



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202304882 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111113263

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/07

歐洲專利局

21167278.7

(71)申請人：瑞士商妥瑞莫醫療公司(瑞士) TOLREMO THERAPEUTICS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：法布里提斯 查爾斯亨利 FABRITIUS, CHARLES-HENRY (FR)；赫金 柯恩 HEKKING, KOEN (NL)；格魯伯 多羅西亞 GRUBER, DOROTHEA (DE)；福莫 魯格 FOLMER, RUTGER (NL)；弗魯克格曼格爾 史蒂芬妮 FLUCKIGER-MANGUAL, STEFANIE (CH)；伯納克 湯瑪斯 BOHNACKER, THOMAS (DE)；史維爾 馬汀 SCHWILL, MARTIN (CH)；史密茲羅莫 戴博拉 SCHMITZ-ROHMER, DEBORA (DE)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 159 頁

(54)名稱

雜環衍生物、醫藥組成物及彼等於治療或改善癌症之用途

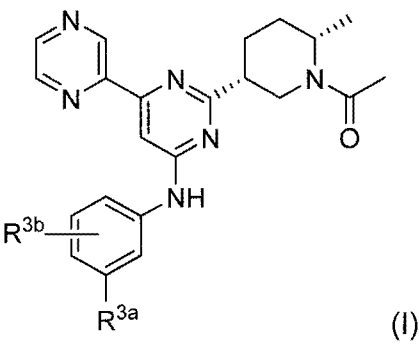
(57)摘要

本發明有關式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物。此外，本發明有關包含該等化合物之醫藥組成物。此外，本發明有關用作藥劑之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物以及用於治療或改善癌症之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物。視需要地，式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物與第二治療劑(特別是抗癌劑)組合投予。

The present invention relates to compounds of formula (I) or salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof. Furthermore, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds. Moreover, the present invention relates to the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions for use as a medicament and to the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions for use in the treatment or amelioration of cancer. Optionally, the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions are administered in combination with a second therapeutic agent, in particular an anti-cancer agent.

特徵化學式：

式 (I)



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

雜環衍生物、醫藥組成物及彼等於治療或改善癌症之用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OR
AMELIORATION OF CANCER

【中文】

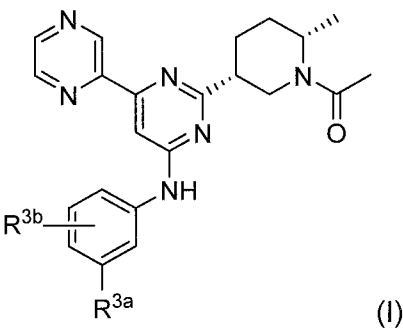
本發明有關式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物。此外，本發明有關包含該等化合物之醫藥組成物。此外，本發明有關用作藥劑之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物以及用於治療或改善癌症之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物。視需要地，式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物與第二治療劑(特別是抗癌劑)組合投予。

【 英文 】

The present invention relates to compounds of formula (I) or salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof. Furthermore, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds. Moreover, the present invention relates to the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions for use as a medicament and to the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions for use in the treatment or amelioration of cancer. Optionally, the compounds of formula (I) or the salts, solvates, cocrystals, tautomers, or mixtures thereof or the pharmaceutical compositions are administered in combination with a second therapeutic agent, in particular an anti-cancer agent.

【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】

雜環衍生物、醫藥組成物及彼等於治療或改善癌症之用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OR
AMELIORATION OF CANCER

【技術領域】

【0001】本發明有關有關式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物。此外，本發明有關包含該等化合物之醫藥組成物。此外，本發明有關用作藥劑之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物以及用於治療或改善癌症之式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物。視需要地，式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或醫藥組成物與第二治療劑(特別是抗癌劑)組合投予。

【先前技術】

【0002】癌症是在已開發國家和開發中國家兩者的個體(individual)面臨的最重要的健康狀況之一。業經報導，

僅在美國，就有三分之一的人在其一生中將患上癌症。此外，通常超過一半被診斷患有癌症的患者最終死於該疾病。雖然在某些癌症的早期檢測和治療中取得了重大進展，其他癌症更難以檢測及/或治療。

【0003】MAPK路徑的致癌性活化是許多人類癌症的標誌性(signature)特徵，包括黑色素瘤和非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。可使用小分子或抗體對活化的致癌基因進行藥理上地抑制。然而，受體酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)抑制劑和其他靶向致癌基因之抑制劑的臨床抗腫瘤效果並不持久。通常會產生對此等抑制劑的抗性。更具體而言，EGFR抑制劑(EGFRi)的臨床抗腫瘤作用並不持久。取決於治療劑和臨床設定，對EGFR抑制劑的抗性通常在9至19個月內產生(參見Leonetti et al., BJC, 2019, 121, pp.725-737)。因此，期望開發一種會預防癌症患者的抗藥性的癌症治療模式。

【0004】另外，癌細胞的基因改變經常影響對細胞周期的控制、增殖、分化及/或訊號傳遞很重要的基因。總體而言，業經發現表型、訊號傳遞、轉錄和代謝可塑性以及獲得新穎基因改變是對包括分子靶向抑制劑和免疫療法在內的癌症治療產生抗性的驅動因素(參見Boumahdi et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2019, 19, pp. 39-56)。

【0005】例如，在與「去勢抗性」前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)相關的情況下觀察到相同的情況。前列腺癌的長期疾病控制需要一系列

抑制雄性激素受體 (androgen receptor, AR) 訊號傳遞的激素療法，因為前列腺癌的生存和進展極度 (exquisitely) 依賴於 AR 功能。然而，雖然靶向 AR 之療法抑制了腫瘤生長，疾病很少被消除，並且通過恢復的 AR 功能獲得對療法的抗性。CRPC 表型的獲得是經由 AR 路徑的再活化介導。乙醯轉移酶 p300 直接調節前列腺癌細胞中的 AR 水平和 AR 訊號傳遞活性 (Zhong et al., 'p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis,' Cancer Res., Vol. 74, pp. 1870-1880, 2014)。因此，p300 功能的治療性調節會靶向所有已知的導致 CRPC 發展的適應性機制。已核准的療法和彼等臨床研究中的療法主要僅靶向此等細胞機制中的一者或其他者。與當前和其他實驗性治療策略相比，p300 功能的調節直接為更廣泛地調節 CRPC 中的 AR 活性提供了機會。此外，業經顯示最近核准的藥劑的抗藥機制為 AR 依賴性的 (Cai, C. et al., (2011) 'Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors,' Cancer Res., Vol. 71, pp. 6503-6513)。J. Welte 等人驗證了靶向 p300/CBP 作為致命性 PC 的治療策略 (Cancer discovery, March 28, 2021, DOI: 10.1158/2159-8290)。特別地，顯示小分子抑制劑抑制 PC 細胞系中的細胞增殖，並且降低 AR 和 C-MYC 調節之基因表現。因此，p300 的調節應抑制對當前療法的抗性，並且

可能提供改善和持續的療效和更大的臨床效用。

【0006】同樣地，據報導組蛋白乙醯轉移酶CBP/p300涉及復發性白血病相關染色體易位，並且是細胞生長的關鍵調節劑。因此，產生CBP/p300抑制劑的努力具有臨床價值(S. Picaud et al., “Generation of a Selective Small Molecule Inhibitor of the CBP/p300 Bromodomain for Leukemia Therapy”, *Cancer Res.*, 2015, Vol. 75, pp. 5106-5119)。據進一步報導，一種有效且選擇性的CBP抑制劑調節對應於AML腫瘤模式的抗腫瘤活性的MYC表現，並且相同的化合物會損害FOXP3表現和Treg功能，進一步暗示CBP溴結構域抑制作為新穎小分子策略以用於癌症免疫療法(F. A. Romero et al., *J. Med. Chem.*, 2017, 60, pp. 9162-9183)。

【0007】與p300一樣，CREB (環AMP回應元件結合蛋白)結合蛋白(CREB-binding protein, CBP)是一種在人類細胞中用作為轉錄共活化因子的乙醯轉移酶。CBP和p300皆具有單一溴結構域(bromodomain, BRD)和離胺酸乙醯轉移酶(lysine acetyltransferase, KAT)結構域，其參與組蛋白和非組蛋白的轉譯後修飾和募集。CBP和p300在保留功能域中具有高度的序列相似性(參見Duncan A. Hay et al, *JACS* 2014, 135, 9308-9319)。因此，CBP功能的調節為治療某些癌症提供了一條有希望的途徑。據此，可調節(例如，抑制)p300及/或CBP的功能的化合物在癌症治療中是令人感興趣的。

【0008】在CBP中具有功能喪失突變的腫瘤對p300上癮(addicted)並且對p300抑制特別敏感(參見Ogiwara et al. 2016 Cancer Discovery. 6; 430-445)。相反地，具有p300突變的腫瘤對CBP抑制特別敏感。基因分析揭露高達15%的非小細胞和小細胞肺腫瘤具有此等功能喪失突變。在高達25%的膀胱癌中也發現了類似的突變。據此，可調節(例如，抑制)p300及/或CBP的功能的化合物在具有此等分子變化的腫瘤的癌症療法中是令人感興趣的。

【0009】此外，CBP/p300調節關鍵腫瘤免疫檢查點蛋白(諸如，CTLA4/PD-L1)的表現(參見Casey et al., Science. 352; p227-231, 2016)，並且在涉及腫瘤免疫逃脫的T調節細胞的分化和功能中產生重要作用。因此，可調節(例如，抑制)p300及/或CBP的功能之化合物與靶向腫瘤-免疫系統的藥劑之組合在癌症治療方面是令人感興趣的。

【0010】鑑於上述情況，需要靶向p300及/或CBP的化合物。預期此類化合物能夠治療癌症及/或預防抗藥性的發展。

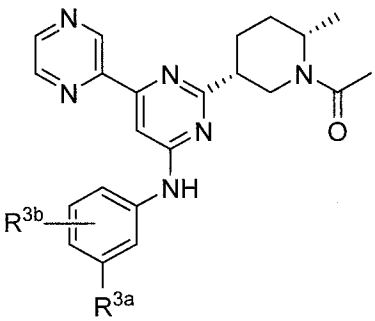
【發明內容】

【0011】本發明之一個目的是提供具有調節(例如，抑制)p300和CBP功能之活性、之化合物，並據此在癌症的治療及/或抗性的預防中提供治療效果。本發明之另一個目的是提供適合用作藥劑之化合物。本發明之另一個目的是提供適合用於治療癌症之化合物，該癌症較佳為選自

黑色素瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、膽管癌、膀胱癌、胰臟癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸腫瘤、毛細胞白血症、急性骨髓性白血症、多發性骨髓瘤、肝癌、乳癌、食道癌、頭頸癌以及神經膠質瘤，特別是選自多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血症、前列腺癌以及非小細胞肺癌。本發明之另一個目的是提供適合用於預防癌症患者的抗藥性之化合物，特別是對EGFR抑制劑之抗性的預防或對KRAS抑制劑之抗性的預防。本發明之又一個目的是提供可與藥物(諸如，EGFR抑制劑或KRAS抑制劑)組合使用之化合物，並且較佳地預防對此等藥物產生抗性。本發明之又一個目的是提供適合用於治療或改善纖維化疾病之化合物。

【0012】至少一些上述目的可由本文中所定義的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或包含彼之醫藥組成物、以及其醫療用途所達成。本發明之發明人已驚訝地發現式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物具有調節(特別是抑制)p300和CBP功能之活性。在本發明之較佳具體例中，化合物展現對其他含溴結構域的蛋白質的選擇性。在本發明之某些特佳具體例中，化合物對BET蛋白家族具有選擇性。據此，如本文中所定義的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或包含彼之醫藥組成物適合用作藥劑，特別是(單獨或與另一種藥物組合)用於治療癌症，較佳地預防對該藥物的抗性。

【 0013 】 因此，在第一態樣中，本發明有關式(I)之化合物：



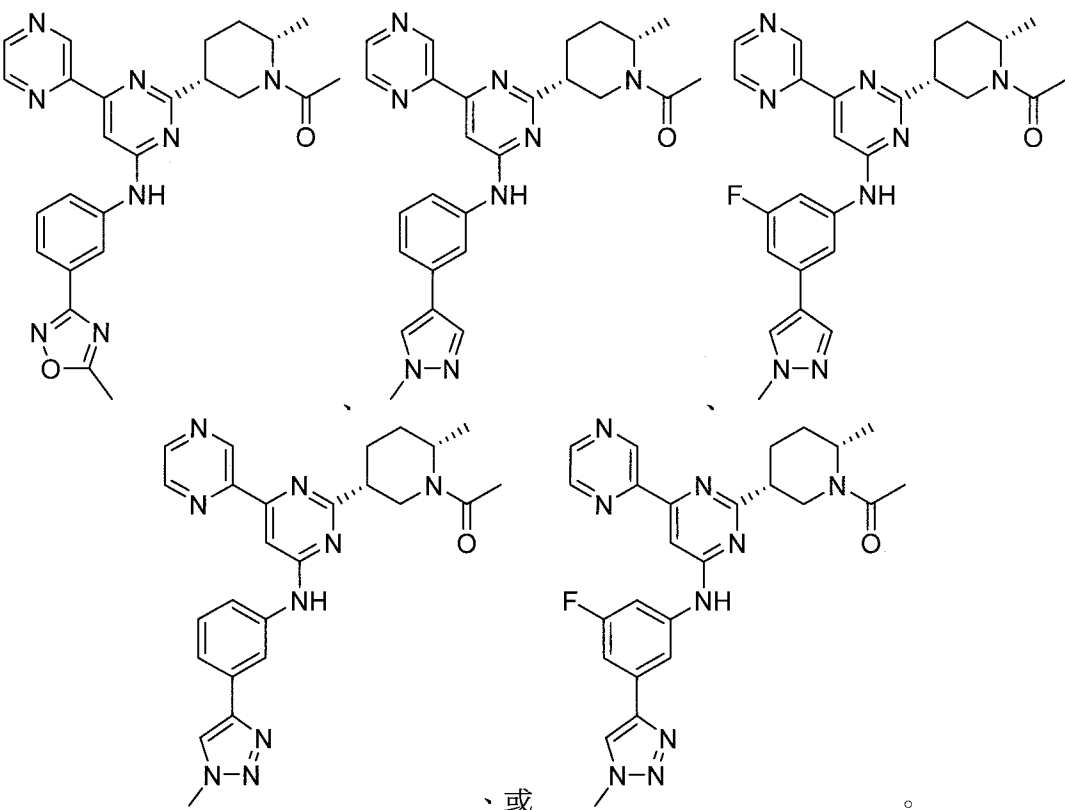
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或其混合物，

其中

R^{3a} 是5員雜環，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自O和N之雜原子，以及其中各可取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的選自C₁-C₃-烷基和4員雜環之取代基取代，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自O、N或S之雜原子；

R^{3b} 是選自H、F、Cl以及CH₃；

以及其中該化合物不是下列中之任一者：



【0014】 以下提供了關於式(I)之化合物的其他具體例。

【0015】 在又一態樣中，本發明有關一種醫藥組成物，其包含醫藥有效量之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物、或混合物以及視需要之醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。仍又視需要地，本發明之醫藥組成物包含KRAS抑制劑。在相關的態樣中，本發明有關一種套組，其包含(i)根據本態樣之醫藥組成物以及(ii)包含KRAS抑制劑之醫藥組成物。

【0016】 在又一態樣中，本發明有關用於醫學之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或如上所定義的醫藥組

成物。

【0017】在又一態樣中，本發明有關用於治療或改善癌症之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或如上所定義的醫藥組成物，其中較佳地，該癌症是選自黑色素瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、膽管癌、膀胱癌、胰臟癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸腫瘤、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、肝癌、乳癌、食道癌、頭頸癌以及神經膠質瘤，特別是多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、前列腺癌以及非小細胞肺癌。在這方面的一個具體例中，如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物或如上所定義的醫藥組成物與第二治療劑組合使用，其中較佳地，該治療劑是抗癌劑。

【0018】在又一態樣中，本發明有關用於治療患有非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的患者之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或如上所定義的醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變。

【0019】在又一態樣中，本發明有關用於治療患有癌症的患者之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或如上所定義的醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該癌症在

KRAS中展現致癌性改變。

【0020】在又一態樣中，本發明有關用於治療或改善纖維化疾病之如上所定義的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物、或如上所定義的醫藥組成物，其中較佳地，該纖維化疾病是特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)或非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。

【實施方式】

【0021】除非另外定義，否則本文中所使用的所有技術和科學術語具有與發明所屬技術領域的具有通常知識者通常理解的相同含義。本文中所描述和揭露的具體例、較佳具體例以及非常較佳具體例應當適用於所有態樣和其他具體例、較佳具體例以及非常較佳具體例，無論是否再次具體提及或為了簡明而避免其重複。

【0022】如本文中所使用，冠詞「a (一)」和「an (一)」是指冠詞的文法受詞中的一個或超過一個(即，至少一個)。如本文中所使用，術語「或」應理解為表示「及/或」，除非上下文另有明確說明。

【0023】術語「較佳」是用於描述在本發明中不需要，但可導致改善的技術效果的特徵或具體例。

【0024】如本文中所使用，術語「約」較佳地意指所指示之數值的 $\pm 10\%$ ，更佳地意指所指示之數值的 $\pm 5\%$ ，以及特別是意指所指示之確切數值。

【0025】術語「本發明之(多種)化合物」應理解為等同於術語「根據本發明之(多種)化合物」，並且涵蓋式(I)之(多種)化合物或其鹽、溶劑化物、共晶或互變異構物或混合物。

【0026】如本文中所使用，術語「經取代」意指與所指定之原子鍵結的氫原子是經所指定之取代基置換，惟該取代導致穩定的或化學上可行的化合物。除非另有說明，否則經取代之原子可具有一或多個取代基且各取代基是獨立地選擇。

【0027】當用於指所指定之原子時，術語「可經取代」意指附接該原子的所指定之原子是氫，其可以經合適的取代基置換。

【0028】關於上述術語「可經取代」，特別是關於表述「其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的取代基取代」時，應理解此術語涵蓋所有可能的選項，其中例如碳和雜原子是獨立地未經取代或經取代或其中例如僅碳或僅雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的取代基取代。

【0029】當指某些原子或部分(moiety)經「一或多個」取代基取代時，術語「一或多個」旨在涵蓋至少一個取代基，例如，1至10個取代基，較佳為1、2、3、4或5個取代基，更佳為1、2或3個取代基，最佳為1或2個取代基。當術語「未經取代」和「經取代」均無被明確提及關於一部分時，該部分被認為是未經取代的。

【0030】如本文中所使用，術語「烷基」是指可以是直鏈或支鏈之單價飽和無環(亦即，非環狀)烴基。因此，「烷基」基團不包含任何碳-碳雙鍵或任何碳-碳三鍵。「C₁-C₃-烷基」表示具有1至3個碳原子的烷基。此類烷基的實例是甲基、乙基、正丙基和異丙基。

【0031】如本文中所使用，術語「雜環基」或「雜環」是指環基，包括單環以及橋環、螺環及/或稠合環系統(其可由例如兩或三個環所組成)，其中該環基包含一或多個(諸如，一、兩、三或四個)獨立地選自O、S以及N的環雜原子，以及其餘的環原子是碳原子，其中一或多個S環原子(若存在)及/或一或多個N環原子(若存在)可視需要地經氧化，其中一或多個碳環原子可以視需要地經氧化(亦即，形成側氧基)，以及進一步其中該環基可以是飽和的、部分不飽和的(亦即，不飽和，但不是芳族的)或芳族的。

【0032】除非另有定義，否則「雜環基」較佳為指雜芳基、雜環烷基或雜環烯基。較佳地，雜環是單環。雜環中的碳和雜原子的數量可藉由指示環成員的數量而定義，亦即，形成環的原子的數量(亦稱為「環原子」)。例如，5員雜環包含5個環原子，而且4員雜環包含4個環原子。

【0033】如本文中所使用，術語「雜芳基」或「雜芳族環」是指芳族環基，包括單環芳族環系統以及含有至少一個芳族環的橋環系統及/或稠合環系統(例如，由兩或三個稠合環所組成的環系統，其中此等稠合環中的至少一者

是芳族的；或由兩或三個環所組成的橋環系統，其中此等橋環中的至少一者是芳族的)，其中該芳族環基包含一或多個(諸如，例如，一、兩、三或四個)獨立地選自O、S和N的環雜原子，以及其餘的環原子是碳原子，其中一或多個S環原子(若存在)及/或一或多個N環原子(若存在)可視需要地經氧化，以及進一步其中一或多個碳環原子可視需要地經氧化(亦即，形成側氧基)。較佳地，雜芳族環是單環。雜芳族環中的碳和雜原子的數量可藉由指示環成員的數量而定義，亦即，形成環的原子的數量(亦稱為「環原子」)。例如，5員雜芳族環包含5個環原子。例示性5員雜芳族環包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、氧硫雜環戊烯基(oxathiolyl)、異氧硫雜環戊烯基(isoxathiolyl)、噻唑基、異噻唑基、三唑基、呋呔基、噁二唑基、噻二唑基、二噁唑基、二噻唑基以及四唑基。

【0034】技術人員將理解式(I)之化合物的取代基可經由相應的特定取代基的多個不同位置附接相應的化合物的其餘部分。除非另有定義，否則各種特定取代基的較佳附接位置是如實施例中所示。

【0035】本發明之範疇囊括鹽，特別是式(I)之化合物的醫藥上可接受之鹽，其可例如藉由攜帶易受質子化的孤電子對的原子的質子化而形成，諸如，胺基與無機或有機酸或作為酸基(諸如，羧酸基)與生理上可接受之陽離子的鹽。例示性鹼加成鹽包括，例如：鹼金屬鹽，諸如，鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如，鈣鹽或鎂鹽；鋅鹽；銨鹽；

脂肪族胺鹽，諸如，三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、普魯卡因鹽、葡甲胺鹽、乙二胺鹽或膽鹼鹽；芳烷基胺鹽，諸如，N,N-二苄基乙二胺鹽、苄乙二胺鹽、苄乙胺鹽等；雜環芳香族胺鹽，諸如，吡啶鹽、甲基吡啶鹽、喹啉鹽或異喹啉鹽；四級胺鹽，諸如，四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、苄基三甲基銨鹽、苄基三乙基銨鹽、苄基三丁基銨鹽、甲基-三辛基銨鹽或四丁基銨鹽；以及鹼性胺基酸鹽，諸如，精胺酸鹽、離胺酸鹽或組胺酸鹽。特佳為式(I)之化合物為鈉鹽形式。例示性酸加成鹽包含，例如：礦物酸鹽，諸如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽(諸如，例如，硫酸鹽或硫酸氫鹽)、硝酸鹽、磷酸鹽(諸如，磷酸鹽、磷酸氫鹽或磷酸二氫鹽)、碳酸鹽、碳酸氫鹽、過氯酸鹽、硼酸鹽或硫氰酸鹽；有機酸鹽，諸如，乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、辛酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、十一酸鹽、油酸鹽、硬脂酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、己二酸鹽、葡萄糖酸鹽、乙醇酸鹽、菸酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽、羥苯酸鹽(pamoate、embonate)、樟腦酸鹽、葡庚糖酸鹽(glucoheptanoate)或新戊酸鹽；磺酸鹽，諸如，甲磺酸鹽(methanesulfonate、mesylate)、乙磺酸鹽(ethanesulfonate、esylate)、2-羥基乙磺酸鹽(2-hydroxyethanesulfonate、isethionate)、苯磺酸鹽(benzenesulfonate、besylate)、對甲苯磺酸鹽(p-

toluenesulfonate 、 tosylate) 、 2- 萘 磺 酸 鹽 (2-naphthalenesulfonate 、 napsylate)、 3- 苯 基 磺 酸 鹽 或 樟 腦 磺 酸 鹽 ； 甘 油 磷 酸 鹽 ； 以 及 酸 性 胺 基 酸 鹽 ， 諸 如 ， 天 冬 胺 酸 鹽 或 麩 胺 酸 鹽 。 較 佳 的 式 (I) 之 化 合 物 的 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 包 括 鹽 酸 鹽 、 氫 溴 酸 鹽 、 甲 磺 酸 鹽 、 硫 酸 鹽 、 酒 石 酸 鹽 、 富 馬 酸 鹽 、 乙 酸 鹽 、 檸 檬 酸 鹽 以 及 磷 酸 鹽 。 式 (I) 之 化 合 物 的 特 佳 的 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 是 鹽 酸 鹽 。 據 此 ， 較 佳 為 式 (I) 之 化 合 物 (包 括 本 文 中 所 述 之 式 (I) 之 具 體 化 合 物 中 任 一 者) 是 呈 鹽 酸 鹽 、 氫 溴 酸 鹽 、 甲 磺 酸 鹽 、 硫 酸 鹽 、 酒 石 酸 鹽 、 富 馬 酸 鹽 、 乙 酸 鹽 、 檸 檬 酸 鹽 或 磷 酸 鹽 之 形 式 ， 並 且 特 佳 為 式 (I) 之 化 合 物 是 鹽 酸 鹽 的 形 式 。

【0036】關於式(I)之化合物的鹼加成鹽，注意到橋聯核心結構的苯環與該核心結構的其餘部分的氮原子是酸性的(亦即，氫原子附接至該氮原子)。據此，去質子化是可能的，以致鹼加成鹽(例如，鈉鹽)可形成。在本發明之較佳具體例中，式(I)之化合物的較佳鹽因此包括鹼加成鹽，特別是鈉鹽。

【0037】關於式(I)之化合物的酸加成鹽，應注意核心結構的氮原子的鹼性通常不足以形成酸加成鹽。然而，若例如取代基 R^{3a} 帶有鹼性氮原子(諸如在 R^{3a} 是咪唑環的情況下)，則質子化是可能的，以致可以形成酸加成鹽，例如鹽酸鹽。在本發明之某些具體例中，式(I)之化合物的較佳鹽因此包括酸加成鹽，特別是鹽酸鹽。

【0038】「溶劑化物」是指一或多種溶劑分子與式(I)

之化合物的締合或複合物。形成溶劑化物的溶劑的實例包括，但不限於，水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙腈以及乙醇胺。術語「水合物」是指其中溶劑分子是水的複合物。應理解式(I)之化合物的此類溶劑化物亦包括式(I)之化合物的醫藥上可接受之鹽的溶劑化物。

【0039】「共晶」是指含有至少兩種不同化合物的晶體結構，該等化合物在環境條件下為純形式的固體。共晶是由中性分子物種製成，並且所有物種在結晶後均保持中性；再者，通常且較佳地，共晶是其中二或更多種建構化合物以所限定之化學計量比存在的結晶均相材料。至此參見 Wang Y and Chen A, 2013；以及 Springuel GR, et al., 2012；以及美國專利 6,570,036。

【0040】式(I)之化合物具有所限定的立體化學。本發明涵蓋式(I)之化合物的互變異構物，例如，亞胺-烯胺互變異構物。

【0041】式(I)之化合物可以是無定形的或者可以一或多種不同的晶態(多晶型物)存在，其可具有不同的宏觀性質(諸如，穩定性)或顯示不同的生物性質(諸如，活性)。本發明有關式(I)之化合物的無定形和晶型、式(I)之化合物的不同晶態的混合物、以及其無定形或結晶鹽。

【0042】本發明之範疇亦囊括式(I)之化合物，其中一或多個原子係經相應的原子的特定同位素置換。例如，本發明涵蓋式(I)之化合物，其中一或多個氫原子(或例如所

有氫原子)是經氘原子(亦即， ^2H ；亦稱為「D」)置換。據此，本發明亦囊括富含氘的式(I)之化合物。天然存在的氫是一種同位素混合物，其包含約99.98 mol%的氫-1 (^1H)和約0.0156 mol%的氘(^2H 或D)。可使用發明所屬技術領域已知的氘化技術增加式(I)之化合物中一或多個氫位置的氘含量。例如，式(I)之化合物或用於合成式(I)之化合物的反應物或前體可使用例如重水(D_2O)進行H/D交換反應。進一步合適的氘化技術是描述於：Atzrodt J et al., Bioorg Med Chem, 20(18), 5658-5667, 2012；William JS et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 53(11-12), 635-644, 2010；Modvig A et al., J Org Chem, 79, 5861-5868, 2014。氘的含量可例如使用質譜法或NMR光譜術而確定。除非另有特別說明，否則較佳為式(I)之化合物不富含氘。據此，較佳為式(I)之化合物中存在天然存在的氫原子或 ^1H 氫原子。

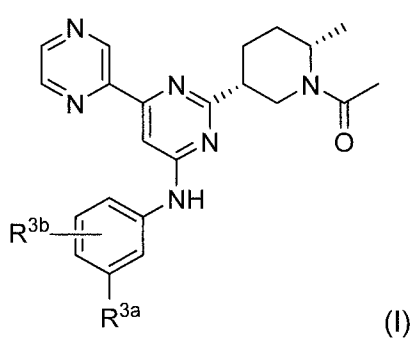
【0043】本發明亦囊括式(I)之化合物，其中一或多個原子是經相應的原子的正電子發射同位素置換，例如， ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{120}I 及/或 ^{124}I 。此類化合物可用作正電子發射斷層掃描(positron emission tomography, PET)中的示踪劑或成像探針。因此，本發明包括(i)式(I)之化合物，其中一或多個氟原子(或例如所有氟原子)是經 ^{18}F 原子置換、(ii)式(I)之化合物，其中一或多個碳原子(或例如所有碳原子)是經 ^{11}C 原子置換、(iii)式(I)之化合物，其中一或多個氮原子(或例如所有氮原子)是經

¹³N原子置換、(iv)式(I)之化合物，其中一或多個氧原子(或例如所有氧原子)是經¹⁵O原子置換、(v)式(I)之化合物，其中一或多個溴原子(或例如所有溴原子)是經⁷⁶Br原子置換、(vi)式(I)之化合物，其中一或多個溴原子(或例如所有溴原子)是經⁷⁷Br原子置換，(vii)式(I)之化合物，其中一或多個碘原子(或例如所有碘原子)是經¹²⁰I原子置換以及(viii)式(I)之化合物，其中一或多個碘原子(或例如所有碘原子)是經¹²⁴I原子置換。通常，較佳為式(I)之化合物中的原子均不經特定同位素置換。

【0044】如本文中所使用的術語「醫藥上可接受之賦形劑」是指技術人員已知的通常包含在醫藥組成物中的化合物。合適的賦形劑的實例是例示性地如下所列。通常，醫藥上可接受之賦形劑可定義為醫藥上無活性的。

【0045】本發明之較佳實施例是在後文中定義。

【0046】如上所述，本發明有關式(I)之化合物的一個態樣

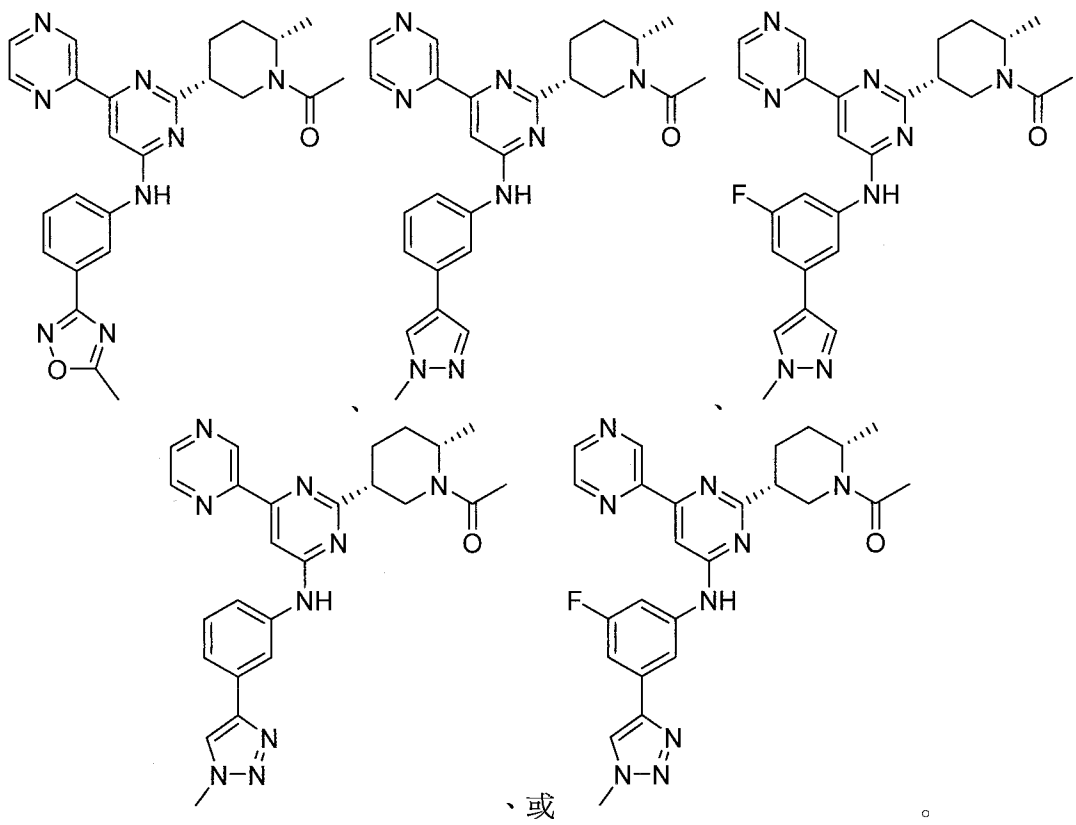


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或其混合物，
其中

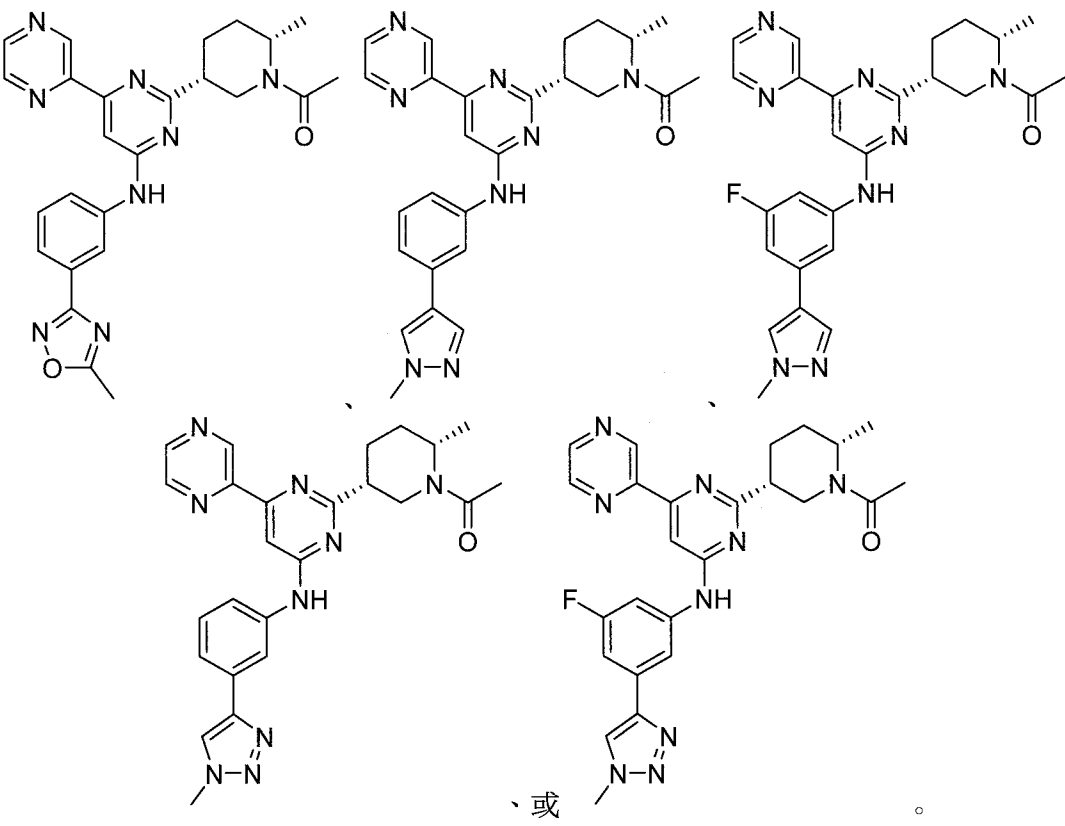
R^{3a} 是 5 員雜環，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自 O 和 N 之雜原子，以及其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的選自 C_1 - C_3 -烷基和 4 員雜環之取代基取代，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自 O、N 或 S 之雜原子；

