



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I726861 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：105101811

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 21 日

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

A61K31/5377(2006.01)

A61P33/02 (2006.01)

(30)優先權：2015/01/23 歐洲專利局

15382011.3

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

英國丹迪大學 (英國) UNIVERSITY OF DUNDEE (GB)

英國

(72)發明人：米勒斯 提摩西 MILES, TIMOTHY JAMES (GB) ; 托馬斯 麥可 THOMAS,
MICHAEL GEORGE (GB)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 6706754B2

WO 2005/121107A1

WO 2008/039359A1

審查人員：謝敏哲

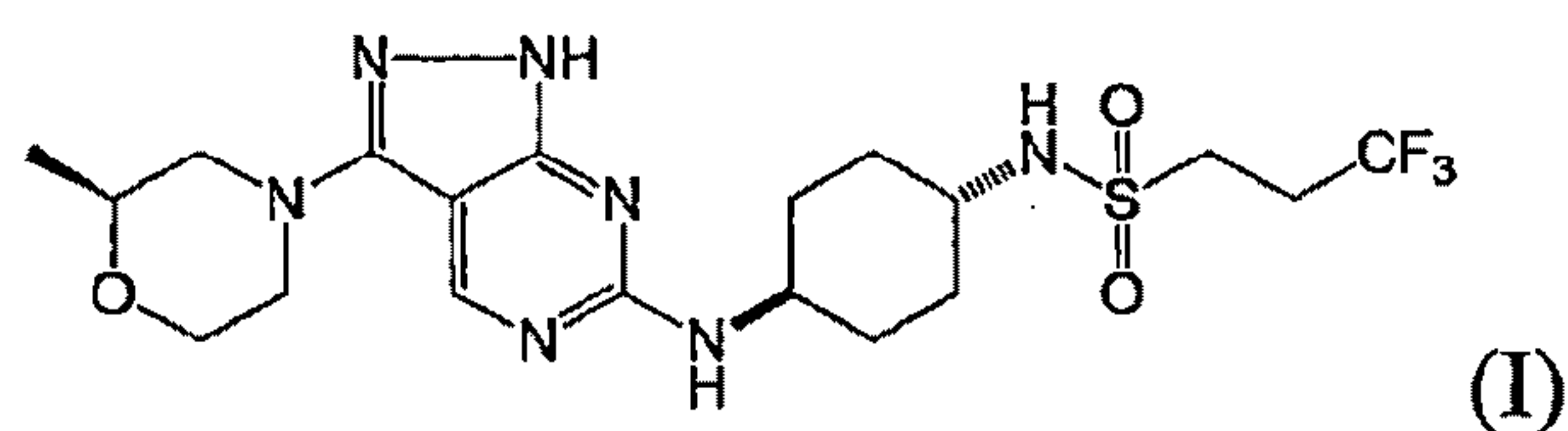
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：8 共 65 頁

(54)名稱

吡唑并-嘧啶化合物、其鹽及其用途

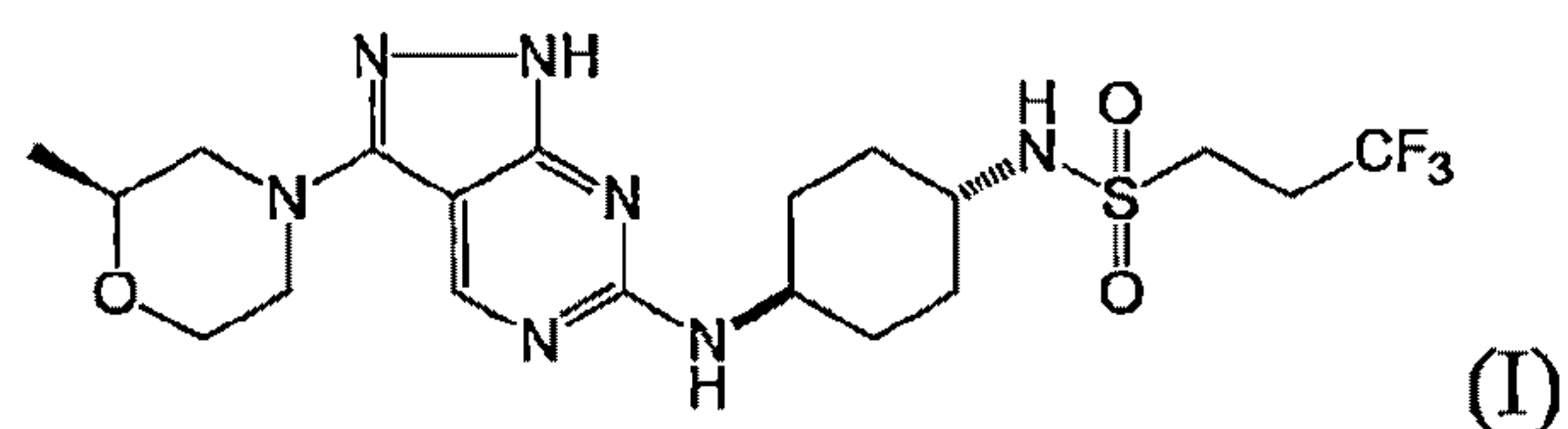
(57)摘要

具有式(I)之化合物 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((S)-2-甲基嗎福啉基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：



或其鹽，其相反的鏡像異構物，包括此化合物之組成物以及其治療或預防利什曼病(leishmaniasis)，特別是內臟利什曼病之用途。

The compound 3,3,3-trifluoro-N-((1,4-trans)-4-((3-((S)-2-methyl-morpholino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)cyclohexyl)propane-1-sulfonamide, having the Formula(I):

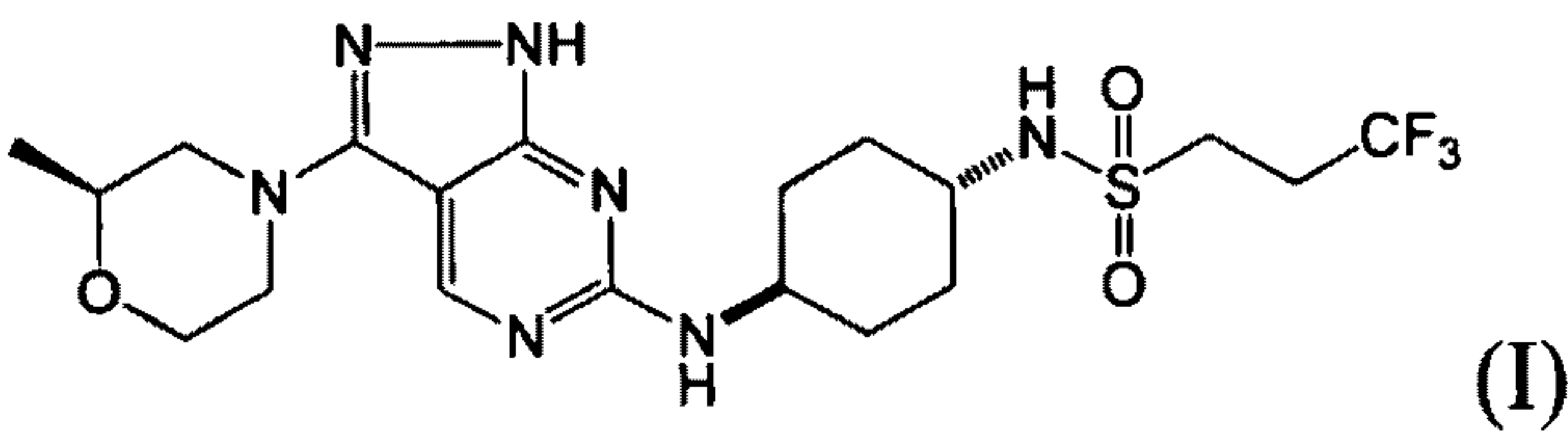


or a salt thereof, its opposite enantiomer, compositions comprising the compound and its use in the treatment or prevention of leishmaniasis, particularly visceral leishmaniasis.

I726861

TW I726861 B

特徵化學式：



I726861

公告本

專利申請案第 105101811 號
 ROC Patent Application No. 105101811
 修正之中文摘要-附件(1)
 Amended Abstract in Chinese-Encl.(1)
 (民國 109 年 6 月 5 日送呈)
 (Submitted on June 5, 2020)

發明摘要

※ 申請案號：105101811

※ 申請日：105年1月21日

※ I P C 分類：C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01)
 A61P 33/02 (2006.01)

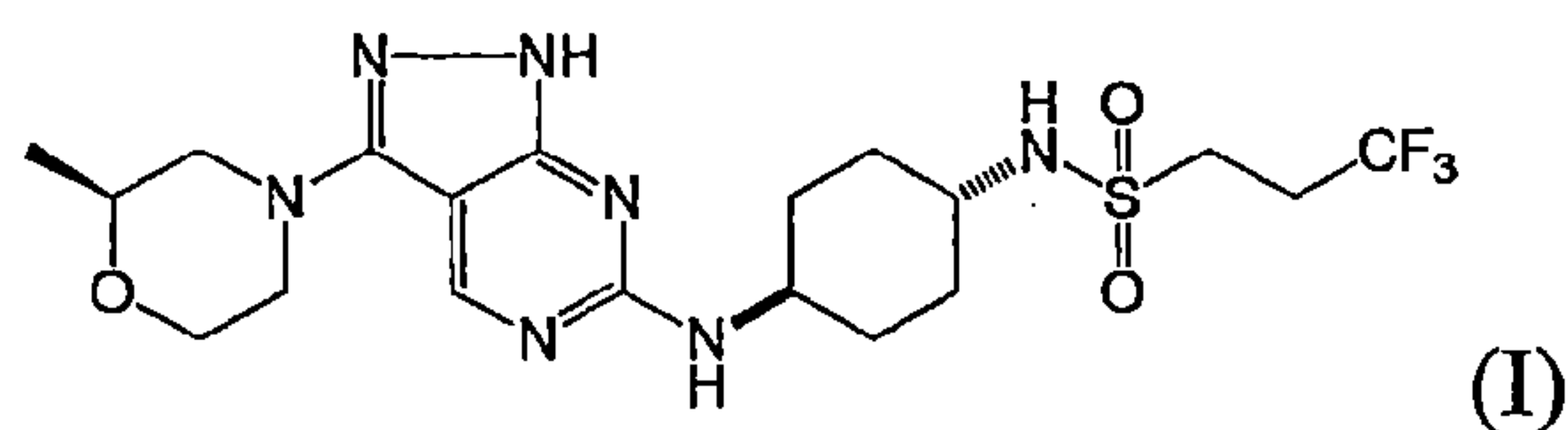
【發明名稱】(中文/英文)

吡唑并-嘓啶化合物、其鹽及其用途

PYRAZOLO-PYRIMIDINE COMPOUND, SALTS THEREOF, AND THEIR USE

【中文】

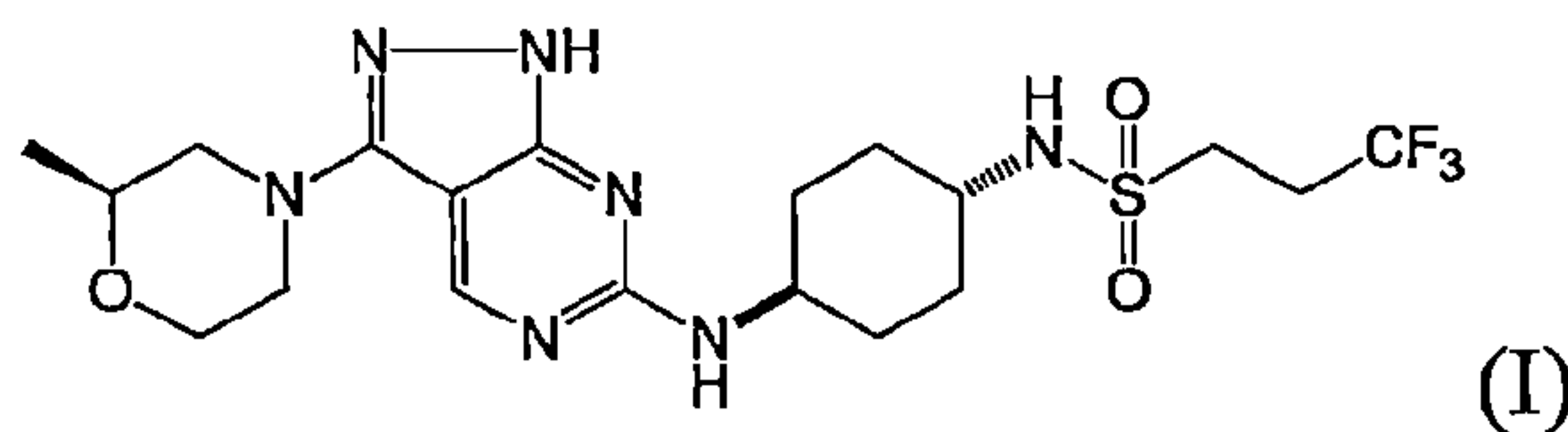
具有式(I)之化合物 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((S)-2-甲基嗎福啉基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：



或其鹽，其相反的鏡像異構物，包括此化合物之組成物以及其治療或預防利什曼病(leishmaniasis)，特別是內臟利什曼病之用途。

【英文】

The compound 3,3,3-trifluoro-N-((1,4-*trans*)-4-((3-((*S*)-2-methylmorpholino)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)amino)cyclohexyl)propane-1-sulfonamide, having the Formula(I):



or a salt thereof, its opposite enantiomer, compositions comprising the compound and its use in the treatment or prevention of leishmaniasis, particularly visceral leishmaniasis.

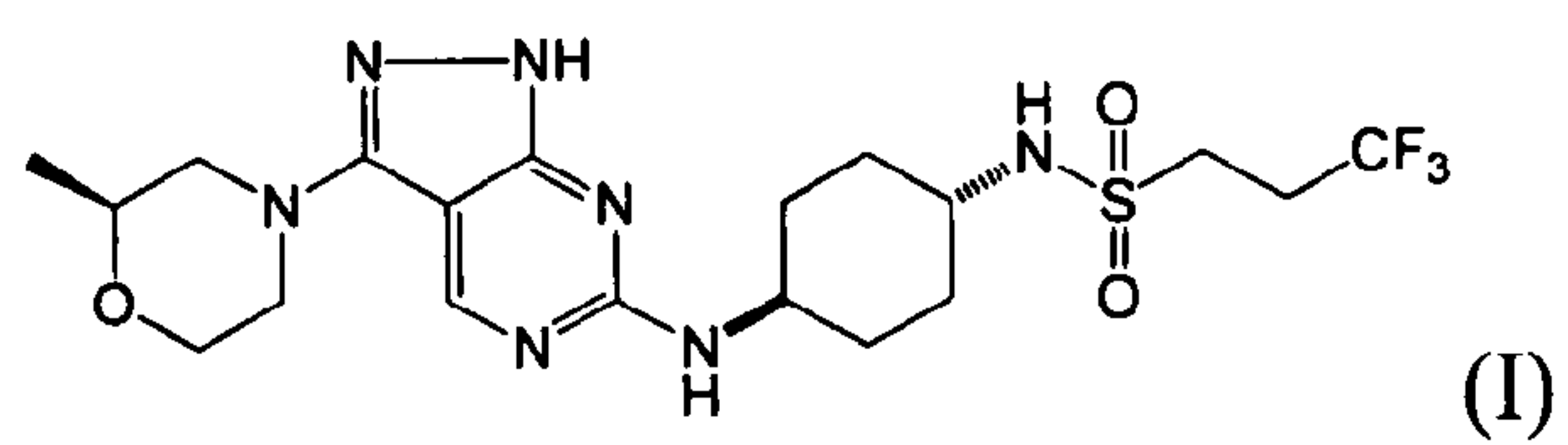
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【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)

吡唑并-嘧啶化合物、其鹽及其用途

PYRAZOLO-PYRIMIDINE COMPOUND, SALTS THEREOF, AND THEIR USE

【技術領域】

本發明係提供吡唑并-嘧啶化合物，其相反的鏡像異構物，其鹽類，包括該化合物之組成物以及其於治療上，例如治療利什曼病(leishmaniasis)，特別是內臟利什曼病(亦稱為VL)之用途。

【先前技術】

利什曼病係由來自數種利什曼原蟲之原生動物寄生蟲於人類或動物中所造成，其係藉由受感染的雌性白蛉沙蠅(phlebotomine sandflies)之叮咬傳給宿主。

有三種主要的人類利什曼病形式-內臟型(通常稱為黑熱病(kala-azar)且為最嚴重的疾病形式)、皮膚型(最常見的)及黏膜皮膚型(最損害外型的)。大部分的利什曼病為人畜共通的(可從動物傳給人類之疾病)且儲存宿主包括許多種的哺乳動物。狗為造成內臟利什曼病之利什曼原蟲(*L.infantum*)的重要儲存者。

動物亦可能罹患內臟型、皮膚型和黏膜皮膚型之疾病。

預估有 3 億 5 千萬人處於此疾病之風險中(大部分為孩童)，其中每年有 1 百 30 萬新病例及 20000 至 30000 人死亡。(Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. Alvar J. et al.(2012) PLoS ONE 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671)

目前的治療就效用、安全性、抗藥性、安定性、成本和多數缺乏口服給劑選項而言，具有嚴重缺點(Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development. Seifert K., Open Med Chem J. 2011; 5:31–39. doi: 10.2174/1874104501105010031)。在目前治療中已開始觀察到地理學效力變異—例如，微脂體兩性黴素 B(liposomal amphotericin B)在東非的效用係低於在印度次大陸就相同劑量所看到的效用((a)Berman JD, Badaro R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, et al.(1998) Efficacy and safety of liposomal amphotericin B(AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bull World Health Organ 76: 25–32.(b) Eltahir A. G. Khalil, Teklu Weldegebreal, Brima M. Younis et al. Safety and Efficacy of Single Dose versus Multiple Doses of AmBisome® for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomised Trial. PLOS Neglected Tropical Diseases: published 16 Jan 2014(info:doi/10.1371/journal.pntd.0002613)。在非洲內亦發現有效率為不同的(Hailu A, Musa A, Wasunna M, Balasegaram M, Yifru S, et al.(2010) Geographical Variation in the Response of Visceral Leishmaniasis to Paromomycin in East Africa: A Multicentre, Open-Label, Randomized Trial. PLoS Negl Trop Dis 4(10): e709. doi:10.1371/journal.pntd.0000709)。

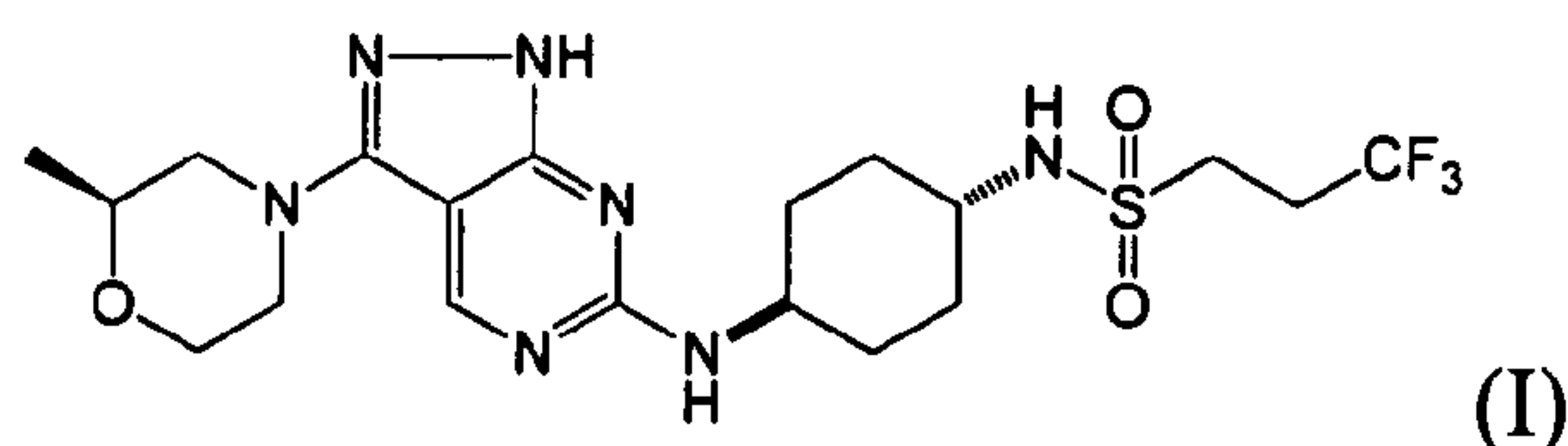
因此對於新穎的口服藥劑和用於治療及可能在特定地理區消除此疾病之組合治療有著未被滿足的醫藥需求，需要開發多重新穎的口服劑。

WO 2005/121107 和 US 2005/277655 揭示了特定的吡唑并-嘧啶化合物作為可用於治療癌症之週期素依賴的激酶抑制劑。

WO 2008/09457、WO 2008/094602和Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2011), 21(18), 5633-5637揭示了特定的吡唑并-嘧啶化合物作為可用於治療癌症的蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

本發明係提供具有式(I)之吡唑并-嘧啶化合物 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：



或其鹽。

本發明亦提供包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之醫藥組成物。

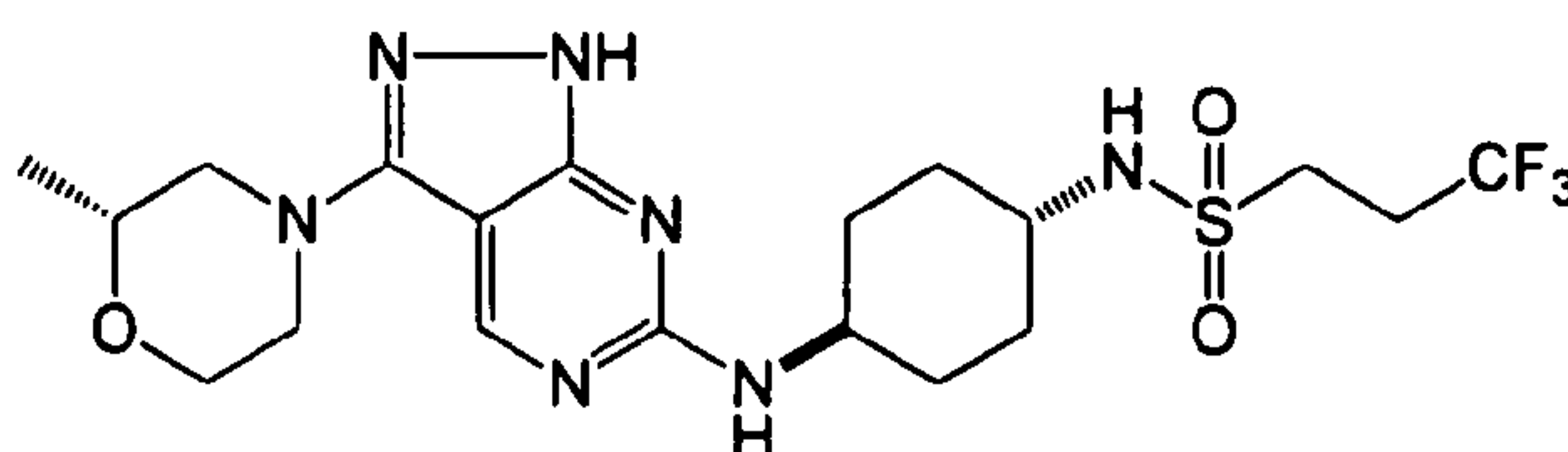
再者，本發明亦提供治療或預防利什曼病，特別是內臟利什曼病之方法，該方法包括將一治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要的哺乳動物。在一方面，該哺乳動物為人類。

