



(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 I846690 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：108111900

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30) 優先權：2018/04/05 美國

62/652,981

(71) 申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：裘納德 里伯恩 凱瑟琳 JORAND-LEBRUN, CATHERINE (FR)；布魯格 娜迪

雅 BRUGGER, NADIA (CH)；強森 泰瑞莎 JOHNSON, THERESA (US)

(74) 代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 115 頁

(54) 名稱

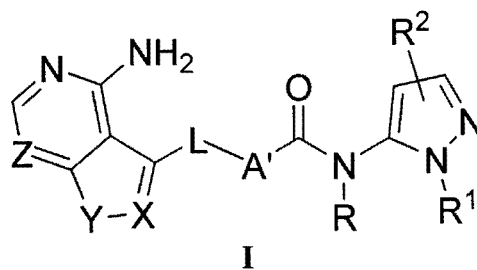
作為第 II 型 IRAK 抑制劑之雜芳化合物及其用途

(57) 摘要

本發明係關於適用作 IRAK 抑制劑之式 I 化合物及其醫藥學上可接受之組合物。

The present invention relates to compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable compositions thereof, useful as IRAK inhibitors.

特徵化學式：





公告本

I846690

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為第II型IRAK抑制劑之雜芳化合物及其用途

【英文發明名稱】

HETEROARYL COMPOUNDS AS TYPE II IRAK INHIBITORS
AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於適用作IRAK抑制劑之式I化合物及其醫藥學上可接受之組合物。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable compositions thereof, useful as IRAK inhibitors.

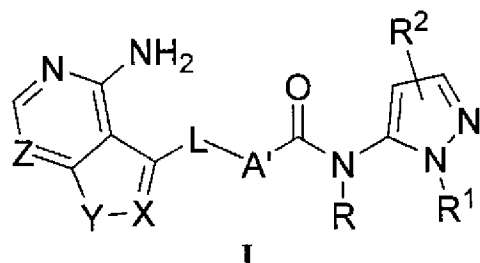
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為第II型IRAK抑制劑之雜芳化合物及其用途

【英文發明名稱】

HETEROARYL COMPOUNDS AS TYPE II IRAK INHIBITORS
AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供作為IRAK抑制劑之式(I)化合物及其在治療癌症以及與IRAK過度表現相關的其他疾病(包括發炎性病變、自身免疫病變及癌症)中之用途。

【先前技術】

【0002】 激酶催化蛋白、脂質、糖、核苷及其他細胞代謝物之磷酸化且在真核細胞生理學之所有方面均起關鍵作用。特別地，蛋白激酶及脂質激酶參與控制對細胞外介體或刺激(諸如生長因子、細胞介素或趨化介素)有反應之細胞的活化、生長、分化及存活之傳訊事件中。一般而言，蛋白激酶歸類於兩個組，較佳地磷酸化酪胺酸殘基之彼等組及較佳地磷酸化絲胺酸及/或蘇氨酸殘基之彼等組。

【0003】 激酶為研發抗炎藥之重要治療性標靶(Cohen, 2009. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8)，例如涉及應變性及先天性免疫反應之編配的激酶。尤其受關注之激酶標靶為IRAK家族之成員。

【0004】 IRAK (IL-1受體相關激酶)為在TNF-R、IL-1 β -R、IL-18R及鐸樣受體之下游傳訊的絲胺酸/蘇氨酸激酶。IRAK繼而介導JNK/p38及NF κ B活化，導致促發炎細胞介素產生。在四個家族成員中僅IRAK1及

IRAK4擁有激酶活性，其中IRAK4在相同通路內在IRAK1之上游起作用。在骨髓細胞中IRAK1為LPS誘導之IL-8及INF- γ 釋放、STAT3活化、IL10釋放及 β 2-整合素-介導之細胞擴散所需的。在pDC中，IRAK介導INF- α 之TLR7-誘導及TLR9-誘導之釋放。在T細胞中，IRAK介導IL-2產生及增殖以及IL-18-誘導之Th1細胞增殖及INF- γ 產生。IRAK之表現在內皮、上皮、巨噬細胞、單核球、肥大細胞、粒細胞、樹突狀細胞、B細胞、T細胞及NK細胞中尤其高。缺乏IRAK-1或IRAK-4之小鼠呈現削弱的對TLR7/9活化有反應之INF- α 產生，無法活化對IL-18或IL-1有反應之NF κ B，呈現由Th1及NK細胞產生INF- γ 之急劇減少。其在LPS誘導之心臟衰竭、CIA、卡拉膠、肺部炎症及纖維化以及MOG誘導之EAE模型中亦受保護。在LPS處理來自RA患者之滑膜細胞後，IRAK1磷酸化即增強。IRAK1中之SNP與SLE相關。

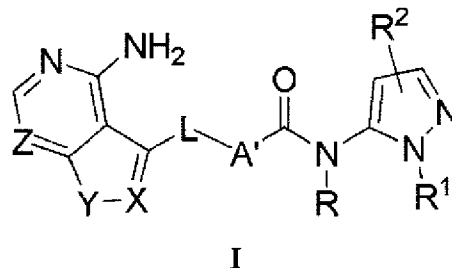
【0005】 白介素-1受體相關激酶(IRAK)極重要地參與胞內傳訊網路控制炎症之調節(Ringwood及Li, 2008. Cytokine 42, 1-7)。IRAK在諸多細胞類型中表現，且可介導來自各種細胞受體之訊號，包括鐸樣受體(TLR)。IRAK4被認為係在白介素-1 (IL-1)受體及除TLR3外之所有鐸樣受體(TLR)的下游活化之初始蛋白質激酶，且經由IRAK1之迅速活化及IRAK2之較慢活化引發先天免疫系統中的傳訊。IRAK1最初係經由與IL-1第1型受體共免疫沈澱之IL-1依賴性激酶活性之生物化學純化鑑別出(Cao等, 1996. Science 271(5252): 1128-31)。IRAK2係藉由在人類表現序列標籤(EST)資料庫中檢索與IRAK1同源之序列而鑑別出(Muzio等, 1997. Science 278(5343): 1612-5)。IRAK3(亦稱為IRAKM)係使用編碼具有與IRAK1顯著同源性之多肽的鼠類EST序列篩檢人類經植物血球凝集素活化

末梢血液白細胞(PBL) cDNA庫而鑑別出(Wesche等, 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10)。IRAK4係藉由IRAK樣序列之資料庫檢索及通用cDNA庫之PCR鑑別出(Li等, 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572)。

【0006】表現IRAK4之無催化活性突變體而非野生型激酶之小鼠完全對由若干TLR促效劑觸發之敗血性休克具有抗性且在其對IL-1之反應中削弱。由於遺傳缺陷而缺乏IRAK4活性之兒童罹患化膿性細菌導致之復發性感染。看來，IRAK依賴性TLR及IL-1R對於對抗一些化膿性細菌之兒童免疫性至關重要但在針對成人大部分感染之保護性免疫中起多餘作用。因此IRAK4抑制劑可能適用於成人慢性發炎疾病之治療使其不過於易受細菌及病毒感染(Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8)。已研發出強效IRAK4抑制劑(Buckley等, 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12):3656-60)。IRAK1對IRF7之TLR7介導及TLR9介導之活化及干擾素- α (IFN- α)的產生至關重要，表明IRAK1抑制劑可能適用於全身性紅斑性狼瘡症(SLE)之治療。IRAK2在IRAK4之下游活化且在促炎性細胞介素產生中起作用。因此IRAK2抑制劑可能適用於發炎疾病。

【發明內容】

【0007】在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



及其醫藥學上可接受之衍生物、溶劑合物、鹽、水合物及立體異構體，其中各A'、L、X、Y、Z、R¹及R²如下文所定義及實施例中所描述。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供適合於治療及/或預防與IRAK相關之病症的式(I)化合物。在另一態樣中，本發明提供能夠調節尤其抑制哺乳動物中(尤其人類中)之疾病病況中的IRAK之活性或官能之化合物。

【0009】 根據本發明之另一態樣提供用於治療及/或預防選自以下之病症的方法：自體免疫、發炎性病症、心血管疾病、神經退化性病症、細菌及病毒感染、過敏、哮喘、胰臟炎、多器官衰竭、腎臟疾病、血小板凝集、癌症、移植、精子運動、紅血球缺乏症、移植物排斥、肺損傷、呼吸道疾病、缺血性病況及癌症。

【0010】 根據另一態樣，本發明提供對IRAK-4及/或IRAK-1具有選擇性的式(I)化合物，用第II型結合模式。

【0011】 根據另一態樣，本發明提供對IRAK-4及IRAK-1具有選擇性之式(I)化合物，用第II型結合模式。

【實施方式】

某些實施例之實施方式

1. 本發明之化合物之一般描述

【0012】 在某些態樣中，本發明提供IRAK之抑制劑。在一些實施例中，此等化合物包括具有本文中所描述之化學式之彼等化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變量如本文中所定義及描述。

2. 化合物及定義

【0013】 本發明之化合物包括上文一般描述且由本文所揭示之類別、子類別及種類進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期

表(Periodic Table of the Elements), CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別。另外,有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M.B. 及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0014】 如本文所用,術語「脂族」或「脂族基團」意謂直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元)或具有連接至分子之其餘部分之單一連接點的單環烴或雙環烴(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元),但其並非芳族(在本文中亦稱為「碳環」「環脂族」或「環烷基」)。除非另外指定,否則脂族基團含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中,脂族基團含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中,脂族基團含有1至4個脂族碳原子。在其他實施例中,脂族基團含有1至3個脂族碳原子,且在又其他實施例中,脂族基團含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中,「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元,但並非芳族之單環 C_3 - C_6 烴,其具有連接至分子之其餘部分的單一連接點。例示性脂族基團為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基基團及其雜合體,諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0015】 術語「低碳烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基基團。例示性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

【0016】 術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4}

直鏈或分支鏈烷基基團。

【0017】術語「雜原子」意謂氧、硫、氮或磷中之一或多者(包括氮、硫或磷之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或NR⁺ (如在經N取代之吡咯啉基中))。

【0018】如本文所用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元。

【0019】如本文所用，術語「二價C₁₋₈ (或C₁₋₆)飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0020】術語「伸烷基」係指二價烷基基團。「伸烷基鏈」為聚亞甲基基團，亦即-(CH₂)_n-，其中n為正整數，較佳地自1至6、自1至4、自1至3、自1至2或自2至3。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基基團。適合之取代基包括下文針對經取代之脂族基團所描述之彼等取代基。

【0021】術語「伸烯基」係指二價烯基基團。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵之聚亞甲基基團，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合之取代基包括下文針對經取代之脂族基團所描述之彼等取代基。

【0022】術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

【0023】單獨使用或作為如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中之較大部分的部分使用之術語「芳基」係指具有總共五個至十四個環成員之單環或雙環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有三個至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使

用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳環系統。例示性芳基基團為苯基、聯二苯、萘基、蒽基及其類似基團，其視情況包括一或多個取代基。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括其中芳環與一或多個非芳環稠合之基團，諸如二氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0024】 單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳地5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環狀陣列中共用的 π 電子；及除碳原子以外具有一個至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶嗪基、嘧啶基、嘧啶基及嘧啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳環與一或多個芳環、環脂族環或雜環基環稠合之基團，其中連接自由基或點在雜芳環上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、4H-喹啉基、吡啶基、吡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基視情況為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情

況經取代。

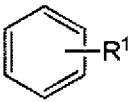
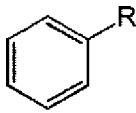
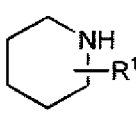
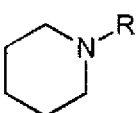
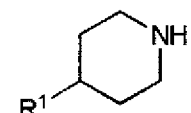
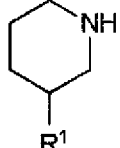
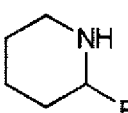
【0025】如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基團(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定的5員至7員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳地一至四個如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮為N (如在3,4-二氮-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或⁺NR (如在經N取代之吡咯啉基中)。

【0026】雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。此等飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫苯硫基吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻環氮己三烯基、嗎啉基及吡啉基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基團(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基團(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環與一或多個芳環、雜芳環或環脂族環稠合之基團，諸如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、吡啶基、啡啉基或四氫喹啉基，其中連接基團或連接點在雜環基環上。雜環基團視情況為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基基團，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0027】如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之

環，但並不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

【0028】如本文所描述，本發明之某些化合物含有「視情況經取代之」部分。一般而言，無論前面是否有術語「視情況」術語「經取代之」均意謂指示部分之一或多個氫經適合之取代基置換。「經取代之」應用於

一或多個來自結構之顯式或隱式氫(例如  至少係指  ; 及  至少係指  ,  ,  或 )。除非另有指示，否則「視情況經取代之」基團在基團之各可取代位置處具有適合之取代基，且當任何既定結構中的一個以上位置經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處取代基為相同或不同的。由本發明所預想之取代基之組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的彼等取代基。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不發生實質性改變。

【0029】「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上的適合之單價取代基獨立地為氬；鹵素； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ；視情況經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ；視情況經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ；視情況經 R° 取代之 $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ；視情況經 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ；-

$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$;
 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; -
 $OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; -
 $C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; -
 $(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$;
 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; -
 $OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直鏈或分支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直鏈或分支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 如下文所定義視情況經取代且獨立地為氫 , C_{1-6} 脂族 , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$ (5員至6員雜芳環)或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環 , 或不管上文之定義兩個獨立出現之 R° 與其插入原子一起形成如下文所定義視情況經取代之具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0030】 R° (或由兩個獨立出現之 R° 與其插入原子一起形成的環)上之適合之單價取代基獨立地為氫、鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(鹵基R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(鹵基R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或分支鏈伸烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中各 R^\bullet 未經取代或當前面為「鹵基」時為僅經

一或多個鹵素取代且獨立地選自 C_{1-4} 脂族， $-CH_2Ph$ ， $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。 R° 之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

【0031】「視情況經取代之」基團的飽和碳原子上之適合之二價取代基包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氮，如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代之」基團之鄰位可取代碳之適合的二價取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ ，其中各單獨出現之 R^* 係選自氮，如下文所定義視情況經取代之 C_{1-6} 脂族或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0032】 R^* 之脂族基團上的適合之取代基包括鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 R^\bullet 未經取代或當前面為「鹵基」時為僅經一或多個鹵素取代且獨立地為 C_{1-4} 脂族， $-CH_2Ph$ ， $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0033】「視情況經取代之」基團之可取代氮上的適合之取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 R^\dagger 獨立地為氮，如下文所定義視情況經取代之 C_{1-6} 脂族，未經取代之 $-OPh$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之

未經取代5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或不管上文之定義兩個獨立出現之 R^\dagger 與其插入原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之未經取代3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0034】 R^\dagger 之脂族基團上的適合之取代基獨立地為鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 R^\bullet 未經取代或當前面為「鹵基」時為僅經一或多個鹵素取代且獨立地為 C_{1-4} 脂族， $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0035】 在某些實施例中，如本文所用，術語「視情況經取代之」、「視情況經取代之烷基」、「視情況經取代之烯基」、「視情況經取代之炔基」、「視情況經取代之碳環形」、「視情況經取代之芳基」、「視情況經取代之雜芳基」、「視情況經取代之雜環」及任何其他視情況經取代之基團係指藉由其上一個、兩個或三個或更多個氫原子的獨立置換而經典型取代基取代或未經取代之基團，典型取代基包括但不限於：

$-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、氬，

$-\text{OH}$ 、受保護羥基、烷氧基、側氧基、硫酮基，

$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 N_3 ，

$-\text{NH}_2$ 、受保護胺基、 $-\text{NH}$ 烷基、 $-\text{NH}$ 烯基、 $-\text{NH}$ 炔基、 $-\text{NH}$ 環烷基、 $-\text{NH}$ -芳基、 $-\text{NH}$ -雜芳基、 $-\text{NH}$ -雜環、 $-\text{二烷基胺基}$ 、 $-\text{二芳基胺基}$ 、 $-\text{二雜芳基胺基}$ ，

$-\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}$ -烯基、 $-\text{O}$ -炔基、 $-\text{O}$ -環烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -雜環，

$-\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烯基、 $-\text{C}(\text{O})$ -炔基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳環基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳

基、-C(O)-雜芳基、-C(O)-雜環基，

-CONH₂、-CONH-烷基、-CONH-烯基、-CONH-炔基、-CONH-碳環基、-CONH-芳基、-CONH-雜芳基、-CONH-雜環基，

-OCO₂-烷基、-OCO₂-烯基、-OCO₂-炔基、-OCO₂-碳環基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-雜芳基、-OCO₂-雜環基、-OCONH₂、-OCONH-烷基、-OCONH-烯基、-OCONH-炔基、-OCONH-碳環基、-OCONH-芳基、-OCONH-雜芳基、-OCONH-雜環基，

-NHC(O)-烷基、-NHC(O)-烯基、-NHC(O)-炔基、-NHC(O)-碳環基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-雜芳基、-NHC(O)-雜環基、-NHCO₂-烷基、-NHCO₂-烯基、-NHCO₂-炔基、-NHCO₂-碳環基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-雜芳基、-NHCO₂-雜環基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-烷基、-NHC(O)NH-烯基、-NHC(O)NH-炔基、-NHC(O)NH-碳環基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-雜芳基、-NHC(O)NH-雜環基、NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-烷基、-NHC(S)NH-烯基、-NHC(S)NH-炔基、-NHC(S)NH-碳環基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-雜芳基、-NHC(S)NH-雜環基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH-烷基、-NHC(NH)NH-烯基、-NHC(NH)NH-炔基、-NHC(NH)NH-碳環基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-雜芳基、-NHC(NH)NH-雜環基、-NHC(NH)-烷基、-NHC(NH)-烯基、-NHC(NH)-炔基、-NHC(NH)-碳環基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-雜芳基、-NHC(NH)-雜環基，

-C(NH)NH-烷基、-C(NH)NH-烯基、-C(NH)NH-炔基、-C(NH)NH-碳環基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-雜芳基、-C(NH)NH-雜環基，

-S(O)-烷基、-S(O)-烯基、-S(O)-炔基、-S(O)-碳環基、-S(O)-芳

基、-S(O)-雜芳基、-S(O)-雜環基-SO₂NH₂、-SO₂NH-烷基、-SO₂NH-烯基、-SO₂NH-炔基、-SO₂NH-碳環基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-雜芳基、-SO₂NH-雜環基，

-NHSO₂-烷基、-NHSO₂-烯基、-NHSO₂-炔基、-NHSO₂-碳環基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-雜芳基、-NHSO₂-雜環基，

-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃，

-單烷基矽基、二烷基矽基或三烷基矽基，

-烷基、-烯基、-炔基、-芳基、-芳基烷基、-雜芳基、-雜芳基烷基、-雜環烷基、-環烷基、-碳環形、-雜環、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-烷基、-S-烯基、-S-炔基、-S-碳環基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-雜環基或甲硫基甲基。

【0036】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內，適合於與人類及低等動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸

鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0037】 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子。

【0038】 除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；例如各不對稱中心之R及S組態，Z及E雙鍵異構體以及Z及E構形異構體。因此，本發明之化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物在本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明之化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。

【0039】 另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，具有本發明結構(包括由氘或氚置換氫，或由 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換碳)之化合物在本發明之範疇內。在一些實施例中，基團包含一或多個氘原子。

【0040】 此外，預期式I化合物包括其同位素標記形式。除了化合物之一或多個原子已由具有與通常天然存在之原子的原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換之事實以外，式I化合物之同位素標記形式等同於此化合物。易於購得且可藉由熟知方法併入至式I化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有一或多種上文提及之同位素及/或其他原子之其他同位素的式I化合物、其前藥或任一者之醫藥學上可接受之鹽意欲為本發明之一部分。同位素標記之式I化合物可以多種有益方式使用。舉例而言，已併入例如放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)的同位素標記之式I化合物適合於藥劑及/或受質組織分佈分析。此等放射性同位素，亦即氚(^3H)及碳-14 (^{14}C)由於製備簡單及極佳的可偵測性而為尤其較佳的。例如氘(^2H)之較重同位素併入至式I化合物中具有治療優勢，係由於此同位素標記化合物之較高代謝穩定性。較高代謝穩定性直接轉換成增加之活體內半衰期或更低劑量，在大部分情形下其將代表本發明之一較佳實施例。同位素標記之式I化合物通常可藉由進行本發明正文中實例部分及製備部分中的合成流程及相關實施方式中所揭示之程序，藉由易於獲得之同位素標記反應物置換非同位素標記反應物來製備。

【0041】 氘(^2H)亦可併入式I化合物中，以達成藉助於一級動力學同位素效應操控化合物之氧化代謝的目的。一級動力學同位素效應為由同位素核交換產生的化學反應速率之改變，同位素核交換又由此同位素交換後之共價鍵形成所需之基態能量改變引起。較重同位素之交換通常引起化學鍵之基態能量的降低且因此導致速率限制鍵斷裂中之速率減小。若鍵斷裂

發生在沿著多產物反應座標的鞍點區域中或附近，則可實質上改變產物分佈比率。出於解釋：若氘結合至非可交換位置之碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差異為典型的。若此速率差異成功應用於易於氧化之式I化合物，則此化合物在活體內之型態可大幅度改變且引起藥物動力學特性之改良。

【0042】 當發現及研發治療劑時，熟習此項技術者能夠使藥物動力學參數最佳化同時保留所需活體外特性。合理假設許多具有不良藥物動力學型態之化合物易於氧化代謝。當前可用之活體外肝臟微粒體分析提供關於此類型氧化代謝過程之寶貴資訊，此又允許經由對此氧化代謝之抗性合理設計具有經改良穩定性之氘化式I化合物。由此獲得式I化合物之藥物動力學概況之顯著改良，且就活體內半衰期($t/2$)、最大療效下之濃度(C_{max})、劑量反應曲線下方之面積(AUC)及F之增加及就降低之清除率、劑量及材料成本而言可定量地表現。

【0043】 以下意欲說明上文：具有多個氧化代謝之潛在侵襲位點(例如苯甲基氫原子及結合至氮原子之氫原子)的式I化合物以一系列類似物形式製備，其中氫原子之各種組合經氘原子置換，使得此等氫原子之一些、大部分或全部已由氘原子置換。半衰期測定能夠有利且精確測定對氧化代謝之抗性之改良已改良的程度。以此方式，判定由於此類型之氘-氫交換，母體化合物之半衰期可延長至多100%。

【0044】 式I化合物中之氘-氫交換亦可用於實現起始化合物之代謝物譜的有利改變，從而減少或消除非所需有毒代謝物。舉例而言，若有毒代謝物經由氧化碳-氫(C-H)鍵裂解而出現，則可合理地假設，氘化類似物將極大地減少或消除非所需代謝物之產生，即使特定氧化並非速率判定步驟亦如此。關於氘-氫交換之目前先進技術之進一步資訊可在例如Hanzlik

