202421120

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202421120 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：112134263 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/13 (2006.01)*
A61K31/075 (2006.01) *A61P31/12 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/09 歐洲專利局 22194959.7
2022/09/09 歐洲專利局 22194984.5
2023/04/14 英國 2305541.1
2023/04/14 英國 2305546.0

(71)申請人：英商邁瑞科艾克斯醫藥有限公司 (英國) MYRICX PHARMA LIMITED (GB)
英國
英商帝國理工學院創新有限公司 (英國) IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：波內特 羅傑 BONNERT, ROGER (GB)；貝爾 安德魯 BELL, ANDREW SIMON (GB)；泰堤 艾德華 TATE, EDWARD WILLIAM (GB)；卡爾 羅賓 CARR, ROBIN (GB)；索拉里 羅伯特 SOLARI, ROBERTO (GB)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：79 項 圖式數：21 共 176 頁

(54)名稱

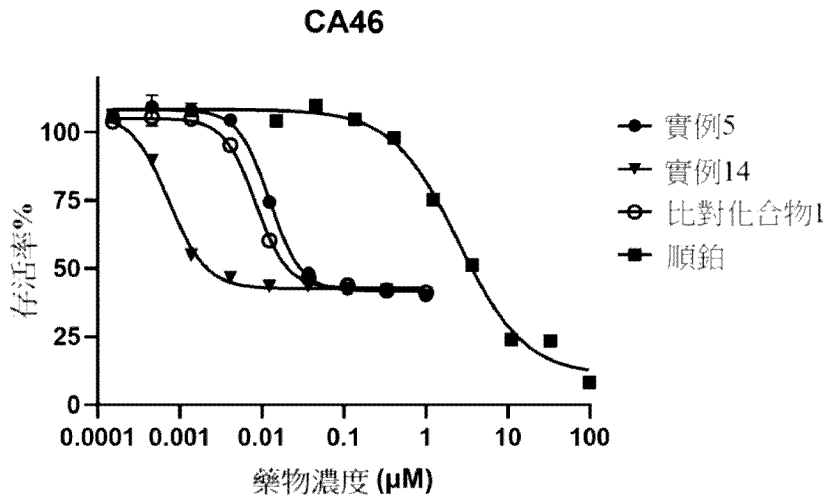
新穎化合物及其等於治療上之用途

(57)摘要

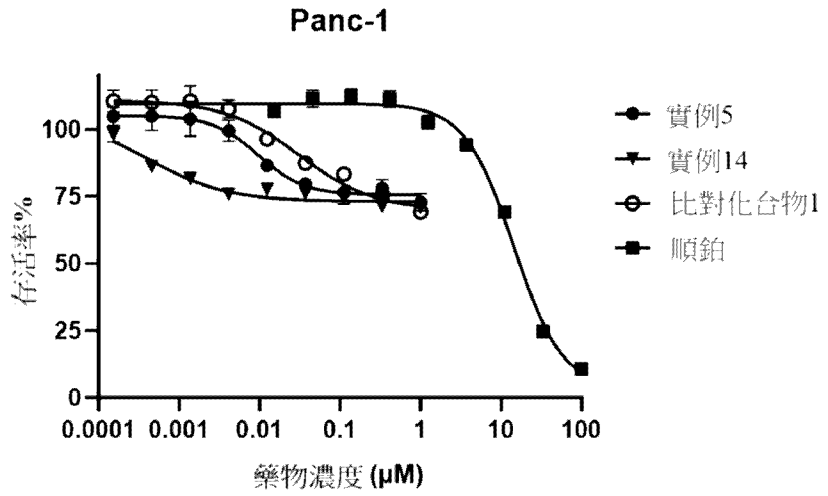
本發明係關於式(I)化合物及相關態樣。

The present invention relates to compounds of formula (I) and related aspects.

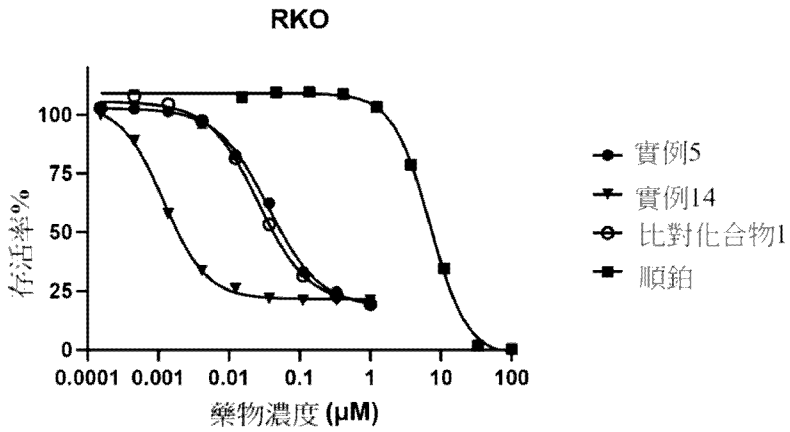
指定代表圖：


CA46
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

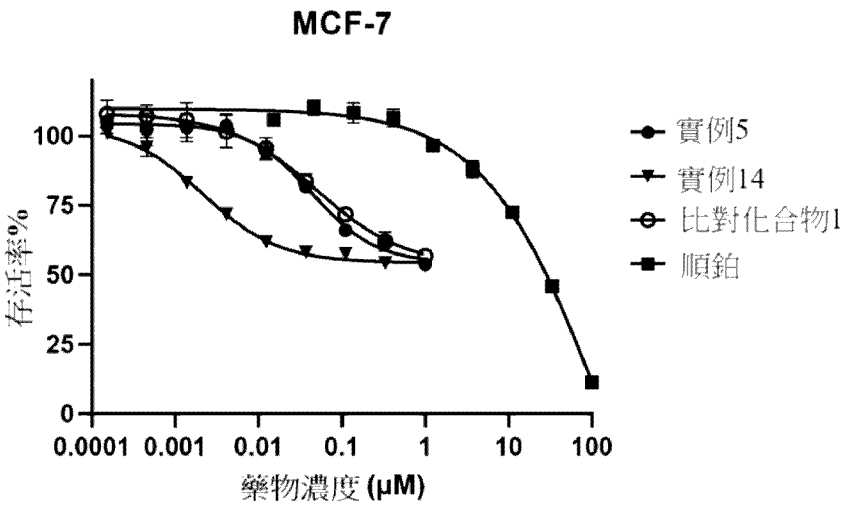
【圖 1A】


Panc-1
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

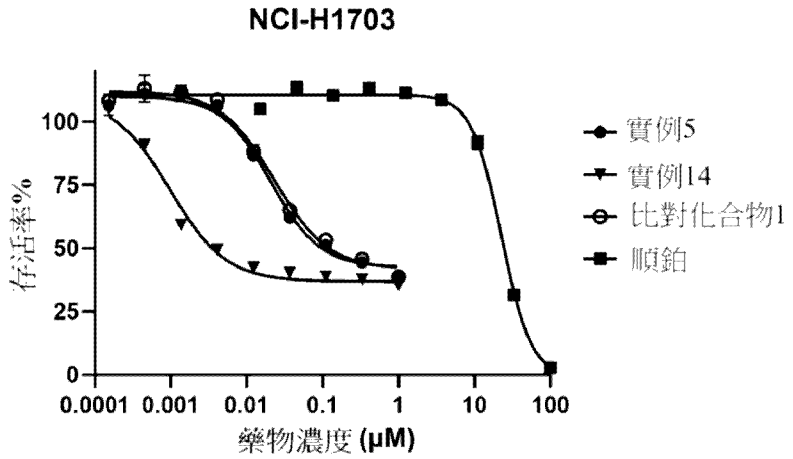
【圖 1B】


RKO
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

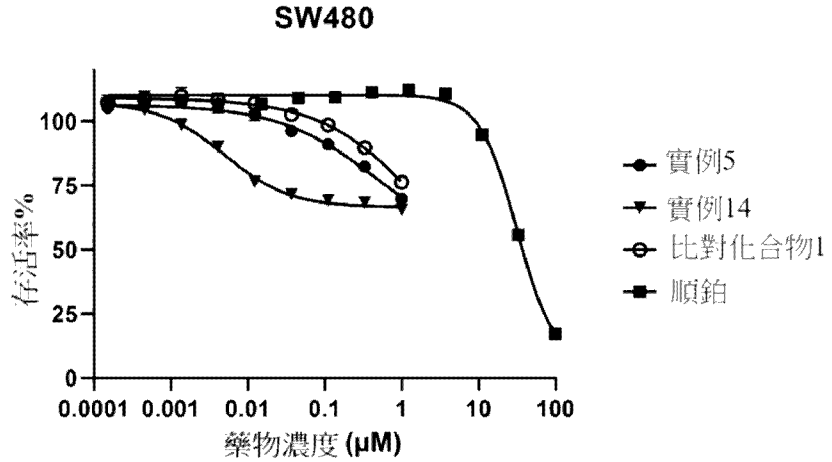
【圖 1C】


MCF-7
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

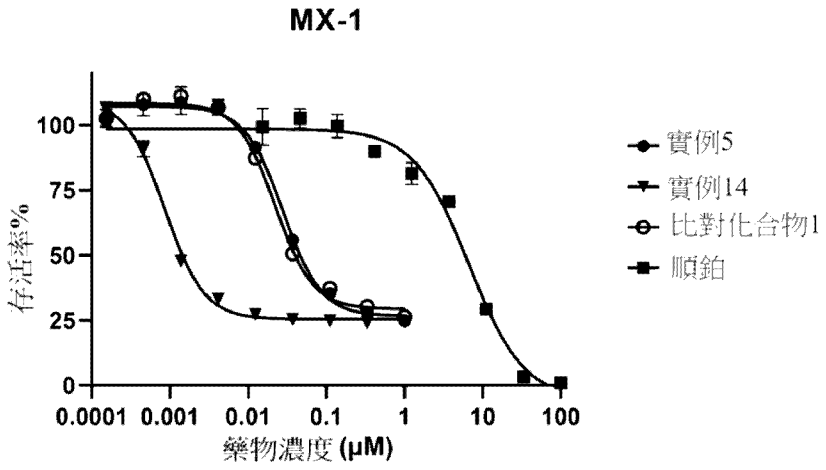
【圖 1D】


NCI-H1703
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

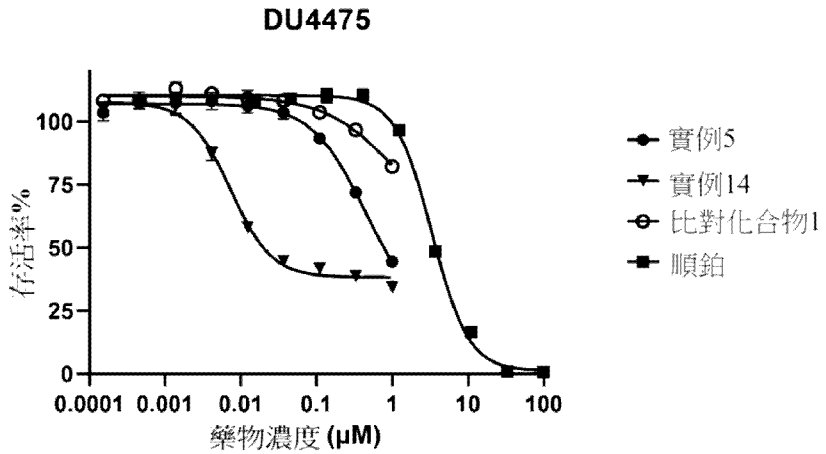
【圖 1E】


SW480
存活率%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

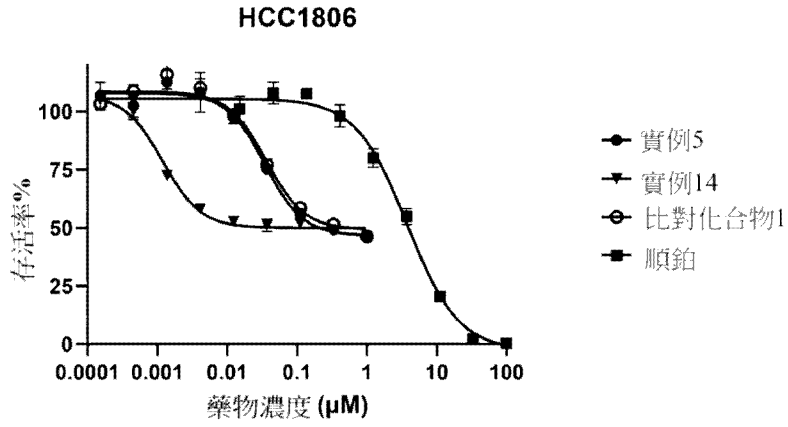
【圖 1F】



【圖 1G】

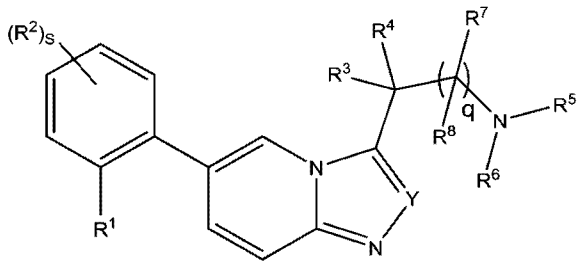


【圖 1H】



【圖 1I】

特徵化學式：



(I)

202421120

【發明摘要】

【中文發明名稱】新穎化合物及其等於治療上之用途

【英文發明名稱】NOVEL COMPOUNDS AND THEIR USE IN THERAPY

【中文】

本發明係關於式(I)化合物及相關態樣。

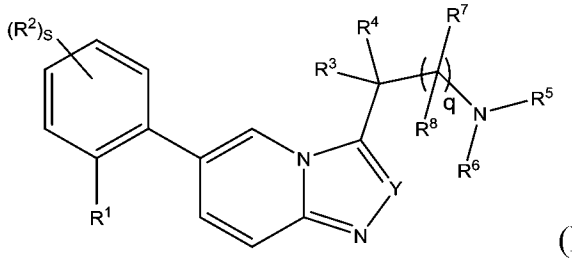
【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I) and related aspects.

【指定代表圖】圖 1A 至圖 1I

【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】新穎化合物及其等於治療上之用途

【英文發明名稱】NOVEL COMPOUNDS AND THEIR USE IN THERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎細胞毒性化合物，其係或預計係人類*N*-肉豆蔻醯基轉移酶(人類NMT)之抑制劑。本發明亦尤其係關於該等用作藥劑之化合物，該等藥劑特定而言用於治療或預防過度增生性病症，諸如癌症，或其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之其他疾病或病症。

【先前技術】

【0002】 *N*-肉豆蔻醯基轉移酶（NMT）係在真核生物中普遍存在之單體酶。NMT催化肉豆蔻酸（一種飽和14碳脂肪酸）自肉豆蔻醯基輔酶A（myr-CoA）不可逆共轉譯轉移至含有*N*端甘胺酸之蛋白質受質（protein substrate），形成醯胺鍵（Farazi，T.A.，G. Waksman及J.I. Gordon，*J. Biol. Chem.*，2001. **276**(43)：第39501-39504頁）。

【0003】 存在兩種類型的人類NMT，即人類NMT1（HsNMT1）及人類NMT2（HsNMT2）。已建議將抑制人類NMT作為用於治療或預防各種疾病或病症之靶標，該等疾病或病症例如過度增生性病症（例如癌症，例如人類大腸直腸癌、膽囊癌、腦瘤及淋巴瘤，諸如B細胞淋巴瘤）（Resh MD. 1993. Biochern. Biophys. Acta 1115，307-22；Bertiaume LG，Beuachamp E，WO2017011907）；及病毒感染，諸如HIV（Gottlinger HG，Sodroski JG，Haseltine WA. 1989. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:5781-85；Bryant ML，Ratner L. 1990. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:523-27）及人類鼻病毒（HRV）（(Davis MP，Bottley, G，Beales LP，Killington,

RA，Rowlands DJ，Tuthill, TJ，2008 Journal of Virology 82 4169-4174；Mousnier A，Bell AS，Swieboda DP，Morales-Sanfrutos J，Perez-Dorado I，Brannigan JA，Newman J，Ritzefeld M，Hutton, JA，Guedan A，Asfor AS，Robinson, SW，Hopkins-Navratilova I，Wilkinson AJ，Johnston SL，Leatherbarrow RJ，Tuthill TJ，Solari R，Tate EW 2018 Nature Chemistry 10 (6) 599-606），Corbic Ramljak I，Stanger J，Real-Hohn A. Dreier D，Wimmer L.，Redlberger-Fritz M，Fischl W，Klingel K，Mihovilovic MD，Blaas D，Kowalski H，PLOS Pathogens 14(8): e1007203。由於NMT在生命系統中之蛋白質轉運、蛋白質-蛋白質相互作用之介導、蛋白質結構之穩定及信號轉導中起關鍵作用，因此對一或多種HsNMT1及/或HsNMT2酶之抑制具有破壞多蛋白質路徑之潛力。儘管預計人類NMT抑制劑將抑制HsNMT1及HsNMT2二者，但相信其治療及/或預防活性主要源自對HsNMT1之抑制。相信上述特徵係在例如治療或預防微生物感染及過度增生性病症中降低產生抗藥性（resistance）之風險所期望的。

【0004】 NMT中存在兩個結合袋點（binding pocket）。一者係myr-CoA結合袋點，且另一者係肽結合袋點。大多數迄今為止報導之NMT抑制劑靶向肽結合袋點。

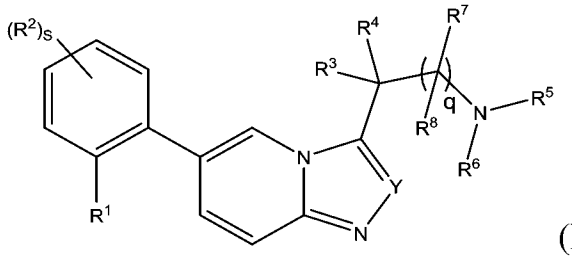
【0005】 先前已揭示作為NMT抑制劑有活性之化合物，參見例如WO00/37464 (Roche)、WO2010/026365 (University of Dundee)、WO2013/083991 (Imperial Innovations有限公司)、WO2017/001812 (Imperial Innovations有限公司)、WO2020/128473 (Imperial College Innovations有限公司)、WO2020/128475 (Imperial College Innovations有限公司)及WO2022/058745 (Imperial College Innovations有限公司等)。已揭示NMT抑制劑之特定用途，參見例如WO2022/090746 (Imperial College Innovations有限公司等)及WO2022/082306 (Pacylex Pharmaceuticals公司)。

【0006】 然而，仍需要其他具有細胞毒性活性之化合物及人類NMT抑制劑，且特定而言將細胞毒性活性及對人類NMT之非常強效之抑制與有利之藥物動力學性質(例如細胞滲透率及/或代謝穩定性以及改善之治療窗)組合之彼等。

【0007】 令人驚訝地，本發明者現已發現經醇取代之咪唑并[1,2-a]吡啶化合物展示出特別強效之細胞毒性活性，且/或係人類NMT之強效抑制劑，且期望地可展示出適於特定治療目的之其他性質，諸如細胞滲透率及代謝穩定性概況（profile）。該等性質預計使本發明化合物尤其適宜用作用於治療或預防過度增生性疾病（諸如癌症）之藥劑。

【發明內容】

【0008】 在第一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中：

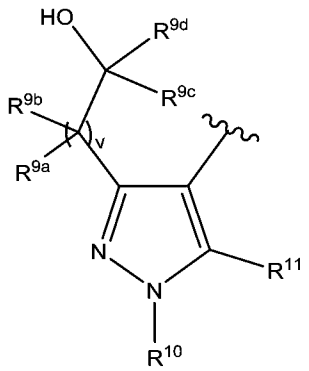
R^1 係式 O-L-A 之基團；

L 係-$(CHR^{12})_m$-；

各 R^{12} 係獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基；

m 係 1、2 或 3；

A 係：



v 係 0、1 或 2；

R^{9a} 係 H、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^{9b} 係 H、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^{9c} 係 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^{9d} 係 H、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^{10} 係 H、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^{11} 係 H、鹵基、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵代烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵代烷氧基；

s 係 0、1、2 或 3；

各 R^2 係獨立地為 F、Cl、Br、OCH_3、OCF_3 或視情況由至多 3 個鹵素基團取代之 C_{1-4} 烷基；

Y 係 CH 或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^4 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^5 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^6 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

q 係 0 或 1；

R^7 係 H 或甲基；

R^8 係 H 或甲基；

或 R^3 及 R^5 以及中介原子（intervening atoms）形成由該等中介原子及鍵、或該

等中介原子及-$(CHR^a)_r$-構成之 3 至 7 員非芳族雜環；或該 R^7 基團及該 R^5 基團以及中介原子形成由該等中介原子及-$(CHR^a)_r$-構成之 3 至 7 員非芳族雜環；

r 係 1、2、3、4 或 5；且

R^a 係氫或甲基；

或其鹽及/或溶劑合物。

【0009】 可以鹽及/或溶劑合物之形式提供式(I)化合物。適宜地，可以醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之形式提供式(I)化合物。適宜地，可以醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物之形式提供式(I)化合物。適宜地，可以醫藥上可接受之鹽之形式提供式(I)化合物。適宜地，可以醫藥上可接受之溶劑合物之形式提供式(I)化合物。適宜地，可提供式(I)化合物。

【0010】 本發明進一步提供醫藥組成物，該醫藥組成物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑（carrier）。

【0011】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用作藥劑。

【0012】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於治療或預防過度增生性病症（例如癌症）。

【0013】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以治療或預防過度增生性病症（例如癌症）之藥劑。

【0014】 本發明亦提供治療或預防個體之過度增生性病症（例如癌症）之方法，該方法包括投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0015】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於治療或預防疾病或病症，在該疾病或病症中抑制人類NMT係提供治療或預防作用。

【0016】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以治療或預防疾病或病症之藥劑，在該疾病或病症中抑制人類NMT係可提供治療或預防作用。

【0017】 本發明亦提供治療或預防疾病或病症之方法，在該疾病或病症中抑制人類NMT係在個體中提供治療或預防作用，該方法包括投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0018】 本發明亦提供多部分之套組，其包含：(a)第一醫藥組成物，該第一醫藥組成物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑；及(b)第二醫藥組成物，其包含另外之治療劑，適宜地為另外之式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑。

【圖式簡單說明】

【0019】

圖 1A：顯示與對比化合物 1（Comparator Compound 1）及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 CA46 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1B：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 Panc-1 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1C：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 RKO 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1D：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 MCF-7 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1E：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 NCI-H1703 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1F：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 SW480 癌

細胞之存活率百分比之作用。

圖 1G：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 MX-1 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1H：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 DU4475 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 1I：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 5 及 14 之治療對體外 HCC1806 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 2A：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 12 之治療對體外 LU2511 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 2B：顯示與對比化合物 1 及順鉑相比，實例 12 之治療對體外 LU0884 癌細胞之存活率百分比之作用。

