



(21)申請案號：105113633

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4439(2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/30

歐洲專利局

15166016.4

2016/01/25

歐洲專利局

16152499.6

(71)申請人：拜耳製藥公司(德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：波斯 厄瑞屈 BOTHE, ULRICH (DE)；文格納 安特杰 瑪格利特 WENGNER, ANTJE MARGRET (DE)；席比尼奇 賀爾格 SIEBENEICHER, HOLGER (DE)；史密特 尼可 SCHMIDT, NICOLE (DE)；努伯梅爾 蘭哈德 NUBBEMEYER, REINHARD (DE)；波默 沃夫 (DE)；剛瑟 萊蒂斯 (DE)；史堤柏爾 霍格爾 STEUBER, HOLGER (DE)；蘭奇 馬汀 LANGE, MARTIN (DE)；史德曼 克里西汀 STEGMANN, CHRISTIAN (DE)；薩特 安德斯 SUTTER, ANDREAS (DE)；紐郝斯 羅蘭 NEUHAUS, ROLAND (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：4 共 130 頁

(54)名稱

I R A K 4 抑制劑組合

COMBINATIONS OF IRAK4 INHIBITORS

(57)摘要

本申請案係關於用於治療及/或預防疾病之至少兩種組分，組分 A 及組分 B 之新穎組合：●組分 A 為如本文所定義之 IRAK4 抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；●組分 B 為 BTK 抑制性化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及，視情況選用之●一或多種組分 C，其為醫藥產品；其中上文所定義之化合物 A 及 B 中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中，且係關於其於製備用以治療及/或預防疾病，尤其用以治療及/或預防子宮內膜異位、淋巴瘤、黃斑變性、COPD、贅生性病變及牛皮癬之藥劑上的用途。

The present application relates to novel combinations of at least two components, component A and component B: ● component A is an IRAK4-inhibiting compound of the formula (I) as defined herein, or a diastereomer, an enantiomer, a metabolite, a salt, a solvate or a solvate of a salt thereof; ● component B is a BTK-inhibiting compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and, optionally, ● one or more components C which are pharmaceutical products: in which one or two of the above-defined compounds A and B are optionally present in pharmaceutical formulations ready for simultaneous, separate or sequential administration, for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for treatment and/or prophylaxis of endometriosis, lymphoma, macular degeneration, COPD, neoplastic disorders and psoriasis.

指定代表圖：

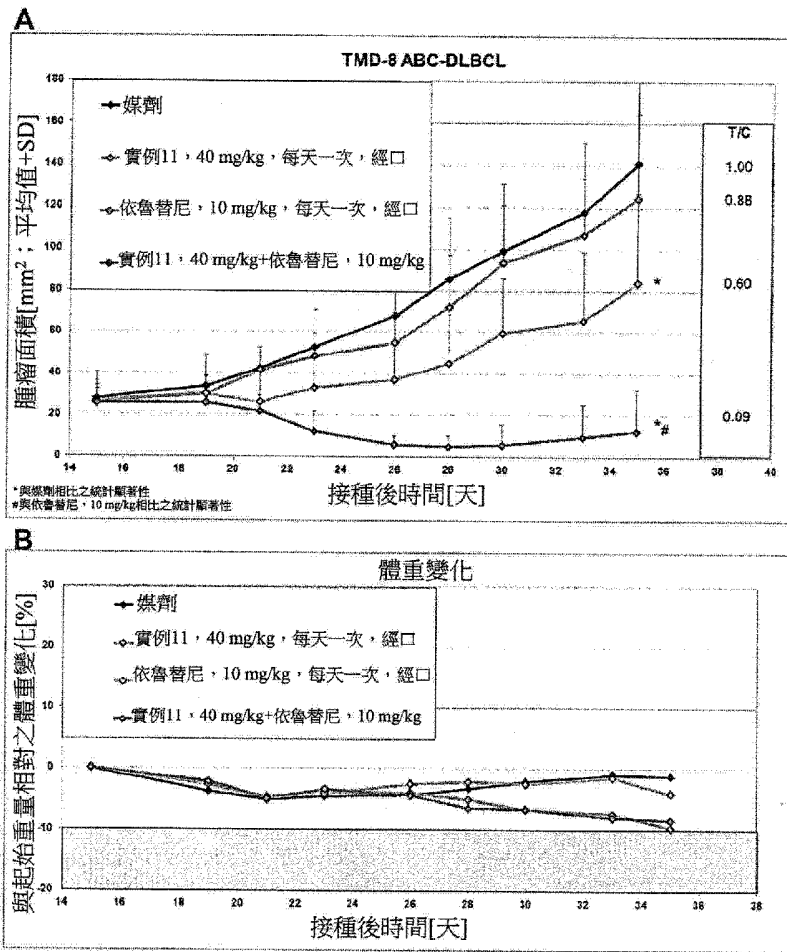
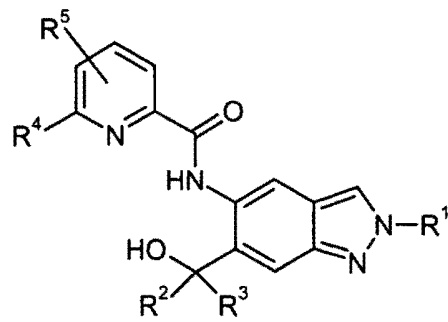


圖1

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

IRAK4抑制劑組合

COMBINATIONS OF IRAK4 INHIBITORS

本發明係關於至少兩種組分，組分A及組分B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

- 組分B為BTK抑制性化合物；

及，視情況選用之，

- 一或多種組分C，其為醫藥產品；

其中上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中。

本發明之另一態樣係關於至少兩種組分，組分A及組分B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

- 組分B選自以下清單之BTK抑制性化合物：

- 依魯替尼(ibrutinib)，或其醫藥學上可接受之鹽；

- 4-第三丁基-N-[2-甲基-3-(4-甲基-6-{[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]胺基}-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基]苯甲醯胺 (CGI-1746，CAS 910232-84-7)；

- N-{3-[(5-氟-2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}嘓啶-4-基)胺基]苯基}丙烯醯胺 (AVL-292，CAS 1202757-89-8)；

- 6-環丙基-8-氟-2-[2-(羥基甲基)-3-(1-甲基-5-{[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]異喹啉-1(2H)-酮 (RN486, CAS 1242156-23-5) ;
- HM71224 ;
- N-{3-[6-({4-[(2R)-1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基]苯基}胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基]-2-甲基苯基}-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-2-甲醯胺 (GDC-0834, CAS 1133432-50-4) ;
- 5-胺基-1-[(3R)-1-氟基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺 (PF-06250112, *J Immunol* 2013 ; 191:4540-4550) ;
- (2E)-4-(二甲基胺基)-N-{7-氟-4-[(2-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基}-N-甲基丁-2烯醯胺 (CAS 1345250-62-5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6258-6262) ;
- N-[3-(8-苯胺基咪唑并[1,2-a]哌嗪-6-基)苯基]-4-第三丁基苯甲醯胺 (CGI-560, CAS 845269-74-1) ;
- 4-{4-[(4-{{3-(芳醯基胺基)苯基}胺基)-5-氟嘧啶-2-基}胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺 (CNX-774, CAS1202759-32-7) ;
- ONO-4059 (*Arthritis and rheumatism* 2012, 64 增刊10:1660)。

本發明之另一態樣係關於如本文中所描述之此類組合之用途，其係用於製備用以治療或預防疾病，特定言之用以治療贅生性病之藥劑。

本發明之另一態樣係關於用於治療或預防贅生性病之方法，其中投與治療有效量之如本文所定義之組合。

本發明亦係關於一種套組，其包含以下之組合：

- 一或多種組分A，其由如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物組成，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或

鹽之溶劑合物；

- 組分B，其為BTK抑制性化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣係關於至少兩種組分，組分A及組分B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

- 組分B選自以下清單之BTK抑制性化合物：

- 依魯替尼，或其醫藥學上可接受之鹽；

- 4-第三丁基-N-[2-甲基-3-(4-甲基-6-{[4-(嗎啶-4-基羰基)苯基]胺基}-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基]苯甲醯胺 (CGI-1746, CAS 910232-84-7)；

- N-{3-[(5-氟-2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}嘧啶-4-基)胺基]苯基}丙烯醯胺 (AVL-292, CAS 1202757-89-8)；

- 6-環丙基-8-氟-2-[2-(羥基甲基)-3-(1-甲基-5-{[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]異喹啉-1(2H)-酮 (RN486, CAS 1242156-23-5)；

- HM71224；

- N-{3-[6-({4-[(2R)-1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基]苯基}胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基]-2-甲基苯基}-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-2-甲醯胺 (GDC-0834, CAS 1133432-50-4)；

- 5-胺基-1-[(3R)-1-氰基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺 (PF-06250112, *J Immunol* 2013; 191:4540-4550)；

- (2E)-4-(二甲基胺基)-N-{7-氟-4-[(2-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基}-N-甲基丁-2-烯醯胺 (CAS 1345250-62-5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6258-6262)；

- N-[3-(8-苯胺基咪唑并[1,2-a]哌嗪-6-基)苯基]-4-第三丁基苯甲

醯胺 (CGI-560, CAS 845269-74-1) ;

- 4-{4-[(4-[[3-(芳醯基胺基)苯基]胺基]-5-氟嘧啶-2-基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺 (CNX-774, CAS1202759-32-7) ;

- ONO-4059 (Arthritis and rheumatism 2012, 64 增刊10:1660), 及視情況

- 一或多種醫藥產品 ;

其中上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中。

組分A可藉由經口、靜脈內、局部、腹膜內、經鼻、非經腸、經肺、舌下、經舌、頰內、經直腸、經皮、透皮或經結膜途徑、經耳或以植入物或血管支架形式，或以積存形式投與。

組分B可藉由經口、靜脈內、局部、腹膜內、經鼻、非經腸、經肺、舌下、經舌、頰內、經直腸、經皮、透皮或經結膜途徑、經耳或以植入物或血管支架形式，或以積存形式投與。

【先前技術】

組分A：IRAK4抑制劑：

人類IRAK4 (介白素-1受體相關激酶4)在免疫系統之活化中起重要作用。因此，此激酶為炎症抑制物質之研究之重要目標分子。IRAK4由多種細胞表現且介導除TLR3以外的鐸樣受體(Toll-like receptor; TLR)及由IL-1R (受體)、IL-18R、IL-33R及IL-36R組成之介白素(IL)-1 β 家族之受體信號轉導(Janeway及Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery及Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010)。

IRAK4基因剔除小鼠及來自缺乏IRAK4之患者之人類細胞皆不對TLR (除TLR3以外)及IL-1 β 家族之刺激起反應(Suzuki, Suzuki等人, Nature, 2002; Davidson, Currie等人, The Journal of Immunology, 2006 ;

Ku, von Bernuth等人, JEM, 2007 ; Kim, Staschke等人, JEM, 2007)。

TLR 配位體 或 IL-1 β 家族之配位體與各別受體之結合引起 MyD88[髓樣分化初次應答基因(88)]對受體之補充及結合。因此，MyD88與IRAK4相互作用，引起形成活性複合物，其與激酶IRAK1或IRAK2相互作用且使其活化(Kollewe, Mackensen等人, Journal of Biological Chemistry, 2004 ; Precious等人, J. Biol. Chem., 2009)。由此，NF (核因子)- κ B信號傳導路徑及MAPK (有絲分裂原活化蛋白質激酶)信號路徑經活化(Wang, Deng等人, Nature, 2001)。NF- κ B信號路徑及MAPK信號路徑之活化引起與不同免疫過程相關之過程。舉例而言，存在多種發炎性信號分子及酶(諸如細胞激素、趨化激素及COX-2 (環加氧酶-2))之表現增加，例如炎症相關基因(例如COX-2、IL-6、IL-8)之 mRNA 穩定性增加(Holtmann, Enninga等人, Journal of Biological Chemistry, 2001 ; Datta, Novotny等人, The Journal of Immunology, 2004)。此外，此等過程可與特定細胞類型(例如單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞、T細胞及B細胞)之增殖及分化相關(Wan, Chi等人, Nat Immunol, 2006 ; McGettrick及J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007)。

此亦適用於一些腫瘤病症。特定淋巴瘤(例如ABC-DLBCL (經活化之B細胞樣瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤)、套細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏病(Waldenström's disease)以及慢性淋巴白血病、黑素瘤及肝細胞癌由MyD88中之突變或MyD88活性之變化表徵，其可由IRAK4抑制劑治療(Ngo, Young等人, Nature, 2011 ; Puente, Pinyol等人, Nature, 2011 ; Srivastava, Geng等人, Cancer Research, 2012 ; Treon, Xu等人, New England Journal of Medicine, 2012 ; Choi, Kim等人, Human Pathology, 2013 ; Liang, Chen等人, Clinical Cancer Research, 2013)。此外，MyD88在ras依賴性腫瘤中起重要作用，且因此IRAK4抑制劑

亦適用於治療此等腫瘤(Kfoury, A., K. L. Corf等人, Journal of the National Cancer Institute, 2013)。

瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(DLBCL)為B淋巴球之侵襲性腫瘤及成年人中最常見之非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(Morton LM等人, Blood 2006)。在形態術語中, DLBCL細分為中心母細胞性、免疫母細胞性及多形性淋巴瘤, 在PRDM1突變及BCL2、BCL6、MYC易位之後基於基因表現分成經活化之B細胞樣淋巴瘤(ABC-DLBCL)或增殖中心B細胞樣淋巴瘤(GCB-DLBCL)及遺傳性淋巴瘤。DLBCL之標準治療為R-CHOP, 一種化學治療藥物環磷醯胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)及強的松(prednisone; CHOP)以及利妥昔單抗(rituximab)(一種嵌合單株CD20受體抗體)之組合(Roschewski M等人, Nature Reviews Clinical Oncology, 2014)。約三分之一患者不對標準治療起反應或經歷復發, 其使得顯著需要研發新型治療藥物(Friedberg, J. W. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2011)。ABC-DLBCL次型占有所有DLBCL之約30%且意指患者之最差預後(Siegel, R.等人, CA Cancer J. Clin. 2013)。已證實NF- κ B信號傳導路徑(其對DLBCL細胞之存活為重要的)由B細胞受體(BCR)及鐸樣受體(TLR)之活化調節(Rawlings, D. J.等人, Nat. Rev. Immunol. 2012)。在ABC-DLBCL中, NF- κ B信號傳導路徑通常由此等兩個信號路徑中之突變組成性活化(Compagno, M.等人 Nature 2009)。在幾乎30%的所有ABC-DLBCL中發現MYD88 (TLR信號傳導路徑之銜接子蛋白質)中之活化突變。此等突變引起IRAK4之活化及隨後NF- κ B信號傳導路徑、介白素-6/介白素-10分泌之刺激以及JAK-STAT信號傳導路徑之活化。已證實IRAK4在細胞存活率調節中之基本作用(Ngo, VN等人 Nature, 2011)。BCR及MYD88信號傳導路徑之異常活化指示兩個信號傳導路徑之堵塞可為治療學上有效的。

依魯替尼(PCI-32765)為布魯頓酪胺酸激酶(Bruton tyrosine kinase ; BTK)(BCR信號傳導路徑之一種組分)之不可逆抑制劑(Winer ES等人, Expert Opin. Investig. Drugs, 2012)。在復發性DLBCL患者中之依魯替尼之2期研究中, 40%患者對用依魯替尼進行之治療起反應, 其表明其他信號傳導路徑在DLBCL中相關(Wilson WH等人 ASH Annu Meet Abstr 2012, 120(21):686.)。已證實依魯替尼與PI3K信號傳導路徑之多種抑制劑之組合以及依魯替尼與BCL-2家族之抑制劑之組合對ABC-DLBCL中之細胞存活率具有加成或協同作用(Mathews Griner LA等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2014)。

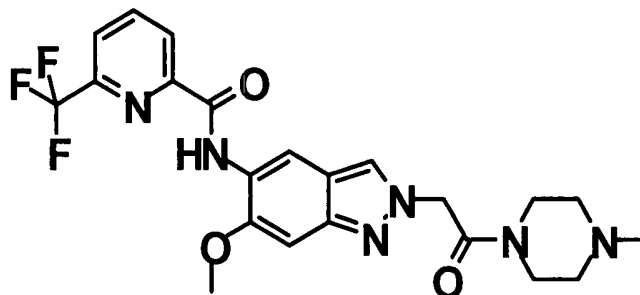
先前技術揭示多種IRAK4抑制劑(參見例如 Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 - 133)。

US8293923及US20130274241揭示在3號位上經取代之吡啶結構之IRAK4抑制劑。不存在在2號位上經取代之吡啶之說明。

WO2013106254及WO2011153588揭示在2、3號位上經雙取代之吡啶衍生物。

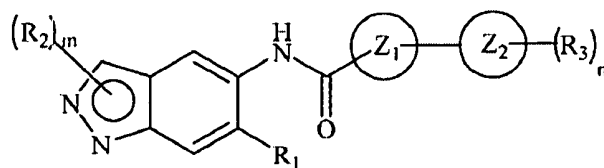
WO2007091107描述在2號位上經取代之吡啶衍生物, 其用於治療杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy)。所揭示之化合物不具有6-羥基烷基取代。

WO2015091426描述吡啶, 諸如在2號位經甲醯胺側鏈取代之實例64。



實例64

WO2015104662描述具有以下通式之在2號位上經取代之吡啶：



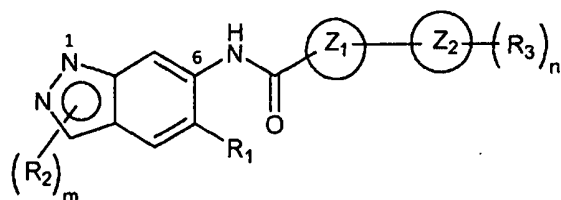
其中 R^2 為烷基-或環烷基。明確報導在2號位具有甲基、2-甲氧基乙基及環戊基之2-經取代之吡啶(實例1、4及76)。此外，實例117表示在1號位具有羥基乙基取代基之吡啶衍生物。然而，未描述在1號位或2號位呈現3-羥基-3-甲基丁基-取代基之吡啶衍生物。

在2號位呈現經羥基取代之烷基之吡啶通常由WO2015104662中之通式涵蓋，但未例示。

在2號位呈現烷基之吡啶(其在2-烷基處經甲基磺醯基取代)不由WO2015104662中取代基 R^2 之通式及定義涵蓋。

WO2015104662描述吡啶，其中在6號位，所描述之 R^1 之取代基之實例為環丙基、環己基、氰基、3-氟苯基及飽和雜環取代基。WO2015104662中未明確描述在6號位具有經羥基取代之烷基之吡啶。

WO2015193846揭示具有以下通式之2-經取代之吡啶：



其中 Z^1 及 Z^2 皆為視情況經取代之環烷基-、芳基-或雜芳基。 R^2 可具有氫、鹵素、胺基、視情況經取代之烷基-、環烷基-、芳基-、雜環基-、芳基烷基-或雜環烷基之含義。明確描述吡啶衍生物，其中 R^2 意謂甲基且 Z^1 及/或 Z^2 意謂雜芳基； $-NH(C=O)Z^1-Z^2-(R^3)_n$ 取代基結合於吡啶骨架之6號位。未描述結合於5號位之呈現 $-NH(C=O)Z^1-Z^2-(R^3)_n$ 取代基之吡啶衍生物。

組分B：BTK抑制劑：

布魯頓酪胺酸激酶(BTK)為哺乳動物中之酶，其催化特定蛋白質之磷酸化。其為在B細胞中特定表現之Tec家族之酪胺酸激酶中之一者。BTK在細胞內之B細胞受體信號之介導中發揮重要功能。人類BTK基因中之突變為所謂的布魯頓氏症候群(Bruton's syndrome ; XLA)之起因。

迄今為止，除藉由同種異體幹細胞移植以外，慢性淋巴白血病(CLL)為不可治癒的，且具有特定風險因子(特定言之17p缺失)之患者幾乎不受益於任一種CD20抗體。現今詳細研究B細胞淋巴瘤所必需之B細胞受體之信號傳導路徑且引導新穎治療途徑。布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)為此信號傳導路徑中之重要組分，且2014年10月批准BTK抑制劑依魯替尼(Imbruvica®)標誌著用於患有CLL且類似地患有套細胞淋巴瘤之患者之措施的不同發展。

組分B為選自以下清單之BTK抑制劑：

- 依魯替尼，或其醫藥學上可接受之鹽；
- 4-第三丁基-N-[2-甲基-3-(4-甲基-6-{[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]胺基}-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基]苯甲醯胺 (CGI-1746，CAS 910232-84-7)；
- N-{3-[(5-氟-2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}嘧啶-4-基)胺基]苯基}丙烯醯胺 (AVL-292，CAS 1202757-89-8)；
- 6-環丙基-8-氟-2-[2-(羥基甲基)-3-(1-甲基-5-{[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]異喹啉-1(2H)-酮 (RN486，CAS 1242156-23-5)；
- HM71224；
- N-{3-[6-({4-[(2R)-1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基]苯基}胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基]-2-甲基苯基}-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-2-甲醯胺 (GDC-0834，CAS 1133432-50-4)；

■ 5-胺基-1-[(3R)-1-氰基吡啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺 (PF-06250112, *J Immunol* 2013; 191:4540-4550) ;

■ (2E)-4-(二甲基胺基)-N-{7-氟-4-[(2-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基}-N-甲基丁-2烯醯胺 (CAS 1345250-62-5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6258-6262) ;

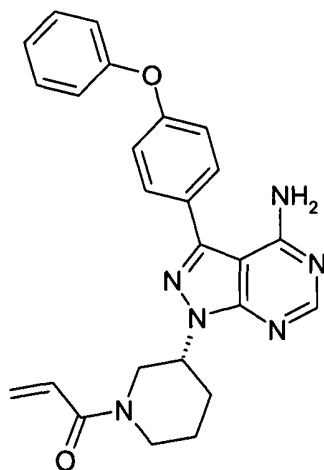
■ N-[3-(8-苯胺基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基]-4-第三丁基苯甲醯胺 (CGI-560, CAS 845269-74-1) ;

■ 4-{4-[(4-{[3-(芳醯基胺基)苯基]胺基}-5-氟嘧啶-2-基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺 (CNX-774, CAS1202759-32-7) ;

■ ONO-4059 (*Arthritis and rheumatism* 2012, 64 增刊10:1660)。

依魯替尼：

依魯替尼 (USAN(「美國採納名稱 (United States Adopted Name)」))，亦稱為 PCI-32765，為式 (II) 之 1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮 (CAS 註冊號 936563-96-1)：



(II)，

(依魯替尼，PCI-32765)，

且在下文中稱為「依魯替尼」。

依魯替尼 (先前稱為 PCI-32765，來自 Pharmacyclics and Janssen

Pharmaceutica)為來自酪胺酸激酶抑制劑之群的藥劑，其在*Imbruvica*商標名下用於治療套細胞淋巴瘤。

依魯替尼為經口服用之酪胺酸激酶抑制劑，其抑制布魯頓酪胺酸激酶(*BTK*)。後者在B淋巴球中之細胞內信號傳遞中發揮重要作用。因此，所設想的依魯替尼之臨床使用領域為惡性B細胞病症、狹義B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(narrower sense B-cell non-Hodgkin's lymphomas)，但亦用於其中B細胞起作用之自身免疫病症，諸如類風濕性關節炎。

