



(21) 申請案號：112111280

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 24 日

(51) Int. Cl.:

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61K31/35 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/03/25

美國

17/704,983

2022/10/31

美國

63/420,930

2023/02/07

美國

63/443,874

(71) 申請人：美商凡特斯治療美國公司 (美國) VENTUS THERAPEUTICS U.S., INC. (US)
美國(72) 發明人：杜瑞奇 史蒂芬妮 DORICH, STEPHANE (CA)；切夫森 阿曼丁 CHEFSON,
AMANDINE (CA)；賽伯特 史蒂芬 CIBLAT, STEPHANE (CA)

(74) 代理人：林志剛

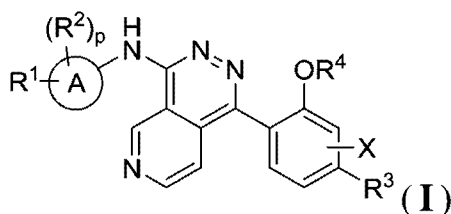
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 256 頁

(54) 名稱

可用作 NLRP3 衍生物之吡啶并-[3,4-d]噻嗪胺衍生物

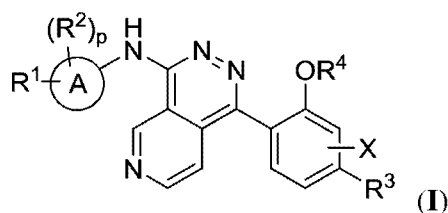
(57) 摘要

本揭示案係關於式 (I) 之 NLRP3 之抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中環 A 係包含至少一個 O 環原子之 5 至 8 員單環雜環烷基，p 係 0 或 1，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 X 如本文所定義，其可用於治療由該蛋白質抑制之疾病或病症。

The present disclosure relates to inhibitors of NLRP3 of Formula (I):

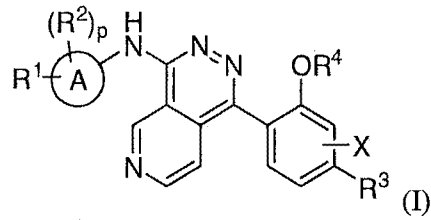


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, hydrate, stereoisomer, tautomer, isotopically labeled compound, or prodrug thereof, wherein Ring A is a 5- to 8-membered monocyclic heterocycloalkyl

comprising at least one O ring atom, p is 0 or 1, and R¹, R², R³, R⁴, and X are as defined herein, useful in the treatment of diseases and disorders inhibited by said protein.

特徵化學式：

式 (I)



【發明摘要】

【中文發明名稱】

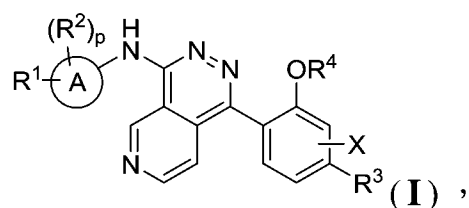
可用作 NLRP3 衍生物之吡啶并-[3,4-d]噻嗪胺衍生物

【英文發明名稱】

PYRIDO-[3,4-D]PYRIDAZINE AMINE DERIVATIVES USEFUL AS NLRP3 DERIVATIVES

【中文】

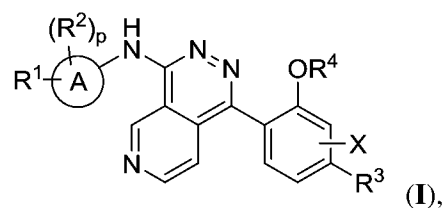
本揭示案係關於式 (I) 之 NLRP3 之抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中環 A 係包含至少一個 O 環原子之 5 至 8 員單環雜環烷基，p 係 0 或 1，且 R¹、R²、R³、R⁴ 及 X 如本文所定義，其可用於治療由該蛋白質抑制之疾病或病症。

【 英文 】

The present disclosure relates to inhibitors of NLRP3 of Formula (I):

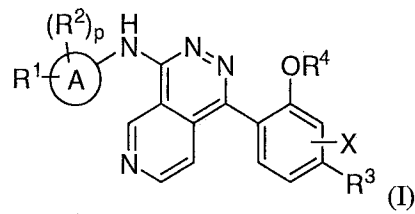


or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, hydrate, stereoisomer, tautomer, isotopically labeled compound, or prodrug thereof, wherein Ring A is a 5- to 8-membered monocyclic heterocycloalkyl comprising at least one O ring atom, p is 0 or 1, and R¹, R², R³, R⁴, and X are as defined herein, useful in the treatment of diseases and disorders inhibited by said protein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

可用作 N L R P 3 衍生物之吡啶并 - [3 , 4 - d]
噻嗪胺衍生物

【英文發明名稱】

PYRIDO-[3,4-D]PYRIDAZINE AMINE DERIVATIVES USEFUL AS
NLRP3 DERIVATIVES

【技術領域】

【 0001 】 本揭示案係關於含 NLR 家族 pyrin 域 3 (NLRP3) 蛋白之抑制劑。本文所描述之抑制劑可用於治療與調節 NLRP3 蛋白相關之疾病及病症。特別地，本發明關注抑制 NLRP3 之化合物及醫藥組成物、使用該等化合物及醫藥組成物治療與 NLRP3 相關的疾病及病症之方法、以及合成該等化合物及組成物之方法。

【先前技術】

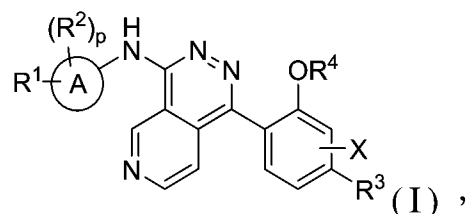
【 0002 】 先天免疫反應由不同類型之稱為模式識別受體 (PRR) 的受體介導。PRR 識別病原體相關分子模式 (PAMP) 及損傷相關分子模式 (DAMP) 之存在。一旦參與，此等受體就會觸發下游炎性途徑之活化，這將有助於解決損傷。然而，在許多情況下，此活化可能不受控制並導致疾病。

【0003】發炎體代表一類PRR，它們為先天免疫反應之關鍵組分。發炎體之活化會觸發級聯事件，其釋放IL-1 β 、IL-18，並促進由Gasdermin活化誘導之稱為細胞焦亡的炎性形式之細胞死亡。細胞焦亡係一種獨特形式的炎性細胞死亡，其不僅會導致細胞介素之釋放，亦會導致其他促進先天及獲得性免疫系統二者之更廣泛的免疫反應之細胞內組分之釋放。因此，發炎體活化係炎性級聯之主要調節。

【0004】NLRP3係最具特徵之發炎體，並且已顯示在先天免疫及炎性反應中至關重要。雖然其他幾種NLR複合物諸如NLRC4在非常特殊的情況下被活化，但NLRP3可被很多種刺激活化，並且應被視為細胞內穩態失衡之感測器。因此，其確切發揮功能係必要的。除了在宿主免疫防禦中發揮作用外，NLRP3之失調已與許多炎性病症之發病機制有關。此等包括遺傳性疾病，諸如由NLRP3基因中之功能獲得型突變引起的隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)，以及許多普遍的神經性及全身性疾病。重要的是，臨床前已證明NLRP3過度活化在大量炎性及退行性疾病中發揮關鍵作用，該等疾病包括NASH、動脈粥樣硬化及其他心血管疾病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、糖尿病、痛風及許多其他自身炎性疾病。因此，該技術領域存在開發用於調節NLRP3活性之小分子以治療各種疾病及病症之未滿足的需求。

【發明內容】

【0005】在一態樣中，本揭示案尤其提供式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

A係5至8員單環雜環烷基，其中該雜環烷基包含至少一個O環原子；

R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

R²係鹵素或C₁-C₆烷基；

或R¹及R²與其所連接之原子一起形成3或4員碳環；

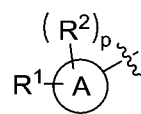
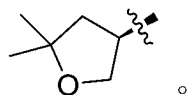
R³係-OH、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

X係H、-OH、鹵素、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或C₁-C₆烷基；且

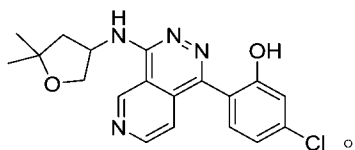
R⁴係H、C₁-C₆烷基或-C(O)(C₁-C₆烷基)；且

p係0或1，

其中烷基、烷-或碳環之各實例獨立地經0、1、2或3個鹵素原子取代，且當R³係Cl時，則



【0006】在一些實施例中，式(I)之化合物不為



【0007】在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係 >0.3 。

【0008】在另一態樣中，本揭示案尤其提供選自表1或表2之適宜化合物，及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物或互變異構物。

【0009】在另一態樣中，本揭示案尤其提供選自以下之適宜化合物：

(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；及

(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚

及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物或互變異構物。

【0010】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物，其包含(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0011】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物，其包含5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0012】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物，其包含(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0013】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0014】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物，其包含(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0015】本揭示案之另一態樣係關於醫藥組成物，其包含(S)-2-(4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0016】在一些態樣中，本揭示案提供可藉由或藉由用於製備如本文所描述之化合物的方法(例如，包含流程1及2中所描述之一或多個步驟的方法)獲得之化合物。

【0017】在一些態樣中，本揭示案提供醫藥組成物，其包含本揭示案之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

【0018】在一些態樣中，本揭示案提供如本文所描述之中間物，其適用於製備如本文所描述之化合物的方法中(例如，該中間物係選自實例1-11中所描述之中間物)。

【0019】在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防有需要之個體中本文揭示的疾病或病症之方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0020】在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體中本文揭示的疾病或病症之方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0021】在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療或預防本文揭示之疾病或病症。

【0022】在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療本文揭示之疾病或病症。

【0023】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療或預防本文揭示之疾病或病症的藥劑中之用途。

【0024】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療本文揭示之疾病或病症的藥劑中之用途。

【0025】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防選自以下之NLRP3相關疾病或病症之方法：帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症、難治性癲癇、中風、ALS、頭疼/疼痛及外傷性腦損傷。該方法包含向個體投與至少一種治療有效量之本文揭示之化合物。

【0026】 在一些實施例中，該疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病。

【0027】 在一些實施例中，該中樞神經系統疾病或病症係帕金森氏病、阿茲海默氏病、外傷性腦損傷、脊髓損傷、肌肉萎縮性側索硬化症或多發性硬化症。

【0028】 在一些實施例中，該腎病係急性腎病、慢性腎病或罕見腎病。

【0029】 在一些實施例中，該皮膚病係牛皮癬、化膿性汗腺炎(HS)或異位性皮膚炎。

【0030】 在一些實施例中，該風濕性疾病係皮肌炎、

史迪爾氏病(Still's disease)或幼年特發性關節炎。

【0031】 在一些實施例中，在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之該NLRP3相關疾病係隱熱蛋白相關自體發炎性症候群。

【0032】 在一些實施例中，該隱熱蛋白相關自體發炎性症候群係家族性冷因性自體發炎性症候群、Muckle-Wells症候群或新生兒發病的多重系統發炎性疾病。

【0033】 在一些態樣中，本揭示案提供一種製備本揭示案之化合物的方法。

【0034】 在一些態樣中，本揭示案提供一種製備化合物之方法，其包含本文所描述之一或多個步驟。

【0035】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如本揭示案所屬技術領域之一般技術者通常所理解之相同含義。在說明書中，除非上下文另有明確規定，否則單數形式亦包括複數。儘管在本揭示案之實踐或測試中可使用與本文所描述之彼等類似或等效之方法及材料，但下文描述適宜的方法及材料。本文提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻以引用方式併入。不承認本文引用之參考文獻係所主張之發明的先前技術。在衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例係僅說明性的而不意圖為限制性的。在本文揭示之化合物的化學結構與名稱之間衝突的情況下，將以化學結構為準。

【0036】 根據以下實施方式及申請專利範圍，本揭示

案的其他特徵及優點將變得顯而易見。

【實施方式】

相關申請案

【0037】本申請案主張2022年3月25日提交之美國非臨時申請案17/704,983、2022年10月31日提交之美國臨時申請案63/420,930及2023年2月7日提交之美國臨時申請案第63/443,874號之優先權，該等申請案中之各者的全部內容以引用方式併入本文。

【0038】本揭示案係關於酞嗪衍生物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物(例如，單一立體異構物、立體異構物之混合物或立體異構物之外消旋混合物)、互變異構物、前驅藥及同位素標記的化合物，其可抑制NLRP3活性且因此可用於治療人體或動物體的方法。本發明之某些化合物在腦滲透方面表現出令人驚訝且意外的優越性。本揭示案亦係關於用於製備此等化合物之製程、包含它們的醫藥組成物以及它們在治療涉及NLRP3之病症中的用途，該等病症諸如炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病。

定義

【0039】除非另有說明，否則說明書及申請專利範圍中使用的以下術語具有下面列出的以下含義。

【0040】如本文所用，「烷基」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」意圖包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈(線性)飽和脂族烴基以及C₃、C₄、C₅或C₆支鏈飽和脂族烴基。例如，C₁-C₆烷基意圖包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基。烷基之實例包括具有一至六個碳原子之部分，諸如但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基或正己基。在一些實施例中，直鏈或支鏈烷基具有六或更少個碳原子(例如，針對直鏈之C₁-C₆，針對支鏈之C₃-C₆)，且在另一個實施例中，直鏈或支鏈烷基具有四或更少個碳原子。

【0041】烷基可為「視情況經取代之烷基」，其指未經取代之烷基或具有指定的取代基置換烴主鏈之一或多個碳上的一或多個氫原子的烷基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根基(phosphonato)、亞磷酸根基(phosphinato)、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲

醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。

【0042】 其他視情況經取代之部分(諸如視情況經取代之碳環或雜環烷基)包括未經取代的部分及具有指定取代基中之一或多者的部分兩者。例如，經取代之雜環烷基包括經一或多個烷基取代之彼等，諸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基及2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基。

【0043】 如本文所用，術語「烯基」包括在長度及可能的取代上類似於上述烷基，但含有至少一個雙鍵之不飽和脂族基。例如，術語「烯基」包括直鏈烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)及支鏈烯基。在某些實施例中，直鏈或支鏈烯基在其主鏈中具有六或更少個碳原子(例如，針對直鏈之C₂-C₆，針對支鏈之C₃-C₆)。術語「C₂-C₆」包括含有二至六個碳原子之烯基。術語「C₃-C₆」包括含有三至六個碳原子之烯基。

【0044】 如本文所用，術語「視情況經取代之烯基」係指未經取代之烯基或具有指定的取代基置換一或多個烴主鏈碳原子上的一或多個氫原子的烯基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰

基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根基、亞磷酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。

【0045】如本文所用，術語「炔基」包括在長度及可能的取代上類似於上述烷基，但含有至少一個參鍵之不飽和脂族基。例如，「炔基」包括直鏈炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)及支鏈炔基。在某些實施例中，直鏈或支鏈炔基在其主鏈中具有六或更少個碳原子(例如，針對直鏈之 C_2-C_6 ，針對支鏈之 C_3-C_6)。術語「 C_2-C_6 」包括含有二至六個碳原子之炔基。術語「 C_3-C_6 」包括含有三至六個碳原子之炔基。如本文所用，「 C_2-C_6 伸烯基連接子」或「 C_2-C_6 伸烯基連接子」意圖包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 鏈(線性或支鏈)二價不飽和脂族烴基。例如， C_2-C_6 伸烯基連接子意圖包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 伸烯基連接子基團。

【0046】如本文所用，術語「視情況經取代之炔基」係指未經取代之炔基或具有指定的取代基置換一或多個烴主鏈碳原子上的一或多個氫原子的炔基。此類取代基可包

括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根基、亞磷酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。

【0047】 其他視情況經取代之部分(諸如視情況經取代之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基)包括未經取代的部分及具有指定取代基中之一或多者的部分兩者。例如，經取代之雜環烷基包括經一或多個烷基取代之彼等，諸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基及2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基。

【0048】 如本文所用，術語「氰基」係指腈基(例如，-CN)。

【0049】 如本文所用，術語「環烷基」或「碳環」或「碳環基」係指具有3至30個碳原子(例如， C_3-C_{12} 、 C_3-C_{10} 或 C_3-C_8)之飽和或部分不飽和烴單環或多環(例如，稠合環、橋接環或螺環)系統。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環

戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,2,3,4-四氫萘基及金剛烷基。

【0050】如本文所用，術語「雜環烷基」係指除非另有說明，否則具有一或多個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子(諸如O、N、S、P或Se)，例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6個環雜原子，或例如1、2、3、4、5或6個環雜原子之飽和或部分不飽和的3-8員單環、7-12員雙環(稠合環、橋接環或螺環)或11-14員三環系統(稠合環、橋接環或螺環)。雜環烷基之實例包括但不限於哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、四氫呋喃基、異吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、三唑啶基、環氧乙烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、哌喃基、嗎啉基、四氫噻喃基、1,4-二氮雜環庚基、1,4-氧氮雜環庚基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、1-氧雜螺[4.5]癸基、1-氮雜螺[4.5]癸基、3'H-螺[環己烷-1,1'-異苯并呋喃]-基、7'H-螺[環己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[環己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧

啶基、2-氮雜螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷基、2-氮雜螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮雜螺[4.5]癸基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛-6-基、5,6-二氫-4H-環戊烷并[b]噻吩基及諸如此類。在多環雜環烷基之情況下，雜環烷基中只需有一個環為非芳族的(例如，4,5,6,7-四氫苯并[c]異噁唑基)。

【0051】如本文所用，術語「視情況經取代之雜環烷基」係指具有指定的取代基置換一或多個碳或雜原子上的一或多個氫原子的雜環烷基。此類取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根基、亞磷酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。

【0052】如本文所用，術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」包括具有-OH或-O⁻之基團。

【0053】如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」係指

氟、氯、溴及碘。

【0054】術語「鹵烷基」或「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基或烷氧基的烷-部分。

【0055】如本文所用，術語「烷氧基(alkoxy)」或「烷氧基(alkoxy1)」包括與氧原子共價連接之經取代及未經取代之烷基。烷氧基或烷氧基團之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代之烷氧基之實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可經諸如以下之基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根基、亞磷酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。經鹵素取代之烷氧基之實例包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

【0056】除非另有明確定義，否則術語「芳基」係指具有1至3個芳族環之環狀芳族烴基，包括單環或雙環基團，諸如苯基、聯苯基或萘基。在含有兩個芳族環(雙環

等)之情況下，芳基之芳族環可在單個點連接(例如，聯苯基)，或稠合(例如，萘基)。芳基可視情況在任何連接點經一或多個取代基，例如1至5個取代基取代。示範性取代基包括但不限於-H、-鹵素、-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、-O-(C₂-C₆)烯基、-O-(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-OC(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH₂、NH((C₁-C₆)烷基)、N((C₁-C₆)烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基、-S(O)NH(C₁-C₆)烷基及-S(O)N((C₁-C₆)烷基)₂。取代基本身可視情況經取代。此外，當含有兩個或更多個稠合環時，本文定義之芳基可具有與完全不飽和芳族環稠合的飽和或部分不飽和環。此等芳基之示範性環系統包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蔥基、薹基、菲基、茛滿基、茛基、四氫萘基、四氫苯并輪烯基、10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯基及諸如此類。

【0057】除非另有明確定義，否則「雜芳基」意謂具有5至24個環原子之單價單環或多環芳族基團，其含有一或多個選自N、O、S、P、Se或B之環雜原子，其餘環原子為C。如本文定義之雜芳基亦意謂雙環雜芳基，其中雜原子選自N、O、S、P、Se或B。如本文定義之雜芳基亦意謂含有一或多個選自N、O、S、P、Se或B之雜環原子的三環雜芳基。芳族基團視情況獨立地經一或多個本文所描述之取代基取代。實例包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑

基、噁二唑基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、
 苯并吡喃基、異噻唑基、噻唑基、噁二唑基、吡啶基、苯
 并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并
 [1,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶
 基、吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶
 基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并
 [2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吡啶
 基、吡啶啉基、吡啶啉酮基(indolinonyl)、二氫苯并噻吩
 基、二氫苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并二氫吡喃基
 (chromanyl)、硫苯并二氫吡喃基、四氫喹啉基、二氫苯并
 噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]異喹
 啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、
 噻唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡
 啶基、異吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡
 啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡
 咯并[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫
 -2H-1 λ ²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-
 酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡
 啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、呋
 喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并
 [3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三
 唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪
 基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-
 二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡啶并[1,5-

b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶基、噁啶并[5,4-d]噁啶基、咪啶并[2,1-b][1,3,4]噁二啶基、噁吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。此外，當含有二或更多個稠合環時，本文定義之雜芳基可具有與完全不飽和芳族環稠合之一或多個飽和或部分不飽和環，例如，含有1至3個選自N、O、S、P、Se或B之雜原子的5員雜芳族環，或含有1至3個氫的6員雜芳族環，其中飽和或部分不飽和環包括0至4個選自N、O、S、P、Se或B之雜原子，且視情況經一或多個側氧基取代。在含有多於兩個稠合環之雜芳基環系統中，飽和或部分不飽和環可進一步與本文所描述之飽和或部分不飽和環稠合。此等雜芳基之示範性環系統包括，例如，吡啶基、吡啶酮基、二氫苯并噁吩基、二氫苯并呋喃基、苯并二氫吡喃基、硫苯并二氫吡喃基、四氫喹啉基、二氫苯并噁嗪、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、吡啶酮基、吡啶基、1,6-二氫-7H-吡啶并[3,4-c]吡啶-7-酮基、7,8-二氫-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、8H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、1,5,6,7-四氫環戊并[b]吡啶并[4,3-e]吡啶基、7,8-二氫-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、吡啶并[1,5-a]噁啶-7(4H)-酮基、3,4-二氫吡嗪并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮基、7-氧雜二環[2.2.1]庚烷基或苯并[c][1,2]氧雜硼雜環戊-1(3H)-醇基。

【0058】 環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環可在一或多個環位置(例如，成環碳或雜原子諸如N)經如上所描

述的此類取代基取代，例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、磷酸根基、亞磷酸根基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或芳族或雜芳族部分。芳基及雜芳基亦可與非芳族之脂環或雜環稠合或橋接，從而形成多環系統(例如，四氫化萘、亞甲二氧基苯基，諸如苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)。

【0059】 如本文所用，除非另有說明，否則表述「A、B或C中之一或多者」、「一或多個A、B或C」、「A、B及C中之一或多者」、「一或多個A、B及C」、「選自由A、B及C組成之群」、「選自A、B及C」及諸如此類可互換使用，且均指選自由A、B及/或C組成之群，亦即一或多個A、一或多個B、一或多個C、或其任何組合。

【0060】 當與取代基之鍵顯示與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環中的任何原子。當列

出取代基時未指明該取代基經由哪個原子與給定式之化合物的其餘部分鍵結時，則該取代基可經由該式中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合為允許的，但僅當此類組合會產生穩定的化合物時。

【0061】 當任何變數(例如，**R**)在化合物之任何成分或式中出现不止一次時，其在每次出現時的定義獨立於其在每個其他次出現時的定義。因此，例如，若一基團顯示為經0-2個**R**部分取代，則該基團可視情況經至多兩個**R**部分取代，且**R**在每次出現時獨立於**R**之定義選擇。此外，取代基及/或變數之組合為允許的，但僅當此類組合會產生穩定的化合物時。

【0062】 應當理解，本揭示案提供了用於合成本文所描述之任何式的化合物的方法。本揭示案亦提供了根據以下流程以及實例中所示的彼等合成本揭示案之各種揭示的化合物的詳細方法。

【0063】 應當理解，在整個說明書中，當組成物被描述為具有、包括或包含特定組分時，預期組成物亦實質上由或由所列舉的組分組成。類似地，在方法或製程被描述為具有、包括或包含特定製程步驟的情況下，製程亦實質上由或由所列舉的製程步驟組成。此外，應當理解，步驟之次序或執行某些動作之次序並不重要，只要本發明保持可操作即可。此外，可同時進行二或更多個步驟或動作。

【0064】 應當理解，本揭示案之合成方法可容忍多種官能團，因此可使用各種經取代之起始材料。該等製程通

常在整個製程結束時或接近結束時提供所需的最終化合物，儘管在某些情況下可能需要將化合物進一步轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

【0065】 應當理解，本揭示案之化合物可使用市售起始材料、文獻中已知的化合物或自容易製備的中間物，以多種方式藉由採用熟習此項技術者已知的、或者鑒於本文之教示而對於熟習此項技術者來說將是顯而易見的標準合成方法及程序來製備。可自相關科學文獻或自技術領域之標準教科書中獲得用於製備有機分子及官能團轉換及操作之標準合成方法及程序。儘管不限於任何一個或幾個來源，但經典文本諸如 Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001 ; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999 ; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989) ; L. Fieser 及 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) ; 及 L. Paquette 編 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)，以引用方式併入本文，係技術人員已知的有用且公認之有機合成的參考教科書

【0066】 一般熟習此項技術者將注意到，在本文所描述之反應順序及合成流程期間，某些步驟之次序可改變，

諸如保護基之引入及去除。一般熟習此項技術者將認識到，某些基團可能需要經由使用保護基來保護其免受反應條件之影響。保護基也可用於區分分子中相似的官能團。保護基之列表以及如何引入及去除此等基團可在 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999中找到。

【0067】 應當理解，除非另有說明，否則對治療或預防方法之任何描述皆包括使用化合物來提供本文所描述的此類治療或預防。應進一步理解，除非另有說明，否則對治療或預防方法之任何描述皆包括使用化合物來製備治療或預防此類疾患之藥劑。治療或預防包括治療或預防人類或非人類動物，包括嚙齒動物及其他疾病模型。

【0068】 應當理解，除非另有說明，否則對治療方法之任何描述皆包括如本文所描述地使用化合物來提供此類治療。應進一步理解，除非另有說明，否則對治療方法之任何描述皆包括使用化合物來製備治療此類疾患之藥劑。治療包括治療人類或非人類動物，包括嚙齒動物及其他疾病模型。如本文所用，術語「個體」可與術語「有需要之個體」互換，兩者均指患有疾病或具有增加的發展出該疾病之風險的個體。「個體」包括哺乳動物。哺乳動物可為例如人類或適當的非人類哺乳動物，諸如靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、貓、牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。在一個實施例中，哺乳動物係人類。有需要之個體可為先前

已經診斷或鑑定為患有本文揭示之疾病或病症的個體。有需要之個體亦可為患有本文揭示之疾病或病症的個體。或者，有需要之個體可為相對於一般人群而言具有增加的發展出此類疾病或病症之風險的個體(亦即，相對於一般人群而言易發展出此類病症的個體)。有需要之個體可能患有難治性或抗性的本文揭示之疾病或病症(亦即本文揭示之對治療沒有反應或尚未反應的疾病或病症)。個體可在治療開始時有抗性或可在治療期間變得有抗性。在一些實施例中，有需要之個體接受針對本文揭示之疾病或病症的所有已知有效療法並且失敗。在一些實施例中，有需要之個體接受至少一種先前療法。

【0069】如本文所用，術語「治療(treating)」或「治療(treat)」描述了為了對抗疾病、疾患或病症之目的而對患者的管理及護理，且包括投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，以減輕疾病、疾患或病症的症狀或併發症，或消除疾病、疾患或病症。術語「治療」亦可包括治療活體外細胞或動物模型。應當理解，提及「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括減輕疾患的已確立症狀。因此，「治療(treating)」或「治療(treatment)」一狀態、病症或疾患包括：(1)預防或延遲出現在可能罹患或易患該狀態、病症或疾患但尚未經歷或展現該狀態、病症或疾患之臨床或亞臨床症狀的人類中發展出該狀態、病症或疾患之臨床症狀，(2)抑制該狀態、病症或疾患，亦即阻止、減少或延遲疾病之發展或其複發

(在維持治療的情況下)或其至少一種臨床或亞臨床症狀，或(3)緩解或減輕疾病，亦即引起該狀態、病症或疾患或其至少一種臨床或亞臨床症狀之消退。

【0070】 應當理解，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物可以或亦可以用於預防相關疾病、疾患或病症，或用於鑑定用於此類目的之適宜候選者。

【0071】 如本文所用，術語「預防(preventing)」、「預防(prevent)」或「保護免受」描述減少或消除此類疾病、疾患或病症之症狀或併發症的發作。

【0072】 應當理解，熟習此項技術者可參考一般參考文本來獲得本文討論之已知技術或等效技術的詳細描述。此等文本包括 Ausubel 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005) ; Sambrook 等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000) ; Coligan 等人, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y. ; Enna 等人, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y. ; Fingl 等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。在製作或使用本揭示案之一態樣時亦可參考此等文本。

【0073】 應當理解，本揭示案亦提供醫藥組成物，其

包含本文所描述之任何化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之組合。

【0074】如本文所用，術語「醫藥組成物」係含有本揭示案之化合物的調配物，其形式適合投與至個體。在一個實施例中，醫藥組成物係呈散裝或單位劑型。單位劑型係多種形式中之任一者，包括例如膠囊、IV袋、片劑、氣溶膠吸入器上的單泵或小瓶。單位劑量組成物中活性成分(例如，所揭示之化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構物之調配物)之數量係有效量且根據所涉及的特定治療而變化。熟習此項技術者應理解，有時需要視患者之年齡及狀況而對劑量進行常規改變。劑量亦將視投與途徑而定。預期了多種途徑，包括口服、肺、直腸、腸胃外、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、吸入、頰、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內及諸如此類。本揭示案之化合物的局部或經皮投與之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、乳膏劑、洗劑、凝膠劑、溶液劑、貼劑及吸入劑。在一個實施例中，活性化合物在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑以及所需的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0075】如本文所用，術語「醫藥學上可接受的」係指在合理的醫學診斷範疇內；適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症；與合理的效益/風險比相稱的彼等化合物、陰離子、陽離子、材料、組成物、載劑及/或劑型。

【0076】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之賦形

劑」意謂可用於製備醫藥組成物之賦形劑，其通常係安全的、無毒的且在生物學上或其他方面都不是不期望的，且包括獸醫用途上以及人類醫藥用途上可接受之賦形劑。如說明書及申請專利範圍中使用的「醫藥學上可接受之賦形劑」包括一種及多於一種這樣的賦形劑。

【0077】 應當理解，本揭示案之醫藥組成物經調配為與其預期的投與途徑相容。投與途徑之實例包括腸胃外投與，例如靜脈內、皮內、皮下、口服(例如攝入)、吸入、經皮(局部)及經黏膜投與。用於腸胃外、皮內或皮下應用之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，以及用於調節張力之劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節。腸胃外製劑可封裝在由玻璃或塑料製成的安瓿瓶、一次性注射器或多劑量小瓶中。

【0078】 應當理解，本揭示案之化合物或醫藥組成物可藉由目前用於化療治療之許多眾所周知的方法投與至個體。例如，可將本揭示案之化合物注射至血流或體腔中或口服或用貼劑通過皮膚施用。選擇的劑量應足以構成有效的治療，但又不能高到引起不可接受的副作用。應較佳地在治療期間及治療後的合理時期內密切監測疾病狀況(例

如本文揭示之疾病或病症)之狀態及患者之健康。

【0079】如本文所用，術語「治療有效量」係指治療、改善或預防已鑑定的疾病或疾患，或表現出可偵測之治療或抑制效果之藥學劑的量。可藉由此項技術中已知的任何檢定方法來偵測效果。個體之精確有效量將視個體之體重、體型及健康狀況；疾患之性質及程度；以及選擇用於投與的治療劑或治療劑組合而定。對於給定情況之治療有效量可藉由在臨床醫生之技能及判斷範圍內的常規實驗來確定。

【0080】應當理解，對於任何化合物，治療有效量最初可在例如腫瘤細胞之細胞培養檢定中估計，或在動物模型，通常係大鼠、小鼠、兔、狗或豬中估計。動物模型也可用於確定適當的濃度範圍及投與途徑。這樣的資訊隨後可用於確定向人類投與之有用劑量及途徑。治療/預防功效及毒性可藉由細胞培養物或實驗動物之標準醫藥程序確定，例如ED₅₀ (對50%之人群治療有效的劑量)及LD₅₀ (對50%之人群致死的劑量)。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且其可表示為比值LD₅₀/ED₅₀。需要表現出大治療指數之醫藥組成物。劑量可在此範圍內變化，這視所採用之劑型、患者之敏感性及投與途徑而定。

【0081】調節劑量及投與以提供足夠水準的活性劑或維持所需效果。可考慮之因素包括疾病狀態之嚴重程度、個體之一般健康狀況、個體之年齡、體重及性別、飲食、投與時間及頻率、藥物組合、反應敏感性及對療法的耐受

性/反應。

【0082】 含有本揭示案之活性化合物之醫藥組成物可以通常已知的方式製造，例如藉由習知混合、溶解、造粒、糖衣丸製造、研磨、乳化、包封、包埋或凍乾製程。醫藥組成物可使用一或多種醫藥學上可接受之載劑以習知方式調配，該一或多種醫藥學上可接受之載劑包含有助於將活性化合物加工成可藥用製劑的賦形劑及/或助劑。當然，適當的調配物視選擇的投與途徑而定。

【0083】 適合於可注射用途之醫藥組成物包括無菌水溶液(在水溶性的情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。對於靜脈內投與，適宜的載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，該組成物必須係無菌的且應當係流動的以存在易於注射的程度。它在製造及儲存條件下必須係穩定的，且必須防止微生物諸如細菌及真菌之污染作用。載劑可以係溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及諸如此類)，及其適宜的混合物。可藉由例如使用塗層諸如卵磷脂、藉由在分散液的情況下保持所需的粒度以及藉由使用表面活性劑來保持適當的流動性。可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及諸如此類來達成預防微生物的作用。在許多情況下，組成物中較佳地包括等滲劑，例如糖、多元醇諸如甘露醇及山梨糖醇，

以及氯化鈉。藉由在組成物中包括延遲吸收之劑，例如單硬脂酸鋁及明膠，可延長可注射組成物之吸收。

【0084】無菌可注射溶液可藉由將所需量的活性化合物與上文列舉之一種成分或成分的組合根據需要摻入適當的溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。通常，藉由將活性化合物摻入無菌媒劑中來製備分散液，該媒劑含有基本分散介質及來自上面列舉的彼等所需的其他成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分的粉末加上來自其先前無菌過濾溶液的任何額外所需成分。

【0085】口服組成物通常包括惰性稀釋劑或可食用的醫藥學上可接受之載劑。它們可以封裝在明膠膠囊中或壓製成片劑。為了口服治療投與之目的，活性化合物可與賦形劑混合且以片劑、錠劑或膠囊之形式使用。亦可使用用作漱口水的流體載劑來製備口服組成物，其中將流體載劑中的化合物口服施用且漱口並吐出或吞服。醫藥學上相容的黏合劑及/或佐劑材料可作為組成物之一部分包括在內。片劑、丸劑、膠囊劑、錠劑及諸如此類可含有任何以下成分或類似性質的化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃芪膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙子調味劑。

【0086】對於吸入投與，化合物以氣溶膠噴霧之形式自壓力容器或分配器中遞送，其含有適宜的推進劑，例如氣體諸如二氧化碳，或噴霧劑。

【0087】全身投與亦可藉由經黏膜或經皮方式進行。對於經黏膜或經皮投與，在調配物中使用對於待滲透屏障適當的滲透劑。此類滲透劑在此項技術中通常係已知的，且包括例如用於經黏膜投與的去污劑、膽汁鹽及夫西地酸衍生物。經黏膜投與可通過使用鼻腔噴霧劑或栓劑來完成。對於經皮投與，活性化合物經調配成此項技術中公知的軟膏、藥膏、凝膠或乳膏。

【0088】活性化合物可與醫藥學上可接受之載劑一起製備，該等載劑將保護化合物免於自體內快速消除，諸如控釋製調配物，包括植入物及微囊化遞送系統。可使用可生物降解的、生物相容的聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法對熟習此項技術者來說將係顯而易見的。該等材料亦可自 Alza Corporation 及 Nova Pharmaceuticals, Inc 商購獲得。脂質體懸浮液(包括靶向感染細胞之脂質體，具有針對病毒抗原之單株抗體)亦可用作醫藥學上可接受之載劑。此等可根據熟習此項技術者已知的方法來製備，例如，如美國專利第4,522,811號中所描述的。

【0089】以劑量單位形式調配口服或腸胃外組成物以易於投與及劑量均勻係特別有利的。如本文所用之劑量單

位形式係指適合作為待治療個體的單位劑量的物理離散單位；各單位含有預定數量的活性化合物，該等活性化合物經計算與所需的醫藥載劑結合產生所需的治療效果。本揭示案之劑量單位形式的規格由活性化合物之獨特特徵及要達成的特定治療效果決定且直接視其而定。

【0090】 在治療應用中，根據本揭示案使用之醫藥組成物之劑量視劑；接受患者之年齡、體重及臨床狀況；及投與療法之臨床醫師或從業者之經驗及判斷；以及影響所選劑量之其他因素而變化。通常，劑量應足以導致本文揭示之疾病或病症的症狀減慢且較佳消退，且亦較佳引起疾病或病症的完全消退。劑量範圍可自每天約 0.01 mg/kg 至每天約 5000 mg/kg。藥學劑之有效量係提供如臨床醫生或其他合格觀察者所指出的客觀可識別的改善的藥學劑。生存及生長的改善表明消退。如本文所用，術語「劑量有效方式」係指在個體或細胞中產生所需生物學效應之活性化合物的量。

【0091】 應當理解，醫藥組成物可與投與說明書一起包括在容器、包裝或分配器中。

【0092】 應當理解，對於能夠進一步形成鹽的本揭示案之化合物，所有此等形式亦被考慮在所主張的揭示案之範疇內。

【0093】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本揭示案之化合物的衍生物，其中藉由製備其酸或鹼鹽來修飾母化合物。醫藥學上可接受之鹽之實例包括但不

限於鹼性殘基諸如胺的無機酸鹽或有機酸鹽、酸性殘基諸如羧酸的鹼金屬鹽或有機鹽及諸如此類。醫藥學上可接受之鹽包括母化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽，例如由無毒無機酸或有機酸形成。例如，此類習知無毒鹽包括但不限於衍生自選自以下之無機酸及有機酸之彼等：2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫鹽、碳酸、檸檬酸、四乙酸乙二胺、乙烷二磺酸、1,2-乙磺酸、反丁烯二酸、葡庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙醇亞胺酸、己基間苯二酚、海巴明酸(hydrabamic)、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘酸、羥硫磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、撲酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、琥珀酸、胺基磺酸、對磺胺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、甲苯磺酸；以及常見的胺酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸等。

【0094】在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽係鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、二乙胺鹽、膽鹼鹽、葡甲胺鹽、苄星鹽、胺丁三醇鹽、胺鹽、精胺酸鹽或離胺酸鹽。

【0095】醫藥學上可接受之鹽之其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、黏康酸及諸如此類。本揭示

案亦涵蓋當存在於母化合物中之酸性質子經金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子置換時形成的鹽；或者與有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡糖胺及諸如此類配位。在鹽形式中，應當理解，化合物與鹽之陽離子或陰離子之比可為1:1，或除1:1以外的任何比，例如3:1、2:1、1:2或1:3。

【0096】 應當理解，所有提及的醫藥學上可接受之鹽包括相同鹽之如本文所定義的溶劑加成形式(溶劑合物)或結晶形式(多晶型物)。

【0097】 化合物或其醫藥學上可接受之鹽係口服、經鼻、經皮、肺部、吸入、頰、舌下、腹膜內、皮下、肌肉內、靜脈內、直腸、胸膜內、鞘內及腸胃外投與。在一個實施例中，該化合物係口服投與的。熟習此項技術者將認識到某些投與途徑之優點。

【0098】 使用化合物之給藥方案根據多種因素來選擇，該等因素包括患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學狀況；待治療疾患之嚴重程度；投與途徑；患者之腎功能及肝功能；及所採用的特定化合物或其鹽。一般熟練的醫生或獸醫可容易地確定及開出預防、對抗或阻止疾患進展所需的藥物的有效量。一般熟練的醫生或獸醫可容易地確定及開出對抗或阻止疾患進展所需的藥物的有效量。

【0099】 用於調配及投與本揭示案之所揭示化合物的技術可在 Remington: the Science and Practice of Pharmacy,

第19版，Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中找到。在實施例中，本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合用於醫藥製劑中。適宜的醫藥學上可接受之載劑包括惰性固體填充劑或稀釋劑及無菌水溶液或有機溶液。化合物將以足以提供本文所描述之範圍內的所需劑量的量存在於此類醫藥組成物中。

【0100】 除非另有說明，否則本文使用的所有百分比及比率均按重量計。本揭示案之其他特徵及優點自不同的實例中顯而易見。所提供的實例說明了可用於實踐本揭示案之不同組分及方法。實例不限制所主張的揭示內容。基於本揭示案，熟練技術人員可識別及採用對實踐本揭示案有用的其他組分及方法。

【0101】 在本文所描述之合成流程中，為簡單起見，可用一種特定組態繪製化合物。此類特定組態不應解釋為將本揭示內容限制為一種或另一種異構物、互變異構物、區域異構物或立體異構物，也不排除異構物、互變異構物、區域異構物或立體異構物之混合物；然而，應理解給定的異構物、互變異構物、區域異構物或立體異構物可具有比另一種異構物、互變異構物、區域異構物或立體異構物更高水準的活性。

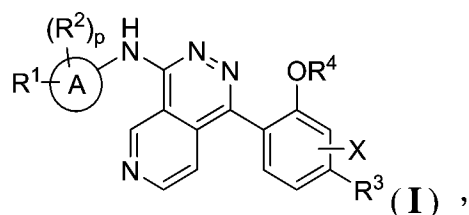
【0102】 本文所提及之所有公開案及專利文檔藉此以引用方式併入全文，如同各這樣的公開案或文檔特定及個別地指示以引用方式併入本文一般。引用出版物及專利文

檔並不意味著承認任何相關的現有技術，也不構成對其內容或日期的任何承認。現在已經藉由書面描述之方式對本發明進行了描述，熟習此項技術者將認識到本發明可在各種實施例中實踐，且前面的描述和下面的實例係為了說明之目的而不是限制接下來的申請專利範圍。

【0103】如本文所用，片語「本揭示案之化合物」係指在本文中一般地且具體地揭示之彼等化合物。

本揭示案之化合物

【0104】在一態樣中，本揭示案尤其提供式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

A係5至8員單環雜環烷基，其中該雜環烷基包含至少一個O環原子；

R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

R²係鹵素或C₁-C₆烷基；

或R¹及R²與其所連接之原子一起形成3或4員碳環；

R³係-OH、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

X係H、-OH、鹵素、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-

C_6 烷基)₂或 C_1 - C_6 烷基；且

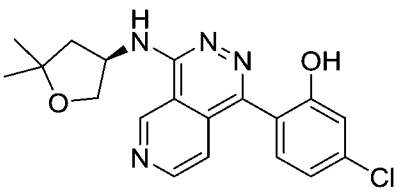
R^4 係 H、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)；且

p 係 0 或 1，

其中烷基、烷-或碳環之各實例獨立地經 0、1、2 或 3

個鹵素原子取代；且當 R^3 係 Cl 時，則  不為 。

【0105】在一些實施例中，式 (I) 之化合物不為

，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0106】在一些實施例中，該化合物具有式 (I)，其中 p 係 1； R^1 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；且 R^2 係 C_1 - C_6 烷基。

【0107】在一些實施例中，A 係 5 至 8 員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含至少一個 O 環原子。在一些實施例中，A 係 5 至 8 員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含一個 O 環原子。

【0108】在一些實施例中，A 係 5 員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含至少一個 O 環原子。在一些實施例中，A 係 5 員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含一個 O 環原子。

【0109】在一些實施例中，A 係 6 員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含至少一個 O 環原子。在一些實施例中，A

係6員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含一個O環原子。

【0110】在一些實施例中，A係7員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含至少一個O環原子。在一些實施例中，A係7員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含一個O環原子。

【0111】在一些實施例中，A係8員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含至少一個O環原子。在一些實施例中，A係8員單環雜環烷基，其中雜環烷基包含一個O環原子。

【0112】在一些實施例中，p係0或1。

【0113】在一些實施例中，p係0。在一些實施例中，p係1。

【0114】在一些實施例中，R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中烷基或烷氧基獨立地經0、1、2或3個鹵素原子取代。

【0115】在一些實施例中，R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中烷基或烷氧基經1、2或3個鹵素原子取代。