R^{3b} 是選自 H、F、Cl 以及 CH_3 ；

以及其中該化合物不是下列中之任一者：

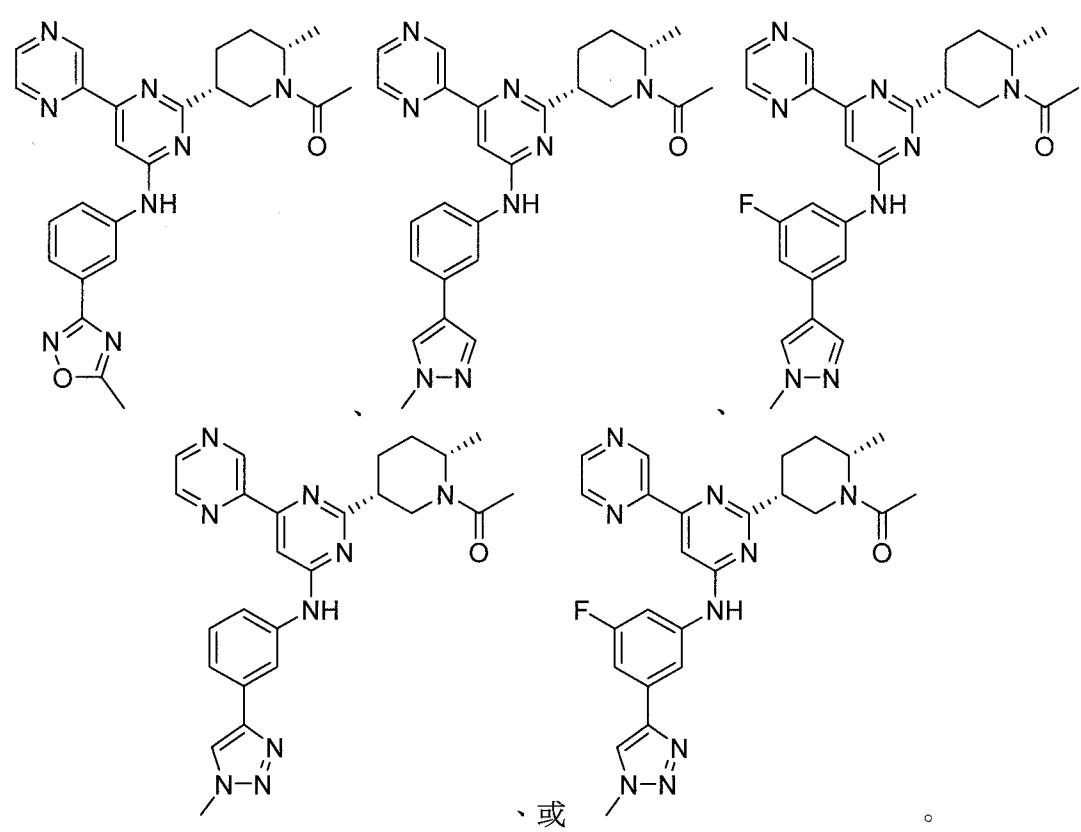


【0047】 在一個具體例中，本發明有關式 (I) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該化合物不是下列中之任一者：



或其鹽。

【0048】在一個具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該化合物不是下列中之任一者：



或其鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物。

【0049】在一個具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中

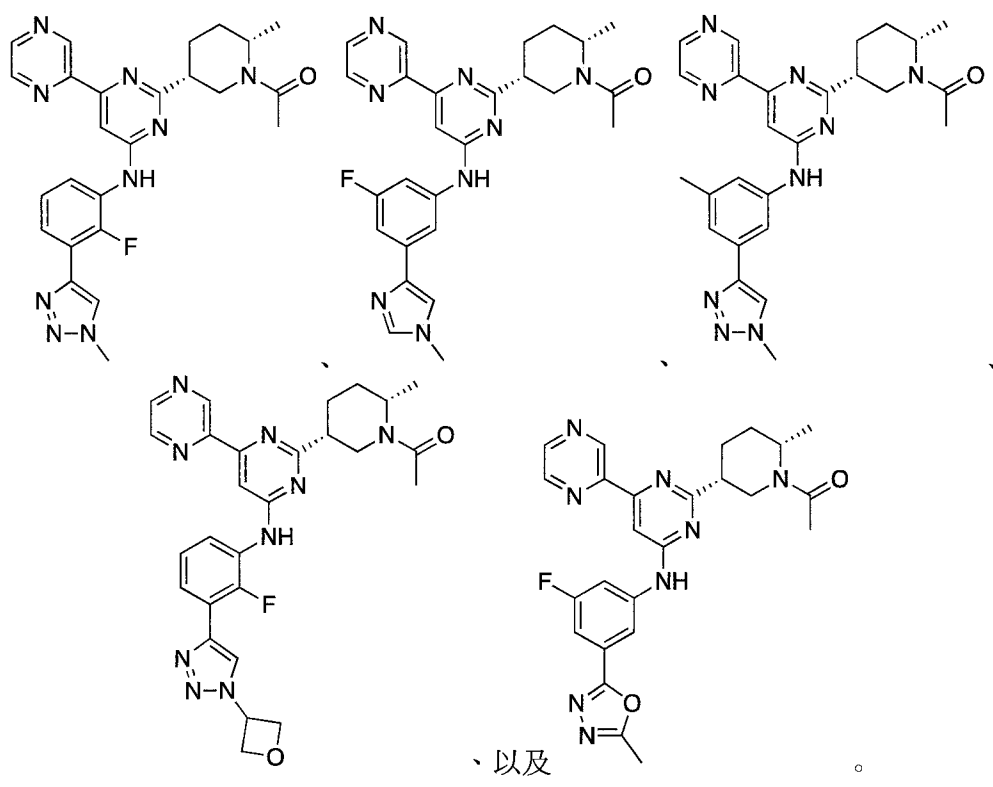
R^{3a}是5員雜芳環，其中該雜芳環包含一或多個相同或不同的選自O和N之雜原子，以及其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的選自CH₃和氧環丁烷基之取代基取代。

【0050】在一個較佳具體例中，R^{3a}是選自由咪唑基、三唑基以及嘧二唑基所組成之群組，其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的選自CH₃和氧環丁烷基之取代基取代。

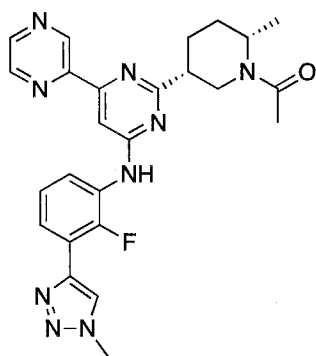
【0051】在另一個具體例中，本發明有關式(I)之化合

物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中 R^{3b} 是選自H、F以及 CH_3 。

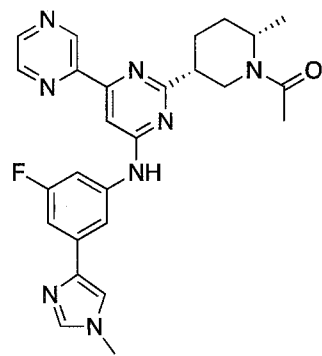
【0052】在一個較佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該式(I)之化合物是選自由下列所組成之群組：



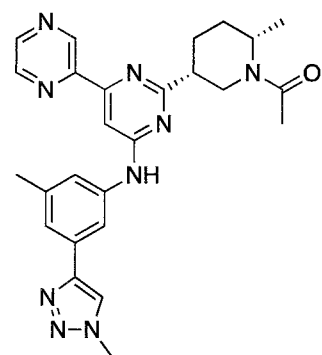
【0053】在一個特佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該式(I)之化合物是



【0054】在另一個特佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該式(I)之化合物是

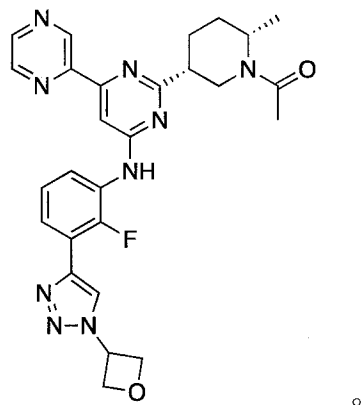


【0055】在另一個特佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該式(I)之化合物是

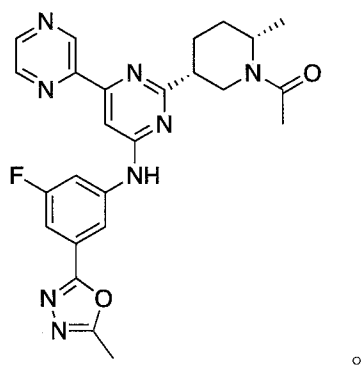


【0056】在另一個特佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異

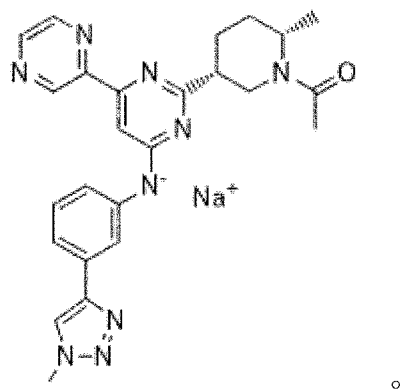
構物或混合物，其中該式(I)之化合物是



【0057】在另一個特佳具體例中，本發明有關式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或混合物，其中該式(I)之化合物是



【0058】在又一個特佳具體例中，本發明有關鈉鹽形式的式(I)之化合物，其中該式(I)之化合物的該鈉鹽具有以下結構：



【0059】本發明之化合物較佳抑制多發性骨髓瘤細胞增殖及/或存活，其係藉由OPM2細胞的代謝活性而間接地測量，其中EC50為1000 nM或更低，較佳為500 nM或更低，更佳為100 nM或更低，甚至更佳為50 nM或更低，尤佳為10 nM或更低。這對OPM2 增殖的干擾是由CBP/p300 溴結構域抑制所觸發的既定現象，並且與化合物的CBP/p300 溴結構域抑制密切相關。(Raisner; Cell Reports, 2018, 24, pp. 1722-1729, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.041>; 自己的數據)。

【0060】本發明之化合物較佳與p300和CBP的溴結構域結合。在一個具體例中，本發明之化合物與p300的溴結構域和CBP的溴結構域結合，並且具有1000 nM或更低、較佳為500 nM或更低、更佳為100 nM或更低、甚至更佳為50 nM或更低，尤佳為10 nM或更低之EC50。

【0061】本發明進一步有關醫藥組成物，其包含本發明之化合物和視需要地一或多種醫藥上可接受之(多種)賦形劑及/或載劑。

【0062】可以用本發明之化合物和組成物治療的癌症類型通常是選自非黑色素瘤皮膚癌、食道胃腺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、食道胃癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、子宮內膜癌、子宮頸腺癌、食道鱗狀細胞癌、乳癌、頭頸部鱗狀細胞癌、生殖細胞腫瘤、小細胞肺癌、卵巢癌、軟組織肉瘤、肝細胞癌、大腸腺癌、子

宮頸鱗狀細胞癌、膽管癌、前列腺癌、上泌尿道上皮癌、瀰漫性神經膠質瘤、結腸直腸腫瘤、壺腹癌、腎上腺皮質癌、頭頸癌、腎亮細胞癌、肝膽管癌、神經膠質瘤、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、間皮瘤、唾液腺癌、腎非亮細胞癌、雜項神經上皮腫瘤、嗜鉻細胞瘤、胸腺腫瘤、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、骨癌、胰臟癌、白血病、周圍神經系統腫瘤、甲狀腺癌、B淋巴母細胞白血病、單株B細胞淋巴細胞增多症、淋巴瘤、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)(特別是黑色素瘤和非小細胞肺癌，特別是黑色素瘤和非小細胞肺癌)。上述疾病通常展現超過3%的RTK(EGFR、ERBB2、ERBB3、ERBB4、PDGFA、PDGFB、PDGFRA、PDGFRB、KIT、FGF1、FGFR1、IGF1、IGFR、VEGFA、VEGFB、KDR)及/或MAPK路徑成員(KRAS、HRAS、BRAF、RAF1、MAP3K1/2/3/4/5、MAP2K1/2/3/4/5、MAPK1/3/4/6/7/8/9/12/14、DAB、RASSF1、RAB25)。

【0063】在又一具體例中，腫瘤可以是腎上腺皮質癌、星狀細胞瘤、基底細胞癌、類癌、心臟、膽管癌、脊索瘤、慢性骨髓增生性贅瘤、顱咽管瘤、導管原位癌、室管膜瘤、眼內黑色素瘤、胃腸道類癌瘤、胃腸道間質瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、妊娠滋養細胞疾病、神經膠質瘤、組織細胞增多症、白血病{例如，急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、慢性

淋巴細胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、慢性骨髓細胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、毛細胞白血病、骨髓細胞性白血病、骨髓性白血病)、淋巴瘤(例如, 布凱特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)[非何杰金氏淋巴瘤]、皮膚T細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、蕈狀肉芽腫、塞澤里氏症候群(Sezary syndrome)、愛滋病相關淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤)、黑色素瘤、默克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、間皮瘤、骨髓瘤(例如, 多發性骨髓瘤)、骨髓化生不良症候群、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、胸膜肺母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肉瘤(例如, 尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、子宮肉瘤、血管肉瘤)、威爾姆氏腫瘤及/或腎上腺皮質、肛門、闌尾、膽管、膀胱、骨、腦、乳房、支氣管、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、眼睛、輸卵管、膽囊、胃腸道、生殖細胞、頭頸、心臟、腸、腎(例如, 威爾姆氏腫瘤)、喉、肝、肺(例如, 非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、口、鼻腔、口腔、卵巢、胰臟、直腸、皮膚、胃、睪丸、咽喉、甲狀腺、陰莖、咽、腹膜、腦垂體、前列腺、直腸、唾液腺、輸尿管、尿道、子宮、陰道、外陰或聽神經瘤之癌症、急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性骨髓細胞白血病、急性t細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管原癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊

索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞性白血病、結腸癌、結腸直腸腫瘤、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、增生異常變化、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、血管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌性激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈病、頭頸癌、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤、T細胞或B細胞來源的淋巴惡性腫瘤、髓質癌、髓母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓細胞性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NUT midline carcinoma, NMC)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果體瘤、真性紅細胞增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤(癌和肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌或威爾姆氏腫瘤。

【0064】腫瘤亦可以是依賴雄性激素受體(androgen

receptor, AR)訊號傳遞或過度表現c-Myc的腫瘤，或在其中有CBP及/或p300功能活化的癌症中。可治療的癌症包括彼等表現AR或與AR相關者、彼等在CBP或p300中具有功能喪失突變者，以及彼等已活化CBP及/或p300者。可治療的癌症包括，但不限於，前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、淋巴瘤以及白血病。例如，前列腺癌可以是去勢抗性前列腺癌(CRPC)。例如，肺癌可以是非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

【0065】 特別地，本發明有關用於治療或改善癌症的本發明之化合物或本發明之醫藥組成物，其中該癌症較佳為選自黑色素瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、膽管癌、膀胱癌、胰臟癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸腫瘤、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、肝癌、乳癌、食道癌、頭頸癌以及神經膠質瘤，特別是多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、前列腺癌以及非小細胞肺癌。

【0066】 本發明進一步有關用於上述用途的本發明之化合物或本發明之醫藥組成物，其中該本發明之該化合物或該本發明之該醫藥組成物與第二治療劑組合使用，以及其中該治療劑較佳是抗癌劑。

【0067】 本發明進一步有關一種治療或改善癌症之方法，其中較佳地，該癌症是選自黑色素瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、膽管癌、膀胱癌、胰臟癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸腫瘤、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、肝癌、乳癌、食道癌、頭頸癌以及神

經膠質瘤，特別是多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、前列腺癌以及非小細胞肺癌，該方法包含向有需要的患者投予治療有效量之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物。

【0068】本發明進一步有關一種藉由預防或延緩抗藥性而治療或改善癌症之方法，該方法包含向有需要的患者投予治療有效量之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物。

【0069】此外，本發明有關本發明之化合物或本發明之醫藥組成物於製造用於治療或改善癌症的藥劑之用途。

【0070】此外，本發明有關本發明之化合物或本發明之醫藥組成物於製備用於藉由預防或延緩抗藥性而治療或改善癌症的藥劑之用途。

與非小細胞肺癌(NSCLC)有關的具體例

【0071】在一個態樣中，本發明亦有關用於治療患有NSCLC的患者的本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變。此態樣亦可以稱為用於治療患有NSCLC的患者的本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC的特徵在於組合中使用的EGFR抑制劑標籤的一或多種適應症中給出的EGFR突變概況(profile)，或其中該NSCLC的特徵在於組合中使用的EGFR抑制劑在臨床試驗環境中靶向的EGFR突變概況。

【0072】在此態樣的一個較佳具體例中，EGFR中的

致癌性改變導致EGFR的過度活化。EGFR的致癌性改變甚至可導致持續活化型EGFR（意思是EGFR的酶活性(亦即，蛋白激酶活性)是持續活化型的)。

【0073】在此態樣的又一較佳具體例中，EGFR中的致癌性改變是由下列所引起：EGFR基因的外顯子18或外顯子19或外顯子20中的缺失及/或插入；EGFR基因中的激酶結構域重複；EGFR基因的擴增；EGFR基因中的至少一個鹼基突變導致EGFR中選自由L858R、G719S、G719A、G719C、V765A、T783A、S768I、S768V、L861Q、E709X、L819Q、A750P以及其組合所組成之群組的胺基酸取代；以及以上任一者的組合。較佳可為致癌性改變是由EGFR基因的外顯子19中的缺失；在EGFR基因的外顯子20中的插入；EGFR基因中的至少一個鹼基突變導致EGFR中的選自由L858R、G719S、G719A、G719C、V765A、T783A、S768I、S768V、L861Q、E709X、L819Q、A750P以及其組合所組成之群組的胺基酸取代；以及以上任一者的組合所引起的。較佳亦可為致癌性改變是由EGFR基因的外顯子19中的缺失；導致EGFR中的胺基酸取代L858R之EGFR基因中的至少一個鹼基突變；以及其組合所引起的。EGFR基因的外顯子18中的缺失和插入特別是導致EGFR中的E709-T710缺失和EGFR中此位置處D的插入。EGFR基因的外顯子19中的缺失特別是導致EGFR中的E746-A750或L747-E749缺失的缺失。EGFR的外顯子19中的缺失和插入特別是導致EGFR中的L747-A750缺失的缺失

和EGFR中此位置處P的插入、或導致EGFR中的L747-T751缺失的缺失和在EGFR的此位置處S的插入。EGFR基因的外顯子20中的插入特別是導致胺基酸(意思是任何胺基酸或X)在EGFR中的選自由D761-E762、A763-Y764、Y764-V765、A767-S768、S768-V769、V769-D770、D770-N771、N771-P772、P772-H773、H773-V774、V774-C775、V765-M766以及其組合所組成之群組的兩個胺基酸之間的位置的插入。最佳為致癌性改變是由EGFR基因的外顯子19中的缺失(特別是導致EGFR中的E746-A750或L747-E749缺失的缺失)；導致EGFR中的胺基酸取代L858R或A750P之EGFR基因中的至少一個鹼基突變；以及其組合所引起的。非常較佳亦可為致癌性改變是由EGFR基因的外顯子19中的缺失或導致EGFR中的胺基酸取代L858R之EGFR基因中的至少一個鹼基突變所引起的。當本文中提及「X」為胺基酸時，「X」表示任何胺基酸(但當然是在個別位置的不同於野生型胺基酸的胺基酸(若適用)，例如，針對E709X)。

【0074】在此態樣的具體例中，NSCLC不另外在EGFR中展現抗性改變。據此，用於本用途之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合會用作一線治療，以及組合中的EGFR抑制劑可以是經投予(或註明)以用於治療在EGFR中展現致癌性改變的NSCLC的任何EGFR抑制劑。

【0075】在此態樣的另一個具體例中，NSCLC另外在

EGFR中展現抗性改變。EGFR中的抗性改變可特別由EGFR基因中的至少一個鹼基突變導致EGFR中的選自由T790M、C797X(主要是C797S)、L792X、G796X、L718Q、L718V、G724S、D761Y、V834L、T854A以及其組合所組成之群組的胺基酸取代所引起。較佳可為EGFR中的抗性改變是由EGFR基因中的至少一個鹼基突變導致EGFR中的選自由T790M、C797X(主要是C797S)、L718Q、L718V、T854A以及其組合所組成之群組的胺基酸取代所引起的。最佳為EGFR中的抗性改變是由EGFR基因中的至少一個鹼基突變導致EGFR中的胺基酸取代T790M所引起。當在本文中提及「X」為胺基酸時，「X」表示任何胺基酸(但當然是在個別位置的不同於野生型胺基酸的胺基酸(若適用)，例如，針對C797X)。

【0076】當NSCLC另外在EGFR中展現抗性改變時，患者先前用(第一)EGFR抑制劑治療，該抑制劑最初有效，然後由於抗性的發展而變得無效，特別是由於EGFR抗性改變。重要的是要理解在用於本發明之組合中，此類情況下的EGFR抑制劑不是先前投予之(第一)EGFR抑制劑，而是最初治療有效的(第二或三)EGFR抑制劑(儘管單獨投予時有至少有一種抗性改)。吾等於此指的是「最初治療效果」，因為普遍觀察到對此(第二或三)EGFR抑制劑的進一步抗性發展，使此(第二或第三)EGFR抑制劑最終亦為無效。在此類情況下，用於本發明之用途的組合會用作二線或三線治療。舉個例子，可能先前已向患有

NSCLC且展現致癌性改變的患者投予(單獨作為一線治療)吉非替尼(gefitinib)，吉非替尼治療隨著時間的推移變得無效(通常在約10至約12個月之期間後)，並且發現(例如，經由切片檢查和相應的測試以檢測EGFR突變)在吉非替尼治療期間腫瘤中發生了EGFR T790M抗性改變。在此類情況下，吉非替尼不會使用於用於本發明之組合中，但特別是奧希替尼(osimertinib)業經顯示(和註明)在治療EGFR T790M突變陽性的NSCLC患者中有效，該患者的疾病已在EGFR酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)療法期間或之後有疾病進展。

【0077】考慮到上述內容，在一個具體例中，本發明有關用於治療患有NSCLC的患者之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變，惟若NSCLC由於先前投予EGFR抑制劑而另外在EGFR中展現抗性改變，則該組合之EGFR抑制劑不是先前投予之EGFR抑制劑，而特別是儘管其在EGFR中有抗性改變(亦即，使先前投予之EGFR抑制劑在治療上無效的抗性改變)，在治療上是有效的之EGFR抑制劑。一者亦可以指用於根據本發明之此態樣之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，惟若由於先前投予EGFR抑制劑而導致NSCLC另外在EGFR中展現抗性改變，則該組合之EGFR抑制劑不是先前投予之EGFR抑制劑，而是儘管其有抗性改變，(若單獨投予)在第一個治療周期的期間在治療上是有效的之EGFR抑制劑，

或惟若由於先前投予EGFR抑制劑而導致NSCLC另外展現EGFR中的抗性改變，則該組合之EGFR抑制劑不是先前投予之EGFR抑制劑，而是註明用於治療另外在EGFR中展現抗性改變之NSCLC的EGFR抑制劑。

【0078】在考慮兩種特定EGFR抑制劑(亦即，「X」和「組合之EGFR抑制劑」)時舉例說明，以上段落在具體例中被理解為是指用於治療患有NSCLC的患者之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變，惟若由於先前投予EGFR抑制劑X而導致NSCLC另外在EGFR中展現抗性改變，則該組合之EGFR抑制劑不是EGFR抑制劑X。值得注意的是，儘管EGFR中有抗性改變(亦即，使先前投予之EGFR抑制劑X在治療上無效之抗性改變)，該組合之EGFR抑制劑在治療上是有效的。

【0079】在此態樣的另一個具體例中，EGFR抑制劑是小分子抑制劑或抗體。因此，在此類具體例中，EGFR抑制劑不是以核酸為底質的抑制劑，諸如，例如，針對EGFR之shRNA或RNAi。在第一態樣的再一個具體例中，EGFR抑制劑是小分子抑制劑。在第一態樣的另一個具體例中，EGFR抑制劑抑制EGFR的酪胺酸激酶活性。

【0080】EGFR抑制劑可選自由ABBV-321、阿比維替尼(abivertinib)、阿法替尼(afatinib)、AFM24、阿氟替尼(alflutinib) (AST2818)、阿莫替尼(almonertinib) (HS-10296)、阿帕替尼(apatinib)、ASK120067、阿維替尼

(avitinib) (AC0010)、AZD3759、BBT-176、BTDX-1535、BLU-451、BLU-701、BLU-945、布加替尼(brigatinib)、CK-101(RX-518)、CLN-081(TAS6417)、CM93、D 0316、D 0317、D 0318、達克替尼(dacomitinib)、DZD9008、EMB-01、厄洛替尼(erlotinib)、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼(icotinib)、凱納替尼(keynatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉澤替尼(lazertinib)、MCLA-129、MRG003、莫泊瑟提替尼(mobocertinib)、納扎替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、奧拉替尼(olafertinib)、奧希替尼、波齊替尼(pozotinib)、派羅替尼(pyrotinib)、瑞澤替尼(rezivertinib)、SH-1028(奧瑞替尼(oritinib))、蘇特替尼(sutetinib)、TAS2940、TAS6417、凡德他尼(vandetanib)、法利替尼(varlitinib)、XZP-5809、阿密凡特單抗(amivantamab)、CDP1、西妥昔單抗(cetuximab)、GC1118、HLX07、JMT101、M1231、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、SCT200、SI-B001、SYN004、Z650、扎魯木單抗(zalutumumab)、ZN-e4、ZZ06以及其組合所組成之群組。EGFR抑制劑可另外選自由ABBV-321、阿比維替尼、阿法替尼、阿氟替尼、阿莫替尼、阿帕替尼、AZD3759、布加替尼、D 0316、D 0317、D 0318、達克替尼、DZD9008、厄洛替尼、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、拉澤替尼、莫泊瑟提替尼、納扎替尼、來

那替尼、奧拉替尼、奧希替尼、波齊替尼、吡羅替尼、瑞澤替尼、TAS6417、凡德他尼、法利替尼、XZP-5809、阿密凡特單抗、CDP1、西妥昔單抗、GC1118、HLX07、JMT101、M1231、耐昔妥珠單抗、尼妥珠單抗、馬妥珠單抗、帕尼單抗、SCT200、SI-B001、SYN004、扎魯木單抗以及其組合所組成之群組。在較佳具體例中，EGFR抑制劑是選自由阿比維替尼、阿法替尼、阿氟替尼、阿莫替尼、阿帕替尼、AZD3759、布加替尼、D 0316、D 0317、D 0318、達克替尼、DZD9008、厄洛替尼、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、拉澤替尼、莫泊瑟提替尼、納扎替尼、來那替尼、奧拉替尼、奧希替尼、波齊替尼、派羅替尼、瑞澤替尼、TAS6417、凡德他尼、法利替尼、XZP-5809以及其組合所組成之群組。在更佳具體例中，EGFR抑制劑是由吉非替尼或奧希替尼所組成之群組。最佳為EGFR抑制劑是奧希替尼。

【0081】在此態樣的較佳具體例中，在各治療周期的期間，向患者組合投予本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑。

【0082】在此態樣的又另一個具體例中，在第一治療周期的期間將EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予，然後在隨後的治療周期的期間另外投予本發明之化合物或本發明之醫藥組成物，其中在第一個治療周期的期間(亦即，在投予本發明之組合之前)，尚未因應單獨投予EGFR抑制劑而發展EGFR中的抗性改變。如上所述，可評估抗性改變

的發展，例如，經由切片檢查和相應的測試來檢測EGFR突變。

【0083】在此態樣的另一個具體例中，(i)本發明之化合物或本發明之醫藥組成物和(ii) EGFR抑制劑作為單獨的劑型投予或包含在單一劑型中。若(i)和(ii)作為單獨的劑型投予，則在各治療周期的期間的投予可以伴隨地(concomitantly)或依序地進行。這包括選擇首先投予本發明之化合物或本發明之醫藥組成物，然後投予EGFR抑制劑之選擇。

【0084】在此態樣的再另一個具體例中，與EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予時之治療效果的持續時間相比，治療導致EGFR抑制劑的治療效果的持續時間延長。在又另一個具體例中，與EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予時之治療療效相比，治療導致EGFR抑制劑的治療效果增加。在另一個具體例中，治療導致對EGFR抑制劑的抗性的預防。

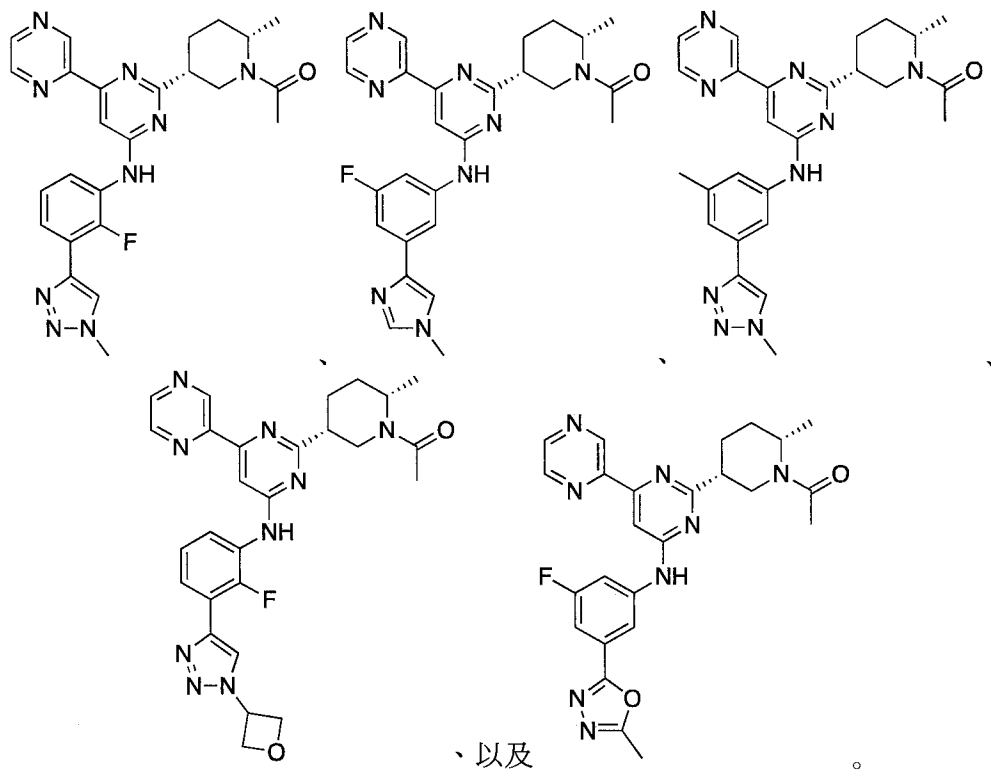
【0085】在此態樣的另一個具體例中，本發明之化合物以約1 mg至約3000 mg、較佳為約10 mg至約2000 mg、更佳為約15 mg和約1000 mg之每日量投予。較佳為本發明之化合物可以約10 mg、約15 mg、約20 mg、約50 mg、約100 mg、約250 mg、約500 mg、約1000 mg、約1500 mg、約2000 mg、約2500 mg或約3000 mg之每日量投予。投予可以間歇地進行，亦即，不是每天，而是在投予發生的那一天，可以投予上述每日量。

【0086】在此態樣的另一個具體例中，若EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予，則該EGFR抑制劑以在典型每日量(特別是標籤中提及之EGFR抑制劑的每日量(若有))的範圍內的每日量投予。典型的每日量(或註明的每日量(若有))是取決於將使用的特定EGFR抑制劑。因此，吉非替尼可以例如約50 mg和約300 mg之間，較佳為約100 mg和約250 mg之間，以及最佳為約150 mg和約250 mg之間的每日量以本發明之組合投予。奧希替尼可以例如約5和約1500 mg之間，較佳為約10 mg和約100 mg之間，以及最佳為約50 mg和約80 mg之間的每日量以本發明之組合投予。厄洛替尼可以例如約10 mg和約300 mg之間，較佳為約25 mg和約200 mg之間，以及最佳為約100 mg和約150 mg之間的每日量以本發明之組合投予。阿法替尼可以例如約5 mg和約100 mg之間，較佳為約10 mg和約80 mg之間，以及最佳為約20 mg和約40 mg之間的每日量以本發明之組合投予。達克替尼可以例如以約5 mg和約100 mg之間，較佳為約10 mg和約80 mg之間，最佳為約15mg和約50 mg之間的每日量以本發明之組合投予。