依魯替尼在患有難治性慢性淋巴白血病(CLL)或患有套細胞淋巴瘤之集中預先治療之患者之情況下展示功效(*Ibrutinib: Kinase-Inhibitor gegen B-Zell-Malignome aktiv. Deutsches Ärzteblatt, 2013年6月20日, 2013年7月23日檢索*)。依魯替尼於2013年11月13日由FDA批准用於治療套細胞淋巴瘤。在美國商標名為*Imbruvica*。依魯替尼於2014年2月由FDA批准用於治療CLL。

在2014年7月，歐洲藥物管理局(European Medicines Agency ; EMA)之供人類使用之醫學產品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use)推薦批准依魯替尼用於慢性淋巴白血病(CLL)之適應症。依魯替尼亦接受批准用於套細胞淋巴瘤之適應症之建議，且澤利格(*Zydelig*)用於濾泡性淋巴瘤(FL)之適應症。

亦參見以下關於依魯替尼之參考文獻：

Ibrutinib: Kinase-Inhibitor gegen B-Zell-Malignome aktiv. Deutsches Ärzteblatt, 2013年6月20日, 2013年7月23日檢索。

Ibrutinib Receives Two Oncology Breakthrough Therapy Designations from U.S. Food and Drug Administration. prnewswire.com, 2013年2月12日, 2013年7月29日檢索 (英文版)。

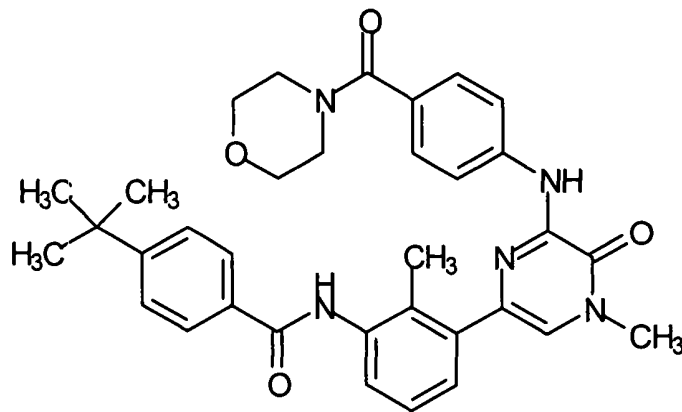
依魯替尼作為化合物本身在歐洲專利案EP 2,201,840 B1及美國專

利案7,514,444 B2中指定為化合物14。

然而，先前技術不含任何本發明所述之組合，該組合含有如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物，及依魯替尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

CGI-1746：

物質CGI-1746 (CAS註冊號910232-84-7)已於J. A. Di Paolo等人, *Nature Chemical Biology*, 2011, 7, 1, 41 - 50, DOI:10.1038/nchembio.481 中描述為特異性BTK抑制劑(關於製備方法，亦參見補充資訊)。

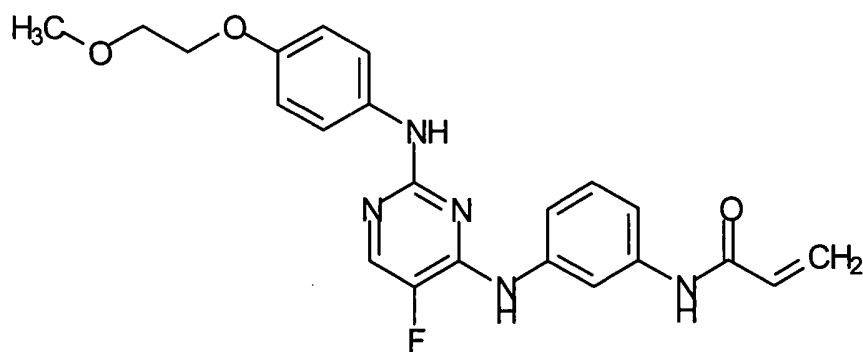


CGI-1746

然而，先前技術不含任何本發明所述之組合，該組合含有如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物，及CGI-1746，或其醫藥學上可接受之鹽。

AVL-292：

物質AVL-292 (CAS註冊號1202757-89-8)已於WO2009158571中描述為BTK之抑制劑。此外，已描述AVL-292之製備方法。

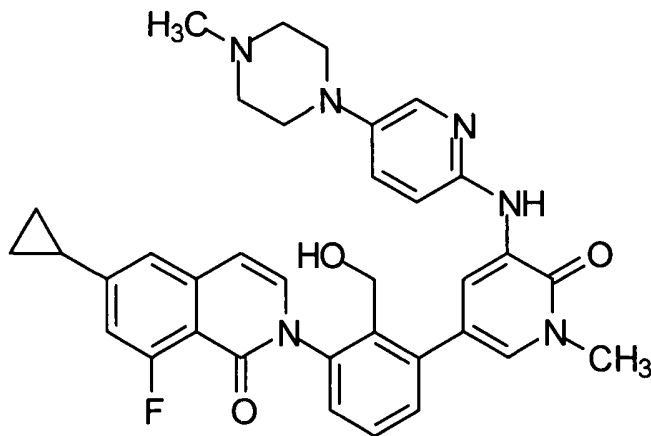


AVL-292

然而，先前技術不含任何本發明所述之組合，該組合含有如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物，及AVL-292，或其醫藥學上可接受之鹽。

RN486：

BTK抑制劑RN486 (CAS註冊號1242156-23-6，在本發明中亦使用術語「RN-486」)已於Yan等人, *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 512-516中描述為適用於治療類風濕性關節炎。



RN486

然而，先前技術不含任何本發明所述之組合，該組合含有如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物，及RN486，或其醫藥學上可接受之鹽。

【發明內容】

意外的是，當如本文所定義之式(I)之IRAK4抑制劑與BTK抑制劑依魯替尼組合使用時，在腫瘤細胞株中產生協同抗增殖作用。

本發明之第一態樣係關於至少兩種組分，組分A及組分B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；
- 組分B為BTK抑制性化合物，例如依魯替尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第二態樣係關於至少兩種組分A與B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；
- 組分B為BTK抑制性化合物，例如依魯替尼。

本發明之第三態樣係關於至少兩種組分A與B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物；
- 組分B為BTK抑制性化合物，例如依魯替尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第四態樣係關於至少兩種組分A與B之組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物；
- 組分B為依魯替尼。

如本文中所描述及定義之至少兩種組分A與B之組合亦稱為「本發明之組合」。

本發明進一步係關於一種套組，其包含以下之組合：

- 組分A，其由如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物組成；
- 組分B，其為BTK抑制性化合物，例如依魯替尼，或其醫藥

學上可接受之鹽；

及視情況

- 組分C，其由一或多種醫藥產品組成；

其中上述組合中任一者中之上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物/組合物中。組分可各自獨立地經由經口、靜脈內、局部、腹膜內或經鼻途徑或以積存形式投與。

本發明之另一態樣係關於如本文所定義之組合，其係用於治療或預防疾病。

本發明之另一態樣係關於如本文中所述之此類組合之用途，其係用於製備用以治療或預防疾病之藥劑。

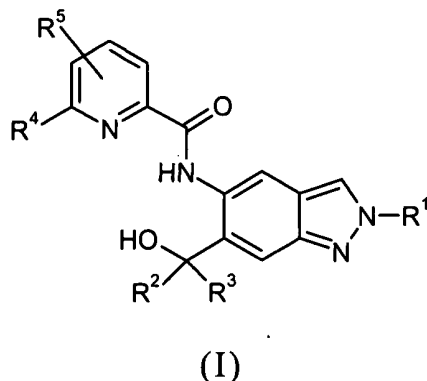
該等組合意欲尤其適用於治療及預防由免疫系統過度反應表徵之增生性及發炎性病徵。此處應特定提及發炎性皮膚病症、心臟血管病症、肺病、眼病、自身免疫病症、婦科病(尤其子宮內膜異位)及癌症。

該等組合意欲尤其適用於治療癌症。

該等組合意欲極尤其適用於治療以下類型之癌症：非霍奇金氏淋巴瘤(簡稱為「NHL」)，尤其用於復發性或頑抗性、頑固性或侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，尤其濾泡性淋巴瘤(簡稱為「FL」)、慢性淋巴白血病(簡稱為「CLL」)、邊緣區域淋巴瘤(簡稱為「MZL」)、瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「DLBCL」)，尤其經活化之B細胞樣瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「ABC-DLBCL」)、套細胞淋巴瘤(簡稱為「MCL」)、轉化型淋巴瘤(簡稱為「TL」)、周邊T細胞淋巴瘤(簡稱為「PTCL」)或淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(簡稱為「WM」))之主要療法或次要療法中。

組合中之組分A

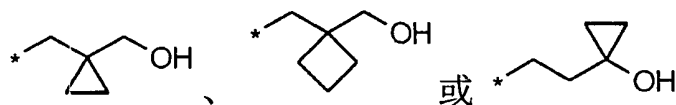
組分A為通式(I)之化合物



其中：

R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基未經取代或經鹵素、羥基、未經取代或經鹵素單取代或多取代之 C_3 - C_6 環烷基或 R^6 、 R^7SO_2 、 R^7SO 或 R^8O 基團單取代或相同或不同基團多取代，

或選自以下之基團：



其中*表示基團與分子之其餘部分之鍵結位點；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為鹵素、氰基、未經取代或經單取代或經相同或不同基團多取代之 C_1 - C_6 烷基，或未經取代或經單取代或經相同或不同基團多取代之 C_3 - C_6 環烷基，且取代基選自鹵素及羥基之群；

R^5 為氫、鹵素或未經取代或經鹵素多取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^6 為具有4至6個環原子之未經取代或經甲基單取代或雙取代之單環飽和雜環，其含有來自O、S、SO及 SO_2 之群的雜原子或雜基團；

R^7 為 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基未經取代或經鹵素、羥基或 C_3 - C_6 環烷基單取代或相同或不同基團多取代；或 R^7 為 C_3 - C_6 環烷基，

R^8 為 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基未經取代或經鹵素單取代或相同或不同基團多取代；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

在下文中所描述之本發明之合成中間物及實施例之情況下，任何指定呈相應鹼或酸之鹽形式的化合物通常為具有未知精確化學計量組成之鹽，如藉由各別製備及/或純化過程獲得。除非更詳細說明，否則在此類鹽之情況下，對名稱及結構式之附加，諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 x HCl」、「 x CF₃COOH」、「 x Na⁺」不應以化學計量含量理解，而僅具有其中存在之關於形成鹽之組分之描述性特徵。

此相對應地適用於藉由所描述之製備及/或純化過程獲得呈具有未知化學計量組成(若其具有既定類型)之溶劑合物(例如水合物)形式之合成中間物或實施例或其鹽的情況。

若由式(I)涵蓋及下文中所引用之化合物已不為鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物，則本發明之組合之成分為式(I)化合物及其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物、由式(I)及下文指定之化學式涵蓋之化合物以及由式(I)及下文中作為實施例所引用之其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物及化合物，及其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物。

在本發明之情形下，較佳鹽為化合物之生理學上可接受之鹽。然而，亦涵蓋本身不適用於醫藥學應用，但可用於例如化合物之分離或純化的鹽。

化合物之生理學上可接受之鹽包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及苯甲酸之鹽。

化合物之生理學上可接受之鹽亦包括習知鹼之鹽，作為實例且偏好鹼金屬鹽(例如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)以及來源

於氮或具有1至16個碳原子之有機胺之銨鹽，作為實例且偏好乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺及N-甲基哌啶。

在本發明之情形下，溶劑合物描述為藉由與溶劑分子配位而形成固態或液態複合物之化合物之形式。水合物為與水配位之溶劑合物之特定形式。

作為本發明之組合之成分的式(I)化合物視其結構可以不同立體異構形式存在，亦即呈構型異構體形式或視情況呈構形異構體(對映異構體及/或非對映異構體，包括在滯轉異構體之情況下)形式。本發明因此涵蓋對映異構體及非對映異構體及其各別混合物。立體異構均質成分可以已知方式與對映異構體及/或非對映異構體之此類混合物分離；層析方法較佳用於此目的，尤其非對掌性或對掌性相上之HPLC層析。

若作為本發明之組合之成分的式(I)化合物可以互變異構形式存在，則本發明涵蓋所有互變異構形式。

本發明亦涵蓋本發明化合物之所有適合的同位素變異體。此處應理解，本發明化合物之同位素變異體意謂其中本發明化合物內之至少一個原子已由具有相同原子數，但具有與在自然界中通常或主要存在之原子質量不同的原子質量的另一個原子交換之化合物。可併入本發明化合物之同位素之實例為氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，諸如 2H (氕)、 3H (氚)、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 32P 、 33P 、 33S 、 34S 、 35S 、 36S 、 18F 、 36Cl 、 82Br 、 123I 、 124I 、 129I 及 131I 。本發明化合物之特定同位素變異體(尤其諸如其中合併有一或多種放射性同位素之變異體)對於例如作用機制或體內活性成分分佈之檢驗可為有利的；由於可製備性及可檢測性之比較性簡

易度，特定言之，經³H或¹⁴C同位素標記之化合物適用於此目的。此外，同位素(例如氘)之合併可由於化合物之較大代謝穩定性而引起特定治療性優勢，例如體內半衰期之延長或所需活性劑量之降低；因此，化合物之此類改質物亦可組成本發明之較佳實施例。化合物之同位素變異體可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，例如藉由下文中進一步描述之方法及實施例中指定之程序、藉由使用各別試劑及/或起始化合物之相應同位素改質物。

本發明進一步提供作為本發明之組合之成分的式(I)化合物之所有可能的結晶及多晶型形式，其中多晶型物可以單一多晶型物或所有濃度範圍內之複數種多晶型物之混合物形式存在。

本發明亦涵蓋作為本發明之組合之成分的式(I)化合物之前藥。在此情形中，術語「前藥」表示本身可為生物活性或非活性，但在其體內滯留時間期間轉化(例如代謝或水解)成化合物之化合物。

除非另外規定，否則作為本發明之組合之成分的式(I)化合物之取代基定義如下：

在本發明之情形下，烷基為具有所指定之特定數目之碳原子的直鏈或分支鏈烷基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、第三丁基、正戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基及2-乙基丁基。較佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基及2,2-二甲基丙基。

在本發明之情形下，在各種情況下，環烷基為具有所指定數目之碳原子的單環飽和烷基。較佳實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

在本發明之情形下，烷氧基為具有所指定之特定數目之碳原子

的直鏈或分支鏈烷氧基。較佳為1至6個碳原子。實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、1-乙基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基及正己氧基。尤其較佳為具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基。可提及之較佳實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基及異丁氧基。

在本發明之情形下，鹵素為氟、氯及溴。較佳為氟。

在本發明之情形下，羥基為OH。

單環飽和雜環為具有4至6個環原子且含有來自O、S、SO及SO₂之雜原子或雜基團之單環飽和雜環。較佳為具有來自O、SO及SO₂之群之雜原子或雜基團之雜環。實例包括：氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫-2H-吡喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代吡喃-3-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代吡喃-2-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代吡喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-3-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-2-基、1,1-二氧離子基硫雜環丁-2-基或1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-基。此處尤其較佳為氧雜環丁烷及四氫呋喃。極尤其較佳為氧雜環丁烷-3-基。

鍵處之符號*表示分子中之鍵結位點。

當作為本發明之組合之成分之式(I)化合物中之自由基經取代時，除非另外規定，否則自由基可經單取代或多取代。在本發明之情形下，所有出現超過一次之基團彼此獨立地定義。經一個、兩個或三個相同或不同取代基取代為較佳的。

R¹之較佳實施例為經1、2或3個氟原子取代之C₂-C₆烷基。尤其較佳為2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基及4,4,4-三氟丁基。極尤其較佳為4,4,4-三氟丁基。

R¹之另一較佳實施例為經一個或兩個羥基或一個C₁-C₃烷氧基或

經氟三取代之 C_1-C_3 烷氧基取代之 C_2-C_6 烷基。尤其較佳為經羥基或 C_1-C_3 烷氧基或三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基或三氟甲基取代之 C_2-C_5 烷基。極尤其較佳為3-羥基-3-甲基丁基、3-甲氧基丙基、3-羥基丙基、3-三氟甲氧基丙基、2-甲氧基乙基或2-羥基乙基。尤其較佳為3-羥基-3-甲基丁基。

更佳 R^1 為經 C_1-C_6 烷基- SO_2 基團取代之 C_2-C_6 烷基。尤其較佳為經甲基- SO_2 -取代之 C_2-C_4 烷基。 R^1 尤其較佳為2-(甲基磺醯基)乙基或3-(甲基磺醯基)丙基。由後一基團，尤其較佳為2-(甲基磺醯基)乙基。

此外， R^1 較佳為經氧雜環丁烷基取代之 C_1-C_3 烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-3-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-2-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-3-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-2-基、1,1-二氧離子基硫雜環丁-2-基或1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-基。尤其較佳為經氧雜環丁烷基取代之 C_1-C_3 烷基。 R^1 尤其較佳為氧雜環丁烷-3-基甲基。

對於 R^2 及 R^3 其始終具有相同定義，較佳為氫或甲基。尤其較佳為甲基。

在 R^4 之情況下，較佳為未經取代或經鹵素單取代或多取代之 C_1-C_3 烷基，或經一個羥基取代之 C_1-C_3 烷基，或經一個羥基及三個氟原子取代之 C_1-C_3 烷基。

對於 R^4 ，尤其較佳為以下基團：甲基、乙基、三氟- C_1-C_3 烷基、二氟- C_1-C_3 烷基、羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基丙-2-基及2,2,2-三氟-1-羥基乙基。對於 R^4 ，尤其較佳為甲基、三氟甲基及二氟甲基。尤其較佳為三氟甲基。

R^5 之較佳實施例為氫、氟、氯或 C_1-C_3 烷基。 R^5 更佳為氫、氟或甲基。 R^5 最佳為氫或氟。

亦尤其較佳為其中 R^4 為甲基或三氟甲基且 R^5 為氟之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物。極尤其較佳為其中 R^4 為甲基且 R^5 為氟之化合物，其中 R^5 位於 R^4 之鄰位。

對於 R^6 ，較佳實施例包括氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-3-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-2-基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-3-基、1,1-二氧離子基四氫硫代苯-2-基、1,1-二氧離子基硫雜環丁-2-基或1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-基。此處尤其較佳為氧雜環丁烷基。極尤其較佳為氧雜環丁烷-3-基。

R^7 獨佔地連接至官能基-SO₂-及-SO-，亦即為 R^7 -經取代之-SO₂-或SO基團。在此方面， R^7 較佳為C₁-C₄烷基，其中C₁-C₄烷基未經取代，或經羥基或環丙基單取代，或經三個氟原子取代。此外， R^7 較佳為環丙基。 R^7 尤其較佳為甲基、乙基或羥基乙基。 R^7 極尤其較佳為甲基。

此意謂在經 R^7 SO₂-或 R^7 SO-取代之C₁-C₆烷基之情況下，在 R^1 之情形下，較佳為經C₁-C₆烷基-SO₂或C₁-C₆烷基-SO取代之C₁-C₆烷基。對於 R^1 此處尤其較佳為甲基磺醯基乙基及甲基磺醯基丙基。此處極尤其較佳為甲基磺醯基乙基。

對於 R^8 ，較佳為未經取代之C₁-C₄烷基或經氟三取代之C₁-C₄烷基。尤其較佳為甲基、乙基、三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。極尤其較佳為甲基、三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。

較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

R^1 為C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基未經取代或經氟、羥基或 R^6 、 R^7 SO₂、 R^7 SO或 R^8 O基團單取代或相同或不同基團多取代；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或C₁-C₃烷基；

R^4 為鹵素、氰基或C₁-C₃烷基，其中C₁-C₃烷基未經取代或經鹵素或羥基單取代或相同或不同基團多取代；

R^5 為氫、氟、氯或 C_1 - C_3 烷基；

R^6 為氧雜環丁烷基或四氫呋喃基；

R^7 為 C_1 - C_4 烷基，其中 C_1 - C_4 烷基未經取代或經羥基或環丙基單取代或經三個氟原子取代；

R^8 為未經取代之 C_1 - C_4 烷基或經氟三取代之 C_1 - C_4 烷基；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

亦較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

R^1 為 C_2 - C_6 烷基，其中 C_2 - C_6 烷基未經取代，或

C_2 - C_6 烷基經氟單取代、雙取代或三取代，或

C_2 - C_6 烷基經羥基、 R^6 、 R^7SO_2 或 R^8O 單取代，或其中 R^1 為經氧雜環丁烷基取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或甲基；

R^4 為未經取代或經鹵素單取代或多取代之 C_1 - C_3 烷基，或經一個羥基取代之 C_1 - C_3 烷基，或經一個羥基及三個氟原子取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^5 為氫、氟或 C_1 - C_3 烷基；

R^7 為 C_1 - C_3 烷基；

R^8 為 C_1 - C_4 烷基，其中 C_1 - C_4 烷基未經取代或經氟單取代、雙取代或三取代；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

亦尤其較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的通式(I)化合物

R^1 為經羥基或 C_1 - C_3 烷氧基或三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基或三

氟甲基取代之C₂-C₅烷基，或

為經甲基-SO₂-取代之C₂-C₄烷基，或

為經氧雜環丁烷-3-基取代之C₁-C₂烷基；

R²及R³始終具有相同定義且皆為氫或甲基；

R⁴為甲基、乙基、三氟-C₁-C₃烷基、二氟-C₁-C₃烷基、羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基丙-2-基及2,2,2-三氟-1-羥基乙基；

R⁵為氫、氟或甲基；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

極尤其較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

R¹為4,4,4-三氟丁基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-甲氧基丙基、3-羥基丙基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-三氟甲氧基丙基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-(甲基磺醯基)乙基或3-(甲基磺醯基)丙基；

R²及R³皆為甲基或氫；及

R⁴為二氟甲基、三氟甲基或甲基；及

R⁵為氫或氟；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

亦極尤其較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

R¹為3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(甲基磺醯基)丙基或2-(甲基磺醯基)乙基；

R²及R³皆為甲基；

R⁴為二氟甲基或三氟甲基；及

R^5 為氫；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

亦尤其較佳為滿足以下條件之作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

R^1 為3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(甲基磺醯基)丙基或2-(甲基磺醯基)乙基；

R^2 及 R^3 皆為甲基；

R^4 為甲基，及

R^5 為氟，其中 R^5 位於 R^4 之鄰位；

及其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

本發明尤其提供作為本發明之組合之成分的以下式(I)化合物：

1) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

2) N-[6-(羥基甲基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

3) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

4) N-[6-(羥基甲基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

5) N-[2-(2-羥基乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

6) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

7) N-[2-(2-羥基乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)