等，J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990；Reider等，J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985；Gillette等，Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994及Jarman等，Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993中發現。

【0045】如本文所用，術語「調節劑」定義為具有可量測親和力之結合至及/或抑制標靶之化合物。在某些實施例中，調節劑之IC₅₀及/或結合常數為低於約50 μM、低於約1 μM、低於約500 nM、低於約100 nM或低於約10 nM。

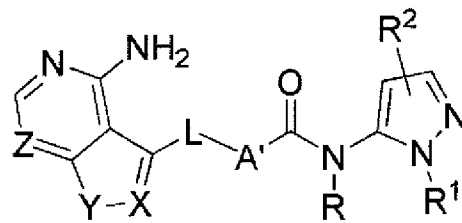
【0046】如本文所用，術語「可量測親和力」及「以可量測方式抑制」意謂包含本發明之化合物或其組合物及IRAK之樣本與包含IRAK而不存在該化合物或其組合物之等效樣本之間的IRAK活性中之可量測變化。

【0047】由本發明所預想之取代基及變量之組合僅為引起形成穩定化合物之彼等取代基及變量之組合。如本文所用，術語「穩定」係指擁有足以達到製造之穩定性且保持化合物之完整性持續足以用於本文詳述之目的(例如對個體的治療性或預防性投與)之時間的化合物。

【0048】本文中變量之任何定義中之化學基團列表的列舉包括呈任何單一基團或所列基團之組合之該變量的定義。本文中變量之實施例的列舉包括呈任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分之組合形式的實施例。

3. 例示性化合物之描述

【0049】根據一個態樣，本發明提供式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A' 為 C=O、C(R)₂ 或 NR；

L 為選自以下之二價基團：C₃₋₁₀ 芳基，3 員至 8 員飽和或部分不飽和碳環，具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 員至 7 員雜環或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員單環雜芳環；其各自視情況經取代；

X 為 CR 或 N；

Y 為 NR 或 S；

Z 為 CR 或 N；

R¹ 為 C₃₋₁₀ 芳基，3 員至 8 員飽和或部分不飽和碳環，具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 員至 7 員雜環或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員單環雜芳環；其各自視情況經取代；

R² 為 -R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R 或 -N(R)₂；

各 R 獨立地為氫，C₁₋₆ 脂族，C₃₋₁₀ 芳基，3 員至 8 員飽和或部分不飽和碳環，具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 員至 7 員雜環或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員單環雜芳環；其各自視情況經取代；或

同一原子上之兩個 R 基團與其所連接之原子一起形成 C₃₋₁₀ 芳基，3 員

至8員飽和或部分不飽和碳環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代。

【0050】 在某些實施例中，A'為C=O。在某些實施例中，A'為C(R)₂。在某些實施例中，A'為NR。

【0051】 在某些實施例中，A'為C=O、CH₂、CHOH或NH。

【0052】 在某些實施例中，A'為C=O。在某些實施例中，A'為CH₂。在某些實施例中，A'為CHOH。在某些實施例中，A'為NH。

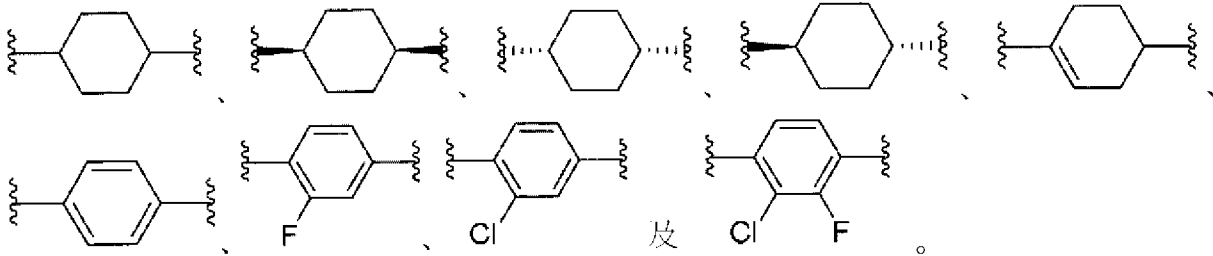
【0053】 在某些實施例中，L為視情況經取代之二價C₃₋₁₀芳基。在某些實施例中，L為視情況經取代之二價3員至8員飽和或部分不飽和碳環。在某些實施例中，L為視情況經取代之具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的二價3員至7員雜環。在某些實施例中，L為視情況經取代之具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的二價5員至6員單環雜芳環。

【0054】 在某些實施例中，L為選自以下之二價基團：苯基、萘基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛烷基、[4.3.0]雙環壬烷基、[4.4.0]雙環癸烷基、[2.2.2]雙環辛烷基、萘基、二氫茛基、四氫萘基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、咪唑基、NH-咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基

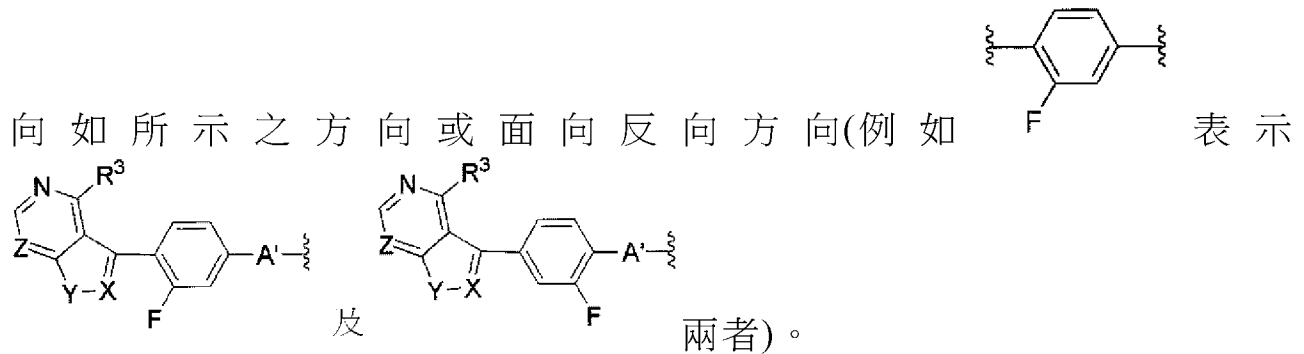
況經取代。

【0056】 在某些實施例中，L為選自苯基、環己基及環己烯基之二價基團；其各自視情況經取代。

【0057】 在某些實施例中，L為選自以下之二價基團：



【0058】 在某些實施例中，上文所提供之L的定義中，各基團可面



【0059】 在某些實施例中，X為CR。在某些實施例中，X為CH。在某些實施例中，X為N。

【0060】 在某些實施例中，Y為NR。在某些實施例中，Y為NMe。在某些實施例中，Y為S。

【0061】 在某些實施例中，Z為CR。在某些實施例中，Z為CH。在某些實施例中，Z為N。

【0062】 在某些實施例中，Z為N，Y為NR及X為CR。

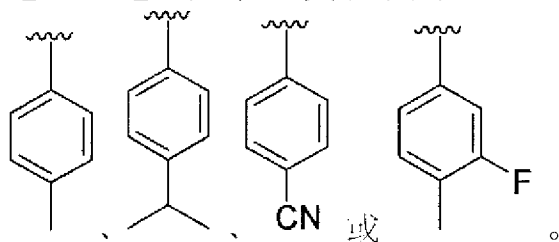
【0063】 在某些實施例中，Z為N，Y為NR及X為N。

【0064】 在某些實施例中，Z為N，Y為S及X為CR。

【0065】 在某些實施例中，Z為CR，Y為NR及X為N。

【0066】 在某些實施例中， R^1 為 C_{3-10} 芳基。

【0067】 在某些實施例中， R^1 為



【0068】 在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂族， C_{3-10} 芳基，3員至8員飽和或部分不飽和碳環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代。

【0069】 在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂族。

【0070】 在某些實施例中， R^2 為 C_{3-10} 芳基。

【0071】 在某些實施例中， R^2 為3員至8員飽和或部分不飽和碳環。

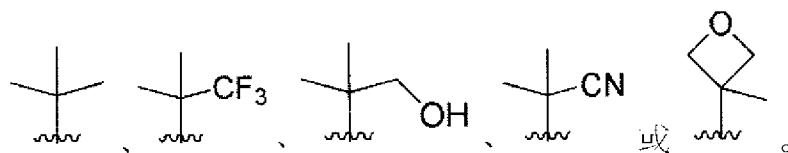
【0072】 在某些實施例中， R^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環。

【0073】 在某些實施例中， R^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環。

【0074】 在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂族或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環。

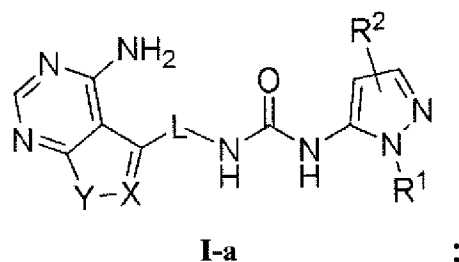
【0075】 在某些實施例中， R^2 為甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，直鏈或分支鏈戊基或直鏈或分支鏈己基，或 R^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4員雜環。

【0076】 在某些具體實例中， R^2 為 $-CF_3$ 、



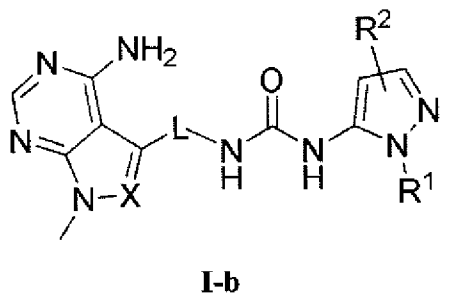
【0077】 在某些實施例中，A'、L、X、Y、Z、R、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0078】 在某些實施例中，本發明提供一種式I-a化合物，



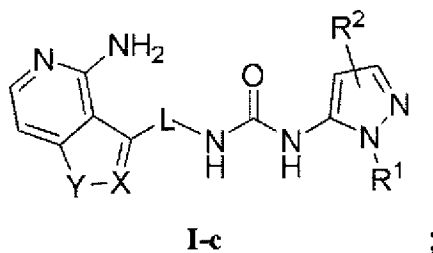
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Y、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0079】 在某些實施例中，本發明提供一種式I-b化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

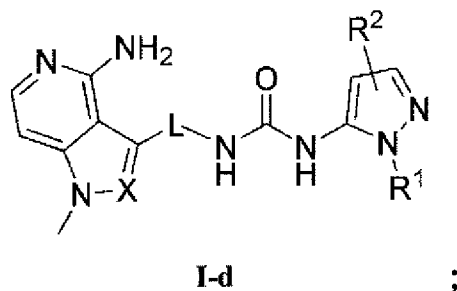
【0080】 在某些實施例中，本發明提供一種式I-c化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Y、R¹及R²各自如上文所定

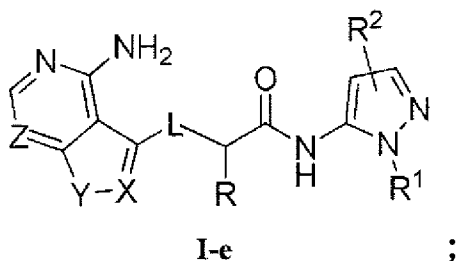
義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0081】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-d**化合物：



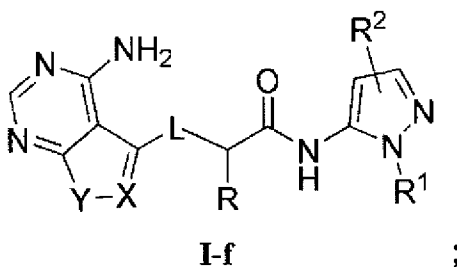
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0082】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-e**化合物，



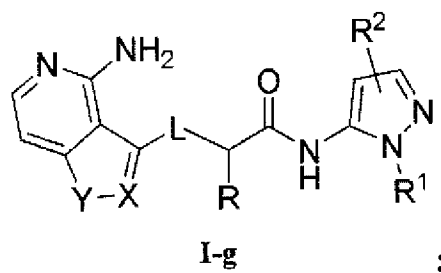
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Y、Z、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0083】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-f**化合物，



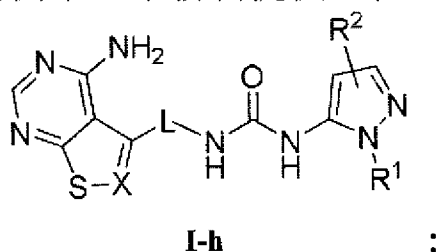
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Y、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0084】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-g**化合物，



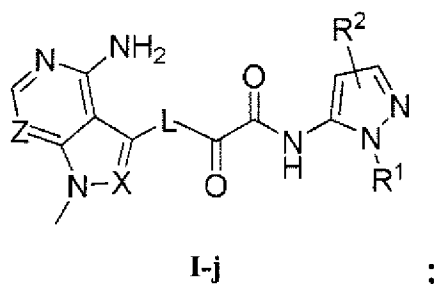
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Y、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0085】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-h**化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

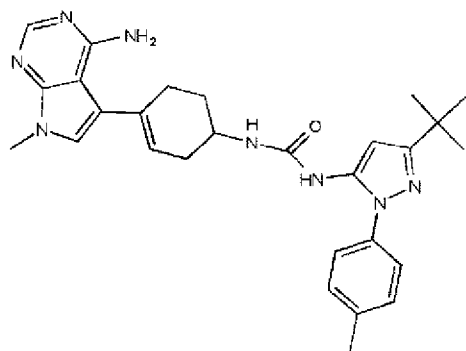
【0086】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-j**化合物，



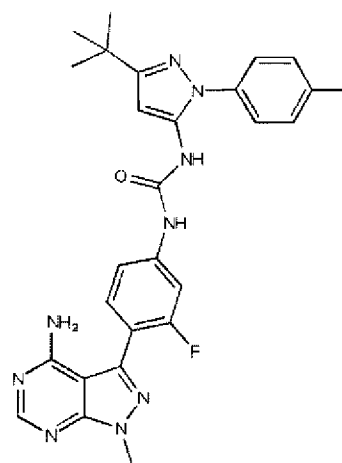
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、X、Z、R¹及R²各自如上文所定義且單獨或以組合形式描述於上文及此處之實施例、類別及子類別中。