【0087】在第一態樣的另一個具體例中，若EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予，則該EGFR抑制劑以低於上述典型每日量的每日量投予。換言之，若EGFR抑制劑不是作為唯一活性劑而是以本發明之化合物或本發明之醫藥組成物之組合投予，則EGFR抑制劑可以低於該EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予時所用的量之量投予。這例如意指對

於以上給出的例子，是指每日量將處於給定範圍的下限或甚至低於此等範圍。

【0088】在此態樣的又一具體例中，本發明有關用於治療患有非小細胞肺癌(NSCLC)的患者之(i)本發明之化合物與(ii) EGFR抑制劑之組合，其中該 NSCLC在 EGFR中展現致癌性改變，其中本發明之該化合物是選自由下列所組成之群組：



【0089】在此具體例中，較佳可為 EGFR抑制劑是奧希替尼，並且致癌性改變是由 EGFR基因的外顯子 19中的缺失所引起的(特別是 EGFR中導致 E746-A750或 L747-E749 缺失的缺失)；導致 EGFR中的胺基酸取代 L858R或 A750P 之 EGFR基因中的至少一個鹼基突變；以及其組合。在 EGFR抑制劑是奧希替尼的具體例中，可能存在或可能不

存在導致EGFR中對應於EGFR中的抗性改變的胺基酸取代T790M之該EGFR基因中的至少一個鹼基突變。

【0090】在一個相關態樣中，本發明有關一種治療在有需要的患者的NSCLC之方法，該方法包含向患者投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) EGFR抑制劑，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變。

【0091】在另一個相關態樣中，本發明有關一種延長有需要的患者的EGFR抑制劑的治療效果的持續時間之方法，該方法包含向該患者投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) EGFR抑制劑，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變。換言之，與EGFR抑制劑在NSCLC治療中作為唯一活性劑投予時的治療效果的持續時間相比，該EGFR抑制劑的治療效果的持續時間(當以組合方式投予時)延長。

【0092】在另一個相關態樣中，本發明有關一種增加有需要的患者的EGFR抑制劑的治療療效之方法，該方法包含向患者投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) EGFR抑制劑，其中該NSCLC在EGFR中展現致癌性改變。換言之，與EGFR抑制劑在NSCLC治療中作為唯一活性劑投予時的治療功效相比，該EGFR抑制劑的治療功效(當以組合投予時)增加。

【0093】在另一個相關態樣中，本發明有關一種阻斷NSCLC細胞的增殖之方法，該方法包含向該細胞投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) EGFR抑制劑，其中

該 NSCLC 細胞在 EGFR 中展現致癌性改變。

【0094】在另一個相關態樣中，本發明有關一種延緩 NSCLC 細胞的增殖之方法，該方法包括向該細胞投予有效量之 (i) 本發明之化合物和有效量之 (ii) EGFR 抑制劑，其中該 NSCLC 細胞在 EGFR 中展現致癌性改變。

【0095】在上述相關態樣中，上述針對最初態樣概述的具體例同樣適用。

【0096】如本文中所使用，術語「EGFR」是指「表皮生長因子受體」。EGFR 是一種跨膜蛋白，其係藉由與其特定配體(包括表皮生長因子)的結合而活化。在被 EGFR 的生長因子配體活化後，EGFR 經歷從無活性單體形式到活性同源二聚體的轉變。除了在配體結合後形成同源二聚體外，EGFR 還可與 ErbB 受體家族的另一個成員(諸如，ErbB2/Her2/neu)配對以產生經活化之異源二聚體。EGFR 二聚化刺激其內在的細胞內蛋白-酪胺酸激酶活性。結果，發生了 EGFR 的 C 端結構域中數個酪胺酸殘基的自磷酸化，其引發了藉由與磷酸化酪胺酸締結之數個其他蛋白質通過其自身的結合磷酸化酪胺酸之 SH2 結構域之下游活化和訊號傳遞。此等下游訊號傳遞蛋白啟動了數個訊號傳遞級聯反應，主要是 MAPK、Akt 和 JNK 路徑，導致 DNA 合成和細胞增殖。導致 EGFR 過度活化的突變已與許多癌症有關，包括肺癌，並且可能尤其導致其常態活化，從而導致不受控制的細胞分裂。

【0097】如本文中所使用，術語「EGFR 抑制劑」是

指能夠作用於EGFR以致使抑制最終導致細胞增殖的細胞內下游訊號傳遞之分子。在此上下文中，術語「抑制」意指較佳地不再發生下游訊號傳遞。然而，當給定的下游訊號傳遞(設為100%)大幅減少時，例如至約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、較佳為約20%、更佳為約10%或最佳約5%或更低的水平，此類減少下游訊號傳遞仍然是涵蓋在術語「抑制細胞內下游訊號傳遞」中。就抑制下游訊號傳遞的化合物的醫學用途而言，可能不需要完全抑制訊號傳遞來實現足夠的治療效果。因此，需要理解，如本文在此上下文中使用的術語「抑制」亦指減少下游訊號傳遞，其足以實現期望的效果。EGFR抑制劑可結合並因此阻斷EGFR的細胞外配體結合域。此類的EGFR抑制劑通常是抗體，特別是選自由以下所組成之群組的單株抗體：阿密凡特單抗、CDP1、西妥昔單抗、GC1118、HLX07、JMT101、M1231、耐昔妥珠單抗、尼妥珠單抗、馬妥珠單抗、帕尼單抗、SCT200、SI-B001、SYN004、扎魯木單抗以及其組合。EGFR抑制劑亦可以與受體的細胞質側結合，從而抑制EGFR酪胺酸激酶活性。此類EGFR抑制劑通常是小分子，特別是選自由下列所組成群組的小分子：阿比維替尼、阿法替尼、阿氟替尼、阿莫替尼、阿帕替尼、AZD3759、布加替尼、D 0316、D 0317、D 0318、達克替尼、DZD9008、厄洛替尼、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、拉澤替尼、莫泊瑟提替尼、納扎替尼、來那替尼、奧拉替尼、奧希替尼、波齊替尼、派羅替尼、瑞

澤替尼、TAS6417、凡德他尼、法利替尼、XZP-5809以及其組合。

【0098】如本文中所使用，術語「其中該 NSCLC 在 EGFR 中展現致癌性改變」意指 NSCLC 腫瘤具有 EGFR 的突變形式，其中 EGFR 的此突變形式與 NSCLC 的發展有關。換言之，視需要地在其他因素中，EGFR 的突變形式可以被視為與 NSCLC 的發展相關聯或導致 NSCLC 的發展。因為 EGFR 基因中的改變，EGFR 的突變形式存在於 NSCLC 腫瘤中，其中此類改變特別是 EGFR 基因中的缺失、EGFR 基因中的插入、EGFR 基因中的缺失和插入、EGFR 基因中的重複、EGFR 基因的擴增及/或導致 EGFR 中的胺基酸取代之 EGFR 基因中的至少一個鹼基突變。以上概述了相應的具體改變。經常發現 EGFR 基因中這類改變的組合。「EGFR 中的致癌性改變」不是以下所定義的「EGFR 中的抗性改變」。

【0099】如本文中所使用，術語「EGFR 中的抗性改變」是指在用 EGFR 抑制劑治療後，NSCLC 腫瘤已獲得(除了致癌性改變之外) EGFR 中的進一步改變，其中此進一步 EGFR 的改變使 NSCLC 對該 EGFR 抑制劑(亦即，用於治療且 NSCLC 對其最初敏感的 EGFR 抑制劑)的治療具有抗性。抗性是由 EGFR 基因中的改變所介導，其特別可為導致 EGFR 中的胺基酸取代之 EGFR 基因中的至少一個鹼基突變。因此，與以上所定義的「EGFR 中的致癌性改變」相反，「抗性改變」不被視為與 NSCLC 的最初發展相關聯或

導致其最初發展。相反地，抗性改變為NSCLC提供了進一步的生長優勢，亦即，其賦予NSCLC對先前投予之特定EGFR抑制劑治療的抗性(並且在作為腫瘤對此治療之反應而發展抗性改變之前對治療NSCLC腫瘤有效)。顯著的「EGFR中的抗性改變」是EGFR中的胺基酸取代T790M，其亦稱為看守(gate-keeper)突變。「EGFR中的抗性改變」不是如上所定義的「EGFR中的致癌性改變」。然而，兩種類型的改變當然可存在於NSCLC腫瘤的EGFR中，並且經常在患者中檢測到，以及相應的細胞是作為模式系統存在(參見，例如，細胞系NCI-H1975)。

【0100】如本文中所使用的術語EGFR的「過度活化」意指EGFR與野生型情況相比更有活性，特別是在下游活化和訊號傳遞方面更有活性，因此導致癌細胞生長。

【0101】如本文中所使用，術語「治療周期」意指在最初評估患者狀況後投予藥物一段時間，其中通常接著在開始另一個治療周期之前重新評估患者狀況。

【0102】以下給出與上述態樣有關的編號的具體例。

【0103】編號的具體例1：一種用於治療患有非小細胞肺癌(NSCLC)的患者之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該NSCLC展現該EGFR的該致癌性改變。

【0104】編號的具體例2：根據編號的具體例1之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該EGFR中的該致癌性改變導致

該 EGFR 的過度活化。

【0105】編號的具體例3：根據編號的具體例1或2之
所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物
與 EGFR 抑制劑之組合，其中該致癌性改變是由下列所引
起：外顯子 18 或外顯子 19 或外顯子 20 中的缺失及/或插入
EGFR 基因；該 EGFR 基因中的激酶結構域重複；該 EGFR
基因的擴增；導致該 EGFR 中的選自由 L858R、G719S、
G719A、G719C、V765A、T783A、S768I、S768V、
L861Q、E709X、L819Q、A750P 以及其組合所組成之群組
的胺基酸取代之該 EGFR 基因中的至少一個鹼基突變，其
中 X 表示任何胺基酸；以及上述任一項之組合。

【0106】編號的具體例4：根據編號的具體例1至3中
任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫
藥組成物與 EGFR 抑制劑之組合，其中該致癌性改變是由
該 EGFR 基因的外顯子 19 的缺失，較佳為導致該 EGFR 中的
E746-A750 或 L747-E749 缺失的缺失；導致該 EGFR 中的胺
基酸取代 L858R 或 A750P 之該 EGFR 基因中的至少一個鹼基
突變；以及其組合所引起。

【0107】編號的具體例5：根據編號的具體例1至4中
任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫
藥組成物與 EGFR 抑制劑之組合，惟若該 NSCLC 另外展現
由於先前投予 EGFR 抑制劑而導致的該 EGFR 中的抗性改
變，則該 EGFR 抑制劑不是先前投予之 EGFR 抑制劑。

【0108】編號的具體例6：根據編號的具體例5之所使

用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該EGFR中的該抗性改變是由導致該EGFR基因中的選自由T790M、C797X、L792X、G796X、L718Q、L718V、G724S、D761Y、V834L、T854A以及其組合(其中X表示任何胺基酸)所組成之群組的胺基酸取代之EGFR基因中的至少一個鹼基突變所引起。

【0109】編號的具體例7：根據編號的具體例5或6之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該EGFR中的該抗性改變是由導致該EGFR中的胺基酸取代T790M之該EGFR基因中的至少一個鹼基突變所引起。

【0110】編號的具體例8：根據編號的具體例1至7中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該EGFR抑制劑是選自由ABBV-321、阿比維替尼、阿法替尼、AFM24、阿氟替尼(AST2818)、阿莫替尼(HS-10296)、阿帕替尼、ASK120067、阿維替尼(AC0010)、AZD3759、BBT-176、BTDX-1535、BLU-451、BLU-701、BLU-945、布加替尼、CK-101(RX-518)、CLN-081(TAS6417)、CM93、D0316、D0317、D0318、達克替尼、DZD9008、EMB-01、厄洛替尼、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼、凱納替尼、拉帕替尼、拉澤替尼、MCLA-129、MRG003、莫泊瑟提替尼、納扎替尼、來那替尼、奧拉替尼、奧希替尼、波齊替尼、派羅替尼、瑞澤替尼、SH-1028(奧瑞替尼)、蘇特替

尼、TAS2940、TAS6417、凡德他尼、法利替尼、XZP-5809、阿密凡特單抗、CDP1、西妥昔單抗、GC1118、HLX07、JMT101、M1231、耐昔妥珠單抗、尼妥珠單抗、馬妥珠單抗、帕尼單抗、SCT200、SI-B001、SYN004、Z650、扎魯木單抗、ZN-e4、ZZ06以及其組合所組成之群組。

【0111】編號的具體例9：根據編號的具體例1至8中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該EGFR抑制劑是選自組由ABBV-321、阿比維替尼、阿法替尼、阿氟替尼、阿莫替尼、阿帕替尼、AZD3759、布加替尼、D 0316、D 0317、D 0318、達克替尼、DZD9008、厄洛替尼、FCN-411、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼、拉澤替尼、莫泊瑟提替尼、納扎替尼、來那替尼、奧拉替尼、奧希替尼、波齊替尼、派羅替尼、瑞澤替尼、TAS6417、凡德他尼、法利替尼、XZP-5809、阿密凡特單抗、CDP1、西妥昔單抗、GC1118、HLX07、JMT101、M1231、耐昔妥珠單抗、尼妥珠單抗、馬妥珠單抗、帕尼單抗、SCT200、SI-B001、SYN004、扎魯木單抗以及其組合所組成之群組。

【0112】編號的具體例10：根據編號的具體例1至9中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中在各治療周期的期間向該患者投予該組合。

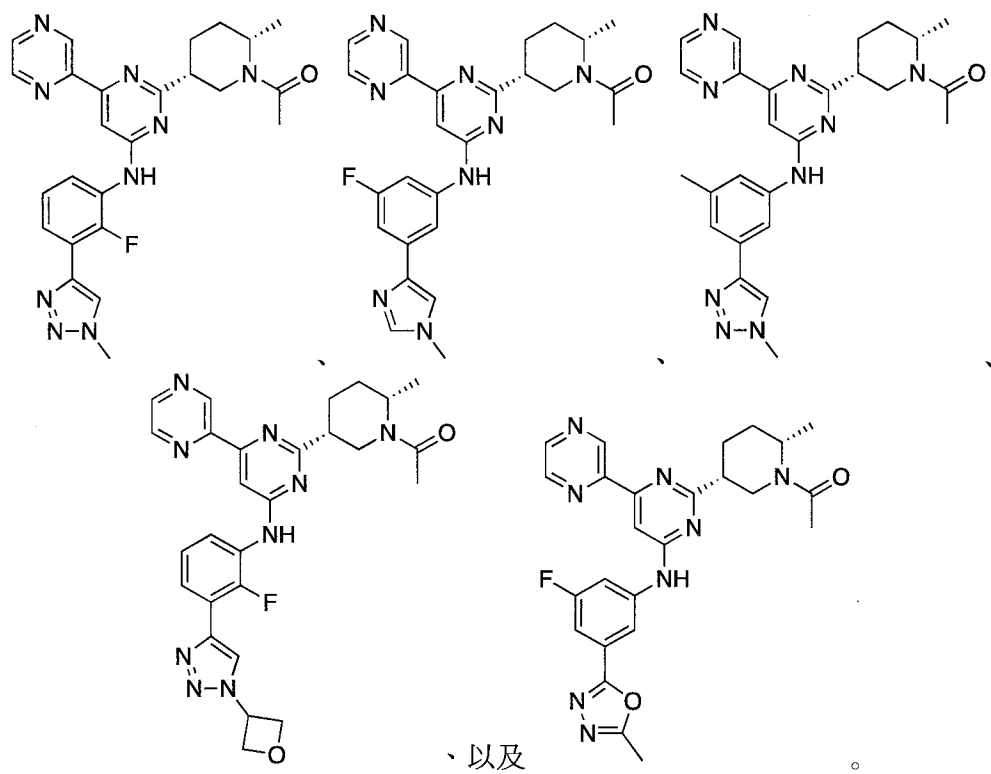
【0113】編號的具體例11：根據編號的具體例1至10

中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中(i)根據本發明之該化合物或根據本發明之該醫藥組成物和(ii)該EGFR抑制劑作為單獨的劑型投予或包含在單一劑型中。

【0114】編號的具體例12：根據編號的具體例11之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中若(i)和(ii)作為單獨的劑型投予，則各治療周期的期間的投予是伴隨地或依序地進行。

【0115】編號的具體例13：根據編號的具體例1至12中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中該治療導致與該EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予時的治療效果相比，治療效果的延長的持續時間，或其中該治療導致與該EGFR抑制劑作為唯一活性劑投予時的治療療效相比增加的治療療效，或其中該治療導致對該EGFR抑制劑的抗性的預防。

【0116】編號的具體例14：根據編號的具體例1至13中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與EGFR抑制劑之組合，其中根據本發明之該化合物是選自由下列所組成之群組：



關於與KRAS抑制劑之組合之具體例

【0117】在一個態樣中，本發明亦有關用於治療患有癌症的患者之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該癌症在KRAS中展現致癌性改變。此態樣亦可稱為用於治療患有癌症的患者之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該癌症的特徵在於用於該組合中之KRAS抑制劑標籤的一或多種適應症中給出的KRAS-突變概況(例如，KRAS G12C)或其中該癌症的特徵在於在臨床試驗環境中於用於該組合中之KRAS抑制劑所靶向的KRAS-突變概況(例如，KRAS G12C)。

【0118】在此態樣的較佳具體例中，KRAS中的致癌

性改變導致KRAS訊號傳遞的過度活化。KRAS中的致癌性改變甚至可能導致持續性地活化的KRAS訊號傳遞(表示GTP結合的KRAS的訊號傳遞活性是組成性地活化)。

【0119】在此態樣的另一個較佳具體例中，KRAS中的致癌性改變是由KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致選自由G12C、G12V、G12D、G13D、Q61H、Q61L、Q61R、K117N以及其組合所組成之群組的KRAS中的胺基酸取代所引起。較佳可為致癌性改變是由KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致選自由G12C、G12V以及G12D所組成之群組的KRAS中的胺基酸取代所引起。最佳為KRAS中的致癌性改變是由KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致KRAS中的胺基酸取代G12C所引起。

【0120】在此態樣的另一個具體例中，癌症是選自由肺癌、結腸直腸腫瘤以及胰臟癌所組成之群組。肺癌較佳為非小細胞肺癌(NSCLC)，並且可以是局部晚期或轉移性NSCLC，最佳為KRAS G12C有突變的局部晚期或轉移性NSCLC(在本文中所使用的語言中，其可以替代地表述為患有NSCLC的患者的治療，視需要地為局部晚期或轉移性NSCLC，其中該NSCLC在KRAS中展現致癌性改變G12C)。

【0121】在此態樣的另一個具體例中，KRAS抑制劑是小分子抑制劑。因此，在此類具體例中，KRAS抑制劑不是以核酸為底質的抑制劑，諸如，例如，針對KRAS的shRNA或RNAi。在第一態樣的另一個具體例中，KRAS抑

制劑靶向 KRAS G12C，亦即，經靶向以治療在 KRAS 中展現致癌性改變 G12C 的癌症。此類抑制劑特別可為共價抑制劑，其通過共價相互作用靶向存在於 G12C KRAS 中的位置 12 的半胱胺酸。KRAS 抑制劑可選自由 RSC-1255、GFH925、JAB-21822、YL-15293、JDQ443、LY3537982、D-1553、GH35、SDGR5、GH52、ERAS-9、AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑以及其組合所組成之群組。或者，KRAS 抑制劑可選自由 AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑(其中 RAS(ON)抑制劑較佳為 RMC-6291 或 RMC-6236)以及其組合所組成之群組。在更佳具體例中，KRAS 抑制劑是 AMG510 或 MRTX849。最佳為 KRAS 抑制劑是 AMG510。

【0122】在此態樣的一個較佳具體例中，在各治療周期的期間向患者投予該組合。

【0123】在此態樣的另一個具體例中，本發明之化合物和 KRAS 抑制劑作為單獨的劑型投予或包含在單一劑型中。若本發明之化合物和 KRAS 抑制劑作為單獨的劑型投予，則在各治療周期的期間的投予可伴隨地或依序地投予。這包括首先投予本發明之化合物，然後投予 KRAS 抑制劑的選擇。

【0124】在此態樣的再另一個具體例中，與 KRAS 抑

制劑作為唯一活性劑投予時的治療效果的持續時間相比，治療導致該 KRAS 抑制劑的治療效果的延長的持續時間。在又另一個具體例中，與 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予時的治療療效相比，治療導致該 KRAS 抑制劑的增加的治療療效。在另一個具體例中，治療導致預防對 KRAS 抑制劑的抗性。

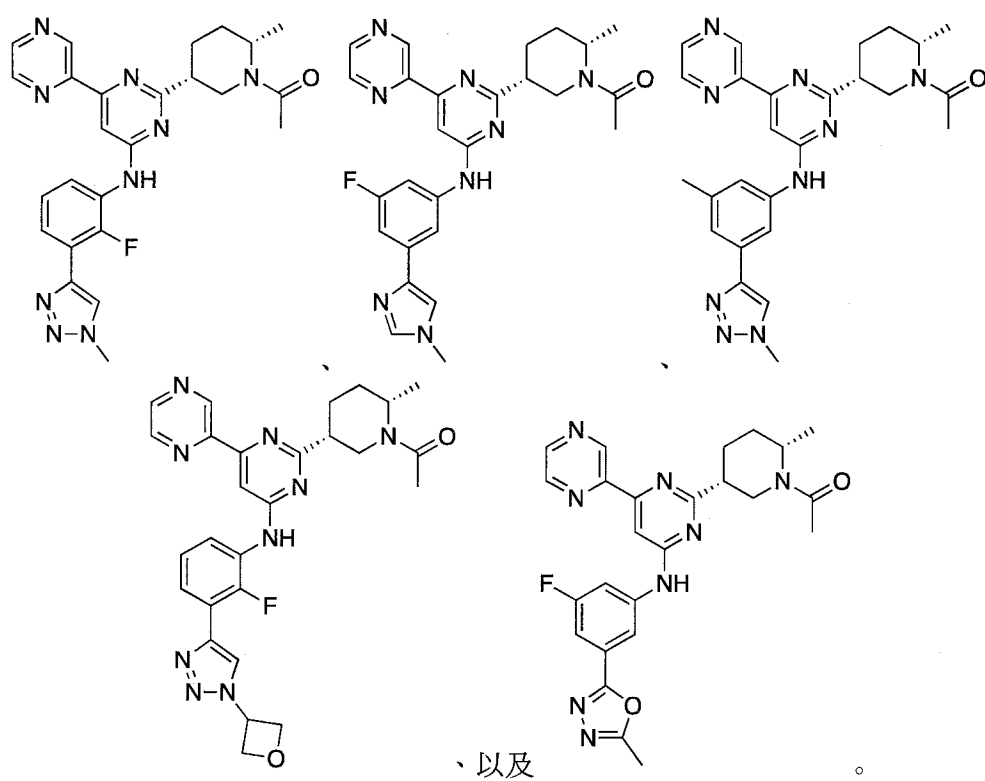
【0125】在此態樣的另一個具體例中，本發明之化合物以約 1 mg 和約 3000 mg 之間、較佳為約 10 mg 和約 2000 mg 之間、更佳為在約 15 mg 和約 1000 mg 之間的每日量投予。較佳可為本發明之化合物以約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 250 mg、約 500 mg、約 1000 mg、約 1500 mg、約 2000 mg、約 2500 mg 或約 3000 mg 的每日量投予。投予可以間歇性地進行，亦即，不是每天，而是在投予發生的當天，可投予上述每日量。

【0126】在此態樣的另一個具體中，若 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予，則該 KRAS 抑制劑以在典型的每日量的範圍內(特別是標籤中提到的 KRAS 抑制劑的每日量(若有))的每日量投予。典型的每日量(或註明的每日量(若有))是取決於將使用的特定 KRAS 抑制劑。通常，KRAS 抑制劑將以在約 10 mg 和約 2000 mg 之間的每日量投予。因此，AMG510 可例如以在約 240 mg 和約 1200 mg、約 480 mg 和約 1200 mg、或約 600 mg 和約 1200 mg 之間、較佳為約 720 mg 和約 1080 mg 之間，更佳為約 840 mg 和約 960 mg 之間或約 960 mg 的每日量以本發明之組合投予。MRTX849

可例如以在約 200 mg 和約 1400 mg 或約 400 mg 和約 1300 mg 之間，較佳為約 600 mg 和約 1200 mg 之間，以及最佳為約 1200 mg 的每日量以本發明之組合投予。

【0127】在此態樣的另一個具體例中，若 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予，則該 KRAS 抑制劑以低於上述典型的每日量的每日量投予。換言之，若 KRAS 抑制劑不是作為唯一活性劑，而是以根據本發明之所使用之組合投予，則該 KRAS 抑制劑可以低於 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予時使用的量之量投予。這例如意指對於以上給出的例子，「每日量」會處於給定範圍的下限或甚至低於此等範圍。

【0128】在此態樣的再又一具體例中，本發明有關用於治療患有癌症的患者之 (i) 本發明之化合物與 (ii) KRAS 抑制劑之組合，其中該癌症在 KRAS 中展現致癌性改變，其中本發明之該化合物是選自由下列所組成之群組：



【0129】在一個相關態樣中，本發明有關一種治療有需要的患者的癌症之方法，該方法包含向該患者投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) KRAS抑制劑，其中該癌症在KRAS中展現致癌性改變。

【0130】在另一個相關態樣中，本發明有關一種延長有需要的患者的KRAS抑制劑的治療效果的持續時間之方法，該方法包含向該患者投予有效量之(i)本發明之化合物和有效量之(ii) KRAS抑制劑，其中該癌症在KRAS中展現致癌性改變。換言之，與KRAS抑制劑在癌症治療中作為唯一活性劑投予時的治療效果的持續時間相比，該KRAS抑制劑(當以組合投予時)的治療效果的持續時間延長。

【0131】在另一個相關態樣中，本發明有關一種增加有需要的患者的KRAS抑制劑的治療療效之方法，該方法

包含向患者投予有效量之 (i) 本發明之化合物和有效量之 (ii) KRAS 抑制劑，其中該癌症在 KRAS 中展現致癌性改變。換言之，與 KRAS 抑制劑在癌症治療中作為唯一活性劑投予時的治療療效相比，該 KRAS 抑制劑(當以組合投予時)的治療療效增加。

【0132】在另一個相關態樣中，本發明有關一種阻斷癌細胞的增殖之方法，該方法包含向該細胞投予有效量之 (i) 本發明之化合物和有效量之 (ii) KRAS 抑制劑，其中該癌細胞展現 KRAS 的致癌性改變。

【0133】在另一個相關態樣中，本發明有關一種延緩癌細胞的增殖之方法，該方法包含向該細胞投予有效量之 (i) 本發明之化合物和有效量之 (ii) KRAS 抑制劑，其中該癌細胞在 KRAS 中展現致癌性改變。

【0134】在上述相關態樣中，以上針對最初態樣概述的具體例同樣適用。

【0135】如本文所用，術語「KRAS」是指「克斯汀大鼠肉瘤(Kirsten Rat Sarcoma)」蛋白。KRAS 是一種 GTP 酶，其為涉及腫瘤細胞生長和存活的細胞內訊號傳遞路徑的必要介質。在正常細胞中，KRAS 起分子開關的作用，在非活化的 GDP 結合狀態和活化的 GTP 結合狀態之間交替。此等狀態之間的轉變是由加載 GTP 並活化 KRAS 的鳥嘌呤核苷酸交換因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)以及由 GTP 酶活化蛋白(GTPase-activating protein, GAP)催化以使 KRAS 失活的 GTP 水解所促進。GTP 與 KRAS

的結合促進效應物(effector)結合以觸發訊號轉導途徑，包括RAF-MEK-ERK (MAPK)。KRAS中的體細胞活化突變是癌症的標誌，並且可預防GAP的結合，從而穩定效應物結合並增強KRAS訊號傳遞。KRAS突變腫瘤的患者具有顯著更差的結果以及更差的預後。

【0136】如本文中所使用，術語「KRAS抑制劑」是指能夠作用於KRAS以致使抑制最終導致細胞增殖的細胞內下游訊號傳遞之分子。在此上下文中，術語「抑制」較佳意指不再發生下游訊號傳遞。然而，當給定的下游訊號傳遞(設定為100%)大幅減少時，例如至約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、較佳為約20%、更佳為約10%或最佳為約5%或更低的水平，此類減少的下游訊號傳遞仍然是涵蓋在術語「抑制細胞內下游訊號傳遞」中。就抑制下游訊號傳遞的化合物的醫學用途而言，可能不需要完全抑制訊號傳遞來達到足夠的治療效果。因此，需要理解，如本文在此上下文中使用的術語「抑制」亦是指減少下游訊號傳遞，這足以達到所欲的效果。KRAS抑制劑可與KRAS共價結合，特別是與KRAS G12C中位置12的半胱胺酸結合。若KRAS抑制劑靶向及/或共價結合此半胱胺酸，則該抑制劑通常被稱為「KRAS G12C抑制劑」，而且此類抑制劑的實例為AMG510 (CAS編號2296729-00-3)、MRTX849 (CAS編號2326521-71-3)、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1823911、GDC-6036以及RMC-6291。不久前，首個KRAS G12C調節劑獲得FDA批准，亦即，用於治療

KRAS G12C有突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)之LUMAKRAS (索托拉西布(sotorasib)，對應於來自Amgen的AMG510)片劑。另一種KRAS G12C調節劑預計很快就會出現，亦即，阿達格拉西布(adagrasib) (對應於來自Mirati Therapeutics的MRTX849)。「KRAS G12D抑制劑」是對KRAS G12D特意之抑制劑，依此類推。KRAS G12D抑制劑的一個實例是MRTX1133。或者，KRAS抑制劑可阻斷KRAS與其他蛋白質的相互作用，特別是KRAS-SOS1相互作用。此類KRAS-SOS1抑制劑是例如BI 1701963和BAY-293 (CAS 編號 2244904-70-7)。還有所謂的RAS(ON)抑制劑，其與突變的結合GTP的KRAS結合(例如，結合G12C GTP的KRAS或結合G12V GTP的KRAS或結合G12D GTP的KRAS或結合G13D GTP的KRAS或結合Q61H GTP的KRAS或結合Q61L GTP的KRAS或結合Q61R GTP的KRAS)，並且藉由阻斷個別的KRAS的效應面而預防RAF接合，因為彼在RAS(ON)抑制劑(合成配體)、KRAS以及親環蛋白A之間形成三組分複合體(參見Revolution Medicines以獲得更多細節，例如，WO 2021/091956)。RMC-6291是Revolution Medicines的RAS^{G12C}(ON)抑制劑，其藉由上述機制靶向KRAS^{G12C}突變。RMC-6236是Revolution Medicines的RAS(ON)抑制劑，其藉由上述機制靶向包括KRAS突變之多種RAS突變。

【0137】如本文中所用，術語「其中癌症在KRAS中展現致癌性改變」意指腫瘤具有KRAS的突變版本，其中

KRAS的此突變版本與癌症的發展有關。換言之，視需要地，在其他因素中，KRAS的突變版本可以被認為與癌症的發展相關聯或導致癌症的發展。由於KRAS基因的改變，KRAS的突變版本存在於腫瘤中，其中此類改變特別是KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致KRAS中的胺基酸取代。以上概述了相應的具體改變，其中顯著改變特別是KRAS G12C改變。如上所述，KRAS突變存在於高達25%的癌症中，其中致癌性變體在不同癌症中具有不同的盛行率(參見Mullard, *Nature review DRUG DISCOVERY*, Vol. 18, December 2019: 887-891的框1)。

【0138】如本文所用，術語KRAS的「過度活化」意指KRAS與野生型情況相比更有活性，特別是在下游活化和訊號傳遞方面更有活性，因此導致癌細胞生長。

【0139】以下給出與以上態樣有關的編號的具體例。

【0140】編號的具體例1：一種用於治療患有癌症的患者之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該癌症在KRAS中展現致癌性改變。

【0141】編號的具體例2：根據編號的具體例1之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該KRAS中的該致癌性改變導致KRAS訊號傳遞的過度活化。

【0142】編號的具體例3：根據編號的具體例1或2之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物

與KRAS抑制劑之組合，其中該致癌性改變是由KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致KRAS中的選自由G12C、G12V、G12D、G13D、Q61H、Q61L、Q61R、K117N以及其組合所組成之群組的胺基酸取代所引起的。

【0143】編號的具體例4：根據編號的具體例1至3中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該KRAS抑制劑是選自由RSC-1255、GFH925、JAB-21822、YL-15293、JDQ443、LY3537982、D-1553、GH35、SDGR5、GH52、ERAS-9、AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑以及其組合所組成之群組。

【0144】編號的具體例5：根據編號的具體例1至4中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該抑制劑是選自由AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑以及其組合所組成之群組。

【0145】編號的具體例6：根據編號的具體例1至5中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該致癌性改變由該KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致該KRAS中的該胺基酸取代G12C所引起。

【0146】編號的具體例7：根據編號的具體例1至5中

任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該致癌性改變是由該KRAS基因中的至少一個鹼基突變導致該KRAS中的該胺基酸取代G12C所引起，並且該KRAS抑制劑是KRAS G12C抑制劑。

【0147】編號的具體例8：根據編號的具體例1至7中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中該癌症是選自由肺癌、結腸直腸腫瘤以及胰臟癌所組成之群組。

【0148】編號的具體例9：根據編號的具體例1至8中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中在各治療周期的期間向該患者投予該組合。