吡啶-2-甲醯胺

- 8) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 9) N-[6-(羥基甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 10) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(甲基磺醯基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 11) N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 12) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 13) 6-(二氟甲基)-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺
- 14) 6-(二氟甲基)-N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}吡啶-2-甲醯胺
- 15) 6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺
- 16) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 17) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(三氟甲氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 18) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 19) 5-氟-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺
- 20) N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-

6-甲基吡啶-2-甲醯胺

21) 6-(2-羥基丙-2-基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺。

式(I)化合物充當IRAK4激酶之抑制劑且具有有價值的藥理學活性譜圖。

因此，除上文提及之標的物以外，本發明亦提供本發明之組合之用途，其係用於治療及/或預防人及動物中之疾病。

極尤其較佳為治療及/或預防由失控之細胞生長、細胞增殖及/或細胞存活、不勻稱細胞免疫反應或不勻稱細胞發炎性反應引起之疾病，例如血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移(例如白血病及骨髓發育不良症候群)、惡性淋巴瘤、頭部及頸部腫瘤(包括腦腫瘤及轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞肺腫瘤)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳房腫瘤及其他婦科腫瘤、泌尿腫瘤(包括腎臟、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移。

此外，本發明亦提供使用有效量的作為本發明之組合之成分之式(I)化合物中之至少一者治療及/或預防病症，尤其前述病症之方法。

在本發明之情形下，術語「治療」包括抑制、延緩、檢查、緩解、減弱、限制、減少、抑止、排斥或治癒疾病、病狀、病症、損傷或健康問題，或此類病況及/或此類病況之症狀之發展、病程或進程。術語「療法」在此處理解為與術語「治療」同義。

在本發明之情形下，術語「預防」、「防治」及「防止」同義地使用且係指避免或降低感染、經歷、罹患或患有疾病、病狀、病症、損傷或健康問題或此類病況及/或此類病況之症狀之發展或進展之風險。

疾病、病狀、病症、損傷或健康問題之治療或預防可為部分或

完全的。

本發明之組合可單獨使用或(若需要)與一或多種其他醫藥產品(在本文中稱為「組分C」)組合使用，其限制條件為此組合不引起不合需要的及不可接受的副作用。因此，本發明亦提供藥劑，其包含本發明之組合及一或多種其他活性成分，尤其用於上文提及之病症之預防及療法。

舉例而言，本發明之組合可與用於治療癌症之已知抗過度增殖性、細胞生長抑制性或細胞毒性物質組合。本發明之組合與通常用於癌症治療之其他物質或與放射線療法之組合為尤其適合的。

適合組分「C」之說明性但非詳盡性清單包括以下醫藥產品：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿克拉黴素(aclarubicin)、阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺格魯米特(aminoglutethimide)、己基-5-胺基乙醯丙酸酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、血管收縮素II、抗凝血酶III、阿匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝林諾他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比山群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、白消安

(busulfan)、卡巴利他索(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、亞葉酸鈣、左旋亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、科帕西布(copanlisib)(BAY 80-6946)、克立他酶(crisantaspase)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、達拉菲尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素-迪夫托斯(denileukin-diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星(doxorubicin)+雌酮(estrone)、屈大麻酚(dronabinol)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、內皮生長抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、依伯汀- α (epoetin-alfa)、依伯汀- β (epoetin-beta)、依伯汀- ξ (epoetin-zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑

(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、葉酸、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釵布醇(gadobutrol)、釵特醇(gadoteridol)、釵特酸葡甲胺鹽(gadoteric acid meglumine salt)、釵弗塞胺(gadoversetamide)、釵塞酸二鈉鹽(gadoxetic acid disodium salt)(gd-EOB-DTPA二鈉鹽)、硝酸鎘、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetron)、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、組胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125粒子、伊班麟酸(ibandronic acid)、異貝莫單抗-泰澤坦(ibritumomab-tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吡地司瓊(indisetrone)、英卡麟酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、碘比醇(iobitridol)、碘苜瓜(iobenguane)(123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、拉斯克尼(lasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxin-sodium)、利派斯迪(lipegfilgrastim)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲孕酮(medroxyprogesteron)、

甲地孕酮(megestrol)、美拉腫醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美匹斯坦(mepitiostan)、巯基嘌呤(mercaptapurine)、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基胺基乙醯丙酸酯、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒脞(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、鹽酸嗎啡鹼、硫酸嗎啡鹼、大麻隆(nabilone)、納比西莫(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈立膦酸(neridronic acid)、尼沃單抗噴曲肽(nivolumab pentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、尼沃單抗(nivolumab)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧瑪它辛美匹辛雷(omacetaxin mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞莫德(orilolimod)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥次甲氫龍(oxymetholone)、奧唑米星(ozogamicin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、鈣-103粒子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕佐洋尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、派立珠單抗(pembrolizumab)、Peg-干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素

(peplomycin)、全氟正丁烷(perflubutane)、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹先創(pixantron)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚雌二醇磷酸酯(polyoestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯啉酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer-sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼氮芥(prednimustine)、強的松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、氯化鐳-223、拉多替尼(radotinib)、雷諾昔酚(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、丙亞胺(razoxan)、瑞法美替尼(refametinib)(BAY 86-9766 (RDEA 119))、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、依替膦酸銻-186 (rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅姆瑞德(romurtid)、羅尼西布(roniiclib)(BAY 1000394)、來昔決南鈾(¹⁵³Sm)(samarium (¹⁵³Sm) lexidronam)、沙妥莫單抗(satumomab)、腸泌素(secretin)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西索菲蘭(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、康力龍(stanozolol)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、諾非單抗美噴坦鎳(^{99m}Tc)(technetium (^{99m}Tc) nofetumomab merpentan)、^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽(octreotide)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、

替莫泊芬 (temoporfin)、替莫唑胺 (temozolomide)、坦羅莫司 (temsirolimus)、替尼泊苷 (teniposide)、睪固酮 (testosterone)、替曲膦 (tetrofosmin)、撒利多胺 (thalidomide)、噻替派 (thiotepa)、胸腺法新 (thymalfasin)、促甲狀腺激素 α (thyrotropin alfa)、硫鳥嘌呤 (tioguanine)、托西利單抗 (tocilizumab)、拓朴替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲貝替定 (trabectedin)、曲馬多 (tramadol)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、曲奧舒凡 (treosulfan)、維甲酸 (tretinoin)、曲氟尿苷 (trifluridine)+替匹拉西 (tipiracil)、曲美替尼 (trametinib)、曲洛司坦 (trilostane)、曲普瑞林 (triptorelin)、曲磷胺 (trofosfamide)、血小板生成素、烏苯美司 (ubenimex)、伐柔比星 (valrubicin)、凡德他尼 (vandetanib)、伐普肽 (vapeotide)、凡塔藍尼 (vatalanib)(PTK/ZK)、維羅非尼 (vemurafenib)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛 (vindesine)、長春氟寧 (vinflunine)、長春瑞賓 (vinorelbine)、維莫德吉 (vismodegib)、伏立諾他 (vorinostat)、釷-90玻璃微珠、淨司他丁 (zinostatin)、淨司他丁司他美 (zinostatin stimalamer)、唑來膦酸 (zoledronic acid)、左柔比星 (zorubicin)。

尤其適合的組分C為與P-TEFb或CDK9抑制劑之組合。

以有前景的方式，本發明之組合亦可與生物製劑組合，諸如抗體(例如阿柏西普、阿侖單抗、貝伐單抗、貝圖西單抗 (brentuximab)、卡托莫西單抗、西妥昔單抗、德諾單抗、依決洛單抗、吉妥單抗、異貝莫單抗、伊派利單抗、奧伐木單抗、帕尼單抗、帕妥珠單抗、利妥昔單抗、托斯圖單抗 (tositumumab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab))及重組型蛋白質。

本發明之組合亦可與其他針對血管生成之療法組合實現正作用，例如與貝伐單抗、阿西替尼、瑞戈非尼、西地尼布、索拉非尼、

舒尼替尼或沙立度胺。與抗激素及甾族新陳代謝酶抑制劑之組合由於其有利的副作用概況而尤其適合。

通常，可藉由本發明之組合與其他細胞抑制或細胞毒性活性劑之組合實現以下目標：

- 與用個別活性成分進行之治療相比，經改良之延緩腫瘤生長、降低其尺寸或甚至使其完全消除之功效；
- 與在單藥療法之情況下相比，可使用較低劑量之化學治療劑；
- 與個別投藥相比，可實現具有較少副作用之耐受度更高的療法；
- 可治療更廣範圍之贅生性病徵；
- 實現對療法之較高反應率；
- 與現有標準療法相比，患者之存活時間更長。

此外，本發明之組合亦可與放射線療法及/或手術介入結合使用。

本發明之組合可全身性及/或局部起作用。出於此目的，其可以適合的方式投與，例如藉由經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、頰內、經直腸、經皮、透皮或結膜途徑、經耳或以植入物或血管支架形式。

本發明之組合可以用於此等投藥途徑之適合的投藥形式投與。

用於口服投藥之適合的投藥形式為彼等依據先前技術運作且依快速及/或經改良之方式釋放本發明之組合，且含有呈結晶及/或非晶型及/或溶解型之本發明之組合之投藥形式，例如錠劑(未包覆包衣或包衣錠劑，例如具有耐胃液性或遲延溶解或不可溶包衣，其控制本發明之組合之釋放)、錠劑或膜/扁劑(其在口腔中快速崩解)、薄膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、粒劑、小丸劑、散劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

可採用繞過吸收步驟(例如經靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或包含吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)下進行非經腸投藥。適用於非經腸投藥之投藥形式包括呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌散劑形式之用於注射及輸注之製劑。

對於其他投藥途徑，適合之實例為可吸入藥物形式(包括散劑吸入劑、霧化劑)、鼻滴劑、溶液或噴霧劑、錠劑、膜/扁劑或膠囊(用於經舌、舌下或頰內投藥)、栓劑、耳或眼製劑、經陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、乳膏、經皮治療系統(例如貼片)、乳狀物、糊劑、泡沫劑、噴灑散劑、植入物或人工支架。

較佳為經口或非經腸投藥，尤其為經口投藥。

本發明之組合可轉化成所提及之投藥形式。此可藉由本身已知的方式，與惰性、無毒性、醫藥學上適合的賦形劑混合來達成。此等賦形劑包括載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液態聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧脫水山梨糖醇油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，如抗壞血酸)、著色劑(例如無機色素，如鐵氧化物)及風味及/或氣味矯味劑。

本發明亦提供藥劑，其包含至少一種本發明之化合物，通常與一或多種惰性、無毒性、醫藥學上適合的賦形劑一起，及其用於前述目的之用途。

通常，已發現在非經腸投藥之情況下，每公斤體重約0.001至1毫克，較佳每公斤體重約0.01至0.5毫克之投藥量可有利地實現有效結果。在經口投藥之情況下，劑量為每公斤體重約0.01至100毫克，較佳每公斤體重約0.01至20毫克且最佳每公斤體重0.1至10毫克。

然而，在一些情況下，可能需要偏離所述量，尤其根據體重、

投藥途徑、對活性成分之個別反應、製劑性質及投藥進行時間或間隔時間而變化。因此，在一些情況下，小於上述最小量可為足夠的，而在其他情況下，必須超過所提及之上限。在較大量之投藥之情況下，將其分成在一天中的若干個別劑量可為可取的。

以下實施例說明本發明。本發明不限於實例。

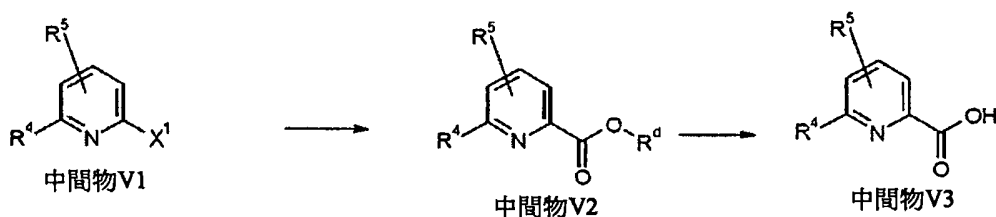
除非另外說明，否則在以下測試及實例中，百分比為重量百分比；份為重量份。液體/液體溶液之溶劑比、稀釋比及濃度資料在各情況下以體積計。

製備作為本發明之組合之成分的式(I)化合物

藉由以下合成流程說明作為本發明之組合之成分的式(I)化合物之製備。

用於合成作為本發明之組合之成分的式(I)化合物之起始物質為羧酸(中間物V3)，其可商購或可藉由自文獻之已知途徑或與自文獻已知的途徑類似地製備(參見例如European Journal of Organic Chemistry 2003, 8, 1559 - 1568, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 9, 2446 - 2458, Synthetic Communications 2012, 42, 658 - 666, Tetrahedron, 2004, 60, 51, 11869 - 11874) (參見例如合成方案1)。可藉由水解(參見例如6-(羥基甲基)吡啶-2-甲酸乙酯與氫氧化鈉水溶液在甲醇中之反應，WO200411328)或在第三丁基酯之情況下，藉由與酸(例如鹽酸或三氟乙酸)反應(參見例如Dalton Transactions, 2014, 43, 19, 7176 - 7190)，自羧酸酯(中間物V2)進行一些羧酸V3之製備。羧酸V3亦可以其鹼金屬鹽形式使用。視情況亦可由具有氯、溴或碘作為取代基X¹之中間物V1，藉由在一氧化碳氛圍中，視情況在高壓下，在膦配位體(例如1,3-雙(二苯基膦基)丙烷)、鈮化合物(例如乙酸鈮(II))及鹼(例如三乙胺)存在下，藉由添加甲醇或於溶劑(例如二甲亞碸(關於製備方法，參見例如WO2012112743、WO 2005082866、

Chemical Communications (Cambridge, England), 2003, 15, 1948 - 1949、WO200661715)中之甲醇)來製備中間物V2。中間物V1可商購或可藉由自文獻已知的途徑製備。說明性製備方法詳細描述於WO 2012061926；European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327 - 330；Synthesis, 2004, 10, 1619 - 1624；Journal of the American Chemical Society, 2013, 135, 32, 12122 - 12134；Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039 - 4043；US2007185058；WO2009117421中。



合成流程 1

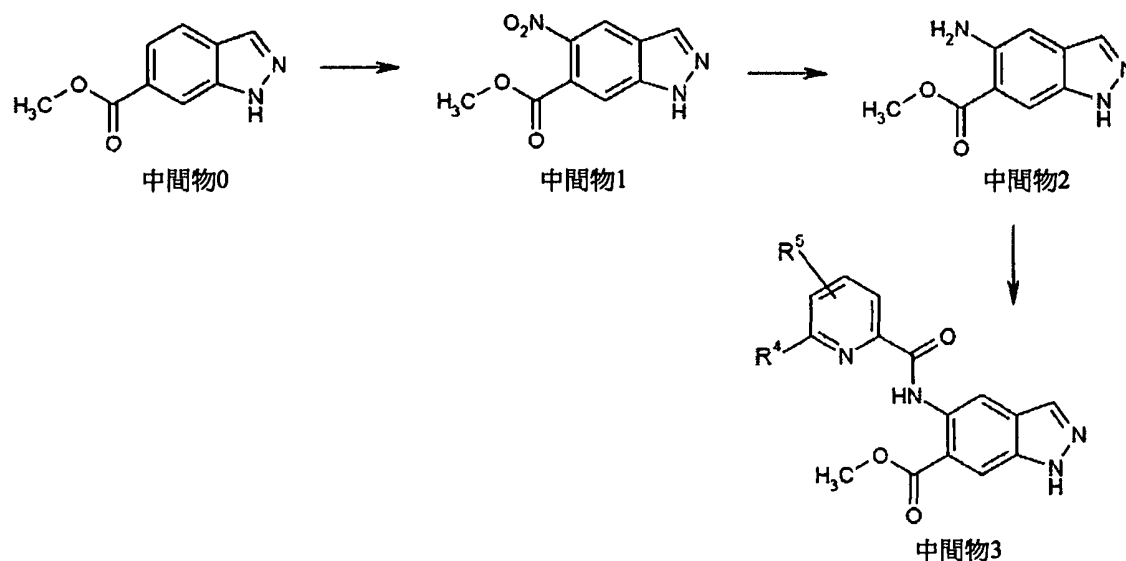
X^1 為氯、溴或碘。

R^d 為甲基、乙基、苯甲基或第三丁基。

R^4 、 R^5 各自如通式(I)中所定義。

與 *Ohrai, Kazuhiko Chiba* WO 2008/001883 類似，可根據合成流程 2，藉由在鈦/木炭存在下，用氫進行中間物1之硝基之硝化及還原，自1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物0)進行獲得5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物2)。關於自中間物2進行中間物3之製備，可使用自文獻已知的多種偶合劑 (*Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, 第3卷 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, 第12章 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442；*Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606)。舉例而言，在各種情況下，可使用1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽與作為偶合劑之1-羥基-1H-苯并三唑水合物(HOBt，WO2012107475；

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093)、四氟硼(1H-苯并三唑-1-基氧基)(二甲基胺基)-N,N-二甲基甲銨(TBTU, CAS 125700-67-6)、六氟磷酸(二甲基胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲銨(HATU, CAS 148893-10-1)、丙烷膦酸酐(呈於乙酸乙酯或DMF中之溶液形式, CAS68957-94-8)或二-1H-咪唑-1-基甲酮(CDI)之組合, 同時向反應混合物中添加鹼(諸如三乙胺或N-乙基-N-異丙基丙-2-胺)。較佳使用TBTU及含N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之THF。



合成流程2

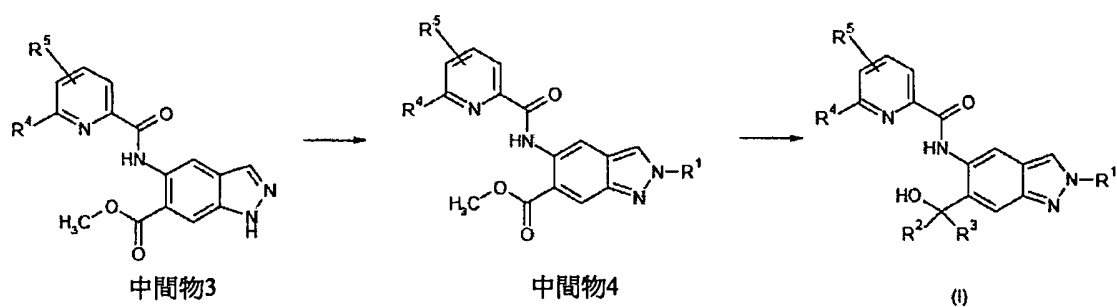
取代基 R^4 、 R^5 各自如通式(I)中所定義。

由中間物3進行, 可製備2-經取代之吡啶衍生物(中間物4)(參見合成流程3)。用於此目的之適用反應包括勇視情況經取代之烷基氯、烷基溴、烷基碘或4-甲基苯磺酸烷基酯進行之反應。所使用之烷基鹵化物或4-甲基苯磺酸烷基酯可商購或可與自文獻已知的途徑類似地製備(關於4-甲基苯磺酸烷基酯之製備, 一個實例為適合的醇與4-甲基苯磺醯氯在三乙胺或吡啶存在下之反應; 參見例如 *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 12 4277 - 4294)。視情況, 在使用烷基氯或烷基溴之情況下, 亦可添加鹼金屬碘化物, 諸如碘化鉀或碘化鈉。所使用之鹼可為例如碳酸鉀、碳酸銻或氫化鈉。在反應性烷基鹵

化物之情況下，在一些情況下亦可使用N-環己基-N-甲基環己胺。適用的溶劑包括例如1-甲基吡咯啉-2-酮、DMF、DMSO或THF。視情況，所使用之烷基鹵化物或4-甲基苯磺酸烷基酯可具有視情況由先前提及之保護基保護的官能基(亦參見P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, ISBN: 9780471697541)。舉例而言，若使用具有一或多個羥基之烷基鹵化物或4-甲基苯磺酸烷基酯，此等羥基可視情況由第三丁基(二甲基)矽烷基或熟習此項技術者熟悉的類似含矽保護基保護。或者，羥基亦可由四氫-2H-吡喃(THP)基團或乙醯基或苯甲醯基保護。所使用之保護基可接著在中間物4之合成之後或在(I)之合成之後剝離。舉例而言，若使用第三丁基(二甲基矽烷基)基團作為保護基，則其可例如使用含氟化四丁銨之溶劑(諸如THF)剝離。THP保護基可例如使用4-甲基苯磺酸(視情況呈單水合物形式)剝離。乙醯基或苯甲醯基可藉由用氫氧化鈉水溶液處理來剝離。

視情況，所使用之烷基鹵化物或4-甲基苯磺酸烷基酯可含有可藉由熟習此項技術者已知之氧化或還原反應來轉化的官能基(參見例如 *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag)。舉例而言，若官能團一個硫醚基，則此可藉由文獻中已知的方法氧化成亞磺或磺基。在亞磺基團之情況下，此可類似地氧化成磺基。關於此等氧化步驟，可使用例如3-氯過苯甲酸(CAS 937-14-4)(在此方面，關於2-(甲硫基)乙基-1H-吡啶衍生物氧化成2-(甲亞磺醯基)乙基-1H-吡啶衍生物及另一種2-(甲硫基)乙基-1H-吡啶衍生物氧化成2-(甲基磺醯基)乙基-1H-吡啶衍生物，亦參見例如US201094000)。若所使用之烷基鹵化物或甲磺酸酯含有酮基團，則此可藉由熟習此項技術者已知之還原方法還原成醇基團(關於硼氫化鈉之用途，參見例如 *Chemische Berichte*, 1980, 113, 1907 - 1920)。可在中間物4之合成之後或在通式(I)之化合物之合成之

後進行此等氧化或還原步驟。或者，可經由中間物3與視情況經取代之烷基醇之光延反應(Mitsunobu reaction)(參見例如K. C. K. Swamy等人 Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651)製備中間物4。可使用多種膦(諸如三苯基膦、三丁基膦或1,2-二苯基膦基乙烷)與偶氮二甲酸二異丙酯(CAS 2446-83-5)或文獻中提及之其他二氮烯衍生物之組合(K. C. K. Swamy等人 Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651)。較佳使用三苯基膦及偶氮二甲酸二異丙酯。若烷基醇具有官能基，則可使用已知保護基策略，如在上述與烷基鹵化物之反應之情況下(其他指標可見於P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第四版, ISBN: 9780471697541)中，及如在上述與烷基鹵化物在反應之情況下，可在中間物4之合成之後或在通式(I)之化合物之合成之後進行氧化或還原步驟。自中間物4進行，可藉由格林納反應(Grignard reaction)獲得通式(I)之本發明化合物，其中 R^2 及 R^3 定義為 C_1 - C_6 烷基(其中 R^2 及 R^3 具有相同定義)(參見例如EP 2489663中1H-吡啶-6-甲酸甲酯衍生物與溴化甲基鎂之反應)。關於格林納反應，可使用烷基鎂鹵化物。尤其較佳為含氯化甲基鎂或溴化甲基鎂之THF或乙醚，或含氯化甲基鎂或溴化甲基鎂之THF與乙醚之混合物。或者，自中間物4進行，可藉由與烷基鋰試劑之反應獲得通式(I)之本發明化合物，其中 R^2 及 R^3 定義為 C_1 - C_6 烷基(其中 R^2 及 R^3 具有相同定義)(參見例如WO2006116412中2-胺基-4-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酸甲酯衍生物與異丙基鋰或第三丁基鋰之反應)。自中間物4進行，可藉由視情況在添加甲醇之情況下用含氫化鋰鋁之THF、含硼氫化鋰之THF或含硼氫化鈉之THF進行還原，或用硼氫化鋰與硼氫化鈉之混合物進行還原來製備通式(I)之本發明化合物，其中 R^2 及 R^3 定義為H。