根據另一方面，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療上，該治療為人類或獸醫。

在另外方面，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療利什曼病，特別是內臟利什曼病。

在另外方面，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥供治療或預防利什曼病，特別是內臟利什曼病之用途。

在另一方面，本發明係提供式(I)化合物之相反的鏡像異構物，其為 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*R*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：

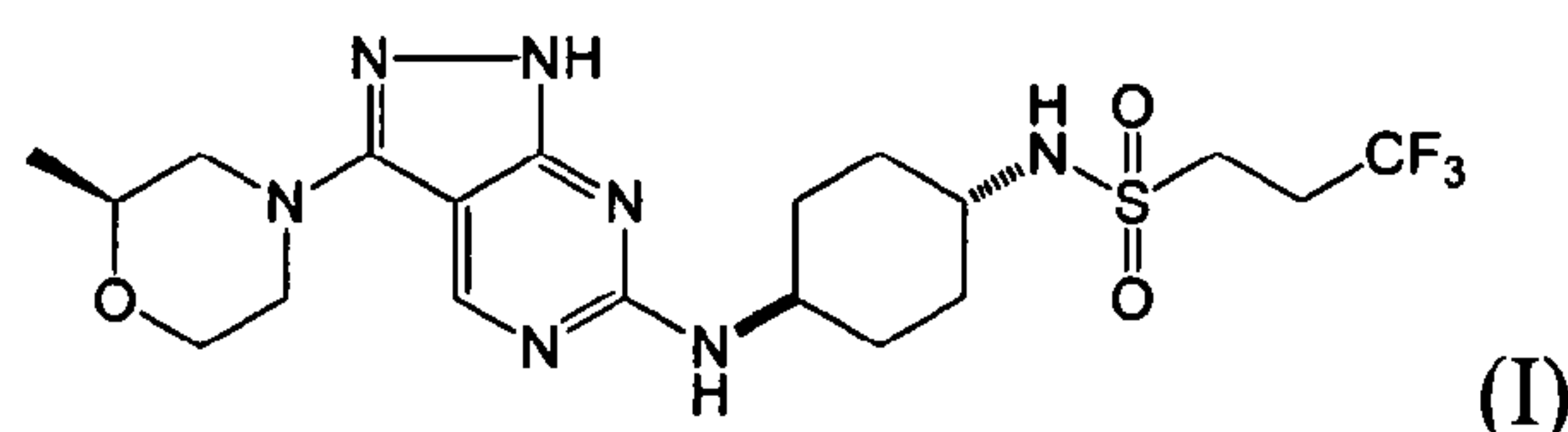


或其鹽。

又在另一方面，本發明係提供一混合物，其包括 i) 式(I)化合物或其鹽，及 ii) 式(I)化合物之對應的鏡像異構物，其為 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((*R*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺或其鹽。

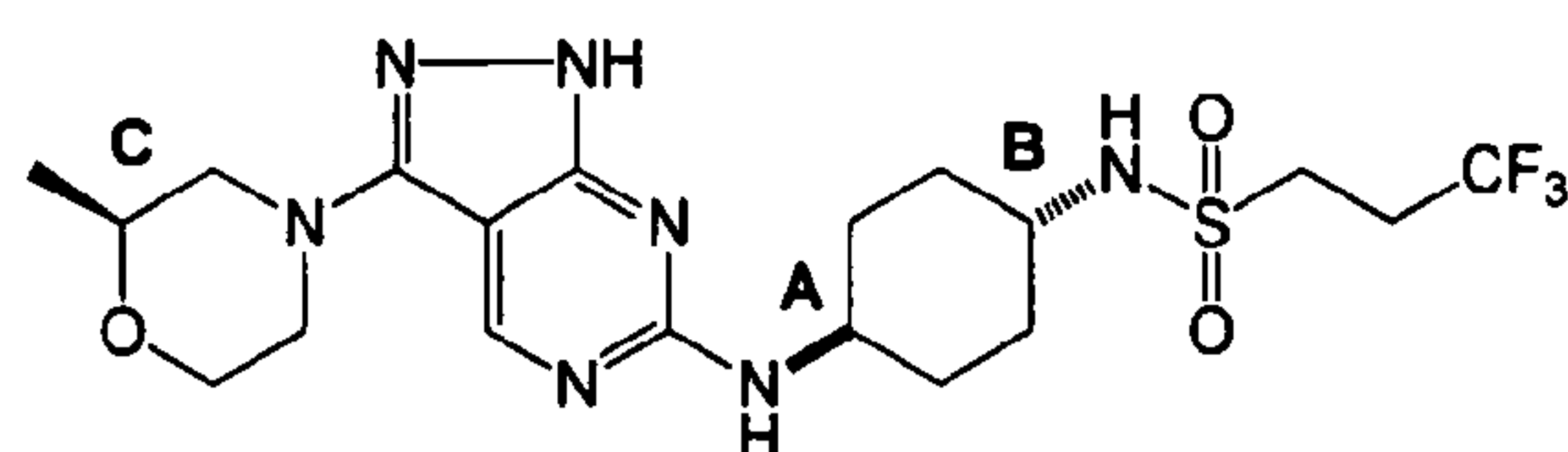
本發明之詳細說明

在第一方面，本發明係關於式(I)化合物，3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：



及其鹽類。

應了解，式(I)化合物顯示在下列 A 和 B 所指位置之立體化學為相對的立體化學，亦即，在位置 A 和 B 的環己基環上的取代基彼此具有反式關係。為免存疑，C 位置所示的立體化學為絕對的立體化學。



熟習技術者應了解，上述有關相對和絕對立體化學之陳述亦適用於下文所述的前藥。亦應了解，下文有關式(I)化合物之討論亦可比照應用於其鏡像異構物或式(I)化合物與其鏡像異構物之混合物，或任何此等之鹽。

應了解，文中所指的「本發明化合物」係指式(I)化合物、其鏡像異構物或式(I)化合物及其鏡像異構物之混合物，或任何此等之鹽。進一步應了解，下文有關式(I)化合物之討論亦可比照應用於其鏡像異構物或式(I)化合物與其鏡像異構物之混合物，或任何此等之鹽。

因為本發明化合物係希望用於醫藥組合物中，因此應能容易理解，實

質上以純的形式提供，例如至少 60%純度，更適合地至少 75%純度及較佳地至少 85%，特別是至少 98%純度(%係以重量對重量為基礎)。不純的本發明製備物可用於製備用於醫藥組成物中之更純的形式；這些純度較低的化合物之製備物應含有至少 1%，更適合地至少 5%及較佳地 10 至 59%的本發明化合物或其醫藥上可接受的衍生物。

在本發明一方面，式(I)化合物係為游離鹼之形式。在本發明另一方面，式(I)化合物為醫藥上可接受鹽之形式。

式(I)化合物之鹽類包括醫藥上可接受鹽類及醫藥上不可接受但可用於製備式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類之鹽類。在本發明一方面，式(I)化合物為醫藥上可接受鹽之形式。鹽類可衍生自特定的無機或有機酸或鹼。

鹽類之實例為醫藥上可接受鹽類。醫藥上可接受鹽類包括酸加成鹽。就適合鹽類之檢視請參見 *Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977)*。

式(I)化合物的醫藥上可接受酸加成鹽之實例包括無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、正磷酸、硝酸、磷酸或硫酸，或有機酸例如甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、延胡索酸、蘋果酸、琥珀酸、水楊酸、馬來酸、甘油磷酸、酒石酸、苯甲酸、天門冬胺酸、苯磺酸、萘磺酸例如 2-萘磺酸、己酸或乙醯水楊酸。

在本發明一方面，式(I)化合物為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、正磷酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽或硫酸鹽之形式。在另外方面，式(I)化合物為鹽酸鹽、馬來酸鹽、對甲苯磺酸鹽或硫酸鹽形式。

式(I)化合物之醫藥上可接受無機鹼加成鹽的實例包括銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、亞錳、鉀、鈉、鋅及其類似之鹽類。

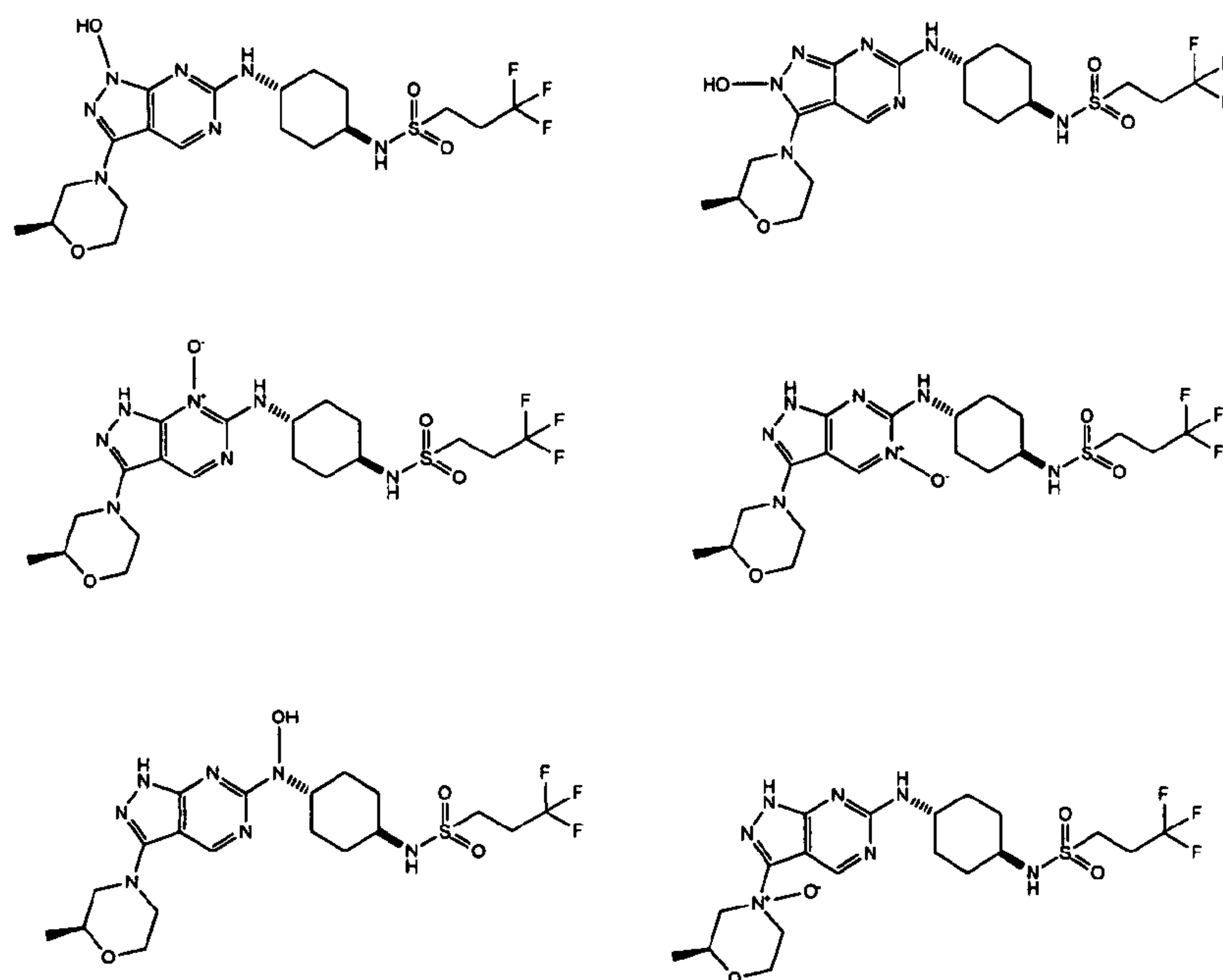
本發明其範圍內包括所有可能的化學計量和非化學計量形式的式(I)化合物之鹽類。

鹽類可使用本項技術中熟知的技術來形成，例如藉由從溶液中沉澱，

接著過濾或蒸發溶劑。

典型地，醫藥上可接受的酸加成鹽可藉由將式(I)化合物與適合的酸(例如氫溴酸、鹽酸、硫酸、馬來酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或琥珀酸)反應，視需要在適合的溶劑例如有機溶劑中來形成，得到的鹽類通常係以例如結晶和過濾來分離。

式(I)化合物亦可製備為 *N*-氧化物。此等 *N*-氧化物之結構的實例係如下。



應了解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，其中其係反應或從其中沉澱或結晶。這些複合物稱為「溶劑化物」。例如，帶有水的複合物稱為「水合物」。具有高沸點之溶劑及/或具有高度傾向形成氫鍵之溶劑，例如水、乙醇、異丙醇及 *N*-甲基吡咯酮，可用於形成溶劑化物。鑑別溶劑化之方法包括(但不限於)NMR 和微量分析。因此，式(I)化合物可以溶劑化物存在。如文中所用，術語溶劑化物係涵蓋游離鹼化合物以及其任何鹽類二者之溶劑化物。

本發明化合物含有對掌原子且因此可以一或多種立體異構物形式存在。本發明涵蓋所有的本發明化合物之立體異構物，包括光學異構物，無論是

個別的立體異構物或其混合物，包括外消旋體。任何立體異構物可含有低於 10%重量比，例如低於 5%重量比，或低於 0.5%重量比的其他異構物。例如，任何光學異構物可含有低於 10%重量比，例如低於 5%重量比，或低於 0.5%重量比的相對物。除非另有指出(例如當顯示絕對立體化學時)，否則就具有至少一個立體中心且其因此可形成鏡像異構物之本發明化合物而言，化合物可含有鏡像異構物之混合物，例如 1:1 鏡像異構物之混合物，亦即鏡像異構物之外消旋混合物。此鏡像異構物之混合物可使用習用的技術，例如對掌 HPLC 加以分離。就已說明絕對立體化學或另外描述為單一鏡像異構物之本發明化合物，本發明化合物之該異構物，在一實施例中，係具有至少 80% e.e。在另外的實施例中，本發明化合物之該異構物係具有至少 90% e.e.，例如至少 95% e.e。在另外的實施例中，本發明化合物之該異構物相當於至少 98% e.e，例如至少 99% e.e。

因此，本發明亦提供式(I)化合物之相反的鏡像異構物，其為 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((R)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺或其鹽。

本發明亦提供一混合物，其包括 i)式(I)化合物或其鹽，及 ii)式(I)化合物之相反的鏡像異構物，其為 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((R)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺或其鹽。

本發明化合物可為晶體或非晶形式。再者，某些本發明化合物的晶體形式可以多形物存在，所有的此等形式係包括在本發明之範圍內。一或多種本發明化合物之熱力學上最穩定多形物形式為特別有利的。在本發明一方面，式(I)化合物為晶體。

本發明化合物之多形物形式可使用許多習用的分析技術來定性及區分，包括(但不限於)粉末 X-光繞射(PXRD)、紅外線光譜(IR)、拉曼光譜(Raman spectroscopy)、示差掃描熱量分析(DSC)、熱重分析(TGA)和固態核磁共振

(ssNMR)。

傅葉爾轉換(Fourier transform)拉曼光譜(FT-Raman)

以配置有 1064 nm Nd:YVO₄ 激發雷射、InGaAs 和液體-N₂ 冷卻 Ge 偵測器及一 MicroStage 之 Nicolet NXR9650 或 NXR 960 光譜儀(Thermo Electron) 收集 FT-Raman 光譜。所有的光譜係以 4 cm⁻¹ 解析，64-128 次掃描，使用 Happ-Genzel 變跡函數和 2-階填零(2-level zero-filling)所得到。譜帶位置係使用 Omnic 軟體所測定及各譜帶的誤差邊際大約為±1cm⁻¹。

粉末 X-光繞射(PXRD)

PXRD 繞射圖係使用 PANalytical X'Pert Pro 繞射儀於 Si 零-背景晶片上所獲得。所有的繞射圖係使用一 Cu K α (45 kV/40 mA)放射線及 0.02° 2 θ 的步距和 X'celeratorTM RTMS(Real Time Multi-Strip)偵測器所收集。除非另有說明，否則係使用鎳過濾器降低不欲的放射線。隨附的光束側之配置：固定的發散狹縫(¼ deg)、0.04 rad 索勒狹縫(soller slit)、防散射狹縫(¼ deg)及 10 mm 光束罩。繞射光束側之配置：固定的發散狹縫(¼ deg)及 0.04 rad 索勒狹縫。波峰位置係使用 Highscore 軟體來測定，及以 2 系塔角(2 θ)表示之各波峰位置的誤差邊際為約±0.1°2 θ 。

示差掃描熱量分析(DSC)

DSC 係以配置有自動取樣器和於 40 mL/min N₂ 進氣下之冷凍冷卻系統的 TA Instruments Q100 示差掃描熱量計來進行。DSC 溫譜圖係以 15°C/min 於有波紋的 Al 鍋中所獲得。

熱重分析(TGA)

TGA 熱重圖係以 TA Instruments Q500 熱重分析儀於 40 mL/min N₂ 進氣下以 15°C/min 在 Pt 或 Al 鍋中所獲得。

式(I)化合物之多形物 1 型

在一方面，本發明係提供被命名為「1 型」之式(I)化合物多形物。

在一方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 1 實質上相同的 FT-拉曼光譜。

在另外方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一 FT-拉曼光譜並具有下列代表性波峰：

1 形之拉曼譜帶位置			
位置/cm ⁻¹	位置/cm ⁻¹	位置/cm ⁻¹	位置/cm ⁻¹
196 ±1	762 ±1	1306 ±1	2963 ±1
240 ±1	785 ±1	1328 ±1	2986 ±1
306 ±1	805 ±1	1356 ±1	3002 ±1
331 ±1	817 ±1	1370 ±1	3075 ±1
364 ±1	849 ±1	1391 ±1	3129 ±1
405 ±1	905 ±1	1421 ±1	3360 ±1
454 ±1	969 ±1	1444 ±1	
489 ±1	1031 ±1	1536 ±1	
524 ±1	1065 ±1	1608 ±1	
534 ±1	1114 ±1	2689 ±1	
554 ±1	1137 ±1	2742 ±1	
564 ±1	1217 ±1	2840 ±1	
604 ±1	1226 ±1	2864 ±1	
653 ±1	1258 ±1	2891 ±1	
736 ±1	1282 ±1	2942 ±1	

在另外方面， 本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一 FT-拉曼光譜，其係包括在 785、805、1031、1114、1137、1258、1306、1328、1356、1370、1391、1421、1444、1536、1608、2864、2891、2942、2963、2986 和 3360 cm⁻¹ 之波峰，其中各譜帶之誤差邊際為大約±1 cm⁻¹。

在一方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 2 實質上相同的粉末 X-光繞射(PXRD)圖。

在另外方面， 本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一粉末 X-光繞射(PXRD)圖並具有下列代表性波峰：

1 形之 PXRD 波峰位置			
位置/ $^{\circ}2\theta$	d-間距[Å]	位置/ $^{\circ}2\theta$	d-間距[Å]
6.8 $\pm$ 0.1	13.0	22.3 $\pm$ 0.1	4.0
10.4 $\pm$ 0.1	8.5	22.6 $\pm$ 0.1	3.9
10.6 $\pm$ 0.1	8.3	22.9 $\pm$ 0.1	3.9
13.2 $\pm$ 0.1	6.7	23.4 $\pm$ 0.1	3.8
13.4 $\pm$ 0.1	6.6	23.7 $\pm$ 0.1	3.8
13.6 $\pm$ 0.1	6.5	25.1 $\pm$ 0.1	3.5
14.2 $\pm$ 0.1	6.3	25.4 $\pm$ 0.1	3.5
15.5 $\pm$ 0.1	5.7	26.8 $\pm$ 0.1	3.3
15.9 $\pm$ 0.1	5.6	27.8 $\pm$ 0.1	3.2
16.8 $\pm$ 0.1	5.3	29.2 $\pm$ 0.1	3.1
17.5 $\pm$ 0.1	5.1	29.8 $\pm$ 0.1	3.0
19.4 $\pm$ 0.1	4.6	30.1 $\pm$ 0.1	3.0
19.7 $\pm$ 0.1	4.5	31.3 $\pm$ 0.1	2.9
20.5 $\pm$ 0.1	4.3	32.5 $\pm$ 0.1	2.8
20.8 $\pm$ 0.1	4.3	35.1 $\pm$ 0.1	2.6
21.5 $\pm$ 0.1	4.1	37.4 $\pm$ 0.1	2.4

在另一方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一粉末 X-光繞射(PXRD)圖，其包括 6.8、10.4、15.5、16.8、17.5、20.5、20.8、21.5 和 23.7 度的 2 系塔(2θ)角，各波峰位置之誤差邊際為大約 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 。

在一方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 3 實質上相同的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖。

在一方面，本發明係提供 1 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 4 實質上相同的熱重分析(TGA)曲線。

式(I)化合物之多形物 2 型

在一方面，本發明係提供被命名為「2 型」之式(I)化合物多形物。

在一方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 5 實質上相同的 FT-拉曼光譜。

在另外方面， 本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一 FT-拉曼光譜並具有下列代表性波峰：

2 型之拉曼譜帶位置		
位置/cm ⁻¹	位置/cm ⁻¹	位置/cm ⁻¹
185 ±1	970 ±1	1443 ±1
279 ±1	1029 ±1	1537 ±1
310 ±1	1074 ±1	1609 ±1
400 ±1	1108 ±1	2744 ±1
440 ±1	1133 ±1	2867 ±1
489 ±1	1156 ±1	2905 ±1
530 ±1	1219 ±1	2945 ±1
553 ±1	1257 ±1	2980 ±1
599 ±1	1274 ±1	3069 ±1
652 ±1	1304 ±1	3133 ±1
784 ±1	1326 ±1	3349 ±1
803 ±1	1357 ±1	
814 ±1	1371 ±1	
851 ±1	1388 ±1	
900 ±1	1423 ±1	

在另外方面， 本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一 FT-拉曼光譜，其係包括在 784、804、851、1029、1108、1133、1219、1257、1304、1357、1371、1388、1423、1443、1537、1609、2867、2905、2945、2980 和 3349 cm^{-1} 之波峰，其中各譜帶位置之誤差邊際為大約 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 。

在一方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 6 實質上相同的粉末 X-光繞射(PXRD)圖。

在另外方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一粉末 X-光繞射(PXRD)圖並具有下列代表性波峰：