【0116】在一些實施例中，R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

【0117】在一些實施例中，R¹係鹵素。

【0118】在一些實施例中，R¹係F、Cl、Br或I。

【0119】在一些實施例中，R¹係F。在一些實施例中，R¹係Cl。在一些實施例中，R¹係Br。在一些實施例中，R¹係I。

【0120】在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素

取代之C₁-C₆烷基。

【0121】在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之C₁-C₆烷基。

【0122】在一些實施例中，R¹係C₁-C₆烷基。

【0123】在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之乙基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之戊基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中，各R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之二級丁基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中，R¹係經0、1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0124】在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之乙基。在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中，R¹係經1、2或3個鹵素取代之戊

基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中，各 R^1 係經1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之二級丁基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0125】 在一些實施例中， R^1 係甲基。在一些實施例中， R^1 係乙基。在一些實施例中， R^1 係丙基。在一些實施例中， R^1 係丁基。在一些實施例中， R^1 係戊基。在一些實施例中， R^1 係己基。在一些實施例中，各 R^1 係異丙基。在一些實施例中， R^1 係異丁基。在一些實施例中， R^1 係異戊基。在一些實施例中， R^1 係異己基。在一些實施例中， R^1 係二級丁基。在一些實施例中， R^1 係二級戊基。在一些實施例中， R^1 係二級己基。在一些實施例中， R^1 係三級丁基。

【0126】 在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基。

【0127】 在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基。

【0128】 在一些實施例中， R^1 係 C_1 - C_6 烷氧基。

【0129】 在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_2 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_4 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_5 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_6 烷氧基。

【0130】 在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_1 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_2 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_4 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_5 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係經1、2或3個鹵素取代之 C_6 烷氧基。

【0131】 在一些實施例中， R^1 係 C_1 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係 C_2 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係 C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係 C_4 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係 C_5 烷氧基。在一些實施例中， R^1 係 C_6 烷氧基。

【0132】 在一些實施例中， R^2 係鹵素或經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0133】 在一些實施例中， R^2 係鹵素或經1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0134】 在一些實施例中， R^2 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基。

【0135】 在一些實施例中， R^2 係鹵素。

【0136】 在一些實施例中， R^2 係F、Cl、Br或I。

【0137】 在一些實施例中， R^2 係F。在一些實施例中， R^2 係Cl。在一些實施例中， R^2 係Br。在一些實施例中， R^2 係I。

【0138】 在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0139】 在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0140】 在一些實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基。

【0141】 在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之乙基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之戊基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級丁基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中， R^2 係經0、1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0142】 在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之乙基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之戊基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之二級丁基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中， R^2 係經1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0143】 在一些實施例中， R^2 係甲基。在一些實施例中， R^2 係乙基。在一些實施例中， R^2 係丙基。在一些實施例中， R^2 係丁基。在一些實施例中， R^2 係戊基。在一些實施例中， R^2 係己基。在一些實施例中， R^2 係異丙基。在一些實施例中， R^2 係異丁基。在一些實施例中， R^2 係異戊基。在一些實施例中， R^2 係異己基。在一些實施例中， R^2 係二級丁基。在一些實施例中， R^2 係二級戊基。在一些實施例中， R^2 係二級己基。在一些實施例中， R^2 係三級丁基。

【0144】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經0、1、2或3個鹵素原子取代之3或4員碳環。

【0145】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經1、2或3個鹵素原子取代之3或4員碳環。

【0146】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成3或4員碳環。

【0147】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經0、1、2或3個鹵素原子取代之3員碳環。

【0148】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經1、2或3個鹵素原子取代之3員碳環。

【0149】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成3員碳環。

【0150】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經0、1、2或3個鹵素原子取代之4員碳環。

【0151】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成經1、2或3個鹵素原子取代之4員碳環。

【0152】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成4員碳環。

【0153】 在一些實施例中， p 係1，且 R^1 及 R^2 中之各者獨立地係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， p 係1，且 R^1 及 R^2 中之各者獨立地係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基，其中 R^1 及 R^2 連接至環A上之同一碳原子。

【0154】 在一些實施例中， p 係1，且 R^1 及 R^2 中之各者係甲基。在一些實施例中， p 係1，且 R^1 及 R^2 中之各者係甲

基，其中 R^1 及 R^2 連接至環A上之同一碳原子。

【0155】在一些實施例中， R^3 係-OH、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，其中烷基或烷氧基獨立地經0、1、2或3個鹵素取代。

【0156】在一些實施例中， R^3 係-OH、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，其中烷基或烷氧基經1、2或3個鹵素取代。

【0157】在一些實施例中， R^3 係-OH、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

【0158】在一些實施例中， R^3 係-OH。

【0159】在一些實施例中， R^3 係鹵素。

【0160】在一些實施例中， R^3 係Br。在一些實施例中， R^3 係Cl。在一些實施例中， R^3 係F。在一些實施例中， R^3 係I。

【0161】在一些實施例中， R^3 不為鹵素。

【0162】在一些實施例中， R^3 係 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

【0163】在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1-C_6 烷基。

【0164】在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之 C_1-C_6 烷基。

【0165】在一些實施例中， R^3 係 C_1-C_6 烷基。

【0166】在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素

取代之乙基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之戊基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中， R^2 獨立地係經0、1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級丁基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0167】 在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之甲基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之乙基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之丙基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之丁基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之戊基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之己基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之異丙基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之異丁基。在一些實施例中， R^2 獨立地係經1、2或3個鹵素取代之異戊基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之異己基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代

之二級丁基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之二級戊基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之二級己基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之三級丁基。

【0168】在一些實施例中， R^3 係甲基。在一些實施例中， R^3 係乙基。在一些實施例中， R^3 係丙基。在一些實施例中， R^3 係丁基。在一些實施例中， R^3 係戊基。在一些實施例中， R^3 係己基。在一些實施例中， R^3 係異丙基。在一些實施例中， R^3 係異丁基。在一些實施例中， R^2 獨立地係異戊基。在一些實施例中， R^3 係異己基。在一些實施例中， R^3 係二級丁基。在一些實施例中， R^3 係二級戊基。在一些實施例中， R^3 係二級己基。在一些實施例中， R^3 係三級丁基。

【0169】在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基。

【0170】在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基。

【0171】在一些實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷氧基。

【0172】在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之甲氧基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之乙氧基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之丙氧基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之丁氧基。在一些實施例中， R^3 係經0、1、2或3個鹵素取代之戊氧基。在一些實施例中， R^3 係經0、

1、2或3個鹵素取代之己氧基。

【0173】在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之甲氧基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之乙氧基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之丙氧基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之丁氧基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之戊氧基。在一些實施例中， R^3 係經1、2或3個鹵素取代之己氧基。

【0174】在一些實施例中， R^3 係甲氧基。在一些實施例中， R^3 係乙氧基。在一些實施例中， R^3 係丙氧基。在一些實施例中， R^3 係丁氧基。在一些實施例中， R^3 係戊氧基。在一些實施例中， R^3 係己氧基。

【0175】在一些實施例中， R^3 係 Cl 、甲基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OCHF_2$ 。

【0176】在一些實施例中， R^3 係 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OCHF_2$ 。

【0177】在一些實施例中， R^3 係 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-CHF_2$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-OCHF_2$ 。

【0178】在一些實施例中， X 係 H 、 $-OH$ 、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。

【0179】在一些實施例中， X 係 $-OH$ 、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。

【0180】在一些實施例中， X 係 H 。

【0181】在一些實施例中， X 係鹵素。

【0182】 在一些實施例中，X係Br、Cl、F或I。

【0183】 在一些實施例中，X係Br。在一些實施例中，X係Cl。在一些實施例中，X係F。在一些實施例中，X係I。

【0184】 在一些實施例中，X係-OH。

【0185】 在一些實施例中，X係-NH₂。在一些實施例中，X係-NH(C₁-C₆烷基)。

【0186】 在一些實施例中，X係-NH(C₁烷基)。在一些實施例中，X係-NH(C₂烷基)。在一些實施例中，X係-NH(C₃烷基)。在一些實施例中，X係-NH(C₄烷基)。在一些實施例中，X係-NH(C₅烷基)。在一些實施例中，X係-NH(C₆烷基)。

【0187】 在一些實施例中，X係-N(C₁-C₆烷基)₂。

【0188】 在一些實施例中，X係-N(C₁烷基)₂。在一些實施例中，X係-N(C₂烷基)₂。在一些實施例中，X係-N(C₃烷基)₂。在一些實施例中，X係-N(C₄烷基)₂。在一些實施例中，X係-N(C₅烷基)₂。在一些實施例中，X係-N(C₆烷基)₂。

【0189】 在一些實施例中，X係C₁-C₆烷基。

【0190】 在一些實施例中，X係甲基。在一些實施例中，X係乙基。在一些實施例中，X係丙基。在一些實施例中，X係丁基。在一些實施例中，X係戊基。在一些實施例中，X係己基。在一些實施例中，各X係異丙基。在一些實施例中，X係異丁基。在一些實施例中，X係異戊

基。在一些實施例中，X係異己基。在一些實施例中，X係二級丁基。在一些實施例中，X係二級戊基。在一些實施例中，X係二級己基。在一些實施例中，X係三級丁基。

【0191】在一些實施例中，X係H或F。

【0192】在一些實施例中，R⁴係H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或-C(O)(C₁-C₆烷基)。

【0193】在一些實施例中，R⁴係C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或-C(O)(C₁-C₆烷基)。

【0194】在一些實施例中，R⁴係H。

【0195】在一些實施例中，R⁴係C₁-C₆烷基。

【0196】在一些實施例中，R⁴係甲基。在一些實施例中，R⁴係乙基。在一些實施例中，R⁴係丙基。在一些實施例中，R⁴係丁基。在一些實施例中，R⁴係戊基。在一些實施例中，R⁴係己基。在一些實施例中，各R⁴係異丙基。在一些實施例中，R⁴係異丁基。在一些實施例中，R⁴係異戊基。在一些實施例中，R⁴係異己基。在一些實施例中，R⁴係二級丁基。在一些實施例中，R⁴係二級戊基。在一些實施例中，R⁴係二級己基。在一些實施例中，R⁴係三級丁基。

【0197】在一些實施例中，R⁴係-C(O)(C₁-C₆烷基)。

【0198】在一些實施例中，R⁴係-C(O)(C₁烷基)。在一些實施例中，R⁴係-C(O)(C₂烷基)。在一些實施例中，R⁴係-C(O)(C₃烷基)。在一些實施例中，R⁴係-C(O)(C₄烷基)。

在一些實施例中， R^4 係-C(O)(C₅烷基)。在一些實施例中， R^4 係-C(O)(C₆烷基)。

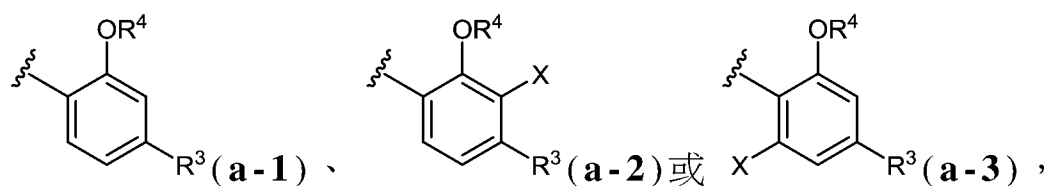
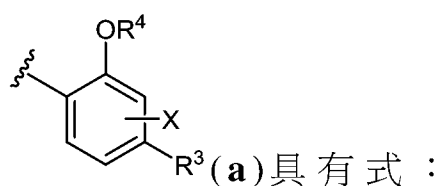
【0199】 在一些實施例中，烷基、烷-或碳環之各實例獨立地經0、1、2或3個鹵素原子取代。

【0200】 在一些實施例中，烷基之各實例經0、1、2或3個鹵素原子取代。

【0201】 在一些實施例中，烷-之各實例經0、1、2或3個鹵素原子取代。

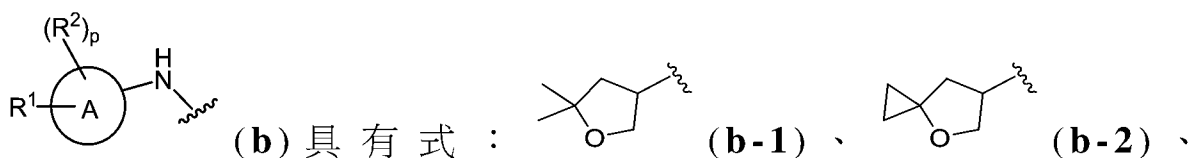
【0202】 在一些實施例中，碳環之各實例經0、1、2或3個鹵素原子取代。

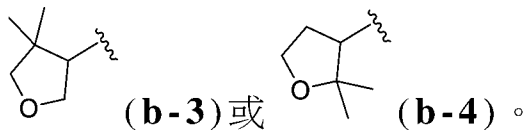
【0203】 在某些實施例中，式(a)之苯環系統：



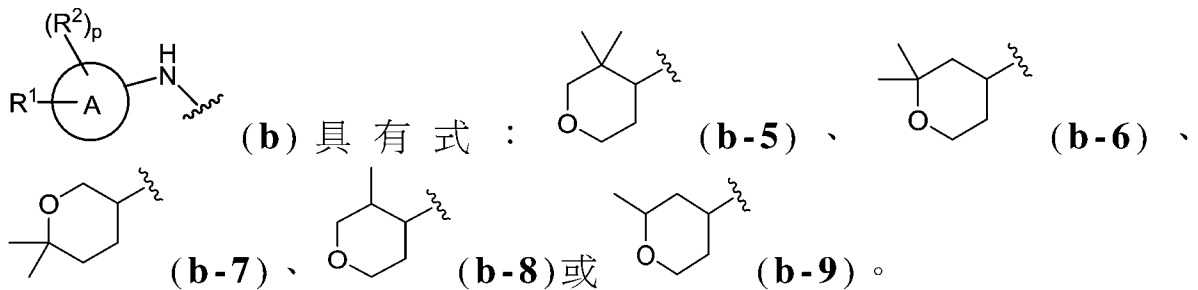
其中X係鹵素或C₁-C₆烷基，例如-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中， R^4 係氫。在某些實施例中， R^3 係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。

【0204】 在某些實施例中，式(b)之胺環系統：



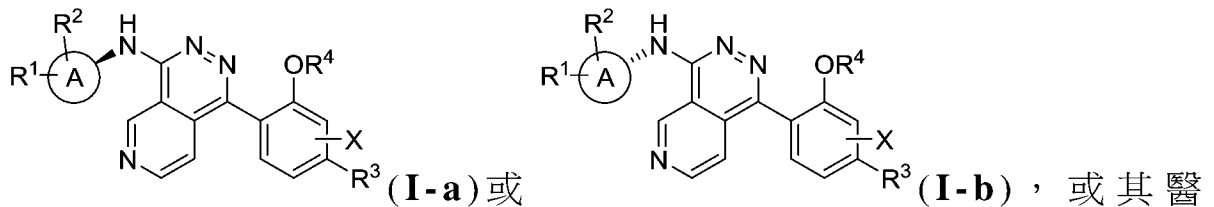


【0205】在有些實施例中，式之胺環系統：



【0206】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(I-a)

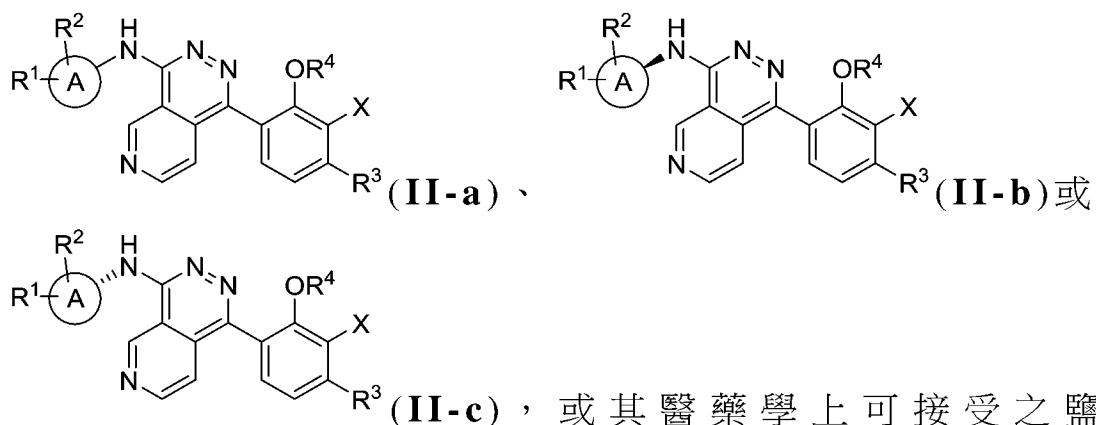
或(I-b)：



藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。在某些實施例中，式(b)之胺環系統具有式(b-1)。在某些實施例中，R¹係-CH₃，且R²係-CH₃。

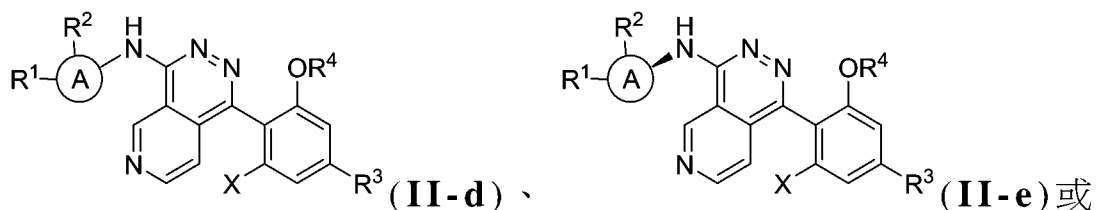
【0207】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(II-

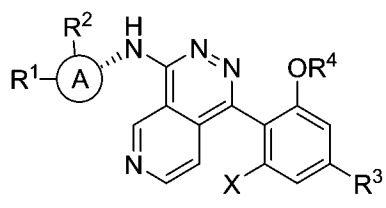
a)、(II-b)或(II-c)：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，X係鹵素或C₁-C₆烷基，例如-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。在某些實施例中，式(b)之胺環系統具有式(b-1)。在某些實施例中，R¹係-CH₃，且R²係-CH₃。

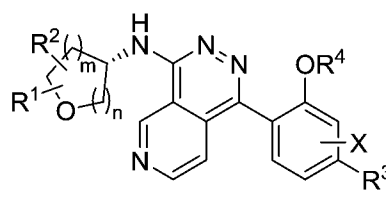
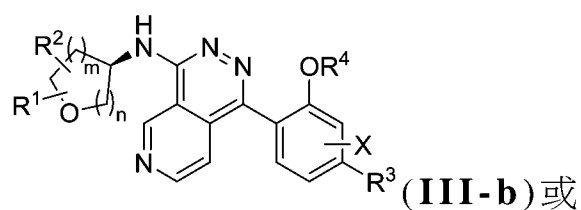
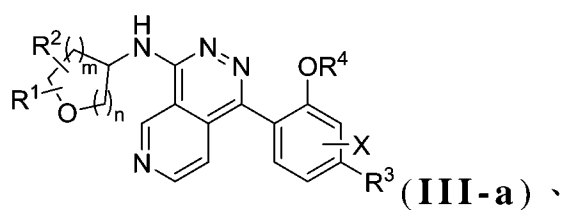
【0208】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(II-d)、(II-e)或(II-f)：





(II-f)，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，X係鹵素或C₁-C₆烷基，例如-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。在某些實施例中，式(b)之胺環系統具有式(b-1)。在某些實施例中，R¹係-CH₃，且R²係-CH₃。

【0209】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(III-a)、(III-b)或(III-c)：



(III-c)，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中m係0至2之整數，且n係1至2之整數。

【0210】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，m係0、1或2。

【0211】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，m係1或2。

【0212】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。

【0213】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，n係0、1或2。

【0214】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，n係1或2。

【0215】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，n係0。在一些實施例中，n係1。在一些實施例中，n係2。

【0216】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，當m及n中之一者係0時，m及n中之另一者係1或2。

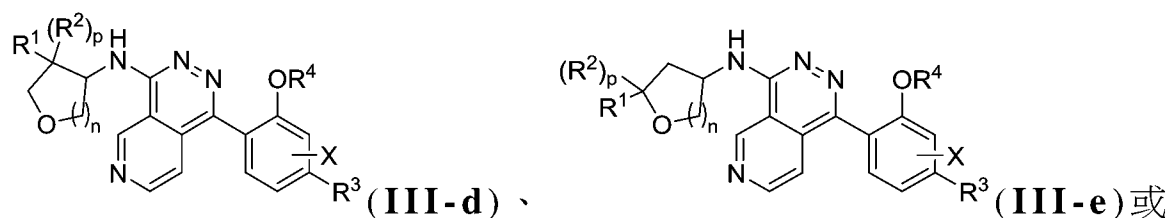
【0217】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，當m及n中之一者係0時，m及n中之另一者係1。

【0218】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之一些實施例中，當m及n中之一者係0時，m及n中之另一者係2。

【0219】在式(III-a)、(III-b)或(III-c)之某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-

C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基，例如 -Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或 -OCHF₂。在某些實施例中，R³係 C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基，例如 -CHF₂、-CF₃、-CH₃或 -OCHF₂。在某些實施例中，R³係 C₁-C₆烷基，例如 -CHF₂、-CF₃或 -CH₃。在某些實施例中，R¹係 -CH₃，且 R²係 -CH₃。

【0220】 在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(III-d)、(III-e)或(III-f)：



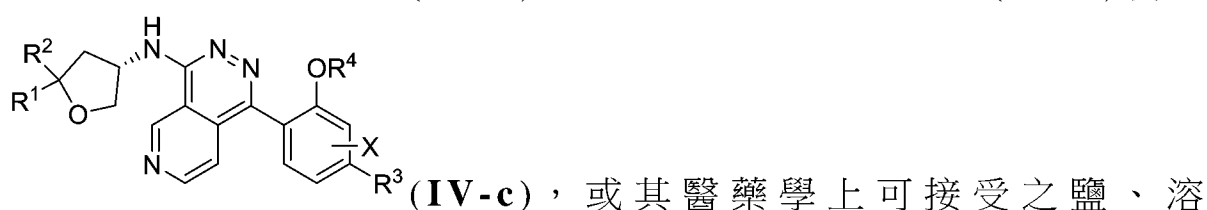
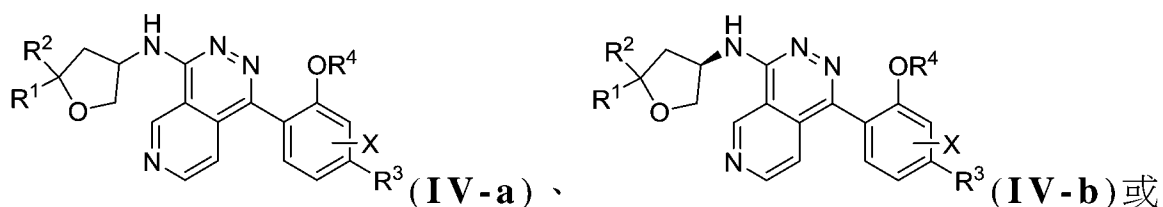
(III-f), 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 m 係 0 至 2 之整數，且 n 係 1 至 2 之整數。

【0221】 在式(III-d)、(III-e)或(III-f)之某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中 X 係氫、鹵素或 C₁-C₆烷基，例如 -H、-F、-Cl 或 -CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基，例如 -Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或 -OCHF₂。在某些實施例中，R³係 C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基，例如 -CHF₂、-CF₃、-CH₃或 -OCHF₂。在某些實施例中，R³係 C₁-C₆烷基，例如 -CHF₂、-CF₃或 -CH₃。在某些實

施例中， R^1 係 $-\text{CH}_3$ ，且 R^2 係 $-\text{CH}_3$ (此時 $p = 1$)。在某些實施例中， R^1 係 $-\text{CH}_3$ ，且 R^2 不存在 (此時 $p = 0$)。

【0222】 在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(IV-

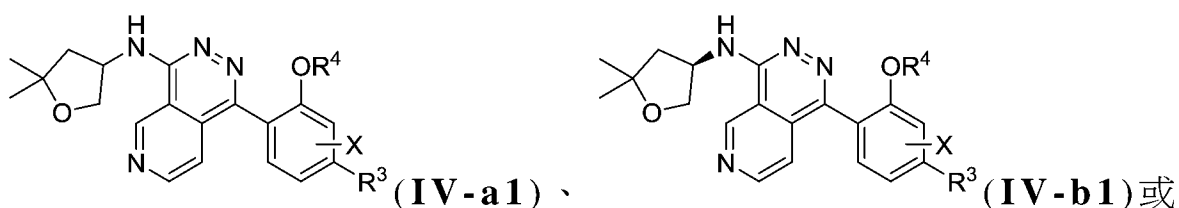
a)、(IV-b)或(IV-c)：

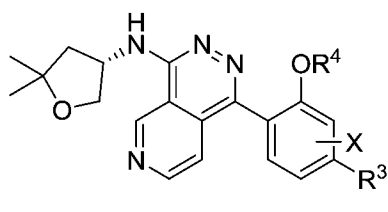


劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，例如 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{CH}_3$ 。在某些實施例中， R^4 係氫。在某些實施例中， R^3 係鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，例如 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCHF}_2$ 。在某些實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，例如 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCHF}_2$ 。在某些實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，例如 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_3$ 。在某些實施例中， R^1 係 $-\text{CH}_3$ ，且 R^2 係 $-\text{CH}_3$ 。

【0223】 在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(IV-

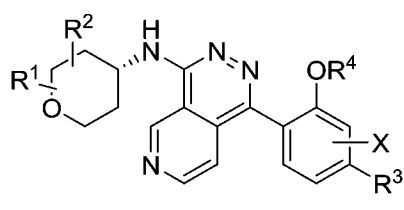
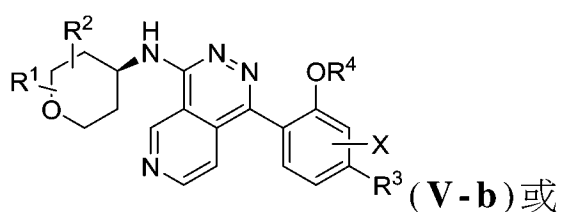
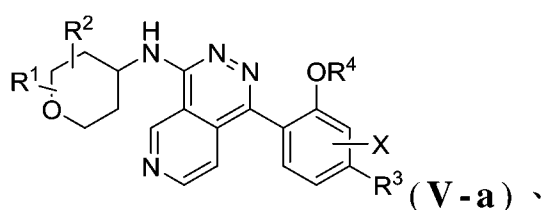
a1)、(IV-b1)或(IV-c1)：





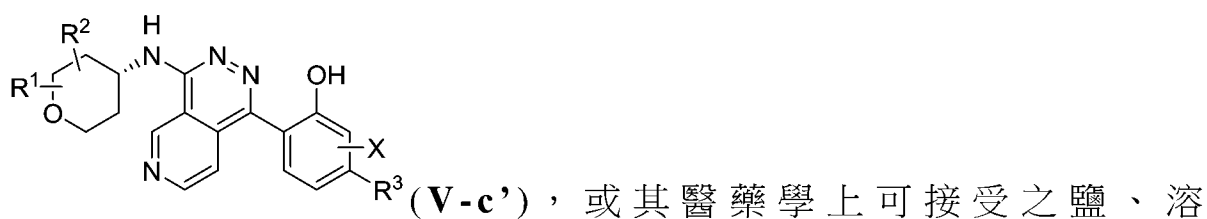
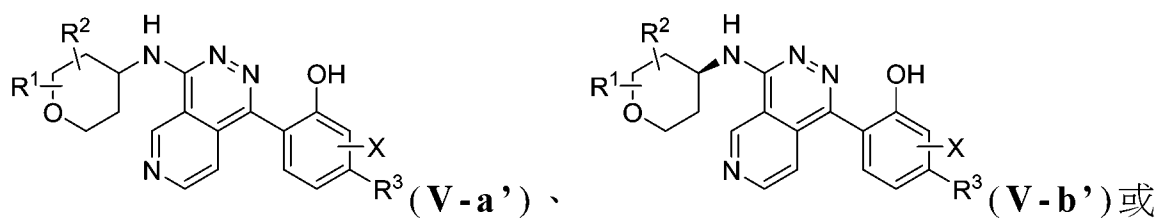
(IV-c1), 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。

【0224】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(V-a)、(V-b)或(V-c)：



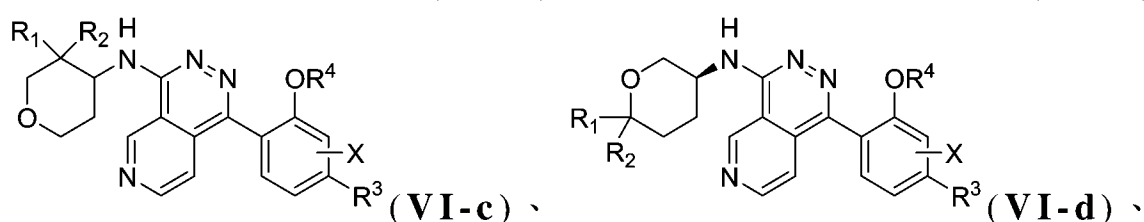
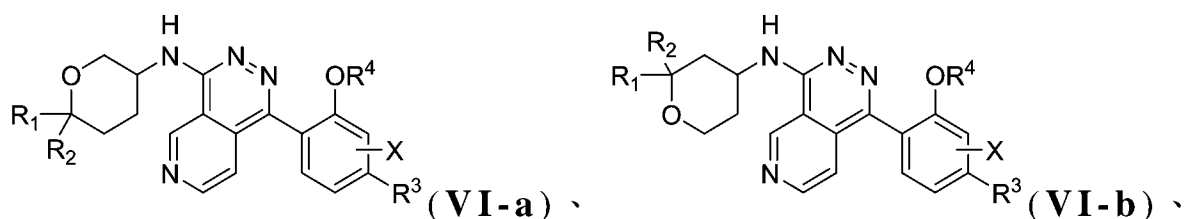
(V-a)、(V-b)或(V-c), 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

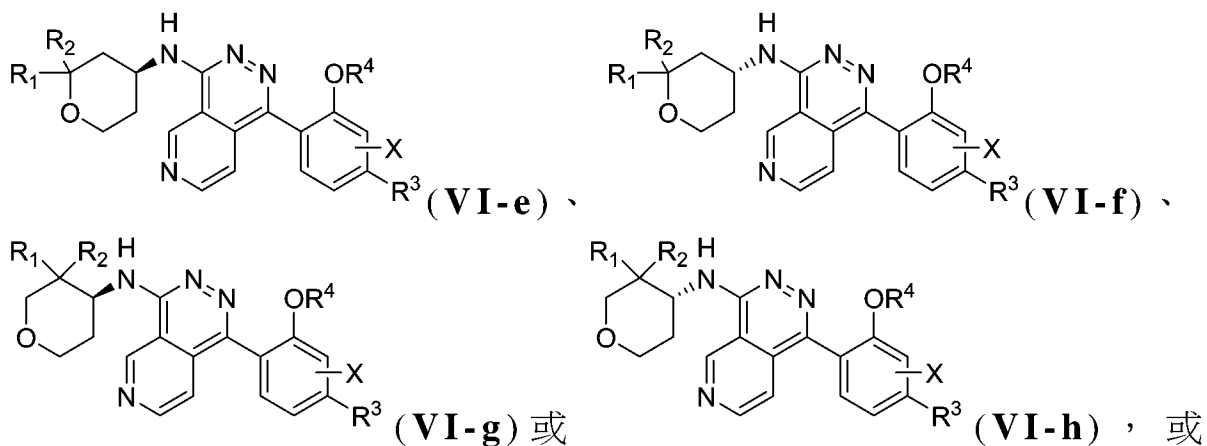
【0225】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(V-a')、(V-b')或(V-c')：



(V-a')、(V-b')或(V-c')，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。在某些實施例中，R¹係-CH₃，且R²係-CH₃。

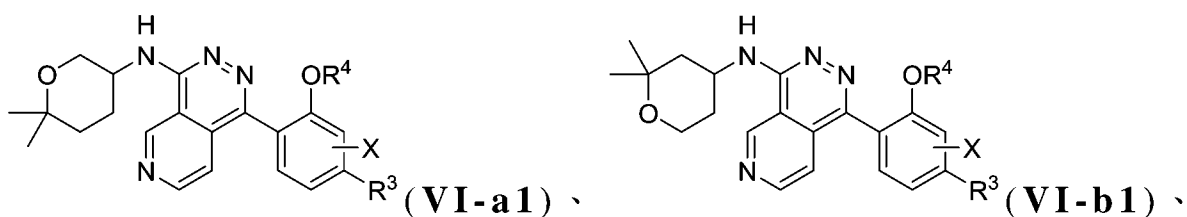
【0226】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g)或(VI-h)：

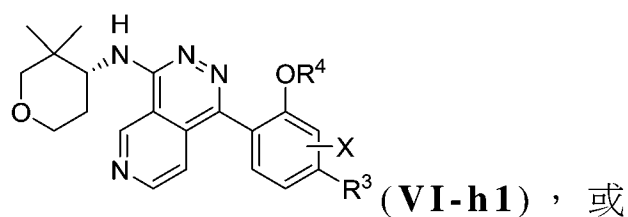
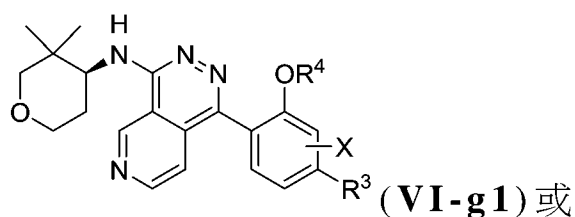
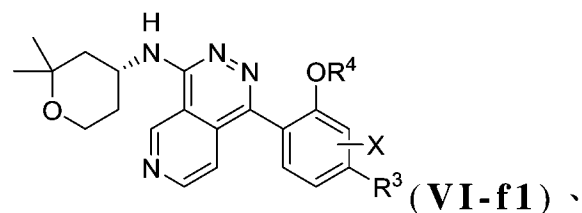
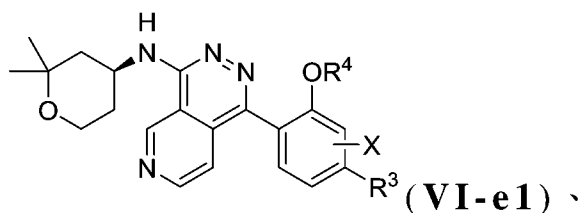
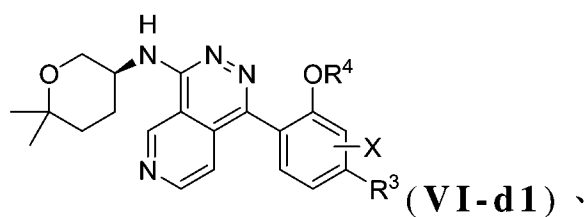
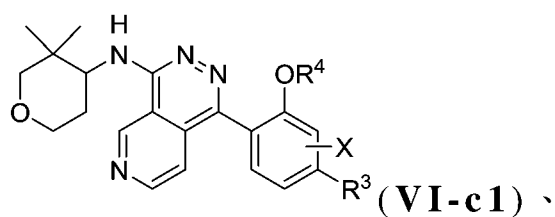




其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。在某些實施例中，R¹係-CH₃，且R²係-CH₃。

【0227】在一些實施例中，式(I)之化合物具有式(VI-a1)、(VI-b1)、(VI-c1)、(VI-d1)、(VI-e1)、(VI-f1)、(VI-g1)或(VI-h1)：





其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

在某些實施例中，式(a)之苯環系統具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)，其中X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基，例如-H、-F、-Cl或-CH₃。在某些實施例中，R⁴係氫。在某些實施例中，R³係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，例如-CHF₂、-CF₃、-CH₃或-OCHF₂。在某些實施例中，R³係C₁-C₆烷基，例如-CHF₂、-CF₃或-CH₃。

【0228】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0229】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0230】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其溶劑合物。

【0231】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其籠合物。

【0232】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其水合物。

【0233】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其立體異構物。

【0234】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其互變異構物。

【0235】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其同位素標記的化合物。

【0236】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物，或其前驅藥。

【0237】在一些實施例中，該化合物係選自表1中所描述之化合物。經任意指定之立體異構物用星號(*)表示。

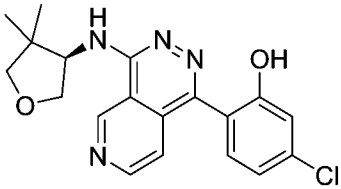
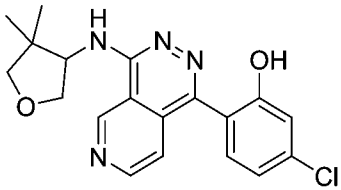
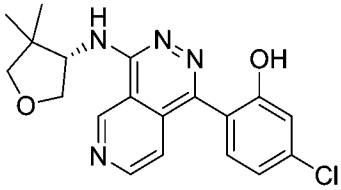
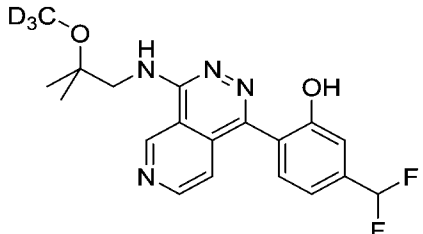
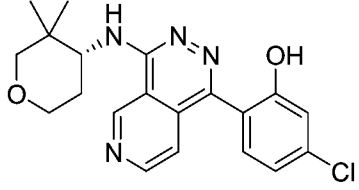
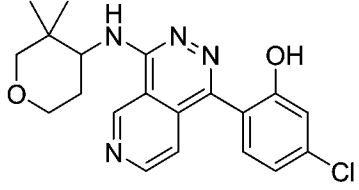
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
1*	 <p>(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
1A	 <p>5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
1B*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
2	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
3B*	 <p>(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
3A	 <p>5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

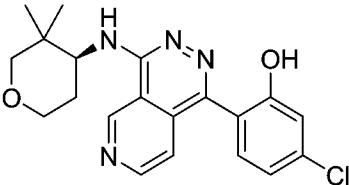
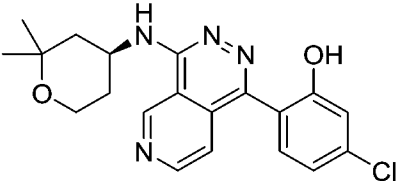
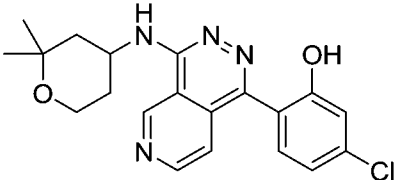
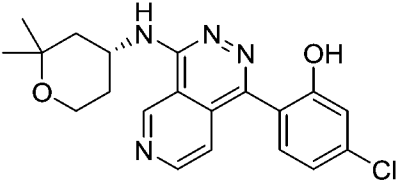
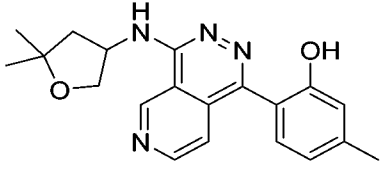
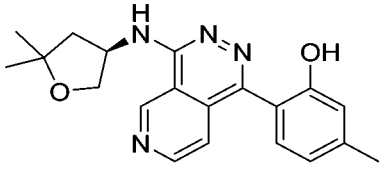
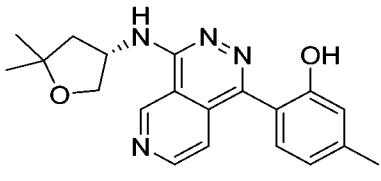
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
3*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p>
4*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p>
4A	 <p>5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p>
4B*	 <p>(R)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p>
5A	 <p>2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
5	 <p>(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
5B	 <p>(S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)-5-甲基酚</p>

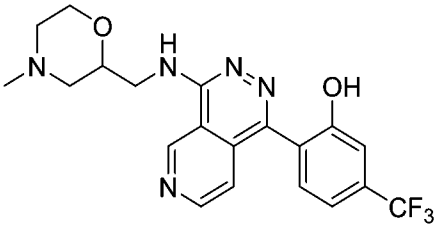
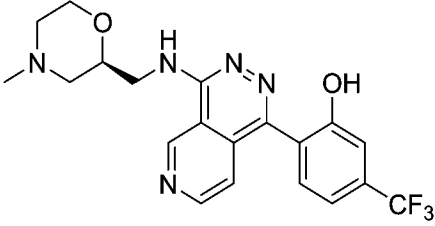
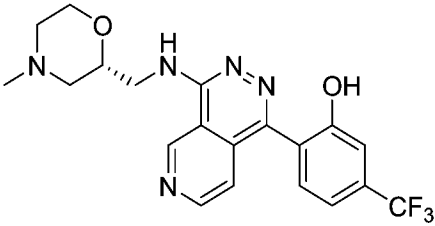
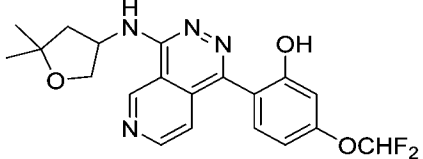
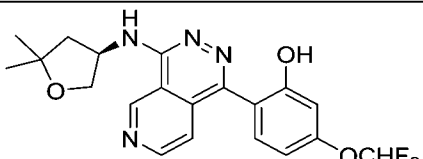
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
6A	 <p>2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
6*	 <p>(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
6B*	 <p>(R)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
9A	 <p>5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
9B*	 <p>(R)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

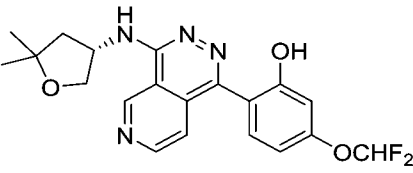
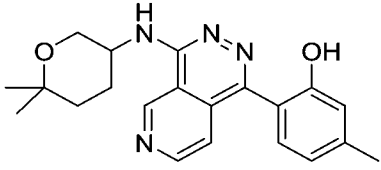
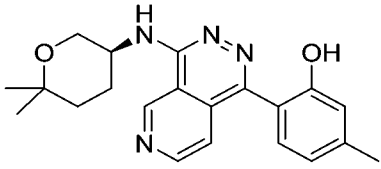
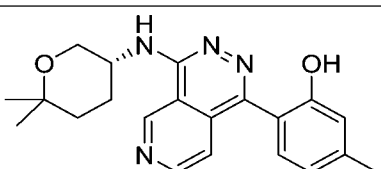
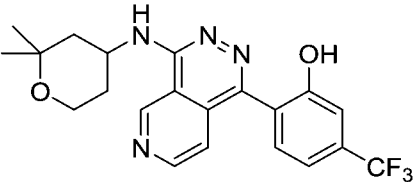
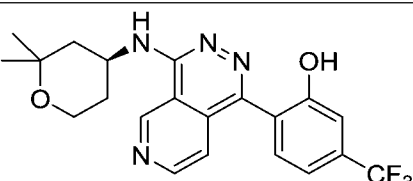
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
9*	 <p>(S)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
10A	 <p>2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
10*	 <p>(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
10B*	 <p>(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
11A	 <p>2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
11*	 <p>(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>

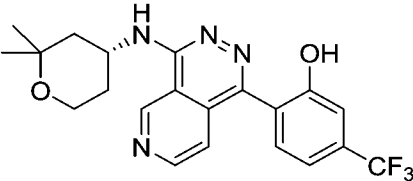
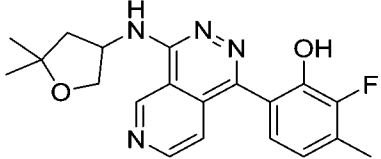
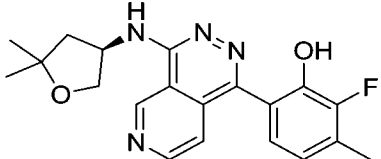
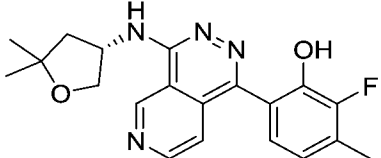
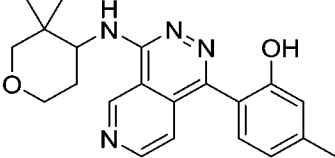
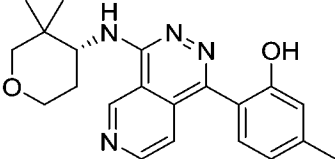
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
11B*	 <p>(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
12A	 <p>6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>
12*	 <p>(R)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>
12B*	 <p>(S)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>
13A	 <p>2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
13B*	 <p>(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>