合成流程3：

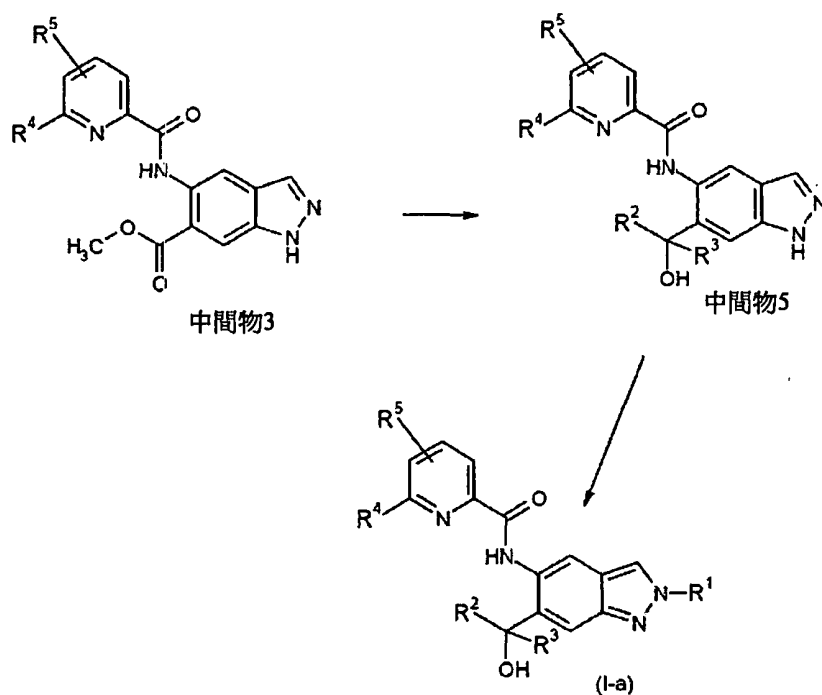
取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自如通式(I)中所定義。

自中間物3進行，可藉由格林納反應獲得中間物5，其中 R^2 及 R^3 定義為 C_1 - C_6 烷基(其中 R^2 及 R^3 具有相同定義)(參見例如合成流程4)。出於此目的，可使用適合的烷基鎂鹵化物，例如含氯化甲基鎂或溴化甲基鎂之THF或含氯化甲基鎂或溴化甲基鎂之乙醚，或含氯化甲基鎂或溴化甲基鎂之THF與乙醚之混合物。

自中間物5進行，接著可製備化合物(I)之部分(I-a)，其中 R^2 及 R^3 定義為 C_1 - C_6 烷基(其中 R^2 及 R^3 具有相同定義)。出於此目的，與合成流程3(中間物3之製備)類似，適用反應為中間物5與視情況經取代之烷基氯、烷基溴、烷基碘或4-甲基苯磺酸烷基酯之反應。可使用與合成流程3中所描述類似之保護基策略。

或者，關於其中 R^2 及 R^3 定義為 C_1 - C_6 烷基(其中 R^2 及 R^3 具有相同定義)之化合物(I)之部分(I-a)之製備，可使用中間物5與視情況經取代之烷基醇之光延反應(與合成流程3類似)。

若式(I-a)化合物中之 R^1 包括適合的官能基，則與合成流程3類似，可視情況接著使用氧化或還原反應以製備其他本發明化合物。



合成流程4

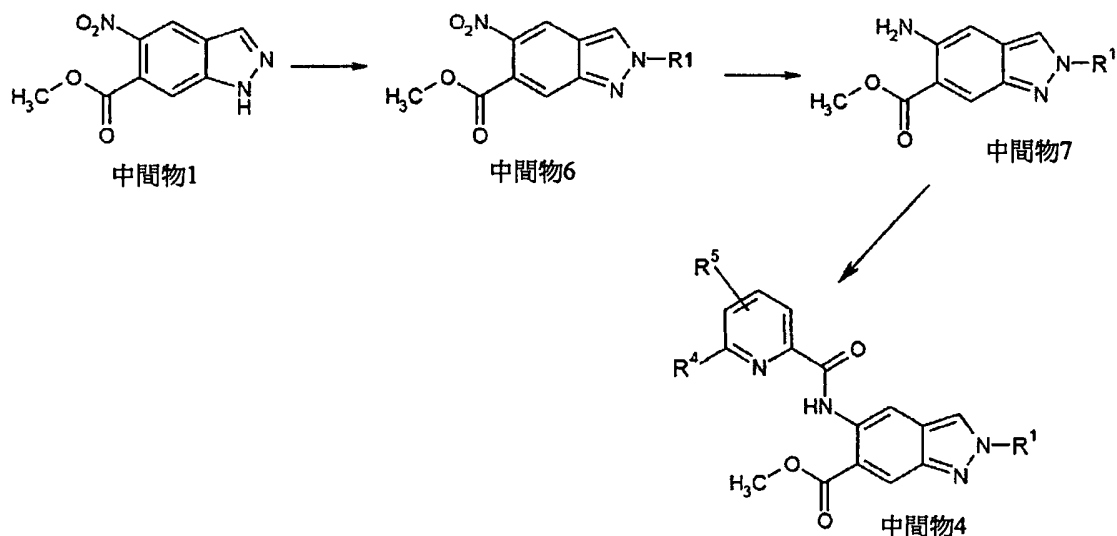
取代基 R^1 、 R^4 、 R^5 各自如通式(I)中所定義。 R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為 C_1 - C_6 烷基。

自中間物1進行，可以替代性方式製備中間物4（參見合成流程5）。首先，藉由與合成流程3相同之方法將中間物1轉化成中間物6（自中間物3製備中間物4）。

接著，可藉由硝基之還原將中間物6轉化成中間物7。舉例而言，可在氫氣氛圍下用鈀/碳（關於6-異丙氧基-5-硝基-1H-吡啶還原成6-異丙氧基-1H-吡啶-5-胺，參見例如WO2013174744）或藉由在水及乙醇中使用鐵及氯化銨（亦參見例如Journal of the Chemical Society, 1955, 2412-2419）或使用氯化錫(II)(CAS 7772-99-8)來還原硝基。較佳使用於水及乙醇中之鐵及氯化銨。可與合成流程2類似地實現自中間物7製備中間物4（自中間物2製備中間物3）。

如關於合成流程3所述，在合成流程5之情況下亦可視情況使用保護基策略。視情況亦可自中間物6獲得中間物7，如關於合成流程3所述，以進行熟習此項技術者已知之還原反應之氧化（參見例如

Science of Synthesis, Georg Thieme Verlag)。



合成流程5

取代基R1、R4、R5各自如通式(I)中所定義。

作為本發明之組合之成分的實例式(I)化合物之合成

縮寫及說明

DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
THF	四氫呋喃
RT	室溫
HPLC	高效液相層析
H	小時
min	分鐘
UPLC	超高效液相層析
DAD	二極體陣列偵測器
ELSD	蒸發光散射偵測器
ESI	電噴霧電離
SQD	單四極偵測器
CPG	核心拉精度玻璃

術語氯化鈉溶液始終意謂飽和氯化鈉水溶液。

使用ACD/LABS (分批版本12.01.)軟體產生中間物及實例之化學名稱。

方法

在一些情況下，藉由LC-MS分析化合物及其前驅體及/或中間

物。

方法A1：UPLC (MeCN-HCOOH)：

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6分鐘 1-99% B，1.6-2.0分鐘，99% B；流動速率0.8 ml/min；溫度：60℃；注射體積：2 μl；DAD掃描：210-400 nm；MS ESI+，ESI-，掃描範圍160-1000 m/z；ELSD。

方法A2：UPLC (MeCN-NH₃)：

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 mm；溶離劑A：水+0.2體積%氨(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6分鐘 1-99% B，1.6-2.0分鐘 99% B；流動速率0.8 ml/min；溫度：60℃；注射體積：2 μl；DAD掃描：210-400 nm；MS ESI+，ESI-，掃描範圍160-1000 m/z；ELSD。

方法A3：(LC-MS)

儀器：Agilent 1290 Infinity LC；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 mm；溶離劑A：水+0.05體積%甲酸，溶離劑B：乙腈+0.05體積%甲酸；梯度：0-1.7分鐘 2-90% B，1.7-2.0分鐘 90% B；流動速率1.2 ml/min；溫度：60℃；注射體積：2 μl；DAD掃描：190-390 nm；MS：Agilent TOF 6230。

方法A4：(LC-MS)

儀器：Waters Acquity；管柱：Kinetex (Phenomenex)，50×2 mm；溶離劑A：水+0.05體積%甲酸，溶離劑B：乙腈+0.05體積%甲酸；梯度：0-1.9分鐘 1-99% B，1.9-2.1分鐘 99% B；流動速率1.5 ml/min；溫度：60℃；注射體積：0.5 μl；DAD掃描：200-400 nm。

在一些情況下，藉由以下製備型HPLC方法純化作為本發明之組合之成分的式(I)化合物及其前驅體及/或中間物：

方法P1：系統：Waters Autopurification系統：Pump 2545、Sample Manager 2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD；管柱：XBridge C18 5 μ m 100 \times 30 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈；梯度：0-8分鐘 10-100% B，8-10分鐘 100% B；流動速率：50 ml/min；溫度：室溫；溶液：最大250 mg/最大2.5 ml DMSO或DMF；注射：1 \times 2.5 ml；偵測：DAD掃描範圍210-400 nm；MS ESI+，ESI-，掃描範圍160-1000 m/z。

方法P2：系統：Waters Autopurification系統：Pump 254、Sample Manager 2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD 3100；管柱：XBridge C18 5 μ m 10 \times 30 mm；溶離劑A：水+0.2體積%氨(32%)，溶離劑B：甲醇；梯度：0-8分鐘 30-70% B；流動速率：50 ml/min；溫度：室溫；偵測：DAD掃描範圍210-400 nm；MS ESI+，ESI-，掃描範圍160-1000 m/z；ELSD。

方法P3：系統：Labomatic，泵：HD-5000，溶離份收集器：LABOCOL Vario-4000，UV偵測器：Knauer UVD 2.1S；管柱：XBridge C18 5 μ m 100 \times 30 mm；溶離劑A：水+0.2體積%氨(25%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1分鐘 15% B，1-6.3分鐘 15-55% B，6.3-6.4分鐘 55-100% B，6.4-7.4分鐘 100% B；流動速率：60 ml/min；溫度：室溫；溶液：最大250 mg/2 ml DMSO；注射：2 \times 2 ml；偵測：UV 218 nm；軟體：SCPA PrepCon5。

方法P4：系統：Labomatic，泵：HD-5000，溶離份收集器：LABOCOL Vario-4000，UV偵測器：Knauer UVD 2.1S；管柱：Chromatorex RP C18 10 μ m 125 \times 30 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈；梯度：0-15分鐘 65-100% B；流動速率：60 ml/min；溫度：室溫；溶液：最大250 mg/2 ml DMSO；注射：2 \times 2 ml；偵測：UV 254 nm；軟體：SCPA PrepCon5。

方法P5：系統：Sepiatec：Prep SFC100，管柱：Chiralpak IA 5 μm 250 \times 20 mm；溶離劑A：二氧化碳，溶離劑B：乙醇；梯度：等度20% B；流動速率：80 ml/min；溫度：40 $^{\circ}\text{C}$ ；溶液：最大250 mg/2 ml DMSO；注射：5 \times 0.4 mL；偵測：UV 254 nm。

方法P6：系統：Agilent：Prep 1200、2 \times 製備型泵、DLA、MWD、Gilson：Liquid Handler 215；管柱：Chiralcel OJ-H 5 μm 250 \times 20 mm；溶離劑A：己烷，溶離劑B：乙醇；梯度：等度30% B；流動速率：25 ml/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；溶液：187 mg/8 ml乙醇/甲醇；注射：8 \times 1.0 ml；偵測：UV 280 nm。

方法P7：系統：Labomatic，泵：HD-5000，溶離份收集器：LABOCOL Vario-4000，UV偵測器：Knauer UVD 2.1S；管柱：XBridge C18 5 μm 100 \times 30 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈；梯度：0-3分鐘：65% B等度，3-13分鐘：65-100% B；流動速率：60 ml/min；溫度：室溫；溶液：最大250 mg/2 ml DMSO；注射：2 \times 2 ml；偵測：UV 254 nm。

方法P8：系統：Agilent：Prep 1200、2 \times 製備型泵、DLA、MWD、Gilson：Liquid Handler 215；管柱：Chiralpak IF 5 μm 250 \times 20 mm；溶離劑A：乙醇，溶離劑B：甲醇；梯度：等度50% B；流動速率：25 ml/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；溶液：600 mg/7 ml N,N-二甲基甲醯胺；注射：10 \times 0.7 ml；偵測：UV 254 nm。

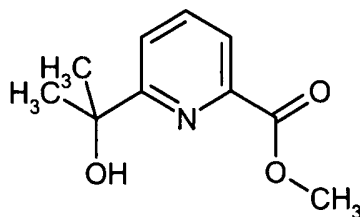
在一些情況下，藉由矽膠管柱層析純化物質混合物。

關於作為本發明之組合之成分的式(I)化合物及其前驅體及/或中間物之製備，使用來自Biotage之Isolera[®]裝置在矽膠上進行管柱層析純化(「急驟層析」)。此涉及使用來自Biotage之濾筒，例如不同尺寸之「SNAP Cartridge, KP_SIL」濾筒及不同尺寸之來自Interchim之「Interchim Puriflash Silica HP 15UM急驟管柱」濾筒。

起始物質

中間物V2-1

6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯

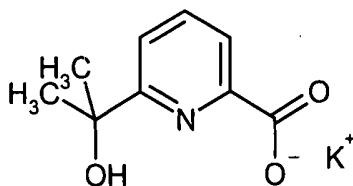


2.00 g (9.26 mmol) 2-(6-溴吡啶-2-基)丙-2-醇 (CAS 638218-78-7) 溶解於 20 ml 甲醇及 20 ml DMSO 中。接著，添加 250 mg 1,3-雙(二苯膦基)丙烷、130 mg 乙酸鈣(II) 及 3 ml 三乙胺。反應混合物在室溫下用一氧化碳吹掃三次且在 13 巴一氧化碳氛圍下攪拌 30 分鐘。藉由施加真空來移除一氧化碳氛圍且在 100°C 下，在 14 巴一氧化碳氛圍下攪拌混合物 24 小時。使高壓釜減壓，向反應混合物中添加水，且反應混合物用乙酸乙酯萃取三次，用飽和碳酸氫鈉水溶液氯化鈉氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。此產生 1.60 g 粗產物。

UPLC-MS (方法 A1) : $R_t=0.76$ 分鐘 (UV 偵測器 : TIC)，質量實驗值 195.00。

中間物V3-1

6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-甲酸鉀

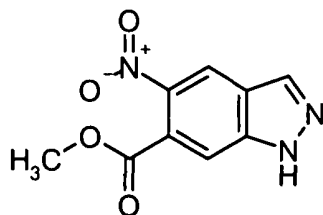


先將 1.60 g 中間物 0-1 之粗產物加至 15 ml 甲醇，添加 0.74 g 氫氧化鉀且在 50°C 下攪拌混合物 16.5 小時。在濃度之後，此產生 2.1 g 固體，其未經進一步純化即使用。

UPLC-MS (方法 A1) : $R_t=0.47$ 分鐘 (UV 偵測器 : TIC)，質量實驗值 181.00。

中間物1-1

5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



4.60 g (26.1 mmol) 1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (CAS編號：170487-40-8) 溶解於 120 ml 硫酸 (96%) 中且在具有 CPG 攪拌器、滴液漏斗及內部溫度計之三頸燒瓶中冷卻至 -15°C 。在 15 分鐘週期內，向此溶液中逐滴添加預先製備及冷卻之硝化酸 (含 10 ml 96% 硫酸之 5 ml 65% 硝酸)。在逐滴添加完成之後，再攪拌混合物 1 小時 (內部溫度為 -13°C)。將反應混合物添加至冰中，且藉由抽吸濾出形成之沈澱物，用水洗滌且在乾燥箱中在 50°C 下在減壓下乾燥。獲得 5.49 g 標題化合物。

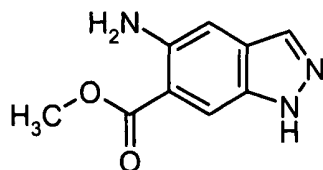
UPLC-MS (方法 A2)： $R_t=0.75$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 222(\text{M}+\text{H})^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.87 (s, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 13.98 (br. s., 1 H)。

中間物2-1

5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



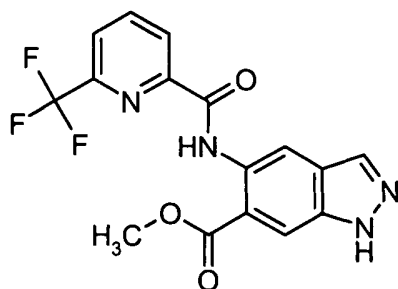
4.40 g (19.8 mmol) 5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (中間物 1-1) 溶解於 236 ml 甲醇中且在標準氫壓力下，在 25°C 下用 1.06 g (0.99 mmol) 鈀/活性碳氫化 3 小時。反應混合物經矽藻土過濾，過濾器用甲醇洗滌且濃縮濾液。獲得 3.53 g 標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.85 (s, 3 H) 6.01 (s, 2

H) 6.98 (s, 1 H) 7.79 - 7.91 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 12.84 (br. s., 1 H)。

中間物3-1

5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



先將 4.95 g (25.9 mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸加至 45 ml THF。添加 9.07 g (28.2 mmol) 四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂及 4.92 ml (28.2 mmol) N-乙基-N-異丙基丙-2-胺且在 25°C 下攪拌混合物 30 分鐘。接著，添加 4.50 g (23.5 mmol) 5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物 2-1)且在 25°C 下攪拌混合物 24 小時。藉由經過濾膜抽吸來過濾反應混合物且用 THF 及水洗滌，且在乾燥箱中乾燥隔夜。獲得 7.60 g 標題化合物。

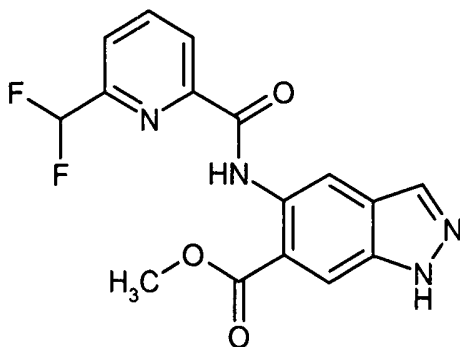
UPLC-MS (方法 A2) : $R_t=1.16$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 365 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3 H), 8.13 - 8.27 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H), 13.44 (s, 1 H)。

中間物3-2

5-({[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯

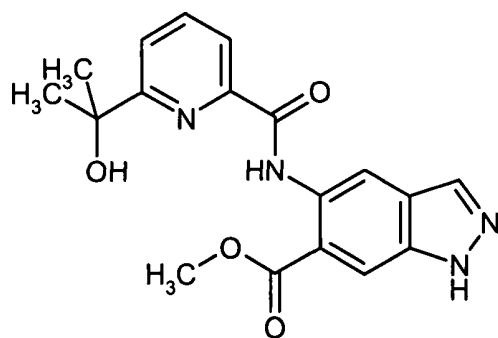


先將2.85 g (23.5 mmol)6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸加至30 ml THF中。添加6.05 g (18.8 mmol)四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銻及3.3 ml N-乙基-N-異丙基丙-2-胺且在室溫下攪拌混合物10分鐘。接著，添加3.00 g (15.7 mmol)5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯且在室溫下攪拌混合物隔夜。摻合反應混合物與水，且藉由抽吸濾出沈澱物且用水及二氯甲烷反覆洗滌。此產生1.53 g (理論值之27%)標題化合物。分離濾液之各相，濃縮有機相，與極少的二氯甲烷摻合且懸浮於超音波浴中，且藉由抽吸濾出沈澱物。此產生另外的1.03 g標題化合物。

¹H-NMR (第一產物部分, 300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.99 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.21 - 8.40 (m, 4H), 9.14 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 13.44 (s, 1H)。

中間物3-3

5-({[6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



先將2.10 g 6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-甲酸鉀(中間物V3-1)加至15 ml THF中。添加3.69 g (11.5 mmol)四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銻及2.00 ml N-乙基-N-異丙基丙-2-胺且在室溫下攪拌混合物15分鐘。接著，添加1.83 g (9.58 mmol)5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物2-1)且在室溫下攪拌混合物19小時。摻合混合物與水及乙酸乙酯，濾出未溶解之固體，分離濾液之各相，且水相用乙酸乙酯萃取兩次，用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾，濃縮且藉由

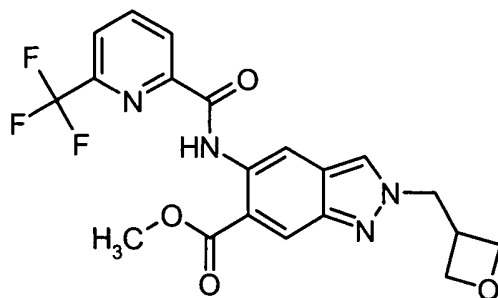
矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化。在移除溶劑之後，獲得1.56 g呈黃色發泡體狀之標題化合物。

UPLC-MS (方法A1) : $R_t=1.00$ 分鐘(UV偵測器 : TIC Smooth) , 質量實驗值354.00。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 5.37(s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 13.41 (br.s., 1H)。

中間物4-1

2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯



使1.00 mg (2.66 mmol)5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(中間物3-1)溶解於10 ml DMF中且在添加1.10 mg (7.99 mmol)碳酸鉀及221 mg (1.33 mmol)碘化鉀之後，在25°C下攪拌混合物30分鐘。添加603 mg (3.99 mmol)3-溴甲基氧雜環丁烷，且在25°C下攪拌混合物24小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。混合物用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生260 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.24$ 分鐘

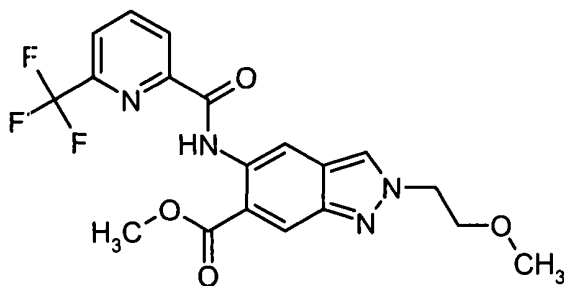
MS (ESIpos): $m/z = 435(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.49 - 3.64 (m, 1 H),