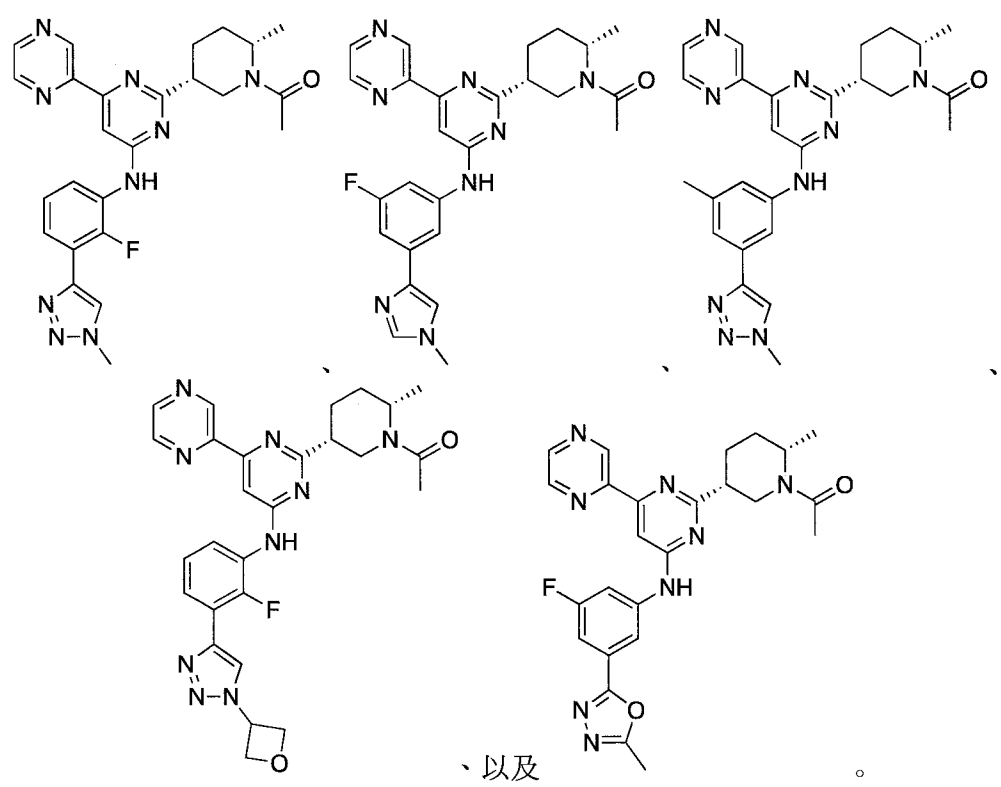
【0149】編號的具體例10：根據編號的具體例1至9中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中(i)根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物和(ii)KRAS抑制劑作為單獨的劑型投予或包含在單一劑型中。

【0150】編號的具體例11：根據編號的具體例10之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與KRAS抑制劑之組合，其中若(i)和(ii)作為單獨的劑型投予，則各治療周期的期間的投予是伴隨地或依序地。

【0151】編號的具體例12：根據編號的具體例1至11中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之

醫藥組成物與 KRAS 抑制劑之組合，其中該治療導致與 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予時的治療效果的持續時間相比，延長的治療效果的持續時間；或其中該治療導致與該 KRAS 抑制劑作為唯一活性劑投予時的治療療效相比，增加的治療功效；或其中該治療導致對該 KRAS 抑制劑的抗性的預防。

【0152】編號的具體例 13：根據編號的具體例 1 至 12 中任一例之所使用之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物與 KRAS 抑制劑之組合，其中根據本發明之該化合物是選自由下列所組成之群組：



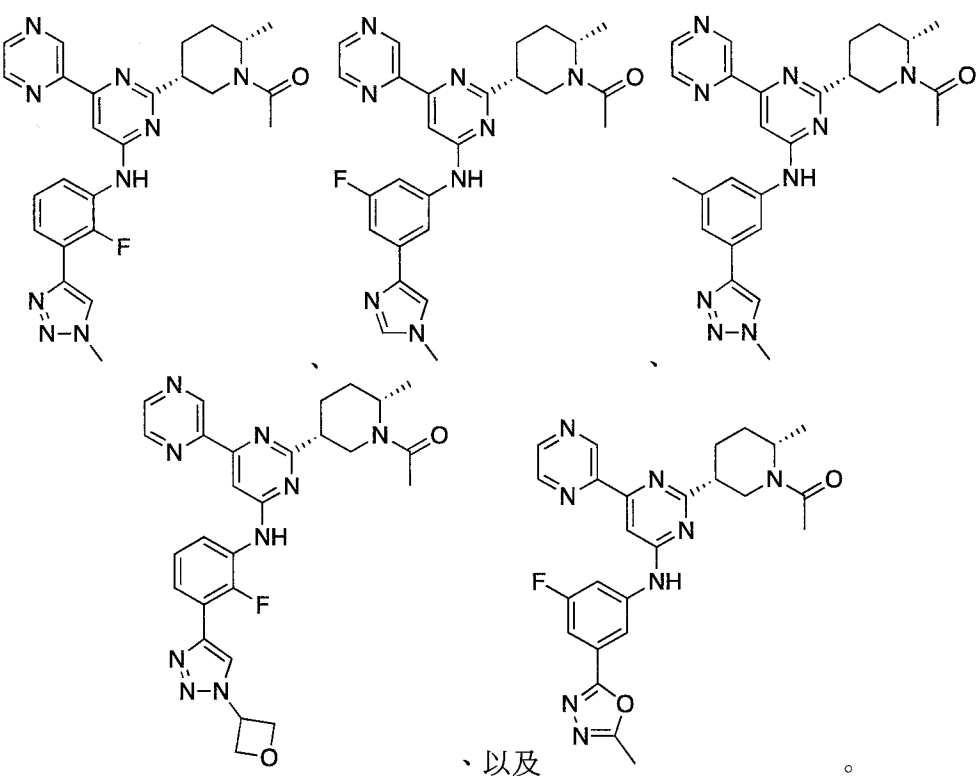
【0153】編號的具體例 14：一種套組，其包含 (i) 包含根據本發明之化合物的醫藥劑型和 (ii) 包含 KRAS 抑制劑的醫藥劑型。

【0154】編號的具體例15：一種醫藥劑型，其包含(i)本發明之化合物和(ii) KRAS抑制劑。

【0155】編號的具體例16：根據編號的實施例14之套組或根據編號的具體例15之醫藥劑型，其中該KRAS抑制劑是選自由RSC-1255、GFH925、JAB-21822、YL-15293、JDQ443、LY3537982、D-1553、GH35、SDGR5、GH52、ERAS-9、AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑以及其組合所組成之群組。

【0156】編號的具體例17：根據編號的具體例16之套組或根據編號的具體例16之醫藥劑型，其中該KRAS抑制劑是選自由AMG510、MRTX849、JNJ-74699157/ARS-3248、BI 1701963、BI 1823911、BAY-293、GDC-6036、MRTX1133、RAS(ON)抑制劑以及其組合所組成之群組。

【0157】編號的具體例18：根據編號的具體例14、16或17之套組或根據編號的具體例15、16或17之醫藥劑型，其中本發明之該化合物是選自由下列所組成之群組：



與纖維化疾病有關的具體例

【0158】本發明亦有關於用於治療或改善纖維化疾病之本發明之化合物或本發明之醫藥組成物，特別是特發性肺纖維化(IPF)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，視需要地與已知的抗纖維化劑或消炎劑組合。

【0159】纖維化疾病可以選自由肺纖維化、特發性肺纖維化、輻射誘發的肺炎、輻射纖維化、急性呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、間質性肺病、心肌梗塞、心臟纖維化和肥大、缺血性中風、缺血性腎病、腎纖維化、類風濕性關節炎、肝纖維化、NASH（非酒精性脂肪性肝炎）、慢性肝炎、肝硬化、發炎性腸道疾病、克隆氏病(Crohn's disease)、硬皮病、癍痕、術後纖維化、化療誘發的纖維

化(例如，化療誘發的肺纖維化或卵巢皮質纖維化)、腎源性全身性纖維化、腹膜後纖維化、骨髓纖維化、縱隔纖維化、囊性纖維化、石棉肺、哮喘、肺性高血壓、全身性纖維化、皮膚纖維化、高血壓誘發的腎以及心臟纖維化。纖維化疾病亦可為間質性肺病(interstitial lung disease, IDL)，特別是特發性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)。IIP可選自由慢性纖維化間質性肺炎、吸煙相關的性間質性肺炎以及急性/亞急性間質性肺炎，其中該慢性纖維化間質性肺炎可為特發性肺纖維化(IPF)或非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia, NSIP)所組成之群組。

【0160】特別是當涉及NASH的治療時，已知的抗纖維化或消炎劑可選自由維生素E (RRR- α -生育酚)、吡格列酮(Pioglitazone) (Actos)、MGL-3196 (Resmetirom)、伊拉費博能(Elafibranor)、司隆色替(selonsertib) (SEL; GS-4997)、達格列淨(Dapagliflozin)、內辛納特(Nesinaact) 25/15 (阿格列汀苯甲酸鹽(Alogliptin benzoate) 25mg、吡格列酮鹽酸鹽 15mg)、氯沙坦(Losartan)、阿菴求(Aramchol)、森尼維若(Cenicriviroc)、MSDC-0602K以及二甲雙胍(Metformin)所組成之群組。

【0161】本文中提供的化合物可作為化合物本身投予或可配製成藥劑。藥劑/醫藥組成物可視需要地包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，諸如，載劑、稀釋劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、黏合劑、著色劑、顏料、穩定劑、

防腐劑、抗氧化劑及/或溶解度增強劑、或任何的組合。特別地，醫藥組成物可包含一或多種溶解度增強劑，諸如，例如，聚(乙二醇)，包括具有分子量在約200至約5,000 Da的範圍內的聚(乙二醇)、乙二醇、丙二醇、非離子性界面活性劑、泰洛沙泊(tyloxapol)、聚山梨醇酯80、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、磷脂、卵磷脂、二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼、二棕櫚醯磷脂醯膽鹼、二硬脂醯磷脂醯膽鹼、環糊精、 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、羥乙基- β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、羥乙基- γ -環糊精、羥丙基- γ -環糊精、二羥丙基- β -環糊精、磺丁基醚- β -環糊精、磺丁基醚- γ -環糊精、葡萄糖基- α -環糊精、葡萄糖基- β -環糊精、二葡萄糖基- β -環糊精、麥芽糖基- α -環糊精、麥芽糖基- β -環糊精、麥芽糖基- γ -環糊精、麥芽三糖基- β -環糊精、麥芽三糖基- γ -環糊精、二麥芽糖基- β -環糊精、甲基- β -環糊精、羧烷基硫醚、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯共聚物、乙基吡咯烷酮、月桂基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉或其任何組合。

【0162】片劑可以含有賦形劑，諸如，微晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸氫鈣以及甘胺酸；崩解劑，諸如，澱粉(較佳為玉米、馬鈴薯或木薯澱粉)、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯羧甲基纖維素鈉以及某些複合矽酸鹽；以及造粒黏合劑，諸如，聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)、羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose, HPC)、蔗糖、明膠以及阿拉

伯膠。另外，可包括潤滑劑，諸如，硬脂酸鎂、硬脂酸、二十二酸甘油酯以及滑石。類似類型的固體組成物亦可用作明膠膠囊中的填充劑。在此方面的較佳賦形劑包括乳糖、澱粉、纖維素或高分子量聚乙二醇。對於水性懸浮液及/或酞劑，該劑可與各種甜味劑或調味劑、色素或染料、乳化劑及/或懸浮劑以及稀釋劑(諸如，水、乙醇、丙二醇以及甘油)以及其組合合併。

【0163】 醫藥組成物可藉由發明所屬技術領域中的技術人員已知的技術來配製，諸如，發表於「**Remington: The Science and Practice of Pharmacy**」，**Pharmaceutical Press**，第22版中的技術。醫藥組成物可配製成用於口服、腸胃外(諸如，肌肉內、靜脈內、皮下、皮內、動脈內、心內、直腸、鼻腔、局部、氣霧劑或陰道)投予之劑型。用於口服投予之劑型包括包衣和未包衣片劑、軟明膠膠囊、硬明膠膠囊、口含錠劑、錠劑、溶液、乳劑、懸浮液、糖漿劑、酞劑、用於復水的粉劑和顆粒劑、可分散之粉劑和顆粒劑、藥用口香糖、咀嚼片劑和泡騰片劑。用於腸胃外投予之劑型包括溶液、乳劑、懸浮液、分散劑以及用於復水的粉劑和顆粒劑。乳劑是用於腸胃外投予之較佳劑型。直腸和陰道投予之劑型包括栓劑和排卵劑。用於鼻部投予之劑型可經由(例如，藉由計量吸入器)吸入和吹入(**insufflation**)投予。局部投予之劑型包括霜劑、凝膠劑、軟膏劑、藥膏劑、貼劑以及透皮遞送系統。

【0164】 可藉由任何方便的投予途徑(無論是全身性

地/外周性地或在所需作用的部位)向受試者投予式(I)之化合物或包含式(I)之化合物的上述醫藥組成物，該途徑包括，但不限於，以下一或多者：口服(例如，作為片劑、膠囊或作為可攝入溶液)、局部(例如，透皮、鼻內、眼部、口腔以及舌下)、腸胃外(例如，使用注射技術或輸注技術，並且包括例如藉由注射(例如，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、蛛網膜下腔或胸骨內)、例如，長效注射劑之植入(例如，皮下地或肌肉內地)、肺部(例如，藉由吸入或吹入療法，其是例如，通過嘴或鼻使用例如氣霧劑)、胃腸道、子宮內、眼內、皮下、眼(包括玻璃體內或前房內)、直腸以及陰道。

【0165】若該等化合物或醫藥組成物經腸胃外投予，則此類投予之實例包括以下一或多者：靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、心內、顱內、肌內或皮下投予化合物或醫藥組成物，及/或藉由使用輸注技術。對於腸胃外投予，化合物最好以無菌水溶液的形式使用，其中可能含有其他物質，例如，足夠的鹽或葡萄糖以使溶液與血液等滲。若必要，水溶液應適當緩衝(較佳至pH為3至9)。在無菌條件下製備合適的腸道外調配物是容易地藉由發明所屬技術領域中的技術人員周知的標準製藥技術完成。

【0166】該化合物或醫藥組成物亦可以片劑、膠囊、胚珠(ovule)、酏劑、溶液或懸浮液的形式口服投予以用於

迅速、延遲、改良、持續、脈衝或控制釋放應用，該等形式可含有調味劑或著色劑。

【0167】或者，該化合物或醫藥組成物可以栓劑或陰道栓劑的形式投予，或者可以凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、霜劑、軟膏劑或撒粉劑的形式局部投予。本發明之化合物亦可以真皮(dermally)或經皮投予，例如，藉由皮膚貼劑的使用。

【0168】該化合物或醫藥組成物亦可藉由持續釋放系統投予。持續釋放組成物的合適實例包括成型製品形式的半透性聚合物基質，例如，薄膜或微膠囊。持續釋放基質包括，例如，聚丙交酯(參見，例如，US 3,773,919)、L-麩胺酸和 γ -乙基-L-麩胺酸的共聚物(Sidman, U. et al., Biopolymers 22:547-556 (1983))、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)(R. Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 (1981)和R. Langer, Chem. Tech. 12:98-105 (1982))、乙烯乙酸乙烯酯(R. Langer et al., Id.)或聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP133988)。緩續釋放之醫藥組成物亦包括脂質體包埋的化合物。含有本發明化合物的脂質體可藉由發明所屬技術領域中已知之方法製備，諸如，例如，描述於下列中之任一者中所述之方法：DE3218121；Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82:3688-3692 (1985)；Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77:4030-4034 (1980)；EP0052322；EP0036676；EP088046；EP0143949；EP0142641；JP 83-118008；US 4,485,045；US

4,544,545；以及EP0102324。

【0169】該等化合物或醫藥組成物亦可藉由肺部途徑、直腸途徑或眼途徑投予。對於眼用，該等化合物或醫藥組成物可配製成於等滲的、經pH調節的、無菌的鹽水中的微粉化混懸液，或者較佳為配製成於等滲的、經pH調節的、無菌的鹽水中的溶液，視需要地與防腐劑(諸如，苯扎氯銨)組合。或者，該等化合物或醫藥組成物可配製成軟膏劑，諸如，凡士林。

【0170】亦設想製備用於肺部投予(特別是吸入)的式(I)之化合物的乾粉調配物。此類乾粉可藉由在產生實質上無定形的玻璃狀或實質上晶質的生物活性粉末的條件下進行噴霧乾燥而製備。因此，本發明之化合物的乾粉可根據WO 99/16419或WO 01/85136中揭露的乳化/噴霧乾燥程序製備。可進行本發明之化合物的溶液調配物的噴霧乾燥，例如，如在「*Spray Drying Handbook*」，5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991)以及於WO 97/41833或WO 03/053411中一般性地描述。

【0171】對於皮膚的局部應用，該等化合物或醫藥組成物可配製成含有活性化合物之合適的軟膏劑，該活性化合物懸浮或溶於例如用以下一或多者之混合物：礦物油、液態凡士林、白凡士林、丙二醇、乳化蠟以及水。或者，該等化合物或醫藥組成物可配製成合適的洗劑或霜劑，該洗劑或霜劑懸浮或溶解於例如以下一或多者之混合物中：礦物油、去水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚乙二醇、液態石

蠟、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蠟、2-辛基十二烷醇、苯甲醇以及水。

【0172】因此，本發明有關在本文中所提供的化合物或醫藥組成物，其中相應的化合物或醫藥組成物將藉由下列中之任一者投予：口服途徑；局部途徑，包括藉由經皮、鼻內、眼、口腔或舌下途徑；使用注射技術或輸注技術的腸胃外途徑，包括藉由皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊髓內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下腔、胸骨內、心室內、尿道內，或顱內路徑；肺途徑，包括藉由吸入或吹入療法；胃腸路徑；子宮內途徑；眼內路徑；皮下途徑；眼途徑，包括藉由玻璃體內途徑或前房內途徑；直腸途徑；或陰道途徑。本發明之化合物或醫藥組成物的特佳投予途徑是口服投予形式。

【0173】通常，醫生將確定最適合個別受試者的劑量。任何特定個體受試者的具體劑量水平和投予頻率可以變化，並且將取決於多種因素，包括年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投予方式和時間、排泄率、藥物組合、特定病況的嚴重程度以及正在接受治療的個別受試者。

【0174】用於向人(體重約70kg)投予之建議的但非限制性劑量的根據本發明之化合物可以是每單位劑量0.05至2000 mg，較佳為0.1 mg至1000 mg的活性成分的成分。可每天投予單位劑量，例如，1、2、3或更多次。單位劑量

亦可每週投予1至7次，例如每天投予一次、二次或更多次。應將理解，可能有必要取決於患者/受試者的年齡和體重以及欲治療之病症的嚴重性而對劑量進行常規變化。精確的劑量以及投予途徑最終將由主治醫師決定。

【0175】式(I)之化合物可與其他治療劑組合使用，特別包括其他抗癌劑。當本發明之化合物與針對相同疾病有活性的第二治療劑組合使用時，各化合物的劑量可以不同於單獨使用該化合物時的劑量。本發明之化合物與第二治療劑之組合可包括第二治療劑與本發明之化合物同時地/伴隨地或依序地/分開地投予。

【0176】較佳地，欲與本發明之化合物組合投予之第二治療劑是抗癌藥物。與根據本發明之式(I)之化合物組合投予之抗癌藥物可為例如雄性激素受體(AR)拮抗劑、受體酪胺酸激酶(RTK)抑制劑、MAPK激酶抑制劑、檢查點激酶抑制劑及/或通常用於癌症免疫治療的劑。

【0177】例如，已知許多癌症涉及AR、BRAF、MEK、ERK及/或EGFR表現。因此，在本發明中，欲與本發明之化合物組合投予之第二種治療劑可以是AR、BRAF、MEK、ERK及/或EGFR的抑制劑。特別是非限制性實施例：

- (i) 該雄性激素受體拮抗劑是恩雜魯胺(enzalutamide)或互補的CYP17A1 (17 α -羥化酶/C17,20裂解酶)抑制劑阿比特龍(abiraterone)
- (ii) 該BRAFi是費穆拉芬尼(vemurafenib)、達布拉芬

- 尼 (dabrafenib) 、 恩 考 芬 尼 (encorafenib) 、
 LGX818 、 PLX4720 、 TAK-632 、 MLN2480 、
 SB590885 、 XL281 、 BMS-908662 、 PLX3603 、
 RO5185426 、 GSK2118436或RAF265 ,
- (iii) 該 MEKi是 AZD6244 、 曲 美 替 尼 (trametinib) 、 司
 美 替 尼 (selumetinib) 、 考 比 替 尼 (cobimetinib) 、
 比 美 替 尼 (binimetinib) 、 MEK162 、 RO5126766
 、 GDC-0623 、 PD 0325901 、 CI-1040 、 PD-
 035901 、 寄 端 黴 素 (hypothemycin)或 TAK-733 ,
- (iv) 該 ERKi是 烏 利 瑟 提 尼 (ulixertinib) 、 去 氫 鉤 藤 鹼
 (corynoxetine) 、 SCH772984 、 XMD8-92 、 FR
 180204 、 GDC-0994 、 ERK5-IN-1 、 DEL-22379 、
 BIX 02189 、 ERK 抑 制 劑 (CAS 編 號 1049738-54-
 6) 、 ERK 抑 制 劑 III (CAS 編 號 331656-92-9) 、
 GDC-0994 和 厚 朴 酚 (honokiol) 、 LY3214996 、
 CC-90003 、 三 角 葉 薯 蕷 皂 苷 (deltonin) 、
 VRT752271 、 TIC10 、 黃 耆 皂 苷 (astragaloside)
 IV 、 XMD8-92 、 VX-11e 、 羅 漢 果 醇 (mogrol)或
 VTX11e及/或
- (v) 該 EGFRi是 西 妥 昔 單 抗 、 帕 尼 單 抗 、 扎 魯 木 單
 抗 、 尼 妥 珠 單 抗 、 馬 妥 珠 單 抗 、 吉 非 替 尼 、 厄
 洛 替 尼 、 拉 帕 替 尼 、 來 那 替 尼 、 凡 德 他 尼 、 耐
 昔 妥 珠 單 抗 、 奧 希 替 尼 、 阿 法 替 尼 、 達 克 替
 尼 、 AP26113 、 EGFR 抑 制 劑 (CAS 編 號 879127-

07-8)、EGFR/ErbB-2/ErbB-4 抑制劑 (CAS 編號 881001-19-0)、EGFR/ErbB-2 抑制劑 (CAS 編號 179248-61-4)、EGFR 抑制劑 II(BIBX 1382, CAS 編號 196612-93-8)、EGFR 抑制劑 III(CAS 編號 733009-42-2)、EGFR/ErbB-2/ErbB-4 抑制劑 II(CAS 編號 944341-54-2)或 PKC β II/EGFR 抑制劑 (CAS 編號 145915-60-2)。

【0178】在本發明之特定具體例中，與本發明之化合物組合投予之第二治療劑可以是免疫治療劑，更具體地免疫腫瘤劑，諸如，例如，靶向 CD52、PD-L1、CTLA4、CD20 或 PD-1 的劑。可與本發明之化合物組合使用的劑包括，例如，阿崙單抗 (alemtuzumab)、阿特珠單抗 (atezolizumab)、易普利單抗 (ipilimumab)、納武單抗 (nivolumab)、奧法木單抗 (ofatumumab)、派姆單抗 (pembrolizumab)、利妥昔單抗 (rituximab)。

【0179】第二治療劑亦可選自：腫瘤血管生成抑制劑 (例如，蛋白酶抑制劑、表皮生長因子受體激酶抑制劑或血管內皮生長因子受體激酶抑制劑)；細胞毒性藥物 (例如，抗代謝物，諸如，嘌呤和嘧啶類似物抗代謝物)；抗有絲分裂劑 (例如，微管穩定藥物或抗有絲分裂生物鹼)；鉑配位錯合物；抗腫瘤抗生素；烷化劑 (例如，氮芥或亞硝基脲)；內分泌劑 (例如，腎上腺皮質固醇、雄性激素、抗雄性激素、雌性激素、抗雌性激素、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素促效劑或體抑素類似物)；或靶向在腫

瘤細胞中過度表現及/或涉及在腫瘤細胞中失調的特定代謝路徑的酶或受體的化合物(例如，ATP和GTP磷酸二酯酶抑制劑、組蛋白去乙酰化酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑(諸如，絲胺酸激酶抑制劑、蘇胺酸激酶抑制劑以及酪胺酸激酶抑制劑(例如，阿伯爾森(Abelson)蛋白酪胺酸激酶)和各種生長因子、其受體和相應的激酶抑制劑(例如，表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)激酶抑制劑、血管內皮生長因子受體激酶抑制劑、成纖維細胞生長因子抑制劑、類胰島素生長因子受體抑制劑以及血小板衍生之生長因子受體激酶抑制劑))；甲硫胺酸、胺基肽酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、環氧化酶抑制劑(例如，環氧化酶-1抑制劑或環氧化酶-2抑制劑)、拓撲異構酶抑制劑(例如，拓撲異構酶I抑制劑或拓撲異構酶II抑制劑)以及聚ADP核糖聚合酶抑制劑(PARP抑制劑))。

【0180】可與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的烷化劑可以是例如氮芥(諸如，環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺(瘤克寧(chlormethine))、烏莫司汀(uramustine)、美法崙(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、依弗醯胺(ifosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)或曲磷醯胺(trofosfamide))、亞硝基脲(諸如，卡莫司汀(carmustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、氟替莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、雷莫司汀(ranimustine)或司莫司汀(semustine))、烷基磺酸鹽(諸如，白消安(busulfan)、甘露

硫丹(mannosulfan)或曲硫丹(treosulfan))、氮丙啶(諸如，六甲基三聚氰胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、ThioTEPA (N,N',N'-三伸乙基硫代磷醯胺)、卡波醌(carboquone)或三亞胺醌(triaziquone))、胍(諸如，丙卡巴胍(procarbazine))、三氮烯(諸如，達卡巴胍(dacarbazine))或咪唑并四胍(諸如，替莫唑胺(temozolomide))。

【0181】可與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的鉑配位錯合物可為例如順鉑、卡鉑、奈達鉑(nedaplatin)、草酸鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)或四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)。

【0182】可以與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的細胞毒性藥物可以是例如抗代謝物，包括葉酸類似物抗代謝物(諸如，胺基蝶呤(aminopterin)、甲胺蝶呤、培美曲塞(pemetrexed)或雷替曲塞(raltitrexed))，嘌呤類似物抗代謝物(諸如，克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤(包括其前藥形式硫唑嘌呤)、噴司他汀(pentostatin)或6-硫鳥嘌呤)以及嘧啶類似物抗代謝物(諸如，阿糖胞苷、地西他濱(decitabine)、5-氟尿嘧啶)(包括其前藥形式卡培他濱(capecitabine)和替加氟(tegafur))、脫氧氟尿苷(floxuridine)、吉西他濱、依諾西他濱(enocitabine)或沙帕他濱(sapacitabine))。

【0183】可與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的抗有絲分裂劑可以是例如紫杉烷(諸如，多西他賽、拉羅他賽(larotaxel)、奧塔他賽(ortataxel)、太平洋紫杉醇

(paclitaxel)/紫杉醇或替司他賽(tesetaxel))、長春花生物鹼(諸如，長春花鹼、長春新鹼、長春氟寧(vinflunine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine))、埃坡黴素(諸如，埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C、埃坡黴素D、埃坡黴素E或埃坡黴素F)或埃坡黴素B類似物(諸如，伊沙匹隆(ixabepilone)/氮雜埃坡黴素(azaepothilone)B)。

【0184】可以與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的抗腫瘤抗生素可以是例如蒽環類藥物(anthracycline)(諸如，阿克拉魯比辛、唐黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、戊柔比星(valrubicin)或佐柔比星(zorubicin))、蒽醌(諸如，米托蒽醌(mitoxantrone)或匹克蒽醌(pixantrone))或從鏈黴菌屬單離之抗腫瘤抗生素(諸如，放線菌素(包括放線菌素D)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(包括絲裂黴素C)或普卡黴素(plicamycin))。

【0185】可以與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的酪胺酸激酶抑制劑可以是例如阿法替尼、阿卡替尼(acalabrutinib)、艾樂替尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、阿西替尼(axitinib)、博舒替尼(bosutinib)、卡博替尼(cabozantinib)、卡納替尼(canertinib)、克雷諾拉尼(crenolanib)、西地拉尼(cediranib)、克唑替尼(crizotinib)、丹拿堪索(damnacanthal)、達沙替尼(dasatinib)、達克替尼、恩托替尼(entospletinib)、恩曲替尼(entrectinib)、厄

洛替尼、福斯替尼(foretinib)、福斯馬替尼(fostamatinib)、吉瑞替尼(gilteritinib)、格列沙替尼(glesatinib)、吉非替尼、依魯替尼(ibrutinib)、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、利納替尼(linafanib)、拉帕替尼(lapatinib)、來司他替尼(lestaurtinib)、莫特薩尼布(motesanib)、穆布替尼(mubritinib)、尼達尼布(nintedanib)、尼羅替尼(nilotinib)、ONT-380、奧希替尼(osimertinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、奎扎替尼(quizartinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、羅西替尼(rociletinib)、雷多替尼(radotinib)、薩沃替尼(savolitinib)、西拉替尼(sitravatinib)、塞馬尼布(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、薩沃利替尼(savolitinib)、西拉伐替尼(sitravatinig)、特斯瓦替尼(tesevatinib)、瓦塔拉尼(vatalanib)、威羅非尼(vemurafenib)或凡德他尼(vandetanib)。

【0186】可以與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的拓撲異構酶抑制劑可以是，例如，拓撲異構酶I抑制劑(諸如，伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、貝洛替康(belotecan)、魯比替康(rubitecan)或片螺素(lamellarin) D)或拓撲異構酶II抑制劑(諸如，安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)或阿黴素(doxorubicin))。

【0187】可以與本發明之化合物組合用作抗癌藥物的PARP抑制劑可以是，例如，BMN-673、奧拉帕利

(olaparib)、蘆卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、CEP 9722、MK 4827、BGB-290、或3-胺基苯甲醯胺。

【0188】其他抗癌藥物也可以與本發明之化合物組合使用。抗癌藥物可以包含生物或化學分子，如TNF相關的凋亡誘導配體(TNF-related apoptosis-inducing ligand，TRAIL)、泰莫昔芬(tamoxifen)、安吡啶、貝沙羅汀(bexarotene)、雌莫司汀(estramustine)、艾羅富芬(irofulven)、曲貝替丁(trabectedin)、西妥昔單抗、帕尼單抗、托西單抗(tositumomab)、阿崙單抗、貝伐單抗(bevacizumab)、依瑞可單抗(edrecolomab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、夫拉平度(alvocidib)、瑟利西利(seliciclib)、胺基乙醯丙酸、胺基乙醯丙酸甲酯、乙丙昔羅(efaproxiral)、泊芬鈉(porfimer sodium)、他拉泊芬(talaporfin)、替莫泊芬(temoporfin)、維替泊芬(verteporfin)、阿利維A酸(alitretinoin)、維甲酸(tretinoin)、阿那格雷(anagrelide)、三氧化二砷、阿特拉生坦(atrasentan)、硼替佐米(bortezomib)、卡莫氟(carmofur)、塞來昔布(celecoxib)、地美考辛(demecolcine)、依來昔洛爾(elesclomol)、依沙蘆星(elsamitrucin)、依托格魯(etoglucid)、羅尼達敏(lonidamine)、硫蒽酮(lucanthone)、馬索羅酚(masoprocol)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、米托坦(mitotane)、奧利默森(oblimersen)、奧瑪塔辛(omacetaxine)、腺病毒載劑定位

碼基因 (sitimagene ceradenovec)、替加氟、睾酮內酯 (testolactone)、噻唑呋林 (tiazofurine)、替吡法尼 (tipifarnib)、伏立諾他 (vorinostat)、或伊尼帕利 (iniparib)。

【0189】另，針對癌症或涉及增殖性疾病有關的腫瘤標記/因子/細胞因子之生物藥物，如抗體、抗體片段、抗體構建體(例如，單鏈構建體)及/或修飾的抗體(例如，CDR移植抗體、人源化抗體、「完全人源化」抗體等)可用於與本發明之化合物的協同療法(co-therapy)中。例如，抗體可以是免疫腫瘤抗體，例如ado-曲妥珠單抗、阿崙單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗(avelumab)、貝伐單抗、布利妥昔單抗(blinatumomab)、布倫妥昔單抗(brentuximab)、卡普單抗(capromab)、西妥昔單抗、易普利單抗、耐昔妥珠單抗、納武單抗、帕尼單抗、派姆單抗、帕妥珠單抗(pertuzumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)或利妥昔單抗。

【0190】以上提及的組合可以方便地以醫藥製劑的形式使用。此類組合之單獨組分可藉由任何方便的途徑以單獨或組合之醫藥調配物依序地或同時地/伴隨地投予。當連續投予時，可以先投予本發明之化合物(亦即，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物、外消旋體、鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物)或第二治療劑。當同時進行投予時，該組合可以相同的醫藥組成物或不同的醫藥組成物的形式投予。當在相同的製

劑中合併時，將理解兩種化合物必須是穩定且彼此相容的，並且與調配物的其他組分相容。當單獨配製時，該等化合物可以任何方便的調配物形式提供。

【0191】式(I)之化合物亦可與物理療法(諸如，放射療法)組合投予。放射治療可在投予本發明之化合物之前、之後或同時開始。例如，放射療法可在化合物投予後1至10分鐘、1至10小時或24至72小時開始。然而，此等時間框架不應被解釋為限制性的。受試者暴露於輻射(較佳為伽馬輻射)，藉此輻射可以用數小時、數天及/或數週投予之單一劑量或多劑量提供。伽馬輻射可根據使用標準劑量和方案(regimen)的標準放射治療規程(protocol)遞送。

【0192】因此，本發明有關用於治療或預防癌症之式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物、外消旋體、鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物、或包含上述實體中任一者與醫藥上可接受之賦形劑之組合之醫藥組成物，其中該化合物或醫藥組成物與抗癌藥物及/或與放射療法組合投予。

【0193】然而，式(I)之化合物亦可用於單一療法，特別是用於癌症的單一療法治療或預防(亦即，在終止用(多種)式(I)之化合物治療之前不投予任何其他抗癌劑)。據此，本發明亦有關用於癌症的單一療法治療或預防之式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物、外消旋體、鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物，或包含上述實體中任一者與醫藥上可接受的賦形劑之

組合之醫藥組成物。

【0194】受試者或患者(諸如，需要治療或預防的受試者)可以是動物(例如，非人類動物)、脊椎動物、哺乳動物、嚙齒動物(例如，豚鼠、倉鼠、大鼠、小鼠)、鼠類(例如，小鼠)、犬類(例如，狗)、貓類(例如，貓)、豬類(例如，豬)，馬類(例如，馬)、靈長類動物、猿猴(例如，猴子或猿)、猴子(例如，狨猴、狒狒)、猿(例如，大猩猩、黑猩猩、紅毛猩猩、長臂猿)、或人類。在本發明之上下文中，特別設想要治療經濟上、農藝上或科學上重要的動物。科學上重要的生物包括，但不限於，小鼠、大鼠以及兔子。低等有機體，諸如，例如，果蠅(如黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*))和線蟲(如秀麗隱桿線蟲(*Caenorhabditis elegans*))亦可用於科學方法。農業上重要的動物的非限制性實例是羊、牛以及豬，而例如貓和狗可以被認為是經濟上重要的動物。較佳地，受試者/患者是哺乳動物；更佳地，受試者/患者是人類或非人類之哺乳動物(例如，豚鼠、倉鼠、大鼠、小鼠、兔、狗、貓、馬、猴、猿、狨猴、狒狒、大猩猩、黑猩猩、紅毛猩猩、長臂猿、綿羊、牛或豬)；最佳地，受試者/患者是人類。

