得到標題化合物之TFA鹽 (6.4 mg)。針對 $C_{23}H_{35}N_7O_4$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 474.28 實驗值474.2。

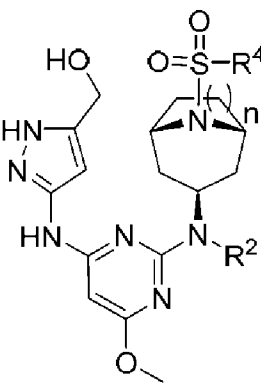
實例9：2,2-二氟-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮



將HATU (0.029 g, 0.077 mmol)添加至2,2-二氟乙酸(6.72 mg, 0.070 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中並將反應混合物在RT下攪拌5 min以製備0.14 M經活化酸之溶液。將0.14 M經活化酸之溶液(0.5 mL, 0.070 mmol)添加至(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇HCl (29 mg, 0.070 mmol)及DIPEA (0.049 mL, 0.280 mmol)於DMF中之溶液中並將反應混合物在RT下攪拌30 min，在真空中濃縮並將所得殘餘物溶解於1:1乙酸:水中並藉由反相HPLC純化以得到標題化合物之TFA鹽(3.9 mg)。針對 $C_{20}H_{27}N_7O_3$ 計算之(m/z): $[M+H]^+$ 452.21 實驗值452.1。

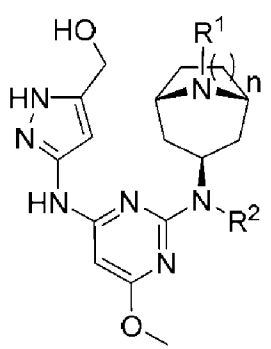
使用類似合成方法，製備表1-3之化合物。

表1



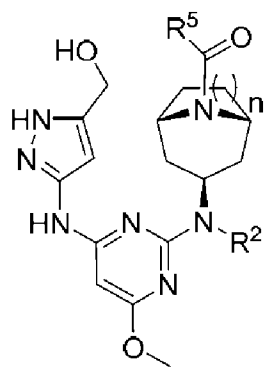
實例編號	n	R ²	R ⁴	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
1-1	1	H	氮雜環丁-1-基	C ₁₉ H ₂₈ N ₈ O ₄ S	465.20	465
1-2	1	H		C ₂₀ H ₂₇ N ₉ O ₄ S	490.19	490
1-3	1	H	吡啶-3-基	C ₂₁ H ₂₆ N ₈ O ₄ S	487.18	487.2
1-4	1	H	苯基	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	486.18	486.3
1-5	2	H	氮雜環丁-1-基	C ₂₀ H ₃₀ N ₈ O ₄ S	479.21	479.1
1-6	2	H		C ₂₁ H ₂₉ N ₉ O ₄ S	504.21	504.1
1-7	2	H	5-氟吡啶-3-基	C ₂₂ H ₂₇ FN ₈ O ₄ S	519.19	519.1
1-8	2	H	苯基	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	500.20	500.1
1-9	2	H	-C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	452.20	452.1
1-10	2	H	-CH ₂ -環丙基	C ₂₁ H ₃₁ N ₇ O ₄ S	478.22	478.1
1-11	2	H	吡啶-3-基	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₄ S	501.20	501.1
1-12	2	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₁ H ₃₀ N ₈ O ₄ S	491.21	491
1-13	2	-CH ₃	吡咯啶-1-基	C ₂₂ H ₃₄ N ₈ O ₄ S	507.24	507.2
1-14	2	-CH ₃	環丙基	C ₂₁ H ₃₁ N ₇ O ₄ S	478.22	478.1
1-15	2	-CH ₃	吡啶-3-基	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O ₄ S	515.21	515.1
1-16	2	-CH ₃	苯基	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₄ S	514.22	514.1
1-17	2	-CH ₃	氮雜環丁-1-基	C ₂₁ H ₃₂ N ₈ O ₄ S	493.23	493.2
1-18	2	-CH ₃	-CH ₂ -環丙基	C ₂₂ H ₃₃ N ₇ O ₄ S	492.23	492.2
1-19	2	-CH ₃	5-氟吡啶-3-基	C ₂₃ H ₂₉ FN ₈ O ₄ S	533.20	533.1

表2



實例編號	n	R ²	R ¹	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
2-1	1	H	-CH ₂ -吡啶-4-基	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₂	437.23	437
2-2	2	H	-CH ₂ -吡啶-4-基	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O ₂	451.25	451.2
2-3	2	H		C ₂₄ H ₂₉ N ₉ O ₂	476.24	476.2
2-4	2	H	-CH ₂ -吡啶-3-基	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O ₂	451.25	451.2
2-5	2	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₁ H ₃₀ N ₈ O ₂	427.25	427
2-6	2	-CH ₃		C ₂₃ H ₃₂ N ₈ O ₂	453.27	453
2-7	2	-CH ₃	-CH ₂ -吡啶-4-基	C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O ₂	465.27	465.1
2-8	2	-CH ₃		C ₂₅ H ₃₁ N ₉ O ₂	490.26	490.2

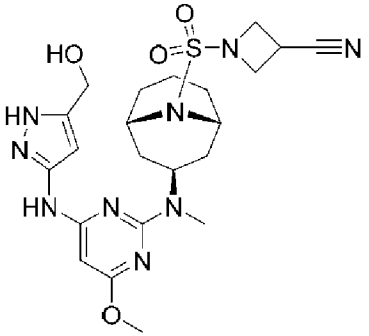
表3



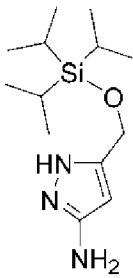
實例編號	n	R ²	R ⁵	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
------	---	----------------	----------------	---	---------------------------	---------------------------

3-1	2	H	-CHF ₂	C ₁₉ H ₂₅ F ₂ N ₇ O ₃	438.20	438.1
3-2	2	-CH ₃	-O-異丁基	C ₂₃ H ₃₅ N ₇ O ₄	474.28	474.2
3-3	2	-CH ₃	-OCH ₃	C ₂₀ H ₂₉ N ₇ O ₄	432.23	432.2
3-4	2	-CH ₃	嗎啉-1-基	C ₂₃ H ₃₄ N ₈ O ₄	487.27	487.2
3-5	2	-CH ₃	-CH ₂ -環丙基	C ₂₃ H ₃₃ N ₇ O ₃	456.26	456.2
3-6	2	-CH ₃	-CH ₃	C ₂₀ H ₂₉ N ₇ O ₃	416.23	416.1
3-7	2	-CH ₃	環戊基	C ₂₄ H ₃₅ N ₇ O ₃	470.28	470.2
3-8	2	-CH ₃	環丁基	C ₂₃ H ₃₃ N ₇ O ₃	456.26	456.2

實例10：1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈



(a) 5-(((三異丙基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑-3-胺(3')

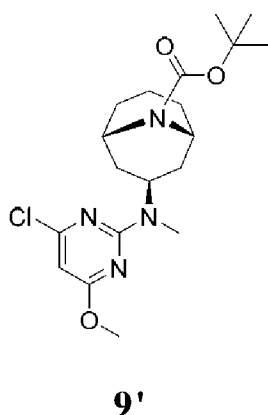


3'

向 100 mL 燒瓶中添加 (3-胺基-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (5.8 g, 51.3 mmol)、1-甲基-2-吡咯啉酮 (58.0 mL) 及咪唑 (4.54 g, 66.7 mmol)，隨後添加三異丙基氯矽烷 (11.95 mL, 56.4 mmol)。將反應混合物在 22℃ 下攪

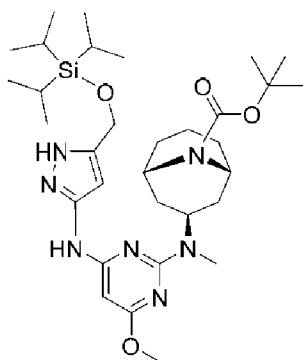
拌過夜且然後添加EtOAc (145 mL)及水(145 mL)。分離各層並用水(145 mL)及鹽水(15 %, 100 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發，以得到標題中間體(13.33 g, 49.5 mmol, 96%產率) HPLC方法A 滯留時間19.00 min。

(b) (1R,3s,5S)-3-((4-氯-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(9')



向2,4-二氯-6-甲氧基嘧啶(20 g, 112 mmol)及(1R,3s,5S)-3-(甲基胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(36.9 g, 145 mmol)於THF (300 mL)中之混合物中添加DIPEA (39.0 mL, 223 mmol)並將反應混合物在20-25℃下攪拌過夜。添加額外(1R,3s,5S)-3-(甲基胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(4.26 g, 16.76 mmol)並使反應混合物升溫至55℃，攪拌2.5 h，冷卻至RT並攪拌2 d。經30 min添加庚烷(400 mL)並過濾反應混合物。將液相與IPA (300 mL，然後200 mL)共沸至約200-300 mL，在5℃下攪拌過夜，並過濾，以得到標題中間體(29.2 g, 71.4 mmol, 63.9%產率)。HPLC方法A 滯留時間28.27 min。