3.95 (s, 3 H), 4.49 (t, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 4.81 (d, 2 H), 8.20 (dd, 1 H), 8.35 - 8.41 (m, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 2 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H)。

中間物4-2

2-(2-甲氧基乙基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



使1.00 mg (2.75 mmol)5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物3-1)溶解於5 ml DMF中，且添加387 μ l (4.12 mmol)2-溴乙基甲基醚、1.14 g (8.23 mmol)碳酸鉀及228 mg (1.37 mmol)碘化鉀，同時進行攪拌。在25 $^{\circ}$ C下攪拌反應混合物24小時，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機相經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生12 mg標題化合物。

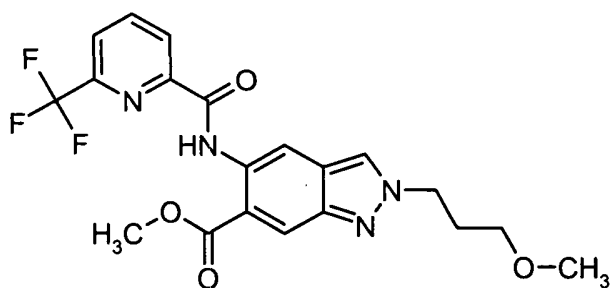
UPLC-MS (方法A1): R_t =1.24分鐘

MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H) $^{+}$

1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.24 (s, 3 H), 3.86 (t, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.65 (t, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.43 - 8.51 (m, 2 H), 8.52 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H)。

中間物4-3

2-(3-甲氧基丙基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



使 1.00 mg (2.75 mmol) 5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)羰基)胺基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(中間物 3-1)溶解於 5 ml DMF 中，且添加 460 μ l (4.12 mmol) 1-溴-3-甲氧基丙烷、1.14 g (8.23 mmol) 碳酸鉀及 228 mg (1.37 mmol) 碘化鉀，同時進行攪拌。在 25°C 下攪拌反應混合物 72 小時，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機相經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生 28 mg 標題化合物。

UPLC-MS (方法 A1) : $R_t=1.29$ 分鐘

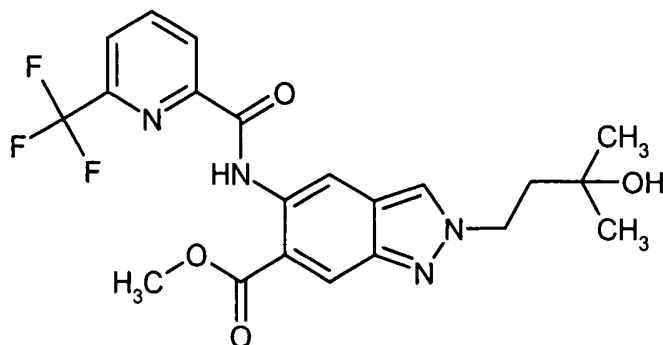
MS (ESIpos): $m/z = 437 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.17 (quin, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.53 (t, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.45 - 8.49 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H)。

中間物 4-4

2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)羰基)胺基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯

製備方法 1



先將930 mg (2.55 mmol)5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物3-1)、1.06 g碳酸鉀及212 mg碘化鉀加至9 ml DMF中且攪拌混合物15分鐘。接著添加0.62 ml 4-溴-2-甲基丁-2-醇且在60°C下攪拌混合物隔夜。摻合混合物與水且用乙酸乙酯萃取兩次，且萃取物用飽和氯化鈉溶液洗滌三次，過濾且濃縮。進行矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，得到424 g標題化合物。

UPLC-MS (方法A2)：R_t = 1.21分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值450.00。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.16 (s, 6 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.51 - 4.60 (m, 3 H) 8.20 (dd, J=7.83, 1.01 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.45 (s, 2 H) 8.55 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)。

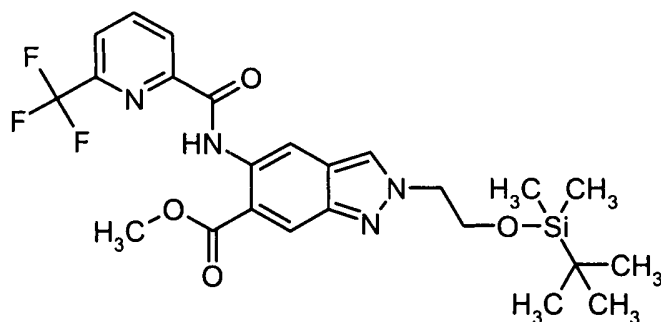
製備方法2

先將1.95 g (7.03 mmol)5-胺基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物7-1)加至30 ml THF中。添加1.45 g (7.73 mmol)6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、2.71 g (8.44 mmol)四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂及1.47 ml (8.44 mmol)N-乙基-N-異丙基丙-2-胺且在25°C下攪拌混合物20.5小時。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取三次且萃取物用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)分離殘餘物。此產生2.79 g標題化合物。

UPLC-MS (方法A1)：R_t = 1.23分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值450.00。

中間物4-5

2-(2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



先將1.00 g (2.66 mmol, 97%)5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物3-1)加至50 ml DMF中，添加1.10 g (7.99 mmol)碳酸鉀及221 mg (1.33 mmol)碘化鉀同時進行攪拌，且在25°C下攪拌混合物30分鐘。接著，添加857 μ l (3.99 mmol)(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷且在25°C下攪拌混合物24小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機相經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生400 mg 標題化合物。

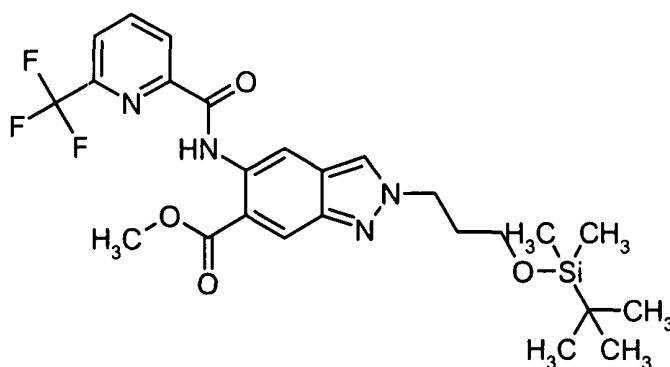
UPLC-MS (方法A1) : R_t =1.58分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.18 - -0.13 (m, 6 H), 0.74 (s, 9 H), 3.96 (s, 3 H), 4.08 (t, 2 H), 4.57 (t, 2 H), 8.15 - 8.25 (m, 1 H), 8.32 - 8.43 (m, 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 3 H), 9.07 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H)。

中間物4-6

2-(3-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



與中間物4-5類似，使1.00 g (2.75 mmol)5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(中間物7-1)溶解於10 ml DMF中。添加1.14 g (8.24 mmol)碳酸鉀及228 mg (1.37 mmol)碘化鉀同時進行攪拌，且在25°C下攪拌混合物30分鐘。接著，添加1.04 g (4.12 mmol)(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷且在25°C下攪拌混合物24小時。過濾反應混合物且濾餅用乙酸乙酯洗滌。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間，且水相用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機相經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到428 mg 標題化合物。

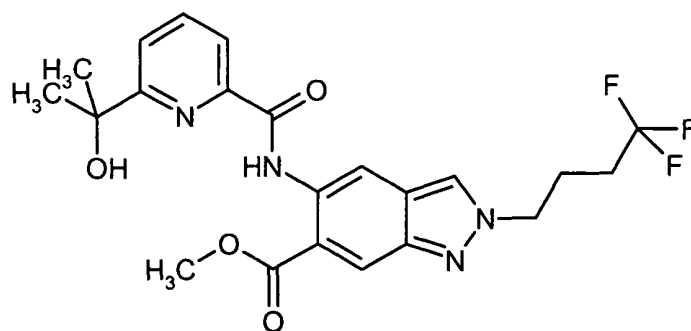
UPLC-MS (方法A1) : $R_t=1.63$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 537 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.02 - 0.06 (m, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 2.14 (quin, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.54 (t, 2 H), 8.20 (d, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.43 - 8.48 (m, 2 H), 8.49 - 8.53 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

中間物4-7

5-({[6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯

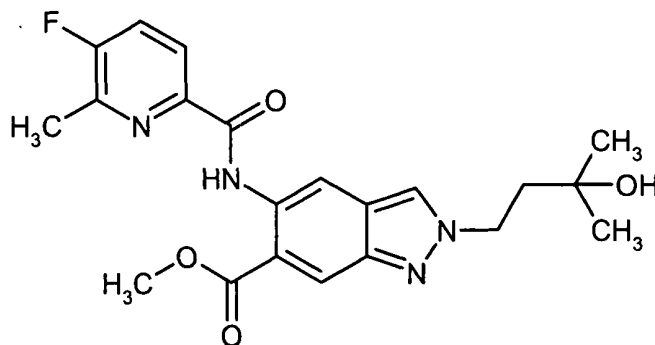


先將300 mg 5-({[6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物3-3)加至4.5 ml DMF中。添加287 mg 1,1,1-三氟-4-碘丁烷及333 mg碳酸鉀且在100°C下攪拌混合物23小時。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物三次。濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化產物。此產生72 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A1)： $R_t=1.26$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值464.17。

中間物4-8

5-{{[5-氟-6-甲基吡啶-2-基]羰基}胺基}-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

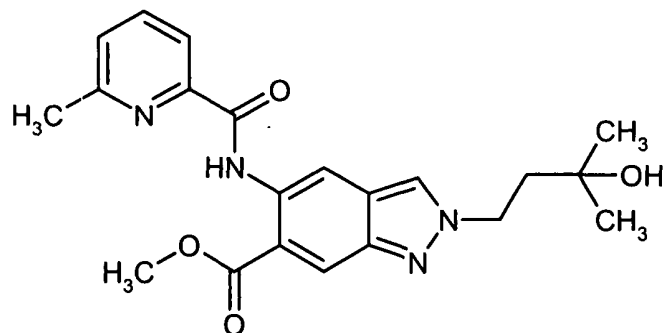


與中間物4-4類似(製備方法2)，在19.5小時內使195 mg 5-胺基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物7-1)與78 mg 5-氟-6-甲基吡啶-2-甲酸反應。在類似水性處理之後獲得228 mg粗產物。

UPLC-MS (方法A1)： $R_t=1.20$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值414.00。

中間物4-9

2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-{{[(6-甲基吡啶-2-基)羰基]胺基}-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

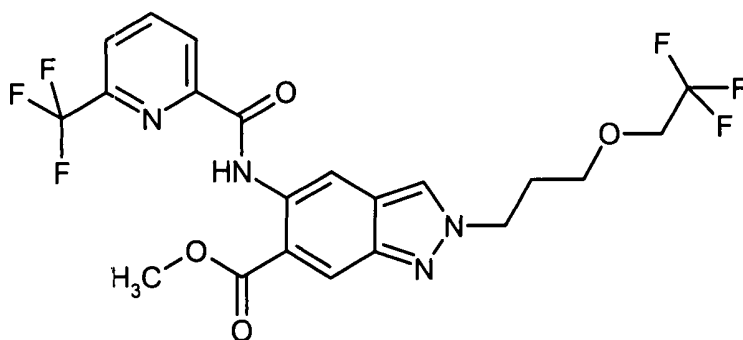


與中間物4-4之製備(製備方法2)類似，在19.5小時內使195 mg 5-胺基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物7-1)與70 mg 6-甲基吡啶-2-甲酸反應。在類似水性處理之後獲得278 mg呈粗產物狀之標題化合物。

UPLC-MS (方法A1)： $R_t=1.14$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值396.00。

中間物4-10

2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

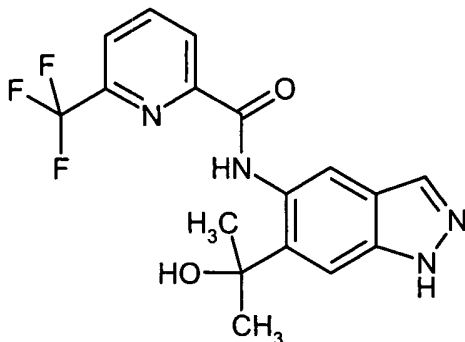


在100°C下攪拌250 mg 5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物7-1)、193 mg 3-溴丙基2,2,2-三氟乙基醚、242 mg碳酸鉀及145 mg碘化鉀於3 ml DMF中之混合物20小時。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取且萃取物用氯化鈉溶液洗滌且濃縮。藉由製備型HPLC純化，得到52 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A1): $R_t=1.39$ 分鐘(UV偵測器:TIC), 質量實驗值504.12。

中間物5-1

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

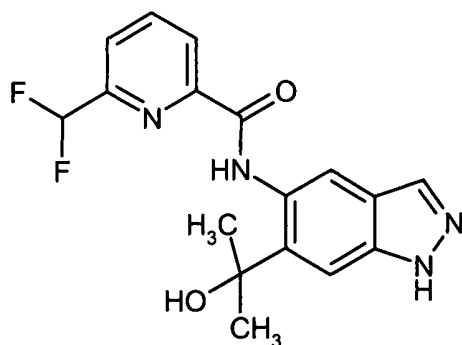


向在冰水冷卻浴中冷卻之1.50 g (4.12 mmol)5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物3-1)於20 ml THF中之溶液中小心地添加6.9 ml (5當量)3 M甲基溴化鎂之乙醚溶液。攪拌混合物同時用冰浴冷卻1小時, 且在室溫下冷卻19.5小時。添加另外2當量溴化甲基鎂溶液且再在室溫下攪拌混合物24小時。添加飽和氯化銨水溶液且攪拌混合物且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用氯化鈉溶液洗滌, 經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生763 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)。

中間物5-2

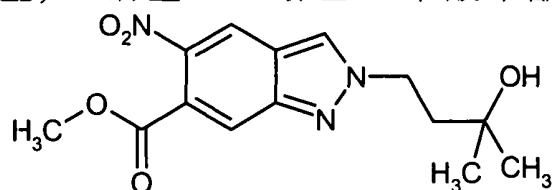
6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺



與中間物5-1之製備類似，使含2.40 g (6.93 mmol)5-({[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(中間物3-2)之10 ml THF與三份3 M溴化甲基鎂之乙醚溶液(6.9 ml，接著在室溫下攪拌45分鐘；11.6 ml，接著在室溫下攪拌2小時；6.9 ml，接著在室溫下攪拌2小時)反應。在與中間物5-1相同地處理之後，獲得2.39 g粗產物，其未經進一步純化即進一步使用。

中間物6-1

2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



先將5.00 g (22.6 mmol)5-硝基-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(中間物1-1)加至40 ml DMF中。添加5.65 g (33.9 mmol)4-溴-2-甲基丁-2-醇、9.37 g (67.8 mmol)碳酸鉀及5.63 g (33.9 mmol)碘化鉀且在100°C下攪拌混合物20小時。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取三次且萃取物用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。藉由與乙醚一起攪拌來萃取所得固體，藉由抽吸濾出，用乙醚洗滌且乾燥。此產生2.49 g標題化合物。

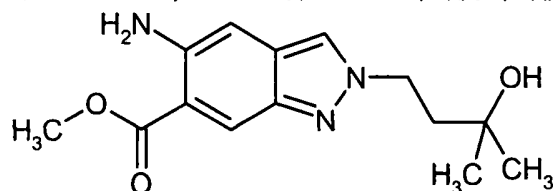
UPLC-MS (方法A1)： $R_t=0.93$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值307.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.15 (s, 6H), 2.02 - 2.11

(m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

中間物7-1

5-胺基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



向含2.49 g (8.10 mmol)2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物6-1)之30 ml乙醇及10 ml水中添加4.53 g鐵及217 mg氯化銨，且在90°C下攪拌混合物21.5小時。混合物經由矽藻土過濾且用乙醇洗滌三次，且濃縮濾液且摻合殘餘物與水。用乙酸乙酯進行三次提取(以改良相分離，添加氯化鈉溶液)。合併之有機相用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。此產生1.95 g (理論值之85%)標題化合物。

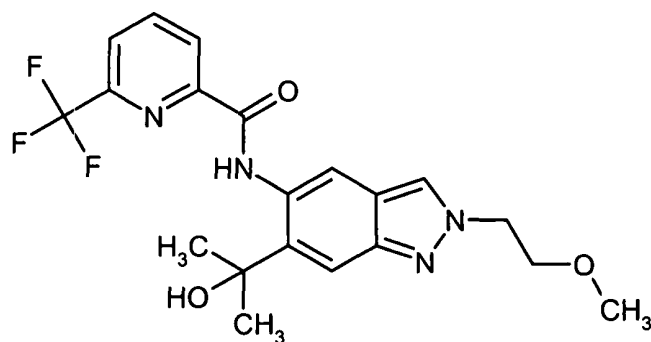
UPLC-MS (方法A1)：R_t=0.67分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值277.00。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.39 - 4.51 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)。

實施例

實例1

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使 75 mg (0.18 mmol) 2-(2-甲氧基乙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物 4-2) 溶解於 500 μ l THF 中且與 887 μ l (0.89 mmol) 含 1 M 溴化甲基鎂溶液之 THF 摻合在一起。在 25°C 下攪拌反應混合物 60 分鐘。接著，小心地添加 1 ml 飽和氯化銨水溶液且過濾混合物。水相用乙酸乙酯萃取兩次，且合併有機相，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。使殘餘物溶解於 3 ml DMSO 中且藉由製備型 HPLC 純化。冷凍乾燥含有產物之溶離份。此產生 20 mg 標題化合物。

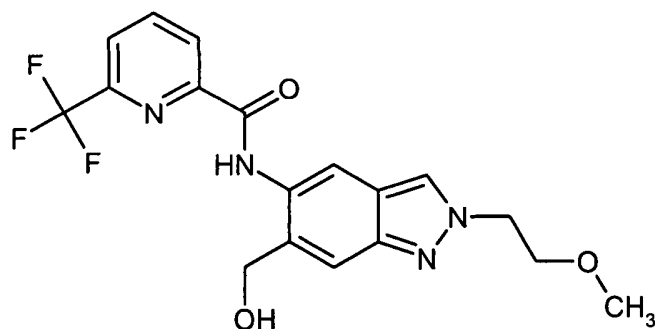
UPLC-MS (方法 A1) : R_t = 1.08 分鐘

MS (ESIpos): m/z = 423 ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 3.22 (s, 3 H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 2 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H)

實例 2

N-[6-(羥基甲基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使 13 mg (0.36 mmol) 氯化鋰鋁懸浮於 1 ml THF 中且混合物冷卻至 0°C。逐滴添加溶解於 500 μ l THF 中之 75 mg (0.17 mmol) 2-(2-甲氧基乙基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯 (中間物 4-2) 且在 25°C 下攪拌混合物 60 分鐘。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾，濃縮且在減壓下乾燥。此產生 36 mg 標題化合物。

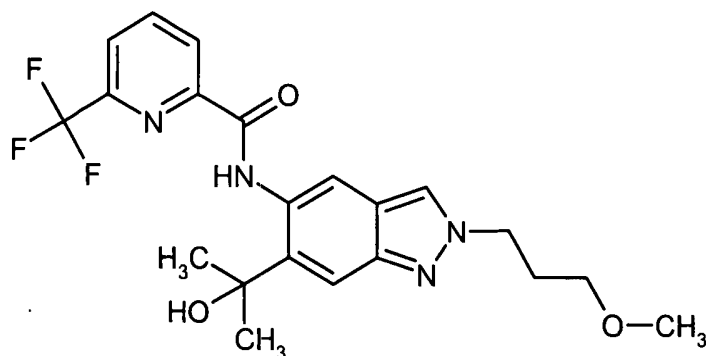
UPLC-MS (方法 A2) : R_t = 0.97 分鐘

MS (ESIpos): m/z = 409 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 3.86 (q, 2 H), 4.43 (t, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H)。

實例 3

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使 75 mg (0.17 mmol) 2-(3-甲氧基丙基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-

基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-3)溶解於500 μl THF中且與859 μl (0.86 mmol)含1 M溴化甲基鎂溶液之THF摻合在一起。在25°C下攪拌反應混合物60分鐘。接著，小心地添加1 ml飽和氯化銨溶液且過濾混合物。水相用乙酸乙酯萃取兩次，且合併有機相，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。使殘餘物溶解於3 ml DMSO中且藉由製備型HPLC純化。冷凍乾燥含有產物之溶離份。此產生25 mg標題化合物。

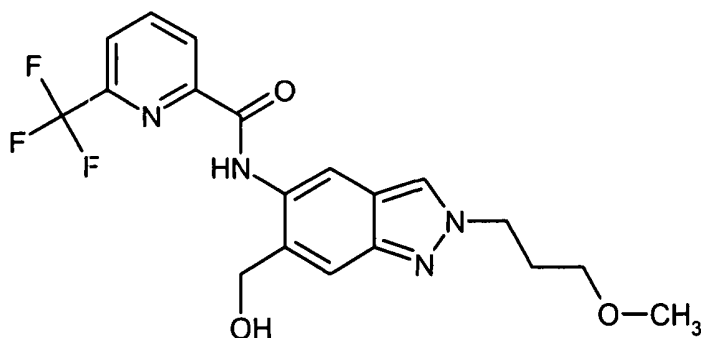
UPLC-MS (方法A1): $R_t=1.13$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 2.14 (quin, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 - 8.40 (m, 2 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H)。

實例4

N-[6-(羥基甲基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使13 mg氫化鋰鋁懸浮於THF中且混合物冷卻至0°C。逐滴添加含75 mg (0.17 mmol)2-(3-甲氧基丙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-3)之THF且使混合物在30分鐘內達到室溫。混合物用水稀釋且過濾，用乙酸乙酯洗滌殘餘物且用乙酸乙酯萃取濾液。合併之乙酸乙酯相用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。

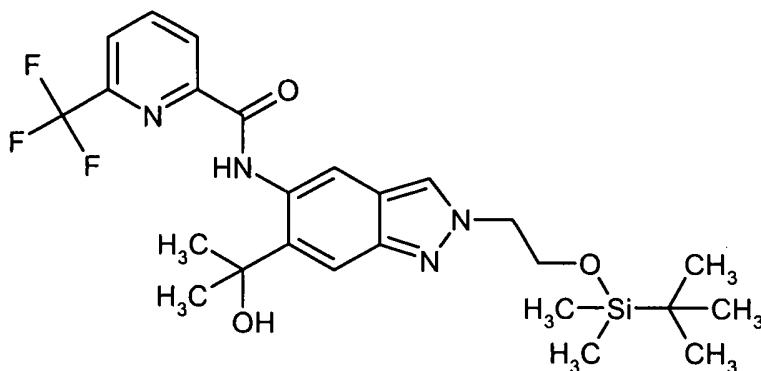
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.14 (quin, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.29 (t, 2 H), 4.45 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 4.68 (d, 2 H), 5.77 (t, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.32 - 8.48 (m, 3 H), 8.51 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H)。