2 型之 PXRD 波峰位置			
位置/ $^{\circ}2\theta$	d-間距[Å]	位置/ $^{\circ}2\theta$	d-間距[Å]
7.0 $\pm$ 0.1	12.6	21.9 $\pm$ 0.1	4.1
10.8 $\pm$ 0.1	8.2	22.4 $\pm$ 0.1	4.0
11.2 $\pm$ 0.1	7.9	23.2 $\pm$ 0.1	3.8
12.5 $\pm$ 0.1	7.1	23.7 $\pm$ 0.1	3.8
12.7 $\pm$ 0.1	7.0	24.0 $\pm$ 0.1	3.7
13.1 $\pm$ 0.1	6.8	24.6 $\pm$ 0.1	3.6
14.1 $\pm$ 0.1	6.3	25.2 $\pm$ 0.1	3.5
15.3 $\pm$ 0.1	5.8	26.4 $\pm$ 0.1	3.4
16.9 $\pm$ 0.1	5.2	27.5 $\pm$ 0.1	3.2
17.6 $\pm$ 0.1	5.0	28.7 $\pm$ 0.1	3.1
17.8 $\pm$ 0.1	5.0	30.4 $\pm$ 0.1	2.9
18.4 $\pm$ 0.1	4.8	31.9 $\pm$ 0.1	2.8
20.0 $\pm$ 0.1	4.4	34.7 $\pm$ 0.1	2.6
20.2 $\pm$ 0.1	4.4	35.2 $\pm$ 0.1	2.5
20.7 $\pm$ 0.1	4.3	36.5 $\pm$ 0.1	2.5

21.2 ± 0.1	4.2	38.0 ± 0.1	2.4
21.5 ± 0.1	4.1		

在另一方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述條件下得到一粉末 X-光繞射(PXRD)圖，其包括 7.0、10.8、11.2、12.7、13.1、15.3、17.6、17.8、18.4、20.7、21.5、23.2 和 24.0 度的 2 系塔(2 θ)角，各波峰位置之誤差邊際為大約 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

在一方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 7 實質上相同的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖。

在一方面，本發明係提供 2 型之式(I)化合物，其特徵為於前文所述的條件下得到與圖 8 實質上相同的熱重分析(TGA)曲線。

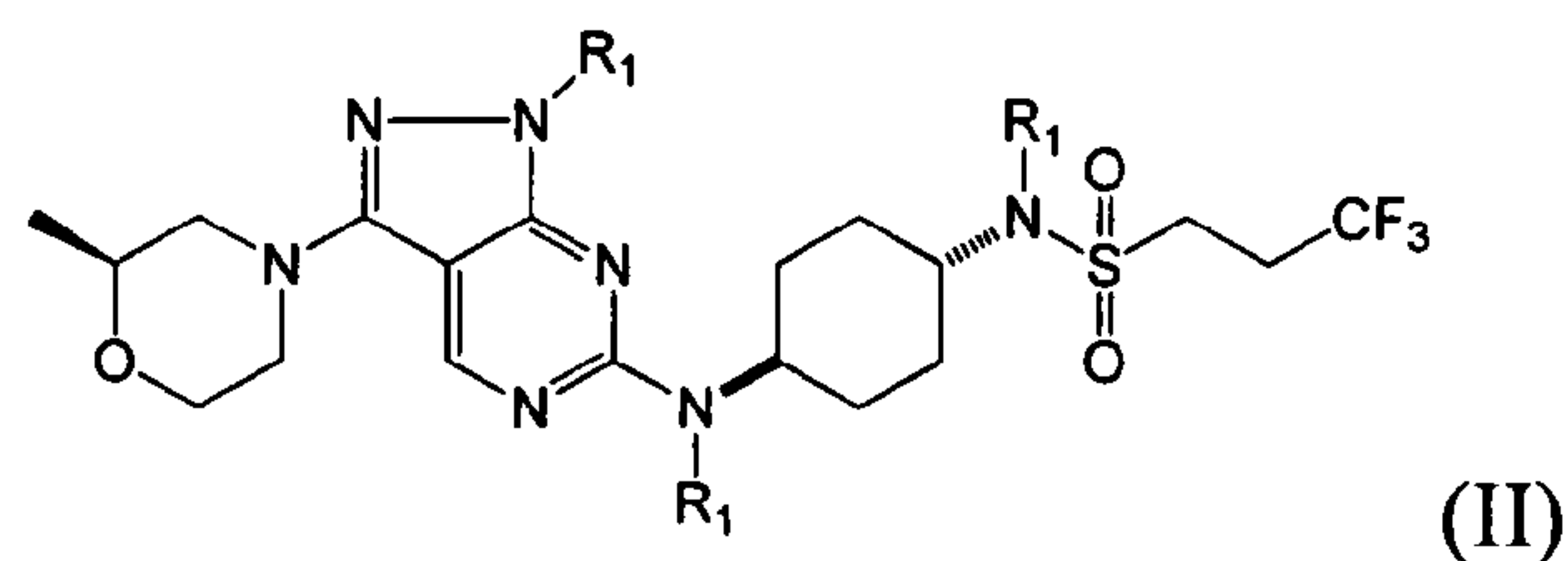
本發明化合物亦可使用例如噴霧乾燥分散(SDD)之方法，製備成溶於聚合物基質例如 HPMCAS(羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸鹽)之藥物物質的非晶分子分散體。此一技術係用於改善例如安定性和溶解度之性質。

式(I)化合物可以同位素變體之形態存在。式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之同位素變體，係定義為其中至少一個原子係經具有相同原子數但原子重量與一般自然界中發現的原子量不同之原子取代。可併入本發明化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟和氯，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 和 ^6Cl 。特定的式(I)化合物或其鹽或溶劑化物之同位素變體，例如該等其中併入放射性同位素例如 ^3H 或 ^{14}C 者，可用於藥物及/或基質組織分布研究。氚亦即 ^3H ，和碳-14 亦即 ^{14}C 同位素因其容易製備和可偵測性而為特佳的。另外，以同位素例如氘，亦即 ^2H 取代，由於較佳的代謝安定性而可提供特定的治療利益，例如增加活體內半衰期或降低劑量且因此在某些情況下可能為較佳的。式(I)化合物或其醫藥鹽類之同位素變體，一般可藉由習用的製程，例如以下文所述的製備使用適合試劑之

適當同位素變體來製備。

由前文應了解，式(I)化合物及其鹽類可以溶劑化物或水合物存在。

熟習本項技術者應了解，特定的式(I)化合物之衍生物，儘管並非必要本身具有藥理學活性，但可在給藥及之後於體內代謝，形成具有藥理學活性之式(I)化合物。此等衍生物在文中係稱「前藥」且係包括在本發明範圍內。適合的衍生物實例係描述於 *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 及 *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 和“Design of Prodrugs” by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 中。式(I)化合物之前藥的實例係如式(II)所示：



其中

各 R_1 係獨立地選自 H、 $C(O)OL_1R_2$ 、 $CL_1R_3OL_1R_2$ 、 $C(O)L_1R_2$ 或 $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ；

各 L_1 係獨立地選自一鍵或 X；

X 為 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 鹵基伸烷基、 C_{4-6} 伸雜環基、伸苯基或 C_{5-6} 伸雜芳基，其各自係需要經 1 至 4 個獨立選自 Z 之取代基取代；

Z 為 H、鹵基、 $C(O)L_1R_2$ 、 $C(O)OL_1R_2$ 、 $C(O)NHL_1R_2$ 、 $C(O)N(L_1R_2)(L_1R_3)$ 、 NH_2 、 OL_1R_2 、 $NH(L_1R_2)$ 、 $N(L_1R_2)(L_1R_3)$ 或 $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ；

或者

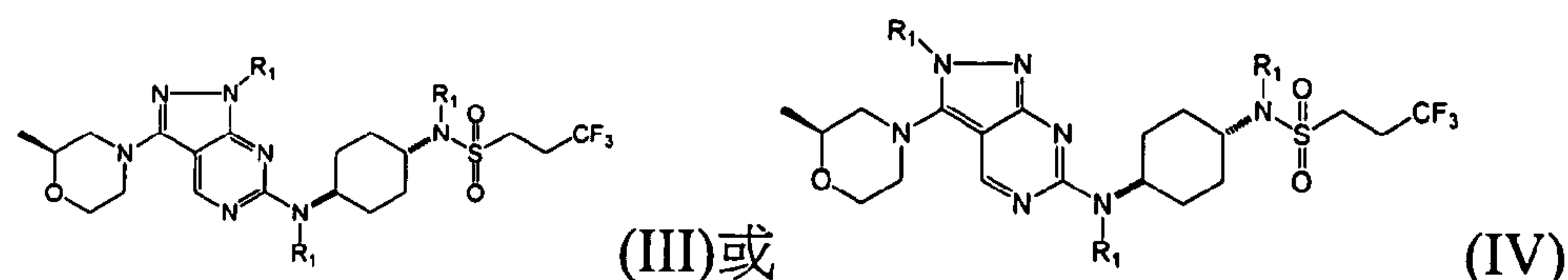
a) 各 R_2 和 R_3 係獨立地選自 H 或 Y；

Y 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵基烷基、 C_{4-6} 雜環基、苯基或 C_{5-6} 雜芳基，其各自視需要係經 1 至 4 個獨立選自 Z 之取代基取代；

或

b) R_2 和 R_3 係共同鍵結形成一連接基團 L_1 ，使得以和與其連接的原子共同形成一 C_{4-6} 環烷基或 C_{4-6} 雜環基基團。

另外的式(I)化合物前藥之實例係如式(III)或(IV)，或其醫藥上可接受鹽所示：



其中

各 R_1 係獨立地選自 H 、 $C(O)OL_1R_2$ 、 $CH(L_1R_3)OL_1R_2$ 、 $CH_2OL_1R_2$ 、 $C(L_1R_3)(L_1R_4)OL_1R_2$ 、 $C(O)L_1R_2$ 、 $C(O)C(L_1R_2)=C(L_1R_3)L_1R_4$ 、 $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ 、 $C(O)OL_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ 或 $C(O)OL_1OC(O)L_1-L_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ；

各 L_1 係獨立地選自一鍵或 X ；

X 為 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 C_{4-7} 環伸烷基、 C_{5-7} 環伸烯基、 C_{4-7} 雜環伸烷基、 C_{5-7} 雜環伸烯基、伸苯基或 C_{5-6} 亞雜芳基；其各自視需要係經 1 至 6 個獨立選自 Z 之取代基取代；

各 Z 係獨立地選自鹵基、 $C(O)L_1R_2$ 、 $C(O)OL_1R_2$ 、 $C(O)NHL_1R_2$ 、 $C(O)N(L_1R_2)(L_1R_3)$ 、 OL_1R_2 、 $N(L_1R_2)(L_1R_3)$ 、 CN 、 $S(L_1R_2)$ 、 $S(O)(L_1R_2)$ 、 $SO_2(L_1R_2)$ 或 $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ；

或者

a) 各 R_2 、 R_3 和 R_4 係獨立地選自 H 或 Y ；

或

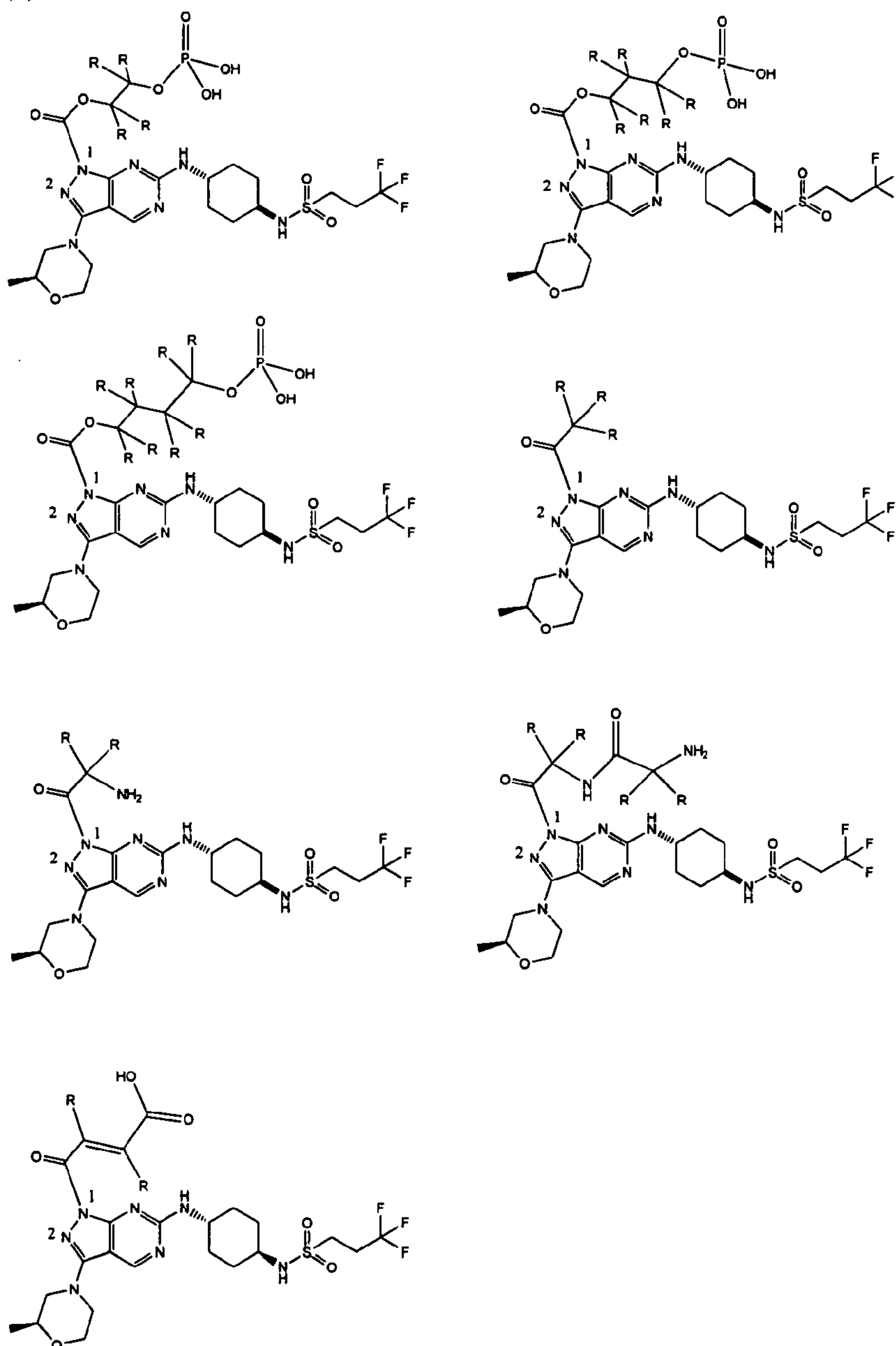
b) 各 R_2 、 R_3 和 R_4 係獨立地選自 Y ，其中二個 R_2 、 R_3 和 R_4 係經由另外的 L_1 基團共同鍵結而形成一環狀基團；

Y 為 Z 或 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{4-7} 環烷基、 C_{5-7} 環烯基、 C_{4-7} 雜環烷基、 C_{5-7} 雜環烯基、苯基或 C_{5-6} 雜芳基，其各自視需要係經 6 個獨

立選自 Z 之取代基取代。

在式(III)或式(IV)之一實施例中，各 R_1 係獨立地選自 H、 $C(O)OL_1R_2$ 、 $CH(L_1R_3)OL_1R_2$ 、 $CH_2OL_1R_2$ 、 $C(L_1R_3)(L_1R_4)OL_1R_2$ 、 $C(O)L_1R_2$ 、 $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ 、 $C(O)OL_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ 或 $C(O)OL_1OC(O)L_1-L_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ 。

式(I)化合物前藥之實例係如下，其中各 R 係獨立地選自 H、氟或甲基：



應注意，就各上述實例，顯示在標示「1」之氮原子上的取代基可替代地與標示「2」之氮原子相連接。

如文中所用就式(II)，術語「C₁₋₆ 烷基」係指含有至少 1 個和最多 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。C₁₋₆ 烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基、或己基。

如文中所用就式(II)，術語「C₁₋₆ 鹵基烷基」係指其中一或多個氫原子被鹵基所取代之 C₁₋₆ 烷基。

如文中所用就式(II)，術語「C₁₋₆ 伸烷基」係指 C₁₋₆ 烷基之二價基。C₁₋₆ 伸烷基之實例包括(但不限於)伸甲基、伸乙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊、伸新戊基或伸己基。

如文中所用就式(II)，術語「C₁₋₆ 鹵基伸烷基」係指如文中所定義之 C₁₋₆ 鹵烷基的二價基。

如文中所用就式(II)，術語「C₄₋₆ 環烷基」係指含有至少 4 個和最多 6 個碳原子之非芳香碳環。C₄₋₆ 環烷基基團之實例包括環丁基、環戊基和環己基。

如文中所用就式(II)，術語「C₄₋₆ 雜環基」係指含有至少 4 個和最多 6 個碳原子之飽和環，其包括一或多個(例如 2 個)選自氮、氧和硫之環雜原子。C₄₋₆ 雜環基基團之實例包括(但不限於)四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、哌嗪基、嗎福啉基、1,4-二噁烷基、噻嗎福啉基、1,4-噻噁烷基和 1,4-二硫烷基。連結其餘分子之點可為任何適合的碳或氮原子。

如文中所用就式(II)，術語「C₄₋₆ 亞雜環基」係指如文中所定義之 C₄₋₆ 雜環基基團的二價基。

如文中所用就式(II)，術語「C₅₋₆ 雜芳基」係指包括 5 至 6 個選自 N、O 和 S 之雜原子的視需要經取代芳香環。C₅₋₆ 雜芳基基團之實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基和異噻唑基。視需要的雜芳基取代基包括鹵基和烷基。

如文中所用就式(II)，術語「C₅₋₆ 伸雜芳基」係指如文中所定義之 C₅₋₆ 雜芳基的二價基。

如文中所用就式(II)，術語「伸苯基」係指苯基的二價基。

如文中所用就式(II)，術語「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₁₋₆ 烷基」係指含有至少 1 個和最多 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基團。C₁₋₆ 烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或己基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₁₋₆ 伸烷基」係指如文中所定義之 C₁₋₆ 烷基的二價基。C₁₋₆ 伸烷基之實例包括(但不限於)、伸甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊基、伸新戊基或伸己基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₂₋₆ 烯基」係指含有至少 2 個和最多 6 個碳原子之直鏈或支鏈不飽和烴基團，其中該烴基團具有一或多個各自以雙鍵存在之不飽和位置。C₂₋₆ 烯基之實例包括(但不限於)、乙烯基(-CH=CH-)、丙烯基(-CH₂-CH=CH-)、異丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、1-丙烯基、2-丁烯基和 2-甲基-2-丁烯基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₂₋₆ 伸烯基」係指如文中所定義之 C₂₋₆ 烯基的二價基。C₂₋₆ 伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基、伸正丙烯基、伸異丙烯基、伸正丁烯基、伸異丁烯基、伸第三丁烯基、伸戊烯基、伸新戊烯基或伸己烯基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₂₋₆ 炔基」係指含有至少 2 個和最多 6 個碳原子之直鏈或支鏈不飽和烴基團，其中該烴基團具有一或多個各自以叁鍵存在之不飽和位置。C₂₋₆ 炔基之實例包括(但不限於)、乙炔基

(-CH=CH-)、丙炔基(-CH₂-CH=CH-)、丁炔基、戊炔基、己炔基、1-丙炔基、2-丁炔基和 2-甲基-2-丁炔基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₂₋₆ 伸炔基」係指如文中所定義之 C₂₋₆ 炔基的二價基。C₂₋₆ 伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙炔基、伸正丙炔基、伸正丁炔基、伸異丁炔基、伸第三丁炔基、伸戊炔基、伸新戊炔基或伸己炔基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₄₋₇ 環烷基」係指含有至少 4 個和最多 7 個碳原子之非芳香碳環飽和環。C₄₋₇ 環烷基基團之實例包括(但不限於)環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₄₋₇ 伸環烷基」係指如文中所定義之 C₄₋₇ 環烷基的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅₋₇ 環烯基」係指含有至少 5 個和最多 7 個碳原子之非芳香碳環不飽和環。C₅₋₇ 環烯基基團之實例包括(但不限於)環戊烯基、環己烯基和環庚烯基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅₋₇ 伸環烯基」係指如文中所定義之 C₅₋₇ 環烯基的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₄₋₇ 雜環烷基」係指含有至少 4 個和最多 7 個碳原子之飽和環，其在環中包括至少 1 個選自氮、氧和硫之雜原子。C₄₋₇ 雜環烷基基團之實例包括(但不限於)四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻哌啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、嗎福啉基、1,4-二噁烷基、噻嗎福啉基、1,4-噁噻烷基、1,4-二硫烷基、二氧雜環庚基、氮雜環庚基、氧雜環庚基和二氮雜環庚基。連結其餘分子之點可為任何適合的碳或氮原子。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₄₋₇ 伸雜環烷基」係指如文中所定義之 C₄₋₇ 雜環烷基基團的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅-C₇雜環烯基」係指含有至少 5 個和最多 7 個碳原子之不飽和環，其在環中包括至少 1 個選自氮、氧和硫之雜原子。C₅-C₇ 雜環烯基基團之實例包括(但不限於)二氫哌喃基、二氫呋喃基、二氫噻吩基、吡咯啉基、氮呋基、氧呋基、硫呋基、二氫吡咯基、二氫吡唑基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噻唑基、和二氫噻喃基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅-C₇伸雜環烯基」係指如文中所定義之 C₅-C₇ 雜環烯基的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅₋₆雜芳基」係指含有至少 5 個和最多 7 個碳原子之芳香環，並在環中包括至少 1 個選自氮、氧和硫之雜原子。C₅₋₆ 雜芳基基團之實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基和噁唑基。連結其餘分子之點可為任何適合的碳或氮原子。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「C₅₋₆伸雜芳基」係指如文中所定義之 C₅₋₆ 雜芳基的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「伸苯基」係指苯基的二價基。

如文中所用就式(III)和式(IV)，術語「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

因此，在本發明一方面係提供式(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽。在另外方面係提供式(III)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽。在另一方面係提供式(III)化合物。在另外方面係提供式(IV)之化合物。

在本發明另外方面係提供一醫藥組成物，其係包括式(III)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽與至少一醫藥上可接受載劑。

在另一方面係提供一組合物，其包括(a)式(III)或(IV)之化合物，或其醫藥上可接受鹽，以及(b)至少一另外的治療劑。

在另外方面係提供式(III)或(IV)之化合物，或其醫藥上可接受鹽供治療之用。

又在另外方面係提供式(III)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療或預防利什曼病。

在另一方面係提供式(III)或(IV)之化合物，或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供治療或預防利什曼病之用途。

