



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201431851 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：102139984

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/04 (2006.01)*

*C07D401/14 (2006.01)*

*A61K31/454 (2006.01)*

*A61K31/4545(2006.01)*

*A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2012/11/02 美國

61/721,920

2013/03/04 美國

61/772,028

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：史普林格 約翰 羅伯特 SPRINGER, JOHN ROBERT (US)；德法達斯 貝爾庫德魯 DEVADAS, BALEKUDRU (US)；葛蘭德 丹尼 詹姆士 GARLAND, DANNY JAMES (US)；葛瑞波豪斯 瑪格瑞特 拉納漢 GRAPPERHAUS, MARGARET LANAHAN (US)；漢 蘇吉爾 HAN, SEUNGIL (US)；霍克曼 蘇珊 蘭迪斯 HOCKERMAN, SUSAN LANDIS (US)；胡格斯 羅伯特 歐文 HUGHES, ROBERT OWEN (GB)；賽亞 艾迪恩 SAIAH, EDDINE (US)；史區努特 馬克 愛德華 SCHNUTE, MARK EDWARD (US)；塞爾尼斯 夏恩 雷 SELNESS, SHAUN RAJ (US)；沃克 丹尼爾 派翠克 WALKER, DANIEL PATRICK (US)；汪孝魁 WAN, ZHAO-KUI (US)；興 里 XING, LI (US)；薩爾夫 克里斯多佛 沃夫甘 ZAPF, CHRISTOPHER WOLFGANG (US)；史屈密德特 蜜雪兒 安 SCHMIDT, MICHELLE ANN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 246 頁

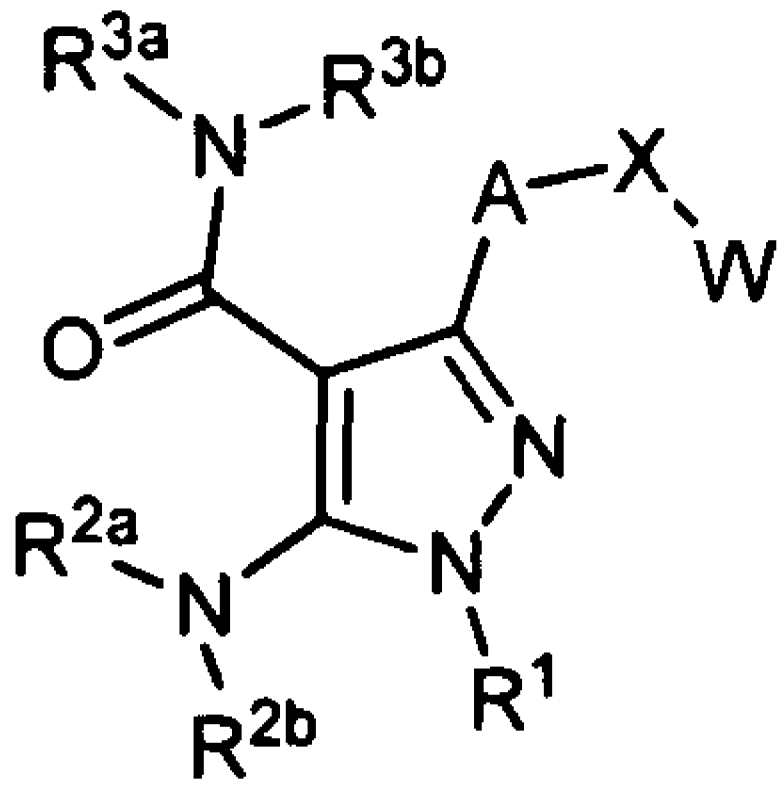
(54)名稱

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑

BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本文中揭示與布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)形成共價鍵之化合物。揭示製備該等化合物之方法。亦揭示包括該等化合物之醫藥組合物。揭示 BTK 抑制劑單獨使用或與其他治療劑組合使用之方法，其用於治療自體免疫疾病或病況、異種免疫疾病或病況、癌症(包括淋巴瘤)及發炎性疾病或病況。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201431851 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：102139984

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/02 美國

61/721,920

2013/03/04 美國

61/772,028

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：史普林格 約翰 羅伯特 SPRINGER, JOHN ROBERT (US)；德法達斯 貝爾庫德魯 DEVADAS, BALEKUDRU (US)；葛蘭德 丹尼 詹姆士 GARLAND, DANNY JAMES (US)；葛瑞波豪斯 瑪格瑞特 拉納漢 GRAPPERHAUS, MARGARET LANAHAN (US)；漢 蘇吉爾 HAN, SEUNGIL (US)；霍克曼 蘇珊 蘭迪斯 HOCKERMAN, SUSAN LANDIS (US)；胡格斯 羅伯特 歐文 HUGHES, ROBERT OWEN (GB)；賽亞 艾迪恩 SAIAH, EDDINE (US)；史區努特 馬克 愛德華 SCHNUTE, MARK EDWARD (US)；塞爾尼斯 夏恩 雷 SELNESS, SHAUN RAJ (US)；沃克 丹尼爾 派翠克 WALKER, DANIEL PATRICK (US)；汪孝魁 WAN, ZHAO-KUI (US)；興 里 XING, LI (US)；薩爾夫 克里斯多佛 沃夫甘 ZAPF, CHRISTOPHER WOLFGANG (US)；史屈密德特 蜜雪兒 安 SCHMIDT, MICHELLE ANN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 246 頁

(54)名稱

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑

BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本文中揭示與布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)形成共價鍵之化合物。揭示製備該等化合物之方法。亦揭示包括該等化合物之醫藥組合物。揭示 BTK 抑制劑單獨使用或與其他治療劑組合使用之方法，其用於治療自體免疫疾病或病況、異種免疫疾病或病況、癌症(包括淋巴瘤)及發炎性疾病或病況。

# 發明摘要

※ 申請案號：102139984

※ 申請日：102.11.4

※IPC 分類：C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/457 (2006.01)

A61K31/4575 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

## 【發明名稱】

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑

BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

## 【中文】

本文中揭示與布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)形成共價鍵之化合物。揭示製備該等化合物之方法。亦揭示包括該等化合物之醫藥組合物。揭示BTK抑制劑單獨使用或與其他治療劑組合使用之方法，其用於治療自體免疫疾病或病況、異種免疫疾病或病況、癌症(包括淋巴瘤)及發炎性疾病或病況。

## 【英文】

Disclosed herein are compounds that form covalent bonds with Bruton's tyrosine kinase (BTK). Methods for the preparation of the compounds are disclosed. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the BTK inhibitors are disclosed, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

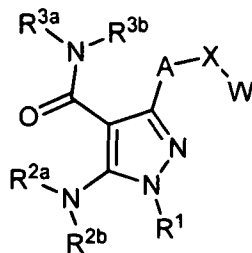
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(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】

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑

BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS

## 【先前技術】

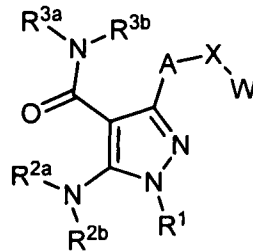
經由B細胞受體(BCR)之信號傳導可產生一系列生物輸出，此部分地視B細胞之發育階段而定。經由BCR之不良信號傳導會導致B細胞功能失調及/或自體抗體形成，此會導致自體免疫及/或發炎性疾病。消耗B細胞之治療劑(諸如美羅華(Rituxan))可有效治療發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎。布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)為TEC激酶家族之成員，且為B細胞發育、活化、信號傳導及存活之調節因子。BTK在BCR之下游。在人類中，BTK突變造成X連鎖無 $\gamma$ 球蛋白血症，導致免疫系統受損、B細胞成熟減弱、周邊B細胞含量降低及經由BCR刺激後之鈣移動減少。已利用BTK基因剔除小鼠模型及藥理學抑制劑來確定關於BTK在自體免疫及發炎性疾病中之作用的另一證據。除了B細胞之外，BTK於會促成疾病之若干其他細胞類型上表現，例如：肥大細胞、嗜鹼性血球、嗜中性白血球、單核細胞及蝕骨細胞。由此角度看，顯而易見，BTK抑制劑應為罹患例如以下之患者提供實質治療效益：多發性硬化症、I型糖尿病、類風濕性關節炎、SLE、特發性血小板減少性紫癍、重症肌無力、過敏性鼻炎、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、B細胞淋巴瘤及白血病。

## 【發明內容】

本文中描述布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑。本文中亦描述合成該等抑制劑之方法；在治療疾病中使用該等抑制劑之方法，該等疾

病包括其中BTK抑制劑向患有該疾病之患者提供治療效益的疾病。進一步描述包括BTK抑制劑的醫藥調配物。

本文中所述之化合物包括具有式(I)結構之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、酸及前藥。特定言之，本發明之一個態樣涉及由式(I)表示之化合物：



(I)

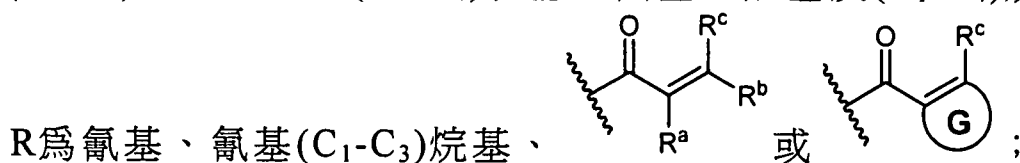
或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上活性之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物，其中

A為伸芳基、5員伸雜芳基或6員伸雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的 $R^6$ 取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；

X為O、S、C(=O)、CH(OR<sup>4</sup>)或C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)；

W為芳基、5員雜芳基或6員雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的 $R^7$ 取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、4-6員飽和雜環、鹵基、羥基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；

$R^1$ 為4-8員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；



$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 及 $R^4$ 獨立地選自由以下組成之群：氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基及(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

$R^a$ 為氫、鹵基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經以下取代：鹵基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

$R^b$ 及 $R^c$ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、C(=O) $R^d$ 及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基；或 $R^b$ 及 $R^c$ 與其所結合之碳結合在一起形成4-7員碳環基或雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基；

$R^d$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>或芳基；

$R^e$ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或兩個 $R^e$ 與其所結合之氮原子結合在一起形成4-7員雜環基；且

**G**為5-7員碳環基或雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基。

在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包括治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上活性之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。在某些實施例中，本文中所提供之組合物進一步包括醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或黏合劑。

本發明之另一態樣提供一種治療罹患醫學病症之個體的方法。該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可



接受之鹽、醫藥學上活性之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。可使用本文中所述之化合物治療許多病症。舉例而言，本文中所述之化合物可用以治療癌症、免疫病症或發炎性病(諸如類風濕性關節炎)、牛皮癬、慢性移植抗宿主疾病、急性移植抗宿主疾病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、口炎性腹瀉、特發性血小板減少性血栓性紫癍、重症肌無力、休格連氏症候群、硬皮病、潰瘍性結腸炎、哮喘、表皮增生及本文中所述之其他醫學病症。

本文中所述之方法及組合物之其他目標、特徵及優勢將根據以下詳細描述變得顯而易見。然而，應理解，詳細描述及特定實例儘管指示特定實施例，但僅爲了說明而給出，因爲對於熟習此項技術者顯而易見的是，根據此詳細描述可在本發明精神及範疇內進行各種變化及潤飾。

#### 【圖式簡單說明】

無

#### 【實施方式】

本發明提供抑制BTK活性之化合物、醫藥組合物、方法及該等化合物及醫藥組合物之治療用途。除非另有指示，否則本發明之實務使用有機化學、藥理學、分子生物學(包括重組技術)、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。該等技術解釋於文獻中，諸如「Comprehensive Organic Synthesis」(B.M. Trost & I. Fleming編, 1991-1992)；「Handbook of experimental immunology」(D.M. Weir & C.C. Blackwell編)；「Current protocols in molecular biology」(F.M. Ausubel等人編, 1987, and periodic updates)；及「Current protocols in immunology」(J.E. Coligan等人編, 1991)，其中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

本文中所用之章節標題僅用於組織目的而不應被視為限制所述標的物。爲了任何目的，本申請案中所引用之所有文獻或部分文獻(包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及論文)據此明確地以全文引用的方式併入。

本發明之各種態樣如下闡述於各章節中；然而，一個特定章節中所述之本發明之態樣不限於任何特定章節。此外，當變數未隨附定義時，該變數之先前定義控制。

## 定義

應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅具例示性及解釋性且不限制所主張之任何標的物。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則使用單數包括複數。必須指出，除非上下文另外清楚指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。

應理解，本文所述之方法及組合物不限於本文所述之特定方法、方案、細胞株、構築體及試劑且因此可能不同。亦應理解，本文中所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲限制本文所述之方法及組合物之範疇，該範疇將僅由隨附申請專利範圍限制。

如本文中所用，如例如美國專利第6,326,469號中所揭示，術語「布魯頓氏酪胺酸激酶」係指來自智人(*Homo sapiens*)之布魯頓氏酪胺酸激酶(GenBank寄存編號NP--000052)。

如本文中所用，術語「布魯頓氏酪胺酸激酶同源物」係指布魯頓氏酪胺酸激酶之直系同源物，例如來自小鼠(GenBank寄存編號AAB47246)、狗(GenBank寄存編號XP--549139.)、大鼠(GenBank寄存

編號 NP--001007799)、雞 (GenBank 寄存編號 NP--989564) 或斑馬魚 (GenBank 寄存編號 XP--698117) 之直系同源物及前述中任一者之對布魯頓氏酪胺酸激酶之一或多種受質展現激酶活性的融合蛋白。

如本文中所用，如本文中所定義，術語「同源半胱胺酸」係指見於與布魯頓氏酪胺酸激酶之半胱胺酸481之序列位置同源的序列位置中之半胱胺酸殘基。舉例而言，半胱胺酸482為布魯頓氏酪胺酸激酶之大鼠直系同源物之同源半胱胺酸；半胱胺酸479為雞直系同源物之同源半胱胺酸；且半胱胺酸481為斑馬魚直系同源物之同源半胱胺酸。在另一實例中，TXK(與布魯頓氏酪胺酸相關之Tec激酶家族成員)之同源半胱胺酸為Cys 350。具有同源半胱胺酸之激酶之其他實例展示於美國專利申請公開案第2012/252822號之圖1中，其據此以引用的方式併入。亦參見公開於全球資訊網上 [kinase.com/human/kinome/phylogeny.html](http://kinase.com/human/kinome/phylogeny.html) 的酪胺酸激酶(TK)之序列比對。

如本文中所用，術語「BTK抑制劑」係指可與BTK之胺基酸殘基形成共價鍵之BTK抑制劑。在一個實施例中，BTK抑制劑可與BTK之Cys殘基形成共價鍵。

如本文中所用，術語「調節」意謂與標靶直接或間接相互作用以便改變標靶之活性，包括僅舉例而言，增強標靶之活性、抑制標靶之活性、限制標靶之活性或延伸標靶之活性。

如本文中所用，術語「調節劑」係指改變分子活性之化合物。舉例而言，調節劑可造成分子之某一活性之量值與在不存在調節劑下之活性之量值相比增加或降低。在某些實施例中，調節劑為降低分子之一或多種活性之量值的抑制劑。在某些實施例中，抑制劑完全阻止分子之一或多種活性。在某些實施例中，調節劑為增加分子之至少一種活性之量值的活化劑。在某些實施例中，調節劑之存在產生在不存

在調節劑下不存在之活性。

術語「雜原子」係指除碳或氫以外之原子。雜原子典型地獨立地選自氧、硫、氮、矽及磷，但不限於此等原子。在存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可均彼此相同，或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或所有可各自不同於其他雜原子。

術語「烷基」係指含有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基取代基(亦即由烴移除氫獲得之取代基)。該等取代基之實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基、異戊基、己基及其類似基團。術語「鹵烷基」及「鹵烷氧基」分別包括烷基及烷氧基結構，其中至少一個氫經鹵素原子置換。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之某些實施例中，該等鹵素原子均彼此相同。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之其他實施例中，該等鹵素原子並非均彼此相同。

如本文中所用，術語「該等」係指至少一個氫經氟原子置換之烷基。氟烷基之實例包括(但不限於)-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及其類似基團。

術語「環烷基」係指藉由自飽和碳環分子移除氫獲得且具有三至十個碳原子之碳環取代基。在一個實施例中，環烷基取代基具有三至十個碳原子。環烷基可為單環，其典型地含有三至六個環原子。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。或者，環烷基可為稠合於一起之2或3個環，諸如雙環[4.2.0]辛烷及十氫萘基且亦可稱為「雙環烷基」。

術語「芳基」係指含有一個環或兩個或三個稠合環之芳族取代基。芳基取代基可具有六至十八個碳原子。作為一實例，芳基取代基可具有六至十四個碳原子。術語「芳基」可指諸如苯基、萘基及蒽基之取代基。術語「芳基」亦包括稠合至C<sub>4-10</sub>碳環(諸如C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>碳環)或

稠合至4員至10員雜環之諸如苯基、萘基及蒽基之取代基，其中具有該種稠合芳基作為取代基之基團結合至芳基之芳族碳。當該種稠合芳基經一或多個取代基取代時，除非另外說明，否則該一或多個取代基各自結合至稠合芳基之芳族碳。稠合C<sub>4-10</sub>碳環或4員至10員雜環可視情況經鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>環烷基或=O取代。芳基之實例因此包括苯基、萘基、四氫萘基(亦稱為「萘滿基」)、茛基、異茛基、二氫茛基、蒽基、菲基、蒈基(亦稱為「丙烯合萘基」)及葑基。

術語「伸芳基」係指藉由自如上文所述之芳基移除氫原子所形成之二價基團。

在一些情況下，含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即雜芳基或雜環烷基)中之原子數由字首「A-B員」指示，其中A為形成該取代基之環狀部分之最小原子數且B為最大原子數。因此，舉例而言，5-8員雜環烷基係指在雜環烷基之環狀部分中含有5至8個原子，包括一或多個雜原子之雜環烷基。

術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指OH。

術語「氰基」(亦稱為「腈」)意謂CN。

術語「鹵素」及「鹵基」係指氟(其可表示為F)、氯(其可表示為Cl)、溴(其可表示為Br)或碘(其可表示為I)。在一個實施例中，鹵素為氯。在另一實施例中，鹵素為氟。在另一實施例中，鹵素為溴。

術語「雜環烷基」及「雜環基」可互換使用且係指藉由自含有總共4至14個環原子之飽和或部分飽和環結構移除氫獲得之取代基，其中該等環原子中之至少一者為選自氧、氮或硫之雜原子。舉例而言，如本文中所用，術語「4員至10員雜環烷基」意謂取代基為總共具有4員至10員之單環。雜環烷基可替代地包含稠合於一起之2或3個環，其中至少一個該環含有雜原子作為環原子(亦即氮、氧或硫)。在具有雜環烷基取代基之基團中，該雜環烷基取代基中結合至該基團之

環原子可為雜原子中之一者，或其可為環碳原子，其中該環碳原子可與雜原子在同一環中，或其中該環碳原子可與雜原子在不同環中。類似地，若雜環烷基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可結合至雜原子，或其可結合至環碳原子，其中該環碳原子可與至少一個雜原子在同一環中，或其中該環碳原子可與雜原子在不同環中。

術語「雜芳基」係指藉由自含有5至14個環原子之芳族環結構移除氫獲得之取代基，其中該等環原子中之至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，剩餘環原子獨立地選自由以下組成之群：碳、氧、氮及硫。雜芳基可為單環或2或3個稠合環。雜芳基取代基之實例包括(但不限於)：6員環取代基，諸如吡啶基、吡啶基、嘧啶基及噻嗪基；5員環取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基；6員/5員稠合環取代基，諸如苯并硫代呋喃基、異苯并硫代呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及鄰胺基苯甲醯基；及6員/6員稠合環取代基，諸如喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基及1,4-苯并噁嗪基。在具有雜芳基取代基之基團中，該雜芳基取代基中結合至該基團之環原子可為至少一個雜原子，或其可為環碳原子，其中該環碳原子可與至少一個雜原子在同一環中，或其中該環碳原子可與至少一個雜原子在不同環中。類似地，若雜芳基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可結合至雜原子，或其可結合至環碳原子，其中該環碳原子可與雜原子在同一環中，或其中該環碳原子可與雜原子在不同環中。術語「雜芳基」亦包括吡啶基N-氧化物及含有吡啶N-氧化物環之基團。

術語「伸雜芳基」係指藉由自如上文所述之雜芳基移除氫原子所形成之二價基團。

本說明書可互換地使用術語「取代基」、「基團(radical)」及「基

團(group)」。

若一組取代基共同地被描述為視情況經取代基清單中之一或多者取代，則該群組可包括：(1)不可取代之取代基、(2)未經視情況選用之取代基取代的可取代之取代基，及/或(3)經視情況選用之取代基中之一或多者取代的可取代之取代基。

若取代基被描述為其「可經」至多特定數目之非氫取代基「取代」或描述為視情況經至多特定數目之非氫取代基取代，則該取代基可(1)未經取代；或(2)經至多該特定數目之非氫取代基或經至多取代基上可取代位置之最大數目的非氫取代基(取較小者)取代。因此，舉例而言，若取代基被描述為視情況經至多3個非氫取代基取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基將視情況經僅至多為該雜芳基所具有之可取代位置數目之非氫取代基取代。舉例而言，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫取代基取代。進一步舉例而言，若胺基氮被描述為視情況經至多2個非氫取代基取代，若該胺基氮為一級氮，則該氮將視情況經至多2個非氫取代基取代，而若該胺基氮為二級氮，則該胺基氮將視情況經至多僅1個非氫取代基取代。

連接至多部分取代基之字首僅適用於第一部分。舉例而言，術語「烷基環烷基」含有兩個部分：烷基及環烷基。因此，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基環烷基上之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)字首意謂該烷基環烷基之烷基部分含有1至6個碳原子；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)字首並不描述該環烷基部分。進一步舉例而言，鹵烷氧基烷基上之字首「鹵基」指示僅該烷氧基烷基取代基之烷氧基部分經一或多個鹵素取代基取代。若僅在烷基部分上發生鹵素取代，則該取代基將被描述為「烷氧基鹵烷基」。若烷基部分與烷氧基部分上均發生鹵素取代，則該取代基將被描述為「鹵烷氧基鹵烷基」。

如本文中所用，術語「式(I)及式(II)」可稱為「本發明化合物」。

該等術語亦經定義成包括式(I)及式(II)化合物之所有形式，包括其水合物、溶劑合物、異構體、結晶及非結晶形式、同晶型體、多晶型物及代謝物。舉例而言，式(I)及式(II)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物將具有與濕度無關之定義明確的化學計量。然而，當微弱地結合溶劑或水時，如在通道溶劑合物及吸濕化合物中，水/溶劑含量將視濕度及乾燥條件而定。在該等情況下，以非化學計量為準。

本文中所揭示之化合物之「代謝物」為當化合物代謝時形成之化合物的衍生物。術語「活性代謝物」係指當化合物代謝時形成之化合物的生物學上活性之衍生物。如本文中所用，術語「代謝」係指特定物質由生物體改變之過程的總計(包括(但不限於)水解反應及由酶催化之諸如氧化反應的反應)。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸轉移酶催化活化葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基之轉移。關於代謝之其他資訊可自 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, McGraw-Hill (1996) 獲得。本文中所揭示之化合物之代謝物可藉由向宿主投與化合物並分析宿主之組織樣品；或藉由活體外以肝細胞培育化合物並分析所得化合物來鑑別。兩種方法均為此項技術中熟知。在一些實施例中，化合物之代謝物藉由氧化過程形成且對應於相應含羥基化合物。在一些實施例中，化合物經代謝為藥理學上活性之代謝物。

在一些實施例中，本文中所述之化合物以前藥形式製備。「前藥」係指活體內轉化為母體藥物之藥劑。前藥通常為適用的，此係由於其在一些情形下比母體藥物更易於投與。其可藉由例如口服投藥而為生物可用的，而母體藥物則不行。前藥亦可具有改良之醫藥組合物中之溶解性而優於母體藥物。前藥之實例將為(但不限於)以酯(「前



藥」)形式投與以促進傳遞穿過細胞膜(其中水溶解性對移動性不利)但隨後一旦在細胞(其中水溶解性為有益的)內時代謝水解為羧酸(活性實體)的本文中所述之化合物。前藥之另一實例可為與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝以顯現活性部分。在某些實施例中，在活體內投藥時，前藥經化學轉化為化合物的生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。在某些實施例中，前藥由一或多個步驟或過程酶促代謝為化合物的生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。為了產生前藥，醫藥學上活性之化合物經改質以使得活性化合物在活體內投藥時將再生。前藥可經設計以改變藥物之代謝穩定性或轉運特徵，遮蔽副作用或毒性，改良藥物之風味或改變藥物之其他特徵或性質。藉助於活體內藥力學過程及藥物代謝之知識，一旦已知醫藥學上活性之化合物，則熟習此項技術者可設計化合物之前藥。(參見例如Nogrody (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392頁；Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401頁；Saulnier等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985頁)。

本文中所述之化合物的前藥形式，其中前藥經活體內代謝以產生如本文中闡述之衍生物，包括於申請專利範圍之範疇內。在一些情況下，一些本文中所述之化合物可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

前藥通常為適用的，此係由於其在一些情形下比母體藥物更易於投與。其可藉由例如口服投藥而為生物可用的，而母體藥物則不行。前藥亦可具有改良之醫藥組合物中之溶解性而優於母體藥物。前藥可經設計為可逆藥物衍生物，以使用作改質劑以增強藥物向位點特异性組織之轉運。在一些實施例中，前藥之設計增加有效水溶解性。

參見例如Fedorak等人, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed等人, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus等人, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen 及 H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen等人, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi 及 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series 之第 14 卷; 及 Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 其均全文併入本文中。

本發明化合物可具有不對稱碳原子。本發明化合物之碳-碳鍵在本文中可使用實線、實心楔形或虛線楔形描繪。使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意欲指示包括關於該碳原子之所有可能之立體異構體(例如特定對映異構體、外消旋混合物等)。使用實心或虛線楔形描繪連接至不對稱碳原子之鍵意欲指示僅意欲包括所示之立體異構體。本發明化合物可能含有一個以上不對稱碳原子。在彼等化合物中, 使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意欲指示意欲包括所有可能之立體異構體。舉例而言, 除非另外說明, 否則希望本發明化合物可以對映異構體及非對映異構體形式或以外消旋體形式及其混合物形式存在。使用實線描繪連接至本發明化合物中之一或多個不對稱碳原子之鍵且使用實心或虛線楔形描繪連接至同一化合物中之其他不對稱碳原子之鍵意欲指示存在非對映異構體之混合物。

本發明化合物之立體異構體包括本發明化合物之順式及反式異構體、光學異構體(諸如R及S對映異構體、非對映異構體)、幾何異構體、旋轉異構體、構形異構體及互變異構體, 包括展現一種以上類型之異構的化合物; 及其混合物(諸如外消旋體及非對映異構對)。亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽, 其中相對離子具光學活性, 例如D-乳酸鹽或

L-離胺酸，或具外消旋性，例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸。

當任何外消旋體結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋體)，其中產生含有等莫耳量之兩種對映異構體的一種均質形式晶體。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中產生等莫耳量之各包含單一對映異構體之兩種形式晶體。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與本文中式(I)及(II)中所述之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於)  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ 。某些經同位素標記之式(I)及式(II)化合物，例如併入放射性同位素(諸如 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{O}$ )之化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氫化同位素(亦即 $^3\text{H}$ )及碳14同位素(亦即 $^{14}\text{C}$ )因其易於製備及可偵測性而尤其較佳。此外，用諸如氘(亦即 $^2\text{H}$ )之較重同位素取代由於更大的代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些情況下可為較佳。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由進行以下流程及/或實例及製備中所揭示之程序、藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

本發明化合物可以衍生自無機酸或有機酸之鹽的形式使用。視特定化合物而定，該化合物之鹽可由於其一或多種物理性質而為有利的，該等物理性質諸如在不同溫度及濕度中之增強醫藥穩定性，或在水或油中之所需溶解度。在一些情況下，化合物之鹽亦可有助於化合物之分離、純化及/或解析。

在意欲向患者投與鹽(相較於例如在活體外情形下使用)時，該鹽較佳為醫藥學上可接受的。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由將

式(I)及式(II)化合物與陰離子或陽離子通常被視為適用於人類服用之酸或鹼組合所製備的鹽。醫藥學上可接受之鹽作為本發明方法之產物尤其適用，因為其相對於母化合物具有較大水溶解度。對於在醫藥中使用，本發明化合物之鹽為無毒的「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」內所涵蓋之鹽係指通常藉由使游離鹼與適合有機酸或無機酸反應所製備的本發明化合物之無毒鹽。

本發明化合物之適合的醫藥學上可接受之酸加成鹽在可能時包括衍生自以下酸之酸加成鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸及硫酸；及有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸。適合之有機酸通常包括(但不限於)脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸。

適合有機酸鹽之特定實例包括(但不限於)乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、二葡糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯乙酸鹽、杏仁酸鹽、恩波酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽(pamoate))、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽(sufanilate)、環己胺基磺酸鹽、褐藻酸鹽、 $\beta$ -羥基丁酸鹽、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦

味酸鹽、特戊酸鹽、硫氰酸鹽及十一烷酸鹽。

此外，在本發明化合物帶有酸性部分時，其適合之醫藥學上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，亦即鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合有機配位體形成之鹽，例如四級銨鹽。在另一實施例中，鹼鹽由形成無毒鹽之鹼形成，包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜星青黴素(benzathine)鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽(diolamine)、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽(olamine)、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

有機鹽可由諸如以下二級胺鹽、三級胺鹽或四級胺鹽製得：緩血酸胺、二乙胺、N,N'-苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因(procaine)。鹼性含氮基團可用諸如以下試劑四級銨化：低碳烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(亦即二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(亦即癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵化物(亦即苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

在一個實施例中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

## 化合物

在下文中，描述適用於本文中所述之方法的BTK化合物。除非另外指示，否則採用此項技術之一般技術內的質譜分析、NMR、HPLC、蛋白化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。另外，如例如美國專利第6,326,469號中所揭示，BTK(例如人類BTK)之核酸及胺基酸序列在此項技術中已知。

在某些實施例中，本文中所述之本發明化合物對於BTK及在酪胺酸激酶之胺基酸序列位置具有與BTK之半胱胺酸481胺基酸序列位置

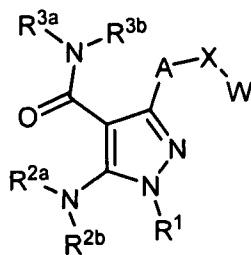
同源的半胱胺酸殘基之激酶具選擇性。

一般而言，用於本文中所述之方法中的BTK抑制劑化合物在活體外分析(例如非細胞生物化學分析或細胞功能分析)中經鑑別或表徵。該等分析適用於測定該等化合物之活體外IC<sub>50</sub>。

在一些實施例中，用於本文中所述之方法的BTK抑制劑化合物抑制BTK或BTK同源物激酶活性，活體外IC<sub>50</sub>小於10 μM。(例如小於1 μM、小於0.5 μM、小於0.4 μM、小於0.3 μM、小於0.1、小於0.08 μM、小於0.06 μM、小於0.05 μM、小於0.04 μM、小於0.03 μM、小於0.02 μM、小於0.01、小於0.008 μM、小於0.006 μM、小於0.005 μM、小於0.004 μM、小於0.003 μM、小於0.002 μM、小於0.001、小於0.00099 μM、小於0.00098 μM、小於0.00097 μM、小於0.00096 μM、小於0.00095 μM、小於0.00094 μM、小於0.00093 μM、小於0.00092或小於0.00090 μM)。

本文中描述式(I)化合物，包括式(II)化合物。本文中亦描述該等化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物及醫藥學上可接受之前藥。提供包括至少一種該化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上有效之代謝物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物。在一些實施例中，當本文中所揭示之化合物含有可氧化氮原子時，該氮原子可藉由此項技術中熟知之方法轉化為N-氧化物。在某些實施例中，亦提供具有由式(I)或式(II)表示之結構的化合物之異構體及經化學保護形式。

在一個實施例中，如以上發明內容中所述，為式(I)化合物：

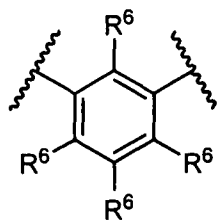


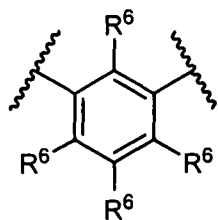
(I)

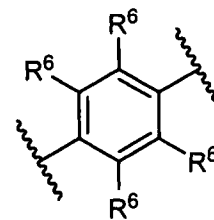
或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上活性之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

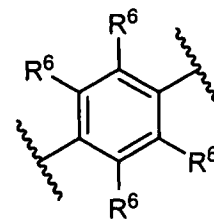
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中A為伸芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>6</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，



其中A為  ；且R<sup>6</sup>在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及鹵基。在某些實施例中，本



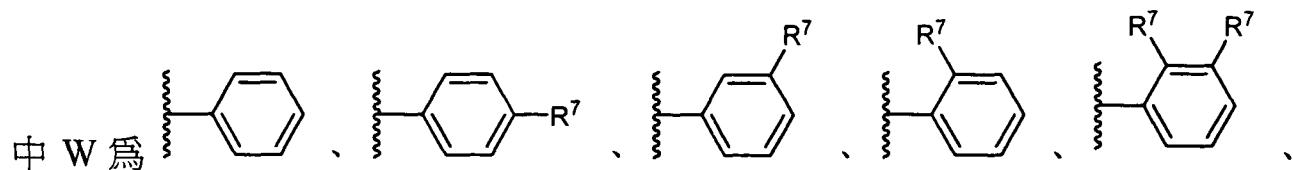
發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中A為  ；且R<sup>6</sup>在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>6</sup>為氫。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中A為5員伸雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>6</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵

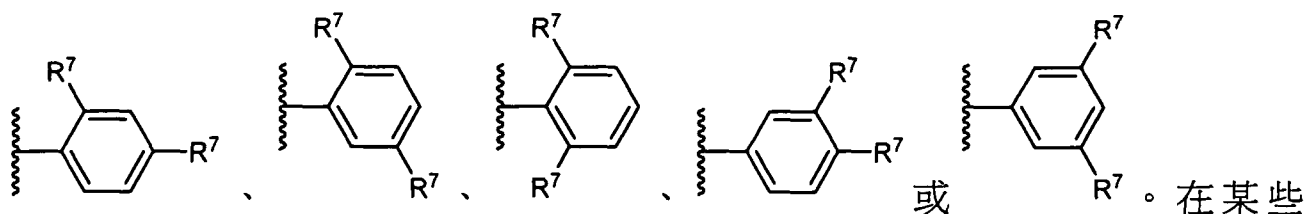
基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中A為6員伸雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>6</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為O、CH<sub>2</sub>或C(=O)。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為S。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為O。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為C(=O)。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為CH(OR<sup>4</sup>)。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中X為CH<sub>2</sub>。

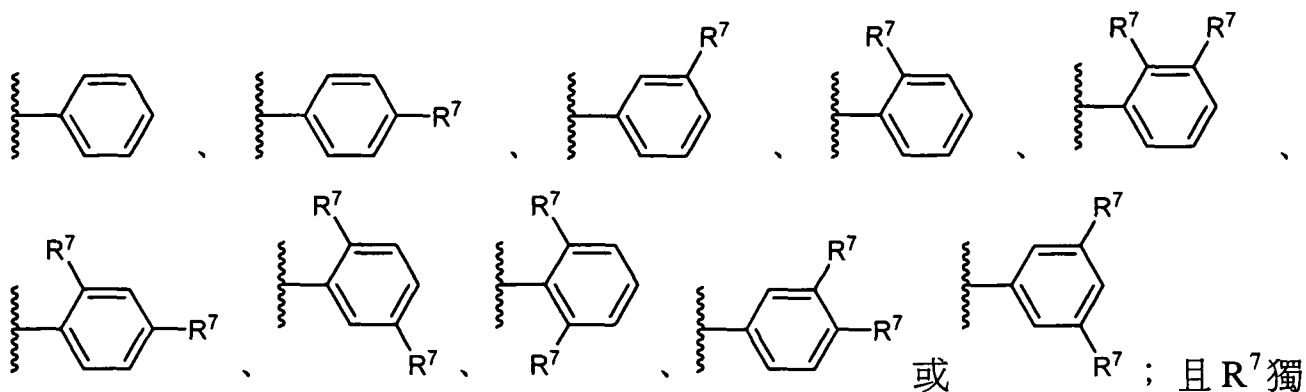
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、4-6員飽和雜環、鹵基、羥基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為苯基，其在每次出現時視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其





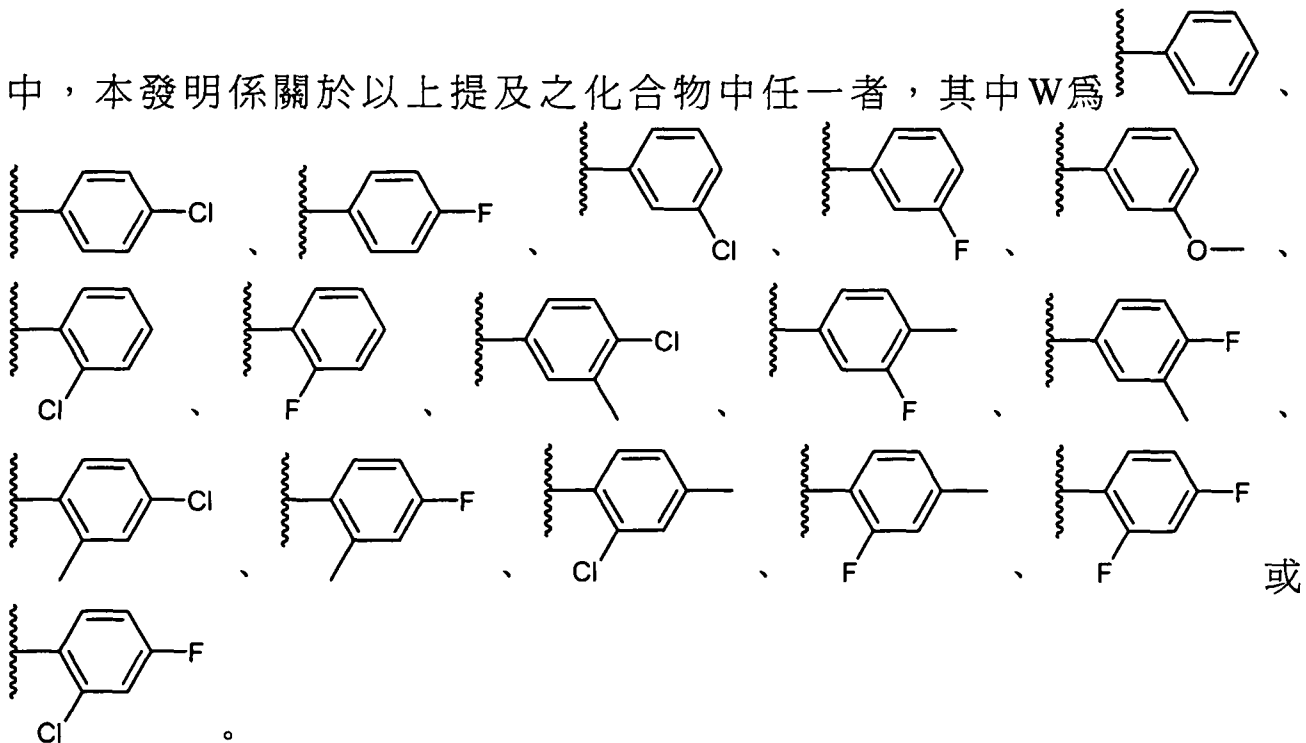


在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為



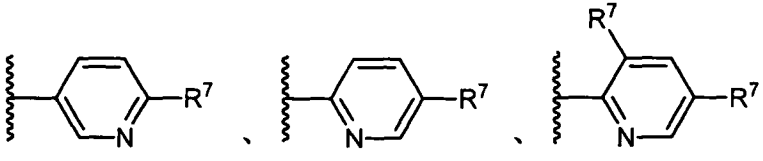
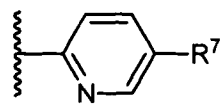
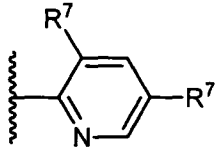
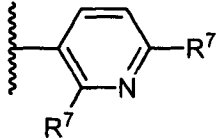
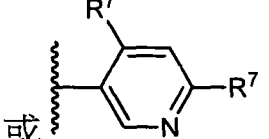
立地選自由以下組成之群：F、Cl、甲氧基及甲基。在某些實施例

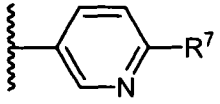
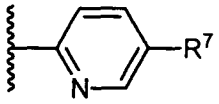
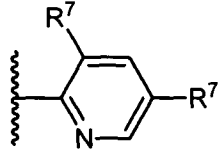
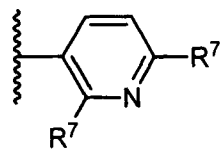
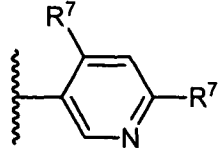
中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為



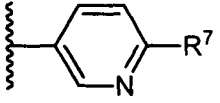
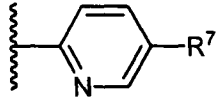
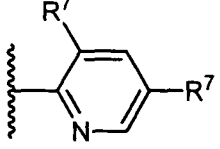
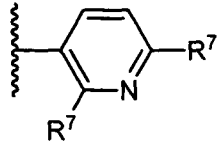
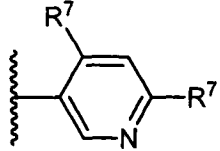
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為5員雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、4-6員飽和雜環、鹵基、羥基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。在某些實

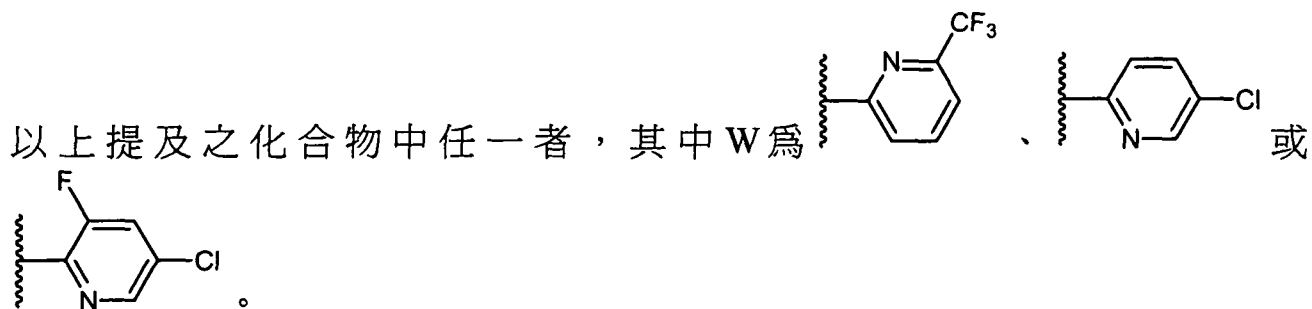
施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為6員雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、4-6員飽和雜環、鹵基、羥基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中W為吡啶，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合

物中任一者，其中W為 、、、或 。在某些實施例中，本發明係關於以上提及

之化合物中任一者，其中W為 、、、或 ；且R<sup>7</sup>在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)鹵烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一

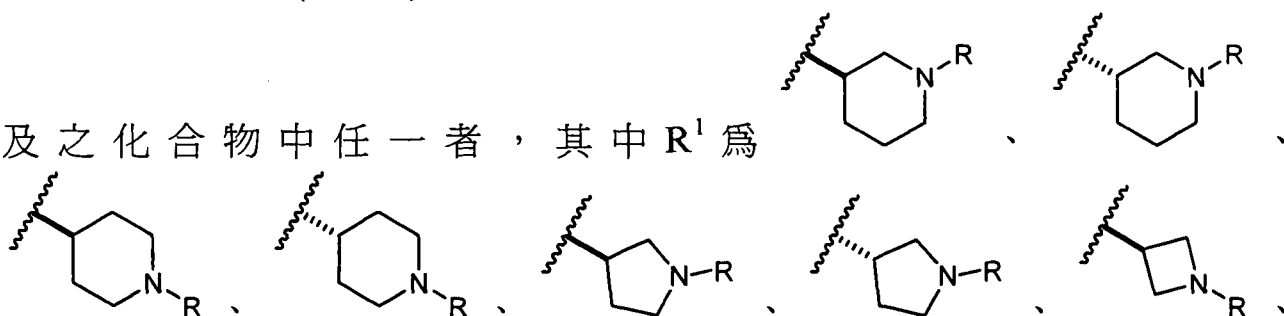
者，其中W為 、、、、；且R<sup>7</sup>為F、Cl或CF<sub>3</sub>。在某些實施例中，本發明係關於

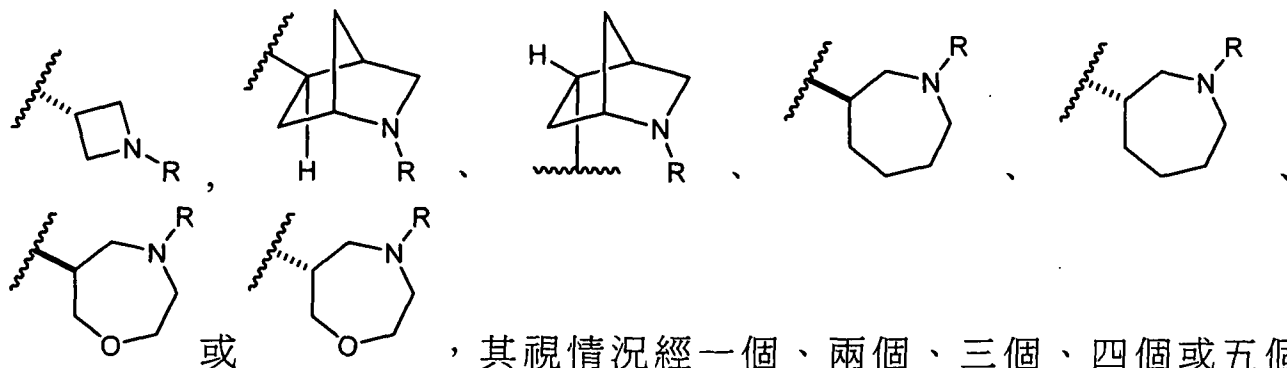


在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>1</sup>為4員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；且R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>1</sup>為5員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；且R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>1</sup>為6員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；且R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>1</sup>為7員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；且R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>1</sup>為8員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)鹵烷基、鹵基、羥基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；且R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物

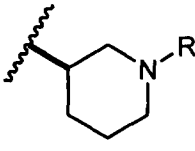
中任一者，其中 $R^1$ 為4員含氮雜環基，其於該氮上經 $R$ 取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 鹵烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 $R$ 為氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為5員含氮雜環基，其於該氮上經 $R$ 取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 鹵烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 $R$ 為氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為6員含氮雜環基，其於該氮上經 $R$ 取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 鹵烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 $R$ 為氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為7員含氮雜環基，其於該氮上經 $R$ 取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 $R$ 為氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為8員含氮雜環基，其於該氮上經 $R$ 取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 鹵烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；且 $R$ 為氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提

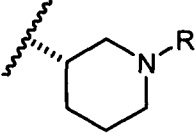
及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為

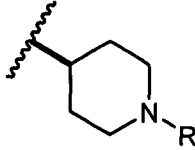


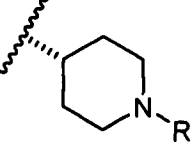


獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於

以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為 ，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 鹵烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為

，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及

之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為 ，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^1$ 為

，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R為氰基或氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R為氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R為氰基甲基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>2a</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>2a</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>2a</sup>為甲基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>2b</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>2b</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>2b</sup>為甲基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>3a</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>3a</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>3a</sup>為甲基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>3b</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>3b</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>3b</sup>為甲基。

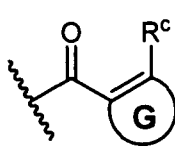
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>4</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>4</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>4</sup>為甲基。

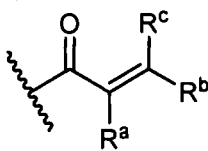
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>5a</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>5a</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中R<sup>5a</sup>為甲基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>5a</sup>為鹵基。

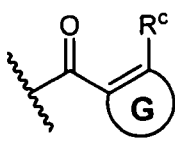
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R<sup>5b</sup>為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中

任一者，其中 $R^{5b}$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或其中 $R^{5b}$ 為甲基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^{5b}$ 為鹵基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，

其中R為  或 。在某些實施例中，本發明係關於以

上提及之化合物中任一者，其中R為 。在某些實施例中，

本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中R為 。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^a$ 為氫、鹵基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^a$ 為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^a$ 為鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^a$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^a$ 為甲氧基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為氫、鹵基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為羥基。在某些實施例中，本發

明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)(CH<sub>3</sub>)或C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為CHF<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>F。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 為CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為氫、鹵基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為鹵基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為氰基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為羥基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^c$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及芳基。

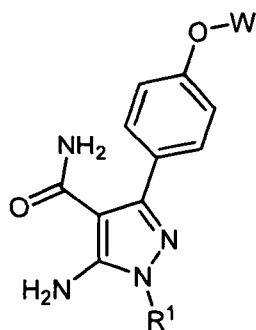


在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 與其所結合之碳結合在一起形成4-7員碳環基或雜環基；其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 與其所結合之碳結合在一起形成4-7員碳環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 與其所結合之碳結合在一起形成4-7員雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^d$ 為 $(C_1-C_6)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^d$ 為 $(C_1-C_6)$ 烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^d$ 為 $N(R^e)_2$ 。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^d$ 為芳基。

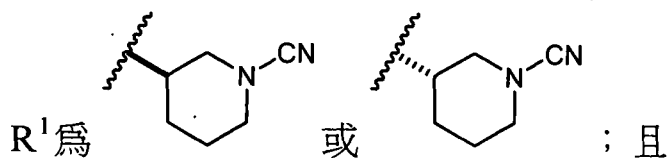
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^e$ 為氫。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中一個 $R^e$ 為氫且另一 $R^e$ 為 $(C_1-C_4)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^e$ 為 $(C_1-C_4)$ 烷基。在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，其中 $R^e$ 與其所結合之氮原子結合在一起形成4-7員雜環基。

在另一實施例中，為式(II)化合物



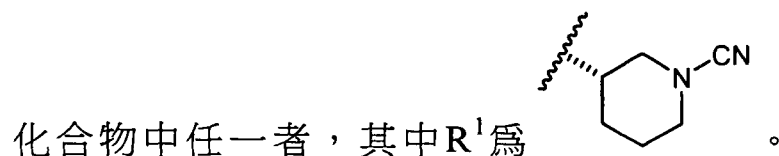
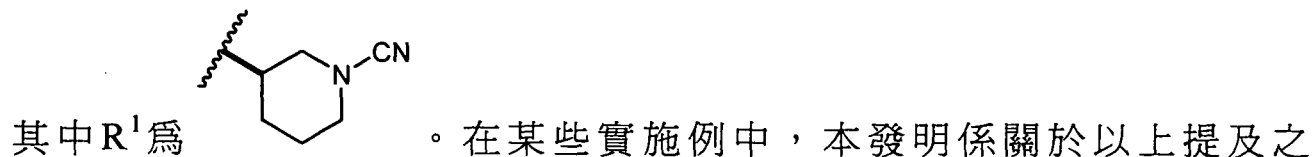
(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