實例5

N-[2-(2-羥基乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

階段A：

製備N-[2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



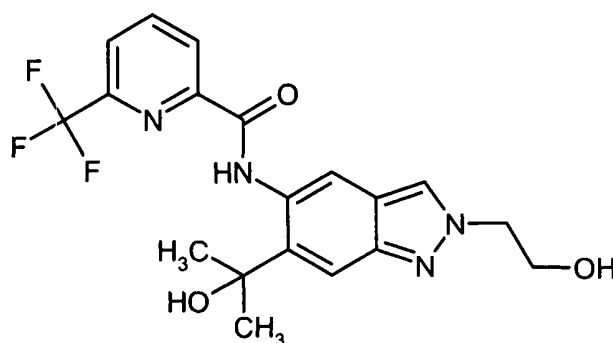
使 100 mg (0.19 mmol) 2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-5)溶解於 1 ml THF 中且與 669 μl (0.67 mmol) 含 1 M 溴化甲基鎂溶液之 THF 摻合在一起。在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物 60 分鐘。添加另一份 287 μl (0.29 mmol) 含 1 M 溴化甲基鎂溶液之 THF 且在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物 3 小時。接著，小心地添加 20 ml 飽和氯化銨溶液且過濾混合物。水相用乙酸乙酯萃取兩次，且合併有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮且在減壓下乾燥。此產生 50 mg N-[2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.51$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.17 - -0.09 (m, 6 H), 0.78 (s, 9 H), 1.62 (s, 6 H), 4.04 (t, 2 H), 4.47 (t, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H)。

階段B :



使 50 mg (96 μmol) N-[2-(2-{{第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基}乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於 1.0 ml THF 中且與 144 μl (0.14 mmol) 1 M 氟化四丁銨之 THF 溶液摻合在一起。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。為用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。此產生 36 mg N-[2-(2-羥基乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(實例 5)。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 3.86 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=0.97$ 分鐘(UV偵測器 : TIC)，質量實驗值 408.00。

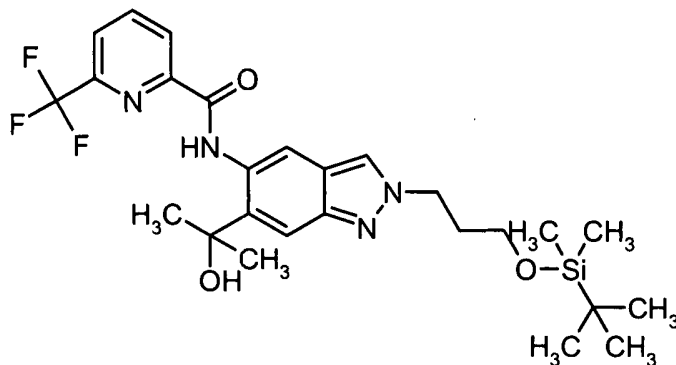
實例 6

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡

啖-2-甲醯胺

階段A：

製備N-[2-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



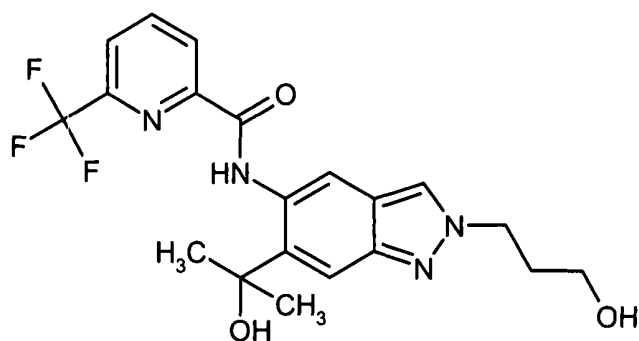
使 50 mg (0.09 mmol) 2-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-6)溶解於 500 ml THF 中且與 326 μ l (0.33 mmol) 含 1 M 溴化甲基鎂溶液之 THF 摻合在一起。在 25 $^{\circ}$ C 下攪拌反應混合物 60 分鐘。接著，小心地添加 20 ml 飽和氯化銨溶液且混合物用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機相經由疏水性過濾器過濾，濃縮且在減壓下乾燥。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得 40 mg N-[2-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。

UPLC-MS (方法 A1)： $R_t=1.58$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 537(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.02 - 0.05 (m, 6 H), 0.84 - 0.91 (m, 9 H), 1.62 (s, 6 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.33 - 8.42 (m, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

階段B：



使37 mg (0.07 mmol) N-[2-(3-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於500 μ l THF中且與207 μ l (0.21 mmol) 1 M 氟化四丁銨之THF溶液摻合在一起。在25 $^{\circ}$ C下攪拌反應混合物2 h。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，過濾且濃縮。在藉由製備型HPLC純化之後，獲得10 mg N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(實例6)。

UPLC-MS (方法A2) : R_t =1.00分鐘

MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H) $^{+}$

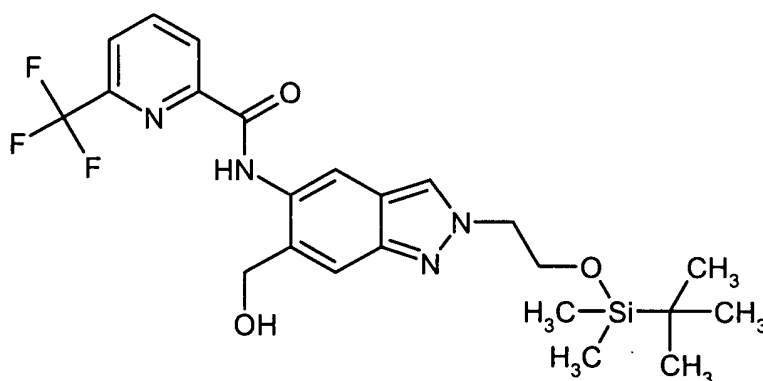
1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 2.00 - 2.07 (m, 2 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 3.39 (t, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 4.63 (br. s., 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.28 - 8.39 (m, 2 H), 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.31 (br. s., 1 H)。

實例7

N-[2-(2-羥基乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

階段A :

N-[2-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



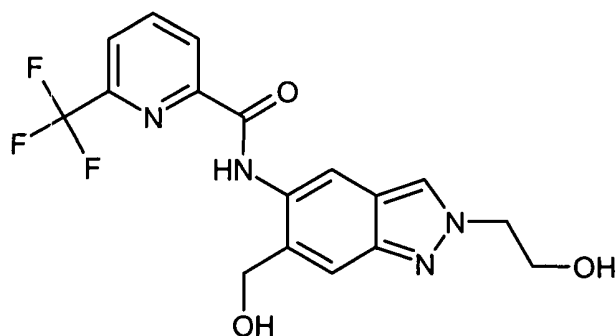
使100 mg (0.19 mmol) 2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-5)溶解於1 ml THF中且與191 μ l (0.38 mmol) 2 M 硼氫化鋰溶液摻合在一起。在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物24小時。添加14 mg (0.38 mmol) 硼氫化鈉及500 μ l 甲醇，且在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物4小時。添加另一份14 mg (0.38 mmol) 硼氫化鈉，且在25 $^{\circ}$ C下攪拌混合物24小時。小心地添加水且濃縮混合物。接著混合物用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。殘餘物溶解於2 ml DMS中，且藉由製備型HPLC純化。此產生30 mg N-[2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.44$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 495(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.16 - -0.12 (m, 6 H), 0.75 - 0.79 (m, 9 H), 4.05 (t, 2 H), 4.48 (t, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 5.75 - 5.77 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H)。

階段B :



使 33 mg (0.07 mmol) N-[2-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於 1 ml THF 中且與 100 μ l (0.10 mmol) 1 M 氟化四丁銨之 THF 溶液摻合在一起。在 25 $^{\circ}$ C 下攪拌反應混合物 1 小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾，濃縮且在減壓下乾燥。獲得 25 mg N-[2-(2-羥基乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(實例 7)。

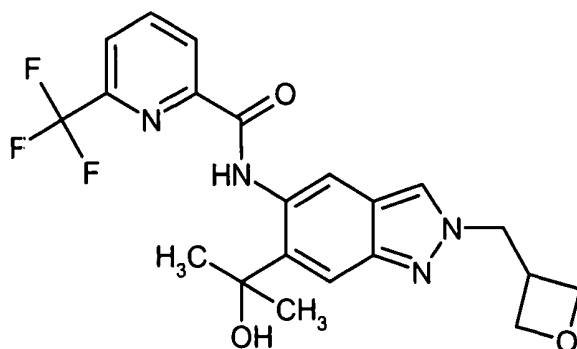
UPLC-MS (方法 A2) : $R_t=0.87$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 381 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.87 (q, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.70 - 5.81 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.11 - 8.23 (m, 1 H), 8.31 - 8.42 (m, 2 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H)。

實例 8

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使50 mg (0.12 mmol)2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-1)溶解於500 μ l THF中且與576 μ l (0.58 mmol)含1 M溴化甲基鎂溶液之THF摻合在一起。在25°C下攪拌反應混合物60分鐘。接著，小心地添加20 ml飽和氯化銨水溶液且濃縮混合物。水相用乙酸乙酯萃取兩次，且合併有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使殘餘物溶解於2.0 ml DMSO中且藉由製備型HPLC純化。冷凍乾燥含有產物之溶離份。此產生30 mg標題化合物。

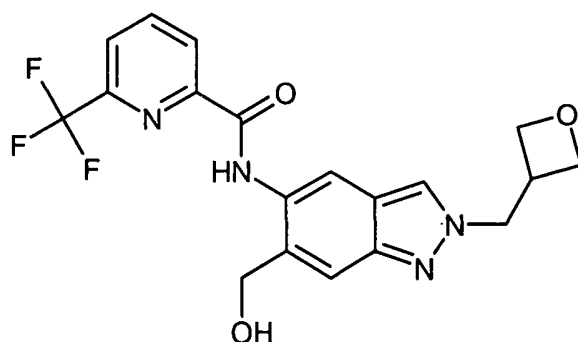
UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.03$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 435 (M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.66 (dd, 2 H), 4.72 (d, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.33 - 8.42 (m, 2 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H)。

實例9

N-[6-(羥基甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



使75 mg (0.17 mmol)2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-1)溶解於1 ml THF/甲醇(1:1)之混合物中，且添加8 mg (0.21 mmol)硼氫化鈉。在25°C下攪拌混合物60分鐘。濃縮反應混合物，且摻合殘餘物與水。劇烈攪

拌懸浮液15分鐘，且藉由抽吸濾出固體，用水洗滌兩次且用乙醚洗滌兩次，且在減壓下乾燥。此產生48 mg標題化合物。

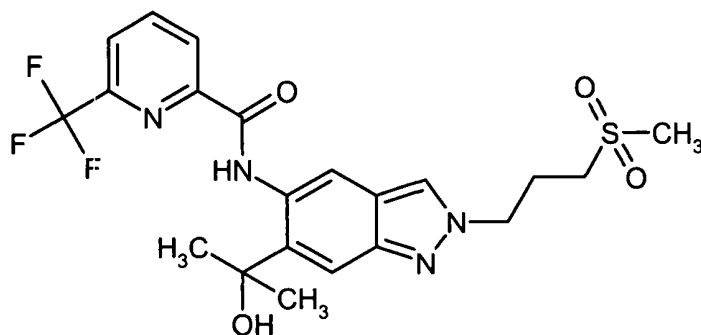
UPLC-MS (方法A2) : $R_t=0.94$ 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 407 (M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.55 (s, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.61 - 4.77 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.33 - 8.49 (m, 3 H), 8.51 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H)。

實例10

N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(甲基磺醯基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



在室溫下攪拌500 mg (1.32 mmol)N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物5-1)、569 mg碳酸鉀及114 mg碘化鉀於5.0 ml DMF中之混合物15分鐘。添加414 mg 1-溴-3-(甲基磺醯基)丙烷且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取兩次且萃取物用氯化鈉溶液洗滌且濃縮。藉由管柱層析(二氯甲烷/甲醇梯度)純化殘餘物。藉由與乙醚一起攪拌來萃取產物溶離份，得到59 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.02$ 分鐘

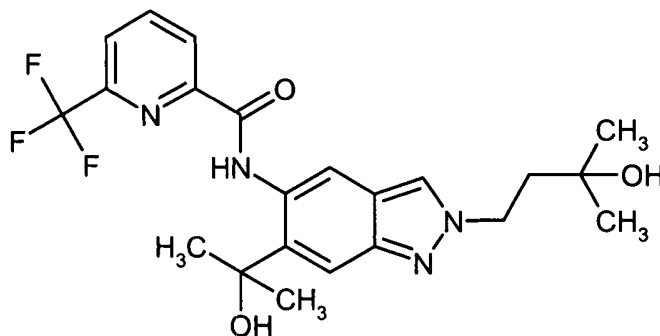
MS (ESIpos): $m/z = 485 (M+H)^+$

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.96 (s, 1H),

7.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.37 (s, 1H)。

實例11

N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



製備方法1

先將705 mg (1.57 mmol)2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯中間物4-4)加至10 ml THF中且在冰水冷卻浴中冷卻。添加2.6 ml (5.0當量)3 M溴化甲基鎂溶液(於乙醚中)且保持攪拌混合物，同時用冰浴冷卻1小時且在室溫下冷卻4.5小時。再添加1當量溴化甲基鎂溶液且在室溫下攪拌混合物20.5小時。再添加1當量溴化甲基鎂溶液且在室溫下攪拌混合物22小時。摻合反應混合物與飽和氯化銨水溶液，攪拌且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。此產生790 mg殘餘物，其藉由製備型HPLC純化。此產生234 mg標題化合物及164 mg產物溶離份，其藉由與乙醚一起攪拌來萃取。在藉由抽吸過濾，接著乾燥之後，獲得另外的146 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A1)： $R_t=1.10$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值450.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 4.42 - 4.55 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H),

8.15 (dd, 1H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.34 (s, 1H)。

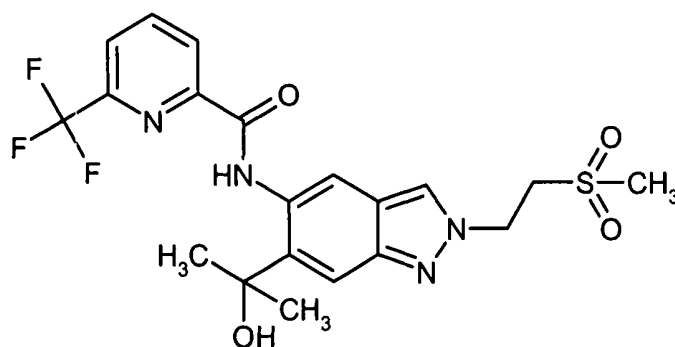
製備方法2

在室溫下攪拌500 mg (1.37 mmol)N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物5-1)、569 mg碳酸鉀及114 mg碘化鉀於5 ml DMF中之混合物15分鐘。添加344 mg (1.5當量)4-溴-2-甲基丁-2-醇且混合物加熱至100°C保持2小時。再添加0.5當量4-溴-2-甲基丁-2-醇且在室溫下攪拌混合物隔夜。摻合混合物與水且用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌且經由疏水性過濾器過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化來純化殘餘物。此產生100 mg產物溶離份，其藉由與乙醚一起攪拌來萃取。在乾燥之後，獲得60 mg標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.14 (s, 6 H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 4.43 - 4.52 (m, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.15 (dd, 1H) 8.33 - 8.40 (m, 2 H), 8.42 - 8.48 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 12.35 (s, 1 H)。

實例12

N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



160 mg (0.44 mmol)N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物5-1)與182 mg碳酸鉀及36 mg碘化鉀一起

懸浮於 1.0 ml DMF 中，且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。接著，添加 123 mg 2-溴乙基甲基磺且室溫下攪拌混合物隔夜。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取兩次且萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 20 mg 標題化合物。

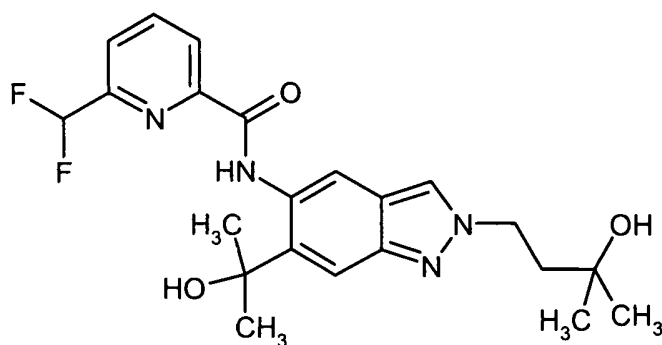
UPLC (方法 A2): $R_t=1.01$ 分鐘；

MS (ESIpos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

實例 13

6-(二氟甲基)-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺



在室溫下攪拌 250 mg 6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺(中間物 5-2 之粗產物)、144 mg 碘化鉀及 239 mg 碳酸鉀於 2.5 ml DMF 中之混合物 15 分鐘。添加 145 mg (0.87 mmol) 4-溴-2-甲基丁-2-醇，在 110°C 下攪拌混合物 3 小時，再添加 96 mg 4-溴-2-甲基丁-2-醇且在 110°C 下攪拌混合物 4 小時。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取兩次且萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)進行純化。此產生 61

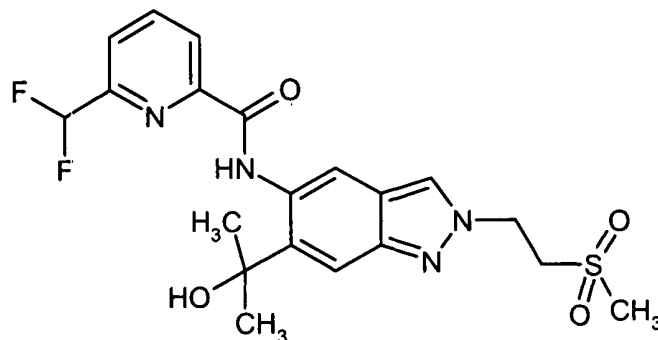
mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A1) : $R_t=1.00$ 分鐘(UV偵測器 : TIC), 質量實驗值432.00。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 4.41 - 4.55 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 8.24 - 8.38 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

實例14

6-(二氟甲基)-N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}吡啶-2-甲醯胺



在室溫下攪拌250 mg 6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺(中間物5-2之粗產物)、144 mg碘化鉀及239 mg碳酸鉀於2.5 ml DMF中之混合物15分鐘。添加162 mg2-溴乙基甲基磺且在 110°C 下攪拌混合物3小時。添加水，混合物用乙酸乙酯萃取兩次且萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物且額外藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化來純化產物溶離份。此產生40 mg標題化合物。

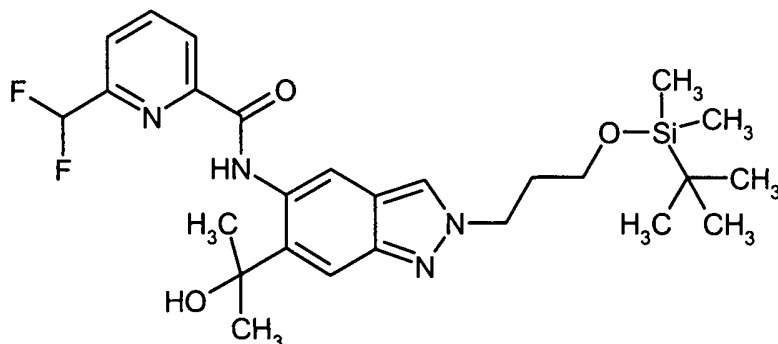
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.65 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25 - 8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。

實例15

6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺

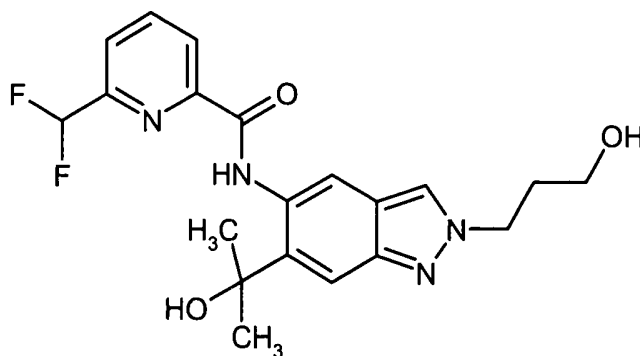
階段A：

製備N-[2-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



在室溫下攪拌250 mg 6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺(中間物5-2)、48 mg碘化鉀及239 mg碳酸鉀於2.5 ml DMF中之混合物15分鐘。添加219 mg (0.87 mmol, 1.5當量)(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷且在110°C下攪拌混合物3小時。添加1當量(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷且在100°C下攪拌混合物4小時。添加水，用乙酸乙酯萃取混合物且用氯化鈉水溶液洗滌萃取物，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。此產生92 mg標題化合物。

階段B：



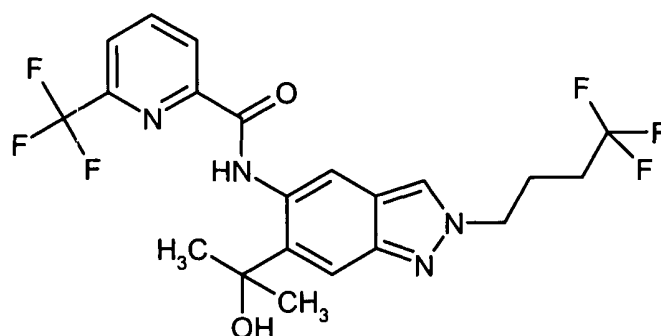
與實例6，階段B之製備類似，使92 mg N-[2-(3-{[第三丁基(二甲

基)矽烷基]氧基}丙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺與0.53 ml 1 M氟化四丁銨之THF溶液在1小時內反應。與實例6中相同地進行水性處理且藉由製備型HPLC純化，得到46 mg 標題化合物。UPLC-MS 方法A1)： $R_t=0.92$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值404.00。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.64 (s, 6H), 2.05 (quin, 2H), 3.35 - 3.46 (m), 4.45 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 8.25 - 8.36 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.50 (s, 1H)。

實例16

N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



210 mg (0.58 mmol) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物5-1)於3 ml DMF中之混合物與0.11 ml 1,1,1-三氟-4-碘丁烷及239 mg碳酸鉀摻合在一起，且在80°C下攪拌混合物6小時。在添加水之後，混合物用乙酸乙酯萃取三次，且合併之有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物。此得到19 mg標題化合物。

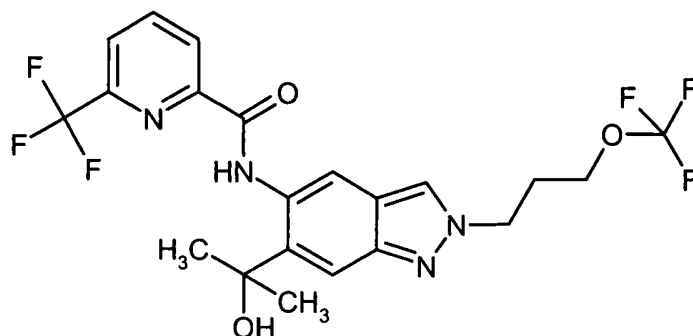
UPLC-MS (方法A1)： $R_t=1.27$ 分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值474.15。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.62 (s, 6H), 2.10 - 2.33