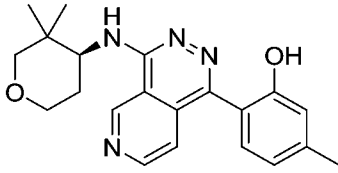
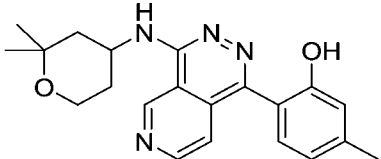
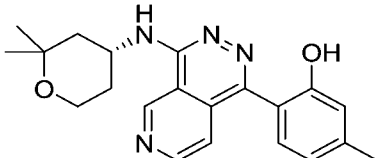
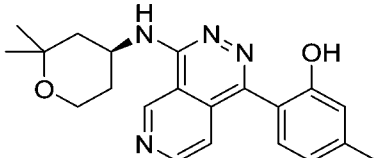
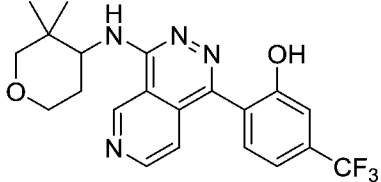
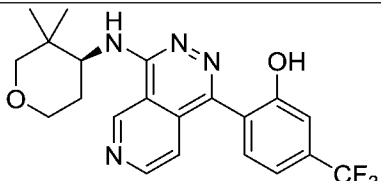
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
13*	 <p>(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
14A	 <p>2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
14B*	 <p>(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
14*	 <p>(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
15A	 <p>2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
15*	 <p>(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>

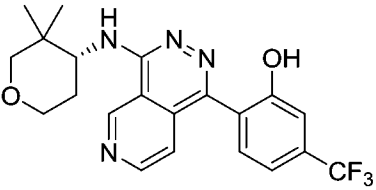
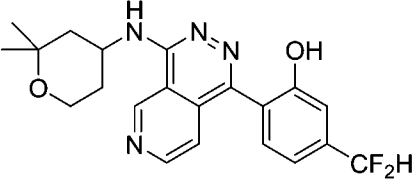
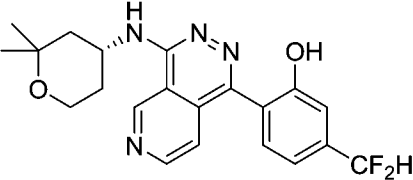
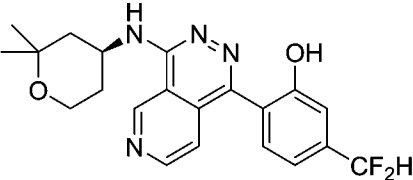
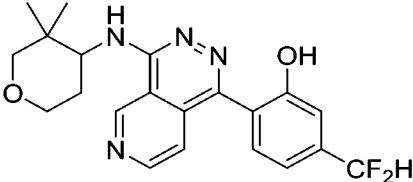
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
15B*	 <p>(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
16A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
16B*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
16*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
17A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

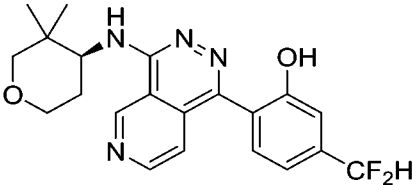
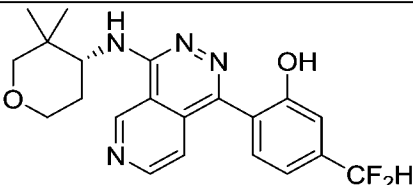
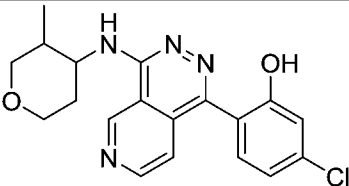
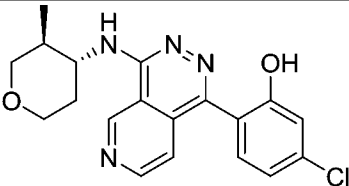
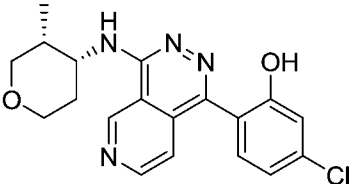
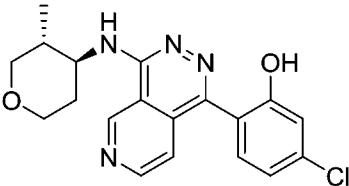
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
17*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
17B*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
18B	 <p>5-氯-2-(4-((3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
18A*	 <p>5-氯-2-(4-(((3S,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
18*	 <p>5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
18C*	 <p>5-氯-2-(4-(((3R,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

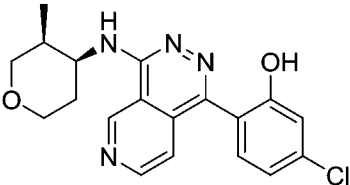
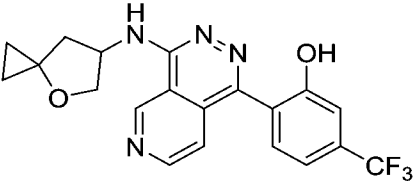
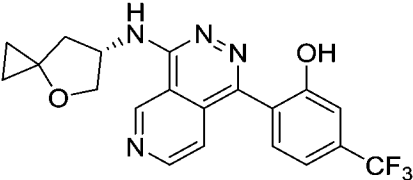
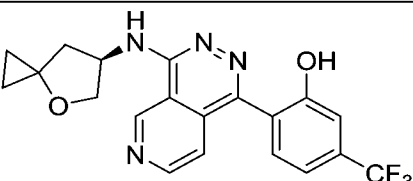
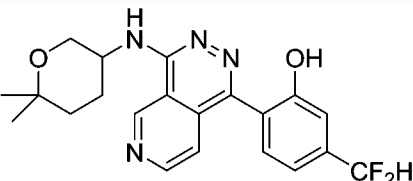
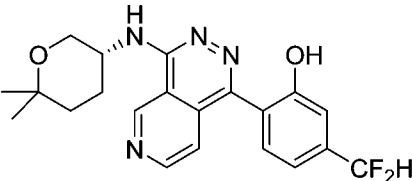
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
18D*	 <p>5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
19A	 <p>2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
19B*	 <p>(S)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
19*	 <p>(R)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
20A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
20B*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

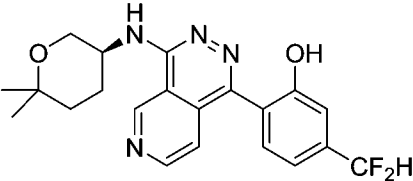
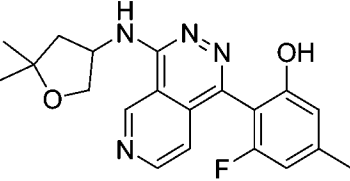
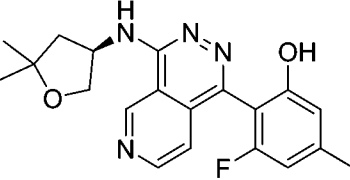
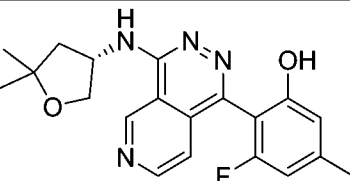
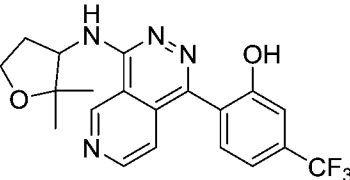
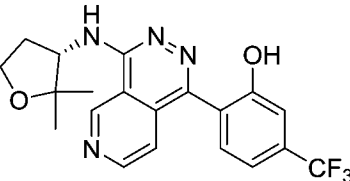
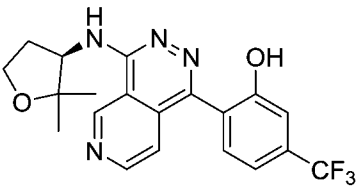
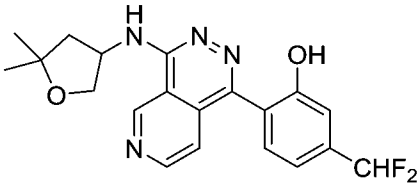
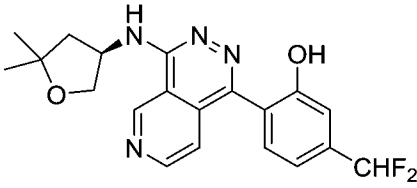
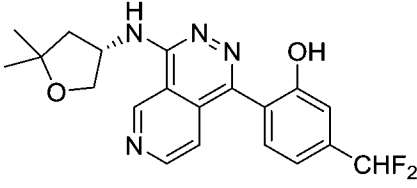
表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
20*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
21A	 <p>2-(4-((5,5-二甲基四氫咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>
21*	 <p>2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>
21B*	 <p>2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>
22A	 <p>2-(4-((2,2-二甲基四氫咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
22B*	 <p>(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫咪嗪-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>

表1.	
化合物編號	化合物名稱/結構
22*	 <p>(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>
23A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
23*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
23B*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>

【0238】 在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。

【0239】 在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物的前驅藥。

【0240】 在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，或其前驅藥或醫藥學上可接受之鹽。

【0241】在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0242】在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物中之任一者的前驅藥之同位素衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0243】在一些實施例中，該化合物係表1中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物。

【0244】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0245】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0246】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其溶劑合物。

【0247】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其籠合物。

【0248】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其水合物。

【0249】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其立體異構物。

【0250】在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其互變異構物。

【0251】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其同位素標記的化合物。

【0252】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物，或其前驅藥。

【0253】 在一些實施例中，該化合物係選自表2中所描述之化合物。

【0254】 經任意指定之立體異構物用星號(*)表示。

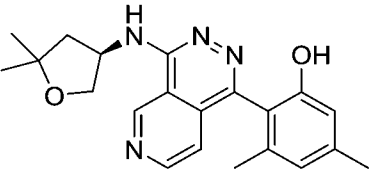
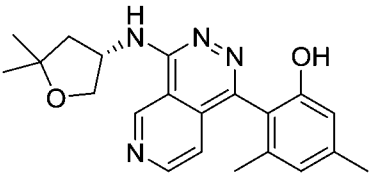
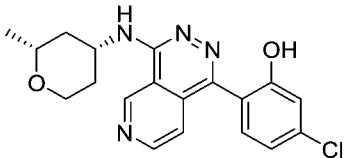
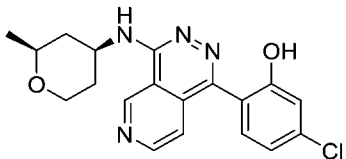
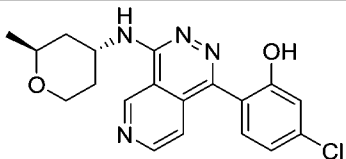
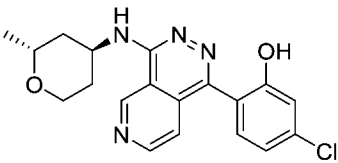
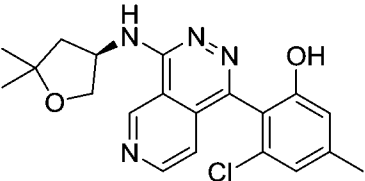
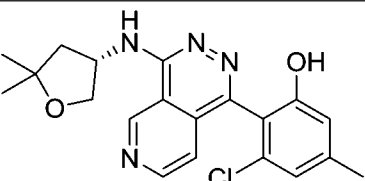
表2.	
化合物編號	化合物名稱/結構
24*	 2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嚶嗪-1-基)-3,5-二甲基酚
24B*	 2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嚶嗪-1-基)-3,5-二甲基酚
25A*	 5-氯-2-(4-(((2R,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嚶嗪-1-基)酚
25B*	 5-氯-2-(4-(((2S,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嚶嗪-1-基)酚
25C*	 5-氯-2-(4-(((2S,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嚶嗪-1-基)酚

表2.	
化合物編號	化合物名稱/結構
25D*	 <p>5-氯-2-(4-(((2R,4S)-2-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>
26*	 <p>3-氯-2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>
26B*	 <p>3-氯-2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>

【0255】 在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。

【0256】 在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物的前驅藥。

【0257】 在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，或其前驅藥或醫藥學上可接受之鹽。

【0258】 在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0259】 在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物中之任一者的前驅藥之同位素衍生物，或其醫藥

學上可接受之鹽。

【0260】在一些實施例中，該化合物係表2中所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物。

【0261】在一些態樣中，本揭示案提供一種化合物，其為本文揭示之式之化合物中之任一者的同位素衍生物(例如，同位素標記的化合物)。

【0262】在另一態樣中，本揭示案尤其提供選自以下之化合物：

(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；及

(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0263】在一些實施例中，該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0264】在一些實施例中，該化合物係5-(二氟甲基)-

2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0265】 在一些實施例中，該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0266】 在一些實施例中，該化合物係(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0267】 在一些實施例中，該化合物係(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚。

【0268】 在一些實施例中，該化合物係(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0269】 在一些實施例中，該化合物係本文揭示之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0270】 在一些態樣中，本揭示案提供一種化合物，其為本文揭示之式之化合物中之任一者的同位素衍生物(本文中亦稱為同位素標記的化合物)。

【0271】 在一些實施例中，該化合物係本文所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，及其前驅藥及醫藥學上可接受之鹽。

【0272】 在一些實施例中，該化合物係本文所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物，及其醫藥學上可接受

之鹽。

【0273】 在一些實施例中，該化合物係本文所描述之化合物之前驅藥中之任一者的同位素衍生物，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0274】 在一些實施例中，該化合物係本文所描述之化合物中之任一者的同位素衍生物。

【0275】 應當理解，可使用各種技術公認之技術中之任一者來製備同位素衍生物。例如，同位素衍生物一般可藉由實施在本文所描述之流程及/或實例中揭示之程序，藉由用經同位素標記的試劑替代非經同位素標記的試劑來製備。

【0276】 在一些實施例中，同位素衍生物係經氙標記的化合物。

【0277】 在一些實施例中，同位素衍生物係本文揭示之式之化合物中之任一者的經氙標記的化合物。

【0278】 如本文所用，術語「同位素衍生物」係指其中一或多個原子經同位素富集或標記的化合物之衍生物。例如，與相應的所揭示化合物相比，本文揭示之化合物的同位素衍生物係關於一或多種同位素富集或經該一或多種同位素標記。在一些實施例中，同位素衍生物係關於選自²H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、²⁹Si、³¹P及³⁴S之一或多種同位素富集或經該一或多種同位素標記。在一些實施例中，同位素衍生物係經氙標記的化合物(亦即，關於其一或多種原子富含²H)。在一些實施例中，該化合物係經¹⁸F標記的

化合物。在一些實施例中，該化合物係經 ^{123}I 標記的化合物、經 ^{124}I 標記的化合物、經 ^{125}I 標記的化合物、經 ^{129}I 標記的化合物、經 ^{131}I 標記的化合物、經 ^{135}I 標記的化合物或其任何組合。在一些實施例中，該化合物係經 ^{33}S 標記的化合物、經 ^{34}S 標記的化合物、經 ^{35}S 標記的化合物、經 ^{36}S 標記的化合物或其任何組合。

【0279】 應當理解，可使用各種技術公認之技術來製備經 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 及/或 ^{36}S 標記的化合物。例如，經氬標記的化合物一般可藉由實施在本文所描述之流程及/或實例中揭示之程序，藉由用經 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 及/或 ^{36}S 標記的試劑替代非經同位素標記的試劑來製備。

【0280】 含有前述 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 及 ^{36}S 原子中之一或多者的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係在本發明之範疇內。此外，用同位素(例如， ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 及/或 ^{36}S)取代可提供某些治療優勢，該等優勢係由於更高的代謝穩定性，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少。

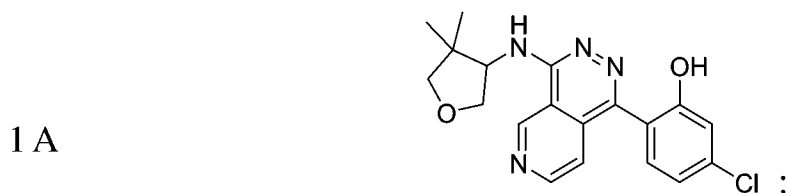
【0281】 為免存疑，應當理解，在本說明書中，若一組由「本文所描述」限定，則該組涵蓋第一個出現且最廣泛的定義以及該組之每個及所有特定定義。

【0282】 本揭示案之化合物之適宜的醫藥學上可接受

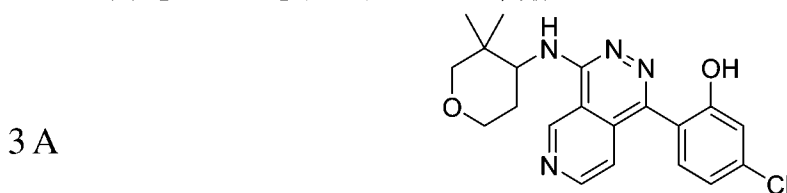
之鹽係例如本揭示案之化合物的足夠鹼性之酸加成鹽，例如，與例如無機或有機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、檸檬酸甲烷磺酸鹽或順丁烯二酸鹽的酸加成鹽。另外，本揭示案之化合物的足夠酸性之適宜的醫藥學上可接受之鹽係鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽，銨鹽或與有機鹼之鹽，其提供醫藥學上可接受之陽離子。例如與甲胺之鹽、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或三-(2-羥乙基)胺。

【0283】應當理解，本文揭示之式中之任一者的化合物及其任何醫藥學上可接受之鹽包含立體異構物、立體異構物之混合物、該等化合物之所有異構形式的多晶型物。

【0284】在一些實施例中，式(I)之化合物不為：

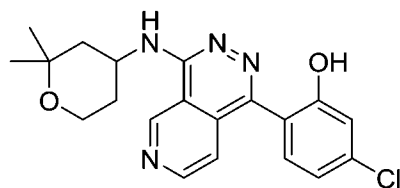


5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；



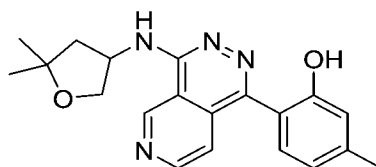
5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4A



5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；或

5A



2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0285】如本文所用，術語「異構現象」意謂具有相同分子式但原子鍵合順序或原子在空間中排列不同的化合物。原子在空間中排列不同的異構物稱為「立體異構物」。不為彼此鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」，且彼此為不可重疊鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物」或有時稱為光學異構物。含有等量的具有相反掌性之個別鏡像異構形式之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0286】如本文所用，術語「掌性中心」係指與四個不相同的取代基鍵合之碳原子。

【0287】如本文所用，術語「掌性異構物」意謂具有至少一個掌性中心之化合物。具有不止一個掌性中心之化合物可作為個別非鏡像異構物或作為非鏡像異構物之混合

物存在，稱為「非鏡像異構混合物」。當存在一個掌性中心時，立體異構物之特徵可為該掌性中心之絕對組態(R或S)。絕對組態係指連接至掌性中心之取代基在空間中的排列。連接至所考慮的掌性中心之取代基根據Cahn、Ingold及Prelog之順序規則進行排序。(Cahn等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385 ; errata 511 ; Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413 ; Cahn及Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612 ; Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81 ; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

【0288】如本文所用，術語「幾何異構物」意謂非鏡像異構物，其存在係由於繞著雙鍵或環烷基連接子(例如，1,3-環丁基)之旋轉受阻。根據Cahn-Ingold-Prelog規則，此等組態在名稱上由前綴順式及反式或Z及E區分，這表明該等基團位於分子中雙鍵之同一側或相反側。

【0289】應當理解，本揭示案之化合物可描述為不同的掌性異構物或幾何異構物。亦應理解，當化合物具有掌性異構或幾何異構形式時，所有異構形式意圖包括在本揭示案之範疇內，且該等化合物之命名不排除任何異構形式，應理解並非所有異構物均可具有相同水準之活性。

【0290】應當理解，本揭示案中所討論之結構及其他化合物包括其所有阻轉異構物。亦應理解，並非所有阻轉異構物均可具有相同水準之活性。

【0291】如本文所用，術語「互變異構物」係以平衡存在，且很容易自一種異構物形式轉化為另一種異構物形

式之二或更多種結構異構物中之一者。此轉化導致氫原子之形式遷移，同時伴隨著相鄰共軛雙鍵之切換。互變異構物以溶液中互變異構集之混合物存在。在可能發生互變異構化之溶液中，將達成互變異構物之化學平衡。互變異構物之確切比率視若干因素而定，該等因素包括溫度、溶劑及pH。藉由互變異構化相互轉化之互變異構物的概念稱為互變異構現象。在可能的各種類型之互變異構現象中，常觀察到兩種。在酮-烯醇互變異構現象中，電子及氫原子同時發生位移。環-鏈互變異構現象係作為糖鏈分子中之醛基(-CHO)與同一分子之羥基(-OH)中的一者反應而使其呈如葡萄糖所表現之環狀(環形狀)形式的結果出現。

【0292】 應當理解，本揭示案之化合物可描述為不同的互變異構物。亦應理解，當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式旨在包括在本揭示案之範疇內，且該等化合物之命名不排除任何互變異構物形式。應當理解，某些互變異構物可具有比其他互變異構物更高水準之活性。

【0293】 分子式相同但原子鍵合性質或順序或原子在空間中之排列不同的化合物稱為「異構物」。原子在空間中排列不同的異構物稱為「立體異構物」。不為彼此鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」，且彼此為不可重疊鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心時，例如其鍵合至四個不同的基團時，可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可藉由其不對稱中心之絕對組

態來表徵，且藉由 Cahn 及 Prelog 之 R- 及 S- 測序規則來描述，或藉由分子旋轉偏振光平面，並且被指定為右旋或左旋的方式來描述(亦即，分別為 (+) 或 (-) 異構物)。掌性化合物可作為個別鏡像異構物或作為其混合物存在。含有等比例鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0294】 本揭示案之化合物可具有一或多個不對稱中心；此類化合物可因此作為個別 (R) 或 (S) 立體異構物或作為其混合物產生。除非另有說明，否則本說明書及申請專利範圍中對特定化合物之描述或命名意圖包括個別鏡像異構物及其外消旋或其他混合物。用於測定立體化學及分離立體異構物之方法係此項技術中眾所周知的(參見「Advanced Organic Chemistry」，第4版 J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001 之第4章中的討論)，例如藉由自光學活性起始材料合成或藉由外消旋形式之拆分。本揭示案之化合物中之一些可具有幾何異構中心 (E 及 Z 異構物)。應當理解，本揭示案涵蓋所有具有發炎體抑制活性之光學、非鏡像異構物及幾何異構物及其混合物。

【0295】 應當理解，本文所描述之任何式之化合物包括化合物本身以及其鹽及其溶劑合物，若適用的話。例如，鹽可在本文揭示之經取代化合物上的陰離子與帶正電基團(例如，胺基)之間形成。適宜的陰離子包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硫酸氫根、胺基磺酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、麩胺酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、蘋果酸根、順丁烯二酸根、

琥珀酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水楊酸根、乳酸根、萘磺酸根及乙酸根(例如，三氟乙酸根)。

【0296】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之陰離子」係指適合形成醫藥學上可接受之鹽的陰離子。同樣，鹽可在本文揭示之經取代化合物上的陽離子與帶負電基團(例如，羧酸根)之間形成。適宜的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子，諸如四甲基銨離子或二乙胺離子。本文揭示之經取代化合物亦包括含有四級氮原子之鹽。

【0297】應當理解，本揭示案之化合物，例如化合物之鹽，可以水合或未水合(無水)形式，或作為與其他溶劑分子之溶劑合物存在。水合物之非限制性實例包括一水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑化物等。

【0298】如本文所用，術語「溶劑合物」意謂含有化學計量或非化學計量量之溶劑的溶劑加成形式。一些化合物傾向於以結晶固體狀態捕獲固定莫耳比的溶劑分子，因此形成溶劑合物。若溶劑為水，則形成之溶劑合物為水合物；且若溶劑為醇時，形成之溶劑合物為醇化物。水合物係由一或多個水分子與一個物質分子之組合形成的，其中水保持其分子狀態為H₂O。

【0299】如本文所用，術語「類似物」係指結構上與另一種相似但組成略有不同的化合物(如一個原子經不同元素之原子置換，或在存在特定官能團的情況下，或一個

官能團經另一個官能團置換)。因此，類似物係在功能及外觀上類似或可比，但在結構或來源上與參考化合物不同的化合物。

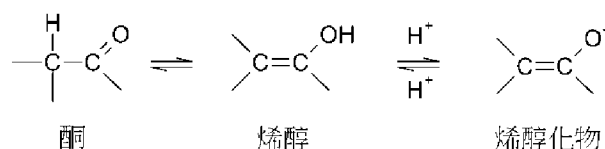
【0300】如本文所用，術語「衍生物」係指具有共同核心結構且經如本文所描述之各種基團取代之化合物。

【0301】亦應理解，本文揭示之式中之任一者的某些化合物可以溶劑化以及非溶劑化形式(例如水合形式)存在。適宜的醫藥學上可接受之溶劑合物係例如水合物，諸如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。應當理解，本揭示案涵蓋所有具有發炎體抑制活性之溶劑化形式。

【0302】亦應理解，本文揭示之式中之任一者的某些化合物可表現出多態性，且本揭示案涵蓋所有具有發炎體抑制活性之此類形式或其混合物。眾所周知，可使用諸如下之習知技術來分析結晶材料：X射線粉末繞射分析、差示掃描量熱法、熱重量分析、漫反射紅外傅立葉轉換(DRIFT)光譜、近紅外(NIR)光譜、溶液及/或固態核磁共振光譜。藉由卡耳費雪分析來確定此類結晶材料之含水量。

【0303】本文揭示之式中之任一者的化合物可以多種不同的互變異構形式存在，且提及包括所有此類形式。為免存疑，當一化合物可以數種互變異構形式中之一者存在，且只有一種被具體描述或顯示時，所有其他形式還是包含在式(I)中。互變異構形式之實例包括酮、烯醇及烯醇

化物形式，例如以下互變異構對：酮/烯醇(如下所示)、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺基醇、脘/脘、亞硝基/脞、硫酮/烯硫醇及硝基/酸式硝基。



【0304】 本文揭示之式中之任一者的化合物可以前驅藥之形式投與，該前驅藥於人體或動物體內分解以釋放本揭示案之化合物。前驅藥可用於改變本揭示案之化合物的物理特性及/或藥物動力學特性。當本揭示案之化合物含有適宜的基團或取代基時，可形成前驅藥，特性修飾基團可連接到該基團或取代基上。前驅藥之實例包括在本文揭示之式中之任一者中的酯基或醯胺基處含有活體內可切割的烷基或醯基取代基的衍生物。

【0305】 因此，當藉由有機合成可獲得時以及當藉由切割其前驅藥之方式在人體或動物體內可獲得時，本揭示案包括如上文所定義的本文揭示之式中之任一者的彼等化合物。因此，本揭示案包括藉由有機合成手段產生的本文揭示之式中之任一者的彼等化合物，以及藉由前驅物化合物的代謝之方式在人體或動物體內產生的此類化合物，亦即本文揭示之式中之任一者的化合物可為合成產生的化合物或代謝產生的化合物。

【0306】 本文揭示之式中之任一者的化合物之適宜的醫藥學上可接受之前驅藥係基於合理的醫學診斷的前驅藥，其適合投與至人體或動物體而沒有不良的藥理活性且

沒有不適當的毒性。已經例如在以下文檔中描述了各種形式的前驅藥：a) *Methods in Enzymology*, 第42卷, 第309-396頁, 由K. Widder等人編輯 (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, 由H. Bundgaard編輯, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, 由Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard編輯, 第5章“Design and Application of Pro-drugs,” 由H. Bundgaard 第113-191 (1991) 頁; d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi及V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,” *A.C.S. Symposium Series*, 第14卷; 及 h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987。

【0307】具有羥基之本文揭示之式中之任一者的化合物之適宜的醫藥學上可接受之前驅藥係例如其活體內可切割的酯或醚。含有羥基之本文揭示之式中之任一者的化合物之活體內可切割的酯或醚係例如在人體內或動物體內切割以產生母羥基化合物之醫藥學上可接受之酯或醚。羥基之適宜的醫藥學上可接受之酯形成基團包括無機酯, 諸如磷酸酯(包括磷醯胺環酯)。羥基之進一步適宜的醫藥學上可接受之酯形成基團包括C₁-C₁₀烷醯基, 諸如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基以及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基,

C₁-C₁₀烷氧基羰基，諸如乙氧基羰基、N,N-(C₁-C₆烷基)₂胺甲醯基、2-二烷基胺基乙醯基及2-羰基乙醯基。苯乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺基甲基、N-烷基胺基甲基、N,N-二烷基胺基甲基、嗎啉甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基甲基。羥基之適宜的醫藥學上可接受之酯形成基團包括α-醯氧基烷基，諸如乙醯氧基甲基及新戊醯基氧基甲基。

【0308】 具有羧基之本文揭示之式中之任一者的化合物之適宜的醫藥學上可接受之前驅藥係例如其活體內可切割之醯胺，例如與諸如氨、C₁₋₄烷基胺(諸如甲胺)、(C₁-C₄烷基)₂-胺(諸如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺)、C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基胺(諸如2-甲氧基乙胺)、苯基-C₁-C₄烷基胺(諸如卞胺)及胺基酸(諸如甘胺酸或其酯)的胺形成之醯胺。

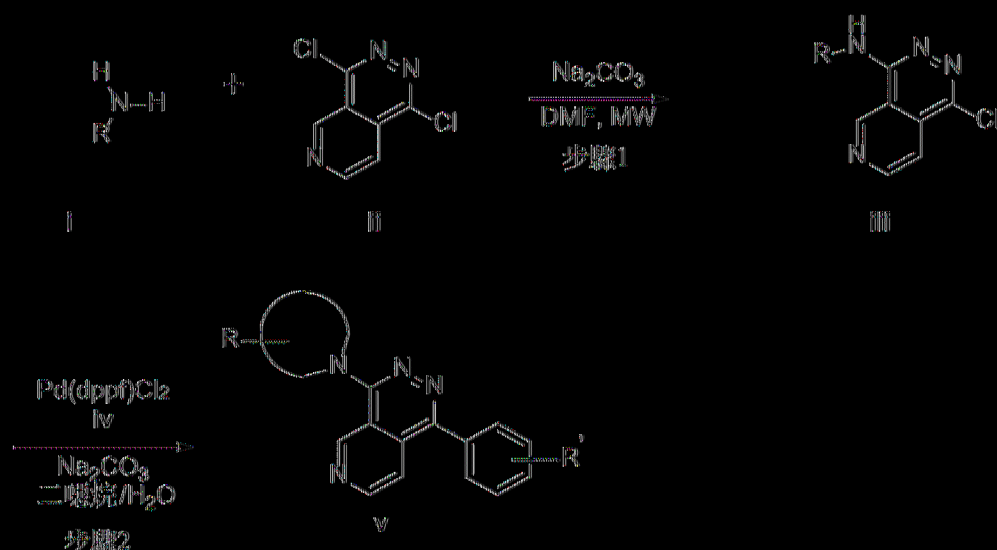
【0309】 具有胺基之本文揭示之式中之任一者的化合物之適宜的醫藥學上可接受之前驅藥係例如其活體內可切割的醯胺衍生物。來自胺基之適宜的醫藥學上可接受之醯胺包括例如與C₁-C₁₀烷醯基，諸如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基以及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基形成之醯胺。苯乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺基甲基、N-烷基胺基甲基、N,N-二烷基胺基甲基、嗎啉甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基甲基。

【0310】 本文揭示之式中之任一者的化合物之活體內效果可部分地由一或多種代謝物發揮，該一或多種代謝物

在投與本文揭示之式中之任一者的化合物之後於人體或動物體內形成。如上文所述，本文揭示之式中之任一者的化合物之活體內效果亦可藉由前驅物化合物(前驅藥)之代謝來發揮。

〔0311〕用於製備本申請案之化合物之適宜的一般途徑係使用方案A，且可在本文之流程1中描述。

流程1



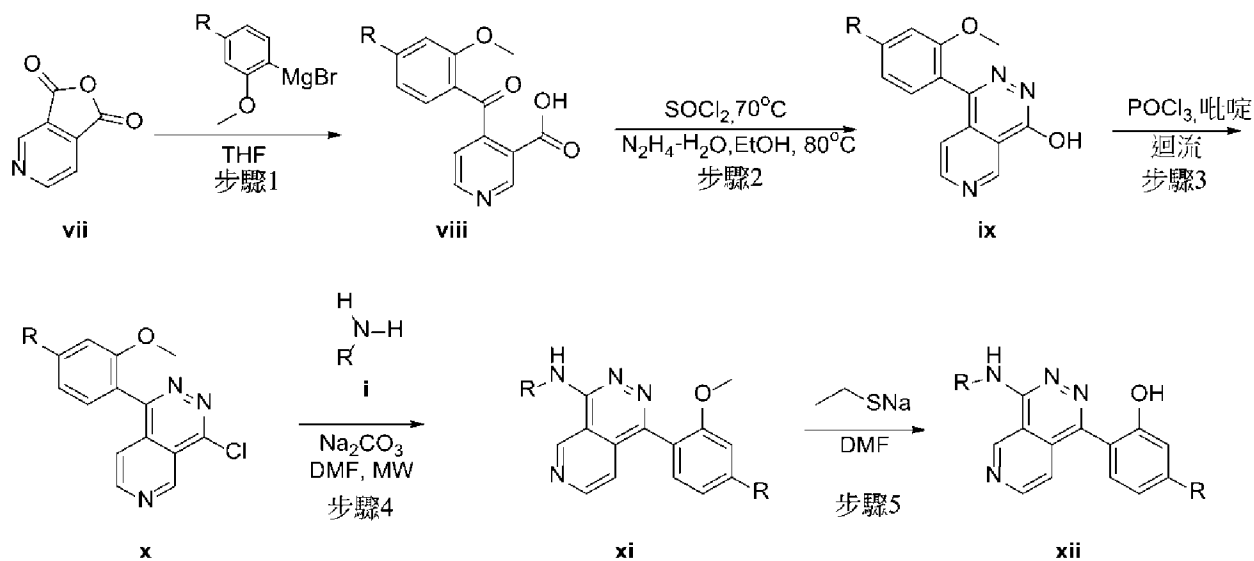
〔0312〕除非另有說明，否則本文呈現之實例係根據流程1中呈現之一般程序合成的。

〔0313〕步驟一涉及胺(i)與芳基二氯化物(ii)之間的 S_NAr 反應，以得到目標氨基芳基中間物(iii)。步驟二涉及中間物(iii)與所需硼酸或硼酸鹽(iv)之間的交叉偶合，視情況隨後對苯環上之烷基醚(例如，甲基醚)進行去保護，以產生所需化合物(v)。除非另有說明，否則胺(i)、芳基二氯化物(ii)及硼酸或硼酸鹽(iv)係市售的或在化學文獻中已

知。

【0314】用於製備本揭示案之化合物之另一種適宜的一般途徑係使用本文之流程2中的**方案B**。

流程2



【0315】步驟一涉及用格氏試劑打開市售3,4-吡啶二羧酸酐(**vii**)，以得到羧酸(**viii**)。步驟二之特徵係氯化，然後與肼縮合，以得到噻嗪醇(**ix**)。然後步驟三涉及另一氯化，以得到關鍵中間物(**x**)，其繼而可在步驟四中與胺(**i**)發生 SNAr 反應，以形成氮雜酞嗪(**xi**)。然後步驟五之特徵係甲基醚去保護，然後提供類似物(**xii**)。

生物檢定

【0316】藉由上面及本文所描述之方法設計、選擇及/或最佳化之化合物，一旦產生，可使用熟習此項技術者已知的各種檢定進行表徵以確定化合物是否具有生物活

性。例如，分子可藉由習知檢定進行表徵，包括但不限於下面所描述的檢定，以確定它們是否具有預測的活性、結合活性及/或結合專一性。

【0317】此外，高通量篩選可用於加速使用此類檢定之分析。結果，可使用此項技術中已知的技術快速篩選本文所描述之分子之活性。用於進行高通量篩選之一般方法學描述於例如 Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker；及美國專利第5,763,263號中。高通量檢定可使用一或多種不同的檢定技術，包括但不限於下面所描述者。

【0318】各種活體外或活體內生物檢定可為適合偵測本揭示案之化合物的效果。此等活體外或活體內生物檢定可包括但不限於酶活性檢定、電泳遷移率變化檢定、報告基因檢定、活體外細胞活力檢定、結合檢定、細胞檢定(細胞株、原代細胞及全細胞)、活體外細胞活力檢定以及用於測定NLRP3效力、未結合清除率、溶解度、滲透性、代謝穩定性(例如，在肝細胞中)及CYP抑制之檢定以及時間依賴性抑制(TDI)檢定(例如，用於降低潛在不良活體內藥物-藥物相互作用之風險)。

【0319】在一些實施例中，生物檢定在實例，**檢定方法**部分中進行了描述。在一些實施例中，**檢定方法**部分係指實例12。

【0320】例如，在一些實施例中，本揭示案之化合物可使用已知程序測試其人類-NLRP3抑制活性，諸如報告

於 Coll 等人 *Nat Med.* (2015) **21**(3):248-255 中的方法學。亦參見實例，**檢定方法**部分。在一些實施例中，本揭示案之化合物可使用已知程序測試其人類 NLRP3 效力。參見例如，實例之**檢定方法**部分中所描述之人類全血 NLRP3 檢定。在一些實施例中，可進一步測試本揭示案之化合物之腦滲透率。參見例如，實例之**檢定方法**部分中所描述之 kp 及 kpu,u NLRP3 檢定。

【0321】在其他實施例中，本揭示案之化合物可遵循已知程序進行未結合清除率 (Clu) 測試，諸如描述於 Miller 等人, *J. Med. Chem.* (2020) **63**:12156-12170 中。例如，未結合清除率 (Clu) 可藉由將如血液或血漿中所量測之總清除率 (『CL』，mL/min/kg) 除以血漿中未結合部分 (fu) 來計算。

【0322】在其他實施例中，本揭示案之化合物之滲透性可遵循已知程序來確定，諸如描述於 Wang 等人 *J Mass Spectrom.* (2000) **35**:71-76 中。例如，在量測頂端及基底外側室中之化合物後，可使用 Transwell 板中之 Caco-2 或 MDCK-MDR1 細胞株量測跨細胞膜的滲透性，且報告為 10^{-6} cm/s 之表觀滲透性 Papp A-B。

【0323】在另外的實施例中，本揭示案之化合物之溶解度可遵循已知程序測定，諸如描述於 Alsenz 及 Kansy, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2007) **59**:546-567，及 Wang 等人 *J Mass Spectrom.* (2000) **35**:71-76 中。例如，在生理相關介質，諸如磷酸鹽緩衝溶液 (PBS，pH 7.4) 或類比

胃液 (SGF) 中之動力學溶解度可使用連續稀釋及兩小時的孵育期來量測，隨後過濾，且藉由 LC-MS/MS 以 μM 報告。在生理相關介質中之熱力學溶解度可在孵育貳拾肆小時後藉由 LC-MS/MS 量測，隨後過濾，且以 mg/mL 報告。最佳化溶解度可能有利於化合物之製造及進一步加工。此外，最佳化溶解度允許對化合物進行更有效的活體內分析，包括圍繞化合物之安全性、藥物-藥物相互作用、效力、選擇性、代謝及滲透性之資料收集。

醫藥組成物

【0324】 在一些態樣中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含本揭示案之化合物作為活性成分。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種表 1 中描述之式中的各者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種表 2 中描述之式中的各者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所描述之式中的各者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、

立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。在一些實施例中，醫藥組成物包含一或多種載劑、填料、媒劑、賦形劑、增溶劑、螯合劑或其組合。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種表 1 中描述之化合物。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種表 2 中描述之化合物。在一些實施例中，本揭示案提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所描述之化合物。

【0325】在本揭示案之一些實施例中，醫藥組成物包含表 1 中描述之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0326】在本揭示案之一些實施例中，醫藥組成物包含表 2 中描述之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0327】在本揭示案之一些實施例中，醫藥組成物包含本文所描述之式 I 的化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0328】在本揭示案之一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪 -1-基) 酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0329】在本揭示案之另一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之 5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d³)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪 -1-基) 酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0330】在本揭示案之另一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0331】在本揭示案之另一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0332】在本揭示案之一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0333】在本揭示案之一個實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚以及醫藥學上可接受之載劑。

【0334】本揭示案之化合物可經調配用於口服投與之形式，諸如片劑、膠囊(每一種都包括緩釋或定時釋放調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酹劑、懸浮液、糖漿及乳劑。本揭示案之化合物亦可經調配用於靜脈內(推注或輸注)、腹膜內、局部、皮下、肌肉內或經皮(例如貼片)投與，所有都使用一般熟習藥學技術者眾所周知的形式。

【0335】本揭示案之調配物可呈包含水性媒劑之水溶液形式。水性媒劑成分可包含水及至少一種醫藥學上可接

受之賦形劑。適宜的可接受之賦形劑包括選自由以下組成之群的賦形劑：增溶劑、螯合劑、防腐劑、張力劑、黏度/懸浮劑、緩衝劑、及pH調節劑、及其混合物。

【0336】可使用任何適宜的增溶劑。增溶劑之實例包括環糊精，諸如選自由以下組成之群的環糊精：羥丙基- β -環糊精、甲基- β -環糊精、無規甲基化- β -環糊精、乙基化- β -環糊精、三乙醯基- β -環糊精、過乙醯化- β -環糊精、羧基甲基- β -環糊精、羥基乙基- β -環糊精、2-羥基-3-(三甲基銨基)丙基- β -環糊精、葡苷基- β -環糊精、硫酸化 β -環糊精(S- β -CD)、麥芽糖基- β -環糊精、 β -環糊精磺丁基醚、支鏈- β -環糊精、羥基丙基- γ -環糊精、無規甲基化- γ -環糊精、及三甲基- γ -環糊精、及其混合物。

【0337】可使用任何適宜的螯合劑。適宜的螯合劑之實例包括選自由以下組成之群的螯合劑：乙二胺四乙酸及其金屬鹽、依地酸二鈉、依地酸三鈉、及依地酸四鈉、及其混合物。

【0338】可使用任何適宜的防腐劑。防腐劑之實例包括選自由以下組成之群的防腐劑：四級銨鹽諸如鹵化苳烷銨(較佳氯苳烷銨)、葡萄糖酸洛赫西定(chlorhexidine gluconate)、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、十六烷基氯化吡啶鎘、溴甲苯、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉、對羥基苯甲酸乙酯、丙基胺基丙基雙胍、及對羥基苯甲酸丁酯、及山梨

酸、及其混合物。

【0339】水性媒劑亦可包括張力劑以調節張力(滲透壓)。張力劑可選自由以下組成之群：二醇(諸如丙二醇、二甘醇、三甘醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化鉀、及氯化鈉、及其混合物。

【0340】水性媒劑亦可含有黏度/懸浮劑。適宜之黏度/懸浮劑包括選自由以下組成之群的黏度/懸浮劑：纖維素衍生物，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇(諸如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及交聯的丙烯酸聚合物(卡波姆(carbomer))，諸如丙烯酸與聚鏈烯基醚或二乙烯基二醇交聯的聚合物(卡波普(carbopol))，諸如卡波普934、卡波普934P、卡波普971、卡波普974及卡波普974P)、及其混合物。

【0341】為了將調配物調節至可接受之pH(通常pH範圍為約5.0至約9.0、更佳約5.5至約8.5、特別地約6.0至約8.5、約7.0至約8.5、約7.2至約7.7、約7.1至約7.9或約7.5至約8.0)，調配物可含有pH調節劑。pH調節劑通常係礦物酸或金屬氫氧化物鹼，選自由氫氧化鉀、氫氧化鈉、及鹽酸、及其混合物組成之群，以及較佳為氫氧化鈉及/或鹽酸。添加此等酸性及/或鹼性pH調節劑以將調配物調節至目標可接受之pH範圍。因而可能不是必須使用酸及鹼二者，視調配物而定，添加酸或鹼中之一者可能足以將混合物帶到所需pH範圍。

【0342】水性媒劑亦可含有緩衝劑以穩定pH。當使用時，緩衝劑選自由以下組成之群：磷酸鹽緩衝劑(諸如磷酸二氫鈉及磷酸氫二鈉)、硼酸鹽緩衝劑(諸如硼酸、或其鹽，包括四硼酸二鈉)、檸檬酸鹽緩衝劑(諸如檸檬酸、或其鹽，包括檸檬酸鈉)、及 ϵ -胺基己酸、及其混合物。

【0343】調配物可進一步包含濕潤劑。適宜類別之濕潤劑包括選自由以下組成之群的濕潤劑：聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆(poloxamer))、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化脫水山梨醇酯(聚山梨醇酯)、氧乙基化辛基苯酚(Tyloxapol)的聚合物、聚氧乙烯40硬脂酸酯、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、及聚氧乙烯脂肪酸酯、及其混合物。