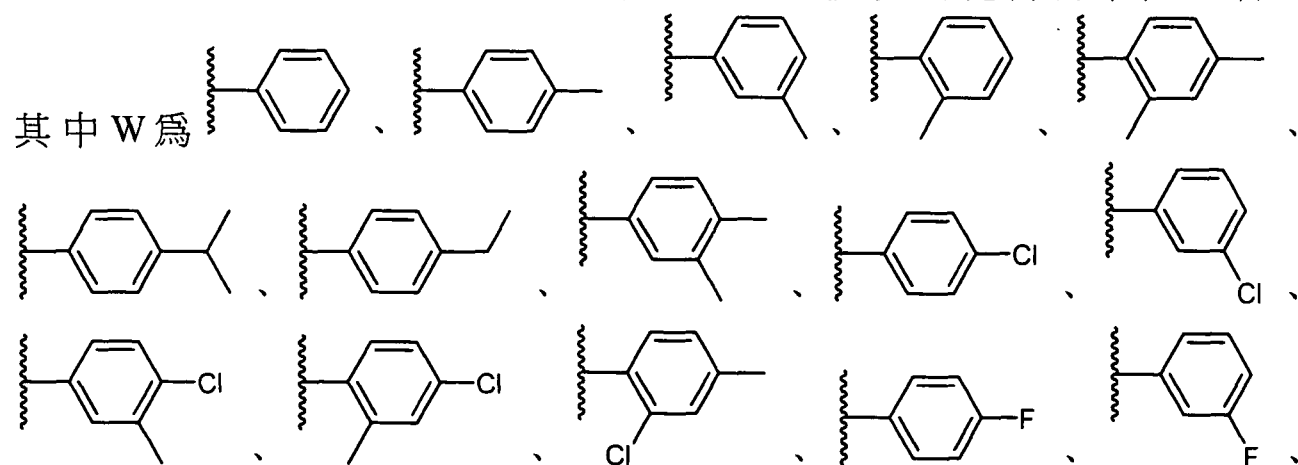


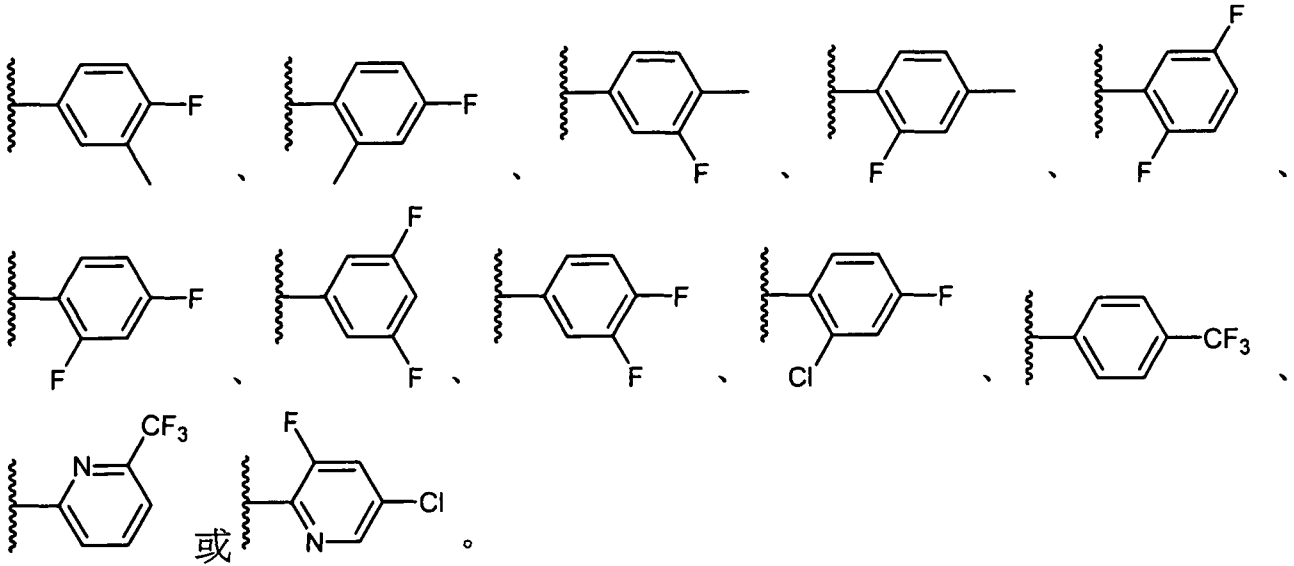
W 為苯基或吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)鹵烷基及鹵基。

在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，

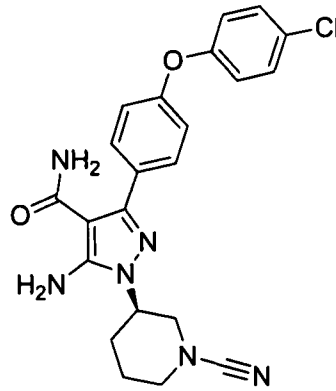


在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，

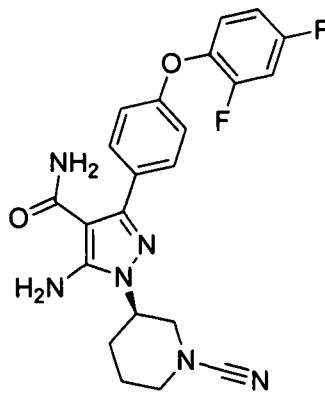




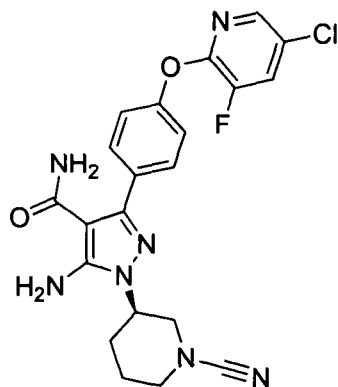
本發明之另一實施例為選自由實例1-166之化合物組成之群的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

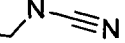


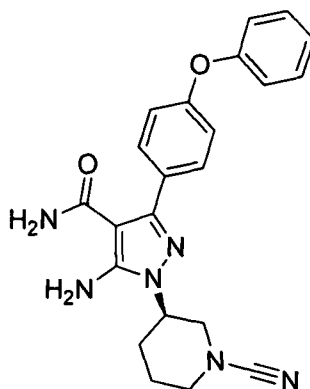
本發明之另一實施例為由 表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



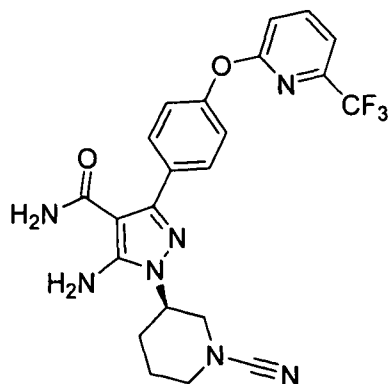
本發明之另一實施例為由 表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



本發明之另一實施例為由  表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

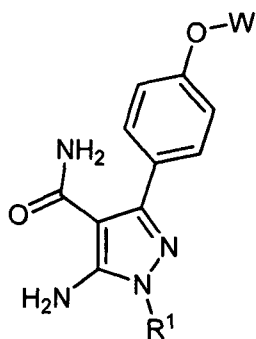


本發明之另一實施例為由  表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



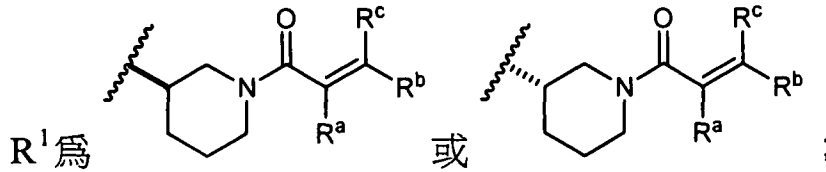
本發明之另一實施例為由  表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，為式(II)化合物



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中



$R^a$  為氫、鹵基、氰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基硫基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺醯基或 $(C_1-C_6)$  烷基，其視情況經以下取代：鹵基、羥基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基或鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基；

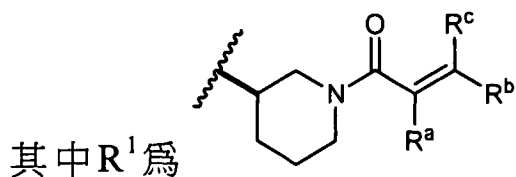
$R^b$  及  $R^c$  獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、 $C(=O)R^d$  及 $(C_1-C_6)$  烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的  $R^f$  取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基及鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基；或  $R^b$  及  $R^c$  與其所結合之碳結合在一起形成 4-7 員碳環基或雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的  $R^f$  取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基及鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基；

$R^d$  為 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $N(R^e)_2$  或芳基；

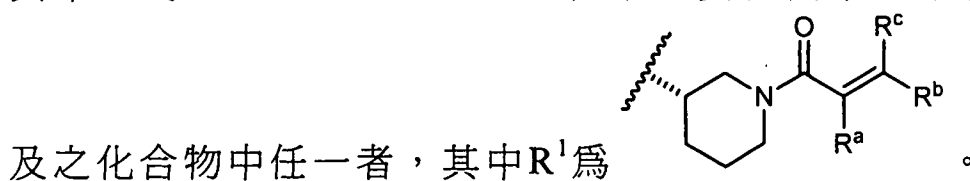
$R^e$  在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫及 $(C_1-C_4)$  烷基，或兩個  $R^e$  與其所結合之氮原子結合在一起形成 4-7 員雜環基；且

$W$  為苯基或吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_3)$  鹵烷基及鹵基。

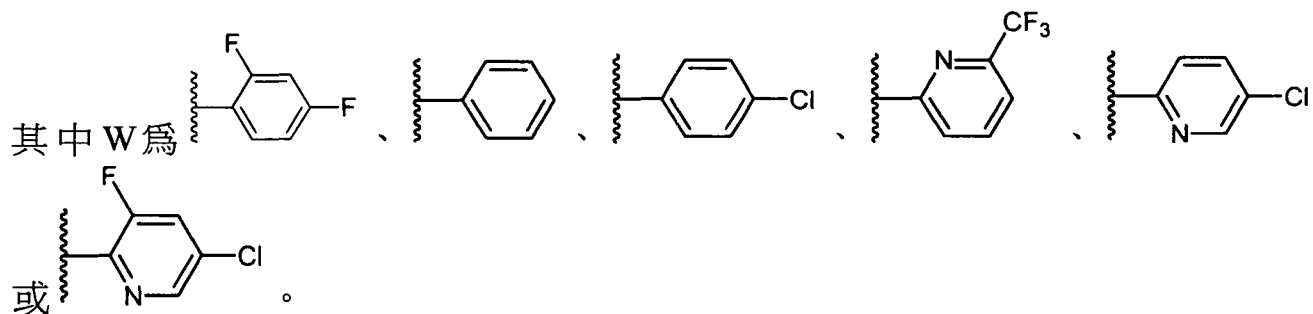
在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，



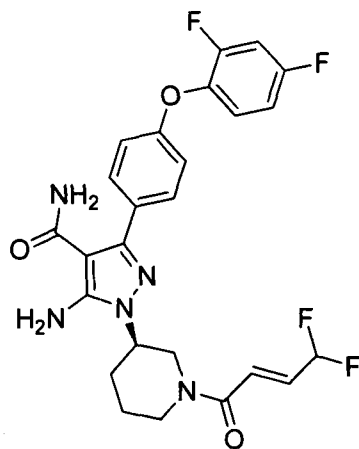
。在某些實施例中，本發明係關於以上提



在某些實施例中，本發明係關於以上提及之化合物中任一者，

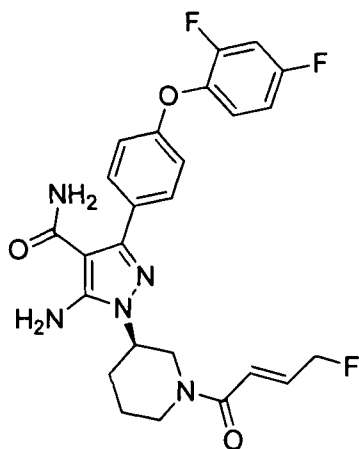


本發明之另一實施例為選自由實例 126-166 之化合物組成之群的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



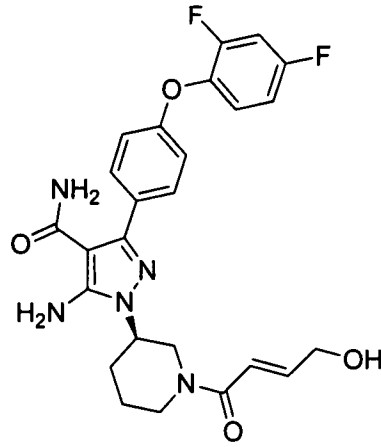
本發明之另一實施例為由  
 醫藥學上可接受之鹽。

表示之化合物及其



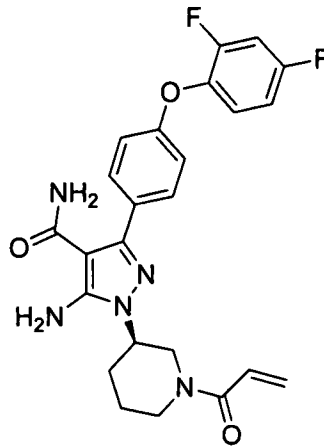
本發明之另一實施例為由  
 醫藥學上可接受之鹽。

表示之化合物及其



本發明之另一實施例為由  
醫藥學上可接受之鹽。

表示之化合物及其



本發明之另一實施例為由  
藥學上可接受之鹽。

表示之化合物及其醫

## 方法

在一個態樣中，本文中提供藉由投與本文中所提供之化合物治療患者之方法。在一些實施例中，本文中提供一種在患者中抑制酪胺酸激酶(諸如BTK)活性或治療將受益於酪胺酸激酶(諸如BTK)抑制之疾病、病症或病況的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本文中化合物中任一者或醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上有效之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物中之至少一者。

在另一態樣中，本文中提供本文中所揭示之化合物用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)活性或治療將受益於布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)活性抑制之疾病、病症或病況的用途。

在一些實施例中，本文中所提供之化合物係向人類投與。

在一些實施例中，本文中所提供之化合物係經口投與。

在其他實施例中，本文中所提供之化合物用於調配用於抑制酪胺酸激酶活性之藥劑。在一些其他實施例中，本文中所提供之化合物用於調配用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)活性之藥劑。

在另一態樣中，本文中提供一種在有需要之個體中抑制布魯頓氏酪胺酸激酶的方法，其藉由向該個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一些實施例中，有需要之個體罹患自體免疫疾病，例如發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、幼年期關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、休格連氏症候群、多發性硬化症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顛動脈炎、濫自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿(alopecia universalis)、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲勞、自主神經失調、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經肌強直、硬皮病或外陰疼痛。

在其他實施例中，有需要之個體罹患異種免疫病況或疾病，例如移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏、I型過敏症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或異位性皮膚炎。

在某些實施例中，有需要之個體罹患發炎性疾病，例如哮喘、



闌尾炎、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

在其他實施例中，有需要之個體罹患癌症。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，在個體罹患癌症時，除了以上提及之化合物中之一者之外，向該個體投與抗癌劑。在一個實施例中，抗癌劑為有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002。

在其他實施例中，有需要之個體罹患血栓堵塞病症，例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後之再閉塞、血管成形術後之再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道後之再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道後之再狹窄、中風、暫時局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞或深靜脈血栓。

在另一態樣中，本文中提供一種治療自體免疫疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一個實施例中，該自體免疫疾病為關節炎。在另一實施例中，該自體免疫疾病為狼瘡。在一些實施例中，該自體免疫疾病為發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病、幼年期關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、格雷夫斯氏病、休格連氏症候群、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、古德巴士德氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群、高安氏動脈炎、顛動脈炎、濫自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經肌強直、硬皮病或外陰疼痛。

在另一態樣中，本文中提供一種治療異種免疫病況或疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一些實施例中，該異種免疫病況或疾病為移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏、I型過敏症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或異位性皮膚炎。

在另一態樣中，本文中提供一種治療發炎性疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一些實施例中，該發炎性疾病為哮喘、發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、闌尾炎、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、

小腸結腸炎、上髒炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

在另一態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、B細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，在個體罹患癌症時，除了以上提及之化合物中之一者之外，向該個體投與抗癌劑。在一個實施例中，抗癌劑為有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或 LY294002。

在另一態樣中，本文中提供一種治療血栓栓塞病症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種本發明化合物的組合物。在一些實施例中，該血栓栓塞病症為心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後之再閉塞、血管成形術後之再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道後之再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道後之再狹窄、中風、暫時局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞或深靜脈血栓。

在另一態樣中，本文中提供一種治療自體免疫疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶一起形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式一起形成共價鍵。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基一起形成共價鍵。

在另一態樣中，本文中提供一種治療異種免疫病況或疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶一起形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式一起形成共價鍵。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基一起形成共價鍵。

在另一態樣中，本文中提供一種治療發炎性疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式一起形成共價鍵。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基一起形成共價鍵。在另一態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式一起形成共價鍵。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基一起形成共價鍵。在另一態樣中，本文中提供一種治療血栓堵塞病症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式一起形成共價鍵。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶

上之半胱胺酸殘基一起形成共價鍵。

在涉及治療增殖病症(包括癌症)的以上提及之任一態樣中，為其他實施例，其包含投與至少一種選自由以下組成之群的另一藥劑：阿侖單抗(alemtuzumab)、三氧化二砷、天冬醯胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、基於鉑之化合物(諸如順鉑(cisplatin))、克拉屈濱(cladribine)、道諾黴素(daunorubicin)/小紅莓(doxorubicin)/艾達黴素(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、甲胺喋呤(methotrexate)、Paclitaxel<sup>TM</sup>、紫杉醇、替莫唑胺(temozolomide)、硫鳥嘌呤或包括激素之藥物類別(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素釋放激素類似物)、干擾素(諸如 $\alpha$ 干擾素)、氮芥(諸如白消安(busulfan)或美法侖(melphalan)或二氯甲二乙胺(mechlorethamine))、類視黃素(諸如維甲酸)、拓撲異構酶抑制劑(諸如伊立替康或拓撲替康(topotecan))、酪胺酸激酶抑制劑(諸如吉非替尼(gefitinib)或伊馬替尼(imatinib))或治療由該種療法誘發之征象或症狀之藥劑(包括別嘌醇(allopurinol)、非格司亭(filgrastim)、格拉司瓊(granisetron)/昂丹司瓊(ondansetron)/帕洛諾司瓊(palonosetron)、屈大麻酚(dronabinol))。

在涉及預防或治療BTK依賴性或酪胺酸激酶介導之疾病或病況的以上提及之任一態樣中，為其他實施例，其包含藉由篩檢酪胺酸激酶基因單體型來鑑別患者。在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單體型為酪胺酸激酶路徑基因，而在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單體型為BTK單體型。

在另一或替代實施例中，本發明化合物為布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑，而在其他或替代實施例中，該等抑制劑對BTK具選擇性。在其他或替代實施例中，該等抑制劑在酶分析中具有10  $\mu$ M以下

之IC<sub>50</sub>。在一個實施例中，該等抑制劑具有小於1 μM並且在另一實施例中小於0.25 μM之IC<sub>50</sub>。

### 醫藥組合物及劑量考慮因素

典型地，本發明化合物係以有效治療如本文中所述之病況的量投與。本發明化合物係藉由任何適合途徑以適於該種途徑之醫藥組合物形式且以有效達成所欲治療之劑量投與。治療醫學病況之進展所需之化合物之治療有效劑量易於由一般技術者使用醫藥技術所熟悉之臨床前及臨床方法確定。如本文中所用，術語「治療有效量」係指將在一定程度上減輕所治療之病症之一或多種症狀的所投與化合物之量。

除非另外指示，否則如本文中所用，術語「治療(treating)」意謂逆轉、減輕、抑制該術語所應用之病症或病況或該病症或病況之一或多種症狀的進展或預防該病症或病況或該病症或病況之一或多種症狀。除非另外指示，否則如本文中所用，術語「治療(treatment)」係指如上文剛剛所定義之「治療」般之治療行為。術語「治療」亦包括個體之輔助及新輔助治療。

如上文所指示，本發明提供醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之上文所述之一或多種化合物。醫藥組合物可經特別調配以便以固體或液體形式投與，包括適合於以下之形式：(1)經口投與，例如浸劑(drench)(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如靶向經頰、舌下及全身吸收之錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒劑、用於施用至舌之糊劑；(2)非經腸投與，例如藉由以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；(3)局部施用，例如呈施用至皮膚之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧劑形式；(4)陰道內或直腸內，例如呈子宮托、乳膏或泡沫劑形式；(5)舌下；(6)經眼；(7)經皮；或(8)經鼻。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相匹配之化合物、物質、組合物及/或劑型。

濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

本發明之調配物包括適用於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型的活性成分之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以產生單一劑型的活性成分之量通常為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在100%中，此量將自約0.1%至約99%、較佳約5%至約70%、最佳約10%至約30%之活性成分變動。

在某些實施例中，本發明之調配物包含選自由以下組成之群的賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、微胞成型劑(例如膽汁酸)及聚合載劑(例如聚酯及聚酸酐)；及本發明化合物。在某些實施例中，以上提及之調配物使得本發明化合物經口生物可用。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及

視情況選用之一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦緊密地締合且隨後(必要時)使產物成形來製備調配物。

適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)、散劑、顆粒劑之形式，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或水包油或油包水之液體乳劑形式，或酏劑或糖漿形式，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑形式及其類似形式，各含有預定量之作爲活性成分的本發明化合物。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

在用於經口投與之本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑、口含錠及其類似物)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)濕潤劑，諸如鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及非離子界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控制釋放劑，諸如交聯普維酮(crospovidone)或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物的賦形劑將類似類型之固體



組合物用作軟殼及硬殼明膠膠囊中之填充劑。

可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造錠劑。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況經得到或製備成具有塗層及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他塗層。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經由細菌截留過濾或藉由以臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或較佳將活性成分釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈適當時與一或多種上述賦形劑一起之微囊封形式。

用於經口投與之本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、

乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠及其混合物。

用於經直腸或經陰道投與之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本發明化合物與一或多種包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

適用於經陰道投與之本發明調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑之子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧劑調配物。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可為所需之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除了本發明之活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

除了本發明化合物之外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供控制本發明化合物向身體之傳遞的額外優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造該等劑型。亦可

使用吸收增進劑來增加化合物通過皮膚之通量。該通量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物。適用於局部投與至眼之調配物包括例如滴眼劑，其中本發明化合物溶解或懸浮於適合載劑中。適用於眼部或耳部投與之典型調配物可呈於pH值經調節之等張無菌生理食鹽水中的微米尺寸化懸浮液或溶液之滴劑形式。適用於眼部及耳部投與之其他調配物包括軟膏、可生物降解(亦即可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及不可生物降解(亦即聚矽氧)植入物、粉片、鏡片及微粒或囊泡系統，諸如非離子表面活性劑囊泡(niosome)或脂質體。諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠)之聚合物可與諸如苯紫氯銨(benzalkonium chloride)之防腐劑一起併入。該等調配物亦可藉由離子導入療法傳遞。

對於鼻內投與或藉由吸入投與，本發明之活性化合物宜以來自自由患者擠壓或泵吸之泵噴霧容器的溶液或懸浮液形式傳遞，或以來自加壓容器或使用適合推進劑之噴霧器的氣溶膠噴霧呈現形式傳遞。適用於鼻內投與之調配物典型地以乾散劑形式(單獨；呈混合物形式，例如呈與乳糖之乾燥摻合物形式；或呈混合之組分粒子形式，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)自乾粉吸入器；或以氣溶膠噴霧形式自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力學產生精細霧狀物之霧化器)或氣霧器，在使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)下投與。對於鼻內使用，散劑可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

適用於非經腸投與之本發明之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳劑，

或可僅在使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑組合的本發明之一或多種化合物，該等組合物可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與所欲之接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

可於本發明之醫藥組合物中使用之適合水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用塗佈物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。防止微生物作用於主題化合物可藉由包含各種抗菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及其類似物)來確保。亦可需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包含延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物效應，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶解性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成主題化合物之微膠囊基質而製造。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳劑中而製備。

當本發明化合物以藥物形式向人類及動物投與時，其可自身給

出或以含有例如0.1至99%(更佳10至30%)活性成分與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物形式來給出。

本發明之製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給出。其當然以適用於各投與途徑之形式給出。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式投與，藉由注射、吸入投與，以眼部洗劑、軟膏、栓劑等形式投與，藉由注射、輸注或吸入投與，藉由洗劑或軟膏局部投與，及藉由栓劑經直腸投與。經口投與較佳。

如本文中所用，片語「非經腸投與(parenteral administration及administered parenterally)」意謂除腸內及局部投與以外，通常藉由注射進行之投藥模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

如本文中所用，片語「全身投與(systemic administration、administered systemically)」及「外周投與(peripheral administration、administered peripherally)」意謂化合物、藥物或其他物質除直接投至中樞神經系統外之投與，使得其進入患者系統且因此經受代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

此等化合物可藉由任何適合投藥途徑向人類及其他動物投與以供治療，該等投藥途徑包括經口、經鼻(例如以噴霧)、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部(如以散劑、藥膏或滴劑，包括經頰及舌下)。

不考慮所選擇之投藥途徑，可以適合水合形式及/或本發明之醫藥組合物來使用的本發明化合物係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得有效達成特定患者、組合物及投藥模式之所要治療反應而對患者無毒

性的活性成分之量。

所選劑量水準將視多種因素而定，包括所用本發明之特定化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康及先前病史及醫學技術中熟知之類似因素。

一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地確定及開出所需有效量之醫藥組合物。舉例而言，醫師或獸醫開始可以低於為達成所要治療效應所需之水準給藥醫藥組合物中所用之本發明化合物，且逐漸增加劑量直至達成所要效應。

一般而言，本發明化合物之適合日劑量為有效產生治療效應之最低劑量的化合物量。該種有效劑量通常視上述因素而定。較佳，化合物以約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg、更佳約 0.1 mg/kg 至約 100 mg/kg、更佳約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg 投與。

多種動物模型適用於確定用於治療前述疾病中任一者的BTK抑制劑化合物之治療有效劑量範圍。

舉例而言，可在類風濕性關節炎之小鼠模型中評估用於治療自體免疫疾病的BTK抑制劑化合物之劑量。在此模型中，藉由投與抗膠原蛋白抗體及脂多醣在Balb/c小鼠中誘發關節炎。參見Nandakumar等人 (2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837。

在另一實例中，如例如Pagel等人 (2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866中所述，可在例如人類至小鼠異種移植模型中檢測用於治療B細胞增殖病症之BTK抑制劑之劑量，其中將人類B細胞淋巴瘤細胞(例如拉莫斯細胞(Ramos cell))植入免疫缺陷小鼠(例如「裸」小鼠)中。

亦已知用於治療血栓栓塞病症之動物模型。

可在治療過程期間將化合物用於前述疾病中之一者的治療功效最佳化。舉例而言，所治療個體可經受診斷評估以使疾病症狀或病變之緩解與藉由投與既定劑量之BTK抑制劑所達成之活體內BTK活性抑制相關。可使用此項技術中已知之細胞分析來測定在存在或不存在BTK抑制劑下之活體內BTK活性。舉例而言，因為活化BTK在酪胺酸223 (Y223)及酪胺酸551 (Y551)處經磷酸化，所以可使用P-Y223或P-Y551陽性細胞之磷酸化特異性免疫細胞化學染色來偵測或定量細胞群體中之Btk活化(例如藉由FACS分析經染色相較於未染色細胞)。參見例如Nisitani等人 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226。因此，可按需要增加或減少向個體投與之BTK抑制劑化合物之量以將BTK抑制水準維持在對於治療個體之疾病狀態最佳。

當本文中所述之化合物與另一藥劑(例如敏化劑)共同投與時，有效量可小於當該藥劑單獨使用時。

必要時，活性化合物之有效日劑量可以全天內以適當間隔視情況以單位劑型各別地投與之兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上子劑量來投與。較佳劑量為每天一次投藥。

本發明進一步提供一種單位劑型(諸如錠劑或膠囊)，其以用於治療免疫或發炎性病徵(諸如本文中所述之特定免疫病徵或發炎性病徵中之一者)之治療有效量包含式(I)及式(II)中之任一者之化合物或本文中所述之特定化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

另外，提供包括以下之製品：包裝材料；包裝材料內之有效抑制酪胺酸激酶(諸如BTK)活性的本文中所提供之化合物或組合物或其醫藥學上可接受之衍生物；及指示化合物或組合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上有效之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑化合物用於抑制酪胺酸激酶(諸如BTK)活性之標籤。

## 組合治療

本文中所述之BTK抑制劑組合物亦可與因其對於待治療之病況之治療價值而選擇的其他熟知治療試劑組合使用。一般而言，在採用組合療法之實施例中，本文中所述之組合物與其他藥劑不必以相同醫藥組合物形式投與，且可能由於不同物理及化學特徵而必須藉由不同途徑投與。投藥模式之確定及(可能時)以相同醫藥組合物形式投藥之合理性完全在熟練臨床醫師之知識內。初始投藥可根據此項技術中已知之既定方案進行，且隨後基於所觀測之效應，熟練臨床醫師可對劑量、投藥模式及投藥時間進行修改。

在某些情況下，可能適於與另一治療劑組合投與至少一種本文中所述之BTK抑制劑化合物。僅舉例而言，若患者在接收本文中所述之BTK抑制劑化合物之一時所經歷的副效應之一為噁心，則可能適於與初始治療劑組合投與抗噁心劑。或，僅舉例而言，本文中所述之化合物之一的治療有效性可藉由投與佐劑而增進(亦即輔助單獨地可能具有最小治療效益，但與另一治療劑組合，對患者之總治療效益增進)。或，僅舉例而言，患者所經歷之效益可藉由與亦具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)一起投與本文中所述之化合物之一而增加。在任何情況下，不論所治療疾病、病症或病況如何，患者所經歷之總效益均可簡單地為兩種治療劑相加，或患者可經歷協同效益。

所用化合物之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對患者病況及適當治療方案之判斷而定。化合物可視疾病、病症或病況之性質、患者之病況及所用化合物之實際選擇而同時(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序投與。在治療方案期間，投藥次序及各治療劑之重複投藥次數的確定在評估所治療疾病及患者之病況之後完全在熟練醫師之知識內。



熟習此項技術者已知，當藥物用於治療組合中時，治療有效劑量可能不同。以實驗方式確定用於組合治療方案中之藥物及其他藥劑之治療有效劑量的方法描述於文獻中。舉例而言，使用有節奏地給藥(亦即提供更頻繁較低劑量以便將有毒副效應最小化)已廣泛地描述於文獻中。組合治療進一步包括在多個時間開始及終止以幫助臨床處理患者之週期性治療。

就本文中所述之組合療法而言，共同投與之化合物的劑量當然將視所用共同藥物之類型、所用特定藥物、所治療疾病或病況等等而不同。另外，當與一或多種生物學活性劑共同投與時，本文中所提供之化合物可與生物學活性劑同時或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定與生物學活性劑組合投與蛋白之適當次序。

在任何情況下，多種治療劑(亦即本發明化合物)均可以任何次序或甚至同時投與。若同時，則多種治療劑可以單一統一形式或以多種形式(僅舉例而言，以單一丸劑形式或以兩種各別丸劑形式)提供。治療劑中之一者可以多個劑量給出，或兩者均可以多個劑量形式給出。若不同時，則多個劑量之間的時序可自零週以上至四週以下變動。另外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預想使用多種治療組合。

應理解，治療、預防或改善尋求緩解之病況的給藥方案可根據多種因素而修改。此等因素包括個體所罹患之病症，以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學病況。因此，實際上所用之給藥方案可能廣泛不同，且因此會背離本文中所闡述之給藥方案。

構成本文中所揭示之組合療法的醫藥劑可為組合劑型或呈預期用於實質上同時投與之各別劑型。構成組合療法之醫藥劑亦可與藉由需要兩步驟投藥之方案投與的任一治療化合物依序投與。兩步驟投藥方案可能需要連續投與活性劑或間隔投與各別活性劑。多個投藥步驟

之間的時段可自數分鐘至數小時變動，視各醫藥劑之性質而定，諸如醫藥劑之效能、溶解度、生物可用性、血漿半衰期及動力學概況。標靶分子濃度之晝夜節律變化亦可決定最佳給藥間隔。

另外，本文中所述之化合物亦可與可向患者提供額外或協同效益之程序組合使用。僅舉例而言，患者預期在本文中所述之方法中尋找治療及/或預防效益，其中本文中所揭示之化合物之醫藥組合物及/或與其他治療劑之組合係與基因測試組合以確定該個體是否為已知與某些疾病或病況相關的突變基因之載體。

本文中所述之化合物及組合療法可在疾病或病況出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序可不同。因此，舉例而言，化合物可用作預防劑，且可連續向具有患上病況或疾病之傾向的個體投與，以便預防疾病或病況出現。化合物及組合物可在症狀發作期間或在症狀發作之後儘可能快地向個體投與。化合物之投與可在症狀發作的前48小時內、在症狀發作的前6小時內或在症狀發作的3小時內起始。初始投與可經由任何切實可行之途徑，諸如靜脈內注射、快速注射、輸注5分鐘至約5小時、丸劑、膠囊、經皮貼片、經頰傳遞、及其類似途徑或其組合。化合物應在偵測或懷疑疾病或病況發作之後只要切實可行即投與，且持續治療疾病所需之時間長度，諸如約1個月至約3個月。對於各個體之治療長度可不同，且長度可使用已知準則來確定。舉例而言，化合物或含有該化合物之調配物可投與持續至少2週，在約1個月至約5年之間，或約1個月至約3年。

在個體罹患自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏性疾病或處於罹患自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏性疾病之風險中時，BTK抑制劑化合物可與一或多種以下治療劑以任何組合一起使用：免疫抑制劑（例如他克莫司 (tacrolimus)、環孢素 (cyclosporin)、雷帕黴素 (rapamycin)、甲胺喋呤、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、硫唑嘌呤

(azathioprine)、巯嘌呤、黴酚酸酯或FTY720)、糖皮質激素(glucocorticoid)(例如潑尼松(prednisone)、醋酸可的松(cortisone acetate)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、醋酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、醋酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate)、醛固酮(aldosterone))、非類固醇消炎藥(例如水楊酸鹽、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康(oxicam)、昔布(coxib)或磺醯替苯胺(sulphonamide))、Cox-2特異性抑制劑(例如伐地昔布(valdecoxib)、塞內昔布(celecoxib)或羅非昔布(rofecoxib))、來氟米特(leflunomide)、硫代葡萄糖金(gold thioglucose)、硫代蘋果酸金(gold thiomalate)、奧若芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羥基氯奎寧(hydroxychloroquine)、二甲胺四環素(minocycline)、TNF- $\alpha$ 結合蛋白(例如英利昔單抗(infliximab)、依那西普(etanercept)或阿達木單抗(adalimumab))、阿巴西普(abatacept)、阿那白滯素(anakinra)、干擾素- $\beta$ 、干擾素- $\gamma$ 、介白素-2、過敏疫苗、抗組織胺、抗白三烯(antileukotriene)、 $\beta$ -促效劑、茶鹼(theophylline)或抗膽鹼激導性劑(anticholinergic)。

在個體罹患B細胞增殖病症(例如漿細胞骨髓瘤)或處於罹患B細胞增殖病症之風險中時，個體可以與一或多種其他抗癌劑之任何組合用BTK抑制劑化合物來治療。在一些實施例中，一或多種抗癌劑為促細胞凋亡劑。抗癌劑之實例包括(但不限於)以下中任一者：棉酚(gossypol)、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素(bryostatins)、腫瘤壞死因子相關細胞凋亡誘發配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、小紅莓、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱

(gemcitabine)、伊馬替尼(Gleevec™)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、亦稱為「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」之Taxol™(其為藉由增強及穩定化微管形成起作用之熟知抗癌藥物)及Taxol™之類似物(諸如Taxotere™)。具有基本紫杉烷構架作為共用結構特徵之化合物亦已展示由於穩定化微管而具有阻滯處於G2-M期之細胞的能力，且可適用於與本文中所述之化合物組合治療癌症。

與BTK抑制劑化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包括有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體(例如美羅華(rituxan))。

可與BTK抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括阿黴素(Adriamycin)、放線菌素(Dactinomycin)、博萊黴素(Bleomycin)、長春鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantone acetate)；胺魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麩黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉

(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素C(cactinomycin)；卡普翠酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧；地吡醌(diaziquone)；小紅莓；鹽酸小紅莓；曲洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(fluorocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；羥基尿素(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素；異環磷醯胺(ifosfamide)；依莫福辛(iimofosine)；介白素I1(包括重組介白素II或r1L2)、干擾素 $\alpha$ -2a；干擾素 $\alpha$ -2b；干擾素 $\alpha$ -n1；干擾素 $\alpha$ -n3；干擾素 $\beta$ -1a；干擾素 $\gamma$ -1b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀

(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸二氯甲二乙胺；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；蔓托寧(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蔥醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蔥醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(普卡黴素)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogetimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氨苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；鹽酸替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；辜內酯(testolactone)；噻咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；

替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

可與BTK抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括：20-表-1,25二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地介白素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素(前列腺癌)；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2(axinastatin 2)；阿新司坦汀3(axinastatin 3)；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III(baccatin III)衍

生物；巴拉諾(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟吩  
 (benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauosporine)；β內醯  
 胺衍生物；β-阿立辛(beta-alethine)；β克拉黴素B (betaclamycin B)；  
 樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺；比生群；雙氮丙啶  
 基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德；雙特拉汀A (bistratene  
 A)；比折來新；比銳來特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；  
 丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；  
 鈣磷酸蛋白C (calphostin C)；喜樹鹼(camptothecin)衍生物；金絲雀痘  
 IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱(canarypox)；羧醯胺-胺基-三唑；羧  
 胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋  
 白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽B  
 (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlins)；氯喹啉磺醯  
 胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順式卟啉  
 (cis-porphyrin)；克拉屈濱；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；  
 克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A (collismycin A)；克立黴素B  
 (collismycin B)；康柏斯達汀A4 (combretastatin A4)；康柏斯達汀類似  
 物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816 (crambescidin 816)；克立  
 那托(crisnatol)；念珠藻環肽8 (cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生  
 物；卡拉新A (curacin A)；環戊蔥醌(cyclopentantraquinone)；環普蘭  
 姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽  
 (cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗  
 (dacliximab)；地西他濱；去氫膜海鞘素B (dehydrodidenmin B)；地洛  
 瑞林(deslorelin)；地塞米松；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐  
 生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌；迪德尼B  
 (didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二  
 氫-5-氮胞苷；9-二噁黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl



spiromustine)；二十二醇(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；曲洛昔芬；屈大麻酚；倍癌黴素SA(duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀(estramustine)類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑；法紮拉濱；芬維A胺；非格司亭；非那雄安(finasteride)；夫拉平度；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(flusterone)；氟達拉濱；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星；福莫司汀(fotemustine)；德卞啉釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；和普蘇姆(hepsulfam)；和瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮(imidazoacridone)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異質哈立康定B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立德F(kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 $\alpha$ 干擾素；亮丙立德

+ 雌 激 素 + 孕 酮 (leuprolide+estrogen+progesterone) ; 亮 丙 瑞 林 (leuprorelin) ; 左 旋 咪 唑 (levamisole) ; 利 阿 唑 ; 線 性 多 元 胺 類 似 物 ; 親 脂 性 雙 醣 肽 ; 親 脂 性 鉑 化 合 物 ; 立 索 克 林 醯 胺 7 (lissoclinamide 7) ; 洛 鉑 (lobaplatin) ; 蚯 蚓 磷 脂 (lombricine) ; 洛 美 曲 索 ; 氫 尼 達 明 (lonidamine) ; 洛 索 蔥 醌 ; 洛 伐 他 汀 (lovastatin) ; 洛 索 立 賓 (loxoribine) ; 勒 托 替 康 (lurtotecan) ; 鑰 德 卟 啉 (lutetium texaphyrin) ; 立 索 茶 鹼 (lysofylline) ; 溶 胞 肽 ; 美 坦 新 (maitansine) ; 麥 洛 坦 汀 A (mannostatin A) ; 馬 立 馬 司 他 (marimastat) ; 馬 索 羅 酚 (masoprocol) ; 乳 腺 絲 抑 蛋 白 (maspin) ; 基 質 溶 素 抑 制 劑 (matrilysin inhibitor) ; 基 質 金 屬 蛋 白 酶 抑 制 劑 ; 美 諾 立 爾 ; 麥 爾 巴 隆 (merbarone) ; 美 替 瑞 林 (meterelin) ; 蛋 胺 酶 (methioninase) ; 甲 氧 氯 普 胺 (metoclopramide) ; MIF 抑 制 劑 ; 米 非 司 酮 (mifepristone) ; 米 替 福 新 (miltefosine) ; 米 立 司 亭 (mirimostim) ; 錯 配 雙 股 RNA ; 丙 脘 脞 (mitoguazone) ; 二 溴 衛 矛 醇 (mitolactol) ; 絲 裂 黴 素 類 似 物 ; 米 托 萘 胺 (mitonafide) ; 米 托 毒 素 纖 維 母 細 胞 生 長 因 子 - 沙 泊 寧 (mitotoxin fibroblast growth factor-saporin) ; 米 托 蔥 醌 ; 莫 法 羅 汀 (mofarotene) ; 莫 拉 司 亭 (molgramostim) ; 單 株 抗 體 , 人 絨 毛 膜 促 性 腺 激 素 ; 單 磷 醯 基 脂 質 A+ 分 支 桿 菌 細 胞 壁 sk ; 莫 哌 達 醇 (mopidamol) ; 多 耐 藥 性 基 因 抑 制 劑 ; 多 基 於 腫 瘤 抑 制 因 子 1 之 療 法 ; 氮 芥 抗 癌 劑 ; 印 度 洋 海 綿 B (mycaperoxide B) ; 分 支 桿 菌 細 胞 壁 提 取 物 ; 美 瑞 泡 仁 (myriaporone) ; N- 乙 醯 地 那 林 (N-acetyldinaline) ; N- 經 取 代 之 苯 甲 醯 胺 ; 那 法 瑞 林 (nafarelin) ; 納 格 瑞 替 (nagrestip) ; 納 洛 酮 + 戊 唑 星 (naloxone+pentazocine) ; 納 帕 維 (napavin) ; 萘 萘 二 醇 (naphterpin) ; 那 托 司 亭 (nartograstim) ; 萘 達 鉑 (nedaplatin) ; 奈 莫 柔 比 星 (nemorubicin) ; 奈 立 磷 酸 (neridronic acid) ; 中 性 內 肽 酶 ; 尼 魯 米 特 (neutral) ; 尼 撒 黴 素 (nisamycin) ; 氧 化 氮 調 節 劑 ; 氮 氧 化 物 抗 氧 化 劑 ; 紐 崔 林 (nitrullyn) ; O6- 苯 甲 基 鳥 嘔 呤 ; 奧 曲

肽 (octreotide) ; 奧克恩 (okicenone) ; 寡核苷酸 ; 奧那司酮 (onapristone) ; 昂丹司瓊 (ondansetron) ; 昂丹司瓊 ; 奧拉新 (oracin) ; 口服細胞因子誘導劑 ; 奧馬鉑 (ormaplatin) ; 奧沙特隆 (osaterone) ; 奧賽力鉑 (oxaliplatin) ; 厄諾黴素 (oxaunomycin) ; 帕諾明 (palauamine) ; 棕櫚醯基根瘤菌素 (palmitoylrhizoxin) ; 帕米膦酸 (pamidronic acid) ; 人參三醇 (panaxytriol) ; 帕諾米芬 (panomifene) ; 帕拉貝新 (parabactin) ; 帕折普汀 (pazelliptine) ; 培門冬酶 ; 皮地新 (peldesine) ; 戊聚糖聚硫酸鈉 (pentosan polysulfate sodium) ; 噴司他丁 (pentostatin) ; 噴唑 (pentozole) ; 全氟溴烷 (perflubron) ; 培磷醯胺 ; 紫蘇子醇 (perillyl alcohol) ; 吩嗪黴素 (phenazinomycin) ; 苯乙酸酯 (phenylacetate) ; 磷酸酶抑制劑 ; 畢西巴尼 (picibanil) ; 鹽酸毛果芸香鹼 (pilocarpine hydrochloride) ; 吡柔比星 (pirarubicin) ; 吡曲克辛 (piritrexim) ; 普來司汀A (placetin A) ; 普來司汀B (placetin B) ; 纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑 ; 鉑錯合物 ; 鉑化合物 ; 鉑-三胺錯合物 ; 吡吩姆鈉 ; 泊非黴素 (porfiromycin) ; 潑尼松 ; 丙基雙-吡啶酮 ; 前列腺素J2 ; 蛋白酶體抑制劑 ; 基於蛋白A之免疫調節劑 ; 蛋白激酶C抑制劑 ; 蛋白激酶C抑制劑 ; 微藻 (microalgal) ; 蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑 ; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑 ; 紫紅素 (purpurin) ; 吡唑啉吡啶 (pyrazoloacridine) ; 吡哆醛化血紅素聚氧乙烯結合物 (pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate) ; raf拮抗劑 ; 雷替曲賽 (raltitrexed) ; 雷莫司瓊 (ramosetron) ; ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑 (ras farnesyl protein transferase inhibitor) ; ras抑制劑 ; ras-GAP抑制劑 ; 去甲基瑞替立汀 (retelliptine demethylated) ; 依替膦酸銻 Re 186 (rhenium Re 186 etidronate) ; 根瘤菌素 ; 核糖酶 ; RII視黃醯胺 (RII retinamide) ; 羅穀亞胺 (rogletimide) ; 羅希吐鹼 (rohitukine) ; 羅莫肽 (romurtide) ; 羅喹美克 (roquinimex) ; 魯濱吉隆B1 (rubiginone B1) ; 魯

泊塞(ruboxyl)；沙芬戈；聖特平(saintopin)；SarCNU；沙卡弗托A(sarcophytol A)；沙格司亭；Sdi 1模擬劑；司莫司汀；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐喃(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索佛羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素D(spicamycin D)；螺莫司汀；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯替皮米德(stipiamide)；基質溶素抑制劑(stromelysin inhibitor)；索非羅新(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；磺化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)；牛碘莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶；碲吡喃鎘(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑(telomerase inhibitor)；替莫泊芬；替莫唑胺；替尼泊苷；四氫十氧化物；替唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻考瑞林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺素；乙基初卞啉錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；托普升替(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；替伏汀(tryphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林B(variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(vector)；凡拉明(veramine)；凡

啖(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓；維薩汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏氮唑；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞苳維(zilasorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

可與BTK抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如二氯甲二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

適用於與BTK抑制劑化合物組合之天然產物之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(vinca alkaloid)(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼素(epipodophyllotoxin)(例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、小紅莓、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)或生物反應調節劑(例如干擾素 $\alpha$ )。

可與BTK抑制劑化合物組合利用之烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如二氯甲二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(methylmelamine)(例如六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈佐星等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

適用於與BTK抑制劑化合物組合之激素及拮抗劑之實例包括(但不限於)腎上腺類固醇(例如潑尼松)、孕酮(例如己酸羥孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮)、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例

如丙酸辜酮、氟羥甲基辜酮)、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、促性腺激素釋放激素類似物(例如亮丙立德)。可用於治療或預防癌症之本文中所述方法及組合物中之其他藥劑包括鉑配位錯合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽醌(anthracenedione)(例如米托蒽醌)、經取代之脲(例如羥基尿素)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦、胺魯米特)。

藉由因穩定化微管而阻滯G2-M期之細胞來起作用且可與BTK抑制劑化合物組合使用的抗癌劑之實例包括(但不限於)以下市售藥物及開發中之藥物：厄布洛啞(亦稱為R-55104)、海兔毒素10 (Dolastatin 10)(亦稱為DLS-10及NSC-376128)、羥乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(亦稱為CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來(Discodermolide)(亦稱為NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 亦稱為E-7010)、奧爾托海汀(Altorhyrtin)(諸如奧爾托海汀A及奧爾托海汀C)、海綿抑素(諸如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride)(亦稱為LU-103793及NSC-D-669356)、埃博黴素(Epothilone)(諸如埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C(亦稱為去氧埃博黴素A或dEpoA)、埃博黴素D(亦稱為KOS-862、dEpoB及去氧埃博黴素B)、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B(亦稱為BMS-310705)、21-羥基埃博黴素D(亦稱為去氧埃博黴素F及dEpoF)、26-氟埃博黴素)、阿瑞他汀PE (Auristatin PE)(亦稱為NSC-654663)、索利多汀(Soblidotin)(亦稱為TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 亦稱為LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 亦稱為LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877

(Fujisawa, 亦稱為WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 亦稱為ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52(亦稱為LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 亦稱為AVE-8063A及CS-39.HCI)、AC-7700 (Ajinomoto, 亦稱為AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI及RPR-258062A)、維提島醯胺(Vitilevuamide)、土布溶素A (Tubulysin A)、加納單索(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin)(亦稱為NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 亦稱為T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、殺癌素A1 (Oncocidin A1)(亦稱為BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、法賈諾利德B (Fijianolide B)、洛利馬利德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 亦稱為SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為MF-569)、那可(Narcosine)(亦稱為NSC-5366)、納司卡濱(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、海梅斯特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦稱為MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯基丙酮酸凡納多新(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、孟沙醇(Monsatrol)、引納諾新(Inanocine)(亦稱為NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 亦稱為T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素(Eleutherobin)(諸如去甲艾榴素(Desmethyleleutherobin)、去乙醯艾榴

素 (Desaetylleutherobin)、異艾榴素 A (Isoeleutherobin A) 及 Z-艾榴素)、卡利貝昔 (Caribaeoside)、卡利貝林 (Caribaeolin)、軟海綿素 B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、含氮環肽 A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯 A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、迪奧佐斯達汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯坦 ((-)-Phenylahistin) (亦稱為 NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白 B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 亦稱為 D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦稱為 SPA-110, 三氟乙酸鹽) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、力司弗拉司達汀磷酸鈉 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) 及 SSR-250411 (Sanofi)。

在個體罹患血栓堵塞病症(例如中風)或處於罹患血栓堵塞病症之風險中時，個體可用BTK抑制劑化合物與一或多種其他抗血栓堵塞劑以任何組合治療。抗血栓堵塞劑之實例包括(但不限於)以下任一者：血栓溶解劑(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、鏈激酶、尿激酶或組織纖維蛋白溶酶原活化因子)、肝素(heparin)、亭紮肝素(tinzaparin)、華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)(例如達比加群酯(dabigatran etexilate))、因子Xa抑制劑(例如方達珀魯(fondaparinux)、德拉帕里納斯(draparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、DX-9065a、奧米沙班(otamixaban)、LY517717或YM150)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