(m), 4.49 (t, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 - 8.18 (m, 1H), 8.32 - 8.41 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)。

實例17

N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(三氟甲氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



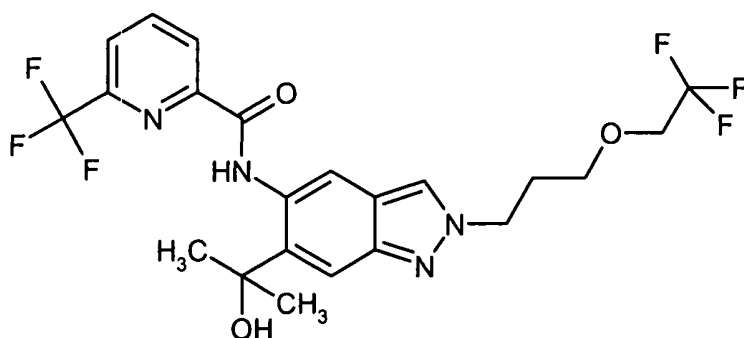
先將150 mg N-[6-(2-羥基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物5-1)加至2 ml THF中。添加58 mg 3-(三氟甲氧基)丙-1-醇、131 mg三苯基膦及71 μ l偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD, CAS 2446-83-5)且在室溫下攪拌混合物19小時。添加0.83 ml氫氧化鈉溶液(2 M)且在40°C下攪拌混合物5小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次，且濃縮合併之有機相且藉由製備型HPLC純化。獲得16 mg呈粗產物狀之標題化合物。

UPLC-MS (方法A2) : R_t =1.26分鐘(UV偵測器 : TIC)，質量實驗值490.14。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 所選擇之信號): δ [ppm]= 1.61 (s, 6H), 1.84 (d, 1H), 2.32 (五重峰, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)。

實例18

N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



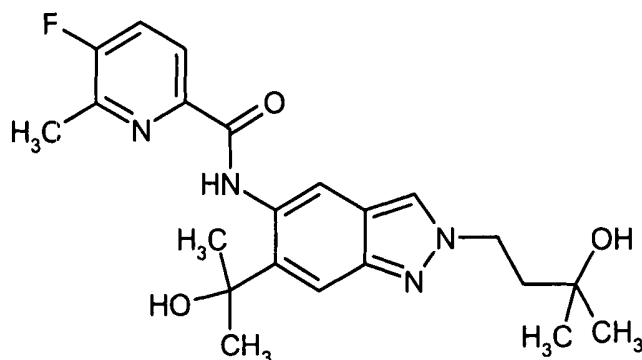
與實例11之製備(製備方法1)類似，使含52 mg 2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-10)之3 ml THF與2×171微升3 M溴化鎂之乙醚溶液反應。製備型HPLC純化，得到12 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A1)： R_t =1.25分鐘(UV偵測器：TIC)，質量實驗值504.16。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 2.20(quin, 2H), 3.58(t, 2H), 4.05(q, 2H), 4.47(t, 2H), 5.94(s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.45(d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。

實例19

5-氟-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺



先將228 mg 5-{{[(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)羰基]胺基}-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-8)加至4.5 ml THF中且用冰冷卻浴冷卻。添加0.63 ml 3 M溴化甲基鎂溶液(於乙醚中)且攪拌混合

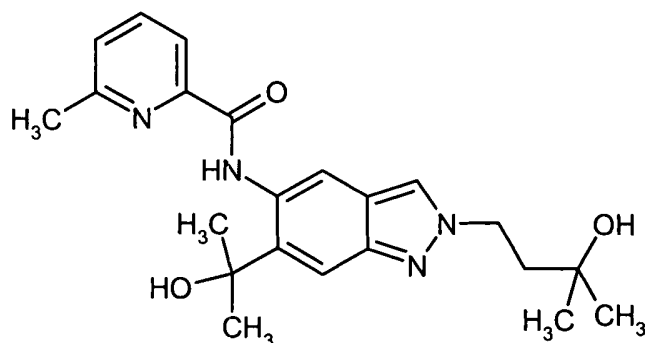
物，同時用冰浴冷卻2小時，且在室溫下冷卻21小時。摻合反應混合物與飽和氯化銨水溶液且用乙酸乙酯萃取三次。濃縮合併之有機相。藉由製備型HPLC純化殘餘物。此產生82 mg標題化合物。

UPLC-MS (方法A2) : $R_t=1.03$ 分鐘(UV偵測器 : TIC)，質量實驗值414.21。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.99 - 2.05 (m, 2H), 2.55 - 2.59 (m, 3H), 4.42 - 4.50 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.33 (s, 1H)。

實例20

N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺



先將278 mg 2-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-[[6-甲基吡啶-2-基]羰基]胺基}-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物4-9)加至5.0 ml THF中且用冰冷卻冷卻。添加0.97 ml 3 M溴化甲基鎂溶液(於乙醚中)且攪拌混合物，同時用冰浴冷卻2小時，且在室溫下冷卻20.5小時。再添加0.48 ml 3 M溴化甲基鎂溶液且在室溫下攪拌混合物67小時。摻合混合物與飽和氯化銨水溶液且用乙酸乙酯萃取三次，且萃取物用氯化鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。此產生111 mg標題化合物。

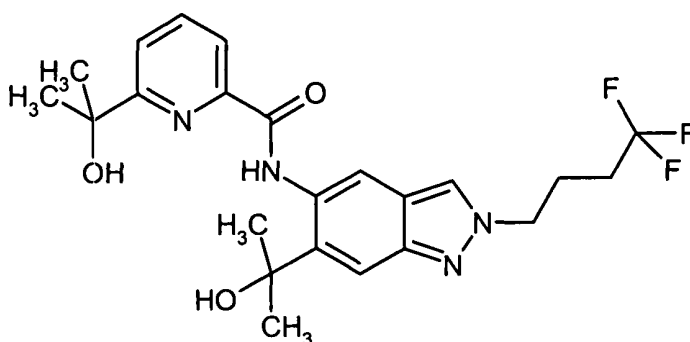
UPLC-MS (方法A2) : $R_t=0.97$ 分鐘(UV偵測器 : TIC)，質量實驗

值 396.22。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.15 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.41 - 4.59 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.39 (s, 1H)。

實例 21

6-(2-羥基丙-2-基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺



72 mg (0.155 mmol) 5-({[6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中間物 4-7)於 10 ml THF 中之溶液在冰/水冷卻浴中冷卻。添加 0.26 ml 3 M 溴化甲基鎂之乙醚溶液且攪拌混合物 2 小時，且接著在室溫下攪拌混合物 20 小時。再添加 1 當量 3 M 溴化甲基鎂溶液且在室溫下攪拌混合物 24 小時。添加飽和氯化銨水溶液，混合物用乙酸乙酯萃取三次且萃取物用氯化鈉溶液洗滌且濃縮。進行製備型 HPLC，得到 22 mg (理論值之 31%) 標題化合物。

UPLC-MS (方法 A2) : R_t =1.15 分鐘 (UV 偵測器 : TIC)，質量實驗值 464.20。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.56 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.07 - 2.34 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)。

評估生理學功效

IRAK4激酶分析法

在下文描述之Irak4 TR-FRET分析法(TR-FRET=時差式螢光共振能量轉移)中量測作為本發明之組合之成分之本發明之式(I)之物質之IRAK4抑制活性。

將來自N末端GST(麩胱甘肽S-轉移酶)及人類Irak4，表現於感染桿狀病毒之昆蟲細胞(Hi5，BTI-TN-5B1-4，購自Invitrogen之細胞株，目錄號B855-02)中且經由親和性層析法純化之重組型融合蛋白用作酶。用於激酶反應之受質為生物素標記肽生物素-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (C端呈醯胺形式)，其可例如購自Biosyntan GmbH (Berlin-Buch)。

在分析法中，自測試物質於DMSO中之2 mM溶液製備在20 μ M至0.073 nM範圍內的11種不同濃度。將50 μ l各別溶液吸入黑色低容量384孔微量滴定盤(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)，添加2 μ l Irak4於檢定緩衝液[50 mM HEPES pH 7.5，5 mM MgCl₂，1.0 mM 二硫蘇糖醇，30 μ M活化原鈣酸鈉，0.1% (w/v)牛 γ -球蛋白(BGG) 0.04%(v/v) 諾尼迪特-P40 (nonidet-P40)(Sigma)]中之溶液且培育混合物15分鐘以允許物質在激酶反應之前預結合至酶。隨後藉由添加3 μ l 三磷酸腺苷(ATP，1.67 mM=5 μ l分析體積之最終濃度：1 μ M)及肽受質(0.83 μ M=5 μ l分析體積之最終濃度：0.5 μ M)於分析緩衝液中之溶液開始激酶反應，且在22°C下培育所得混合物45分鐘之反應時間。將Irak4之濃度調節至酶之各別活性且設定，使得分析法在線性範圍內進行。典型濃度為約0.2 nM。藉由添加5 μ l TR-FRET偵測試劑[0.1 μ M 抗生素蛋白鏈菌素-XL665 (Cisbio Bioassays; France, 目錄號610SAXLG)及1.5 nM抗磷酸絲胺酸抗體[Merck Millipore, 「STK抗體」，目錄號35-002]及0.6 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠-IgG

抗體(Perkin-Elmer, 產品號 AD0077, 或者有可能使用來自 Cisbio Bioassays之鉍穴狀化合物標記之抗小鼠-IgG抗體)於EDTA水溶液(100 mM EDTA, 0.4% [w/v]牛血清白蛋白[BSA], 於25 mM HEPES中, pH 7.5)中之溶液停止反應。

在22°C下培育所得混合物1小時以允許形成生物素標記磷酸化受質及偵測試劑之複合物。接著藉由量測自鎔螯合劑標記之抗小鼠IgG抗體至抗生蛋白鏈菌素-XL665之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。為此目的, 在TR-FRET量測儀器, 例如 Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)中在350 nm下激發之後, 量測在620 nm及665 nm下之螢光發射。將665 nm及622 nm下之發射比視為磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(在無測試物質的情況下之酶反應=0%抑制; 除酶以外的所有其他分析組分=100%抑制)。典型地, 測試物質在相同微量滴定盤上, 在20 μ M至0.073 nM在範圍內之11種不同濃度(20 μ M、5.7 μ M、1.6 μ M、0.47 μ M、0.13 μ M、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.89 nM、0.25 nM及0.073 nM)下測試。在分析之前藉由連續稀釋製備稀釋系列(2 mM至7.3 nM, 於100%DMSO中)。使用4參數擬合計算IC₅₀值。

表1: IRAK4激酶分析法中作為本發明之組合之成分實例式(I)化合物之IC₅₀值

實例	IC ₅₀ [nM]
1	30.6
2	135.6
3	7.2
4	52.7
5	264.5
6	35.7
7	867.3

實例	IC ₅₀ [nM]
8	15.0
9	103.8
10	18.5
11	3.4
12	10.7
13	1.3
14	10.8

實例	IC ₅₀ [nM]
15	12.3
16	21.5
17	36.0
18	47.5
19	8.9
20	13.3
21	117.2

THP-1細胞中之TNF- α 分泌

借助於此測試，有可能測試物質抑制THP-1細胞(人類單核細胞急性白血病細胞株)中之TNF- α (腫瘤壞死因子 α)之分泌的能力。TNF- α 為參與發炎過程之細胞激素。在此測試中，藉由與細菌性脂多醣(LPS)一起培育來觸發TNF- α 分泌。

將THP-1細胞保持於連續懸浮細胞培養物[具有L-Glutamax (Gibco, 目錄號61870-044)之RPMI 1460培養基，補充有胎牛血清(FCS) 10% (Invitrogen, 目錄號10082-147)、1%青黴素/鏈黴素(Gibco BRL, 目錄號15140-114)]中且不應超過 1×10^6 個細胞/毫升之細胞濃度。在細胞培養基(具有L-Glutamax之RPMI 1460培養基，補充有FCS 10%)中進行分析。

在各種情況下，將每孔2-2.5 μ l之細胞懸浮液(對應於4000個細胞)分配至384孔測試盤(Greiner, 目錄號784076)中，其中在各種情況下，40-50 μ l物質已溶解於100% DMSO中。此處，在各種情況下，將在20 μ M至0.073 nM範圍內之10種不同濃度用於各物質。在室溫下培育細胞15分鐘。隨後將2-2.5 μ l溶解於細胞培養基(最終濃度0.05 μ g/ml)中之0.1 μ g/ml LPS (Sigma, 大腸桿菌(*Escherichia coli*)055:B5, 目錄號L5418)分配至各孔中。作為中性對照物，用0.05 μ g/ml LPS及1% DMSO處理細胞，且作為抑制劑對照物，僅用1% DMSO處理一次。

培養盤在80 g下離心30秒且在37°C、5% CO₂及95%大氣濕度下培育17小時。使用TNF- α HTRF偵測套組(Cisbio, 目錄號62TNFPEB/C)測定TNF- α 之量。為此目的，在各種情況下，在HTRF (均質時差式螢光)測試中，添加根據製造商說明溶解於復原緩衝液中之2 μ l由抗TNF- α -XL665結合物及抗TNF- α -穴狀化合物結合物組成之偵測溶液。在添加之後，在室溫下培育混合物3小時或在4°C下培育隔夜。隨後使用HTRF啟用之量測儀器(諸如BMG PheraStar)在620/665 nm下讀取信

號。

物質之活性表現為中性與抑制劑對照物之間的比率(以%計)。使用4參數擬合計算 IC_{50} 值。

表2：關於THP-1細胞中之TNF- α 分泌之例示性化合物之 IC_{50} 值

實例	IC_{50} [μ M]
1	1.0
2	15.1
3	0.7
4	5.6
5	5.4
6	0.9
7	16.4
8	1.0
9	6.5
10	1.0
11	0.2
12	0.3
13	0.1
14	0.2
15	0.2
16	0.2
17	0.5
18	0.3
19	0.1
20	0.2
21	1.8

人類PBMC (周邊血液單核細胞)中活體外LPS (脂多糖)誘導之細胞激素產生

檢驗作為本發明之組合之成分之通式(I)之化合物對人類PBMC中誘導之細胞激素產生之作用。此處，藉由LPS (一種TLR4配位體)誘導細胞激素產生，其引起IRAK4介導之信號路徑之活化。

人類PBMC係獲自抗凝人類全血。為此目的，首先將15 ml Ficoll-Paque (Biochrom, 目錄號L6115)加至Leucosep管中且添加20 ml 人類血液。在室溫下在800 g下離心血液15分鐘之後，移除包括血小板之血漿且丟棄。將PBMC轉移至離心管中且藉由PBS(磷酸鹽緩衝生理鹽水)(Gibco, 目錄號14190)補足。在室溫下在250 g下離心細胞懸

浮液10分鐘且丟棄上清液。將PBMC再懸浮於完全培養基(RPMI 1640, 無L-麩醯胺酸(PAA, 目錄號E15-039), 10% FCS; 50 U/ml青黴素, 50 µg/ml鏈黴素(PAA, 目錄號P11-010)及1% L-麩醯胺酸(Sigma, 目錄號G7513))中。

亦在完全培養基中進行分析。在96孔盤中以 2.5×10^5 個細胞/孔之細胞密度播種PBMC。化合物在恆定體積之100% DMSO中經歷連續稀釋且以10 µM至3 nM範圍內之8種不同濃度用於分析法中, 使得最終DMSO濃度為0.4% DMSO。在實際刺激之前, 隨後使其與細胞一起預培育30分鐘。為了誘導細胞激素分泌, 用0.1 µg/ml LPS (Sigma, 大腸桿菌0128:B12, 目錄號L2887)刺激細胞24小時。使用CellTiter-Glo發光分析法(Promega, 目錄號G7571 (G755/G756A))根據製造商說明測定細胞存活率。使用人類促炎性9-Plex組織培養套組(Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit)(MSD, 目錄號K15007B)根據製造商說明測定細胞培養上清液中之分泌的TNF- α 之量。作為實例提及活性 ≤ 1 µM之實例化合物11及實例化合物12。

活體內B細胞淋巴瘤相關異種器官移植模型

在鼠類異種器官移植模型中檢驗作為本發明之組合之成分的通式(I)之化合物之抗腫瘤活性。為此目的, 將人類B細胞淋巴瘤之腫瘤細胞株, 例如TMD-8皮下植入雌性C.B-17 SCID小鼠。在20-30 mm²之平均腫瘤尺寸時, 開始單藥治療或與標準依魯替尼治療之組合治療, 其中之每一者係經口投與。在此之前進行動物之隨機分組。治療在未經處理之對照組之腫瘤面積 ≤ 150 mm²時結束。每週一次測定腫瘤尺寸及體重保持三週。體重變化為治療相關毒性之量度(>10%=重大, 停止治療直至恢復, >20%=毒性, 終止)。借助於電子測徑規偵測腫瘤面積[長度(mm)×寬度(mm)]。抗腫瘤功效定義治療組對比對照組之腫瘤面積之比[第X天之治療組之腫瘤面積/第X天對照組之腫瘤面

積]。具有大於0.5之T/C之化合物定義為活性(有效)。使用單因子ANOVA進行統計分析且借助於逐對比較分析(鄧奈特測試(Dunnett's test))來與對照組進行對比。

圖1展示呈單藥療法及與依魯替尼之組合形式之實例化合物11在治療人類TMD-8 ABC-DLBCL腫瘤中之功效。在第0天將TMD-8腫瘤細胞皮下植入雌性C.B-17 SCID小鼠。在第15天，在腫瘤面積為約26 mm²時開始治療。以40 mg/kg之日劑量經口投與實例化合物11。類似地以10 mg/kg之日劑量經口投與依魯替尼。藉由測定腫瘤面積來評估腫瘤生長(參見圖1，上半部分A)，且藉由測定體重來評估動物之健康(參見圖1，下半部分B)。

實例化合物11在其作為單藥療法投與時未展示任何對TMD-8之腫瘤生長之抑制性作用。呈單藥療法形式之依魯替尼展示中度的對TMD-8之腫瘤生長之抑制性作用，其中T/C值為0.60，但與對照組相比為統計顯著。在包含實例化合物11及依魯替尼之組合治療中，記錄抗腫瘤作用之顯著提昇，其反映為T/C值為0.09且與對照物及依魯替尼組相比，腫瘤面積之統計顯著降低。

治療具有極良好耐受性；未記錄重大體重減輕。

總而言之，此研究中證實實例化合物11與BTK抑制劑依魯替尼之組合在ABC-DLBCL之模型中可實現各別單藥療法之抗腫瘤作用之顯著提昇。

圖1：

TMD-8 C.B-17 SCID小鼠中呈單藥療法及與依魯替尼之組合形式之實例化合物11之抗腫瘤活性

TMD-8：人類ABC-DLBCL異種移植模型				
研究編號	ONC2014.00714			
物質	劑量	T/C ^a 面積	最大體重減輕 ^b (%)	毒性
媒劑	10 ml/kg，每天一次，經口+ 10 ml/kg，每天一次，經口	1.00	-	0/8
實例11	40 mg/kg，每天一次，經口	0.88	-9	0/8
依魯替尼	10 mg/kg，每天一次，經口	0.60 [#]	-5	0/8
實例11+依魯替尼	40 mg/kg，每天一次，經口 +10 mg/kg，每天一次，經口	0.09 ^{*#}	-8	0/8

* P < 0.05 (與媒劑對照物相比)

P < 0.05 (與依魯替尼單藥療法相比)

a) T/C=治療組對比對照組之腫瘤面積之比[第X天之治療組之腫瘤面積/第X天對照組之腫瘤面積]。

b) 體重減輕：與治療開始時之初始體重相比之體重變化(>10%=重大，停止治療直至恢復，>20%=毒性，終止)。

圖1展示TMD-8 C.B-17 SCID小鼠中呈單藥療法及與依魯替尼之組合形式之實例化合物11之抗腫瘤活性。圖1之說明：縮寫Ex意謂實例，QD意謂每天一次且po意謂經口。

細胞增殖量測

在人類ABC-DLBCL細胞中活體外檢驗作為本發明之組合之成分的通式(I)之化合物之抗增殖活性。為此目的，將生長培養基(RPMI (Biochrom：FG 1215)、20% FCS (Biochrom：S 0615))中每孔30 μ l 4000 TMD-8或HBL-1細胞(皆來自ATCC)或OCI-LY10轉移至384孔盤(Perkin Elmer，白色)中且在37°C下培育隔夜。在24小時之後，一個板(0小時盤)上之細胞用30微升/孔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄號G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且借助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測螢光，以測定處理開始時之細胞存活率。測試盤上之細胞用作為本發明之組合之成分的通式(I)之化合物處理且在37°C下培育72小時。借助於HP D300數位施配器，以7步驟3倍連續稀釋物

形式向細胞中以單獨或以不同濃度之兩種化合物之組合(物質1 (作為本發明之組合之成分的實例通式(I)化合物)與物質2 (作為本發明之組合之成分的BTK抑制劑依魯替尼或RN486或AVL-292或AVL-292)之比：1:0；0.85:0.15；0.7:0.3；0.5:0.5；0.3:0.7；0.15:0.85；0:1)形式添加化合物。作為對照，用媒劑(DMSO)處理細胞。在72小時之後，細胞用30微升/孔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄號G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且借助於VICTOR V(Perkin Elmer)量測螢光，以測定在處理結束時之細胞存活率。使用來自0小時盤(=最大抑制)及DMSO對照物(=最小抑制)之值測定各測試物質對細胞生長之作用百分比及由其獲得之 IC_{50} 。使用4參數擬合計算 IC_{50} 值。基於上述 IC_{50} 測定值來測定測試物質之組合作用。基於周氏方程式(Chou's formula)計算組合指數(CI)(Chou TC等人, Pharmacological Reviews, 2006年9月)。此指數可實現物質相互作用之定量測定。CI<1、=1及>1分別描述協同、加成及拮抗作用。借助於等效線圖實現觀測。

在具有實例化合物3或11或12或13或19及依魯替尼或RN486或AVL-292或CGI-1746之組合治療中，與單一治療相比，幾乎始終記錄抗腫瘤作用之顯著提昇。

圖2a至2e及4a至c (實例意謂實例化合物)展示ABC-DLBCL細胞株TMD-8及HBL-1及OCI-LY10中，BTK抑制劑依魯替尼或RN486或AVL-292或CGI-1746與通式(I)之化合物之組合的組合性細胞增殖量測之結果(圖2a：實例03；圖2b：實例11；圖2c：實例12；圖3d：實例13，圖2e：實例19)。展示y軸上各別濃度之物質1 (D1)(作為本發明之組合之成分的實例通式(I)化合物)及x軸上物質2(D2)(作為本發明之組合之成分的BTK抑制劑依魯替尼或RN486或AVL-29或CGI-1746)之多種組合之 IC_{50} 等效線圖。低於、等於或高於斜邊之資料點分別指示對細胞