圖 3：顯示在 DOHH2 異種移植物模型中，與媒劑（vehicle）相比，實例 21 之治療對腫瘤體積之作用。

圖 4：顯示在 DOHH2 異種移植物模型中，與媒劑相比，實例 5 之治療對腫瘤體積之作用。

圖 5：顯示在 DOHH2 異種移植物模型中，與媒劑相比，實例 12 之治療對腫瘤體積之作用。

圖 6：顯示在 DOHH2 異種移植物模型中，與媒劑相比，實例 12 之治療對腫瘤體積之作用。

圖 7：顯示在小鼠異種移植物研究中，用曲妥珠單抗（trastuzumab）（(2.5 mg/kg）、ADC 實例 1（2.5 mg/kg）或實例 12（2 mg/kg）治療對腫瘤體積之作用。

圖 8：顯示在小鼠異種移植物研究中，用曲妥珠單抗（5 mg/kg）、ADC 實例 1（5 mg/kg）或實例 12（2 mg/kg）治療對腫瘤體積之作用。

圖 9：顯示在小鼠異種移植物研究中，用曲妥珠單抗（2.5 mg/kg）、ADC 實例 1

（2.5 mg/kg）或實例 12（2 mg/kg）治療對小鼠體重之影響。

圖 10：顯示在小鼠異種移植物研究中，用曲妥珠單抗（5 mg/kg）、ADC 實例 1（5 mg/kg）或實例 12（2 mg/kg）治療對小鼠體重之影響。

圖 11：顯示在小鼠胃癌異種移植物模型中，用曲妥珠單抗（2.5 mg/kg）、ADC 實例 1（2.5 mg/kg）、曲妥珠單抗德魯特坎（trastuzumab deruxtecan）（2.5 mg/kg）及同型對照抗體（5 mg/kg）治療對腫瘤體積之作用。

圖 12：顯示在小鼠胃癌異種移植物模型中，用曲妥珠單抗（5 mg/kg）、ADC 實例 1（5 mg/kg）、曲妥珠單抗德魯特坎（5 mg/kg）及同型對照抗體（5 mg/kg）治療對腫瘤體積之作用。

圖 13A：顯示在生物實例 8（及圖 11，2.5 mg/kg (mpk)）中所述實驗後小鼠之體重變化%。

圖 13B：顯示在生物實例 8（及圖 12，5 mg/kg (mpk)）中所述實驗後小鼠之體重變化%。

圖 14：顯示在小鼠 LNCaP 前列腺癌異種移植物模型中，用伊菲納塔單抗（ifinatamab）（5 mg/kg 及 10 mg/kg）、伊菲納塔單抗-DXd（5 mg/kg 及 10 mg/kg）、ADC 實例 4（5 mg/kg 及 10 mg/kg）及媒劑對照治療對腫瘤體積之作用。

圖 15：顯示在小鼠 LNCaP 前列腺癌異種移植物模型中，用伊菲納塔單抗（5 mg/kg 及 10 mg/kg）、伊菲納塔單抗-DXd（5 mg/kg 及 10 mg/kg）、ADC 實例 4（5 mg/kg 及 10 mg/kg）及媒劑對照治療對體重之影響。

圖 16：顯示在小鼠 VCaP 前列腺癌異種移植物模型中，用伊菲納塔單抗（5 mg/kg）、伊菲納塔單抗-DXd （5 mg/kg）、ADC 實例 4 （2.5 mg/kg、5 mg/kg 及 10 mg/kg）及媒劑對照治療對腫瘤體積之作用。

圖 17：顯示在小鼠 VCaP 前列腺癌異種移植物模型中，用伊菲納塔單抗（5 mg/kg）、伊菲納塔單抗-DXd （5 mg/kg）、ADC 實例 4 （2.5 mg/kg、5 mg/kg

及 10 mg/kg）及媒劑對照治療對體重之影響。

圖 18：顯示在小鼠JIMT-1乳癌異種移植物模型中，用沙西妥珠單抗（sacituzumab）（5 mg/kg）、戈沙妥珠單抗（sacituzumab govitecan）（5 mg/kg）（加 ADC 實例 3 5 mg/kg，於研究第 27 天及第 34 天添加）及 ADC 實例 3 （5 mg/kg）及媒劑對照治療對腫瘤體積之作用。

圖 19：顯示在小鼠 JIMT-1 乳癌異種移植物模型中，用沙西妥珠單抗（2.5 mg/kg）、戈沙妥珠單抗（2.5 mg/kg，加 ADC 實例 3 5 mg/kg，於研究第 27 天添加）及 ADC 實例 3 （2.5 mg/kg）及媒劑對照治療對腫瘤體積之作用。

圖 20：顯示在小鼠 JIMT-1 乳癌異種移植物模型中，用沙西妥珠單抗（5 mg/kg）、戈沙妥珠單抗（5 mg/kg）（加 ADC 實例 3 5 mg/kg，於研究第 27 天及第 34 天添加）及 ADC 實例 3 （5 mg/kg 及 10 mg/kg）及媒劑對照治療對體重之影響。

圖 21：顯示在小鼠 JIMT-1 乳癌異種移植物模型中，用沙西妥珠單抗（2.5 mg/kg）、戈沙妥珠單抗（2.5 mg/kg，加 ADC 實例 3 5 mg/kg，於研究第 27 天添加）及 ADC 實例 3 （2.5 mg/kg）及媒劑對照治療對體重之影響。

序列表

【0020】 SEQ ID NO: 1 -曲妥珠單抗之輕鏈之胺基酸序列

【0021】 SEQ ID NO: 2 -曲妥珠單抗之重鏈之胺基酸序列

【0022】 SEQ ID NO: 3 -利妥昔單抗（rituximab）之輕鏈之胺基酸序列

【0023】 SEQ ID NO: 4 -利妥昔單抗之重鏈之胺基酸序列

【0024】 SEQ ID NO: 5 -伊菲納塔單抗之輕鏈之胺基酸序列

【0025】 SEQ ID NO: 6 -伊菲納塔單抗之重鏈之胺基酸序列

【0026】 SEQ ID NO: 7 -沙西妥珠單抗之輕鏈之胺基酸序列

【0027】 SEQ ID NO: 8 -沙西妥珠單抗之重鏈之胺基酸序列

【實施方式】

【0028】 如本文所用之術語「C_{1-4}烷基」係指直鏈烷基鏈或具支鏈烷基鏈，而無論是單獨的，還是形成大基團（例如C_{1-4}烷氧基）之一部分。C_{1-4}烷基之實例係甲基、乙基、丙基及丁基。提及「丙基」包括正丙基及異丙基且提及「丁基」包括正丁基、異丁基、三級丁基及第二丁基。例示性C_{1-4}烷基之特定基團係甲基、異丙基及三級丁基。C_{1-4}烷氧基之一實例係甲氧基。

【0029】 如本文所用之術語「C_{1-4}鹵代烷基」包括含有1至4個由一或多個鹵原子取代之碳原子之直鏈或具支鏈烷基，例如氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。C_{1-4}鹵代烷基之特定實例係三氟甲基。

【0030】 如本文所用之術語「C_{1-4}鹵代烷氧基」包括含有1至4個由一或多個鹵原子取代之碳原子之直鏈或具支鏈烷氧基，例如氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。C_{1-4}鹵代烷氧基之實例係三氟甲氧基及三氟乙氧基。

【0031】 如本文所用之術語雜環，諸如在3至7員非芳族雜環中，係含有指定數目的碳原子之完全或部分飽和烴環，且可包含環烷基所連接之碳原子，其中環中至少一個碳原子由諸如N、S或O之雜原子置換。雜環烷基可視情況由獨立地選自由以下組成之群組之至多3個取代基（諸如1或2個（例如1個）取代基）取代：C_{1-4}烷基（例如Me）、C_{1-4}鹵代烷基（例如CF_3）、C_{1-4}烷氧基（例如Ome）、C_{1-4}鹵代烷氧基（例如OCF_3）、鹵基（例如Cl或F）及CN。在實施例中，雜環烷基未經取代。

【0032】 3至7員非芳族雜環基之實例包括吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、咪唑啶、吡唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、二氧雜環戊烷、二硫戊環、六氫吡啶、四氫哌喃、硫雜環己烷、二吩烷、嗎啉、硫代嗎啉、二噁烷、三吩烷、三噁烷、三硫雜環己烷、氮呯、氧呯及二氮呯。經取代之3至7員非芳族雜環基團之實例係N-甲基六氫吡啡。

【0033】 術語「預防」在本文中用於意指預先提供，且因此可涉及預防個體之疾病或病症之症狀或預防受困擾個體之疾病或病症之症狀之復發，且不限於病痛之完全預防。

【0034】 如本文所用之術語「治療（treatment）」或「治療（treating）」包括疾病狀態或其症狀之控制、減輕、減少或調節。

【0035】 在一個實施例中，至少一個R^{12}係H。適宜地，每一R^{12}係H。在第二實施例中，至少一個R^{12}係C_{1-4}烷基。適宜地，各R^{12}係C_{1-4}烷基。

【0036】 在一個實施例中，m係1。在第二實施例中，m係2。在第三實施例中，m係3。在一個實施例中，v係0。在一個實施例中，v係1。在一個實施例中，v係2。

【0037】 在一個實施例中，R^{9a}係H。在第二實施例中，R^{9a}係C_{1-4}烷基。在第三實施例中，R^{9a}係C_{1-4}鹵代烷基。在一個實施例中，R^{9b}係H。在第二實施例中，R^{9b}係C_{1-4}烷基。在第三實施例中，R^{9b}係C_{1-4}鹵代烷基。在一個實施例中，R^{9c}係C_{1-4}烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，例如甲基、異丙基或三級丁基。適宜地，R^{9c}係甲基。適宜地，R^{9c}係異丙基。適宜地，R^{9c}係三級丁基。在第二實施例中，R^{9c}係C_{1-4}鹵代烷基。在一個實施例中，R^{9d}係H。在第二實施例中，R^{9d}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。在第三實施例中，R^{9d}係C_{1-4}鹵代烷基。在一個實施例中，R^{9c}係三級丁基且R^{9d}係H。在第二實施例中，R^{9c}係甲基且R^{9d}係甲基。

【0038】 在一個實施例中，R^{10}係H。在第二實施例中，R^{10}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。在第三實施例中，R^{10}係C_{1-4}鹵代烷基。在一個實施例中，R^{11}係H。在第二實施例中，R^{11}係鹵基。在第三實施例中，R^{11}係CN。在第四實施例中，R^{11}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。在第五實施例中，R^{11}係C_{1-4}鹵代烷基。在第六實施例中，R^{11}係C_{1-4}烷氧基。在第七實施例中，R^{11}係C_{1-4}鹵代烷氧基。

【0039】 在一個實施例中，s係0。在第二實施例中，s係1。在第三實施例中，s係2。在第四實施例中，s係3。

【0040】 在一個實施例中，至少一個R^2係F、Cl或Br，諸如Cl或F，特別是F。適宜地，各R^2係F、Cl或Br，諸如Cl或F，特別是F。在第二實施例中，至少一個R^2係C_{1-4}烷基，且適宜地，各R^2係C_{1-4}烷基。在第三實施例中，至少一個R^2係OCH_3，且適宜地，各R^2係OCH_3。在第五實施例中，至少一個R^2係OCF_3，且適宜地，各R^2係OCF_3。

【0041】 在一個實施例中，s係1且R^2係F。在第二實施例中，s係2且各R^2係F。

【0042】 在一個實施例中，Y係CH。在第二實施例中，Y係C_{1-4}烷基。在一個實施例中，R^3係H。在第二實施例中，R^3係C_{1-4}烷基。

【0043】 在一個實施例中，R^4係H。在第二實施例中，R^4係C_{1-4}烷基。

【0044】 在一個實施例中，R^5係H。在第二實施例中，R^5係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

【0045】 在一個實施例中，R^6係H。在第二實施例中，R^6係C_{1-4}烷基，諸如甲基。在一個實施例中，R^5係甲基且R^6係H。在一個實施例中，R^5及R^6中之至少一者係H。

【0046】 在一個實施例中，q係0。在第二實施例中，q係1。

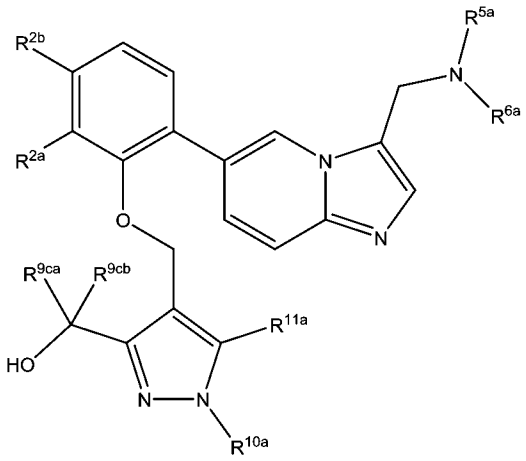
【0047】 在一個實施例中，R^7係H。在第二實施例中，R^7係甲基。在一個實施例中，R^8係H。在第二實施例中，R^8係甲基。

【0048】 在一個實施例中，R^3及R^5以及中介原子形成由中介原子及鍵、或中介原子及$-(CHR^a)_r$構成之3至7員非芳族雜環。在第二實施例中，R^7基團及R^5基團以及中介原子形成由中介原子及$-(CHR^a)_r-$構成之3至7員非芳族雜環。

【0049】 在一個實施例中，r係1。在第二實施例中，r係2。在第三實施例中，r係3。在第四實施例中，r係4。在第五實施例中，r係5。

【0050】 在一個實施例中，R^a係氫。在第二實施例中，R^a係甲基。

【0051】 在一個實施例中，提供式(IA)化合物：



(IA)，

其中：

R^{2a}係H或F；

R^{2b}係F；

R^{5a}係H或甲基；

R^{6a}係H或甲基；

R^{9ca}係甲基、異丙基或三級丁基；

R^{9cb}係H或甲基；

R^{10a}係甲基；且

R^{11a}係甲基；

條件係當R^{2a}係H時，R^{9cb}係H；

或其鹽及/或溶劑合物。

【0052】 應當理解，關於醫藥組成物、供使用之化合物、用途及方法態樣針對式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物所闡述之參考物（reference）及偏好同樣適於式(IA)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

【0053】 在一個實施例中，R^{2a}係H。在第二實施例中，R^{2a}係H。在一個實施例中，R^{5a}係H。在第二實施例中，R^{5a}係甲基。在一個實施例中，R^{6a}係H。在第二實施例中，R^{6a}係甲基。在一個實施例中，R^{9ca}係甲基。在第二實施例中，R^{9ca}係異丙基。在第三實施例中，R^{9ca}係三級丁基。在一個實施例中，R^{9cb}係H。在第二實施例中，R^{9cb}係甲基。在一個實施例中，R^{9ca}係三級丁基且R^{9cb}係H。在第二實施例中，R^{9ca}係甲基且R^{9cb}係甲基。

【0054】 在一個實施例中，式(I)化合物係選自由以下組成之群組：

1-{4-[2-(5-氟-2-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

(異構物 1) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

(異構物 2) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇；

1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 1) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙

基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 2) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 1) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 2) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 1) 1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物 2) 1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(6-(3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

2-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-[4-(2-{6-[3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2,3-二氟苯氧基}乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基]丙-2-醇；

2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙

基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-{4-[2-(2-{3-[(乙基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-5-氟苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}丙-2-醇；

2-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-醇；及

1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}-2-甲基丙-1-醇。

【0055】 亦提供其鹽及/或溶劑合物（例如其醫藥上可接受之鹽）。

【0056】 在一個實施例中，本發明提供1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇或其鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明提供1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇。

【0057】 在一個實施例中，本發明提供（異構物1） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑

-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇或其鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供(異構物1） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供（異構物1） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明提供（異構物1） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之溶劑合物。

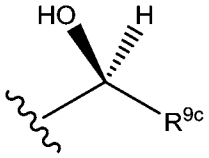
【0058】 在一個實施例中，本發明提供（異構物1） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇。

【0059】 在一個實施例中，本發明提供（異構物2） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇或其鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供(異構物2) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供（異構物2） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明提供(異構物2) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供（異構物2） 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)

咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇。

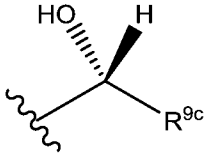
【0060】 在一個實施例中，本發明提供2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇或其鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明提供2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，本發明提供2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇。

【0061】 在一個實施例中，R^{9d}係H且R^{9c}及醇具有以下立體化學排布：



。

【0062】 在一個實施例中，R^{9d}係H且R^{9c}及醇具有以下立體化學排布：



。

【0063】 應當瞭解，對於在醫學中之用途，式(I)化合物之鹽應當係醫藥上可接受的。式(I)化合物之非醫藥上可接受之鹽可用於其他情況，諸如在式(I)化合物之製備期間。熟習此項技術者將明瞭適宜的醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽包括由Berge等人（1977）所述之彼等。該等醫藥上可接受之鹽包括酸

加成鹽及鹼加成鹽。可利用無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸）及有機酸（例如琥珀酸、馬來酸、乙酸、富馬酸、檸檬酸、酒石酸、苯甲酸、對甲苯磺酸、甲磺酸或萘磺酸）形成醫藥上可接受之酸加成鹽。其他鹽（例如草酸鹽或甲酸鹽）可用於例如分離式(I)化合物，且包括在本發明之範圍內。

【0064】 某些式(I)化合物可與一或多當量之酸形成酸加成鹽。本發明在其範圍內包括所有可能之化學計量及非化學計量形式。式(I)化合物可以結晶或非結晶形式製備，且若係結晶的，則可視情況經溶劑化，例如作為水合物。其發明在其範圍內包括化學計量溶劑合物（例如水合物）以及含有可變量溶劑（例如水）之化合物。應理解，本發明涵蓋式(I)之所有異構物，包括所有幾何、互變異構及光學形式以及其混合物（例如外消旋混合物）。當式(I)化合物中存在額外對掌中心時，本發明在其範圍內包括所有可能之非鏡像異構物，包括其混合物。不同異構物形式可藉由習用方法彼此分離或拆分，或者任何給定異構物皆可藉由習用合成方法或藉由立體特異性或不對稱合成獲得。

【0065】 本揭示案包括本文所提供之式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物之所有同位素形式，而無論呈形式(i)其中給定原子序數之所有原子具有在自然界中佔優勢之質量數（或質量數之混合物）（本文稱為「天然同位素形式」），還是(ii)其中一或多個原子由具有相同原子序數但質量數不同於在自然界中佔優勢之原子質量數之原子置換（本文稱為「非天然變異體同位素形式」）。應理解，原子可作為質量數之混合物天然存在。術語「非天然變異體同位素形式」亦包括如下實施例：其中具有在自然界中不太常見之質量數的給定原子序數之原子（本文稱為「不常見同位素」）之比例已相對於天然存在之原子之比例增加，例如增加至該原子序數之原子之數目之> 20%、> 50%、> 75%、> 90%、> 95%或> 99%之水準（後一實施例稱為「同位素富集之變異體形式」）。術語「非天然變異體同位素形式」亦包括其中不常見同位素之比例已相對於天然存在之同

位素之比例降低的實施例。同位素形式可包括放射性形式(亦即其併入有放射性同位素)及非放射性形式。放射性形式通常將係同位素富集之變異體形式。

【0066】 因此，式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物之非天然變異體同位素形式可在一或多個原子中含有一或多種人造或不常見之同位素，諸如氘（^{2}H或D）、碳-11（^{11}C）、碳-13（^{13}C）、碳-14（^{14}C）、氮-13（^{13}N）、氮-15（^{15}N）、氧-15（^{15}O）、氧-17（^{17}O）、氧-18（^{18}O）、磷-32（^{32}P）、硫-35（^{35}S）、氯-36（^{36}Cl）、氯-37（^{37}Cl）、氟-18（^{18}F）、碘-123（^{123}I）、碘-125（^{125}I），或者可在一或多個原子中含有與在自然界中佔優勢之比例相比增加比例之該等同位素。

【0067】 舉例而言，包含放射性同位素之非天然變異體同位素形式可用於藥物及/或基質組織分佈研究。放射性同位素氚（亦即^{3}H）及碳-14（亦即^{14}C）因其易於併入及現成偵測手段而特別可用於該目的。併入有氘（亦即^{2}H或D）之非天然變異體同位素形式可由於更高之代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如體內半衰期增加或劑量需求減少，且因此在一些情況下可能較佳。此外，可製備併入有正電子發射同位素（諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N）之非天然變異體同位素形式，且其可在正電子發射斷層掃描（Positron Emission Topography，PET）研究中用於檢查受質受體佔據情況。在一個實施例中，以天然同位素形式提供式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

【0068】 在一個實施例中，以非天然變異體同位素形式提供式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。在特定實施例中，非天然變異體同位素形式係其中併入有氘（亦即^{2}H或D）之形式，其中氫在式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物之一或多個原子中在化學結構上經指定。在一個實施例中，式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物之原子呈非放射性同位素形式。在一個實施例中，式(I)化合物或其鹽及/或

溶劑合物之一或多個原子係放射性同位素形式。適宜地，放射性同位素係穩定同位素。適宜地，非天然變異體同位素形式係醫藥上可接受之形式。

【0069】 在一個實施例中，提供式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物，其中該化合物之單一原子以非天然變異體同位素形式存在。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物，其中兩個或更多個原子以非天然變異體同位素形式存在。

【0070】 非天然同位素變異體形式通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術或藉由本文所述之製程(例如與用於製備天然同位素形式之隨附實例中所述之彼等製程類似之製程)製備。因此，非天然同位素變異體形式可藉由使用適當同位素變異體(或標記)試劑代替實例中所採用之正常試劑來製備。由於式(I)化合物意欲用於醫藥組成物中，因此應易於理解：其各自較佳以實質上純淨之形式（例如至少60%純淨，更適宜地，至少75%純淨且較佳至少85%，特別是至少98%純淨（%係基於重量比））提供。化合物之不純製劑可用於製備醫藥組成物中使用的更純淨之形式。

【0071】 一般而言，式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物可根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以及藉由下述代表性方法、實例中之方法及其修改來製備。

【0072】 專利申請案WO2017/001812、WO2020/128473及WO2020/128475（各自全文以引用方式併入本文中）提供用於合成可用於產生本發明化合物之中間體之方法。