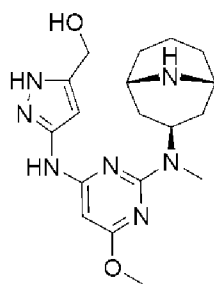
(c) (1R,3s,5S)-3-((4-甲氧基-6-(((5-(((三異丙基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁基酯(7')



7'

向250 mL燒瓶中添加先前步驟之產物(9') (8 g, 20.16 mmol)、步驟(a)之產物(3') (6.79 g, 25.2 mmol)、Cs₂CO₃ (13.13 g, 40.3 mmol)、Xphos Pd G2 (0.793 g, 1.008 mmol)及XPhos (0.480 g, 1.008 mmol)，將反應混合物脫氣三次並添加1,4-二噁烷(80 mL)及水(8.00 mL)以得到懸浮液。在真空及氮下將反應混合物脫氣三次並將其加熱至100℃，回流過夜，並冷卻至35℃。添加SiliaMetS®硫醇官能化之二氧化矽(4 g)並使反應混合物升溫至65℃，攪拌2 h，冷卻至50℃並藉助藻土墊® (5 g)過濾。添加水(200 mL)及乙酸異丙酯(200 mL)，分離各層，並用20 % NaHSO₃洗滌有機層。分離各層，並用鹽水洗滌有機層。再次分離各層，並使用EtOAc (300 mL)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並蒸發以得到粗產物(約20 g)。添加甲醇(50 mL)並在RT下攪拌反應混合物，過濾並用甲醇(10 mL)洗滌以去除固體，以得到甲醇溶液形式之標題化合物，其直接用於下一步驟中。HPLC方法A：滯留時間16.05 min。

(d) (3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇(1)

**1**

向250 mL燒瓶中添加於甲醇(50 mL)中之先前步驟粗產物(**7'**) (12.68 g, 20.136 mmol)及於CPME中之3 M HCl (67.1 mL, 201 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌2 h，並過濾，以得到粗製標題化合物之3 HCl鹽(4.8 g, 9.94 mmol, 49.4%產率)。

向燒瓶中添加上述粗製3 HCl鹽(2 g, 4.14 mmol)，隨後添加水(30 mL)及SiliaMetS硫醇官能化之二氧化矽40 % w/w (0.8 g, 4.14 mmol)，並使反應混合物升溫至65°C，攪拌16 h，藉助藻土墊過濾並用水(1.5 mL)洗滌。添加丙酮(120 mL)並將反應混合物在RT下攪拌過夜，過濾，用丙酮(10 mL)洗滌並在真空中在50°C下乾燥以提供經純化之標題化合物之3 HCl鹽(1.05 g, 2.175 mmol, 52.5%產率)。HPLC方法A：滯留時間10.09 min。

(e) 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈

向小瓶中添加先前步驟之產物(**1**) (0.83 g, 1.719 mmol)及NMP (8.3 mL)，隨後添加TEA (1.44 mL, 10.31 mmol)。將反應混合物攪拌5-10 min。在22°C下添加3-氰基氮雜環丁烷-1-磺醯氯(0.466 g, 2.58 mmol)。2 h後，經30 min添加水(25 mL)並將反應混合物攪拌22 h。過濾反應混合物

並用水(2 mL)洗滌，以得到白色固體狀標題產物(0.9 g, 1.704 mmol, 99%產率)。HPLC方法A：滯留時間16.18 min。

實例11：結晶1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈形式I

向100 mL燒瓶中添加1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((3-(羥基甲基)-1H-吡唑-5-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(1 g, 1.932 mmol)及DMF (3.00 mL)，隨後添加丙酮(4 mL)。然後經5 min添加水(6 mL)並將反應混合物攪拌過夜並過濾，並用水及丙酮洗滌固體，並乾燥30 min以得到標題化合物(0.94 g, 1.816 mmol, 94%產率)。HPLC方法A：滯留時間16.30 min。

實例12：結晶1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈形式I

向20 L燒瓶中添加(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(1) (1.20 kg, 2.69 mol)、NMP (4.8 kg)及TEA (1.36 kg, 13.45 mol)並將反應混合物在RT下攪拌2 h。接下來，添加NMP (2.4 kg)並攪拌反應混合物並經約1 h使其冷卻至5-10°C。以三個批次添加3-氰基氮雜環丁烷-1-磺醯氯(0.58 kg, 3.23 mol)，每0.5 h添加，並將反應混合物攪拌2 h並使其升溫至RT。添加甲醇(4.2 kg)，將反應混合物攪拌0.5 h。經3 h添加水(21.6 kg)並將反應混合物攪拌0.5 h並過濾。用甲醇(1.0 kg)沖洗固體，以得到粗製標題化合物(1.33 kg)，將該粗製標題化合物中的1.20 kg溶解於NMP (3.6 kg)中。添加丙酮

(3.8 kg)，過濾溶液並在攪拌下將濾液加熱至45-55℃。經6 h添加水(6.6 kg)並攪拌混合物，使其冷卻至25-30℃並過濾。用4:5.5丙酮:水(1.5 L)沖洗固體並乾燥以得到標題化合物(1.21 kg, 99 %純度, 85%產率) HPLC方法B：滯留時間15.23 min。使用空氣噴射研磨方法將產物微粉化成下列粒徑分佈： $X_{10} = 0.70\ \mu\text{m}$ 、 $X_{50} = 2.17\ \mu\text{m}$ 及 $X_{90} = 6.15\ \mu\text{m}$ ，其中 X_n 定義為小於n%之粒子之百分比。

實例13：結晶1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈形式II

向燒瓶中添加1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(16 g, 30.9 mmol)及DMF (160 mL)，並過濾反應混合物。經30 min向溶液中添加水(480 mL)並使反應混合物升溫至65℃，將其攪拌過夜，使其冷卻至RT，將其攪拌20 h，並過濾。將固體乾燥過夜，以得到標題中間體(11.8 g, 22.80 mmol, 73.8%產率)。HPLC方法A：滯留時間16.19 min。

實例14-16：本發明之固體形式之性質

藉由粉末X射線繞射(PXRD)、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及動態水分吸附(DMS)分析分別實例12及13之1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈之形式I及形式II結晶游離鹼之試樣。

實例14粉末X射線繞射

圖1及5之粉末X射線繞射圖案係利用Bruker D8-Advance X射線繞射儀使用Cu- $K\alpha$ 輻射($\lambda = 1.54051 \text{ \AA}$)利用45 kV之輸出電壓及40 mA之電流獲得。該儀器係以布拉格-布倫塔(Bragg-Brentano)幾何結構操作且入射狹縫、發散狹縫及散射狹縫經設定以最大化試樣處之強度。為進行測量，將少量粉末(5-25 mg)輕輕地按壓至樣品固持器上以形成光滑表面並使其經受X射線曝光。以2 θ -2 θ 模式自2°2 θ 至35°2 θ 以0.02°之步長及0.30°秒/步驟之掃描速度掃描試樣。藉由Bruker DiffracSuite量測軟體控制數據采集並藉由Jade軟體(版本7.5.1)進行分析。利用剛玉標準品在 $\pm 0.02^\circ$ 2 θ 角度內校準儀器。針對結晶型I及結晶型II所觀察之PXRD 2 θ 峰位置及d-間距分別顯示於表4及5中。將表4中所列示之形式I微粉化材料之2 θ 峰位置與藉由相同合成製程製備之未微粉化之試樣之峰位置相比較。在2 θ 峰位置觀察到之最大差異為0.04度。

表4：結晶型I之PXRD數據

2- θ	d($\text{\AA}$)	面積	A%
8.89	9.94	460823	100
10.64	8.31	75783	16.4
10.99	8.05	116893	25.4
12.99	6.81	153914	33.4
13.44	6.59	156394	33.9
14.54	6.09	66952	14.5
14.76	6.00	85164	18.5
15.02	5.89	133090	28.9
15.74	5.63	59537	12.9
16.25	5.45	75492	16.4
16.47	5.38	85726	18.6
20.16	4.40	443759	96.3

20.39	4.35	207159	45.0
20.93	4.24	66277	14.4
21.81	4.07	52296	11.3
22.22	4.00	79031	17.1
23.36	3.81	62926	13.7
23.56	3.77	92923	20.2
24.99	3.56	70165	15.2
25.27	3.52	124788	27.1
26.25	3.39	98075	21.3
26.84	3.32	77303	16.8

表5：結晶型II之PXRD數據

2- θ	d(Å)	面積	A%
8.87	9.96	342177	100
10.64	8.31	61376	17.9
11.01	8.03	86511	25.3
12.88	6.87	105843	30.9
13.47	6.57	107366	31.4
14.51	6.10	45973	13.4
14.72	6.01	45739	13.4
15.04	5.88	77441	22.6
15.58	5.69	32094	9.4
16.51	5.36	48996	14.3
16.88	5.25	18790	5.5
19.02	4.66	23117	6.8
20.00	4.44	190640	55.7
20.42	4.35	63067	18.4
20.73	4.28	56902	16.6
21.67	4.10	26834	7.8
22.30	3.98	47801	14
22.93	3.87	20999	6.1