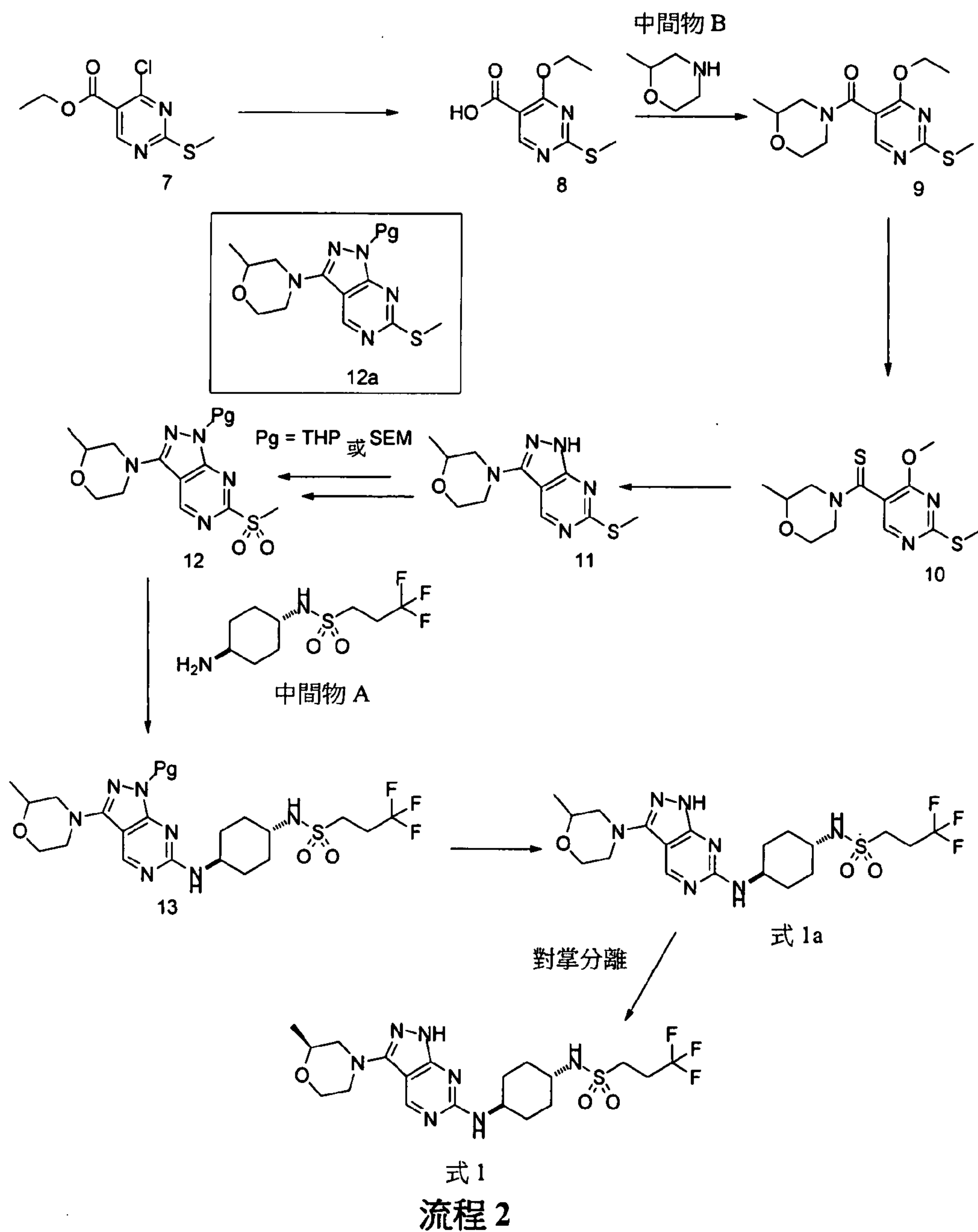
在另外方面係提供一治療或預防利什曼病之方法，該方法包括將一治療上有效量之式(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要的哺乳動物。

化合物製備

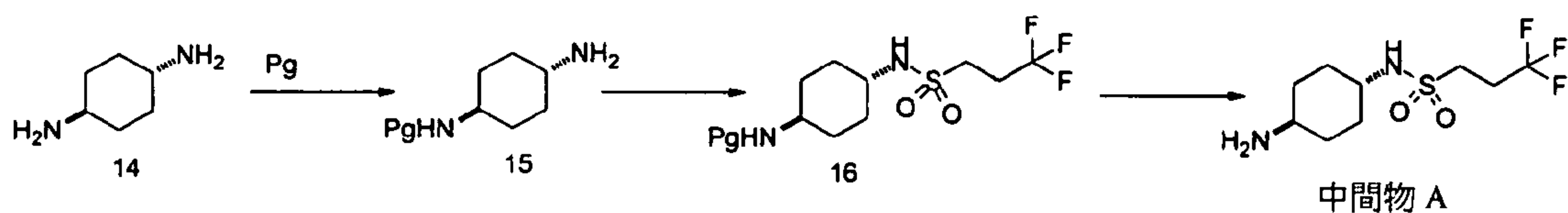
式(I)化合物及其鹽類可藉由下文所述的方法來製備，其係構成本發明另外方面。

可用於合成式(I)化合物之通用製程係彙整於反應流程 1、2 和 3，其係如實例中所示。





用於合成中間物 A 之通用製程係彙整於反應流程 3 中。



流程 3

式(I)化合物可藉由二個不同的路徑來製造。

流程 1：由 2,4-二羥基嘧啶-5-羧酸(1)開始，其可進行氯化，以 2-甲基

嗎福啉形成醯胺並以甲醇鹽(OMe)置換所欲的嘧啶氨基，接著與中間物 A 反應，得到(5)。最後二個步驟係涉及硫醇醯胺之形成及以胍環化，接著對掌分離，得到式(I)化合物。

熟習技術者應了解，為了得到式(I)化合物之一鏡像異構物，可如流程 1 所示，應用 2-甲基嗎福啉(中間物 B)作為鏡像異構物之混合物，在此情況下如流程 1 所示任何帶有嗎福啉基團之後續化合物(包括如流程 1 所示之式(I)本身)可進行對掌分離，在合成結束時得到所欲的式(I)之鏡像異構物。另一種選擇，可應用 2-甲基嗎福啉(中間物 B)在其所進行的反應中作為單一的鏡像異構物(例如 *S* 鏡像異構物，中間物 B*)，在合成結束時得到唯一的式(I)之鏡像異構物。

流程 2：從 4-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(7)開始，此化合物可進行水解，然後以乙醇鹽(OEt)置換，接著以 2-甲基嗎福啉形成醯胺，得到(9)。醯胺(9)可轉變為硫醇醯胺(10)，然後以胍環化，得到(11)。(11)之吡唑 NH 可用適合的保護基團例如 THP 或 SEM 保護，接著在適合的試劑例如過氧化氫(H₂O₂)之存在下，將硫醇氧化成亞砷，得到化合物(12)。亞砷可用中間物 A 置換，得到(13)，接著去保護及對掌分離，得到式(I)化合物。

同樣地應了解，為了得到式(I)化合物之單一鏡像異構物，在流程 2 中 2-甲基嗎福啉(中間物 B)可用作為單一鏡像異構物(例如 *S* 鏡像異構物，中間物 B*)，或可進行任何後續中間物或最終式(I)化合物(如流程 2 中所示)之對掌分離。

流程 3：流程 3 中的中間物 A 可由環己烷-1,4-二胺(14)來製造。化合物(14)可以適合的保護基團(Pg)(例如 Boc)保護，得到化合物(15)，接著將剩餘的游離 NH₂ 磺醯化，得到(16)。然後可於適合的條件下將化合物(16)去保護，得到中間物 A。

化合物(1, Alfa Aesar)、(7, Alfa Aesar)和(14, Aldrich Sigma)係從市面上

購得。

可用於文中所述之合成路徑的其他保護基(Pg)及其移除方法的實例可參見*T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006*，當涉及此等製程時，其係以引用的方式併入本文中。

對於任何前述的反應或過程，可應用習用的加熱和冷卻方法，例如分別為溫度調節油浴或溫度調節加熱塊(hot-block)，以及冰/鹽浴或乾冰/鹽浴。可使用習用的分離方法，例如從水性或非水性溶劑萃取或萃取至水性或非水性溶劑中。可應用習用的乾燥有機溶劑、溶液或萃取液之方法，例如以無水硫酸鎂或無水硫酸鈉震盪，或通過疏水性玻璃熔塊。若需要可使用習用的純化方法，例如結晶和層析，例如矽膠層析或逆相層析。結晶可使用習用的溶劑例如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇，或其水性混合物來進行。應了解，特定的反應時間和溫度典型地可藉由反應-監測技術，例如薄層層析和 LCMS 來決定。

本發明化合物之個別的異構物形式可使用習用的製程例如非對映異構物衍生物之部份結晶或對掌高效液相層析(對掌 HPLC)分離成個別的異構物。

化合物的絕對立體化學可使用習用的方法，例如 X-光晶體學來測定。

使用方法

熟習本項技術者應了解，文中有關治療係指治療已確立的症狀。然而，式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類，依症狀而定，亦可用於防止(預防)特定的疾病。

如文中所用，除非另有指出，否則有關疾病之「治療」係指：(1)改善疾病或一或多種疾病的生物學表現，(2)干擾(a)導致或造成疾病的生物級聯之一或多個點或(b)一或多個疾病的生物學表現，(3)減輕一或多個與疾病有關的癥狀或效應，(4)減緩疾病的進行或一或多個疾病的生物學表現，及/或

(5)減低疾病或疾病生物學表現之嚴重度的可能性。

如文中所用，除非另有指出，否則「預防」係指預防性投予藥物以減低疾病或其生物學表現之發生或延緩發生之可能性。熟習技術者應了解，「預防」並非絕對術語。在醫藥中，「預防」請了解係指預防性投予藥物以實質上減低病症或其生物學表現之可能性或嚴重度，或延緩此等病症或其生物學表現之發生。

因此，在一實施例中係提供一疾病之治療或預防。在另外的實施例中，係提供疾病之治療。在另一實施例中，係提供疾病之預防。

因此，在本發明另一方面係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療上。

應了解，當式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽係用於治療時，其係用作為活性治療劑。

因此係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療或預防利什曼病，特別是內臟利什曼病。

進一步係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供治療或預防利什曼病，特別是內臟利什曼病之用途。

進一步係提供治療或預防利什曼病，特別是內臟利什曼病之方法，該方法係包括將一治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要的人類患者。

組成物和調配物

當可能用於本發明之方法中時，式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，或式(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，可以成批物質來給藥，通常最好係讓活性成份存在於醫藥組成物中，例如其中該試劑係與至少一種就有關給藥路徑和標準醫藥施行所選擇之醫藥上可接受載劑混合。

術語「載劑」係指與活性化合物一起給藥之稀釋劑、賦形劑及/或媒劑。

本發明之醫藥組成物可含有一種以上的載劑組合物。此等醫藥載劑可為無菌液體，例如水、食鹽水溶液、葡萄糖水溶液、甘油水溶液及油類，包括石油、動物、植物或合成來源的油類，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。較佳地係使用水或水性溶液、食鹽水溶液和葡萄糖水溶液及甘油水溶液作為載劑，特別是用於注射溶液。適合的醫藥載劑係描述於“Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition。醫藥載劑之選擇可就有關希望的給藥路徑和標準醫藥施行來選擇。醫藥組成物，除了載劑之外，可包括任何適合的結著劑、潤滑劑、懸浮劑、塗覆劑及/或增溶劑。

「醫藥上可接受」一詞，如文中所用鹽類、分子實體和其他組成物成份其一般為生理上可耐受的且典型地當投予一哺乳動物(例如人類)時不會產生不欲的反應。適合地，如文中所用，術語「醫藥上可接受」係指經聯邦或州政府之管理當局核准可用於哺乳動物及更特言之用於人類，或列於美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般認識的文本中，例如 International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC) Handbook of Pharmaceutical Salts, 2011 Edition。

可用於製備醫藥組成物之「醫藥上可接受賦形劑」其一般為安全、無毒且在生物學或其他方面並非不欲的，並包括可為獸醫用途以及人類醫藥用途所接受的賦形劑。「醫藥上可接受賦形劑」如用於本申請書中係包括一種和一種以上的此種賦形劑。

本發明化合物可以任何方便的方式調配供用於人類或獸藥之給藥，按照抗細菌劑，例如抗結核劑或抗瘧疾劑之調配類推。

本發明化合物通常在投予病患之前將(但並非一定)調配成醫藥組成物。在一方面，本發明係關於包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之醫藥組成物。在另外方面，本發明係關於包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽與至

少一種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。在另一方面，本發明係關於包括式(II)、(III)或(IV)化合物與至少一種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。此載劑在與調配物的其他成份相容之觀念下必須為「可接受的」，且對其接受者無害。

本發明化合物之治療上有效量可藉由本項技術中已知的方法來測定。治療上有效量將依照患者的年齡和一般的生理狀況、給藥路徑和所用的醫藥調配物而定。治療劑量一般將介於約 1 至 2000 mg/天之間，例如介於約 500 至 2000 mg/天之間。用於人類治療之每日劑量範圍將從 1 至 2000 mg，其可以一次或二次的每日劑量來給藥，例如依照給藥的路徑和患者的狀況而定。當組成物係包括劑量單位，各單位將含有 1 mg 至 2 g 的活性成份。當劑型為錠劑時，錠劑的總重量適合地為 1000mg 或更低。

本發明化合物進一步係關於包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之醫藥組成物。

本發明化合物進一步係關於用於治療利什曼病，特別是內臟利什曼病(VL)之醫藥組成物，其係包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

本發明化合物又進一步係關於包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽與至少一種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

本發明化合物再進一步係關於包括 a)式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，及 b)一或多種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

本發明化合物再進一步係關於包括 a) 1 至 2000 mg 的式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，及 b)1 至 2000 mg 的一或多種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

本發明化合物又進一步係關於包括式(II)、(III)或(IV)或其醫藥上可接受鹽與至少一種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

應了解，依照本發明使用的醫藥組成物可為口服、非經腸、經皮、吸

入、舌下、局部、植入、鼻內或腸內給藥(或其他黏膜給藥)懸浮液、膠囊、錠劑之形式，其可以習用的方式使用一或多種醫藥上可接受載劑或賦形劑來調配。在一方面，此醫藥組成物係經調配供口服給藥。

本發明之醫藥組成物包括該等適用於哺乳動物(包括人類)口服用途之形式。

本發明之醫藥組成物包括該等適用於口服用途及可用於治療哺乳動物(包括人類)中利什曼病，特別是內臟利什曼病之形式。

本發明化合物可供立即-、延遲-、緩解-、持續-、脈衝-或控制-釋放應用之給藥。

組成物可經調配供任何方便路徑之給藥。就治療利什曼病，特別是內臟利什曼病(VL)，組成物可為錠劑、膠囊、散劑、顆粒、口含錠、氣霧或液體製備物之形式，供口服使用。

用於口服給藥之錠劑和膠囊可為單位劑量之呈現形式，並可含有習用的賦形劑例如結著劑，如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、黃蓍膠或聚乙烯吡咯酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨醇或甘胺酸；製錠潤滑劑，例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇或矽氧；崩解劑，例如馬鈴薯澱粉；或可接受的濕潤劑，例如月桂基硫酸鈉。錠劑可根據一般醫藥施行中熟知的方法來塗膜。口服液體製備物可為，例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿、酏劑，或可為在使用前以水或其他適合媒劑重建之乾燥產物。此等液體製備物可含有習用的添加劑，例如懸浮劑，如山梨醇、甲基纖維素、葡萄糖糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠或氫化食用油脂，乳化劑例如卵磷脂、山梨醇酐單油酸酯或阿拉伯；非水性媒劑(其可包括食用油類)，例如杏仁油、油性酯類例如甘油酯、丙二醇或乙醇；防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸，及若需要，習用的調味劑或調色劑。

式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，可為本發明組成物中單獨的治療劑，或其可與一或多種另外的治療劑組合，存在於調配物中。

本發明因此在另一方面係提供包括(a)式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，及(b)至少一種另外的治療劑之組合物。此組合物進一步係包括至少一種醫藥上可接受的載劑。在本發明一方面係提供包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽與至少一種醫藥上可接受載劑以及一或多種另外治療劑之醫藥組成物。

本發明進一步係提供包括(a)式(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，及(b)至少一種另外的治療劑之組合物。此組合物進一步係包括至少一種醫藥上可接受的載劑。在本發明一方面係提供包括式(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽與至少一種醫藥上可接受載劑以及一或多種另外治療劑之醫藥組成物。

此一或多種另外治療劑之實例有抗利什曼劑，包括(但不限於)米替福新(miltefosine)、巴龍黴素(paromomycin)、葡萄糖酸銻鈉(sodium stibogluconate)、銻酸葡胺(meglumine antimoniate)、兩性黴素 B 去氧膽酸(amphotericin B deoxycholate)或微脂體兩性黴素 B。在本發明一方面就用於口服治療，此治療劑為米替福新。此化學治療係由治療醫師判斷，使用較佳的藥物組合所決定。除了前述之外，由臨床研究出現的未來抗利什曼病治療劑亦可用作為一或多種另外的治療劑與式(I)化合物組合。

在另外方面，本發明係提供包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽與一或多種另外的治療劑，例如抗利什曼病藥劑、抗-AIDS 或抗-HIV 藥劑或抗-TB 藥劑之組合物。

又在另外方面，本發明係提供包括式(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽與一或多種另外的治療劑，例如抗利什曼病藥劑、抗-AIDS 或抗-HIV 藥劑或抗-TB 藥劑之組合物。

在另一方面，此一或多種的另外治療劑為，例如可用於哺乳動物中治療利什曼病之藥劑、治療疫苗、抗利什曼病藥劑及/或用於治療 HIV/AIDS 之試劑。

式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽以及另外的治療劑可藉由以一包括二種藥劑之醫藥組成物同時給藥來組合使用。另一種選擇，此組合可以包括其中一種藥劑之個別的醫藥組成物，以先後方式分開給藥，其中，例如係先投予式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽而另一種藥劑則第二給藥且反之亦然。此先後給藥可為接近的時間(例如同時)或間隔遙遠的時間。例如，在第一種藥劑給藥後數分鐘至數十分鐘給予另一種藥劑，以及在第一種藥劑給藥後數小時至數天給予另一種藥劑，係在本發明之範圍內，其中時間的推移並未限制。例如，一藥劑可一天投予一次，而另一種藥劑可一天投予 2 或 3 次，或一藥劑可一週投予一次，而另一種藥劑可一天投予 1 次。

當為先後給藥時，本發明化合物或一或多種的另外治療劑可先投予。當為同時給藥時，可以相同或不同的醫藥組成物投予此組合。當組合於相同的調配物時，應了解，化合物和藥劑必須為穩定且彼此與調配物的其他組份為相容的。當分開調配時，其可以任何方便的調配物來提供，方便地以本項技術中此等化合物已知的方式。

在治療療法期間，應了解，組合物的各藥劑之給藥可重複一或多次。

再者，藥劑可以相同或不同的劑型來給藥，例如一藥劑可為局部給藥而另一化合物可口服給藥。適合地，二種藥劑可以口服給藥。

組合物可以組合套組呈現。就術語「組合套組」或「部件套組」如文中所用係指用於投予本發明組合之一或多種醫藥組成物。當組合的藥劑係同時給藥時，組合套組可將藥劑包含在單一醫藥組成物中，例如為錠劑或於分開的醫藥組成物中。當藥劑並非同時給藥時，組合套組係將各藥劑包

含在單一包裝之分開的醫藥組成物中，或分開包裝之個別的醫藥組成物中。組合套組亦可提供說明書，例如劑量和給藥說明。此劑量和給藥說明可為提供給醫師，例如以藥物產品標籤之類，或其可由醫師來提供，例如給病患之說明之類。

在一方面，此一或多種另外的治療劑為治療疫苗。式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽因此可與對抗利什曼病感染之疫苗聯合給藥。

式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽可 i)投予先前已接種過抗利什曼病感染疫苗之個體；ii)投予隨後接種抗利什曼病感染疫苗之個體；或 iii)可藉由以相同劑型共同投予本發明化合物及疫苗，或將分開劑型之本發明化合物及疫苗共投予，與抗利什曼病感染疫苗共投予。

當式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽係與一或多種另外的治療劑組合使用時，化合物或藥劑的劑量可能與單獨使用化合物或藥劑時不同。熟習本項技術者應能容易地了解適當的劑量。應了解，用於治療所需的本發明化合物及一或多種另外治療劑之量將隨所欲治療的症狀和病患的年齡及狀況而變，且最後係由主治醫師或獸醫師判定。

縮寫

在描述本發明中，化學元素係依照原素週期表來鑑別。文中所用的縮寫和符號係依照熟習化學技術者常用的此等縮寫和符號。用於文中的為下列縮寫：

ACN	乙腈
AIDS	後天免疫缺乏症候群
Boc	第三丁氧基羰基
aq.	水溶液
CDCl ₃	氘化氯仿
CD ₃ OD	氘化甲醇

CO ₂	二氧化碳
Conc.	濃
Cu K α	銅 K- α
DAD	二極體陣列偵測
DAPI	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碲
DMSO-d ₆	氘化二甲基亞碲
DSC	示差掃描熱量分析
ee	鏡像異構物超越量
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FT	傅葉爾轉換
g	克
Ge	鍺
h	小時
H ₂	氫
H ₂ O	水
HCl	鹽酸
HIV	人類免疫缺乏病毒
HPLC	高效液相層析
HPMCAS	羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸鹽

InGaAs	砷化銦鎵
L	公升
Lawesson's reagent	(勞氏試劑) 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二噻二磷雜丁
環-2,4-	二硫化物
M	莫耳濃度
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MOM	甲氧基甲基醚
MS	質譜
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHSO ₃	亞硫酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Nd	釹
NH ₄ OH	氫氧化銨
NMR	核磁共振光譜
PBS	磷酸緩衝食鹽水
PBS-A	牛血清白蛋白
Pd/C	碳上鈀
Pg	保護基團
PMA	佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯

PXRD	粉末 X-光繞射
quant.	定量
RT	室溫
RTMS	即時多條帶(Real Time Multi-Strip)
sat.	飽和的
SEM	2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基
SOCl ₂	亞硫醯氯
sol.	溶液
ssNMR	固態核磁共振
TFA	三氟乙酸
TGA	熱重分析
THF	四氫呋喃
THP	四氫吡喃
TLC	薄層層析
wt%	重量百分比
YVO ₄	釩酸釔
2θ	2 系塔角

【圖式簡單說明】

圖 1 為於前文所述之條件下得到之 1 型式(I)化合物的 FT-拉曼光譜。X 軸為以 cm^{-1} 表示之波數而 y 軸為任意單位之強度。

圖 2 為於前文所述之條件下得到之 1 型式(I)化合物的粉末 X-光繞射 (PXRD)圖。x 軸為 2θ 角而 y 軸為任意單位表示之強度。

圖 3 為於前文所述之條件下得到之 1 型式(I)化合物的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖。DSC 加熱曲線顯示 197.67°C 起始溫度之放熱，接著

