



(21)申請案號：108131145

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 29 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/30 美國

62/724,829

2019/06/07 美國

62/858,686

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72)發明人：新可林 羅納德 傑 HINKLIN, RONALD JAY (US)；艾倫 雪莉 ALLEN, SHELLEY (US)；巴柏 派翠克 BARBOUR, PATRICK (US)；庫克 亞當 COOK, ADAM (US)；戴克 約書亞 DAHLKE, JOSHUA (US)；高狄諾 約翰 GAUDINO, JOHN (US)；賴爾德 伊連恩 LAIRD, ELLEN (US)；麥克那提 歐瑞恩 T MCNULTY, OREN T. (US)；趙 千 ZHAO, QIAN (US)

(74)代理人：陳長文

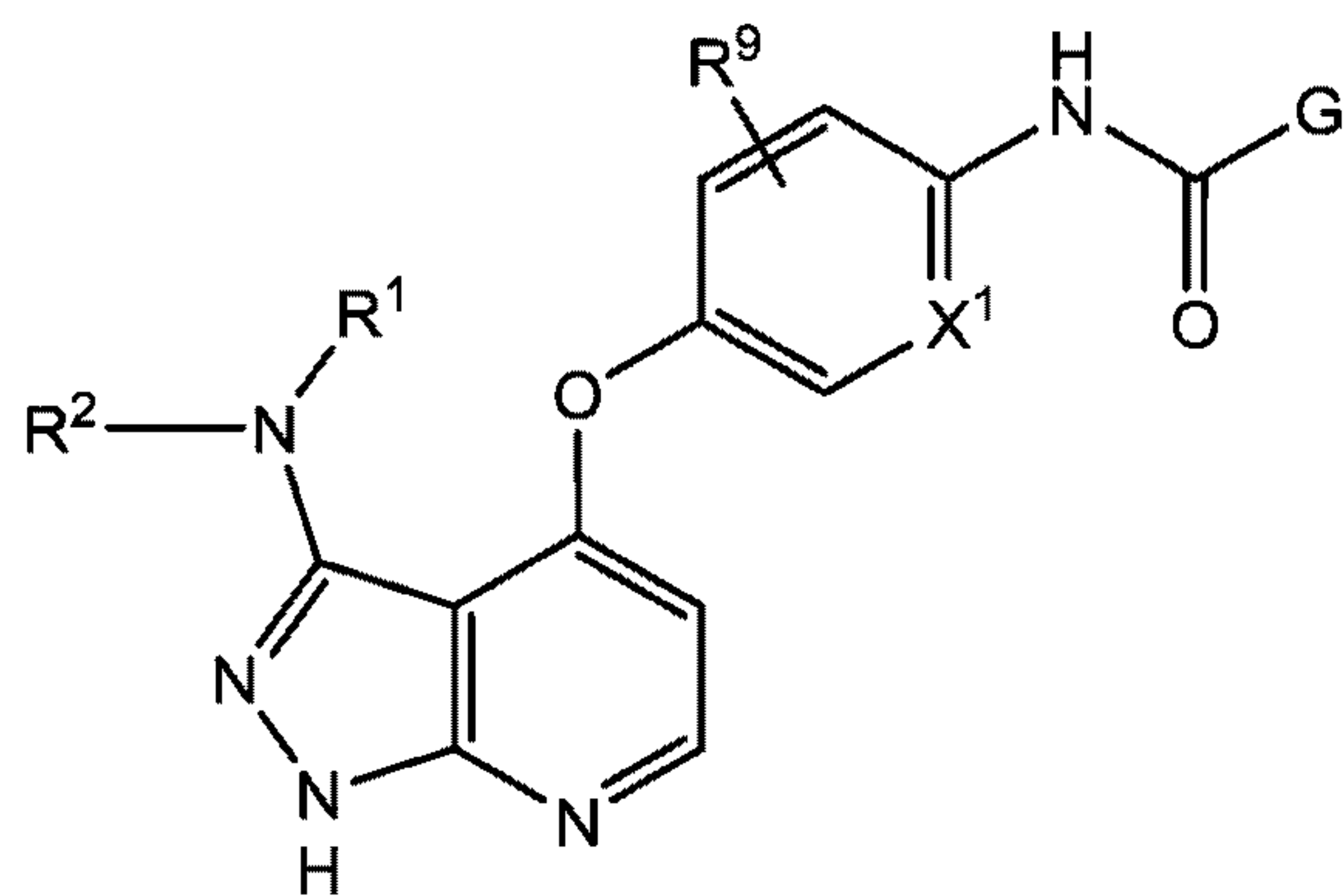
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：176 項 圖式數：0 共 453 頁

(54)名稱

作為 TAM 及 MET 激酶抑制劑的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物

(57)摘要

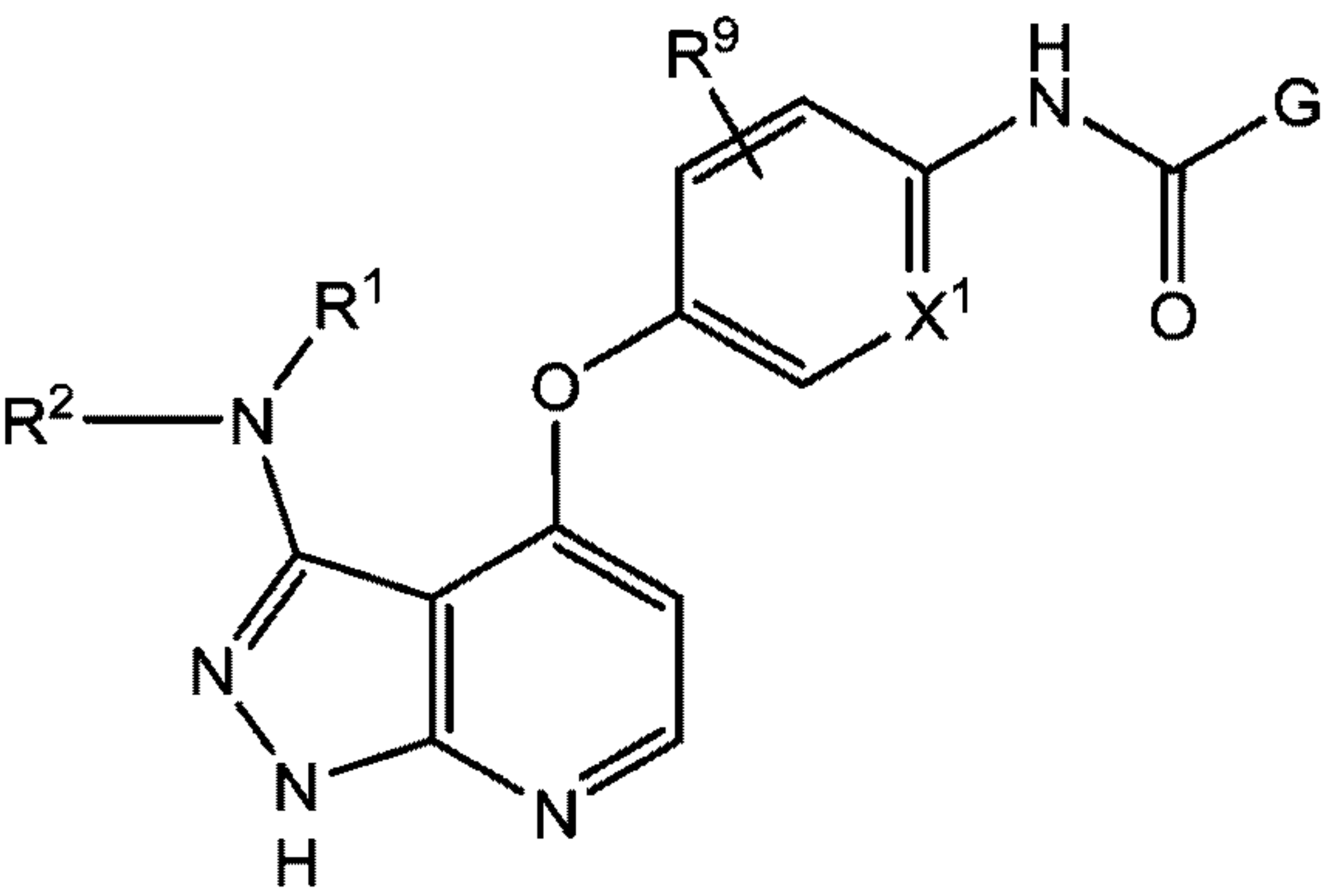
本文提供式 I 化合物：



I

以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中 R¹、R²、R⁹、X¹ 以及 G 如本文所定義；式 I 化合物以及其立體異構體、互變異構體以及醫藥學上可接受的鹽是一種或多種 TAM 激酶及/或 c-Met 激酶的抑制劑，並且適用於治療及預防能夠用 TAM 激酶抑制劑及/或 c-Met 激酶抑制劑治療的疾病。

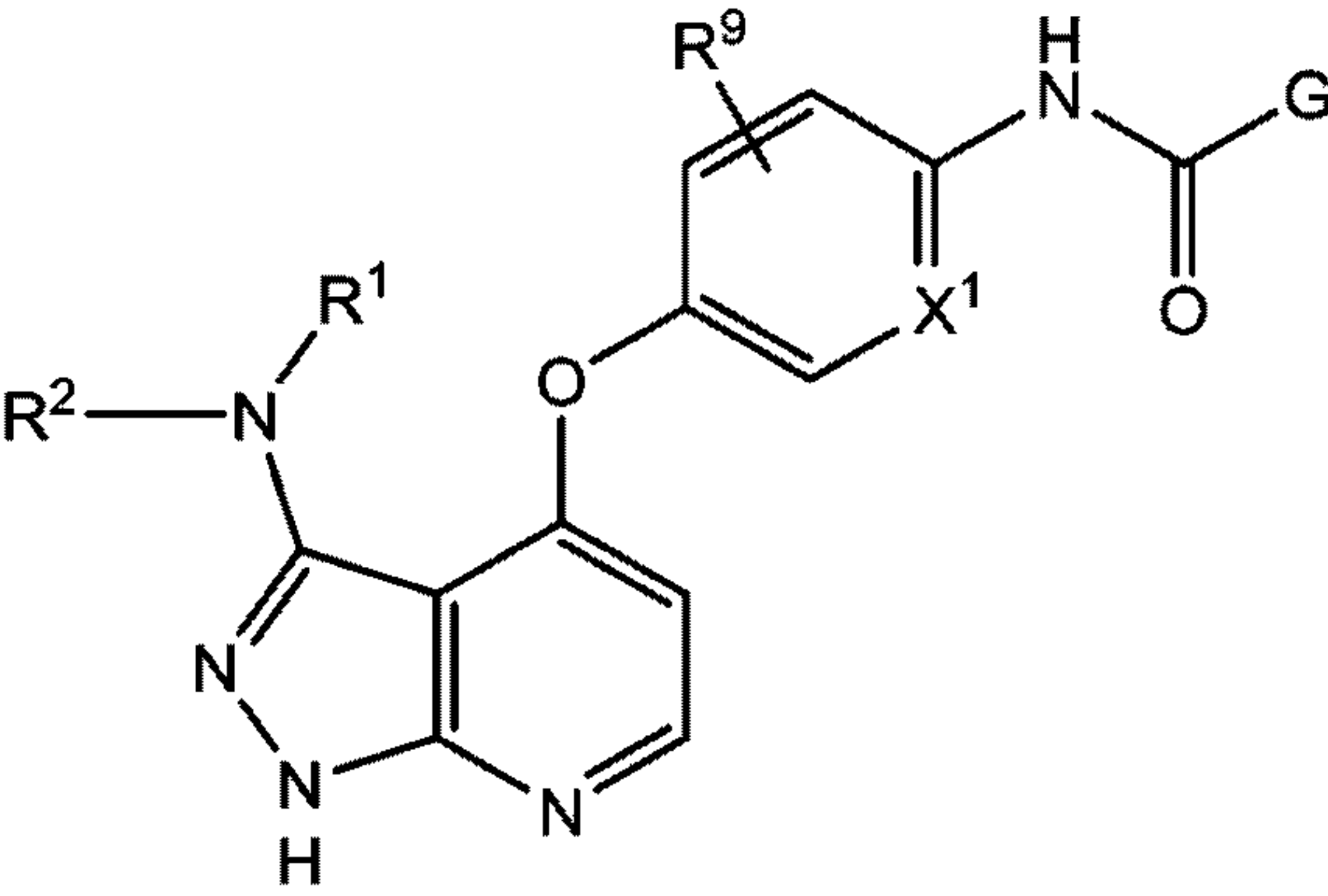
Provided herein are compounds of the Formula I:



I

and stereoisomers, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 , R^2 , R^9 , X^1 and G are as defined herein, which are inhibitors of one or more TAM kinases and/or c-Met kinase, and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a TAM kinase inhibitor and/or a c-Met kinase inhibitor.

特徵化學式：



I



202024071

【發明摘要】

【中文發明名稱】

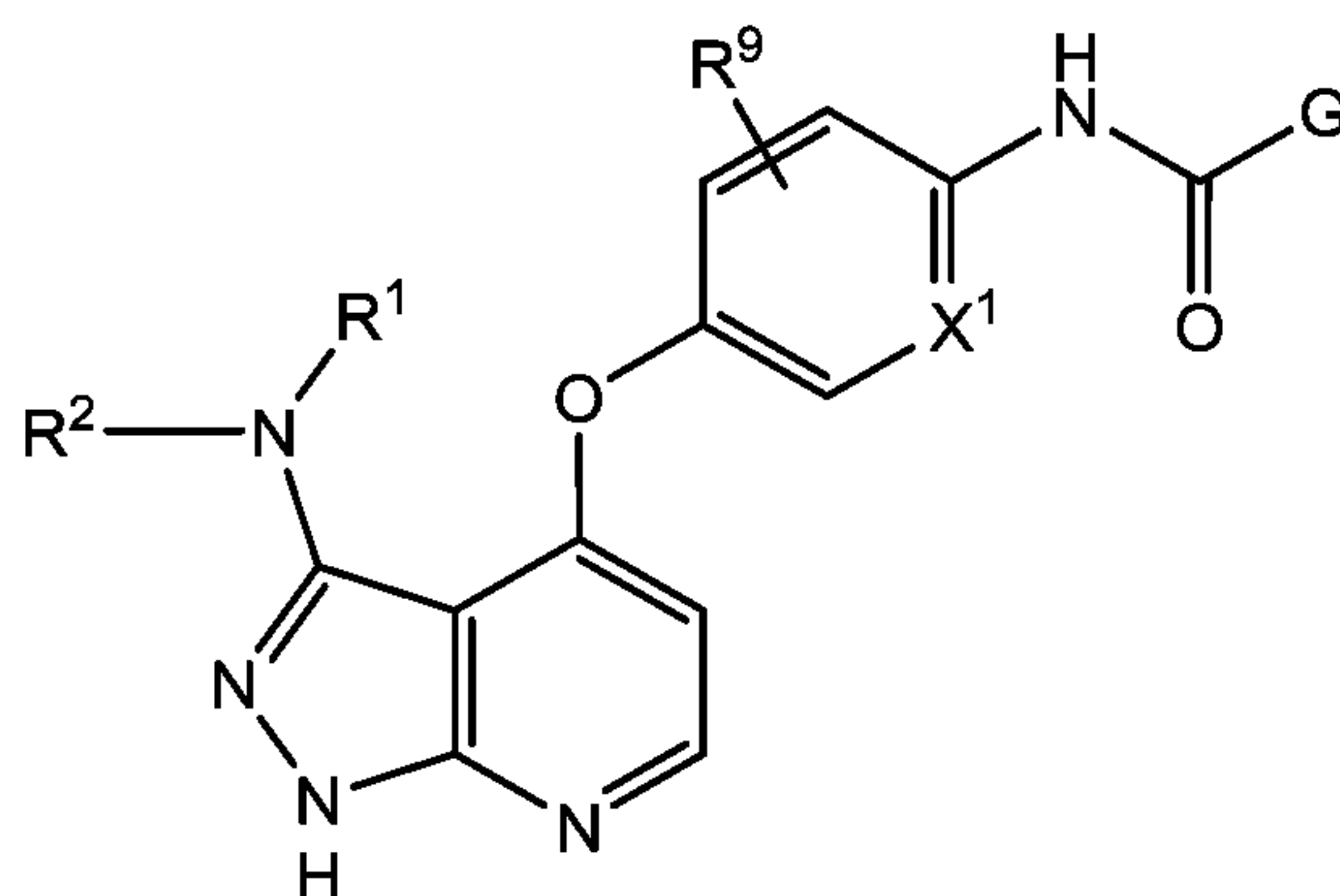
作為TAM及MET激酶抑制劑的吡啶并[3,4-b]吡啶化合物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF
TAM AND MET KINASES

【中文】

本文提供式I化合物：

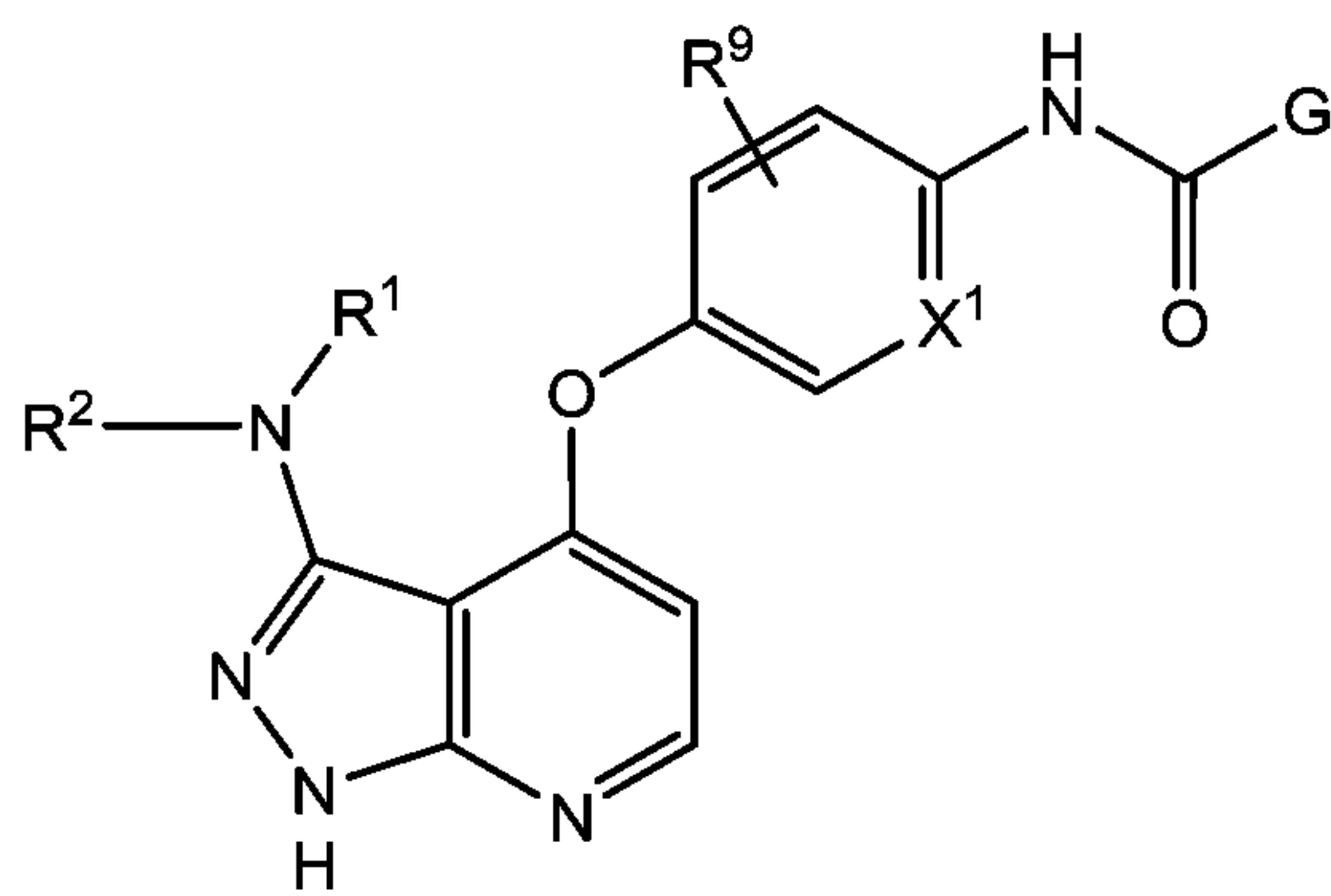


I

以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^9 、 X^1 以及 G 如本文所定義；式I化合物以及其立體異構體、互變異構體以及醫藥學上可接受的鹽是一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶的抑制劑，並且適用於治療及預防能夠用TAM激酶抑制劑及/或c-Met激酶抑制劑治療的疾病。

【英文】

Provided herein are compounds of the Formula I:



I

and stereoisomers, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, R², R⁹, X¹ and G are as defined herein, which are inhibitors of one or more TAM kinases and/or c-Met kinase, and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a TAM kinase inhibitor and/or a c-Met kinase inhibitor.

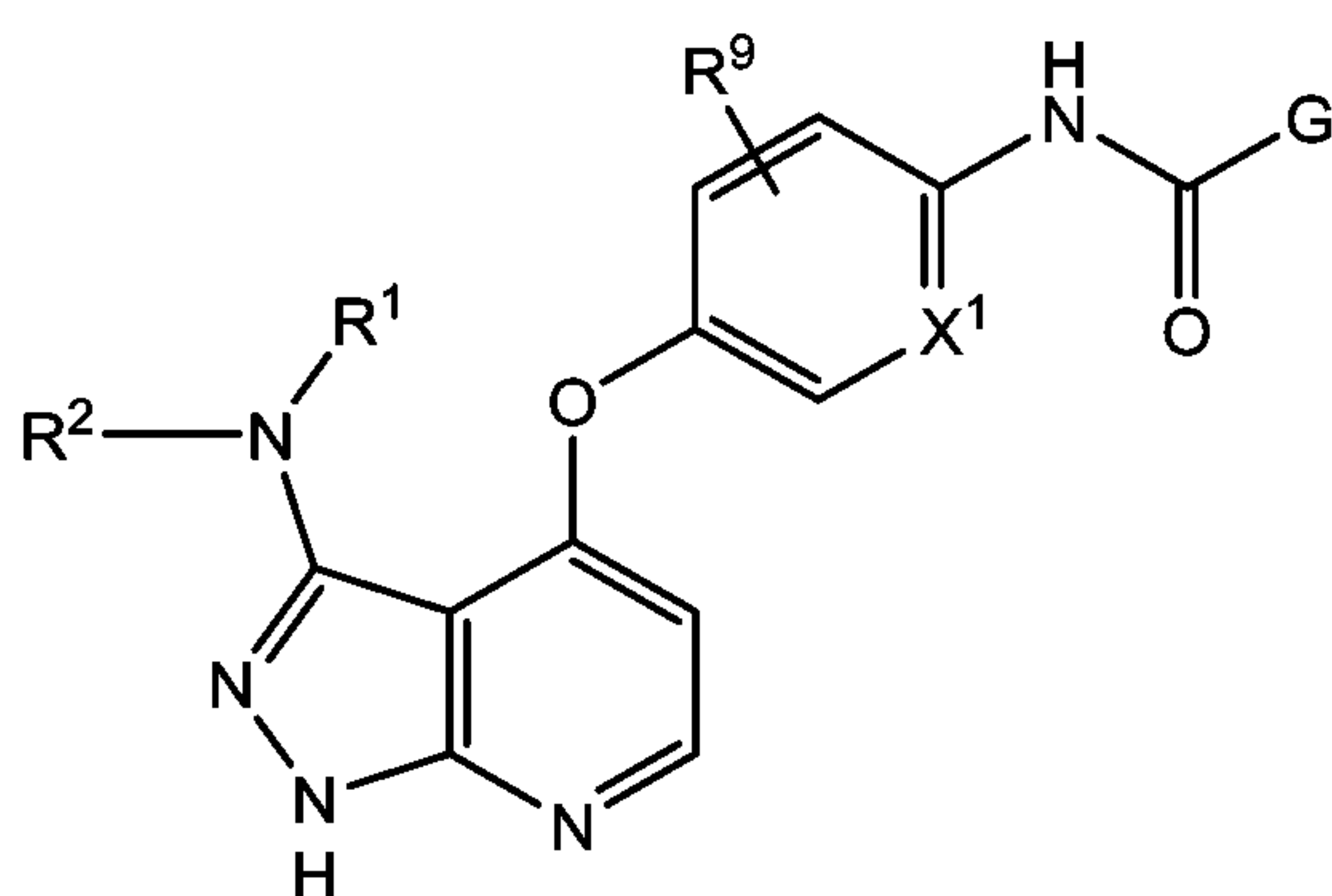
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為TAM及MET激酶抑制劑的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF
TAM AND MET KINASES

【技術領域】

【0001】 本文提供新穎的TAM及MET激酶抑制劑、包括所述化合物的醫藥組合物、用於製備所述化合物的方法，以及所述化合物用於療法的用途。更具體地說，本文提供適用於治療及預防能夠用TAM激酶抑制劑或者MET激酶抑制劑治療的疾病的吡唑并[3,4-b]吡啶化合物。

【先前技術】

【0002】 受體酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinases, RTK)是細胞表面蛋白質，其將來自細胞外環境的信號傳輸至細胞質以及細胞核以調控細胞事件，諸如存活、生長、增殖、分化、黏附以及遷移。

【0003】 TAM亞家族由三種RTK組成，包括TYRO3、AXL以及Mer(Graham等人，2014，自然評述：癌症(Nature Reviews Cancer)14, 769-785；Linger等人，2008，癌症研究進展(Advances in Cancer Research)100, 35-83)。TAM激酶的特徵為細胞外配位體結合域由兩個免疫球蛋白樣域以及兩個纖維結合蛋白III型域組成。已鑑別出TAM激酶存在兩種配位體：生長阻滯特異性6(GAS6)以及蛋白質S(PROS1)。GAS6可以結合至且活化所有三種TAM激酶，而PROS1為

Mer以及TYRO3的配位體(Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785)。

【0004】 AXL(亦稱為UFO、ARK、JTK11以及TYRO7)最初鑑別為慢性骨髓性白血病患者的DNA的轉型基因(O'Bryan等人，1991，分子與細胞生物學(Mol Cell Biol)11, 5016-5031；Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785；Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。GAS6結合至AXL且誘導AXL酪胺酸激酶隨後發生自體磷酸化及活化。AXL活化若干個下游信號傳導路徑，包括PI3K-Akt、Raf-MAPK、PLC-PKC(Feneyrolles等人，2014，分子癌症治療學(Molecular Cancer Therapeutics)13, 2141-2148；Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。

【0005】 MER(亦稱為MERTK、EYK、RYK、RP38、NYK以及TYRO 12)最初鑑別為類淋巴母細胞表現文庫中的磷酸化蛋白質(Graham等人，1995，致癌基因(Oncogene)10, 2349-2359；Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785；Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。GAS6與PROS1均可以結合至Mer且誘導Mer激酶發生磷酸化及活化(Lew等人，2014)。如同AXL，MER活化亦傳輸下游信號傳導路徑，包括PI3K-Akt及Raf-MAPK(Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。

【0006】 TYRO3(亦稱為DTK、SKY、RSE、BRT、TIF、ETK2)最初經由PCR類選殖研究得以鑑別(Lai等人，神經元(Neuron)6, 691-70, 1991；Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785；Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。配位體GAS6與PROS1均可

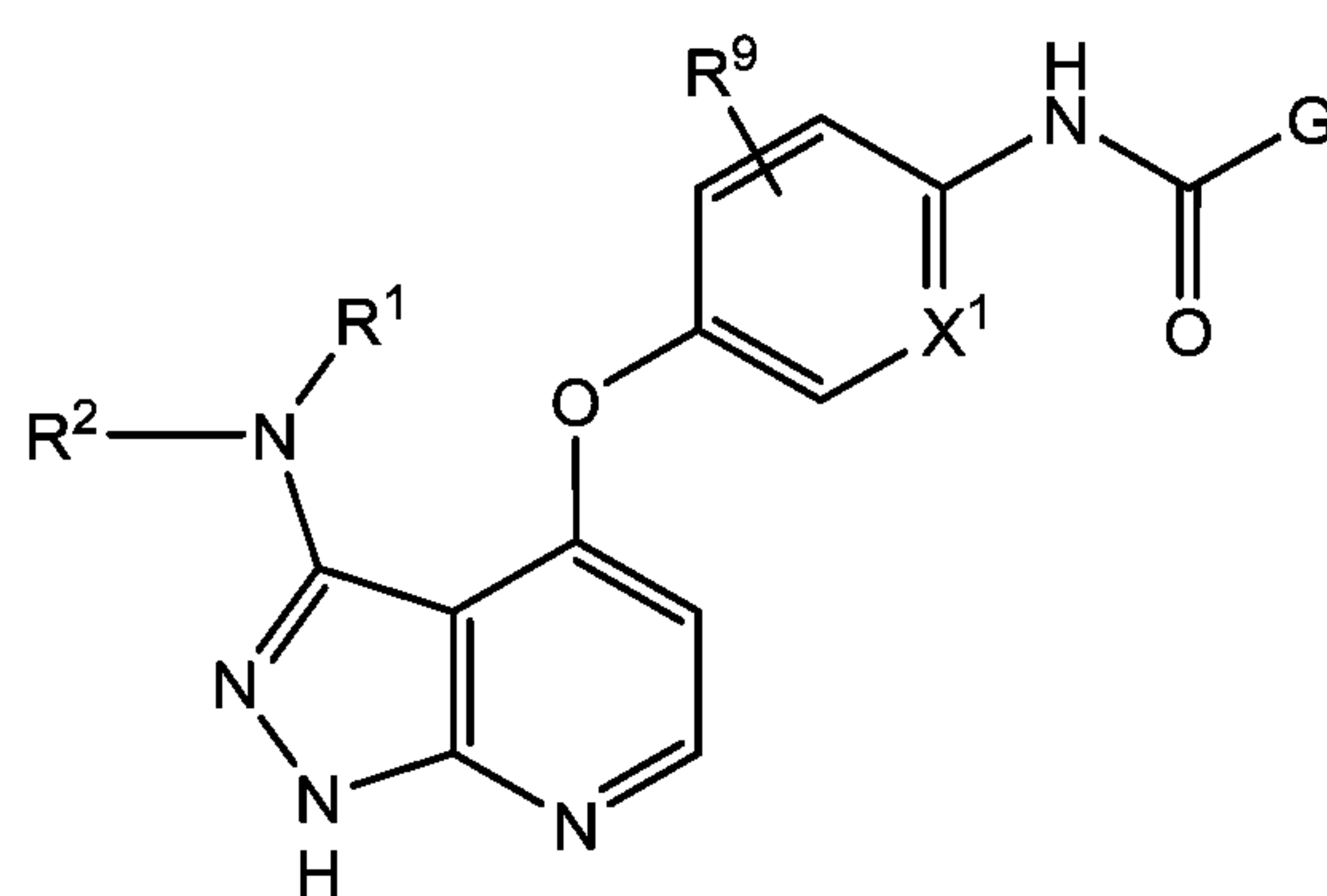
以結合至且活化TYRO3。儘管對TAM RTK間在TYRO3活化下游的信號傳導路徑的研究最少，但PI3K-Akt與Raf-MAPK路徑似乎均被涉及(Linger等人，2008，癌症研究進展100, 35-83)。發現AXL、MER以及TYRO3過度表現於癌細胞中。

【0007】 MET家族包括間質-上皮轉化因子(c-Met)，一種表現於各種上皮細胞表面上的單跨酪胺酸激酶受體；其配位體是肝細胞生長因子/分散因子(HGF/SF)(Nakamura等人，自然(*Nature*)342:440-443, 1989)。HFG對c-Met的結合起始一系列的細胞內信號，所述細胞內信號介導正常細胞進行胚胎發生以及傷口癒合(器官(Organ)，醫學腫瘤學的治療進展(Ther. Adv. Med. Oncol.)3(增刊1):S7-S19, 2011)。然而，在癌細胞中，與c-Met基因突變、過度表現以及擴增密切相關的異常HGF/c-Met軸活化促進腫瘤發展以及進展，例如藉由刺激PI3K/AKT、Ras/MAPK、JAK/STAT、SRC以及Wnt/ β -索烇素信號路徑來促進(Zhang等人，分子學癌症(*Mol. Cancer*)17:45, 2018；Mizuno等人，國際分子科學雜誌(*Int. J. Mol. Sci.*)14:888-919, 2013)。前述c-Met依賴性信號傳導路徑的組成型活化使得癌細胞相對於正常細胞具有競爭性生長優勢並且增加轉移可能性，例如藉由獲得血液供應且賦予自組織解離的能力(Comoglio等人，自然評述：藥物發現(*Nat. Rev. Drug Discov.*)7:504-516, 2008；Birchmeier等人，自然評述：分子細胞生物學(*Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*)4:915-925, 2003)。

【0008】 因此，本領域中需要用於調節TAM及MET激酶以治療癌症的化合物及其使用方法。

【發明內容】

【0009】 本文提供一種式I化合物：



I

【0010】 以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中R¹、R²、R⁹、X¹以及G如本文所定義。

【0011】 本文亦提供一種醫藥組成物，其包括式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑的混合物。

【0012】 本文亦提供一種活體外或者活體內抑制細胞增殖的方法，所述方法包括使細胞與有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物接觸。

【0013】 本文亦提供一種治療需要此類治療的患者的癌症及/或抑制特定癌症相關轉移的方法，所述方法包括向患者投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0014】 本文亦提供用於療法中的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0015】 本文亦提供用於治療癌症及/或抑制與特定癌症相關的轉移的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0016】 本文亦提供用於抑制TAM激酶活性的式I化合物或者其

醫藥學上可接受的鹽。

【0017】本文亦提供如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物，用於治療TAM相關疾病或病症，諸如癌症。在一些實施例中，TAM相關癌症是存在染色體易位的癌症，所述染色體易位引起TMEM87B-MERTK融合蛋白(例如TMEM87B的胺基酸1-55以及MERTK的胺基酸433-1000)或者AXL-MBIP融合蛋白的表現。

【0018】本文亦提供如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的用途，用於製造供治療癌症及/或抑制與特定癌症相關的轉移用的藥劑。

【0019】本文亦提供如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的用途，用於製造供抑制TAM激酶活性用的藥劑。

【0020】本文亦提供如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的用途，用於製造供治療TAM相關疾病或病症(諸如癌症)的藥劑。

【0021】本文亦提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽；以及(b)另一種治療劑。本文亦提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽；以及(b)用於療法中的另一種治療劑。在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽及另一種治療劑作為各別組成物或者劑型調配以便同時、分別或者依序用於療法中，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑合起來為治療有效的。本文亦提供包含此類組合的醫藥組成物。本文亦提供一種商業包裝或者產品，其包

括同時、分別或者依序使用的此類組合作為組合製劑。

【0022】 在一個實施例中，另一種治療劑是抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)。相應地，本文提供一種醫藥組合，用於治療有需要的患者的癌症(TAM相關癌症)，所述醫藥組合包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽；以及(b)另一種抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一種治療劑作為各別組成物或者劑型調配以便同時、分別或者依序用於治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種抗癌劑合起來有效治療癌症。

【0023】 本文亦提供一種醫藥組合，用於治療有需要的患者的癌症(例如TAM相關癌症)，所述醫藥組合包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽；以及(b)另一種抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)，其中式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑作為各別組成物或者劑型調配以便同時、分別或者依序用於治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種抗癌劑合起來有效治療癌症。本文亦提供包含此類組合的醫藥組成物。本文亦提供此類組合用於製備供治療癌症用的藥劑的用途。本文亦提供一種商業包裝或者產品，其包括同時、分別或依序使用的此類組合作為組合製劑；以及治療有需要的患者的癌症的方法。

【0024】 亦提供治療患有癌症的個體的方法，包含在投與另一抗癌劑(例如個體先前已產生抗性的另一抗癌劑，例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)之前、期間或之後，投與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。

【0025】 本文亦提供治療經鑑別或診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，包含向經鑑別或診斷患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0026】 本文亦提供治療患有癌症的患者的方法，包含(a)鑑別患者患有TAM相關癌症，以及(b)向經鑑別患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包括治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0027】 本文亦提供降低患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症，方法包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0028】 本文亦提供降低癌症患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，方法包含：(a)鑑別患有TAM相關癌症的患者；以及(b)向經鑑別患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0029】 本文亦提供減少經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的癌細胞遷移及/或侵入的方法，方法包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0030】 本文亦提供減少癌症患者的癌細胞遷移及/或侵入的方法，方法包含(a)鑑別患者患有TAM相關癌症；以及(b)向經鑑別患有TAM相關癌症的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0031】 本文亦提供為經鑑別或診斷患有TAM相關癌症的患者選擇療法的方法，方法包含為經鑑別或診斷患有TAM相關癌症的患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0032】 本文亦提供為患者選擇療法的方法，包含(a)鑑別患者患有TAM相關癌症，以及(b)為經鑑別患有TAM相關癌症的患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或包括治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0033】 本文亦提供為經鑑別或者診斷患有癌症的患者選擇療法的方法，包含(a)向所述患者投與另一種抗癌劑；(b)在(a)之後，偵測到患者癌細胞中的TAM激酶表現及/或活性增加；以及(c)在(b)之後，為患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。

【0034】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，方法包含：(a)向經鑑別或者診斷患有癌症的患者投與一或多個劑量的至少一種其他抗癌劑；(b)在(a)之後，偵測到個體癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶表現及/或活性增加；以及(c)在(b)之後，向患者投與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量

的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(c)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0035】 亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，方法包含：(a)偵測到患者癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶表現及/或活性增加，所述患者經鑑別或者診斷患有癌症且先前已投與一或多個劑量的至少一種其他抗癌劑；以及(b)在(a)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0036】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述患者先前已投與一或多個劑量的至少一種其他抗癌劑且已鑑別在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶表現及/或活性的增加，所述方法包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0037】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，方法包含：(a)選擇經鑑別或者診斷在癌細胞或者免疫細胞中存在增加的TAM激酶表現及/或活性的患者；以及(b)在(a)之後，向選定的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0038】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，方法包含：(a)選擇經鑑別或者診斷患有癌症的患者，所述患者先前已投與一或多個劑量的另一種抗癌劑並且經鑑別在其癌細胞或者免疫細胞中存在增加的TAM激酶表現及/或活性；以及(b)在(a)之後，向選定的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0039】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，包含：(a)向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者投與一或多個劑量的TAM激酶抑制劑；(b)在(a)之後，偵測到患者的TAM相關癌症對TAM激酶抑制劑產生抗性；以及(c)在(b)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(c)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0040】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，方法包含：(a)偵測到患者的TAM相關癌症對先前已投與患者的TAM激酶抑制劑產生抗性；以及(b)在(a)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0041】 本文亦提供治療患者的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症且經測定先前已對TAM激酶抑制劑產生抗性，方法包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0042】 本文亦提供減少有需要的個體的免疫耐受性的方法，方法包含向個體投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者其醫藥組成物。

【0043】 本文亦提供抑制有需要的個體的血管生成的方法，方法包括向個體投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者其醫藥組成物。

【0044】 本文亦提供抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，方法包含向個體投與治療有效量的(i)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者本文所述的其醫藥組成物中的任一者，以及(ii)治療劑，其中所述治療劑是由下述所組成的群組中選出：化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、MET抑制劑(例如1型c-Met抑制劑)、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑以及MAP激酶路徑抑制劑。

【0045】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，包含在治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的

鹽或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物投與患者之前或者之後施與輻射療法。

【0046】 本文亦提供治療經鑑別或診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，方法包含在治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物投與患者之前或之後施與手術。

【0047】 本文亦提供抑制有需要的哺乳動物細胞中的TAM激酶活性的方法，方法包含使哺乳動物細胞與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者包含治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的醫藥組成物接觸。

【0048】 本文亦提供一種製備式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的方法。

【0049】 本文亦提供藉由如本文所定義的化合物製備方法獲得的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。

【0050】 除非另外定義，否則本文所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中具普通知識者通常所理解相同的含義。本文描述用於本發明的方法及材料；亦可使用所屬領域中已知的其他適合方法及材料。所述材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。本文提及的所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫條目及其他參考文獻均以全文引用的方式併入。在有衝突的情況下，將以本說明書(包含定義)為準。

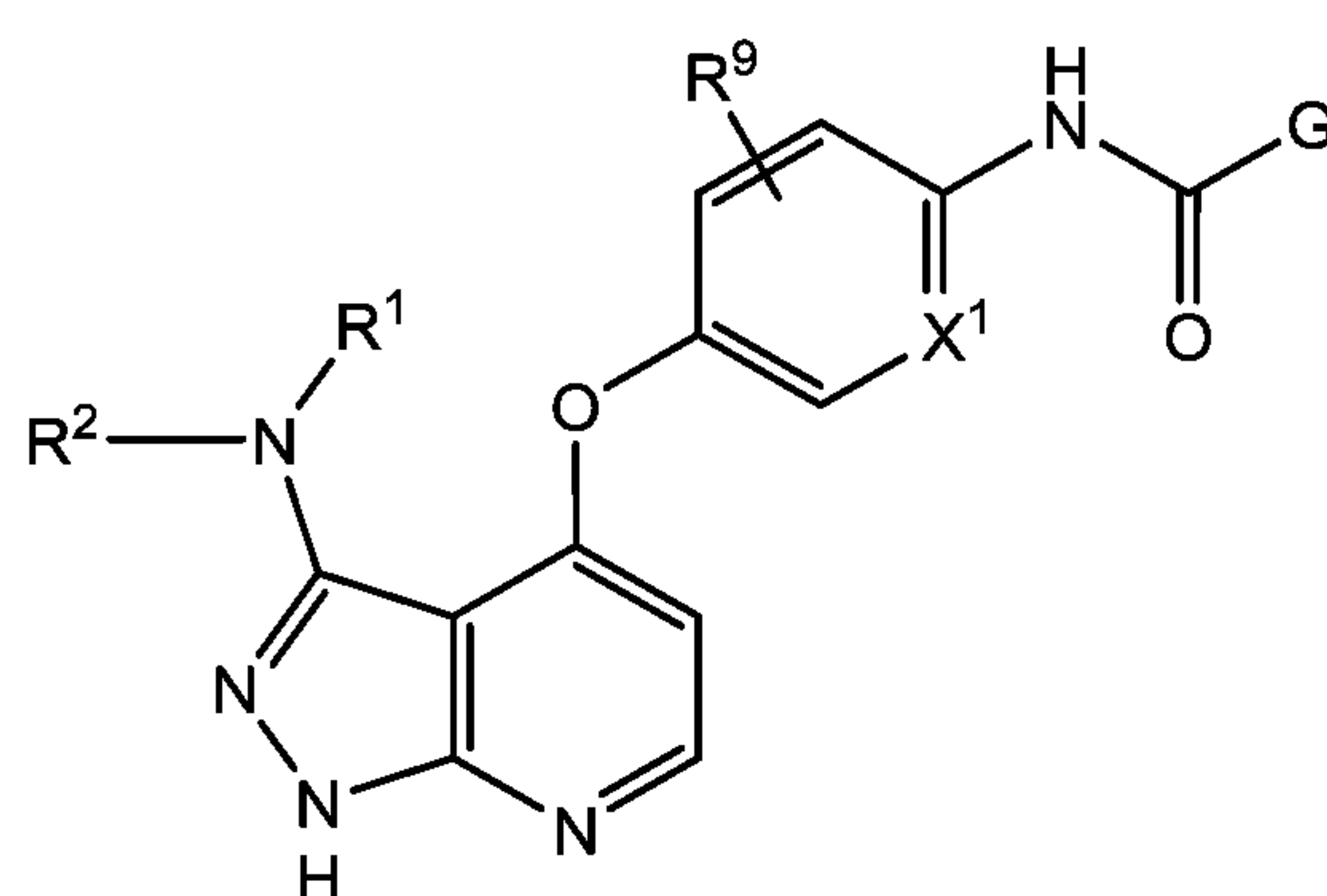
【0051】 本發明的其他特點及優點自以下實施方式及圖式及申請專利範圍將顯而易見。

【實施方式】

[相關申請案的交叉參考]

【0052】本申請案主張2018年8月30日提申的美國臨時申請案第62/724,829號及2019年6月7日提申的美國臨時申請案第62/858,686號的優先權；所述美國臨時申請案的內容以全文引用的方式併入本文中。

【0053】本文提供一種式I化合物：



I

【0054】以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中：

【0055】X¹為CH或者N；

【0056】R¹為氫或者C1-C6烷基；

【0057】R²為

【0058】(a)氫，

【0059】(b) C1-C6烷基，

【0060】(c)經基C1-C6烷基，

【0061】(d)二經基C2-C6烷基，

【0062】(e)視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，

【0063】(f) (二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-，

【0064】 (g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0065】 (h) Cyc¹，

【0066】 (i) Cyc²，

【0067】 (j) (hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0068】 (k) (Ar¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0069】 (l) (hetAr¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，或者

【0070】 (m) (HOSO₃)C1-C6烷基-；

【0071】 Cyc¹為3至4員環烷基環，視情況經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：鹵素、羥基、C1-C3烷基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及R'R"NC(=O)-；

【0072】 R'及R"獨立地為氫或者C1-C6烷基；

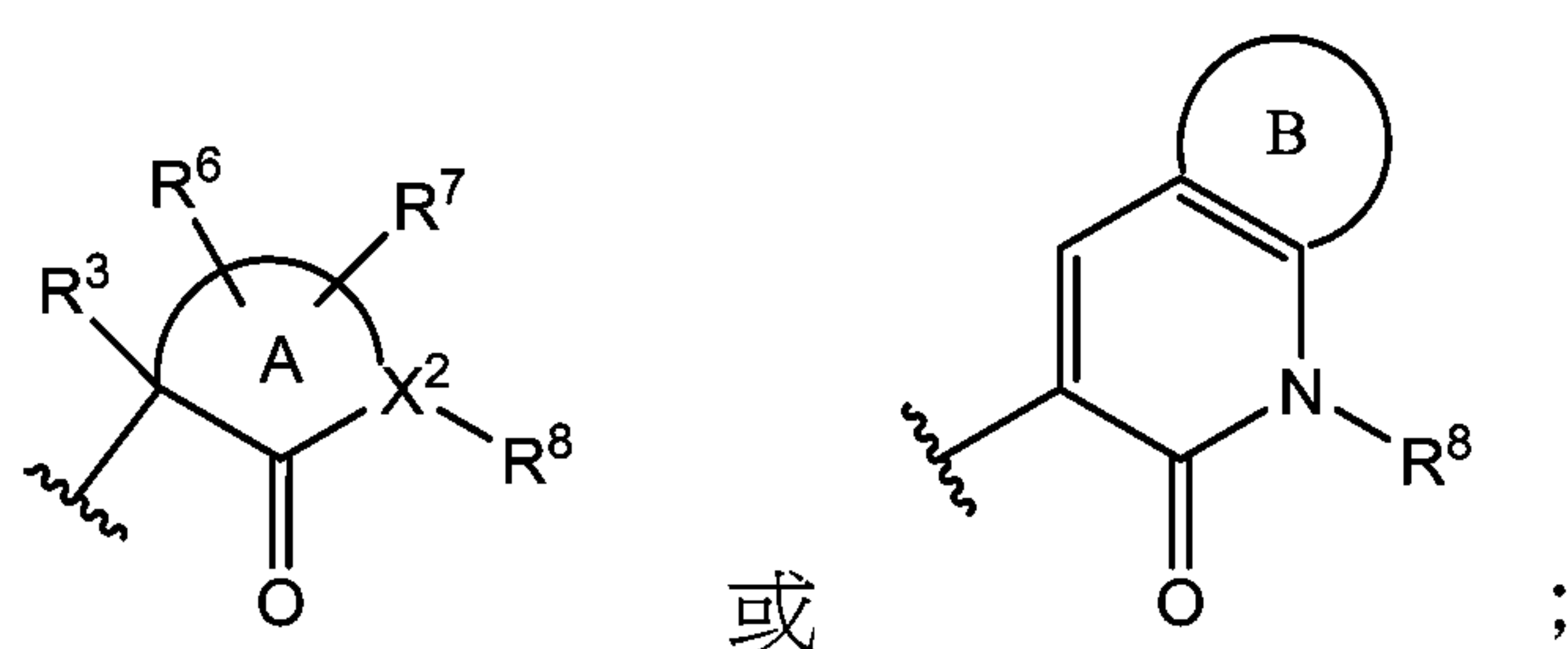
【0073】 Cyc²為5員環烷基環，其經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：C1-C3烷基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及羥基C1-C3烷基-；

【0074】 hetCyc¹為5至6員飽和雜環，其具有1至2個獨立地由O、N以及SO₂選出的環雜原子，其中所述環視情況經氧代基取代；

【0075】 Ar¹為苯基；

【0076】 hetAr¹為吡啶基；

【0077】 G為



【0078】 X^2 為 C 或者 N ；

【0079】 包括連接點處的原子的環 A 是 5 至 6 員雜環，當 X^2 為 N 時，所述雜環視情況具有額外 1 至 2 個環氮原子，且當 X^2 為 C 時，所述雜環具有一個環氮原子；

【0080】 R^3 為氫、甲基，或者不存在；

【0081】 包括連接點處的原子的環 B 為視情況經氧代基取代的 6 員飽和碳環，或者視情況經 OH 取代的 6 員芳族碳環；

【0082】 R^6 為氫、鹵素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羥基 C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、(C3-C6 環烷基)C1-C6 烷基-或者 hetCyc²，其限制條件為若 R^6 位於與式 I 的 -NHC(=O)- 部分連接的碳相鄰的環碳原子上，則 R^6 不為鹵素，並且

【0083】 R^7 為氫、C1-C6 烷基、氧代基或者硫酮基，

【0084】 或者視情況當 R^6 及 R^7 位於同一碳原子上時， R^6 及 R^7 連同其所連接的碳原子一起形成環丙基環；

【0085】 hetCyc² 為 4 至 6 員飽和雜環，其具有環氮原子並且視情況經 C1-C6 烷基取代；

【0086】 R^8 為 Ar²、hetAr²、C3-C6 環烷基、hetCyc³ 或者 C1-C6 烷基；

【0087】 Ar² 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0088】 hetAr^2 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0089】 hetCyc^3 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0090】 R^9 為氫或者鹵素。

【0091】 對於本文所用的複雜化學名稱而言，取代基的命名位於其所連接的基團之前。舉例而言，甲氧基乙基包含具有甲氧基取代基的乙基主鏈。

【0092】 當特別提及環 A 時，術語「雜環」意謂環 A 為飽和、部分不飽和或芳族 5 至 6 員雜環。

【0093】 術語「鹵素」意謂 -F(在本文中有時稱為「氟」或者「氟」)、-Cl、-Br 及 -I。

【0094】 如本文所用，術語「C1-C2 烷基」、「C1-C3 烷基」、「C1-C6 烷基」以及「C2-C6 烷基」分別指具有一個至兩個、一個至三個、一個至六個或兩個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烴基。實例包含(但不限於)甲基、乙基、1-丙基、異丙基、1-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基以及己基。

【0095】 如本文所用，術語「C1-C2 烷氧基」、「C1-C3 烷氧基」以及「C1-C6 烷氧基」分別指具有一個至兩個、一個至三個或者一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷氧基，其中所述基團位於氧原子上。實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基以及第三丁氧基。

【0096】 如本文所用，術語「C1-C6 氟烷基」分別包含經一個或

多個氟取代的C1-C6烷基以及C1-C6烷氧基，諸如(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及其類似基團。

【0097】如本文所用，術語「(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-」係指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價基團，其中一個碳原子經如本文所定義的C1-C6烷氧基取代。實例包括甲氧基甲基(CH₃OCH₂-)以及甲氧基乙基(CH₃OCH₂CH₂-)。

【0098】如本文所用，術語「(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-」係指具有一個至三個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價基團，其中一個碳原子經如本文所定義的C1-C3烷氧基取代。

【0099】如本文所用，術語「(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-」係指具有兩個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價基團，其中兩個碳原子經如本文所定義的C1-C6烷氧基取代。

【0100】如本文所用，術語「羥基C1-C3烷基-」以及「羥基C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經羥基取代。

【0101】如本文所用，術語「二羥基C2-C6烷基-」係指具有兩個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中兩個碳原子經羥基取代，其限制條件為兩個羥基不位於同一碳原子上。

【0102】如本文所用，術語「(hetCyc¹)C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經如本文所定義的hetCyc¹基團取代。

【0103】如本文所用，術語「(Ar¹)C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經如本

文所定義的Ar¹基團取代。

【0104】如本文所用，術語「(hetAr¹)C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經如本文所定義的hetAr¹基團取代。

【0105】如本文所用，術語「(HOSO₃)C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經HOSO₃-基團取代。

【0106】如本文所用，術語「(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-」分別指具有一個至六個碳原子的飽和直鏈或分支鏈單價烷基，其中一個碳原子經C3-C6環烷基取代。

【0107】如本文所用，術語「C3-C6環烷基」係指具有三個至六個環碳原子的飽和碳環，亦即，環丙基、環丁基、環戊基或者環己基。

【0108】如本文所用，術語「氧代基」或「氧代基團」意謂與碳原子以雙鍵鍵結的氧原子，亦即，=O。

【0109】如本文所用，術語「硫酮基」意謂與碳原子以雙鍵鍵結的硫原子，亦即，=S。

【0110】如本文所用，術語「化合物」意欲包括所描繪結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體以及同位素。除非另外說明，否則本文中以名稱或者結構標識一種特定互變異構形式的化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0111】如本文所用，術語「互變異構體」係指其結構因原子排列而顯著不同、但容易且快速達成平衡的化合物，且應瞭解本文所提

供的化合物可描繪為不同的互變異構體，且當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式意欲屬於本發明的範圍內，且化合物命名不排除任何互變異構體。例示性互變異構化包含(但不限於)醯胺至醯亞胺；烯胺至亞胺；烯胺至(不同)烯胺互變異構化；以及酮基至烯醇。

【0112】應瞭解，本文所提供的某些化合物可以含有一個或多個不對稱中心且因此可以異構體混合物(諸如外消旋混合物)或者以對映異構性純形式製備及分離。對於其中立體化學構型用直實條或者直虛條指示的本發明化合物而言，直實條或者直虛條指示相對立體化學構型。對於其中立體化學構型用實楔形或虛楔形指示的本發明化合物而言，實楔形或者虛楔形指示絕對立體化學構型。

【0113】在式I的一個實施例中， X^1 為CH。

【0114】在式I的一個實施例中， X^1 為N。

【0115】在式I的一個實施例中， R^9 為氫。

【0116】在式I的一個實施例中， R^9 為鹵素。

【0117】在式I的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為鹵素。在式I的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為氟。

【0118】在式I的一個實施例中， X^1 為N且 R^9 為氫。

【0119】在式I的一個實施例中， R^1 為氫。

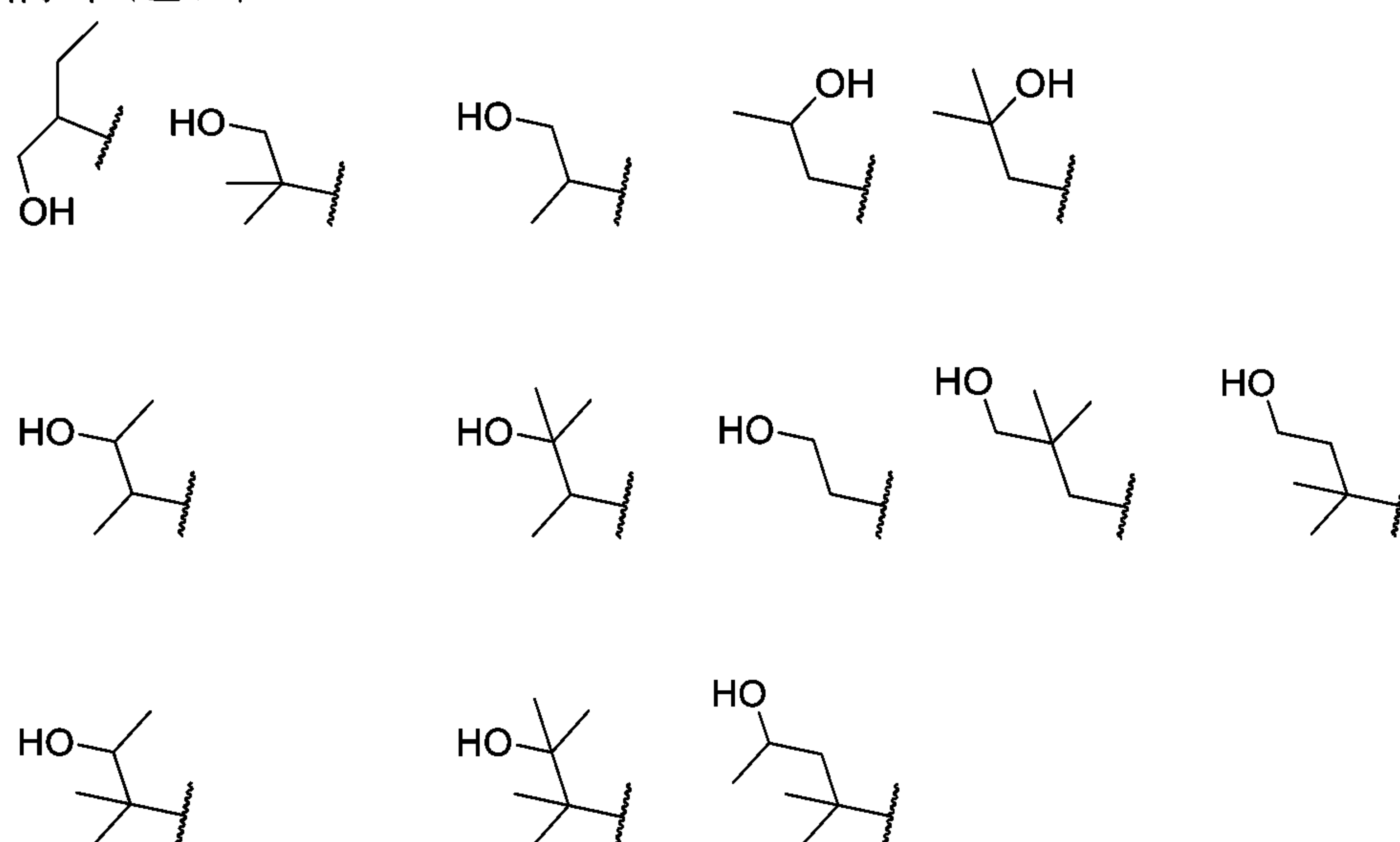
【0120】在式I的一個實施例中， R^1 為C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^1 為甲基。

【0121】在式I的一個實施例中， R^2 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為氫且 R^1 為氫。

【0122】在式I的一個實施例中， R^2 為C1-C6烷基。在式I的一個

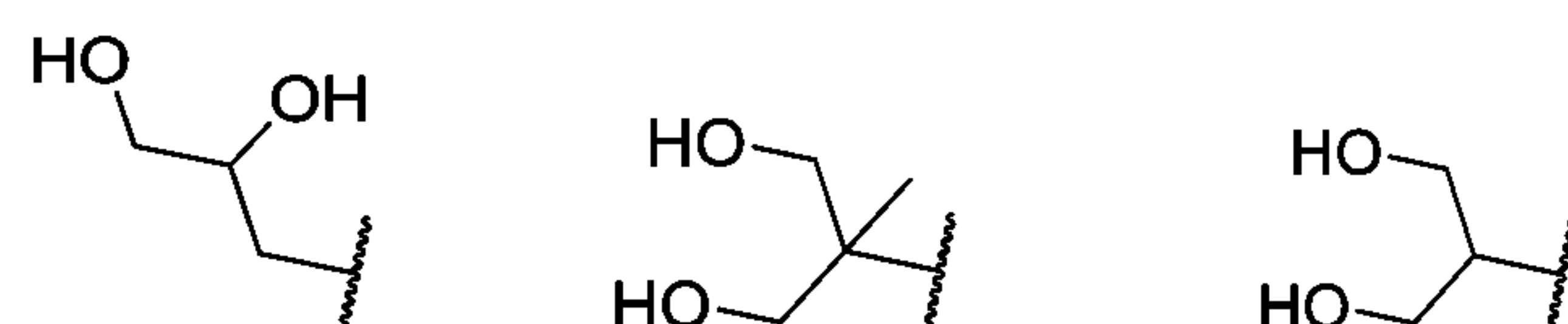
實施例中， R^2 為C1-C6烷基且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為甲基或乙基。在式I的一個實施例中， R^2 為甲基或乙基且 R^1 為氫。

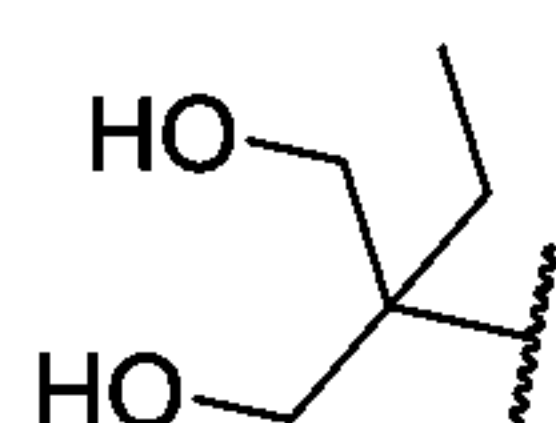
【0123】在式I的一個實施例中， R^2 為羥基C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 為羥基C1-C6烷基且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為羥基C1-C6烷基且 R^1 為C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 為羥基C1-C6烷基且 R^1 為甲基。在式I的一個實施例中， R^2 由下述者的結構中選出：



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。在所述實施例之一中， R^1 為C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為甲基。

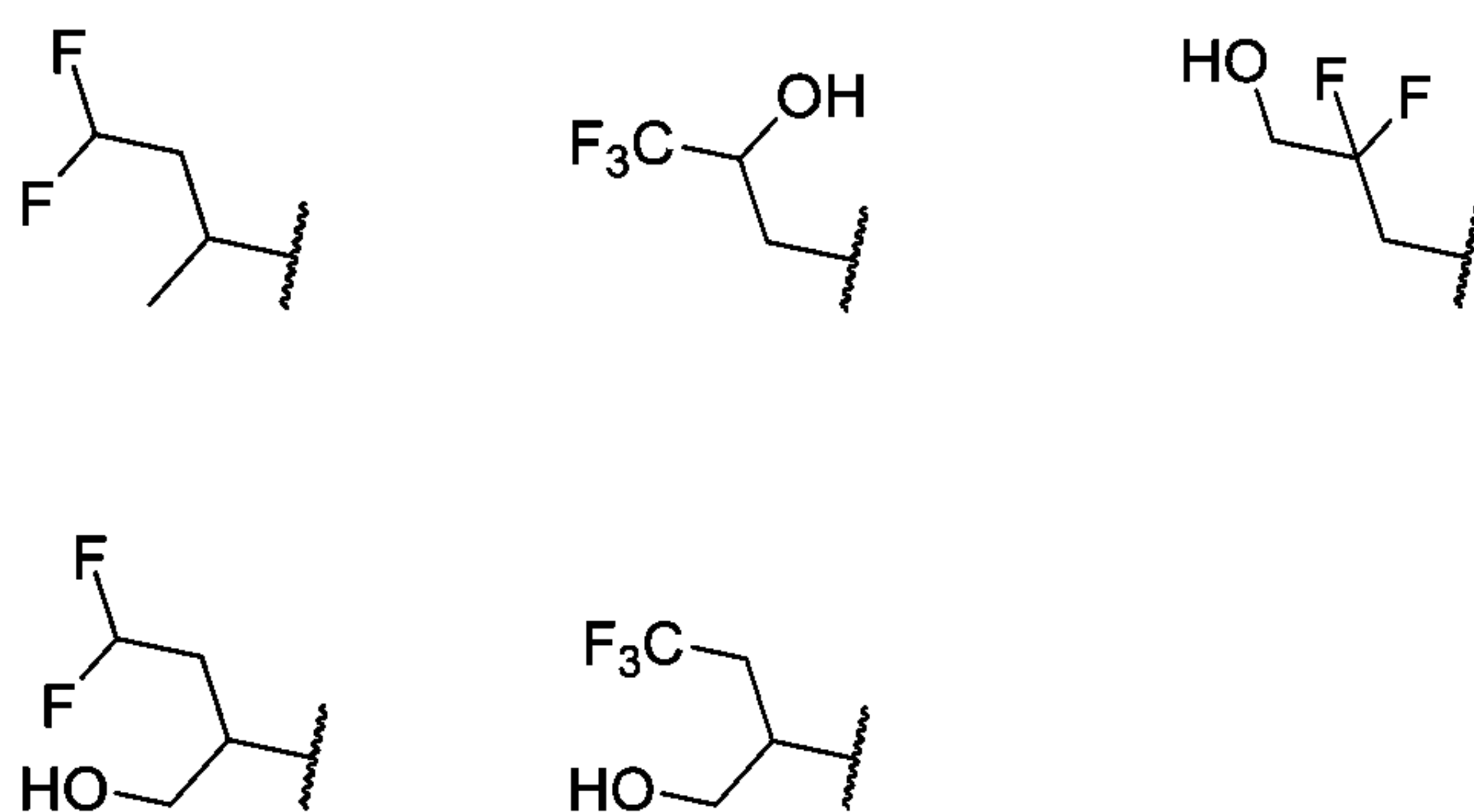
【0124】在式I的一個實施例中， R^2 為二羥基C2-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 為二羥基C2-C6烷基且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 由下述者的結構中選出：





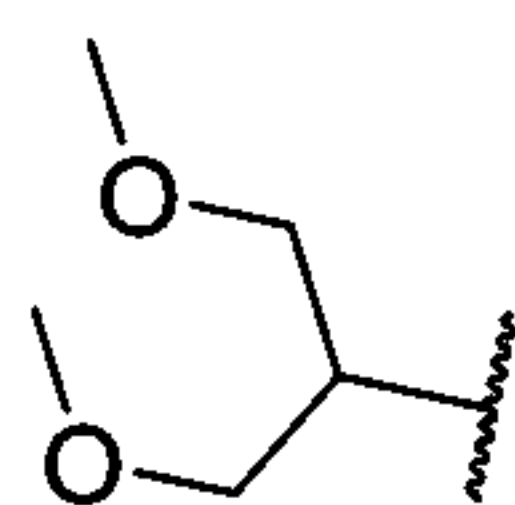
且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

【0125】在式I的一個實施例中， R^2 為視情況經OH取代的C1-C6氟烷基。在式I的一個實施例中， R^2 為視情況經OH取代的C1-C6氟烷基且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為視情況經OH取代的C1-C6氟烷基且 R^1 為C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 由下述者的結構中選出：



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

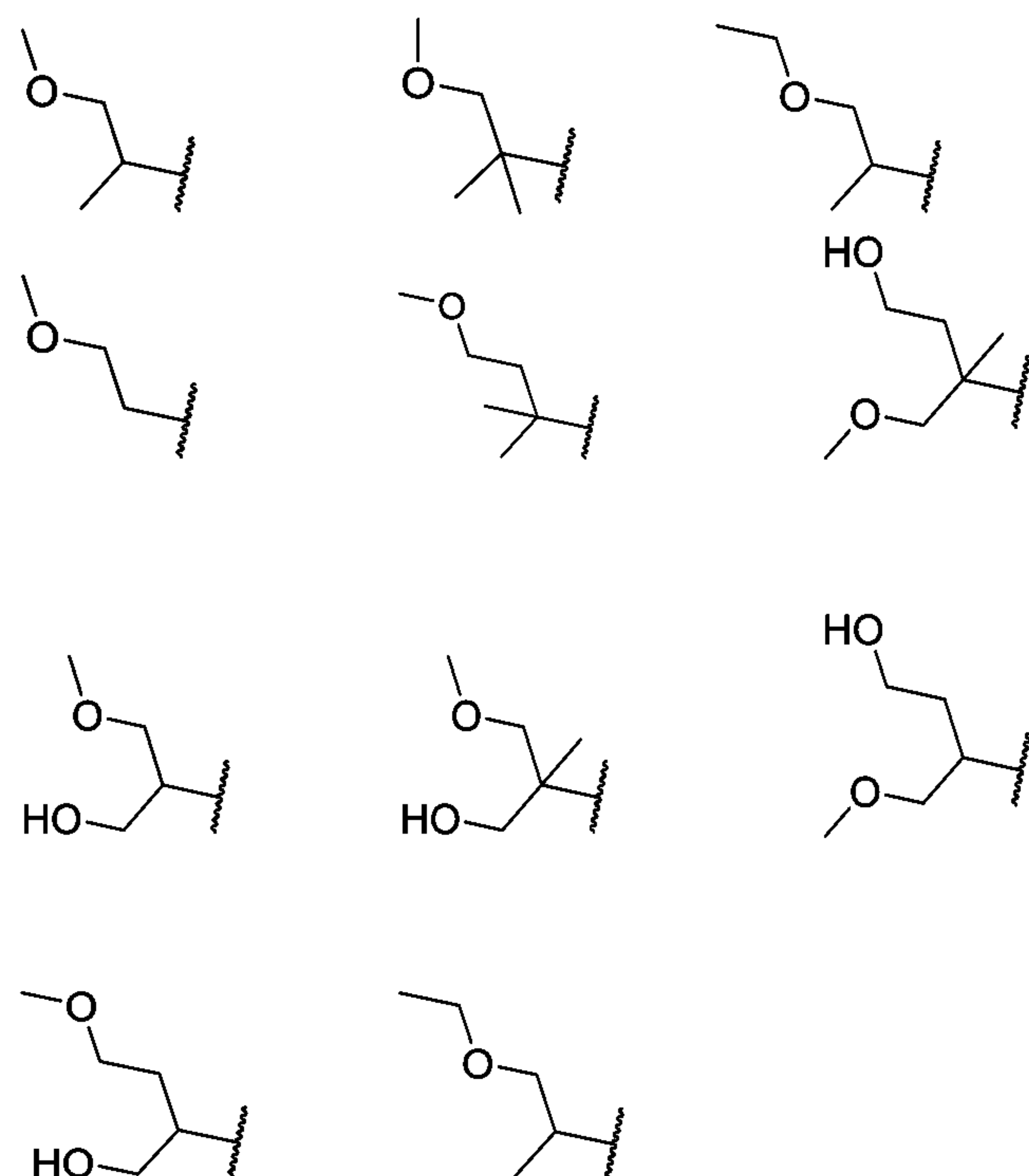
【0126】在式I的一個實施例中， R^2 為(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-。在式I的一個實施例中， R^2 為(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-且 R^1 為C1-C6烷基。在一個實施例中， R^2 為



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

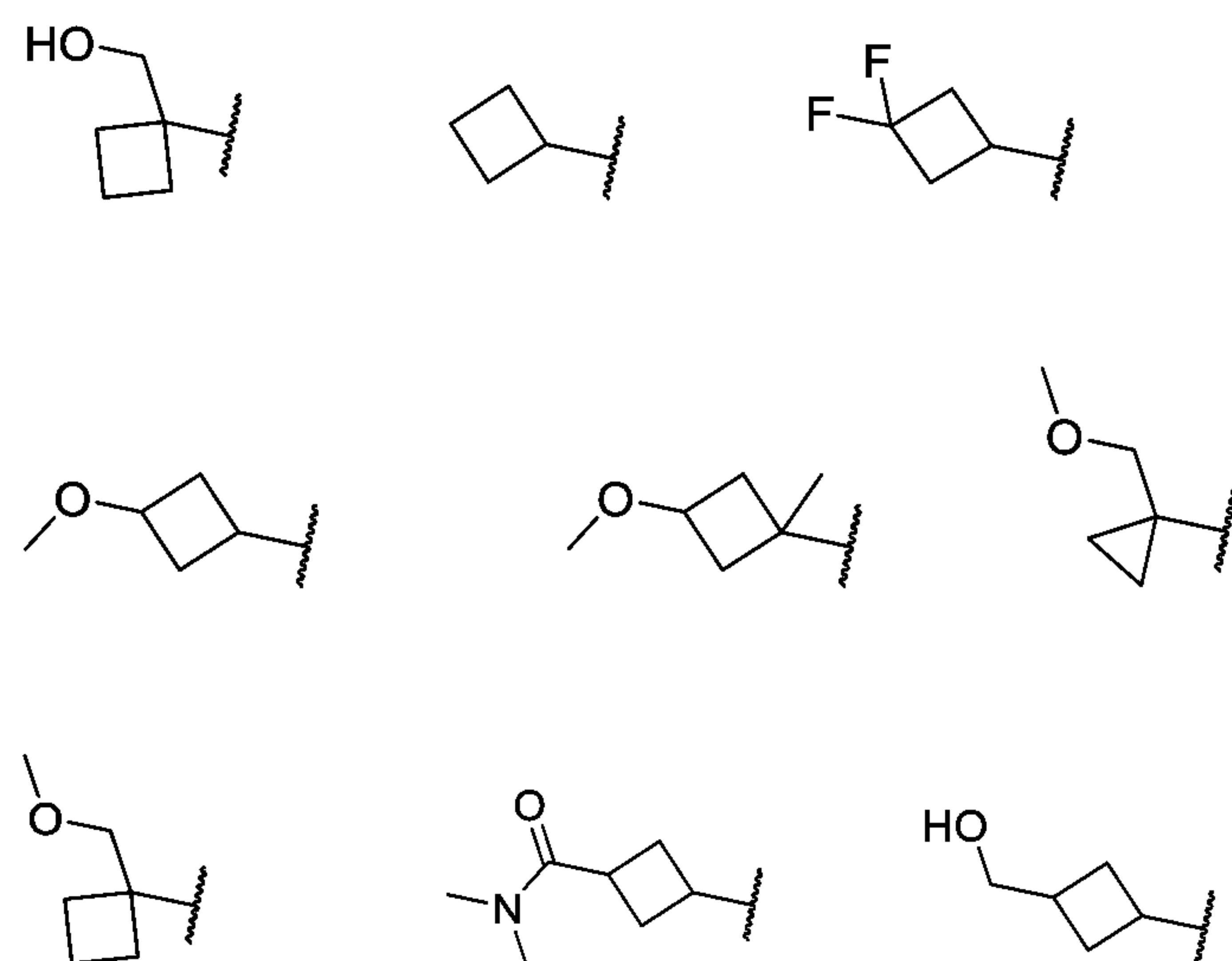
【0127】在式I的一個實施例中， R^2 為(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。在式I的一個實施例中， R^2 為(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中

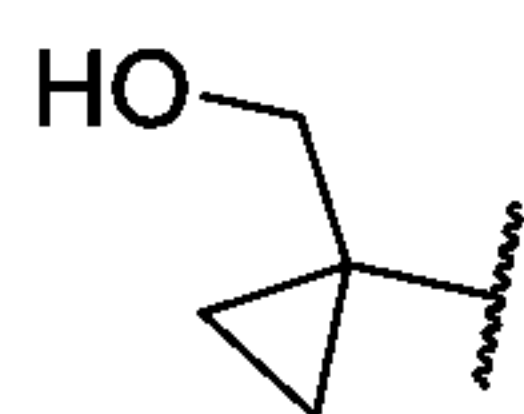
所述烷基部分視情況經OH取代且 R^2 為C1-C6烷基。在一個實施例中， R^2 由以下結構中選出：



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。在所述實施例之一中， R^1 為C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為甲基。

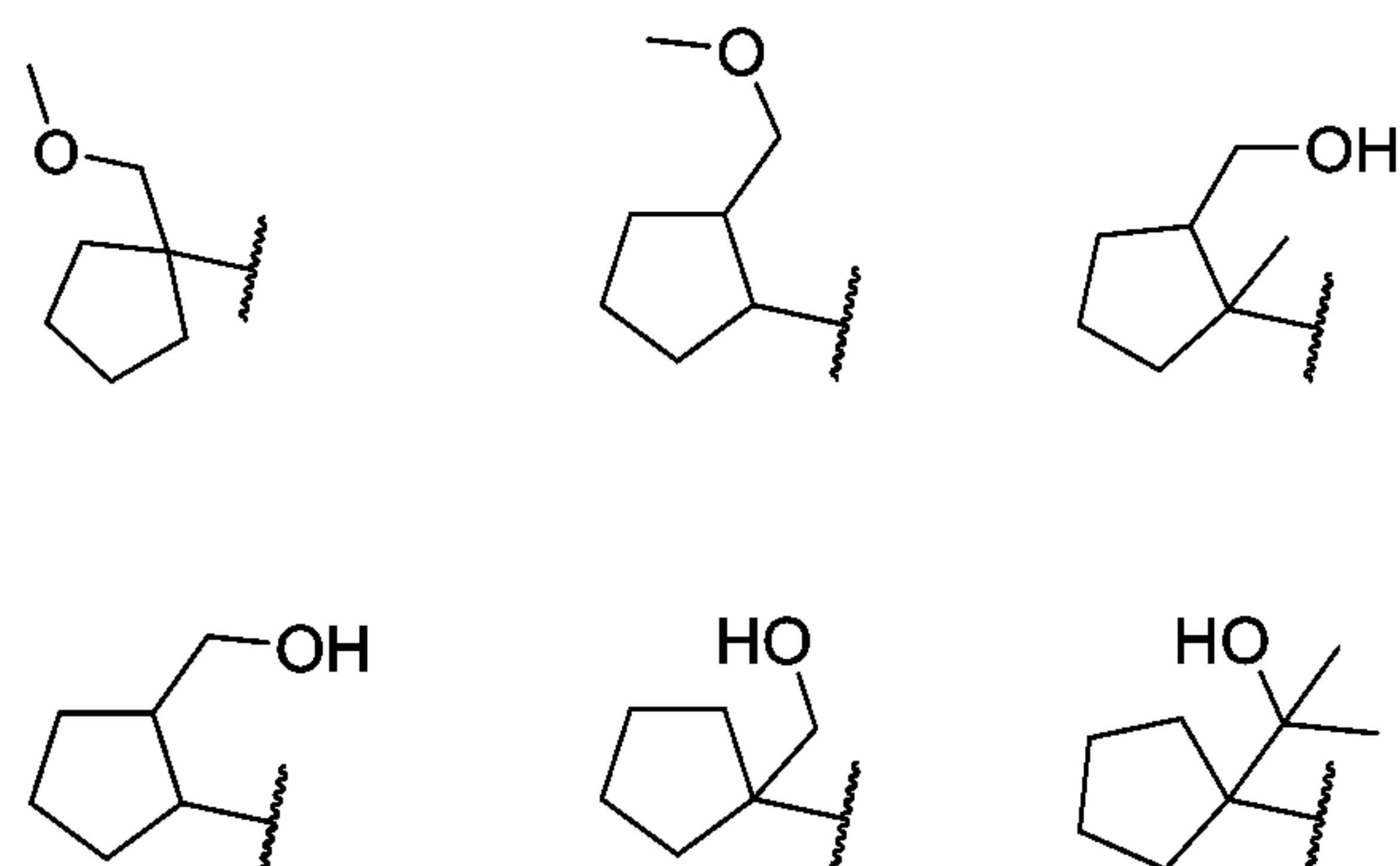
【0128】在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc¹。在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc¹且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc¹且 R^1 為C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 由下述者的結構中選出：





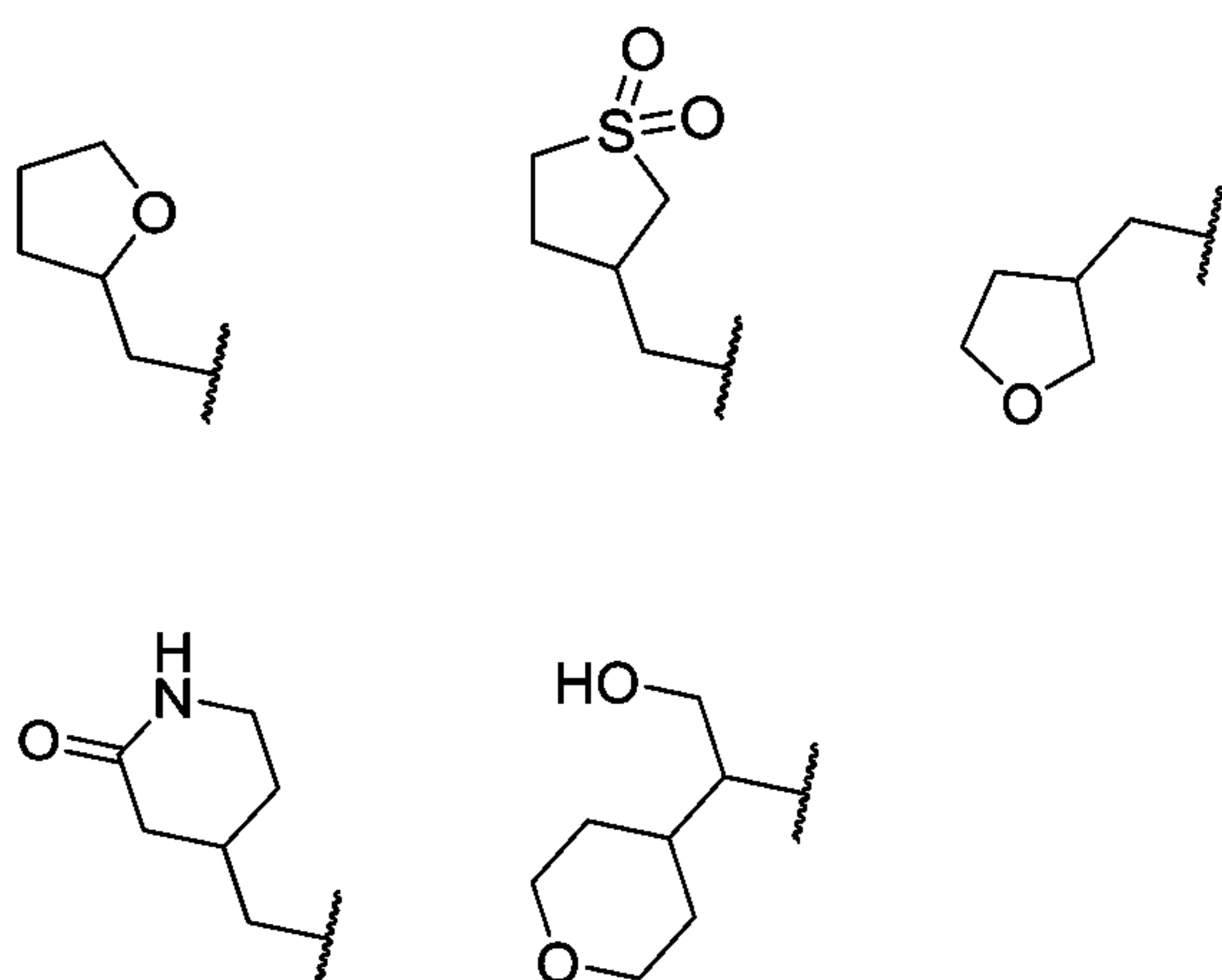
且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

【0129】在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc²。在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc²且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為Cyc²且 R^1 為C1-C6烷基。在式I的一個實施例中， R^2 由下述者的結構中選出：



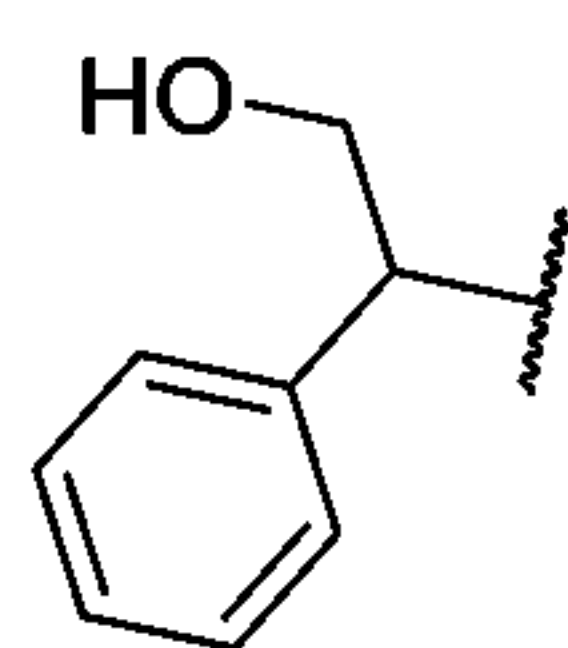
且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

【0130】在式I的一個實施例中， R^2 為(hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。在式I的一個實施例中， R^2 為(hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為(hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為C1-C6烷基。在一個實施例中， R^2 由以下結構中選出



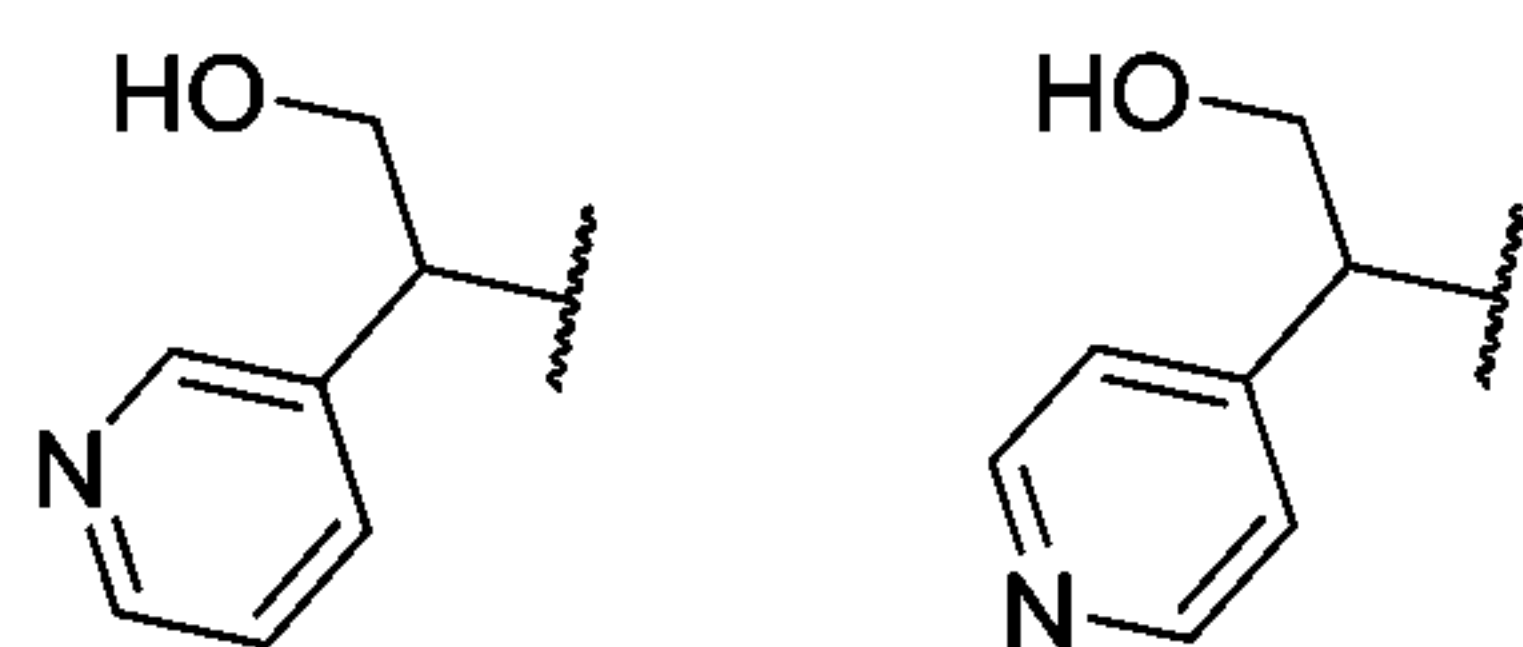
且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

【0131】在式I的一個實施例中， R^2 為 $(Ar^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(Ar^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(Ar^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^2 為C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^2 為 $(Ar^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分經OH取代。在一個實施例中， R^2 為



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

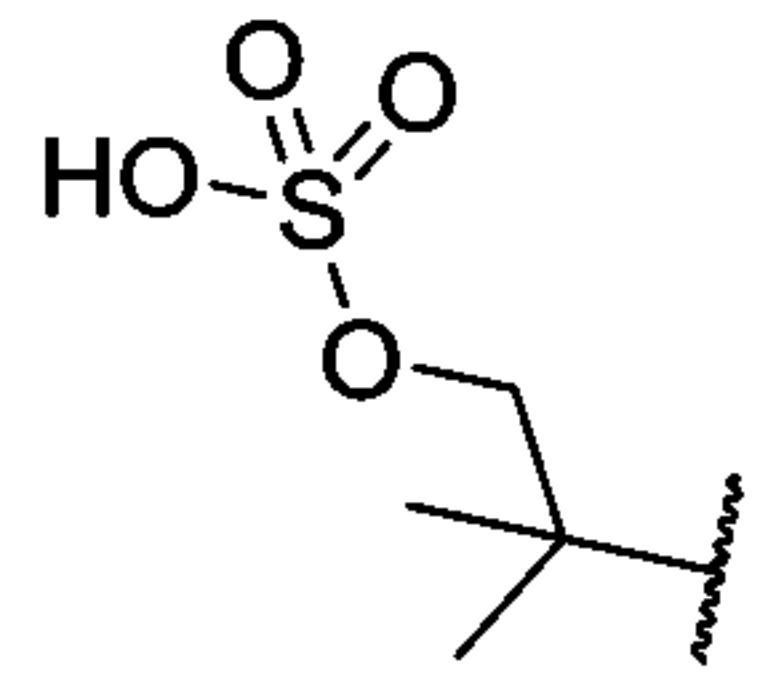
【0132】在式I的一個實施例中， R^2 為 $(hetAr^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(hetAr^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(hetAr^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代且 R^1 為C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^2 為 $(hetAr^1)C1-C6$ 烷基-，其中所述烷基部分經OH取代。在一個實施例中， R^2 由以下結構中選出：



且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

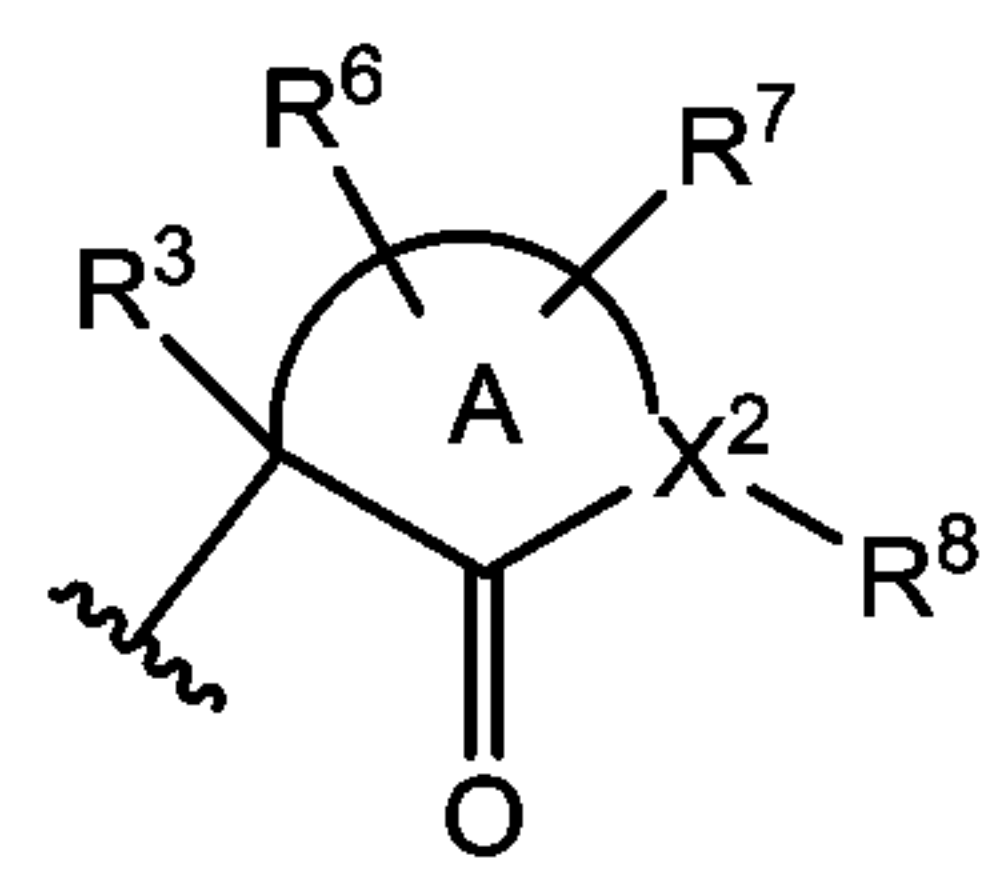
【0133】在式I的一個實施例中， R^2 為 $(HOSO_3)C1-C6$ 烷基-。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(HOSO_3)C1-C6$ 烷基-且 R^1 為氫。在式I的一個實施例中， R^2 為 $(HOSO_3)C1-C6$ 烷基-且 R^1 為C1-C6烷基。在一個實施

例中， R^2 為



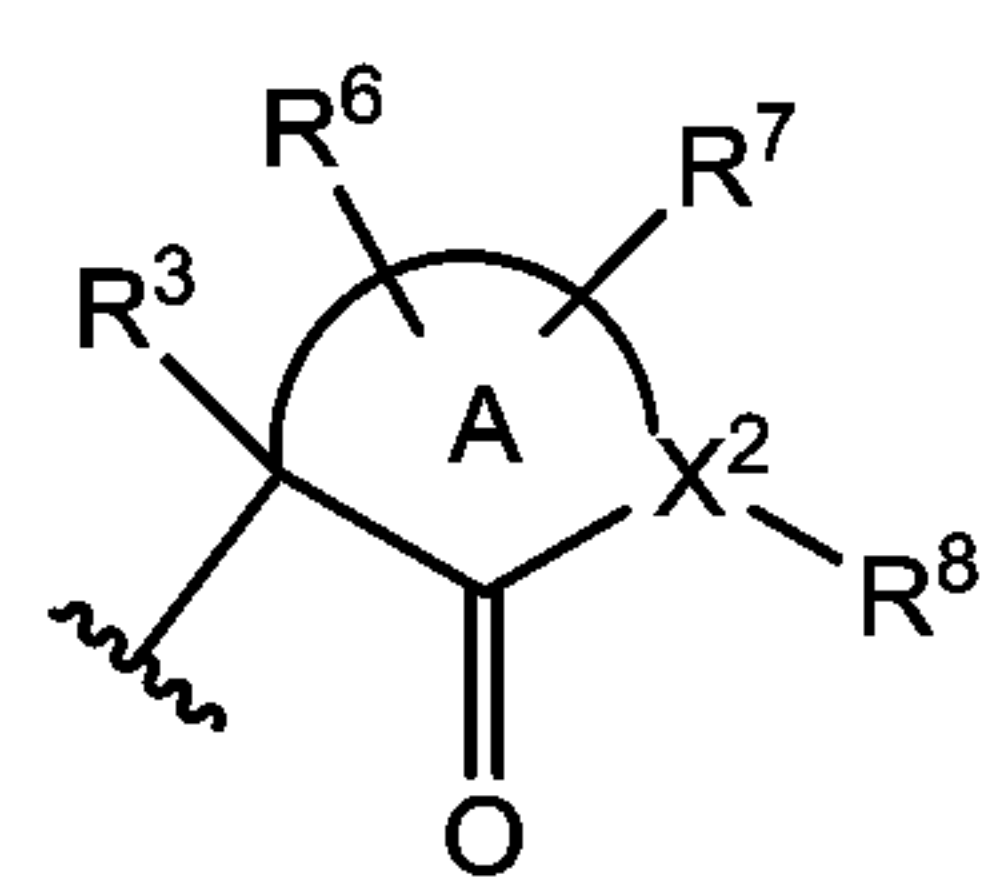
且 R^1 為氫或者C1-C6烷基。在所述實施例之一中， R^1 為氫。

【0134】在式I的一個實施例中，G為



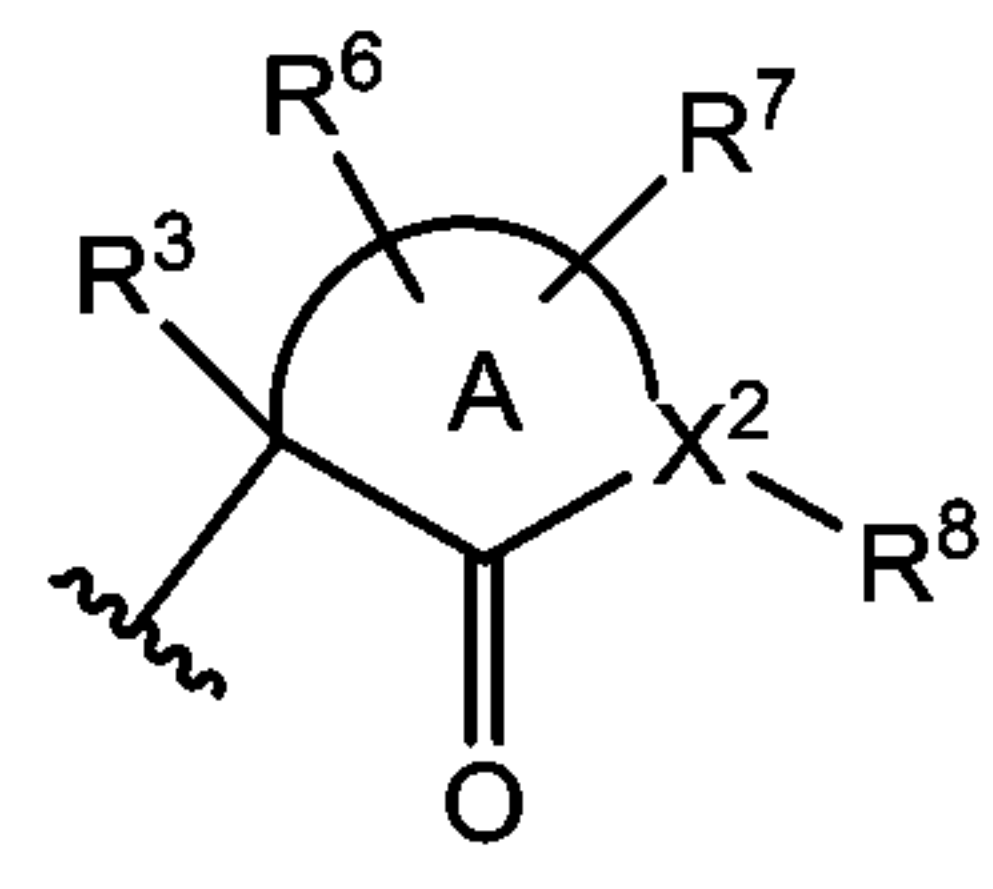
其中 X^2 為C或者N，且環A為5至6員雜環，當 X^2 為N時，所述雜環視情況具有額外1至2個環氮原子，且當 X^2 為C時，所述雜環具有一個環氮原子，且 R^3 、 R^6 、 R^7 以及 R^8 如針對式I所定義。

【0135】在式I的一個實施例中，G為

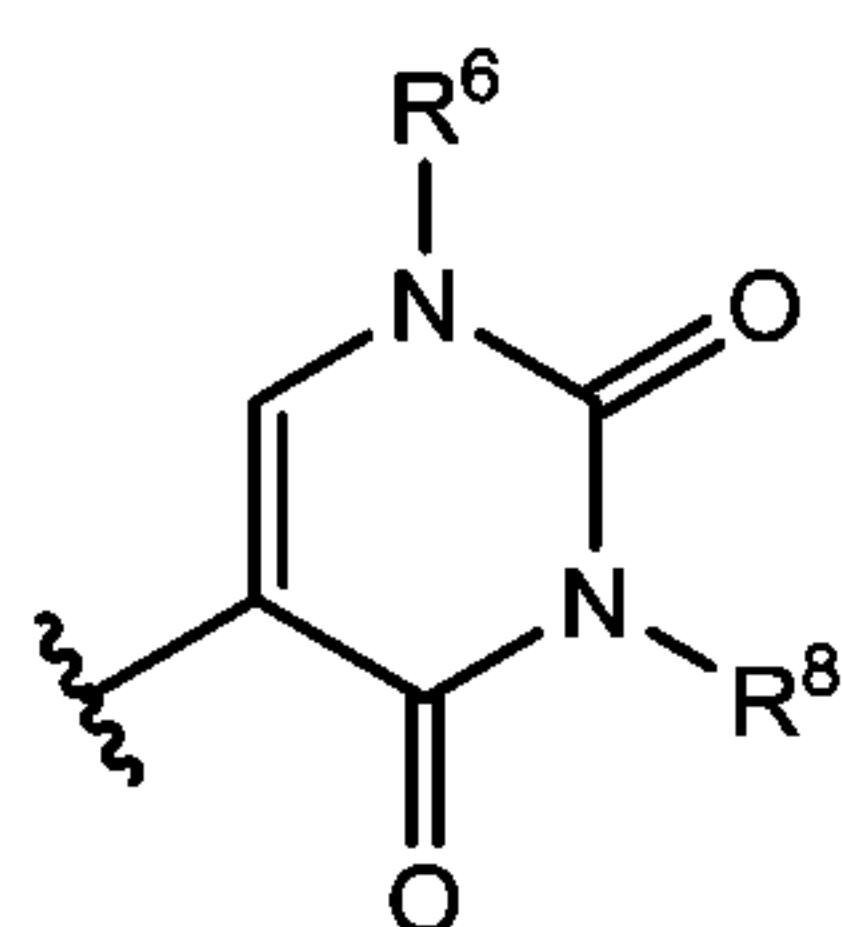


其中 X^2 為C或者N，環A為具有一個環氮原子的5至6員雜環，且 R^3 、 R^6 、 R^7 以及 R^8 如針對式I所定義。

【0136】在式I的一個實施例中，G為

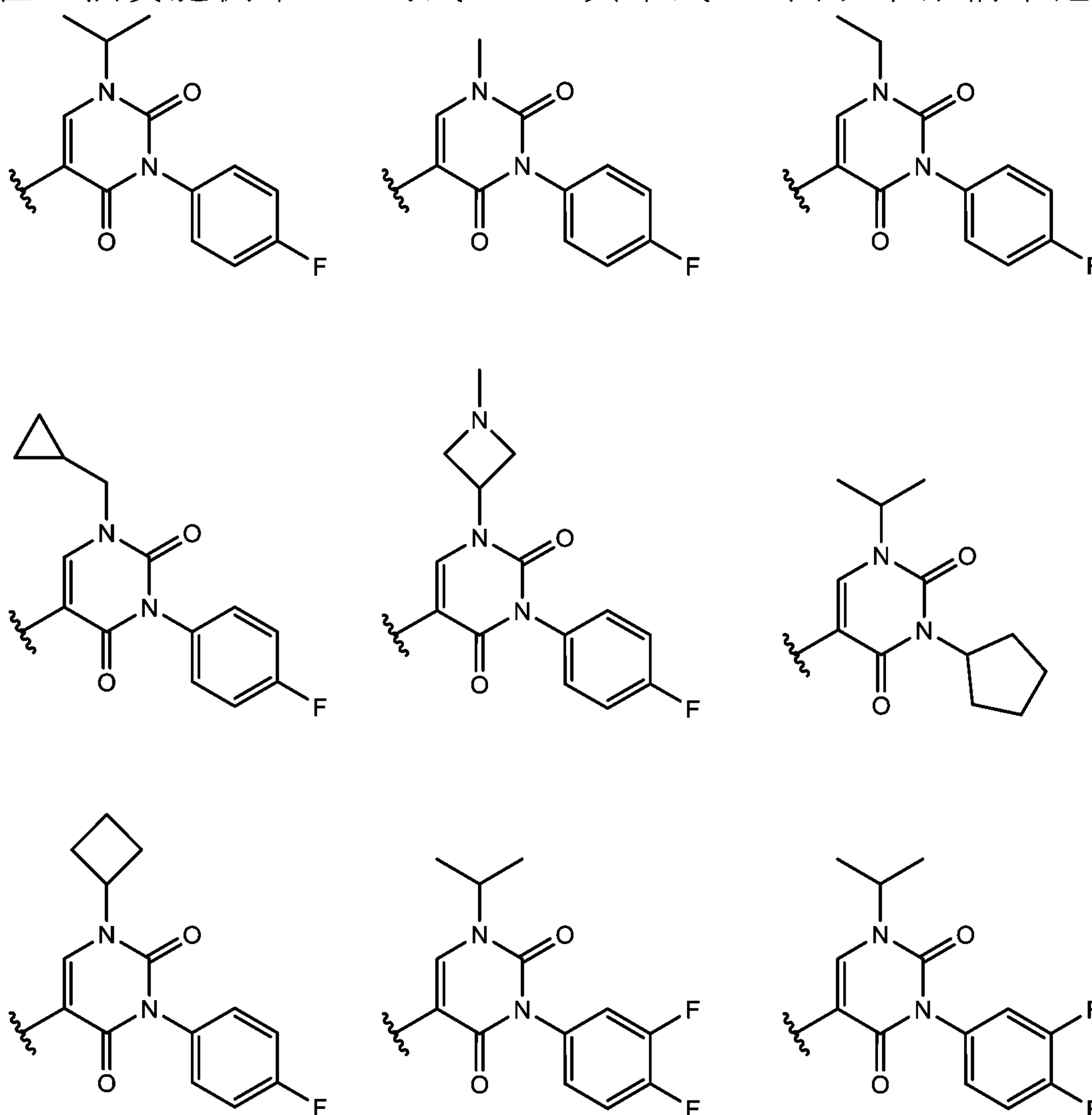


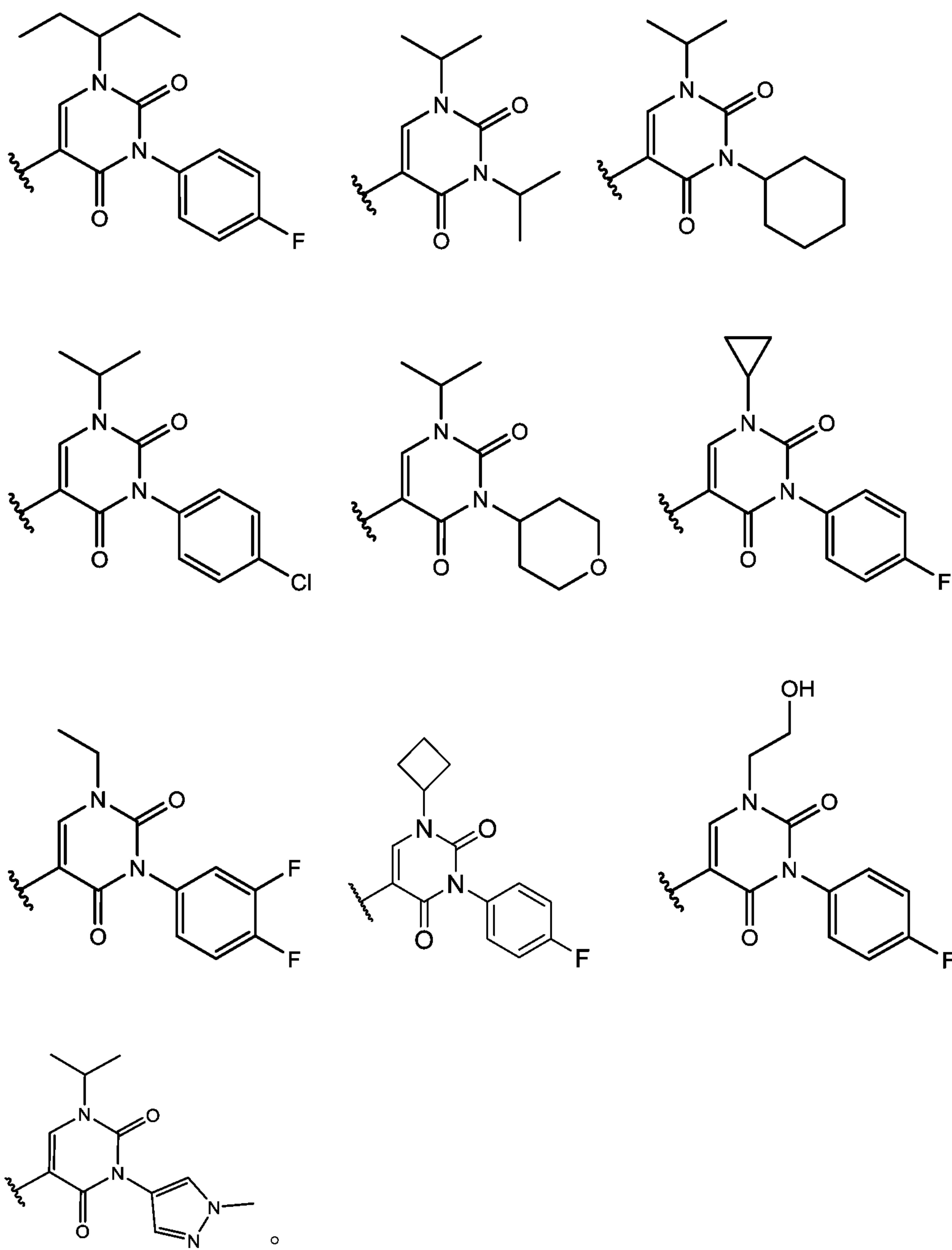
其中 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且 R^7 為氧代基，其中G具有式A-1



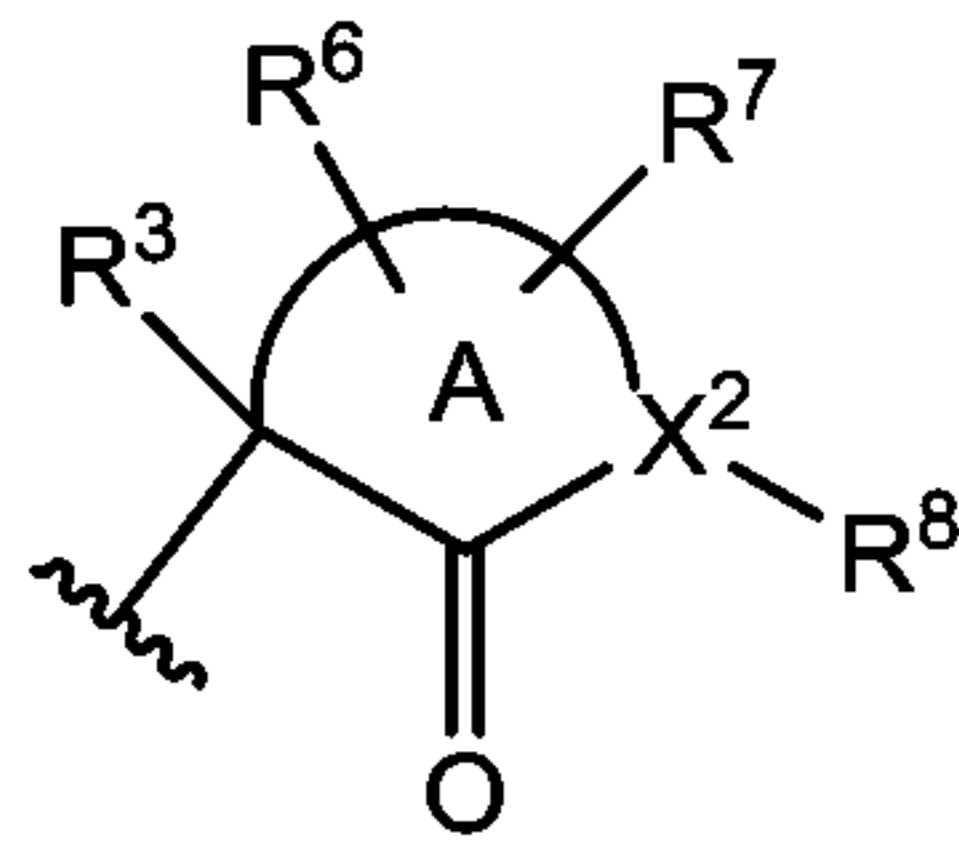
A-1

其中 R^6 為C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，且hetCyc²及 R^8 如針對式I所定義。在式A-1的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為苯基，所述苯基視情況經一或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基中選出的取代基取代。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-1，其中式A-1由以下結構中選出：

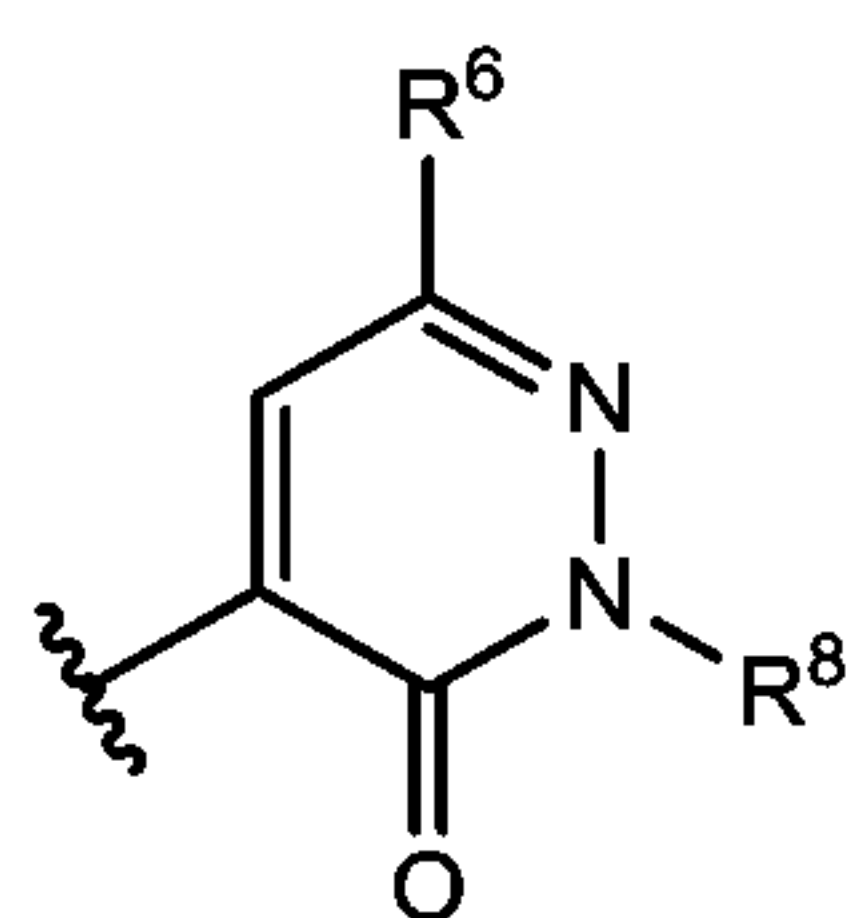




【0137】 在式I的一個實施例中，G為

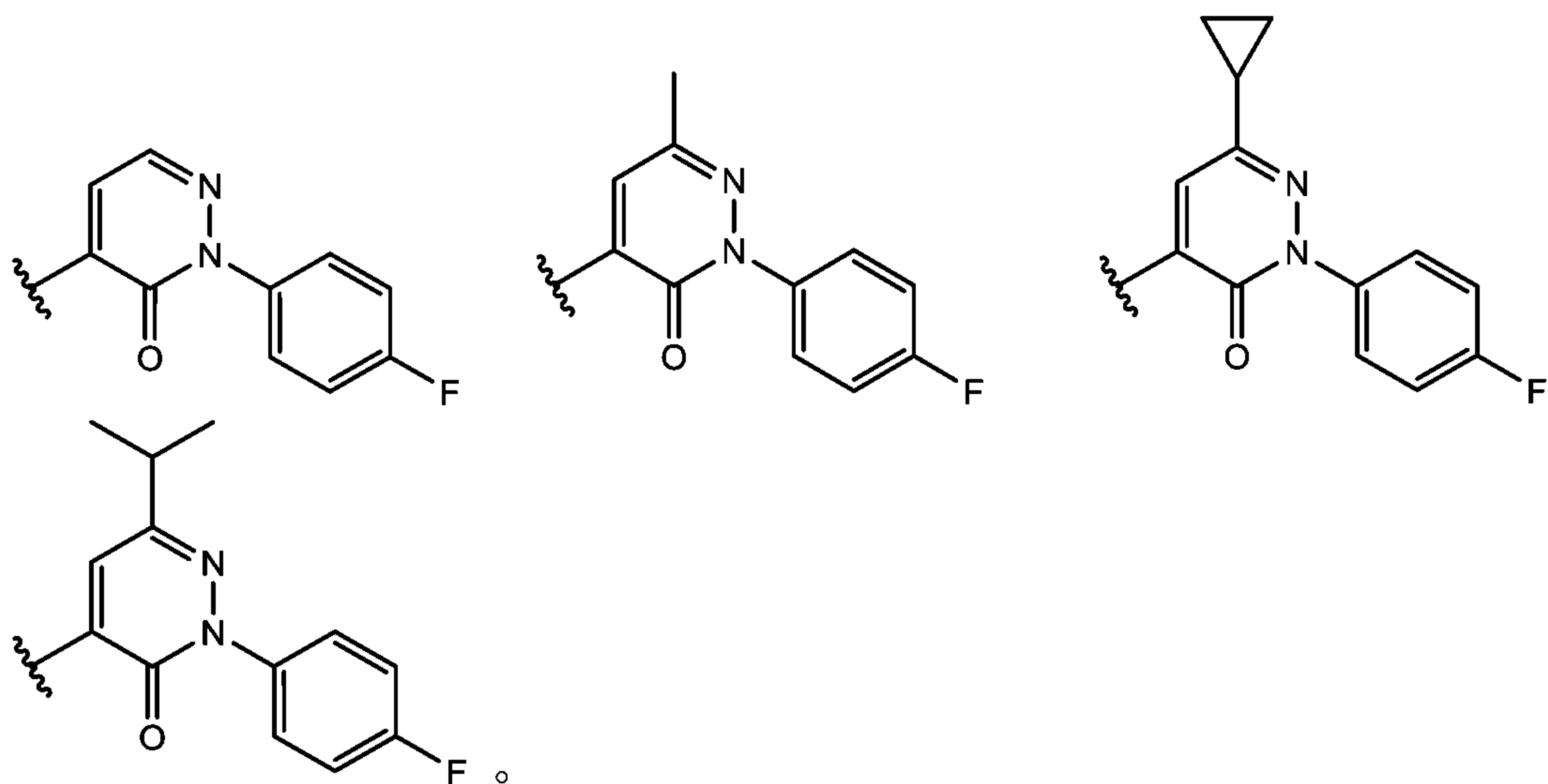


其中X²為N，R³不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氫，使得G具有式A-2

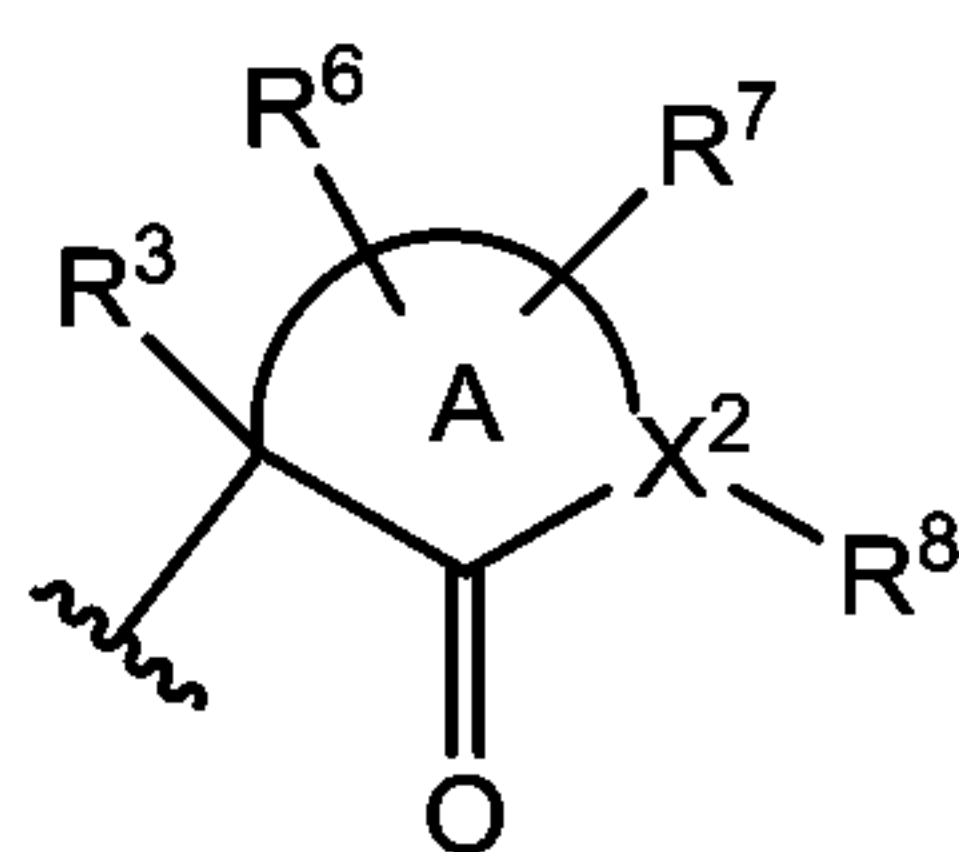


A-2

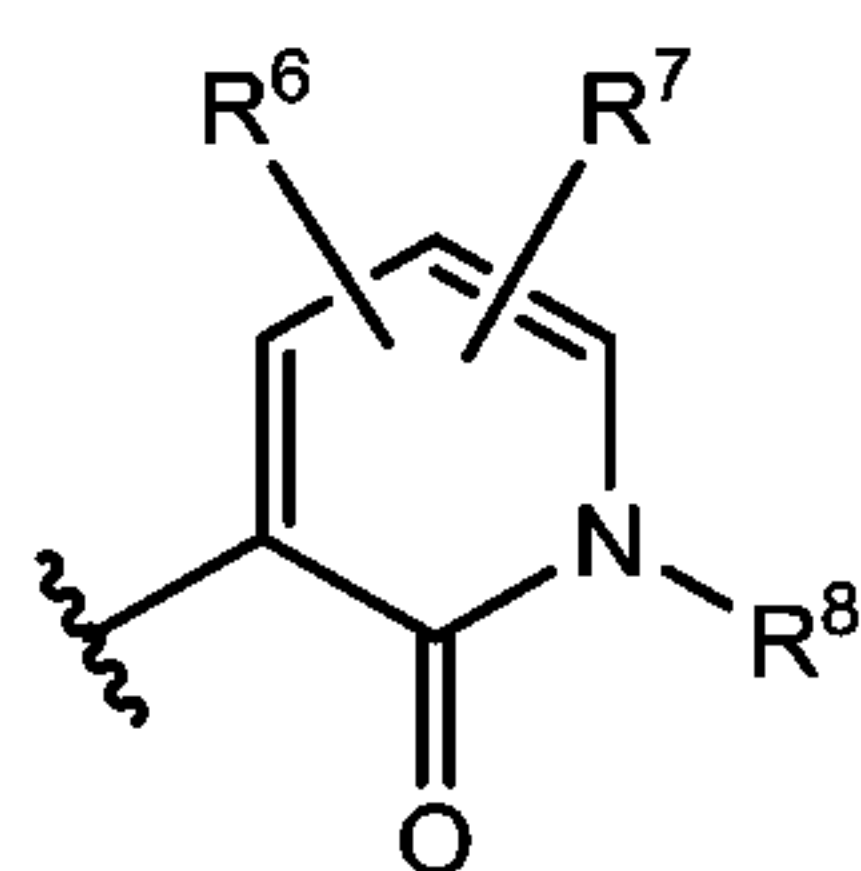
其中R⁶為氫、C1-C6烷基或者C3-C6環烷基，R⁷為氫，且R⁸如針對式I所定義。在式A-2的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，所述苯基視情況經一或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基中選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，環A為式A-2且由以下結構中選出：



【0138】在式I的一個實施例中，G為

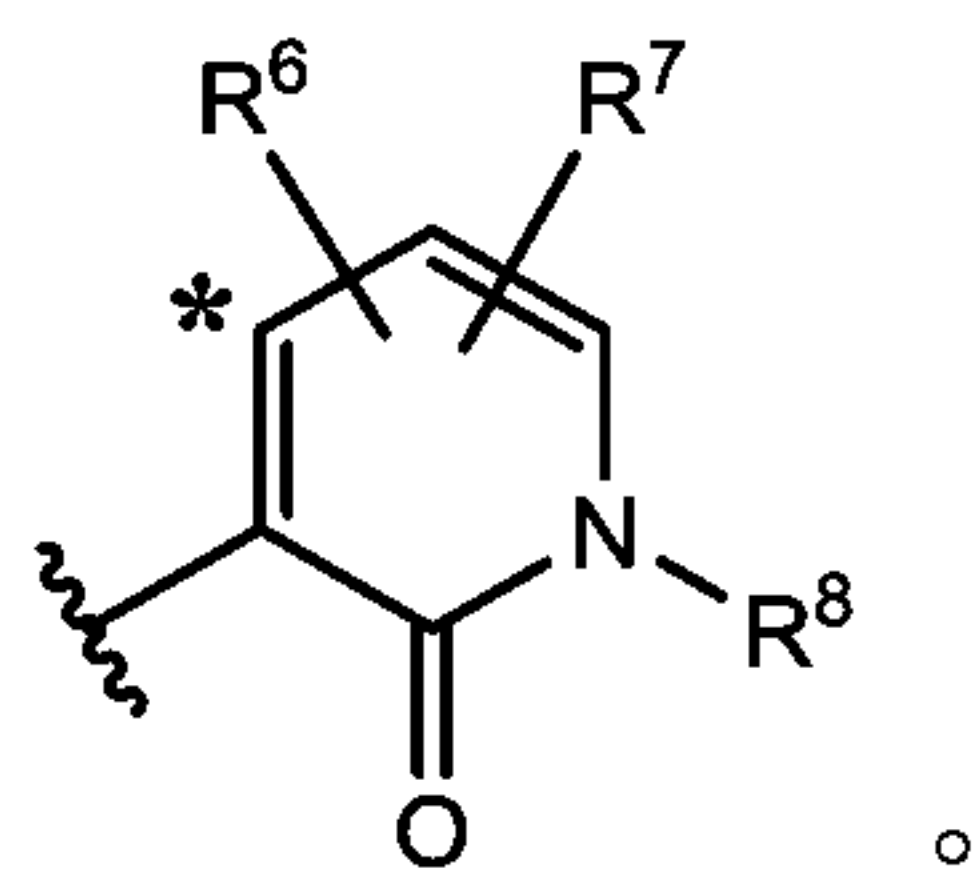


其中X²為N，R³不存在，環A為6員雜環，其中G具有式A-3

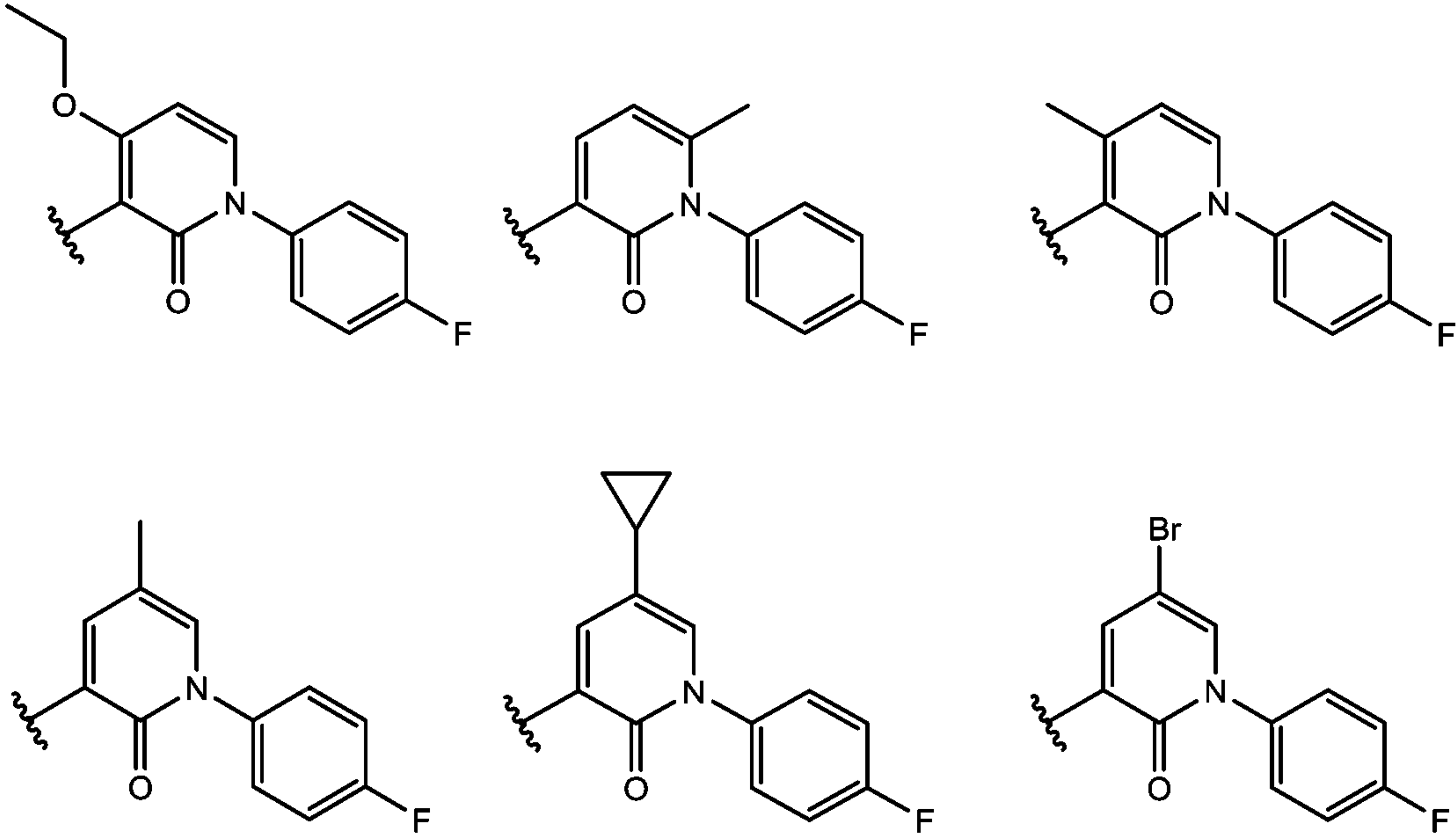


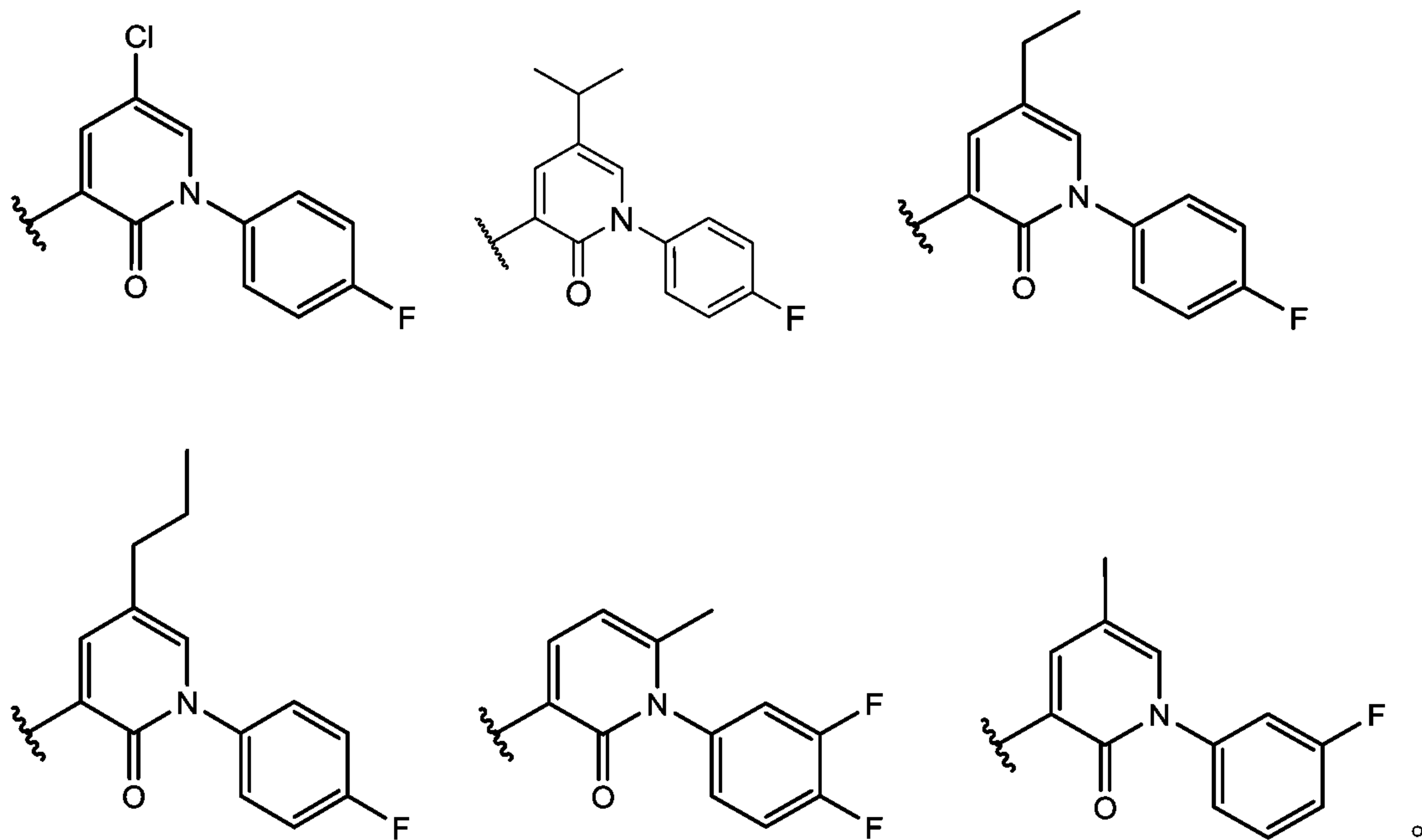
A-3

其中R⁶為鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或者C3-C6環烷基，R⁷為氫，其限制條件為當R⁶位於與式I的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上時，則R⁶不為鹵素，且R⁸如針對式I所定義。如本文所用，「與式I的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子」是指以下結構中用星號標識的碳：

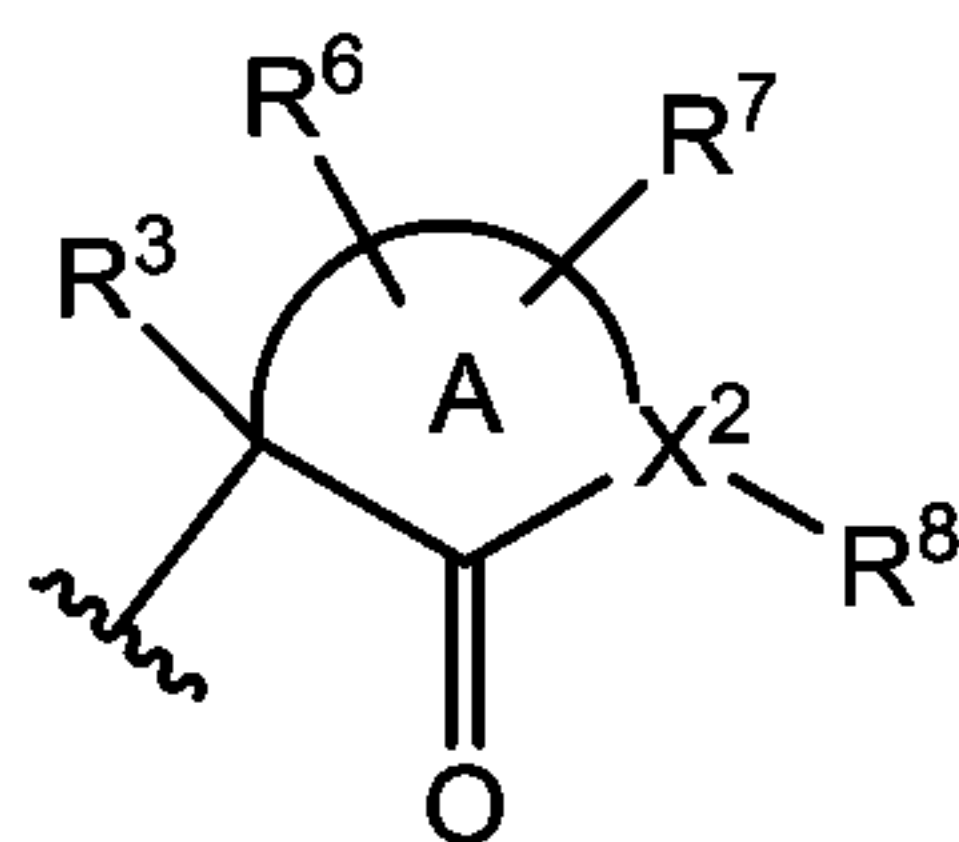


【0139】在式A-3的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經一或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基中選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-3且由以下結構中選出：

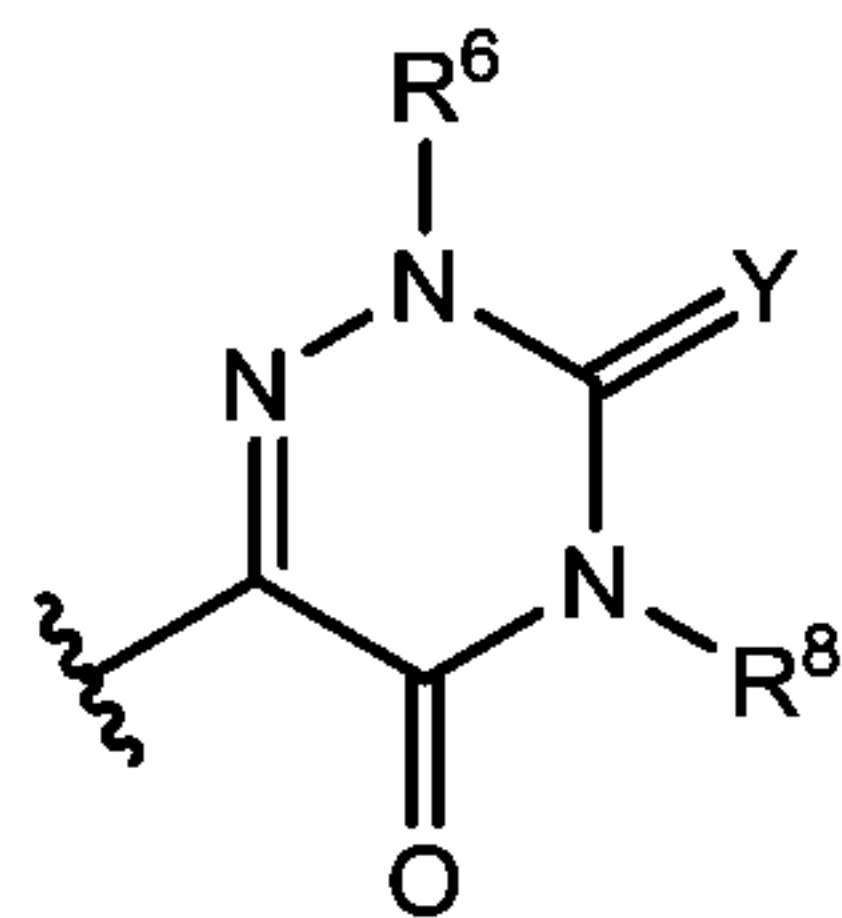




【0140】 在式I的一個實施例中，G為

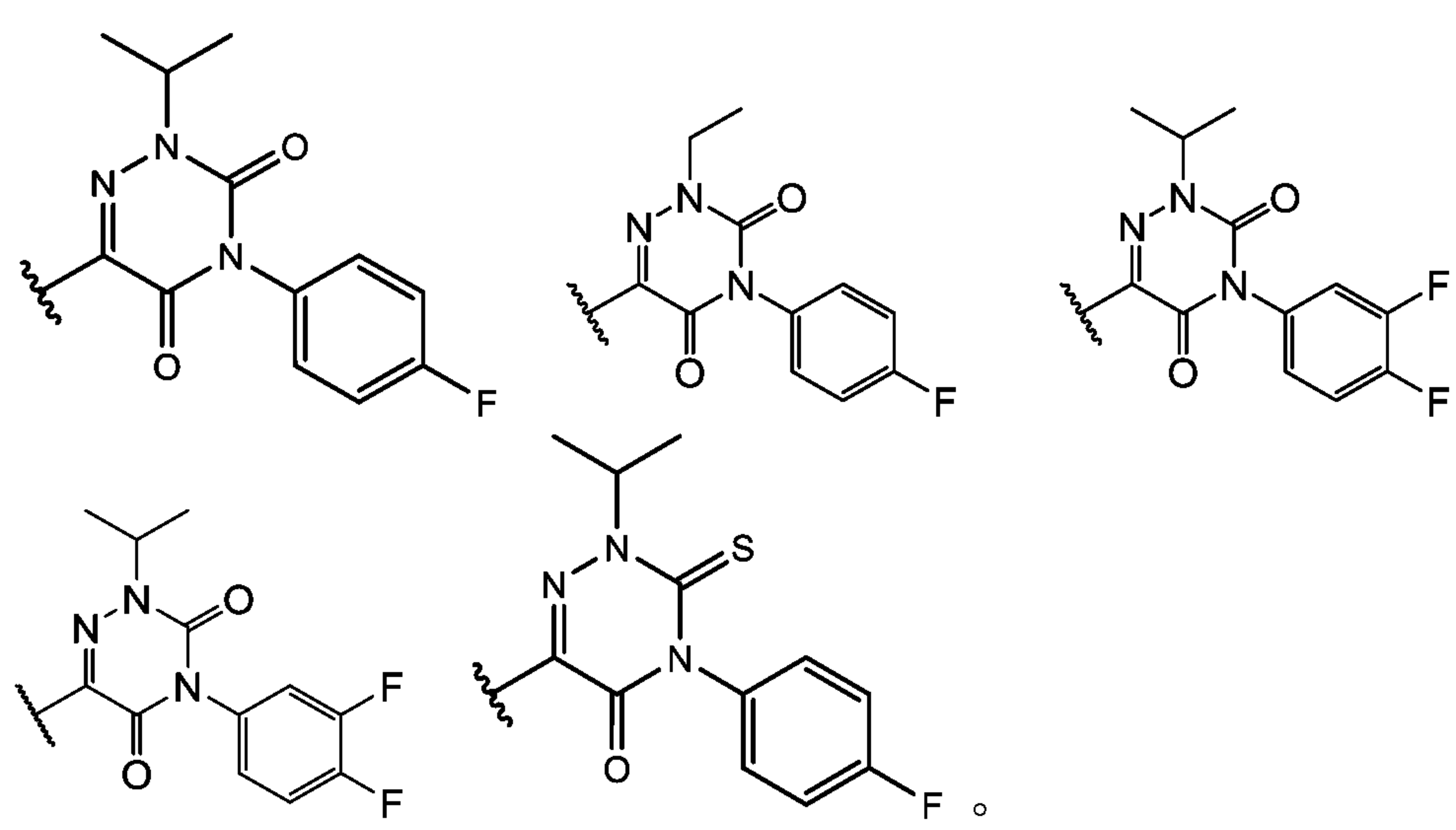


其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氧代基或者硫酮基，其中G具有式A-4

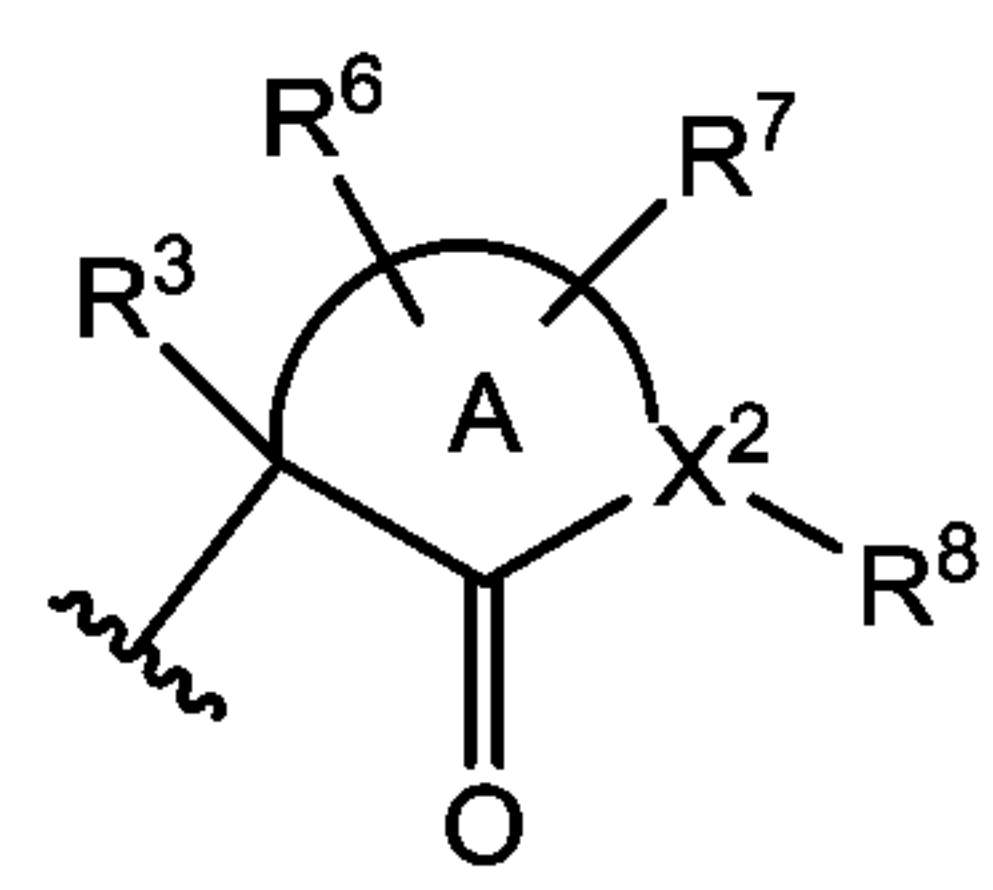


A-4

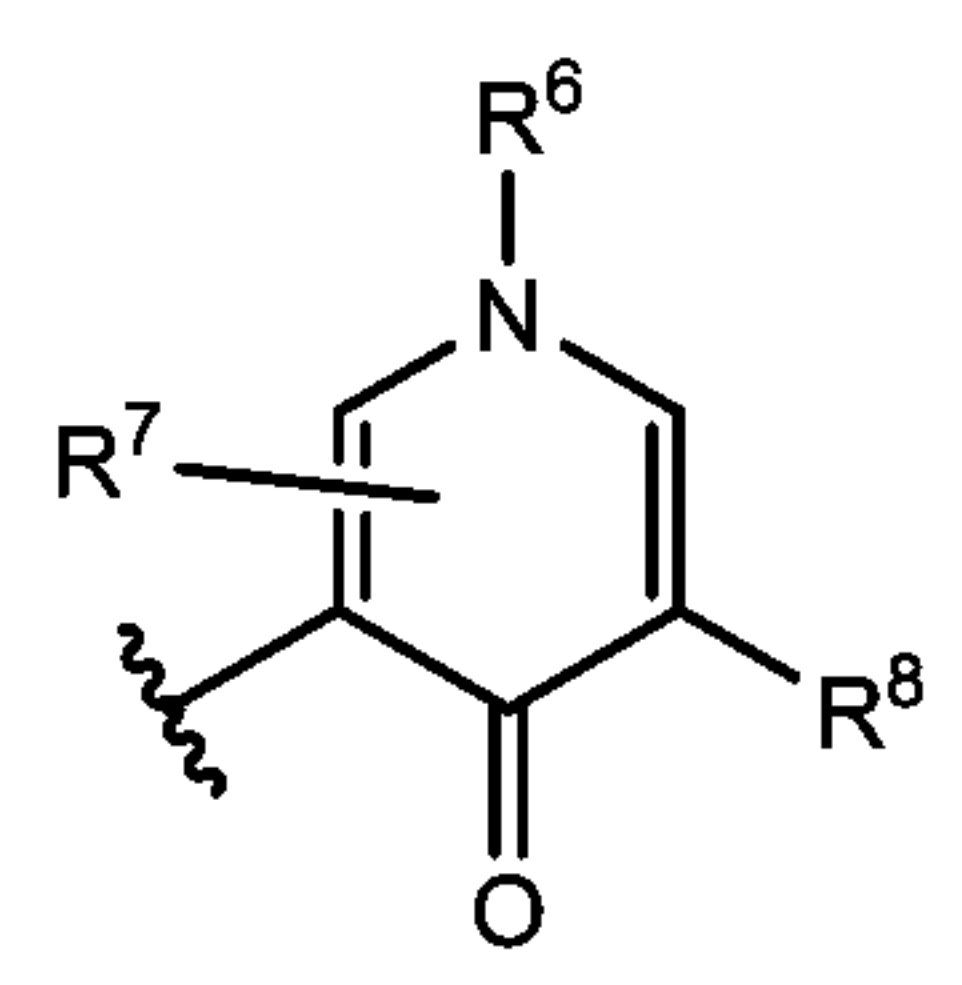
其中Y為O或者S，R⁶為C1-C6烷基，且R⁸如針對式I所定義。在式A-4的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經一或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基中選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-4且由以下結構中選出：



【0141】 在式I的一個實施例中，G為

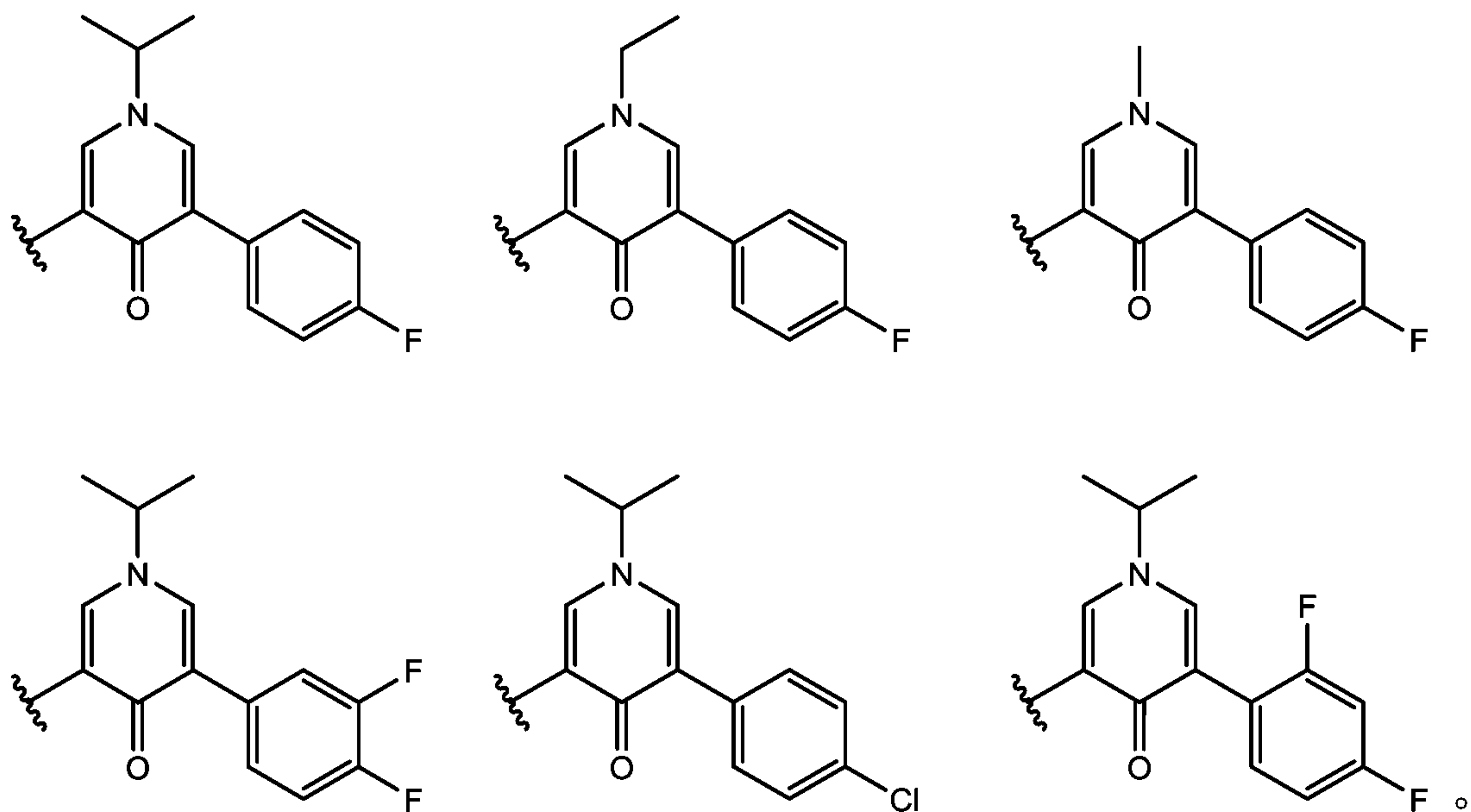


其中X²為C，R³不存在，環A為具有環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-5

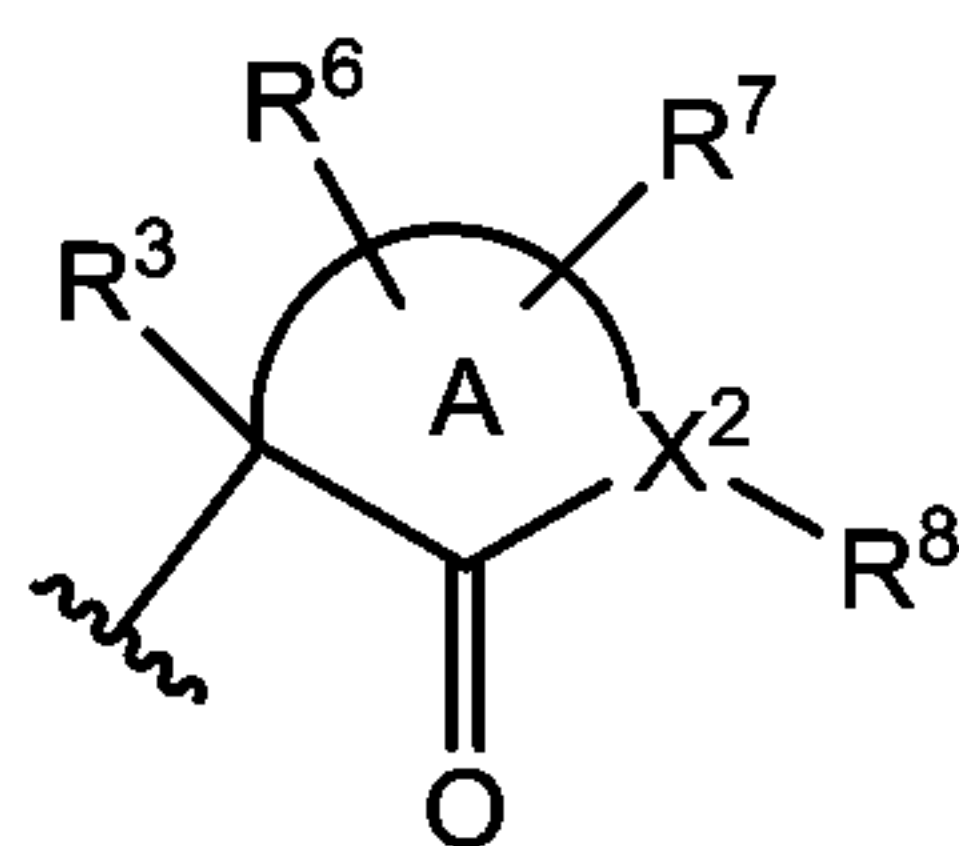


A-5

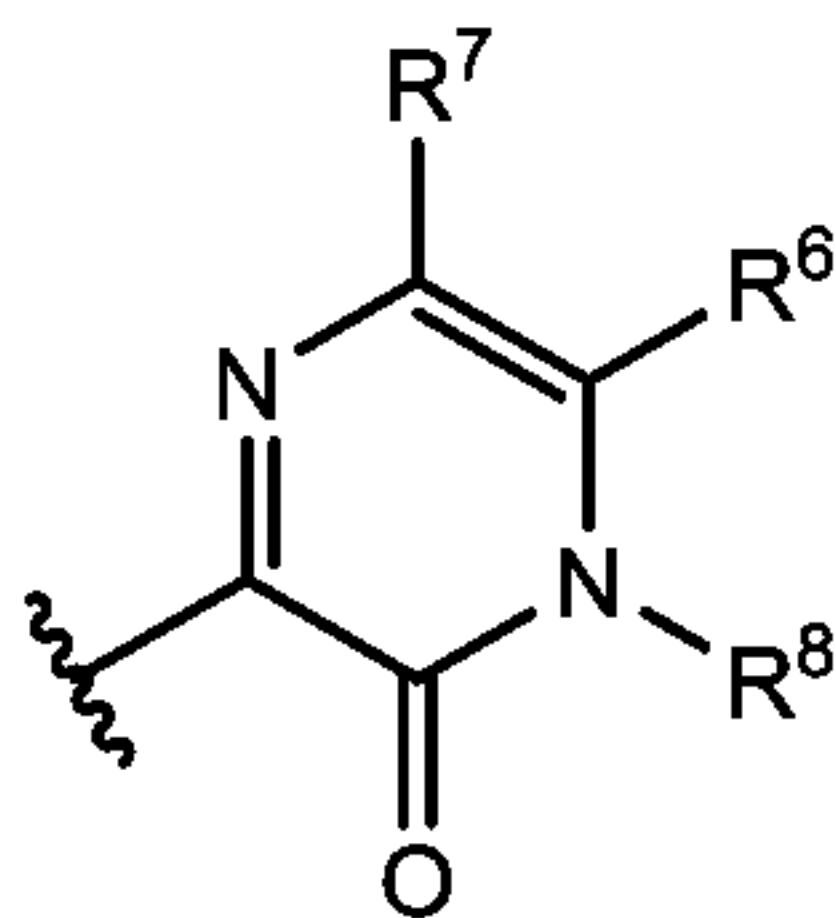
其中R⁶為C1-C6烷基，R⁷為氫，且R⁸如針對式I所定義。在式A-5的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-5且由以下結構中選出：



【0142】 在式I的一個實施例中，G為

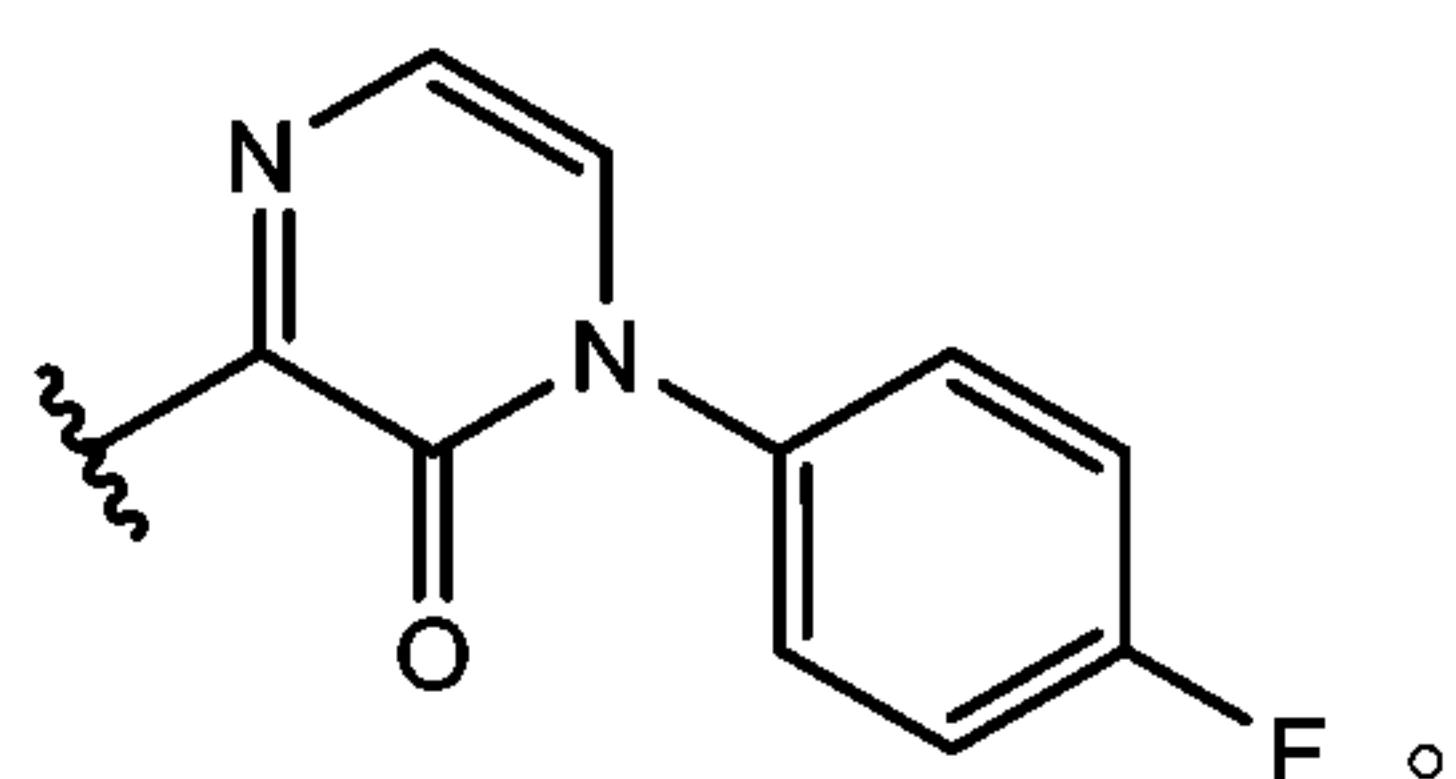


其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-6

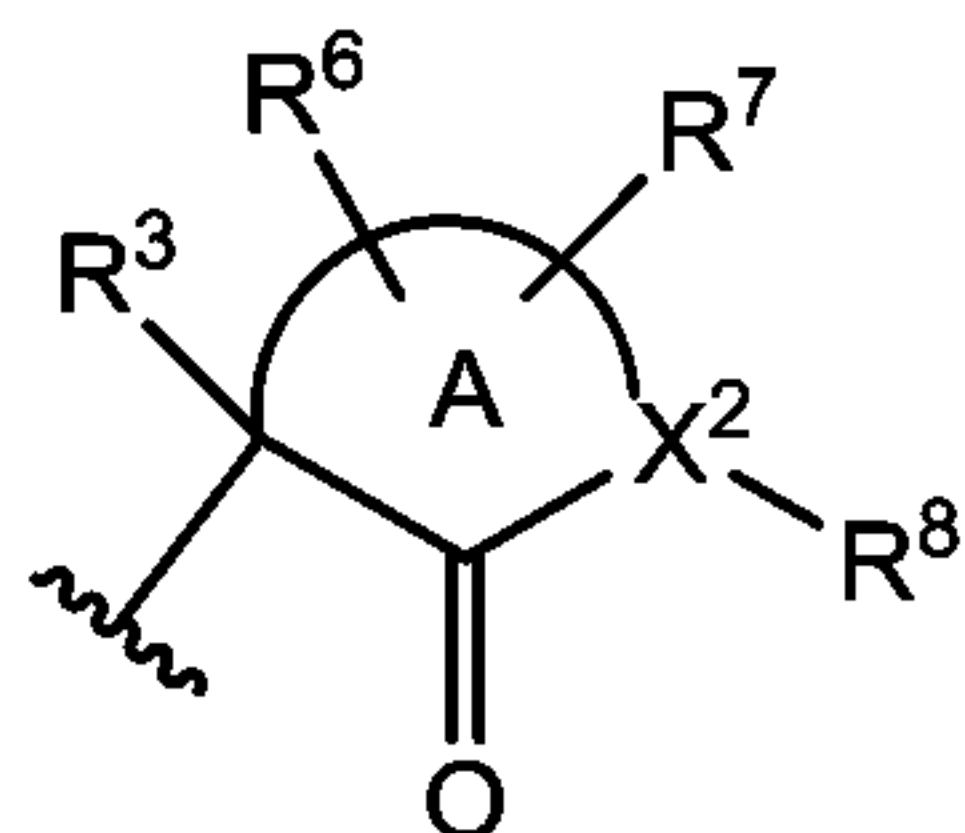


A-6

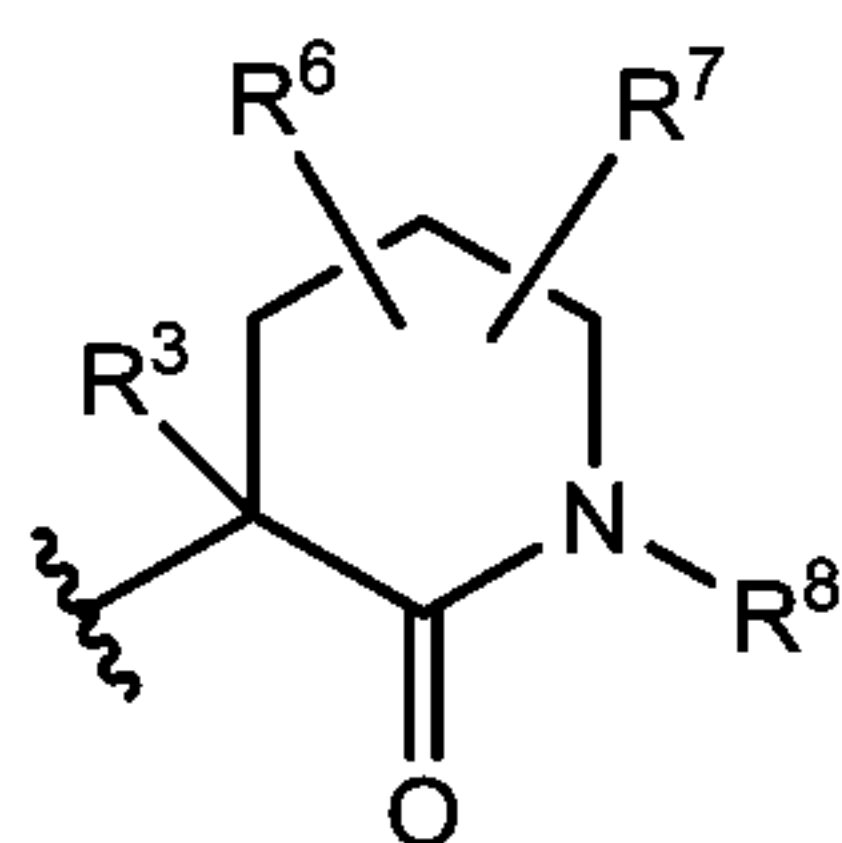
其中R⁶及R⁷為氫且R⁸如針對式I所定義。在式A-6的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-6且具有以下結構：



【0143】 在式I的一個實施例中，G為

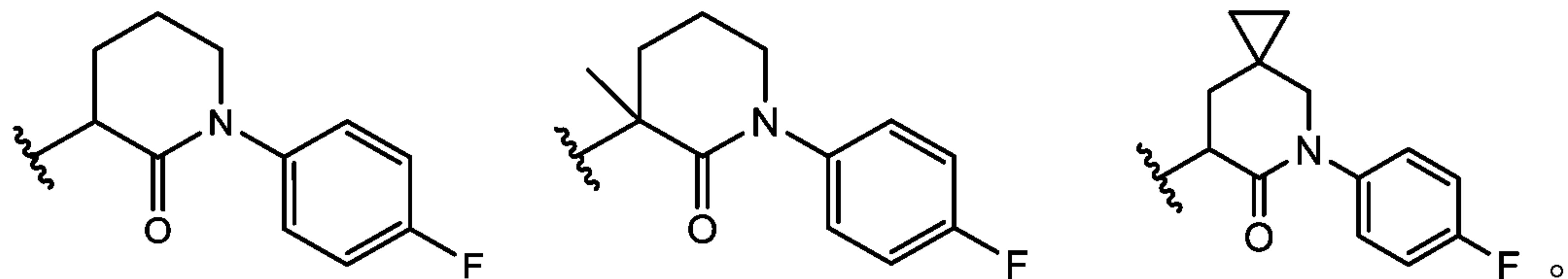


其中X²為N，R³為氫或者甲基，且環A為具有環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-7

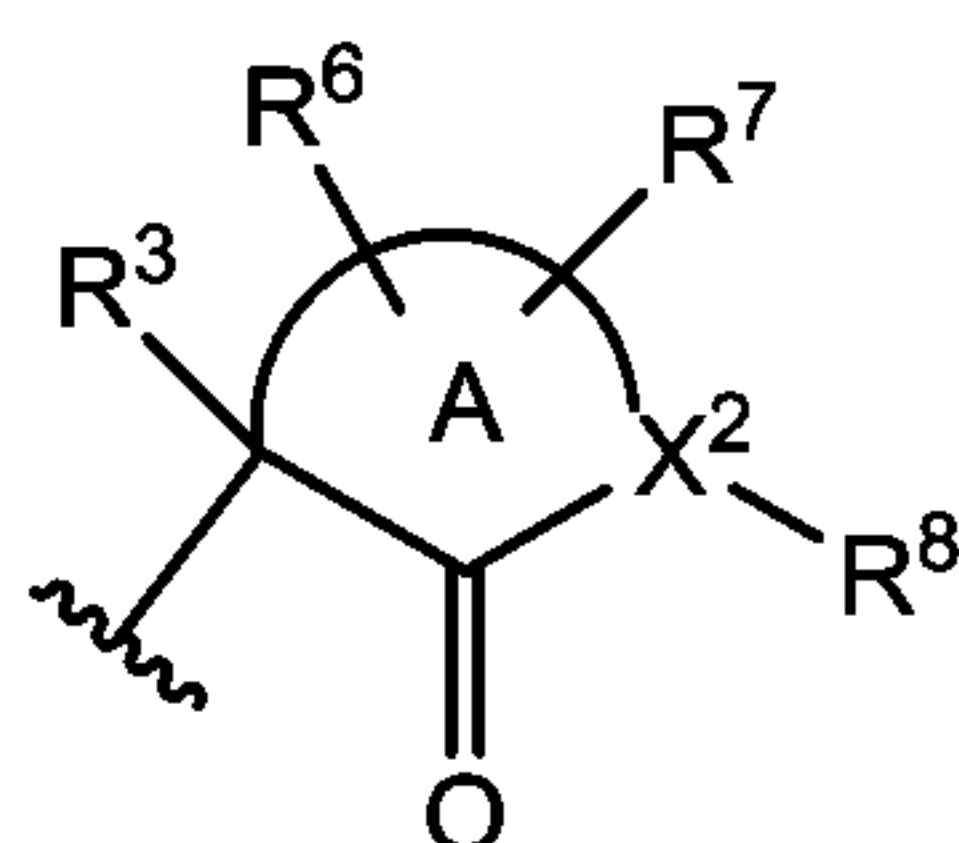


A-7

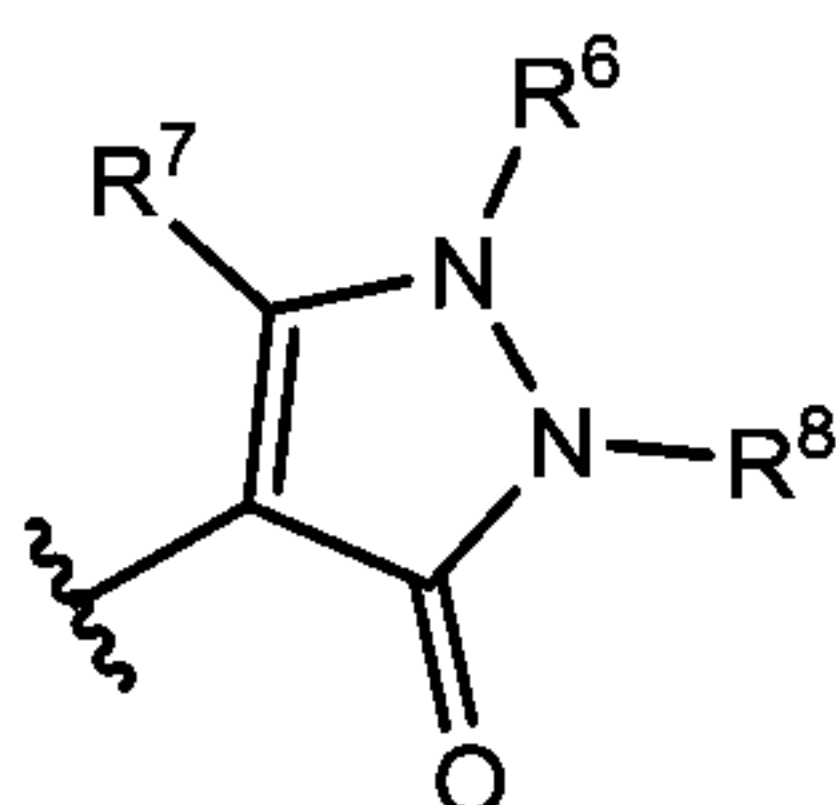
其中R⁶及R⁷為氫，或者R⁶及R⁷位於同一碳原子上並且R⁶及R⁷連同其所連接的碳原子一起形成環丙基環，且R⁸如針對式I所定義。在式A-7的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-7且由以下結構中選出：



【0144】 在式I的一個實施例中，G為

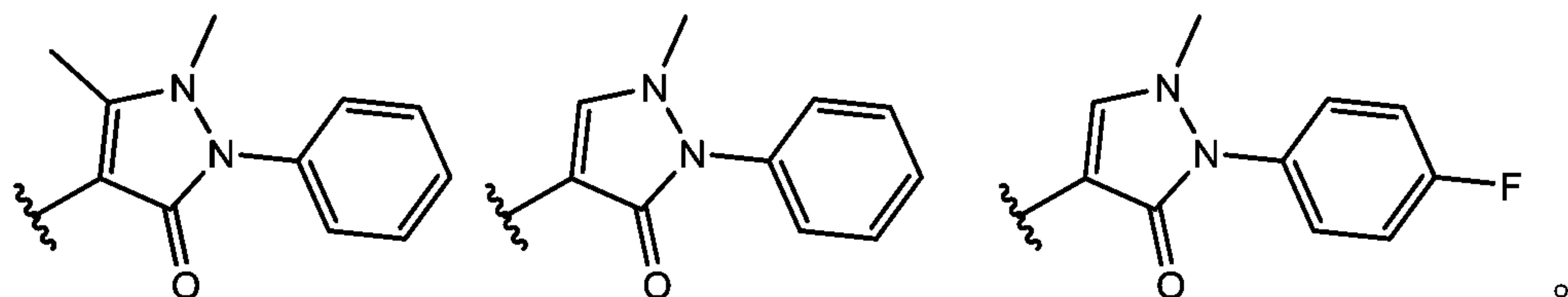


其中 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有一個額外環氮原子的5員雜環，其中G具有式A-8

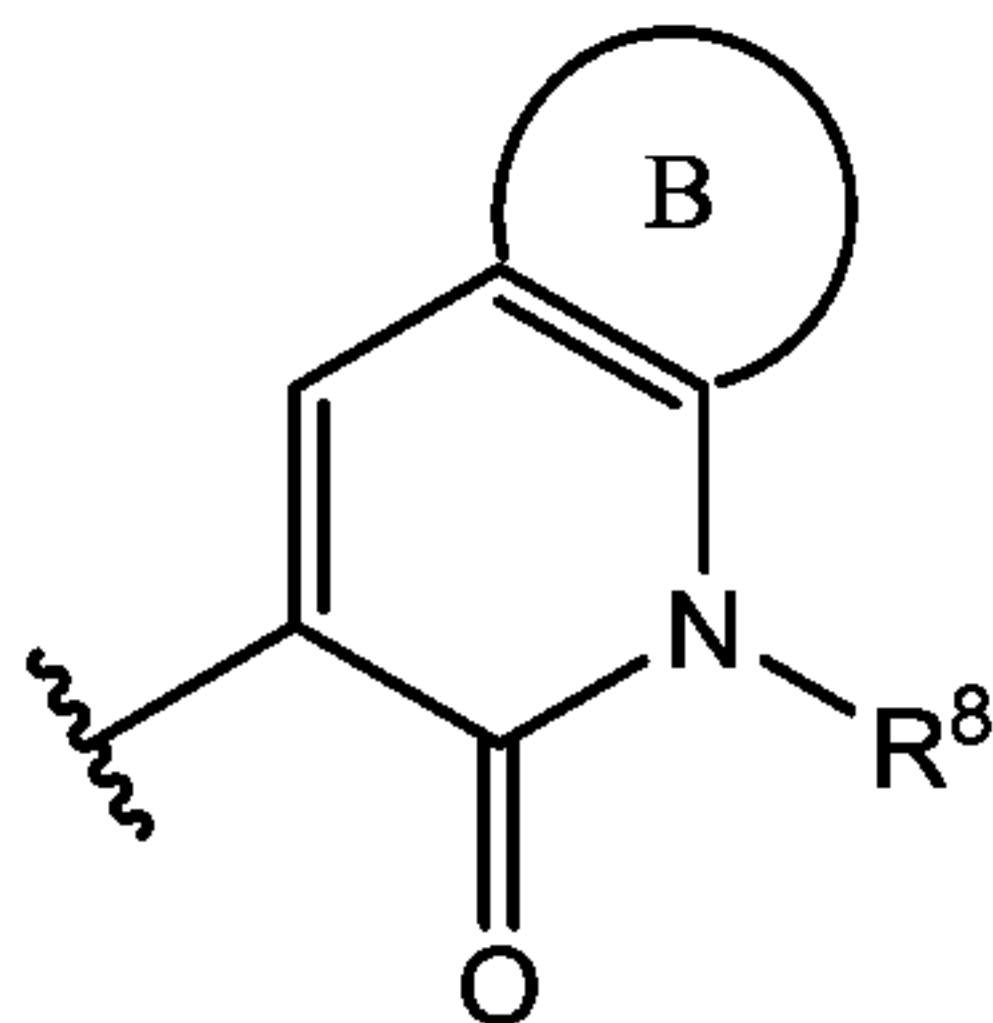


A-8

其中 R^6 為C1-C6烷基， R^7 為氫或者C1-C6烷基，且 R^8 如針對式I所定義。在式A-8的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式A-8且由以下結構中選出：

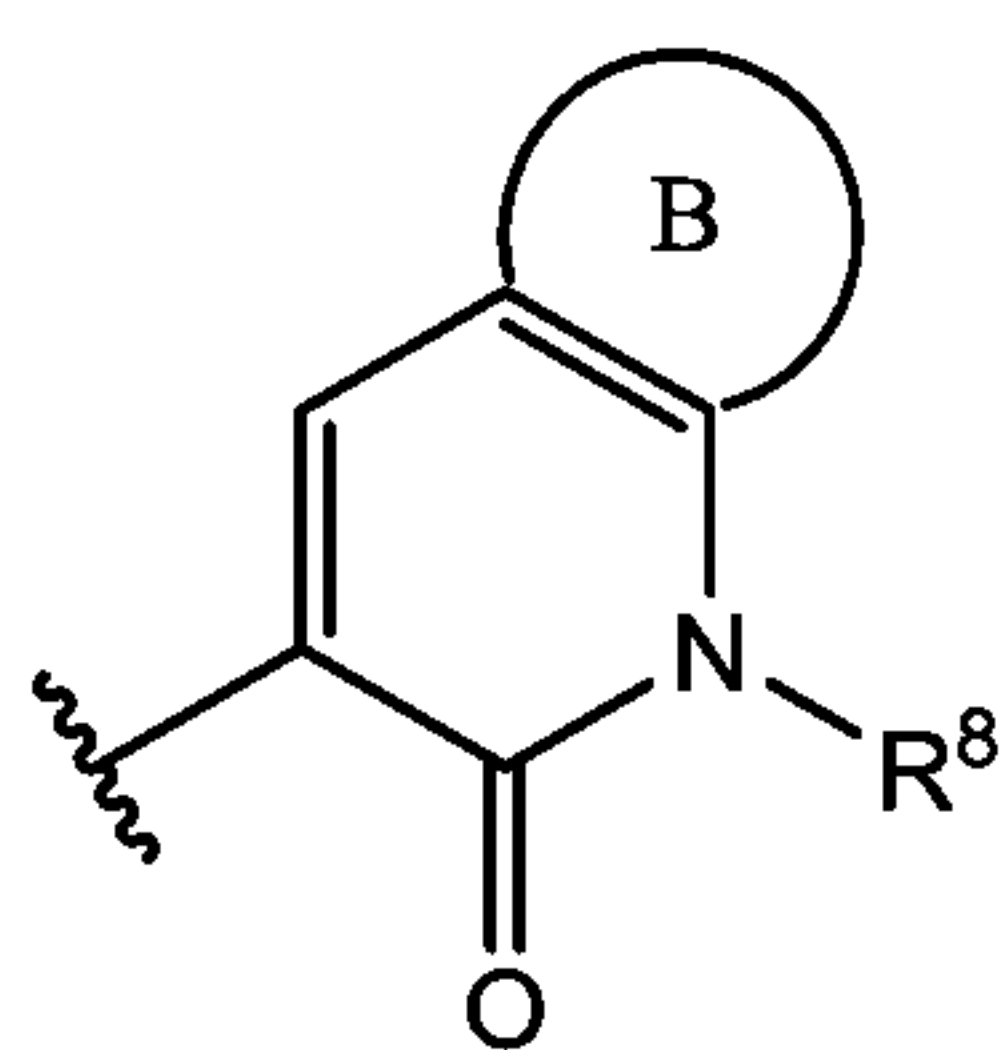


【0145】在式I的一個實施例中，G為

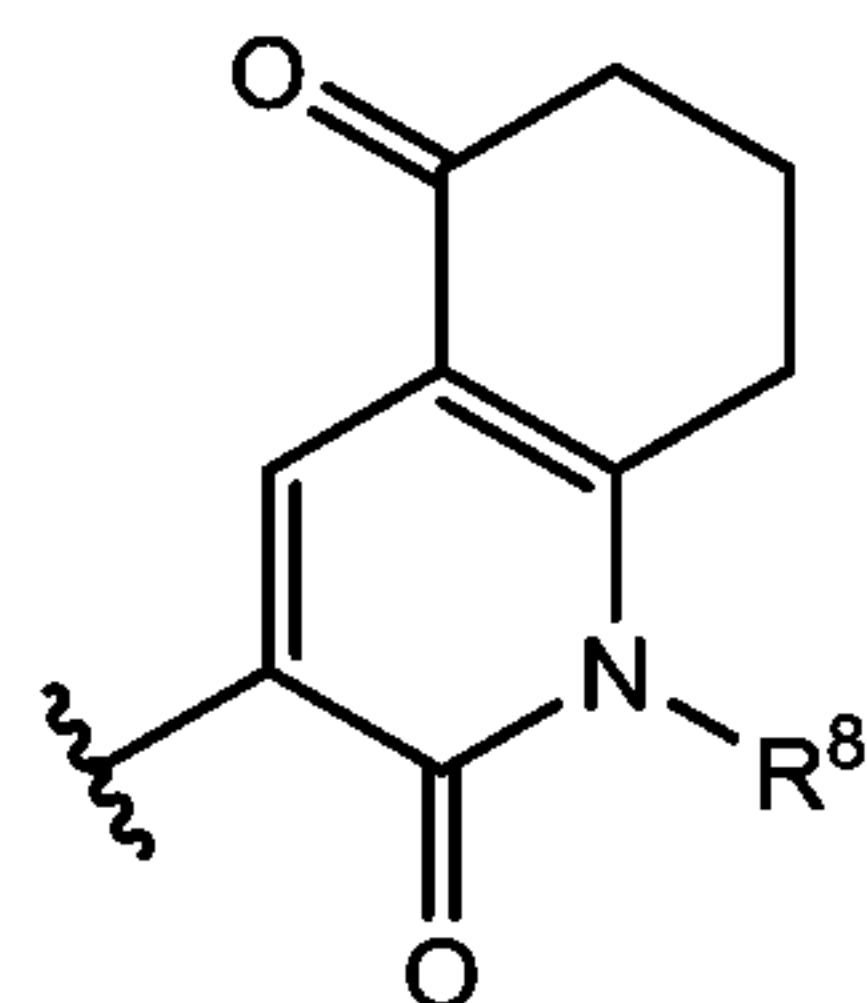


其中環B及 R^8 如針對式I所定義。

【0146】在式I的一個實施例中，G為

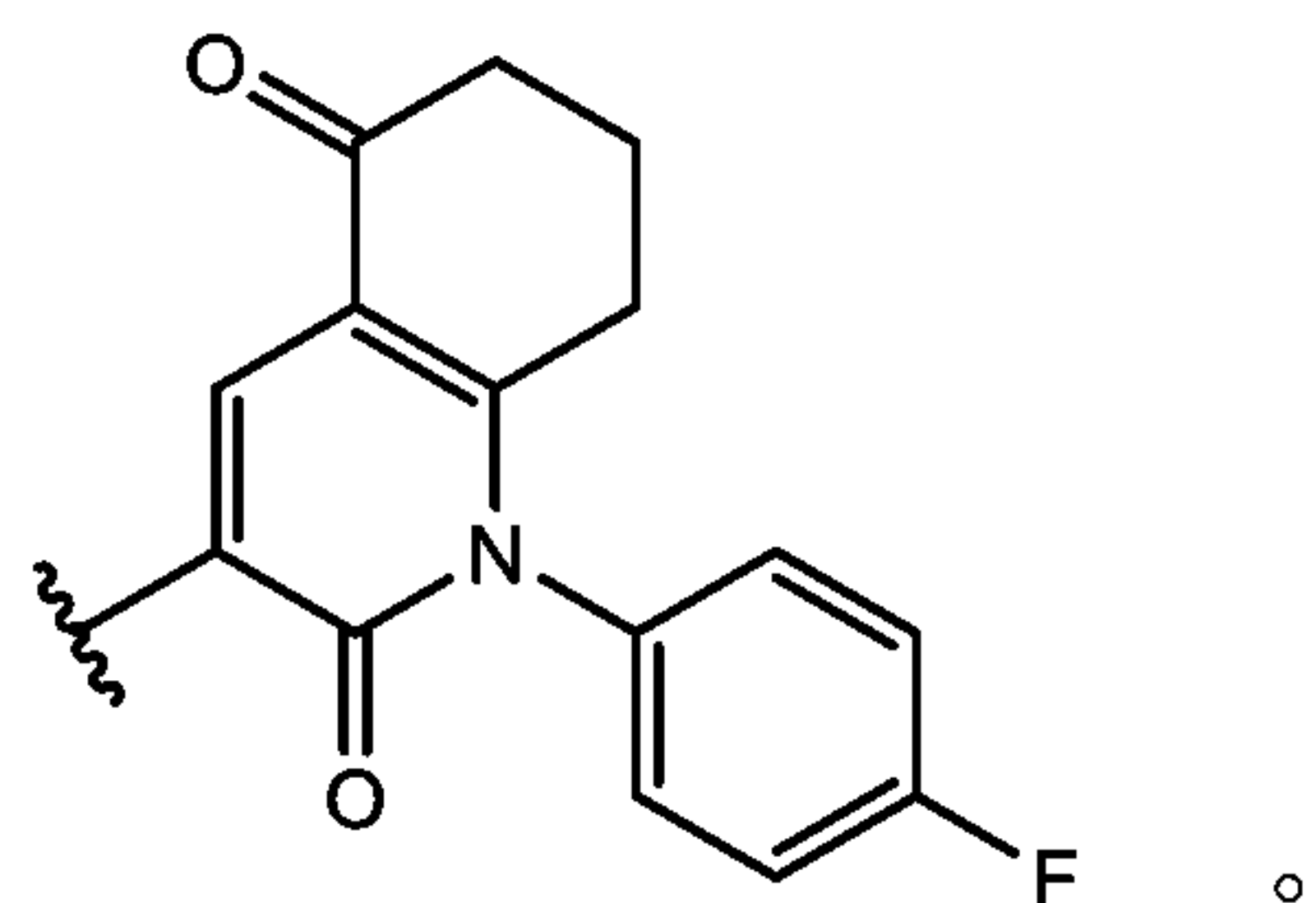


其中環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環。在一個實施例中，G具有式B-1

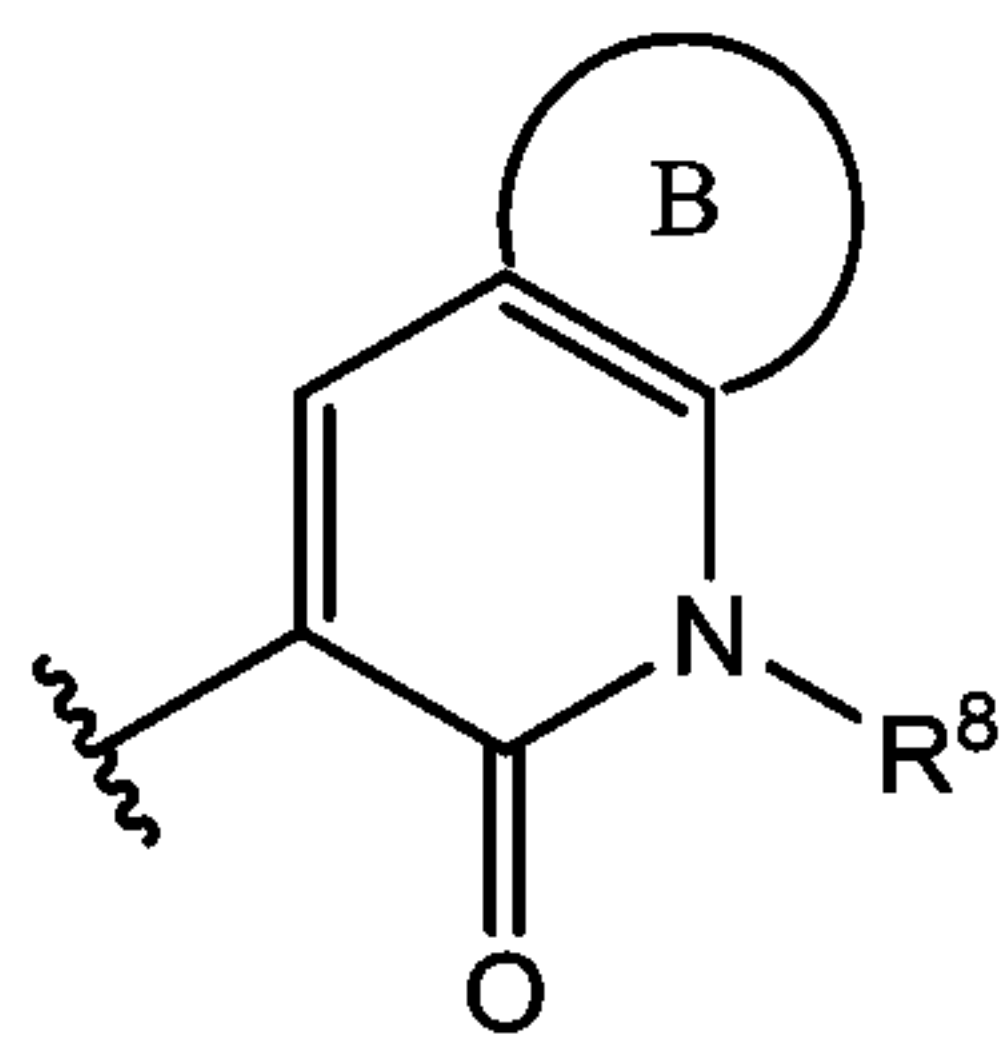


B-1

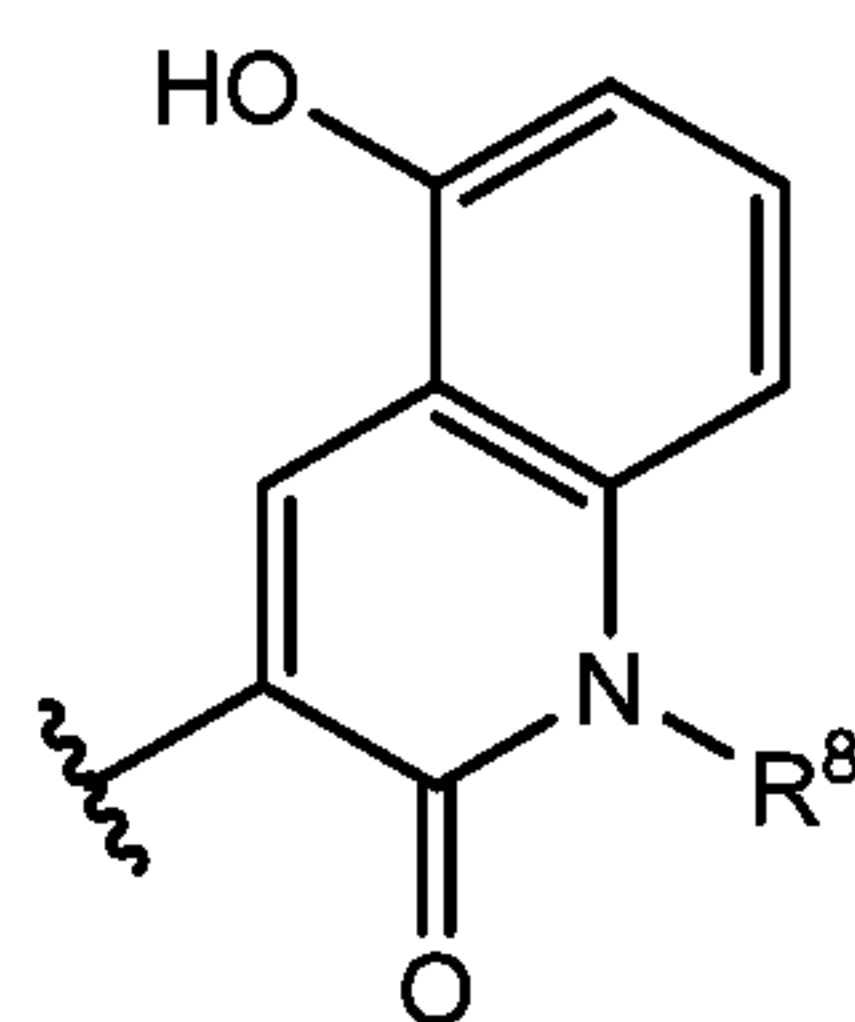
其中R⁸如針對式I所定義。在式B-1的一個實施例中，R⁸為Ar²，其中Ar²為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在一個實施例中，G為式B-1且具有以下結構：