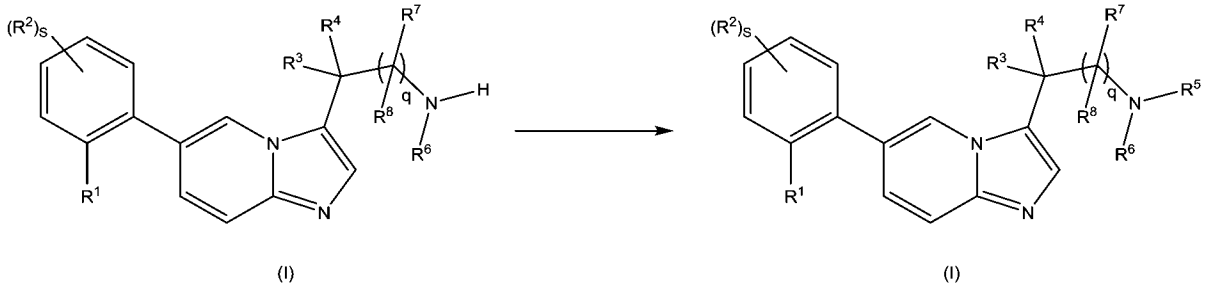
一般合成方案

本發明化合物之合成

【0073】 熟習此項技術者可設計出多種本發明化合物之合成途徑，且下文所述之例示合成途徑並不限制本發明。文獻中存在許多用於合成雜環之方法，

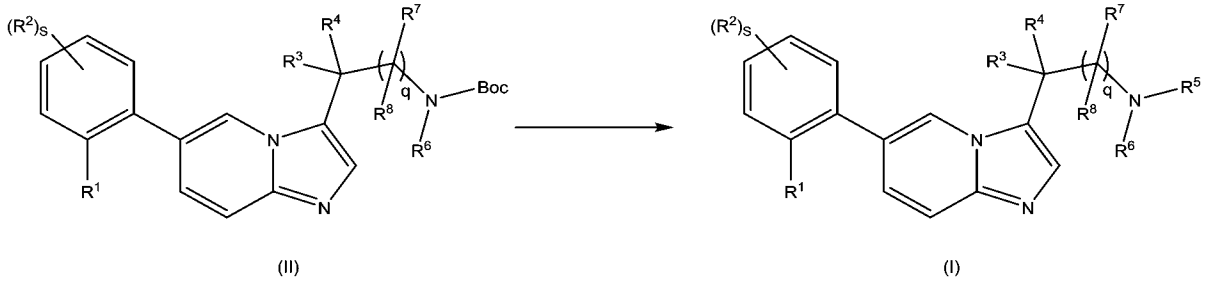
例如：*Joule, J. A.；Mills, K.*，Heterocyclic Chemistry，**2010**，第5版，Pub. Wiley。下文例示大量可能之合成途徑。在適當情況下，任何最初產生的根據本發明之化合物皆可藉由已知方法轉化成另一根據本發明之化合物。在下文描述中，除非另外說明，否則基團L、A、R^1、R^2、s、q、v、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}、R^{10}、R^{11}及R^{12}係如上文針對式(I)化合物所定義。

方案 1



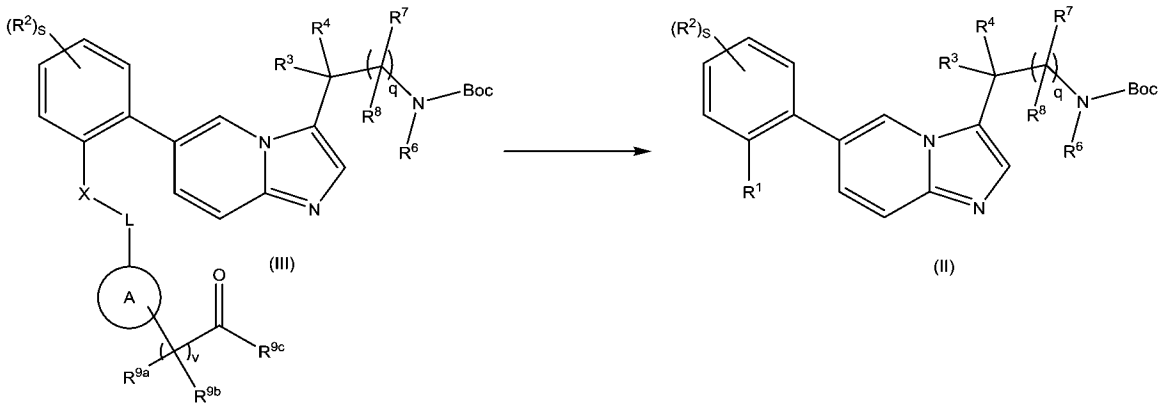
【0074】 式(I)化合物（其中R^4及R^5二者皆係甲基）可藉由還原胺化獲得。在該反應中，在0℃下使另一式(I)化合物（其中R^5及R^6中之一者係甲基且另一者係H）與甲醛，在諸如$NaBH_3CN$（氰基硼氫化鈉）等金屬氫化物還原劑存在下，在諸如甲醇等適宜溶劑中反應。

方案 2



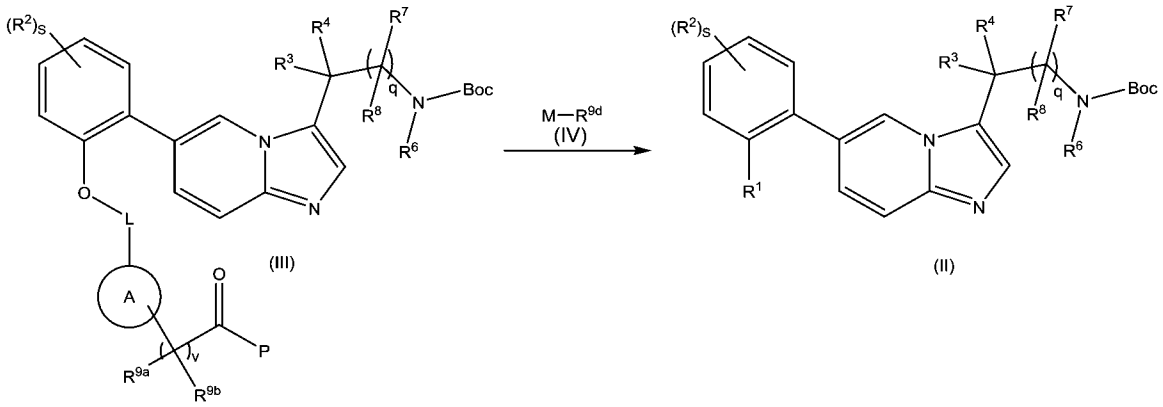
【0075】 式(I)化合物（其中R^5及R^6中之一者係H且另一者係甲基，或其中R^5及R^6二者皆係H）可藉由使式(II)化合物與諸如於乙醚（Et_2O）中之2 M HCl等酸反應獲得。

方案 3



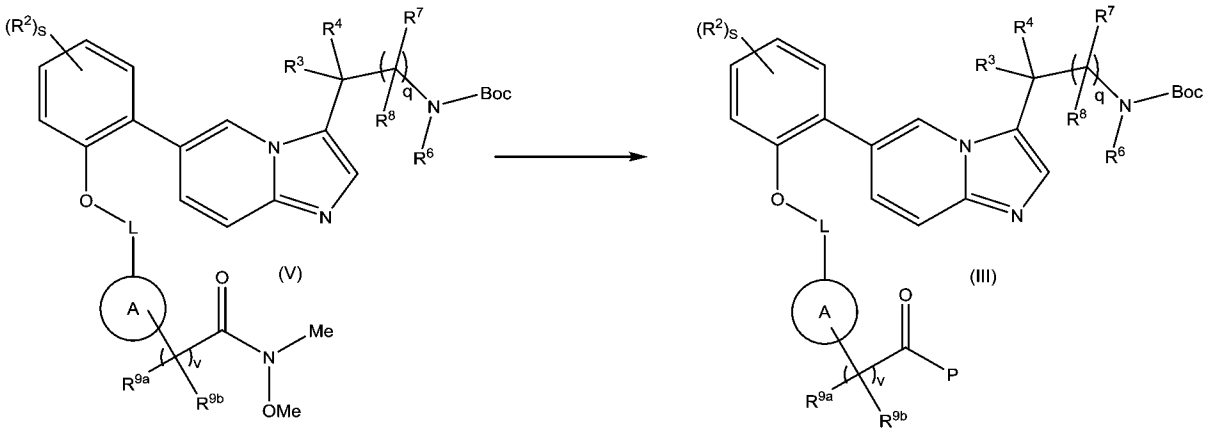
【0076】 式(II)化合物（其中R^{9d}係H）可藉由使式(III)化合物與諸如$NaBH_4$等還原劑在諸如甲醇等溶劑中反應來製備。

方案 4



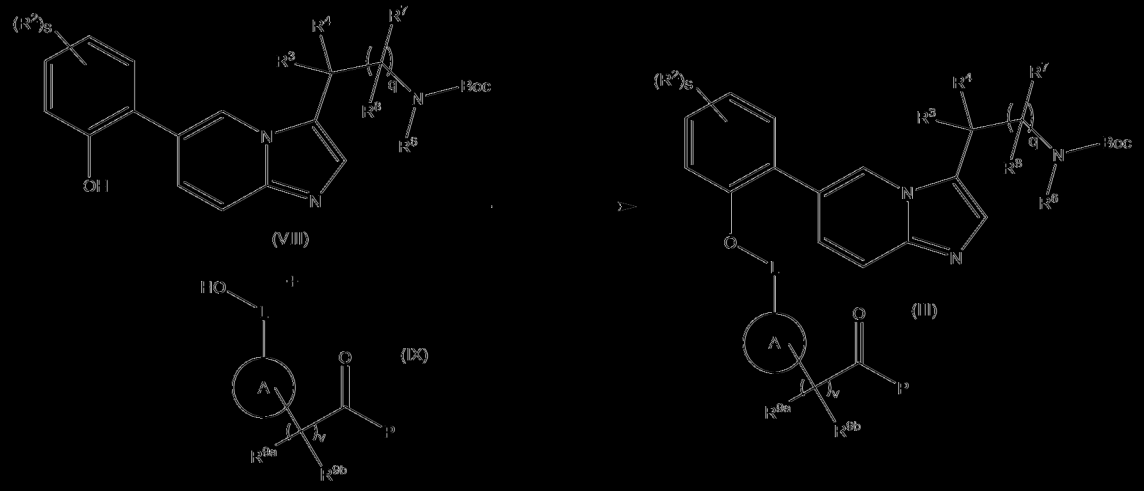
【0077】 式(II)化合物(其中R^{9d}係C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵代烷基)可藉由使式(IV)化合物（其中M係金屬離子，例如Mg或Li）與式(III)化合物（其中P係C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基）在諸如乙醚（Et_2O）或四氫呋喃（THF）等適宜溶劑中反應來製備。

方案 5a



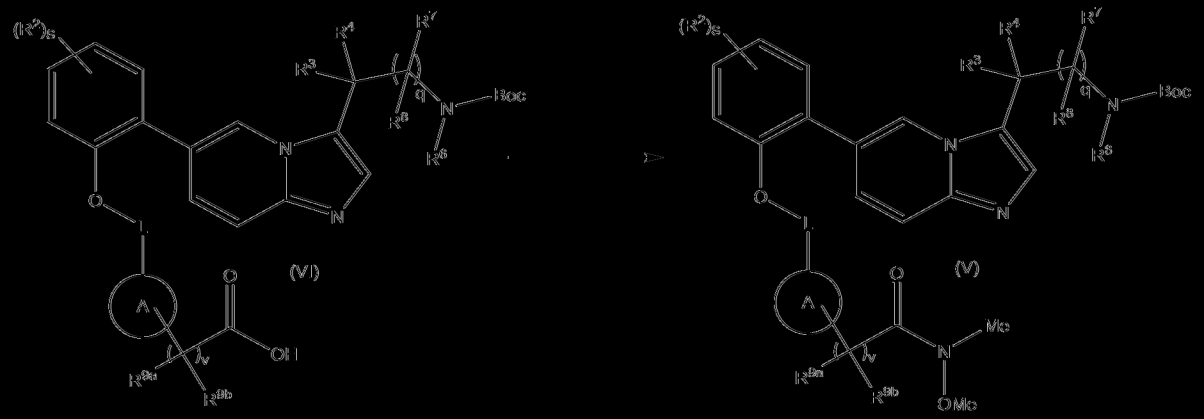
[0078] 式(III)化合物（其中P係C_{1-4}烷基）可藉由使式(V)化合物與有機金屬試劑（諸如有機鎂或有機鋰化合物，例如甲基溴化鎂、異丙基溴化鎂或三級丁基鋰）在諸如乙醚（Et_2O）或四氫呋喃（THF）等適宜溶劑中反應來獲得。

方案 5b



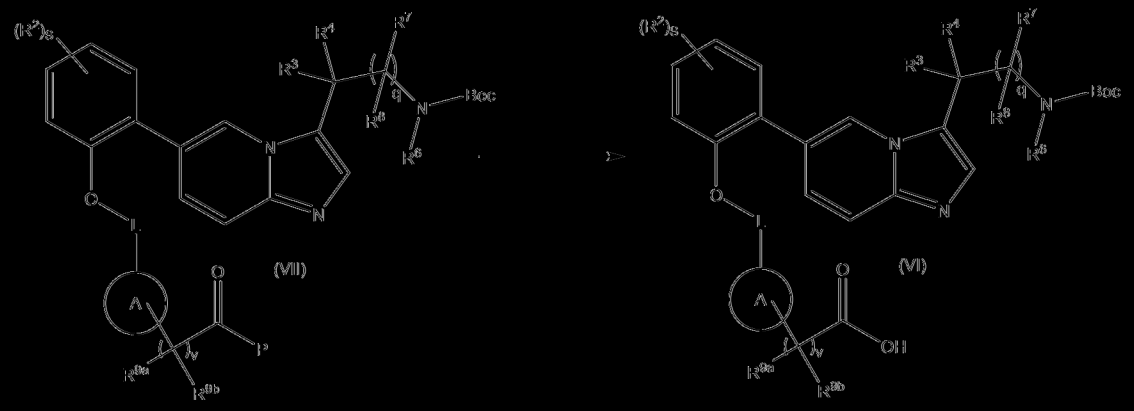
[0079] 式(III)化合物（其中P係C_{1-4}烷氧基）可藉由使式(VIII)化合物與式(IX)化合物（其中P係C_{1-4}烷氧基）在諸如（三丁基亞正膦基）乙腈等膦試劑存在下在諸如甲苯等適宜溶劑中反應獲得。

方案 6



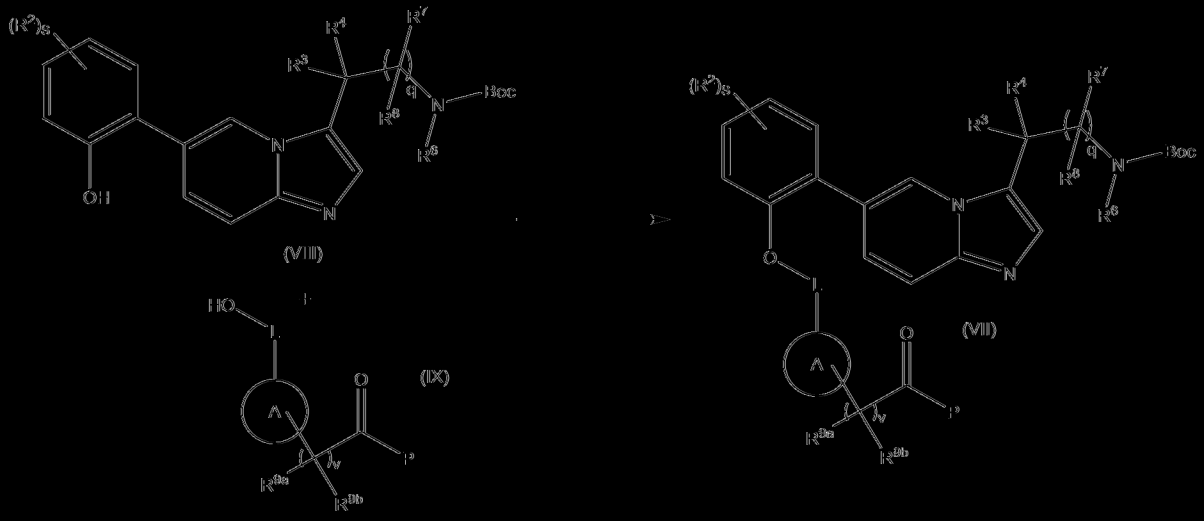
[0080] 式(V)化合物可藉由使式(VI)化合物與諸如*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽等胺在諸如三乙胺（Et_3N）等鹼、諸如N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（EDC·HCl）等碳化二亞胺及羥基苯并三唑（HOBt）存在下在諸如四氫呋喃（THF）等適宜溶劑中反應來獲得。

方案 7



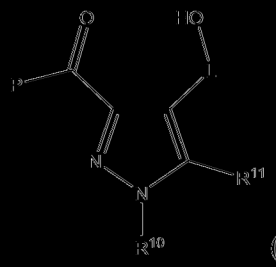
[0081] 式(VI)化合物可藉由使式(VII)化合物（其中P係C_{1-4}烷氧基）與諸如氫氧化鋰單水合物（$LiOH \cdot H_2O$）等金屬氫氧化物在諸如甲醇等適宜溶劑中反應來獲得。

方案 8



[0082] 式(VII)化合物（其中P係C_{1-4}烷氧基）可藉由使式(VIII)化合物與式(IX)化合物（其中P係C_{1-4}烷氧基）在諸如（三丁基亞正膦基）乙腈等膦試劑存在下在諸如甲苯等適宜溶劑中反應來獲得。

[0083] 式(IX)化合物可為式(IXA)化合物：



(IXA)，

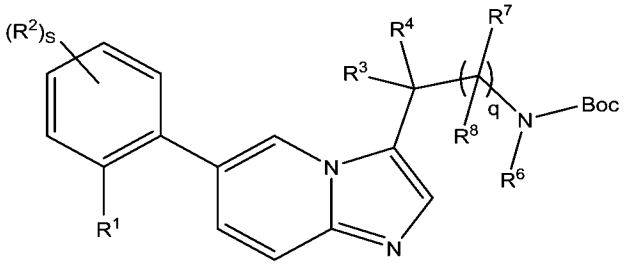
其中 P 係 C_{1-4}烷氧基。

【0084】 可藉由WO2017/001812中所述之方法製備式(IXA)化合物。

本發明之中間體

【0085】 本發明亦係關於合成式(I)化合物中之新穎中間體（諸如式(II)至(VII)之化合物）。所關注特定中間體係以下通式之彼等，其中可變基團及相關偏好係如先前針對式(I)化合物所定義：

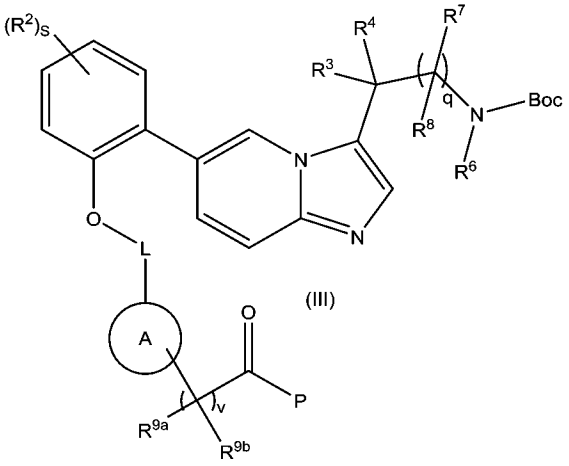
- 式(II)化合物：



(II)

；

- 式(III)化合物：

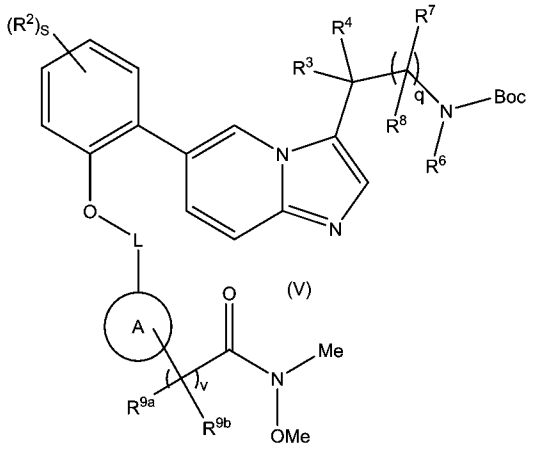


(III)

，

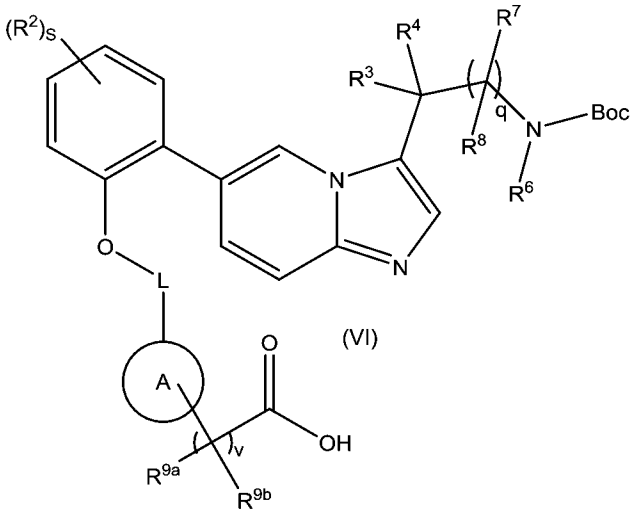
其中 P 係 C_{1-4}烷基或 C_{1-4}烷氧基；

- 式(V)化合物：



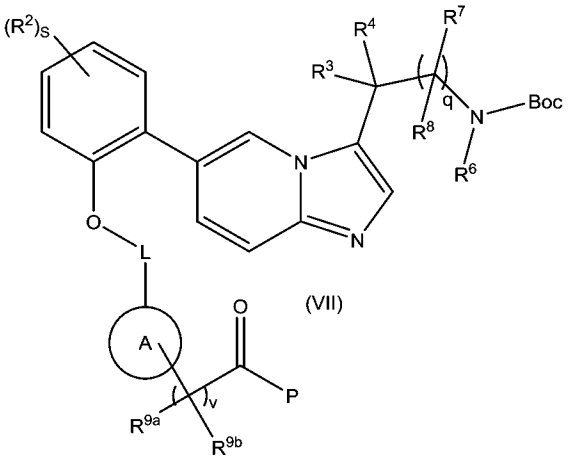
;

- 式(VI)化合物



;

- 式(VII)化合物



,

其中 P 係 C_{1-4}烷氧基。

【0086】 作為本發明之態樣包括鹽，諸如本文所揭示之任一種中間體（如式(II)至(VII)化合物中之任一種）之醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物及 ADC 之用途

【0087】 在下文醫學用途實施例中之任一個中，相同用途可應用於本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽，此乃因本發明之ADC包含式(I)化合物或醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

過度生殖性病症

【0088】 由於式(I)化合物具有細胞毒性活性，因此預計式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可用於治療或預防過度增生性病症。因此，在本發明之一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防過度增生性病症。在一個尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療過度增生性病症。

【0089】 由於本發明之ADC具有細胞毒性活性，因此預計本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽可用於治療或預防過度增生性病症。

【0090】 因此，本發明提供本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防過度增生性病症。在一個尤其適宜之實施例中，本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽用於治療過度增生性病症。

【0091】 在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於製造用以治療或預防過度增生性病症之藥劑之用途。在一個尤其適宜之實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於製造用以治療過度增生性病症之藥劑之用途。

【0092】 在一個實施例中，本發明提供治療或預防個體之過度增生性病症之方法，該方法包括投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個尤其適宜之實施例中，本發明提供治療個體之過度增生性病症之方法，該方法包括投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0093】 在一個實施例中，過度增生性病症係癌症。