【0344】口服組成物通常包括惰性稀釋劑或可食用的醫藥學上可接受之載劑。它們可以封裝在明膠膠囊中或壓製成片劑。為了口服治療投與之目的，活性化合物可與賦形劑混合且以片劑、錠劑或膠囊之形式使用。亦可使用用作漱口水的流體載劑來製備口服組成物，其中將流體載劑中的化合物口服施用且漱口並吐出或吞服。醫藥學上相容的黏合劑及/或佐劑材料可作為組成物之一部分包括在內。片劑、丸劑、膠囊劑、錠劑及諸如此類可含有任何以下成分或類似性質的化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃芪膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗

糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙子調味劑。

【0345】根據本揭示案之進一步態樣，提供了一種醫藥組成物，其包含如上文定義的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑的聯合。

【0346】本揭示案之組成物可呈適合口服使用的形式(例如作為片劑、錠劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸服液、乳劑、可分散粉末或顆粒、糖漿或酞劑)，適合局部使用的形式(例如作為乳膏、軟膏、凝膠、或水性或油性溶液或懸服液劑)，適合藉由吸入投與的形式(例如作為細粉或液體氣溶膠)，適合藉由吹入投與的形式(例如作為細粉)或適合腸胃外投與的形式(例如作為用於靜脈內、皮下、肌肉內、腹膜內或肌肉內給藥的無菌水性或油性溶液或作為用於直腸給藥的栓劑)。

【0347】本揭示案之組成物可藉由使用此項技術中眾所周知的習知醫藥學上的賦形劑的習知程序獲得。因此，意圖口服使用之組成物可含有例如，一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

【0348】於療法中使用之本揭示案之化合物的有效量係足以治療或預防本文提及的發炎體相關病症、減緩其之進展及/或減少與該病症相關的症狀的量。

【0349】於療法中使用之本揭示案之化合物的有效量係足以治療本文提及的發炎體相關病症、減緩其之進展及

/或減少與該病症相關的症狀的量。

【0350】根據眾所周知的醫學原理，治療或預防目的之本文揭示的化合物之劑量大小自然將會根據該病症的性質及嚴重程度、動物或患者的年齡及性別以及投與途徑而變化。

使用方法

【0351】在一些態樣中，本揭示案提供一種調節NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)之方法，其包含使細胞與有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0352】在一些態樣中，本揭示案提供一種調節NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)之方法，其包含使細胞與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0353】在一些態樣中，本揭示案提供一種抑制NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)之方法，其包含使細胞與有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0354】在一些態樣中，本揭示案提供一種抑制NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)之方法，其包含使細胞與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0355】在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防有需要之個體中如本文揭示的NLRP3所抑制的疾病或病症之方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0356】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體中本文揭示的疾病或病症之方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0357】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防有需要之個體中如本文揭示的NLRP3所抑制的疾病或病症之方法，其包含向個體投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥、或本揭示案之醫藥組成物。

【0358】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體中本文揭示的疾病或病症之方法，其包含向個體投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥、或本揭示案之醫藥組成物。在一些實施例中，該疾病或病症嚮涉及NLRP3之疾病或病症。

【0359】 在一些實施例中，該疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病。

【0360】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防有需要之個體中炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病的方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0361】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體中炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病的方法，其包含向個體投與治療有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或本揭示案之醫藥組成物。

【0362】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療或預防有需要之個體中炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體

中之NLRP3相關疾病的方法，其包含向個體投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥、或本揭示案之醫藥組成物。

【0363】 在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體中炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病的方法，其包含向個體投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥、或本揭示案之醫藥組成物。

【0364】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其係用於調節NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)。

【0365】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制NLRP3活性(例如，*活體外*或*活體內*)。

【0366】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制NLRP3

(例如，*活體外或活體內*)。

【0367】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作NLRP3之拮抗劑(例如，*活體外或活體內*)。

【0368】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療或預防本文揭示之疾病或病症。

【0369】 在一些態樣中，本揭示案提供一種本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療本文揭示之疾病或病症。

【0370】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於調節NLRP3活性(例如，*活體外或活體內*)的藥劑中之用途。

【0371】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於調節NLRP3(例如，*活體外或活體內*)的藥劑中之用途。

【0372】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於抑制NLRP3活性(例如，*活體外或活體內*)的藥劑中之用途。

【0373】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於抑制NLRP3(例如，*活體外或活體內*)的藥劑中之用途。

【0374】 在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療或預防本文

揭示之疾病或病症的藥劑中之用途。

【0375】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療本文揭示之疾病或病症的藥劑中之用途。

【0376】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於調節NLRP3活性(例如，活體外或活體內)之用途。

【0377】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於抑制NLRP3活性(例如，活體外或活體內)之用途。

【0378】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於調節NLRP3(例如，活體外或活體內)之用途。

【0379】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於抑制NLRP3(例如，活體外或活體內)之用途。

【0380】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療或預防本文揭示之疾病或病症之用途。

【0381】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療本文揭示之疾病或病症之用途。

【0382】本揭示案之化合物的有效性可藉由產業上接受的檢定/疾病模型來確定，其等係根據如此項技術中所

描述闡明彼的標準實踐且在當前的一般知識中發現者。

【0383】 在一些實施例中，該疾病或病症與涉及的NLRP3活性相關。

【0384】 在一些實施例中，該疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病。

【0385】 在一些實施例中，該疾病或病症係炎症。

【0386】 在一些實施例中，該疾病或病症係自體免疫疾病。

【0387】 在一些實施例中，該疾病或病症係癌症。

【0388】 在一些實施例中，該疾病或病症係感染。

【0389】 在一些實施例中，該疾病或病症係中樞神經系統疾病或病症。

【0390】 在一些實施例中，該疾病或病症係代謝疾病。

【0391】 在一些實施例中，該疾病或病症係心血管疾病。

【0392】 在一些實施例中，該疾病或病症係呼吸道疾病。

【0393】 在一些實施例中，該疾病或病症係腎病。

【0394】 在一些實施例中，該疾病或病症係肝病。

【0395】 在一些實施例中，該疾病或病症係眼部疾病。

【0396】 在一些實施例中，該疾病或病症係皮膚病。

【0397】 在一些實施例中，該疾病或病症係淋巴性疾病。

【0398】 在一些實施例中，該疾病或病症係風濕性疾病。

【0399】 在一些實施例中，該疾病或病症係心理疾病。

【0400】 在一些實施例中，該疾病或病症係移植物抗宿主病。

【0401】 在一些實施例中，該疾病或病症係異常性疼痛。

【0402】 在一些實施例中，該疾病或病症係NLRP3相關疾病。

【0403】 在一些實施例中，該中樞神經系統疾病或病症係帕金森氏病、阿茲海默氏病、外傷性腦損傷、脊髓損傷、肌肉萎縮性側索硬化症或多發性硬化症。

【0404】 在一些實施例中，該呼吸道疾病係類固醇抗性哮喘。

【0405】 在一些實施例中，該呼吸道疾病係嚴重類固醇抗性哮喘。

【0406】 在一些實施例中，該腎病係急性腎病、慢性腎病或罕見腎病。

【0407】 在一些實施例中，該皮膚病係牛皮癬、化膿性汗腺炎(HS)或異位性皮膚炎。

【0408】 在一些實施例中，該風濕性疾病係皮肌炎、史迪爾氏病或幼年特發性關節炎。

【0409】 在一些實施例中，在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之該NLRP3相關疾病係隱熱蛋白相關自體發炎症候群。

【0410】 在一些實施例中，該隱熱蛋白相關自體發炎症候群係家族性冷因性自體發炎症候群、Muckle-Wells症候群或新生兒發病的多重系統發炎症候群。

【0411】 在一些實施例中，該化合物係例如具有 > 0.3 之 $K_{pu,u}$ 之腦滲透劑。

【0412】 具有小於或等於 0.3 之 $K_{pu,u}$ 之化合物不為腦滲透劑。在一些實施例中，該化合物不為腦滲透劑。

【0413】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 10 。

【0414】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 9 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 8 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 7 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 6 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 5 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 4 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 3 。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 2 。在一些

實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 1。

【0415】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 0.3。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 0.4。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 0.5。

【0416】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 1。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 1.5。

【0417】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 2。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 2.5。

【0418】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 3。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 3.5。

【0419】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 4。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 4.5。

【0420】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 5。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 5.5。

【0421】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 6。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 6.5。

【0422】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 7。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 7.5。

【0423】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 8。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 8.5。

【0424】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 9。在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 9.5。

【0425】 在一些實施例中，該化合物之 $K_{pu,u}$ 係約 10。

【0426】在某些實施例中，該化合物係代謝穩定的，例如，在小鼠或人類肝微粒體或肝細胞中之半衰期為大於20分鐘、大於30分鐘、大於40分鐘、大於50分鐘、大於60分鐘、或在約30分鐘至約120分鐘之間。

投與途徑

【0427】本揭示案之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，可作為單一療法單獨投與，或可與一或多種其他物質及/或治療一起投與。這樣的聯合治療可藉由同時、依序或分開投與該治療之個別組分的方式來達成。

【0428】例如，可藉由投與佐劑來增強治療有效性(亦即，藉由佐劑本身可僅具有最小的治療益處，但與另一種治療劑組合時，對個體之總體治療益處得到增強)。或者，以僅作為實例之方式，藉由將本揭示案之化合物與也具有治療益處之另一種治療劑(其亦包括治療方案)一起投與，可增加個體所經歷之益處。

【0429】在本揭示案之化合物與其他治療劑組合投與之情況下，本揭示案之化合物不必經由與其他治療劑相同的途徑投與，並且可(因為不同的物理及化學特徵)藉由不同的途徑投與。例如，可將本揭示案之化合物口服投與以產生且維持其良好的血液水準，同時可將另一治療劑靜脈內投與。可根據此項技術中已知的既定方案來作初始投

與，然後熟練臨床醫生可基於觀察到的效果來修改劑量、投與模式及投與時間。

【0430】 其他治療劑之具體選擇將視主治醫生之診斷及他們對該個體狀況及適當的治療方案的判斷。根據本揭示案之該態樣，提供了一種用於治療涉及發炎體活性之疾病的組合，其包含如上文定義的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及另一適宜的劑。

【0431】 根據本揭示案之進一步態樣，提供了一種醫藥組成物，其包含本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與適宜的醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑的組合、聯合。

【0432】 在本揭示案之任何上述醫藥組成物、製程、方法、用途、藥劑及製造特徵中，本文所描述的本揭示案之化合物的任何替代實施例亦適用。

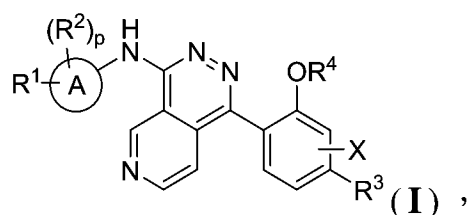
【0433】 本揭示案之化合物或包含此等化合物之醫藥組成物可藉由任何方便的投與途徑向個體投與，無論是全身/外周或局部(亦即，在所需作用位點)。

【0434】 投與途徑包括但不限於口服(例如藉由攝入)；頰；舌下；經皮(包括，例如，藉由貼片、膏藥等)；經黏膜(包括，例如，藉由貼片、膏藥等)；鼻內(例如，藉由鼻噴霧)；眼部(例如，藉由眼藥水)；肺部(例如，藉由吸入或吹入療法，使用例如經由氣溶膠，例如通過嘴或鼻)；直腸(例如，藉由栓劑或灌腸劑)；陰道(例如，藉由子宮托)；腸胃外，例如藉由注射，包括皮下、皮內、肌

肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下和胸骨內；藉由例如皮下或肌肉內植入貯庫或儲庫。

示範性實施例

【0435】示範性實施例 1. 一種式 (I) 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

A 係 5 至 8 員單環雜環烷基，其中該雜環烷基包含至少一個 O 環原子；

R¹ 係鹵素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基；

R² 係鹵素或 C₁-C₆烷基；

或 R¹ 及 R² 與其所連接之原子一起形成 3 至 4 員碳環；

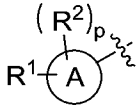
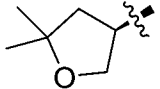
R³ 係 -OH、鹵素、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基；

X 係 H、-OH、鹵素、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂ 或 C₁-C₆烷基；且

R⁴ 係 H、C₁-C₆烷基或 -C(O)(C₁-C₆烷基)；且

p 係 0 或 1，

其中烷基、烷-或碳環之各實例獨立地經 0、1、2 或 3 個鹵素原子取代，且

當 R^3 係 C1 時，則  不為 。

【0436】示範性實施例 2. 如示範性實施例 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 A 係包含一個 O 環原子之 5 員單環雜環烷基。

【0437】示範性實施例 3. 如示範性實施例 1 或示範性實施例 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 A 係包含一個 O 環原子之 6 員單環雜環烷基。

【0438】示範性實施例 4. 如示範性實施例 1-3 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 p 係 1。

【0439】示範性實施例 5. 如示範性實施例 1-4 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 p 係 1； R^1 係 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；且 R^2 係 C_1-C_6 烷基。

【0440】示範性實施例 6. 如示範性實施例 1-5 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^3 不為鹵素。

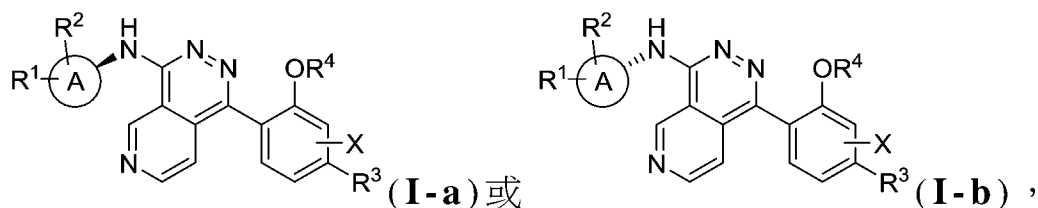
【0441】示範性實施例7。如示範性實施例1-6中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^3 係 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

【0442】示範性實施例8。如示範性實施例1-5中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^3 係Cl、甲基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OCHF_2$ 。

【0443】示範性實施例9。如示範性實施例1-8中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^4 係H。

【0444】示範性實施例10。如示範性實施例1-9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中X係H或F。

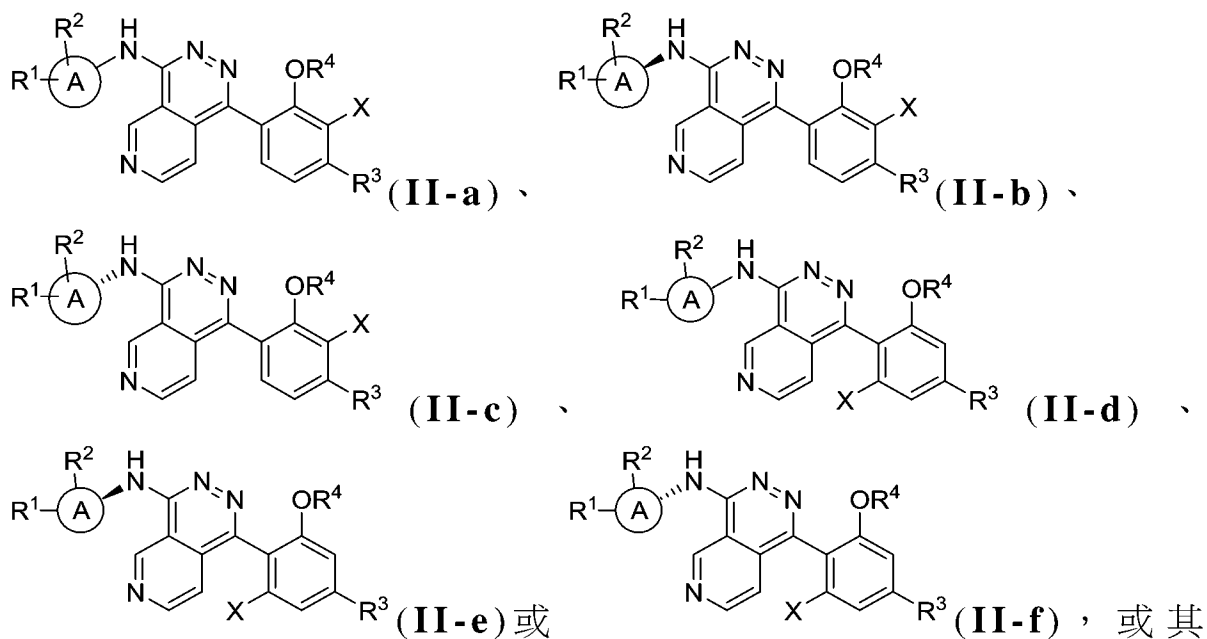
【0445】示範性實施例11。如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-a)或(I-b)：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前

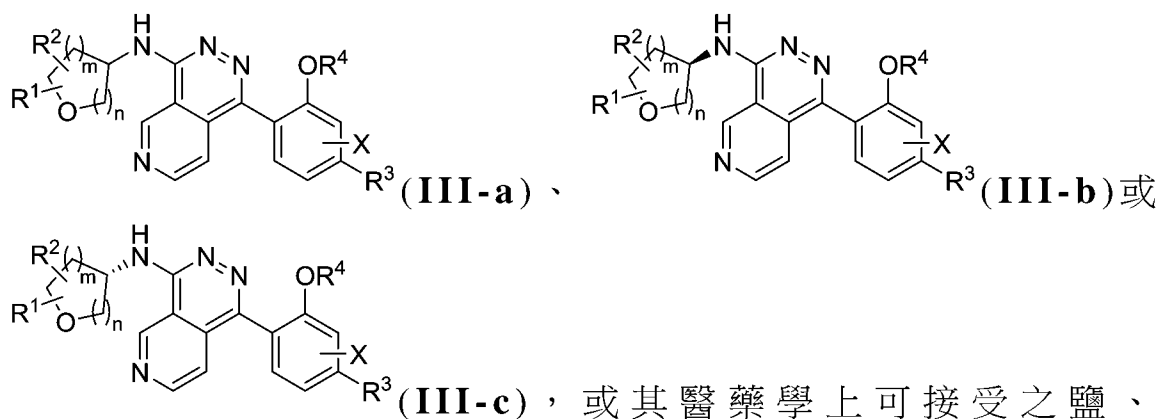
驅藥。

【0446】示範性實施例 12. 如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-d)、(II-e) 或 (II-f)：



醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

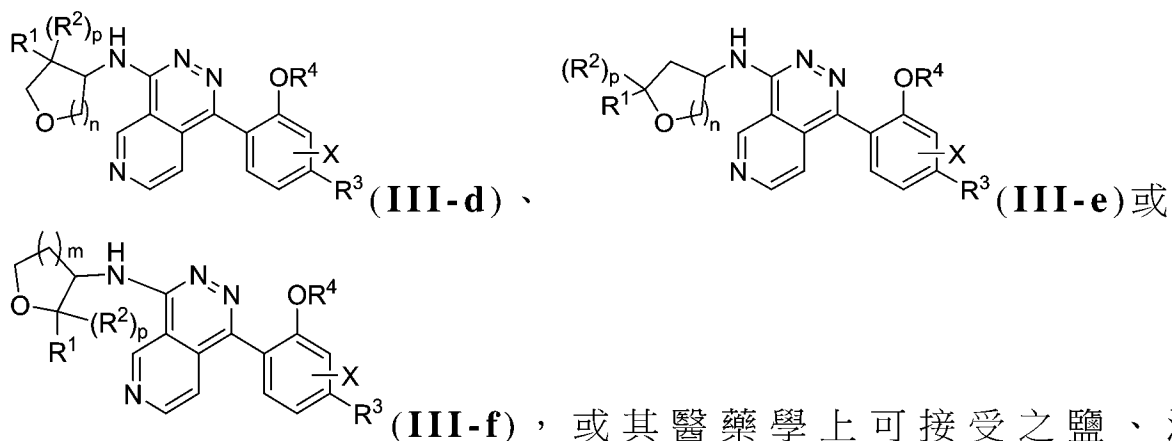
【0447】示範性實施例 13. 如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (III-a)、(III-b) 或 (III-c)：



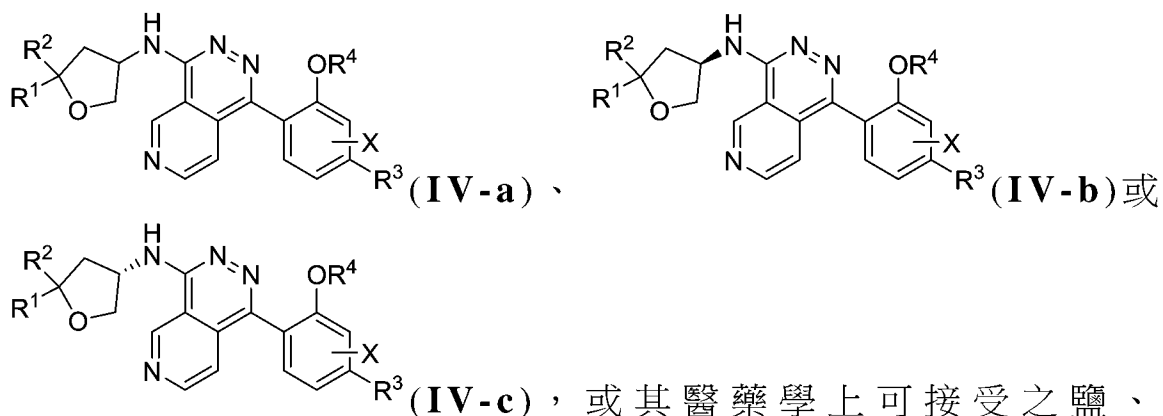
合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同

位素標記的化合物或前驅藥，其中 m 係 0 至 2 之整數，且 n 係 1 至 2 之整數。

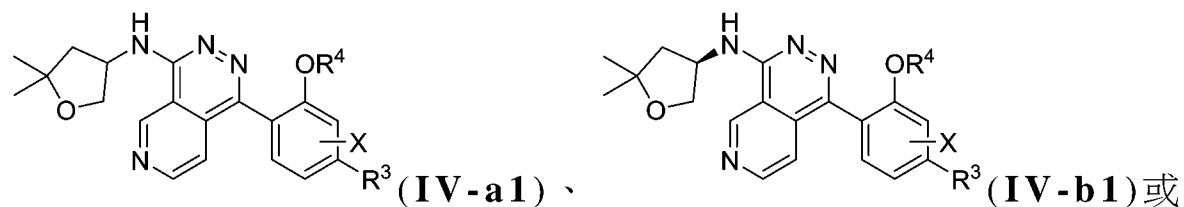
【0448】示範性實施例 14. 如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (III-d)、(III-e) 或 (III-f)：



【0449】示範性實施例 15. 如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (IV-a)、(IV-b) 或 (IV-c)：

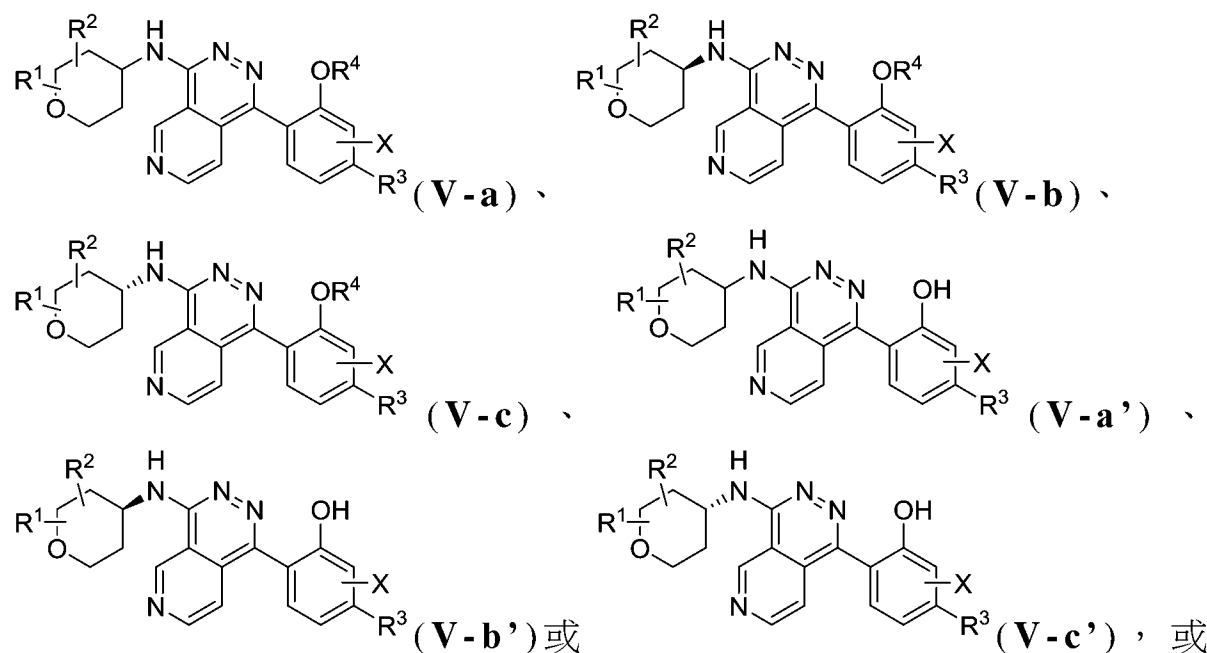


【0450】示範性實施例 16. 如前述示範性實施例中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (IV-a1)、(IV-b1) 或 (IV-c1)：



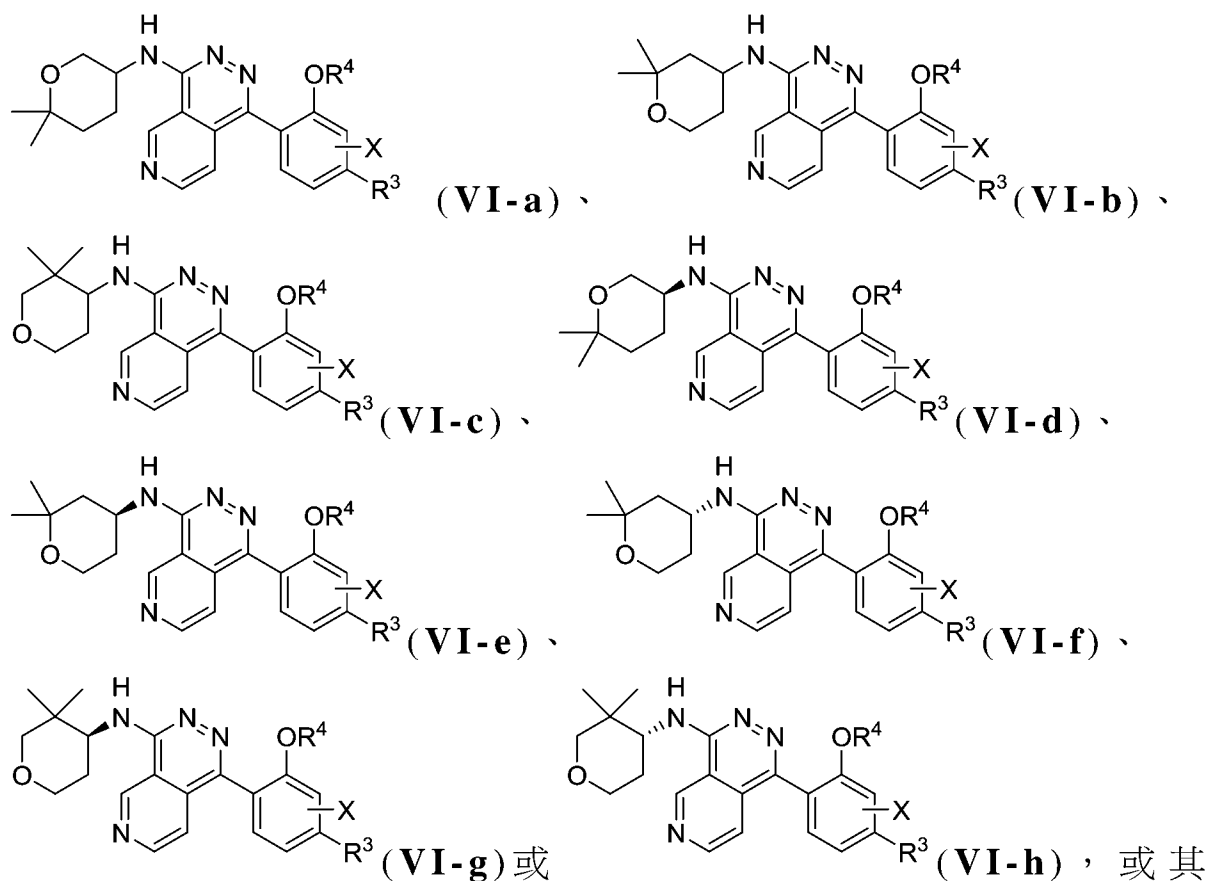
(IV-c1)，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0451】示範性實施例 17. 如示範性實施例 1-13 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (V-a)、(V-b)、(V-c)、(V-a')、(V-b') 或 (V-c')：



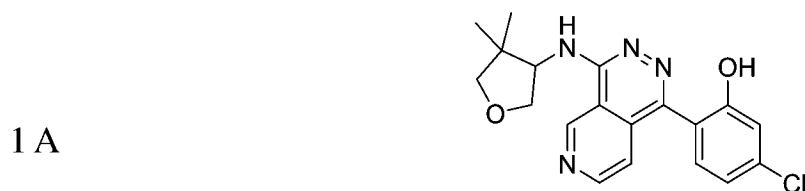
其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0452】示範性實施例 18. 如示範性實施例 1-13 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g) 或 (VI-h)：



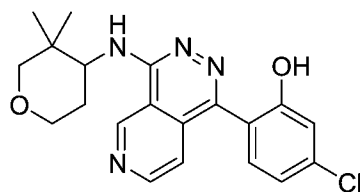
醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0453】示範性實施例 19. 如示範性實施例 1 之化合物，其具有式：



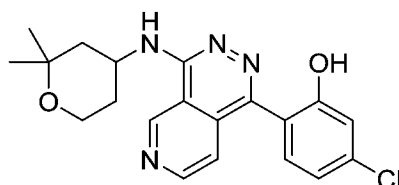
5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3A



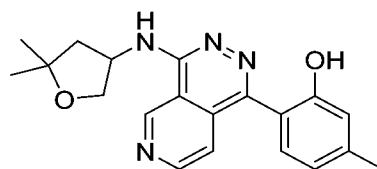
5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4A



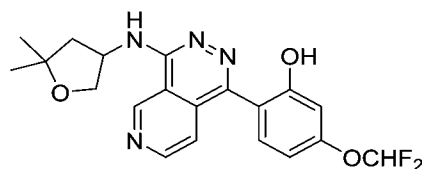
5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5A



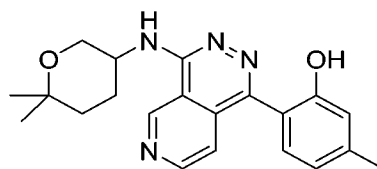
2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

9A



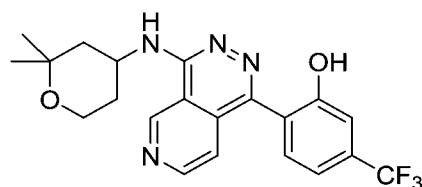
5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

10A



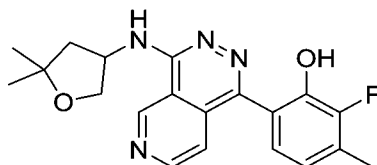
2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

11A



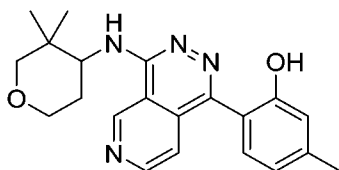
2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

12A



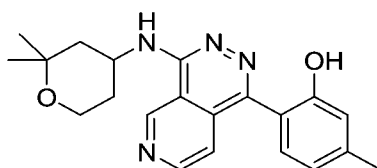
6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-
d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

13A



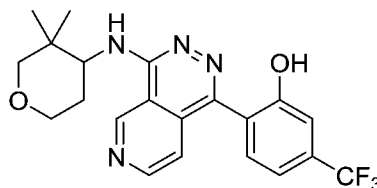
2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14A



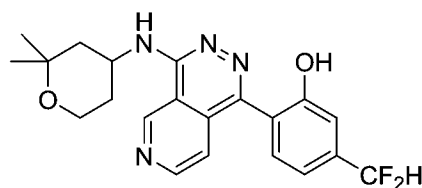
2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

15A



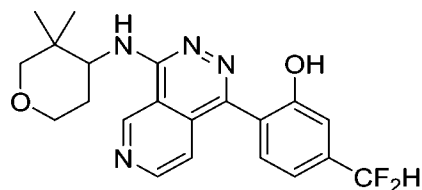
2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

16A



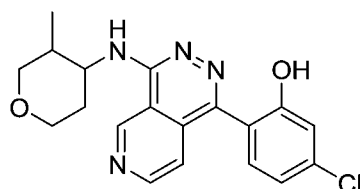
5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)
胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17A



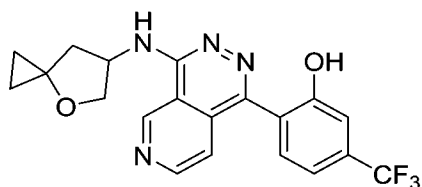
5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18B



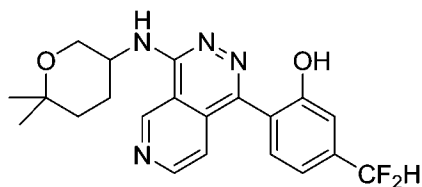
5-氯-2-(4-((3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

19A



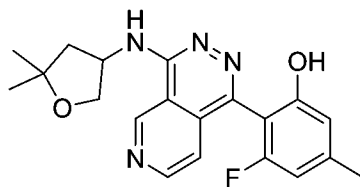
2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

20A



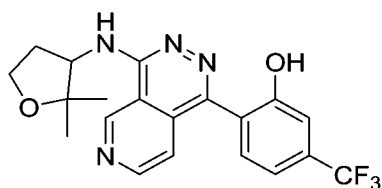
5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

21A



2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

22A

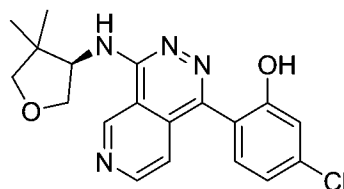


2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

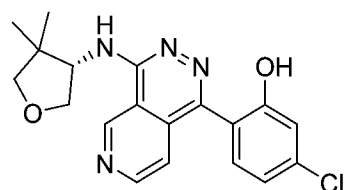
【0454】示範性實施例 20. 如示範性實施例 1 之化合物，其具有式：

1*



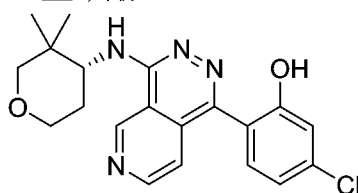
(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

1B*



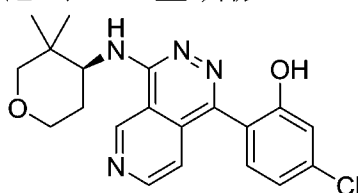
(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3B*



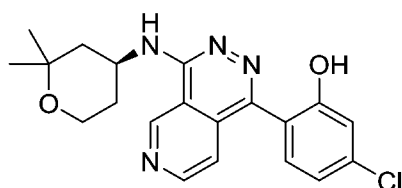
(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3*



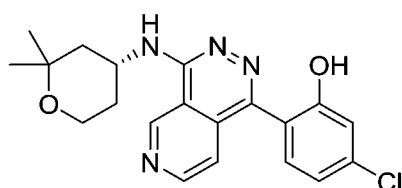
(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4*



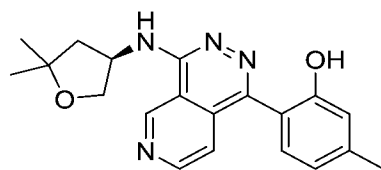
(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4B*



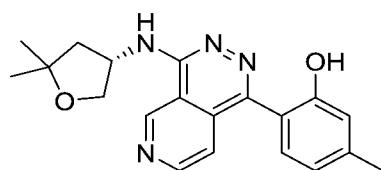
(R)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5



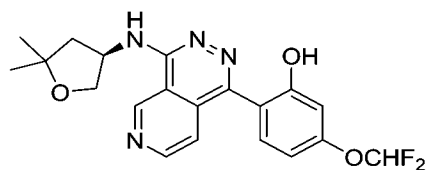
(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

5B



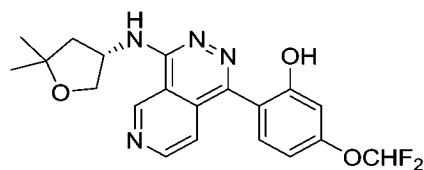
(S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

9B*



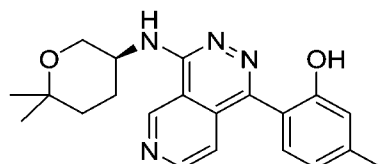
(R)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

9*



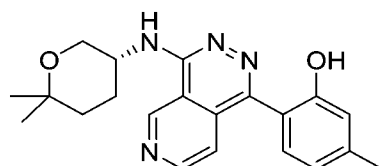
(S)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

10*



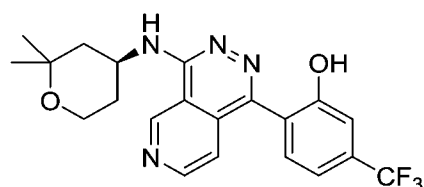
(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

10B*



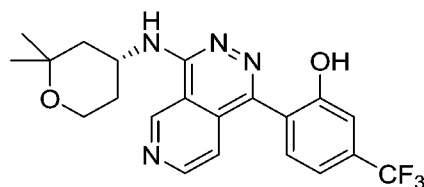
(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

11*



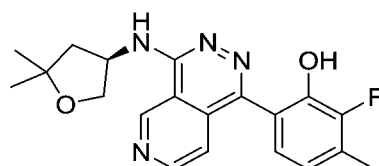
(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

11B*



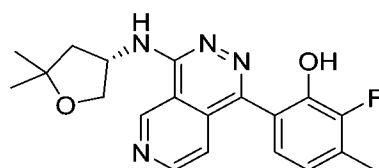
(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

12*



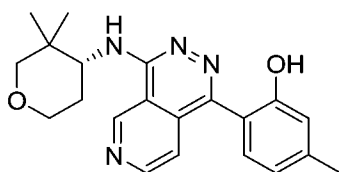
(R)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

12B*



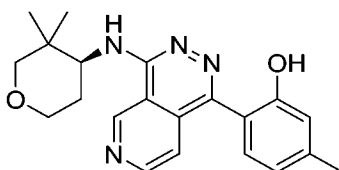
(S)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

13B*



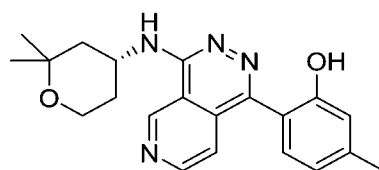
(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

13*



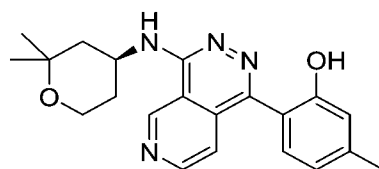
(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14B*



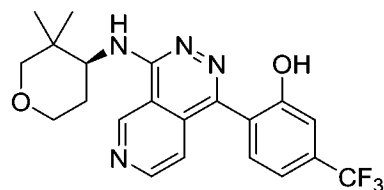
(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14*



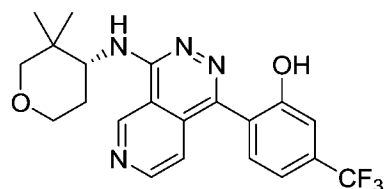
(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

15*



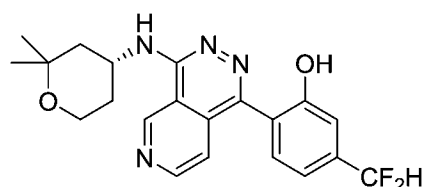
(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

15B*



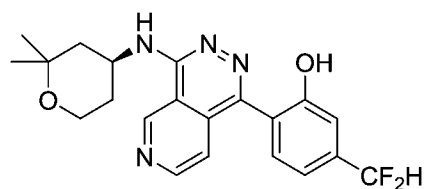
(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

16B*



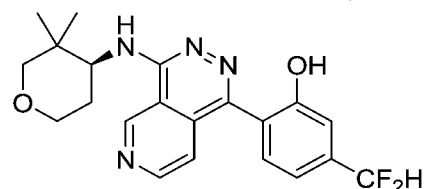
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

16*



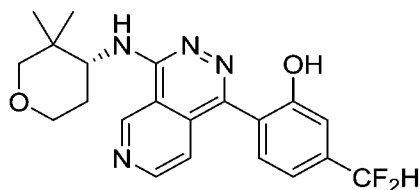
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17*



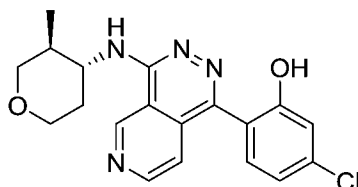
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17B*



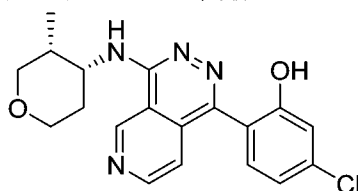
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18A*



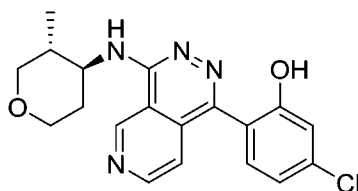
5-氯-2-(4-(((3S,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18*



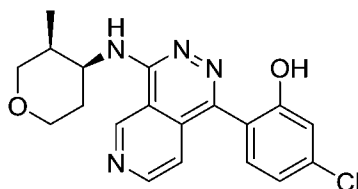
5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18C*



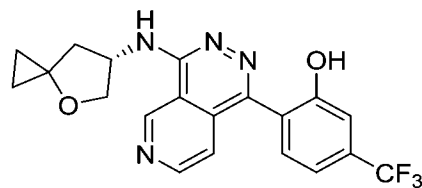
5-氯-2-(4-(((3R,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18D*



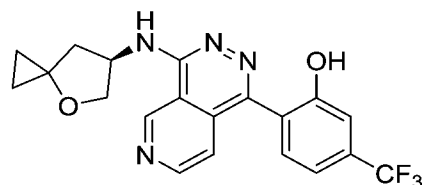
5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

19B*



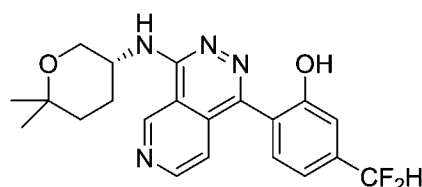
(S)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

19*



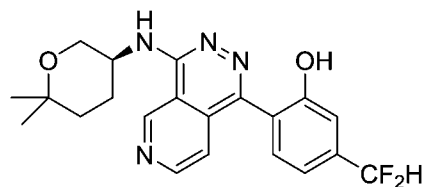
(R)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

20B*



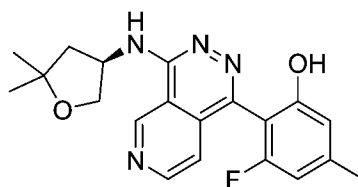
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

20*



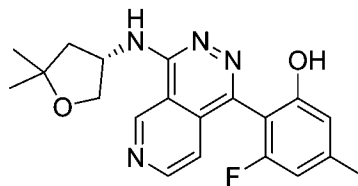
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

21*



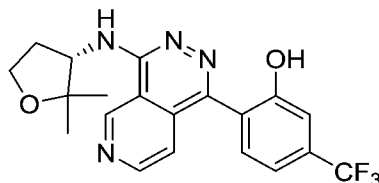
2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

21B*



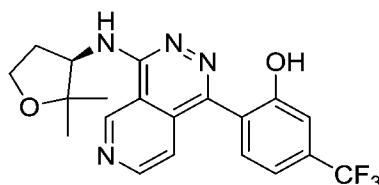
2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

22B*



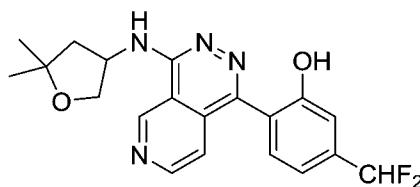
(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

22*



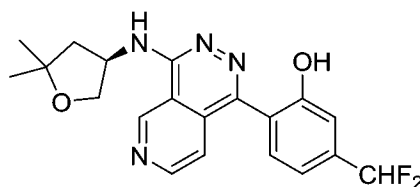
(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