【0195】如本文中所使用的病症或疾病的術語「治療」(例如，癌症的「治療」)是發明所屬技術領域中眾所周知的。病症或疾病的「治療」意味著患者/受試者的疑似或已經診斷出的病症或疾病。疑似患有病症或疾病的患者/受試者通常顯示特定的臨床及/或病理症狀，技術人員

可容易地將其歸因於特定的病理狀況(即，診斷病症或疾病)。

【0196】障礙或疾病的「治療」可例如導致病症或疾病進展的停止(例如，症狀沒有惡化)或病症或疾病的進展的延遲(若進展停止，只是暫時性質的)。病症或疾病的「治療」亦可導致患有病症或疾病的受試者/患者的部分反應(例如，症狀的改善)或完全反應(例如，症狀的消失)。據此，病症或疾病的「治療」亦可指病症或疾病的改善，其可例如導致病症或疾病的進展停止或病症或疾病的進展延遲。此類部分或完全反應後可能復發。應當理解，受試者/患者可能經歷對治療的範圍廣泛之反應(諸如，上文中所述之例示性反應)。病症或疾病的治療尤其可包含治愈性治療(較佳為導致完全反應，並最終導致治愈病症或疾病)和姑息性治療(包括症狀緩解)。

【0197】病症或疾病的「改善」可例如導致病症或疾病進展的停止或病症或疾病進展的延遲。

【0198】如本文中所使用的病症或疾病的術語「預防」(例如，癌症的「預防」)亦為發明所屬技術領域中眾所周知的。例如，疑似容易患有病症或疾病的患者/受試者可能特別受益於病症或疾病的預防。受試者/患者可能具有對病症或疾病的易感性(susceptibility)或易罹患性(predisposition)，包括但不限於遺傳易罹患性。此類傾向可藉由標準方法或測定法，使用例如遺傳標記或表型指標而確定。應當理解，欲根據本發明預防的病症或疾病尚未

在患者/受試者中被診斷出或不能被診斷(例如，患者/受試者沒有展現任何臨床或病理症狀)。因此，術語「預防」包含在任何臨床及/或病理症狀被診斷或確定或可由主治醫師診斷或確定之前使用本發明之化合物。

【0199】應當理解，本發明具體地有關在本文中描述的特徵和具體例的各組合，包括一般及/或較佳特徵/具體例的任何組合。具體而言，本發明具體地有關式(I)中所包含的各種基團和變數的含義(包括一般及/或較佳含義)的各組合。

【0200】在本說明書中，引用了許多文件，包括專利申請案和科學文獻。雖然此等文件的揭示內容被認為與本發明之可專利性無關，但藉由引用方式將其全部納入本文中。更具體地，所有引用的文件皆以與如同各單獨的文件經具體地和單獨地指出之相同程度，以引用的方式納入。

【0201】參考以下實施例可更加地理解本發明。此等實施例旨在代表本發明之特定實施例，而不旨在限制本發明之範疇。

實施例

一般實驗方法

LCMS方法：

【0202】方法A：儀器：Agilent 1260二元泵；G1312B，脫氣機；自動採樣器、ColCom、DAD：Agilent G1315D，220至320 nm，MSD：Agilent LC/MSD G6130B

ESI，正/負 100 至 800，ELSD Alltech 3300 氣體流 1.5 mL/min，氣體溫度：40℃；管柱：Waters XSelect™ C18, 30x2.1 mm, 3.5μ, 溫度：35℃，流速：1 mL/min，梯度： $t_0 = 5\% A$ ， $t_{1.6\min} = 98\% A$ ， $t_{3\min} = 98\% A$ ，後置時間：1.3 min，溶析液 A：0.1%甲酸於乙腈，溶析液 B：0.1%甲酸於水。

【0203】方法 B：儀器：Agilent 1260 二元泵：G1312B，脫氣機；自動採樣器、ColCom、DAD：Agilent G1315D，220至320 nm，MSD：Agilent LC/MSD G6130B ESI，正/負 100 至 800，ELSD Alltech 3300 氣體流 1.5 mL/min，氣體溫度：40℃；管柱：Waters XSelect™ C18, 50x2.1 mm, 3.5μ，溫度：35℃，流速：0.8 mL/min，梯度： $t_0 = 5\% A$ ， $t_{3.5\min} = 98\% A$ ， $t_{6\min} = 98\% A$ ，後置時間：2min；溶析液 A：0.1%甲酸於乙腈，溶析液 B：0.1%甲酸於水。

【0204】方法 C：儀器：Agilent 1260 二元泵：G1312B，脫氣機；自動採樣器，ColCom，DAD：Agilent G1315C，220至320 nm，MSD：Agilent LC/MSD G6130B ESI，正/負 100至800；管柱：Waters XSelect™ CSH C18, 30x2.1 mm, 3.5μ，溫度：25℃，流速：1 mL/min，梯度： $t_0 = 5\% A$ ， $t_{1.6\min} = 98\% A$ ， $t_{3\min} = 98\% A$ ，後置時間：1.3 min，溶析液 A：95%乙腈+ 5% 10 mM碳酸氫銨於水於乙腈，溶析液 B：10 mM碳酸氫銨於水(pH=9.5)。

【0205】方法 D：儀器：Agilent 1260 二元泵：

G1312B，脫氣機；自動採樣器，ColCom，DAD：Agilent G1315C，220至320 nm，MSD：Agilent LC/MSD G6130B ESI，正/負100至800；管柱：Waters XSelect™ CSH C18, 50x2.1 mm, 3.5 μ ，溫度：25℃，流速：0.8 mL/min，梯度： $t_0 = 5\%$ A， $t_{3.5\text{min}} = 98\%$ A， $t_{6\text{min}} = 98\%$ A，後置時間：2 min，溶析液A：95%乙腈+ 5% 10 mM碳酸氫銨於水於乙腈，溶析液B：10 mM碳酸氫銨水溶液(pH=9.5)。

UPLC方法：

【0206】方法A：儀器：Agilent Infinity II；二元泵：G7120A，多重採樣器、VTC、DAD：Agilent G7117B，220至320 nm，PDA：210至320 nm，MSD：Agilent G6135B ESI，正/負100至1000，ELSD G7102A：蒸發器40℃，霧化器50℃，氣流1.6 mL/min，管柱：Waters XSelect CSH C18, 50x2.1 mm, 2.5 μ m溫度：25℃，流速：0.6 mL/min，梯度： $t_0 = 5\%$ B， $t_{2\text{min}} = 98\%$ B， $t_{2.7\text{min}} = 98\%$ B，後置時間：0.3 min，溶析液A：10 mM碳酸氫銨水溶液(pH=9.5)，溶析液B：乙腈。

【0207】方法B：儀器：Agilent Infinity II；二元泵：G7120A、多重採樣器、VTC、DAD：Agilent G7117B，220至320 nm，PDA：210至320 nm，MSD：Agilent G6135B ESI，正/負100至1000，ELSD G7102A：蒸發器40℃，霧化器40℃，氣流1.6 mL/min，管柱：Waters XSelect™ CSH C18, 50x2.1 mm, 2.5 μ m溫度：40℃，流

速：0.6 mL/min，梯度： $t_0 = 5\% \text{ B}$ ， $t_{2\text{min}} = 98\% \text{ B}$ ， $t_{2.7\text{min}} = 98\% \text{ B}$ ，後置時間：0.3 min，溶析液 A：0.1%甲酸水溶液，溶析液 B：0.1%甲酸於乙腈。

GCMS方法：

【0208】方法 A：設備：GC：Agilent 6890N G1530N 和 MS：MSD 5973 G2577A，EI陽性，檢測器溫度：280℃；質量範圍：50至550；管柱：RXi-5MS 20 m, ID 180 μm , df 0.18 μm ；平均速度：50 cm/s；注射體積：1 μl ；注射器溫度：250℃；分流比：100/1；載氣：He；最初溫度：100℃；最初時間：1.5 min；溶劑延遲：1.0 min；速率75℃/min；最終溫度250℃；保持時間4.3 min。

【0209】方法 B：設備：GC：Agilent 6890N G1530N，FID：檢測器溫度：300℃和 MS：MSD 5973 G2577A，EI陽性，檢測器溫度：280℃；質量範圍：50至550；管柱：Restek RXi-5MS 20 m, ID 180 μm , df 0.18 μm ；平均速度：50 cm/s；注射體積：1 μl ；注射器溫度：250℃；分流比：20/1；載氣：He；最初溫度：60℃；最初時間：1.5 min；溶劑延遲：1.3 min；速率50℃/min；最終溫度250℃；保持時間3.5 min。

【0210】方法 C：設備：GC：Agilent 6890N G1530N，FID：檢測器溫度：300℃和 MS：MSD 5973 G2577A，EI陽性，檢測器溫度：280℃；質量範圍：50至550；管柱：Restek RXi-5MS 20 m, ID 180 μm , df 0.18

μm；平均速度：50 cm/s；注射體積：1 μl；注射器溫度：250℃；分流比：20/1；載氣：He；最初溫度：100℃；最初時間：1.5 min；溶劑延遲：1.3 min；速率75℃/min；最終溫度250℃；保持時間4.5 min。

手性LC：

【0211】方法A：(儀器：Agilent 1260 夸脫(Quart.) 泵：G1311C，自動採樣器，ColCom，DAD：Agilent G4212B，220至320 nm，管柱：Chiralcel® OD-H 250x4.6 mm，溫度：25℃，流速：1 mL/min，等度：90/10，時間：30 min，溶析液A：庚烷，溶析液B：乙醇)。

製備型逆相層析術：

【0212】方法A：設備類型：Reveleris™ prep MPLC；管柱：Phenomenex LUNA C18(150x25 mm, 10μ)；流速：40 mL/min；管柱溫度：室溫；溶析液A：0.1% (v/v)甲酸於水，溶析液B：0.1% (v/v)甲酸於乙腈；梯度：t=0 min 5% B，t=1 min 5% B，t=2 min 30% B，t=17 min 70% B，t=18 min 100% B，t=23 min 100% B；檢測UV：220/254 nm。合併適當的分餾物並凍乾。

【0213】方法B：設備類型：Reveleris™ prep MPLC；管柱：Waters XSelect™ CSH C18(145x25 mm, 10μ)；流速：40 mL/min；管柱溫度：室溫；溶析液A：10 mM碳酸氫銨於水pH = 9.0)；溶析液B：99%乙腈+ 1% 10

mM碳酸氫銨於水；梯度：t=0 min 5% B，t=1 min 5% B，t=2 min 30% B，t=17 min 70% B，t=18 min 100% B，t=23 min 100% B；檢測UV：220/254 nm。合併適當的分餾物並凍乾。

手性(製備型)SFC

【0214】方法A：(管柱：SFC設備模組：Waters Prep100q SFC系統，PDA：Waters 2998，分餾收集器：Waters 2767；管柱：Phenomenex Lux Amylose-1 (250x20 mm, 5 μm)，管柱溫度：35℃；流速：100 mL/min；ABPR：170 bar；溶析液A：CO₂，溶析液B：20 mM氫於甲醇；等度10% B，時間：30 min，檢測：PDA (210至320 nm)；基於PDA之收集之分餾物)。

【0215】方法B：(管柱：SFC設備模組：Waters Prep100q SFC系統，PDA：Waters 2998，分餾收集器：Waters 2767；管柱：Phenomenex Lux Celulose-1 (250x20 mm, 5 μm)，管柱溫度：35℃；流速：100 mL/min；ABPR：170 bar；溶析液A：CO₂，溶析液B：20 mM氫於甲醇；等度10% B，時間：30 min，檢測：PDA (210至320 nm)；基於PDA之分餾物收集)。

【0216】方法C：(管柱：SFC設備模組：Waters Prep100q SFC系統，PDA：Waters 2998；管柱：Chiralpak IC (100x4.6 mm, 5 μm)，管柱溫度：35℃；流速：2.5 mL/min；ABPR：170 bar；溶析液A：CO₂，溶析液B：含

20 mM 氨的甲醇；t=0 min 5% B，t=5 min 50% B，t=6 min 50% B，檢測：PDA (210至320 nm)；基於PDA之分餾物收集)。

【0217】方法D：(管柱：SFC 設備模組：Waters Prep 100 SFC UV/MS 導向之系統；Waters 2998 光二極管陣列(Photodiode Array，PDA) 檢測器；Waters Acquity QDa MS 檢測器；Waters 2767 樣本管理器；管柱：Waters Torus 2-PIC 130A OBD (250x19 mm, 5 μm)；管柱溫度：35 °C；流速：70 mL/min；ABPR：120 bar；溶析液A：CO₂，溶析液B：20 mM 氨於甲醇；線性梯度：t=0 min 10% B，t=4 min 50% B，t=6 min 50% B；檢測：PDA (210至400 nm)；基於PDA TIC之分餾物收集)。

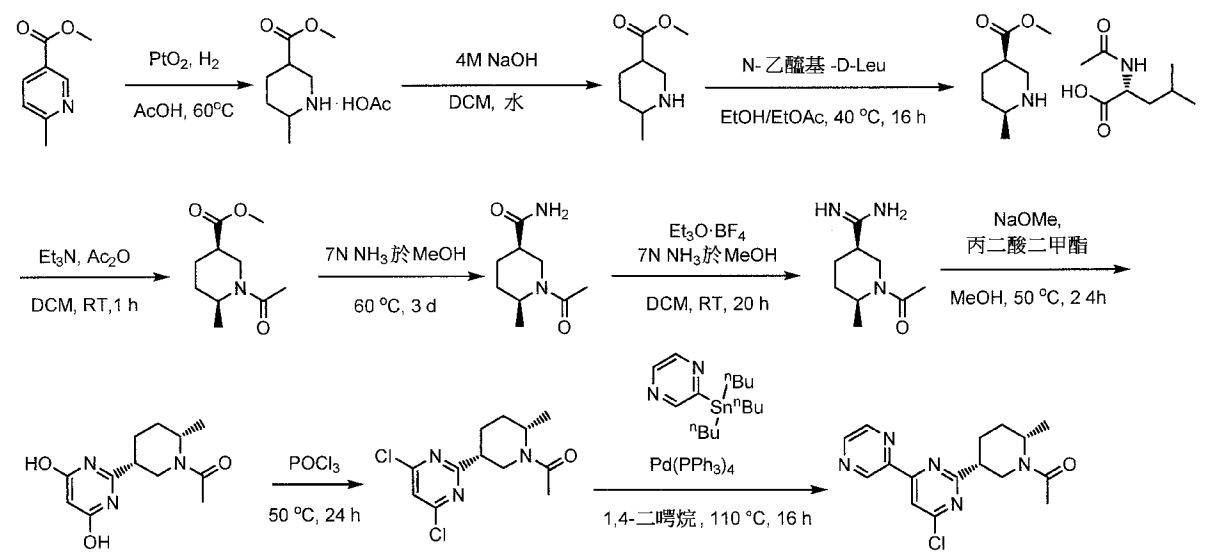
起始材料

【0218】標準試劑和溶劑是以最高商業純度獲得並原樣使用，購買的具體試劑如下所述。

化合物名稱	供應商	CAS
四(三苯基膦)鈾(0)	Sigma-Aldrich	14221-01-3
1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈾(II)	Sigma-Aldrich	72287-26-4
2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯	Sigma-Aldrich	564483-18-7
雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)	Fluorochem	13965-03-2
2-三丁基錫烷基吡啶	Combi-Blocks	205371-27-3
N-乙醯基-D-白胺酸	Accela Chembio	19764-30-8
6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯	Combi-Blocks	908245-03-4
3-溴-5-氟苯胺	Combi-Blocks	134168-97-1
1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑	Synthonix	446285-73-0
3-氟-5-碘苯胺	Combi-Blocks	660-49-1
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶	Combi-Blocks	269410-08-4
3-溴苯胺	Combi-Blocks	591-19-5

1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡嗪	Combi-Blocks	844891-04-9
3-氟-5-硝基苯甲酸	Combi-Blocks	14027-75-9
乙醯肼	Combi-Blocks	1068-57-1
N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽	Fluorochem	25952-53-8
1-羥基-7-氮雜苯并三唑	Enamine	39968-33-7
(甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基氫氧化銨(伯吉斯試劑 (Burgess reagent))	Combi-Blocks	29684-56-8
3-硝基苯乙炔	Combi-Blocks	3034-94-4
L-抗壞血酸鈉鹽	Sigma-Aldrich	134-03-2
2-疊氮基丙烷，2.5M 於 DMF	Enamine	691-57-6
疊氮基氧環丁烷，0.5M 於 MTBE	Enamine	81764-67-2
疊氮基三甲基矽烷	Acros	4648-54-8
1-氟-3-碘-5-硝基苯	Combi-Blocks	3819-88-3
1-溴-3-氯-5-硝基苯	Combi-Blocks	219817-43-3
2-碘-1-甲基-4-硝基苯	Fluorochem	7745-92-8
3-溴-5-硝基甲苯	Combi-Blocks	52488-28-5
4-溴-1-甲基-1,2,3-三唑	Combi-Blocks	13273-53-5
3-硝基苯甲醛	Acros	99-61-6
3-硝基苯乙炔	Combi-Blocks	3034-94-4
氯(五甲基環戊二烯基)雙(三苯基膦)鈦(II)	STREM chemicals	92361-49-4
四丁基氟化銨 1.0M 溶液於 THF	Fluorochem	429-41-4
3-乙炔基-4-氟苯胺	Synthorix	77123-60-5

中間體 1：1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡嗪-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮之合成



【0219】在於 1L 鋼高壓釜中的 6-甲基菸酸甲酯 (100 g，662 mmol) 於乙酸 (250 mL) 之溶液中加入氧化鉑 (IV)

(0.5 g, 2.202 mmol), 然後將反應混合物在 60°C 和 10 bar 氫氣氛圍下攪拌。觀察到快速的氫氣消耗, 並且將高壓釜再填充數次直到氫氣消耗停止。將混合物冷卻至室溫並用矽藻土(Celite)過濾。將濾液小心濃縮, 以提供 6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙酸鹽非鏡像異構物混合物的 (143.8 g, 100%), 其原樣用於下一步。GCMS (方法 A): t_R 2.40 (80%) 和 2.48 min (20%), 100%, MS (EI) 157.1 (M)⁺。用二氯甲烷 (4L) 稀釋 6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙酸鹽的非鏡像異構物混合物 (2.1 kg, 9924 mmol), 並且緩慢加入 4M 氫氧化鈉溶液直至 pH ~ 9。將各層分離, 並且將水層用二氯甲烷萃取兩次 (水層於各萃取後用 4M 氫氧化鈉溶液再鹼化至 pH ~ 9)。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥並濃縮 (35°C 下, 450 mbar) 至更小的體積 (~2 L), 以提供呈 ~50% 黃色溶液於二氯甲烷之 6-甲基哌啶-3-甲酸甲酯 (2.8 kg, 8905 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物之混合物) δ 5.10 (s, .3H), 3.63 (s, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2.2H), 3.41 - 3.34 (m, 0.8H), 3.18 - 3.10 (m, 0.8H), 3.09 - 3.03 (m, 0.2H), 2.64 - 2.54 (m, 0.8H), 2.53 - 2.34 (m, 1.2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.36 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 0.8H), 0.83 - 0.76 (m, 2.2H)。在 *N*-乙醯基-D-白胺酸 (1 kg, 5.77 mol) 於乙醇 (1.5 L) 之溶液中加入 6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (934 g, 2.38 mol) 於乙酸乙酯 (3 L) 之溶液, 並且將混合物加熱至 40°C。使所得溶液在 16 小時達到室溫, 在此期間發生沉澱。將沉澱物濾除,

用乙醚 (500 mL) 洗滌並風乾，以提供呈白色固體之粗 (3R,6S)-6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙醯基-D-白胺酸鹽 (287g, 34%)。從乙醇和乙酸乙酯 1:2 (1 L) 的熱混合物中結晶粗 (3R,6S)-6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙醯基-D-白胺酸鹽 (287 g, 869 mmol)。將沉澱物濾除，並且將濾餅在乙醚和正戊烷 1:1 (500mL) 之混合物中磨碎。將沉澱物濾除並且風乾，以提供呈白色固體之 (3R,6S)-6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙醯基-D-白胺酸鹽 (128g, 44%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.00 (s, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (m, 6H)。在 (3R,6S)-6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯乙醯基-D-白胺酸鹽 (128 g, 387 mmol) 於二氯甲烷 (1 L) 之溶液中加入飽和碳酸鈉溶液 (1 L)。將雙相系統劇烈攪拌歷時 10 分鐘，並分離各層。將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾，以提供澄清溶液。接下來，加入三乙胺 (65 mL, 465 mmol) 和乙酸酐 (44 mL, 465 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌歷時 1 小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，並且用硫酸鈉乾燥並濃縮，以提供呈淺黃色固體之 (3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-甲酸甲酯 (93 g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物之混合物) δ 5.02 - 4.87 (m, 0.5H), 4.84 - 4.68 (m, 0.5H), 4.18 - 4.05 (m, 0.5H), 3.89 - 3.77 (m, 0.5H), 3.71 (d, *J* = 11.6 Hz,

3H), 3.31 - 3.18 (m, 0.5H), 2.79 - 2.67 (m, 0.5H), 2.51 - 2.31 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.55 (m, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 1.5H), 1.20 - 1.06 (m, 1.5H)。

在高壓釜中裝入(3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(93 g, 387 mmol)於7N氨於甲醇(600 mL, 4200 mmol)中，並且加熱至60℃，歷時3天。將混合物濃縮，以提供呈淺黃色油之(3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-甲醯胺(102g)。

假設定量產率，將產物原樣用於下一步。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 24.7$ Hz, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 0.5H), 4.39 - 4.24 (m, 0.5H), 4.16 - 4.01 (m, 0.5H), 3.72 - 3.51 (m, 0.5H), 3.14 - 2.99 (m, 0.5H), 2.68 - 2.51 (m, 0.5H), 2.30 - 2.12 (m, 0.5H), 2.11 - 1.92 (m, 3.5H), 1.78 - 1.38 (m, 4H), 1.23 - 1.11 (m, 1.5H), 1.09 - 0.94 (m, 1.5H); 手性LC (方法A) $t_R = 12.35$ min, >98% ee。

在(3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-甲醯胺(50 g, 271 mmol)於二氯甲烷(500 mL)之溶液中分批加入三乙基氧鎢四氟硼酸鹽(77 g, 407 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌歷時4小時。緩慢地加入7N氨於甲醇(200 mL, 9.15 mol)，並且將混合物在室溫下攪拌歷時16小時。將混合物濃縮，以提供呈粉紅色固體之(3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-甲脒(50 g)，其以原樣用於下一步驟。

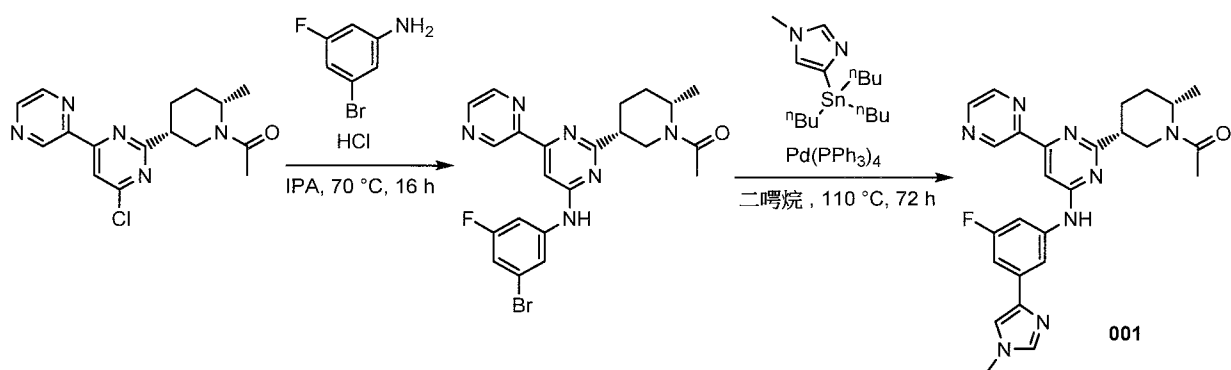
在5.4M甲醇鈉於甲醇(99 mL, 535 mmol)於甲醇(200 mL)之溶液中加入(3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-甲脒(49 g, 267 mmol)於甲醇(400 mL)和丙二酸二甲酯(61.4 mL, 535

mmol)。將混合物加熱至 50℃，並且攪拌歷時 24 小時。將混合物用濃鹽酸 (pH ~ 3) 酸化，並且濃縮至更小的體積。將殘餘物通過矽膠 (20% 甲醇於二氯甲烷) 過濾並濃縮，以提供橙色油。將粗產物用矽膠管柱層析術 (0% 至 20% 甲醇於二氯甲烷) 純化，以提供呈無色膠之 1-((2S,5R)-5-(4,6-二羥基嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (12 g, 17%)。LCMS (方法 C): t_R 0.17 min, 100%, MS (ESI) 252.1 (M+H)⁺。將 1-((2S,5R)-5-(4,6-二羥基嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (12 g, 47.8 mmol) 於氧氯化磷 (80 mL, 858 mmol) 之溶液在 60℃ 下攪拌歷時 24 小時。將反應混合物濃縮，並且與甲苯共蒸發兩次以提供黃色油。將油溶於乙酸乙酯中，並且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並濃縮以提供黃色油。將該油用矽膠管柱層析術 (0% 至 20% 四氫呋喃於甲苯) 純化，以提供呈無色膠之 1-((2S,5R)-5-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (1.5 g, 11%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.09 - 1.72 (m, 7H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.25 - 1.14 (m, 3H), 1.12 - 1.05 (m, 2H); LCMS (方法 B): t_R 3.34 min, MS (ESI) 288.0 (M+H)⁺; 手性 UPLC (方法 A): t_R 2.54 min, >95% ee 和 de。在氬氣下，將 2-三丁基錫烷基吡啶 (607 mg, 1.65 mmol)、

1-((2S,5R)-5-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (500 mg, 1.74 mmol) 和 雙(三苯基膦)氯化鈣 (II) (244 mg, 0.34 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 加熱至 100°C, 並且攪拌歷時 32 小時。將混合物用含有 1% 三乙胺的二氯甲烷稀釋, 並且塗佈至矽膠上。將其用矽膠管柱層析術 (0% 至 40% 乙腈於含 1% 三乙胺之二氯甲烷) 純化, 以提供呈橙色膠之 1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (中間體 1, 134 mg, 18%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.46 - 9.41 (m, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 0.5H), 4.27 - 4.17 (m, 0.5H), 4.09 - 3.97 (m, 0.5H), 3.55 - 3.41 (m, 0.5H), 3.06 - 2.98 (m, 0.5H), 2.88 - 2.82 (m, 0.5H), 2.10 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 0.5H), 1.75 - 1.61 (m, 1.5H), 1.29 - 1.20 (m, 1.5H), 1.17 - 1.10 (m, 1.5H); LCMS (方法 C): t_R 1.81 min, MS (ESI) 331.1 (M+H)⁺。

最終產物之合成程序

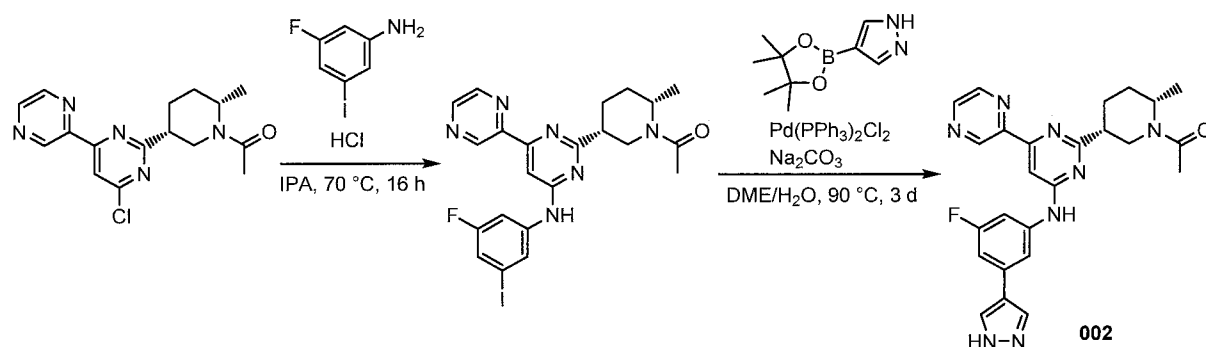
實施例 1: 1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**001**) 之合成



【 0220 】 在 1-((2S,5R)-5-(4-氯 -6-(吡 啶-2-基)嘧 啶 -2-基)-2-甲 基 哌 啶 -1-基)乙 -1-酮 (中 間 體 1， 4.64 g， 8.95 mmol)於 2-丙 醇 (60mL)之 混 合 物 中 加 入 3-溴 -5-氟 苯 胺 (2.21 g， 11.63 mmol)和 濃 鹽 酸 (1.49 mL， 17.90 mmol)。 將 混 合 物 在 60℃ 下 攪 拌 4天， 並 且 在 室 溫 下 攪 拌 1天。 將 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 用 以 中 和 混 合 物 至 pH 7， 並 且 在 真 空 中 濃 縮。 將 殘 餘 物 用 乙 酸 乙 酯 萃 取 三 次， 並 且 用 10%甲 醇 於 二 氯 甲 烷 之 混 合 物 萃 取 兩 次。 將 合 併 的 有 機 層 用 硫 酸 鈉 乾 燥， 過 濾 並 塗 佈 至 矽 膠 上。 將 殘 餘 物 藉 由 矽 膠 管 柱 層 析 術 (0%至 10%甲 醇 於 二 氯 甲 烷)純 化， 以 提 供 呈 米 白 色 固 體 之 1-((2S,5R)-5-(4-((3-溴 -5-氟 苯 基)胺 基)-6-(吡 啶-2-基)嘧 啶 -2-基)-2-甲 基 哌 啶 -1-基)乙 -1-酮 (2.58 g， 56%)。 LCMS(方 法 C): t_R 2.02 min, 94%, MS (ESI) 485.0和 487.0 (M+H)⁺。 在 氮 氣 氛 圍 下， 將 1-((2S,5R)-5-(4-((3-溴 -5-氟 苯 基)胺 基)-6-(吡 啶-2-基)嘧 啶 -2-基)-2-甲 基 哌 啶 -1-基)乙 -1-酮 (2.88 g， 5.70 mmol)和 1-甲 基 -4-(三 丁 基 錫 烷 基)-1H-咪 唑 (2.54 g， 6.84 mmol)溶 於 乾 1,4-二 噁 烷 (55mL)， 並 且 加 入 四 (三 苯 基 膦)鈀 (0) (1.32g， 1.14mmol)。 將 混 合 物 在 110℃ 下 攪 拌 3天， 使 其 冷 卻 至 室 溫 並 塗 佈 至 矽 膠 上。 經 塗 覆 之 混 合 物 藉

由矽膠管柱層析術(0%至10%甲醇於二氯甲烷)純化兩次。產物藉由製備型逆相層析術(方法A)進一步純化，並且在真空中濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯萃取三次，將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中乾燥。將殘餘物藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(001, 1.21 g, 44%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 0.5H), 4.09 (dd, *J* = 13.6, 4.1 Hz, 0.5H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 0.5H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 0.5H), 2.14 - 2.00 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 0.5H), 1.77 - 1.65 (m, 1.5H), 1.33 - 1.27 (m, 1.5), 1.19 - 1.13 (m, 1.5H); UPLC (方法A): *t*_R 1.45 min, 97%, MS (ESI) 487.2 (M+H)⁺。

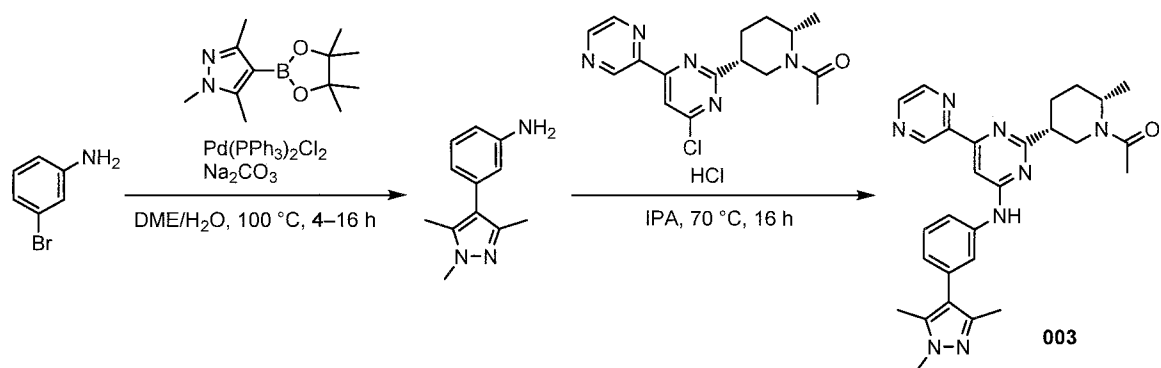
實施例 2：1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基))乙-1-酮(002)之合成



【0221】在1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 457 mg, 1.38 mmol)和3-氟-5-碘苯胺(326 mg, 1.38 mmol)於2-丙醇(10 mL)之混合物中加入濃鹽酸(0.23 mL, 2.75 mmol)。將混合物在60°C下攪拌歷時16小時。將混合物在真空中濃縮, 再溶於水中, 用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和, 以及用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥, 過濾以及塗佈至矽膠上。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至100%乙酸乙酯於正庚烷)純化, 然後藉由矽膠管柱層析術(0%至10%甲醇於二氯甲烷)純化, 以提供呈米白色固體之1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-碘苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶-1-基)乙-1-酮(403 mg, 47%)。LCMS(方法C): t_R 2.20 min, 86%, MS (ESI) 533.0 (M+H)⁺。在氮氣氛圍下, 將1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-碘苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基吡啶-1-基)乙-1-酮(50 mg, 0.09 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(54.7 mg, 0.28 mmol)以及碳酸鈉(29.9 mg, 0.28 mmol)溶於1,2-二甲氧基乙烷(1 mL)和水(0.33 mL), 並且加入1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合