#### 套組/製品

爲了用於本文中所述之治療應用，本文中亦描述套組及製品。



該等套組可包括經隔開以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之載體、包裝或容器，容器中之每一者包括本文中所述之方法中所用的各別元件之一。適合容器包括例如瓶、小瓶、注射器及試管。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。

本文中所提供之製品含有包裝材料。適用於包裝醫藥產品之包裝材料為熟習此項技術者熟知。參見例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包袋材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶、管、吸入器、泵、包袋、小瓶、容器、注射器、瓶及適用於所選調配物及預期投藥模式及治療之任何包袋材料。涵蓋本文中所提供之化合物及組合物之大量調配物作為多種用於將得益於BTK抑制或BTK為症狀或病因之介體或促成因素之任何疾病、病症或病況的治療。

舉例而言，容器可包括一或多種本文中所述之化合物，視情況於組合物中或與如本文中所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌入口孔(例如容器可為靜脈內溶液包袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。該等套組視情況包含化合物，具有關於其於本文中所述之方法中之用途的鑑別描述或標籤或指示。

套組典型地可包括一或多個其他容器，各自具有自商業及使用者使用本文中所述之化合物立場出發所需要之一或多種各種物質(諸如視情況呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。該等物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；列出內含物及/或使用說明書之載體、包裝、容器、小瓶及/或管標籤，及具有使用說明書之包裝插頁。亦將典型地包括一組指示。

標籤可處於容器上或與容器聯結。當附接形成標籤之字母、數字或其他字符時，標籤可於容器上模製或蝕刻至容器自身中；當標籤存在於亦容納容器之容器或載體內(例如作為包裝插頁)時，其可與容

器聯結。標籤可用於指示內含物將用於特定治療應用。標籤亦可指示內含物諸如於本文中所述之方法中的使用說明。

在某些實施例中，醫藥組合物可呈現於可含有一或多個含有本文中所提供之化合物的單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝可例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。包裝或分配器亦可附有與容器相關之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。該注意事項例如可為經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准的標籤或經批准之產品插頁。含有於相容醫藥載劑中調配之本文中所提供化合物的組合物亦可經過製備，置於適當容器中，且標記註明用於治療指定病況。

### 通用合成程序

以下流程及實驗程序代表可用於製備式(I)化合物之方法且並無意限制。起始物質可藉由流程中所述之程序、藉由一般有機化學技術者所熟知之程序獲得，及/或可自商品獲得。

在任一以下合成程序期間，可能需要及/或希望保護任一相關分子上之敏感性或反應性基團。此可藉助於習知保護基達成，該等習知保護基諸如T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006中所述之保護基。對適當保護基之需要及選擇很容易由熟習此項技術者確定。

式(I)化合物可製成單一對映異構體形式或製成個別對映異構體之混合物，包括外消旋混合物形式。自個別對映異構體之混合物或外消旋混合物優先獲得單一對映異構體之方法為一般有機化學技術者所熟知。該等方法包括(但不限於)優先結晶非對映異構鹽(例如酒石酸鹽或樟腦磺酸鹽)；藉由對掌性非外消旋試劑共價衍生，隨後藉由常見

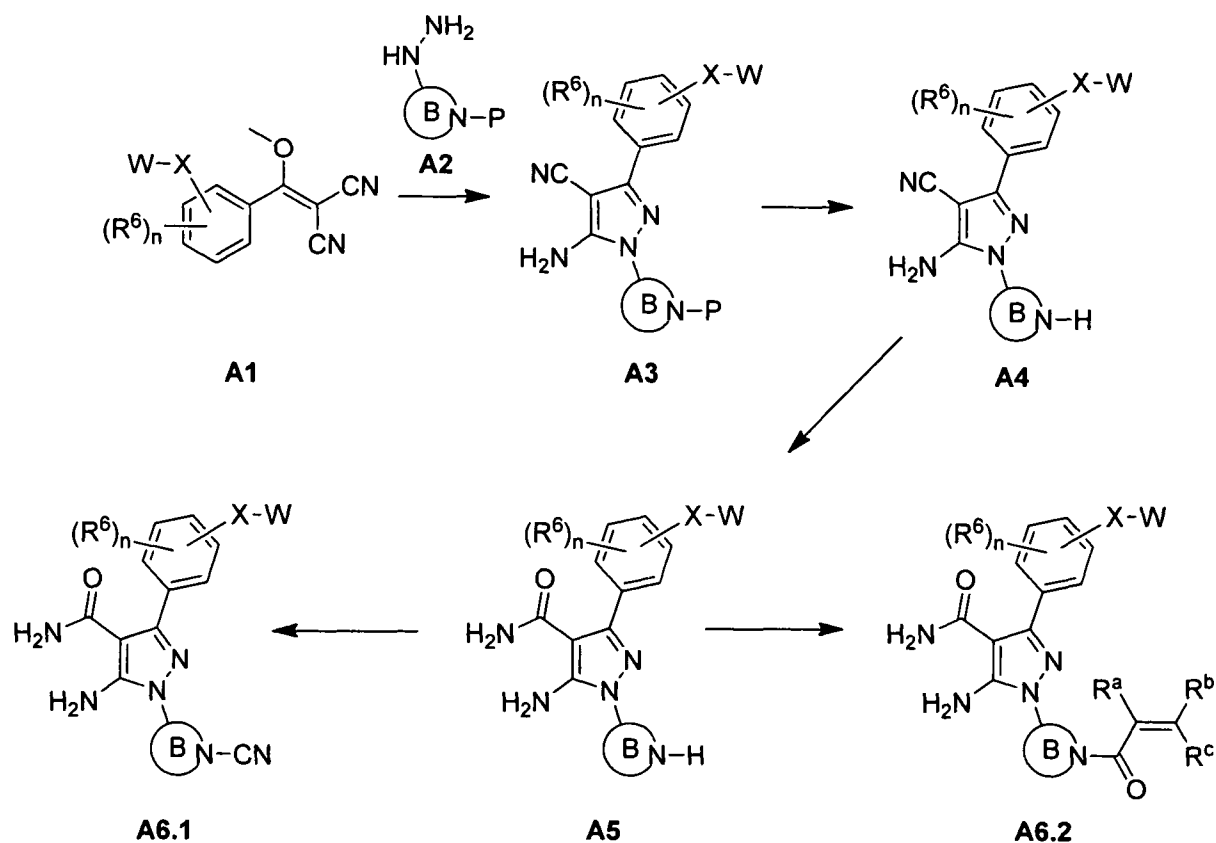
方法(例如結晶、層析分離或蒸餾)分離所得非對映異構體；及經化學逆轉為非外消旋化合物，模擬移動床技術或採用對掌性固定相之高/中壓液相層析或超臨界流體層析法。此等技術可針對攜有立體生成中心的最終式(I)化合物或針對式(I)化合物之任何中間物進行。同樣，為了促進利用上文所述之任一方法分離，該攜有立體生成中心的式(I)化合物或式(I)化合物之任何中間物可與非對掌性試劑過渡反應，分離，且隨後再藉由標準合成技術逆轉為非外消旋化合物。

式(I)化合物可如**流程A**中所述製備。如**流程C**中所述製備之式A1化合物與式A2之醯肼縮合，其中環B為視情況經取代之4-8員含氮雜環且P為適當胺保護基(例如苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、乙醯基或二苯亞甲基)，獲得式A3之吡啶。式A2之醯肼可商購或可如**流程G-I**中所述製備。化合物A4可藉由將胺脫除保護基、採用諸如苯甲氧羰基保護情況下之催化氫化或第三丁氧羰基情況下之三氟乙酸之條件獲得。隨後水解脘獲得式A5之羧醯胺可藉由在強鹼(例如氫氧化鈉)或強酸(例如硫酸)存在下加熱化合物A4實現。或者，式A3化合物可在此等條件下直接轉化為A5。

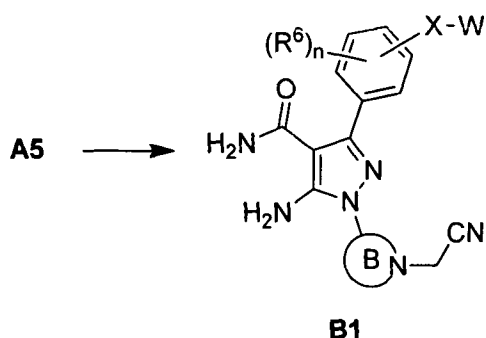
在某些實施例中，化合物A5隨後與溴化氰於極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，獲得式A6.1化合物。類似於如**流程B**中所述，胺A5與溴乙脘反應，提供式B1化合物。

在某些實施例中，化合物A5隨後與鏈烯酸或鏈烯酸氯化物視需要在胺及適當偶合劑存在下反應，得到式A6.2化合物。

## 流程A

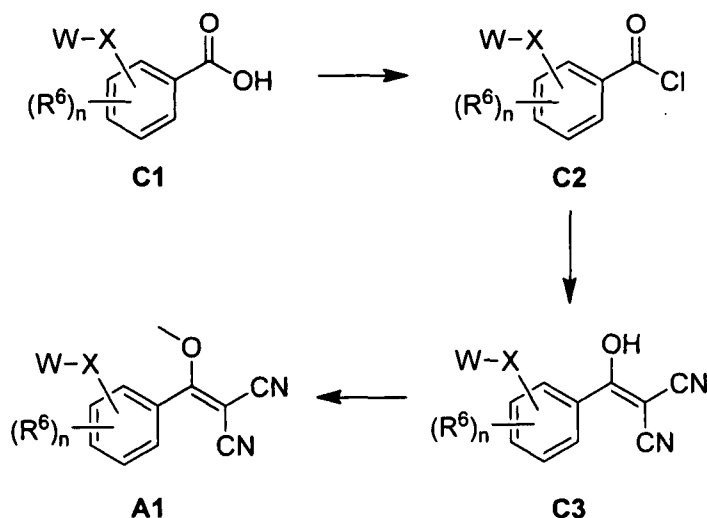


### 流程 B



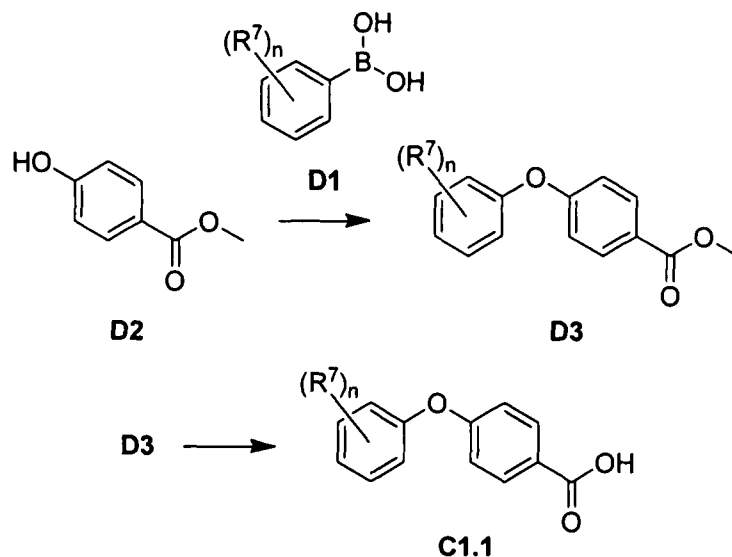
流程A中所用之式A1化合物可如流程C中所述製備。可商購或如流程D-F中所述製備的式C1之羧酸藉由與亞硫醯氯或乙二醯氯反應轉化為相應羧酸氯化物C2。C2與丙二腈之鈉陰離子於無水四氫呋喃中縮合，得到式C3化合物。式A1化合物隨後藉由C3與硫酸二甲酯在無機鹼(例如碳酸氫鈉)存在下反應而提供。

### 流程 C

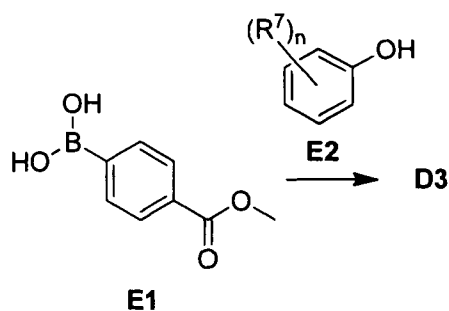


流程C中所用之式C1之羧酸可如流程D-F中所述製備。在流程D中，4-羥基苯甲酸甲酯可與經取代之式D1之硼酸在4-二甲胺基吡啶及乙酸銅(II)存在下偶合，提供式D3之酯。隨後採用無機鹼(諸如氫氧化鈉)將D3皂化，提供式C1.1之羧酸。或者如流程E中所述，(4-(甲氧羰基)苯基)硼酸可與經取代之式E2之酚在4-二甲胺基吡啶及乙酸銅(II)存在下偶合，提供式D3之酯，其可如流程D中所述進一步轉化為酸C1.1。或者如流程F中所述，1-(4-氟苯基)乙酮可於二甲基乙醯胺中與經取代之式E2之酚及無機鹼(諸如碳酸鉀)一起加熱，得到式F2之醚。隨後將F2與次氯酸鈉溶液拜耳維立格氧化(Baeyer Villiger oxidation)，提供式C1.1之羧酸。

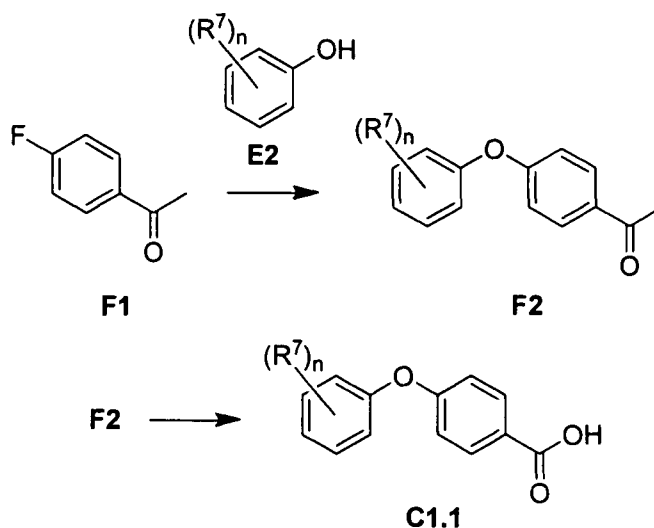
#### 流程D



## 流程E

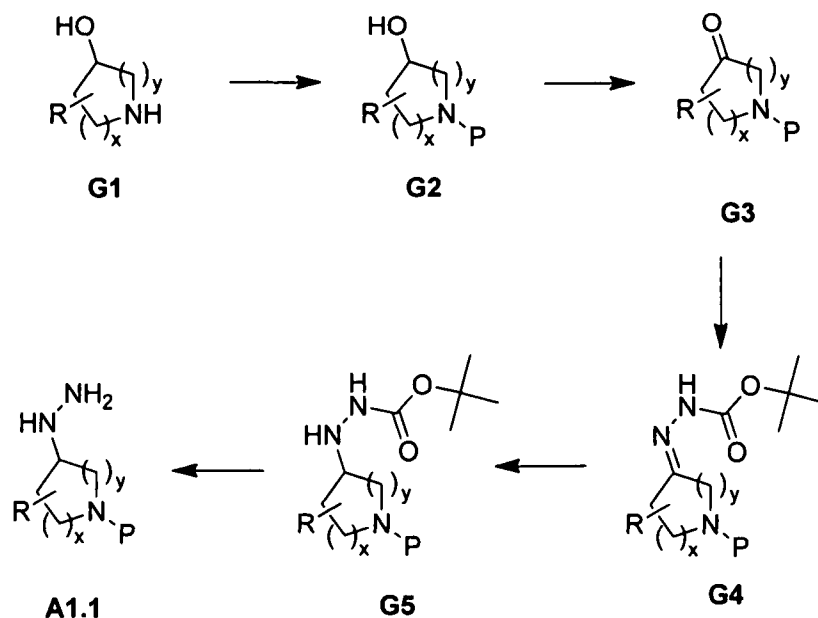


## 流程F



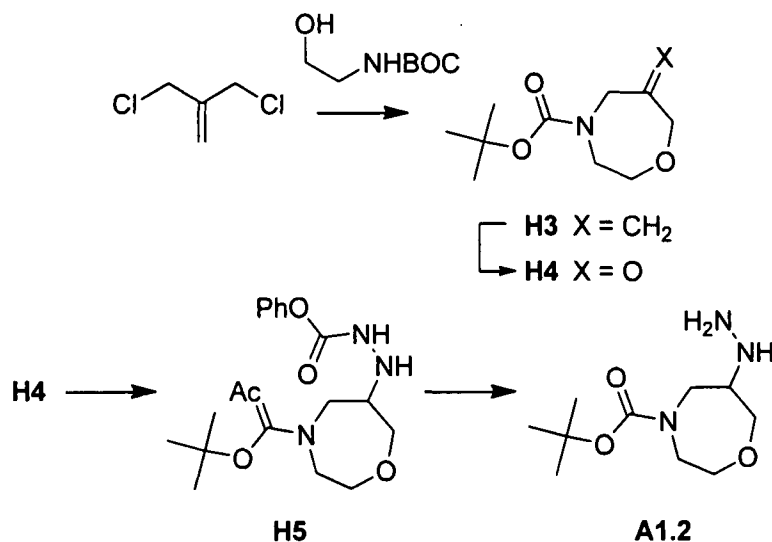
流程A中所用之式A2化合物可如流程G中所述製備，其中環B為視情況經取代之氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷及其類似物。式G1之羥基胺中存在之鹼性氮原子經適當保護基(諸如苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、乙醯基或二苯亞甲基)、採用熟習此項技術者熟知提供G2之條件保護，其中 $x = 0-2$ ， $y = 1-2$ ，及R可包括諸如以下之基團： $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 氟烷基、鹵基、經保護之羥基及 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷氧基。化合物G2隨後經氧化，提供式G3之酮，其隨後與胼甲酸第三丁酯縮合，提供G4化合物。所得胼隨後與適當金屬氫化物還原劑(例如氰基硼氫化鈉)反應，提供G5。化合物G5隨後經酸(例如氫氯酸)處理，提供式A1.1之醯胼。

## 流程G



流程A中所用之A2之其他實例可如流程H中所述製備，其中環B為氧氮雜環庚烷。使3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯與N-(第三丁氧羰基)-2-胺基乙醇在氫化鈉鹼存在下縮合，提供化合物H3。用過碘酸鈉及四氧化鐵氧化裂解烯烴，提供酮H4。化合物H4與肼甲酸苯甲酯縮合，隨後經氰基硼氫化鈉處理，提供化合物H5。化合物H5隨後經氫氣在披鈹碳存在下處理，得到醯肼A1.2。

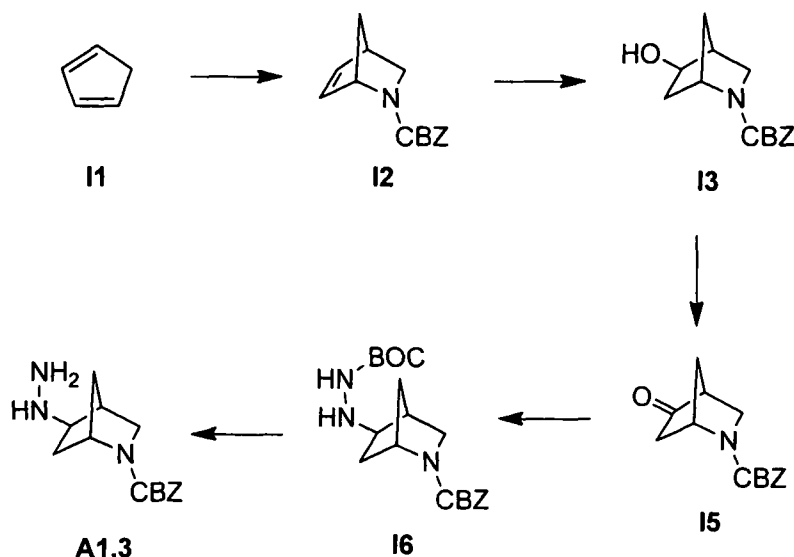
### 流程H



流程A中所用之A2之其他實例可如流程I中所述製備，其中環B為氮雜雙環[2.2.1]庚烷。環戊-1,3-二烯與氯化銨、甲醛及氯甲酸苯甲酯反應，提供化合物I2。採用硼烷甲硫醚將I2硼氫化，隨後用過氧化氫

氧化，提供醇I3，其隨後經戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷氧化，提供酮I5。所得酮隨後與胍甲酸第三丁酯縮合，隨後經氰基硼氫化鈉處理，提供化合物I6。化合物I6隨後經酸(例如氫氯酸)處理，提供式A1.3之醯胍。

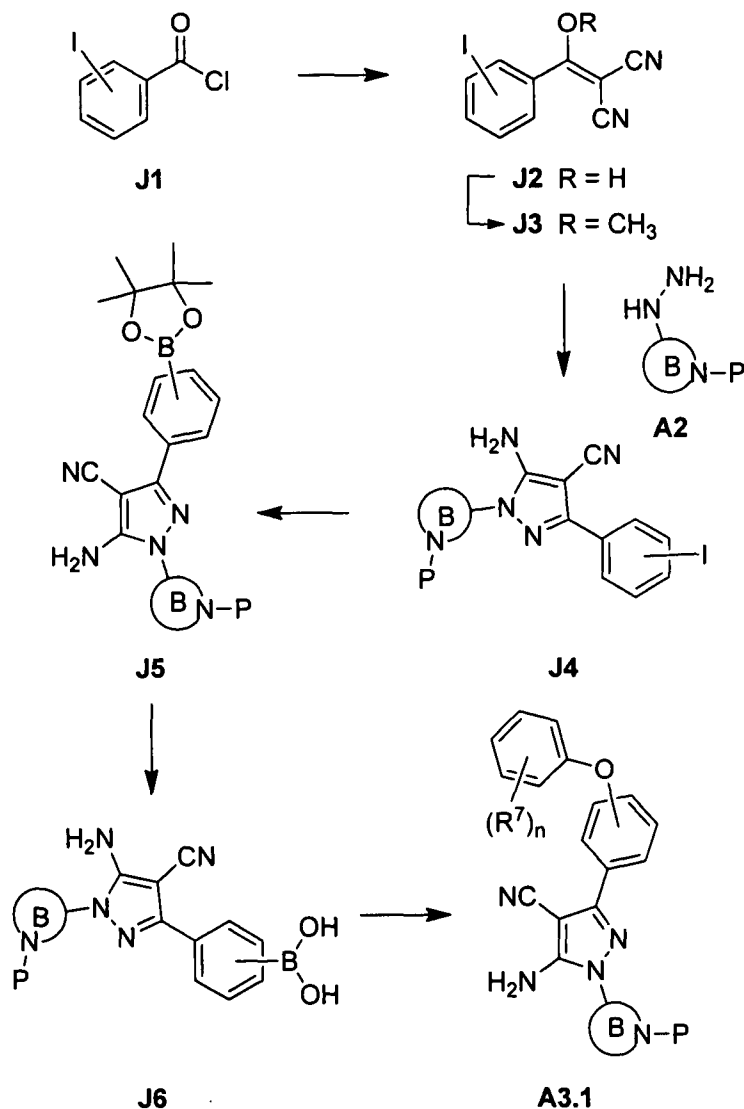
### 流程I



或者，式(I)化合物可如**流程J**中所述製備。使4-碘苯甲醯氯與丙二腈之鈉陰離子於無水四氫呋喃中縮合，得到化合物J2，其隨後與硫酸二甲酯在無機鹼(例如碳酸氫鈉)存在下反應，提供化合物J3。化合物J3與式A2之醯胍縮合，其中環B為視情況經取代之4-8員含氮雜環且P為適當胺保護基(例如苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、乙醯基或二苯亞甲基)，得到式J4之吡啶。式A2之醯胍可商購或可如**流程G-I**中所述製備。化合物J4藉由PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>催化與雙(頻哪醇根基)二硼及乙酸鉀反應，提供式J5化合物。由J5描繪之所得酰胺酯隨後在過碘酸鈉及乙酸鉍存在下水解，得到式J6之酰胺。化合物J6可與視情況經取代之酚在乙酸銅(II)及吡啶存在下偶合，得到式A3.1之芳基醚，其隨後可根據**流程A**中所述之程序轉化為式(I)化合物。類似地，可以3-碘苯甲醯氯為起始物製備芳基醚取代基處於間位之式(I)化合物。

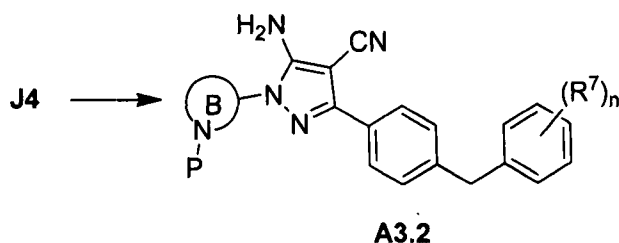
### 流程J





X為CH<sub>2</sub>之式(I)化合物可如**流程K**中所述製備。流程**J**中所述之式J4化合物與視情況經取代之苯甲基鹵化鋅在S-PHOS及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>催化劑存在下反應，得到式A3.2化合物，其隨後可根據**流程A**中所述之程序轉化為式(I)化合物。類似地，可以3-碘苯甲醯氨為起始物製備視情況經取代之苯甲基取代基處於間位之式(I)化合物。

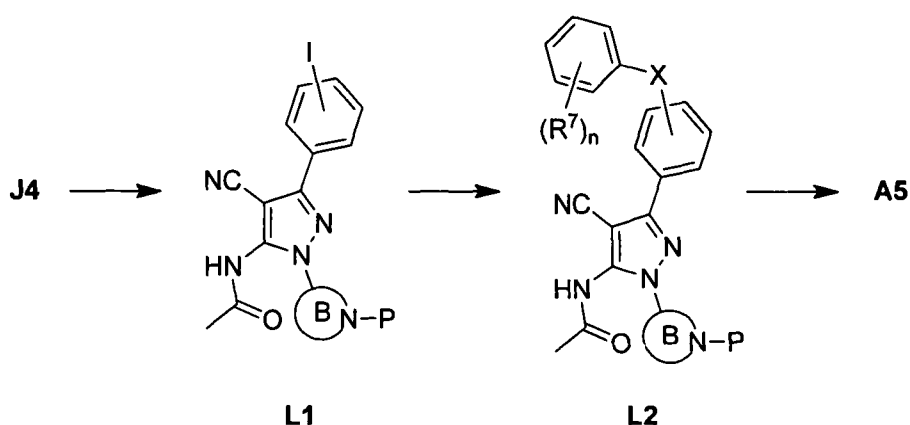
### 流程K



或者如**流程L**中所述，J4之胺基取代基可短暫地保護為相應N-乙醯基，提供式L1之化合物。化合物L1與視情況經取代之苯甲基鹵化

鋅在S-PHOS及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>催化劑存在下反應，得到X = CH<sub>2</sub>之式L2化合物。化合物L1以類似方式與視情況經取代之酚在碳酸鈉及碘化銅(I)存在下反應，提供X = O之式L2化合物。另外，化合物L1與視情況經取代之苯硫酚在碳酸鉀及碘化銅(I)存在下反應，提供X = S之式L2化合物。化合物L2可隨後經強鹼(例如氫氧化鈉)或強酸(例如濃硫酸)處理，提供式A5化合物，其隨後可根據流程A中所述之程序轉化為式(I)化合物。

### 流程L



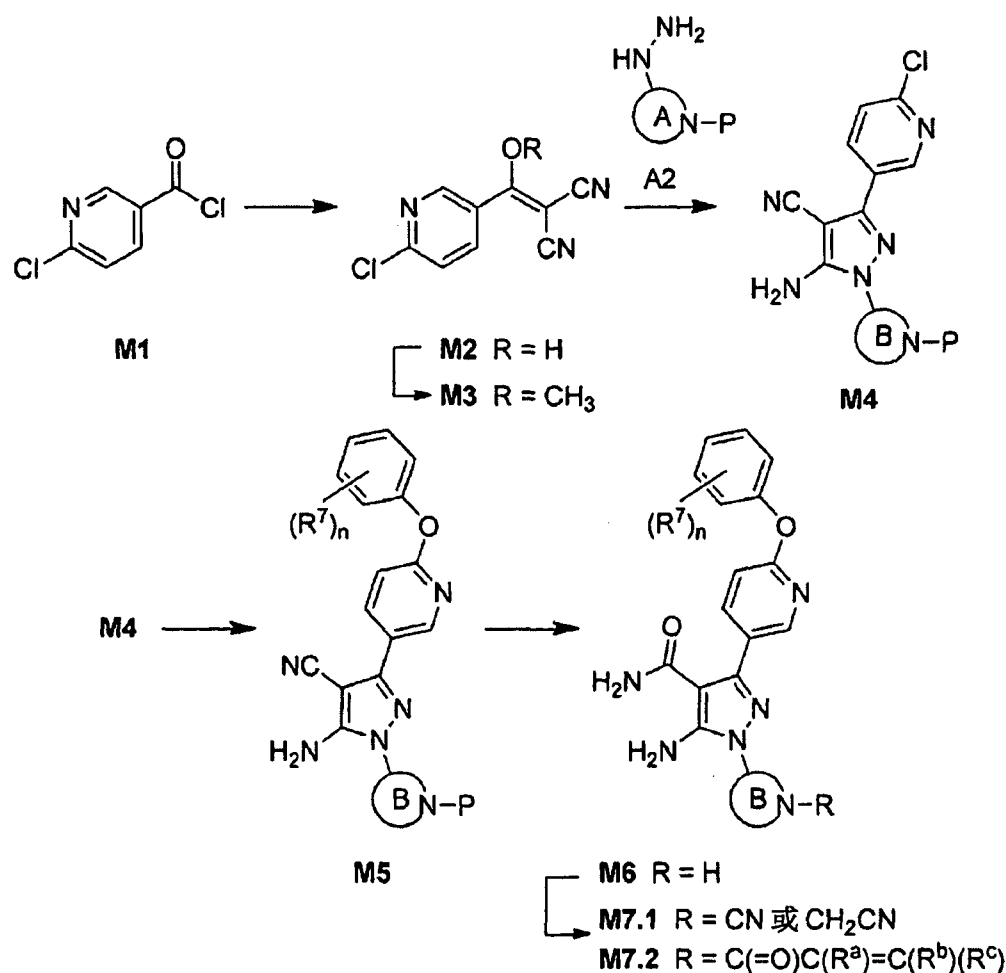
A為吡啶環之式(I)化合物如流程M中所述製備。6-氯菸醯基氨(M1)與丙二腈之鈉陰離子於無水四氫呋喃中縮合，得到化合物M2，其隨後與硫酸二甲酯在無機鹼(例如碳酸氫鈉)存在下反應，提供M3。化合物M3與式A2之醯肼縮合，其中環B為視情況經取代之4-8員含氮雜環且P為適當胺保護基(例如苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、乙醯基或二苯亞甲基)，得到式M4之吡啶。式A2之醯肼可商購或可如流程G-I中所述製備。化合物M4於極性溶劑中與視情況經取代之酚及無機鹼(例如碳酸鉀)一起加熱，提供式M5化合物。化合物M5隨後於氫氧化鈉之乙醇溶液中加熱，提供羧醯胺M6。

在某些實施例中，所得胺隨後與溴化氰於極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，得到式M7.1化合物(其中R = CN)。類似地，胺與溴乙腈反應，提供式M7.1化合物(其

中R = CH<sub>2</sub>CN)。

在其他實施例中，所得胺隨後與鏈烯酸或鏈烯酸氯化物視需要在胺及適當偶合劑存在下反應，得到式M7.2化合物。

### 流程M



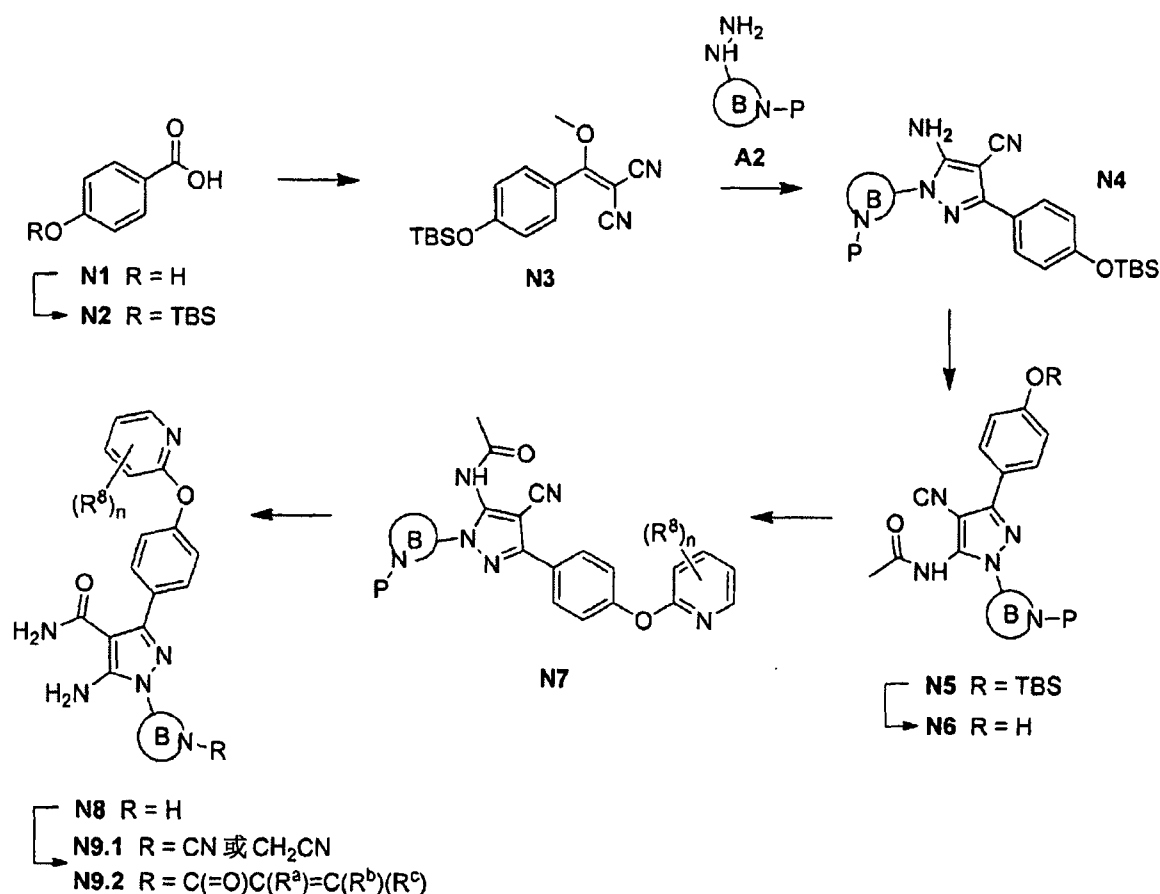
W為吡啶環之式(I)化合物可如流程N中所述製備。4-羥基苯甲酸(N1)與第三丁基二甲基矽烷氯在咪唑存在下反應，得到化合物N2。化合物N2藉由與氯甲酸異丁酯反應轉化為相應醯氯，其隨後與丙二腈之鈉陰離子於無水四氫呋喃中縮合，且隨後經硫酸二甲酯在無機鹼(例如碳酸氫鈉)存在下處理，提供N3。化合物N3與式A2之醯肼縮合，其中環B為視情況經取代之4-8員含氮雜環且P為適當胺保護基(例如苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、乙醯基或二苯亞甲基)，得到式N4之吡啶。式A2之醯肼可商購或可如流程G-I中所述製備。化合物N4經乙

醯氨及三乙胺處理，得到式N5化合物，其在經氫氧化鋰於甲醇及水之混合物中處理時提供化合物N6。所得酚於極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中與視情況經取代之2-鹵基吡啶及無機鹼(例如碳酸銻)一起加熱，提供式N7化合物。化合物N7與濃硫酸反應，提供式N8之羧醯胺。

在某些實施例中，所得胺隨後與溴化氰於極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，得到式N9.1化合物(其中R = CN)。類似地，胺與溴乙腈反應，提供式N9.1化合物(其中R = CH<sub>2</sub>CN)。

在其他實施例中，所得胺隨後與鏈烯酸或鏈烯酸氯化物視需要在胺及適當偶合劑存在下反應，得到式M9.2化合物。

### 流程N



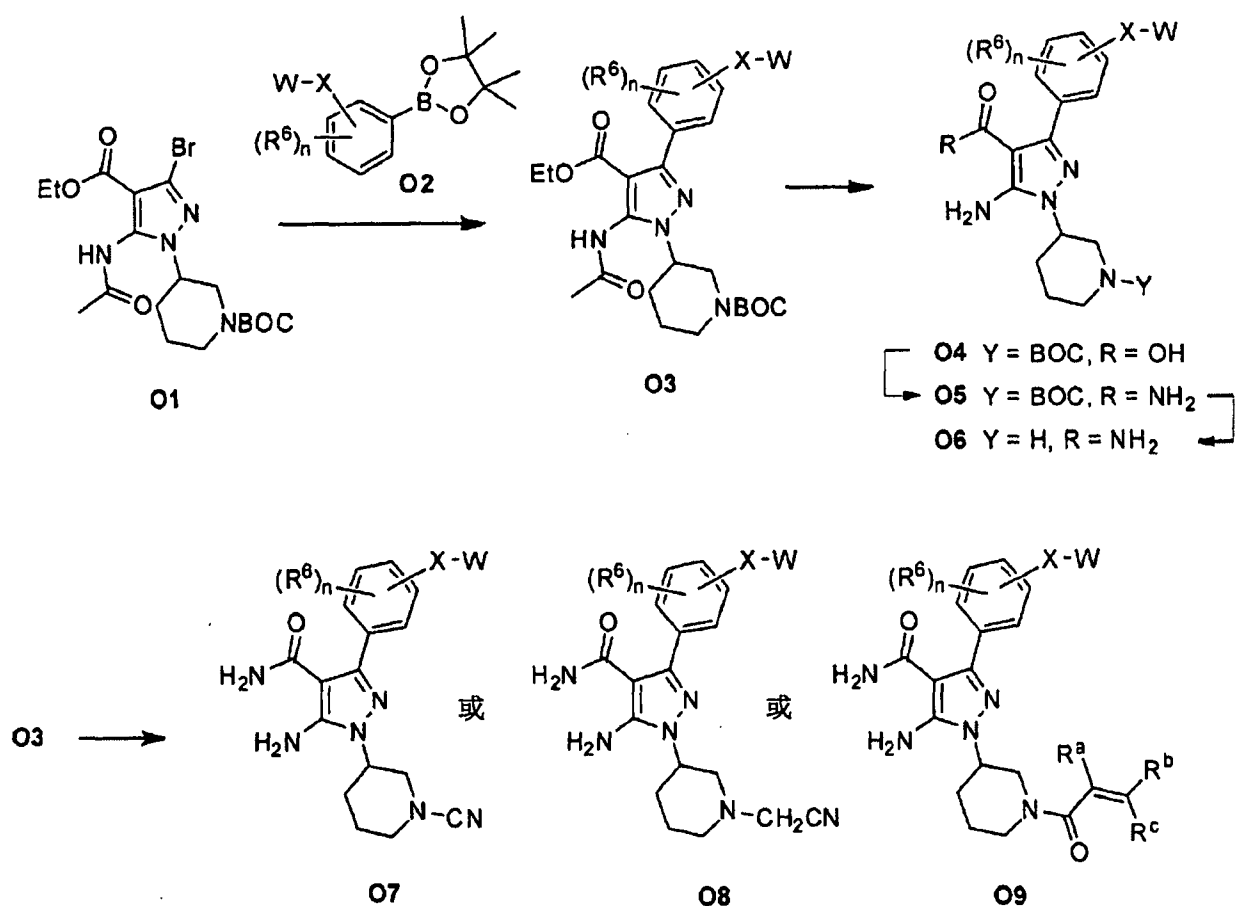
式(I)化合物亦可如流程O中所述製備。如流程P中所述製備之3-(5-乙醯胺基-3-溴-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(化合物O1)與式O2之硼酸酯反應，其可如**流程Q**中所述在Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及無機鹼(例如碳酸鈉)存在下製備，提供式O3化合物。所得酯隨後經氫氧化鋰於甲醇及四氫呋喃之混合物中處理，提供式O4之羧酸，其隨後在用1-羥基苯并三唑及3-(二甲氨基)丙基碳化二亞胺鹽酸鹽活化之後，與氨偶合，提供醯胺O5。化合物O5隨後經酸(例如三氟乙酸)處理，提供式O6之胺。

在某些實施例中，所得胺隨後與溴化氰於極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，得到式O7化合物(其中R = CN)。類似地，胺與溴乙腈反應，提供式O8化合物(R = CH<sub>2</sub>CN)。

在其他實施例中，所得胺隨後與鏈烯酸或鏈烯酸氯化物視需要在胺及適當偶合劑存在下反應，得到式O9化合物。

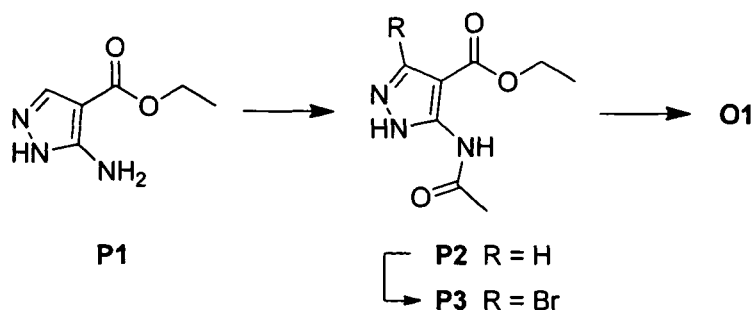
### 流程O



流程O中所用之3-(5-乙醯胺基-3-溴-4-(乙氧羰基)-1H-吡啶-1-基)

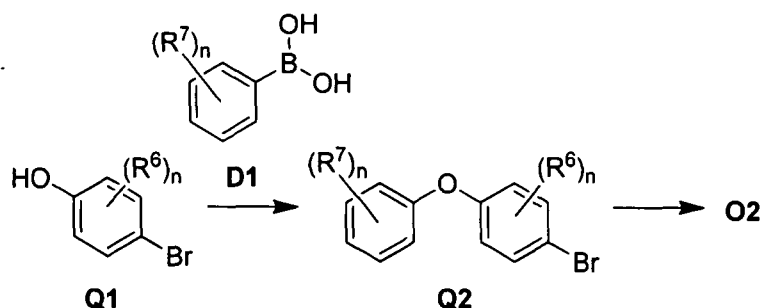
嘧啶-1-甲酸第三丁酯(化合物O1)如**流程P**中所述、自5-胺基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(化合物P1)製備。化合物P1經乙醯氯處理，提供化合物P2，其隨後與溴於乙醇及乙酸鈉水溶液之混合物中反應，提供化合物P3。化合物P3在密之若布反應(Mitsunobu reaction)條件下與3-羥基嘧啶-1-甲酸第三丁酯反應，提供化合物O1。

### 流程P



**流程O**中所用之式O2之酮酸酯之代表性實例可如**流程Q**中所述製備。式Q1之酚與式D1之硼酸在乙酸銅(II)及三乙胺存在下反應，提供式Q2之醚。芳基溴(諸如Q2)隨後與雙(頻哪醇根基)二硼在無機鹼(例如乙酸鉀)及Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>存在下反應，提供式O2化合物。

### 流程Q



### 例證

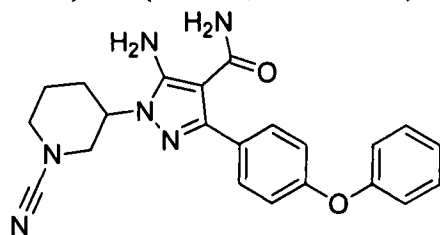
現大致描述本發明，參考以下實例將更容易理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例之目的而包括在內，且不意欲限制本發明。以下說明各種本發明化合物之合成。其他屬於本發明範疇內之化合物可單獨使用此等實例中所說明之方法或將其與此項技術中通常已知之技術組合使用來製備。

實驗通常在惰性氛圍(氮氣或氬氣)下進行，尤其在使用對氧或水分敏感之試劑或中間物之情況下。商業溶劑及試劑通常未經進一步純化即使用，適當時包括無水溶劑。質譜分析資料由液相層析-質譜分析(LCMS)、大氣壓化學電離(APCI)或氣相層析-質譜分析(GCMS)儀器報導。核磁共振(NMR)資料之化學位移以相對於來自所用氘化溶劑之剩餘最大值之百萬分率(ppm,  $\delta$ )表示。偶合常數(J值)以赫茲報導。

參考其他實例或方法中之程序合成時，反應條件(反應持續時間及溫度)可能不同。一般而言，反應之後，進行薄層層析或質譜分析，且適當時，進行處理。純化在各實驗之間可有所變化：一般而言，用於溶離劑之溶劑及溶劑比率/梯度經選擇以提供適當之Rf或滯留時間(RetT)。

### 實例1

#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑甲醯胺



步驟1：製備4-苯氧基苯甲醯氨。使4-苯氧基苯甲酸(500 g, 2.33 mol)於亞硫醯氨(1.2 L)中之溶液回流16小時，隨後在真空中移除揮發物，得到呈棕色膠狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

步驟2：製備2-[羥基-(4-苯氧基-苯基)-亞甲基]-丙二腈。在0°C下在氮氣下歷時1.5小時將丙二腈(154 mL, 2.55 mol)於無水四氫呋喃(500 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(205 g, 5.12 mol)於四氫呋喃(2 L)中之懸浮液中。再攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加4-苯氧基苯甲醯氨(540 g, 2.32 mol)於四氫呋喃(750 mL)中之溶液。隨後在環境溫度下攪拌反應物16小時，將其冷卻至0°C，並用1 N氫氨酸(1 L)淬滅。

將產物萃取至乙酸乙酯中，並將經合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。MS (M-H)  $m/z$  261。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)。

步驟3：製備2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈。在 $0^\circ\text{C}$ 下向2-[羥基-(4-苯氧基-苯基)-亞甲基]-丙二腈(600 g, 2.29 mol)於二噁烷/水(4/1.5 L)之混合物中之溶液中逐份添加碳酸氫鈉(1.34 kg, 16 mol)。歷時2小時逐滴添加硫酸二甲酯(1.2 L, 13.74 mol)，隨後將反應物升溫至 $80^\circ\text{C}$ ，並再攪拌12小時。將反應物冷卻至環境溫度，用水稀釋，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(300 g, 48%)。MS (M+H)  $m/z$  277。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 3.97 (s, 3H)。

步驟4：製備3-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。在 $0^\circ\text{C}$ 下歷時2.5小時向哌啶-3-醇鹽酸鹽(134 g, 0.974 mol)及三乙胺(276 mL, 1.98 mol)於二氯甲烷(2 L)中之懸浮液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(140 mL, 0.981 mol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。在 $0^\circ\text{C}$ 下再攪拌反應物30分鐘，隨後歷時16小時使其升溫至環境溫度，隨後將其用1 N氫氯酸(3 L)淬滅，並攪拌30分鐘。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物(218 g, 95%)。 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.41 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.59-3.85 (m, 3H), 3.13-3.27 (m, 2H), 2.18 (bs, 1H), 1.74-1.94 (m, 2H), 1.38-1.61 (m, 2H)。

步驟5：製備3-側氧基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。在 $0^\circ\text{C}$ 下向吡啶三氧化硫複合物(135.6 g, 0.85 mol)於二氯甲烷(1.25 L)中之懸浮液中相繼



添加三乙胺(148 mL, 1.07 mol)及DMSO (151 mL, 2.13 mol)。隨後歷時1小時逐滴添加3-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(50.0 g, 0.21 mol)於二氯甲烷(415 mL)中之溶液，確保溫度不超過0°C。隨後歷時16小時使反應物升溫至環境溫度，隨後將其冷卻至15°C，並用飽和氯化銨水溶液(1 L)緩慢淬滅(放熱!)隨後再攪拌混合物30分鐘，隨後將有機層分離，並用二氯甲烷萃取水層。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於50%庚烷/乙酸乙酯溶液(300 mL)中，相繼用0.5 N氫氯酸(600 mL)及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，並藉由矽膠管柱層析純化。<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.32-7.41 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H)。

步驟6：製備3-(第三丁氧羰基-亞胼基)-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-側氧基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(150 g, 0.64 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液中添加胼甲酸第三丁酯(85 g, 0.64 mol)。將溶液加熱至回流持續2小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  348。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 5.14-5.16 (d, 2H), 4.13-4.25 (d, 2H), 3.73-3.78 (m, 0.6 H), 3.53-3.61 (m, 1.4H), 2.51-2.56 (t, 0.7H), 2.33-2.37 (t, 1.3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

步驟7：製備3-(2-(第三丁氧羰基)胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-(第三丁氧羰基-亞胼基)-哌啶-1-甲酸苯甲酯(230 g, 0.66 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(41.6 g, 0.66 mol)。隨後歷時1.5小時逐滴添加對甲苯磺酸單水合物(126 g, 0.66 mol)於四氫呋喃(590 mL)中之溶液，確保溫度不超過21°C。隨後歷時16小時攪拌反應物。在真空中移除揮發物，並將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(2.0 L)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1 L)洗滌，隨後添加至1 N氫氧化鈉(1.5 L)中，並攪拌1小時。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，

並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-3%二氯甲烷/甲醇溶劑梯度)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(169 g, 73%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.36 (m, 5H), 6.33 (bs, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.12 (bs, 2H), 3.42-3.64 (m, 5H), 3.02-3.17 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 2H)。

步驟8：製備3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽。向3-(2-(第三丁氧羰基)胍基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(50 g, 0.143 mol)於甲醇(180 mL)中之溶液中逐滴添加4 N氫氨酸於二噁烷(180 mL)中之溶液，確保溫度不超過10°C。在環境溫度下攪拌反應物16小時，隨後形成白色沈澱物。將沈澱物過濾，隨後再在環境溫度下在乙酸乙酯(700 mL)中攪拌16小時，過濾，隨後在真空下乾燥，得到呈白色粉末狀之標題化合物。MS (M+H) *m/z* 250.2。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28-7.41 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 2.95 (bs, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.29-1.37 (m, 2H)。

步驟9：製備3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(步驟3; 146 g, 0.53 mol)於乙醇(500 mL)中之溶液中添加3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(步驟8; 150.6 g, 0.53 mol)及三乙胺(107 g, 1.05 mol)，導致溶液溫度達至55°C。隨後歷時16小時使反應物冷卻至環境溫度，隨後形成沈澱物。將沈澱物濾出，並添加至2-甲基四氫呋喃(3.5 L)中，其溶解所要產物，留下三乙胺氫氨酸，其隨後藉由真空過濾移除。隨後將濾液用鹽水(1 L)洗滌，並在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H) *m/z* 494。

步驟10：製備5-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲腈。在65°C、7 mL/min下在全氫下使用10% Pd/C濾筒歷時16小時之時期使3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(260 g, 527 mmol)於2-甲基四氫呋喃(5 L)中之溶液通過Midi設