23A



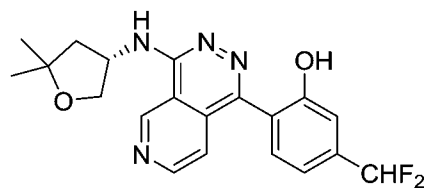
5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)
吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚

23*



(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)
胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚

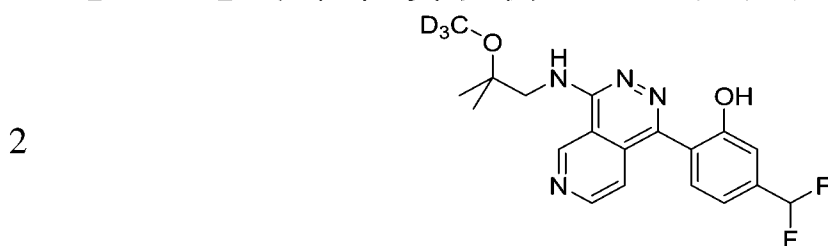
23B*



(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚

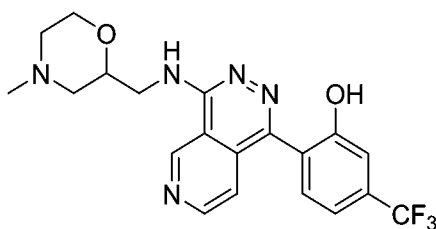
或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

【0455】示範性實施例 21. 一種化合物，其具有式：



5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

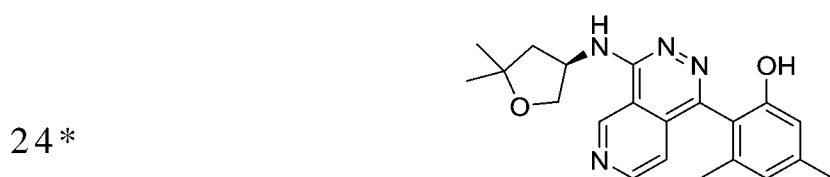
6A



2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

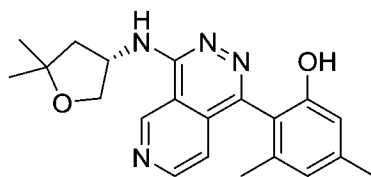
【0456】示範性實施例 22. 如示範性實施例 1 之化合物，其具有式：



24*

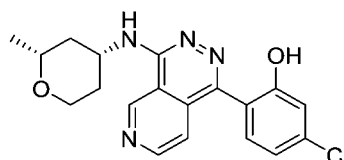
2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚；

24B*



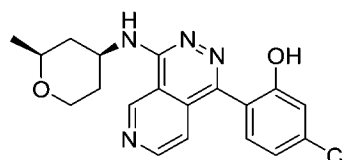
2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚；

25A*



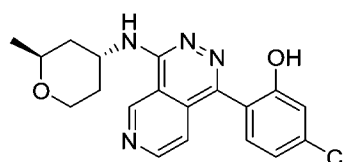
5-氯-2-(4-(((2R,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺
基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

25B*



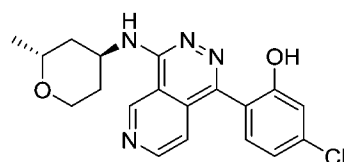
5-氯-2-(4-(((2S,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)
吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

25C*



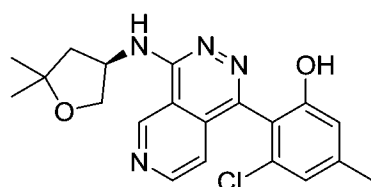
5-氯-2-(4-(((2S,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺
基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

25D*



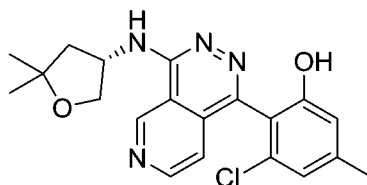
5-氯-2-(4-(((2R,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺
基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

26*



3-氯-2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

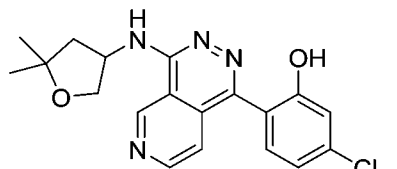
26B*



3-氯-2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

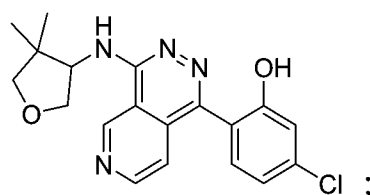
【0457】示範性實施例 23. 如示範性實施例 1 之化合物，其中該化合物不為



可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

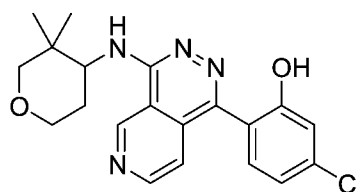
【0458】示範性實施例 24. 如示範性實施例 1 之化合物，其中該化合物不為：

1A



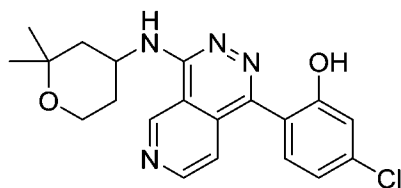
5-氯-2-(4-(((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3A



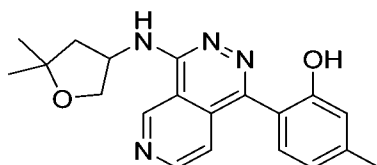
5-氯-2-(4-(((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4A



5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；或

5A



2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

【0459】示範性實施例 25. 如示範性實施例 1-21、23 及 24 中任一項之化合物，其中該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3。

【0460】示範性實施例 26. 如示範性實施例 1-21、23 或 24 中任一項之化合物，其中該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 10。

【0461】示範性實施例 27. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【0462】示範性實施例 28. 一種調節 NLRP3 之方法，該方法包含向個體投與如示範性實施例 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水

合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如示範性實施例27之醫藥組成物。

【0463】示範性實施例29. 一種治療或預防疾病或病症之方法，該方法包含向個體投與如示範性實施例1-26中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如示範性實施例27之醫藥組成物。

【0464】示範性實施例30. 如示範性實施例1-26中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如示範性實施例27之醫藥組成物，其係用於治療或預防疾病或病症。

【0465】示範性實施例31. 如示範性實施例1-26中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥在製造用於治療或預防疾病或病症的藥劑中之用途。

【0466】示範性實施例32. 如示範性實施例1-26中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥之用途，其係用於治療或預防疾病或病症。

【0467】示範性實施例33. 如示範性實施例29-32中任一項之方法、化合物或用途，其中該疾病或病症係

NLRP3相關疾病或病症。

【0468】**示範性實施例34.** 如示範性實施例28-33中任一項之方法、化合物或用途，其中該個體係人類。

【0469】**示範性實施例35.** 如示範性實施例28-34中任一項之方法、化合物或用途，其中該疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或NLRP3相關疾病。

【0470】**示範性實施例36.** 如示範性實施例35之方法、化合物或用途，其中該中樞神經系統疾病或病症係帕金森氏病、阿茲海默氏病、外傷性腦損傷、脊髓損傷、肌肉萎縮性側索硬化症或多發性硬化症。

【0471】**示範性實施例37.** 如示範性實施例35之方法、化合物或用途，其中該腎病係急性腎病、慢性腎病或罕見腎病。

【0472】**示範性實施例38.** 如示範性實施例35之方法、化合物或用途，其中該皮膚病係牛皮癬、化膿性汗腺炎(HS)或異位性皮膚炎。

【0473】**示範性實施例39.** 如示範性實施例35之方法、化合物或用途，其中該風濕性疾病係皮肌炎、史迪爾氏病或幼年特發性關節炎。

【0474】**示範性實施例40.** 如示範性實施例35之方法、化合物或用途，其中該NLRP3相關疾病係在已確定

NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中。

【0475】示範性實施例 41. 如示範性實施例 40 之方法、化合物或用途，其中在已確定 NLRP3 中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之該 NLRP3 相關疾病係隱熱蛋白相關自體發炎性症候群。

【0476】示範性實施例 42. 如示範性實施例 35 之方法、化合物或用途，其中該隱熱蛋白相關自體發炎性症候群係家族性冷因性自體發炎性症候群、Muckle-Wells 症候群或新生兒發病的多重系統發炎性疾病。

【0477】示範性實施例 43. 一種化合物，其選自：

(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；及

(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

及前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物或前驅藥。

【0478】示範性實施例44. 如示範性實施例43之化合物，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0479】示範性實施例45. 如示範性實施例43之化合物，其中該化合物係5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0480】示範性實施例46. 如示範性實施例43之化合物，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0481】示範性實施例47. 如示範性實施例43之化合物，其中該化合物係(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0482】示範性實施例48. 如示範性實施例43之化合物，其中該化合物係(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互

變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0483】示範性實施例 49. 如示範性實施例 43 之化合物，其中該化合物係 (S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪 -1-基)-5-(三氟甲基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0484】示範性實施例 50. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 43 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0485】示範性實施例 51. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 44 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0486】示範性實施例 52. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 45 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0487】示範性實施例 53. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 46 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、

同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0488】示範性實施例 54. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 47 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0489】示範性實施例 55. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 48 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0490】示範性實施例 56. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 49 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0491】示範性實施例 57. 一種治療或預防 NLRP3 相關疾病或病症之方法，其包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 43 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0492】示範性實施例 58. 如示範性實施例 57 之方法，其中該 NLRP3 相關疾病或病症係炎症、自體免疫疾

病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之NLRP3相關疾病。

【0493】示範性實施例 59. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0494】示範性實施例 60. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0495】示範性實施例 61. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0496】示範性實施例 62. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構

物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0497】示範性實施例 63. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係 (R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0498】示範性實施例 64. 如示範性實施例 58 之方法，其中該化合物係 (S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0499】示範性實施例 65. 一種治療或預防選自以下之 NLRP3 相關疾病或病症之方法：帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症、難治性癲癇、中風、ALS、頭疼/疼痛及外傷性腦損傷，該方法包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 43 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0500】示範性實施例 66. 如示範性實施例 65 之方法，其中該化合物係 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0501】示範性實施例 67. 如示範性實施例 65 之方

法，其中該化合物係5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0502】示範性實施例68. 如示範性實施例65之方法，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0503】示範性實施例69. 如示範性實施例65之方法，其中該化合物係(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0504】示範性實施例70. 如示範性實施例65之方法，其中該化合物係(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0505】示範性實施例71. 如示範性實施例65之方法，其中該化合物係(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【0506】示範性實施例 72. 一種治療或預防選自以下之 NLRP3 相關疾病或病症之方法：帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症、難治性癲癇、中風、ALS、頭疼/疼痛及外傷性腦損傷，該方法包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 50 之醫藥組成物。

【0507】示範性實施例 A1. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；及

(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0508】示範性實施例 A2. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0509】示範性實施例 A3. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-

2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0510】示範性實施例 A4. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 (R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0511】示範性實施例 A5. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 (S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0512】示範性實施例 A6. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 (R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚。

【0513】示範性實施例 A7. 如示範性實施例 A1 之化合物，其中該化合物係 (S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0514】示範性實施例 A8. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A1 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0515】示範性實施例 A9. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A2 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0516】示範性實施例 A10. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A3 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0517】示範性實施例 A11. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A4 之化合物，以及醫藥學上可接受之載

劑。

【0518】示範性實施例 A12. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A5 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0519】示範性實施例 A13. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A6 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0520】示範性實施例 A14. 一種醫藥組成物，其包含如示範性實施例 A7 之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0521】示範性實施例 A15. 一種治療或預防 NLRP3 相關疾病或病症之方法，其包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 A1 之化合物。

【0522】示範性實施例 A16. 如示範性實施例 A1 之方法，其中該 NLRP3 相關疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或在已確定 NLRP3 中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之 NLRP3 相關疾病。

【0523】示範性實施例 A17. 如示範性實施例 A16 之方法，其中該化合物係 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0524】示範性實施例 A18. 如示範性實施例 A16 之

方法，其中該化合物係5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0525】示範性實施例 A19. 如示範性實施例 A16 之方法，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0526】示範性實施例 A20. 如示範性實施例 A16 之方法，其中該化合物係(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0527】示範性實施例 A21. 如示範性實施例 A16 之方法，其中該化合物係(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚。

【0528】示範性實施例 A22. 如示範性實施例 A16 之方法，其中該化合物係(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0529】示範性實施例 A23. 一種治療或預防選自以下之NLRP3相關疾病或病症之方法：帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症、難治性癲癇、中風、ALS、頭疼/疼痛及外傷性腦損傷，該方法包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 A1 之化合物。

【0530】示範性實施例 A24. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0531】示範性實施例 A25. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-

2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0532】示範性實施例 A26. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係 (R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0533】示範性實施例 A27. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係 (S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。

【0534】示範性實施例 A28. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係 (R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚。

【0535】示範性實施例 A29. 如示範性實施例 A23 之方法，其中該化合物係 (S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚。

【0536】示範性實施例 A30. 一種治療或預防選自以下之 NLRP3 相關疾病或病症之方法：帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症、難治性癲癇、中風、ALS、頭疼/疼痛及外傷性腦損傷，該方法包含向個體投與至少一種治療有效量之如示範性實施例 A8 之醫藥組成物。

實例

【0537】 出於示範性目的，在實例中合成且測試了本文所描述之中性(自由鹼)化合物。應當理解，本文揭示之中性化合物可使用此項技術中的例行技術(例如，藉由將酯皂化成羧酸鹽，或藉由將醯胺水解而形成相應的羧酸，

然後將該羧酸轉化為羧酸鹽)轉化為該等化合物的相應醫藥學上可接受之鹽。

【0538】 核磁共振(NMR)光譜如所聲明地在 400 MHz 及 300.3 K 下記錄，除非另有聲明；化學位移(δ)以百萬分率(ppm)報告。使用 Bruker Avance 400 儀器記錄光譜，掃描 8、16 或 32 次。

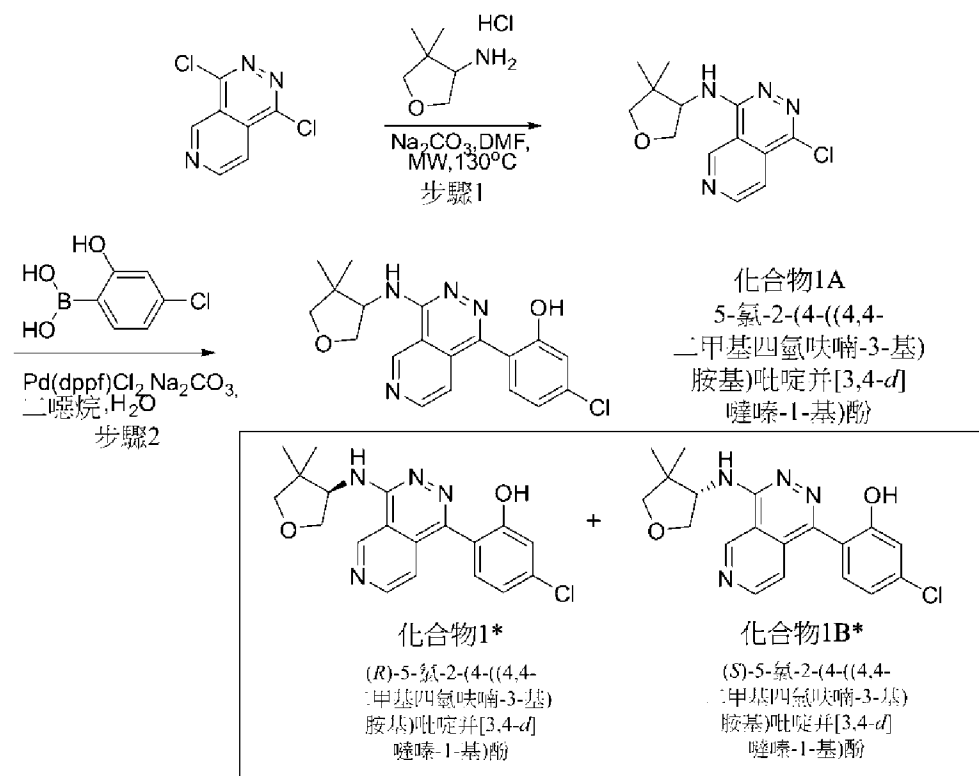
【0539】 使用 Shimadzu LCMS-2020 記錄 LC-MS 層析圖及光譜。注入體積為 0.7 - 8.0 μ l，且流速通常為 0.8 或 1.2 ml/min。偵測方法係二極體陣列(DAD)或蒸發型光散射(ELSD)以及正離子電灑游離。MS 範圍係 100 - 1000 Da。溶劑係梯度的水及乙腈，二者皆含有改質劑(通常為 0.01 - 0.04%)，諸如三氟乙酸或碳酸銨。

【0540】 縮寫：

DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
ESI	電灑游離
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
h	小時
Hex	己烷
HPLC	高效液相層析

IPA	異丙醇
LCMS	液相層析-質譜
MeCN或ACN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
mw	微波
m/z	質量/電荷
PE	石油醚
製備型HPLC	製備型高效液相層析
rt	室溫
RT	滯留時間
THF	四氫呋喃
Y	產率

實例 1. 5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物 1A)、(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物 1*)及(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物 1B*)



【0541】實例1遵循方案A。

【0542】步驟1：1-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺及4-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-胺之合成。在 130°C 下，向 5 mL 微波管中添加 1,4-二氯吡啶并[3,4-d]噻嗪 (250 mg, 1.25 mmol, 1當量)、DMF (3 mL) 及 Na_2CO_3 (423.91 mg, 4 mmol, 3.2當量)。將最終反應混合物在 130°C 用微波輻射照射 40 min。反應完成後，將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈 (MeCN) 水溶液，30 min 內 0% 至 100% 梯度；偵測器，UV 254 nm。將所得混合物在減壓下濃縮。這產生呈黃色油之 1-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺及 4-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-

胺 (150 mg, 兩種異構物之混合物)。LCMS: (ES, m/z): RT=0.735 min, m/z=279[M+1]⁺。

【0543】步驟2: 5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物1A)、(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物1*)及(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物1B*)。在80℃下,向25mL圓底燒瓶中添加1-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺及4-氯-N-(4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-胺之混合物(150 mg, 0.53 mmol, 1當量)、4-氯-2-羥基苯基硼酸(120.59 mg, 0.69 mmol, 1.3當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (Pd(dppf)Cl₂) (78.75 mg, 0.10 mmol, 0.2當量)、Na₂CO₃ (171.11 mg, 1.61 mmol, 3當量)、二噁烷(6 mL)及H₂O (1.2 mL)。最終反應混合物在80℃下2h。反應完成後,濃縮反應混合物,且將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化(管柱, C18矽膠; 移動相, 乙腈(MeCN)水溶液, 30 min內0%至100%梯度; 偵測器, UV 254 nm)。反應完成後,濃縮反應混合物,且將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(2#SHIMADZU (HPLC-01): 管柱, XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19*250 mm, 5μm; 移動相, 水(10 mmol/L NH₄HCO₃)及乙腈(MeCN) (12 min內25% MeCN升至45%); 偵測器, UV 254)。這產生呈淺黃色粗固體之5-氯-2-(1-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺

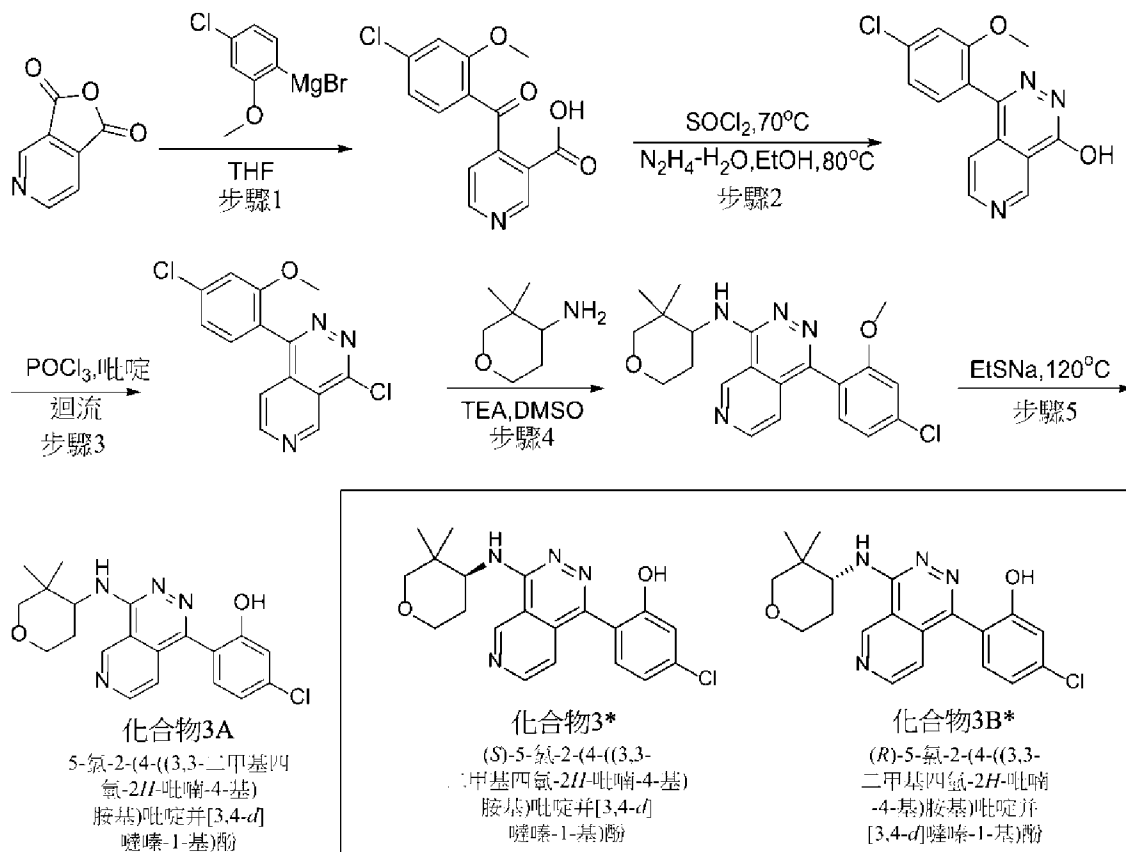
基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-基)酚(3.2 mg, 1.5%產率)及呈淺黃色粗固體之5-氯-2-(4-{-4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物1A)(32 mg, 15%產率)。然後使用以下條件(管柱, Chiral ART Cellulose-SA, 4.6*50 mm, 3 um; 移動相, 甲基三級丁基醚(MtBE)(0.2%甲酸(FA))及異丙基:二氯甲烷(IPA:DCM) = 1:1 (4 min內保持50% IPA:DCM=1:1); 偵測器, UV 254)對20 mg 5-氯-2-(4-{-4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物1A)進行掌性分離, 得到呈淺黃色固體之5-氯-2-(4-{-((3R)-4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(本文亦稱為(R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物1*) (RT = 1.12 min, 5.4 mg, 2.69%產率)及呈淺黃色固體之5-氯-2-(4-{-((3S)-4,4-二甲基氧雜環戊烷-3-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(本文亦稱為(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物1B*) (RT = 2.12 min, 6.0 mg, 3%產率)。任意指定的立體化學。

【0544】 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。(化合物1*) LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 min, m/z=371.1 [M+1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H),

3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

【0545】(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。(化合物1B*) LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 min, m/z=371.1 [M+1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.81 - 9.74 (m, 1H), 8.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

實例 2. 5-氯-2-(4-{(1S,2S)-2-羥基環戊基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物3A)、(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物3*)及(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物3B*)



【0546】實例2遵循方案B。

【0547】步驟1：(1S,2S)-2-((1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-基)胺基)環戊-1-醇之合成。在 -78°C 、氮氣氣氛下，向經攪拌之呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮(30.0 g, 201.20 mmol, 1當量)及四氫呋喃(300 mL)溶液中逐滴添加溴(4-氯-2-甲氧基苯基)鎂(0.5M於四氫呋喃(THF)中)(241 mL, 120 mmol, 0.6當量)。將所得混合物在 25°C 、氮氣氣氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。藉由在 0°C 添加水(150mL)來淬滅反應。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x50mL)洗滌。這產生呈淺棕色固體之4-(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸(20 g, 34.1%產率)。LCMS (ES, m/z)：RT=0.662 min, m/z=292.0[M+1]⁺。

【0548】步驟2：1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-

d) 噻嗪-4-醇之合成。向 250 mL 圓底燒瓶中添加 4-(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸 (5 g, 17.1 mmol, 1 當量) 及 SOCl_2 (50 mL)。將所得混合物在 70°C 攪拌 2h。藉由薄層層析 (TLC) 監測反應。反應完成後，將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解在二氯甲烷 (DCM) (50 mL) 中且在 0°C 添加到 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.43 g, 68.6 mmol, 4 當量)、甲醇 (MeOH) (50 mL) 之溶液中。將所得混合物在 70°C 、油浴中攪拌 3h。藉由 LCMS 監測反應進程。藉由過濾收集沉澱的固體。將粗產物 (4g, 90% 純度) 藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化 (2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*250 mm, $10\mu\text{m}$ ；移動相，水 (10 mmol/L NH_4HCO_3) 及乙腈 (MeCN) (17 min 內保持 39% MeCN)；偵測器，UV 254/220 nm。這產生呈灰白色固體之 1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-醇 (2.0 g, 40.6% 產率)。LCMS: (ES, m/z)：RT=0.723 min, m/z=288.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H)。

【0549】步驟 3：4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪之合成。向 250mL 圓底燒瓶中添加 1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-醇 (2.5 g, 8.69 mmol, 1 當量) 及 POCl_3 (40 mL) 及吡啶 (4 mL)。將所得混合物在 100°C 攪拌 3h。藉由 LCMS 監測反應進程。在 0°C 用 500 mL 碳酸氫

鈉(aq.)及500mL EtOAc淬滅反應。將所得混合物用EtOAc (3x500 mL)萃取。將經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。這產生呈棕色固體之4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪(1.5 g, 56.4%產率)。LCMS (ES, m/z) : RT=0.845 min, m/z=306.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 - 9.68 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0550】 步驟4：1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-*N*-(3,3-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-4-胺之合成。在室溫下，向40mL小瓶中添加4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪(200 mg, 0.65 mmol, 1當量)及3,3-二甲基氧雜環己烷-4-胺(101.28 mg, 7.84 mmol, 1.2當量)、三乙胺(TEA) (198.32 mg, 1.96 mmol, 3當量)及二甲基亞砜(DMSO) (5 mL)。將所得混合物在80°C、氮氣氣氛下攪拌隔夜。藉由LCMS監測反應進程。所得混合物未經進一步純化直接用於下一步。LCMS:(ES, m/z) : RT=0.684 min, m/z=399[M+1]⁺。

【0551】 步驟5：5-氯-2-(4-{{(1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基}胺基}吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚)(化合物3A)、(*S*)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物3*)及(*R*)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物

3B*)之合成。在室溫下，向20小瓶中添加來自步驟4之反應混合物、(乙基硫烷基)鈉(1054.30 mg, 12.53 mmol, 25當量)及DMSO (8 mL)。將所得混合物在120°C、氮氣氣氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。將所得混合物過濾，且將濾餅用MeCN (3x5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化(管柱，C18凝膠；移動相，MeCN水溶液(10mmol/L NH₄HCO₃)、30 min內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)，產生呈灰白色固體之產物。將產物(90mg, 98.2%純度)藉由製備型HPLC在以下條件下(製備型HPLC-064：管柱，CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm；移動相，Hex及MeOH:DCM=1:1 (23 min內保持50% MeOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254nm)純化，得到呈灰白色固體之5-氯-2-(4-{{[(4R)-3,3-二甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(本文亦稱為(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物3B*) (RT = 1.50 min, 27.8 mg, 14.3%產率)及呈灰白色固體之5-氯-2-(4-{{[(4S)-3,3-二甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(本文亦稱為(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物3*) (RT = 3.28 min, 24.4 mg, 12.5%產率)。任意指定的立體化學。

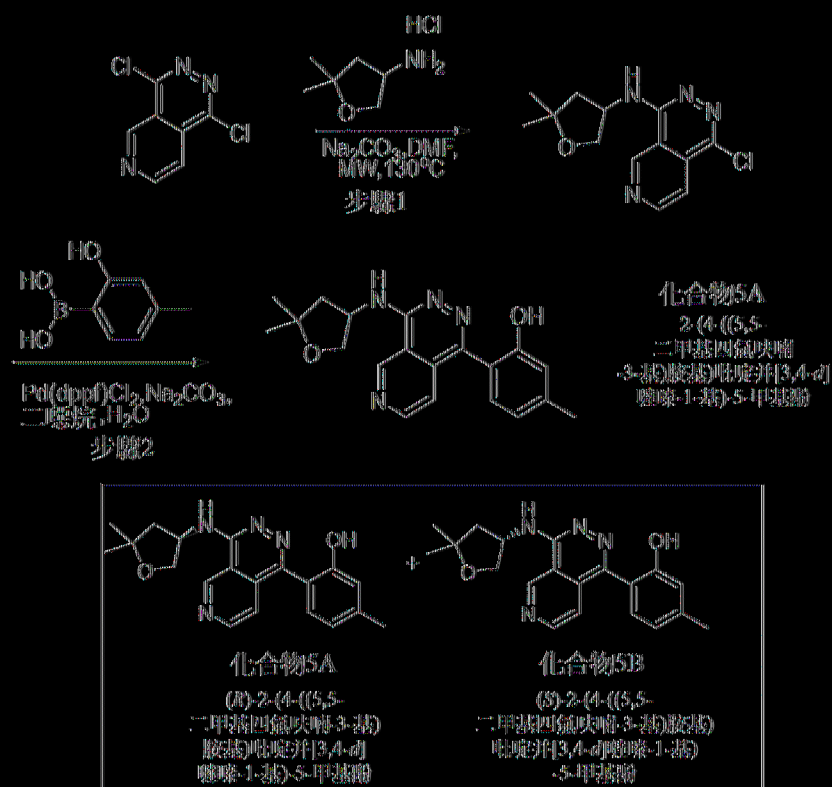
【0552】 5-氯-2-(4-{{[(4R)-3,3-二甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物3B*)。

LCMS:(ES, m/z) : RT=0.553 min , m/z=385.2 [M+1]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) 。

【 0553 】 5-氯-2-(4-{(4*S*)-3,3-二甲基氧雜環己烷-4-基}胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物3*) 。

LCMS:(ES, m/z) : RT=0.671 min , m/z=385.2 [M+1]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.01 - 1.92 (m, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) 。

實例 3. 2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物5A)、(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物5)及(S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物5B)



[0554] 實例3遵循方案A。

[0555] 在80°C下，向8 mL密封管中添加1-氯-N-(5,5-二甲基四氫吡喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(120 mg, 0.430 mmol, 1當量)、5-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷-2-基)酚(201 mg, 0.860 mmol, 2當量)、Pd(dppf)Cl₂(94.5 mg, 0.130 mmol, 0.300當量)、二噁烷(2 mL)及H₂O(0.4 mL)。將所得混合物在80°C攪拌1h。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1:1)溶析，得到粗產物(140 mg)，將其藉由製備型HPLC(管柱：Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5 μm, n; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃; 移動相B: MeCN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 11 min內34% B至34% B, 34% B; 波長:

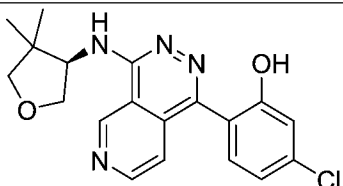
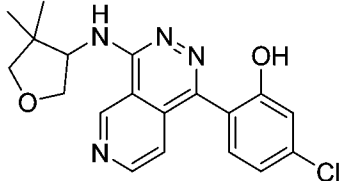
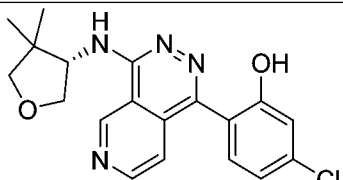
254 nm ; RT1(min) : 10.2) 純化，得到化合物 5A 及 5B 之混合物 (65mg)，將其藉由製備型掌性-HPLC (管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 m；移動相 A：己烷(Hex) HPLC，移動相 B：MeOH:DCM=1:1，HPLC；流速：20 mL/min；梯度：15 min 內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm) 進一步純化，得到 (R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 5) (28.4 mg，18.8% 產率) (RT(min) : 9.63) 及 (S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 5B) (23.7 mg，15.7% 產率) (RT(min) : 13.52)。藉由 X 射線晶體學確定絕對立體化學。

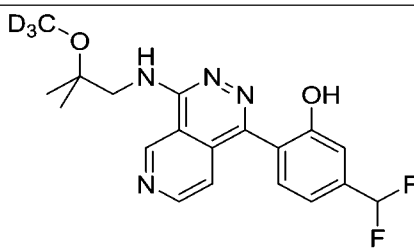
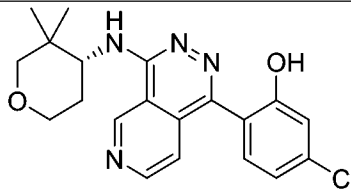
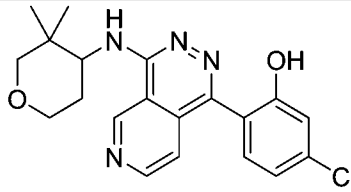
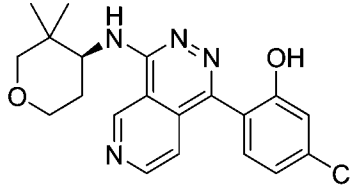
【0556】 (R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 5)。LCMS (ES, m/z) : RT=1.23 min，m/z=351.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (m, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (m, J = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, J = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

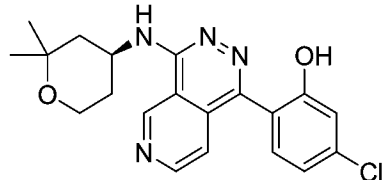
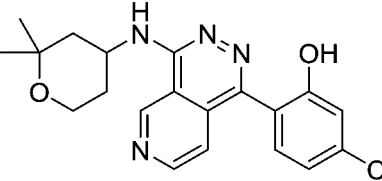
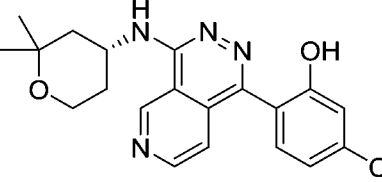

【0557】 (S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 5B) LCMS (ES, m/z) : RT=1.23 min，m/z=351.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.7

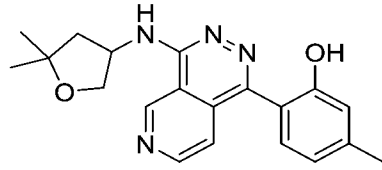
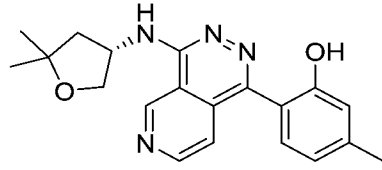
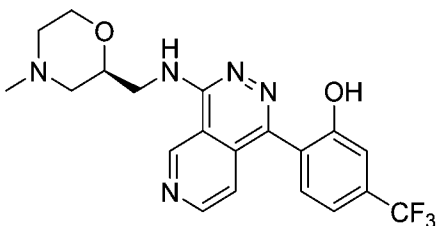
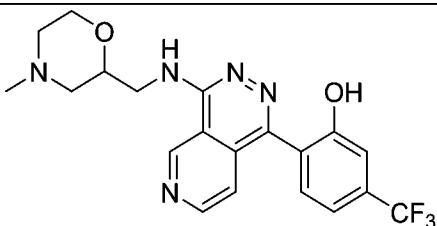
Hz, 1H), 7.57 (m, $J = 5.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.92 (m, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.45 (m, $J = 12.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

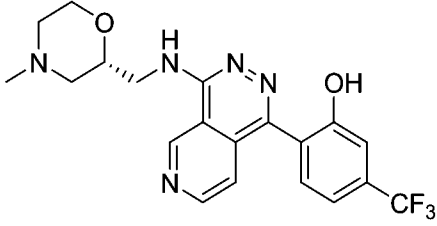
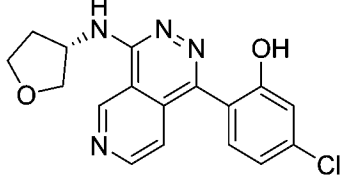
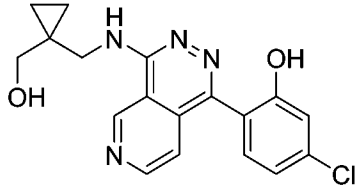
【0558】表A顯示製備本揭示案之化合物的方案，且表B提供NMR資料。

表A.			
化合物編號	結構	MS (ESI ; m/z ; M+H)	方案
1*	 (R)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚	371.1	方案A (實例1)
1A*	 5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚	371.1	方案A (實例1)
1B*	 (S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚	371.1	方案A (實例1)

表A.			
化合物編號	結構	MS (ESI ; m/z ; M+H)	方案
2	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	378.2	方案A
3B*	 <p>(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.2	方案B (實例2)
3A	 <p>5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.2	方案B (實例2)
3*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.2	方案B (實例2)

表A.			
化合物編號	結構	MS (ESI ; m/z ; M+H)	方案
4*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.1	<p>方案B</p> <p>化合物 4* : 管柱, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 移動相: 己烷及MeOH:DCM=1:1 (17 min 內 保持 25% MeOH:DCM=1:1); 偵測器, UV 254。RT = 2.45 min</p>
4A	 <p>5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.1	<p>方案B</p> <p>使用2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-胺作為步驟4之胺(i)試劑, 遵循方案B及實例2合成化合物4*、4A及4B*。</p>
4B*	 <p>(R)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	385.1	<p>方案B</p> <p>化合物 4B* : 管柱, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 移動相, Hex- 及 MeOH:DCM=1:1 (17 min 內 保持 25% MeOH:DCM=1:1); 偵測器, UV 254。RT = 3.12 min</p>
5	 <p>(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	351.1	<p>方案A (實例3)</p>

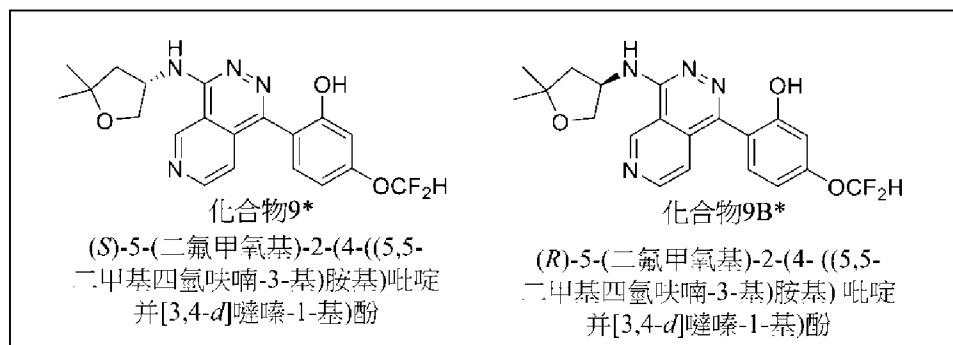
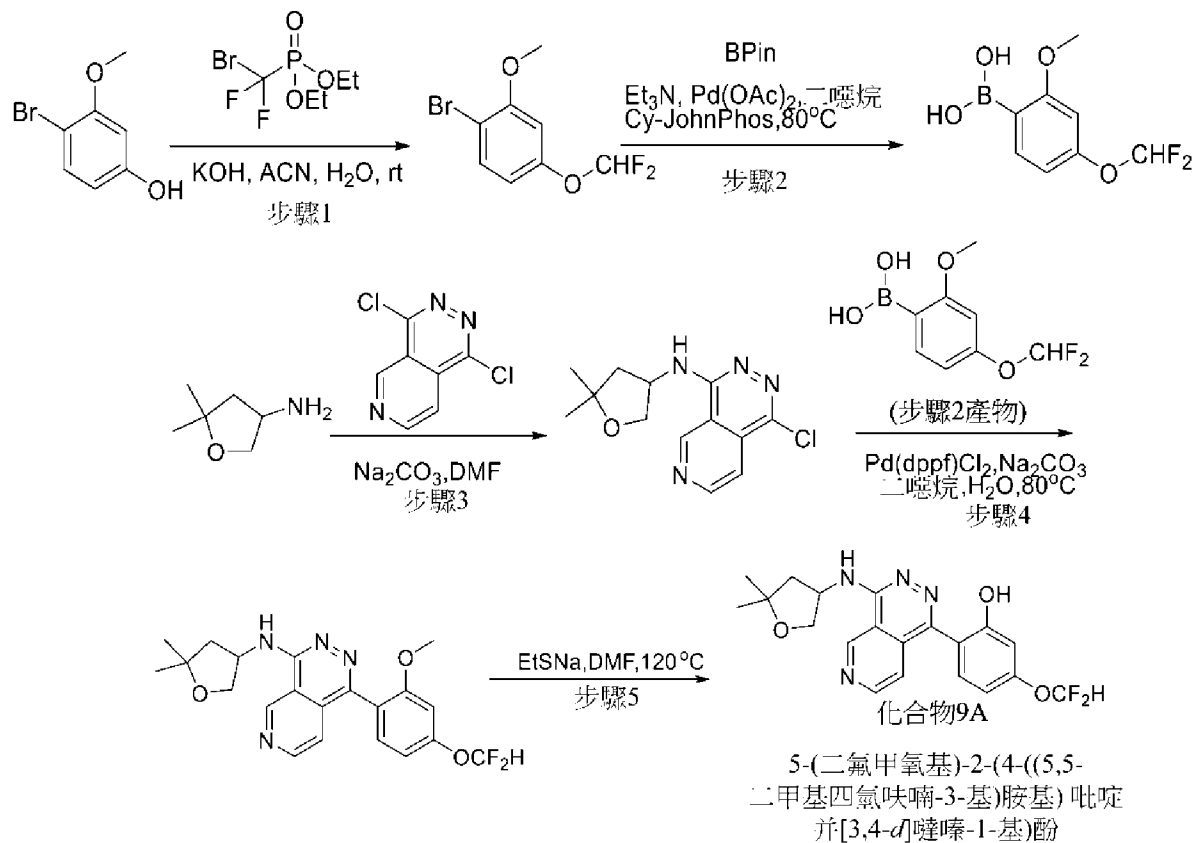
表A.			
化合物編號	結構	MS (ESI ; m/z ; M+H)	方案
5A	 <p>2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	351.1	方案A (實例3)
5B	 <p>(S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	351.1	方案A (實例3)
6*	 <p>(S)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	420.2	方案A 化合物 6* : 管柱 : CHIRALPAK IG , 2*25 cm , 5 μm ; 移動相 A : 己烷(Hex) (0.5% 2M NH ₃ -MeOH) , 移動相 B : EtOH:DCM=1:1 ; 流速 : 20 mL/min ; 梯度 : 8 min 內 50% B 至 50% B ; 波長 : 220/254 nm RT(min) : 5.27
6A	 <p>2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	420.2	方案A 使用(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺作為步驟1之胺(i)試劑, 遵循方案A及實例1合成化合物6*、6A及6B*。

表A.			
化合物編號	結構	MS (ESI ; m/z ; M+H)	方案
6B*	 <p>(R)-2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	420.2	方案A 化合物 6B* : 管柱 : CHIRALPAK IG , 2*25 cm , 5 μm ; 移動相A : 己烷 (0.5% 2M NH ₃ -MeOH) , 移動相 B : EtOH:DCM=1:1 ; 流速 : 20 mL/min ; 梯度 : 8 min 內 50% B 至 50% B ; 波長 : 220/254 nm ; RT(min) : 7.30
7*	 <p>(S)-5-氯-2-(4-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p> <p>比較實例1 USSN 17/528,928</p>	343.1	方案A
8	 <p>5-氯-2-(4-(((1-(羥甲基)環丙基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚</p> <p>比較實例2 USSN 17/528,928</p>	357.0	方案A

表B. ¹ H NMR表	
化合物編號	¹ H NMR
1*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) °
1B*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.81 - 9.74 (m, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) °
2*	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.26 - 6.90 (m, 3H), 3.82 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H) °
3B*	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) °
3*	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.01 - 1.92 (m, <i>J</i> = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.73 - 7.65 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) °
4*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.70 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) °
4B*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.68 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) °
5	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, <i>J</i> = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, <i>J</i> = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (m, <i>J</i> = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (m, <i>J</i> = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, <i>J</i> = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) °

表B. ¹ H NMR表	
化合物編號	¹ H NMR
5B	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.70 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, <i>J</i> = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, <i>J</i> = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (m, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.45 (m, <i>J</i> = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, <i>J</i> = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) °
6*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.66 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (td, <i>J</i> = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.04 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H) °
6B*	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.66 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (td, <i>J</i> = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.05 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H) °
7* 比較實例1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 1H) °
8 比較實例2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.86 - 0.63 (m, 4H) °