23.32	3.81	40192	11.7
25.28	3.52	57929	16.9
25.99	3.43	28870	8.4

實例15：熱分析

差示掃描量熱法(DSC)係使用具有Thermal Analyst控制器之TA Instruments Q-100型模組來實施。收集數據並使用TA Instruments Thermal Analysis軟體進行分析。將每一結晶形式之試樣精確地稱重至經覆蓋之鋁盤中。在5分鐘5°C下之等溫平衡時段之後，使用10°C/min之線性加熱斜坡將試樣自0°C加熱至300°C。本發明之形式I及形式II結晶游離鹼之代表性DSC溫度記錄圖分別顯示於圖2及6中。

使用配備有高分辨能力的TA儀器Q-50型模塊執行熱重分析(TGA)測量。使用TA Instruments Thermal Analyst控制器收集數據並使用TA Instruments Universal Analysis軟體進行分析。將經稱重試樣置於鉑盤上並以10°C之加熱速率自環境溫度至300°C進行掃描。在使用期間用氮流吹掃平衡及爐室。本發明之形式I及形式II結晶游離鹼之代表性TGA跡線顯示於圖3及7中。

實例16：動態水分吸附評價

使用VTI大氣微量天平、SGA-100系統(VTI Corp., Hialeah, FL 33016)實施動態水分吸附(DMS)量測。使用經稱重試樣且在開始分析時濕度係最低可能值(接近0% RH)。DMS分析由以下組成：初始120分鐘之乾燥步驟(0% RH)，隨後兩個在5% RH至90% RH之濕度範圍內利用5% RH/步驟之掃描速率之吸附及解吸附循環。在25°C下以等溫方式實施DMS運行。本發明之形式I及形式II結晶游離鹼之代表性DMS跡線分別顯示於圖4及8中。

生物分析

在下列生物分析中之一或多者中表徵本發明之化合物。

分析1：生物化學JAK及脫靶激酶分析

在常用激酶反應緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.5、0.01% Brij-35、10 mM MgCl_2 及1 mM EGTA)中實施一組四種LanthaScreen JAK生物化學分析(JAK1、2、3及Tyk2)。重組的帶GST標籤的JAK酶及帶GFP標籤的STAT1肽受質係自Life Technologies獲得。

將連續稀釋之化合物與四種JAK酶中之每一者及受質在環境溫度下在白色384孔微板(Corning)中預培育1h。隨後添加ATP以具有1% DMSO之10 μL 總體積起始激酶反應。JAK1、2、3及Tyk2之最終酶濃度分別為4.2 nM、0.1 nM、1 nM及0.25 nM；所使用之相應 K_m ATP濃度為25 μM 、3 μM 、1.6 μM 及10 μM ；同時所有四種分析之受質濃度皆為200 nM。在環境溫度下使激酶反應繼續進行1小時，之後添加EDTA (10mM最終濃度)及Tb-抗pSTAT1 (pTyr701)抗體(Life Technologies, 2nM最終濃度)於TR-FRET稀釋緩衝液(Life Technologies)中之10 μL 製劑。將各板在環境溫度下培育1h，之後在EnVision讀取儀(Perkin Elmer)上讀取。記錄發射比信號(520 nm/495 nm)且利用其基於DMSO及背景對照來計算抑制百分比值。

為進行劑量-反應分析，繪製抑制百分比數據對化合物濃度之圖形，且利用Prism軟體(GraphPad軟體)自4-參數穩健擬合模型來測定 IC_{50} 值。結果表示為 pIC_{50} (IC_{50} 之負對數)且隨後使用Cheng-Prusoff等式將其轉化為 pKi (解離常數之負對數， Ki)。

在四種JAK分析中之每一者中具有較高 pKi 值之測試化合物顯示較大

的JAK活性抑制。在此分析中測試之本發明之化合物通常展現介於約7.5與約10.3之間之pKi值。

使用類似方法利用自Life Technologies獲得之重組酶及在AnaSpec合成之生物素化肽受質研發一組脫靶酪胺酸激酶分析(ABL1、Flt3、RET、FGFR2、NTRK1及pDGFR β)。所有分析皆在環境溫度下以100 μ M之最終ATP濃度實施。檢測試劑(包括Eu-抗磷酸酪胺酸(pY20)抗體及SureLight APC-SA)係購自Perkin Elmer。記錄發射比信號(665 nm/615 nm)並利用其進行數據分析，且最終結果表示為pIC₅₀。在此分析中測試之所選化合物通常展現介於約5與約6.5之間之pIC₅₀值。

分析2：細胞JAK功效分析：IL-13之抑制

藉由在HT-29人類結腸直腸腺癌細胞(ATCC)中量測IL-13 (IL-13, R&D Systems)誘導之STAT6磷酸化來評價測試化合物用於抑制JAK依賴性細胞介素介白素-13 (IL-13)之功效。

將抗STAT6抗體(Cell Signaling Technologies)偶聯至AlphaScreen受體珠粒(Perkin Elmer)，同時使用EZ-Link磺基-NHS-生物素(Thermo Scientific)生物素化抗pSTAT6 (pTyr641)抗體(Cell Signaling Technologies)。

使HT-29細胞在37°C下在5% CO₂增濕培育器中在補充有10% FBS (Hyclone)、100 U/mL 青黴素 (penicillin)、100 μ g/mL 鏈黴素 (streptomycin) (Life Technologies) 及 2 mM GlutaMAX (Life Technologies)之McCoy's 5a改良培養基(ATCC)中生長。在分析之第1天，將細胞以7,500個細胞/孔之密度接種於具有25 μ L培養基之白色聚-D-離胺酸塗佈之384孔板(Corning)中，並使其在培育器中黏附過夜。在分析

之第2天，去除培養基並用12 μ L含有劑量反應之測試化合物之分析緩衝液(漢克氏平衡鹽溶液/HBSS、25 mM HEPES及1 mg/ml牛血清白蛋白/BSA)替代。在DMSO中連續稀釋化合物且然後在培養基中再稀釋1000倍以使最終DMSO濃度達到0.1 %。將細胞與測試化合物一起在37°C下培育1 h，且隨後添加12 μ L預溫熱之IL-13 (12 ng/ml於分析緩衝液中)用於刺激。在37°C下培育30 min之後，去除分析緩衝液(含有化合物及IL-13)，且添加10 μ L細胞溶解緩衝液(25 mM HEPES、0.1% SDS、1% NP-40、5 mM MgCl_2 、1.3 mM EDTA、1 mM EGTA，且補充有來自Roche Diagnostics之完全超迷你蛋白酶抑制劑及PhosSTOP)。將各板在環境溫度下振盪30min，之後添加檢測試劑。首先添加生物素-抗pSTAT6及抗STAT6偶聯之受體珠粒之混合物並在環境溫度下培育2h，隨後添加鏈黴抗生物素蛋白偶聯之供體珠粒(Perkin Elmer)。在最短2h之培育之後，在EnVision讀板儀上讀取分析板。記錄AlphaScreen發光信號且使用其基於DMSO及背景對照來計算抑制百分比值。

為進行劑量-反應分析，繪製抑制百分比數據對化合物濃度之圖形，且利用Prism軟體自4-參數穩健擬合模型來測定 IC_{50} 值。結果表示為 IC_{50} 值之負對數(pIC_{50})。

在此分析中具有較高 pIC_{50} 值之測試化合物顯示較大的IL-13誘導之STAT6磷酸化之抑制。在此分析中測試之本發明化合物通常展現介於約6.0與約7.8之間之 pIC_{50} 值。

分析3：JAK細胞毒性分析

在正常生長條件下在BEAS-2B人類肺上皮細胞(ATCC)中實施CellTiter-Glo發光細胞存活率/細胞毒性分析。

使細胞在 37 °C 下在 5% CO₂ 增濕培育器中在補充有 10% FBS (Hyclone)、100 U/mL 青黴素、100 µg/mL 鏈黴素 (Life Technologies) 及 2 mM GlutaMAX (Life Technologies) 之 50% DMEM/50% F-12 培養基 (Life Technologies) 中生長。在分析之第 1 天，將細胞以 500 個細胞/孔之密度接種於具有 25 µL 培養基之白色 384 孔組織培養板 (Corning) 中，並使其在培育器中黏附過夜。在分析之第 2 天，添加 5 µL 含有劑量反應之測試化合物之培養基，並在 37 °C 下培育 48 h。隨後添加 30 µL CellTiter-Glo 檢測溶液 (Promega)，在定軌振盪器上混合 5 min，並將其培育額外 10 min，之後在 EnVision 讀取儀上讀取。記錄發光信號並計算 DMSO 對照百分比之值。

為進行劑量-反應分析，藉由線式連接每一數據點繪製 DMSO 對照百分比數據對化合物濃度之圖形以導出劑量-反應曲線。將每一曲線與 15% 抑制臨限值相交之濃度定義為 CC₁₅。結果表示為 CC₁₅ 值之負對數 (pCC₁₅)。