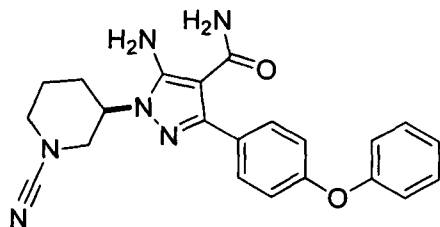
備。在真空中移除溶劑，得到呈茶色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  360。

步驟11：製備5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向2 L SS Parr高壓釜中添加5-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲腈(189 g, 527 mmol)及乙醇(550 mL)之溶液。隨後添加2 N氫氧化鈉溶液(880 mL)，並將高壓釜密封，並在150°C下加熱30分鐘，隨後反應經判斷完全。將溶液冷卻至環境溫度，並添加至乙酸乙酯(500 mL)中。將有機層分離，用鹽水洗滌，並在真空中濃縮，得到膠狀固體，將其用乙腈(500 mL)濕磨，隨後藉由矽膠管柱層析(15-40%甲醇/二氯甲烷溶劑梯度)進一步純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(135 g, 70%)。MS (M+H)  $m/z$  360。

步驟12：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶甲醯胺。向5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(1.17 g, 3.10 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中相繼添加碳酸鉀(643 mg, 4.65 mmol)及溴化氰(398 mg, 3.72 mmol)。在50°C下攪拌混合物16小時，隨後在真空中移除揮發物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗產物，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  403.188。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.39 (t,  $J=7.87$  Hz, 2 H), 7.14 (t,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.03 (t,  $J=8.79$  Hz, 4 H), 6.44 (bs, 2 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 3.45 (d,  $J=3.66$  Hz, 1 H), 2.98- 3.09 (m, 1 H), 1.90 (bs, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.68 (t,  $J=12.45$  Hz, 1 H)。

## 實例2

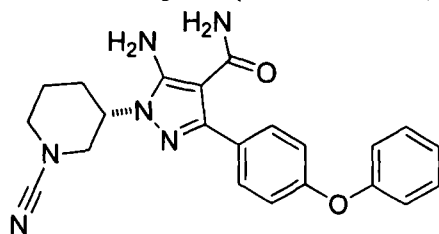
5-胺基-1-[(3*R*)-1-氰基哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(OJ-H 30×250 mm管柱，50% MeOH，70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(如實例1中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 403。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45 (d, *J*=8.79 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.87 Hz, 2 H), 7.14 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J*=8.79 Hz, 4 H), 6.44 (bs, 2 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 3.45 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H), 2.98- 3.09 (m, 1 H), 1.90 (bs, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.68 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H)。

### 實例3

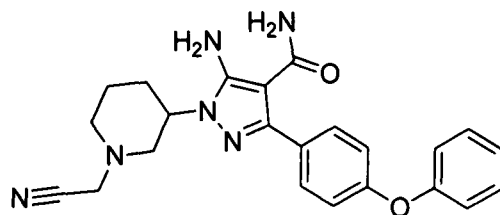
5-胺基-1-[(3*S*)-1-氰基哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(OJ-H 30×250 mm管柱，50% MeOH，70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(如實例1中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 403。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45 (d, *J*=8.79 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.87 Hz, 2 H), 7.14 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J*=8.79 Hz, 4 H), 6.44 (bs, 2 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 3.45 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H), 2.98- 3.09 (m, 1 H), 1.90 (bs, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.68 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H)。

### 實例4

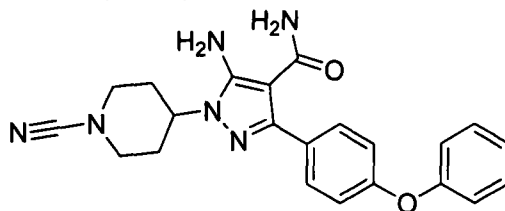
**5-胺基-1-[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**



在50°C下攪拌5-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(100 mg, 0.27 mmol)(實例1, 步驟11)、碳酸鉀(40 mg, 0.29 mmol)及溴乙腈(38 mg, 0.32 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺中之混合物16小時。將懸浮液冷卻, 用水稀釋, 並萃取至乙酸乙酯中。合併有機層, 並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗產物, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 417。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.47(d, *J*=8.79 Hz, 2 H) 7.40 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.15 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J*=8.8 Hz, 4 H), 6.40 (bs, 2 H), 4.23 - 4.33 (m, 1 H), 3.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 2.78 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 2.55 (bs, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 1.86 (bs, 1 H), 1.79 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H)。

**實例5**

**5-胺基-1-(1-氰基哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**



步驟1: 製備4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向哌啶-4-酮鹽酸鹽(150 g, 0.98 mol)於飽和碳酸氫鈉水溶液(3 L)中之溶液中逐滴添加氯碳酸苯甲酯(192 g, 1.13 mol)於二噁烷(114 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物16小時。隨後將混合物萃取至乙酸乙酯中, 並將經合併之有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在真空中濃縮, 得到標題

化合物(236 g, >99%)。

步驟2：製備4-(2-(第三丁氧羰基)亞胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。將4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(236 g, 1.01 mol)及胼甲酸第三丁酯(133 g, 1.01 mol)於庚烷(6.5 L)中之溶液加熱至回流持續1小時。過濾所得沈澱物，得到標題化合物(296 g, 0.84 mol)。

步驟3：製備4-(2-(第三丁氧羰基)胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在環境溫度下攪拌4-(2-(第三丁氧羰基)亞胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(250 g, 0.72 mol)於四氫呋喃(1.7 L)中之溶液30分鐘，隨後將其冷卻至4°C。隨後逐份添加氰基硼氫化鈉(50 g, 0.79 mol)，確保反應溫度不超過10°C。再攪拌反應物10分鐘，隨後逐滴添加對甲苯磺酸(150 g, 0.79 mol)於四氫呋喃(700 mL)中之溶液。再攪拌反應物3小時。在真空中移除溶劑，並將粗殘餘物萃取至乙酸乙酯中，用飽和碳酸氫鈉水溶液、1 N氫氧化鈉、鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物，其未經純化即用於下一步驟(224 g, 90%)。

步驟4：製備4-胼基哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽。在環境溫度下攪拌4-(2-(第三丁氧羰基)胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(174 g, 0.5 mol)於50%甲醇/4 N氫氯酸於二噁烷(2 L)中之溶液中的溶液48小時，隨後在真空中將其濃縮。用溫二氯甲烷濕磨所得白色粗固體，得到標題化合物(131 g, 96%)。

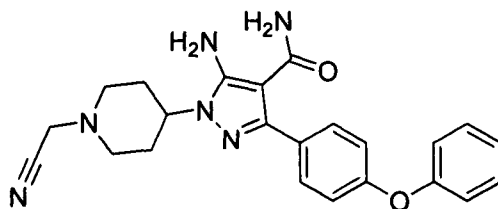
步驟5：製備5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-4-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例1，步驟9-11)所述之程序、以2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(實例1，步驟3)及4-胼基哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽為起始物製備，得到標題化合物。

步驟6：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯

基)-1*H*-吡啶甲醯胺(實例1, 步驟12)之程序、採用5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-4-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺製備, 得到標題化合物(9 mg, 8%)。MS (M+H)  $m/z$  403。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.49 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H) 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=8.79$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 3.51 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 1.94 - 2.05 (m, 2H), 1.85 (d,  $J=10.6$  Hz, 2H)。

### 實例6

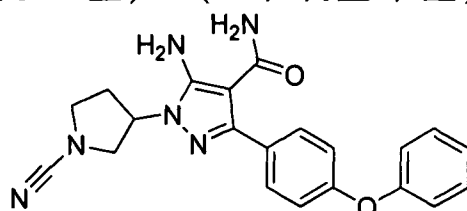
5-胺基-1-[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



根據關於5-胺基-1-[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例4)所述之程序、自5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-4-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例5, 步驟5)製備, 得到標題化合物(13 mg, 12%)。MS (M+H)  $m/z$  417。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=8.79$  Hz, 2H) 6.36 (s, 2H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.88 (d,  $J=11.0$  Hz, 2H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 1.98 (qd,  $J=12.0, 3.7$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J=10.3$  Hz, 2H)。

### 實例7

5-胺基-1-(1-氰基吡咯啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備(3*S*)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯。將(3*S*)-吡咯啉-3-醇(10.0 g, 0.12 mol)於二氯甲烷(130 mL)中之溶液冷卻至5°C。添加三乙胺(16.9 mL, 0.12 mol)，隨後逐滴添加氯甲酸苯甲酯(13.9 mL, 0.10 mol)，確保溫度不超過5°C。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物48小時，隨後將其傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並萃取至二氯甲烷中。將經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(50%乙醚/己烷隨後乙醚)純化所得粗油，得到呈透明油狀之標題化合物(14 g, 92%)。

步驟2：製備3-側氧基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯。向(3*S*)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(7.5 g, 33.9 mmol)於二氯甲烷(1.2 L)中之溶液中添加4-甲基嗎啉*N*-氧化物(5.96 g, 50.0 mmol)、四丙基高釷酸鉍(0.60 g, 1.7 mmol)及4 Å分子篩(7.0 g)。在氮氣下攪拌反應混合物2小時，隨後將其經由矽膠塞過濾，並用乙醚溶離。可將濾液濃縮，得到呈透明油狀之標題化合物(6.5 g, 88%)。

步驟3：製備3-[2-(第三丁氧羰基)胼基]吡咯啉-1-甲酸苯甲酯。向3-側氧基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(3.0 g, 13.7 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加胼甲酸第三丁酯(1.81 g, 13.7 mmol)。將混合物加熱至回流持續24小時，隨後冷卻至15°C，隨後添加氰基硼氫化鈉(0.86 g, 13.7 mmol)，隨後逐滴添加對甲苯磺酸(2.6 g, 15.1 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液。再在環境溫度下攪拌反應混合物16小時，隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間。將有機層分離，隨後添加至30 mL 1 N氫氧化鈉水溶液中，並攪拌30分鐘。移除水層，並將有機物用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮，得到呈透明油狀之標題化合物(4.4 g, 97%)。

步驟4：製備3-胼基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯。向3-[2-(第三丁氧羰基)胼基]吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(2.0 g, 6.4 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中



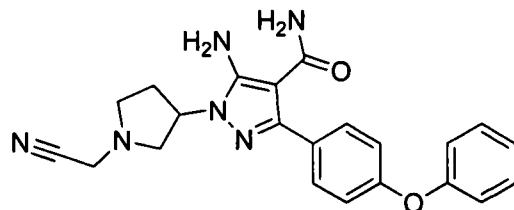
之溶液中添加4 M氫氨酸之二噁烷(6.0 mL)溶液。在60°C下攪拌溶液3小時。在真空中移除溶劑，並將所得殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。將有機層捨棄，隨後在真空中濃縮水層，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(1.7 g, >99%)。

步驟5：製備5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡咯啉-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例1，步驟9-11)所述之程序、以2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(實例1，步驟3)及3-胍基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯為起始物製備，得到標題化合物。

步驟6：製備5-胺基-1-(1-氰基吡咯啉-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(實例1，步驟12)之程序、採用5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡咯啉-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺製備，得到標題化合物(9 mg, 8%)。MS (M+H)  $m/z$  389。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.51 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J=10.8, 8.24$  Hz, 4H), 6.42 (s, 2H), 4.88 - 4.98 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J=10.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.43 - 3.67 (m, 3H), 2.14 - 2.33 (m, 2H)。

## 實例8

5-胺基-1-[1-(氰基甲基)吡咯啉-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

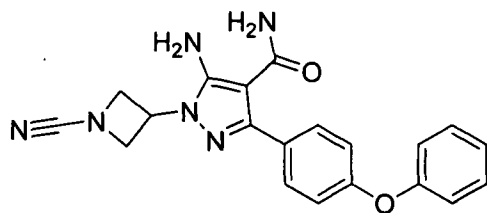


根據關於5-胺基-1-[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例4)所述之程序、自5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-4-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例7，步驟5)及溴乙腈製備，得到標題

化合物。MS (M+H)  $m/z$  402.7。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $m/z$  7.48 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 4H), 6.41 (s, 2H), 4.81 - 4.96 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 3.01 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 2H), 2.64 - 2.75 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 2H)。

### 實例9

#### 5-胺基-1-(1-氰基氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-酮。歷時10分鐘向三氧化硫-吡啶複合物(69 g, 432.95 mmol)於二甲亞砜(172.6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-醇氫氨酸(20 g, 72.52 mmol)及三乙胺(50.5 mL, 362.6 mmol)於四氫呋喃(69 mL)中之溶液。攪拌溶液2小時。隨後將反應混合物傾入水中，並萃取至50%乙酸乙酯/己烷中。合併有機層，並用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物(11.4 g, 66%)。

步驟2：製備2-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-亞基]胼甲酸第三丁酯。將1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-酮(11.4 g, 48.0 mmol)於甲醇(110 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加胼甲酸第三丁酯(6.3 g, 48.0 mmol)，隨後逐滴添加乙酸(5.56 mL)。攪拌反應物16小時。在真空中移除溶劑，並將所得殘餘物溶解於二氯甲烷中，並相繼用1 N氫氧化鈉及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由用乙醚濕磨純化粗固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.8 g, 94%)。

步驟3：製備2-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-基]胼甲酸第三丁酯。將2-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-亞基]胼甲酸第三丁酯(15.8

g, 45.0 mmol)於乙酸(120 mL)中之溶液冷卻至0°C。隨後逐份添加氰基硼氫化鈉(2.82 g, 45.0 mmol)，並使反應物升溫至環境溫度持續4小時。在真空中移除大部分溶劑，隨後用1 N氫氧化鈉將所得漿液中中和至pH = 7。將所要化合物萃取至二氯甲烷中。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由用乙醚濕磨純化所得殘餘物，得到標題化合物(15 g, 95%)。

步驟4：製備1-二苯甲基-3-胍基氮雜環丁烷。在0°C下向2-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁烷-3-基]胍甲酸第三丁酯(19.3 g, 54.6 mmol)於二噁烷(633 mL)中之溶液中緩慢添加4 M氫氨酸之二噁烷(290 mL)溶液。在環境溫度下攪拌反應物4小時。在真空中移除溶劑，並經由用乙醚濕磨純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物鹽酸鹽(16.5 g, >99%)。

步驟5：製備5-胺基-1-(1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲腈。根據關於3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟9)所述之程序、在環境溫度下採用2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(實例1，步驟3)(1.0 g, 3.25 mmol)及1-二苯甲基-3-胍基氮雜環丁烷(0.69 g, 6.82 mmol)製備，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(1.04 g, 64%)。MS (M+H) *m/z* 498。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 5H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 4H), 7.15 - 7.03 (m, 4H), 6.82 (s, 2H), 4.97 (t, *J* = 7.03 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

步驟6：製備5-胺基-1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲腈。在50°C下使5-胺基-1-(1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲腈(0.29 g, 0.58 mmol)及濃氫氨酸(0.5 mL)於甲醇(30 mL)中之溶液流經H-立方設備中之20%氫氧化鈣濾筒兩

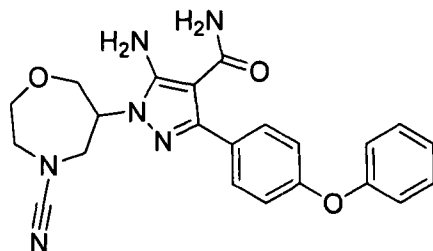
次。隨後在真空中濃縮溶液，得到標題化合物(0.19 g，98%)。

步驟7：製備5-胺基-1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例1，步驟11)所述之程序、自5-胺基-1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(414 mg，0.580 mmol)製備，得到標題化合物(120 mg，20%)。MS (M+H)  $m/z$  350。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.03 - 8.87 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 4H), 3.43 - 3.27 (m, 1H)。

步驟8：製備5-胺基-1-(1-氰基氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(實例1，步驟12)所述之程序、自5-胺基-1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺得到標題化合物(32 mg，67%)製備。MS (M+H)  $m/z$  375。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $m/z$  7.55 (d,  $J = 8.79$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 4H), 6.41 (s, 2H), 5.28 (五重峰,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 5H)。

### 實例10

#### 5-胺基-1-(4-氰基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。在0°C下以單份形式向3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(10.0 g，80.0 mmol)於*N,N*-二

甲基甲醯胺(130 mL)中之溶液中添加氫化鈉(5.8 g, 174.0 mmol)。在0°C下攪拌反應物10分鐘，隨後經由套管緩慢添加N-(第三丁氧羰基)-2-胺基乙醇(12.9 g, 80.0 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。隨後再持續2小時使反應物升溫至環境溫度，隨後在真空中移除溶劑。將所得殘餘物分配於水與2:1乙酸乙酯:己烷混合物之間。在萃取之後，將經合併之有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮。藉由蒸餾(2 mm Hg, 85°C)純化所得粗油，得到呈透明油狀之標題化合物(7.9 g, 46%)。

步驟2：製備6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。向6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(4.0 g, 18.76 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液中相繼添加過碘酸鈉(8.0 g, 37.4 mmol)於水(80 mL)中之溶液及1.2 mL 2.5重量%四氧化鐵於第三丁醇中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物48小時，隨後添加水及鹽水，並將所要產物萃取至乙酸乙酯中。將經合併值有機層經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮。使所得棕色油通過矽膠塞，得到呈透明油狀之標題化合物。

步驟3：製備6-{2-[(苯甲氧基)羰基]胼基}-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。向6-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(2.0 g, 9.29 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加胼甲酸苯甲酯(1.54 g, 9.29 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物24小時，隨後將其冷卻至0°C，隨後添加氰基硼氫化鈉(584 mg, 9.29 mmol)，隨後逐滴添加對甲苯磺酸(1.77 g, 9.29 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。隨後再持續24小時使反應物升溫至環境溫度，隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。隨後向有機層中添加1 N氫氧化鈉(15 mL)，並攪拌混合物3小時，隨後將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於乙醚中，並通過矽膠塞，得到呈油狀之標題化合物(2.9 g, 89%)。

步驟4：製備6-胍基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。向6-{2-[(苯甲氧基)羰基]胍基}-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(2.9 g, 8.3 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (500 mg, 50%濕)。將混合物置於氮氣(50 psi, Parr震盪器)下24小時，隨後使其經由矽藻土過濾，並用乙醇洗滌數次。將濾液在真空中濃縮，得到呈油狀之標題化合物(1.8 g, 94%)。

步驟5：製備6-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。根據關於3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1, 步驟9)所述之程序、自2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(實例1, 步驟3)及6-胍基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  475.9。

步驟6：製備5-胺基-1-(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲腈。在環境溫度下攪拌6-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯於等份二氯甲烷、三氟乙酸及三乙基矽烷(30 mL)中之溶液1小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間，並將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  376.9。

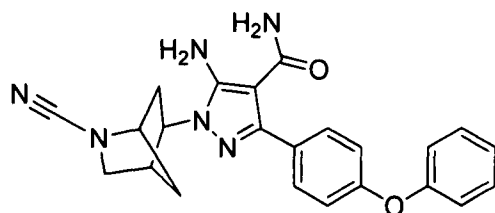
步驟7：製備5-胺基-1-(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例1, 步驟11)所述之程序、自5-胺基-1-(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲腈製備。

步驟8：製備5-胺基-1-(4-氰基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物根據關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶甲醯胺(實例1, 步驟12)所述之程

序、自5-胺基-1-(1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺製備。MS (M+H)  $m/z$  419。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.47(d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J=8.8$  Hz, 4H), 6.40 (bs, 2 H), 4.23 - 4.33 (m, 1 H), 3.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 3.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 2.78 (d,  $J=10.3$  Hz, 1 H), 2.55 (bs, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 1.86 (bs, 1 H), 1.79 (d,  $J=9.9$  Hz, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H)。

### 實例11

5-胺基-1-(2-氰基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸苯甲酯。在室溫下攪拌環戊-1,3-二烯(220 g, 3.33 mol)、氯化銨(535 g, 10 mol)於水(2.5 L)及甲醛溶液(405 mL, 5 mol, 37%)中之混合物36小時。將混合物用固體Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和，並冷卻至0°C。在0°C下在機械攪拌下向混合物中添加氯甲酸苯甲酯(568 g, 3.33 mol)及飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1 L)持續2小時。隨後將混合物用水(1 L)稀釋，並用二氯甲烷(1 L×4)萃取。將經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(石油醚/EtOAc, 50:1至5:1)純化粗產物，得到呈黃色油狀之標題化合物(252 g, 33.0%)。

步驟2：製備5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯。在-70°C下向2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸苯甲酯(100 g, 0.44 mol)於無水四氫呋喃(550 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷甲硫醚(86.3 g, 108 mL, 1.135 mol)於四氫呋喃(1140 mL)中之溶液。15分鐘之後，使混合物升

溫至室溫，並攪拌3小時。藉由在0-10°C之間依序添加水(250 mL)、NaOH水溶液(250 mL, 6 M, 1.54 mol)及隨後過氧化氫(250 mL, 250 g, 30%, 2.2 mol)將反應混合物淬滅。再將混合物在室溫下攪拌1小時，隨後濃縮。將殘餘物分配於乙醚(2 L)與水(1 L)之間。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(石油醚/EtOAc, 4:1; 1/1)純化粗產物，得到呈無色油狀之標題化合物(58 g, 26.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 - 7.39 (m, 5H), 5.12 - 5.22 (m, 2H), 4.05 - 4.35 (m, 2H), 3.29 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 3.02 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 1.48 - 1.63 (m, 2H)。

步驟3：製備5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯。在10°C下向5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯(29 g, 0.117 mol)於無水二氯甲烷(600 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(75 g, 0.175 mol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1 M, 1100 mL)及Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(1 M, 1100 mL)，並將混合物在室溫下攪拌0.5小時。將混合物分離，並將水層用二氯甲烷(1000 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(48 g, 82%)。

步驟4：製備5-(2-(第三丁氧羰基)胍基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯。在室溫下向5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯(24 g, 0.098 mol)於四氫呋喃(380 mL×2)中之溶液中添加Boc胍(13 g, 0.098 mol)。將混合物加熱至回流，並攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至15°C，並添加NaCNBH<sub>3</sub> (6.2 g, 0.098 mol)。逐滴添加對甲苯磺酸(18.6 g, 0.098 mol)於四氫呋喃(180 mL)中之溶液，保持溫度低於20°C。在室溫下將混合物攪拌隔夜，隨後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (800 mL)中，並將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液(800 mL)洗滌。將有機層與NaOH水溶液(1 N, 300 mL)一起攪拌1小時。隨後，



將有機層分離，並經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(石油醚/EtOAc, 1:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(38 g, 53.7%)。

步驟5：製備5-胼基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯。在-5°C下向5-(2-(第三丁氧羰基)胼基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯(19 g, 0.053 mol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加氫氯酸於1,4-二噁烷(200 mL, 4 M, 0.8 mol)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌4小時，隨後濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(12 g, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.40 - 7.45 (m, 5H), 5.10 - 5.14 (m, 2H), 4.25 - 4.36 (m, 1H), 3.68 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 1.69 - 1.87 (m, 2H)。

步驟6：製備5-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯。在-10°C下向5-胼基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯(6.5 g, 0.017 mol)及2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(實例1, 步驟3) (4.78 g, 0.017 mol)於乙醇(200 mL)中之溶液中添加三乙胺(5 mL, 0.035 mol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，隨後過濾，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.0 g, 80.1%)。

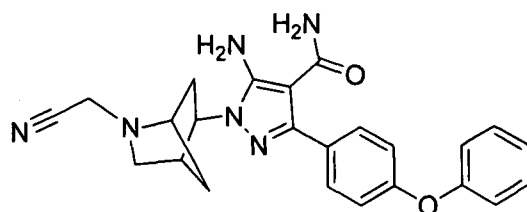
步驟7：製備5-胺基-1-(2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。在145°C下用微波輻射處理5-(5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-甲酸苯甲酯(0.9 g, 1.78 mmol)及NaOH水溶液(2.5 N, 5 mL, 12.5 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物20分鐘。將混合物傾入水(10 mL)中，並用EtOAc(20 mL×3)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到標題化合物(0.69 g)。

步驟8：製備5-胺基-1-(2-氰基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-3-(4-苯

氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。在室溫下向5-胺基-1-(2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(1.2 g, 3.08 mmol)及溴化氰(3.08 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 6.16 mmol), 並在室溫下將混合物攪拌隔夜。將混合物傾入水(20 mL)中, 隨後用EtOAc (20 mL×3)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮。藉由製備型逆相HPLC純化粗產物, 得到呈固體狀之標題化合物(252 mg)。MS (M+H) *m/z* 415。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.59 - 7.61 (m, 2H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 5H), 6.37 (s, 2H), 4.72 - 4.75 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.66 - 2.69 (m, 1H), 2.07 - 2.12 (m, 1H), 1.77 - 1.83 (m, 2H)。

### 實例12

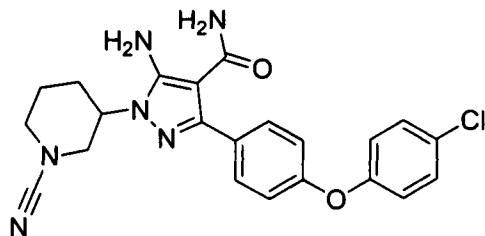
5-胺基-1-[2-(氰基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物根據關於5-胺基-1-[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例4)所述之程序、自5-胺基-1-(2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例11, 步驟7)及溴乙腈製備。MS (M+H) *m/z* 429。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.35 - 7.52 (m, 4H), 7.05 - 7.19 (m, 5H), 6.36 (s, 2H), 4.57 - 4.60 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 2H), 1.84 - 1.86 (m, 2H), 1.57 - 1.60 (m, 1H)。

### 實例13

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲酸甲酯。在室溫下將(4-氯苯基)酞酸(25.4 g, 162.82 mmol)、4 Å分子篩粉末(16 g)、4-二甲氨基吡啶(39.5 g, 325.65 mmol)及無水乙酸銅(II) (39.0 g, 217.11 mmol)添加至4-羥基苯甲酸甲酯(16.5 g, 108.55 mmol)於無水二氯甲烷(1000 mL)中之溶液中，並將所得混合物攪拌48小時。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液濃縮，並藉由在矽膠上管柱層析(8% EtOAc於石油醚中)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(14 g, 48%產率)。MS (M+H)  $m/z$  263。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 3.88 (s, 3H)。

步驟2：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲酸。在 $0^\circ\text{C}$ 下向4-(4-氯苯氧基)苯甲酸甲酯(14.0 g, 53.43 mmol)於甲醇-水(5:1, 360 mL)中之懸浮液中添加NaOH (10.68 g, 267.11 mmol)，隨後將冷卻浴移除，並在 $60^\circ\text{C}$ 下攪拌反應混合物3小時。將甲醇蒸餾出，添加水(500 mL)至殘餘物中，並用乙醚(3×100 mL)洗滌。將水層用2 N HCl酸化，隨後用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10.5 g, 79%產率)。MS (M+H)  $m/z$  247。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.83 (bs, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H)。

步驟3：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲醯氯。使4-(4-氯苯氧基)-苯甲酸(10.5 g, 42.33 mmol)於亞硫醯氯(110 mL)中回流4小時。蒸發揮發物，並將粗標題化合物用於下一步驟。

步驟4：製備2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)-丙二腈。在0°C下在氮氣氛圍下將丙二腈(3.54 g, 53.66 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(3.96 g, 60%於礦物油中, 158.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中。在攪拌30分鐘之後, 逐滴添加4-(4-氯苯氧基)苯甲醯氯(11.0 g, 41.35 mmol)之四氫呋喃(35 mL)溶液。將冷卻浴移除, 並在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物加熱至回流, 並逐滴添加硫酸二甲酯(28 mL, 288.89 mmol), 並使所得混合物回流18小時。在冷卻至室溫之後, 添加水(100 mL), 並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經乙酸鈉乾燥, 濃縮, 並藉由在矽膠上急驟層析(5-8% EtOAc於石油醚中)純化, 得到呈淺黃色油狀之標題化合物(6.0 g, 47%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.92 (s, 3H)。

步驟5：製備3-(5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下添加三乙胺(8.6 mL, 19.35 mmol)至2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(6.0 g, 19.35 mmol)及3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(實例1, 步驟8) (5.5 g, 57.89 mmol)於乙醇(60 mL)中之攪拌混合物中。在攪拌3小時之後, 將沈澱固體濾出。將固體用乙醇洗滌, 並在真空下乾燥, 得到標題化合物(7.2 g, 70% 產率)。MS (M+H) *m/z* 526。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.06 (bs, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.50 (m, 1H)。

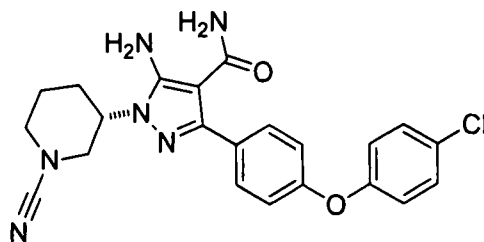
步驟6：製備5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。添加冷的2.5 M NaOH水溶液(70 mL)至250 mL密封管中之3-(5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲

酸苯甲酯(7.2 g, 13.66 mmol)於乙醇(70 mL)中之溶液中，並在140°C下在攪拌下加熱所得混合物48小時。在冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物中，並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到標題化合物(2.6 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 6.36 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)。

步驟7：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。添加碳酸鉀(1.33 g, 9.52 mmol)至5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(2.6 g, 6.35 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中，在攪拌5分鐘之後，添加溴化氰(670 mg, 6.99 mmol)，並在60°C下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。藉由在矽膠(100-200目)上急驟管柱層析使用30-50% EtOAc/己烷/純化粗化合物，得到標題化合物(6.2 g, 77%)。MS (M+H) *m/z* 437。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.5 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.6 (br, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (dt, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。

#### 實例14

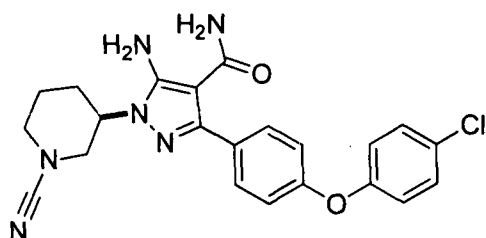
5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3*S*)-1-氰基哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例13中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 436.8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.5 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.6 (br, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (dt, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。SOR +57.6 (c, 0.5%於MeOH中)。

### 實例15

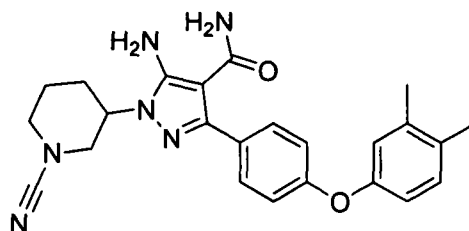
5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-氰基哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例13中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 436.8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.5 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.6 (br, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (dt, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。SOR -56.8 (c, 0.5%於MeOH中)。

### 實例16

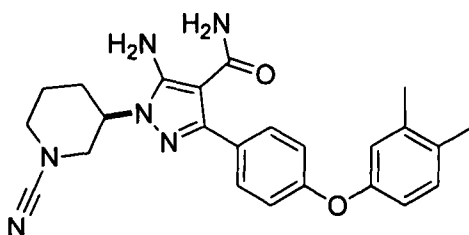
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-3-[4-(4-氨基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例15)、採用(3,4-二甲基苯基)醯酸製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  431。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.45 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (t, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.7-1.97 (m, 4H)。

### 實例17

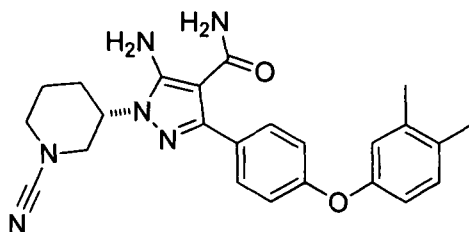
(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5  $\mu$ m管柱, 己烷/乙醇, 70/30, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例16中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  431。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.45 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (t, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.7-1.97 (m, 4H)。

### 實例18

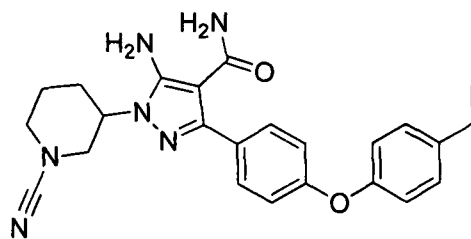
(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 70/30, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例16中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  431。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.45 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (t, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.7-1.97 (m, 4H)。

#### 實例19

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-乙基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

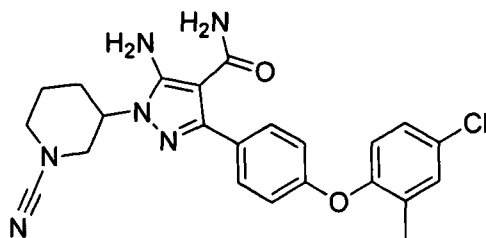


類似於5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例15)、採用(4-乙基苯基)醯胺製備, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  431。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.46 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.0 (m, 4H), 6.35 (s, 2H), 5.06 (bs, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。

#### 實例20

5-胺基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

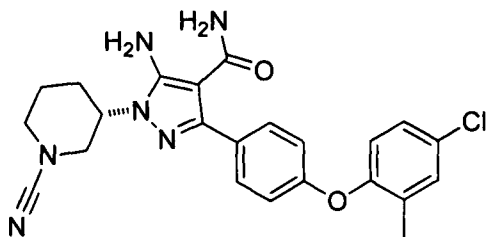




類似於5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例15)、採用(4-甲基苯基)醯酸製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  451。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.43 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。

### 實例21

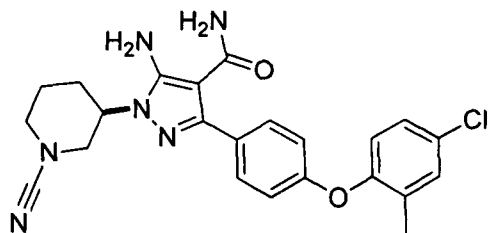
(*S*)-5-胺基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5  $\mu\text{m}$ 管柱, 己烷/乙醇, 30/70, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例20中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  451。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.45 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.0 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 5.5-6.3 (br, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。SOR +61.2 (c, 0.5%於氯仿中)

### 實例22

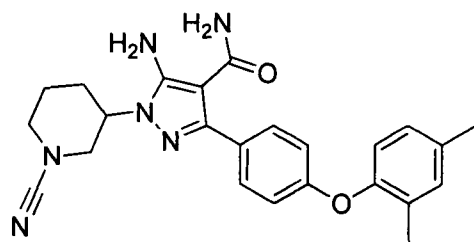
(*R*)-5-胺基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 30/70, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例20中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  451。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.45 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.0 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 5.5-6.3 (br, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。SOR -59.2 (c, 0.5%於氯仿中)

### 實例23

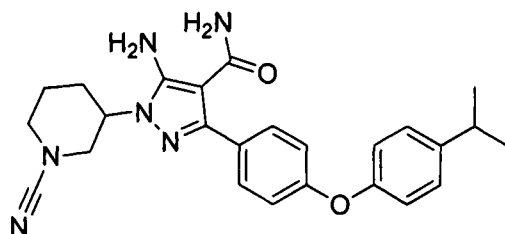
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例15)、採用(2,4-二甲基苯基)醯胺製備, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  431。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

### 實例24

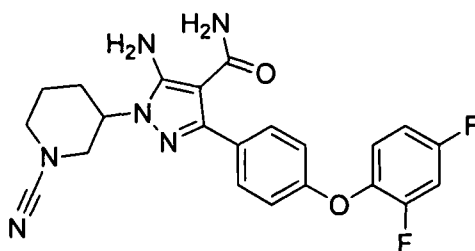
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-異丙基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例15)、採用(4-異丙基苯基)醯酸製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  445。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4)  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.27 (d, 6H)。

實例25

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸甲酯。在室溫下將4 Å分子篩粉末(17 g)、(4-(甲氧羰基)苯基)醯酸(17.34 g, 133.33 mmol)、DMAP (27.13 g, 222.22 mmol)及無水乙酸銅(II) (30.3 g, 166.7 mmol)添加至2,4-二氟苯酚(20.0 g, 111.11 mmol)於無水二氯甲烷(800 mL)中之溶液中，並將所得混合物攪拌48小時。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物，將濾液濃縮，並藉由於矽膠(100-200目)上管柱層析、用8% EtOAc之石油醚溶液溶離來純化，得到呈固體狀之化合物-2X10 (15 g, 51.2%)。MS (M+H)  $m/z$  265。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*6, 300 MHz)  $\delta$

7.97 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 3.83 (s, 3H)。

步驟2：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸。在0°C下向4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸甲酯(15.0 g, 56.82 mmol)於甲醇(525 mL)中之懸浮液中添加水(63 mL)及NaOH顆粒(12.22 g, 284.11 mmol)，隨後移除冷卻浴，並在50°C下攪拌反應混合物3小時。將甲醇蒸餾出，並添加水。將殘餘物用1 N HCl酸化，隨後用EtOAc萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.0 g, 91.5%)。MS (M+H)  $m/z$  249。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  12.85 (bs, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (d, 2H)。

步驟3：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯氯。將4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸(3.0 g, 30 mmol)之亞硫醯氯(80 mL)溶液回流隔夜。蒸發揮發物，得到標題化合物。

步驟4：製備2-((4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)-丙二腈。在0°C下在N<sub>2</sub>氛圍中將丙二腈(1.0 g, 15.52 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液逐滴添加至NaH (574 mg, 23.9 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中。在攪拌30分鐘之後，逐滴添加4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯氯(3.2 g, 11.94 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液。使反應混合物達至室溫，並攪拌(約3小時)。隨後將反應混合物加熱至回流，並逐滴添加硫酸二甲酯(7.7 ml, 83.6 mmol)。使混合物回流18小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用冰水(100 mL)淬滅，並用EtOAc (2×)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，並藉由在矽膠(100-200目)上急驟層析、用12% EtOAc之石油醚溶液溶離來純化，得到呈液體狀之標題化合物(1.8 g)。MS (M+H)  $m/z$  297。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.71 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.20

(t, 1H), 7.16 (d, 2H), 3.93 (s, 3H)。

步驟5：製備3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下添加三乙胺(2.2 mL, 14.4 mmol)至2-((4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(1.5 g, 4.8 mmol)及3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(實例1, 步驟8)(1.4 g, 4.8 mmol)於乙醇(30 mL)中之攪拌混合物中。在攪拌3小時之後, 過濾沈澱物。將所得固體用乙醇洗滌, 並在真空下乾燥, 得到標題化合物(1.8 g, 40%)。MS (M+H)  $m/z$  530。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.78 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.06 (bs, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.97 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.48 (m, 1H)。

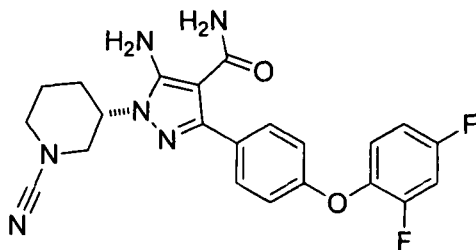
步驟6：製備5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。添加2.5 M冷NaOH水溶液(20 mL)至饋入至100 mL密封管中的3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g, 3.39 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物中。在140°C下在攪拌下加熱混合物24小時。在冷卻至室溫之後, 將反應混合物用水稀釋, 並用EtOAc (2 $\times$ )萃取。將經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 並濃縮, 得到標題化合物(1.4 g)。MS (M+H)  $m/z$  414。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.45 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.30 (s, 2H), 5.17 (t, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.7-2.90 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (m, 1H)。

步驟7：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。添加碳酸鉀(450 mg, 3.3 mmol)至5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(0.9 g, 2.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中。在攪拌5分鐘之後,

添加溴化氰(260 mg, 2.42 mmol), 並在60°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並添加水。過濾所得沈澱物。藉由於矽膠(100-200目)上急驟管柱層析、用50% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化粗產物, 得到標題化合物(1.3 g)。MS (M+H)  $m/z$  439。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)。

### 實例26

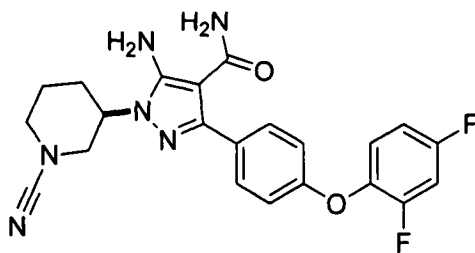
**5-胺基-1-[(3*S*)-1-氰基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺**



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 30/70, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(如實例25中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.2-6.2 (br, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)。MS (M+H)  $m/z$  439。SOP: +56.8° (C=0.5%於MeOH中)。

### 實例27

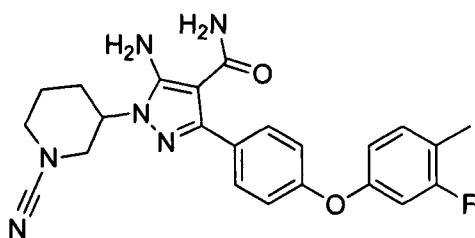
**5-胺基-1-[(3*R*)-1-氰基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺**



藉由製備型HPLC (ChiralPak IA, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 30/70, 0.8 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基吡啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(如實例25中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 439。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)。SOP: -52.4° (C=0.5%於MeOH中)。

#### 實例28

5-胺基-1-(1-氰基吡啶-3-基)-3-[4-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺

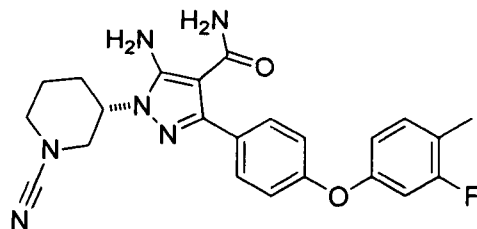


類似於5-胺基-1-(1-氰基吡啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例25)、採用3-氟-4-甲基苯酚製備, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.50 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。

#### 實例29

(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基吡啶-3-基)-3-[4-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡

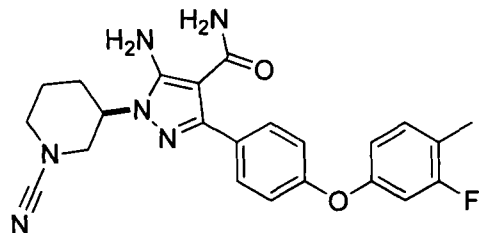
## 噻-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例28中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.50 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。SOP: +59.6° (C=0.5%於MeOH中)。

## 實例30

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



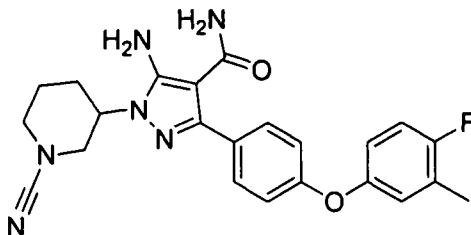
藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例28中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.50 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.65-1.95 (m,



4H)。SOP: -64° (C=0.5%於MeOH中)。

### 實例31

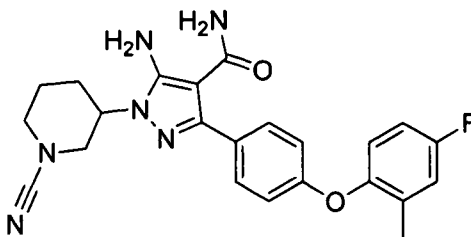
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25)、採用4-氟-3-甲基苯酚製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.48 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.04 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.65-1.95 (m, 4H)。

### 實例32

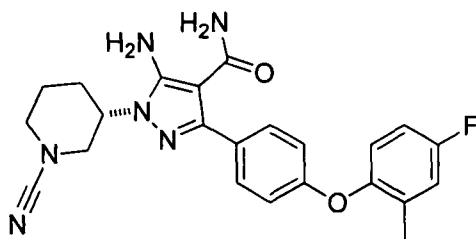
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25)、採用4-氟-2-甲基苯酚製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.42 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62-1.92 (m, 4H)。

## 實例33

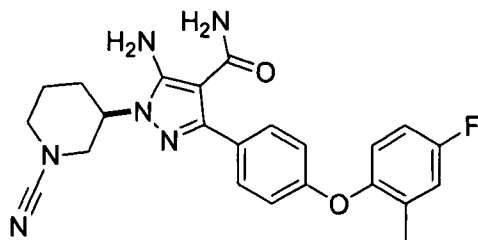
(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例32中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.2-6.0 (br, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62-1.92 (m, 4H)。SOR: +53.2° (C= 0.5%於MeOH中)。

## 實例34

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

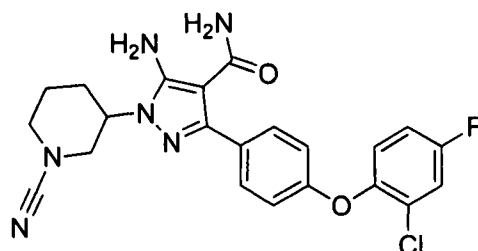


藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例32中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 1H),

7.04 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.2-6.0 (br, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62-1.92 (m, 4H)。SOR: -64.8° (C= 0.5%於MeOH中)。

### 實例35

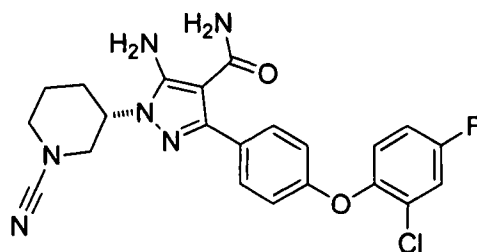
5-胺基-3-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25)、採用2-氯-4-氟苯酚製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  454.9。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H)。

### 實例36

(*S*)-5-胺基-3-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

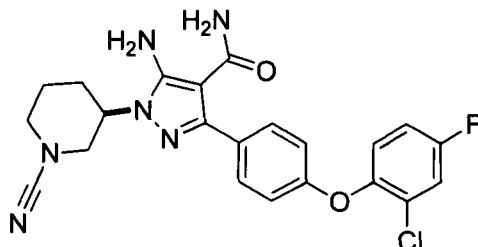


藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5  $\mu$ m管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例35中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  454.9。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 2H),

7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.2-6.2 (br, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H) 。 SOR: +49.2 (C= 0.5%於MeOH中)。

### 實例37

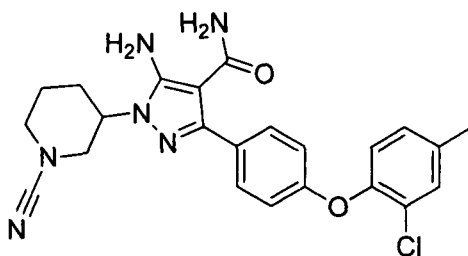
**(R)-5-胺基-3-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺**



藉由製備型HPLC (ChiralPak IB, 4.6×250 mm, 5 μm管柱, 己烷/乙醇, 50/50, 1.0 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例35中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  454.9。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.2-6.2 (br, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H)。

### 實例38

**5-胺基-3-[4-(2-氯-4-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺**

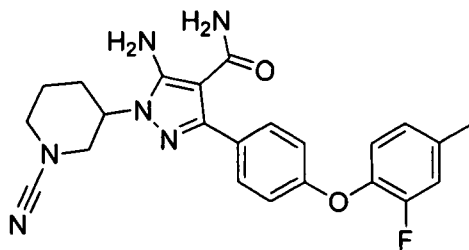


類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例25)、採用2-氯-4-甲基苯酚製備, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  451。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 7.47 (d, J

= 8.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

### 實例39

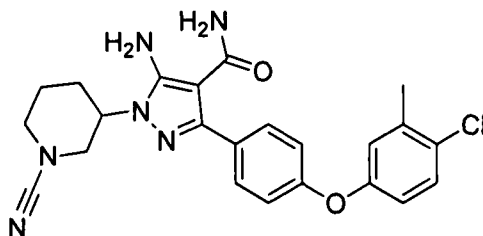
#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25)、採用2-氟-4-甲基苯酚製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

### 實例40

#### 5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備1-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]乙酮。向4-氟苯乙酮(1.0 g, 7.2 mmol)於二甲基乙醯胺(4 mL)中之溶液中相繼添加4-氯-3-甲基苯酚(1.24 g, 8.69 mmol)及碳酸鉀(1.38 g, 9.99 mmol)。在100°C下加熱反應混合物3小時，隨後使其冷卻，用水淬滅，並萃取至乙酸乙酯中。在真空中濃縮經合併之有機層，得到標題化合物。MS

(M+H)  $m/z$  260.9。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (m, 2 H) 7.48 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J=3.1$  Hz, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 6.98 (dd,  $J=8.5, 3.07$  Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)。

步驟2：製備4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯甲酸。向1-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]乙酮(1.8 g, 6.9 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加20 mL 10-15%次氯酸鈉溶液，並在環境溫度下攪拌混合物。添加亞硫酸氫鈉(50 mL)之水溶液，隨後用12 N氫氯酸將混合物酸化。過濾所得沈澱物，得到標題化合物。

步驟3：製備4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯甲醯氯。在 $0^\circ\text{C}$ 下相繼逐滴添加無水乙二醯氯(1.23 g, 9.71 mmol)及4滴N,N-二甲基甲醯胺至4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯甲酸(1.701 g, 6.475 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中。使混合物歷時16小時升溫至環境溫度，隨後濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物。

步驟4：製備2-((4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)-丙二腈。在 $0^\circ\text{C}$ 下將丙二腈(252 mg, 3.81 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之溶液添加至氫化鈉(183 mg, 3.807 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之懸浮液中。隨後歷時10分鐘逐滴添加4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯甲醯氯(1.0 g, 3.81 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。隨後將混合物用硫酸二甲酯處理，並加熱至回流持續3小時，隨後將其用飽和氯化銨水溶液淬滅，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層用鹽水洗滌，並在真空中濃縮，得到呈油狀之標題化合物。

步驟5：製備1-(3-羥基哌啶-1-基)乙酮。將3-羥基-哌啶(100 g, 0.73 mol)及三乙胺(121 mL, 0.87 mol)於二氯甲烷(1 L)中之懸浮液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。隨後歷時1.5小時逐滴添加乙酸酐(79 mL, 0.84 mol)，確保溫度不勝過 $0^\circ\text{C}$ 。再在環境溫度下攪拌混合物16小時，隨後相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及最後鹽水洗滌。隨後用10%甲醇/二氯甲烷

溶液再萃取經合併之水層。在真空中濃縮經合併之有機層，隨後將所得殘餘物添加至乙酸乙酯(500 mL)中，並攪拌15分鐘。隨後形成白色沈澱物。將沈澱物濾出，並用乙酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液。經由藉由真空蒸餾(140°C，4毫巴)移除殘餘酸酐純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物(192 g，61%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.59-3.92 (m, 3H), 3.21-3.49 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.73-2.07 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 2H)。