實例 4. 5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物 9A)、(S)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物 9*)及(R)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物 9B*)



【0559】實例4遵循方案A。

【0560】步驟1. 1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯之合成。在室溫下，向100 mL圓底燒瓶中添加4-溴-3-甲氧基酚(5 g, 24.62 mmol, 1當量)、乙腈(MeCN)(10 mL)、溴二氟甲基磷酸二乙酯(13.15 g, 49.25 mmol, 2當量)及KOH(2.76 g, 49.25 mmol, 2當量)、H₂O(10 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。藉由氣體層析/質譜(GCMS)監測反應。在0°C用水(10 mL)淬滅反應。所得混合物用EtOAc(3

x10 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1x10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EA)(4:1)溶析，得到標題化合物(3.9 g，61.3%產率)。LCMS, ESI: RT= 1.35 min, m/z =253[M+H]⁺。

【0561】 步驟2. (4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基)硼酸之合成。在室溫下，向經攪拌之1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯(2200 mg, 8.69 mmol, 1當量)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加三乙胺(2639.37 mg, 26.08 mmol, 3當量)及4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(5563.40 mg, 43.47 mmol, 5當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌0.5h。在室溫下，向以上混合物中添加二噁烷(2 mL)中之Pd(OAc)₂(195.19 mg, 0.86 mmol, 0.1當量)及2-(二環己基膦基)聯苯、(2-聯苯基)二環己基膦(Cy-JohnPhos)(609.44 mg, 1.73 mmol, 0.2當量)。將所得混合物在80°C、氮氣氣氛下再攪拌2h。藉由LCMS監測反應。在0°C用水(10 mL)淬滅反應。將所得混合物用EtOAc(2 x 20mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1x20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到粗標題化合物，將其直接用於下一步。LCMS, ESI: RT= 0.75 min, m/z =219[M+H]⁺。

【0562】 步驟3. 1-氯-N-(5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之合成。向20 mL密封管中添加1,4-二氯吡啶并[3,4-d]噻嗪(800 mg, 3.99 mmol, 1當量)、

5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-胺(552.79 mg, 4.79 mmol, 1.2當量)、 Na_2CO_3 (1270.94 mg, 11.99 mmol, 3當量)及二甲基甲醯胺(10 mL)。將最終反應混合物在130°C用微波輻射照射30min。藉由LCMS監測反應。將反應重複5次。將經合併之所得混合物過濾，將濾餅用EtOAc (3x20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01)：管柱，XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19*250 mm, 5 μm ；移動相，水(50 mmol/L NH_4HCO_3)及乙腈(MeCN) (10 min內12% MeCN升至22%，2 min內保持22%)；偵測器，UV254nm)純化，得到1-氯-N-(5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(2 g, 32.3%產率)。LCMS, ESI: RT= 0.73 min, m/z = 279.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.78-3.74(m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

【0563】 步驟4. 1-(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基)-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之合成。在室溫下，向經攪拌之1-氯-N-(5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(1400 mg, 5.02 mmol, 1當量)及4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基硼酸(3284.18 mg, 15.06 mmol, 3當量)於二噁烷(12 mL)及水(2.4 mL)中之溶液中添加 Na_2CO_3 (1596.36 mg, 15.06 mmol, 3當量)及

Pd(dppf)Cl₂ (735.02 mg, 1 mmol, 0.2當量)。將所得混合物在80℃、氮氣氣氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱, C18矽膠; 移動相, 乙腈(MeCN)水溶液, 10 min內40%至50%梯度; 偵測器, UV 254 nm)純化, 得到標題化合物(1.20 g, 57%產率)。LCMS, ESI: RT= 0.66 min, m/z = 417.1 [M+H]⁺。

【0564】步驟5.5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚之合成。在室溫下, 向經攪拌之1-(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基)-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(1100 mg, 2.64 mmol, 1當量)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加(乙基硫烷基)鈉(666.53 mg, 7.92 mmol, 3當量)。將所得混合物在120℃攪拌1h。藉由LCMS監測反應。將所得混合物過濾, 將濾餅用MeOH (3x5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (管柱: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5μm, n; 移動相A: 水(0.05%三氟乙酸 (TFA)), 移動相B: MeCN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 10 min內18% B至28% B, 28% B; 波長: 254 nm; RT(min): 8.4)純化, 得到標題化合物(化合物9A)(751.6 mg, 55.1%產率)。LCMS, ESI: RT= 0.67 min, m/z =403.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 10.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 6.73 (m, 3H),

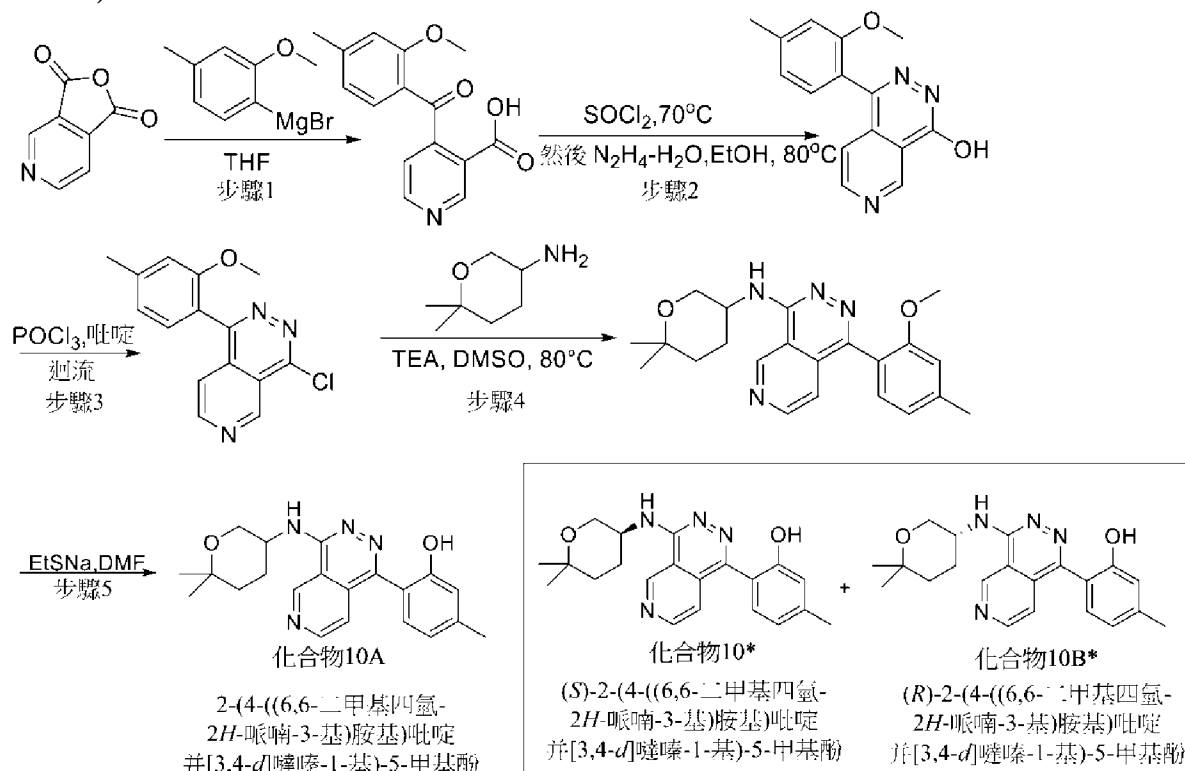
4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。然後經由掌性HPLC分離化合物**9***與化合物**9B***，且基於自化合物**5**及化合物**5B**之立體化學指定之外推來指定立體化學。

【0565】 (*S*)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物**9***)之分離。製備型掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸 (TFA))，移動相B：EtOH:DCM=1:1；流速：20 mL/min；梯度：11 min內60% B至60% B；波長：220/254 nm；RT(min)：6.39；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 - 6.76 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 6.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)；LCMS: 403.5 [M+H]⁺。

【0566】 (*R*)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物**9B***)之分離。製備型掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1% TFA)，移動相B：EtOH:DCM=1:1；流速：20 mL/min；梯度：11 min內60% B至60% B；波長：220/254 nm；RT(min)：9.83；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 10.03 - 9.98 (m, 1H), 9.14 - 9.13 (m,

1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); LCMS: 403.5 $[M+H]^+$ 。

實例 5. 2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 10A)、(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 10*)及(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物 10B*)



【0567】實例 5 遵循方案 B。

【0568】步驟 1. 4-(2-甲氧基-4-甲基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸之合成。在 -78°C 下，向 250mL 3 頸圓底燒瓶中逐滴添

加呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮(10 g, 67.06 mmol, 1當量)、THF (100 mL)及溴(2-甲氧基-4-甲基苯基)鎂(9 g, 40.24 mmol, 0.6當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌1h。藉由LCMS監測反應進程。藉由在室溫下添加冰/水(50mL)來淬滅反應。將所得混合物用EtOAc (3 x 50mL)萃取,經無水Na₂SO₄乾燥,過濾,且將濾液在減壓下濃縮,得到標題化合物(6 g, 33%產率)。LCMS:(ES, m/z): RT= 0.570 min, m/z=272 [M+1]⁺。

【0569】 步驟2. 1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-醇之合成。向250mL圓底燒瓶中添加4-(2-甲氧基-4-甲基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸(2g, 7.37 mmol, 1當量)及SOCl₂ (20 mL)。將所得混合物在70°C攪拌2h,且藉由TLC監測反應。反應完成後,將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且在0°C添加到水合肼(1.70 g, 33.99 mmol, 4.61當量)及EtOH (10 mL)之溶液中。將所得混合物在70°C、油浴中攪拌3h。藉由LCMS監測反應進程。藉由過濾收集沉澱的固體。將粗產物(2.0 g, 80%純度)藉由製備型HPLC ((製備型HPLC-059):管柱, CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 um; 移動相, Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)及 MeOH:DCM=1:1 (10 min內保持60% MeOH:DCM=1:1); 偵測器, UV 254)純化,得到標題化合物(1.30g, 66%產率)。LCMS:(ES, m/z): RT= 0.880 min, m/z=268[M+1]⁺ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 9.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25

(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

【0570】 步驟3. 4-(2-甲氧基-4-甲基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸之合成。在室溫下，向250mL圓底燒瓶中添加1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-醇(800 mg, 2.99 mmol, 1當量)、 POCl_3 (10 mL)及吡啶(1 mL)。將所得混合物在 110°C 、氮氣氣氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。藉由在 0°C 添加到 NaHCO_3 (500 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (500mL)之水溶液中來淬滅反應。將所得混合物用EtOAc (3x500 mL)萃取。將經合併之有機層用 H_2O (1x500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，然後將濾液在減壓下濃縮，得到標題化合物(300 mg, 35.1%產率)。LCMS:(ES, m/z): RT= 0.837 min, $m/z=286[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

【0571】 步驟4. *N*-(6,6-二甲基氧雜環己烷-3-基)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之合成。向經攪拌之4-氯-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪(149.6 mg, 0.525 mmol, 1當量)於DMSO (4.5 mL)中之溶液中添加6,6-二甲基氧雜環己烷-3-胺(81.39 mg, 0.630 mmol, 1.2當量)及三乙胺(TEA) (159.4 mg, 1.58 mmol, 3當量)。將所得混合物在 80°C 攪拌2h。藉由LCMS監測反

應。反應完成後，將所得混合物在真空下濃縮，且藉由逆相快速層析(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN水溶液(0.1% FA)，10 min內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到標題化合物(180 mg，77.5%產率)。LCMS: (ES, m/z): RT= 0.663min, m/z = 378[M+H]⁺。

【0572】步驟5.之合成2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物10A)、(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物10*)及(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物10B*)。向經攪拌之N-(6,6-二甲基氧雜環己烷-3-基)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(50 mg, 0.026 mmol, 1當量)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加(乙基硫烷基)鈉(166.3mg, 1.98 mmol, 15當量)。將所得混合物在120°C攪拌1h。藉由LCMS監測反應。反應完成後，將所得混合物冷卻至室溫，過濾，將濾餅用EtOAc (2x10mL)洗滌且在真空下濃縮。將產物藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5µm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)，移動相B：MeCN；流速：60 mL/min；梯度：10 min內33% B至43% B, 43% B；波長：254 nm；RT1(min)：9.5)純化，得到標題化合物(化合物10A)。然後經由掌性HPLC分離化合物10*與化合物10B*。任意指定的立體化學。

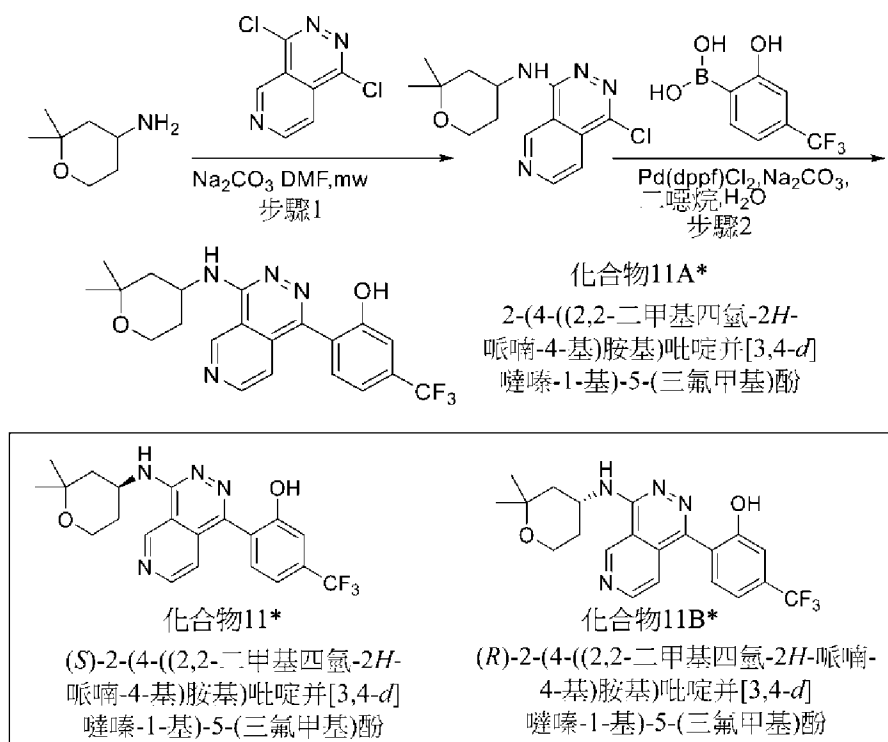
【0573】(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺

基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物10*)之分離。管柱：Lux 5um Celluloses-3，2.12*25 cm，5 μm；移動相 A：己烷(0.2% 甲酸(FA))，移動相 B：MeOH:EtOH=1:1；流速：20 mL/min；梯度：12.5 min內 15% B至 15% B；波長：220/254 nm；RT(min)：2.81；(13.3 mg，27.6%產率)。LCMS: (ES, m/z)：RT= 1.372 min，m/z = 365 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 7.7, 6.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 11.1, 9.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

【0574】(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2*H*-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物10*B**)。管柱：Lux 5um Celluloses-3，2.12*25 cm，5 μm；移動相 A：己烷(0.2% FA)，移動相 B：MeOH:EtOH=1:1；流速：20 mL/min；梯度：12.5 min內 15% B至 15% B；波長：220/254 nm；RT(min)：3.82；(5.4 mg，11.2%產率)。LCMS: (ES, m/z)：RT= 1.36 min，m/z = 365 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 10.5 Hz,

1H), 2.34 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例 6. 2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11A)、(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11*)及(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11B*)



【0575】實例 6 遵循方案 A。

【0576】步驟 1. 1-氯-N-(2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之合成。向 100 mL 密封管中添加 2,2-二甲基氧雜環己烷-4-胺 (2 g, 15.5 mmol, 1 當量)、Na₂CO₃ (4921 mg, 46.44 mmol, 3 當量) 及 DMF (20 mL)。

將最終反應混合物在 130°C 用微波輻射照射 1h。藉由 LCMS 監測反應進程。將所得混合物過濾，將濾餅用 DMF (3x10 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN水溶液，30 min內 10%至 60%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到標題化合物 (1.80 g，39.3%產率)。LCMS: (ES, m/z) : RT=0.93 min，m/z=293.0[M+H]⁺。

【0577】 步驟 2.2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嗹嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11A)、(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嗹嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11*)及(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嗹嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚(化合物 11B*)之合成。向 20mL 小瓶中添加 1-氯-N-(2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基)吡啶并[3,4-d]嗹嗪-4-胺 (250 mg，0.85 mmol，1當量)、Na₂CO₃ (271.51 mg，2.56 mmol，3當量)、Pd(dppf)Cl₂ (187.44 mg，0.25 mmol，0.3當量)、二噁烷(2.5 mL)及 H₂O (0.5 mL)。將所得混合物在 80°C、氮氣氣氛下攪拌 1h。藉由 LCMS 監測反應進程。將所得混合物用 EtOAc (3 x 40mL) 萃取。將經合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN水溶液，10 min內 30%至 60%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到粗產物化合物 11A (200mg，80%純度)，將其藉由製備型 HPLC (管柱，YMC-Actus Triart C18

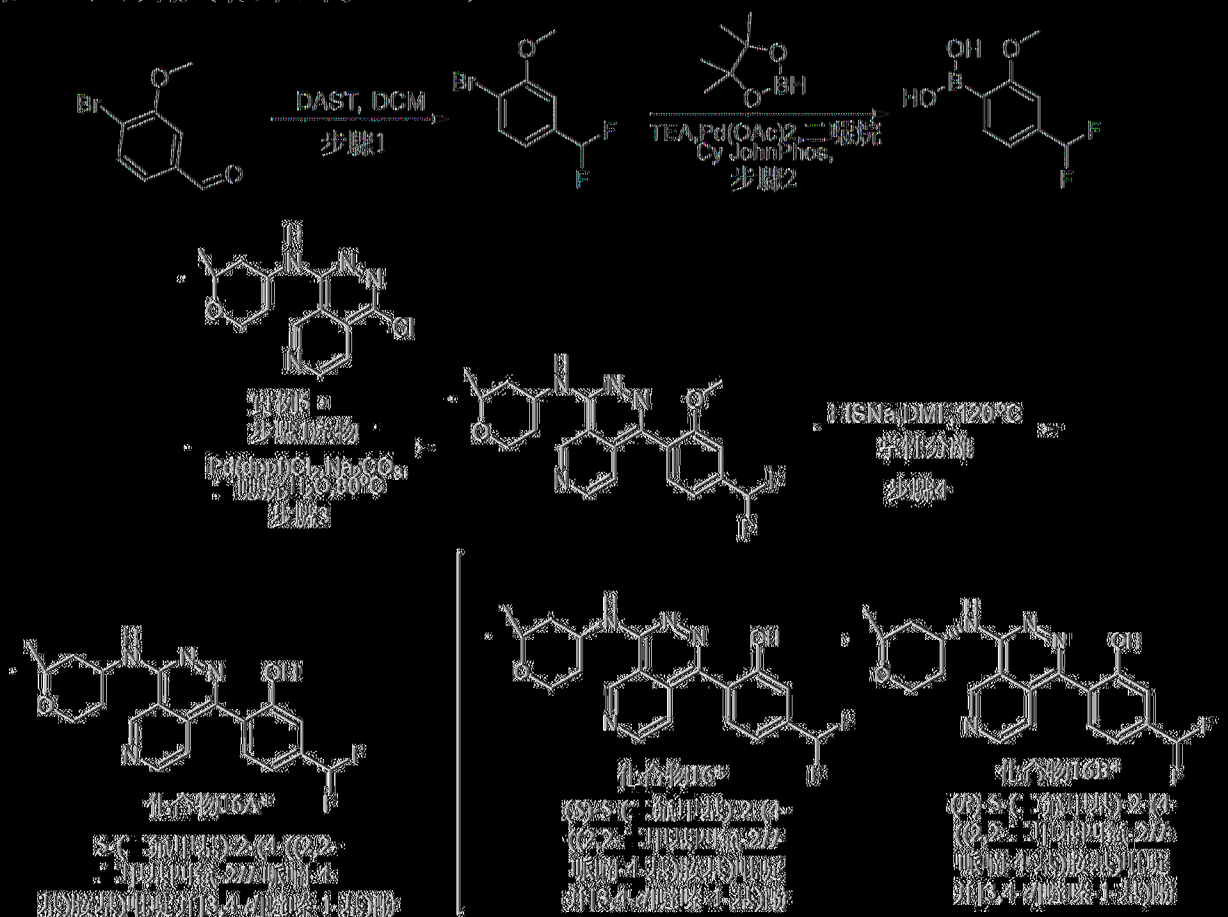
ExRS, 30*150 mm, 5 μ m; 移動相, 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)及 MeCN (10 min內 35% MeCN升至 45%); 偵測器, UV 254nm)純化, 得到經純化之化合物 **11A** (120mg, 98% 純度), 將其藉由掌性製備型 HPLC (管柱, CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μ m; 移動相, 己烷(0.2%甲酸)及乙醇(EtOH) (20 min內保持 10% EtOH); 偵測器, UV 254nm)純化, 得到 RT為 1.66 min之 (S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚 (26.5 mg, 7.25%產率)(化合物 **11***); 及 RT為 2.37 min之 (R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚 (24.3 mg, 5.33%產率)(化合物 **11B***)。任意指定的立體化學。

【0578】 (S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚 (化合物 **11***): LCMS: (ES, m/z): RT=1.21 min, m/z=419.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

【0579】 (R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚 (化合物 **11B***): LCMS: (ES, m/z): RT=1.21 min, m/z=419.0

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

實例 7. (S)-5-(2-氟甲基)-2-(4-((2,2,2-甲基四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)酚(化合物 16A)、(S)-5-(2-氟甲基)-2-(4-((2,2,2-甲基四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)酚(化合物 16*)及(R)-5-(2-氟甲基)-2-(4-((2,2,2-甲基四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)酚(化合物 16B*)



【0580】實例7遵循方案A。

【0581】步驟1.1-溴-4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯之合成。向經攪拌之4-溴-3-甲氧基苯甲醛(1g, 4.65 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加二乙胺基三氟化硫(DAST) (3.75 g, 23.25 mmol, 5當量)。將所得混合物在室溫、空氣氣氛下攪拌2 h。在0°C用冰水(20mL)淬滅反應。將水層用EtOAc (3x10 mL)萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化, 用二氯甲烷/石油醚(DCM/PE) (1:1)溶析, 得到標題化合物(1.03 g, 93%產率)。

【0582】步驟2.(4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯基)硼酸之合成。在室溫、氮氣氣氛下, 將1-溴-4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯(400 mg, 1.68 mmol, 1當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液用三乙胺(512.27 mg, 5.04 mmol, 3當量)處理30 min, 隨後添加Pd(OAc)₂ (37.88 mg, 0.17 mmol, 0.1當量)及2-(二環己基膦基)聯苯、(2-聯苯)二環己基膦(Cy-JohnPhos) (118.29 mg, 0.33 mmol, 0.2當量)。將所得混合物在80°C、氮氣氣氛下攪拌2 h。在0°C用冰/水(10mL)淬滅反應。將水層用EtOAc (50mL x 3)萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物在真空下濃縮, 得到標題化合物(1 g 粗品), 其未經進一步純化直接用於下一步。GCMS: m/z = 202.06。

【0583】步驟3. 1-[4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯基]-N-(2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之合

成。向經攪拌之2-[4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(135.86 mg, 0.47 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(9 mL)及H₂O(1.8 mL)中之溶液中添加Na₂CO₃(152.05 mg, 1.43 mmol, 3當量)及Pd(dppf)Cl₂(104.97 mg, 0.14 mmol, 0.3當量)。將所得混合物在80℃、氮氣氣氛下攪拌2 h。在0℃, 將反應用水(20 mL)稀釋。將水層用EtOAc(3x50 mL)萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱, C18矽膠; 移動相, MeCN水溶液, 10 min內10%至50%梯度; 偵測器, UV 254 nm)純化, 得到標題化合物(176 mg, 88.8%產率)。LCMS:(ES,m/z): RT= 0.65 min, m/z = 415.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.90 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.50 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.91 (d, J = 12.90 Hz, 4H), 1.27 - 1.14 (m, 6H)。

【0584】 步驟4. 5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物16A)、(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物16*)及(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物16B*)之合成。向經攪拌之1-[4-(二氟甲基)-2-甲氧基苯基]-N-(2,2-二甲基氧雜環己

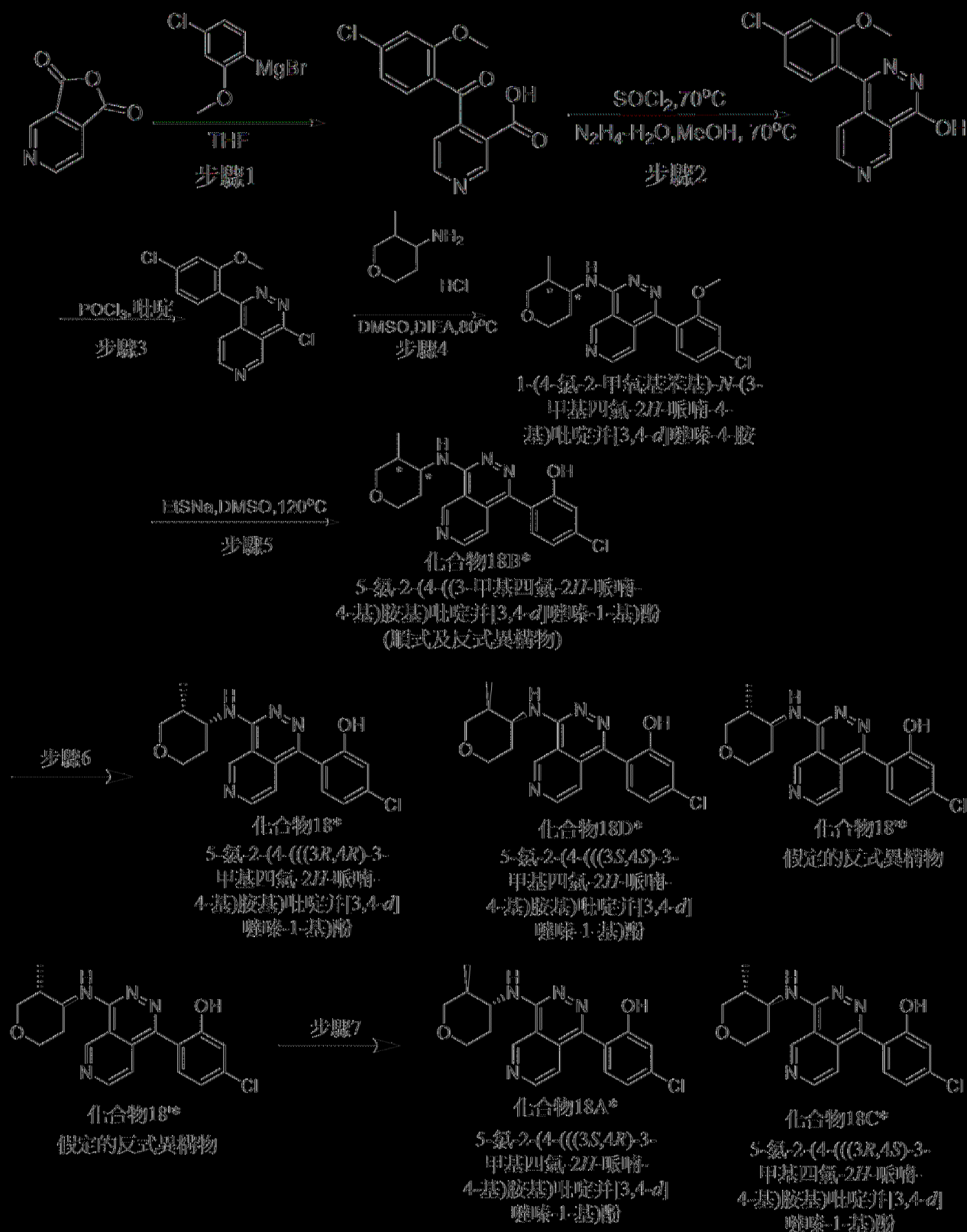
烷-4-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(150 mg, 0.36 mmol, 1當量)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加乙硫醇鈉(EtSNa) (457 mg, 5.43 mmol, 15當量)。將最終反應混合物在120°C攪拌2 h。藉由LCMS監測反應進程。將所得混合物過濾，將濾餅用EtOAc (3x5 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱，C18矽膠；移動相，MeCN水溶液(10mmol/L NH₄HCO₃)，10 min內25%至45%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到化合物**16A** (43 mg, 96%純度，88.8%產率)，將其藉由製備型掌性HPLC (管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm；移動相A：Hex (0.2% FA)，移動相B：IPA:DCM=1:1；流速：20 mL/min；梯度：15 min內30% B至30% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：10.29)進一步純化，得到RT為14.32 min之(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物**16B***) (16.5 mg, 11.4%產率)及RT為10.29 min之(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物**16***) (18.5 mg, 12.3%產率)。任意指定的立體化學。

【0585】 (R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚。(化合物**16B***)：LCMS: (ES, m/z)：RT=1.12 min, m/z = 401.20[M+H]⁺;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H),

7.46 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 3H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

【0586】(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物16*)：
LCMS: (ES, m/z) : RT=1.12 min , m/z = 401.20[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 3H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例 8. 5-氯-2-(4-((3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18B*)、5-氯-2-(4-(((3R,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18C*)、5-氯-2-(4-(((3S,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18A*)、5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18*)、5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18D*)



(0587) 實例8遵循方案B。

(0588) 步驟1: 4-(4-氯-2-甲氧基苯甲酰基)吡啶-3-

羧酸之合成。在 -78°C 、氮氣氣氛下，向經攪拌之呋喃并 [3,4-c]吡啶-1,3-二酮 (30.0 g, 201.20 mmol, 1當量) 及四氫呋喃 (300 mL) 之溶液中逐滴添加溴 (4-氯-2-甲氧基苯基) 鎂 (0.5M 於 THF 中) (241 mL, 120 mmol, 0.60當量)。將所得混合物在 25°C 、氮氣氣氛下攪拌 2h。藉由 LCMS 監測反應進程。藉由在 0°C 添加水 (150mL) 來淬滅反應。藉由過濾收集沉澱的固體且用水 (3x50mL) 洗滌。這產生標題化合物 (20 g, 34.1% 產率)。LCMS (ES, m/z) : RT=0.662 min, m/z=292.0[M+1]⁺。

【0589】步驟2：1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-醇之合成。向 250 mL 圓底燒瓶中添加 4-(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸 (5 g, 17.1 mmol, 1當量) 及 SOCl_2 (50 mL)。將所得混合物在 70°C 攪拌 2h。藉由 TLC 監測反應。反應完成後，將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (50 mL) 中且在 0°C 添加到 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.43 g, 68.6 mmol, 4當量)、MeOH (50 mL) 之溶液中。將所得混合物在 70°C 、油浴中攪拌 3h。藉由 LCMS 監測反應進程。藉由過濾收集沉澱的固體。將粗產物 (4g, 90% 純度) 藉由製備型 HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01) : 管柱, XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*250 mm, 10 μm ; 移動相, 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3) 及 MeCN (17 min 內保持 39% MeCN); 偵測器, UV 254/220 nm) 純化, 得到標題化合物 (2.0g, 40.6% 產率)。LCMS: (ES, m/z) : RT=0.723 min, m/z=288.0 [M + H]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

12.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H)。

【0590】步驟3：4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪之合成。向250mL圓底燒瓶中添加1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-4-醇(2.5 g, 8.69 mmol, 1當量)及POCl₃ (40 mL)及吡啶(4 mL)。將所得混合物在100°C攪拌3h。藉由LCMS監測反應進程。在0°C用500mL碳酸氫鈉(aq.)及500mL EtOAc淬滅反應。將所得混合物用EtOAc (3x500 mL)萃取。將經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到標題化合物(1.50 g, 56.4% 產率)。LCMS (ES, m/z) : RT=0.845 min, $m/z=306.0[M+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 - 9.68 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0591】步驟4：1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-*N*-(3-甲基四氫-2*H*-嘓喃-4-基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-4-胺之合成。在室溫下，向20mL小瓶中添加3-甲基氧雜環己烷-4-胺鹽酸鹽(200 mg, 1.31 mmol, 3當量)、DMSO (3 mL)、4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪(134.60 mg, 0.44 mmol, 1當量)及DIEA (170.48 mg, 1.31 mmol, 3當量)。將所得混合物在80°C、氮氣氣氛下攪拌隔夜。藉由LCMS監測反應進程。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱, C18凝

膠；移動相，MeCN水溶液，30 min內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到呈順式及反式立體異構物之混合物的標題化合物(150 mg，88.7%產率)。LCMS:(ES, m/z)：RT= 0.688 min，m/z=385[M+1]⁺。

【0592】步驟5：5-氯-2-(4-((3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18B*)之合成。在室溫下，向20 mL小瓶中添加(1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-N-(3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺之順式/反式混合物(90 mg，0.24 mmol，1當量)、DMSO (3 mL)及(乙基硫烷基)鈉(204.14 mg，2.43 mmol，10當量)。將所得混合物在120°C、氮氣氣氛下攪拌1h。藉由LCMS監測反應進程。將殘餘物藉由逆相快速層析(管柱，C18凝膠；移動相，MeCN水溶液，30 min內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到立體異構物之粗混合物(70mg，90%純度)。

【0593】步驟6：順式非鏡像異構物之分離：5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18*)、5-氯-2-(4-{3-甲基氧雜環己烷-4-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18'*)及5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18D*)。將粗混合物使用掌性製備型HPLC在以下條件下純化：管柱，Chiral ART Cellulose-SA，2*25 cm，5 um；移動相，Hex (0.2% FA)及EtOH:DCM=1:1 (15.5 min內保持30% EtOH:DCM=1:1)；偵

測器，UV 254nm。這產生呈淺黃色固體之5-氯-2-(4-
 {[(3R,4R)-3-甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-d]噻
 嗪-1-基)酚(亦稱為5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌
 喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物18*)
 (9.30 mg, 10.3%產率, 於4.6*50mm管柱上RT=1.47)及呈
 淺黃色固體之5-氯-2-(4-{3-甲基氧雜環己烷-4-基}胺基)吡
 啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(亦稱為5-氯-2-(4-{3-甲基氧雜環
 己烷-4-基}胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物18'*)
 作為反式異構物之假定混合物(30 mg, 34.6%產率, 於
 4.6*50mm管柱上RT=2.39)及呈淺黃色固體之5-氯-2-(4-
 {[(3S,4S)-3-甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-d]噻
 嗪-1-基)酚(亦稱為5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌
 喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物18D*)
 (7.50 mg, 8.3%產率, 於4.6*50mm管柱上RT=3.11)(順式
 及反式異構物以及任意指定的立體化學)。

【0594】5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-
 基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18*)：
 LCMS:(ES, m/z)：RT= 0.631min, m/z=371[M+1]⁺；¹H
 NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86
 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m,
 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.11 -
 3.93 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.23
 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 1H),
 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0595】5-氯-2-(4-(((3*S*,4*S*)-3-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物18*D**)：LCMS:(ES, *m/z*)：RT= 1.202 min，*m/z*=371[M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。步驟7：

【0596】反式非鏡像異構物之分離：5-氯-2-(4-(((3*R*,4*S*)-3-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物18*C**)及5-氯-2-(4-(((3*S*,4*R*)-3-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(化合物18*A**)。將假定的反式混合物(30 mg, 98%純度)藉由掌性製備型HPLC在以下條件下分離：管柱，Chiral ART Cellulose-SA, 2*25 cm, 5 μm；移動相，Hex (0.2% FA)及EtOH:DCM=1:1 (18.2 min內保持30% EtOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254nm。這產生5-氯-2-(4-{[(3*R*,4*S*)-3-甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(亦稱為5-氯-2-(4-(((3*R*,4*S*)-3-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚)(化合物18*C**) (13.9 mg, 39.6%產率，於4.6*50mm管柱上RT=4.880)及5-氯-2-(4-{[(3*S*,4*R*)-3-甲基氧雜環己烷-4-基]胺基}吡啶并[3,4-*d*]噻嗪-1-基)酚(亦稱為5-氯-2-(4-(((3*S*,4*R*)-3-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺

基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚)(化合物18A*) (14.0 mg, 40.0%產率, 於4.6*50mm管柱上RT=3.50)。任意指定的立體化學。

【0597】5-氯-2-(4-(((3R,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18C*) : LCMS:(ES, m/z):RT= 1.032min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0598】5-氯-2-(4-(((3S,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物18A*) : LCMS:(ES, m/z) : RT= 1.032 min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0599】下表C中提供之額外化合物遵循本文所描述之方案及實例。

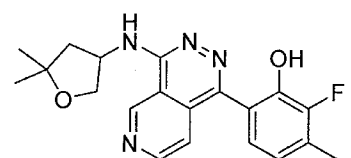
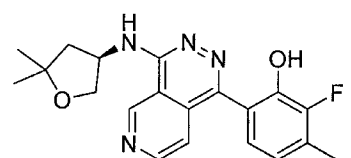
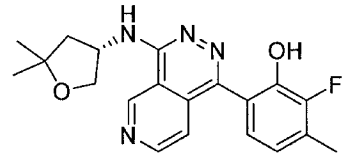
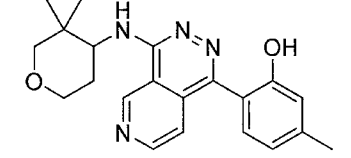
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
12A	 <p>6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>	369.15		方案 A 使用 5,5-二甲基四氫呋喃-3-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑, 遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 12*、12A 及 12B*。
12*	 <p>(R)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>	369.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。	方案 A 管柱: Chiral ART Cellulose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 移動相 A: 己烷(0.2%甲酸 (FA)), 移動相 B: MeOH:DCM=1:1; 流速: 20 mL/min; 梯度: 20 min 內 25% B 至 25% B; 波長: 220/254 nm; RT(min): 12.07
12B*	 <p>(S)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚</p>	369.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。	方案 A 管柱: Chiral ART Cellulose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 移動相 A: Hex (0.2% FA), 移動相 B: MeOH:DCM=1:1; 流速: 20 mL/min; 梯度: 20 min 內 25% B 至 25% B; 波長: 220/254 nm; RT(min): 17.03
13A	 <p>2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.10		方案 B 使用 3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-胺作為步驟 4 之胺(i)試劑, 遵循方案 B 及實例 2 合成化合物 13*、13A 及 13B*。

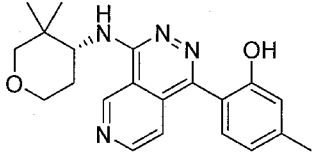
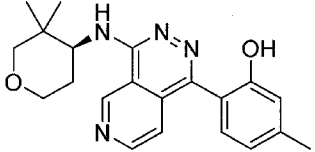
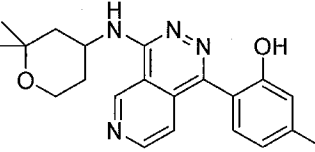
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
13B*	 <p>(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.10 (m, 3H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。	<p>方案 B</p> <p>管柱, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm ; 移動相, Hex (0.2% FA)及 MeOH:DCM=1:1 (12 min 內保持 50% MeOH:DCM=1:1); 偵測器, UV 254nm ; RT(min) : 1.59</p>
13*	 <p>(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。	<p>方案 B</p> <p>管柱, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm ; 移動相, Hex (0.2% FA)及 MeOH:DCM=1:1 (12 min 內保持 50% MeOH:DCM=1:1); 偵測器, UV 254nm ; RT(min) : 1.85</p>
14A	 <p>2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.20		<p>方案 B</p> <p>使用 2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-胺作為步驟 4 之胺(i)試劑, 遵循方案 B 及實例 2 及 5 合成化合物 14*、14A 及 14B*。</p>

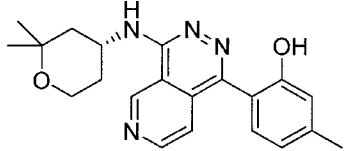
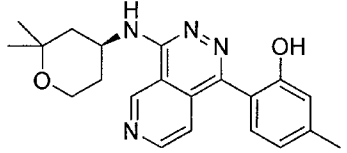
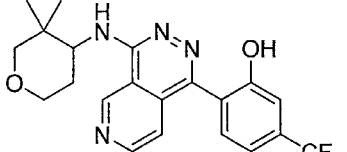
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
14B*	 <p>(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。	<p>方案 B</p> <p>管柱，CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm；移動相，Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)及 EtOH:DCM=1:1 (23 min 內保持 30% EtOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254；RT(min)：2.75</p>
14*	 <p>(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚</p>	365.20	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.67 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 11.9, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。	<p>方案 B</p> <p>管柱，CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm；移動相，Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)及 EtOH:DCM=1:1 (23 min 內保持 30% EtOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254；RT(min)：4.16</p>
15A	 <p>2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	419.10		<p>方案 A</p> <p>使用 3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 15*、15A 及 15B*。</p>

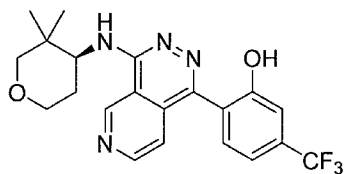
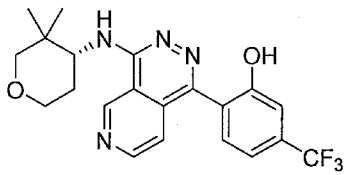
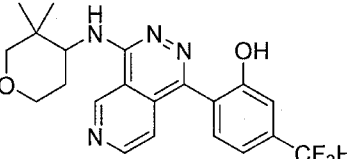
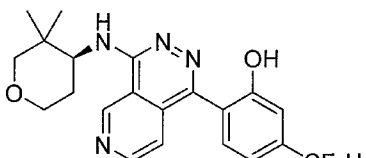
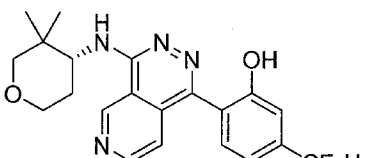
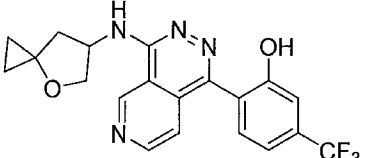
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
15*	 <p>(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	419.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.78 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。	方案 A 管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相 A：Hex (0.2% FA)，移動相 B：EtOH:DCM=1:1；流速：20 mL/min；梯度：19 min 內 25% B 至 25% B；波長：220/254 nm；RT (min)：2.27
15B*	 <p>(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	419.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.78 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。	方案 A 管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相 A：Hex (0.2% FA)，移動相 B：EtOH:DCM=1:1；流速：20 mL/min；梯度：19 min 內 25% B 至 25% B；波長：220/254 nm；RT (min)：3.37
17A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15		方案 A 使用 3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 17*、17A 及 17B*。

表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
17*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-咪喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 10.04 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.84 (t, <i>J</i> = 56.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。	方案 A 管柱, CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 移動相, Hex (0.1% TFA)及 EtOH:DCM=1:1 (15 min 內保持 30% EtOH:DCM=1:1); RT(min): 2.25
17B*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-咪喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 10.15 – 9.94 (m, 1H), 9.25 – 8.99 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.84 (t, <i>J</i> = 56.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.78 (m, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.02 (s, 2H)。	方案 A 管柱, CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 移動相, Hex (0.1% TFA)及 EtOH:DCM=1:1 (15 min 內保持 30% EtOH:DCM=1:1); RT(min): 2.97
19A	 <p>2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	403.10		方案 A 使用 4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑, 遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 19*、19A 及 19B*。

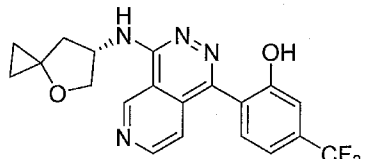
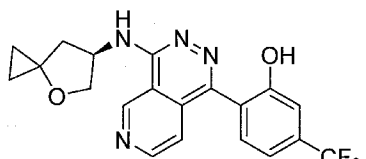
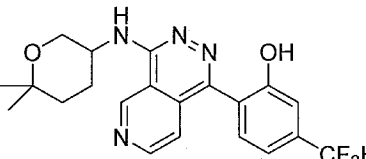
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
19B*	 <p>(S)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	403.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.12 – 5.09 (m, 1H), 4.34 – 4.31 (m, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.74 – 0.71 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H)。	方案 A 管柱，CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相，Hex (0.5% 2M NH ₃ -MeOH)及 MeOH:DCM=1:1 (11.5 min 內保持 25% MeOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254。 RT(min)：1.64
19*	 <p>(R)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	403.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.76 – 0.71 (m, 1H), 0.64 – 0.56 (m, 1H)。	方案 A 管柱，CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相，Hex (0.5% 2M NH ₃ -MeOH)及 MeOH:DCM = 1:1 (11.5 min 內保持 25% MeOH:DCM = 1:1)；偵測器，UV 254。 RT(min)：1.25
20A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15		方案 A 使用 6,6-二甲基四氫-2H-咪喃-3-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 20*、20A 及 20B*。