【0147】 在式I的一個實施例中，G為

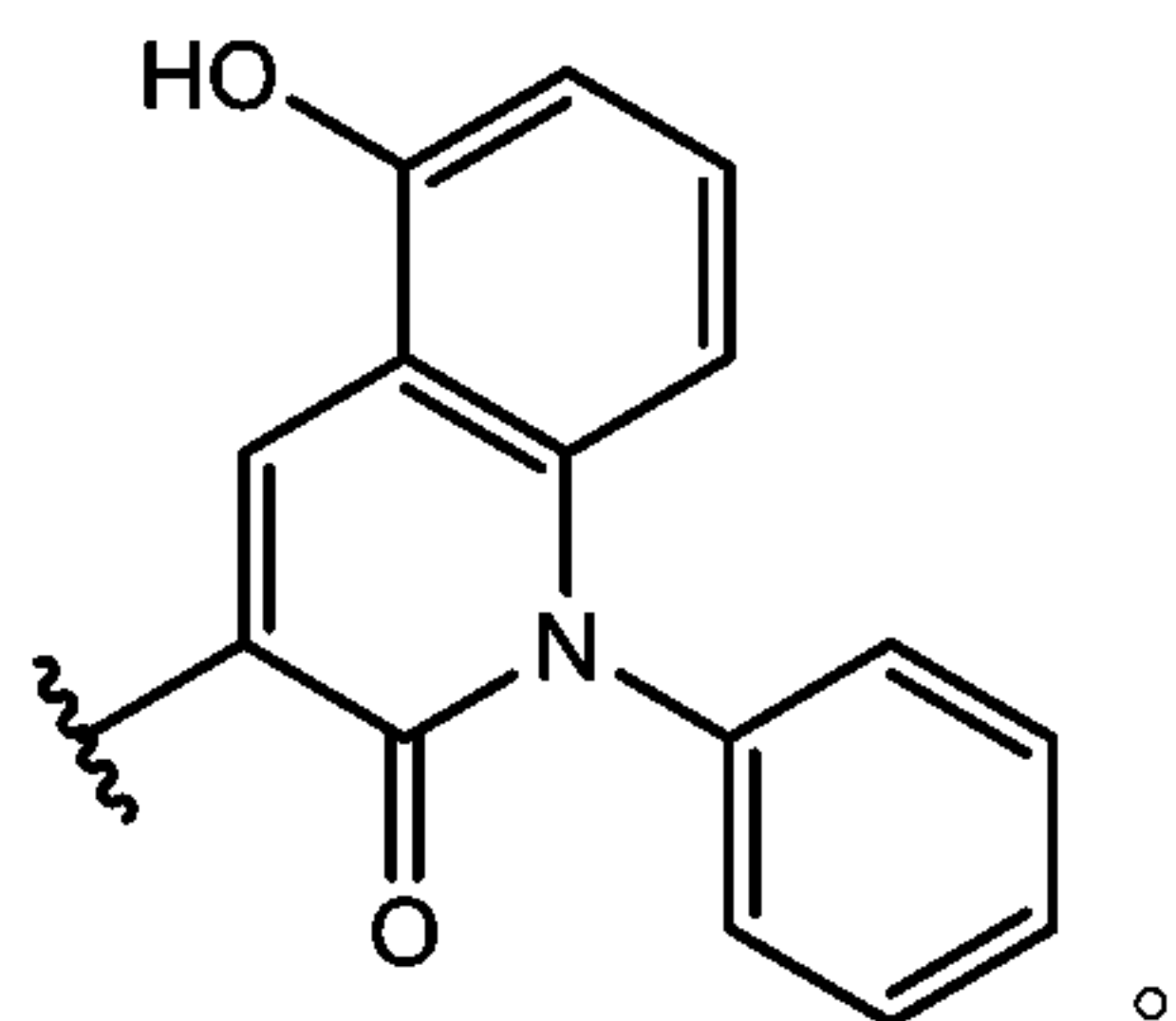


其中環B為視情況經OH取代的6員芳族碳環。在一個實施例中，G具有式B-2



B-2

其中 R^8 如針對式I所定義。在式B-2的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為苯基，視情況經獨立地由鹵素、C1-C2烷基以及C1-C2烷氧基選出的取代基取代。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。在式B-2的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為未取代的苯基。在一個實施例中，G為式B-2且具有以下結構：



【0148】 在一個實施例中，式I化合物包含式I-A，其中：

【0149】 X^1 為CH或者N；

【0150】 R^1 為氫或者C1-C6烷基；

【0151】 R^2 為

【0152】 (a) 氫，

【0153】 (b) C1-C6烷基，

【0154】 (c) 經基C1-C6烷基，

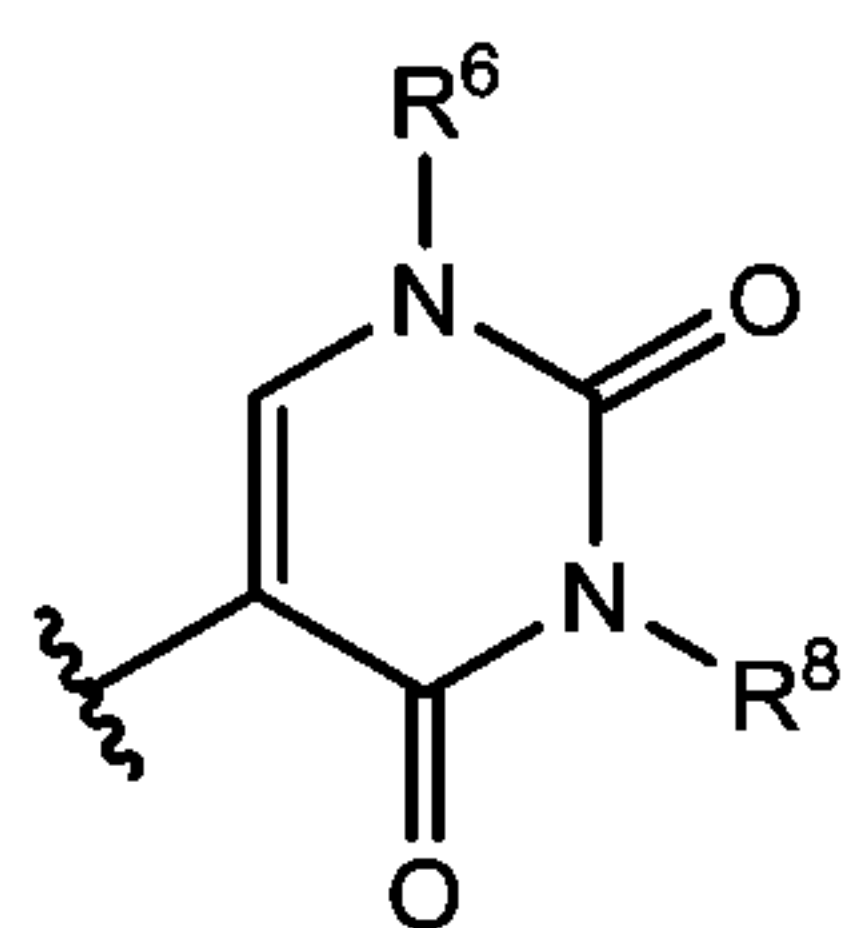
【0155】 (g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，或者

【0156】 (h) Cyc^1 ；

【0157】 Cyc^1 為3至4員環烷基環，視情況經1至2個獨立地由下述

者選出的取代基取代：鹵素、羥基、C1-C3烷基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及R'R"NC(=O)-；

【0158】 X^2 為 N， R^3 不存在，環 A 為具有一個額外環氮原子的 6 員雜環，且 R^7 為氧代基，其中 G 具有式 A-1



A-1；

【0159】 R^6 為 C1-C6 烷基、羥基 C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、(C3-C6 環烷基)C1-C6 烷基-或者 hetCyc²；

【0160】 hetCyc² 為 4 至 6 員飽和雜環，其具有環氮原子並且視情況經 C1-C6 烷基取代；

【0161】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6 環烷基、hetCyc³ 或者 C1-C6 烷基；

【0162】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0163】 het Ar^2 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0164】 hetCyc³ 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0165】 R^9 為氫或者鹵素。

【0166】 在式 I-A 的一個實施例中， R^1 為氫。

【0167】 在式 I-A 的一個實施例中， R^9 為氫。

【0168】在式I-A的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式I-A的一個實施例中， R^9 為氟。

【0169】在式I-A的一個實施例中， X^1 為CH。

【0170】在式I-A的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為鹵素。在式I-A的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為氟。

【0171】在式I-A的一個實施例中， R^1 為H， X^1 為CH且 R^9 為氟。

【0172】在式I-A的一個實施例中， R^1 為H， X^1 為CH， R^8 為 Ar^2 且 R^9 為氟。

【0173】在式I-A的一個實施例中， X^1 為N。

【0174】在式I-A的一個實施例中， X^1 為N且 R^9 為氫。

【0175】在式I-A的一個實施例中， R^1 為氫， X^1 為N且 R^9 為氫。

【0176】在式I-A的一個實施例中， R^1 為氫， X^1 為N， R^8 為 Ar^2 且 R^9 為氫。

【0177】在式I-A的一個實施例中， R^2 為H。

【0178】在式I-A的一個實施例中， R^2 為C1-C6烷基。

【0179】在式I-A的一個實施例中， R^2 為羥基C1-C6烷基。

【0180】在式I-A的一個實施例中， R^2 為(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。

【0181】在式I-A的一個實施例中， R^2 為Cyc¹。

【0182】在式I-A的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0183】在式I-A的一個實施例中， R^8 為het Ar^2 。在式I-A的一個實施例中， R^8 為吡啶基，視情況經C1-C6烷基取代。

【0184】在式I-A的一個實施例中， R^8 為C3-C6環烷基。

【0185】在式I-A的一個實施例中， R^8 為hetCyc³。

【0186】在式I-A的一個實施例中， R^8 為C1-C6烷基。

【0187】在一個實施例中，式I化合物包含式I-B，其中：

【0188】 X^1 為CH或者N；

【0189】 R^1 為氫或者C1-C6烷基；

【0190】 R^2 為

【0191】(c)羥基C1-C6烷基，

【0192】(d)二羥基C2-C6烷基，

【0193】(e)視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，

【0194】(f) (二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-，

【0195】(g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0196】(h) Cyc¹，

【0197】(i) Cyc²，

【0198】(j) (hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0199】(k) (Ar¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0200】(l) (hetAr¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，或者

【0201】(m) (HOSO₃)C1-C6烷基-；

【0202】Cyc¹為3至4員環烷基環，視情況經1至2個獨立地由下述

者選出的取代基取代：鹵素、羥基、C1-C3烷基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及R'R"NC(=O)-；

【0203】 R'及R"獨立地為氫或者C1-C6烷基；

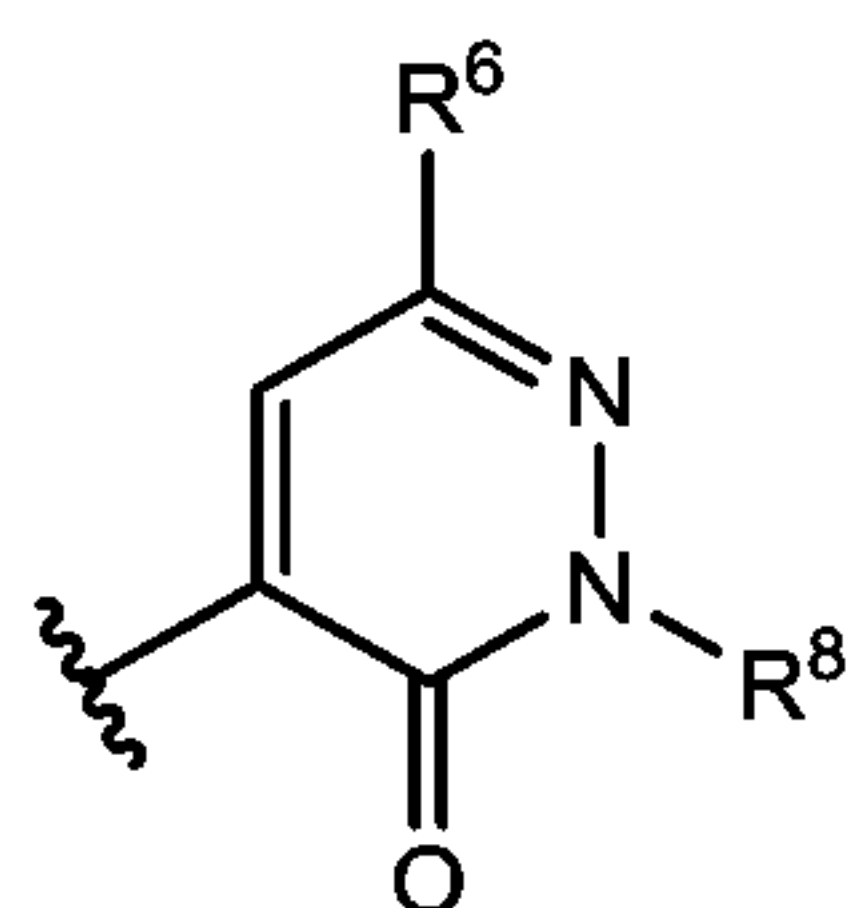
【0204】 Cyc²為5員環烷基環，其經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：C1-C3烷基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及羥基C1-C3烷基-；

【0205】 hetCyc¹為5至6員飽和雜環，其具有1至2個獨立地由O、N以及SO₂選出的環雜原子，其中所述環視情況經氧代基取代；

【0206】 Ar¹為苯基；

【0207】 hetAr¹為吡啶基；

【0208】 X²為N，R³不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氫，其中G具有式A-2



A-2；

【0209】 R⁶為氫、C1-C6烷基或者C3-C6環烷基；

【0210】 R⁸為Ar²、hetAr²、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

【0211】 Ar²為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0212】 hetAr²為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0213】 hetCyc³為具有環氧原子的5至6員雜環；並且

【0214】 R⁹為氫或者鹵素。

【0215】 在式I-B的一個實施例中，X¹為CH。

【0216】 在式I-B的一個實施例中，X¹為N。

【0217】 在式I-B的一個實施例中，R⁸為Ar²。在一個實施例中，Ar²為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0218】 在式I-B的一個實施例中，R¹為氫。

【0219】 在式I-B的一個實施例中，R⁹為氫。

【0220】 在式I-B的一個實施例中，R⁹為鹵素。在式I-B的一個實施例中，R⁹為氟。

【0221】 在式I-B的一個實施例中，R¹為氫，X¹為CH，R⁸為Ar²，其中Ar²如針對式I-B所定義，且R⁹為氟。

【0222】 在式I-B的一個實施例中，R¹為氫，X¹為CH，R⁸為Ar²，其中Ar²為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且R⁹為氟。

【0223】 在式I-B的一個實施例中，R¹為氫，X¹為N，R⁸為Ar²，其中Ar²如針對式I-B所定義，且R⁹為氫。

【0224】 在式I-B的一個實施例中，R¹為氫，X¹為N，R⁸為Ar²，其中Ar²為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且R⁹為氫。

【0225】 在一個實施例中，式I化合物包含式I-C，其中：

【0226】 X¹為CH或者N；

【0227】 R¹為氫；

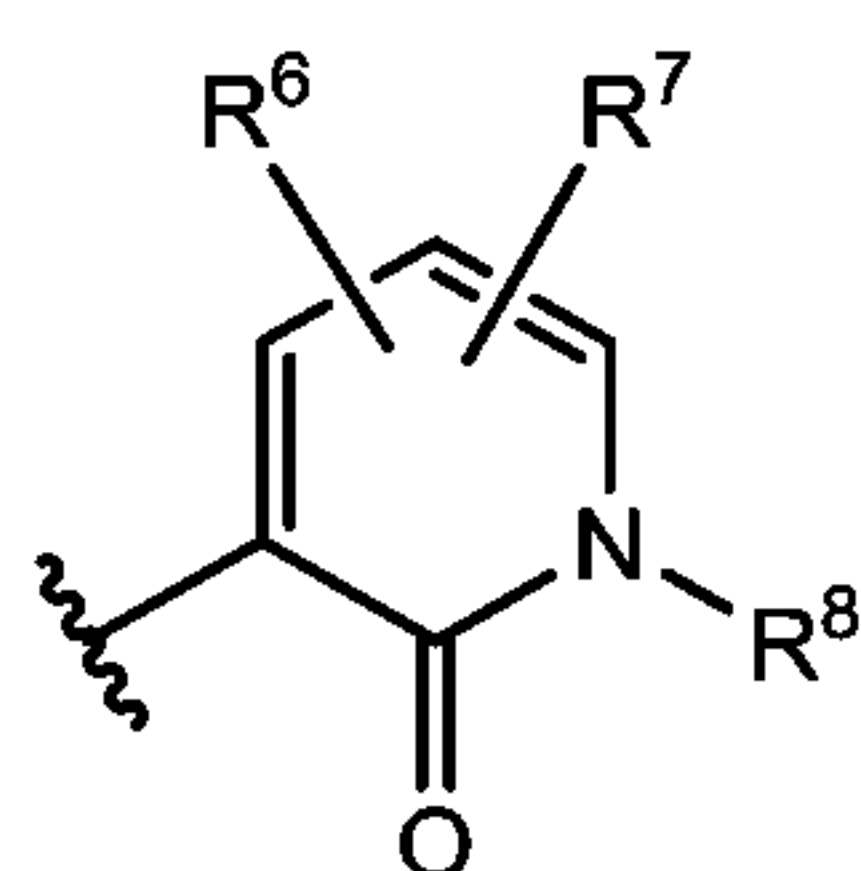
【0228】 R²為

【0229】 (c)經基C1-C6烷基，

【0230】 (e)視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，或者

【0231】 (g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代；

【0232】 X^2 為N， R^3 不存在，環A為6員雜環，其中G具有式A-3



A-3；

【0233】 R^6 為鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或者C3-C6環烷基；

【0234】 R^7 為氫；

【0235】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

【0236】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0237】 het Ar^2 為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0238】 hetCyc³為具有環氧原子的5至6員雜環；並且

【0239】 R^9 為氫或者鹵素。

【0240】 在式I-C的一個實施例中， R^9 為氫。

【0241】 在式I-C的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式I-C的一個實施例中， R^9 為氟。

【0242】 在式I-C的一個實施例中， X^1 為CH。

【0243】在式I-C的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為鹵素。在式I-C的一個實施例中， X^1 為CH且 R^9 為氟。

【0244】在式I-C的一個實施例中， X^1 為N。

【0245】在式I-C的一個實施例中， X^1 為N且 R^9 為氫。

【0246】在式I-C的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0247】在式I-C的一個實施例中， X^1 為CH， R^9 為氟，且 R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基。

【0248】在式I-C的一個實施例中， X^1 為N， R^9 為氫，且 R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基。

【0249】在一個實施例中，式I化合物包含式I-D，其中：

【0250】 X^1 為CH；

【0251】 R^1 為氫；

【0252】 R^2 為

【0253】(c)經基C1-C6烷基，

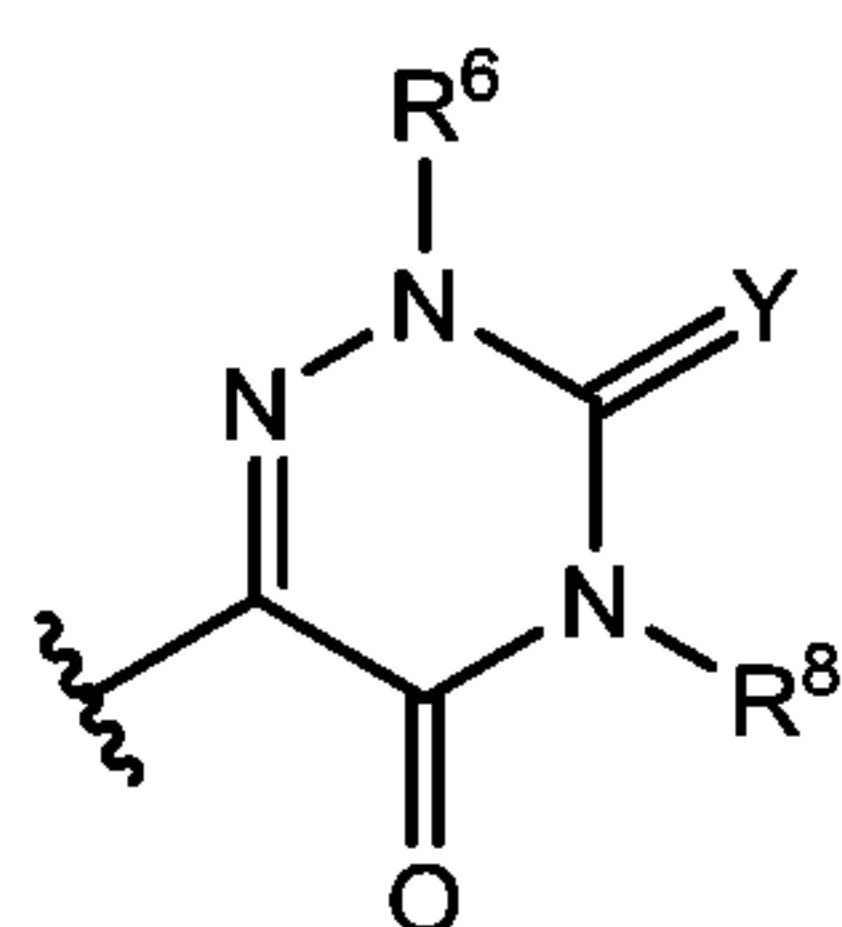
【0254】(e)視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，或者

【0255】(g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代；

【0256】 R^3 不存在；

【0257】 X^2 為N；

【0258】 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，且 R^7 為氧代基或者硫酮基，其中G具有下式



A-4 ;

【0259】 R^6 為 C1-C6 烷基；

【0260】 Y 為 O 或者 S；

【0261】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6 環烷基、hetCyc³ 或者 C1-C6 烷基；

【0262】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0263】 het Ar^2 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0264】 hetCyc³ 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0265】 R^9 為氫或者鹵素。

【0266】 在式 I-D 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0267】 在式 I-D 的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式 I-D 的一個實施例中， R^9 為氟。

【0268】 在式 I-D 的一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基且 R^9 為氟。

【0269】 在一個實施例中，式 I 化合物包含式 I-E，其中：

【0270】 X^1 為 CH 或者 N；

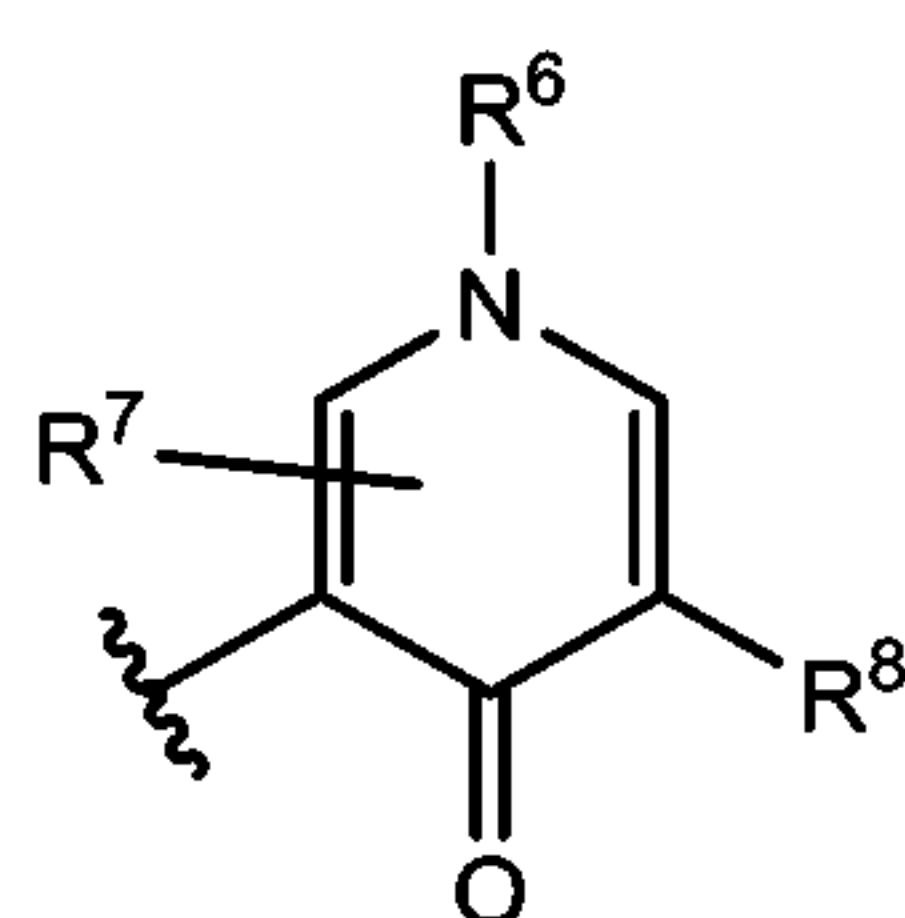
【0271】 R^2 為

【0272】 (c) 經基 C1-C6 烷基，

【0273】 (e) 視情況經 OH 取代的 C1-C6 氟烷基，或者

【0274】 (g) (C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-，其中所述烷基部分視情況經 OH 取代；

【0275】 X^2 為 C， R^3 不存在，環 A 為具有環氮原子的 6 員雜環，其中 G 具有式 A-5



A-5

【0276】 R^6 為 C1-C6 烷基；

【0277】 R^7 為氫；

【0278】 R^8 為 Ar^2 、 $hetAr^2$ 、C3-C6 環烷基、 $hetCyc^3$ 或者 C1-C6 烷基；

【0279】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0280】 $hetAr^2$ 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0281】 $hetCyc^3$ 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0282】 R^9 為氫或者鹵素。

【0283】 在式 I-E 的一個實施例中， R^1 為氫。

【0284】 在式 I-E 的一個實施例中， X^1 為 CH。

【0285】在式I-E的一個實施例中， X^1 為N。

【0286】在式I-E的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0287】在式I-E的一個實施例中， R^9 為氫。

【0288】在式I-E的一個實施例中， R^9 為氟。

【0289】在式I-E的一個實施例中， R^1 為氫， X^1 為CH， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

【0290】在式I-E的一個實施例中， R^1 為氫， X^1 為N， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氫。

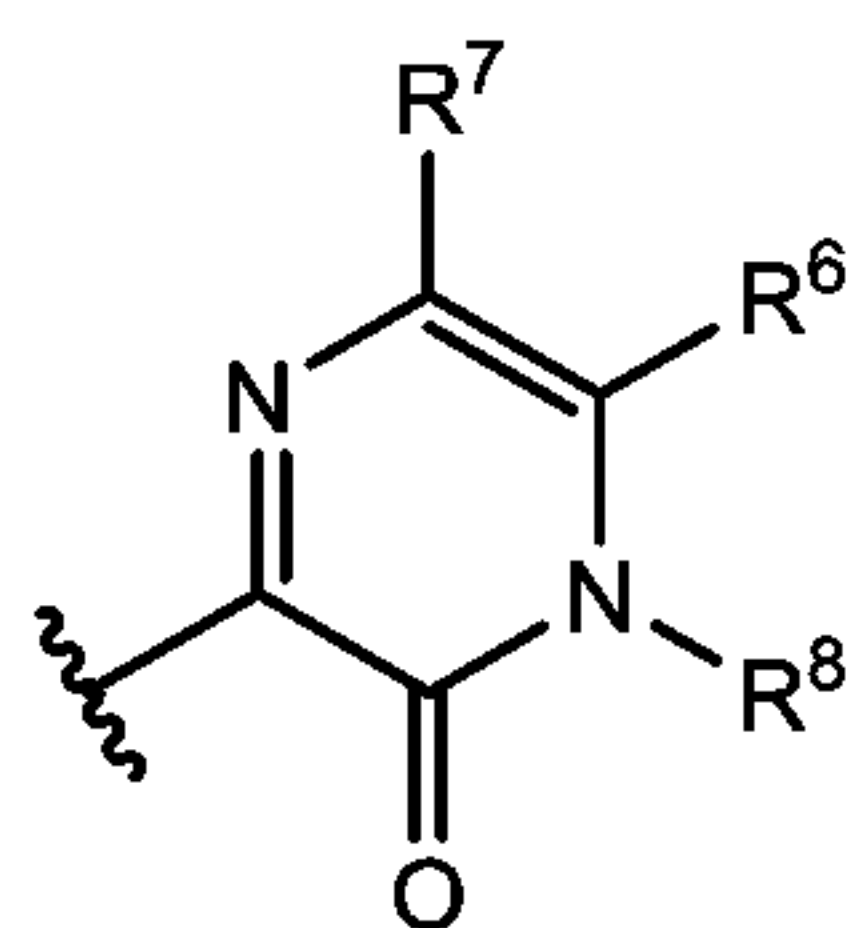
【0291】在一個實施例中，式I化合物包含式I-F，其中：

【0292】 X^1 為CH；

【0293】 R^1 為氫；

【0294】 R^2 為(c)羟基C1-C6烷基；

【0295】 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-6



A-6；

【0296】 R^6 為氫；

【0297】 R^7 為氫；

【0298】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

【0299】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0300】 hetAr^2 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0301】 hetCyc^3 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0302】 R^9 為氫或者鹵素。

【0303】 在式 I-F 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0304】 在式 I-F 的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式 I-F 的一個實施例中， R^9 為氟。

【0305】 在式 I-F 的一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

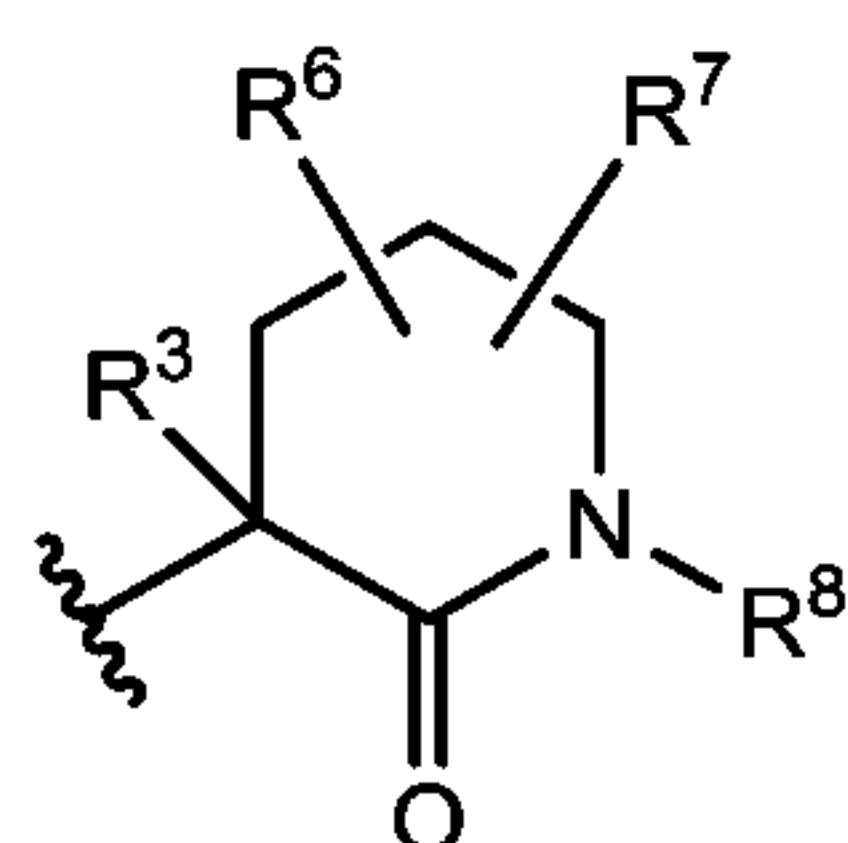
【0306】 在一個實施例中，式 I 化合物包含式 I-G，其中：

【0307】 X^1 為 CH；

【0308】 R^1 為氫；

【0309】 R^2 為 (c) 經基 C1-C6 烷基；

【0310】 X^2 為 N， R^3 為氫或者甲基，且環 A 為具有環氮原子的 6 員雜環，其中 G 具有式 A-7



A-7；

【0311】 R^6 為氫且 R^7 為氫，

【0312】 或者 R^6 及 R^7 位於同一碳原子上，且 R^6 及 R^7 連同其所連接的碳原子一起形成環丙基環；

【0313】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

【0314】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0315】 het Ar^2 為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0316】 hetCyc³為具有環氧原子的5至6員雜環；並且

【0317】 R^9 為氫或者鹵素。

【0318】 在式I-G的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0319】 在式I-G的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式I-G的一個實施例中， R^9 為氟。

【0320】 在式I-G的一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

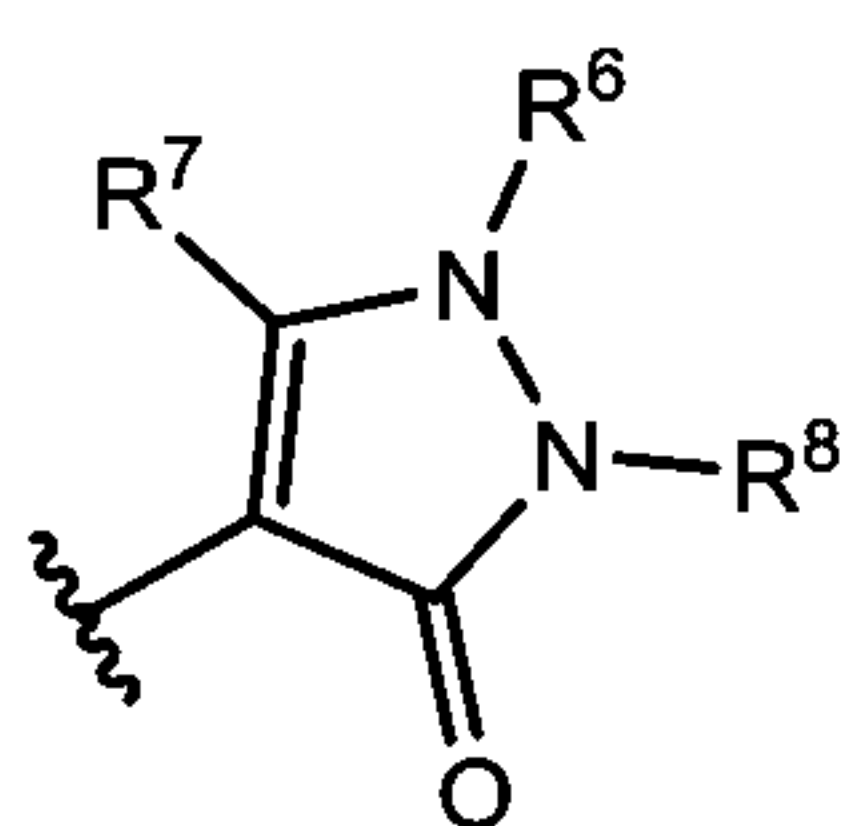
【0321】 在一個實施例中，式I化合物包含式I-H，其中：

【0322】 X^1 為CH；

【0323】 R^1 為氫；

【0324】 R^2 為(c)羟基C1-C6烷基；

【0325】 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有一個額外環氮原子的5員雜環，其中G具有式A-8



A-8 ；

【0326】 R^6 為 C1-C6 烷基；

【0327】 R^7 為氫或者 C1-C6 烷基；

【0328】 R^8 為 Ar^2 、 $hetAr^2$ 、C3-C6 環烷基、 $hetCyc^3$ 或者 C1-C6 烷基；

【0329】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0330】 $hetAr^2$ 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0331】 $hetCyc^3$ 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0332】 R^9 為氫或者鹵素。

【0333】 在式 I-H 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在式 I-H 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基。

【0334】 在式 I-H 的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式 I-H 的一個實施例中， R^9 為氟。

【0335】 在式 I-H 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 ，其中 Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

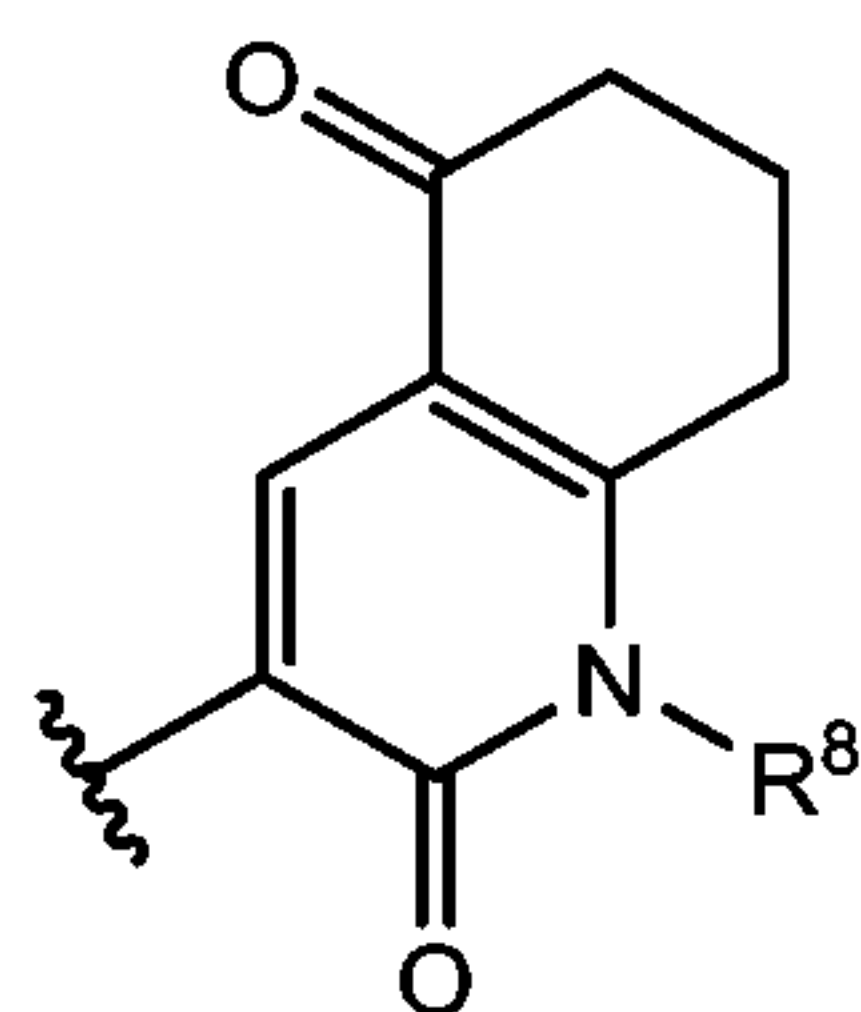
【0336】 在一個實施例中，式 I 化合物包含式 I-I，其中：

【0337】 X^1 為 CH；

【0338】 R^1 為氫；

【0339】 R^2 為 (c) 經基 C1-C6 烷基；

【0340】 G 為式 B-1



B-1；

【0341】 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 、C3-C6 環烷基、hetCyc³ 或者 C1-C6 烷基；

【0342】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0343】 het Ar^2 為 5 至 6 員雜芳基，其具有 1 至 2 個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2 烷基及 C1-C2 烷氧基選出的取代基取代；

【0344】 hetCyc³ 為具有環氧原子的 5 至 6 員雜環；並且

【0345】 R^9 為氫或者鹵素。

【0346】 在式 I-I 的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個鹵素取代。

【0347】 在式 I-I 的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式 I-I 的一個實施例中， R^9 為氟。

【0348】 在式 I-I 的一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

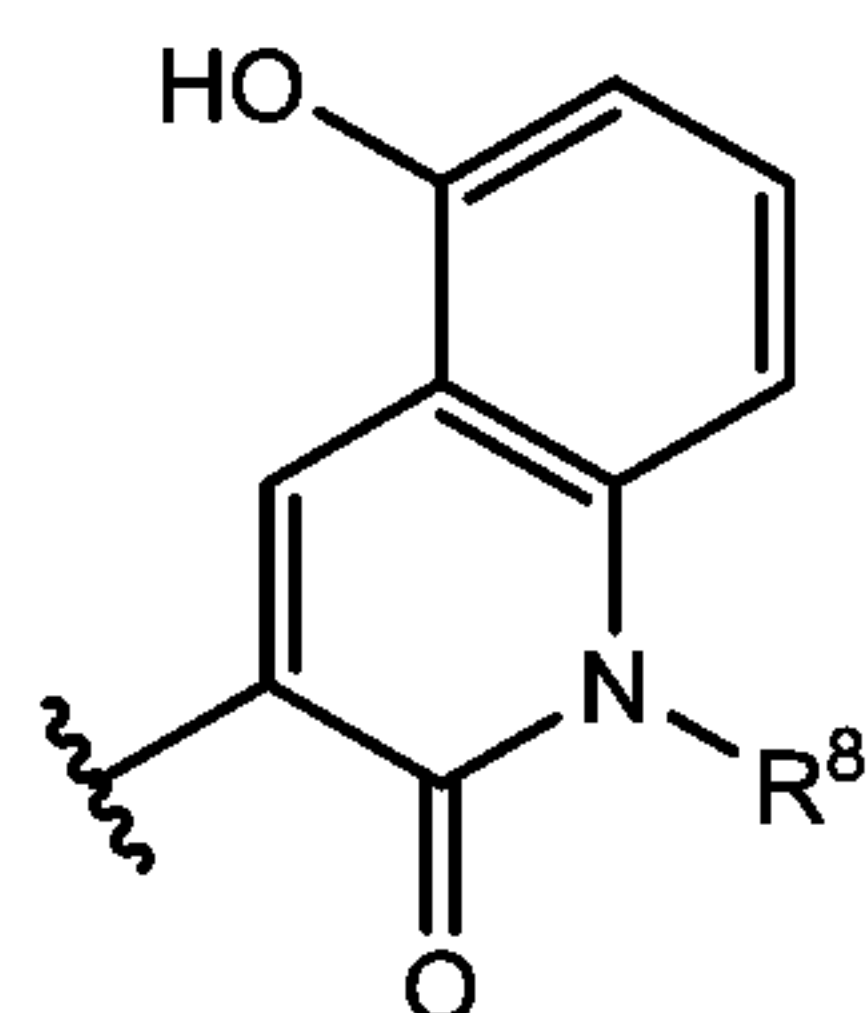
【0349】 在一個實施例中，式 I 化合物包含式 I-J，其中：

【0350】 X^1 為 CH；

【0351】 R^1 為氫；

【0352】 R^2 為(c)羟基C1-C6烷基；

【0353】 G為式B-2



B-2；

【0354】 R^8 為 Ar^2 、 $hetAr^2$ 、C3-C6環烷基、 $hetCyc^3$ 或者C1-C6烷基；

【0355】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0356】 $hetAr^2$ 為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或者多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

【0357】 $hetCyc^3$ 為具有環氧原子的5至6員雜環；並且

【0358】 R^9 為氫或者鹵素。

【0359】 在式I-J的一個實施例中， R^8 為 Ar^2 。在一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基。

【0360】 在式I-J的一個實施例中， R^9 為鹵素。在式I-J的一個實施例中， R^9 為氟。

【0361】 在式I-J的一個實施例中， Ar^2 為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基，且 R^9 為氟。

【0362】 式I化合物包含其醫藥學上可接受的鹽。另外，式I化合

物亦包含此類化合物的其他鹽，其不一定為醫藥學上可接受的鹽且可作為中間物適用於製備及/或純化式I化合物及/或分離式I化合物的對映異構體。式I化合物的醫藥學上可接受的鹽的非限制性實例包含鹽酸鹽。

【0363】應進一步瞭解，式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，且因此任何此類溶劑合物均包含於本發明的範圍內。另外，式I化合物及其鹽可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受的溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)所形成的溶劑化形式存在。

【0364】在一個實施例中，式I化合物包含實例1至201的化合物及其立體異構體以及其醫藥學上可接受的鹽及溶劑合物。在一個實施例中，實例1至201的化合物呈游離鹼形式。在一個實施例中，實例1至201的一種或多種化合物為鹽酸鹽。

【0365】在一個實施例中，式I化合物為實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽，或者溶劑合物。

【0366】在一個實施例中，式I化合物為實例編號25的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0367】在一個實施例中，式I化合物為實例編號37的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0368】在一個實施例中，式I化合物為實例編號46的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0369】在一個實施例中，式I化合物為實例編號48的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0370】在一個實施例中，式I化合物為實例編號55的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0371】在一個實施例中，式I化合物為實例編號58的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0372】在一個實施例中，式I化合物為實例編號72的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0373】在一個實施例中，式I化合物為實例編號76的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0374】在一個實施例中，式I化合物為實例編號77的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0375】在一個實施例中，式I化合物為實例編號78的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0376】在一個實施例中，式I化合物為實例編號83的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0377】在一個實施例中，式I化合物為實例編號84的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0378】在一個實施例中，式I化合物為實例編號85的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0379】在一個實施例中，式I化合物為實例編號91的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0380】在一個實施例中，式I化合物為實例編號97的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0381】在一個實施例中，式I化合物為實例編號100的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0382】在一個實施例中，式I化合物為實例編號103的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0383】在一個實施例中，式I化合物為實例編號105的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0384】在一個實施例中，式I化合物為實例編號107的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0385】在一個實施例中，式I化合物為實例編號108的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0386】在一個實施例中，式I化合物為實例編號114的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0387】在一個實施例中，式I化合物為實例編號115的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0388】在一個實施例中，式I化合物為實例編號119的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0389】在一個實施例中，式I化合物為實例編號121的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0390】在一個實施例中，式I化合物為實例編號124的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0391】在一個實施例中，式I化合物為實例編號125的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0392】在一個實施例中，式I化合物為實例編號126的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0393】在一個實施例中，式I化合物為實例編號127的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0394】在一個實施例中，式I化合物為實例編號129的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0395】在一個實施例中，式I化合物為實例編號151的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0396】在一個實施例中，式I化合物為實例編號152的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0397】在一個實施例中，式I化合物為實例編號163的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0398】在一個實施例中，式I化合物為實例編號169的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0399】在一個實施例中，式I化合物為實例編號188的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0400】在一個實施例中，式I化合物為實例編號190的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0401】在一個實施例中，式I化合物為實例編號199的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0402】在一個實施例中，式I化合物為實例編號200的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0403】在一個實施例中，式I化合物為實例編號201的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0404】在一個實施例中，式I化合物包含式II化合物以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中：

【0405】 X^1 為CH或者N；

【0406】 R^1 為氫或者C1-C6烷基；

【0407】 R^2 為

【0408】(a)氫，

【0409】(b) C1-C6烷基，

【0410】(c)羥基C1-C6烷基，

【0411】(d)二羥基C2-C6烷基，

【0412】(e)視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，

【0413】(g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0414】(h) Cyc^1 ，

【0415】(i) Cyc^2 ，

【0416】(j) ($hetCyc^1$)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0417】(k) (Ar^1)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

【0418】(l) ($hetAr^1$)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，或者

【0419】(m) ($HOSO_3$)C1-C6烷基-；

【0420】 Cyc^1 為3至4員環烷基環，視情況經1至2個獨立地由下述

者選出的取代基取代：鹵素、羥基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及R'R"NC(=O)-；

【0421】 R'及R"獨立地由C1-C6烷基選出；

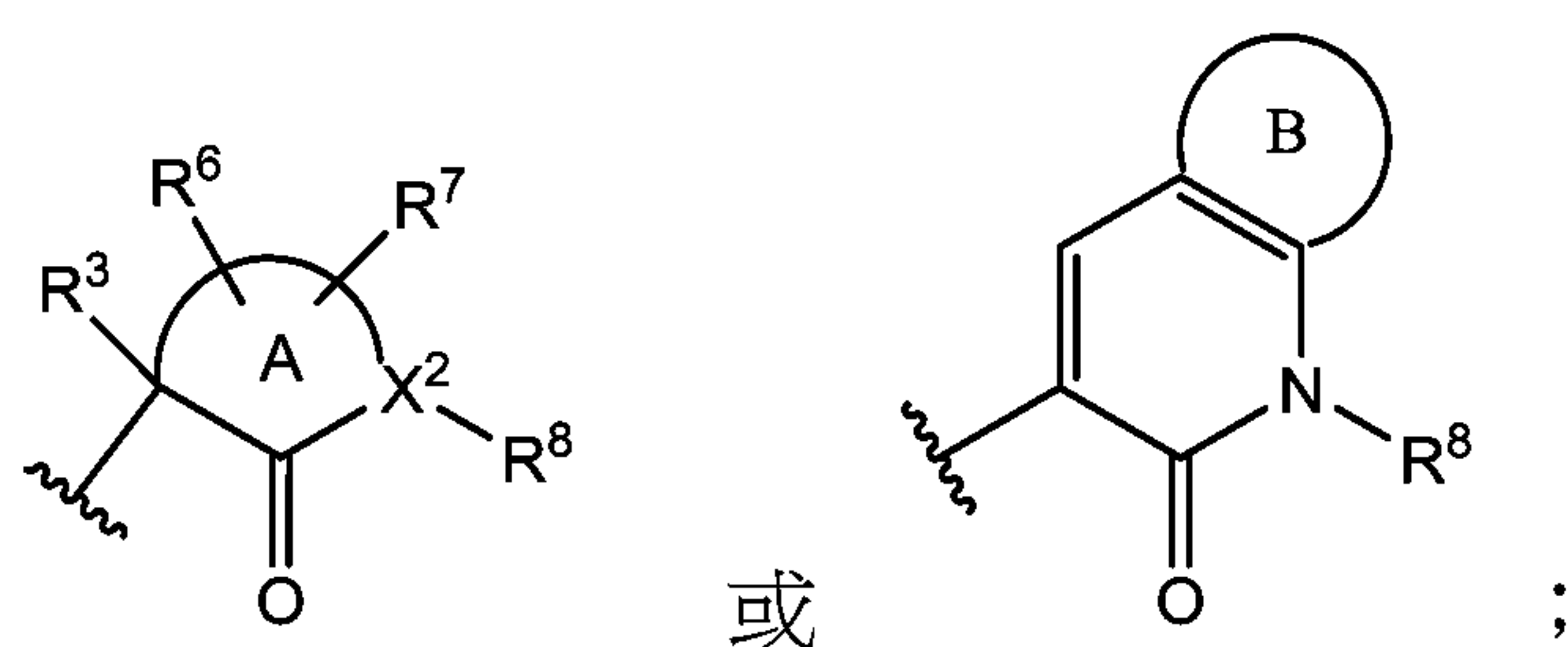
【0422】 Cyc²為5員環烷基環，其經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：C1-C3烷基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及羥基C1-C3烷基-；

【0423】 hetCyc¹為5至6員飽和雜環，其具有1至2個獨立地由O、N以及SO₂選出的環雜原子，其中所述環視情況經氧代基取代；

【0424】 Ar¹為苯基；

【0425】 hetAr¹為吡啶基；

【0426】 G為



【0427】 X²為C或者N；

【0428】 包括連接點處的原子的環A是5至6員雜環，當X²為N時，所述雜環視情況具有額外1至2個環氮原子，且當X²為C時，所述雜環具有一個環氮原子；

【0429】 R³為氫或者不存在；

【0430】 R⁶為氫、鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，其限制條件為若R⁶為鹵素並且位於與式I的所述-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上，則R⁶不為鹵素；

【0431】 R^7 為氫、C1-C6烷基、氧代基或者硫酮基；

【0432】 hetCyc^2 為具有環氮原子、經C1-C6烷基取代的4員飽和雜環；

【0433】 包括連接點處的原子的環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環，或者視情況經OH取代的6員芳族碳環；

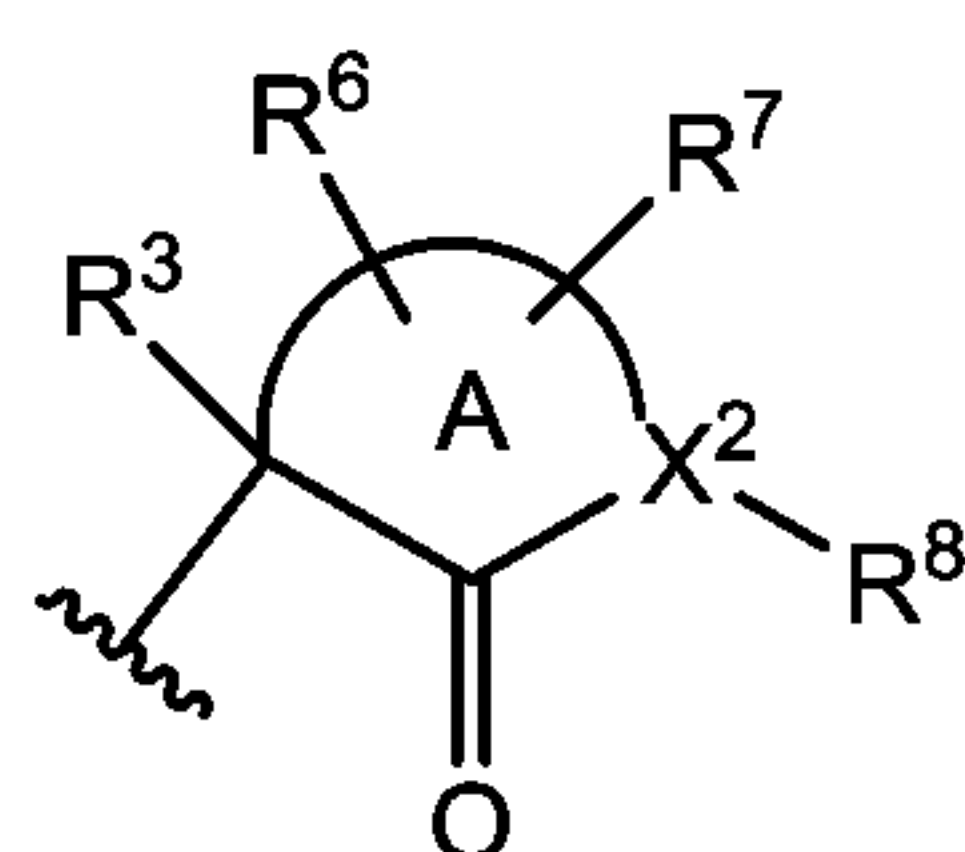
【0434】 R^8 為 Ar^2 、 hetAr^2 、C3-C6環烷基、 hetCyc^3 或者C1-C6烷基；

【0435】 Ar^2 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素選出的取代基取代；

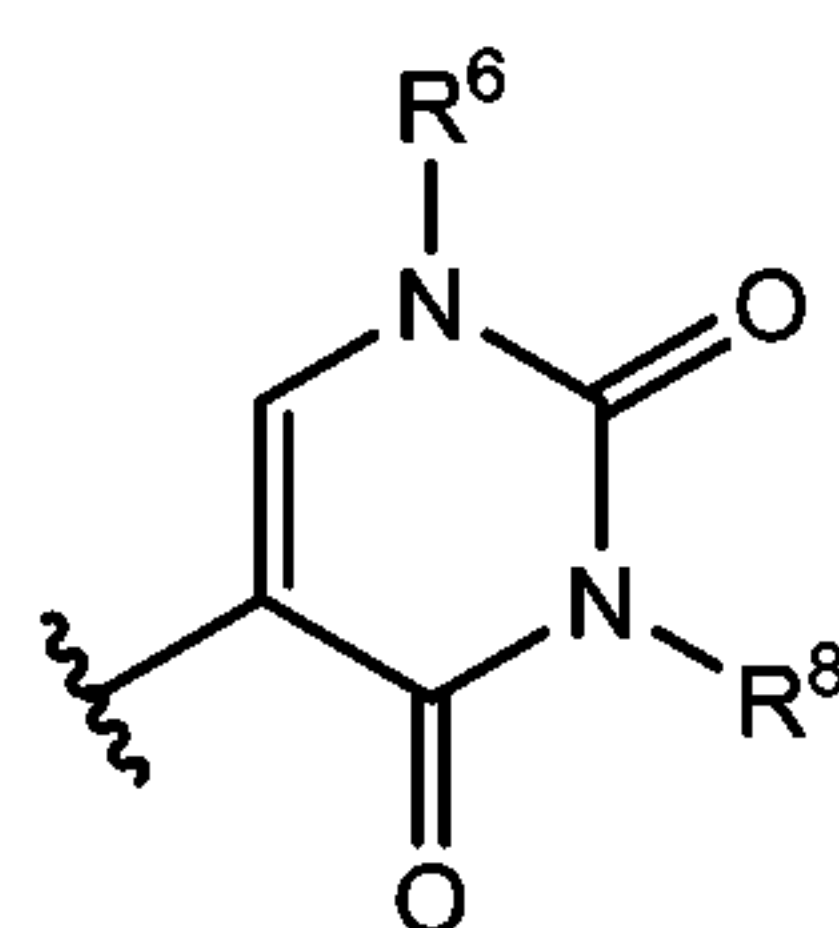
【0436】 hetAr^2 為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或多個獨立地由C1-C2烷基選出的取代基取代；並且

【0437】 R^9 為氫或者鹵素。

【0438】 在式II的一個實施例中，G為



其中 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且 R^7 為氧代基，使得G具有所述式A-1

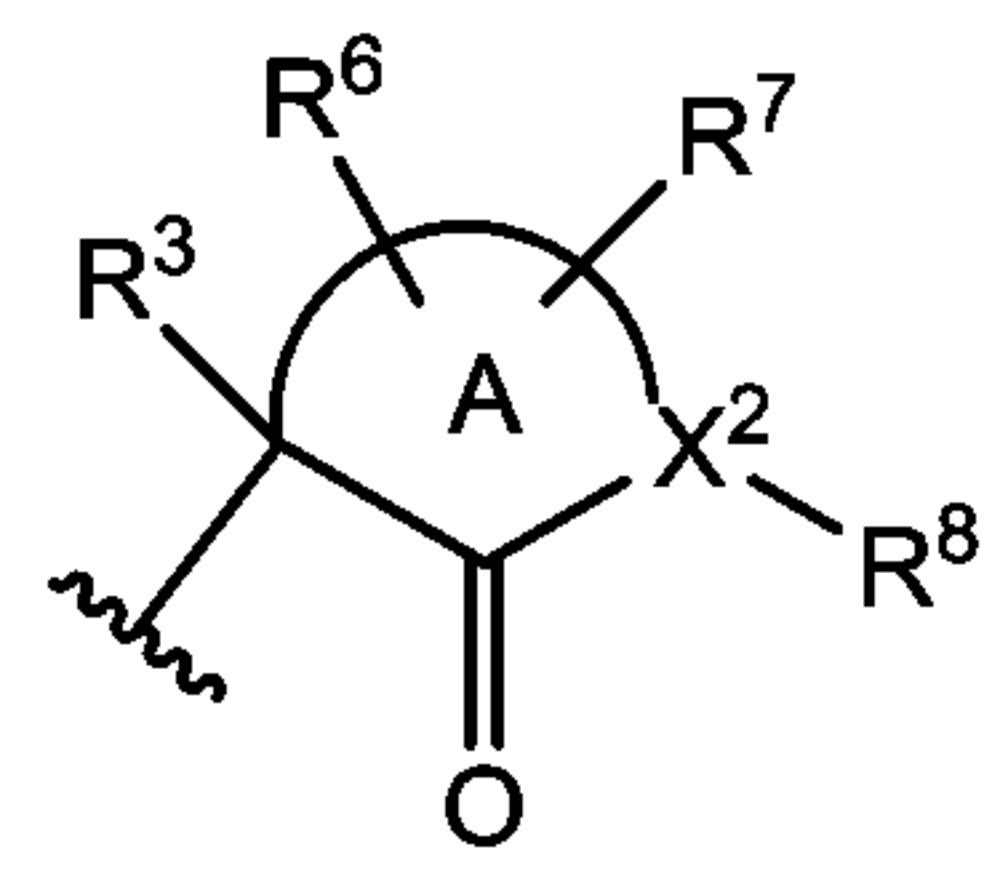


A-1

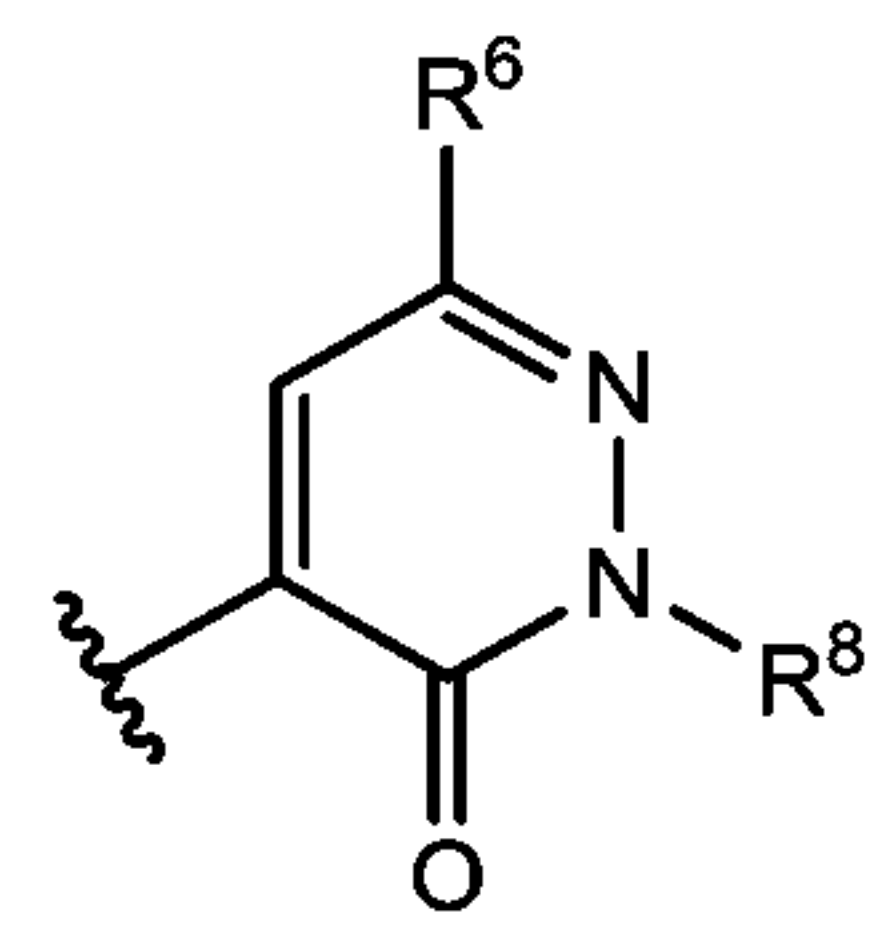
【0439】 其中 R^6 為C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者 hetCyc^2 ，且 hetCyc^2 及 R^8 如針對式II所

定義。

【0440】 在式II的一個實施例中，G為



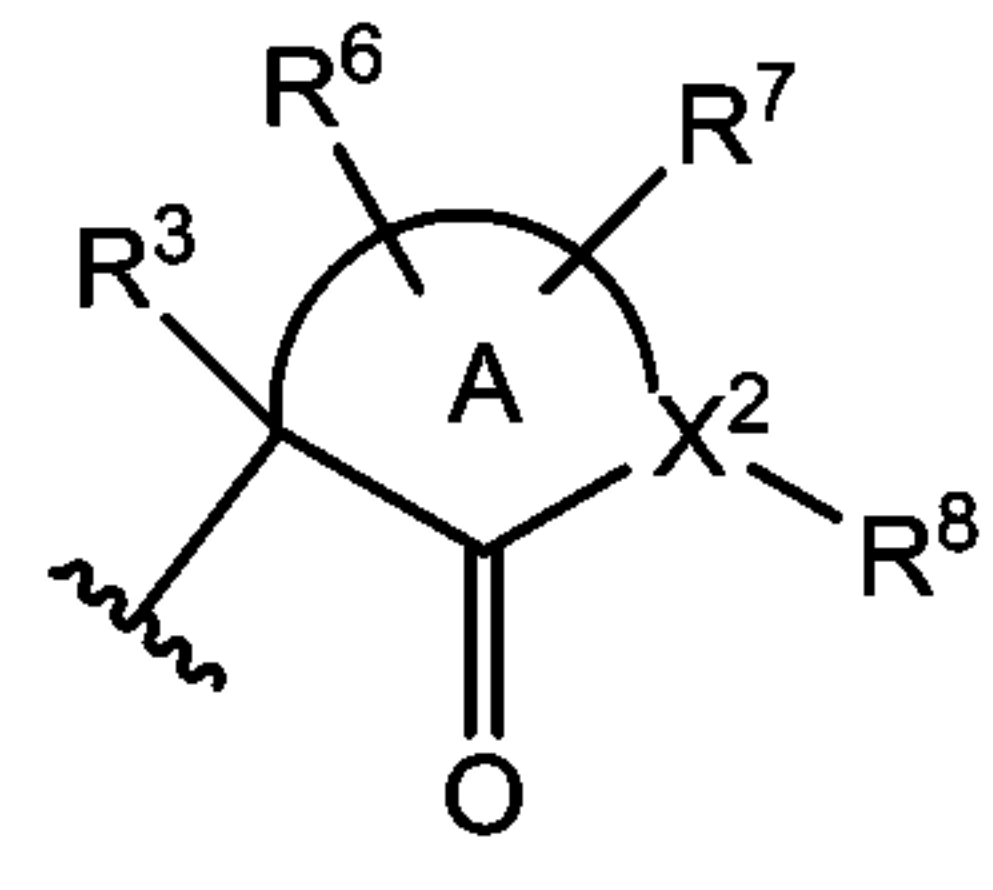
其中X²為N，R³不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氫，使得G具有所述式A-2



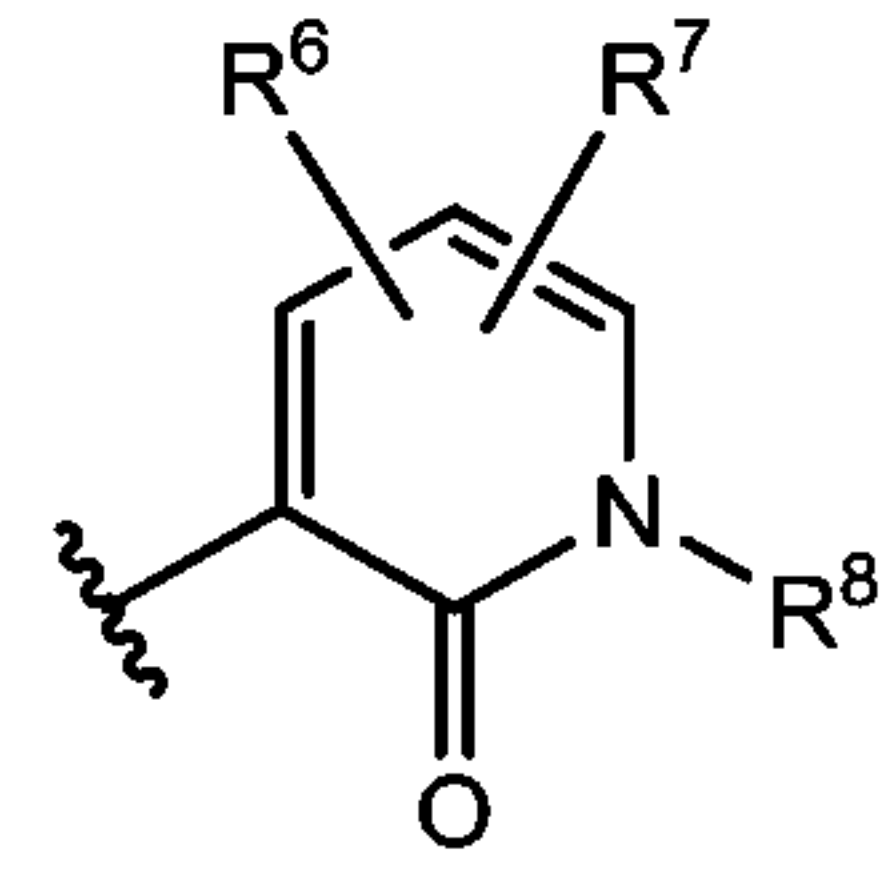
A-2

【0441】 其中R⁶為氫、C1-C6烷基或者C3-C6環烷基，R⁷為氫，且R⁸如針對式II所定義。

【0442】 在式II的一個實施例中，G為



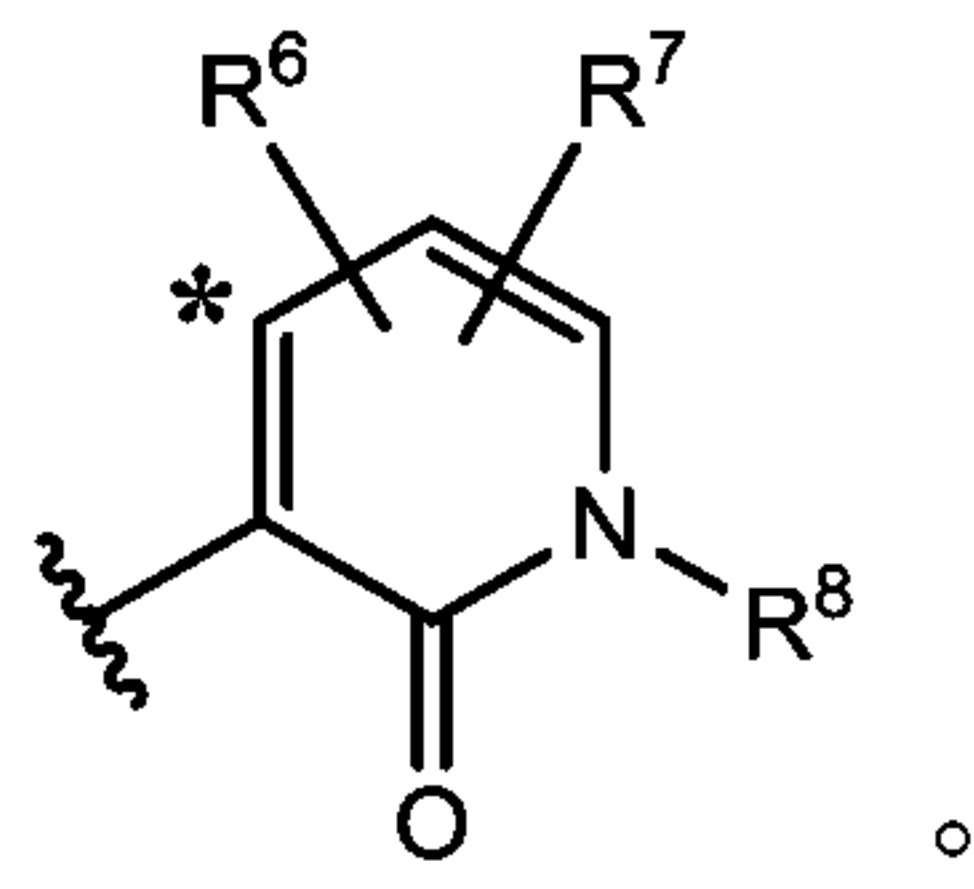
其中X²為N，R³不存在，環A為6員雜環，使得G具有所述式A-3



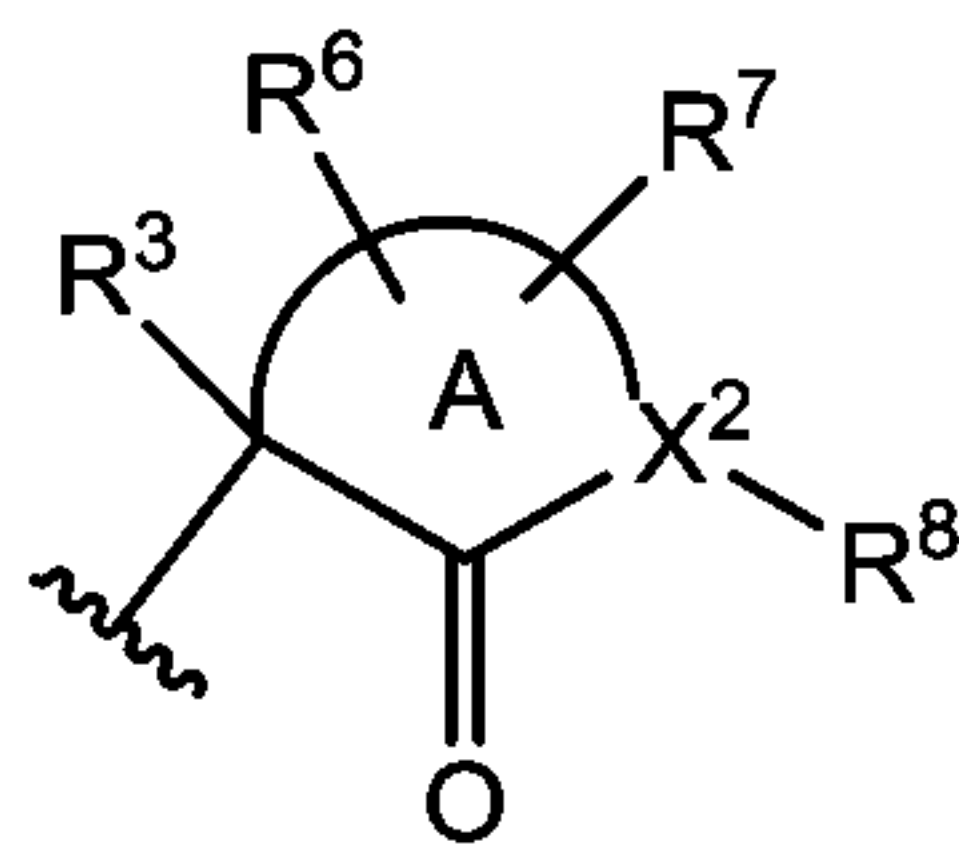
A-3

其中R⁶為鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或者C3-C6環烷基，R⁷為氫，其限制條件為當R⁶位於與式II的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上時，則R⁶不為鹵素，且R⁸如針對式II所定義。如本文所

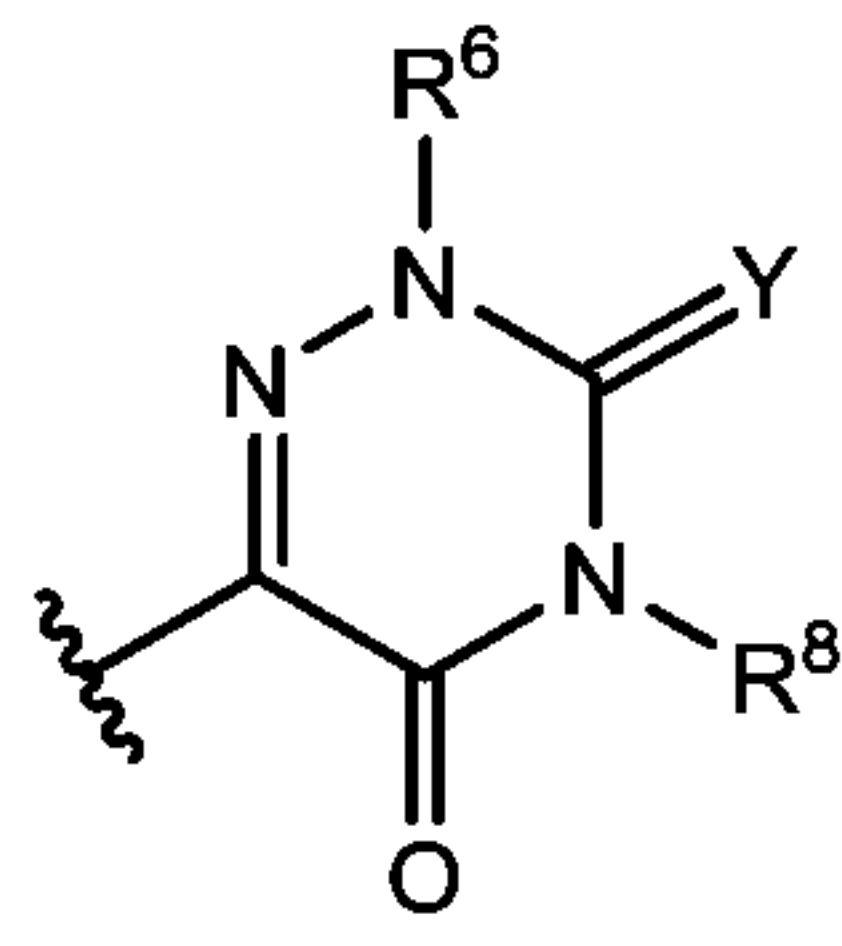
用，「與式II的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子」是指以下結構中用星號標識的碳：



【0443】 在式II的一個實施例中，G為



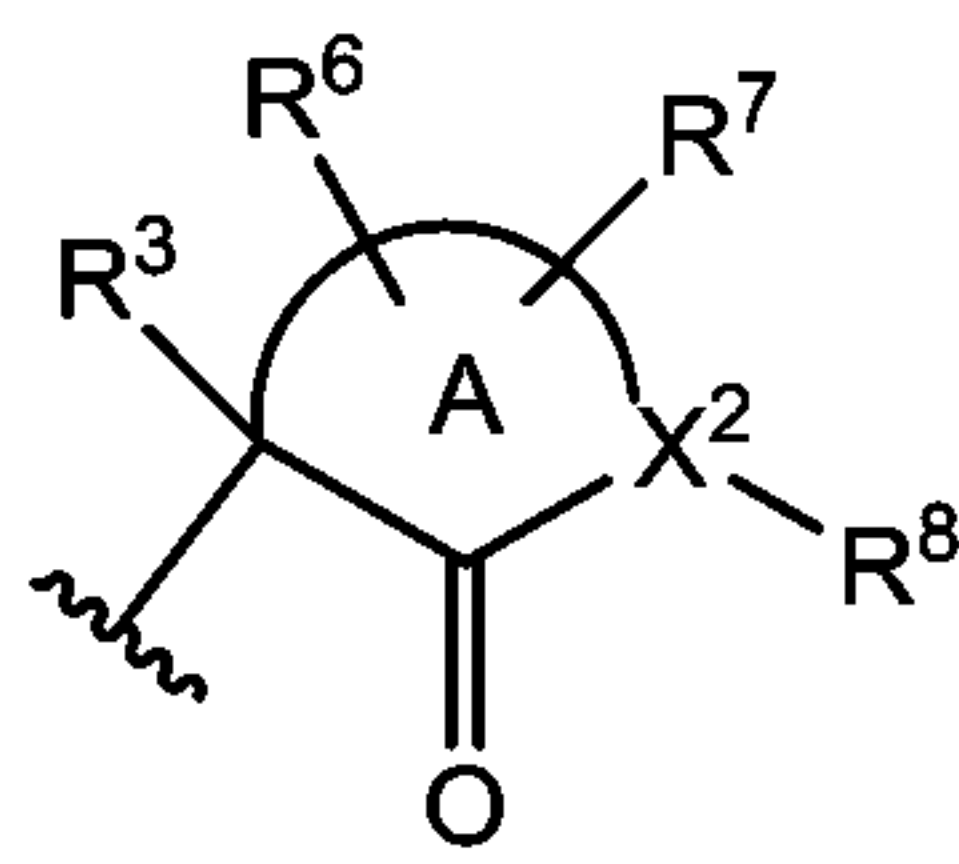
其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氧代基或者硫酮基，使得G具有所述式A-4



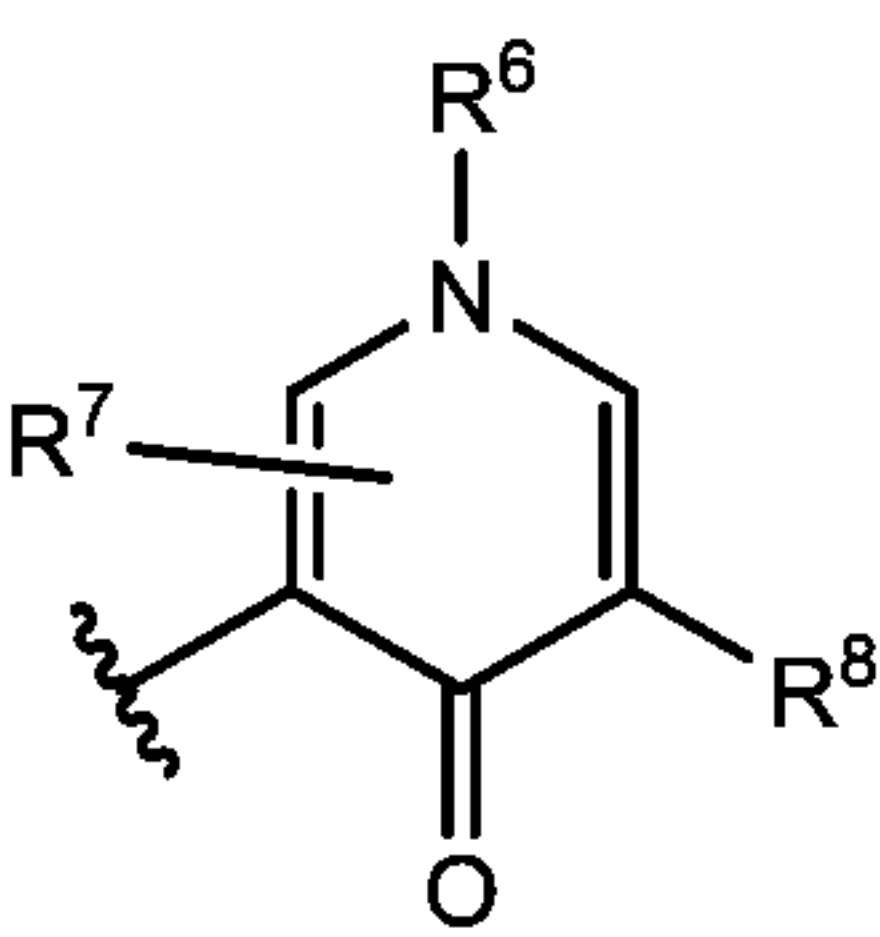
A-4

【0444】 其中Y為O或者S，R⁶為C1-C6烷基，且R⁸如針對式II所定義。

【0445】 在式II的一個實施例中，G為



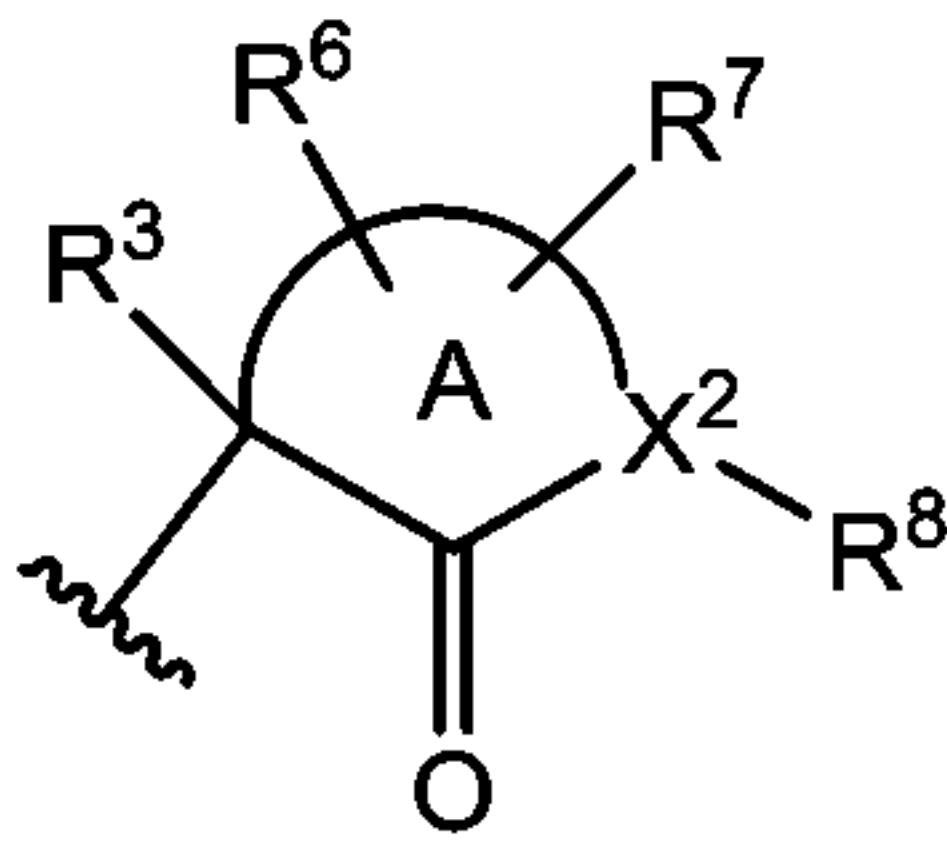
其中X²為C，R³不存在，環A為具有環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-5



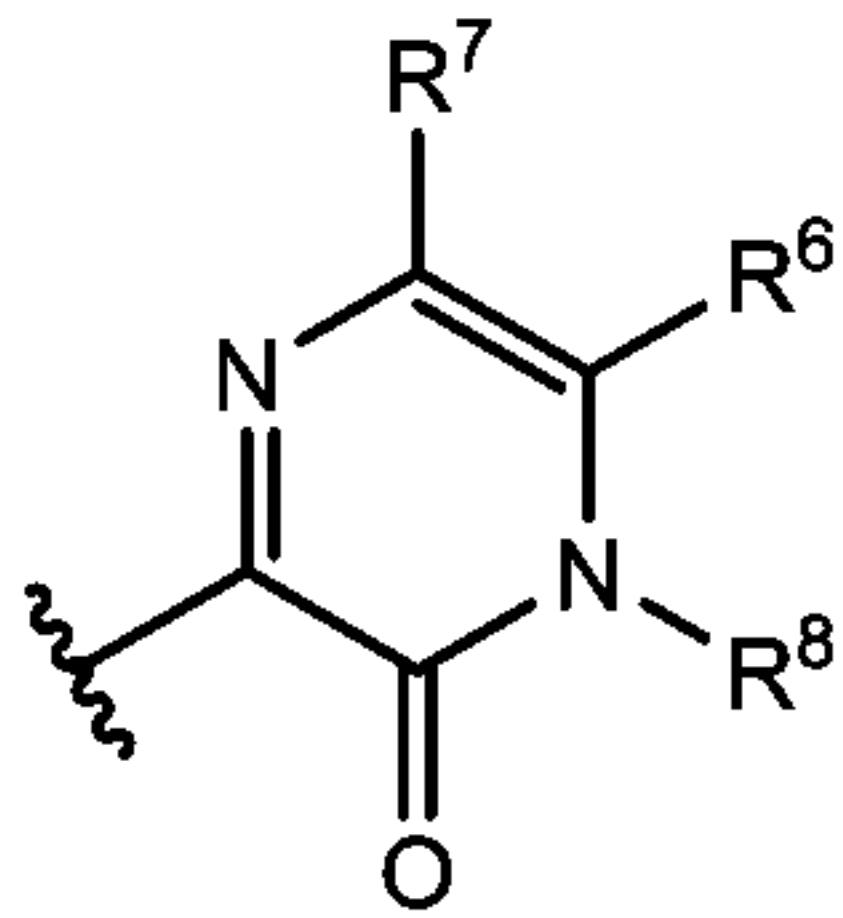
A-5

【0446】 其中R⁶為C1-C6烷基，R⁷為氫，且R⁸如針對式II所定義。

【0447】 在式II的一個實施例中，G為



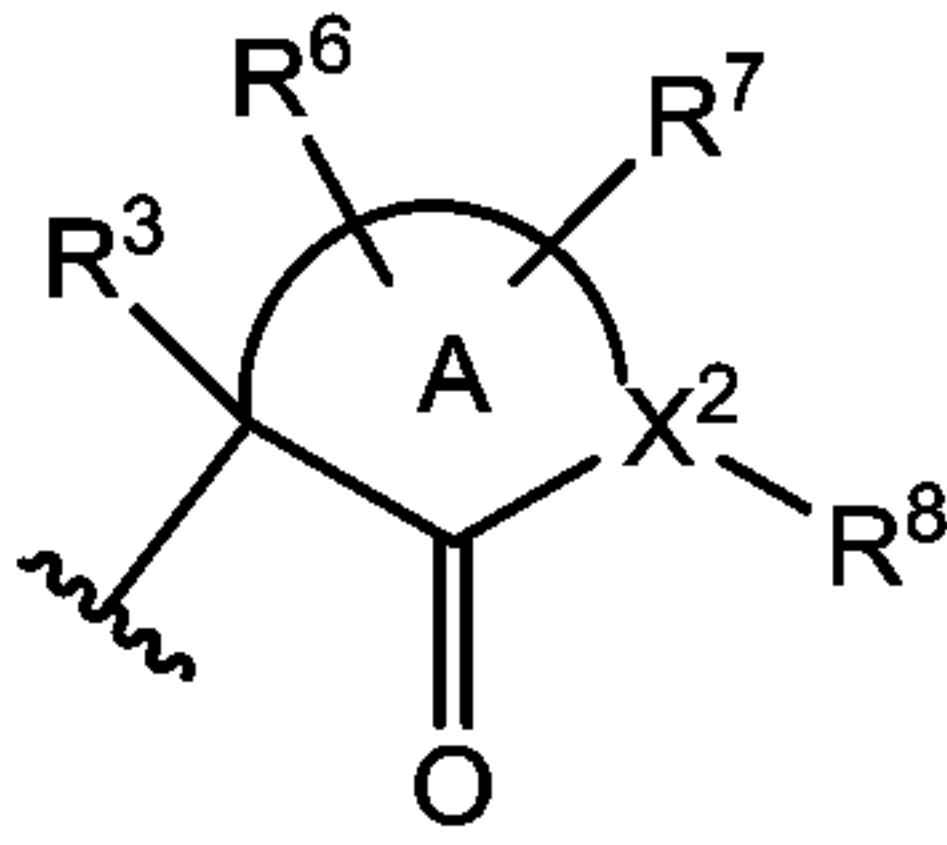
其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-6



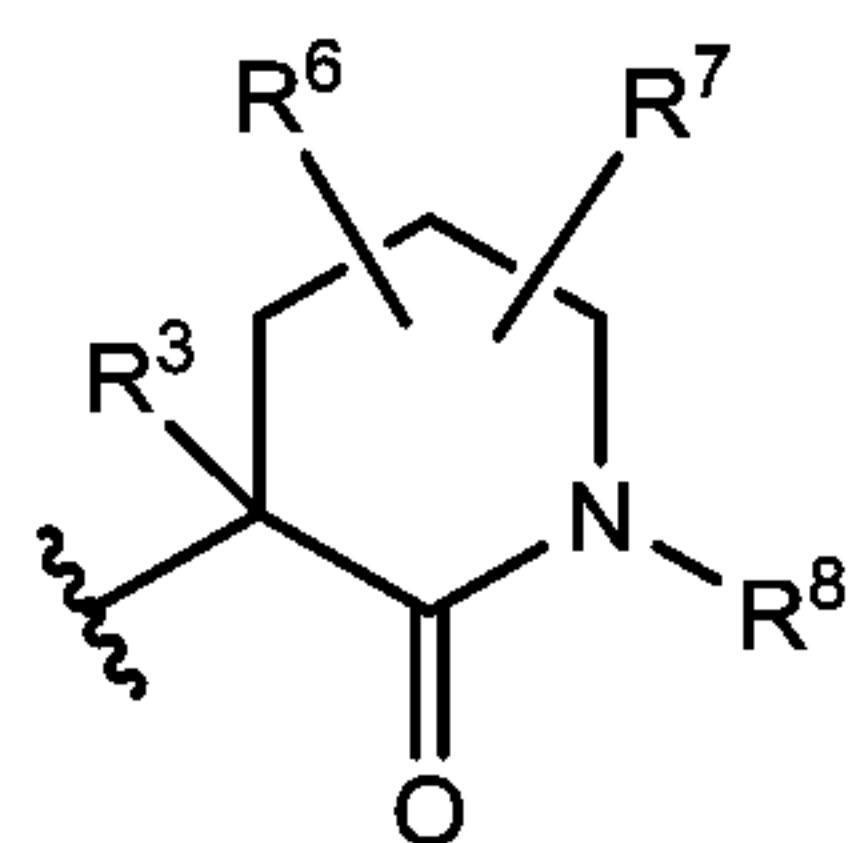
A-6

【0448】 其中R⁶及R⁷為氫且R⁸如針對式II所定義。

【0449】 在式II的一個實施例中，G為



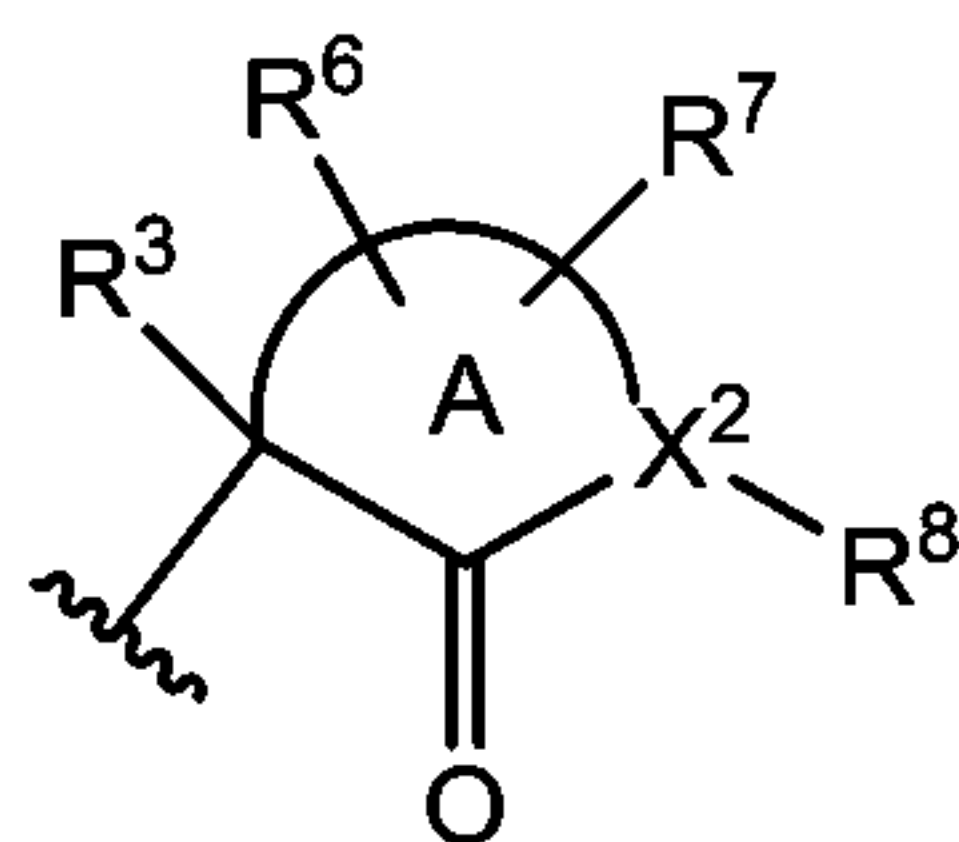
其中X²為N，R³為氫或者甲基，且環A為具有環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-7



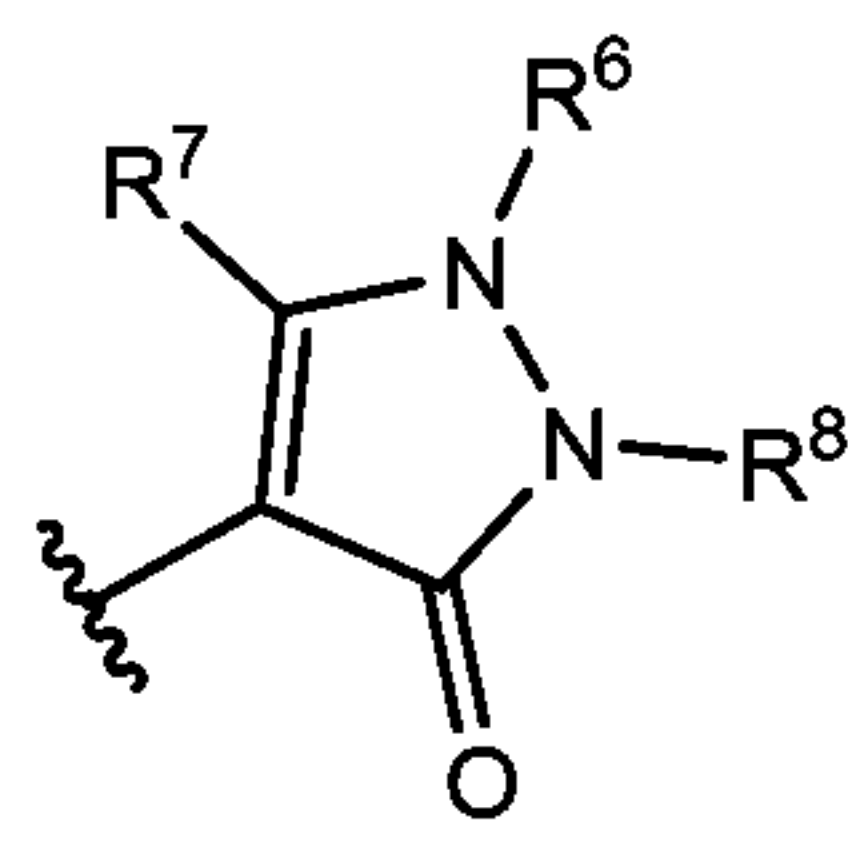
A-7

【0450】 其中R⁶及R⁷為氫，且R⁸如針對式II所定義。

【0451】 在式II的一個實施例中，G為



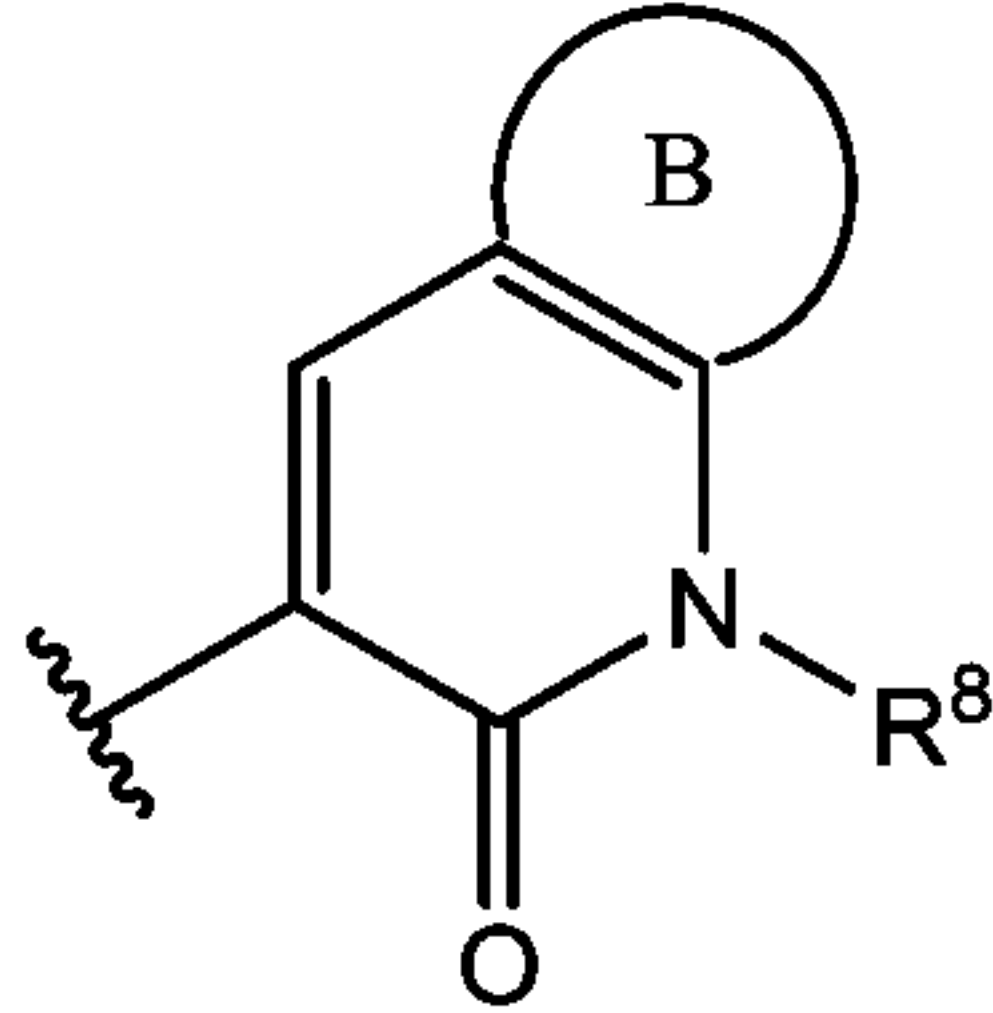
其中X²為N，R³不存在，環A為具有一個額外環氮原子的5員雜環，使得G具有所述式A-8



A-8

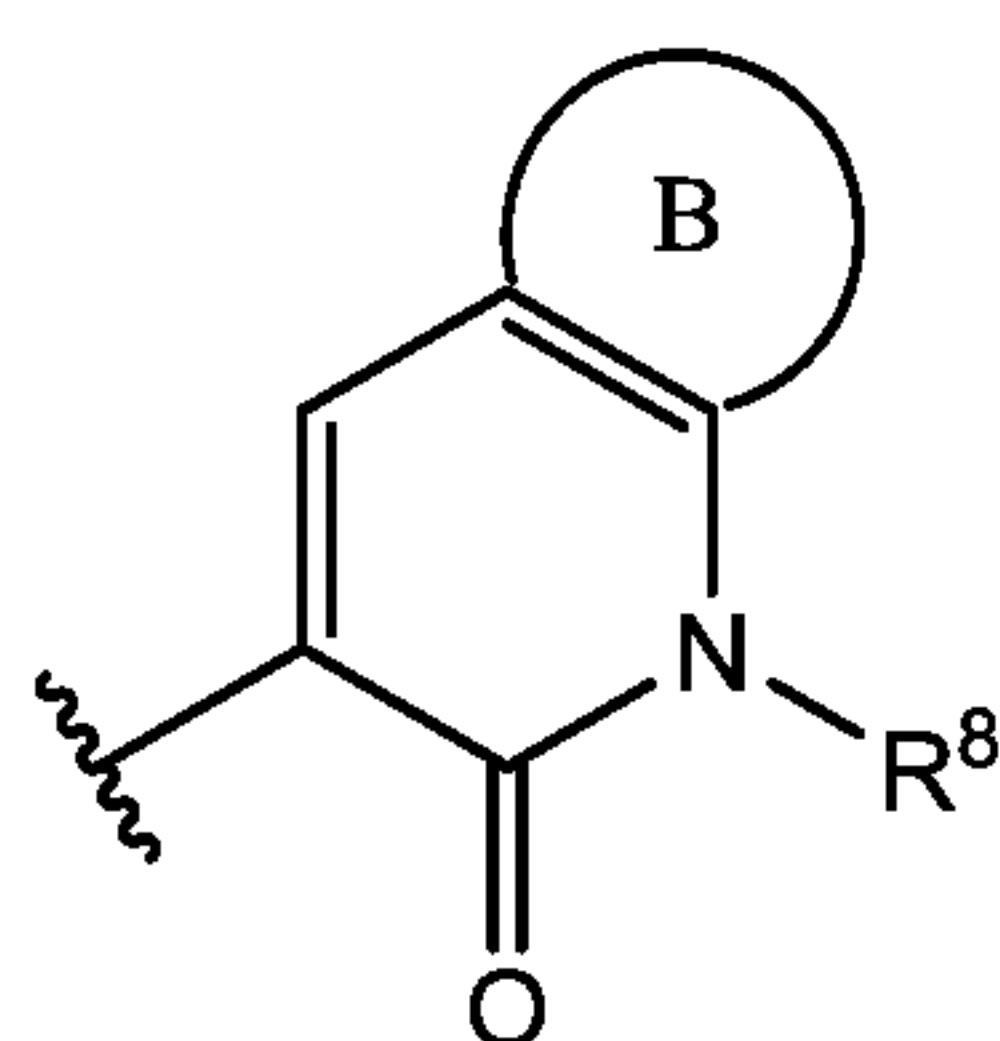
【0452】 其中R⁶為C1-C6烷基，R⁷為氫或者C1-C6烷基，且R⁸如針對式II所定義。

【0453】 在式II的一個實施例中，G為



【0454】 其中環B及R⁸如針對式II所定義。

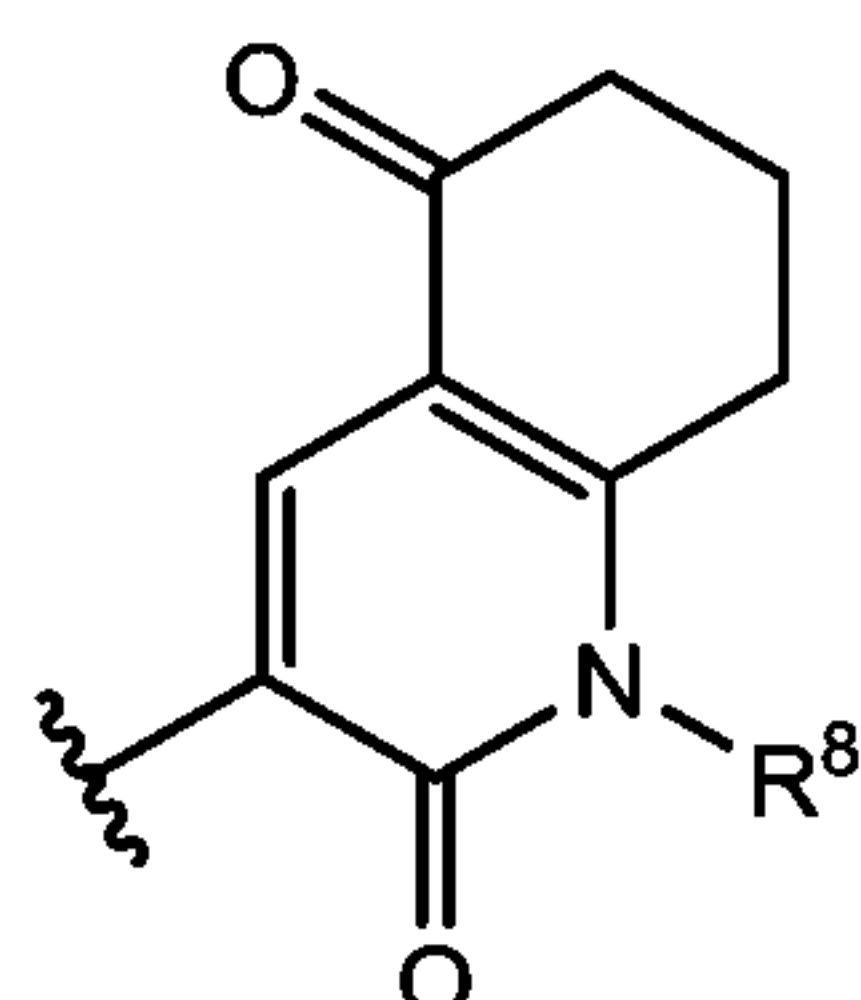
【0455】 在式II的一個實施例中，G為



【0456】

【0457】 其中環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環。

【0458】 在式II的一個實施例中，G具有式B-1



B-1

【0459】 其中R⁸如針對式II所定義。

【0460】 在一個實施例中，式II化合物為實例編號2、3、4、5、6、7、8、12、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、67、68、69、70、71、72、73、75、76、77、79、80、81、84、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、128、142、144、145、146、147、148、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、179、181、182、183、184、185、186、187、189、191、192、193、194、195、196或者197的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0461】在一個實施例中，式II化合物為實例編號2的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0462】在一個實施例中，式II化合物為實例編號3的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0463】在一個實施例中，式II化合物為實例編號4的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0464】在一個實施例中，式II化合物為實例編號5的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0465】在一個實施例中，式II化合物為實例編號6的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0466】在一個實施例中，式II化合物為實例編號7的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0467】在一個實施例中，式II化合物為實例編號8的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0468】在一個實施例中，式II化合物為實例編號12的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0469】在一個實施例中，式II化合物為實例編號13的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0470】在一個實施例中，式II化合物為實例編號14的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0471】在一個實施例中，式II化合物為實例編號16的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0472】在一個實施例中，式II化合物為實例編號17的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0473】在一個實施例中，式II化合物為實例編號18的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0474】在一個實施例中，式II化合物為實例編號19的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0475】在一個實施例中，式II化合物為實例編號20的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0476】在一個實施例中，式II化合物為實例編號21的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0477】在一個實施例中，式II化合物為實例編號22的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0478】在一個實施例中，式II化合物為實例編號23的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0479】在一個實施例中，式II化合物為實例編號24的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0480】在一個實施例中，式II化合物為實例編號25的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0481】在一個實施例中，式II化合物為實例編號26的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0482】在一個實施例中，式II化合物為實例編號27的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0483】在一個實施例中，式II化合物為實例編號28的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0484】在一個實施例中，式II化合物為實例編號29的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0485】在一個實施例中，式II化合物為實例編號30的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0486】在一個實施例中，式II化合物為實例編號31的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0487】在一個實施例中，式II化合物為實例編號32的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0488】在一個實施例中，式II化合物為實例編號33的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0489】在一個實施例中，式II化合物為實例編號34的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0490】在一個實施例中，式II化合物為實例編號35的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0491】在一個實施例中，式II化合物為實例編號36的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0492】在一個實施例中，式II化合物為實例編號37的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0493】在一個實施例中，式II化合物為實例編號38的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0494】在一個實施例中，式II化合物為實例編號39的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0495】在一個實施例中，式II化合物為實例編號40的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0496】在一個實施例中，式II化合物為實例編號41的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0497】在一個實施例中，式II化合物為實例編號42的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0498】在一個實施例中，式II化合物為實例編號43的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0499】在一個實施例中，式II化合物為實例編號44的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0500】在一個實施例中，式II化合物為實例編號45的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0501】在一個實施例中，式II化合物為實例編號46的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0502】在一個實施例中，式II化合物為實例編號47的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0503】在一個實施例中，式II化合物為實例編號50的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0504】在一個實施例中，式II化合物為實例編號51的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0505】在一個實施例中，式II化合物為實例編號52的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0506】在一個實施例中，式II化合物為實例編號53的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0507】在一個實施例中，式II化合物為實例編號54的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0508】在一個實施例中，式II化合物為實例編號55的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0509】在一個實施例中，式II化合物為實例編號56的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0510】在一個實施例中，式II化合物為實例編號57的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0511】在一個實施例中，式II化合物為實例編號58的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0512】在一個實施例中，式II化合物為實例編號59的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0513】在一個實施例中，式II化合物為實例編號60的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0514】在一個實施例中，式II化合物為實例編號61的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0515】在一個實施例中，式II化合物為實例編號62的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0516】在一個實施例中，式II化合物為實例編號63的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0517】在一個實施例中，式II化合物為實例編號64的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0518】在一個實施例中，式II化合物為實例編號65的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0519】在一個實施例中，式II化合物為實例編號66的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0520】在一個實施例中，式II化合物為實例編號67的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0521】在一個實施例中，式II化合物為實例編號68的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0522】在一個實施例中，式II化合物為實例編號69的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0523】在一個實施例中，式II化合物為實例編號70的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0524】在一個實施例中，式II化合物為實例編號71的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0525】在一個實施例中，式II化合物為實例編號72的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0526】在一個實施例中，式II化合物為實例編號73的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0527】在一個實施例中，式II化合物為實例編號74的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0528】在一個實施例中，式II化合物為實例編號75的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0529】在一個實施例中，式II化合物為實例編號76的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0530】在一個實施例中，式II化合物為實例編號77的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0531】在一個實施例中，式II化合物為實例編號79的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0532】在一個實施例中，式II化合物為實例編號80的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0533】在一個實施例中，式II化合物為實例編號81的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0534】在一個實施例中，式II化合物為實例編號84的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0535】在一個實施例中，式II化合物為實例編號86的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0536】在一個實施例中，式II化合物為實例編號87的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0537】在一個實施例中，式II化合物為實例編號88的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0538】在一個實施例中，式II化合物為實例編號89的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0539】在一個實施例中，式II化合物為實例編號90的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0540】在一個實施例中，式II化合物為實例編號91的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0541】在一個實施例中，式II化合物為實例編號92的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0542】在一個實施例中，式II化合物為實例編號93的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0543】在一個實施例中，式II化合物為實例編號94的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0544】在一個實施例中，式II化合物為實例編號95的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0545】在一個實施例中，式II化合物為實例編號96的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0546】在一個實施例中，式II化合物為實例編號97的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0547】在一個實施例中，式II化合物為實例編號98的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0548】在一個實施例中，式II化合物為實例編號99的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0549】在一個實施例中，式II化合物為實例編號100的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0550】在一個實施例中，式II化合物為實例編號101的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0551】在一個實施例中，式II化合物為實例編號102的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0552】在一個實施例中，式II化合物為實例編號103的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0553】在一個實施例中，式II化合物為實例編號104的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0554】在一個實施例中，式II化合物為實例編號105的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0555】在一個實施例中，式II化合物為實例編號106的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0556】在一個實施例中，式II化合物為實例編號107的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0557】在一個實施例中，式II化合物為實例編號108的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0558】在一個實施例中，式II化合物為實例編號109的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0559】在一個實施例中，式II化合物為實例編號110的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0560】在一個實施例中，式II化合物為實例編號113的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0561】在一個實施例中，式II化合物為實例編號114的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0562】在一個實施例中，式II化合物為實例編號115的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0563】在一個實施例中，式II化合物為實例編號116的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0564】在一個實施例中，式II化合物為實例編號117的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0565】在一個實施例中，式II化合物為實例編號118的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0566】在一個實施例中，式II化合物為實例編號119的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0567】在一個實施例中，式II化合物為實例編號120的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0568】在一個實施例中，式II化合物為實例編號121的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0569】在一個實施例中，式II化合物為實例編號122的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0570】在一個實施例中，式II化合物為實例編號128的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0571】在一個實施例中，式II化合物為實例編號142的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0572】在一個實施例中，式II化合物為實例編號144的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0573】在一個實施例中，式II化合物為實例編號145的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0574】在一個實施例中，式II化合物為實例編號146的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0575】在一個實施例中，式II化合物為實例編號147的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0576】在一個實施例中，式II化合物為實例編號148的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0577】在一個實施例中，式II化合物為實例編號150的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0578】在一個實施例中，式II化合物為實例編號151的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0579】在一個實施例中，式II化合物為實例編號152的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0580】在一個實施例中，式II化合物為實例編號153的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0581】在一個實施例中，式II化合物為實例編號154的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0582】在一個實施例中，式II化合物為實例編號155的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0583】在一個實施例中，式II化合物為實例編號156的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0584】在一個實施例中，式II化合物為實例編號157的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0585】在一個實施例中，式II化合物為實例編號158的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0586】在一個實施例中，式II化合物為實例編號159的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0587】在一個實施例中，式II化合物為實例編號160的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0588】在一個實施例中，式II化合物為實例編號161的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0589】在一個實施例中，式II化合物為實例編號162的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0590】在一個實施例中，式II化合物為實例編號163的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0591】在一個實施例中，式II化合物為實例編號164的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0592】在一個實施例中，式II化合物為實例編號166的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0593】在一個實施例中，式II化合物為實例編號167的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0594】在一個實施例中，式II化合物為實例編號168的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0595】在一個實施例中，式II化合物為實例編號169的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0596】在一個實施例中，式II化合物為實例編號170的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0597】在一個實施例中，式II化合物為實例編號171的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0598】在一個實施例中，式II化合物為實例編號172的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0599】在一個實施例中，式II化合物為實例編號173的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0600】在一個實施例中，式II化合物為實例編號179的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0601】在一個實施例中，式II化合物為實例編號181的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0602】在一個實施例中，式II化合物為實例編號182的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0603】在一個實施例中，式II化合物為實例編號183的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0604】在一個實施例中，式II化合物為實例編號184的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0605】在一個實施例中，式II化合物為實例編號185的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0606】在一個實施例中，式II化合物為實例編號186的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0607】在一個實施例中，式II化合物為實例編號187的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0608】在一個實施例中，式II化合物為實例編號189的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0609】在一個實施例中，式II化合物為實例編號191的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0610】在一個實施例中，式II化合物為實例編號192的化合物，

或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0611】在一個實施例中，式II化合物為實例編號193的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0612】在一個實施例中，式II化合物為實例編號194的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0613】在一個實施例中，式II化合物為實例編號195的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0614】在一個實施例中，式II化合物為實例編號196的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

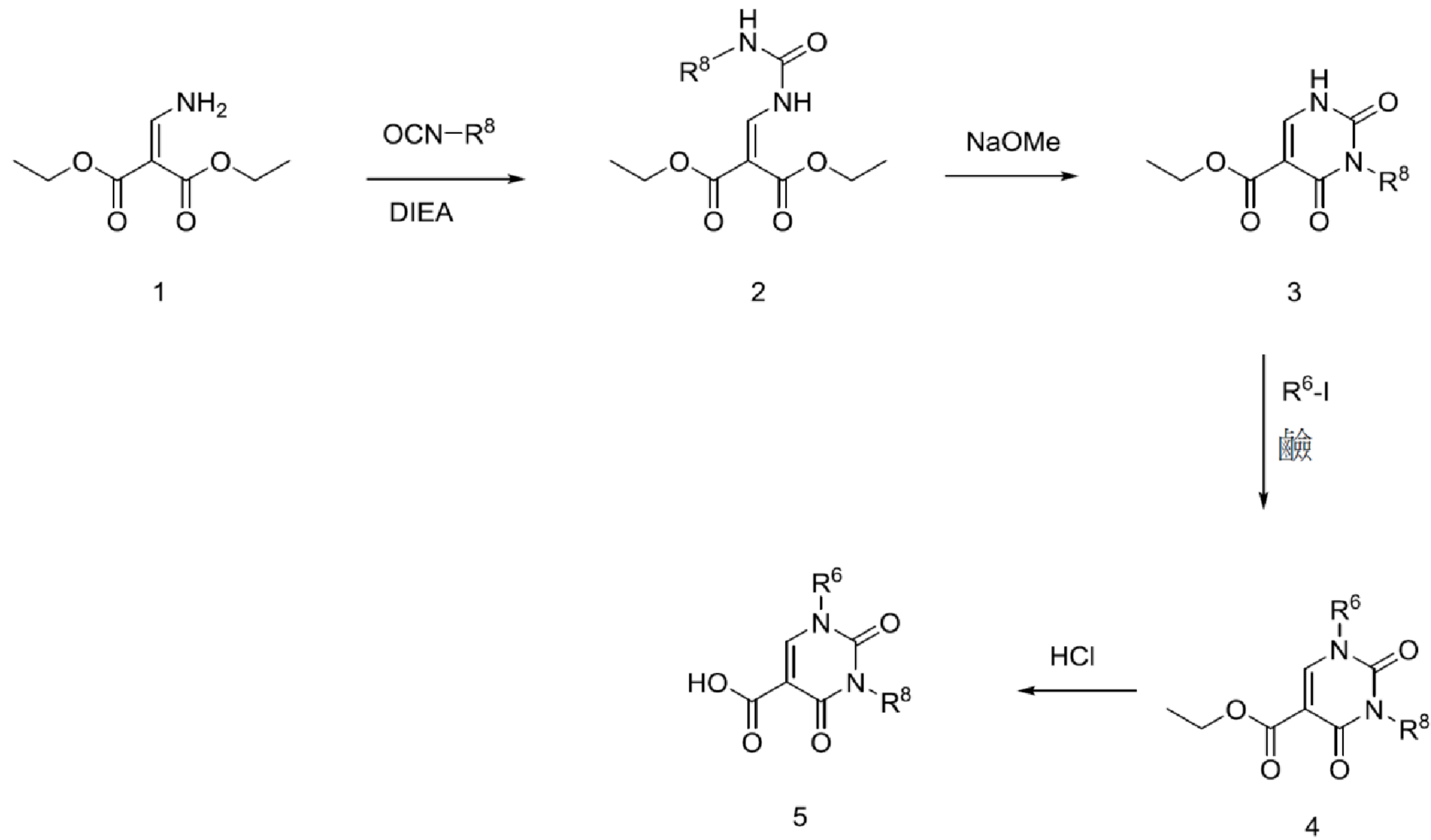
【0615】在一個實施例中，式II化合物為實例編號197的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0616】術語「醫藥學上可接受」表示化合物或其鹽或組成物在化學上及/或毒理學上與構成調配物的其他成分及/或用其治療的患者相容。

【0617】本文所提供的化合物亦可在構成此類化合物的一個或多個原子處含有非天然比例的原子同位素。亦即，一種原子，尤其當相對於根據式I的化合物提及時，包括那種原子的所有同位素及同位素混合物，其天然存在或者合成產生，具有天然豐度或者呈同位素增濃形式。舉例而言，當提及氫時，應瞭解是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物；當提及碳時，應瞭解是指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物；當提及氮時，應瞭解是指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物；當提及氧時，應瞭解是指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物；且當提及氟時，應瞭解是指 ^{18}F 、 ^{19}F 或其混合物。本文所提供的化合物因此亦包含具有一種或多

種原子的一種或多種同位素的化合物以及其混合物，包含放射性化合物，其中一個或多個非放射性原子已被其放射性增濃同位素之一置換。放射性標記的化合物適用作其他抗癌劑，例如癌症治療劑、研究試劑(例如分析試劑)以及診斷劑，例如活體內成像劑。本文所提供的化合物的所有同位素變化形式無論是否具有放射性均意欲涵蓋於本發明的範圍內。

【0618】出於說明的目的，流程1至流程24展示用於製備本文所提供的化合物以及關鍵中間物的通用方法。關於個別反應步驟的較詳細描述，參見下述實例章節。熟習此項技術者將瞭解，其他合成途徑可以用於合成本發明化合物。儘管流程中描繪了特定起始物質及試劑且在下文論述，但可容易用其他起始物質及試劑取代以得到多種衍生物及/或反應條件。另外，藉由下述方法製備的許多化合物可根據本發明使用本領域的技術人員熟知的習知化學方法進一步修飾。

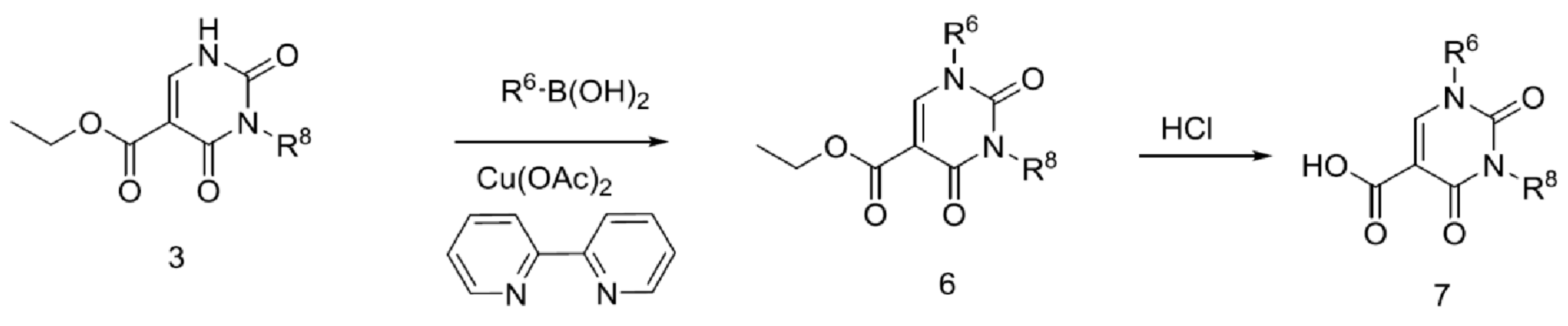


流程1

【0619】流程1展示用於製備化合物5(其中R⁶及R⁸如針對式I中所

定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-1， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

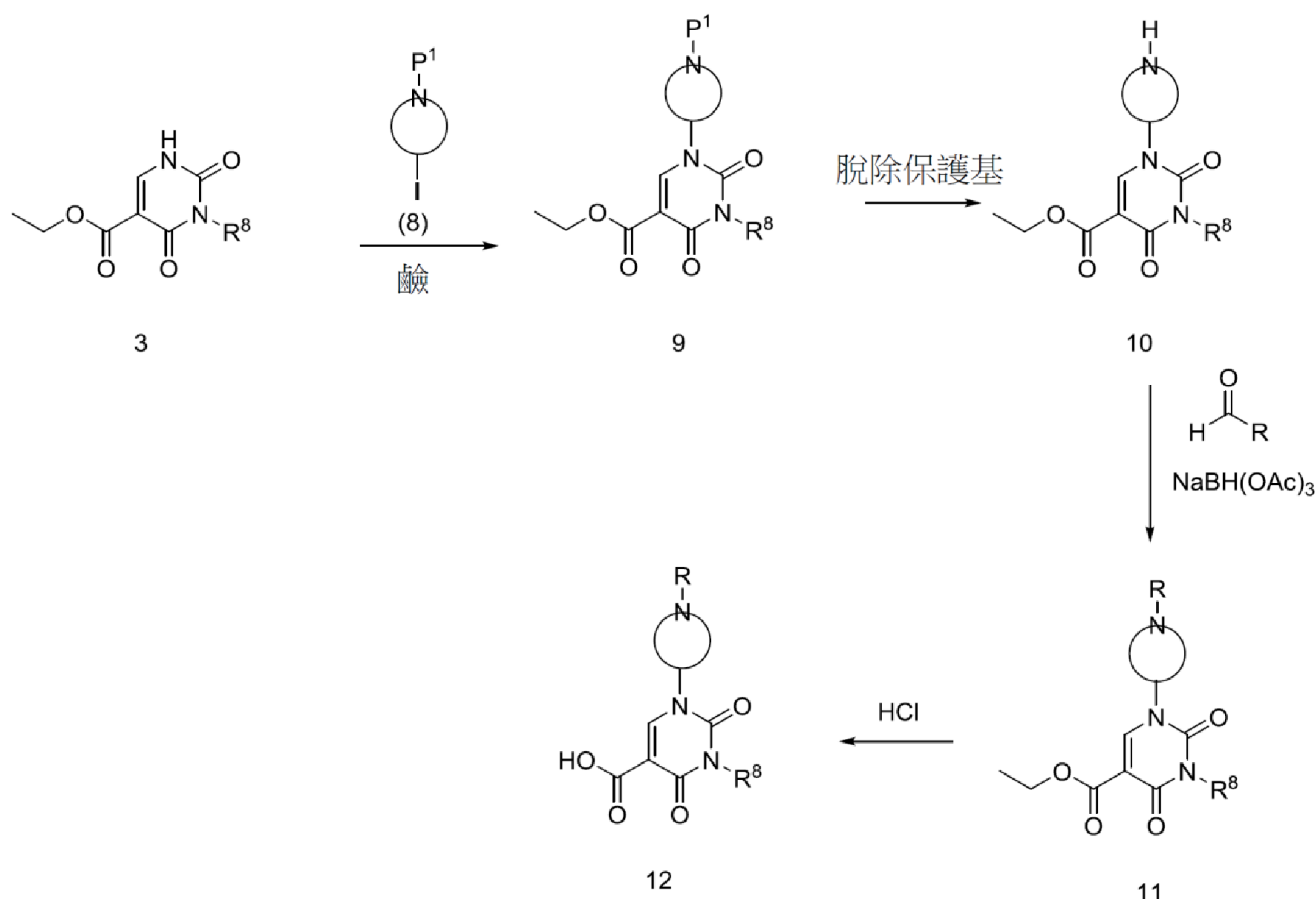
【0620】可以使2-(胺基亞甲基)丙二酸二乙酯與具有式 $OCN-R^8$ 的試劑(其中 R^8 如針對式I所定義)反應，以得到化合物2。化合物2可以用強鹼(例如甲醇鈉)處理以得到化合物3。可以使化合物3與具有式 R^6-I 的試劑及鹼(諸如 K_2CO_3)反應，其中 R^6 如針對式I所定義，以得到化合物4。用酸水溶液處理化合物4，得到化合物5。



流程2

【0621】流程2展示一種用於製備化合物7(其中 R^6 為環丙基，且 R^8 如針對式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-1， R^6 為環丙基， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

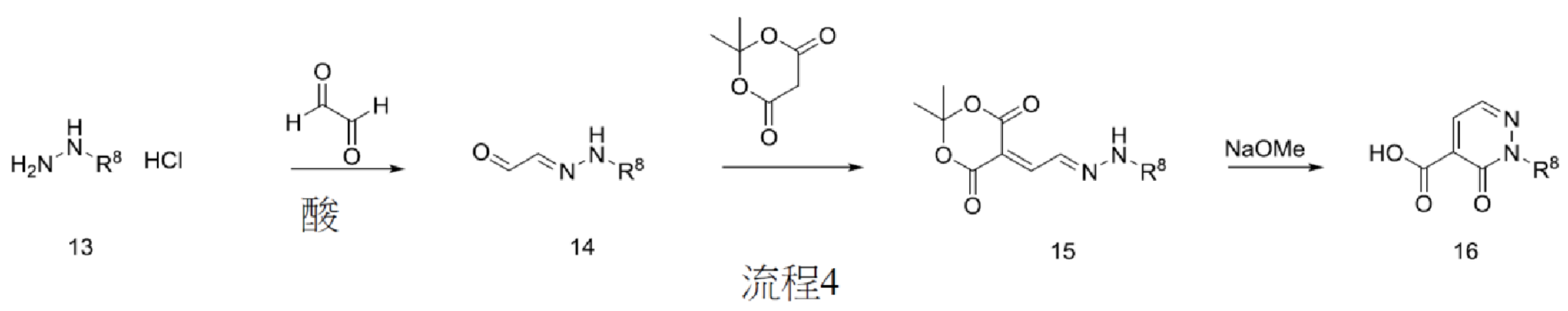
【0622】化合物3(其中 R^8 如針對式I所定義)(如流程1中製備)可以在 $Cu(OAc)_2$ 及2,2'-聯吡啶存在下用具有式 $R^6-B(OH)_2$ (其中 R^6 為環丙基)的試劑處理，以得到化合物6。用酸水溶液處理化合物6，得到化合物7。



流程3

【0623】 流程3展示一種用於製備化合物12(其中R⁶為hetCyc²且R⁸如針對式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-1，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

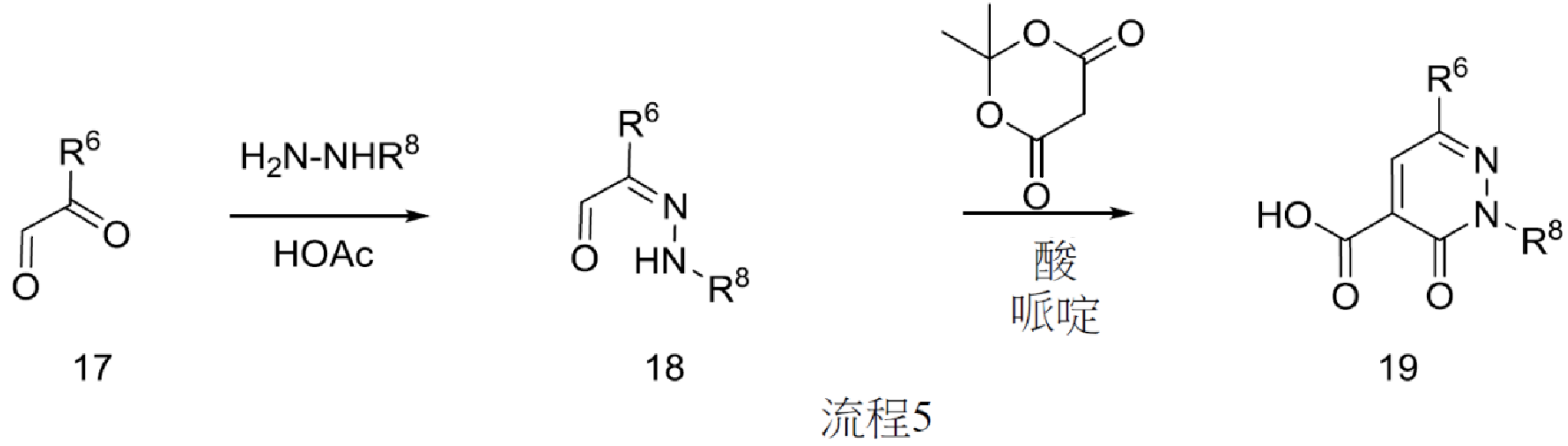
【0624】 化合物3(其中R⁸如針對式I所定義)(如流程1中製備)可以在鹼(例如K₂CO₃)存在下用試劑(8)(其中P¹為胺基保護基(例如Boc))處理，以得到化合物9。可移除化合物9的保護基P¹以得到化合物10。可以使化合物10與具有式RC(=O)H(其中R為C1-C6烷基)的試劑在還原劑(例如NaBH(OAc)₃)存在下反應，以得到化合物11。可用酸水溶液處理化合物11，以得到化合物12。



【0625】 流程4展示用於製備化合物16(其中R⁸如針對式I中所定

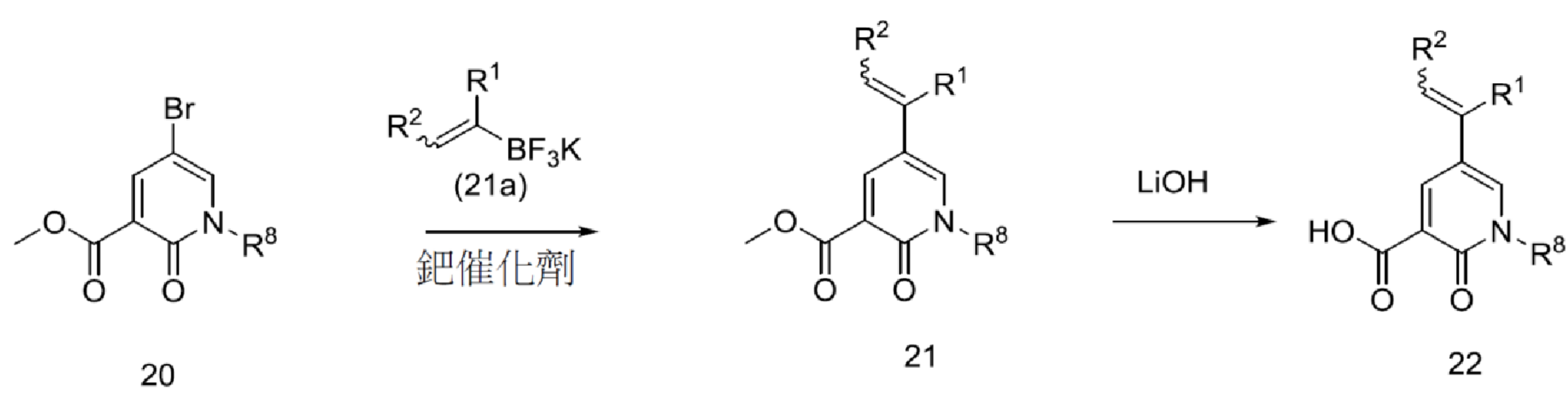
義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-2， R^6 及 R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

【0626】 化合物13(其中 R^8 如式I所定義)可以在酸存在下用乙二醛處理，以得到化合物14。化合物14可以在羧酸(例如乙酸)及胺鹼(例如哌啶)存在下用2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮處理，以得到化合物15。化合物15可以用鹼(例如甲醇鈉)處理以得到化合物16。



【0627】 流程5展示一種用於製備化合物19(其中 R^6 為氫、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、HOC1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，且 R^8 如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-2， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

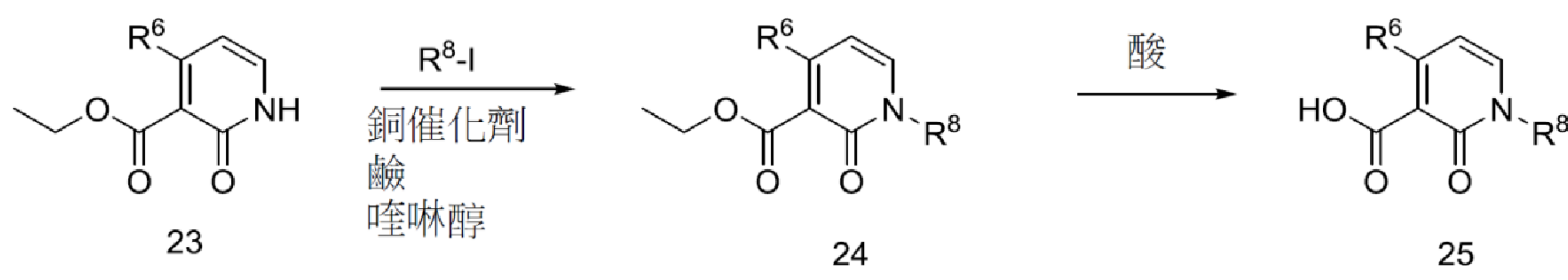
【0628】 可以使化合物17(其中 R^6 為氫、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、P²OC1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，且其中P²為羥基保護基)與具有式H₂N-NHR⁸(其中 R^8 如式I所定義)的試劑反應，得到作為次要產物的化合物18。可以使化合物18與2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮在酸(例如HOAc)及哌啶存在下反應以得到化合物19，隨後若 R^6 為P²OC1-C6烷基，則移除羥基保護基。



流程6

【0629】 流程6展示一種用於製備化合物22(其中R⁸如式I所定義，且R¹及R²獨立地為H或者C1-C3烷基)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3，R⁶為C1-C6烷基，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

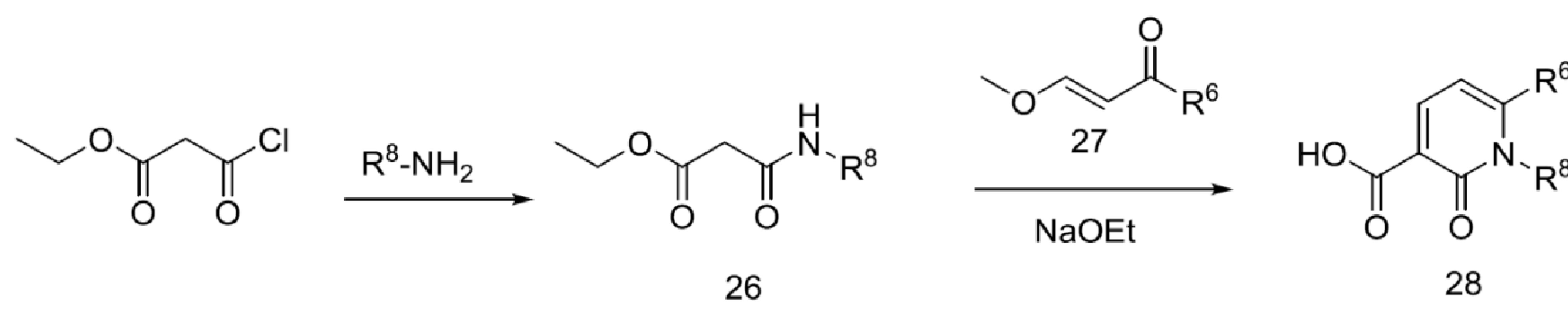
【0630】 可以使化合物20(其中R⁸如式I所定義)與化合物21a(其中R¹及R²獨立地為H或者C1-C3烷基)在鈀催化劑存在下反應，以得到化合物21。化合物21可以用氫氧化鋰處理以得到化合物22。



流程7

【0631】 流程7展示一種用於製備化合物25(其中R⁶為C1-C6烷氧基且R⁸如式I所定義)的通用方法，所述化合物為適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

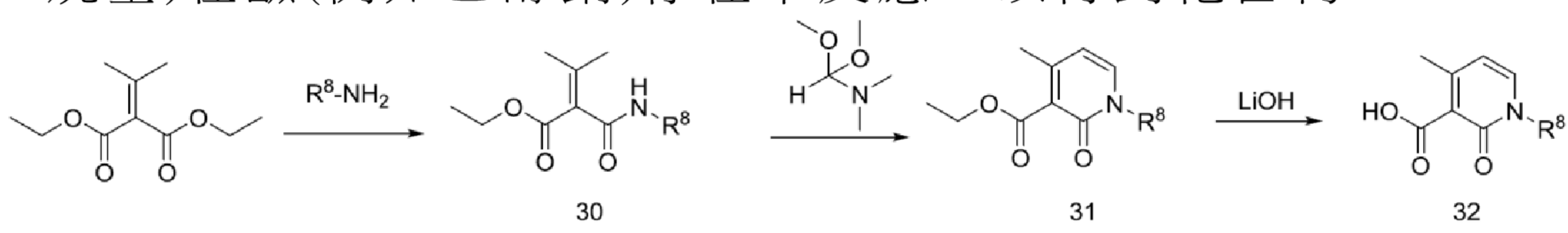
【0632】 可以使化合物23(其中R⁶為C1-C6烷氧基)與具有式R⁸-I(其中R⁸如式I所定義)的試劑在銅催化劑、鹼及喹啉醇存在下反應，以得到化合物24。用酸水溶液處理化合物24，得到化合物25。



流程8

【0633】 流程8展示一種用於製備化合物28(其中R⁶為C1-C6烷基且R⁸如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

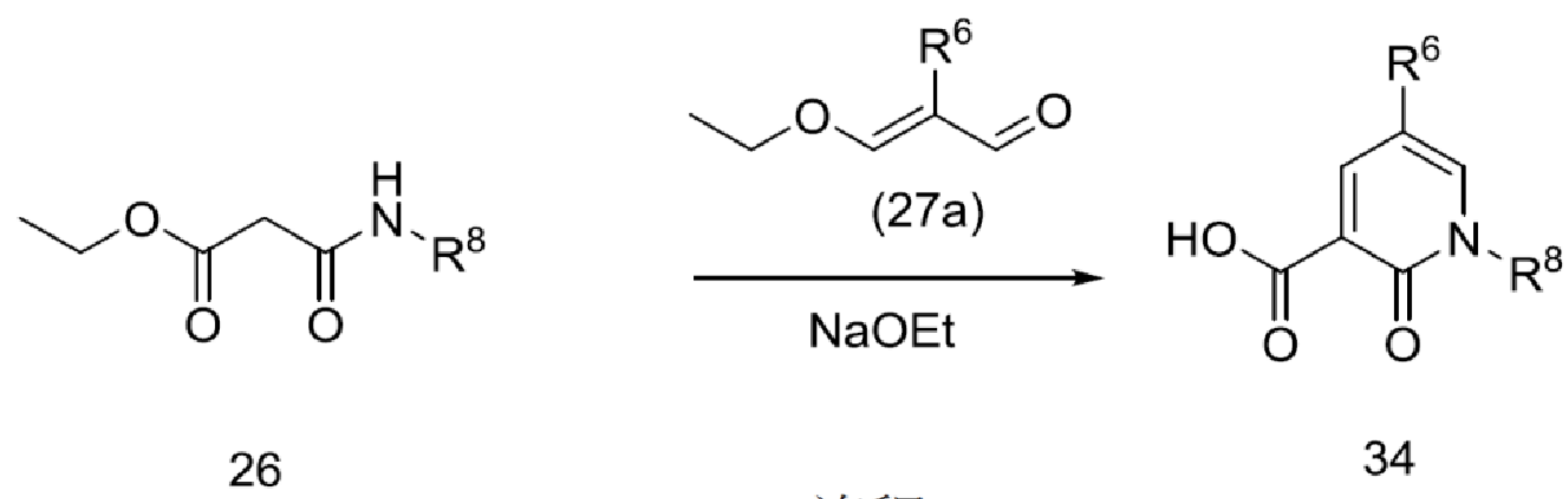
【0634】 可以使3-氯-3-氧代基丙酸乙酯與試劑R⁸-NH₂(其中R⁸如式I所定義)反應，以得到化合物26。可以使化合物26與試劑27(其中R⁶為C1-C6烷基)在鹼(例如乙醇鈉)存在下反應，以得到化合物28。



流程9

【0635】 流程9展示一種用於製備化合物32(其中R⁸如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3，R⁶為甲基，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

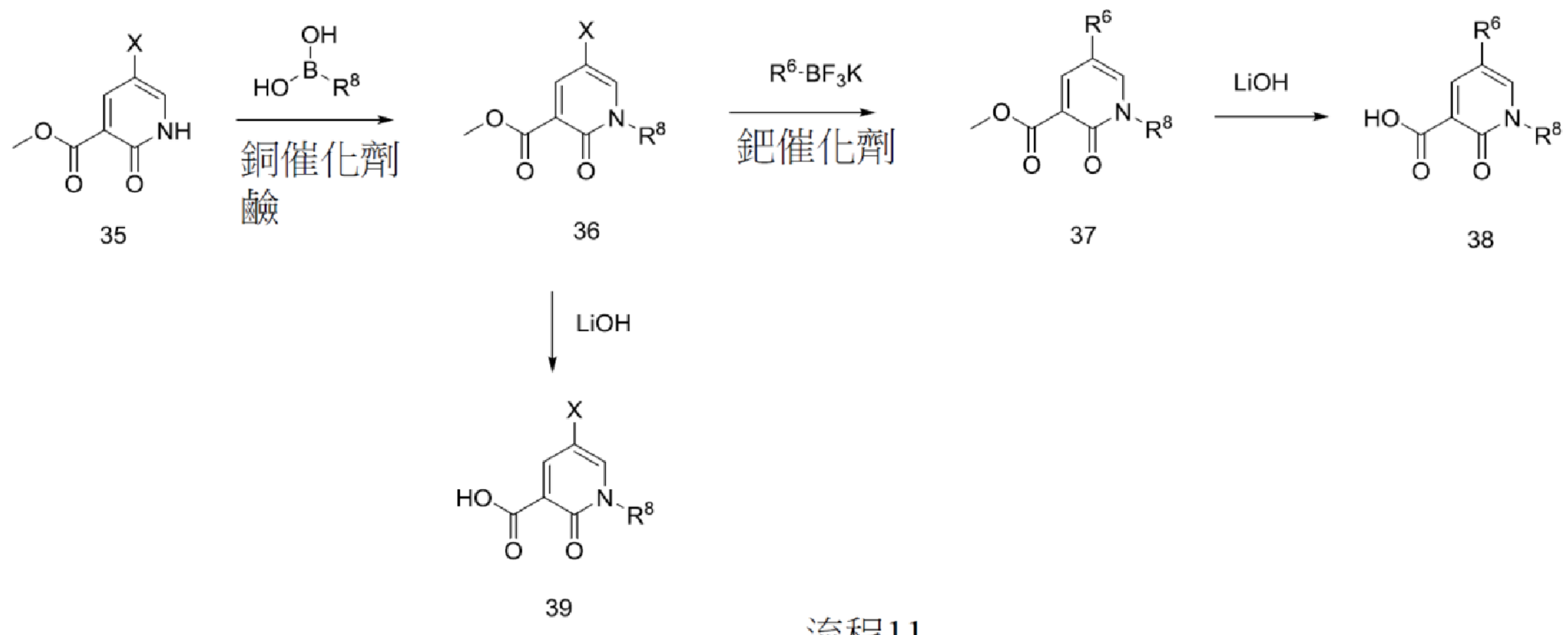
【0636】 可以使2-(丙-2-亞基)丙二酸二乙酯與具有式R⁸-NH₂(其中R⁸如式I所定義)的試劑在咪唑存在下、在高溫(例如約200℃)下反應，以得到化合物30。可以使化合物30與1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺反應以得到化合物31。用氫氧化鋰處理化合物32，得到化合物32。



流程10

【0637】 流程10展示一種用於製備化合物34(其中 R^8 如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3， R^6 為C1-C6烷基， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

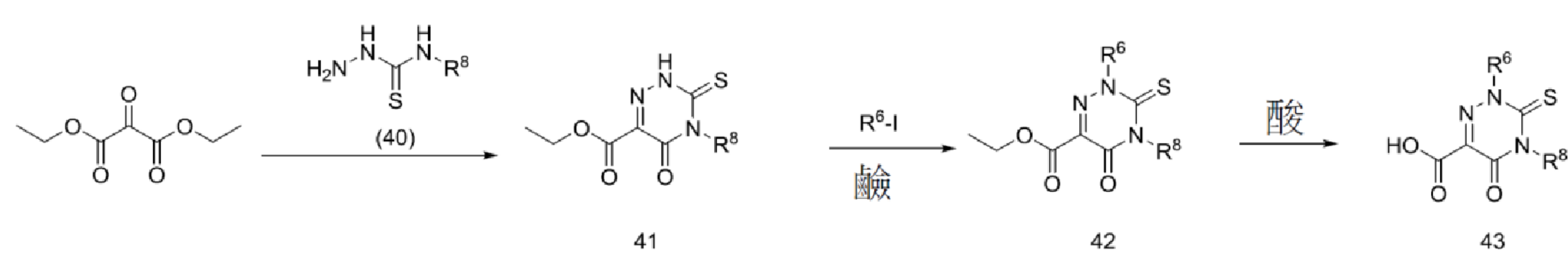
【0638】 可藉由在乙醇鈉存在下用試劑27a(其中 R^6 為C1-C6烷基)處理化合物26(其中 R^8 如式I所定義)(如流程8中製備)來製備化合物34。



流程11

【0639】 流程 11 展示一種用於製備化合物 38(其中 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 或者C3-C6環烷基，且 R^6 為C3-C6環烷基)及化合物39(其中 R^8 如式I所定義且X為Cl或者Br)的通用方法，所述化合物38及化合物39是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-3， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

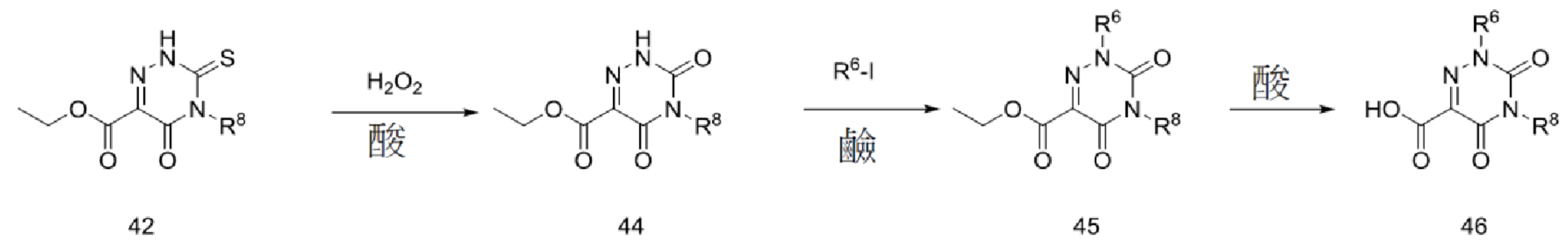
【0640】 可以使化合物 35(其中X為Cl或者Br)與具有式 $(HO)_2B-R^8$ (其中 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 或者C3-C6環烷基)的硼酸在銅催化劑(例如乙酸銅(II))及鹼(例如吡啶)存在下反應，以得到化合物36。化合物36可以用具有式 R^6-BF_3K (其中 R^6 為C3-C6環烷基)的化合物處理，以得到化合物37。用氫氧化鋰處理化合物37，得到化合物38。可以藉由用氫氧化鋰處理化合物36來獲得化合物39。



流程12

【0641】 流程 12 展示一種用於製備化合物 43(其中 R^6 為 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羥基 C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、(C3-C6 環烷基)C1-C6 烷基-或者 hetCyc²，且 R^8 如式 I 所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式 I 化合物(其中 G 為環 A 且環 A 為 A-4， R^7 為硫酮基且 R^3 不存在)的中間物。

【0642】 可以使 2-氧代丙二酸二乙酯與具有式 40 的化合物(其中 R^8 如式 I 所定義)反應，以得到化合物 41。化合物 41 可以在鹼(例如 K_2CO_3)存在下用具有式 R^6-I (其中 R^6 為 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $\text{P}^2\text{O}-\text{C1-C6}$ 烷基、C3-C6 環烷基、(C3-C6 環烷基)C1-C6 烷基-或者 hetCyc² 且 P^2 為羥基保護基)的試劑處理，以得到化合物 42。用酸水溶液處理化合物 42，得到化合物 43，隨後若 R^6 為 $\text{P}^2\text{OC1-C6}$ 烷基，則移除羥基保護基。

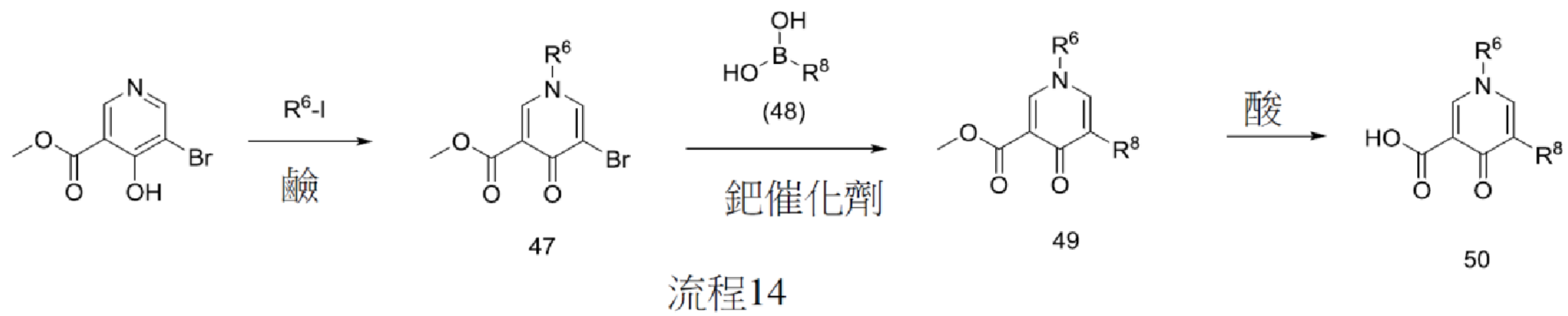


流程13

【0643】 流程 13 展示一種用於製備化合物 46(其中 R^6 為 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羥基 C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、(C3-C6 環烷基)C1-C6 烷基-或者 hetCyc²，且 R^8 如式 I 所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式 I 化合物(其中 G 為環 A 且環 A 為 A-4， R^7 為氧代基且 R^3 不存在)的中間物。

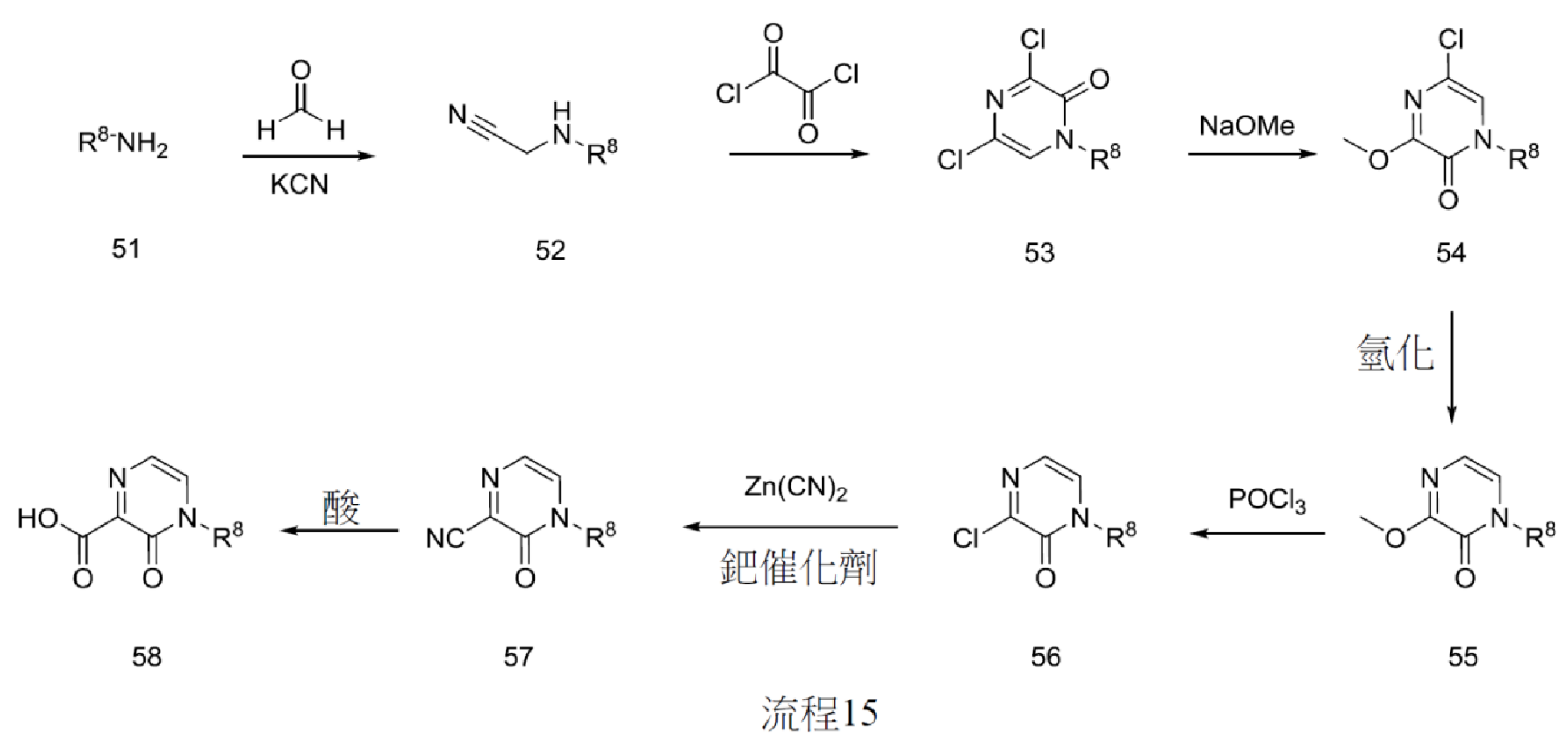
【0644】 根據流程 12 製備的化合物 42 可以在酸存在下用過氧化氫

處理，以得到化合物44。化合物44可以在鹼(例如 K_2CO_3)存在下用具有式 R^6-I (其中 R^6 為C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、 P^2O -C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²且 P^2 為羥基保護基)的化合物處理，以得到化合物45。用酸水溶液處理化合物45，得到化合物46，隨後若 R^6 為 P^2OC1 -C6烷基，則移除羥基保護基。



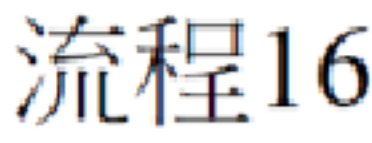
【0645】 流程14展示一種用於製備化合物50(其中 R^6 為氫、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，且 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 或者環丙基)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-5， R^7 為氫且 R^3 不存在)的中間物。

【0646】 5-溴-4-羥基菸鹼酸甲酯可以在鹼(例如 Cs_2CO_3)存在下用具有式 R^6-I (其中 R^6 為C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、 P^2O -C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²且 P^2 為羥基保護基)的化合物處理，以得到化合物47。化合物47可以用硼酸48(其中 R^8 為 Ar^2 、het Ar^2 或者環丙基)處理，以得到化合物49。用酸水溶液處理化合物49，得到化合物50，隨後若 R^6 為 P^2OC1 -C6烷基，則移除羥基保護基。



【0647】 流程15展示用於製備化合物58(其中R⁸如針對式I中所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-6，R⁶及R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

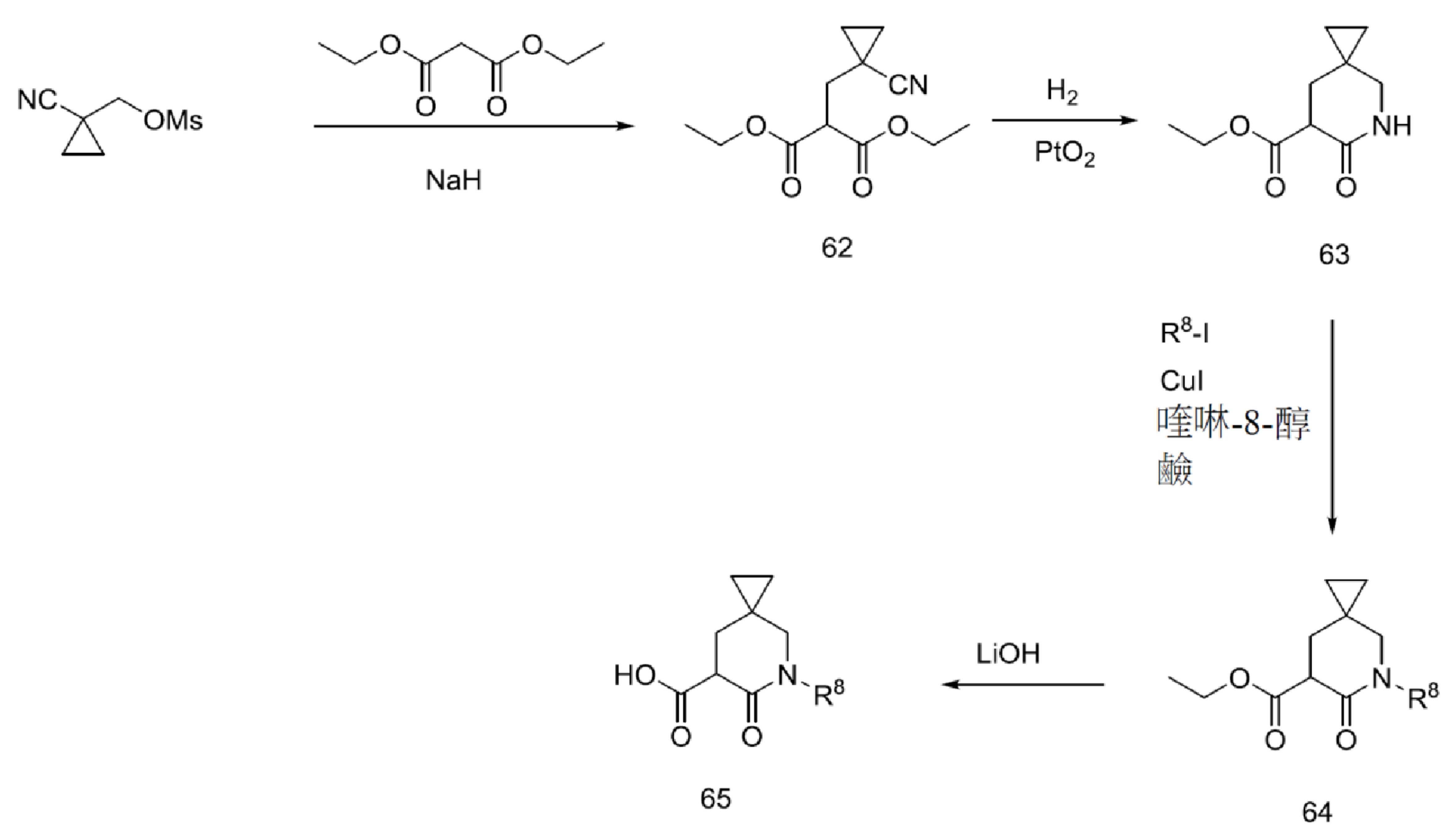
【0648】 化合物51(其中R⁸如式I所定義)可以用甲醛及氰化鉀處理以得到化合物52。化合物52可以用草醯二氯處理以得到化合物53。化合物53可以用甲醇鈉處理以得到化合物54。化合物54可以在標準氫化條件下(例如在氫氣氛圍下)、在鈀催化劑(諸如鈀/碳)存在下還原，以得到化合物55。用磷醯氯處理後，化合物55可以轉化成化合物56。化合物56可以在鈀催化劑及配位體(例如Pd₂dba₃及dppf)存在下用氰化鋅處理，以得到化合物57。用酸水溶液處理後，可以使化合物57的腈基水解，以得到化合物58。



7, R⁷為氫且R³為甲基)的中間物。

件(例如LiOH)下水解，以得到化合物59。

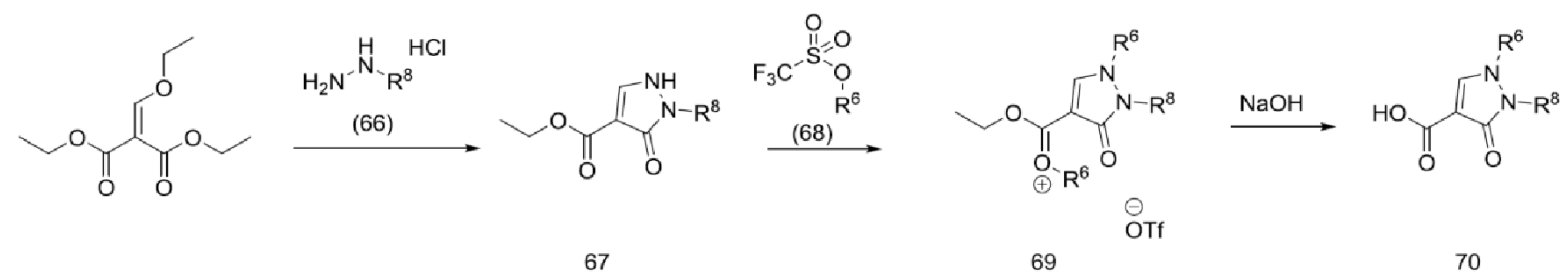
下水解，以得到化合物61。



流程17

【0652】 流程 17 展示一種用於製備化合物 65(其中 R^8 為 Ar^2 、 $hetAr^2$ 、C3-C6環烷基或者 $hetCyc^3$)的通用方法，所述化合物是適用於製備式 I 化合物(其中 G 為環 A 且環 A 為 A-7， R^6 與 R^7 一起形成環丙基環，且 R^3 為氫)的中間物。

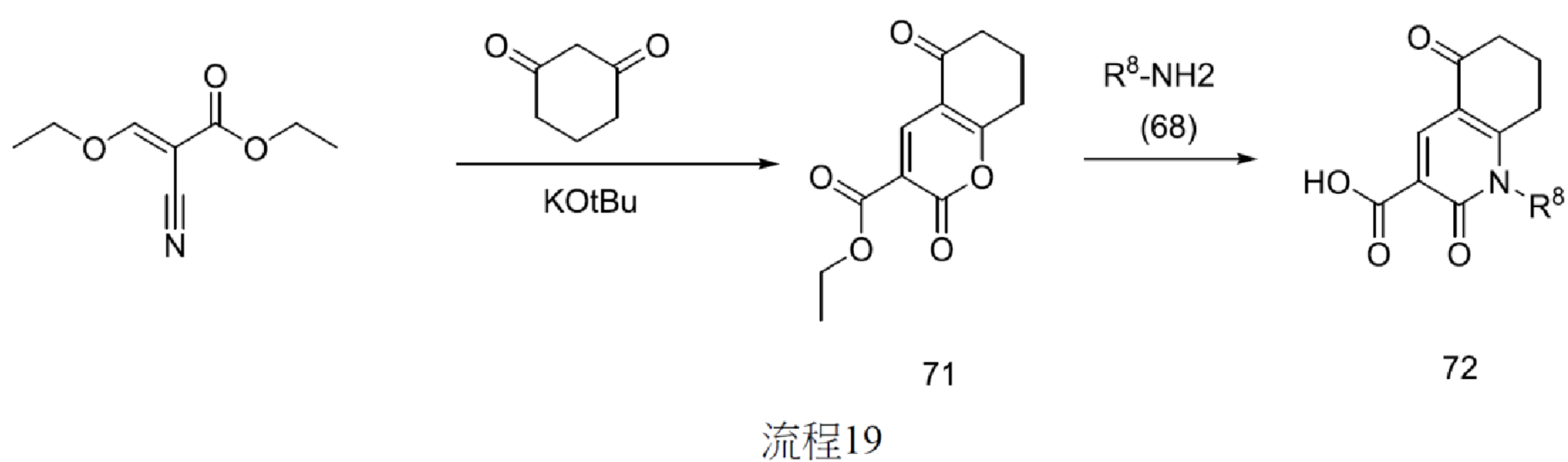
【0653】 甲烷磺酸(1-氰基環丙基)甲酯可以在氫化鈉存在下用丙二酸二乙酯處理以得到化合物 62。化合物 62 可以在氫氣及催化量的氧化鉑(IV)存在下經歷分子內環化，以得到化合物 63。化合物 63 可以在碘化亞銅(I)、喹啉-8-醇及鹼(例如 Cs_2CO_3)存在下用具有式 R^8-I 的化合物(其中 R^8 為 Ar^2 、 $hetAr^2$ 、C3-C6環烷基或者 $hetCyc^3$)處理，以得到化合物 64。化合物 64 可以在鹼性條件(例如 LiOH)下水解，以得到化合物 65。



流程18

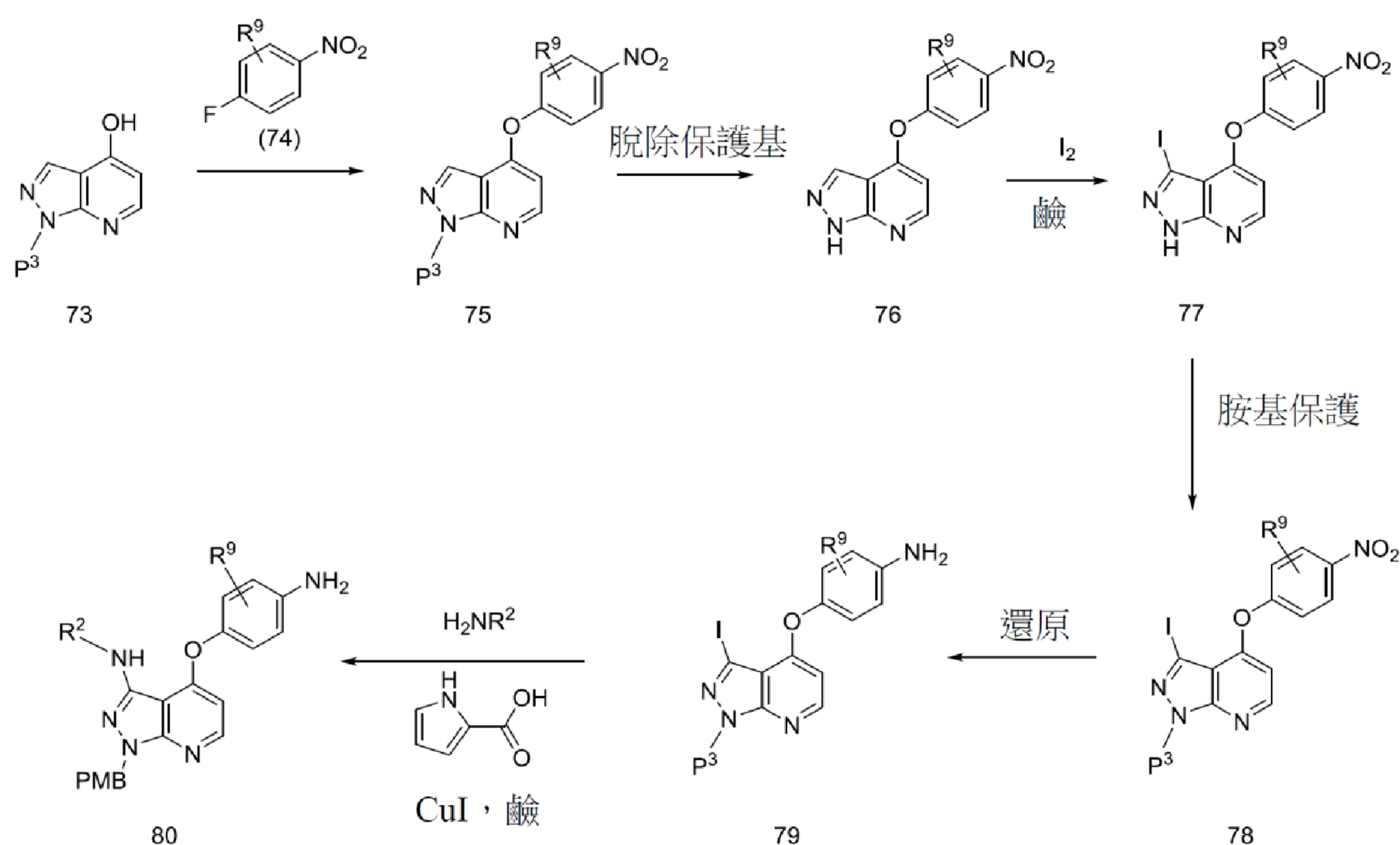
【0654】 流程18展示一種用於製備化合物70(其中R⁸如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環A且環A為A-8，R⁷為氫且R³不存在)的中間物。

【0655】 可以使2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯與化合物66(其中R⁸如式I所定義)反應，以得到化合物67。可以使化合物67與化合物68(其中R⁶為C1-C6烷基)反應以得到化合物69。用氫氧化鈉處理化合物69，得到化合物70。



【0656】 流程19展示一種用於製備化合物72(其中R⁸如式I所定義)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中G為環B且環B為B-1)的中間物。

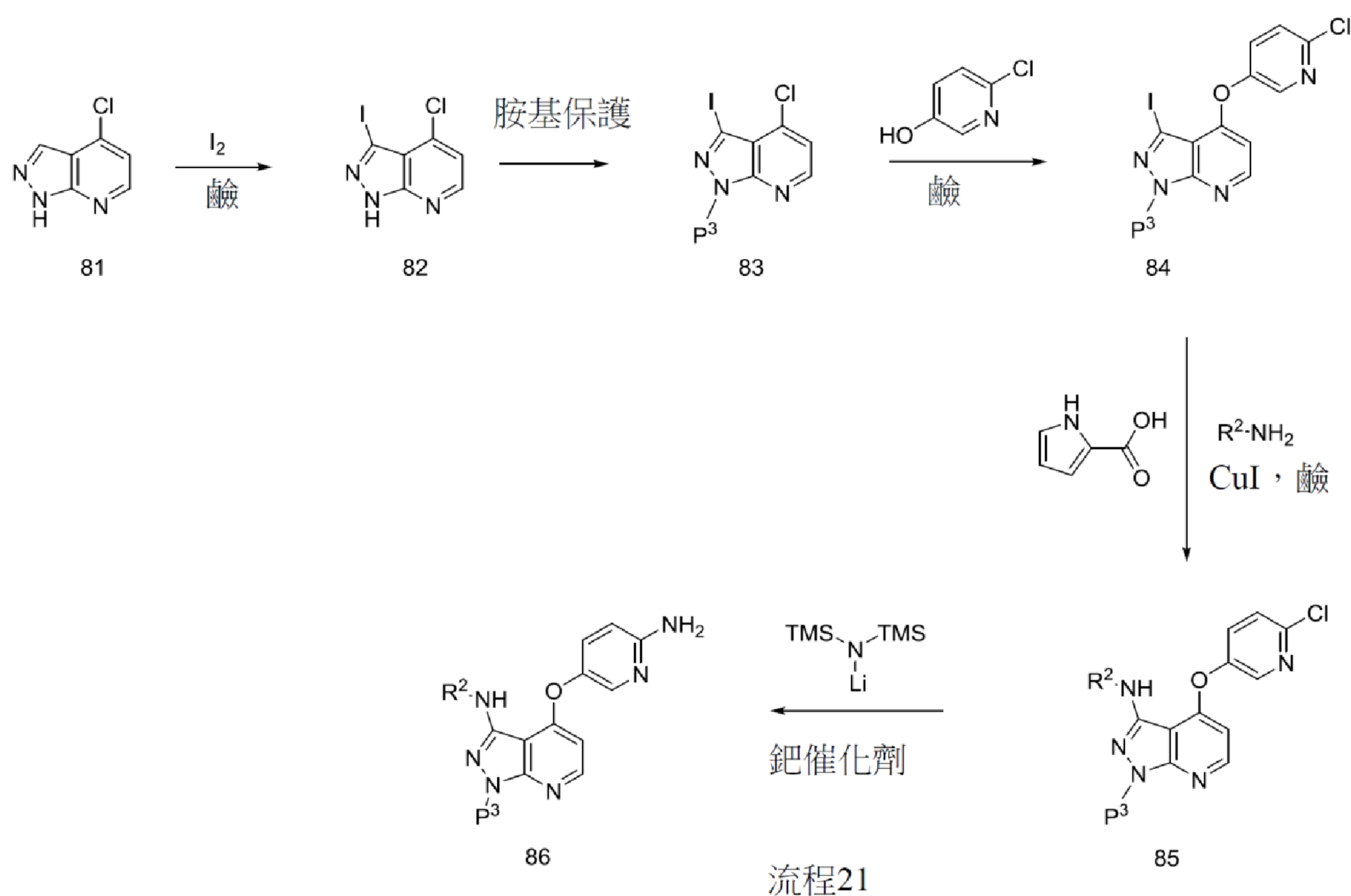
【0657】 可以使(E)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯與環己烷-1,3-二酮在第三丁醇鉀存在下反應，以得到化合物71。可以使化合物71與試劑R⁸-I(其中R⁸如式I所定義)反應，以得到化合物72。



流程20

【0658】 流程20展示一種用於製備化合物79(其中 R^9 如式I所定義)及化合物80(其中 R^9 及 R^2 如式I所定義)的通用方法，所述化合物79及化合物80是適用於製備式I化合物(其中 X^1 為CH)的中間物。

【0659】 可以使化合物73(其中 P^3 為胺基保護基(例如對甲氧基苯甲基；PMB))與化合物74(其中 R^9 如式I所定義)在鹼存在下反應以得到化合物75。可在標準條件(例如TFA)下移除化合物75的胺基保護基以產生化合物76。化合物76可以在鹼(例如KOH)存在下用 I_2 處理以得到化合物77。可以在標準條件下保護化合物77的胺基以得到化合物78，其中 P^3 為胺基保護基(例如對甲氧基苯甲基；PMB)。化合物78的硝基可以在標準條件(例如氯化錫(II))下還原以得到化合物79。化合物79可以在 CuI 、配位體(例如1H-吡咯-2-羧酸)及鹼(例如碳酸鉀)存在下用具有式 H_2NR^2 的化合物(其中 R^2 如式I所定義)處理，以得到化合物80。

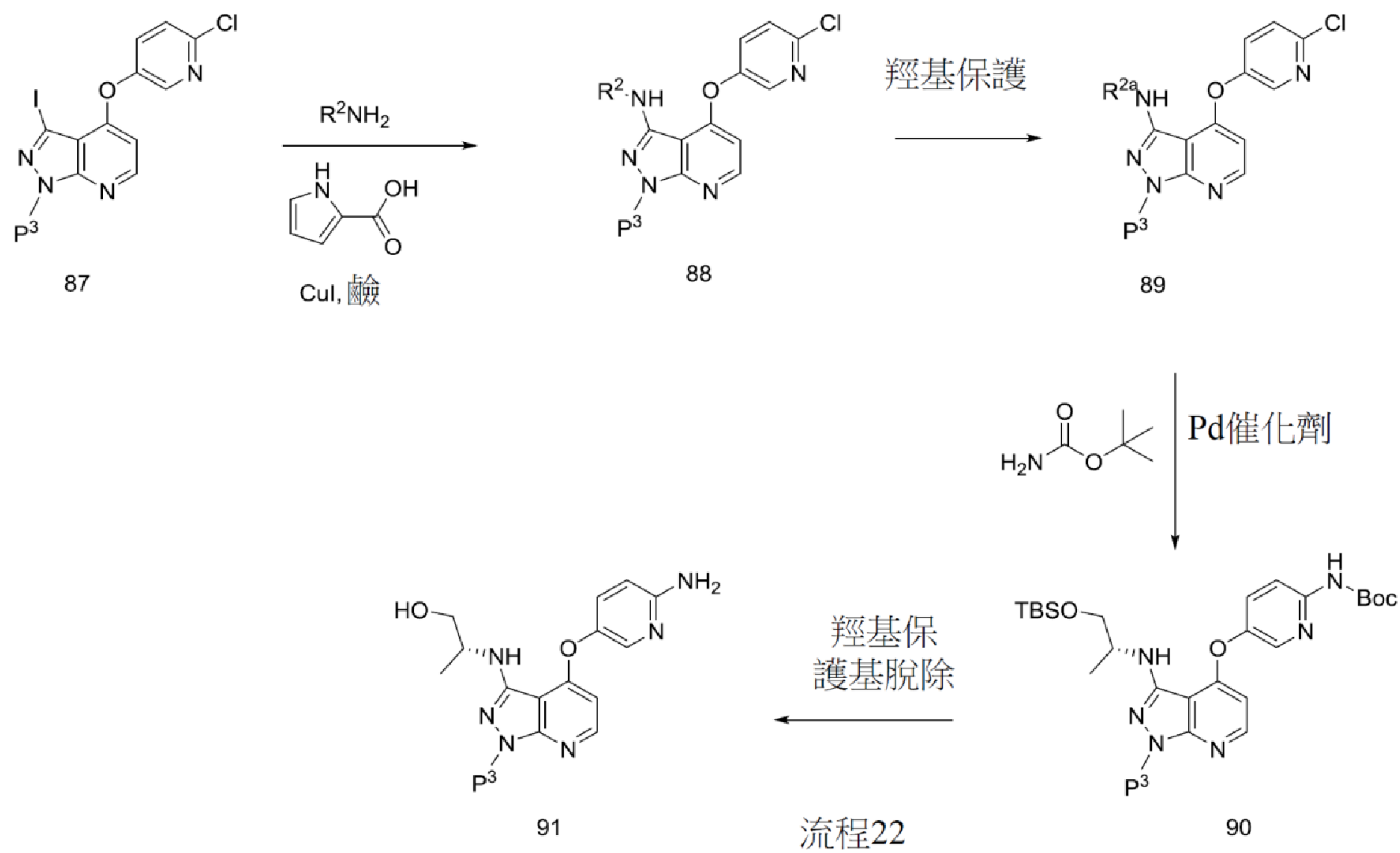


流程21

【0660】 流程21展示一種用於製備化合物86(其中 R^2 為氫、C1-C6烷基、C1-C6氟烷基、(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Cyc¹、Cyc²、(hetCyc¹)C1-C6烷基-、(Ar¹)C1-C6烷基-、(hetAr¹)C1-C6烷基-，或者(HOSO₃)C1-C6烷基-)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中 X^1 為N， R^9 為氫，且 R^2 為氫、C1-C6烷基、C1-C6氟烷基、(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Cyc¹、Cyc²、(hetCyc¹)C1-C6烷基-、(Ar¹)C1-C6烷基-、(hetAr¹)C1-C6烷基-，或者(HOSO₃)C1-C6烷基-)的中間物。

【0661】 化合物81可以在鹼(例如KOH)存在下用 I_2 處理以得到化合物82。化合物82的胺基可以在標準條件下保護(例如在鹼(例如 K_2CO_3)存在下用1-(氯甲基)-4-甲氧基苯處理)，以得到化合物83，其中 P^3 為胺基保護基(例如PMB)。化合物83可以在鹼(例如 Cs_2CO_3)存在下用2-氯-5-羥基吡啶處理，以得到化合物84。化合物84可以在CuI、配位體(例如1H-吡咯-2-羧酸)及鹼(例如碳酸鉀)存在下用試劑

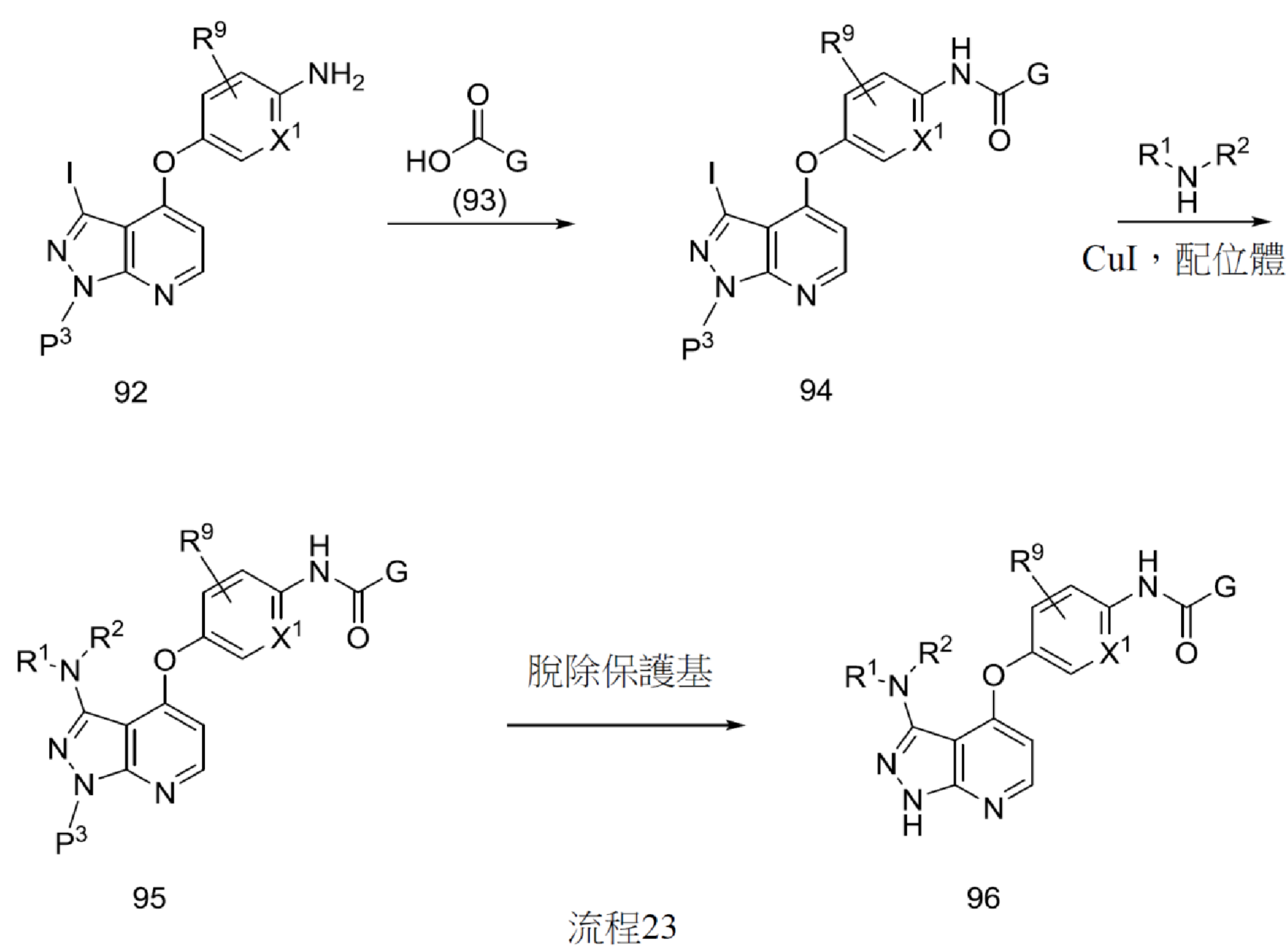
H₂NR²(其中R²為氫、C1-C6烷基、C1-C6氟烷基、(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Cyc¹、Cyc²、(hetCyc¹)C1-C6烷基-、(Ar¹)C1-C6烷基-、(hetAr¹)C1-C6烷基-，或者(HOSO₃)C1-C6烷基-)處理，以得到化合物85。化合物85可以在鈀催化劑(例如Pd₂dba₃)及配位體(例如X-Phos)存在下用雙(三甲基矽烷基)胺基鋰處理，以得到化合物86。



【0662】 流程22展示一種用於製備化合物91(其中R²為羟基C1-C6烷基且P³為胺基保護基)的通用方法，所述化合物是適用於製備式I化合物(其中X¹為N且R⁹為氫)的中間物。

【0663】 化合物87(如流程21中製備)(其中P³為胺基保護基)可以在CuI、配位體(例如1H-吡咯-2-羧酸)及鹼(例如碳酸鉀)存在下用具有式H₂NR²的化合物(其中R²為羟基C1-C6烷基)處理，以得到化合物88。可以在標準條件下(例如用第三丁基二甲基矽烷基氯化物處理)保護化合物88的R²基團的羟基部分，以得到化合物89，其中R^{2a}為羟基C1-C6烷基，其中羟基部分得到保護。化合物89可以在鈀催化劑(例如