步驟6：製備1-乙醯基哌啶-3-酮。向吡啶·SO<sub>3</sub> (372.0 g，2.338 mol)於二氯甲烷(2.0 L)中之冷懸浮液中依序添加三乙胺(408.5 mL，2.923 mol)及二甲亞砷(414 mL，5.846 mol)，將溫度保持在0°C下。歷時1小時逐滴添加1-(3-羥基哌啶-1-基)乙酮(76.0 g，0.531 mol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液，保持溫度低於0°C。在室溫下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物在0-5°C下用飽和氯化銨(1 L)淬滅，並再攪拌1小時。分離有機層，並用10%甲醇之二氯甲烷溶液(4×250 mL)萃取水層。在真空中濃縮經合併之有機層。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(1 L)中，並經由燒結玻璃過濾，並在真空中濃縮。藉由高真空蒸餾移除殘餘二甲亞砷及三乙胺。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(16 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15 (s, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.72 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.61 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.12 (s, 1.5 H), 2.06 (s, 1.5 H), 1.94-2.03 (m, 4H)。

步驟7：製備2-(1-乙醯基哌啶-3-基)胼甲酸第三丁酯。向1-乙醯基-哌啶-3-酮(123 g，0.87 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液中添加胼甲酸第三丁酯(115 g，0.87 mol)。將溶液加熱至回流持續16小時，隨後將其冷卻至15°C，並以單份形式添加氰基硼氫化鈉(54.8 g，0.87 mol)。隨後歷時2小時逐滴添加對甲苯磺酸單水合物(166 g，0.87 mol)於四氫呋喃(700 mL)中之溶液，確保溫度不超過20°C。在環境溫度下攪

拌混合物16小時，隨後在真空中移除揮發物。將所得油溶解於乙酸乙酯(1.5 L)中，並用飽和碳酸氫鈉水溶液(1 L)洗滌。隨後將有機層添加至1 N氫氧化鈉(1 L)中，並攪拌1小時。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析(1-7% 二氯甲烷/2-丙醇)純化、隨後使用10-50%乙酸乙酯/2-丙醇溶劑梯度再純化，得到呈油狀之標題化合物(74.5 g, 33%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.42 (bs, 1H), 6.03 (bs, 1H), 3.34-4.14 (m, 4H), 2.85-3.04 (m, 2H), 2.08 (ds, 3H), 1.49-1.91 (m, 3H), 1.44 (bs, 9H)。

步驟8：製備1-(3-胍基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽。在0°C下向2-(1-乙醯基哌啶-3-基)胍甲酸第三丁酯(45.1 g, 0.18 mol)於甲醇(220 mL)中之溶液中添加4 N氫氨酸之二噁烷(221 mL)溶液，確保溫度不超過10°C。在環境溫度下攪拌混合物16小時，隨後在真空中移除揮發物。將殘餘物溶解於水(75 mL)中，萃取至10%二氯甲烷/甲醇中。濃縮經合併之有機層，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 158。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.15 (q, 0.5H), 4.00 (d, 0.5H), 3.85-3.92 (m, 0.5H), 3.53-3.59 (m, 0.5H), 2.71-3.16 (m, 3H), 2.01 (ds, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.61-1.80 (m, 1H), 1.25-1.52 (m, 2H)。

步驟9：製備1-(1-乙醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲腈。添加三乙胺(156 mg, 1.54 mmol)至1-(3-胍基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽 (133 mg, 0.68 mmol)及2-((4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(200 mg, 0.62 mmol)之漿液中，並將混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。將有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，並濃縮，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 450。

步驟10：製備5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧

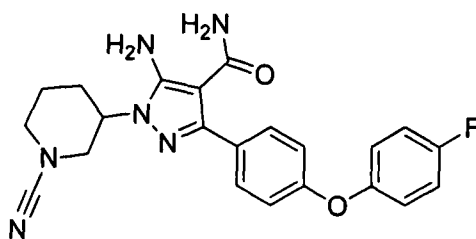


基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25, 步驟6)、採用1-(1-乙醯基哌啶-3-基)-5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲腈製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.50 (m, *J*=8.53 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=3.41 Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 1 H), 6.34 (s, 2 H), 4.13 (d, *J*=4.78 Hz, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 2.80 - 2.96 (m, 2 H), 2.32 (s, 4 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.47 - 1.59 (m, 2 H)。

步驟11: 製備5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例25, 步驟7)、採用5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺製備。MS (M+H) *m/z* 451。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.09 (d, 2 H), 7.06 (d, *J*=8.30 Hz, 2 H) 6.91 (dd, *J*=8.79, 2.93 Hz, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 4.33 - 4.39 (m, 1 H), 3.49 (dd, *J*=12.21, 3.91 Hz, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.02 - 3.09 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (td, *J*=13.18, 3.42 Hz, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 1 H), 1.80 (bs, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H)。

#### 實例41

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

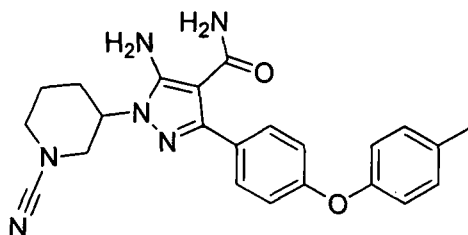


標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例40)、採用4-氟苯酚製備。MS (M+H) *m/z* 421。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.39 (t,

$J=7.9$  Hz, 2 H), 7.14 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.03 (t,  $J=8.8$  Hz, 4 H), 6.44 (bs, 2 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 3.45 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 1.90 (bs, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.68 (t,  $J=12.5$  Hz, 1 H)。

#### 實例 42

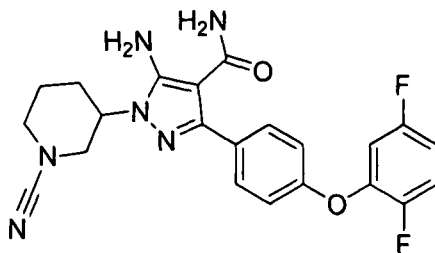
#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例 40)、採用4-甲基苯酚製備。MS (M+H)  $m/z$  417。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.73 (bs, 1 H), 6.53 - 6.67 (m, 1 H), 6.40 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 4.95 - 5.08 (m, 1 H), 4.32 - 4.53 (m, 1 H), 4.12 (bs, 4 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.01 (bs, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.77 - 2.02 (m, 3 H), 1.45 (bs, 1 H)。

#### 實例 43

#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟 1：製備4-碘基苯甲醯氨。在0°C下向4-碘基苯甲酸(60 g, 0.24 mol)於乙二醯氨(417 mL, 4.83 mol)中之懸浮液中逐滴添加N,N-

二甲基甲醯胺(1 mL)。隨後將混合物加熱至回流持續16小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並在真空中濃縮。將所得油溶解於甲苯中，並藉由真空蒸餾純化，得到標題化合物。

步驟2：製備2-(羥基(4-碘苯基)亞甲基)丙二腈。在0°C下向氫化鈉(60%，64.36 g，1.61 mol)於四氫呋喃(600 mL)中之攪拌懸浮液中添加丙二腈(53.09 g，804.5 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之溶液，並在相同溫度下攪拌所得反應混合物30分鐘。在0°C下將4-碘基苯甲醯氯(214 g，804.5 mmol)之四氫呋喃(600 mL)溶液添加至懸浮液中，隨後在室溫下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至0°C，並用飽和氯化銨溶液(1000 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2×1.5 L)萃取所得水溶液。將經合併之有機層用鹽水(1 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(250 g)。MS (M-H)  $m/z$  295。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)。

步驟3：製備2-((4-碘苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈。在0°C下向氫化鈉(60%，37.16 g，929 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之攪拌懸浮液中添加2-(羥基(4-碘苯基)亞甲基)丙二腈(250 g，844.6 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液，並在相同溫度下攪拌所得反應混合物30分鐘。在0°C下添加硫酸二甲酯(241 mL，253.8 mmol)之四氫呋喃(500 mL)溶液至以上攪拌懸浮液中，並在80°C下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至0°C，並用飽和氯化銨溶液(1000 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2×1.5 L)萃取所得水溶液。將經合併之有機層用鹽水溶液(1 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到標題化合物(200 g)。LCMS (M-H)  $m/z$  308。

步驟4：製備3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下向2-((4-碘苯基)(甲氧基)-亞甲基)丙二腈(100 g，322.6 mmol)於乙醇(1 L)中之攪拌懸浮液中添加新鮮蒸餾之三乙胺

(49.1 mL, 354.8 mmol), 隨後添加2-(甲氧基(3-碘)亞甲基)-丙二腈及3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1, 步驟8) (91.93 g, 322.6 mmol), 並在80°C下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並濃縮至500 mL之體積。將所得固體過濾, 用水(2×500 ml)洗滌, 並在真空下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(98 gm, 58%)。MS (M+H)  $m/z$  527.8。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 (br, 5 H), 6.82 (s, 2 H), 5.06 (br, 2 H), 4.27 (br, 1 H), 4.01-3.91(m, 2 H), 3.32-3.27 (m, 1 H), 2.99-2.93 (m, 1 H), 1.98-1.85 (m, 3 H), 1.54-1.48 (m, 1 H)。

步驟5: 製備3-{5-胺基-4-氰基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(86.7 g, 341.6 mmol)、雙(頻那醇根基)二硼烷(95.4 g, 375.8 mmol)及乙酸鉀(34 g, 347.2 mmol)於二甲亞砷(300 mL)中之攪拌懸浮液(其已在氮氣下脫氣20分鐘)中添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7.4 g, 9.1 mmol)。隨後將反應混合物加熱至80°C持續2小時, 使其冷卻至環境溫度, 並經由矽藻土過濾。將濾液用乙酸乙酯稀釋, 用水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物, 得到呈淺黃色油狀之標題化合物(45 g, 75%)。MS (M+H)  $m/z$  528。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 7.83 (d,  $J$ =8 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$ =8 Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 6.83 (br s, 2H), 5.0 (bs, 2H), 4.30 (d,  $J$ =28 Hz, 2H), 3.98 (d,  $J$ =40 Hz, 2H), 3.22-3.20 (m,1H), 2.95 (t,  $J$ =24Hz, 1H), 1.97-1.84 (dd,  $J$ =52 Hz, 3H), 1.56-1.46 (bs,1H),1.30 (s, 12H)。

步驟6: 製備[4-(5-胺基-1-{1-[(苯甲氧基)羰基]哌啶-3-基}-4-氰基-1*H*-吡啶-3-基)苯基]酰胺。向3-{5-胺基-4-氰基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.97

g, 5.63 mmol)於33%丙酮水溶液(67.5 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(3.61 g, 16.88 mmol)及乙酸銨(1.30 g, 16.88 mmol)。在30°C下攪拌反應混合物16小時，隨後將所要產物萃取至乙酸乙酯中。將經合併值有機層經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  445.9。

步驟7：製備3-{5-胺基-4-氰基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯。向8 mL小瓶中的2,4-二氟苯酚(16 mg, 0.125 mmol)及[4-(5-胺基-1-{1-[(苯甲氧基)羰基]哌啶-3-基}-4-氰基-1*H*-吡啶-3-基)苯基]酰胺(56 mg, 0.125 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加乙酸銅(II) (18 mg, 0.100 mmol)、4 Å分子篩(10 mg)及吡啶(20  $\mu$ L, 0.200 mmol)。將小瓶加蓋，並使其在30°C下震盪16小時。隨後過濾反應混合物，並使用Speedvac濃縮濾液。隨後藉由製備型TLC純化所得殘餘物，得到標題化合物。

步驟8：製備5-胺基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向8 mL小瓶中的3-{5-胺基-4-氰基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯(66 mg, 0.125 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中添加5 M氫氧化鈉水溶液(0.5 mL, 2.50 mmol)。將小瓶加蓋，並使其在155°C下震盪48小時。添加水至小瓶中(1 mL)，並將所要產物萃取至乙酸乙酯(3 $\times$ 1 mL)中。將經合併值有機層經硫酸鎂乾燥，並使用Speedvac濃縮，得到標題化合物。

步驟9：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向含有5-胺基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(52 mg, 0.125 mmol)之8 mL小瓶中相繼添加0.5 M溴化氰(0.250 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)溶液及碳酸鉀(52 mg, 0.375 mmol)。將小瓶加蓋，並使其在30°C下震盪16小時。使用Speedvac移除溶劑，並經由製備型HPLC純化所得殘餘物，

得到標題化合物。LCMS (M+H)  $m/z$  439。

### 實例44-66

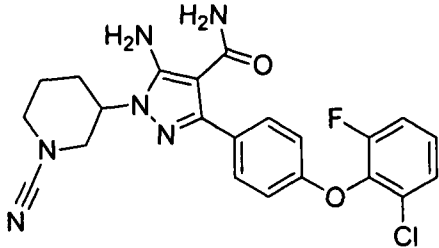
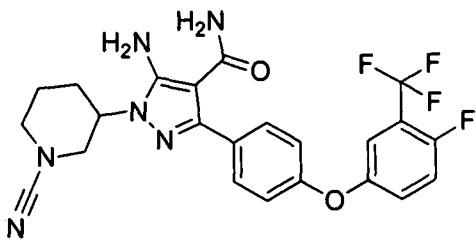
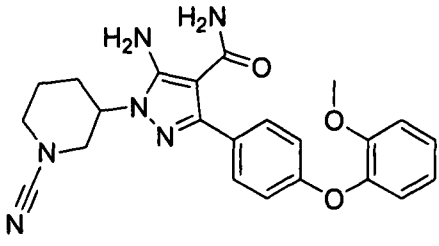
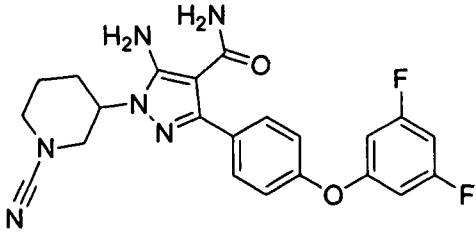
下表中之化合物類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例43)製備。

實例	結構	名稱	MS (M+1)
44		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(4-異丙氧基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	461
45		5-胺基-3-[4-(2-氟-5-氯-苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	455
46		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	505
47		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-[4-氟-2-甲氧基苯氧基]苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	451
48		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	433

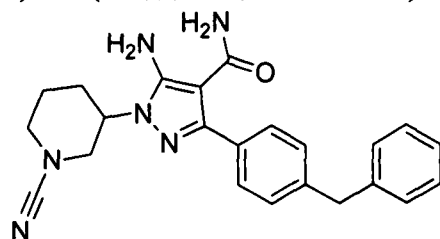
49		5-氨基-3-[4-(5-氯-2-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	455
50		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氯苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	471
51		5-氨基-3-[4-(3-氯-5-氟-苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	455
52		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	471
53		5-氨基-3-[4-(3-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	437
54		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-氟-2-甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	435
55		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	471

56		5-氨基-3-[4-(2-氯苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	437
57		5-氨基-3-[4-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	455
58		5-氨基-3-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	455
59		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	457
60		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	471
61		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,3,4-三氟苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	457
62		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-[2-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酰胺	487



63		5-胺基-3-[4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	455
64		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	489
65		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	433
66		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	439

## 實例 67

5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

步驟 1：製備 3-(5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下在  $N_2$  下向 3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例 43，步驟 4) (1 當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.073 當量)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.065 當量)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物中逐滴添加苯甲基溴化鋅之溶液(3 當量，0.5 M 於四氫呋喃中)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。藉由

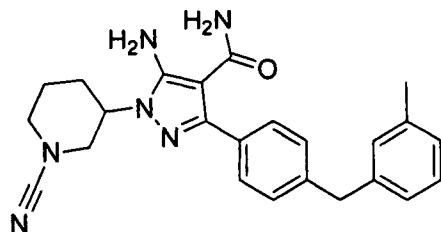
飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物，並添加乙酸乙酯(100 mL)。過濾混合物，並用乙酸乙酯萃取濾液兩次。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 4/1-1/1)純化粗產物，得到呈黃色油狀之標題化合物。

步驟2：製備5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。將3-(5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1當量)、NaOH溶液(7-10當量, 2.5 M)、EtOH (8 mL)之混合物在145°C下在微波中輻照1小時。用EtOAc (50 mL×3)萃取反應混合物。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物。

步驟3：製備5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。在室溫下攪拌5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(1當量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2當量)、溴化氰(1.1當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物隔夜。以EtOAc (50 mL×2)萃取反應混合物。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。LCMS (M+H): 401。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.05 - 7.51 (m, 9H), 6.45 (s, 2H), 4.24 - 4.43 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.47 (dd, *J*=12.1, 4.0 Hz, 1H), 3.03 (td, *J*=12.5, 2.2 Hz, 1H), 1.75 - 2.01 (m, 3H), 1.58 - 1.73 (m, 1H)。

### 實例68

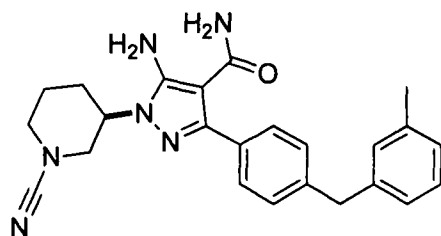
**5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-甲基苯甲基)苯基]-1*H*-吡啶-4-甲醯胺**



標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(3-甲基苯甲基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  415。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.77 - 1.84 (m, 2H), 2.07 - 2.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.0 - 4.02 (m, 1H), 5.13 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.92 - 6.97 (m, 3H), 7.10 - 7.74 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.36 (d, 2H)。

### 實例69

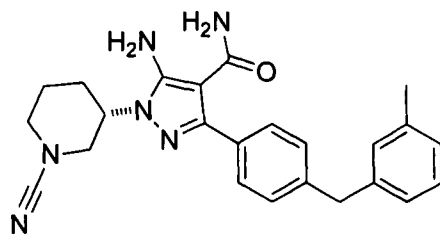
(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-甲基苯甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-甲基苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例68中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  415。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.39 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.29 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 3 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.76 - 2.00 (m, 3 H), 1.58 - 1.76 (m, 1 H)

### 實例70

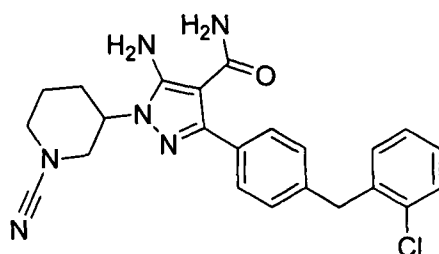
(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-甲基苯甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-甲基苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例68中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  415。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.39 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.29 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 3 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.76 - 2.00 (m, 3 H), 1.58 - 1.76 (m, 1 H)

實例71

5-胺基-3-(4-(2-氯苯甲基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

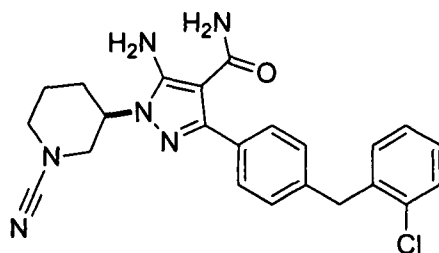


標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(2-氯苯甲基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.78 - 1.87 (m, 2H), 2.05 - 2.11 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 4.074 (s, 2H), 5.15 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.10 - 7.13 (m, 2H), 7.22

(d, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.37 (d, 2H)。

### 實例 72

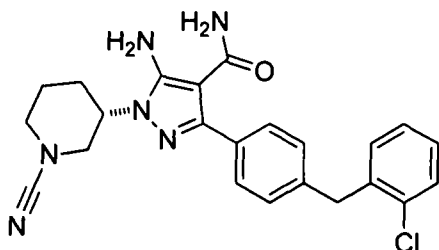
**(R)-5-胺基-3-(4-(2-氯苯基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺**



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 30% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2-氯苯基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例 71 中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.24 - 7.48 (m, 8 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.9$  Hz, 1 H), 1.77 - 2.00 (m, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H)。

### 實例 73

**(S)-5-胺基-3-(4-(2-氯苯基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺**

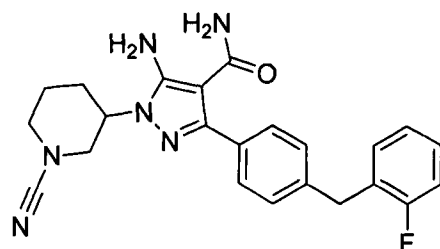


藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 30% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2-氯苯基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例 71 中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。 $^1\text{H}$

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.24 - 7.48 (m, 8 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.9$  Hz, 1 H), 1.77 - 2.00 (m, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H)。

#### 實例74

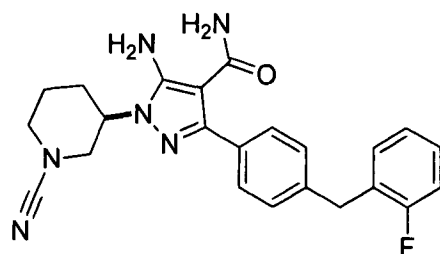
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(2-氟苯甲基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  419。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.40 (d, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 6.46 (s, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H), 3.04 (td, 1 H), 1.60 - 1.99 (m, 4 H)。

#### 實例75

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氟苯甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

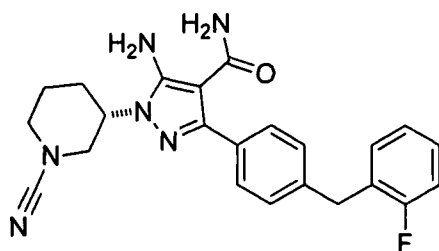


藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例74中所述製備)。分離

第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  419。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.40 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 6.46 (s, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.48 (dd,  $J=12.3, 4.2$  Hz, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.9$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.99 (m, 3 H), 1.70 (tt,  $J=12.5, 4.1$  Hz, 1 H)。

### 實例76

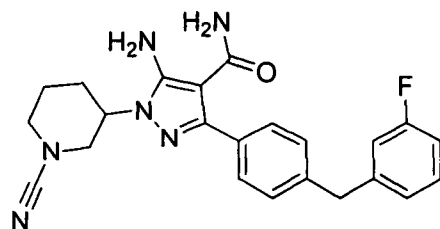
(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氟苯甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟苯甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例74中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  419。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.40 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 6.46 (s, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.48 (dd,  $J=12.3, 4.2$  Hz, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.9$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.99 (m, 3 H), 1.70 (tt,  $J=12.5, 4.1$  Hz, 1 H)。

### 實例77

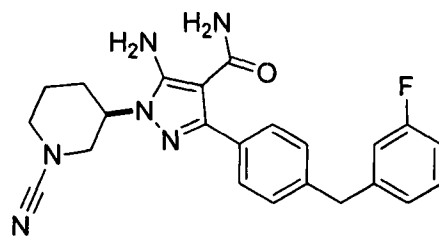
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3-氟苯甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(3-氟苯甲基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  419。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.78 - 1.88 (m, 2H), 2.05 - 2.11 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.98 - 4.06 (m, 1H), 5.09 - 5.19 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.80 - 6.92 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.38 (d, 2H)。

### 實例78

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟苯甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

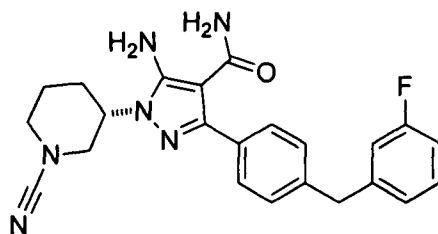


藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例77中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  419。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H), 7.07 - 7.13 (m, 3 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.5$  Hz, 1 H), 3.36 (br. s., 1 H), 3.05 (td,  $J=12.4, 2.5$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.98 (m, 3 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H)。

### 實例79



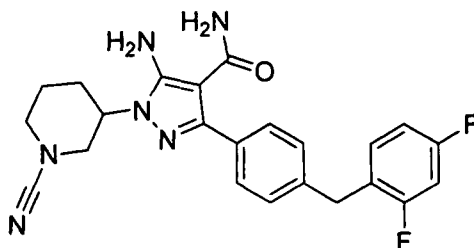
(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2-氟苯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例77中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  419。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H), 7.07 - 7.13 (m, 3 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.5$  Hz, 1 H), 3.36 (br. s., 1 H), 3.05 (td,  $J=12.4, 2.5$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.98 (m, 3 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H)

實例80

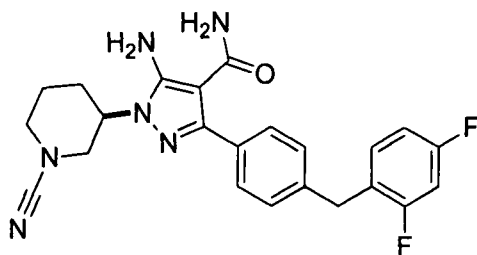
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(3-氟苯基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  437。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.80 - 1.84 (m, 2H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 3.918 (s, 2H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 2H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

## 實例81

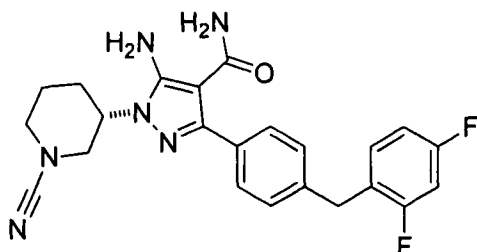
(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例80中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  437。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.27 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.05 (tt,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.4, 4.3$  Hz, 1 H), 3.26 - 3.38 (m, 4 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.8$  Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 3 H), 1.70 (tt,  $J=12.8, 4.0$  Hz, 1 H)。

## 實例82

(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

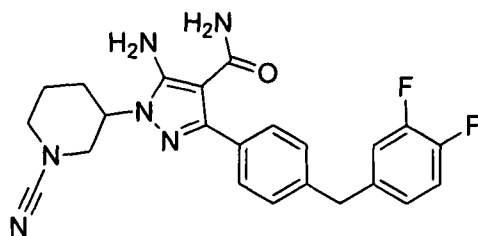


藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例80中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  437。 $^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.27 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.05 (tt,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.4, 4.3$  Hz, 1 H), 3.26 - 3.38 (m, 4 H), 3.04 (td,  $J=12.4, 2.8$  Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 3 H), 1.70 (tt,  $J=12.8, 4.0$  Hz, 1 H)。

### 實例83

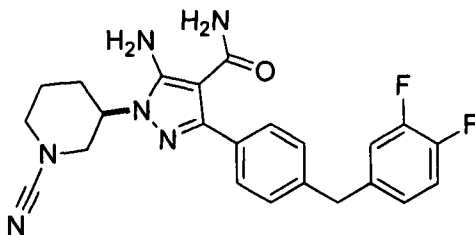
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(3,4-二氟苯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲基苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例67)、採用(3,4-二氟苯基)氯化鋅製備。MS (M+H)  $m/z$  437。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.39 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.84 - 7.04 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.10 - 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.34 - 3.54 (m, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 2.07 - 2.08 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 2H)。

### 實例84

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

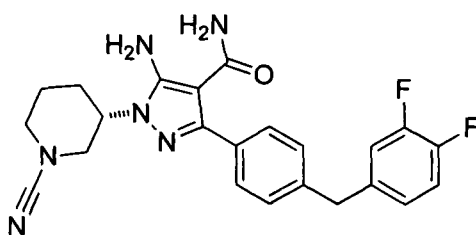


藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-

(4-(3,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例83中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  437。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.29 - 7.44 (m, 6 H), 7.11 (ddd,  $J=6.3, 4.2, 2.4$  Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (s, 4 H), 3.05 (td,  $J=12.4, 2.7$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.98 (m, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H)。

### 實例85

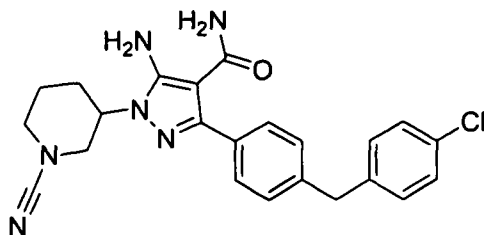
(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak AD 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm管柱, 27% MeOH, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-(3,4-二氟苯基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例83中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  437。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.29 - 7.44 (m, 6 H), 7.11 (ddd,  $J=6.3, 4.2, 2.4$  Hz, 1 H), 6.46 (s, 2 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.49 (dd,  $J=12.1, 4.3$  Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (s, 4 H), 3.05 (td,  $J=12.4, 2.7$  Hz, 1 H), 1.76 - 1.98 (m, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H)。

### 實例86

5-胺基-3-[4-(4-氯苯甲基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備3-[5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下在氮氣氛圍下向3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(100 g, 189.8 mmol)(實例43, 步驟4)於二氯甲烷(1.6 L)中之攪拌懸浮液中逐滴添加乙醯氯(145 mL, 1.897 mol)。在30分鐘之後, 在0°C下逐滴添加新鮮蒸餾之三乙胺(49.1 mL, 354.8 mmol), 並在室溫下攪拌所得混合物16小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物, 並分離水性部分。用二氯甲烷(500 mL)反萃取水層, 並將經合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌, 並經硫酸鈉乾燥, 並濃縮, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(70 gm, 65%)。MS (M+H)  $m/z$  570。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.56 (s, 1 H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.33 (br, 5 H), 5.05 (s, 2 H), 4.29 (br, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.99 (m, 3 H), 1.54-1.51 (m, 1 H)。

步驟2：製備3-{5-乙醯胺基-3-[4-(4-氯苯基)苯基]-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向3-[5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.41 g, 0.73 mmol)、乙酸鈮(12 mg, 0.053 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(18 mg, 0.043 mmol)及氯化鋰(80 mg, 1.89 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中添加4-氯苯基氯化鋅於四氫呋喃(3.4 mL, 1.7 mmol)中之溶液。在0°C下攪拌反應物20分鐘, 隨後在環境溫度下攪拌16小時。添加第二等分試樣之4-氯苯基氯化鋅溶液(3 mL), 隨後再攪拌反應物27小時, 隨後將其用飽和氯化銨水溶液淬滅, 並萃取至乙酸乙酯中。

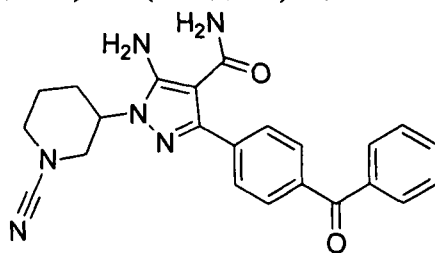
將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮。隨後藉由矽膠管柱層析(60%乙酸乙酯/庚烷)純化粗殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  568。

步驟3：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯甲基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例1，步驟11)所述之程序、自3-{5-乙醯胺基-3-[4-(4-氯苯甲基)苯基]-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯製備，得到標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。MS (M+H)  $m/z$  410。

步驟4：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯甲基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶甲醯胺(實例1，步驟12)所述之程序、自5-胺基-3-[4-(4-氯苯甲基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 6.43 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H)。

### 實例87

#### 5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備4-苯甲醯基苯甲醯氯。歷時15分鐘逐滴添加乙二醯氯(1.3 mL, 15 mmol)至4-苯甲醯基苯甲酸(2.2 gm, 10 mmol)於四氫呋喃中之具有數滴N,N-二甲基甲醯胺之溶液中。將混合物在室溫下攪

拌1小時，隨後在減壓下濃縮，得到標題化合物(2.4 gm)。

步驟2：製備2-((4-苯甲醯基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈。在0°C下在氮氣氛圍下歷時15分鐘向氫化鈉(640 mg, 16 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之懸浮液中逐滴添加丙二腈(528 mg, 8 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。隨後相繼逐滴添加4-苯甲醯氯(2.45 g, 10 mmol)之四氫呋喃溶液及硫酸二甲酯(528 mg, 8 mmol)。隨後將混合物加熱至回流持續18小時。將反應混合物冷卻至室溫，並用氯化銨水溶液淬滅，並用乙酸乙酯(3x)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(700 mg, 30%)。MS (M+H)  $m/z$  289.2。

步驟3：製備3-(5-胺基-3-(4-苯甲醯基苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。將3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟8)(694 mg, 2.43 mmol)及三乙胺(1.2 mL, 8.5 mmol)添加至2-((4-苯甲醯基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(700 mg, 2.43 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中。將混合物加熱至70°C，並攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將溶液分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯(3x)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到標題化合物(1.1 g, 90%)。MS (M+H)  $m/z$  506.4。

步驟4：製備5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲醯胺。向25 mL SS Parr高壓釜中添加3-(5-胺基-3-(4-苯甲醯基苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(2 g, 4 mmol)及乙醇(3 mL)。氫氧化鈉(2.5 N, 10 mmol, 4 mL)之溶液。將高壓釜密封並加熱，直至內部溫度達至150°C持續15分鐘。在冷卻至室溫之後，並將混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用乙酸乙酯(3x)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到標

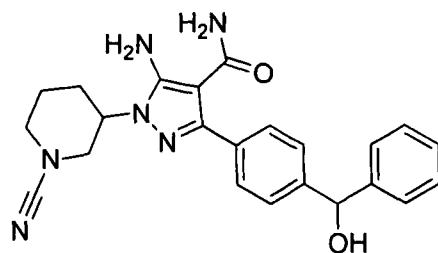
題化合物(1.15 g, 76%)。MS (M+H)  $m/z$  390.3。

步驟5：製備5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲醯胺。添加溴化氰(38 mg, 0.36 mmol)及碳酸鉀(62 mg, 0.45 mmol)至5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲醯胺(117 mg, 0.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中。將混合物加熱至50°C，並攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯(3x)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗產物，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  515.3。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.76 - 7.86 (m, 4H), 7.67 - 7.76 (m, 3H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.33 - 4.49 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J=12.1, 3.9$  Hz, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 1.81 - 2.07 (m, 3H), 1.67 - 1.81 (m, 1H)。

### 實例88

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[羥基(苯基)甲基]苯基}-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備5-胺基-3-{4-[羥基(苯基)甲基]苯基}-1-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲腈。添加甲醇(20 mL)至Fisher-Porter瓶中的3-(5-胺基-3-(4-苯甲醯基苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例87，步驟3)及10%披鉍碳中。添加數滴乙酸，並以氫氣(43 psi)饋入瓶。將混合物在室溫下攪拌18小時，隨後經由矽藻土過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物。

步驟2：製備5-胺基-3-(4-(羥基(苯基)甲基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-

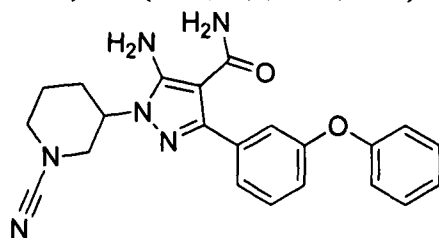


1*H*-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例87, 步驟4)、採用5-胺基-3-{4-[羥基(苯基)甲基]苯基}-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲腈製備。MS (M+H) *m/z* 392.3。

步驟3：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[羥基(苯基)甲基]苯基}-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-(4-苯甲醯基-苯基)-1-(1-氰基)-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例87, 步驟5)、採用5-胺基-3-(4-(羥基(苯基)甲基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺製備。MS (M+H) *m/z* 417.3。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.36 - 7.45 (m, 6H), 7.34 - 7.49 (m, 6H), 7.29 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.24(m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.36 - 6.52 (m, 2H), 5.94 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 5.84 - 6.02 (m, 1H), 5.72 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.64 - 5.79 (m, 1H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 4.23 - 4.43 (m, 1H), 3.47 (dd, *J*=12.1, 4.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 3.25 - 3.31 (m, 1H), 2.99 - 3.06 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 1.88 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.98 (m, 3H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.74 (m, 1 H)。

### 實例89

#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(3-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺

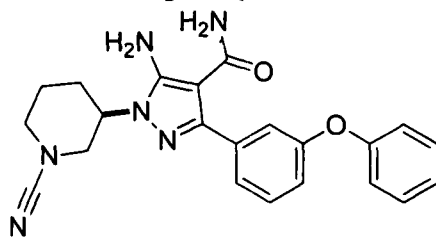


2-(甲氧基(3-苯氧基苯基)亞甲基)丙二腈類似於4-(4-氯-3-甲基苯氧基)苯基(甲氧基)亞甲基}丙二腈(實例40, 步驟4)、自市售3-苯氧基苯甲酸製備。標題化合物隨後類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶甲醯胺(實例1)製備, 得到標題化合物(23)

mg, 28%)。MS (M+H)  $m/z$  403。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36 - 7.46 (M, 3H), 7.26 (d,  $J=7.69$  Hz, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.01 - 7.08 (m, 4H), 6.42 (s, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J=11.90, 3.84$  Hz, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 3.05 (td,  $J=12.5, 2.2$  Hz, 1H), 1.74 - 2.00 (m, 4H), 1.62 - 1.73 (m, 1H)。

### 實例90

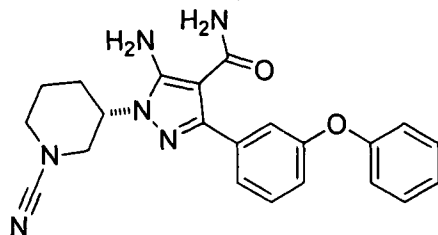
#### 5-胺基-1-[(3R)-1-氰基哌啶-3-基]-3-(3-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm, 改質劑30% MeOH, 流速70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(3-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例89中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H): 403。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.32 - 7.46 (m, 3H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.08 (m, 3 H), 5.72 (s, 2 H), 5.31 (bs., 2 H), 4.08 - 4.21 (m, 1 H), 3.39 - 3.62 (m, 3 H), 2.98 - 3.11 (m, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H)。

### 實例91

#### 5-胺基-1-[(3S)-1-氰基哌啶-3-基]-3-(3-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

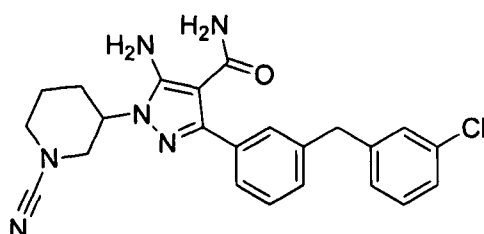


藉由超臨界流體層析(ChiralPak 5  $\mu$ , 21 $\times$ 250 mm, 改質劑30% MeOH, 流速70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-

基)-3-(3-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(如實例89中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  403。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.31 - 7.46 (m, 3H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 7.09 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 5.31 (bs., 2H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 3.38 - 3.62 (m, 3H), 2.97 - 3.11 (m, 1H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 1.82 - 1.95 (m, 2H)。

### 實例92

5-胺基-3-[3-(4-氯苯基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備2-((3-碘苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈。類似於2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]丙二腈(實例1，步驟3)、自3-碘苯甲酸製備，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.05 (t,  $J=18.3$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J=17.4$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H)。

步驟2：製備3-[5-胺基-4-氰基-3-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯。類似於3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟9)、自2-((3-碘苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈及3-胼基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟8)製備，得到標題化合物(80 g, 62%)。MS (M+H)  $m/z$  528。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.12 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.75 - 7.81 (m,  $J=18$  Hz, 2H), 7.24 - 7.29 (m,  $J=15$  Hz, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.07 (bs, 2H), 4.27 (t,  $J=27$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J=41.7$  Hz, 2H), 2.99 (t,  $J=21$  Hz, 1H), 1.83 - 1.98 (m,

$J=45$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J=12$  Hz, 1H)。

步驟3：製備3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。類似於3-[5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例86，步驟1)、採用3-[5-胺基-4-氰基-3-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  570。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.74 (s, 5H), 7.17 (t,  $J=16$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.07 - 4.27 (dd,  $J=84$  Hz, 3H), 3.33 (bs, 1H), 2.96 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 1.91 (d, 1H,  $J=12$  Hz), 1.73 (s, 2H), 1.60 (d,  $J=16$  Hz, 1H)。

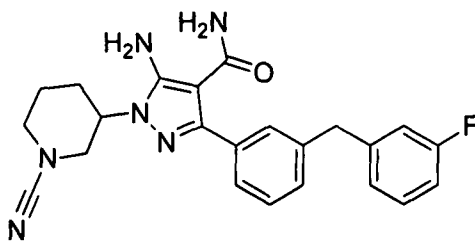
步驟4：製備3-{5-乙醯胺基-3-[3-(4-氯苯基)苯基]-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯。在氮氣下向3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(498 mg, 0.875 mmol)、2'-二環己基膦基-2,6-二甲氧基聯苯(29.6 mg, 0.07 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈹(55.8 mg, 0.061 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加0.5 M 4-氯苯甲基氯化鋅於四氫呋喃(8.0 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物16小時，隨後添加水(10 mL)，並將所要產物萃取至二氯甲烷(2×15 mL)中。將經合併之有機層在真空中濃縮，隨後藉由矽膠管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(430 mg, 86%)。MS (M+H)  $m/z$  568。

步驟5：製備5-胺基-3-[3-(4-氯苯基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。將3-{5-乙醯胺基-3-[3-(4-氯苯基)苯基]-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸苯甲酯(430 mg, 0.74 mmol)及氫氧化鈉(888 mg, 22.2 mmol)於33%乙醇水溶液(6 mL)中之溶液加熱至165°C。在50分鐘之後，在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  410。

步驟6：製備5-胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。在環境溫度下攪拌5-胺基-3-[3-(4-氯苯甲基)苯基]-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(100 mg, 0.24 mmol)、溴化氰(40 mg, 0.37 mmol)及碳酸鈉(78 mg, 0.73 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液16小時。隨後將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用飽和氯化銨水溶液處理。分離各層，並將有機層用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化粗油，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(31 mg, 29%)。MS (M+H)  $m/z$  435。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.60 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (d,  $J=8.28$  Hz, 2H), 5.62 - 5.74 (s, 2 H), 5.20 (br. s., 2H), 4.08 - 4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 3.36 - 3.62 (m, 4H), 3.04 (td,  $J=12.23, 3.89$  Hz, 1H), 2.14 (dq,  $J=8.91, 4.56$  Hz, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H)。

### 實例93

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(4-氟苯甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

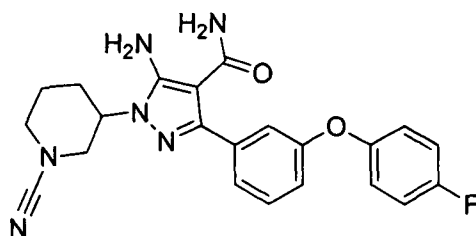


根據關於5-胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例92)所述之程序、採用4-氟苯甲基氯化鋅製備，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  418。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.11 - 7.39 (m, 4H), 7.11 (t,  $J=8.35$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.37 (t,  $J=10.40$  Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.49 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.06

(t,  $J=12.1$  Hz, 1H), 1.69 - 1.96 (m, 5H)。

#### 實例94

#### 5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。添加碳酸銨(81 mg, 250  $\mu$ mol)及CuI (2.4 mg, 12.5  $\mu$ mol)至4-氟苯酚 (125  $\mu$ mol)及3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(3-碘苯基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例92, 步驟3) (75 mg, 125  $\mu$ mol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(1 mL)中之混合物中。添加2,2,6,6-四甲基庚-3,5-二酮(1.25 M, 100  $\mu$ L)於無水*N,N*-二甲基乙醯胺中之溶液。在120°C下震盪小瓶16小時。過濾混合物，並濃縮濾液。藉由製備型TLC純化粗產物，得到標題化合物。

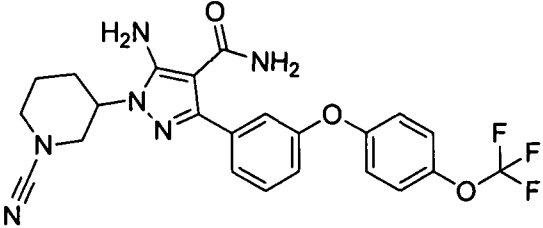
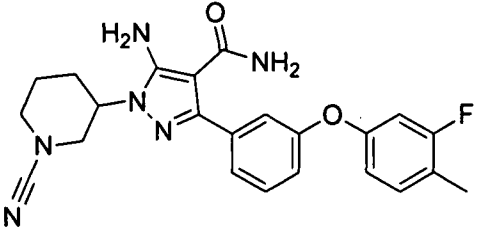
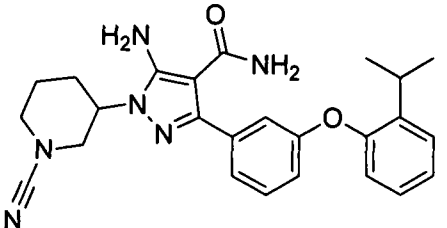
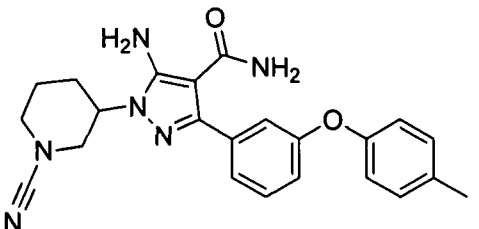
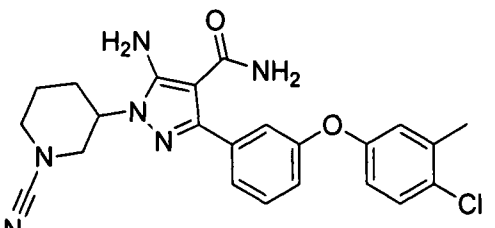
步驟2：製備5-胺基-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。添加5 N NaOH水溶液(2.5 mL)至3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(125  $\mu$ mol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中。在155°C下震盪混合物48小時。添加水(1 mL)，並用EtOAc (3 $\times$ 1 mL)萃取混合物。將經合併值有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮，得到標題化合物。

步驟3：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。添加5-胺基-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(125  $\mu$ mol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 375  $\mu$ mol)至0.5 M溴化氰溶液(0.5 mL)中。在30°C下震盪混合物16小時，隨後濃縮。

藉由逆相製備型HPLC純化粗產物，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  421。

## 實例95-106

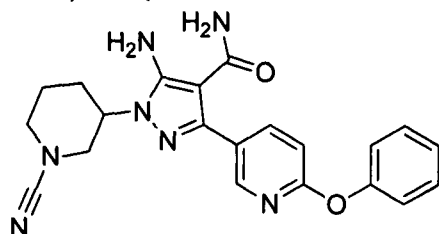
下表中之化合物類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(3-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例94)製備。

實例	結構	名稱	MS (M+1)
95		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	487
96		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(3-氟-4-甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	435
97		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(2-異丙基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	445
98		5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(4-甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	417
99		5-胺基-3-[3-(4-氯-3-甲基苯氧基)-苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	451

100		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(4-異丙基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	445
101		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(4-異丙基-3-甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	459
102		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(3,4-二甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	431
103		5-氨基-3-[3-(3-氯-4-甲基苯氧基)-苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	447
104		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(3-異丙基-5-甲基苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	459
105		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[3-(3,4-二氟苯氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	439
106		5-氨基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺	505

## 實例107



5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺

步驟1：製備2-((6-氯吡啶-3-基)(甲氧基)亞甲基丙二腈。在0℃下向氫化鈉(454 mg, 11.4 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之懸浮液中添加丙二腈(474 mg, 7.10 mmol)，隨後歷時五分鐘逐滴添加6-氯菸醯基氯(1.0 g, 5.7 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，及最終添加硫酸二甲酯(0.55 mL, 5.68 mmol)。將反應物在回流下攪拌3小時，隨後在環境溫度下攪拌18小時，隨後將其用飽和氯化銨水溶液淬滅，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並在真空中濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

步驟2：製備3-(5-胺基-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。類似於3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟9)之製法，由2-((6-氯吡啶-3-基)(甲氧基)亞甲基丙二腈與3-胼基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1，步驟8)與2-((6-氯吡啶-3-基)(甲氧基)亞甲基丙二腈在環境溫度下16小時反應，但其中改操作水性溶液，並經由正相SiO<sub>2</sub>管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(590 mg, 10%)。

步驟3：製備3-(5-胺基-4-氰基-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-(5-胺基-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(590 mg, 1.35 mmol)於二甲亞砷(3 mL)中之溶液中添加苯酚(134 mg, 1.42 mmol)及碳酸鉀(280 mg, 2.02 mmol)。在105℃下攪拌反應物72小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並

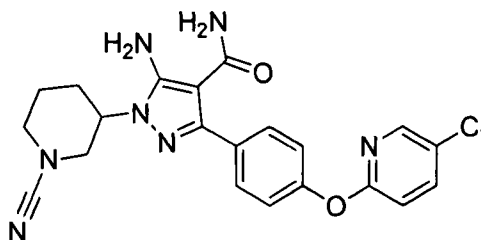
分配於二氯甲烷與水之間，經由相分離器管過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(260 mg, 39%)。

步驟4：製備5-胺基-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。根據關於5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例1，步驟11)所述之程序、自3-(5-胺基-4-氰基-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯製備，得到標題化合物(150 mg, 78%)。

步驟5：製備5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。類似於關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶甲醯胺(實例1，步驟12)所述之程序、自5-胺基-3-(6-苯氧基吡啶-3-基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(67 mg, 0.18 mmol)製備，得到標題化合物(3 mg, 4%)。MS (M+H)  $m/z$  404。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.55, 2.2$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J=8.06$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J=7.57$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=7.81$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=8.79$  Hz, 1H), 6.37 (s, 2 H), 4.34 - 4.40 (m, 1H), 3.49 (dd,  $J=12.21, 3.42$  Hz, 1H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 1.91 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1 H), 1.81 (bs, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H)。

### 實例108

5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸。在0°C下

向4-羥基苯甲酸(200 g, 1.45 mol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.25 L)中之攪拌溶液中添加咪唑(595 g, 8.67 mol), 隨後添加第三丁基二甲基矽烷氯(327 g, 2.17 mol)。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾於碎冰上, 並用乙酸乙酯(2×2 L)萃取。將經合併之有機層相繼用水(2×1 L)及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮。藉由己烷中管柱層析純化粗產物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(170 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.96-7.98 (d, *J* = 8.68 Hz, 2 H), 6.86-6.88 (d, *J* = 8.68 Hz, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H)。

步驟2: 製備2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)(甲氧基)-亞甲基)丙二腈。在0°C下向氫化鈉(60%, 22.8 g, 0.95 mol)於600 mL四氫呋喃中之攪拌懸浮液中添加丙二腈(31.4 g, 0.47 mol, 溶解於600 mL四氫呋喃中)。在0°C下攪拌所得懸浮液1小時。在-30°C下向另一3頸圓底燒瓶中相繼饋入4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸(120 g, 0.47 mol溶解於1200 mL四氫呋喃中)及N-甲基嗎啉(52.9 mL, 0.47 mol)及氯甲酸異丁酯(61.94 mL, 0.47 mol, 溶解於600 mL四氫呋喃中)。在-30°C下攪拌所得白色懸浮液1小時。在0°C下將此醯氯懸浮液緩慢添加(經由套管)至NaH之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌所得懸浮液3小時。在室溫下添加硫酸二甲酯(135.9 mL, 1.4 mol)至懸浮液中, 並在回流下加熱所得反應混合物16小時。將反應混合物傾於碎冰上, 並用乙酸乙酯(2×2 L)萃取。將經合併之有機層相繼用水(2×1 L)及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物, 得到呈淡黃色固體之標題化合物(76 g, 61%)。MS (M+H) *m/z* 315.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (d, *J* = 8.68 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.24 (s, 6 H)。

步驟3: 製備3-(5-胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下向2-((4-((第

三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(76 g, 0.24 mol)於乙醇(760 mL)中之攪拌溶液中添加3-胍基哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1, 步驟8) (68.9 g, 0.24 mol), 隨後添加三乙胺(37 mL, 0.26 mol)。將所得反應混合物加熱至回流持續16小時, 隨後在減壓下濃縮。將殘餘物用水(500 mL)稀釋, 並用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。將經合併之有機層相繼用水(500毫升)及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(102 g, 89%)。MS (M+H)  $m/z$  532。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 7.31-7.38 (m, 5 H), 6.86 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 5.10-5.18 (m, 2 H), 4.44 (m, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 2.83-2.90 (t,  $J = 12$  Hz, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.09-2.12 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)。