預計在此分析中展現較低 pCC₁₅ 值之測試化合物較不可能引起細胞毒性。在此分析中測試之本發明之化合物通常展現介於小於 5 與約 6 之間之 pCC₁₅ 值。

活體外分析結果

實例 1 至 9 及表 1 至 3 之所有化合物皆在上述分析中之一或多者中經測試。由於發現了 JAK1 酶功效且將其理解為可預測分析 2 中所闡述之細胞功效，故某些化合物之酶表徵限於 JAK1 酶。

在下表 6 中，對於 JAK1、JAK 2、JAK3 及 TYK2 酶分析，A 代表 pK_i 值 ≥ 10 (K_i ≤ 0.1 nM)，B 代表 pK_i 值在 9 與 10 之間 (K_i 在 1 nM 與 0.1 nM 之間)，C 代表 pK_i 值在 8 及 9 之間 (K_i 在 10 nM 與 1 nM 之間)，且 D 代表 pK_i 值在

7.5與8之間(K_i 在31.6 nM與10 nM之間)。對於THP-1功效分析，A代表 pIC_{50} 值 ≥ 7.5 ($IC_{50} \leq 32$ nM)，B代表 pIC_{50} 值在6.7與7.5之間(IC_{50} 在200 nM與32 nM之間)，且C代表 pIC_{50} 值在6與6.7之間(IC_{50} 在1 μ M與200 nM之間)。

表6

實例編號	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	HT-29 (pIC ₅₀)
1	A	A	C	B	B
2	A	A	B	B	B
3	B	A	C	B	B
4	B	A	C	B	B
5	B	B	D	C	C
6	B				
7	A	A	B	B	B
8	B	B	C	B	B
9	B	B	D	B	B
表1					
1-1	C				B
1-2	B				C
1-3	C				C
1-4	D				
1-5	B				B
1-6	A				B
1-7	B				
1-8	A				A
1-9	B				B
1-10	B				
1-11	B				B

1-12	B	B	C	B	
1-13	A	A	B	B	A
1-14	B	A	C	B	A
1-15	B	A	C	B	B
1-16	B	B	C	B	B
1-17	B	A	C	B	A
1-18	B				
1-19	B				A
表2					
2-1	C				C
2-2	B				B
2-3	B				B
2-4	B				B
2-5	B	B	D	C	
2-6	B	B	C	B	
2-7	B				B
2-8	B				B
表3					
3-1	B				
3-2	B	B		B	
3-3	B	B		C	
3-4	B	B		B	
3-5	B	B		B	
3-6	B	B		C	
3-7	B	B		B	
3-8	B	B		B	

分析4：細胞JAK功效分析：在CD3+ T細胞中IL-4刺激之pSTAT6之抑制

使用流式細胞術在自人類全血(史丹福血液中心(Stanford Blood Center))分離之人類末梢血單核細胞(PBMC)中之CD3陽性(CD3+) T細胞中量測測試化合物抑制介白素-4 (IL-4)刺激之STAT6磷酸化之功效。由於IL-4藉助JAK發信號，因此此分析提供JAK細胞功效之量度。

使用藻紅素(PE)偶聯之抗CD3抗體(純系UCHT1, BD Biosciences)鑑別CD3+ T細胞，同時使用Alexa Fluor 647偶聯之抗pSTAT6抗體(pY641, 純系18/P, BD Biosciences)來檢測STAT6磷酸化。

使用聚蔗糖梯度自健康供體之人類全血分離人類末梢血單核細胞(PBMC)。在37°C、5% CO₂增濕培育器中在補充有10 %熱失活之胎牛血清(FBS, Life Technologies)、2 mM Glutamax(Life Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)及1× Pen/Strep (Life Technologies)之RPMI (Life Technologies)中培養細胞。將細胞以250,000個細胞/孔接種於培養基(200 µL)中，將其培養1 h，且然後將其再懸浮於含有各個濃度之測試化合物之分析培養基(50 µL) (補充有0.1 %牛血清白蛋白(Sigma)、2 mM Glutamax、25 mM HEPES及1X Penstrep之RPMI)中。在DMSO中連續稀釋化合物且然後在分析培養基中再稀釋500倍(至2×最終分析濃度)。將測試化合物(50 µL)與細胞一起在37°C、5 % CO₂下培育1 h，隨後於預溫熱分析培養基中添加50 µL IL-4 (R&D Systems；最終濃度20 ng/mL)並保持30 min。在細胞介素刺激之後，在37°C、5% CO₂下用預溫熱之固定溶液(100 µL) (BD Biosciences)將細胞固定10 min，用FACS緩衝液(1 mL) (2 % FBS於DPBS中)洗滌兩次，並在4°C下將其再懸浮於1000 µL冰冷Perm緩衝液III (BD Biosciences)中並保持30 min。用FACS緩衝液將細胞洗滌兩次，且然後在室溫下在黑暗中將其再懸浮於100 µL

含有抗CD3 PE (1:50稀釋)及抗pSTAT6 Alexa Fluor 647 (1:5稀釋)之FACS緩衝液中並保持60 min。在培育之後，將細胞在FACS緩衝液中洗滌兩次，之後使用LSRII流式細胞計數器(BD Biosciences)進行分析。

為測定測試化合物因應IL-4之抑制功效，在CD3+ T細胞中量測pSTAT6之中值螢光強度(MFI)。自MFI對化合物濃度之抑制曲線之分析測定IC₅₀值。數據表示為pIC₅₀ (IC₅₀之負的以10為底數的對數)值(平均值±標準偏差)。實例2之化合物在此分析中展現約7.3之pIC₅₀值。

分析5：細胞JAK功效分析：IFN γ 誘導之pSTAT1之抑制

使用流式細胞術在源於人類全血(史丹福血液中心)之CD14陽性(CD14+)單核球中量測測試化合物抑制干擾素 γ (IFN γ)刺激之STAT1磷酸化之功效。由於IFN γ 藉助JAK發信號，因此此分析提供JAK細胞功效之量度。

使用螢光黃異硫氰酸酯(FITC)偶聯之抗CD14抗體(純系RM052, Beckman Coulter)鑑別單核球，且使用Alexa Fluor 647偶聯之抗pSTAT1抗體(pY701, 純系4a, BD Biosciences)來檢測STAT1磷酸化。

使用聚蔗糖梯度自健康供體之人類全血分離人類末梢血單核細胞(PBMC)。在37°C、5% CO₂增濕培育器中在補充有10 %胎牛血清(FBS, Life Technologies)、2 mM Glutamax(Life Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)及1× Pen/Strep (Life Technologies)之RPMI (Life Technologies)中培養細胞。將細胞以250,000個細胞/孔接種於培養基(200 μ L)中，將其培育2 h並將其再懸浮於含有各個濃度之測試化合物之分析培養基(50 μ L) (補充有0.1 %牛血清白蛋白(Sigma)、2 mM Glutamax、25 mM HEPES及1× Penstrep之RPMI)中。在DMSO中連續稀

釋化合物且然後在培養基中再稀釋1000倍以使最終DMSO濃度達到0.1%。將測試化合物與細胞一起在37°C、5 % CO₂下培育1 h，隨後於培養基(50 µL)中以0.6 ng/mL之最終濃度添加預溫熱之IFN γ (R&D Systems)並保持30 min。在細胞介素刺激之後，在37°C、5 % CO₂下用預溫熱之固定溶液(100 µL) (BD Biosciences)將細胞固定10 min，用FACS緩衝液(1 mL) (於PBS中之1% BSA)將其洗滌兩次，將其再懸浮於1:10抗CD14 FITC:FACS緩衝液(100 µL)中，並將其於4°C下培育15 min。將細胞洗滌一次，且然後在4°C下將其再懸浮於冰冷Perm緩衝液III (BD Biosciences) (100 µL)中並保持30 min。用FACS緩衝液將細胞洗滌兩次，且然後在RT下在黑暗中將其再懸浮於1:10抗pSTAT1 Alexa Fluor 647:FACS緩衝液(100 µL)中並保持30 min，在FACS緩衝液中洗滌兩次，並使用LSRII流式細胞計數器(BD Biosciences)進行分析。

為測定測試化合物之抑制性功效，在CD14+ 單核球中量測pSTAT1之中值螢光強度(MFI)。自MFI對化合物濃度之抑制曲線之分析測定IC₅₀值。數據表示為pIC₅₀ (IC₅₀之負的以10為底數的對數)值(平均值 $\pm$ 標準偏差)。實例2之化合物在此分析中展現約7.6之pIC₅₀值。

分析6：插套管之大鼠中之吸收之測定

根據下列兩個研究在斯普拉-道來氏大鼠(Sprague Dawley rat)中測定口服生物利用度(F%)、吸收之分數(F_a%)及逃脫肝清除之分數(F_h%)：

(1)在IV給予測試化合物之後大鼠中之藥物動力學，在IV給藥之後，通常自0 hr至6 hr收集血漿試樣。使用LC-MS-MS方法測定藥物含量。使用所得藥物含量來計算IV藥物動力學參數：AUC IV及劑量IV。