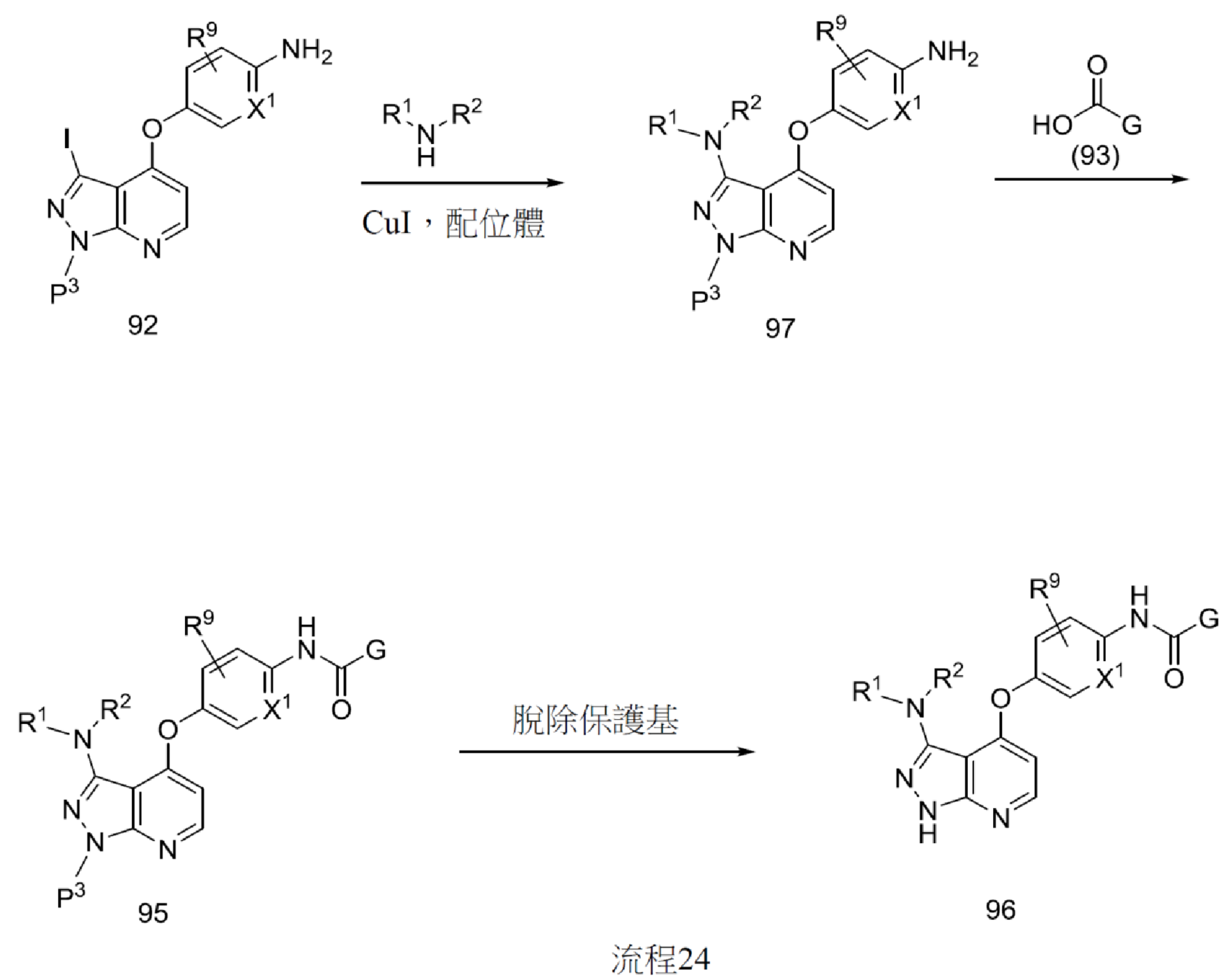
Pd_2dba_3)及配位體(例如X-Phos)存在下用胺基甲酸第三丁酯處理，以得到化合物90。在標準條件下移除羥基保護基，得到化合物91。



【0664】 流程23展示一種用於製備化合物96的通用方法，所述化合物是其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 R^9 及 G 如式I所定義的式I化合物。

【0665】 化合物92(其中 R^9 及 X^1 如式I所定義且 P^3 為胺基保護基)可以在偶合劑存在下(例如在HATU或者EDCI/HOBt及二異丙基乙胺存在下)用化合物93(其中 G 如式I所定義)處理，以得到化合物94。化合物94可以在碘化亞銅(I)存在下及在鹼(例如 K_2CO_3)及1H-吡咯-2-羧酸存在下或者在配位體(例如N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺)及鹼(例如 K_3PO_4)存在下用試劑 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (其中 R^1 及 R^2 如式I所定義且其中若 R^2 部分含有羥基，則羥基視情況用羥基保護基保護)處理，以得到化合物95。胺基保護基及羥基若存在，則在標準條件下(例如三氟乙酸)移除，得到化

合物96。在其中G為B-1的實施例中(例如如流程19中)，其中G為B-2的化合物95是在將化合物94轉化成化合物95的反應步驟期間作為氧化性副產物形成。



【0666】 流程24展示一種用於製備化合物96的替代通用方法，所述化合物是其中R¹、R²、X¹、R⁹及G如式I所定義的式I化合物。

【0667】 其中R⁹及X¹如式I所定義且P³為胺基保護基的化合物92可以在碘化亞銅(I)存在下及在鹼(例如K₂CO₃)及1H-吡咯-2-羧酸存在下或者在配位體(例如N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺)及鹼(例如K₃PO₄)存在下用具有式R¹R²NH的試劑(其中R¹及R²如式I所定義且其中若R²部分含有羥基，則所述羥基視情況用羥基保護基保護)處理，以得到化合物97。化合物97可以在偶合劑存在下(例如在HATU或者EDCI/HOBt及二異丙基乙胺)存在下用化合物93(其中G如式I所定義)處理，以得到化

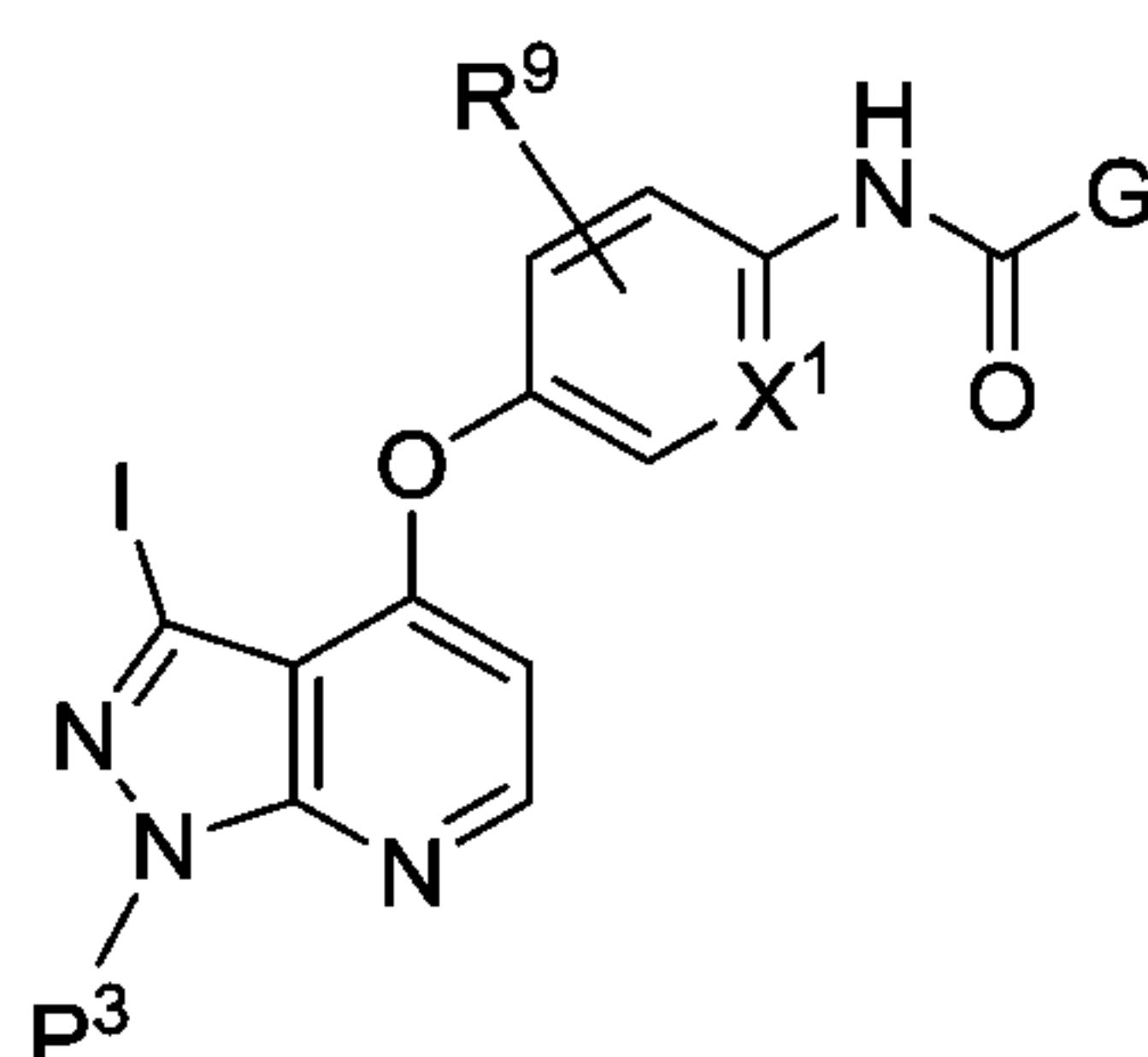
合物95。胺基保護基及羥基若存在，則在標準條件下(例如三氟乙酸)移除，得到化合物96。

【0668】如本文所用，術語「胺基保護基」是指通常用於封端或保護胺基、同時使反應在化合物的其他官能基發生的基團衍生物。適用於本文所述任何方法中的保護基團實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基、亞胺，以及多種N-雜原子衍生物，其可加以移除而使所需胺基再生。胺基保護基團的非限制性實例為對甲氧基苯甲基(PMB)、第三丁氧羰基(「Boc」)、苯甲氧羰基(「CBz」)及9-芴基亞甲基氧基羰基(「Fmoc」)。這些基團及其他保護基團的其他實例見於T. W. Greene等人，Greene的有機合成保護基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis). New York: Wiley Interscience, 2006中。

【0669】羥基可以用任何適宜的羥基保護基保護，例如如T. W. Greene等人，Greene的有機合成保護基. New York: Wiley Interscience, 2006中所述。實例包括苯甲基、三苯甲基、矽烷基醚及其類似物。

【0670】在一個實施例中，本文提供一種用於製備式I化合物的方法，包括：

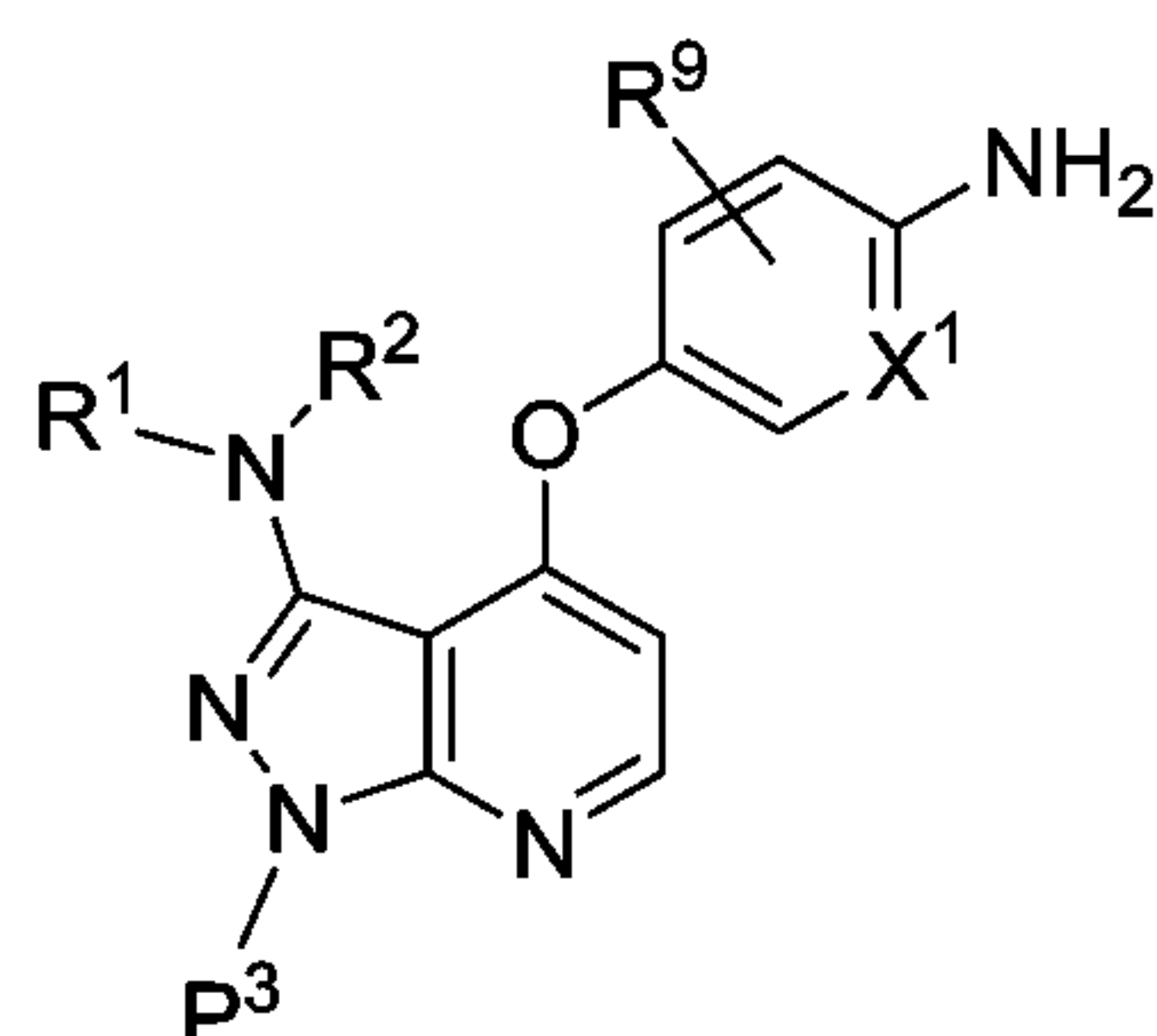
【0671】(a)使具有下式的化合物



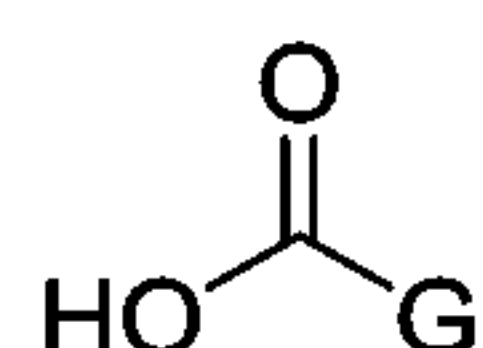
【0672】其中 X^1 、G以及 R^9 如式I所定義且 P^3 為胺基保護基；與具有式 R^1R^2NH 的試劑，其中 R^1 及 R^2 如式I所定義且其中若 R^2 部分含有羥基，則所述羥基視情況經羥基保護基保護；在碘化亞銅(I)存在下並且

在鹼及1H-吡咯-2-羧酸存在下或者在配位體及鹼存在下發生反應，隨後移除胺基保護基且移除羥基，若所述胺基保護基以及所述羥基存在；或者

【0673】 (b)使具有下式的化合物：



【0674】 其中R⁹及X¹如式I所定義，P³為胺基保護基，且R¹及R²如式I所定義，其中若R²部分含有羥基，則所述羥基視情況用羥基保護基保護；與具有下式的試劑



【0675】 其中G如式I所定義，在偶合劑存在下發生反應，隨後移除胺基保護基及移除羥基，若所述胺基保護基及所述羥基存在；以及

【0676】 視情況形成其醫藥學上可接受的鹽。

【0677】 式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽可以調節或者抑制一種或多種TAM激酶的活性。式I化合物充當一種或多種TAM激酶抑制劑的能力可以藉由實例A、B及C中所述的分析來證明。IC₅₀值展示於實例的表中。

【0678】 式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽可以調節或者抑制c-Met激酶活性。式I化合物充當野生型及某些突變型c-Met激酶抑制劑的能力可以藉由實例D中所述的分析來證明。IC₅₀值展示於表9中。

【0679】如本文所用，術語「TAM激酶」是指TAM受體酪胺酸激酶(亦即，TYRO3、AXL以及MER)中的一者、兩者或全部。

【0680】如本文所用，術語「TAM激酶抑制劑」是指展現針對TAM受體激酶中的一者、兩者或全部三者的抑制活性的任何化合物，亦即，所述化合物展現針對AXL及/或MER及/或TYRO3的抑制活性。

【0681】如本文所用，術語「c-Met激酶抑制劑」是指展現針對野生型或者某些突變型c-Met激酶的抑制活性的任何化合物。在一個實施例中，術語「c-met激酶抑制劑」是指展現針對野生型c-Met激酶或者突變型c-Met激酶的抑制活性的任何化合物，所述突變型c-Met激酶由 Del14、D1228H、D1228N、F1200I、L1195V、Y1230C、Y1230H以及Y1230S中選出。

【0682】在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對AXL的抑制活性。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對MER的抑制活性。在一些實施例中，式I化合物具有針對AXL及MER的抑制活性。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對AXL、MER以及TYRO3的抑制活性。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對c-Met激酶的抑制活性。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對一種或多種受體酪胺酸激酶的抑制活性，所述受體酪胺酸激酶由AXL、MER、TYRO3以及c-Met中選出。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對c-Met激酶的抑制活性，所述c-Met激酶不包含由外顯子14編碼的胺基酸。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽具有針對突變

c-Met(例如本文所述或者所屬領域中已知的突變c-Met蛋白質的任一實例)(例如c-Met中的引起針對I型c-Met抑制劑的抗性的突變)的抑制活性。

【0683】在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM的針對TAM激酶及/或c-Met的抑制活性(IC₅₀)，如本文所述的分析中所量測。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM的針對TAM激酶及/或c-Met的抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供的分析中所量測。

【0684】在一個實施例中，式I的例示性化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM的針對AXL的抑制活性(IC₅₀)，如本文所述的分析中所量測。

【0685】在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM的針對MER的抑制活性(IC₅₀)，如本文所述的分析中所量測。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM的針對MER的抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供的分析中所量測。

【0686】在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約1000 nM、小於約750 nM、小於約500 nM、小於約250 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、

小於約10 nM或小於約1 nM的針對TYRO3的抑制活性(IC₅₀)，如本文所述的分析中所量測。

【0687】在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽展現小於約1000 nM、小於約750 nM、小於約500 nM、小於約250 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM的針對c-Met的抑制活性(IC₅₀)，如本文所述的分析中所量測。

【0688】在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽抑制所有三種TAM激酶(亦即，AXL、MER以及TYRO3)在約5倍差異範圍內。

【0689】在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽對於AXL的選擇性大於MER。在一些實施例中，相對於MER，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽對AXL展現至少2倍選擇性；至少3倍選擇性；至少4倍選擇性；至少5倍選擇性；至少6倍選擇性；至少7倍選擇性；至少8倍選擇性；至少9倍選擇性；至少10倍選擇性；至少11倍選擇性；至少12倍選擇性；至少13倍選擇性；至少14倍選擇性；至少15倍選擇性；至少20倍選擇性；至少25倍選擇性；至少30倍選擇性；至少35倍選擇性；至少40倍選擇性；至少45倍選擇性；至少50倍選擇性；或至少55倍選擇性。在一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析中)量測針對AXL及MER的選擇性。

【0690】在一些實施例中，相對於TYRO3，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽對AXL展現至少5倍選擇性；至少10倍選擇性；至少15倍選擇性；至少20倍選擇性；至少25倍選擇性；至少30倍選擇

性；至少35倍選擇性；至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少125倍選擇性；至少150倍選擇性；或至少200倍選擇性。在一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析中)量測針對AXL及TYRO3的選擇性。

【0691】 在一些實施例中，相對於TYRO3，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽對MER展現至少5倍選擇性；至少10倍選擇性；至少15倍選擇性；至少20倍選擇性；至少25倍選擇性；至少30倍選擇性；至少35倍選擇性；或至少40倍選擇性。在一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析中)量測針對MER及TYRO3的選擇性。

【0692】 在一些實施例中，本文提供一種抑制AXL激酶的方法，包括使AXL激酶與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽接觸。

【0693】 在一些實施例中，本文提供一種抑制MER激酶的方法，包括使MER激酶與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽接觸。

【0694】 在一些實施例中，本文提供一種抑制TYRO3激酶的方法，包括使TYRO3激酶與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽接觸。

【0695】 在一些實施例中，本文提供一種抑制c-Met激酶(例如本文所述的任一種例示性c-Met激酶)的方法，包括使c-Met激酶與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽接觸。

【0696】 式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽適用於治療多種疾病，所述疾病與TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者(例如在癌細胞中或者在免疫細胞中)的表現、含量及/或活性增加(例如至少

1%、至少2%、至少4%、至少6%、至少8%、至少10%、至少12%、至少14%、至少16%、至少18%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%、至少110%、至少120%、至少130%、至少140%、至少150%、至少160%、至少170%、至少180%、至少190%、至少200%、至少210%、至少220%、至少230%、至少240%、至少250%、至少260%、至少270%、至少280%、至少290%或至少300%)相關(例如相較於對照物，例如非癌變組織或者細胞，或者來自未患癌症的對照個體的相應組織或者細胞)。在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽適用於治療或預防增殖性病變，諸如癌症。在一個實施例中，編碼受體酪胺酸激酶的基因中具有活化突變(例如點突變或者染色體易位)且/或受體酪胺酸激酶(例如本文所述的TAM激酶或者c-Met激酶中的任一者)的表現上調的腫瘤可能對式I化合物特別敏感。在一個實施例中，MET基因中具有突變的腫瘤對式I化合物敏感，所述突變引起外顯子14在mRNA剪接期間跳讀。在一個實施例中，MET基因中具有突變的腫瘤對式I化合物敏感，所述突變引起對I型c-Met抑制劑具有抗性的c-Met蛋白質表現。

【0697】如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性或姑息性措施。有益或所需臨床結果包含(但不限於)與疾病或病症或病狀相關的症狀完全或部分緩解、疾病程度的減輕、疾病狀態穩定(亦即，不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態(例如疾病的一種或多種症狀)改善或緩和，以及緩解(無論部分或全部)，無論可

偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂存活期與未接受治療的預期存活期相比延長。

【0698】如本文所用，術語「個體 (subject)」、「個體 (individual)」或「患者」可互換使用，是指任何動物，包含哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物以及人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷且/或展現待治療及/或預防的疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷患有TAM相關疾病或病症(例如TAM相關癌症)且/或已鑑別或診斷患有c-Met相關疾病或病症(例如c-Met相關癌症)(例如如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組所測定)。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷患有與一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶相關的癌症(例如TAK相關癌症)(例如如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組所測定)。在一些實施例中，個體患有腫瘤，所述腫瘤與一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶相關(例如，相較於對照物(例如非癌變組織或者來自未患癌症的對照個體的相應組織)，一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶於細胞(例如癌細胞或者免疫細胞)中的表現、含量及/或活性增加)(例如，如使用管制機構批准的分析或者套組所測定)。在一些實施例中，個體懷疑患有TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症。在一些實施例中，個體的臨床記錄指示所述個體患有與一種或多種TAM激酶(例如TAM相關癌症)及/或c-Met激酶相關的腫瘤(且臨床記錄視情況指示所述個體應用本文所提供的任一組成物治療)。在一些實施例中，患者為兒科患者。

【0699】如本文所用，術語「兒科患者」係指診斷或治療時，年齡不到21歲的患者。術語「兒科」可進一步分成多個亞群，包含：新生兒(出生至生命第一個月)；嬰兒(1個月直至兩歲)；兒童(兩歲直至12歲)；以及青少年(12歲至21歲(直至但不包含第二十二個生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson 兒科學教科書 (*Textbook of Pediatrics*), 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM等人，魯道夫兒科學 (*Rudolph's Pediatrics*), 第21版 New York: McGraw-Hill, 2002；以及Avery MD, First LR. 兒科醫學 (*Pediatric Medicine*), 第2版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於兩歲、兩歲至小於12歲，或者12歲至21歲(直至但不包含第二十二個生日)。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於1歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於1歲、1歲至小於2歲、2歲至小於3歲、2歲至小於七歲、3歲至小於5歲、5歲至小於10歲、6歲至小於13歲、10歲至小於15歲，或者15歲至小於22歲。

【0700】片語「治療有效量」意謂化合物的一種量，當投與需要此類治療的患者投與時，所述量足以(i)治療TAM激酶相關疾病或病症(例如TAM相關癌症)及/或c-Met激酶相關疾病或病症(例如MET相關癌症)；(ii)減弱、改善或者消除特定疾病、病狀或者病症的一種或多種症狀；或者(iii)延遲本文所述的特定疾病、病狀或者病症的發作。對應於此量的式I化合物的量將根據諸如以下因素而變：特定化合物、疾病病狀以及其嚴重程度、需要治療的患者的身分(例如體重)，然而

可以由本領域的技術人員以常規方式確定。

【0701】術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑的醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構的非限制性實例是美國食品與藥物管理局(FDA)。

【0702】如本文所用，術語「TAM相關疾病或病症」是指與細胞(例如癌細胞或者免疫細胞)中的一者或多者的表現及/或活性相關或者所述表現及/或活性增加(例如相較於對照物，例如非癌變組織或者細胞，或者來自未患癌症的對照個體的相應組織或者細胞)及/或其中非癌變細胞上所表現的TAM激酶的活化導致疾病的疾病或病症。TAM相關疾病或病症的非限制性實例包含例如癌症(TAM相關癌症)，例如本文所述的任一種癌症。在一個實施例中，疾病是在至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的任何其他抗癌劑中的一者或多者)(例如如本文所述的激酶靶向治療劑及/或化學治療劑)治療後過度表現一種或多種TAM激酶的癌症。在一個實施例中，疾病與經由免疫系統細胞(例如由下述的群組中選出的免疫細胞：腫瘤相關巨噬細胞、自然殺手(NK)細胞，腫瘤相關樹突狀細胞亞群)表現的一種或多種TAM激酶進行的信號傳導相關，其中免疫細胞中的一種或多種TAM激酶的表現可能限制患者的免疫系統產生有效抗腫瘤反應的能力。

【0703】如本文所用，術語「TAM相關癌症」是指與癌細胞或者免疫細胞中的一種或多種TAM激酶的表現及/或活性相關或者所述表現及/或活性增加(例如相較於對照物，例如非癌變組織或者細胞，或者來自未患癌症的對照個體的相應組織或者細胞)的癌症。TAM相關癌症的非限制性實例描述於本文中。在一些實施例中，TAM相關癌症

是存在染色體易位的癌症，所述染色體易位引起TMEM87B-MERTK融合蛋白(例如TMEM87B的胺基酸1-55以及MERTK的胺基酸433-1000)或者AXL-MBIP融合蛋白的表現。引起TMEM87B-MERTK融合蛋白表現的例示性染色體易位的描述提供於Shaver等人(癌症研究(*Cancer Res*).76(16):4850-4860，2016)。引起AXL-MBIP融合蛋白表現的例示性染色體易位的描述提供於Seo等人(基因組研究(*Genome Res.*)22:2109-2119，2012)。TMEM87B-MERTK或者AXL-MBIP融合蛋白的染色體易位或者所引起的表現可以利用原位雜交(例如螢光原位雜交(FISH))偵測。引起TMEM87B-MERTK或者AXL-MBIP表現的染色體易位可以藉由對獲自個體的樣品(例如獲自個體的血液、血漿、尿液、腦脊髓液、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗液、膽汁、淋巴液、囊內液、糞便、腹水或者腫瘤活組織切片)進行DNA測序來偵測。可以用於DNA測序的例示性方法在所屬領域中已知且包含例如下二代測序(NGS)、傳統PCR、數位PCR以及微陣列分析。所屬領域中已知可以用於偵測染色體易位的其他方法，所述染色體易位引起TMEM87B-MERTK或者AXL-MBIP融合蛋白表現或者TMEM87B-MERTK或者AXL-MBIP融合蛋白表現。

【0704】如本文所用，術語「c-Met相關疾病或病症」是指與細胞(例如癌細胞或者免疫細胞)中的c-Met激酶的表現、含量及/或活性相關或者所述表現、含量及/或活性增加(例如相較於對照物，例如非癌變組織或者細胞，或者來自未患癌症的對照個體的相應組織或者細胞)及/或其中非癌細胞所表現的c-Met激酶的活化導致疾病的疾病或病症。c-MET相關疾病或病症的非限制性實例包含例如癌症(c-Met相關

癌症)，例如本文所述的任一種癌症。在一個實施例中，疾病是在至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的任何其他抗癌劑中的一者或多者)(例如如本文所述的激酶靶向治療劑及/或化學治療劑)治療後過度表現c-Met激酶的癌症。在一些實施例中，疾病為c-Met激酶蛋白質含量較高的癌症(例如由於MET基因中的突變引起哺乳動物細胞中的c-MET激酶的蛋白酶體降解減少)。在一些實施例中，疾病為由於cMet基因中的活化突變(例如本文所述的c-Met基因中的任一活化突變)或哺乳動物細胞中的c-Met激酶的表現增加而具有較高c-Met激酶活性水準的癌症。在一些實施例中，疾病為表現c-Met激酶的癌症，所述c-Met激酶對I型c-Met抑制劑產生抗性(例如相較於野生型c-Met激酶，抗性達到至少一定的程度)。

【0705】受體酪胺酸激酶(RTK)是細胞表面蛋白質，其將來自細胞外環境的信號傳輸至細胞質以及細胞核以調控細胞事件，諸如存活、生長、增殖、分化、黏附以及遷移。所有RTK含有細胞外配位體結合域以及細胞質蛋白質酪胺酸激酶域。配位體結合引起RTK發生二聚合，從而觸發細胞質激酶活化且起始下游信號轉導路徑。RTK可以基於其序列相似性而歸入不同亞家族。

【0706】TAM受體酪胺酸激酶(TYRO3、AXL(亦稱為UFO)以及MER)是一類新出現的固有免疫檢查點，其參與抗腫瘤免疫的關鍵步驟(Akalu, T等人，免疫學評述(Immunological Reviews)2017; 276:165-177)。TAM激酶的特徵為細胞外配位體結合域由兩個免疫球蛋白樣域以及兩個纖維結合蛋白III型域組成。已鑑別出TAM激酶存在兩種配位體：生長阻滯特異性6(GAS6)以及蛋白質S(ProS)。GAS6可以結合

至且活化所有三種TAM激酶，而ProS為MER以及TYRO3的配位體(Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785)。

【0707】TAM激酶異位表現或者過度表現於多種癌症中，包含乳房、結腸、腎、皮膚、肺、肝臟、腦、卵巢、前列腺以及甲狀腺的惡性疾病(Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785；以及Linger等人，2008，致癌基因32, 3420-3431)，且在腫瘤起始以及維持方面起重要作用。當活化時，AXL及MER可以調控腫瘤細胞存活、增殖、遷移及侵入、血管生成以及腫瘤-宿主相互作用(Schoumacher, M.等人，最新腫瘤學報導(Curr. Oncol. Rep.)2017; 19(3);19)。相應地，阻斷TAM信號傳導可以促進適應性免疫與補體T細胞檢查點阻斷的銜接(Akalu, T等人，免疫學評述(Immunological Reviews)2017; 276:165-177)。因此，TAM抑制代表一種靶向另一類致癌RTK的誘人方法(Graham等人，2014，自然評述：癌症14, 769-785；以及Linger等人，2008，致癌基因32, 3420-3431)。

【0708】AXL最初作為慢性骨髓性白血病患者DNA的轉型基因而得以鑑別(O'Bryan等人，1991，分子與細胞生物學(Molecular and Cellular Biology)11, 5016-5031)。GAS6結合至AXL且誘導AXL酪胺酸激酶隨後發生自體磷酸化及活化。AXL活化若干個下游信號傳導路徑，包括PI3K-AKT、RAF-MAPK、PLC-PKC(Feneyrolles等人，2014，分子癌症治療學13, 2141-2148；Linger等人，2008，致癌基因32, 3420-3431)。AXL蛋白質的過度表現或者過度活化已與多種致瘤過程的促進相關。AXL表現的高水準已與不同癌症的不良預後相關，諸如多形性神經膠母細胞瘤(Hutterer, M.等人，臨床癌症研究(Clin.

Caner Res.)2008, 14, 130-138)、乳癌(Wang, X., 癌症研究(Cancer Res.)2013, 73, 6516-6525)、肺癌(Niederst, M.等人, 科學信號(Sci. Signaling), 2013, 6, re6)、骨肉瘤(Han, J., 生物化學與生物物理學研究通訊(Biochem. Biophys. Res. Commun.)2013, 435, 493-500)以及急性骨髓性白血病(Ben-Batalla, L.等人, 血液(Blood)2013, 122, 2443-2452)。AXL在包含肺癌、前列腺癌、結腸癌、乳癌、黑色素瘤以及腎細胞癌的多種惡性疾病中過度表現或擴增(Linger等人, 2008, 致癌基因32, 3420-3431), 且AXL的過度表現與不良預後相關(Linger等人, 2008, 致癌基因32, 3420-3431)。AXL活化促進癌細胞存活、增殖、血管生成、癌轉移以及對化學療法及靶向療法的抗性。AXL基因表現阻斷或者AXL抗體可以活體外抑制乳癌以及NSCLC癌症遷移, 且阻斷異種移植腫瘤模型的腫瘤生長(Li等人, 2009, 致癌基因28, 3442-3455)。在胰臟癌細胞中, 抑制AXL使細胞增殖以及存活減少(Koorstra等人, 2009, 癌症生物學與療法(Cancer Biology & Therapy)8, 618-626)。在前列腺癌中, AXL抑制使細胞遷移、侵入以及增殖減少(Tai等人, 2008, 致癌基因27, 4044-4055)。在三陰性乳癌中, 患者典型地呈現顯著的臨床挑戰, 原因是其由於明顯缺乏RTK活化而對多種靶向癌症療法無反應。然而, 三陰性乳癌患者對紫杉烷類化學療法展現一些反應且研究已提出, 抗有絲分裂藥物(例如多烯紫杉醇)與AXL抑制劑的組合使癌細胞對抗有絲分裂藥物敏感, 且AXL與抗有絲分裂藥物的組合在此疾病背景中可以是適當的組合療法(Wilson等人, 癌症研究2014, 74(20), 5878-5890)。

【0709】 TAM激酶可以藉由至少三種機制導致治療抗性：腫瘤細

胞中固有的生存信號傳導、對於已經致癌基因靶向藥劑治療的腫瘤而言誘導TAM激酶是一種逃避機制，以及腫瘤微環境中的免疫抑制(Graham等人，自然評述：癌症，2014, 14, 769-785)。

【0710】發現TAM激酶促進白血病細胞以及實體腫瘤細胞對細胞毒性化學療法的抗性(化學抗性)(Graham等人，自然評述：癌症，2014, 14, 769-785)。發現異位表現MER的轉殖基因淋巴球對地塞米松(dexamethasone)的抗性大於野生型淋巴球(Keating, A.K.等人，致癌基因，2006, 25, 6092-6100)，且GAS6刺激B-ALL細胞使對阿糖胞苷的抗性增加(Shiozawa, Y.等人，贅瘤(Neoplasia), 2010, 12, 116-127)。已經細胞毒性化學療法治療的急性骨髓性白血病(AML)細胞中誘導AXL，且其介導化學抗性增強(Hong, C. C.等人，癌症快報(Cancer Lett.), 2008, 268, 314-324)。對化學療法具抗性的慢性骨髓性白血病(CML)細胞系中的AXL含量上調，且shRNA介導阻斷AXL基因表現使CML細胞以及異種移植模型的化學敏感性增強(Zhao, Y.等人，癌症調查(Cancer Invest.)2012, 30, 287-294)。類似地，shRNA介導阻斷MER基因表現使B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)以及T譜系急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)細胞對一系列化學療法敏感(Linger, R.M.等人，血液，2013, 122, 1599-1609；Brandao, L.N.等人，血癌雜誌(Blood Cancer J.), 2013, 3, e101)。在實體腫瘤(諸如非小細胞肺癌、胰管腺癌、星形細胞瘤、肺腺癌、卵巢癌、黑色素瘤以及多形性神經膠母細胞瘤)中，AXL或者MER的過度表現促進化學抗性，且shRNA介導的抑制使細胞對細胞毒性化學療法的治療敏感(Linger, R.N.等人，致癌基因，2013, 32, 3420-3431；Song, X.等人，癌症，2011, 117,

734-743 ; Keating, A.K.等人，癌症分子治療學2010, 9, 1298-1307 ; Lay, J.D.等人，癌症研究2007, 67, 3878-3887 ; Zhao, Y.等人，癌症調查2012, 30, 287-294 ; Macleod, K.，癌症研究2005, 65, 6789-6800 ; Zhu, S.等人，美國國家科學院院刊(Proc. Natl Acad. Sci. USA), 2009, 106, 17025-17030 ; Wang, Y.等人，致癌基因2013, 32, 872-882)。

【0711】與化學抗性相比，TAM激酶的獲得性抗性實例當前限於AXL。AXL在伊馬替尼抗性CML以及胃腸基質腫瘤(GIST)細胞系以及腫瘤樣品中上調(Mahadevan, D.等人，致癌基因，2007, 26, 3909-3919 ; Dufies, M.等人，腫瘤標靶(Oncotarget)2011, 2, 874-885 ; Gioia, R.等人，血液(Blood), 2011, 118, 2211-2221)，且siRNA介導阻斷AXL基因表現使伊馬替尼(imatinib)對抗性細胞株的敏感性恢復(Dufies, M.等人)。類似地，拉帕替尼(lapatinib)抗性HER2(亦稱為ERBB2)陽性乳癌細胞系中誘導AXL，且AXL抑制使拉帕替尼敏感性恢復(Liu, L.等人，癌症研究2009, 69, 6871-6878)。AXL已與三陰性乳癌(Meyer, A.S.等人，科學信號(Sci. Signal)2013, 6, ra66)、結腸直腸癌(Brand等人，癌症研究2014, 74:5152-5164)、頭頸癌(Kiles, K.M等人，分子癌症治療學2013, 12, 2541-2558)細胞系及非小細胞肺癌(Zhang, 自然-遺傳學(Nat. Genet.)2013, 44(8), 852-860)對表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶抑制劑(例如拉帕替尼(lapatinib)與埃羅替尼(erlotinib))以及治療抗體(例如西妥昔單抗(cetuximab))的獲得性抗性有關。AXL亦與下述者有關：頭頸癌及食道鱗狀細胞癌對靶向其他激酶的抑制劑(包含PI3K α 抑制劑，諸如阿培昔布(BYL719))的獲得性抗性(Elkabets等人，癌細胞(Cancer Cell)2015, 27:533-546)；MEK抑制劑(例如U0126(1,4-

二胺基-2,3-二氰基-1,4-雙(鄰胺基苯基巯基)丁二烯)以及PD 325901(1,4-二胺基-2,3-二氰基-1,4-雙(鄰胺基苯基巯基)丁二烯)對三陰性乳癌細胞系以及黑色素瘤細胞系(Miller等人，癌症發現(Cancer Discovery)2016, 6:382-39)；纖維母細胞生長因子(FGFR)(Ware, K.E., 瘤形成(Oncogenesis)2013, 2, e39)、退行性淋巴瘤激酶(ALK)(Kim, H.R.等人，分子腫瘤學(Mol. Oncol.)2013, 7, 1093-1102)以及胰島素樣生長因子1受體(IGF1R)(Huang, R., 癌症研究2010, 70, 7221-7231)的獲得性抗性，並且AXL抑制已證明可克服或者延遲針對這些抑制劑的抗性。AXL在對EGFR酪胺酸激酶抑制劑(埃羅替尼)以及抗體藥物(西妥昔單抗)具抗性的NSCLC細胞系以及異種移植物中上調(Brad, T.M.等人，癌症研究(Cancer Res.)2014, 74, 5152-5164；Zhang, Z.等人，自然-遺傳學(Nature Genet.)2012, 44, 852-860)，並且在對EGFR抑制劑埃羅替尼產生抗性之後，自患有NSCLC的患者取得的匹配腫瘤樣品中20%誘導AXL。

【0712】關於MER與AXL雙重抑制劑，MER與AXL在阻止或者終止固有免疫介導性發炎以及自然殺手(NK)細胞反應方面的正常作用在腫瘤微環境中被破壞。MER與AXL減少NK細胞抗腫瘤活性，使得轉移增強。

【0713】MER最初作為來自類淋巴母細胞表現文庫的磷酸化蛋白質得以鑑別(Graham等人，1995，致癌基因10, 2349-2359)。GAS6與ProS均可以結合至MER且誘導MER激酶發生磷酸化及活化(Lew等人，2014. eLife, 3:e03385)。如同AXL，MER活化亦傳輸下游信號傳導路徑，包含PI3K-Akt以及Raf-MAPK(Linger等人，2008，致癌基因

32, 3420-3431)。MER過度表現於多種癌症中，包含多發性骨髓瘤、胃、前列腺、乳房、黑色素瘤以及橫紋肌肉瘤(Linger等人，2008，致癌基因32, 3420-3431)。阻斷MER基因表現在活體外以及在異種移植模型中抑制多發性骨髓瘤細胞生長(Waizenegger等人，2014，白血病(Leukemia), 1-9)。在急性骨髓性白血病中，阻斷MER基因表現誘導細胞凋亡，減少群落形成，且增強小鼠模型的存活(Lee-Sherick等人，2013，致癌基因32, 5359-5368)。MER抑制增強細胞凋亡、減少群落形成、增強化學敏感性，且減少NSCLC腫瘤生長(Linger等人，2013，致癌基因32, 3420-3431)。觀測到阻斷MER基因表現對黑色素瘤(Schlegel等人，2013)以及神經膠母細胞瘤(Wang等人，2013，致癌基因32, 872-882)存在類似的作用。

【0714】TYRO3最初經由PCR類選殖研究得以鑑別(Lai及Lemke, 1991, 神經元(Neuron)6, 691-704)。配位體GAS6與ProS均可以結合至且活化Tyro3。TYRO3在癌症生長及增殖方面亦起作用。TYRO3過度表現於黑色素瘤細胞中，且阻斷TYRO3基因表現誘導這些細胞發生細胞凋亡(Demarest等人，2013, 生物化學(Biochemistry)52, 3102-3118)。

【0715】TAM激酶已經作為潛在的免疫腫瘤學標靶出現。在癌症患者中觀測到的對免疫檢查點阻斷的持久臨床反應明顯地表明免疫系統在腫瘤起始及維持方面起關鍵作用。癌細胞的基因突變可以提供不同抗原集合，以便免疫細胞可利用其將腫瘤細胞與其正常對應物區分開來。然而，癌細胞已演變出多種機制來躲避宿主免疫監視。實際上，人類癌症的一種標誌是其能夠避免免疫摧毀。癌細胞可以藉由促

進M2腫瘤相關巨噬細胞、骨髓源抑制細胞(MDSC)及調控T細胞的形成來誘導免疫抑制性微環境。癌細胞亦可產生高水準的免疫檢查點蛋白，諸如PD-L1，以誘導T細胞惰能或者耗竭。現明確的是，腫瘤指派某些免疫檢查點路徑作為免疫抗性的主要機制(Pardoll, 2012, 癌症(Cancer)12, 252-264)。利用抗體拮抗T細胞功能的這些負調控因子已在多種惡性疾病(包含晚期黑色素瘤、非小細胞肺癌以及膀胱癌)的臨床試驗中展示驚人的功效。雖然這些療法已展示令人鼓舞的結果，但並非所有患者皆建立了抗腫瘤反應，這表明其他免疫抑制路徑亦可具有重要作用。

【0716】 TAM激酶已展示可充當腫瘤環境中的免疫活化檢查點。所有TAM激酶皆表現於NK細胞中，並且TAM激酶抑制NK細胞的抗腫瘤活性。LDC1267(小分子TAM激酶抑制劑)活化NK細胞，且阻斷具有不同組織學的腫瘤模型的轉移(Paolino等人，2014, 自然(Nature)507, 508-512)。另外，MER激酶經由免疫抑制細胞介素(諸如IL10及IL4)的分泌增強以及免疫活化細胞介素(諸如IL12)的產生減少來減小腫瘤相關巨噬細胞的活性(Cook等人，2013, 臨床調查雜誌(The Journal of Clinical Investigation)123, 3231-3242)。MER抑制已展示可逆轉此效應。因此，MER基因剔除小鼠對PyVmT腫瘤形成具抗性(Cook等人，2013, 臨床調查雜誌123, 3231-3242)。基因剔除小鼠研究亦支持TAM激酶在免疫反應中的作用。TAM三重基因剔除小鼠(TKO)可存活。然而，這些小鼠顯示自體免疫疾病的病徵，包含脾臟及淋巴結腫大、自體抗體產生、腳掌及關節腫脹、皮膚病灶以及全身性紅斑狼瘡(Lu及Lemke, 2001, 科學(Science)293, 306-311)。此與已批准的免疫腫瘤學

標靶(諸如CTLA4及PD-1)的基因剔除表型一致。CTLA-4與PD-1基因剔除小鼠均展示自體免疫疾病的病徵，且這些小鼠在出生之後的幾週內死亡(Chambers等人，1997，免疫(Immunity)7，885-895；以及Nishimura等人，2001，科學291，319-322)。因此，抑制TAM激酶單獨或與其他免疫療法組合可以增強免疫系統產生針對癌症的治療有益免疫反應的能力。

【0717】 MET受體酪胺酸激酶(例如c-Met)控制癌細胞的生長、侵入以及轉移。c-Met在人類癌症中藉由多種不同分子機制活化(參見例如Zhang等人，癌發生(*Carcinogenesis*)4:345-355, 2016)。舉例而言，c-Met相關疾病或病症(例如c-Met相關癌症)包含：(i)改變c-Met激酶序列且增強c-Met激酶活性的突變；(ii)控制c-Met表現的調控序列或者使得c-Met表現增強的c-Met表現調節因子中的突變；(iii)改變c-Met多肽序列以使得c-Met激酶半衰期延長的突變(例如MET基因中的引起外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的突變，從而引起哺乳動物細胞中的c-Met含量增加)；(iv)MET基因甲基化(參見例如Nones等人，國際癌症雜誌(*Int. J. Cancer*)135:1110-8, 2014)；(v)使存在於外顯子2與外顯子3之間的MET內含子中的散置長核元件(L1)甲基化(Weber等人，致癌基因29:5775-5784, 2010)；(vi)MET基因擴增；或者(vii)同時表現受體與配位體，引起癌細胞的自分泌刺激(Birchmeier等人，自然評述-分子細胞生物學(*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*)4:915-925, 2003)。

【0718】 MET基因中的改變c-Met激酶序列且增強c-Met激酶活性(例如相較於野生型c-Met激酶)的例示性突變包含(但不限於)表1中列舉的那些突變。

表1. MET基因中的改變c-Met激酶序列且增強c-Met激酶活性的突變的例示性清單

MET同功異型物1突變	MET同功異型物2突變	參考文獻
V1092I	V1110I	Schmidt等人，致癌基因18:2343-2350, 1999
H1094L	H1112L	Schmidt等人，致癌基因18:2343-2350, 1999
H1094R	H1112R	Schmidt等人，癌症研究58:1719-1722, 1998
H1094Y	H1112Y	Schmidt等人，致癌基因18:2343-2350, 1999
H1106D	H1124D	Schmidt等人，致癌基因18:2343-2350, 1999
D1228H	D1246H	Bardelli等人，美國國家科學院院刊95: 14379-14383, 2002
D1228N	D1246N	Bardelli等人，美國國家科學院院刊95: 14379-14383, 2002
Y1230C	Y1248C	Bardelli等人，美國國家科學院院刊95: 14379-14383, 2002
Y1230D	Y1248D	Schmidt等人，致癌基因18:2343-2350, 1999
Y1230H	Y1248H	Bardelli等人，美國國家科學院院刊95: 14379-14383, 2002
M1250T	M1268T	Bardelli等人，美國國家科學院院刊95: 14379-14383, 2002

【0719】 改變c-Met多肽序列以使得c-Met激酶半衰期延長(相較於野生型c-Met激酶)的例示性突變包含(但不限於)表2中所列的促進MET外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的突變。經預測在mRNA剪接期間促進MET外顯子14跳讀的其他例示性突變包含(但不限於)Frampton等人，癌症發現(*Cancer Discovery*)5(8):850-9, 2015；以及Heist等人，腫瘤學家(*Oncologist*)21(4):481-6, 2016中所揭示的那些突變。E3泛蛋白-蛋白質連接酶CBL的高效募集需要外顯子14所編碼的c-Met蛋白質的一部分，最顯著的是DpYR基元中的Y1003，所述連接酶靶向MET以便泛蛋白介導降解(Lee等人，生物化學雜誌269:19457-61, 1994；Lee等人，實驗與分子醫學(*Exp. Mol. Med.*)38:565-73, 2006；Lee等人，致癌基因33:34-43, 2014)。MET外顯子14在mRNA剪接時跳讀使得c-Met激酶維持閱讀框架並且證明在HGF刺激後，c-Met蛋白質穩定

性增強且信號傳導延長，導致致癌潛在性增強(Peschard等人，分子細胞 (Mol. Cell)8:995-1004, 2001；Abella等人，分子細胞生物學 25:9632-45, 2005)。改變c-Met多肽序列以使得c-Met激酶半衰期延長的其他例示性突變包含(但不限於)Y1003處的胺基酸取代(例如Y1003F 胺基酸取代)(Peschard等人，分子細胞學 (Mol. Cell)8:995-1004, 2001)。

表2. 賦予MET外顯子14跳讀的突變的例示性清單

染色體位置	參考序列	改變的序列 (‘-’表示缺失)	參考文獻
chr7:116411875-116411897	AAGCTCTTTCTT TCTCTCTGTT	-	Kong-Beltran等人，癌症研究 66(1):283-289, 2006
chr7:116412022-116412050	ACCGAGCTACTT TTCCAGAAGGTA TATT	-	Kong-Beltran等人，癌症研究 66(1):283-289, 2006
chr7:116412043-116412044	G	T	Kong-Beltran等人，癌症研究 66(1):283-289, 2006
chr7:116411854-116411874	CCCATGATAGCC GTCTTTAA	-	Onozato等人，胸腫瘤學雜誌 (J. Thorac. Oncol.)4:5-11, 2009.
chr7:116411884-116411895	CTTTCTCTCTG	-	Onozato等人，胸腫瘤學雜誌 4:5-11, 2009.
chr7:116411886-116411905	TTCTCTCTGTTTT AAGATC	-	Onozato等人，胸腫瘤學雜誌 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	A	Onozato等人，胸腫瘤學雜誌 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	T	Asaoka等人，生物化學與生物物理研究通訊 (Biochem. Biophys. Res. Comm.) 394: 1042-6, 2010.
chr7:116411884-116411896	CTTTCTCTCTGT	-	Jenkins等人，臨床肺癌 (Clin. Lung Cancer)16:e101-e104, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Waqar等人，胸腫瘤學雜誌 10:e29-31, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Mendenhall等人，胸腫瘤學雜誌10:e23-34, 2015.

【0720】 例示性c-Met相關癌症包含(但不限於)表3中所列的那些癌症。

表3. 展現增強的c-Met表現及/或活性的例示性c-Met相關癌症

癌症類型	基因改變的類型	參考文獻
胃腸癌 (GI) ； 胃癌	<i>MET</i> 基因擴增； 激酶域中的胺基酸取代(例如位置1108處的胺基酸取代，例如A1108S胺基酸取代)； 使 <i>MET</i> 外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的點突變(例如 chr7:116412043-116412044，G突變為T)	Mo等人，慢性病轉化醫學(<i>Chronic Dis. Transl. Med.</i>) 3(3):148-153, 2017；Tovar等人，轉化醫學年鑒(<i>Ann. Transl. Med.</i>)5(10):205, 2017；Asaoka等人，生物化學與生物物理研究通訊(<i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i>)394:1042-6, 2010.
結腸直腸腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)；位置1253處的胺基酸取代(例如Y1253D胺基酸取代)；以及位置1248處的胺基酸取代(例如Y1248H胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學(<i>Oncoscience</i>)2(5):533-541, 2015.
結腸直腸癌 (CRC)	<i>MET</i> 基因擴增； <i>MET</i> 過度表現； c-Met激酶的JM域中的胺基酸取代(例如位置970處的胺基酸取代(例如R970C胺基酸取代)以及位置992處的胺基酸取代(例如T992I胺基酸取代)	Zeng 等人，癌症快報(<i>Cancer Lett.</i>)265:258-269, 2008; Kong-Beltran等人，癌症研究 66:283-9, 2006; Tovar等人，轉化醫學年鑒 5(10):205, 2017.
非小細胞肺癌 (NSCLC)	使得 <i>MET</i> 外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的點突變； <i>MET</i> 基因擴增； c-Met激酶域中的胺基酸取代(例如位置970處的胺基酸取代(例如R970C胺基酸取代)、位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)、位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)、位置1058處的胺基酸取代(例如S1058P胺基酸取代))； c-Met激酶的JM域中的胺基酸取代(例如位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)、位置1010處的胺基酸取	Ichimura等人，日本癌症研究雜誌(<i>Jpn J. Cancer Res.</i>)87:1063-1069, 1996；Ma 等人，癌症研究 63:6272-81, 2003；Kong-Beltran 等人，癌症研究 66:283-9, 2006; Tovar 等人，2017, 轉化醫學年鑒 5(10):205, 2017

	代(例如T1010I胺基酸取代)、位置1058處的胺基酸取代(例如S1058P胺基酸取代)、位置970處的胺基酸取代(例如R970C胺基酸取代)，以及位置992處的胺基酸取代(例如T992I胺基酸取代))。	
肝細胞癌(HCC)	<i>MET</i> 過度表現； c-Met激酶域中的胺基酸取代(例如位置1191處的胺基酸取代(例如T1191I胺基酸取代)、位置1262處的胺基酸取代(例如J1262R胺基酸取代)，或者位置1268處的胺基酸取代(例如M1268T或者M1268I胺基酸取代)、位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)、位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)	Goyal等人，臨床癌症研究 (<i>Clin. Cancer Res.</i>)19:2310-2318, 2013; Tovar等人，轉化醫學年鑒 5(10):205, 2017; Zenali等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015
遺傳性乳頭狀腎癌(HPRC)	c-Met激酶域中的胺基酸取代(例如位置112處的胺基酸取代(例如H112R、H112L或者H112I胺基酸取代)、位置1230處的胺基酸取代(例如Y1230C、Y1230H或者Y1230D胺基酸取代)、位置1246處的胺基酸取代(例如D1246N胺基酸取代)、位置1248處的胺基酸取代(例如Y1248C胺基酸取代)、位置1268處的胺基酸取代(例如M1268T胺基酸取代或者M1268I胺基酸取代)。	Tovar等人，轉化醫學年鑒 5(10):205, 2017
乳頭狀腎癌	c-Met激酶域中的胺基酸取代(例如表1中列舉的那些取代)	Jeffers等人，美國國家科學院院刊 94(21):11445-11450, 1997；Schmidt等人，自然-遺傳學16:68-73, 1997; Schmidt等人，腫瘤基因18:2343-50, 1991.
黑色素瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)。	Zenali等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
胃腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)。	Zenali等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
闌尾腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)	Zenali等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
十二指腸腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺	Zenali等人，腫瘤科學

	基酸取代)	2(5):533-541, 2015.
胰腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
肺腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
甲狀腺乳頭狀癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
甲狀腺髓質癌	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
尤文氏肉瘤 (Ewing sarcoma)	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
前列腺腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
頭頸部以及子宮頸鱗狀細胞癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
腎細胞癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置1092處的胺基酸取代(例如V1092I胺基酸取代)；位置1094處的胺基酸取代(例如H1094L、H1094R或者H1094Y胺基酸取代)；位置1106處的胺基酸取代(例如H1106D胺基酸取代)；位置1228處的胺基酸取代(例如D1228H或者D1228N胺基酸取代)；位置1230處的胺基酸取代(例如Y1230C、Y1230D或者Y1230H胺基酸取代)；位置1250處的胺基酸取代(例如M1250T胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015 ； Schmidt 等人，腫瘤基因 18:2343-2350, 1999 ； Scmidt 等人，癌症研究 58:1719-1722, 1998 ； Bardelli 等人，美國國家科學院院刊 95: 14379-14383, 2002.
嗜鉻細胞瘤以及複合嗜鉻細胞瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代(例如R988C胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
卵巢漿液癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代(例如1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.
卵巢透明細胞癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺基酸取代)	Zenali 等人，腫瘤科學 2(5):533-541, 2015.

卵巢混合癌瘤	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I 胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
腹膜漿液性癌 瘤	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I 胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
乳腺管腺癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代 (例如1010I胺基酸取代)。	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
子宮平滑肌肉 瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代 (例如1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
子宮內膜樣腺 癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代 (例如1010I胺基酸取代)。	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
子宮惡性混合 苗勒氏管腫瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
神經膠母細胞 瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
退行性神經膠 質瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
寡樹突神經膠 質瘤	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I 胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
促結締組織增 生小圓形細胞 腫瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
直腸鱗狀細胞 癌	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
唾液腺癌瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
心臟血管肉瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)；位置1010處的胺基酸取代 (例如T1010I胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
胃腸基質腫瘤 (GIST)	位置1010處的胺基酸取代(例如T1010I 胺基酸取代)；位置988處的胺基酸取代 (例如R988C胺基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
侵襲性胸腺瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.
梭形肉瘤	位置375處的胺基酸取代(例如N375S胺 基酸取代)	Zenali 等人，腫 瘤 科 學 2(5):533-541, 2015.

【0721】 在一些實施例中，式I化合物可以用於治療表現c-Met激酶的c-Met相關癌症，所述c-Met激酶對於c-Met抑制劑(例如I型c-Met抑制劑)具有抗性(例如相較於野生型c-Met激酶，達到至少一定程度)。引起c-Met對c-Met抑制劑(例如I型c-Met抑制劑)產生抗性的胺基酸取代的非限制性實例包含：位置1092處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的V1092I胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的V1110I胺基酸取代)；位置1094處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的H1094L胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的H1112L胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的H1094Y胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的H1112Y胺基酸取代)；位置1155處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的V1155L胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的V1173L胺基酸取代)；位置1163處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的G1163R胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的G1181R胺基酸取代)；位置1195處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的L1195F胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的L1213F胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的L1195V胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的L1213V胺基酸取代)；位置1200處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的F1200I胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的F1218I胺基酸取代)；位置1211處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的M1211L胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的M1229L胺基酸取代)；位置1228處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的D1228A胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的D1246A胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的D1228G胺基酸取代或者c-Met

的同功異型物2中的D1246G胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的D1228H胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的D1246H胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的D1228N胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的D1246N胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的D1228V胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的D1246V胺基酸取代；或者c-Met的同功異型物1中的D1228Y胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的D1246Y胺基酸取代)；位置1230處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的Y1230C胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的Y1248C胺基酸取代；c-Met的同功異型物1中的Y1230H胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的Y1248H胺基酸取代；或者c-Met的同功異型物1中的Y1230S胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的Y1248S胺基酸取代)；或者位置1250處的胺基酸取代(例如c-Met的同功異型物1中的M1250T胺基酸取代或者c-Met的同功異型物2中的M1268T胺基酸取代)。I型抑制劑的非限制性實例包含克卓替尼(crizotinib)(PF-02341066)、卡普替尼(capmatinib)、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼(bozitinib)、格魯替尼(glumetinib)、薩沃替尼(savolitinib)以及特潑替尼(tepotinib)。在一些實施例中，引起c-Met對1型c-Met抑制劑產生抗性的胺基酸取代包含L1195V、F1200I、D1228H、D1228N、Y1230C、Y1230H以及Y1230S。

【0722】 在一些實施例中，式I化合物可以用於治療存在染色體易位的c-Met相關癌症，所述染色體易位產生包含c-Met激酶域的融合蛋白，其中所述融合蛋白的c-Met活性相較於野生型c-Met激酶增強(例如Met-TPR融合蛋白(Rodrigues等人，分子細胞生物學13:6711-

6722, 1993) 且融合蛋白 / 染色體易位描述於 Cooper 等人，自然 311(5981):29-33, 1984 中。

【0723】因此，在一個實施例中，本文提供一種治療有需要的患者的 TAM 相關疾病或病症(例如 TAM 相關癌症)、c-Met 相關疾病或病症(例如 c-Met 相關癌症)或兩者的方法，所述方法包括向患者投與治療有效量的式 I 化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0724】本文亦提供治療經鑑別或診斷患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或兩者的患者的方法，所述方法包含向經鑑別或診斷患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或兩者的患者投與治療有效量的式 I 化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0725】本文亦提供治療癌症患者的方法，包含：(a) 鑑別患者患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或者兩者；以及 (b) 向經鑑別患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或兩者的患者投與治療有效量的式 I 化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0726】本文亦提供減少經鑑別或者診斷患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或者兩者的患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，包含向經鑑別或者診斷患有 TAM 相關癌症、c-Met 相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式 I 化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，所述方法使患者產生轉移或者額外轉移的風險降低至少 1%(例如至少 2% 降幅、至少 3% 降幅、至少 4% 降幅、至少 5% 降幅、至少 6% 降幅、至少 8% 降幅、至少 10% 降幅、至少 12% 降幅、至少 14% 降幅、至少 16% 降幅、至少 18% 降幅、至少 20% 降幅、至少 25% 降幅、至少 30% 降幅、至少 35% 降幅、至少 40% 降幅、

至少45%降幅、至少50%降幅、至少55%降幅、至少60%降幅、至少65%降幅、至少70%降幅、至少75%降幅、至少80%降幅、至少85%降幅、至少90%降幅、至少95%降幅，或至少99%降幅)，例如相較於患有相似TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症、但接受不同療法或者未治療的個體群體。

【0727】亦提供減少癌症患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，包含：(a)鑑別患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；以及(b)向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，所述方法使患者產生轉移或者額外轉移的風險降低至少1%(例如至少2%降幅、至少3%降幅、至少4%降幅、至少5%降幅、至少6%降幅、至少8%降幅、至少10%降幅、至少12%降幅、至少14%降幅、至少16%降幅、至少18%降幅、至少20%降幅、至少25%降幅、至少30%降幅、至少35%降幅、至少40%降幅、至少45%降幅、至少50%降幅、至少55%降幅、至少60%降幅、至少65%降幅、至少70%降幅、至少75%降幅、至少80%降幅、至少85%降幅、至少90%降幅、至少95%降幅，或至少99%降幅)，例如相較於患有相似TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症、但接受不同療法或者未治療的個體群體。

【0728】亦提供減少經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者的癌細胞遷移及/或侵入的方法，包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在

一些實施例中，所述方法使得患者中的癌細胞遷移及/或侵入減少至少1%(例如至少2%減幅、至少3%減幅、至少4%減幅、至少5%減幅、至少6%減幅、至少8%減幅、至少10%減幅、至少12%減幅、至少14%減幅、至少16%減幅、至少18%減幅、至少20%減幅、至少25%減幅、至少30%減幅、至少35%減幅、至少40%減幅、至少45%減幅、至少50%減幅、至少55%減幅、至少60%減幅、至少65%減幅、至少70%減幅、至少75%減幅、至少80%減幅、至少85%減幅、至少90%減幅、至少95%減幅，或至少99%減幅)，例如相較於患有類似TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症、但接受不同療法或未治療的個體的癌細胞或者癌細胞群的遷移及/或侵入。

【0729】本文亦提供減少癌症患者的癌細胞遷移及/或侵入的方法，方法包含：(a)鑑別患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；以及(b)向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，所述方法使得患者中的癌細胞遷移及/或侵入減少至少1%(例如至少2%減幅、至少3%減幅、至少4%減幅、至少5%減幅、至少6%減幅、至少8%減幅、至少10%減幅、至少12%減幅、至少14%減幅、至少16%減幅、至少18%減幅、至少20%減幅、至少25%減幅、至少30%減幅、至少35%減幅、至少40%減幅、至少45%減幅、至少50%減幅、至少55%減幅、至少60%減幅、至少65%減幅、至少70%減幅、至少75%減幅、至少80%減幅、至少85%減幅、至少90%減幅、至少95%減幅，或至少99%減幅)，例如相較於患有類似TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症、但接受不同療法或未治療

的個體的癌細胞或者癌細胞群的遷移及/或侵入。

【0730】這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述或者所屬領域中已知的其他例示性抗癌劑中的任一者)。舉例而言，在一些實施例中，至少一種抗癌劑或者療法可以由下述的群組選出：免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、化學療法、輻射以及手術。

【0731】在本文所述任一種方法的一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的任一種其他抗癌劑)治療，且先前用至少一種其他抗癌劑治療未成功(例如患者先前對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者產生抗性)。

【0732】在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑由下述的群組中選出：化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、MET抑制劑(例如I型c-Met激酶抑制劑)、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑、MAP激酶路徑抑制劑。

【0733】在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑可以包括激酶抑制劑，且患者先前對激酶抑制劑產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種抗癌劑包括由下述的群組中選出的激酶抑制劑：博茲替尼(bozitinib)、1-(6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻嗪-3-基)-N3-[7(S)-(1-吡咯烷基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3,5-二胺(BGB324)、克卓替尼(crizotinib)、弗雷替尼(foretinib)、(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-

3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 (BMS-777607)、阿姆替尼(amuvatinib)、BMS-796302、卡博替尼(cabozantinib)、格萊替尼(glesatinib)(MGCD265)、2-(4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基]-1,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲醯胺(NPS-1034)、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽(LDC1267)、吉列替尼(gilteritinib)、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈(SGI-7079)、度波替尼(dubermatinib)(TP-0903)、反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇(UNC2025)、3-[3-[4-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基亞甲基]-2-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽(S49076)、舒尼替尼(sunitinib)、12A11、Mab173、YW327.6S2、D9、E8、默萊替尼(merestinib)、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈(SGI-7079)、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽、卡普替尼(capmatinib)、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼(bozitinib)、格魯替尼(glumetinib)、薩沃替尼(savolitinib)，以及特潑替尼(tepotinib)。

【0734】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含地塞米松，且患者先前對地塞米松產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包括阿糖胞苷，且患者先前對阿糖胞苷產生抗性。在本文所述任一方法的一些實施例

中，至少一種其他抗癌劑包含伊馬替尼(imatinib)，且患者先前對伊馬替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含拉帕替尼，且患者先前對拉帕替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含西妥昔單抗，且患者先前對西妥昔單抗產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含埃羅替尼(erlotinib)，且患者先前對埃羅替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含艾培昔布，且患者先前對艾培昔布產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含順鉑(cisplatin)，且患者先前對順鉑產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含舒尼替尼，且患者先前對舒尼替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含二甲雙胍，且患者先前對二甲雙胍產生抗性。

【0735】在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含抗PD1抗體，且患者先前對所述抗PD1抗體產生抗性。在本文所述任一方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包含多烯紫杉醇(docetaxel)，且患者先前對多烯紫杉醇產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑包括EGFR抑制劑，且患者先前對EGFR抑制劑產生抗性。

【0736】在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他抗癌劑是1型c-Met抑制劑，且患者先前對c-Met抑制劑產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含克卓替尼(crizotinib)，且患者先前對克卓替尼產生抗性。在本文

所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含卡普替尼(capmatinib)，且患者先前對卡普替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含NVP-BVU972，且患者先前對NVP-BVU972產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含AMG 337，且患者先前對AMG 337產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含博茲替尼(bozitinib)，且患者先前對博茲替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含格魯替尼(glumetinib)，並且患者先前對格魯替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含薩沃替尼(savolitinib)，且患者先前對薩沃替尼產生抗性。在本文所述任一種方法的一些實施例中，至少一種其他1型c-Met抑制劑包含特潑替尼(tepotinib)，且患者先前對特潑替尼產生抗性。

【0737】 在一些實施例中，用1型c-Met抑制劑治療後，腫瘤產生抗性突變。在一些實施例中，c-Met中的引起c-Met蛋白質表現的抗性突變包含以下胺基酸取代中的一者或多者：L1195V、F1200I、D1228H、D1228N、D1230C、Y1230H以及Y1230S。

【0738】 本文亦提供為經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者選擇療法的方法，包含為經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。一些實施例更包含向患者投與所選式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成

物。

【0739】 本文亦提供為患者選擇療法的方法，包含：(a)鑑別患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者；以及(b)為經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者的患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。一些實施例更包含向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與所選式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。

【0740】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，個體經鑑別或診斷患有TAM相關癌症(例如本文所述的任一種TAM相關癌症，例如具有本文所述的任一例示性TAM突變)。在本文所述任一種方法的一些實施例中，個體經鑑別或診斷患有TAM相關癌症(例如本文所述的任一種TAM相關癌症，例如具有本文所述的任一種例示性TAM突變)及c-Met相關癌症(例如本文所述的任一種例示性c-Met相關癌症，例如具有本文所述的任一種例示性c-Met突變)。在本文所述任一種方法的一些實施例中，個體經鑑別或診斷患有c-Met相關癌症(例如本文所述的任一種例示性c-Met相關癌症，例如具有本文所述的任一種例示性c-Met相關突變)。

【0741】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症是具有增強c-Met激酶活性的突變的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，增強c-Met激酶活性的突變引起c-Met激酶中的一個或多個胺基酸取代。在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症是具有增強哺乳動物細胞表現c-Met的突變的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症是具有使哺乳動物

細胞中的c-Met激酶半衰期延長的突變的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，使哺乳動物細胞中的c-Met激酶半衰期延長的突變是引起c-Met外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的突變。在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症是存在MET基因擴增的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症是對I型c-Met抑制劑具有抗性的c-Met相關癌症。

【0742】在本文所述任一種方法的一些實施例中，c-Met相關癌症由下述的群組中選出：胃腸癌(GI)、胃癌、結腸直腸腺癌、結腸直腸癌(CRC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌(HCC)、遺傳性乳頭狀腎癌(HPRC)、乳頭狀腎癌、黑色素瘤、胃腺癌、闌尾腺癌、十二指腸腺癌、胰腺癌、肺腺癌、甲狀腺乳頭狀癌、甲狀腺髓質癌、尤文氏肉瘤、前列腺腺癌、頭頸部以及子宮頸的鱗狀細胞癌、腎細胞癌、嗜鉻細胞瘤以及複合嗜鉻細胞瘤、卵巢漿液癌、卵巢透明細胞癌、卵巢混合癌瘤、腹膜漿液性癌瘤、乳腺管腺癌、子宮平滑肌肉瘤、子宮內膜樣腺癌、子宮惡性混合苗勒氏管腫瘤、神經膠母細胞瘤、退行性神經膠質瘤、寡樹突神經膠質瘤、促結締組織增生小圓形細胞腫瘤、直腸鱗狀細胞癌、唾液腺癌瘤、心臟血管肉瘤、胃腸基質腫瘤、侵襲性胸腺瘤以及梭形肉瘤。

【0743】本文亦提供為經鑑別或診斷患有癌症的患者選擇療法的方法，包含：(a)向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)；(b)在(a)之後，偵測患者癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶的表現、含量及/或活性；以及(c)在(b)之後，為患者選擇式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥

組成物。

【0744】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，包含：(a)向經鑑別或者診斷患有癌症的患者投與一次或多次劑量的至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的至少一者)；(b)在(a)之後，偵測患者癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強；以及(c)在(b)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(c)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0745】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，包含：(a)偵測患者癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強，所述患者經鑑別或者診斷患有癌症且先前已投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一種)；以及(b)在(a)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0746】 本文亦提供治療經鑑別或診斷患有癌症的患者的方法，所述患者先前已投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑且已鑑別在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性的增強，所述方法包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，所述方法更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0747】 本文亦提供治療經鑑別或診斷患有癌症的患者的方法，

包含：(a)選擇患者，所述患者經鑑別或者診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及/或c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強；以及(b)在(a)之後，向所選患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一種)。

【0748】 亦提供治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，包含：(a)選擇經鑑別或者診斷患有癌症的患者，所述患者先前已投與一個或多個劑量的其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)且經鑑別在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及/或c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強；以及(b)在(a)之後，向所選患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0749】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，偵測到癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶表現、含量及/或活性的增強。在本文所述任一種方法的一些實施例中，患者經鑑別或診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶的表現、含量及/或活性的增強。

【0750】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，偵測到癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及c-Met激酶表現、含量及/或活性增強。在本文所述任一種方法的一些實施例中，患者經鑑別或診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強。

【0751】在本文所述任一種方法的一些實施例中，癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶的表現、含量及/或活性增強是由染色體易位引起，所述染色體易位導致TREM87B-MERTK融合蛋白或者AXL-MBIP融合蛋白的表現。

【0752】在本文所述任一種方法的一些實施例中，偵測到癌細胞或者免疫細胞中的c-Met激酶表現、含量及/或活性增強。在本文所述任一種方法的一些實施例中，患者經鑑別或診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增強。

【0753】亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，包含：(a)向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者投與一個或多個劑量的TAM激酶抑制劑；(b)在(a)之後，偵測到患者的TAM相關癌症對TAM激酶抑制劑產生抗性；以及(c)在(b)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(c)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一種)。

【0754】亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，包含：(a)偵測到患者的TAM相關癌症對先前投與患者的TAM激酶抑制劑產生抗性；以及(b)在(a)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。

【0755】本文亦提供治療患者的方法，所述患者經鑑別或診斷患有TAM相關癌症且經測定先前已對TAM激酶抑制劑產生抗性，所述方法包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受

的鹽或者其醫藥組成物。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述或者所屬領域中已知的其他抗癌劑中的任一者)。

【0756】 本文亦提供治療患者的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症，所述方法包含：(a)向經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者投與一個或多個劑量的c-Met激酶抑制劑；(b)在(a)之後，偵測到患者的c-Met相關癌症對c-Met激酶抑制劑產生抗性；以及(c)在(b)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如本文所述或者所屬領域中已知的其他抗癌劑中的任一者)。在一個實施例中，步驟(a)中投與的c-Met抑制劑是I型c-Met抑制劑。在一個實施例中，1型c-Met抑制劑是克卓替尼、卡普替尼、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼、格魯替尼、薩沃替尼或者特潑替尼。

【0757】 本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者的方法，包含：(a)偵測到患者的c-Met相關癌症對先前投與患者的c-Met激酶抑制劑產生抗性；以及(b)在(a)之後，向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，步驟(b)更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。在一個實施例中，步驟(a)中投與的c-Met抑制劑是I型c-Met抑制劑。在一個實施例中，1型c-Met抑制劑是克卓替尼、卡普替尼、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼、格魯替尼、薩沃替尼或者特潑替尼。

【0758】 本文亦提供治療患者的方法，所述患者經鑑別或診斷患有c-Met相關癌症且經測定先前已對c-Met激酶抑制劑產生抗性，所述方法包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑。在一個實施例中，患者對I型c-Met抑制劑產生抗性。在一個實施例中，I型c-Met抑制劑是克卓替尼、卡普替尼、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼、格魯替尼、薩沃替尼或者特潑替尼。

【0759】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，鑑別患者患有TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症的步驟包含對獲自患者的活組織切片樣品進行分析。在一些實施例中，所述分析由下述的群組中選出：測序、免疫組織化學、酶聯免疫吸附分析以及螢光原位雜交(FISH)。在一些實施例中，所述分析由下述的群組中選出：變性梯度凝膠電泳(DGGE)、溫度梯度電泳(TGGE)、溫度梯度毛細管電泳、單股構形多形性分析、分子信標分析、動態雜交分析、PCR類分析以及變性高效液相層析。這些方法的一些實施例可以更包含自患者獲得活組織切片樣品。

【0760】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，式I化合物由實例編號1至201中所述的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽選出。在一些實施例中，式I化合物由下述者中選出：i)實例編號1至20；ii)實例編號21至40；iii)實例編號41至60；iv)實例編號61至80；v)實例編號81至100；vi)實例編號101至120；vii)實例編號121至140；viii)實例編號141至160；ix)實例編號161至180；x)實例編號181至201，或者其

醫藥學上可接受的鹽。

【0761】本文所述的化合物以及方法適用於治療腫瘤以及癌症(例如TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症)。所治療的TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症可以是原發腫瘤或轉移腫瘤。在一個態樣中，本文所述方法用於治療TAM相關實體腫瘤，例如黑色素瘤、肺癌(包含肺腺癌、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌、細支氣管肺泡癌、支氣管肺癌、非小細胞癌瘤、小細胞癌瘤、間皮瘤)；乳癌(包含乳腺管癌、小葉癌、炎性乳癌、透明細胞癌、黏液性癌瘤、漿膜腔乳癌)；結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌)；肛門癌；胰臟癌(包含胰腺癌、胰島細胞癌、神經內分泌腫瘤)；前列腺癌；前列腺腺癌；泌尿道癌症；卵巢癌或者癌瘤(卵巢上皮癌或者表面上皮-基質腫瘤，包含漿液腫瘤、子宮內膜樣腫瘤以及黏液性囊腺癌)；肝臟以及膽管癌瘤(包含肝細胞癌、膽管癌、血管瘤)；食道癌瘤或者癌症(包含食道腺癌以及鱗狀細胞癌)；口腔以及口咽鱗狀細胞癌；唾液腺腺樣囊性癌症；膀胱癌；膀胱癌；子宮癌(包含子宮內膜癌或者子宮內膜腺癌、眼、子宮漿液性乳頭狀癌瘤、子宮透明細胞癌瘤、子宮肉瘤以及平滑肌肉瘤、混合苗勒氏管腫瘤)；神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤，以及腦的其他腫瘤；腎臟癌症(包含腎癌、腎細胞癌、透明細胞癌瘤、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)；垂體腺瘤；頭頸癌(包含鱗狀細胞癌)；胃癌(胃癌、胃腺癌、胃腸基質腫瘤(GIST))；睪丸癌；生殖細胞腫瘤；神經內分泌腫瘤；子宮頸癌；胃腸道、乳房以及其他器官的類癌；戒環細胞癌；間葉性腫瘤，包含肉瘤(例如卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma))、纖維肉瘤、血管瘤、血管瘤病、血管

外皮細胞瘤、假血管瘤樣基質增生、肌纖維母細胞瘤、纖維黏液瘤、炎性肌纖維母細胞瘤、脂肪瘤、血管脂肪瘤、顆粒細胞腫瘤、神經纖維瘤、神經鞘瘤、血管肉瘤、脂肪肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、皮膚(例如鱗狀細胞皮膚癌)，包含黑色素瘤、子宮頸、視網膜母細胞瘤、頭頸癌、胰臟癌、腦癌、甲狀腺癌、睪丸癌、腎癌、膀胱癌、軟組織癌、腎上腺腺體癌、尿道癌、陰莖癌、黏液肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴管肉瘤、間皮瘤、鱗狀細胞癌；表皮樣癌瘤、惡性皮膚附件腫瘤、腺癌、肝癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎上腺樣瘤、膽管癌、移行細胞癌、絨膜癌、精細胞癌、胚胎細胞癌瘤、退行性神經膠質瘤；多形性神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、惡性脊膜瘤、惡性神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、副甲狀腺癌瘤、甲狀腺髓質癌、支氣管類癌、嗜鉻細胞瘤、胰島細胞癌瘤、惡性類癌、惡性副神經節瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞贅瘤(Merkel cell neoplasm)、葉狀囊肉瘤、唾液癌、胸腺癌，以及陰道癌等。

【0762】式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽亦可用於治療淋巴瘤或者淋巴球性或者髓細胞性增殖病症或者異常(例如TAM相關淋巴瘤或者淋巴球性或者骨髓細胞性增殖病症或者異常)。舉例而言，TAM相關癌症可以是霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)或者非霍奇金氏淋巴瘤。舉例而言，個體可以罹患TAM相關的非霍奇金氏淋巴瘤，諸如(但不限於)AIDS相關淋巴瘤；多形性大細胞淋巴瘤；血管免疫母細胞淋巴瘤；母細胞性N細胞淋巴瘤；伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's Lymphoma)；伯基特樣淋巴瘤(小無裂細胞淋巴瘤)；慢性淋巴球性白

血病/小淋巴球性淋巴瘤：皮膚T細胞淋巴瘤；瀰漫性大B細胞淋巴瘤；腸病型T細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；肝脾 γ - δ T細胞淋巴瘤；淋巴母細胞性淋巴瘤；套細胞淋巴瘤；邊緣區淋巴瘤；鼻T細胞淋巴瘤；小兒淋巴瘤；周邊T細胞淋巴瘤；原發中樞神經系統淋巴瘤；T細胞白血病；轉型淋巴瘤；治療相關T細胞淋巴瘤；或者瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)。

【0763】或者，個體可以罹患TAM相關的霍奇金氏淋巴瘤，諸如(但不限於)：節狀硬化症經典霍奇金氏淋巴瘤(CHL)；混合細胞性CHL；淋巴球耗乏型CHL；富淋巴球型CHL；淋巴球主導型霍奇金氏淋巴瘤；或者節狀淋巴球主導型HL。

【0764】在一個實施例中，如本文所述的方法可以適用於治療罹患與特定TAM相關的T細胞、B細胞或者NK細胞類淋巴瘤、增殖性病變或者異常的患者。舉例而言，患者可以罹患與特定TAM相關的T細胞或者NK細胞淋巴瘤，例如(但不限於)：外周T細胞淋巴瘤，例如外周T細胞淋巴瘤以及未另列出的外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)；退行性大細胞淋巴瘤，例如退行性淋巴瘤激酶(ALK)陽性。ALK陰性多形性大細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或者原發皮膚退行性大細胞淋巴瘤；血管免疫母細胞淋巴瘤；皮膚T細胞淋巴瘤，例如蕈樣黴菌病、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、原發皮膚退行性大細胞淋巴瘤、原發皮膚CD30+ T細胞淋巴增殖性病變；原發皮膚侵襲性表皮鬆解CD8+細胞毒性T細胞淋巴瘤；原發皮膚 γ - δ T細胞淋巴瘤；原發皮膚小/中CD4+ T細胞淋巴瘤，以及淋巴瘤樣丘疹病；成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)；母細胞性NK細胞淋巴瘤；腸病型T細胞淋巴瘤；肝脾 γ - δ

T細胞淋巴瘤；淋巴母細胞性淋巴瘤；鼻NK/T細胞淋巴瘤；治療相關T細胞淋巴瘤；例如在實體器官或者骨髓移植之後出現的淋巴瘤；T細胞前淋巴球白血病；T細胞大顆粒淋巴球性白血病；NK細胞的慢性淋巴增生病症；侵襲性NK細胞白血病；幼年期的全身EBV+ T細胞淋巴瘤增生疾病(與慢性活動性EBV感染有關)；牛痘樣水疱病樣淋巴瘤；成人T細胞白血病/淋巴瘤；腸病相關T細胞淋巴瘤；肝脾T細胞淋巴瘤；或者皮下脂層炎樣T細胞淋巴瘤。

【0765】在一個實施例中，如本文所述的方法可以適用於治療罹患與特定TAM相關的B細胞淋巴瘤或者增殖性病症的患者，諸如(但不限於)：多發性骨髓瘤；瀰漫性大B細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT)；小細胞淋巴球性淋巴瘤；套細胞淋巴瘤(MCL)；伯基特淋巴瘤；縱隔大B細胞淋巴瘤；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症；結邊緣區B細胞淋巴瘤(NMZL)；脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)；血管內大B細胞淋巴瘤；原發滲出性淋巴瘤；或者淋巴瘤樣肉芽腫；慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤；B細胞前淋巴球白血病；毛細胞白血病；不可分類的脾淋巴瘤/白血病；脾臟瀰漫性紅髓小B細胞淋巴瘤；毛細胞白血病變異型；淋巴漿細胞淋巴瘤；重鏈疾病，例如 α 重鏈疾病、 γ 重鏈疾病、 μ 重鏈疾病；漿細胞骨髓瘤；骨骼的孤立性漿細胞瘤；骨外漿細胞瘤；原發皮膚濾泡中心淋巴瘤；富含細胞/組織細胞的大B細胞淋巴瘤；與慢性炎症有關的DLBCL；老年人的埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus, EBV)+ DLBCL；原發縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤；腿型原發皮膚DLBCL；ALK+大B細胞淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；HHV8相關多中心產生的大B細胞淋巴瘤；卡

斯特萊曼疾病(Castleman disease)；不可分類的B細胞淋巴瘤，其特徵介於瀰漫性大B細胞淋巴瘤與伯基特淋巴瘤中間；不可分類的B細胞淋巴瘤，其特徵介於瀰漫性大B細胞淋巴瘤與經典霍奇金氏淋巴瘤中間；節狀硬化症經典霍奇金氏淋巴瘤；富淋巴球經典霍奇金氏淋巴瘤；混合細胞性經典霍奇金氏淋巴瘤；或者淋巴球耗乏型經典霍奇金氏淋巴瘤。

【0766】在一個實施例中，如本文所述的方法可以適用於治療罹患TAM相關白血病的患者。舉例而言，個體可以罹患淋巴球性或者骨髓性來源的急性或慢性TAM相關白血病，諸如(但不限於)：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；急性骨髓白血病(AML)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；幼年型骨髓單核球性白血病(JMML)；毛細胞白血病(HCL)；急性前髓細胞性白血病(AML亞型)；T細胞前淋巴球白血病(TPLL)；大顆粒淋巴球性白血病；或者成人T細胞慢性白血病；大顆粒淋巴球性白血病(LGL)。在一個實施例中，患者罹患急性骨髓白血病，例如未分化AML(M0)；骨髓母細胞白血病(M1；伴有/不伴有最小細胞成熟)；骨髓母細胞性白血病(M2；伴有細胞成熟)；前髓細胞性白血病(M3或者M3變異型[M3V])；骨髓單核球性白血病(M4或者M4變異型，伴有嗜酸性球增多症[M4E])；單核球性白血病(M5)；紅白血病(M6)；或者巨核母細胞白血病(M7)。

【0767】在一個實施例中，本文所述的化合物以及方法適用於治療患者的TAM相關癌症，其中所述癌症過度表現AXL、MER或者TYRO3，或者其組合，例如相較於對照非癌變組織或者對照細胞(例如來自相同或者不同個體)。在一個實施例中，所述癌症過度表現

AXL。在一個實施例中，癌症過度表現MER。在一個替代實施例中，所述癌症異位表現MER。在一個實施例中，TAM相關癌症是乳房、結腸、腎、皮膚、肺(包含非小細胞肺癌)、肝臟、胃、腦(包含神經膠母細胞瘤)、卵巢、胰臟、前列腺、多形性神經膠母細胞瘤、骨肉瘤、甲狀腺惡性疾病、橫紋肌肉瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、T細胞急性淋巴白血病、B細胞急性淋巴白血病、神經鞘瘤以及套細胞淋巴瘤。

【0768】在一個實施例中，TAM相關癌症由下述者中選出：乳房、結腸、腎、皮膚、肺(包含非小細胞肺癌)、肝臟、胃、腦(包含神經膠母細胞瘤)、卵巢、胰臟、前列腺、多形性神經膠母細胞瘤、骨肉瘤、甲狀腺惡性疾病、橫紋肌肉瘤以及黑色素瘤。

【0769】在一個實施例中，TAM相關癌症由下述者中選出：白血病(包含急性骨髓性白血病以及慢性骨髓性白血病、B細胞骨髓性白血病(B-CLL)、B細胞急性淋巴母細胞性白血病、紅血球系白血病以及T-譜系急性淋巴母細胞性白血病)、非小細胞肺癌、胰管腺癌、星形細胞瘤、肺腺癌、卵巢癌、黑色素瘤以及多形性神經膠母細胞瘤。

【0770】在一個實施例中，TAM相關癌症由下述者中選出：慢性骨髓性白血病、胃腸道基質腫瘤(GIST)、乳癌(例如HER2陽性乳癌以及三陰性乳癌)、頭頸癌，以及非小細胞肺癌。

【0771】在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症是過度表現TAM激酶的癌症，例如相較於同一患者或者不同個體中的非癌變組織或者細胞。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症是異位表現TAM激酶的癌症。

【0772】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症是過度表現或異位表現TYRO3蛋白質的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症在編碼TYRO3的基因中具有一個或多個點突變，所述點突變引起包含一個或多個胺基酸取代的TYRO3的表現。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症存在染色體易位，所述染色體易位引起包含TYRO3激酶域與融合搭配物的融合蛋白表現。TAM相關癌症的非限制性實例包含：AML、多發性骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、胰臟癌以及腦癌，所述TAM相關癌症過度表現或者異位表現TYRO3或者在TYRO3基因中具有引起TYRO3(具有一個或多個點突變)表現的突變或者TYRO3融合蛋白。TYRO3表現及/或活性增強的TAM相關癌症的非限制性態樣列舉於表4中。

表4. TYRO3表現及/或活性增強的TAM相關癌症

黑色素瘤	發生於下述處的胺基酸取代：Q67及/或R462Q，及/或W708fs*5
肺癌	TYRO3中的E340或者N615K處的胺基酸取代
胰臟癌	TYRO3中的胺基酸取代R514Q
結腸癌	TYRO3中的胺基酸取代G809D及/或M592I
腦癌	TYRO3中的胺基酸取代A709T
AML、多發性骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌以及神經鞘瘤	TYRO3的過度表現或者異位表現

【0773】 作為TYRO3抑制劑的其他抗癌劑包含例如6g、默萊替尼(LY2801653)、ASLAN002(BMS-777607；(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺)、LDC1267(N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基

-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲醯胺鹽酸鹽，以及UNC2025(反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇)。

【0774】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症是過度表現或異位表現AXL蛋白質的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症在編碼AXL的基因中具有一或多個點突變，所述點突變引起包含一個或多個胺基酸取代的AXL表現。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症存在染色體易位，所述染色體易位引起包含AXL激酶域與融合搭配物的融合蛋白表現。TAM相關癌症的非限制性實例包含：AML、CML、B-CLL、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、胰臟癌、食道癌、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、前列腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、卡波西氏肉瘤、骨肉瘤、紅血球系白血病、結腸癌、肝癌、腎細胞癌、骨肉瘤、腎癌、PH+ CML、非小細胞肺癌、三陰性轉移性乳癌以及HER2+乳癌，所述TAM相關癌症過度表現或者異位表現AXL或者在AXL基因中具有引起AXL(具有一個或多個點突變)表現的突變或者AXL融合蛋白。AXL表現及/或活性增強的TAM相關癌症的非限制性態樣列舉於表5中。

表5. AXL表現及/或活性增強的TAM相關癌症

卵巢癌	AXL中的胺基酸取代C24G及/或A358V
黑色素瘤	AXL中的胺基酸取代P36L、R236C、G413W、E431K、A451T、E535K、G829E、I610V、A666T、S685F以及R784Q中的一者或多者

結腸癌	AXL中的胺基酸取代N43T、M580K以及L684P中的一者或多者
皮膚癌	AXL中的胺基酸取代P238L
胃癌	AXL中的胺基酸取代V289M、R492C、S842F以及P636H中的一者或多者
肺癌	AXL中的胺基酸取代R295W、L423Q、K526N以及S599F中的一者或多者
乳癌	AXL中的胺基酸取代T343M、E745K以及S747R中的一者或多者
前列腺癌	AXL中的胺基酸取代R368Q
胰臟癌	AXL中的胺基酸取代E484D
腎癌	AXL中的胺基酸取代P742T
AML、CML、B-CLL、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、胰臟癌、食道癌、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、前列腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、卡波西氏肉瘤以及骨肉瘤	AXL的過度表現或者異位表現

【0775】 作為 AXL 抑制劑的其他抗癌劑包含例如博茲替尼(SKI-606、PF-5208765、伯舒立夫)、貝西替尼(BGB324；R428)、克卓替尼(PF-2341066，艾克沙康)、弗雷替尼(GSK1363089、XL880)、(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(BMS-777607；ASLAN002)、LY2801653(默萊替尼)、阿姆替尼(MP-470)、卡博替尼(XL184、BMS-907351、考美曲克)、格萊替尼(MGCD265)、NPS-1034(2-(4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基]-1,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲醯胺)、LDC1267(N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽)、吉列替尼(ASP2215)、SGI-7079([3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]

胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈)、度波替尼(TP-0903)、反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇(UNC2025)、3-[3-[4-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基亞甲基]-2-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽(S49076)、舒尼替尼(SU11248、舒癌特)，以及單株抗體12A11、Mab173、YW327.6S2、D9以及E8。

【0776】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症是過度表現或者異位表現MER蛋白質的癌症。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症在編碼MER的基因中具有一或多個點突變，所述點突變引起包含一個或多個胺基酸取代的MER表現。在本文所述任一種方法的一些實施例中，TAM相關癌症存在染色體易位，所述染色體易位引起包含MER激酶域與融合搭配物的融合蛋白表現。TAM相關癌症的非限制性實例包含：AML、ALL(B-ALL、T-ALL)、肺癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、前列腺癌、神經鞘瘤、套細胞淋巴瘤、橫紋肌肉瘤、胰臟癌、乳癌、胃癌、垂體腺瘤、泌尿道癌症、腎癌、肝癌、結腸癌以及乳癌，所述TAM相關癌症過度表現或者異位表現MER或者在MER基因中具有引起MER(具有一個或多個點突變)表現的突變或者MER融合蛋白。MER表現及/或活性增強的MER相關癌症的非限制性態樣列舉於表6中。

表6. MER表現及/或活性增強的TAM相關癌症

黑色素瘤	MER中的一個或多個胺基酸取代P40S、V861I、K923R以及P802S
肺癌	MER中的一個或多個胺基酸取代S159F、I431F、S905F、P672S、N718Y以及M790V

泌尿道癌症	MER 中的一個或多個胺基酸取代 E204K、L586F以及S626C
胃癌	MER中的胺基酸取代S428G
腎癌	MER中的胺基酸取代A446G及/或P958L
肝癌	MER 中的一個或多個胺基酸取代 N454S、V873I以及D983N
淋巴瘤	MER中的胺基酸取代W485S/C
結腸癌	MER 中的一個或多個胺基酸取代 D990N、L688M以及R722
乳癌	MER中的胺基酸取代G594R
頭頸癌	MER中的胺基酸取代A708S
AML、ALL、肺癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、前列腺癌、神經鞘瘤、套細胞淋巴瘤以及橫紋肌肉瘤	MER的過度表現或者異位表現

【0777】 作為MER抑制劑的其他抗癌劑包含例如弗雷替尼、默萊替尼(LY2801653)、(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(ASLAN002；BMS-777607)、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈(SGI-7079)、度波替尼(TP-0903)、反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇(UNC2025)，以及3-[3-[4-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基亞甲基]-2-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽(S49076)。

【0778】 亦提供用於治療有需要的患者的癌症(例如TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症)的方法，所述方法包括：(a)確定患者的癌症是否是TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者；以及(b)若確定癌症是TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者，則向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。這些方法

的一些實施例更包含向個體投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用至少一種其他抗癌劑或療法(例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術)治療。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0779】 本文亦提供一種治療患者的方法，所述患者經診斷或鑑別患有TAM相關癌症(例如本文所揭示的任一種例示性TAM相關癌症)、c-Met相關癌症(例如本文所揭示的任一種例示性c-Met相關癌症)或兩者，所述方法包含向患者投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。這些方法的一些實施例更包含向個體投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用至少一種其他抗癌劑或療法(例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術)治療。在一個實施例中，患者患有對先前投與的至少一種其他抗癌劑具有抗性的癌症。在一些實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0780】 在一個實施例中，本文提供治療經診斷患有(或經鑑別患有)癌症(例如TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者)的患者的方法，包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。本文亦提供用於治療經鑑別或診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或兩者的患者的方法，包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。在一些實施例中，經由利用管制機構批准(例如FDA批准)的測試或者分析或者藉由執行本文所述分析的任一非限制性實例已鑑別或者診斷患者患有TAM

相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，管制機構批准的測試或者分析用於鑑別患者或者患者活組織切片樣品中的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)。在一些實施例中，所述測試或分析是以套組形式提供。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑或者療法治療，例如激酶抑制劑、免疫療法(例如免疫檢查點抑制劑)、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑具有抗性的癌症。在一些實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0781】亦提供式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，用於治療有需要的患者的癌症或者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症(例如本文所述的任一種TAM相關癌症)、c-Met相關癌症(例如本文所述的任一種c-Met相關癌症)或者兩者。亦提供式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽用於製造供治療患者的癌症的藥劑的用途，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者。在一些實施例中，癌症是TAM相關癌症。在一些實施例中，癌症是c-Met相關癌症。在一些實施例中，癌症是TAM相關癌症與c-Met相關癌症。在一些實施例中，經由利用管制機構批准(例如FDA批准)的套組鑑別或者診斷患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述套組用於鑑別TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)，例如相較於來自相同或者不同個體的非癌變組織或者細胞。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用至少一種其他抗

癌劑或者療法治療，例如免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0782】 在本文所述的任一方法或者用途的一些實施例中，已鑑別或者診斷患者患有癌症，所述癌症與TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性有關或者所述表現、含量及/或活性異常(例如增強)，例如相較於來自相同或者不同個體的非癌變組織或者細胞。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療的患者的TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的方法，所述方法包括：
a)偵測TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現及/或活性異常(例如增強)，例如相較於相同或者不同個體的非癌變組織或者細胞；以及b)在a)之後，投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑或者療法治療，例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0783】 在本文所述的任一方法或者用途的一些實施例中，患者的臨床記錄指示所述患者患有腫瘤，所述腫瘤與TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性有關或者所述表現、含量及/或活性異常(例如增強)，例如相較於同一患者或者不同個體的非

癌變組織或者細胞)。在一些實施例中，臨床記錄指示患者應該用本文所提供的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者組成物中的一者或多者治療。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用至少一種其他抗癌劑或療法(例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術)治療。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0784】亦提供治療患者的方法，包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，所述患者的臨床記錄指示患者患有癌症，所述癌症與TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)有關，例如相較於來自患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞。亦提供式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽用於製造藥劑的用途，所述藥劑用於治療患者的TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述患者的臨床記錄指示所述患者患有癌症，所述癌症與TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性有關或者所述表現、含量及/或活性異常(例如增強)，例如相較於來自患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞。這些方法以及用途的一些實施例可以更包含：對獲自患者的樣品(例如活組織切片樣品)執行分析的步驟，以確定所述患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)(例如相較於來自患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)；以及將已鑑別到患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現及/

或活性異常(例如增強)的資訊記錄於患者的臨床檔案(例如電腦可讀媒體)中。在一些實施例中，分析是活體外分析。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用至少一種其他抗癌劑或者療法(例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術)治療。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0785】 本文亦提供一種治療有需要的患者的方法。方法包含對獲自患者的樣品執行分析，以確定個體的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)，例如相較於來自同一患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)。所述方法亦包含向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，經測定，所述患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)(例如相較於來自同一患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑或者療法治療，例如激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0786】 亦提供為患者選擇療法的方法(例如活體外方法)，所述患者經鑑別或診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者。一些實施例可以更包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相

關癌症或者兩者的患者施與所選療法。舉例而言，所選療法可以包含投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。一些實施例可以更包含對獲自患者的樣品(例如活組織切片樣品)執行分析的步驟，以確定患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)(例如相較於來自同一患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)，以及分別鑑別且診斷患者患有TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症，經測定，所述患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)。在一些實施例中，經由利用管制機構批准(例如FDA批准)的套組已鑑別或者診斷患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述套組用於鑑別患者或者來自患者的活組織切片樣品中的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性異常(例如增強)。在一些實施例中，TAM相關癌症是本文所述或所屬領域中已知的癌症。在一些實施例中，c-Met相關癌症是本文所述或所述領域中已知的癌症。在一些實施例中，分析是活體外分析。舉例而言，分析是使用下一代測序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析是管制機構批准(例如FDA批准)的套組。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。這些方法的一些實施例更包含向個體投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑或者療法治療，例如免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑

不包含式I化合物。

【0787】 本文亦提供為患者選擇療法的方法，其中方法包含對獲自患者的樣品執行分析的步驟，以確定患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)，例如相較於來自患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞。一些實施例更包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者施與所選療法。舉例而言，所選療法可以包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，分析是活體外分析。這些方法的一些實施例更包含向患者投與至少一種其他抗癌劑(例如免疫療法)。在一些實施例中，患者先前用至少一種其他抗癌劑或者療法治療，例如免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0788】 亦提供選擇患者進行治療的方法，其中所述方法包含選擇、鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者，以及選擇患者進行治療，包含投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，鑑別或者診斷患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者可以包含對獲自患者的樣品執行分析的步驟，以確定所述患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)(例如相較於來自患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)，分別確定所述患者是

否患有TAM相關癌症及/或c-Met相關癌症。在一些實施例中，選擇療法的方法可作為臨床研究的一部分使用，包含施與TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的各種療法。在一些實施例中，分析是活體外分析。這些方法的一些實施例更包含向個體施與至少一種其他抗癌劑或者療法，例如免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、免疫療法、化學療法、輻射療法及/或手術。在一些實施例中，患者患有對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者具有抗性的癌症。在一個實施例中，至少一種其他抗癌劑不包含式I化合物。

【0789】 在本文所述任一方法或用途的一些實施例中，分析可用於確定患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)。在一些實施例中，樣品是來自患者的生物樣品或活組織切片樣品(例如石蠟包埋的活組織切片樣品)。在一些實施例中，患者是懷疑患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者、具有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的一種或多種症狀的患者，及/或產生TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的風險增強的患者。

【0790】 在本文所述任一方法的一些實施例中，將式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與治療有效量的至少一種其他抗癌劑組合投與，所述其他抗癌劑由一或多種其他療法或治療劑中選出，例如藉由相同或不同作用機制起作用的藥劑。在一個實施例中，式I化合物是由實例編號1至201中所述的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽選出。在一些實施例中，式I化合物由下述者中選出：i)實例編號1至20；ii)實例編號21至40；iii)實例編號41至60；iv)實例編號61至80；v)實例

編號81至100；vi)實例編號101至120；vii)實例編號121至140；viii)實例編號141至160；ix)實例編號161至180；x)實例編號181至201，或者其醫藥學上可接受的鹽。

【0791】 其他抗癌劑的非限制性實例包含免疫靶向劑，包含免疫治療劑、抗病毒劑、激酶靶向治療劑、抗病毒疫苗、抗激素劑、信號轉導路徑抑制劑、化學治療劑或者其他抗癌劑、血管生成抑制劑以及放射療法。

【0792】 本文所述的任何其他抗癌劑中的一者或多者可以與本發明化合物合併成單一劑型，或者本發明化合物與至少一種其他抗癌劑可以作為各別劑型同步或者依序投與。

【0793】 在一個實施例中，每日投與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，連續28天，28天一個循環。

【0794】 在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽可以與免疫靶向劑(包含免疫治療藥物)組合。

【0795】 術語「免疫治療劑」是指調節免疫系統的藥劑。在一些實施例中，免疫療法可以增強免疫系統的調控因子的表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可以減少免疫系統的調控因子的表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可以募集及/或增強免疫細胞的活性。

【0796】 在一些實施例中，免疫治療劑是免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」或者「檢查點抑制劑」是指完全或者部分地減少、抑制、干擾或者調節一種或多種檢查點蛋白質的表現及/或活性的分子。在一些實施例中，免疫療法包含一種或多種

免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑是CTLA-4抑制劑(例如抗CTLA-4抗體)、PD-1抑制劑(例如抗PD-1單株抗體)或者PD-L1抑制劑(例如抗PD-L1單株抗體)。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑是伊匹單抗(ipilimumab)(Yervoy®)或曲美單抗(tremelimumab)(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑是派姆單抗(pembrolizumab)(Keytruda®)、尼沃單抗(nivolumab)(Opdivo®)或者皮立珠單抗(pidilizumab)。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體是尼沃單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗PD1抗體是派姆單抗。在一些實施例中，PD-L1抑制劑是阿特珠單抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi™)、MEDI4736或者MPDL3280A。在一些實施例中，PD-1或者PD-L1抑制劑是小分子(例如US 2018/305313以及WO 2018/195321中所揭示的那些小分子)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑是阿特珠單抗(Tecentriq®)、艾維路單抗(Bavencio®)，或者德瓦魯單抗(Imfinzi™)。在一些實施例中，檢查點抑制劑可以靶向4-1BB(例如優瑞路單抗(urelumab)(BMS-663513)以及PF-05082566(PF-2566))、CD27(例如瓦里木單抗(varlilumab)(CDX-1127)、CD40(例如CP-870,893)、OX40、TIM-3、ICOS、BTLA、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO、KIR、LAG3、TIM-3以及VISTA。免疫檢查點抑制劑的其他非限制性實例包含尤洛庫單抗(ulocuplumab)、優瑞路單抗、PF 05082566、TRX518、瓦里木單抗、CP 870893、PDR001MEDI4736、艾維路單抗、BMS 986016、MGA271、IPH2201、艾瑪圖單抗(emactuzumab)、INCB024360、MEDI6469、高倫替布(galunisertib)、

BKT140、巴維昔單抗(bavituximab)、利瑞路單抗(lirilumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、MNRP1685A、蘭布諾單抗(lambroizumab)、CC90002、BMS-936559以及MGA271。

【0797】 在一些實施例中，將式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與免疫檢查點抑制劑組合，其中所述免疫檢查點抑制劑是以28天一個循環、在一天或多天投與。在一個實施例中，每日投與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，連續28天，28天一個循環。

【0798】 在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與免疫檢查點抑制劑組合，其中免疫檢查點抑制劑一週投與一次。在一個實施例中，每兩週投與免疫檢查點抑制劑。在一個實施例中，每三週投與免疫檢查點抑制劑。在一個實施例中，每4週投與免疫檢查點抑制劑。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是在28天循環的第1天投與。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是在28天循環的第1天及第7天投與。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是在28天循環的第1天、第7天以及第14天投與。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是在28天循環的第1天、第7天、第14天以及第21天投與。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是在28天循環的第1天、第7天、第14天以及第28天投與。在一個實施例中，每日投與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，連續28天，28天一個循環。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑是藉由靜脈內輸注投與。

【0799】 在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與免疫檢查點抑制劑組合，其中免疫檢查點抑制劑是在第1至第13個循環的第1天投與。在一個實施例中，每日投與式I化合物或者其醫

藥學上可接受的鹽，連續28天，28天一個循環。

【0800】 在一些實施例中，免疫治療劑是細胞免疫療法(例如授受性T細胞療法、樹突狀細胞療法，或者自然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細胞免疫療法是西普亮塞-T(sipuleucel-T)(APC8015；Provenge™；Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包含表現嵌合抗原受體(CAR)的細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法是CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法是替沙津魯(tisagenlecleucel)(Kymriah™)。

【0801】 在一些實施例中，免疫治療劑是抗體療法(例如單株抗體、結合抗體)。在一些實施例中，抗體療法是貝伐單抗(Mvasti™、Avastin®)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab)(MabThera™、Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex)、達拉單抗(daratumumab)(Darzalex®)、奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo™)、奧伐木單抗(ofatumumab)(Arzerra®)、阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派姆單抗(Keytruda®)、迪盧替單抗(dinutiximab)(Unituxin®)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)、曲美單抗(CP-675,206)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、烏妥昔單抗(ublrituximab)(TG-1101)、帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(Empliciti™)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、萊西單抗(necitumumab)(Portrazza™)、瑟吐珠單抗(cirmtuzumab)(UC-961)、異貝莫單抗(ibritumomab)(Zevalin®)、伊薩土西單抗

(isatuximab)(SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008)、利瑞路單抗(lirilumab)(INN)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)(Poteligeo®)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)(AV-299)、地諾單抗(denosumab)(Xgeva®)、加尼圖單抗(ganitumab)、優瑞路單抗(urelumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)，或者阿瑪西單抗(amatuximab)。

【0802】 在一些實施例中，免疫治療劑是抗體-藥物結合物。在一些實施例中，抗體-藥物結合物是吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg™)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)(Besponsa®)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris®)、曲妥珠單抗-美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(TDM-1；Kadcyla®)、米爾唯土西單抗索拉夫坦辛(mirvetuximab soravtansine)(IMGN853)，或者阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)。

【0803】 在一些實施例中，免疫療法包含布林莫單抗(blinatumomab)(AMG103；Blincyto®)或者米哌妥林(midostaurin)(Rydapt)。

【0804】 在一些實施例中，免疫治療劑包含毒素。在一些實施例中，免疫療法是地尼白介素(denileukin diftitox)(Ontak®)。

【0805】 在一些實施例中，免疫治療劑是細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法是介白素2(IL-2)療法、干擾素 α (IFN α)療法、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)療法、介白素12(IL-12)療法、介白素15(IL-15)療法、介白素7(IL-7)療法，或紅細胞生成素- α (EPO)療

法。在一些實施例中，IL-2 療法是阿地介白素 (aldesleukin)(Proleukin®)。在一些實施例中，IFN α 療法是 IntronA®(Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF 療法是非格司亭 (filgrastim)(Neupogen®)。

【0806】在一些實施例中，免疫治療劑是抑制性核酸類免疫治療劑(例如反義寡核苷酸、小干擾 RNA(siRNA)，以及短髮夾 RNA(shRNA)。在一些實施例中，抑制性核酸類免疫療法是 CV9104(參見例如 Rausch 等人(2014)，人類疫苗免疫療法(Human Vaccine Immunother.)10(11): 3146-52；及 Kubler 等人(2015)，癌症免疫療法雜誌(J. Immunother Cancer)3:26)。

【0807】在一些實施例中，免疫治療劑是卡介苗 (bacillus Calmette-Guerin，BCG)療法。在一些實施例中，免疫治療劑是溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法是塔利赫帕(talimogene alherparepvec)(T-VEC；Imlygic®)。

【0808】在一些實施例中，免疫治療劑是癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗是人類乳突狀瘤病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗是Gardasil®、Gardasil9®或者Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗是B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗是Engerix-B®、Recombivax HB®或者GI-13020(Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗是Twinrix®或者Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗是BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、拉普亮賽-T(APC8024；Neuvence™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、赫

普考朋-L(hepcortespensimut-L)(Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac，或者韋津普瑪-L(viagenpumatucel-L)(HS-110)。

【0809】 在一些實施例中，免疫治療劑是肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗是萊尼哌嗎-S(neli pepimut-S)(E75)(NeuVax™)、IMA901或者SurVaxM(SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗是免疫原性個人新抗原疫苗(參見例如Ott等人(2017), 自然547: 217-221；Sahin等人(2017), 自然547: 222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗是RGSH4K或者NEO-PV-01。在一些實施例中，癌症疫苗是DNA類疫苗。在一些實施例中，DNA類疫苗是乳腺球蛋白-A DNA疫苗(參見例如Kim等人(2016), 腫瘤免疫學(OncoImmunology)5(2):e1069940)。

【0810】 在一些實施例中，免疫靶向劑由下述者選出：阿地介白素 (aldesleukin)、干擾素 α -2b、伊匹單抗、蘭利珠單抗 (lambrolizumab)、尼沃單抗、潑尼松 (prednisone) 以及西普亮塞-T(sipuleucel-T)。

【0811】 預期與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽組合使用的適合抗病毒劑可以包含核苷以及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(RTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑以及其他抗病毒藥。

【0812】 適合的NRTI實例包含齊多夫定(zidovudine)(AZT)；地達諾新 (didanosine)(ddl)；紮西他濱 (zalcitabine)(ddC)；司他夫定 (stavudine)(d4T)；拉米夫定 (lamivudine)(3TC)；阿巴卡韋 (abacavir)(1592U89)；阿德福韋二吡呋酯 (adefovir dipivoxil)[雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir)(BMS-180194)；BCH-10652；艾

米特賓(emitricitabine)[(-)-FTC]； β -L-FD4(亦稱為 β -L-D4C且命名為 β -L-2',3'-二去氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD((-)- β -D-2,6-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷)；以及洛德諾新(lodenosine)(FddA)。典型的適合NNRTI包含奈韋拉平(nevirapine)(BI-RG-587)；地拉韋啉(delaviradine)(BHAP、U-90152)；依法韋侖(efavirenz)(DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；以及(+)-四環香豆素A(calanolide A)(NSC-675451)及四環香豆素B。典型的適合蛋白酶抑制劑包含沙奎那韋(saquinavir)(Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir)(ABT-538)；茆地那韋(indinavir)(MK-639)；奈非那韋(nelfnavir)(AG-1343)；安普那韋(amprenavir)(141W94)；拉西那韋(lasinavir)(BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；以及AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)以及Yissum Project第11607號。

【0813】式I化合物及其醫藥學上可接受的鹽可以與一種或多種激酶抑制劑組合使用，所述激酶抑制劑用於治療受一種或多種信號傳導路徑影響的疾病，諸如癌症。

【0814】在某些實施例中，待用本文所述組合療法治療的患者在投與組合療法之前，尚未用其他抗癌劑治療。在某些實施例中，待用本文所述組合療法治療的患者在式I化合物單獨使用或者以本文所述的組合療法施與之前，已用至少一種其他抗癌劑治療。在某些實施例中，待用式I化合物作為單一療法治療或者以本文所述的組合療法治療的患者已經對至少一種其他抗癌劑產生抗藥性，或者患有至少一種

其他抗癌劑難治的癌症。

【0815】在一個實施例中，式I化合物及其醫藥學上可接受的鹽可以與用於治療癌症的以下激酶的一種或多種抑制劑組合：PIM(PIM 1、PIM 2、PIM 3)、IDO、AKT 1、AKT2及AKT3、TGFR、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFaR、PDGF R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-MET、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、FAK、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK以及B-Raf。

【0816】式I化合物及其醫藥學上可接受的鹽亦可與一種或多種其他抗癌劑(諸如化學治療劑)組合使用。化學治療劑實例包含下述者中的任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗、貝瑟羅汀(bexarotene)、博萊黴素、硼替佐米(bortezomib)、靜脈內白消安(busulfan)、口服白消安、卡魯甾酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素d(dactinomycin)、達肝素鈉

(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼介白素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇、多柔比星(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、艾庫組單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)、組胺瑞林乙酸酯(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、諾龍苯丙酸鹽(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗

(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、派非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、蘆可替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼順丁烯二酸鹽(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、伐柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)以及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0817】 在一些實施例中，信號轉導路徑抑制劑包含 Ras-Raf-MEK-ERK路徑的激酶抑制劑(例如畢尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、恩拉菲尼(encorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、達拉非尼(dabrafenib)，以及維羅非尼(vemurafenib))、PI3K-AKT-mTOR-S6K路徑的激酶抑制劑(例如依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福新(perifosine)、坦羅莫司(temsirolimus))，以及其他激酶抑制劑，諸如巴瑞替尼(baricitinib)、布加替尼(brigatinib)、卡普替尼(capmatinib)、達魯舍替(danuserib)、依魯替尼(ibrutinib)、米西西尼(milciclib)、槲

皮素(quercetin)、瑞戈非尼(regorafenib)、蘆可替尼(ruxolitinib)、司馬沙尼(semaxanib)、((R)-胺基-N-[5,6-二氫-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氧代-1H-吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮呋-8-基]-環己烷乙醯胺)以及TG101209(N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺)。

【0818】與畢尼替尼、司美替尼、恩拉菲尼、索拉非尼、曲美替尼或者維羅非尼組合的式I化合物組合分別使得對畢尼替尼、司美替尼、恩拉菲尼、索拉非尼、曲美替尼或者維羅非尼具抗性的腫瘤敏感。

【0819】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0820】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0821】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下

述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，其視情況各自呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式，以及其組合。

【0822】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)畢尼替尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0823】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)畢尼替尼，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0824】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)恩拉菲尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0825】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)恩拉菲尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0826】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)司美替尼或

者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0827】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)司美替尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0828】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)索拉非尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0829】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)索拉非尼，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0830】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)曲美替尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0831】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201

的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)曲美替尼，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0832】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)維羅非尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0833】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)維羅非尼，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0834】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0835】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0836】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編

號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0837】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0838】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0839】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0840】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0841】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0842】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0843】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0844】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替

尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0845】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0846】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0847】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0848】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各

自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0849】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0850】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0851】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0852】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的

組合。

【0853】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0854】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號83的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0855】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號83的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0856】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0857】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0858】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0859】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0860】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0861】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號

號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0862】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0863】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0864】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號100的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0865】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號100的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0866】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0867】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0868】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號105的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0869】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號105的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲

尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0870】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0871】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0872】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0873】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其

組合。

【0874】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼以及(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0875】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0876】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0877】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0878】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0879】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0880】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0881】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0882】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號

號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0883】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0884】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0885】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0886】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0887】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0888】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0889】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0890】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替

尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0891】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0892】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號151的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0893】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號151的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0894】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號152的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自

視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0895】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號152的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0896】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0897】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0898】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的

組合。

【0899】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0900】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0901】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0902】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0903】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0904】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0905】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0906】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0907】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號

號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0908】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼、(ii)司美替尼、(iii)恩拉菲尼、(iv)索拉非尼、(v)曲美替尼、(vi)維羅非尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0909】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)畢尼替尼及(ii)恩拉菲尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0910】在上述組合中的每一者中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑可以調配為各別組成物或者劑型以便同時、分開或者依序用於治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑合起來有效治療癌症。本文亦提供包含此類組合的醫藥組成物。本文亦提供此類組合用於製備供治療癌症(例如TAM相關癌症或者c-Met相關癌症)的藥劑的用途。本文亦提供一種商業包裝或者產品，其包括同時、分別或依序使用的此類組合作為組合製劑；以及治療有需要的患者的癌症的方法。

【0911】亦提供治療患有癌症的個體的方法，包含施藥，包含向經鑑別或者診斷患有癌症(例如TAM相關癌症或者c-Met相關癌症)的患者投與治療有效量的任一組合。

【0912】本文亦提供治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症或者c-Met相關癌症的患者的方法，包含向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症或者c-Met相關癌症的患者投與治療有效量的任一組合。

【0913】式I化合物與EGFR抑制劑(例如本文所述的任一種EGFR抑制劑)的組合使得對EGFR抑制劑具有抗性的癌細胞增殖或者對c-Met抑制劑具有抗性的癌細胞增殖有效減少。

【0914】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0915】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0916】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)帕尼單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0917】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)埃羅替尼或

者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0918】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)拉帕替尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0919】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)吉非替尼或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0920】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0921】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0922】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)帕尼單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0923】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)埃羅替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0924】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)拉帕替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0925】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、

97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0926】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0927】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0928】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0929】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0930】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0931】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0932】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0933】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0934】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0935】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0936】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號83的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕

替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0937】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0938】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0939】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0940】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物

類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0941】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號100的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0942】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0943】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號105的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0944】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0945】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0946】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0947】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0948】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編

號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0949】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0950】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0951】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0952】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0953】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0954】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0955】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號151的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0956】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號152的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0957】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0958】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0959】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕

替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0960】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0961】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0962】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0963】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)西妥昔單抗(或者其生物

類似藥)、(ii)帕尼單抗(或者其生物類似藥)、(iii)埃羅替尼、(iv)拉帕替尼以及(v)吉非替尼，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0964】 與免疫檢查點抑制劑(例如本文所述的任一種檢查點抑制劑，例如PD-1或者PD-L1抑制劑)組合的式I化合物組合使得腫瘤對免疫檢查點抑制劑療法敏感。舉例而言，式I化合物與免疫檢查點抑制劑的組合可以引起下述者中之一者或多者(例如兩者、三者、四者或者五者)：樹突狀細胞依賴性抗原呈遞的增強、NK細胞反應的增強、T細胞輸送的增強、引起免疫刺激性細胞介素產生的1型巨噬細胞的增加，以及先天性與後天性免疫反應的增強。

【0965】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(cemiplimab)(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(pidilizumab)(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(atezolizumab)(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0966】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)尼沃單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0967】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化

合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)派姆單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0968】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)賽咪單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0969】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0970】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0971】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)阿特殊單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0972】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)艾維路單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0973】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

【0974】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、

126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0975】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)尼沃單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0976】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)派姆單抗(其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0977】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)賽咪單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0978】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0979】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)，其各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0980】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、

97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0981】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0982】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物；以及(b)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其組合。

【0983】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物

類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0984】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0985】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0986】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0987】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0988】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或

者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥), 以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥), 各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式; 以及其任一者的組合。

【0989】 在一個實施例中, 提供一種醫藥組合, 其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物, 以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑: (i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥), 以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥), 各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式; 以及其任一者的組合。

【0990】 在一個實施例中, 提供一種醫藥組合, 其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物, 以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑: (i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥), 以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥), 各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式; 以及其任一者的組合。

【0991】 在一個實施例中, 提供一種醫藥組合, 其包括(a)實例編

號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0992】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0993】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號83的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路

單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0994】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0995】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0996】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0997】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0998】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號100的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)

藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【0999】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1000】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號105的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1001】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類

似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1002】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1003】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及

其任一者的組合。

【1004】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1005】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1006】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物

類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1007】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1008】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1009】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1010】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1011】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或

者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1012】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號151的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1013】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號152的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1014】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編

號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1015】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1016】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路

單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1017】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1018】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1019】在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由

下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1020】 在一個實施例中，提供一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物，以及(b)由下述構成的群組中選出的另一種抗癌劑：(i)尼沃單抗(或者其生物類似藥)、(ii)派姆單抗(或者其生物類似藥)、(iii)賽咪單抗(或者其生物類似藥)、(iv)皮立珠單抗(或者其生物類似藥)、(v)1141PDCA-170(或者其生物類似藥)、(vi)阿特珠單抗(或者其生物類似藥)、(vii)艾維路單抗(或者其生物類似藥)，以及(viii)德瓦魯單抗(或者其生物類似藥)，各自視情況呈其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物形式；以及其任一者的組合。

【1021】 血管生成抑制劑與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的組合對於一些腫瘤可為有效的。這些抑制劑包含針對VEGF或VEGFR的抗體，或者VEGFR激酶抑制劑。針對VEGF的抗體或其他治療蛋白包含貝伐單抗(bevacizumab)以及阿柏西普(aflibercept)。VEGFR激酶抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包含(但不限於)舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕佐泮尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、布立尼布

(brivanib)以及凡德他尼(vandetanib)。

【1022】放射療法的非限制性實例包括放射性碘療法、外束輻射以及鐳223療法。

【1023】手術的非限制性實例包含例如開放手術或者最小侵入性手術。手術可以包含例如移除整個腫瘤、消除腫瘤腫塊，或者移除引起個體疼痛或者壓力的腫瘤。對患有癌症的個體執行開放手術及最小侵入手術的方法在所屬領域中已知。

【1024】相應地，本文亦提供一種治療癌症的方法，包括向有需要的患者投與用於治療癌症的醫藥組合，所述醫藥組合包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種抗癌劑，以便同時、分開或者依序用於治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種抗癌劑合起來有效地治療癌症。

【1025】本文亦提供一種治療癌症的方法，包括向有需要的患者投與用於治療癌症的醫藥組合，所述醫藥組合包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種抗癌療法，其中所述療法由輻射療法以及手術中選出。在一個實施例中，另一種抗癌療法是輻射療法。在一個實施例中，另一種抗癌療法是手術。

【1026】在一些實施例中，其他抗癌劑包含上文所列的療法或者治療劑中的任一者，其為癌症的標準照護療法，其中所述癌症是TAM相關癌症。在式I化合物的一個實施例中，其他抗癌劑是免疫治療劑。在一個實施例中，免疫治療劑是CTLA-4抑制劑(例如抗CTLA-4抗體)、PD-1抑制劑(例如抗PD-1單株抗體)或者PD-L1抑制劑(例如抗PD-L1單株抗體)。

【1027】 在一個實施例中，本文提供一種治療癌症的方法，包括將式I化合物與免疫檢查點抑制劑組合投與。在一些實施例中，免疫療法包含一種或多種免疫檢查點抑制劑(例如PDR001或者本文所述的其他例示性免疫檢查點抑制劑中的任一者)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑是CTLA-4抑制劑(例如抗CTLA-4抗體)、PD-1抑制劑(例如抗PD-1單株抗體)、PD-L1抑制劑(例如抗PD-L1單株抗體)、NOX2抑制劑、A2A4抑制劑、B7-H3抑制劑(例如MGA271)、B7-H4抑制劑(例如抗B7-H4抗體，例如Dangaj等人，癌症研究73(15):4820-4829, 2013中所述的那些抗體)、IDO抑制劑(例如黃蓮鹼(coptisine)、1-甲基-D-色胺酸、NLG-919、因多莫得(indoximod)、1-DL-甲基色胺酸，或者Brastianos等人，JACS 128(50:16046-16047, 2006)中所述的抑制劑、TIM3抑制劑、LAG3抑制劑(例如BMS-986016)、TIGIT抑制劑、BTLA抑制劑、VISTA抑制劑(例如1141PDCA-170)、ICOS抑制劑、KIR抑制劑(例如利瑞路單抗)、CD39抑制劑、SIGLEC7抑制劑或者SIGLEC9抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑是伊匹單抗(Yervoy®)、曲美單抗(CP-675,206)，或者Santulli-Marotto等人，癌症研究63(21):7483-7489, 2003中所述的適體。在一些實施例中，PD-1抑制劑是派姆單抗(Keytruda®)、尼沃單抗(Opdivo®)、賽咪單抗(Libtayo®)、皮立珠單抗或者1141PDCA-170。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體是尼沃單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體是派姆單抗。在一些實施例中，PD-L1抑制劑是阿特珠單抗(Tecentriq®)、艾維路單抗(Bavencio®)、德瓦魯單抗(Imfinzi™)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑是阿特珠單抗(Tecentriq®)、艾維路單抗(Bavencio®)，或者德瓦魯

單抗(Imfinzi™)。在一個實施例中，式I化合物是由實例編號1至201中所述的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽中選出。在一些實施例中，式I化合物由下述者中選出：i)實例編號1至20；ii)實例編號21至40；iii)實例編號41至60；iv)實例編號61至80；v)實例編號81至100；vi)實例編號101至120；vii)實例編號121至140；viii)實例編號141至160；ix)實例編號161至180；x)實例編號181至201，或者其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，本文提供一種治療癌症的方法，包括向有需要的患者投與式I化合物與免疫檢查點抑制劑的組合，其中所述患者進一步用電離輻射治療。在一個實施例中，所述癌症過度表現AXL。在一個實施例中，癌症不具有B-RAF突變。在一個實施例中，癌症具有B-RAF突變。在一個實施例中，癌症具有RAS突變。在一個實施例中，癌症具有EGFR突變。在一個實施例中，癌症過度表現MER。在一個實施例中，癌症是肺癌。在一個實施例中，癌症是非小細胞肺癌(NSCLC)。在一個實施例中，癌症是結腸癌。在一個實施例中，癌症是前列腺癌。在一個實施例中，癌症是黑色素瘤。在一個實施例中，癌症是急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。在一個實施例中，癌症是急性骨髓性白血病(AML)。

【1028】如本文所述的組合療法可以在對患有本文所述的疾病或病症的患者施與療法的次序無限制的情況下施與。因此，在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽可以在第二治療劑(例如本文所述的其他抗癌劑中的任一者)施與個體之前(例如之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、

5週、6週、8週或者12週)、同時或者之後(例如之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或者12週)施與。在另一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽可以在第二治療劑(例如本文所述的任一種抗癌劑)施與之前(例如之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或者12週)、同時或者之後(例如之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或者12週)施與。

【1029】在一個實施例中，本文提供一種治療癌症的方法，包括藉由投與式I化合物而使所述癌症對抗有絲分裂藥物敏感。在一個實施例中，抗有絲分裂藥物是紫杉烷類化學治療劑，諸如多烯紫杉醇。

【1030】在一個實施例中，式I化合物可以與其他藥劑組合使用以治療對至少一種其他抗癌劑具有初始抗性或者獲得性抗性的患者。

【1031】在本文所揭示的用於治療癌症的方法的一個實施例中，式I化合物可以作為單一療法用於治療對至少一種其他抗癌劑產生初始抗性或者獲得性抗性的患者。

【1032】在一個實施例中，式I化合物可以用於克服癌症對至少一種其他抗癌劑的抗性。在一個實施例中，式I化合物與癌症已產生抗性的至少一種其他抗癌劑組合使用。

【1033】在一個實施例中，式I化合物可以用於延遲對至少一種

其他抗癌劑的抗性。在一個實施例中，式I化合物與至少一種其他抗癌劑組合使用。

【1034】如本文所用，術語「抗性」是指一種臨床情形，其中癌症對靶向療法或者免疫療法無反應。舉例而言，癌症的抗性可以根據以下觀測：例如個體中的腫瘤負荷的增加速率減小、個體中的腫瘤負荷不降低、患者達成相同治療效果所需的治療劑劑量隨時間增加，以及需要共投與另一種抗癌劑以便達成與前一次作為單一療法投與的治療劑相同的治療效果。

【1035】如本文所用，術語「初始抗性」亦稱為固有抗性，是指一種臨床情形，其中癌症對靶向療法或免疫療法無反應，亦即，癌症對療法具有抗性而先前尚未暴露於所述療法。

【1036】如本文所用，術語「獲得性抗性」是指一種臨床情形，其中癌症初始對靶向療法或者免疫療法有反應，但在一段時間之後，所述癌症對治療停止反應(例如癌症復發且進展)。

【1037】在本文所揭示的用於治療癌症的方法的一個實施例中，式I化合物可以作為單一療法用於治療對至少一種其他抗癌劑產生初始抗性或者獲得性抗性的患者。

【1038】在本文所揭示的用於治療癌症的方法的一個實施例中，式I化合物可以與至少一種其他抗癌劑組合使用以治療已對至少一種其他抗癌劑中的一者或多者(例如靶向治療劑)產生初始或者獲得性抗性的患者。

【1039】靶向治療劑包含針對EGFR、HER2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1、PDGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、TrkA、

TrkB、TrkC、ROS、c-Kit或者Flt-3以及針對癌症相關融合蛋白激酶(諸如Bcr-Abl以及EML4-Alk)的抑制劑或者抗體。針對EGFR的抑制劑包含吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)以及納紫替尼(nazartinib)(參見例如美國專利第10,195,208號以及醫藥化學雜誌(*J. Med. Chem.*)59(14):6671-6689, 2016), 並且針對EGFR/Her2的抑制劑包含(但不限於)達可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)以及來那替尼(neratinib)。針對EGFR的抗體包含(但不限於)西妥昔單抗、帕尼單抗(panitumumab)以及萊西單抗(necitumumab)。c-Met抑制劑可以與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽組合使用。c-Met抑制劑包含奧妥珠單抗(onartumzumab)、提瓦替尼(tivantinib)以及INC-280。針對FGFR的抑制劑包含(但不限於)AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、魯西坦布(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493以及Debiol347。針對Trks的抑制劑包含(但不限於)拉羅替尼(larotrectinib)(LOXO-101), 以及恩曲替尼(entrectinib)(RXDX-101)。針對Abl(或者Bcr-Abl)的抑制劑包含伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)以及普納替尼(ponatinib)並且針對Alk(或者EML4-ALK)的抑制劑包含克卓替尼(crizotinib)。

【1040】 在一個實施例中, 本文提供治療先前已用第一激酶抑制劑治療的癌症患者的方法, 其中第一激酶抑制劑不是式I化合物, 所述方法包括向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一個實施例中, 患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中, 患者用式I化合物與先前投與的第一激酶抑制劑的

組合治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的第一激酶抑制劑的組合治療。在一個實施例中，式I化合物與先前投與的第一激酶抑制劑作為各別劑型以任何次序依序投與。在一個實施例中，激酶抑制劑是EGFR抑制劑。在一個實施例中，EGFR抑制劑是埃羅替尼或者拉帕替尼。在一個實施例中，激酶抑制劑是PI3K α 抑制劑。在一個實施例中，PI3K α 抑制劑是艾培昔布。在一個實施例中，激酶抑制劑是MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑是畢尼替尼、U0126或者PD 325901。在一個實施例中，激酶抑制劑是FGFR抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑是ALK抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑是IGFR1抑制劑。在一個實施例中，癌症是乳癌(例如三陰性乳癌)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、食道鱗狀細胞癌，或者黑色素瘤。

【1041】在一個實施例中，本文提供治療先前已用EGFR抗體治療的癌症患者的方法，包括向所述患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的EGFR抗體的組合治療。在一個實施例中，式I化合物與先前投與的EGFR抗體作為各別劑型以任何次序依序投與。在一個實施例中，EGFR抗體是西妥昔單抗。在一個實施例中，癌症是乳癌、頭頸癌或者非小細胞肺癌。

【1042】在一個實施例中，本文提供治療先前已用第一激酶抑制劑治療的癌症患者的方法，其中第一激酶抑制劑不是式I化合物，所述方法包括(a)確定所述癌症過度表現TAM激酶及/或c-Met激酶(例如

相較於患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)；以及(b)在(a)之後，向所述患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一個實施例中，確定癌症是否過度表現TAM激酶及/或c-Met激酶的步驟包含對獲自患者的樣品執行分析的步驟，以確定患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者的表現、含量及/或活性是否異常(例如增強)(例如相較於患者或者不同個體中的非癌變組織或者細胞)，例如AXL及/或MER及/或TYRO3及/或c-Met。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現AXL。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現MER。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現TYRO3。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現c-Met激酶。在一個實施例中，所述方法更包括自患者獲得樣品。在一個實施例中，樣品是活組織切片樣品。在一些實施例中，所述分析由下述的群組中選出：測序、免疫組織化學、酶聯免疫吸附分析以及螢光原位雜交(FISH)。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是EGFR抑制劑。在一個實施例中，EGFR抑制劑是埃羅替尼或者拉帕替尼。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是PI3K α 抑制劑。在一個實施例中，PI3K α 抑制劑是艾培昔布。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑是畢尼替尼、U0126或者PD 325901。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是FGFR抑制劑。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是ALK抑制劑。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是IGFR1抑制劑。在一個實施例中，癌症是乳癌(例如三陰性乳癌)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、

食道鱗狀細胞癌，或者黑色素瘤。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與第一激酶抑制劑的組合治療。在一個實施例中，式I化合物與先前指定的激酶抑制劑作為各別劑型以任何次序依序投與。

【1043】在一個實施例中，本文提供一種治療患有癌症的個體的方法，其中所述方法包括(a)確定自患有癌症且先前投與一個或多個劑量的第一激酶抑制劑的個體獲得的樣品中的癌細胞過度表現一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶(例如相較於所述個體或者不同個體的非癌變組織或者細胞)，其中所述第一激酶抑制劑不是式I化合物；以及(b)將式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物作為單一療法或者結合先前投與的第一激酶抑制劑投與個體。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現AXL。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現MER。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現TYRO3。在一個實施例中，先前用第一激酶抑制劑治療的癌症過度表現c-Met激酶。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是EGFR抑制劑。在一個實施例中，EGFR抑制劑是埃羅替尼或者拉帕替尼。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是PI3K α 抑制劑。在一個實施例中，PI3K α 抑制劑是艾培昔布。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑是畢尼替尼、U0126或者PD 325901。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是FGFR抑制劑。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是ALK抑制劑。在一個實施例中，第一激酶抑制劑是IGFR1抑制劑。在一個實施例中，癌症是乳癌(例如三陰性乳癌)、頭頸癌(例如

頭頸部鱗狀細胞癌)、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、食道鱗狀細胞癌,或者黑色素瘤。在一個實施例中,患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中,患者用式I化合物與第一激酶抑制劑的組合治療。在一個實施例中,式I化合物與先前指定的激酶抑制劑作為各別劑型以任何次序依序投與。

【1044】在本文所揭示的治療癌症的方法的一個實施例中,式I化合物可以作為單一療法用於治療已對化學療法產生初始抗性或者獲得性抗性的患者。

【1045】在本文所揭示的治療癌症的方法的一個實施例中,式I化合物可以與化學治療劑組合使用,以治療已對化學治療劑產生初始或者獲得性抗性的患者。

【1046】在一個實施例中,本文提供治療先前已用化學治療劑治療的癌症患者的方法,包括向所述患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一個實施例中,患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中,患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中,化學治療劑由紫杉烷類化學療法(例如多烯紫杉醇)、地塞米松以及阿糖胞苷中選出。在一個實施例中,患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中,患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中,式I化合物與先前投與的化學治療劑作為各別劑型以任何次序依序投與。在一個實施例中,癌症由下述者中選出:白血病(包含急性骨髓性白血病及慢性骨髓性白血病、B細胞急性淋巴母細胞性白血病,以及T譜系急性淋巴母細胞性白血病)、非小細胞肺癌、胰管腺

癌、星形細胞瘤、肺腺癌、卵巢癌、黑色素瘤以及多形性神經膠母細胞瘤。

【1047】在一個實施例中，本文提供治療先前已用化學治療劑治療的癌症患者的方法，包括(a)確定所述癌症過度表現TAM激酶及/或c-Met激酶(例如相較於患者或者不同個體的非癌變組織或者細胞)，以及(b)在(a)之後，向所述患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一個實施例中，確定癌症是否過度表現TAM激酶及/或c-Met激酶的步驟包含對獲自患者的樣品執行分析的步驟，以確定患者的TAM激酶及/或c-Met激酶中的一者或多者(例如AXL及/或MER及/或TYRO3及/或c-Met激酶)的表現、含量及/或活性是否異常。在一個實施例中，所述方法更包括自患者獲得樣品。在一個實施例中，樣品是活組織切片樣品。在一些實施例中，所述分析由下述的群組中選出：測序、免疫組織化學、酶聯免疫吸附分析以及螢光原位雜交(FISH)。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中，化學治療劑由紫杉烷類化學療法(例如多烯紫杉醇)、地塞米松以及阿糖胞苷中選出。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中，式I化合物與先前投與的化學治療劑作為各別劑型以任何次序依序投與。在一個實施例中，癌症由下述者中選出：白血病(包含急性骨髓性白血病及慢性骨髓性白血病、B細胞急性淋巴母細胞性白血病，以及T譜系急性淋巴母細胞性白血病)、非小細胞肺癌、胰管腺癌、星形細胞

瘤、肺腺癌、卵巢癌、黑色素瘤以及多形性神經膠母細胞瘤。

【1048】在一個實施例中，本文提供一種治療患有癌症的個體的方法，其中所述方法包含(a)確定自患有癌症且先前投與一個或多個劑量的化學治療劑的個體獲得的樣品中的癌細胞過度表現一種或多種TAM激酶及/或c-Met激酶(例如相較於個體或者不同個體的非癌變組織或者細胞)；以及(b)將式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物作為單一療法或者結合先前投與的化學治療劑或者不同化學治療劑投與。在一個實施例中，先前用化學治療劑治療的癌症過度表現AXL。在一個實施例中，先前用化學治療劑治療的癌症過度表現MER。在一個實施例中，先前用化學治療劑治療的癌症過度表現TYRO3。在一個實施例中，先前用化學治療劑治療的癌症過度表現c-Met激酶。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中，化學治療劑由紫杉烷類化學療法(例如多烯紫杉醇)、地塞米松以及阿糖胞苷中選出。在一個實施例中，患者用作為單一藥劑的式I化合物治療。在一個實施例中，患者用式I化合物與先前投與的化學治療劑的組合治療。在一個實施例中，式I化合物與先前投與的化學治療劑作為各別劑型以任何次序依序投與。在一個實施例中，癌症由下述者中選出：白血病(包含急性骨髓性白血病及慢性骨髓性白血病、B細胞急性淋巴母細胞性白血病，以及T譜系急性淋巴母細胞性白血病)、非小細胞肺癌、胰管腺癌、星形細胞瘤、肺腺癌、卵巢癌、黑色素瘤以及多形性神經膠母細胞瘤。

【1049】本文亦提供(i)用於治療有需要的患者的癌症的醫藥組

合，包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽及(b)至少一種其他抗癌劑(例如本文所述或者所屬領域中已知的其他例示性抗癌劑中的任一者)以便同時、分別或者依序使用以治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑合起來有效治療癌症；(ii)包括此類組合的醫藥組成物；(iii)此類組合用於製備供治療癌症的藥劑的用途；以及(iv)包括同時、分別或者依序使用的此類組合作為組合製劑的商業包裝或者產品；以及治療有需要的患者的癌症的方法。在一個實施例中，患者是人類。在一些實施例中，癌症是TAM相關癌症。

【1050】 如本文所用，術語「醫藥組合」是指藉由混合或合併超過一種活性成分所得到的醫藥療法且包括活性成分的固定組合與非固定組合。術語「固定組合」意謂式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與至少一種其他抗癌劑(例如化學治療劑)均以單一組成物或劑型同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與至少一種其他抗癌劑(例如化學治療劑)調配成各別組成物或者劑型，使得其可以同時、分別或者依序(中間的時間範圍可變)投與有需要的患者，其中此類施藥提供兩種或超過兩種化合物在患者體內的有效含量。這些組合亦適用於混合療法，例如投與三種或超過三種活性成分。

【1051】 相應地，本文亦提供一種治療癌症的方法，包括向有需要的患者投與用於治療癌症的醫藥組合，所述醫藥組合包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種抗癌劑，以便同時、分開或者依序使用以治療癌症，其中一定量的式I化合物或者其醫藥

學上可接受的鹽與另一種抗癌劑合起來有效地治療癌症。在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑作為各別劑型同時投與。在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑作為各別劑型、以聯合治療有效量(例如每日或者間歇性劑量)、以任何次序依序投與。在一個實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與其他抗癌劑作為組合劑型同時投與。

【1052】相應地，本文亦提供用於抑制、預防、有助於預防或減少有需要的患者的癌症轉移症狀的方法，所述方法包括向患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物。此類方法可以用於治療本文所述的一種或多種癌症。在一些實施例中，癌症是TAM相關癌症、c-Met相關癌症，或者兩者。在一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種抗癌劑(包含免疫療法)組合使用。

【1053】術語「轉移」是所屬領域已知的術語且意謂在個體或患者的原發腫瘤的遠端位點形成另一腫瘤(例如實體腫瘤)，其中另一腫瘤包含與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。

【1054】亦提供使患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者產生轉移或者另一轉移的風險降低的方法，包含：選擇、鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者；以及向經選擇、鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。亦提供使患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者產生轉移或者另一轉移的風險降低的方法，包含向患有TAM相關癌症、c-

Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑。可以將患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者產生轉移或者另一轉移的風險的降幅與所述患者在治療之前產生轉移或者另一轉移的風險進行比較，或與患有相似或者相同TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者、尚未接受治療或者接受不同治療的患者或者患者群體進行比較。

【1055】片語「產生轉移的風險」意謂患有原發腫瘤的個體或患者在設定的時間段期間、在個體或患者的原發腫瘤的遠端位點產生另一腫瘤(例如實體腫瘤)的風險，其中另一腫瘤包含與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使患有癌症的個體或患者產生轉移的風險降低的方法。

【1056】片語「產生其他轉移的風險」意謂患有原發腫瘤及一或多個位於原發腫瘤遠端位點處的其他腫瘤(其中一個或多個其他腫瘤包含與原發腫瘤相同或相似的癌細胞)的個體或患者將在原發腫瘤遠端產生一個或多個其他腫瘤的風險，其中其他腫瘤包含與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使產生其他轉移的風險降低的方法。

【1057】亦提供在細胞(例如哺乳動物細胞)中抑制TAM激酶活性及/或抑制c-Met激酶活性的方法，包括使細胞與式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物接觸。在一個實施例中，接觸是活體外接觸。在一個實施例中，接觸是活體內接觸。在一個實施例中，接觸是活體內接觸，其中方法包括向含有具有TAM激酶活性及/或c-Met激酶活性的細胞的個體投與有效量的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，細胞是癌細胞(例如人類癌細胞)。在一

個實施例中，癌細胞是如本文所述的任一種癌症。在一些實施例中，癌細胞是TAM相關癌症細胞。在一些實施例中，癌細胞是c-Met相關癌細胞。在一些實施例中，癌細胞是TAM相關癌細胞與c-Met相關癌細胞。

【1058】 在一些實施例中，哺乳動物細胞是活體外細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞是活體內細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞是離體細胞。

【1059】 本文亦提供一種活體外或者活體內抑制細胞增殖的方法，所述方法包括使細胞與有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物接觸。

【1060】 本文亦提供減少有需要的個體的免疫耐受性的方法，方法包含向個體投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者其醫藥組成物。如本文所用，術語「免疫耐受性」是指下述者中的一者或多者的減少(例如1%至約99%減幅，或者本文所述的此範圍中的任一子範圍)：抗原呈遞細胞(例如樹突狀細胞)對腫瘤相關抗原的處理、抗原呈遞給T細胞、腫瘤抗原特異性T細胞的活化及增殖，以及個體中的T細胞反應的維持(例如個體的實體腫瘤中)，例如相較於對照(例如不患有癌症的相似個體的對應水準)。在這些方法的一些實施例中，個體已鑑別或者診斷患有癌症(例如TAM相關癌症(例如本文所述的任一種例示性TAM相關癌症)、c-Met相關癌症(例如本文所述的任一種例示性c-Met相關癌症)，或者兩者)。在一些實例中，個體的免疫耐受性減少可以藉由觀測個體(例如自個體獲得的樣品，包括血液或者活組織切片樣品)中的骨髓源抑制細胞

(MDSC)(例如以CD33、CD14表現以及HLA DR低含量為特徵的細胞) 含量減少約1%至約99%(例如約1%至約95%、約1%至約90%、約1%至約85%、約1%至約80%、約1%至約75%、約1%至約70%、約1%至約65%、約1%至約60%、約1%至約55%、約1%至約50%、約1%至約45%、約1%至約40%、約1%至約35%、約1%至約30%、約1%至約25%、約1%至約20%、約1%至約15%、約1%至約10%、約1%至約5%、約5%至約99%、約5%至約90%、約5%至約85%、約5%至約80%、約5%至約75%、約5%至約70%、約5%至約65%、約5%至約60%、約5%至約55%、約5%至約50%、約5%至約45%、約5%至約40%、約5%至約35%、約5%至約30%、約5%至約25%、約5%至約20%、約5%至約10%、約10%至約99%、約10%至約95%、約10%至約90%、約10%至約85%、約10%至約80%、約10%至約75%、約10%至約70%、約10%至約65%、約10%至約60%、約10%至約55%、約10%至約50%、約10%至約45%、約10%至約40%、約10%至約35%、約10%至約30%、約10%至約25%、約10%至約20%、約10%至約15%、約15%至約99%、約15%至約95%、約15%至約90%、約15%至約85%、約15%至約80%、約15%至約75%、約15%至約70%、約15%至約65%、約15%至約60%、約15%至約55%、約15%至約50%、約15%至約45%、約15%至約40%、約15%至約35%、約15%至約30%、約15%至約25%、約15%至約20%、約20%至約99%、約20%至約95%、約20%至約90%、約20%至約85%、約20%至約80%、約20%至約75%、約20%至約70%、約20%至約65%、約20%至約60%、約20%至約55%、約20%至約50%、約20%至約45%、約20%至約40%、約20%

至約35%、約20%至約30%、約20%至約25%、約25%至約99%、約25%至約95%、約25%至約90%、約25%至約85%、約25%至約80%、約25%至約75%、約25%至約70%、約25%至約65%、約25%至約60%、約25%至約55%、約25%至約50%、約25%至約45%、約25%至約40%、約25%至約35%、約25%至約30%、約30%至約99%、約30%至約95%、約30%至約90%、約30%至約85%、約30%至約80%、約30%至約75%、約30%至約70%、約30%至約65%、約30%至約60%、約30%至約55%、約30%至約50%、約30%至約45%、約30%至約40%、約30%至約35%、約35%至約99%、約35%至約95%、約35%至約90%、約35%至約85%、約35%至約80%、約35%至約75%、約35%至約70%、約35%至約65%、約35%至約60%、約35%至約55%、約35%至約50%、約35%至約45%、約35%至約40%、約40%至約99%、約40%至約95%、約40%至約90%、約40%至約85%、約40%至約80%、約40%至約75%、約40%至約70%、約40%至約65%、約40%至約60%、約40%至約55%、約40%至約50%、約40%至約45%、約45%至約99%、約45%至約95%、約45%至約90%、約45%至約85%、約45%至約80%、約45%至約75%、約45%至約70%、約45%至約65%、約45%至約60%、約45%至約55%、約45%至約50%、約50%至約99%、約50%至約95%、約50%至約90%、約50%至約85%、約50%至約80%、約50%至約75%、約50%至約70%、約50%至約65%、約50%至約60%、約50%至約55%、約55%至約99%、約55%至約95%、約55%至約90%、約55%至約85%、約55%至約80%、約55%至約75%、約55%至約70%、約55%至約65%、約55%至約60%、約60%至約

99%、約60%至約95%、約60%至約90%、約60%至約85%、約60%至約80%、約60%至約75%、約60%至約70%、約60%至約65%、約65%至約99%、約65%至約95%、約65%至約90%、約65%至約85%、約65%至約80%、約65%至約75%、約65%至約70%、約70%至約99%、約70%至約95%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約99%、約75%至約95%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約99%、約80%至約95%、約80%至約90%、約80%至約85%、約85%至約99%、約85%至約95%、約85%至約90%、約90%至約99%、約90%至約95%，或約95%至約99%)(例如相較於所述個體在施與療法之前的MDSC含量(例如在投與任一種式I化合物或者本文所述的任一種醫藥組成物之前)來偵測。

【1061】 在一些實例中，個體的免疫耐受性減少可以藉由觀測個體(例如自個體獲得的樣品，包括血液或者活組織切片樣品)中的Treg細胞(例如以CD4、FOXP3以及CD25表現為特徵的細胞)含量減少約1%至約99%(或者本文所述的此範圍中的任一子範圍)(例如相較於所述個體在施與療法之前(例如在投與任一種式I化合物或者本文所述的任一種醫藥組成物之前)的Tregs含量)來偵測。

【1062】 在一些實例中，個體的免疫耐受性減少可以藉由觀測個體(例如自個體獲得的樣品，包括血液或者活組織切片樣品)中的樹突狀細胞(其中CD80/CD86表現減少)含量減少約1%至約99%(或者本文所述的此範圍中的任一子範圍)(例如相較於施與療法之前(例如在投與任一種式I化合物或者本文所述的任一種醫藥組成物之前)，所述個體

中的CD80/CD86表現減少的樹突狀細胞含量)來偵測。用於偵測CD80/CD86表現減少的MDSC、Treg以及樹突狀細胞含量的例示性方法包含螢光輔助細胞分選以及免疫螢光顯微術。

【1063】本文亦提供抑制有需要的個體的血管生成的方法，方法包括向個體投與治療有效量的如本文所定義的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者其醫藥組成物。在一些實施例中，血管生成是腫瘤血管生成並且個體已鑑別或者診斷患有癌症(例如TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者)。在一些實施例中，這些方法使得新血管產生速率降低(例如1%至約99%降幅，或者本文所述的此範圍中的任一子範圍)(例如相較於投與安慰劑或者不同療法的相似個體中的新血管在相似時間段期間的產生速率)。用於偵測新血管形成的例示性方法包含多普勒(Doppler)超音波(例如顏色多普勒流動成像)、超音波引導式擴散光學斷層攝影術、MRI、灌注式CT(亦稱為功能多偵測列CT(f-MDCT))、正電子發射斷層攝影術(PET)、動態MRI、動態磁化係數對比增強式MRI(DSC-MRI)，以及T1加權動態MRI(DCE-MRI)。可以用於偵測新血管形成(血管生成)的非限制性方法描述於Jeswani等人，癌症成像(*Cancer Imaging*)5(1):131-138, 2005中。

【1064】本文亦提供抑制(例如減少，例如1%至約99%減少，或者本文所述的此範圍中的任一子範圍)有需要的個體對治療劑的抗性的方法，包含向個體投與治療有效量的(i)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者本文所述的任一種其醫藥組成物，以及(ii)治療劑，其中治療劑是由下述構成的群組中選出：化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制

劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、MET抑制劑、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑以及MAP激酶路徑抑制劑。在這些方法的一些實例中，c-Met抑制劑是1型c-Met抑制劑，例如克卓替尼、卡普替尼、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼、格魯替尼、薩沃替尼，或者特潑替尼。在這些方法的一些實例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物以及治療劑基本上同時投與個體。在這些方法的一些實施例中，式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物以及治療劑調配成單一劑型。在這些方法的一些實施例中，(i)式I化合物或者其醫藥學上的鹽或者本文所述的任一種其醫藥組成物是在(ii)治療劑投與個體之前投與個體。在這些方法的一些實施例中，在投與(i)式I化合物或者其醫藥學上的鹽或者本文所述的任一種醫藥組成物之前，向個體投與(ii)治療劑。

【1065】在這些方法的一些實施例中，在治療劑投與個體之前，將式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物投與個體。在這些方法的一些實施例中，在式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者其醫藥組成物投與個體之前，向個體投與治療劑。

【1066】如本文所用，術語「對治療劑的抗性」是指個體對治療劑(例如化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、MET抑制劑(例如1型c-Met激酶抑制劑，例如克卓替尼、卡普替尼以及NVP-BVU972)、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑以

及MAP激酶路徑抑制劑)治療的敏感度減小或降低(例如相較於相似個體或者相較於在較早時間點對治療劑的敏感度)。舉例而言，醫師可以觀測到個體對治療劑的抗性，例如觀測到為了在個體中達成相同治療效果而需要增加治療劑的劑量、觀測到為了在個體中達成相同治療效果而需要隨時間增加治療劑的給藥次數及/或增加治療劑的給藥頻率、所觀測到的對相同劑量的治療劑治療的治療反應隨時間減少，或者觀測到投與治療劑的個體的疾病進展或者疾病復發。

【1067】式I化合物當用作醫藥時可以醫藥組成物形式投與。這些組成物可以醫藥領域中熟知的方式製備，且可藉由多種途徑施與，此根據是否需要局部或全身治療以及欲治療的區域而定。施藥可以經由體表(包含經皮、表皮、眼用及黏膜，包含鼻內、陰道以及直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包含藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。經口施藥可以包含針對每日一次或每日兩次(BID)施藥調配的劑型。非經腸施藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內注射或輸注；或者顱內(例如鞘內或腦室內)施藥。非經腸施藥可呈單次快速給藥形式，或可為例如連續灌注泵浦。用於體表施藥的醫藥組成物及調配物可以包含經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體以及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或所需的。在一個實施例中，式I化合物被調配為錠劑。在一個實施例中，式I化合物被調配為膠囊。在一個實施例中，式I化合物經口投與。在一個實施例中，式I化合物經口投與，一天一次。在一個實施例中，式I化合物經口投與，一天兩次。

【1068】 本文亦提供醫藥組成物，其含有式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽作為活性成分，與一種或多種醫藥學上可接受的載劑(賦形劑)的組合。在一些實施例中，組成物適於體表施藥。製備本文提供的組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，用賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式的此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可以是固體、半固體或液體材料，其充當活性成分的媒劑、載劑或介質。因此，組成物可以呈下述形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如多達10重量%活性化合物的軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液以及無菌封裝散劑。在一個實施例中，組成物經調配用於經口施藥。在一個實施例中，組成物被調配為錠劑或者膠囊。

【1069】 包括式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的組成物可以調配成單位劑型，各劑型含有約5毫克至約1,000毫克(1公克)、更通常約100毫克至約500毫克的活性成分。術語「單位劑型」是指適用作人類個體及其他患者的單位劑型的實體不連續單元，各單元含有為產生所需治療效果而計算的預定量的活性物質(亦即，如本文所提供的式I化合物)，以及適合醫藥賦形劑。

【1070】 在一些實施例中，本文提供的組成物含有約5毫克至約50毫克的活性成分。本領域普通技術人員將瞭解，此表示化合物或組成物含有約5毫克至約10毫克、約10毫克至約15毫克、約15毫克至約20毫克、約20毫克至約25毫克、約25毫克至約30毫克、約30毫克至約35毫克、約35毫克至約40毫克、約40毫克至約45毫克，或約45毫克至

約50毫克活性成分。

【1071】 在一些實施例中，本文提供的組成物含有約50毫克至約500毫克活性成分。本領域普通技術人員將瞭解，此表示化合物或組成物含有約50毫克至約100毫克、約100毫克至約150毫克、約150毫克至約200毫克、約200毫克至約250毫克、約250毫克至約300毫克、約350毫克至約400毫克，或約450毫克至約500毫克活性成分。

【1072】 在一些實施例中，本文提供的組成物含有約500毫克至約1,000毫克活性成分。本領域普通技術人員將瞭解，此表示化合物或組成物含有約500毫克至約550毫克、約550毫克至約600毫克、約600毫克至約650毫克、約650毫克至約700毫克、約700毫克至約750毫克、約750毫克至約800毫克、約800毫克至約850毫克、約850毫克至約900毫克、約900毫克至約950毫克，或約950毫克至約1,000毫克活性成分。

【1073】 活性化合物可以在寬劑量範圍內有效，且通常以醫藥學有效量投與。然而應瞭解，實際上投與的化合物的量通常由醫師根據相關情形來決定，包含待治療的病狀、所選施藥途徑、所投與的實際化合物、個別患者的年齡、體重及反應、患者症狀的嚴重程度，及其類似情形。

【1074】 在一些實施例中，本文所提供的化合物可以約1毫克/公斤至約100毫克/公斤範圍內的量投與。在一些實施例中，本文提供的化合物可以約1毫克/公斤至約20毫克/公斤、約5毫克/公斤至約50毫克/公斤、約10毫克/公斤至約40毫克/公斤、約15毫克/公斤至約45毫克/公斤、約20毫克/公斤至約60毫克/公斤或約40毫克/公斤至約70毫克/

公斤的量投與。舉例而言，約5毫克/公斤、約10毫克/公斤、約15毫克/公斤、約20毫克/公斤、約25毫克/公斤、約30毫克/公斤、約35毫克/公斤、約40毫克/公斤、約45毫克/公斤、約50毫克/公斤、約55毫克/公斤、約60毫克/公斤、約65毫克/公斤、約70毫克/公斤、約75毫克/公斤、約80毫克/公斤、約85毫克/公斤、約90毫克/公斤、約95毫克/公斤或約100毫克/公斤。在一些實施例中，此類施藥可以是每日一次或每日兩次(BID)施藥。

【1075】熟習此項技術者將認識到，使用適合的已知及公認細胞及/或動物模型進行的活體內與活體外試驗預測測試化合物治療或預防所指定病症的能力。

【1076】熟習此項技術者將進一步認識到，可以根據臨床及醫學領域中熟知的方法完成人類臨床試驗，包含對健康患者及/或罹患所指定病症的那些患者進行的首用於人類的劑量範圍及功效試驗。

實例

【1077】以下實例說明本發明。

生物實例

【1078】實例A

【1079】AXL酶分析

【1080】使用Invitrogen的LanthaScreen™ Eu激酶結合技術篩檢式I化合物抑制AXL激酶的能力。將His標記的重組人類AXL細胞質域與20 nM Alexa-Fluor®示蹤劑236(PR9078A)、2 nM生物素標記抗His(目錄號M4408)以及2 nM鎔標記抗生蛋白鏈菌素(目錄號PV5899)連同測試化合物一起在緩衝液中培育，所述緩衝液是由25 mM HEPES(pH

7.4)、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100以及2% DMSO組成。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22℃培育60分鐘之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由TR-FRET雙波長偵測來量測反應，且使用比率測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC是在不使用測試化合物的情況下測定且0 POC是利用完全抑制酶的對照化合物的濃度測定。將POC值與4參數對數曲線擬合且IC₅₀值是曲線與50 POC交叉的點。

【1081】 實例B

【1082】 MER酶分析

【1083】 使用Invitrogen的LanthaScreen™ Eu激酶結合技術篩檢式I化合物抑制AXL激酶的能力。將His標記的重組人類MER細胞質域(5 nM)與20 nM Alexa-Fluor®示蹤劑236(PR9078A)、2 nM生物素標記抗His(目錄號M4408)以及2 nM鎔標記抗生蛋白鏈菌素(目錄號PV5899)連同測試化合物一起在緩衝液中培育，所述緩衝液是由25 mM HEPES(pH 7.4)、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100以及2% DMSO組成。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22℃培育60分鐘之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由TR-FRET雙波長偵測來量測反應，且使用比率測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC是在不使用測試化合物的情況下測定且0 POC是利用完全抑制酶的對照化合物的濃度測定。將POC值與4參數對數曲線擬合且IC₅₀值是曲線與50 POC交叉的點。

【1084】 實例C

【1085】 TYRO3酶分析

【1086】 使用Invitrogen的LanthaScreen™ Eu激酶結合技術篩檢式I化合物抑制TYRO3激酶的能力。將得自Carna的GST標記重組人類TYRO3激酶域(5 nM；目錄號PR7480A)與20 nM Alexa-Fluor®示蹤劑236(PR9078A)以及2 nM鎧-抗GST(目錄號A15116)連同測試化合物一起在緩衝液中培育，所述緩衝液由25 mM HEPES(pH 7.4)、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100以及2% DMSO組成。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22℃培育60分鐘之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由TR-FRET雙波長偵測來量測反應，且使用比率測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC是在不使用測試化合物的情況下測定且0 POC是利用完全抑制酶的對照化合物的濃度測定。將POC值與4參數對數曲線擬合且IC₅₀值是曲線與50 POC交叉的點。

【1087】 實例A、B以及C的分析中所測試的化合物的平均IC₅₀展示於表7中。

表7

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
1	6.1	13.2	21.6
2	2.7	3.9	10.7
3	1.8	4.7	46.7
4	1.8	3.6	18.2
5	4.6	8.3	30.2
6	5.6	5.1	15.4
7	3.6	5.1	16.5
8	3.4	5.1	13.8
9	4.4	8.3	57.9

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
10	7.1	11.4	45.7
11	9.4	18.3	86
12	18.3	36.8	295.4
13	4	7.2	16.9
14	5.4	11.6	65.7
15	4.4	10.4	48.1
16	2	4.1	34.1
17	2.8	8.4	56.8
18	3.8	7.3	131.1
19	16.1	24.6	85.6
20	18.9	51.9	535.8
21	12.7	18.1	187.7
22	18.3	29.5	317.9
23	4	6.5	29.6
24	7.1	13.1	119.6
25	1.4	2.3	7.7
26	3.9	4.9	41.1
27	3.3	11.3	64.6
28	19.1	37.9	374.9
29	5.4	11.9	51.9
30	6.1	12.1	79.3
31	4.1	7.5	76.8
32	2.2	5.7	37.3
33	0.8	2.1	14.9
34	1.2	2.8	19.6
35	3.8	8.8	26.7
36	2.8	4.1	13.1
37	2.4	3.5	8.4
38	1.1	3.1	29.1
39	3.8	11.6	96.3

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
40	2.5	7.6	98.3
41	0.9	3.9	13.5
42	1.1	7.4	53.1
43	2.8	2.6	18.5
44	7.3	19.4	109.1
45	1.3	2.8	12.1
46	2	2.7	9
47	1.1	2.4	16.9
48	2	2.7	9.8
49	2.2	5.8	23.9
50	4.4	9.7	40.3
51	1.3	4.1	18
52	1.8	3.9	28.4
53	1.8	4.6	31.7
54	3.5	4	41.2
55	1.1	2	7.4
56	1.5	3.5	20.7
57	1.9	4.1	20.8
58	2.2	4.3	9.7
59	1.8	3.7	25.4
60	5.9	6.1	28.1
61	2.6	4.1	22.5
62	3.3	7	41.6
63	5.6	8.2	37.7
64	3.8	5.1	19.2
65	1	5.4	65.6
66	1.3	1.9	10.9
67	1.1	3.4	10.8
68	1.3	5.5	32.3
69	1.4	5.7	26.5

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
70	1	5.1	25.7
71	5.2	8.5	192.1
72	0.9	2.3	6
73	1.1	10.8	23.8
74	1.6	32.5	97.5
75	0.6	3.8	22.2
76	0.5	2.5	4.2
77	0.7	2.8	7.2
78	1	3.1	8.2
79	1.2	2.9	19.7
80	1.6	4.1	38
81	1.8	4	21.8
82	1.6	5.3	19.3
83	0.5	1.6	7.2
84	0.6	1.9	4.3
85	1	1.7	4.4
86	4.8	11	104.1
87	12.6	33.4	432.5
88	6.5	30.2	363.5
89	0.7	19.1	74.3
90	0.8	13.1	76.6
91	1.1	4.7	4
92	1.5	4.4	16.3
93	4.7	259.6	766.6
94	2.9	8.7	19
95	15.4	176.5	874.8
96	2.9	9.6	19.7
97	1.2	3.1	4.8
98	1.3	5.6	12.4
99	5.7	92.8	545.8

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
100	1.6	1.6	3.9
101	49.7	60.4	198.2
102	2	3.3	44.1
103	0.6	0.9	3.2
104	1.8	2.6	14.1
105	1.1	4	9.8
106	1.6	6.8	16.1
107	2.3	3.3	9.2
108	0.9	2	6.1
109	0.9	5.2	18.7
110	1.3	6.6	38.5
111	4.4	12.5	136.9
112	1.6	6.4	70
113	1.8	5.6	60.4
114	1.5	5.2	7.1
115	1.2	4.3	6.4
116	1.4	4.5	11.4
117	0.8	3.1	13.6
118	1.8	6.1	26.2
119	1.8	3.1	4.7
120	5	6.2	27.3
121	1.6	2.1	4.6
122	3.4	9	44.7
123	1.3	3.8	15.3
124	1.8	3.5	8.3
125	1.3	2.7	7.1
126	1.5	2.4	6.7
127	1.1	2.3	3.7
128	1.2	5.3	23
129	0.8	1.8	3.2

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
130	1.3	5.8	27.1
131	2.1	9.1	47.4
132	8.6	70	347.9
133	5.3	37.8	129.9
134	4.6	32.8	169.2
135	3.5	17.2	64.4
136	3.3	26.7	88.8
137	5.8	27.4	74.3
138	6.2	36.7	159
139	1.7	10.8	86.2
140	354.6	161.2	1000
141	484.6	178.1	1000
142	3.2	5.7	15.6
143	3.1	5.7	41.2
144	2.4	9.6	88.8
145	0.8	3.3	20.9
146	1.8	7	46.5
147	5.6	45.9	91.2
148	1.3	3.1	12.2
149	2	4.1	20
150	1.6	4.4	13.6
151	2	2.2	2.3
152	1.3	4.9	8.7
153	2	7.9	28.2
154	1.6	5.9	14.4
155	1.6	5.6	59.5
156	1.2	5.2	59.5
157	1.4	6.2	118.3
158	2	13.4	104
159	2.2	18.7	420.2

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
160	1.3	2.7	15.4
161	1.9	4	28
162	1.3	5.4	37.9
163	1.1	2.6	5.5
164	1.7	11.8	68.9
165	3.3	13.7	90
166	22.7	72.5	475.9
167	3.4	19.8	224.5
168	4.9	11.9	248
169	0.7	1.5	4.4
170	1.9	3.9	36.2
171	3	27.1	333.3
172	4.2	8.3	132.7
173	7.1	15.7	114.1
174	1.4	4.6	98.6
175	5.6	23.2	292.2
176	4.2	22	728
177	1.6	3.5	106.1
178	3.6	11.5	439.2
179	1.3	6	80.6
180	2	11.9	140
181	2.5	4.1	30.8
182	8.6	16.7	706.8
183	5.4	18	108.7
184	1.8	2.7	35.2
185	1.3	2.3	18.4
186	6.6	18.9	217.4
187	1.9	3.5	11.9
188	1.9	1.7	7.8
189	5.8	7.5	69.6

實例編號	AXL酶IC ₅₀	MER酶IC ₅₀	TYRO3酶IC ₅₀
190	1.2	1.8	5
191	4.8	8.9	73.2
192	3.5	10.8	61.4
193	2.2	6.5	12.1
194	4.8	11.2	97.4
195	1.5	3.8	13.4
196	1	10.5	22
197	1.1	12.7	52.3
198	1.3	5.5	23.3
199	1.6	2.7	4.5
200	1.3	1.9	3.4
201	1.3	2.2	3.8

實例D.

c-Met酶分析

實驗

化合物結合至野生型以及突變型人類MET激酶的親和力是利用Invitrogen的LanthaScreen™ Eu激酶結合技術量測。簡言之，將得自Signal Chem的GST標記重組人類MET激酶域(關於分析中的濃度，參見下表8)與50 nM Alexa-Fluor®示蹤劑236(Invitrogen目錄號PR9078A)以及2 nM鎘-抗GST(Invitrogen目錄號A15116)連同測試化合物一起在緩衝液中培育，所述緩衝液由25 mM HEPES(pH 7.4)、10 mM MgCl2、0.01% Triton X-100、1 mM DTT以及2% DMSO組成。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22℃培育60分鐘之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由TR-FRET雙波長偵測來量測反應，且使用比率測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC是在不使用測試化合物的情

況下測定且0 POC是利用完全抑制酶的對照化合物的濃度測定。將 POC值與4參數對數曲線擬合且IC₅₀值是曲線與50 POC交叉的點。

表8. 野生型以及突變型MET激酶在結合分析中的濃度

Met突變酶	來源	目錄號	MET胺基酸	結合分析中的酶濃度(nM)
del Ex14	SignalChem	M52-12PG	956-1390(末端)	5
L1195V	SignalChem	NP-18-156G	956-1390(末端)	10
F1200I	SignalChem	M52-12GG	956-1390(末端)	2
D1228H	SignalChem	M52-12HG	956-1390(末端)	2
D1228N	SignalChem	M52-12IG	956-1390(末端)	2
Y1230C	SignalChem	M52-12KG	956-1390(末端)	2
Y1230H	SignalChem	M52-12MG	956-1390(末端)	5
Y1230S	SignalChem	NP18-157G	956-1390(末端)	8
MET (wt)	SignalChem	M52-18G	956-1390(末端)	10

結果

表9. 例示性測試化合物的野生型以及突變MET激酶的抑制IC50

實例編號	SigChem WT IC50(nM)	Del14 IC50(nM)	D1228H IC50(nM)	D1228N IC50(nM)	F1200I IC50(nM)	L1195V IC50(nM)	Y1230C IC50(nM)	Y1230H IC50(nM)	Y1230S IC50(nM)
2	3.9	13.0	11.2	7.6	6.8	125.9	3.9	15.8	8.2
3	3.7	9.6	16.6	5.2	3.6	133.4	3.9	3.9	3.9
4	3.0	9.3	19.7	3.8	4.9	116.7	10.1	9.4	6.3
5	3.3	7.6	21.2	4.3	5.1	116.1	3.1	7.7	5.0
6	9.2	31.4	61.5	13.5	11.3	244.1	11.2	22.1	13.8
7	12.4	28.2	51.6	15.4	18.8	452.8	15.4	26.5	16.0
8	3.0	12.8	19.7	5.4	6.2	145.2	4.2	11.8	4.8
12	17.6	92.1	161.5	19.8	24.0	828.8	50.0	53.5	39.9
13	3.7	9.7	22.7	3.2	4.4	121.0	4.6	7.9	4.2
14	17.5	104.4	181.7	24.1	15.8	961.5	31.5	48.4	41.3
16	3.2	8.9	22.6	5.3	4.4	101.6	3.5	10.9	4.5
17	26.5	107.7	183.6	38.5	34.2	1383.4	44.4	59.1	30.9
18	49.8	116.4	435.0	87.4	75.2	3787.7	147.6	173.9	123.0
19	40.1	130.3	266.9	56.5	81.0	2060.5	121.4	125.2	100.4
20	19.8	85.4	169.7	48.6	41.3	919.2	30.8	81.8	52.2

實例 編號	SigChem WT IC50(nM)	Del14 IC50(nM)	D1228H IC50(nM)	D1228N IC50(nM)	F1200I IC50(nM)	L1195V IC50(nM)	Y1230C IC50(nM)	Y1230H IC50(nM)	Y1230S IC50(nM)
21	21.7	80.0	143.4	31.0	36.8	2122.0	68.9	92.8	59.5
22	22.1	78.1	141.8	63.3	48.1	2861.3	41.3	94.8	30.8
23	7.7	23.3	36.9	12.2	13.1	514.7	13.7	18.3	15.7
24	13.9	101.7	132.1	19.2	25.0	1520.4	29.5	56.9	26.0
25	2.5	6.9	11.5	4.2	3.4	84.4	2.9	7.3	3.3
26	21.2	63.7	113.2	31.4	31.4	911.9	31.8	61.8	44.8
27	2.7	7.6	14.1	5.0	3.3	77.1	3.7	8.5	5.0
28	1.2	22.9	49.0	16.3	11.9	508.1	11.5	22.0	22.6
29	3.9	14.6	30.9	7.5	7.1		6.9	16.1	8.8
30	4.4	19.6	28.6	6.2	4.9	166.1	6.3	12.4	6.1
31	10.1	31.8	52.9	15.7	15.1	415.7	16.6	22.0	15.4
32	3.4	7.2	9.6	5.4	4.3	101.7	3.8	5.6	3.5
33	23.6	62.5	132.2	35.8	28.2	1107.5	29.6	64.3	26.4
34	1.5	3.9	6.8	2.3	2.6	60.7	2.9	5.0	2.4
35	10.6	31.0	51.7	16.5	17.2	347.7	19.3	26.6	15.6
36	3.4	10.2	14.2	4.4	4.1	83.3	2.4	9.2	4.8
37	1.1	4.6	6.1	1.9	1.3	44.6	1.3	3.9	2.2
38	9.4	21.5	42.7	13.0	13.2	280.4	12.8	25.0	10.7
39	9.5	25.4	48.7	13.8	13.2	451.2	19.5	26.5	10.5
40	4.9	39.5	59.1	8.7	15.6	487.8	17.2	19.8	9.4
41	2.6	9.3	14.3	3.3	3.6	89.5	3.6	7.6	2.7
42	8.5	31.6	38.5	11.1	9.5	297.8	6.6	19.4	6.0
43	6.3	12.0	23.8	9.1	7.4	292.6	10.5	13.9	5.4
44	9.7	42.1	57.3	12.0	15.0	641.0	16.3	24.0	12.0
45	1.9	3.8	4.9	3.1	1.4	75.3	1.4	2.6	1.8
46	12.2	13.9	21.5	12.5	9.7	102.2	9.5	15.9	10.2
47	4.7	9.0	16.3	5.8	8.0	236.8	6.3	12.0	15.0
50	8.0	23.3	26.7	11.9	13.5	446.4	8.2	22.2	15.6
51	3.8	7.0	7.8	6.7	4.9	68.8	5.4	5.2	5.4
52	5.9	10.7	11.7	12.0	8.1	141.3	7.2	7.8	6.3
53	18.1	76.0	109.6	32.0	23.6	772.6	21.3	48.8	28.1
54	7.3	33.5	42.8	9.5	12.9	516.5	15.4	21.6	11.3
55	2.6	6.0	7.7	5.4	3.2	34.4	2.6	4.3	2.8
56	2.9	8.4	14.8	3.4	3.6	75.8	3.0	4.9	3.2
57	18.2	33.0	120.0	15.9	15.4	575.7	10.7	43.9	18.3

實例 編號	SigChem WT IC50(nM)	Del14 IC50(nM)	D1228H IC50(nM)	D1228N IC50(nM)	F1200I IC50(nM)	L1195V IC50(nM)	Y1230C IC50(nM)	Y1230H IC50(nM)	Y1230S IC50(nM)
58	7.2	12.7	34.8	7.6	7.5	256.8	9.1	19.9	9.7
59	5.7	31.0	38.1	9.6	7.8	347.0	9.3	7.9	8.4
60	8.2	21.3	39.2	15.3	11.5	363.1	21.2	17.4	7.9
61	3.0	4.6	11.7	3.4	3.8	75.9	2.9	5.8	4.7
62	29.4	81.0	129.4	30.9	31.9	1187.8	37.2	50.6	42.6
63	6.9	15.3	36.6	5.3	8.9	321.3	9.0	13.0	6.8
64	15.5	28.2	46.6	23.6	20.3		18.3	37.2	21.1
65	3.5	4.6	16.3	10.1	5.0	194.6	3.6	10.1	4.8
67	2.6	1.8	3.4	4.0	1.4	9.9	1.1	3.2	2.6
68	2.7	4.9	6.6	4.2	4.6	33.4	2.3	4.6	3.2
69	5.1	5.7	7.1	7.5	7.0	55.9	3.9	5.9	5.3
70	7.0	12.1	13.6	12.7	9.4	67.9	6.4	7.6	4.5
71	38.5	183.1	302.8	38.5	62.3	2169.7	79.3	88.8	89.8
72	2.0	1.7	2.0	2.3	2.3	8.4	1.2	2.5	1.0
73	4.3	4.6	4.3	5.6	4.1	27.1	2.6	4.6	2.8
75	3.5	7.2	7.6	4.8	12.8	40.7	3.1	4.9	2.7
76	2.2	6.0	4.9	3.8	3.1	29.7	1.7	4.6	1.8
77	2.5	4.8	4.1	4.3	2.2	36.0	1.5	5.8	
79	3.9	4.0	3.6	3.6	2.2	18.1	1.5	4.6	2.7
80	4.3	4.9	6.2	4.9	3.0	19.5	3.0	4.0	3.6
81	3.2	1.7	2.7	3.4	2.2	5.9	2.7	2.5	1.4
84	1.5	1.0	1.5	2.2	2.0	6.0	1.7	1.2	1.2
86	19.0	81.8	96.4	36.5	36.9	1558.5	23.2	86.6	41.5
87	37.2	105.9	73.2	67.9	42.7	838.9	44.8	118.1	84.6
88	7.3	63.5	39.1	21.3		562.5	12.4	50.3	22.5
89	3.3	9.0	12.6	8.2	5.4	115.5	4.6	9.1	6.4
90	19.3	101.3	110.0	35.0	43.2	2453.5	58.2	93.3	49.8
91	1.2	0.9	1.8	2.3	1.6	3.6	1.1	1.1	1.8
92	1.3	3.4	4.0	3.0	3.0	45.8	1.9	2.3	1.7
93	23.4	66.3	107.4	35.5	19.6	2636.3	32.9	63.3	35.7
94	10.2	7.2	8.9	17.5	8.4	46.0	9.3	12.1	6.3
95	98.8	163.4	294.2	85.8	94.6	2206.4	89.1	267.9	78.4
96	10.0	16.2	26.1	13.0		202.2	13.8	23.4	13.8
97	4.1	10.1	19.2	5.9	4.7	85.8	3.8	12.4	4.0
98	4.0	4.8	6.8	5.0	2.9	29.6	2.3	5.7	4.1

實例 編號	SigChem WT IC50(nM)	Del14 IC50(nM)	D1228H IC50(nM)	D1228N IC50(nM)	F1200I IC50(nM)	L1195V IC50(nM)	Y1230C IC50(nM)	Y1230H IC50(nM)	Y1230S IC50(nM)
99	51.0	202.3	370.1	109.0	105.9	3226.1	106.7	234.3	120.0
100	1.1	1.2	1.7	1.7	1.4	9.9	0.7	2.1	1.2
101	18.9	40.7	36.8	31.9	26.4	290.4	15.6	66.1	35.6
102	1.3	7.1	4.0	1.4	2.4	79.8	1.6	4.6	1.2
103	0.8	0.9	1.5	1.8	0.6	11.6	0.6	1.5	0.8
104	1.3	3.6	6.0	3.0	2.0	36.2	1.6	4.0	1.6
105	1.7	2.8	3.9	4.9	2.5	28.3	3.1	4.1	2.3
106	3.5	3.0	4.0	5.8	3.9	20.5	3.3	6.4	3.8
107	1.5	3.7	4.1	4.9	3.7	25.6	2.8	4.5	2.9
108	1.3	2.3	3.5	2.8	2.3	33.0	1.2	4.1	1.8
109	4.0	7.2	18.0	6.6	4.2	114.3	4.4	9.5	4.2
110	2.8	6.5	6.7	3.6	6.0	50.4	2.7	5.7	2.2
113	5.0	20.5	23.0	10.9	10.4	130.6	8.6	17.4	8.2
114	3.6	2.7	3.4	6.7	3.3	7.2	3.2	4.5	1.7
115	3.9	5.0	4.7	6.7	3.9	10.0	4.3	6.8	2.7
116	2.8	6.4	7.7	5.4	2.7	29.2	4.1	6.4	2.4
117	2.4	3.8	6.2	3.1	1.5	46.7	1.3	6.6	1.3
118	4.3	18.5	17.8	8.4	12.1	31.0	6.3	12.4	5.5
119	1.9	1.5	1.6	3.2	2.1	4.3	1.9	2.4	1.2
120	1.7	6.5	5.0	4.8	5.0	41.8	3.4	5.7	2.2
121	1.0	2.2	1.8	2.4	2.2	6.0	1.5	2.1	0.8
122	3.1	8.3	6.4	5.4	10.4	57.3	5.5	10.2	3.6
128	2.6	12.0	12.5	4.6	8.2	79.8	4.5	10.3	4.1
142	5.4	4.7	7.5	6.8	8.9	97.3	6.0	8.3	4.9
144	111.0	408.4	289.5	68.9	163.6	1819.2	117.2	483.0	289.8
145	4.2	9.6	14.7	8.4	6.8	184.3	4.9	12.1	9.1
146	2.4	5.6	7.9	5.1	5.3	31.5	2.7	6.3	3.6
147	73.3	277.4	256.5	154.4	133.8	2247.3	234.9	279.0	314.3
148	1.2	2.6	3.5	2.1	1.7	22.0	1.7	2.3	1.4
150	2.8	2.6	3.3	5.7	4.5	10.8	2.6	2.7	2.5
151	2.5	3.4	6.4	5.4	3.3	26.5	4.1	5.0	3.2
152	3.2	2.4	2.9	5.1	2.7	9.0	2.9	3.6	3.0
153	4.5	6.6	11.0	8.9	5.3	132.2	6.6	9.4	6.6
154	4.2	3.0	4.3	3.9	3.2	21.5	3.8	5.6	3.2
155	6.8	10.7	20.9	9.5	6.7	104.0	7.0	10.3	5.9

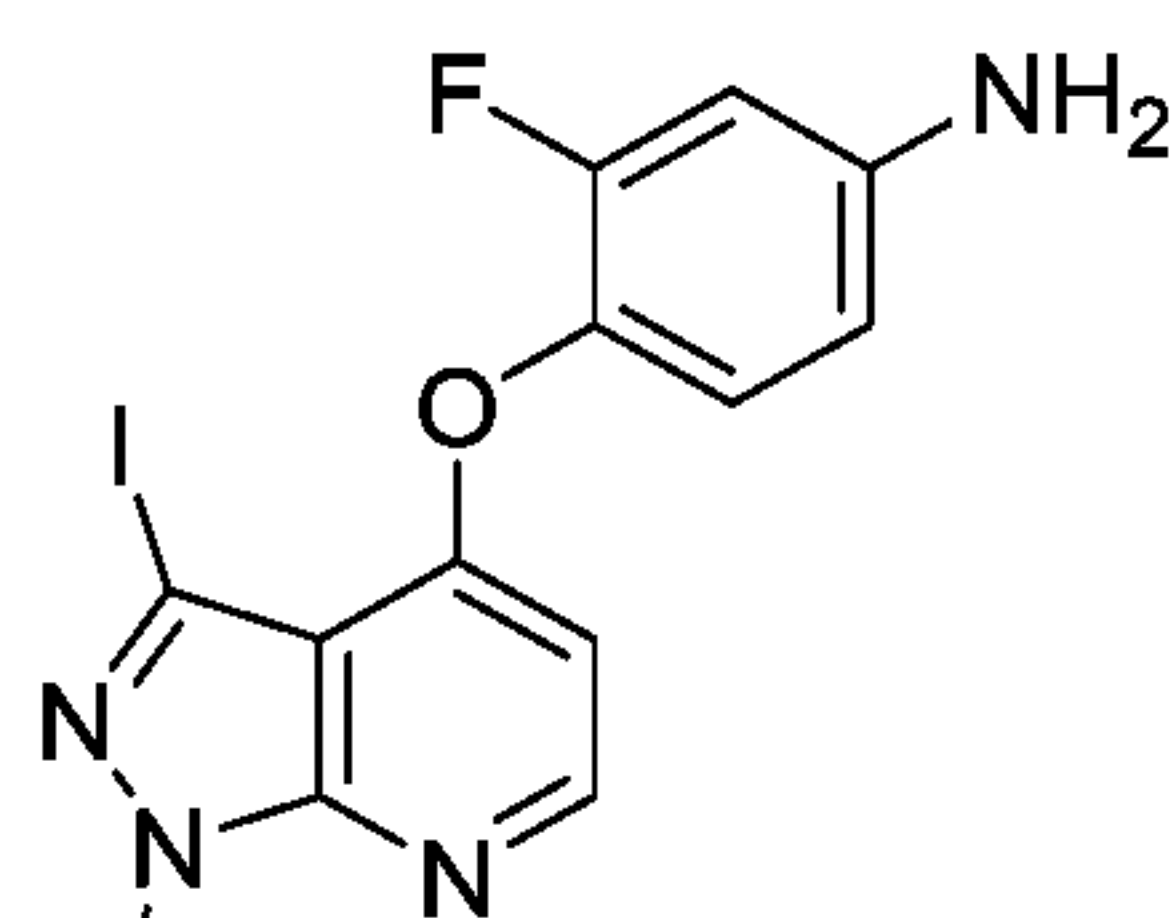
實例 編號	SigChem WT IC50(nM)	Del14 IC50(nM)	D1228H IC50(nM)	D1228N IC50(nM)	F1200I IC50(nM)	L1195V IC50(nM)	Y1230C IC50(nM)	Y1230H IC50(nM)	Y1230S IC50(nM)
156	4.3	15.0	27.5	9.1	6.7	177.2	6.1	16.7	5.9
157	8.9	26.6	60.0	13.7	6.8	329.6	6.1	26.7	7.1
158	18.0	78.6	136.6	25.0	27.1	671.5	32.1	82.0	39.8
159	19.2	72.7	94.6	25.3	23.4	2007.9	20.1	54.6	20.8
160	1.5	3.3	8.3	3.2	1.8	38.7	2.3	4.4	1.6
161	3.2	3.4	4.1	5.2	2.9	22.4	3.1	4.7	3.2
162	3.1	4.6	6.3	5.4	2.1	43.3	3.4	4.3	3.5
163	2.5	5.9	8.0	3.0	4.0	50.5	4.5	6.2	3.5
164	4.2	6.2	7.3	6.7	4.5	35.2	6.1	6.6	4.3
166	29.8	50.7	78.8	38.8	28.5	329.2	33.6	44.4	18.1
167	33.6	156.4	134.7	55.7	74.1	598.9	86.3	128.4	71.0
168	9.4	52.0	39.8	12.5	20.6	285.2	10.3	32.8	10.4
169	2.8	3.8	3.9	4.0	1.6	27.4	2.1	4.5	1.9
170	8.7	37.9	14.9	10.9	4.8	143.0	5.1	16.6	5.5
171	9.0	40.9	16.5	9.7	17.3	114.9	10.4	18.9	8.9
172	3.6	16.5	16.1	5.7	4.7	42.9	3.8	7.1	2.8
173	27.3	106.2	153.9	44.6	51.2	913.9	70.8	63.8	41.6
179	2.4	3.1	4.5	5.3	4.1	17.8	3.0	4.2	3.4
181	6.7	12.2	14.9	8.1	8.7	110.3	6.5	12.0	10.0
182	65.1	393.2	624.9	60.1	97.9	4109.7	96.8	308.2	150.6
183	13.1	26.4	34.1	14.3	14.8	338.8	10.5	24.2	16.6
184	14.1	37.0	52.8	20.0	16.2	394.0	16.1	37.4	10.9
185	2.0	4.7	5.0	3.2	2.3		2.5	4.4	2.2
186	24.0	41.0	139.8	33.2	27.8	1182.7	46.8	74.1	35.1
187	8.5	14.8	46.9	18.4	8.9	259.5	8.6	22.3	13.6
189	14.0	33.4	61.3	11.9	15.5		22.6	27.9	16.4
191	10.3	29.1	63.9	12.5	14.2	505.9	14.4	32.1	17.3
192	5.0	19.2	39.5	10.2	5.0	263.3	9.2	17.4	9.2
193	1.5	2.6	4.9	3.7	2.4	45.0	1.9	3.9	1.7
194	3.8	23.8	44.5	6.0	6.0	191.4	9.4	21.2	9.3
195	1.5	2.7	3.5	3.2	2.5	31.0	1.7	4.1	1.8
196	2.6	10.9	7.0	4.2	5.7	44.4	4.8	7.9	4.8
197	2.7	10.1	7.8	6.1	5.6	54.2	3.1	10.6	4.5

【1088】 合成實例

【1089】 合成中間物的合成

【1090】 製備 1

【1091】 3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺



【1092】 PMB

【1093】 步驟 A：將 1-(4-甲氧基苯甲基)-1-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-醇(23.5公克，92.1毫莫耳濃度)、1,2-二氟-4-硝基苯(14.6公克，92.1毫莫耳濃度)以及碳酸鉍(30.0公克，92.1毫莫耳濃度)於DMF(300毫升)中的混合物加熱至100℃維持1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入水(750毫升)中且用EtOAc(750毫升)稀釋。分離有機層。水相用EtOAc(1×300毫升，1×100毫升)再萃取。合併的有機相用水(2×300毫升)及鹽水(300毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(36.4公克，100%)。

【1094】 步驟 B：在附接有回流冷凝器的情況下，將4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(36公克，91.3毫莫耳濃度)於TFA(250毫升)中的經攪拌混合物在N₂下加熱到60℃維持18小時。冷卻至室溫後，真空濃縮反應混合物。使用甲苯(3×75毫升)將殘餘TFA共沸。深色混合物在攪拌下用NaHCO₃水溶液(總共150毫升)謹慎處理。雙相混合物用DCM(50毫升)稀釋。產生褐色懸浮液，攪拌10分鐘。接著過濾懸浮液。固體(產物)用水(50毫升)洗滌，接著

用DCM(25毫升)洗滌。固體中的殘餘水藉由在60℃下進行甲苯共沸、藉由旋轉蒸發(3×100 mL)來移除，得到4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(23公克，88%)。

【1095】步驟C：向4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(22公克，80毫莫耳濃度)以及KOH(14公克，241毫莫耳濃度)(用研鉢與研杵碾碎)於DMF(250毫升)中的攪拌混合物中添加I₂(41公克，160毫莫耳濃度)。所得混合物在N₂下加熱至60℃維持1小時。將反應混合物傾入硫代硫酸鈉飽和水溶液(100 mL)中。用EtOAc(1×250毫升，2×50毫升)萃取混合物。合併的有機相用10% LiCl(2×250 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，且濃縮，獲得粗4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(29公克，70%)。