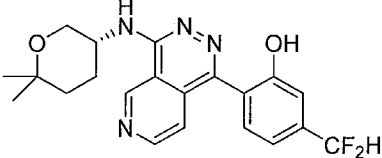
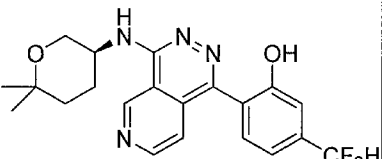
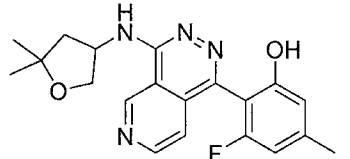
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
20B*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.96-6.67(m, 1H), 4.49 (tt, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.3, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) 。	方案 A 管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm； 3μm；移動相 A：Hex (0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=60:40；流速：1 mL/min；梯度：0% B 至 0% B；注入體積：5ul mL RT(min)：4.10
20*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	401.15	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.95-6.67(m, 1H), 4.50 (tt, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.4, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.11–1.96 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) 。	方案 A 管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm； 3μm；移動相 A：Hex (0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=60:40；流速：1 mL/min；梯度：0% B 至 0% B；注入體積：5ul mL RT(min)：2.87
21A	 <p>2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>	369.10		方案 A 使用 5,5-二甲基四氫咪喃-3-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 21*、21A 及 21B*。

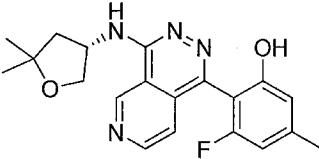
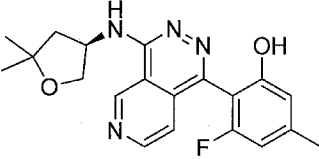
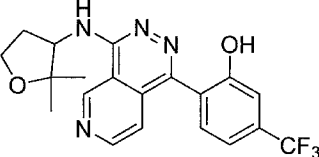
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
21B*	 <p>2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> 4) δ 9.72 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。	方案 A 管柱：CHIRALPAK IG, 4.6*50 mm, 3 μm；移動相 A：Hex (0.2% DEA)，移動相 B：MeOH:DCM=1:1；流速：1 mL/min；(4 min 內保持 35% MeOH:DCM=1:1)；波長：220/254 nm；RT(min)：2.54
21*	 <p>2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚</p>	369.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> 4) δ 9.72 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。	方案 A 管柱：CHIRALPAK IG, 4.6*50 mm, 3 μm；移動相 A：Hex (0.2% DEA)，移動相 B：MeOH:DCM=1:1；流速：1 mL/min；(4 min 內保持 35% MeOH:DCM=1:1)；波長：220/254 nm；RT(min)：1.70
22A	 <p>2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	405.15		方案 A 使用 2,2-二甲基四氫呋喃-3-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 22*、22A 及 22B*。

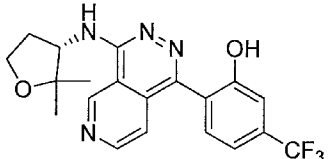
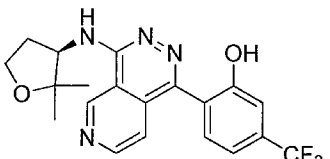
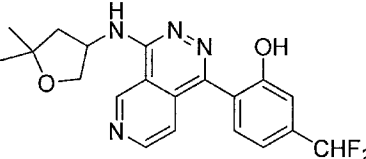
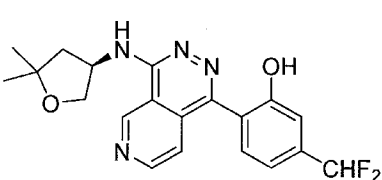
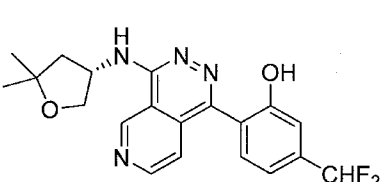
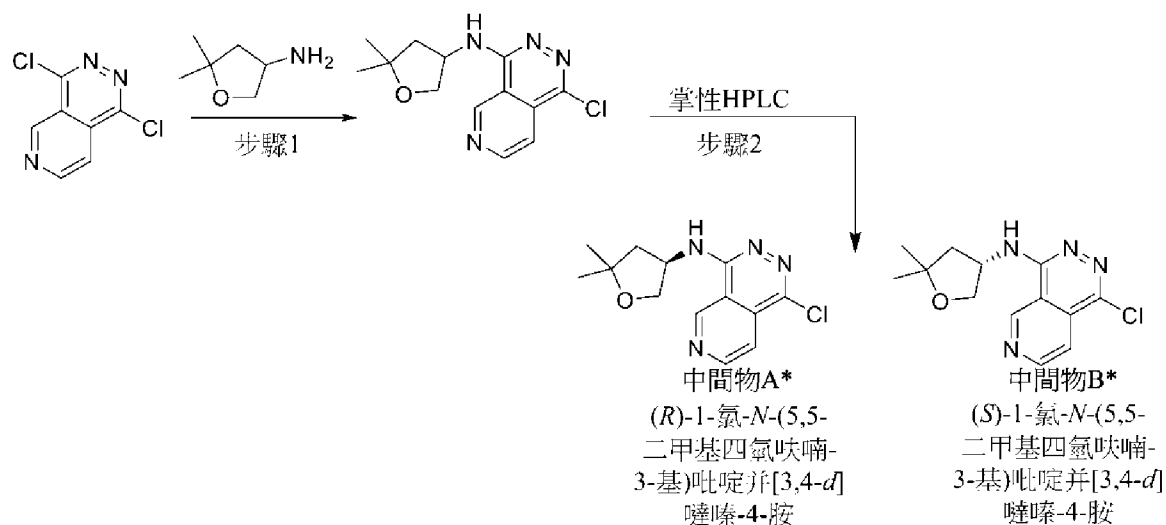
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
22B*	 <p>(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	405.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 12.6, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。	<p>方案 A</p> <p>管柱，CHIRAL ART Amylose-SA，4.6*50 mm，3 μm；移動相，Hex (0.2%DEA)及 MeOH:DCM=1:1 (4 min 內保持 40% MeOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254nm；RT(min)：3.14</p>
22*	 <p>(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚</p>	405.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。	<p>方案 A</p> <p>管柱，CHIRAL ART Amylose-SA，4.6*50 mm，3 μm；移動相，Hex (0.2%DEA)及 MeOH:DCM=1:1 (4 min 內保持 40% MeOH:DCM=1:1)；偵測器，UV 254nm；RT(min)：0.98</p>
23A	 <p>5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	387.15		<p>方案 A</p> <p>使用 2,2-二甲基四氫呋喃-3-胺作為步驟 1 之胺(i)試劑，遵循方案 A 及實例 1、3、4、6 及 7 合成化合物 23*、23A 及 23B*。</p>

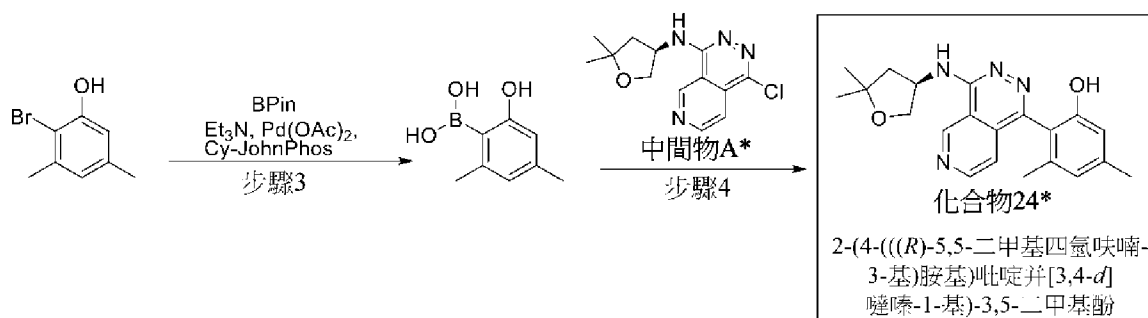
表 C.				
化合物編號	結構/名稱	MS (ESI ; m/z ; M+H)	¹ H NMR	方案
23*	 <p>(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	387.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.24 – 6.90 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。	<p>方案 A</p> <p>管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50mm；3μm；移動相，4 min 內 Hex:(MeOH:DCM=1:1)=70:30；RT(min)：2.00</p>
23B*	 <p>(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚</p>	387.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.05 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。	<p>方案 A</p> <p>管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50mm；3μm；移動相，4 min 內 Hex:(MeOH:DCM=1:1)=70:30；RT(min)：1.45</p>

實例 9. 2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚(化合物 24*)及 2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚(化合物 24B*)

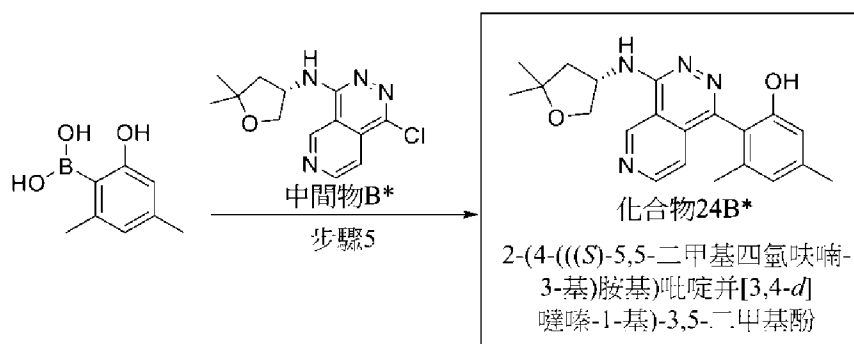
流程9A



流程9B



流程9C



【0600】實例9遵循方案A。

【0601】步驟1：向20ml密封管中添加1,4-二氯吡啶并[3,4-*d*]噻嗪(500 mg, 2.50 mmol, 1當量)、5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-胺(201.53 mg, 1.75 mmol, 0.7當量)、Na₂CO₃(802.39 mg, 7.50 mmol, 3當量)及DMF(5 mL)。將最終反

應混合物在 130°C 用微波輻射照射 30min。將反應重複四次。藉由 LCMS 監測反應。將所得混合物過濾，將濾餅用甲醇 (MeOH) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18 矽膠；移動相，乙腈 (MeCN) 水溶液，25 min 內 10% 至 80% 梯度；偵測器，UV 254 nm，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化 (2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge Shield RP18 OBD Column，30*150 mm，5 μ m；移動相，水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及乙腈 (8 min 內 23% 升至 35%)；偵測器，UV 254nm，得到 1-氯-N-(5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-胺作為 R 及 S 立體異構物之混合物 (1.2 g，28% 產率)。LCMS: (ES, m/z)：RT = 0.62 min，m/z=279.0[M+H]⁺。

【0602】 步驟 2：將來自步驟 1 之立體異構混合物藉由掌性 HPLC 在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 μ m；移動相 A：己烷 (0.5% 2M NH₃ 於甲醇中)，移動相 B：異丙醇 / 二氯甲烷 (1:1)；流速：20 mL/min；梯度：14.5 min 內 70% B 至 70% B；波長：254/220 nm；RT1(min) ((R)-1-氯-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-胺)：4.81；RT2(min)：11.33 (S)-1-氯-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-胺；樣品溶劑：甲醇 / 二氯甲烷 (1:1)；注入體積：1 mL，得到 (R)-1-氯-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并 [3,4-d]噻嗪-4-胺 (中間物 A*) (120 mg，39% 產率；LCMS:

(ES, m/z) : RT = 0.78 min , m/z = 279.1[M+H]⁺)及(S)-1-氯-N-(5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(中間物B*) (121 mg , 39%產率 ; LCMS:(ES, m/z) : RT = 0.78 min , m/z = 279.1[M+H]⁺) , 任意指定的立體化學。

【0603】 步驟3 : 向20 mL小瓶中添加2-溴-3,5-二甲基酚(600 mg , 2.98 mmol , 1當量)及二噁烷(6 mL) 、三乙胺(905.92 mg , 8.95 mmol , 3當量)及4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(1909.55 mg , 14.92 mmol , 5當量) 。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌30 min 。向以上混合物中添加乙酸鈣(II) (Pd(OAc)₂) (67 mg , 0.29 mmol , 0.1當量) 、2-(二環己基膦基)聯苯(Cy-JohnPhos) (209.18 mg , 0.59 mmol , 0.2當量) 。將所得混合物在80°C 、氮氣氣氛下攪拌1 h 。藉由GCMS監測反應進程 。用水(10 mL)淬滅反應 。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3 x 10 mL)萃取 , 經無水Na₂SO₄乾燥 。過濾後 , 將濾液在減壓下濃縮 , 得到2-羥基-4,6-二甲基苯基硼酸(800 mg , 81%產率) , 其未經進一步純化直接用於下一步。

【0604】 步驟4. 向8 mL小瓶中添加2-羥基-4,6-二甲基苯基硼酸(214.37 mg , 1.29 mmol , 3當量)及中間物A* (120 mg , 0.43 mmol , 1當量) 、水(0.2 mL) 、Na₂CO₃ (138.19 mg , 1.29 mmol , 3當量) 、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂) (94.50 mg , 0.12 mmol , 0.3當量)及二噁烷(1 mL) 。將所得混合物在80°C 、氮氣氣氛下攪拌2 h 。藉由LCMS監測反應

進程。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈水溶液，10 min內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm，得到粗產物(70 mg)，將其藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD Column，30*150 mm，5 μ m；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 min內25% B至35% B，35% B；波長：254 nm；RT₁(min)：9.5，得到2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚(化合物24*) (41.90 mg，27%產率)。立體化學係任意指定的。LCMS:(ES, m/z)：RT₁ = 1.43 min，m/z = 365.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

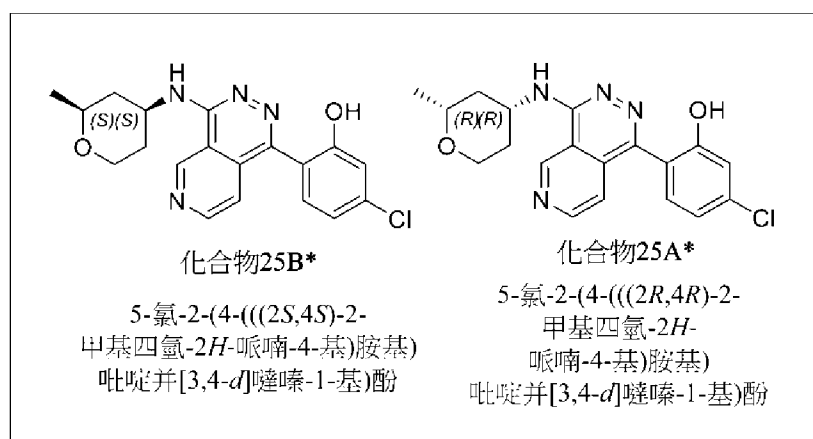
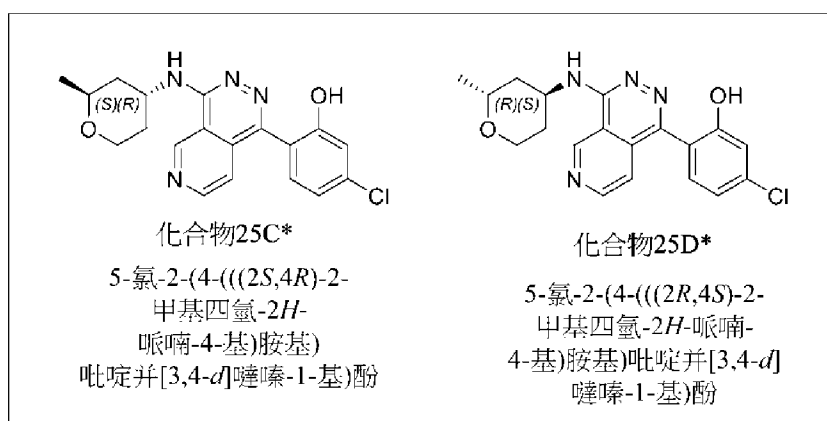
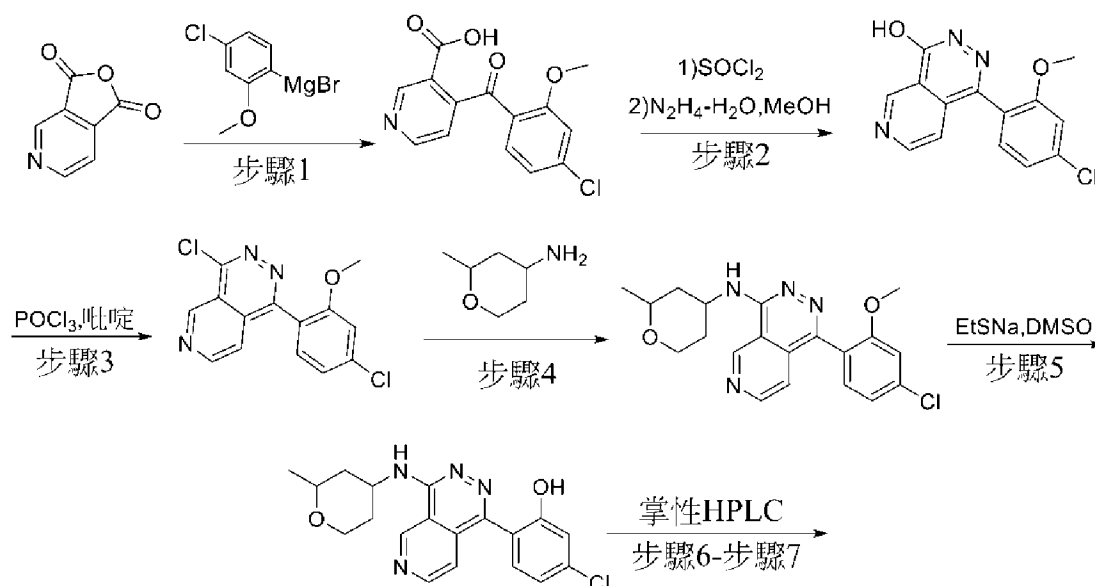
【0605】 步驟5.向8 mL小瓶中添加2-羥基-4,6-二甲基苯基硼酸(214.37 mg，1.29 mmol，3當量)、中間物B* (120 mg，0.43 mmol，1當量)、水(0.2 mL)、Na₂CO₃ (138.19 mg，1.29 mmol，3當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂) (94.50 mg，0.12 mmol，0.3當量)及二噁烷(1 mL)。將所得混合物

在 80°C、氮氣氣氛下攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應進程。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18 矽膠；移動相，乙腈水溶液，10 min 內 10% 至 50% 梯度；偵測器，UV 254 nm，得到粗產物 (70 mg)，將其藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD Column，30*150 mm，5 μ m；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 min 內 25% B 至 35% B，35% B；波長：254 nm；RT₁(min)：9.5，得到 2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫吡喃-3-基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚 (化合物 24B*) (40.4 mg，26% 產率)。立體化學係任意指定的。LCMS:(ES, m/z)：RT₁ = 1.43 min，m/z = 365.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

實例 10. 5-氯-2-(4-(((2R,4R)-2-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪-1-基)酚 (化合物 25A*)、5-氯-2-(4-(((2S,4S)-2-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并 [3,4-d] 噻嗪-1-基)酚 (化合物 25B*)、5-氯-2-(4-(((2S,4R)-2-甲基四氫

-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物25C*)及5-氯-2-(4-(((2R,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚(化合物25D*)之合成

流程10A



【0606】實例10遵循方案B。

【0607】步驟1：在-78℃下，向250 mL 3頸圓底燒瓶中添加呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮(3 g, 20.12 mmol, 1當量)、四氫呋喃(THF) (30 mL)及溴(4-氯-2-甲氧基苯基)鎂(0.5 mol/L) (24.16 mL, 12.07 mmol, 0.6當量)。將所得混合物在室溫、氮氣氣氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。藉由在0℃添加冰水(300mL)來淬滅反應。將所得混合物在真空下濃縮。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x 20mL)洗滌，並且在真空下乾燥，得到4-(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸(2.5 g, 43%產率)。LCMS: (ES, m/z) : RT=0.633 min, m/z=292.0[M+1]⁺。

【0608】步驟2：向250mL圓底燒瓶中添加4-(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-3-羧酸(2.5 g, 8.56 mmol, 1當量)及SOCl₂ (25 mL)。將所得混合物在70℃攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(DCM) (30 mL)中且在0℃添加到NH₂NH₂.H₂O (80%) (2.39 g, 34.24 mmol, 4當量)於甲醇(MeOH) (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在80℃、油浴中攪拌1h。藉由LCMS監測反應進程。藉由過濾收集沉澱的固體。將粗產物(2g, 73%純度)藉由製備型HPLC在以下條件下純化(2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*250 mm, 10μm；移動相，水(10 mmol/L NH₄HCO₃)及乙腈(19 min內保持41%)；偵測器，UV 254/220 nm，得到1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并

[3,4-d]噻嗪-4-醇 (1.2 g, 49% 產率)。LCMS: (ES, m/z): RT=0.678 min, m/z=288.0[M+1]⁺。

【0609】 步驟3：向250mL圓底燒瓶中添加1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-醇(1.2 g, 4.16 mmol, 1當量)及POCl₃ (25 mL)及吡啶(2.5 mL)。將所得混合物在110°C攪拌2h。藉由LCMS監測反應進程。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (20mL)稀釋。將所得混合物在0°C緩慢傾入EtOAc (1L)及飽和碳酸氫鈉(aq.)(1L)之混合物中。將水層用EtOAc (2x1L)萃取。將經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪(800mg, 63% 產率)。LCMS: (ES, m/z): RT=0.801 min, m/z=306.0[M+1]⁺。

【0610】 步驟4。在室溫下，向20 mL密封管中添加4-氯-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]噻嗪(200 mg, 0.65 mmol, 1當量)、2-甲基氧雜環己烷-4-胺(150.48 mg, 1.30 mmol, 2當量)、三乙胺(198.32 mg, 1.95 mmol, 3當量)及DMSO (6 mL)。將所得混合物在80°C、空氣氣氛下攪拌12 h。藉由LCMS監測反應。粗產物，亦即5-氯-2-{4-[(2-甲基氧雜環己烷-4-基)胺基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基}酚之順式及反式立體異構物之混合物，其未經進一步純化直接用於下一步。LCMS: RT= 0.85 min, m/z = 385 [M+H]⁺。

【0611】 步驟5。將乙硫醇鈉(EtSNa) (654.78 mg, 7.80 mmol, 15當量)直接添加到來自步驟4之反應溶液中。將所得混合物在120°C、空氣氣氛下攪拌1h。藉由LCMS監

測反應。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈水溶液，15 min內15%至18%梯度；偵測器，UV 254 nm及220 nm，得到5-氯-2-{4-[(2-甲基氧雜環己烷-4-基)胺基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基}酚之順式及反式異構物之混合物(150 mg，78%產率)。將粗產物(150 mg)藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD Column，19*250 mm，5 μ m；移動相A：水(0.05%三氟乙酸)，移動相B：甲醇；流速：20 mL/min；梯度：8 min內40% B至45% B；波長：254 nm；RT1(min)：10)，得到呈順式及反式異構物之混合物的5-氯-2-{4-[(2-甲基氧雜環己烷-4-基)胺基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基}酚(120 mg，99%純度)。LCMS：RT=0.62 min，m/z = 371 [M+H]⁺。

【0612】 步驟6. 將5-氯-2-{4-[(2-甲基氧雜環己烷-4-基)胺基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基}酚之異構物之混合物(120 mg)藉由製備型掌性HPLC在以下條件下純化(管柱：CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 μ m；移動相A：己烷(0.2%甲酸)，移動相B：乙醇；流速：20 mL/min；梯度：20 min內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.115；(化合物**25A***及**25B***之混合物)；RT2(min)：12.895(化合物**25C***)；RT3(min)：18.241(化合物**25D***)；樣品溶劑：甲醇/二氯甲烷=1:1；注入體積：0.7 mL)，得到化合物**25A***及**25B***之混合物(55 mg，98%純度)、化合物**25C***(11.2 mg，99.8%純度)及化合物**25D***(10.6 mg，99.9%純

度)；任意指定的立體化學。

【0613】化合物**25C***：LCMS：RT= 0.61 min，m/z = 371 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.58 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0614】化合物**25D***：LCMS：RT= 0.62 min，m/z = 371 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

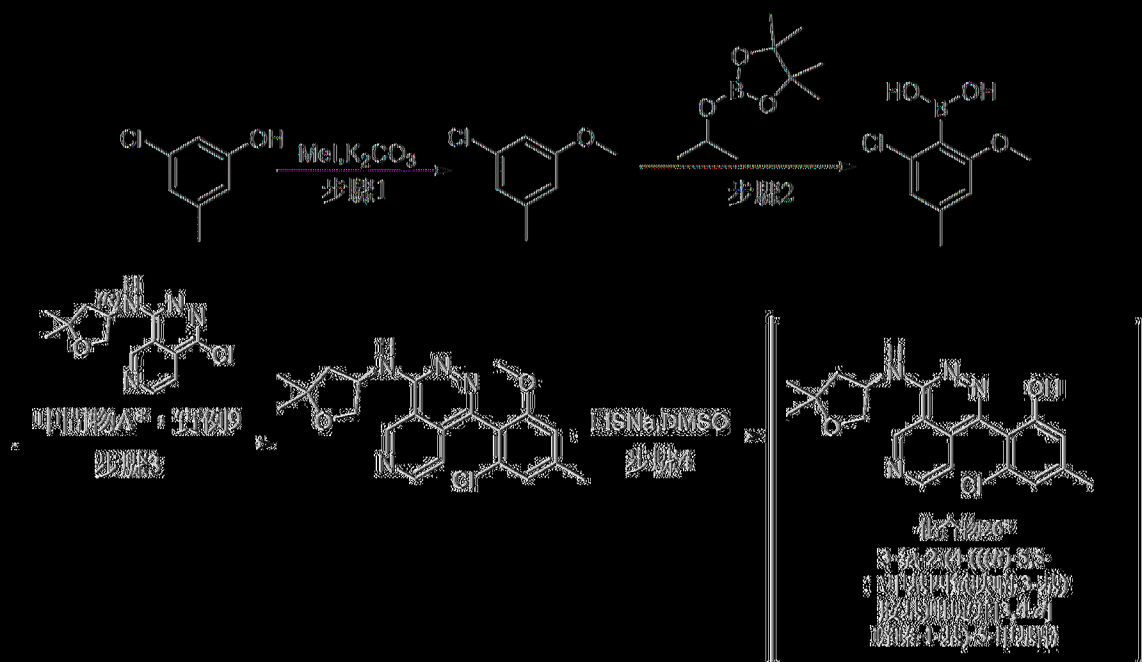
【0615】步驟7：將化合物**25A***及**25B***之混合物(55 mg)藉由製備型掌性HPLC在以下條件下純化(管柱：CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm 移動相A：己烷(0.2%甲酸)，移動相B：乙醇；流速：20 mL/min；梯度：16.5 min內35% B至35% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：1.179 (化合物**25A***)；RT2(min)：4.19 (化合物**25B***)；樣品溶劑：甲醇；注入體積：0.6 mL)，得到化合物**25A*** (14.7 mg，98%純度)及化合物**25B*** (15.5 mg，99%純度)；任意指定的立體化學。

【0616】化合物**25A***：LCMS：RT= 0.91 min，m/z = 371 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.72 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

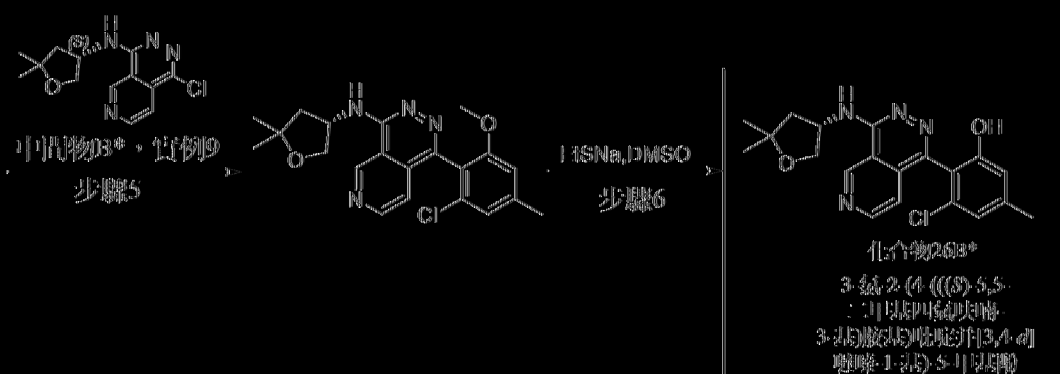
【0617】化合物**25B***：LCMS：RT= 0.91 min，m/z = 371 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.72 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

實例 11. 3-氯-2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物**26***)及 3-氯-2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚(化合物**26B***)之合成

流程11A



流程11B



(0618) 實例11遵循方案A。

(0619) 步驟1. 在室溫下，向40 mL小瓶中添加氯間甲酚(3 g, 21.04 mmol, 1當量)、乙醇(20 mL)、 K_2CO_3 (8.72 g, 63.12 mmol, 3當量)及碘甲烷(MeI) (8.96 g, 63.12 mmol, 3當量)。將所得混合物在 80°C 攪拌2h。藉由LCMS監測反應。在室溫下用水(20 mL)淬滅反應。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1 x 20 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾

後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(18:1)溶析，得到1-氯-3-甲氧基-5-甲苯(3.1 g，94%產率)。LCMS：RT=1.04min，m/z=157.0 [M+H]⁺。

【0620】步驟2. 在-78℃、N₂氣氛下，在100-mL三圓底燒瓶中，向1-氯-3-甲氧基-5-甲苯(3 g，19.16 mmol，1當量)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之溶液中逐滴添加三級丁基鋰溶液(1.6 M於己烷中，20 mL，1.7當量)。將反應混合物在-78℃攪拌1 h。然後逐滴添加硼酸三異丙酯(5.40 g，28.73 mmol，1.50當量)於THF (10mL)中之溶液，且將混合物在-20℃再攪拌2 h。藉由LCMS監測反應。用飽和NH₄Cl (10 mL)淬滅反應，然後將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (2x30mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水(30mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯3:1)純化，得到2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(780 mg，20%產率)。LCMS：RT = 0.78 min，m/z = 201.0 [M+H]⁺。

【0621】步驟3. 在室溫下，向8mL小瓶中添加2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(287.60 mg，1.40 mmol，4當量)、二噁烷(1.5 mL)、H₂O (0.3 mL)、來自實例9之中間物A* (100 mg，0.36 mmol，1當量)、Na₂CO₃ (114.06 mg，1.08 mmol，3 當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂) (79.2 mg，0.11 mmol，0.3當量)。將所得混合物在80℃、N₂氣

氛下攪拌2h。藉由LCMS監測反應。在室溫下用水(5mL)淬滅反應。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3 x 10mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1 x 10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈水溶液，20 min內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm，得到1-(2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基)-N-[(3R)-5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(80 mg，56%產率)。LCMS：RT=1.01min，m/z =399.0 [M₊H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。任意指定的立體化學。

【0622】步驟4. 在室溫下，向8mL小瓶中添加1-(2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基)-N-[(3R)-5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(80 mg，0.20 mmol，1當量)、DMSO (1 mL)及(乙基硫烷基)鈉(168.69 mg，2.01 mmol，10當量)。將所得混合物在120°C攪拌2h。藉由LCMS監測反應。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈水溶液，10 min內10%至40%梯度；偵測器，UV 254/220 nm，得到粗產物(70 mg，90%純度)，將其藉由製備型HPLC在以下條件下

純化(管柱：Xselect CSH F-Phenyl OBD Column，19*250 mm，5 μ m；移動相A：水(0.05%三氟乙酸)，移動相B：乙腈；流速：20 mL/min；梯度：8 min內20% B至25% B；波長：254 nm；RT1(min)：8 min；得到化合物**26A***(25 mg，25%產率)。LCMS：RT₁=1.08 min，m/z = 385.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

【0623】步驟5.在室溫下，向8 mL小瓶中添加來自實例9之中間物**B***(80.0 mg，0.29 mmol，1當量)、二噁烷(0.5 mL)、H₂O(0.1 mL)、2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(173 mg，0.86 mmol，3當量)、Na₂CO₃(91.3 mg，0.86 mmol，3當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之複合物(Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂)(63 mg，0.09 mmol，0.3當量)。將所得混合物在60°C、氮氣氣氛下攪拌2 h。藉由LCMS監測反應。在室溫下用水(5mL)淬滅反應。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3 x 20mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相快速層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，乙腈水溶液，20 min內15%至40%梯度；偵測器，UV 220/254 nm。這產生1-(2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基)-N-[(3S)-5,5-二

甲基氧雜環戊烷-3-基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(40.4 mg, 26% 產率)。LCMS, ESI: RT=0.73 min, $m/z = 399.0$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 4.93 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。立體化學係任意指定的。

【0624】步驟6. 在室溫下，向8mL小瓶中添加1-(2-氯-6-甲氧基-4-甲基苯基)-N-[(3S)-5,5-二甲基氧雜環戊烷-3-基]吡啶并[3,4-d]噻嗪-4-胺(80 mg, 0.20 mmol, 1當量)、二甲基甲醯胺(DMF) (1 mL)及(乙基硫烷基)鈉(168.69 mg, 2.01 mmol, 10當量)。將所得混合物在120°C攪拌2 h。藉由LCMS監測反應。將所得混合物過濾，將濾餅用DMF (4mL)洗滌。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將濾液藉由製備型HPLC在以下條件下純化(2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19*250 mm, 5 μ m；移動相，水(10 mmol/L NH₄HCO₃)及乙腈(10 min內30%升至40%)；偵測器，UV 220/254 nm，得到化合物**26B*** (20 mg, 20%產率)。LCMS, ESI: RT=0.85 min, $m/z = 385.0$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16

- 2.06 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H)。

實例 12. 本揭示案之化合物的生物活性

【0625】本揭示案之化合物的生物活性係利用本文所描述的檢定確定。

人類全血 - *NLRP3*

【0626】肝素鋰塗層管用於自志願者收集血液。使用每孔 90 μ l，將血液樣品分佈到 96 孔板上。藉由添加 5 μ l LPS (O26:B6；Sigma L-2654)而以 1 μ g/ml 的最終濃度在加濕培養箱中在 37°C、5% CO₂ 下進行激活 (priming) 4.5 小時。在 *NLRP3* 活化前三十分鐘，將 5 μ l 20X 化合物溶液或媒劑 (2% DMSO) 添加到各孔中，且將板在加濕培養箱中在 37°C、5% CO₂ 下於振盪器 (450 rpm) 上孵育。然後藉由每孔添加 3.3 μ l 31X ATP 溶液進行活化。在 30 分鐘刺激結束時，將板離心 (800 g, 10 min, 室溫)，且將來自各孔之血漿冷凍在 -80°C。根據製造商之說明，使用 mesoscale discovery 檢定 (MSD K151TUK) 分析上清液中之 IL-1 β 水準。在獲得書面知情同意後，自健康志願者中抽取人類全血。

大腦水準 (k_p 及 $k_{pu,u}$) - *NLRP3*

【0627】在口服投與化合物後，在 CD1 小鼠中評估了活體內總腦與血漿的比率。在長達 24h 的幾個時間點收集

血液，且轉移到含有EDTA-K2作為抗凝劑之塑料微型離心管中。將血液樣品在4°C下以4000g離心5分鐘以獲得血漿，然後在分析前立即冷凍且儲存在 $-75\pm 15^\circ\text{C}$ 。在大約1分鐘時，用升高濃度的CO₂氣體對動物進行終末麻醉。在選定的時間點，將整個腦自顱骨中取出，在冷PBS中沖洗以去除血液，用乾淨的紗布擦乾，然後在液氮中冷凍且在分析前保存在 $-75\pm 15^\circ\text{C}$ 。在分析時，將腦樣品用PBS按組織重量(g)與PBS體積(mL)的比率1:3勻漿。在HALO 160A ES-C18, 2.7 μm 2.1 \times 50mm管柱上分離後，血漿及腦藥物水準在AB Sciex Triple Quad 5500+儀器上藉由LC/MS/MS進行量化。使用在空白血漿或空白腦勻漿中製備的校準曲線進行定量。軟體WinNonlin (Phoenix™)用於根據濃度對時間資料(包括AUC_{inf}及AUC_{last})進行藥物動力學分析。Kp比率(總腦濃度與總血漿濃度之比)計算為(AUC_{tot,br})/(AUC_{tot,pl})。

【0628】未結合的腦暴露評估為Kp_{uu}，這係自由腦/自由血漿濃度比率(C_{u,br}/C_{u,pl})。C_{u,br}/C_{u,pl}比率係藉由使用活體外確定的F_{u,br}及F_{u,pl}自活體內總腦血漿比率(C_{tot,br}/C_{tot,pl})獲得的。

【0629】藉由在HT透析板中的平衡透析量測血漿蛋白結合及腦勻漿蛋白結合。將透析膜在超純水中浸泡60分鐘以分離條帶，然後在20%乙醇中浸泡20分鐘，最後在透析緩衝液中浸泡20分鐘。根據製造商之說明組裝透析裝置。各細胞接受150 μL 摻有1 mM化合物的血漿或腦勻漿，

且用等體積的透析緩衝液(PBS)進行透析。將透析板密封且在培養箱中於37°C及5% CO₂下以100 rpm孵育6小時。在孵育結束時，在XSelect Hss T3 2.5 μ (2.1 \times 30 mm)管柱上分離後，在AB Inc之Triple QuadTM 5500上藉由LC-MS/MS量測兩個室中的化合物濃度。自由分數(Fu)計算為(峰面積比緩衝室/峰面積比電漿室)。

【0630】 $K_{p_{uu}}$ 計算為 $(AUC_{tot,br} \times F_{u,br}) / (AUC_{tot,pl} \times F_{u,pl})$ 。

活動資料

【0631】表D為各化合物指定了一代碼，用於表示在人類全血(hWB) NLRP3檢定中之效力：A或B。根據代碼，A表示IC₅₀值 \leq 1.0 μ M；B表示IC₅₀值 $>$ 1.0 μ M。亦包括相應的原始活動資料。

【0632】下表亦為各化合物指定了kp及kpu,u值之代碼：A或B。根據代碼，A表示值為 $>$ 0.3，且B表示值為 \leq 0.3。kp值係藉由量測以20 mpk PO給藥的小鼠在24h之全腦藥物水準(AUC)且除以血漿AUC來計算的。然後在用小鼠血漿蛋白結合及小鼠腦勻漿結合校正該kp值後計算kpu,u。Kpu,u值 $>$ 0.3為腦滲透，Kpu,u值小於或等於0.3為非腦滲透。N.D.=未確定。亦包括相應的原始kp及kpu,u資料。

表D.活動資料						
化合物編號	hWB IC ₅₀	hWB IC ₅₀	kp	kp	kpu,u	kpu,u
1*	A	1.0	A	0.90	A	0.31
1B*	B	1.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	A	0.16	B	0.24	A	2.2
3*	A	0.19	A	0.58	A	2.2
3B*	B	11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4*	A	0.66	A	0.81	A	0.89
4B*	B	1.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	A	0.22	A	0.44	A	0.94
5B	A	0.21	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6*	A	0.43	A	0.66	A	2.3
6B*	B	1.26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9*	A	0.26	A	0.40	A	0.63
9B*	A	0.061	B	0.24	A	0.52
10*	B	1.4	A	0.35	A	0.51
10B*	B	7.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11*	B	1.4	A	0.96	A	1.3
11B*	B	10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12*	A	0.82	A	0.33	A	1.3
12B*	B	3.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13*	A	0.22	A	0.60	A	0.77
13B*	B	9.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
14*	A	0.51	A	0.64	A	0.33
14B*	B	3.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15*	B	1.2	A	0.83	A	2.2
15B*	B	18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
16*	B	1.8	A	0.48	A	0.59
16B*	B	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17*	A	0.33	A	0.69	A	1.9
17B*	B	2.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18A*	B	1.1	A	0.73	A	0.30
18*	A	0.89	A	0.68	A	0.47
18C*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

表D.活動資料						
化合物編號	hWB IC ₅₀	hWB IC ₅₀	kp	kp	kpu,u	kpu,u
18D*	B	6.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
19*	B	1.4	A	1.4	A	0.81
19B*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
20*	A	0.89	A	0.61	A	0.46
20B*	B	3.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
21*	A	0.46	A	0.30	A	0.76
21B*	B	2.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22*	A	0.96	A	1.1	A	0.34
22B*	B	5.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
23*	A	0.12	B	0.24	A	0.33
23B*	N.D.	N.D.	B	0.28	B	0.09
24*	A	0.33	B	0.05	N.D.	N.D.
24B*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25A*	A	0.58	A	1.1	B	0.1
25B*	A	0.85	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25C*	B	1.4	A	0.65	B	0.099
25D*	B	1.2	A	1.0	B	0.20
26*	A	0.90	B	0.10	B	0.17
26B*	B	1.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7* 比較 實例1	A	0.80	B	0.13	B	0.15
8 比較 實例2	A	0.20	B	0.18	B	0.11

比較實例

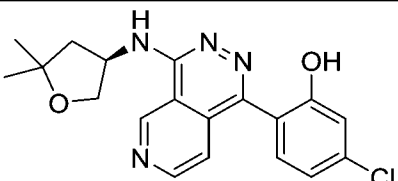
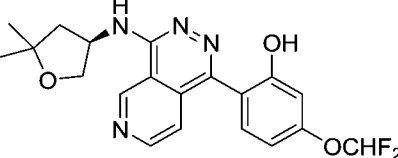
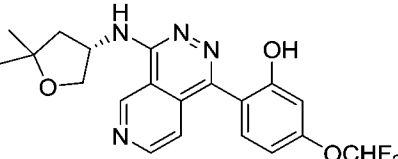
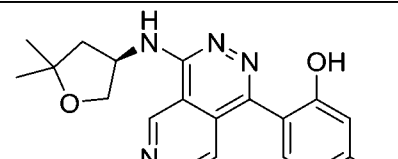
【0633】本揭示案中描述的化合物可用於治療NLRP3蛋白介導的疾病及/或病症，且在結構上與先前於美國專利申請第17/528,928號中揭示的化合物相關，作為相同

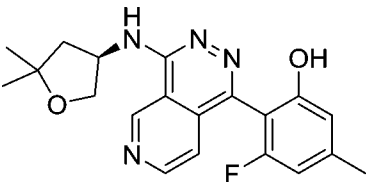
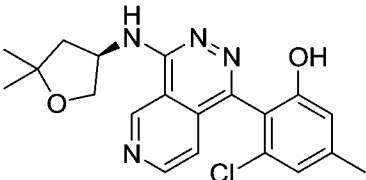
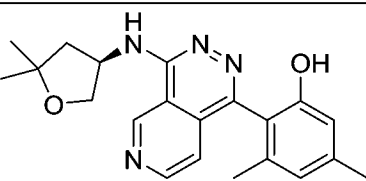
NLRP3蛋白之抑制劑。然而，此等活性醫藥成分之腦水準係出乎意料的，因此在US 17/528,928申請案中沒有考慮到。因此，本發明化合物1*、2*、3*、4*、5及6穿透腦血屏障之意外能力構成了新穎發明。

【0634】此外，如上表D所示，美國申請案第17/528,928號中描述之NLPR3蛋白之抑制劑表現出這種未預料到的活性且不明顯。發現本揭示案之選定NLPR3抑制劑在與USSN 17/528,928申請案之化合物的頭對頭比較中表現出更強的腦滲透特性，其在血液中之NLPR3抑制活性類似，如表D所示。為了在上表中更清楚地說明，本揭示案之化合物1*、2、3*、4*、5及6與化合物7*（比較實例1，USSN 17/528,928之化合物89）及化合物8（比較實例2，USSN 17/528,928之化合物96），它們各自表現出「B」腦水準且不具有腦滲透性，從而使本申請案之化合物更可用於治療NLPR3介導的CNS疾病。