263.88°C 起始溫度之熔化吸熱。

圖 4 為於前文所述之條件下得到之 1 型式(I)化合物的熱重分析(TGA)曲線。TGA 加熱曲線顯示微不足道的失重，直到約 300 °C。

圖 5 為於前文所述之條件下得到之 2 型式(I)化合物的 FT-拉曼光譜。X 軸為以 cm^{-1} 表示之波數而 y 軸為任意單位之強度。

圖 6 為於前文所述之條件下得到之 2 型式(I)化合物的粉末 X-光繞射(PXRD)圖。x 軸為 2θ 角而 y 軸為任意單位表示之強度。

圖 7 為於前文所述之條件下得到之 2 型式(I)化合物的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖。DSC 加熱曲線顯示 263.99°C 起始溫度之單一熔化吸熱。

圖 8 為於前文所述之條件下得到之 2 型式(I)化合物的熱重分析(TGA)曲線。TGA 加熱曲線顯示微不足道的失重，直到約 300 °C。

【實施方式】

實例

下列實例係說明本發明，作為熟習技術者製備和使用本發明化合物、組成物和方法之指南。在描述本發明特定實施例的同時，熟習技術者應了解，可作不同的變化和修改。有關以類似方式或以其他製備之通用方法所進行的製備，可能涵蓋例行參數之變化，例如時間、溫度、後續處理條件、試劑量之輕微變動等。

記錄質子核磁共振(^1H NMR)光譜及化學位移係以百萬分率(ppm)內標四甲基矽烷(TMS)之低磁場提出報告。NMR 數據之縮寫係如下：s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，dd =雙二重峰，dt =雙三重峰，app=表觀，br=廣波峰。質譜係使用電子噴灑(ES)離子化技術所得來。所有的溫度系攝氏提出。

除非另有說明，否則涉及金屬氫化物(包括氫化鈉)和有機-金屬試劑之

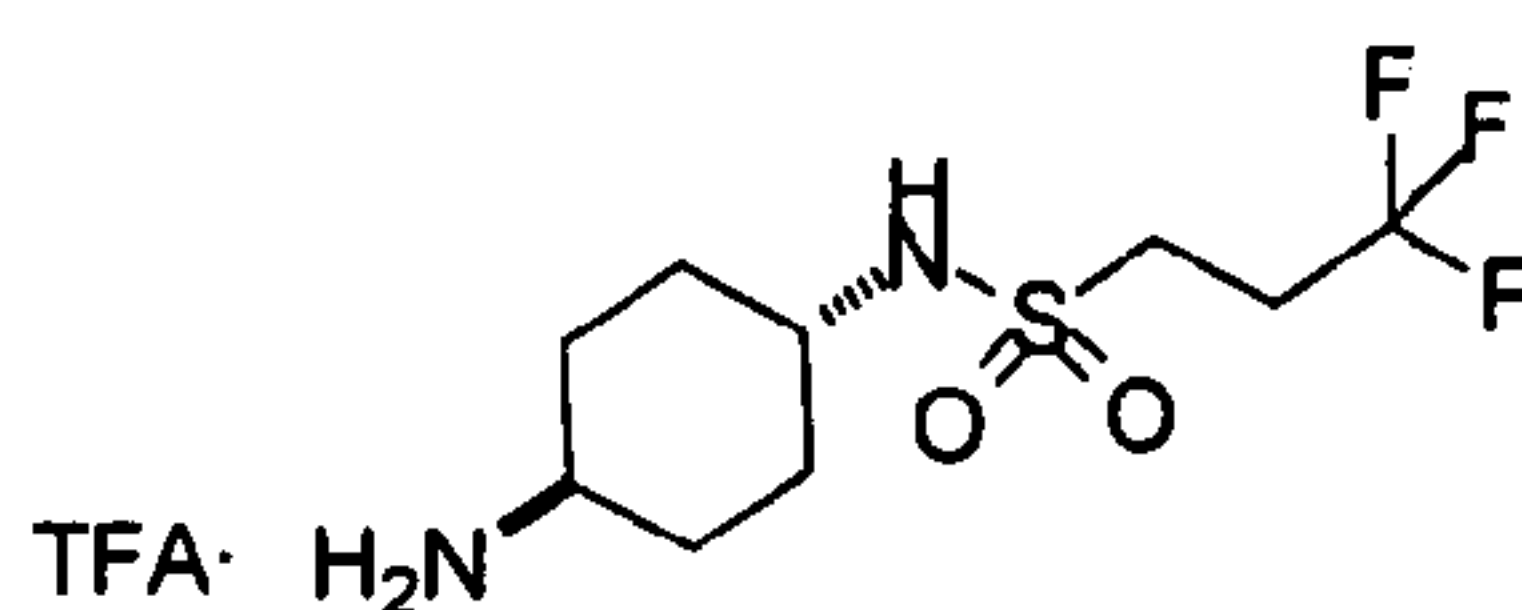
反應係在氫氣或氮氣下進行。

在下列中間物和實例中，當化合物的相對立體化學已鑑別出時，其係表示化合物的名稱和結構。

在特定的下列中間物和實例中，起始物係參照其他中間物或實例編號鑑別。此項並非表示從任何特定中間物或實例所得到的實際物質(或「批件」)必定用於文中所示例的後續步驟，而是用作代表相關化合物名稱之速記方法。

中間物

中間物 A, TFA 鹽：N-((1,4-反式)-4-胺基環己基)-3,3,3-三氟丙-1-磺醯胺, TFA 鹽



(a) ((1,4-反式)-4-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(化合物15, 流程3, 其中Pg為Boc)

於10 L反應器中，將(1,4-反式)-環己烷-1,4-二胺(化合物14, 流程3)(89 g, 779 mmol, Aldrich Sigma)之Et₂O(2 L)溶液冷卻至5 °C，然後於2 h期間，逐滴加入二羧酸二第三丁酯(170 g, 779 mmol)之Et₂O(1 L)溶液。將反應混合物於5 °C攪拌2 h及於RT攪拌至隔夜。於反應混合物中加入10%檸檬酸溶液(3 L)並攪拌30 min。將不溶的固體濾出，及進行相分離。以Et₂O(1 L)清洗水層。將水層冷卻至10°C並以固體NaOH鹼化(pH 14)，然後以DCM(2 x 2 L)萃取。將組合的有機層以Na₂SO₄乾燥，並於減壓下蒸發，得到一白色固體(110 g, 66%產率)。

將其與另一批此化合物(化合物15)組合，然後以快速管柱層析純化(2-5% MeOH/DCM)，得到一白色固體(化合物23)(297 g)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 – 4.28(1H, m), 3.48-3.28(1H, m), 2.68

– 2.57(1H, m), 2.01 – 1.89(2H, m), 1.89 – 1.69(2H, m), 1.35(9H, s) and 1.28 – 1.05(4H, m).

(b) ((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)-環己基)胺甲酸第三丁酯(化合物16)

此反應係進行二個批次。於-78°C冷卻之((1,4-反式)-4-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(化合物15, 其中Pg為第三丁基)(30 g, 140 mmol)之THF(1.33 L)懸浮液中逐滴加入正丁基鋰(56 mL, 140 mmol)。將生成的混合物於-78°C攪拌20 min及於-10°C攪拌10 min。冷卻至-78°C後, 加入3,3,3-三氟丙-1-磺醯基氯(17.64 mL, 140 mmol, 購自Matrix)。攪拌1.5 h後, 讓其升溫至RT並攪拌20 min。將反應混合物以H₂O(500 mL)稀釋, 接著加入2M HCl溶液(20 mL)並以EtOAc(400 mL)萃取。將有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮, 得到一白色固體(43.5 g, 83%產率)。

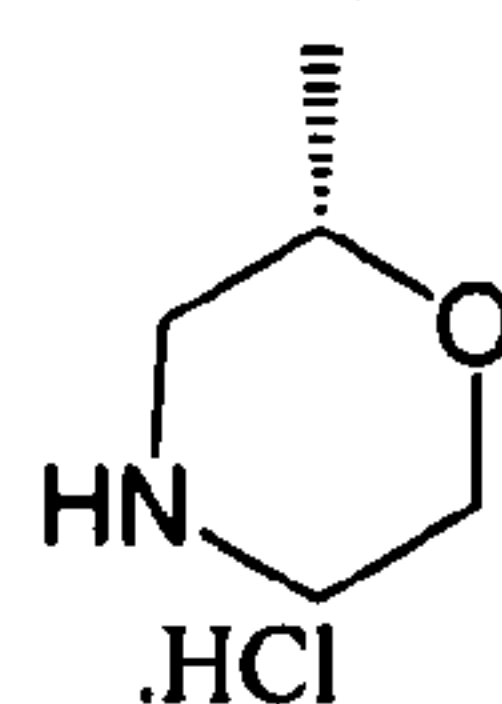
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33(1H, d), 6.77 – 6.70(1H, m), 3.30 – 3.23(2H, m), 3.17 – 3.01(2H, m), 2.70 – 2.56(2H, m), 1.87 – 1.67(4H, m), 1.36(9H, s) and 1.31 – 1.13(4H, m).

(c) *N*-((1,4-反式)-4-胺基環己基)-3,3,3-三氟丙-1-磺醯胺, TFA 鹽(中間物 A, TFA 鹽)

將TFA(182 mL, 2377 mmol)加到((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)胺甲酸第三丁酯(化合物16)(89 g, 238 mmol)之DCM(732 mL)溶液中, 冷卻至0°C。將反應混合物於RT攪拌至隔夜。將混合物濃縮至乾並與Et₂O(100 mL)共蒸發, 得到一白色固體(中間物A, TFA鹽)(93.5 g, 定量產率)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89(3H, br s), 7.43(1H d), 3.34 – 3.24(2H, m), 3.16 – 3.05(1H, m), 2.99 – 2.86(1H, m), 2.72 – 2.56(2H, m), 1.95 – 1.84(4H, m) and 1.43 – 1.21(4H, m).

中間物 B*[中間物 B(*S*)鏡像異構物]，鹽酸鹽：(*S*)-2-甲基嗎福啉鹽酸鹽



中間物 B 係由市面上購得為游離鹼或鹽酸鹽，二者為外消旋混合物及為各自單一鏡像異構物。其可替代地根據下列方法變為 *S* 鏡像異構物，(中間物 B*)其鹽酸鹽形式。

(a) (*S*)-1-(苯甲基(2-羥乙基)胺基)丙-2-醇

將 2-(苯甲基胺基)乙-1-醇(1.88 mL, 13.22 mmol, Aldrich)和(*S*)-2-甲基環氧乙烷(1.4 mL, 19.84 mmol, Aldrich)混合並將生成的混合物以 100°C 於微波爐中加熱 1 h。於真空下移除過量的(*S*)-2-甲基環氧乙烷，得到所欲的(*S*)-1-[苯甲基(2-羥基乙基)胺基]丙-2-醇為無色油狀物(2.77 g，定量產率)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 – 7.19(5H, m), 4.42 – 4.35(1H, m), 4.32 – 4.28(1H, m), 3.77 – 3.65(1H, m), 3.52 – 3.38(2H, m), 2.60 – 2.46(2H, m), 2.43 – 2.29(2H, m)和1.01(3H, d).

(b) (*S*)-2-甲基-4-(4-硝基苯磺醯基)嗎福啉

將(*S*)-1-(苯甲基(2-羥基乙基)胺基)丙-2-醇(10.62 g, 50.74 mmol)於 MeOH(100 mL)中在 Pd/C(2.7 g)的存在下氫化。將反應於 RT 在大氣壓於 H₂ 下攪拌 3 h。將混合物過濾並濃縮至乾，得到粗(*S*)-1-((2-羥基乙基)胺基)丙-2-醇，將其用於下個步驟無進一步純化。

將 4-硝基苯磺醯基氯(22.32 g, 100.7 mmol)逐滴加到經攪拌的上述產物(6 g)和三乙胺(17.5 mL, 126 mmol)之 DCM(100 mL)溶液中。將生成的混合物於 RT 攪拌至隔夜然後以 0.5 M HCl·H₂O 和食鹽水清洗。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的殘餘物以快速管柱層析純化(環己烷/EtOAc 從 80/20 至 50/50)，得到所欲的(*S*)-2-甲基-4-(4-硝基苯磺醯基)嗎福啉(8.2 g, 57 %產率)。

使用對掌管柱測定鏡像選擇性：250 mm Chiralpak AD-H, 4.6 mm i.D., 正己烷/EtOH=30/70, 0.8 mL/min, 298K, 220 nm。第一鏡像異構物(主要) $R_t=13.7$ min, 第二鏡像異構物(次要) $R_t=19.1$ min. ee 測量：96%

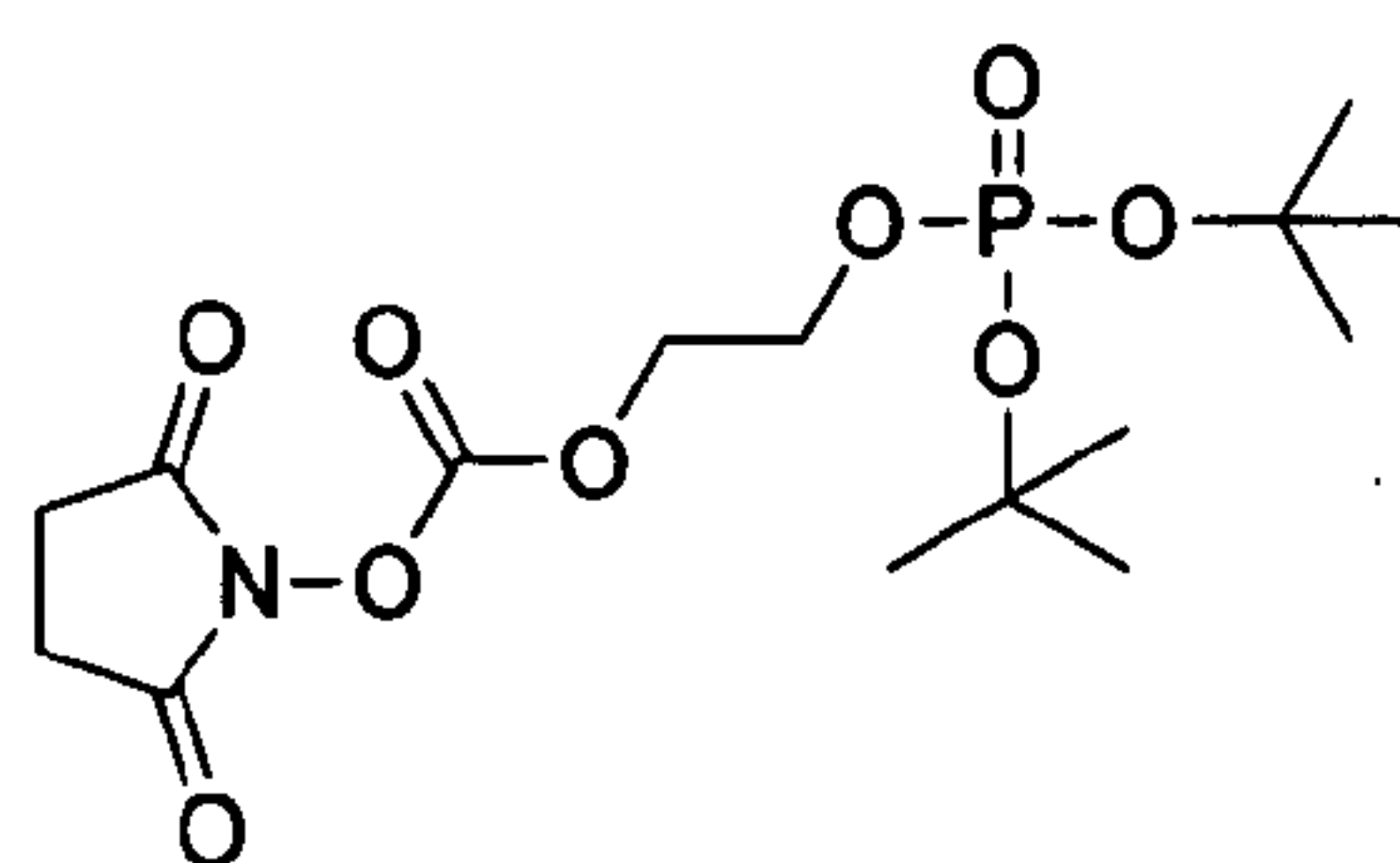
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48(2H, d), 8.02(2H, d), 3.86 – 3.80(1H, m), 3.61 – 3.47(4H, m), 2.39 – 2.30(1H, m), 2.07 – 1.98(1H, m) and 1.06(3H, d).

(c) (*S*)-2-甲基嗎福啉鹽酸鹽

於(*S*)-2-甲基-4-(4-硝基苯磺醯基)嗎福啉(1 g, 3.5 mmol)和氫氧化鋰單水合物(0.586 g, 13.97 mmol)之 ACN(35 mL)溶液中於 RT 加入 1-丙硫醇(1.26 mL, 13.97 mmol)並將生成的混合物攪拌至隔夜。加入 1.25M HCl 之 MeOH(5 eq.)溶液。於真空下移除揮發物，得到粗(*S*)-2-甲基嗎福啉鹽酸鹽。將固體殘餘物重複以環己烷清洗，以移除非極性副產物，得到(*S*)-2-甲基嗎福啉鹽酸鹽(中間物 B*)，將其用於下個步驟無進一步純化。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 102 [MH^+]

中間物 C, 2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基(2,5-二側氧吡咯啉-1-基)羧酸酯



(a) (2-羥基乙基)磷酸二第三丁酯

於二第三丁基磷酸氫鉀鹽(15 g, 60.2 mmol, Aldrich)之 DMF(100 mL)溶液中加入 2-溴乙醇(7.52 g, 60.2 mmol, Aldrich)。將生成的混合物於 80°C 加熱至隔夜。

將反應倒入水中(250 mL)並以 EtOAc(3 x 250 mL)萃取。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，於減壓下濃縮並以快速管柱層析純化殘餘物(0-5%

MeOH/DCM)，得到所欲的(2-羥基乙基)磷酸二-第三丁酯為無色油狀物(8g, 52.3%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.83 – 4.77(1H, m), 3.86 – 3.80(2H, m), 3.58 – 3.51(2H, m), 1.42(18H, s)

(b) 2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基(2,5-二側氧吡咯啉-1-基)碳酸酯

於(2-羥基乙基)磷酸第三丁酯(8 g, 31.5 mmol)之乙腈(160 mL)混合物中加入三乙胺(13.16 mL, 94 mmol)和雙(2,5-二側氧吡咯啉-1-基)碳酸酯(12.09 g, 47.2 mmol, Acros)。將生成的黃色溶液於RT攪拌3 h。

將反應混合物於減壓下蒸發並將殘餘物溶於DCM(300 mL)並以水(2 x 150 mL)清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到所欲的2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基(2,5-二側氧吡咯啉-1-基)碳酸酯(中間物C)為淡棕色固體(12 g, 96%)。

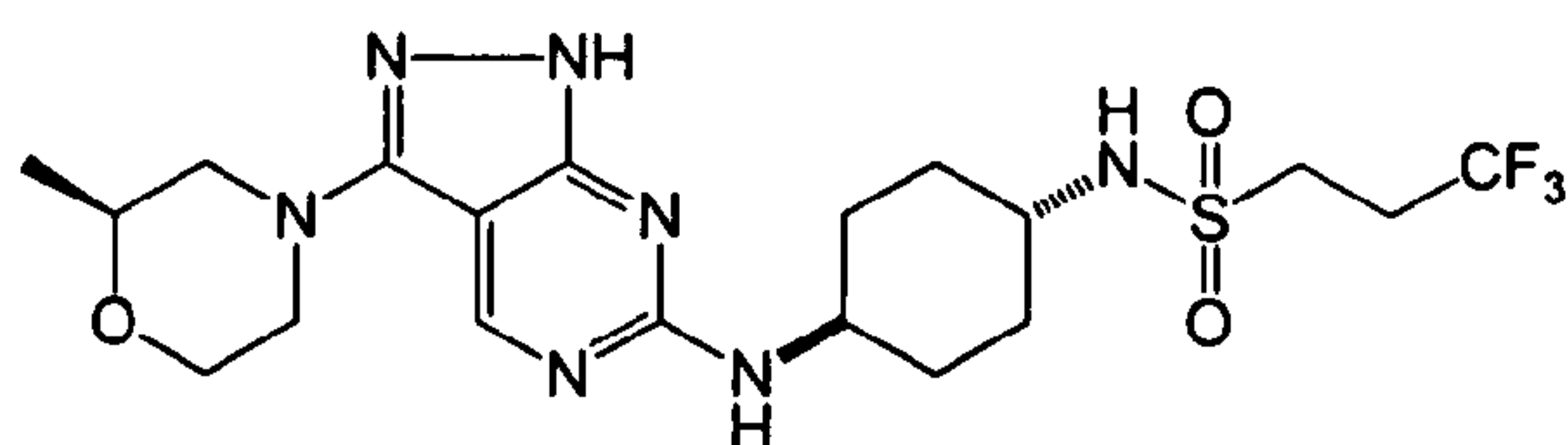
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.55 – 4.49(2H, m), 4.16 – 4.09(2H, m), 2.81(4H, s), 1.41(18H, s)

最終化合物

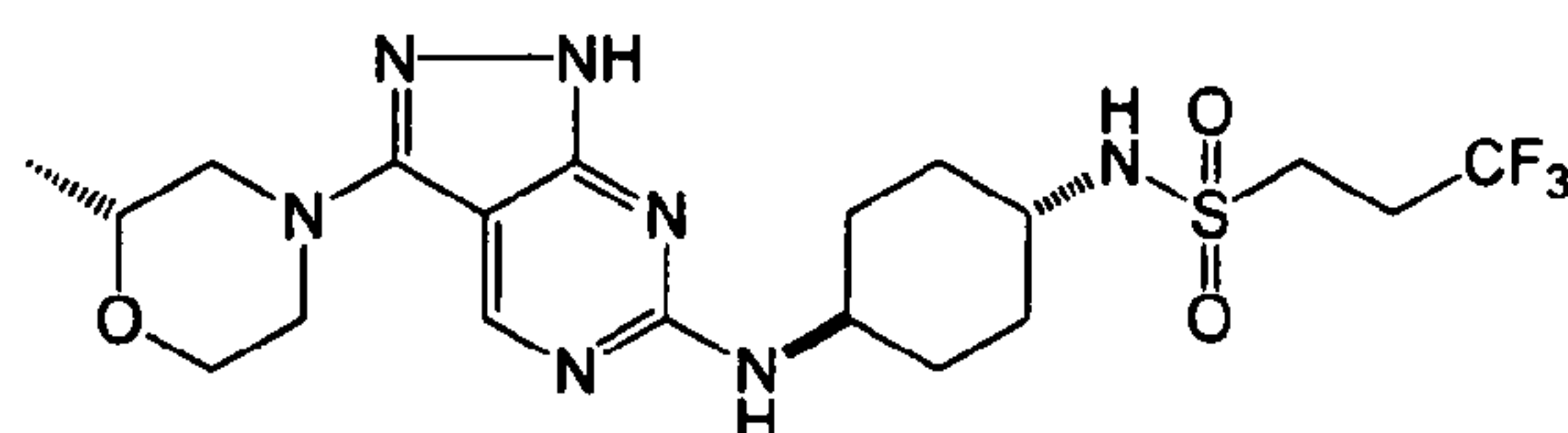
實例 1

3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式(I))之多形物 1 和 2 型；

及



3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*R*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式(I)之相反的鏡像異構物)