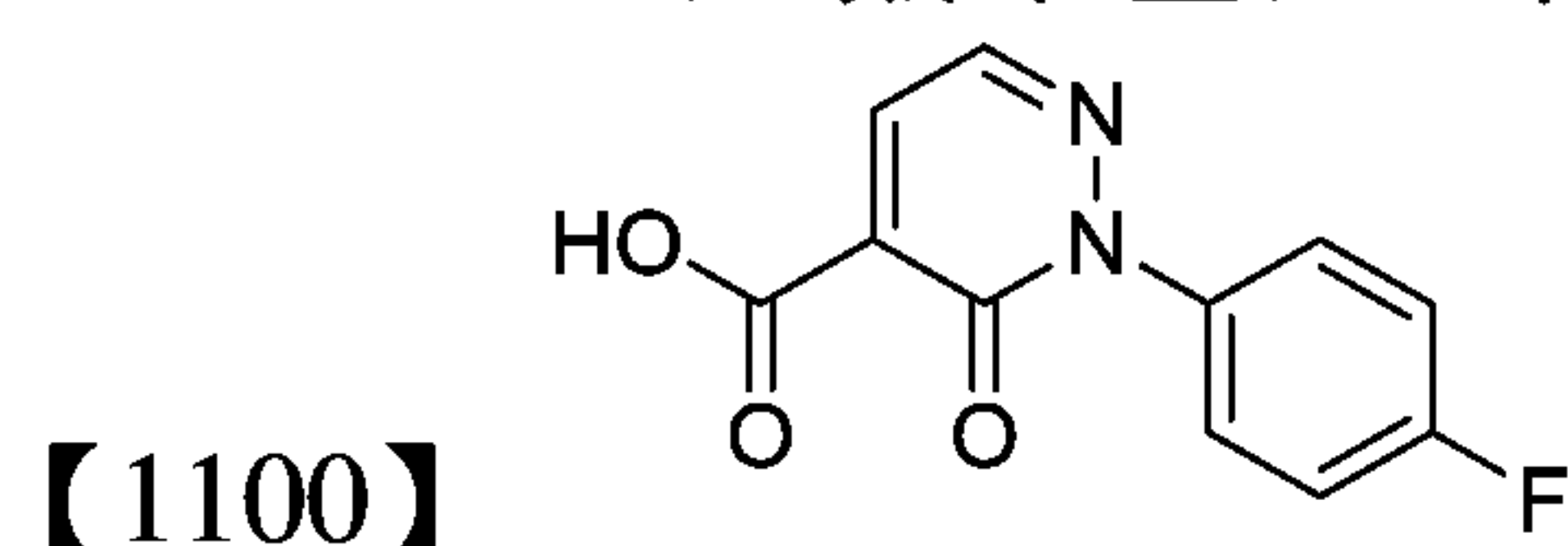
【1096】步驟D：向4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(29公克，72.5毫莫耳濃度)與1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(13.6公克，87.0毫莫耳濃度)於DMF(250毫升)中的攪拌混合物中添加K₂CO₃(12.0公克，87.0毫莫耳濃度)。攪拌反應混合物18小時且接著傾入EtOAc(500毫升)中且用水(500毫升)稀釋。分離各相，且用EtOAc(2×250毫升)萃取水相。合併的有機相用水(250毫升)及鹽水(250毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。深棕色油狀物在矽膠(30% EtOAc/己烷)上純化，得到4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(24.2公克，61%)。

【1097】步驟E：向4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(30公克，57.7毫莫耳濃度)於EtOH(500毫升)中的攪拌混合物中添加SnCl₂·2H₂O(59.9公克，288毫莫耳濃度)。將

混合物在N₂下加熱至65℃維持1小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物。稠混合物用DCM(500毫升)稀釋，攪拌直至固體溶解，且接著用5 N NaOH水溶液(100毫升)鹼化。所得懸浮液經由Celite®過濾，用DCM(3×50毫升)沖洗。將濾液轉移至分液漏斗中，且分離各相。水相用DCM(50毫升)再萃取。合併的有機相經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀的3-氟-4-(3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)苯胺(26.9公克，90%)。

【1098】 製備2

【1099】 2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



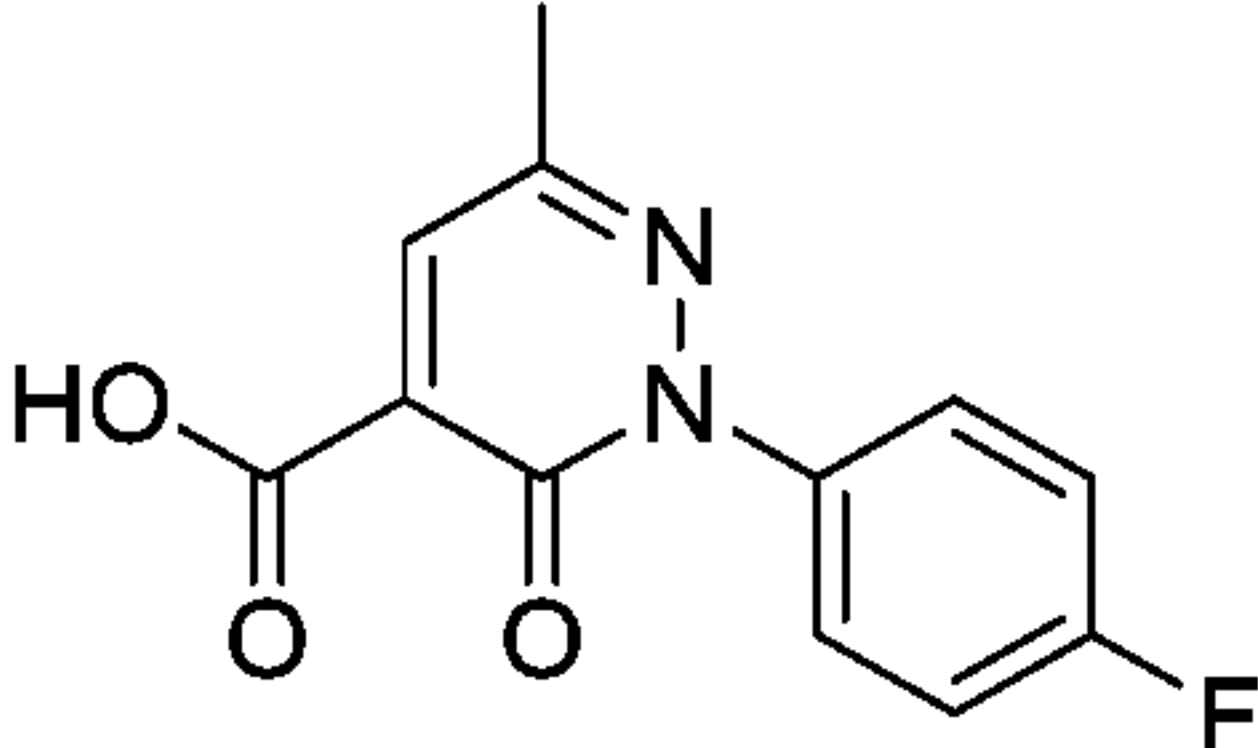
【1101】 步驟A：向2 L圓底燒瓶中添加乙二醛(218公克，1504毫莫耳濃度)的40%水溶液且在室溫下攪拌的同時，添加1-(4-氟苯基)胼鹽酸鹽(48.9公克，301毫莫耳濃度)、乙酸(86.1毫升，1504毫莫耳濃度)與水(200毫升)的混合物。在室溫下攪拌深紅棕色混合物1小時。藉由過濾移除固體且用水洗滌。將固體在真空烘箱中置放隔夜，得到呈磚紅色固體狀的(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞胼基)乙醛(48公克，97.5%)。

【1102】 步驟B：將(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞胼基)乙醛(48公克，289毫莫耳濃度)以及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(43.7公克，303毫莫耳濃度)添加至1 L圓底燒瓶中且懸浮於甲苯(400 mL)中。添加乙酸(1.65毫升，28.9毫莫耳濃度)以及吡啶(2.85毫升，28.9毫莫耳濃度)且在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾所得沈澱物，用己烷洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈亮紅色固體狀的(E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亞胼基)亞乙

基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(84.8公克，99%)。

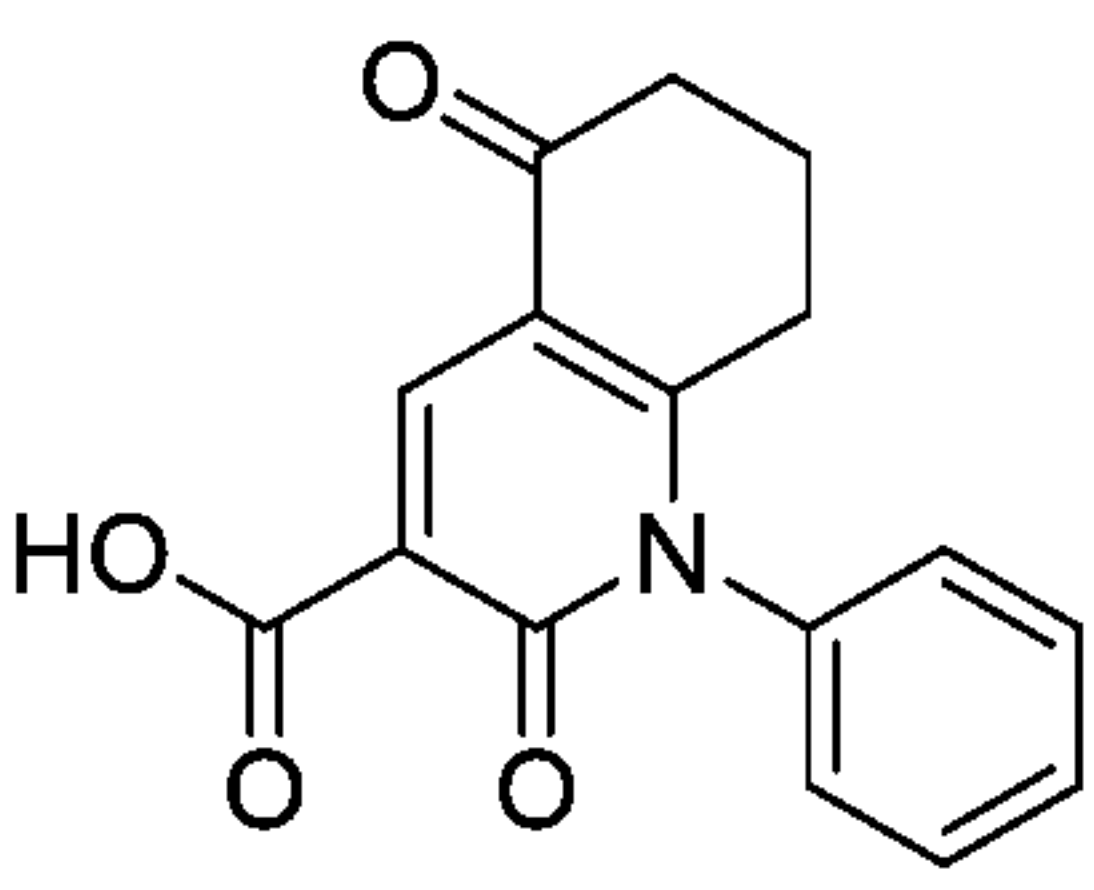
【1103】 步驟C：向配備有溫度探針、機械攪拌器以及2個回流冷凝器的3 L 4頸圓底瓶中添加(E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亞胼基)亞乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(84.8公克，290.2毫莫耳濃度)且溶解於MeOH(1公升)中。添加含有甲醇鈉(79.62毫升，348.2毫莫耳濃度)的MeOH(25重量%溶液)且攪拌深棕色溶液且加熱至回流維持1小時。藉由蒸發減小MeOH體積且添加500 mL 1 N HCl。藉由過濾移除沈澱物，用水以及乙醚洗滌，且在全真空(烘箱60-70℃)下乾燥隔夜，得到呈黃色固體狀的2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(56.4公克，82%)。

【1104】 亦使用根據製備2的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
3		2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

【1105】 製備4

【1106】 2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲酸



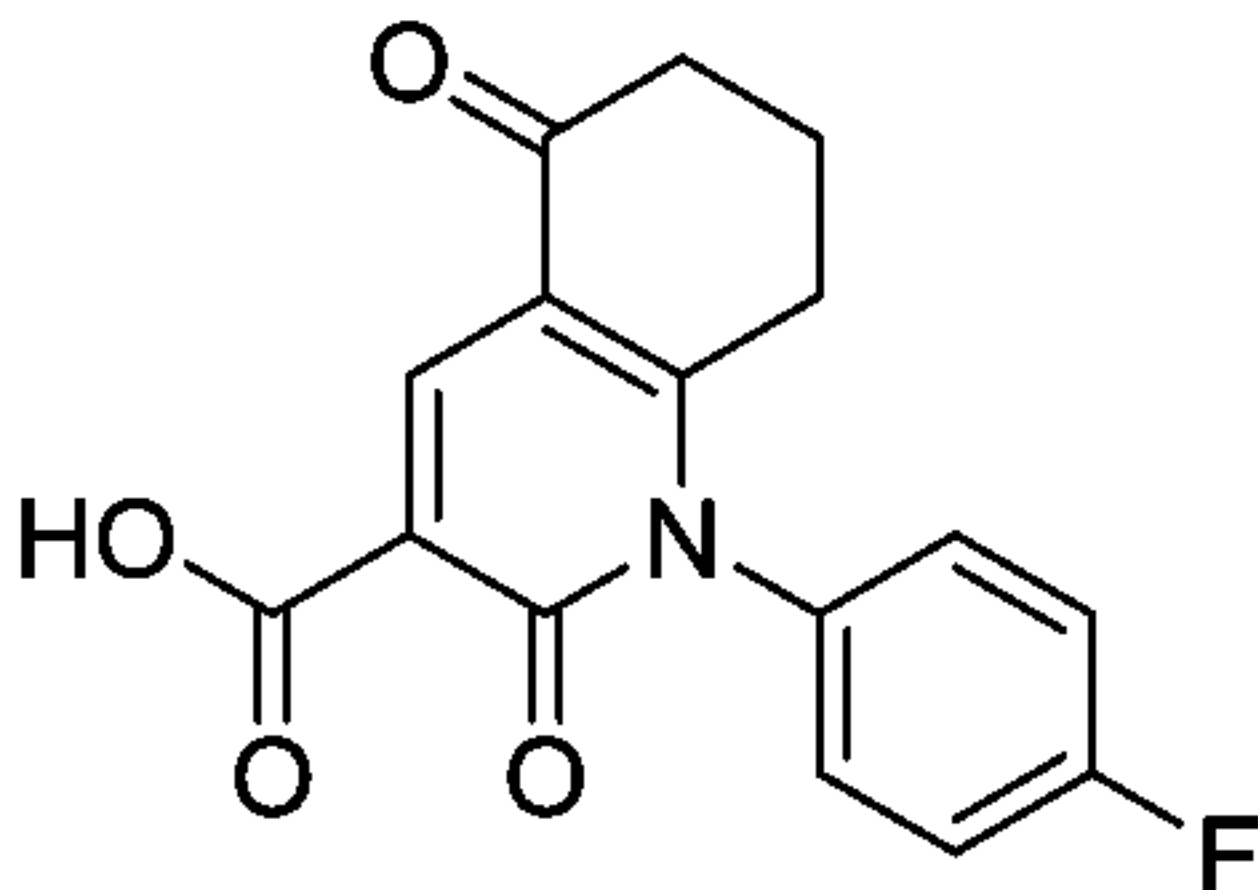
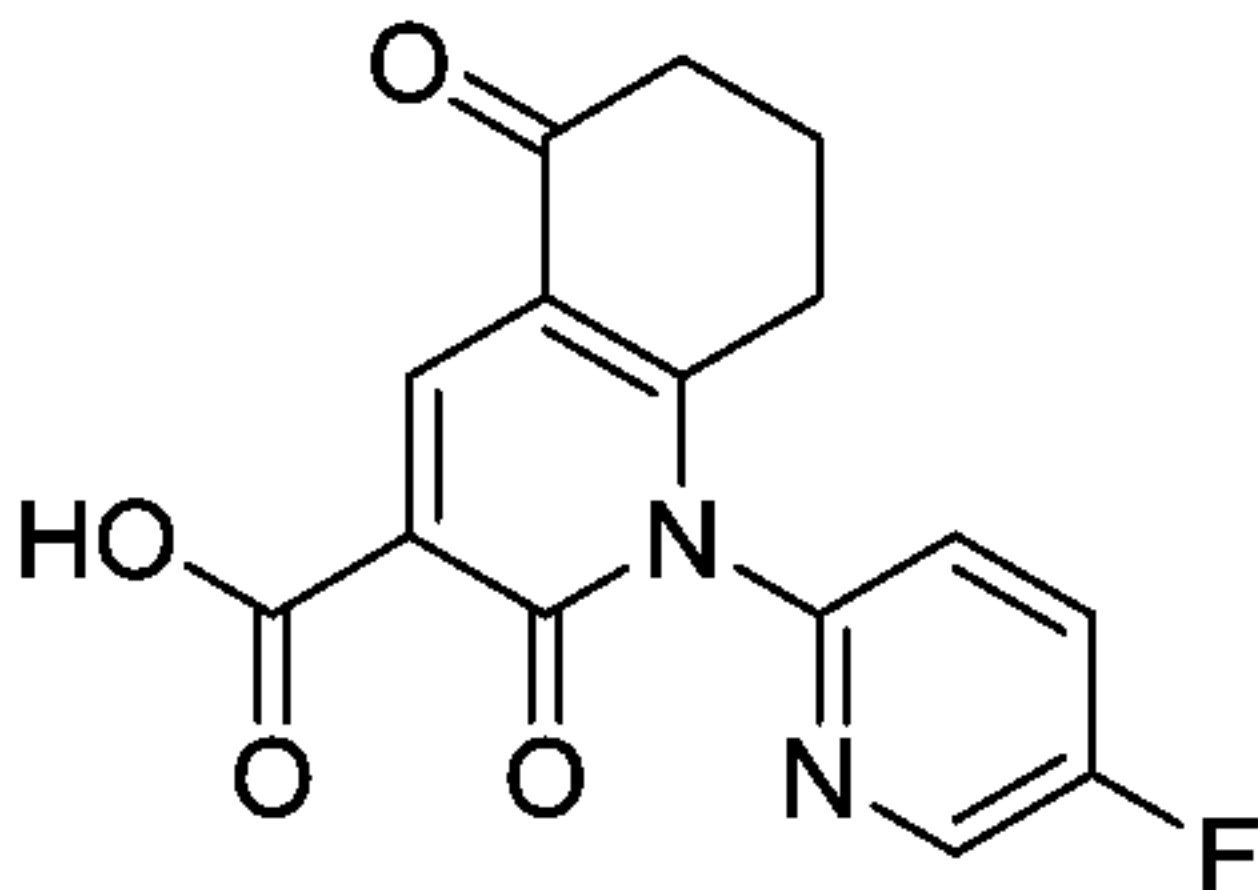
【1107】

【1108】 步驟A：在室溫下，在氮氣下，向環己烷-1,3-二酮(5.0公克，45毫莫耳濃度)於DMF(100毫升)中的攪拌溶液中添加KOtBu(5.0公克，45毫莫耳濃度)，隨後添加(E)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(7.5公克，45毫莫耳濃度)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混

合物用EtOAc(400毫升)稀釋且攪拌的同時添加2 N HCl水溶液(250毫升)。水層用EtOAc(2×200毫升)萃取且合併的有機層用水(4×200毫升)及鹽水(200毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-60% EtOAc/己烷)上純化，得到呈深粉紅色油狀的2,5-二氧代-5,6,7,8-四氫-2H-苯并哌喃-3-甲酸乙酯(6.2公克，59%)。

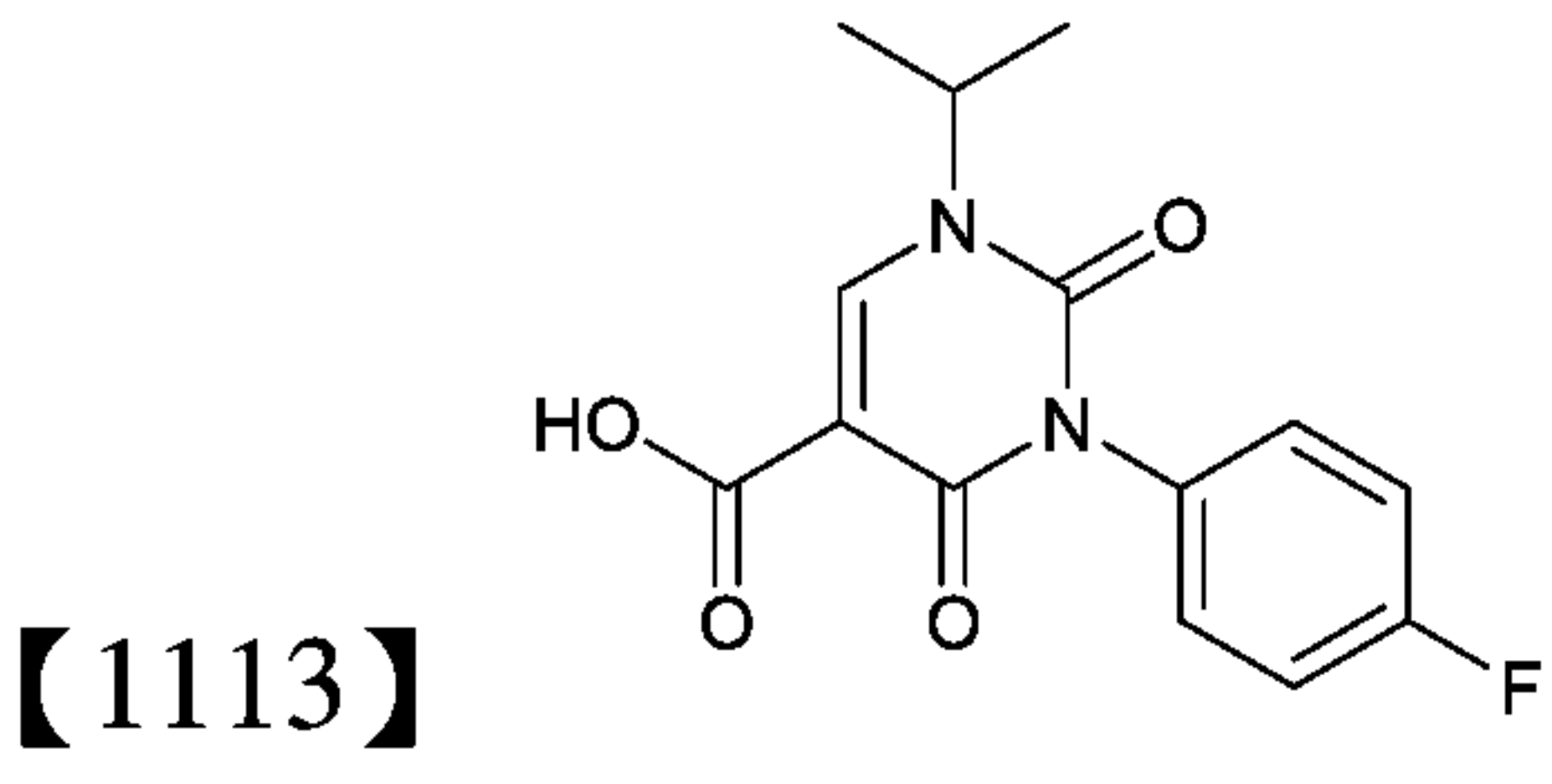
【1109】步驟B：向2,5-二氧代-5,6,7,8-四氫-2H-苯并哌喃-3-甲酸乙酯(543毫克，2.3毫莫耳濃度)於EtOH(10毫升)中的攪拌溶液中添加苯胺(210 μL，2.3毫莫耳濃度)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾所得固體，用EtOH洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀的2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲酸(160毫克，25%)。

【1110】亦使用根據製備4的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
5		1-(4-氟苯基)-2,5-二氧代-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲酸
6		1-(5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氧代-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲酸

【1111】製備7

【1112】3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸



【1114】步驟A：向2-(胺基亞甲基)丙二酸二乙酯(2.5公克，13.4毫莫耳濃度)於二氯乙烷(10毫升)中的溶液中添加1-氟-4-異氰酸酯基苯(1.59毫升，14.0毫莫耳濃度)，隨後添加DIEA(2.57毫升，14.7毫莫耳濃度)。在100℃下攪拌反應混合物6小時且接著冷卻至室溫隔夜。過濾所得固體，用Et₂O洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀的2-((3-(4-氟苯基)脲基)亞甲基)丙二酸二乙酯(3.38 g，78%)。

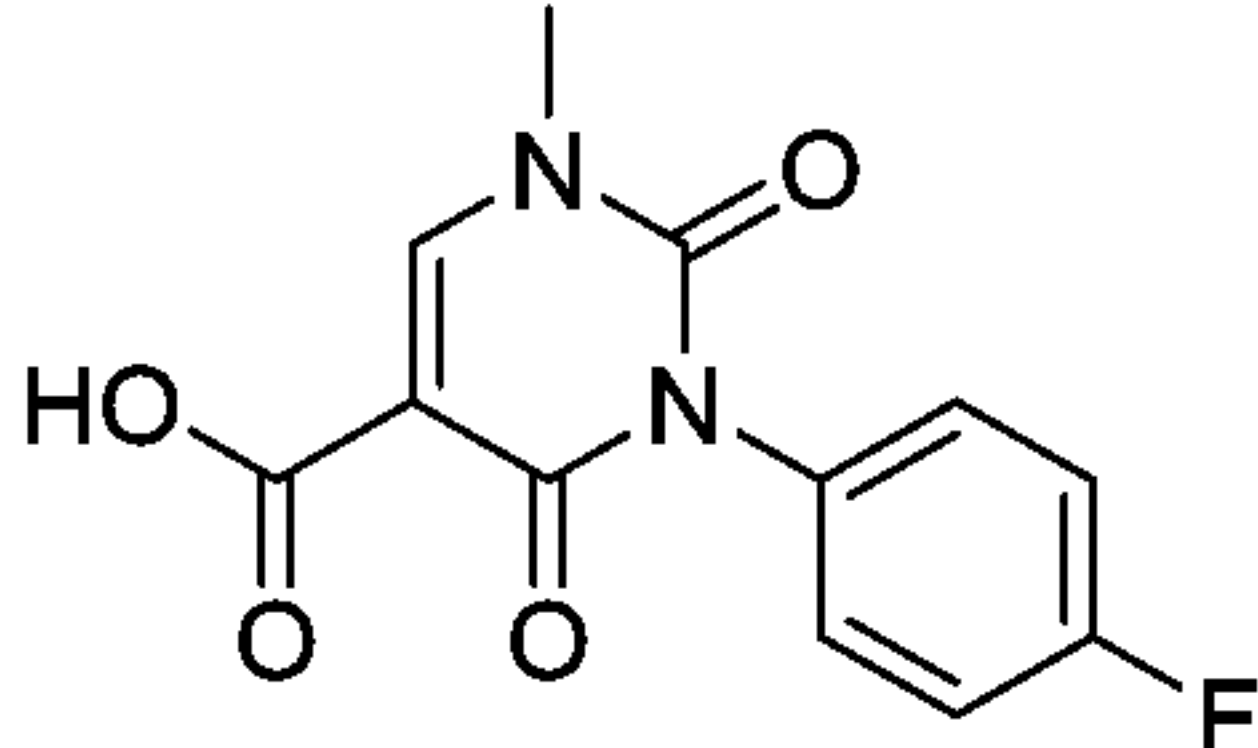
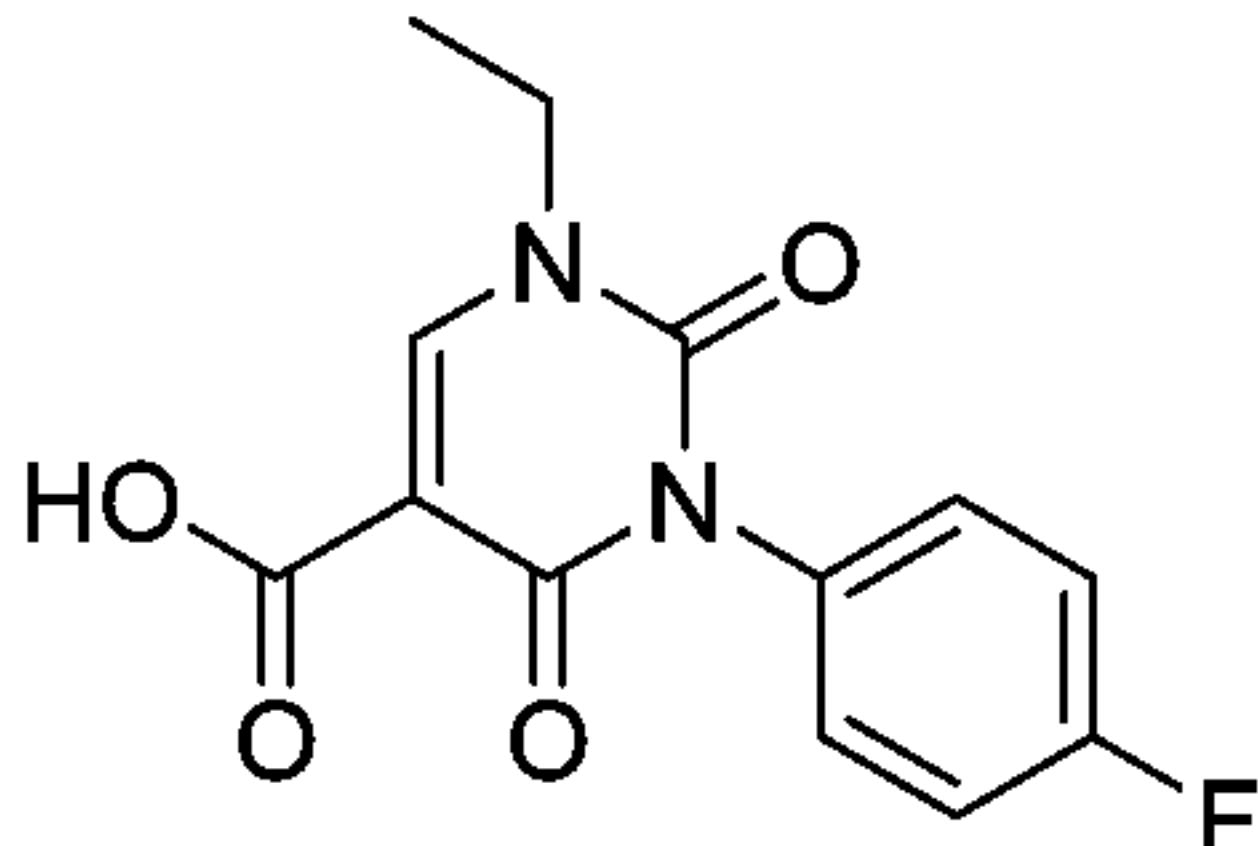
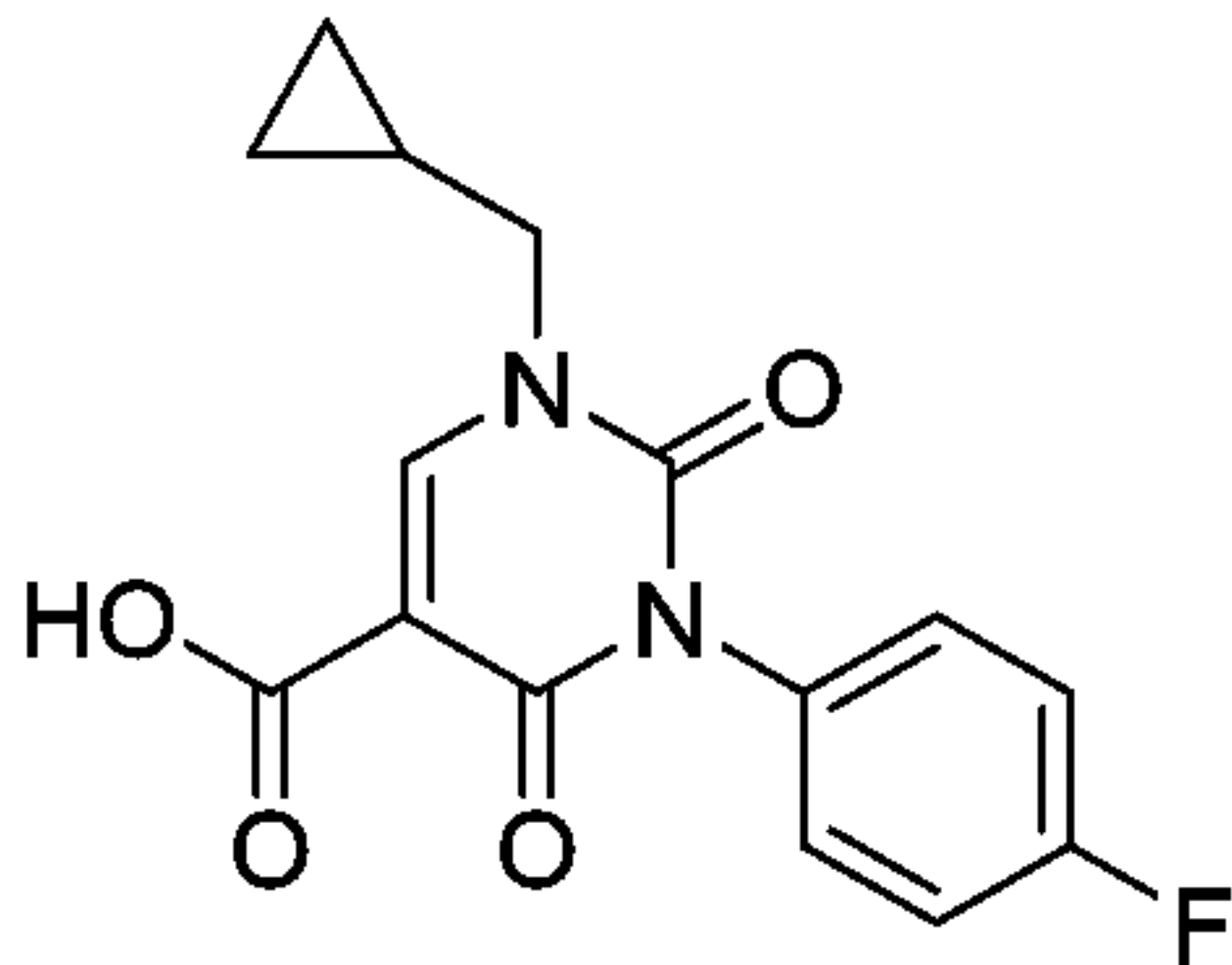
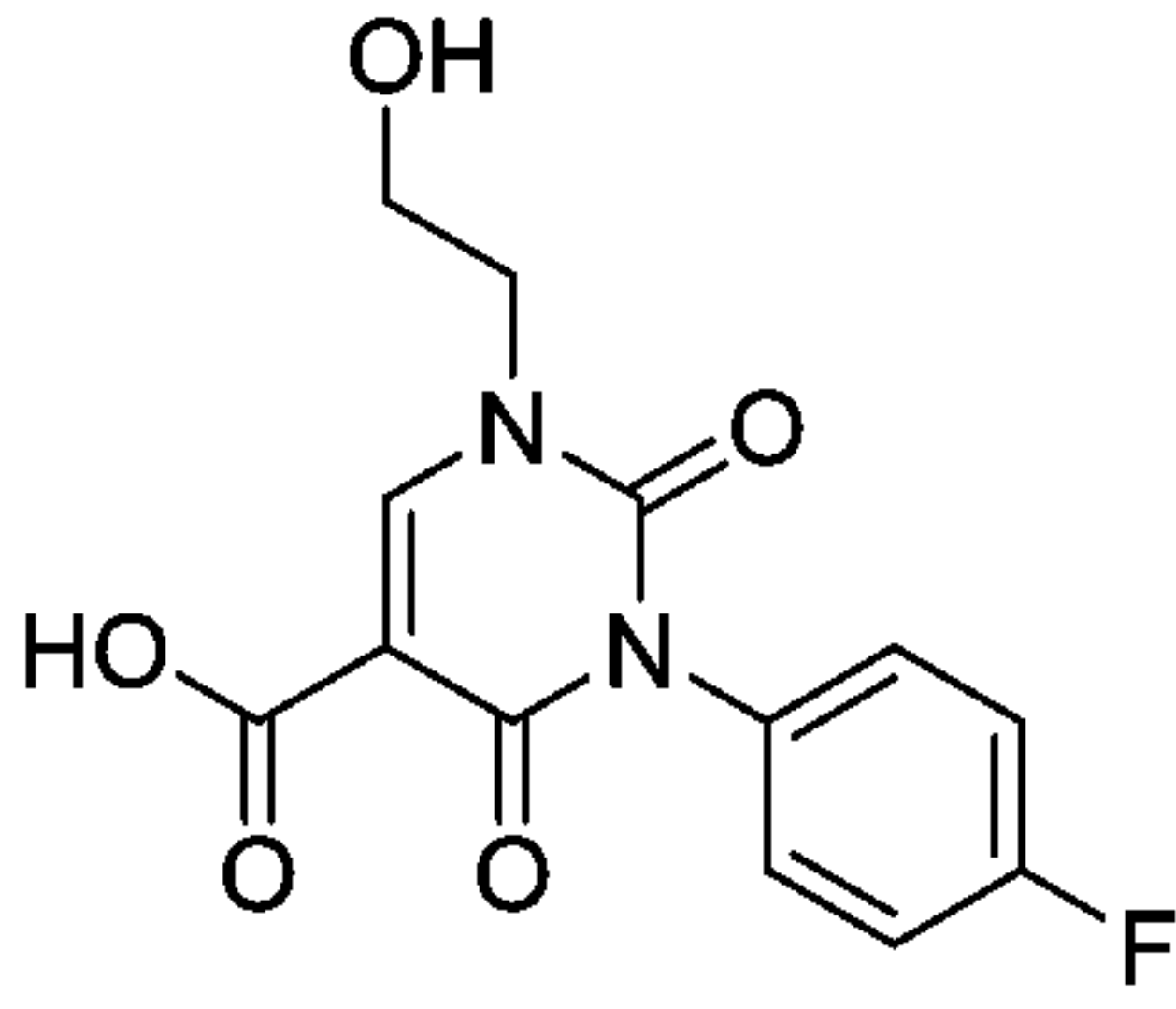
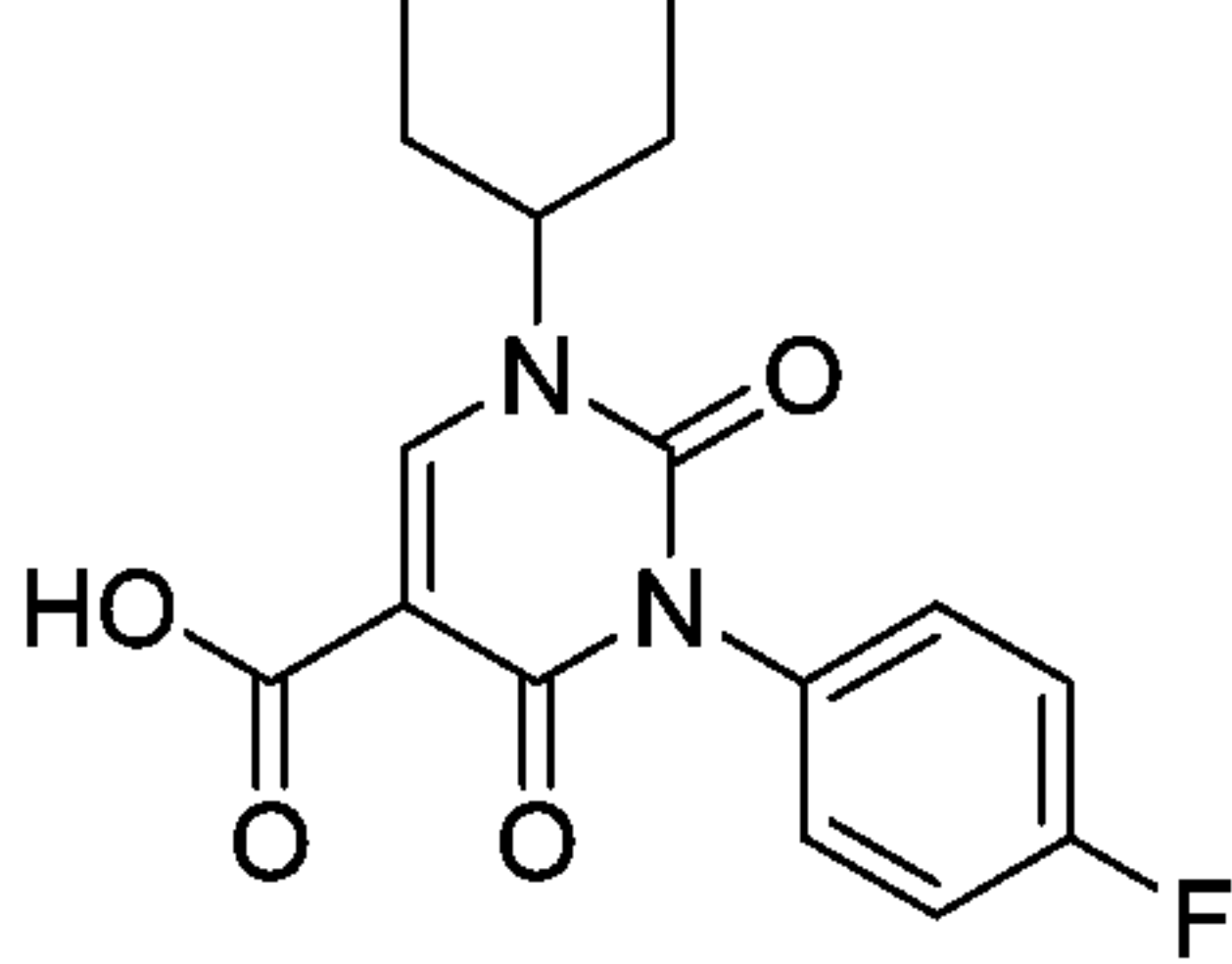
【1115】步驟B：經由注射器向2-((3-(4-氟苯基)脲基)亞甲基)丙二酸二乙酯(3.38公克，10.4毫莫耳濃度)於乙醇(15毫升)中的懸浮液中逐滴添加乙醇鈉(6.23毫升，21%，16.7毫莫耳濃度)。攪拌混合物2小時，接著濃縮且分配於EtOAc(150毫升)與1 M檸檬酸(100毫升)之間。水層用EtOAc(2×100毫升)萃取且合併的有機相用鹽水(50毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體的3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(2.83公克，98%)。

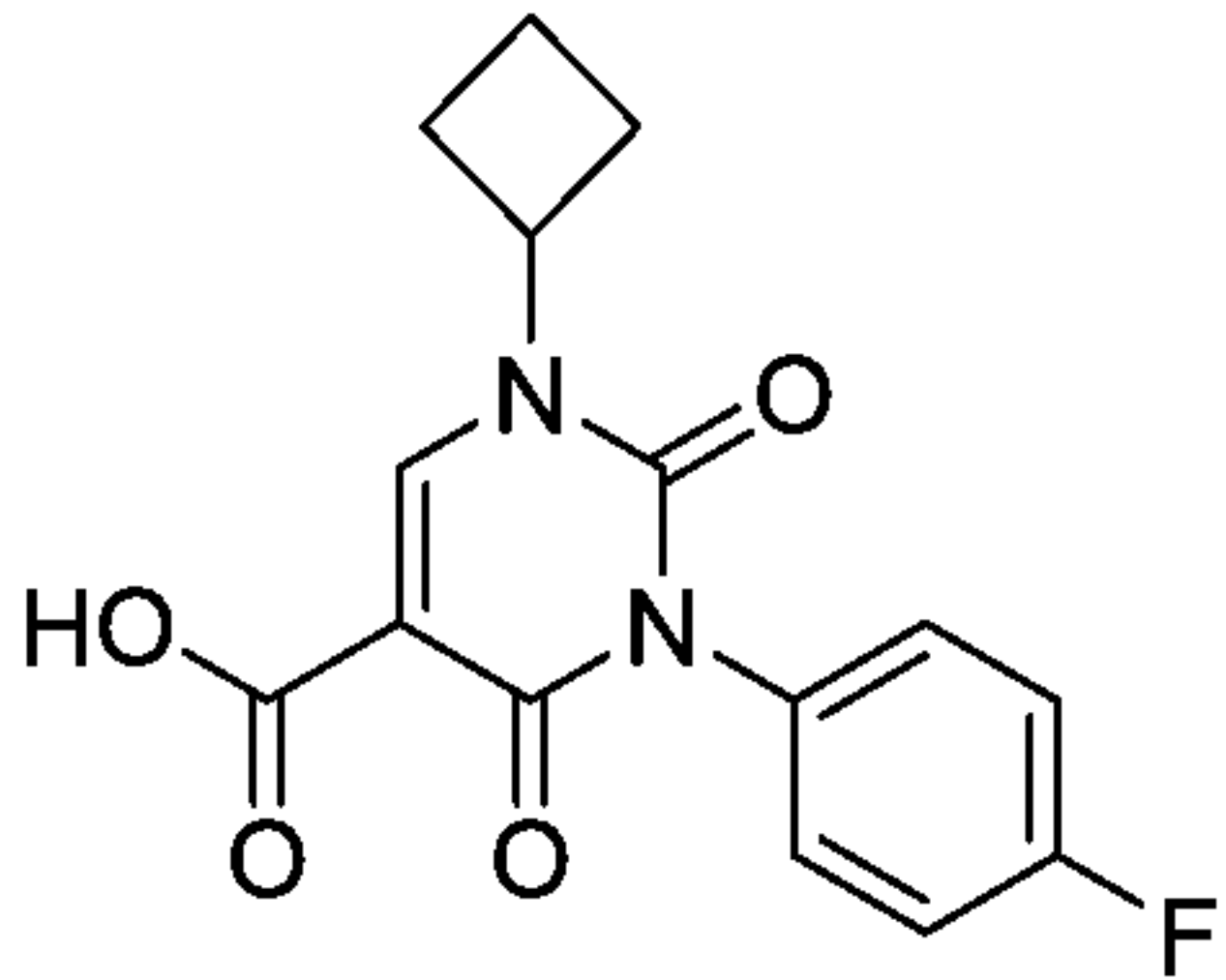
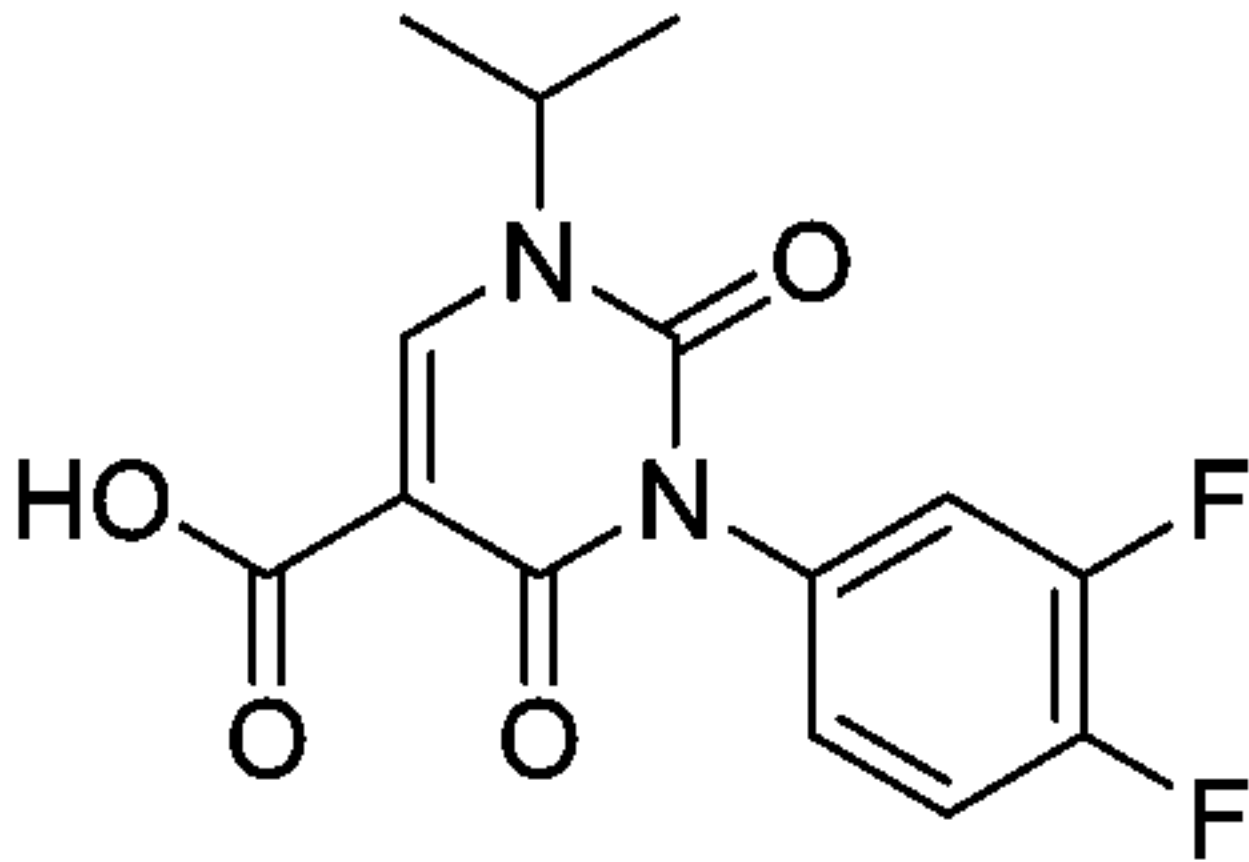
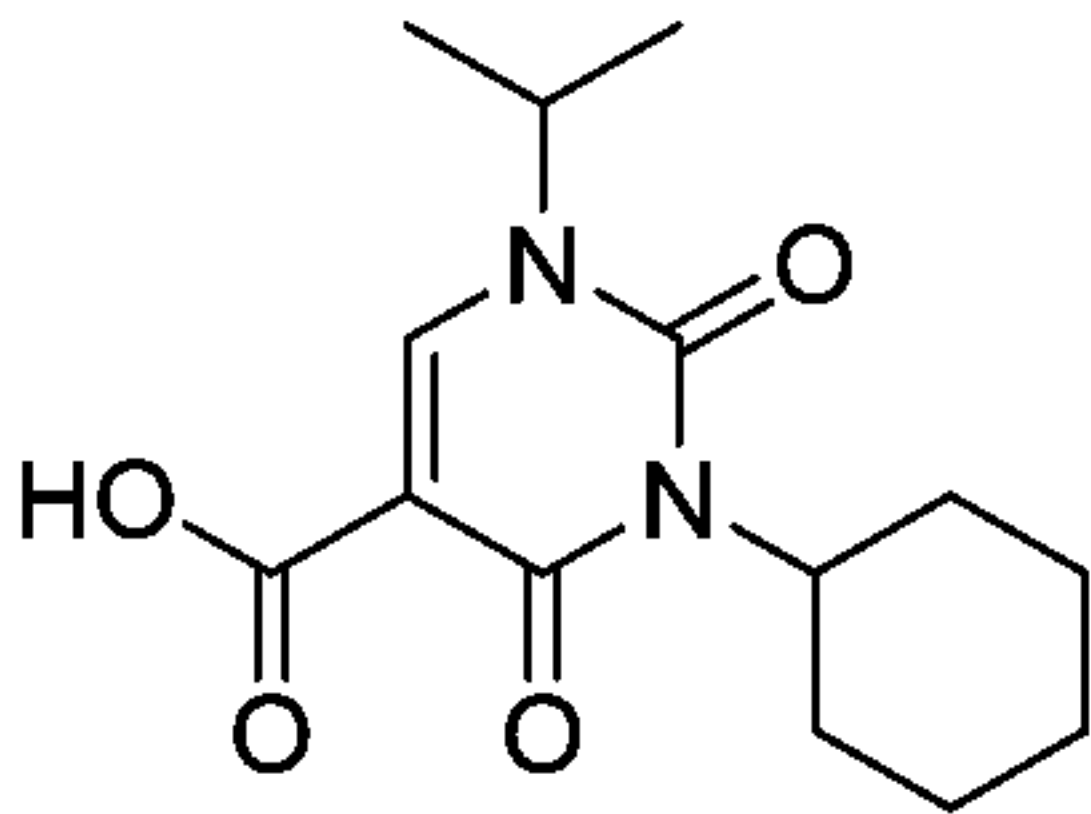
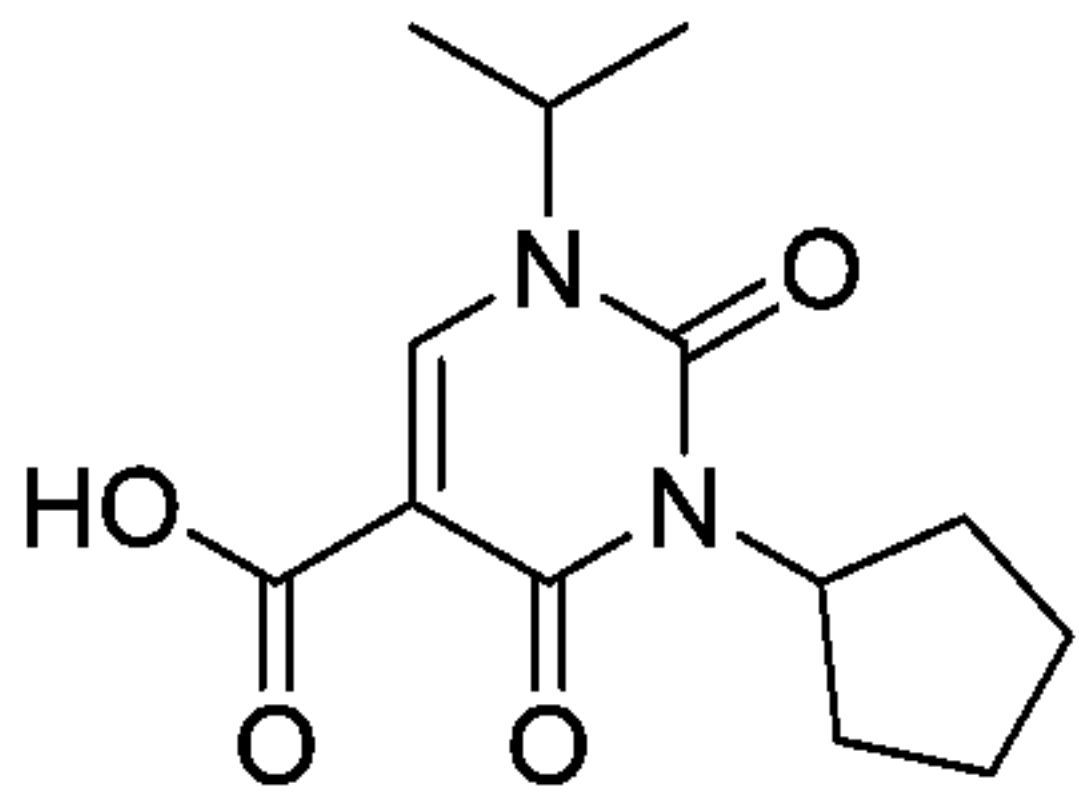
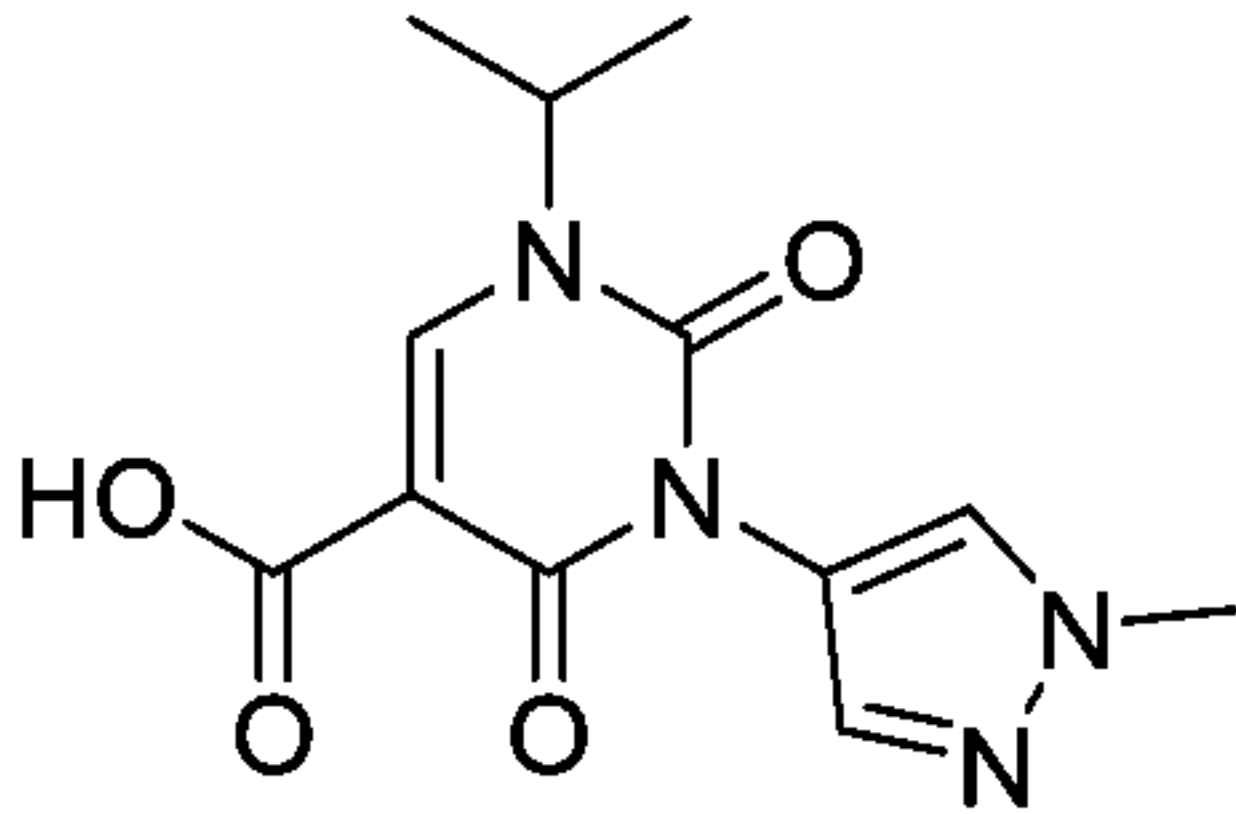
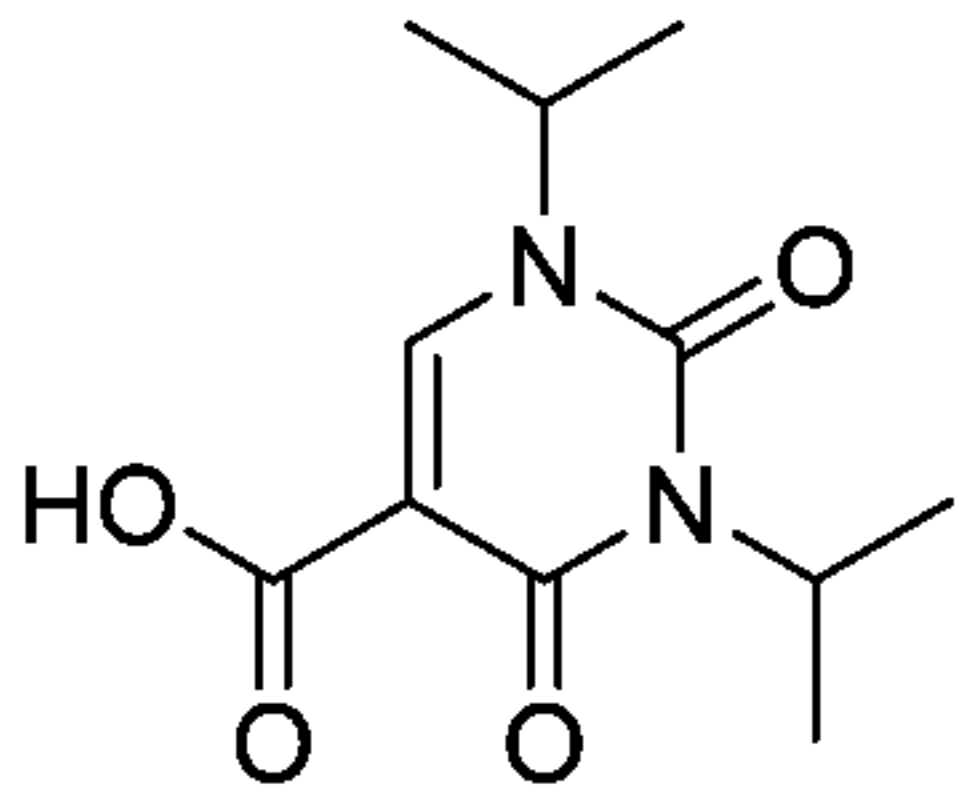
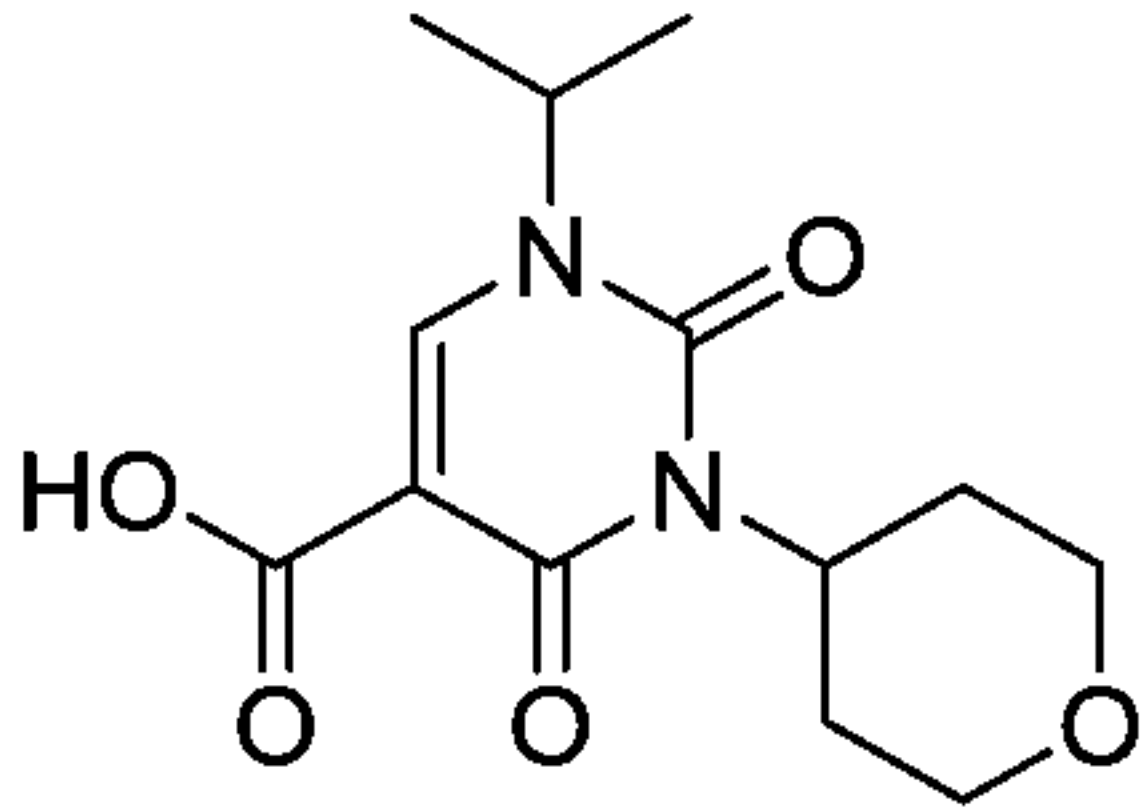
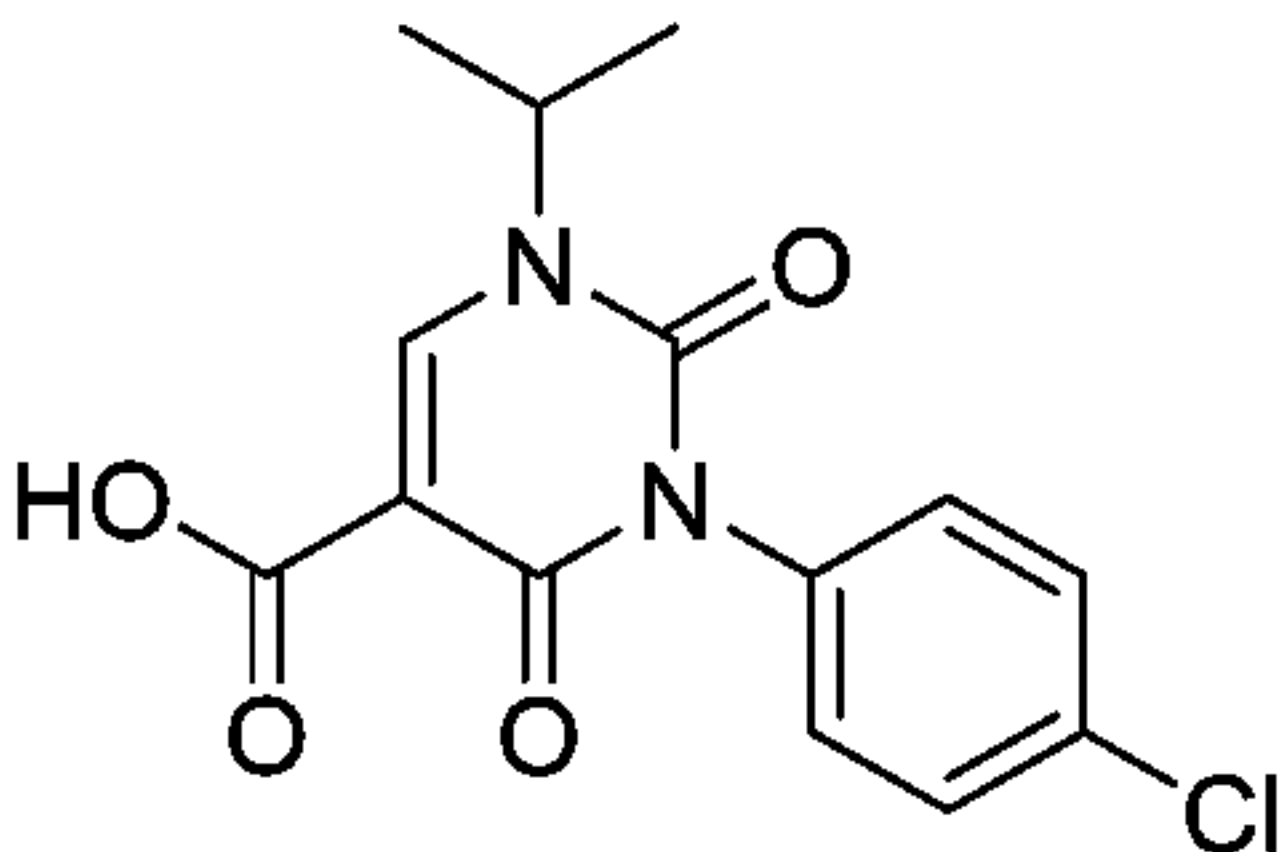
【1116】步驟C：向3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(1.0公克，3.6毫莫耳濃度)以及K₂CO₃(993毫克，7.2毫莫耳濃度)於DMF(5毫升)中的懸浮液中添加2-碘丙烷(719微升，7.2毫莫耳濃度)。混合物在密封管中在70℃下加熱隔夜。將冷卻的混合物分配於水(50毫升)與EtOAc(50毫升)之間且水層用EtOAc(2×30毫升)萃取。合併的有機相用水(5×20毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，接著經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈淺黃色泡沫狀的3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(1.14 g，99%)。

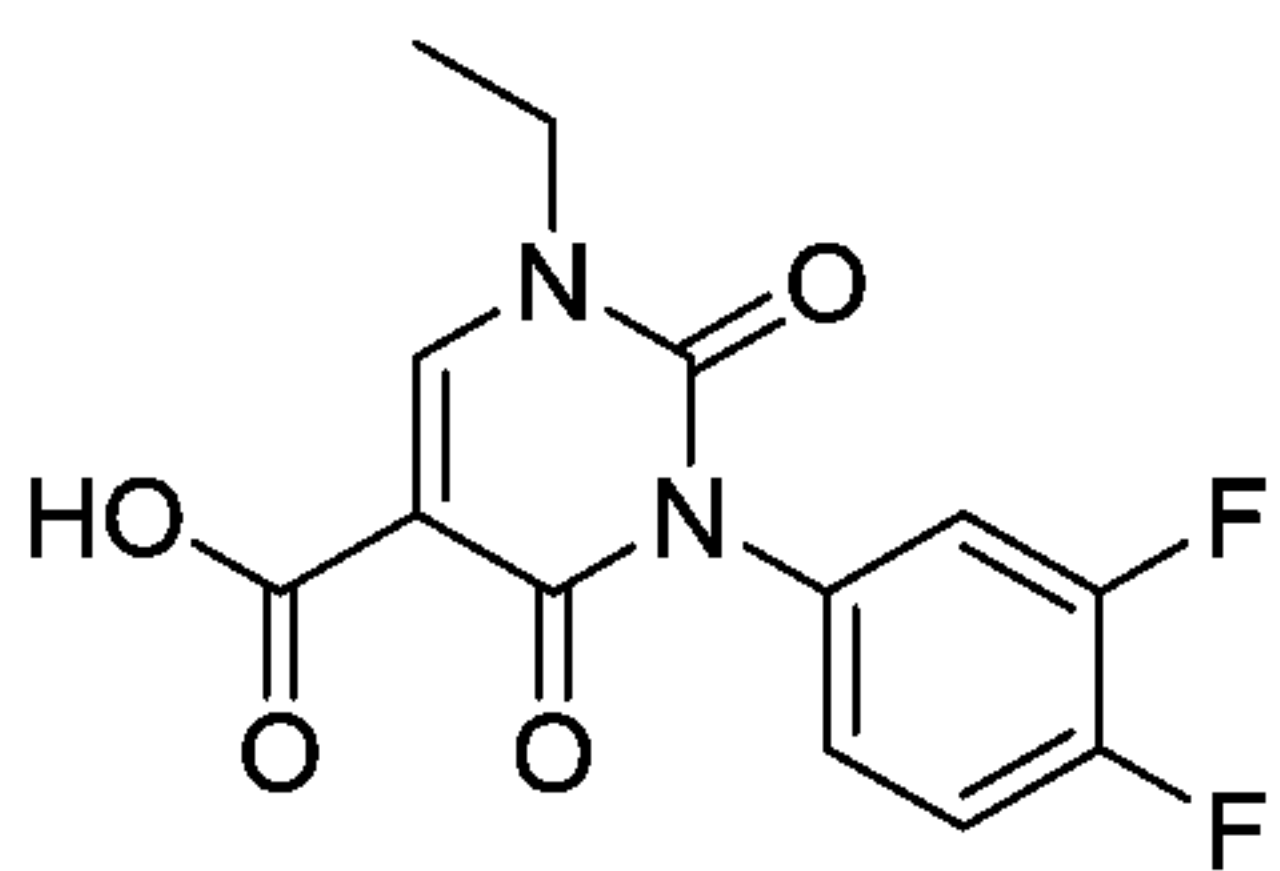
【1117】步驟D：向3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(1.14公克，3.56毫莫耳濃度)於4 N HCl/二噁烷(10

毫升)中的溶液中添加水(2毫升)。在70℃下攪拌混合物隔夜。冷卻的混合物用水(20毫升)處理且過濾所得固體，用水洗滌且真空乾燥，得到呈蓬鬆白色固體狀的3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸。

【1118】亦使用根據製備7的程序產生以下化合物。

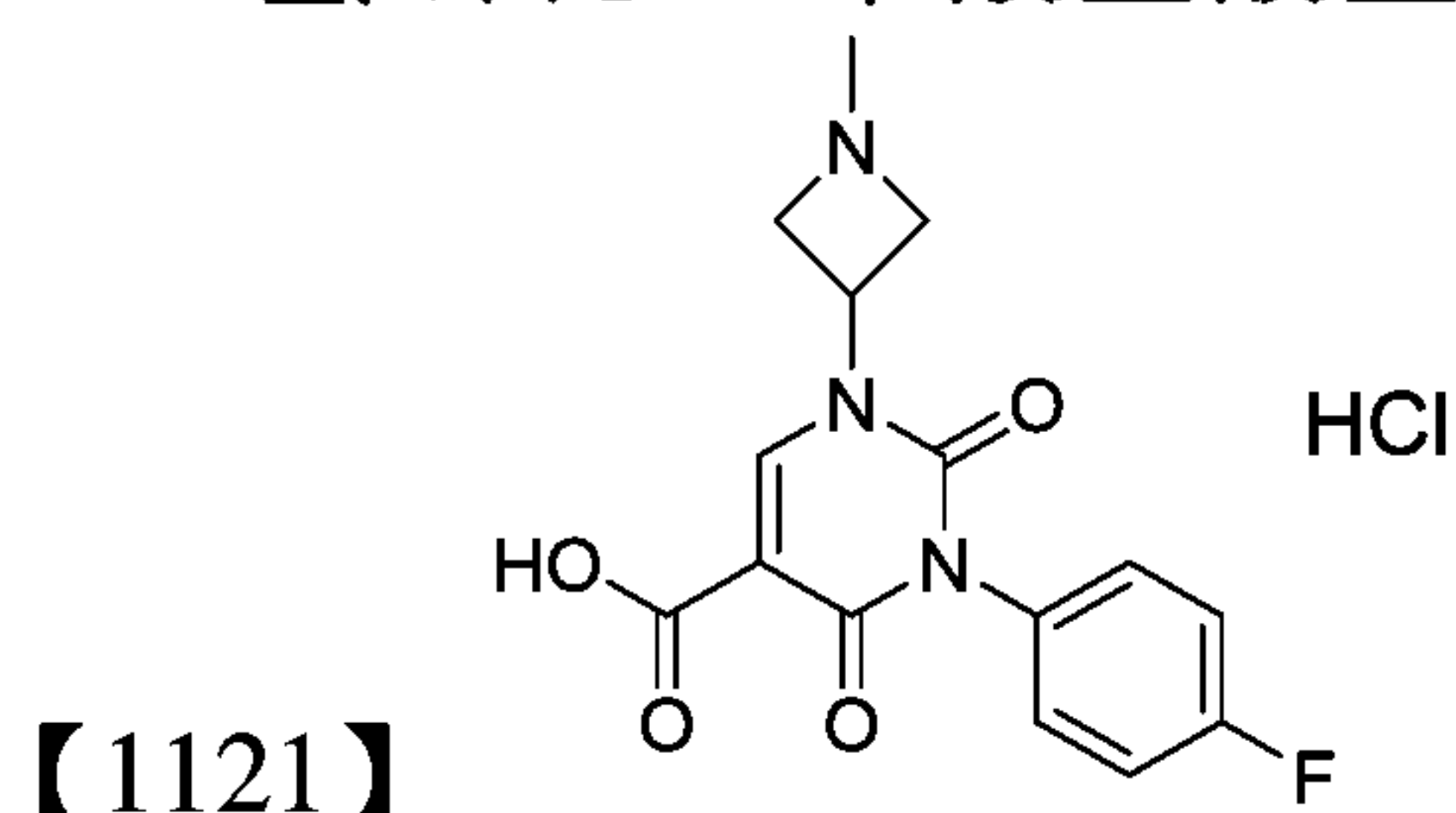
製備	結構	名稱
8		3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
9		1-乙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
10		1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
11		3-(4-氟苯基)-1-(2-羥乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
12		3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1-(戊-3-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸

13		1-環丁基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
14		3-(3,4-二氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
15		3-環己基-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
16		3-環戊基-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
17		1-異丙基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
18		1,3-二異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
19		1-異丙基-2,4-二氧代-3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
20		3-(4-氯苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸

21		3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸
----	--	---

【1119】 製備22

【1120】 3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸鹽酸鹽



【1122】 步驟A：向3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(1.0公克，3.6毫莫耳濃度)以及 K_2CO_3 (993毫克，7.2毫莫耳濃度)於DMF(5毫升)中的懸浮液中添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.04公克，7.2毫莫耳濃度)。混合物在密封管中在70℃下加熱隔夜。將冷卻的混合物分配於水(50毫升)與EtOAc(50毫升)之間且水層用EtOAc(2×30毫升)萃取。合併的有機相用水(5×20毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，接著經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-4% MeOH/DCM)上純化，得到1-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(0.579公克，37%)。

【1123】 步驟B：向1-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(400毫克，0.92毫莫耳濃度)於DCM(8毫升)中的溶液中添加TFA(2毫升)。攪拌混合物2小

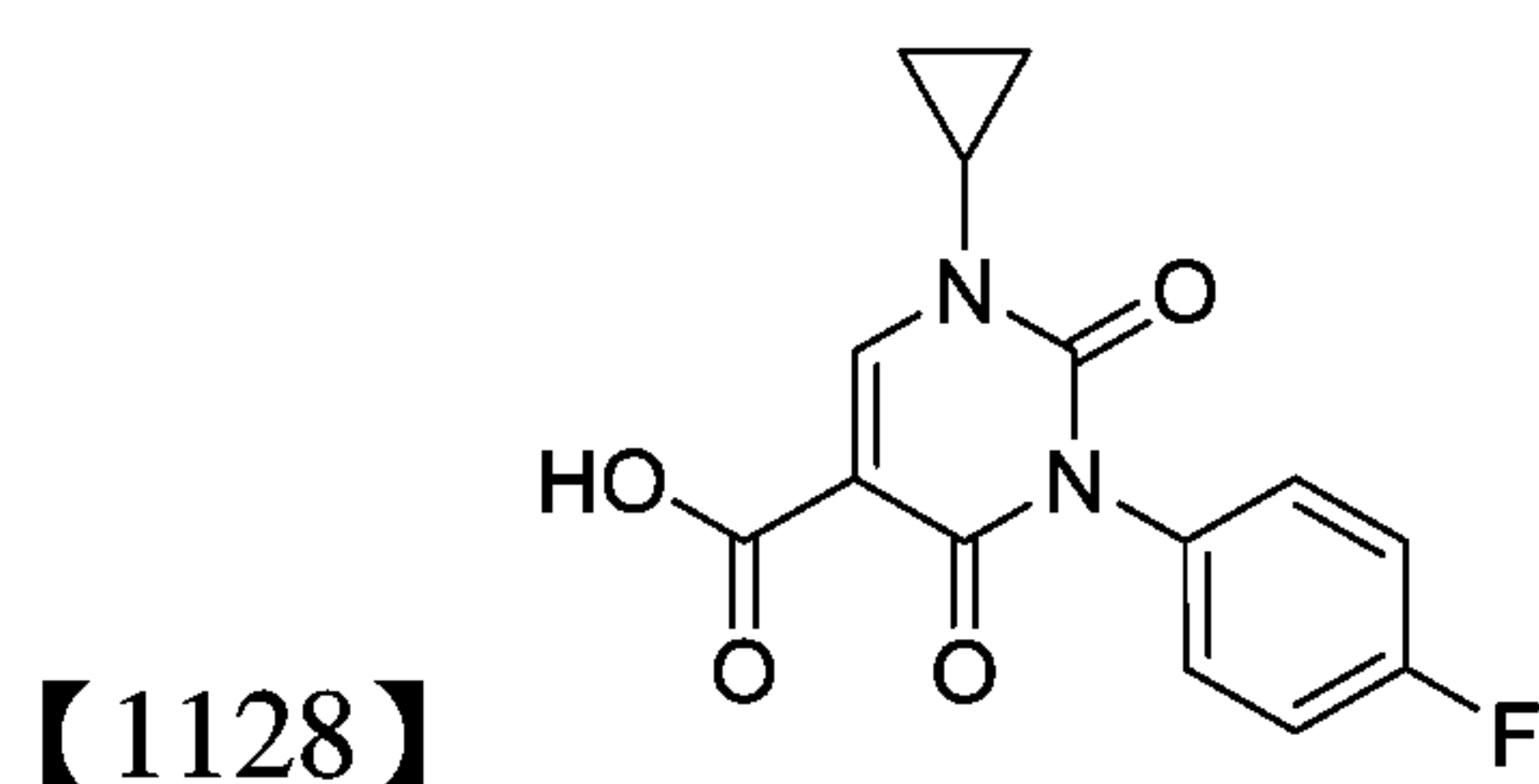
時且濃縮，得到粗1-(氮雜環丁-3-基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯2,2,2-三氟乙酸鹽(413毫克，100%)。

【1124】 步驟C：向1-(氮雜環丁-3-基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯2,2,2-三氟乙酸鹽(200毫克，0.45毫莫耳濃度)於二氯乙烷(5毫升)中的懸浮液中添加甲醛(37%於水中，181毫克，2.24毫莫耳濃度)，隨後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (237毫克，1.12毫莫耳濃度)。劇烈攪拌混合物4小時。混合物用2 N Na_2CO_3 (10毫升)處理，攪拌30分鐘，接著用DCM(3×10毫升)萃取。合併的有機相用鹽水(10毫升)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀的粗3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(127毫克，82%)。

【1125】 步驟D：向3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(174毫克，0.50毫莫耳濃度)於4 N HCl/二噁烷(5毫升)中的溶液中添加水(1毫升)。在70℃下攪拌混合物隔夜。冷卻的混合物用水(10毫升)處理且用EtOAc(10毫升)萃取。濃縮水層，得到粗3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸鹽酸鹽(116毫克，65%)。

【1126】 製備23

【1127】 1-環丙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸



【1129】 步驟A：向3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-

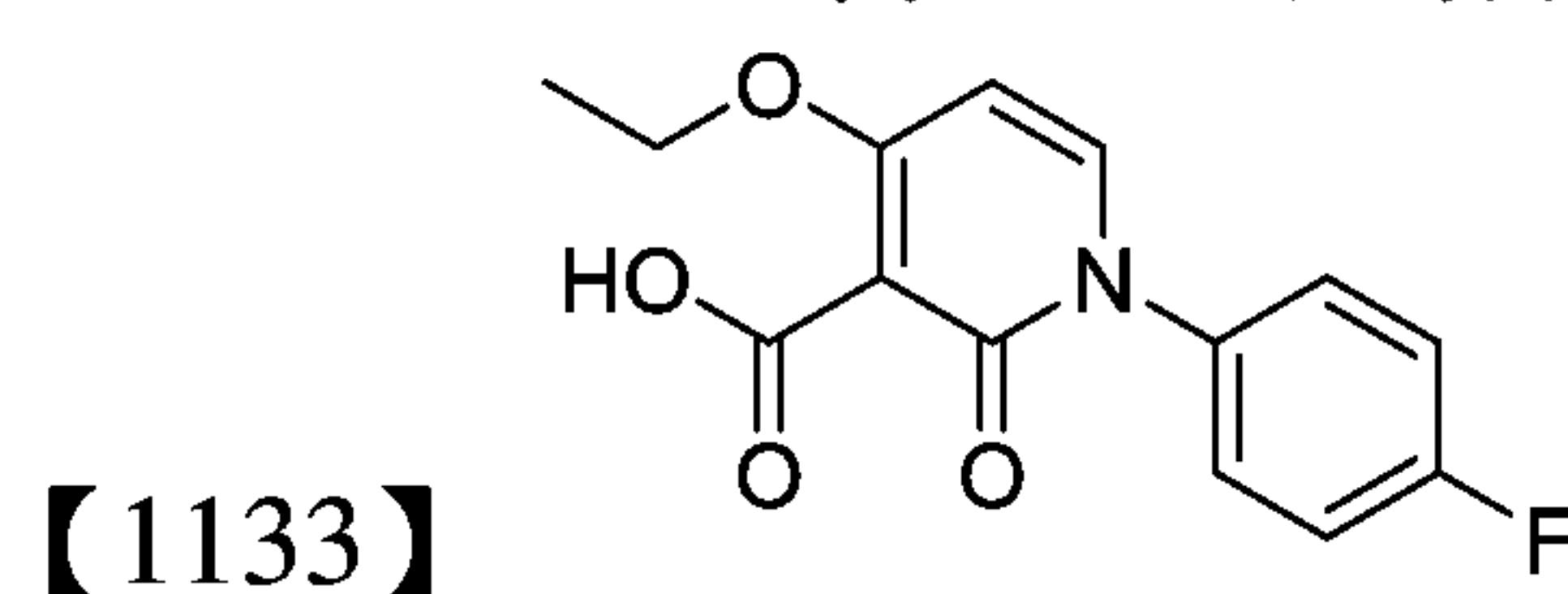
第 271 頁(發明說明書)

甲酸乙酯(900毫克，3.23毫莫耳濃度)、環丙基硼酸(834毫克，9.70毫莫耳濃度)以及 Na_2CO_3 (1028毫克，9.70毫莫耳濃度)於二氯乙烷(6毫升)中的懸浮液中添加二乙醯氧基銅(176毫克，0.970毫莫耳濃度)以及2,2'-聯吡啶(505毫克，3.23毫莫耳濃度)於熱二氯乙烷(6毫升)中的懸浮液。將混合物加熱至70°C維持2小時。添加額外的 Na_2CO_3 (1028毫克，9.70毫莫耳濃度)、環丙基硼酸(834毫克，9.70毫莫耳濃度)、二乙醯氧基銅(176毫克，0.970毫莫耳濃度)以及2,2'-聯吡啶(505毫克，3.23毫莫耳濃度)且在70°C下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用飽和 NH_4Cl 溶液(20毫升)稀釋。水層用DCM(2×20毫升)萃取，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-100% EtOAc/己烷)上純化，得到1-環丙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(180毫克，14%)。

【1130】步驟B：向1-環丙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯(180毫克，0.565毫莫耳濃度)中添加氯化氫(1414 μl ，5.65 mmol，4 M於二噁烷中)以及水(0.3毫升)。將混合物加熱至70°C維持3小時。冷卻反應混合物至室溫且用EtOAc(20毫升)及水(10毫升)稀釋。用EtOAc(2×10毫升)萃取水層。合併的有機物經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮，得到1-環丙基-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸(180毫克，110%)。

【1131】製備24

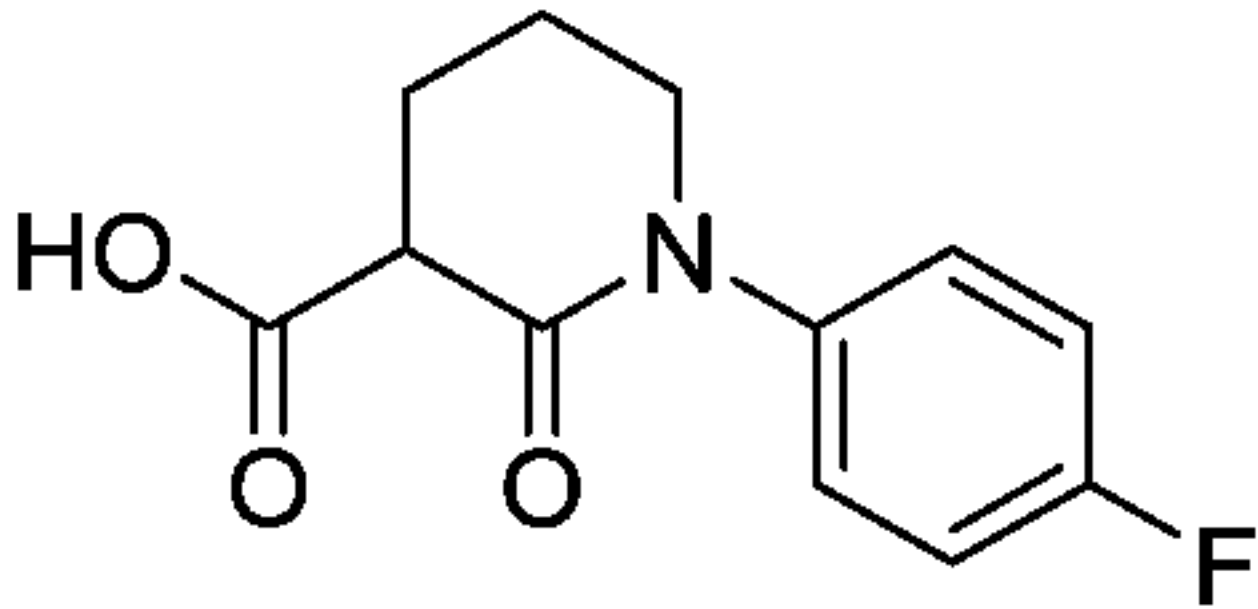
【1132】4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



【1134】 步驟A：將4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(1.0公克，4.73毫莫耳濃度)、喹啉-8-醇(275毫克，1.89毫莫耳濃度)以及碳酸鉍(3.09公克，9.47毫莫耳濃度)合併於DMF(10毫升)中且用Ar淨化5分鐘。添加碘化亞銅(I)(271毫克，1.42毫莫耳濃度)以及1-氟-4-碘苯(819微升，7.1毫莫耳濃度)且混合物在密封容器中、在100℃攪拌隔夜。將混合物分配於水(100毫升)與EtOAc(100毫升)之間且水層用EtOAc(2×50毫升)萃取。合併的有機相用水(30毫升)、2 N HCl(30毫升)、水(2×30毫升)及鹽水(30毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀的4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(1.38公克，95%)。

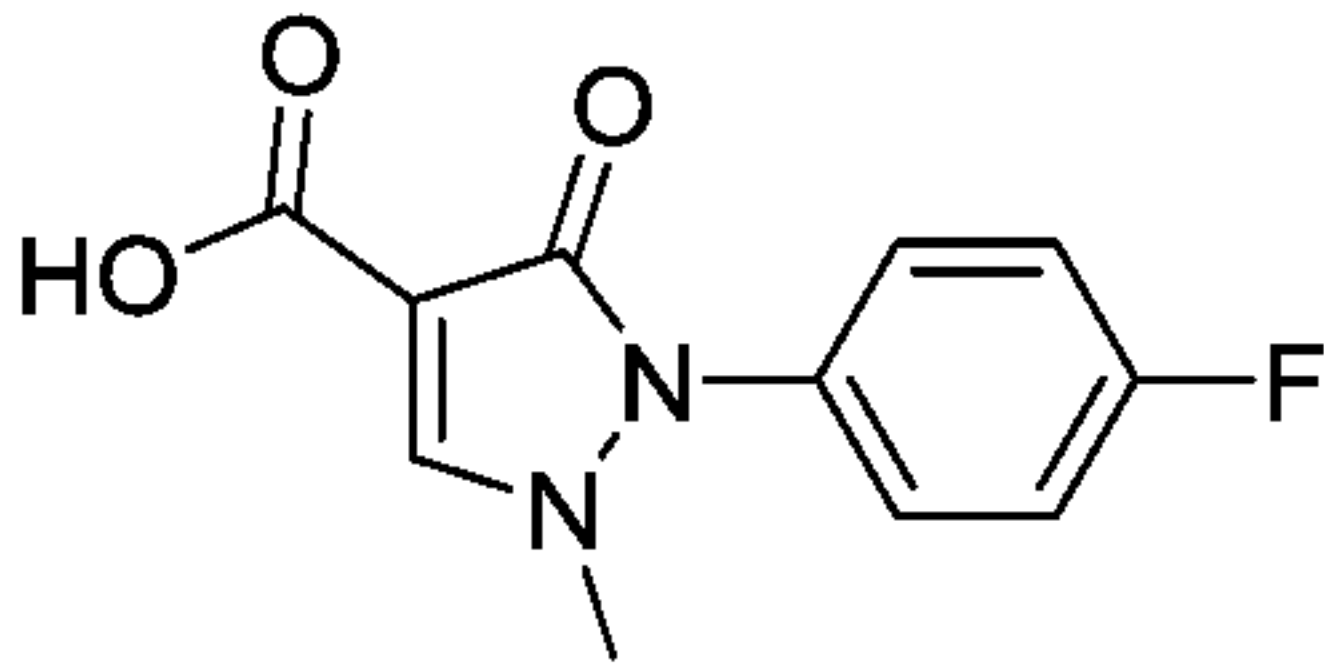
【1135】 步驟B：向4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(1.38公克，4.52毫莫耳濃度)於EtOH(40毫升)中的溶液中添加2 N HCl(9毫升，18.1毫莫耳濃度)。在65℃下攪拌混合物隔夜。冷卻後，過濾固體，用Et₂O洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀的4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(0.418公克，33%)。

【1136】 亦使用根據製備24的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
25		1-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-3-甲酸

【1137】 製備26

【1138】 2-(4-氟苯基)-1-甲基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡唑-4-甲酸



【1139】

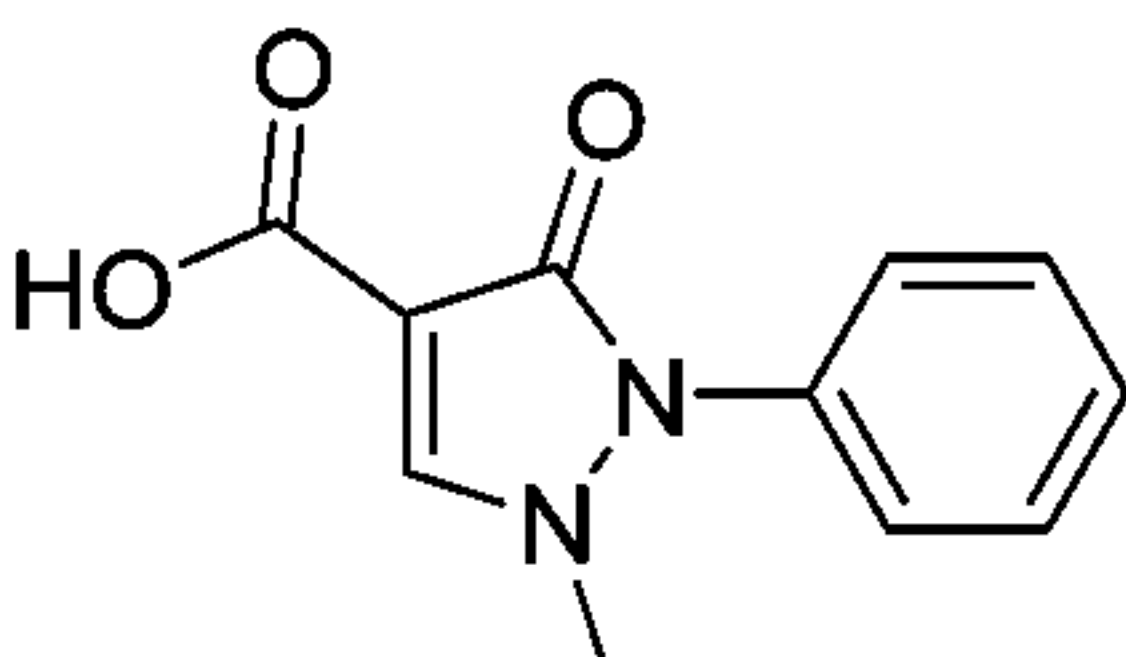
【1140】 步驟A：將(4-氟苯基)胼鹽酸鹽(3.13公克，19.2毫莫耳濃度)懸浮於EtOH(40毫升)中且添加K₂CO₃(5.32公克，38.5毫莫耳濃度)，隨後添加2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(3.85毫升，19.2毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至80℃隔夜。濃縮冷卻的反應物，用水(100毫升)稀釋且用3 N HCl水溶液(50毫升)酸化，以使pH達到3。用EtOAc(2×100毫升)萃取水層。合併的有機層經Na₂SO₄脫水且濃縮。殘餘物用MeOH(2×10毫升)濕磨，且乾燥固體，得到2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(2.88公克，60%)。

【1141】 步驟B：向20毫升小瓶中添加2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(1.56公克，6.23毫莫耳濃度)以及三氟甲烷磺酸甲酯(2.11毫升，18.7毫莫耳濃度)且加熱至80℃維持1小時。反應混合物用DCM(50毫升)稀釋且用飽和NaHCO₃(30毫升)洗滌。用DCM(2×20 mL)萃取水層。合併的有機層經Na₂SO₄脫水且在真空下濃縮。殘餘物在矽膠(70-100% EtOAc/己烷)上純化，得到(4-(乙氧基羰基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶-3-亞基)(甲基)氧鎗三氟甲烷磺酸鹽(2.143公克，100%)。

【1142】 步驟C：向40毫升小瓶中添加(4-(乙氧基羰基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-1,2-二氫-3H-吡啶-3-亞基)(甲基)氧鎗(1.74公克，6.23毫莫耳濃度)且用THF(6毫升)以及MeOH(5毫升)稀釋。添加4 N NaOH水溶液(9.35毫升，37.4毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至60℃。1小時之後，使反應混合物冷卻至室溫。濃縮反應混合物以移除揮發性溶劑。向溶液中添加3 N HCl水溶液以使pH達到1。用EtOAc(3×10毫升)萃取溶液。合併的有機層在減壓下濃縮，得到2-(4-氟苯基)-1-甲基-3-氧代

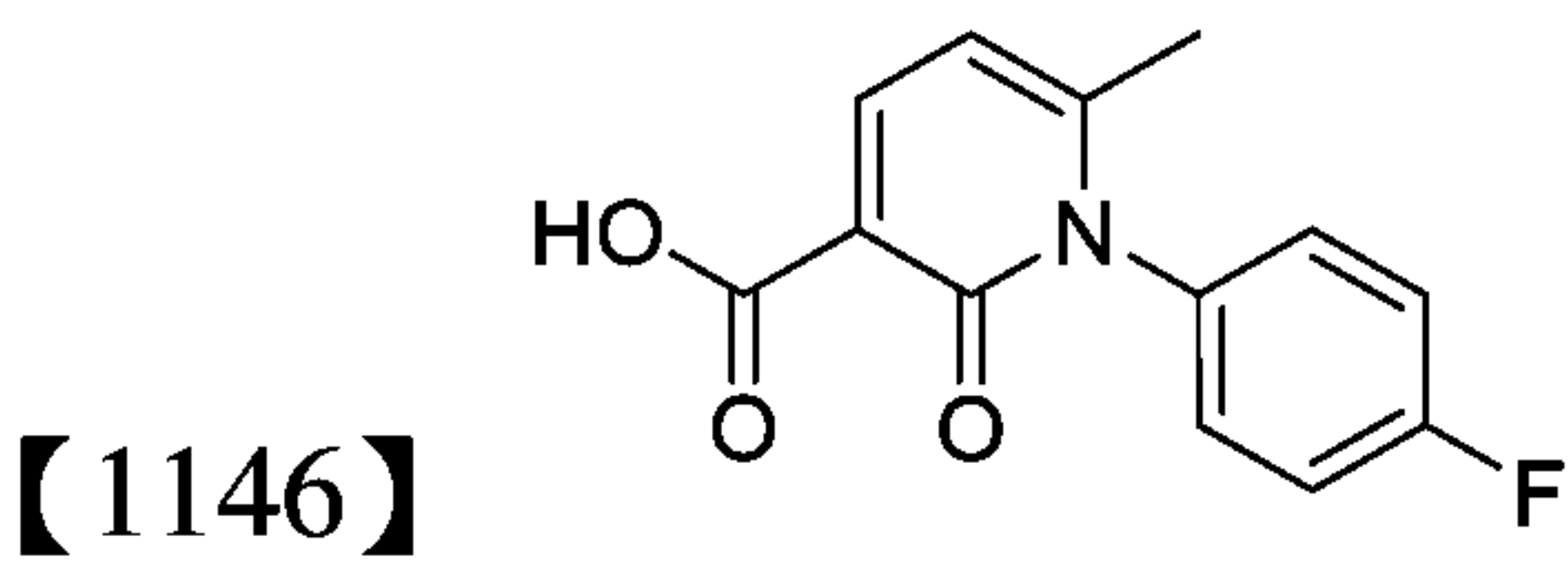
-2,3-二氫-1H-吡唑-4-甲酸(1.26公克，85.8%)。

【1143】亦使用根據製備26的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
27		1-甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-甲酸

【1144】製備28

【1145】1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



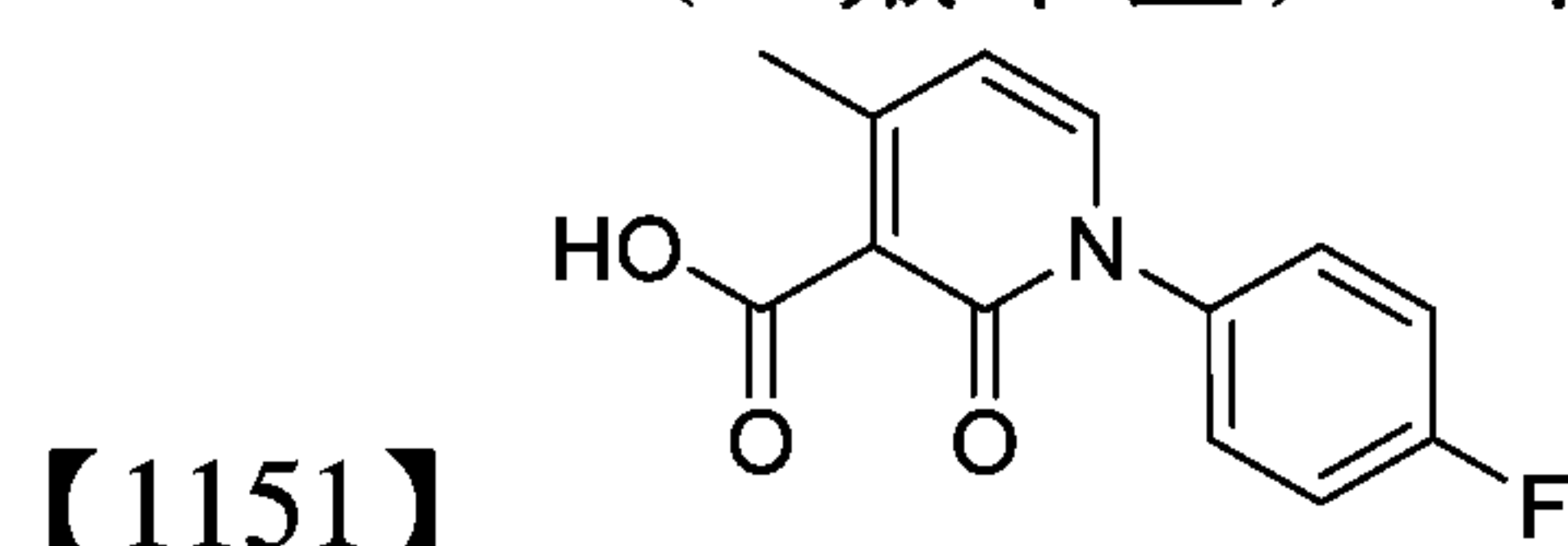
【1147】步驟A：製備4-氟苯胺(1.72毫升，18.0毫莫耳濃度)以及三乙胺(3.01毫升，21.6毫莫耳濃度)於DCM(90毫升)中的溶液且用氫氣氣球淨化。將溶液在冰浴中冷卻至0℃。將3-氯-3-氧代丙酸乙酯(2.719毫升，21.60毫莫耳濃度)溶解於DCM(8 mL)中且歷時五分鐘將此溶液逐滴添加至反應物中。使反應混合物緩慢升溫至室溫隔夜。反應混合物用水(100毫升)稀釋且分離，用NaHCO₃(50毫升×4)及鹽水(50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到粗3-((4-氟苯基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(4.32公克，106%)。

【1148】步驟B：將3-((4-氟苯基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(2公克，8.88毫莫耳濃度)溶解於乙醇(22毫升)中。攪拌此溶液的同時，添加(E)-4-甲氧基丁-3-烯-2-酮(1.36毫升，13.3毫莫耳濃度)。在一起攪拌10分鐘之後，添加乙醇鈉(4.97毫升，13.3毫莫耳濃度)且加熱至回流維持2小時。濃縮反應混合物且用DCM(200毫升)稀釋且用1 N HCl(50毫升×2)及鹽水(50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在

矽膠(5% MeOH/DCM)上純化，得到1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(2.2公克，100%)。

【1149】 製備29

【1150】 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



【1152】 步驟A：將4-氟苯胺(1.73毫升，18.0毫莫耳濃度)與1H-咪唑(0.249公克，3.67毫莫耳濃度)於2-(丙-2-亞基)丙二酸二乙酯(9.80毫升，50毫莫耳濃度)中的溶液合併於密封管中且在氬氣下加熱至200℃維持3小時。將反應混合物冷卻至室溫且在矽膠(25% EtOAc/己烷)上純化，得到2-((4-氟苯基)胺甲醯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(2.13公克，31%)。

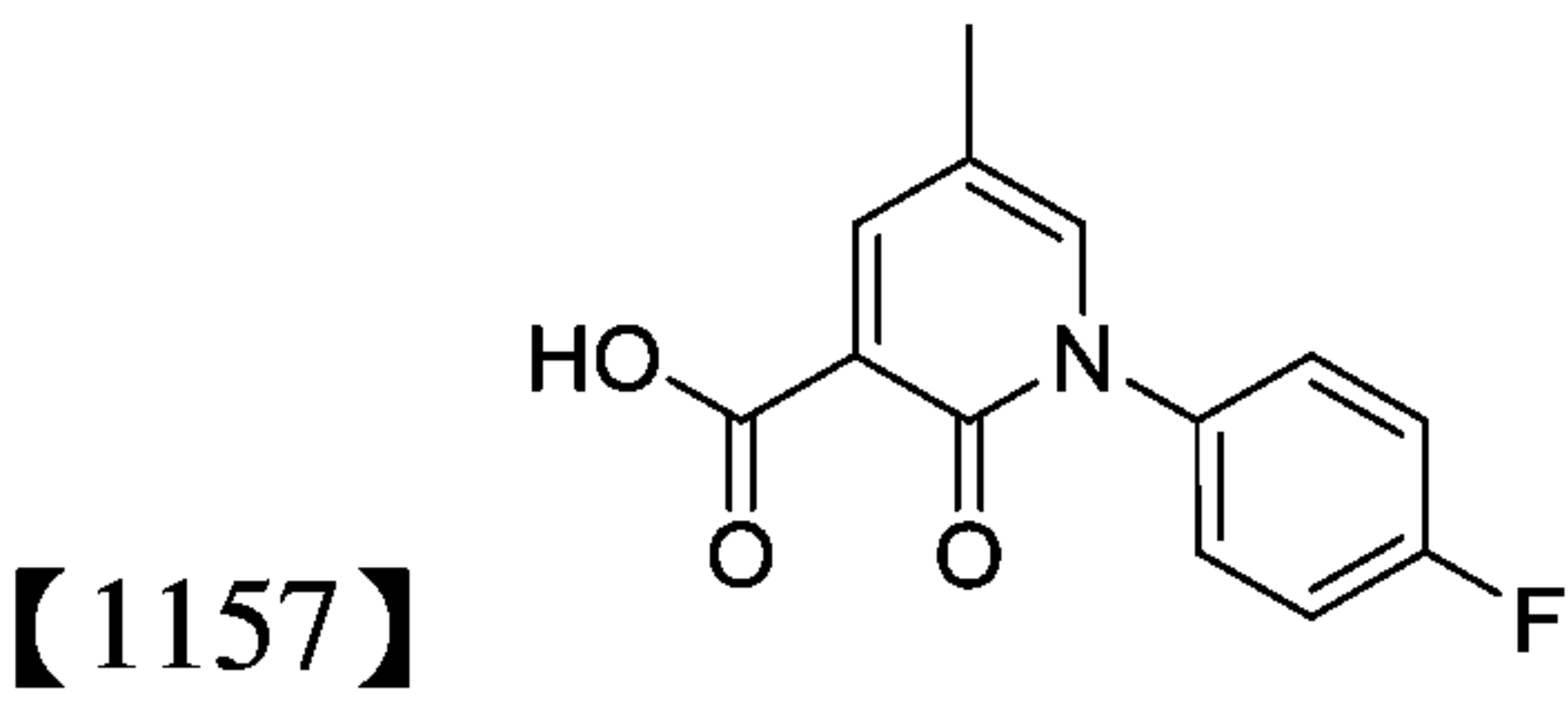
【1153】 步驟B：將2-((4-氟苯基)胺甲醯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(2.13公克，8.03毫莫耳濃度)溶解於1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.957公克，8.03毫莫耳濃度)中且在密封管中加熱至90℃維持90分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用30毫升EtOAc以及30毫升飽和NH₄Cl稀釋且攪拌15分鐘。分離各相且有機相用NH₄Cl(2×30毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(5% MeOH/DCM)上純化，得到1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(320毫克，15%)。

【1154】 步驟C：將1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(290毫克，1.05毫莫耳濃度)溶解於MeOH(3 mL)以及水(2 mL)中。添加LiOH(88毫克，2.1毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至37

℃ 隔夜。反應混合物用水(10毫升)稀釋且在減壓下移除甲醇。水層用 Et₂O(2×50毫升)萃取且用 1 M HCl使pH降至1。過濾所得固體，用水洗滌且乾燥，得到1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(121毫克，46%)。

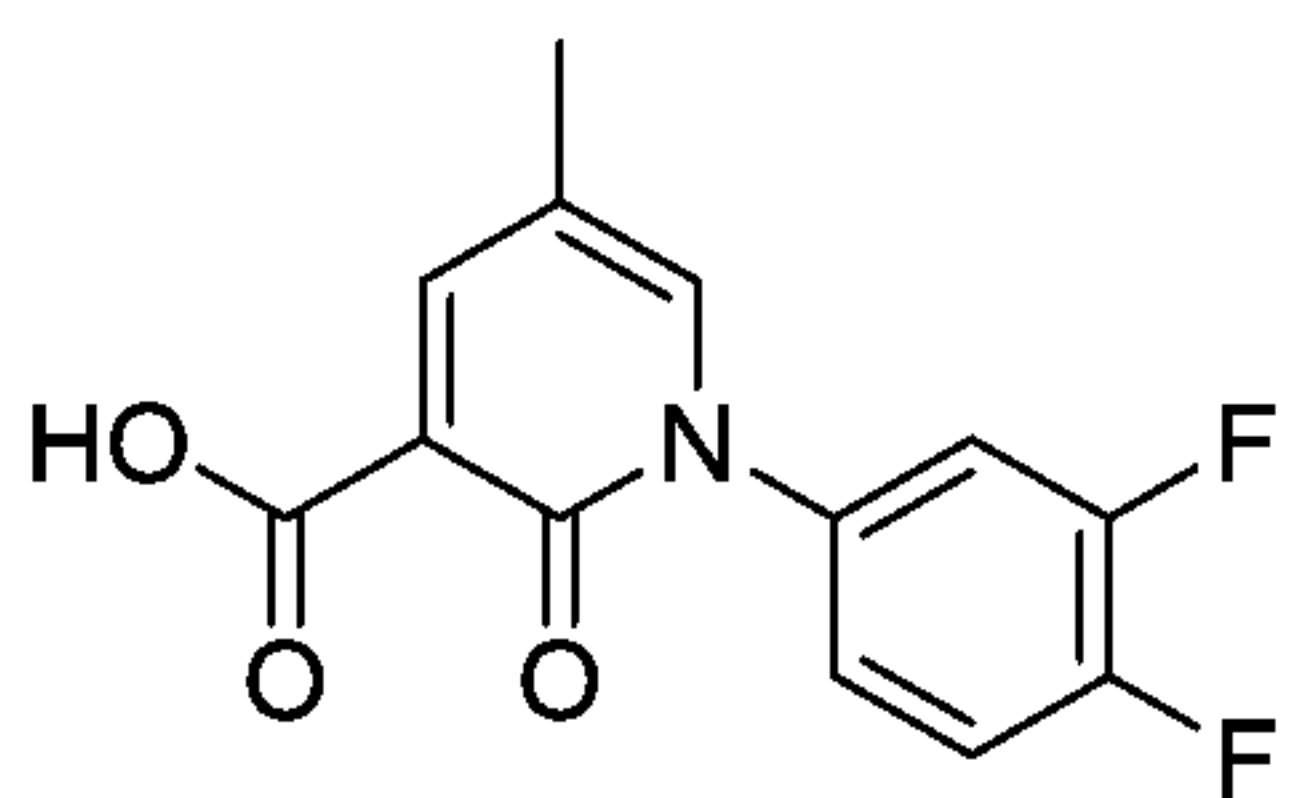
【1155】 製備30

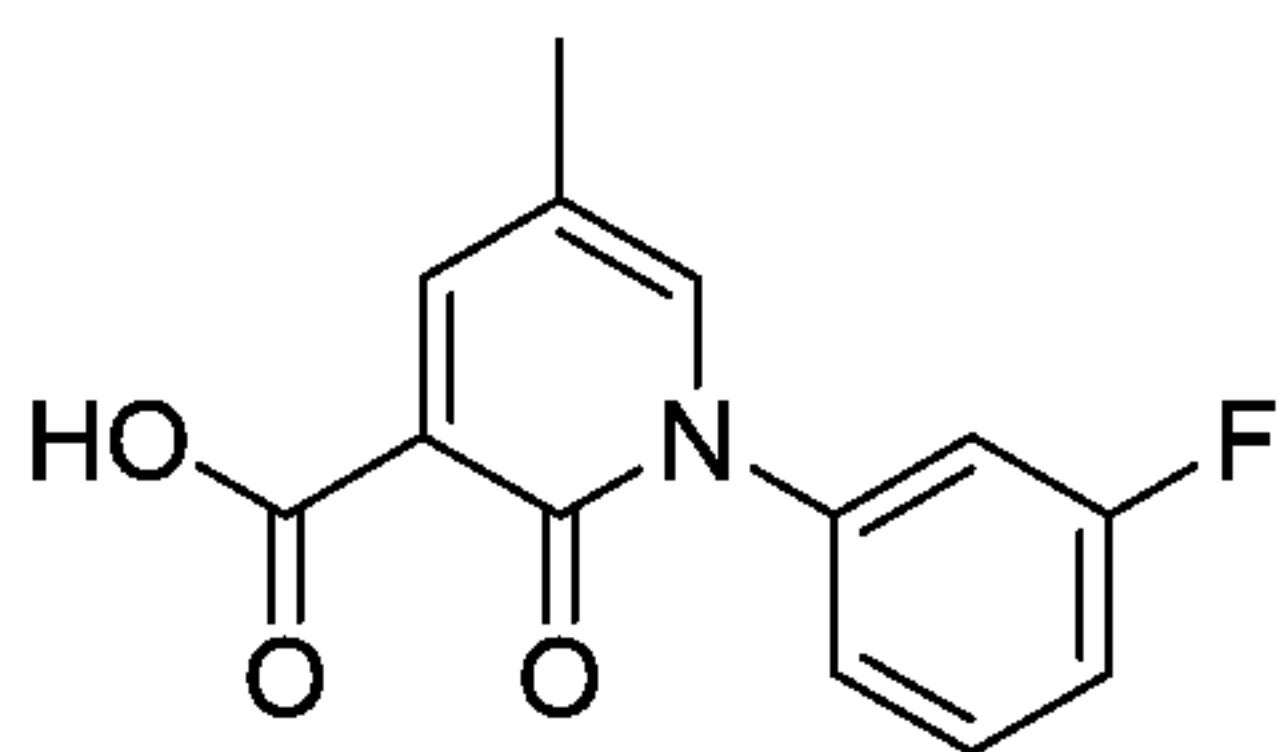
【1156】 1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



【1158】 將3-((4-氟苯基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(18公克，79.9毫莫耳濃度)溶解於乙醇(200毫升)中且添加(E)-3-乙氧基-2-甲基丙烯醛(13.7，119.8毫莫耳濃度)。5分鐘之後，添加乙醇鈉(44.7毫升，119.8毫莫耳濃度，21重量%於EtOH中)且反應混合物在回流下加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加至經攪拌的2 N HCl水溶液(2公升)中且在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾固體且用2 N HCl(2×500毫升)以及水(500毫升)洗滌。將濾餅以及濾紙轉移至大布氏真空瓶(Buchi vacuum flask)中且乾燥隔夜，得到1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(15.9公克，80%)。

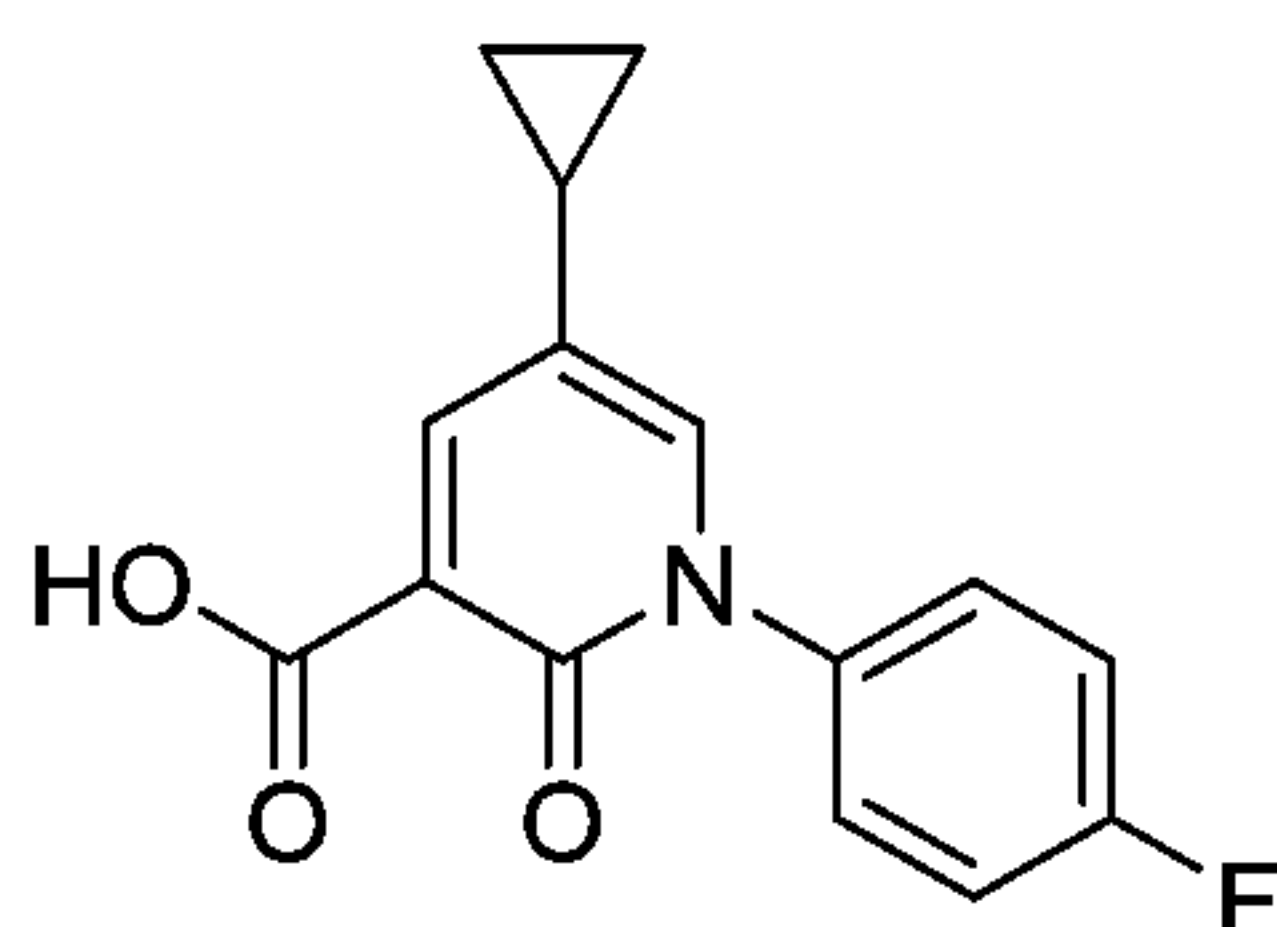
【1159】 亦使用根據製備30的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
31		1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸

32		1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸
----	--	-----------------------------------

【1160】 製備33

【1161】 5-環丙基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



【1162】

【1163】 步驟A：將5-溴-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(2.84公克，12.2毫莫耳濃度)、(4-氟苯基)硼酸(4.62公克，33.0毫莫耳濃度)、二乙醯氧基銅(4.34公克，23.9毫莫耳濃度)以及DCM(50毫升)裝入250毫升圓底燒瓶中。添加活化分子篩(1公克)，隨後添加吡啶(3.86毫升，47.7毫莫耳濃度)。反應混合物在室溫下、在正常氣氛下攪拌3天。反應混合物用DCM稀釋至200毫升且經由Celite®過濾。濾液用水(3×250毫升)及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(25% EtOAc/DCM)上純化，得到5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(3.53公克，10.8毫莫耳，88.4%產率)。

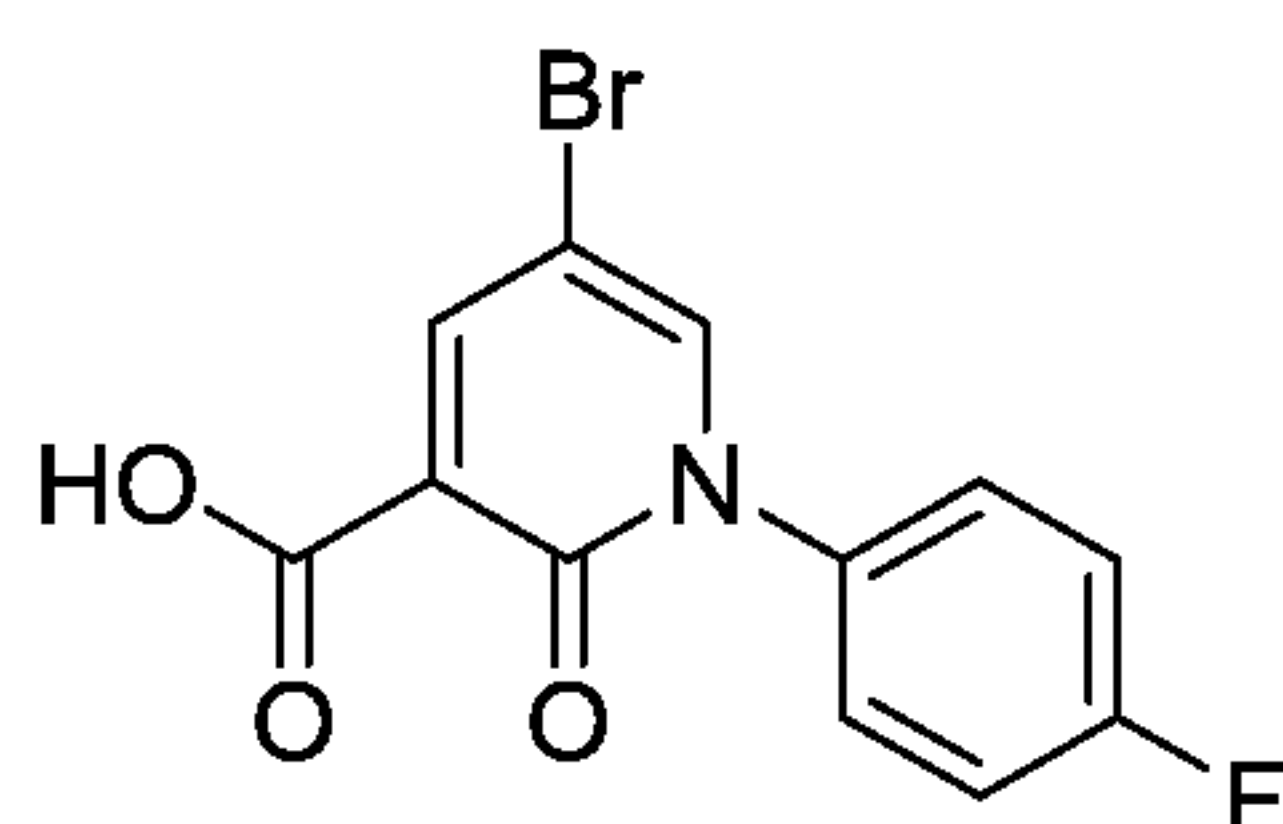
【1164】 步驟B：將5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.400公克，1.23毫莫耳濃度)溶解於10:1甲苯:水(16 mL)中且使氮氣鼓泡通過此溶液5分鐘。在氮氣鼓泡通過反應混合物1分鐘的情況下，添加環丙基三氟硼酸鉀(0.726公克，4.91毫莫耳濃度)、二乙醯氧基鈣(0.038公克，0.169毫莫耳濃度)及K₃PO₄(0.260公克，1.23毫莫耳濃度)。添加二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.172公克，0.368毫莫耳濃度)且反應混合物用氮氣鼓泡1分鐘，接著密封且

加熱至105℃隔夜。將反應混合物分配於水與EtOAc之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(80:20 DCM:EtOAc)上純化，得到5-環丙基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.240公克，0.835毫莫耳濃度，68.1%產率)。

【1165】步驟C：將5-環丙基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(240毫克，0.835毫莫耳濃度)溶解於THF(20毫升)及MeOH(5毫升)中。向其中添加水合氫氧化鋰(550毫克，13.1毫莫耳濃度)於最少量水(1毫升)中的溶液。2.5小時之後，濃縮反應混合物，用水(5毫升)稀釋且用濃HCl將pH調節至1。過濾所得固體，用2 N HCl洗滌且乾燥，得到5-環丙基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(160毫克，0.586毫莫耳濃度，70.1%產率)。

【1166】製備34

【1167】5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



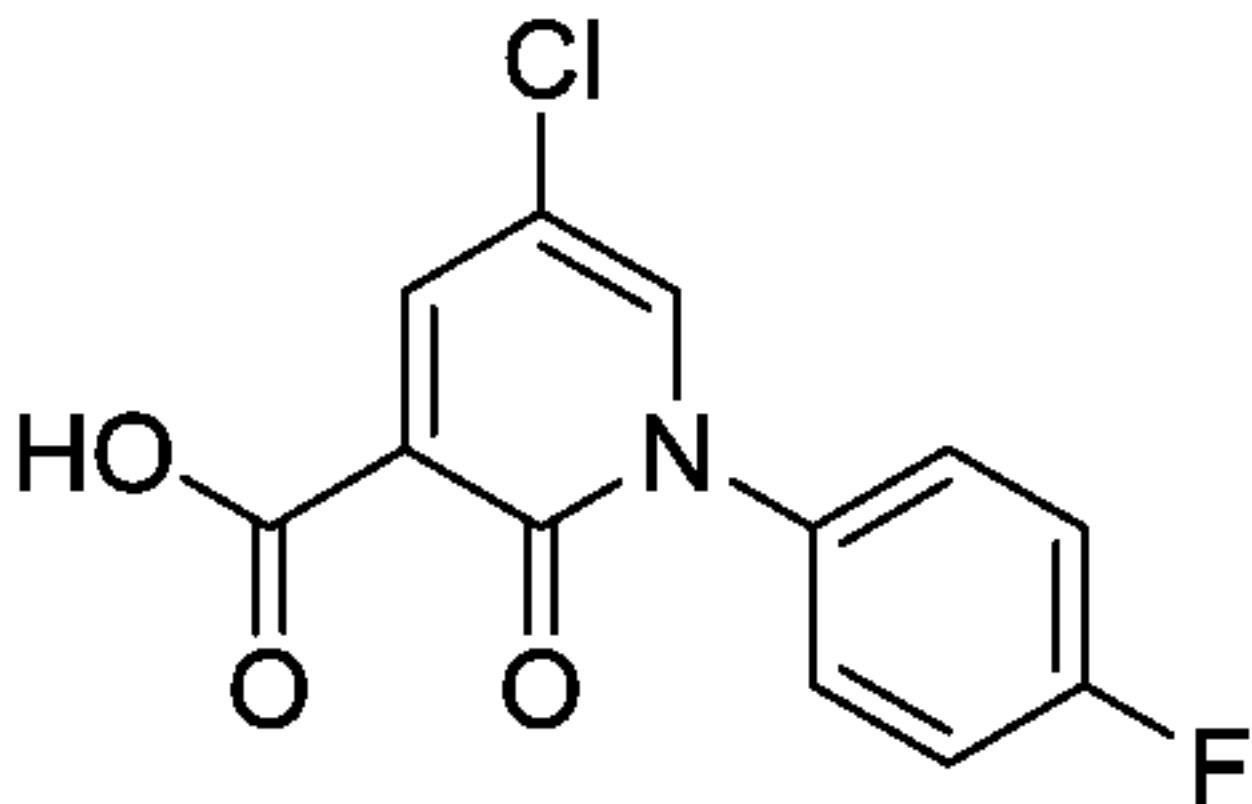
【1168】

【1169】步驟A：將5-溴-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(1公克，4.31毫莫耳濃度)、(4-氟苯基)硼酸(1.63公克，11.6毫莫耳濃度)、二乙醯氧基銅(1.53公克，8.40毫莫耳濃度)以及DCM(50毫升)裝入圓底燒瓶中。添加活化分子篩(1公克)，隨後添加吡啶(1.36毫升，16.8毫莫耳濃度)。反應混合物在室溫下、在空氣下攪拌隔夜。藍色漿液經由Celite®過濾且用DCM洗滌且濃縮。將濃縮物分配於DCM與水之間，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(25% EtOAc/DCM)上純化，得到5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.84

公克，60%產率)。

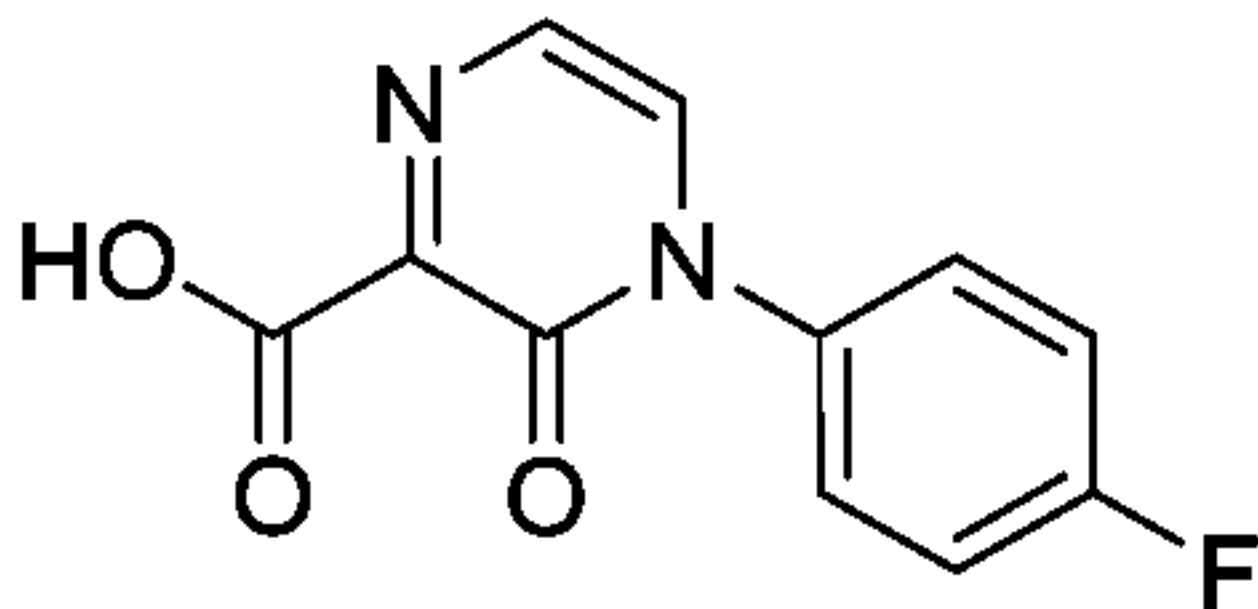
【1170】 步驟B：將5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(382.3毫克，1.172毫莫耳濃度)溶解於THF(20毫升)及MeOH(5毫升)中。向其中添加水合氫氧化鋰(491.9毫克，11.72毫莫耳濃度)於最少量的約1毫升水中的溶液。2.5小時之後，濃縮反應混合物，用水(5毫升)稀釋且用濃HCl將pH調節至1。過濾所得固體，用2 N HCl洗滌且乾燥，得到5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(287.6毫克，0.9215毫莫耳濃度，78.61%產率)。

【1171】 亦使用根據製備34的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
35		5-氯-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸

【1172】 製備36

【1173】 4-(4-氟苯基)-3-氧代-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸



【1174】

【1175】 步驟A：在0℃，向含有4-氟苯胺(41公克，369.0毫莫耳濃度)的乙酸(211.2毫升，3690毫莫耳濃度)與含有KCN(31.23公克，479.7毫莫耳濃度)的水(50毫升)的經攪拌混合物中逐滴添加甲醛(41.2毫升，553.5毫莫耳濃度，37%於水中)。深色溶液在0℃下攪拌15分鐘且升溫至室溫隔夜。反應混合物用水(500毫升)稀釋，用EtOAc萃取，用1 N NaOH、水及鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾且濃縮，得到粗2-(4-氟苯胺基)乙腈(52公克，93%)。

【1176】步驟B：向2-(4-氟苯胺基)乙腈(52公克，346毫莫耳濃度)於1,2-二氯苯(139毫升，346毫莫耳濃度)中的經攪拌混合物中緩慢添加草醯二氯(132公克，1039毫莫耳濃度)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌5.5小時。藉由真空蒸餾(10毫米汞柱，75℃)移除二氯苯且粗物質在矽膠(0-1%乙腈/DCM)上純化，得到3,5-二氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(18 g，20%)。

【1177】步驟C：將3,5-二氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(18公克，69.5毫莫耳濃度)懸浮於MeOH(280毫升)中且在0℃下緩慢地用甲醇鈉(23.8毫升，104毫莫耳濃度)處理。使反應混合物升溫至室溫並且攪拌5小時。反應混合物用HCl(17.4毫升，34.7毫莫耳濃度，2 N Et₂O溶液)中和且濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(800毫升)中，用0.5 N HCl水溶液(600毫升)洗滌，經MgSO₄脫水，過濾且濃縮，得到5-氯-1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮(16.1公克，91%)。

【1178】步驟D：將5-氯-1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮(43公克，169毫莫耳濃度)懸浮於MeOH(2公升)中且加熱至50℃以溶解所有固體。將反應混合物冷卻至室溫且在室溫下向混合物中添加K₂CO₃(23.3公克，169毫莫耳濃度)及10%(乾基：約50%水)Pd/C(18.0公克，8.44毫莫耳濃度)。在氫氣氛圍下攪拌混合物。約4小時之後，過濾混合物且濃縮。將殘餘物溶解於DCM(1500毫升)中且用水(1000毫升)及鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾且濃縮，得到1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮(22.7公克，61%)。

【1179】步驟E：將1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮(22.0公克，100毫莫耳濃度)懸浮於DMF(200毫升)中。將混合物冷卻至0℃且

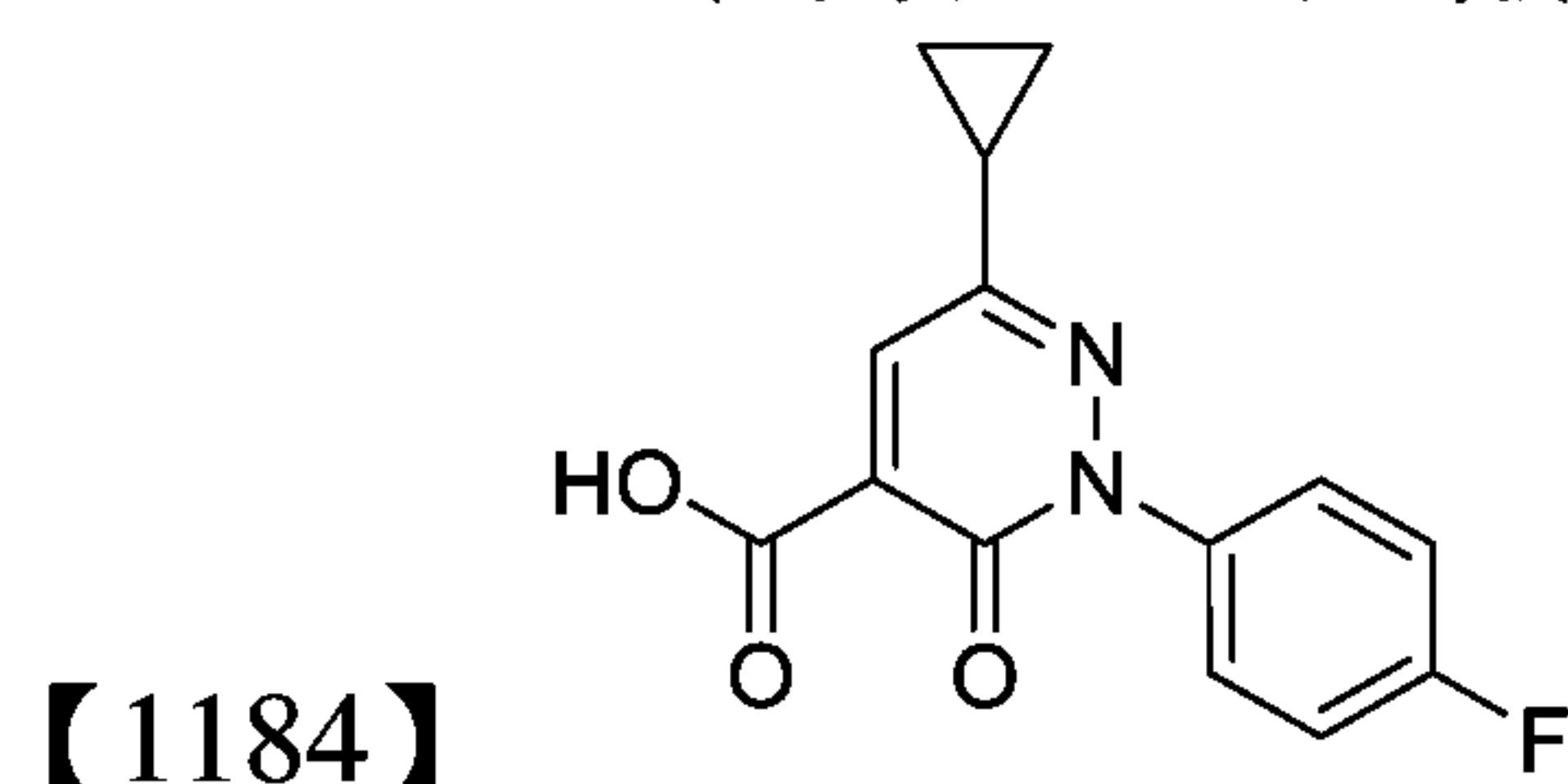
逐滴添加 POCl_3 (22.9毫升，250毫莫耳濃度)。添加之後，將混合物加熱至 90°C 維持2小時且接著冷卻至 0°C 。藉由添加飽和乙酸鈉溶液(40毫升)且冷卻至 0°C 來淬滅反應混合物。20分鐘之後，有精細沈澱物形成。藉由過濾移除固體且用一小份(50毫升)飽和乙酸鈉溶液洗滌，隨後用冰水(100毫升)洗滌。將固體乾燥隔夜，得到3-氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(14.7公克)。

【1180】步驟F：將3-氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(17.9公克，79.9毫莫耳濃度)、氰化鋅(5.63公克，47.9毫莫耳濃度)、dppf(4.43公克，7.99毫莫耳濃度)、 Pd_2dba_3 (3.65公克，3.99毫莫耳濃度)懸浮於NMP(360毫升)中。在 120°C 下、在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物，用EtOAc(3000毫升)稀釋，用飽和 NH_4Cl :濃 NH_4OH :水的4:1:4混合物及鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-1% MeOH/DCM)上純化，得到4-(4-氟苯基)-3-氧代-3,4-二氫吡嗪-2-甲腈(10.76公克，62%)。

【1181】步驟G：將4-(4-氟苯基)-3-氧代-3,4-二氫吡嗪-2-甲腈(10.50公克，48.80毫莫耳濃度)溶解於濃 H_2SO_4 (104.0毫升，1952毫莫耳濃度)中且攪拌2小時。在 0°C 下，將反應混合物緩慢傾入甲醇(700毫升)中。完全添加之後，將混合物加熱至 70°C 且攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾入1500毫升冰中。用5 N NaOH將pH調節至12。接著用2 N HCl將pH調節至2，用EtOAc萃取，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮。殘餘物用乙醚濕磨且過濾，得到4-(4-氟苯基)-3-氧代-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸(9.2公克，78%)。

【1182】製備37

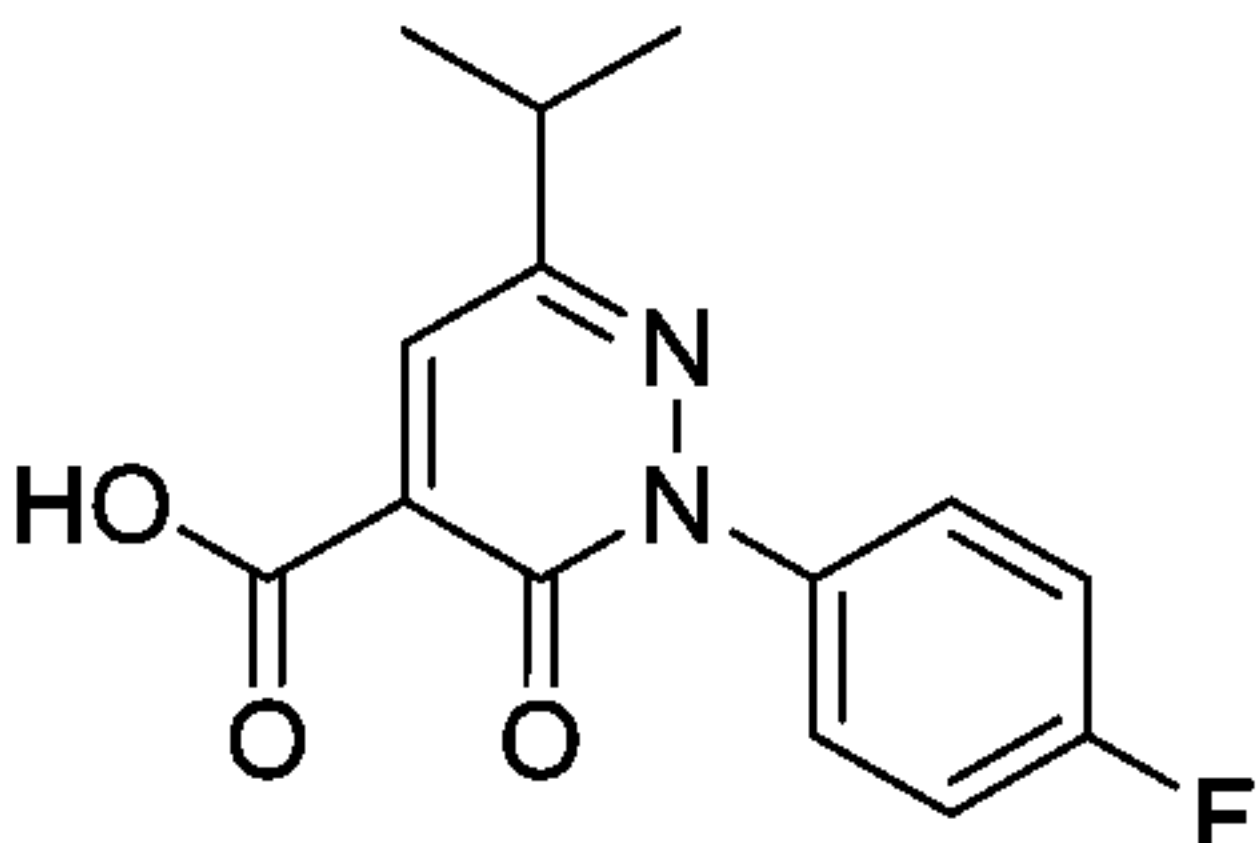
【1183】 6-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



【1185】 步驟 A： 在室溫下，向 2-環丙基-2-氧代乙醛(0.424 毫升，5.10 毫莫耳濃度)中添加 4-氟苯基肼鹽酸鹽(0.829 公克，5.10 毫莫耳濃度)於 AcOH(4.25 毫升，5.10 毫莫耳濃度)與水(4.25 毫升，5.10 毫莫耳濃度)中的混合物，同時攪拌 20 分鐘。將混合物添加至冷水(200 毫升)中且攪拌 10 分鐘。過濾混合物且分離出的固體用水(50 毫升)洗滌。殘餘物在矽膠(1-10% EtOAc/DCM)上純化，獲得次要異構體(E)-2-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)乙醛(0.080 公克，0.388 毫莫耳濃度，7.61% 產率)。

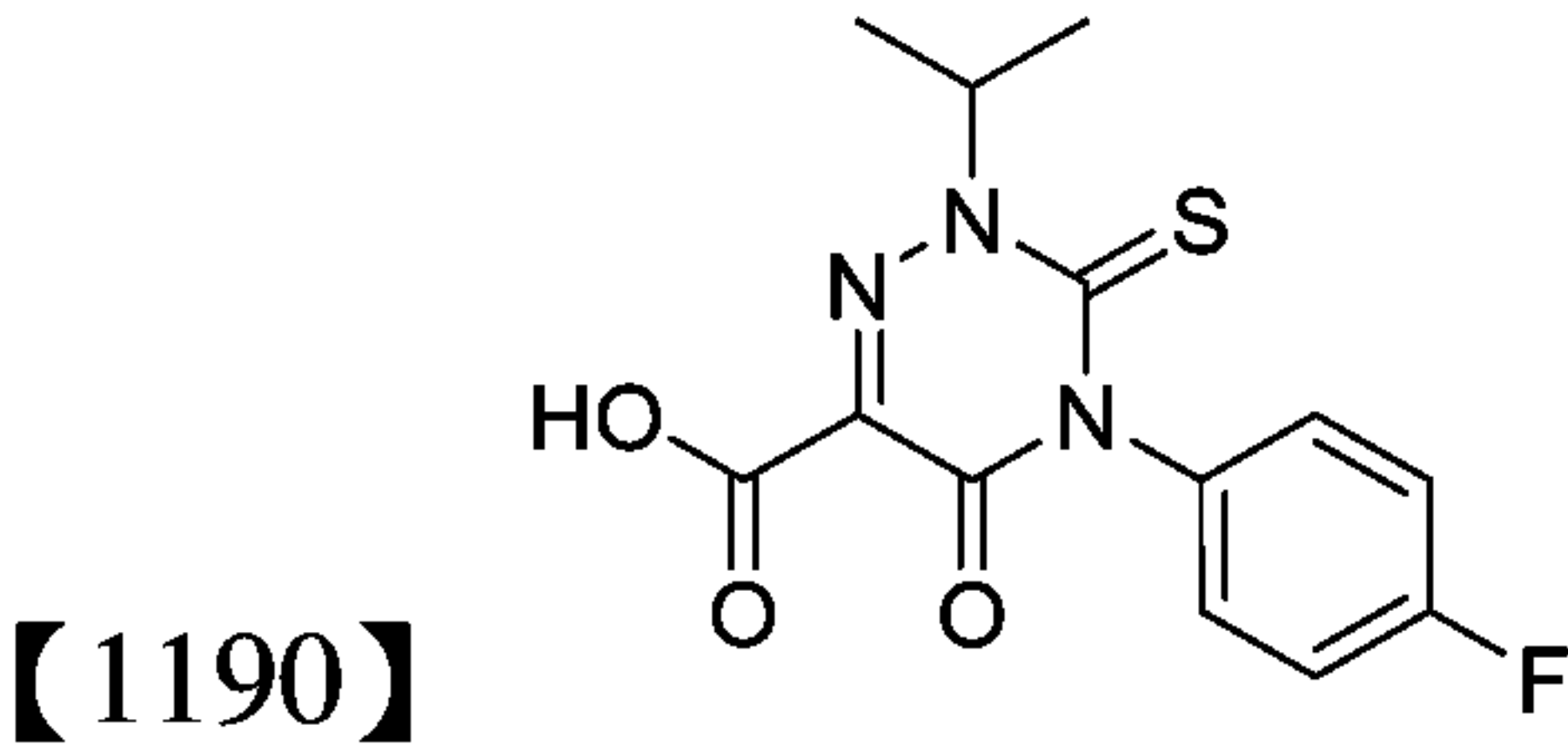
【1186】 步驟 B： 向(E)-2-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)乙醛(0.080 公克，0.388 毫莫耳濃度)於甲苯(3.88 毫升)中的溶液中添加 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.0671 公克，0.466 毫莫耳濃度)、AcOH(0.00222 毫升，0.0388 毫莫耳濃度)以及吡啶(0.00383 毫升，0.0388 毫莫耳濃度)。1 小時之後，將混合物添加至水(50 毫升)中且用 EtOAc(25 毫升)萃取有機物。有機層用水(25 毫升)及鹽水(25 毫升)洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(1-10% EtOAc/DCM)上純化，獲得呈褐色固體狀的 6-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(0.025 公克，0.0912 毫莫耳濃度，23.5% 產率)。

【1187】 亦使用根據製備 37 的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
38		2-(4-氟苯基)-6-異丙基-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸

【1188】 製備 39

【1189】 4-(4-氟苯基)-2-異丙基-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸



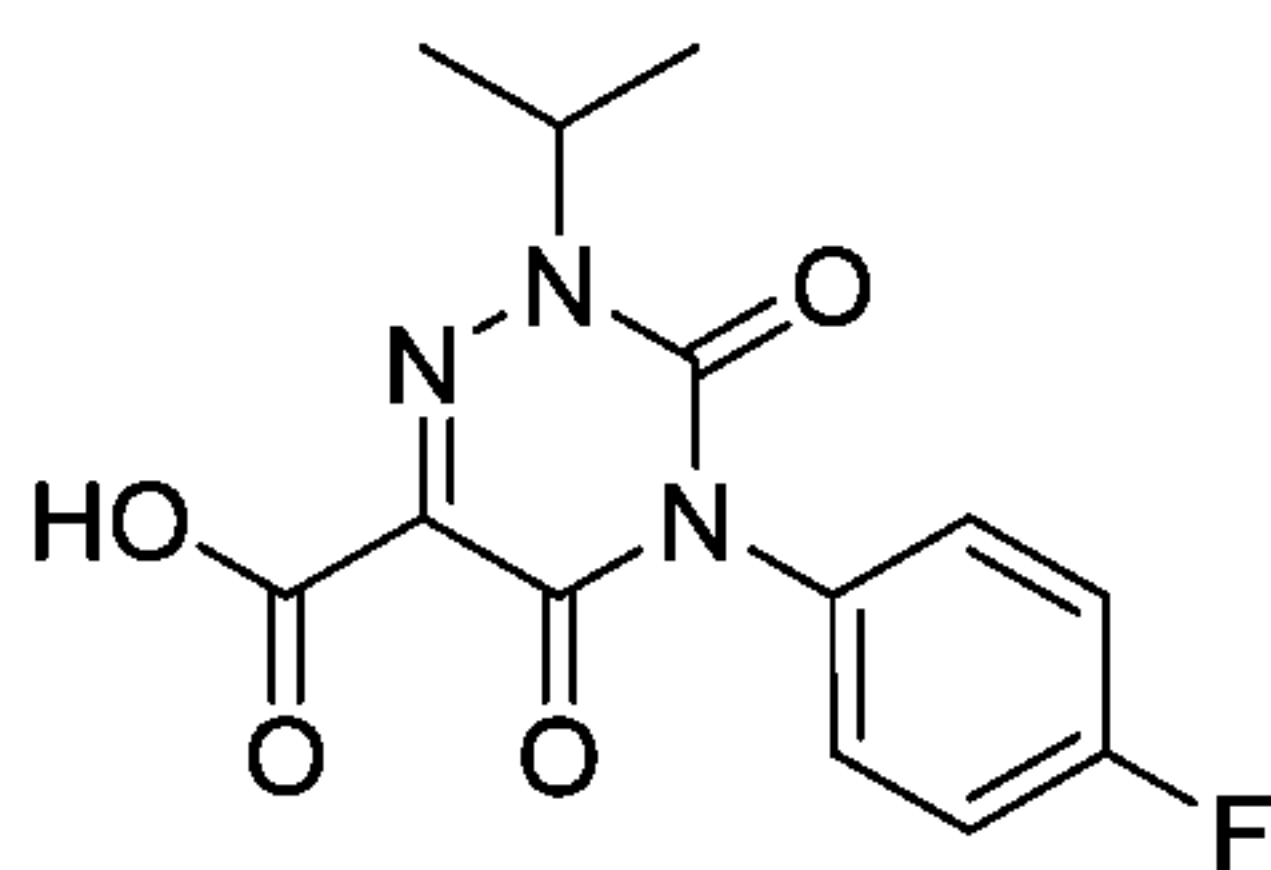
【1191】 步驟A：2-氧代丙二酸二乙酯(4.12毫升，26.99毫莫耳濃度)與N-(4-氟苯基)肼硫代碳醯胺(5.0公克，26.99毫莫耳濃度)於乙醇(100毫升)中的混合物在回流下加熱2天。將混合物冷卻至室溫且過濾。固體用冷EtOH洗滌且乾燥，得到呈黃色粉末狀的4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(3.85公克，48%)。

【1192】 步驟B：向4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(400毫克，1.433毫莫耳濃度)與K₂CO₃(396毫克，2.865毫莫耳濃度)於DMF(5 mL)中的懸浮液中添加2-碘丙烷(287微升，2.86毫莫耳濃度)。混合物在密封管中、在65℃加熱1小時。使混合物冷卻至室溫且分配於水(20毫升)與EtOAc(20毫升)之間。用EtOAc(2×15毫升)萃取水層。合併的有機相用水(5×15毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-20% EtOAc/己烷)上純化，得到4-(4-氟苯基)-2-異丙基-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(211毫克，46%產率)。

【1193】 **步驟C**：謹慎地將硫酸(5毫升)添加至4-(4-氟苯基)-2-異丙基-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(211.1毫克，0.657毫莫耳濃度)與水(1毫升)的混合物中。幾分鐘之後，混合物變得均勻。在40℃下攪拌反應混合物隔夜，冷卻至室溫且接著謹慎地添加至冰中。混合物用固體NaCl達到飽和且用EtOAc(3x40毫升)萃取。合併的EtOAc層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到4-(4-氟苯基)-2-異丙基-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸(195毫克，100%)。

【1194】 製備40

【1195】 **4-(4-氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸**



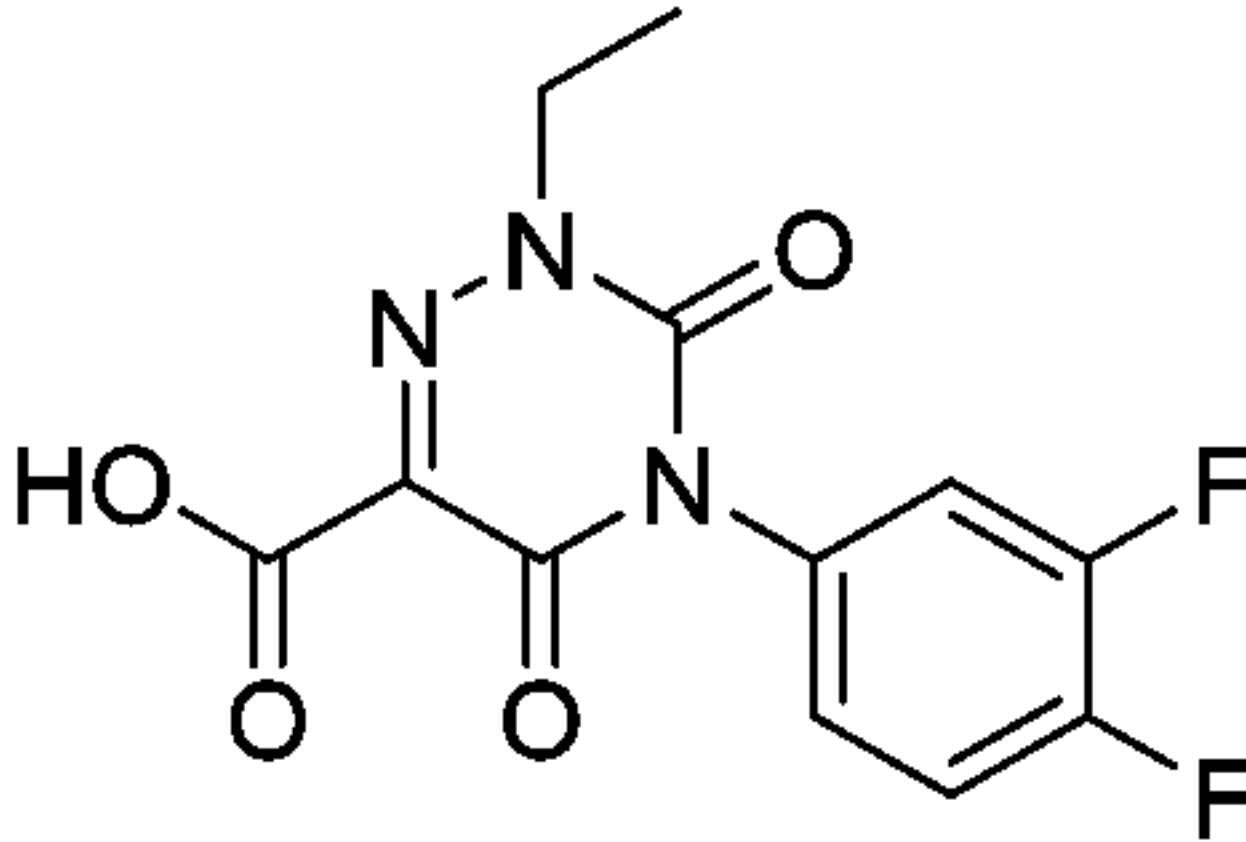
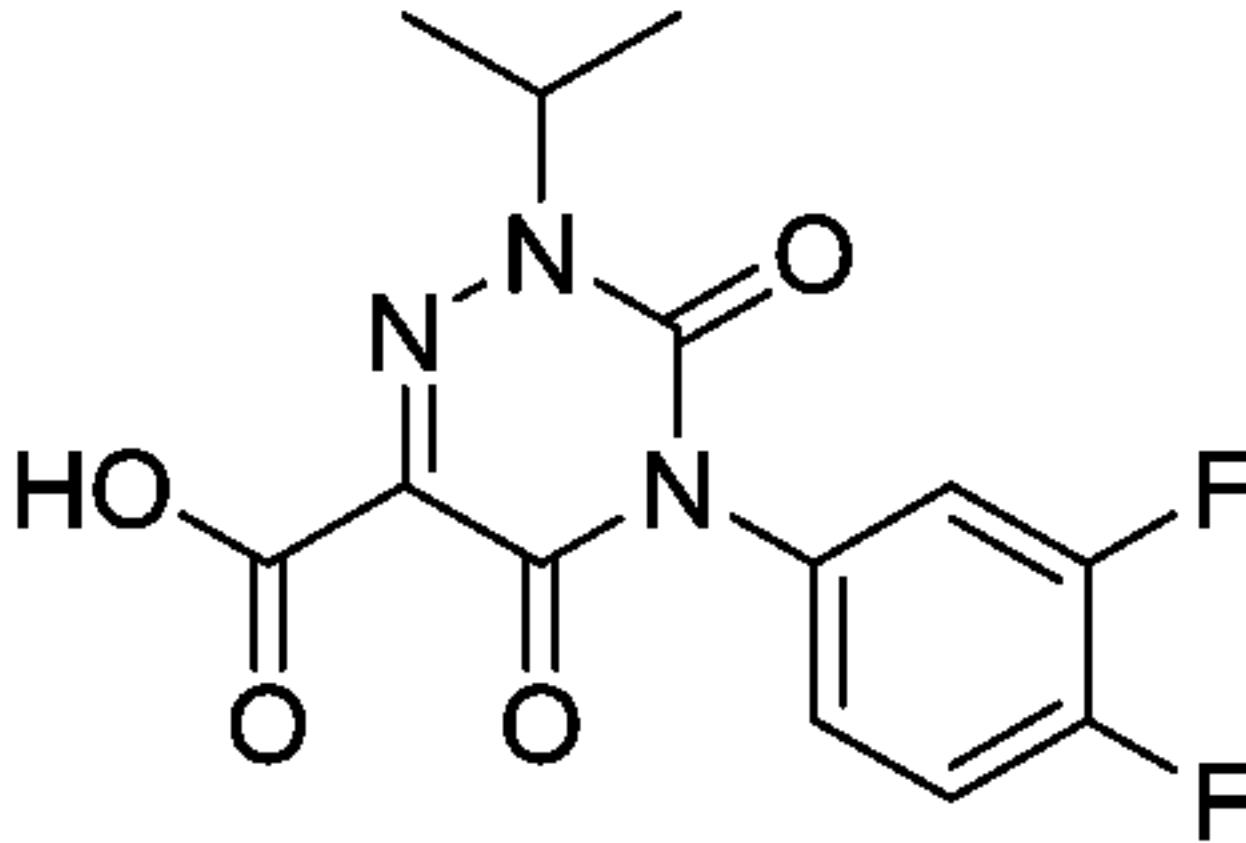
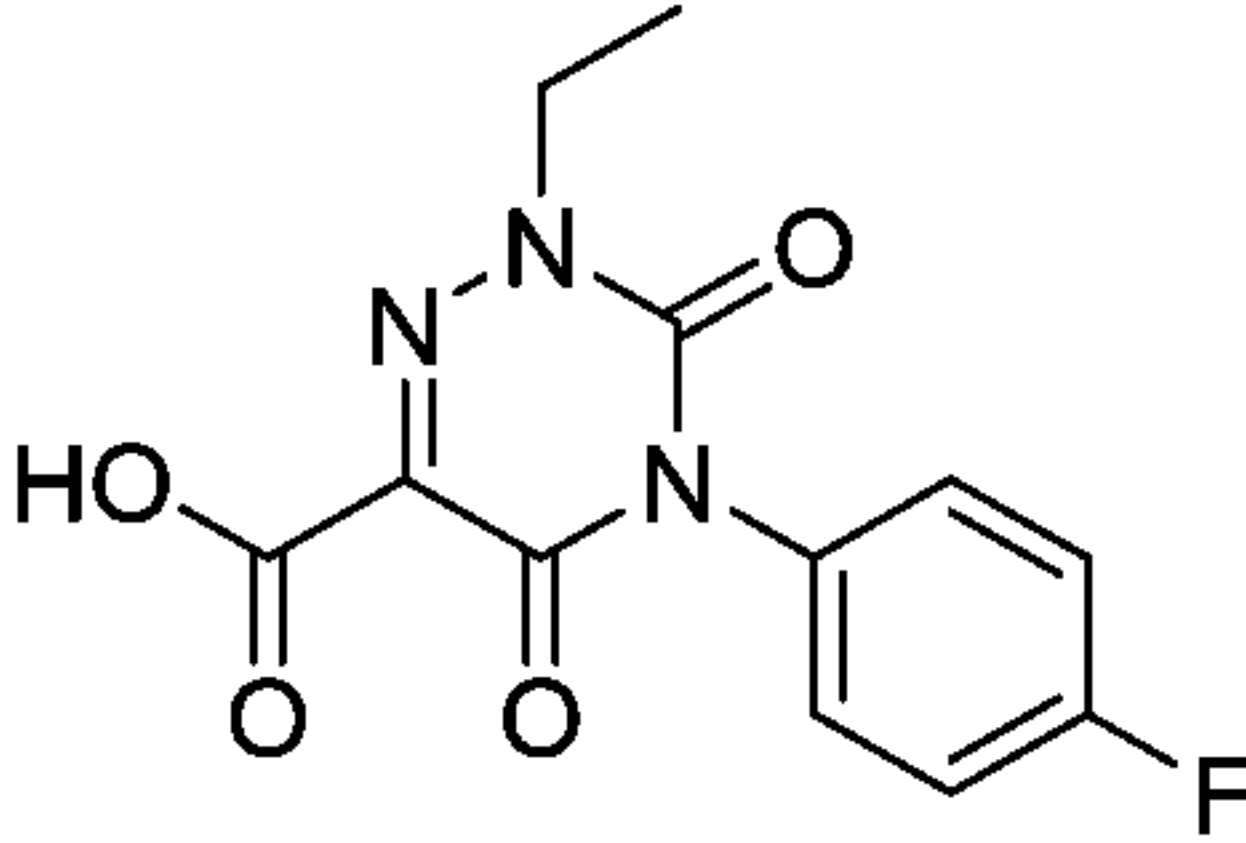
【1196】

【1197】 **步驟A**：向4-(4-氟苯基)-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(3.85公克，13.0毫莫耳濃度)於DMF(35 mL)與乙酸(14.2毫升，248.0毫莫耳濃度)中的溶液中添加30% H₂O₂水溶液(2毫升，65.2毫莫耳濃度)。攪拌混合物3天。反應混合物在水(200毫升)與EtOAc(120毫升)之間萃取。用EtOAc(2x120毫升)洗滌水層。合併的有機層用水(100毫升)、碳酸氫鈉(3x100毫升)、水(100毫升)以及鹽水(200毫升)洗滌。有機層接著經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮，得到淺黃色固體。用乙醚濕磨所得固體且過濾。濃縮濾液且在二氧化矽(0-40% EtOAc/己烷)上純化，得到4-(4-氟苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(1.6公克，45%)。

【1198】步驟B：向4-(4-氟苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(800毫克，2.87毫莫耳濃度)與 K_2CO_3 (792毫克，5.73毫莫耳濃度)於DMF(10毫升)中的懸浮液中添加2-碘丙烷(573 μ L，5.73毫莫耳濃度)。混合物在密封管中、在65°C加熱1小時。將冷卻的混合物分配於水(50毫升)與EtOAc(25毫升)之間且水層用EtOAc(2×25毫升)萃取。合併的有機相用水(5×30毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，接著經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-20% EtOAc/己烷)上純化，得到4-(4-氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(763毫克，83%)。

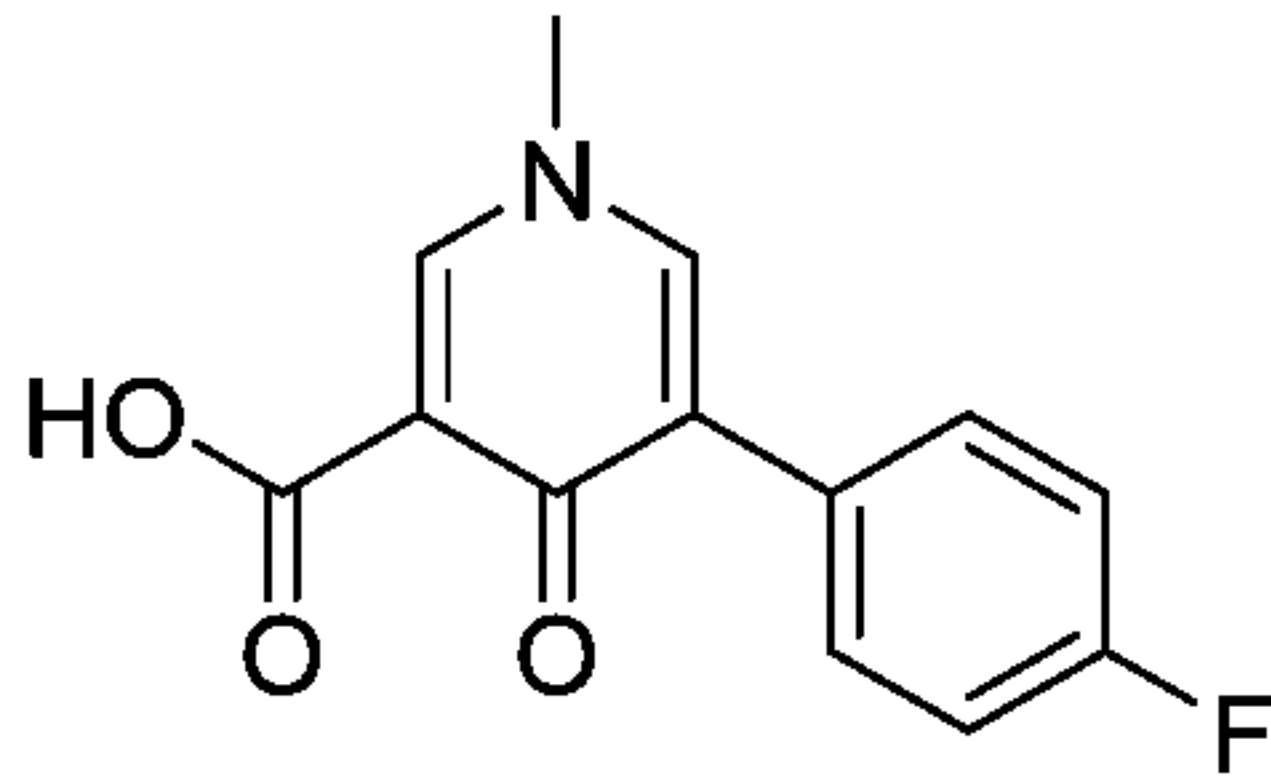
【1199】步驟C：謹慎地將硫酸(10毫升)添加至4-(4-氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(763.7毫克，2.377毫莫耳濃度)與水(2毫升)的混合物中。幾分鐘之後，混合物變得均勻。在40°C下攪拌反應混合物隔夜，冷卻至室溫且謹慎地添加至冰中。混合物用固體NaCl達到飽和且用EtOAc(3×40毫升)萃取。合併的有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到4-(4-氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸(713毫克，102%)。

【1200】亦使用根據製備40的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
41		4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-3,5-二氫代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸
42		4-(3,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氫代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸
43		2-乙基-4-(4-氟苯基)-3,5-二氫代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲酸

【1201】 製備41

【1202】 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸



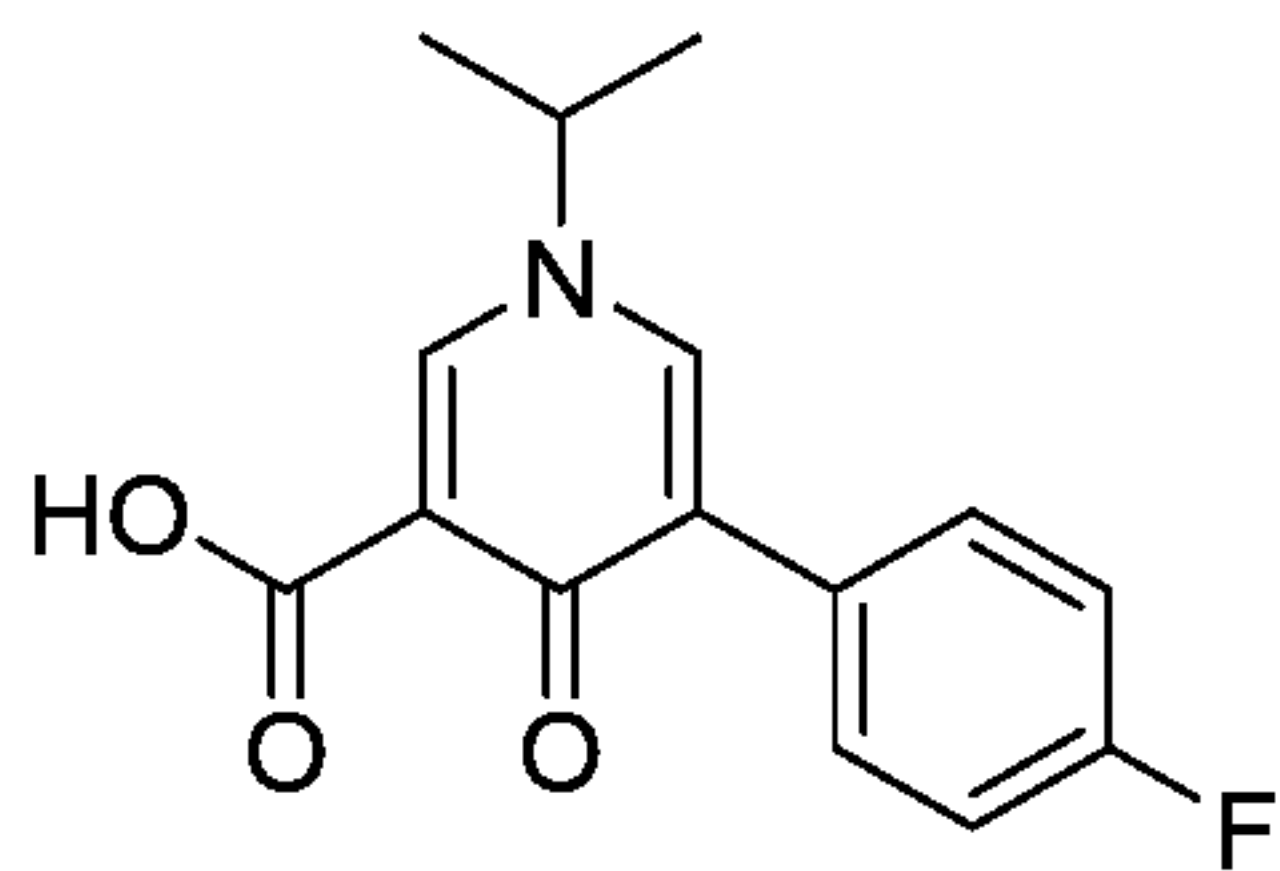
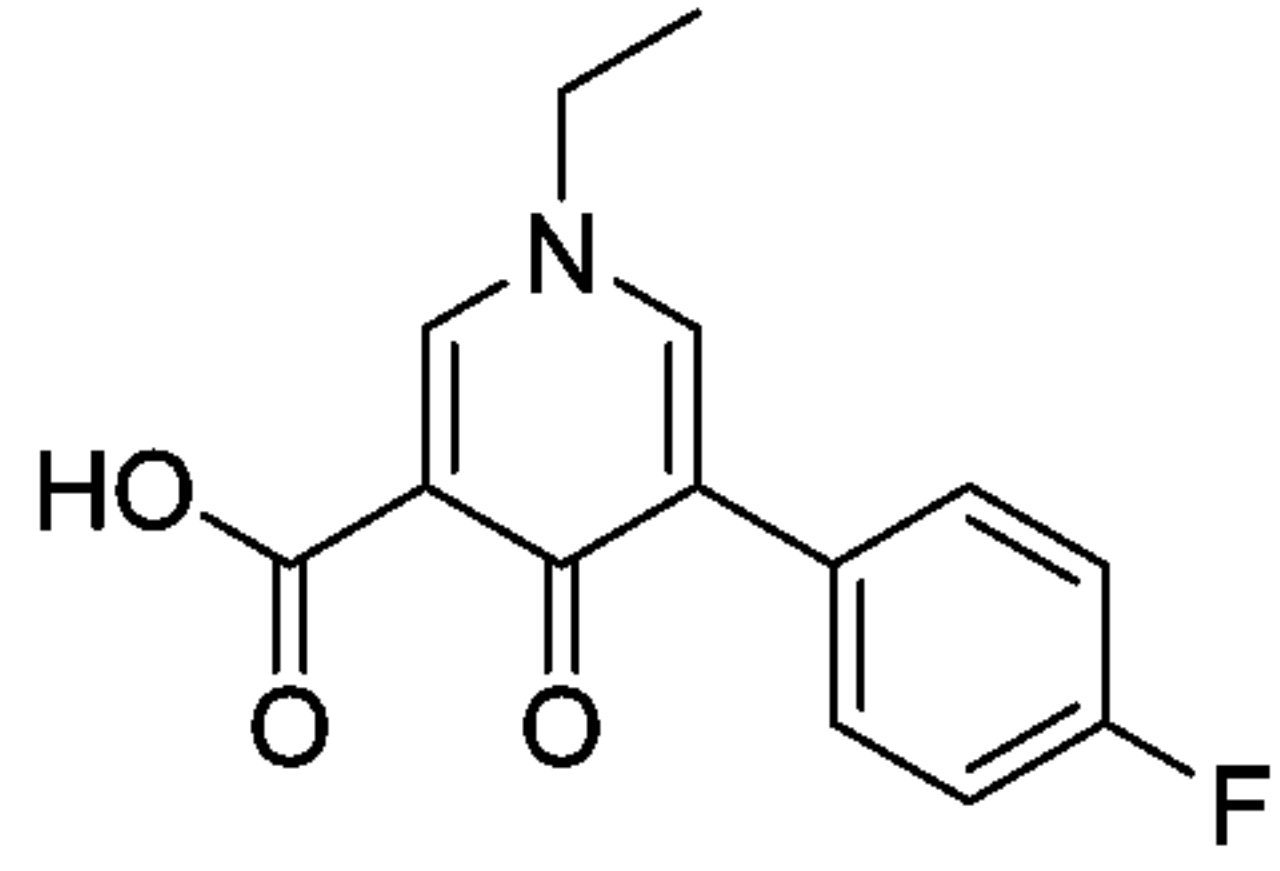
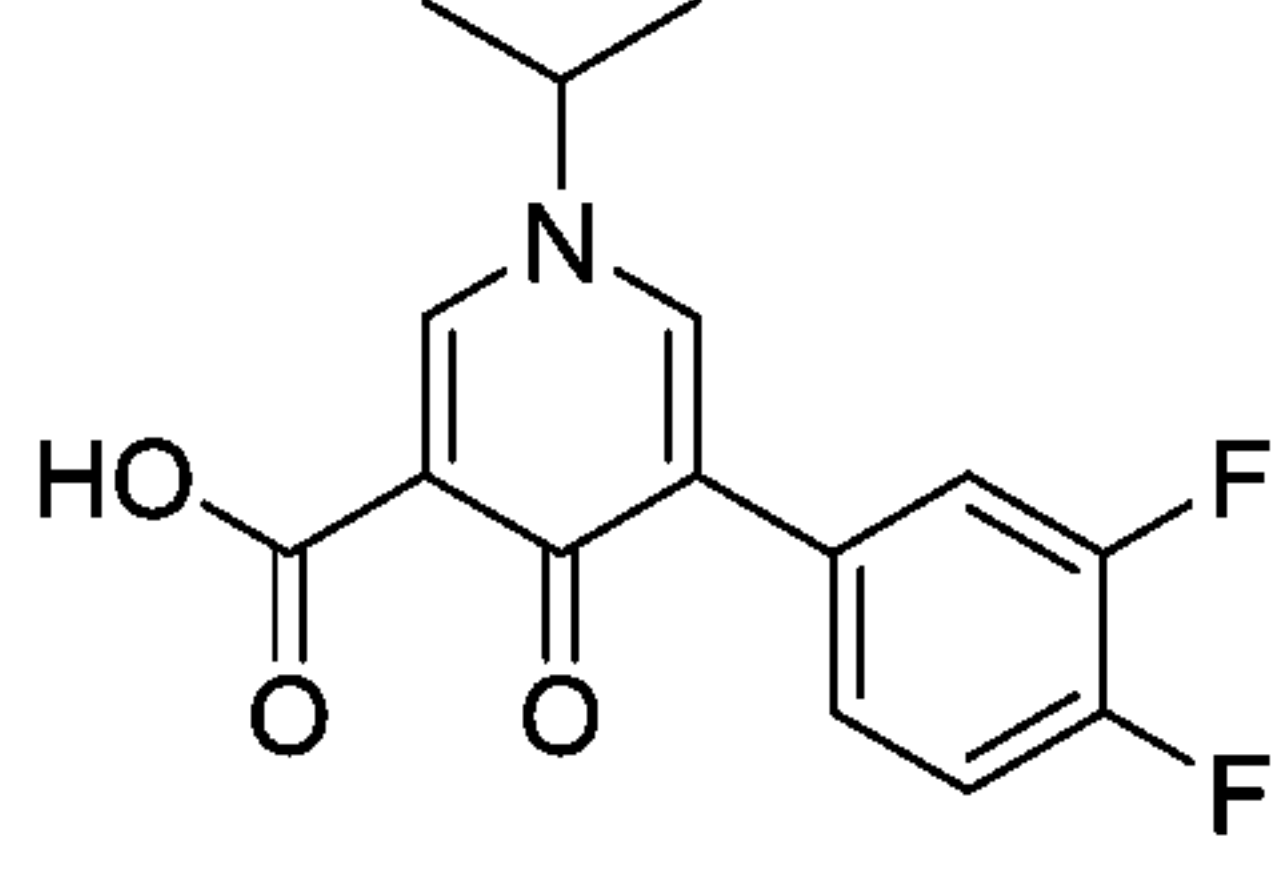
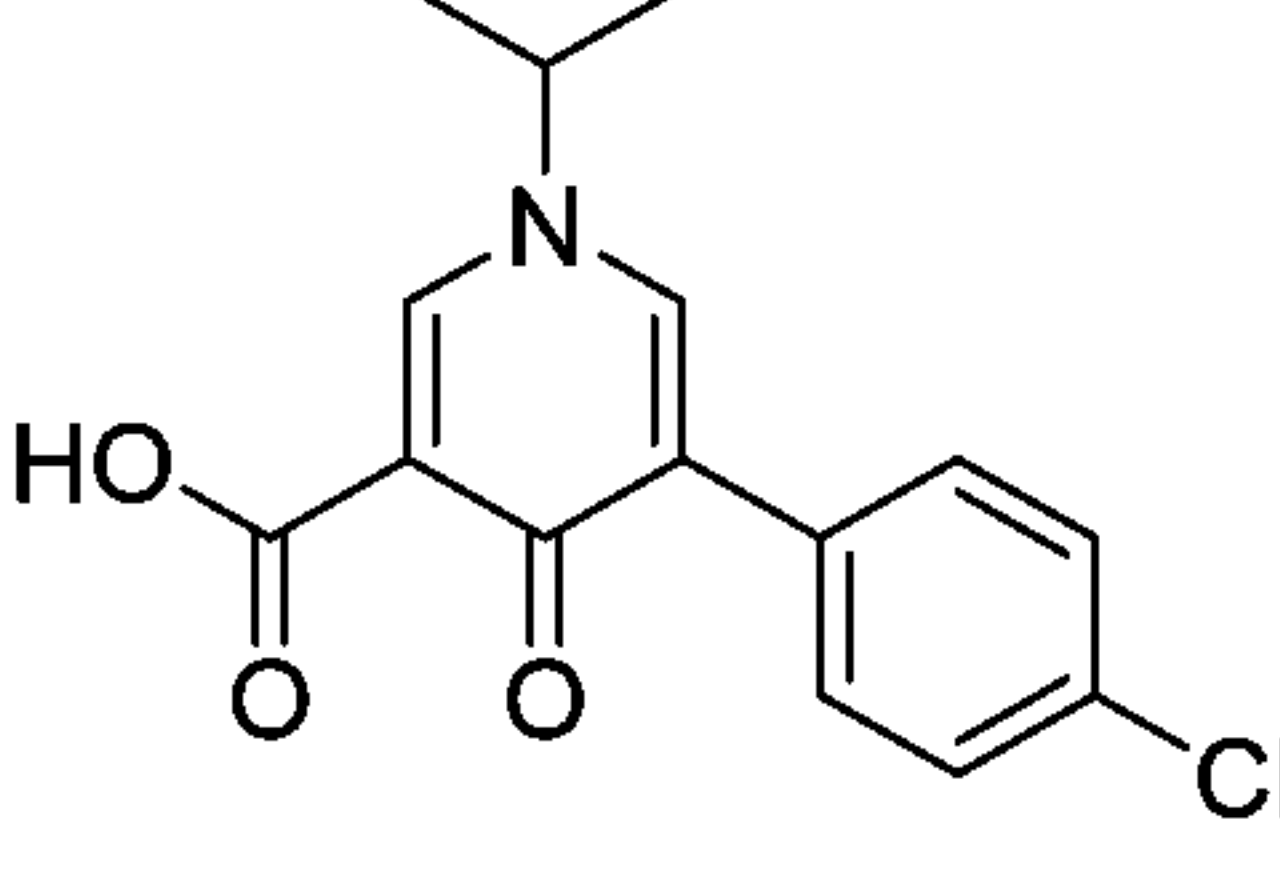
【1203】

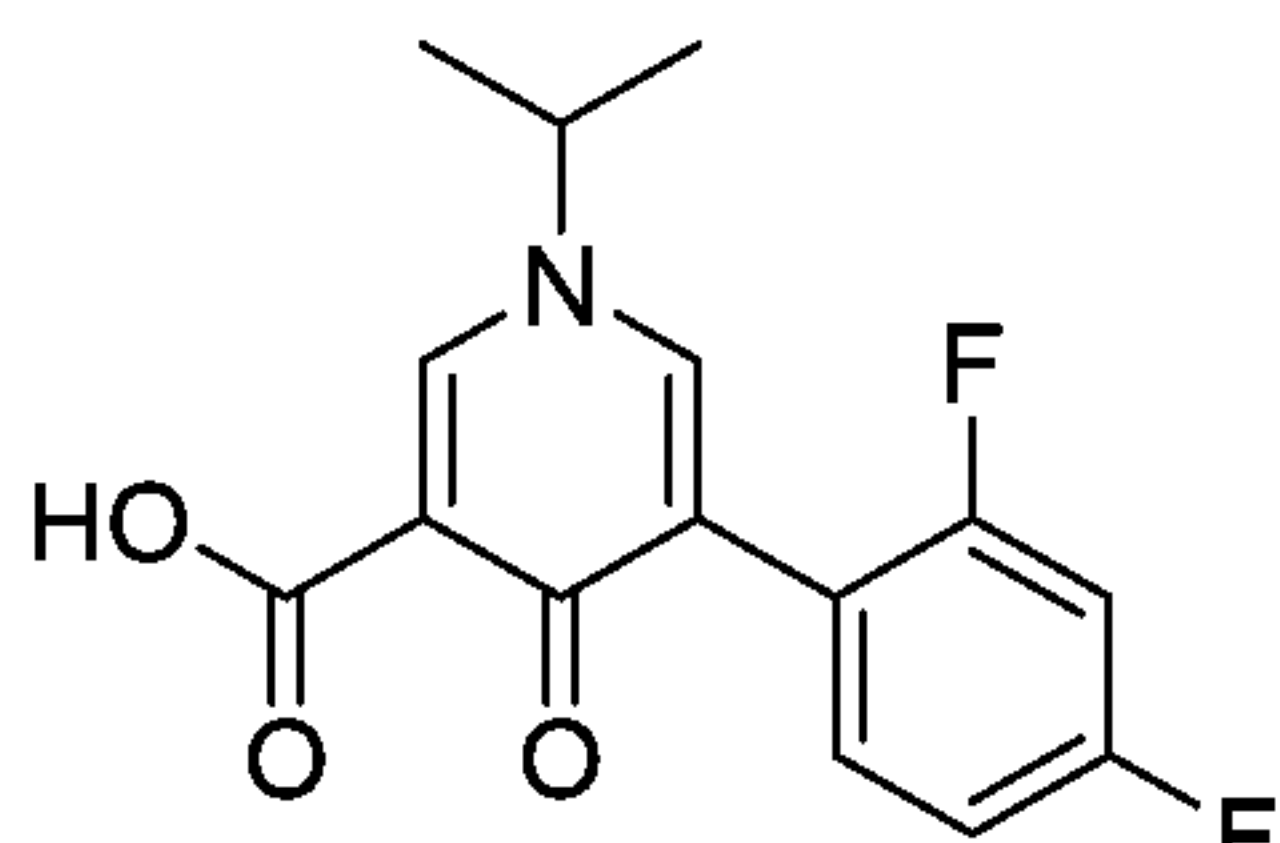
【1204】 步驟A：5-溴-4-羥基菸鹼酸甲酯(100毫克，0.431毫莫耳濃度)與Cs₂CO₃(211毫克，0.646毫莫耳濃度)的混合物用DMF(2毫升)稀釋，置放在氮氣氛圍下且加熱至75℃維持10分鐘。使反應混合物冷卻至室溫。添加MeI(40.4微升，0.646毫莫耳濃度)且攪拌反應混合物3小時。反應混合物用水稀釋且用DCM/IPA(3:1)萃取。合併的有機層經MgSO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(1-10% 甲醇/含有1% NH₄OH的DCM)上純化，得到5-溴-1-甲基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(92毫克，0.374毫莫耳濃度，86.8%產率)。

【1205】 步驟B：5-溴-1-甲基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸甲酯

(92毫克，0.37毫莫耳濃度)、(4-氟苯基)硼酸(105毫克，0.75毫莫耳濃度)與Pd(PPh₃)₄(22毫克，0.019毫莫耳濃度)的混合物用二噁烷(1毫升)稀釋，隨後添加Na₂CO₃(561微升，1.1毫莫耳濃度，2.0莫耳濃度)。反應混合物用氫氣淨化，密封且加熱至90℃隔夜。使反應混合物冷卻，且冷卻的混合物用水稀釋且用1 N HCl調節至pH 2。混合物用DCM/IPA(3/1)萃取三次。合併的有機層經MgSO₄脫水，過濾且濃縮。產物用乙醚濕磨，得到5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸。

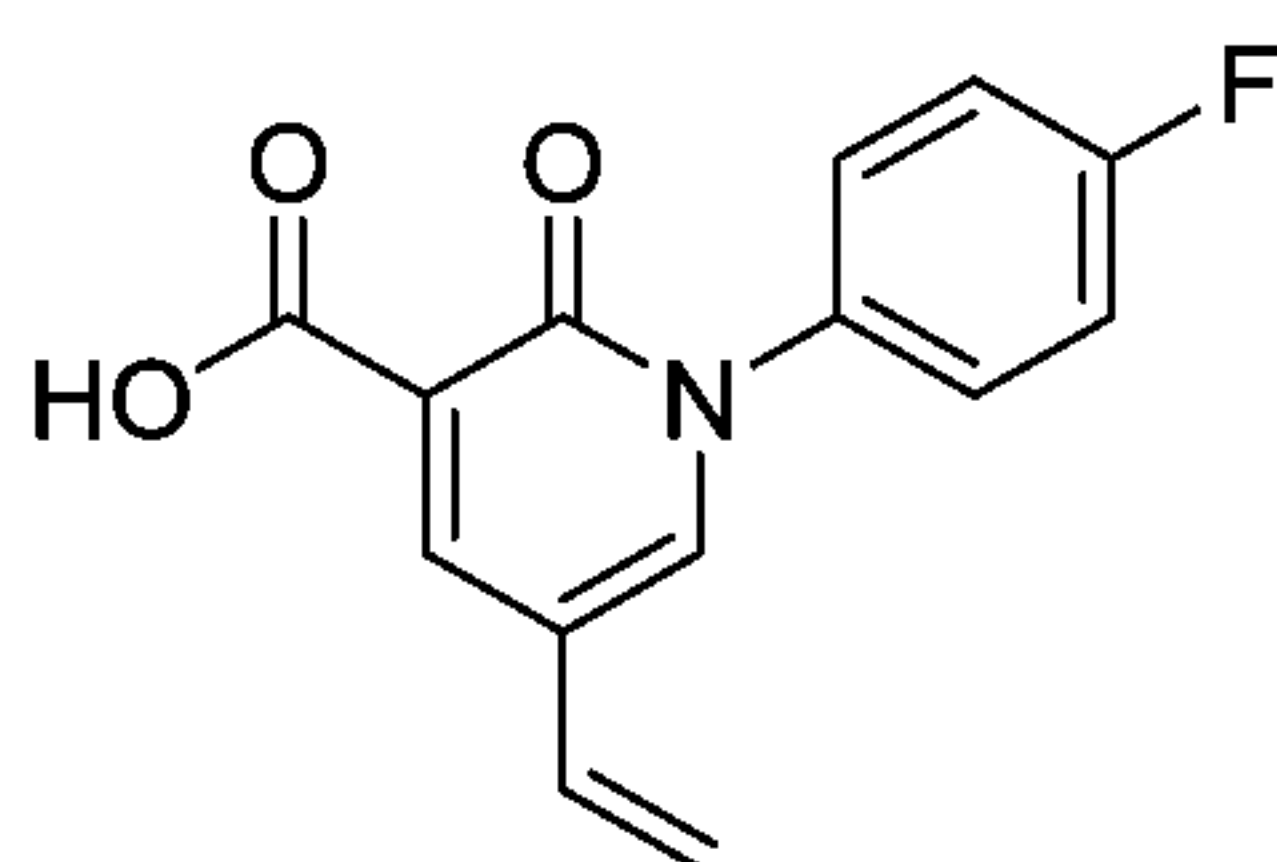
【1206】亦使用根據製備41的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
42		5-(4-氟苯基)-1-異丙基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸
43		1-乙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸
44		5-(3,4-二氟苯基)-1-異丙基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸
45		5-(4-氯苯基)-1-異丙基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸

46		5-(2,4-二氟苯基)-1-異丙基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲酸
----	--	---------------------------------------

【1207】 製備 47

【1208】 1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-乙烯基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸



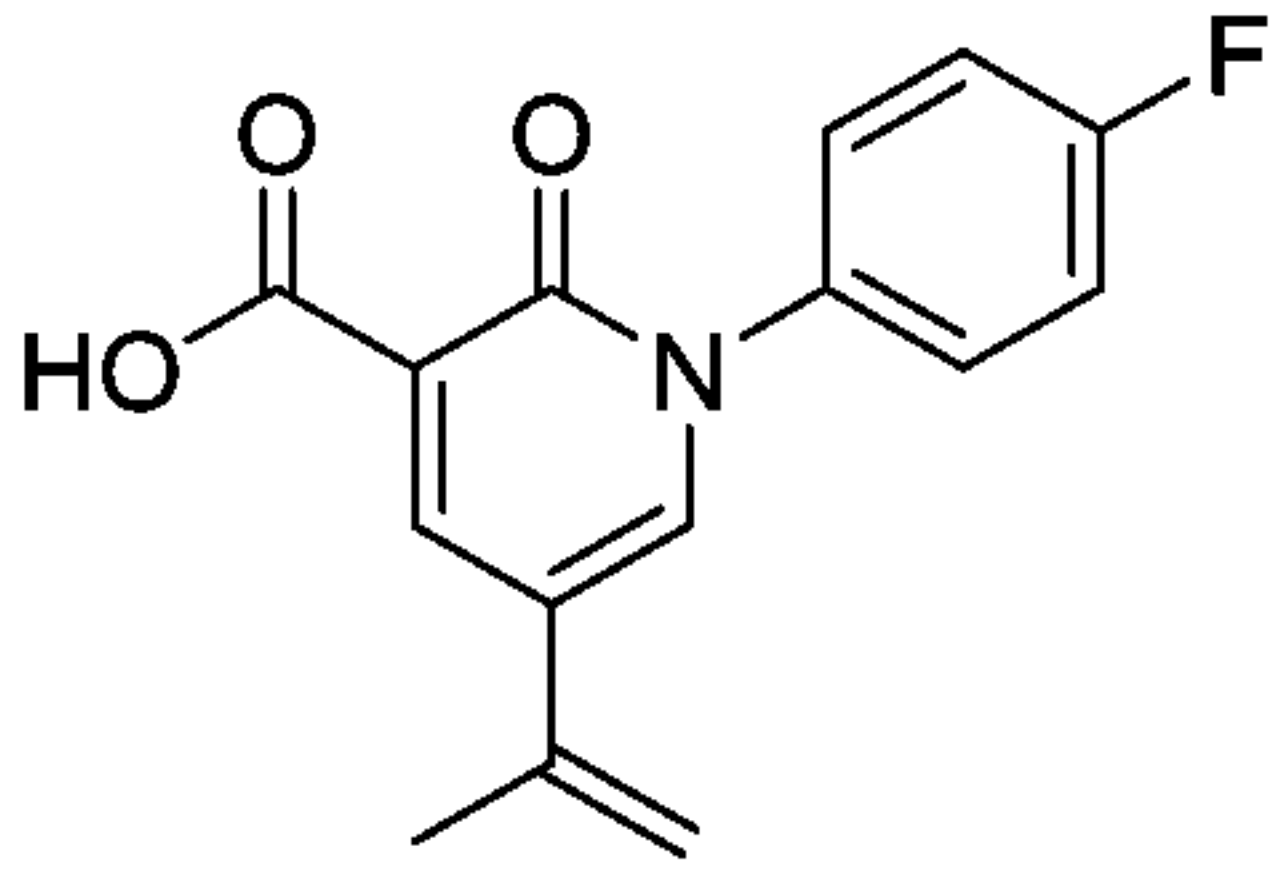
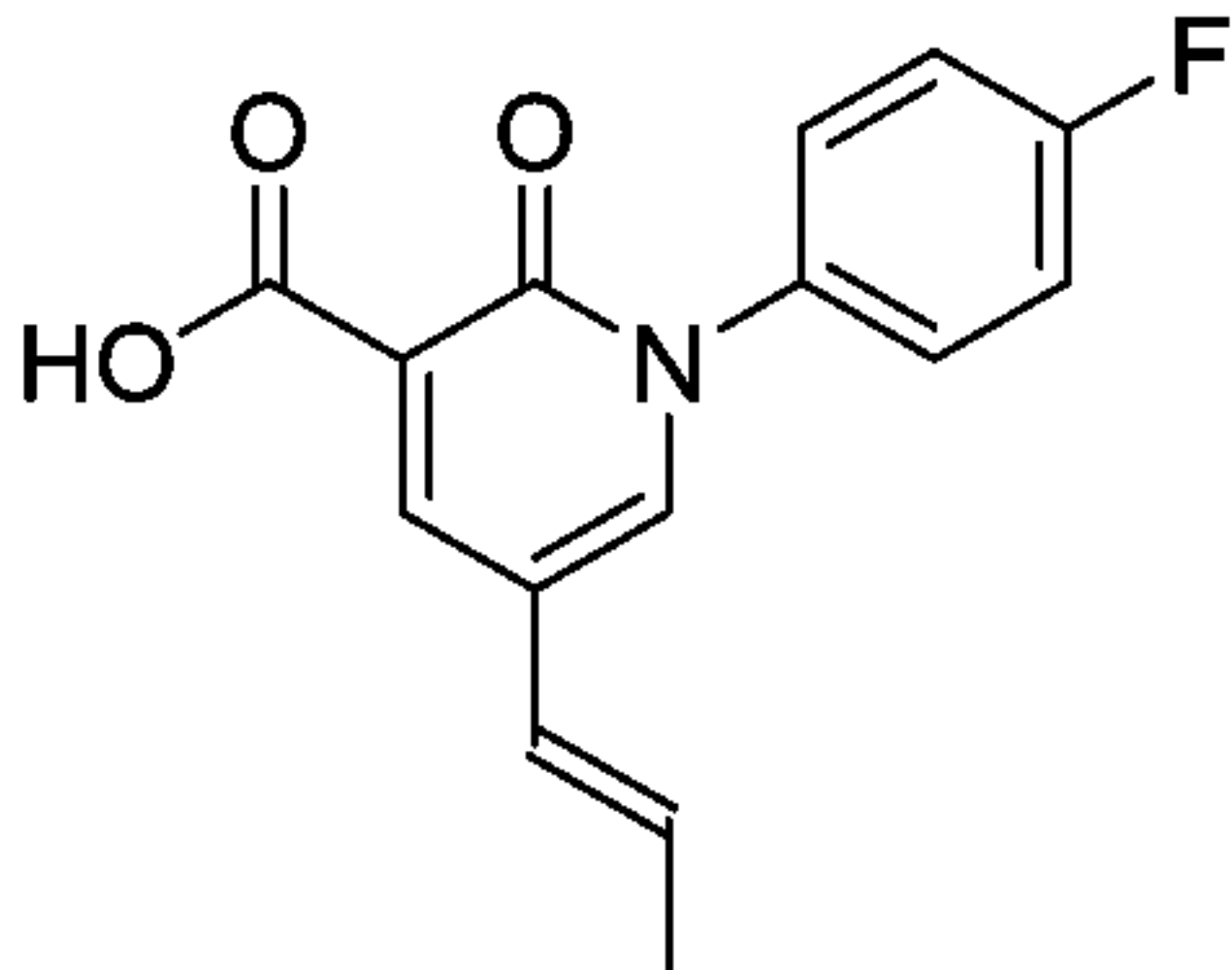
【1209】

【1210】 步驟 A：在 125 毫升旋蓋式壓力瓶中，將 5-溴-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.400 公克，1.227 毫莫耳濃度)溶解於 10:1 甲苯:水(16 毫升)中且使氮氣鼓泡通過此溶液 5 分鐘。在氮氣鼓泡通過反應物 1 分鐘的情況下，添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(0.6572 公克，4.906 毫莫耳濃度)、二乙醯氧基鈣(0.04131 公克，0.1840 毫莫耳濃度)，以及 K_3PO_4 (0.7811 公克，3.680 毫莫耳濃度)。添加二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.1717 公克，0.3680 毫莫耳濃度)且反應混合物用氮氣鼓泡 1 分鐘，接著密封且加熱至 110℃ 隔夜。冷卻反應混合物且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(20% EtOAc/DCM)上純化，得到 1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-乙烯基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯。

【1211】 步驟 B：將 1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-乙烯基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯溶解於 MeOH(50 毫升)及水(5 毫升)中。添加 LiOH(500 毫克)且將反應混合物加熱至 40℃ 維持 1.5 小時。藉由旋轉蒸發來移除 MeOH 且用水(50 毫升)稀釋。添加濃 HCl 直至 pH 1。過濾所得沈澱物且乾燥，得到 1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-乙烯基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(209.6 毫

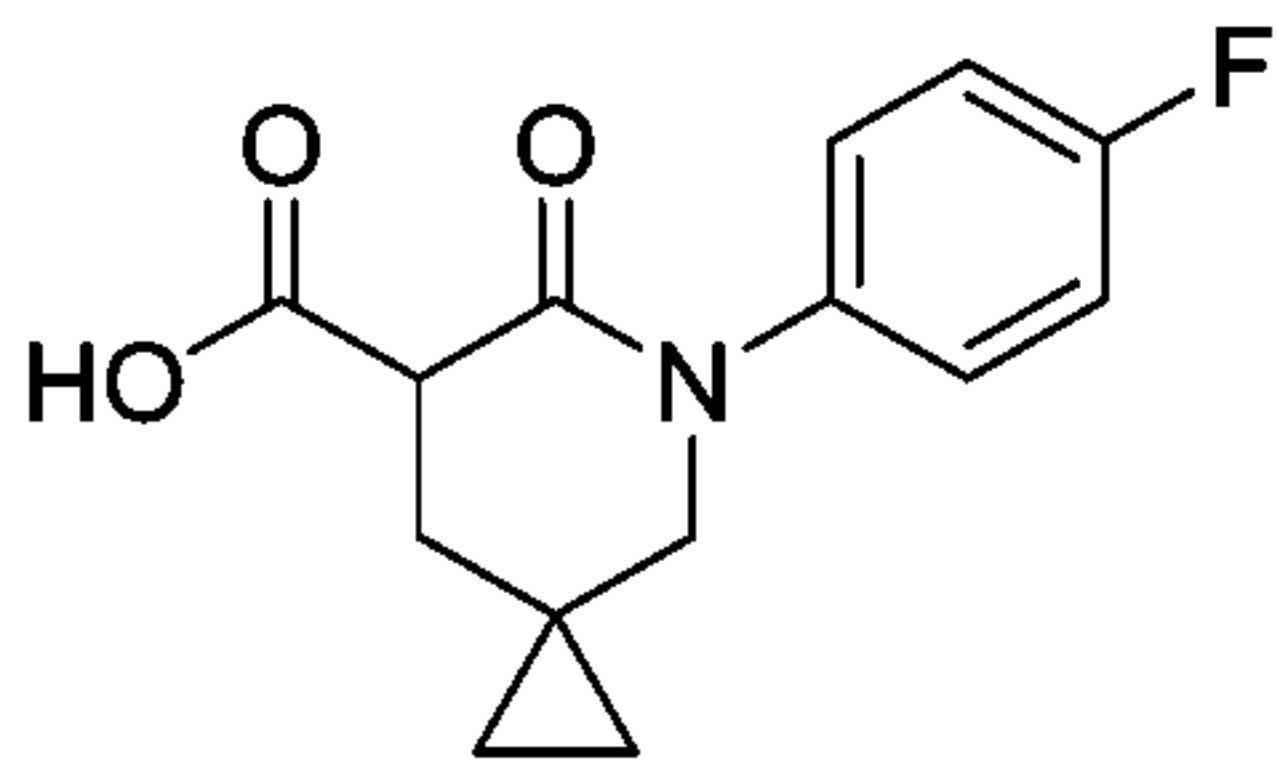
克，66%產率)。

【1212】亦使用根據製備47的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
48		1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸
49		(E)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-(丙-1-烯-1-基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸

【1213】製備50

【1214】5-(4-氟苯基)-6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸



【1215】

【1216】步驟A：將1-(羥基甲基)環丙烷-1-甲腈(541毫克，5.57毫莫耳濃度)於DCM(10毫升)中的溶液在冰浴中冷卻至0℃且添加甲磺醯氯(684微升，8.36毫莫耳濃度)，隨後添加三乙胺(1708微升，12.3毫莫耳濃度)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時且升溫至室溫。反應混合物用DCM(10毫升)稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水且濃縮，得到粗甲磺酸(1-氰基環丙基)甲酯(976毫克，100%產率)。

【1217】步驟B：將丙二酸二乙酯(765微升，5.01毫莫耳濃度)添加至氫化鈉(243毫克，6.08毫莫耳濃度)於THF(25毫升)中的溶液中，隨後添加甲磺酸(1-氰基環丙基)甲酯(976毫克，5.57毫莫耳濃度)且將反應混合物回流4天。冷卻反應混合物且分配於MTBE(50毫升)與2

N HCl(50毫升)之間，用2 N HCl(25毫升)以及鹽水(25毫升)洗去MTBE，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。粗物質在矽膠(5-95% EtOAc/己烷)上純化，得到2-((1-氰基環丙基)甲基)丙二酸二乙酯(430毫克，1.80毫莫耳濃度，32.3%產率)。

【1218】步驟C：在250毫升帕爾震盪瓶(Parr shaker bottle)中，將2-((1-氰基環丙基)甲基)丙二酸二乙酯(275毫克，1.15毫莫耳濃度)溶解於EtOH(50毫升)中。添加PtO₂(14毫克，0.06毫莫耳濃度)且混合物在50 psi H₂下維持48小時。向帕爾震盪器中添加額外的PtO₂(14毫克，0.06毫莫耳濃度)且反應物在50 psi H₂下維持隔夜。過濾反應混合物，用乙醇洗滌固體且濃縮濾液。殘餘物在矽膠(0-20% MeOH/EtOAc)上純化，得到6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸乙酯(98毫克，43.2%產率)。

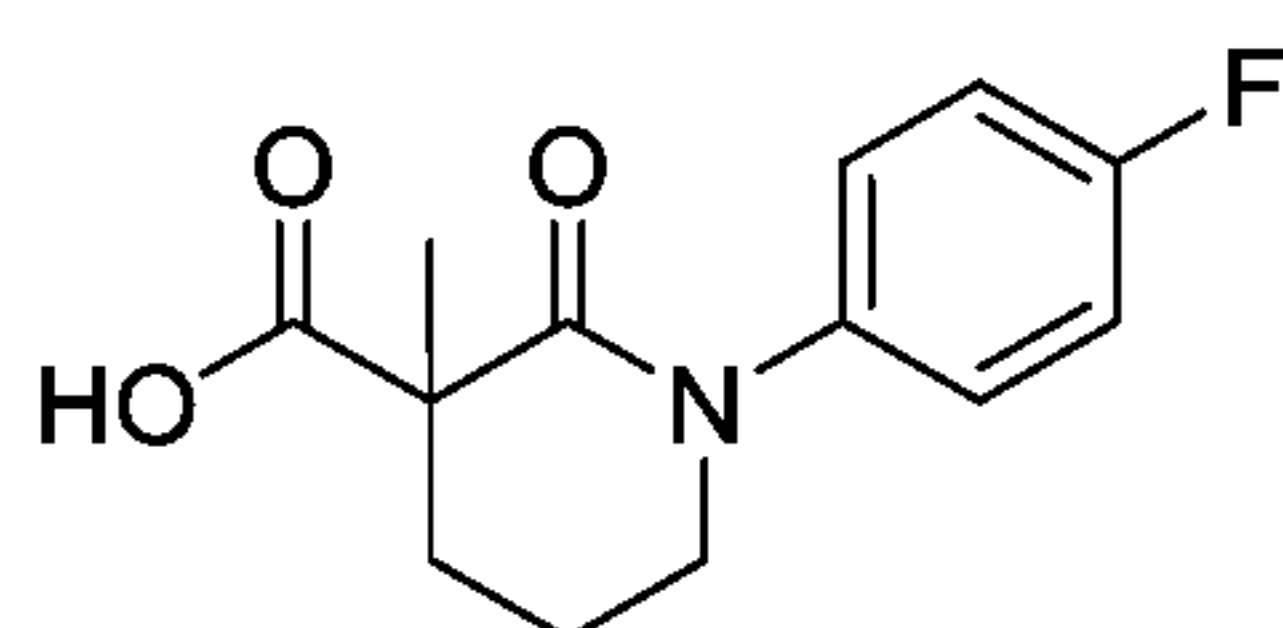
【1219】步驟D：將6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸乙酯(0.098公克，0.4969毫莫耳濃度)、碳酸銫(0.4857公克，1.491毫莫耳濃度)以及喹啉-8-醇(0.02885公克，0.1987毫莫耳濃度)懸浮於DMF(2毫升)中且在氬氣下淨化5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.03785公克，0.1987毫莫耳濃度)以及1-氟-4-碘苯(0.08595毫升，0.7453毫莫耳濃度)且將反應混合物在密封管中、在氬氣下加熱至100°C隔夜。冷卻反應混合物且分配於水與EtOAc(3×25)之間，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-100% EtOAc/DCM)上純化，得到5-(4-氟苯基)-6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸乙酯(40毫克，0.1373毫莫耳濃度，27.63%產率)。

【1220】步驟E：將5-(4-氟苯基)-6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸乙酯(32.7毫克，0.112毫莫耳濃度)溶解於EtOH(25毫升)中且添加呈

固體狀的水合氫氧化鋰(9.42毫克，0.224毫莫耳濃度)。添加水(2毫升)且將反應混合物加熱至35℃。1小時之後，添加額外的水合氫氧化鋰(9.42毫克，0.224毫莫耳濃度)。另外一小時之後，在減壓下移除EtOH。將水(25毫升)添加至殘餘物中且經由添加濃HCl使pH降至<2。混濁懸浮液用EtOAc(3×15毫升)萃取，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀的5-(4-氟苯基)-6-氧代-5-氮雜螺[2.5]辛烷-7-甲酸(23毫克，0.0874毫莫耳濃度，77.8%產率)。

【1221】 製備51

【1222】 1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸



【1223】

【1224】 步驟A：將2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(500毫克，2.921毫莫耳濃度)、碳酸銨(2855毫克，8.762毫莫耳濃度)以及喹啉-8-醇(169.6毫克，1.168毫莫耳濃度)懸浮於DMF(6毫升)中且在氬氣下淨化5分鐘。向此溶液中添加碘化亞銅(I)(222.5毫克，1.168毫莫耳濃度)以及1-氟-4-碘苯(505.2微升，4.381毫莫耳濃度)且將反應混合物在密封管中加熱至100℃隔夜。將反應混合物冷卻且分配於EtOAc與水之間，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-100% EtOAc/DCM)上純化，得到1-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(468毫克，1.76毫莫耳濃度，60.4%產率)。

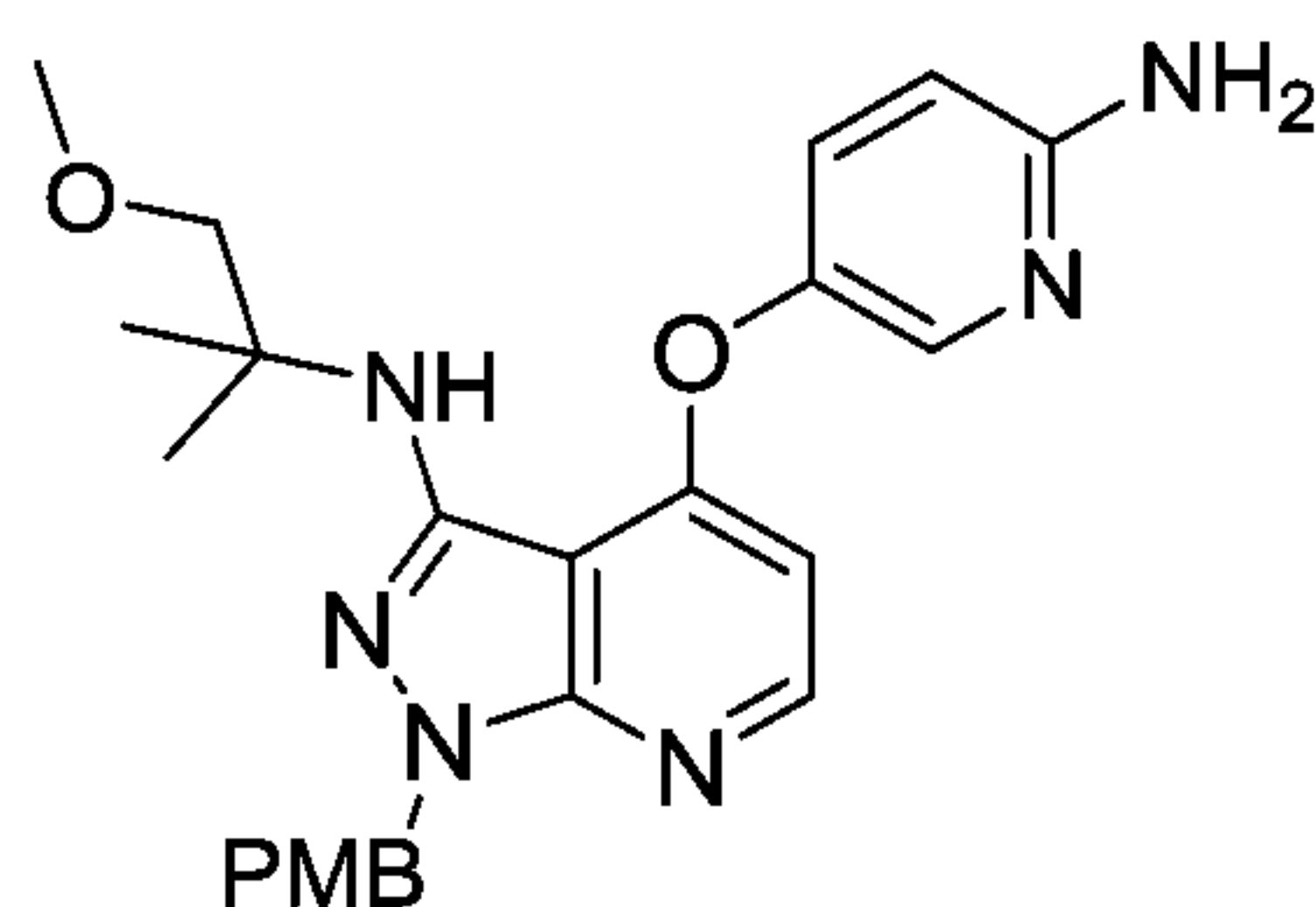
【1225】 步驟B：將1-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(468毫克，1.76毫莫耳濃度)溶解於DCM(10毫升)中。添加碳酸銨(2299毫克，7.06毫莫耳濃度)且攪拌反應混合物5分鐘。添加碘甲烷(659微

升，10.6毫莫耳濃度)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加額外的碘甲烷(659微升，10.6毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至35℃維持5小時且接著在室溫下加熱一個週末。反應混合物用DCM(50毫升)稀釋，經由Celite®過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-40% EtOAc/己烷)上純化，得到呈透明油狀的1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(420毫克，1.50毫莫耳濃度，85.2%產率)，其不經純化即直接用於下一步驟。

【1226】步驟C：將1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(420毫克，1.50毫莫耳濃度)溶解於EtOH(3毫升)中，且添加水合氫氧化鋰(63.1毫克，1.50毫莫耳濃度)，隨後添加水(3毫升)且將反應混合物加熱至35℃。2小時之後，添加額外的水合氫氧化鋰(63.1毫克，1.50毫莫耳濃度)且使反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，用水(25毫升)稀釋且藉由添加濃HCl將pH降至<2。混濁混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸(390毫克，1.55毫莫耳濃度，103%產率)。

【1227】製備52

【1228】4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺



【1229】

【1230】步驟A：將4-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(11.6公克，75.5毫

莫耳濃度)溶解於DMF(100毫升)中且添加經研磨的氫氧化鉀(12.7公克，227毫莫耳濃度)，隨後添加I₂(34.5公克，136毫莫耳濃度)。所得深色溶液在氮氣下、在50℃下攪拌2小時。藉由添加10% NaHSO₃水溶液(75毫升)來淬滅反應混合物。藉由添加水(100毫升)來進一步稀釋懸浮液且過濾。所得沈澱物用水(3×30毫升)洗滌，藉由甲苯共沸(3×50毫升)、藉由旋轉蒸發來乾燥，得到4-氯-3-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(21.0公克，88%)。

【1231】步驟B：將4-氯-3-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(21.0公克，75.1毫莫耳濃度)溶解於DMF(100毫升)中。添加K₂CO₃(20.8公克，150毫莫耳濃度)及1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(12.3毫升，90.2毫莫耳濃度)且在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用水(100毫升)稀釋且過濾。分離出的固體用水(3×30毫升)洗滌且在矽膠(25% EtOAc/己烷)上純化，得到4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。

【1232】步驟C：向2-氯-5-羥基吡啶(1.69公克，13.1毫莫耳濃度)與4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2.61公克，6.53毫莫耳濃度)於DMA(32毫升)中的混合物中添加Cs₂CO₃(6.38公克，19.6毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至120℃維持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾入水(500毫升)中。過濾所得固體且在矽膠(25-100% EtOAc/己烷)上純化，得到呈白色固體狀的4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(1.87公克，3.80毫莫耳濃度，58.1%產率)。

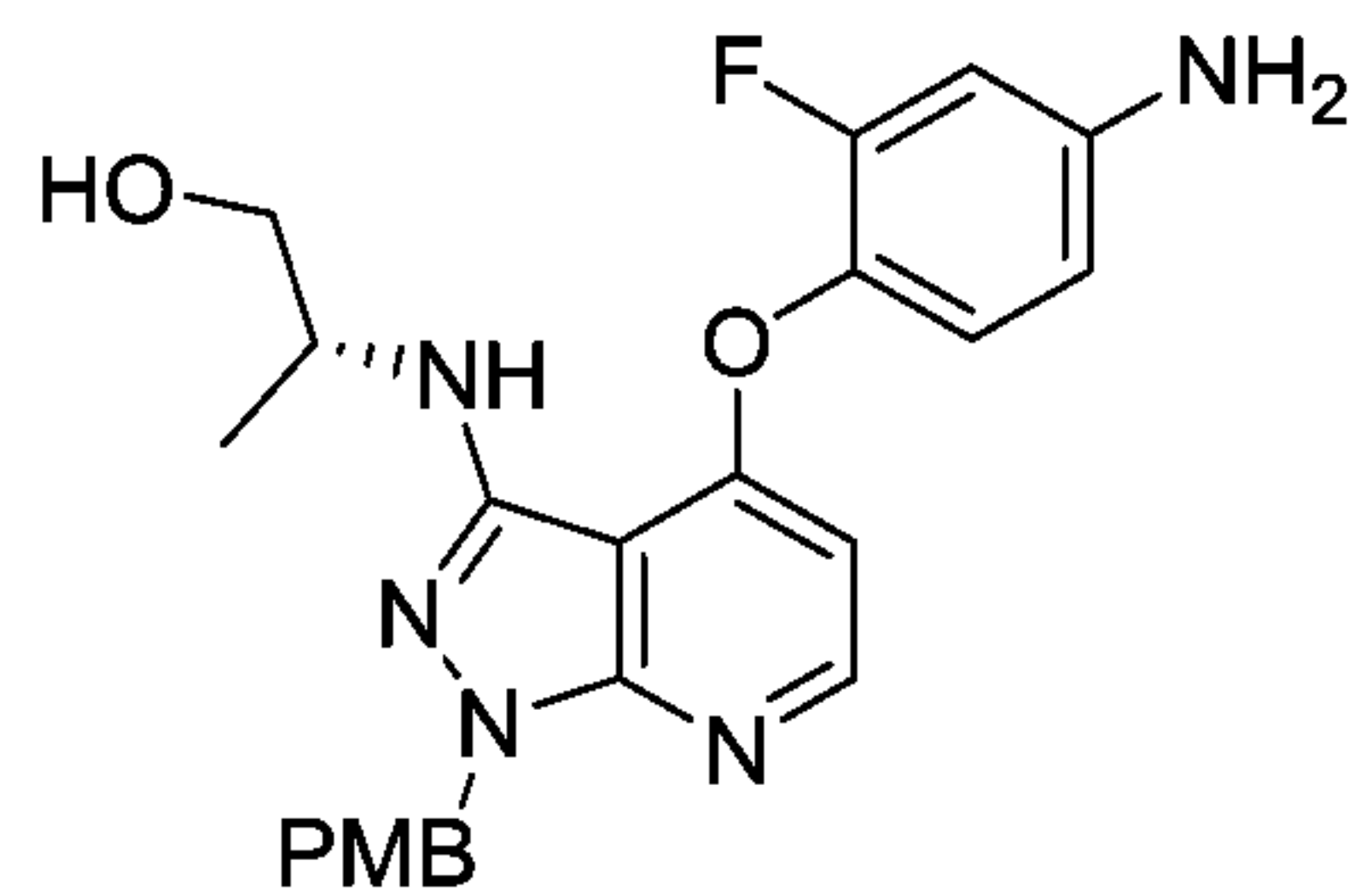
【1233】步驟D：將(2-甲氧基-1,1-二甲基乙基)胺(0.185毫升，1.52毫莫耳濃度)、4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-

1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(0.250公克，0.507毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (0.561公克，4.06毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0282公克，0.254毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(2.5毫升)中並且用Ar將反應混合物除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.0483公克，0.254毫莫耳濃度)且在氬氣下將反應混合物加熱至70℃維持66小時。將冷卻的反應混合物添加至50毫升水中且用DCM萃取，用飽和 $NaHCO_3$ (15毫升)以及鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(10-100% EtOAc/己烷)上純化，得到4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.147公克，0.276毫莫耳濃度，54.5%產率)。

【1234】步驟E：向4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.050公克，0.11毫莫耳濃度)於甲苯(0.5毫升)中的溶液中添加2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(0.0066公克，0.016毫莫耳濃度)，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0)(0.0049公克，0.0053毫莫耳濃度)以及雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.040毫升，0.21毫莫耳濃度)。溶液用Ar脫氣10分鐘且加熱至80℃維持一個週末。將冷卻的反應混合物傾入水(25毫升)中且用DCM萃取。合併的有機層用飽和 $NaHCO_3$ (15毫升)以及鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(10-50% EtOAc/己烷)上純化，獲得4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.033公克，0.037毫莫耳濃度，34%產率)。

【1235】製備53

【1236】 (R)-2-((4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇

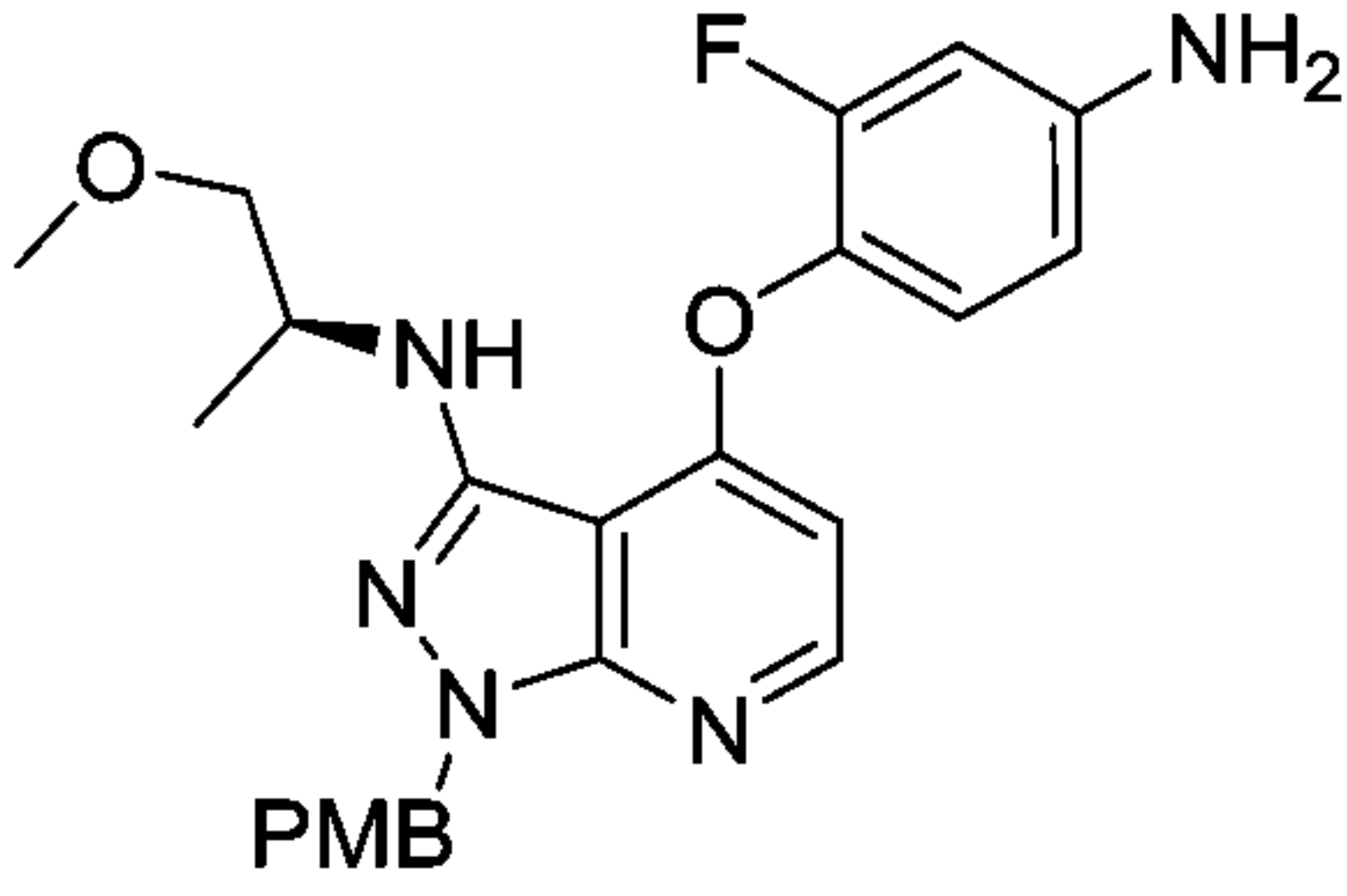
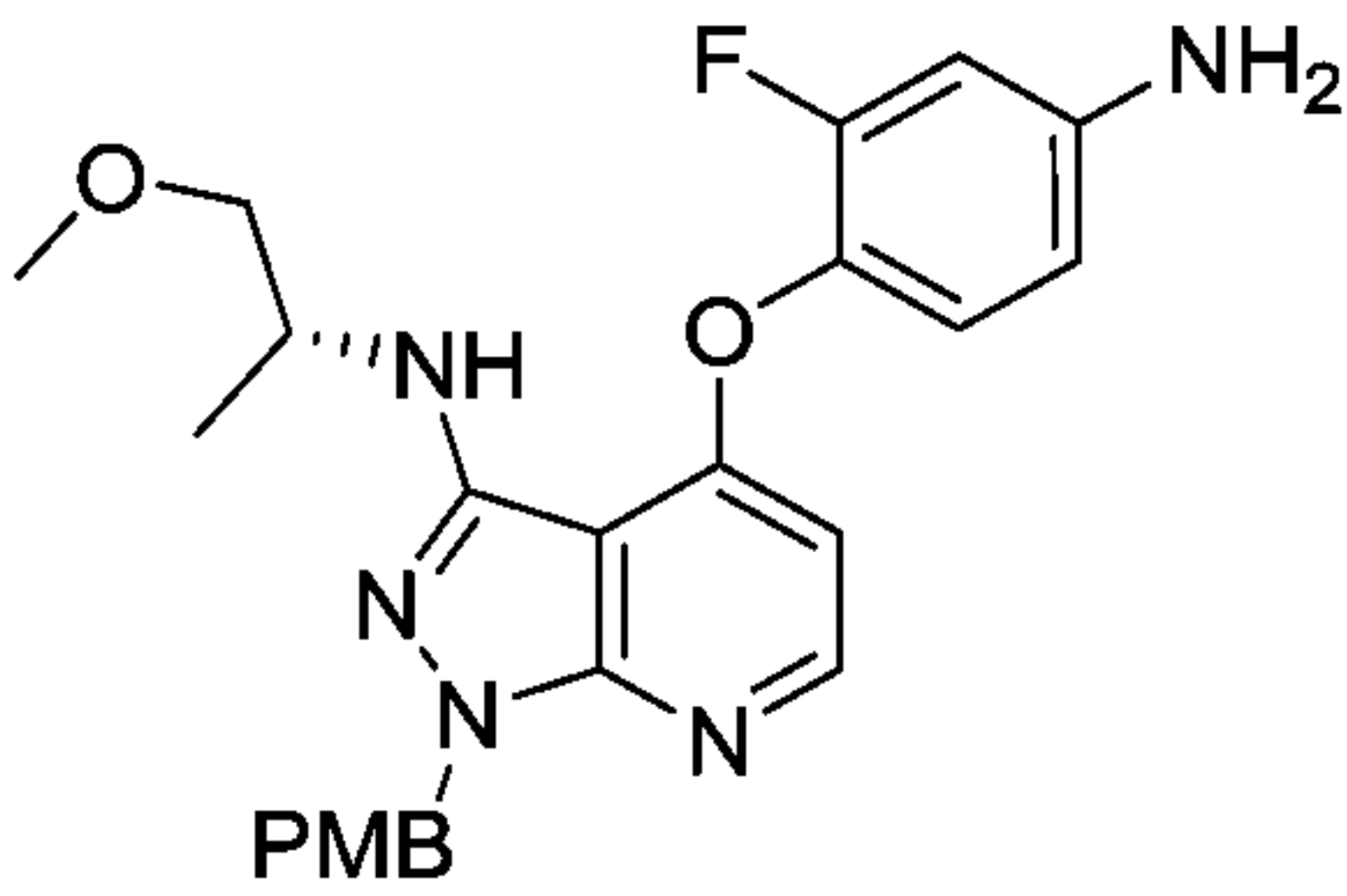
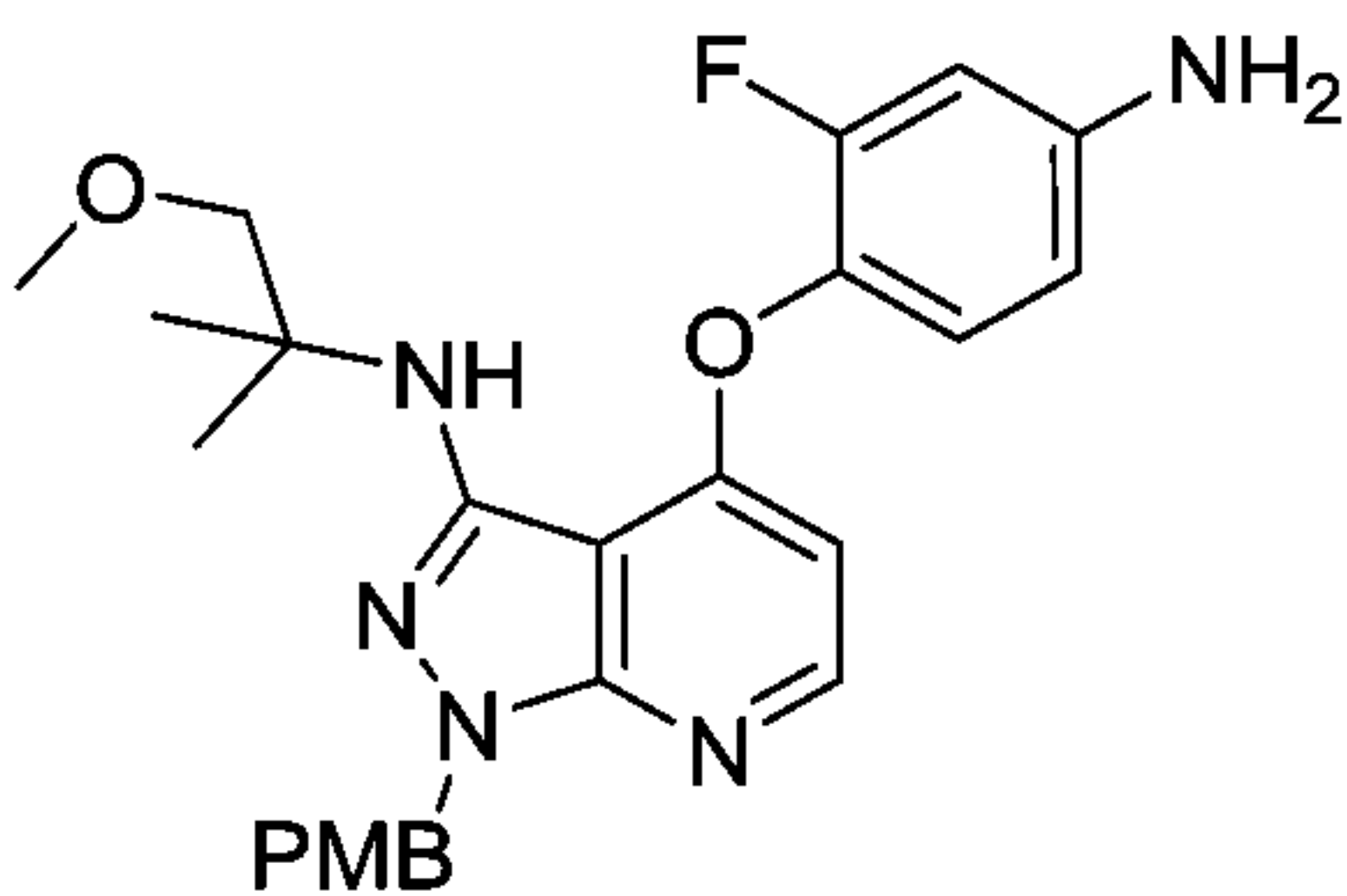
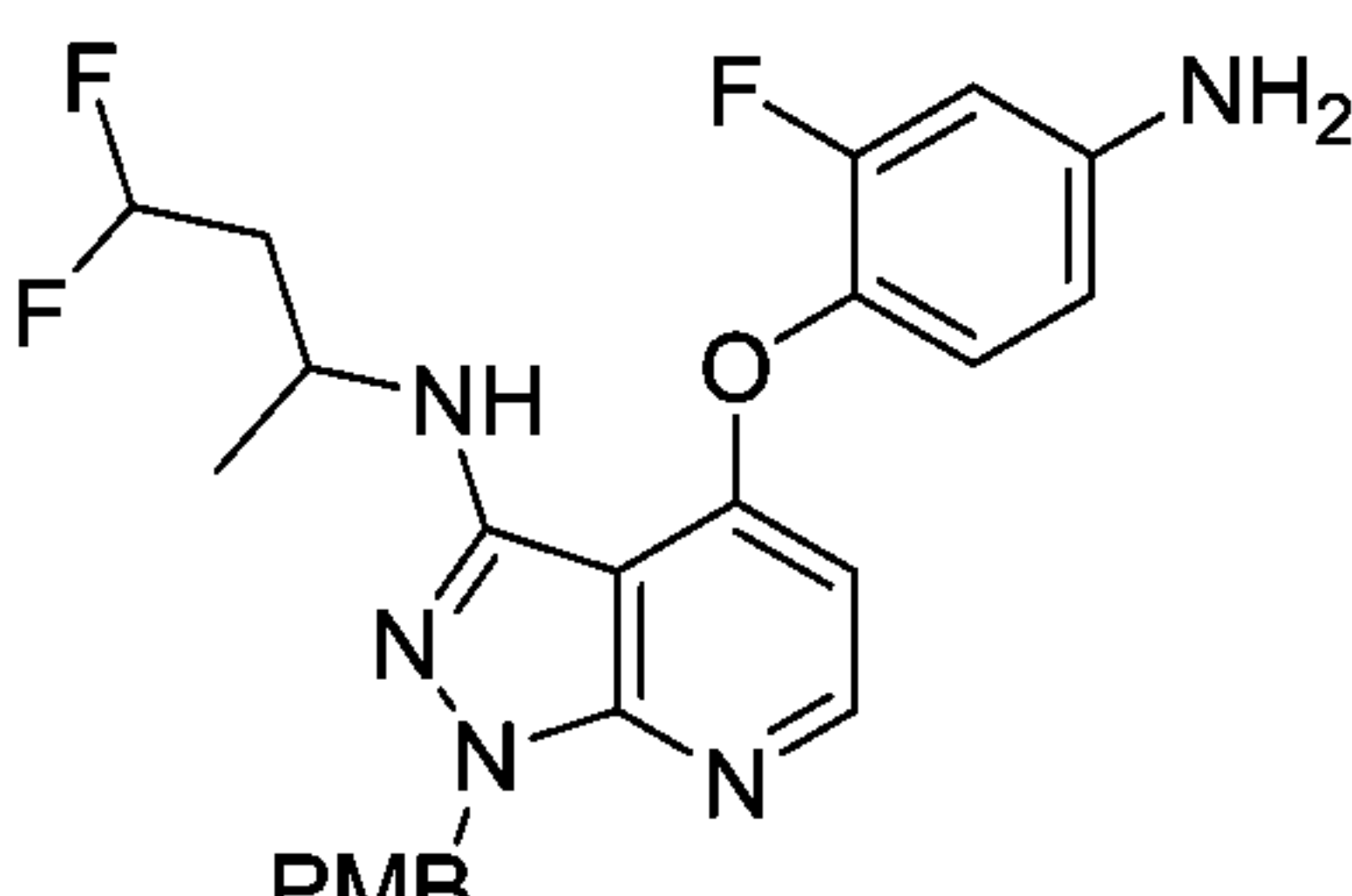
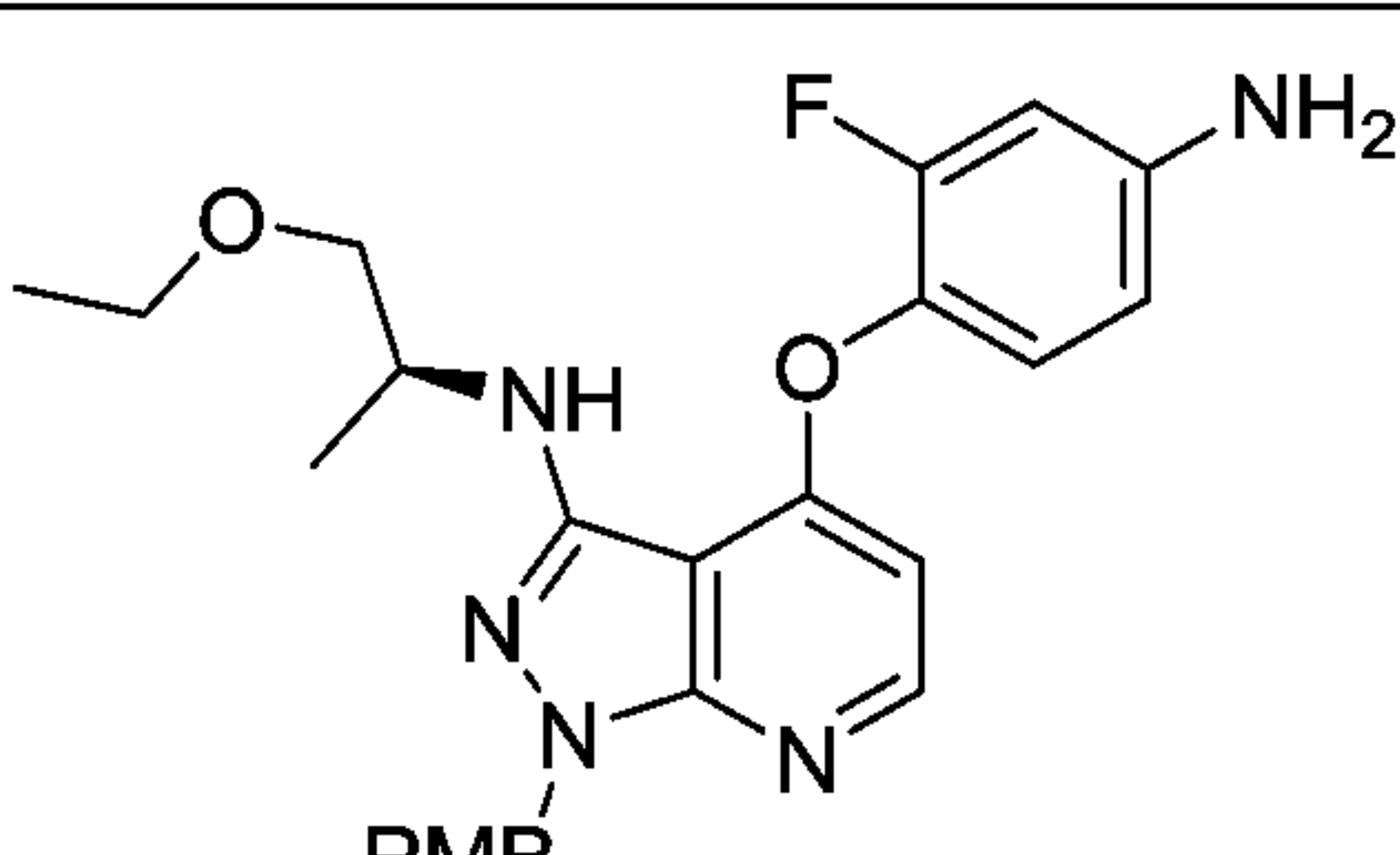


【1237】

【1238】 將3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(製備1；1.0公克，2.04毫莫耳濃度)、K₂CO₃(2.26公克，16.3毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(113毫克，1.02毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(20毫升)中且用Ar將混合物除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(194毫克，1.02毫莫耳濃度)以及D-丙胺醇(476微升，6.12毫莫耳濃度)且混合物在密封管中加熱至60℃隔夜。將混合物冷卻且分配於水(100毫升)與EtOAc(100毫升)之間且水層用EtOAc(2×50毫升)萃取。合併的有機相用水(5×30毫升)及鹽水(30毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-3% MeOH/DCM)上純化，得到呈淺棕色泡沫狀的(R)-2-((4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(0.716公克，80%)。

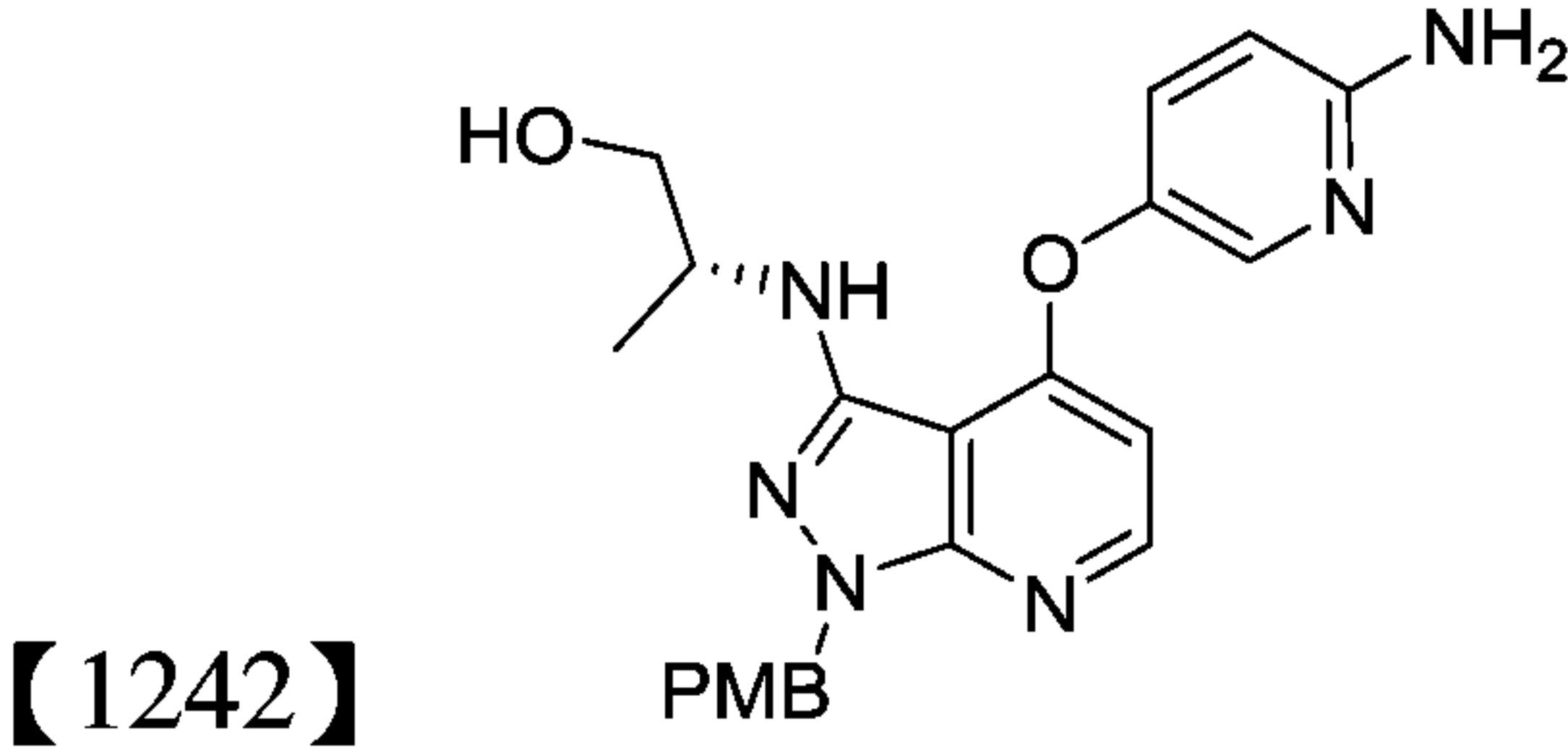
【1239】 亦使用根據製備53的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
54		(S)-2-((4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇

55		(S)-4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺
56		(R)-4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺
57		4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺
58		4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-N-(4,4-二氟丁-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺
59		(S)-4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-N-(1-乙氧基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺

【1240】 製備 60

【1241】 (R)-2-((4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇



【1243】步驟A：將D-丙胺醇(0.142毫升，1.83毫莫耳濃度)、4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(0.300公克，0.609毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (0.673公克，4.87毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0338公克，0.304毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(6.09毫升，0.609毫莫耳濃度)中且接著用Ar將此混合物除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.0483公克，0.254毫莫耳濃度)且在氬氣下加熱至60℃隔夜。攪拌的同時，將冷卻的反應混合物添加至25毫升冷水中，過濾所得固體且用10毫升己烷洗滌。固體在矽膠(10-100% EtOAc/己烷)上純化，得到呈透明油狀的(R)-2-((4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(0.155公克，0.352毫莫耳濃度，57.9%產率)。

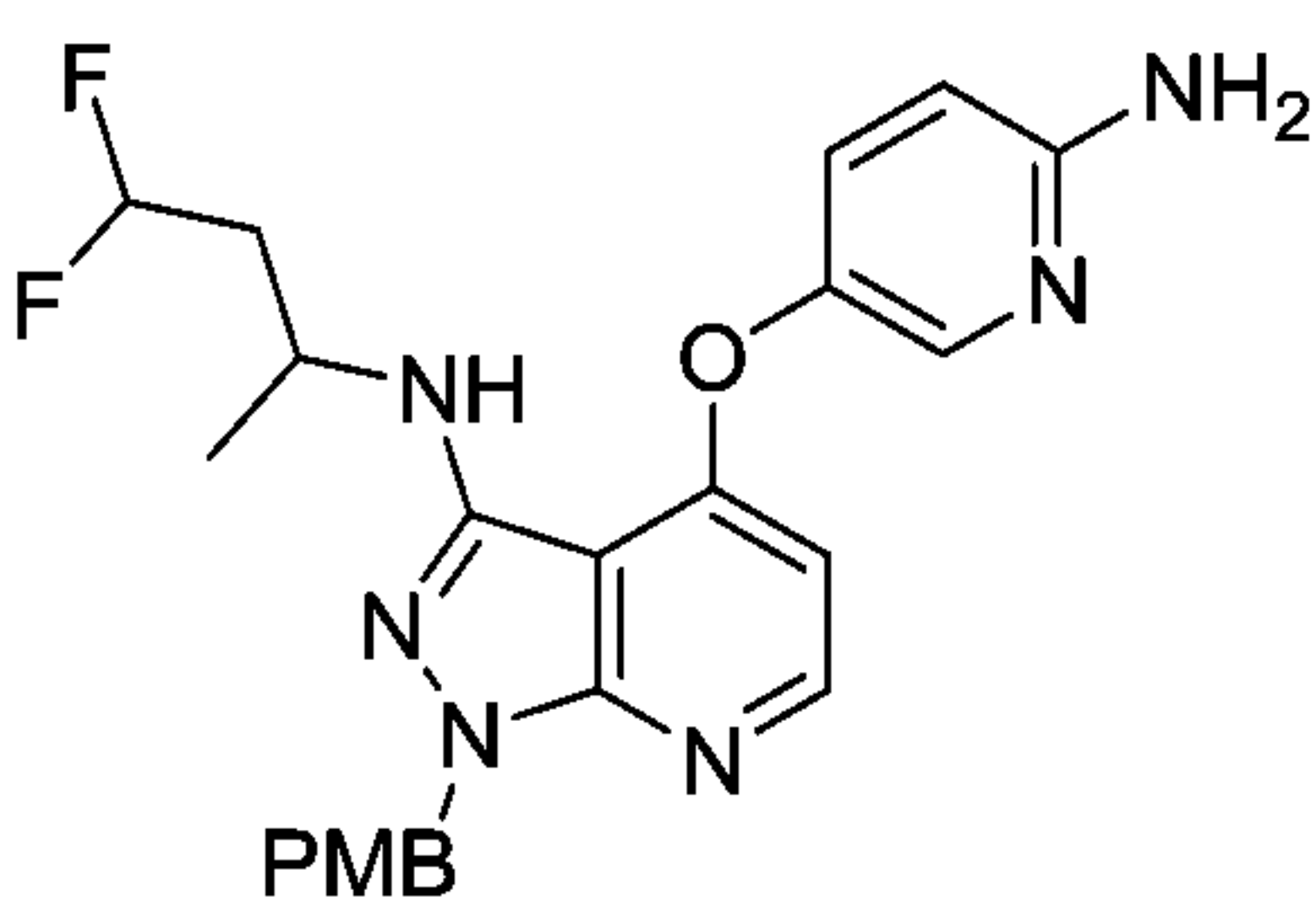
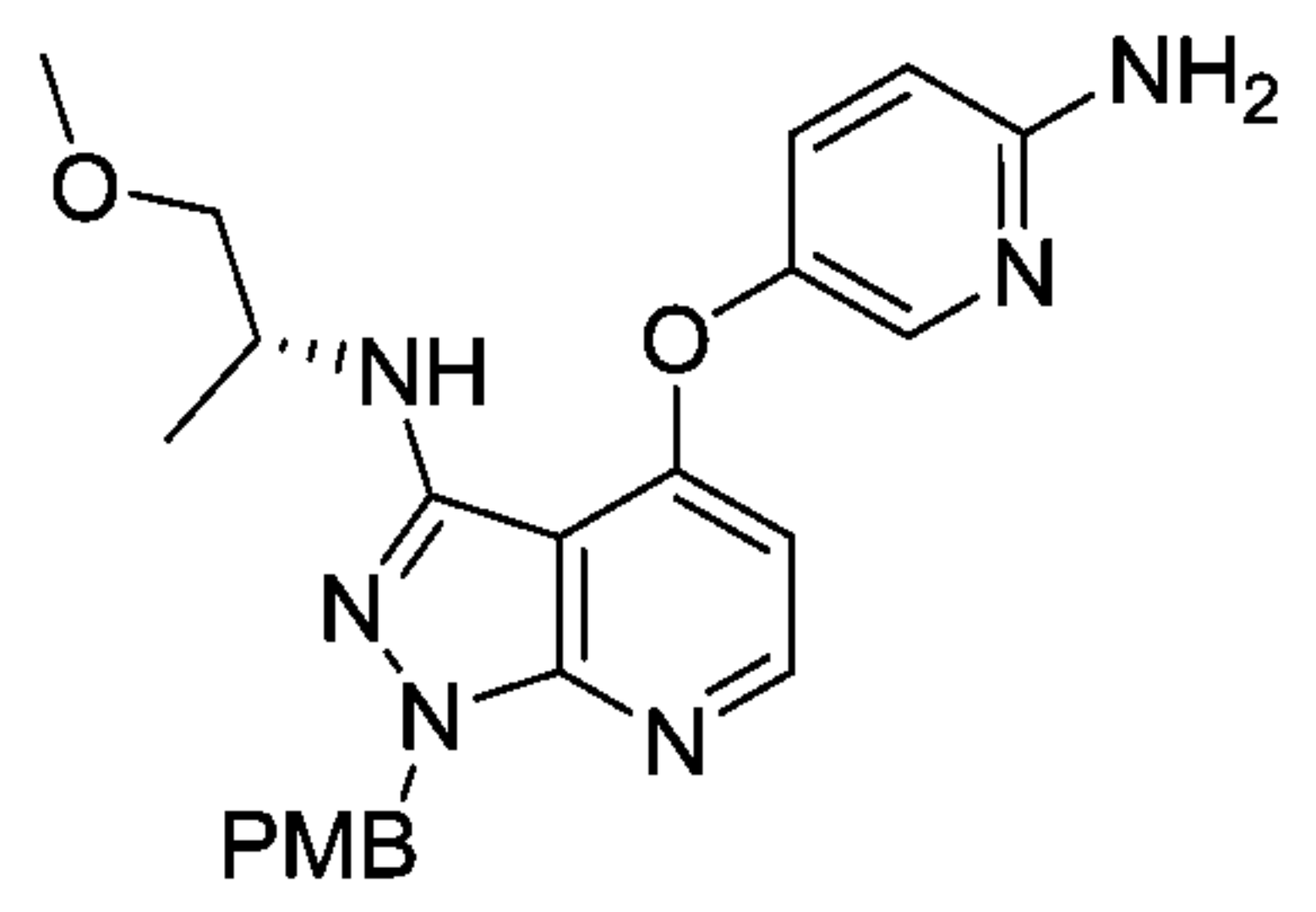
【1244】步驟B：將(R)-2-((4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(0.155公克，0.352毫莫耳濃度)溶解於DMF(3.52毫升，0.352毫莫耳濃度)中，冷卻至0℃且接著用咪唑(0.0360公克，0.529毫莫耳濃度)處理，隨後用第三丁基二甲基矽烷基氯化物(0.0797公克，0.529毫莫耳濃度)處理。歷時1小時使混合物升溫至室溫。將反應混合物分配於水與EtOAc之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈透明油狀的(R)-N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.218公克，0.393毫莫耳濃度，112%產率)。

【1245】步驟C：向胺基甲酸第三丁酯(0.277公克，2.36毫莫耳濃度)、 Cs_2CO_3 (0.256公克，0.787毫莫耳濃度)、參(二苯亞甲基丙酮)二

鈹(0)(0.0360公克，0.0393毫莫耳濃度)與2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(0.0375公克，0.0787毫莫耳濃度)的混合物中添加(R)-N-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-4-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.218公克，0.393毫莫耳濃度)於1,4-二噁烷(3.9毫升)中的溶液。此混合物用Ar除氯2分鐘且在密封管中加熱至100℃維持16小時。冷卻反應混合物且分配於EtOAc(2×25毫升)與水(25毫升)之間，用鹽水(25毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(10-50% EtOAc/己烷)上純化，得到呈白色固體狀的(R)-(5-((3-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.147公克，0.232毫莫耳濃度，58.9%產率)。

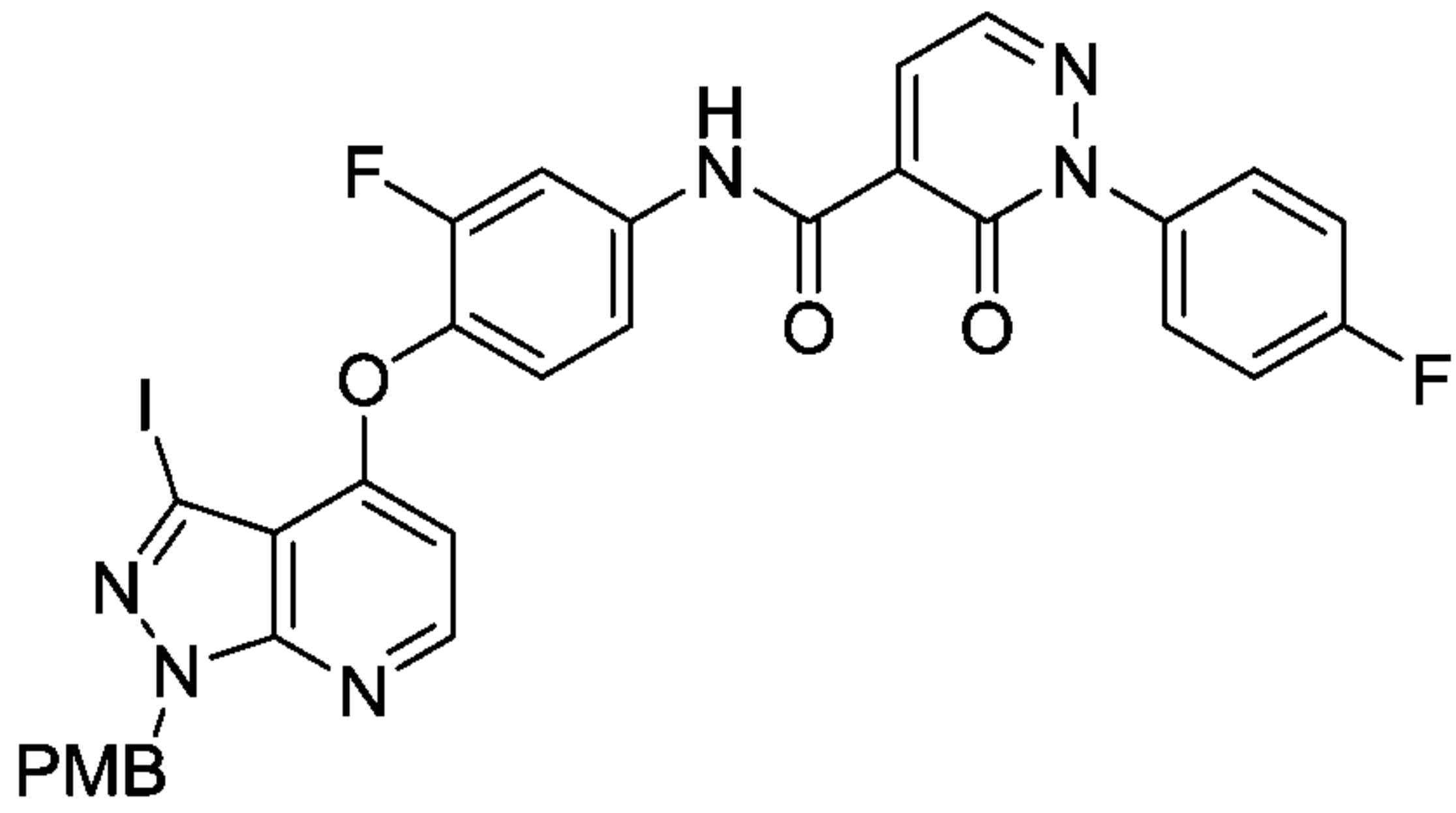
【1246】步驟D：向(R)-(5-((3-((1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.147公克，0.232毫莫耳濃度)中添加4 N HCl的1,4-二噁烷溶液(9.26毫升，0.232毫莫耳濃度)且攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且分配於DCM與1 N NaOH之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到(R)-2-((4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(0.091公克，0.216毫莫耳濃度，93.5%產率)。

【1247】亦使用根據製備60的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
61		4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-N-(4,4-二氟丁-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺
62		(R)-4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺

【1248】 製備63

【1249】 N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

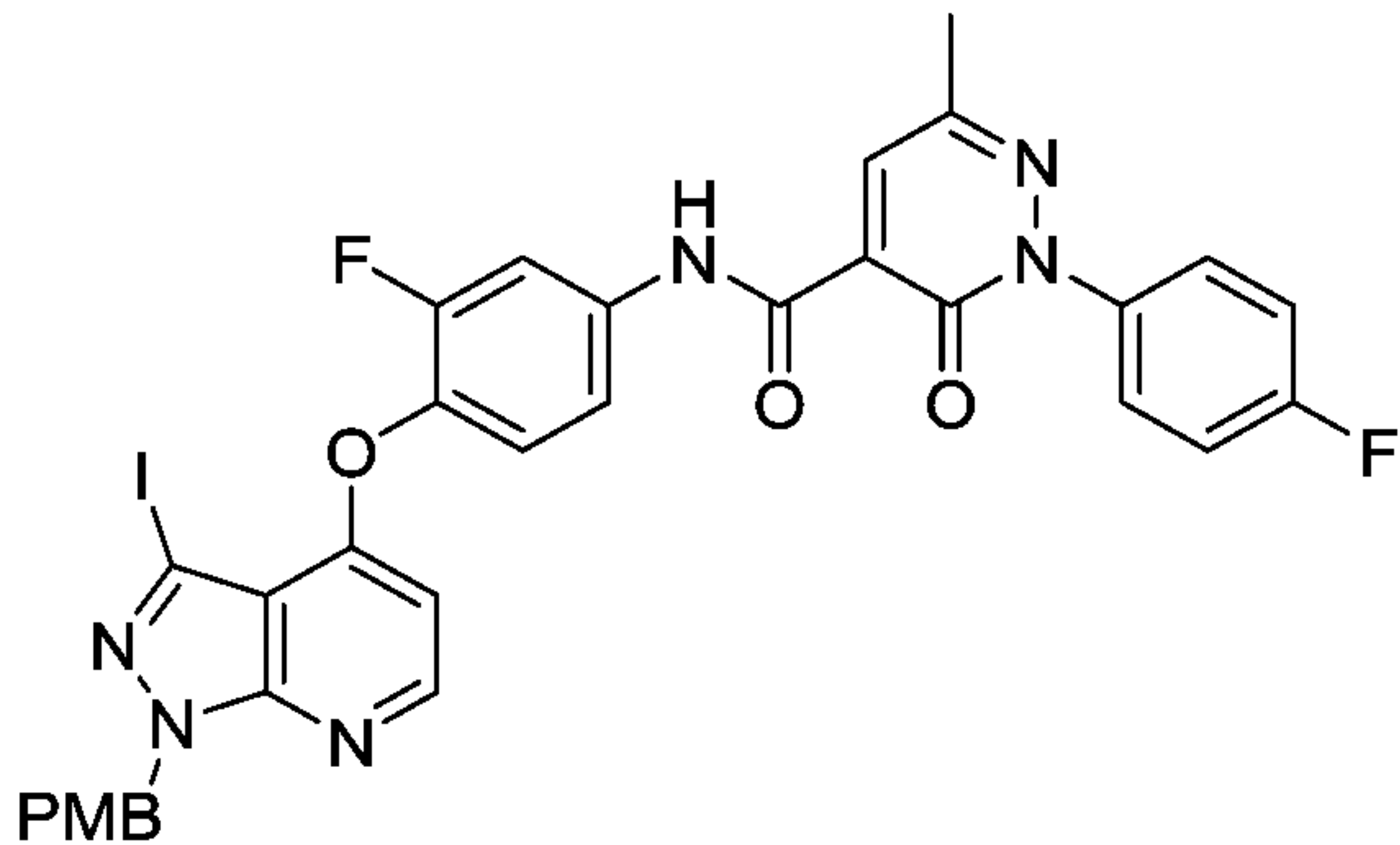


【1250】

【1251】 向200毫升燒瓶中添加3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(5公克，10.2毫莫耳濃度)、2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(2.87公克，12.2毫莫耳濃度)、3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽(2.93公克，15.3毫莫耳濃度)，以及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(2.07公克，15.3毫莫耳濃度)。在室溫下攪拌DMF(50毫升)1小時。將反應混合物傾入冰水(200毫升)中且攪拌30分鐘。過濾沈澱物且用水(100毫升)以及己烷(100毫升)洗滌。產物用MeOH濕磨且乾燥，得到呈黃棕色固體狀的N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)

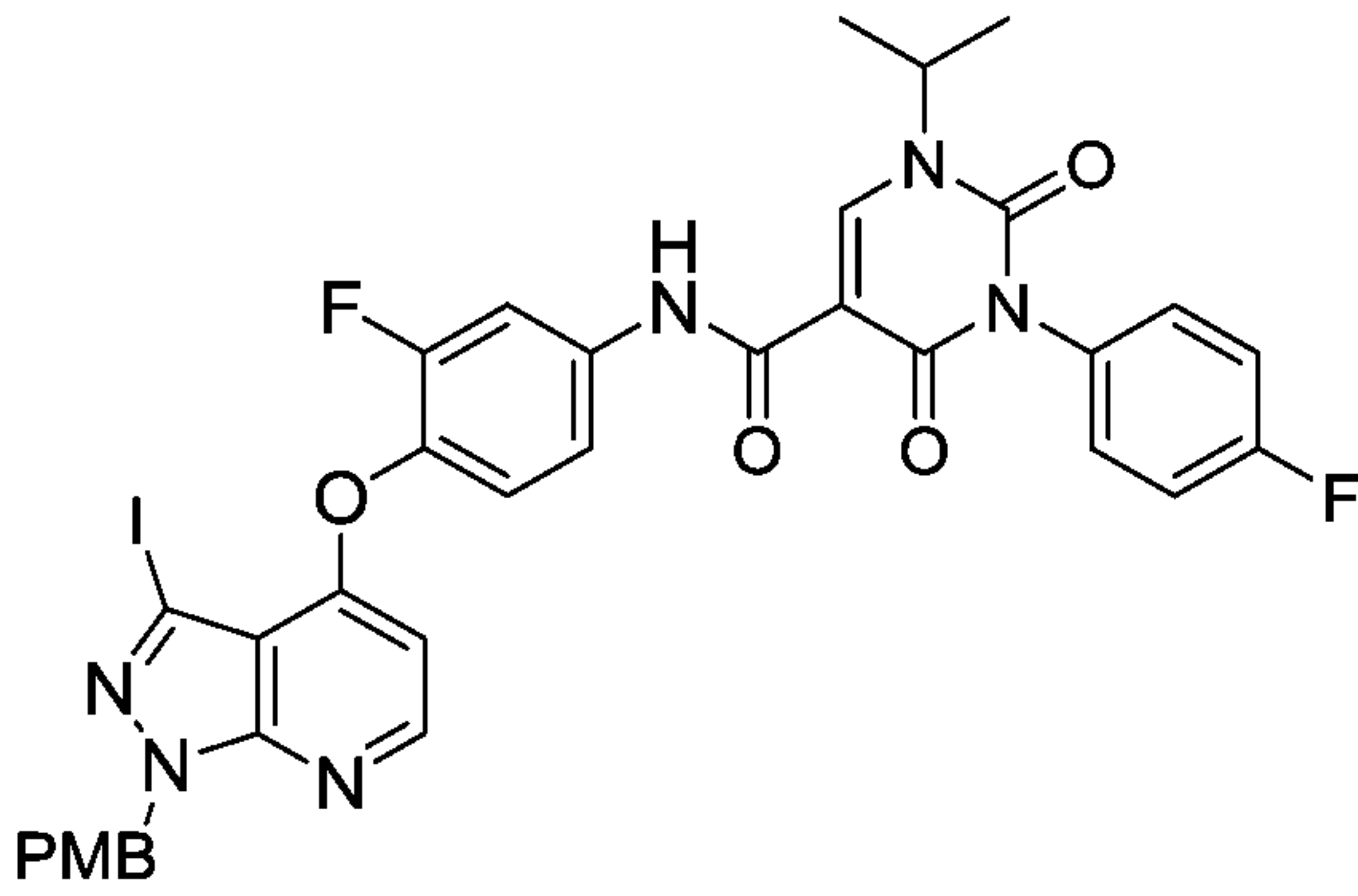
氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(6.68公克，92%)。

【1252】亦使用根據製備63的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
64		N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

【1253】製備65

【1254】N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



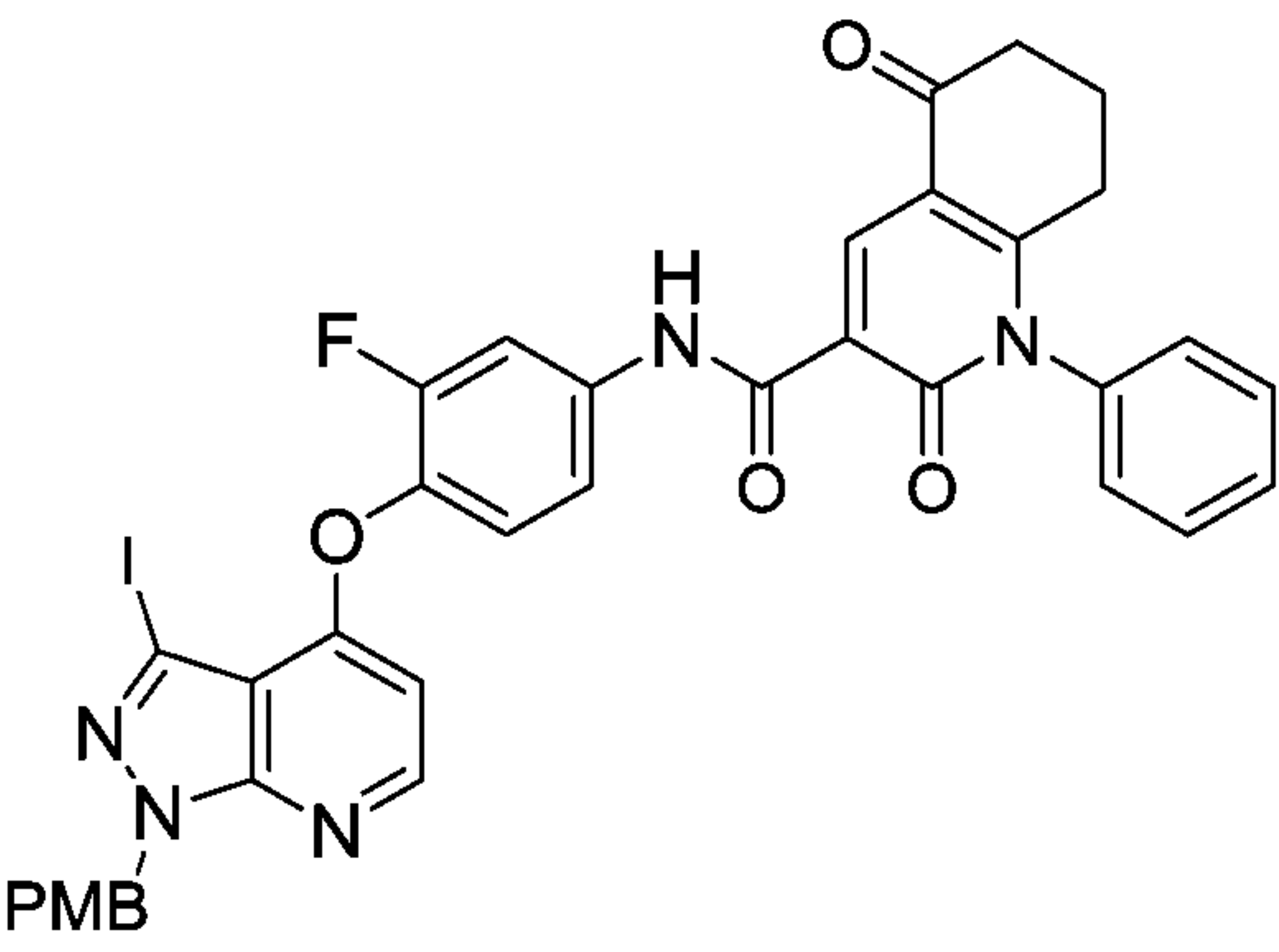
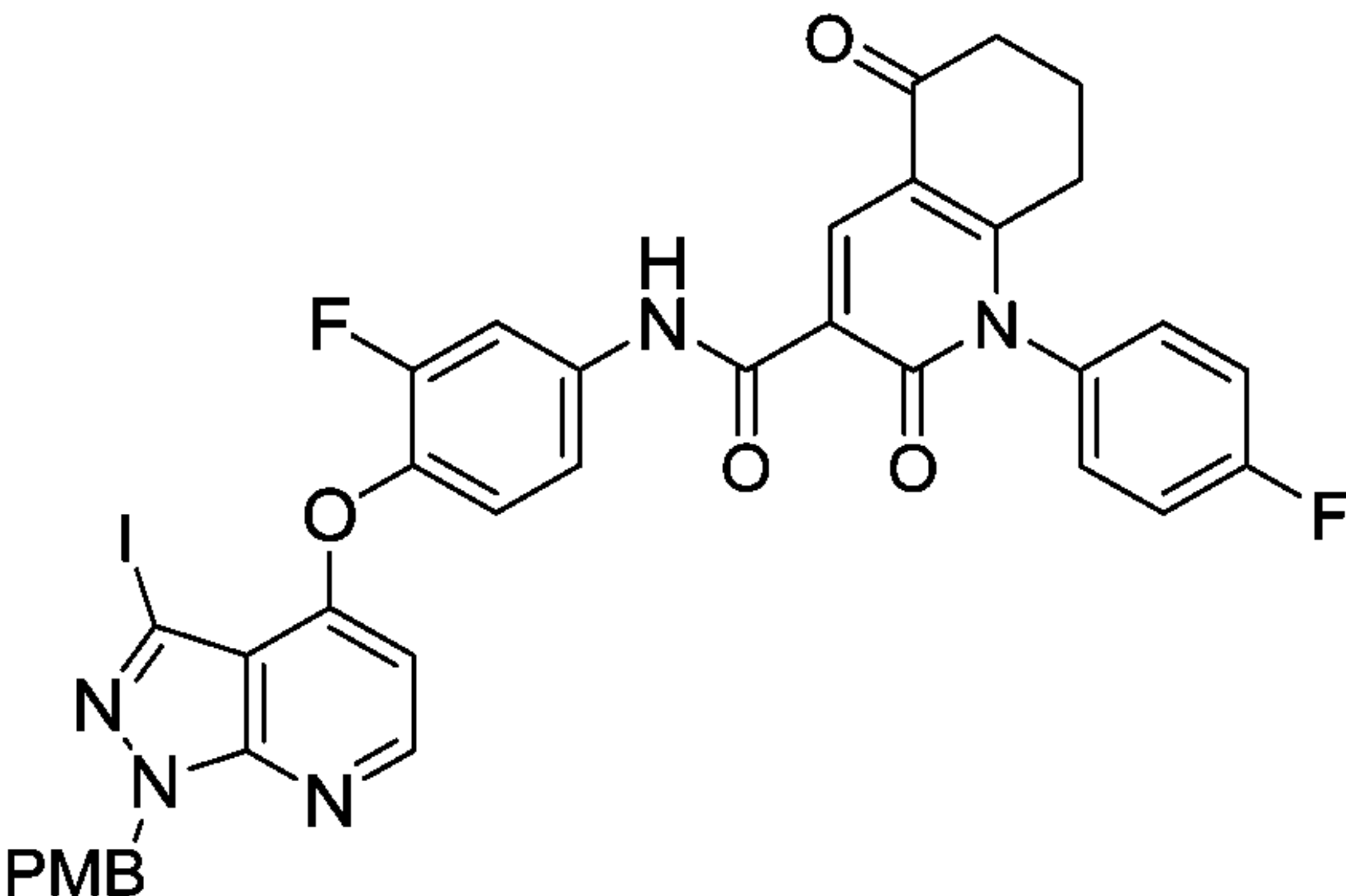
【1255】

PMB

【1256】在室溫下，向3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸(500毫克，1.71毫莫耳濃度)與HATU(0.887公克，2.33毫莫耳濃度)於DMF(10毫升)中的攪拌溶液中添加DIEA(813微升，4.67毫莫耳濃度)，隨後添加3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(762毫克，1.56毫莫耳濃度)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且分配於水(30毫升)與EtOAc(30毫升)之間且水層用EtOAc(2×20毫升)萃取。合併的有機相用水(5×10毫升)

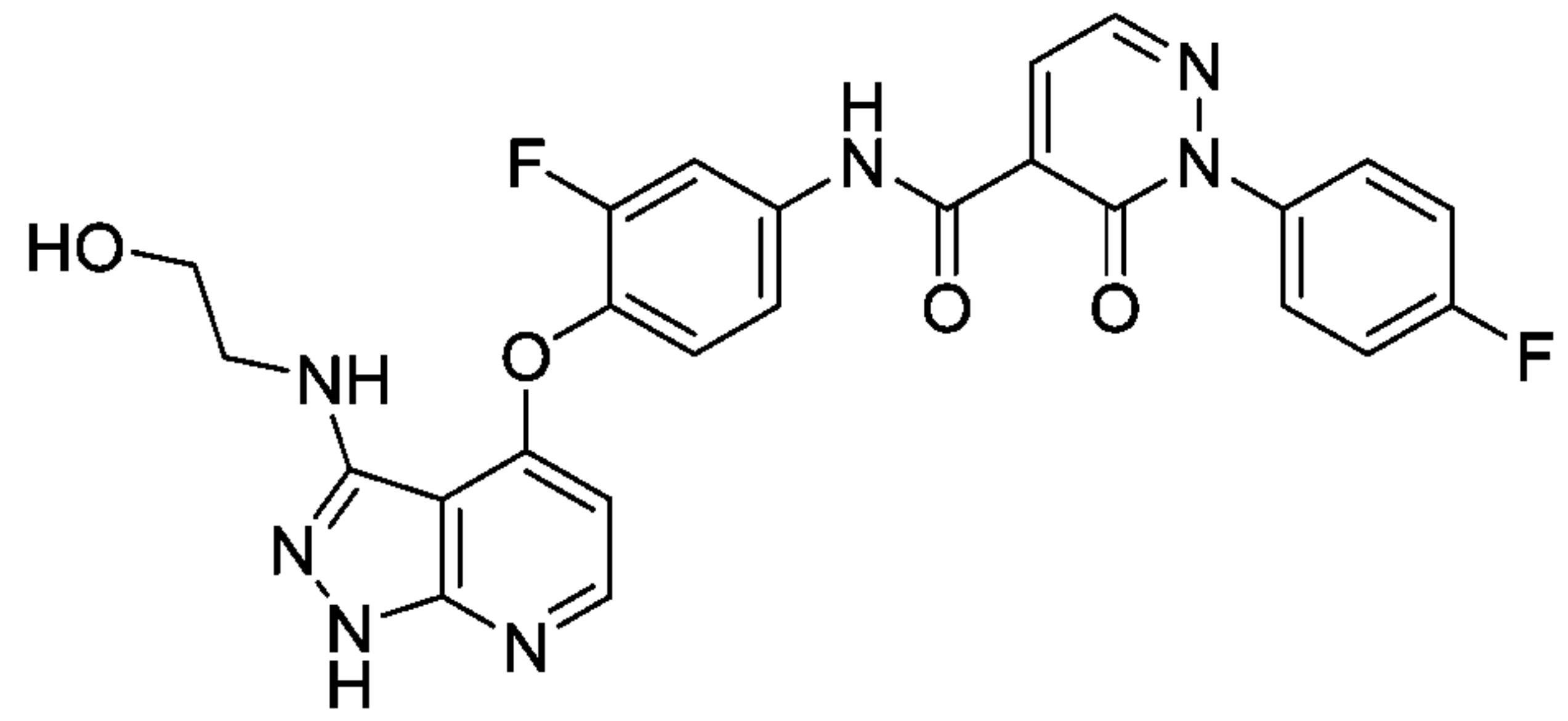
及鹽水(10毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(30-100% EtOAc/己烷)上純化，得到N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(1.13公克，95%)。

【1257】亦使用根據製備65的程序產生以下化合物。

製備	結構	名稱
66		N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲醯胺
67		N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2,5-二氧代-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲醯胺

實例1

【1258】 N-(3-氟-4-((3-((2-羥乙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



【1259】

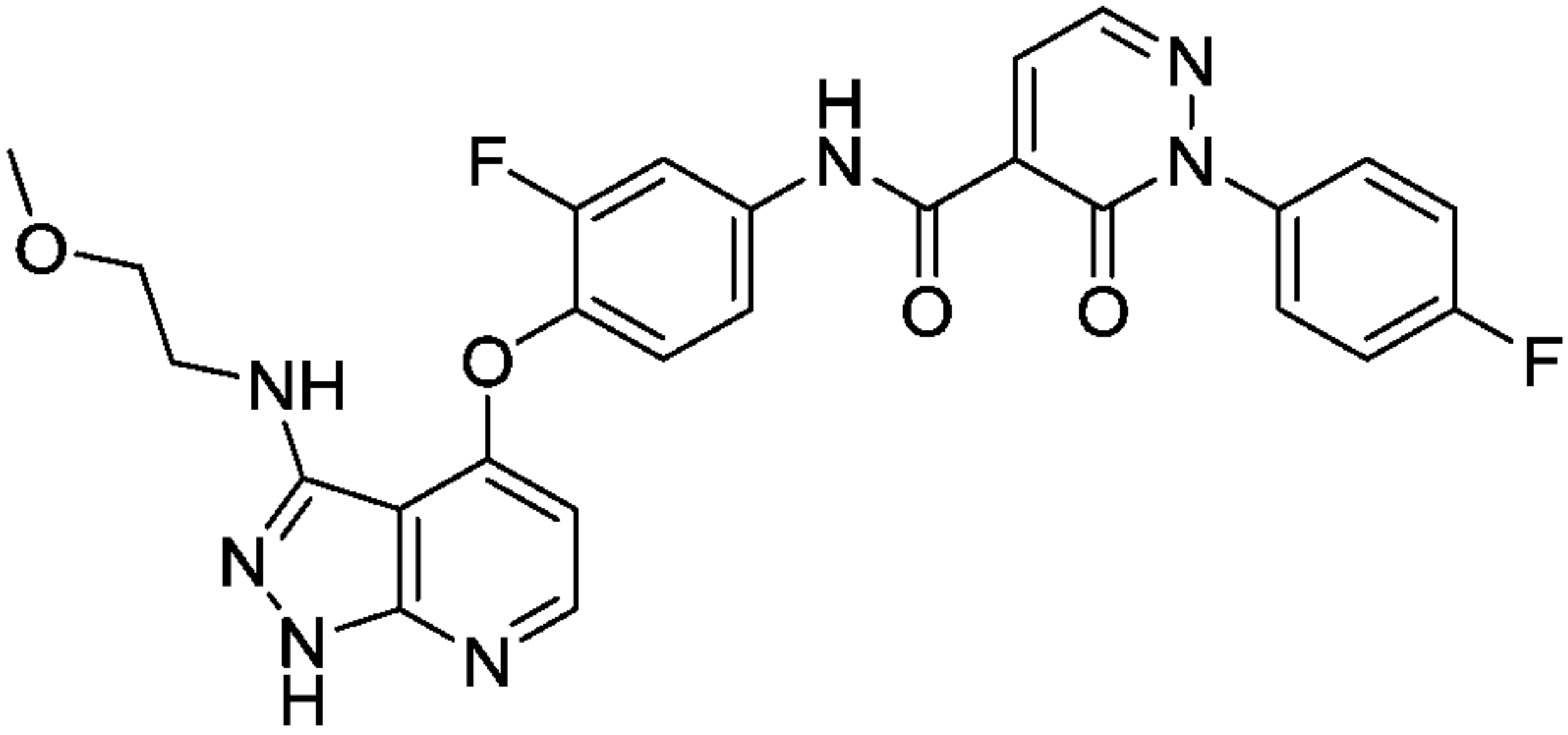
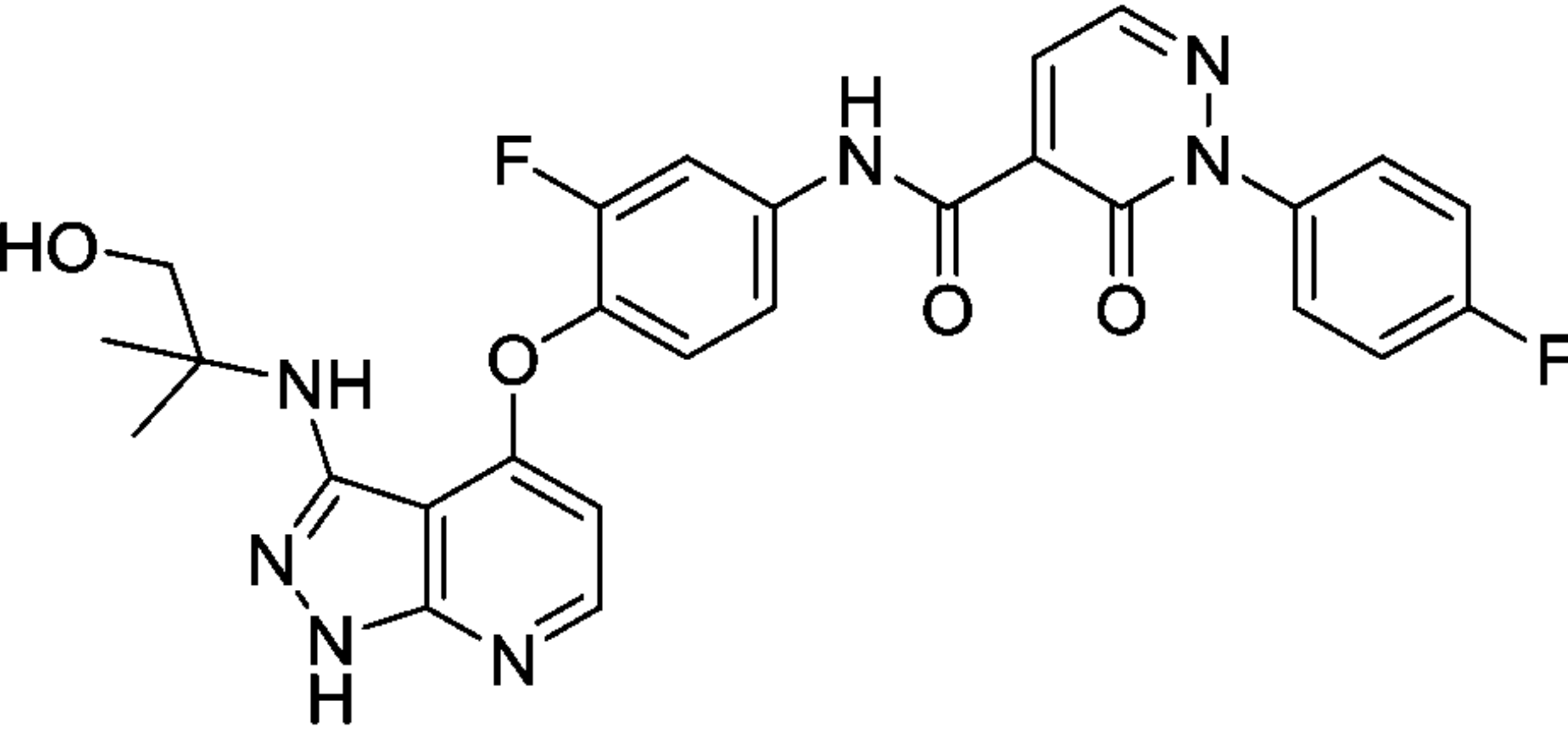
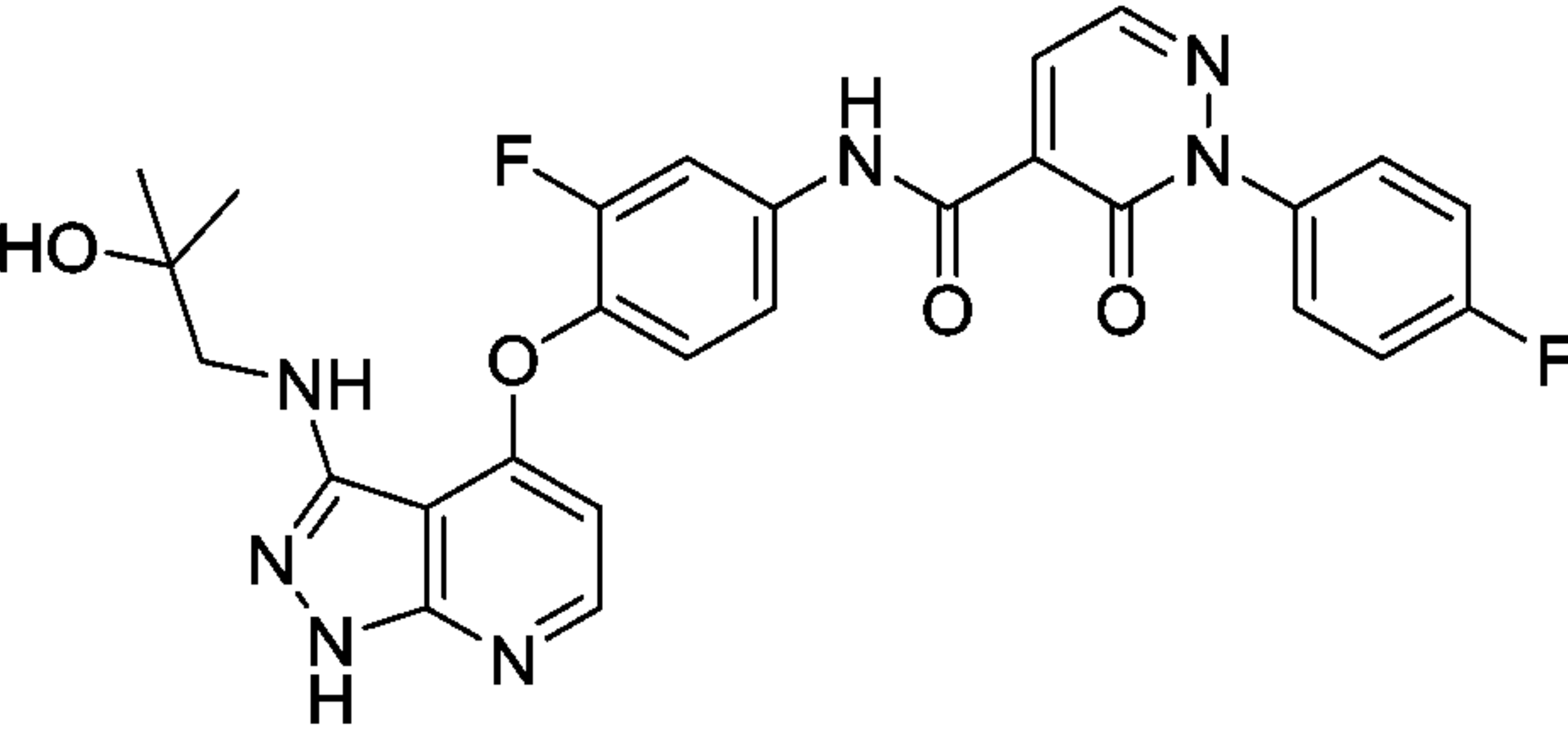
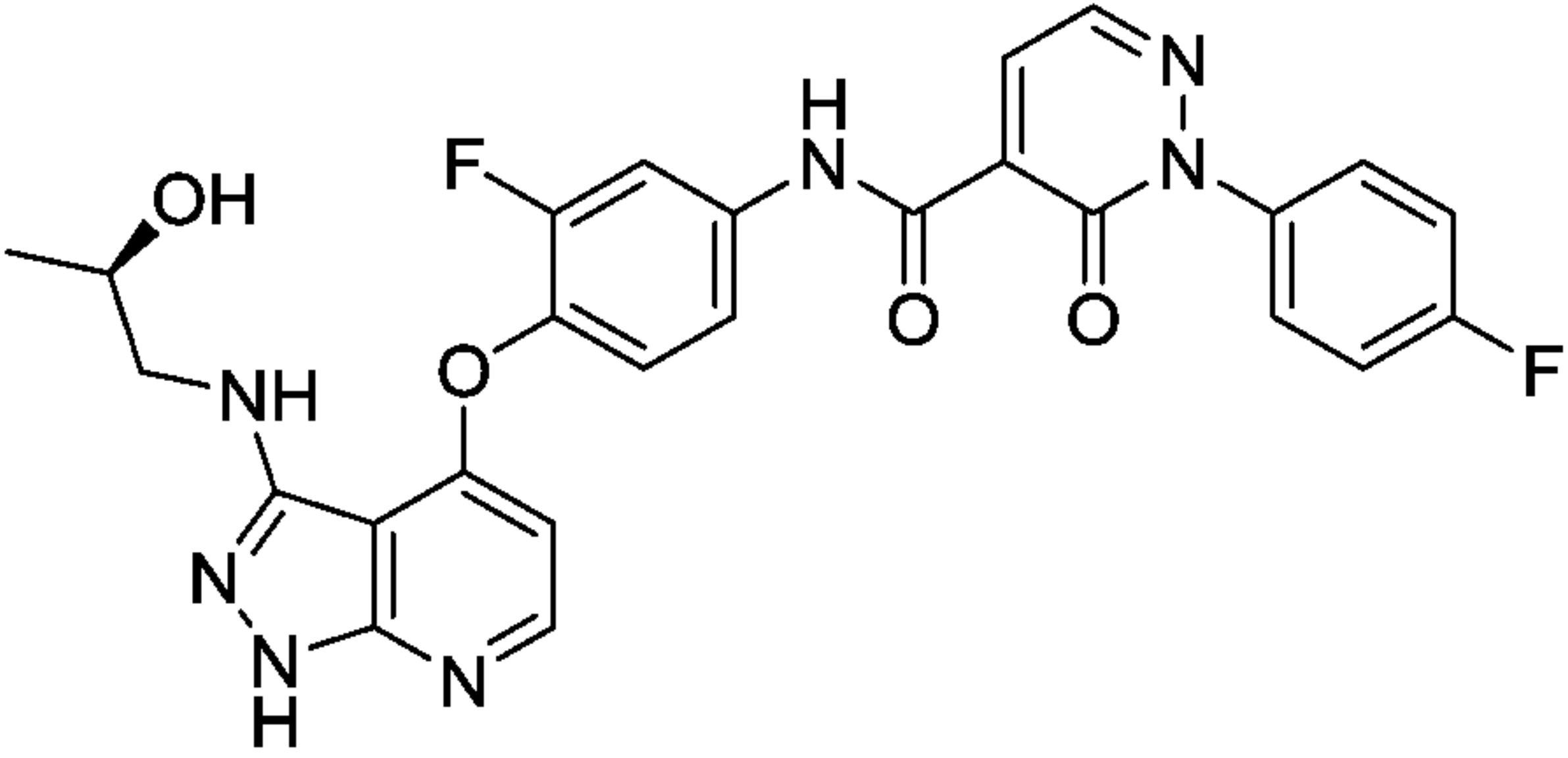
【1260】 步驟A：將乙醇胺(0.0213毫升，0.354毫莫耳濃度)、N-

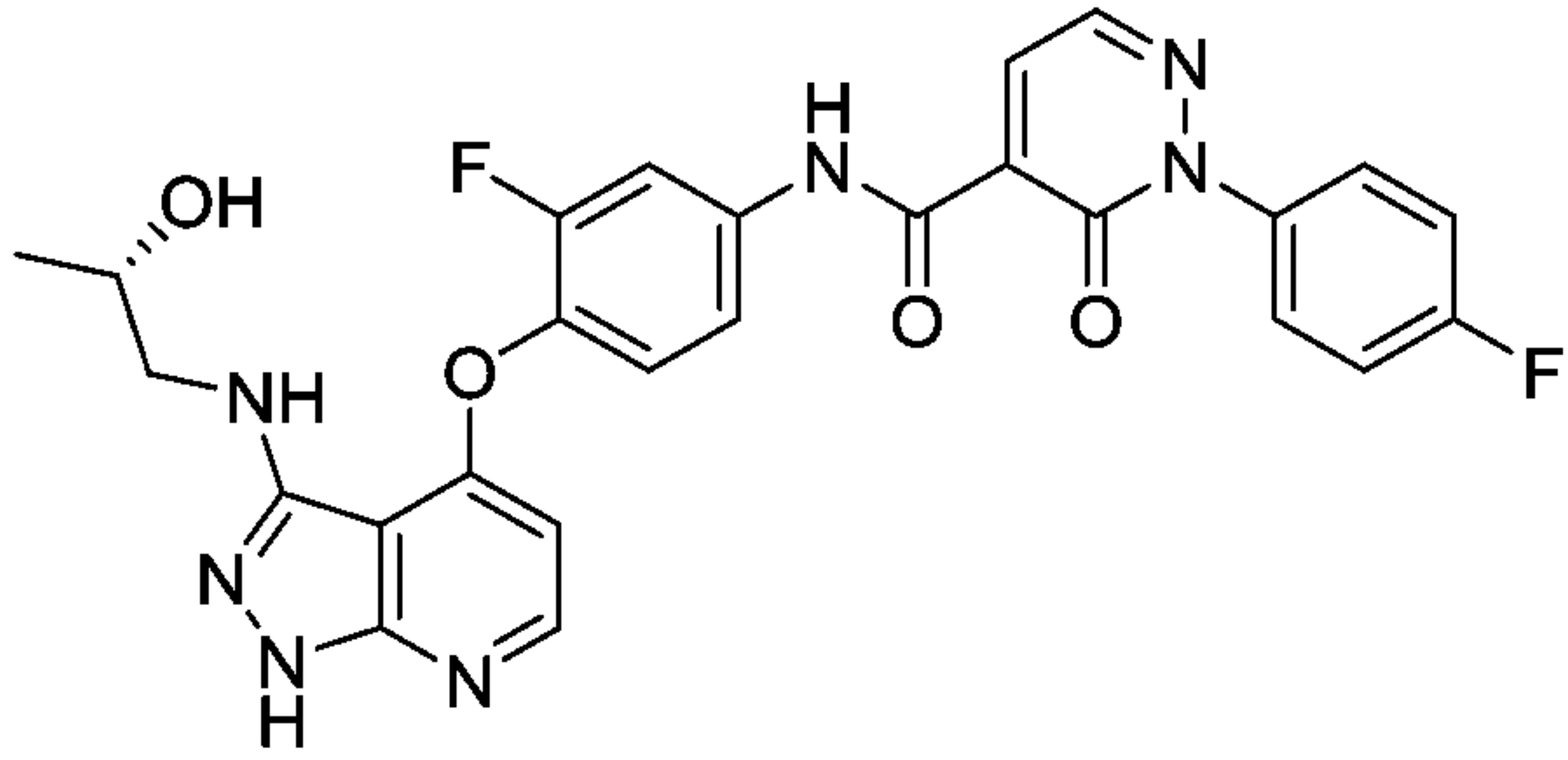
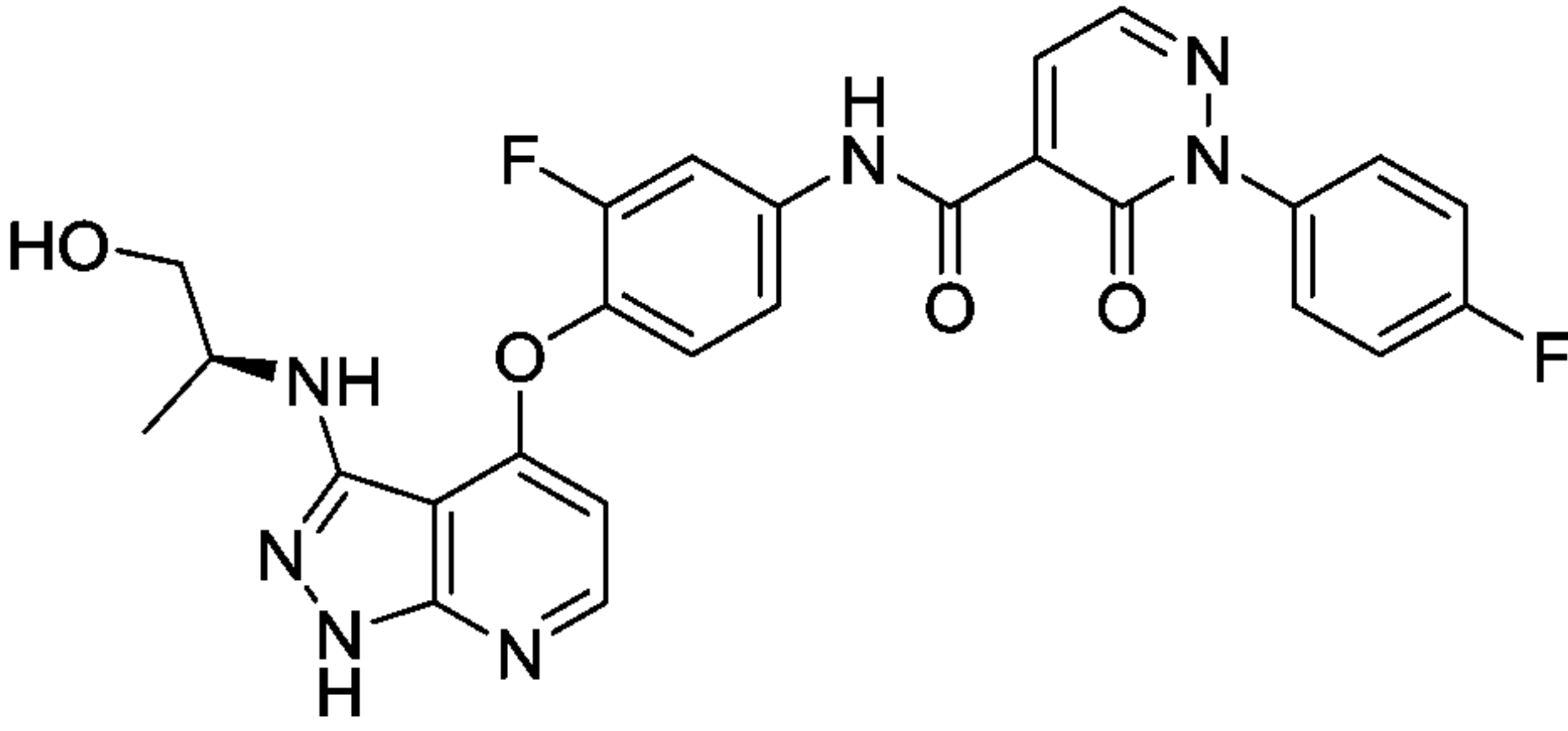
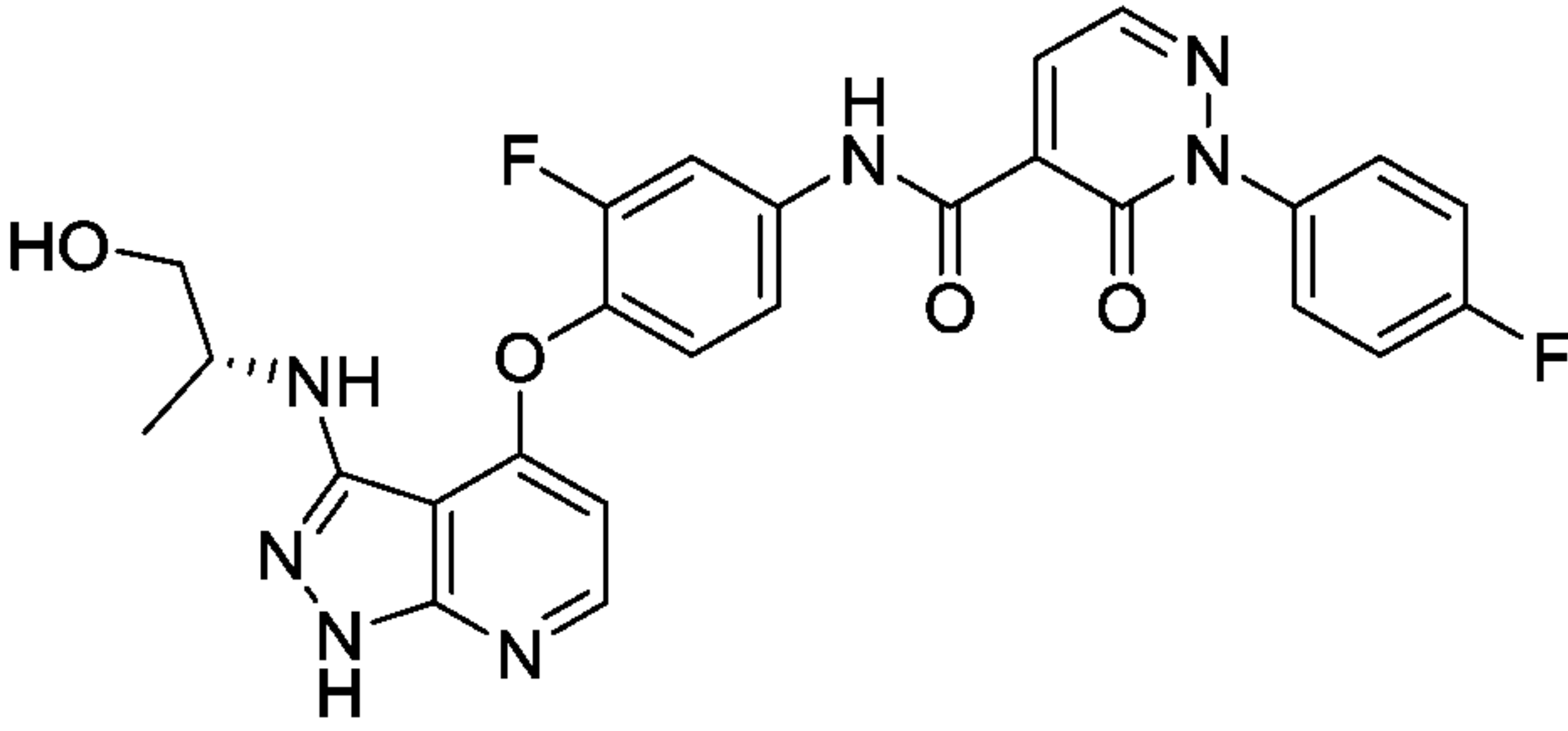
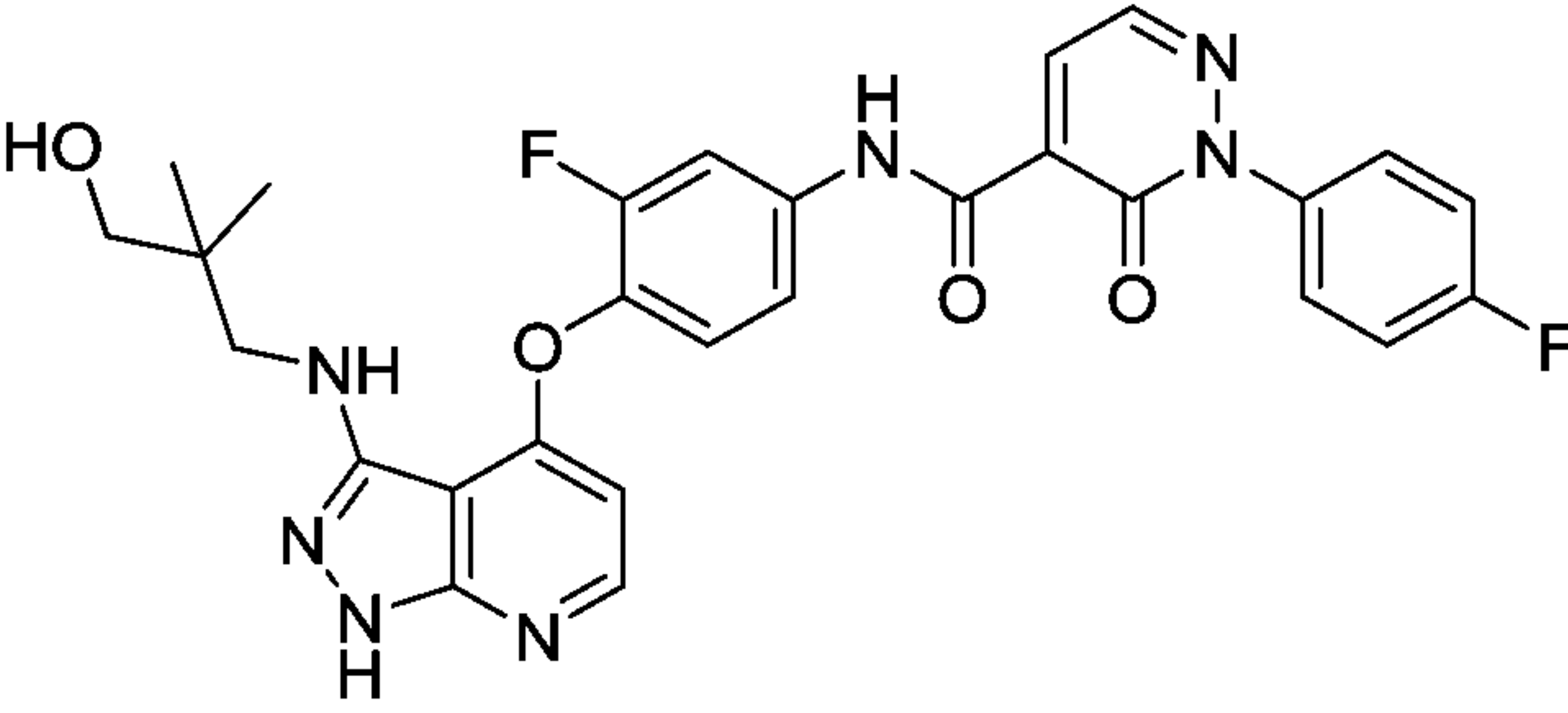
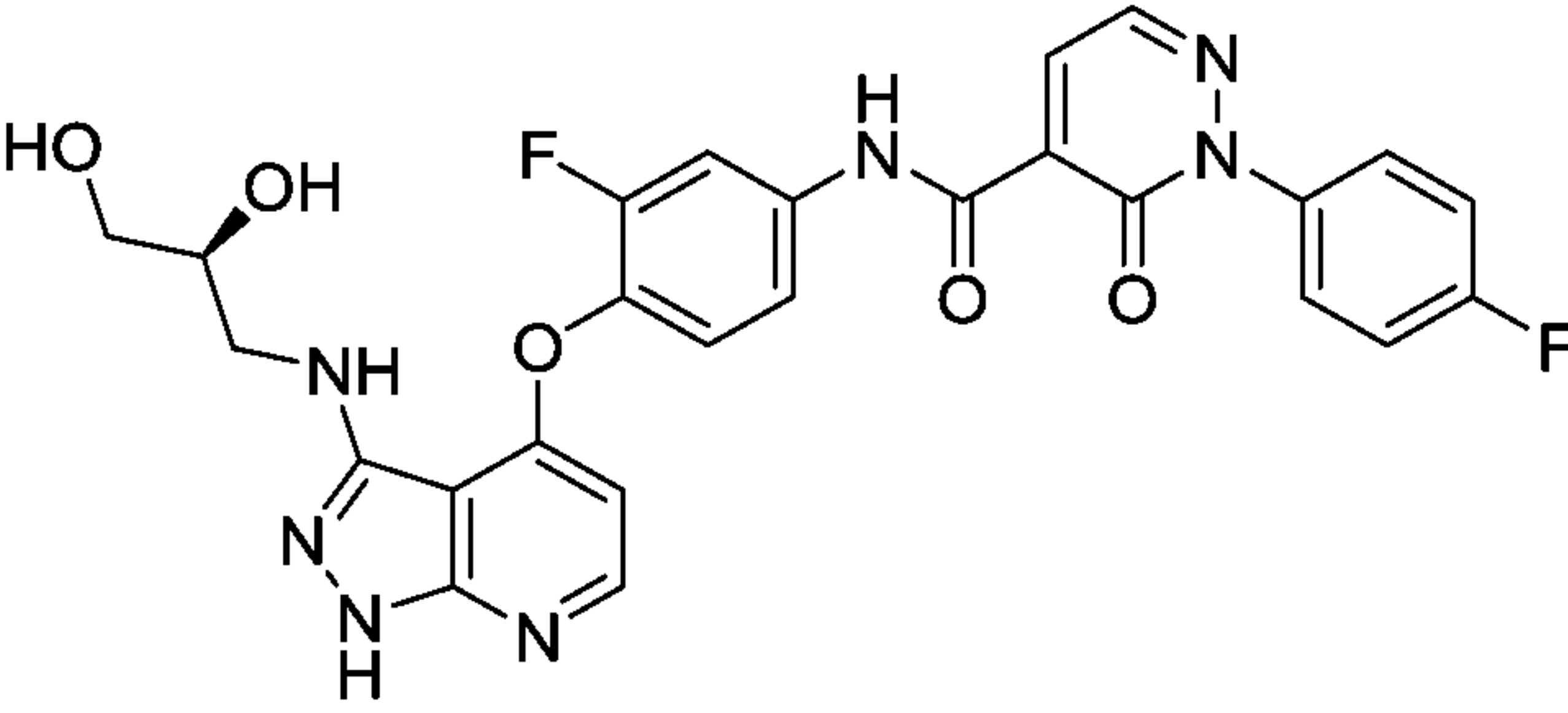
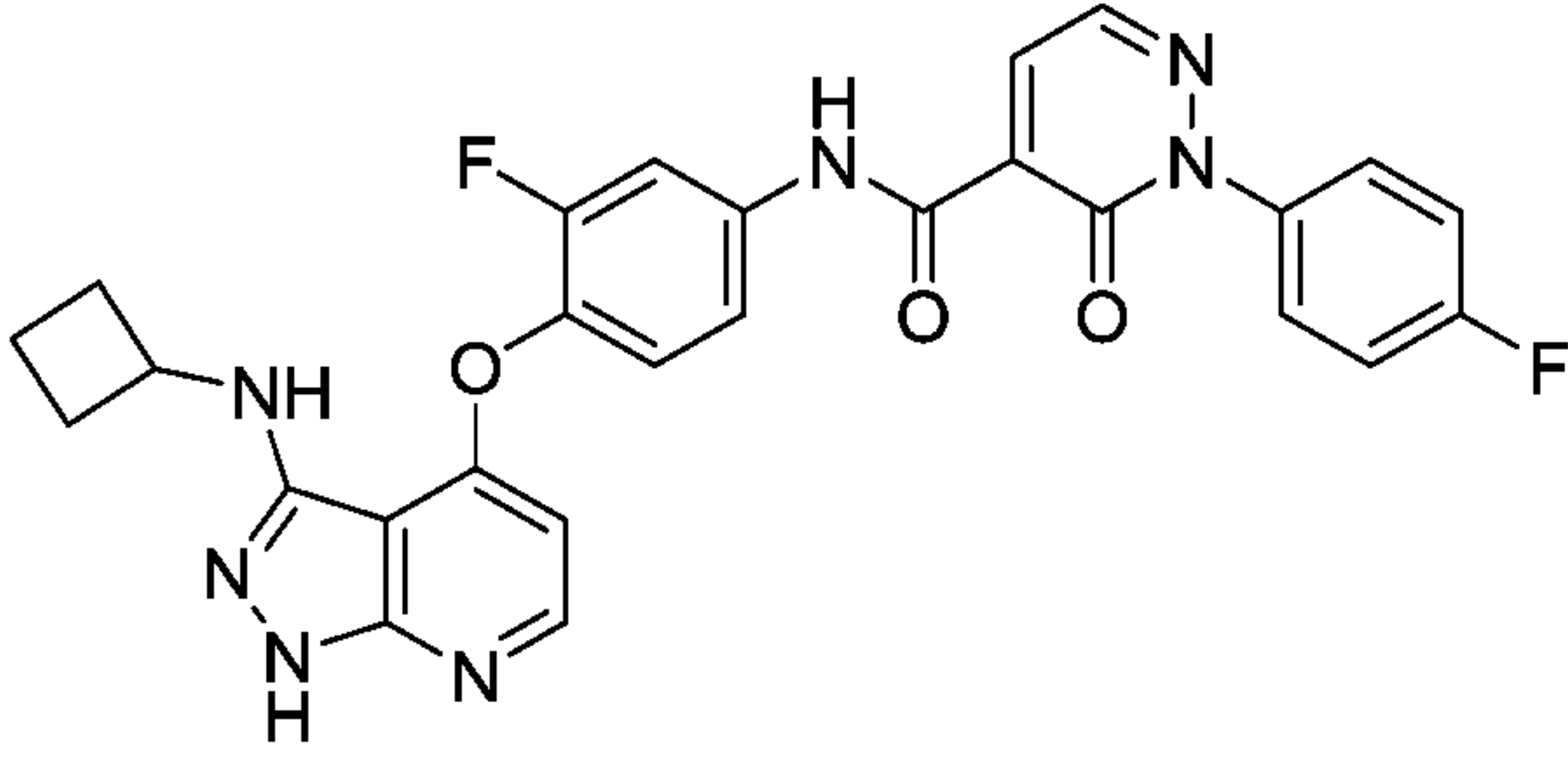
(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(製備63；0.050公克，0.0708毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (0.0489公克，0.354毫莫耳濃度)以及L-脯胺酸(0.00407公克，0.0354毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(0.708毫升)中且用Ar除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.00674公克，0.0354毫莫耳濃度)且在氬氣下將反應混合物加熱至80℃隔夜。將反應混合物分配於水(15毫升)與EtOAc(15毫升)之間且合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到粗N-(3-氟-4-((3-((2-羥乙基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，其不經進一步純化即用於下一步驟。

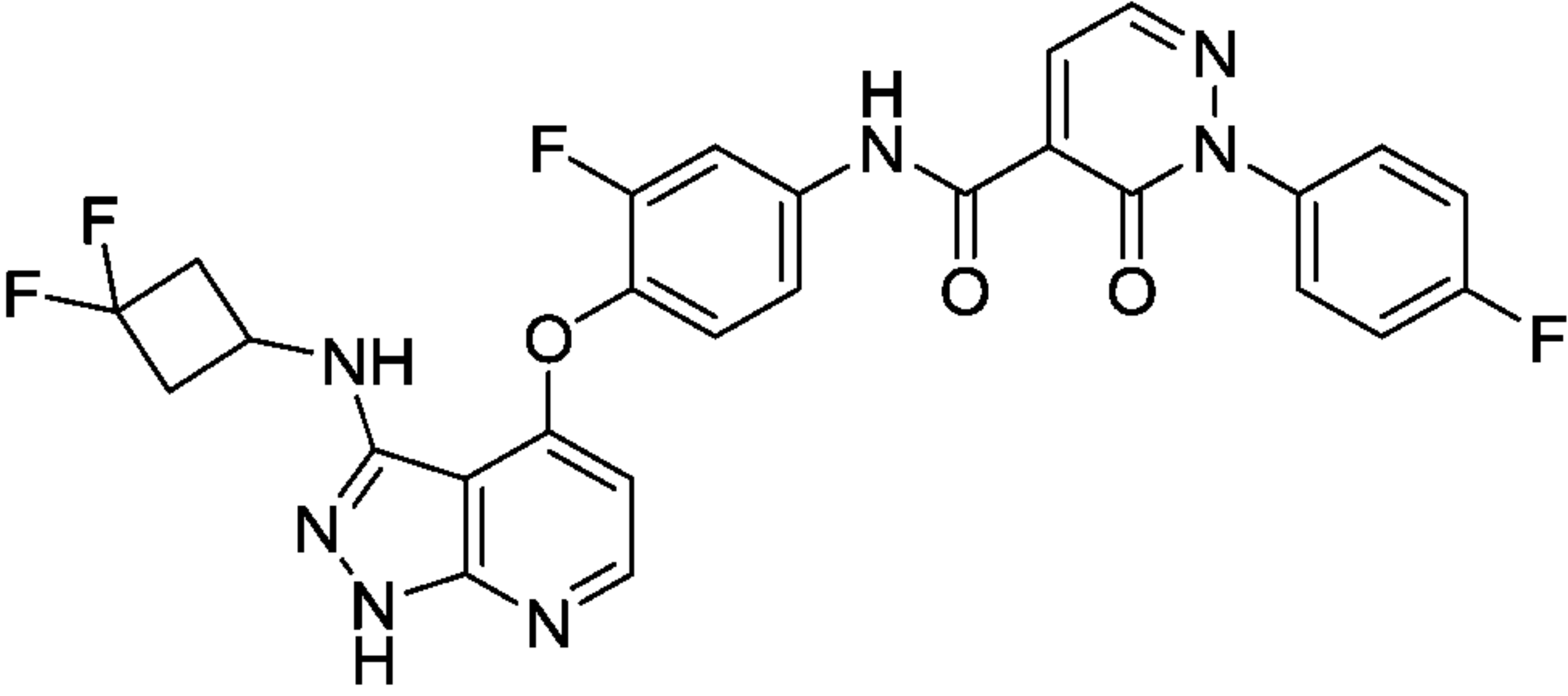
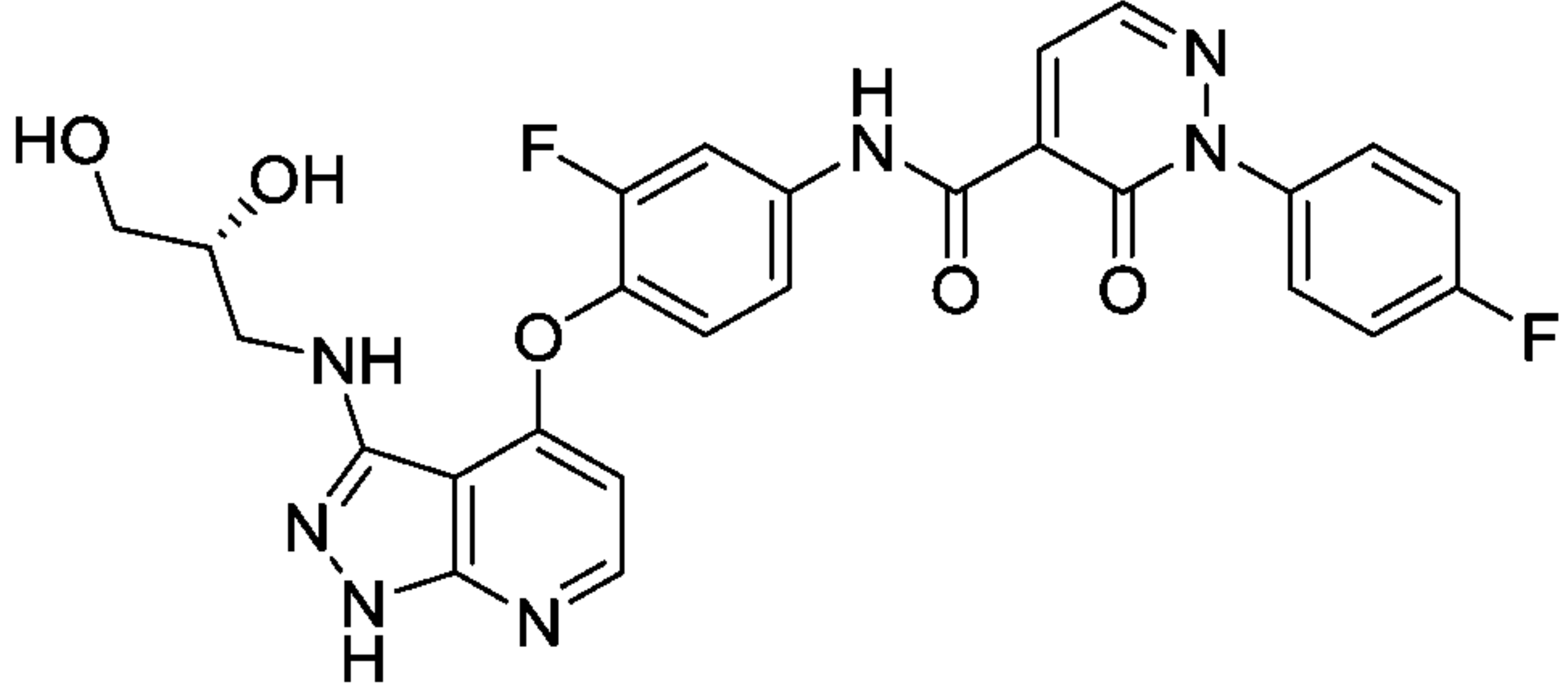
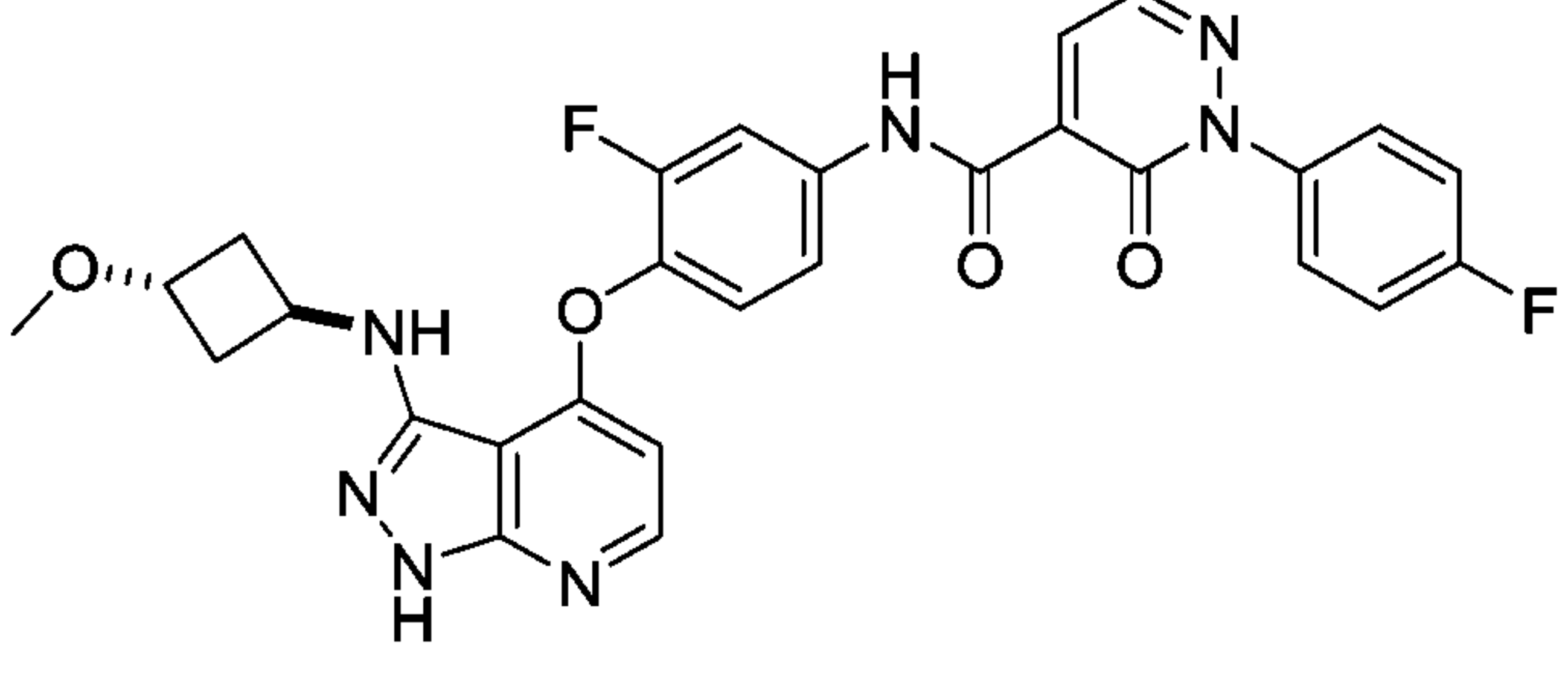
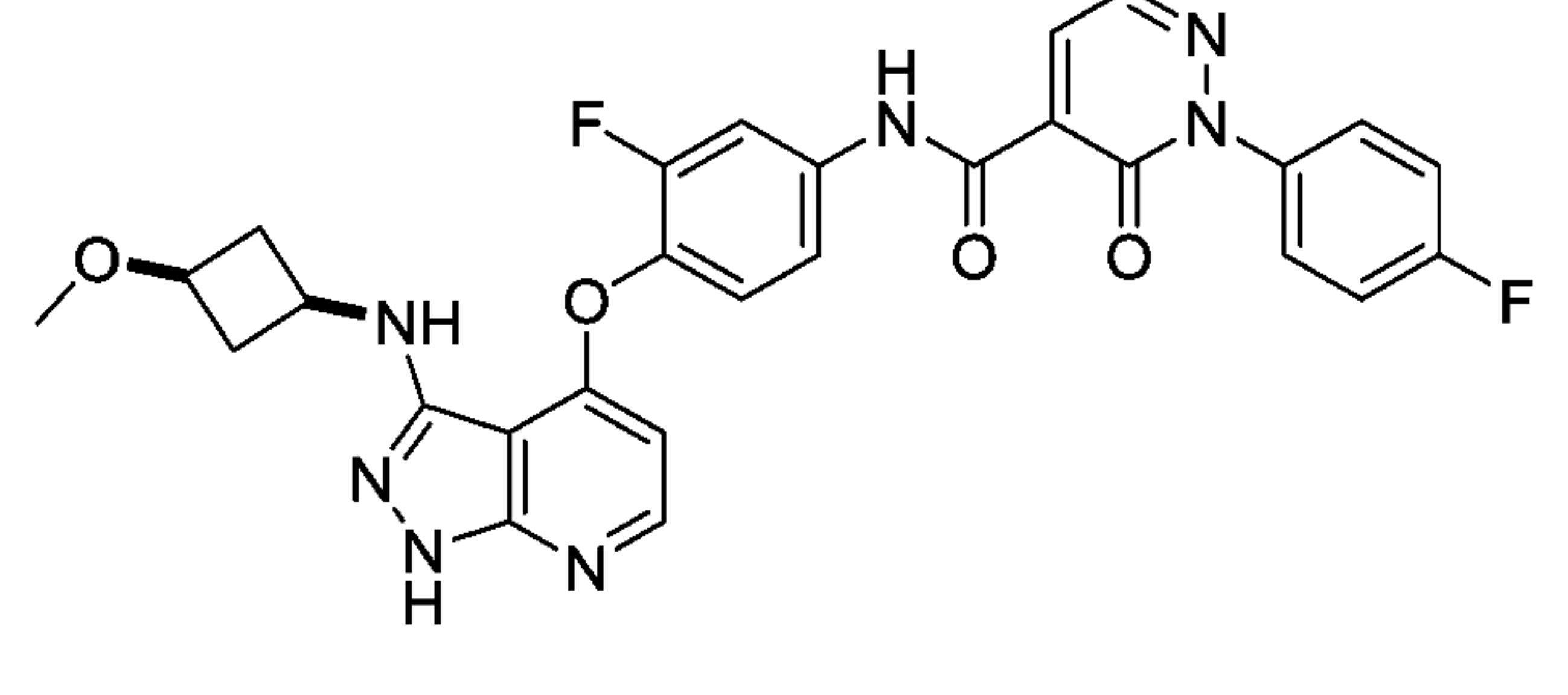
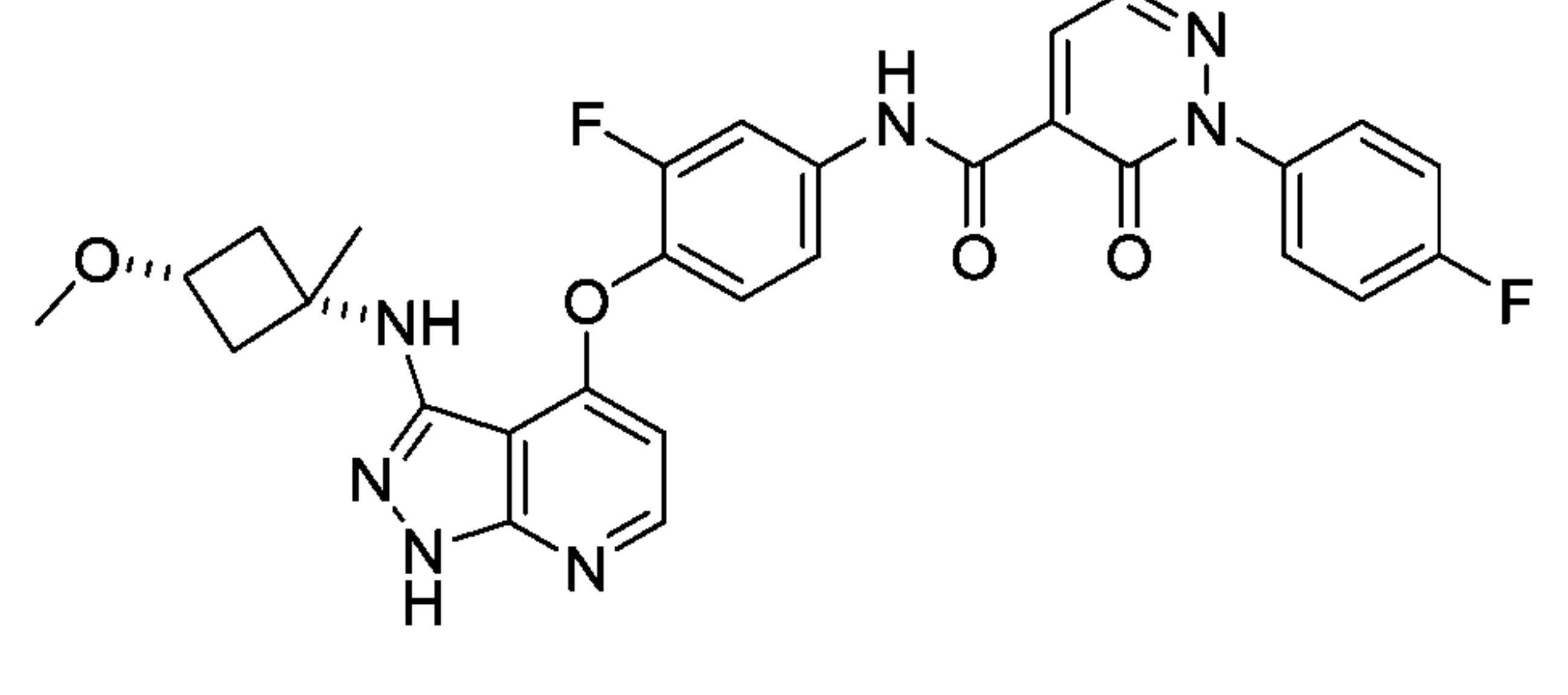
【1261】步驟B：向粗N-(3-氟-4-((3-((2-羥乙基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(0.0453公克，0.0708毫莫耳濃度)於2毫升DCM中的溶液中添加4毫升TFA且反應混合物在50℃下攪拌2小時。真空濃縮反應混合物且再懸浮於2毫升60:40 ACN:含有2% TFA的水的溶液中。藉由C18 HPLC(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)來純化產物。含有產物的溶離份用飽和 $NaHCO_3$ (15毫升)游離鹼化且水層用DCM(2×15毫升)萃取。合併的有機層用鹽水(15毫升)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀的N-(3-氟-4-((3-((2-羥乙基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(0.0022公克，0.00424毫莫耳濃度，5.98%產率)。質譜： $m/z = 520.1$ (M+H)。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ

12.20 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.36 (t, 2H)。

【1262】亦使用根據實例1的程序合成以下化合物。

實例 編號	結構	名稱	質譜 (apci) m/z
2		N-(3-氟-4-((3-((2-甲 氧基乙基)胺基)-1H- 吡唑并[3,4-b]吡啶- 4-基)氧基)苯基)-2- (4-氟苯基)-3-氧代- 2,3-二氫嚕嗪-4-甲 醯胺	534.1 (M+H)
3		N-(3-氟-4-((3-((1-羥 基-2-甲基丙-2-基) 胺基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-4-基)氧 基)苯基)-2-(4-氟苯 基)-3-氧代-2,3-二氫 嚕嗪-4-甲醯胺	548.1 (M+H)
4		N-(3-氟-4-((3-((2-羥 基-2-甲基丙基)胺 基)-1H-吡唑并[3,4- b]吡啶-4-基)氧基) 苯基)-2-(4-氟苯基)- 3-氧代-2,3-二氫嚕 嗪-4-甲醯胺	548.2 (M+H)
5		(R)-N-(3-氟-4-((3- ((2-羥基丙基)胺基)- 1H-吡唑并[3,4-b]吡 啶-4-基)氧基)苯基)- 2-(4-氟苯基)-3-氧代 -2,3-二氫嚕嗪-4-甲 醯胺	534.1 (M+H)

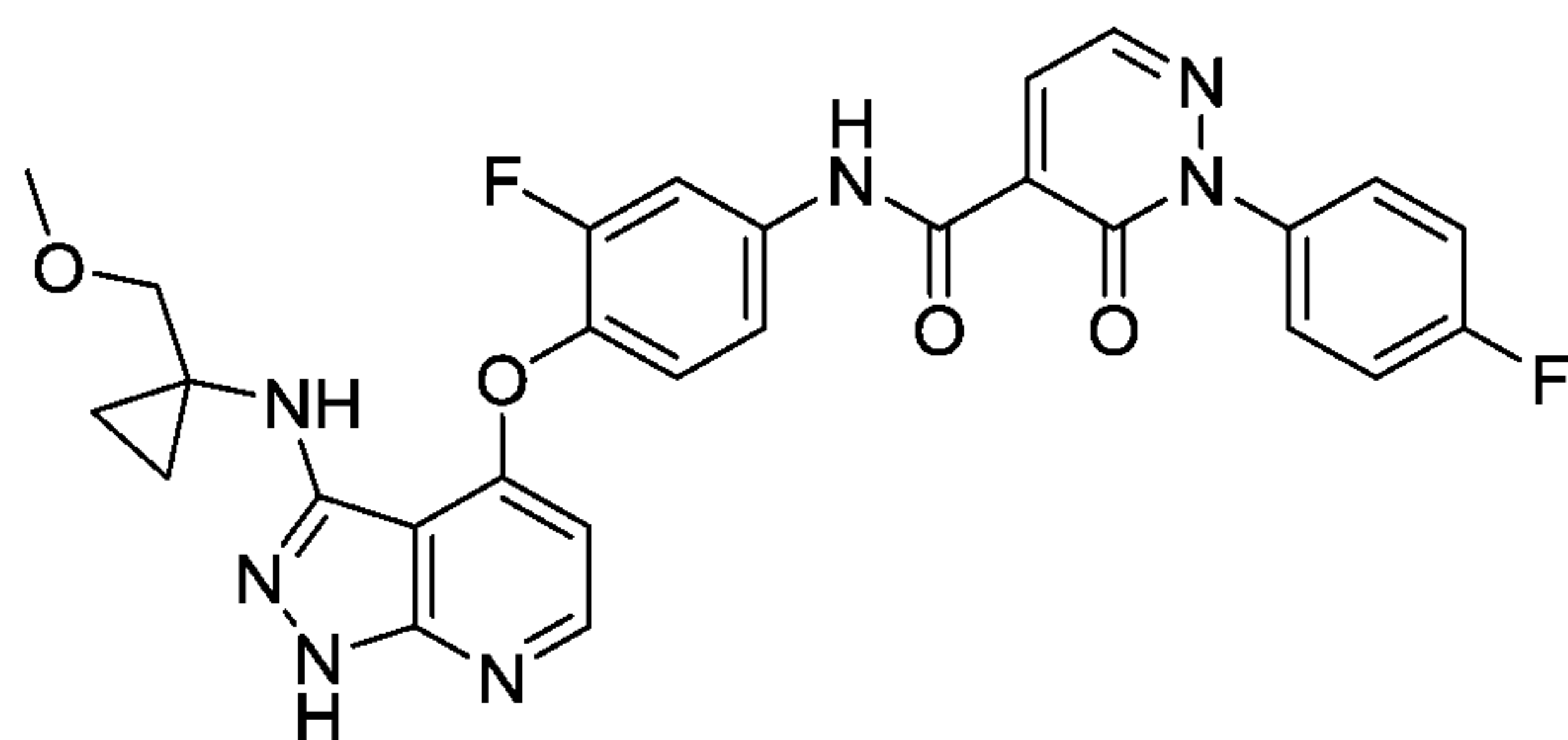
6		(S)-N-(3-氟-4-((3-((2-羟基丙基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	534.1 (M+H)
7		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	534.1 (M+H)
8		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	534.1 (M+H)
9		N-(3-氟-4-((3-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	562.2 (M+H)
10		(S)-N-(4-((3-((2,3-二羟基丙基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	550.1 (M+H)
11		N-(4-((3-(环丁胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	530.2 (M+H)

12		N-(4-((3-((3,3-二氟環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	566.2 (M+H)
13		(R)-N-(4-((3-((2,3-二羥基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	550.2 (M+H)
14		N-(3-氟-4-((3-(((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	560.2 (M+H)
15		N-(3-氟-4-((3-(((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	560.2 (M+H)
16		N-(3-氟-4-((3-(((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	560.2 (M+H)

實例17

【1263】 N-(3-氟-4-((3-((1-(甲氧基甲基)環丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲

醯胺



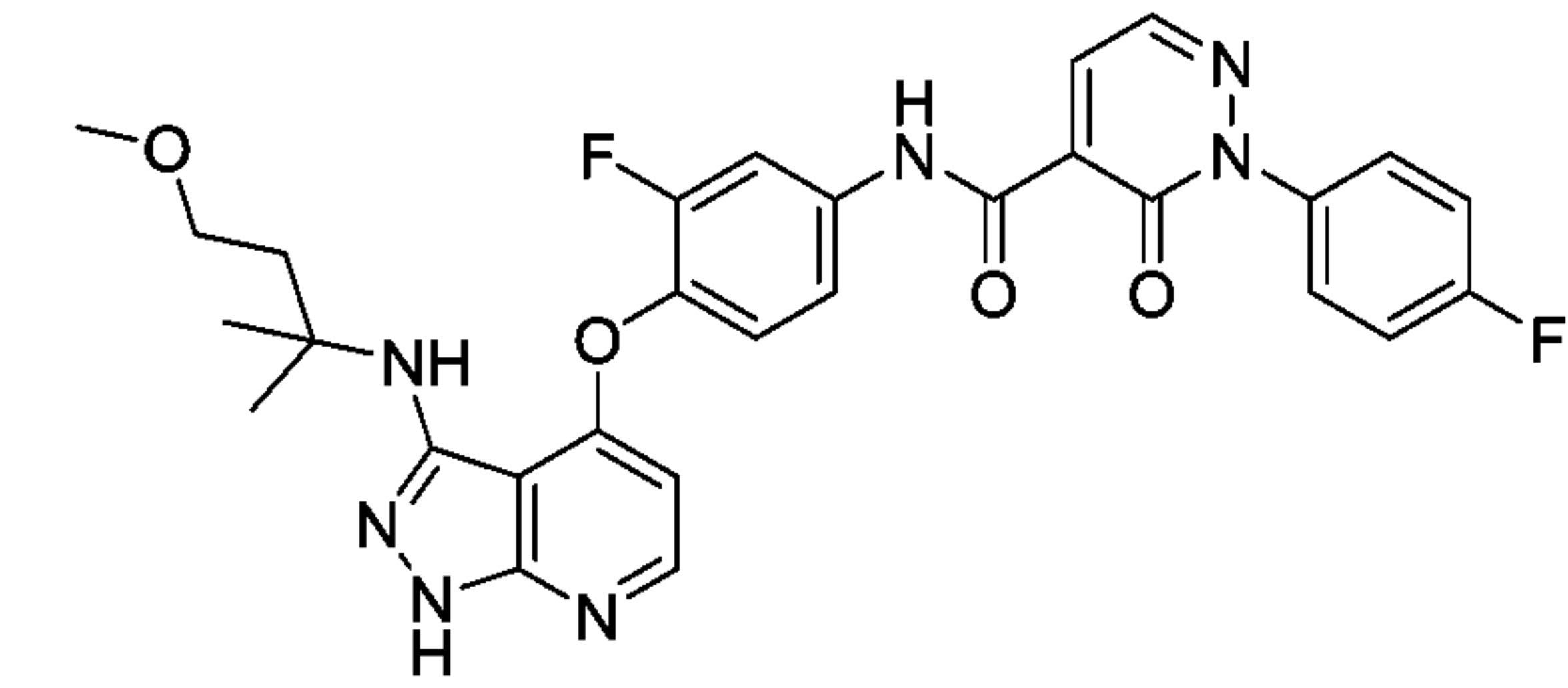
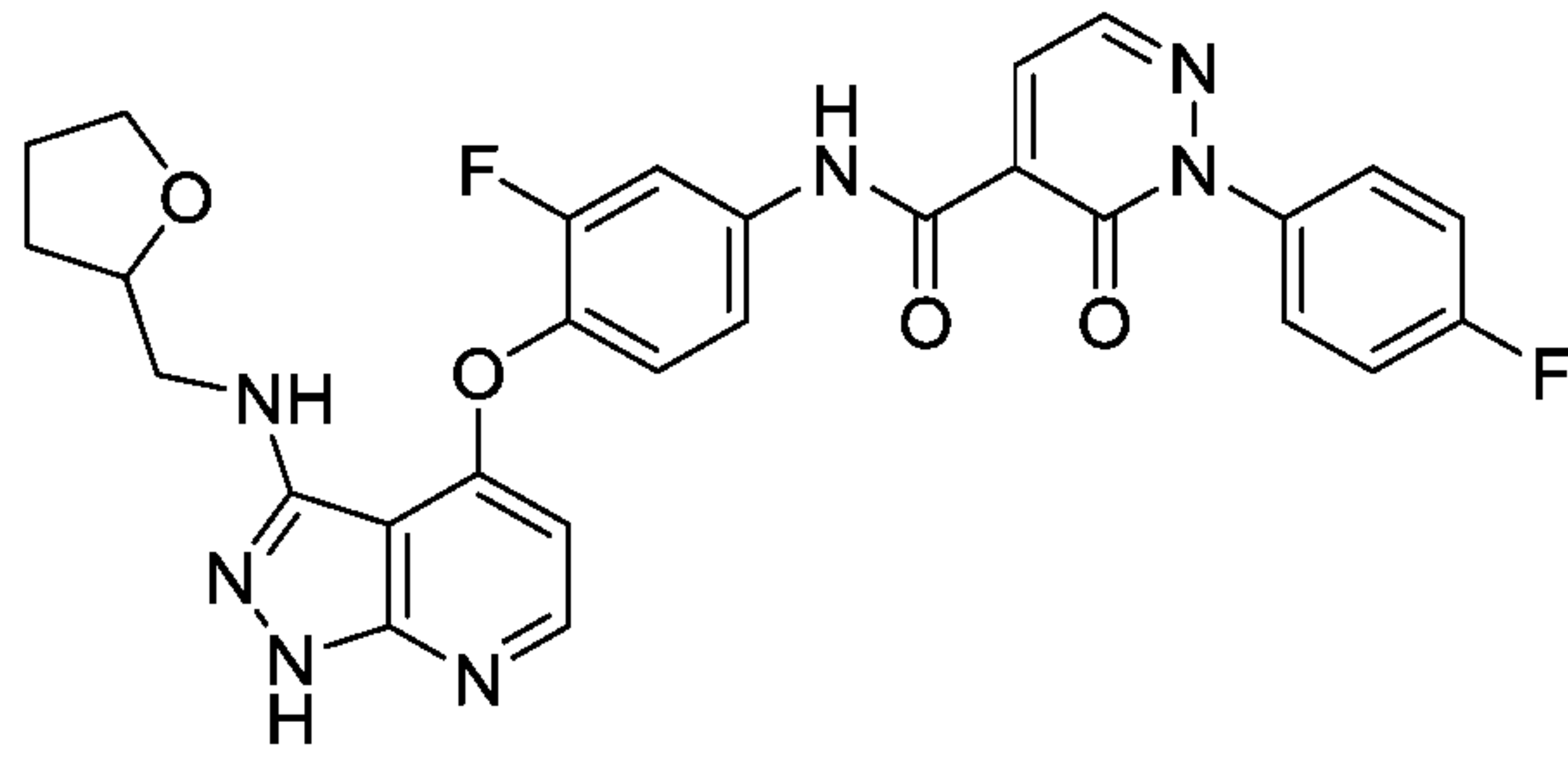
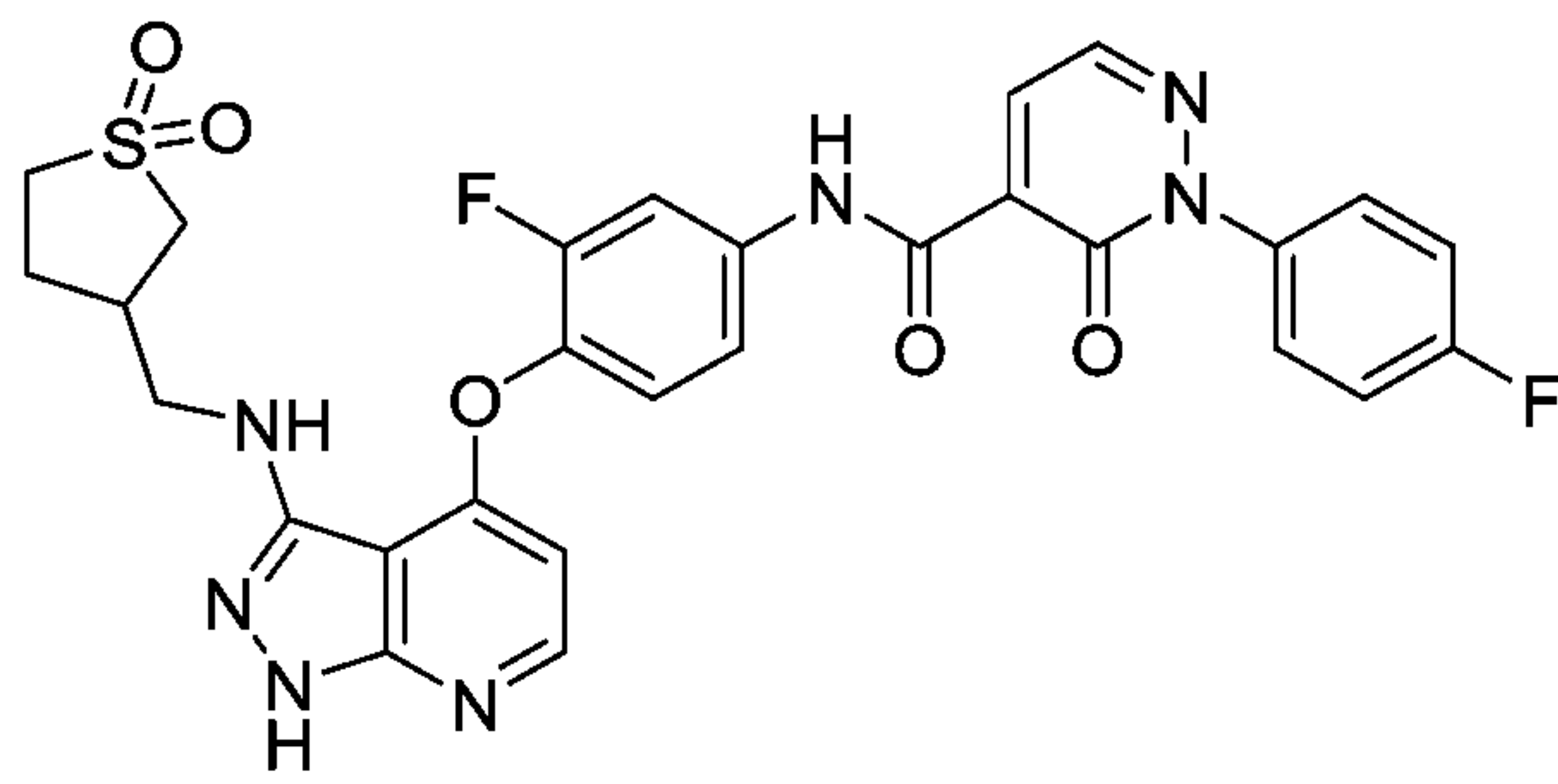
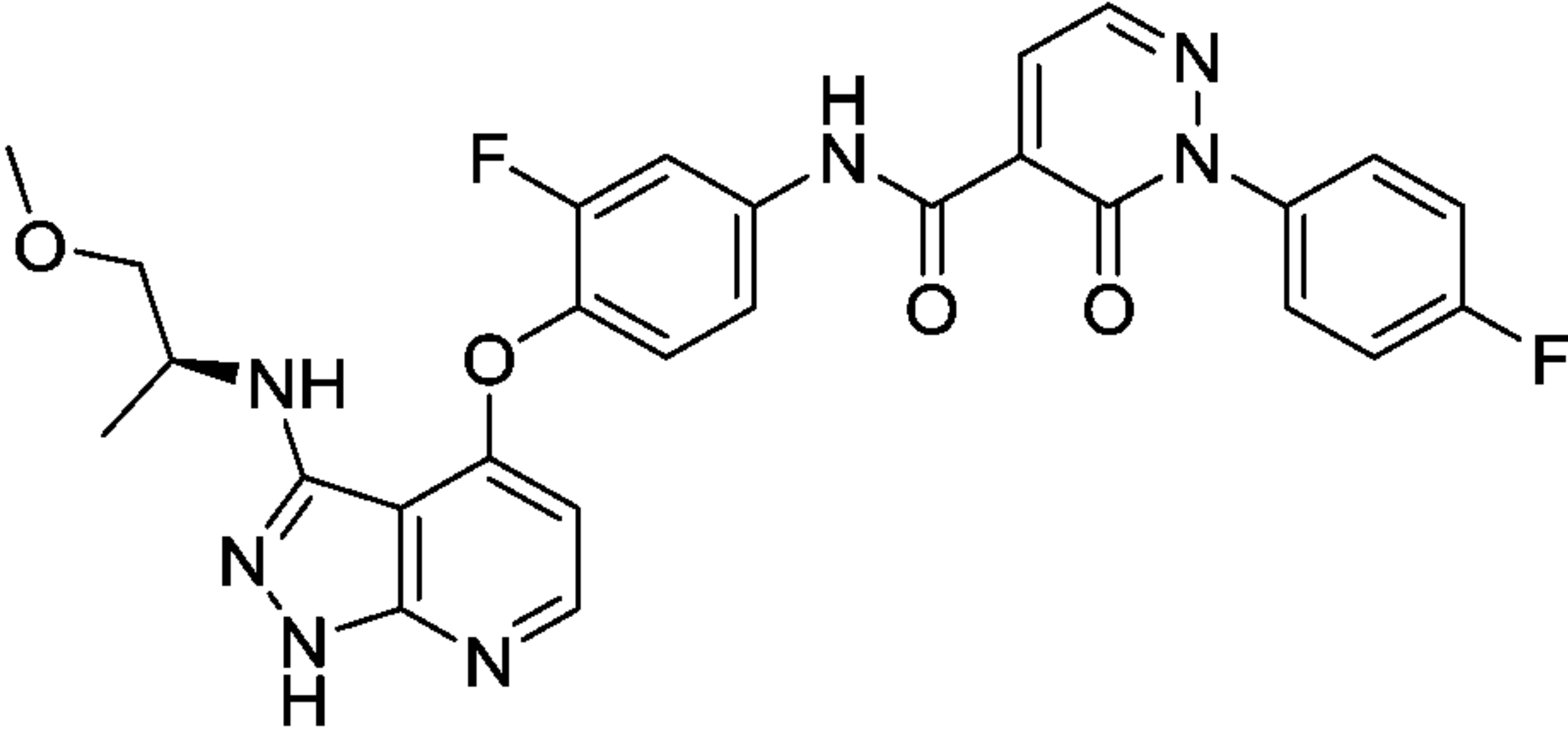
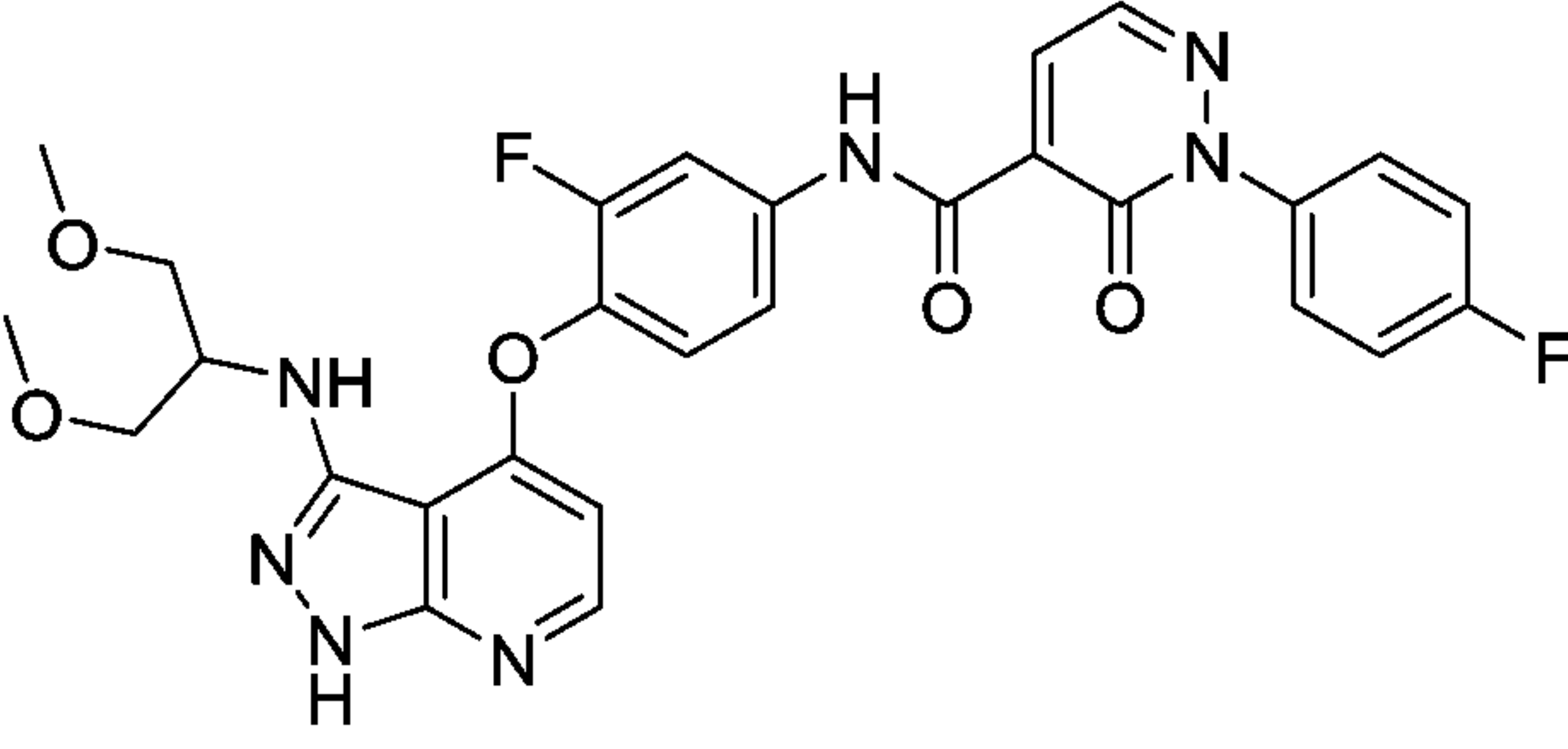
【1264】

【1265】 將1-(甲氧基甲基)環丙-1-胺鹽酸鹽(0.087公克，0.637毫莫耳濃度)、N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(製備63；0.150公克，0.212毫莫耳濃度)、K₂CO₃(0.235公克，1.70毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0118公克，0.106毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(2.12毫升，0.212毫莫耳濃度)中且用Ar將反應混合物除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.0202公克，0.106毫莫耳濃度)且在氬氣下將反應混合物加熱至60℃維持22小時。將混合物分配於水與EtOAc之間，用EtOAc萃取水相且合併的有機層用鹽水(2×15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。所得油狀物在矽膠(0-10% MeOH/DCM)上純化。將分離出的產物懸浮於5毫升DCM以及10毫升TFA中且在50℃下攪拌16小時。真空濃縮混合物且將殘餘物懸浮於2毫升的60:40 ACN:含有2% TFA的水的溶液中。藉由C18 HPLC(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)來純化產物。含有產物的溶離份用飽和NaHCO₃(15毫升)游離鹼化且水相用DCM(2×15毫升)萃取。合併的有機層用鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀的N-(3-氟-4-((3-((1-(甲氧基甲基)環丙基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(0.0221公克，0.0395毫莫耳濃度，18.6%產率)。質譜：m/z = 560.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO)

δ 12.23 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。

【1266】亦使用根據實例17的程序合成以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜 (apci) m/z
18		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	562.2 (M+H)
19		N-(3-氟-4-((3-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	548.1 (M+H)
20		N-(3-氟-4-((3-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	588.2 (M+H)
21		N-(3-氟-4-((3-((1-(甲氧基甲基)環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	574.2 (M+H)

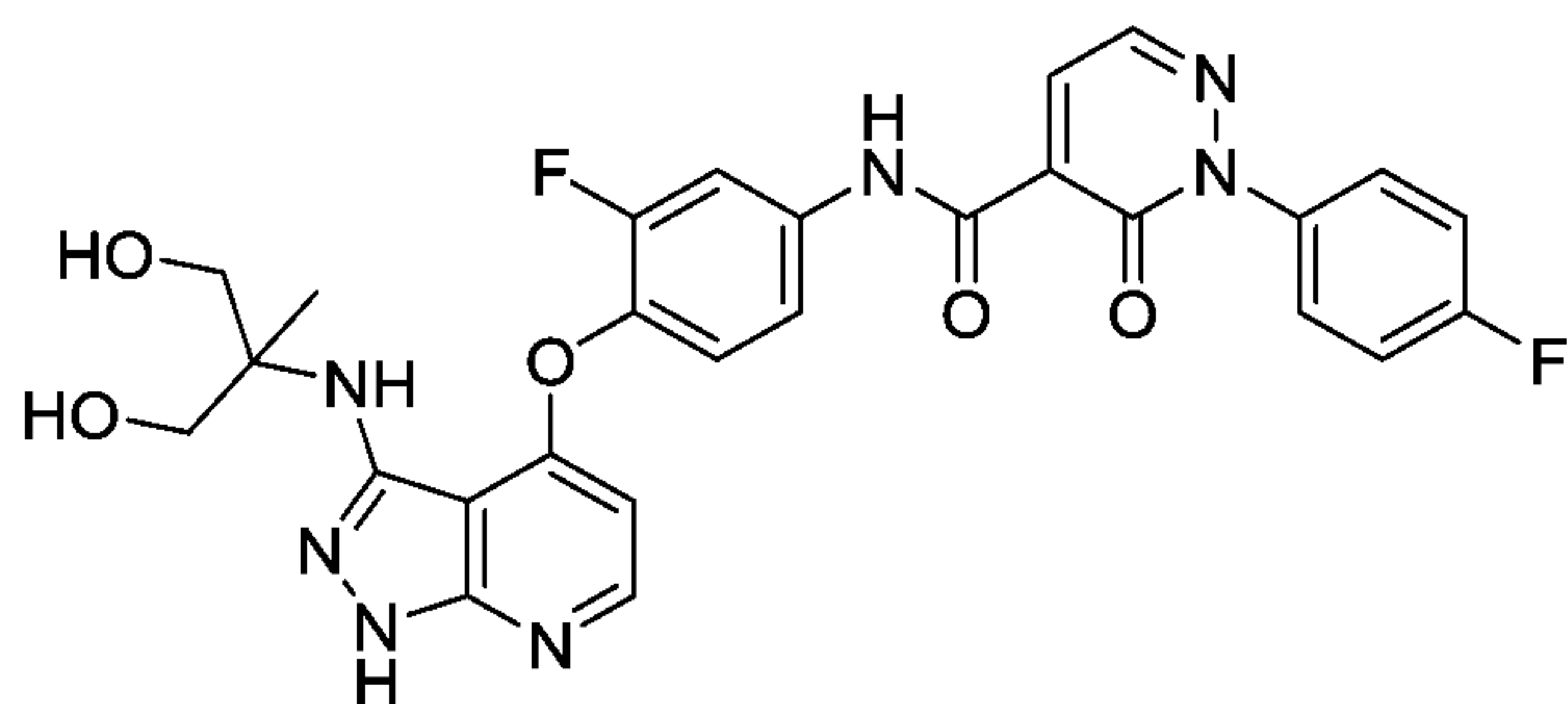
22		N-(3-氟-4-((3-((4-甲氧基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	576.2 (M+H)
23		N-(3-氟-4-((3-(((四氢呋喃-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	560.2 (M+H)
24		N-(4-((3-(((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	608.1 (M+H)
25		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	548.2 (M+H)
26		N-(4-((3-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	578.2 (M+H)

27		N-(4-((3-((4,4-二氟丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	568.2 (M+H)
28		N-(3-氟-4-((3-((順式-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	588.2 (M+H)
29		N-(3-氟-4-((3-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	560.2 (M+H)
30		N-(3-氟-4-((3-(((2-氧代哌啶-4-基)甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	587.2 (M+H)
31		N-(4-((3-(((1S,3S)-3-(二甲基胺甲醯基)環丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	601.2 (M+H)

實例32

【1267】 N-(4-((3-((1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-

4-甲醯胺



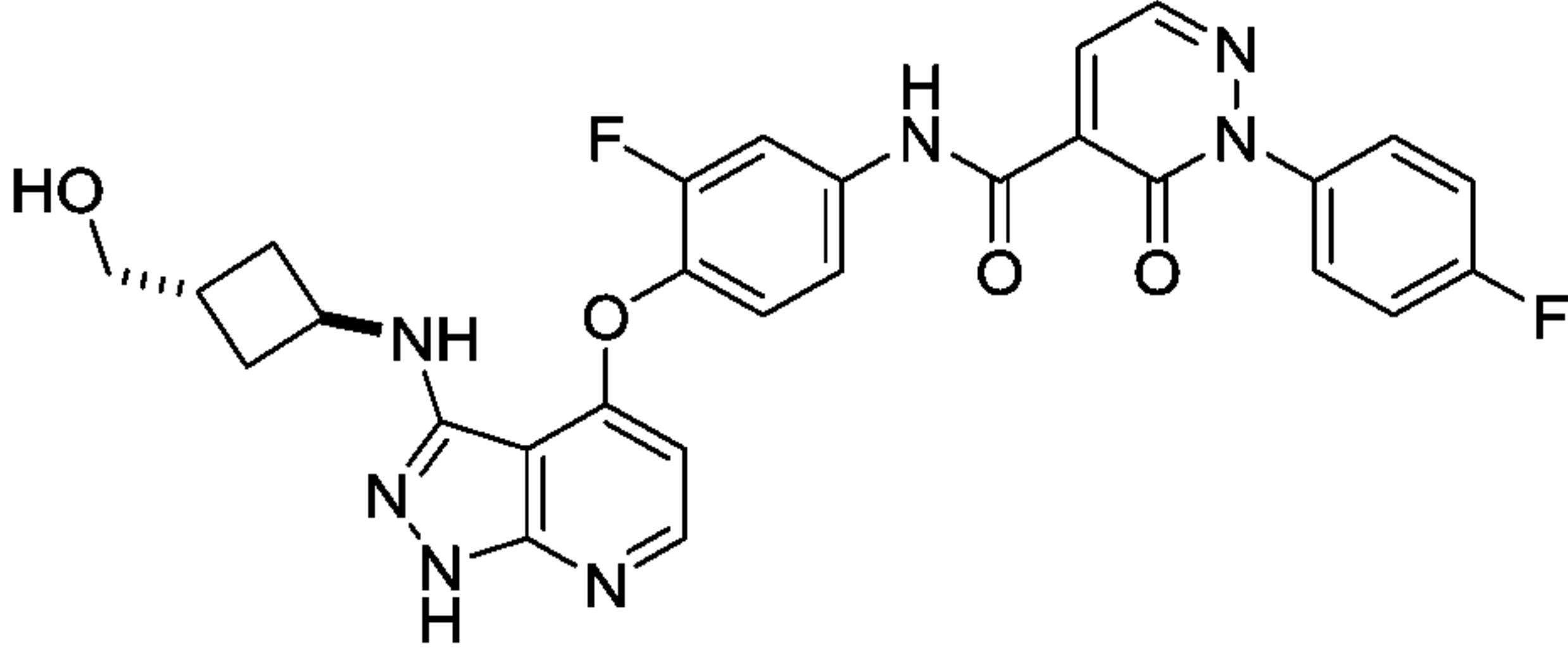
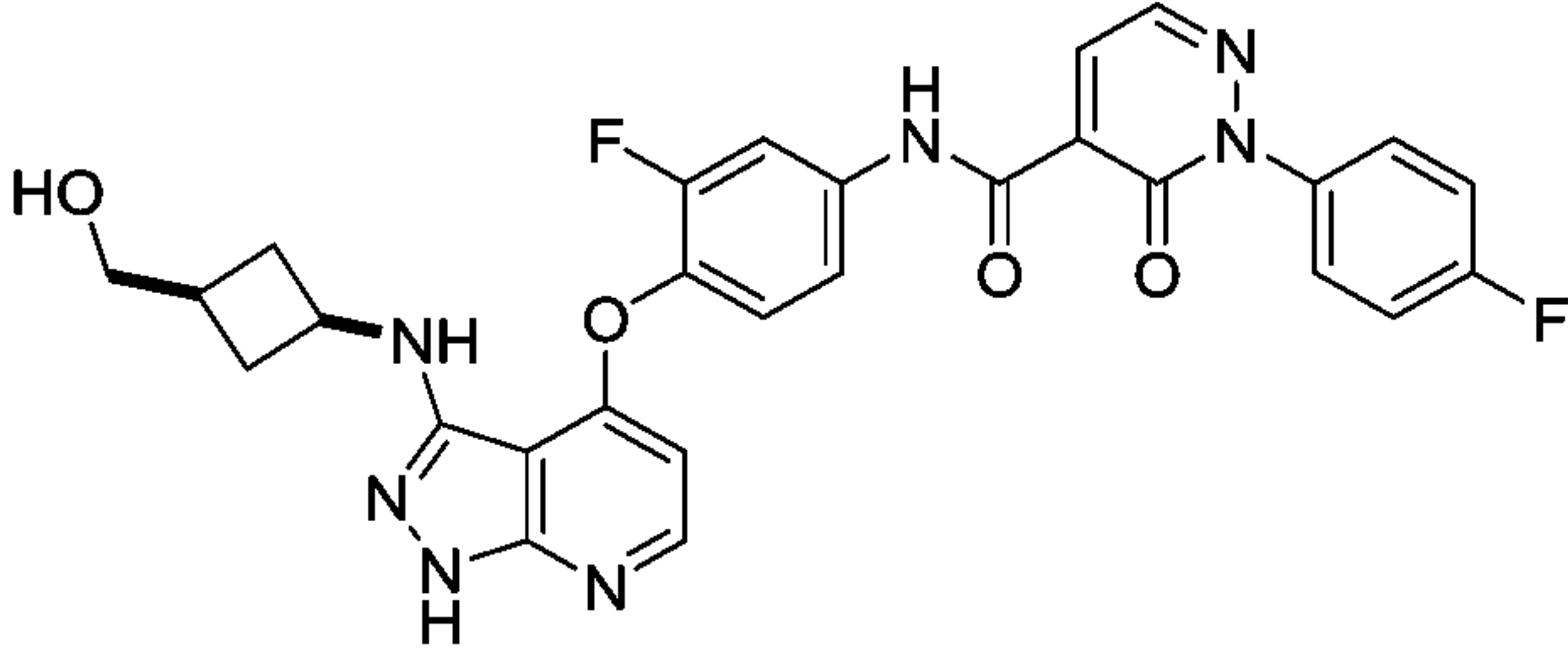
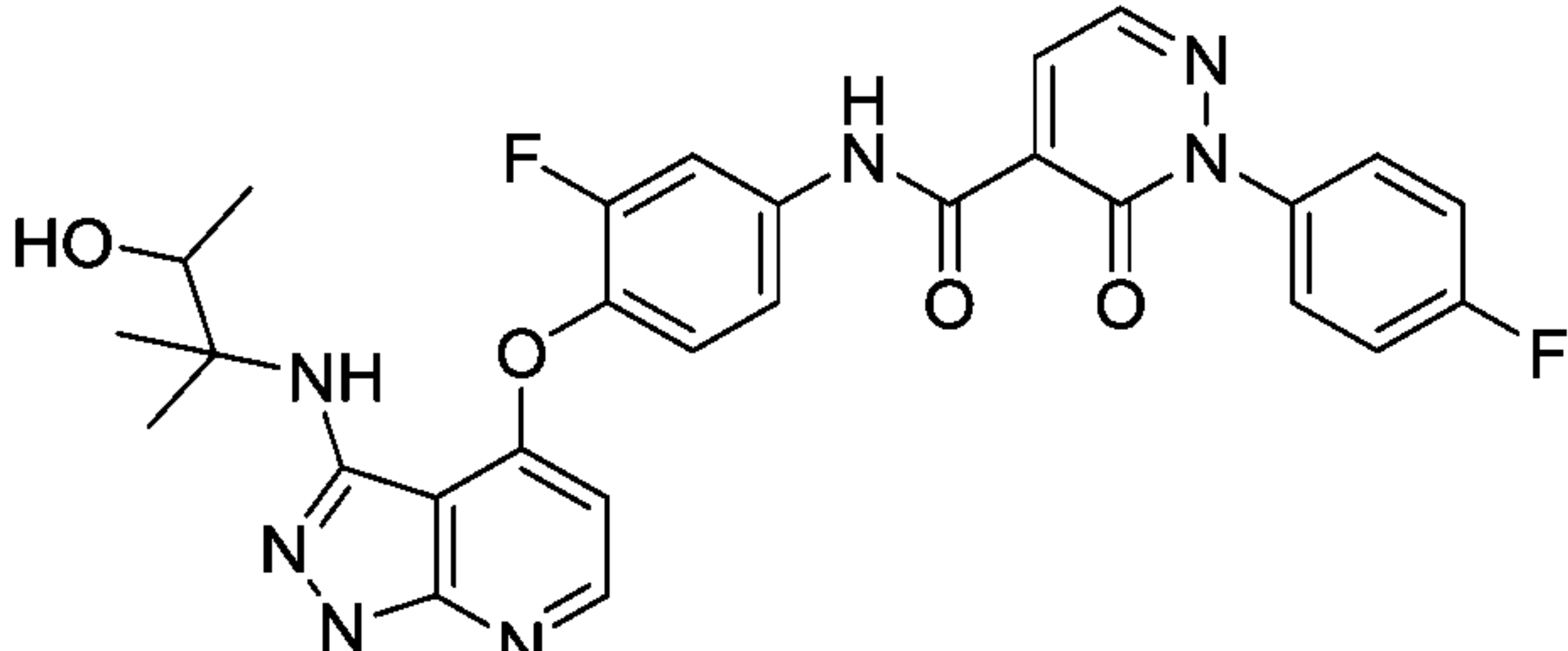
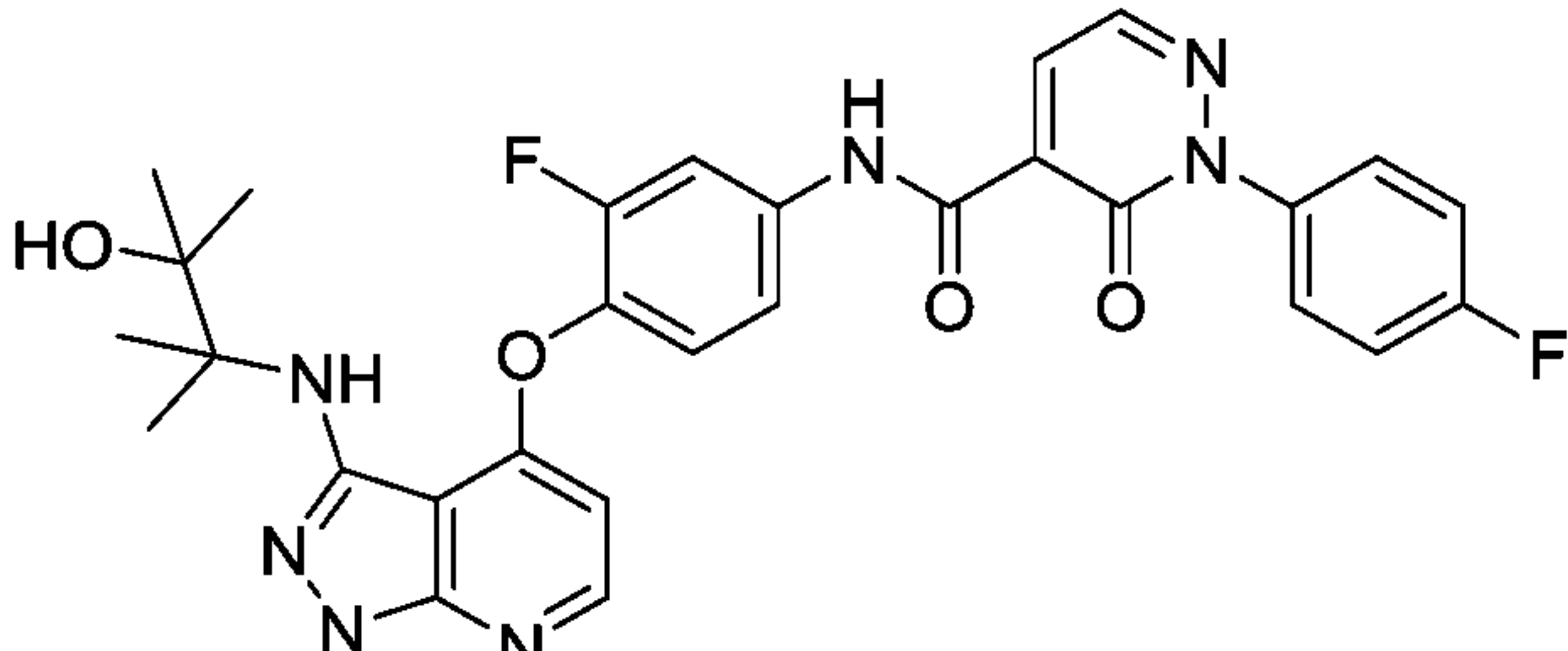
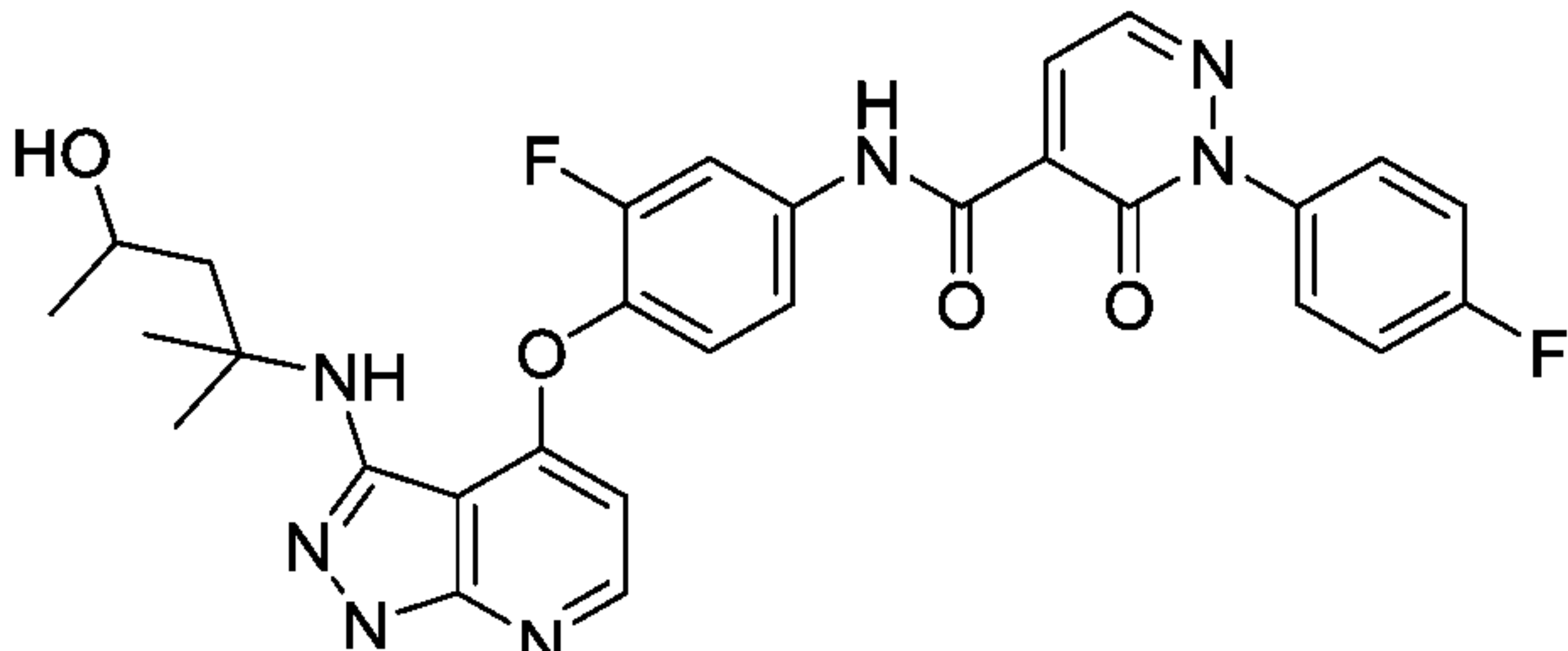
【1268】