【0094】 在一個實施例中，癌症係選自由以下組成之群組之血液惡性疾病（haematologic malignancy）：淋巴瘤（例如B細胞淋巴瘤，且特定而言選自由以下組成之群組之淋巴瘤：高級膜區淋巴瘤（high grade mantle zone lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤及伯奇氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma））、骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤）、白血病（例如選自由以下組成之群組之白血病：慢性淋巴球性白血病、AML及B-急性淋巴球性白血病）及黑色素瘤（例如選自由以下組成之群組之黑色素瘤：表淺擴散性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、小痣性惡性黑色素瘤（lentigo maligna melanoma）、無黑色素瘤（amelanotic melanoma）及肢端小痣性黑色素瘤（acral lentiginous melanoma））。

【0095】 癌症可另外地或替代地為選自由以下組成之群組之實體瘤：腦癌、肺癌、乳癌（例如三陰性乳癌或浸潤性乳癌）、前列腺癌、卵巢癌、大腸直腸癌（例如大腸癌）、膽囊癌、腎癌及肝癌。舉例而言，癌症可為卵巢漿液性囊腺癌、食道癌、肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、膀胱尿路上皮癌、子宮癌肉瘤、胃癌（stomach cancer）（本文稱為「胃癌（gastric cancer）」）（諸如胃腺癌）、浸潤性乳癌或肝臟肝細胞癌。在一個適宜實施例中，癌症係乳癌，例如三陰性乳癌或浸潤性乳癌。在一個適宜實施例中，癌症係腦癌、乳癌、前列腺癌、大腸癌、膽囊癌或腎癌。在某些實施例中，癌症係乳癌、大腸癌或膽囊癌。在另一實施例中，癌症係胃癌。

【0096】 癌症亦可另外或替代地為母細胞瘤，且特定而言神經母細胞瘤，例如視網膜母細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、小細胞肺癌或星狀細胞瘤。

【0097】 在尤其適宜之實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：血液惡性疾病（諸如淋巴瘤，且特定而言B細胞淋巴瘤（例如高級膜區淋巴瘤、濾泡性

淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤及伯奇氏淋巴瘤）、骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤）或白血病（例如慢性淋巴球性白血病、AML及B-急性淋巴球性白血病））、實體瘤（諸如腦癌、肺癌、乳癌（例如三陰性乳癌或浸潤性乳癌）、前列腺癌、卵巢癌、大腸直腸癌（例如大腸癌）、膽囊癌、腎癌或肝癌、或神經母細胞瘤（例如視網膜母細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、小細胞肺癌或星狀細胞瘤））及黑色素瘤（諸如表淺擴散性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、小痣性惡性黑色素瘤、無黑色素瘤或肢端小痣性黑色素瘤）。

【0098】 在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、AML及B-急性淋巴球性白血病。在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、AML、B-急性淋巴球性白血病及乳癌。在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：彌漫性大B細胞淋巴瘤、神經母細胞瘤、B-急性淋巴球性白血病及三陰性乳癌。在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：彌漫性大B細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、AML、B-急性淋巴球性白血病及三陰性乳癌。在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、AML、B-急性淋巴球性白血病及三陰性乳癌。在適宜實施例中，癌症可選自由以下組成之群組：多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤及三陰性乳癌。

【0099】 在一個實施例中，癌症係如WO2020/128475中所述之*MYC*成癮癌症，出於定義*MYC*成癮癌症之目的，該文獻全文以引用方式併入。

人類 NMT 之抑制

【0100】 如上文所述，已建議將抑制人類NMT作為用於治療或預防各種疾病或病症之靶標。本發明提供係或預計係人類NMT抑制劑之化合物。本發明亦提供包含人類NMT抑制劑之ADC。如本文所用之術語「人類NMT抑制劑」意

欲涵蓋結合至人類NMT之任何部分。人類NMT適宜地係HsNMT1。抑制劑可用作競爭性抑制劑或部分競爭性抑制劑。抑制劑可在myr-CoA結合袋點或肽結合袋點處結合至人類NMT（或藉助另一機制抑制人類NMT）。由於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物係或預計係人類NMT抑制劑，因此預計本發明化合物藉助肽結合袋點適宜地結合並抑制人類NMT。此外，由於本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽包含NMT抑制劑（其係人類NMT抑制劑），因此預計在NMT抑制劑自本發明之ADC細胞內釋放後，NMT抑制劑藉助肽結合袋點適宜地結合且抑制人類NMT。

【0101】 由於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物係或預計係人類NMT抑制劑，因此預計式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可用於治療或預防與人類NMT活性相關之疾病或病症，或預計可用於藉由靶向人類NMT活性治療或預防疾病或病症（例如，除諸如癌症等過度增生性疾病之外之病毒感染（諸如微小核糖核酸病毒感染））。因此，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用作藥劑。本發明亦提供本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【0102】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於治療或預防其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之疾病或病症。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於治療其中抑制人類NMT之提供治療作用之疾病或病症。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於預防其中抑制人類NMT提供預防作用之疾病或病症。

【0103】 本發明亦提供用於治療或預防個體之疾病或病症之方法，其中抑制人類NMT係在個體（例如哺乳動物，例如人類）中提供治療或預防作用，該方法包括向個體投與治療有效量之根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/

或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑。本發明亦提供用於治療個體之疾病或病症之方法，其中抑制人類NMT係在個體（例如哺乳動物，例如人類）中提供治療作用，該方法包括向個體投與治療有效量之根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑。本發明亦提供用於預防個體之疾病或病症之方法，其中抑制人類NMT係在個體（例如哺乳動物，例如人類）中提供預防作用，該方法包括向個體投與治療有效量之根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑。

【0104】 本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以治療或預防疾病或病症之藥劑，在該疾病或病症中抑制人類NMT係可提供治療或預防作用。本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以治療其中抑制人類NMT係提供治療作用之疾病或病症之藥劑。本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以預防其中抑制人類NMT係提供預防作用之疾病或病症之藥劑。

【0105】 其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之疾病及病症包括：過度增生性病症（諸如癌症）、病毒感染（例如人類免疫缺陷病毒（HIV）或人類鼻病毒（HRV））、神經疾病、局部缺血、骨質疏鬆症、糖尿病、自體免疫疾病及發炎性疾病。因此，在適宜實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可用於治療或預防彼等病症/疾病。

【0106】 在另一尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防病毒感染，且特定而言腸病毒感染、逆轉錄病毒感染、痘病毒感染、沙狀病毒感染、黃病毒感染、α疱疹病毒感染、水痘感染或β疱疹病毒感染。在另一尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療病毒感染，且特定而言腸病毒感染、逆轉錄病毒感染、

痘病毒感染、沙狀病毒感染、黃病毒感染、α疱疹病毒感染、水痘感染或β疱疹病毒感染。在另一尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於預防病毒感染，且特定而言腸病毒感染、逆轉錄病毒感染、痘病毒感染、沙狀病毒感染、黃病毒感染、α疱疹病毒感染、水痘感染或β疱疹病毒感染。在甚至更適宜之實施例中，腸病毒感染可為微小核糖核酸病毒感染(例如鼻病毒、脊髓灰白質炎病毒、口蹄疫病毒、柯沙奇病毒（coxsackievirus）、A型肝炎病毒或腸病毒71型感染）；逆轉錄病毒感染可為慢病毒感染（例如HIV感染）。在甚至更適宜實施例中，病毒感染可選自由以下組成之群組：鼻病毒感染（HRV，亦稱為普通感冒）、慢病毒感染（例如HIV感染）、脊髓灰白質炎病毒感染、口蹄疫病毒感染、柯沙奇病毒感染、A型肝炎病毒感染及腸病毒71型感染。在一個尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防病毒感染，其中病毒感染係微小核糖核酸病毒感染，且甚至更尤其地，其係鼻病毒感染（HRV，亦稱為普通感冒）。

【0107】 上述病毒感染引起許多類型之疾病。舉例而言：鼻病毒感染引起普通感冒；各種微小核糖核酸病毒感染、特定而言柯沙奇病毒及腸病毒71型引起手足口病及脊髓灰質炎樣症候群；柯沙奇病毒亦可引起弛緩性麻痹、疱疹性咽峽炎、急性出血性結膜炎、非特異性發熱性病痛、皮疹、上呼吸道疾病，腸病毒71型亦可引起兒童嚴重神經系統疾病；口蹄疫病毒引起口蹄疫；A型肝炎病毒引起A型肝炎；HIV感染可引起後天免疫缺乏症候群（AIDS）；痘病毒可引起天花；沙狀病毒可引起賴薩熱（Lassa fever）；黃病毒可引起登革熱（Dengue Fever）；α疱疹病毒可引起單純性感染、水痘感染、馬立克病（Marek's disease）或喉氣管炎；且β疱疹病毒亞科（betaherpesvirinae）可引起先天性CMV感染、HHV-6及HHV-7。

【0108】 因此，在尤其適宜之實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防由上述病毒感染引起之上述疾病。在尤其適宜之實施例中，式(I)化合物用於治療由上述病毒感染引起之上述疾病。在尤其適宜之實施例中，式(I)化合物用於預防由上述病毒感染引起之上述疾病。適宜地，式(I)化合物可用於治療或預防（例如治療）由腸病毒感染、逆轉錄病毒感染、痘病毒感染、沙狀病毒感染、黃病毒感染、α疱疹病毒感染、水痘感染或β疱疹病毒感染引起之其他疾病及疾患。

組合療法

【0109】 儘管式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可用作藥劑中之唯一活性成分，但式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可與一或多種另外之治療劑組合使用。因此，本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及另外之治療劑。另外治療成分可用於同時、依序或單獨投與。本發明亦提供多部分之套組，其包含：(a)第一醫藥組成物，該第一醫藥組成物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑；及(b)第二醫藥組成物，其包含另外之治療劑，以及醫藥上可接受之載劑。該等另外之治療劑可為另外之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0110】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可與可用於治療或預防過度增生性病症（諸如癌症）、或其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之另一疾病或病症的一或多種另外的治療劑（例如可用於治療或預防過度增生性病症、病毒感染、神經疾病、局部缺血、骨質疏鬆症、糖尿病、自體免疫疾病及發炎性疾病，且特定而言過度增生性病症（例如癌症）及病毒感染（例如HRV或HIV感染）之劑）組合使用。該等組合之個別組分可在治療過程期間之不同時間單獨投與，或以單獨或單一組合形式同時投與。因此，本發明應

理解為涵蓋所有該等同時或交替治療之方案，且術語「投與」應相應地解釋。應當理解，本發明化合物與可用於治療或預防其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之疾病或病症之其他治療劑的組合之範圍原則上包括與可用於治療或預防其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之疾病或病症的任何醫藥組成物之任何組合。

【0111】 當與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物組合採用時，另外之治療劑可例如以Physicians' Desk Reference（PDR）中針對該劑所示、或如熟習此項技術者以其他方式所確定之彼等量來使用。在式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物與一或多種另外之治療劑同時或依序組合利用之情況下，以下組合比率及劑量範圍適宜：當與另外之治療劑組合時，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可例如以與該另外之治療劑在約10:1至約1:10之範圍內之重量比採用。

【0112】 在一個實施例中，在式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防癌症之情況下，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可與一或多種另外之治療劑同時或依序組合用於治療或預防癌症。更適宜地，在式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療癌症之情況下，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可與一或多種另外之治療劑同時或依序組合用於治療癌症。

【0113】 該等組合治療可藉由同時、依序或單獨給藥式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及該治療之一或多種其他治療劑之方式來達成。該等組合產品可採用在任何適宜劑量範圍（諸如例如上文所述之劑量範圍）內的本發明之NMT抑制劑，且其他醫藥活性劑可在其經批准之劑量範圍內。

【0114】 可與NMT抑制劑組合投與之其他治療劑之適宜但非限制性之實例包括一或多種其他化學治療劑。

【0115】 在一個實施例中，在式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物用於治療或預防鼻病毒（HRV，亦稱為普通感冒）之情況下，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可與一或多種另外之治療劑同時或依序組合用於治療或預防HRV，及/或用於治療或預防氣喘，及/或用於治療或預防慢性阻塞性肺病（COPD）。舉例而言，一或多種另外之治療劑可選自由以下組成之群組：普可那利（pleconaril）、吡羅達韋（pirodavir）、伐彭達韋（vapendavir）BTA-798、V-073、蘆平曲韋（rupintrivir）、恩韋肟（enviroxime）、IFN-β（SNG001）；皮質類固醇（吸入及經口，例如貝可皮質醇（beclomethasone）、氟替皮質醇（fluticasone）、布地奈德（budesonide）、環索奈德（ciclesonide））、β促效劑（例如沙丁胺醇（salbutamol）、左沙丁胺醇（levosalbutamol）、特布泰林（terbutaline）、吡布特羅（pirbuterol）、丙卡特羅（procaterol）、克侖特羅（clenbuterol）、奧西那林（metaproterenol）、非諾特羅（fenoterol）、甲磺酸比托特羅（bitolterol mesylate）、利托君（ritodrine）、異丙腎上腺素、沙美特羅（salmeterol）、福莫特羅（formoterol）、班布特羅（bambuterol）、克侖特羅、奧達特羅（olodaterol）及茚達特羅（indacaterol））、蕈毒鹼拮抗劑（例如異丙托銨（ipratropium）及苯海拉明（diphenhydramine））、白三烯受體拮抗劑（例如蒙特魯卡斯特（montelukast）、紮菲爾魯卡斯特（zafirlukast）、齊留通（zileuton））、色甘酸（cromylin）、PDE4抑制劑（例如異丁斯特（ibudilast））及抗細胞介素抗體，諸如抗IgE（例如奧馬珠單抗（omalizumab））、抗IL5（例如美泊利單抗（mepolizumab）、瑞利珠單抗（reslizumab）及貝那利珠單抗（benralizumab））、抗IL4（例如度匹魯單抗（dupilumab）及皮特克拉（pitrakinra））。

本發明之 ADC

酬載（Payload）

【0116】 預計式(I)化合物可用作抗體藥物複合體（ADC）之酬載。酬載係在ADC中系鏈（tether）至抗體且在投與後在作用位點（由抗體靶向，通常係癌細胞，例如表現抗體可結合之抗原之腫瘤細胞）釋放之藥物，例如如Coats等人，Clin Cancer Res 2019；25:5441-8中所述。舉例而言，癌細胞可表現HER2且抗體可為曲妥珠單抗，或者癌細胞可表現CD20且抗體可為利妥昔單抗。或者，癌細胞可表現CD276/B7-H3且抗體可為伊菲納塔單抗。或者，癌細胞可表現Trop-2且抗體可為沙西妥珠單抗。

【0117】 在一個實施例中，抗體結合至HER2。在一個實施例中，抗體係曲妥珠單抗、帕妥珠單抗（pertuzumab）、馬妥昔單抗（margetuximab）、厄妥索單抗（ertumaxomab）、MM-111、HER2Bi-aATC、MCLA-128、ZW25、MDX-210 ado-曲妥珠單抗及fam-曲妥珠單抗。適宜地，抗體係曲妥珠單抗。在一個實施例中，抗體係具有曲妥珠單抗之6個CDR之抗體。曲妥珠單抗包含SEQ ID NO: 2之重鏈及SEQ ID NO: 1之輕鏈。

【0118】 在一個實施例中，抗體結合至CD20。適宜地，抗體係利妥昔單抗。在一個實施例中，抗體係具有利妥昔單抗之6個CDR之抗體。利妥昔單抗包含SEQ ID NO: 4之重鏈及SEQ ID NO: 3之輕鏈。

【0119】 在一個實施例中，抗體結合至Trop-2。包含該抗體之ADC可用於治療轉移性三陰性乳癌及轉移性尿路上皮癌。在該實施例中，適宜地，抗體係沙西妥珠單抗。在一個實施例中，癌症表現Trop-2。沙西妥珠單抗包含SEQ ID NO: 8之重鏈及SEQ ID NO: 7之輕鏈。

【0120】 在一個實施例中，抗體結合至CD276（B7-H3）。包含該抗體之ADC可用於治療前列腺癌。在該實施例中，適宜地，抗體係伊菲納塔單抗。在一個實施例中，癌症表現CD276（B7-H3）。伊菲納塔單抗包含SEQ ID NO: 6之重鏈及SEQ ID NO: 5之輕鏈。

【0121】 將藥物在ADC中系鏈至抗體之手段闡述於例如WO2007/011968、WO2015/057699、WO2015/095755、WO20108/031690、WO2018/075600、WO2018/160683、WO2018/175994、WO2018/201087及WO2019/923654中，該等文獻中之每一者皆以引用方式併入本文。

【0122】 抗體可例如經由連接子(能夠與抗體及式(I)化合物形成共價鍵之雙官能基團，例如如WO2007/011968中所述之葡萄糖醛酸苷連接子）系鏈至酬載，諸如式(I)化合物。

【0123】 為了使抗體經由連接子系鏈至式(I)化合物，抗體具有可與連接子之官能基形成鍵之官能基，例如抗體之胺基側鏈之官能基。可天然或經由化學操作存在於抗體上之有用官能基包括但不限於巰基（-SH）、胺基、羥基、羧基、碳水化合物之異頭羥基（anomeric hydroxyl group）及羧基。在一些實施例中，抗體官能基係巰基及/或胺基，特別是巰基。巰基可藉由還原抗體之分子內二硫鍵來生成。巰基亦可藉由使用2-亞胺基硫雜環戊烷（Traut試劑）或另一巰基生成試劑使抗體離胺酸部分（lysine moiety）之胺基反應來生成。

【0124】 在一個實施例中，連接子與抗體之硫原子形成鍵。硫原子可衍生自抗體之巰基。

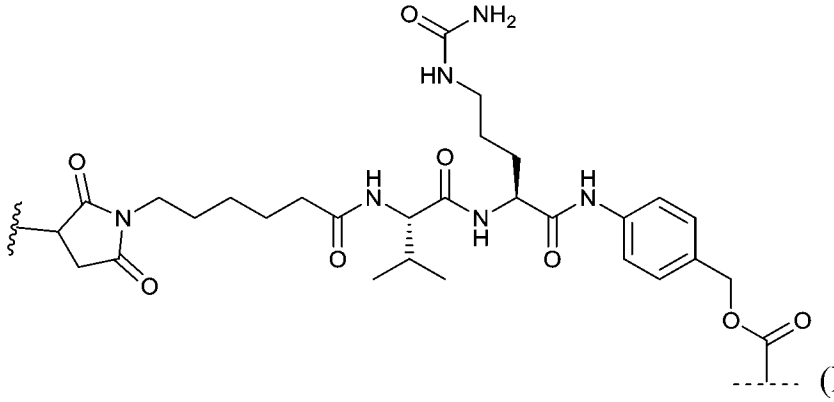
【0125】 連接子可藉由與式(I)化合物之官能基形成共價鍵而系鏈至式(I)化合物。舉例而言，連接子可包含羰基，該羰基可與式(I)化合物之胺基官能基（例如，基團NR^5R^6）形成共價鍵。當連接子與式(I)化合物形成共價鍵時，諸如在連接子中之羰基與式(I)化合物中之胺基官能基之間，式(I)化合物必須具有適宜官能基，用於與連接子上之適宜官能基反應以形成共價鍵。舉例而言，式(I)化合物中之胺基必須具有可用之氫原子（舉例而言，R^5或R^6為H），以容許與連接子之對應官能基（例如羰基）反應，亦即式(I)化合物中之胺基不能為三級胺基。

【0126】 連接子可經由可裂解鍵聯（linkage）（例如衍生自帶有R^5及R^6基團之氮原子及連接子上之羧酸基團之胺基甲酸酯）結合至式(I)化合物，該可裂解鍵聯在裂解時提供其中R^5係H之式(I)化合物。

【0127】 藥物載量（稱為變量「p」）係每個抗體之NMT抑制劑之平均數。在本發明之化合物結合至半胱胺酸殘基之情況下，藥物載量可在1至10個NMT抑制劑/抗體之範圍內，亦即其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個NMT抑制劑共價連接至該抗體。複合體之組成物包括與1至10個之範圍之NMT抑制劑偶聯的抗體之集合。適宜地，p在1與10之間，舉例而言，p在2與6之間、4與6之間、8與10之間或6與8之間。最適宜地，p係例如約5。

【0128】 因此，在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物作為抗體藥物複合體之酬載之用途。在一個實施例中，本發明提供抗體藥物複合體，該抗體藥物複合體包含式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物作為酬載。在一個實施例中，抗體藥物複合體或其鹽進一步包含連接子。

【0129】 在一個實施例中，連接子具有式(LI)：

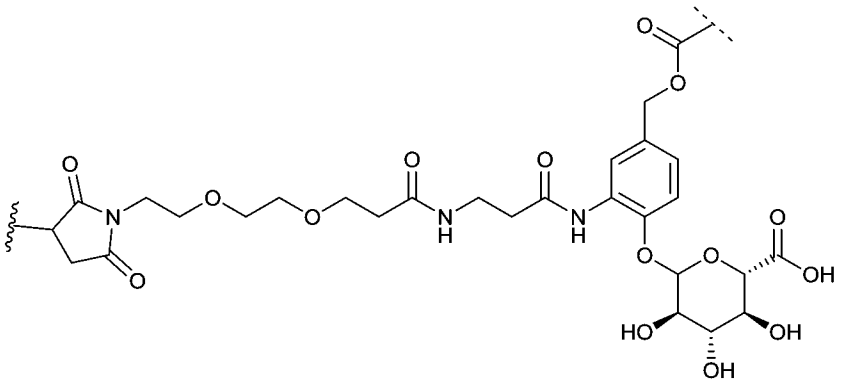


(LI)