實例 1 方法 A

(a) (2,4-二氯嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 3)

將五氯化磷(128.1 g, 0.615 mol)分次於 RT 加到經攪拌的 2,4-二羥基嘧啶-5-羧酸(化合物 1)(26.7 g, 171 mmol, Alfa Aesar)之氧氯化磷(122.2 mL, 1.29 mol)的混合物中。將反應混合物加熱至 115 °C 並攪拌至隔夜。將反應冷卻至 RT 並於真空下移除揮發物。以環己烷稀釋殘餘物並過濾。將濾液於減壓下蒸發，得到 2,4-二氯嘧啶-5-羰基氯(化合物 2)為黃色油狀物(37.9 g)。將此物質用於下個步驟無進一步純化。

將 2-甲基嗎福啉(中間物 B)(4.91 g, 48.6 mmol, Enamine)和 DIPEA(8.5 mL, 48.8 mmol)之 DCM(60 mL)溶液在 30 分鐘內於 0°C 逐滴加到經攪拌的 2,4-二氯嘧啶-5-羰基氯(化合物 2)(9.34 g, 44.2 mmol)之 DCM(242 mL)溶液中。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 h 及然後以 H₂O 中止反應。進行相分離並以 0.5 M HCl、H₂O 清洗水層，以 Na₂SO₄ 乾燥及然後於減壓下蒸發。以快速管柱層析純化殘餘物(環己烷/EtOAc 6/4 至 4/6)，得到所欲的(2,4-二氯嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 3)為無色油狀物，其因靜置而固化(11.02 g, 90%產率)。

熟習技術者應了解，上述反應可使用 2-甲基嗎福啉鹽酸鹽(中間物 B, 鹽酸鹽)來進行，在該情況下，可於反應中使用額外 1 當量的鹼(DIPEA。另一種選擇，2-甲基嗎福啉鹽酸鹽可在用於反應之前藉由以適合的鹼(例如 DIPEA)處理，轉變成 2-甲基嗎福啉游離鹼。

MS(+ve 離子電噴灑)：*m/z* 276 [MH⁺]

(b) 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 5)

將甲醇鈉(3.1 g, 57.4 mmol)於-40 °C 加到經攪拌的 4-(2,4-二氯嘧啶-5-羰基)-2-甲基嗎福啉(化合物 3)(13.72 g, 49.7 mmol)之無水 THF(248 mL)溶液中。將反應混合物於-40 °C 攪拌 30 min 及然後使其緩慢升溫至-10 °C。於-10 °C 加入另外的甲醇鈉(300 mg, 5.55 mmol)並將反應混合物於此溫度攪拌 20 min 將反應混合物以飽和的氯化銨溶液中止反應並以 EtOAc(3 x)萃取。將組合的有機層於減壓下蒸發。以快速管柱層析(環己烷/EtOAc 從 6/4 至 3/7)純化所生成的粗物質(15 g)，得到(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 4)(9.22 g, 68%產率)。將此物質用於下個步驟無進一步純化。

將(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 4)(9.22 g, 33.9 mmol)和中間物 A，TFA 鹽(12.76 g, 32.9 mmol)混合並溶於無水二噁烷(283 mL)。加入 DIPEA(23.6 mL, 135.5 mmol)並將生成的混合物於 100 °C 攪拌 48 h。真空移除溶劑，得到粗物質，將其以快速管柱層析純化(DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5)，得到 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 5)(6.89 g, 40%產率)。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 510 $[MH^+]$

(c) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-硫羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 6)

將 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 5)(6.81 g, 13.4 mmol)溶於無水 THF(250 mL)。一次加入勞氏試劑(Lawesson's reagent)(9.47 g, 23.4 mmol)並將生成的混合物於 45 °C 攪拌 2 h。加入 EtOAc 和 sat. aq. sol. NaHCO₃ 中止反應混合物之反應。進行分層並以 EtOAc(2 x)萃取水層。將組合的有機層以鹽水清洗並以 Na₂SO₄ 乾燥。真空移除溶劑，得到一粗產物，將其以快速管柱層析純化(DCM/環己烷/EtOAc/MeOH 37.5/37.5/20/5)，得到 3,3,3-三氟

-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-硫羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 6)(6.25 g, 89%產率)為微黃色固體。

MS(+ve 離子電噴灑) : m/z 526 [MH^+]

(d) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式 I)

將 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-(2-甲基嗎福啉-4-硫羰基)嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 6)(6.25 g, 11.9 mmol)溶於二噁烷(80 mL)，然後加入胼水合物 55%(23 mL, 238 mmol)並將反應於 90°C 攪拌 2 天。真空移除溶劑，得到一粗產物，將其以快速管柱層析純化(DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5)得到式 Ia 之化合物，其為式 I 化合物及其相反的鏡像異構物之外消旋混合物。

式 Ia 之定性(外消旋混合物):

MS(+ve 離子電噴灑) : m/z 492 [MH^+]

藉由對掌分離使用製備式對掌 HPLC 得到式 Ia 外消旋混合物之單一鏡像異構物：Chiralpak IA(25 x 3 cm), 5 mm, EtOH/MeOH/DCM 45/45/10 + 0.1 %異丙醇，流速 36 mL/min, DAD 偵測 220 nm，樣本溶於 MeOH/DCM 1/1(13 mg/mL)，每次注射 57 mg 樣本。分離得到這些量：鏡像異構物 1(1.888 g, $ee > 99\%$, 32.2%產率)和鏡像異構物 2(式 I 之化合物)(2.015 g, $ee=98.6\%$, 所欲產物, 34.4%產率)。富含鏡像異構物物質之鏡像異構物超越量係藉由對掌 HPLC 根據下列分析方法來測定：250 mm Chiralpak IA, 5 mm i.D., EtOH/MeOH/DCM=45/45/10 + 0.1%異丙醇, 1 mL/min, 220 nm。鏡像異構物 1, $R_t=8.6$ min；鏡像異構物 2, $R_t=13.2$ min.

i) 鏡像異構物 2 之定性(式 I)之化合物)

^1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.97(1H, br s), 8.83(1H, br s), 7.35(1H, d), 7.19(1H, br s), 3.87(1H, dd), 3.73(1H, d), 3.71 – 3.54(4H, m), 3.36 – 3.26(2H,

m), 3.14(1H, br s), 2.88 – 2.80(1H, m), 2.71 – 2.61(2H, m), 2.56 – 2.46(1H, m), 1.96 – 1.88(4H, m), 1.41 – 1.26(4H, m)和 1.15(3H, d).

MS(+ve 離子電噴灑) : m/z 492 [MH^+]

ii) 鏡像異構物 1 之定性(式(I)化合物之相反的鏡像異構物)

MS(+ve離子電噴灑) : m/z 492 [MH^+]

式(I)化合物之多形物 1 型

使用上述方法得到的式(I)化合物(鏡像異構物2)為多形物1型

式(I)化合物之多形物2型

將3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(1型, 10 mg, 0.02 mmol)與水(1 ml)混合。將懸浮液攪拌72 h同時循環溫度係介於40°C至5°C之間。將懸浮液於RT平衡(熟化)1 hr。以真空過濾分離固體並風乾3h，得到3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺, 2型。

實例 1 方法 B

(a) 4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸(化合物 8)

將1M aq. NaOH(215 mL, 215 mmol)加到經攪拌的4-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(化合物7)(25 g, 107.5 mmol, Alfa Aesar)之EtOH(512 mL)懸浮液中。將反應混合物於50 °C攪拌3h。於0 °C冷卻後，加入conc. HCl(25 mL)。於減壓下蒸發EtOH並過濾殘餘物，以H₂O(2 x 100 mL)清洗及於45 °C真空下乾燥至隔夜。從水層中發現另外的沉澱，將其過濾，以H₂O(2 x 50 mL)清洗並於真空烘箱中以40°C乾燥至隔夜。將二固體組合，得到4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸(化合物8)(19.7 g，85%產率)。

MS(+ve 離子電噴灑) : m/z 215 [MH^+]

(b) (4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)-甲酮(化合物9)

將SOCl₂(8.34 mL, 115 mmol)於RT逐滴加到經攪拌的4-乙氧基-2-(甲基硫烷基)嘧啶-5-羧酸(化合物8)(5g, 23 mmol)之DCM(46 mL)溶液中。將反應混合物於40 °C攪拌至隔夜。將反應混合物於減壓下蒸發，加入甲苯(35 mL)並於真空下濃縮殘餘物數次(3 x)。以無水THF(45 mL)稀釋殘餘物，加入DIPEA(4.9 mL, 28 mmol)並將反應冷卻至0°C。5 分鐘後，加入2-甲基嗎福啉(中間物B)(3.3 g, 32 mmol, 由Enamine公司購得)。將反應混合物於RT攪拌3h。將反應混合物以EtOAc(50 mL)稀釋並以 H₂O(100 mL)清洗。以EtOAc(3 x 40 mL)萃取水層並將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na₂SO₄乾燥及蒸發，得到5.3 g的粗物質。將其用於下個步驟無進一步純化。

MS(+ve 離子電噴灑)： *m/z* 298 [MH⁺]

熟習技術者應了解，上述反應可使用2-甲基嗎福啉鹽酸鹽(中間物B, 鹽酸鹽)來進行，在該情況下，可於反應中使用額外 1 當量的鹼(DIPEA)。另一種選擇，2-甲基嗎福啉鹽酸鹽可在用於反應之前藉由以適合的鹼(例如DIPEA)處理，轉變成2-甲基嗎福啉游離鹼。

(c) (4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)-甲硫酮(化合物 10)

將勞氏試劑(12.5 g, 31 mmol)加到經攪拌的(4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 9)(5.3 g, 18 mmol)之 THF(125 mL)懸浮液中。將反應混合物於 45°C 加熱並攪拌 1 h。以 EtOAc(125 mL)稀釋反應混合物並以 sat. aq. sol. Na₂CO₃(250 mL)清洗。以 EtOAc(3 x 100 mL)進一步萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下蒸發。以快速管柱層析純化殘餘物(環己烷/EtOAc 7/3)，得到(4-乙氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲硫酮(化合物 10)(4.48 g, 80%產率)。

MS(+ve 離子電噴灑)： *m/z* 314 [MH⁺]

(d) 2-甲基-4-(6-(甲基硫基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)-嗎福啉(化合物 11)

將胼水合物(55% w/w, 8.1 mL, 143 mmol)加到經攪拌的(4-乙氧基-2-(甲

基硫基)嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲硫酮(化合物 10)(4.48 g, 14.3 mmol)之 1,4-二噁烷(95 mL)溶液中。將生成的混合物於 60°C 攪拌 24 h。另再加入胼水合物(55% w/w, 4.1 mL, 72 mmol)並將反應於 60°C 另再攪拌 24 h。以 aq. 10% HCl(39 mL)和 H₂O(408 mL)中止反應，然後以 DCM(400 mL, 然後 3 x 300mL)萃取。將組合的有機層以食鹽水(500 mL)清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下蒸發，得到 2-甲基-4-(6-(甲基硫基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(化合物 11)(2.58 g, 68%產率)，將其用於下個步驟無進一步純化。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 266 [MH⁺]

(a) 2-甲基-4-(6-(甲基磺基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(化合物 12，其中 Pg 為 THP)

將 2-甲基-4-(6-(甲基硫基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(化合物 11)(2.58 g, 9.72 mmol)溶於 THF(100 mL)。加入 3,4-二氫-2*H*-哌喃(3.55 mL, 38.9 mmol)，接著加入對甲苯磺酸單水合物(185 mg, 0.1 eq, 0.97 mmol)。將生成的混合物於 65°C 攪拌至隔夜。於真空下蒸發一半的溶劑，將反應混合物置於 EtOAc 和 sat. aq. sol. NaHCO₃ 間分溶。以 EtOAc(4 x)萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於真空下蒸發溶劑，得到一固體殘餘物，將其以 Et₂O 濕磨，得到 2-甲基-4-(6-(甲基硫基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(12a，其中 Pg 為 THP)為灰白色固體(2.7 g, 79%產率)。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 350 [MH⁺]

於經攪拌的 2-甲基-4-(6-(甲基硫基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(12a，其中 Pg 為 THP)(2.55 g, 7.3 mmol)之 EtOH/H₂O(5/1, 80 mL)溶液中，加入鉬酸銨(86 mg, 0.44 mmol)和過氧化氫(1.24 mL, 50% w/w)。將反應攪拌 6 h 並加入 sat. aq. sol. NaHSO₃(600 mL)和 EtOAc(600 mL)中止反應。以 EtOAc(3 x 400 mL)萃取水層並將組合的有機

層於真空下乾燥，得到 2-甲基-4-(6-(甲基磺醯基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(化合物 12，其中 Pg 為 THP)(2.86 g, 定量產率)，將其用於下個步驟無純化。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 382 [MH⁺]

(b) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-(2-甲基嗎福啉基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 13，其中 Pg 為 THP)

將 DIPEA(4.33 mL, 24.85 mmol)加到經攪拌的 2-甲基-4-(6-(甲基磺醯基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)嗎福啉(化合物 12，其中 Pg 為 THP)(2.37 g, 6.21 mmol)和中間物 A(3.14 g, 8.07 mmol)之 DMSO(62 mL)溶液中。將混合物加熱至 100 °C 並攪拌 2 天，然後置於 Et₂O 和 H₂O 間分溶。以 Et₂O(2 x)清洗水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於真空濃縮，得到粗物質，將其以快速管柱層析純化(環己烷/EtOAc/MeOH 60/30/10)，得到 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-(2-甲基嗎福啉基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 13，其中 Pg 為 THP)(2.15 g, 60%產率)。

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 576 [MH⁺]

熟習技術者應了解，上述反應可使用 2-甲基嗎福啉鹽酸鹽(中間物 B, 鹽酸鹽)來進行，因為使用 1 當量以上的鹼(DIPEA)。

(c) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式 I)

將 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-(2-甲基嗎福啉基)-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 13，其中 Pg 為 THP)(2.15 g, 3.73 mmol)加到 1.25 M HCl 之 MeOH(15 mL)溶液中並將反應於 65°C 攪拌 1 h。將混合物於真空下濃縮並置於 H₂O 和 EtOAc 間分溶。

將有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥並於真空下蒸發，得到粗物質，將其以快速管柱層析純化(DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5)，式 I 化合物及其相反的鏡像異構物(式 Ia)之外消旋混合物(1.48 g，81%產率的外消旋體)。

藉由對掌分離使用製備式對掌 HPLC 得到式 Ia 外消旋混合物之單一鏡像異構物：鏡像異構物 1(439 mg, $ee>99\%$, 24%產率)和鏡像異構物 2(414 mg, $ee>99\%$, 23%產率，所欲產物)。富含鏡像異構物物質之鏡像異構物超越量係藉由對掌 HPLC 根據下列分析方法來測定：250 mm Chiralpak IA, 5 mm i.D., EtOH/MeOH/DCM=45/45/10 + 0.1%異丙醇, 1 mL/min, 220 nm.鏡像異構物 1, $R_t=7.7$ min；鏡像異構物 2, $R_t=11.7$ min.

鏡像異構物 2 之定性(式(I)之化合物)

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 11.93(1H, br s), 8.85(1H, br s), 7.37(1H, d), 7.18(1H, br s), 3.88(1H, dd), 3.78 – 3.56(5H, m), 3.34 – 3.24(2H, m), 3.18(1H, br s), 2.91 – 2.82(1H, m), 2.76 – 2.60(2H, m), 2.59 – 2.49(1H, m), 2.02 – 1.87(4H, m), 1.42 – 1.28(4H, m) and 1.17(3H, d).

MS(+ve 離子電噴灑)： m/z 492 [MH^+]

實例 1 方法 C

(a) (2,4-二氯嘧啶-5-基)[(S)(2-甲基嗎福啉基)]甲酮(化合物 3*[化合物 3，(S)鏡像異構物])

將五氯化磷(1190 g, 5.70 mol, sinoreagent)分次於 25°C 加到經攪拌的 2,4-二羥基嘧啶-5-羧酸(化合物 1)(254 g, 1.6 mol, Shanghai Bide)之氧氯化磷(2 Kg, 13.02 mol, Qingxian Keruixi)的懸浮液中。將反應混合物加熱至 115°C 並攪拌 16 h。將反應冷卻至 27°C 並於真空下移除揮發物，得到一黃色半固體。將石油醚(700 mL)加到粗產物中，其中有沉澱發生。將混合物過濾並以石油醚(200 mL)清洗濾餅。將濾液於減壓下蒸發，得到 2,4-二氯嘧啶-5-羰基氯(化合物 2)為黃色油狀物(268 g，78%產率)。將此物質用於下個步驟無進

一步純化。

將(*S*)-2-甲基嗎福啉(中間物 B*)(141 g, 1.39 mol, Shanghai Shuya)和 TEA(141.1 g, 1.4 mol, Tianjin Fuchen)之 DCM(1000 mL)溶液於 0°C N₂ 下逐滴加到經攪拌的 2,4-二氯嘧啶-5-羰基氯(化合物 2)(268 g, 1.3 mol)之無水 DCM(3000 mL)溶液中。將反應混合物於 0°C 攪拌 3 h 及然後以 H₂O(500 mL)中止反應。進行相分離並以 DCM(2 x 300mL)萃取水層。將組合的有機層以 0.5 M HCl(1000 mL)、食鹽水(2000 mL)清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下蒸發。以快速管柱層析純化殘餘物(石油醚/EtOAc 20/1 至 1/1)，得到所欲的(2,4-二氯嘧啶-5-基)[(*S*)(2-甲基嗎福啉基)]甲酮(化合物 3*)為黃色油狀物(188 g, 53%產率)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.86(1H, s), 4.33 – 4.25(1H, m), 3.95 – 3.68(1H, m), 3.58 – 3.37(3H, m), 3.17 – 2.64(2H, m), 1.20 – 0.98(3H, m).

(b) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(*S*)-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)]嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 5*[化合物 5, (*S*)鏡像異構物])

將甲醇鈉(40.5 g, 748.9 mmol, Beijing Feilongrui)分次於 -40 °C N₂ 下加到經攪拌的(*S*)-(2,4-二氯嘧啶-5-基)(2-甲基嗎福啉基)甲酮(化合物 3*)(188 g, 680.9 mmol)之無水 THF(2 L)溶液中。將反應混合物於 -40 °C 攪拌 1 h 並一次加入另外的甲醇鈉(9.2 g)。將反應混合物於 -40 °C 攪拌 1 h 及然後逐漸升溫至 -10 °C 歷時 1 h。將反應混合物於 5-10 °C 以 sat. aq. sol.氯化銨溶液(500 mL)中止反應並以 EtOAc(3 x 500mL)萃取。將組合的有機層以鹽水(1000 mL)清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下蒸發。將生成的粗物質以快速管柱層析純化(石油醚/EtOAc 從 20/1 至 1/1)，得到二個分溶物(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)[(*S*)(2-甲基嗎福啉基)]甲酮(化合物 4*[化合物 4, (*S*)鏡像異構物])(75 g, 38%產率和 30 g, 14%產率)為黃色油狀物。將此物質用於下個步驟無進一步純化。

於(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)[(S)-(2-甲基嗎福啉基)]甲酮(化合物4*)(75 g, 276 mmol)之無水二噁烷(1500 mL)溶液中於 27°C 一次加入 DIPEA(178.4 g, 1.4 mol, Beijing Feilongrui)和 *N*-((1,4-反式)-4-胺基環己基)-3,3,3-三氟丙-1-磺醯胺, TFA 鹽(中間物 A, TFA 鹽)(139.4 g, 358.8 mmol)。將生成的混合物於 120°C 攪拌 16 h。將混合物冷卻至 20°C, 於其中加入水(800 mL)和 EtOAc(500 mL)。將反應混合物攪拌 10 min; 然後將有機分離出並以更多的 EtOAc(2 x 500 mL)萃取水層。將組合的有機層以鹽水(2000 mL)清洗, 以 Na₂SO₄ 乾燥並過濾。真空下移除溶劑, 得到粗物質, 將其以快速管柱層析純化(DCM/MeOH 50/1 至 20/1), 得到 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(S)-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)]嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物5*)(100 g, 71%產率)為灰白色固體。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ δ: 8.03(1H, s), 7.49 – 7.31(2H, m), 3.91 – 3.60(5H, m), 3.48-3.11(9H, m), 2.68 – 2.62(2H, m), 1.98 – 1.96(4H, m), 1.43 – 1.29(4H, m), 1.16 – 1.01(3H, s).

(c) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(S)-(2-甲基嗎福啉-4-硫羰基)]嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物6*[化合物6, (S)鏡像異構物])

將 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(S)-(2-甲基嗎福啉-4-羰基)]嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物5*)(117 g, 229.6 mmol)溶於無水 THF(1700 mL)。分次加入勞氏試劑(162.5 g, 401.8 mmol, Qingxian Keruixi)並將生成的混合物於 45°C 攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至 25°C 並加入 sat. aq. sol. NaHCO₃(800 mL)中止反應。將反應混合物於 RT 攪拌 10 min 及然後以 EtOAc(3 x 500 mL)萃取。將組合的有機層以鹽水清洗(1000 mL)並以 Na₂SO₄ 乾燥。真空移除溶劑, 得到一粗產物, 將其以快速管柱層析純化(DCM/MeOH 100/1 至 20/1), 得到 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(S)-(2-甲基嗎福啉-4-硫羰基)]嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物6*)(91 g, 74%產

率)為綠色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.11 – 8.04(1H, m), 7.48 – 7.31(2H, m), 5.34 – 5.11(1H, m), 3.96 – 2.84(13H, m), 2.73 – 2.59(2H, m), 2.00 – 1.78(4H, m), 1.44 – 1.27(4H, s), 1.21 – 1.02(3H, m).