步驟4: 製備3-(5-乙醯胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向3-(5-胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(120 g, 0.19 mol)於二氯甲烷(1.2 L)中之攪拌溶液中添加三乙胺(133 mL, 0.96 mol), 隨後逐滴添加乙醯氯(78.5 mL, 1.9 mol)。將所得反應混合物在0°C下攪拌30分鐘, 隨後在室溫下攪拌16小時。用冷水(500 mL)稀釋反應混合物。用二氯甲烷(2×500 mL)萃取所得水層。將經合併之有機層相繼用水(500毫升)及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物, 得到標題化合物(100 g)。MS (M+H)  $m/z$  574。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.88 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.03-4.24 (m, 3 H), 3.31-3.32 (m, 2 H), 2.90 (t,  $J = 12$  Hz, 1 H), 2.21 (m, 5 H), 1.88 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)。

步驟5：製備3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向3-(5-乙醯胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(165 g, 0.35 mol)於甲醇:水(4:1, 2.8 L)中之攪拌溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O (43.8 g, 1.04 mol)。在0°C下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於水(1 L)中，並用1 N HCl (1.8 L)中和至pH 6.5。將沈澱之固體過濾，相繼用水(500 mL×2)及己烷洗滌，並在真空下乾燥。將固體溶解於乙酸乙酯(1 L)中，並用水(2×500 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(104 g)。MS (M+H) *m/z* 460。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.48 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.48 Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.87 (d, *J* = 8.48 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.00 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H)。

步驟6：製備3-(5-乙醯胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(500 mg, 1.20 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加5-氯-2-氟吡啶 (237 mg, 1.80 mmol)及碳酸銨(1.95 g, 5.99 mmol)。隨後在微波條件下將反應混合物加熱至100°C持續30分鐘，隨後將其用水稀釋，並萃取至乙酸乙酯(3×5 mL)中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(300 mg, 44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.10 - 8.18 (m, 1H), 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.78 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.27 (d, *J*=11.04 Hz, 1H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 3.18 - 3.43 (m, 1H), 2.91 (t, *J*=11.92 Hz, 1H), 2.21 (s, 2H),

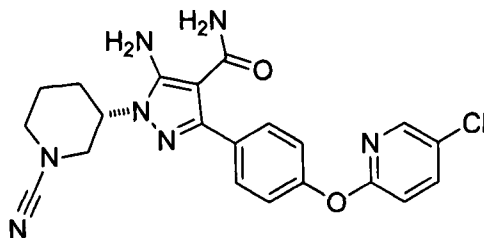
1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.48 - 1.68 (m, 1H)。

步驟7：製備5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。在0°C下歷時10分鐘向濃硫酸(6 mL)之攪拌溶液中逐份添加3-(5-乙醯胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-4-氨基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(300 mg, 0.53 mmol)。隨後在30°C下攪拌反應混合物16小時，隨後將其冷卻回至0°C。小心地添加濃氫氧化銨以將酸中和至pH = 7，確保溫度不超過5°C。隨後用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物，並將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.19 - 8.27 (m, 1H), 7.91 - 8.02 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.19 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.01 (dd, *J*=11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=11.5, 10.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.48 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.42 - 1.57 (m, 1H)。

步驟8：製備5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(217 mg, 0.53 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加碳酸銨(516 mg, 1.59 mmol)及溴化氰(281 mg, 2.65 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物6小時，隨後添加水，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.21 (d, *J*=2.29 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.71, 2.75 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.71 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 2.96 - 3.11 (m, 1H), 1.78 - 2.00 (m, 3H), 1.62 - 1.77 (m, 1H)。

## 實例109

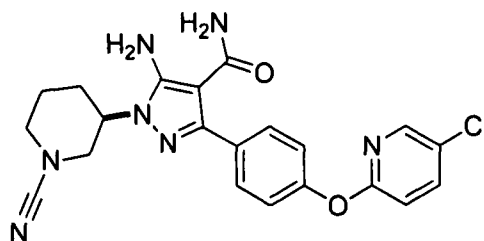
(*S*)-5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak OD-H 30×250 mm管柱，55%甲醇，1%異丙胺，80 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例108中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.21 (d, *J*=2.29 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.71, 2.75 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.71 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 2.96 - 3.11 (m, 1H), 1.78 - 2.00 (m, 3H), 1.62 - 1.77 (m, 1H)。

## 實例110

(*R*)-5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

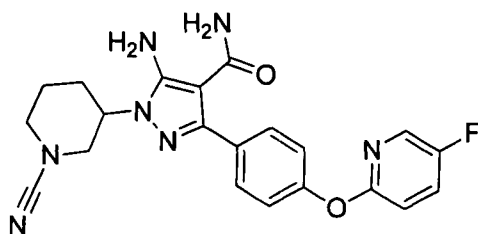


藉由超臨界流體層析(ChiralPak OD-H 30×250 mm管柱，55%甲醇，1%異丙胺，80 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例108中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.21 (d,  $J=2.29$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J=8.71$ , 2.75 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.71$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.71$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=8.71$  Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 2.96 - 3.11 (m, 1H), 1.78 - 2.00 (m, 3H), 1.62 - 1.77 (m, 1H)。

### 實例111

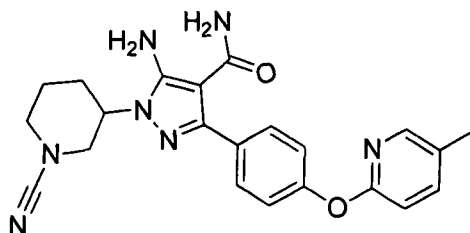
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-3-{4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例108)、採用2,5-二氟吡啶製備。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.16 (d,  $J=3.21$  Hz, 1H), 7.82 (td,  $J=8.48$ , 3.21 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=8.71$  Hz, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.28 - 4.44 (m, 1H), 3.49 (dd,  $J=11.91$ , 4.12 Hz, 1H), 3.28 - 3.41 (m, 2H), 3.05 (td,  $J=12.49$ , 2.52 Hz, 1H), 1.80 - 2.03 (m, 3H), 1.61 - 1.77 (m, 1H)。

### 實例112

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



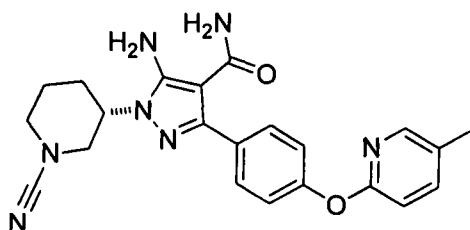
類似於5-胺基-3-{4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-



基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(實例108)、採用4-甲基-2-氟吡啶製備。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 3.48 (d, *J*=4.12 Hz, 1H), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.06 (td, *J*=12.49, 2.52 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.78 - 2.01 (m, 3H), 1.64 - 1.77 (m, 1H)。

### 實例113

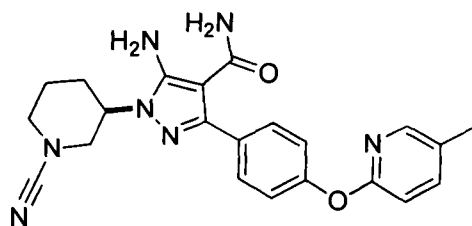
(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak OD-H 46×250 mm管柱, 45%甲醇, 1%異丙胺, 4 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(如實例112中所述製備)。分離第一溶離異構體, 得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 3.48 (d, *J*=4.12 Hz, 1H), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.06 (td, *J*=12.49, 2.52 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.78 - 2.01 (m, 3H), 1.64 - 1.77 (m, 1H)。

### 實例114

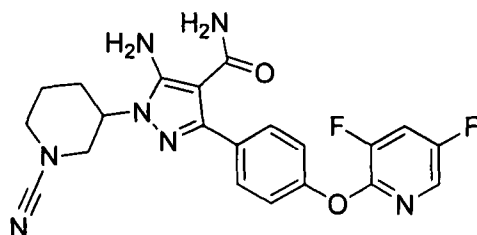
(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(ChiralPak OD-H 46×250 mm管柱，45%甲醇，1%異丙胺，4 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例112中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=8.71 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 3.48 (d, *J*=4.12 Hz, 1H), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.06 (td, *J*=12.49, 2.52 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.78 - 2.01 (m, 3H), 1.64 - 1.77 (m, 1H)。

#### 實例115

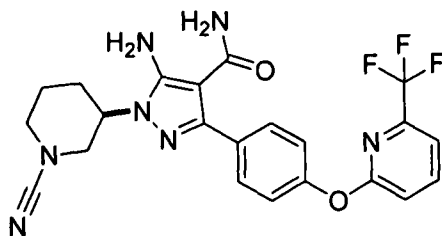
5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-{4-[(3,5-二氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



類似於5-胺基-3-{4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例108)、採用2,3,5-三氟吡啶製備。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (ddd, *J*=10.3, 8.0, 2.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.45 (s, 2 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 3.51 (dd, *J*=12.4, 4.1 Hz, 1 H), 3.31 - 3.39 (m, 2 H), 3.07 (td, *J*=12.5, 2.5 Hz, 1 H), 1.81 - 2.00 (m, 3 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H)。

## 實例116

(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

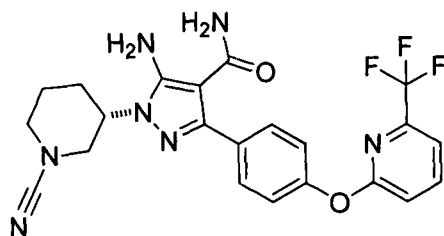


步驟1：製備(*R*)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。藉由超臨界流體層析(ChiralPak AS-H 50×250 mm管柱，25%甲醇，250 mL/min)對掌性分離(外消旋)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(如實例108中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  460。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.48 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.67 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.87 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.00 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H)。

步驟2：製備(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。類似於5-胺基-3-{4-[(5-氰吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例108)、採用(*R*)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯及2-氯-6-(三氟甲基)吡啶製備。MS (M+H)  $m/z$  472。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.09 (t,  $J=7.90$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J=8.48$  Hz, 2 H), 7.32 (d,  $J=8.25$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J=8.48$  Hz, 2 H), 6.41 (s, 2 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 3.46 (dd,  $J=12.03, 3.78$  Hz, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.03 (td,  $J=12.50, 2.50$  Hz, 1 H), 1.60 - 1.98 (m, 4 H)。

## 實例117

(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

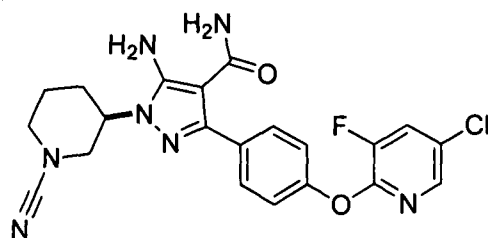


步驟1：製備(S)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。藉由超臨界流體層析(ChiralPak AS-H 50×250 mm管柱，25%甲醇，250 mL/min)對掌性分離(外消旋)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(如實例108中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  460。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.48 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.67 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.87 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.00 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H)。

步驟2：製備(S)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。類似於5-胺基-3-{4-[(5-氨基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例108)、採用(S)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯及2-氯-6-(三氟甲基)吡啶製備。MS (M+H)  $m/z$  472。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.09 (t,  $J=7.90$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J=8.48$  Hz, 2 H), 7.32 (d,  $J=8.25$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J=8.48$  Hz, 2 H), 6.41 (s, 2 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 3.46 (dd,  $J=12.03, 3.78$  Hz, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.03 (td,  $J=12.50, 2.50$  Hz, 1 H), 1.60 - 1.98 (m, 4 H)。

## 實例118

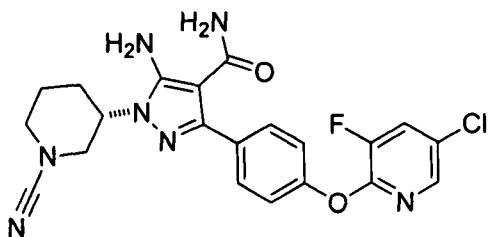
(*R*)-5-胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



類似於(*R*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例116)、採用5-氯-2,3-二氟吡啶製備。MS (M+H)  $m/z$  456。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.24 (dd,  $J=9.76, 1.76$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.39$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=8.39$  Hz, 2 H), 6.44 (s, 2 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 3.50 (dd,  $J=11.81, 3.41$  Hz, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 2 H), 3.07 (t,  $J=11.51$  Hz, 1 H), 1.67 - 2.02 (m, 4 H)。

## 實例119

(*S*)-5-胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

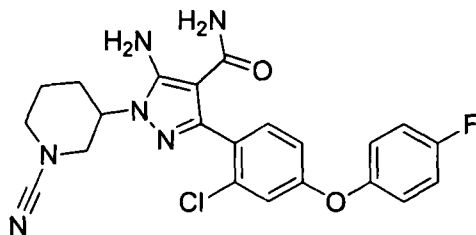


類似於(*S*)-5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例117)、採用5-氯-2,3-二氟吡啶製備。MS (M+H)  $m/z$  456。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.24 (dd,  $J=9.76, 1.76$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.39$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=8.39$  Hz, 2 H), 6.44 (s, 2 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 3.50 (dd,  $J=11.81, 3.41$  Hz, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 2 H), 3.07 (t,  $J=11.51$  Hz, 1 H), 1.67 - 2.02 (m, 4 H)。

H), 1.67 - 2.02 (m, 4 H)。

### 實例120

#### 5-胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備1-溴-2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯。在0°C下歷時30分鐘向4-溴-3-氯苯酚(1.2 g, 5.8 mmol)、乙酸銅(II) (1.79 g, 9.83 mmol)、三乙胺(4.82 mL, 34.7 mmol)及1.5 g活性4 Å分子篩於無水二氯甲烷(80 mL)中之混合物中逐份添加(4-氟苯基)醯酸(2.43 g, 17.4 mmol, 3.0當量)。使反應混合物歷時16小時升溫至環境溫度，隨後將其過濾。將濾液在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(0.60 g, 35%)。MS (M+H) *m/z* 302。

步驟2：製備2-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶。在80°C下在氮氣下攪拌1-溴-2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯(600 mg, 1.99 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(664 mg, 2.59 mmol)、乙酸鉀(684 mg, 6.96)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯化鈹(107 mg, 0.139 mmol)於無水1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物16小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並過濾。隨後將濾液在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.18 g, 26%)。MS (M+H) *m/z* 349。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.67 (d, *J*=8.34 Hz, 1H) 6.96 - 7.10 (m, 4H) 6.92 (d, *J*=2.53 Hz, 1H) 6.81 (dd, *J*=8.34, 2.27 Hz, 1H) 1.36 (s, 12H)。

步驟3：製備5-乙醯胺基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯。將0°C下5-胺基-

1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(100 g, 0.65 mol)及乙醯氨(441.2 g, 5.62 mol)之混合物加熱至回流持續4小時。在真空中濃縮反應物，以移除過量乙醯氨。添加水(1.0 L)，並攪拌混合物16小時，隨後將其過濾，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(120 g, 94%)。MS (M+H) *m/z* 198。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.57(1H, s), 7.75 (1H, s), 4.33-4.28 (2H, q, *J* = 7.08), 2.27 (3H, s), 1.37-1.34 (3H, s)。

步驟4：製備5-乙醯胺基-3-溴-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯。向5-乙醯胺基-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(120 g, 0.61 mol)於乙醇(2.5 L)中之溶液中添加4.0 L乙酸鈉水溶液(484 g, 5.91 mol)，隨後逐滴添加溴(565 g, 3.53 mol)。在環境溫度下攪拌反應物3小時，隨後藉由TLC判斷其完全。將反應物傾入水(6.8 L)中，並將所要產物萃取至乙酸乙酯(3×5.0 L)中。將經合併之有機層用飽和硫代硫酸鈉水溶液(2×1.5 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將所得粗固體用己烷(500 mL)洗滌，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(105 g, 62.5%)。MS (M+H) *m/z* 278。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11.8 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 4.38-4.32 (q, *J* = 7.04, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.42-1.38 (t, *J* = 7.04, 3H)。

步驟5：製備3-[5-乙醯胺基-3-溴-4-(乙氧羰基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。向5-乙醯胺基-3-溴-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯(500 mg, 1.81 mmol)、三苯膦(582 mg, 2.17 mmol)及3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(547 mg, 2.72 mmol, 1.5當量)於乙醚(5 mL)中之溶液中添加二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(476 mg, 2.17 mmol)。隨後將反應物加熱至80°C持續4小時，隨後使其冷卻至環境溫度，並用飽和氯化銨水溶液處理。將有機層分離，用水、鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由逆相HPLC純化所得粗油，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.12 g, 15%)。MS (M+H) *m/z* 459。

步驟6：製備3-{5-乙醯胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-4-(乙氧

羰基)-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸第三丁酯。在微波條件下將3-[5-乙醯胺基-3-溴-4-(乙氧羰基)-1*H*-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg, 2.48 mmol)、2-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(98.7 mg, 0.283 mmol)、碳酸鈉(60 mg, 0.566 mmol)及(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯化鈮(15.4 mg, 0.02 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)/水(2 mL)/二噁烷(16 mL)中之溶液加熱至80°C持續1小時，隨後將其傾入乙酸乙酯中，並用飽和氯化銨水溶液處理。將有機層分離，並用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得粗油，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.16 g, 53%)。MS (M+H) *m/z* 601。

步驟7：製備5-乙醯胺基-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-4-甲酸。在95°C下攪拌3-{5-乙醯胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-4-(乙氧羰基)-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg, 0.18 mmol)及氫氧化鋰(268 mg, 11.0 mmol)於50%甲醇四氫呋喃(8 mL)中之溶液16小時，隨後將其真空中濃縮至0.1 mL之體積。添加水(3 mL)，並將混合物冷卻至0°C，並用1 N氫氯酸酸化至pH = 3。藉由真空過濾收集所得白色沈澱物，得到標題化合物(97 mg, >99%)。MS (M+H) *m/z* 531。

步驟8：製備3-{5-胺基-4-胺甲醯基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡啶-1-基}哌啶-1-甲酸第三丁酯。向5-乙醯胺基-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-4-甲酸(100 mg, 0.18 mmol)、1-羥基苯并三唑(38.5 mg, 0.282 mmol)、3-(二甲胺基)丙基碳化二亞胺鹽酸鹽(54.6 mg, 0.282 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液中添加0.5 N氨於1,4-二噁烷(3.76 mL, 1.88 mmol)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物16小時，隨後在真空中將其濃縮。添加水(10 mL)，並藉由真空過濾收集所得白色沈澱物，得到標題化合物



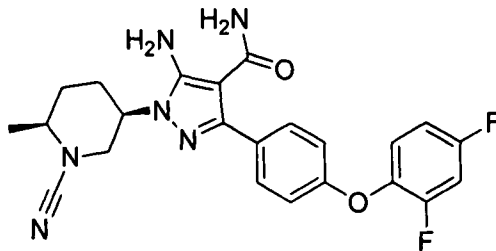
(100 mg, >99%)。MS (M+H)  $m/z$  530。

步驟9：製備5-胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。向3-{5-胺基-4-胺甲醯基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.18 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。在環境溫度下攪拌反應物2小時，隨後將其真空中濃縮，得到標題化合物(78 mg, >99%)。MS (M+H)  $m/z$  430。

步驟10：製備5-胺基-3-[2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯基]-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。類似於關於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(實例1，步驟12)所述之程序在環境溫度下製備，並藉由逆相HPLC純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(64 mg, 57%)。MS (M+H)  $m/z$  455。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.36 (d,  $J=8.59$  Hz, 1H), 6.99 - 7.14 (m, 5H), 6.94 (dd,  $J=8.46$ , 2.40 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.11-4.12 (m, 1H), 3.58 (d,  $J=4.55$  Hz, 1H), 3.39 - 3.54 (m, 2H), 3.04-3.05 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 1.92-1.93 (m, 2H)。

### 實例121

5-胺基-1-[(3*R*\*,6*S*\*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備6-甲基哌啶-3-醇。向6-甲基吡啶-3-醇(8.54 g, 77 mmol)於乙酸(100 mL)中之溶液中添加氧化鉑(1.68 g, 7.4 mmol)。將混合物置於Parr設備中氫氣壓力下(50 psi)，並震盪16小時。在真空中

移除溶劑，得到標題化合物。

步驟2：製備5-羥基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向6-甲基哌啶-3-醇(9.0 g, 78.1 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中相繼逐滴添加三乙胺(101 mL, 703 mmol)及氯甲酸苯甲酯(14 mL, 93.8 mmol)。拌反應物16小時，隨後將其真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(8.1 g, 42%)。

步驟3：製備2-甲基-5-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向5-羥基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.986 g, 3.96 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加戴斯馬丁試劑(3.96 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，隨後使其升溫至環境溫度，並再攪拌3小時。隨後將反應混合物小心地用飽和硫代硫酸鈉水溶液淬滅，並用水及二氯甲烷稀釋。將有機層分離，並用鹽水、水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

步驟4：製備5-[(第三丁氧羰基)亞肼基]-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向2-甲基-5-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.00 g, 8.09 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加肼甲酸第三丁酯(1.25 g, 9.71 mmol)。將反應混合物加熱至回流持續2.5小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  418。

步驟5：製備5-[2-(第三丁氧羰基)肼基]-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向5-[(第三丁氧羰基)亞肼基]-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.53 g, 4.23 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.27 g, 4.23 mmol)，逐滴添加對甲苯磺酸單水合物(0.80 g, 4.23 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物16小時，隨後在真空中將其濃縮。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、1 N氫氧化鈉、鹽水及水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，並在真

空中濃縮，得到標題化合物。

步驟6：製備5-胍基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向5-[2-(第三丁氧羰基)胍基]-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.78 g, 4.9 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(5 mL)。在環境溫度下攪拌反應物5小時，隨後將其在真空中濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。

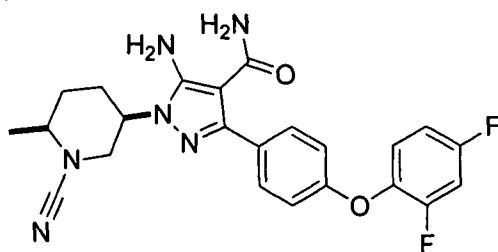
步驟7：製備(2S\*,5R\*)-5-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯。向5-胍基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.71 g, 6.5 mmol)於無水乙醇(30 mL)中之溶液中添加2-((4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)(甲氧基)-亞甲基)丙二腈(實例25, 步驟4) (2.03 g, 6.5 mmol)及三乙胺(4.66 mL, 32.4 mmol)。在環境溫度下攪拌溶液16小時。在真空中移除溶劑，並藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色產物形式之標題化合物(2.12 g, 60%)。MS (M+H)  $m/z$  544。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 5 H), 7.09 (td,  $J=9.0, 5.4$  Hz, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 3 H), 6.83 - 6.91 (m, 1 H), 5.11 - 5.20 (m, 2 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.13 - 4.25 (m, 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.35 (t,  $J=11.7$  Hz, 1 H), 2.36 - 2.49 (m, 1 H), 1.70 - 1.95 (m, 4 H), 1.29 (d,  $J=7.1$  Hz, 3 H)

步驟8：製備5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-((3S\*,6R\*)-6-甲基哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。在0°C下歷時10分鐘向濃硫酸(3 mL)之攪拌溶液中逐份添加(2S\*,5R\*)-5-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(450 mg, 0.77 mmol)。隨後在30°C下攪拌反應混合物16小時，隨後將其冷卻至0°C。小心地添加濃氫氧化銨，達至pH = 7，確保溫度不超過5°C。隨後用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取混合物，並將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。

步驟9：製備5-胺基-1-[(3*R*\*,6*S*\*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。向5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-((3*S*\*,6*R*\*)-6-甲基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(398 mg, 0.93 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(911 mg, 2.77 mmol)及溴化氰(586 mg, 5.54 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物6小時，隨後添加水，並將所要產物萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並經由正相SiO<sub>2</sub>管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H) *m/z* 453。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25 (d, *J*=6.9 Hz, 8 H), 1.77 - 1.87 (m, 7 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 3.36 (d, *J*=4.6 Hz, 2 H), 3.39 (d, *J*=4.6 Hz, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 5 H), 4.35 (ddd, *J*=8.4, 4.4, 4.2 Hz, 2 H), 6.43 (s, 5 H), 7.03 (d, *J*=8.71 Hz, 5 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.36 (td, *J*=9.2, 5.5 Hz, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.52 (d, *J*=8.7 Hz, 5 H)。

### 實例122

5-胺基-1-[(3*R*,6*S*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

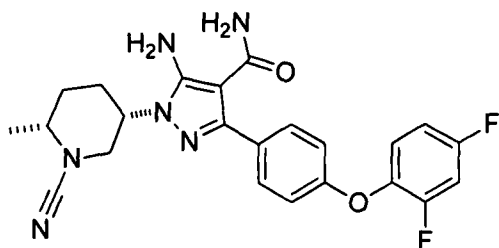


藉由超臨界流體層析(RegisPack 30×250 mm管柱，23% EtOH，80 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-[(3*R*\*,6*S*\*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例121中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 453。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25 (d, *J*=6.9 Hz, 8 H),

1.77 - 1.87 (m, 7 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 3.36 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 3.39 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 5 H), 4.35 (ddd,  $J=8.4, 4.4, 4.2$  Hz, 2 H), 6.43 (s, 5 H), 7.03 (d,  $J=8.7$  Hz, 5 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.36 (td,  $J=9.2, 5.5$  Hz, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.52 (d,  $J=8.7$  Hz, 5 H)。

### 實例123

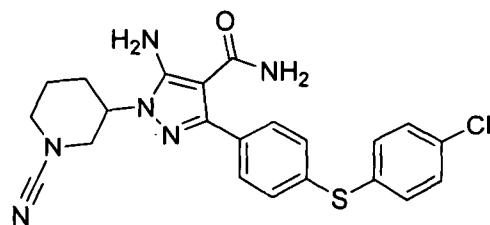
5-胺基-1-[(3*S*,6*R*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(RegisPack 30×250 mm管柱，23% EtOH，80 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-1-[(3*R*\*,6*S*\*)-1-氰基-6-甲基哌啶-3-基]-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例121中所述製備)。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  453。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.25 (d,  $J=6.9$  Hz, 8 H), 1.77 - 1.87 (m, 7 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 3.36 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 3.39 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 5 H), 4.35 (ddd,  $J=8.4, 4.4, 4.2$  Hz, 2 H), 6.43 (s, 5 H), 7.03 (d,  $J=8.7$  Hz, 5 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.36 (td,  $J=9.2, 5.5$  Hz, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.52 (d,  $J=8.7$  Hz, 5 H)。

### 實例124

5-胺基-3-{4-[(4-氯苯基)硫基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

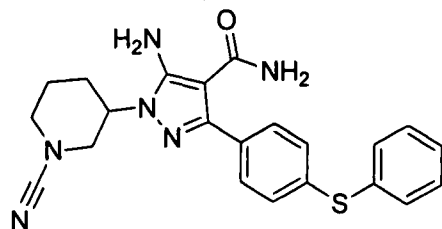


步驟1：製備3-(5-乙醯胺基-3-(4-((4-氯苯基)硫基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。以碳酸鉀(267 mg, 1.93 mmol, 1.1當量)饋入玻璃管，隨後添加3-[5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-碘苯基)-吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(100 mg, 1.76 mmol, 1.0當量)(實例86, 步驟1)、4-氯苯硫酚(330 mg, 2.28 mmol, 1.3當量)、碘化亞銅(191 mg, 1 mmol, 0.57當量)及*N*-甲基吡咯啶(0.4 ml)。將玻璃管封閉，並在攪拌下置於預熱100°C油浴中6-8小時。將反應混合物用水稀釋，隨後用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，隨後過濾。將濾液在真空中濃縮，並藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯)純化，得到標題化合物。

步驟2：製備5-胺基-3-(4-((4-氯苯基)硫基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲腈。歷時10分鐘逐份添加3-(5-乙醯胺基-3-(4-((4-氯苯基)硫基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(96 mg)至濃硫酸之攪拌溶液中，同時維持溫度在0°C下，隨後在30°C下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至0°C，並藉由添加氫氧化銨溶液中中和，維持溫度低於20°C。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。

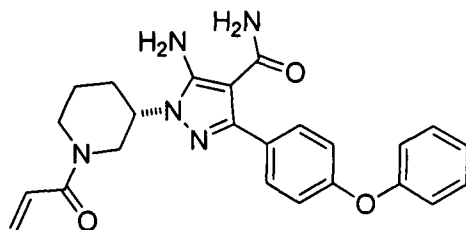
步驟3：製備5-胺基-3-{4-[(4-氯苯基)硫基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑甲醯胺(實例1, 步驟12)、採用5-胺基-3-(4-((4-氯苯基)硫基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲腈製備。MS (M+H) *m/z* 453。

### 實例125

5-胺基-1-(1-氰基哌啶-3-基)-3-[4-(苯基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

標題化合物類似於5-胺基-3-{4-[(4-氯苯基)硫基]苯基}-1-(1-氰基哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例124)、採用苯硫酚製備。MS (M+H)  $m/z$  419。

## 實例126

1-[(3*S*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

步驟1：製備4-苯氧基苯甲醯氯。使4-苯氧基苯甲酸(500 g, 2.33 mol)於亞硫醯氯(1.2 L)中之溶液回流16小時，隨後在真空中移除揮發物，得到呈棕色膠狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

步驟2：製備2-[羥基-(4-苯氧基-苯基)-亞甲基]-丙二腈。在0°C下在氮氣下歷時1.5小時將丙二腈(154 mL, 2.55 mol)於無水四氫呋喃(500 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(205 g, 5.12 mol)於四氫呋喃(2 L)中之懸浮液中。再攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加4-苯氧基苯甲醯氯(540 g, 2.32 mol)於四氫呋喃(750 mL)中之溶液。隨後在環境溫度下攪拌反應物16小時，將其冷卻至0°C，並用1 N氫氯酸(1 L)淬滅。將產物萃取至乙酸乙酯中，並將經合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。MS (M-H)  $m/z$  261。<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H)。

步驟3：製備2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈

在0°C下向2-[羥基-(4-苯氧基-苯基)-亞甲基]-丙二腈(600 g, 2.29 mol)於二噁烷/水(4/1.5 L)之混合物中之溶液中逐份添加碳酸氫鈉(1.34 kg, 16 mol)。歷時2小時逐滴添加硫酸二甲酯(1.2 L, 13.74 mol)，隨後將反應物升溫至80°C，並再攪拌12小時。將反應物冷卻至環境溫度，用水稀釋，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(300 g, 48%)。MS (M+H)  $m/z$  277。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.07 (t,  $J = 8.8$  Hz, 4 H), 3.97 (s, 3 H)。

步驟4：製備3-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下歷時2.5小時向哌啶-3-醇鹽酸鹽(134 g, 0.974 mol)及三乙胺(276 mL, 1.98 mol)於二氯甲烷(2 L)中之懸浮液中逐滴添加氫甲酸苯甲酯(140 mL, 0.981 mol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。在0°C下再攪拌反應物30分鐘，隨後歷時16小時使其升溫至環境溫度，隨後將其用1 N氫氯酸(3 L)淬滅，並攪拌30分鐘。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物(218 g, 95%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29-7.41 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 3.59-3.85 (m, 3 H), 3.13-3.27 (m, 2 H), 2.18 (bs, 1 H), 1.74-1.94 (m, 2 H), 1.38-1.61 (m, 2 H)。

步驟5：製備3-側氧基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向吡啶三氧化硫複合物(135.6 g, 0.85 mol)於二氯甲烷(1.25 L)中之懸浮液中相繼添加三乙胺(148 mL, 1.07 mol)及DMSO (151 mL, 2.13 mol)。隨後歷時1小時逐滴添加3-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(50.0 g, 0.21 mol)於二氯



甲烷(415 mL)中之溶液，確保溫度不超過0°C。隨後歷時16小時使反應物升溫至環境溫度，隨後將其冷卻至15°C，並用飽和氯化銨水溶液(1 L)緩慢淬滅(放熱!)隨後再攪拌混合物30分鐘，隨後將有機層分離，並用二氯甲烷萃取水層。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於50%庚烷/乙酸乙酯溶液(300 mL)中，相繼用0.5 N氫氨酸(600 mL)及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，並藉由矽膠管柱層析純化。<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.32-7.41 (m, 5 H), 5.17 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.69 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.97-2.08 (m, 2 H)。

步驟6：製備3-(第三丁氧羰基-亞胼基)-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-側氧基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(150 g, 0.64 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液中添加胼甲酸第三丁酯(85 g, 0.64 mol)。將溶液加熱至回流持續2小時，隨後將其冷卻至環境溫度，並在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  348。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (s, 1 H), 7.28-7.41 (m, 5 H), 5.14-5.16 (d, 2 H), 4.13-4.25 (d, 2 H), 3.73-3.78 (m, 0.6 H), 3.53-3.61 (m, 1.4 H), 2.51-2.56 (t, 0.7H), 2.33-2.37 (t, 1.3 H), 1.82-1.91 (m, 2 H), 1.52 (s, 9H)

步驟7：製備3-(2-(第三丁氧羰基)胼基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-(第三丁氧羰基-亞胼基)-哌啶-1-甲酸苯甲酯(230 g, 0.66 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(41.6 g, 0.66 mol)。隨後歷時1.5小時逐滴添加對甲苯磺酸單水合物(126 g, 0.66 mol)於四氫呋喃(590 mL)中之溶液，確保溫度不超過21°C。隨後歷時16小時攪拌反應物。在真空中移除揮發物，並將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(2.0 L)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1 L)洗滌，隨後添加至1 N氫氧化鈉(1.5 L)中，並攪拌1小時。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-3%二氯甲烷/甲醇溶劑梯度)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(169 g, 73%)。<sup>1</sup>H-

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.36 (m, 5 H), 6.33 (bs, 1 H), 5.88 (bs, 1 H), 5.12 (bs, 2 H), 3.42-3.64 (m, 5 H), 3.02-3.17 (m, 1 H), 1.74-1.80 (m, 2 H)。

步驟8：製備3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽。向3-(2-(第三丁氧羰基)胍基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(50 g, 0.143 mol)於甲醇(180 mL)中之溶液中逐滴添加4 N氫氯酸於二噁烷(180 mL)中之溶液，確保溫度不超過10°C。在環境溫度下攪拌反應物16小時，隨後形成白色沈澱物。將沈澱物過濾，隨後再在環境溫度下在乙酸乙酯(700 mL)中攪拌16小時，過濾，隨後在真空下乾燥，得到呈白色粉末狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  250.2。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.28-7.41 (m, 5 H), 5.08 (s, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 3.72 (d, 1 H), 2.95 (bs, 3 H), 1.98 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.29-1.37 (m, 2 H)。

步驟9：製備3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向2-[(4-苯氧基-苯基)-甲氧基-亞甲基]-丙二腈(步驟3；146 g, 0.53 mol)於乙醇(500 mL)中之溶液中添加3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(步驟8；150.6 g, 0.53 mol)及三乙胺(107 g, 1.05 mol)，導致溶液溫度達至55°C。隨後歷時16小時使反應物冷卻至環境溫度，隨後形成沈澱物。將沈澱物濾出，並添加至2-甲基四氫呋喃(3.5 L)中，其溶解所要產物，留下三乙胺氫氯酸，其隨後藉由真空過濾移除。隨後將濾液用鹽水(1 L)洗滌，並在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  494。

步驟10：製備5-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲腈。在65°C、7 mL/min下在全氫下使用10% Pd/C濾筒歷時16小時之時期使3-[5-胺基-4-氰基-3-(4-苯氧基-苯基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-甲酸苯甲酯(260 g, 527 mmol)於2-甲基四氫呋喃(5 L)中之溶液通過Midi設備。在真空中移除溶劑，得到呈茶色固體狀之標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  360。

步驟11：製備5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向2 L SS Parr高壓釜中添加5-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲腈(189 g, 527 mmol)及乙醇(550 mL)之溶液。隨後添加2 N氫氧化鈉溶液(880 mL)，並將高壓釜密封，並在150°C下加熱30分鐘，隨後反應經判斷完全。將溶液冷卻至環境溫度，並添加至乙酸乙酯(500 mL)中。將有機層分離，用鹽水洗滌，並在真空中濃縮，得到膠狀固體，將其用乙腈(500 mL)濕磨，隨後藉由矽膠管柱層析(15-40%甲醇/二氯甲烷溶劑梯度)進一步純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(135 g, 70%)。MS (M+H)  $m/z$  360。

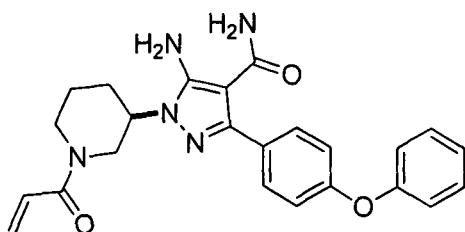
步驟12：製備(*S*)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(Chiralpak IC, 30×250 mm管柱, 50/50, CO<sub>2</sub>/1%三乙胺於乙醇中, 100 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。分離第一分離異構體，得到標題化合物。

步驟13：製備1-[(3*S*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。向(*S*)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(377 mg, 1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4.00 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1*H*-苯并三唑-1-基)參(二甲胺基)鎘(486 mg, 1.1 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(323 mg, 2.5 mmol)。將反應混合物冷卻至0°C，並歷時數分鐘逐滴添加丙烯酸(79.3 mg, 1.1 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液。使反應物逐漸升溫至室溫，並攪拌10分鐘，隨後添加水，並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/10%甲醇)純化，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  432.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 - 7.47 (m, 4 H), 7.27 (m, 1 H), 7.2 - 7.0 (m, 4 H), 6.91 - 6.77 (m, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.19 - 6.04

(m, 1 H), 5.77 - 5.61 (m, 1 H), 4.53 - 4.03 (m, 3 H), 3.53-3.43 (m, 1 H), 3.13 - 2.97 (m, 1 H), 2.85-2.65 (m, 1 H), 2.08 - 1.92 (m, 1 H), 1.90-1.78 (m, 1 H), 1.55-1.45 (m, 1 H)。

### 實例127

#### 1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



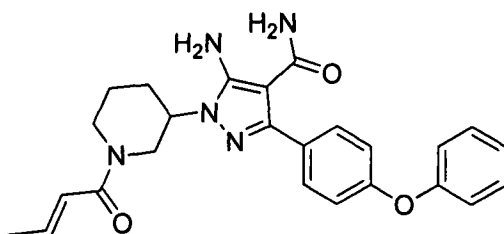
步驟1：製備(*R*)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(Chiralpak IC, 30×250 mm管柱, 50/50, CO<sub>2</sub>/1%三乙胺於乙醇中, 100 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。分離第二分離異構體, 得到標題化合物。

步驟2：製備1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。向(*R*)-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(377 mg, 1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4.00 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-(1*H*-苯并三唑-1-基)參(二甲胺基)鎘(486 mg, 1.1 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(323 mg, 2.5 mmol)。將反應混合物冷卻至0°C, 並歷時數分鐘逐滴添加丙烯酸(79.3 mg, 1.1 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液。將反應物逐漸升溫至室溫, 並攪拌10分鐘, 隨後添加水, 並萃取至乙酸乙酯中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 在真空中濃縮, 並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/10% 甲醇)純化, 得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 432.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 - 7.47 (m, 4 H), 7.27 (m, 1 H), 7.2 - 7.0 (m,

4 H), 6.91 - 6.77 (m, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.19 - 6.04 (m, 1 H), 5.77 - 5.61 (m, 1 H), 4.53 - 4.03 (m, 3 H), 3.53-3.43 (m, 1 H), 3.13 - 2.97 (m, 1 H), 2.85 - 2.65 (m, 1 H), 2.08 - 1.92 (m, 1 H), 1.90-1.78 (m, 1 H), 1.55-1.45 (m, 1 H)。

### 實例128

#### 5-胺基-1-{1-[(2E)-丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

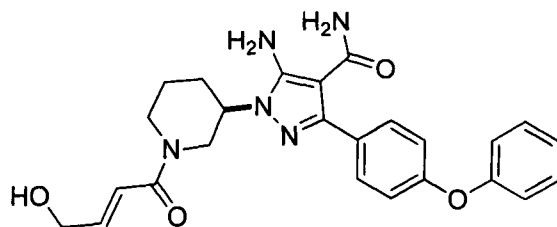


在室溫下攪拌外消旋-5-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例1中所述製備)(200 mg, 0.53 mmol)、丁烯酸(50 mg, 0.58 mmol)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(221 mg, 0.58 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.37 mL, 2.1 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物24小時。將懸浮液分配於水與乙酸乙酯之間，並用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取水層。將經合併之有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物，提供標題化合物。MS (M+H) *m/z* 446。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.48 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.06 (t, J=8.42 Hz, 4 H), 6.59 - 6.77 (m, 1 H), 6.50 - 6.58 (m, 1 H), 6.34 - 6.47 (m, 2 H), 4.27 - 4.52 (m, 1 H), 4.02 - 4.24 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H), 1.82 (d, J=9.52 Hz, 4 H), 1.37 - 1.51 (m, 1 H)。

### 實例129

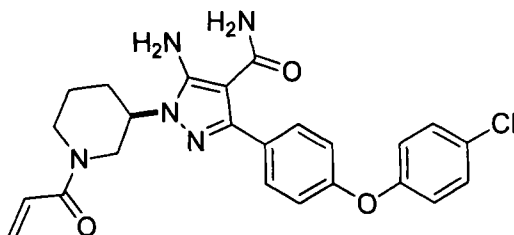
#### 5-胺基-1-{(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-(4-苯氧基苯

## 基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



在室溫下攪拌(*R*)-5-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-哌啶-3-基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例2, 步驟1中所述製備)(500 mg, 1.3 mmol)、(*E*)-4-羥基丁-2-烯酸(149 mg, 1.5 mmol)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄(554 mg, 1.5 mmol)及三乙胺(335 mg, 3.3 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之混合物1小時。將懸浮液分配於水與乙酸乙酯之間。用水、1 N氫氨酸溶液及鹽水洗滌有機層。將經合併之有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化粗產物，提供234 mg標題化合物。MS ( $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z$  462。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.50 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.44 - 7.40 (m, 2 H), 7.19 - 7.15 (m, 1 H), 7.09 - 7.05 (m, 4 H), 6.80 - 6.55 (m, 2 H), 6.41 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 5.07 - 4.95 (m, 2 H), 4.55 - 4.47 (m, 1 H), 4.44 - 4.27 (m, 1 H), 4.02 - 4.24 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.00 - 1.80 (m, 4 H), 1.37 - 1.51 (m, 1 H)。

## 實例130

1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-氨基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

步驟1：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲酸甲酯。在室溫下將(4-氯苯基)酞酸(25.4 g, 162.82 mmol)、4 Å分子篩粉末(16 g)、4-二甲氨基吡啶

(39.5 g, 325.65 mmol)及無水乙酸銅(II) (39.0 g, 217.11 mmol)添加至4-羥基苯甲酸甲酯(16.5 g, 108.55 mmol)於無水二氯甲烷(1000 mL)中之溶液中，並將所得混合物攪拌48小時。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液濃縮，並藉由在矽膠上管柱層析(8% EtOAc於石油醚中)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(14 g, 48%產率)。MS (M+H)  $m/z$  263。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 6.97 (d, 2 H), 3.88 (s, 3 H)。

步驟2：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲酸。在 $0^\circ\text{C}$ 下向4-(4-氯苯氧基)苯甲酸甲酯(14.0 g, 53.43 mmol)於甲醇-水(5:1, 360 mL)中之懸浮液中添加NaOH (10.68 g, 267.11 mmol)，隨後移除冷卻浴，並在 $60^\circ\text{C}$ 下攪拌反應混合物3小時。將甲醇蒸餾出，添加水(500 mL)至殘餘物中，並用乙醚( $3\times 100$  mL)洗滌。將水層用2 N HCl酸化，隨後用乙酸乙酯( $3\times 100$  mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10.5 g, 79%產率)。MS (M+H)  $m/z$  247。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.83 (bs, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 7.07 (d, 2 H)。

步驟3：製備4-(4-氯苯氧基)苯甲醯氯。使4-(4-氯苯氧基)苯甲酸(10.5 g, 42.33 mmol)之亞硫醯氯(110 mL)溶液回流4小時。蒸發揮發物，並將粗標題化合物用於下一步驟。

步驟4：製備2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)-丙二腈。在 $0^\circ\text{C}$ 下在氮氣氛圍下將丙二腈(3.54 g, 53.66 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液逐滴添加至氫化鈉(3.96 g, 60%於礦物油中, 158.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中。在攪拌30分鐘之後，逐滴添加4-(4-氯苯氧基)苯甲醯氯(11.0 g, 41.35 mmol)之四氫呋喃(35 mL)溶液。將冷卻浴移除，並在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物加熱至回流，並逐滴添加硫酸二甲酯(28 mL, 288.89

mmol)，並使所得混合物回流18小時。在冷卻至室溫之後，添加水(100 mL)，並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經乙酸鈉乾燥，濃縮，並藉由在矽膠上急驟層析(5-8% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(6.0 g，47%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H), 7.52 (d, 2 H), 7.2 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 3.92 (s, 3 H)。

步驟5：製備3-(5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下添加三乙胺(8.6 mL 19.35 mmol)至2-((4-(4-氯苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(6.0 g，19.35 mmol)及3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(實例1，步驟8) (5.5 g，57.89 mmol)於乙醇(60 mL)中之攪拌混合物中。在攪拌3小時之後，將沈澱固體濾出。將固體用乙醇洗滌，並在真空下乾燥，得到標題化合物(7.2 g，70%產率)。MS (M+H) *m/z* 526。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.0 (d, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.37 (m, 5 H), 7.12 (d, 2 H), 7.08 (d, 2 H), 6.77 (s, 2 H), 5.06 (bs, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.0 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 1.87 (m, 3 H), 1.50 (m, 1 H)。

步驟6：製備5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。添加2.5 M冷NaOH水溶液(70 mL)至250 mL密封管中的3-(5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(7.2 g，13.66 mmol)於乙醇(70 mL)中之溶液中，並在140°C下在攪拌下加熱所得混合物48小時。在冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物中，並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到標題化合物(2.6 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1 H), 7.49 (m, 4 H), 7.45 (d, 2 H), 7.10 (m, 4 H), 6.36 (s, 2 H), 4.20 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H)。

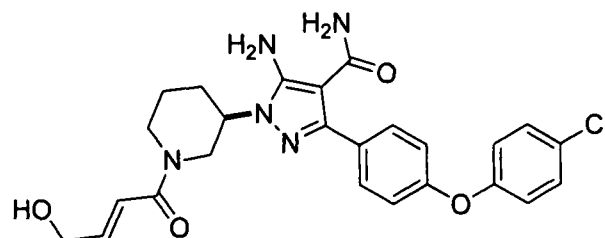


步驟7：製備(*R*)-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(Chiralpak OJ-H, 30×250 mm管柱, 50/50, CO<sub>2</sub>/1%三乙胺於乙醇中, 70 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。

步驟8：製備1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.72 mL, 4.1 mmol)及丙烯酸(131 mg, 1.8 mmol)至(*R*)-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(675 mg, 1.6 mmol)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)-磷(740 mg, 1.6 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物, 隨後藉由逆相HPLC純化, 提供250 mg標題化合物。MS (M+H) *m/z* 466。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 (d, *J*=5.77 Hz, 2 H), 7.48 - 7.40 (m, 2 H), 7.15 - 7.04 (m, 4 H), 6.93 - 6.74 (m, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.19 - 6.01 (m, 1 H), 5.74 - 5.55 (m, 1 H), 4.59 - 4.01 (m, 3 H), 3.54 - 3.39 (m, 0.5 H), 3.12 - 2.97 (m, 1 H), 2.76 - 2.71 (m, 0.5 H), 2.05 - 1.90 (m, 2 H), 1.89 - 1.77 (m, 1 H), 1.56 - 1.37 (m, 1 H)。

### 實例131

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-[(2*E*)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

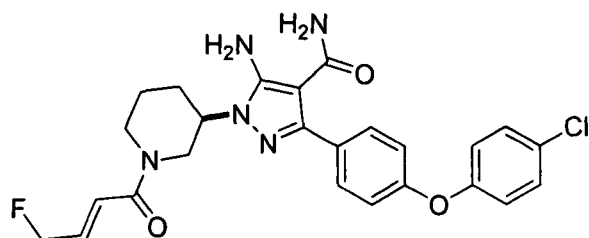


向5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例13, 步驟6中所述製備)(844 mg, 2.05 mmol)、(*E*)-4-羥基

丁-2-烯酸(251 mg, 2.46 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄(1.07 g, 2.66 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.71 mL, 5.12 mmol)。在2.5小時之後，將反應物稀釋至乙酸乙酯(100 mL)中，用1 N HCl(15 mL)洗滌三次，並用10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL)洗滌三次。在經MgSO<sub>4</sub>乾燥之後，過濾，並移除揮發物，藉由逆相HPLC純化粗產物。藉由製備型HPLC (3.0×25.0 cm ChiralPak OD-H, 45/55, CO<sub>2</sub>/異丙醇，具有1%異丙胺，在70 mL/min流速下)對掌性分離所得固體。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 496。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.52 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.10 (m, 4 H), 6.74 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.41 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.12 (m, 4 H), 3.06 (m, 1 H)。

### 實例132

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-[(2*E*)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



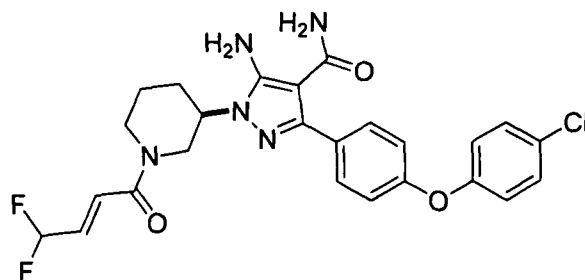
步驟1：製備(E)-4-氟丁-2-烯酸乙酯。在暗處在氮氣氛圍下向AgF (19.71 g, 155.40 mmol)於MeCN (70 mL)中之懸浮液中添加(E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯(10 g, 51.80 mmol)於MeCN (50 ml)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。將反應混合物經由短矽藻土墊過濾，並用二氯甲烷洗滌。將濾液在減壓及低溫下濃縮，得到呈棕色液體狀之標題化合物(6.83 g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.21 (q, 2H, J = 4.1 Hz), 5.04 (d, 2H, J = 46.1 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 6.90-7.00 (m, 1 H)。

步驟2：製備(E)-4-氟丁-2-烯酸。向(E)-4-氟丁-2-烯酸乙酯(4.4 g, 33.33 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之攪拌溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O (4.2 g, 99.99 mmol)於水(30 ml)中之溶液，並在室溫下攪拌2.5小時。將反應混合物用HCl (2 N, 水溶液, 10 ml)酸化，並用10%MeOH-二氯甲烷萃取。將經合併之有機相用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，提供呈黃色固體狀之標題化合物(1.7 g, 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.13 (d, J = 46.3 Hz, 2 H), 5.96 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.82-6.94 (m, 1 H), 12.54 (br s, 1 H)。