【0087】 在某些實施例中，本發明提供一種化合物，其選自表1：

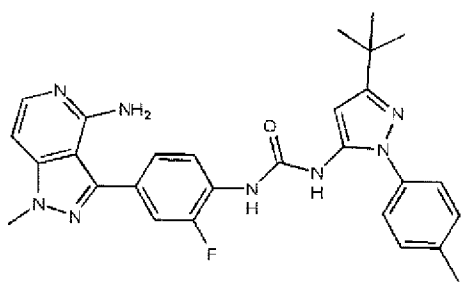
表1



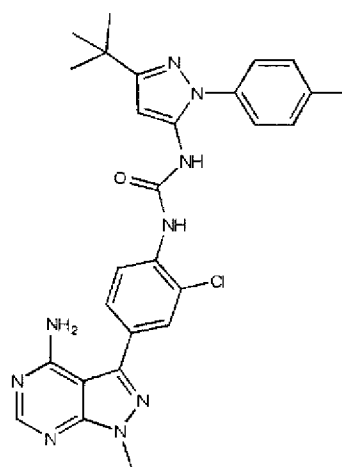
1



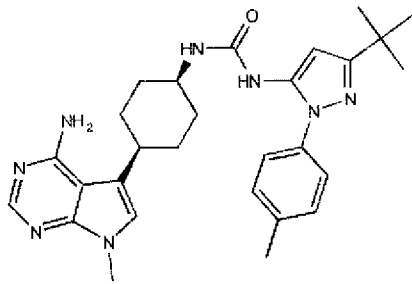
2



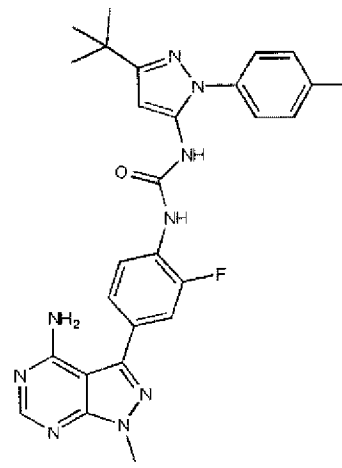
3



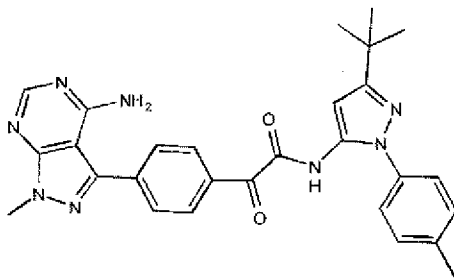
4



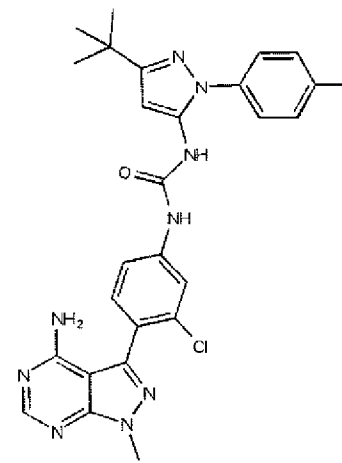
5



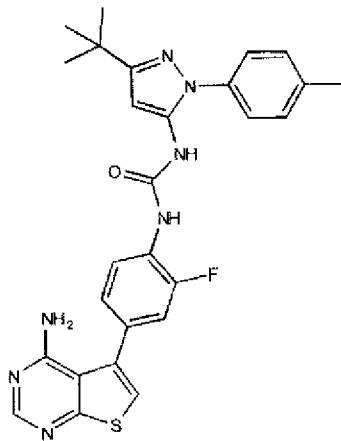
6



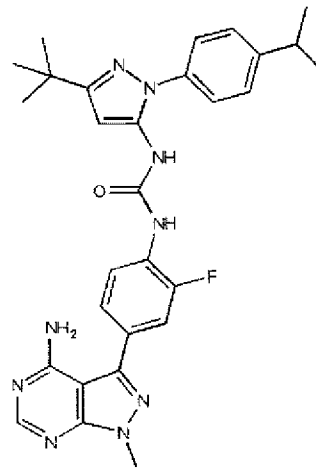
7



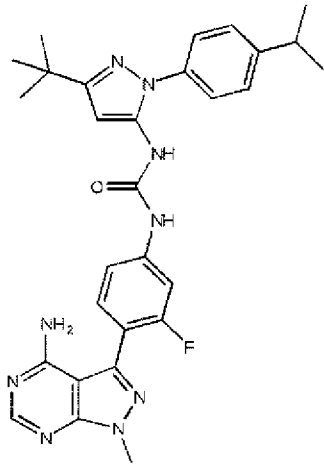
8



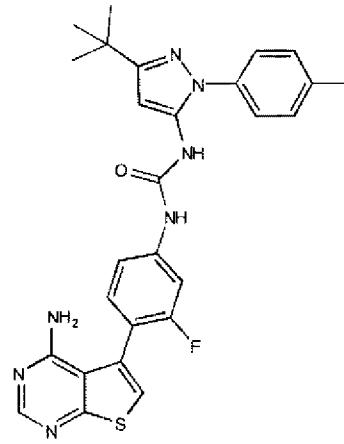
9



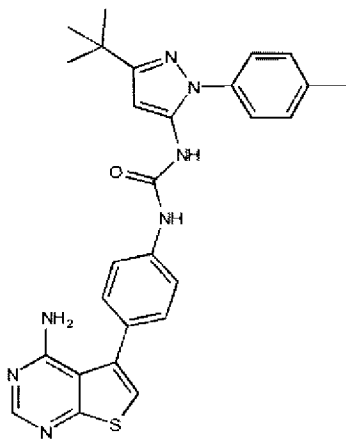
10



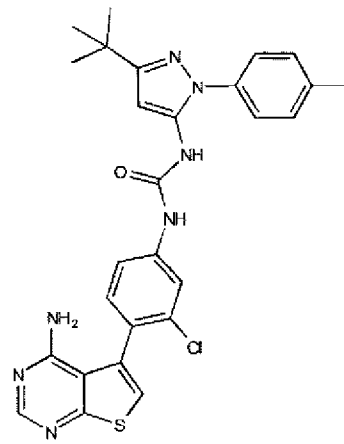
11



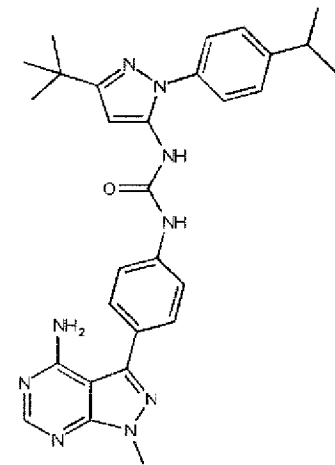
12



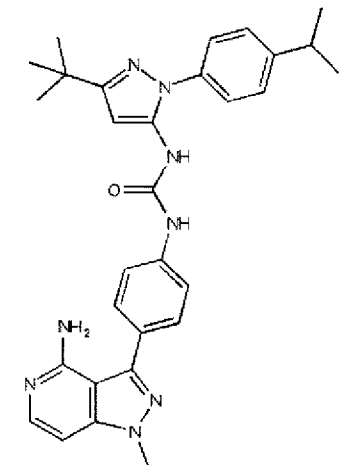
13



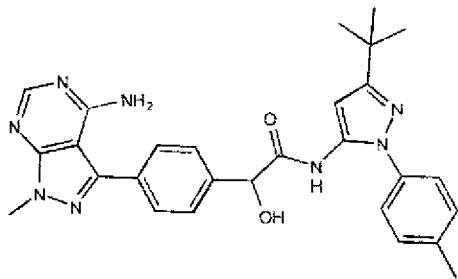
14



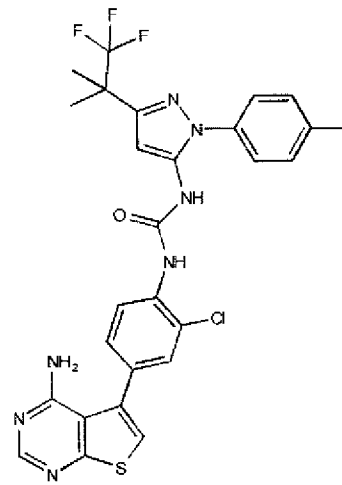
15



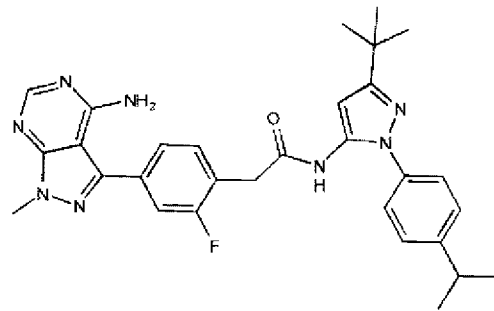
16



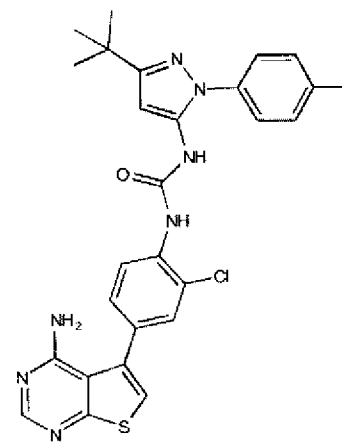
17



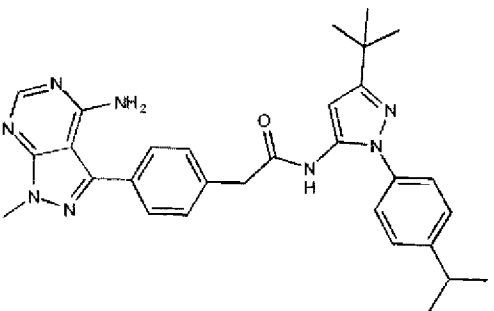
18



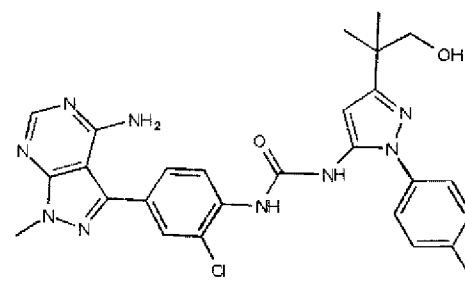
19



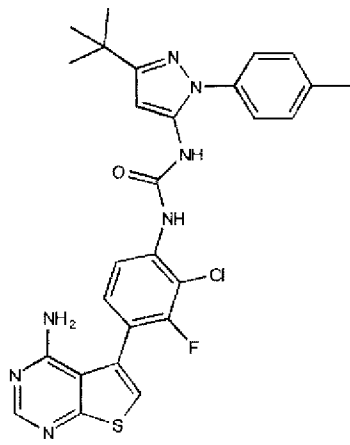
20



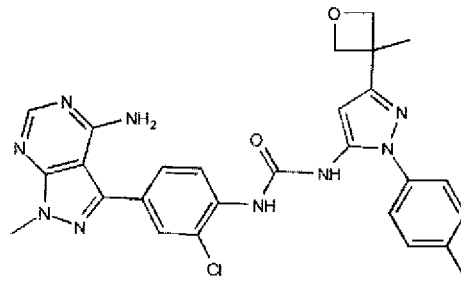
21



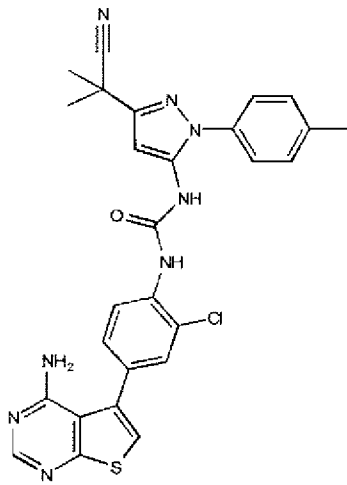
22



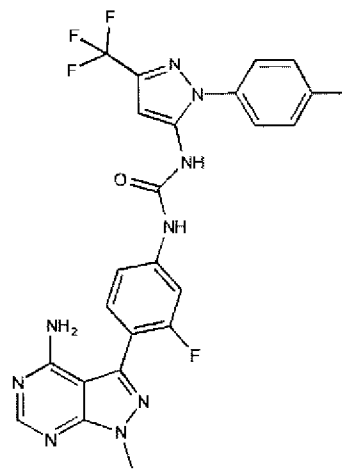
23



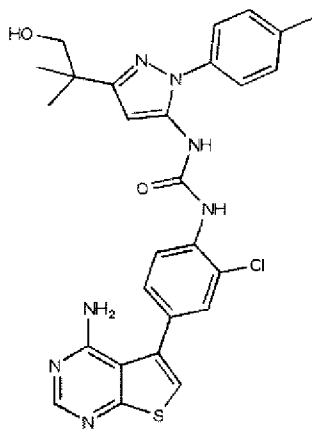
24



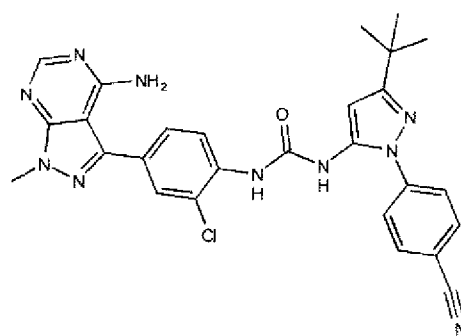
25



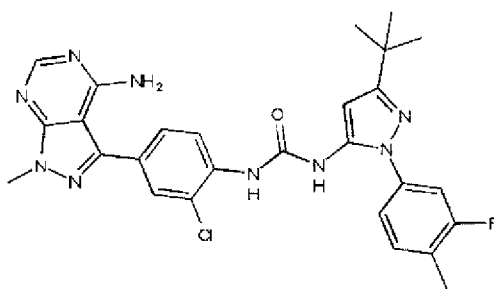
26



27



28



29

【0088】 在一些實施例中，本發明提供一種選自上文所描繪之彼等的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0089】 在某些實施例中，本發明之化合物展現提高之微粒體穩定性及滲透性。

【0090】 不同結構描繪可展示不含連接基團、自由基、電荷或相對離子之雜原子。一般熟習此項技術者瞭解此等描繪意圖指示雜原子與氫連接(例如 O 應理解為 OH)。

【0091】 在某些實施例中，本發明之化合物根據下文實例中所提供之流程來合成。

4. 使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

【0092】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物之量使得其以可量測方式有效地抑制生物樣本或患者中之IRAK或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物中化合物之量使得其以可量測方式有效地抑制生物樣本或患者中之IRAK或其突變體。在某些實施例中，調配本發明之組合物以用於向需要此組合物之患者投與。

【0093】 如本文所用，術語「患者」或「個體」意謂動物，較佳為

哺乳動物，且最佳為人類。

【0094】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。用於本發明之組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。

【0095】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明之化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與至接受者後即刻能夠直接或間接提供本發明之化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。

【0096】 本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧劑、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文中所示之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式包括水性或油性懸浮液。此等懸浮液根據本領域中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑當中，可採用者為水、林格氏(Ringer's)溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。

【0097】 出於此目的，所採用之任何溫和而非揮發性油包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其以其聚氧乙烯化型式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦含有長鏈醇稀釋劑或分散劑(諸如羧甲基纖維素)或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)的類似分散劑。其他通常使用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的生物可用性增強劑亦用於調配之目的。

【0098】 本發明之醫藥學上可接受之組合物以任何經口可接受的劑型形式經口投與。例示性經口劑型為膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，通常使用的載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及無水玉米澱粉。當需要將水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。視需要，亦視情況添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0099】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將試劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放藥物的適合之非刺激性賦形劑混合來製備。此等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0100】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用易於接近之區域及器官時，包括眼睛、皮膚或下部腸道之疾病。用於此等區域或器官中之每一者的適合之局部調配物易於製備。

【0101】 下部腸道之局部施用可以經直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合之灌腸調配物形式實行。亦使用局部經皮貼片。

【0102】 對於局部施用而言，所提供之醫藥學上可接受之組合物以含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合之軟膏形式調配。用於局部投與本發明之化合物之例示性載劑為礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分之適合的乳劑或乳膏形式調配。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0103】 本發明之醫藥學上可接受之組合物視情況藉由經鼻氣霧劑或吸入劑來投與。此等組合物根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且採用苯甲醇或其他適合之防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑製備為於鹽水中之溶液。

【0104】 最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此等調配物可在存在或不存在食物之情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在不存在食物之情況下投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在存在食物之情況下投與。

【0105】 本發明之化合物之量視情況與載劑材料組合以產生呈將視所治療之宿主、特定投與模式而變化的單一劑型之組合物。較佳地，應調配所提供之組合物以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01至100 mg/kg體重/天之間的劑量之化合物。

【0106】亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重度。組合物中本發明之化合物之量亦視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0107】此外，本發明係關於一種用於治療患有IRAK相關病症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之式I及相關式之化合物。

【0108】較佳地本發明係關於一種方法，其中IRAK相關病症為自體免疫病症或與過度活化免疫反應相關之病況或癌症。此外，本發明係關於一種治療患有免疫調節異常之個體的方法，其包含以對治療免疫調節異常有效之量向該個體投與式(I)及相關式之化合物。

【0109】較佳地本發明係關於一種方法，其中免疫調節異常為選自由以下組成之群的自體免疫或慢性發炎疾病：過敏性疾病、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、全身性紅斑性狼瘡症、慢性類風濕性關節炎、I型糖尿病、發炎性腸病、膽道肝硬化、葡萄膜炎、多發性硬化症、克羅恩氏(Crohn's)病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天疱瘡、類肉瘤病、牛皮癬、自體免疫肌炎、韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病、魚鱗癬、格雷夫斯(Graves)眼病及哮喘。

【0110】此外，本發明係關於一種方法，其中免疫調節異常為骨髓或器官移植排斥或移植物抗宿主病。

【0111】此外，本發明係關於一種方法，其中免疫調節異常係選自由以下組成之群：器官或組織之移植；由移植引起之移植物抗宿主病；包

括類風濕性關節炎之自體免疫症候群；全身性紅斑性狼瘡症；橋本氏 (Hashimoto's) 甲狀腺炎；多發性硬化症；全身性硬化症；重症肌無力；I 型糖尿病；葡萄膜炎；後部葡萄膜炎；過敏性腦脊髓炎；絲球體腎炎；包括風濕熱之感染後自身免疫疾病及感染後絲球體腎炎；發炎性及過度增殖性皮膚病；牛皮癬；異位性皮炎；接觸性皮炎；濕疹性皮炎；脂溢性皮炎；扁平苔癬；天疱瘡；大疱性類天疱瘡；大疱性表皮鬆懈；蕁麻疹；血管性水腫；脈管炎；紅斑；皮膚嗜伊紅血球增多症；紅斑狼瘡；痤瘡；斑禿；角膜結膜炎；春季結膜炎；與白塞氏 (Behcet's) 病相關之葡萄膜炎；角膜炎；疱疹性角膜炎；圓錐形角膜；角膜上皮營養不良；角膜白斑；眼部天疱瘡；穆倫氏 (Mooren's) 潰爛；鞏膜炎；格雷夫斯眼病變；沃格特-考雅吉-原田 (Vogt-Koyanagi-Harada) 症候群；類肉瘤病；花粉過敏；可逆阻塞性呼吸道疾病；支氣管哮喘；過敏性哮喘；內源性哮喘；外源性哮喘；粉塵性哮喘；慢性或頑固性哮喘；晚期哮喘及氣管過度反應；支氣管炎；胃潰瘍；由缺血性疾病及血栓所導致血管損傷；缺血性腸病；發炎性腸病；壞死性小腸結腸炎；與熱灼傷相關之腸病變；腹腔疾病；直腸炎；嗜伊紅血球性胃腸炎；肥大細胞增多症；克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；偏頭痛；鼻炎；濕疹；間隙性腎炎；古德巴士德氏 (Goodpasture's) 症候群；溶血性尿毒症症候群；糖尿病腎病變；多發性肌炎；古立安-白瑞症候群 (Guillain-Barre)；梅尼爾氏 (Meniere's) 疾病；多神經炎；多發性神經炎；單神經炎；神經根病變；甲狀腺高能症；巴西多氏 (Basedow's) 疾病；純紅血球發育不全；再生不全性貧血；發育不全性貧血；特發性血小板減少性紫癍；自體免疫溶血性貧血；顆粒性球缺乏症；惡性貧血；巨紅血球貧血；紅細胞發生不能；骨質疏鬆；類肉瘤病；纖維樣肺；特發性間質性肺

炎；皮膚炎；尋常白斑病；尋常魚鱗癬；光過敏性敏感；皮膚T細胞淋巴瘤；慢性淋巴細胞白血病；動脈硬化；動脈粥樣硬化；主動脈炎症候群；結節性多動脈炎；非炎性心肌病；硬皮病；韋格納氏肉芽腫；休格連氏(Sjogren's)症候群；肥胖症；嗜伊紅血球性筋膜炎；牙齦、牙周組織、牙槽骨、牙骨質之病變；絲球體腎炎；由防止脫毛或提供毛髮產生及/或促進毛髮生成及毛髮生長之男性型禿發或老年禿發；肌肉萎縮症；膿皮病及塞澤里(Sezary's)症候群；艾迪森氏(Addison's)病；在保藏時出現之器官缺血-再灌注損傷；移植或缺血性疾病；內毒素休克；偽膜性結腸炎；由藥物或輻射所導致之結腸炎；缺血性急性腎機能不全；慢性腎機能不全；由肺氧或藥物所導致之毒素病；肺癌；肺氣腫；白內障；鐵質沈著病；色素性視網膜炎；老年黃斑變性；玻璃體癍痕；角膜鹼性灼傷；皮炎多形性紅斑；線性IgA大疱性皮炎及水泥皮炎；齒齦炎；齒根骨膜炎；敗血症；胰臟炎；由環境污染所導致之疾病；老化；致癌；癌瘤之轉移及低氣壓病；由組織胺或白三烯-C4釋放所導致之疾病；白塞氏病；自體免疫肝炎；原發性膽汁性肝硬化；硬化性膽管炎；部分肝臟切除；急性肝臟壞死；由毒素所導致之壞死；病毒性肝炎；休克或缺氧症；B型病毒性肝炎；非A/非B肝炎；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；爆發性肝衰竭；晚期發作肝衰竭；慢性肝臟衰竭急性發作("acute-on-chronic" liver failure)；化學治療效應之強化；細胞巨大病毒感染；HCMV感染；AIDS；癌症；老年癡呆症；帕金森(parkison)病；外傷及慢性細菌感染。

【0112】 在某些實施例中，與IRAK相關之病症係選自類風濕性關節炎，牛皮癬性關節炎，骨關節炎，全身性紅斑性狼瘡症，狼瘡性腎炎，僵直性脊椎炎，骨質疏鬆，全身性硬化症，多發性硬化症，牛皮癬，I型

糖尿病，II型糖尿病，發炎性腸病(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)，高免疫球蛋白D症(Hyperimmunoglobulinemia D)及週期性發熱症候群，隱熱蛋白相關週期性症候群，施尼茨勒氏(Schnitzler's)症候群，全身性幼年特發性關節炎，成年發作斯蒂爾氏(Still's)病，痛風，假性痛風，SAPHO症候群，卡索氏(Castleman's)病，敗血症，中風，動脈粥樣硬化，乳糜瀉，DIRA (IL-1受體拮抗劑缺乏症)，阿茲海默氏(Alzheimer's)病，帕金森氏病及癌症。

【0113】 在某些實施例中，癌症係選自：癌瘤，淋巴瘤，母細胞瘤(包括神經管胚細胞瘤及視網膜母細胞瘤)，肉瘤(包括脂肪肉瘤及滑膜細胞肉瘤)，神經內分泌腫瘤(包括類癌、胃泌素瘤及胰島細胞癌)，間皮瘤，神經鞘瘤(包括聽神經瘤)，脊膜瘤，腺癌，黑素瘤及白血病或淋巴惡性疾病。此等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)；肺癌，包括小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌及肺鱗狀癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌(gastric cancer/stomach cancer)，包括胃腸癌；胰臟癌；神經膠母細胞瘤；宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌；肝腫瘤；乳癌(包括轉移性乳癌)；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮內膜癌或子宮癌；唾液腺癌；腎臟癌或腎癌；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；睪丸癌；食道癌；膽道腫瘤以及頭頸癌。

【0114】 在某些實施例中，癌症為腦癌、肺癌、結腸癌、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、頭癌、頸癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌、子宮癌、直腸癌、食道癌、睪丸癌、婦科癌、甲狀腺癌；黑素瘤；血液科惡性疾病，諸如急性骨

髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、骨髓細胞白血病；神經膠瘤；卡堡氏(Kaposi's)肉瘤或任何其他類型之固體或液體腫瘤。在一些實施例中，癌症為轉移性癌。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症為結腸癌。

【0115】 在各種實施例中，式(I)及相關式之化合物展現結合至IRAK之IC₅₀為低於約5 μM，較佳地低於約1 μM且甚至更佳為低於約0.100 μM。

【0116】 本發明之方法可活體外或活體內進行。特定細胞對用根據本發明之化合物治療之易感性可特別地藉由活體外測試測定，不論在調研期間或臨床應用中。通常，細胞培養物以各種濃度與根據本發明之化合物組合持續足以使活性劑抑制IRAK活性之時間段，通常在約一小時與一週之間。活體外治療可使用來自活檢樣本或細胞株之培育細胞進行。

【0117】 宿主或患者可屬於任何哺乳動物種類，例如靈長類動物種類，尤其人類；啮齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬；牛；犬；貓等。對於實驗研究動物模型為受關注的，其提供用於人類疾病治療之模型。

【0118】 為了鑑別訊號轉導通路及為了偵測各種訊號轉導通路之間的相互作用，各個科學家已研發出適合之模型或模型系統，例如細胞培養物模型及轉殖基因動物模型。為了測定訊號轉導級聯中之某些階段，可利用相互作用化合物以調節訊號。根據本發明之化合物亦可用作用於測試動物及/或細胞培養物模型中或本申請案中所提及之臨床疾病中的IRAK依賴性訊號轉導通路之試劑。

【0119】 此外，與根據式(I)之化合物及其衍生物用於生產用於預防

性或治療性治療及/或監測之藥劑的用途有關之本發明之後續教示視為有效的及可應用的而不限制化合物在有利時抑制IRAK活性之用途。

【0120】 本發明亦關於根據式(I)之化合物及/或其生理學上可接受之鹽的用途，其用於預防性或治療性治療及/或監測由IRAK活性導致、介導及/或傳播之疾病。另外，本發明係關於根據式(I)之化合物及/或其生理學上可接受之鹽的用途，其用於生產用以預防性或治療性治療及/或監測由IRAK活性導致、介導及/或傳播之疾病之藥劑。在某些實施例中，本發明提供根據式I之化合物或其生理學上可接受之鹽的用途，其用於生產用以預防性或治療性治療IRAK介導病症之藥劑。

【0121】 式(I)化合物及/或其生理學上可接受之鹽可進一步用作製備另外的藥劑活性成分之中間產物。藥劑較佳以非化學方式製備，例如藉由在適當之劑型中合併活性成分與至少一種固體、流體及/或半流體載劑或賦形劑，且視情況與單一或更多種其他活性物質結合。

【0122】 根據本發明之式(I)化合物可在疾病發作之前或之後投與一次或若干次作為療法。具有創造性用途之前述化合物及醫藥產品尤其用於治療性治療。治療上有關效應在一定程度上減輕病症之一或多種症狀或使一或多個與疾病或病理病況相關或所導致的生理或生物化學參數部分或完全恢復至常態。監測視為一種治療，其限制條件為化合物以不同時間間隔投與例如以便增強反應且完全根除疾病之病原體及/或症狀。相同化合物或不同化合物均可施用。本發明之方法亦可用於減小罹患病症之可能性或甚至提前預防與IRAK活性相關之病症的引發或治療出現且持續之症狀。

【0123】 在本發明之含義中，若個體擁有前述生理或病理病況之任何先決條件，諸如家族性因素、遺傳缺陷或先前已發生疾病，則預防性治

療為合理的。

【0124】 此外，本發明係關於一種藥劑，該藥劑包含至少一種根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可用衍生物、鹽、溶劑合物及立體異構體，包括其以所有比率之混合物。在某些實施例中，本發明係關於一種包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽的藥劑。

【0125】 在本發明之含義中「藥劑」為藥物領域中之任何試劑，其包含一或多種式(I)化合物或其製劑(例如醫藥組合物或醫藥調配物)且可用於防治、療法、罹患與IRAK活性相關之疾病的患者之後續或之後的護理中，以此方式使得至少可以臨時建立生物體特定區域之其總體病況或病況之病原性改良。

【0126】 在各種實施例中，活性成分可單獨或與其他治療劑組合投與。協同效應可藉由在醫藥組合物中使用超過一種化合物實現，亦即式(I)化合物與至少另一作為活性成分之試劑組合，該試劑為另一式(I)化合物或具有不同結構架構之化合物。活性成分可以同時或依序使用。

【0127】 本文包括治療方法，其中至少一種本文所提供之化學實體與抗炎劑組合投與。抗炎劑包括但不限於NSAID、非特異性及COX-2特異性環加氧酶抑制劑、金化合物、皮質類固醇、甲胺喋呤、腫瘤壞死因子(TNF)拮抗劑、免疫抑制劑及甲胺喋呤。

【0128】 NSAID之實例包括但不限於布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)及萘普生鈉、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氯芬酸鈉與迷索前列醇(misoprostol)之組合、舒林酸(sulindac)、奧沙普嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬

(fenoprofen)鈣、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)鈉、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、托美丁(tolmetin)鈉及羥氯喹(hydroxychloroquine)。NSAID之實例亦包括COX-2特異性抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)及/或依託昔布(etoricoxib)。

【0129】 在一些實施例中，抗炎劑為水楊酸鹽。水楊酸鹽包括但不限於乙醯水楊酸或阿司匹林(aspirin)、水楊酸鈉及水楊酸膽鹼及水楊酸鎂。

【0130】 抗炎劑亦可為皮質類固醇。舉例而言，皮質類固醇可為皮質酮(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼龍磷酸鈉或潑尼松(prednisone)。

【0131】 在其他實施例中，抗炎劑為金化合物，諸如硫代蘋果酸金鈉或金諾芬(auranofin)。

【0132】 本發明亦包括實施例，其中抗炎劑為代謝抑制劑，諸如二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺喋呤)或二氫乳清酸去氫酶抑制劑(諸如來氟米特(leflunomide))。

【0133】 本發明之其他實施例係關於組合，其中至少一種抗炎化合物為抗單株抗體(諸如依庫珠單抗(eculizumab)或培克珠單抗(pexelizumab))；TNF拮抗劑，諸如依那西普(entanercept)或英利昔單抗(infliximab)，其為抗TNF α 單株抗體。

【0134】 本發明之又其他實施例涉及組合，其中至少一種活性劑為免疫抑制劑化合物，諸如選自甲胺喋呤、來氟米特、環孢靈

(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、硫唑嘌呤(azathioprine)及黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)之免疫抑制劑化合物。