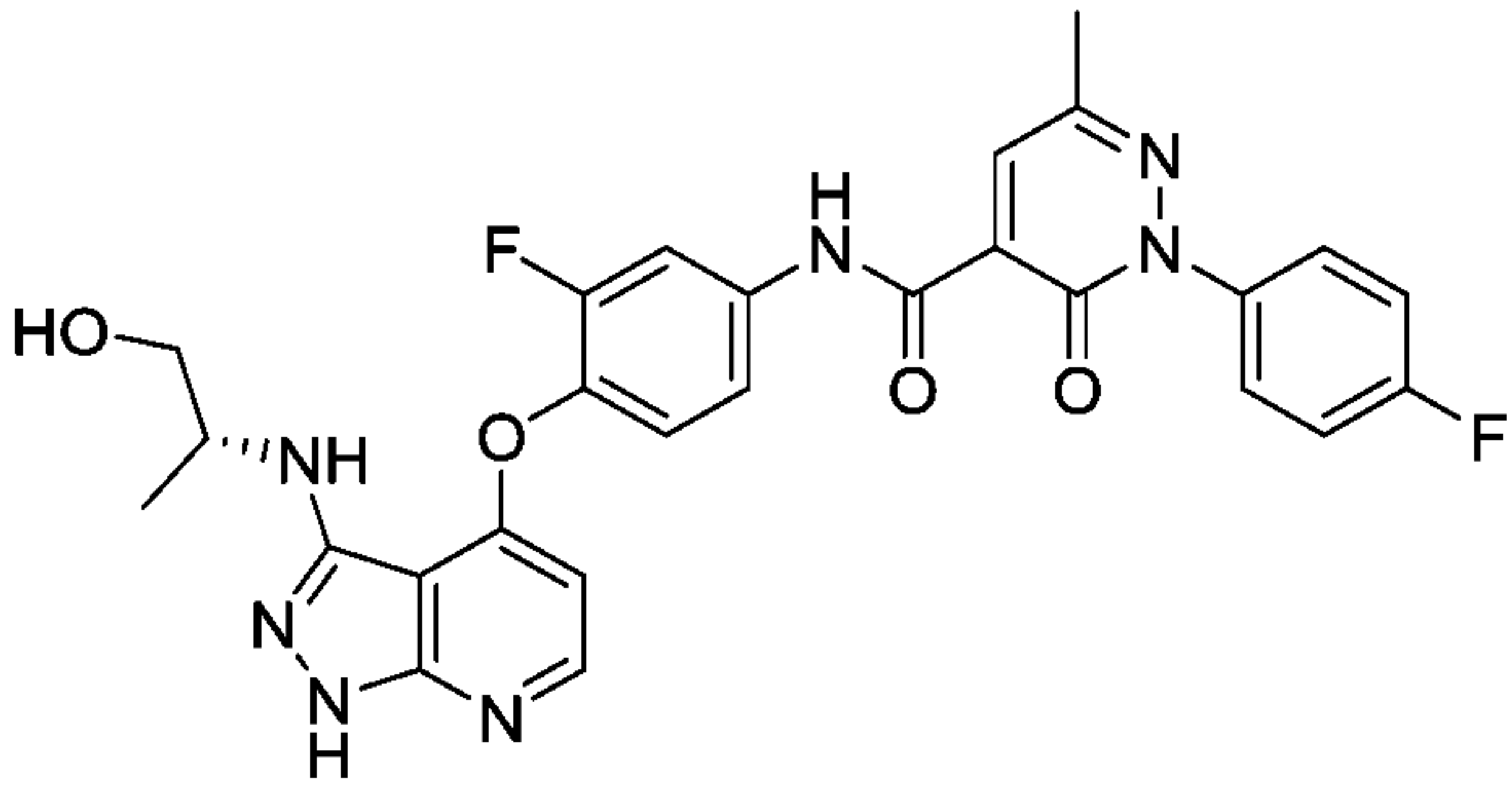
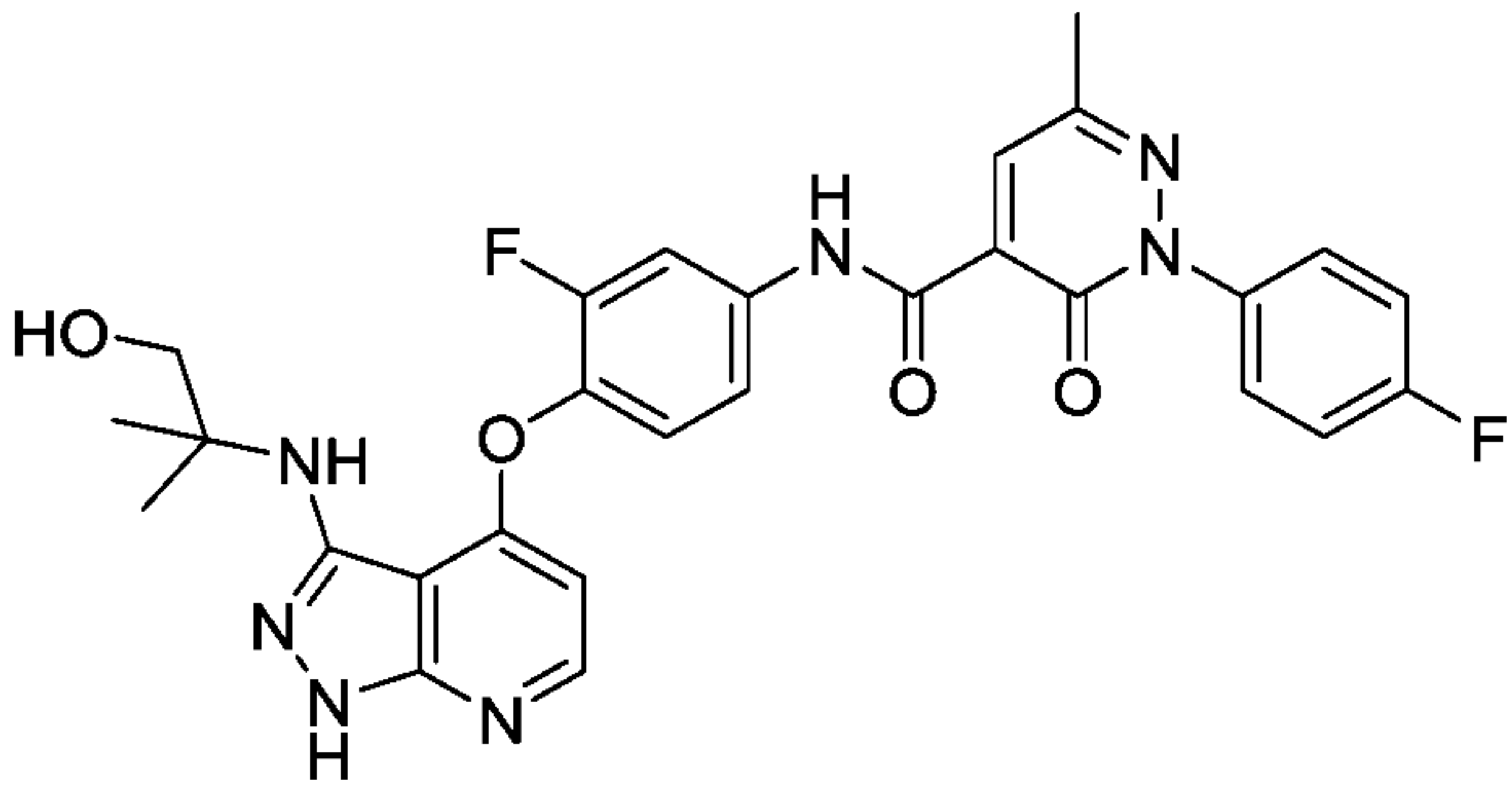
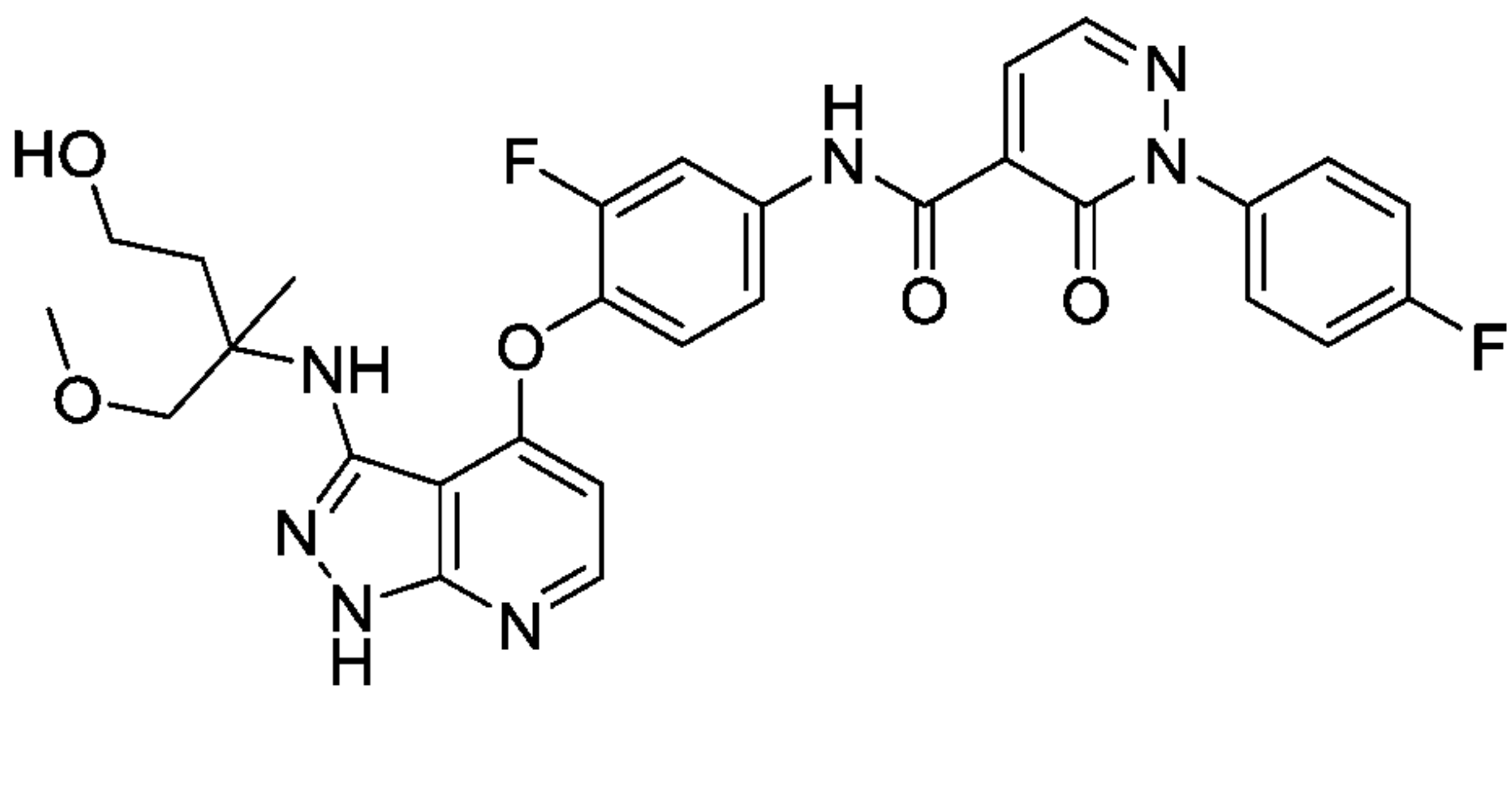
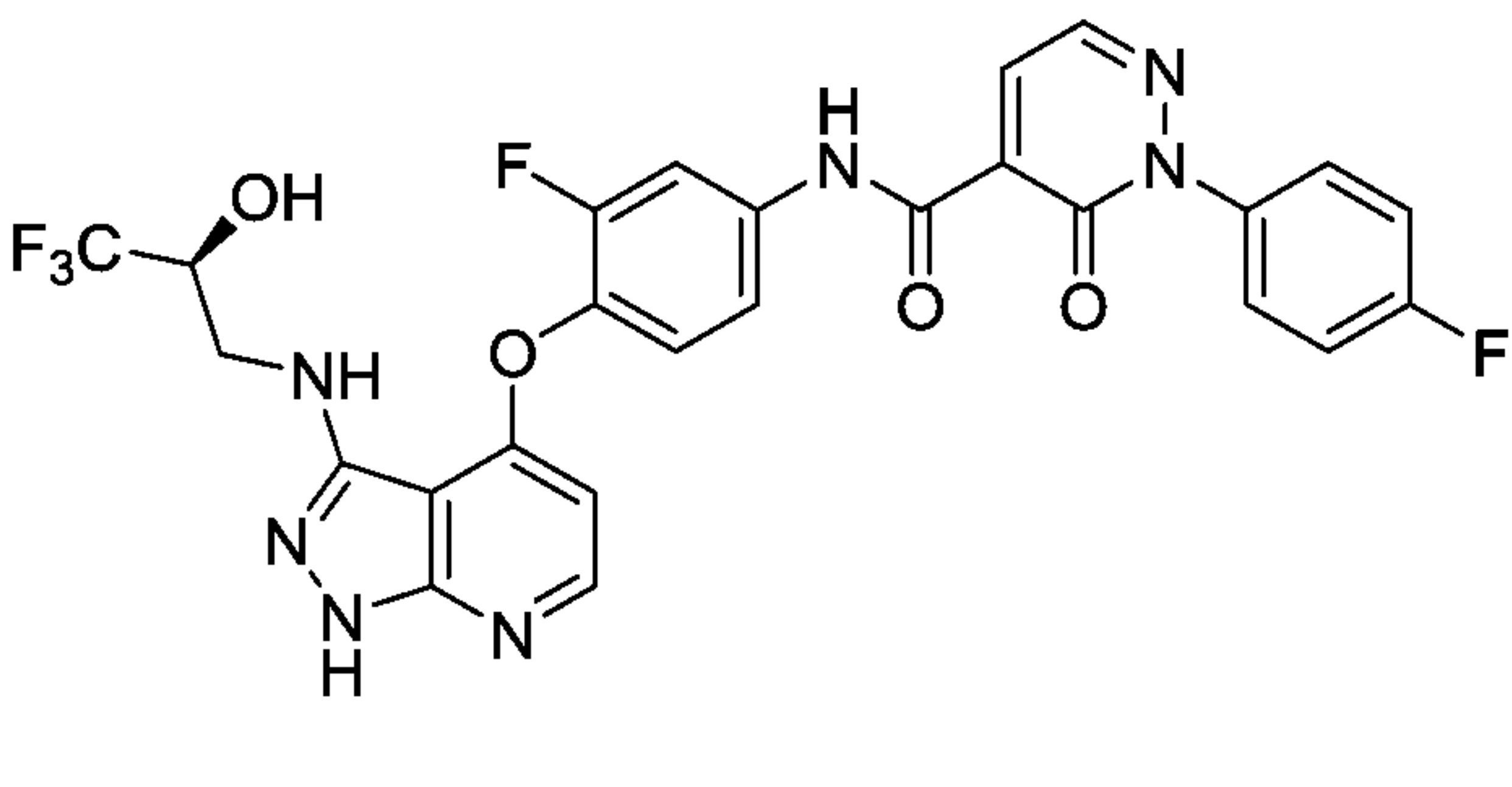
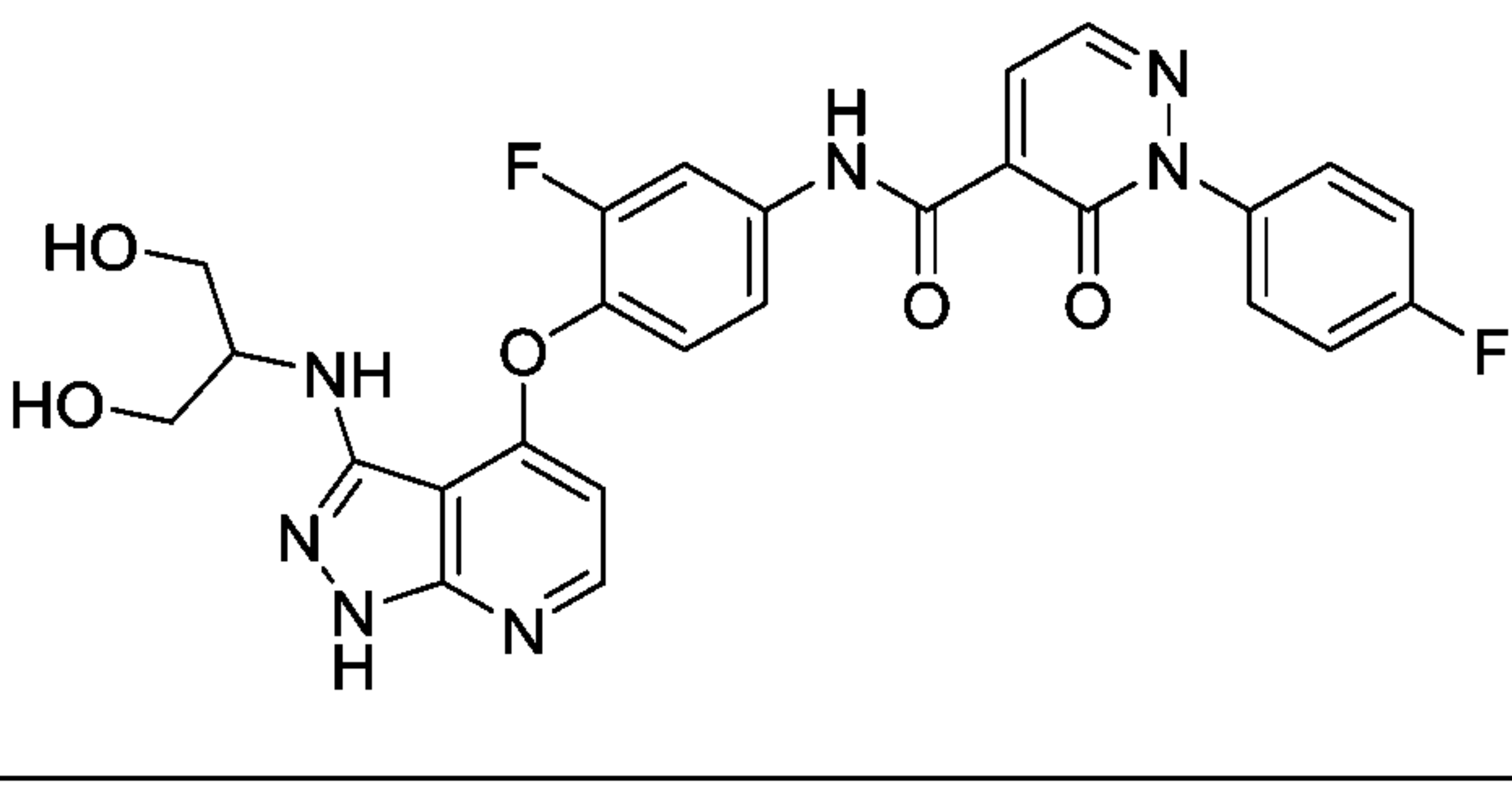
【1269】 將2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇(0.0670公克，0.637毫莫耳濃度)、N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(製備63；0.150公克，0.212毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (0.235公克，1.70毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0118公克，0.106毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(2.12毫升，0.212毫莫耳濃度)中且用Ar除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)(0.0202公克，0.106毫莫耳濃度)且在氬氣下將反應混合物加熱至60℃維持22小時。向此混合物中添加CuI(0.5當量)、吡咯-2-甲酸(0.5當量)以及1當量的2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇且在70℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻反應混合物，接著分配於水與EtOAc之間。用EtOAc萃取水相且合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮。所得油狀物在矽膠(30-100% EtOAc/己烷)上純化。將分離出的產物懸浮於2毫升DCM以及4毫升TFA中且在50℃下攪拌16小時。真空濃縮混合物且將殘餘物懸浮於5毫升DCM及5毫升1 M LiOH中且在室溫下攪拌30分鐘。使混合物分配於飽和 $NaHCO_3$ (15毫升)與DCM(15毫升)之間。用EtOAc(2×15毫升)萃取水相。合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。將殘餘物懸浮於3毫升的60:40 ACN:含有2% TFA的水的溶液中。產物經由C18層析(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)純化。含有產物的溶離份用飽和 $NaHCO_3$ (15毫升)游離鹼化且用DCM萃

取水相。合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀的N-(4-((3-((1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(0.0127公克，0.0225毫莫耳濃度，10.6%產率)。質譜：
 $m/z = 564.2$ (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.87 (t, 2H), 3.65 (dd, 2H), 3.50 (dd, 2H), 1.32 (s, 3H)。

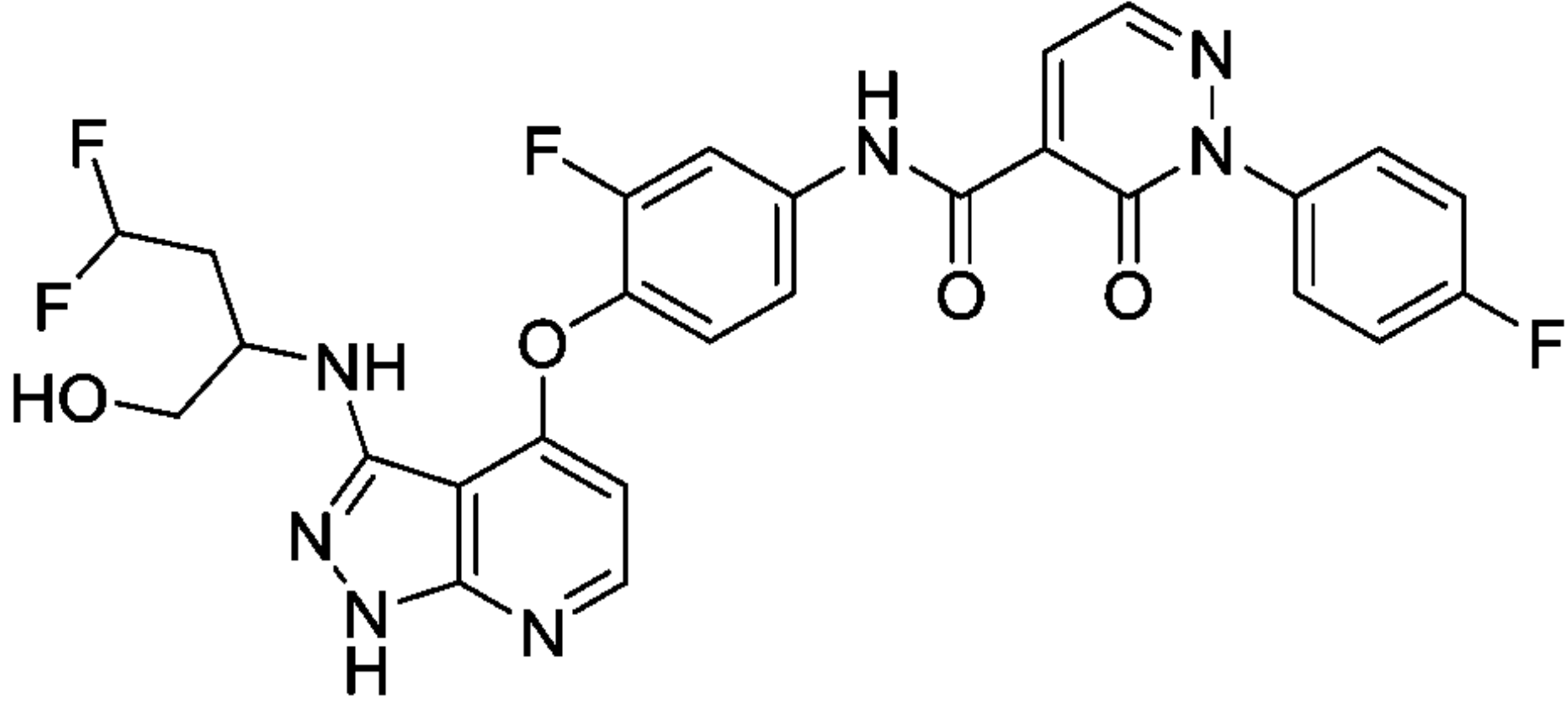
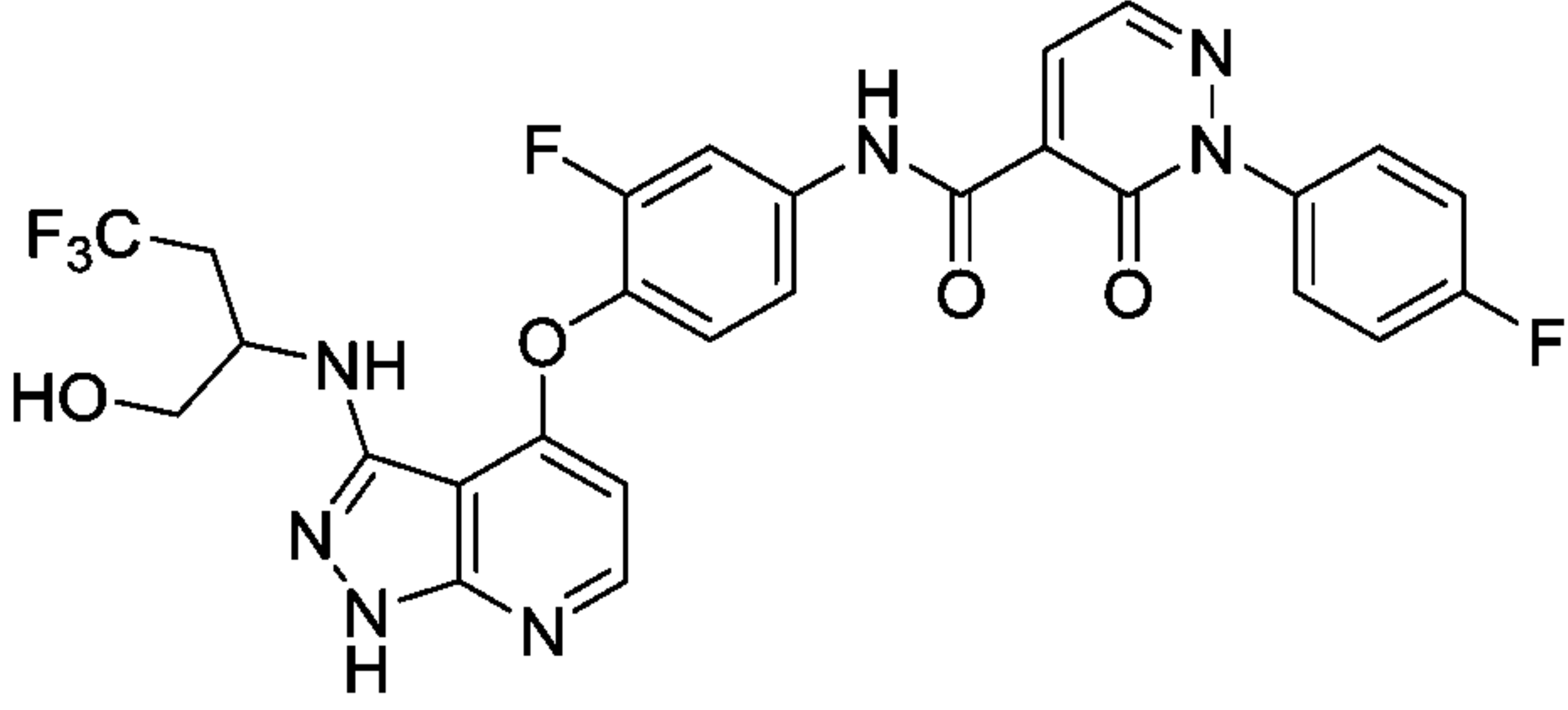
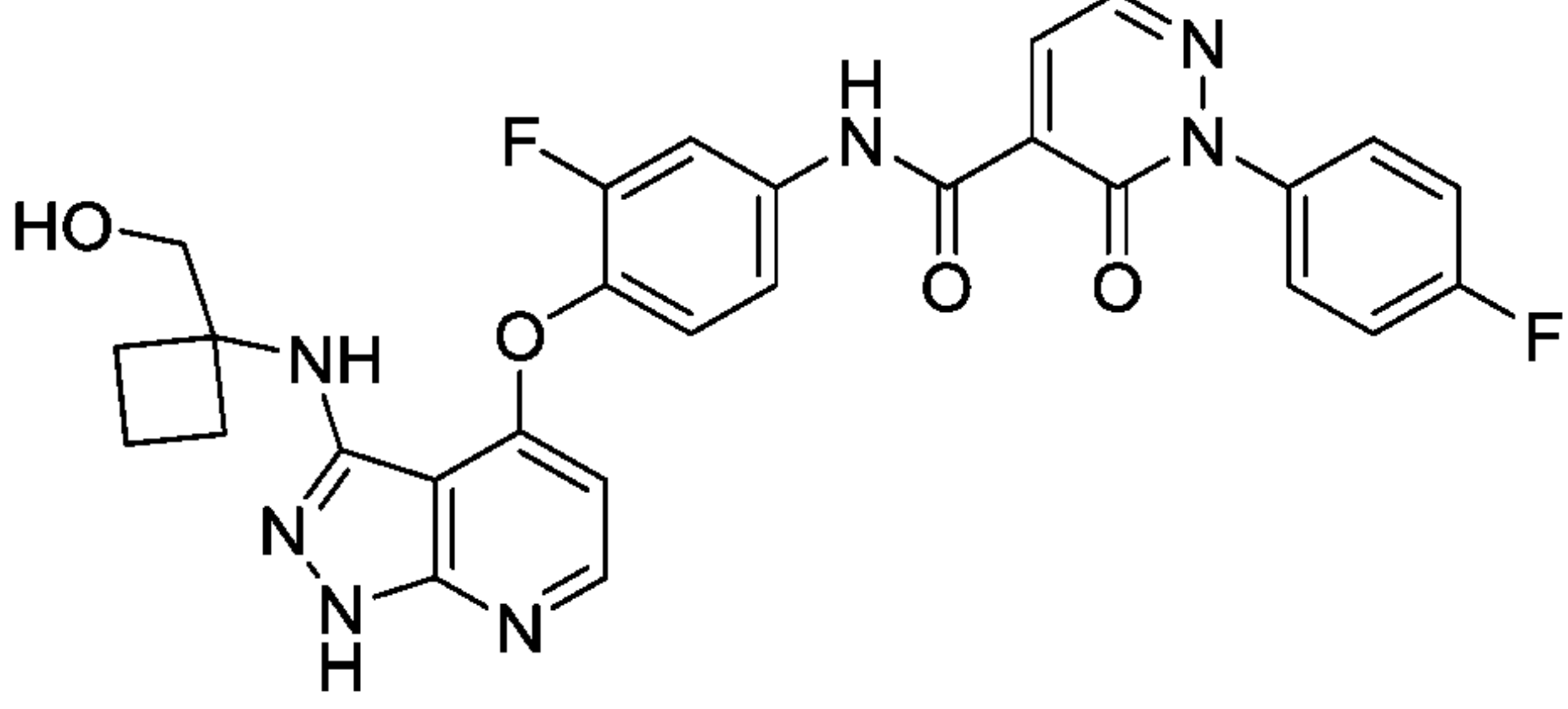
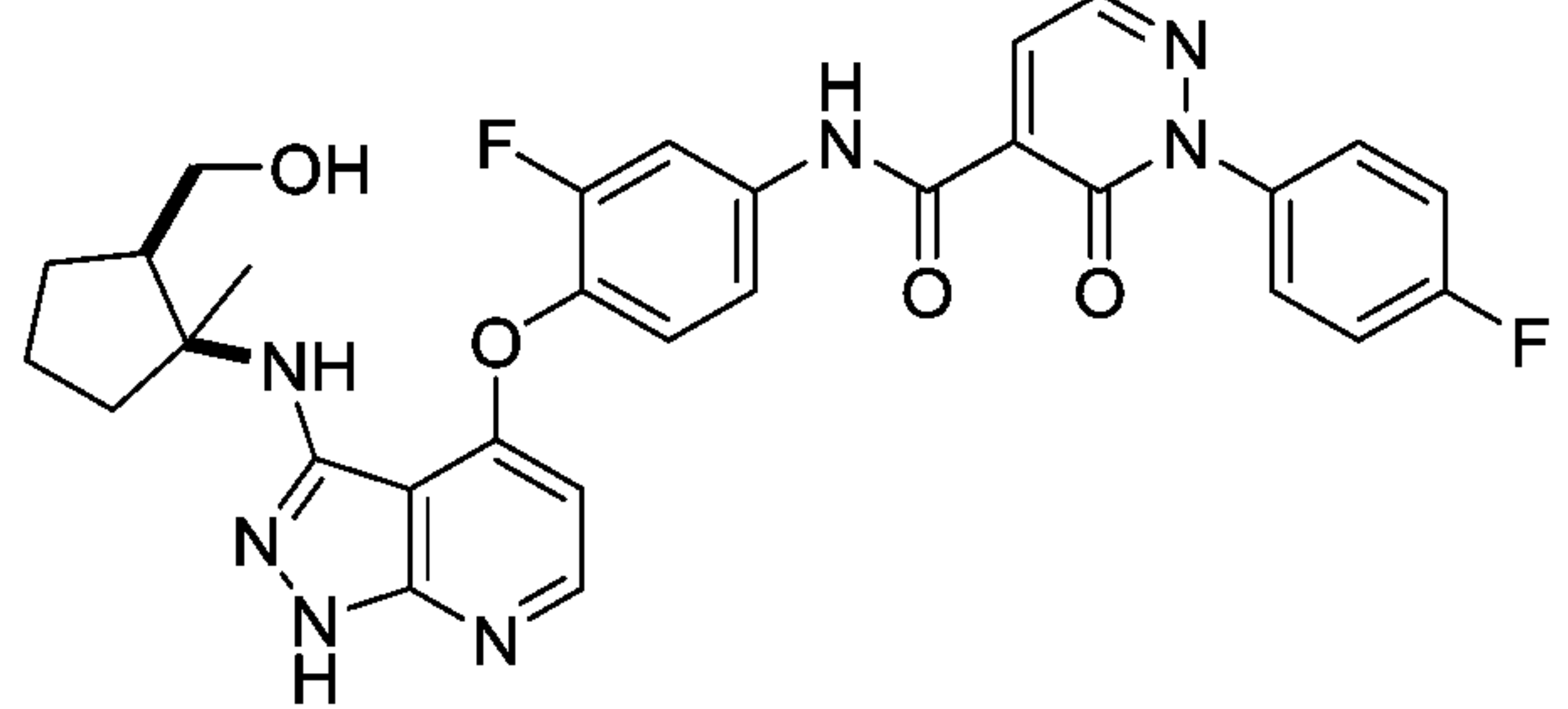
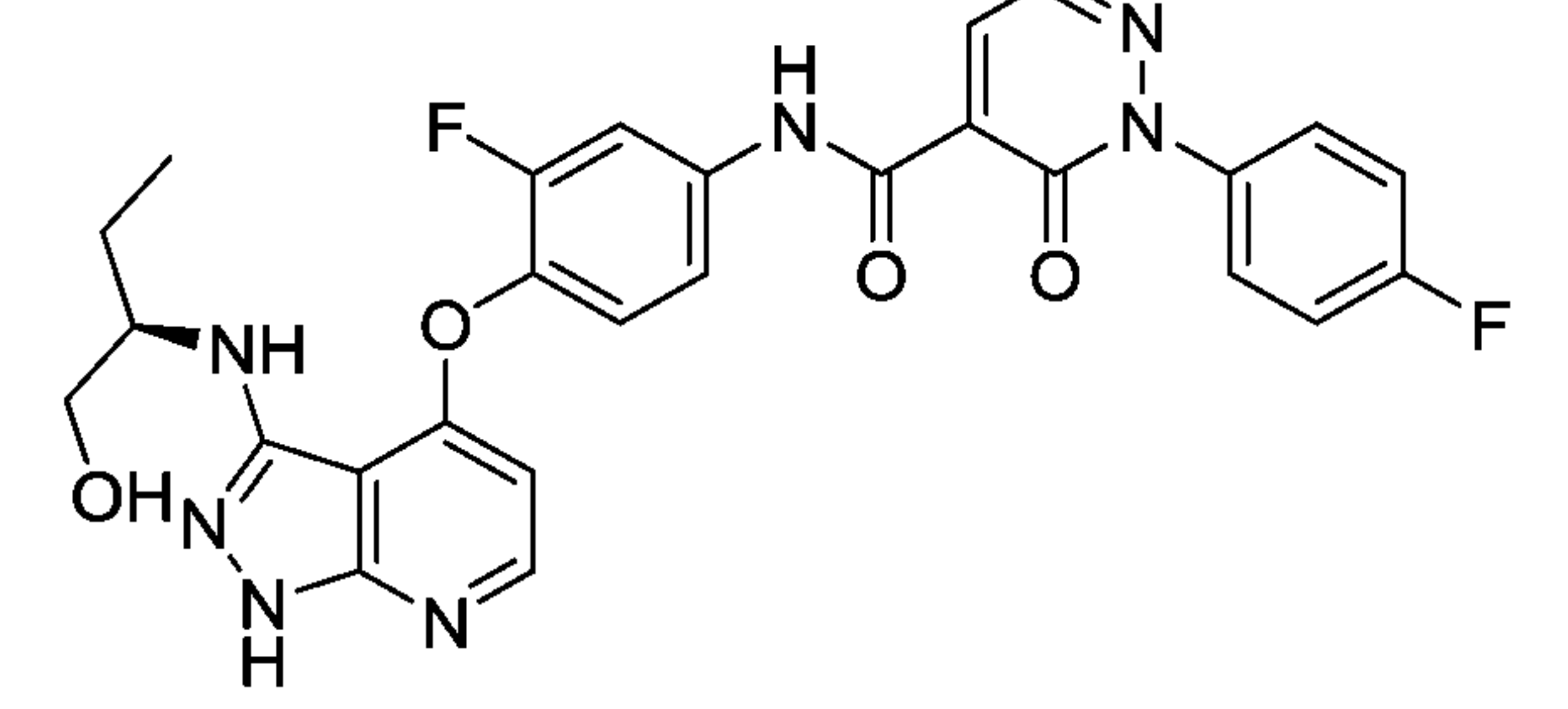
【1270】亦使用根據實例32的程序合成以下化合物。

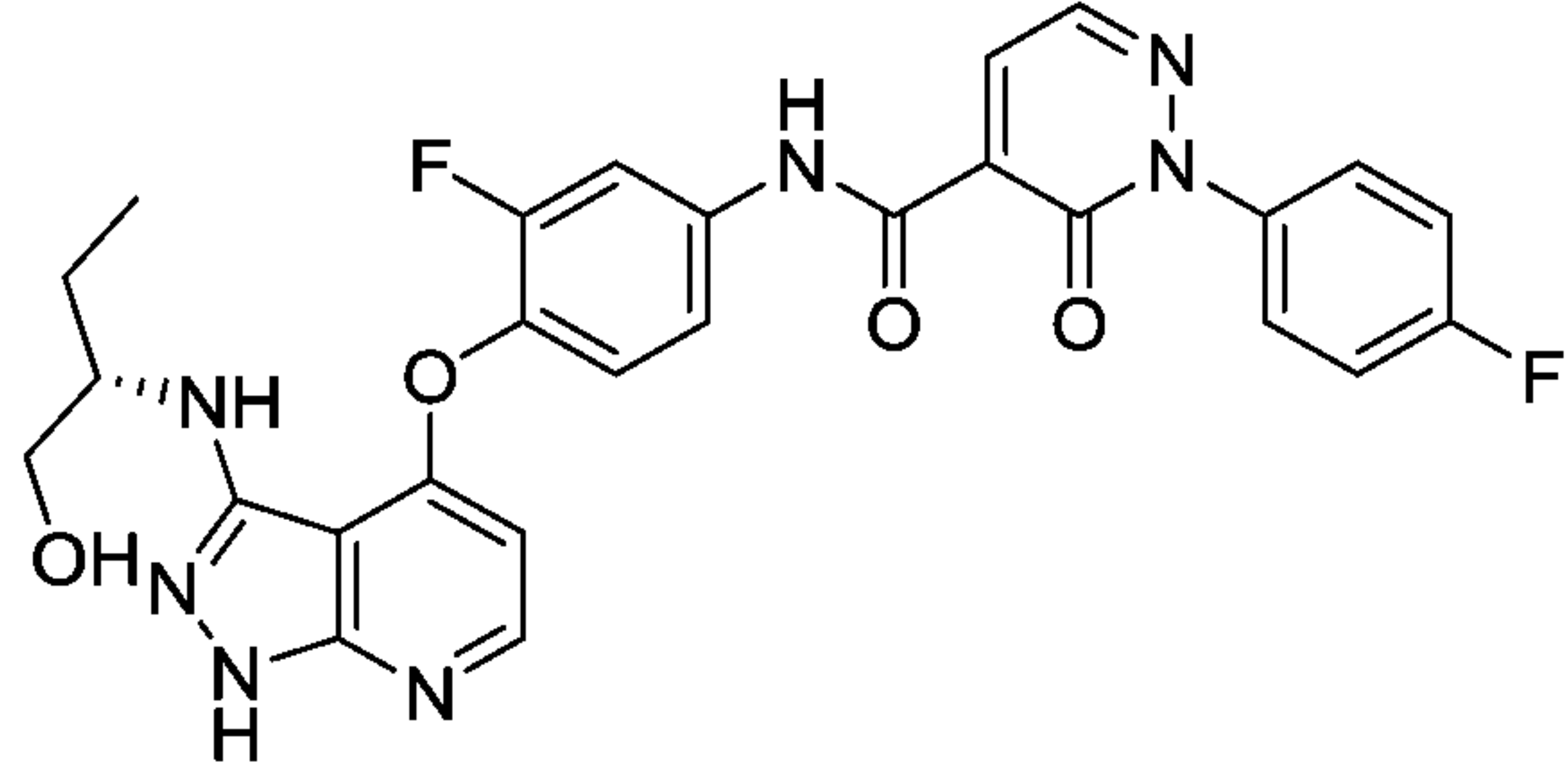
實例編號	結構	名稱	質譜 (apci) m/z
33		N-(3-氟-4-((3-((4-羥基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	562.2 (M+H)
34		N-(3-氟-4-((3-((3-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	562.1 (M+H)
35		N-(3-氟-4-((3-((2-羥乙基)(甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	534.1 (M+H)

36		N-(3-氟-4-((3-(((1r,3r)-3-(羟基甲基)环丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	560.1 (M+H)
37		N-(3-氟-4-((3-(((1s,3s)-3-(羟基甲基)环丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	560.1 (M+H)
38		N-(3-氟-4-((3-((3-羟基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	562.2 (M+H)
39		N-(3-氟-4-((3-((3-羟基-2,3-二甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	576.2 (M+H)
40		N-(3-氟-4-((3-((4-羟基-2-甲基戊-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	576.2 (M+H)

41		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	548.2 (M+H)
42		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	562.2 (M+H)
43		N-(3-氟-4-((3-((4-羟基-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	592.2 (M+H)
44		(S)-N-(3-氟-4-((3-((3,3,3-三氟-2-羟基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	588.1 (M+H)
45		N-(4-((3-((1,3-二羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲醯胺	550.2 (M+H)

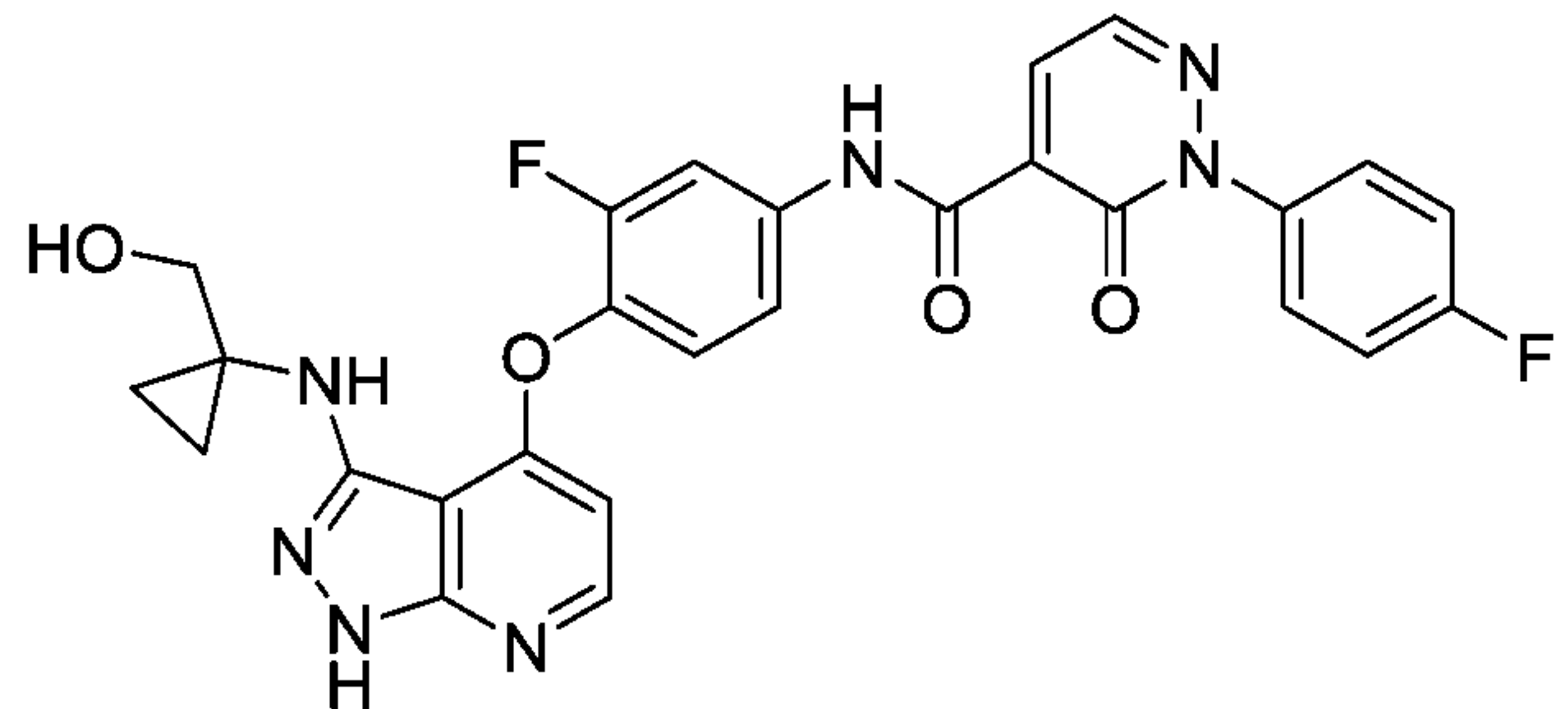
46		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	554.1 (M+H)
47		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-3-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
48		N-(3-氟-4-((3-((4-羟基-1-甲氧基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
49		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-4-甲氧基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
50		N-(4-((3-((2,2-二氟-3-羟基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	570.2 (M+H)

51		N-(4-((3-((4,4-二氟-1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	584.2 (M+H)
52		N-(3-氟-4-((3-((4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	602.2 (M+H)
53		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基甲基)环丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	560.2 (M+H)
54		N-(3-氟-4-((3-(((1S,2R)-2-(羟基甲基)-1-甲基环戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	588.2 (M+H)
55		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	548.2 (M+H)

56		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	548.1 (M+H)
----	--	---	----------------

實例57

【1271】 N-(3-氟-4-((3-((1-(羥甲基)環丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺



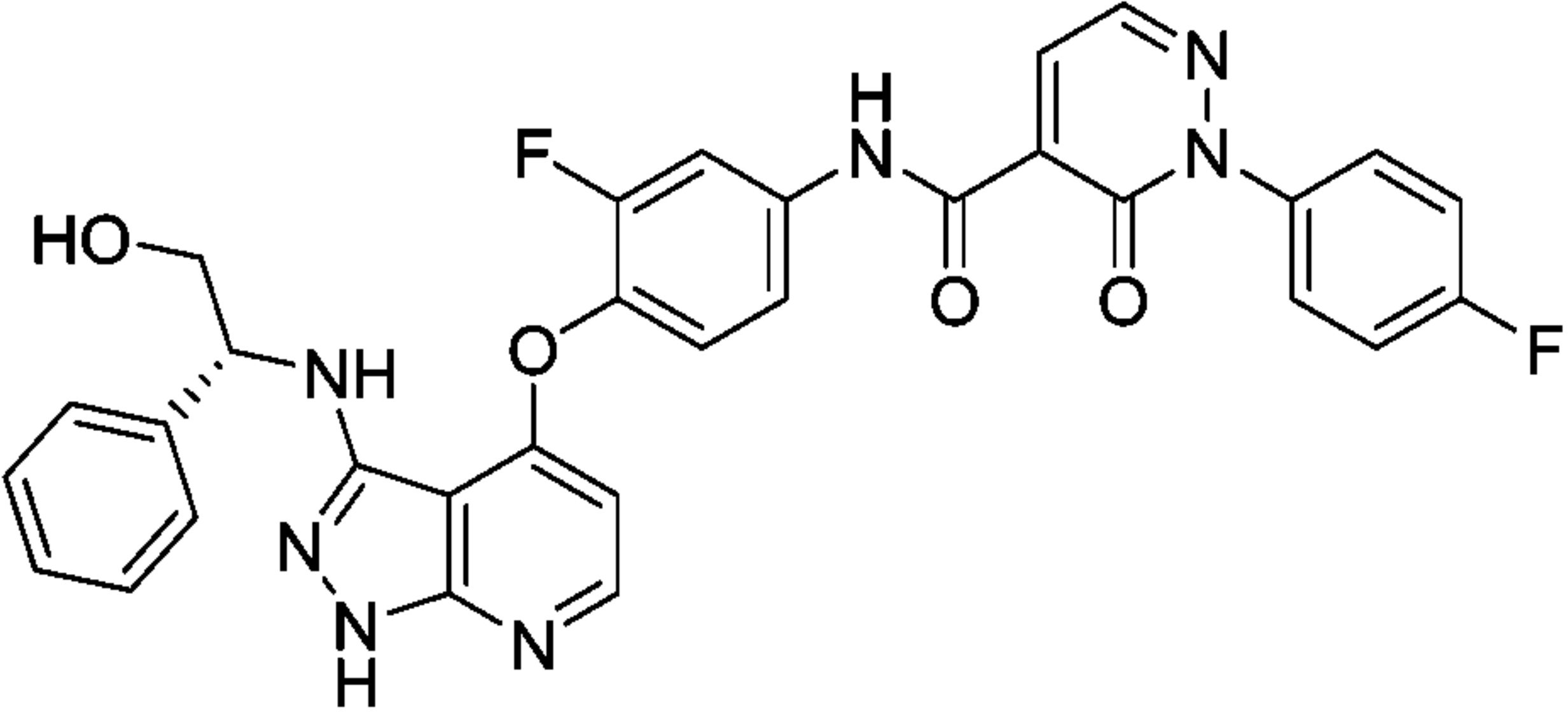
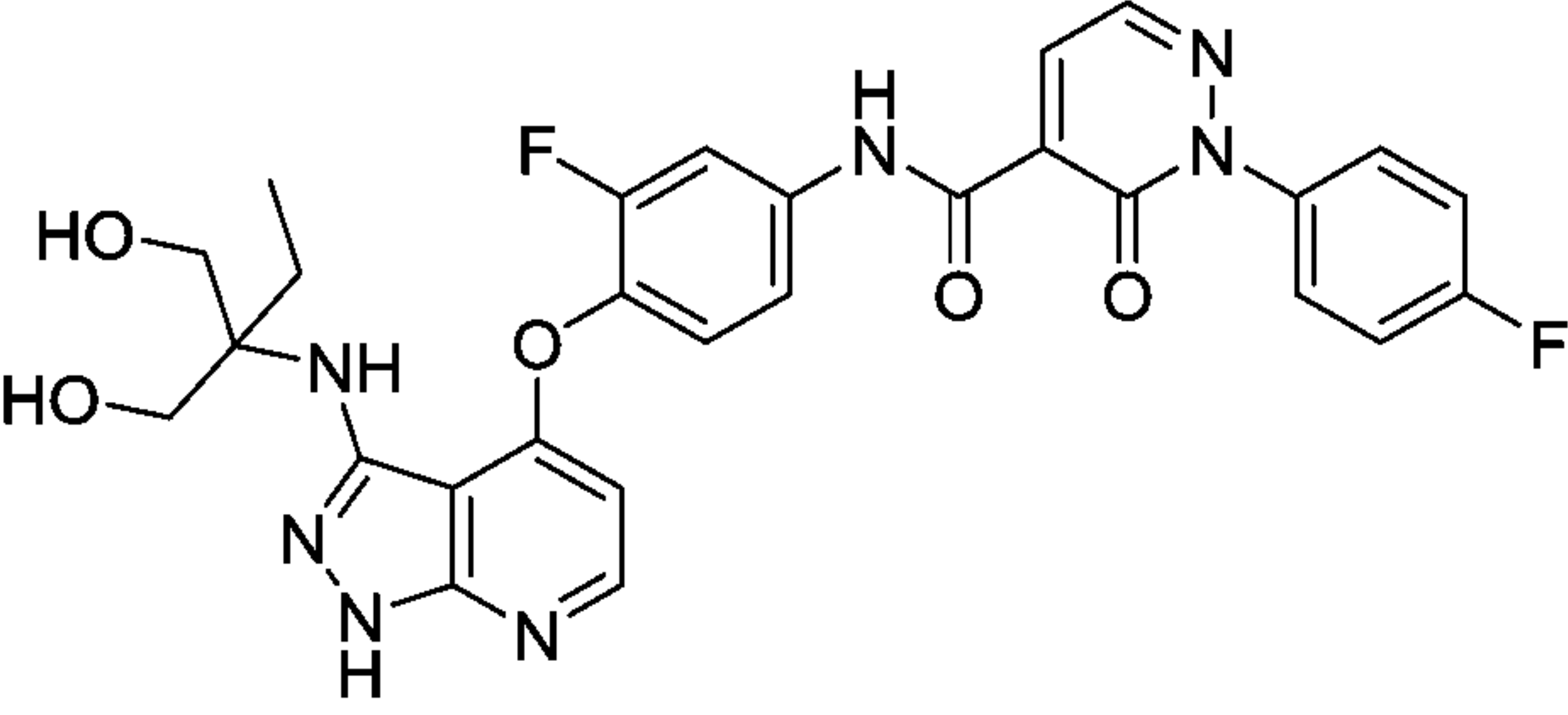
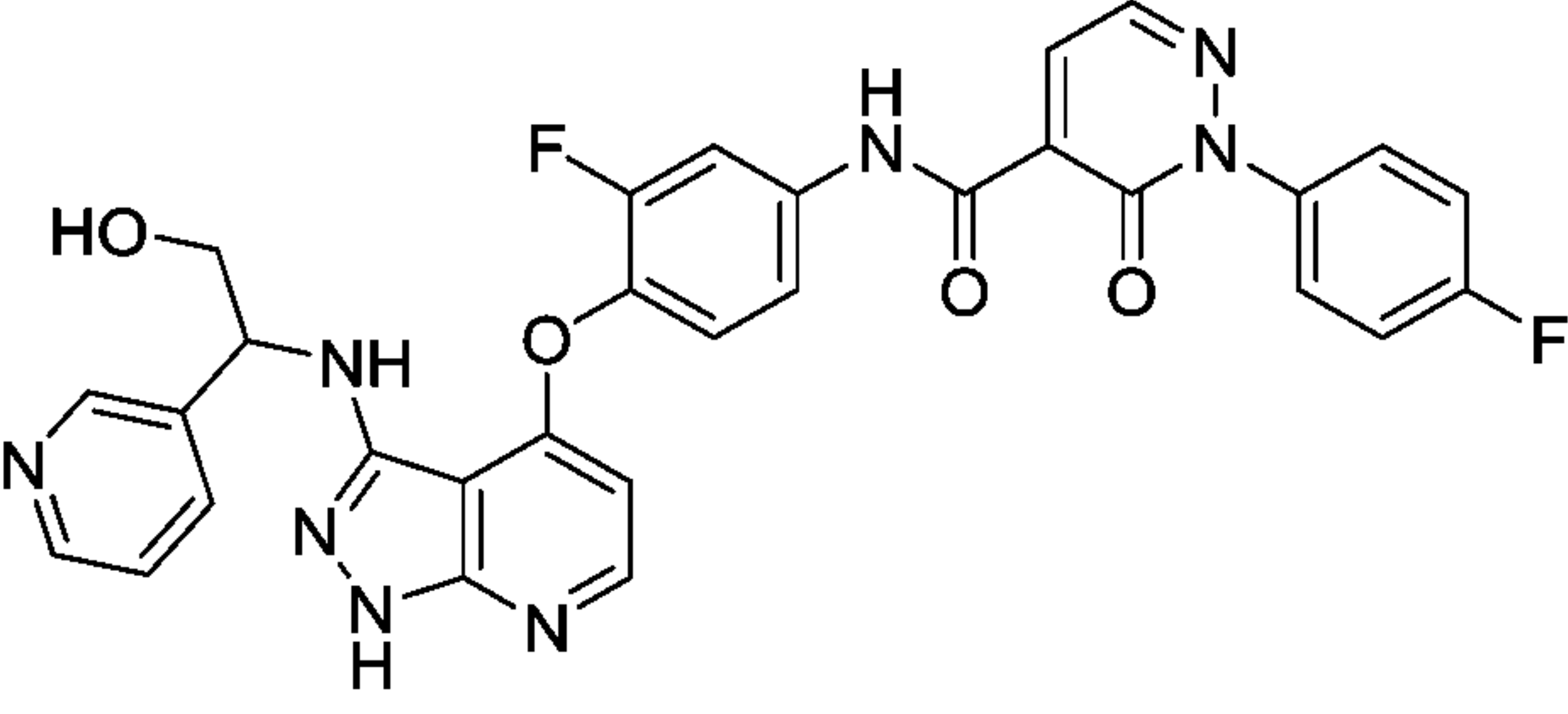
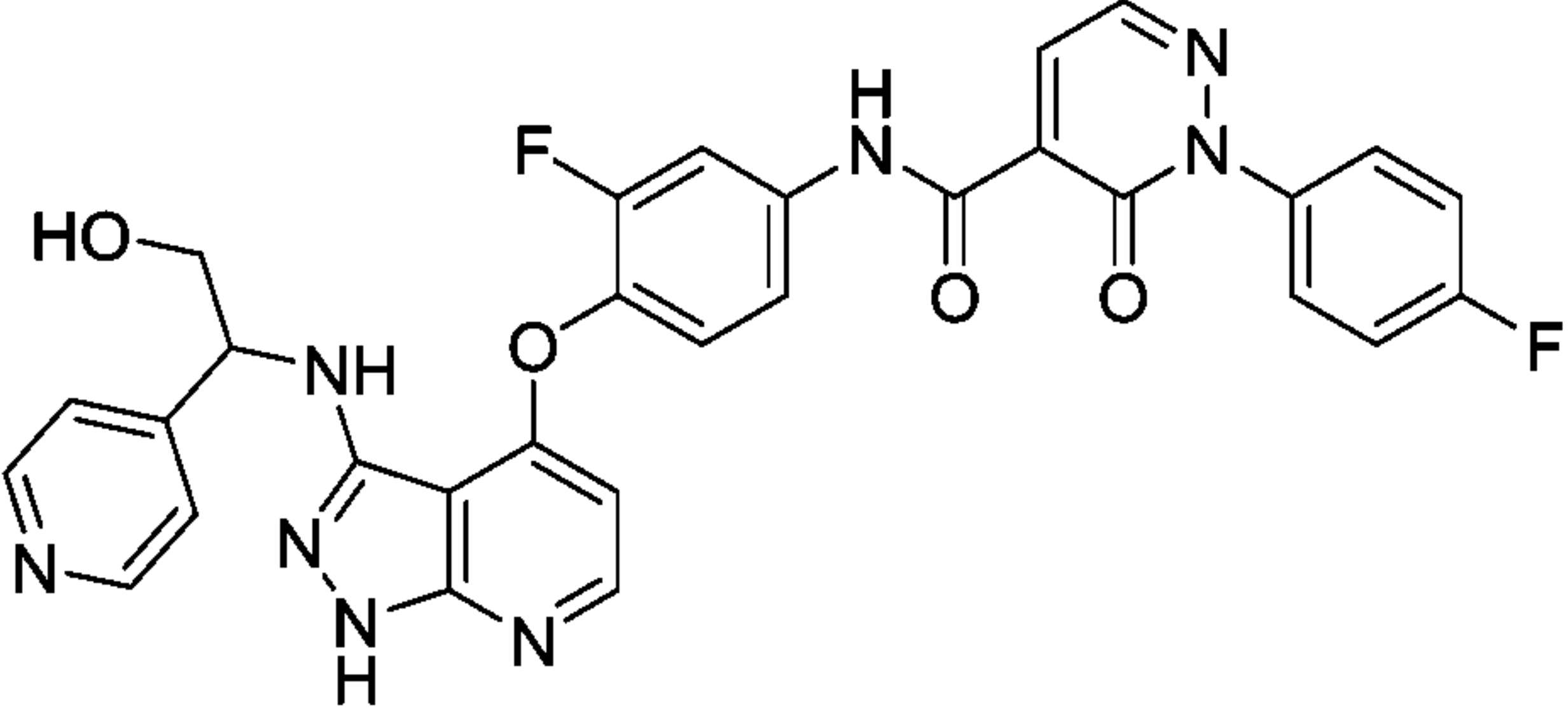
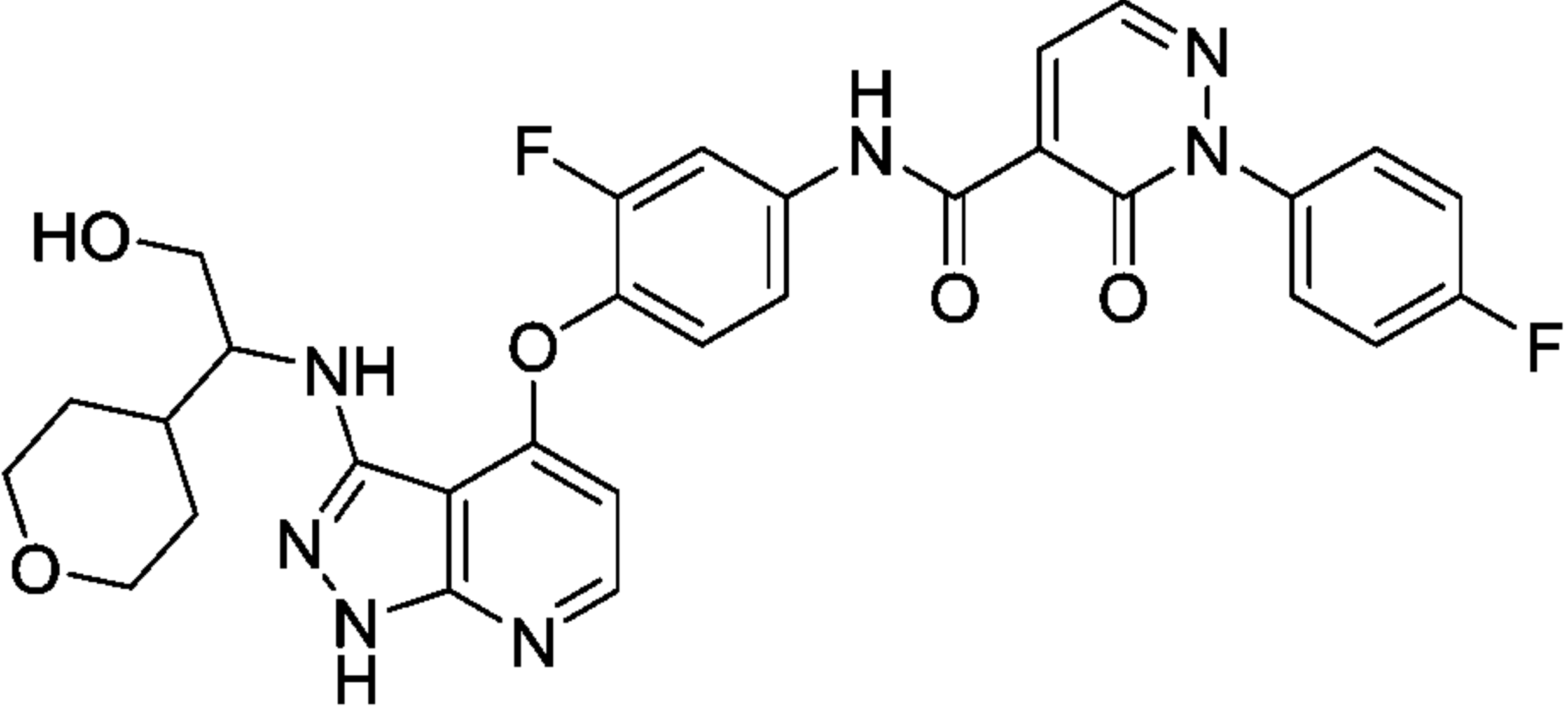
【1272】

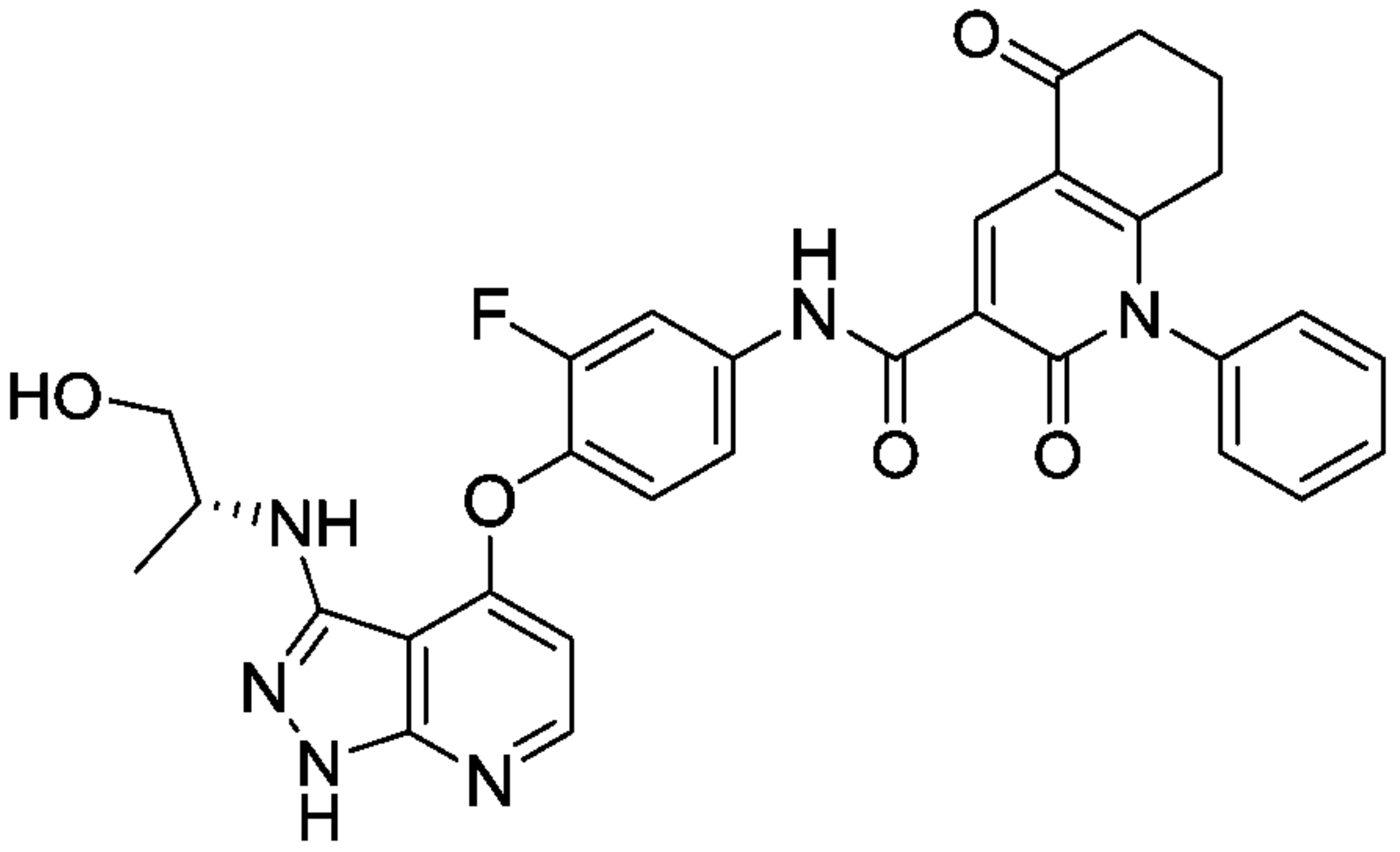
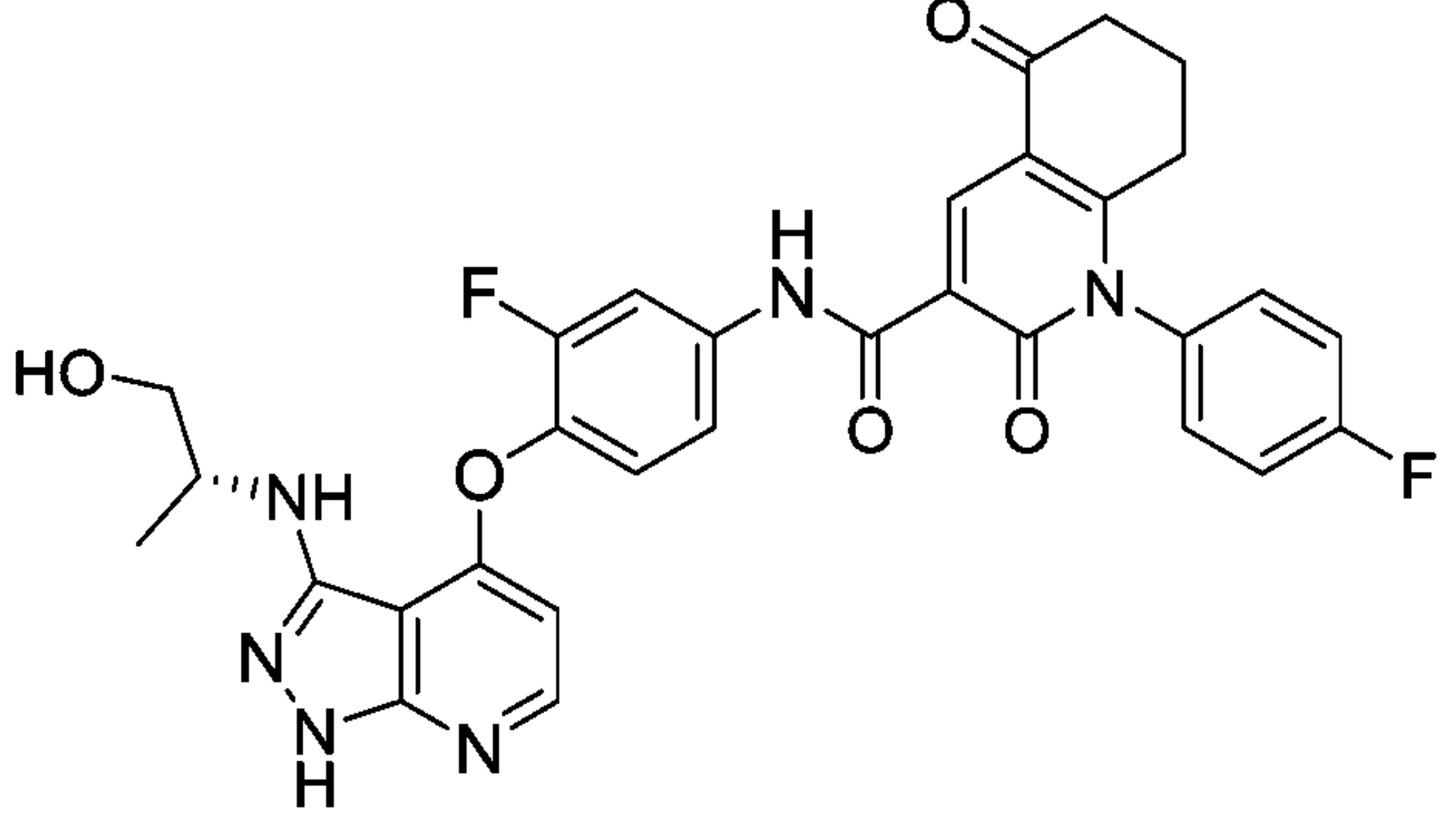
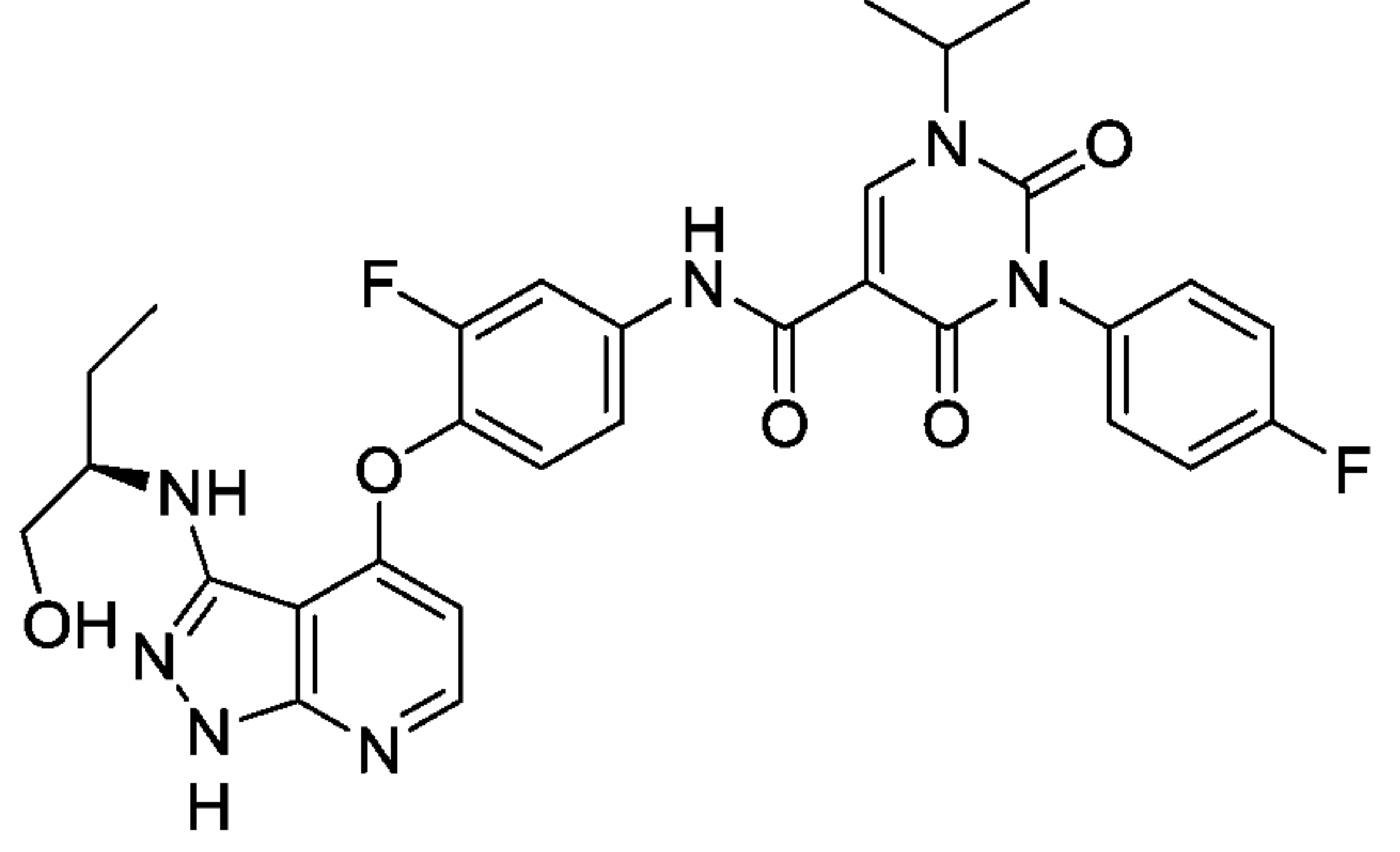
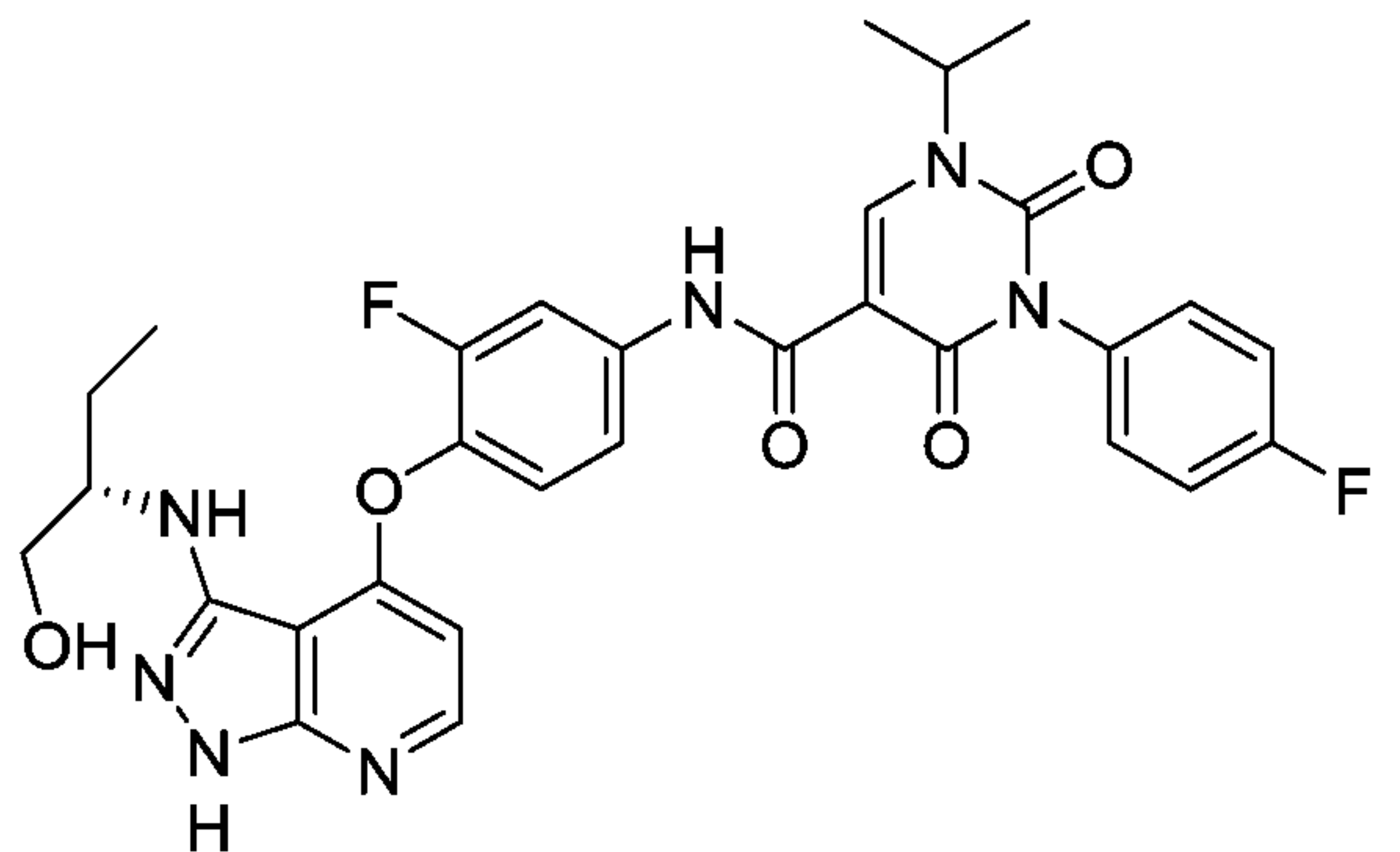
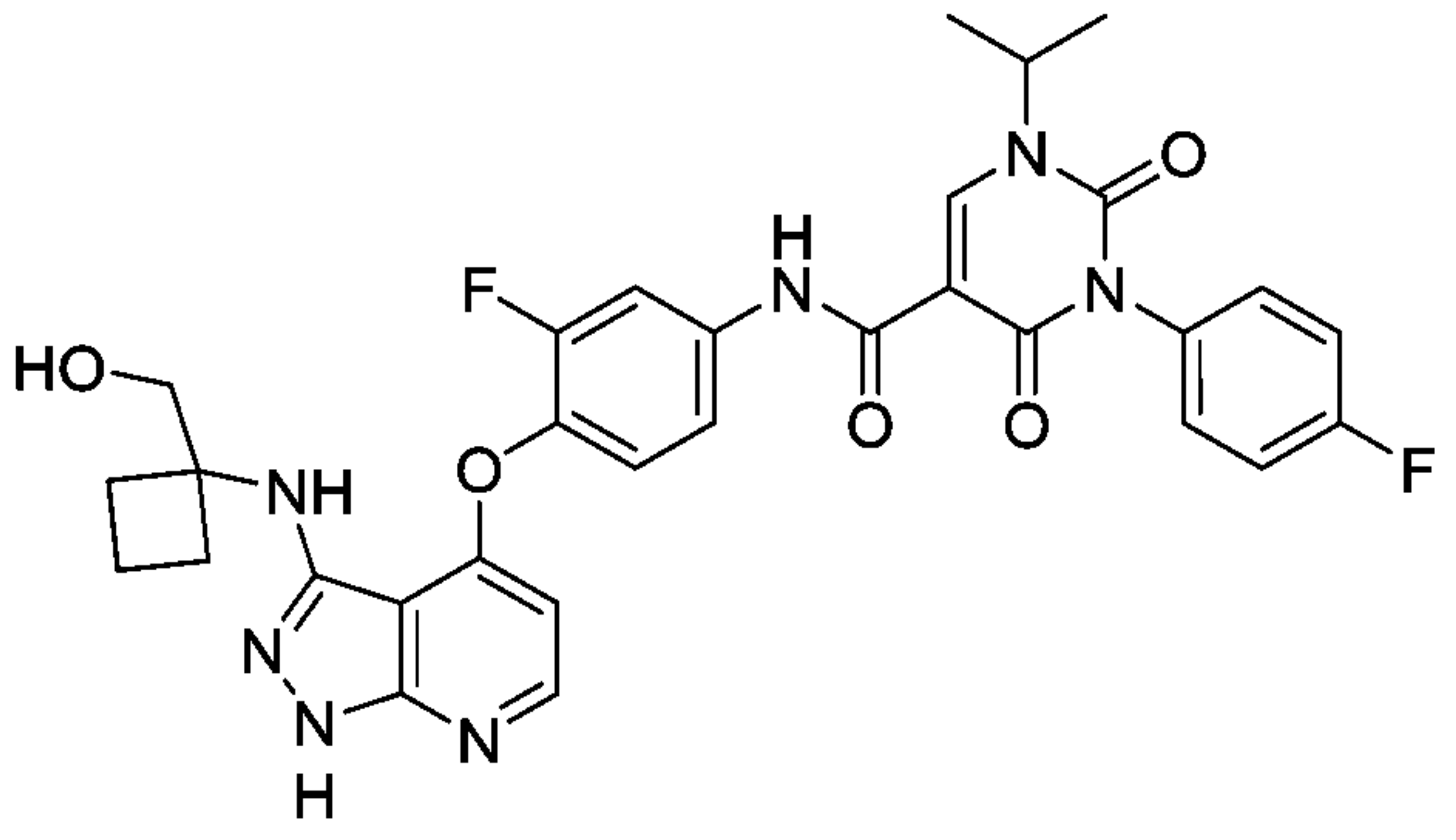
【1273】 步驟A：將N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺(製備63；150毫克，0.212毫莫耳濃度)、(1-胺基環丙基)甲醇鹽酸鹽(26.2毫克，0.212毫莫耳濃度)、1H-吡咯-2-羧酸(11.8毫克，0.106毫莫耳濃度)以及K₂CO₃(235毫克，1.70毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(2毫升)且使氮氣鼓泡通過混合物5分鐘。添加碘化亞銅(I)(20.2毫克，0.106毫莫耳濃度)且將反應混合物加熱至60℃隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用水(10毫升)稀釋，攪拌10分鐘，且接著過濾。將分離出的固體懸浮於DCM/MeOH中，經硫酸鈉脫水，經由Celite®過濾且濃縮濾液。殘餘物在矽膠(10-100% EtOAc/hex)上純化，得到呈黃色固體狀的N-(3-氟-4-((3-((1-(羥甲基)環丙基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺(75毫克，0.113毫莫耳濃度，53.1%產率)。

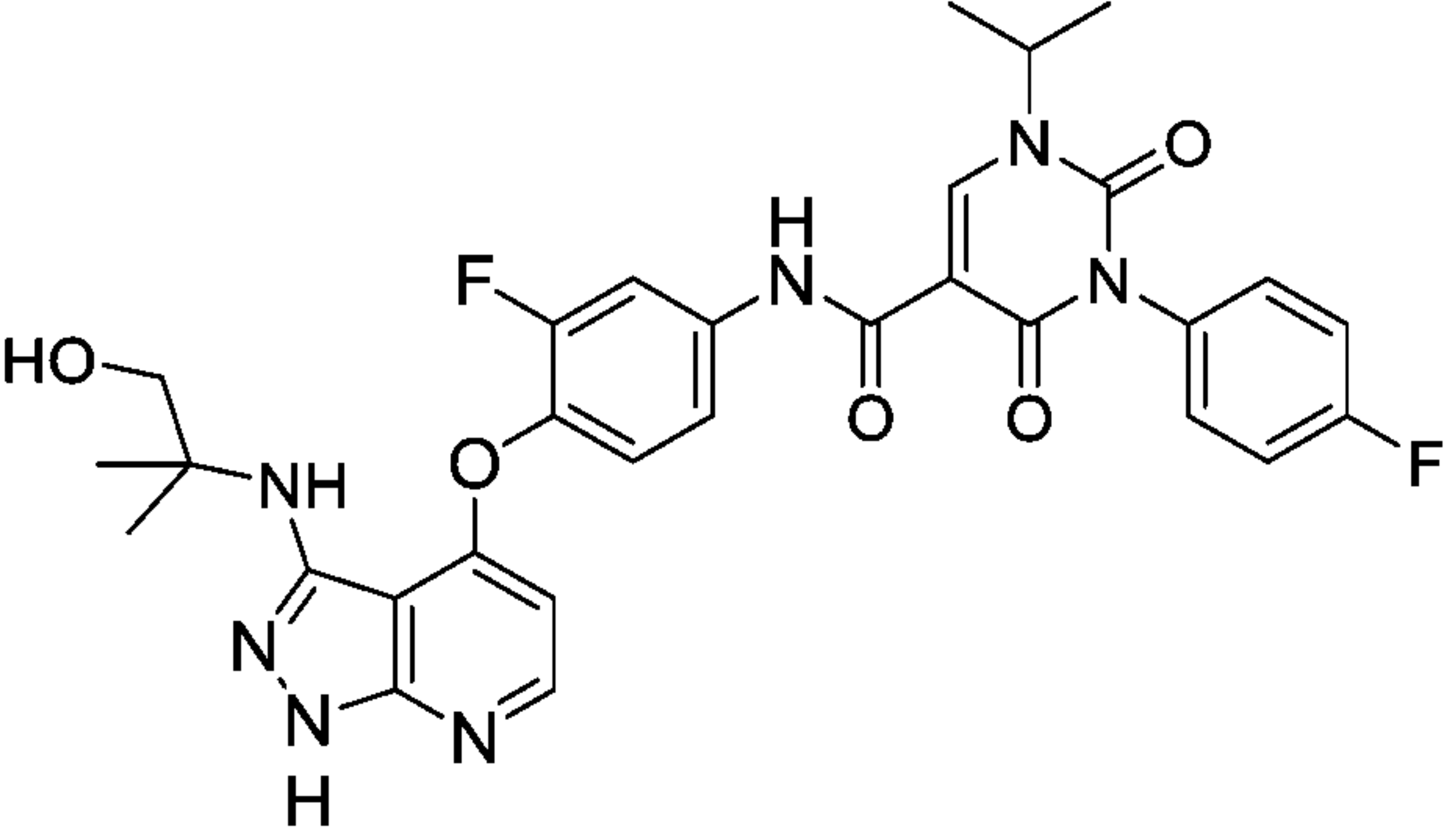
【1274】 步驟B：將N-(3-氟-4-((3-((1-(羥甲基)環丙基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(75毫克，0.11毫莫耳濃度)溶解於DCM(0.5毫升)以及TFA(0.5毫升)中。將反應混合物加熱至50℃隔夜且接著濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且添加過量K₂CO₃。攪拌混合物10分鐘，接著分配於水與DCM之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0至10% MeOH/DCM)上純化，得到呈橙色固體狀的N-(3-氟-4-((3-((1-(羥甲基)環丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(33毫克，0.060毫莫耳濃度，54%產率)。質譜：m/z = 546.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 0.75 (m, 4H)。

【1275】 亦使用根據實例57的程序合成以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜 (apci) m/z
58		N-(3-氟-4-((3-((順-2-(羥甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	574.2 (M+H)
59		N-(3-氟-4-((3-((1-(羥甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	574.2 (M+H)

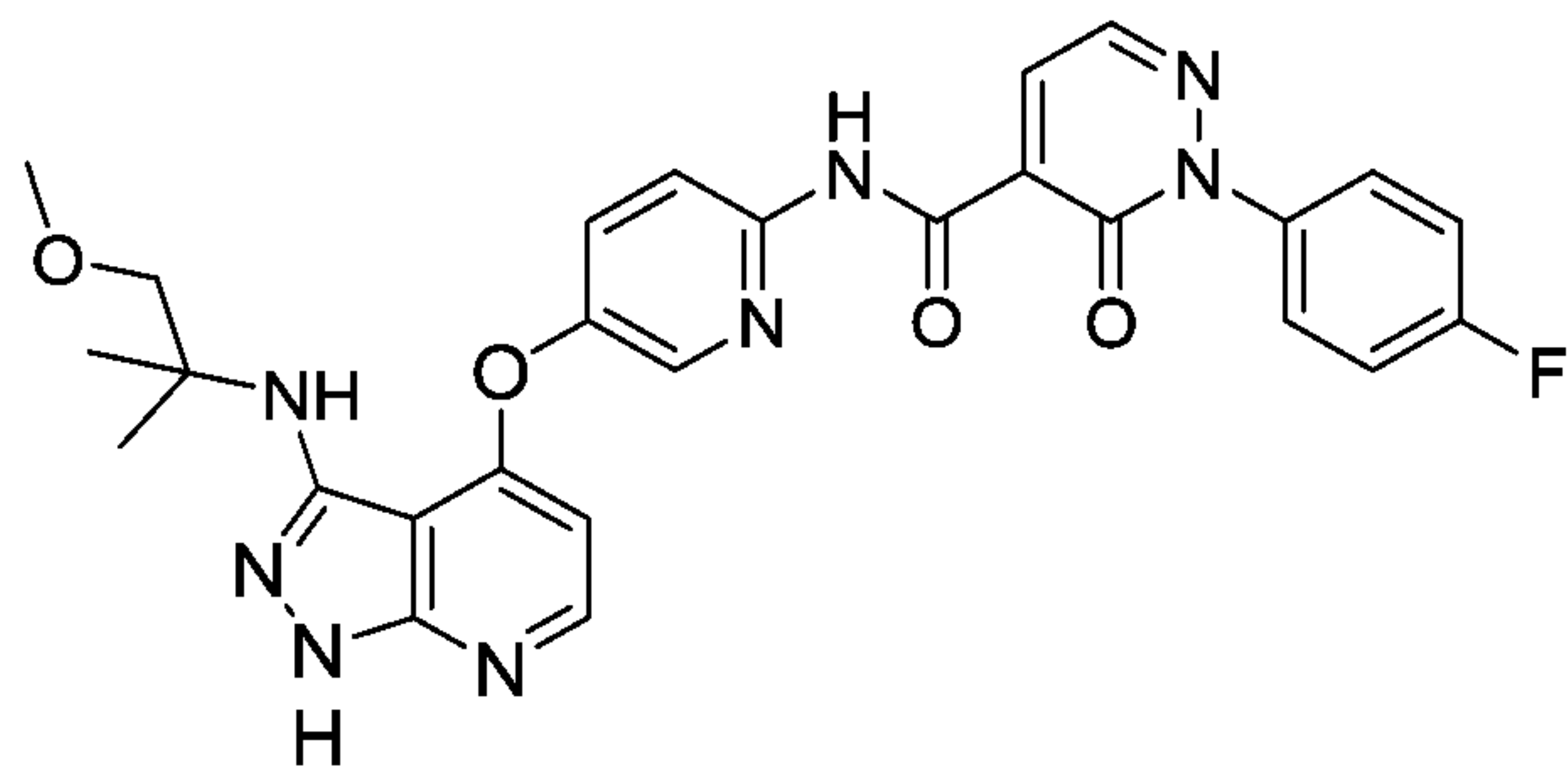
60		(R)-N-(3-氟-4-((3-((2-羟基-1-苯基乙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	596.2 (M+H)
61		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-2-(羟基甲基)丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
62		N-(3-氟-4-((3-((2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	597.2 (M+H)
63		N-(3-氟-4-((3-((2-羟基-1-(吡啶-4-基)乙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	597.2 (M+H)
64		N-(3-氟-4-((3-((2-羟基-1-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	604.2 (M+H)

65		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-甲酰胺	583.2 (M+H)
66		N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2,5-二氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-甲酰胺	601.2 (M+H)
67		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
68		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
69		N-(3-氟-4-((3-((1-羟甲基)环丁基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	618.2 (M+H)

70		N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
----	--	---	-------------

實例71

【1276】 2-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺



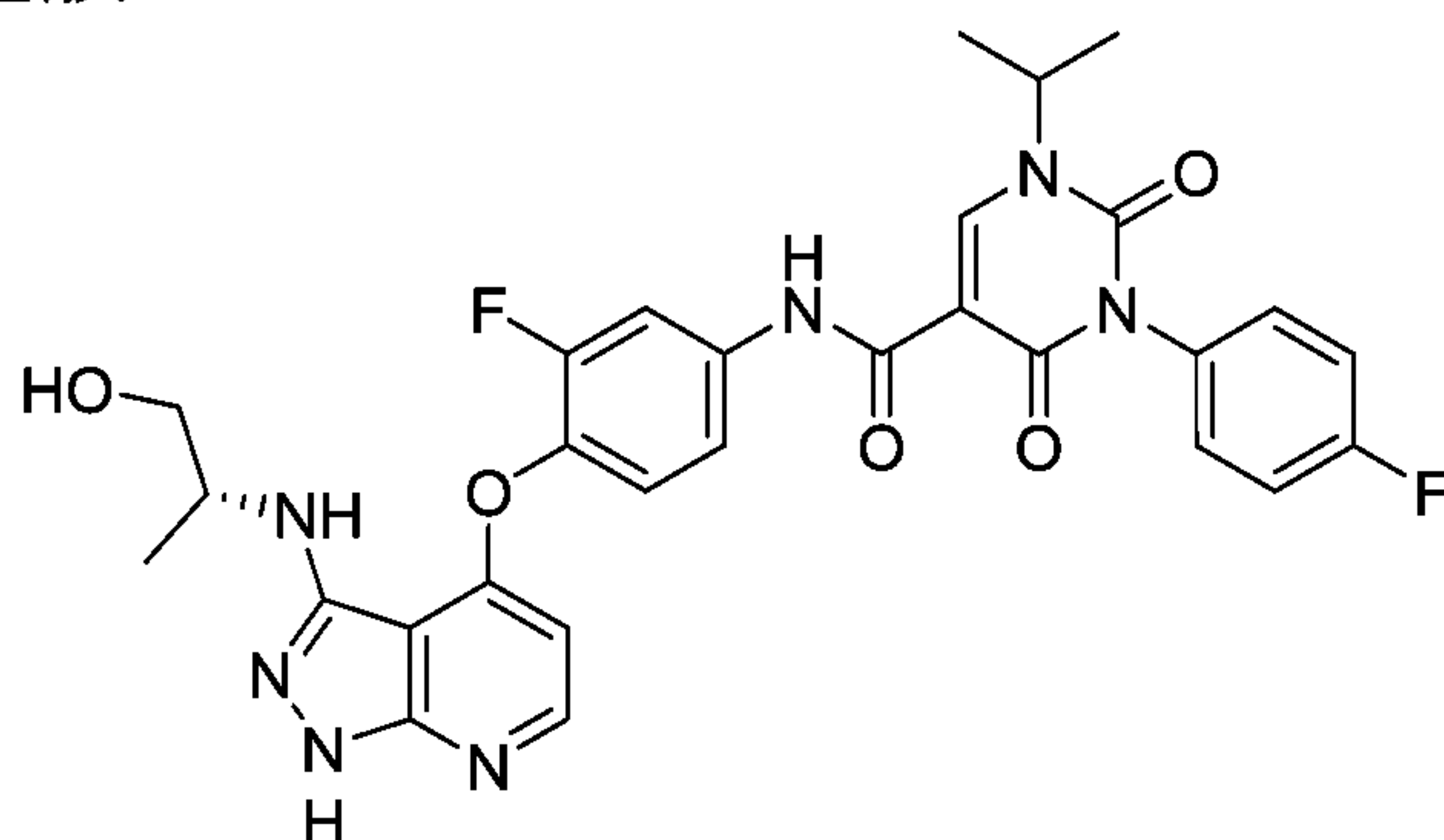
【1277】

【1278】 向 4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-N-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(製備52；0.033公克，0.074毫莫耳濃度)、2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸(0.034公克，0.15毫莫耳濃度)、EDCI(0.085公克，0.44毫莫耳濃度)與HOBt(0.060公克，0.44毫莫耳濃度)的混合物中添加DMF(0.7毫升)，且攪拌反應混合物2小時。反應混合物用水稀釋，攪拌30分鐘且接著過濾。分離出的固體用水以及己烷洗滌。將固體溶解於TFA(2毫升)中且加熱至50℃隔夜。濃縮反應混合物且藉由C18層析(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)純化。含有產物的溶離份用飽和NaHCO₃(30毫升)游離鹼化且水相用DCM(2×15毫升)萃取。合併的有機層用飽和NaHCO₃(15毫升)以及鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃

縮，得到2-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(0.0020公克，0.0037毫莫耳濃度，5.0%產率)。質譜： $m/z = 545.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.20 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.10 (d, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

【1279】實例72

【1280】(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



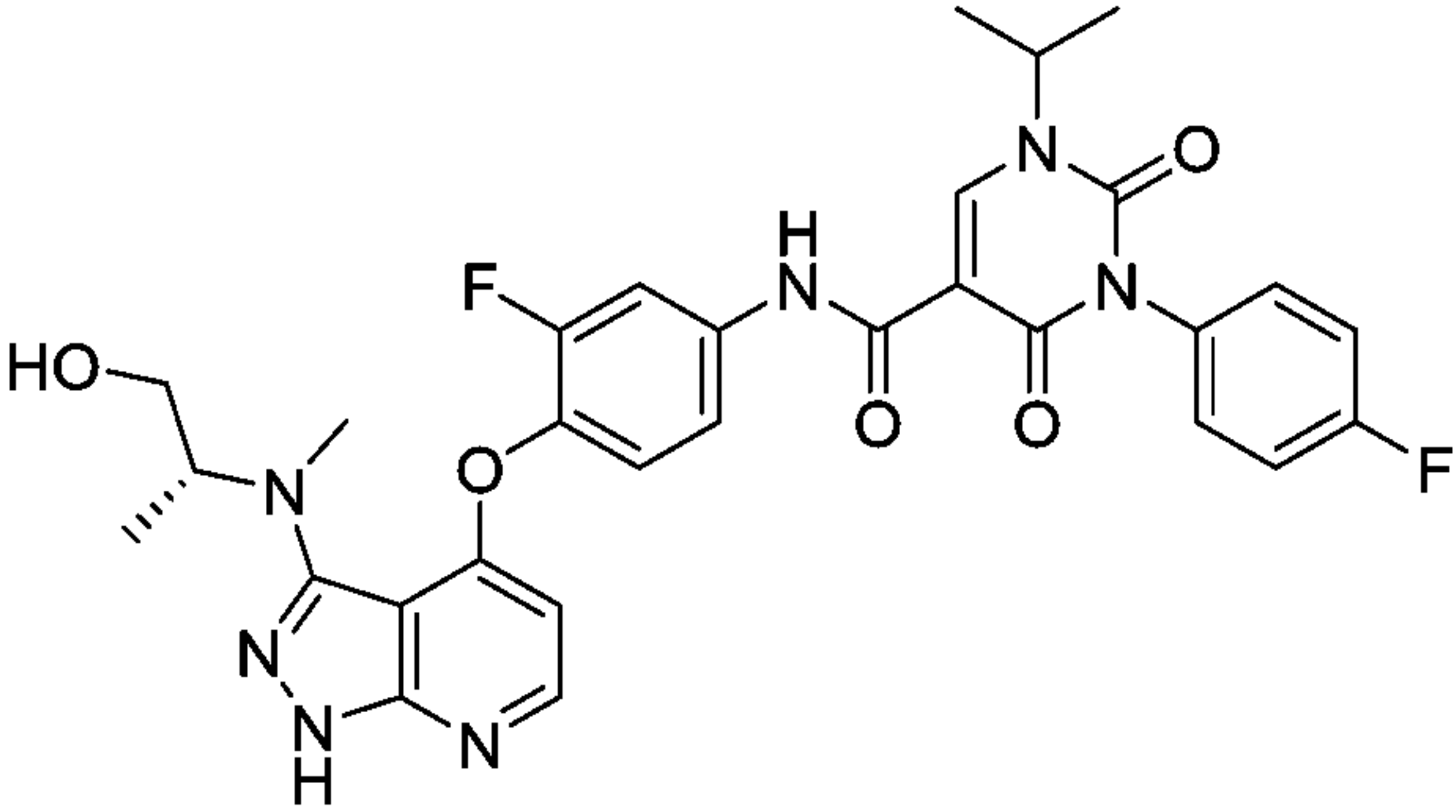
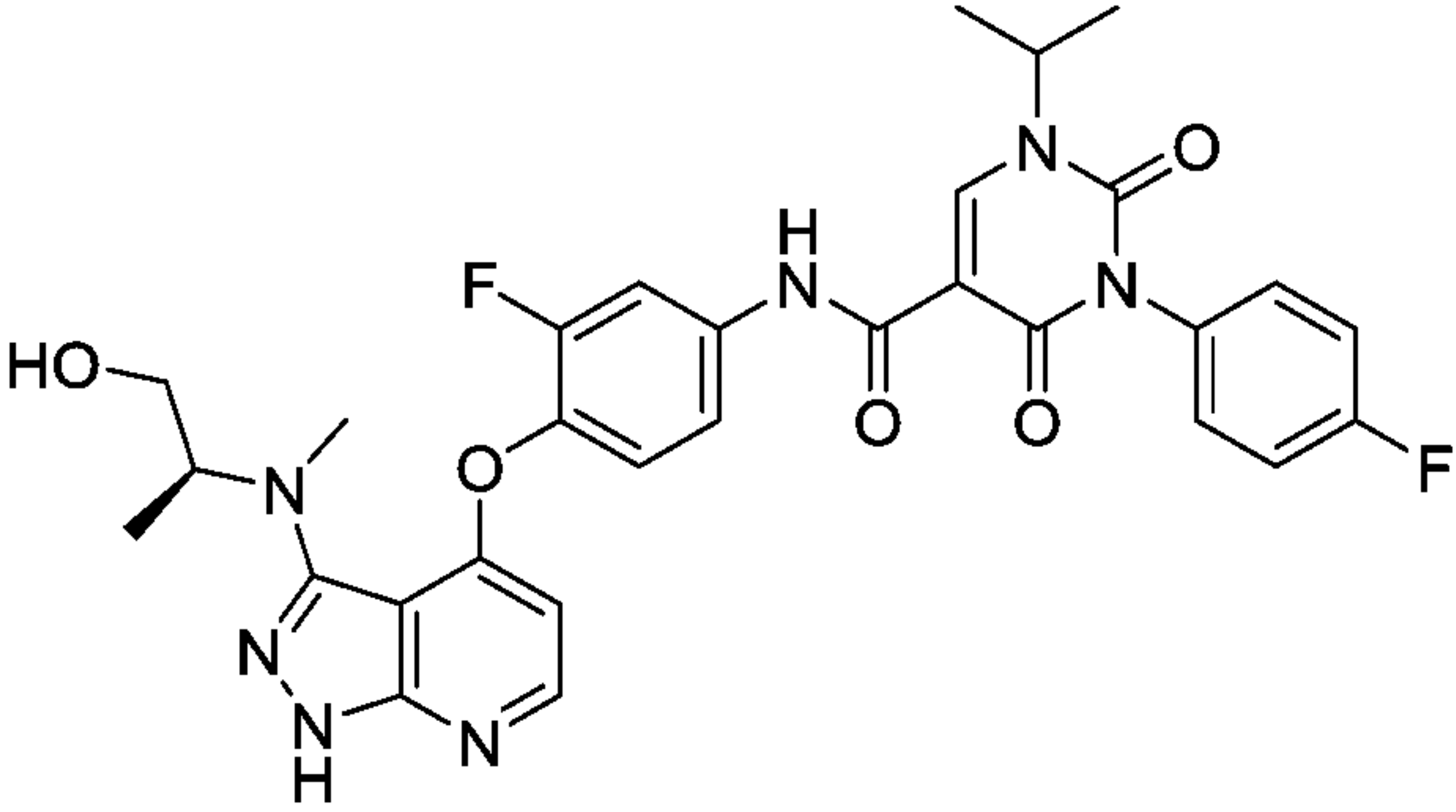
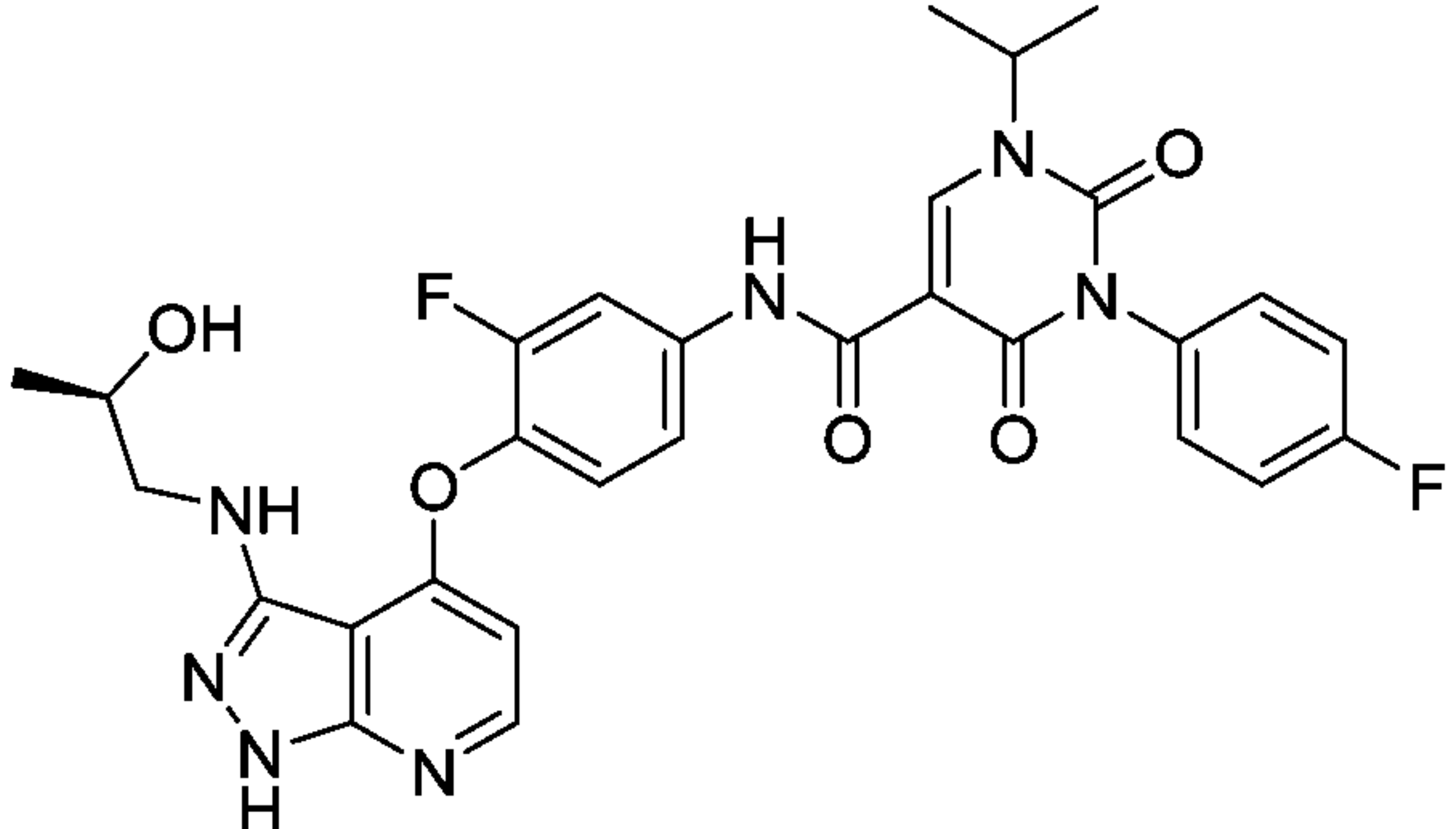
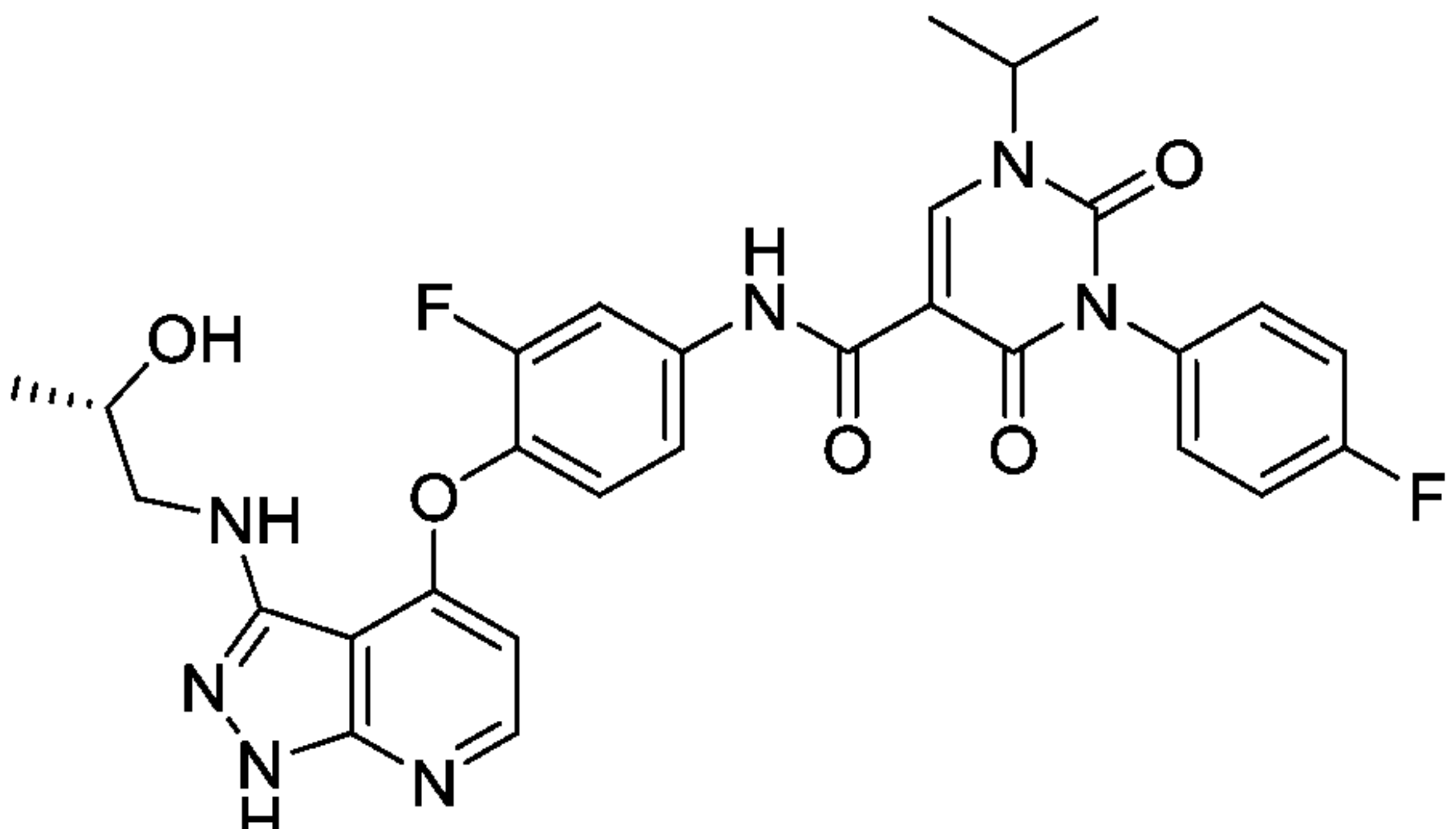
【1281】

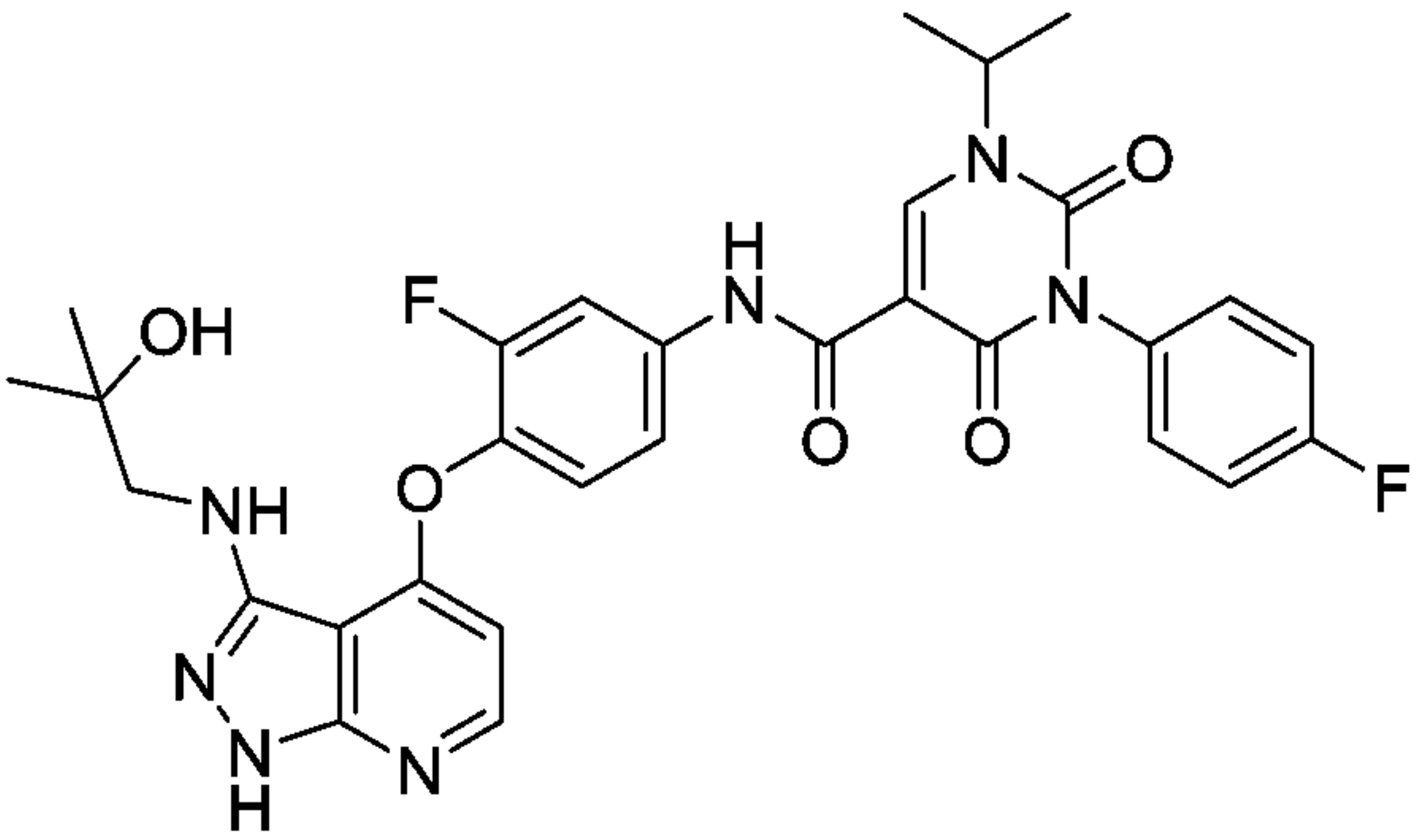
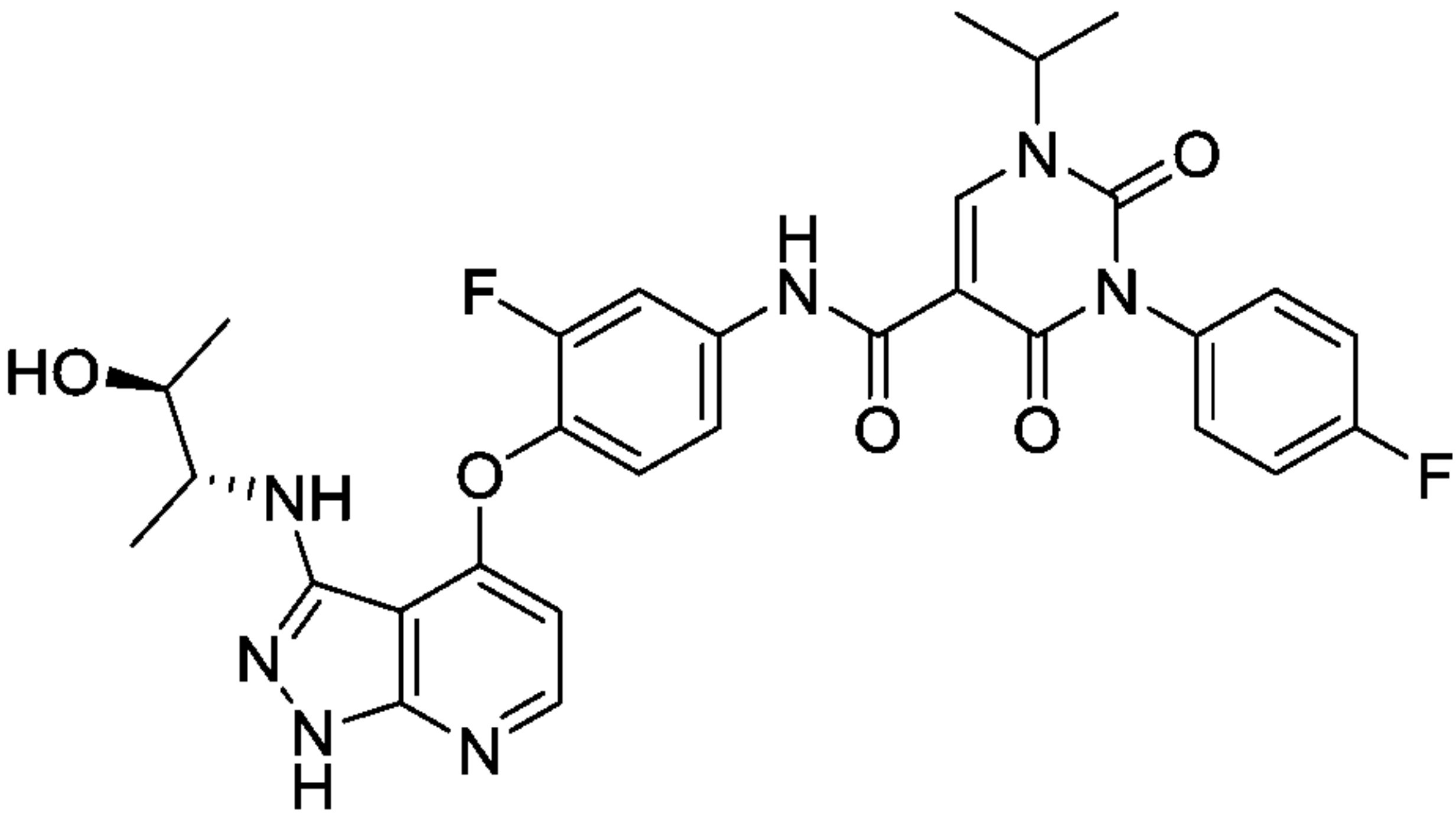
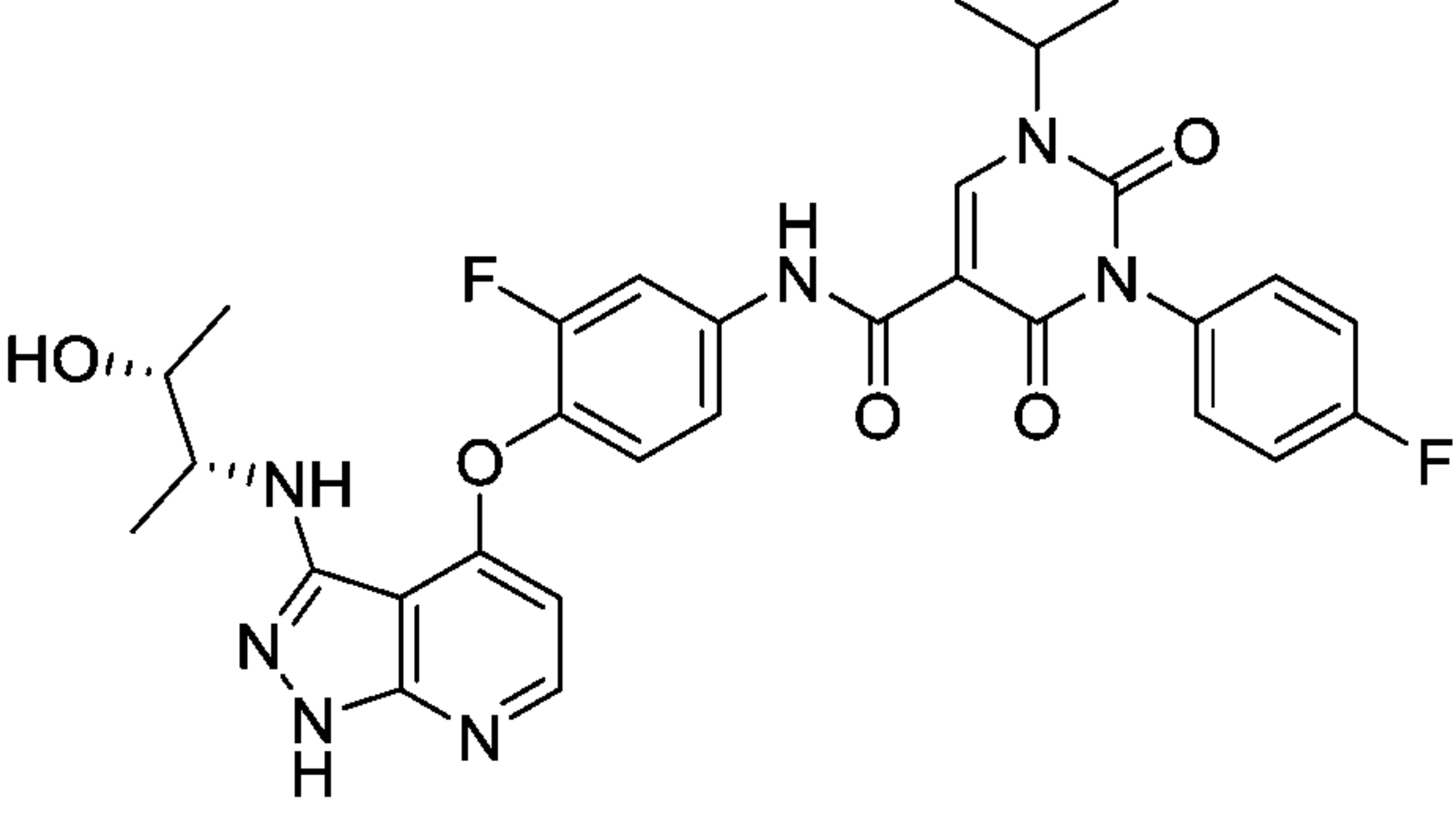
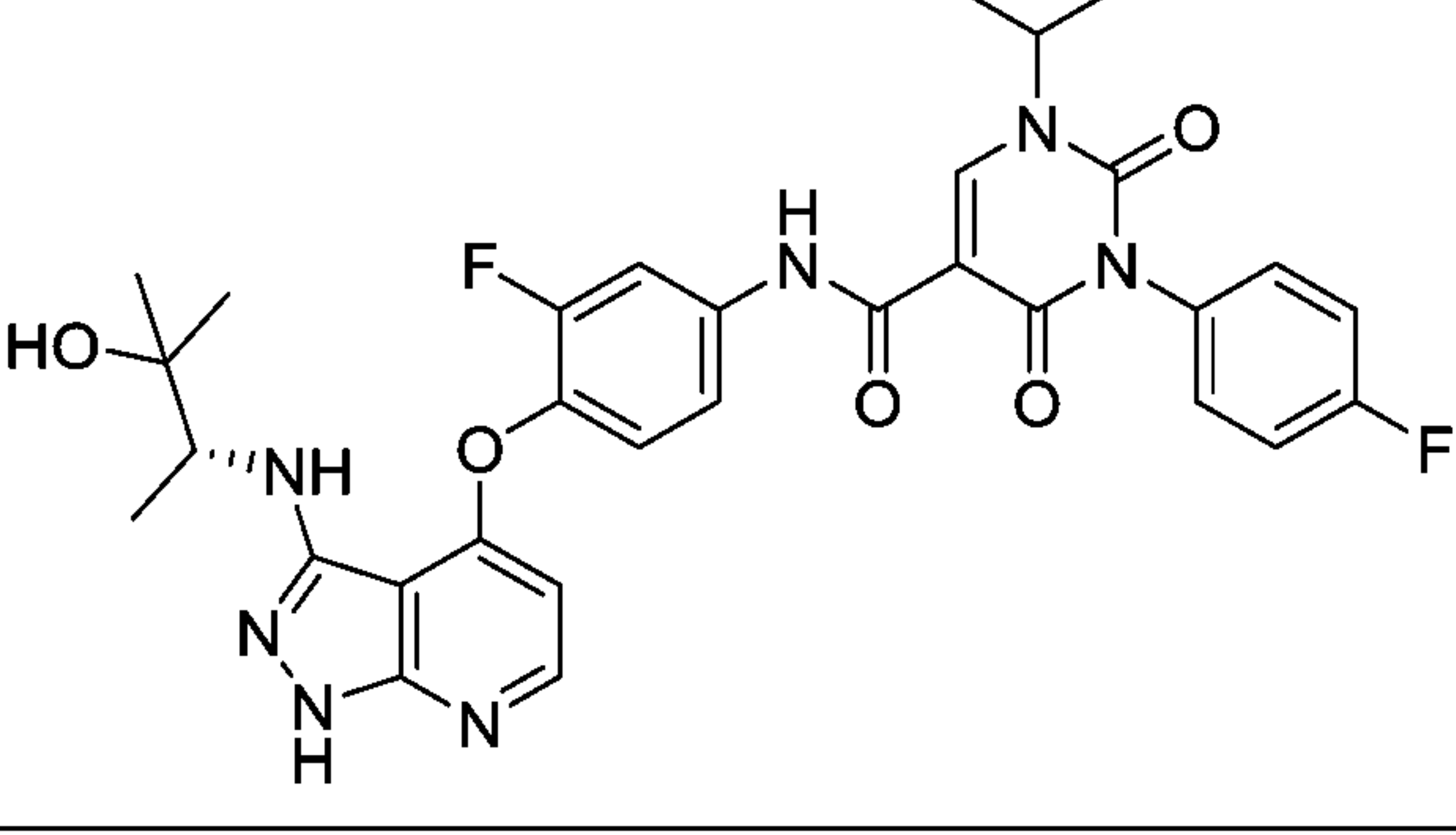
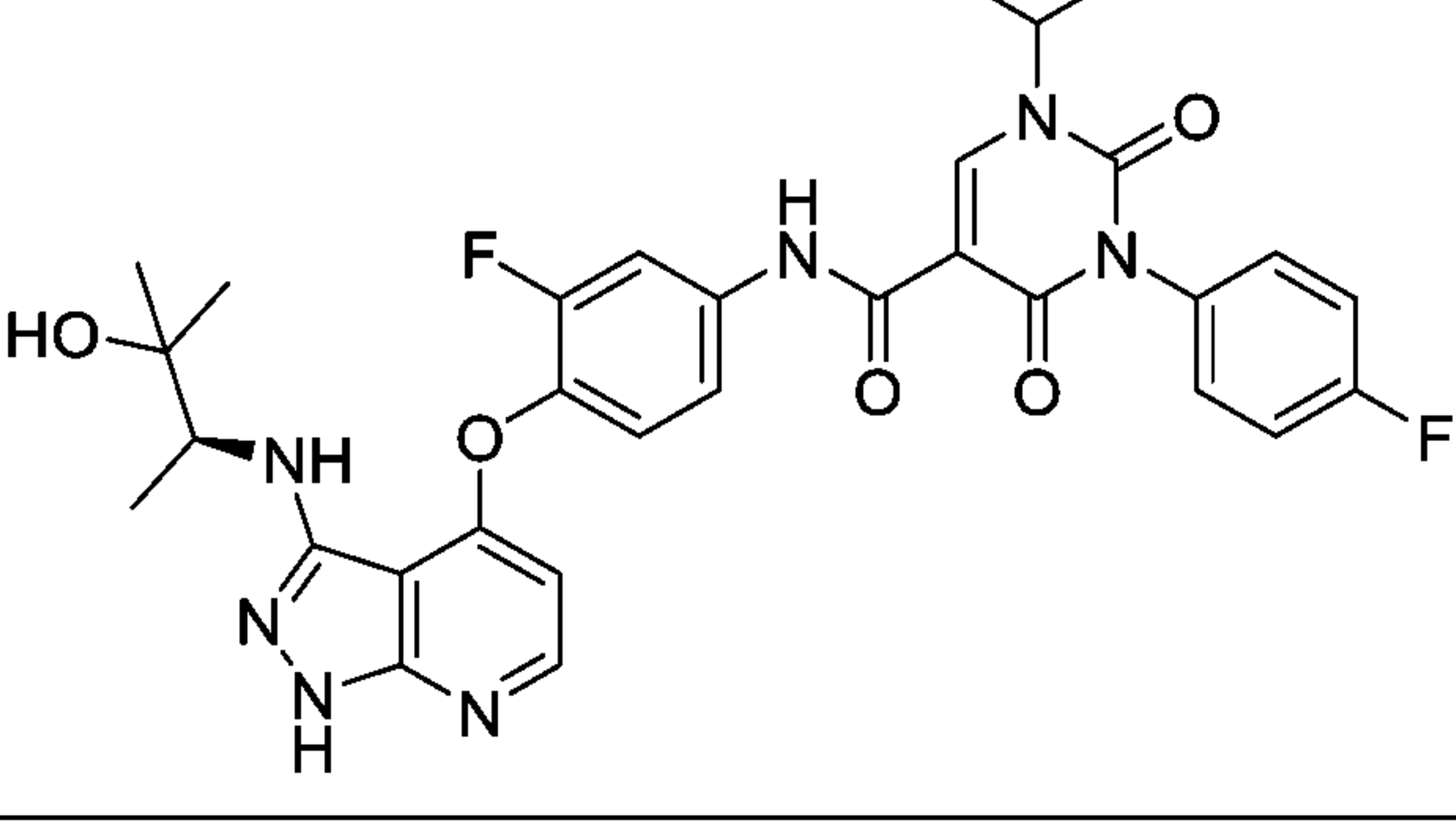
【1282】步驟A：將N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(製備65；200毫克，0.26毫莫耳濃度)、D-丙胺醇(61微升，0.785毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (289毫克，2.09毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0145公克，0.131毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(5毫升)中並且混合物用Ar除氣5分鐘。添加碘化亞銅(I)且將混合物在密封管中加熱至60℃隔夜且接著冷卻至室溫。將冷卻的混合物分配於水(10毫升)與EtOAc(10毫升)之間且水層用EtOAc(2×10毫升)萃取。合併

的有機相用水(5×10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌，接著經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-5% MeOH/DCM)上純化，得到呈白色固體狀的(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(98毫克，53%)。

【1283】步驟B：向(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(98毫克，0.14毫莫耳濃度)於DCM(2毫升)中的溶液中添加TFA(4毫升)。在35℃下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且真空乾燥。將殘餘物溶解於MeOH/DCM中，用K₂CO₃(57毫克，0.41毫莫耳濃度)處理且在室溫下攪拌4小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物在矽膠(0-7.5% MeOH/DCM)上純化，得到呈黃色固體狀的(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(68毫克，83%)。質譜：m/z = 592.2 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 1.51 (d, 6H), 1.34 (d, 3H)。

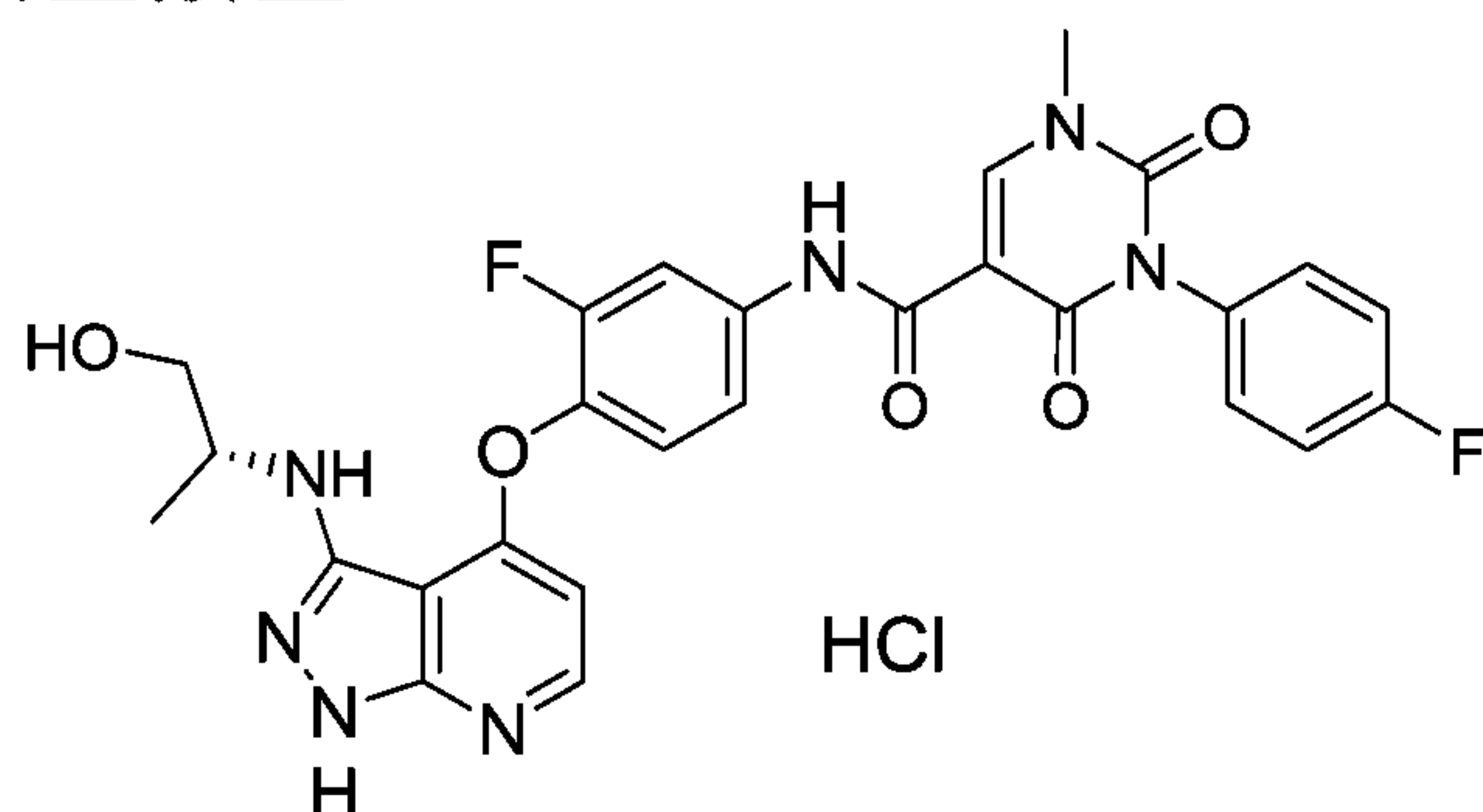
【1284】亦使用根據實例72的程序合成以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
73		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)(甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	606.2 (M+H)
74		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)(甲基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	606.2 (M+H)
75		(R)-N-(3-氟-4-((3-((2-羥基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	592.2 (M+H)
76		(S)-N-(3-氟-4-((3-((2-羥基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	592.2 (M+H)

77		N-(3-氟-4-((3-((2-羟基-2-甲基丙基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
78		N-(3-氟-4-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
79		N-(3-氟-4-(((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	606.2 (M+H)
80		(R)-N-(3-氟-4-((3-((3-羟基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	620.2 (M+H)
81		(S)-N-(3-氟-4-((3-((3-羟基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	620.2 (M+H)

實例82

【1285】 (R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽



【1286】

【1287】 步驟A：在室溫下，向3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸(66.4毫克，0.251毫莫耳濃度)以及HATU(0.1304公克，0.3429毫莫耳濃度)於DMF(3毫升)中的攪拌溶液中添加DIEA(119微升，0.686毫莫耳濃度)，隨後添加(R)-2-((4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(製備53；100毫克，0.229毫莫耳濃度)且攪拌隔夜。使反應混合物分配於水(20毫升)與EtOAc(20毫升)之間，且用EtOAc(2×10毫升)萃取水層。合併的有機相用水(5×10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-5% MeOH/DCM)上純化，得到(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(123毫克，79%)。

【1288】 步驟B：向(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(123.0毫克，0.180毫莫耳濃度)於DCM(1毫升)中的溶液中添加TFA(2毫升)。混合物在35

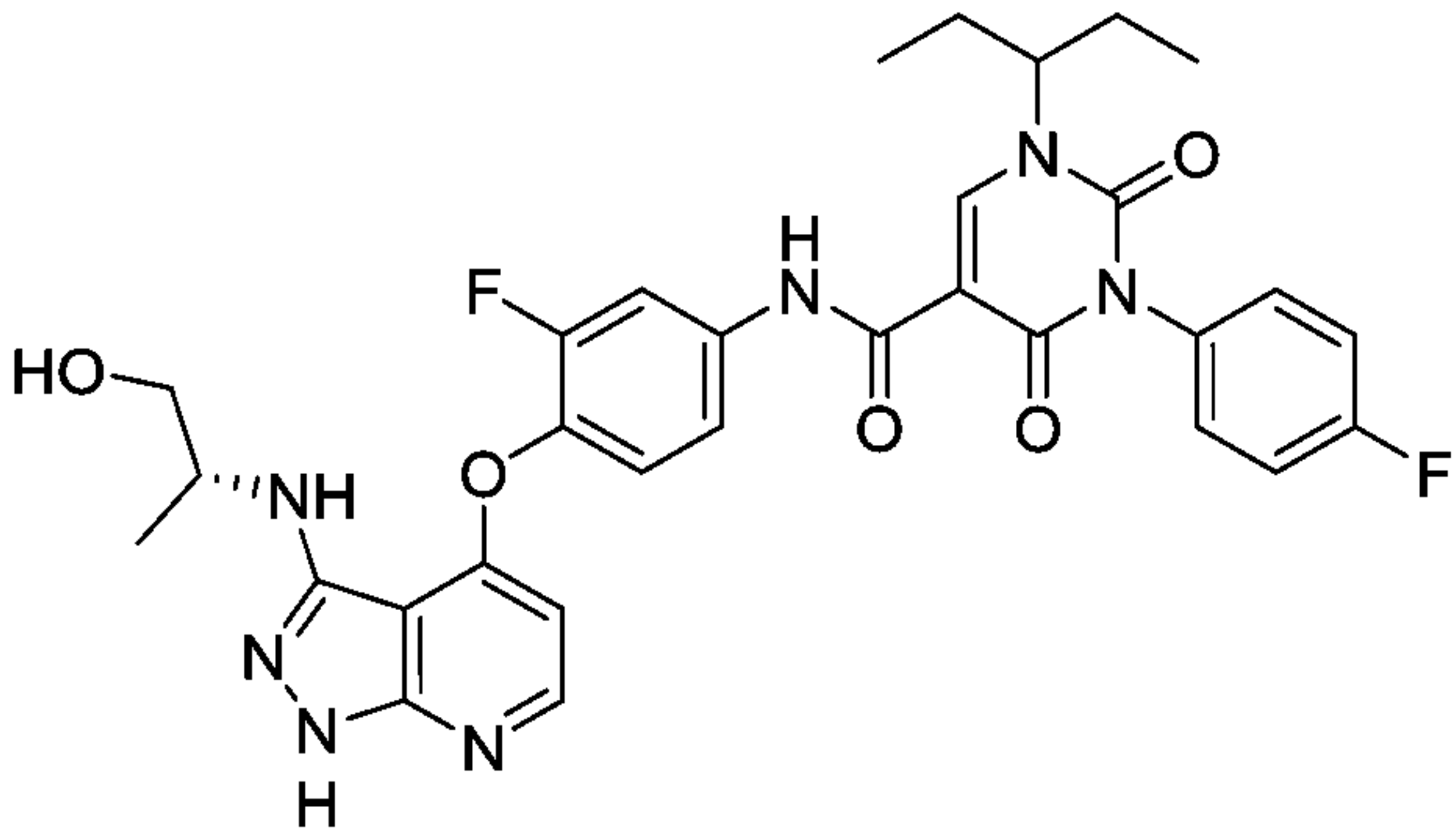
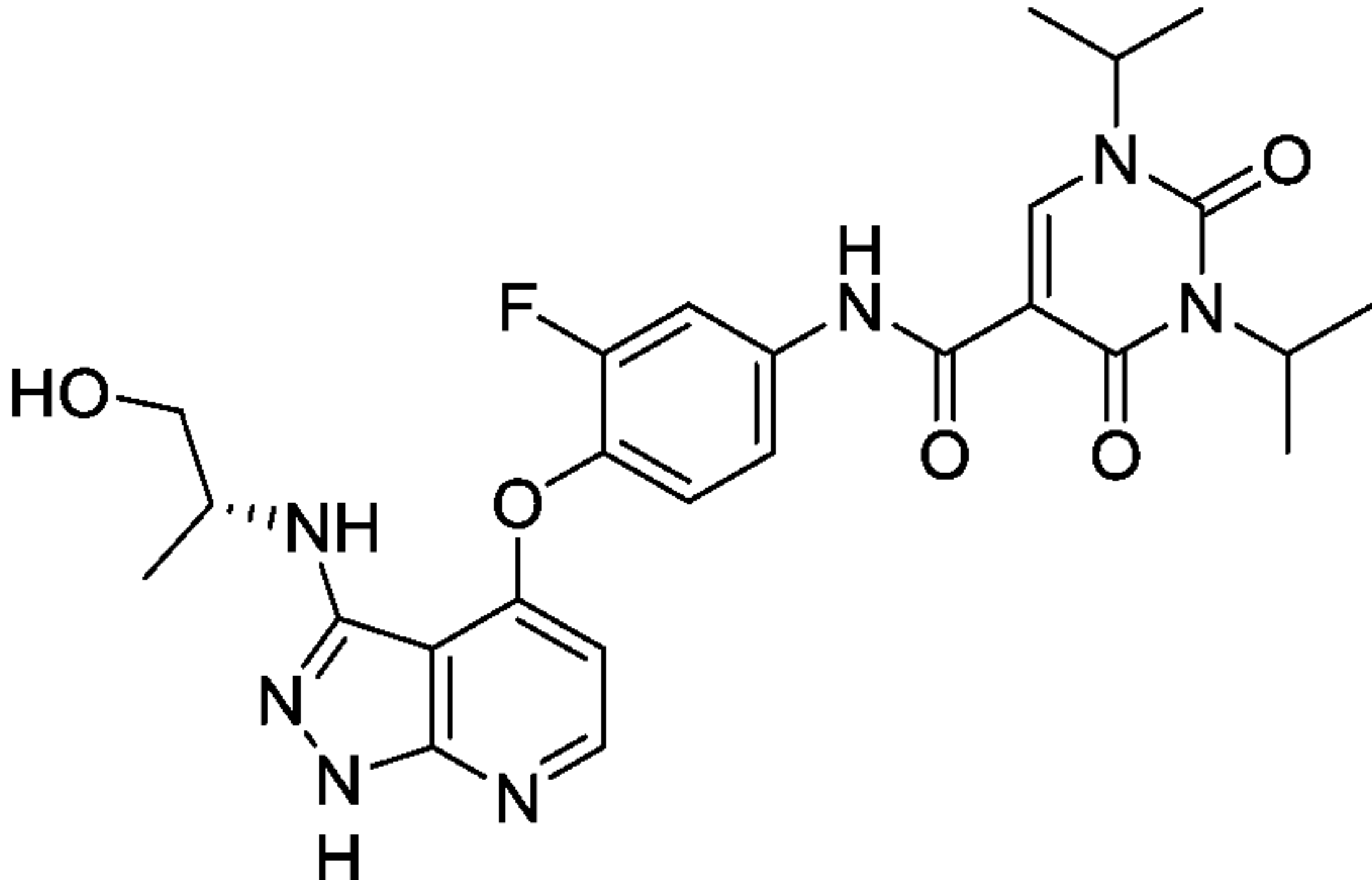
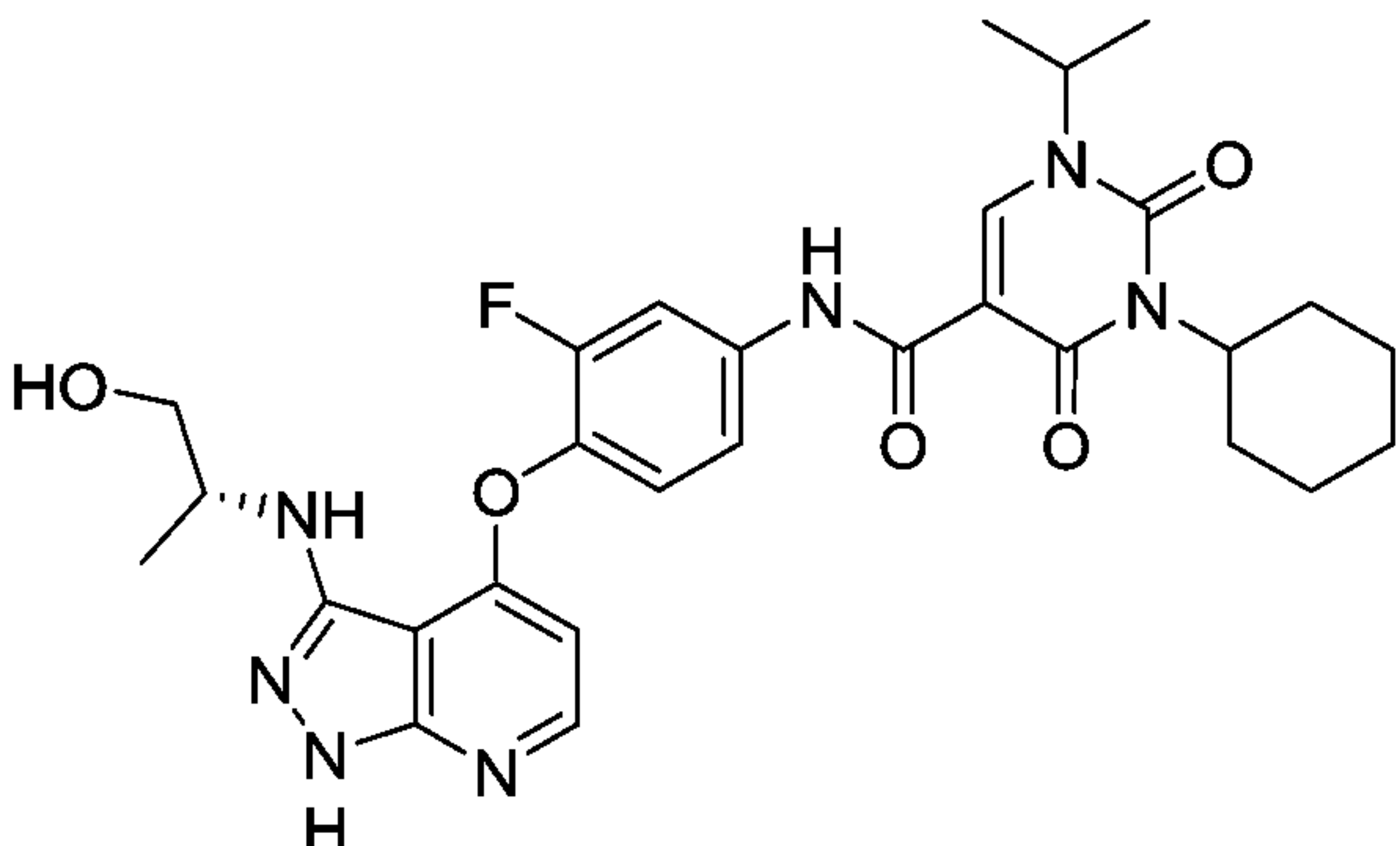
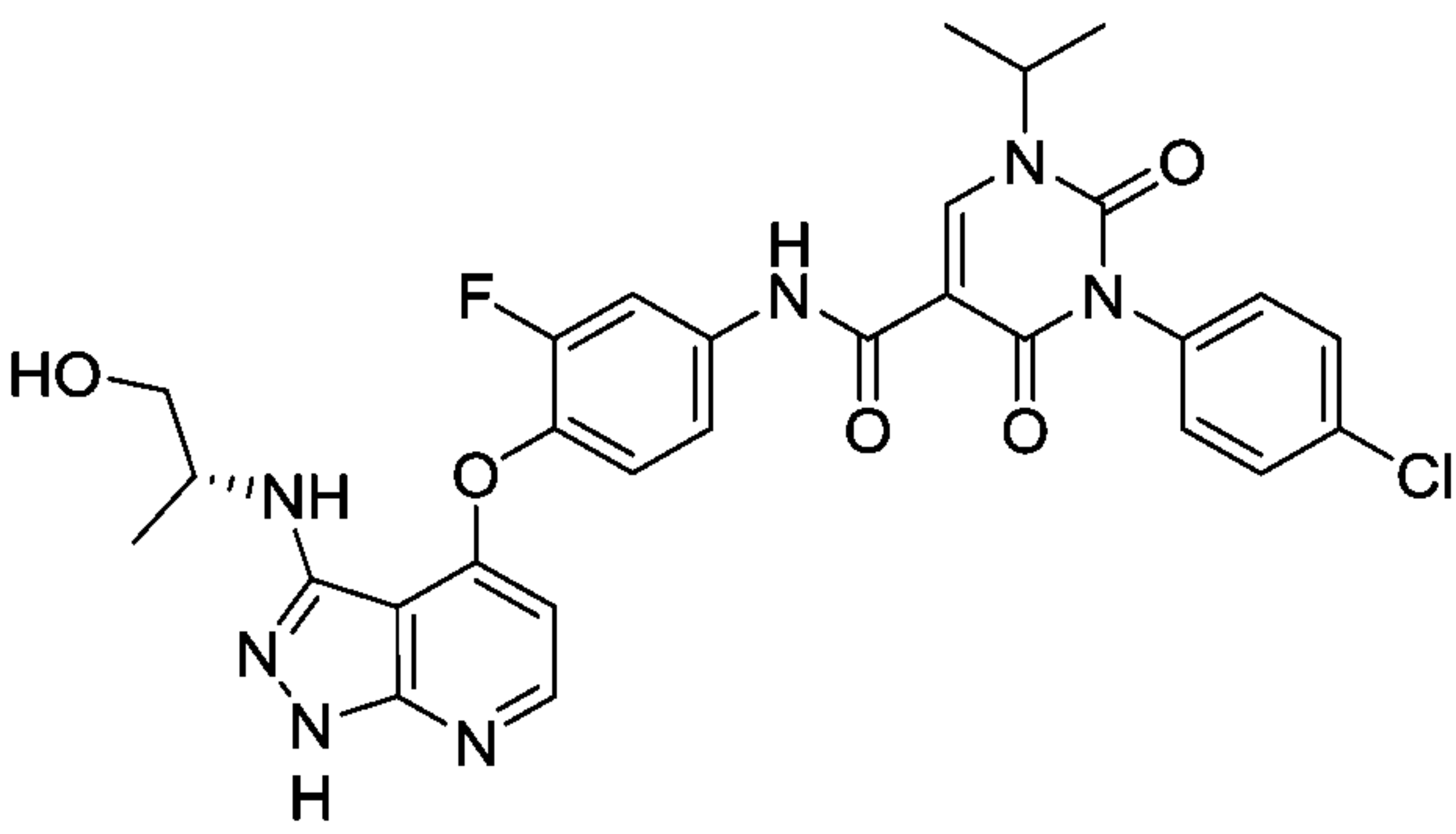
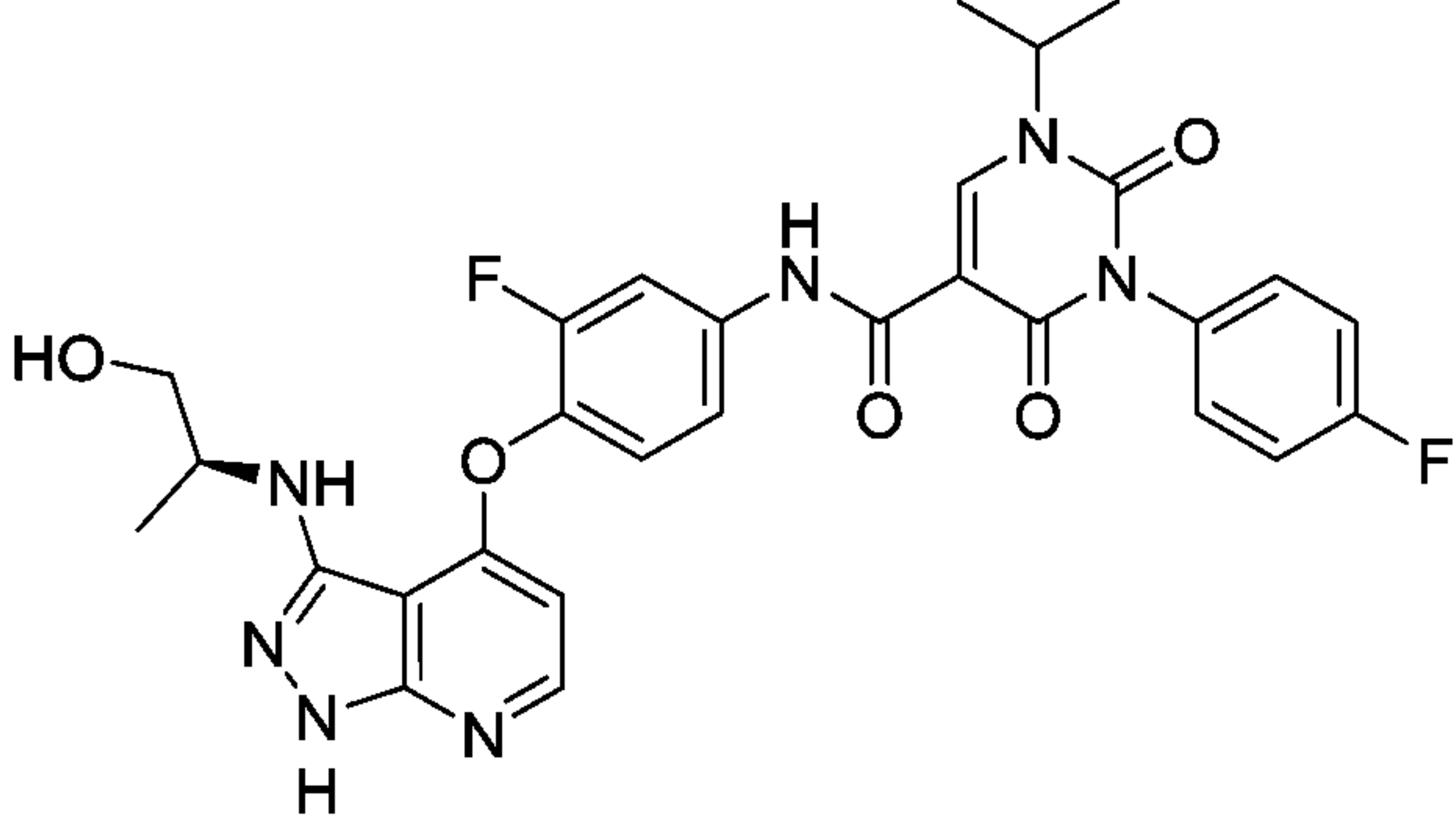
℃ 下攪拌7小時且接著冷卻至室溫隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於MeOH/DCM中，用K₂CO₃(74.6毫克，0.540毫莫耳濃度)處理且攪拌5.5小時。過濾且濃縮混合物，且殘餘物在矽膠(0-5% MeOH/DCM)上純化。將純化化合物溶解於DCM(5毫升)中，用4 N HCl/二噁烷(0.5毫升)處理，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體狀的(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(20.3毫克，18%)。質譜：m/z = 564.2 (M+H-HCl)。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 6.22 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 1.35 (d, 3H)。

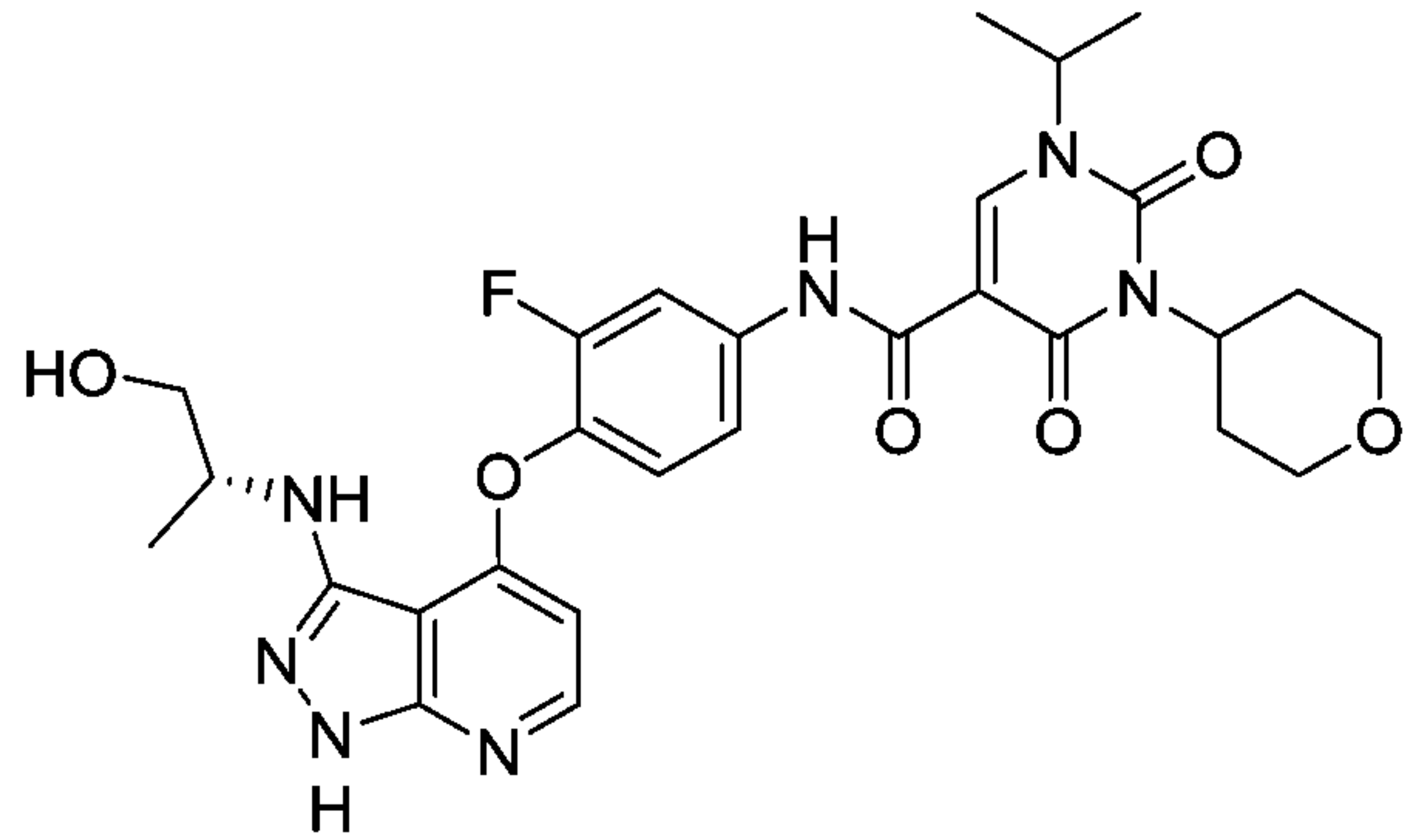
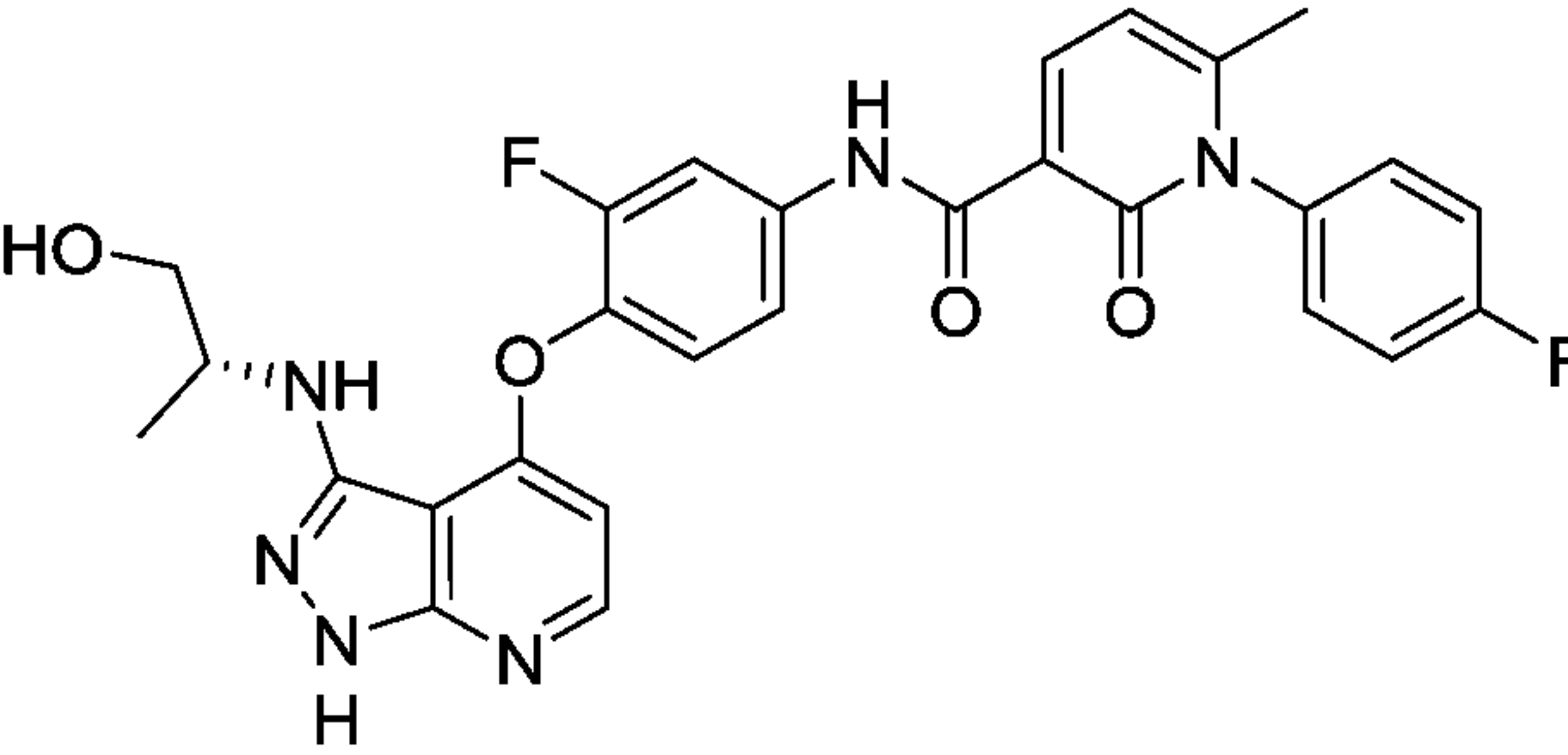
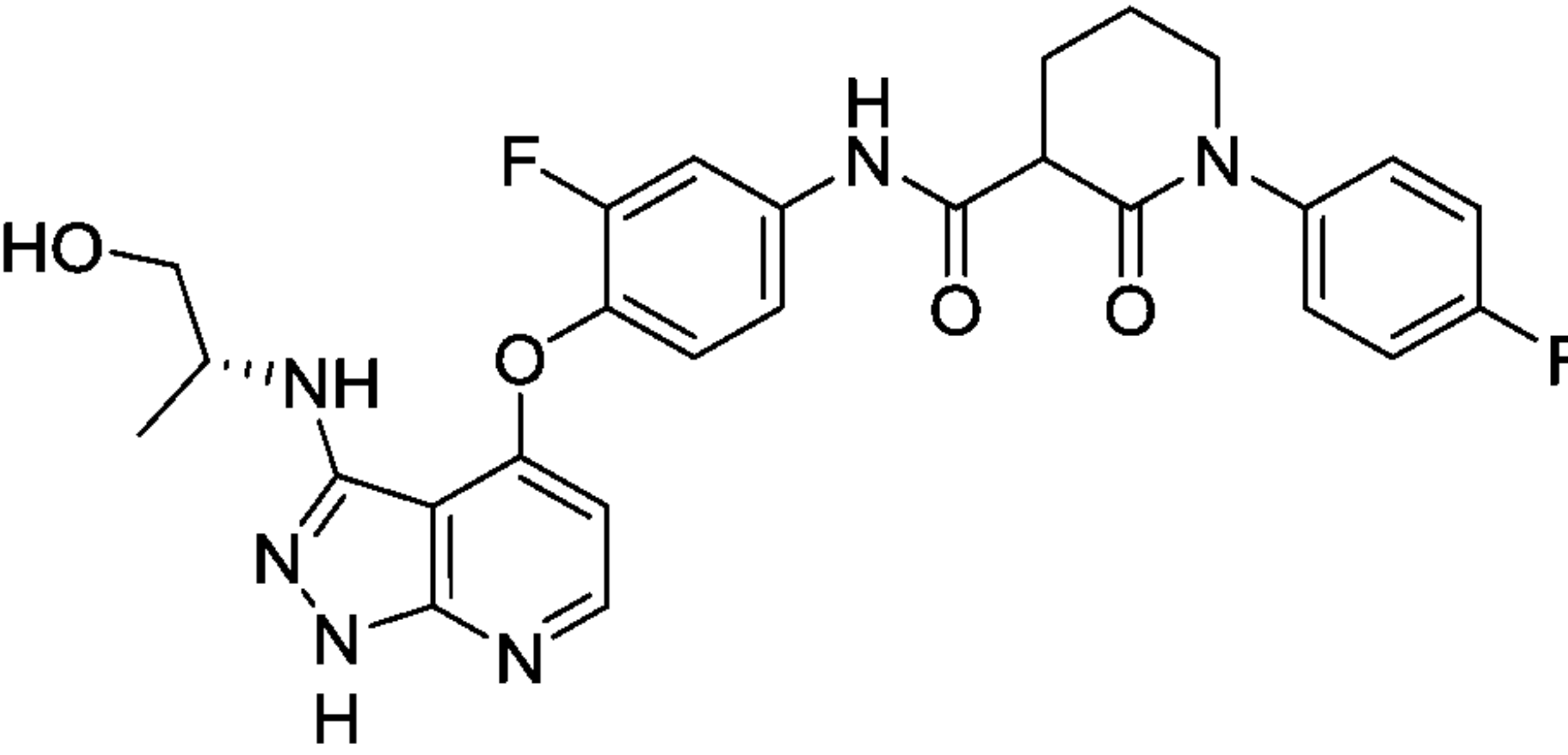
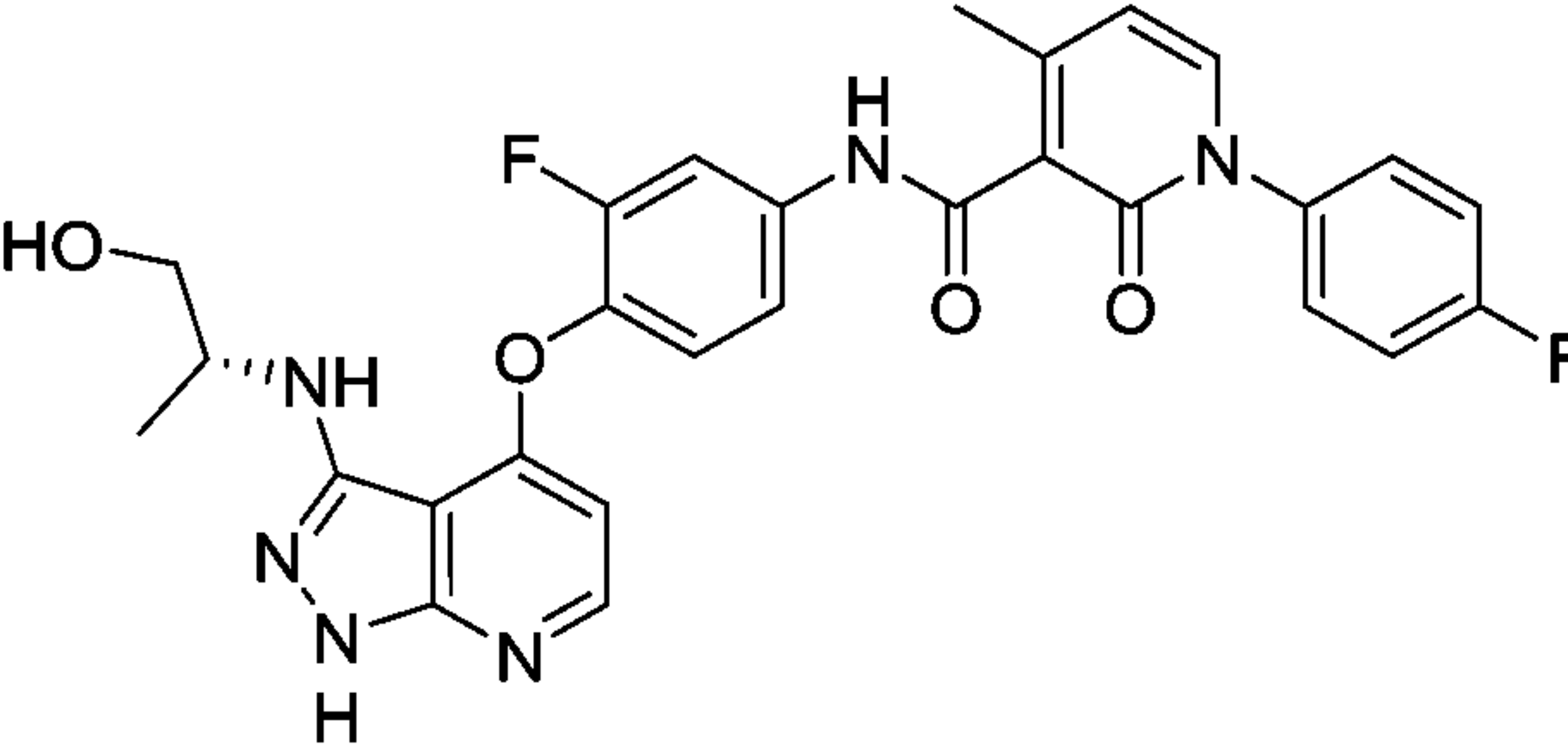
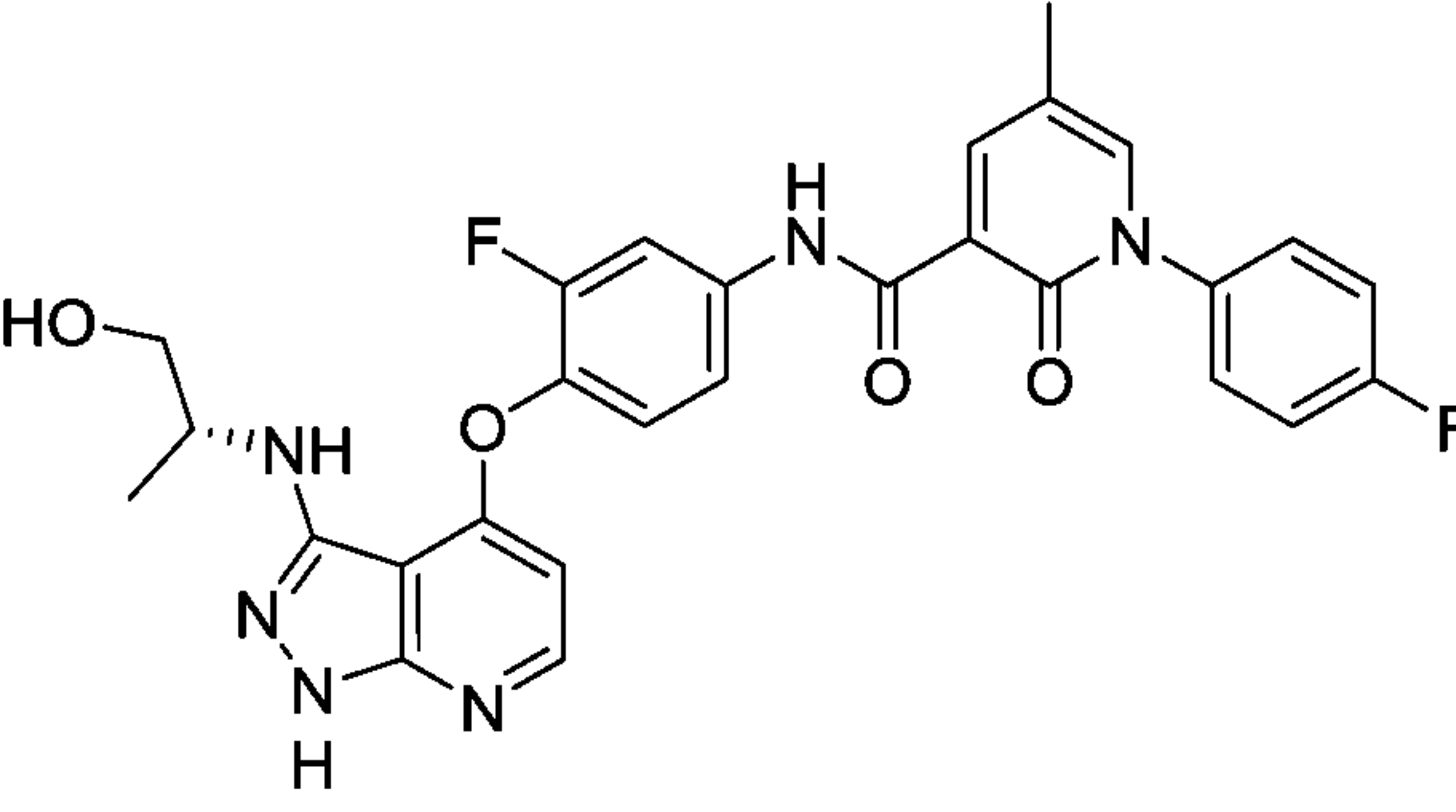
【1289】亦使用根據實例82的程序合成以下化合物。

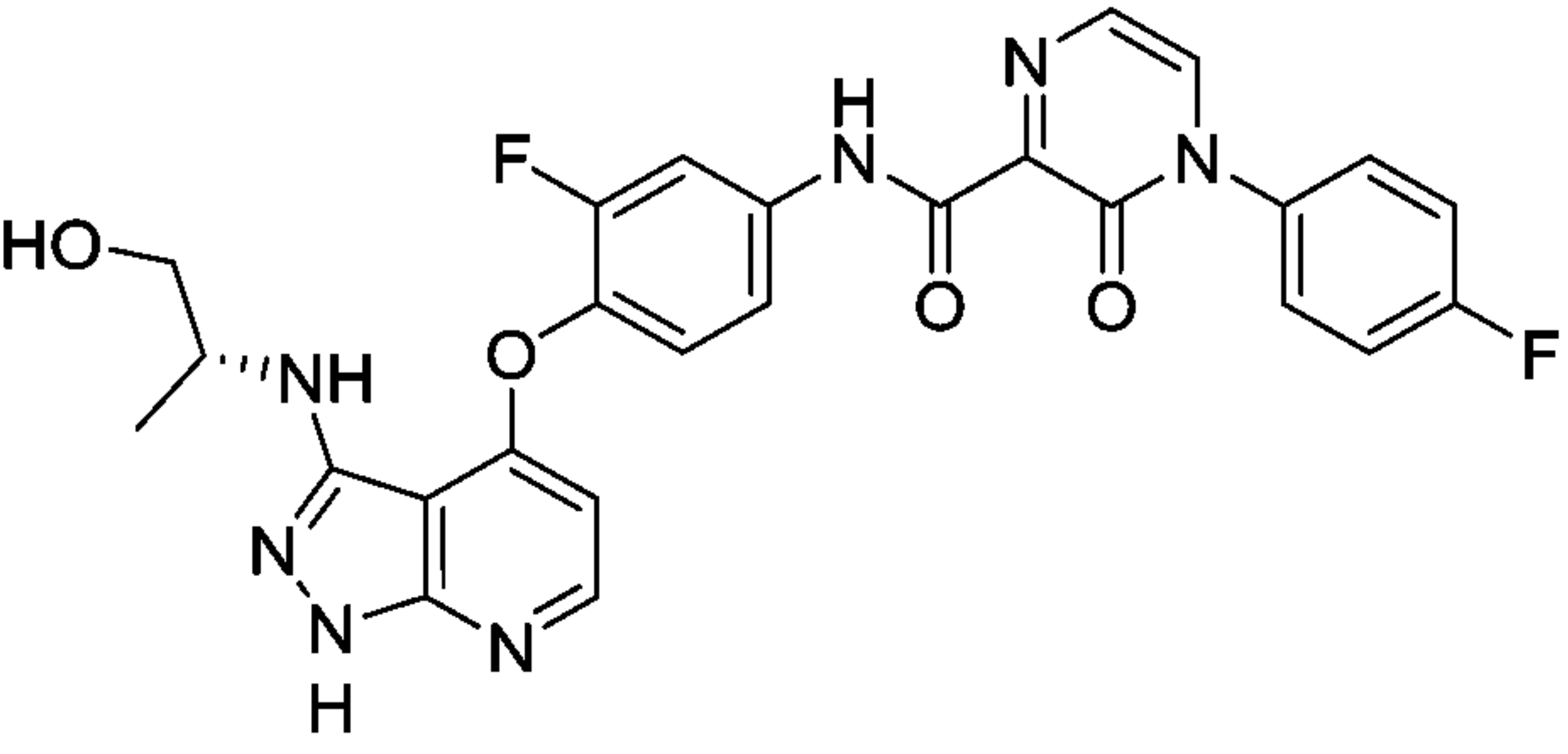
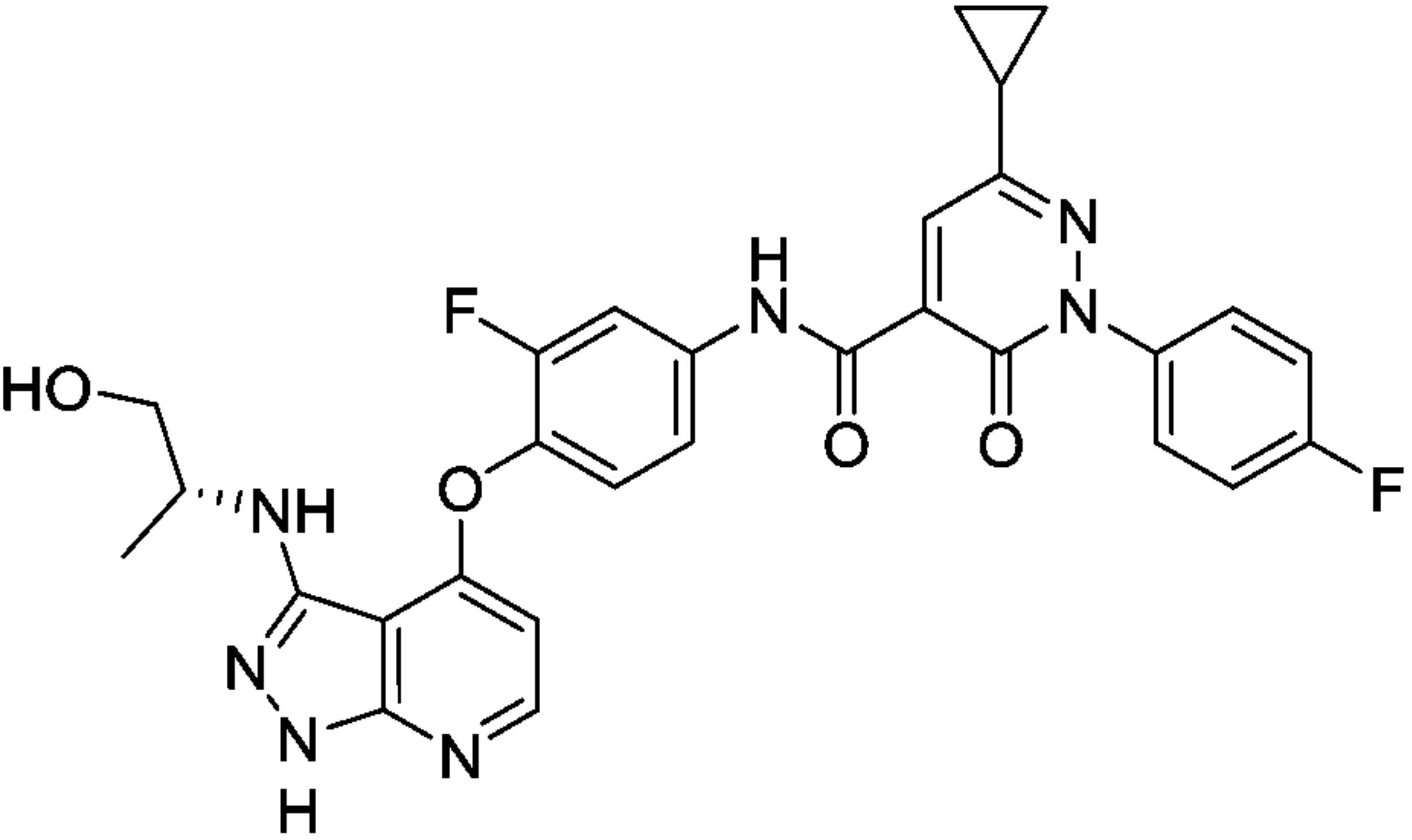
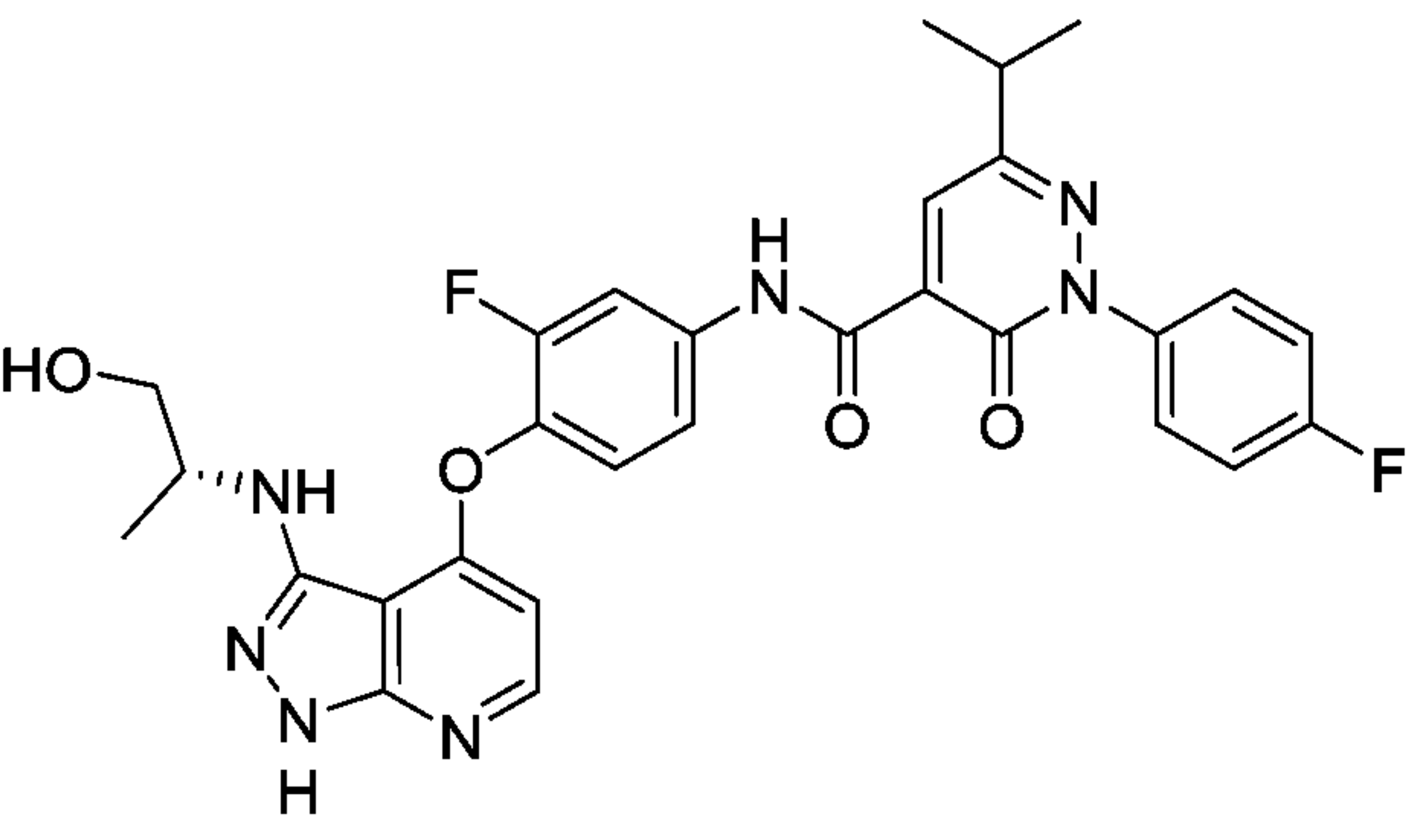
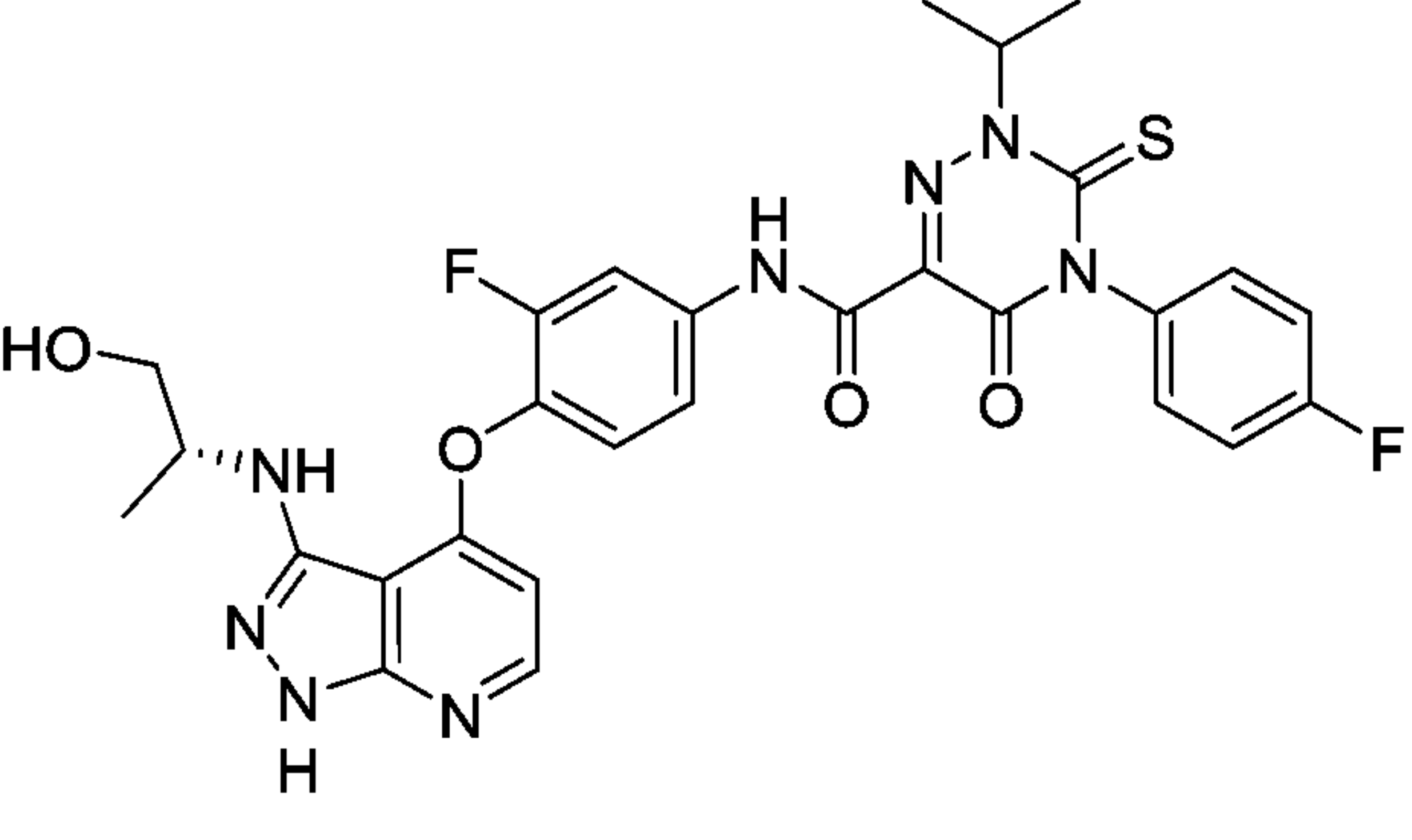
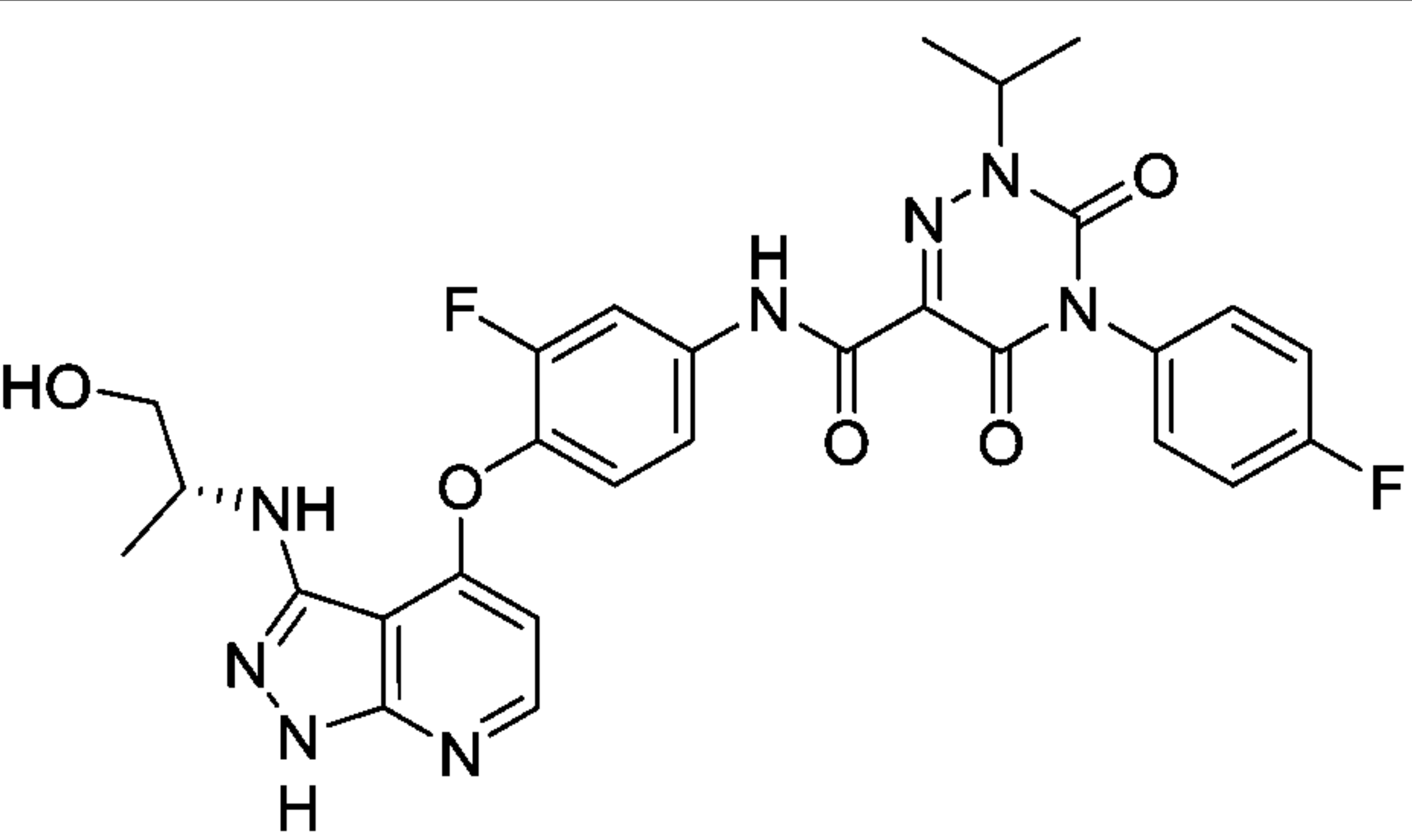
實例編號	結構	名稱	質譜
83		(R)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	578.2 (M+H)
84		(R)-1-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	604.2 (M+H)