(2)用測試化合物對已在門靜脈(PV)亦及頸靜脈(JV)插套管之大鼠進

行經口給藥。在經口給藥之後，通常自0 hr至6 hr自門靜脈及頸靜脈收集血漿試樣。使用LC-MS-MS方法測定藥物含量。使用所得藥物含量來計算下列藥物動力學參數：AUC PO PV、AUC PO JV及劑量PO。

使用源於上述研究之數據，根據下列各式計算口服生物利用度F%及量F_a%及F_h%：

$$F\% = (AUC\ PO\ JV / AUC\ IV) * (劑量IV/劑量PO)*100$$

$$F_a\% = (AUC\ PO\ PV / AUC\ IV) * (劑量IV /劑量PO)*100$$

$$F_h\% = AUC\ PO\ JV / AUC\ PO\ PV$$

其中：

AUC PO JV =在經口給藥且自頸靜脈收集血漿之後之曲線下面積

AUC PO PV =在經口給藥且自門靜脈收集血漿之後之曲線下面積

AUC IV =在靜脈內給藥之後之曲線下面積

劑量IV = 靜脈內劑量(mg/kg)

劑量PO =口服劑量(mg/kg)

在此分析中測試實例1至4之化合物且其展現小於約25 %之口服生物利用度(F%)。特定而言，實例1、2及4之化合物展現小於約5 %之F %值。另外，實例1及2之化合物展現在門靜脈小於約25 %之吸收(F_a %)，而實例3及4之化合物展現大於40 %之F_a %值。

分析7：大鼠中之結腸藥物動力學

在0.5 %甲基-纖維素水溶液中調配測試化合物且經由經口胃管灌食以3.2 mg/kg及100 mg/kg給予斯普拉道來氏大鼠。在給藥後之各個時間點(通常0.5 hr、1 hr、3 hr、6 hr、24 hr)，經由心臟穿刺移除血液試樣且自大鼠切除完整結腸。以1500 × g將血液試樣離心15 min以收集血漿。用冰

冷的磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌結腸，稱重，並以在PBS中1:10之稀釋均質化。藉由LC-MS分析針對在測試矩陣中構造成標準曲線之分析標準品來測定測試化合物之血漿及結腸含量。將結腸對血漿比率測定為結腸AUC ($\mu\text{g hr/g}$)對血漿AUC ($\mu\text{g hr/g}$)之比率。實例2之化合物展現在5 mg/kg下超過約250及在100 mg/kg下超過約1200之結腸對血漿比率。

分析8：小鼠噁唑酮誘導之結腸炎模型

噁唑酮誘導之結腸炎係與人類潰瘍性結腸炎具有組織學相似性之實驗模型(Heller等人Immunology, **2002**, 17, 629-638)。在該分析中使用來自Harlan之成年BALB/C小鼠。在第1天，用異氟醚輕微麻醉動物且小心去除肩部之間之毛髮，之後緩慢施加噁唑酮(4%, 150 μL , 4:1丙酮:橄欖油調配物)或媒劑溶液用於皮膚敏化。在皮膚敏化後七天，使小鼠禁食過夜，利用異氟醚吸入進行麻醉，並將配備有3.5-F導管且填充有噁唑酮溶液之1 mL注射器小心插入小鼠結腸中約4 cm。在插入後，將50 μL 噁唑酮溶液(1%, 1:1乙醇:水調配物)極緩慢(經30 sec，使用注射幫浦)注射至結腸中。去除導管且使小鼠保持垂直(頭朝下)達2 min以確保全部噁唑酮溶液留在結腸內部。在噁唑酮直腸內(IR)攻擊前一天開始藥物治療(PO、BID或TID)或媒劑。在噁唑酮直腸內攻擊後兩天，由治療盲化實驗者根據判別評分對每一小鼠評價疾病活動指數(DAI)：糞便硬度評分(0，正常；2，鬆散；4，腹瀉)，肉眼可見出血評分(0，不存在；2，染血；4，存在)，及重量損失評分(0，無；1，1%-5%；2，5%-10%；3，10%-20%；4，大於20%)；DAI = (糞便硬度評分 + 肉眼可見出血評分 + 重量損失評分)之平均值。

在該分析中測試所選擇之本發明化合物。模型中之效能可藉由與媒

劑治療之動物之評分相比DAI評分之增加來證明。在噁唑酮模型中在1 mg/kg、3 mg/kg及/或10 mg/kg BID之劑量下，與媒劑治療之動物相比，實例2及4之化合物展現DAI評分之統計顯著降低，而實例1之化合物在該分析中測試之高達10 mg/kg BID之劑量下亦未展現統計顯著降低。

分析9：在小鼠脾臟天然殺手(NK)細胞中之免疫抑制效應

小鼠脾臟細胞之空乏係免疫抑制之實驗模型(Kudlacz等人，Am. J. of Transplantation, 2004, 4, 51-57)。在與噁唑酮誘導之結腸炎模型(分析8)中所用相同之治療範例之後在小鼠脾臟細胞模型中評價實例2之化合物。

使用來自Harlan之成年雄性Balb/C小鼠(12-14週齡)進行研究。向幼稚小鼠經口給予化合物(1mg/kg、10 mg/kg及100 mg/kg, BID)及作為陽性對照之托法替尼(tofacitinib) (30 mg/kg及60 mg/kg, BID)達三天。在最後給藥後1 h收穫脾並將其立即壓碎用於細胞亞型染色。在固定之前，將針對CD19 (FITC；B細胞)、CD3e (PE；全T細胞)及DX5 (APC；NK細胞)之螢光團標記之抗體與來自每一動物之脾細胞試樣一起培育，以容許在流式細胞計數器上進行同時、多亞型%分析。藉由Scepter™ 2.0手持式自動化細胞計數器量測每一動物之總脾細胞之數量。

根據每一亞型之百分比乘以每一動物之總脾細胞來計算淋巴球亞型群體(例如脾臟B、T及NK細胞)之絕對數量。使用單因子變異數分析(one way ANOVA)以及鄧奈特事後測試(Dunnett's post hoc test)來比較媒劑組及測試化合物組之脾臟淋巴球數量。將 α 水準設定為 $p < 0.05$ 。每一組之數據呈現為平均值 $\pm$ SEM。

陽性對照托法替尼(30 mg/kg及60 mg/kg；PO, BID)劑量依賴性且顯

著地降低脾臟NK細胞計數。在同一研究中，脾臟NK細胞計數在高達100 mg/kg (最大劑量測試)之PO (BID)劑量下亦不受實例2之化合物之影響。在任一化合物之情況下均未觀察到對B細胞群及T細胞群之治療效應。

此數據結合在小鼠噁唑酮誘導之結腸炎模型(分析8)中引起顯著抗結腸炎效應之1 mg/kg最小劑量，容許針對實例2之化合物計算出>100之功能治療指數。

分析10：小鼠及小型豬皮膚中之真皮藥物動力學

此分析之目標係測定在暴露於完整小鼠或小型豬皮膚24 hr之後測試化合物之表皮、真皮及血漿藥物動力學。

將在實例12中製備之化合物1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈調配成0.5 % (w/w)乳霜或軟膏劑，如分別作為表7中之調配物A或調配物B所闡述。

在給藥前24小時，將暴露至少6 cm²(身體表面之約10%)之面積之25 g雄性Balb/c小鼠及在單獨實驗中暴露至少450 cm² (身體表面之約10%)之面積之10 kg Gottingen小型豬的背部剃毛。在零時，在異氟醚麻醉之後，將測試化合物以25 μL/cm²之劑量施加至小鼠或小型豬之背部。用黏著蓋覆蓋皮膚以防止化合物損失至籠或墊料。

在暴露24 h之後，用肥皂及水輕輕洗滌背部以去除未吸收之藥物並將其拍乾。在此洗滌之後立即藉由心臟穿刺自小鼠及經由靜脈穿刺自小型豬抽出血液。然後藉由膠帶剝離去除外部皮膚(角質層)。在表皮之暴露之後，進行0.5 cm鑽孔生檢。迅速分離表皮及真皮，稱重並快速冷凍。在小鼠中在給藥後48 h及在小型豬中在給藥後48 h、94 h及168 h (7天)獲得類

似試樣。

使用Covaris超音波均質化儀在1:10 (w/v)水中均質化表皮及真皮試樣。在3體積乙腈中提取試樣並經由LC-MS分析對照標準曲線進行量化。如藉由下表8中所顯示之血漿、表皮及真皮之藥物動力學參數AUC_{0-t}所證明，在表皮及真皮層中展現顯著化合物暴露，而小鼠中之血漿暴露可忽略不計且小型豬中之血漿暴露低於量化限值。