【0135】 所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑(包括抗癌劑)組合投與。如此處所用，術語「抗癌劑」係指出於治療癌症之目的向患有癌症之患者投與之任何試劑。

【0136】 上文所定義之抗癌治療劑可以單藥療法形式施用或除本文所揭示之式I化合物以外可涉及習知手術或放射療法或醫學療法。此醫學療法(例如化學療法或靶向療法)可包括以下抗腫瘤劑中之一或多者，但較佳一者：

烷基化劑：諸如六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、對甲苯磺酸鹽(tosilate)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、恩比興(mechlorethamine)、卡波醌(carboquone)；阿帕茲醌(apaziquone)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、帕利伐米(palifosfamide)、哌泊溴烷(pipobroman)、曲洛磷胺(trofosfamide)、烏拉莫司汀(oramustine)、TH-302⁴、VAL-083⁴；

白金化合物：諸如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、依鉑(eptaplatin)、米鉑(miriplatine)水合物、奧沙利鉑(oxaliplatin)、洛鉑

(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、吡鉑(picoplatin)、賽特鉑(satraplatin)；洛鉑、奈達鉑、吡鉑、賽特鉑；

DNA更改劑：諸如胺柔比星(amrubicin)、比山群(bisantrene)、地西他濱(decitabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、曲貝替定(trabectedin)、氯法拉濱(lofarabine)；安吡啶(amsacrine)、布洛利辛(brostallicin)、匹蒽醌(pixantrone)、羅氮芥^{1,3}(laromustine^{1,3})；

拓樸異構酶抑制劑：諸如依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、雷佐生(razoxane)、索布佐生(sobuzoxane)、替尼泊苷(teniposide)、拓朴替康(topotecan)；胺萘非特(amonafide)、貝洛替康(belotecan)、依利醋銨(elliptinium acetate)、沃薩羅辛(voreloxin)；

微管調節劑：諸如卡巴他賽(cabazitaxel)、多西他賽(docetaxel)、艾日布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)；福布瑞林(fosbretabulin)、替司他賽(tesetaxel)；

抗代謝物：諸如天冬醯胺酶³(asparaginase³)、阿紫胞苷(azacitidine)、左醛葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、巯基嘌呤(mercaptapurine)、甲胺嘌呤、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、卡莫氟(carmofur)；去氧氟尿苷

(doxifluridine)、艾西拉濱(elacytarabine)、雷替曲塞(raltitrexed)、沙帕他濱(sapacitabine)、喃氟啉^{2,3} (tegafur^{2,3})、三甲曲沙(trimetrexate)；

抗癌抗生素：諸如博萊黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、左旋咪唑(levamisole)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素C(mitomycin C)、羅米地辛(romidepsin)、鏈脲黴素(streptozocin)、伐柔比星(valrubicin)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、普卡黴素(plicamycin)；阿柔比星(aclarubicin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)；

激素/拮抗劑：諸如阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、比卡魯胺(bicalutamide)、布舍瑞林(buserelin)、卡魯甞酮(calusterone)、氟三芳乙炔、地加瑞克(degarelix)、地塞米松、雌甞二醇(estradiol)、氟可龍氟甞甲基甞酮(flucortolone fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺瑞林(histrelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、甲地孕酮(megestrol)、米托坦(mitotane)、那法瑞林(nafarelin)、諾龍(nandrolone)、尼魯胺(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、潑尼龍、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)、促甲狀腺激素 α (thyrotropin alfa)、托瑞米芬(toremifene)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)；阿考比芬(acolbifene)、達那唑(danazol)、德舍瑞林(deslorelin)、環硫雄醇(epitiostanol)、奧特羅那(orteronel)、恩雜魯胺^{1,3} (enzalutamide^{1,3})；

芳香酶抑制劑：諸如胺格魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、來曲唑

(letrozole)、辜內酯(testolactone)；福美司坦(formestane)；

小分子激酶抑制劑：克卓替尼(crizotinib)、達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、盧佐替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、維羅非尼(vemurafenib)、伯舒替尼(bosutinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿西替尼(axitinib)；阿法替尼(afatinib)、阿立塞替(alisertib)、達拉非尼(dabrafenib)、達可替尼(dacomitinib)、戴那西里(dinaciclib)、多韋替尼(dovitinib)、恩紮妥林(enzastaurin)、尼達尼布(nintedanib)、樂伐替尼(lenvatinib)、立尼法尼(linifanib)、林斯替尼(linsitinib)、馬賽替尼(masitinib)、米哌妥林(midostaurin)、莫替沙尼(motesanib)、來那替尼(neratinib)、奧蘭替尼(orantinib)、哌立福新(perifosine)、普納替尼(ponatinib)、拉多替尼(radotinib)、瑞戈替布(rigosertib)、替吡法尼(tipifarnib)、提瓦替尼(tivantinib)、替沃紮尼(tivozanib)、曲美替尼(trametinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、布立尼布丙胺酸鹽(brivanib alaninate)、西地尼布(cediranib)、阿帕替尼⁴(apatinib⁴)、卡博替尼S-蘋果酸鹽^{1,3}(cabozantinib S-malate^{1,3})、依魯替尼^{1,3}(ibrutinib^{1,3})、埃克替尼⁴(icotinib⁴)、布帕里昔²(buparlisib²)、西帕替尼⁴(cipatinib⁴)、考比替尼^{1,3}(cobimetinib^{1,3})、艾代拉里斯^{1,3}(idelalisib^{1,3})、菲德拉尼¹(fedratinib¹)、XL-647⁴；

光敏劑：諸如；甲氧沙林³(methoxsalen³)；卟吩姆鈉(porphimer sodium)、他拉泊芬(talaporfin)、替莫泊芬(temoporfin)；

抗體：諸如阿侖單抗(alemtuzumab)、貝索單抗(besilesomab)、貝倫

妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、西妥昔單抗(cetuximab)、德諾單抗(denosumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥單抗(trastuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、帕妥珠單抗^{2,3} (pertuzumab^{2,3})；卡托莫西單抗(catumaxomab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、里樂木單抗(rilotumumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、妥珠單抗(tocilizumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、紮木單抗(zanolimumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、達羅土珠單抗^{1,2,3} (dalotuzumab^{1,2,3})、奧納土珠單抗^{1,3} (onartuzumab^{1,3})、拉克土莫單抗¹ (racotumomab¹)、他巴魯單抗^{1,3} (tabalumab^{1,3})、EMD-525797⁴、納武單抗^{1,3} (nivolumab^{1,3})；

細胞介素：諸如阿地白介素(aldesleukin)、干擾素 α^2 (interferon alfa²)、干擾素 $\alpha 2a^3$ (interferon alfa2a³)、干擾素 $\alpha 2b^{2,3}$ (interferon alfa2b^{2,3})；西莫白介素(celmoleukin)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、奧普瑞白介素^{1,3} (oprelvekin^{1,3})、重組干擾素 β -1a⁴ (interferon beta-1a⁴)；

藥物結合物：諸如地尼白介素迪夫托斯(denileukin diftitox)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、碘苳胍(iobenguane) I123、潑尼氮芥(prednimustine)、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、雌氮芥(estramustine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、奧佐米星(ozogamicin)、阿

柏西普(aflibercept)；辛曲德開貝舒托(cintredekin besudotox)、艾多替德(edotreotide)、伊諾妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、他那莫單抗(naptumomab estafenatox)、奧普珠單抗莫納托克斯(oportuzumab monatox)、鎇(99mTc)阿西莫單抗^{1,3} (arcitumomab)^{1,3}、維塔利德^{1,3} (vintafolide)^{1,3}；

疫苗：諸如西普魯塞³ (sipuleucel³)；維特斯朋³ (vitespen³)、恩派匹穆-S³ (emepepimut-S³)、oncoVAX⁴、林多派匹穆³ (rindopepimut³)、troVax⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴；及

其他：亞利崔托寧(alitretinoin)、貝瑟羅汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、依維莫司(everolimus)、伊班膦酸(ibandronic acid)、咪喹莫特(imiquimod)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多醣(lentinan)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、帕米膦酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁(pentostatin)、西普魯塞³、西佐喃(sizofiran)、他米巴羅汀(tamibarotene)、坦羅莫司(temsirolimus)、沙立度胺(thalidomide)、維甲酸(tretinoin)、維莫德吉(vismodegib)、唑來膦酸(zoledronic acid)、伏立諾他(vorinostat)；塞內昔布、西侖吉肽(cilengitide)、恩替諾特(entinostat)、依他噻唑(etanidazole)、加利特皮(ganetespib)、艾朵諾昔(idronoxil)、依尼帕瑞(iniparib)、依薩佐米(ixazomib)、氯尼達明(lonidamine)、尼莫唑(nimorazole)、帕比諾他(panobinostat)、普瑞替諾(peretinoin)、普替德新(plitidepsin)、泊利度胺(pomalidomide)、普科達唑(procodazol)、地磷莫司(ridaforolimus)、他喹莫德(tasquinimod)、特羅司他(telotristat)、胸腺法新(thymalfasin)、替拉紮明(tirapazamine)、托舍多特(tosedostat)、曲貝德生(trabedersen)、

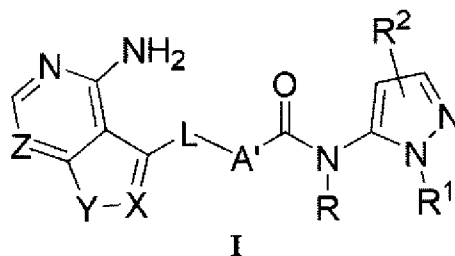
烏苯美司(ubenimex)、伐司撲達(alspodar)、今又生⁴ (genticine⁴)、畢西巴尼⁴ (picibanil⁴)、瑞奧里新⁴ (reolysin⁴)、瑞他黴素鹽酸鹽^{1,3} (retaspimycin hydrochloride^{1,3})、特巴納尼^{2,3} (trebananib^{2,3})、維如利金⁴ (virulizin⁴)、卡非佐米^{1,3} (carfilzomib^{1,3})、內皮抑素⁴ (endostatin⁴)、依木克塞⁴ (immucothel⁴)、貝利司他³ (belinostat³)、MGN-1703⁴。

(¹ Prop. INN (提議的國際非專有名稱)；² Rec. INN (推薦的國際非專有名稱)；³ USAN (美國採納名稱)；⁴ 無INN)。

【0137】 在另一態樣中，本發明提供一種由有效量的根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物及立體異構體(包括其以所有比率之混合物)及視情況存在之有效量的另外活性成分之獨立封裝組成的套組。套組包含適合之容器，諸如盒子、單獨的瓶子、袋子或安瓿。舉例而言，套組可包含獨立安瓿，各自含有呈溶解或凍乾形式之有效量的根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物及立體異構體(包括其以所有比率之混合物)及有效量的另外活性成分。

【0138】 因此，尤其較佳為：

(1) 一種式I化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A'為C=O、C(R)₂或NR；

L為選自以下之二價基團：C₃₋₁₀芳基，3員至8員飽和或部分不飽和碳

環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代；

X為CR或N；

Y為NR或S；

Z為CR或N；

R^1 為 C_{3-10} 芳基，3員至8員飽和或部分不飽和碳環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代；

R^2 為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂；

各R獨立地為氫， C_{1-6} 脂族， C_{3-10} 芳基，3員至8員飽和或部分不飽和碳環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代；或

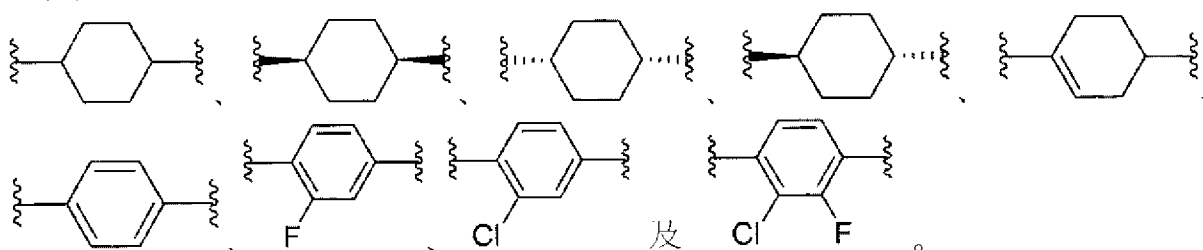
同一原子上之兩個R基團與其所連接之原子一起形成 C_{3-10} 芳基，3員至8員飽和或部分不飽和碳環，具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其各自視情況經取代。

(2) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)中所描述之化合物，其中A'為C=O、CH₂、CHOH或NH。

(3) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如

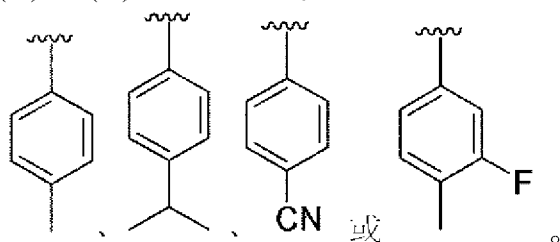
部分(1)及/或部分(2)中所描述之化合物，其中L為選自以下之二價基團：
 苯基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑啞基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、異噁唑基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基；1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑啞基、噁啞基、哌嗪基、哌啞基、嘧啶基、嘧啞基、吡嗪基、吡啞基、噻嗪基、吡啞基(pyridinyl)、吡啞基(pyridyl)、噁啞基、吡咯啞基、吡咯啞基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、噻唑基、噻吩基、苯硫基、氧雜環丁基及氮雜環丁基，其各自視情況經取代。

(4) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)至(3)中之一或多個中所描述之化合物，其中L為選自以下之二價基團：



(5) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)至(4)中之一或多個中所描述之化合物，其中R¹為C₃₋₁₀芳基。

(6) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)至(5)中之一或多個中所描述之化合物，其中R¹為

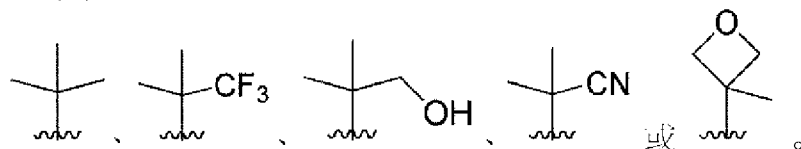


(7) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如

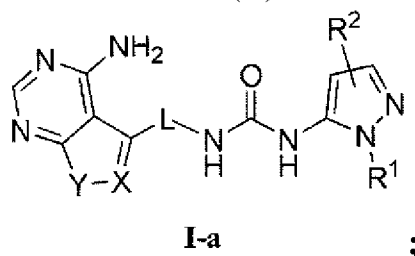
部分(1)至(6)中之一或多個中所描述之化合物，其中 R^2 為 C_{1-6} 脂族或具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員至7員雜環。

(8) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)至(7)中之一或多個中所描述之化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、直鏈或分支鏈戊基或直鏈或分支鏈己基，或 R^2 為具有1至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4員雜環。

(9) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述且更佳地如部分(1)至(8)中之一或多個中所描述之化合物，其中 R^2 為 $-CF_3$ 。

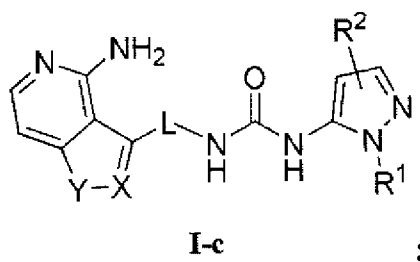


(10) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(9)中之一或多個且尤其如部分(1)中所描述之式**I-a**化合物，



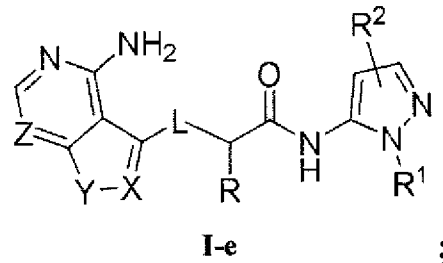
或其醫藥學上可接受之鹽。

(11) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(10)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之式**I-c**化合物，



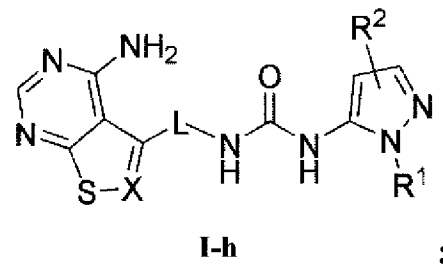
或其醫藥學上可接受之鹽。

(12) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(10)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之式**I-e**化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽。

(13) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(10)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之式**I-h**化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽。

(14) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(10)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之化合物，其選自表1。

(15) 一種醫藥組合物，其包含如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(14)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之化合物以及醫藥學上可接受之佐劑、載劑或媒劑。

(16) 一種用於抑制患者中或生物樣本中IRAK或其突變體活性之方法，其包含以下步驟：向該患者投與或使該生物樣本接觸如本文所描述，

較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(14)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之化合物或其生理學上可接受之鹽。

(17) 一種用於治療有需要其之患者中IRAK介導之病症的方法，其包含以下步驟：向該患者投與如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(14)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之化合物。

(18) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(16)及/或部分(17)中所描述且尤其如部分(17)中所描述之方法，其中病症選自：類風濕性關節炎，牛皮癬性關節炎，骨關節炎，全身性紅斑性狼瘡症，狼瘡性腎炎，僵直性脊椎炎，骨質疏鬆，全身性硬化症，多發性硬化症，牛皮癬，I型糖尿病，II型糖尿病，發炎性腸病(克羅恩氏病及及潰瘍性結腸炎)，高免疫球蛋白D症及週期性發熱症候群，隱熱蛋白相關週期性症候群，施尼茨勒氏症候群，全身性幼年特發性關節炎，成年發作斯蒂爾氏病，痛風，假性痛風，SAPHO症候群，卡索氏病，子宮內膜異位；敗血症，中風，動脈粥樣硬化，乳糜瀉，DIRA (IL-1受體拮抗劑缺乏症)，阿茲海默氏病，帕金森氏病及癌症。

(19) 一種如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述之治療個體之方法且更佳地一種治療個體內的癌症之方法，該方法包含以下步驟，向該個體投與如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(1)至(14)中之一或多個中所描述且尤其如部分(1)中所描述之化合物或其生理學上可接受之鹽。

(20) 如本文所描述，較佳地如上文及/或下文所描述，更佳地如部分(16)、部分(17)、部分(18)及/或部分(19)中所描述且尤其如部分(18)中所

描述之方法，其中病症係選自類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎及多發性硬化症。

【0139】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文中所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作或抑制其進展。在一些實施例中，在一或多種症狀已出現之後施以治療。在其他實施例中，在不存在症狀之情況下施以治療。舉例而言，在症狀發作之前向易感個體施以治療(例如根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。在症狀已消退之後亦繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0140】 根據本發明之方法，使用對治療上文所提供之病症或減輕其嚴重程度有效的任何量及任何投與途徑投與化合物及組合物。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之種類、年齡及一般狀況，感染之嚴重度，特定藥劑，其投與模式及其類似因素而定。較佳以單位劑型形式調配本發明之化合物以實現投與便利性及劑量一致性。如本文所用，表述「單位劑型」係指適合於待治療患者之試劑的物理離散單位。然而，應理解本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重強度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄比率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物及如醫學技術中熟知之因素。

【0141】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉劑、軟膏或滴劑)、經頰(如經口或經鼻噴霧劑)或其類似方式向人類及

其他動物投與。在某些實施例中，本發明之化合物以約0.01 mg/kg個體體重/天至約100 mg/kg個體體重/天且較佳地約1 mg/kg個體體重/天至約50 mg/kg個體體重/天之劑量濃度一日一次或多次經口或非經腸投與以獲得所需療效。

【0142】 在某些實施例中，式(I)及相關式之化合物及其他活性成分之治療有效量視多種因素而定，包括例如動物之年齡及重量、需要治療之確切疾病病狀及其嚴重度、調配物之性質及投與方法，且最終由治療醫生或獸醫判定。然而，化合物之有效量一般在0.1至100 mg/kg接受者(哺乳動物)體重/天之範圍內，且尤其通常在1至10 mg/kg體重/天範圍內。因此，每天用於重量為70 kg之成年哺乳動物的實際量通常在70與700 mg之間，其中此量可每天以單獨劑量形式投與或通常每天以一系列部分劑量(諸如兩次、三次、四次、五次或六次)投與，使得每日總劑量相同。鹽或溶劑合物或其生理官能性衍生物之有效量可以化合物本身之有效量的分數形式來判定。

【0143】 在某些實施例中，醫藥調配物可以劑量單位形式投與，其中每劑量單位包含預定量之活性成分。視所治療之疾病病狀，投與方法及患者之年齡、體重及病況而定，此類單位可包含例如0.5 mg至1 g，較佳地1 mg至700 mg，尤其較佳地5 mg至100 mg根據本發明之化合物；或醫藥調配物可以劑量單位形式投與，每劑量單位包含預定量之活性成分。較佳劑量單位調配物為包含如上文所指示之每日劑量或部分劑量或其對應分數之活性成分的彼等調配物。此外，此類型之醫藥調配物可使用一般在醫藥技術中已知之方法來製備。

【0144】 用於經口投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之

乳液、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除活性化合物以外，液體劑型視情況含有此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、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、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0145】 根據已知技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P及等張氯化鈉溶液。另外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的非揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

【0146】 可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

【0147】 為延長本發明之化合物之效應，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此係藉由使用水溶性較差之結晶或非晶材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與化合物形式之延遲吸收。藉由於可生物降解聚合物(諸

如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他可生物降解聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。積存可注射調配物亦可藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0148】 用於經直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明之化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物。

【0149】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此等固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如(例如)羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如鏈烷烴；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如(例如)鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土以及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦視情況包含緩衝劑。

【0150】 亦可採用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose sugar/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑

及粒劑之固體劑型可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0151】 活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起以微囊封形式存在。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如通常實踐，此等劑型亦包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型視情況亦包含緩衝劑。其視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0152】 用於局部或經皮投與本發明之化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、乳劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及視需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混雜。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供可控制遞送化合物之附加優勢。此等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜抑或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0153】 根據一個實施例，本發明係關於一種抑制生物樣本中IRAK活性之方法，其包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物的組合物接觸之步驟。

【0154】 根據另一實施例，本發明係關於一種以積極方式抑制生物樣本中IRAK或其突變體活性之方法，其包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物的組合物接觸之步驟。