85		(R)-4-乙氧基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	577.2 (M+H)
86		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺	532.2 (M+H)
87		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺	518.2 (M+H)
88		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺	536.2 (M+H)
89		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	619.2 (M+H)

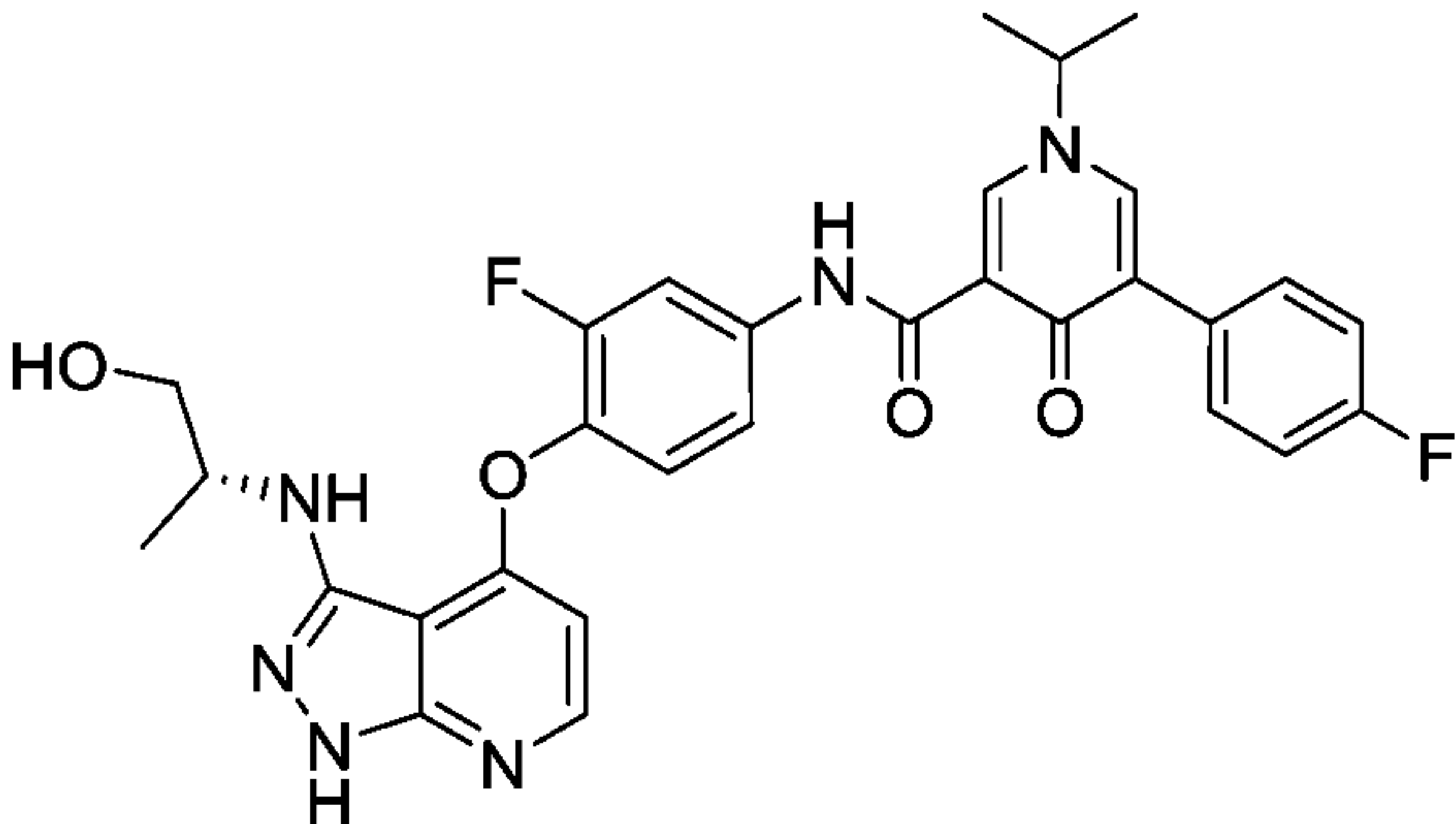
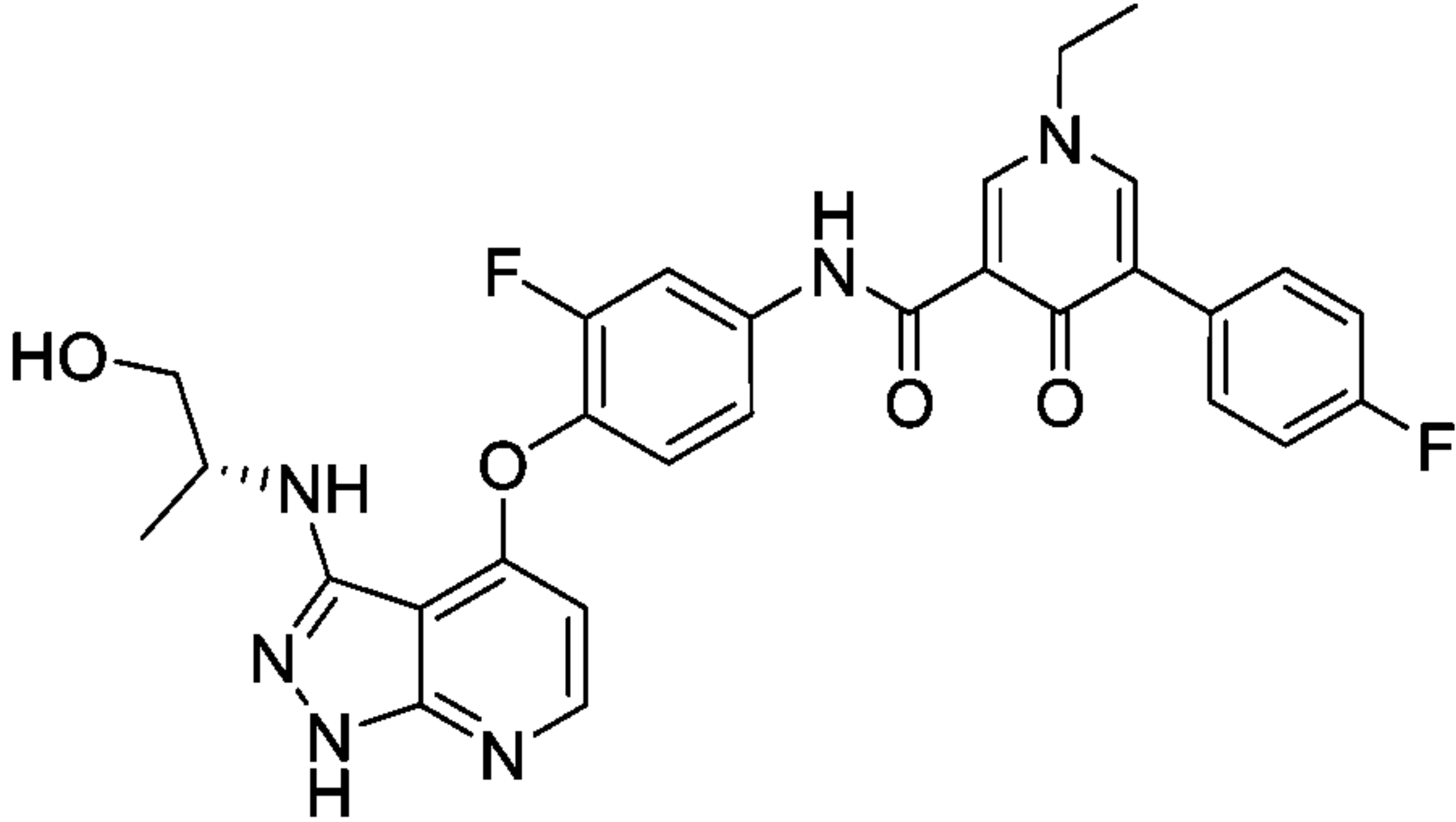
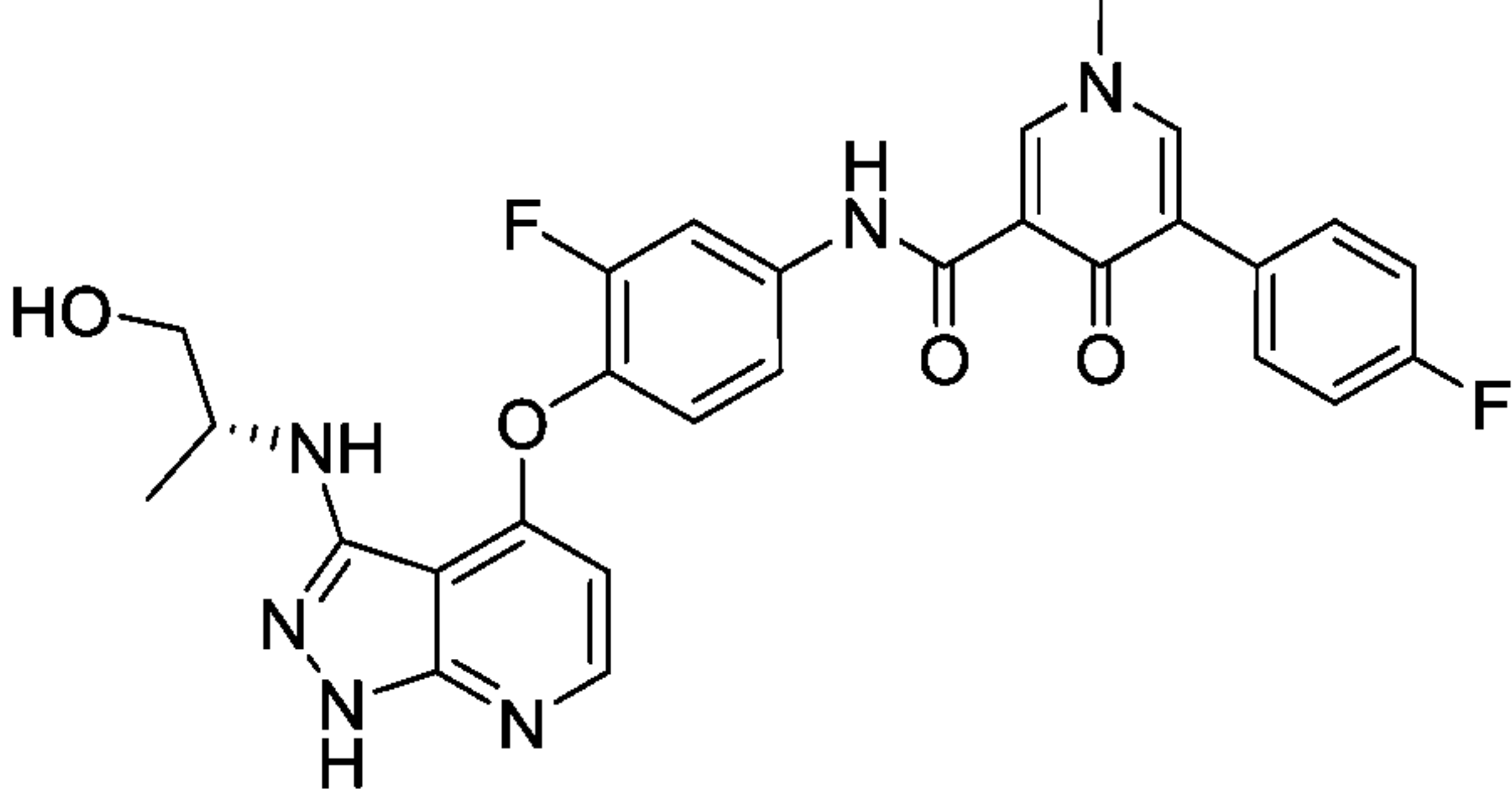
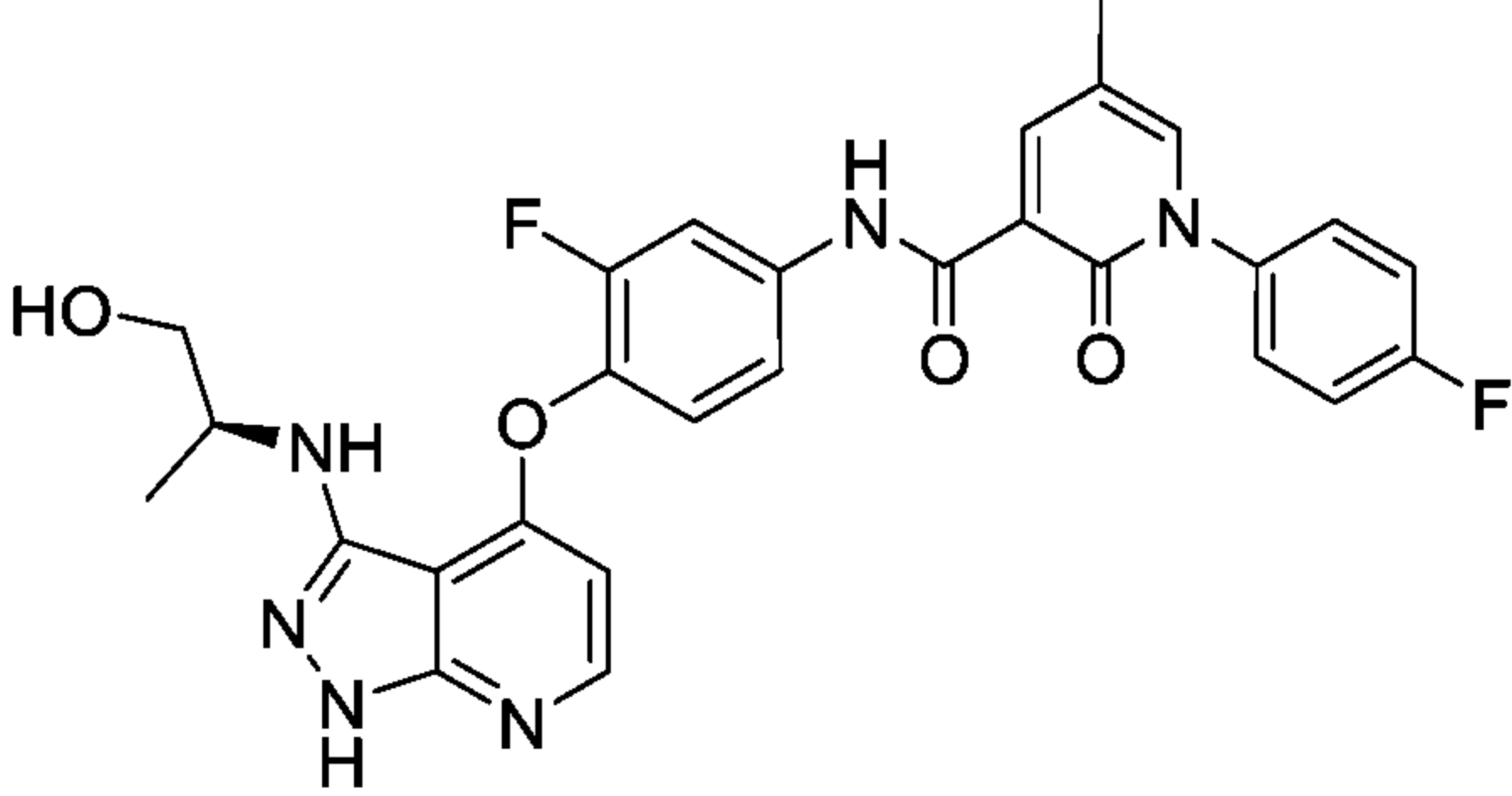
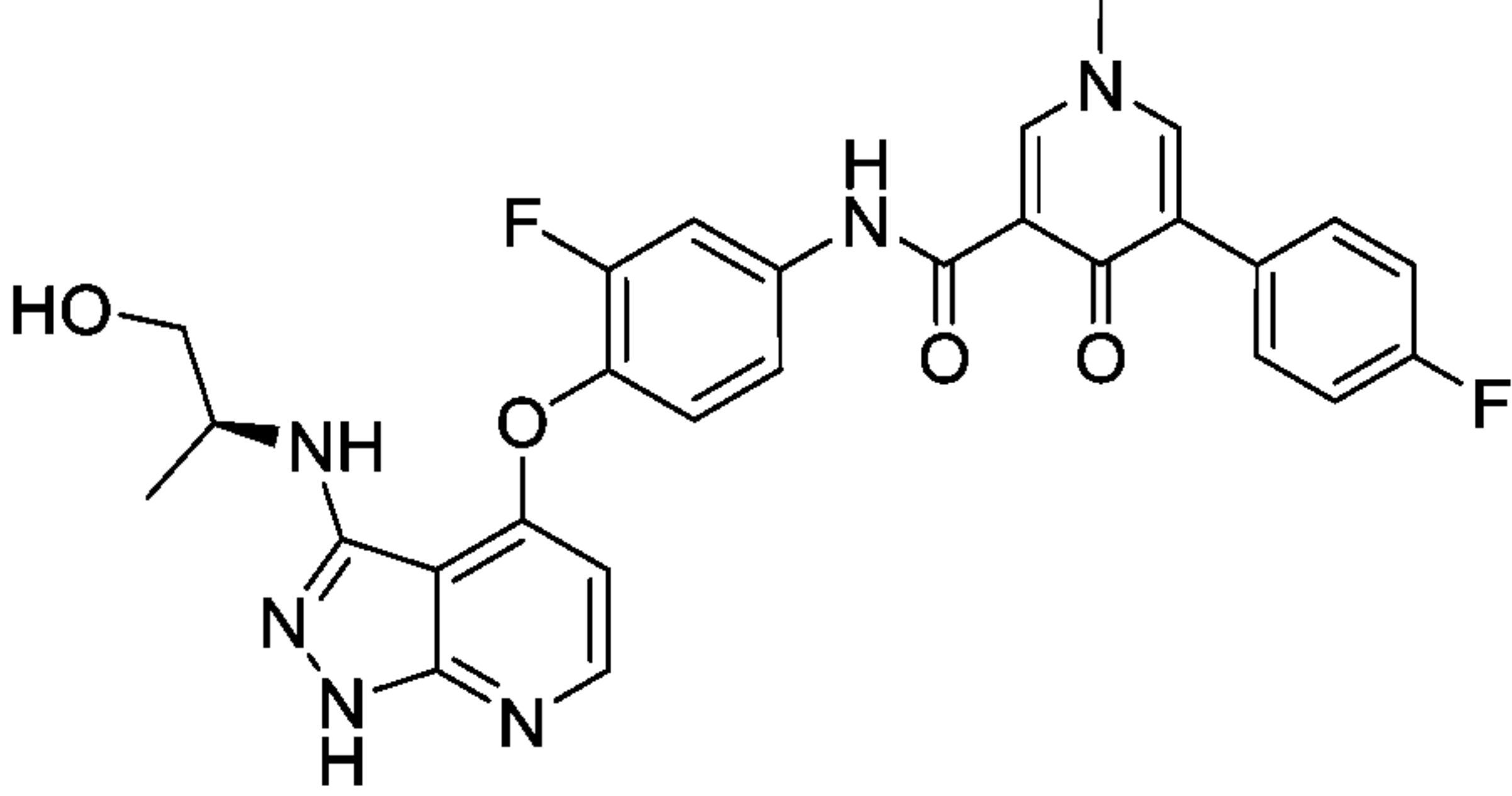
90		(R)-3-環戊基-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	566.2 (M+H)
91		(R)-1-環丁基-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	604.2 (M+H)
92		(R)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	610.2 (M+H)
93		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	578.2 (M+H)

94		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1-(戊-3-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	620.2 (M+H)
95		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,3-二异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	540.2 (M+H)
96		(R)-3-环己基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	580.3 (M+H)
97		(R)-3-(4-氯苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	608.2 (M+H)
98		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	592.2 (M+H)

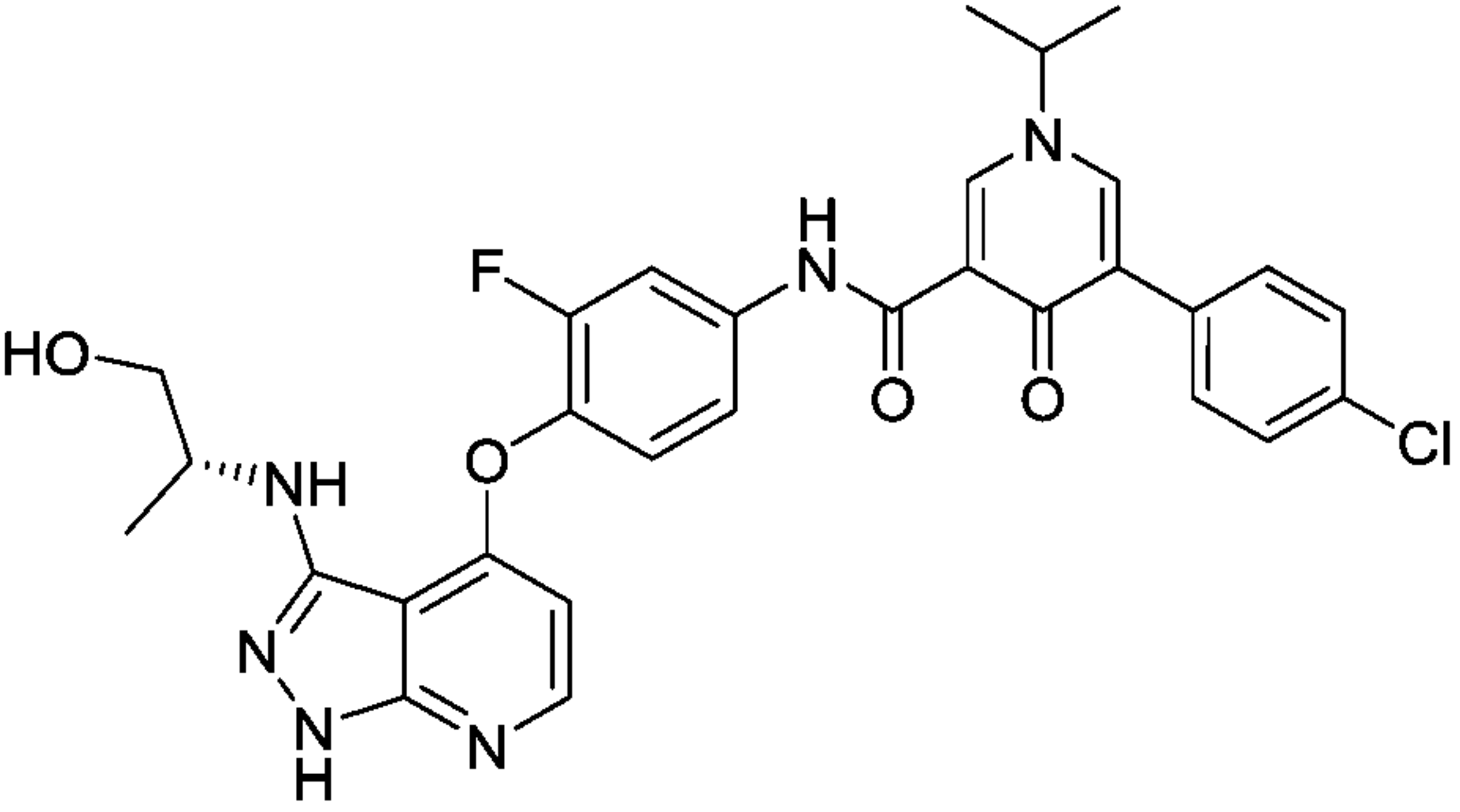
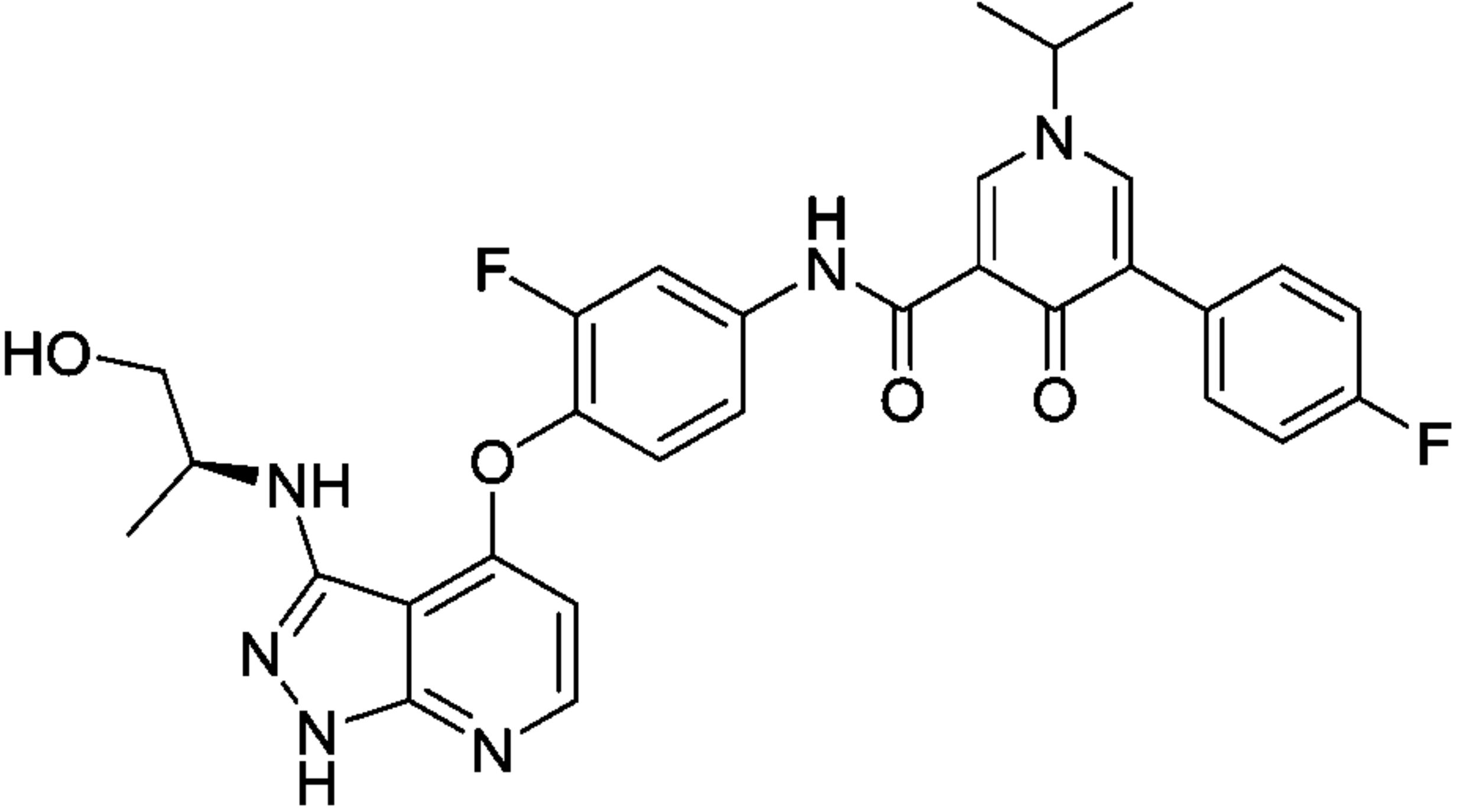
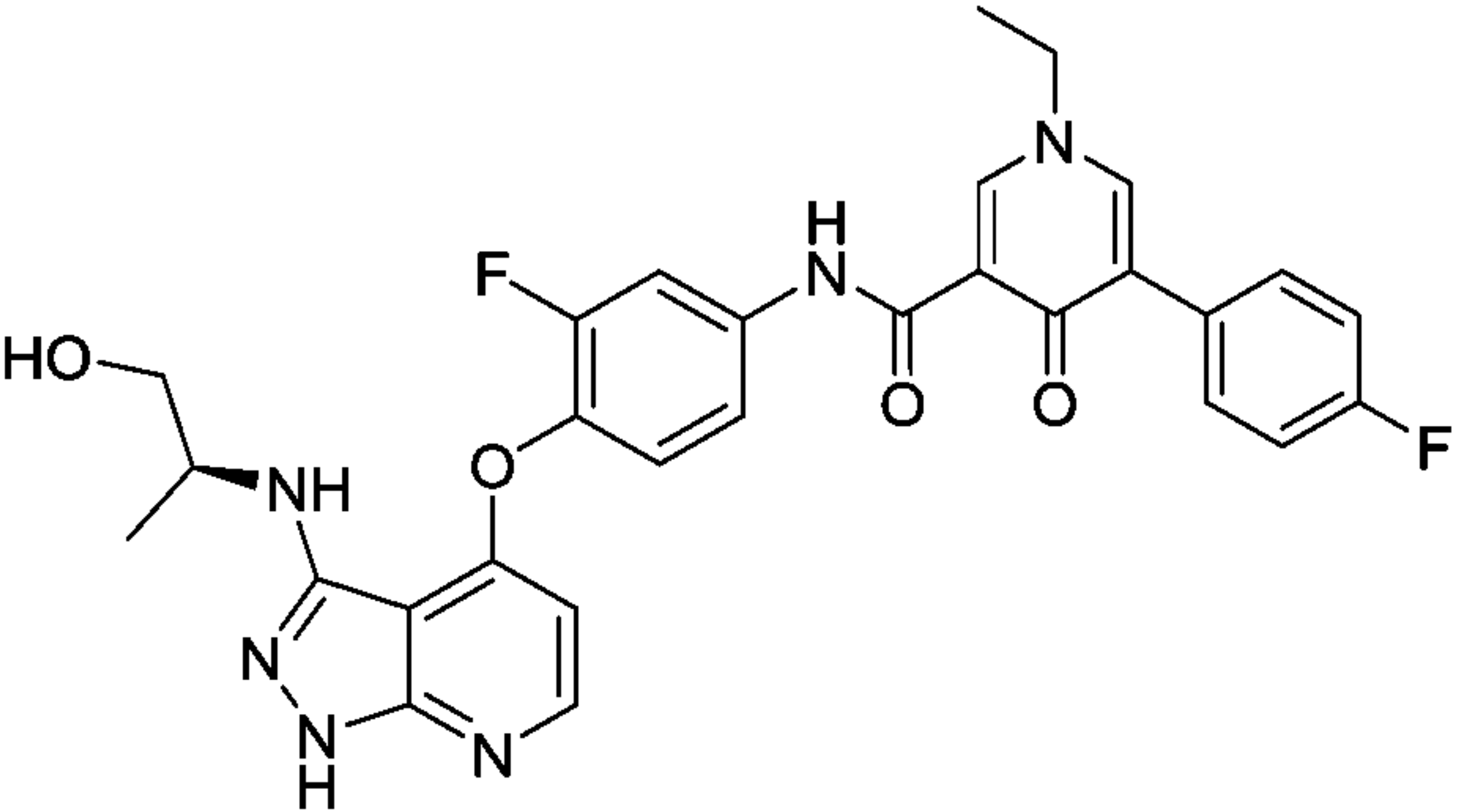
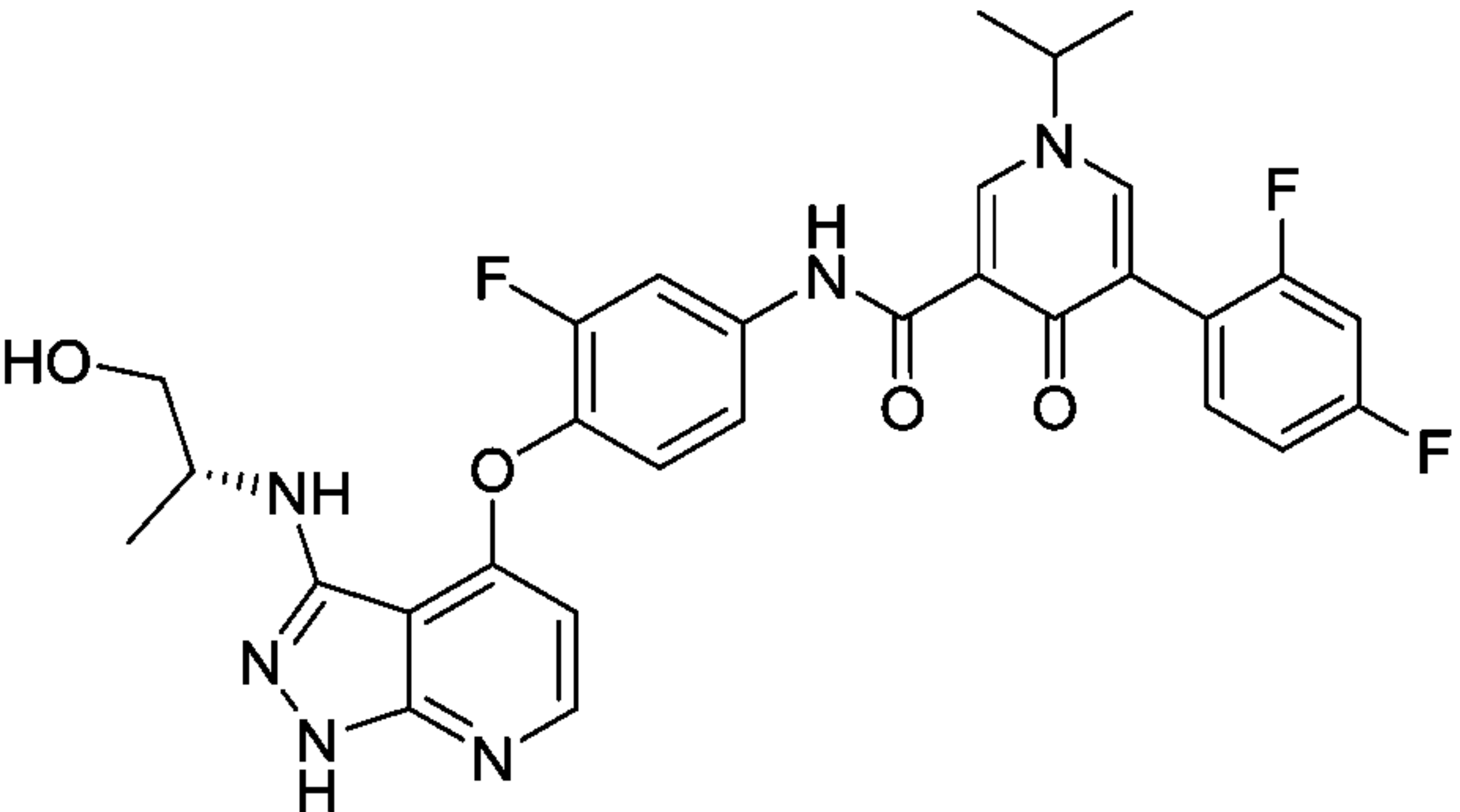
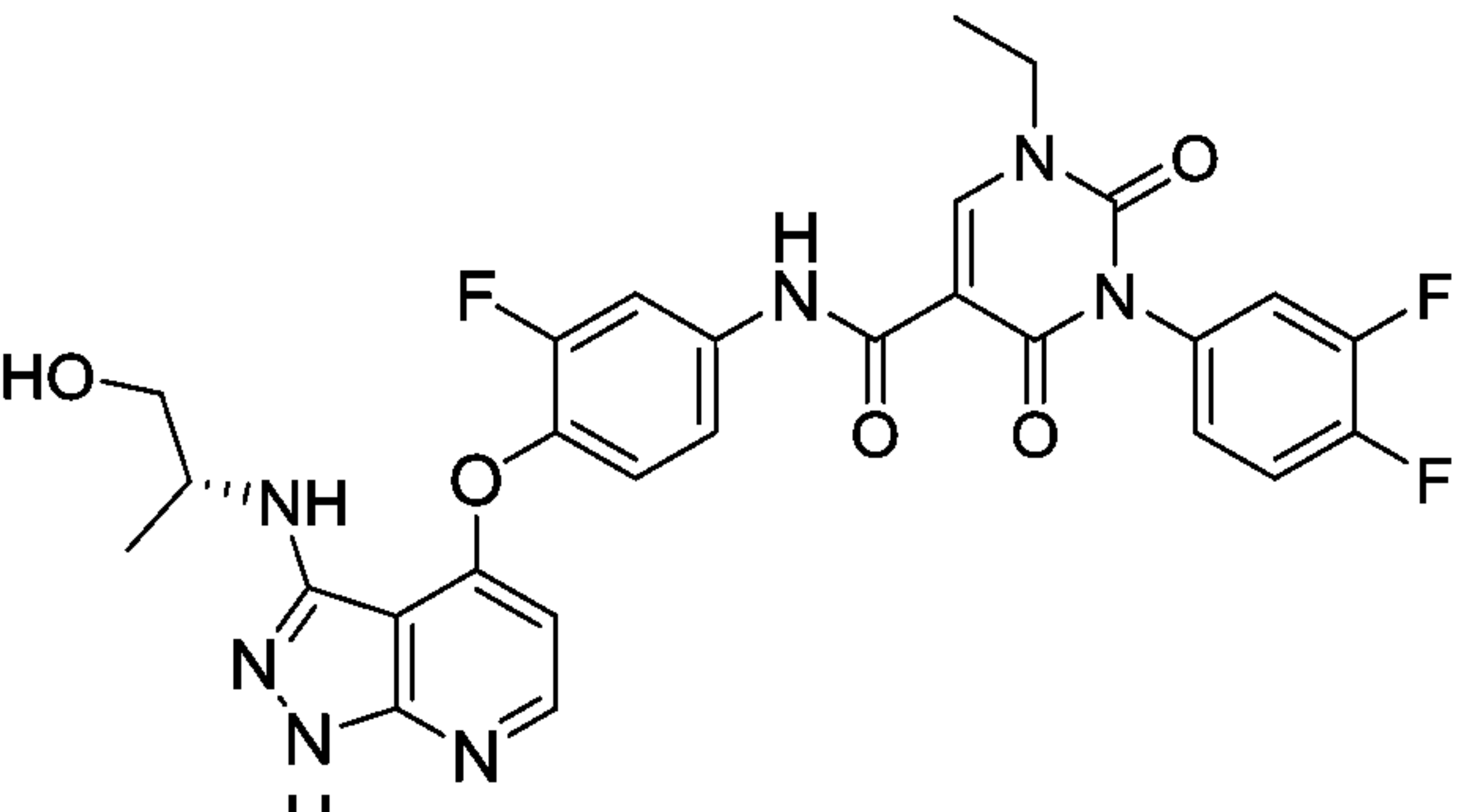
99		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(四氢-2H-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	582.2 (M+H)
100		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)
101		N-(3-氟-4-((3-((R)-1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-甲酰胺	537.3 (M+H)
102		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)
103		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)

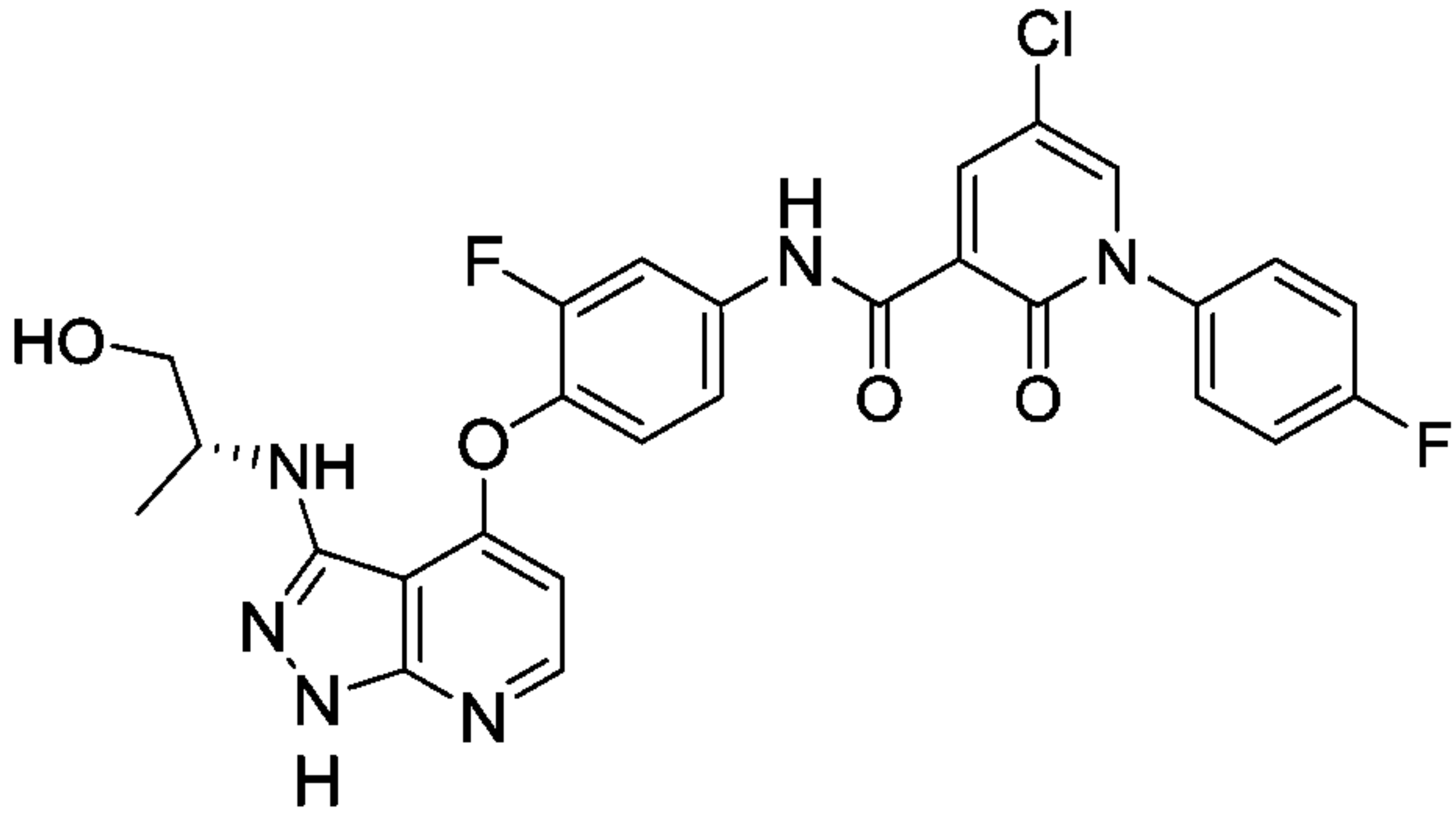
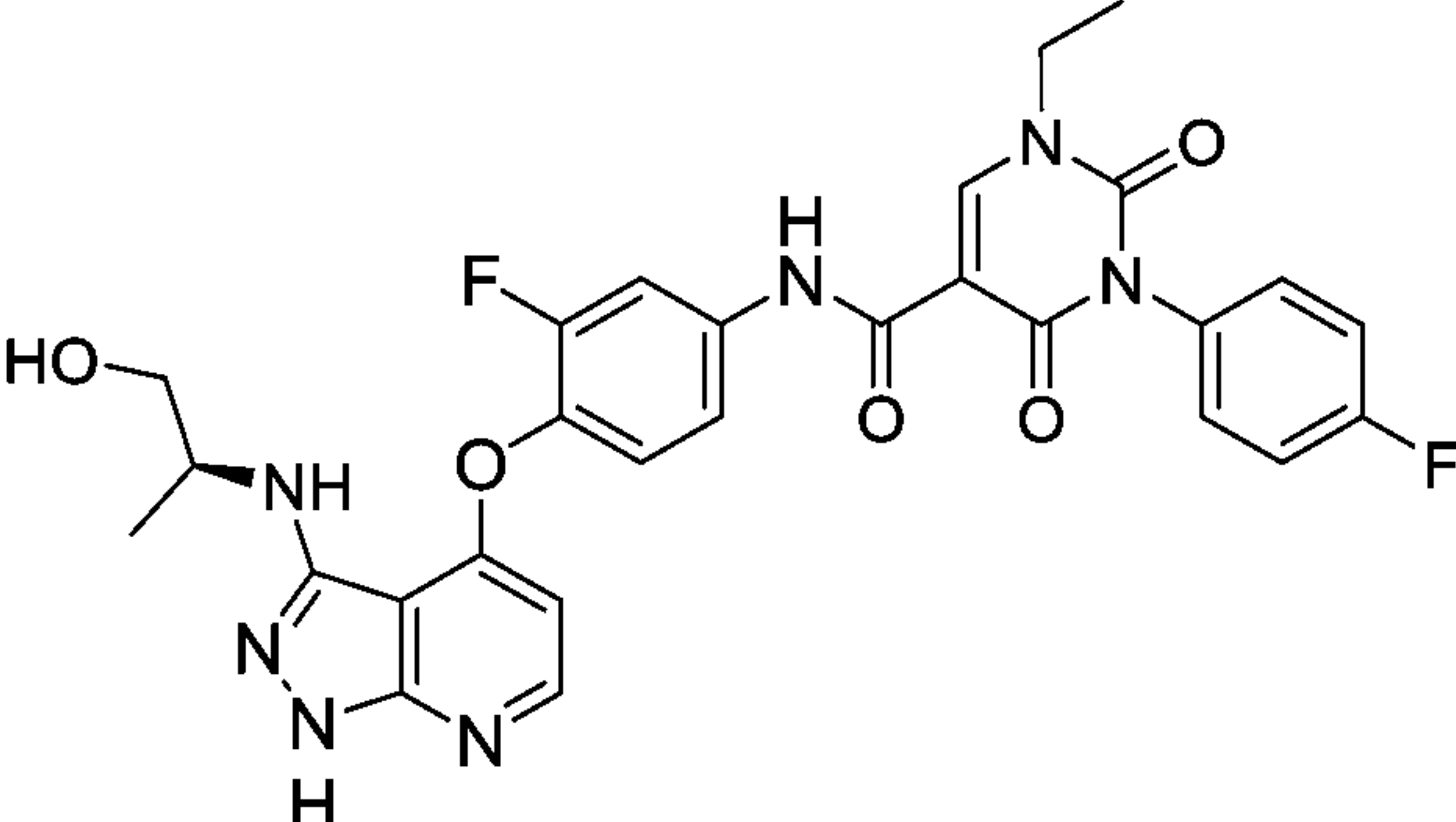
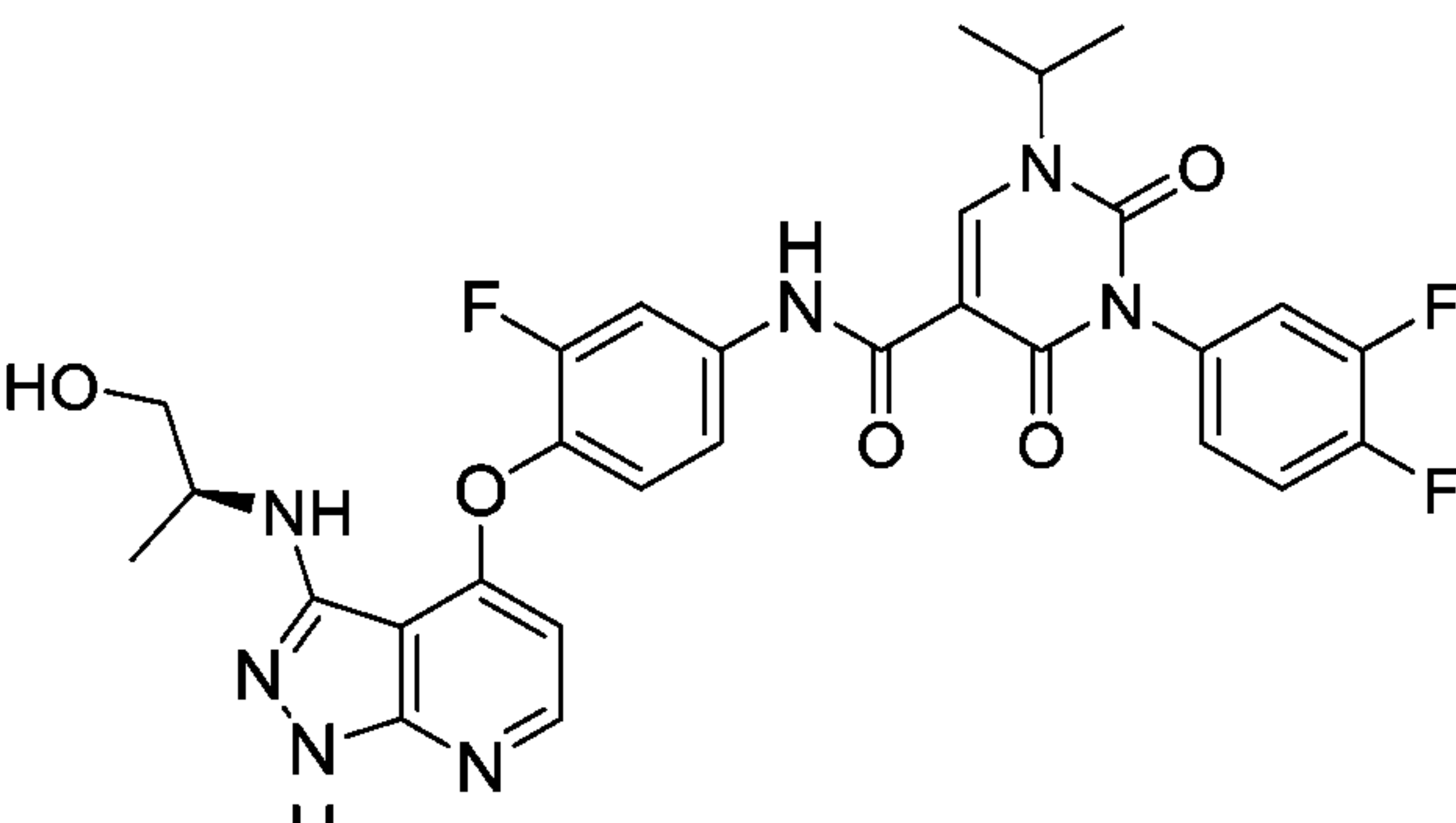
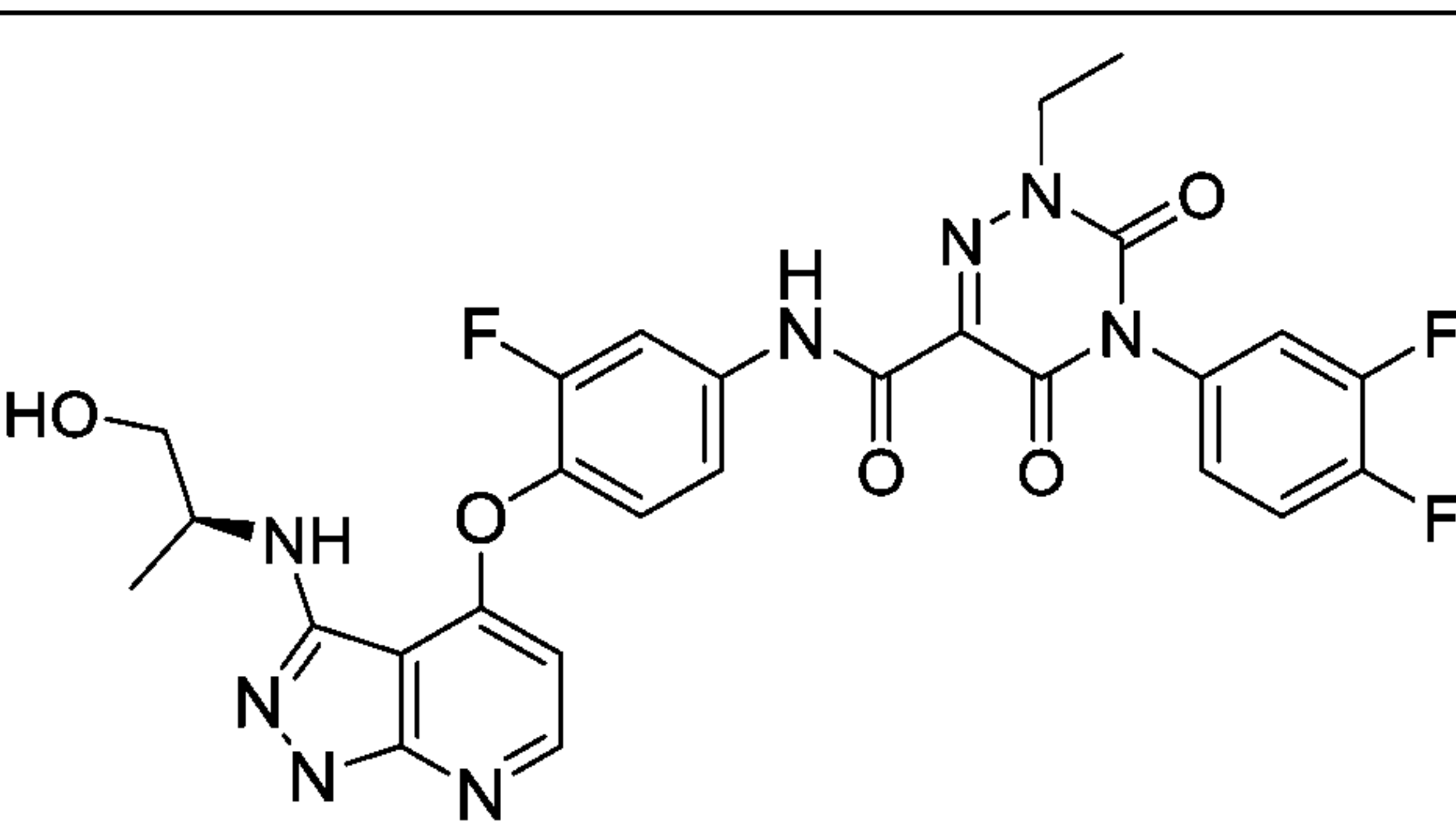
104		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-甲酰胺	534.2 (M+H)
105		(R)-6-环丙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	574.2 (M+H)
106		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-异丙基-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	576.2 (M+H)
107		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-3-硫酮基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	609.2 (M+H)
108		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	593.2 (M+H)

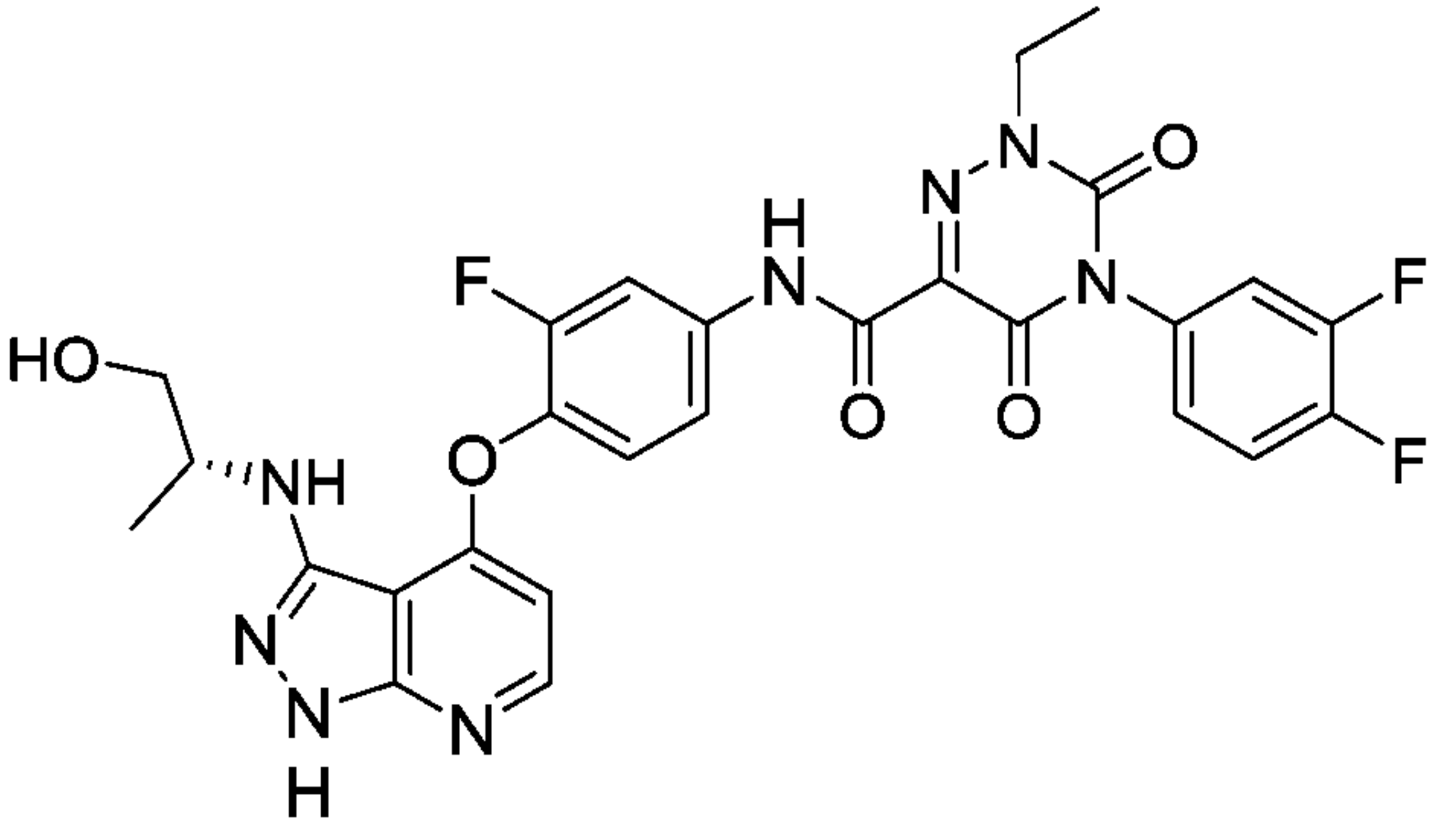
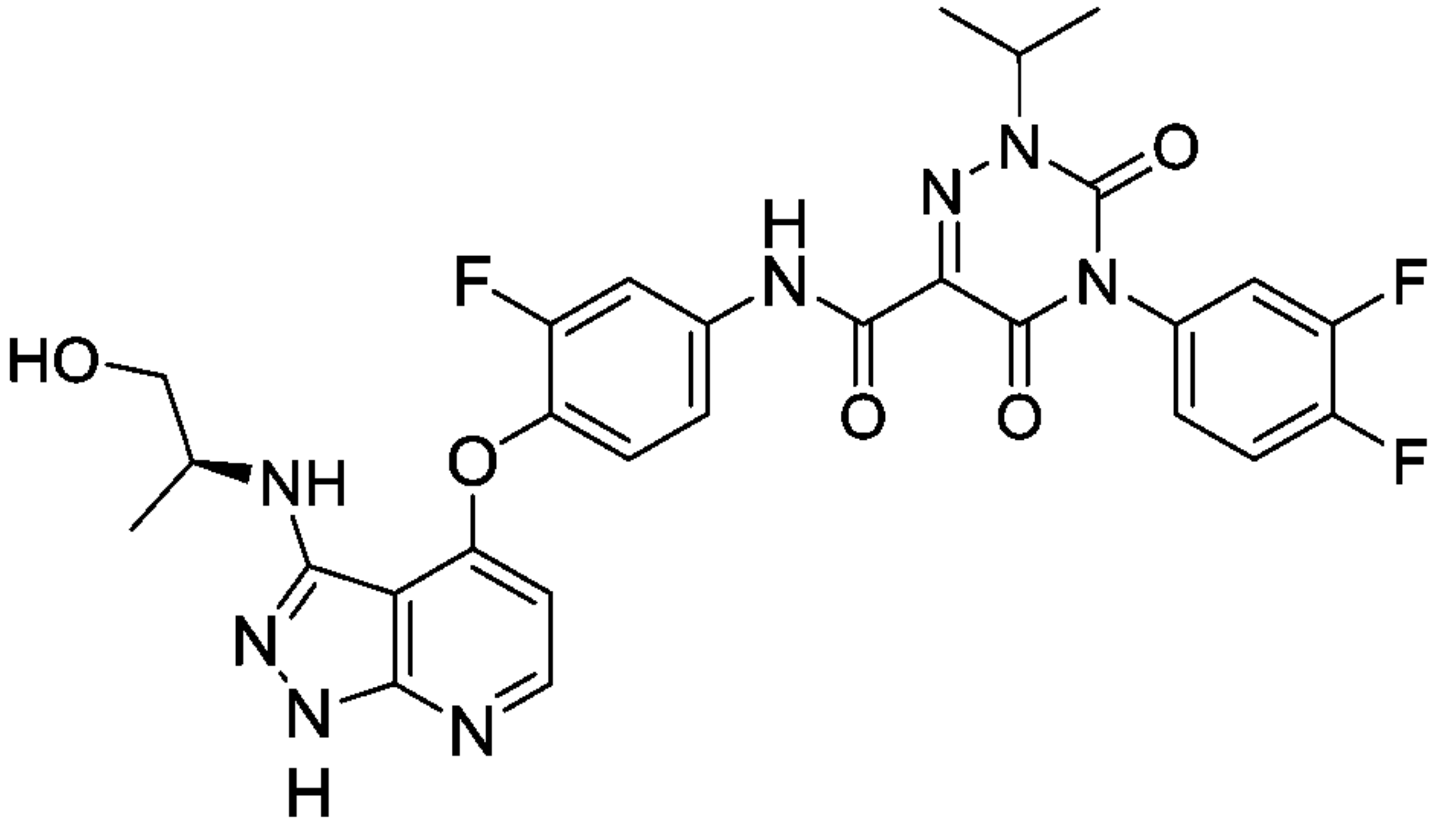
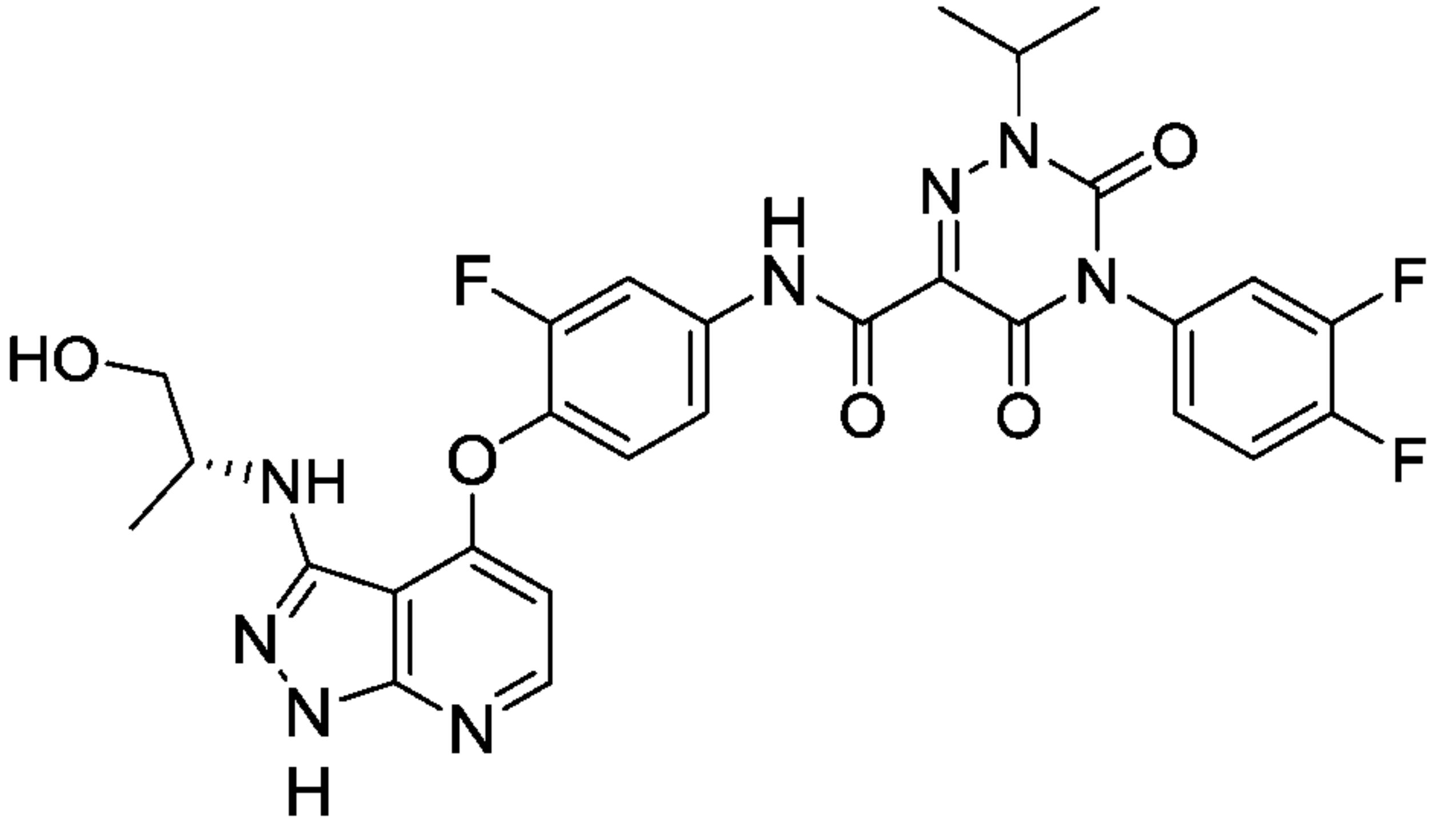
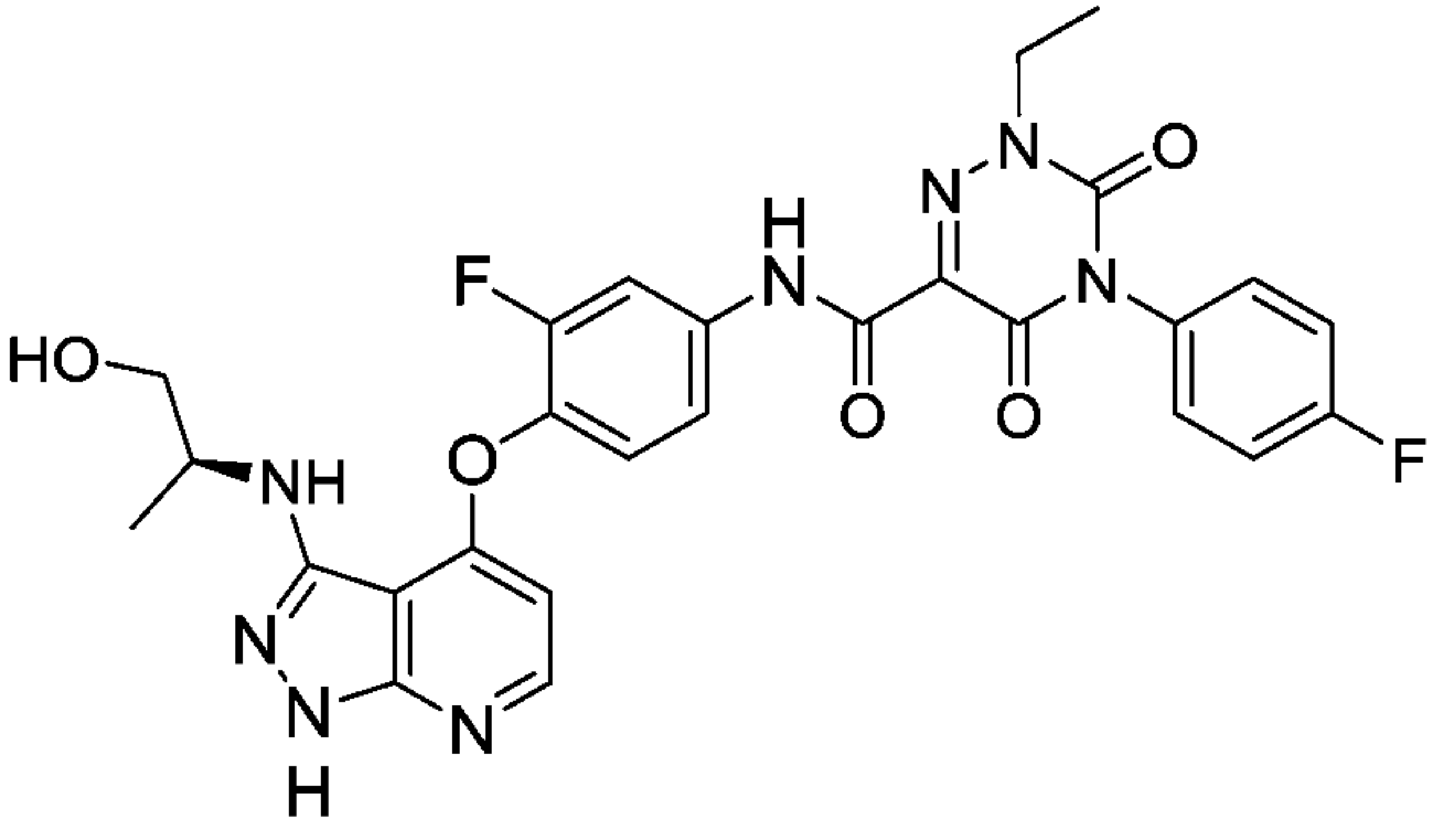
109		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲脒胺	593.2 (M+H)
110		(R)-1-環丙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲脒胺	590.2 (M+H)
111		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-甲脒胺	602.2 (M+H)
112		(R)-5-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲脒胺	530.2 (M+H)
113		(R)-1-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲脒胺	530.2 (M+H)

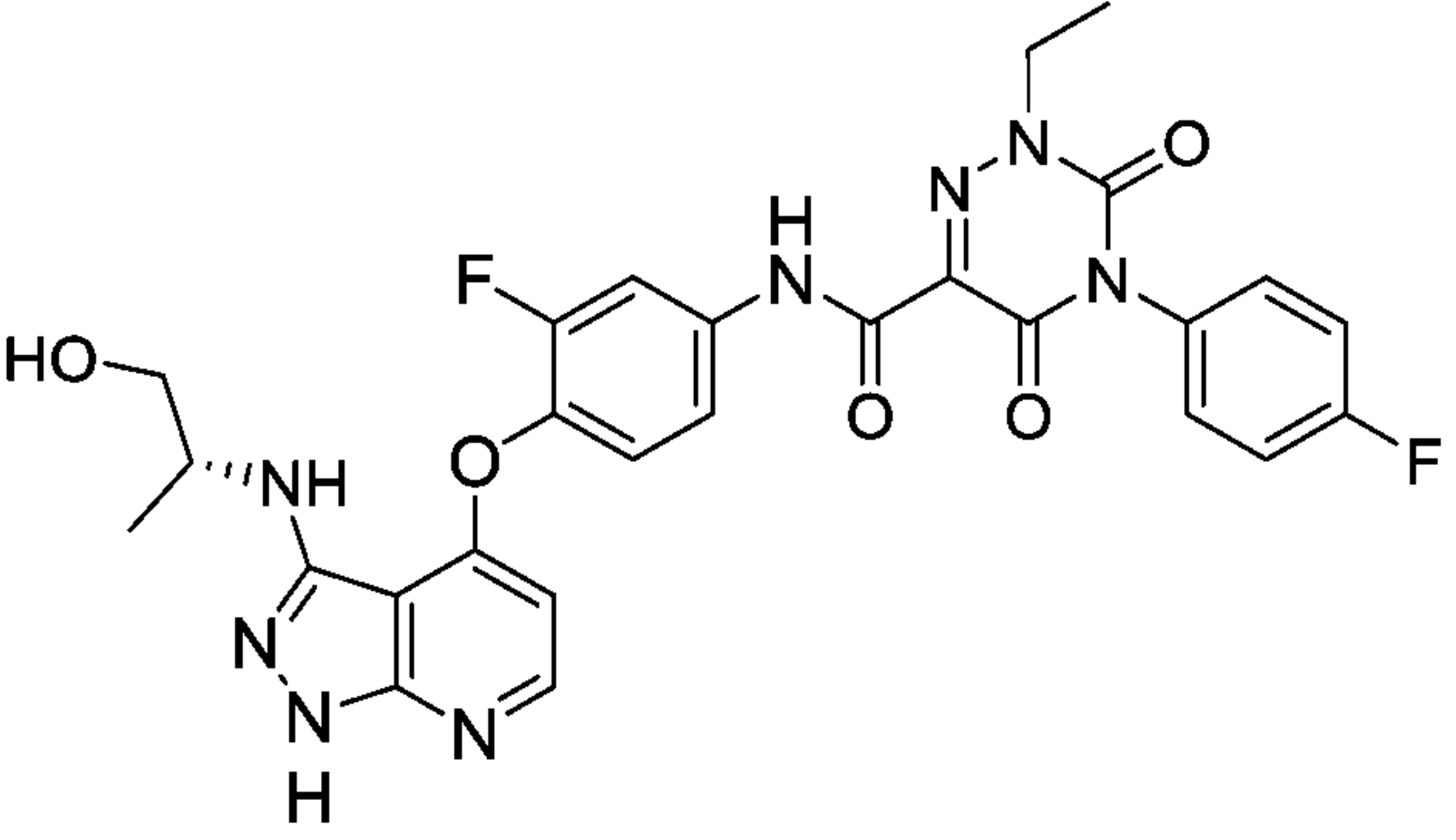
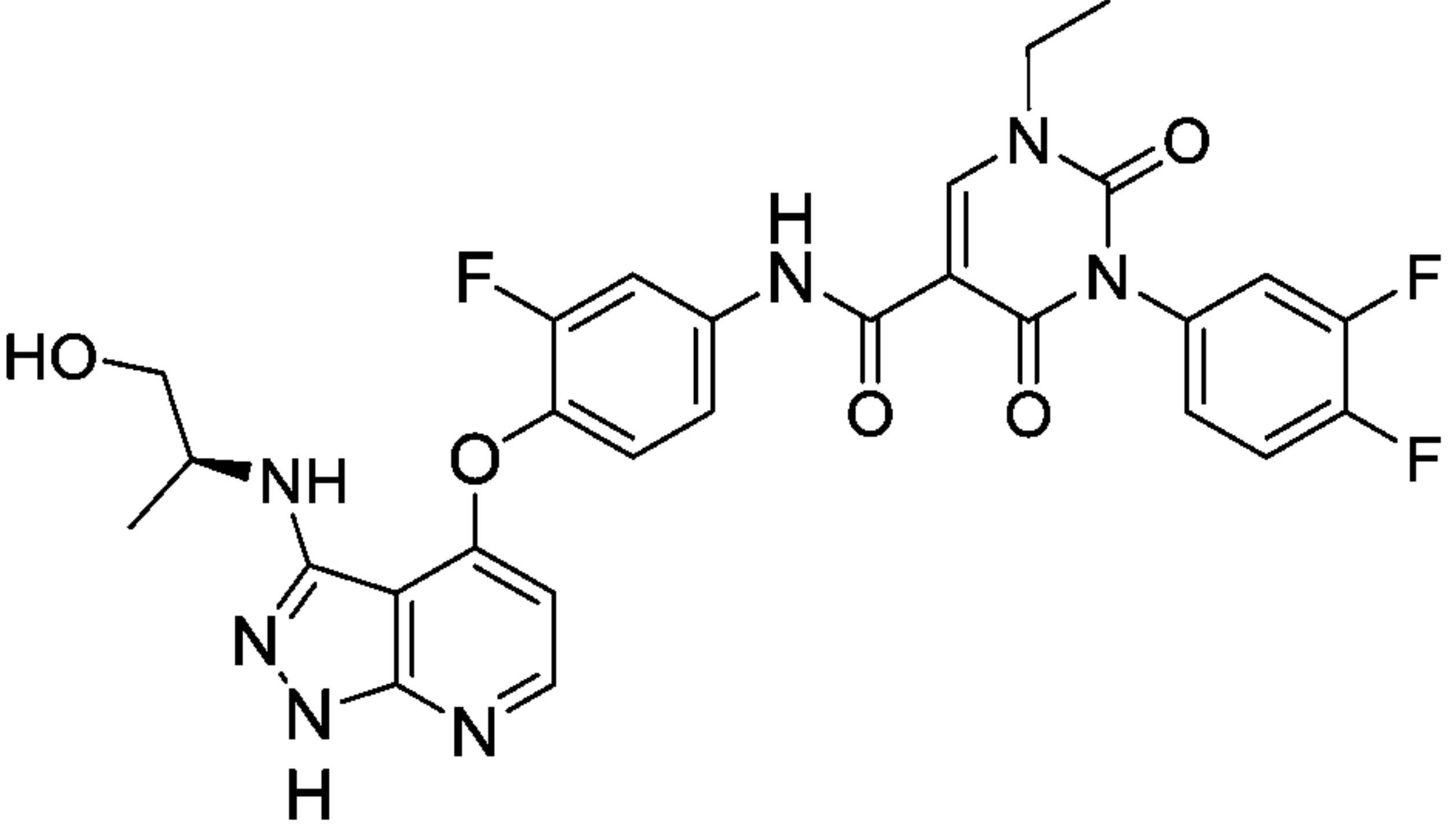
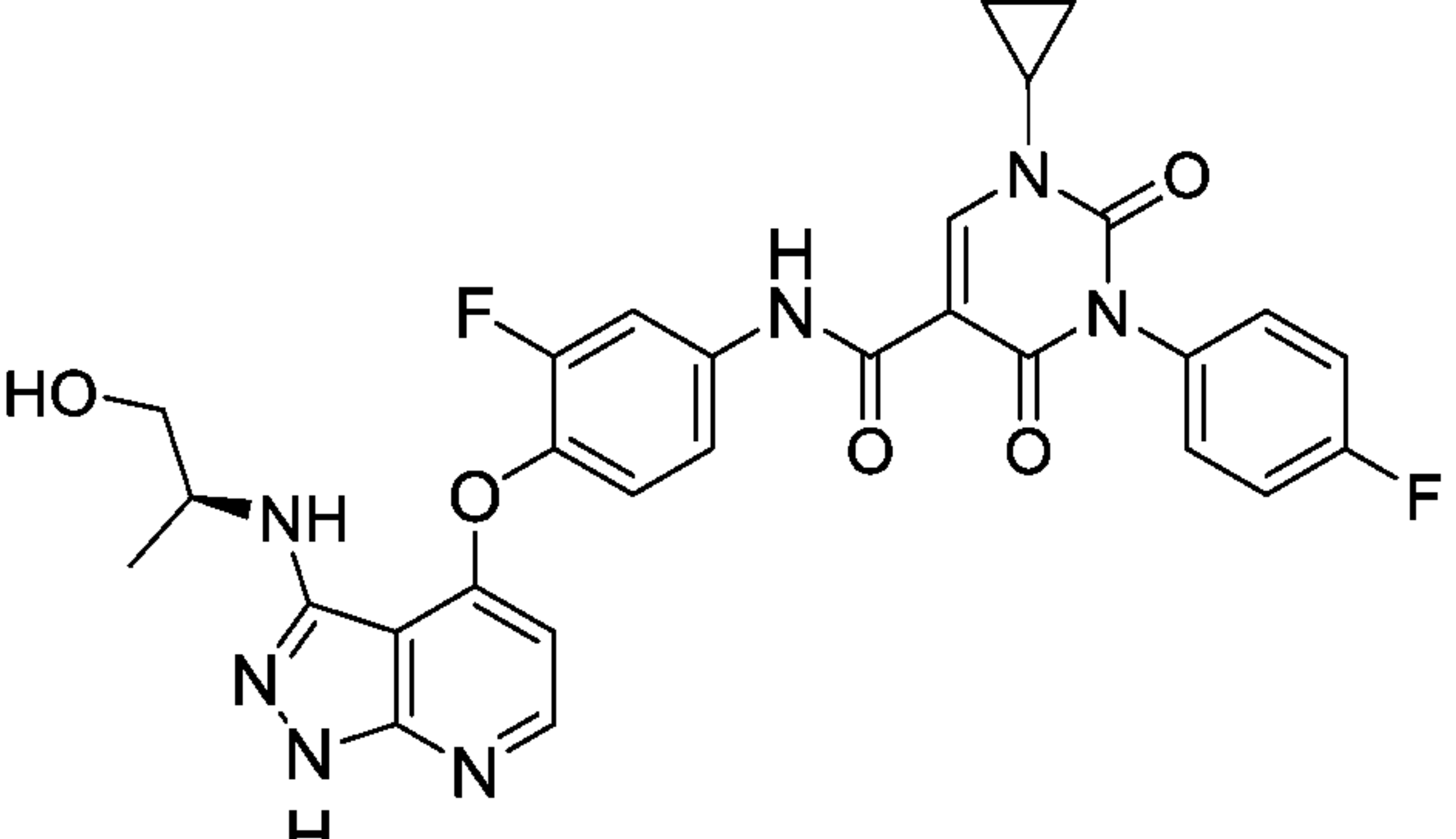
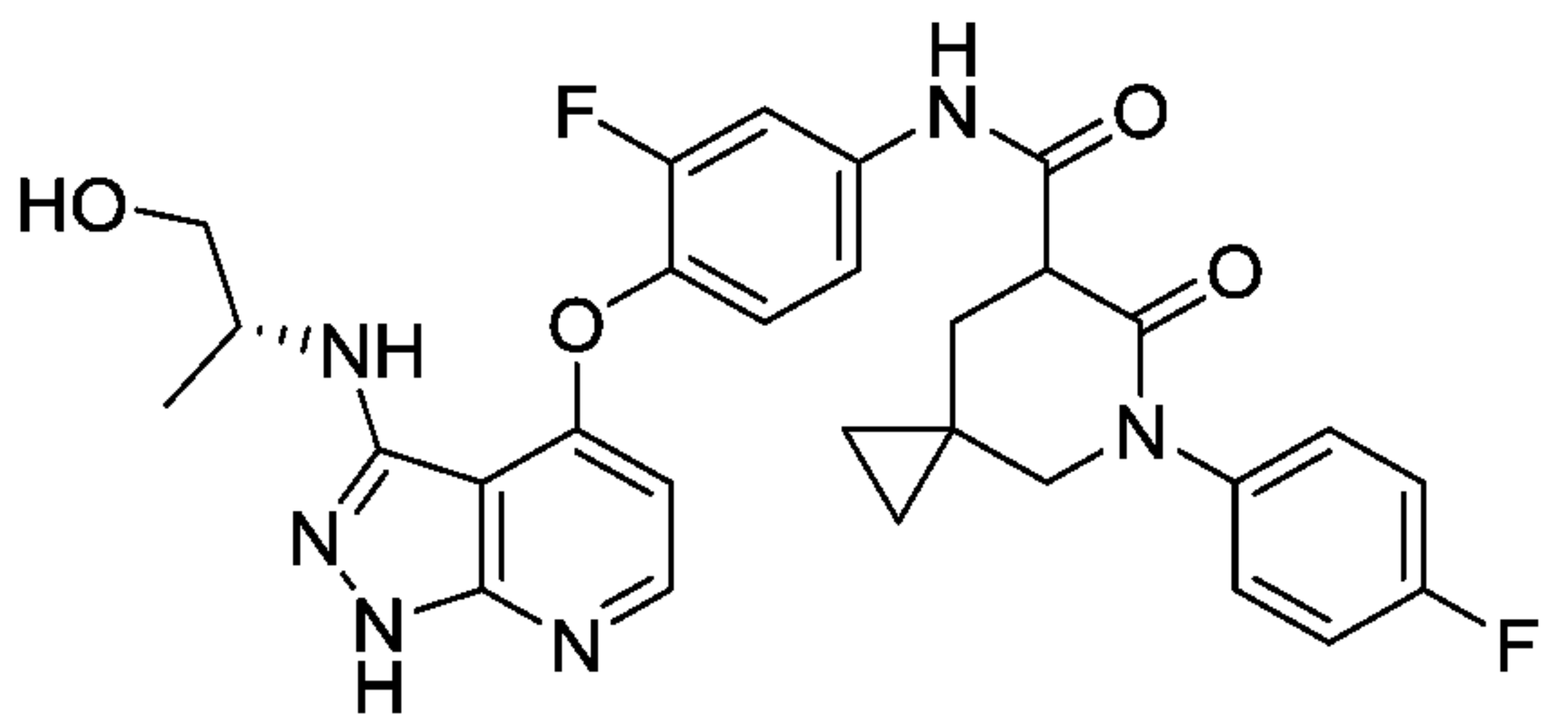
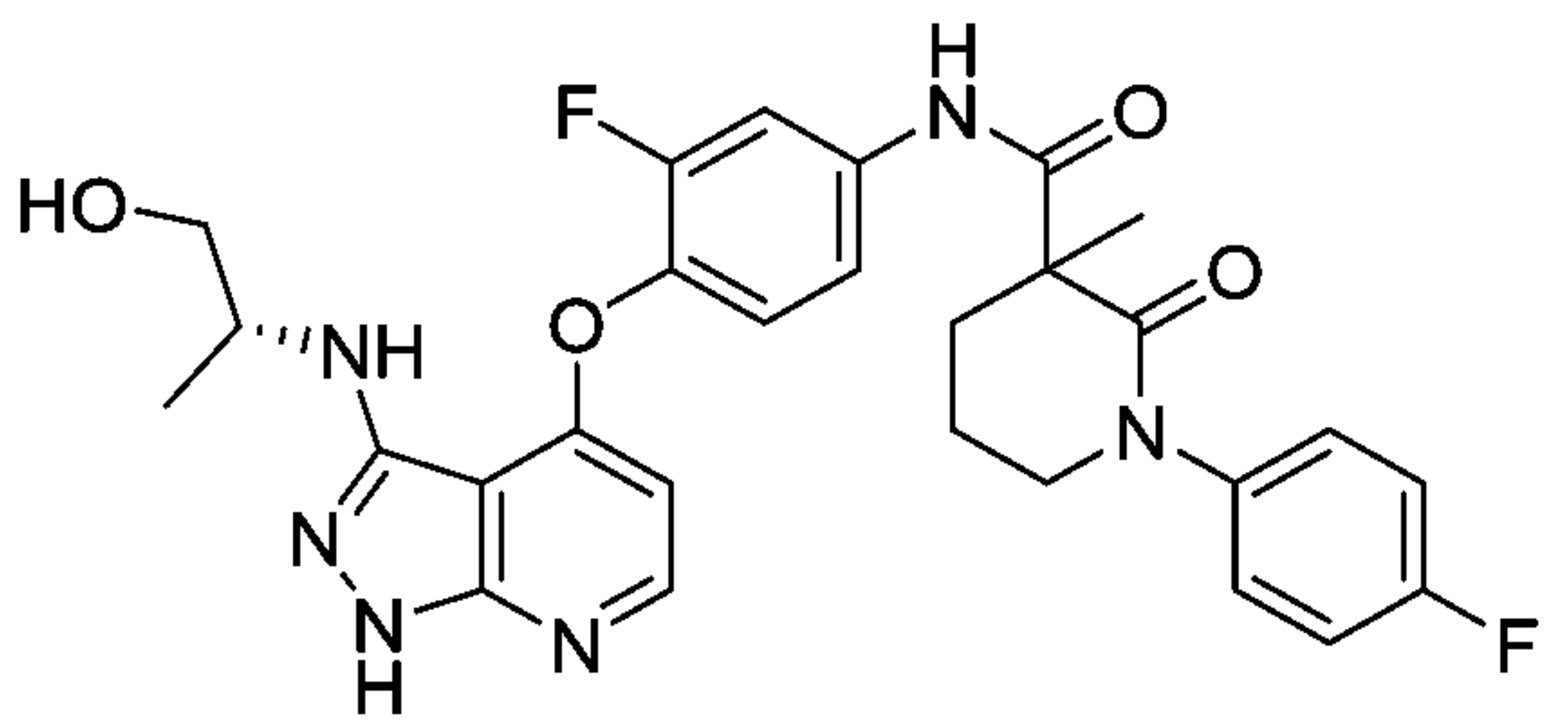
114		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	575.2 (M+H)
115		(R)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	561.2 (M+H)
116		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)
117		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)
118		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	547.2 (M+H)

119		(R)-5-環丙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	573.2 (M+H)
120		(R)-1-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	565.1 (M+H)
121		(R)-5-溴-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	611.1, 613.1 (M+H)
122		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	547.2 (M+H)
123		(R)-5-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲醯胺	593.2 (M+H)

124		(R)-5-(4-氯苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	591.2 (M+H)
125		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	575.2 (M+H)
126		(S)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	561.2 (M+H)
127		(R)-5-(2,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	593.2 (M+H)
128		(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	596.2 (M+H)

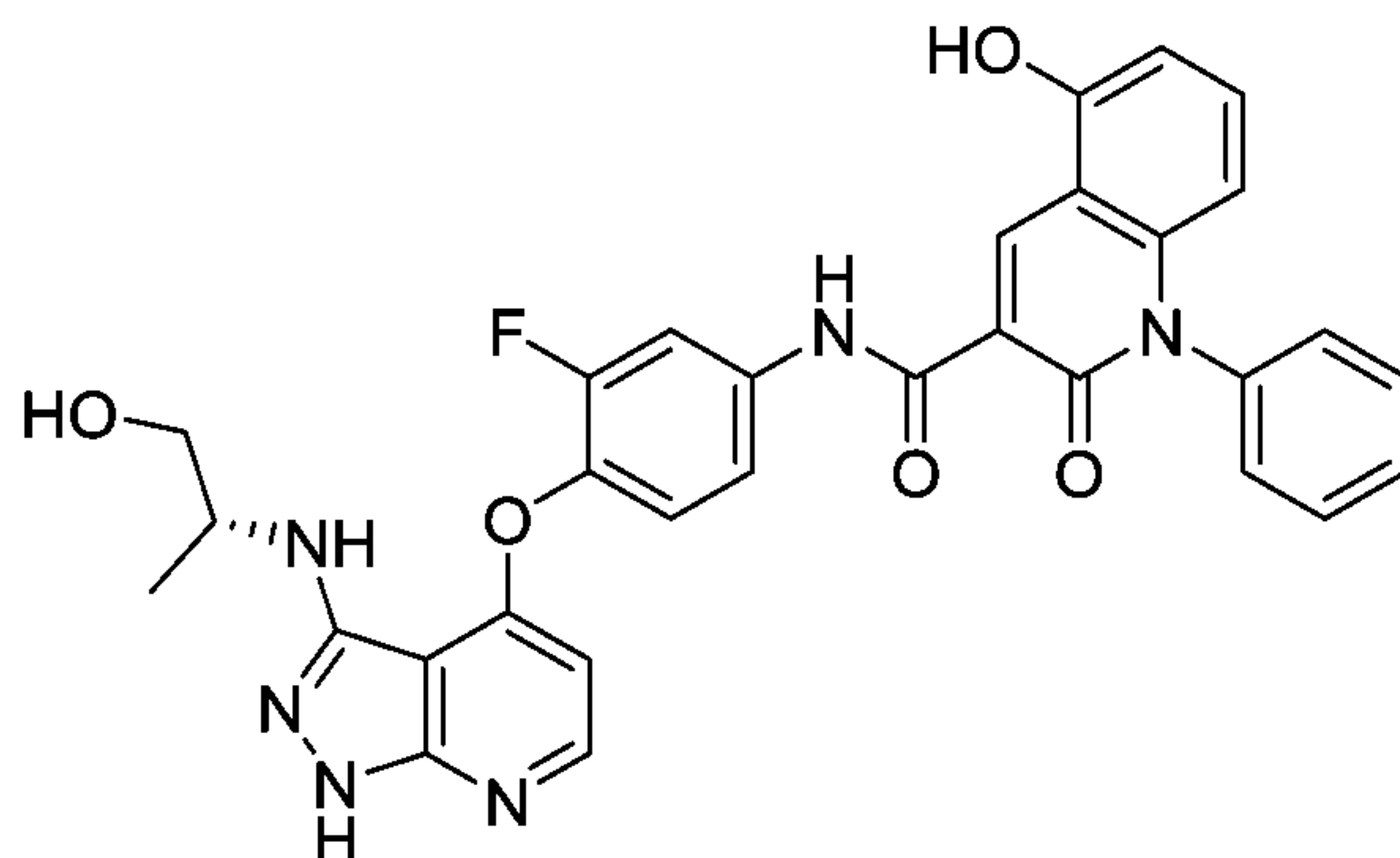
129		(R)-5-氯-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲脒胺	567.2 (M+H)
130		(S)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲脒胺	578.2 (M+H)
131		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲脒胺	610.2 (M+H)
132		(S)-4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲脒胺	597.2 (M+H)

133		(R)-4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	597.2 (M+H)
134		(S)-4-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	611.2 (M+H)
135		(R)-4-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-异丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	611.2 (M+H)
136		(S)-2-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	579.2 (M+H)

137		(R)-2-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺	579.2 (M+H)
138		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	596.2 (M+H)
139		(S)-1-環丙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	590.2 (M+H)
140		N-(3-氟-4-((3-(((R)-1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酰胺	563.2 (M+H)
141		N-(3-氟-4-((3-(((R)-1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺	551.2 (M+H)

實例142

【1290】 (R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-羥基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氫喹啉-3-甲醯胺



【1291】

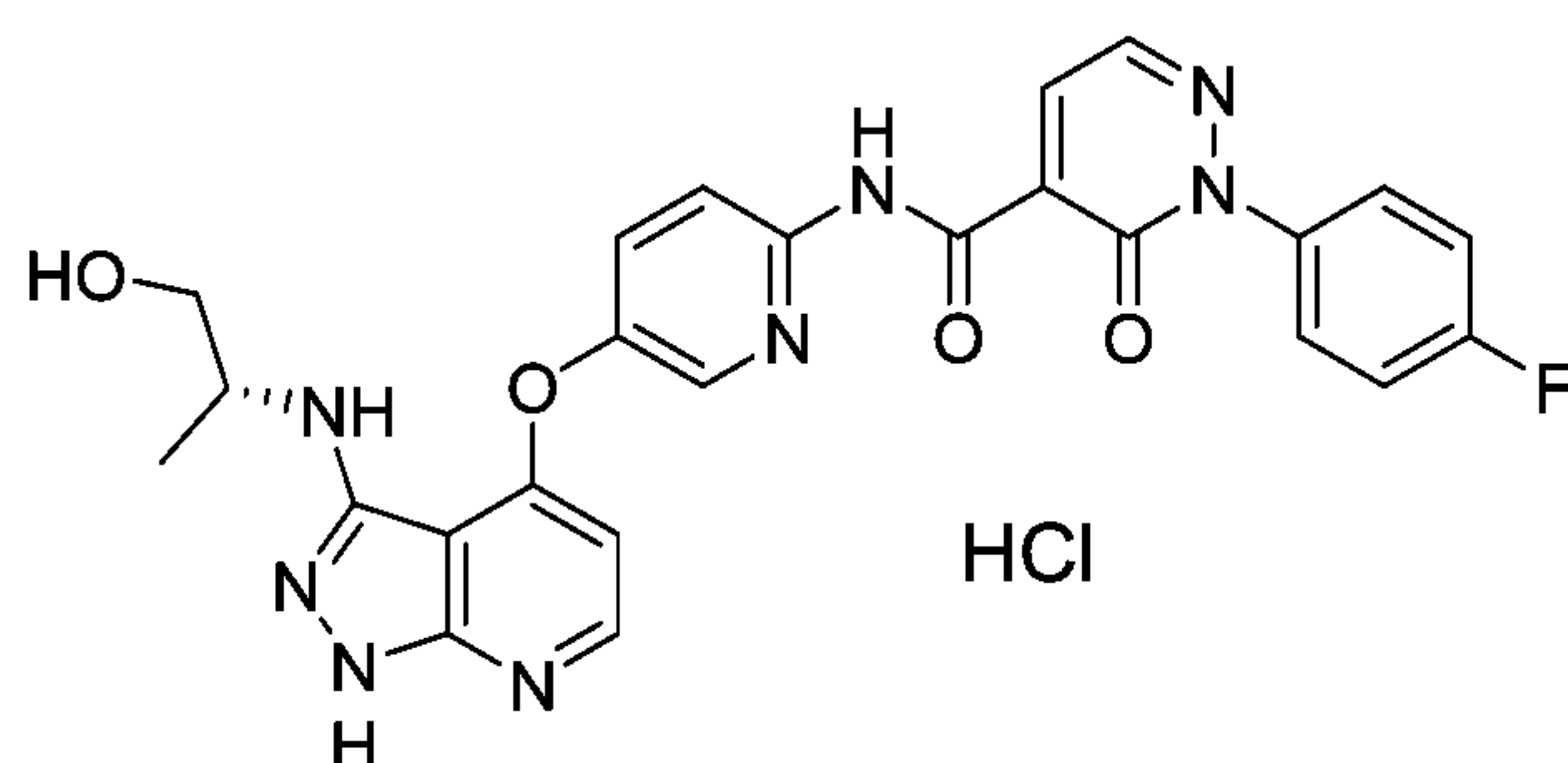
【1292】 步驟A：將N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-甲醯胺(製備66；400毫克，0.53毫莫耳濃度)、D-丙胺醇(124微升，1.59毫莫耳濃度)、 K_2CO_3 (585毫克，4.24毫莫耳濃度)以及吡咯-2-甲酸(0.0294公克，0.265毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(5毫升)中且用Ar將混合物除氣5分鐘。添加碘化銅(I)且混合物在密封管中加熱至60℃隔夜。將冷卻的混合物分配於水(30毫升)與EtOAc(30毫升)之間且水層用EtOAc(2×20毫升)萃取。合併的有機相用水(5×20毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠上純化，得到2種產物。分離出下層Rf物質，得到(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-羥基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氫喹啉-3-甲醯胺(41毫克，11%)。

【1293】 步驟B：將(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-羥基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氫喹啉-3-甲醯胺(41毫克，0.06毫莫耳濃度)溶解於DCM(0.5毫升)中且添加TFA(1毫升)且將反應物升溫至35℃維持4小時。將冷卻的混合物濃縮，用DCM稀釋且再次濃縮。將殘餘物溶解

於含有少量有助於溶解的DCM的MeOH中且添加K₂CO₃(20毫克)。攪拌2小時之後，過濾反應混合物且濃縮。殘餘物在矽膠(0-12% MeOH/DCM)上純化，得到(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-羥基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氫噻啉-3-甲醯胺(11.2毫克，33%)。質譜： $m/z = 581.2$ (M+H)。¹H NMR (CD₃OD) δ 12.23 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.40 (ddd, 1H), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.23 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.09 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 1.34 (d, 3H)。

實例143

【1294】 (R)-2-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氫噻啉-4-甲醯胺鹽酸鹽



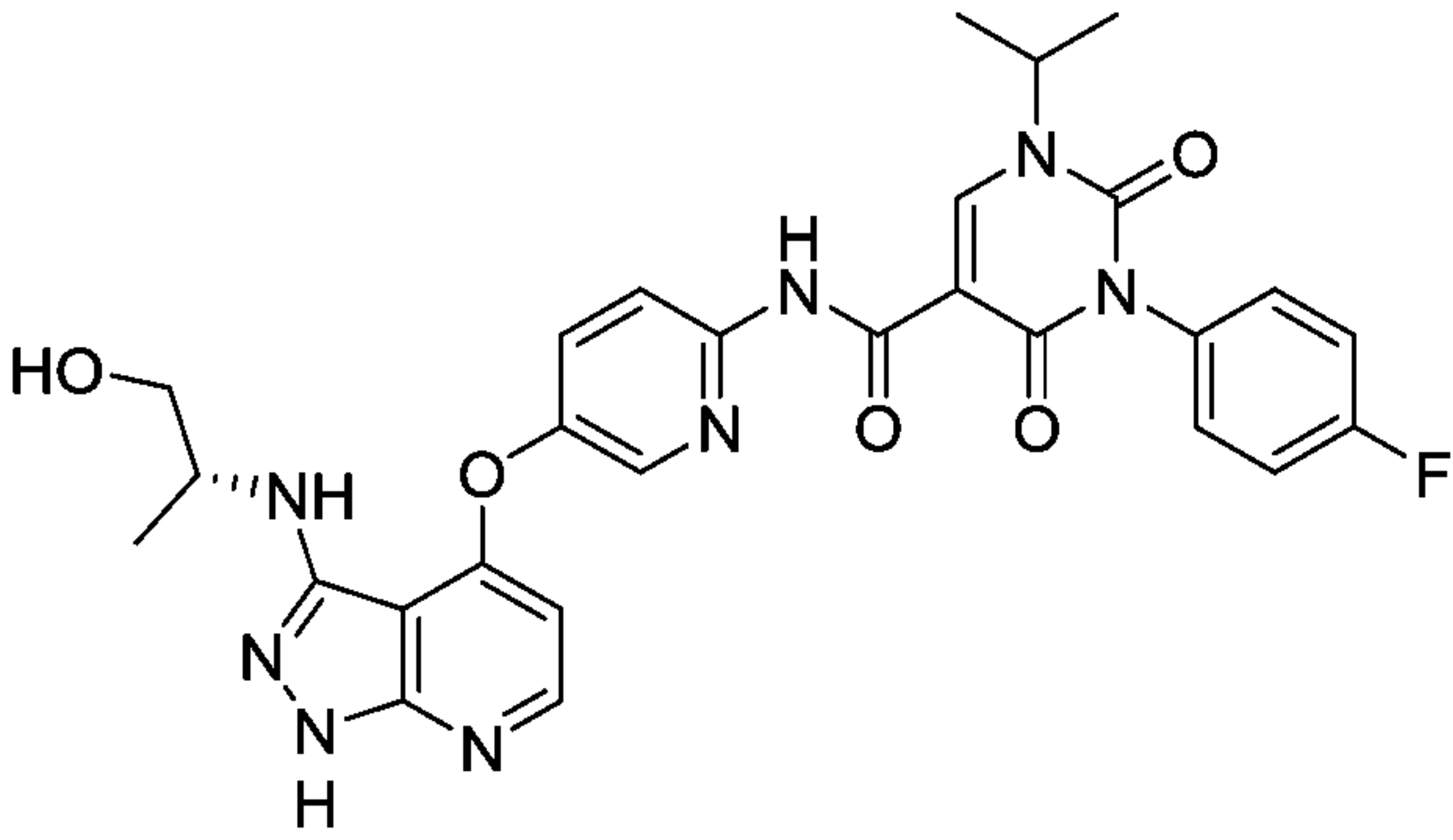
【1295】

【1296】 向(R)-2-((4-((6-胺基吡啶-3-基)氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(製備60；0.030公克，0.071毫莫耳濃度)、2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻啉-4-甲酸(0.033公克，0.14毫莫耳濃度)、EDCI(0.082公克，0.43毫莫耳濃度)與HOBt(0.058公克，0.43毫莫耳濃度)的混合物中添加DMF(0.7毫升)。將反應混合物攪拌4小時且接著在攪拌的同時，添加至50毫升水中。過濾所得固體且用水(15毫升)以及己烷(15毫升)洗滌並且經由C18層析

(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)純化。將純化物質溶解於TFA(2毫升)中且加熱至50℃維持4小時。濃縮反應混合物且分配於DCM與1 M LiOH之間。合併的有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物藉由C18層析(5-95% ACN/含有0.2% TFA的水)純化。真空濃縮含有產物的溶離份且接著用4 N HCl的二噁烷溶液處理。添加少量甲醇(5毫升)以確保所有物質溶解。真空濃縮混合物。將分離出的固體乾燥隔夜，得到呈黃色固體狀的(R)-2-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺鹽酸鹽(0.0054公克，0.0092毫莫耳濃度，13%產率)。質譜： $m/z = 517.2$ (M+H-HCl)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 3H), 1.22 (d, 3H)。

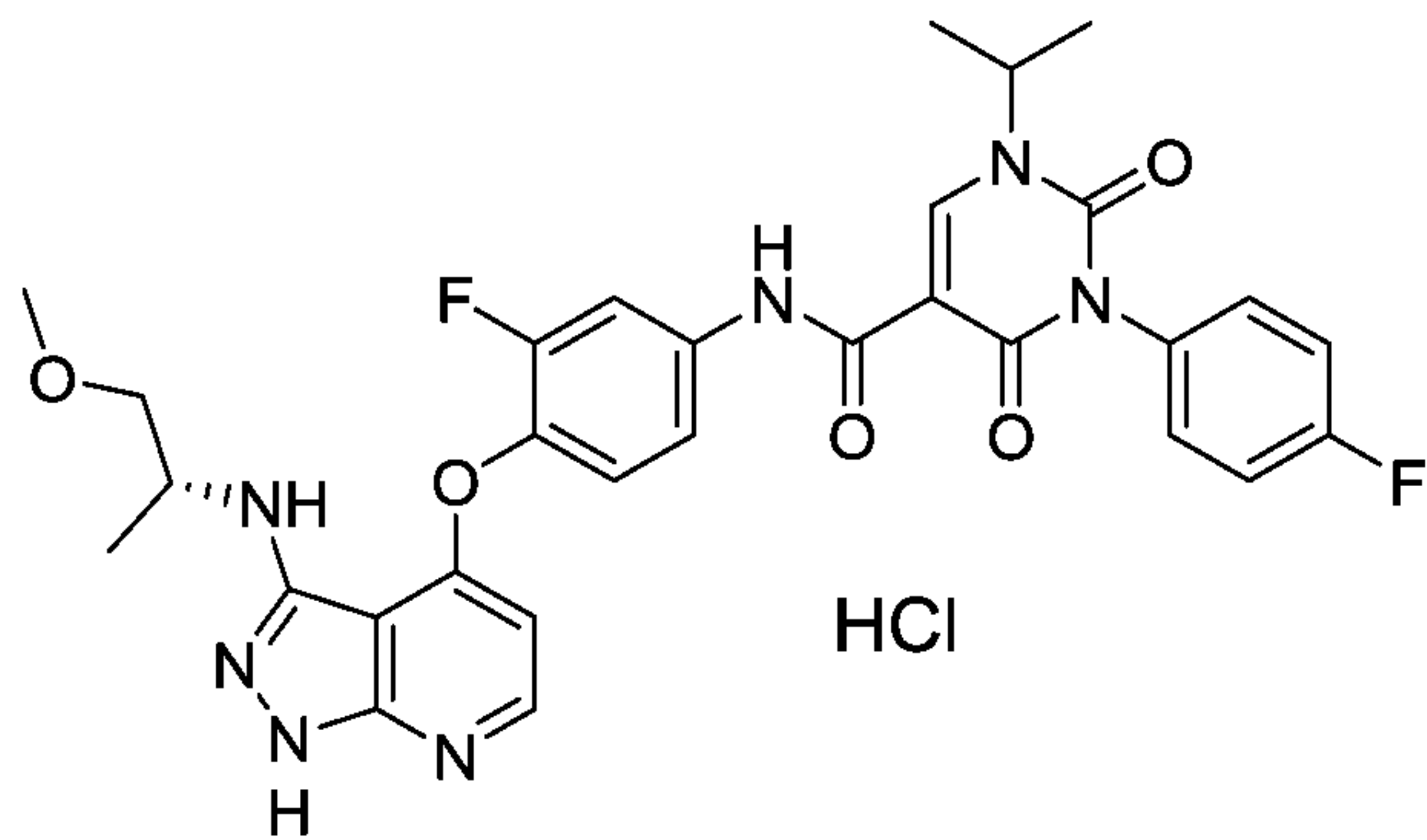
【1297】亦使用根據製備143的程序產生以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
144		(R)-2-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-6-甲基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	531.2 (M+H)

145		(R)-3-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	575.2 (M+H)
-----	--	--	----------------

實例146

【1298】 (R)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺鹽酸鹽



【1299】

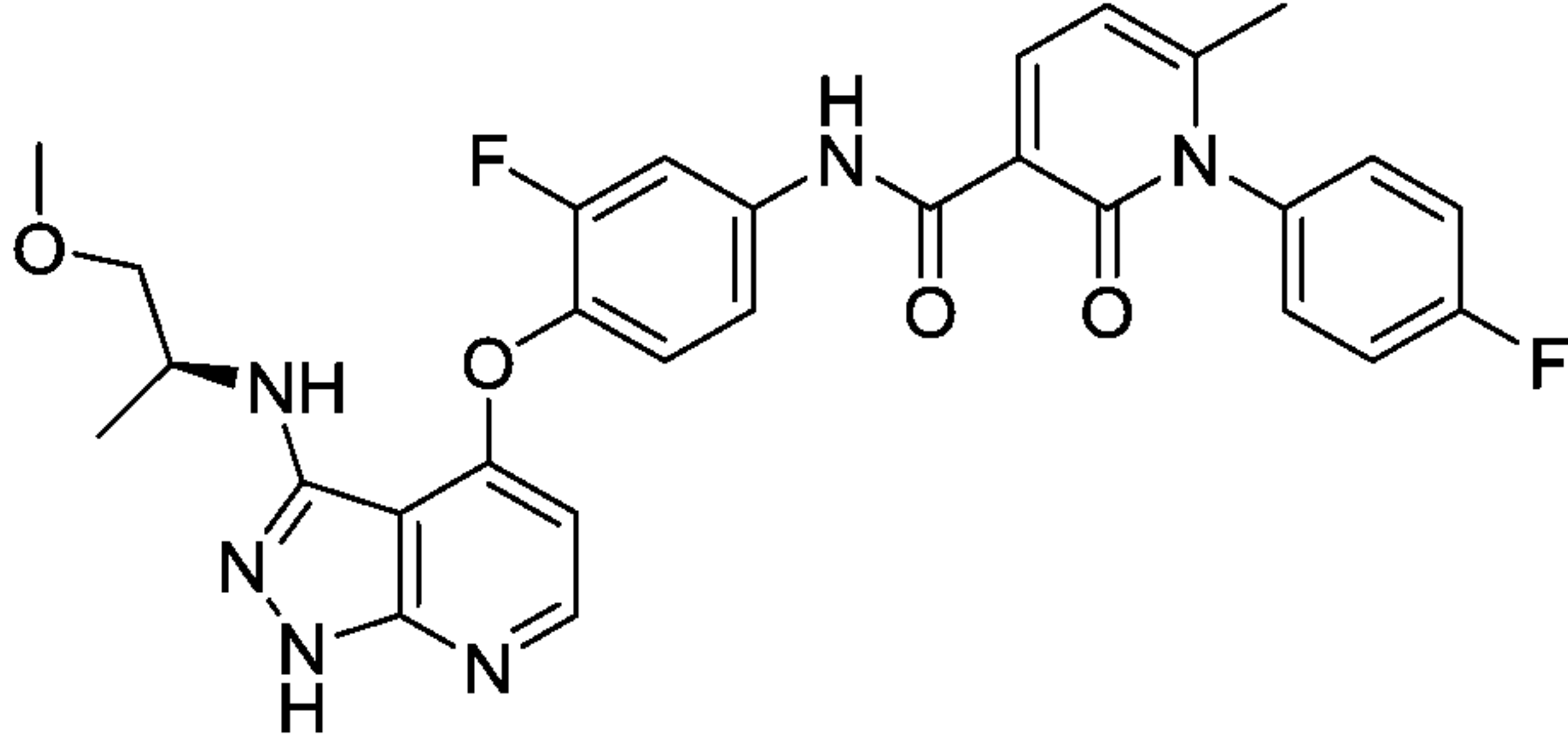
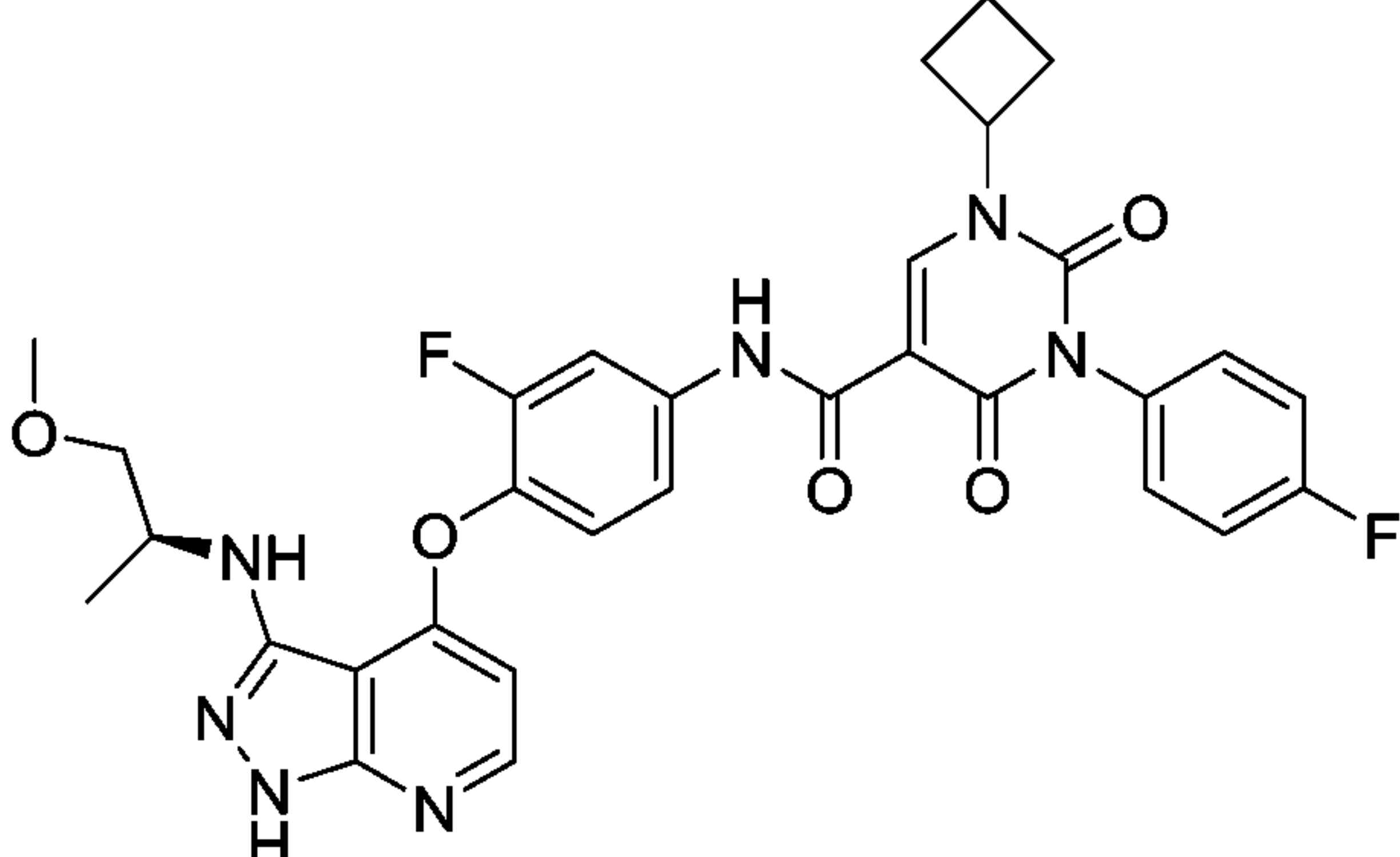
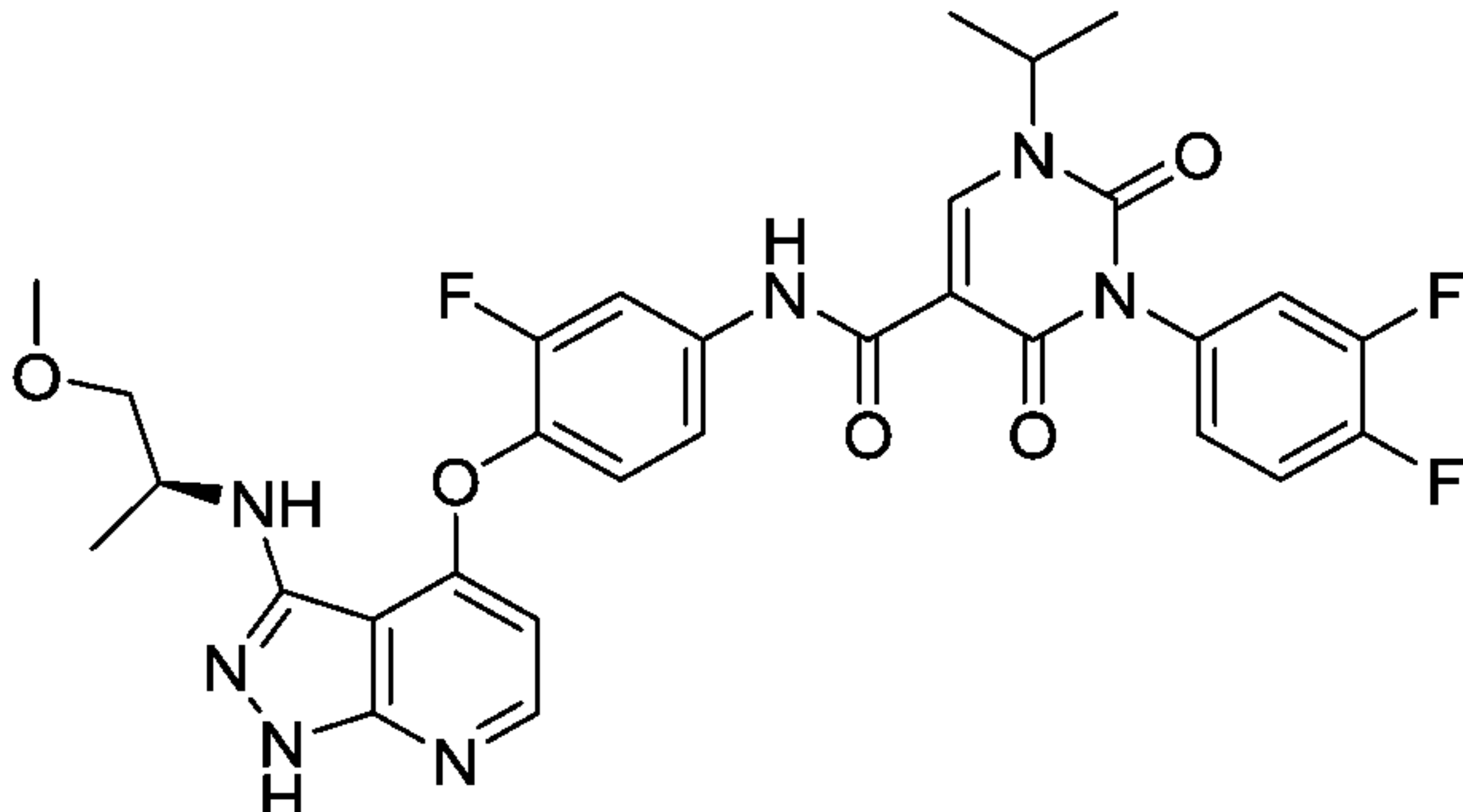
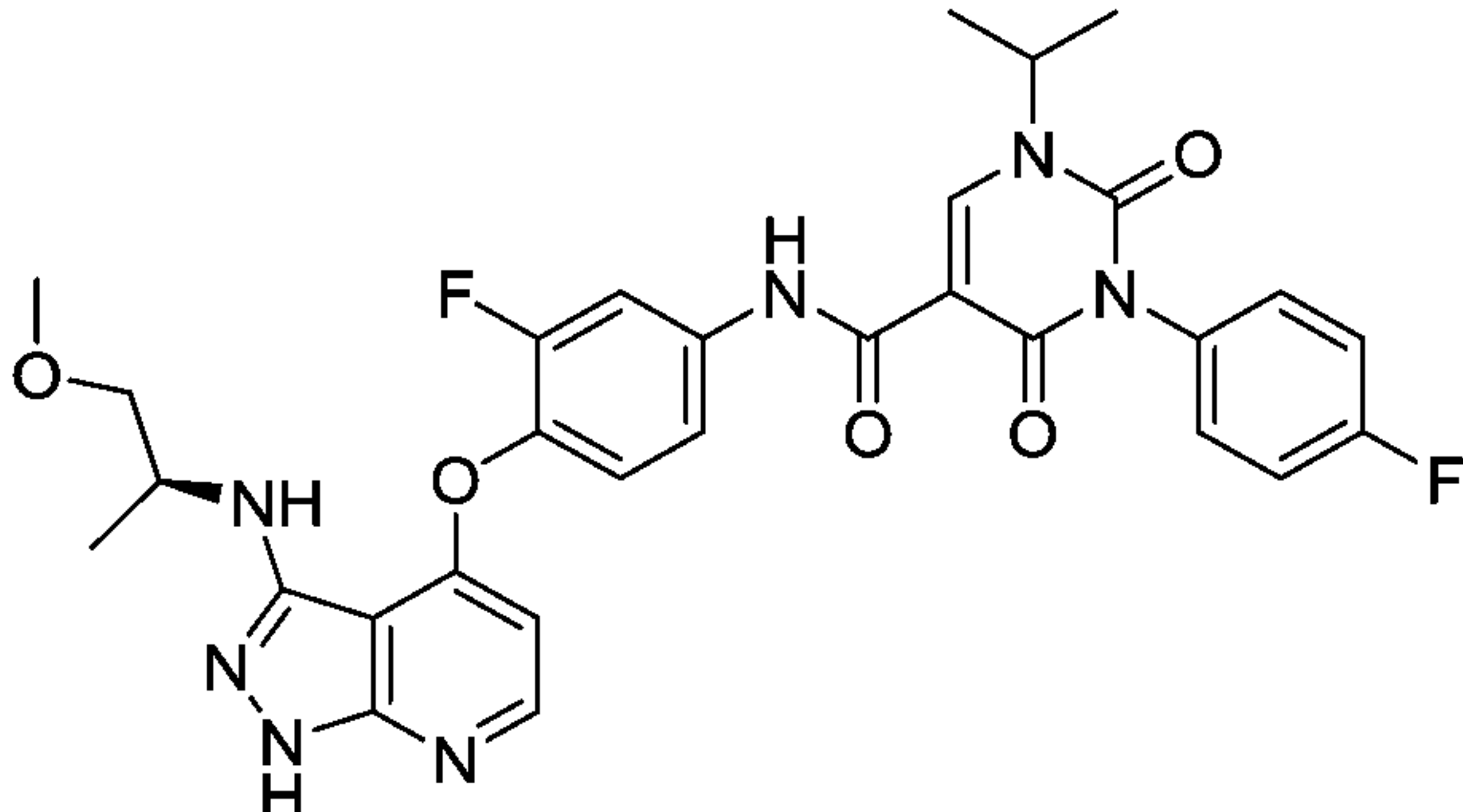
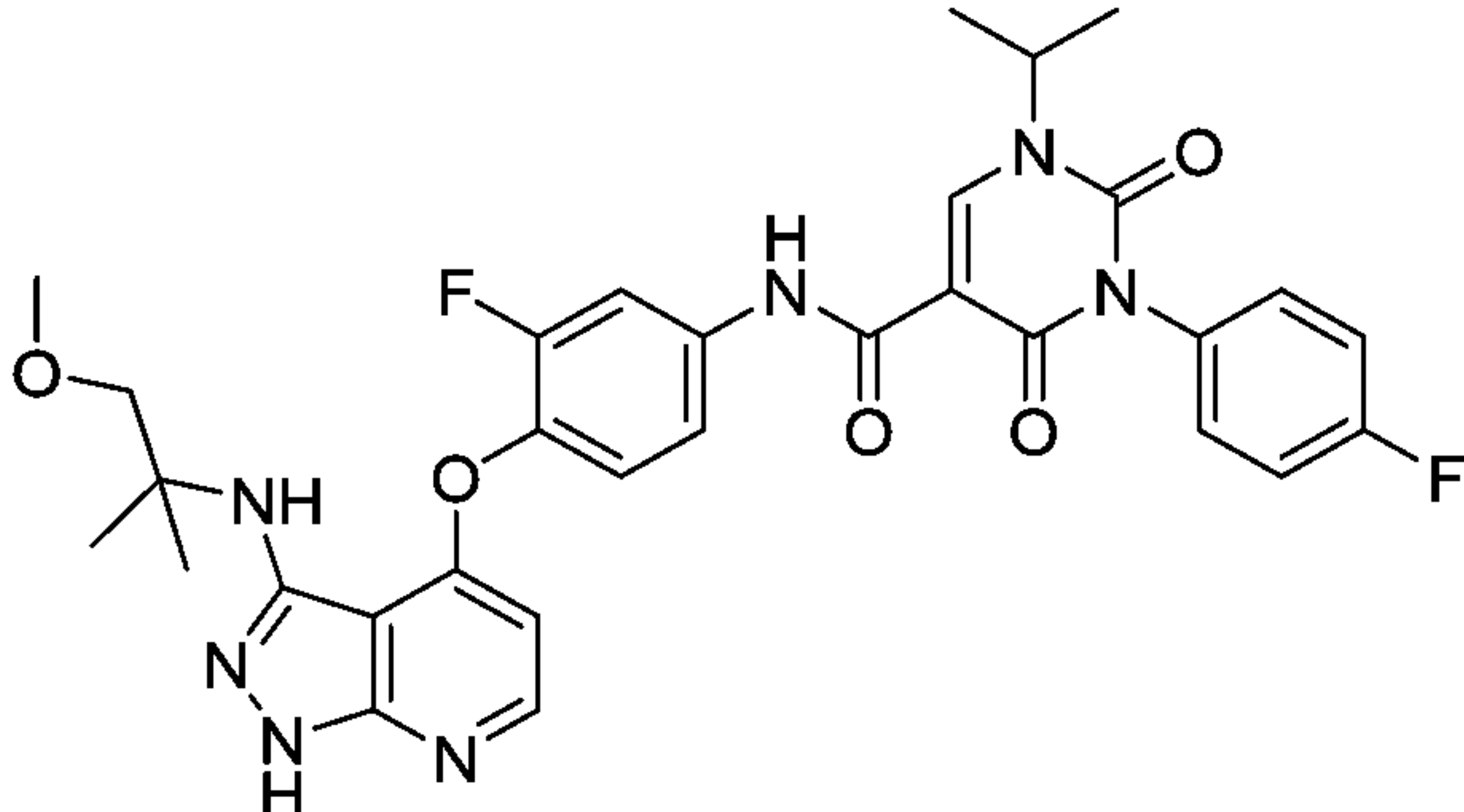
【1300】 步驟A：將3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(製備7；11.3公克，38.5毫莫耳濃度)溶解於DMF(150毫升)中且添加六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢(V)(14.7公克，38.5毫莫耳濃度)。攪拌反應混合物10分鐘，且接著向混合物中添加三乙胺(13.4毫升，96.3毫莫耳濃度)。將溶解於DMF(50毫升)中的(R)-4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(14.5公克，32.1毫莫耳濃度)添加至反應物中且攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於80%鹽水與MTBE之間。合併的有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，在此期間形成固體。過濾濃縮溶液，得到純產物。濾液在矽膠

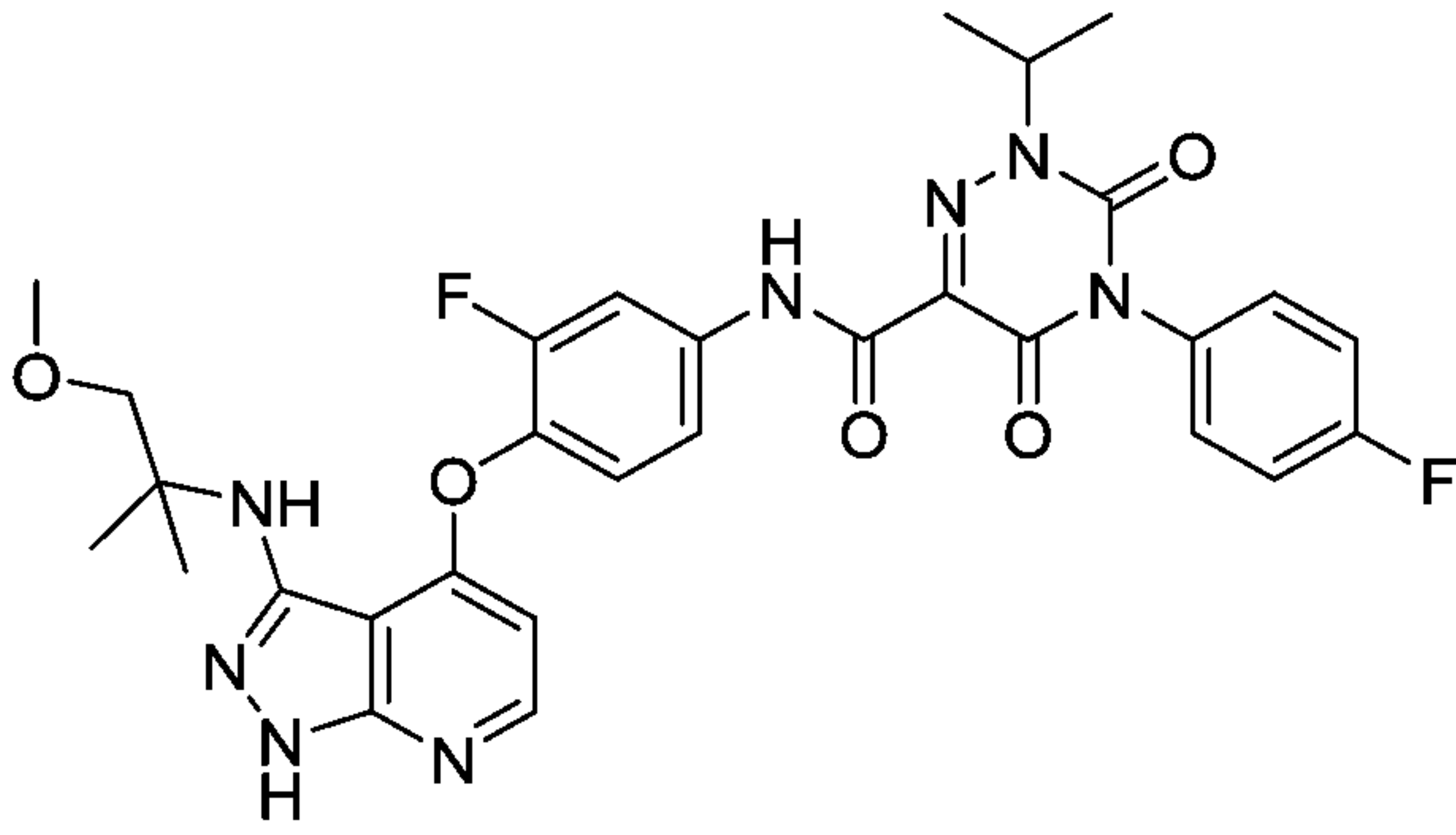
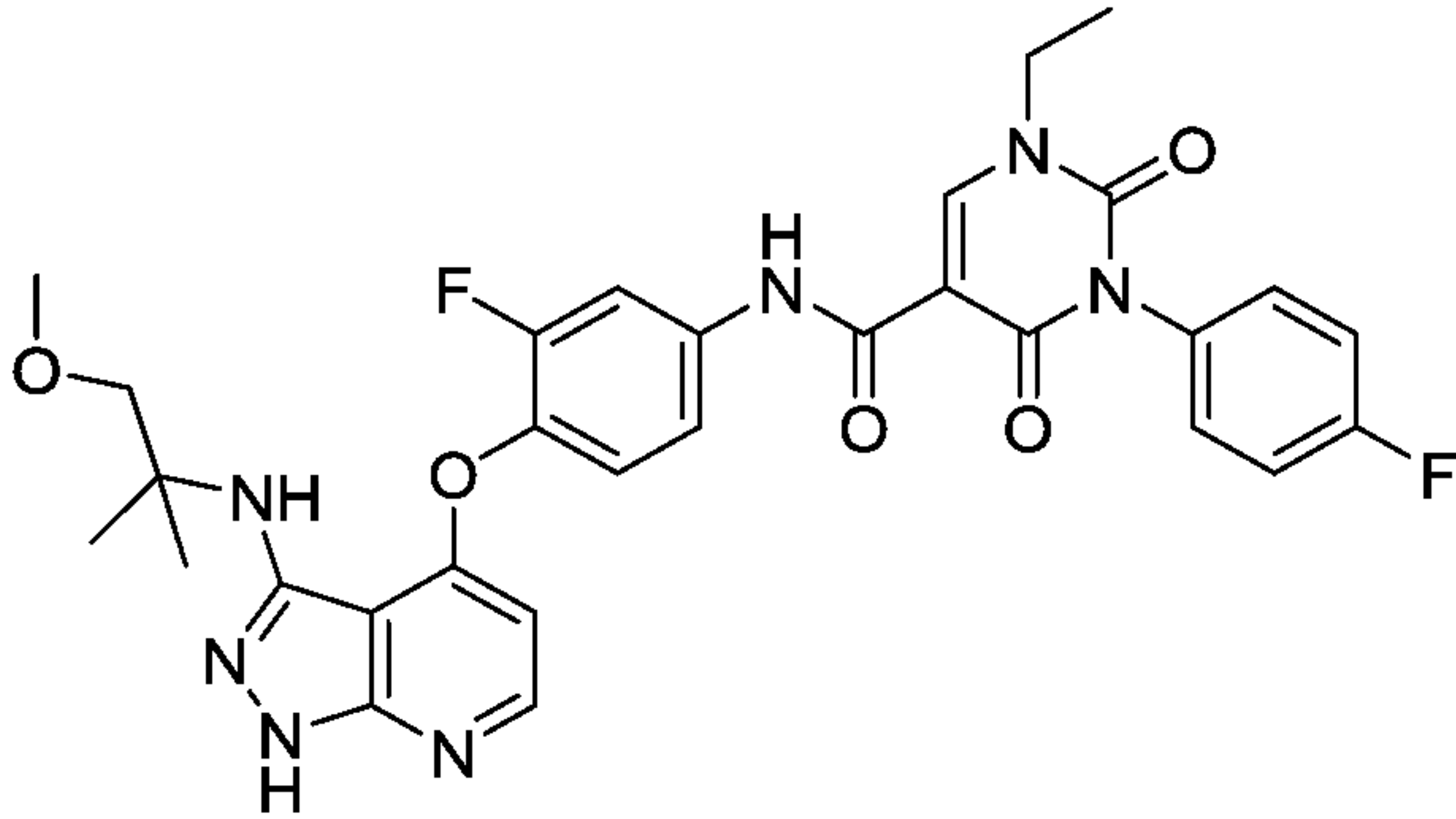
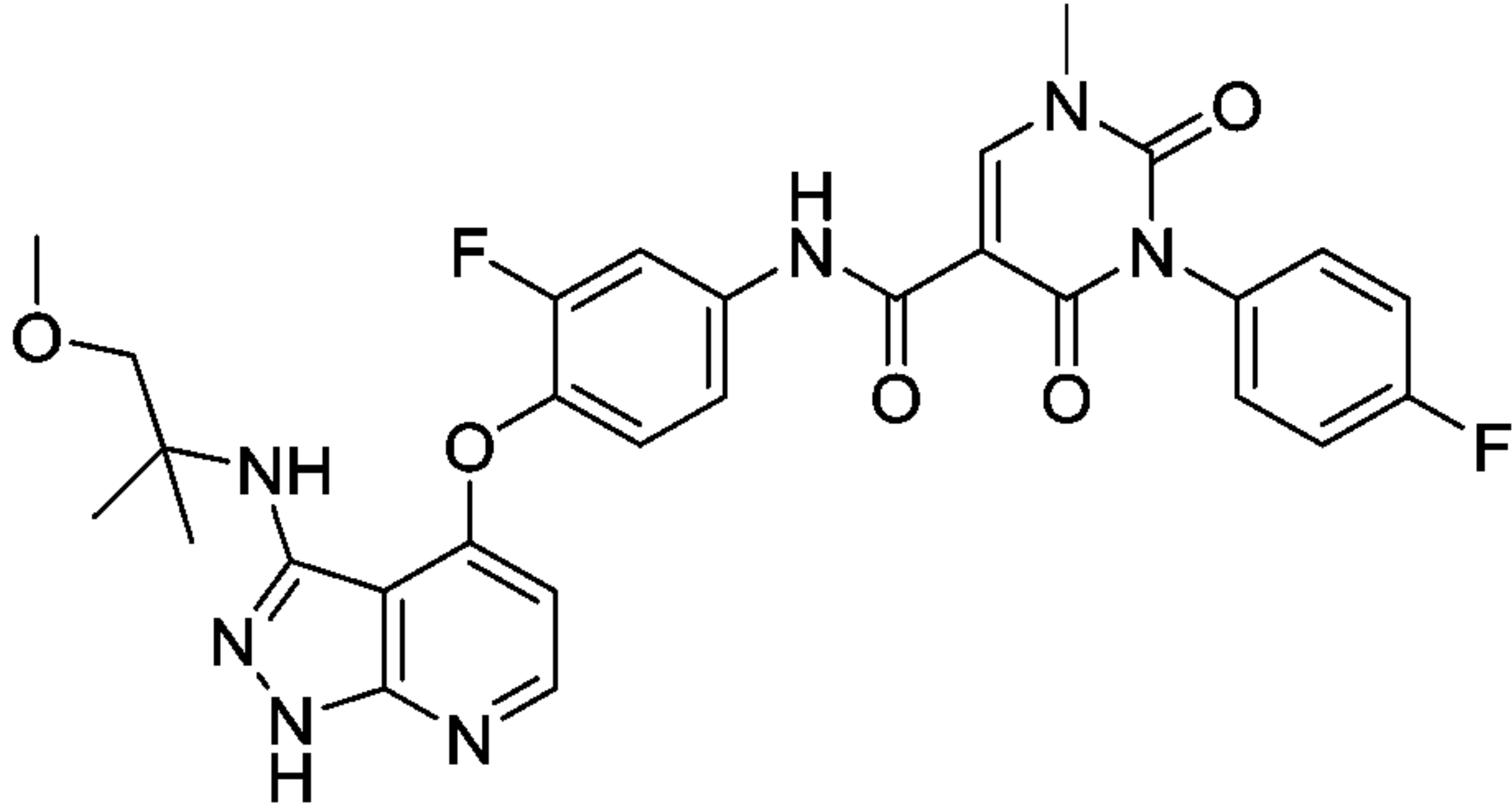
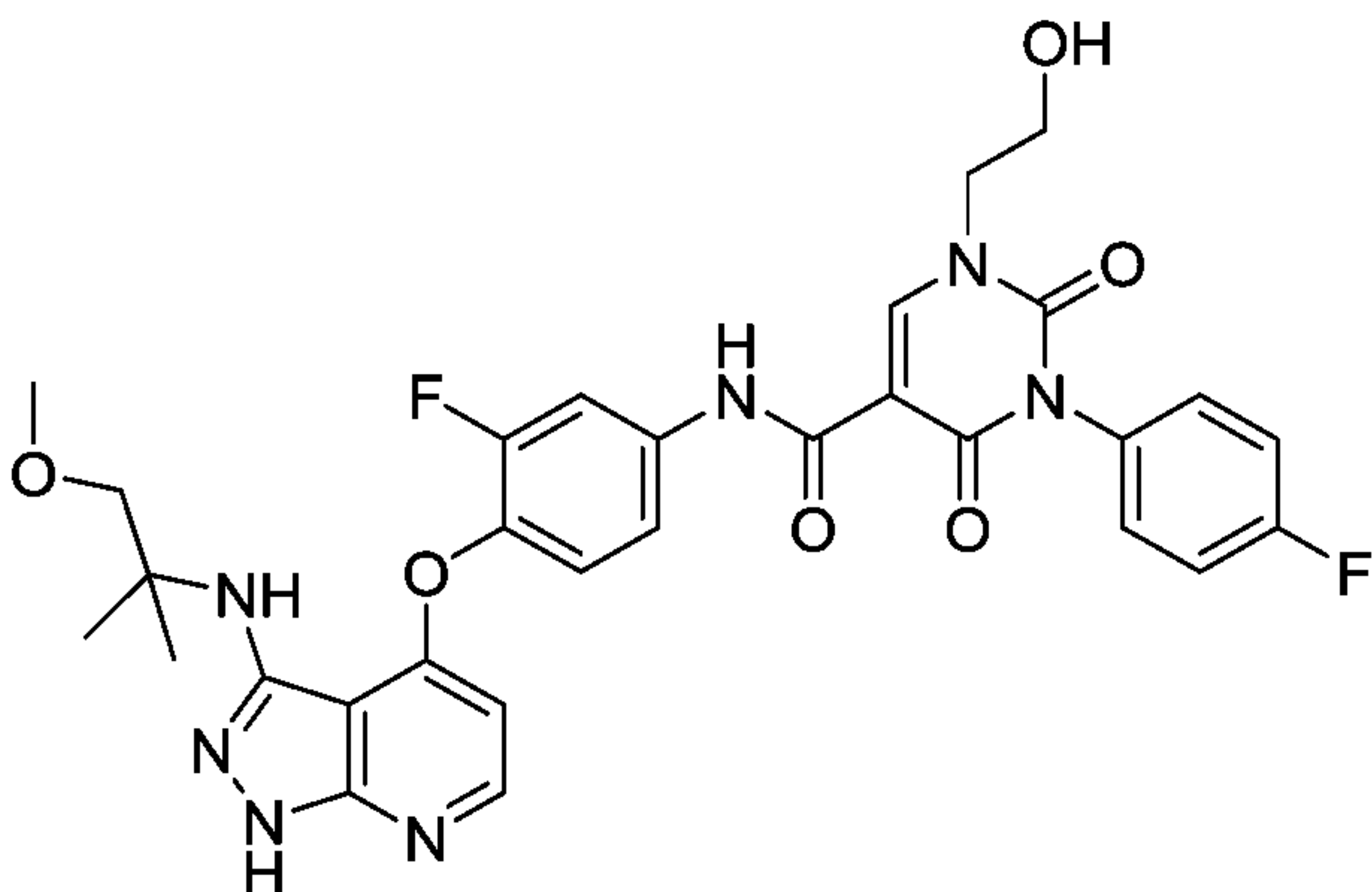
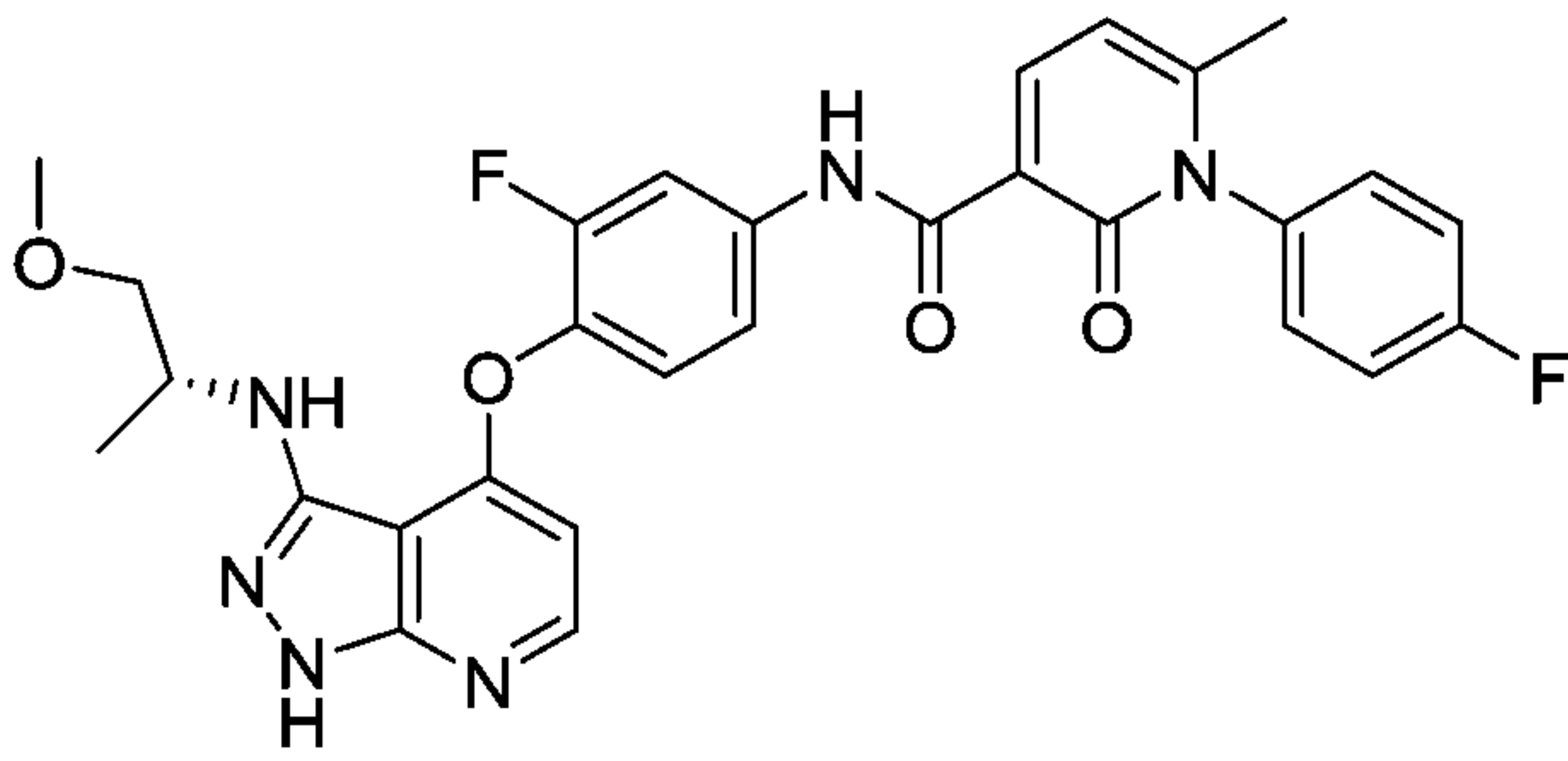
(40-80% EtOAc/己烷)上純化，得到額外的產物。合併批料，得到(R)-N-(3-氟-4-((1-(4-甲氧基苯甲基)-3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(22.3公克，30.7毫莫耳濃度，95.7%產率)。

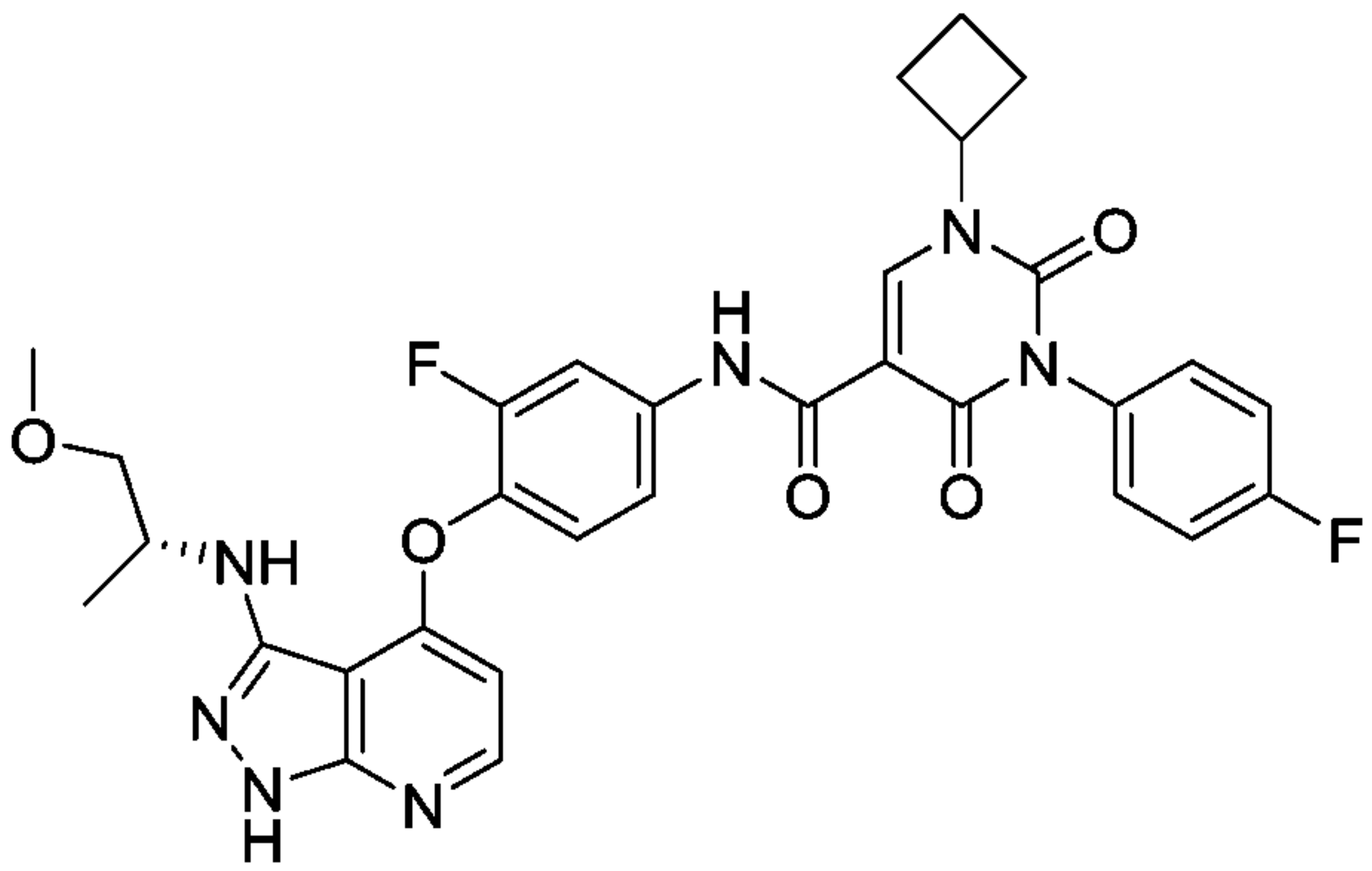
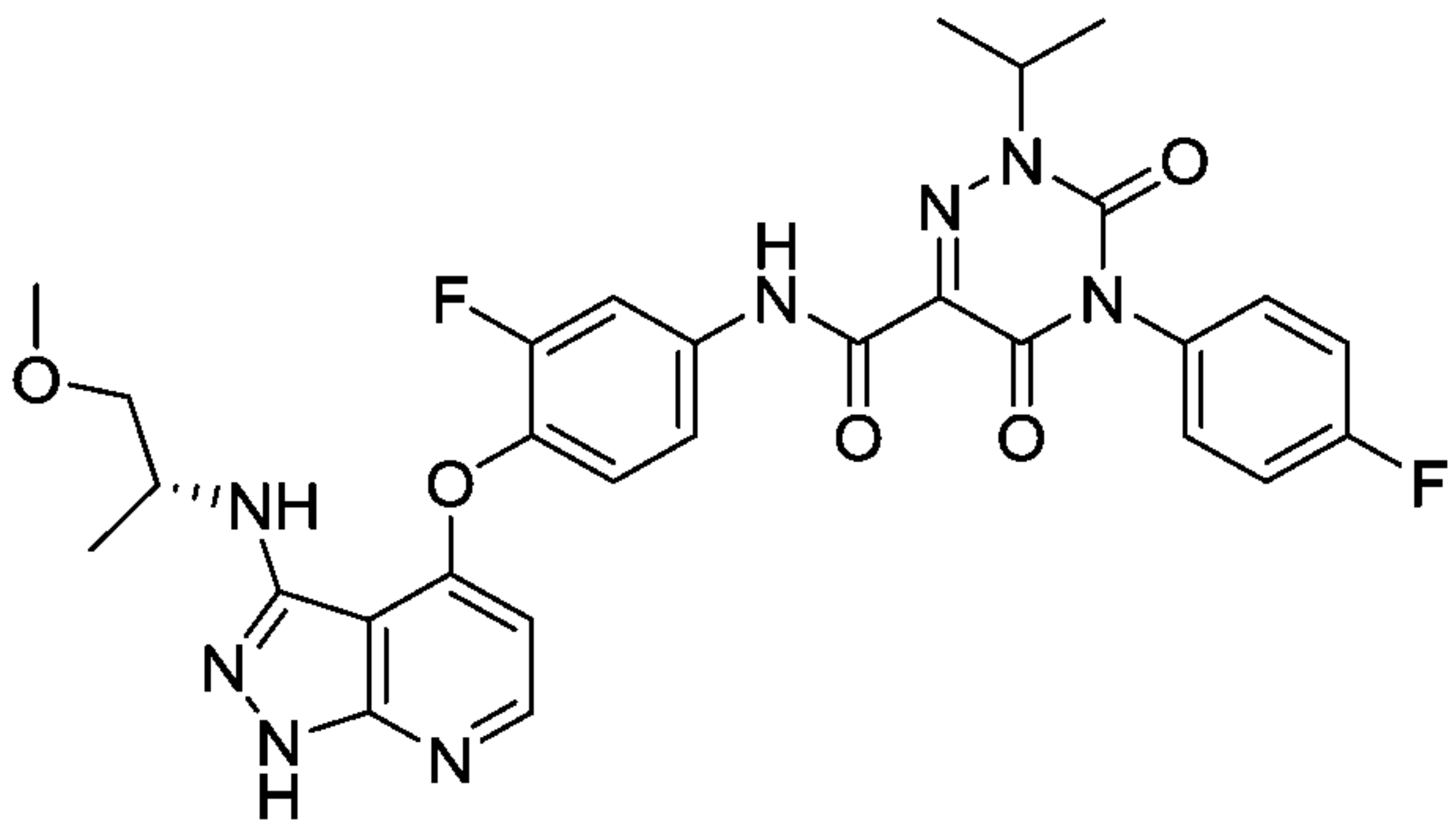
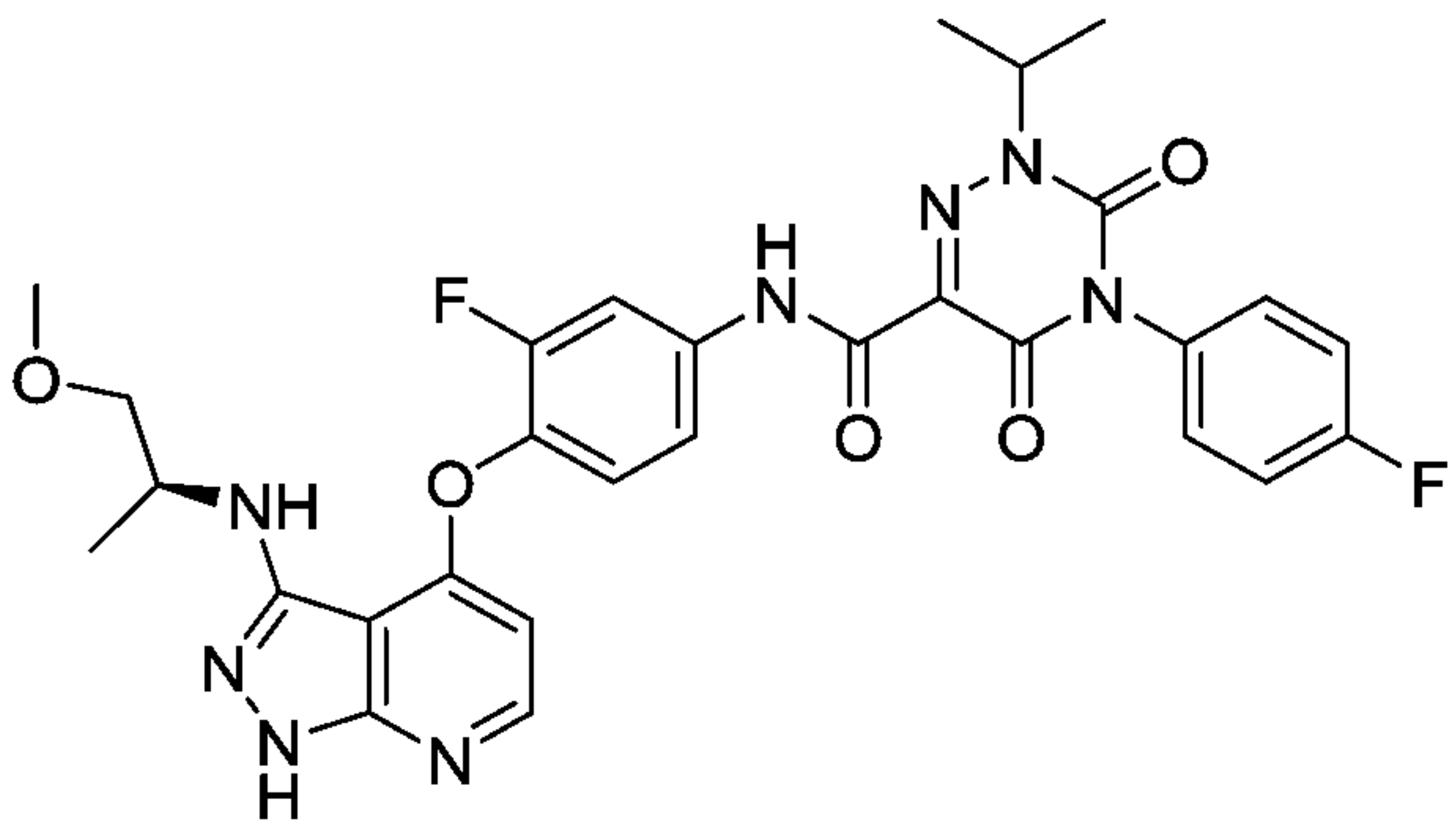
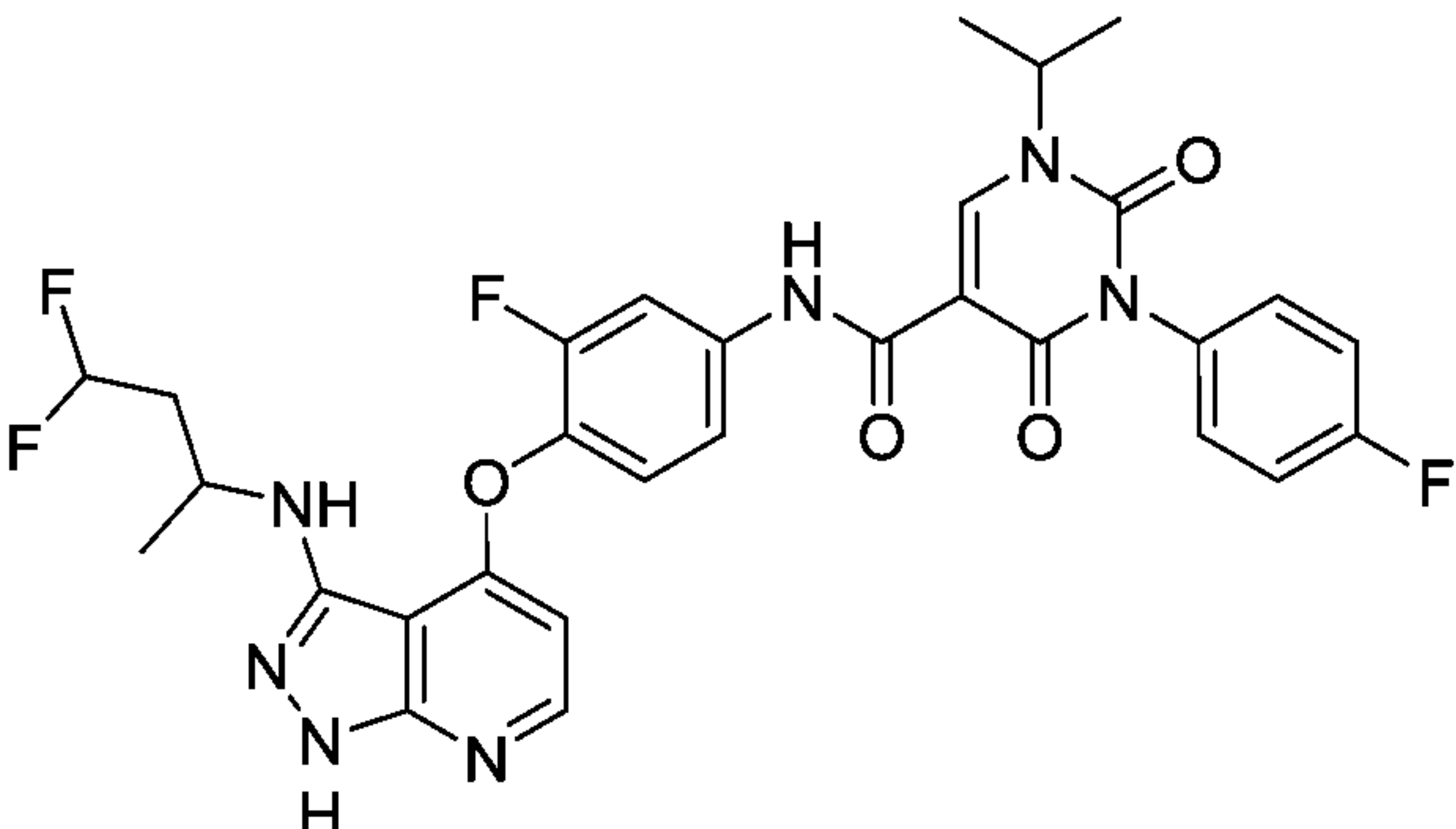
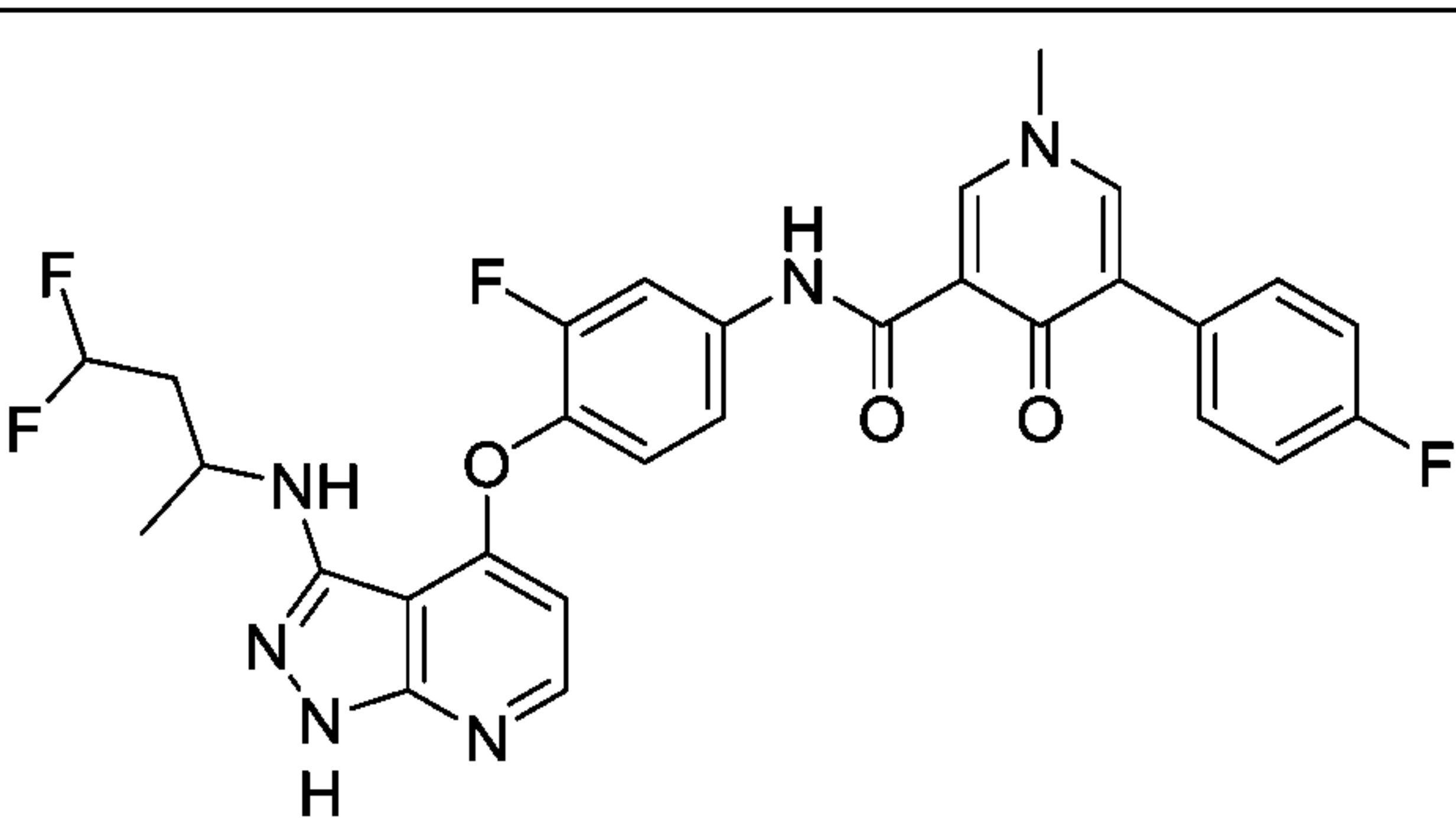
【1301】步驟B：將(R)-N-(3-氟-4-((1-(4-甲氧基苯甲基)-3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(22.3公克，30.7毫莫耳濃度)溶解於TFA(40毫升)中並且加熱至50℃。4小時之後，添加額外的TFA(10毫升)。8小時之後，冷卻反應混合物且在劇烈攪拌下謹慎地傾入MTBE(150毫升)中。將固體溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(70-100% EtOAc/己烷)上純化，得到固體。將固體溶解於DCM(100毫升)中，且添加含有含有5 M HCl的IPA(1.5當量)。在攪拌下將溶液緩慢添加至700毫升Et₂O中。攪拌混合物10分鐘，接著過濾且用Et₂O洗滌固體。分離的固體在真空烘箱中乾燥，得到呈亮黃色固體狀的(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(13.9公克，21.6毫莫耳濃度，70.5%產率)。質譜： m/z = 606.2 (M+H-HCl)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.11 (dd, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 1.43 (d, 6H), 1.23 (d, 3H)。

【1302】亦使用根據實例146的程序產生以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
147		(S)-3-環戊基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	580.3 (M+H)
148		(S)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	592.2 (M+H)
149		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	578.2 (M+H)
150		(S)-1-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	618.2 (M+H)

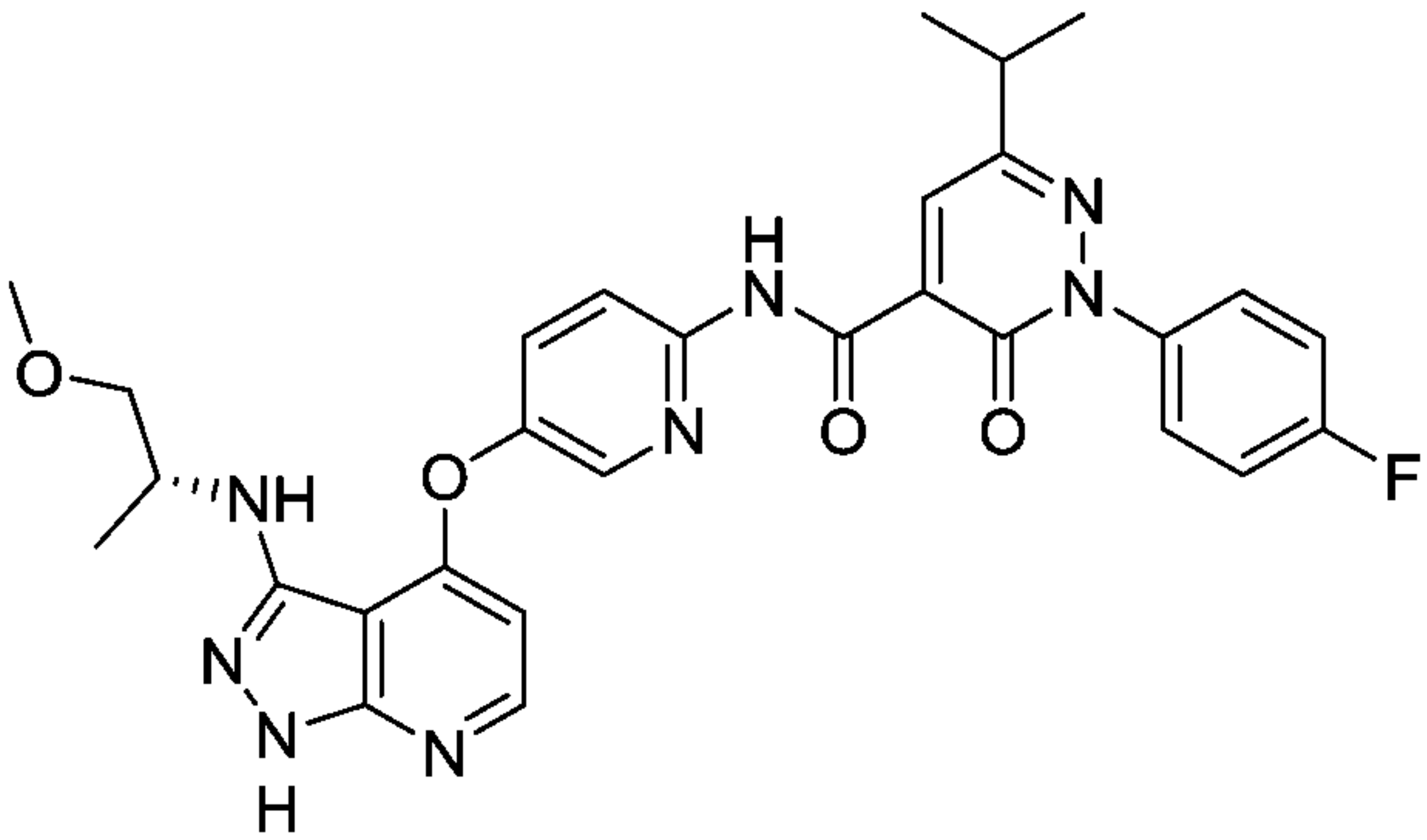
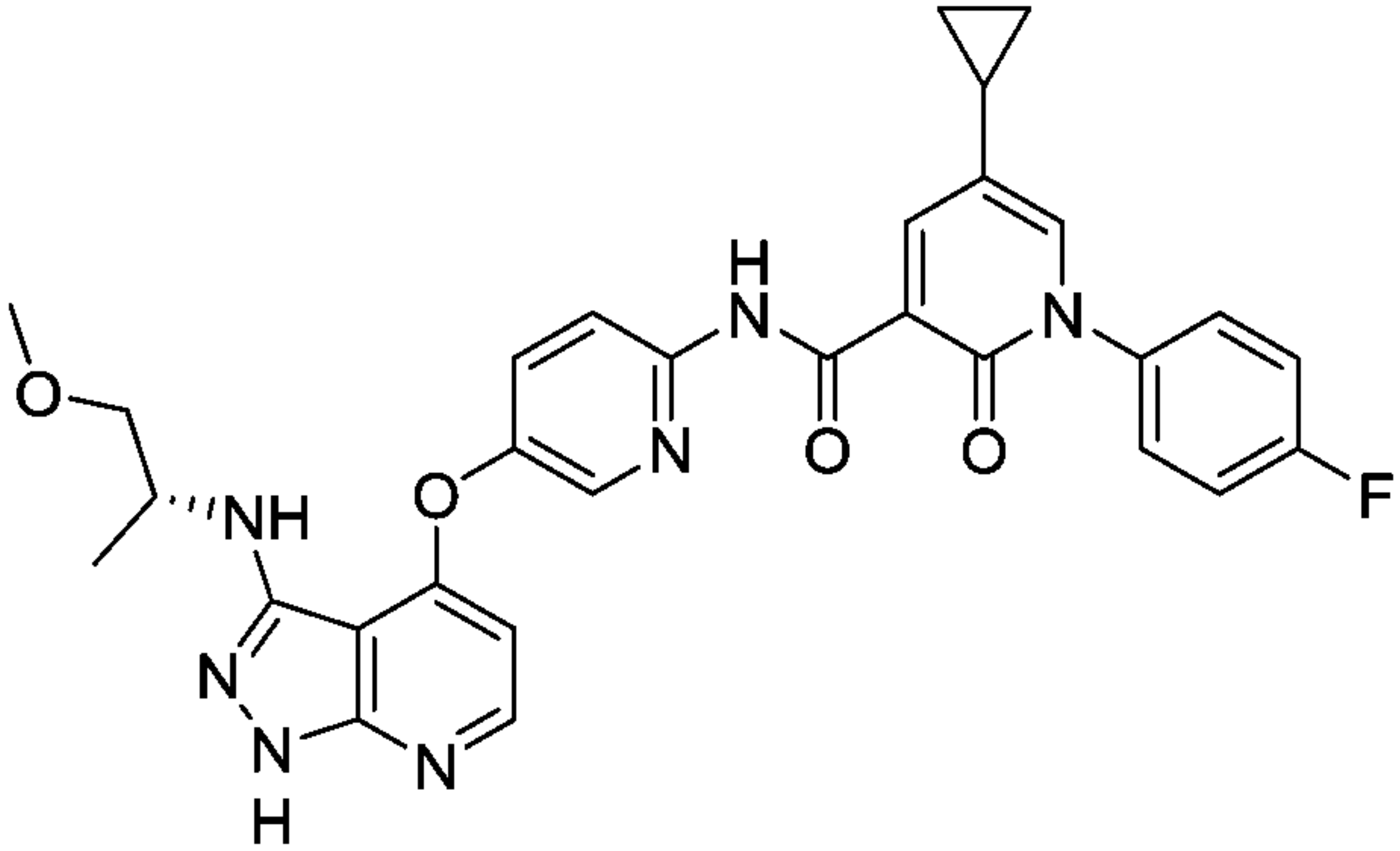
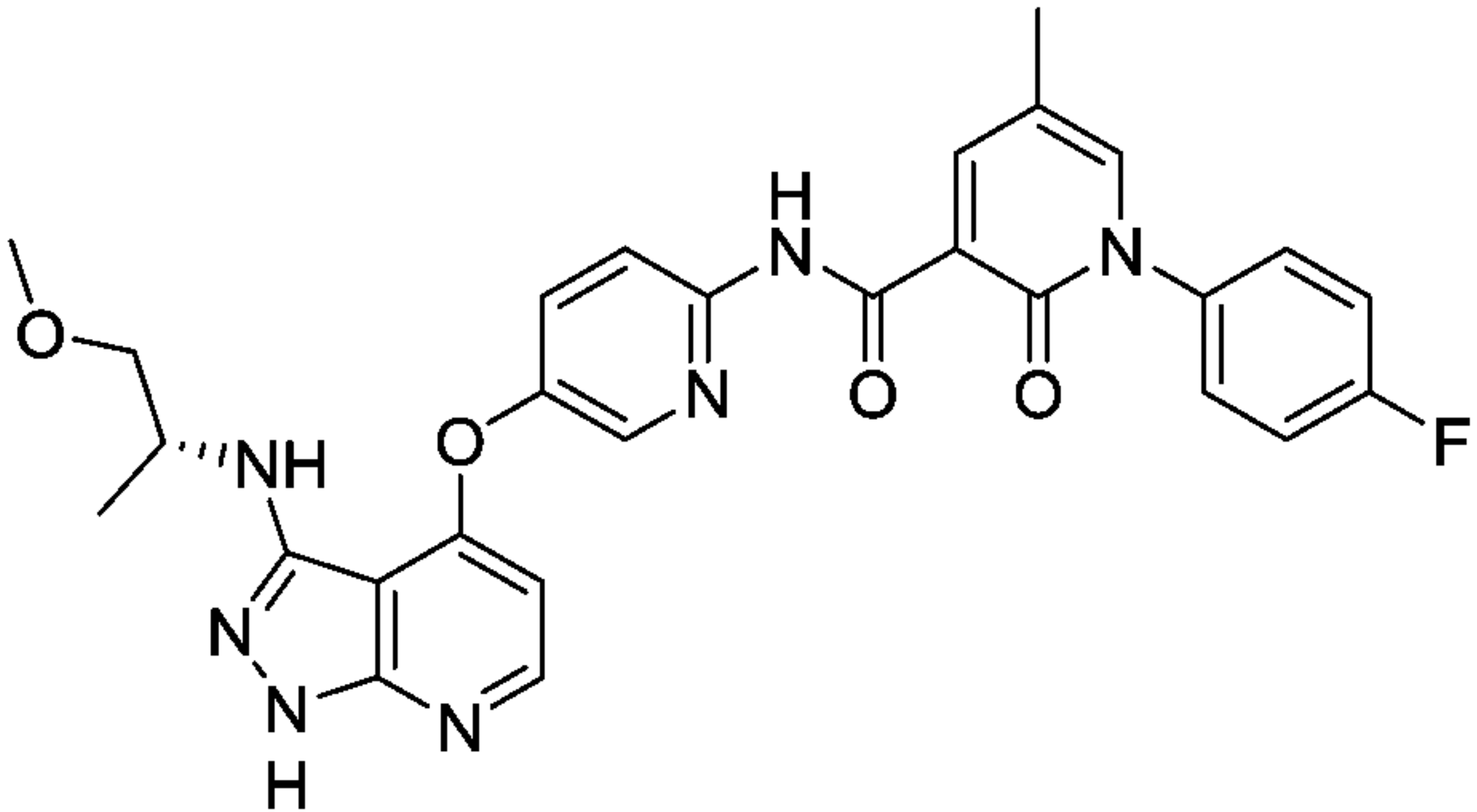
151		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲 酰胺	561.2 (M+H)
152		(S)-1-環丁基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲 酰胺	618.2 (M+H)
153		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲 酰胺	624.2 (M+H)
154		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲 酰胺	606.2 (M+H)
155		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲 酰胺	620.2 (M+H)

156		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-2-異丙基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺	621.2 (M+H)
157		1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	606.2 (M+H)
158		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	592.2 (M+H)
159		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(2-羥乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	622.2 (M+H)
160		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	561.2 (M+H)

161		(R)-1-環丁基-N-(3- 氟-4-((3-((1-甲氧基 丙-2-基)胺基)-1H- 吡唑并[3,4-b]吡啶- 4-基)氧基)苯基)-3- (4-氟苯基)-2,4-二氧 代-1,2,3,4-四氫嘧啶 -5-甲醯胺	618.3 (M+H)
162		(R)-N-(3-氟-4-((3- ((1-甲氧基丙-2-基) 胺基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-4-基)氧 基)苯基)-4-(4-氟苯 基)-2-異丙基-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氫- 1,2,4-三嗪-6-甲醯胺	607.2 (M+H)
163		(S)-N-(3-氟-4-((3- ((1-甲氧基丙-2-基) 胺基)-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-4-基)氧 基)苯基)-4-(4-氟苯 基)-2-異丙基-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氫- 1,2,4-三嗪-6-甲醯胺	607.2 (M+H)
164		N-(4-((3-((4,4-二氟 丁-2-基)胺基)-1H- 吡唑并[3,4-b]吡啶- 4-基)氧基)-3-氟苯 基)-3-(4-氟苯基)-1- 異丙基-2,4-二氧代- 1,2,3,4-四氫嘧啶-5- 甲醯胺	626.2 (M+H)
165		N-(4-((3-((4,4-二氟 丁-2-基)胺基)-1H- 吡唑并[3,4-b]吡啶- 4-基)氧基)-3-氟苯 基)-5-(4-氟苯基)-1- 甲基-4-氧代-1,4-二 氫吡啶-3-甲醯胺	581.2 (M+H)

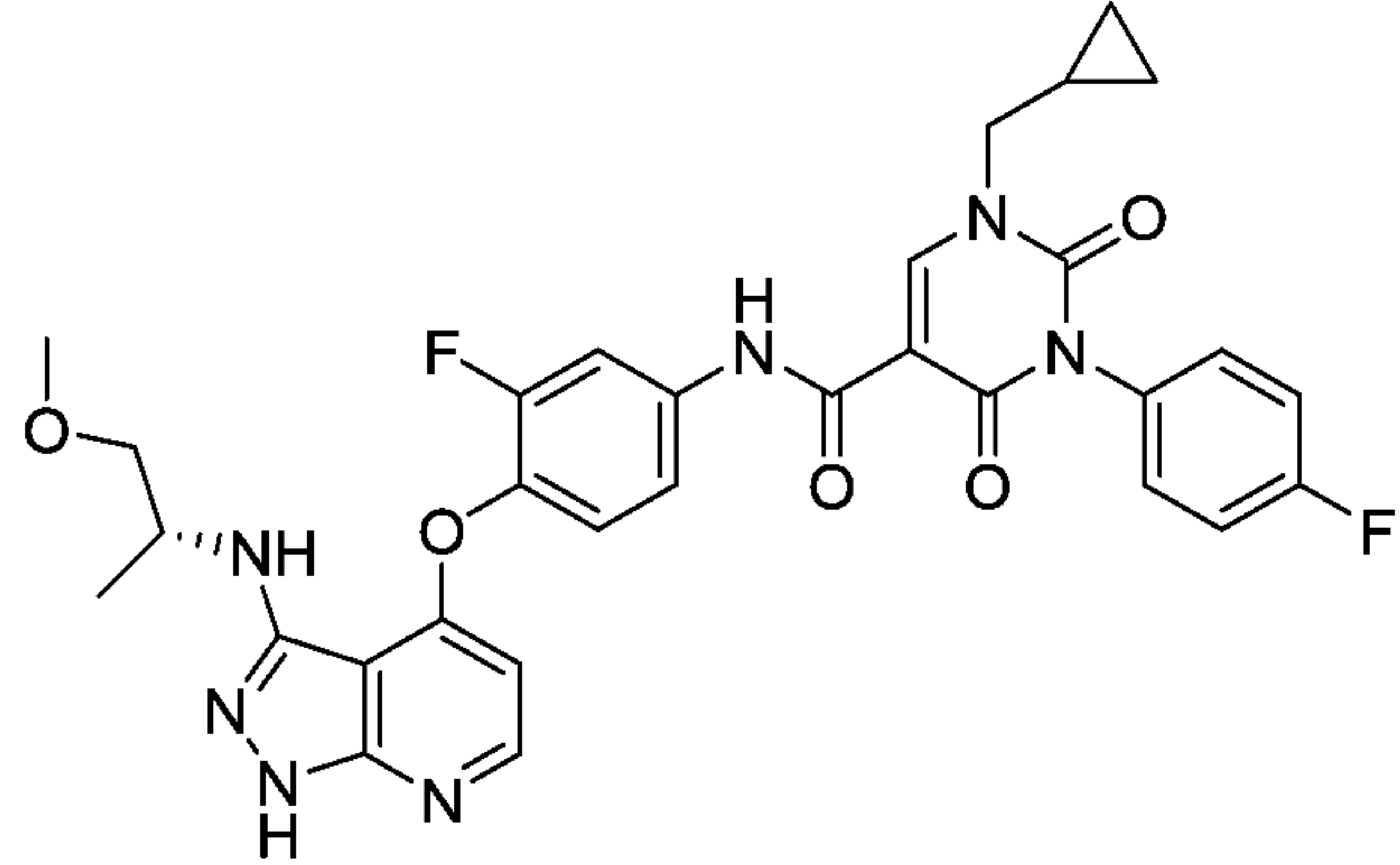
166		N-(4-((3-((4,4-二氟丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-6-異丙基-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	610.2 (M+H)
167		N-(5-((3-((4,4-二氟丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲醯胺	564.2 (M+H)
168		N-(5-((3-((4,4-二氟丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	564.2 (M+H)
169		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	561.2 (M+H)
170		N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	575.2 (M+H)

171		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(4-((3-((1-乙氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	638.3 (M+H)
172		(S)-N-(4-((3-((1-乙氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	575.2 (M+H)
173		(S)-N-(4-((3-((1-乙氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	562.2 (M+H)
174		(R)-5-(4-氟苯基)-1-異丙基-N-(5-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-甲醯胺	572.2 (M+H)
175		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-異丙基-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	590.2 (M+H)

176		(R)-2-(4-氟苯基)-6-異丙基-N-(5-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	573.2 (M+H)
177		(R)-5-環丙基-1-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	570.3 (M+H)
178		(R)-1-(4-氟苯基)-N-(5-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	544.2 (M+H)

實例179

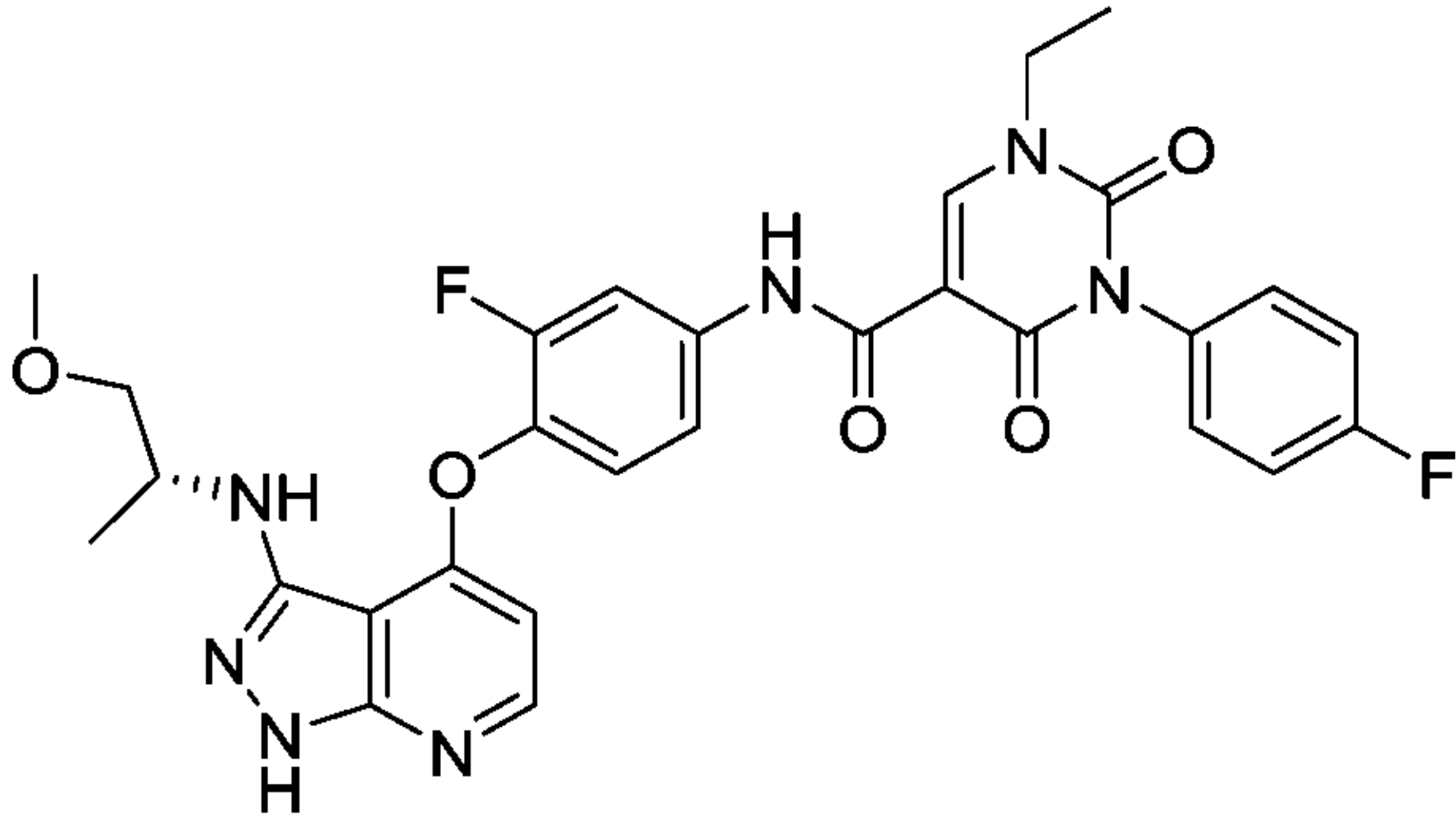
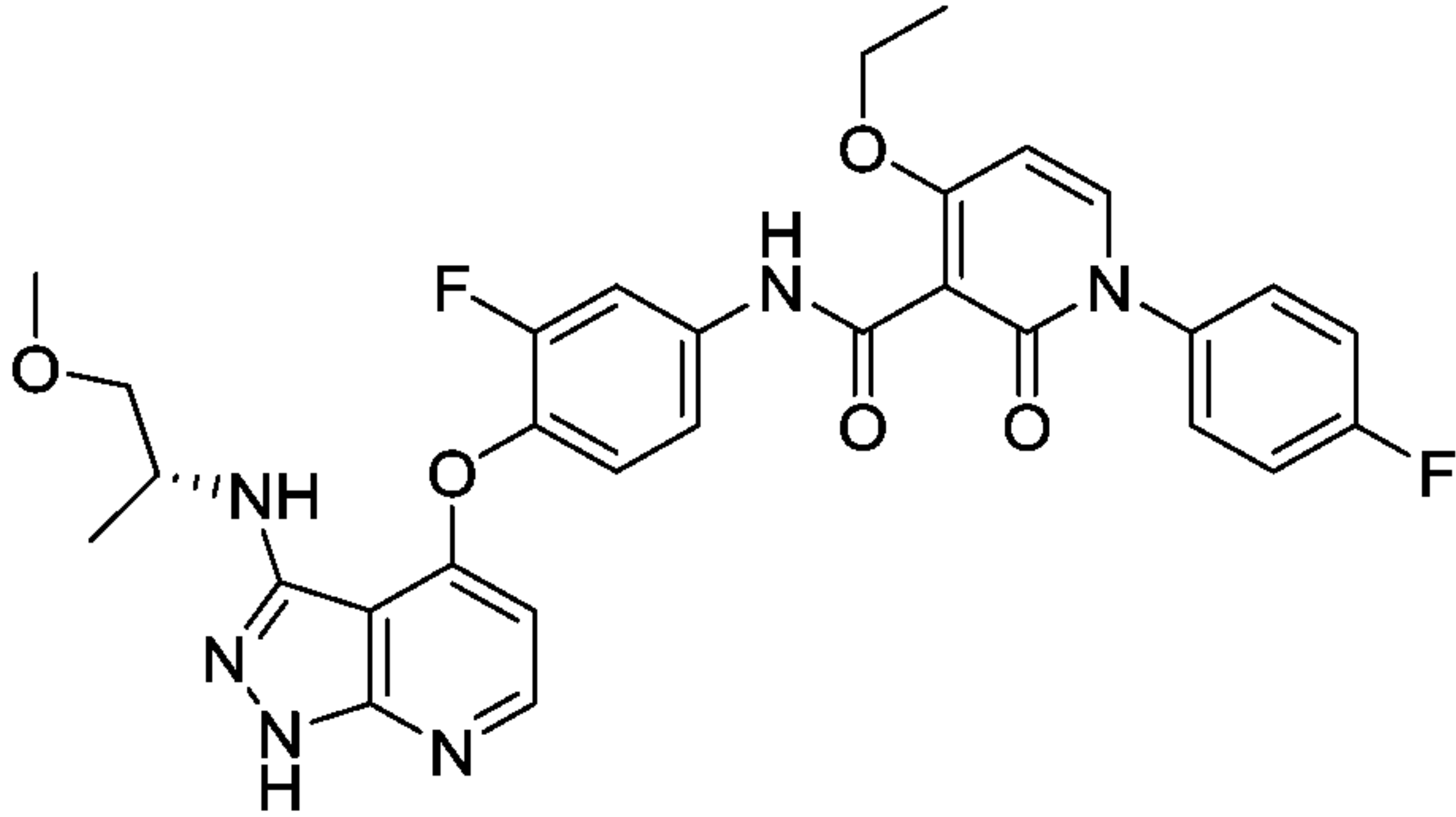
【1303】 (R)-1-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺



【1304】

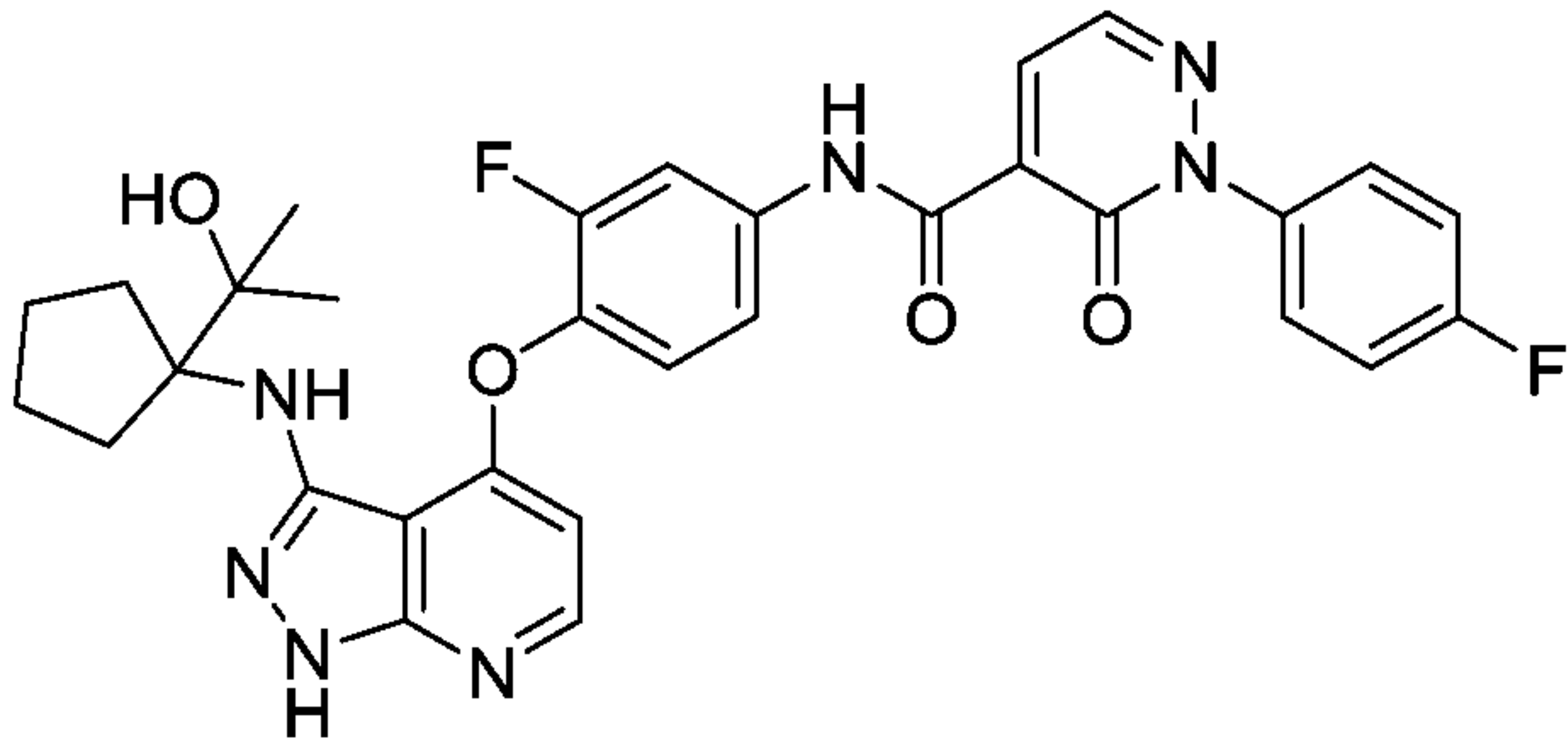
【1305】向1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸(製備10；0.0438公克，0.144毫莫耳濃度)、(R)-4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-胺(0.050公克，0.111毫莫耳濃度)、EDCI(0.0637公克，0.332毫莫耳濃度)與HOBt(0.0449公克，0.332毫莫耳濃度)的混合物中添加DMF(1.1毫升)並且攪拌隔夜。攪拌的同時，將反應混合物添加至30毫升冷水中。過濾所得固體且用水(15毫升)以及己烷(5毫升)洗滌。將分離出的固體懸浮於5毫升DCM中，用5毫升TFA處理且在50℃攪拌2小時。濃縮反應混合物且分配於飽和NaHCO₃與DCM之間。有機層用水洗滌且接著用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(5-50% EtOAc/DCM)上純化，得到(R)-1-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(54毫克，71%)。質譜： $m/z = 618.2$ (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 0.57 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)。

【1306】亦使用根據實例179的程序產生以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
180		(R)-1-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	592.2 (M+H)
181		(R)-4-乙氧基-N-(3-氟-4-((3-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	591.2 (M+H)

實例182

【1307】 N-(3-氟-4-((3-((1-(2-羟基丙-2-基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



【1308】

【1309】 步驟A：將N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(製備63；75毫克，0.11毫莫耳濃度)、1-胺基環戊烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(57毫克，0.32毫莫耳濃度)、1H-吡咯-2-羧酸(5.9毫克，0.053毫莫耳濃度)與K₂CO₃(117毫克，0.85毫莫耳濃度)懸浮於DMSO(1

毫升)中並且使氮氣鼓泡通過5分鐘。添加碘化亞銅(I)(10毫克，0.053毫莫耳濃度)且將反應物加熱至70℃隔夜。冷卻反應混合物，用EtOAc(10毫升)稀釋，攪拌10分鐘且過濾。濾液用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水，經由Celite®過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到1-((4-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)環戊烷-1-甲酸甲酯(25毫克，0.035毫莫耳濃度，33%產率)。

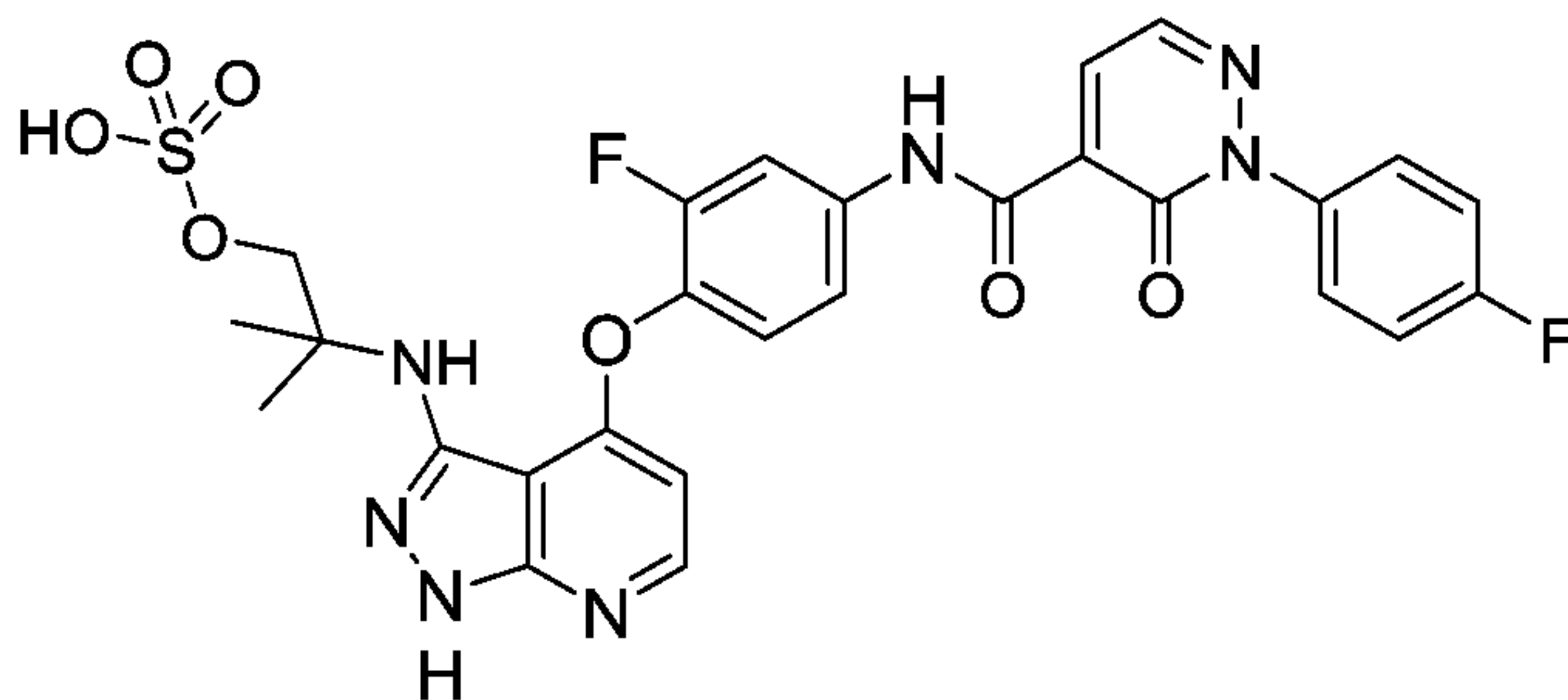
【1310】步驟B：將1-((4-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)環戊烷-1-甲酸甲酯(25毫克，0.035毫莫耳濃度)溶解於THF(1毫升)中且添加溴化甲基鎂(99微升，0.14毫莫耳濃度)。攪拌反應混合物10分鐘。將反應混合物分配於飽和NH₄Cl與EtOAc之間，且用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到N-(3-氟-4-((3-((1-(2-羥基丙-2-基)環戊基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(17毫克，0.024毫莫耳濃度，68%產率)。

【1311】步驟C：將N-(3-氟-4-((3-((1-(2-羥基丙-2-基)環戊基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(17毫克，0.024毫莫耳濃度)溶解於DCM(1毫升)中且添加TFA(2毫升)。在37℃攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且分配於DCM與1 N NaOH之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(1-15% MeOH/DCM)上純化，得

到呈黃色固體狀的N-(3-氟-4-((3-((1-(2-羥基丙-2-基)環戊基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(9.4毫克，0.016毫莫耳濃度，66%產率)。質譜： $m/z = 602.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.85 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.42 (ddd, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 6.10 (dd, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.55 (s, 6H)。

【1312】實例183

【1313】 2-((4-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺基)苯氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)-2-甲基丙基硫酸氢酯



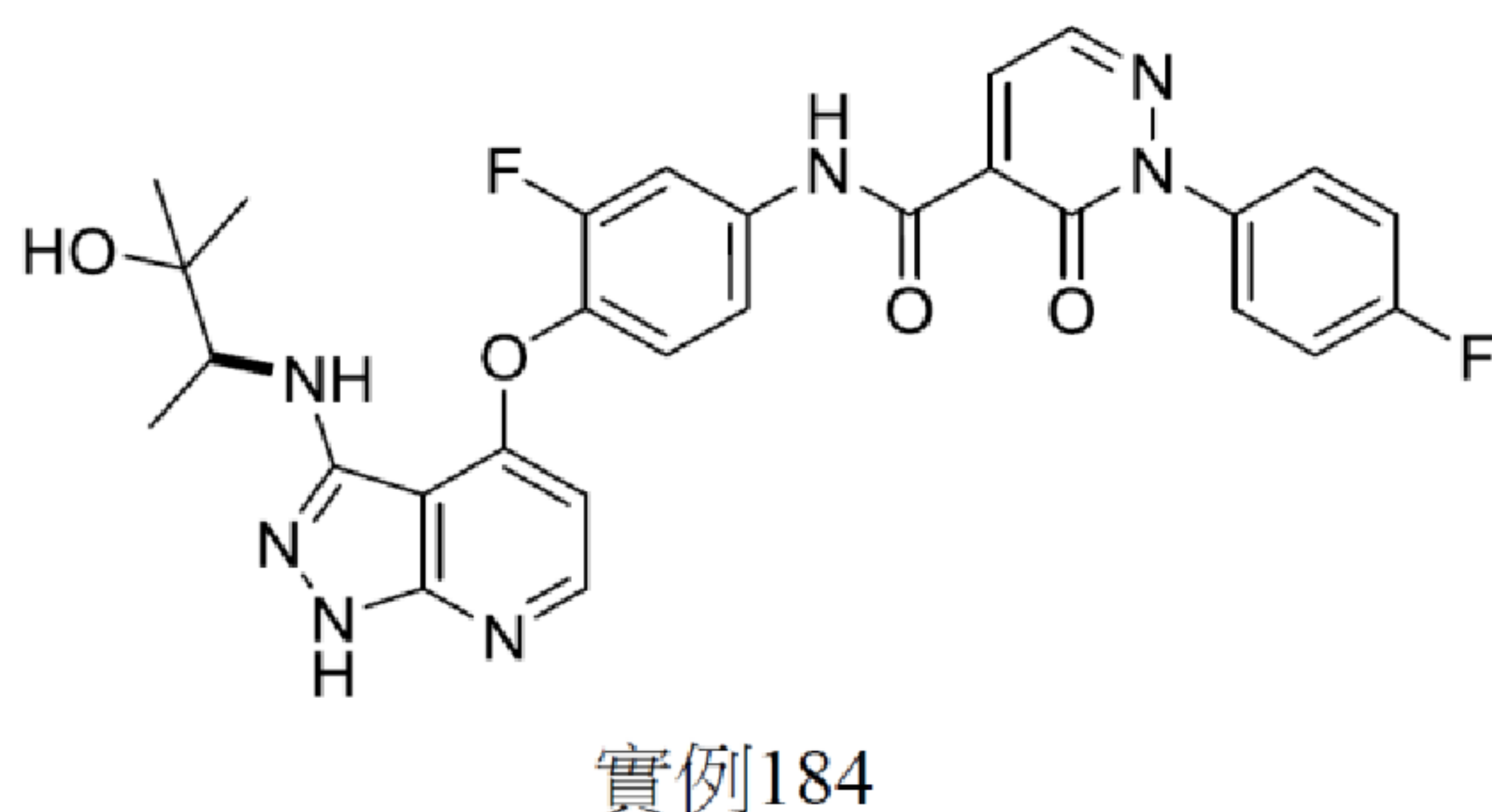
【1314】

【1315】 將N-(3-氟-4-((3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例3；50毫克，0.0913毫莫耳濃度)懸浮於DMF(1毫升)中且升溫至50℃。添加氯磺酸(9微升，0.14毫莫耳濃度)且攪拌反應混合物10分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，添加MTBE(2毫升)，且劇烈攪拌反應混合物10分鐘。傾析反應混合物且剩餘油狀物在劇烈攪拌下用水(2毫升)處理。過濾所得固體且乾燥，得到呈黃色固體狀的2-((4-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)-2-甲基丙基硫酸氫酯(44毫克，0.0701毫莫耳濃度，76.8%產率)。質譜： $m/z = 548.2$ (M+H-SO₃)。¹H NMR (CDCl₃) δ

12.38 (br s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.03 (dd, 1h), 7.69 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)。

實例184及185

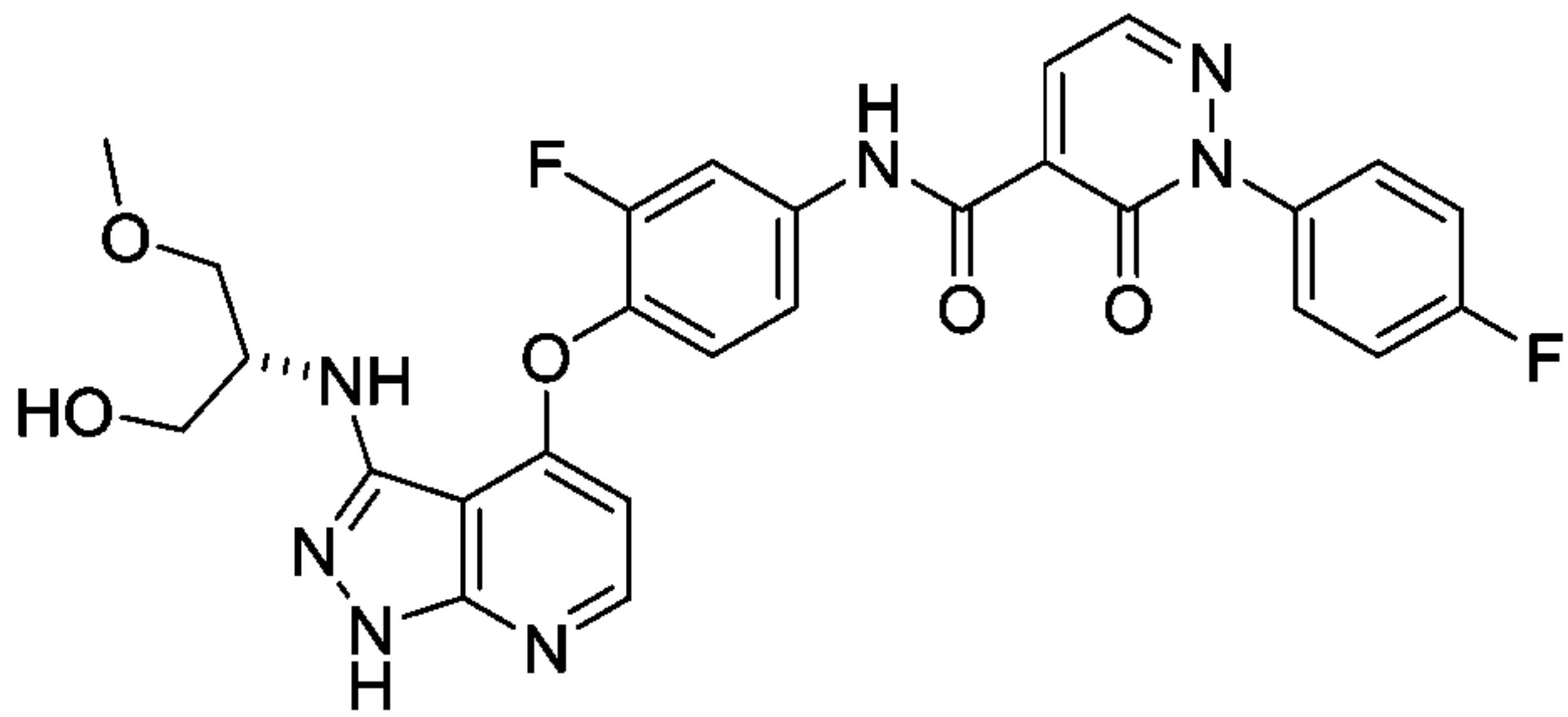
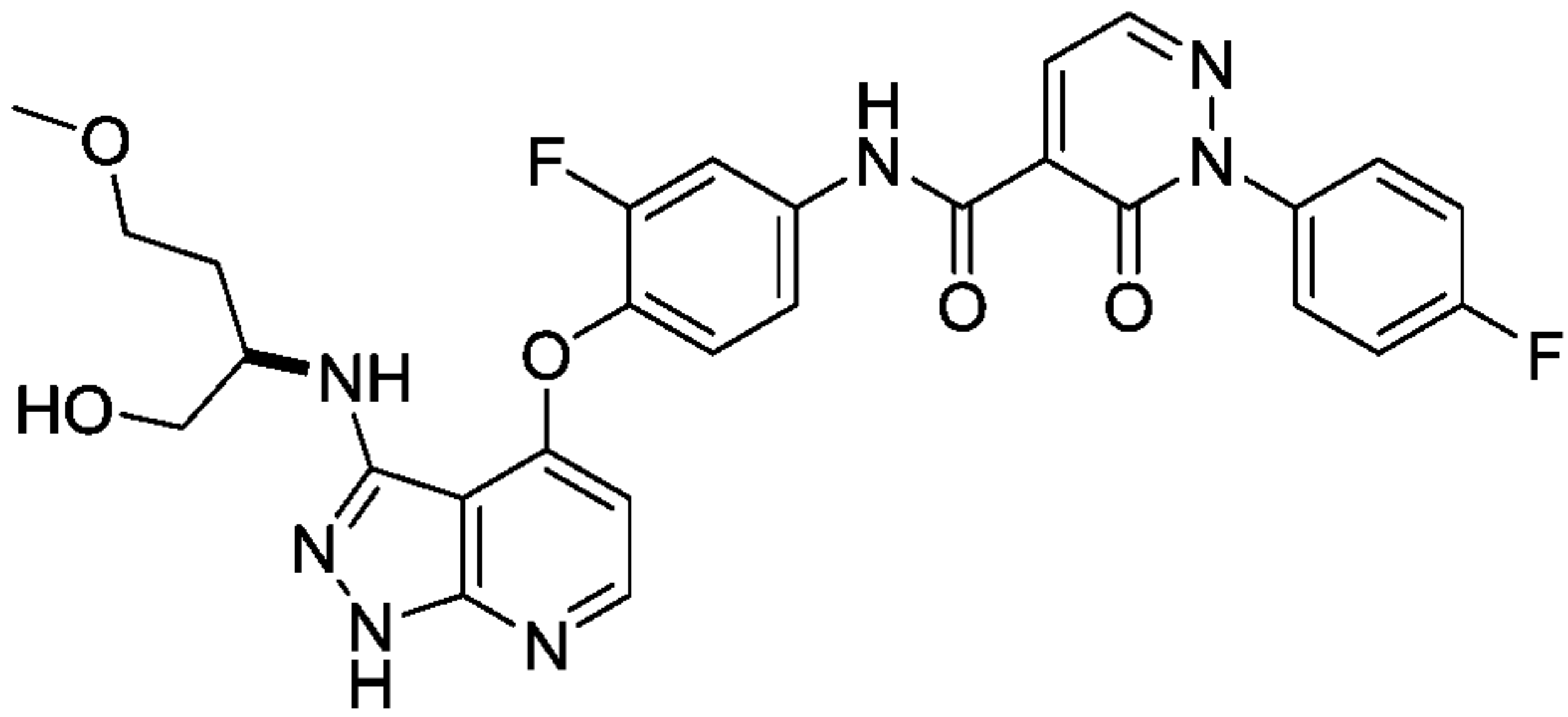
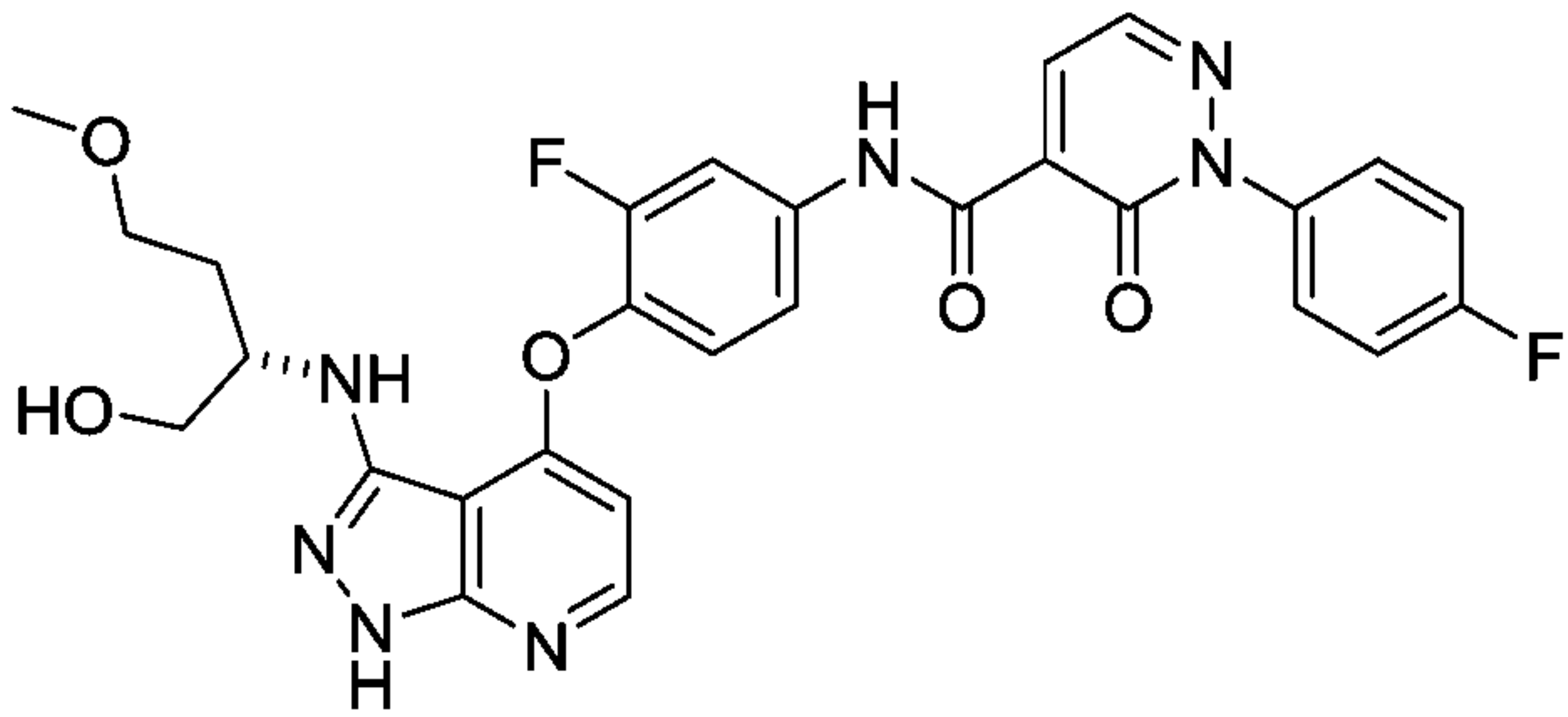
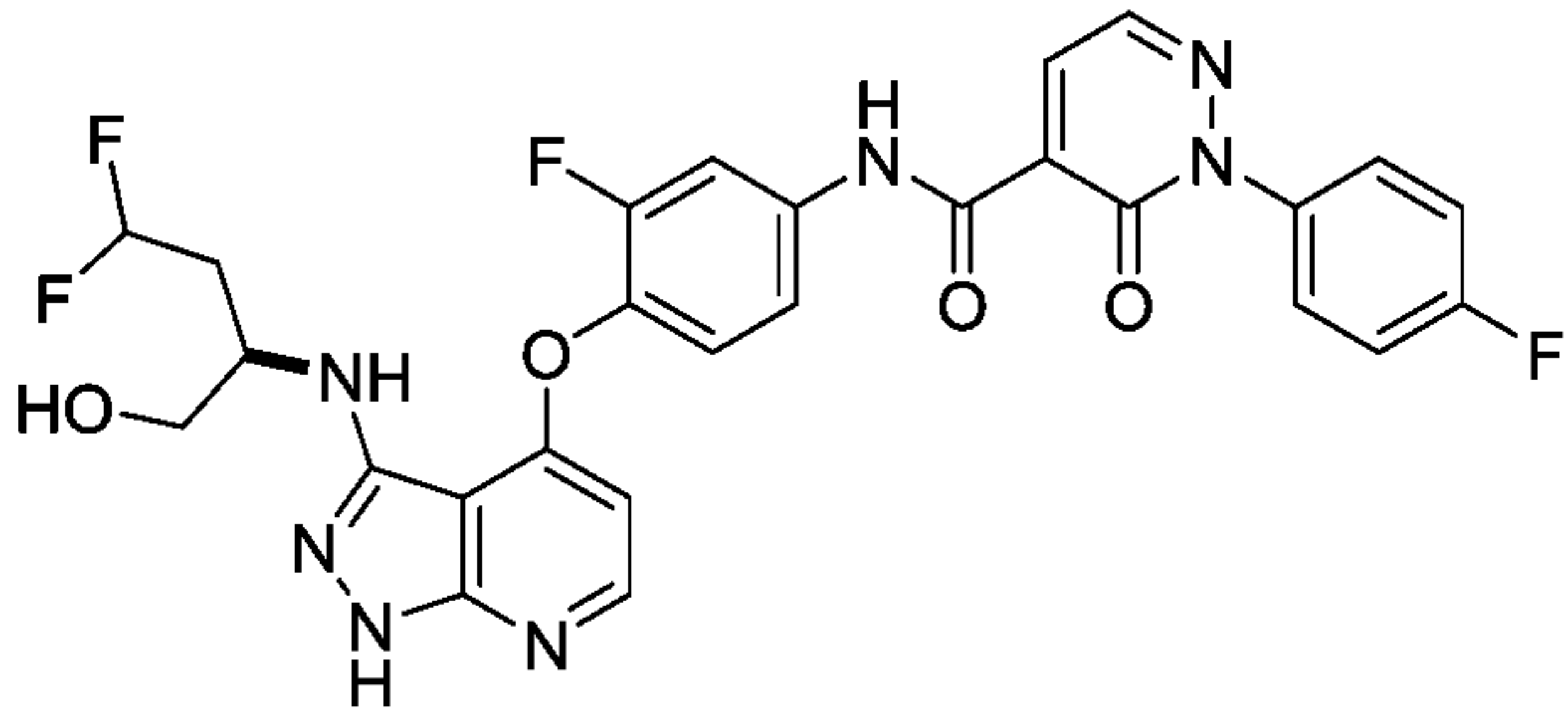
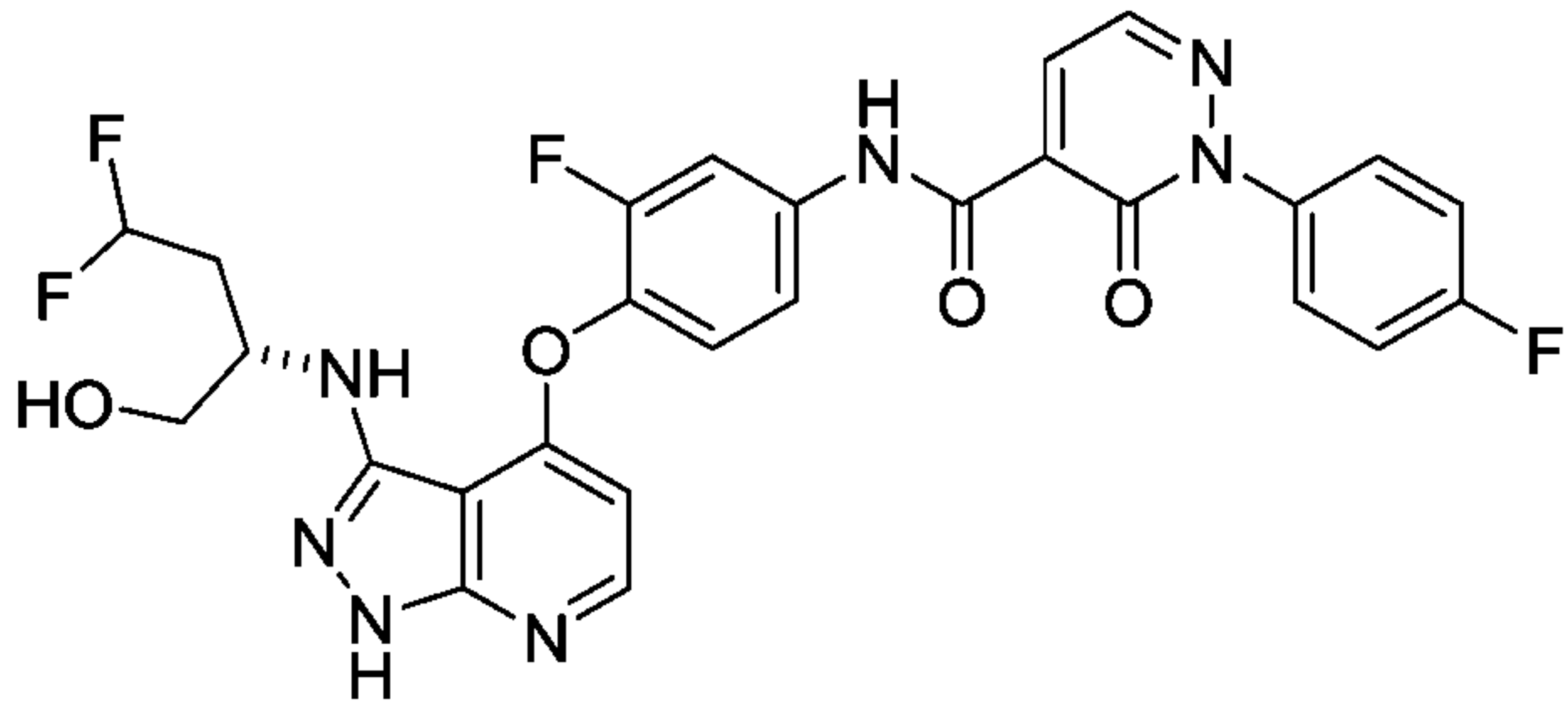
【1316】 (S)-N-(3-氟-4-((3-((3-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例184)以及(R)-N-(3-氟-4-((3-((3-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例185)



【1317】 N-(3-氟-4-((3-((3-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺在對掌性技術(Chiral Tech)IA管柱(5-70% MeOH:IPA:DIEA 80:20:0.1)上純化，得到各種純化對映異構體。絕對組態未知。峰1：質譜： $m/z = 562.1$ (M+H)。峰2：質譜： $m/z = 562.1$ (M+H)。

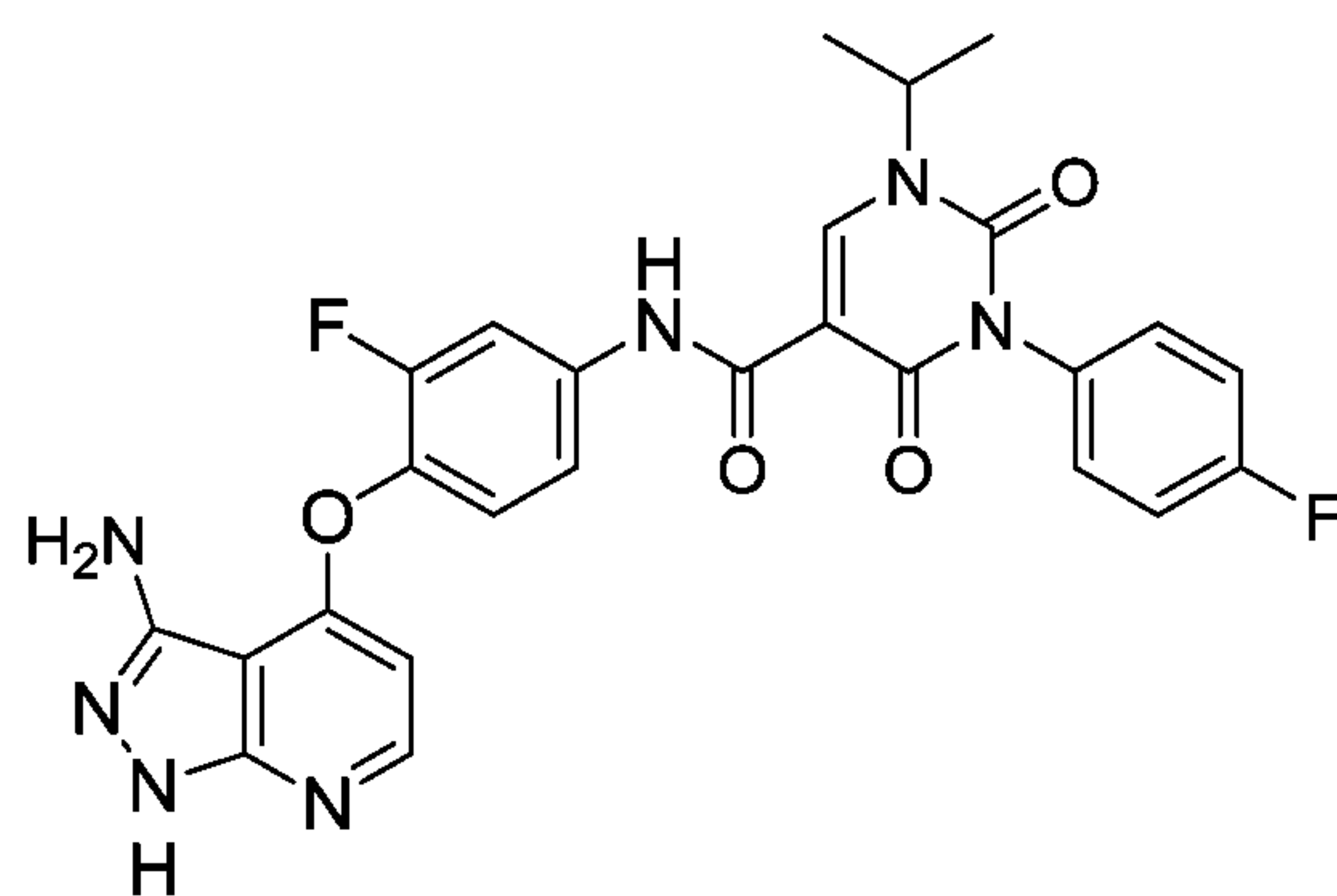
【1318】 依循實例184的程序，將如上文所述呈狀外消旋物製備的以下單一對映異構體自其外消旋混合物中分離。

實例編號	結構	名稱	質譜
186		N-(3-氟-4-((3-(((1S,2R)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	574.2 (M+H)
187		N-(3-氟-4-((3-(((1R,2S)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	574.2 (M+H)
188		(S)-N-(3-氟-4-((3-((4-羥基-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	592.2 (M+H)
189		(R)-N-(3-氟-4-((3-((4-羥基-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	592.2 (M+H)
190		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	564.2 (M+H)

191		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	564.1 (M+H)
192		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-4-甲氧基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
193		(S)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基-4-甲氧基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	578.2 (M+H)
194		(R)-N-(4-((3-((4,4-二氟-1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	584.2 (M+H)
195		(S)-N-(4-((3-((4,4-二氟-1-羟基丁-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢喹嗪-4-甲酰胺	584.2 (M+H)

實例196

【1319】 N-(4-((3-胺基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酰胺



【1320】

【1321】 步驟A：將N-(3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(製備65；100毫克，0.13毫莫耳濃度)、胺基甲酸第三丁酯(0.153公克，1.3毫莫耳濃度)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.032毫升，0.26毫莫耳濃度)、K₃PO₄(0.16公克，0.78毫莫耳濃度)與碘化亞銅(I)(0.024公克，0.13毫莫耳濃度)於二噁烷(2毫升)中的懸浮液在60℃下攪拌12小時。反應混合物是用水(30毫升)稀釋且用DCM(3×20毫升)萃取。有機層用鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠(20-60% EtOAc/己烷)上純化，得到(4-(2-氟-4-(3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺基)苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(45.8毫克，46%)。

【1322】 步驟B：向(4-(2-氟-4-(3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺基)苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(45.8毫克，0.061毫莫耳濃度)於DCM(1毫升)中的溶液中添加TFA(2毫升)。混合物在35℃攪拌6小時，接著在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於MeOH/DCM中，用K₂CO₃(25.2毫克，0.182毫莫耳濃度)處理且攪拌3小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物在矽膠(0-5% MeOH/DCM)上純

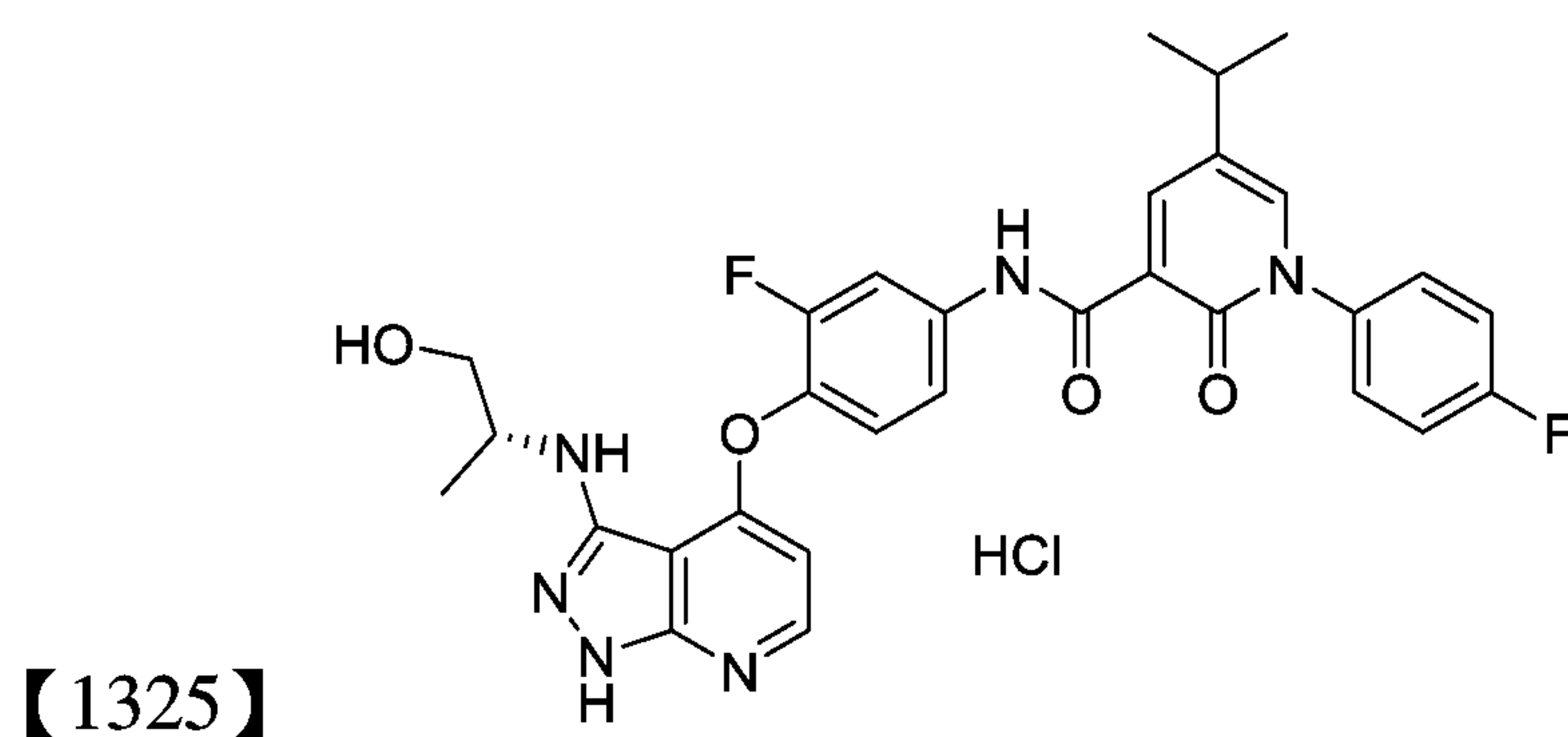
化，得到N-(4-((3-胺基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺(20.3毫克，60%)。質譜： $m/z = 534.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 6.11 (dd, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.51 (d, 6H)。

【1323】亦使用根據實例196的程序合成以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
197		N-(3-氟-4-((3-(甲基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	548.2 (M+H)
198		N-(4-((3-(乙基胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲醯胺	562.2 (M+H)

實例199

【1324】(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-異丙基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽



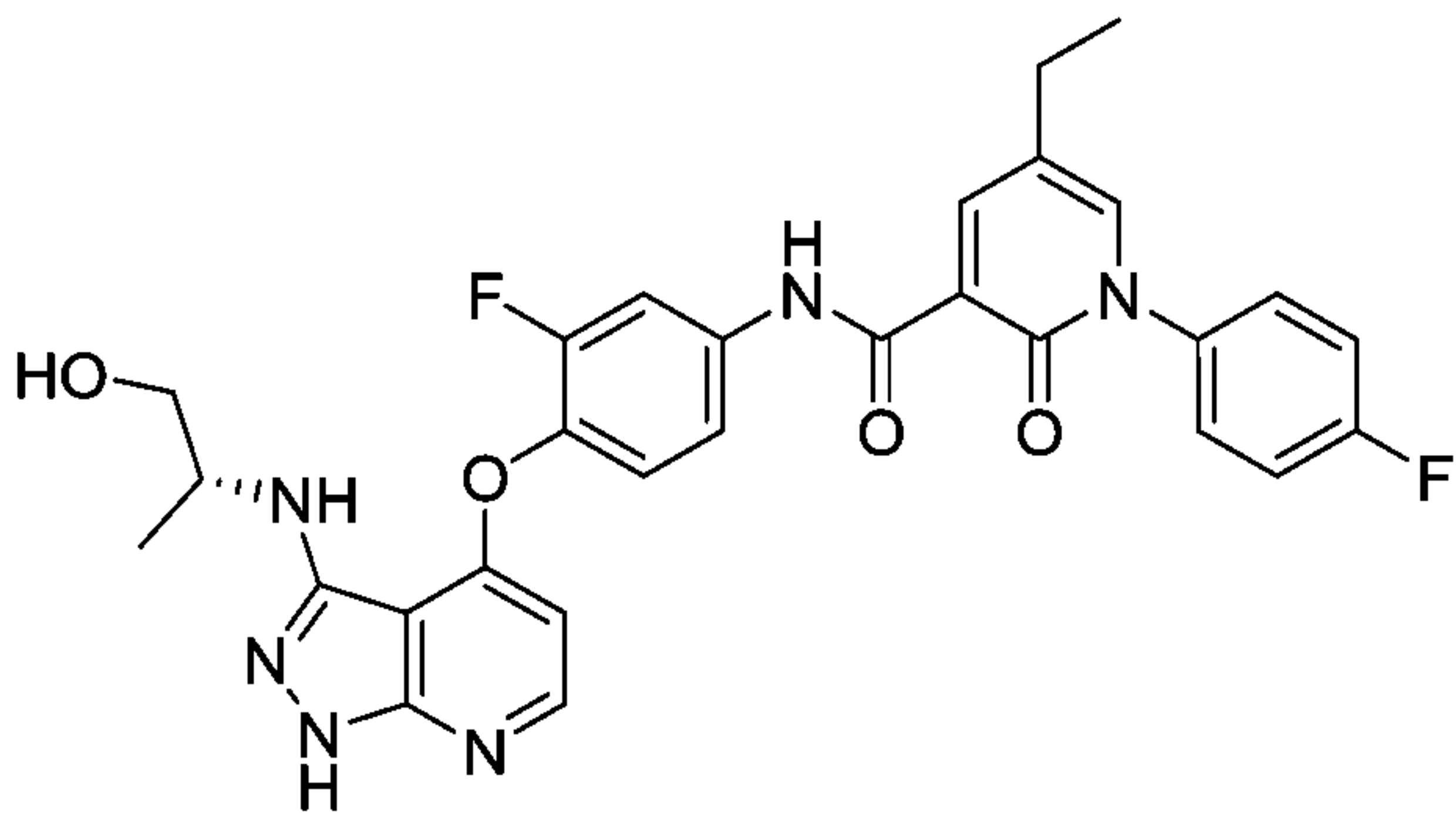
【1326】 步驟A：將1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(製備48；93.7毫克，0.343毫莫耳濃度)溶解於DMF(3 mL)中。添加六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘(V)(130毫克，0.343毫莫耳濃度)且攪拌溶液5分鐘，隨後添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(119微升，0.686毫莫耳濃度)以及(R)-2-((4-(4-胺基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基)丙-1-醇(製備53；100毫克，0.229毫莫耳濃度)。攪拌隔夜之後，將反應混合物分配於水與EtOAc之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠上純化，得到(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(194毫克，0.280毫莫耳濃度，123%產率)。

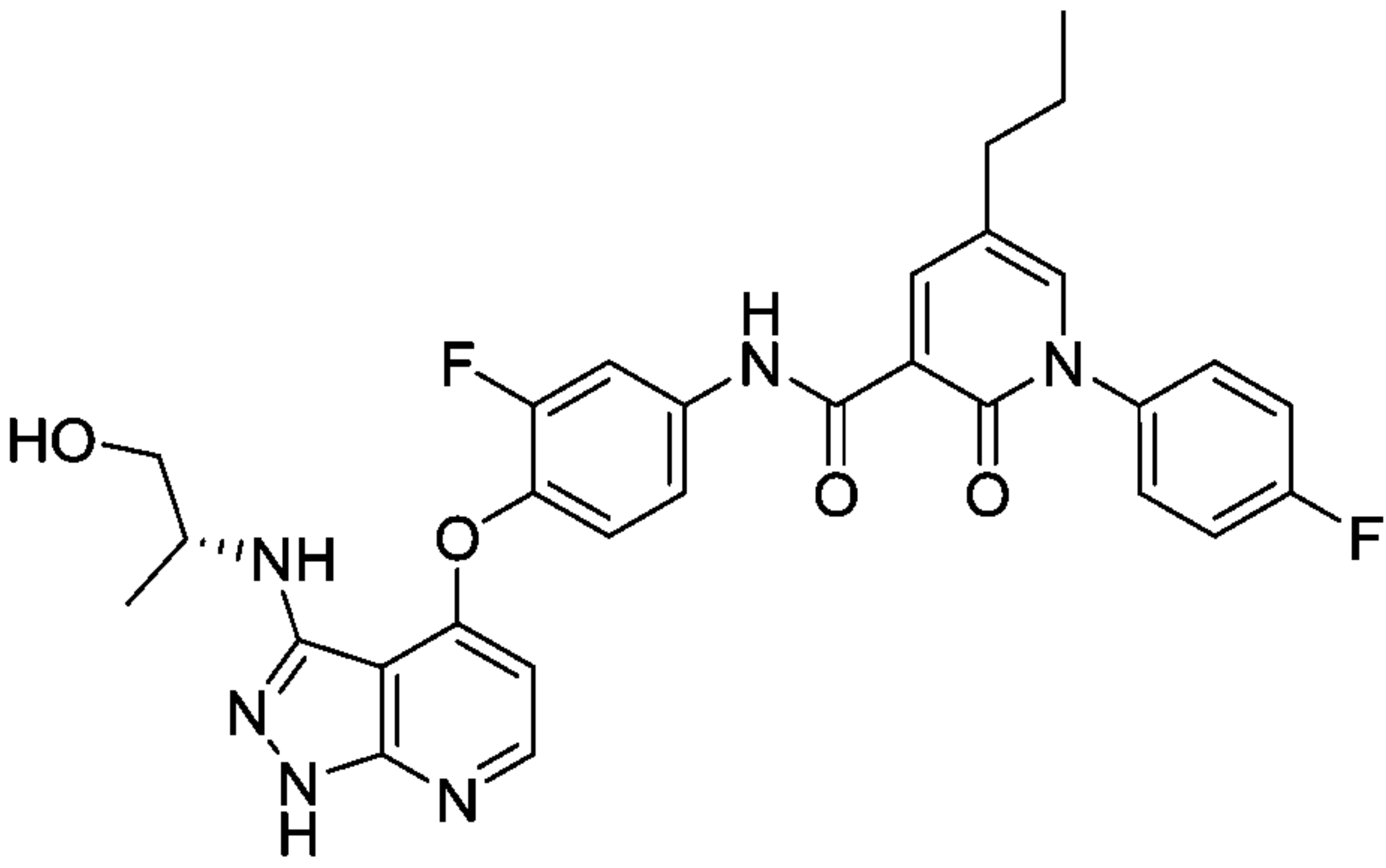
【1327】 步驟B：將(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(190毫克，0.274毫莫耳濃度)溶解於25毫升甲醇及5毫升EtOAc中。添加10% Pd/C(30毫克，0.253毫莫耳濃度)且溶液用氫氣氣球淨化且在氫氣氣球壓力下攪拌1小時。過濾反應混合物且濃縮。殘餘物在矽膠(20% DCM/EtOAc)上純化，得到(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯

甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-異丙基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(138毫克，0.199毫莫耳濃度，72.4%產率)。

【1328】步驟C：將(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-異丙基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(138毫克，0.199毫莫耳濃度)在DCM(1毫升)中製成漿液且添加TFA(20毫升)且加熱至50C維持4小時。濃縮反應混合物，分配於EtOAc與1 M NaOH之間，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠上純化且將分離出的產物轉化成HCl鹽，得到呈黃色固體狀的(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-異丙基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽。質譜：m/z = 575.2 (M+H-HCl)。¹H NMR (CDCl₃) δ 12.30 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 3H), 6.12 (d, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 1.30 (d, 6H)。

【1329】亦使用根據實例199的程序合成以下化合物。

實例編號	結構	名稱	質譜
200		(R)-5-乙基-N-(3-氟-4-((3-((1-羥基丙-2-基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	561.2 (M+H)

201		(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羟基丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-5-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	575.2 (M+H)
-----	--	--	----------------

縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Boc, BOC	羧酸第三丁酯
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	當量
h	小時
HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物或六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗
HOAc	乙酸
IPA	異丙醇
min	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
10% Pd/C	10 wt.%鈀(乾基)，活性碳，濕式，Degussa
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀(0)

Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
X-PHOS	二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦

【1330】 例示性實施例

實施例1. 一種式I化合物，其中所述化合物是實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者其溶劑合物。

實施例2. 一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，以及(b)另一種治療劑。

實施例3. 一種醫藥組合，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例4. 如實施例2的醫藥組合或如實施例3的用途，其中式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配成同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來在治療上是有效的。

實施例5. 一種醫藥組成物，其包括(a)式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例6. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例7. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是畢尼替尼及恩拉菲尼。

實施例8. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是畢尼替尼。

實施例9. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是恩拉菲尼。

實施例10. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是司美替尼。

實施例11. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是索拉非尼。

實施例12. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是曲美替尼。

實施例13. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是維羅非尼。

實施例14. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是EGFR抑制劑。

實施例15. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是西妥昔單抗或者其生物類似藥。

實施例16. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是帕尼單抗或者其生物類似藥。

實施例17. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是埃羅替尼。

實施例18. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是拉帕替尼。

實施例19. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是吉非替尼。

實施例20. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是檢查點抑制劑。

實施例21. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是尼沃單抗或者其生物類似藥。

實施例22. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是派姆單抗或者其生物類似藥。

實施例23. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是賽咪單抗或者其生物類似藥。

實施例24. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是皮立珠單抗或者其生物類似藥。

實施例25. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是阿特珠單抗或者其生物類似藥。

實施例26. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是艾維路單抗或者其生物類似藥。

實施例27. 如實施例2的醫藥組合，或者如實施例3的用途，或者如實施例5的醫藥組成物，其中另一種治療劑是德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例28. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽，以及(b)另一種治療劑。

實施例29. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例30. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，其中實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配成各別組成物或者劑型以便同時、分別或者依序使用，以用於療法中，其中實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、

84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例31. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號25、37、46、48、55、58、72、76、77、78、83、84、85、91、97、100、103、105、107、108、114、115、119、121、124、125、126、127、129、151、152、163、169、188、190、199、200或者201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽；(b)另一種治療劑；以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例32. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例33. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是畢尼替尼及恩拉菲尼。

實施例34. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是畢尼替尼。

實施例35. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是恩拉菲尼。

實施例36. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是司美替尼。

實施例37. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是索拉非尼。

實施例38. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是曲美替尼。

實施例39. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是維羅非尼。

實施例40. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是EGFR抑制劑。

實施例41. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是西妥昔單抗或者其生物類似藥。

實施例42. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是帕尼單抗或者其生物類似藥。

實施例43. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是埃羅替尼。

實施例44. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是拉帕替尼。

實施例45. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是吉非替尼。

實施例46. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是檢查點抑制劑。

實施例47. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是尼沃單抗或者其生物類似藥。

實施例48. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是派姆單抗或者其生物類似藥。

實施例49. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是賽咪單抗或者其生物類似藥。

實施例50. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是皮立珠單抗或者其生物類似藥。

實施例51. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是阿特珠單抗或者其生物類似藥。

實施例52. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是艾維路單抗或者其生物類似藥。

實施例53. 如實施例28的醫藥組合，或者如實施例29的用途，或者如實施例31的醫藥組成物，其中另一種治療劑是德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例54. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，以及(b)另一種治療劑。

實施例55. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例56. 如實施例54的醫藥組合，或者如實施例55的用途，其

中實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例57. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號25的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例58. 如實施例54的醫藥組合，或者如實施例55的用途，或者如實施例57的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例59. 如實施例54的醫藥組合，或者如實施例55的用途，或者如實施例57的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例60. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例61. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例62. 如實施例60的醫藥組合，或者如實施例61的用途，其中實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被

調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例63. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號37的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例64. 如實施例60的醫藥組合，或者如實施例61的用途，或者如實施例63的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例65. 如實施例60的醫藥組合，或者如實施例61的用途，或者如實施例63的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例66. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例67. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例68. 如實施例66的醫藥組合，或者如實施例67的用途，其中實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法

中，其中實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例69. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號46的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例70. 如實施例66的醫藥組合，或者如實施例67的用途，或者如實施例69的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例71. 如實施例66的醫藥組合，或者如實施例67的用途，或者如實施例70的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例72. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例73. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例74. 如實施例72的醫藥組合，或者如實施例73的用途，其中實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一

種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例75. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號48的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例76. 如實施例72的醫藥組合，或者如實施例73的用途，或者如實施例75的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例77. 如實施例72的醫藥組合，或者如實施例73的用途，或者如實施例75的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例78. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例79. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例80. 如實施例78的醫藥組合，或者如實施例79的用途，其中實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例81. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號55的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例82. 如實施例78的醫藥組合，或者如實施例79的用途，或者如實施例81的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例83. 如實施例78的醫藥組合，或者如實施例79的用途，或者如實施例81的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例84. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例85. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例86. 如實施例84的醫藥組合，或者如實施例85的用途，其中實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號58的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例87. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號58的化合物或

者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例88. 如實施例84的醫藥組合，或者如實施例85的用途，或者如實施例87的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例89. 如實施例84的醫藥組合，或者如實施例85的用途，或者如實施例87的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例90. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例91. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例92. 如實施例90的醫藥組合，或者如實施例91的用途，其中實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例93. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號72的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受

的稀釋劑或載劑。

實施例94. 如實施例90的醫藥組合，或者如實施例91的用途，或者如實施例93的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例95. 如實施例90的醫藥組合，或者如實施例91的用途，或者如實施例93的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例96. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例97. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例98. 如實施例96的醫藥組合，或者如實施例97的用途，其中實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例99. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號76的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例100. 如實施例96的醫藥組合，或者如實施例97的用途，或者如實施例99的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例101. 如實施例96的醫藥組合，或者如實施例97的用途，或者如實施例99的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例102. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例103. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例104. 如實施例102的醫藥組合，或者如實施例103的用途，其中實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例105. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號77的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例106. 如實施例102的醫藥組合，或者如實施例103的用

途，或者如實施例105的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例107. 如實施例102的醫藥組合，或者如實施例103的用途，或者如實施例105的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例108. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例109. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例110. 如實施例108的醫藥組合，或者如實施例109的用途，其中實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例111. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號78的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例112. 如實施例108的醫藥組合，或者如實施例109的用途，或者如實施例111的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 113. 如實施例 108 的醫藥組合，或者如實施例 109 的用途，或者如實施例 111 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例 114. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 83 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例 115. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 83 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例 116. 如實施例 114 的醫藥組合，或者如實施例 115 的用途，其中實例編號 83 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號 83 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例 117. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號 83 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例 118. 如實施例 114 的醫藥組合，或者如實施例 115 的用途，或者如實施例 117 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 119. 如實施例 114 的醫藥組合，或者如實施例 115 的用途，

途，或者如實施例117的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例120. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例121. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例122. 如實施例120的醫藥組合，或者如實施例121的用途，其中實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例123. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號84的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例124. 如實施例120的醫藥組合，或者如實施例121的用途，或者如實施例123的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例125. 如實施例120的醫藥組合，或者如實施例121的用途，或者如實施例123的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者

組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例126. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例127. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例128. 如實施例126的醫藥組合，或者如實施例127的用途，其中實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例129. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號85的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例130. 如實施例126的醫藥組合，或者如實施例127的用途，或者如實施例129的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例131. 如實施例126的醫藥組合，或者如實施例127的用途，或者如實施例129的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲

美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例132. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例133. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例134. 如實施例132的醫藥組合，或者如實施例133的用途，其中實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例135. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號91的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例136. 如實施例132的醫藥組合，或者如實施例133的用途，或者如實施例135的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例137. 如實施例132的醫藥組合，或者如實施例133的用途，或者如實施例135的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其

生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例138. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例139. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例140. 如實施例138的醫藥組合，或者如實施例139的用途，其中實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例141. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號97的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例142. 如實施例138的醫藥組合，或者如實施例139的用途，或者如實施例141的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例143. 如實施例138的醫藥組合，或者如實施例139的用途，或者如實施例141的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物

類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例 144. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 100 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例 145. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 100 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例 146. 如實施例 144 的醫藥組合，或者如實施例 145 的用途，其中實例編號 100 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號 100 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例 147. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號 100 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例 148. 如實施例 144 的醫藥組合，或者如實施例 145 的用途，或者如實施例 147 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 149. 如實施例 144 的醫藥組合，或者如實施例 145 的用途，或者如實施例 147 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、

皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例150. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例151. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例152. 如實施例150的醫藥組合，或者如實施例151的用途，其中實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例153. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號103的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例154. 如實施例150的醫藥組合，或者如實施例151的用途，或者如實施例153的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例155. 如實施例150的醫藥組合，或者如實施例151的用途，或者如實施例153的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維

路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例 156. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 105 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例 157. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 105 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例 158. 如實施例 156 的醫藥組合，或者如實施例 157 的用途，其中實例編號 105 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號 105 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例 159. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號 105 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例 160. 如實施例 156 的醫藥組合，或者如實施例 157 的用途，或者如實施例 159 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 161. 如實施例 156 的醫藥組合，或者如實施例 157 的用途，或者如實施例 159 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例162. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例163. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例164. 如實施例162的醫藥組合，或者如實施例163的用途，其中實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例165. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號107的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例166. 如實施例162的醫藥組合，或者如實施例163的用途，或者如實施例165的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例167. 如實施例162的醫藥組合，或者如實施例163的用途，或者如實施例165的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例168. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或

者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例169. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例170. 如實施例168的醫藥組合，或者如實施例169的用途，其中實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例171. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號108的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例172. 如實施例168的醫藥組合，或者如實施例169的用途，或者如實施例171的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例173. 如實施例168的醫藥組合，或者如實施例169的用途，或者如實施例171的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例174. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例175. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例176. 如實施例174的醫藥組合，或者如實施例175的用途，其中實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例177. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號114的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例178. 如實施例174的醫藥組合，或者如實施例175的用途，或者如實施例177的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例179. 如實施例174的醫藥組合，或者如實施例175的用途，或者如實施例177的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例180. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例181. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號115的化合物或者

其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例182. 如實施例180的醫藥組合，或者如實施例181的用途，其中實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例183. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號115的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例184. 如實施例180的醫藥組合，或者如實施例181的用途，或者如實施例183的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例185. 如實施例180的醫藥組合，或者如實施例181的用途，或者如實施例183的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例186. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例187. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例188. 如實施例186的醫藥組合，或者如實施例187的用途，其中實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例189. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號119的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例190. 如實施例186的醫藥組合，或者如實施例187的用途，或者如實施例189的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例191. 如實施例186的醫藥組合，或者如實施例187的用途，或者如實施例189的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例192. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例193. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例194. 如實施例192的醫藥組合，或者如實施例193的用途

途，其中實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例195. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號121的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例196. 如實施例192的醫藥組合，或者如實施例193的用途，或者如實施例195的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例197. 如實施例192的醫藥組合，或者如實施例193的用途，或者如實施例195的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例198. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例199. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例200. 如實施例198的醫藥組合，或者如實施例199的用途，其中實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種

治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例201. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號124的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例202. 如實施例198的醫藥組合，或者如實施例199的用途，或者如實施例201的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例203. 如實施例198的醫藥組合，或者如實施例199的用途，或者如實施例201的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例204. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例205. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例206. 如實施例204的醫藥組合，或者如實施例205的用途，其中實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用

於療法中，其中實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例207. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號125的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例208. 如實施例204的醫藥組合，或者如實施例205的用途，或者如實施例207的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例209. 如實施例204的醫藥組合，或者如實施例205的用途，或者如實施例207的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例210. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例211. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例212. 如實施例210的醫藥組合，或者如實施例211的用途，其中實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的

量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例213. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號126的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例214. 如實施例210的醫藥組合，或者如實施例211的用途，或者如實施例213的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例215. 如實施例210的醫藥組合，或者如實施例211的用途，或者如實施例213的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例216. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例217. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例218. 如實施例216的醫藥組合，或者如實施例217的用途，其中實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例219. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號127的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例220. 如實施例216的醫藥組合，或者如實施例217的用途，或者如實施例219的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例221. 如實施例216的醫藥組合，或者如實施例217的用途，或者如實施例219的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例222. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例223. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例224. 如實施例222的醫藥組合，或者如實施例223的用途，其中實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號129的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例225. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號129的化合物

或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例 226. 如實施例 222 的醫藥組合，或者如實施例 223 的用途，或者如實施例 225 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 227. 如實施例 222 的醫藥組合，或者如實施例 223 的用途，或者如實施例 225 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例 228. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 151 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例 229. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 151 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例 230. 如實施例 228 的醫藥組合，或者如實施例 229 的用途，其中實例編號 151 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號 151 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例 231. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號 151 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接

受的稀釋劑或載劑。

實施例 232. 如實施例 228 的醫藥組合，或者如實施例 229 的用途，或者如實施例 231 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例 233. 如實施例 228 的醫藥組合，或者如實施例 229 的用途，或者如實施例 231 的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例 234. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 152 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例 235. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號 152 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例 236. 如實施例 234 的醫藥組合，或者如實施例 235 的用途，其中實例編號 152 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號 152 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例 237. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號 152 的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例238. 如實施例234的醫藥組合，或者如實施例235的用途，或者如實施例237的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例239. 如實施例234的醫藥組合，或者如實施例235的用途，或者如實施例237的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例240. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例241. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例242. 如實施例240的醫藥組合，或者如實施例241的用途，其中實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例243. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號163的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例244. 如實施例240的醫藥組合，或者如實施例241的用途，

途，或者如實施例243的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例245. 如實施例240的醫藥組合，或者如實施例241的用途，或者如實施例243的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例246. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例247. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例248. 如實施例246的醫藥組合，或者如實施例247的用途，其中實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例249. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號169的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例250. 如實施例246的醫藥組合，或者如實施例247的用途，或者如實施例249的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例251. 如實施例246的醫藥組合，或者如實施例247的用途，或者如實施例249的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例252. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例253. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例254. 如實施例252的醫藥組合，或者如實施例253的用途，其中實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例255. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號188的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例256. 如實施例252的醫藥組合，或者如實施例253的用途，或者如實施例255的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例257. 如實施例252的醫藥組合，或者如實施例253的用途，

途，或者如實施例255的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例258. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例259. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例260. 如實施例258的醫藥組合，或者如實施例259的用途，其中實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例261. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號190的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例262. 如實施例258的醫藥組合，或者如實施例259的用途，或者如實施例261的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例263. 如實施例258的醫藥組合，或者如實施例259的用途，或者如實施例261的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者

組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例264. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例265. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例266. 如實施例264的醫藥組合，或者如實施例265的用途，其中實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例267. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號199的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例268. 如實施例264的醫藥組合，或者如實施例265的用途，或者如實施例267的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例269. 如實施例264的醫藥組合，或者如實施例265的用途，或者如實施例267的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲

美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例270. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例271. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例272. 如實施例270的醫藥組合，或者如實施例271的用途，其中實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例273. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號200的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例274. 如實施例270的醫藥組合，或者如實施例271的用途，或者如實施例273的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

實施例275. 如實施例270的醫藥組合，或者如實施例271的用途，或者如實施例273的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其

生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

實施例276. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑。

實施例277. 一種醫藥組合，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽以及(b)另一種治療劑，其用於療法中。

實施例278. 如實施例276的醫藥組合，或者如實施例277的用途，其中實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽與另一種治療劑被調配為同時、分別或者依序使用的各別組成物或者劑型以用於療法中，其中實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽的量與另一種治療劑的量合起來為治療有效的。

實施例279. 一種醫藥組成物，其包括(a)實例編號201的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽、(b)另一種治療劑以及(c)醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

實施例280. 如實施例276的醫藥組合，或者如實施例277的用途，或者如實施例279的醫藥組成物，其中另一種治療劑是抗癌劑。

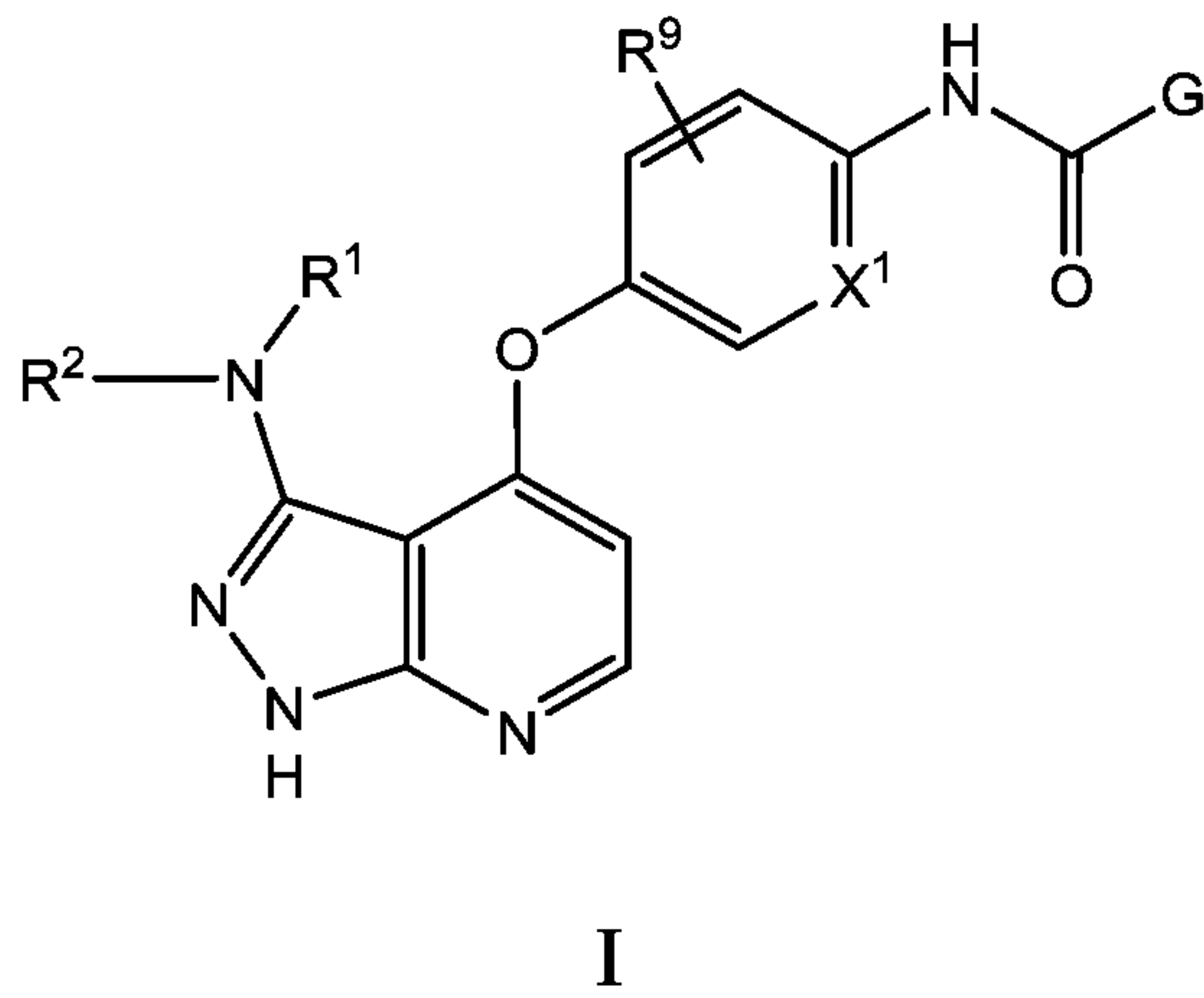
實施例281. 如實施例276的醫藥組合，或者如實施例277的用途，或者如實施例279的醫藥組成物，其中另一種治療劑是由下述者組成的群組中選出：畢尼替尼、恩拉菲尼、司美替尼、索拉非尼、曲美替尼、維羅非尼、西妥昔單抗或者其生物類似藥、帕尼單抗或者其生物類似藥、埃羅替尼、拉帕替尼、吉非替尼、尼沃單抗或者其生物

類似藥、派姆單抗或者其生物類似藥、賽咪單抗或者其生物類似藥、
皮立珠單抗或者其生物類似藥、阿特珠單抗或者其生物類似藥、艾維
路單抗或者其生物類似藥，以及德瓦魯單抗或者其生物類似藥。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，



以及其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受的鹽，其中：

X¹為CH或者N；

R¹為氫或者C1-C6烷基；

R²為

(a) 氫，

(b) C1-C6烷基，

(c) 羥基C1-C6烷基，

(d) 二羥基C2-C6烷基，

(e) 視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，

(f) (二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-

(g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

(h) Cyc¹，

(i) Cyc²，

(j) (hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

(k) (Ar¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

(l) (hetAr¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

或者

(m) (HOSO₃)C1-C6烷基-；

Cyc¹為3至4員環烷基環，視情況經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：鹵素、羥基、C1-C3烷基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及R'R"NC(=O)-；

R'及R"獨立地為氫或者C1-C6烷基；

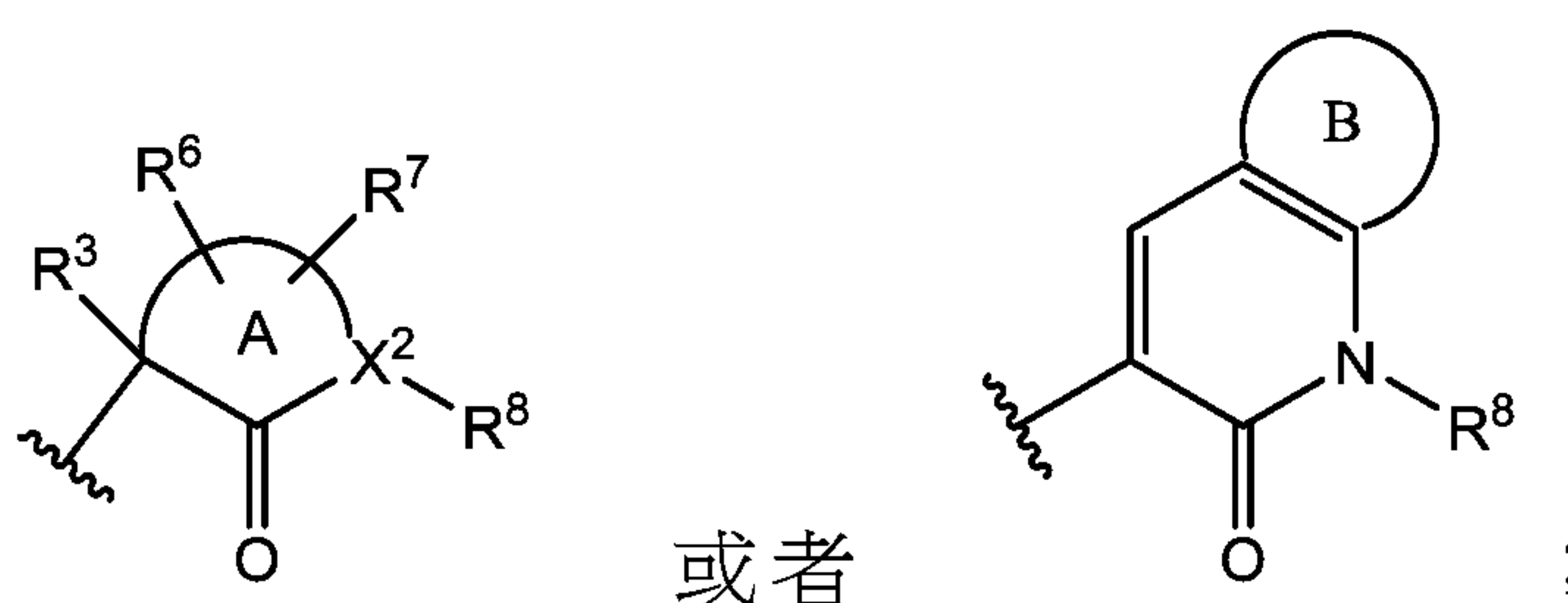
Cyc²為5員環烷基環，其經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代：C1-C3烷基、(C1-C3烷氧基)C1-C63烷基-以及羥基C1-C3烷基-；

hetCyc¹為5至6員飽和雜環，其具有1至2個獨立地由O、N、S以及SO₂選出的環雜原子，其中所述環視情況經氧代基取代；

Ar¹為苯基；

hetAr¹為吡啶基；

G為



X²為C或者N；

包括連接點處的原子的環A是5至6員雜環，當X²為N時，所述雜環視情況具有額外1至2個環氮原子，且當X²為C時，所述雜環具有一

個環氮原子；

R^3 為氫、甲基，或者不存在；

R^6 為氫、鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，其限制條件為若 R^6 為鹵素並且位於與式I的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上，則 R^6 不為鹵素，並且

R^7 為氫、C1-C6烷基、氧代基或者硫酮基，

或者視情況當 R^6 及 R^7 位於同一碳原子上時， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基環；

hetCyc²為4至6員飽和雜環，其具有環氮原子並且視情況經C1-C6烷基取代；

包括連接點處的原子的環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環，或者視情況經OH取代的6員芳族碳環；

R^8 為Ar²、hetAr²、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

Ar²為苯基，其視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

hetAr²為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或多個獨立地由鹵素、C1-C2烷基及C1-C2烷氧基選出的取代基取代；

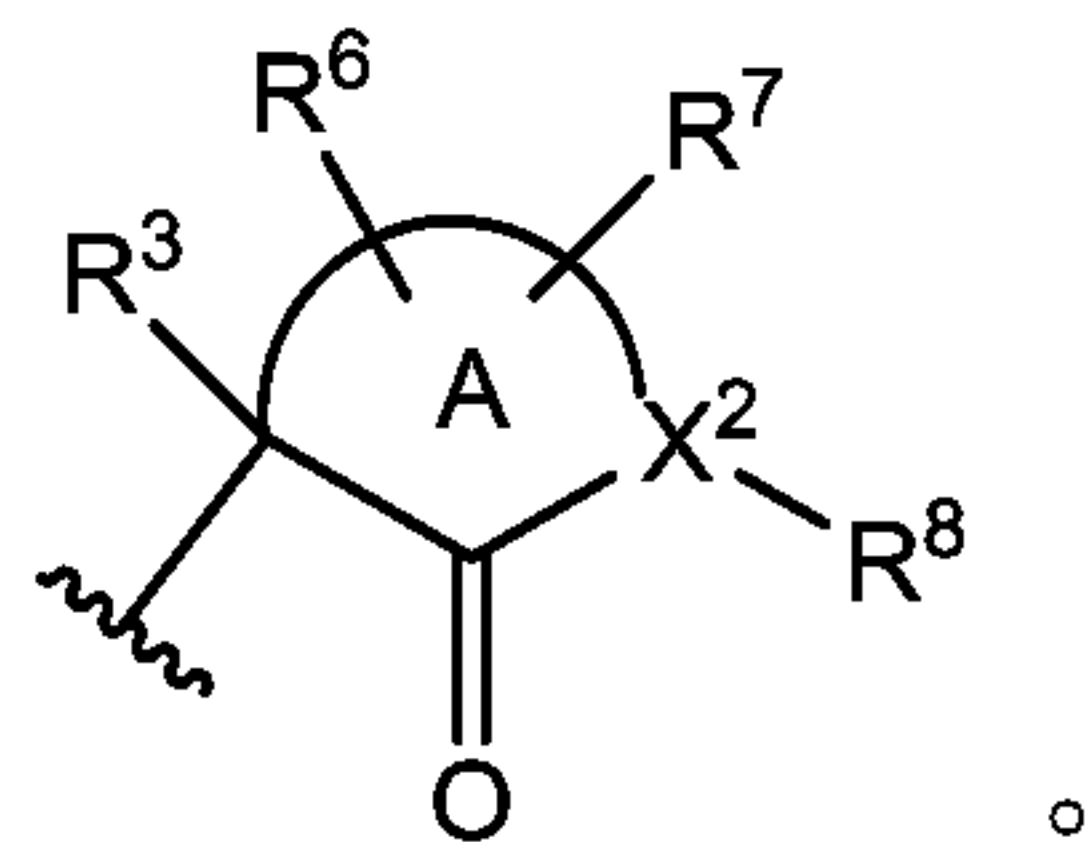
hetCyc³為具有環氧原子的5至6員雜環；

並且

R^9 為氫或者鹵素。

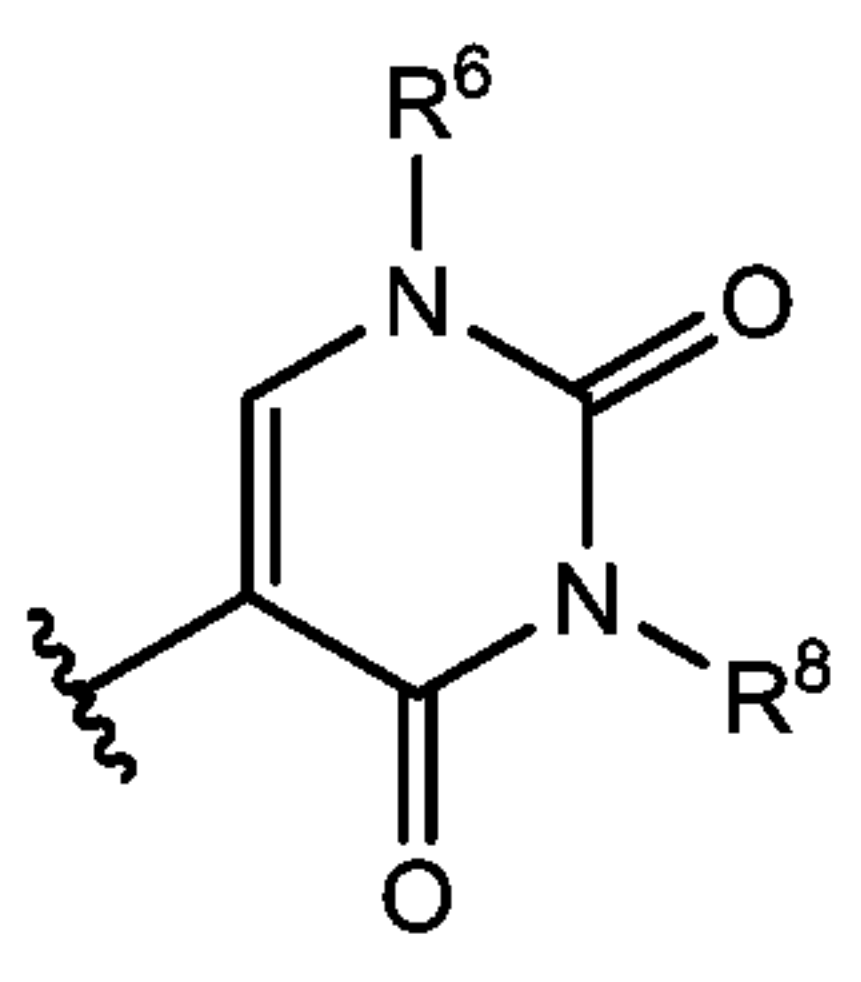
【第2項】

如請求項1的式I化合物，其中G為



【第3項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，並且R⁷為氧代基，其中G具有式A-1

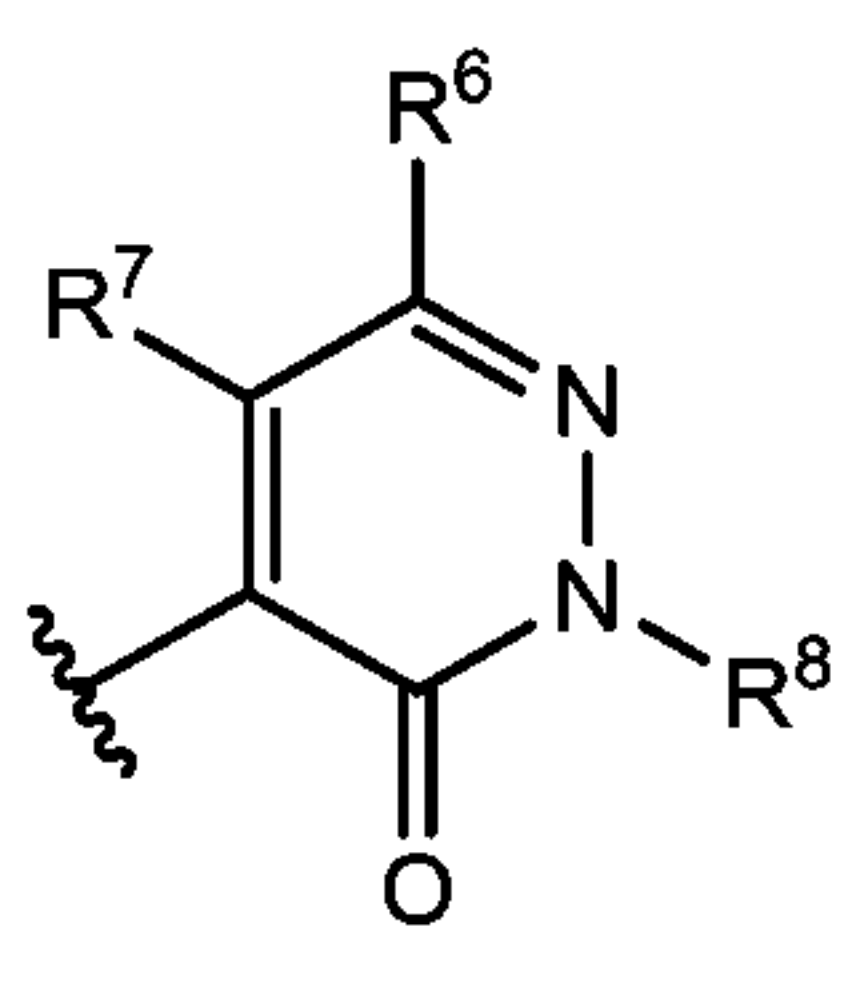


A-1

其中R⁶為C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²。

【第4項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為具有額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氫，其中G具有式A-2



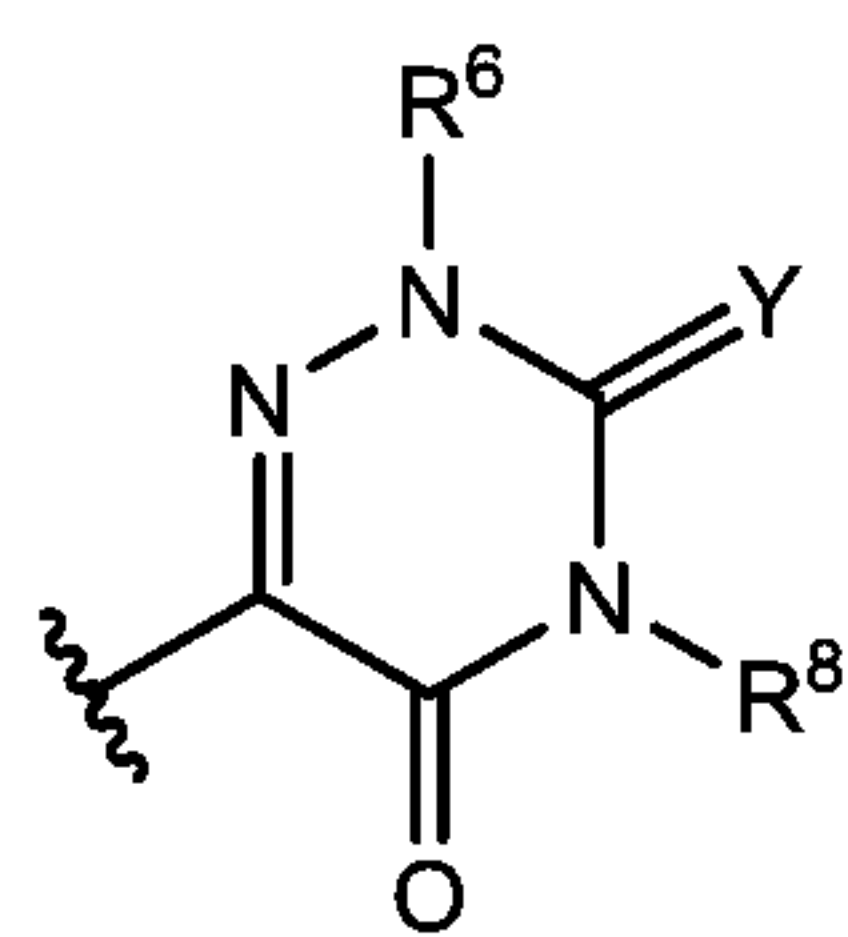
A-2

其中R⁶為氫、C1-C6烷基，或者C3-C6環烷基且R⁷為氫。

【第5項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氧代基或者硫酮基，其中G具有

式A-4

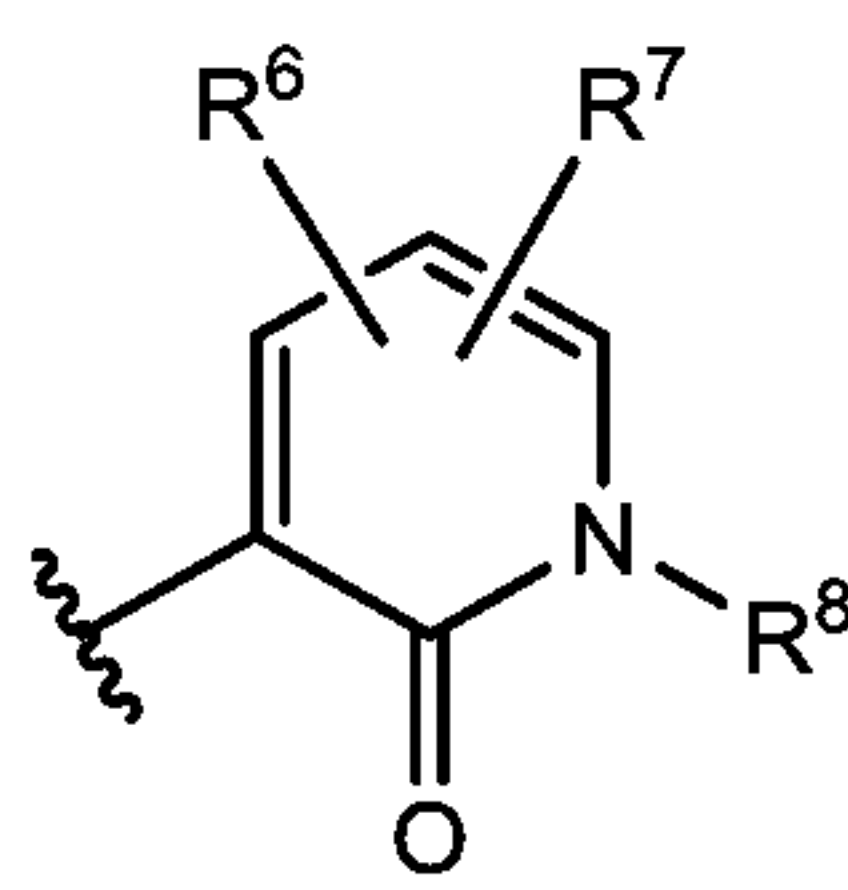


A-4

其中Y為O或者S且R⁶為C1-C6烷基。

【第6項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為6員雜環，其中G具有式A-3



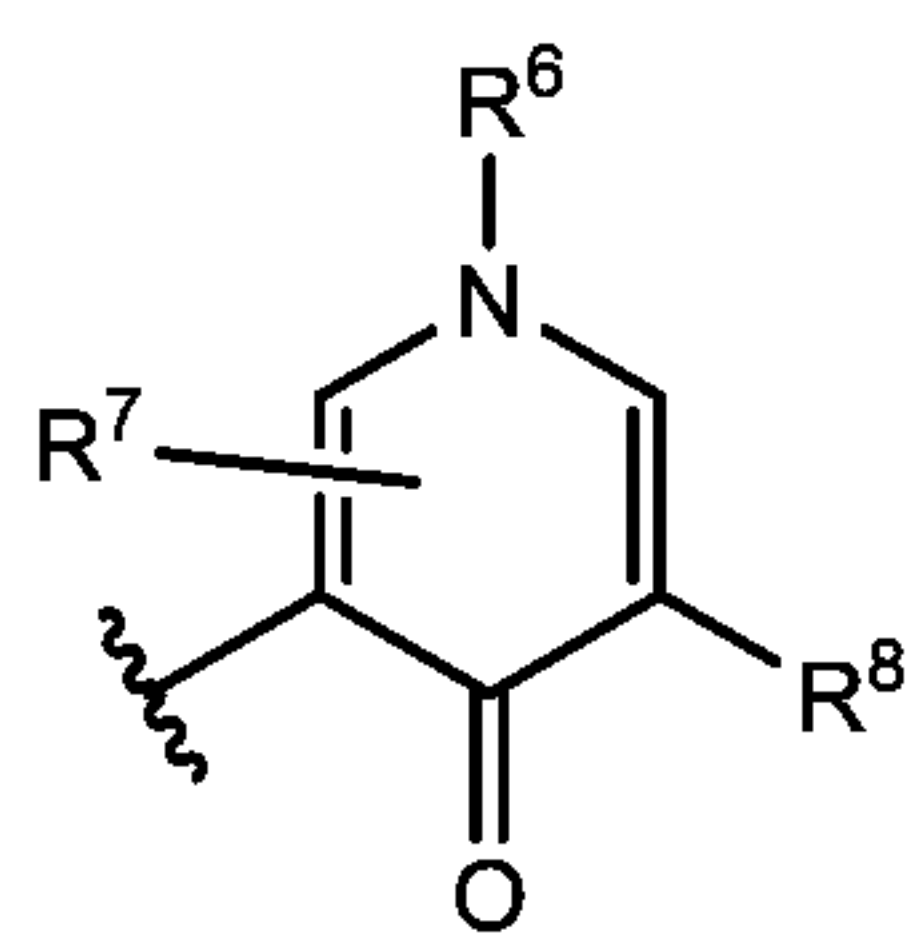
A-3

其中：

R⁶為鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或者C3-C6環烷基，其限制條件為若R⁶位於與式I的所述-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子，則R⁶不為鹵素；並且
R⁷為氫。

【第7項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為C，R³不存在，環A為具有環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-5

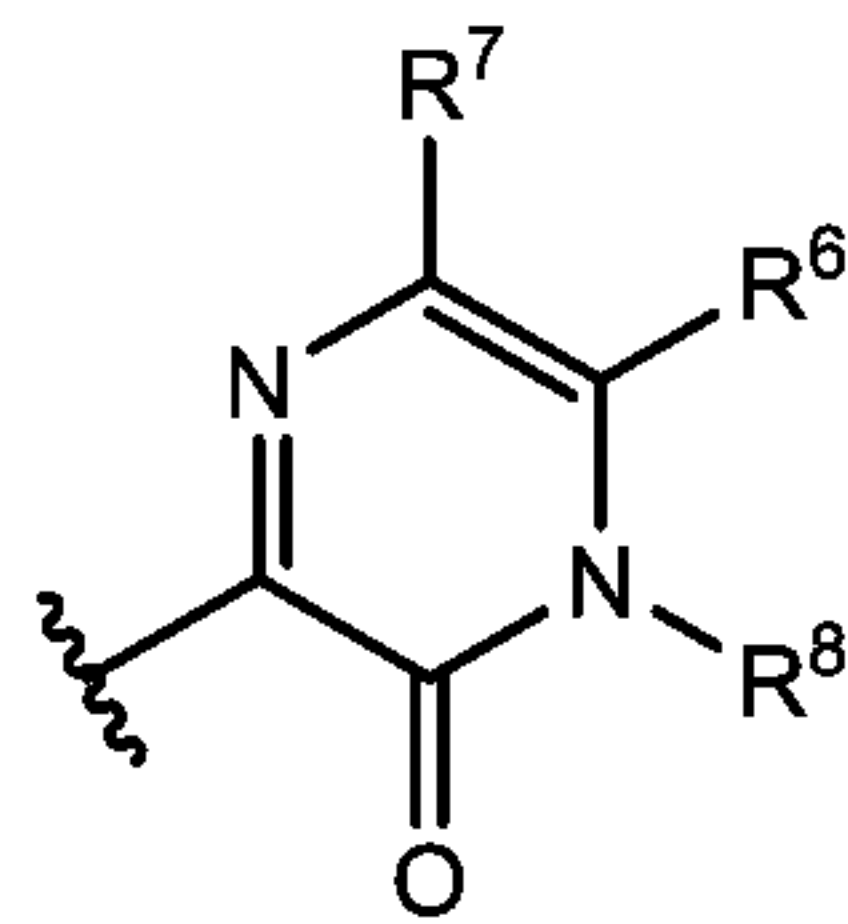


A-5

其中R⁶為C1-C6烷基且R⁷為氫。

【第8項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，其中G具有式A-6

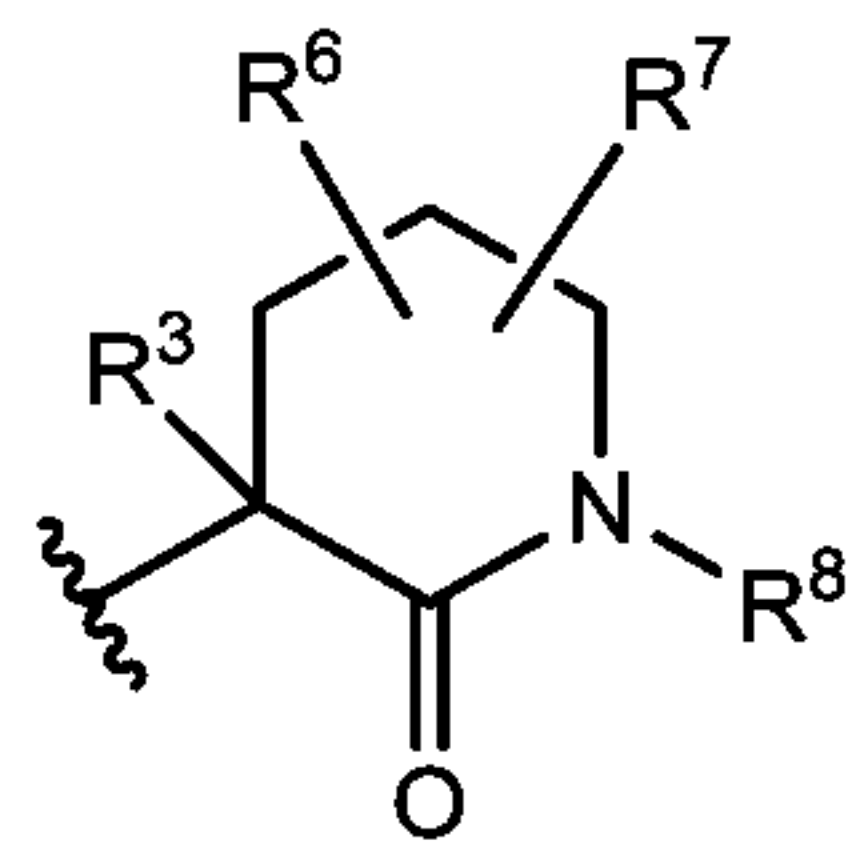


A-6

R⁶及R⁷為氫。

【第9項】

如請求項2的式I化合物，其中R³為氫或者甲基，且環A為具有環氮原子的6員雜環，其中G具有式

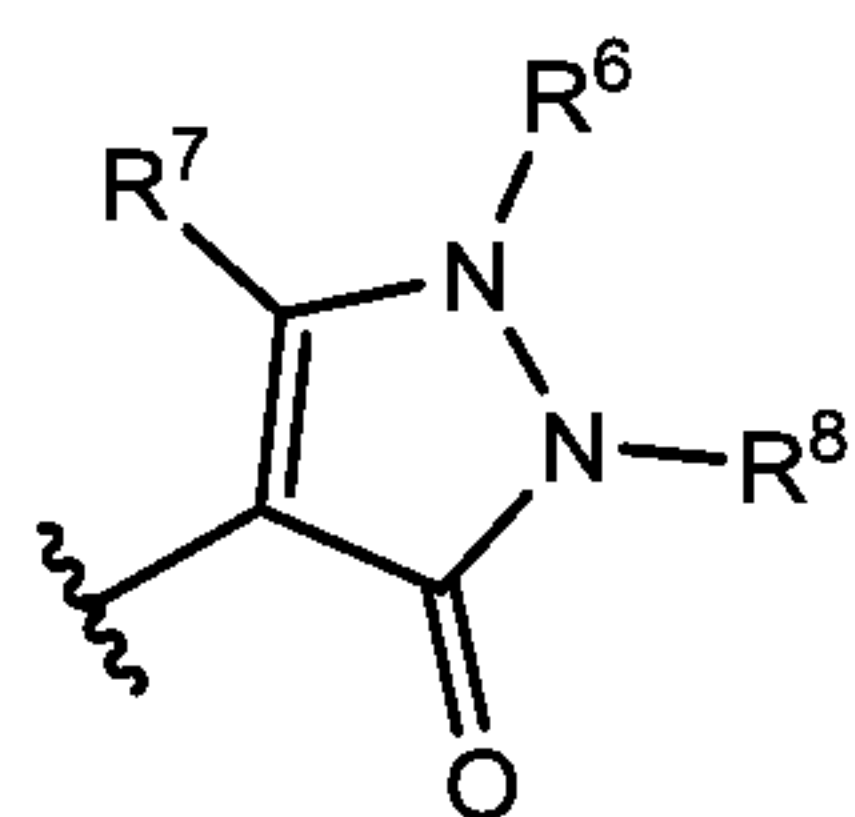


A-7

其中R⁶及R⁷為氫，或者R⁶及R⁷位於同一碳原子上且R⁶及R⁷連同其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

【第10項】

如請求項2的式I化合物，其中X²為N，R³不存在，環A為具有額外環氮原子的5員雜環，其中G具有式A-8

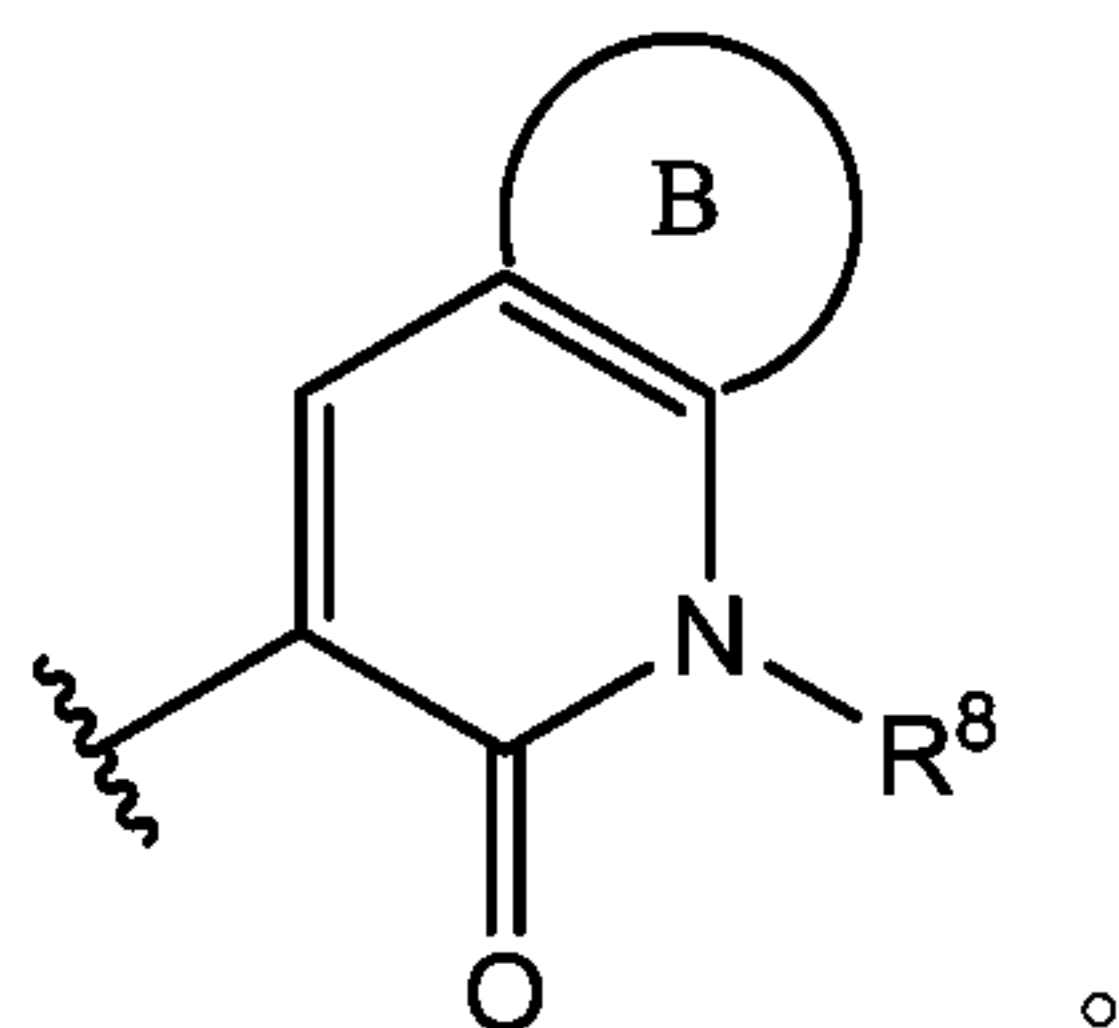


A-8

其中R⁶為C1-C6烷基且R⁷為氫或者C1-C6烷基。

【第11項】

如請求項1的式I化合物，其中G為



【第12項】

如請求項11的式I化合物，其中環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環。

【第13項】

如請求項11的式I化合物，其中環B為視情況經OH取代的6員芳族碳環。

【第14項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中R²為氫。

【第15項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中R²為C1-C6烷基。

【第16項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中R²為羥基C1-C6烷基。

【第17項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為二羥基C2-C6烷基。

【第18項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為視情況經OH取代的C1-C6氟烷基。

【第19項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(二-C1-C6烷氧基)C2-C6烷基-。

【第20項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。

【第21項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為Cyc¹。

【第22項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為Cyc²。

【第23項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。

【第24項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(Ar¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。

【第25項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(hetAr¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代。

【第26項】

如請求項1至13中任一項的式I化合物，其中 R^2 為(HOSO₃)C1-C6烷基-。

【第27項】

如請求項1至26中任一項的式I化合物，其中 R^8 為Ar²。

【第28項】

如請求項27的式I化合物，其中Ar²為視情況經一個或多個鹵素取代的苯基。

【第29項】

如請求項1至26中任一項的式I化合物，其中 R^8 為hetAr²。

【第30項】

如請求項1至26中任一項的式I化合物，其中 R^8 為C3-C6環烷基。

【第31項】

如請求項1至26中任一項的式I化合物，其中 R^8 為hetCyc³。

【第32項】

如請求項1至26中任一項的式I化合物，其中 R^8 為C1-C6烷基。

【第33項】

如請求項1至32中任一項的式I化合物，其中X¹為CH。

【第34項】

如請求項1至32中任一項的式I化合物，其中X¹為N。

【第35項】

如請求項1至32中任一項的式I化合物，其中 R^9 為氫。

【第36項】

如請求項1至32中任一項的式I化合物，其中 R^9 為鹵素。

【第37項】

如請求項36的式I化合物，其中 R^9 為氟。

【第38項】

如請求項1至37中任一項的式I化合物，其中 R^1 為氫。

【第39項】

如請求項1的式I化合物，其選自實例1至實例201。

【第40項】

如請求項1的式I化合物，其中： X^1 為CH或者N；

R^1 為氫或者C1-C6烷基；

R^2 為

(a) 氫，

(b) C1-C6烷基，

(c) 經基C1-C6烷基，

(d) 二經基C2-C6烷基，

(e) 視情況經OH取代的C1-C6氟烷基，

(g) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

(h) Cyc^1 ，

(i) Cyc^2 ，

(j) (hetCyc¹)C1-C6烷基-，其中所述烷基部分視情況經OH取代，

(k) $(Ar^1)C1-C6$ 烷基-, 其中所述烷基部分視情況經OH取代,

(l) $(hetAr^1)C1-C6$ 烷基-, 其中所述烷基部分視情況經OH取代,

或者

(m) $(HOSO_3)C1-C6$ 烷基-;

Cyc^1 為3至4員環烷基環, 視情況經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代: 鹵素、羥基、羥基C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及 $R'R''NC(=O)-$;

R' 及 R'' 獨立地由C1-C6烷基選出;

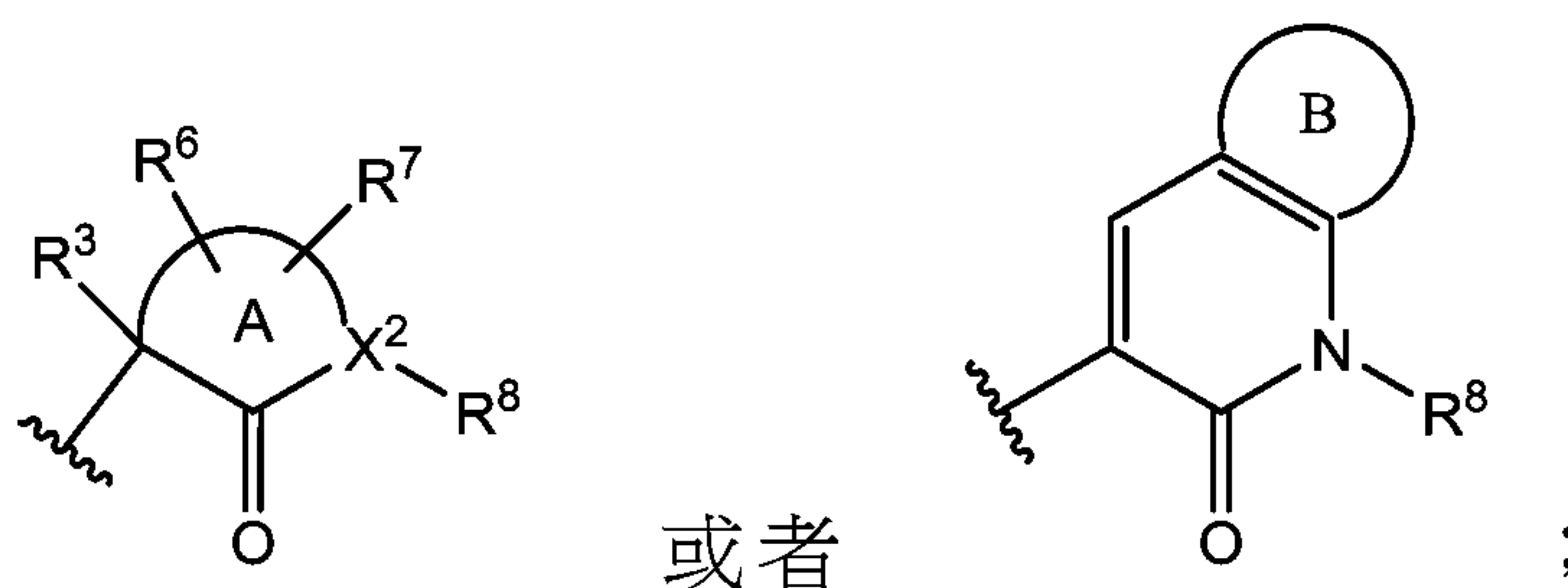
Cyc^2 為5員環烷基環, 其經1至2個獨立地由下述者選出的取代基取代: C1-C3烷基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-以及羥基C1-C3烷基-;

$hetCyc^1$ 為5至6員飽和雜環, 其具有1至2個獨立地由O、N以及 SO_2 選出的環雜原子, 其中所述環視情況經氧代基取代;

Ar^1 為苯基;

$hetAr^1$ 為吡啶基;

G為



X^2 為C或者N;

包括連接點處的原子的環A是5至6員雜環, 當 X^2 為N時, 所述雜環視情況具有額外1至2個環氮原子, 且當 X^2 為C時, 所述雜環具有一個環氮原子;

R^3 為氫或者不存在;

R^6 為氫、鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、經基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²，其限制條件為若 R^6 為鹵素並且位於與式I的所述-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上，則 R^6 不為鹵素；

R^7 為氫、C1-C6烷基、氧代基或者硫酮基；

hetCyc² 為具有環氮原子、經C1-C6烷基取代的4員飽和雜環；

包括連接點處的原子的環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環，或者視情況經OH取代的6員芳族碳環；

R^8 為Ar²、hetAr²、C3-C6環烷基、hetCyc³或者C1-C6烷基；

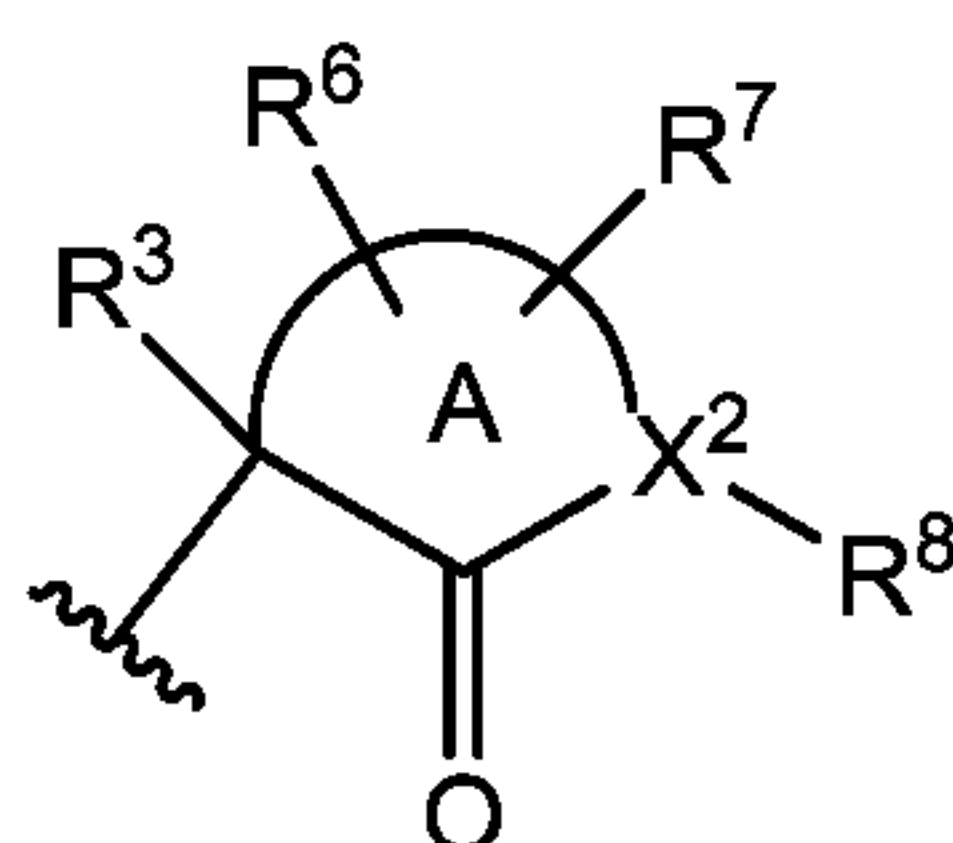
Ar² 為苯基，視情況經一個或多個獨立地由鹵素選出的取代基取代；

hetAr² 為5至6員雜芳基，其具有1至2個環氮原子並且視情況經一個或多個獨立地由C1-C2烷基選出的取代基取代；並且

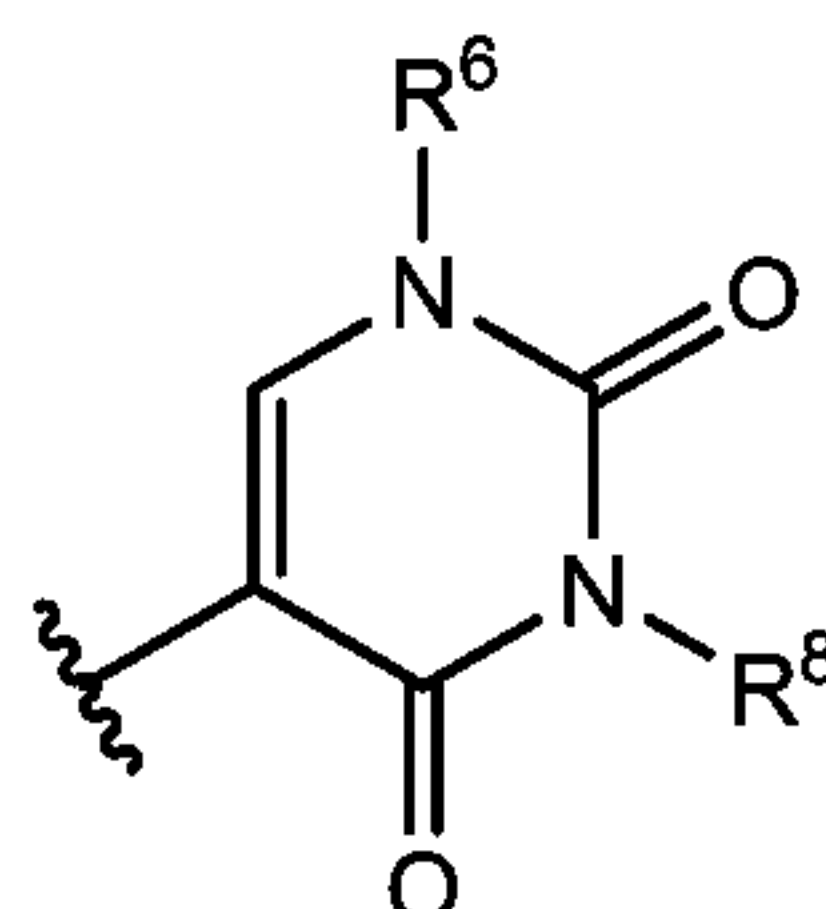
R^9 為氫或者鹵素。

【第41項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中 X^2 為N， R^3 不存在，環A為具有一個額外環氮原子的6員雜環，且 R^7 為氧代基，使得G具有所述式A-1

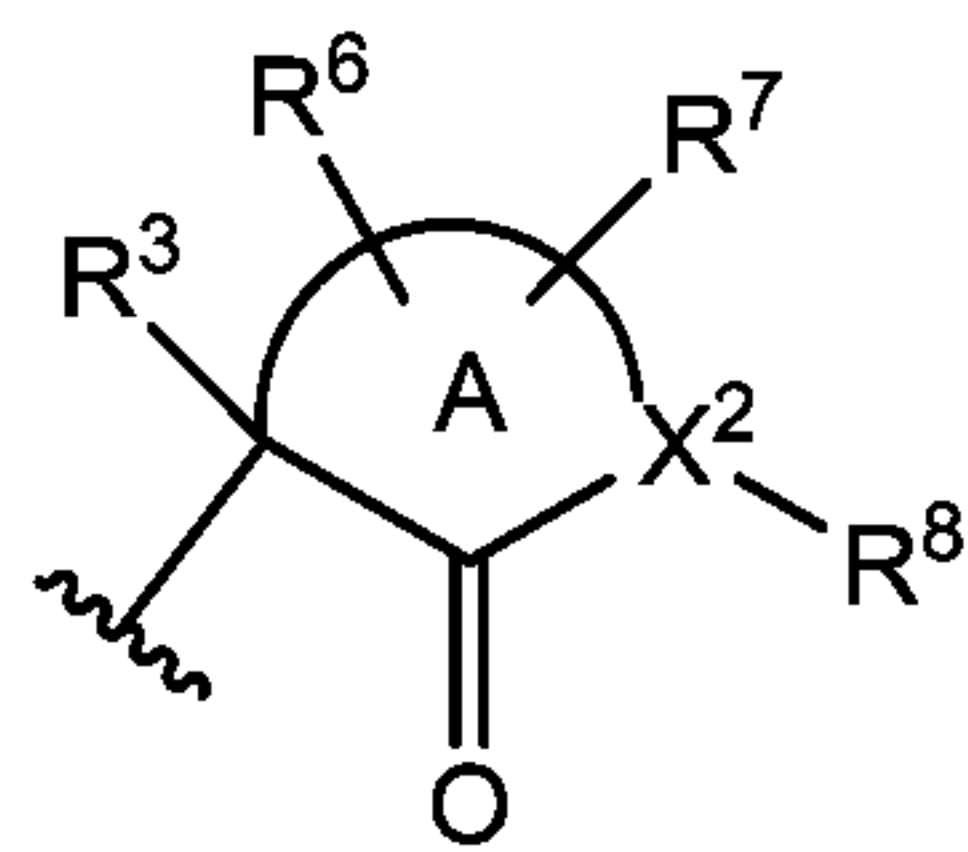


A-1

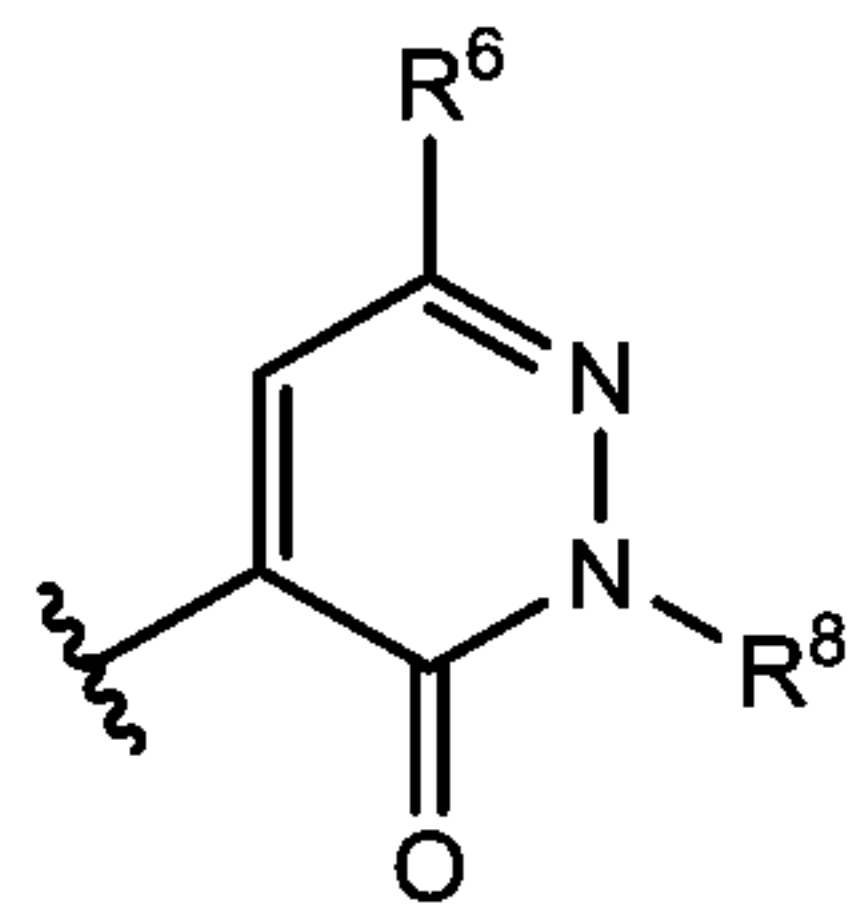
其中R⁶為C1-C6烷基、經基C1-C6烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-或者hetCyc²。

【第42項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³不存在，環A為具有額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氫，使得G具有所述式A-2

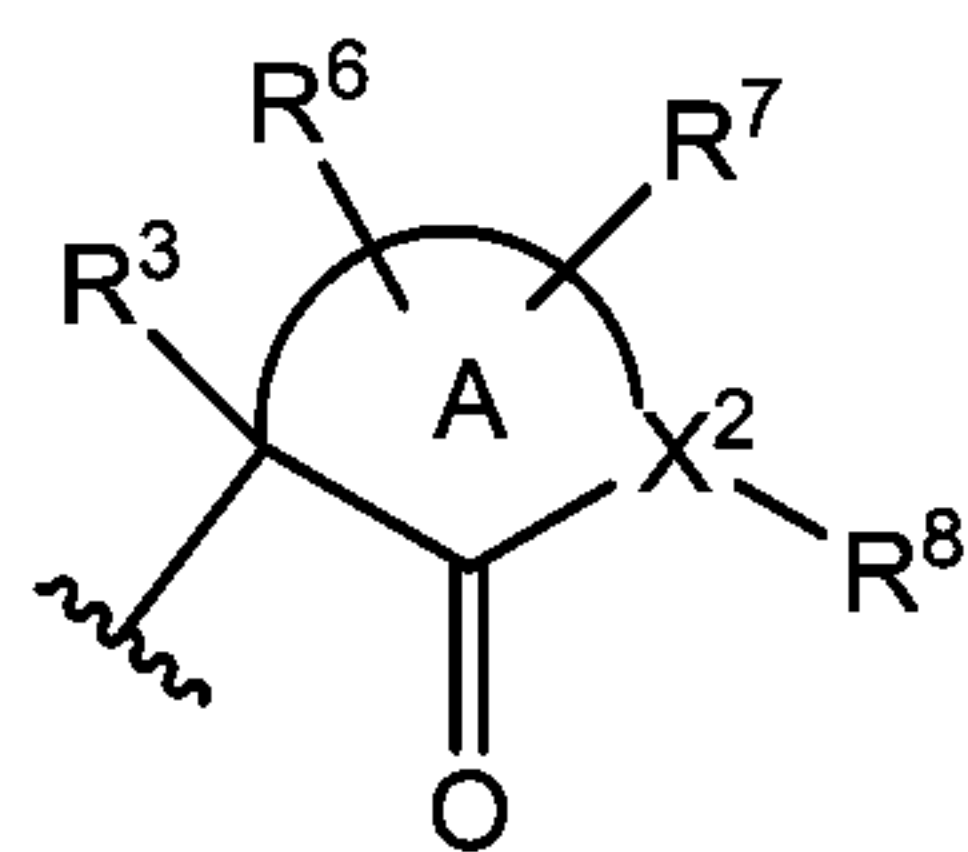


A-2

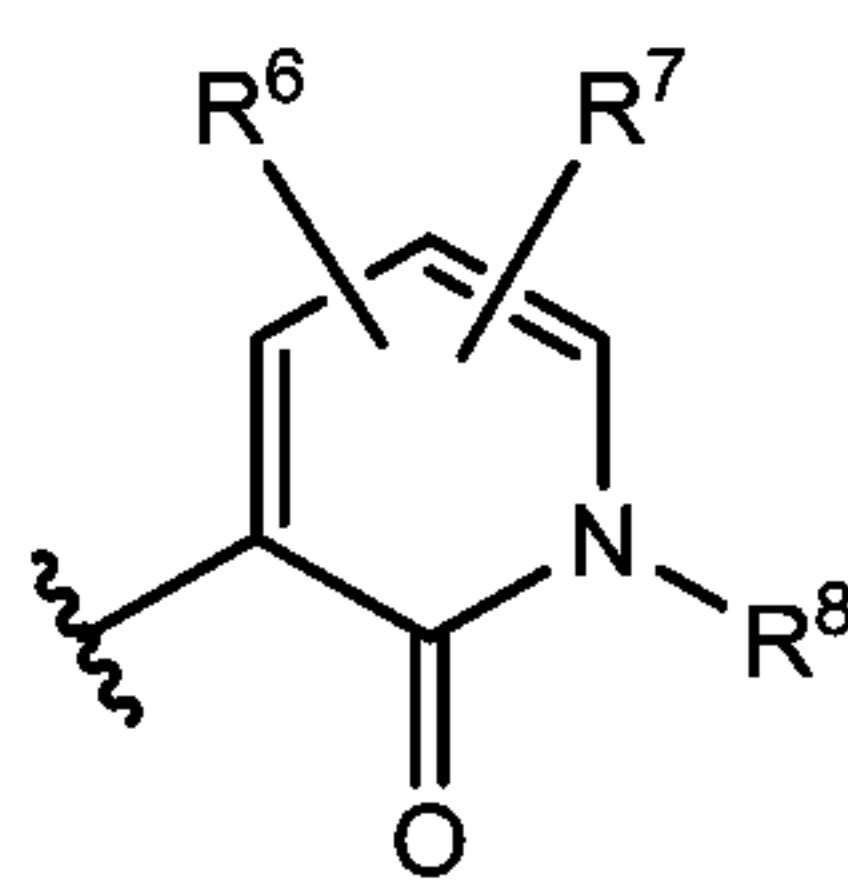
其中R⁶為氫、C1-C6烷基，或者C3-C6環烷基，且R⁷為氫。

【第43項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³不存在，環A為6員雜環，使得G具有所述式A-3

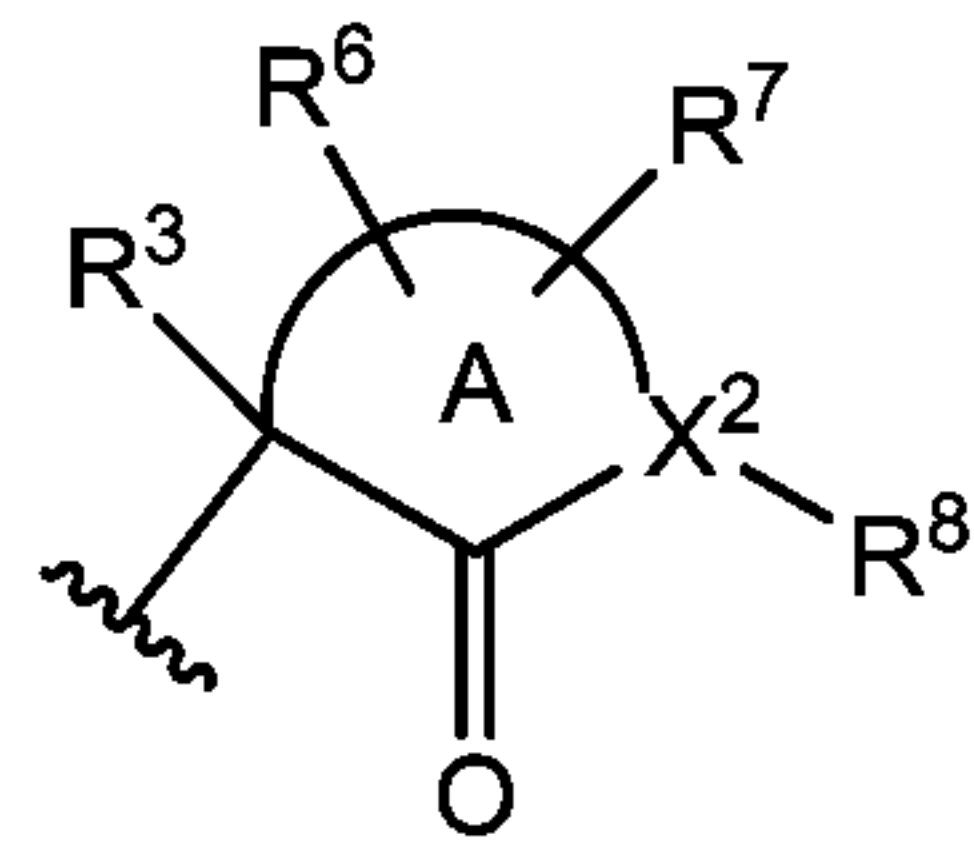


A-3

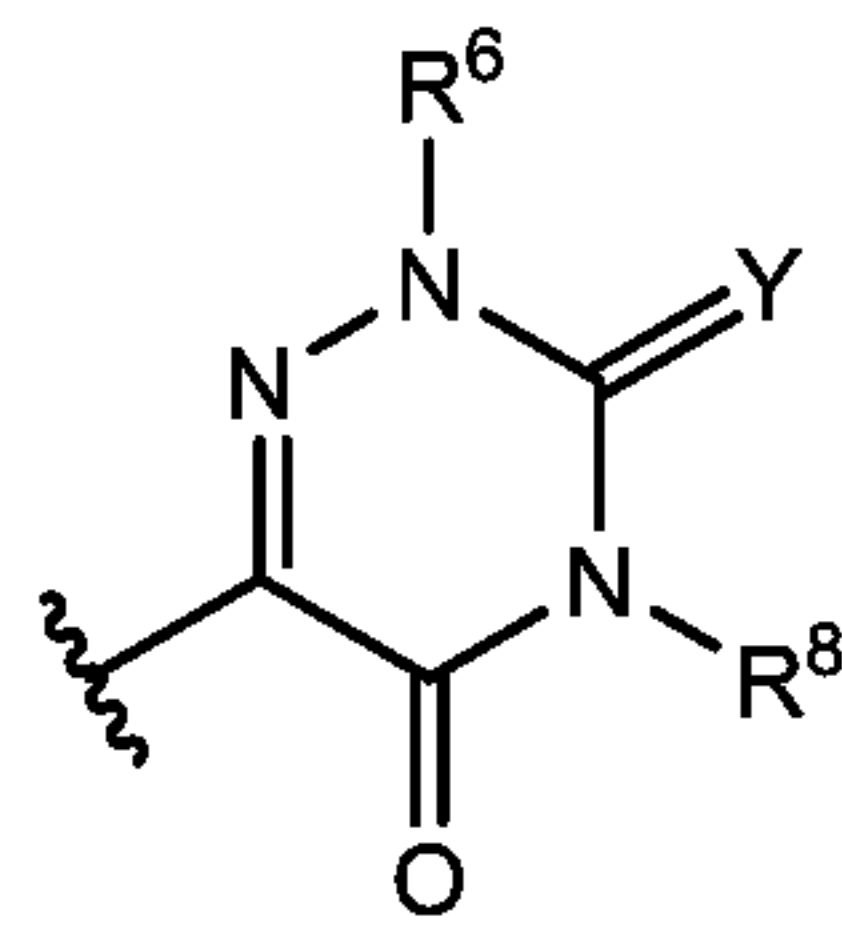
其中R⁶為鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或者C3-C6環烷基，R⁷為氫，其限制條件為若R⁶位於與式II的-NHC(=O)-部分連接的碳相鄰的環碳原子上，則R⁶不為鹵素。

【第44項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，且R⁷為氧代基或者硫酮基，使得G具有所述式A-4

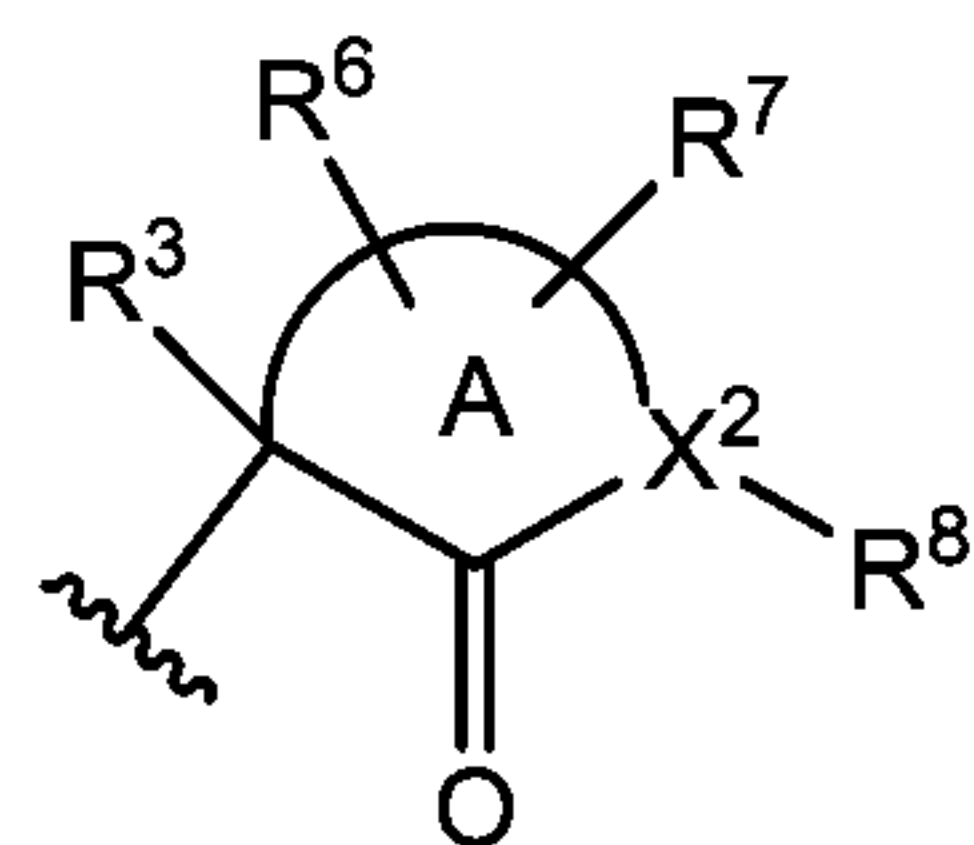


A-4

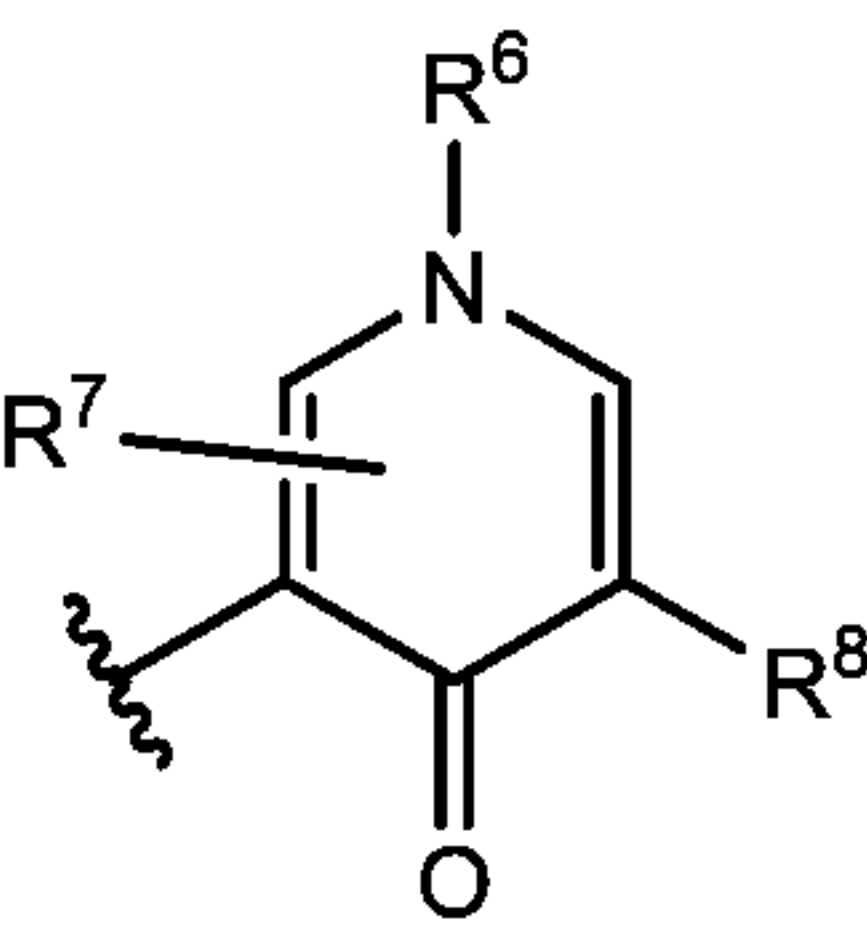
其中Y為O或者S，R⁶為C1-C6烷基。

【第45項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為C，R³不存在，環A為具有環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-5

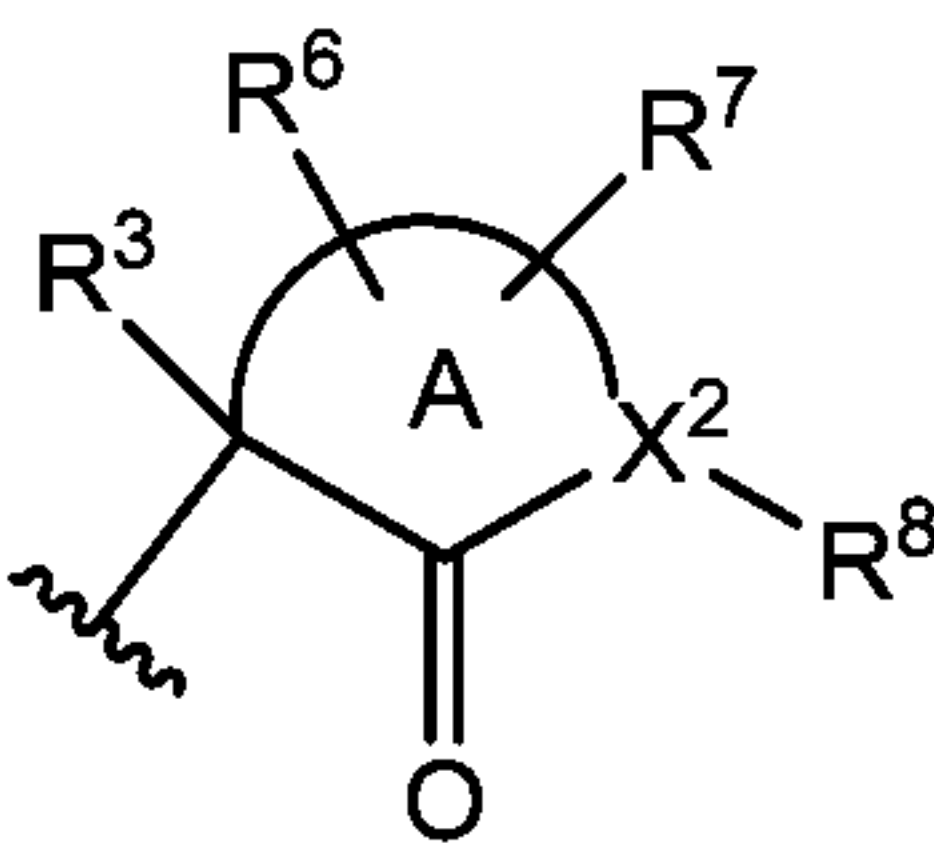


A-5

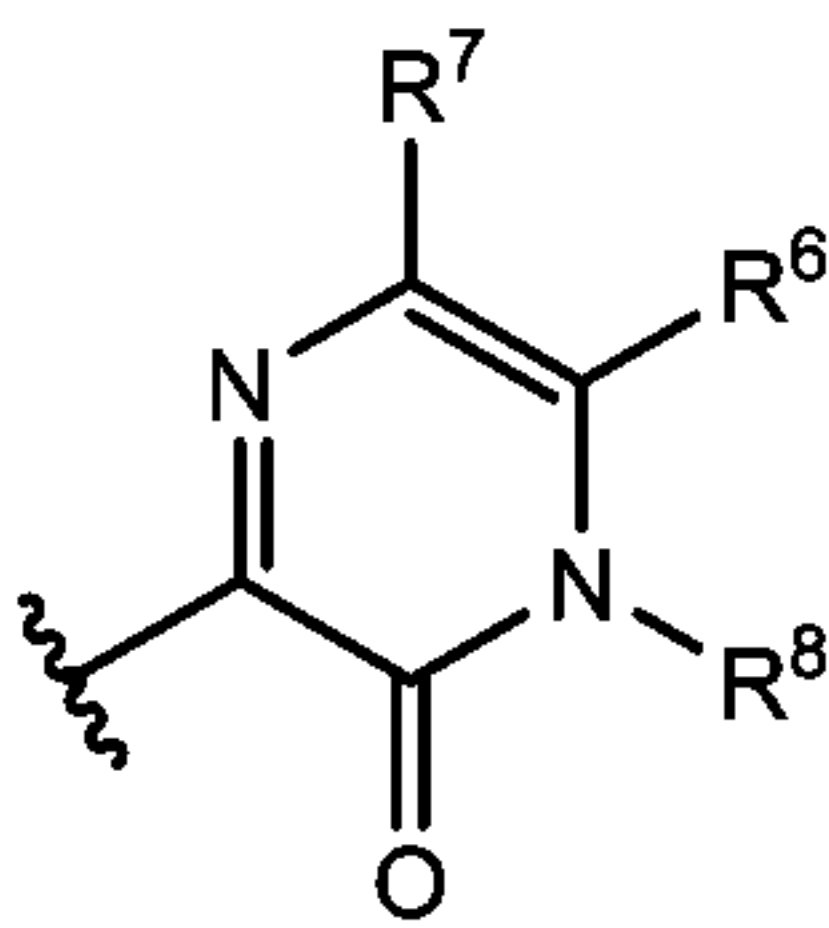
其中R⁶為C1-C6烷基，且R⁷為氫。

【第46項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³不存在，環A為具有兩個額外環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-6

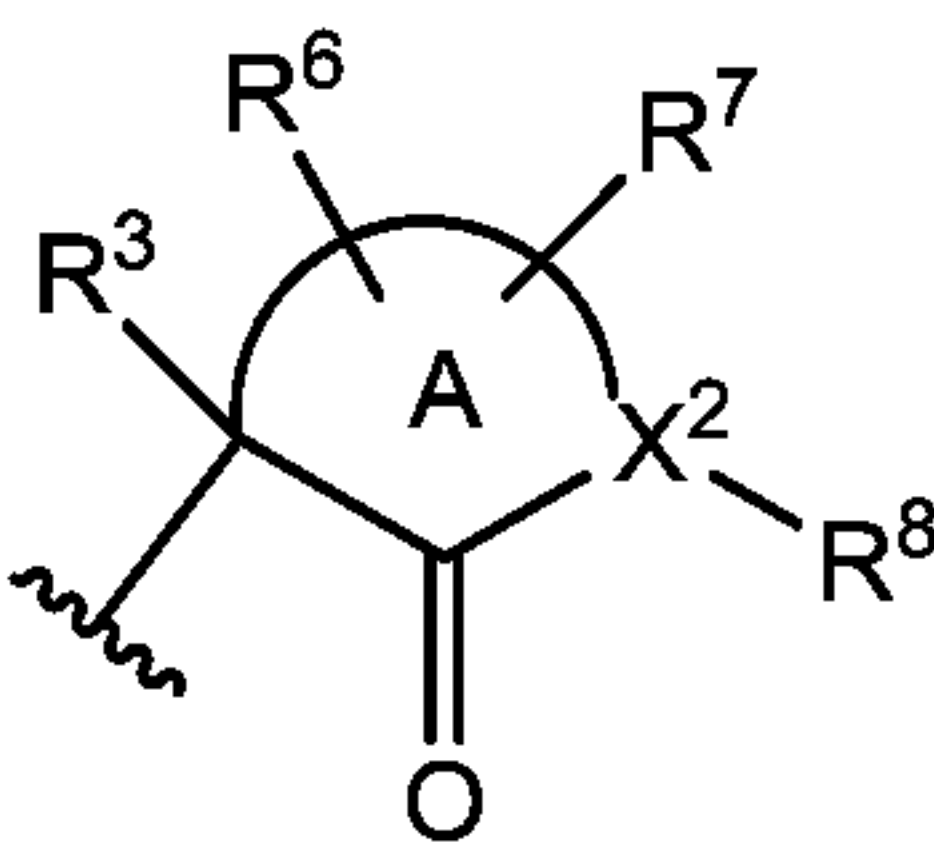


A-6

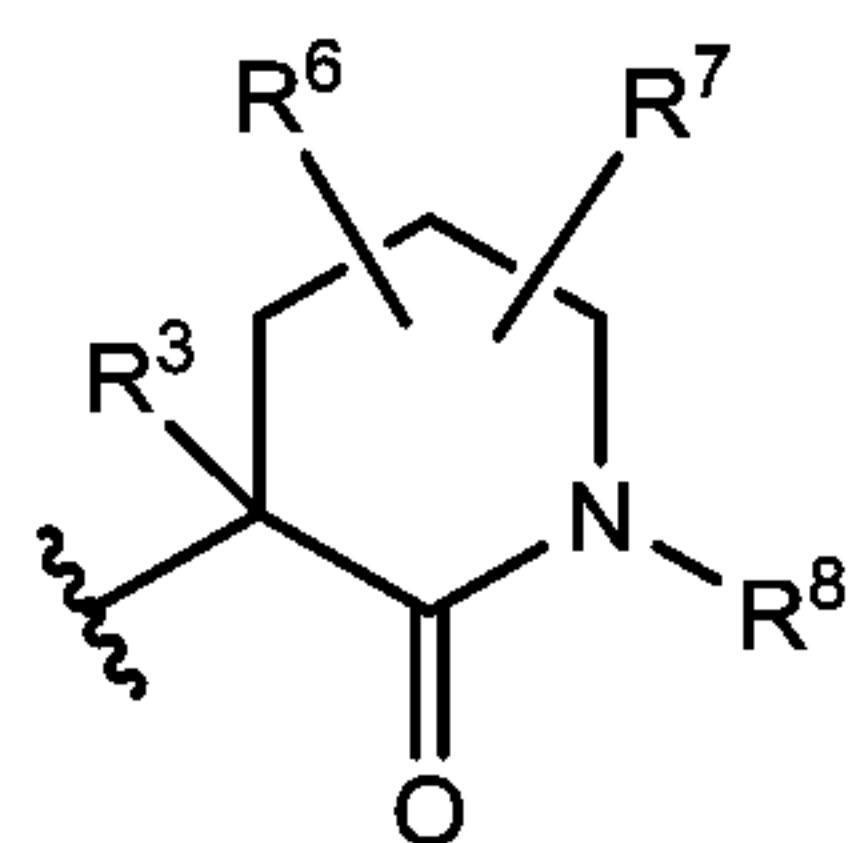
其中R⁶及R⁷為氫。

【第47項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³為氫或者甲基，且環A為具有環氮原子的6員雜環，使得G具有所述式A-7

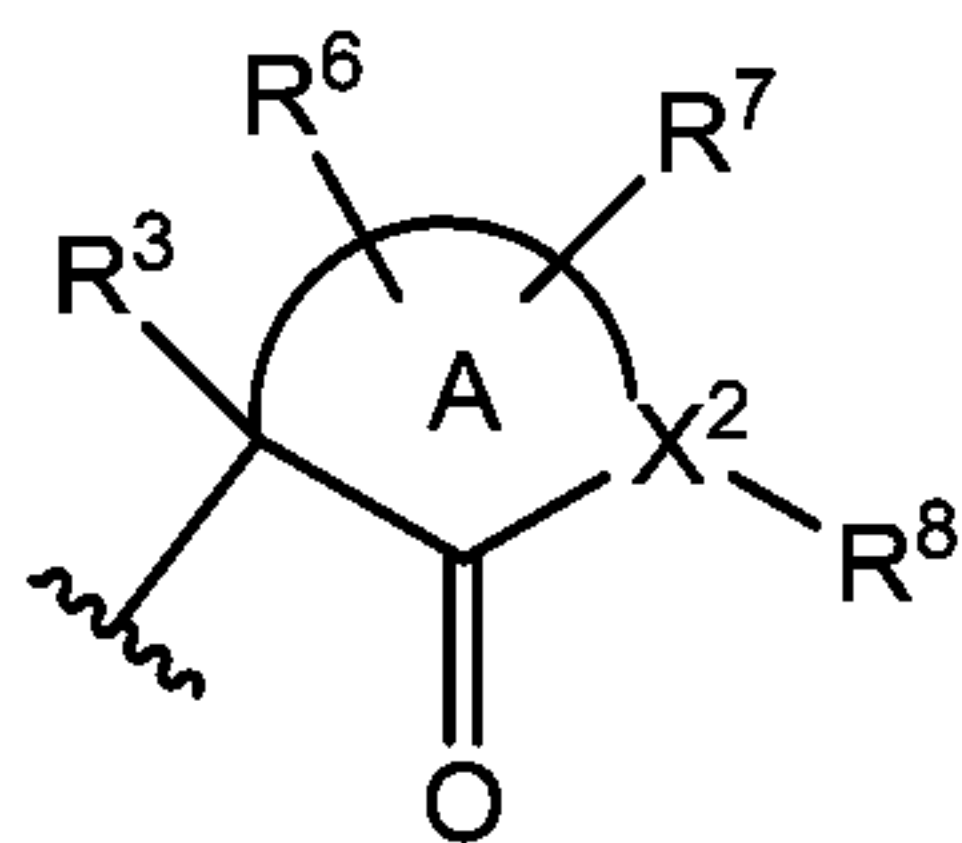


A-7

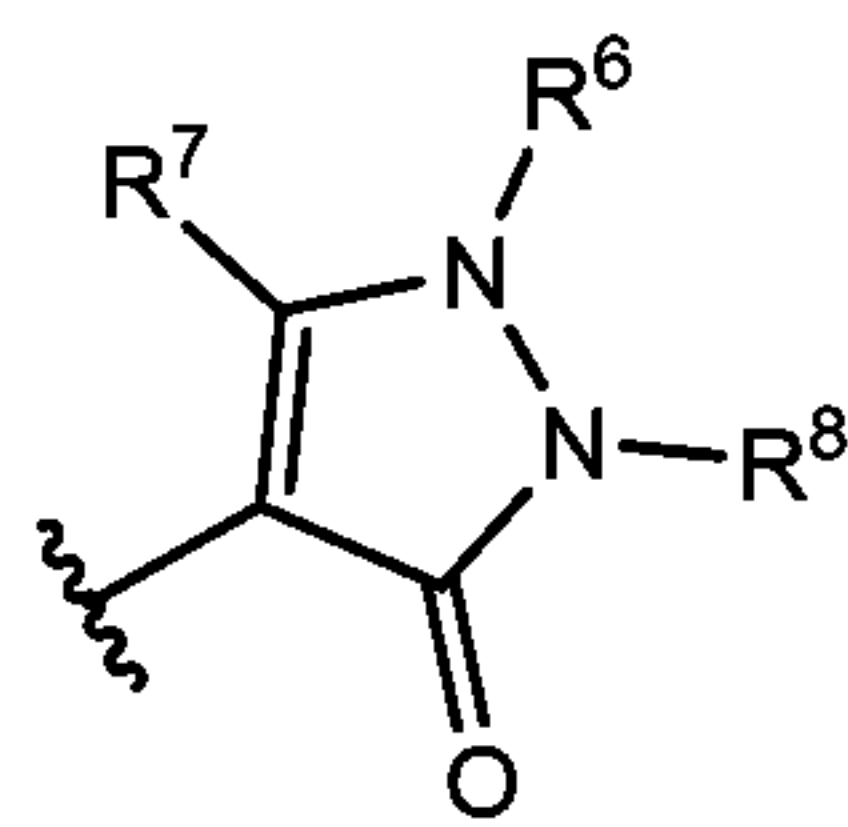
其中R⁶及R⁷為氫。

【第48項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中X²為N，R³不存在，環A為具有額外環氮原子的5員雜環，使得G具有所述式A-8

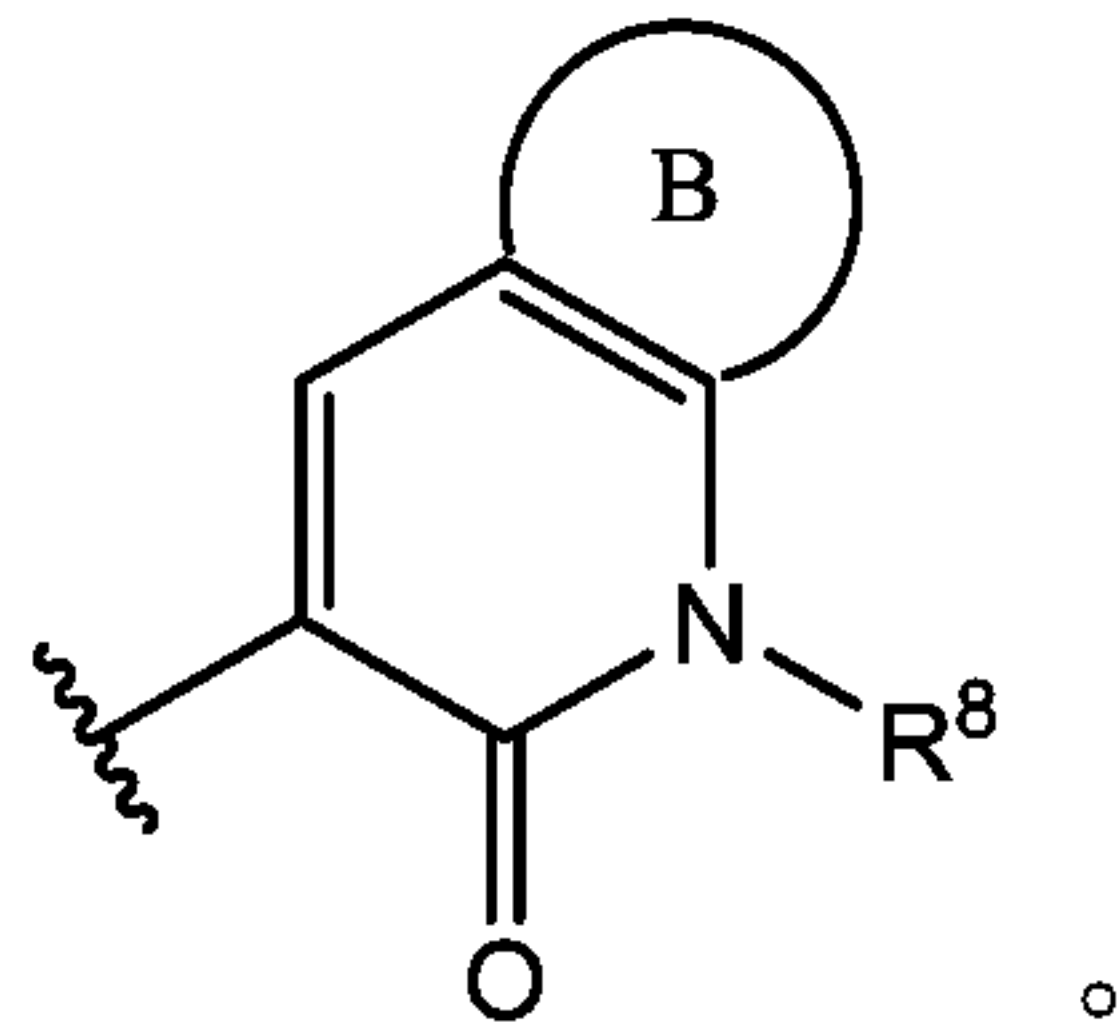


A-8

其中R⁶為C1-C6烷基，且R⁷為氫或者C1-C6烷基。

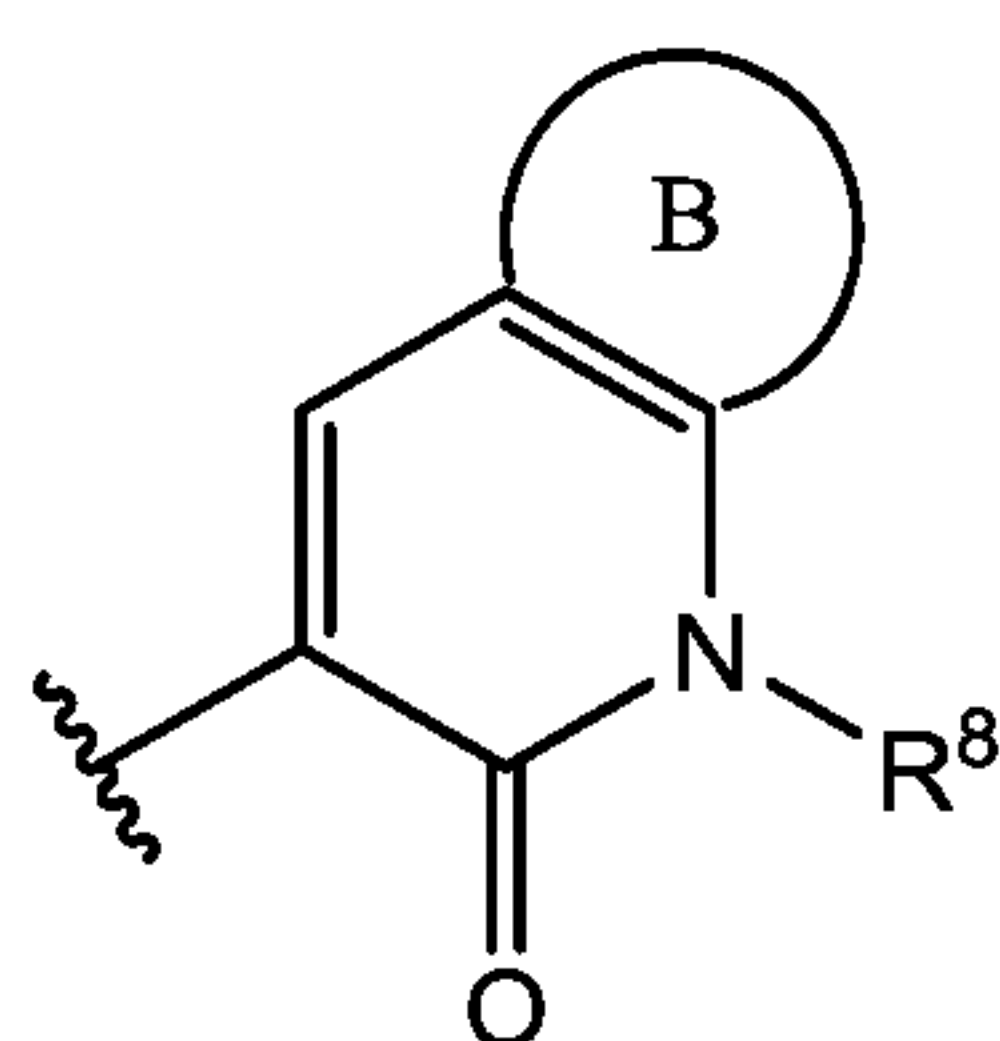
【第49項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



【第50項】

如請求項40的式I化合物，其中G為



其中環B為視情況經氧代基取代的6員飽和碳環。

【第51項】

如請求項40的式I化合物，其中所述式I化合物為實例編號2、3、4、5、6、7、8、12、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、67、68、69、70、71、72、73、75、76、77、79、80、81、84、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、128、142、144、145、146、147、148、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、179、181、182、183、184、185、186、187、189、191、192、193、194、195、196或者197的化合物，或者其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物。

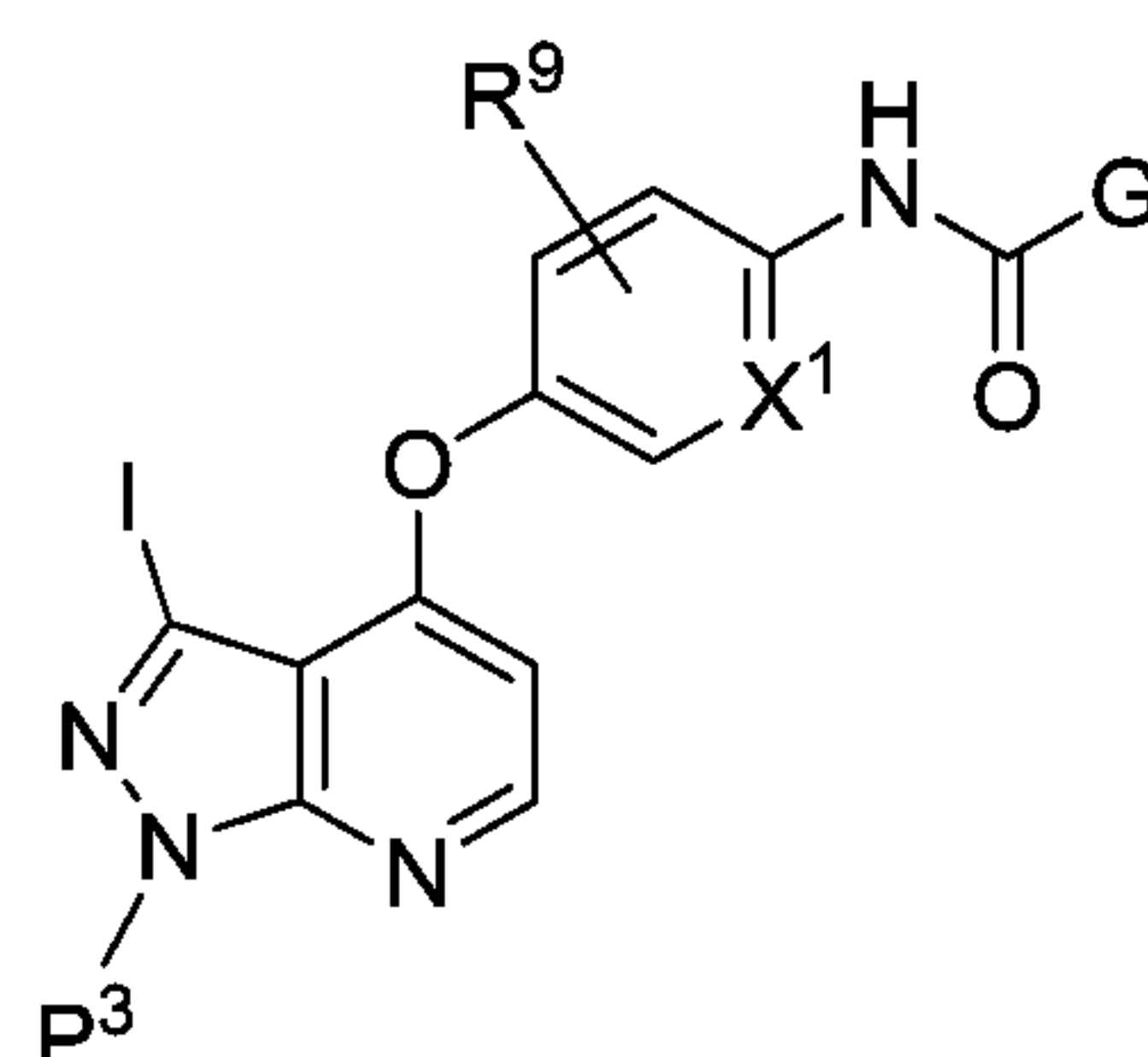
【第52項】

一種醫藥組成物，包括如請求項1至51中任一項的式I化合物或其醫藥學上可接受的鹽，以及醫藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

【第53項】

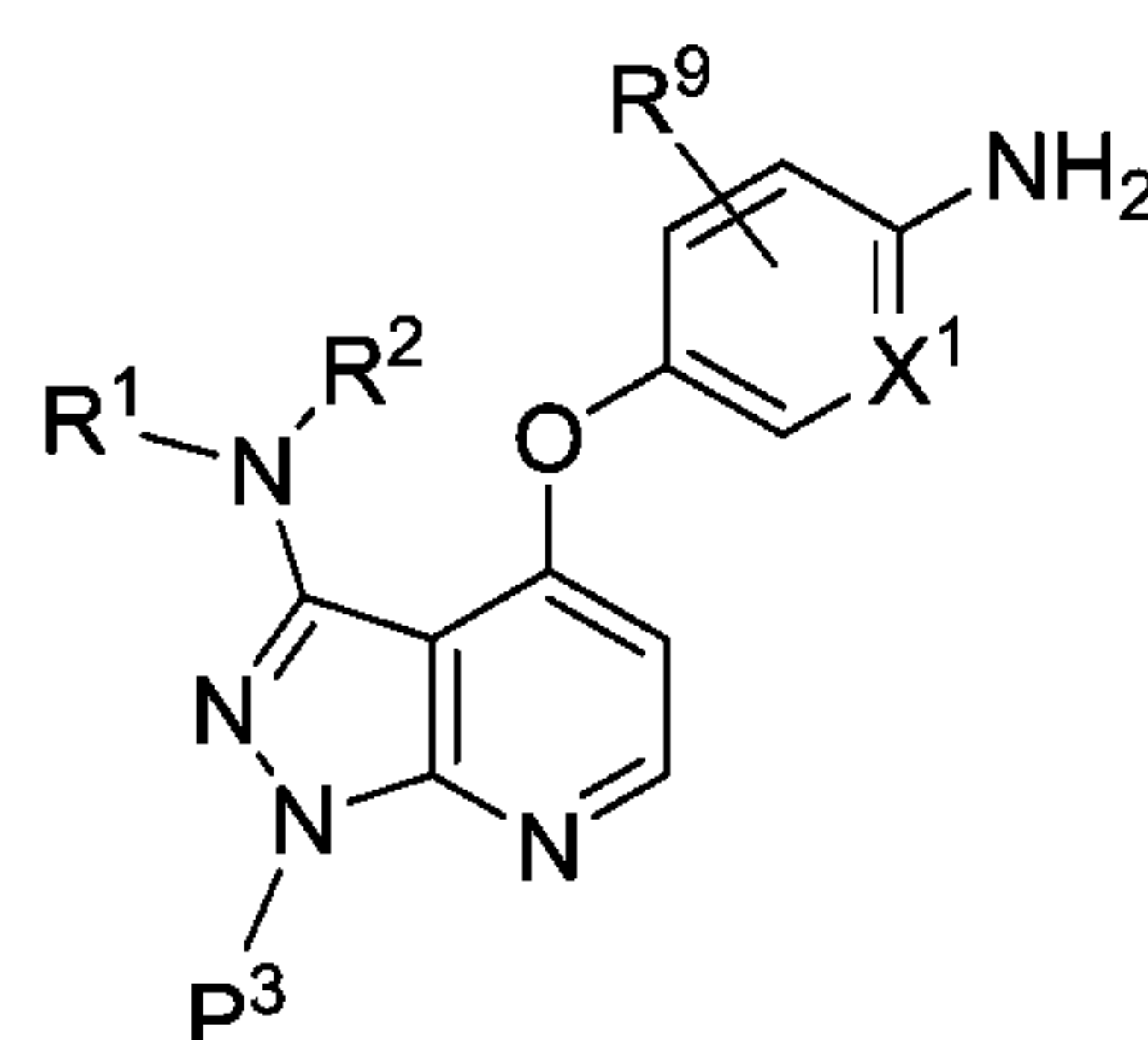
一種用於製備如請求項1的式I化合物的方法，包括：

(a)使具有下式的化合物

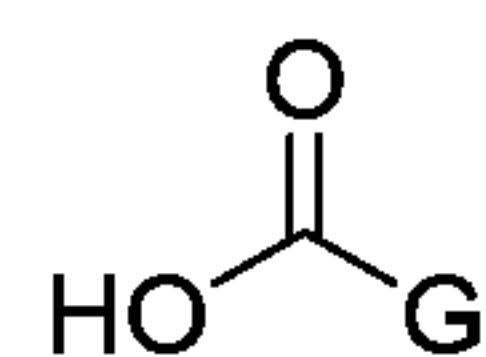


其中 X^1 、 G 以及 R^9 如請求項1中所定義且 P^3 為胺基保護基；與具有式 R^1R^2NH 的試劑，其中 R^1 及 R^2 如請求項1中所定義且其中若所述 R^2 部分含有羥基，則所述羥基視情況經羥基保護基保護；在碘化亞銅(I)存在下並且在鹼及1H-吡咯-2-羧酸存在下或者在配位體及鹼存在下發生反應，隨後若所述胺基保護基以及所述羥基存在，則移除所述胺基保護基且移除所述羥基；或者

(b)使具有下式的化合物



其中 R^9 及 X^1 如請求項1中所定義， P^3 為胺基保護基，且 R^1 及 R^2 如請求項1中所定義，其中若所述 R^2 部分含有羥基，則所述羥基視情況用羥基保護基保護；與具有下式的試劑



其中 G 如請求項1中所定義，在偶合劑存在下發生反應，隨後若所述胺基保護基及所述羥基存在，則移除所述胺基保護基且移除所述羥基；以及

視情況形成其醫藥學上可接受的鹽。

【第54項】

一種用於治療有需要的患者的癌症的方法，所述方法包括向所述患者投與有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第55項】

一種治療患者的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症，或者兩者，所述方法包括向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第56項】

一種治療癌症患者的方法，所述方法包括：

- (a)鑑別所述患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；
- 以及
- (b)向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第57項】

一種減少患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述方法包括向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第58項】

一種減少癌症患者產生轉移或者額外轉移的風險的方法，所述方法包括：

(a)鑑別所述患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；
以及

(b)向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第59項】

一種減少患者癌細胞遷移及/或侵入的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述方法包括向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第60項】

一種減少癌症患者的癌細胞遷移及/或侵入的方法，所述方法包括：

(a)鑑別所述患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；
以及

(b)向經鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第61項】

如請求項54至60中任一項的方法，其中所述方法更包含向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第62項】

如請求項61的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑或者抗癌療法由下述構成的群組中選出：免疫檢查點抑制劑、激酶抑制劑、化學療法、輻射以及手術。

【第63項】

如請求項54至60中任一項的方法，其中所述患者先前經至少一種其他抗癌劑治療並且使用所述至少一種其他抗癌劑進行的所述先前治療不成功。

【第64項】

如請求項63的方法，其中所述患者先前對所述至少一種其他抗癌劑中之一者或多者產生抗性。

【第65項】

如請求項61、63或者64中任一項的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑由下述構成的群組中選出：化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、MET抑制劑、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑，以及MAP激酶路徑抑制劑。

【第66項】

如請求項65的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括激酶抑制劑，並且所述患者先前對所述激酶抑制劑產生抗性。

【第67項】

如請求項66的方法，其中所述激酶抑制劑由下述構成的群組中選出：博茲替尼(bozitinib)、1-(6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻嗪-3-基)-N3-[7(S)-(1-吡咯烷基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3,5-二胺、克卓替尼(crizotinib)、弗雷替尼(foretinib)、(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺、阿姆替尼(amuvatinib)、BMS-796302、卡博替尼(cabozantinib)、格萊替尼(glesatinib)、2-(4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基]-1,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲醯胺、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽、吉列替尼(gilteritinib)、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈、度波替尼(dubermatinib)、反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇、3-[3-[4-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基亞甲基]-2-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽、舒尼替尼(sunitinib)、12A11、Mab173、YW327.6S2、D9、E8、默萊替尼(merestinib)、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈、度波替尼(dubermatinib)、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽、克卓替尼(crizotinib)、卡普替尼(capmatinib)、NVP-BVU972、AMG 337、博茲替尼(bozitinib)、格魯替尼(glumetinib)、薩沃替尼(savolitinib)，以及特潑替尼(tepotinib)。

【第68項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括地塞米松(dexamethasone)，且所述患者先前對地塞米松產生抗性。

【第69項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括阿糖胞苷(cytarabine)，且所述患者先前對阿糖胞苷產生抗性。

【第70項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括伊馬替尼(imatinib)，且所述患者先前對伊馬替尼產生抗性。

【第71項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括拉帕替尼(lapatinib)，且所述患者先前對拉帕替尼產生抗性。

【第72項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括西妥昔單抗(cetuximab)，且所述患者先前對西妥昔單抗產生抗性。

【第73項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括埃羅替尼(erlotinib)，且所述患者先前對埃羅替尼產生抗性。

【第74項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括艾培昔布(alpelisib)，且所述患者先前對艾培昔布產生抗性。

【第75項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括順鉑

(cisplatin)，且所述患者先前對順鉑產生抗性。

【第76項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括舒尼替尼，且所述患者先前對舒尼替尼產生抗性。

【第77項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括二甲雙胍(metformin)，且所述患者先前對二甲雙胍產生抗性。

【第78項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括抗PD1抗體，且所述患者先前對所述抗PD1抗體產生抗性。

【第79項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括多烯紫杉醇(docetaxel)，且所述患者先前對多烯紫杉醇產生抗性。

【第80項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括EGFR抑制劑，並且所述患者先前對所述EGFR抑制劑產生抗性。

【第81項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括克卓替尼(crizotinib)，且所述患者先前對克卓替尼產生抗性。

【第82項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括卡普替尼，且所述患者先前對卡普替尼產生抗性。

【第83項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括NVP-BVU972，且所述患者先前對NVP-BVU972產生抗性。

【第84項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括AMG 337，且所述患者先前對AMG 337產生抗性。

【第85項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括博茲替尼，且所述患者先前對AMG 337產生抗性。

【第86項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括格魯替尼，且所述患者先前對格魯替尼產生抗性。

【第87項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括薩沃替尼(savolitinib)，且所述患者先前對薩沃替尼產生抗性。

【第88項】

如請求項64的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括特潑替尼(tepotinib)，且所述患者先前對特潑替尼產生抗性。

【第89項】

一種給患者選擇療法的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者，所述方法給經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的患者選擇如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第90項】

一種給患者選擇療法的方法，所述方法包括：

(a)鑑別所述患者患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者；

以及

(b)給鑑別患有TAM相關癌症、c-Met相關癌症或者兩者的所述患者選擇如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第91項】

如請求項55至90中任一項的方法，其中所述個體經鑑別或診斷患有TAM相關癌症。

【第92項】

如請求項55至90中任一項的方法，其中所述個體經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症與c-Met相關癌症。

【第93項】

如請求項55至90中任一項的方法，其中所述個體經鑑別或診斷患有c-Met相關癌症。

【第94項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：胃腸基質腫瘤(GIST)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、神經膠質瘤、胰臟癌、食道癌、套細胞淋巴瘤、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、前列腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲

狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、紅血球系白血病、結腸癌、肝癌、腎細胞癌、垂體腺瘤、泌尿道癌症、腎癌、結腸癌、頭頸癌、腦癌以及非小細胞肺癌。

【第95項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為TAM激酶存在過度表現的癌症。

【第96項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為TAM激酶存在異位表現的癌症。

【第97項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為TYRO3蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第98項】

如請求項97的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：急性骨髓性白血病(AML)、多發性骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、胰臟癌以及腦癌。

【第99項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為AXL蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第100項】

如請求項99的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組

中選出：胃腸基質腫瘤(GIST)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、食道癌、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、骨肉瘤、紅血球系白血病、結腸癌、肝癌、腎細胞癌、腎癌、非小細胞肺癌，以及三陰性轉移乳癌。

【第101項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為MER蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第102項】

如請求項101的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、肺癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、前列腺癌、神經鞘瘤、套細胞淋巴瘤、橫紋肌肉瘤、胰臟癌、乳癌、胃癌、垂體腺瘤、泌尿道癌症、腎癌、肝癌、結腸癌以及乳癌。

【第103項】

如請求項91或92的方法，其中所述TAM相關癌症為具有染色體易位的癌症，所述染色體易位引起TMEM87B-MERTK融合蛋白或者AXL-MBIP融合蛋白表現。

【第104項】

如請求項92或93的方法，其中所述個體經鑑別或者診斷患有c-

Met相關癌症。

【第105項】

如請求項104的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變增強c-Met激酶的活性。

【第106項】

如請求項105的方法，其中增強c-Met激酶活性的所述突變引起所述c-Met激酶中產生一個或多個胺基酸取代。

【第107項】

如請求項104的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變增強哺乳動物細胞中的c-Met表現。

【第108項】

如請求項104的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變使得哺乳動物細胞中的c-Met激酶半衰期延長。

【第109項】

如請求項108的方法，其中使得哺乳動物細胞中的c-Met激酶半衰期延長的所述突變為引起c-Met外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的突變。

【第110項】

如請求項104的方法，其中所述c-Met相關癌症為存在MET基因擴增的癌症。

【第111項】

如請求項110的方法，其中所述c-Met相關癌症為對I型c-Met抑制劑具有抗性的c-Met相關癌症。

【第112項】

如請求項104至111中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症由下述的群組中選出：胃腸癌(GI)、胃癌、結腸直腸腺癌、結腸直腸癌(CRC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌(HCC)、遺傳性乳頭狀腎癌(HPRC)、乳頭狀腎癌、黑色素瘤、胃腺癌、闌尾腺癌、十二指腸腺癌、胰腺癌、肺腺癌、甲狀腺乳頭狀癌、甲狀腺髓質癌、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、前列腺腺癌、頭頸部以及宮頸的鱗狀細胞癌、腎細胞癌、嗜鉻細胞瘤以及複合嗜鉻細胞瘤、卵巢漿液癌、卵巢透明細胞癌、卵巢混合癌瘤、腹膜漿液性癌瘤、乳腺管腺癌、子宮平滑肌肉瘤、子宮內膜樣腺癌、子宮惡性混合苗勒氏管腫瘤(mullerian tumor)、神經膠母細胞瘤、退行性神經膠質瘤、寡樹突神經膠質瘤、促結締組織增生小圓形細胞腫瘤、直腸鱗狀細胞癌、唾液腺癌瘤、心臟血管肉瘤、胃腸基質腫瘤、侵入性胸腺瘤以及紡錘體肉瘤。

【第113項】

一種給經鑑別或者診斷患有癌症的患者選擇療法的方法，所述方法包括：

(a)將至少一種其他抗癌劑投與所述患者；

(b)在(a)之後，偵測到所述患者的癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性增加；以及

(c)在(b)之後，給所述患者選擇如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者如請求項52的醫藥組成物。

【第114項】

一種治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述方法包

括：

(a)向經鑑別或診斷患有癌症的所述患者投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑；

(b)在(a)之後，偵測到所述患者的癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性增加；以及

(c)在(b)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第115項】

一種治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述方法包括：

(a)偵測到患者的癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性增加，所述患者經鑑別或者診斷患有癌症並且先前已投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑；以及

(b)在(a)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第116項】

一種治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述患者先前已投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑並且已鑑別存在其中TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性已增加的癌細胞或者免疫細胞，所述方法包括向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52

的醫藥組成物。

【第117項】

一種治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述方法包括：

(a)選擇患者，所述患者經鑑別或者診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性的增加；以及

(b)在(a)之後，向所述選定的患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第118項】

一種治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，所述方法包括：

(a)選擇患者，所述患者經鑑別或者診斷患有癌症、先前已投與一個或多個劑量的至少一種其他抗癌劑，並且經鑑別在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶及/或c-Met激酶表現、含量及/或活性的增加；以及

(b)在(a)之後，向所述選定的患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第119項】

如請求項113至115中任一項的方法，其中偵測到癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶表現、含量及/或活性增加。

【第120項】

如請求項116至118的方法，其中所述患者經鑑別或者診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶表現、含量及/或活性的增加。

【第121項】

如請求項113至115中任一項的方法，其中偵測到癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶以及c-Met激酶的表現、含量及/或活性增加。

【第122項】

如請求項116至118中任一項的方法，其中所述患者經鑑別或者診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在TAM激酶以及c-Met激酶的表現、含量及/或活性的增加。

【第123項】

如請求項113至115中任一項的方法，其中偵測到癌細胞或者免疫細胞中的c-Met激酶表現、含量及/或活性增加。

【第124項】

如請求項116至118中任一項的方法，其中所述患者經鑑別或者診斷在其癌細胞或者免疫細胞中存在c-Met激酶表現、含量及/或活性的增加。

【第125項】

如請求項113至115及119至122中任一項的方法，其中癌細胞或者免疫細胞中的TAM激酶表現、含量及/或活性增加是由染色體易位引起，所述染色體易位導致TMEM87B-MERTK融合蛋白或者AXL-MBIP融合蛋白的表現。

【第126項】

一種治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，所

述方法包括：

(a)向經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的所述患者投與一個或多個劑量的TAM激酶抑制劑；

(b)在(a)之後，偵測到所述患者的所述TAM相關癌症對所述TAM激酶抑制劑產生抗性；以及

(c)在(b)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第127項】

一種治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，所述方法包括：

(a)偵測到所述患者的所述TAM相關癌症對先前已投與所述患者的TAM激酶抑制劑產生抗性；以及

(b)在(a)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第128項】

一種治療患者的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症並且經測定先前已對TAM激酶抑制劑產生抗性，所述方法包括向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第129項】

一種治療經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者的方法，所

述方法包括：

(a)向經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的所述患者投與一個或多個劑量的c-Met激酶抑制劑；

(b)在(a)之後，偵測到所述患者的所述c-Met相關癌症對所述c-Met激酶抑制劑產生抗性；以及

(c)在(b)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第130項】

一種治療經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者的方法，所述方法包括：

(a)偵測到所述患者的所述c-Met相關癌症對先前已投與所述患者的c-Met激酶抑制劑產生抗性；以及

(b)在(a)之後，向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第131項】

一種治療患者的方法，所述患者經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症並且經測定先前已對c-Met激酶抑制劑產生抗性，所述方法包括向所述患者投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第132項】

如請求項131的治療患者的方法，其中所述c-Met抑制劑為I型c-

Met抑制劑。

【第133項】

如請求項113的給經鑑別或者診斷患有癌症的患者選擇療法的方法，其中步驟(c)更包括向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第134項】

如請求項114的治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，其中步驟(c)更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第135項】

如請求項115的治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，其中步驟(b)更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第136項】

如請求項116的治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，其中所述方法更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第137項】

如請求項119的方法，其中步驟(b)更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第138項】

如請求項118的治療經鑑別或者診斷患有癌症的患者的方法，其中步驟(b)更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第139項】

如請求項126的治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，其中步驟(c)更包括向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第140項】

如請求項127的治療經鑑別或者診斷患有TAM相關癌症的患者的方法，其中步驟(b)更包括向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第141項】

如請求項128的治療患者的方法，其中所述方法更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第142項】

如請求項129的治療經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者的方法，其中步驟(c)更包括向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第143項】

如請求項130的治療經鑑別或者診斷患有c-Met相關癌症的患者的方法，其中步驟(b)更包括向所述患者投與所述至少一種其他抗癌劑。

【第144項】

如請求項131的治療患者的方法，更包括向所述患者投與至少一種其他抗癌劑。

【第145項】

如請求項126至128中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：胃腸基質腫瘤(GIST)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、神經膠質瘤、胰臟癌、食道癌、套細胞淋巴瘤、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、前列腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、卡波西氏肉

瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、紅血球系白血病、結腸癌、肝癌、腎細胞癌、垂體腺瘤、泌尿道癌症、腎癌、結腸癌、頭頸癌、腦癌以及非小細胞肺癌。

【第146項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為TAM激酶存在過度表現的癌症。

【第147項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為TAM激酶存在異位表現的癌症。

【第148項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為TYRO3蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第149項】

如請求項148的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：急性骨髓性白血病(AML)、多發性骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、神經鞘瘤、胰臟癌以及腦癌。

【第150項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為AXL蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第151項】

如請求項150的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：胃腸基質腫瘤(GIST)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴

球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、肺癌、神經膠母細胞瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、食道癌、黑色素瘤、鱗狀細胞皮膚癌、子宮內膜癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、膀胱癌、腎癌、神經鞘瘤、間皮瘤、骨肉瘤、紅血球系白血病、結腸癌、肝癌、腎細胞癌、腎癌、非小細胞肺癌，以及三陰性轉移乳癌。

【第152項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為MER蛋白質存在過度表現或者異位表現的癌症。

【第153項】

如請求項152的方法，其中所述TAM相關癌症由下述構成的群組中選出：急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、B細胞慢性骨髓性白血病(B-CLL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、肺癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、前列腺癌、神經鞘瘤、套細胞淋巴瘤、橫紋肌肉瘤、胰臟癌、乳癌、胃癌、垂體腺瘤、泌尿道癌症、腎癌、肝癌、結腸癌以及乳癌。

【第154項】

如請求項126至128及145中任一項的方法，其中所述TAM相關癌症為具有染色體易位的癌症，所述染色體易位引起TMEM87B-MERTK融合蛋白或者AXL-MBIP融合蛋白表現。

【第155項】

如請求項129至131中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變增強c-Met激酶的活性。

【第156項】

如請求項155的方法，其中增強c-Met激酶活性的所述突變引起所述c-Met激酶中產生一個或多個胺基酸取代。

【第157項】

如請求項129至131中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變增強哺乳動物細胞中的c-Met表現。

【第158項】

如請求項129至131中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症為具有突變的癌症，所述突變使得哺乳動物細胞中的c-Met激酶半衰期延長。

【第159項】

如請求項158的方法，其中使得哺乳動物細胞中的c-Met激酶半衰期延長的所述突變為引起c-Met外顯子14在mRNA剪接期間跳讀的突變。

【第160項】

如請求項129至131中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症為存在MET基因擴增的癌症。

【第161項】

如請求項160的方法，其中所述c-Met相關癌症為對I型c-Met抑制劑具有抗性的癌症。

【第162項】

如請求項129至131及155至161中任一項的方法，其中所述c-Met相關癌症由下述的群組中選出：胃腸癌(GI)、胃癌、結腸直腸腺癌、

結腸直腸癌(CRC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌(HCC)、遺傳性乳頭狀腎癌(HPRC)、乳頭狀腎癌、黑色素瘤、胃腺癌、闌尾腺癌、十二指腸腺癌、胰腺癌、肺腺癌、甲狀腺乳頭狀癌、甲狀腺髓質癌、尤文氏肉瘤、前列腺腺癌、頭頸部以及宮頸的鱗狀細胞癌、腎細胞癌、嗜鉻細胞瘤以及複合嗜鉻細胞瘤、卵巢漿液癌、卵巢透明細胞癌、卵巢混合癌瘤、腹膜漿液性癌瘤、乳腺管腺癌、子宮平滑肌肉瘤、子宮內膜樣腺癌、子宮惡性混合苗勒氏管腫瘤、神經膠母細胞瘤、退行性神經膠質瘤、寡樹突神經膠質瘤、促結締組織增生小圓形細胞腫瘤、直腸鱗狀細胞癌、唾液腺癌瘤、心臟血管肉瘤、胃腸基質腫瘤、侵入性胸腺瘤以及紡錘體肉瘤。

【第163項】

如請求項113至116、118及133至144中任一項的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑由下述構成的群組中選出：免疫檢查點抑制劑、化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、c-Met抑制劑、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑，以及MAP激酶路徑抑制劑。

【第164項】

如請求項163的方法，其中所述MET抑制劑為I型c-Met抑制劑。

【第165項】

如請求項113至116、118及133至144中任一項的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑包括激酶抑制劑。

【第166項】

如請求項165的方法，其中所述激酶抑制劑由下述構成的群組中選出：博茲替尼、1-(6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻嗪-3-基)-N3-[7(S)-(1-吡咯烷基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3,5-二胺、克卓替尼、弗雷替尼、(N-[4-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺、阿姆替尼、BMS-796302、卡博替尼、格萊替尼、-(4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基]-1,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-4-甲醯胺、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽、吉列替尼、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈、度波替尼、反-4-[2-(丁基胺基)-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]環己醇、3-[3-[4-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基亞甲基]-2-氧代-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽、舒尼替尼、12A11、Mab173、YW327.6S2、D9、E8、默萊替尼、[3-(2-[[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基]乙腈、N-[4-[(6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽、卡普替尼、NVP-BVU972、AMG 337、格魯替尼、薩沃替尼以及特潑替尼。

【第167項】

如請求項113至116、118及133至144中任一項的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑由下述構成的群組中選出：地塞米松、阿糖胞

替、伊馬替尼、拉帕替尼、西妥昔單抗、埃羅替尼、艾培昔布、順鉑、舒尼替尼、二甲雙胍、抗PD1抗體以及多烯紫杉醇。

【第168項】

如請求項113至116、118及133至144中任一項的方法，其中所述至少一種其他抗癌劑為EGFR抑制劑。

【第169項】

一種減少有需要的個體的免疫耐受性的方法，所述方法包括向所述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第170項】

一種抑制有需要的個體的血管生成的方法，所述方法包括向所述個體投與治療有效量的如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物。

【第171項】

一種抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，所述方法包括向所述個體投與治療有效量的(i)如請求項1至51中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項52的醫藥組成物；以及(ii)所述治療劑，其中所述治療劑是由下述者所組成的群組中選出：化學治療劑、PI-3激酶抑制劑、EGFR抑制劑、HER2/neu抑制劑、FGFR抑制劑、ALK抑制劑、IGF1R抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、糖皮質激素、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、HER4抑制劑、c-Met抑制劑、RAF抑制劑、Akt抑制劑、FTL-3抑制劑以及MAP激酶路徑抑制劑。

【第172項】

如請求項171的抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，其中所述c-Met抑制劑為I型c-Met抑制劑。

【第173項】

如請求項171的抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，其中(i)如請求項1至36中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項37的醫藥組成物，以及(ii)所述治療劑實質上同時投與所述個體。

【第174項】

如請求項173的抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，其中(i)如請求項1至36中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項37的醫藥組成物，以及(ii)所述治療劑調配成單一劑型。

【第175項】

如請求項171的抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，其中(i)如請求項1至36中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽，或者如請求項37的醫藥組成物是在(ii)所述治療劑投與所述個體之前投與所述個體。

【第176項】

如請求項171的抑制有需要的個體對治療劑的抗性的方法，其中(ii)所述治療劑是在(i)如請求項1至36中任一項的式I化合物或者其醫藥學上可接受的鹽或者如請求項37的醫藥組成物投與所述個體之前投與所述個體。