表7

調配物A		調配物B	
實例12之化合物	0.5%	實例12之化合物	0.5%
硬脂酸	5%	羥基硬脂酸辛基酯	5%
十八醇十六醇	5%	C8-C10甘油三酯	5%
棕櫚酸異丙基酯	4%	凡士林(石蠟)	79.5%
羥基硬脂酸辛基酯	2%	N-甲基吡咯啉酮	10%
BRIJ S2 (PEG 2硬脂醯基醚)	1.08%		
BRIJ S20 (PEG 20硬脂醯基醚)	6.92%		
N-甲基吡咯啉	10%		
PEG400	10 %		
反滲透水	55.5%		

表8

	血漿 AUC _{0-t} (µg*hr/mL)	表皮 AUC _{0-t} (µg*hr/g)	真皮 AUC _{0-t} (µg*hr/g)
小鼠調配物A	0.014	718	61
小鼠調配物B	0.006	2830	296
小型豬調配物 A	<0.001	988	71

小型豬調配物 B	<0.001	4030	114
-------------	--------	------	-----

分析11：小鼠中局部TPA誘導之刺激性接觸性皮膚炎模型

此分析之目標係評價在急性皮膚炎模型中針對皮膚發炎病況(例如異位性皮膚炎)研究之測試化合物之抗發炎效應(Dong等人，J Pharmacol Exp Ther, **2013**, 344, 436-446)。

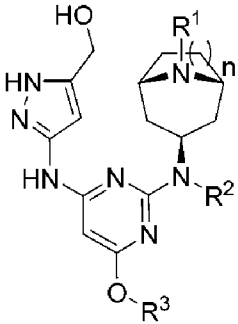
在小鼠中局部真皮施加佛波酯(phorbol ester) 12-O-十四烷醯基佛波醇-13-乙酸酯(TPA)造成以早期(2-24 h)之水腫及嗜中性球流入及後期(24-48 h)之表皮細胞增殖為特徵之發炎反應(Griffiths等人，Agents and Actions, **1988**, 25, 344-351)。在每一耳朵上用煤劑(1:7 DMSO:丙酮)或20 μ L TPA (2.5 μ g)於煤劑中之溶液對雌性Balb/c小鼠進行局部投與。在TPA投與前30 min及TPA投與後15 min，將煤劑或於煤劑中30 μ g、100 μ g、300 μ g、1000 μ g及3000 μ g之劑量之實例2化合物局部施加至每一耳朵。以TPA施加後6小時之耳朵厚度之變化來評價發炎程度。實例2之化合物展現TPA誘導之耳朵厚度增加之劑量-及濃度依賴性抑制。最大統計顯著效應係在1000 μ g劑量下觀察到41%抑制。

儘管已參考本發明之具體態樣或實施例描述了本發明，但熟習此項技術者將瞭解，可作出各種改變或可取代等效內容而不不背離本發明之真實精神及範圍。另外，根據適用專利法及條例所允許之程度，本文中所引用之所有出版物、專利及專利申請案皆以全文引用方式併入本文中，其併入程度如同每個文件個別地以引用方式併入本文中一般。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



(I)

其中

R¹係選自：

(a) -S(O)₂R⁴，其中R⁴係選自：

C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經-CN、-OC₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基取代，

雜環基，其含有4至6個包括一個氮原子之環原子，

其中任一雜環基視情況經-CN取代，

C₃₋₆環烷基，

吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代，及

苯基；

(b) C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經-CN、或

吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代；及

(c) -C(O)R⁵，其中R⁵係選自：

C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經C₃₋₆環烷基或經一或兩個氟取代，

-OC₁₋₄烷基，

C_{3-6} 環烷基，及

嗎啉基；

R^2 係氫或甲基；

R^3 係 C_{1-3} 烷基；及

n 為1或2；

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係甲基。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 係甲基。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中 n 係2。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 係選自：

(a) $S(O)_2R^4$ ，其中 R^4 係選自：

C_{1-2} 烷基，其中 C_{1-2} 烷基視情況經-CN、-OCH₃或環丙基取代，

氮雜環丁基或吡咯啉基，其中氮雜環丁基視情況經-CN取代，

環丙基，

吡啶基，其中吡啶基視情況經氟取代，及

苯基；

(b) C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視情況經-CN、CN或

吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代；及

(c) $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係選自：

C₁₋₂烷基，其中C₁₋₂烷基視情況經環丙基或經一或兩個氟取代，
-OC₁₋₄烷基，
C₃₋₆環烷基，及
嗎啉基。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(甲基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)丙腈，

5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈(picolinonitrile)，

5-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)菸鹼甲腈，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸異丁基酯，

2,2-二氟-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(氮雜環丁-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((5-氟吡啶-3-基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(苯基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(乙基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((環丙基甲基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

3-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)-磺醯基)丙腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡咯啶-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(環丙基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲

基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(苯基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(氮雜環丁-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((環丙基甲基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((5-氟吡啶-3-基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

4-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基甲基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)丙腈，

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)環丙烷-1-甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡啶-4-基甲基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

4-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲基)吡啶甲腈，

2,2-二氟-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸異丁基酯，

(1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-9-甲酸甲酯，

((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基-嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)(嗎啉基)甲酮，

2-環丙基-1-((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)乙-1-酮，

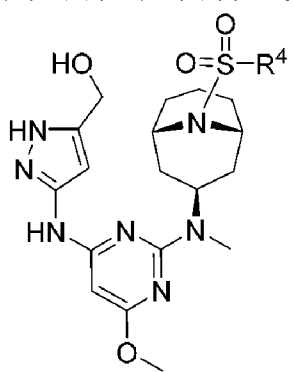
環戊基((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲酮，及

環丁基((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)甲酮，

及其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(II)化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項7之化合物，其中 R^4 係甲基、乙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、環丙基、吡啶基或苯基，其中乙基視情況經甲氧基取代，氮雜環丁基視情況經-CN取代，且吡啶基視情況經氟取代。

【第9項】

如請求項7之化合物，其中該化合物係選自：

1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(甲基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(((1R,3s,5S)-9-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

3-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)-磺醯基)丙腈，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡咯啉-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(環丙基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(吡啶-3-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((6-甲氧基-2-(甲基((1R,3s,5S)-9-(苯基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)甲醇，

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-(氮雜環丁-1-基磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

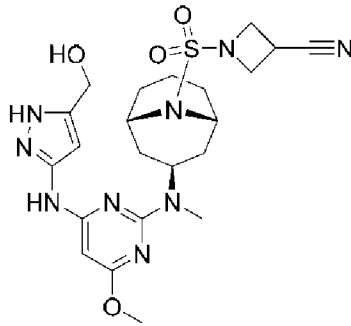
(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((環丙基甲基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，及

(3-((2-(((1R,3s,5S)-9-((5-氟吡啶-3-基)磺醯基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基)(甲基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-4-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)甲醇，

及其醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

一種 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈，其具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

一種 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈。

【第12項】

一種 1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈。

-3-甲腈之結晶型，其中該結晶型之特徵在於包含繞射峰在 8.89 ± 0.20 、 12.99 ± 0.20 、 13.44 ± 0.20 及 20.16 ± 0.20 之 2θ 值之粉末X射線繞射。

【第13項】

如請求項12之結晶型，其中該粉末X射線繞射圖案之進一步特徵在於具有兩個或更多個另外繞射峰在選自 10.64 ± 0.20 、 10.99 ± 0.20 、 15.02 ± 0.20 、 15.74 ± 0.20 、 16.47 ± 0.20 、 20.93 ± 0.20 、 22.22 ± 0.20 及 26.25 ± 0.20 之 2θ 值。

【第14項】

如請求項12之結晶型，其中該結晶型之特徵在於峰位置基本上與圖1中所示圖案之峰位置一致之粉末X射線繞射圖案。

【第15項】

如請求項12之結晶型，其中該結晶型之特徵在於以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率記錄之差示掃描量熱跡線，其顯示吸熱熱流最大值在介於約 235°C 與約 245°C 間之溫度。

【第16項】

如請求項15之結晶型，其中該結晶型之特徵在於與圖2中所示基本上一致之差示掃描量熱跡線。

【第17項】

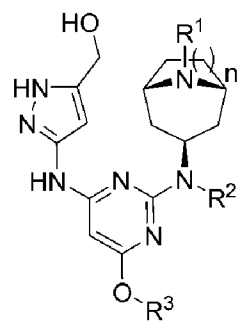
一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

【第18項】

如請求項17之醫藥組合物，其進一步包含一或多種可用於治療胃腸發炎疾病之其他治療劑。

【第19項】

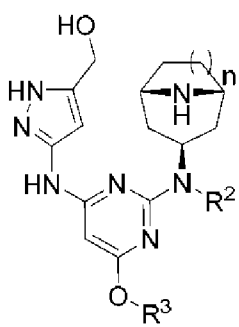
一種製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 係如請求項1中所定義，該方法包含：

(a) 使式(III)化合物



(III)

其中 R^2 、 R^3 及 n 係如請求項1中所定義，與以下反應：

- (i) $\text{Cl-S(O)}_2\text{R}^4$ ，其中 R^4 係如請求項1中所定義；
- (ii) 式 L-R^A 之化合物，其中 L 係脫離基且 R^A 係 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4}