【0155】 本發明之化合物在活體外適用作用於理解IRAK之生物作用之獨特工具，包括評估考慮為影響IRAK產生及受IRAK產生影響的諸多因素及IRAK之相互作用。本發明化合物亦適用於研發與IRAK相互作用之其他化合物，此係因為本發明化合物提供有助於研發之重要結構-活性關係式(SAR)資訊。結合IRAK之本發明之化合物可以用作用於偵測活細胞、固定細胞中、生物流體中、組織均質物中、經純化天然生物材料等中的IRAK之試劑。舉例而言，藉由標記此等化合物，吾人可鑑別表現IRAK之細胞。另外，基於其結合IRAK之能力本發明之化合物可用於原位染色、FACS (螢光活化細胞分選)、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)、ELISA (酶連接免疫吸附分析)等、酶純化或用於純化經滲透細胞內表現IRAK之細胞。本發明之化合物亦可用作用於各種醫藥調研及診斷性用途之商購調研試劑。此等用途可包括但不限於：用作多種官能性分析中定量候選IRAK抑制劑之活性的校正標準；用作無規化合物篩檢中(亦即尋找新型IRAK配位體家族中)之阻斷試劑，化合物可用於阻斷本發明所主張之IRAK化合物之復原；用於與IRAK酶共結晶，亦即本發明之化合物將能夠形成結合IRAK之化合物的晶體，使得能夠藉由X射線結晶測定酶/化合物結構；其他調研及診斷性應用，其中IRAK較佳經活化或此

活化相對於已知量之IRAK抑制劑適宜地經校準等；在分析中用作用於測定IRAK在細胞中之表現的探針；及研發用於偵測結合至與IRAK結合配位體相同位點的化合物之分析。

【0156】 本發明之化合物可單獨及/或與診斷治療有效性之物理量測組合施用。含有該等化合物之醫藥組合物及該等化合物治療IRAK介導病況之用途係用於廣泛療法範圍之有前景的新穎途徑，其導致直接且立即改良人類或動物之健康狀態。本發明之經口生物可用及具活性新型化學實體提高患者之便利性及醫師之順應性。

【0157】 式(I)化合物、其鹽、異構體、互變異構體、對映異構形式、非對映異構體、外消旋體、衍生物、前驅藥及/或代謝物藉由高特異性及穩定性、低製造成本及便利的處置來表徵。此等特徵形成可再現作用(其中包括缺乏交叉反應)及與標靶結構之可靠且安全的相互作用之依據。

【0158】 如本文所用，術語「生物樣本」包括但不限於細胞培養物或其提取物；獲自哺乳動物之活檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

【0159】 生物樣本中IRAK或其突變體活性之調節適用於熟習此項技術者已知之多種目的。此等目的之實例包括但不限於輸血、器官移植、生物樣品儲存及生物分析。

【0160】 如本文中所示，關於數值、圖、範圍及/或量之術語「約(about)」較佳意圖意謂「大約(circa)」及/或「大致(approximately)」。彼等術語之含義為此項技術中所熟知且較佳地包括加/減15%且尤其加/減10%的相應數值、圖、範圍及/或量之差異、偏差及/或變化。

【0161】 在任何情況下，如本文所用之關於數值、圖、範圍及/或量

之術語「約」較佳意圖意謂「大約」及/或「大致」。彼等術語之含義為此項技術中所熟知且較佳地包括至少加/減5%或加/減5%之相應數值、圖、範圍及/或量之差異、偏差及/或變化。

【0162】 如本文所用，術語「病症」及「疾病」為此項技術所熟知及理解。在本發明之上下文中，若本文中使用了該等術語之上下文並未另外強烈暗示，則該等術語較佳地用作同義詞且由此較佳地可互換使用。

【0163】 在包括但不限於治療療程、給藥時程及臨床試驗設計之醫學上下文中，為患者、醫學工作人員及/或醫師之方便及/或易用性以及結果的可靠性及/或再現性等起見，術語「週(week/a week)」、「月(month/a month)」及/或「年(year/a year)」可在與公曆(gregorian calendar)之定義有輕微偏差的情況下使用。舉例而言，在該醫學上下文中，月通常係指28天，且年通常係指48週。

【0164】 因此，在本發明之上下文中，術語「週(week/a week)」較佳地係指約5、約6或約7天、更佳地約7天之時間段。

【0165】 在醫學上下文中，術語「月(month/a month)」較佳地係指約28、約29、約30或約31天，更佳地約28、約30或約31天之時間段。

【0166】 在醫學上下文中，術語「年(year/a year)」較佳地係指約12個月之時間段或約48、約50或約52週，更佳地12個月、或約48或約52週的時間段。

【0167】 根據本發明尤其較佳為本文所描述之主題，其中兩個或更多個較佳、更佳及/或尤其較佳實施例、態樣及/或主題之特徵合併成一個實施例、態樣及/或主題。較佳地，根據本發明，較佳主題或實施例可與其他較佳主題或實施例組合；更佳主題或實施例可與其他次佳或甚至更佳

主題或實施例組合；尤其較佳主題或實施例可與其他恰好較佳或恰好甚至更佳主題或實施例及其類似者組合。

範例

【0168】 如下文實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管通用方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下通用方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類別及種類。

【0169】 方法、流程及實例之以下描述中所使用之符號及約定與當代科學文獻，例如美國化學協會期刊(*Journal of the American Chemical Society*)或生物化學期刊(*Journal of Biological Chemistry*)中所使用之彼等符號及約定一致。

【0170】 所有NMR實驗均記錄於配備有用於質子NMR之400 MHz的Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD探針或Bruker DPX-300MHz之Bruker Avance III 400 NMR光譜儀上。大部分氘化溶劑含有通常0.03%至0.05% v/v四甲基矽烷，其用作參考訊號(對於¹H及¹³C均設定為 δ 0.00)。在氘化溶劑不含四甲基矽烷之情況下，按照已出版指南(*J. Org. Chem.*, 第62卷, 第21期, 1997)，殘留非氘化溶劑峰用作參考訊號。化學位移以百萬分率(百萬分率, δ 單位)表現。偶合常數以赫茲(Hz)為單位。拆分圖案描述明顯的多峰性且非示為s (單重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、qt (五重峰)或brs (寬峰)。

【0171】 以下縮寫係指下文所用之縮寫：

Ac (乙醯基)；ACN (乙腈)；atm (大氣)；DIEA (二-異丙基乙胺)； $^{\circ}$ C (攝氏度)；DMF (二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲亞砜)；dppf (1,1'-雙-二苯

基磷二茂鐵)；eq (當量)；EtOAc (乙酸乙酯)；g (克)；HATU (N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基甲胺六氟磷酸鹽)；HPLC (高效液相層析)；h (小時)；LC (液相層析)；LDA (二異丙基胺基鋰)；MeOH (甲醇)；min (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；MS (質譜法)；NMR (核磁共振)；O/N (整夜)；PE (石油醚)；RT (室溫)；TBDMS(第三丁基二甲基矽基)；TEA (三乙胺)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；TMS (三甲基矽基)。

【0172】 UPLC/MS分析在具有SQ偵測器(ESI)之Waters AquityH上進行且LC/MS在具有四極偵測器之Agilent 1200系列或由UFLC 20-AD系統及LCMS 2020 MS偵測器組成之SHIMADZU LC-MS機器上進行。

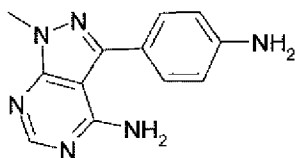
【0173】 除非另有指示，否則純度使用配備有XBridge管柱(C8，3.5 μm ，4.6 \times 50 mm)之Waters AquityH使用之水/ACN/0.1% TFA作為溶離劑梯度在8 min中0至100%(報告為「UPLC」)來量測。

【0174】 微波反應使用Biotage Initiator Microwave Synthesizer使用本領域中已知的標準方案實施。

【0175】 本發明之化合物由易於獲得之起始材料藉由若干合成途徑使用溶液相及固相化學方案或混合溶液及固相方案來製備。合成途徑之實例在下文實例中描述。除非另外說明，否則本發明之化合物以可分離以得到對映異構性增濃混合物或純對映異構體之外消旋混合物形式獲得。

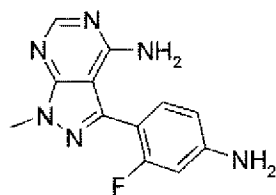
【0176】 除非另外報告，否則以下實驗描述中所使用之可商購起始材料購自Sigma-Aldrich或Fisher。

中間產物1：3-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



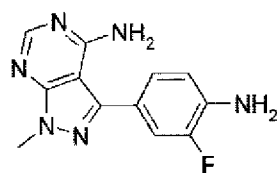
【0177】 在100°C 加熱2 h之前在密封管中用氮氣吹掃4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(300 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq)、3-溴-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(310 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0.14 mmol, 0.10 eq)於二噁烷(12 mL)中之混合物及碳酸氫鈉(110 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq)於水(4 mL)中之溶液。隨後將所得溶液減壓濃縮，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(300 mg, 82%)。LC/MS：241.0 [M+H]。

中間產物2：3-(4-胺基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺



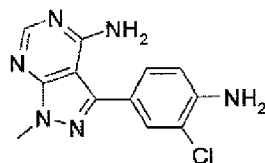
【0178】 將3-溴-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(231 mg; 1.01 mmol, 1.2 eq)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯胺(200 mg; 0.84 mmol, 1 eq)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (138 mg; 0.17 mmol; 0.2 eq)及碳酸銫(605 mg; 1.8 mmol; 2.2 eq)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在100°C下整夜攪拌。隨後將反應混合物經由矽藻土墊過濾。過濾物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 M NaOH (2 × 30 mL)及鹽水(2 × 30 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法在二氧化矽(DCM:MeOH, 梯度99:1至80:20)上純化獲得呈棕色固體之標題化合物(95 mg, 44%)。LC/MS：259.1 [M+H]。

中間產物3：3-(4-胺基-3-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺



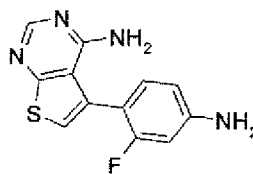
【0179】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯胺(200 mg ; 0.84 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(90 mg , 41%)。

中間產物4：3-(4-胺基-3-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺



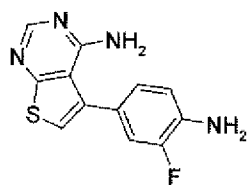
【0180】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以4-胺基-3-氯苯基醯酸四甲基乙二醇酯(200 mg ; 0.79 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(111 mg , 51%)。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 9.12 (s , 1H) , 8.88 (s , 1H) , 8.33 (t , J = 8.4 Hz , 1H) , 8.26 (s , 1H) , 7.48 - 7.34 (m , 6H) , 6.42 (s , 1H) , 5.76 (s , 1H) , 3.95 (s , 3H) , 2.40 (s , 3H) , 1.29 (s , 9H)。UPLC: (254 nm) 100 %純度 ; Rt 1.66 min。UPLC/MS : 275.2 [M+H]。

中間產物5：5-(4-胺基-2-氟-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺



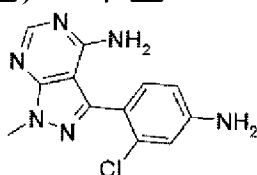
【0181】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以5-溴-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(233 mg ; 1.0 mmol)及4-胺基-2-氟苯基醯酸四甲基乙二醇酯(200 mg ; 0.84 mmol)為起始物獲得呈黃色油狀物之標題化合物(126 mg , 57%)。

中間產物6：5-(4-胺基-3-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺



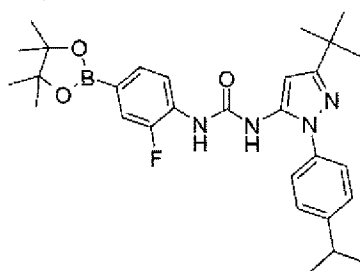
【0182】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以4-胺基-3-氯苯基硼酸四甲基乙二醇酯(200 mg ; 0.84 mmol)及5-溴-噁吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(233 mg ; 1.0 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(132 mg , 60%)。

中間產物7：3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺



【0183】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以3-溴-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(216 mg ; 1.0 mmol)及3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(200 mg ; 0.79 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(169 mg , 78%)。

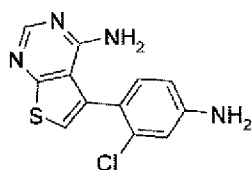
中間產物8：3-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基}-1-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]脲



【0184】 在添加2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(470 mg , 1.88 mmol , 0.9 eq)及DIEA (520 mg , 3.94 mmol , 1.9 eq)之前將維持在氮氣氛圍下的氯甲酸4-硝基苯酯(440 mg , 2.07 mmol , 1.0 eq) 、二氯甲烷(5 mL) 、吡啶(235 mg , 2.91 mmol , 1.4 eq)及3-第三丁基-1-[4-

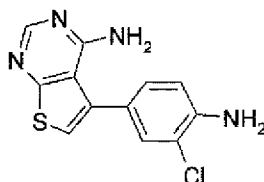
(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-胺(如Molecules, 2014, 第19卷, 第2期, 2004-2028中所描述來製備; 520 mg, 1.92 mmol, 0.93 eq)於DCM (5 mL)中之溶液在5°C下攪拌2 h。將所得反應混合物在RT下再攪拌3 h。在減壓下移除溶劑且藉由急驟層析在二氧化矽(EtOAc:PE; 1:1)上純化粗產物以獲得呈黃色固體之標題化合物(300 mg, 19%)。

中間產物9：5-(4-胺基-2-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺



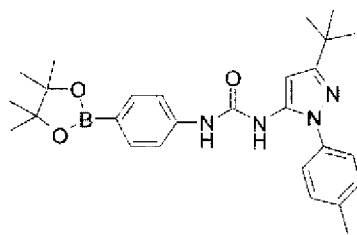
【0185】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以5-溴-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(218 mg; 0.95 mmol; 1.2 eq)及3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(200 mg; 0.79 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色非晶固體之標題化合物(71 mg, 32%)。

中間產物10：5-(4-胺基-2-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺



【0186】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以5-溴-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(218 mg; 0.95 mmol; 1.20 eq)及3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(200 mg; 0.79 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈黃色油狀物之標題化合物(71 mg, 32%)。

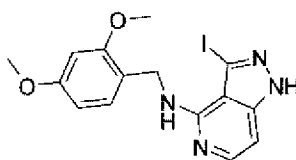
中間產物11：1-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-脲



【0187】 將(4-異氰酸酯基苯基)硼酸、四甲基乙二醇酯(200 mg ; 0.82 mmol ; 1.0 eq)於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加至維持在氮氣氛圍下及0°C之5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(187 mg ; 0.82 mmol ; 1.0 eq)於DCM (17 mL)中之溶液中。隨後在RT下使反應混合物升溫且攪拌16 h。在減壓下移除溶劑且藉由製備型HPLC (管柱C18 X-Bridge 30 × 250 mm, 10 μm, 梯度30-95% ACN/0.1%氫氧化銨)純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物(172 mg, 45%)。

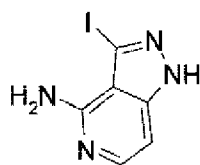
中間產物12：3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺

【0188】 步驟1：N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-碘-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺



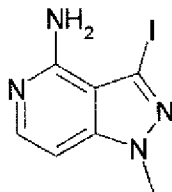
將4-氯-3-碘-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(1.10 g, 3.74 mmol, 1.00 eq)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.97 g, 11.2 mmol, 3.0 eq)於DMSO (20 mL)中之溶液在120°C下在氮氣氛圍下攪拌O/N。隨後將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(DCM:MeOH, 梯度100:1至10:1)在矽石上純化獲得呈棕色固體之標題化合物(1.3 g, 67%)。LC/MS : 410.9 [M+H]。

【0189】 步驟2：3-碘-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺



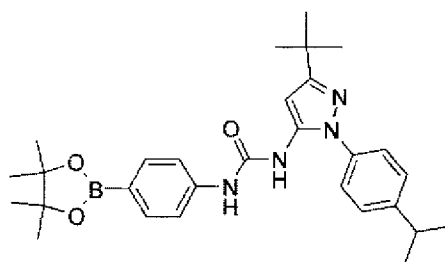
將N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.3 g, 2.54 mmol, 1.0 eq)於TFA (10 mL)中之溶液在50°C下加熱3 h。隨後在減壓下移除TFA且用EtOAc (50 mL)稀釋所得油狀物。將其用碳酸氫鈉(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈棕色固體之標題化合物(450 mg, 58%)。LC/MS：260.8 [M+H]。

【0190】 步驟3：3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



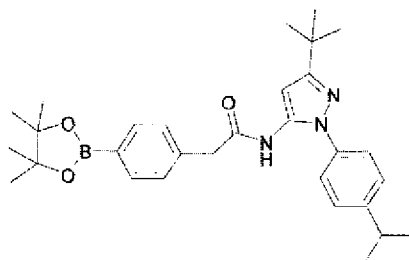
將3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)、氫化鈉(19 mg, 0.79 mmol, 1.20 eq)與MeI (56 mg, 0.39 mmol, 1.2 eq)之混合物在DMF (3 mL)中在RT下攪拌2 h。隨後藉由添加5 mL飽和NH₄Cl淬滅反應且用DCM (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥過濾且濃縮。藉由急驟層析法在二氧化矽(EtOAc:PE, 梯度自1:10至1:1)上純化獲得呈棕色固體之標題化合物(60 mg, 62%)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5mM NH₄HCO₃/乙腈10至95%, 254 nm): 93%純度; 274.7 [M+H]。

中間產物13：3-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-1-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]脲



【0191】 遵循如針對中間產物8所描述之類似程序但以3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(520 mg, 1.92 mmol, 1.00 eq)及4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺(440 mg, 1.91 mmol, 0.99 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(600 mg, 59%)。LC/MS (管柱Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 水/ACN/0.05% TFA, 梯度在2.2 min中自5至100%, 保持1.0 min; 254 nm): 86.0%純度; 503.2 [M+H]。

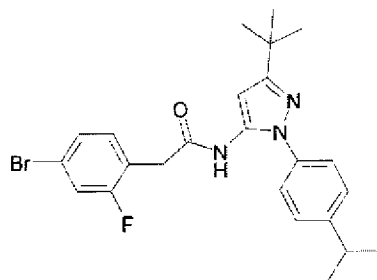
中間產物14: N-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙醯胺



【0192】 將HATU (228 mg, 0.57 mmol, 1.05 eq)於DMF (2 mL)中之溶液逐滴添加至2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酸(150 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)、3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(180 mg, 0.63 mmol, 1.16 eq)及DIEA (222 mg, 1.63 mmol, 3.0 eq)於DMF (3 mL)中之溶液中。隨後將反應混合物在15°C下攪拌16 h, 且在減壓下濃縮。藉由製備性TLC在二氧化矽(PE:EtOAc, 5:1)上純化獲得呈黃色油狀物之標題化合物(65 mg, 16%)。LC/MS: 502.4 [M+H]。

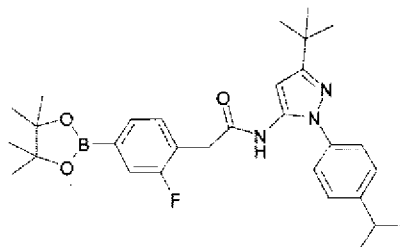
中間產物15: N-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-2-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙醯胺

【0193】 步驟1：2-(4-溴-2-氟苯基)-N-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺



遵循如針對中間產物14所描述之類似程序但以4-溴-2-氟苯甲酸(500 mg, 2.17 mmol, 1.0 eq)及3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-胺(611 mg, 2.26 mmol, 1.0 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(1.38 g, 100%)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/乙腈10至95%, 254 nm): 76.0%純度; 472.2 [M+H]。

【0194】 步驟2：N-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基}-2-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]乙醯胺

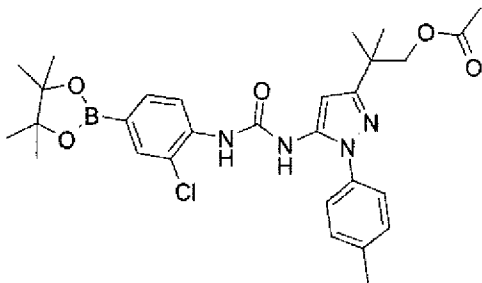


在100°C下加熱3.5 h之前於密封管中用氮氣吹掃2-(4-溴-2-氟苯基)-N-[3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基]乙醯胺(200 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,3,2-二氧硼啶(133 mg, 0.50 mmol, 1.55 eq)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (33 mg, 0.04 mmol, 0.12 eq)與AcOK (66 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq)於二噁烷(5 mL)中之混合物。隨後在減壓下移除溶劑且將殘餘物用DCM稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黑色油狀物之標題化合物

第 73 頁(發明說明書)

物(300 mg, 100%)。LC/MS : 520.3 [M+H]。

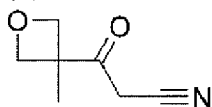
中間產物16：乙酸2-[5-({[2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-3-基]-2-甲基丙酯



【0195】 遵循如針對中間產物8所描述之類似程序但以乙酸2-[5-胺基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-3-基]-2-甲基丙酯(如Journal of Medicinal Chemistry, 46(22), 4676-4686; 2003中所描述來製備；290 mg, 0.96 mmol, 0.93 eq)及2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(250 mg, 0.94 mmol, 0.90 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(300 mg, 51%)。LC/MS : 567.2 [M+H]。

中間產物17：3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-胺

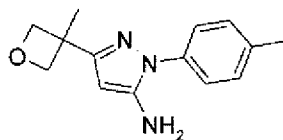
【0196】 步驟1：3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-3-側氧基丙腈



將t-BuOK (9 g, 78.60 mmol, 2.00 eq)於THF (30 mL)中之溶液逐滴添加至維持在氮氣氛圍下之3-甲基環氧丙烷-3-甲酸苯甲酯(9 g, 39.28 mmol, 1.0 eq)及MeCN (2.1 mL, 39.95 mmol, 1.02 eq)於THF (100 mL)中之溶液中。將反應混合物在25°C下攪拌16 h。隨後將其在減壓下濃縮且藉由急驟層析在二氧化矽(EtOAc:PE, 梯度自1:4至1:2)上純化得到呈黃色油狀物之標題化合物(4.0 g, 66%)。

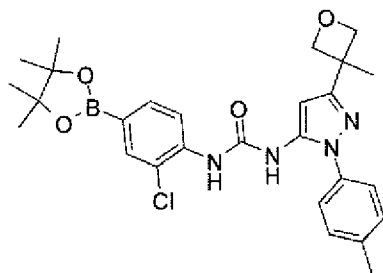
【0197】 步驟2：3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡

啞-5-胺



將3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-3-側氧基丙腈(7.8 g, 50.4 mmol, 1.0 eq)、氫氯化(4-甲基苯基)脒(8.17 g, 50.5 mmol, 1.0 eq)及AcOH (310 mg, 5.06 mmol, 0.1 eq)於EtOH (150 mL)中之溶液在50°C下攪拌16 h。在減壓下移除溶劑且藉由急驟層析法在二氧化矽(EtOAc:PE, 梯度自1:4至1:2)上接著在C18-矽膠管柱(MeOH:水, 梯度自1:4至1:3)上純化得到呈黃色固體之標題化合物(1 g, 9%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/乙腈10至95%, 254 nm): 97% 純度; 244.2 [M+H]; mp: 136-140°C。