(d) 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式 I)

將 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((4-甲氧基-5-[(*S*)-2-甲基嗎福啉-4-硫羰基])嘧啶-2-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(化合物 6*)(91 g, 173.1 mmol, Beijing Innochem)溶於二噁烷(1200 mL), 然後加入胼水合物 85%(173.2 g, 3.5 mol)並將反應於 90 °C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至 25°C, 於其中加入 H_2O (800 mL)和 EtOAc(800 mL)並將混合物於 25°C 攪拌 20 min。將有機層分離並以 EtOAc(3 x 1500mL)萃取水層。將組合的有機層以鹽水(2 x 2000 mL)清洗及以 Na_2SO_4 乾燥。真空移除溶劑並將 EtOAc(400 mL)加到殘餘物中及於 27°C 攪拌 1 小時。將生成的混合物過濾, 以 EtOAc(100 mL)清洗濾餅並真空乾燥濾液, 得到一粗固體。然後以再結晶從甲醇(400 mL)純化此固體, 得到 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(式 I)(40g, 47%)為淡綠色固體。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.93(1H, s), 8.82(1H, s), 7.33(1H, d), 7.14(1H, s), 3.86(1H, dd), 3.73 – 3.55(5H, m), 3.31-3.09(3H, m), 2.90 – 2.81(1H, m), 2.66 – 2.50(3H, m), 1.92(4H, s br), 1.39 – 1.29(4H, m), 1.15(3H, d)

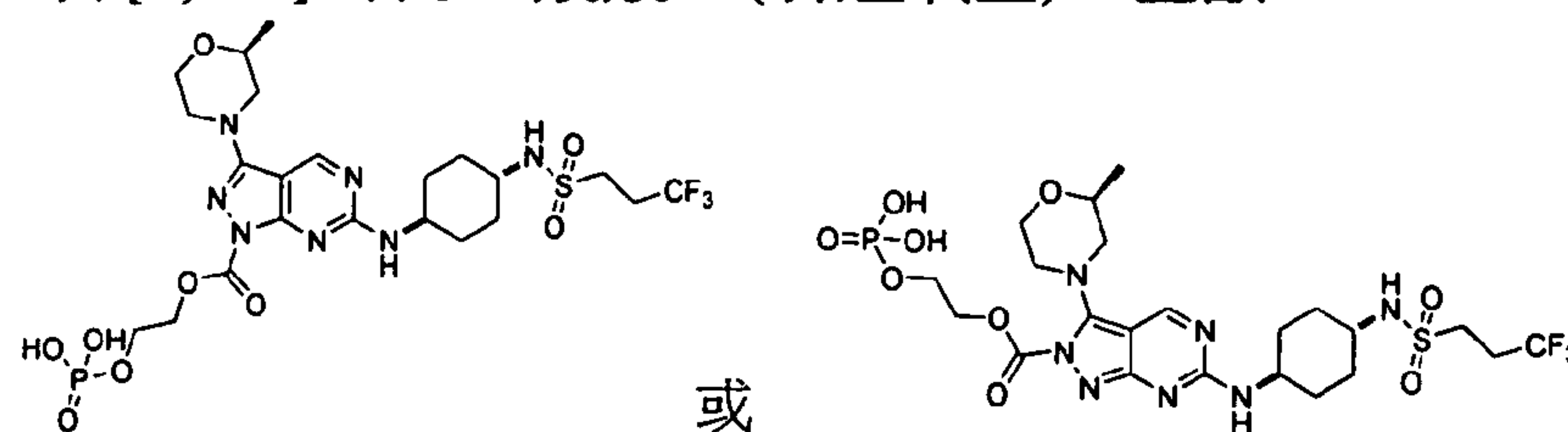
實例 2

3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-羧酸 2-(磷醯氧基)乙基酯,

或

3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)

胺基)-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-2-羧酸 2-(磷醯氧基)乙基酯



(a) 3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-羧酸 2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯

或

3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)胺基)-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-2-羧酸 2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯

i) 將氫化鈉，60%分散於礦物油中(0.818 g, 20.45 mmol)加到3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(實例1)(6.7 g, 13.63 mmol)之DMF(160 mL)混合物中。將反應混合物於RT攪拌20 min。之後將(2,5-二側氧吡咯啶-1-基)碳酸2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯(中間物C)(8.08 g, 20.45 mmol)加到混合物中並將其加熱至60°C至隔夜。

將此反應混合物與使用如同(i)製程所得到的其他批次粗物質組合[各製程分別係由1g、1g、7.7g和6.7g的3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺(實例1)開始]。將各批之混合物倒入水中(400 mL)並以EtOAc(500 mL)萃取。將有機層以水(2 x 200 mL)清洗，以Na₂SO₄乾燥並於減壓下蒸發。以快速管柱層析純化殘餘物(0-50% EtOH:EtOAc(1:3)/環己烷)，得到一淡黃色固體。

將該批以快速管柱層析純化(0-3% MeOH/DCM)，得到所欲的3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-羧酸2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯或3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-2*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯為一白色固體(15.2 g, 60%全產率)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.09 – 8.94(1H, m), 7.82 – 7.63(1H, m), 7.36(1H, d), 4.59 – 4.46(2H, m), 4.23 – 4.11(2H, m), 3.93 – 3.61(6H, m), 3.34 – 3.25(2H, m), 3.22 – 3.10(1H, m), 3.03 – 2.91(1H, m), 2.72 – 2.58(3H, m), 2.02 – 1.87(4H, m), 1.45 – 1.31(22H, m)和 1.16(3H, d)

(b) 3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-羧酸 2-(磷醯氧基)乙基酯

或

3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-2*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸 2-(磷醯氧基)乙基酯

(實例 2)

將2 N HCl之Et₂O(89 mL, 178 mmol)溶液於0°C逐滴加到(添加時間=20 min)冷卻的3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-羧酸2-((二第三丁氧基磷醯基)氧基)乙基酯(13.75 g, 17.82 mmol)之DCM(200 mL)混合物中。讓生成的混合物逐漸升溫至RT並於RT攪拌至隔夜。

將生成的懸浮液過濾並收集固體及以DCM(2 x 25 mL)清洗，得到一淡黃色固體。

將此固體溶於MeOH(500 mL)並濃縮至約½的體積及然後將丙酮(150 mL)加到此溶液中。得到一沉澱並以過濾收集此固體，得到一淡黃色固體。

將此固體溶於MeOH(500 mL)並濃縮至約½的體積及然後將(150 mL)加到此溶液中。得到一沉澱並以過濾收集此固體，得到3-((*S*)-2-甲基嗎福啉

基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-羧酸2-(磷醯氧基)乙基酯或3-((*S*)-2-甲基嗎福啉基)-6-(((1,4-反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磷醯胺基)環己基)胺基)-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-2-羧酸2-(磷醯氧基)乙基酯(實例2)(5.45 g, 46%)為一淡黃色固體。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.08 – 8.96(1H, m), 7.88 – 7.62(1H, m), 7.40 – 7.26(1H, m), 7.02 – 5.95(2H, br s), 4.55 – 4.42(2H, m), 4.22 – 4.09(2H, m), 3.95 – 3.60(6H, m), 3.34 – 3.24(2H, m), 3.22 – 3.09(1H, m), 3.03 – 2.92(1H, m), 2.73 – 2.58(3H, m), 2.01 – 1.84(4H, m), 1.49 – 1.27(4H, m)和 1.17(3H, d)

生物活性

巨噬細胞內杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)分析

巨噬細胞內杜氏利什曼原蟲分析係確切如 de Rycker 等人中所述來進行 (Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul ; 57(7):2913-22. doi : 10.1128/AAC.02398-12. Epub 2013 Apr 9. Comparison of a high-throughput high-content intracellular *Leishmania donovani* assay with an axenic amastigote assay. De Rycker M, Hallyburton I, Thomas J, Campbell L, Wyllie S, Joshi D, Cameron S, Gilbert IH, Wyatt PG, Frearson JA, Fairlamb AH, Gray DW.)。簡言之，將 1 μ l 的化合物於先分配於 384 孔的無菌中介盤中。就單點篩選，係將兩性黴素 B 加到 24 列的所有孔槽中作為正對照(最終濃度 2 μ M)及將 DMSO 加到第 23 列。就效力測定，10-點，以最高 50 μ M 濃度製造 1 比 3 的稀釋曲線且在各盤中係包括兩性黴素 B 之對照曲線。對照組係如下：11 和 12 列：DMSO；23 和 24 列：兩性黴素 B(最終濃度 2 μ M)。於中介盤中，加入 100 μ l 的 THP-1 培養基並將中介盤震盪>5 min 以確保完全混合。將 THP-1 細胞(每各孔槽 8,000 個, 50 μ l)在 10 nM PMA 的存在下置入黑色底部澄清的 384 孔盤(Corning)中。於 RT 下 20 min 後，將中介盤於 37 °C 5% CO₂ 下於濕化的培養器中培養 75 h。然後以添加 1 mM CaCl₂、0.5 mM MgCl₂ 之

450 μl 無菌磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)清洗細胞，將 0.1%(w/v)牛血清白蛋白(PBS-A)和無鞭毛體(amastigote)以 5 之感染複數(multiplicity of infection)加到所有的孔槽中(每孔 40,000 個無鞭毛體)。於 RT 下 40 min 後，將中介盤放回培養器中。將無鞭毛體於巨噬細胞的存在下培養 16 h。隨後以每孔 1 mL PBS-A 的溢流沖洗液移除任何剩餘的胞外無鞭毛體(沖洗緩衝液係在其分散時從孔槽的頂部吸取)接著使用 Matrix Hydra DT 移液工作站加入 25 μl 的化合物預稀釋液。各化合物的最終稀釋為 200-倍。將中介盤培養 72 h 及然後沖洗(250 μl PBS-A)和固定(4%(v/v)甲醛-PBS, 30 min, RT)。固定後，以 250 μl PBS 的沖洗孔槽，染色(10 $\mu\text{g/mL}$ DAPI, 0.4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ HCS Cellmask Deep Red 溶於 PBS + 0.1%(v/v) Triton X-100, 30 min, RT)並以 250 μl PBS 沖洗。最後，將 PBS + 0.05%(v/v)硫柳汞(thimerosal)加到孔槽中，將中介盤密封並於高通量顯微鏡(GE IN Cell 1000 或 GE IN Cell 2000)上使用 10x 物鏡來造影。影像分析係以 GE IN Cell Analyzer 1000 Workstation 使用「多目標分析(Multi Target Analysis)」模組來進行。區塊劃分之設定係如下：核：最小區域：142.384 μm^2 ，敏感性：81，方法：頂帽(top-hat)；細胞：特徵區域：2500 μm^2 ，敏感性：60，方法：多尺度頂帽(multiscale top-hat)；胞器(無鞭毛體)：顆粒大小 1 – 3，3 等級，敏感性：90，整個細胞之偵測。就各孔槽，i) THP-1 細胞數(細胞毒性讀數)及 ii) 計算每個細胞的無鞭毛體之平均數量，二者皆根據 pEC_{50} 值。

巨噬細胞內杜氏利什曼原蟲分析之結果

式(I)化合物、其相反的鏡像異構物及二者的外消旋混合物各別以巨噬細胞內杜氏利什曼原蟲分析作檢測。

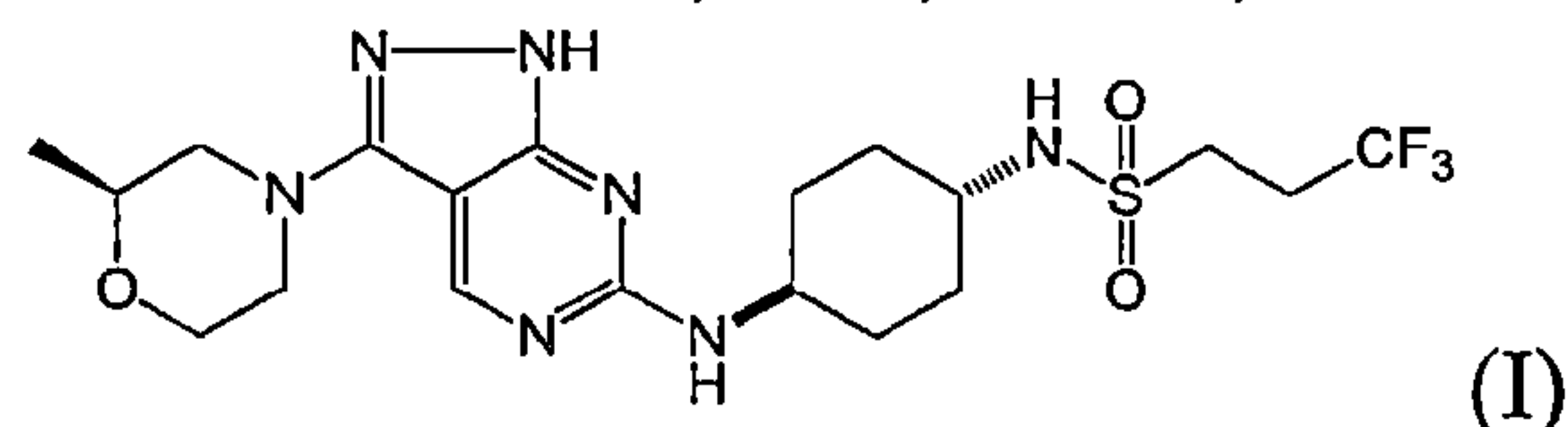
發現式(I)化合物、其相反的鏡像異構物及二者(式I)的外消旋混合物在巨噬細胞內杜氏利什曼原蟲分析中，具有5.3或更高的抗無鞭毛體 pEC_{50} 值，以及4.4或更低的抗THP-1細胞 pEC_{50} 值。例如，發現式(I)化合物在巨噬細胞

內杜氏利什曼原蟲分析中具有6.0的抗無鞭毛體 pEC_{50} 值及4.3的抗THP-1細胞 pEC_{50} 值。

本說明書及其申請專利範圍所形成的申請部份可用作為有關任何後續申請之優先權基礎。此後續申請之申請專利範圍可關於任何本文所述之內容或組合。其可採用產品、組成物、程序或使用申請專利範圍之形式，並可包括，舉例而言且不限於，下列申請專利範圍：

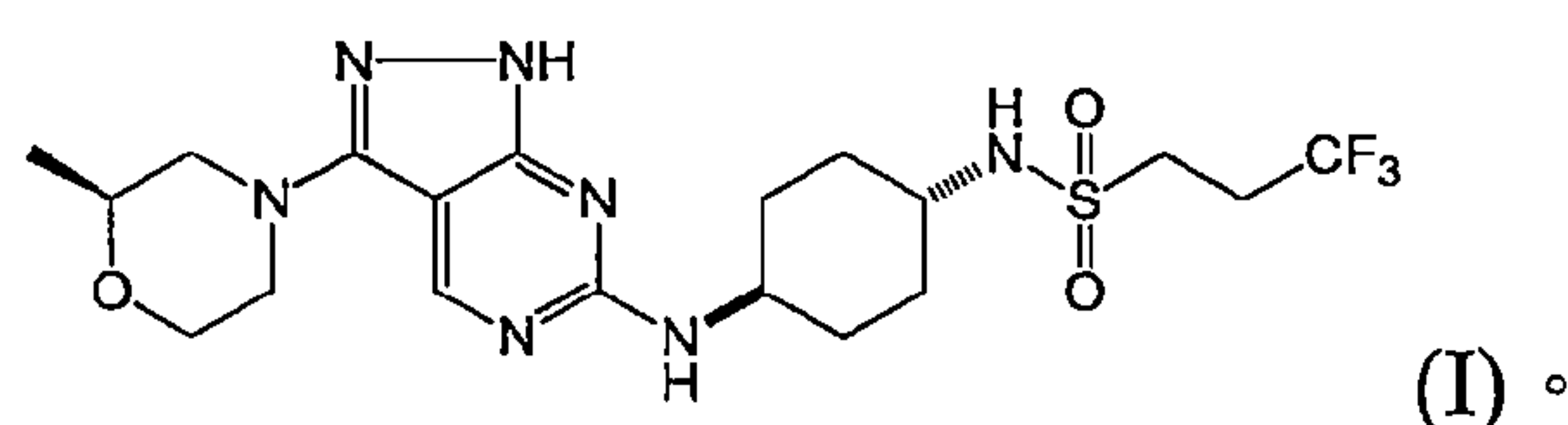
申請專利範圍

1. 一種具有式(I)之 3,3,3-三氟-N-((1,4-反式)-4-((3-((S)-2-甲基嗎福啉基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺化合物：



或其醫藥上可接受鹽。

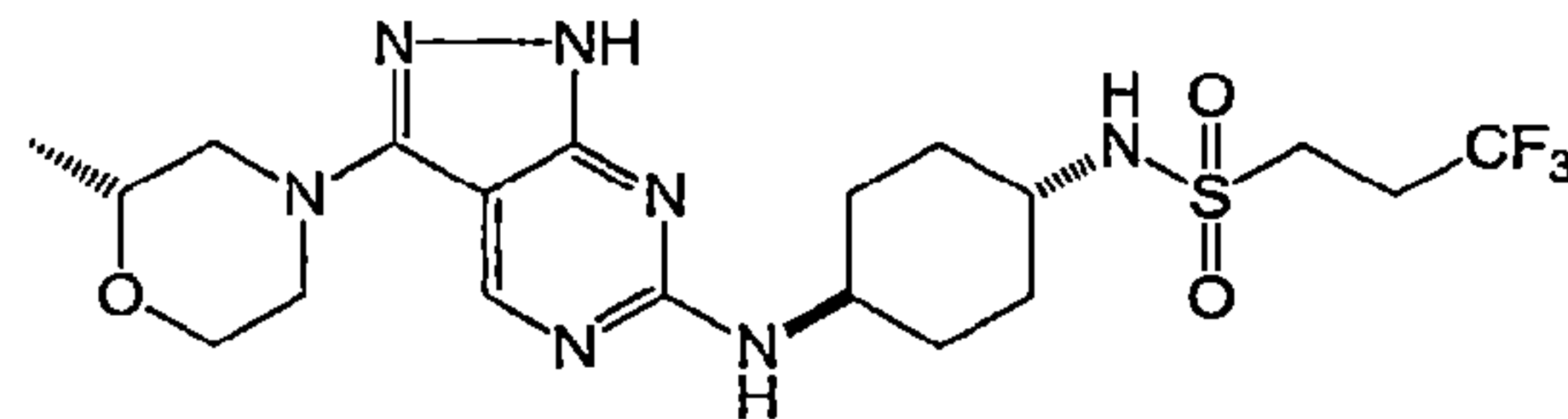
2. 根據請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中該化合物係：



3. 一種醫藥組成物，其係包括根據請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受鹽與至少一種醫藥上可接受載劑。
4. 一種組合物，其係包括(a)根據請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受鹽，以及(b)至少一種另外的抗利什曼病治療劑，其係選自由以下所組成之群：米替福新(miltefosine)、巴龍黴素(paromomycin)、葡萄糖酸銻鈉(sodium stibogluconate)、銻酸葡胺(meglumine antimoniate)、兩性黴素 B 去氧膽酸(amphotericin B deoxycholate)及微脂體兩性黴素 B。
5. 根據請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療。
6. 根據請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療或預防利什曼病(leishmaniasis)。
7. 一種根據請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受鹽於製造供治療或預防利什曼病之醫藥品之用途。
8. 根據請求項 6 之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中該利什曼病為內臟利什曼病。

109 年 12 月 29 日修正

9. 根據請求項 7 之用途，其中該利什曼病為內臟利什曼病。
10. 一種化合物，其為 3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*R*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺：



或其鹽。

11. 一種混合物，其係包括(a)根據請求項1之化合物或其醫藥上可接受鹽，以及(b)式(I)化合物之相反的鏡像異構物，其為3,3,3-三氟-*N*-((1,4-反式)-4-((3-((*R*)-2-甲基嗎福啉基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)環己基)丙-1-磺醯胺或其鹽。