步驟3：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-{(3*R*)-1-[(2*E*)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1*H*-吡啶-4-甲醯胺。將(*R*)-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(如實例13，步驟7中所述製備)(150 mg, 0.36 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.00 mL)中之溶液冷卻至0°C。在0°C下添加六氟磷酸2-(1*H*-苯并三唑-1-基)參(二甲胺基)鎂(177 mg, 0.40 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.16 mL, 0.91 mmol)及(E)-4-氟丁-2-烯酸(41.69 mg, 0.4 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌15分鐘，並用冰水(10 mL)淬滅。使用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經合併之有機層用鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析(10%甲醇/乙酸乙酯)、隨後用二氯甲烷:己烷(1:5, 12 mL)濕磨來純化，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 498。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.50 (b,s, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.15-7.05 (d, 4 H), 6.8-6.70 (m, 2 H), 6.40 (d, 2 H), 5.15 (d, 1 H), 5.02 (d, 1 H), 4.55-3.95 (m, 3 H), 3.49 (t, 0.5 H), 3.12 (q, 1 H), 2.76 (t, 0.5 H), 1.99 (bs, 2 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.47 (bs, 1 H)。

### 實例133

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-{(3*R*)-1-[(2*E*)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1*H*-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備4,4-二氟-3-羥基丁酸乙酯。在0°C下向4,4-二氟-3-側氧基丁酸乙酯(10 g, 60.19 mmol)於甲苯(300 mL)中之攪拌溶液中逐份添加硼氫化鈉(2.4 g, 63.2 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物4小時。將反應混合物用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機相相繼用水及鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，提供呈無色液體狀之標題化合物(9 g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.89 (dt, J = 3.6 Hz, 55.7 Hz, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.11-4.02 (m, 3 H), 2.57 (dd, J = 3.9 Hz, 16 Hz, 1 H), 2.39 (dd, J = 9 Hz, 15.6 Hz, 1 H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3 H)。

步驟2：製備(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯。在氮氣氛圍下添加五氧化二磷(1.68 g, 11.89 mmol)至4,4-二氟-3-羥基丁酸乙酯(4 g, 23.78 mmol)中。在60°C下攪拌混合物1小時，隨後蒸餾(在120°C下在0.05 mm-Hg壓力下)，得到標題化合物(1.4 g, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.84-6.37 (m, 3 H), 4.19 (q, 2 H), 1.24 (t, 3 H)。

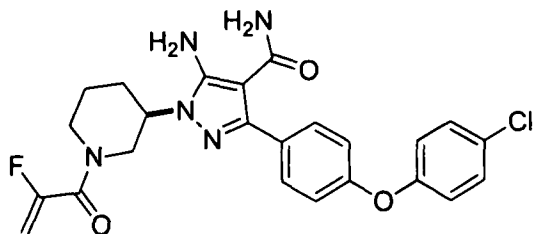
步驟3：製備(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸。將(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸乙酯(1.3 g, 8.66 mmol)於10%氫氧化鈉水溶液(13 ml)中之溶液加熱至50°C持續1小時。將反應混合物冷卻至室溫，並用水稀釋。用乙酸乙酯萃取水性部分，並捨棄有機萃取物。將水性部分用1 N HCl溶液酸化至pH約4，隨後用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(650 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.82 (br s, 1 H), 6.76-6.67 (m, 1 H), 6.56 (dd, 1H, J = 4.96 Hz, 54.7 Hz), 6.37-6.33 (m, 1

H) 。 MS (M-H)  $m/z$  121 。

步驟4：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺。將(R)-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例13，步驟7中所述製備)(150 mg，0.36 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.00 mL)中之溶液冷卻至0°C。在0°C下添加六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)參(二甲胺基)鎘(177 mg，0.40 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.16 mL，0.91 mmol)及(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸(41.69 mg，0.4 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌15分鐘，並用冰水(10 mL)淬滅。使用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經合併之有機層用鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析(10%甲醇/乙酸乙酯)、隨後用二氯甲烷:己烷(1:5，12 mL)濕磨來純化，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  516。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55-7.45 (m, 4 H), 7.25-7.05 (m, 5 H), 6.7-6.35 (m, 4 H), 4.5-3.95 (m, 3 H), 3.53 (t, 0.5 H), 3.15 (q, 1 H), 2.82 (t, 0.5 H), 1.98 (b,s, 2 H), 1.95-1.80 (m, 1 H), 1.47 (bs, 1 H)。

### 實例134

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺

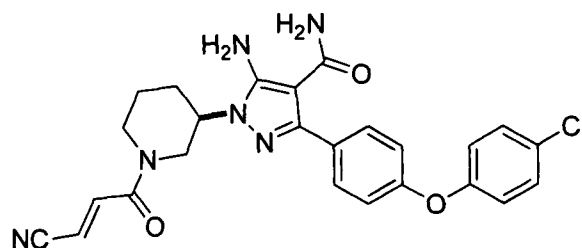


將(R)-5-胺基-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例13，步驟7中所述製備)(79.1 mg，0.192 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.00 mL)中之溶液冷卻至0°C。在0°C下添加六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)參(二甲胺基)鎘(106 mg，0.24 mmol)、N,N-二異

丙基乙胺(65.3 mg, 0.48 mmol)及2-氟丙烯酸(21.69 mg, 0.24 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌15分鐘，隨後藉由傾於冰水上淬滅。將固體過濾，並藉由逆相HPLC純化，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  484.1。

### 實例135

5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-3-氰基丙-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備(E)-3-氰基丙烯酸乙酯。向(Z)-3-氰基丙烯酸乙酯(2 g, 16 mmol)於乙腈(16 ml)中之攪拌溶液中添加三苯膦(4.2 g, 16 mmol)，並加熱至回流持續5天。將反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下移除揮發物。藉由於己烷中矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物(370 mg, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 1.32 (t, 3 H)。GCMS: Rt = 6.71 min;  $m/z$  125

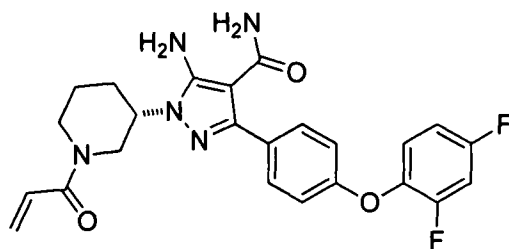
步驟2：製備(E)-3-氰基丙烯酸。將(E)-3-氰基丙烯酸乙酯(1.3 g, 10.38 mmol)於氫氯酸(6N, aq, 20 ml)中之溶液加熱至100°C持續4小時。將反應混合物冷卻至室溫，並蒸發至乾燥。用乙醚濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(900 mg, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (br s, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H)。MS (M+H)  $m/z$  98。

步驟3：製備5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-3-氰基丙-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺。標題化合物類似於1-

[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例13)、採用(*E*)-3-氰基丙烯酸製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.50 (m, 1 H), 1.85-2.07 (m, 3 H), 2.91 (t, 0.5 H), 3.14 (t, 1 H), 3.55 (dd, 0.5 H), 4.07-4.45 (m, 3 H), 6.38-6.42 (m, 2 H), 6.52 (dd, 1 H), 7.08-7.12 (m, 4 H), 7.44-7.52 (m, 4 H), 7.83 (dd, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 491。

### 實例136

1-[(3S)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸甲酯。在室溫下將4 Å分子篩粉末(17 g)、(4-(甲氧羰基)苯基)醯胺(17.34 g, 133.33 mmol)、4-二甲胺基吡啶(27.13 g, 222.22 mmol)及無水乙酸銅(II) (30.3 g, 166.7 mmol)添加至2,4-二氟苯酚(20.0 g, 111.11 mmol)於無水二氯甲烷(800 mL)中之溶液中，並將所得混合物攪拌48小時。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物，將濾液濃縮，並藉由於矽膠(100-200目)上管柱層析、用8% EtOAc於石油醚中溶離來純化，得到呈固體狀之化合物-2X10 (15 g, 51.2%)。MS (M+H) *m/z* 265。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.97 (d, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 3.83 (s, 3 H)。

步驟2：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸。在0°C下向4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸甲酯(15.0 g, 56.82 mmol)於甲醇(525 mL)中之懸浮液中添加水(63 mL)及NaOH顆粒(12.22 g, 284.11 mmol)，隨後移除冷卻

浴，並在50°C下攪拌反應混合物3小時。將甲醇蒸餾出，並添加水。將殘餘物用1 N HCl酸化，隨後用EtOAc萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.0 g, 91.5%)。MS (M+H)  $m/z$  249。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.85 (bs, 1 H), 7.92 (d, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.00 (d, 2 H)。

步驟3：製備4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯氯。使4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸(3.0 g, 30 mmol)之亞硫醯氯(80 mL)溶液回流隔夜。蒸發揮發物，得到標題化合物。

步驟4：製備2-((4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)-丙二腈。在0°C下在N<sub>2</sub>氛圍中將丙二腈(1.0 g, 15.52 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液逐滴添加至NaH (574 mg, 23.9 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中。在攪拌30分鐘之後，逐滴添加4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯氯(3.2 g, 11.94 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液。使反應混合物達至室溫，並攪拌(約3小時)。隨後將反應混合物加熱至回流，並逐滴添加硫酸二甲酯(7.7 ml, 83.6 mmol)。使混合物回流18小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用冰水(100 mL)淬滅，並用EtOAc (2×)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，並藉由在矽膠(100-200目)上急驟層析、用12% EtOAc之石油醚溶液溶離來純化，得到呈液體狀之標題化合物(1.8 g)。MS (M+H)  $m/z$  297。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71 (d, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H)。

步驟5：製備3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下添加三乙胺(2.2 mL 14.4 mmol)至2-((4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(1.5 g, 4.8 mmol)及3-胍基-哌啶-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(實例1，步驟8) (1.4 g, 4.8



mmol)於乙醇(30 mL)中之攪拌混合物中。在攪拌3小時之後，過濾沈澱物。將所得固體用乙醇洗滌，並在真空下乾燥，得到標題化合物(1.8 g, 40%)。MS (M+H)  $m/z$  530。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.78 (d, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.33 (m, 6 H), 7.18 (m, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.78 (s, 2 H), 5.06 (bs, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.97 (t, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.90 (m, 3 H), 1.48 (m, 1 H)。

步驟6：製備5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。添加2.5 M冷NaOH水溶液(20 mL)至饋入至100 mL密封管中的3-(5-胺基-4-氰基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g, 3.39 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物中。在140°C下在攪拌下加熱混合物24小時。在冷卻至室溫之後，將反應混合物用水稀釋，並用EtOAc (2 $\times$ )萃取。將經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並濃縮，得到標題化合物(1.4 g)。MS (M+H)  $m/z$  414。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.45 (d, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 5.17 (t, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.0 (d, 1 H), 2.7-2.90 (m, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.70 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H)。

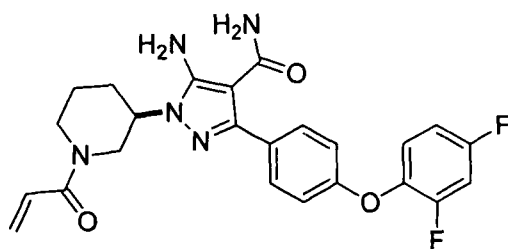
步驟7：製備(S)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(ChiralPak OJ-H, 4.6 $\times$ 250 mm, 15/85, CO<sub>2</sub>/乙醇, 具有0.2%異丙胺, 2.5 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。分離第二溶離異構體，得到標題化合物。

步驟8：製備1-[(3S)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)-苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺。添加三乙胺(1.69 mL, 12.1 mmol)及六氟磷酸N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銻N-氧化物(2.02 g, 5.3 mmol)至(S)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯

氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(2.0 g, 4.8 mmol)及丙烯酸(0.38 g, 5.3 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌3小時之後，將混合物傾入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、1 N氫氨酸溶液及鹽水洗滌，隨後乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化粗產物，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  468。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.42 - 7.59 (m, 3 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.02 (d,  $J=8.20$  Hz, 2 H), 6.74 - 6.92 (m, 1 H), 6.40 (br. s., 2 H), 6.10 (t,  $J=18.70$  Hz, 1 H), 5.67 (dd,  $J=25.37, 10.54$  Hz, 1 H), 4.01 - 4.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H), 2.73 (t,  $J=11.51$  Hz, 1 H), 1.78 - 2.07 (m, 3 H), 1.47 (br. s., 1 H)

### 實例137

1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



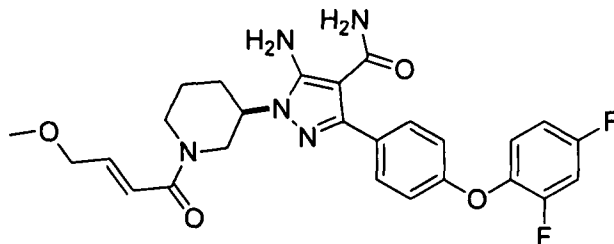
步驟1：製備(*R*)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(ChiralPak OJ-H, 4.6×250 mm, 15/85,  $\text{CO}_2$ /具有0.2%異丙胺之乙醇, 2.5 mL/min流速)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例25, 步驟6中所述製備)。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。

步驟2：製備1-[(3*R*)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)-苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺。標題化合物類似於1-[(3*S*)-1-丙烯

醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)-苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例25, 步驟8)製備。MS (M+H)  $m/z$  468。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.42 - 7.59 (m, 3 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.02 (d,  $J=8.20$  Hz, 2 H), 6.74 - 6.92 (m, 1 H), 6.40 (br. s., 2 H), 6.10 (t,  $J=18.70$  Hz, 1 H), 5.67 (dd,  $J=25.37, 10.54$  Hz, 1 H), 4.01 - 4.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H), 2.73 (t,  $J=11.51$  Hz, 1 H), 1.78 - 2.07 (m, 3 H), 1.47 (br. s., 1 H)

### 實例138

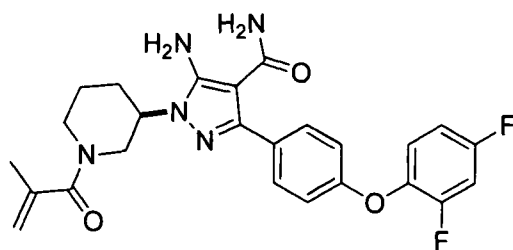
5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-((3R)-1-[(2E)-4-甲氧基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



向(R)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例26, 步驟1中所述製備)(50 mg, 0.12 mmol)、(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸(15 mg, 0.13 mmol, 根據J. Org. Chem. 1981, 46, 940-948製備)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄(53 mg, 0.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(25 mg, 0.24 mmol)。在3小時之後, 將反應物稀釋至乙酸乙酯(10 mL)中, 用1 N氫氨酸水溶液(2 mL)洗滌三次, 並用10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 mL)洗滌三次。在經硫酸鎂乾燥之後, 過濾, 並濃縮, 藉由逆相HPLC純化粗產物, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  512。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.49 (m, 3 H), 7.36 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.04 (m, 3 H), 3.28 (m, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 1.92 (m, 3 H), 1.47 (m, 1 H)。

## 實例139

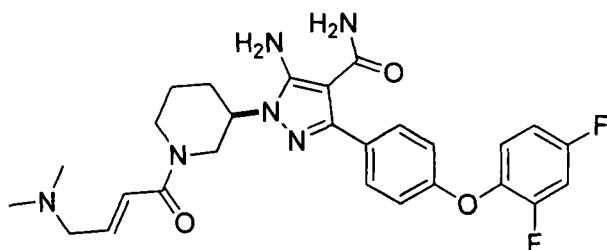
5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-(2-甲基丙烯醯基)哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



向(*R*)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(如實例26, 步驟1中所述製備)(69 mg, 0.17 mmol)、甲基丙烯酸(15 mg, 0.17 mmol)及六氟磷酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄(67 mg, 0.17 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.1 mL)。在18小時之後, 藉由逆相HPLC純化粗反應混合物, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  482。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.54 - 7.46 (m, 3 H), 7.35 (td,  $J=9.1, 5.6$  Hz, 1 H), 7.16 (t,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H), 6.4 (br s, 2 H), 5.17 (br s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.05 - 1.80 (m, 6 H), 1.49 (m, 1 H)。

## 實例140

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-[(2*E*)-4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

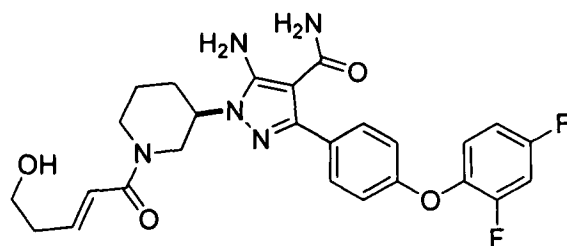


標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3*R*)-1-(2-甲基丙烯醯基)哌啶-3-基]-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(實例)、採用(*E*)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸製備。MS (M+H)  $m/z$  526。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲

醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.24 (td,  $J=9.1, 5.4$  Hz, 1 H), 7.16 (ddd,  $J=11.0, 8.4, 3.0$  Hz, 1 H), 6.97 - 7.07 (m, 3 H), 6.55 - 6.83 (m, 2 H), 4.63 (d,  $J=12.0$  Hz, 1 H), 4.34 (d,  $J=13.0$  Hz, 1 H), 4.09 - 4.27 (m, 4 H), 3.65 (dd,  $J=13.1, 10.0$  Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.24 (s, 2 H), 1.93 - 2.18 (m, 3 H), 1.56 - 1.70 (m, 1 H)。

### 實例141

#### 5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備(E)-5-羥基戊-2-烯酸乙酯。在室溫下向丙-1,3-二醇(9.0 g, 118.42 mmol)於二氯甲烷(1.2 L)中之溶液中添加2-(三苯基亞磷烷基)乙酸乙酯(99.03 g, 284.21 mmol)及二氧化錳(206.5 g, 2368.42 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物48小時。在反應完成(藉由TLC監控)之後，將混合物經由短矽藻土床墊過濾，並用二氯甲烷洗滌。將濾液在減壓下濃縮。藉由管柱層析(13%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質，得到呈無色液體狀之標題化合物(12 g, 70.5)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97-6.87 (m, 1 H), 5.90 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.75 (m, 2 H) 2.45 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 1.89 (br s, 1 H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

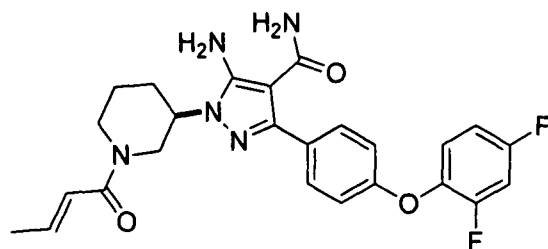
步驟2：製備(E)-乙基5-羥基戊-2-烯酸。在室溫下向(E)-5-羥基戊-2-烯酸乙酯(1.5 g, 10.41 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(1.31 g, 31.24 mmol)於水(6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將混合物用1 N HCl(15 mL)酸化，並用

乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將經合併之有機份經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，得到呈無色液體狀之標題化合物(0.6 g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.1 (br s, 1 H), 6.97-6.87 (m, 1 H), 5.79 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.50 (t, J = 6.2 Hz, 2 H) 2.31 (q, J = 6.2 Hz, 2 H)。

步驟3：製備5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺。將(R)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例26，步驟1中所述製備)(100 mg, 0.24 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液冷卻至0°C。相繼添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參-(二甲胺基)鎘(118 mg, 0.27 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.61 mmol)以及(E)-5-羥基戊-2-烯酸(30.89 mg, 0.27 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物15分鐘。將反應混合物用冰水(10 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2×10 mL)、鹽水(2×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(1% MeOH於EtOAc中)、隨後用(1:5二氯甲烷:己烷, 12 mL)濕磨來純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物。MS (M+H) *m/z* 512。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 6.75-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (bs, 2 H), 4.70-4.00 (m, 5 H), 3.49 (bs, 2 H), 3.10-2.95 (m, 1 H), 2.32 (bs, 2 H), 2.01 (bs, 2 H), 1.90-1.75 (m, 1 H), 1.45 (bs, 1 H)。

#### 實例142

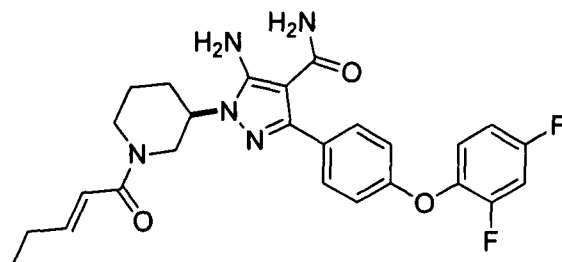
5-胺基-1-{(3R)-1-[(2E)-丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-丁-2-烯酸製備。MS (M+H)  $m/z$  482。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.75-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (bs, 2 H), 4.50-4.00 (m, 3 H), 3.55-3.35 (m, 1 H), 3.10-2.90 (m, 1 H), 1.97 (bs, 2 H), 1.82 (bs, 4 H), 1.45 (bs, 1 H)。

#### 實例143

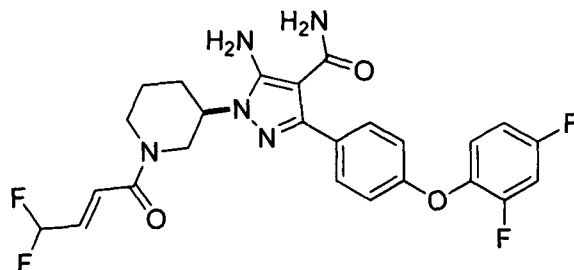
5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-戊-2-烯酸製備。MS (M+H)  $m/z$  496。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.75-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (bs, 2 H), 4.50-4.05 (m, 3 H), 3.55-3.40 (m, 0.5 H), 3.10-2.95 (m, 1 H), 2.80-2.65 (m, 0.5 H), 2.55-2.10 (m, 2 H), 1.97 (bs, 2 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.45 (bs, 1 H), 0.99 (bs, 3 H)。

#### 實例144

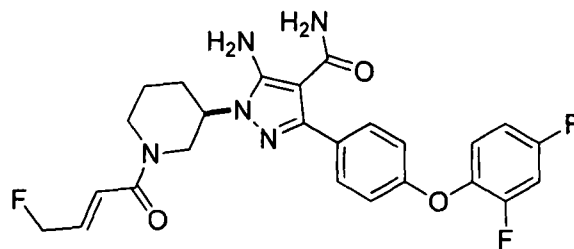
5-胺基-1-{(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸(如實例133, 步驟3中所述製備)製備。MS (M+H)  $m/z$  518。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.23-7.11 (m, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 6.70-6.35 (m, 4 H), 4.50-3.95 (m, 3 H), 3.53 (t, 0.5 H), 3.12 (q, 1 H), 2.81 (t, 0.5 H), 1.98 (bs, 2 H), 1.95-1.80 (m, 1 H), 1.48 (bs, 1 H)。

實例145

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺

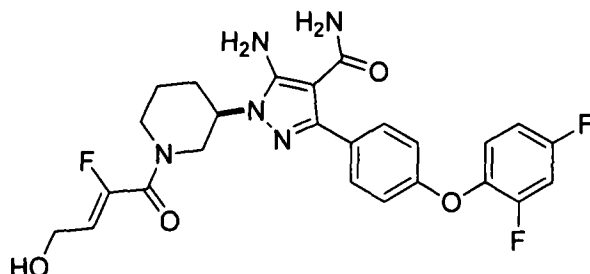


標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-4-氟丁-2-烯酸(實例, 步驟2)製備。MS (M+H)  $m/z$  500。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.80-6.70 (m, 2 H), 6.39 (d, 2 H), 5.15 (d, 1 H), 5.02 (d, 1 H), 4.60-4.00 (m, 3 H), 3.48 (t, 0.5 H), 3.07 (q, 1 H), 2.76 (t, 0.5 H), 1.98 (bs, 2 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.47 (bs, 1 H)。



## 實例146

## 5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2Z)-2-氟-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備(Z)-2-氟丁-2-烯酸乙酯。向氫化鈉(50%於礦物油中，11.3 g，235.6 mmol)於四氫呋喃(125 mL)中之攪拌懸浮液中添加草酸二乙酯(35.4 mL，259.2 mmol)及2-氟乙酸乙酯(5 g，47.1 mmol)。當反應起始(觀測到反應混合物回流)時，緩慢添加其餘2-氟乙酸乙酯(20 g，188.5 mmol)(以維持40-45°C)，並在60°C下加熱整個反應混合物3小時。使反應混合物達至室溫，並冷卻至0°C。添加乙醛(13.6 mL，240.35 mmol)，並使所得混合物緩慢達至沸點(80°C)，並再繼續1小時。在冷卻之後，將其傾入水中，並用二氯甲烷萃取。將經合併之有機層用5%碳酸鈉水溶液、水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到呈棕色液體狀之標題化合物(21 g，68%)。GCMS  $m/z$  132。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.23-6.09 (m, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 1.79 (dd, 3 H), 1.37 (t, 3 H)。

步驟2：製備(Z)-4-溴-2-氟丁-2-烯酸乙酯。向(Z)-2-氟丁-2-烯酸乙酯(2 g，15.15 mmol)於四氯化碳(20 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(2.98 g，16.66 mmol)及過氧化苯甲醯(2.5 mg)。將混合物加熱至回流，並繼續6小時。過濾反應混合物，並濃縮濾液。藉由管柱層析(1%乙酸乙酯/己烷)純化由此獲得之粗物質，得到呈黃色液體狀之標題化合物(0.4 g，13%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.41-6.30 (m, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.05 (dd, 2 H), 1.34 (t, 3 H)。

步驟3：製備(Z)-4-乙醯氧基-2-氟丁-2-烯酸乙酯。向(Z)-4-溴-2-氟丁-2-烯酸乙酯(2.5 g, 11.84 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鈉(1.94 g, 23.69 mmol)，並在70°C下加熱所得溶液6小時。使反應混合物達至室溫，用水稀釋，並用乙醚萃取。將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由管柱層析(2.5%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到呈黃色液體狀之標題化合物(0.75 g, 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.26-6.14 (m, 1 H), 4.79 (dd, 2 H), 4.29 (q, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H)。

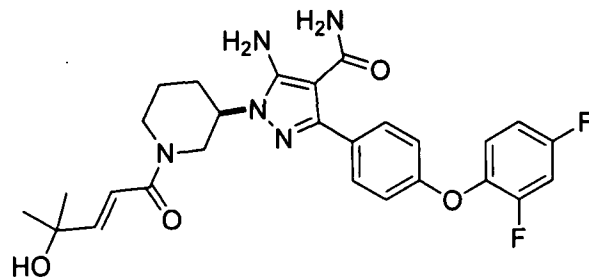
步驟4：製備(Z)-2-氟-4-羥基丁-2-烯酸。向氫氧化鋰水合物(0.99 g, 23.68 mmol)於水(12 mL)中之溶液中添加(Z)-4-乙醯氧基-2-氟丁-2-烯酸乙酯(1.5 g, 7.89 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液，並在室溫下攪拌2.5小時。將反應混合物用2 N HCl酸化，並用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.45 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.45 (b,s, 1 H), 6.18-6.06 (m, 1 H), 5.06 (bs, 1 H), 4.15 (m, 2 H)。

步驟5：製備5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-((3R)-1-[(2Z)-2-氟-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-((3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(Z)-2-氟-4-羥基丁-2-烯酸製備。MS (M+H) *m/z* 516。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.34 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 6.40 (bs, 2 H), 5.66-5.50 (m, 1 H), 4.97 (t, 1 H), 4.27 (bs, 1 H), 4.10 (bs, 2 H), 4.00 (br, 1 H), 3.55 (br, 1 H), 3.00 (br, 1 H), 1.98 (bs, 2 H), 1.95-1.80 (m, 1 H), 1.52 (bs, 1 H)。

#### 實例147

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-((3R)-1-[(2E)-4-羥基-4-甲基戊-

## 2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備1,1,1-三氯-4-甲基戊-3-烯-2-醇。在室溫下向3-甲基丁-2-醛(4 g, 47.55 mmol)於無水N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加三氯乙酸(11.65 g, 71.32 mmol)及三氯乙酸鈉(13.22 g, 71.32 mmol)。在3小時室溫下攪拌之後，將反應混合物用乙醚(200 mL)稀釋，並用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)洗滌。將沈澱固體過濾，並用乙醚(3×50 mL)洗滌。將經合併之有機物再次用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並過濾。蒸發溶劑，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.35 (m, 1 H), 4.11 (bs, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H)。

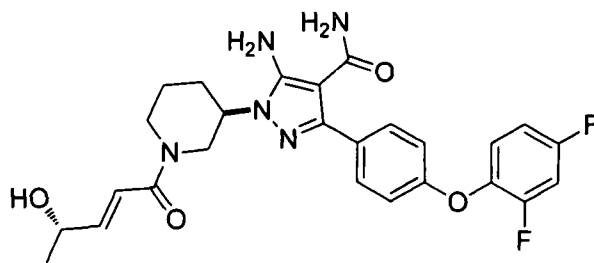
步驟2：製備(E)-4-羥基-4-甲基戊-2-烯酸。向化合物1,1,1-三氯-4-甲基戊-3-烯-2-醇(7 g, 34.39 mmol)於二甲氧基乙烷:水(4:3, 140 mL)中之攪拌溶液中添加粉狀NaOH (8.25 g, 206.38 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌5分鐘，隨後在55°C下加熱12小時。使混合物達至室溫，並在減壓下蒸發過量二甲氧基乙烷。藉由緩慢添加2 N HCl水溶液將剩餘水相酸化至pH = 1，並用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。蒸發溶劑，隨後藉由矽膠管柱層析(15% EtOAc-己烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 1.38 (s, 6 H)。

步驟3：製備5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-4-羥基-4-甲基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E)-5-羥基

戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-4-羥基-4-甲基戊-2-烯酸製備。MS (M+H)  $m/z$  526。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.80-6.65 (m, 1 H), 6.55-6.37 (m, 3 H), 4.83 (d, 1 H), 4.55-4.00 (m, 3 H), 3.42 (t, 0.5 H), 3.15-2.95 (m, 1 H), 2.75-2.65 (m, 0.5 H), 2.05-1.80 (m, 3 H), 1.47 (bs, 1 H), 1.20 (d, 6 H)。

### 實例148

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-{(3R)-1-[(2E,4S)-4-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備(E)-4-側氧基戊-2-烯酸。在室溫下將2-側氧基乙酸(11.17 g, 121.45 mmol)及研磨鹽酸嗎啶鎊(15 g, 121.45 mmol)之混合物於丙酮(120 mL)中攪拌1小時，隨後再在回流下加熱16小時。將反應混合物冷卻，並在真空下濃縮，以移除過量丙酮。將由此獲得之粗殘餘物溶解於水(100 mL)中，並用10% IPA之二氯甲烷溶液(5×100 mL)萃取水相。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並過濾。蒸發溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題物。此物質未經進一步純化即用於下一步驟。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.06 (bs, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 2.33 (s, 3 H)。

步驟2：製備(E)-4-羥基戊-2-烯酸。在4-5°C下向(E)-4-側氧基戊-2-烯酸(7.6 g, 66.61 mmol)於10%碳酸氫鉀水溶液(133 mL)中之攪拌溶液中逐份添加硼氫化鉀(4.02 g, 74.60 mmol)，並在室溫下攪拌所得反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至0°C，並用6 N HCl水溶液酸

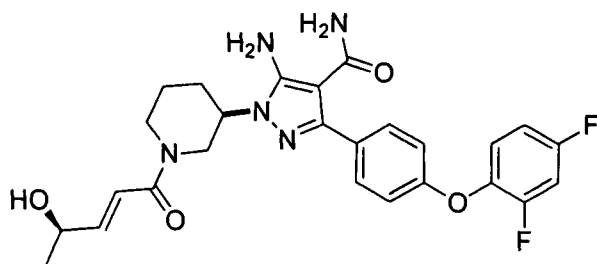
化至pH = 5-6。用10% IPA之二氯甲烷溶液(8×100 mL)萃取水相。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並過濾。蒸發溶劑，隨後使用管柱層析(1.5%甲醇-二氯甲烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(5 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.20 (bs, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 5.84 (dd, 1 H), 5.04 (bs, 1 H), 4.25-4.35 (m, 1 H), 1.15 (d, 3 H)。

步驟3：製備外消旋-5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E,4S)-4-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-4-羥基戊-2-烯酸製備。MS (M+H) *m/z* 512。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.70-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (bs, 2 H), 4.96 (d, 1 H), 4.55-4.00 (m, 4 H), 3.43 (t, 0.5 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.60 (m, 0.5 H), 2.00-1.75 (m, 3 H), 1.47 (bs, 1 H), 1.15 (bs, 3 H)。

步驟4：製備5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E,4S)-4-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺。藉由超臨界流體層析(Chiralcel OD-H, 20×250 mm, 5 μ, 己烷、乙醇、甲醇、N,N-二異丙基乙胺(70:20:10:0.1), 18 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-[(3R)-1-[(E)-4-羥基戊-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。MS (M+H) *m/z* 512。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.70-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (d, 2 H), 4.96 (d, 1 H), 4.55-4.00 (m, 4 H), 3.43 (t, 0.5 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.60 (m, 0.5 H), 2.00-1.75 (m, 3 H), 1.47 (bs, 1 H), 1.15 (bs, 3 H)。

## 實例149

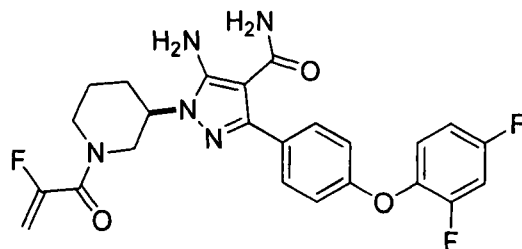
5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-((R)-1-((R,E)-4-羥基戊-2-烯醯基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



藉由超臨界流體層析(Chiralcel OD-H, 20×250 mm, 5 μ, 己烷、乙醇、甲醇、N,N-二異丙基乙胺(70:20:10:0.1), 18 mL/min)對掌性分離外消旋-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-((3R)-1-((E)-4-羥基戊-2-烯醯基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例, 步驟3中所述製備)。分離第二溶離異構體, 得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  512。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55-7.45 (m, 3 H), 7.40-7.30 (m, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.70-6.60 (m, 1 H), 6.60-6.50 (m, 1 H), 6.39 (bs, 2 H), 4.96 (d, 1 H), 4.55-4.00 (m, 4 H), 3.43 (t, 0.5 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.60 (m, 0.5 H), 2.00-1.75 (m, 3 H), 1.47 (bs, 1 H), 1.15 (bs, 3 H)。

## 實例150

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



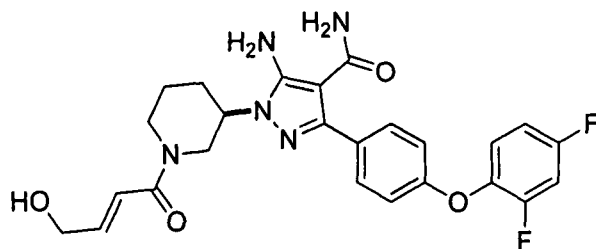
在0°C下向(R)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例26, 步驟1中所述製備)(200 mg, 0.48 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基

氧基)參(二甲胺基)磷(235 mg, 0.53 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.22 mL, 1.21 mmol)及2-氟丙烯酸(43.6 mg, 0.48 mmol)。在30分鐘之後，將混合物傾入水/乙酸乙酯中，並分離各層。將有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (m, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 3 H), 2.97 (m, 0.5 H), 3.22 (m, 1 H), 3.61 (m, 0.5 H), 3.97 (m, 1 H), 4.13 - 4.42 (m, 2 H), 5.11 - 5.38 (m, 2 H), 6.45 (br. s., 2 H), 7.00 - 7.09 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 3 H)。MS (M+H)  $m/z$  486.1。

### 實例151

5-胺基-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺

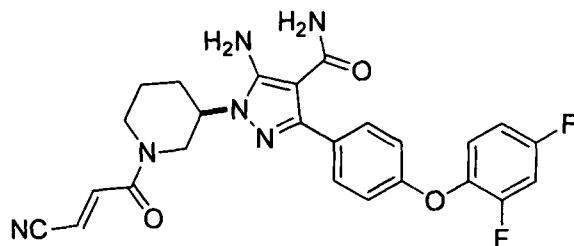


向(R)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例26，步驟1中所述製備)(100 mg, 0.24 mmol)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲(112 mg, 0.29 mmol)、(E)-4-羥基丁-2-烯酸(98 mg, 0.97 mmol)於2 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.73 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。將反應混合物傾入水/乙酸乙酯中，並分離各層。將有機萃取物乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.64 (d,  $J=12.88$  Hz, 1 H) 1.97 (dt,  $J=13.64, 3.03$  Hz, 1 H) 2.06 - 2.25 (m, 2 H) 2.76 - 2.95 (m, 0.5 H) 3.07 - 3.24 (m, 1 H) 3.52 - 3.71 (m, 0.5 H) 4.05 -

4.30 (m, 4 H) 4.37 - 4.72 (m, 1 H) 6.56 - 6.72 (m, 1 H) 6.75 - 6.93 (m, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.32 (m, 2 H) 7.50 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H)。  
MS (M+H)  $m/z$  498.2。

### 實例152

**5-胺基-1-((3R)-1-[(2E)-3-氰基丙-2-烯醯基]哌啶-3-基)-3-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醯胺**



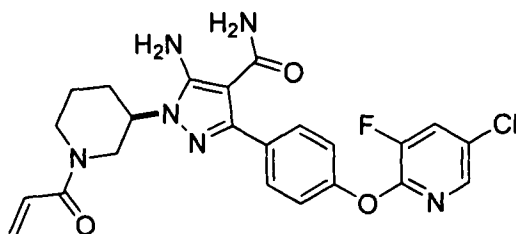
將(R)-5-胺基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例26, 步驟1中所述製備)(0.19 g, 0.468 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液冷卻至-10°C(冰鹽)。相繼添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎘(228 mg, 0.515 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL, 1.17 mmol)以及(E)-3-氰基丙烯酸(如實例, 步驟2中所述製備)(50 mg, 0.515 mmol), 並再在-10°C下攪拌混合物30分鐘。將反應混合物用水稀釋, 並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 並濃縮。藉由製備型TLC (5% MeOH-二氯甲烷)純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(80 mg, 35%)。MS (M+H)  $m/z$  493.4。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.46 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 2.86 (m, 0.5 H), 3.07-3.13 (m, 1 H), 3.48-3.53 (m, 0.5 H), 3.98-4.42 (m, 3 H), 6.37 (m, 2 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.98-7.00 (m, 2 H), 7.12 (t, 1 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.42-7.48 (m, 3 H), 7.75-7.84 (m, 1 H)。

### 實例153

**1-[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-[4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧**



## 基]苯基}-1H-吡唑-4-甲醯胺



步驟1：製備4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸。在0°C下向4-羥基苯甲酸(200 g, 1.45 mol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.25 L)中之攪拌溶液中添加咪唑(595 g, 8.67 mol)，隨後添加第三丁基二甲基矽烷氧(327 g, 2.17 mol)。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾於碎冰上，並用乙酸乙酯(2×2 L)萃取。將經合併之有機層相繼用水(2×1 L)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由於己烷中管柱層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(170 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.96-7.98 (d, *J* = 8.68 Hz, 2 H), 6.86-6.88 (d, *J* = 8.68 Hz, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H)。

步驟2：製備2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈。在0°C下向氫化鈉(60%, 22.8 g, 0.95 mol)於600 mL四氫呋喃中之攪拌懸浮液中添加丙二腈(31.4 g, 0.47 mol, 溶解於600 mL四氫呋喃中)。在0°C下攪拌所得懸浮液1小時。在-30°C下向另一3頸圓底燒瓶中相繼饋入4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸(120 g, 0.47 mol, 溶解於1200 mL四氫呋喃中)以及N-甲基嗎啉(52.9 mL, 0.47 mol)及氯甲酸異丁酯(61.94 mL, 0.47 mol, 溶解於600 mL四氫呋喃中)。在-30°C下攪拌所得白色懸浮液1小時。在0°C下將此醯氯懸浮液緩慢添加(經由套管)至NaH之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌所得懸浮液3小時。在室溫下添加硫酸二甲酯(135.9 mL, 1.4 mol)至懸浮液中，並在回流下加熱所得反應混合物16小時。將反應混合物傾於碎冰上，並用乙酸乙酯(2×2 L)萃取。將經合併之有機層相繼用水(2×1 L)



及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(76 g, 61%)。MS (M+H)  $m/z$  315.6。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.68$  Hz, 2 H), 6.95 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.24 (s, 6 H)。

步驟3：製備3-(5-胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在室溫下向2-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(76 g, 0.24 mol)於乙醇(760 mL)中之攪拌溶液中添加3-胍基哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例1, 步驟8) (68.9 g, 0.24 mol)，隨後添加三乙胺(37 mL, 0.26 mol)。將所得反應混合物加熱至回流持續16小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物用水(500 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。將經合併之有機層相繼用水(500 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(102 g, 89%)。MS (M+H)  $m/z$  532。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 7.31-7.38 (m, 5 H), 6.86 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2 H), 5.10-5.18 (m, 2 H), 4.44 (m, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 2.83-2.90 (t,  $J = 12$  Hz, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.09-2.12 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)。

步驟4：製備3-(5-乙醯胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向3-(5-胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(120 g, 0.19 mol)於二氯甲烷(1.2 L)中之攪拌溶液中添加三乙胺(133 mL, 0.96 mol)，隨後逐滴添加乙醯氯(78.5 mL, 1.9 mol)。將所得反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，隨後在室溫下攪拌16小時。用冷水(500 mL)稀釋反應混合物。用二氯甲烷(2×500 mL)萃取

所得水層。將經合併之有機層相繼用水(500毫升)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到標題化合物(100 g)。MS (M+H)  $m/z$  574。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.88 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.03-4.24 (m, 3 H), 3.31-3.32 (m, 2 H), 2.90 (t,  $J$  = 12 Hz, 1 H), 2.21 (m, 5 H), 1.88 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)。

步驟5：製備3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。在0°C下向3-(5-乙醯胺基-3-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-4-氰基-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(165 g, 0.35 mol)於甲醇:水(4:1, 2.8 L)中之攪拌溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O (43.8 g, 1.04 mol)。在0°C下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於水(1 L)中，並用1 N HCl (1.8 L)中和至pH 6.5。將沈澱之固體過濾，相繼用水(500 mL×2)及己烷洗滌，並在真空下乾燥。將固體溶解於乙酸乙酯(1 L)中，並用水(2×500 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(104 g)。MS (M+H)  $m/z$  460。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.67 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 6.87 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.00 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H)。

步驟6：製備(*R*)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。藉由超臨界流體層析(ChiralPak AS-H, 50×250 mm, 86/14, CO<sub>2</sub>/甲醇, 235 mL/min流速)對掌性分離外消旋-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。分離第一溶離異構體，得到標題化合物。

步驟7：製備(R)-3-(5-乙醯胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。將(R)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1 g, 2.2 mmol)、碳酸銨(1.06 g, 3.3 mol)、5-氯-2,3-二氟吡啶(369 mg, 2.4 mmol)於DMSO (7.25 mL)中之溶液加熱至80°C持續3小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。將有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化粗產物，得到0.86 g 標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.57 (br. s., 1 H), 8.26 (dd,  $J=9.85, 2.20$  Hz, 1 H), 8.10 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.25 - 7.42 (m, 7 H), 5.07 (br. s., 2 H), 4.30 (br. s., 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (br. s., 1 H), 3.04 (t,  $J=11.04$  Hz, 1 H), 2.15 (br. s., 3 H), 2.04 (d,  $J=5.02$  Hz, 2 H), 1.89 (br. s., 1 H), 1.46 - 1.61 (m, 1 H)

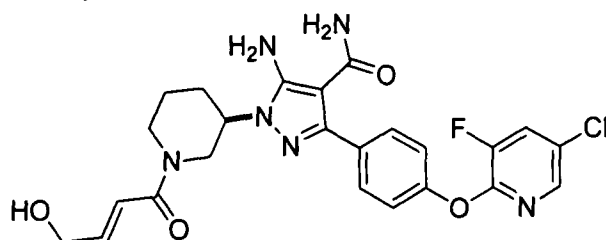
步驟8：製備(R)-5-胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。將(R)-3-(5-乙醯胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(860 mg, 1.46 mmol)溶解於80%硫酸(20 mL)中，並在室溫下攪拌18小時。將反應混合物傾入冰中，並緩慢添加濃氫氧化銨，直至pH值達至10。用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並濃縮，得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.25 (dd,  $J=9.9, 2.1$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 6.31 (s, 2 H), 4.03 - 4.13 (m, 2 H), 3.00 (dd,  $J=11.7, 3.5$  Hz, 1 H), 2.87 (d,  $J=12.1$  Hz, 1 H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H), 2.36 - 2.47 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 1.70 (m, 1 H), 1.43 - 1.57 (m, 1 H)

步驟9：製備1-[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1H-吡啶-4-甲醯胺。添加二異丙胺(0.61

mL, 3.5 mmol)至(R)-5-胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(600 mg, 1.4 mmol)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷(691 mg, 1.5 mmol)及丙烯酸(0.11 mL, 1.5 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，隨後藉由逆相HPLC純化，得到標題化合物。MS (M+H)  $m/z$  485。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.25 (dd,  $J=9.91, 2.26$  Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H), 7.55 (d,  $J=6.27$  Hz, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 6.77 - 6.91 (m, 1 H), 6.40 (br. s., 2 H), 6.05 - 6.18 (m, 1 H), 5.61 - 5.74 (m, 1 H), 4.52 (d,  $J=10.04$  Hz, 1 H), 4.01 - 4.38 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.01 - 3.13 (m, 1 H), 2.72 - 2.79 (m, 1 H), 1.81 - 2.05 (m, 3 H), 1.47 (br. s., 1 H)。

#### 實例154

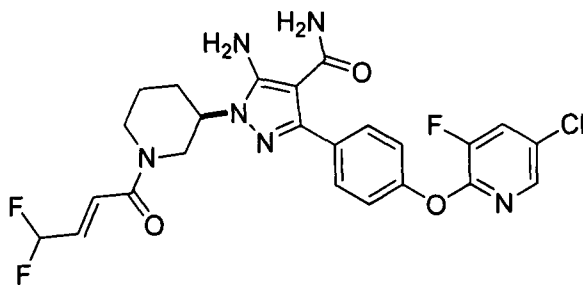
5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



將(R)-5-胺基-3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ ，並添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷(265 mg, 0.6 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.21 mL, 1.2 mmol)及(E)-4-羥基丁-2-烯酸(61.3 mg, 0.6 mmol)。在30分鐘之後，將反應物傾入水/乙酸乙酯中，並分離各層。將有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並移除溶劑。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到標題化合物(50 mg)。MS (M+H)  $m/z$  515。

#### 實例155

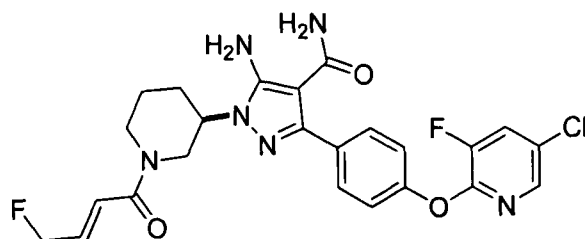
5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



在-10 °C下將六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷(274 mg, 0.62 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.24 mL, 1.4 mmol)及(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸(如實例133, 步驟3中所述製備)(100 mg, 0.82 mmol)添加至(R)-5-胺基-3-(4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(0.32 g, 0.745 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中。15分鐘之後, 將反應物用水/乙酸乙酯稀釋。分離各層, 並將有機萃取物用鹽水洗滌, 乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 並濃縮。藉由矽膠管柱層析(3.5% MeOH/二氯甲烷)純化粗產物, 得到標題化合物(120 mg, 30%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.49 (m, 1 H), 1.87-2.32 (m, 3 H), 2.83 (t, 0.5 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.52-3.58 (m, 0.5 H), 3.99-4.49 (m, 3 H), 6.39-6.68 (m, 4 H), 7.13-7.21 (m, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 8.25 (dd, 1 H)。MS (M+H)  $m/z$  535。

實例156

5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺

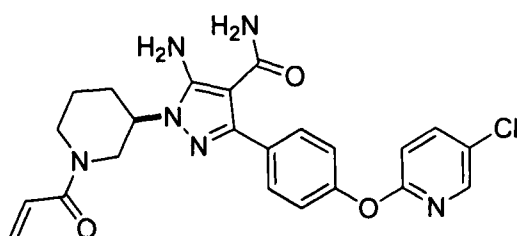


標題化合物類似於5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺

(實例)、採用(E)-4-氟丁-2-烯酸(如實例，步驟2中所述製備)製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.24 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 6.67-6.77 (m, 2 H), 6.38 (br s, 2 H), 5.10 (dd, 2 H), 4.18-4.52 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.52 (t, 0.5 H), 3.04-3.12 (m, 1 H), 2.79 (t, 0.5 H), 1.84-1.99 (m, 2 H), 1.48 (m, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 517。

### 實例157

1-[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備(R)-3-(5-乙醯胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。添加5-氯-2-氟吡啶(237 mg, 1.80 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.95 g, 5.99 mmol)至(R)-3-(5-乙醯胺基-4-氰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(如實例，步驟6中所述製備)(500 mg, 1.20 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中。隨後在微波條件下將反應混合物加熱至100°C持續30分鐘，隨後將其用水稀釋，並萃取至乙酸乙酯(3×5 mL)中。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(300 mg, 44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.10 - 8.18 (m, 1 H), 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 7.66 (dd, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1 H), 7.33 (s, 5 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 6.90 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.27 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H), 4.08 - 4.20 (m, 2 H), 3.18 - 3.43 (m, 1 H), 2.91 (t, *J*=11.92 Hz, 1 H), 2.21 (s, 2 H), 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 1.48 - 1.68

(m, 1 H)。

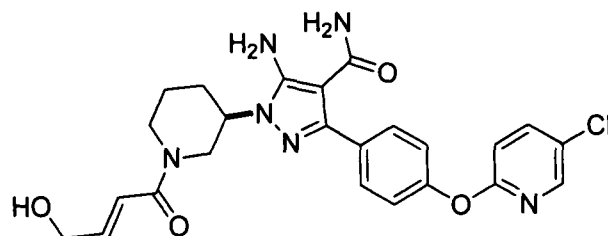
步驟2：製備(R)-5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。在0°C下歷時10分鐘逐份添加(R)-3-(5-乙醯胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-4-氰基-1H-吡啶-1-基)吡啶-1-甲酸苯甲酯(300 mg, 0.53 mmol)至濃硫酸(6 mL)之攪拌溶液中。隨後在30°C下攪拌反應混合物16小時，隨後將其冷卻至0°C。小心地添加濃氫氧化銨，直至pH = 7，確保溫度不超過5°C。隨後用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物，並將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.19 - 8.27 (m, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 7.19 - 7.22 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H), 3.01 (dd, *J*=11.8, 3.5 Hz, 1 H), 2.87 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 2.79 (dd, *J*=11.5, 10.3 Hz, 1 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 1.71 (d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H)。