烷基視情況經-CN、
或吡啶基取代，其中吡啶基視情況經-CN取代；

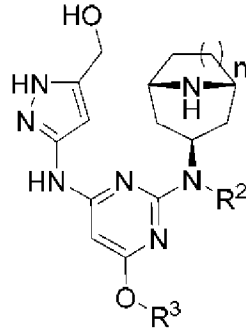
- (iii) Cl-C(O)R^5 ，其中 R^5 係如請求項1中所定義；或
- (iv) HO-C(O)R^5 ，其中 R^5 係如請求項1中所定義；及

(b) 視情況形成醫藥上可接受之鹽

以提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【第20項】

一種式(III)化合物，



(III)

其中R²、R³及n係如請求項1中所定義。

【第21項】

如請求項20之化合物，其中R²及R³各自係甲基。

【第22項】

一種製備如請求項12之1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈之結晶型之方法，該方法包含：

(a) 將1-(((1R,3s,5S)-3-((4-((5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬-9-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈溶解於選自N-甲基吡咯啉酮及二甲基甲醯胺之稀釋劑中以形成反應混合物；

(b) 向該反應混合物中添加丙酮及水；及

(c) 自該反應混合物分離該結晶型。

【第23項】

一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其用於製造用以治療

哺乳動物之胃腸發炎疾病之藥劑。

【第24項】

如請求項23之用途，其中該胃腸發炎疾病係潰瘍性結腸炎。

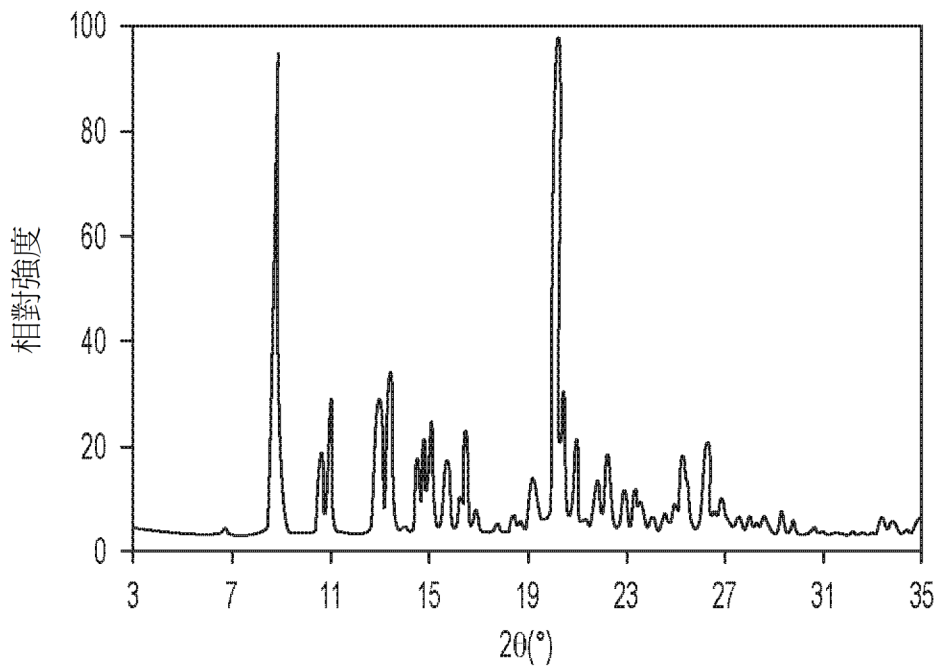
【第25項】

一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其用於製造用以治療哺乳動物之皮膚發炎疾病之藥劑。

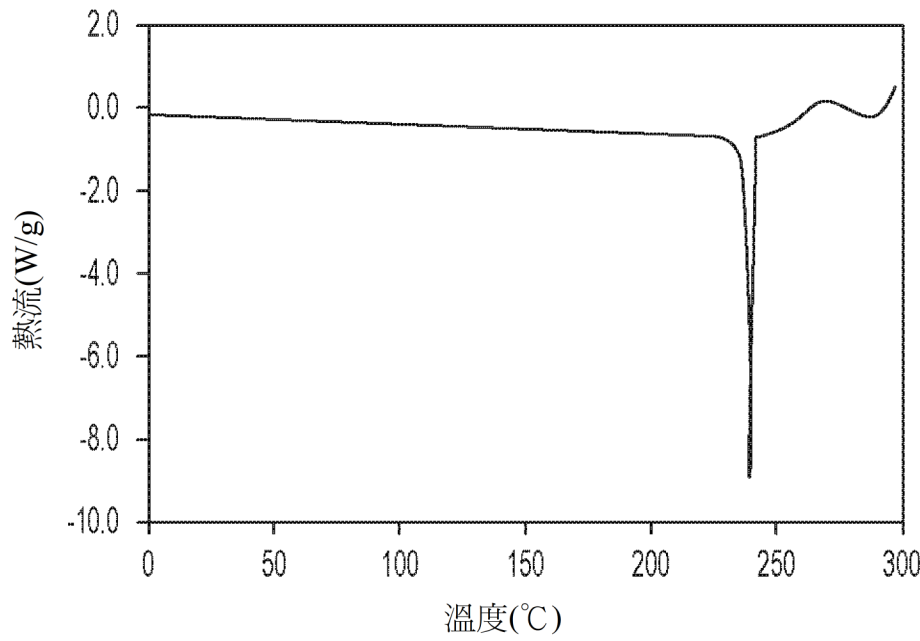
【第26項】

如請求項25之用途，其中該皮膚發炎疾病係異位性皮膚炎。

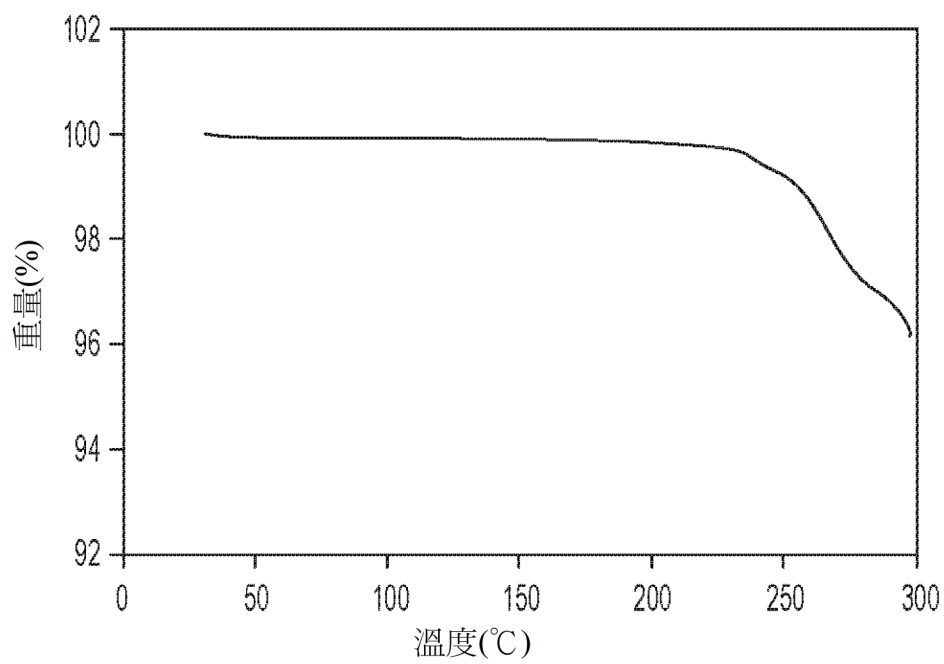
【發明圖式】



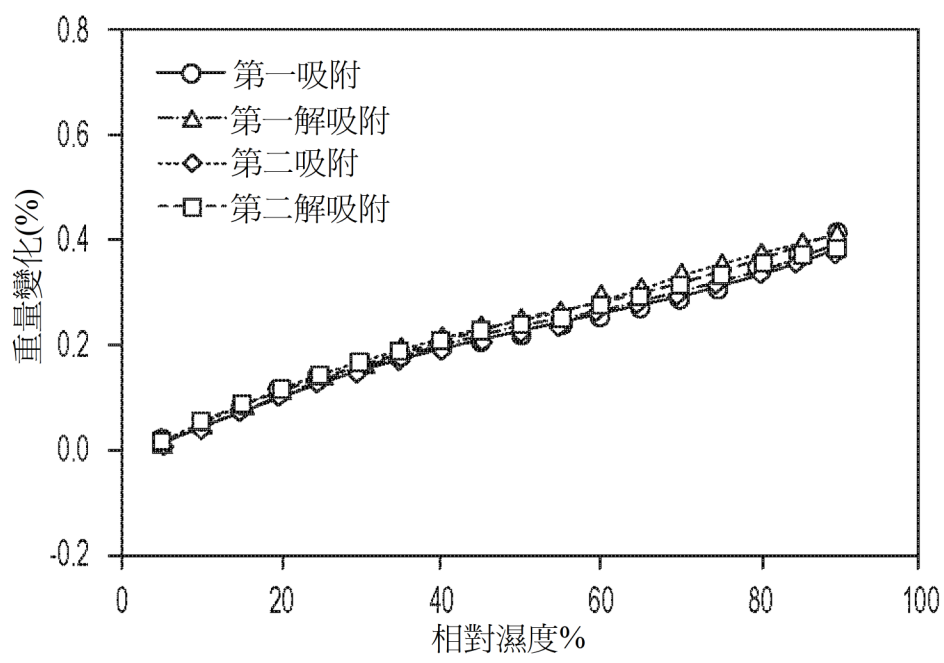
【圖 1】



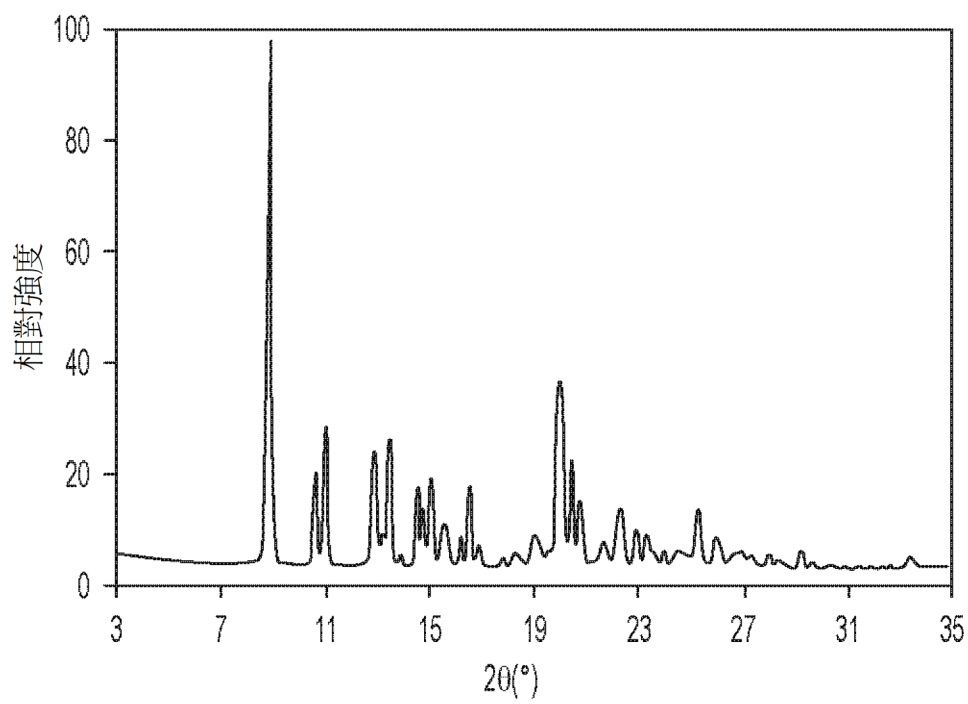
【圖 2】



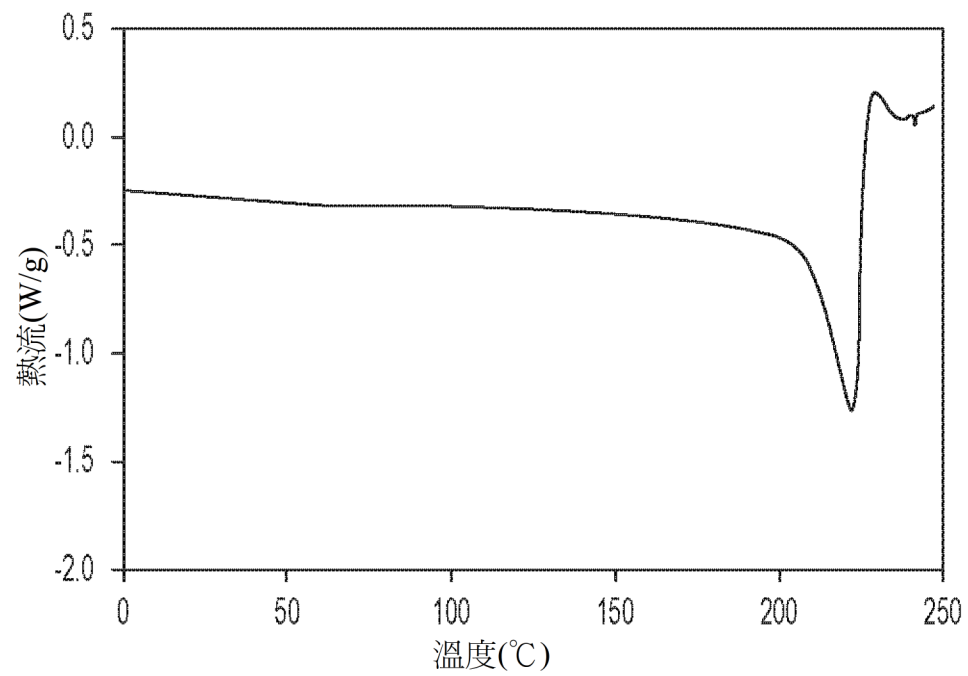
【圖 3】



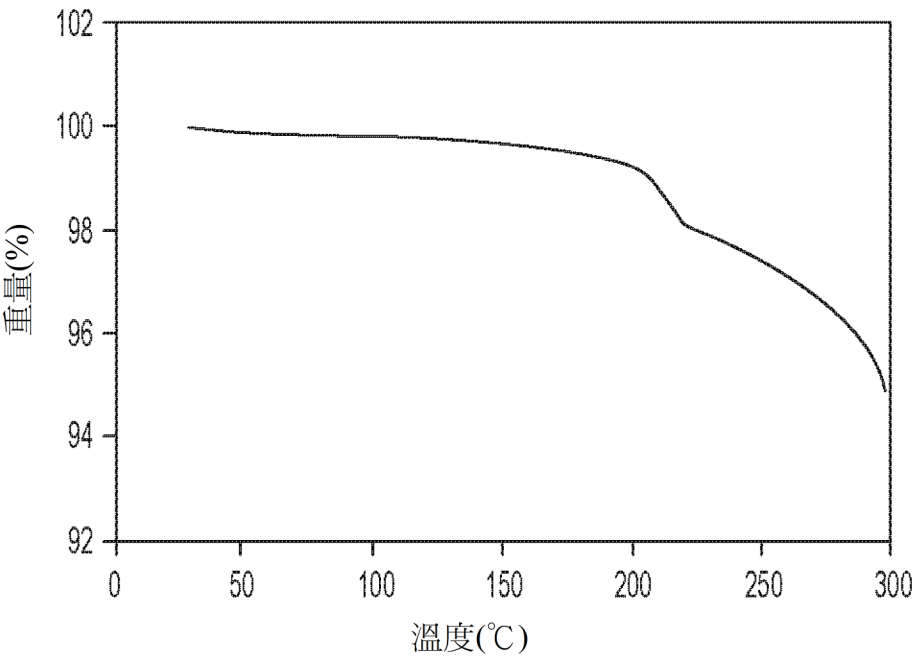
【圖 4】



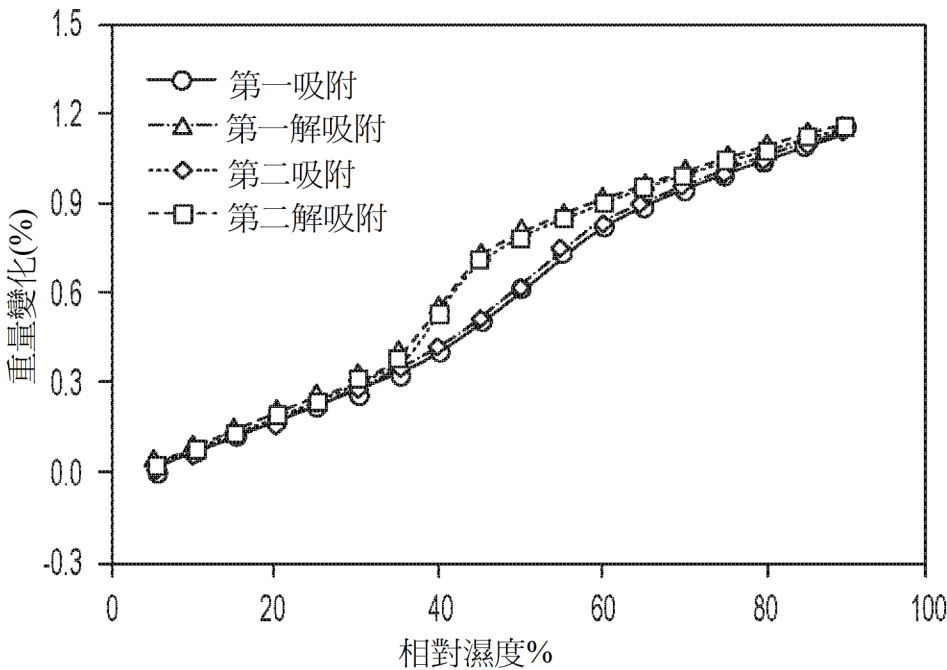
【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】