中間產物18: 1-[2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-3-[3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啞-5-基]脲

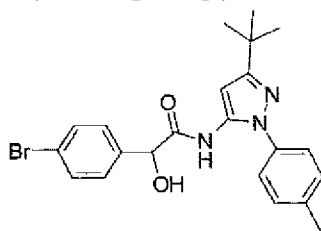


【0198】 遵循如針對中間產物8所描述之類似程序但以3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啞-5-胺(101 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq)及2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺(114 mg, 0.40 mmol, 1.01 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(140 mg, 54%)。LC/MS

(管柱Phenomenex Kinetext 3.0 × 50 mm, 2.7 μm; 水/ACN/0.05% TFA; 梯度在1.1 min中自5%至100%, 保持0.5 min; 254 nm): 80%純度; 523.3 [M+H]。

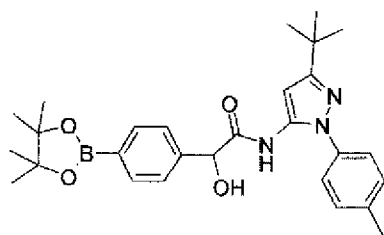
中間產物19: N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-羥基-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]乙醯胺

【0199】 步驟1: N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]-2-[(三甲基矽基)氧基]乙醯胺



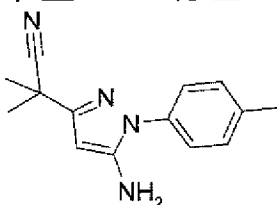
將氯三甲基矽烷(188 mg, 1.64 mmol, 2.0 eq)添加至維持在氮氣氛圍下的2-(4-溴苯基)-2-羥基乙酸(200 mg, 0.82 mmol, 1.00 eq)、4-二甲基胺基吡啶(10.6 mg, 0.08 mmol, 0.10 eq)及吡啶(137 mg, 1.65 mmol, 2.00 eq)於DCM (2 mL)中之溶液。在RT下攪拌反應混合物4 h。隨後將其冷卻至0°C。依序逐滴添加DMF (0.2 mL)及乙二醯氯(115 mg, 0.86 mmol, 1.05 eq)且在0°C下攪拌反應混合物1 h。在添加3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-胺(218 mg, 0.86 mmol, 1.04 eq)於吡啶(0.2 mL)中之溶液之前將其升溫至RT且在15°C下再攪拌2 h。在用水稀釋之後,用DCM萃取混合物(3 × 5 mL)。經合併之有機層用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌,經無水硫酸鈉乾燥,過濾且濃縮。在製備性TLC (PE:EtOAc, 5:1)上純化獲得呈黃色固體之標題化合物(95 mg, 24%)。

【0200】 步驟2: N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-羥基-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]乙醯胺



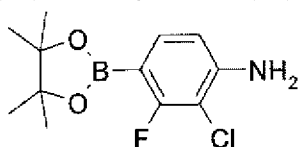
遵循如針對中間產物15步驟2所描述之類似程序但以2-(4-溴苯基)-N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-羥乙醯胺(85 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(80 mg, 58%)。LC/MS : 490.4 [M+H]。

中間產物20 : 2-(5-胺基-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙腈



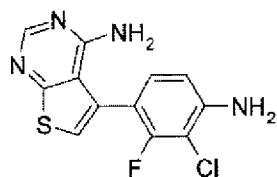
【0201】 遵循如針對中間產物17步驟2所描述之類似程序但以2,2-二甲基-3-側氧基戊二腈為起始物獲得標題化合物。LC/MS : 241.1 [M+H]。

中間產物21 : 2-氯-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯胺



【0202】 遵循如針對中間產物15步驟2所描述之類似程序但以4-溴-2-氯-3-氟-苯胺(100 mg ; 0.45 mmol)為起始物獲得呈棕色固體之標題化合物(100 mg, 83%)。UPLC/MS : 272.3[M+H]。

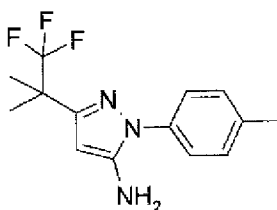
中間產物22 : 5-(4-胺基-3-氯-2-氟-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺



【0203】 遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以5-溴-噻吩并

[2,3-d]嘧啶-4-基胺(102 mg ; 0.44 mmol ; 1.2 eq)及2-氯-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯胺(100 mg ; 0.37 mmol ; 1 eq)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(31 mg , 29%)。

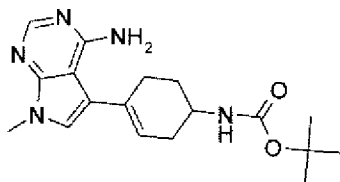
中間產物23：1-(4-甲基苯基)-3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-胺



【0204】 將5,5,5-三氟-4,4-二甲基-3-側氧基戊腈(4 g , 19 mmol , 1.0 eq)及氫氯化(4-甲基苯基)胍(3.3 g , 19.8 mmol , 1.04 eq)於EtOH (50 mL)中之溶液在80°C下加熱16 h。在減壓下移除溶劑且藉由急驟層析法在C18-二氧化矽(水:MeOH ; 1:1)上純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物(2 g , 35%)。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.43 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.28 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 5.50 (s , 1H) , 5.29 (s , 2H) , 2.34 (s , 3H) , 1.4 (s , 6H) 。 LC/MS : 284.1 [M+H] 。 mp : 90°C 。

中間產物24：5-(4-胺基環己-1-烯-1-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

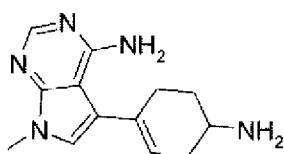
【0205】 步驟1：N-(4-{4-胺基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}環己-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯



遵循如針對中間產物2所描述之類似程序但以N-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)環己-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁酯(501 mg , 1.47 mmol ,

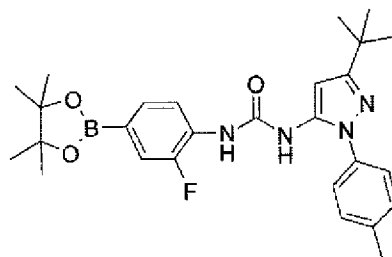
1.20 eq)及5-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(372 mg, 1.22 mmol, 1.00 eq)為起始物獲得呈棕色固體之標題化合物(200 mg, 43%)。LC/MS (管柱Ascentis Express C18, 3.0 × 50 mm, 7 μm; 水/ACN/0.05% TFA; 梯度在1.2 min中自5至100%, 保持0.5 min; 254 nm): 90%純度; 344.0 [M+H]。

【0206】 步驟2: 5-(4-胺基環己-1-烯-1-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



將N-(4-[4-胺基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]環己-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq, 90%)及三氟乙酸(1 mL)於DCM (5 mL)中之溶液在25°C下攪拌3 h。隨後藉由添加NH₄OH將pH調節至8且用DCM (20 mL)稀釋混合物。將有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈棕色固體之標題化合物(130 mg, 92%)。LC/MS (管柱Ascentis Express C18, 3.0 × 50 mm, 2.7 μm; 水/ACN/0.05% TFA, 梯度在1.2 min中自5%至100%, 保持0.5 min; 254 nm): 90%純度; 244.0 [M+H]。

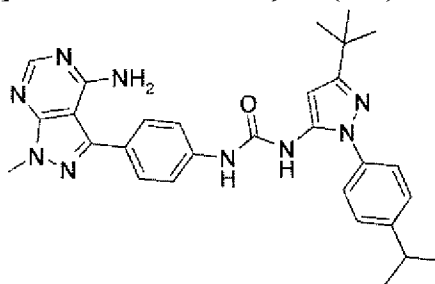
中間產物25: 3-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-1-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]脲



【0207】 將3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-胺(300 mg,

1.18 mmol, 1.0 eq)及DIEA (641 mg, 4.7 mmol, 4.0 eq)於DCM (1 mL)中之溶液逐滴添加至維持在0°C下及氮氣氛圍下的三光氣(69 mg, 0.22 mmol, 0.6 eq)於DCM (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在0°C下攪拌20 min且添加至2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺(323 mg, 1.3 mmol, 1.1 eq)於DCM (3 mL)中之溶液中。將所得反應混合物在RT下攪拌3 h, 用飽和NH₄Cl溶液(2 × 10 mL)及鹽水(1 × 10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由急驟層析法在二氧化矽(DCM:MeOH; 3:1)上純化獲得呈棕色固體之標題化合物(180 mg, 20%)。LC/MS: 493.0 [M+H]。

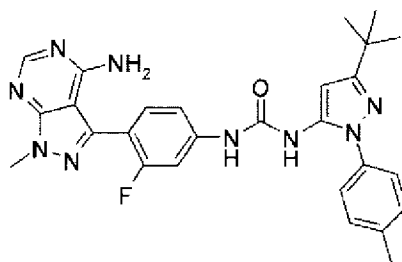
實例1: 1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}苯基)-3-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基}脲(15)



【0208】 將3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-胺(如 *Molecules*, 2014, 第19卷, 第2期, 2004-2028中所描述來製備; 257 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq)於DCM (2 mL)中之溶液逐滴添加至維持在5°C的氯甲酸4-硝基苯酯(220 mg, 1.09 mmol, 1.1 eq)及吡啶(120 mg, 1.52 mmol, 1.6 eq)於DCM (20 mL)中之溶液中。隨後添加3-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(中間產物1, 240 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq)及DIEA(260 mg, 2.01 mmol, 2.0 eq)且將所得反應混合物在25°C下攪拌16 h。隨後將其真空下濃縮且藉由製備型HPLC (管柱, Gemini-NX C18 AXAI, 21.2 × 150mm, 5 μm; 水/10 mM NH₄HCO₃/ACN, 梯

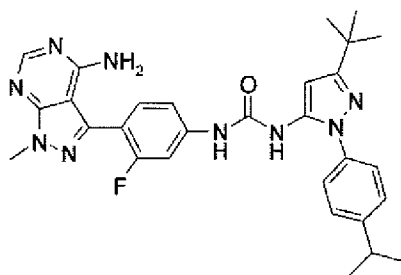
度在10 min中自40%至63%)純化以獲得呈黃色固體之標題化合物(6 mg, 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.24 (s, 1), 8.48 (s, 1), 8.25 (s, 1), 7.59 (m, 4), 7.43 (m, 4), 6.40 (s, 1), 3.94 (s, 3), 2.98 (t, 1, J = 6.8 Hz), 1.28 (s, 9), 1.25 (d, 6, J = 7.2 Hz); LC/MS (管柱Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 水/CAN/0.05% TFA, 梯度在3.6 min中自5至100%, 保持1.0 min; 254 nm): (純度) 97.9%; 524.3 [M+H]。

實例2：1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(2)



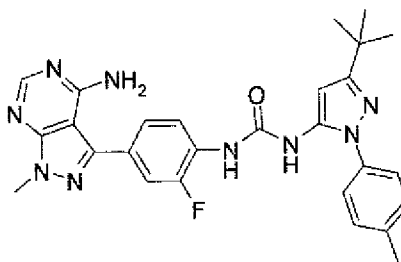
【0209】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(67 mg; 0.29 mmol; 1.5 eq)及3-(4-胺基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物2, 50 mg; 0.19 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(15 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。UPLC: (254 nm) 100 %純度; Rt 3.5 min。UPLC/MS: 514.5 [M+H]。

實例3：1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-苯基]-3-[5-第三丁基-2-(4-異丙基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-脲(11)



【0210】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-胺(86 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(20 mg, 12%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.26-1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm, 水/5 mM NH₄HCO₃/ACN, 梯度在 2.0 min中自10%至95%, 保持0.5 min; 254 nm): 99.6%純度; 542.3 [M+H]⁺。mp: 160.0至162.0°C。

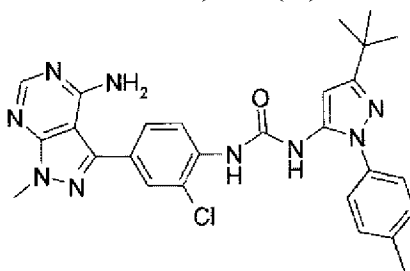
實例4: 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(6)



【0211】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(44 mg; 0.19 mmol; 1.0 eq)及3-(4-胺基-3-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物3, 50 mg; 0.19 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(15 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33

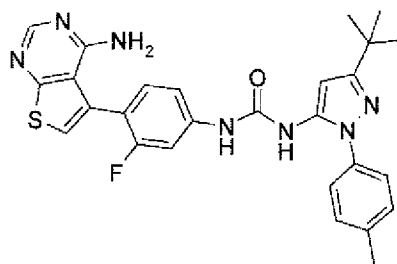
(t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (s, 8H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.5 min。UPLC/MS : 514.5 [M+H]。

實例5 : 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氯-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(4)



【0212】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(658 mg ; 2.87 mmol ; 1.0 eq)及3-(4-胺基-3-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物4, 789 mg ; 2.87 mmol ; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(41 mg, 3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.65 min。UPLC/MS : 530.5 [M+H]。

實例6 : 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(12)

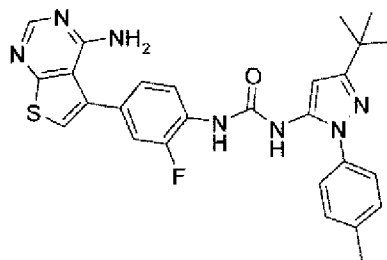


【0213】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對

第 83 頁(發明說明書)

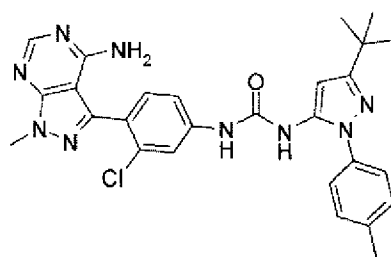
甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(73 mg ; 0.32 mmol)及3-(4-胺基-2-氟-苯基)-異噻啉并[5,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物5, 83 mg ; 0.32 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(34 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 8H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.81 min。UPLC/MS : 516 [M+H]。

實例7 : 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(9)



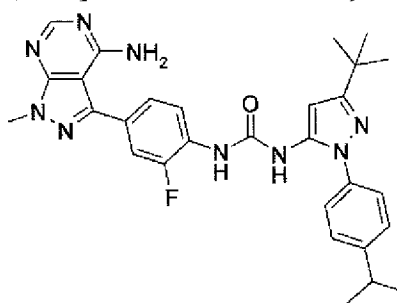
【0214】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(116 mg ; 0.51 mmol)及5-(4-胺基-3-氟-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物6, 132 mg ; 0.51 mmol)為起始物獲得呈黃色固體之標題化合物(27 mg, 10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (s, 10H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.7 min。UPLC/MS : 516 [M+H]。

實例8 : 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(8)



【0215】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(42 mg ; 0.18 mmol)及3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物7, 50 mg, 0.18 mmol)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(8 mg, 8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.24 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。UPLC : (254 nm) 96%純度 ; Rt 3.63 min。UPLC/MS : 530.3 [M+H]。

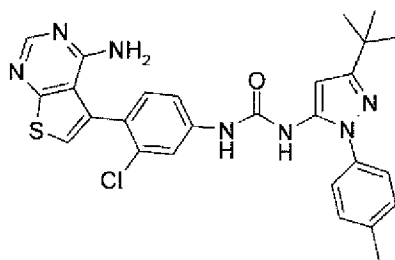
實例9 : 1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-2-氟苯基)-3-{3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基}脲(10)



【0216】 用氮氣吹掃3-[3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基]-1-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]脲(中間產物8, 160 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)、3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(101 mg, 0.35 mmol, 1.2 eq)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (25 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq)與KOAc (90.4 mg, 0.90 mmol, 3.1 eq)於二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之混合物且於密封管中於MW中在80°C下加熱1 h。減壓移除

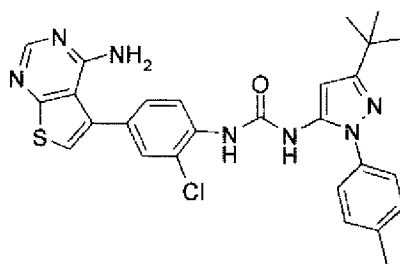
溶劑且藉由急驟層析法在二氧化矽(DCM:MeOH, 20:1)上純化殘餘物以獲得呈白色固體狀之標題化合物(30 mg, 19%)。mp: 166至168°C。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13-9.12 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 15H)。LC/MS (管柱 XBridge C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm, 水/5 mM NH₄HCO₃/ACN; 梯度在 1.2 min中自10%至95%, 保持1.0 min; 254 nm): 99% (純度); 542.2 [M+H]。

實例10: 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(14)



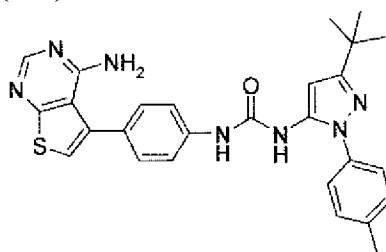
【0217】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(58 mg; 0.26 mmol; 1.0 eq)及5-(4-胺基-2-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物9, 71 mg, 0.26 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈黃色發泡體狀之標題化合物(12 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 6H), 6.39 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。UPLC: (254 nm) 100%純度; Rt 3.97 min。LC/MS: 533.2 [M+H]。

實例11: 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(20)



【0218】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(76 mg ; 0.33 mmol ; 1.0 eq)及5-(4-胺基-3-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物10, 91 mg, 0.33 mmol ; 1.0 eq)為起始物獲得呈黃色發泡體狀之標題化合物(10 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 8H)。UPLC : (254 nm) 99%純度 ; Rt 3.93 min。LC/MS : 533.2 [M+H]。

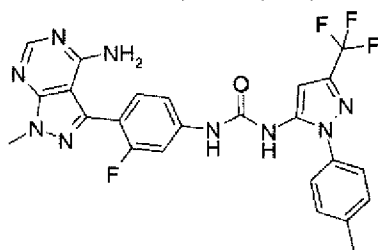
實例12 : 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(13)



【0219】 將5-溴-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(100 mg ; 0.43 mmol ; 1.2 eq)、1-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-脲(172 mg ; 0.36 mmol ; 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (59 mg ; 0.73 mmol ; 0.2 eq)及碳酸銫(260 mg ; 0.8 mmol ; 2.2 eq)於1,4-二噁烷(3.5 mL)及水(1 mL)中之混合物在100°C下在氮氣氛圍下整夜攪拌。隨後將反應混合物經由矽藻土墊過濾。將過濾物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 M NaOH (2 × 30 mL)及鹽水(2 × 30 mL)洗

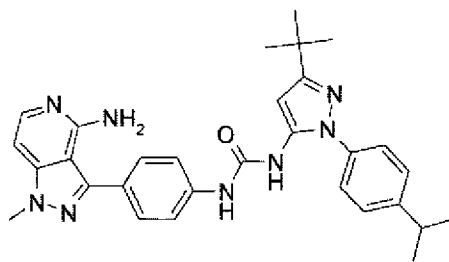
滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱C18 X-Bridge 30 × 250 mm, 10 μm, 梯度30%至95% ACN/0.1%氫氧化銨)純化獲得呈白色粉末狀之標題化合物(41 mg, 23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 7H), 6.38 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.63 min。LC/MS : 598.3 [M+H]。

實例13 : 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-苯基]-3-(2-對甲苯基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-脲(26)



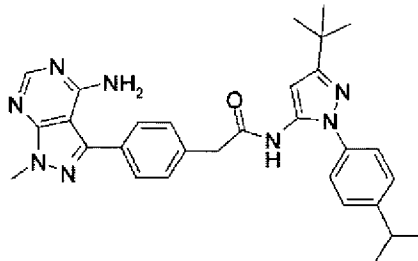
【0220】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以2-對甲苯基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基胺(56 mg ; 0.23 mmol ; 1.0 eq)及3-(4-胺基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(中間產物2, 60 mg ; 0.23 mmol ; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色粉末狀之標題化合物(7 mg, 6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 3.72 min。LC/MS : 525.2 [M+H]。

實例14 : 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-苯基]-3-[5-第三丁基-2-(4-異丙基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-脲(16)



【0221】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以3-[3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基]-1-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]脲(中間產物13, 200 mg; 0.38 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺(中間產物12, 130 mg, 0.45 mmol, 1.2 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(20 mg, 10%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 4H), 6.83-6.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.25-1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LC/MS (管柱 Kinetex 2.6u XB-C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/ACN/0.05% TFA, 梯度在1.2 min中自5%至95%, 保持0.55 min; 254 nm): 99%純度; 523 [M+H]。mp: 152至154°C。

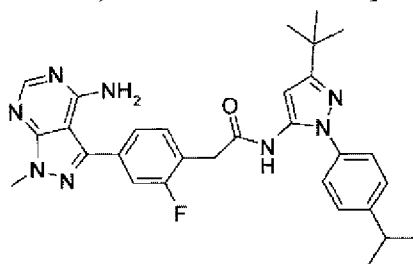
實例15: 2-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-苯基]-N-[5-第三丁基-2-(4-異丙基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-乙醯胺(21)



【0222】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以N-[3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基]-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]乙醯胺(中間產物14, 65 mg; 0.09 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-

吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(30 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(15 mg, 32%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/ACN梯度在2.0 min中自10%至95%, 保持0.5 min; 254 nm): 100%純度; 523.3 [M+H]。mp: 218至219°C。

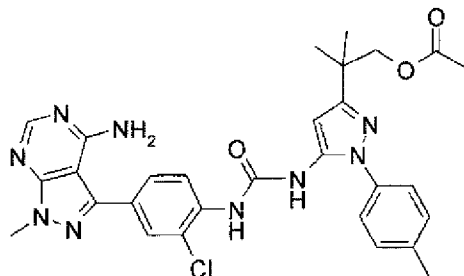
實例16: 2-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟-苯基]-N-[5-第三丁基-2-(4-異丙基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-乙醯胺(19)



【0223】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以N-[3-第三丁基-1-[4-(丙-2-基)苯基]-1H-吡啶-5-基]-2-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙醯胺(300 mg; 0.32 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(150 mg, 0.38 mmol, 1.2 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(30 mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/乙腈10至95%, 254 nm): 100%純度; 541.3 [M+H]。

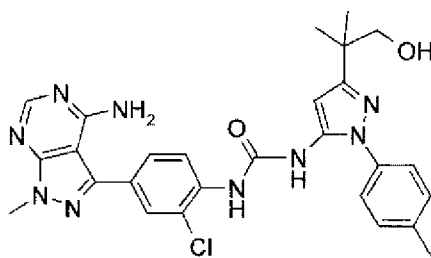
實例17：1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-2-氯苯基)-3-[3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲(22)