其中 ～ 表示與抗體之鏈末端（諸如 N 端）或胺基酸側鏈上之官能基之連接點；且

⁄ 表示與式(I)化合物之官能基之連接點。

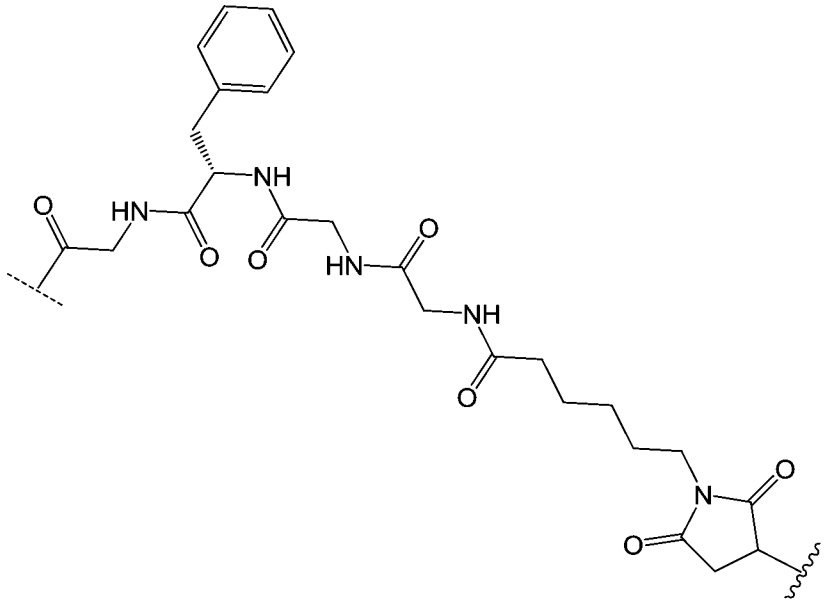
【0130】 在一個實施例中，連接子具有式(LII)：



其中 ～～ 表示與抗體之鏈末端（諸如 N 端）或胺基酸側鏈上之官能基之連接點；且

⁄ 表示與式(I)化合物之官能基之連接點。

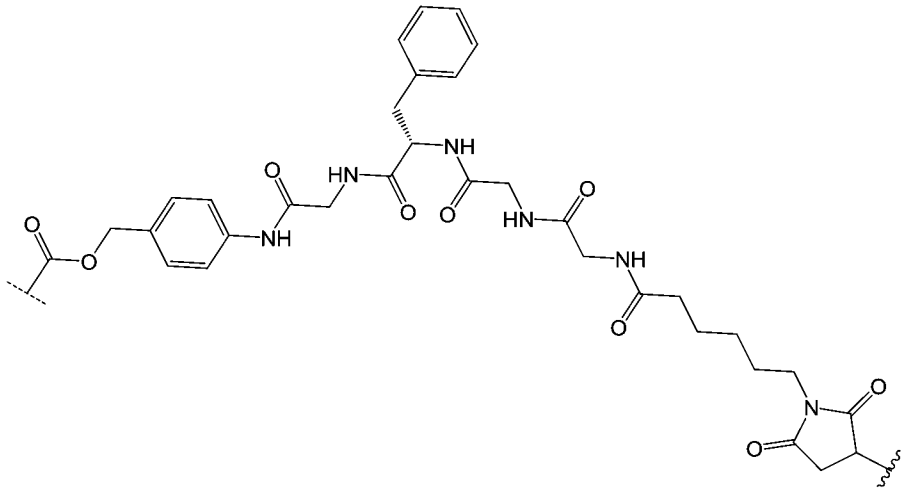
【0131】 在一個實施例中，連接子具有式(LIII)：



其中 ～～ 表示與抗體之鏈末端(諸如 N 端)或胺基酸側鏈上之官能基之連接點；且

⁄ 表示與 NMT 抑制劑之官能基之連接點。

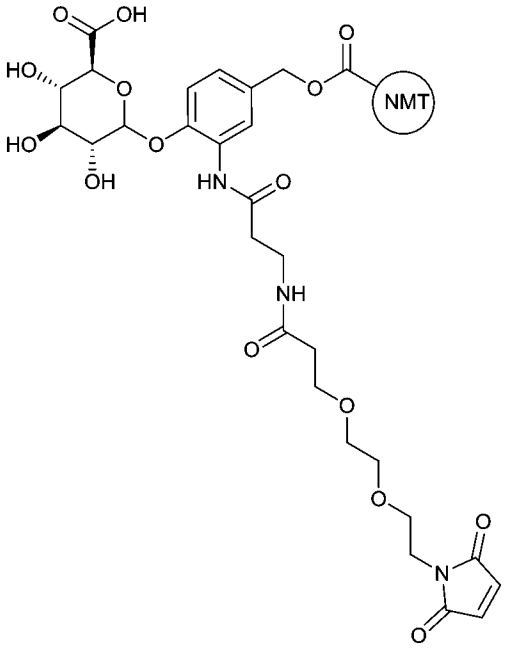
【0132】 在一個實施例中，連接子具有式(LIV)：



其中 表示與抗體之鏈末端(諸如 N 端)或胺基酸側鏈上之官能基之連接點；且 表示與 NMT 抑制劑之官能基之連接點。

【0133】 本發明之ADC可使用稍後共價鍵結至抗體之藥物複合體或其鹽及/或溶劑合物來製備。因此，在一個實施例中，提供藥物複合體或其鹽及/或溶劑合物，其包含能夠與抗體之鏈末端（諸如N端）或胺基酸側鏈上之官能基（例如巯基）形成共價鍵之基團。

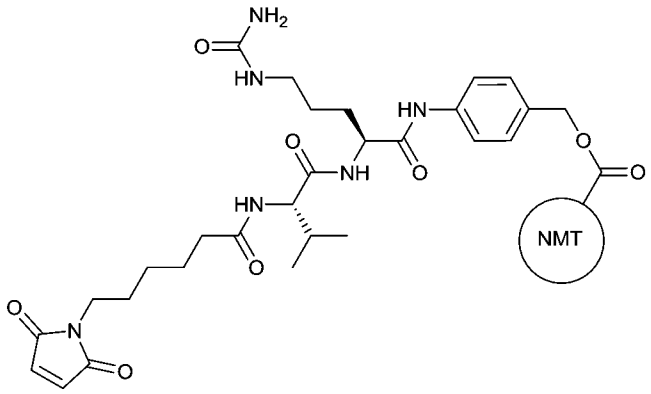
【0134】 在一個實施例中，藥物複合體具有式(DC-1)：



(DC-1)，

或其鹽及/或溶劑合物，其中 係式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

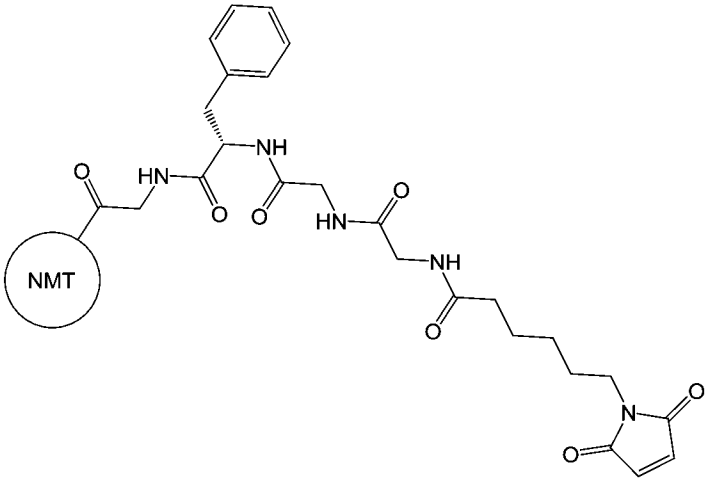
【0135】 在一個實施例中，藥物複合體係式(DC-2)化合物：



(DC-2)，

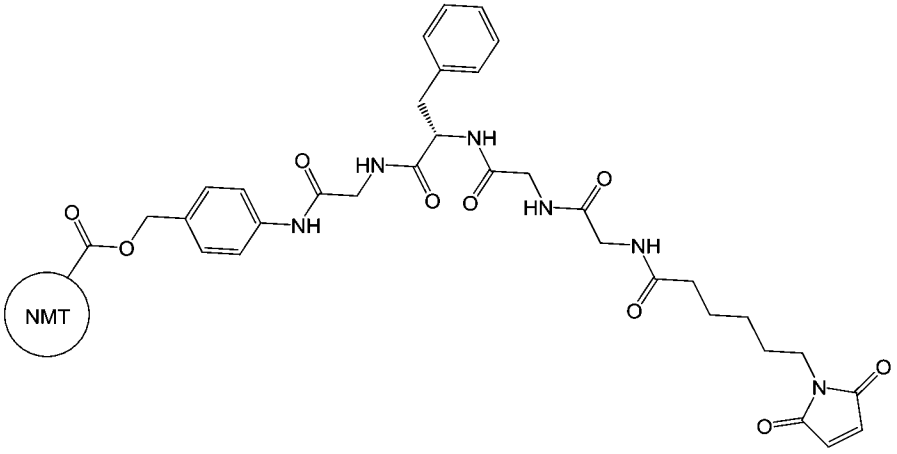
或其鹽及/或溶劑合物，其中 NMT 係式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

【0136】 在一個實施例中，藥物複合體係式(DC-3)化合物：



或其鹽及/或溶劑合物，其中 NMT 係式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

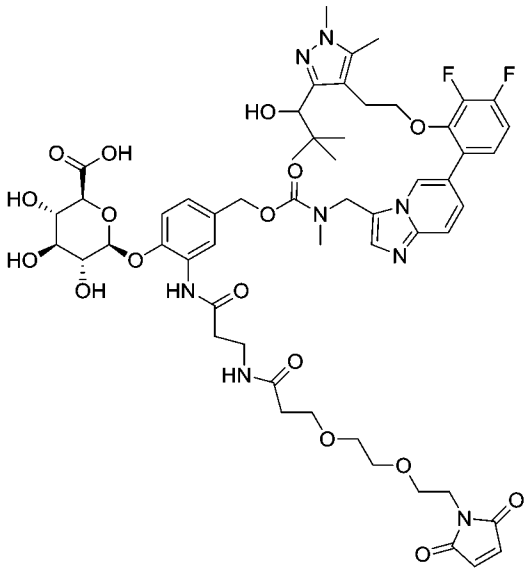
【0137】 在一個實施例中，藥物複合體係式(DC-4)化合物：



或其鹽及/或溶劑合物，其中 NMT 係式(I)化合物或其鹽及/或溶劑合物。

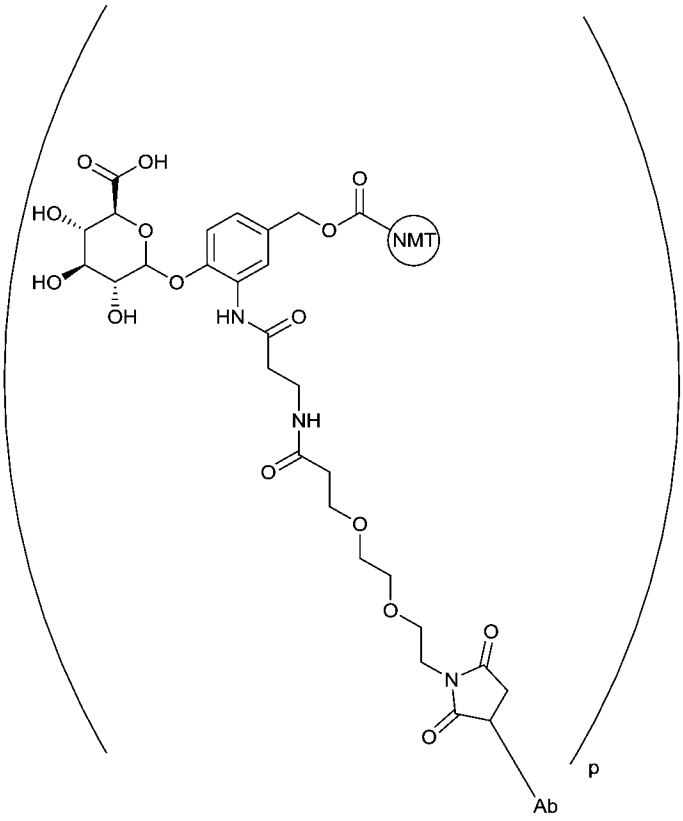
【0138】 如本文所用之片語「NMT係式(I)化合物」將由熟習此項技術者理解為在NMT抑制劑（諸如包含用於連接至連接子之適宜官能基（諸如胺基（其包含氫原子）或醇（-OH））之NMT抑制劑）與連接子上之適宜官能基（例如羰基）反應從而形成連接子-式(I)化合物共價鍵後保留之部分。

【0139】 適宜地，藥物複合體係(1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯基-1-基)乙氧基]乙氧基}丙醯胺基)丙醯胺基]苯氧基)-3,4-二羥基-2-甲基環己烷-1-甲酸：



或其鹽及/或溶劑合物。

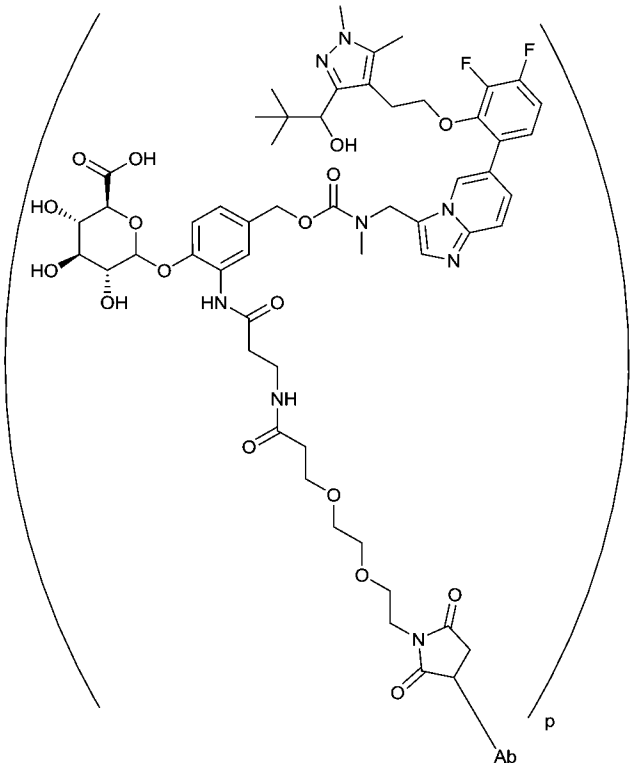
【0140】 在一個實施例中，本發明之ADC包含下式：



，

其中 Ab 係如本文所定義之抗體且 NMT 表示 NMT 抑制劑，諸如式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。適宜地，本發明之 ADC 或其鹽經由抗體上之半胱胺酸胺基酸之側鏈上的巯基結合至抗體。適宜地，抗體係曲妥珠單抗或利妥昔單抗，特別是曲妥珠單抗。或者，抗體係沙西妥珠單抗。或者，抗體係伊菲納塔單抗。適宜地，p 在 1 與 10 之間，舉例而言，p 在 2 與 6 之間、4 與 6 之間、8 與 10 之間或 6 與 8 之間。最適宜地，p 係例如約 5。

【0141】 在一個實施例中，本發明之ADC包含下式：



，

其中 Ab 係如本文所定義之抗體。適宜地，本發明之 ADC 或其鹽經由抗體上之半胱胺酸胺基酸之側鏈上的巯基結合至抗體。適宜地，抗體係曲妥珠單抗或利妥昔單抗，特別是曲妥珠單抗。或者，抗體係沙西妥珠單抗。或者，抗體係伊菲納塔單抗。適宜地，p 在 1 與 10 之間，舉例而言，p 在 2 與 6 之間、4 與 6 之間、8 與 10 之間或 6 與 8 之間。最適宜地，p 係例如約 5。

劑量及調配物

【0142】 達成治療作用所需活性成分之量當然將隨特定化合物、投與途徑、所治療或預防之個體（包括個體之類型、種類、年齡、重量、性別及醫學狀況以及個體之腎及肝功能）、及所治療或預防之特定病症或疾病、以及其嚴重程度而變化。熟習此項技術之醫師、獸醫或臨床醫師可易於確定預防、對抗或阻止疾患進展所需藥物之有效量並開出處方。

【0143】 當用於所示作用時，對於成年人類而言，本發明之經口劑量將在介於約0.01 mg/kg體重/天（mg/kg/天）至約100 mg/kg/天、適宜地0.01 mg/kg體重/天（mg/kg/天）至10 mg/kg/天且最適宜地0.1 mg/kg/天至5.0 mg/kg/天之間之範圍

內。對於經口投與，組成物適宜地以錠劑形式或以離散單位提供之其他呈現形式提供，該等形式含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100及500毫克活性成分，用於症狀性調整針對欲治療患者之劑量。藥劑通常含有約0.01 mg至約500 mg之活性成分，適宜地約1 mg至約100 mg之活性成分。在恆定速率輸注期間，靜脈內最適宜之劑量將在約0.1至約10 mg/kg/分鐘之範圍內。有利地，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可以單一日劑量投與，或者總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。此外，適宜地，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑投與，或使用熟習此項技術者熟知之彼等經皮皮膚貼片形式經由經皮途徑投與。在以經皮遞送系統形式投與時，劑量投與在整個劑量方案中當然應為連續的而非間歇的。

【0144】 提供給個體之劑量通常將係安全且有效之劑量，亦即提供期望益處及不期望副作用之可接受平衡之量。「安全且有效之量」意欲包括在疾病狀態之治療及/或預防中有效達成期望作用之化合物之量。期望作用通常係臨床上顯著的及/或可量測的，例如在以下情況下：(a) 在哺乳動物中、特定而言在該哺乳動物易患有疾病狀態但尚未被診斷出患有該疾病狀態時預防該疾病狀態發生；(b) 抑制疾病狀態，亦即，減緩或阻止其發展；及/或(c) 減緩疾病狀態，亦即，使疾病狀態減退或相關症狀減少。安全且有效之量可為當化合物單獨投與時，或者當其與一或多種另外之API組合投與時，足以達成期望作用之量，該等另外之API係本發明所使用的另外之化合物，或不同於本發明所使用之化合物。

【0145】 為避免疑義，如本文所述之「安全且有效之量」可藉由任何適宜劑量方案（包括但不限於本文別處所述之例示性劑量方案）達成。因此，舉例而言，本文中提及諸如藉由特定投與途徑投與安全且有效之量之化合物，包括藉由單一劑量或藉由複數個劑量（諸如藉由指定之投與途徑投與）獲得安全且

有效之量。舉例而言，經口投與安全且有效之量包括經口投與單一劑量及經口投與任何複數數目個劑量，條件係藉由經口投與藉此達成安全且有效之量。

【0146】 儘管活性成分可單獨投與，但較佳其存在於醫藥調配物或組成物中。因此，本發明提供醫藥調配物或組成物，該醫藥調配物或組成物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，以及醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑（在本文中統稱為「載劑」材料）。本發明之醫藥組成物可採取如下文所述之醫藥調配物之形式。

【0147】 因此，在一個實施例中，本發明提供醫藥組成物，該醫藥組成物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑。本發明亦提供醫藥組成物，該醫藥組成物包含本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。醫藥組成物之以下用途同樣適用於包含本發明ADC或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。

【0148】 在一個實施例中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其用於治療或預防如本文所述之疾病或病症。在一個實施例中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其用於治療如本文所述之疾病或病症。在一個實施例中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其用於預防如本文所述之疾病或病症。

【0149】 在又一實施例中，提供用於治療或預防如本文所述之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量的包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。在又一實施例中，提供用於治療如本文所述之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量的包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例

如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。在又一實施例中，提供用於預防如本文所述之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量的包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。本發明之醫藥組成物可採取如下文所述之醫藥調配物之形式。

【0150】 本發明亦提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於治療或預防如本文所述之疾病或病症之藥劑中的用途。本發明亦提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於治療如本文所述之疾病或病症之藥劑中的用途。本發明亦提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物（例如醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於預防如本文所述之疾病或病症之藥劑中的用途。

【0151】 根據本發明之醫藥調配物包括彼等適於經口、腸胃外（包括皮下、真皮內、肌內、靜脈內[濃注或輸注]及關節內）、鼻內（亦稱為鼻投與）、吸入（包括可藉助各種類型之計量劑量之加壓霧化器（aerosol）、噴霧器或吹入器生成的細粒粉塵或薄霧）、吹入、直腸、腹膜內及局部（包括真皮、頰、舌下及眼內）投與者，但最適宜途徑可取決於例如接受者之疾患及病症。

【0152】 根據本發明之適宜醫藥調配物係適於經口及腸胃外投與之彼等；且更適宜地係適於經口投與之彼等。該等實施例尤其適於例如治療或預防過度增生性病症，且特定而言癌症。

【0153】 在另一適宜實施例中，根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物係藉由鼻內、吸入（包括可藉助各種類型之計量劑量之加壓霧化器、噴霧器或吹入器生成的細粒粉塵或薄霧）或吹入投與來投與。該等實施例尤其適於例如治療或預防微小核糖核酸病毒感染，諸如人類鼻病毒感染。該投與方法容許投與低劑量之本發明化合物，此可減少副作用。舉例而言，可使用

10至0.01 μg、適宜地1至0.01 μg且更適宜地在低至0.1 μg（100 ng）範圍內之本發明化合物之日劑量。

【0154】 調配物可便捷地以單位劑型呈現，且其可藉由製藥領域熟知之任何方法來製備。所有方法皆包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑締合之步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或微細固體載劑或二者均勻且充分締合，然後如有需要，使產品成形為期望調配物來製備調配物。

【0155】 適於經口投與之本發明調配物可呈現為各含有預定量活性成分之離散單位，諸如膠囊、扁囊劑、丸劑或錠劑；粉末或顆粒；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液，例如酏劑、酊劑、懸浮液或糖漿；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成分亦可呈現為濃注劑、糖劑或糊劑。

【0156】 錠劑可藉由視情況與一或多種輔助成分一起壓製或模製來製備。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式（諸如粉末或顆粒）之活性成分來製備，該活性成分視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備。錠劑可視情況經包衣或刻痕，且可經調配以提供活性成分於其中之緩慢或受控釋放。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物可例如以適於立即釋放或延長釋放之形式投與。

【0157】 立即釋放或延長釋放可藉由使用包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之適宜醫藥組成物來達成，或者，特別是在延長釋放之情況下，藉由使用諸如皮下植入物或滲透幫浦等裝置來達成。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可經脂質體投與。

【0158】 用於經口投與之例示性組成物包括懸浮液，其可含有例如用於賦予鬆散性之微晶纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素及甜味劑或矯味劑，諸如此項技術中已知之彼等；及立刻釋放錠劑，

其可含有例如微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂、硫酸鈣、山梨糖醇、葡萄糖及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑，諸如此項技術中已知之彼等。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖（諸如葡萄糖或β-乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成膠（諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉）、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可藉由舌下及/或頰部投與藉助口腔遞送。模製錠劑、壓製錠劑或凍乾錠劑係可使用之例示性形式。例示性組成物包括用快速溶解稀釋劑（諸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精）調配本發明化合物之彼等。該等調配物中亦可包括高分子量賦形劑，諸如纖維素（avicel）或聚乙二醇（PEG）。該等調配物亦可包含有助於黏膜黏附之賦形劑，諸如羥丙基纖維素（HPC）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羧甲基纖維素鈉（SCMC）、馬來酸酐共聚物（例如，Gantrez）及控制釋放之劑（諸如聚丙烯酸系共聚物（例如Carbopol 934））。亦可添加潤滑劑、助流劑、矯味劑、著色劑及穩定劑，以便於製作及使用。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。對於液體形式之經口投與，經口藥物組分可與任何經口、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑（諸如乙醇、甘油、水及諸如此類）組合。

【0159】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可以脂質體遞送系統之形式（諸如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡）投與。脂質體可自多種磷脂、1,2-二棕櫚醯磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺（腦磷脂）或磷脂醯膽鹼（卵磷脂）形成。

【0160】 用於腸胃外投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。調配物可呈現於單位

劑量或多劑量容器（例如密封之安瓿及小瓶）中，且可儲存在冷凍乾燥（凍乾）條件下，僅需要在即將使用前添加無菌液體載劑，例如鹽水或注射用水。臨時注射溶液及懸浮液可自前述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。用於腸胃外投與之例示性組成物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有例如適宜無毒、腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液（Ringer's solution）、等滲氯化鈉溶液，或其他適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑，包括合成之甘油單酯或甘油二酯及脂肪酸，包括油酸或Cremaphor。