增殖之協同、加成及拮抗作用。

圖2a之說明：依魯替尼與實例03之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2b之說明：依魯替尼與實例11之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2c之說明：依魯替尼與實例12之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2d之說明：依魯替尼與實例13之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2e之說明：依魯替尼與實例19之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖4a之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對TMD-8細胞之細胞存活率之作用。

圖4b之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖4c之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對OCI-LY10細胞之細胞存活率之作用。

NF-kB報導子分析法

在人類DLBCL細胞中活體外檢驗作為本發明之組合之成分的通式(I)之化合物對NF-kB信號傳導路徑之作用。將生長培養基(RPMI (Biochrom : FG 1215)、20% FCS (Biochrom : S 0615))中30微升/孔之10000個TMD-8-NF-kB-luc細胞或10000個HBL-1-NF-kB-luc報導子細胞轉移至384孔盤(Perkin Elmer, 白色)中且在37°C下培育隔夜。在24小時之後,細胞用測試物質處理且在37°C下培育6小時。借助於HP D300數位施配器以7步驟3摺疊連續稀釋物形式向細胞中添加化合物,單獨或以不同濃度之兩種化合物之組合形式(物質1 (作為本發明

之組合之成分的實例通式(I)化合物)與物質2 (作為本發明之組合之成分的BTK抑制劑)之比：1:0；0.85:0.15；0.7:0.3；0.5:0.5；0.3:0.7；0.15:0.85；0:1)。作為對照，用媒劑(DMSO)處理細胞。在6小時之後，用30微升/孔之One-Glo溶液(Promega, 目錄號E6110)處理細胞且在室溫下培育10分鐘，且使用VICTOR V (Perkin Elmer)量測螢光以測定處理結束時之NF- κ B報導子活性。使用已知NF- κ B抑制劑(=最大抑制)及DMSO對照物(=最小抑制)之值測定各測試物質對NF- κ B報導子活性之作用百分比及由其獲得之IC₅₀。使用4參數擬合計算IC₅₀值。基於上述IC₅₀測定值來測定測試物質之組合作用。基於周氏方程式計算組合指數(CI)(Chou TC等人, Pharmacological Reviews, 2006年9月)。此指數可實現物質相互作用之定量測定。CI<1、=1及>1分別描述協同、加成及拮抗作用。借助於等效線圖實現觀測。

在具有實例化合物3或11或12或13或19及依魯替尼之組合治療中，與單一治療相比，記錄NF- κ B信號傳導路徑抑制之顯著提昇。

圖3a至3e (實例意謂實例化合物)：依魯替尼與通式(I)之化合物之組合在ABC-DLBCL細胞株TMD-8-NF- κ B-luc及HBL-1-NF- κ B-luc中NF- κ B報導子分析法之結果(圖3a：實例03；圖3b：實例11；圖3c：實例12；圖3d：實例13，圖3e：實例19)。展示y軸上具有各別濃度之物質1 (D1)(作為本發明之組合之成分的實例通式(I)化合物)及x軸上物質2 (D2)(作為本發明之組合之成分的BTK抑制劑依魯替尼)之多種組合的IC₅₀等效線圖。低於、等於或高於斜邊之資料點分別指示對NF- κ B信號傳導路徑之協同、加成及拮抗作用。

圖3a之說明：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例03之組合對NF- κ B信號傳導路徑活性之作用。

圖3b：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例11之組合對NF- κ B信號傳導路徑活性之作用。

圖3c：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例12之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖3d：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例13之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖3e：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例19之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

醫藥組合物之實施例

作為本發明之組合之成分的式(I)化合物可轉化成以下醫藥調配物：

錠劑：

組成：

100 mg實例11之化合物或實例12之化合物、50 mg乳糖(單水合物)、50 mg玉米澱粉(原生)、10 mg聚乙烯吡咯啶酮(PVP 25)(來自BASF, Ludwigshafen, Germany)及2 mg硬脂酸鎂。

錠劑重量212 mg。直徑8 mm，曲率半徑12 mm。

製備：

作為本發明之組合之成分的式(I)化合物、乳糖及澱粉之混合物用PVP於水中之5%溶液(m/m)粒化。乾燥顆粒且接著與硬脂酸鎂混合5分鐘。在習知製錠機中壓縮此混合物(關於錠劑形式，參見上文)。用於壓縮之導引值為15 kN之壓力。

用於經口投藥之懸浮液

組成：

1000 mg實例11之化合物或實例12之化合物、1000 mg乙醇(96%)、400 mg Rhodigel® (來自FMC, Pennsylvania, USA之三仙膠)及99 g水。

10 ml口服懸浮液對應於100 mg化合物之單次劑量。

製備：

Rhodigel懸浮於乙醇中；將化合物添加至懸浮液中。添加水同時攪拌。攪拌混合物約6小時直至Rhodigel完成膨脹。

用於經口投藥之溶液：**組成**

500 mg實例11之化合物或實例12之化合物、2.5 g聚山梨醇酯及97 g聚乙二醇400。20 g經口溶液對應於100 mg化合物之單次劑量。

製備

化合物在攪拌下懸浮於聚乙二醇與聚山梨醇酯之混合物中。繼續攪拌操作直至化合物完全溶解。

【圖式簡單說明】

圖1展示呈單藥療法及與依魯替尼之組合形式之實例化合物11在治療人類TMD-8 ABC-DLBCL腫瘤中之功效。

圖2a之說明：依魯替尼與實例03之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2b之說明：依魯替尼與實例11之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2c之說明：依魯替尼與實例12之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2d之說明：依魯替尼與實例13之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖2e之說明：依魯替尼與實例19之組合對TMD-8及HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖3a之說明：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例03之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖3b：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例11之組合對NF-kB

信號傳導路徑活性之作用。

圖3c：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例12之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖3d：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例13之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖3e：TMD-8及HBL-1細胞中依魯替尼與實例19之組合對NF-kB信號傳導路徑活性之作用。

圖4a之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對TMD-8細胞之細胞存活率之作用。

圖4b之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對HBL-1細胞之細胞存活率之作用。

圖4c之說明：BTK抑制劑RN468或AVL-292或CGI-1746與實例11之組合對OCI-LY10細胞之細胞存活率之作用。

【符號說明】

無

201701879

發明摘要

※ 申請案號：105117633

※ 申請日：105 4 29

※IPC 分類：A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

IRAK4抑制劑組合

COMBINATIONS OF IRAK4 INHIBITORS

【中文】

● 本申請案係關於用於治療及/或預防疾病之至少兩種組分，組分A及組分B之新穎組合：

- 組分A為如本文所定義之IRAK4抑制性式(I)化合物，或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

- 組分B為BTK抑制性化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及，視情況選用之

- 一或多種組分C，其為醫藥產品；

其中上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中，

● 且係關於其於製備用以治療及/或預防疾病，尤其用以治療及/或預防子宮內膜異位、淋巴瘤、黃斑變性、COPD、贅生性病症及牛皮癬之藥劑上的用途。

【英文】

The present application relates to novel combinations of at least two components, component A and component B:

- component A is an IRAK4-inhibiting compound of the formula (I) as defined herein, or a diastereomer, an enantiomer, a metabolite, a salt, a solvate or a solvate of a salt thereof;
- component B is a BTK-inhibiting compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

and, optionally,

- one or more components C which are pharmaceutical products;

in which one or two of the above-defined compounds A and B are optionally present in pharmaceutical formulations ready for simultaneous, separate or sequential administration,

for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for treatment and/or prophylaxis of endometriosis, lymphoma, macular degeneration, COPD, neoplastic disorders and psoriasis.

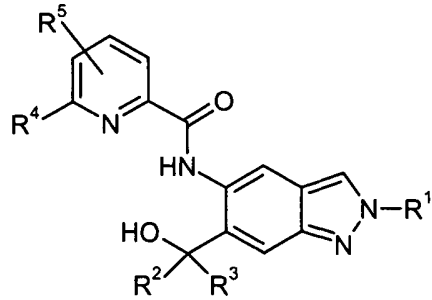
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

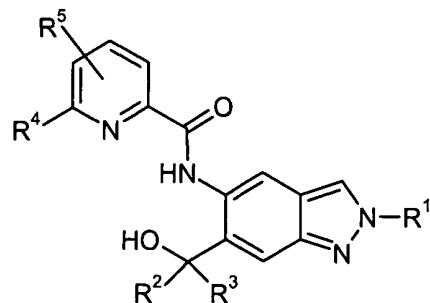


(I)

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合，其包含：

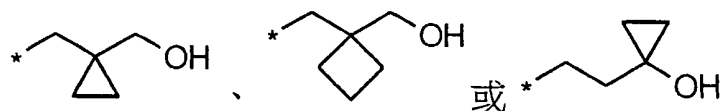
組分A，其為通式(I)之IRAK4抑制性化合物：



(I)

其中：

R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基未經取代，或經以下基團單取代或相同或不同基團多取代：鹵素、羥基、未經取代或經鹵素單取代或多取代之 C_3 - C_6 環烷基，或 R^6 、 R^7SO_2 、 R^7SO 或 R^8O 基團，或選自以下之基團：



其中*表示基團與分子之其餘部分之鍵結位點；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為鹵素、氰基、未經取代或經單取代或經相同或不同基團多取代之 C_1 - C_6 烷基，或未經取代或經單取代或經相同或不同基團多取代之 C_3 - C_6 環烷基，且該等取代基選自鹵素及羥基之群；

R^5 為氫、鹵素或未經取代或經鹵素多取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^6 為具有4至6個環原子之未經取代或經甲基單取代或雙取代之單環飽和雜環，其含有來自O、S、SO及 SO_2 之群的雜原子或雜基團；

R^7 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基未1經取代或經鹵素、羥基或 C_3 - C_6 環烷基單取代或相同或不同基團多取代；

或 R^7 為 C_3 - C_6 環烷基；

R^8 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基未經取代或經鹵素單取代或相同或不同基團多取代；

或其非對映異構體、對映異構體、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

組分B，其為BTK抑制性化合物；

及，視情況選用之

一或多種組分C，其為醫藥產品；

其中該等上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中。

2. 如請求項1之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基未經取代或經氟、羥基或 R^6 、 R^7SO_2 、 R^7SO 或 R^8O 基團單取代或相同或不同基團多取代；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^4 為鹵素、氰基或 C_1 - C_3 烷基，其中該 C_1 - C_3 烷基未經取代或經鹵素或羥基單取代或相同或不同基團多取代；

R^5 為氫、氟、氯或 C_1 - C_3 烷基；

R^6 為氧雜環丁烷基或四氫呋喃基；

R^7 為 C_1 - C_4 烷基，其中 C_1 - C_4 烷基未經取代或經羥基或環丙基單取代或經三個氟原子取代；

R^8 為未經取代之 C_1 - C_4 烷基或經氟三取代之 C_1 - C_4 烷基。

3. 如請求項1或2之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中 R^4 為二氟甲基、三氟甲基或甲基。

4. 如請求項1、2或3之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中

R^5 為氫或氟。

5. 如請求項1、2、3或4之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中 R^2 及 R^3 皆為氫或甲基。

6. 如請求項2之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為 C_2 - C_6 烷基，其中該 C_2 - C_6 烷基未經取代，或

該 C_2 - C_6 烷基經氟單取代、雙取代或三取代，或

該 C_2 - C_6 烷基經羥基、 R^6 、 R^7SO_2 或 R^8O 單取代，

或 R^1 為經氧雜環丁烷基取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或甲基；

R^4 為未經取代或經鹵素單取代或多取代之 C_1 - C_3 烷基，或經一個羥基取代之 C_1 - C_3 烷基，或經一個羥基及三個氟原子取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^5 為氫、氟或 C_1 - C_3 烷基；

R^7 為 C_1 - C_3 烷基；

R^8 為 C_1 - C_4 烷基，其中該 C_1 - C_4 烷基未經取代或經氟單取代、雙取代或三取代。

7. 如請求項6之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為經羥基或 C_1 - C_3 烷氧基或三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基或三氟甲基取代之 C_2 - C_5 烷基，或為經甲基- SO_2 -取代之 C_2 - C_4 烷基，或為經氧雜環丁烷-3-基取代之 C_1 - C_2 烷基；

R^2 及 R^3 始終具有相同定義且皆為氫或甲基；

R^4 為甲基、乙基、三氟- C_1 - C_3 烷基、二氟- C_1 - C_3 烷基、羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基丙-2-基及2,2,2-三氟-1-羥基乙基；

R^5 為氫、氟或甲基。

8. 如請求項7之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為4,4,4-三氟丁基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-甲氧

基丙基、3-羥基丙基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-三氟甲氧基丙基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-(甲基磺醯基)乙基或3-(甲基磺醯基)丙基；

R^2 及 R^3 皆為甲基或氫；

R^4 為二氟甲基、三氟甲基或甲基；

R^5 為氫或氟。

9. 如請求項8之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(甲基磺醯基)丙基或2-(甲基磺醯基)乙基；

R^2 及 R^3 皆為甲基；

R^4 為二氟甲基或三氟甲基；

R^5 為氫。

10. 如請求項8之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，其中：

R^1 為3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丁基、3-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(甲基磺醯基)丙基或2-(甲基磺醯基)乙基；

R^2 及 R^3 皆為甲基；

R^4 為甲基；

R^5 為氟，其中 R^5 位於 R^4 之鄰位。

11. 如請求項1至10中任一項之組合，其中組分A為通式(I)之化合物，具體言之：

1) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

2) N-[6-(羥基甲基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

- 3) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 4) N-[6-(羥基甲基)-2-(3-甲氧基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 5) N-[2-(2-羥基乙基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 6) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 7) N-[2-(2-羥基乙基)-6-(羥基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 8) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 9) N-[6-(羥基甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 10) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(甲基磺醯基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 11) N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 12) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
- 13) 6-(二氟甲基)-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺
- 14) 6-(二氟甲基)-N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}吡啶-2-甲醯胺
- 15) 6-(二氟甲基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-羥基丙基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺

16) N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

17) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(三氟甲氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

18) N-{6-(2-羥基丙-2-基)-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

19) 5-氟-N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺

20) N-[2-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺

21) 6-(2-羥基丙-2-基)-N-[6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4,4,4-三氟丁基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺。

12. 如請求項1至11中任一項之組合，其中組分B為BTK抑制性化合物，其選自以下清單：

依魯替尼(ibrutinib)，或其醫藥學上可接受之鹽；

4-第三丁基-N-[2-甲基-3-(4-甲基-6-{{4-(嗎啉-4-基羰基)苯基}胺基}-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基]苯甲醯胺 (CGI-1746，CAS 910232-84-7)；

N-{3-[(5-氟-2-{{4-(2-甲氧基乙氧基)苯基}胺基)嘧啶-4-基)胺基]苯基}丙烯醯胺 (AVL-292，CAS 1202757-89-8)；

6-環丙基-8-氟-2-[2-(羥基甲基)-3-(1-甲基-5-{{5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基}胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]異喹啉-1(2H)-酮 (RN486，CAS 1242156-23-5)；

HM71224；

N-{3-[6-({4-[(2R)-1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基]苯基}胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基]-2-甲基苯基}-4,5,6,7-四氫-

1-苯并噁吩-2-甲醯胺 (GDC-0834, CAS 1133432-50-4) ;

5-胺基-1-[(3R)-1-氰基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺 (PF-06250112, *J Immunol* 2013; 191:4540-4550) ;

(2E)-4-(二甲基胺基)-N-{7-氟-4-[(2-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基}-N-甲基丁-2-烯醯胺 (CAS 1345250-62-5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6258-6262) ;

N-[3-(8-苯胺基咪唑并[1,2-a]哌嗪-6-基)苯基]-4-第三丁基苯甲醯胺 (CGI-560, CAS 845269-74-1) ;

4-{4-[(4-{[3-(芳醯基胺基)苯基]胺基}-5-氟嘧啶-2-基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺 (CNX-774, CAS1202759-32-7) ;

ONO-4059 (*Arthritis and rheumatism* 2012, 64 增刊10:1660)。

13. 如請求項1至12中任一項之組合，其中組分B(其為BTK抑制劑)為依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽。
14. 如請求項1至13中任一項之組合，其中組分C為選自以下清單之藥劑：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿克拉黴素(aclarubicin)、阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺格魯米特(aminoglutethimide)、己基-5-胺基乙醯丙酸酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、血管收縮素II、抗凝血酶III、阿匹坦

(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝林諾他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比山群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴利他索(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、亞葉酸鈣、左旋亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、科帕西布(copanlisib)(BAY 80-6946)、克立他酶(crisantaspase)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、達拉菲尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素-迪夫托斯(denileukin-diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯銨(dibrospidium chloride)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊

(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星+雌酮(estrone)、屈大麻酚(dronabinol)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、內皮生長抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、依伯汀- α (epoetin-alfa)、依伯汀- β (epoetin-beta)、依伯汀- ξ (epoetin-zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、氟甲孕酮(fluxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、葉酸、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釷布醇(gadobutrol)、釷特醇(gadoteridol)、釷特酸葡甲胺鹽(gadoteric acid meglumine salt)、釷弗塞胺(gadoversetamide)、釷塞酸二鈉鹽(gadoxetic acid disodium salt)(Gd-EOB-DTPA 二鈉鹽)、硝酸鎘、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetrone)、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、組胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125 粒子(I-125 seeds)、伊班膦酸(ibandronic acid)、異貝莫單抗-泰澤坦(ibritumomab-tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地

司瓊(indisetron)、英卡麟酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、碘比醇(iobitridol)、碘苜胍(iobenguane)(123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、拉斯克尼(lasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxin-sodium)、利派斯迪(lipegfilgrastim)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲孕酮(medroxyprogesteron)、甲地孕酮(megestrol)、美拉脾醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美匹斯坦(mepitiostan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基胺基乙醯丙酸酯、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒脞(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、鹽酸嗎啡鹼、硫酸嗎啡鹼、大麻隆(nabilone)、納比西莫(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈立麟

酸(neridronic acid)、尼沃單抗噴曲肽(nivolumab pentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、尼沃單抗(nivolumab)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧瑪它辛美匹辛雷(omacetaxin mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞莫德(orilolimod)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥次甲氫龍(oxymetholone)、奧唑米星(ozogamicin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、鈣-103粒子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕佐泮尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、派立珠單抗(pembrolizumab)、Peg-干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟正丁烷(perflubutane)、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹先創(pixantron)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚雌二醇磷酸酯(polyoestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯啉酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer-sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼氫芥(prednimustine)、強的松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、氯化鐳-223、拉多替尼(radotinib)、雷諾昔酚

(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、丙亞胺(razoxan)、瑞法美替尼(refametinib)BAY 86-9766 (RDEA 119)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、依替麟酸銻-186 (rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅姆瑞德(romurtid)、羅尼西布(roniciclib)(BAY 1000394)、來昔決南鈔(¹⁵³Sm) (samarium (¹⁵³Sm) lexidronam)、沙妥莫單抗(satumomab)、腸泌素(secretin)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西索菲蘭(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、康力龍(stanozolol)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、諾非單抗美噴坦鎳(^{99m}Tc) (technetium (^{99m}Tc) nofetumomab merpentan)、^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽(octreotide)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮(testosterone)、替曲麟(tetrofosmin)、撒利多胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺激素α (thyrotropin alfa)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托西利單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲馬多(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替匹拉西(tipiracil)、曲美替尼(trametinib)、曲洛

司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺(trofosfamide)、血小板生成素、烏苯美司(ubenimex)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK/ZK)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、釷-90玻璃微珠、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)。

15. 一種套組，其由以下之組合組成；

組分A，其為如請求項1至14中任一項之通式(I)之IRAK4抑制性化合物，或其非對映異構體、對映異構體、互變異構體、N-氧化物、代謝物、鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物；

組分B，其為如請求項1至14中任一項之BTK抑制性化合物；
及，視情況選用之

一或多種組分C，其為如請求項1至14中任一項之藥劑；

其中該等上文所定義之化合物A及B中之一者或兩者視情況存在於準備用於同時、單獨或依序投藥之醫藥調配物中。

16. 如請求項1至14中任一項所定義之組合，其係用於治療及/或預防疾病。

17. 如請求項1至14中任一項所定義之組合，其係用於用以治療及/或預防贅生性病徵之方法中。

18. 如請求項1至14中任一項所定義之組合，其係用於用以治療及/或預防非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(簡稱為「NHL」)之方法中，尤其用於復發性或頑抗性、頑固性或侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，尤其濾泡性淋巴瘤(簡稱為

「FL」)、慢性淋巴白血病(簡稱為「CLL」)、邊緣區域淋巴瘤(簡稱為「MZL」)、瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「DLBCL」),尤其經活化之B細胞樣瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「ABC-DLBCL」)、套細胞淋巴瘤(簡稱為「MCL」)、轉化型淋巴瘤(簡稱為「TL」)、周邊T細胞淋巴瘤(簡稱為「PTCL」)或淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinaemia)(簡稱為「WM」))之主要療法或次要療法中。

19. 如請求項1至14中任一項所定義之組合,其係用於用以治療及/或預防淋巴瘤之方法中。
20. 一種如請求項1至14中任一項所定義之組合之用途,其係用於製備藥劑。
21. 如請求項20之用途,其中該藥劑用於治療及/或預防贅生性病徵。
22. 如請求項1至14中任一項所定義之組合,其係用於治療及/或預防淋巴瘤。
23. 一種藥劑,其包含如請求項1至14中任一項所定義之組合與惰性、無毒性、醫藥學上適合的賦形劑之組合。
24. 如請求項20之用途,其中該藥劑係用於用以治療及/或預防非霍奇金氏淋巴瘤(簡稱為「NHL」)之方法中的治療及/或預防,尤其用於復發性或頑抗性、頑固性或侵襲性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),尤其濾泡性淋巴瘤(簡稱為「FL」)、慢性淋巴白血病(簡稱為「CLL」)、邊緣區域淋巴瘤(簡稱為「MZL」)、瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「DLBCL」),尤其經活化之B細胞樣瀰漫性大細胞B細胞淋巴瘤(簡稱為「ABC-DLBCL」)、套細胞淋巴瘤(簡稱為「MCL」)、轉化型淋巴瘤(簡稱為「TL」)、周邊T細

胞淋巴瘤(簡稱為「PTCL」)或淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinaemia)(簡稱為「WM」))之主要療法或次要療法中。

25. 如請求項20之用途，其中該藥劑用於治療及/或預防由失控之細胞生長、細胞增殖及/或細胞存活、不勻稱細胞免疫反應或不勻稱細胞發炎性反應引起之疾病，尤其當該等由失控之細胞生長、細胞增殖及/或細胞存活、不勻稱細胞免疫反應或不勻稱細胞發炎性反應引起之病症為：血液腫瘤；實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群；惡性淋巴瘤；頭部及頸部腫瘤，包括腦腫瘤及轉移；胸部腫瘤，包括非小細胞及小細胞肺腫瘤；胃腸道腫瘤；內分泌腫瘤；乳房腫瘤及其他婦科腫瘤；泌尿腫瘤，包括腎臟、膀胱及前列腺腫瘤；皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移時。