【0635】亦進一步發現，可藉由用C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基置換R³鹵素部分，諸如氯基，來提高式(I)化合物之溶解度(其中烷基或烷-獨立地經0、1、2或3個鹵素原子取代)，同時仍然保持大於0.3之K_{pu,u}。參見例如下表E。比較例如具有氯R³部分之比較實例3 (USSN 17/528,928之化合物105)與化合物9*、9B*及5在磷酸鹽緩衝溶液(PBS，pH 7.4)中的溶解度：化合物9*及化合物9B*皆導致自氯R³部分移動到-OCHF₂R³部分的溶解度增加7倍；化合物5導致溶解度自氯R³部分移動到-CH₃R³部分的溶解度增加27

倍；且其各自保持良好的大腦滲透率。將間非氫基團併入化合物5之R³部分，諸如化合物21*（間氟部分）、化合物26*（間氯部分）及化合物24*（間CH₃基團）導致溶解度進一步增加；比較化合物21*（增加37倍）、化合物26*（增加42倍）及化合物24*（增加43倍）與比較實例3。不具有腦滲透性但具有改善的特性諸如溶解度之化合物可用於治療系統性（非CNS）NLPR3介導的疾病。

表E.			
化合物	kp	kpu,u	溶解度(PBS, pH 7.4) uM
 <p>(R)-5-氯-2-(4-((5,5-二甲基四氫咪喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噁嗪-1-基)酚 比較實例3 (USSN 17/528,928之化合物105)</p>	A (0.4)	A (0.43)	PBS (pH 7.4) : 6.7 uM
 <p>化合物9B*</p>	B (0.24)	A (0.52)	PBS (pH 7.4) : 45 uM (增加7倍)
 <p>化合物9*</p>	A (0.40)	A (0.63)	PBS (pH 7.4) : 45 uM (增加7倍)
 <p>化合物5</p>	A (0.44)	A (0.94)	PBS (pH 7.4) : 180 uM (增加27倍)

表E.			
化合物	kp	kpu,u	溶解度(PBS, pH 7.4) uM
 化合物21*	B (0.30)	A (0.76)	PBS (pH 7.4) : 250 uM (增加37倍)
 化合物26*	B (0.10)	B (0.17)	PBS (pH 7.4) : 280 uM (增加42倍)
 化合物24*	B (0.05)	N.D.	PBS (pH 7.4) : 290 uM (增加43倍)

等效物

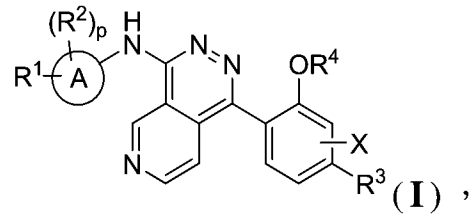
【0636】本揭示案之一或多個實施例之細節在上面的隨附描述中闡述。儘管與本文描述的彼等相似或等同的任何方法及材料可用於本揭示案之實踐或測試，但本文描述了期望的方法及材料。本揭示案之其他特徵、目的及優點將自實施方式及申請專利範圍中顯而易見。在說明書及所附申請專利範圍中，單數形式包括複數指代物，除非上下文另有明確規定。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如本揭示案所屬技術領域之一般技術者通常所理解之相同意義。本說明書中引用的所有專利及出版物均以引用方式併入。

【0637】前面的描述僅出於說明的目的而給出，且不

旨在將本揭示案限制為所揭示之精確形式，而是藉由所附的申請專利範圍來進行。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

A係5至8員單環雜環烷基，其中該雜環烷基包含至少一個O環原子；

R¹係鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

R²係鹵素或C₁-C₆烷基；

或R¹及R²與其所連接之原子一起形成3至4員碳環；

R³係-OH、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

X係H、-OH、鹵素、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或C₁-C₆烷基；且

R⁴係H、C₁-C₆烷基或-C(O)(C₁-C₆烷基)；且

p係0或1，

其中烷基、烷-或碳環之各實例獨立地經0、1、2或3個鹵素原子取代，且

當R³係Cl時，則 不為 。

【請求項2】如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變

異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 A 係包含一個 O 環原子之 5 員單環雜環烷基。

【請求項 3】如請求項 1 或請求項 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 A 係包含一個 O 環原子之 6 員單環雜環烷基。

【請求項 4】如請求項 1-3 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 p 係 1。

【請求項 5】如請求項 1-4 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 p 係 1；R¹ 係 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基；且 R² 係 C₁-C₆ 烷基。

【請求項 6】如請求項 1-5 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R³ 不為鹵素。

【請求項 7】如請求項 1-6 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R³ 係 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基。

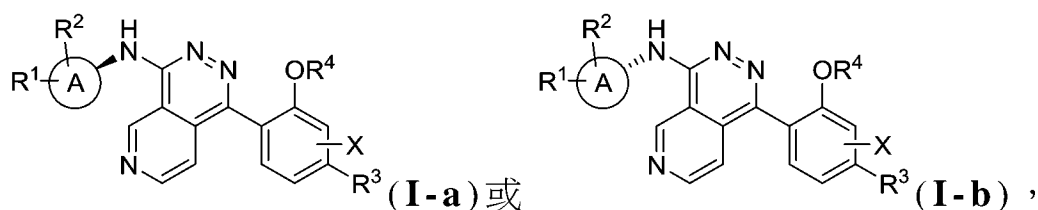
【請求項 8】如請求項 1-5 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異

構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^3 係 Cl、甲基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OCHF_2$ 。

【請求項 9】如請求項 1-8 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 R^4 係 H。

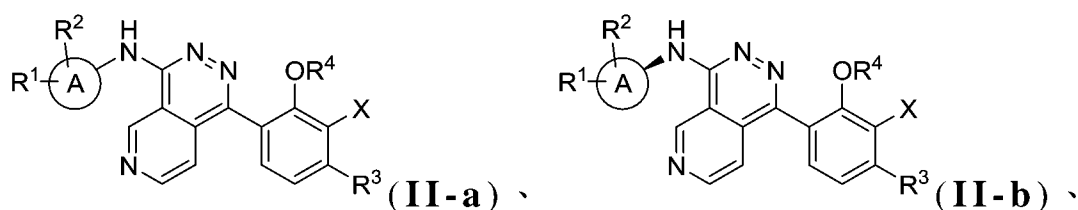
【請求項 10】如請求項 1-9 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中 X 係 H 或 F。

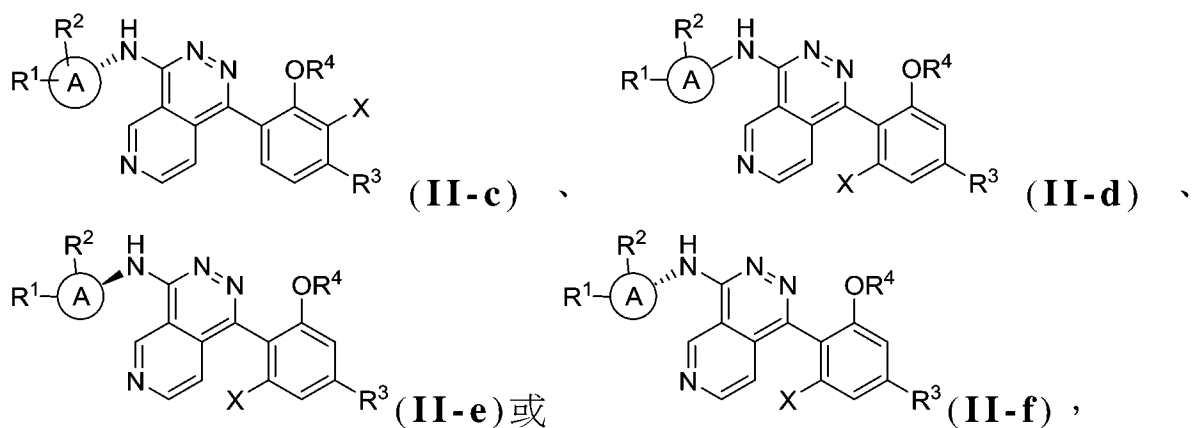
【請求項 11】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (I-a) 或 (I-b)：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

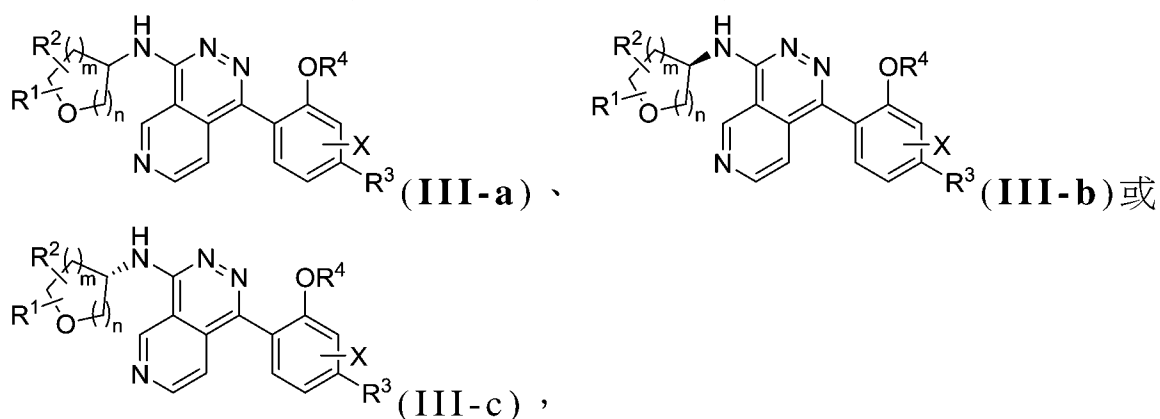
【請求項 12】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-d)、(II-e) 或 (II-f)：





或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【請求項13】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(III-a)、(III-b)或(III-c)：

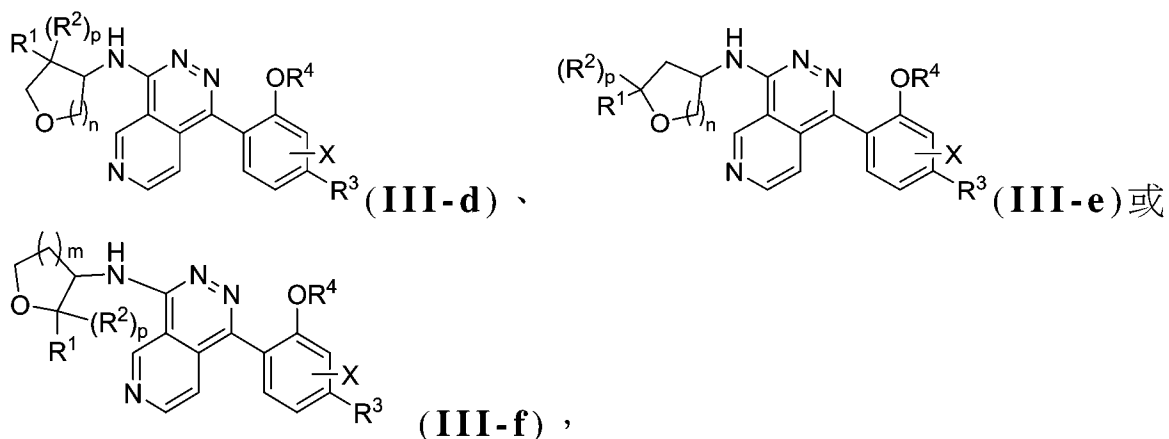


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

m係0至2之整數；且

n係1至2之整數。

【請求項14】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(III-d)、(III-e)或(III-f)：

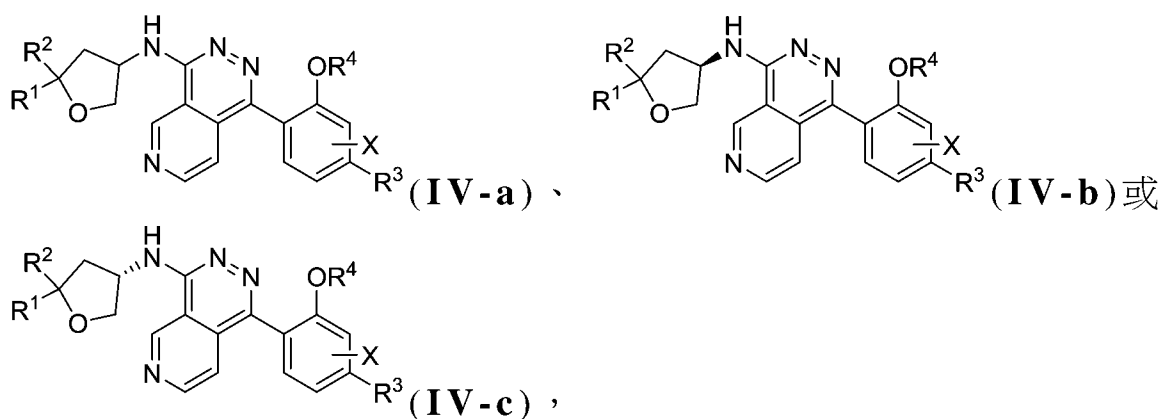


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，其中：

m係0至2之整數；且

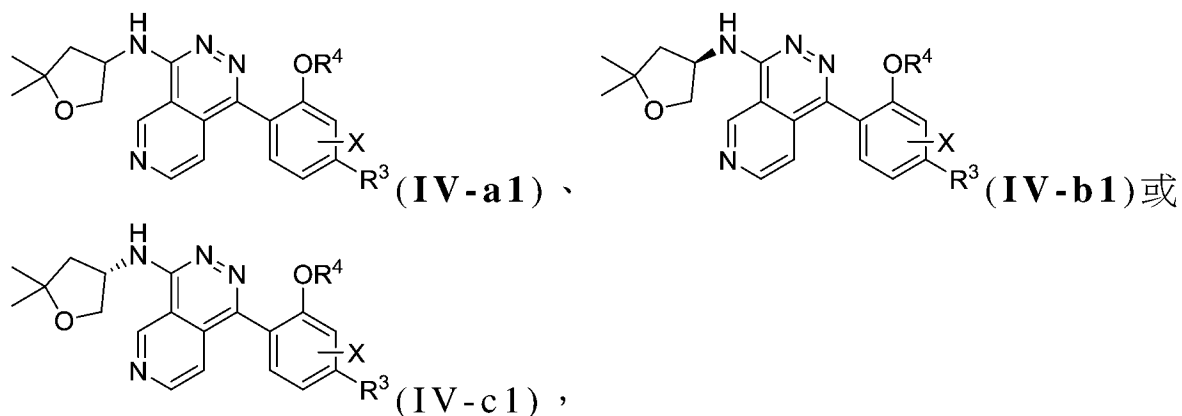
n係1至2之整數。

【請求項15】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(IV-a)、(IV-b)或(IV-c)：



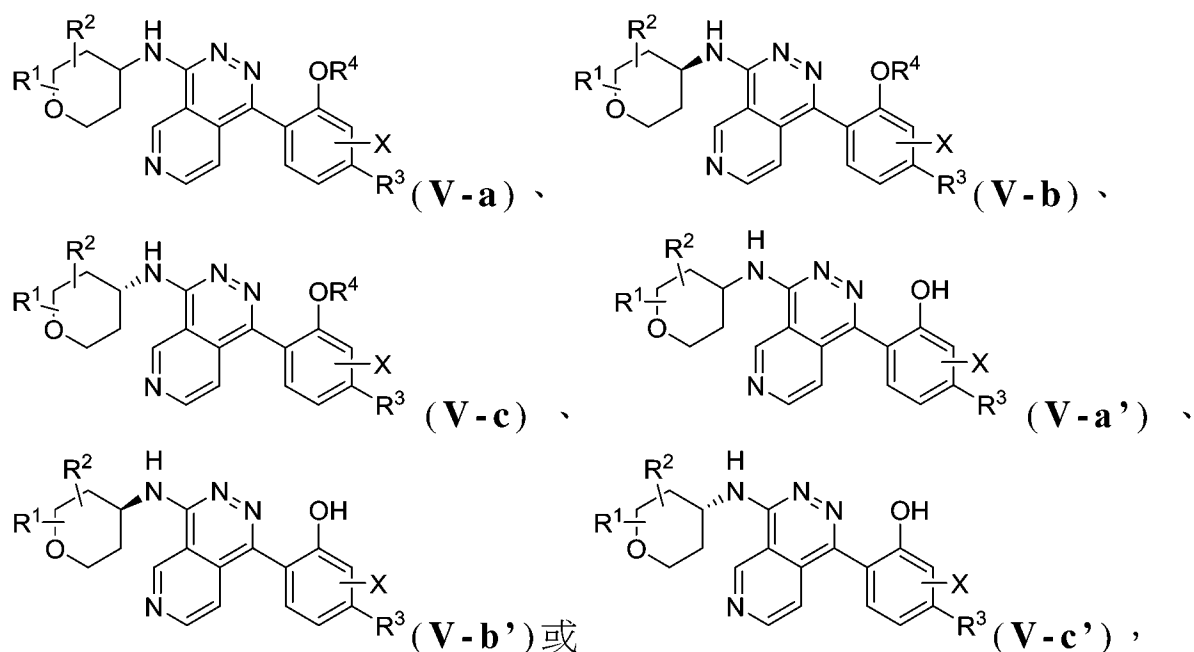
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【請求項16】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(IV-a1)、(IV-b1)或(IV-c1)：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

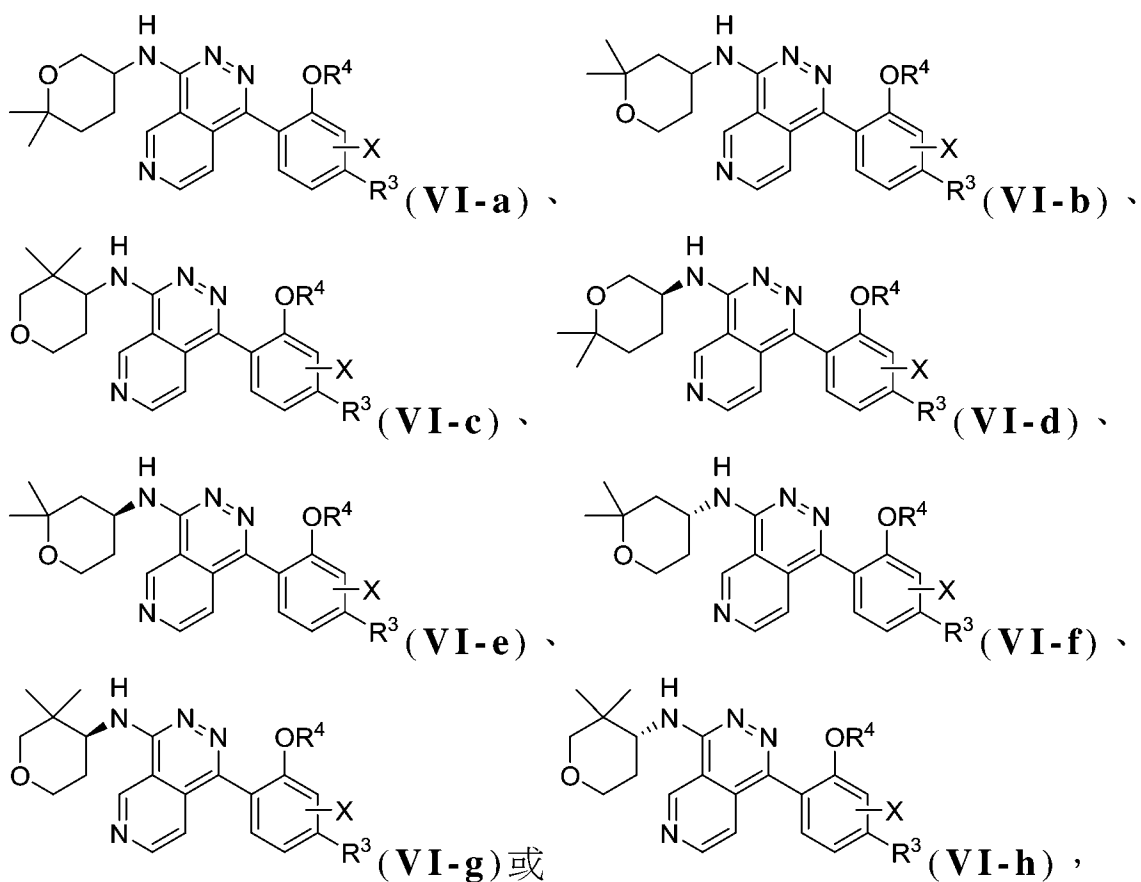
【請求項 17】如請求項 1-13 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (V-a)、(V-b)、(V-c)、(V-a')、(V-b') 或 (V-c')：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

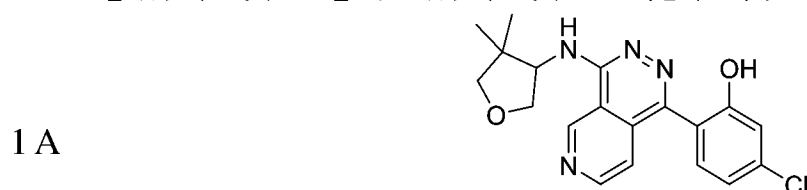
【請求項 18】如請求項 1-13 中任一項之化合物，其中

該化合物具有式 (VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g) 或 (VI-h)：



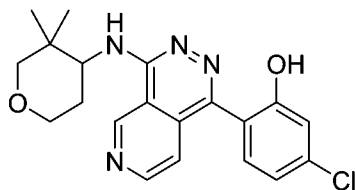
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥。

【請求項 19】如請求項 1 之化合物，其具有式：



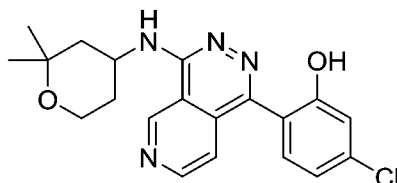
5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3A



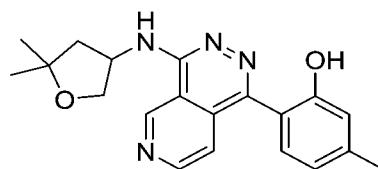
5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4A



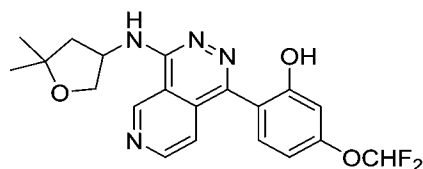
5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5A



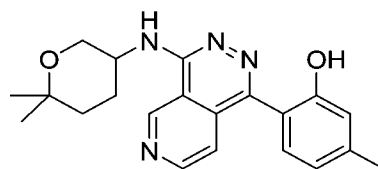
2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

9A



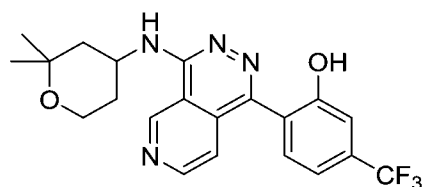
5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

10A



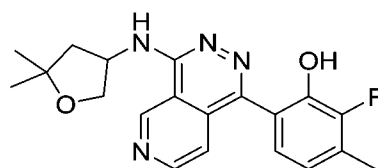
2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

11A



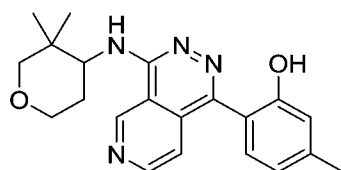
2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

12A



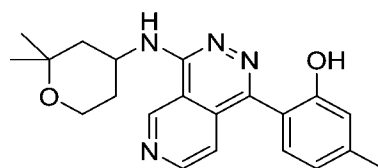
6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]
噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

13A



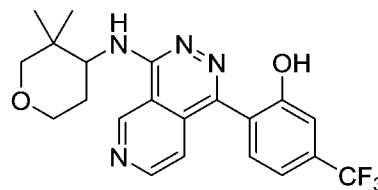
2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14A



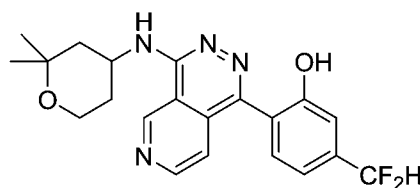
2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

15A



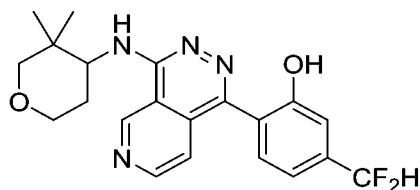
2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

16A



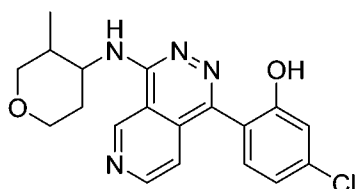
5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺
基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17A



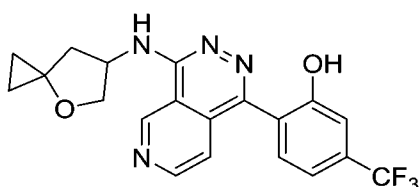
5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18B



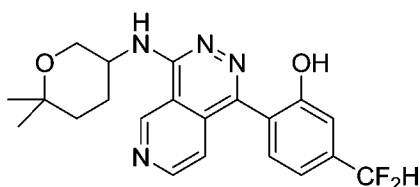
5-氯-2-(4-((3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

19A



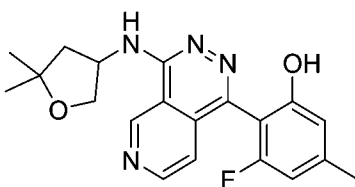
2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

20A



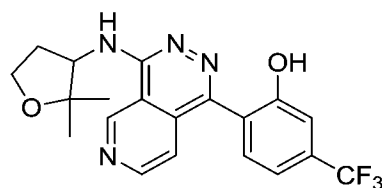
5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

21A



2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

22A

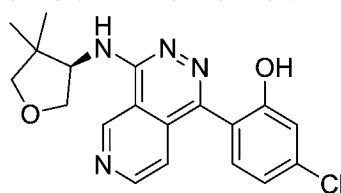


2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

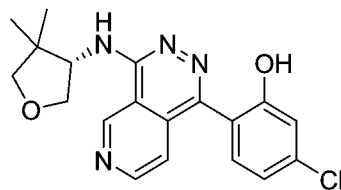
【請求項20】如請求項1之化合物，其係：

1*



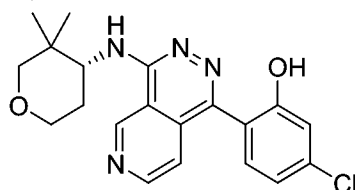
®-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

1B



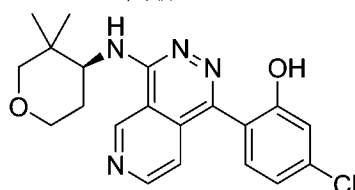
(S)-5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3B*



(R)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

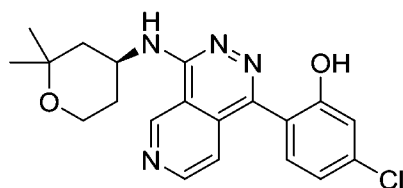
3*



(S)-5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)

吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

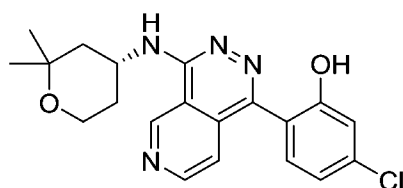
4*



(S)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)

吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

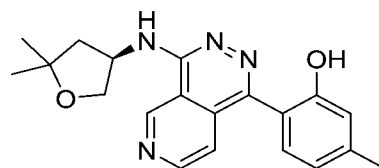
4B*



(R)-5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)

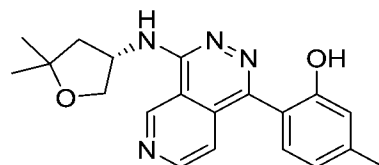
吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

5



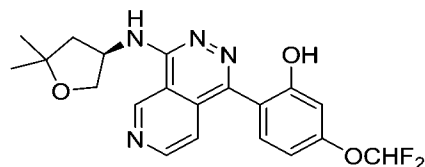
(R)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

5B



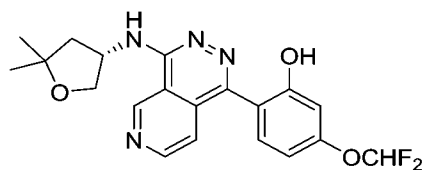
(S)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

9B*



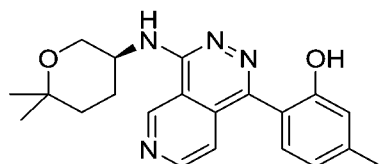
(R)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-
基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

9*



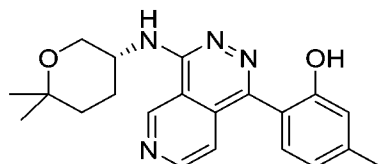
(S)-5-(二氟甲氧基)-2-(4-((5,5-二甲基四氫呔喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

10*



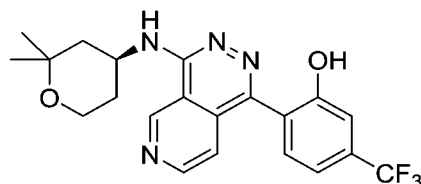
(S)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-呔喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

10B*



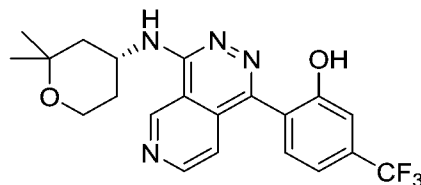
(R)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-呔喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

11*



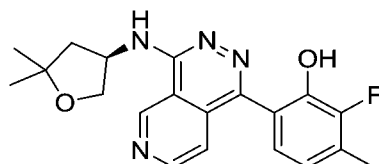
(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-呔喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

11B*



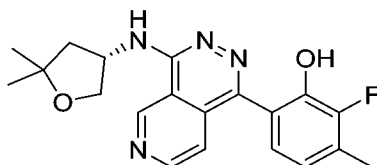
(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-呔喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

12*



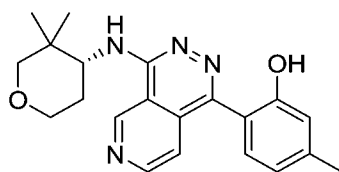
(R)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

12B*



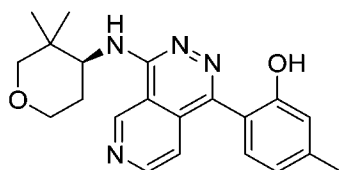
(S)-6-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-2-氟-3-甲基酚；

13B*



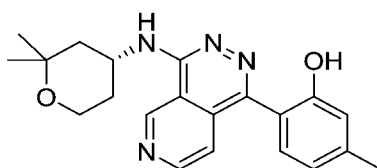
(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶
并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

13*



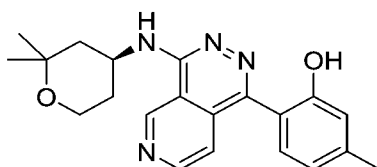
(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶
并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14B*



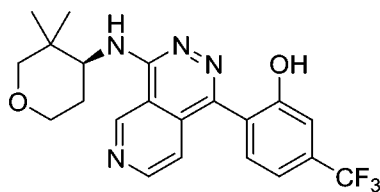
(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶
并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

14*



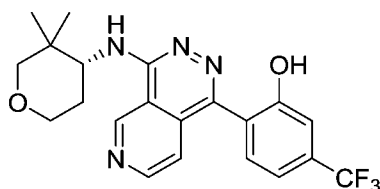
(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶
并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

15*



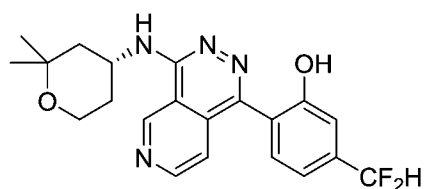
(S)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

15B*



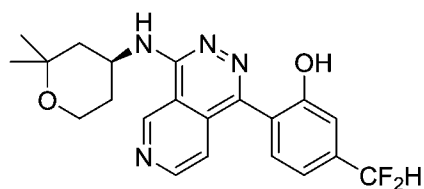
(R)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

16B*



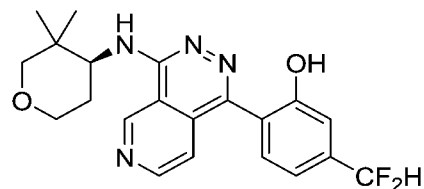
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

16*



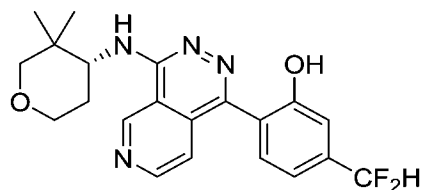
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17*



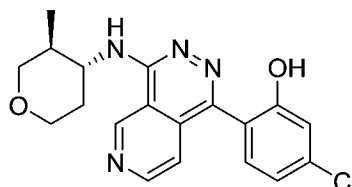
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

17B*



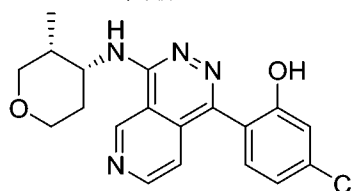
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18A*



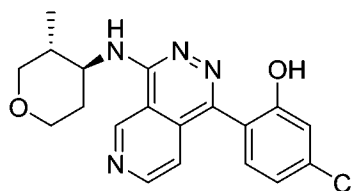
5-氯-2-(4-(((3S,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18*



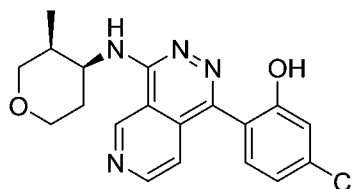
5-氯-2-(4-(((3R,4R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18C*



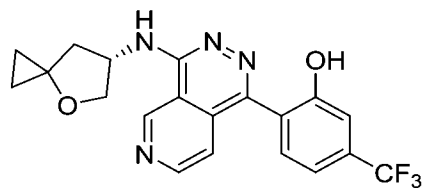
5-氯-2-(4-(((3R,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

18D*



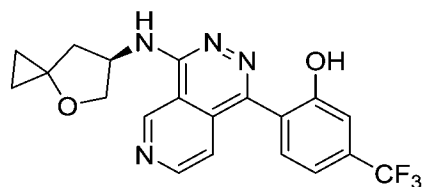
5-氯-2-(4-(((3S,4S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

19B*



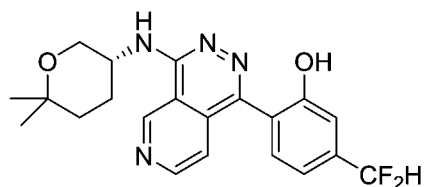
(S)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

19*



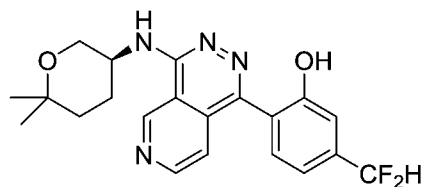
(R)-2-(4-((4-氧雜螺[2.4]庚烷-6-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

20B*



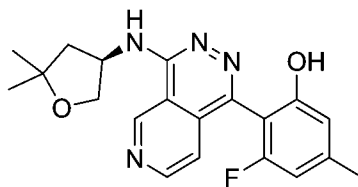
(R)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

20*



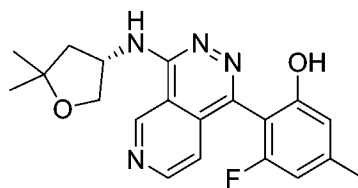
(S)-5-(二氟甲基)-2-(4-((6,6-二甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

21*



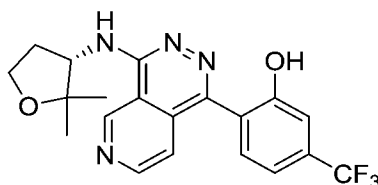
2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

21B*



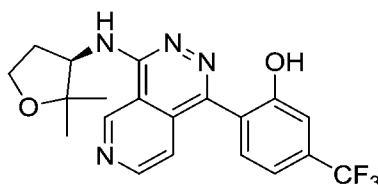
2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-3-氟-5-甲基酚；

22B*



(S)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

22*

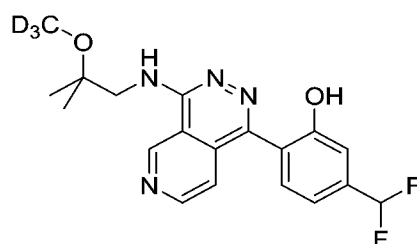


(R)-2-(4-((2,2-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并
[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

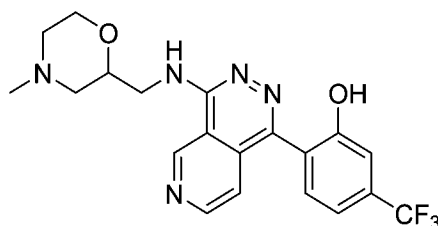
【請求項21】一種化合物，其具有式：

2



5-(二氟甲基)-2-(4-((2-(甲氧基-d3)-2-甲基丙基)胺基)
吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

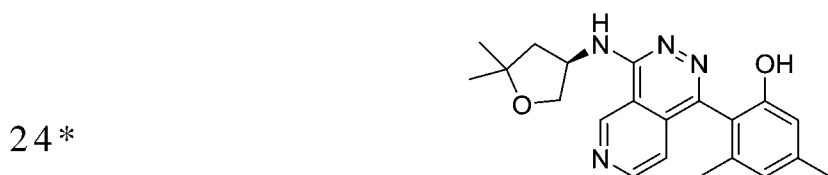
6A



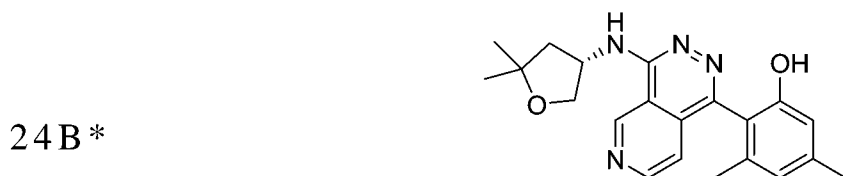
2-(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-(三氟甲基)酚；

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

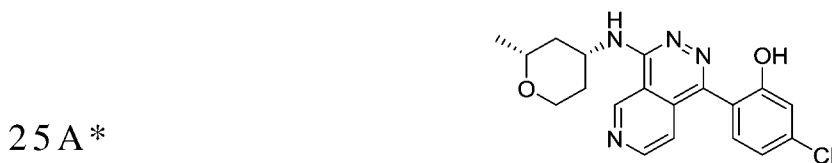
【請求項22】如請求項1之化合物，其具有式：



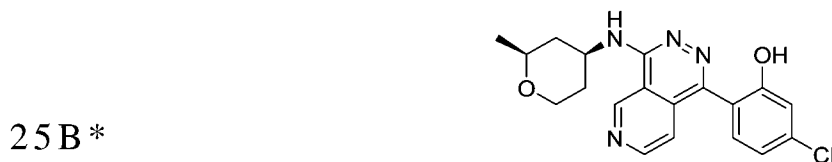
2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚；



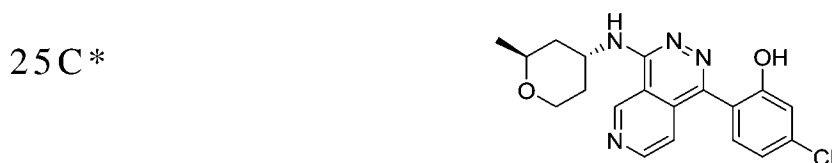
2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-3,5-二甲基酚；



5-氯-2-(4-(((2R,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；



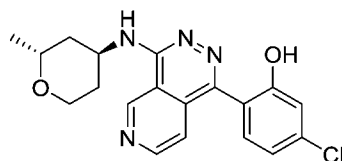
5-氯-2-(4-(((2S,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；



5-氯-2-(4-(((2S,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

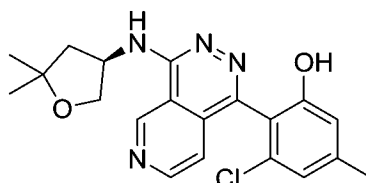
25D*



5-氯-2-(4-(((2R,4S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)

吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

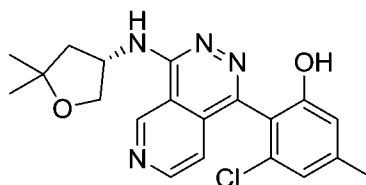
26*



3-氯-2-(4-(((R)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶

并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

26B*

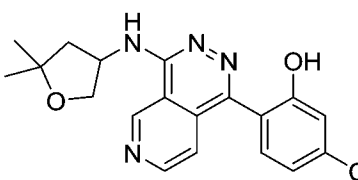


3-氯-2-(4-(((S)-5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶

并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚；

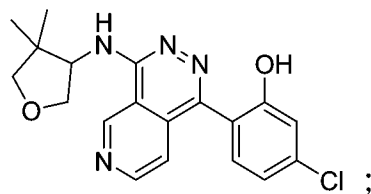
或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

【請求項23】如請求項1之化合物，其中該化合物不

為 ，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合
物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素
標記的化合物或前驅藥。

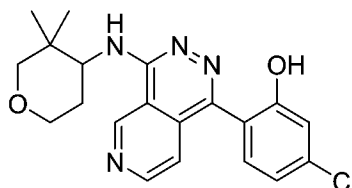
【請求項24】如請求項1之化合物，其中該化合物不
為：

1 A



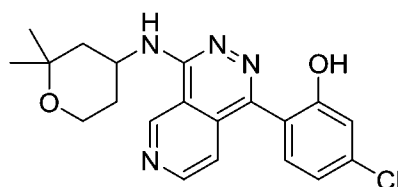
5-氯-2-(4-((4,4-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

3 A



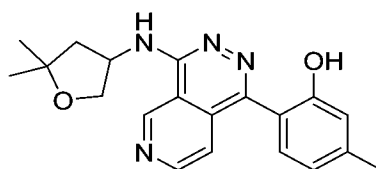
5-氯-2-(4-((3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；

4 A



5-氯-2-(4-((2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)酚；或

5 A



2-(4-((5,5-二甲基四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-1-基)-5-甲基酚，

或其醫藥學上可接受之鹽或同位素標記的化合物。

【請求項 25】如請求項 1-21、23 及 24 中任一項之化合物，其中該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3。

【請求項 26】如請求項 1-21、23 或 24 中任一項之化合物，其中該化合物之 $K_{pu,u}$ 係大於 0.3 至約 10。

【請求項 27】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1-26

中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 28】 一種調節 NLRP3 之方法，該方法包含向個體投與如請求項 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如請求項 27 之醫藥組成物。

【請求項 29】 一種治療或預防疾病或病症之方法，該方法包含向個體投與如請求項 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如請求項 27 之醫藥組成物。

【請求項 30】 如請求項 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥，或如請求項 27 之醫藥組成物，其係用於治療或預防疾病或病症。

【請求項 31】 如請求項 1-26 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥在製造用於治療或預防疾病或病症的藥劑中之用途。

【請求項 32】 如請求項 1-26 中任一項之化合物，或其

醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、水合物、立體異構物、互變異構物、同位素標記的化合物或前驅藥之用途，其係用於治療或預防疾病或病症。

【請求項 33】如請求項 29-32 中任一項之方法、化合物或用途，其中該疾病或病症係 NLRP3 相關疾病或病症。

【請求項 34】如請求項 28-33 中任一項之方法、化合物或用途，其中該個體係人類。

【請求項 35】如請求項 29-34 中任一項之方法、化合物或用途，其中該疾病或病症係炎症、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼部疾病、皮膚病、淋巴性疾病、風濕性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、異常性疼痛、或 NLRP3 相關疾病。

【請求項 36】如請求項 35 之方法、化合物或用途，其中該中樞神經系統疾病或病症係帕金森氏病 (Parkinson's disease)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、外傷性腦損傷、脊髓損傷、肌肉萎縮性側索硬化症或多發性硬化症。

【請求項 37】如請求項 35 之方法、化合物或用途，其中該腎病係急性腎病、慢性腎病或罕見腎病。

【請求項 38】如請求項 35 之方法、化合物或用途，其中該皮膚病係牛皮癬、化膿性汗腺炎 (HS) 或異位性皮膚炎。

【請求項 39】如請求項 35 之方法、化合物或用途，其

中該風濕性疾病係皮膚炎、史迪爾氏病(Still's disease)或幼年特發性關節炎。

【請求項40】如請求項35之方法、化合物或用途，其中該NLRP3相關疾病係在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中。

【請求項41】如請求項40之方法、化合物或用途，其中在已確定NLRP3中攜帶生殖系或體細胞非靜默突變之個體中之該NLRP3相關疾病係隱熱蛋白相關自體發炎性症候群。

【請求項42】如請求項41之方法、化合物或用途，其中該隱熱蛋白相關自體發炎性症候群係家族性冷因性自體發炎性症候群、Muckle-Wells症候群或新生兒發病的多重系統發炎性疾病。