【0161】 用於鼻內、氣溶膠或吸入投與之例示性組成物包括鹽水溶液，其可含有例如苯甲醇或其他適宜防腐劑、增強生物利用度之吸收促進劑及/或其他增溶劑或分散劑，諸如此項技術中已知之彼等。

【0162】 用於直腸投與之調配物可呈現為具有常用載劑（諸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇）之栓劑。該等載劑通常在常溫下為固體，但在直腸腔內液化及/或溶解以釋放藥物。

【0163】 用於口腔中（例如經頰或舌下）局部投與之調配物包括包含於矯味基質（諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠）中之活性成分之口含錠，及包含於基質（諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠）中之活性成分之軟錠劑。用於局部投與之例示性組成物包括局部載劑，諸如樹脂基質（Plastibase）（用聚乙烯膠凝之礦物油）。

【0164】 適宜單位劑量調配物係彼等含有有效劑量（如上文所述）或其適當分數之活性成分者。

【0165】 應當理解，考慮到所述調配物之類型，除上文特別提及之成分外，本發明之調配物亦可包括此項技術中習用之其他劑，例如彼等適於經口投與者可包括矯味劑。

【0166】 預計式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物展示出一或多種以下有利性質：

- 抑制人類 NMT，例如如生物實例 1 之 HsNMT1 敏感性基於螢光之分析中所證實；
- 細胞毒性活性，例如如生物實例 2 及 3 之細胞株分析中所證實；
- 體內細胞毒性活性，例如如生物實例 4 之小鼠異種移植物模型中所證實。

【0167】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可展示出一或多種以下有利性質：

- 細胞滲透率，例如如生物實例 5 之 Caco-2 細胞滲透率分析中所證實；
- 相對低之代謝穩定性，此對於某些治療應用（例如作為抗體藥物複合體之酬載）係期望的，如在生物實例 6 之小鼠及大鼠肝細胞分析及生物實例 7 之體內小鼠異種移植物研究中所證實。

【0168】 ADC或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物亦可展示出一或多種以下有利性質：

- 體內細胞毒性活性，例如如生物實例 7、8、9、10 及 11 之小鼠異種移植物模型中所證實；及
- 體內耐受性，例如如生物實例 7、8、9、10 及 11 之小鼠異種移植物模型中所證實。

【0169】 預計該等性質使得式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物、或本發明之ADC或其醫藥上可接受之鹽適於治療或預防（例如治療）過度增生性病症（諸如癌症）或其中抑制人類NMT係提供治療或預防作用之其他疾病或病症。

縮寫

【0170】

ALT	丙胺酸轉胺酶
AST	天冬胺酸轉胺酶
ALP	鹼性磷酸酶
GGT	γ-麩胺醯基轉移酶
CK	肌酸激酶
LDH	乳酸去氫酶
TP	總蛋白
ALB	白蛋白
GLO	球蛋白
A/G	白蛋白/球蛋白比
TBIL	總膽紅素
BU	血脲氮
CRE	肌酸酐
BUN/C	血脲氮/肌酸酐比
GLU	葡萄糖
CHO	膽固醇
TG	甘油三酯
Na	鈉
K	鉀
Cl	氯化物（chloride）
Ca	鈣
P	磷酸酯（鹽）
WBC	白血球
ABNEUT	嗜中性球

ABLYMP	淋巴球
ABMONO	單核球
ABBASO	嗜鹼性球
ABEOS	嗜酸性球
PLT	血小板
MPV	平均血小板體積
RBC	紅血球
HCT	血球容量計
HGB	血紅素
MCV	平均紅血球體積
MCH	平均紅血球血紅素
MCHC	平均紅血球血紅素濃度
ABRETIC	網狀紅血球
QW	每週一次

實例

實例化合物之合成

一般實驗細節

LCMS 方法_甲酸緩衝液_3 min 運行

【0171】 管柱- YMC Triart C18 (33×2.1 mm，3u)，（移動相：98% [0.05%於水中之HCOOH]及2% [0.05%於ACN中之HCOOH:水（90:10）]保持0.75 min，接著在1.0 min內至90% [0.05%於水中之HCOOH]及10% [0.05% HCOOH於ACN中:水（90:10）]，進一步在2.0 min內至2% [0.05%於水中之HCOOH]及98% [0.05%於ACN中之HCOOH:水（90:10）]，保持該移動相組成直至2.25 min，且最終在3.0 min內回到初始條件）。流量=1.0 ml/min。

LCMS 方法_乙酸銨緩衝液_3 min 運行

【0172】 管柱- Xbridge C18 (50×3.0 mm，3.5u)，（移動相：95% [5 mM於水中之NH4Oac]及5% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]保持0.75 min，接著在1.00 min內至70% [5 mM於水中之NH4Oac]及30% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]，進一步在2.0 min內至2% [5 mM於水中之NH4Oac]及98% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]，保持該移動相直至2.25 min，在2.75 min內回到初始條件，保持該移動相直至3.0 min）。流量=1.2 ml/min。

LCMS 方法_乙酸銨緩衝液_5 min 運行

【0173】 管柱- Xbridge C18 (50×3.0 mm，3.5u)，（移動相：95% [5 mM於水中之NH4Oac]及5% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]保持0.75 min，接著在1.25 min內至85% [5 mM於水中之NH4Oac]及15% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]，進一步在2.5 min內至30% [5 mM於水中之NH4Oac]及70% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]，再次在3.75 min內至2% [0.05%於水中之HCOOH]及98% [5 mM於ACN中之NH4Oac:水90:10]，保持該移動相組成直至4.25 min且最終在4.50 min內回到初始條件且保持初始條件直至5.10 min）。流量=1.2 ml/min。

HPLC

【0174】 藉由TyeEclipse Extend或XDB 5 µm C18 (150×4.6 mm)、Xbridge 5 µm C18 (100×4.6 mm)、Zorbax Extend 5 µm C18 (150×4.6 mm)或Shimadzu L Column 2 ODS 5 µm C18 (150×4.6 mm)管柱，使用於含有10 mM乙酸銨之水中之乙腈的梯度溶析，歷經15 min (HPLC B)、17 min (B1)及18 min (B3)確定某些實例之純度。

【0175】 藉由分析型HPLC，使用Poroshell 120 2.7 µm EC18 (100×4.6 mm)、Luna Omega Polar 3 µm C18 (100×4.6 mm)、Xbridge 5 µm C18 (150×4.6 mm)或Sunfire 5 µm C18 (100×4.6 mm)，使用於含有0.05%三氟乙酸之水中之乙腈的梯

度溶析，歷經12 min (HPLC A)、14 min (A1)或17 min (A2)及16 min (A4)確定某些實例之純度。

【0176】 藉由分析型HPLC，使用Gemini NX 3 µm C18 (100×4.6 mm)管柱，使用於含有0.05%甲酸之水中之乙腈的梯度溶析，歷經16 min (A6)確定某些實例之純度。

NMR

【0177】 於室溫下，在分別為400 MHz及101 MHz之儀器上記錄^{1}H NMR及^{13}C譜，除非另有說明，否則參考殘餘溶劑信號。資料呈現如下：以ppm計之化學位移、積分、多重性(br=寬峰，s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，p=五重峰，m=多重峰)及以Hz計之耦合常數。

ADC 測試方法

SEC-HPLC

【0178】 管柱：與具有GFC3000 4×3 mm柱體（Phenomenex）之安全保護管柱（MERCK 822858）組合的TOSOH TSKgel G3000SWXL 7.8 mm×30 cm 5 µm顆粒（MERCK808541）；緩衝液：0.2 M磷酸鹽，0.25M KCl 10% IPA；梯度：等度，在0.5 ml/min下於25℃下。樣品載量為大約10 µg，由214 nm信號確定單體及濃度。基於峰積分報告單體，且基於抗體之校準曲線報告[ADC] mg/mL。

用於殘餘 NMT 抑制劑之 RP-HPLC

【0179】 管柱：Kinetex® 2.6 µm C8 100 Å，LC管柱50×4.6 mm，（Phenomex 00B-4497-E0）；移動相A 0.05%於水中之TFA；移動相B 0.05%於ACN中之TFA；梯度：於60℃下於2 ml/min下：

時間	**B%**
0.00	5
8.00	95
8.10	100
9.00	100

9.10	5
10.00	5

【0180】 50 µl樣品（ADC或PBS/PS20基質）+2 µl 5 M NaCl +150 µl冷MeOH（來自-20℃冷凍器）。於-20℃下孵育30分鐘。於4℃下以21,000 *g*離心30分鐘。提取125 µl上清液且與125 µl WFI混合。將100 µl該混合物注射至Kinetex管柱上。在214 nm處分析資料，且自相關NMT抑制劑-連接子之外部校準曲線估計樣品中之殘餘NMT抑制劑。將結果表示為游離相對於游離及結合之百分比，其中使用ADC濃度及計算之DAR來確定結合之NMT抑制劑之量。

用於平均DAR（藥物抗體比）計算之HIC-HPLC

【0181】 該方法可用作用於確定平均DAR之PLRP-HPLC方法之替代方案。

【0182】 **管柱：**TOSOH 丁基-NPR 4.6 mm × 3.5 cm，2.5 µm粒徑（Merck 822855）；移動相A：1.5 M (NH4)2SO4，25 mM NaPi，pH 6.95 ± 0.05；移動相B：25 mM NaH2PO4 pH 6.95 ± 0.05 + 25% IPA；梯度，於25℃下，於0.8 ml/min下：

時間	**B%**
0	0
12	100
12.1	0
18	0

【0183】 加載柱體. 10 µg及報告結果/於214 nm處分析。

用於平均DAR計算之RP-HPLC

【0184】 **管柱-** PLRP-S 2.1 mm×5 cm，5 µm (Agilent PL1912-1502)；移動相A：0.1%於水中之TFA；移動相B：0.1%於乙腈中之TFA；梯度於80℃下，1 mL/min：

時間	**B%**
0	22.5
2	22.5
21.5	49.5

22.5	90.0
26.5	90.0
27.5	22.5
32.0	22.5

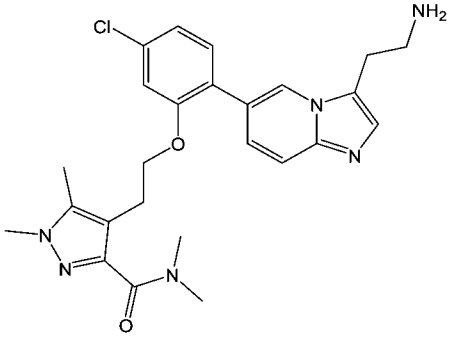
【0185】 約10 ug樣品（ADC）+ 5 µl 0.1M DTT，用0.5M Tris （pH 8.0）補足至50 µL，於37℃下孵育15分鐘。接著用49%水、49%乙腈、2%甲酸以1:1（+50 µL）稀釋樣品。然後將20 uL該溶液注射至RP-HPLC管柱上。於214 nm處分析資料並計算平均DAR。

內毒素動力學顯色分析

【0186】 使用Endosafe PTS內毒素系統，藉由動力學顯色LAL分析確定內毒素。將ADC在LAL試劑水中稀釋10倍。在0.01-1 EU/mL柱體上分析所有樣品。藉由除以ADC [P] mg/mL將EU/mL值轉換為EU/mg。

對比化合物 1 之製備

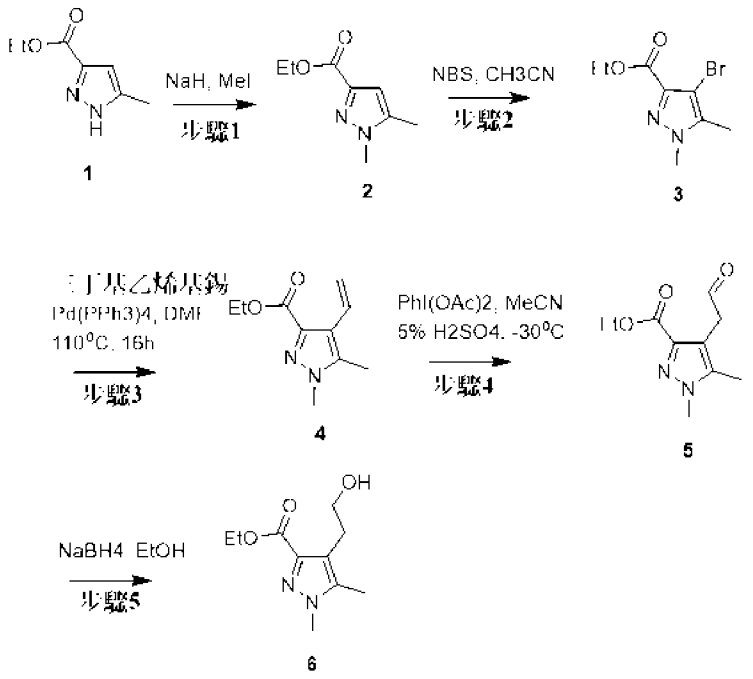
【0187】 對比化合物1係化合物4-(2-{2-[3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-氯苯氧基}乙基)-N,N,1,5-四甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺：



，

且根據闡述於 WO2020/128473 中之方法製備。

實例化合物 1 至 25 之製備



步驟 1 -中間體(2)：1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0188】 **程序：**於0℃下向氫化鈉（60%，於礦物油中，31.17 g，779.221 mmol）於THF （700 ml）中之攪拌溶液中緩慢添加5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（100 g，649.351 mmol）於THF （300 ml）中之溶液。將反應混合物於0℃下攪拌30 min。接著於0℃下逐滴添加碘甲烷（48.19 ml，779.221 mmol）且將反應混合物於RT下攪拌2 h。TLC顯示起始材料完全消耗的產物形成。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮，得到呈棕色膠狀物之1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(2) (109 g，99.8%)。LC-MS MH^+ 169，FA:ACN，R_t=1.35 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 6.52 (s，1H)，4.34 (q，2H)，3.81 (s，3H)，2.26 (s，3H)，1.34 (t，3H)。

步驟 2 -中間體(3)：4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0189】 **程序：**於0℃下向1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（中間體(2)）（109 g，648.81 mmol）於乙腈（990 ml）中之攪拌溶液中逐份添加N-溴琥珀醯亞胺（120.58 g，681.25 mmol）。將所得混合物於RT下攪拌16 h。TLC顯示起始材料完全消耗的產物形成。將溶劑蒸發，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機

層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製化合物藉由管柱層析（矽膠，100-200目）（用20%乙酸乙酯及己烷溶析）純化，得到呈棕色固體之4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(3) (140 g，87.33%)。LC-MS MH^+ 247及249，NH4Oac:ACN，R_t=3.32 min，6 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 4.37 (q，2H)，3.85 (s，3H)，2.26 (s，3H)，1.36 (t，3H)。

步驟 3 -中間體(4)：1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0190】 **程序：**向4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（中間體(3)）（50 g，202.429 mmol）於DMF（250 ml）中之溶液中添加三丁基乙烯基錫（118.286 ml，404.858 mmol）。將溶液用氬氣脫氣20 min且於氬氣下添加Pd(PPh3)4 (11.69 g，10.121 mmol)。將反應混合物於110℃下攪拌16 h。TLC顯示起始材料完全消耗的產物形成。將反應混合物冷卻至RT，用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和KF溶液洗滌，將沈澱藉助矽藻土墊過濾且將濾液用水洗滌且最終用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空下蒸發。將粗製產物藉由管柱層析（矽膠，100-200目（mesh））（用20%-30%乙酸乙酯及己烷溶析）純化，得到呈棕色膠狀物之1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(4) (30 g，76.3%)。LC-MS MH^+ 195，FA:ACN，R_t=1.59 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 6.96 (dd，1H)，5.39 (d，1H)，5.27 (d，1H)，4.24 (q，2H)，3.81 (s，3H)，2.33 (s，3H)，1.26 (t，3H)。

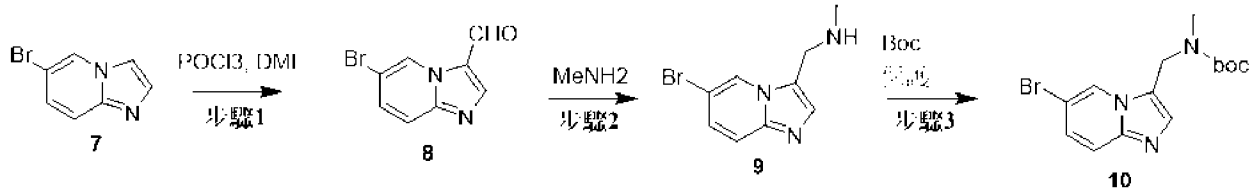
步驟 4 -中間體(5)：1,5-二甲基-4-(2-側氧基-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0191】 **程序：**於-10℃下向1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（中間體(4)）(35 g，180.412 mmol)於乙腈（700 ml）中之攪拌溶液中添加（二乙醯氧基碘）苯（61 g，189.433 mmol）。接著逐滴添加5%硫酸（70 ml）且於RT下攪拌1 h。將溶劑於減壓下蒸發，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取且最終用20% MeOH-DCM萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空下蒸發，得到呈

棕色膠狀物之1,5-二甲基-4-(2-側氧基-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5) (32 g，84.37%)。粗製產物未經純化即用於下一步驟。LC-MS MH^+ 211，FA:ACN，R_t=1.32 min，3 min運行；^1H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 9.56 (s，1H)，4.19 (q，2H)，3.80 (s，3H)，3.74 (s，2H)，2.17 (s，3H)，1.23 (t，3H)。

步驟 5 -中間體(6)：4-(2-羥基-乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0192】 **程序：**於0℃下向1,5-二甲基-4-(2-側氧基-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間體(5)) (25 g，119.048 mmol)於乙醇（450 ml）中之攪拌溶液中逐份添加NaBH4 (9.7 g，261.905 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1 h。接著將溶劑於減壓下蒸發，用飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，用乙酸乙酯萃取，最終用20% MeOH-DCM萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空下蒸發。將粗製化合物藉由管柱層析（矽膠，100-200目）（用80%乙酸乙酯及己烷溶析）純化，得到呈淺棕色膠狀物之4-(2-羥基-乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(6) (13 g，51.45%)。LC-MS MH^+ 213，FA:ACN，R_t=1.27 min，3 min運行。^1H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 4.50 (t，1H)，4.21 (q，2H)，3.75 (s，3H)，3.42 (q，2H)，2.73 (t，2H)，2.18 (s，3H)，1.25 (t，3H)。



步驟 1 -中間體(8)：6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛

【0193】 **程序：**於0℃下將氧氯化磷（6.102 ml，65.469 mmol）逐滴添加至無水DMF (50 ml)中且於該溫度下攪拌1 h。於0℃下添加6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶（5 g，25.376 mmol）於DMF (10 ml)中之溶液。將反應混合物加熱至100℃保持5 h且於RT下攪拌16 h。將反應混合物用冷飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取，用水及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮，得到呈棕色

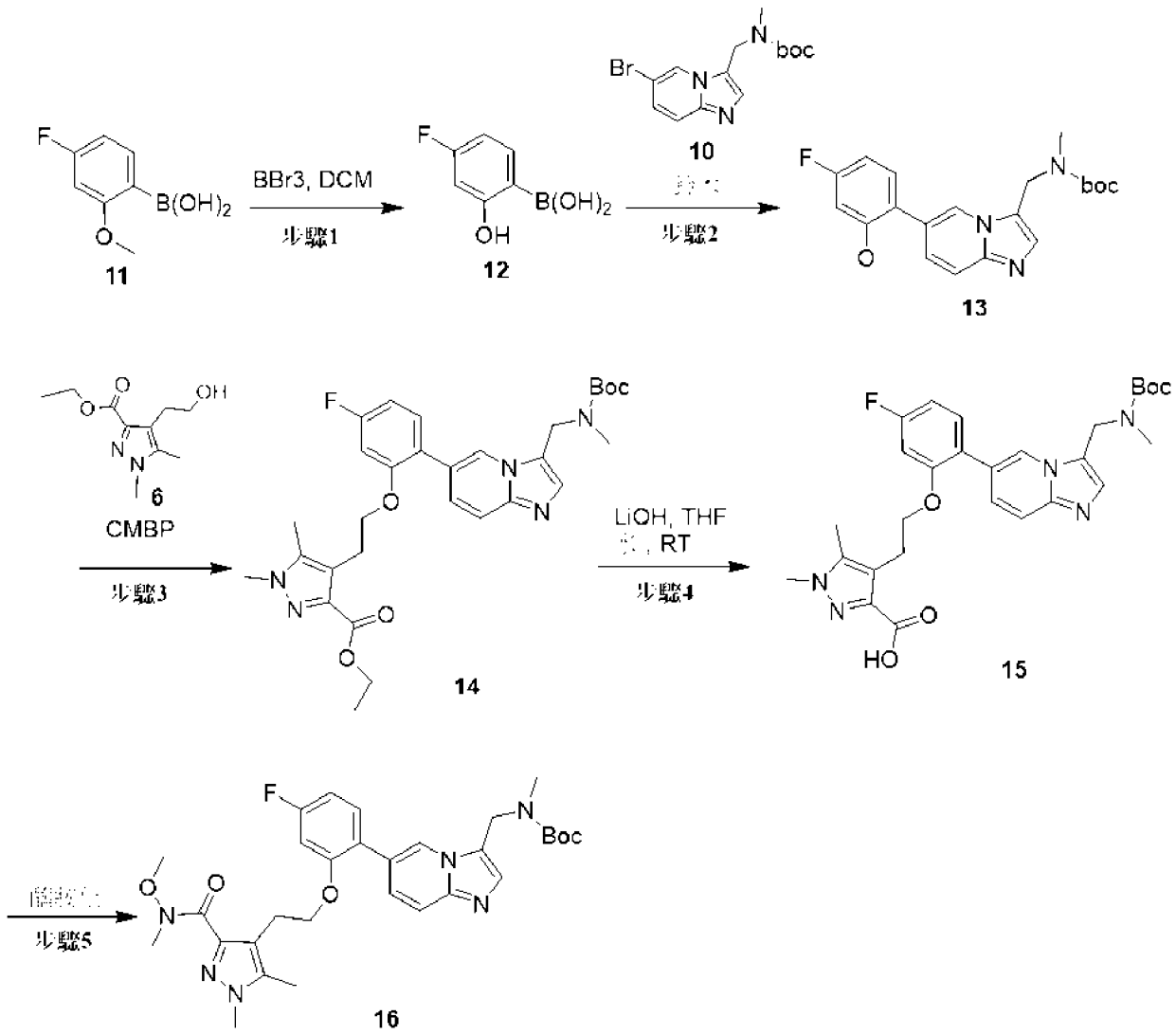
固體之6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(8) (3.2 g，56.04%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.95 (s，1H)，9.49 (s，1H)，8.54 (s，1H)，7.89-7.81 (m，2H)。

步驟 2 -中間體(9)：1-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-甲基甲胺

【0194】 **程序：**向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(中間體(8)) (4.5 g，20.089 mmol)於甲醇（10 ml）中之攪拌溶液中添加甲基胺溶液（6.15 ml，60.267 mmol）且於RT下攪拌16 h。於0℃下向反應混合物中添加$NaBH_4$ (1.56 g，40.179 mmol)且攪拌2 h。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用DCM萃取，用水及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮，得到粗製化合物，將其藉由管柱層析純化，得到1-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-甲基甲胺(9) (1.6 g，33.17%)。LC-MS MH^+ 240，NH4Oac:ACN，R_t=1.46 min，5 min運行；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.69 (s，1H)，7.54 (d，1H)，7.50 (s，1H)，7.36-7.29 (m，1H)，3.98 (s，2H)，2.24 (s，3H)。