物(7.67 mg, 9.39 μmol)。將混合物在90°C下攪拌3天。使反應混合物冷卻至室溫，用C18-材料過濾，塗佈至矽膠上，以及藉由矽膠管柱層析術(0%至10%甲醇於二氯甲烷)純化。將產物藉由製備型逆相層析術(方法B)進一步純化並凍乾，以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1H-吡啶-4-基)苯基))胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**002**, 20.0 mg, mmol, 45%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 13.06 (s, 1H), 10.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 8.91 - 8.70 (m, 2H), 8.33 - 7.82 (m, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 0.5H), 4.18 - 4.01 (m, 0.5H), 3.53 - 3.43 (m, 0.5H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 0.5H), 2.13 - 2.00 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 0.5H), 1.78 - 1.63 (m, 1.5H), 1.31 - 1.23 (m, 1.5H), 1.19 - 1.09 (m, 1.5H); UPLC (方法A): *t*_R 1.44 min, 99%, MS (ESI) 473.2 (M+H)⁺。

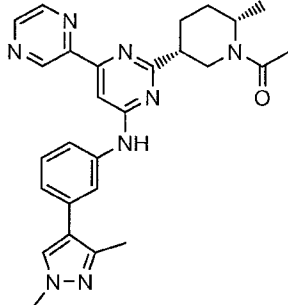
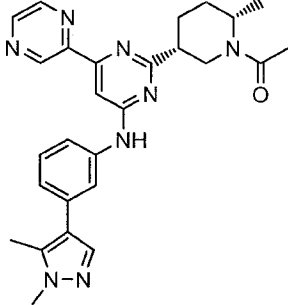
實施例3：1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苯基))胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**003**)之合成



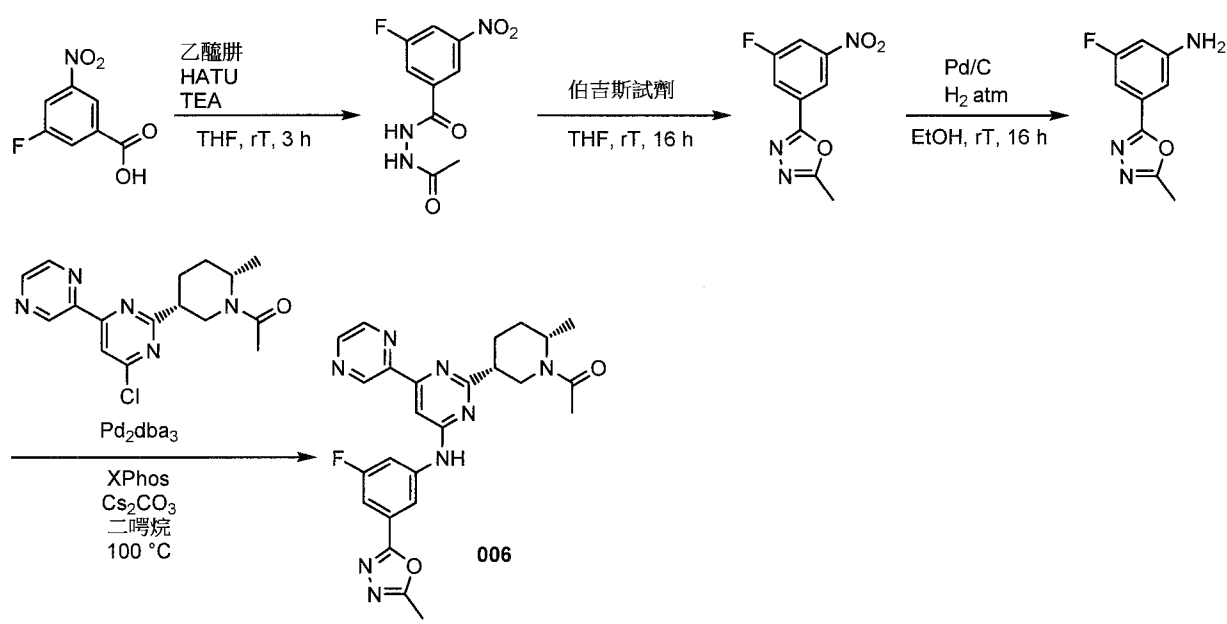
【0222】將3-溴苯胺(0.13 mL，1.16 mmol)、1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(302 mg，1.28 mmol)以及碳酸鈉(370 mg，3.49 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)和水(2mL)之混合物用氬氣脫氣歷時5分鐘。加入雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (40.8 mg，0.06 mmol)，並且將混合物在100℃下加熱歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，用水稀釋，以及用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至75%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈黃色油之3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(100 mg，43%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。在1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1，100 mg，0.25 mmol)和3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(60.4 mg，0.30 mmol)於2-丙醇(4 mL)之混合物中加入濃鹽酸(0.02 mL，0.25 mmol)。將混合物在70℃下攪拌歷時16小時，使

其冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶於甲醇並且藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-(吡啶-2-基)-6-((3-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(**003**，68.2 mg，55%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 1H), 8.98 - 8.65 (m, 2H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 0.5H), 4.71 - 4.61 (m, 0.5H), 4.25 - 4.14 (m, 0.5H), 4.06 - 3.96 (m, 0.5H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 0.5H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 0.5H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.76 (m, 0.5H), 1.74 - 1.58 (m, 1.5H), 1.22 - 1.16 (m, 1.5H), 1.11 - 1.04 (m, 1.5H); UPLC (方法A): t_R 1.50 min, 99%, MS (ESI) 497.4 (M+H)⁺。

【0223】按照類似於實施例3的程序，使用合適的起始材料，以及使用逆相層析方法A/B及/或製備型-SFC純化而製備以下化合物。

化合物 #	結構和化合物名稱	分析數據
004	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 旋轉異構物之混合物) δ 9.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 9.56 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.3 Hz, 1H), 8.83 – 8.77 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (td, <i>J</i> = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.87 – 4.70 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.06 – 3.98 (m, 0.5H), 3.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.32 (s, 3H), 2.12 – 1.90 (m, 5H), 1.90 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 1.5H), 1.26 – 1.20 (m, 1.5H), 1.13 – 1.07 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): <i>t</i> _R 1.36 min, 100%, MS (ESI) 483.2 (M+H) ⁺ 。
005	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 旋轉異構物之混合物) δ 9.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.55 (dd, <i>J</i> = 13.5, 1.2 Hz, 1H), 8.83 – 8.76 (m, 2H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 0.5H), 4.75 – 4.67 (m, 0.5H), 4.26 – 4.16 (m, 0.5H), 4.07 – 3.98 (m, 0.5H), 3.79 (s, 3H), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.13 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 1.5H), 1.26 – 1.18 (m, 1.5H), 1.13 – 1.05 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): <i>t</i> _R 1.37 min, 100%, MS (ESI) 483.2 (M+H) ⁺ 。

實施例 4：1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(006)之合成

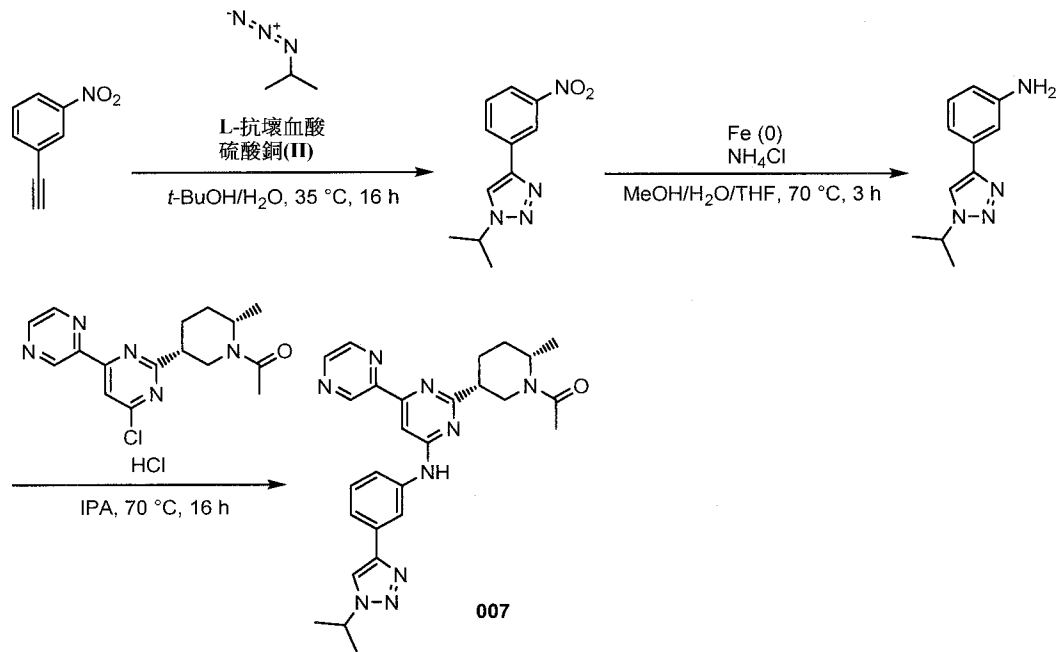


【0224】在3-氟-5-硝基苯甲酸(200 mg，1.08 mmol)和乙醯肼(96 mg，1.30 mmol)於乾*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物中加入*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(249 mg，1.30 mmol)和1-羥基-7-氮雜苯并三唑(14.71 mg, 0.11 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。將各層分離，並且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中乾燥。將殘餘物溶解在乾四氫呋喃(10mL)中，並且加入(甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基氫氧化銨(643 mg，2.70 mmol)。將混合物在室溫下攪拌歷時90分鐘，並且隨後用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。將各層分離，並且將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及塗佈至矽膠上。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至100%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈黃色油之2-(3-氟-5-硝基苯基)-5-甲基-

1,3,4-嘔二唑 (131 mg, 54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 2.63 (s, 3H); LCMS (方法 A): t_R 1.73 min, 99%, MS (ESI) 224.0 ($M+H$) $^+$ 。在氮氣氛圍下，將 2-(3-氟-5-硝基苯基)-5-甲基-1,3,4-嘔二唑 (130 mg, 0.58 mmol) 溶於乙醇 (5 mL)，並且加入 10% 鈾碳 (50% 濕, 12.40 mg, 0.06 mmol)。接下來，導入氫氣氛圍，並且將混合物在室溫下攪拌歷時 16 小時。將混合物用矽藻土過濾，將濾餅用乙醇洗滌，以及將濾液塗佈至矽膠上。將殘餘物藉由管柱層析術 (0% 至 10% 甲醇於二氯甲烷) 純化，以提供呈深色膠之 3-氟-5-(5-甲基-1,3,4-嘔二唑-2-基) 苯胺 (76 mg, 68%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。在氮氣氛圍下，將 1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基) 嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基) 乙-1-酮 (中間體 1, 50 mg, 0.15 mmol)、3-氟-5-(5-甲基-1,3,4-嘔二唑-2-基) 苯胺 (37.8 mg, 0.20 mmol) 以及碳酸銫 (147 mg, 0.45 mmol) 溶於 1,4-二噁烷 (2 mL)，並且加入三(二亞苺基丙酮)二鈾(0) (13.80 mg, 0.02 mmol) 和 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (14.37 mg, 0.03 mmol)。將混合物在微波爐中於 100°C 下加熱歷時 2 小時。將混合物用 C18-材料過濾，藉由製備型逆相層析術 (方法 A) 純化並凍乾，以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(5-甲基-1,3,4-嘔二唑-2-基) 苯基) 胺基)-6-(吡咩-2-基) 嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基) 乙-1-酮

(**006** , 40 mg , 54%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 旋轉異構物之混合物) δ 10.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.56 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 2H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 0.5H), 4.18 - 4.07 (m, 0.5H), 3.56 - 3.45 (m, 0.5H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 0.5H), 2.59 (s, 3H), 2.19 - 1.98 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 0.5H), 1.77 - 1.65 (m, 1.5H), 1.34 - 1.23 (m, 1.5H), 1.22 - 1.12 (m, 1.5H); UPLC (方法 B): t_R 1.49 min, 100%, MS (ESI) 489.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實施例 5：1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-(1-異丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**007**)之合成



【 0225】 在 3-硝基苯乙炔(173 mg , 1.18 mmol)、L-抗

壞血酸鈉鹽 (46.6 mg, 0.24 mmol) 以及乾硫酸銅(II) (37.5 mg, 0.24 mmol) 於三級丁醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 之混合物的混合物中加入 2.5M 2-疊氮基丙烷於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (0.47 mL, 1.18 mmol) 之溶液。將反應混合物在 35°C 下攪拌歷時 16 小時，並且隨後用水和乙酸乙酯稀釋。將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術 (0% 至 50% 乙酸乙酯於正庚烷) 純化，以提供呈白色固體之 1-異丙基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (147.8 mg, 54%)。LCMS(方法 C): t_R 1.93 min, 100%, MS (ESI) 233.1 (M+H)⁺。在氯化銨 (102 mg, 1.90 mmol) 於水 (3 mL) 之攪拌溶液中加入鐵 (106 mg, 1.90 mmol)。緩慢加入 1-異丙基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (147 mg, 0.63 mmol) 於甲醇 (1.5 mL) 和四氫呋喃 (1.5 mL) 之混合物的懸浮液。將混合物在 70°C 下攪拌歷時 3 小時，使其冷卻至室溫，用水和乙酸乙酯稀釋。將有機層傾析，以及重複程序三次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中乾燥，以提供呈黃色膠之 3-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯胺 (133 mg, 104%)，其未經進一步純化而仍為粗製。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS(方法 C): t_R 1.61 min, 98%, MS (ESI) 203.1 (M+H)⁺。在 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-

基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體 1, 100 mg, 0.25 mmol)和 3-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(60.7 mg, 0.30 mmol)於 2-丙醇(4 mL)之混合物中加入濃鹽酸(0.02 mL, 0.25 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌歷時 16 小時, 使其冷卻至室溫並且在真空中乾燥。將殘餘物藉由手性(製備型)SFC(方法 D)純化並凍乾, 以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-異丙基-1H-1,2,3)-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**007**, 77.8 mg, 63%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 4.93 - 4.74 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 0.5H), 4.14 - 4.02 (m, 0.5H), 3.55 - 3.46 (m, 0.5H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 0.5H), 2.18 - 1.95 (m, 5H), 1.91 - 1.78 (m, 0.5H), 1.76 - 1.61 (m, 1.5H), 1.54 (dd, *J* = 6.7, 3.5 Hz, 6H), 1.29 - 1.23 (m, 1.5H), 1.16 - 1.05 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): *t*_R 1.52 min, 97%, MS (ESI) 498.4 (M+H)⁺。

【0226】按照類似於實施例 5 的程序, 使用合適的起始材料, 以及使用逆相層析方法 A/B 及/或製備型-SFC 純化而製備以下化合物。

表單編號 A0202

3

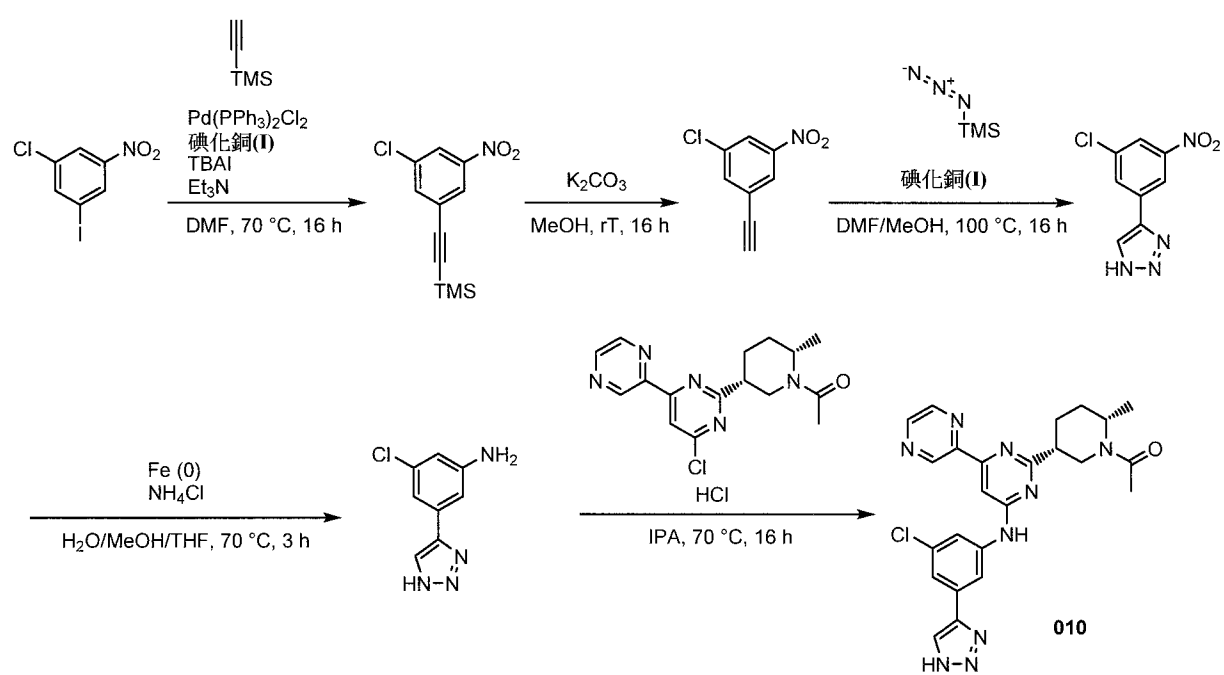
1113241458-0

化鈹(II) (0.26 g, 0.38 mmol)、碘化銅(I) (0.14 g, 0.75 mmol)、四丁基碘化銨(0.55 g, 1.50 mmol)、三乙胺(1.56 mL, 11.24 mmol)以及三甲基矽基乙炔(1.81 mL, 12.73 mmol)。將混合物在70℃下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，將其倒入飽和氯化銨水溶液中，以及用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥以及在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至Hydromatrix上，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至15%乙酸乙酯於正庚烷)純化兩次，以提供呈棕色膠之((3-氟-5-硝基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(680 mg, 38%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 0.28 - 0.26 (m, 9H)。在((3-氟-5-硝基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(880 mg, 3.71 mmol)於甲醇(35 mL)之溶液中加入碳酸鉀(256 mg, 1.85 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌歷時3小時。將混合物在真空中濃縮以提供油。將該油用乙醚和水稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，以及在真空中濃縮，以提供呈橙色固體之1-乙炔基-3-氟-5-硝基苯(514 mg, 84%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 3.28 (s, 1H)。在氬氣氛圍下，在1-乙炔基-3-氟-5-硝基苯(413 mg, 2.50 mmol)於乾*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)和甲醇(2 mL)之攪拌溶液中加入疊氮基三甲基矽烷(0.49 mL, 3.75 mmol)和碘化銅(I) (23.82 mg, 0.13 mmol)。將混合物在100℃下攪拌歷時16

小時，使其冷卻至室溫並倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。將混合物用乙酸乙酯萃取三次，將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈白色固體之4-(3-氟-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(460 mg, 88%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H)。在氮氣氛圍下，在4-(3-氟-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(460 mg, 2.21 mmol)於乙醇(30 mL)之攪拌溶液中加入10%鈀碳(50%濕, 47.0 mg, 0.22 mmol)。接下來，引入氫氣氛圍，並且將混合物在室溫下攪拌6天。將混合物用矽藻土過濾，並且濾餅用乙醇洗滌。將合併的濾液在真空中濃縮，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至60%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈黃色固體之3-氟-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(309 mg, 78%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.34 - 6.26 (m, 1H), 5.55 (s, 2H)。LCMS (方法A): *t*_R 1.11 min, 87%, MS (ESI) 179.0 (M+H)⁺。在1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 100 mg, 0.30 mmol)和3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(64.4 mg, 0.36 mmol)於2-丙醇(4 mL)之溶液中加入濃鹽酸(0.05 mL, 0.51 mmol)，並且將混合物在70℃下加熱歷時16小時。將混合物在真空中濃縮，藉由製備型逆相層析術(方法A)純化並凍乾，以提供呈白色固

體之 1-((2S,5R)-5-(4-((3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**009**, 88 mg, 62%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 旋轉異構物之混合物) δ 15.18 (s, 1H), 10.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 0.5H), 4.79 - 4.65 (m, 0.5H), 4.28 - 4.18 (m, 0.5H), 4.14 - 4.06 (m, 0.5H), 3.54 - 3.45 (m, 0.5H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 0.5H), 2.17 - 1.95 (m, 5H), 1.94 - 1.79 (m, 0.5H), 1.77 - 1.64 (m, 1.5H), 1.32 - 1.24 (m, 1.5H), 1.19 - 1.04 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): t_R 1.29 min, 96%, MS (ESI) 474.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 手性 SFC (方法 D): t_R 3.45 min, 97%, MS (ESI) 474.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實施例 7：1-((2S,5R)-5-(4-((3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**010**)之合成



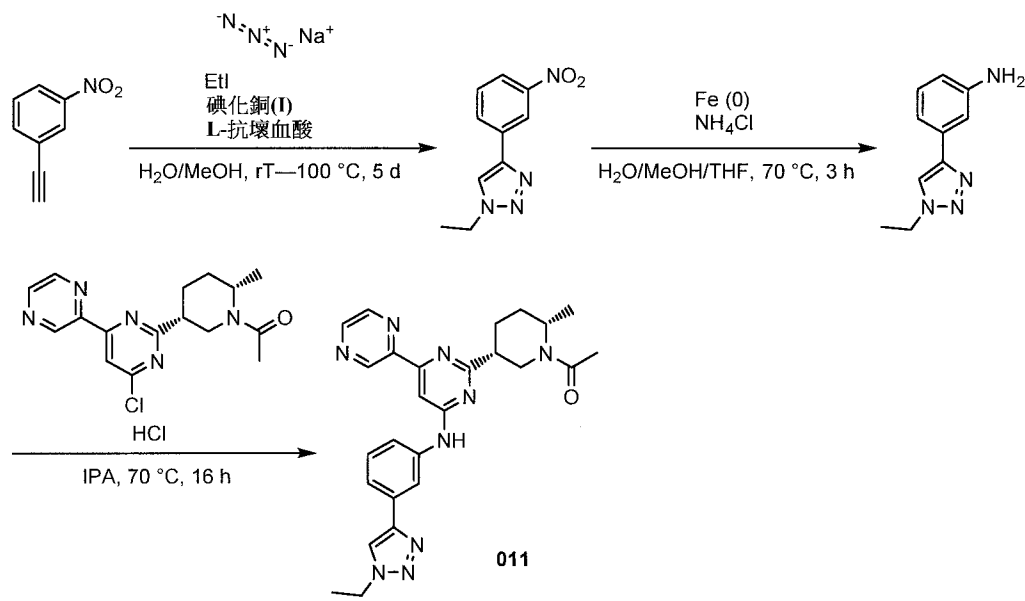
【 0228 】 在氬氣下，將 1-溴-3-氯-5-硝基苯 (1.24 g，5.24 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (40 mL) 和雙(三苯基膦)二氯化鈀 (II) (0.18 g，0.26 mmol)、碘化銅 (I) (0.10 g，0.52 mmol)、四丁基碘化銨 (0.39 g，1.05 mmol)、三乙胺 (1.09 mL，7.87 mmol) 以及三甲基矽基乙炔 (1.27 mL，8.92 mmol)。將混合物在 70 °C 下攪拌歷時 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並且在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至 Hydromatrix 上，並且藉由矽膠管柱層析術 (0% 至 10% 乙酸乙酯於正庚烷) 純化，以提供呈棕色膠之 ((3-氯-5-硝基苯基) 乙炔基) 三甲基矽烷 (1.0 g，75%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 0.30 - 0.25 (m, 9H); GCMS (方法 C): t_R 4.18 min, 94%, MS (EI) 238.1 (M)。在 ((3-氯-5-硝基苯基) 乙炔基) 三甲基矽烷 (1.0 g，3.94 mmol) 於甲醇 (40 mL) 之溶液中加入碳酸鉀 (0.27 g，1.97 mmol)。將混合物在室溫下攪拌

歷時16小時，並在真空中濃縮以提供油。將該油用乙醚和水稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈米色固體之1-氯-3-乙炔基-5-硝基苯(700 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 3.28 (s, 1H)。在氬氣氛圍下，在1-氯-3-乙炔基-5-硝基苯(700 mg, 3.86 mmol)於乾 N,N -二甲基甲醯胺(30 mL)和甲醇(3 mL)之攪拌溶液中加入疊氮基三甲基矽烷(0.76 mL, 5.78 mmol)和碘化銅(I) (47 mg, 0.25 mmol)。將混合物在100°C下攪拌歷時16小時，使其冷卻至室溫並倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至Hydromatrix上，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈白色固體之4-(3-氯-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(650 mg, 75%)。LCMS(方法C): t_R 1.64 min, 95%, MS (ESI) 225.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。在氯化銨(214 mg, 4.01 mmol)於水(6mL)之攪拌溶液中加入鐵粉(224 mg, 4.01 mmol)。緩慢加入4-(3-氯-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(300 mg, 1.34 mmol)於甲醇(3 mL)和四氫呋喃(3 mL)之懸浮液，並且將混合物在70°C下攪拌歷時3小時。使混合物冷卻至室溫，用水和乙酸乙酯稀釋，以及攪拌歷時15分鐘。將有機層傾析，以及重複程序三次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈黃色膠之3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-

4-基)苯胺(143mg, 55%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 5.55 (s, 2H); LCMS (方法C): *t*_R 1.41 min, 87%, MS (ESI) 195.0 (M+H)⁺。在1-((2*S*,5*R*)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 100 mg, 0.25 mmol)和3-氯-5-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(58.4 mg, 0.30 mmol)於2-丙醇(4 mL)之溶液中加入濃鹽酸(0.02 mL, 0.25 mmol)。將混合物在70℃下攪拌歷時16小時, 使其冷卻至室溫以及在真空中濃縮。將殘餘物藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化, 然後藉由製備型逆相層析術(方法A)並凍乾, 以提供呈白色固體之1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-氯-5-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**010**, 50 mg, 41%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 15.17 (br s, 1H), 10.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 0.5H), 4.76 - 4.64 (m, 0.5H), 4.27 - 4.19 (m, 0.5H), 4.12 - 3.99 (m, 0.5H), 3.54 - 3.45 (m, 0.5H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 0.5H), 2.14 - 2.00 (m, 5H), 1.93 - 1.79 (m, 0.5H), 1.77 - 1.62 (m, 1.5H), 1.34 - 1.27 (m, 1.5H), 1.21 - 1.12 (m, 1.5H); UPLC (方法A): *t*_R 1.36 min, 99%, MS (ESI) 490.2 (M+H)⁺。

實施例 8： 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**011**)之合成

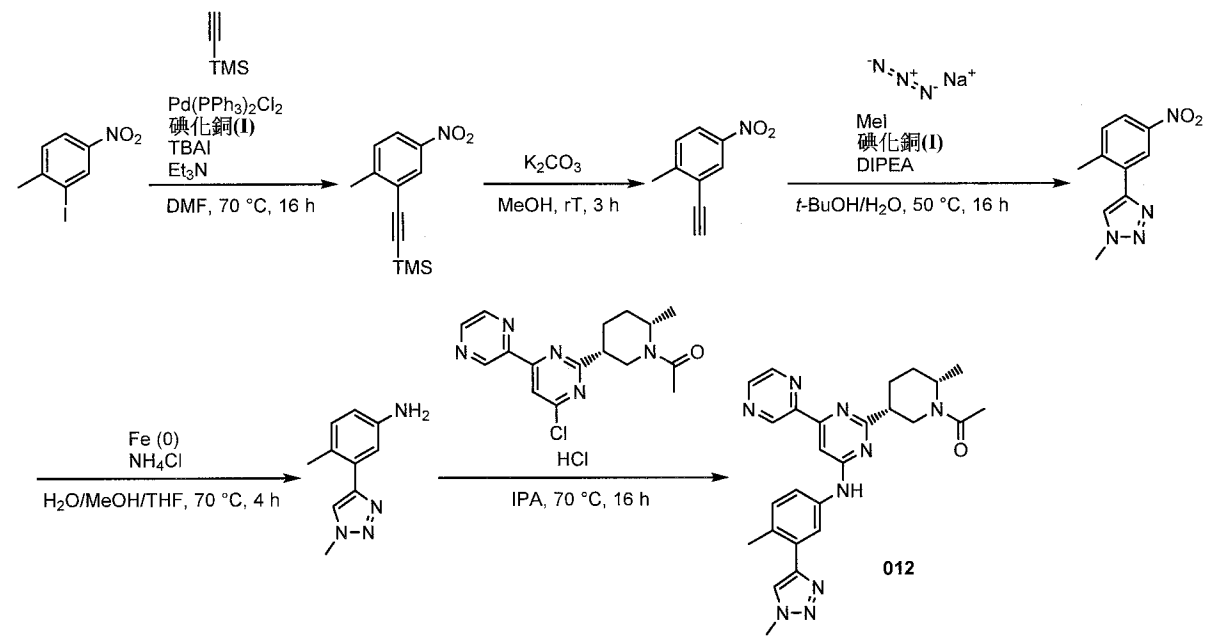


【 0229】 在 3-硝基苯乙炔(500 mg， 3.40 mmol)、疊氮化鈉(265 mg， 4.08 mmol)、L-抗壞血酸鈉鹽(673 mg， 3.40 mmol)以及碘乙烷(0.33 mL， 4.08 mmol)於甲醇(15mL)和水之攪拌溶液中加入碘化銅(I) (32.4 mg， 0.17 mmol)。將混合物加熱回流3天，然後在室溫下攪拌2天。將混合物在真空中濃縮，將殘餘物溶於(taken up)水、乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液。將各層分離，並且將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈黃色固體之1-乙基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(427 mg， 58%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); LCMS (方法

C): t_R 1.69 min, 90%, MS (ESI) 219.1 (M+H)⁺。在氯化銨 (314 mg, 5.87 mmol) 和鐵粉 (328 mg, 5.87 mmol) 於水 (10 mL) 之攪拌混合物中加入 1-乙基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (427 mg, 1.96 mmol) 於甲醇 (5 mL) 和四氫呋喃 (5 mL) 之混合物的懸浮液。將混合物在 70°C 下加熱歷時 3 小時，使其冷卻至室溫並在真空中除去有機溶劑。將殘餘物與乙酸乙酯攪拌歷時 15 分鐘，將有機層傾析，以及重複程序兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈棕色膠之 3-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯胺 (357 mg, 88%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (方法 C): t_R 1.39 min, 88%, MS (ESI) 189.1 (M+H)⁺。在 1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體 **1**, 100 mg, 0.25 mmol) 和 3-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯胺 (64.2 mg, 0.30 mmol) 於 2-丙醇 (4 mL) 之溶液中加入濃縮鹽酸 (0.02 mL, 0.25 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌歷時 16 小時，使其達到室溫並在真空中濃縮。將殘餘物藉由手性(製備型)SFC(方法 D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**011**, 72.2 mg, 60%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 9.56 (dd,

$J = 11.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.44 (p, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 0.5H), 4.13 - 4.03 (m, 0.5H), 3.57 - 3.45 (m, 0.5H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 0.5H), 2.16 - 1.98 (m, 5H), 1.91 - 1.80 (m, 0.5H), 1.77 - 1.59 (m, 1.5H), 1.49 (td, $J = 7.3, 1.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1.5H), 1.17 - 1.09 (m, 1.5H); UPLC (方法A): t_R 1.45 min, 99%, MS (ESI) 484.4 (M+H)⁺; 手性SFC (方法D): t_R 3.00 min, 99%, MS (ESI) 484.2 (M+H)⁺。

實施例 9： 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((4-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (**012**) 之合成



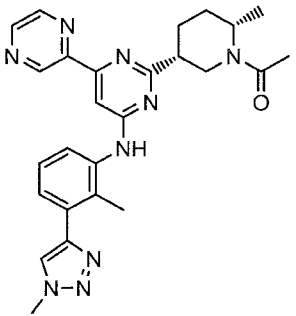
【 0230 】 在氬氣下，將 2-碘-1-甲基-4-硝基苯 (1.17

g, 4.43 mmol)溶於乾 *N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL), 並且加入雙(三苯基膦)二氯化鈾(II) (0.16 g, 0.22 mmol)、碘化銅(I) (0.08 g, 0.44 mmol)、四丁基碘化銨(0.33 g, 0.89 mmol)、三乙胺(0.92 mL, 6.64 mmol)以及三甲基矽基乙炔(1.07 mL, 7.53 mmol)。將混合物在70°C下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫, 倒入飽和氯化銨中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥以及在真空中濃縮。將深色油塗佈至Hydromatrix上, 並且藉由矽膠管柱層析術(0%至10%乙酸乙酯於正庚烷)純化, 以提供呈深黃色油之三甲基((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)矽烷(596 mg, 95%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 0.34 - 0.27 (m, 9H)。在三甲基((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)矽烷(596 mg, 2.55 mmol)於甲醇(25mL)之溶液中加入碳酸鉀(177 mg, 1.28 mmol), 並且將混合物在室溫下攪拌歷時3小時。將混合物在真空中濃縮以提供油。將該油用乙酸乙酯和水稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至Hydromatrix上, 並且藉由矽膠管柱層析術(0%至10%乙酸乙酯於正庚烷)純化, 以提供呈黃色油之2-乙炔基-1-甲基-4-硝基苯(156 mg, 38%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。在2-乙炔基

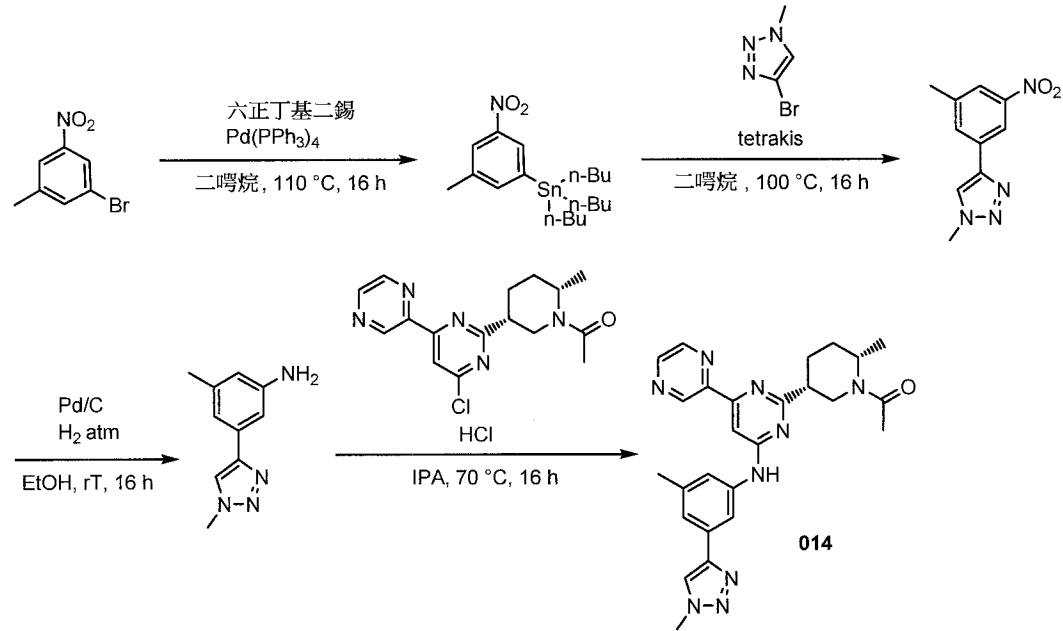
-1-甲基-4-硝基苯(156 mg, 0.97 mmol)於水(2 mL)和三級丁醇(2 mL)之溶液中加入碘甲烷(0.05 mL, 0.78 mmol)、疊氮化鈉(50.7 mg, 0.78 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.14 mL, 0.78 mmol)以及碘化銅(I)(13.53 mg, 0.07 mmol)。將混合物在50℃下攪拌歷時16小時。將混合物用水和乙酸乙酯稀釋，並且加入飽和碳酸氫鈉水溶液。將各層分離，並且將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至75%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈白色固體之1-甲基-4-(2-甲基-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(75.6 mg, 36%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。在1-甲基-4-(2-甲基-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(75 mg, 0.34 mmol)於甲醇(1.5 mL)和四氫呋喃(1.5 mL)之溶液中加入水(3 mL)、氯化銨(55.2 mg, 1.03 mmol)以及鐵(57.6 mg, 1.03 mmol)。將混合物在70℃下加熱歷時4小時，隨後在真空中濃縮。將水性殘餘物與乙酸乙酯攪拌歷時15分鐘，將有機層傾析，以及重複程序兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，提供呈棕色膠之4-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(56.9 mg, 88%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

在 1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體 1, 80 mg, 0.24 mmol)和 4-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(54.5 mg, 0.29 mmol)於 2-丙醇(5 mL)之溶液中加入濃鹽酸, 並且將混合物在 70°C 下攪拌歷時 16 小時。將混合物在真空中濃縮, 藉由製備型逆相層析術(方法 A)純化並凍乾, 以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((4-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(**012**, 49.1 mg, 42%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.54 (dd, *J* = 12.3, 1.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 2H), 8.37 - 8.22 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 0.5H), 4.77 - 4.66 (m, 0.5H), 4.26 - 4.15 (m, 0.5H), 4.14 - 4.08 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 0.5H), 3.52 - 3.40 (m, 0.5H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 0.5H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 5H), 1.89 - 1.77 (m, 0.5H), 1.75 - 1.59 (m, 1.5H), 1.26 - 1.20 (m, 1.5H), 1.15 - 1.01 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): *t*_R 1.42 min, 99%, MS (ESI) 484.4 (M+H)⁺。

【0231】按照類似於實施例 9 的程序, 使用合適的起始材料, 以及使用逆相層析方法 A/B 及/或製備型-SFC 純化而製備以下化合物。

化合物 #	結構和化合物名稱	分析數據
013	 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((2-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 旋轉異構物之混合物) δ 9.54 (dd, <i>J</i> = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.80 – 8.70 (m, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.86 – 4.74 (m, 0.5H), 4.77 – 4.66 (m, 0.5H), 4.24 – 4.15 (m, 0.5H), 4.12 (s, 3H), 4.08 – 3.98 (m, 0.5H), 3.49 – 3.40 (m, 0.5H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 0.5H), 2.35 – 2.26 (m, 3H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.87 – 1.73 (m, 0.5H), 1.72 – 1.59 (m, 1.5H), 1.26 – 1.20 (m, 1.5H), 1.15 – 1.01 (m, 1.5H); UPLC (方法 A): <i>t</i> _R 1.34 min, 98%, MS (ESI) 484.4 (M+H) ⁺ .