步驟3：製備1-[(3R)-1-丙烯醯基吡啶-3-基]-5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1H-吡啶-4-甲醯胺。標題化合物類似於1-[(3R)-1-丙烯醯基吡啶-3-基]-5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(R)-5-胺基-3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺製備，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.59, 2.73 Hz, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 6.79 - 6.98 (m, 1 H), 6.41 - 6.49 (m, 2 H), 6.06 - 6.26 (m, 1 H), 5.60 - 5.80 (m, 1 H), 4.05 - 4.61 (m, 3 H), 3.47 - 3.60 (m, 0.5 H), 3.05 - 3.20 (m, 1 H), 2.71 - 2.87 (m, 0.5 H), 1.83 - 2.12 (m, 3 H), 1.54 (br. s., 1 H)。MS (M+H) *m/z* 467。

### 實例158



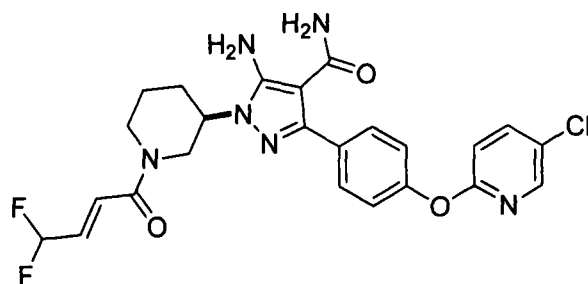
5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(R)-5-胺基-3-(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例，步驟2中所述製備)製備，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.30 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.59, 2.73 Hz, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 6.79 - 6.98 (m, 1 H), 6.41 - 6.49 (m, 2 H), 6.06 - 6.26 (m, 1 H), 5.60 - 5.80 (m, 1 H), 4.05 - 4.61 (m, 3 H), 3.47 - 3.60 (m, 0.5 H), 3.05 - 3.20 (m, 1 H), 2.71 - 2.87 (m, 0.5 H), 1.83 - 2.12 (m, 3 H), 1.54 (br. s., 1 H)。MS (M+H) *m/z* 467。

實例159

5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺

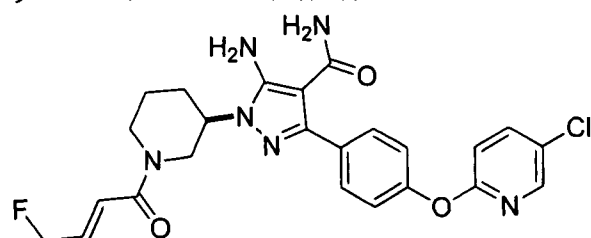


標題化合物類似於5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(R)-5-胺基-3-(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例，步驟2中所述製備)製備，得到標題化

合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.53 (t, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.52-6.60 (m, 2 H), 6.37-6.42 (m, 2 H), 4.19-4.49 (m, 2 H), 3.99-4.08 (m, 1 H), 3.55 (dd, 0.5 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 2.86 (m, 0.5 H), 1.99 (m, 2 H), 1.86-1.90 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 517。

### 實例160

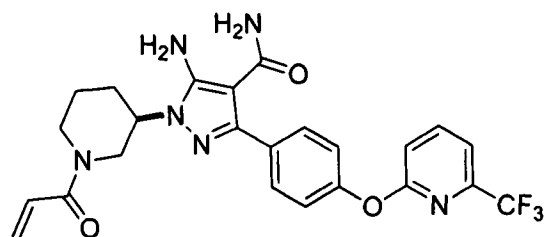
5-胺基-3-{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-3-{4-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(R)-5-胺基-3-(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例，步驟2中所述製備)製備，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.40 (d, 2 H), 5.10 (dd, 2 H), 4.18-4.52 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 3.51 (t, 0.5 H), 3.08 (q, 1 H), 2.79 (t, 0.5 H), 1.99 (m, 2 H), 1.86 (d, 1 H), 1.48 (m, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 499。

### 實例161

1-[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



步驟1：製備(R)-3-(5-乙醯胺基-4-羰基-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。將2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(11.4 g, 62.6 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55.6 g, 171 mmol)添加至(R)-3-(5-乙醯胺基-4-羰基-3-(4-羥苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(如實例，步驟6中所述製備)(26.2 g, 56.9 mmol)於DMSO (60 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至110°C持續3小時，隨後使其冷卻至室溫。將混合物傾入水/乙酸乙酯中，並分離各層。將有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，並蒸發溶劑，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.16 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 2 H), 7.68 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 7.23 - 7.44 (m, 8 H), 5.07 (br. s., 2 H), 4.30 (br. s., 1 H), 4.09 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H), 3.91 (br. s., 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.04 (t, *J*=10.67 Hz, 1 H), 1.82 - 2.19 (m, 7 H), 1.54 (br. s., 1 H)。MS (M+H) *m/z* 605.4。

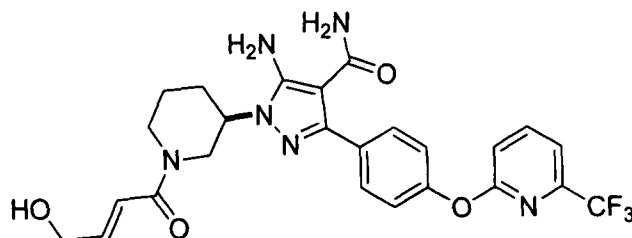
步驟2：製備(R)-5-胺基-1-(哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺。在室溫下向含有(R)-3-(5-乙醯胺基-4-羰基-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(26 g, 43 mmol)之圓底燒瓶中緩慢逐滴添加80%硫酸(160 mL)。在添加完成之後，使反應物升溫至40°C持續3小時。隨後將混合物冷卻至0°C，並添加冰至混合物中。隨後藉由緩慢添加濃氫氧化銨中和溶液。用乙酸乙酯萃取所得懸浮液。將經合併之有機層用水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，並濃縮，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (t, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=7.41 Hz, 1

H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.03 - 7.20 (m, 2 H), 6.35 (s, 2 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.72 - 3.90 (m, 1 H), 3.03 (dd,  $J=11.71, 3.90$  Hz, 1 H), 2.77 - 2.93 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H)。 $MS (M+H) m/z 447.3$ 。

步驟3：製備1-[(3R)-1-丙烯醯基哌啶-3-基]-5-胺基-3-(4-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺。在0°C下將六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鎘(5.45 g, 12.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(5.10 mL, 28.0 mmol)及隨後丙烯酸(0.85 mL, 12.3 mmol)添加至(R)-5-胺基-1-(哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(5.0 g, 11.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(35 mL)中之溶液中。15分鐘之後，將反應混合物傾入水/乙酸乙酯中，並分離各層。將有機層乾燥( $Na_2SO_4$ )，並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.15 (t,  $J=8.00$  Hz, 1 H), 7.49 - 7.77 (m, 3 H), 7.19 - 7.44 (m, 3 H), 6.73 - 7.02 (m, 1 H), 6.42 (br. s., 2 H), 6.13 (t,  $J=19.51$  Hz, 1 H), 5.55 - 5.80 (m, 1 H), 3.90 - 4.69 (m, 3 H), 3.50 (d,  $J=11.32$  Hz, 1 H), 2.98 - 3.21 (m, 1 H), 2.76 (br. s., 1 H), 2.02 (br. s., 1 H), 1.87 (d,  $J=12.10$  Hz, 1 H), 1.23 - 1.60 (m, 1 H)。 $MS (M+H) m/z 501.3$ 。

### 實例162

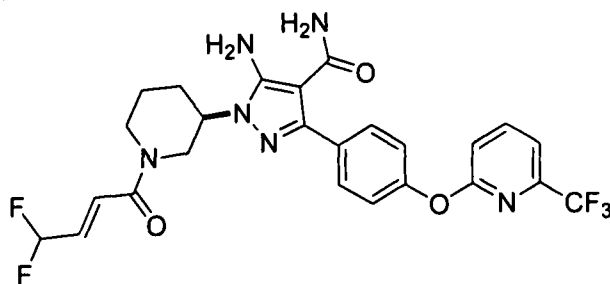
5-胺基-1-[(3R)-1-[(2E)-4-羥基丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]-3-(4-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.72 mmol)至(R)-5-胺基-1-(哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例, 步驟2中所述製備)(108 mg, 0.24 mmol)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲(112 mg, 0.29 mmol)及(E)-4-羥基丁-2-烯酸(98.7 mg, 0.96 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中。在14小時之後, 將反應物傾入水/乙酸乙酯中, 並分離各層。將有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物, 得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.71 (d,  $J=7.47$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=8.35$  Hz, 2 H), 7.41 (d,  $J=8.35$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 6.71 - 6.85 (m, 2 H), 6.65 (t,  $J=13.62$  Hz, 1 H), 6.46 (d,  $J=14.50$  Hz, 2 H), 4.97 - 5.10 (m, 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 4.44 (br. s., 1 H), 4.04 - 4.32 (m, 4 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.12 (d,  $J=12.74$  Hz, 1 H), 2.73 (br. s., 1 H), 1.96 - 2.11 (m, 1 H), 1.90 (br. s., 1 H), 1.53 (br. s., 1 H)。MS (M+H)  $m/z$  531.1。

### 實例163

5-胺基-1-((3R)-1-((2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

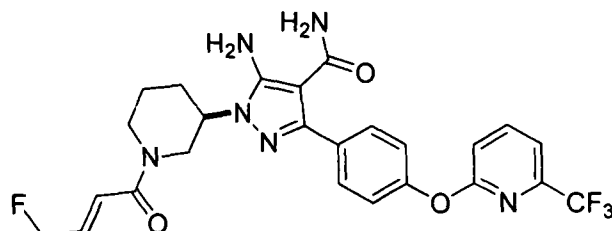


將六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷(163.4 mg, 0.37 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL, 0.85 mmol)及(E)-4,4-二氟丁-2-烯酸(如實例133, 步驟3中所述製備)(45 mg, 0.37 mmol)添加至(R)-5-胺基-1-(哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(如實例, 步驟2中所述製備)(150 mg, 0.34 mmol)於N,N-

二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中。在30分鐘之後，將反應物傾入水/乙酸乙酯中。分離各層，並將有機層用鹽水洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/二氯甲烷)純化粗產物，得到標題化合物(70 mg, 38%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.13 (t, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.56 (t, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.13-7.25 (m, 1 H), 6.30-6.80 (m, 4 H), 3.95-4.55 (m, 3 H), 3.57 (dd, 0.5 H), 3.14 (t, 1 H), 2.78 (m, 0.5 H), 2.07 (bs, 2 H), 1.75-1.95 (m, 1 H), 1.49 (bs, 1 H)。MS (M+H)  $m/z$  551。

### 實例164

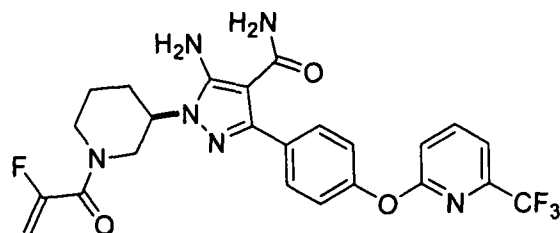
5-胺基-1-{(3R)-1-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-(4-{[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



標題化合物類似於5-胺基-1-{(3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基}-3-(4-{[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-4-氟丁-2-烯酸(如實例，步驟2中所述製備)製備，得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.48 (bs, 1 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.99 (bs, 2 H), 2.76 (t, 0.5 H), 3.08 (t, 1 H), 3.52 (t, 0.5 H), 4.00-4.60 (m, 3 H), 5.04 (d, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 6.40 (bs, 2 H), 6.65-6.80 (m, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 8.13 (t, 1 H)。MS (M+H)  $m/z$  533。

### 實例165

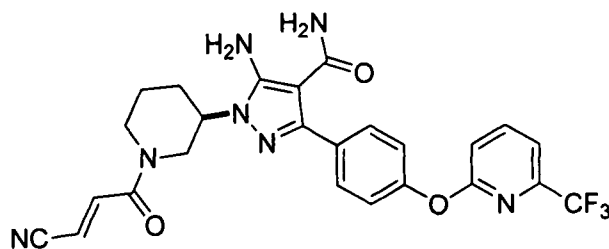
5-胺基-1-[(3R)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啶-3-基]-3-(4-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)-1H-吡啶-4-甲醯胺



在0°C下將六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷(218 mg, 0.49 mmol)、二異丙胺(0.2 mL, 1.12 mmol)及2-氟丙烯酸(40.3 mg, 0.45 mmol)添加至(R)-5-胺基-1-(哌啶-3-基)-3-(4-((6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(如實例, 步驟2中所述製備)(200 mg, 0.45 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中。在30分鐘之後, 將混合物傾入水/乙酸乙酯中, 並分離各層。將有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 並濃縮。藉由逆相HPLC純化粗產物, 得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (t, *J*=7.69 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=7.47 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=8.35 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 6.45 (s, 2 H), 5.31 (br. s., 1 H), 5.11 - 5.26 (m, 2 H), 4.10 - 4.44 (m, 3 H), 3.79 - 4.06 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.96 (m., 1 H), 2.07 (m, 1 H); 1.95 (d, *J*=12.30 Hz, 1 H), 1.58 (m, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 519.1。

### 實例166

**5-胺基-1-((3R)-1-[(2E)-3-氰基丙-2-烯醯基]哌啶-3-基)-3-(4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]氧基]苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺**



標題化合物類似於5-胺基-1-((3R)-1-[(2E)-4,4-二氟丁-2-烯醯基]哌啶-3-基)-3-(4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]氧基]苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(實例)、採用(E)-3-氰基丙烯酸(如實例, 步驟2中所述製備)製

備，得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.14 (t, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.55-7.58 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 6.52 (dd, 1 H), 6.37-6.41 (m, 2 H), 4.07-4.48 (m, 3 H), 3.58 (dd, 0.5 H), 3.14-3.20 (m, 1 H), 2.90 (t, 0.5 H), 2.01 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.49 (m, 1 H)。MS (M+H) *m/z* 526.4。

## 實例167

### 活體外藥理學

#### 人類BTK LanthaScreen分析

藉由用 50 μM ATP、100 nM FAM-Srctide 肽受質 (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub>，SEQ ID NO.: 1，Molecular Devices，RP7595)及 70 pM 人類全長BTK激酶(表現於Sf9昆蟲細胞中並內部純化)培育連續稀釋之抑制劑濃度，進行TR-FRET LanthaScreen分析。在用酶預培育抑制劑60分鐘或不預培育下進行分析，隨後藉由添加ATP及肽受質起始激酶反應。包括含有酶但無抑制劑之樣品以測定最大反應程度。不含有酶之樣品充當陰性對照。在室溫下培育激酶反應混合物60分鐘，隨後藉由添加15 mM EDTA終止激酶活性。使用鈹結合之抗磷酸化酪胺酸抗體(Tb-PT66抗體，Invitrogen編號PV3557)偵測因BTK所致之肽磷酸化程度。藉由於Envision多標籤讀取器(Multi-label Reader) (Perkin Elmer)上測定520/495 nm之比率來量測肽受質之磷酸化，並藉由使用XLFit4 (IDBS)將資料擬合為四參數方程來計算IC<sub>50</sub>值。

表1. BTK抑制

實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)
1	1.4	6	11.7	11	5.9	16	1.28	21	22.5
2	0.37	7	16.2	12	54.2	17	0.4	22	1.0
3	3.3	8	16.5	13	2.6	18	3	23	9.2
4	35.0	9	23.3	14	12.5	19	1.0	24	5.0
5	32.1	10	13.5	15	0.64	20	3.4	25	2.18



實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)	實例	IC <sub>50</sub> (nM)
26	17.3	55	2.2	84	5.6	113	264	142	61
27	1.3	56	1.3	85	212	114	10.1	143	125
28	1.0	57	3.1	86	26.8	115	3.7	144	0.41
29	2.9	58	1.8	87	1.3	116	2.6	145	2.8
30	0.43	59	8.5	88	5.7	117	18.9	146	48
31	2.8	60	4.8	89	7.7	118	7.6	147	241
32	4.1	61	5.1	90	3.2	119	60.5	148	39
33	24.1	62	3.3	91	154	120	141	149	52
34	3.8	63	4.9	92	73.4	121	9.9	150	5.3
35	1.7	64	8.7	93	35	122	0.46	151	2.3
36	25.3	65	10.6	94	50.2	123	396	152	1.5
37	0.79	66	7.2	95	79.2	124	0.74	153	0.48
38	2.5	67	2.4	96	21.9	125	0.40	154	49
39	1.1	68	1.9	97	52.8	126	1.3	155	0.7
40	1.5	69	0.6	98	27.3	127	0.18	156	1.4
41	6.3	70	21.9	99	15.6	128	4.5	157	1.3
42	1.2	71	2.7	100	16.3	129	1.0	158	71
43	0.77	72	0.54	101	5.3	130	0.17	159	1.3
44	24.4	73	6.1	102	7.6	131	2.3	160	5.5
45	0.81	74	1.0	103	13.4	132	1.1	161	1.2
46	6.4	75	0.81	104	53.1	133	0.38	162	9.8
47	1.6	76	12.0	105	55.5	134	5.0	163	1.3
48	0.44	77	2.3	106	58	135	1.2	164	3.2
49	2.2	78	1.4	107	171	136	7.8	165	4.4
50	1.8	79	31.0	108	7.8	137	0.25	166	2.2
51	1.9	80	15.6	109	128	138	21.8		
52	2.9	81	5.7	110	9.2	139	247		
53	1.7	82	126	111	119	140	3.7		
54	1.2	83	15.3	112	16.5	141	58		

### 人類原生B細胞增殖分析

使用人類B細胞RosetteSep套組根據製造商之說明書自白血球層純化人類B細胞。將經純化之細胞再懸浮於RPMI-10% HIFCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素、100 µg/ml鏈黴素中，在37°C下與化合物一起培育1小時，隨後用50 µg/mL抗人類IgM F(ab')<sub>2</sub>刺激72小時。在最終8-16小時中在培養基中包括<sup>3</sup>H-胸苷。收集細胞，並量測<sup>3</sup>H-胸苷併入。使用DMSO+50 µg/ml抗人類IgM F(ab')<sub>2</sub>刺激之B細胞作為0%抑制對照及DMSO+分析緩衝液刺激之B細胞作為100%抑制對照，計算抑制。

### 人類原生T細胞增殖分析

使用人類細胞RosetteSep CD4<sup>+</sup> T細胞套組根據製造商之說明書自白血球層純化人類CD4<sup>+</sup> T細胞。將經純化之細胞再懸浮於RPMI-10% HIFCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素、100 µg/ml鏈黴素中，以200,000個細胞/孔塗於96孔圓底板中，在37°C下與化合物一起培育1小時，隨後用相等數目之抗CD3/抗CD28塗佈珠子(Invitrogen)刺激72小時。在最終8-16小時中在培養基中包括<sup>3</sup>H-胸苷。收集細胞，並量測<sup>3</sup>H-胸苷併入。使用DMSO+珠子刺激之CD4<sup>+</sup> T細胞作為0%抑制對照及DMSO+分析緩衝液刺激之CD4<sup>+</sup> T細胞作為100%抑制對照，計算抑制。

#### 人類B細胞增殖分析

使用人類B細胞RosetteSep套組根據製造商之說明書自白血球層純化人類B細胞。將經純化之細胞再懸浮於RPMI-10% HIFCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素、100 µg/ml鏈黴素中，在37°C下與化合物一起培育1小時，隨後用50 µg/mL抗人類IgM F(ab')<sub>2</sub>刺激72小時。在最終8-16小時中在培養基中包括<sup>3</sup>H-胸苷。收集細胞，並量測<sup>3</sup>H-胸苷併入。使用DMSO+50 µg/ml抗人類IgM F(ab')<sub>2</sub>刺激之B細胞作為0%抑制對照及DMSO+分析緩衝液刺激之B細胞作為100%抑制對照，計算抑制。

#### 人類全血組織胺分析

將肝素化人類全血(200 µl)塗於96孔V形底分析板(VWR)中。添加稀釋於100% DMSO (1 µl)中之化合物，並在37°C下培育120分鐘。添加抗人類IgE抗體(KPL)至2 µg/ml之最終濃度，並在37°C下培育分析板30分鐘。使板以2000 rpm旋轉8分鐘，並藉由ELISA套組(Beckman Coulter)分析組織胺釋放。對於所測試之各抑制劑而言，基於下式將對組織胺釋放之抑制正規化為佔對照組織胺之百分比：對照之 $\% = 100 \times (A - B) / (C - B)$ ，其中A為來自含有抑制劑及抗IgE抗體之孔的組

織胺，B為來自不含抗IgE抗體之孔的組織胺(最小組織胺)，且C為來自含有抗IgE抗體但無抑制劑之孔的組織胺(最大值)。使用Excel擬合測定抑制曲線及IC<sub>50</sub>值。

#### 人類EGFR LanthaScreen選擇性分析

藉由將連續稀釋之抑制劑濃度與20 μM ATP、100 nM肽受質(FITC-C6-KKAEEEEYFELVAKK-NH<sub>2</sub>，SEQ ID NO.: 2, American Peptide，編號333778)及600 pM人類EGFR激酶域(Invitrogen)一起培育來進行TR-FRET LanthaScreen分析。在用酶預培育抑制劑60分鐘或不預培育下進行分析，隨後藉由添加ATP及肽受質起始激酶反應。包括含有酶但無抑制劑之樣品以測定最大反應程度。不含酶之樣品充當陰性對照。在室溫下培育激酶反應混合物60分鐘，隨後藉由添加15 mM EDTA終止激酶活性。使用鈹結合之抗磷酸化酪胺酸抗體(Tb-PT66抗體，Invitrogen編號PV3557)偵測因EGFR所致之肽磷酸化程度。藉由於Envision多標籤讀取器(Multi-label Reader) (Perkin Elmer)上測定520/495 nm之比率來量測肽受質之磷酸化，並藉由使用XLFit4 (IDBS)將資料擬合為四參數方程來計算IC<sub>50</sub>值。

表2.

實例	B細胞IC <sub>50</sub> (nM)	HWB IC <sub>50</sub> (nM)	EGFR IC <sub>50</sub> (nM)
2	0.5	33.3	1,710
15	1.7	20.6	3,890
27	2.7	64.3	16,800
110	1.6	94.7	>15,400
116	14.9	41.8	>26,800
118	29.6	50	>50,000
126	20.9	201	802
130	0.15	133	7.9
131	1.6	259	2200
136	0.44	570	214
137	0.63	31.4	25.6
144	0.84		274
145	11.8	126	2180
151	0.22	258	12100
153	0.56		2.9
155	2.0		106

156	2.5		381
157	24.2	98.7	29.7
159	2.8		311
160	2.9		890
161	3.0	52.7	89.8
162	103	343	14100
163	0.92		1190
164	11.4		3360

## 實例168

### 活體內藥理學

#### *NP Ficoll模型*

藉由用100  $\mu\text{g}$  NP-Ficoll於PBS中腹膜內使8至10週大之C57Bl/6雌性小鼠免疫(第0天)來誘發2型T細胞非依賴性抗體反應。在甲基纖維素吐溫中製備BTK抑制劑，並在第1天開始向小鼠每天一次給予化合物。在NP-Ficoll免疫後6天，使小鼠安樂死，並收集血清。隨後在ELISA中測試來自經免疫小鼠之血清，以量測NP特異性IgM及IgG3效價。簡言之，爲了評估NP特異性抗體效價，在室溫下用20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  BSA:NP (Biosearch Technologies) 塗佈 Nunc Maxi-Sorp 板 (VWR International) 隔夜。將板用PBS吐溫0.05%緩衝液(PBS-T)洗滌，並用含有0.5%明膠之PBS阻斷2小時。隨後將血清樣品稀釋於PBS-T中，並培育1小時。使用稀釋於PBS-T中之山羊抗小鼠IgM-HRP或IgG3-HRP抗體(Southern Biotech)偵測細胞結合性抗體。使用TMB Sure Blue試劑(Kirkegaard & Perry Labs)使ELISA板顯影，藉由添加1.0 M硫酸至樣品孔中終止反應，並於Spectramax Plus 384微板讀取器(Molecular Devices)上評估450 nm下之吸光度。

#### *關節炎之小鼠膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)模型*

藉由於弗氏完全佐劑(complete Freund's adjuvant)中牛II型膠原蛋白(CII)乳化並藉由21天之後於弗氏不完全佐劑(incomplete Freund's adjuvant)中CII乳化之增強使DBA/1小鼠免疫，來誘發關節炎。在半治

療劑量方案中評估功效，其包括在小鼠中有10%顯示疾病症狀時指配至治療組。對小鼠每天經口給藥一次。藉由根據以下分類對各動物之全部四個腳爪計分來評估疾病嚴重程度，最大可能記分為16：0，無關節炎；1，一或兩個足趾腫脹；2，三個或三個以上足趾腫脹或整個腳爪輕度至中度腫脹；3，整個腳爪大面積腫脹；4，腳爪腫脹消退、關節僵直。在研究結束時，收集各動物之全部四個腳爪用於微觀分析。將組織樣品脫鈣，並包埋於石蠟中，以6  $\mu\text{m}$ 切片，用蘇木精及伊紅(hematoxylin and eosin, H&E)染色，並用顯微鏡檢測。檢測各腳爪之各部分的關節炎之存在，且當存在時，根據以下準則對關節炎之嚴重程度主觀地評估：等級0，正常滑膜(1-3個滑膜細胞厚)，及不存在發炎細胞；等級1，滑膜細胞肥大，輕微滑膜纖維化，及輕微至輕度發炎細胞浸潤至滑膜/關節囊及/或滑液中；等級2，等級1加輕度至中度發炎細胞浸潤，不存在或最小血管翳形成，及淺表軟骨腐蝕；等級3：等級2加顯著發炎細胞浸潤，纖維化，及輕度至重度軟骨腐蝕延伸至軟骨下骨中；等級4，關節完整性經由腐蝕或破壞之喪失，伴有骨重塑、纖維化及關節僵直。

#### *關節炎之K/BxN血清轉移模型*

在K/BxN血清轉移模型中，用來自8週大之關節炎K/BxN小鼠之混合血清注射來自Jackson Laboratory的6週大之雄性BTKxid、CBA/CaJ及C57BL/6小鼠(在第0天及第2天腹膜內150  $\mu\text{L}$ 血清)。用口袋厚度計量測後踝寬度，並計算各動物的兩個踝之踝厚度之平均變化。週一至週五量測動物持續14天。在研究結束時，收集各動物之全部四個腳爪用於微觀分析。

在治療研究中，用來自8週大之關節炎K/BxN小鼠之混合血清注射來自Jackson Laboratory的6週大之雄性C57BL/6小鼠(在第0天及第2天腹膜內150  $\mu\text{L}$ 血清)。在第0天開始每天一次向小鼠經口投藥。用口

袋厚度計量測後踝寬度，並計算各動物的兩個踝之踝厚度之平均變化。週一至週五量測動物持續14天。在研究結束時，如上文所述收集各動物之全部四個腳爪用於微觀分析。

以引用的方式併入

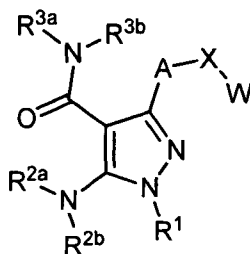
本說明書中所提及之所有公開案及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各個別公開案或專利申請案經特定且單獨指示以引入的方式併入般。

**【符號說明】**

無

## 申請專利範圍

1. 一種具有式(I)之化合物，



(I)

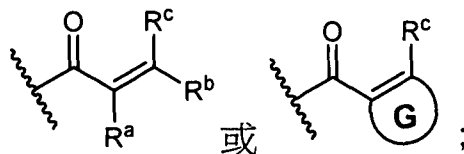
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A為伸芳基、5員伸雜芳基或6員伸雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的 $R^6$ 取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；

X為O、S、C(=O)、C(OR<sup>4</sup>)或C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)；

W為芳基、5員雜芳基或6員雜芳基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的 $R^7$ 取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基、4-6員飽和雜環、鹵基、羥基、羥基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、羥基 $(C_2-C_4)$ 烷氧基及鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；

$R^1$ 為4-8員含氮雜環基，其於該氮上經R取代且視情況進一步經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；



R為羧基、羧基 $(C_1-C_3)$ 烷基、

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 及 $R^4$ 獨立地選自由以下組成之群：氫或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

$R^{5a}$ 及 $R^{5b}$ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基及 $(C_1-C_3)$ 烷基；

$R^a$ 為氫、鹵基、氰基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_4)$ 烷基硫基、 $(C_1-C_4)$ 烷基磺醯基或 $(C_1-C_6)$ 烷基，其視情況經以下取代：鹵基、羥基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；

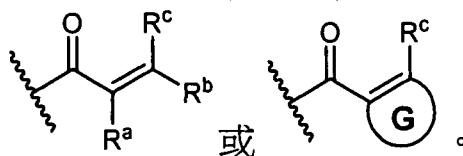
$R^b$ 及 $R^c$ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基、 $C(=O)R^d$ 及 $(C_1-C_6)$ 烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基；或 $R^b$ 及 $R^c$ 與其所結合之碳結合在一起形成4-7員碳環基或雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基；

$R^d$ 為 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $N(R^e)_2$ 或芳基；

$R^e$ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫及 $(C_1-C_4)$ 烷基，或兩個 $R^e$ 與其所結合之氮原子結合在一起形成4-7員雜環基；且

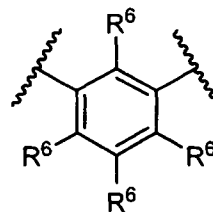
$G$ 為5-7員碳環基或雜環基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、 $N(R^e)_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；鹵基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及芳基。

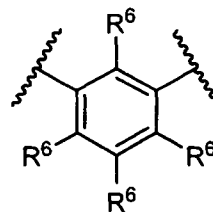
2. 如請求項1之化合物，其中R為氰基或氰基 $(C_1-C_3)$ 烷基。

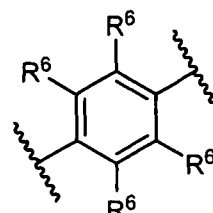


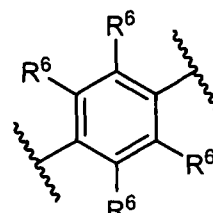
3. 如請求項1之化合物，其中R為



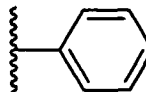
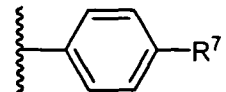


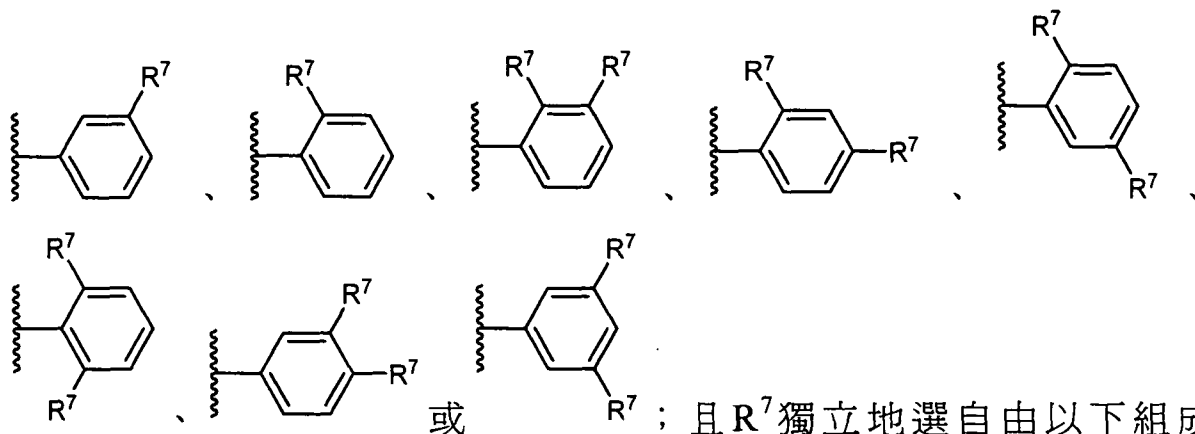
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為  ；且R<sup>6</sup>在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及鹵基。



5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為  ；且R<sup>6</sup>在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基及鹵基。

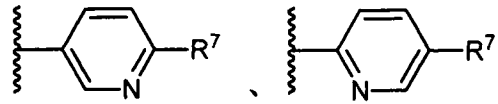

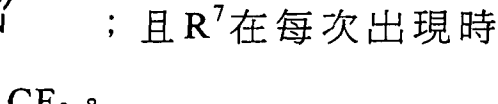
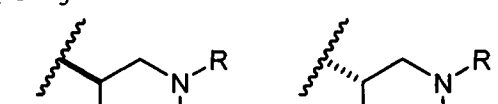



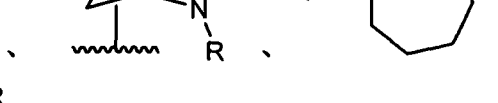

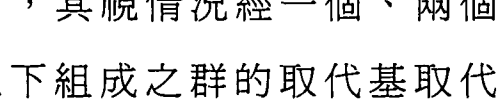
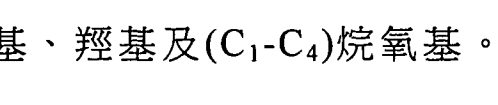





6. 如請求項1之化合物，其中R<sup>6</sup>為氫。  
 7. 如請求項1之化合物，其中X為O、CH<sub>2</sub>或C(=O)。  
 8. 如請求項1之化合物，其中X為O。  
 9. 如請求項1之化合物，其中X為CH<sub>2</sub>。  
 10. 如請求項1之化合物，其中W為苯基，其在每次出現時視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的R<sup>7</sup>取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基。

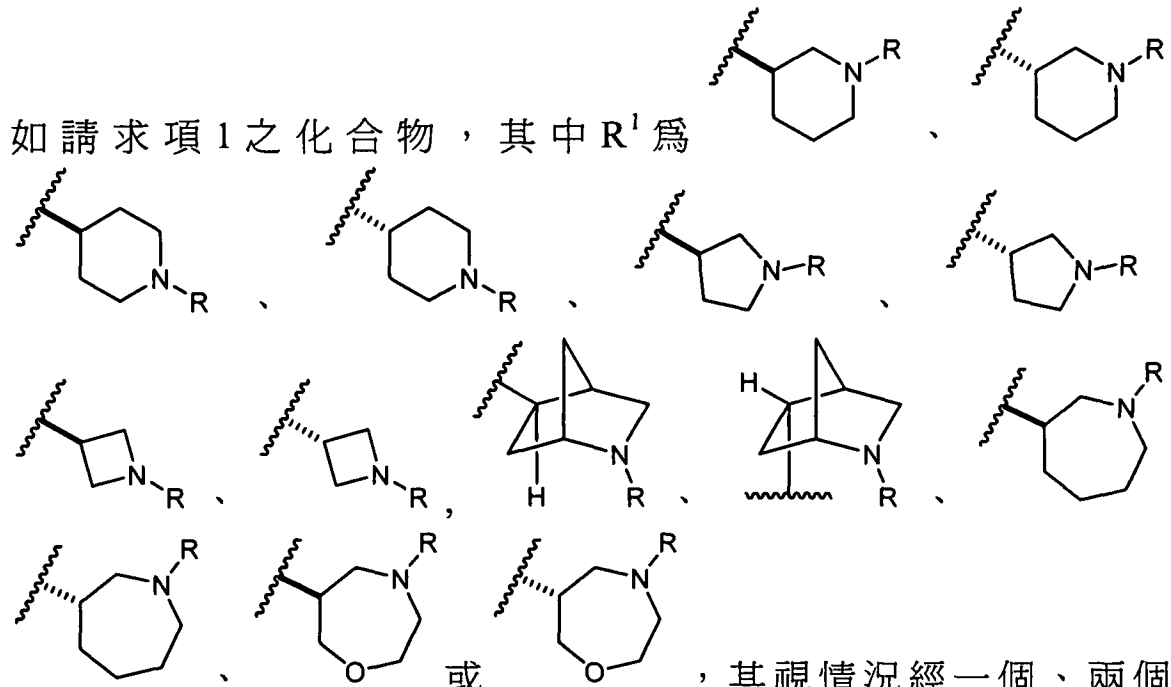
11. 如請求項10之化合物，其中W為  、  、



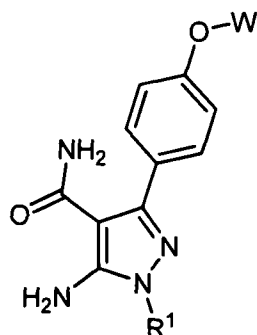
之群：F、Cl、甲氧基及甲基。

12. 如請求項1之化合物，其中W為吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個或四個獨立地選自由以下組成之群的 $R^7$ 取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基、羥基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $(C_1-C_4)$ 鹵烷氧基。

13. 如請求項12之化合物，其中W為 、、、、、、、、、、、、、、、；且 $R^7$ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群；F、Cl及 $CF_3$ 。

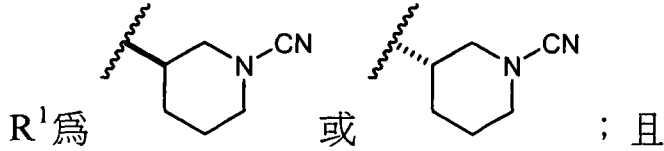
14. 如請求項1之化合物，其中 $R^1$ 為 ，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基、羥基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基。

15. 一種具有式(II)之化合物，

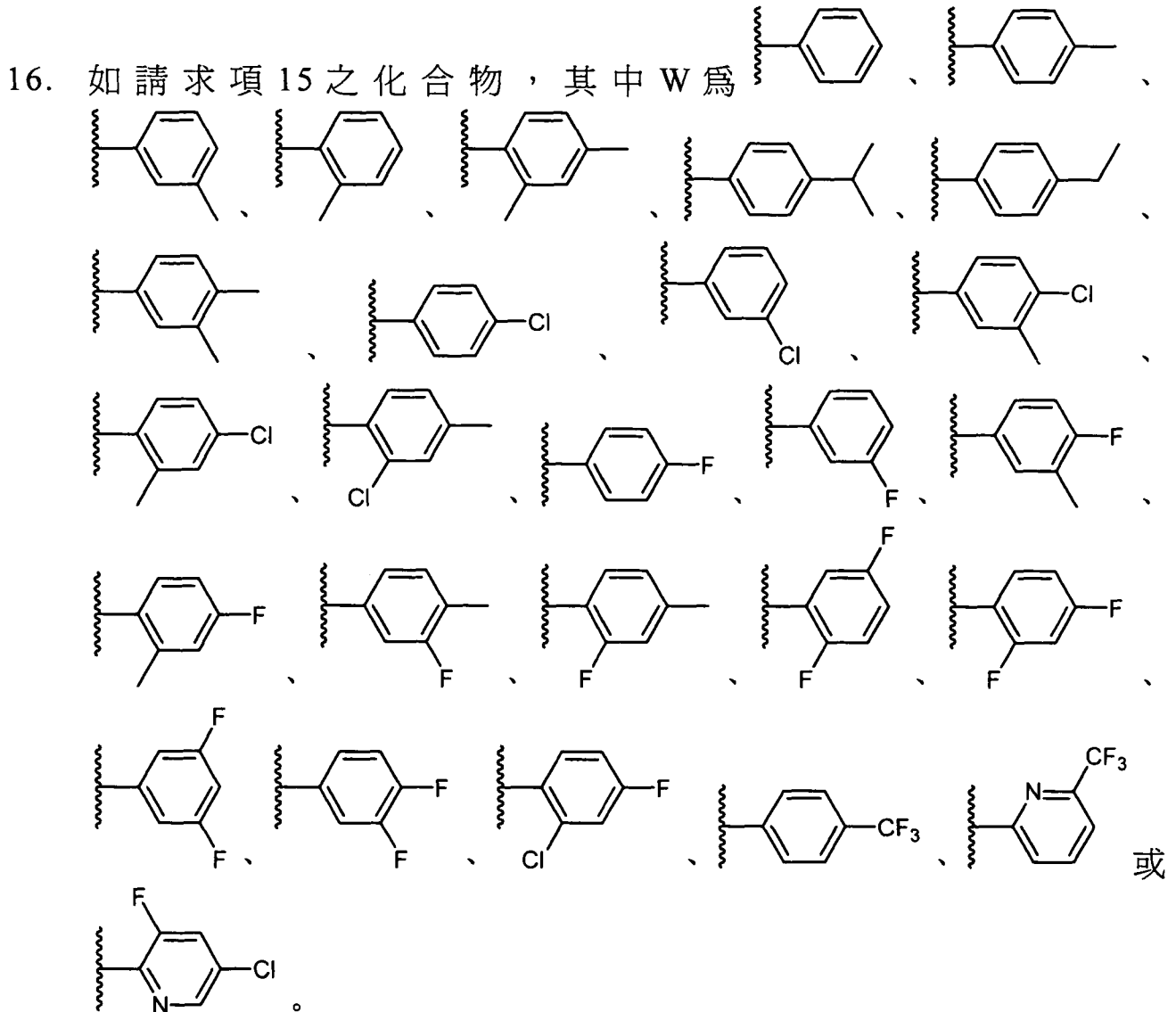


## (II)

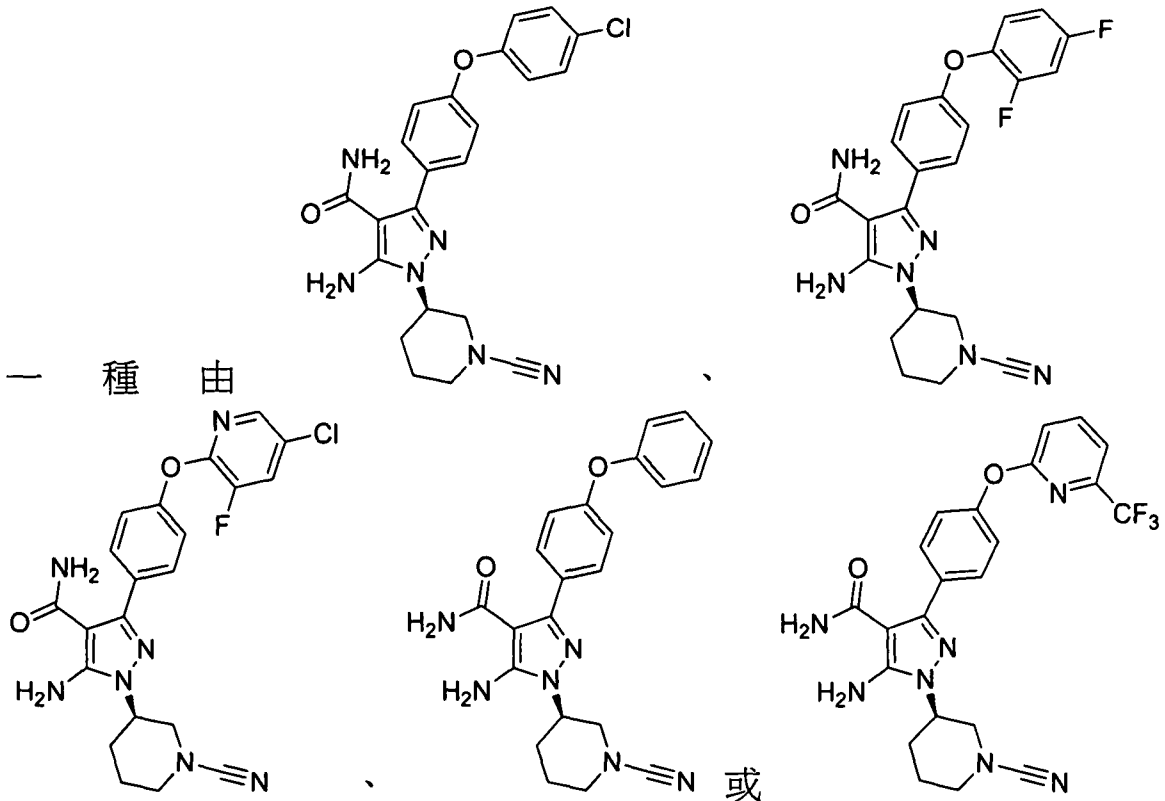
或其醫藥學上可接受之鹽，其中



W 為苯基或吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)鹵烷基及鹵基。

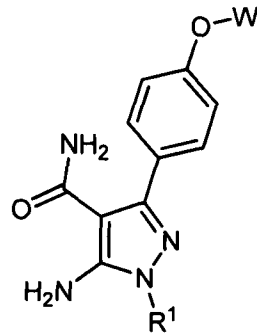


17. 一種由



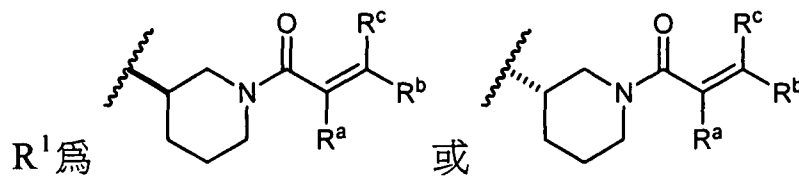
示之化合物，及其醫藥學上可接受之鹽。

18. 一種具有式(II)之化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中



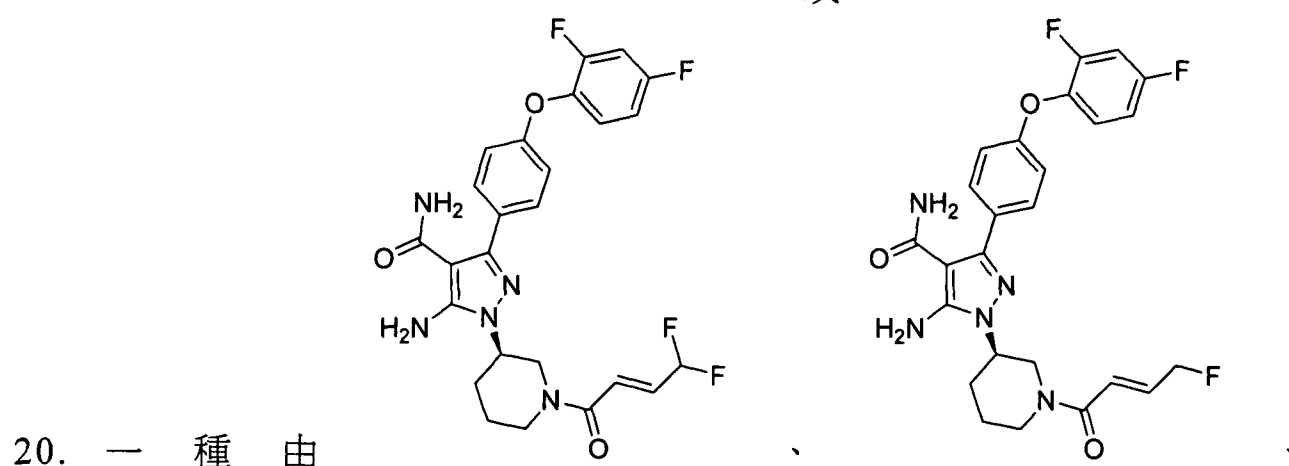
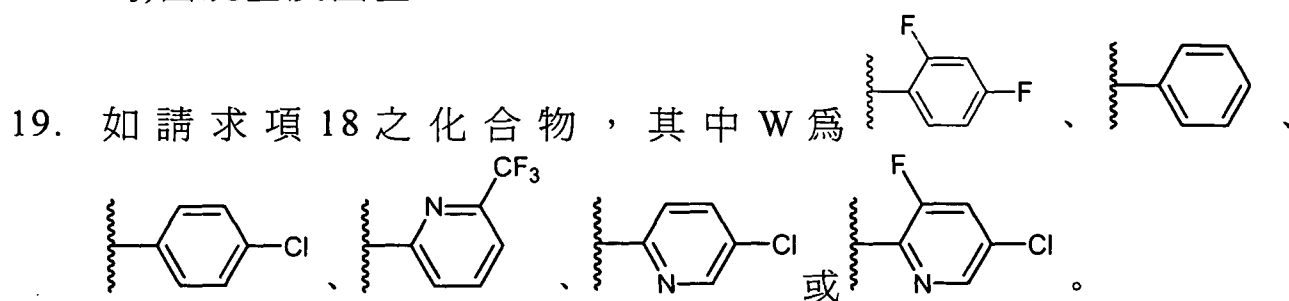
$R^a$  為氫、鹵基、氰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基硫基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺基或 $(C_1-C_6)$  烷基，其視情況經以下取代：鹵基、羥基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基或鹵基 $(C_1-C_6)$  烷氧基；

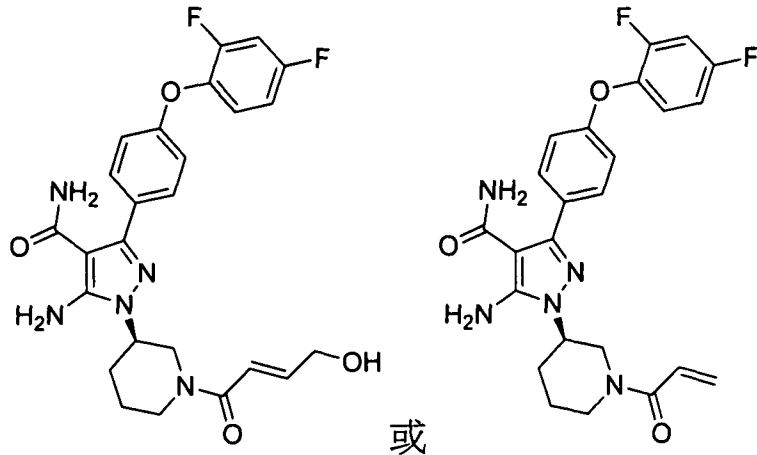
$R^b$ 及 $R^c$ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、C(=O) $R^d$ 及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的 $R^f$ 取代：鹵基、羥基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

$R^d$ 為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、N( $R^e$ )<sub>2</sub>或芳基；

$R^e$ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或兩個 $R^e$ 與其所結合之氮原子結合在一起形成4-7員雜環基；且

W為苯基或吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)鹵烷基及鹵基。





表示之化合物，及其醫

藥學上可接受之鹽。

21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1、15、17、18或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。
22. 一種如請求項21之醫藥組合物之用途，其用於製備用於抑制布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶之藥劑。
23. 一種如請求項21之醫藥組合物之用途，其用於製備用於治療自體免疫疾病之藥劑。
24. 一種如請求項21之醫藥組合物之用途，其用於製備用於治療異種免疫病況或疾病之藥劑。
25. 一種如請求項21之醫藥組合物之用途，其用於製備用於治療發炎性疾病之藥劑。
26. 一種如請求項21之醫藥組合物之用途，其用於製備用於治療癌症之藥劑。
27. 如請求項26之用途，其中該癌症為B細胞增殖病症。
28. 如請求項27之用途，其中該B細胞增殖病症為慢性淋巴細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或慢性淋巴細胞白血病。