步驟 3 -中間體(10)：((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0195】 **程序：**於0℃下向1-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-甲基甲胺（中間體(9)）（4.9 g，20.248 mmol）於DCM (50 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺（5.644 ml，40.496 mmol）及Boc酐（5.576 ml，24.298 mmol）且於RT下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用DCM萃取，用水及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮，得到粗製化合物，將其藉由管柱層析純化，得到((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**(10)** (5.6 g，81.29%)。LC-MS MH^+ 340，NH4Oac:ACN，R_t=3.36 min，5 min運行。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.70 (bs，1H)，7.62 (s，1H)，7.59 (d，1H)，7.38 (d，1H)，4.75 (s，2H)，2.67 (s，3H)，1.46 (s，9H)。



步驟 1 -中間體(12)：(4-氟-2-羥基苯基)硼酸

【0196】 **程序：**於0℃下向(4-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(11.0 g，64.706 mmol)於二氯甲烷(130.0 ml)中之攪拌溶液中添加BBr_3 (1 M DCM) (129.0 ml，129.41 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1 h。在完全消耗起始材料後，將反應混合物冷卻至0℃且用冰水淬滅。將所得反應混合物用二氯甲烷稀釋，將有機層分離且經無水硫酸鈉乾燥，於真空下濃縮，得到(4-氟-2-羥基苯基)硼酸(12) (10 g，99.12%)。LC-MS MH- 155，NH4Oac:ACN，Rt=2.73 min，5 min運行。

步驟 2 -中間體(13)：((6-(4-氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0197】 **程序：**向(4-氟-2-羥基苯基)硼酸(中間體(12)) (6.8 g，20.0 mmol)於1,4-二噁烷（75.0 ml）中之攪拌溶液中添加((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(10)）(6.2 g，40.0 mmol)，之後添加磷酸鉀（12.72 g 60.0 mmol）於水（15.0 ml）中之溶液。將反應混合物於氬氣球下脫氣30 min，接著添加四(三苯基膦)鈀(0) (2.31 g，2.0 mmol)且將反應混合物在回流下加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫且於減壓下蒸發。使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分配。將有機相經硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮且將粗製產物藉由急速管柱層析（藉由用3%於DCM中之MeOH溶析）純化，得到((6-(4-氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(13) (5.0 g，67.31%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 10.2 (s，1H)，8.53-8.51 (bs，1H)，7.73-7.71 (m，2H)，7.59-7.57 (m，1H)，7.32-7.30 (m，1H)，6.76-6.74 (m，2H)，4.78 (s，2H)，2.67 (s，3H)，9.36 (s，9H)；LC-MS MH+ 372，NH4Oac:ACN，Rt=1.48 min，5 min運行。

步驟 3 -中間體(14)：4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0198】 **程序：**於室溫下向((6-(4-氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間體(13)) (1.5 g，4.041 mmol)及4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間體(6)) (1.714 g，8.081 mmol)於甲苯(15.0 ml)中之攪拌溶液中添加氰基甲基三丁基膦烷(CMBP) (2.118 ml，8.081 mmol)且將反應混合物於110℃下攪拌16 h。TLC及LCMS顯示產物形成。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由管柱層析(矽膠，100-200目)，使用5% MeOH-DCM純化，得到呈棕色固體之4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(14) (1.5 g，65.63%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.46-8.25 (m，1H)，7.63 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.32 (bs，

1H)，7.24 (d，1H)，7.08 (d，1H)，6.85-6.83 (m，1H)，4.76 (s，2H)，4.20 (q，2H)，4.11 (t，2H)，3.66 (s，3H)，2.99-2.97 (m，2H)，2.66 (s，3H)，1.88-1.86 (m，3H)，1.31 (s，9H)，1.20 (t，3H)；LC-MS MH+ 566，NH4Oac:ACN，Rt=3.41 min，5 min運行。

步驟 4 -中間體(15)：4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

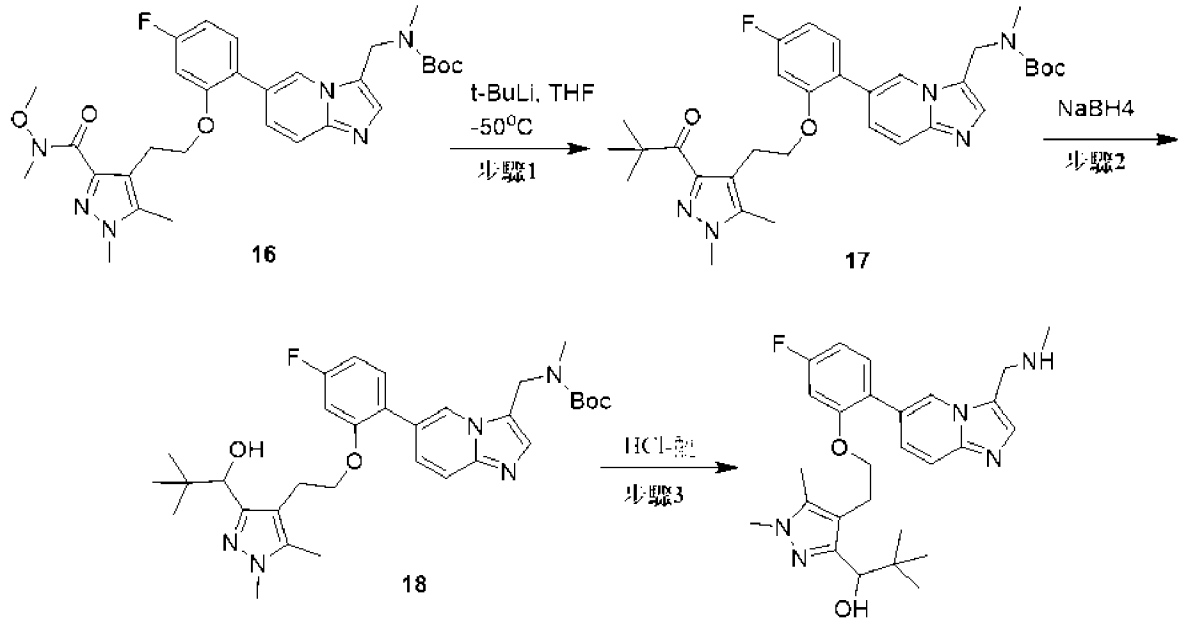
【0199】 **程序：**於室溫下向4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（中間體(14)）(1.5 g，2.655 mmol)於THF:水(4:1) (15.0 ml)中之攪拌溶液中添加乙醇(0.2 ml)、LiOH.H2O (0.223 g，5.31 mmol)。將所得反應混合物於室溫下攪拌16 h。檢查LCMS，其顯示產物形成。將反應混合物於0℃下冷卻，用檸檬酸溶液（pH~2）酸化且用DCM萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(15) (1.3 g，91.19%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.56 (s，1H)，7.62 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.28 (bs，1H)，7.26 (d，1H)，7.13 (d，1H)，6.88-6.86 (m，1H)，4.76 (s，2H)，4.11 (t，2H)，3.42 (s，3H)，2.99-2.97 (m，2H)，2.67 (s，3H)，1.88-1.86 (m，3H)，1.32 (s，9H)；LC-MS MH+ 538，FA:ACN，Rt=1.53 min，3 min運行。

步驟 5 -中間體(16)：((6-(4-氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0200】 **程序：**向4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸（中間體(15)）(1.3 g，2.421 mmol)於四氫呋喃（15.0 ml）中之攪拌溶液中添加N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽（0.354 g，3.631 mmol）。向反應混合物中添加三乙胺（1.687 ml，12.104 mmol）、

1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（0.696 g，3.631 mmol）及1-羥基苯并三唑（0.491 g，3.631 mmol）且將反應混合物於室溫下攪拌16 h。檢查TLC，其顯示產物形成。將反應物用碳酸氫鈉溶液洗滌且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由combiflash，使用5%於DCM中之MeOH純化，得到((6-(4-氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(16) (1.2 g，85.37%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.46 (bs，1H)，7.61 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.33 (bs，1H)，7.26 (d，1H)，7.06 (d，1H)，6.84-6.82 (m，1H)，4.77 (t，2H)，4.09 (t，2H)，3.65 (s，6H)，3.25 (s，3H)，2.88-2.86 (m，2H)，2.67 (s，3H)，1.90-1.88 (m，3H)，1.32 (s，9H)；LC-MS MH+ 581，NH4Oac:ACN，Rt=3.33 min，5 min運行。

實例 8：1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



步驟 1 -中間體(17)：((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0201】 **程序：**將((6-(4-氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(16)）(500 mg，0.862 mmol)於THF中之攪拌溶液冷卻至-50℃且於-50℃下添加三級丁基鋰（1.26 ml，2.155 mmol）。接著將反應混合物於-50℃下攪拌2 hr。檢查TLC，其顯示產物形成，且將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗製產物藉由combi急速管柱層析，使用於DCM中之MeOH純化，得到((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯中間體(17) (200 mg，40.18%)。LC-MS MH^+ 578，NH4Oac:ACN，R_t=4.14 min，5 min運行；^1H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.44 (bs，1H)，7.61 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.33 (bs，1H)，7.25 (d，1H)，7.09-7.07 (m，1H)，6.84-6.80 (m，1H)，4.76 (t，2H)，4.07 (t，2H)，3.72 (s，3H)，2.96-2.94 (d，3H)，2.67 (s，3H)，1.84-1.77 (m，3H)，1.31-1.28 (m，18H)。

步驟 2 -中間體(18)：((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

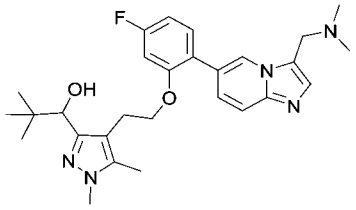
【0202】 **程序：**於0℃下向((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(17)）(250 mg，0.433 mmol)於甲醇（2 ml）中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(50.602 mg，1.3 mmol)。接著反應混合物於環境溫度下攪拌2 h。在完成反應後，將反應混合物於真空中濃縮。將粗製物用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉溶液，接著用水，接著用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥且於真空下蒸發。將粗製產物藉由combiflash，使用3%於DCM中之MeOH純化，得到((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(18) (190 mg，75.65%)。LC-MS

MH^+ 580.4，NH4Oac:ACN，R_t=3.73 min，5 min運行；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.50 (bs，1H)，7.66-7.53 (m，2H)，7.36 (d，2H)，7.07 (d，1H)，6.84 (bs，1H)，4.87-4.72 (m，3H)，4.21 (d，1H)，4.13-3.83 (m，2H)，3.56 (s，3H)，3.02-2.72 (m，2H)，2.68 (s，3H)，1.89 (s，3H)，1.33 (s，9H)，0.86 (s，9H)。

步驟 3 -實例 8：1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

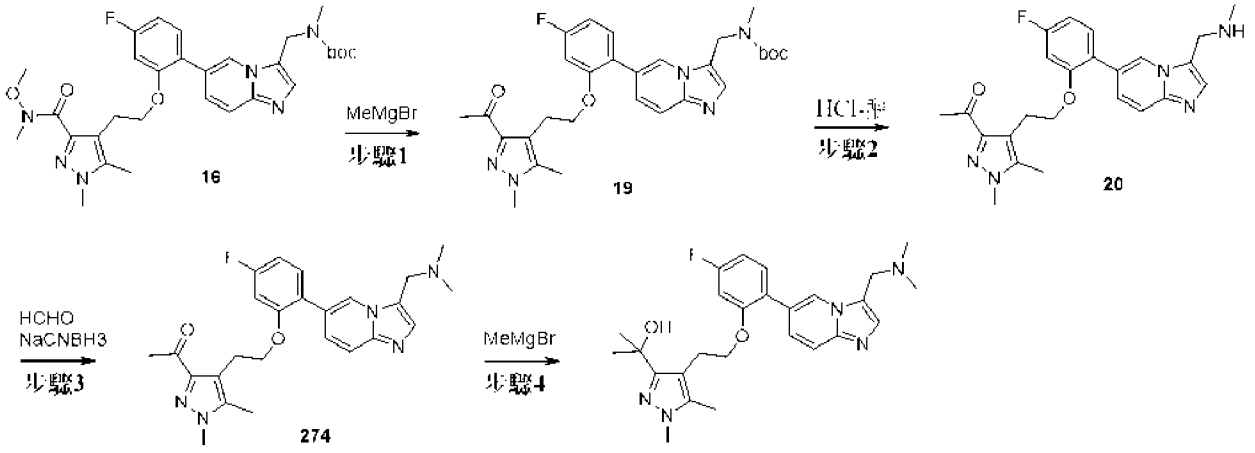
【0203】 **程序：**於0℃下向((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(18)）(480 mg，0.829 mmol)於乙醚（5 ml）中之攪拌溶液中添加2 M於乙醚中之HCl (25 ml)。將反應混合物於RT下攪拌2 h。在完全消耗SM後，將反應混合物於真空下蒸發，與乙醚一起研磨且凍乾，得到呈淺棕色固體之實例8 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(423 mg，98.94%)。LCMS (HCOOH:ACN): M+H=480.2，R_t=1.52 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 10.06-9.65 (m，2H)，9.20 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.17 (d，1H)，8.01 (d，1H)，7.75 (t，1H)，7.17 (d，1H)，6.99 (t，1H)，4.88 (s，2H)，4.26 (s，1H)，4.18-4.04 (m，2H)，3.69 (s，3H)，3.01-2.91 (m，1H)，2.83-2.72 (m，1H)，2.62 (s，3H)，2.07 (s，3H)，0.86 (s，9H);HPLC RT (A) 5.22 min。

實例 11：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0204】 **程序：**向1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇（實例8）(120 mg，0.233 mmol)於MeOH (4 ml)中之攪拌溶液中添加HCHO溶液(37%) (0.25 ml，2.33 mmol)且於RT下攪拌1 h。接著於0℃下添加$NaCNBH_3$ (43 mg，0.699 mmol)且於RT下持續16 h。將反應混合物於減壓下蒸發且用DCM稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌。將有機層分離且經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下蒸發，得到粗製物。將粗製物藉由製備型TLC板，使用7%於DCM中之MeOH純化，得到實例11 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(64 mg，55.64%)。LC-MS MH^+ 494.4，NH4Oac:ACN，R_t=3.36 min，5 min運行。^1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.50 (s，1H)，7.57 (d，1H)，7.50 (s，1H)，7.43 (t，1H)，7.34 (d，1H)，7.05 (d，1H)，6.88 (t，1H)，4.85 (d，1H)，4.22 (d，1H)，4.13-3.98 (m，2H)，3.73 (s，2H)，3.56 (s，3H)，3.01-2.89 (m，1H)，2.77-2.67 (m，1H)，2.15 (s，6H)，1.90 (s，3H)，0.87 (s，9H)。HPLC RT (A6) 5.07 min。

實例 19：2-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇



步驟 1 -中間體(19)：((6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0205】 **程序**：將N-({6-[4-氟-2-(2-{3-[甲氧基(甲基)胺基甲醯基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯（中間體(16)）(1.0 g，1.723 mmol)於四氫呋喃(17.0 mmol)中之攪拌溶液於0℃下冷卻且於0℃下添加溴化甲基鎂（3 M，於醚中）(2.9 ml，8.615 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。檢查TLC及LCMS，其顯示產物形成，且將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅。接著將反應混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製產物，將其藉由combiflash管柱層析，使用於DCM中之MeOH純化，得到((6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(19) (700. g，75.84 mmol)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.44-8.26 (brs，1H)，7.62 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.35-7.25 (brs，1H)，7.24 (d，1H)，7.10 (d，1H)，6.85-6.78 (brs，1H)，4.76 (s，2H)，4.08 (t，2H)，3.68 (s，3H)，2.98 (s，2H)，2.66 (s，3H)，2.37 (s，3H)，1.93-1.78 (brs，3H) 1.31 (s，9H)；LC-MS MH+ 536，NH4Oac:ACN，Rt=3.54 min，5 min運行。

步驟 2 -中間體(20)：1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮

【0206】 **程序**：於0℃下向((6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(19)）(850.0 mg，1.588 mmol)於乙醚（5.0 ml）中之攪拌溶液中添加2 M於乙醚中之HCl (40.0 ml)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h。TLC及LCMS顯示起始材料消耗。將反應混合物於減壓下蒸發，得到粗製物。將粗製物與乙醚一起研磨，得到呈HCl鹽化合物之1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(20) (650.0 mg，94.05%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.70 (brs，2H)，9.19 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.07

(d，1H)，8.00 (d，1H)，7.71 (t，1H)，7.20 (d，1H)，6.98 (t，1H)，4.74 (t，2H)，4.11 (t，2H)，3.77 (s，3H)，3.02 (t，2H)，2.61 (t，3H)，2.38 (s，3H)，2.04 (s，3H)；LC-MS MH+ 436，NH4Oac:ACN，Rt=2.76 min，5 min運行。

步驟 3 -中間體 274：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮

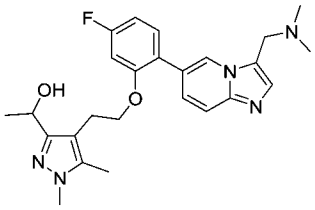
【0207】 **程序：**向1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮（中間體(20)）(700.0 mg，1.608 mmol)於甲醇（10.0 ml）中之攪拌溶液中添加HCHO溶液（約37%）(801.24 ml，8.042 mmol)且將混合物於室溫下攪拌1 h。接著於0℃下添加$NaCNBH_3$（300.81 mg，4.825 mmol）且將反應物於室溫下攪拌16 h。將反應混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅且用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由combiflash管柱層析（12 g二氧化矽管柱，2% MeOH-DCM）純化，得到呈白色固體之1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(274) (350.0 mg，48.41%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.44 (s，1H)，7.54 (d，1H)，7.50 (s，1H)，7.40 (t，1H)，7.25 (d，1H)，7.09 (d，1H)，6.87 (t，1H)，4.08 (t，2H)，3.72-3.69 (m，5H)，3.00 (t，2H)，2.39 (s，3H)，2.13 (s，6H)，1.86 (s，3H)；LC-MS MH+ 450，HCOOH:ACN，Rt=1.31 min，3 min運行；HPLC RT (A1) 6.054 min。

步驟 4 -實例 19：2-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

【0208】 **程序：**將1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(274) (90.0 mg，0.2 mmol)於四氫呋喃(5.0 ml)中之溶液於0℃下冷卻且於0℃下添加溴化甲基鎂(3 M，於乙醚中) (0.133 ml，0.4 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。檢查TLC及LCMS，

其顯示產物形成，且將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅。接著將反應混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製產物，將其藉由combiflash管柱層析，使用於DCM中之MeOH純化，得到實例19 2-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(25.0 mg，26.82%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.49 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.50 (s，1H)，7.42 (t，1H)，7.33 (d，1H)，7.04 (d，1H)，6.88 (t，1H)，4.80 (s，1H)，4.10 (t，2H)，3.73 (s，2H)，3.53 (s，3H)，2.94 (t，2H)，2.15 (s，6H)，1.87 (s，3H)，1.39 (s，6H)；LC-MS MH+ 466，NH4Oac:ACN，Rt=2.95 min，5 min運行；HPLC RT (B3) 8.587 min。

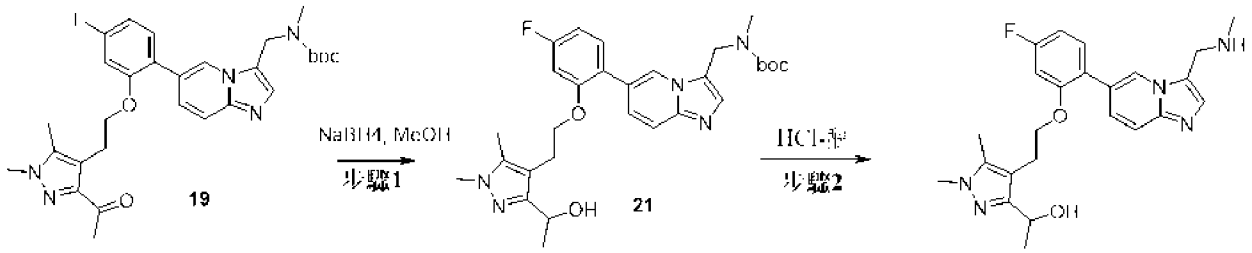
實例 2：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇



【0209】 **程序：**於0℃下向1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮(274) (200.0 mg，0.445 mmol)於MeOH (4.0 ml)中之攪拌溶液中添加NaBH4 (34.554 mg，0.89 mmol)且於室溫下攪拌3 h。TLC顯示約50%未反應之起始材料。再次添加18 mg $NaBH_4$且於RT下再攪拌2 h。將反應混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅且用DCM萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物經製備型TLC (7% MeOH-DCM)純化，得到實例2 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(100.0 mg，49.77%)；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.48 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.50 (s，1H)，7.42 (t，1H)，7.32 (d，1H)，7.03 (d，1H)，6.88 (t，1H)，4.84 (d，1H)，4.66 (t，1H)，4.08 (t，

2H)，3.72 (s，2H)，3.54 (s，3H)，2.89-2.79 (m，2H)，2.14 (s，6H)，1.87 (s，3H)，1.29 (d，3H)；LC-MS MH+ 452，NH4Oac:ACN，Rt=3.13 min，5 min運行。

實例 1：1-{4-[2-(5-氟-2-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇



步驟 1 -中間體(21)：((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

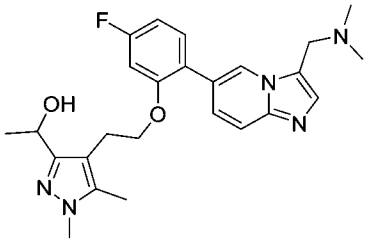
【0210】 **程序**：將((6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-l2-氮烷甲酸第三丁酯（中間體(19)）(50.0 mg，0.093 mmol)於甲醇(1.0 ml)中之攪拌溶液於0℃下冷卻且於0℃下添加$NaBH_4$ (5.447 mg，0.14 mmol)。接著將反應混合物於RT下攪拌1 h。檢查TLC，其顯示產物形成。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。接著將反應混合物藉助矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。將濾液經硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗製物經製備型TLC (5%於DCM中之MeOH)純化，得到((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(21) (35.0 mg，69.79%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.48 (brs，1H)，7.61.7.57 (m，2H)，7.36-7.33 (m，2H)，7.04 (d，1H)，6.83 (brs，1H)，4.81-4.77 (m，3H)，4.66 (brs，1H)，4.08 (t，2H)，3.54 (s，3H)，2.85-2.80 (m，2H)，2.67 (s，3H)，1.87 (brs，3H)，1.33-1.23 (m，12H)；LC-MS MH+ 538，NH4Oac:ACN，Rt=3.13 min，5 min運行。