【0224】 步驟1：乙酸2-(5-{3-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氯-苯基]-脛基}-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酯



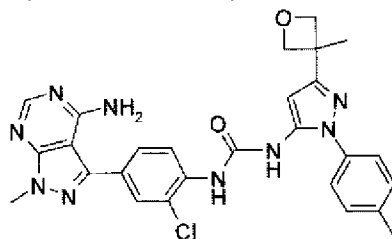
遵循如針對實例9所描述之類似程序但以乙酸2-[5-([2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]胺甲醯基)胺基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-3-基]-2-甲基丙酯(中間產物16, 200 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(100 mg, 0.36 mmol, 1.03 eq)為起始物獲得呈灰白色固體之標題化合物(15 mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66-7.65 (d, 1H), 7.57-7.54 (dd, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.36-7.34 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5mM NH₄HCO₃/ACN梯度在2.0 min中10%至95%, 保持0.5 min; 254 nm): 96%純度; 588.2 [M+H]。mp: 126至128°C。

【0225】 步驟2：1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-2-氯苯基)-3-[3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脛



將乙酸2-(5-[[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-2-氯苯基)胺甲醯基]胺基]-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙酯(100 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq)及碳酸鉀(33 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液在RT下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC (管柱Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21.2 × 150mm, 5 μm, 水/0.05% NH₄OH/ACN在8 min中33%至46%)純化獲得呈白色固體狀之標題化合物(10 mg, 12%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。LC/MS (管柱Kinetex EVO C18 100A, 3.0 × 50 mm, 2.6 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/ACN, 梯度在2.0 min中自10%至95%, 保持0.5 min; 254 nm): 98%(純度); 546.3 [M+H], mp: 192至194°C。

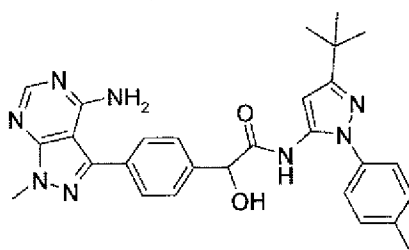
實例18: 1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-2-氯苯基)-3-[3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]脲(24)



【0226】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以1-[2-氯-4-(四甲基

-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]-3-[3-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲(中間產物18, 120 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(中間產物17, 68 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq)為起始物獲得呈灰白色固體之標題化合物(10 mg, 10%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。LC/MS (管柱Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 水/CAN/0.05% TFA, 梯度在2.2 min中自5至100%, 保持1.0 min; 254 nm): 95%純度; 544.2 [M+H]。mp: 170至172°C。

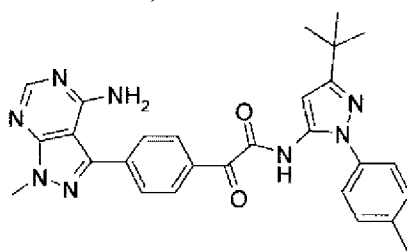
實例19: 2-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-苯基]-N-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-羥基-乙醯胺(17)



【0227】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-羥基-2-[4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]乙醯胺(中間產物19, 40 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(22 mg, 0.07 mmol, 1.10 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(21 mg, 62%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H),

6.66-6.57 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。LC/MS (管柱Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 水/ACN/0.05% TFA梯度在2.2 min中自5%至100%, 保持1.0 min; 254 nm): 99%純度; 511.3 [M+H]。mp: 260至262°C。

實例20: 2-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-苯基]-N-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-側氧基-乙醯胺(7)

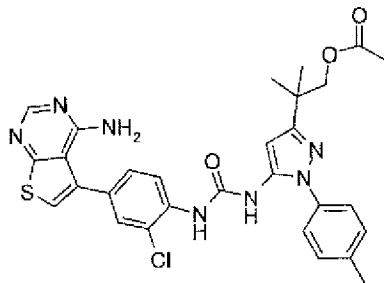


【0228】 將2-(4-[4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基)-N-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-羥乙醯胺(50 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq)及IBX (52 mg, 0.18 mmol, 2.0 eq)於DMSO (1 mL)中之溶液在20°C下攪拌4 h。藉由製備型HPLC (管柱Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21.2 × 150 mm, 5 μm, 水/0.05% NH₄OH/ACN梯度在8 min中自50%至62%)純化獲得呈黃色固體之標題化合物(20 mg, 44%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。LC/MS (管柱Phenomenex Gemini-NX C18 3.0 × 50 mm, 3.0 μm; 水/6.5 mM NH₄HCO₃/ACN, 梯度在2.2 min中自5%至95%, 保持1.0 min; 254 nm): 99%純度; 509.1 [M+H]。

實例21: 1-(4-{4-胺基嘧吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氯苯基)-3-[3-(1-羥基-

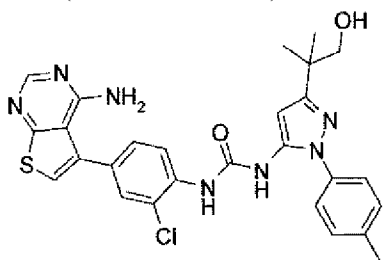
2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲(27)

【0229】 步驟1：乙酸2-(5-{3-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-苯基]-脲基}-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙酯



遵循如針對實例1所描述之類似程序但以2-(5-胺基-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙基酯(如Journal of Medicinal Chemistry, 46(22), 4676-4686; 2003中所描述來製備；208 mg；0.72 mmol；1.0 eq)及5-(4-胺基-3-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物10；200 mg；0.72 mmol；1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(40 mg，9%)。¹H NMR (400 MHz，DMSO-d₆) 9.24 (s，1H)，8.78 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.25 (d，J = 8.6 Hz，1H)，7.63 - 7.27 (m，7H)，6.45 (s，1H)，4.12 (s，2H)，2.39 (s，3H)，2.04 (s，3H)，1.29 (s，6H)。UPLC/MS 590.3 [M+H]。

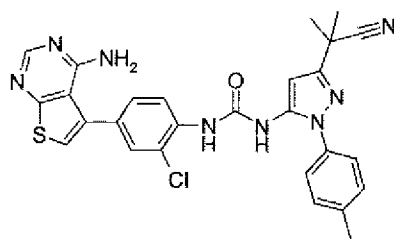
【0230】 步驟2：1-(4-{4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氯苯基)-3-[3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲



將2-(5-{3-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-苯基]-脲基}-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙基酯(40 mg；0.07 mmol；1.0 eq)及

K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol; 3 eq)於MeOH (2 mL)中之溶液在RT下攪拌1 h。隨後將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(2 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 3 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在二氧化矽(EP:EtOAc; 梯度自100:0至0:100)上純化獲得呈白色固體狀之標題化合物(27 mg, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。UPLC: (254 nm) 100%純度; Rt 3.13 min。LC/MS: 551.0 [M+H]。

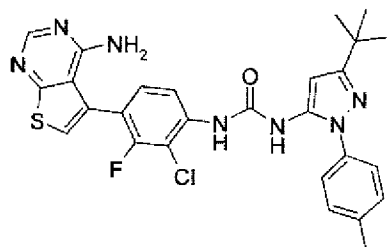
實例22: 1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-苯基]-3-[5-(氰基-二甲基-甲基)-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-脲(25)



【0231】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以2-(5-胺基-1-對甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙腈(中間產物21; 43 mg; 0.18 mmol; 1.0 eq)及5-(4-胺基-3-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物10; 50 mg; 0.18 mmol; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(18 mg, 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。UPLC: (254 nm) 99%純度; Rt 3.69 min。

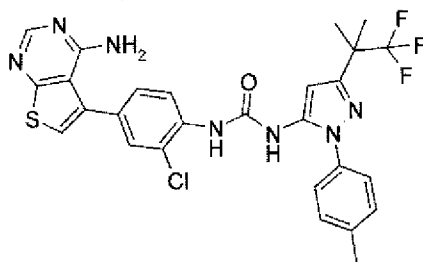
UPLC/MS : 543.0 [M+H]。

實例23：1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-3-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(23)



【0232】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基胺(24 mg ; 0.11 mmol ; 1.0 eq)及5-(4-胺基-3-氯-2-氟-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物23 ; 31 mg ; 0.11 mmol ; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(3 mg , 5%)。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 9.27 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H) , 8.35 (s , 1H) , 8.13 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 7.59 (s , 1H) , 7.48 - 7.28 (m , 4H) , 6.41 (s , 1H) , 2.40 (s , 3H) , 1.29 (s , 9H) 。 UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 4.02 min 。 UPLC/MS : 550.0 [M+H] 。

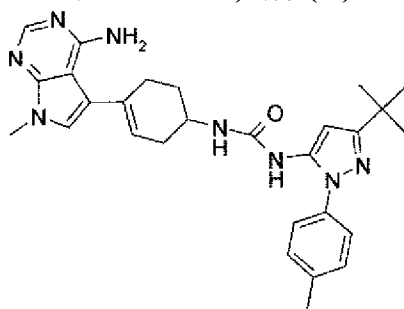
實例24：1-[4-(4-胺基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氯-苯基]-3-[2-對甲苯基-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡啶-3-基]-脲(18)



【0233】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以2-對甲苯基-5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡啶-3-基胺(51 mg ; 0.18 mmol ; 1.0 eq)及5-(4-胺基-3-氯-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(中間產物10 ; 50 mg ; 0.18 mmol ; 1.0 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(14 mg ,

13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。UPLC : (254 nm) 100%純度 ; Rt 4.28 min。LC/MS : 586.0 [M+H]。

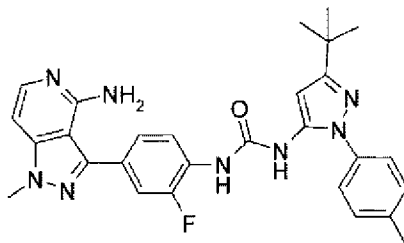
實例25 : 1-[4-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-環己-3-烯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(1)



【0234】 將3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-胺(94 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq)及DIEA (201 mg, 1.48 mmol, 4.0 eq)於DCM (2 mL)中之溶液逐滴添加至維持在0°C下及氮氣氛圍下的三光氣(69 mg, 0.22 mmol, 0.60 eq)於DCM (2 mL)中之溶液中。在添加5-(4-胺基環己-1-烯-1-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間產物24; 100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq)於DMF (2 mL)中之溶液之前將反應混合物在0°C下攪拌2 h。將所得反應混合物在RT下攪拌4 h且用DCM (10 mL)稀釋。將其用飽和NH₄Cl溶液(2 × 10 mL)及鹽水(1 × 10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱XBridge BEH130 Prep C18 OBD Column, 19 × 150 mm, 5 μm; 水/0.05% NH₄OH/CAN/36% ACN持續17 min)純化獲得呈白色固體狀之標題化合物(16 mg, 8%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 4H),

7.18 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)。LC/MS (管柱Ascentis Express C18, 3.0 × 50 mm, 2.7 μm; 水/ACN/0.05% TFA, 梯度在1.2 min中5%至100%, 保持0.5 min; 254 nm): 96%純度; 499.3 [M+H]。mp: 145至147°C。

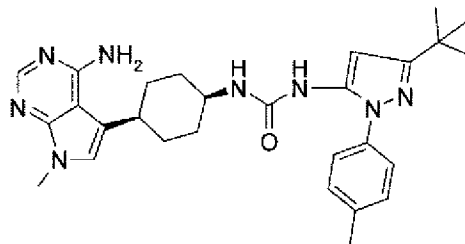
實例26: 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟-苯基]-3-(5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基)-脲(3)



【0235】 遵循如針對實例9所描述之類似程序但以3-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-1-[2-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]脲(中間產物25, 150 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺(中間產物12, 894 mg, 3.1 mmol, 11.3 eq)為起始物獲得呈白色固體之標題化合物(10 mg, 7%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.49-7.27 (m, 6H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.25 (s, 10H)。LC/MS (管柱Poroshell HPH-C18, 3.0 × 50 mm, 2.7 μm; 水/5 mM NH₄HCO₃/ACN, 梯度在2.2 min中自10%至95%, 保持1.0 min; 254 nm): 100%純度; 513.0 [M+H]。

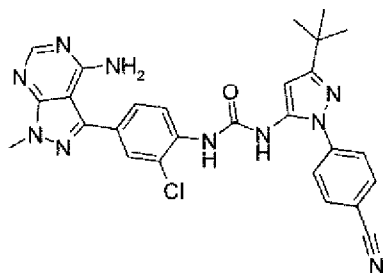
實例27: 3-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-1-[(1s,4s)-4-{4-

胺基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}環己基]脲(5)



【0236】 使1-(4-[4-胺基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]環己-3-烯-1-基)-3-[3-第三丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲(60 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)於MeOH (5 mL)中之溶液在鈀/碳(20 mg)存在下氫化(1 atm)48 h。隨後將反應混合物經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱X-Bridge Prep C18 OBD Column, 19 × 150 mm, 5 μm, 水/10 mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH/ACN, 梯度在20 min中自38.0%至40.0%)純化獲得呈白色固體狀之標題化合物(9.9 mg, 17%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 - 8.03 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.01 - 1.56 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.21 (s, 9H)。LC/MS (管柱Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 水/CAN/0.05% TFA, 梯度在2.0 min中自5%至100%, 保持0.7 min; 254 nm): 95 %純度; 501.3 [M+H]。mp: 228至230°C。

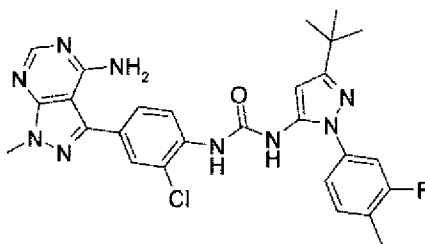
實例28: 1-(4-{4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-2-氯苯基)-3-[3-第三丁基-1-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲(28)



第 100 頁(發明說明書)

【0237】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以4-[5-胺基-3-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-1-基]苯甲腈為起始物獲得呈米色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)。HPLC (Atlantis dC18, 254 × 4.6 mm, 5 μm, 梯度TFA 0.1%/水/ACN在15 min中10%至100%, 254 nm) 98.0%純度; Rt 12.7 min。LC/MS (ESI⁻): 539.0 [M-H]。

實例29: 1-[4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氯-苯基]-3-[5-第三丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-脲(29)



【0238】 遵循如針對實例1所描述之類似程序但以5-第三丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基胺為起始物獲得呈米色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.5 (brs, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。HPLC: (Atlantis dC18, 254 × 4.6 mm, 5 μm, 梯度TFA 0.1%/水/ACN在15 min中10%至100%, 254 nm) 97.3%純度; Rt 13.3 min。LC/MS (ESI⁻): 546.0 [M-H]。

實例30：酶及細胞分析**【0239】 IRAK4酶分析：**

IRAK4為人類經純化重組酶(His-TEV-IRAK4 (1-460))。在此分析中，IRAK4水解ATP，自身磷酸化且磷酸化絲胺酸/蘇氨酸屬類肽受質(STK：來自CisBio International之61ST1BLC)。IRAK-4抑制之量測在384孔結構中基於發光分析(來自Promega之ADP-Glo™激酶分析)來進行。將經純化人類重組IRAK4 (0.3 µg/ml)及於DMSO中之連續稀釋化合物(濃度範圍自10 µM至0.5 nM)或對照物(1% DMSO)在RT下在含有50 mM HEPES pH 7.0、脂肪酸-游離BSA 0.1%、二硫蘇糖醇(DTT) 2 mM、MgCl₂ 10 mM、EGTA 0.5 mM、Triton X-100 0.01%、MnCl₂ 5 mM之分析緩衝液中培育15分鐘。隨後藉由添加ATP (2 µM)及肽受質STK1-生物素胜肽 (300 nM)引發激酶反應。在RT下培育2小時之後，使反應停止且藉由根據供應商說明添加ADP-Glo™試劑耗盡未消耗的ATP。在RT下培育40分鐘之後，隨後根據供應商說明將激酶偵測試劑添加至分析培養板。在RT下培育20分鐘之後，用讀板光度計(PerkinElmer Envision或等效讀取器)量測發光訊號。

【0240】 IRAK1酶分析：

IRAK1為人類經純化重組酶(His-TEV-IRAK1 (194-712))。在此分析中，IRAK1水解ATP且自身磷酸化。IRAK-1抑制之量測在384孔結構中基於發光分析(來自Promega之ADP-Glo™激酶分析)來進行。將經純化人類重組IRAK1 (0.3 µg/ml)及於DMSO中之連續稀釋化合物(濃度範圍自10 µM至0.5 nM)或對照物(1% DMSO)在RT下在含有50 mM HEPES pH 7.0、脂肪酸-游離BSA 0.1%、二硫蘇糖醇(DTT) 2 mM、MgCl₂ 10 mM、

EGTA 0.5 mM、Triton X-100 0.01%之分析緩衝液中培育15分鐘。隨後藉由添加濃度為1 μ M之ATP引發激酶反應。在RT下培育2小時之後，使反應停止且藉由根據供應商說明添加ADP-Glo™試劑耗盡未消耗的ATP。在RT下培育40分鐘之後，隨後根據供應商說明將激酶偵測試劑添加至分析培養板。在RT下培育20分鐘之後，用光度計(PerkinElmer Envision或等效讀取器)量測發光訊號。

【0241】 人類PBMC中TLR7誘導之IL-6

人類PBMC分析用作監測IRAK1及IRAK4小分子抑制劑對人類單核細胞(PBMC)中TLR7誘導之IL-6分泌之活性的官能性分析中之一種。人類PBMC由新鮮或冷凍使用之獲自健康志願者之白血球層(全血富含有白細胞及血小板)製備，將其塗覆於分析培養基(RPMI + 2% P/S/L-glu + 10% HI-FBS)中且在37°C下在分析培養基中用於DMSO/培養基中之化合物(濃度範圍自25 μ M至.4 nM)或對照物(0.25% DMSO)預處理30分鐘。用IRAK1及IRAK4抑制劑預處理後，在37°C下用TLR7特異性配體(2 μ M)刺激PBMC整夜(16至18小時)。在培育之後將上清液轉移至384孔PE AlphaPlate-384且使用Perkin Elmer IL-6 Alpha LISA套組(AL223C)定量IL-6。在具有Alpha Technology®之Envision®讀板儀上讀取培養板。

結果在下表中給出。

* $IC_{50} > 5 \mu M$

** IC_{50} 在1 μ M至5 μ M範圍內

*** IC_{50} 在100 nM至1.0 μ M範圍內

**** $IC_{50} < 100 \text{ nM}$

NT 未測試

實例	化合物	IRAK1	IRAK4	PBMC
1	15	****	***	****
2	2	****	****	****
3	11	****	***	****
4	6	****	****	****
5	4	****	****	****
6	12	****	***	****
7	9	****	****	****
8	8	****	****	****
9	10	****	****	****
10	14	****	***	****
11	20	****	**	****
12	13	****	***	****
13	26	***	*	***
14	16	****	***	****
15	21	****	**	**
16	19	****	***	**
17	22	****	**	****
18	24	****	**	***
19	17	****	***	***
20	7	****	****	**
21	27	***	*	*
22	25	***	**	*
23	23	****	**	****
24	18	****	***	****
25	1	****	****	NT
26	3	****	***	****
27	5	***	**	NT
28	28	****	***	NT
29	29	****	***	NT

實例31：醫藥製劑

【0242】 (A)注射瓶：將100 g根據本發明之活性成分與5 g磷酸氫二鈉於3 l雙蒸水中之溶液用2 N鹽酸調節至pH 6.5，無菌過濾，轉移至注射瓶中，在無菌條件下凍乾且在無菌條件下密封。各注射瓶含有5 mg活性成分。

【0243】 (B)栓劑：將20 g根據本發明之活性成分之混合物與100 g大豆卵磷脂及1400 g可可脂一起融化，傾入至模具中且使其冷卻。各栓劑含有20 mg活性成分。

【0244】 (C)溶液：溶液係由1 g根據本發明之活性成分、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 及0.1 g 苯紮氯銨於940 ml雙蒸水中製備。將pH調節至6.8，且將溶液補足至1 l，且藉由輻射滅菌。此溶液可用於形成滴眼劑。

【0245】 (D)軟膏：在無菌條件下將500 mg根據本發明之活性成分與99.5 g凡士林混合。

【0246】 (E)錠劑：以習知方式壓製1 kg根據本發明之活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg馬鈴薯澱粉、0.2 kg滑石與0.1 kg硬脂酸鎂之混合物得到錠劑，以此方式使得各錠劑含有10 mg活性成分。

【0247】 (F)包衣錠劑：以類似於實例E之方式壓製錠劑且隨後以習知方式用具有蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃蓍及染料之包衣包覆。

【0248】 (G)膠囊：習知方式將2 kg根據本發明之活性成分引入至硬明膠膠囊中，以此方式使得各膠囊含有20 mg活性成分。

【0249】 (H)安瓿：將1 kg根據本發明之活性成分於60 l雙蒸水中之溶液無菌過濾，轉移至安瓿中，在無菌條件下凍乾且在無菌條件下密封。各安瓿含有10 mg活性成分。

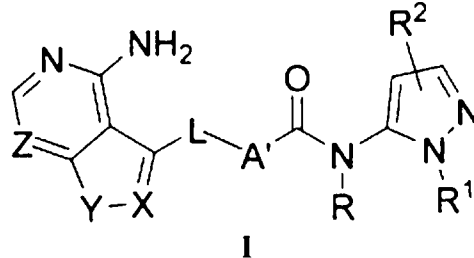
【0250】 (I)吸入噴霧劑：將14 g根據本發明之活性成分溶解於10 l等張NaCl溶液中，且將該溶液轉移至具有抽吸機制之可商購噴霧劑容器中。可以將溶液噴至口腔或鼻子中。一次噴霧劑噴射(約0.1 ml)對應於約0.14 mg之劑量。

【0251】 儘管本文描述本發明之多個實施例，但顯而易見地可更改基本實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非由已藉助於實例表示之特定實施例界定。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】