實施例 10：1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(014)之合成



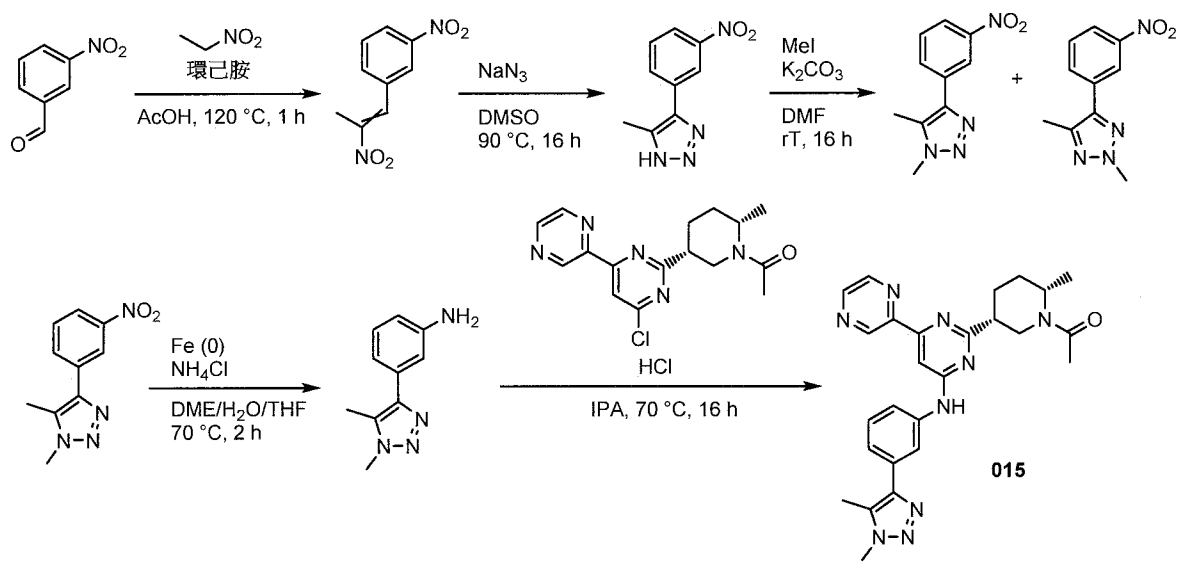
【0232】在氬氛圍下，在3-溴-5-硝基甲苯(1 g，4.63 mmol)於乾1,4-二噁烷(20 mL)之溶液中加入六正丁基二錫(11.57 mL，23.14 mmol)和四(三苯基膦)鈰(0) (1.07 g，

0.93 mmol)。將混合物在110℃下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，通過矽膠過濾，以在真空中濃縮以提供深色油。將該深色油塗佈至Hydromatrix上，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈黃色油之三丁基(3-甲基-5-硝基苯基)錫烷(1.3 g，66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 1.78 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.21 (m, 6H), 1.21 - 0.99 (m, 6H), 0.99 - 0.80 (m, 9H)。在氬氣氛圍下，將三丁基(3-甲基-5-硝基苯基)錫烷(1.3 g，3.05 mmol)和4-溴-1-甲基-1,2,3-三唑(0.49 g，3.05 mmol)溶於乾1,4-二噁烷(15 mL)。接下來，加入四(三苯基膦)鈀(0) (0.71 g，0.61 mmol)，並且將混合物在100℃下加熱歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並用飽和氟化鉀水溶液洗滌。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，用硫酸鈉乾燥，過濾以及塗佈至矽膠上。藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化經塗佈之產物，以提供呈米白色固體之1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(590 mg，40%)。LCMS(方法C): t_R 1.84 min, 62%, MS (ESI) 219.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。在氬氣氛圍下，將1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(590 mg，1.07 mmol)溶於乙醇(20 mL)，並且加入10%鈀碳(50%濕，227 mg，0.11 mmol)。引入氬氣氛圍，並且將混合物在室溫下攪拌歷時16小時。將混合物用矽藻土過濾，將濾餅用乙醇洗

滌，以及將合併的濾液在真空中濃縮。將粗品藉由矽膠管柱層析術(0%至5%甲醇於二氯甲烷)純化兩次，以提供呈黏稠淺黃色油之3-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(122 mg, 61%)。LCMS(方法C): t_R 1.40 min, 94%, MS (ESI) 198.1 (M+H)⁺。在1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 100 mg, 0.30 mmol)和3-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(68.1 mg, 0.36 mmol)於2-丙醇(4 mL)之溶液中加入濃鹽酸(0.05 mL, 0.51 mmol)。將混合物在70℃下攪拌歷時16小時，使其冷卻至室溫以及在真空中濃縮。將粗品藉由製備型逆相層析術(方法A)，隨後手性(製備型)SFC(方法D)而純化，並凍乾以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(**014**, 46.8 mg, 32%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.59 - 9.50 (m, 1H), 8.87 - 8.77 (m, 2H), 8.47 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 0.5H), 4.13 - 4.02 (m, 3.5H), 3.55 - 3.46 (m, 0.5H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 0.5H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.78 (m, 0.5H), 1.77 - 1.56 (m, 1.5H), 1.34 - 1.26 (m, 1.5H), 1.19 - 1.07 (m, 1.5H); UPLC (方法A): t_R 1.44 min, 100%, MS (ESI) 484.4 (M+H)⁺。

實施例 11： 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-(1,5-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**015**) 和 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-(2,5-二甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**016**)之合成

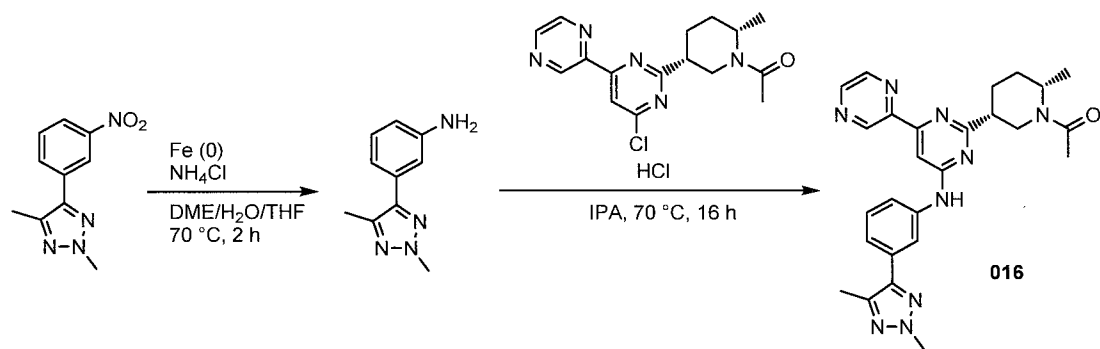


【 0233 】 將 3-硝基苯甲醛 (2.5 g , 16.54 mmol)、環己胺 (2.08 mL , 18.20 mmol)以及硝基乙烷 (2.39 mL , 33.1 mmol)於乙酸 (25 mL)裝入微波小瓶中，並且將混合物在微波爐中加熱至 120℃，歷時 1 小時。將混合物用水稀釋，並且用二氯甲烷萃取三次。將合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌三次，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將粗材料藉由矽膠管柱層析術 (0%至 50%二氯甲烷於正庚烷)純化，以提供呈亮黃色固體之 1-硝基-3-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯 (2.88 g , 80%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *E/Z*-混合物) δ 8.33 - 8.26 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.77 - 7.71

(m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 3H); LCMS (方法 A): t_R 1.96 min, 95%, MS (ESI) 209.2 (M+H)⁺。將 1-硝基-3-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯 (2.88 g, 13.17 mmol) 和疊氮化鈉 (1.3 g, 20.00 mmol) 於二甲亞砜 (30 mL) 之溶液加熱至 90 °C, 歷時 16 小時。使混合物冷卻至室溫, 並且倒入水 (150 mL) 中。析出 (crash out) 細小的白色固體, 並且在室溫下磨碎歷時 2 小時。藉由過濾而收集固體, 用水洗滌以及在真空烘箱中於 40 °C 下乾燥歷時 16 小時, 以提供呈白色固體之 5-甲基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (2.12 g, 79%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.07 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS (方法 A): t_R 1.71 min, 96%, MS (ESI) 205.1 (M+H)⁺。在 5-甲基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (500 mg, 2.45 mmol) 於乾 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之溶液中加入碳酸鉀 (440 mg, 3.18 mmol) 和碘甲烷 (0.20 mL, 3.18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌歷時 16 小時, 在真空中濃縮, 用二氯甲烷稀釋, 以及在室溫下攪拌歷時 10 分鐘並用沙子過濾。將濾液藉由管柱層析術 (0% 至 50% 乙酸乙酯於正庚烷) 純化, 以提供呈白色固體之 1,5-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑 (173 mg, 32%) 和 2,4-二甲基-5-(3-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑 (299 mg, 56%)。1,5-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑: LCMS (方法 C): t_R 1.77 min, 98%, MS (ESI) 219.0 (M+H)⁺。2,4-二甲基-5-(3-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑: LCMS (方法 C): t_R 1.97 min, 100%,

MS(ESI): 219.0(M+H)⁺。在氯化銨(167 mg, 3.12 mmol)和鐵粉於水(8 mL)之混合物中加入1,5-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(170 mg, 0.78 mmol)於甲醇(4 mL)和四氫呋喃(4 mL)之溶液。將懸浮液在70℃下攪拌歷時2小時，並且在真空中除去有機溶劑。將水溶液與乙酸乙酯攪拌歷時10分鐘，將有機層傾析，以及重複過程兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈棕色膠之3-(1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(153 mg, 104%)，其未經進一步純化而仍為粗製。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS (方法C): *t*_R 1.36 min, 97%, MS (ESI) 189.1 (M+H)⁺。在1-((2*S*,5*R*)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 100 mg, 0.30 mmol)和3-(1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(68.1 mg, 0.36 mmol)於2-丙醇(4 mL)之溶液中加入濃鹽酸(0.05 mL, 0.51 mmol)，並且在70℃下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，以及藉由製備型逆相層析術(方法A)，然後藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-(1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**015**, 58.5 mg, 40%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 9.56 (dd, *J*

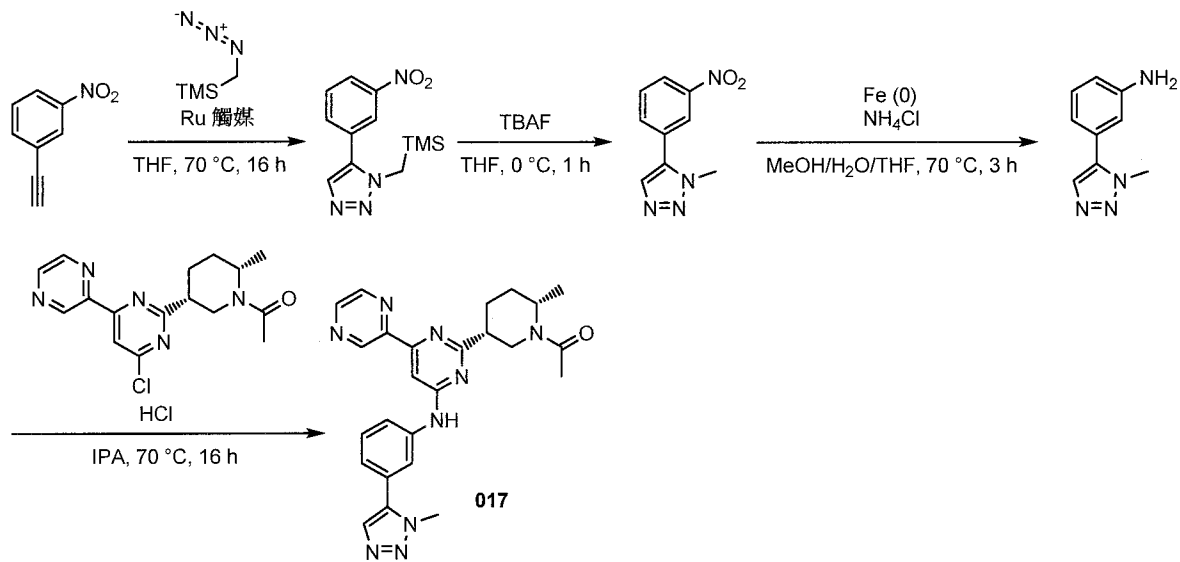
= 13.4, 1.2 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.26 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 0.5H), 4.73 - 4.66 (m, 0.5H), 4.27 - 4.15 (m, 0.5H), 4.08 - 4.01 (m, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 0.5H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 0.5H), 2.50 (s, 3H), 2.15 - 1.91 (m, 5H), 1.90 - 1.76 (m, 0.5H), 1.75 - 1.63 (m, 1.5H), 1.29 - 1.21 (m, 1.5H), 1.16 - 1.05 (m, 1.5H); UPLC (方法A): t_R 1.39 min, 100%, MS (ESI) 484.4 ($M+H$)⁺。



【0234】 遵循類似於 **015** 的程序，將 2,4-二甲基-5-(3-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑轉化成 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(2,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**016**)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 9.56 (dd, $J = 13.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.33 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.45 (td, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 0.5H), 4.76 - 4.68 (m, 0.5H), 4.26 - 4.16 (m, 0.5H), 4.09 - 3.99 (m, 3.5H), 3.55 - 3.47 (m, 0.5H), 3.01 - 2.86 (m, 1H),

2.81 - 2.69 (m, 0.5H), 2.45 (s, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 5H), 1.91 - 1.76 (m, 0.5H), 1.75 - 1.63 (m, 1.5H), 1.27 - 1.19 (m, 1.5H), 1.15 - 1.08 (m, 1.5H); UPLC (方法A): t_R 1.57 min, 100%, MS (ESI) 484.4 (M+H)⁺。

實施例 12： 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (**017**)之合成

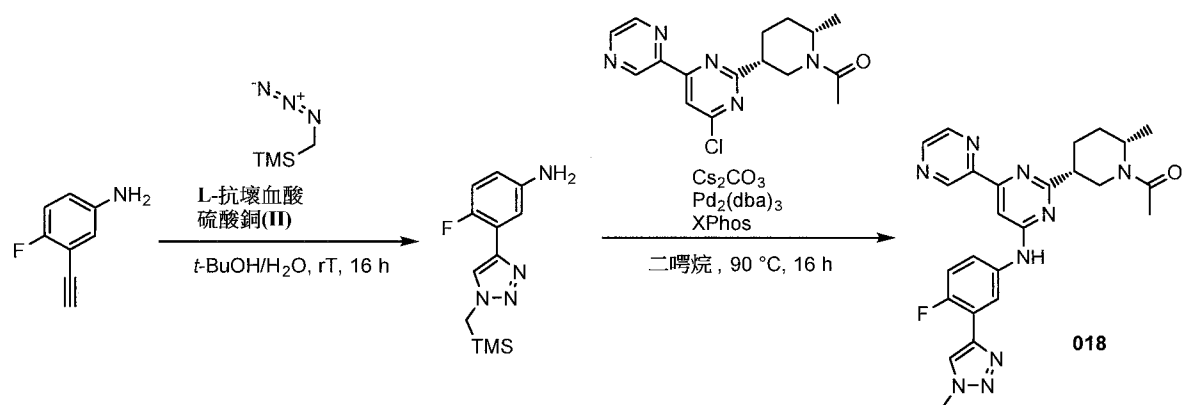


【0235】 將3-硝基苯乙炔(500 mg，3.40 mmol)、三甲基矽基甲基疊氮化物(0.56 mL，3.74 mmol)以及氯(五甲基環戊二烯基)雙(三苯基膦)鈦(II) (276 mg，0.34 mmol)於四氫呋喃(20 mL)之混合物在70℃下攪拌歷時16小時。將混合物在真空中濃縮，並且藉由矽膠管柱層析術(20%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈棕色油之5-(3-硝基苯基)-1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(614 mg，65%)。LCMS(方法C): t_R 2.07 min, 100%, MS (ESI) 277.1 (M+H)⁺。

將冰浴用以使 5-(3-硝基苯基)-1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(710 mg, 2.57 mmol)於四氫呋喃(25 mL)之溶液冷卻至 0℃, 並且緩慢加入 1M 四正丁基氟化銨於四氫呋喃(2.57 mL, 2.57 mmol)。將混合物在 0℃ 下攪拌歷時 1 小時, 用水淬滅, 以及用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術(0%至 50%乙酸乙酯於正庚烷)純化, 以提供呈白色固體之 1-甲基-5-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(289 mg, 55%)。LCMS(方法 C): t_R 1.68 min, 99%, MS (ESI) 205.1 (M+H)⁺。在鐵粉(237 mg, 4.25 mmol)和氯化銨(227 mg, 4.25 mmol)於水(30 mL)之混合物中緩慢加入 1-甲基-5-(3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(289 mg, 1.42 mmol)於甲醇(10 mL)之懸浮液。將混合物在 70℃ 下攪拌歷時 3 小時, 使混合物冷卻至室溫, 以及在真空中除去有機溶劑。將紅色漿料用水和乙酸乙酯稀釋並攪拌歷時 15 分鐘。傾析有機層, 以及重複程序兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物與二氯甲烷共蒸發, 以提供呈棕色固體之 3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯胺(232 mg, 94%)。LCMS(方法 C): t_R 1.29 min, 95%, MS (ESI) 175.1 (M+H)⁺。在 1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體 1, 100 mg, 0.30 mmol)和 3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯胺(70.9 mg, 0.41 mmol)於 2-丙醇(4 mL)之溶液中加入濃縮鹽酸(0.05 mL, 0.51 mmol), 並將混合物在 70℃

下攪拌3天。將混合物在真空中濃縮，藉由製備型逆相層析術(方法A)，然後藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(**017**，48.6 mg，34%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.56 (dd, *J* = 13.2, 1.2 Hz, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 0.5H), 4.75 - 4.67 (m, 0.5H), 4.24 - 4.16 (m, 0.5H), 4.11 (s, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 0.5H), 3.48 - 3.39 (m, 0.5H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 0.5H), 2.11 - 1.92 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 0.5H), 1.71 - 1.59 (m, 1.5H), 1.28 - 1.17 (m, 1.5H), 1.13 - 1.04 (m, 1.5H); UPLC (方法A): *t*_R 1.36 min, 100%, MS (ESI) 470.2 (M+H)⁺。

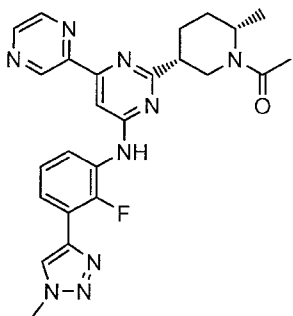
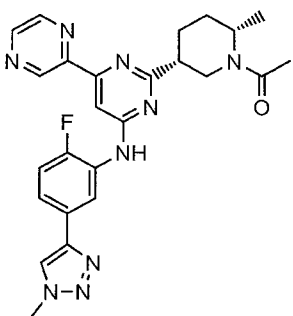
實施例 13：1-((2S,5R)-5-(4-((4-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**018**)之合成



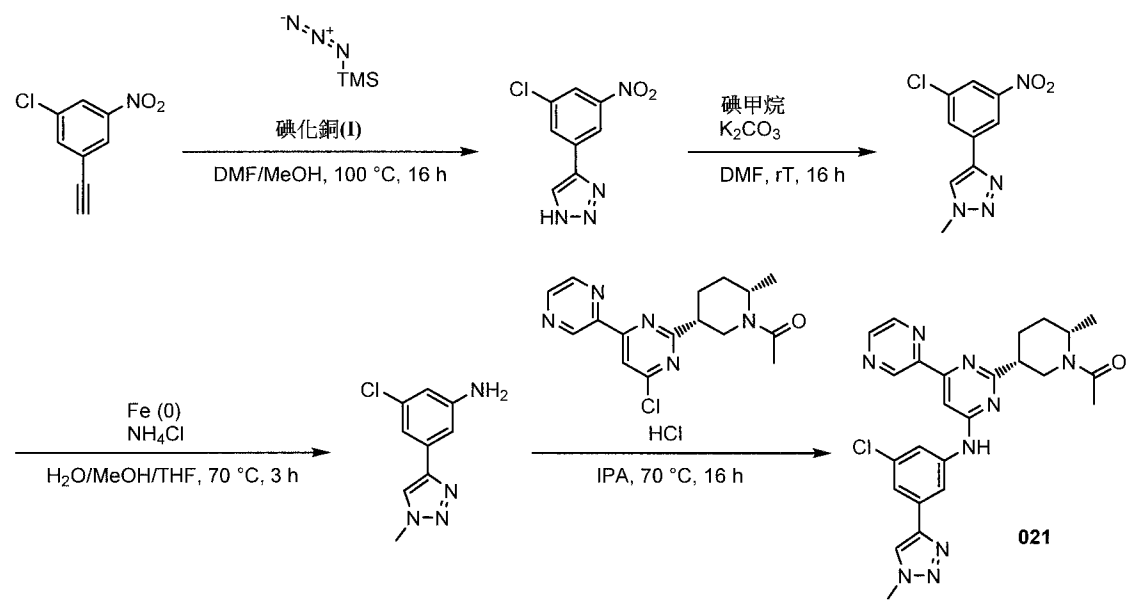
【0236】在3-乙炔基-4-氟苯胺(50 mg, 0.37 mmol)、L-抗壞血酸鈉鹽(36.6 mg, 0.19 mmol)以及硫酸銅(II)(14.76 mg, 0.09 mmol)於三級丁醇(1 mL)和水(1 mL)之懸浮液中加入三甲基矽基甲基疊氮化物(0.06 mL, 0.37 mmol), 並且將混合物在室溫下攪拌歷時16小時。將混合物用矽藻土過濾, 並且將殘餘物用甲醇洗滌。將濾液在真空中濃縮, 以提供呈黃色膠之4-氟-3-(1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(98 mg, 100%), 其未經進一步純化而直接使用。LCMS (方法A): *t*_R 1.72 min, 92%, MS (ESI) 265.1 (M+H)⁺。在氬氣氛圍下, 將1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 80 mg, 0.24 mmol)、4-氯-3-(1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(98 mg, 0.37 mmol)以及碳酸銫(157 mg, 0.48 mmol)懸浮於乾1,4-二噁烷(4mL)。接下來, 加入2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(22.99 mg, 0.05 mmol)和三(亞苄基丙酮)二鈣(0)(22.08 mg, 0.02 mmol), 並且將混合物加熱至90℃, 歷時16小時。使混合物冷卻至室溫, 用甲醇稀釋, 以及用矽藻土過濾, 用甲醇

洗滌並將濾液在真空中濃縮。將殘餘物再溶於四氫呋喃(4mL)中，加入 1M 四丁基氟化銨於四氫呋喃(0.29 mL，0.29 mmol)，以及將混合物在室溫下攪拌歷時 16 小時。將混合物用矽藻土過濾，用甲醇洗滌，以及將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相層析術(方法 B)、手性(製備型)SFC(方法 D)純化並凍乾，以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-5-(4-((4-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**018**，9.8 mg，8%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 9.55 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 3H), 8.42 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 9.7, 8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 0.5H), 4.74 - 4.66 (m, 0.5H), 4.26 - 4.16 (m, 0.5H), 4.16 - 4.04 (m, 3.5H), 3.57 - 3.48 (m, 0.5H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 0.5H), 2.16 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.77 (m, 0.5H), 1.77 - 1.59 (m, 1.5H), 1.30 - 1.23 (m, 1.5H), 1.19 - 1.10 (m, 1.5H); UPLC (方法 B): *t*_R 1.34 min, 100%, MS (ESI) 488.2 (M+H)⁺。

【0237】按照類似於實施例 13 的程序，使用合適的起始材料，以及使用逆相層析方法 A/B 及/或製備型-SFC 純化而製備以下化合物。

化合物 #	結構和化合物名稱	分析數據
019	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.77 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 9.56 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.4 Hz, 1H), 8.83 – 8.76 (m, 2H), 8.44 (t, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 0.5H), 4.75 – 4.64 (m, 0.5H), 4.24 – 4.11 (m, 3.5H), 4.05 – 3.95 (m, 0.5H), 3.45 – 3.36 (m, 0.5H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 0.5H), 2.09 – 1.90 (m, 5H), 1.86 – 1.74 (m, 0.5H), 1.72 – 1.60 (m, 1.5H), 1.25 – 1.18 (m, 1.5H), 1.14 – 1.05 (m, 1.5H); UPLC (方法 B): <i>t</i>_R 1.33 min, 100%, MS (ESI) 488.4 (M+H)⁺。
020	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 旋轉異構物之混合物) δ 9.75 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 9.56 (dd, <i>J</i> = 11.1, 1.2 Hz, 1H), 8.82 – 8.78 (m, 2H), 8.71 (br s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 0.5H), 4.09 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 4.05 – 3.98 (m, 0.5H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.12 – 1.90 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m, 0.5H), 1.72 – 1.57 (m, 1.5H), 1.23 – 1.17 (m, 1.5H), 1.14 – 1.02 (m, 1.5H); UPLC (方法 B): <i>t</i>_R 1.35 min, 98%, MS (ESI) 488.2 (M+H)⁺。

實施例 14： 1-((2S,5R)-5-(4-((3-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (**021**)之合成

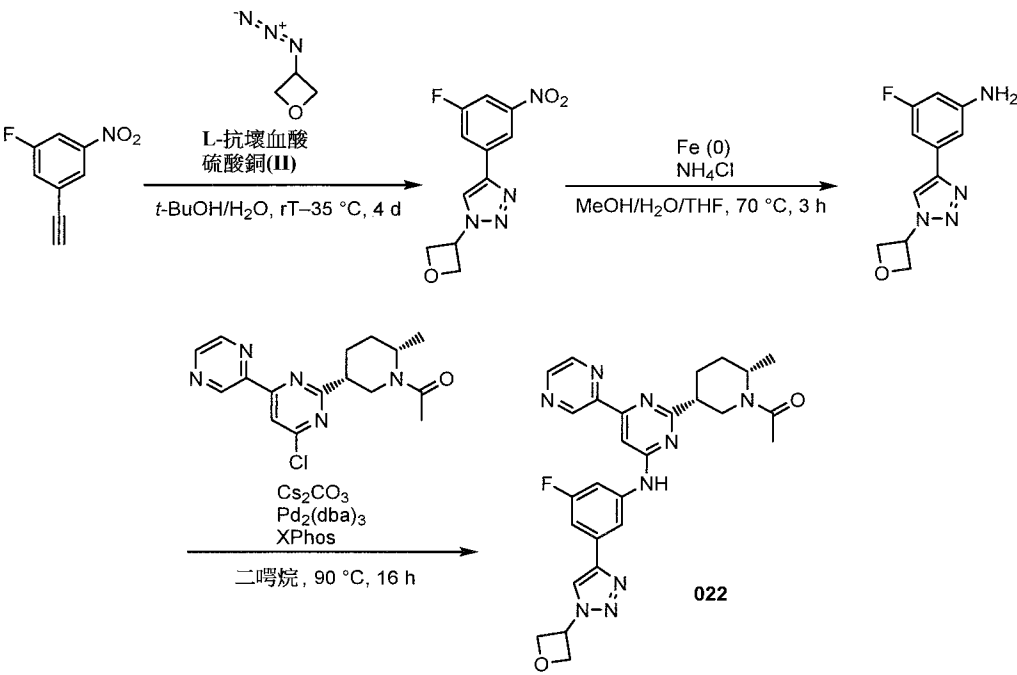


【0238】在氬氣下，將疊氮基三甲基矽烷(0.76 mL，5.78 mmol)和碘化銅(I) (47 mg，0.25 mmol)加入1-氯-3-乙炔基-5-硝基苯(700 mg，3.86 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)和甲醇(3 mL)之攪拌溶液。將混合物在100℃下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，倒入飽和氯化銨水溶液中，以及用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至Hydromatrix上，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於正庚烷)純化，以提供呈白色固體之4-(3-氯-5-硝基苯基)-1*H*-1,2,3-三唑(650 mg，75%)。LCMS(方法C): *t*_R 1.64 min, 95%, MS (ESI) 225.0 (M+H)⁺。在4-(3-氯-5-硝基苯基)-1*H*-1,2,3-三唑(290 mg，1.29 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中加入碳酸鉀(232 mg，1.68 mmol)和碘甲烷(0.11 mL，1.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌歷時16小時，並且在真空中濃縮。將殘餘物塗佈至Hydromatrix上，並且藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸

乙酯於正庚烷)純化，以提供呈黃色膠之4-(3-氯-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(100 mg，33%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 3H)。在4-(3-氯-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(100 mg，0.42 mmol)於水(3 mL)、四氫呋喃(1.5 mL)以及甲醇(1.5 mL)之溶液中加入氯化銨(67.2 mg，1.26 mmol)和鐵粉(70.2 mg，1.26 mmol)。將混合物加熱至70℃，歷時3小時，使混合物冷卻至室溫並與乙酸乙酯一起攪拌。15分鐘後將有機層傾析，以及重複程序兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾以及在真空中濃縮，以提供呈棕色油之3-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(80 mg，91%)。LCMS(方法C): *t*_R 1.68 min, 97%, MS (ESI) 209.0 (M+H)⁺。在1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體**1**，100 mg，0.25 mmol)和3-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(80 mg，0.38 mmol)於2-丙醇(5 mL)之混合物中加入濃鹽酸(滴)，並且將混合物在70℃下攪拌3天。將懸浮液用矽藻土過濾，將濾餅用乙醚洗滌三次，以及在40℃下之真空烘箱中乾燥歷時16小時，以提供呈白色固體之1-((2S,5R)-5-(4-((3-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡咩-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**021**，104 mg，82%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.34 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.61 (d, *J* = 7.0 Hz,

1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 0.5H), 4.80 - 4.70 (m, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, 0.5H), 4.14 - 4.04 (m, 3.5H), 3.55 - 3.46 (m, 0.5H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 0.5H), 2.16 - 1.97 (m, 5H), 1.93 - 1.79 (m, 0.5H), 1.77 - 1.61 (m, 1.5H), 1.36 - 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.19 - 1.13 (m, 1.5H). UPLC (方法A): *t*_R 1.55 min, 97%, MS (ESI) 504.2 (M+H)⁺; 手性SFC (方法D): *t*_R 3.18 min, 97%, MS (ESI) 504.1 (M+H)⁺。

實施例 15： 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-氯-5-(1-(氧環丁烷-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**022**)之合成



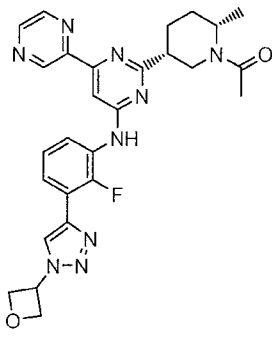
【 0239 】 在 1-乙炔基-3-氟-5-硝基苯(根據實施例 6 製備，125 mg，0.76 mmol)於三級丁醇(4mL)和水(4mL)之溶