圖式

圖 1. 1 型之式(I)化合物的 FT-拉曼光譜

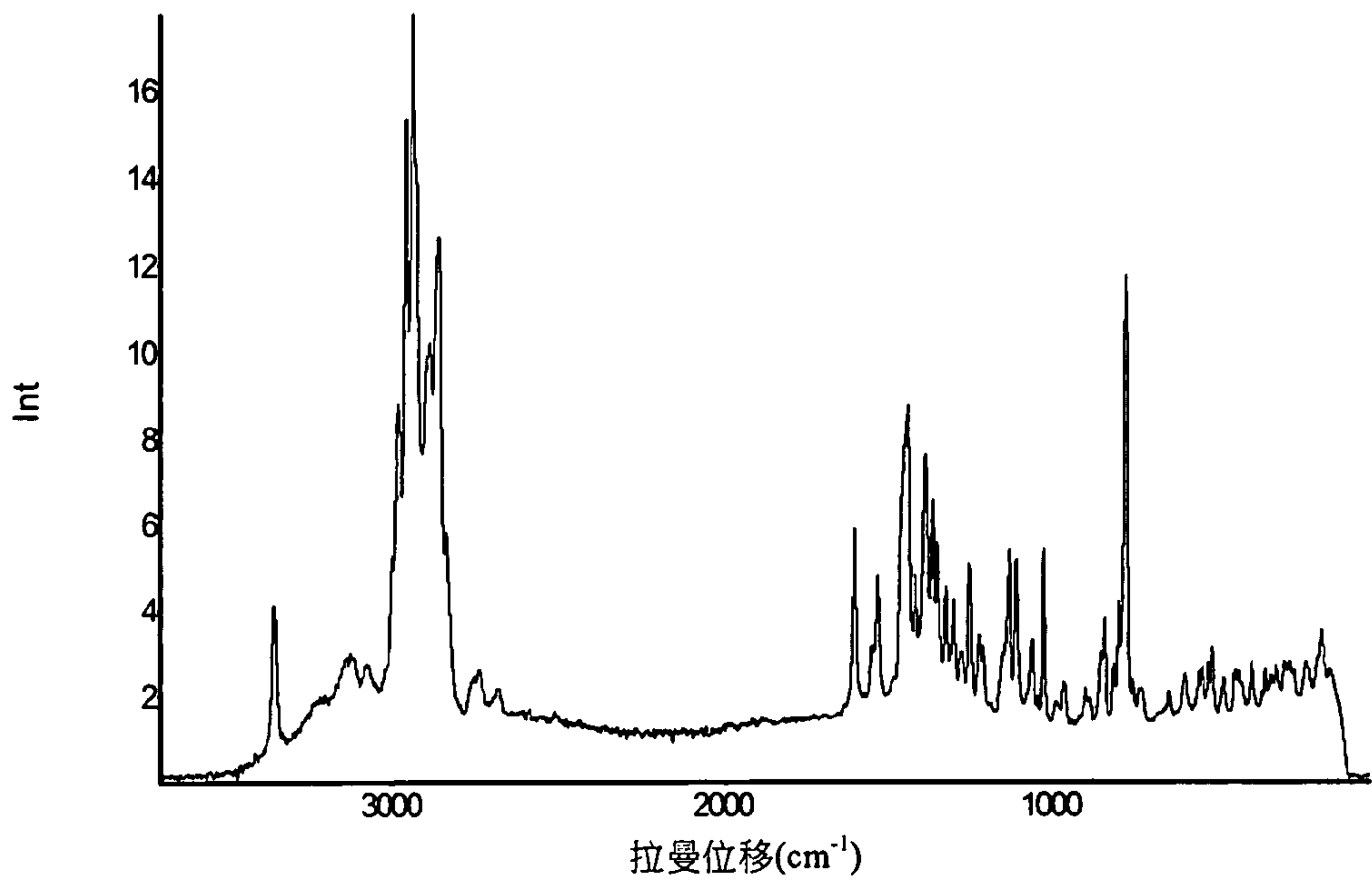


圖 2. 1 型之式(I)化合物的粉末 X-光繞射(PXRD)圖

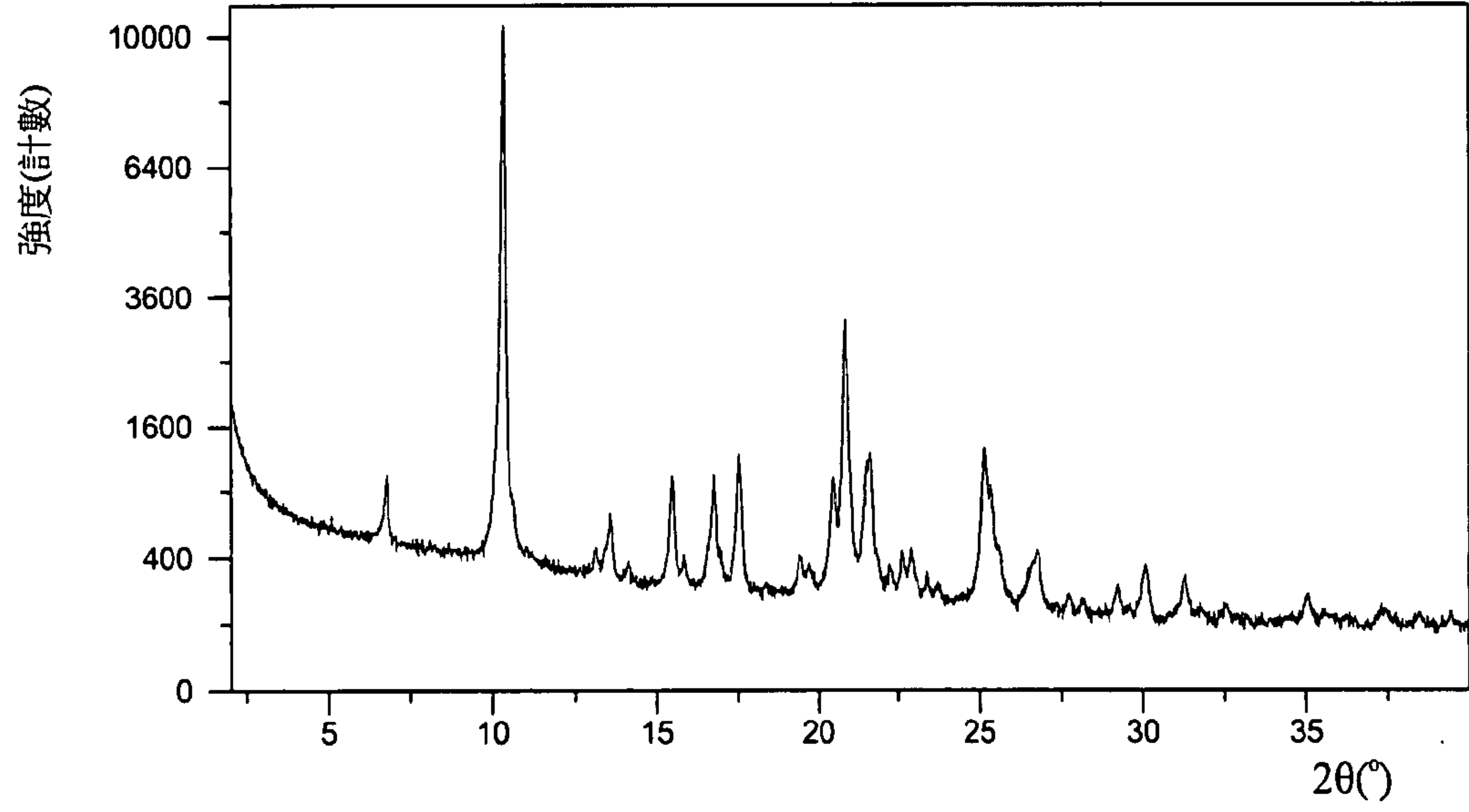


圖 3. 1 型之式(I)化合物的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖

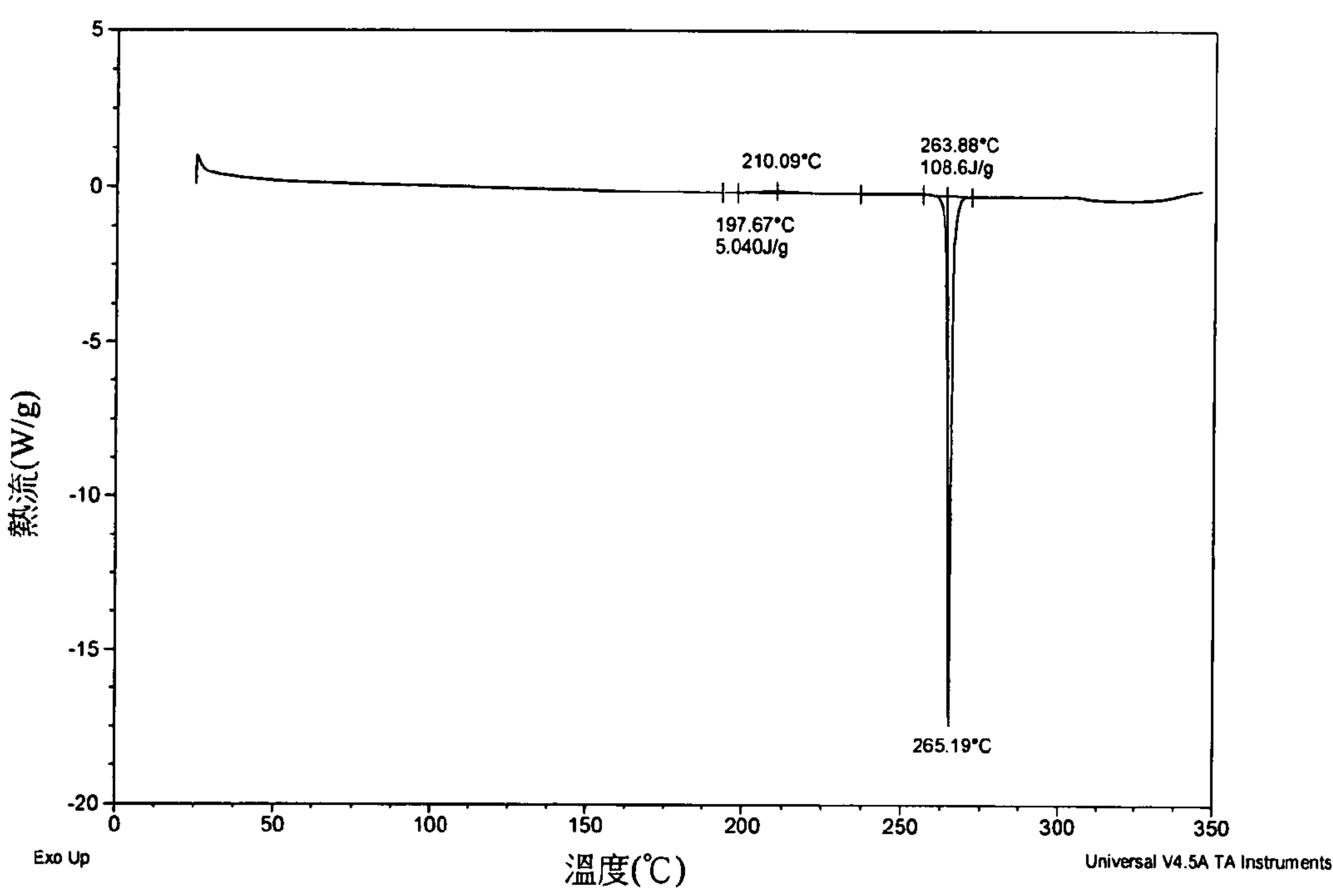


圖 4. 1 型之式(I)化合物的熱重分析(TGA)曲線

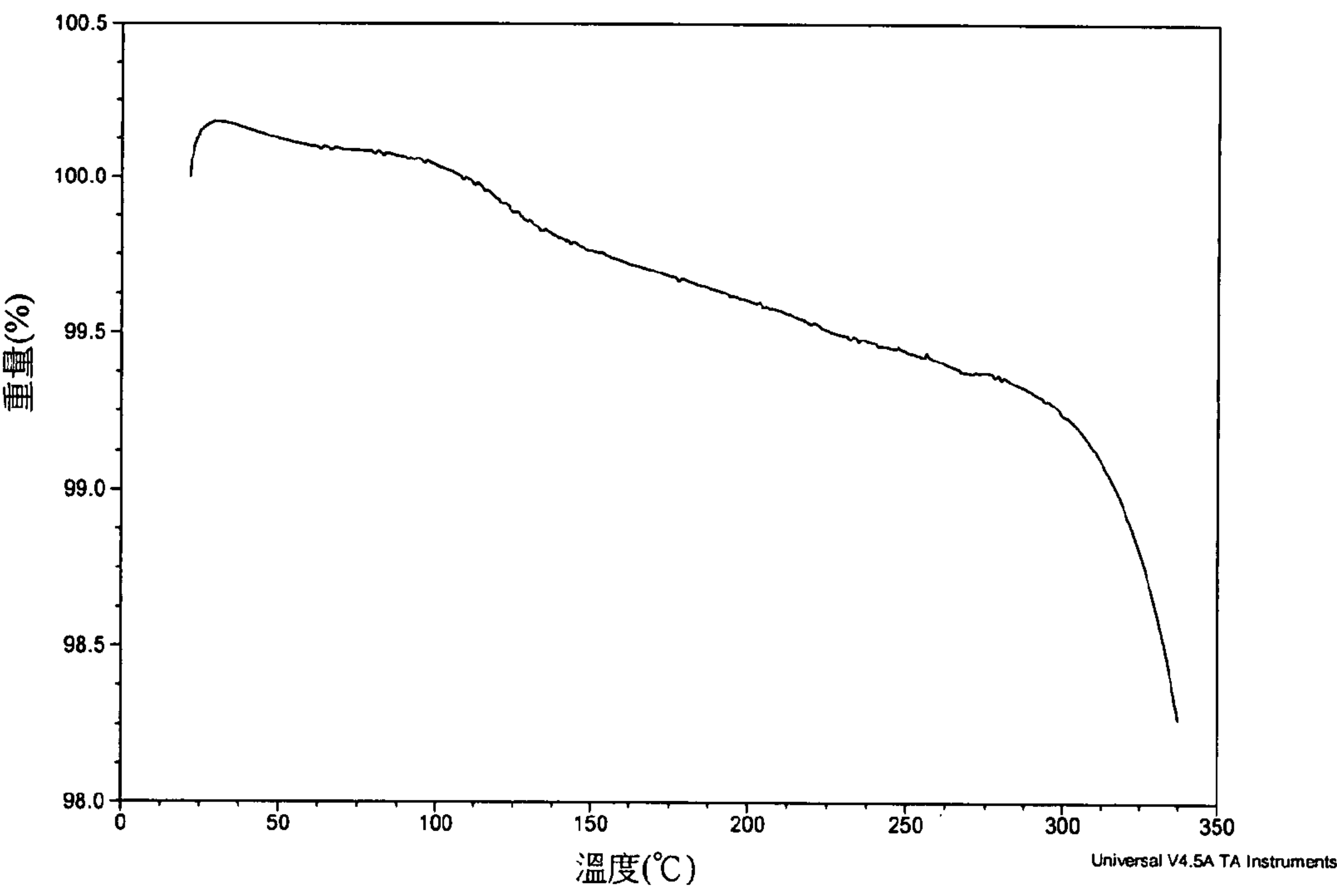


圖 5. 2 型之式(I)化合物的 FT-拉曼光譜

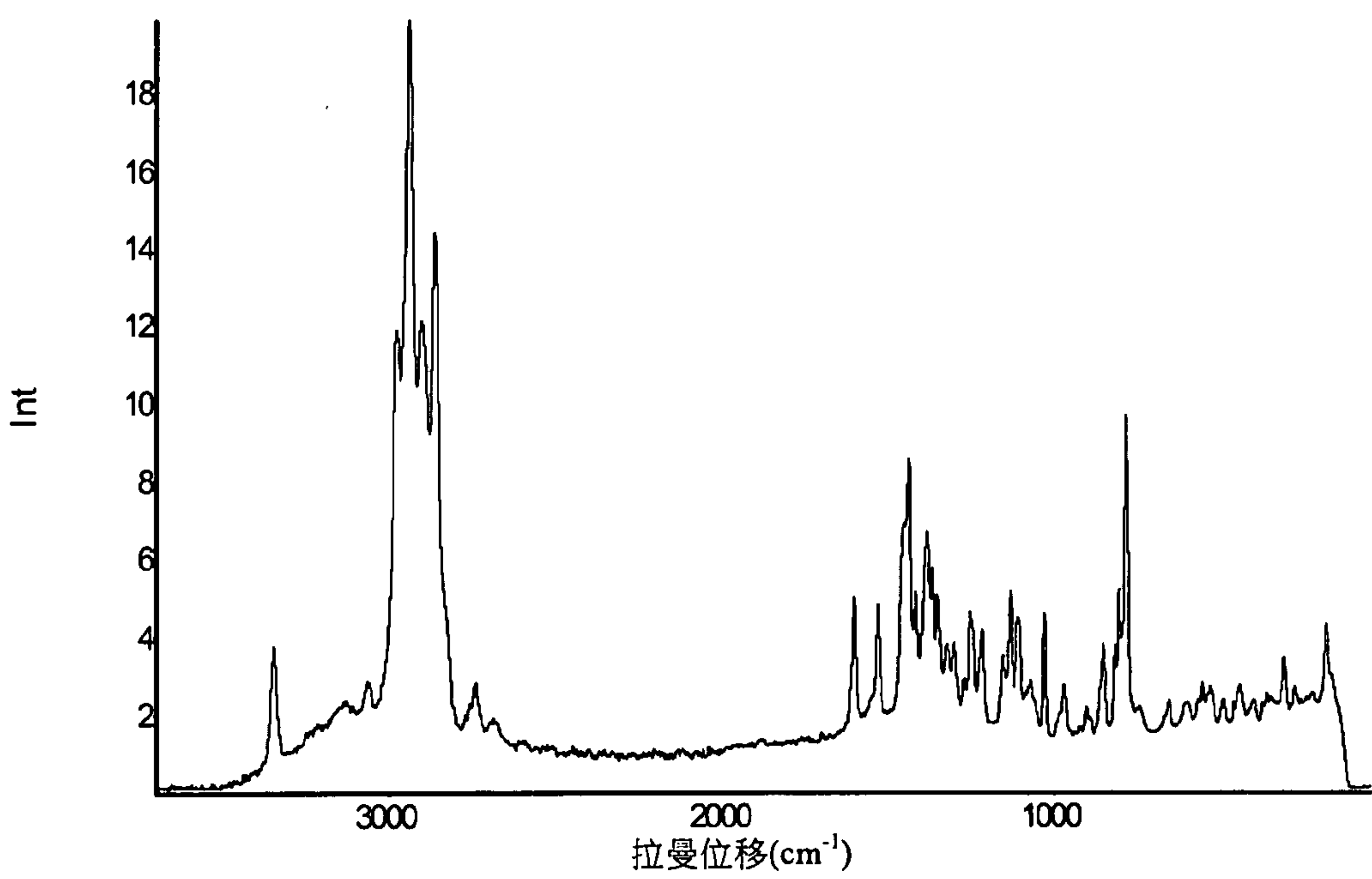


圖 6. 2 型之式(I)化合物的粉末 X-光繞射(PXRD)圖

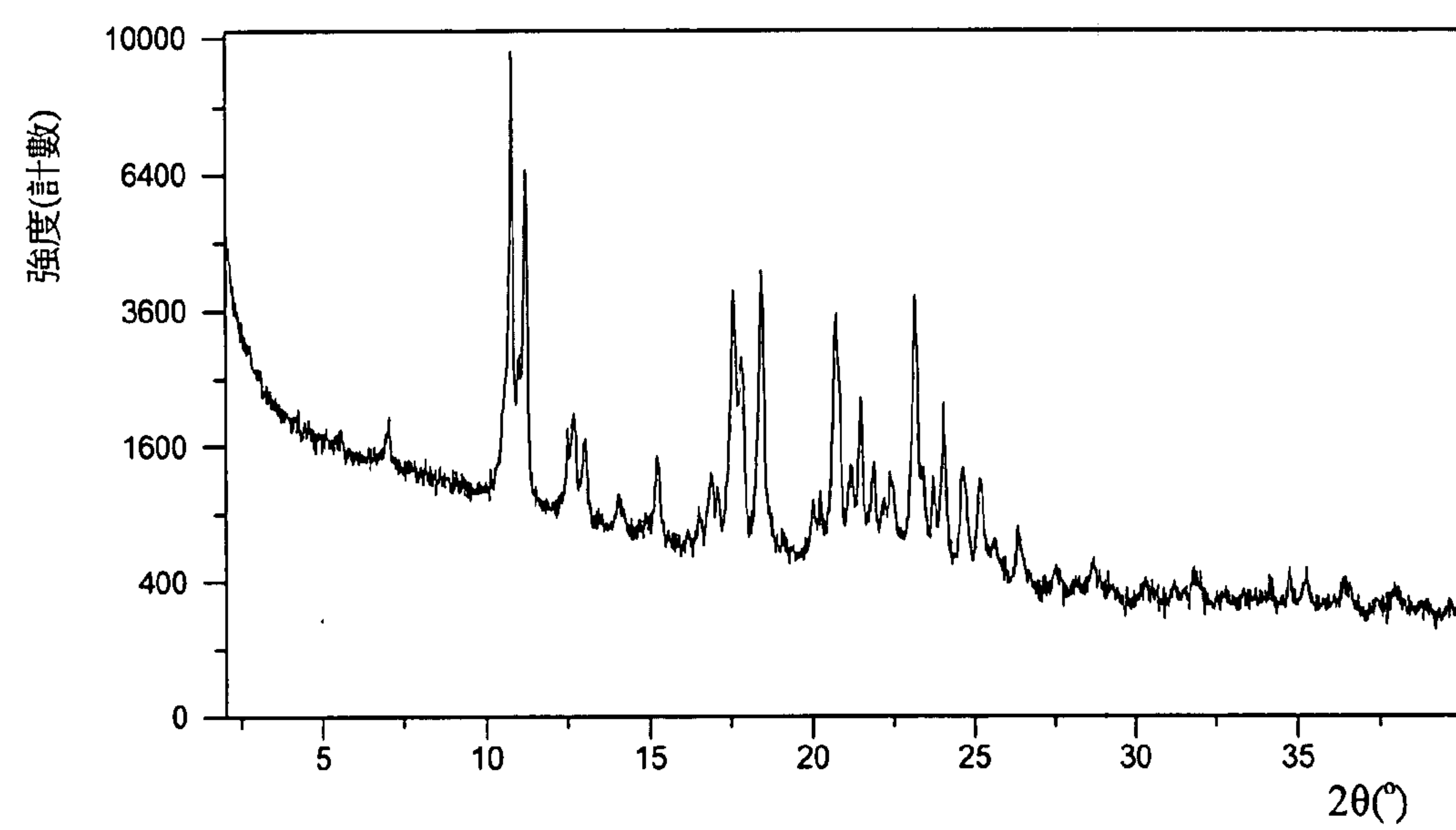


圖 7. 2 型之式(I)化合物的示差掃描熱量分析(DSC)熱譜圖

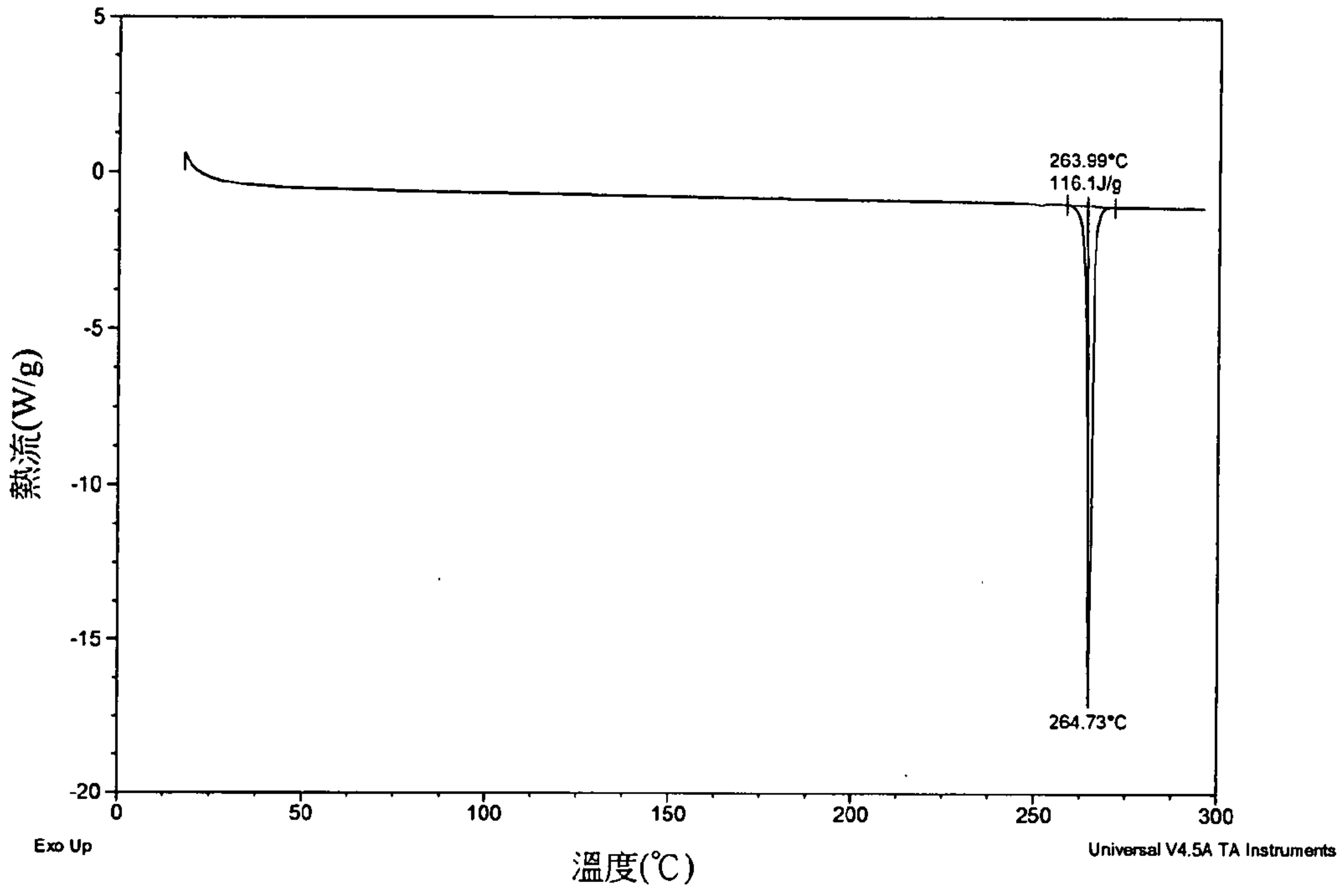


圖 8. 2 型之式(I)化合物的熱重分析(TGA)曲線