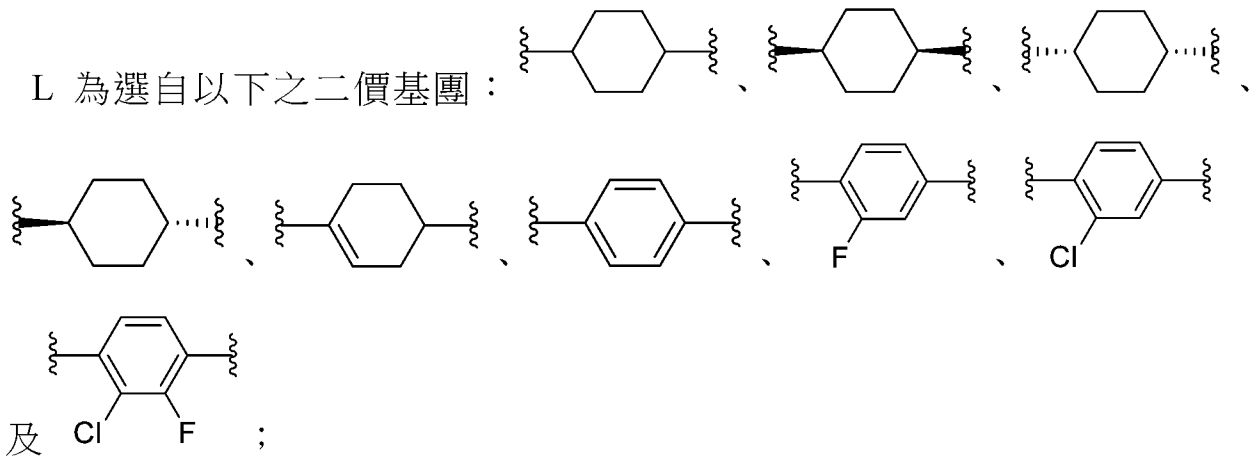
一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，



其中：

A' 係 C=O、C(R)₂、CHOH 或 NR；

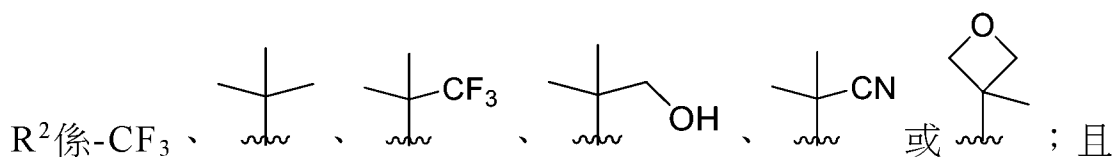
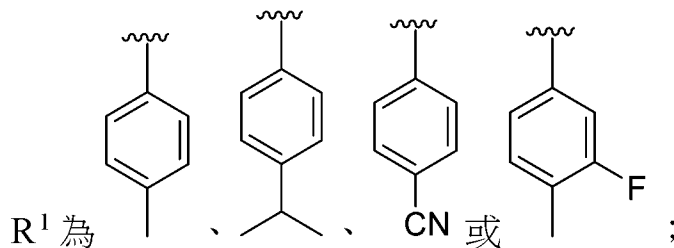
L 為選自以下之二價基團：



X 為 CR 或 N；

Y 為 NR 或 S；

Z 為 CR 或 N；



各 R 獨立地為氫或 C₁₋₆ 脂族。

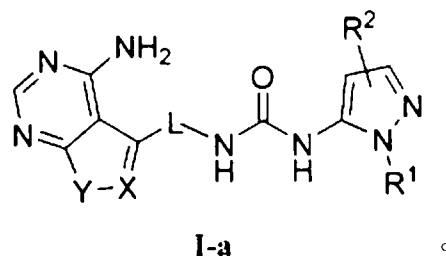
第 1 頁(發明申請專利範圍)

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中A'為C=O、CH₂、CHOH或NH。

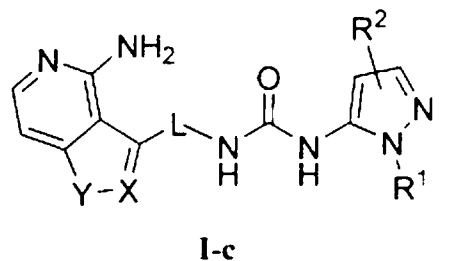
【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中該化合物具有式I-a，



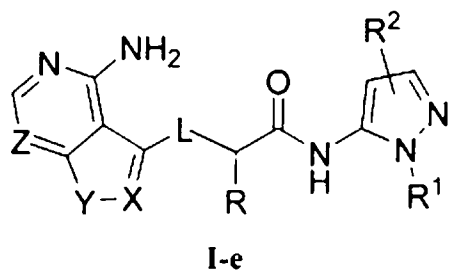
【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中該化合物具有式I-c，



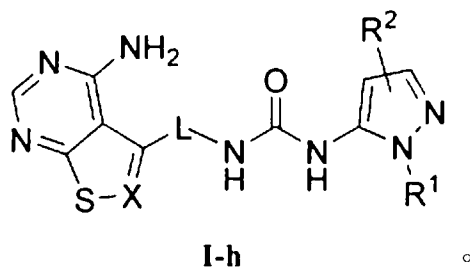
【第5項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中該化合物具有式I-e，



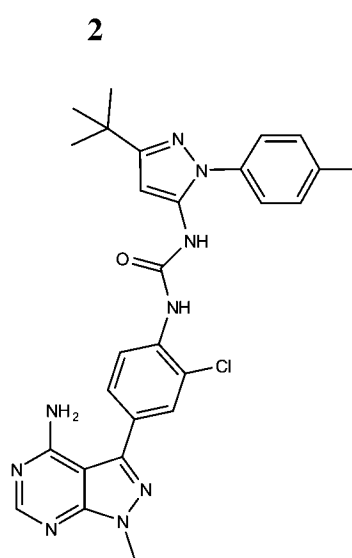
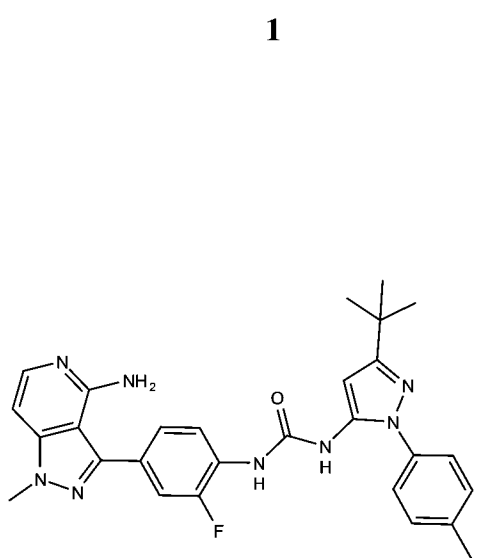
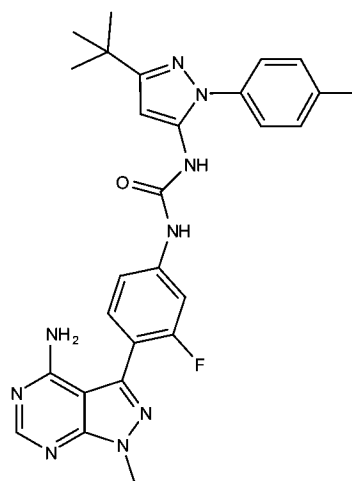
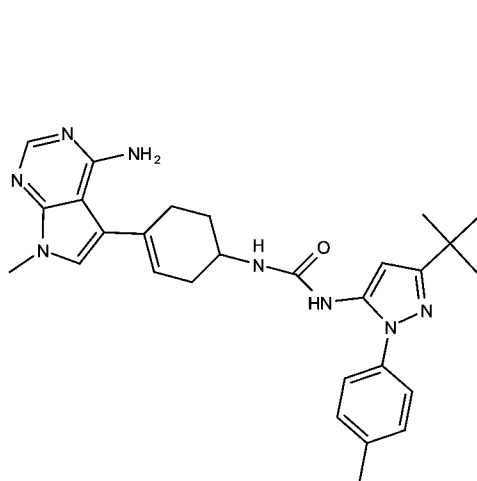
【第6項】

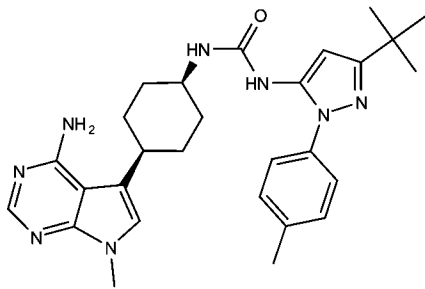
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中該化合物具有式I-h，



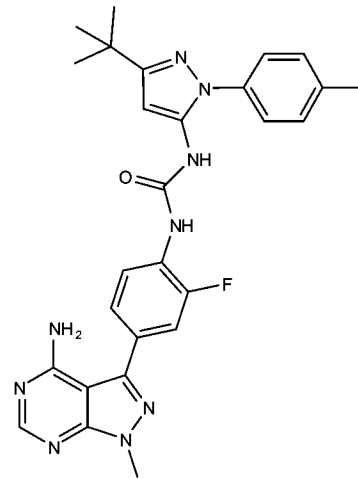
【第7項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其選自以下：

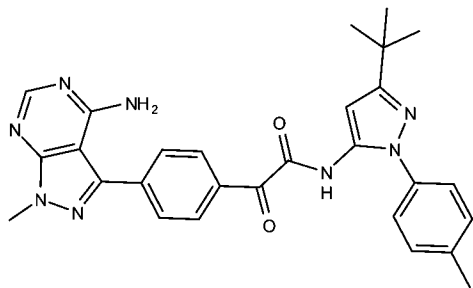




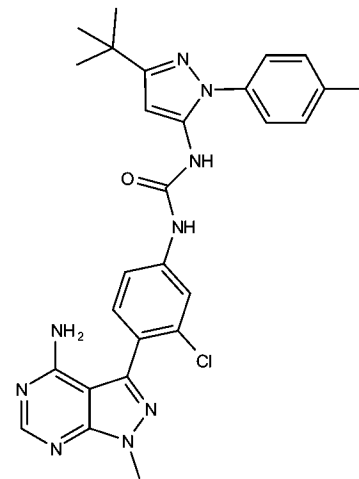
5



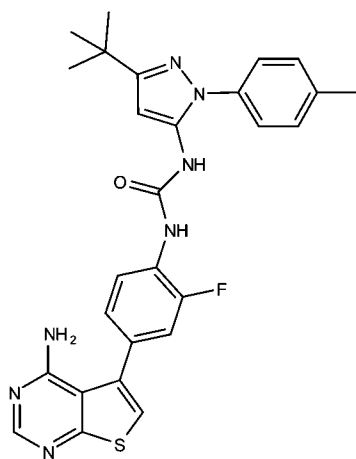
6



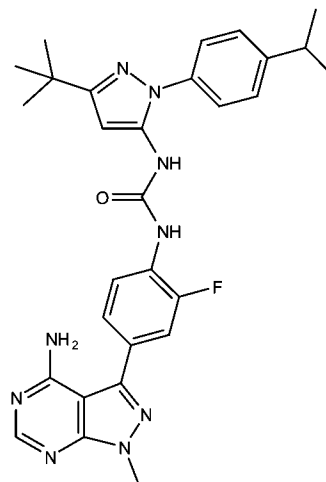
7



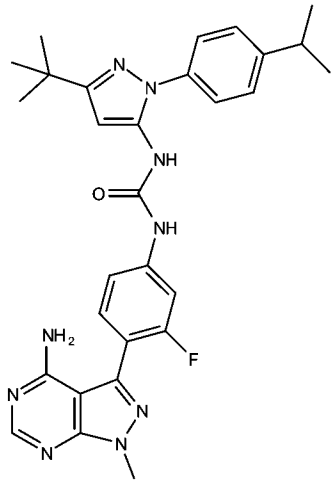
8



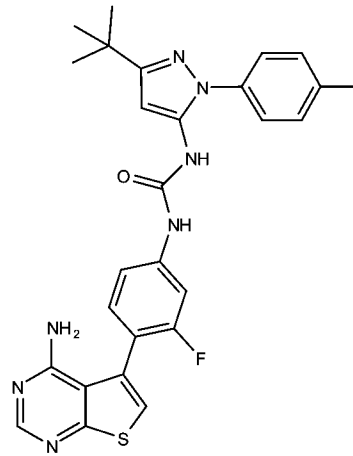
9



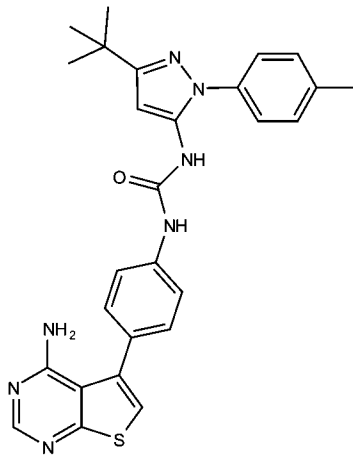
10



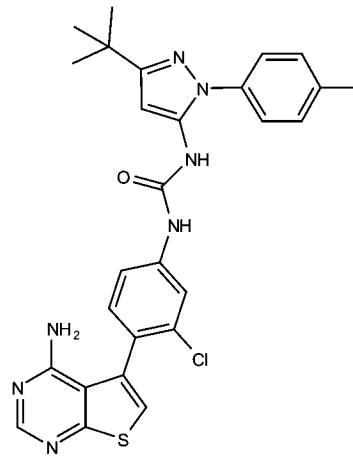
11



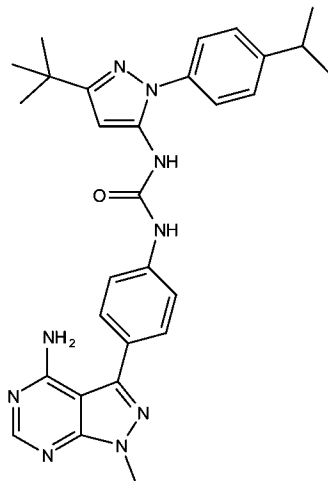
12



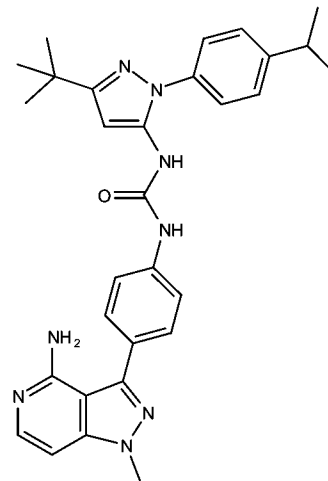
13



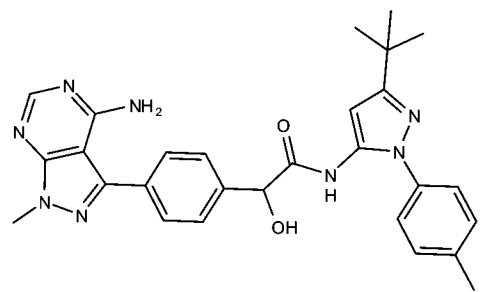
14



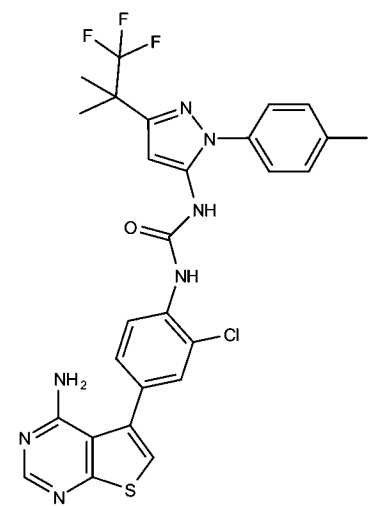
15



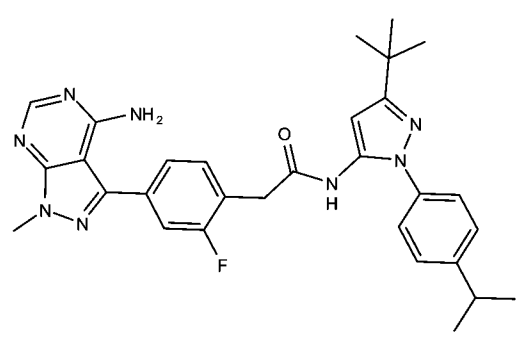
16



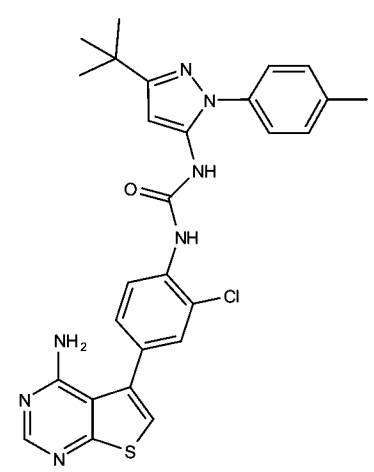
17



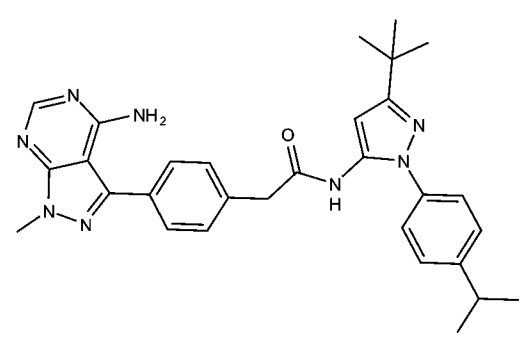
18



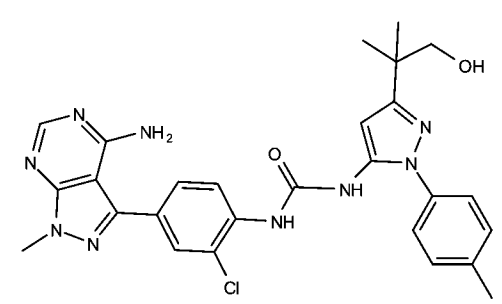
19



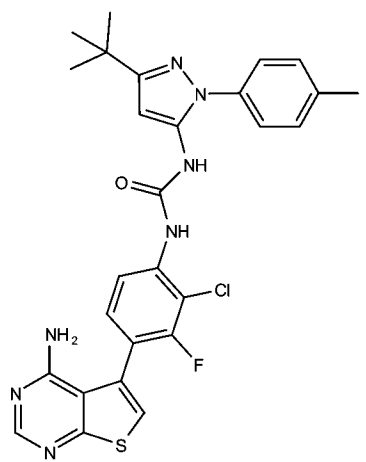
20



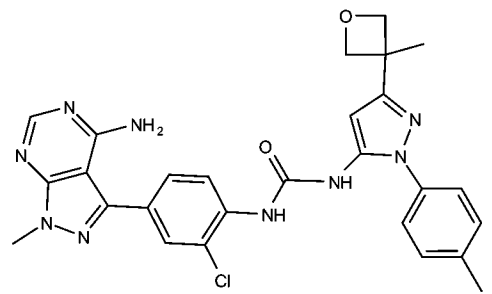
21



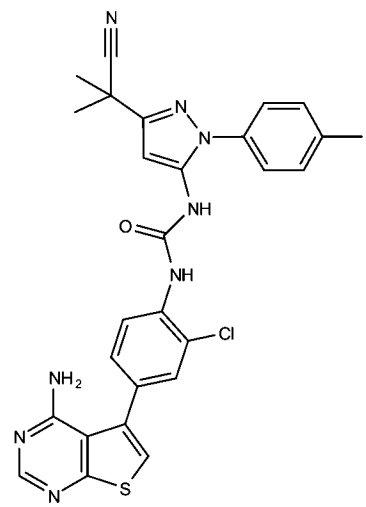
22



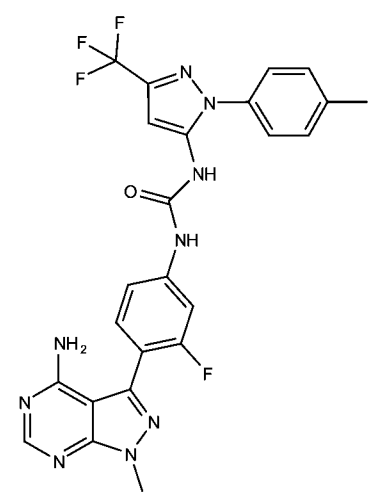
23



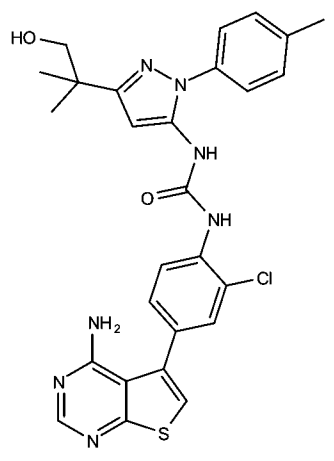
24



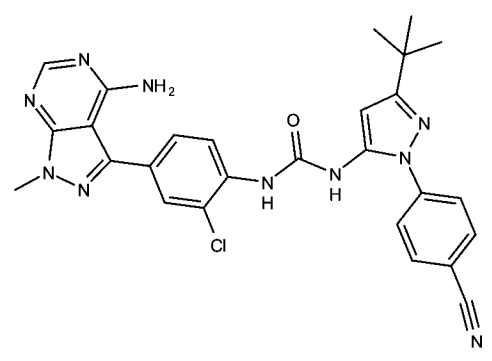
25



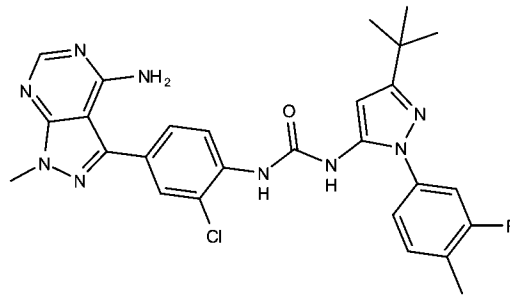
26



27



28



及 29

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物及醫藥學上可接受之佐劑、載劑或媒劑。

【第9項】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物之用途，其用於製造用以抑制患者之白介素-1受體相關激酶(IRAK)或其突變體之活性之藥劑。

【第10項】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物之用途，其用於製造用以治療有需要之患者的IRAK介導病症之藥劑。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該病症係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、僵直性脊椎炎、骨質疏鬆、全身性硬化症、多發性硬化症、牛皮癬、I型糖尿病、II型糖尿病、發炎性腸病、高免疫球蛋白D症

(Hyperimmunoglobulinemia D)及週期性發熱症候群、隱熱蛋白相關週期性症候群、施尼茨勒氏(Schnitzler's)症候群、全身性幼年特發性關節炎、成年發作斯蒂爾氏(Still's)病、痛風、假性痛風、SAPHO症候群、卡索氏(Castleman's)病、子宮內膜異位；敗血症、中風、動脈粥樣硬化、乳糜瀉、IL-1受體拮抗劑缺乏症、阿茲海默氏(Alzheimer's)病、帕金森氏(Parkinson's)病及癌症。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該病症係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎及多發性硬化症。

【第13項】

如請求項10之用途，其中該病症係選自克羅恩氏(Cronh's)病及潰瘍性結腸炎。

【第14項】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物之用途，其用於製造用以治療患者之癌症之藥劑。

【第15項】

一種用於抑制生物樣本中IRAK或其突變體之活性之體外方法，其中該方法包含使該生物樣本與如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物接觸。