液中加入3-疊氮基氧環丁烷(0.5M於MTBE, 1.51 mL, 0.76 mmol), 然後添加L-抗壞血酸鈉鹽(30.0 mg, 0.15 mmol)和硫酸銅(II) (24.2 mg, 0.15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌歷時16小時, 並且在35°C下攪拌歷時16小時。將混合物用乙酸乙酯和水稀釋, 將兩相混合物用矽藻土過濾, 以及分離濾液層。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾以及在真空中濃縮。將殘餘物在乙醚中磨碎歷時1小時。將固體濾除, 用乙醚洗滌, 以及在真空爐中於40°C下乾燥歷時16小時, 以提供呈米色固體之4-(3-氟-5-硝基苯基)-1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑(113 mg, 57%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 5.97 - 5.88 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 2H); LCMS (方法A): *t*_R 1.92 min, 100%, MS (ESI) 265.1 (M+H)⁺。在4-(3-氟-5-硝基苯基)-1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑(139 mg, 0.53 mmol)於甲醇(1.5 mL)、四氫呋喃(1.5 mL)以及水(3 mL)之懸浮液中加入氯化銨(84 mg, 1.58 mmol)和鐵粉(88 mg, 1.58 mmol)。將混合物在70°C下攪拌歷時4小時, 並且在室溫下攪拌歷時16小時。將混合物用乙酸乙酯和水稀釋, 並且劇烈攪拌歷時15分鐘。將有機層傾析, 以及重複此程序兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥, 過濾, 以及在真空中濃縮, 以提供呈棕色油之3-氟-5-(1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(108 mg, 75%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78

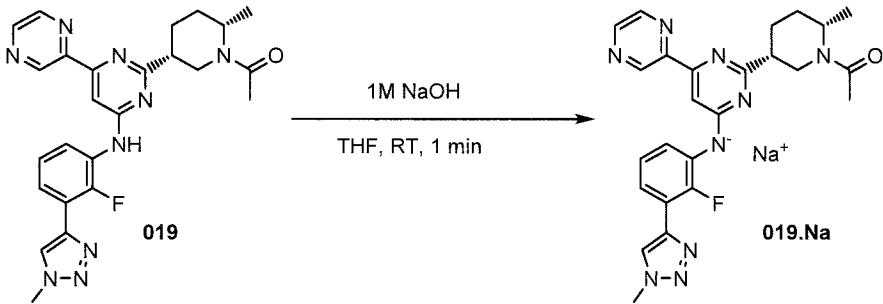
(s, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.32 - 6.26 (m, 1H), 5.90 - 5.81 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 2H); LCMS (方法 C): t_R 1.43 min, 85%, MS (ESI) 235.1 (M+H)⁺。在氬氣下，將1-((2S,5R)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(中間體1, 80 mg, 0.24 mmol)、3-氟-5-(1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯胺(106 mg, 0.39 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(22.99 mg, 0.05 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (22.1 mg, 0.02 mmol)以及碳酸銨(157 mg, 0.48 mmol)懸浮於乾1,4-二噁烷(4 mL)，並且將混合物在90℃下攪拌歷時16小時。使混合物冷卻至室溫，用甲醇稀釋，以及用矽藻土過濾。將殘餘物用甲醇洗滌，並且將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由手性(製備型)SFC(方法D)純化並凍乾，以提供呈淺黃色固體之1-((2S,5R)-5-(4-((3-氟-5-(1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(022, 60.5 mg, 47%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 33.8, 11.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.96 - 5.86 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 2H), 4.89 - 4.72 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 0.5H), 4.14 - 4.07 (m, 0.5H), 3.55 - 3.46 (m, 0.5H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m,

0.5H), 2.17 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 0.5H), 1.79 - 1.61 (m, 1.5H), 1.34 - 1.26 (m, 1.5H), 1.17 - 1.09 (m, 1.5H); UPLC (方法 B): t_R 1.42 min, 96%, MS (ESI) 530.4 (M+H)⁺。

【0240】按照類似於實施例 15 的程序，使用合適的起始材料，以及使用逆相層析方法 A/B 及 / 或製備型 -SFC 純化而製備以下化合物。

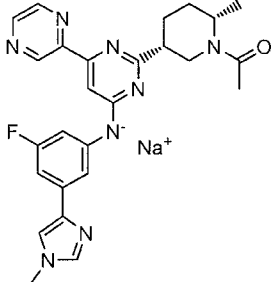
化合物 #	結構和化合物名稱	分析數據
023	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-氟-3-(1-(氧環丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 旋轉異構物之混合物) δ 9.78 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.56 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.4 Hz, 1H), 8.82 – 8.75 (m, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.95 (m, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 5.99 – 5.90 (m, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 4H), 4.84 – 4.75 (m, 0.5H), 4.76 – 4.63 (m, 0.5H), 4.24 – 4.13 (m, 0.5H), 4.07 – 3.96 (m, 0.5H), 3.46 – 3.37 (m, 0.5H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 0.5H), 2.10 – 1.86 (m, 5H), 1.86 – 1.73 (m, 0.5H), 1.73 – 1.57 (m, 1.5H), 1.28 – 1.19 (m, 1.5H), 1.13 – 1.04 (m, 1.5H). UPLC (方法 B): t_R 1.33 min, 96%, MS (ESI) 530.4 (M+H) ⁺ 。

實施例 16: (2-(((3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺化鈉 (**019.Na**) 之合成

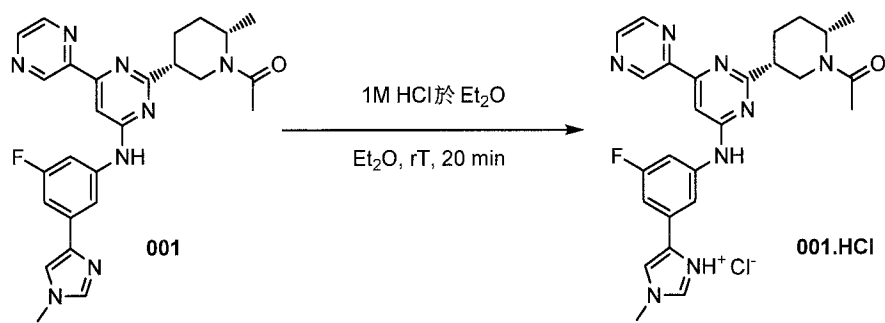


【 0241 】 在 1-((2S,5R)-5-(4-((2- 氟 -3-(1- 甲 基 -1H-1,2,3- 三 唑 -4-基) 苯 基) 胺 基)-6-(吡 啶-2-基) 嘧 啶 -2-基)-2-甲 基 哌 啶 -1-基) 乙 -1-酮 (**019** , 50 mg , 0.10 mmol) 於 四 氫 呋 喃 (1 mL) 之 懸 浮 液 中 加 入 1M 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (0.10 mL , 0.10 mmol) , 並 且 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 歷 時 1 分 鐘 , 以 提 供 淺 黃 色 溶 液 。 將 該 溶 液 濃 縮 , 並 且 與 甲 苯 (1 mL) 共 蒸 發 兩 次 。 將 殘 餘 物 懸 浮 於 乙 醚 (2mL) , 並 且 攪 拌 歷 時 1 分 鐘 。 將 固 體 濾 除 , 並 且 在 氮 氣 流 下 風 乾 , 以 提 供 呈 黃 色 固 體 之 (2-((3R,6S)-1-乙 醯 基 -6-甲 基 哌 啶 -3-基)-6-(吡 啶-2-基) 嘧 啶 -4-基) (2- 氟 -3-(1- 甲 基 -1H-1,2,3- 三 唑 -4-基) 苯 基) 胺 化 鈉 (**019.Na** , 45 mg , 86%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋 轉 異 構 物 之 混 合 物) δ 9.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.38 (dd, *J* = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 0.5H), 4.71 - 4.60 (m, 0.5H), 4.21 - 4.15 (m, 0.5H), 4.15 - 4.08 (m, 3H), 4.00 - 3.92 (m, 0.5H), 2.93 - 2.80 (m, 0.5H), 2.80 - 2.70 (m, 0.5H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 1.86 (m, 5H), 1.86 - 1.72 (m, 0.5H), 1.72 - 1.56 (m, 1.5H), 1.27 - 1.18 (m, 1.5H), 1.12 - 1.09 (m, 1.5H) 。

【 0242 】 使 用 合 適 的 起 始 材 料 , 按 照 類 似 於 實 施 例 16 的 程 序 製 備 以 下 化 合 物 。

化合物 #	結構和化合物名稱	分析數據
001.Na	 (2-((3R,6S)-1-乙酰基-6-甲基哌啶啉-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)胺化鈉	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 旋轉異構物之混合物) δ 9.46 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.85 – 8.58 (m, 2H), 7.88 – 7.71 (m, 1H), 7.64 – 7.36 (m, 3H), 7.12 – 6.96 (m, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 0.5H), 4.73 – 4.66 (m, 0.5H), 4.25 – 4.16 (m, 0.5), 4.07 – 3.95 (m, 0.5H), 3.75 – 3.64 (m, 3H), 3.01 – 2.86 (m, 0.5H), 2.81 – 2.56 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 5.5H), 1.89 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.63 (m, 1.5H), 1.33 – 1.21 (m, 1.5H), 1.19 – 1.10 (m, 1.5H)。

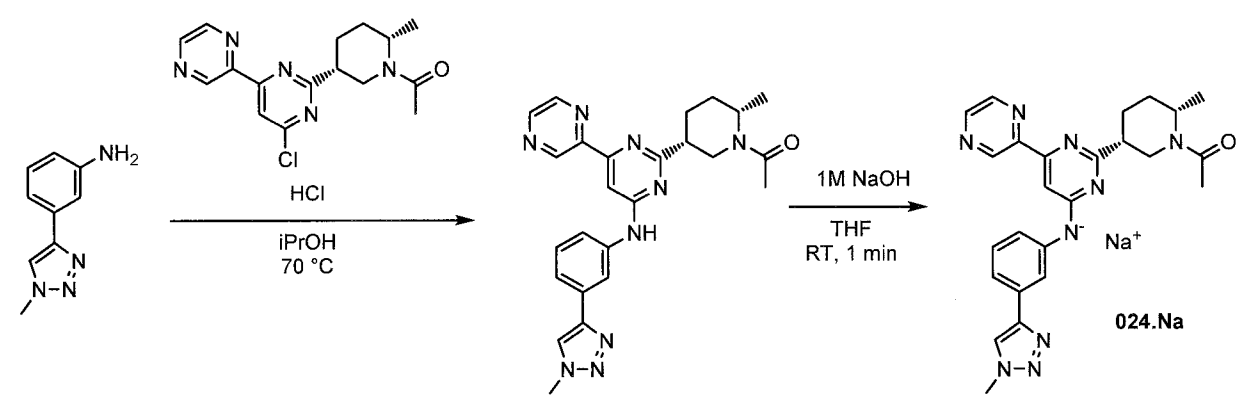
實施例 17： 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-氟-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮鹽酸鹽(**001.HCl**)之合成



【 0243 】 在 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-氟-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(**001**， 51.7 mg， 0.11 mmol)於乾乙醚(1 mL)之懸浮液中加入 1*M*鹽酸於乙醚(0.27 ml， 5.31 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌歷時 20 分鐘。將所得固體濾除，並且用乙醚洗滌，以提供黃色固體。將該固體在真空下乾燥歷時 8 小時(40℃)，以提供呈黃色固體之 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((3-氟-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶

-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮鹽酸鹽 (**001.HCl** , 40.7 mg , 71%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 9.58 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 9.20 - 9.00 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.24 - 7.92 (m, 2H), 7.86 - 7.64 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 0.5H), 4.15 - 4.03 (m, 0.5H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.03 - 2.73 (m, 1.5H), 2.20 - 1.94 (m, 5.5H), 1.94 - 1.80 (m, 0.5H), 1.78 - 1.61 (m, 1.5H), 1.30 - 1.20 (m, 1.5H), 1.17 - 1.05 (m, 1.5H) 。

實施例 18 : (2-((3*R*,6*S*)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基) (3-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺化鈉 (**024.Na**)之合成



【 0244 】 在 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-氯-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮 (中間體 **1** , 120 mg , 0.36 mmol) 於 2-丙醇 (2 mL) 中加入 3-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯胺 (188 mg , 1.08 mmol) 和 鹽酸 (0.08 mL , 1.08 mmol) 。 將混合物在 70℃ 下攪拌歷時 16 小時 , 倒入飽和碳

酸氫鈉水溶液，以及用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥並濃縮，以提供黃色油。將該油用逆相層析術（方法 B）純化並凍乾，以提供呈白色固體之 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (102 mg，60%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) δ 10.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.56 (dd, *J* = 11.0, 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.54 - 8.42 (m, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 0.5H), 4.15 - 4.03 (m, 3.5H), 3.58 - 3.42 (m, 0.5H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 0.5H), 2.17 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.77 (m, 0.5H), 1.76 - 1.64 (m, 1.5H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H); LCMS (方法 D): *t*_R 3.31 min, MS (ESI) 470.2 (M+H)⁺。在 1-((2S,5R)-2-甲基-5-(4-((3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 (50 mg，0.11 mmol) 於四氫呋喃 (1 mL) 之懸浮液中加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (0.11 mL，0.11 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌 1 min 以提供淺黃色溶液。將溶液濃縮，並且與甲苯 (1 mL) 共蒸發兩次。將殘餘物懸浮於乙醚 (2 mL)，並且攪拌歷時 1 分鐘。將固體濾除，並且在氮氣流下風乾以提供呈黃色固體之 (2-((3R,6S)-1-乙醯基-6-甲基哌啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基) (3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)胺化鈉 (024.Na，46 mg，88%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,

旋轉異構物之混合物) δ 9.44 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 - 7.02 (m, 4H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 0.5H), 4.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.04 - 3.89 (m, 0.5H), 2.98 - 2.82 (m, 0.5H), 2.73 - 2.53 (m, 1H), 2.12 - 1.89 (m, 5.5H), 1.88 - 1.73 (m, 0.5H), 1.72 - 1.57 (m, 1.5H), 1.28 - 1.19 (m, 1.5H), 1.14 - 1.05 (m, 1.5H)。

檢測數據

測定法 1

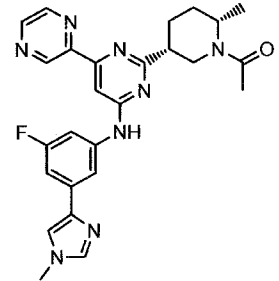
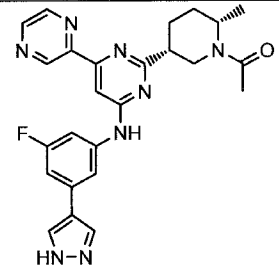
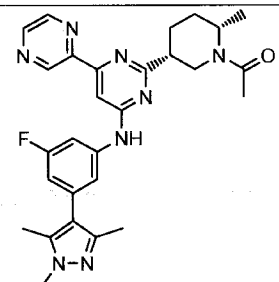
多發性骨髓瘤的細胞療效：

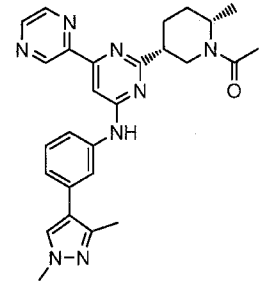
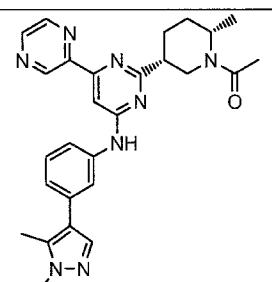
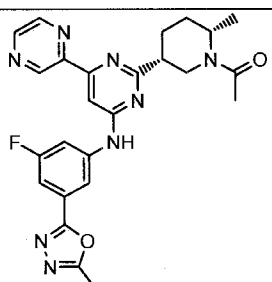
【0245】將 10000 OPM-2(ACC50；DSMZ)鋪板到 384 孔盤(Greiner 781090)的孔中。將細胞用劑量範圍的化合物或媒劑處理 4 天。根據製造商的說明書，在實驗結束時，將細胞在 37 °C 下的加濕培養箱中直接用 PrestoBlue (ThermoFisher Scientific；A13262)染色 2 小時。為了評估相對細胞數，按照製造商的說明書使用 TecanM1000Pro 讀盤器或 Tecan Sparks 讀盤器測量 PrestoBlue 訊號。將背景(無細胞)值減去，並且設定為與媒劑對照相關。為了評估各化合物之 EC_{50} ，將相對螢光值與對數轉換後之化合物濃度作圖。使用 graphpad prism 軟體以具有可變斜率(四個參數)之非線性方式擬合數據。使用細胞增殖/存活測定法 PrestoBlue，在多發性骨髓瘤細胞系 OPM-2 中評估化合物的細胞療效。 EC_{50} 值分類如下。

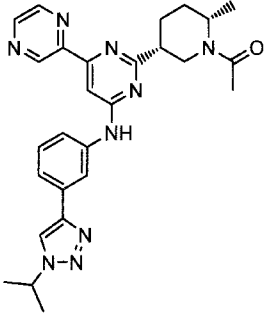
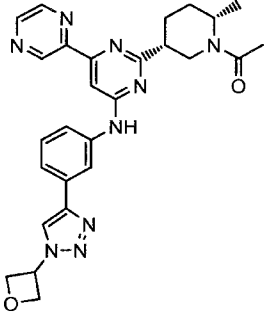
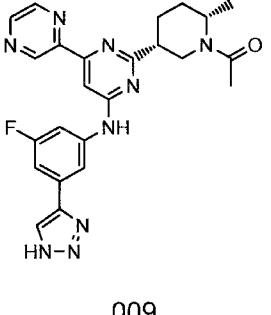
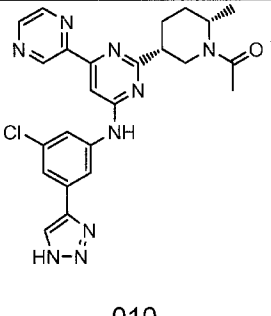
測定法 2

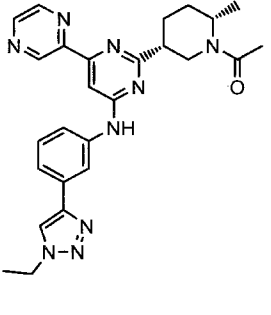
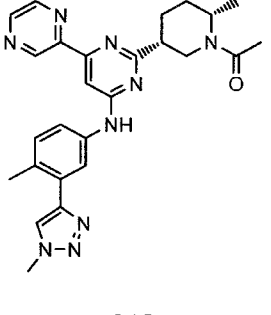
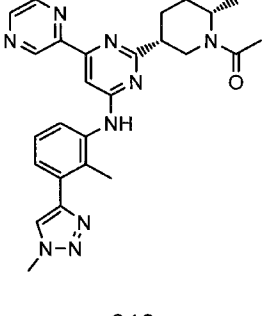
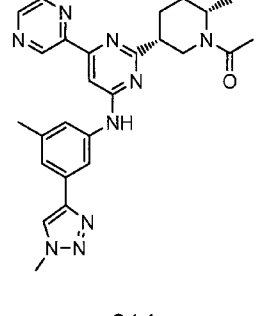
CBP溴結構域結合測定法(TR-FRET)

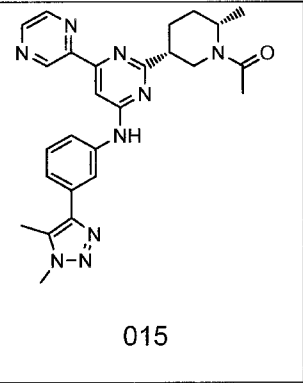
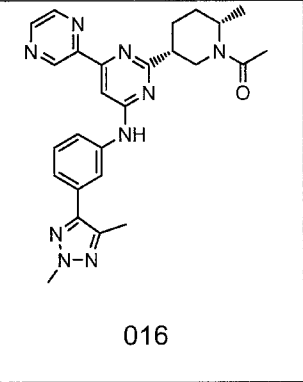
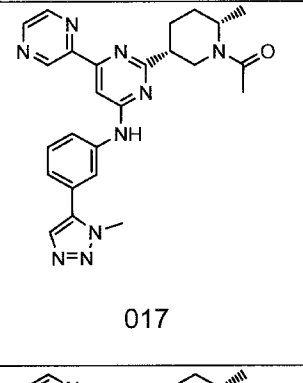
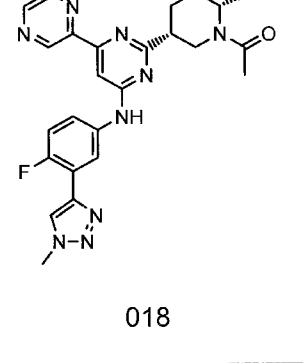
【0246】將 10 mM 於 DMSO 之化合物溶液在 DMSO 中預稀釋至 25 倍於 DMSO 中之備用溶液。接著，將這些在測定緩衝液中稀釋至 4 倍。在測定緩衝液中進行連續稀釋，以保持 DMSO 濃度穩定。將測定 5 μ l 於緩衝液中之化合物轉移至測定盤(由測定套組提供)，並且 TR-FRET 測定法(Cayman chemicals ; 600850)是按照供應商的說明書進行的。在室溫下在黑暗中培養 1 小時後，使用 TR-FRET 模式在 Tecan M1000 讀盤器或 Tecan Sparks 讀盤器中讀取測定板(頂部讀盤；激發 340 nm 帶寬 20nm；發射 620 nm 帶寬 7nm；為第一孔確定最佳增益，閃光次數：5；閃光頻率 100Hz；積分時間：500 μ s，延遲時間：100 μ s，室溫)。藉由將 670 nm 發射除以 620 nm 發射，而計算 TR-FRET 比率。對數值進行對數轉換，並且使用具有可變斜率(4 個參數)的非線性回歸以將數值擬合至劑量-反應曲線以評估 EC_{50} 值。

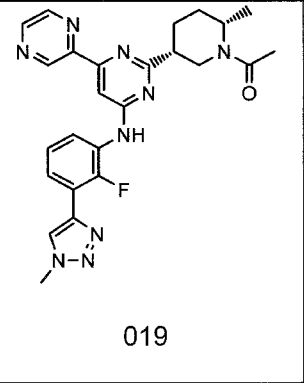
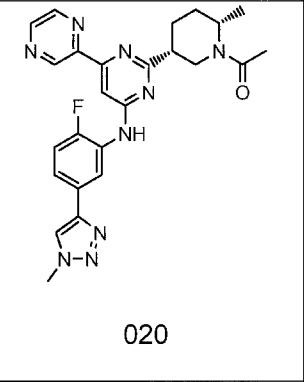
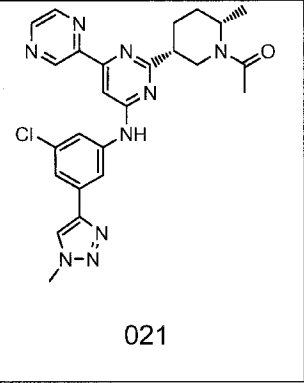
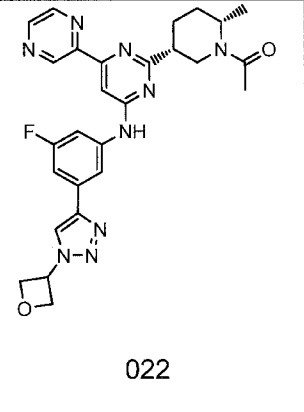
化合物#	測定法 1 (nM)	測定法 2 (nM)
 001	1	7
 002	25	23
 003	968	

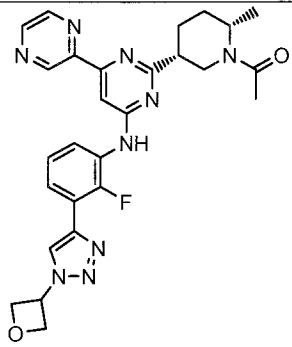
 004	128	
 005	193	
 006	6	3

 007	50	
 008	28	
 009	37	
 010	45	

 011	6	
 012	261	
 013	32	
 014	5	7

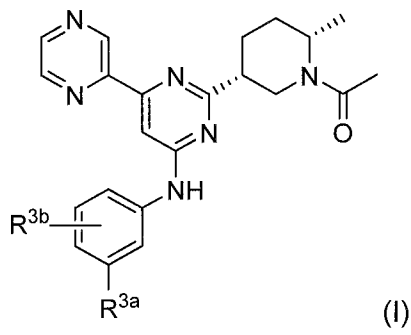
 015	109	
 016	142	
 017	458	
 018	63	22

 019	1	6
 020	864	
 021	5	
 022	13	

 023	7	65
--	---	----

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)之化合物，

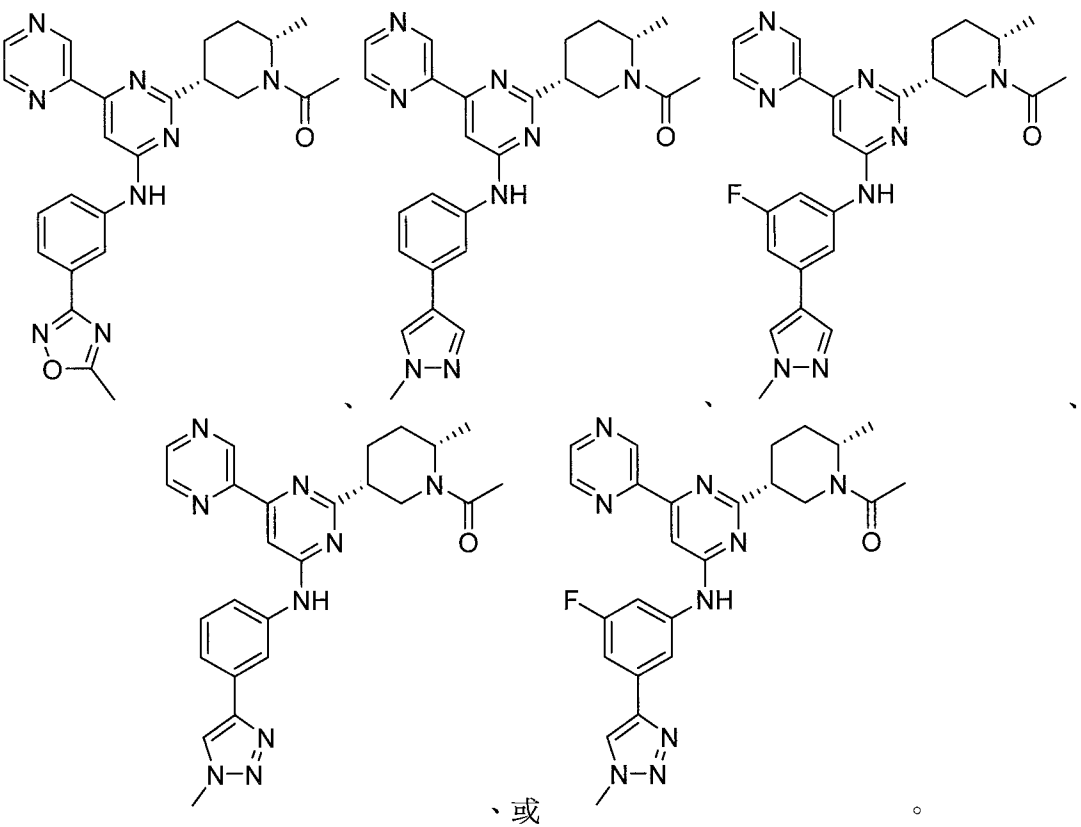


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、共晶、互變異構物或其混合物，

其中 R^{3a} 是 5 員雜環，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自 O 和 N 之雜原子，以及其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地未經取代或經一或多個相同或不同的選自 C₁-C₃-烷基和 4 員雜環之取代基取代，其中該雜環包含一或多個相同或不同的選自 O、N 或 S 之雜原子；

R^{3b} 是選自 H、F、Cl 以及 CH₃；

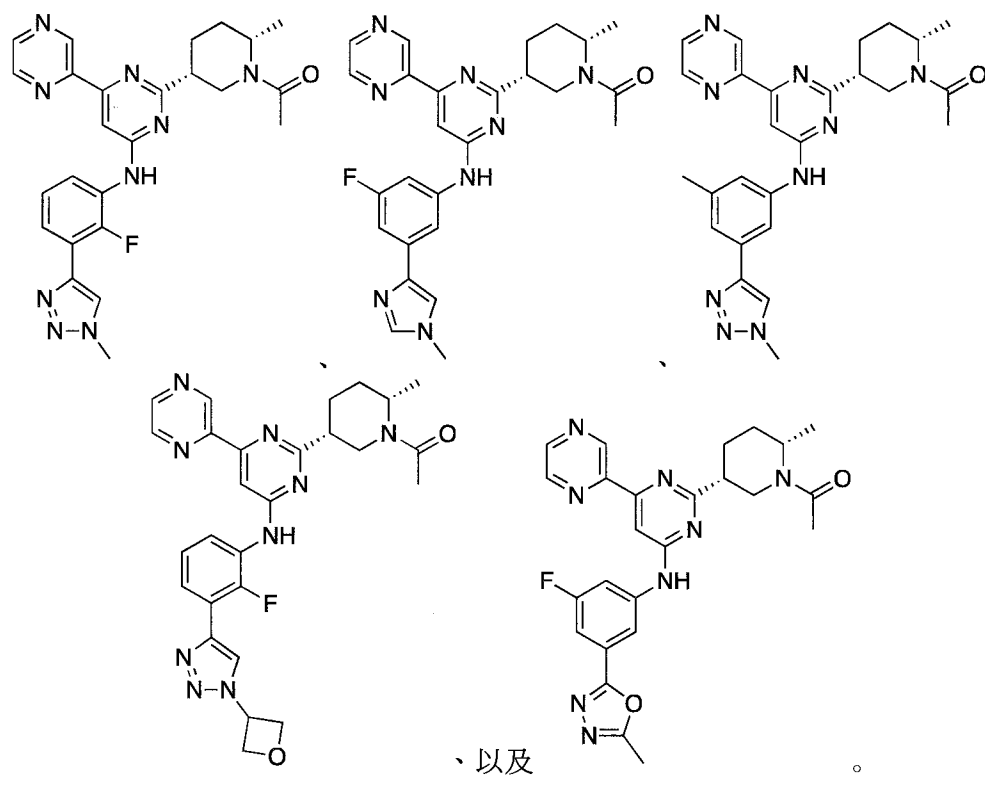
以及其中該化合物不是下列中之任一者：



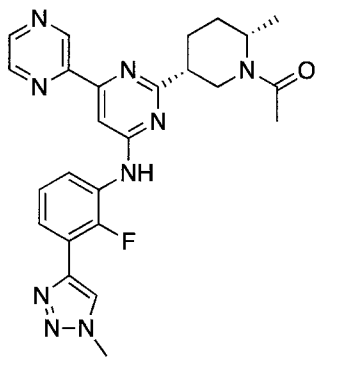
【請求項2】如請求項1之化合物，其中R^{3a}是5員雜芳族環，其中該雜芳族環包含一或多個相同或不同的選自O和N之雜原子，以及其中各可經取代之碳或雜原子是獨立地為未經取代或經一或多個相同或不同的選自CH₃和氧環丁烷基之取代基取代。

【請求項3】如請求項1或2之化合物，其中R^{3b}是選自H、F以及CH₃。

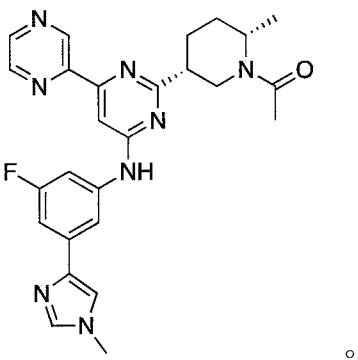
【請求項4】如請求項1至3中任一項之化合物，其中該式(I)之化合物是選自由下列所組成之群組：



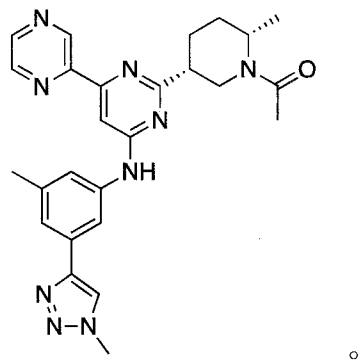
【請求項5】如請求項1至4中任一項之化合物，其中該式(I)之化合物是



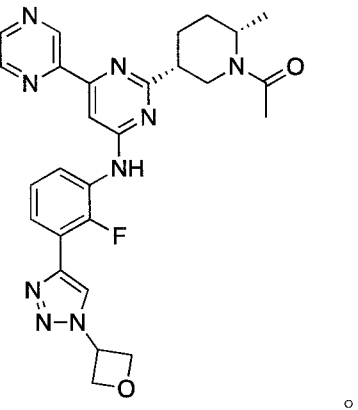
【請求項6】如請求項1至4中任一項之化合物，其中該式(I)之化合物是



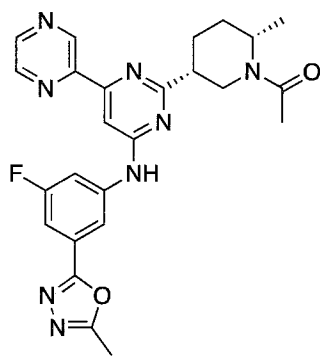
【請求項 7】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該式 (I) 之化合物是



【請求項 8】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該式 (I) 之化合物是



【請求項 9】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該式 (I) 之化合物是



【請求項10】一種醫藥組成物，其包含醫藥有效量之如請求項1至9中任一項之化合物和視需要之醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項11】一種用於醫學之如請求項1至9中任一項之化合物或如請求項10之醫藥組成物。

【請求項12】一種用於治療或改善癌症之如請求項1至9中任一項之化合物或如請求項10之醫藥組成物，其中該癌症較佳是選自黑色素瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、膽管癌、膀胱癌、胰臟癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸腫瘤、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、肝癌、乳癌、食道癌、頭頸癌以及神經膠質瘤，特別是多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、前列腺癌以及非小細胞肺癌。

【請求項13】如請求項12之供使用之化合物或醫藥組成物，其中該化合物或醫藥組成物與第二治療劑組合使用，以及其中該治療劑較佳是抗癌劑。

【請求項14】一種用於治療患有非小細胞肺癌(NSCLC)之患者之如請求項1至9中任一項之化合物或如請求項10之醫藥組成物和EGFR抑制劑之組合，其中該

NSCLC展現EGFR中之致癌性改變。

【請求項15】一種用於治療或改善纖維化疾病之如請求項1至9中任一項之化合物或如請求項10之醫藥組成物，其中該纖維化疾病較佳是特發性肺纖維化(IPF)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。