步驟 2 -實例 1：1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧

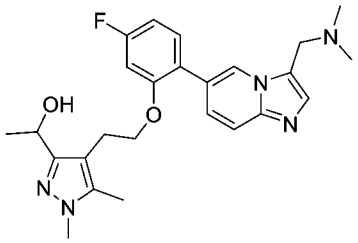
基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇

【0211】 **程序**：於0℃下向((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯（中間體(21)）(35.0 mg，0.065 mmol)於乙醚（2.0 ml）中之溶液中添加2 M於乙醚中之HCl (5.0 ml)。將反應混合物於rt下攪拌2 h。在完全消耗起始材料後，將反應混合物於真空下蒸發，與乙醚一起研磨且凍乾，產生實例1 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(22.0 mg，77.15%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.54 (s，2H)，9.16 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.11 (d，1H)，7.98 (d，1H)，7.69 (t，1H)，7.15 (d，1H)，6.99 (t，1H)，4.73 (t，2H)，4.68-4.62 (m，2H)，4.13 (t，3H)，3.61 (s，3H)，2.87-2.82 (m，2H)，2.64 (t，2H)，2.01 (s，3H)，1.29 (d，3H)；LC-MS MH+ 438，NH4Oac:ACN，Rt=2.98 min，5 min運行；HPLC RT (B3) 6.945 min。

外消旋 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇之對掌分離以產生實例 3 (異構物 1) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇

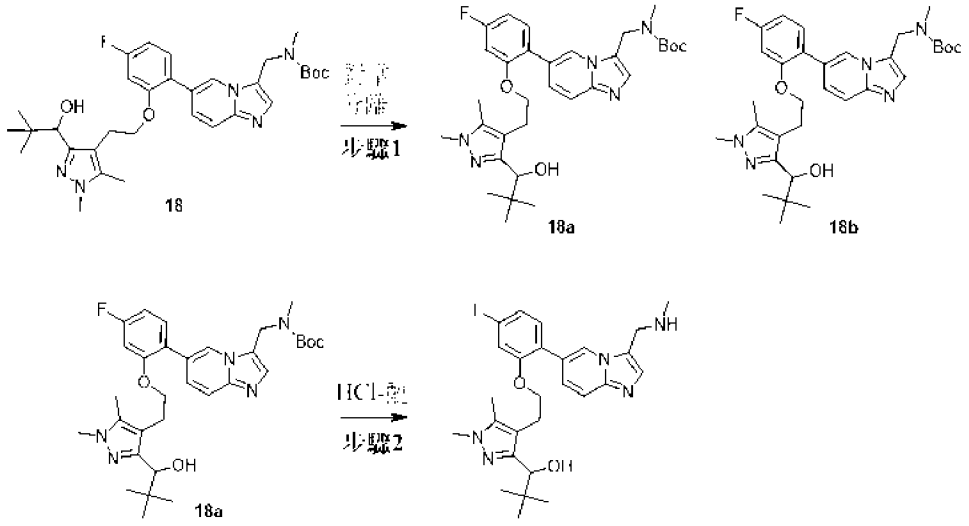


及實例 4 (異構物 2) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇



【0212】 **程序**：將100 mg實例2 外消旋1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇於對掌製備型HPLC [管柱名稱：CHIRALPAK IC (21×250 mm，5 μ)，流量：21.0 ml/min，移動相：HEX/ETOH/EA/DEA：70/15/15/0.1溶解度：MEOH]中分離，得到(峰-1)實例3 (異構物1，Rt 11.84 min) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(16.0 mg，16.0%)及(峰-2，Rt 13.60 min)實例4 (異構物2) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(15.0 mg，15.0%)。實例3 (異構物1)：LC-MS MH+ 452，NH4Oac:ACN，Rt=2.78 min，5 min運行；實例4 (異構物2)：LC-MS MH+ 452，NH4Oac:ACN，Rt=2.78 min，5 min運行。

實例 9 (異構物 1)及 10 (異構物 2)：((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯



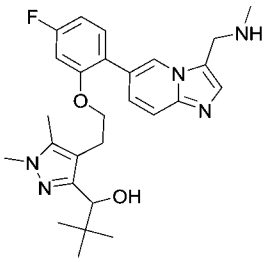
步驟 1 - ((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯之對掌分離

【0213】 **程序**：藉由對掌製備型SFC [Chiralpak IG，0.3%於MEOH中之Ipamine儀器方法(M-2-25F)，注入體積(10)、管柱(IG)、孔位置(21B)、溫度(35.3)、流量(2)、改性劑% (25)、壓力(100)]分離外消旋((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間體(18)) (190 mg，0.328 mmol)。在蒸發製備級分後，得到45 mg中間體18a (異構物1) ((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及28 mg中間體18b (異構物2) ((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯。

【0214】 **中間體18a (異構物1) ((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**：LCMS (HCOOH:ACN): M+H=580.6，R_t=2.41 min，5 min運行；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.50 (bs，1H)，7.66-7.53 (m，2H)，7.36 (d，2H)，7.07 (d，1H)，6.84 (bs，1H)，4.87-4.72 (m，3H)，4.21 (d，1H)，4.13-3.83 (m，2H)，3.56 (s，3H)，3.02-2.72 (m，2H)，2.68 (s，3H)，1.89 (s，3H)，1.33 (s，9H)，0.86 (s，9H)。

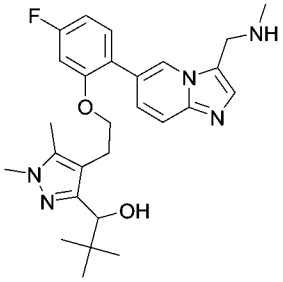
【0215】 **中間體18b (異構物2) ((6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**：LCMS (HCOOH:ACN): M+H=580.6，R_t=2.39 min，5 min運行；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.50 (bs，1H)，7.66-7.53 (m，2H)，7.36 (d，2H)，7.07 (d，1H)，6.84 (bs，1H)，4.87-4.72 (m，3H)，4.21 (d，1H)，4.13-3.83 (m，2H)，3.56 (s，3H)，3.02-2.72 (m，2H)，2.68 (s，3H)，1.89 (s，3H)，1.33 (s，9H)，0.86 (s，9H)。

實例 9 (異構物 1) - 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇:



【0216】 **程序：**於0℃下向中間體18a (45 mg，0.078 mmol)於乙醚(2 ml)中之攪拌溶液中添加2 M於乙醚中之HCl (8 ml)。將反應混合物於RT下攪拌2 h。在完全消耗SM後，將反應混合物於真空下蒸發，與乙醚一起研磨且凍乾，得到呈HCl鹽之實例9 (異構物1) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(31 mg，77.36%)。LC-MS MH^+ 480.5，NH4Oac:ACN，R_t=1.57 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 9.79 (bs，2H)，9.20 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.17 (d，1H)，8.01 (d，1H)，7.74 (t，1H)，7.19-7.14 (m，1H)，7.02-6.94 (m，1H)，4.74 (bs，2H)，4.25 (s，1H)，4.18-4.07 (m，2H)，3.68 (s，3H)，2.99-2.89 (m，1H)，2.81-2.71 (m，1H)，2.62 (t，3H)，2.06 (s，3H)，0.85 (s，9H); HPLC RT (A6) 4.96 min。

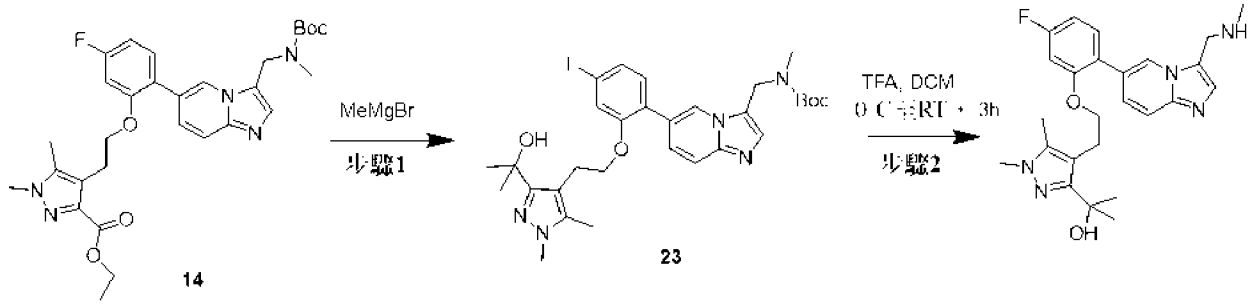
實例 10 (異構物 2) - 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0217】 **程序：**於0℃下向中間體18b (異構物2) (22_峰2) (28 mg，0.048 mmol)於乙醚(2 ml)中之攪拌溶液中添加2 M於乙醚中之HCl (6 ml)。將反應混合物於rt下攪拌2 h。在完全消耗SM後，將反應混合物於真空下蒸發，與乙醚一起

研磨且凍乾，得到呈HCl鹽之實例10 (異構物2) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(18.5 mg，74.15%)。LC-MS MH^+ 480.2，NH4Oac:ACN，R_t=1.37 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 9.67 (bs，2H)，9.18 (s，1H)，8.39 (s，1H)，8.16 (d，1H)，8.00 (d，1H)，7.72 (t，1H)，7.22-7.15 (m，1H)，7.02-6.96 (m，1H)，4.73 (t，2H)，4.22 (s，1H)，4.17-4.03 (m，3H)，3.65 (s，3H)，2.96-2.89 (m，1H)，2.76-2.69 (m，1H)，2.62 (t，3H)，2.05 (s，3H)，0.85 (s，9H); HPLC RT (A6) 4.96 min。

實例 18：2-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇



步驟 1 -中間體(23)：((6-(4-氟-2-(2-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

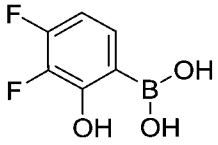
【0218】 **程序**：將4-(2-(2-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間體(14)) (2.0 g，3.538 mmol)於THF (30.0 ml)中之攪拌溶液於0℃下冷卻且於0℃下添加溴化甲基鎂溶液(3 M於乙醚中) (4.717 ml，14.152 mmol)。接著將反應混合物於RT下攪拌2 h。檢查TLC，其顯示產物形成。將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅。接著將反應混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製產物，將其藉由combiflash，使用5%於DCM中之MeOH純化，得到呈灰白色黏性固體之((6-(4-氟-2-(2-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(23) (1.3 g，66.6%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.50-8.45 (brs，1H)，7.65-7.57 (m，2H)，7.33 (d，2H)，7.06 (d，1H)，6.83 (t，1H)，4.78 (s，3H)，4.10 (t，2H)，3.52 (s，2H)，2.95-2.88 (brs，2H)，2.68 (s，3H)，1.86 (s，3H)，1.38 (s，6H)，1.33 (s，9H)；LC-MS MH+ 552，NH4Oac:ACN，Rt=1.32 min，5 min運行。

步驟 2 -實例 18：2-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

【0219】 **程序：**於0℃下向((6-(4-氟-2-(2-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間體(23)) (1.3 g，2.358 mmol)於二氯甲烷(25.0 ml)中之溶液中添加三氟乙酸(1.804 ml，23.581 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h。在完全消耗起始材料後，將反應混合物於0℃下用碳酸氫鈉溶液淬滅且用二氯甲烷稀釋且分離有機層，蒸發，得到化合物，將其藉由combi急速管柱層析(使用5%於DCM中之MeOH)純化，得到實例18 2-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(650.0 mg，61.05%)。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.51 (s，1H)，7.54 (d，1H)，7.47 (s，1H)，7.43 (t，1H)，7.32 (d，1H) 7.04 (d，1H)，6.87 (t，1H)，4.80 (s，1H)，4.11 (t，2H)，3.98 (s，2H)，3.54 (s，3H)，2.94 (t，2H)，2.25 (s，3H)，1.87 (s，3H)，1.40 (s，6H)；LC-MS MH+ 452，NH4Oac:ACN，Rt=1.52 min，3 min運行；HPLC RT (A6) 5.247 min。

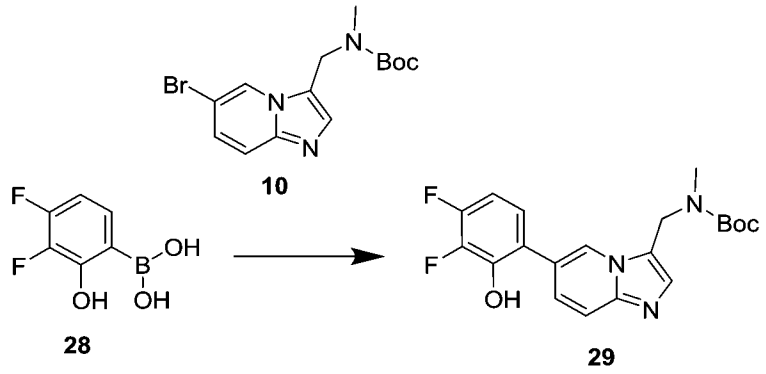
中間體(28)：(3,4-二氟-2-羥基苯基)硼酸



28

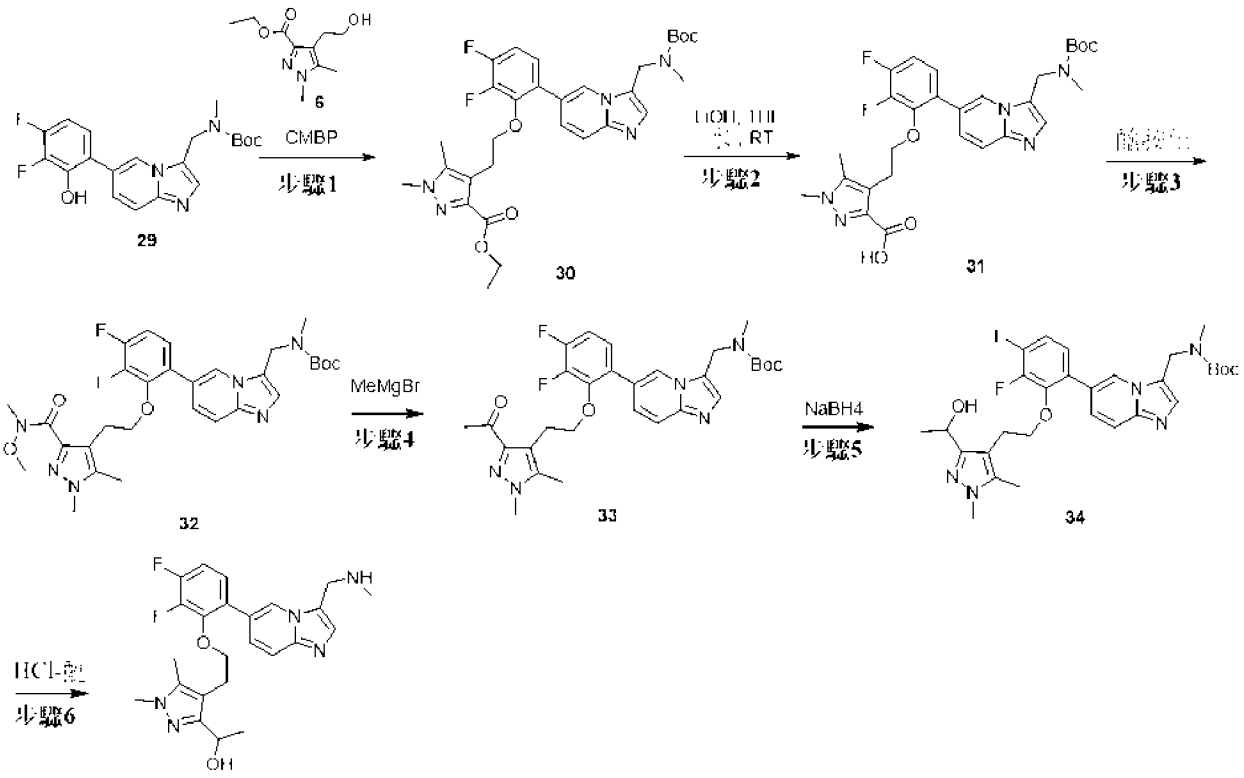
【0220】 根據WO2017/001812中所揭示之方法製備中間體(28)。

中間體(29)：((6-(3,4-二氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯



【0221】 **程序：**使用用於合成中間體(13)之程序進行中間體(28)及(10)之鈴木偶合(Suzuki coupling)。LCMS (HCOOH:ACN): M+H=390.3，R_t=1.54 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 10.44 (s，1H)，8.50 (bs，1H)，7.67-7.54 (m，2H)，7.41 (d，1H)，7.12 (bs，1H)，6.95 (d，1H)，4.77 (s，2H)，2.68 (s，3H)，1.35 (s，9H)。

實例 5：1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇



步驟 1 -中間體(30)：4-(2-(6-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0222】 **程序：**使用用於合成中間體(14)之程序進行中間體(29)及(6)之偶合。產量- 900 mg，60.01%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.48-8.44 (brs，1H)，7.63 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.27 (d，3H)，4.76 (s，2H)，4.12-4.07 (q，2H)，3.95 (t，2H)，3.63 (s，3H)，2.84 (t，2H)，2.66 (s，3H)，1.85 (s，3H)，1.32 (s，9H) 1.14 (t，3H)；LC-MS MH+ 584.1，NH4Oac:ACN，Rt=3.63 min，5 min運行。

步驟 2 -中間體(31)：4-(2-(6-(3-(((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0223】 **程序：**如針對中間體(15)之合成所用進行中間體(30)之水解。產量- 2.3 g，92.87%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 12.40-12.20 (brs，1H)，8.50-8.42 (brs，1H) 7.67 (s，1H)，7.58 (d，1H)，7.32 (d，1H)，7.30-7.22 (brs，2H) 4.77 (s，2H)，4.05-3.98 (m，2H)，3.61 (s，3H)，2.84 (t，2H)，2.78 (s，3H)，1.83 (s，3H)，1.32 (s，9H)。LC-MS MH+ 556，NH4Oac:ACN，Rt=1.83 min，3 min運行。

步驟 3 -中間體(32)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0224】 **程序：**如針對中間體(16)之合成所用進行中間體(31)之醯胺化。

【0225】 產量- 2.0 g，80.65%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.48-8.44 (brs，1H)，7.63 (s，1H)，7.55 (d，1H)，7.27 (d，3H)，4.77 (s，2H)，3.95 (t，2H)，3.61 (s，3H)，3.59 (s，3H)，3.16 (s，3H)，2.71 (t，2H)，2.68 (s，3H)，1.84 (s，3H)，1.33 (s，9H)；LC-MS MH+ 599，NH4Oac:ACN，Rt=3.38 min，5 min運行。

步驟 4 -中間體(33)：((6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0226】 **程序：**如針對中間體(19)之合成所用將MeMgBr加成至中間體(32)。產量- 600.0 mg，64.84%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.46-8.42 (brs，1H)，7.65 (s，1H)，7.55 (d，1H)，7.27 (d，3H)，4.76 (s，2H)，3.95 (t，2H)，3.66 (s，3H)，2.82 (t，2H)，2.67 (s，3H)，2.26 (s，3H)，1.89 (s，3H)，1.32 (s，9H)。LC-MS MH+ 554，NH4Oac:ACN，Rt=3.69 min，5 min運行。

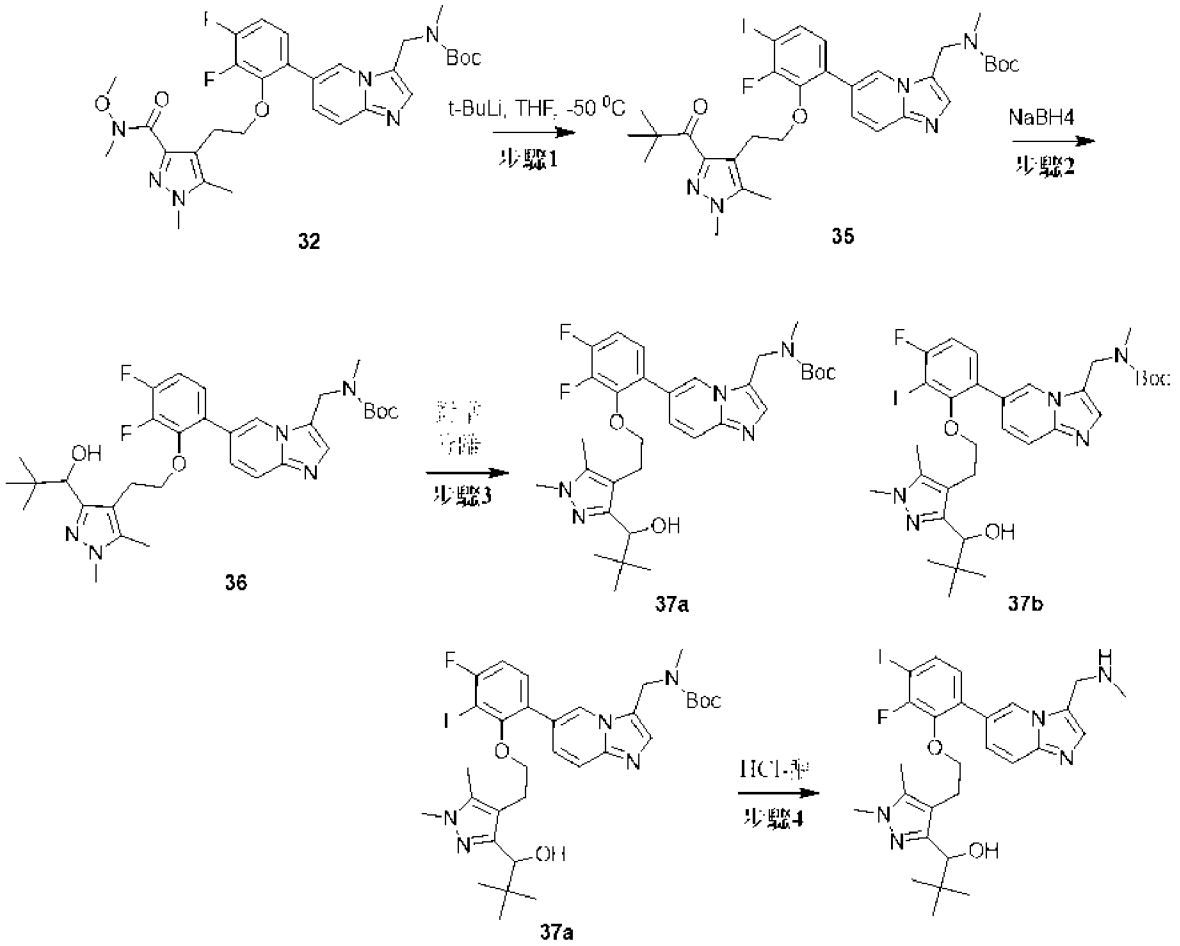
步驟 5 -中間體(34)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0227】 **程序：**使用用於合成中間體(274)之程序進行中間體(33)之還原。產量- 430.0 mg，71.41%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.50-8.46 (brs，1H)，7.63 (s，1H)，7.58 (d，1H)，7.33 (d，1H)，7.30-7.18 (brs，2H)，4.77 (s，2H)，4.69 (d，1H)，4.53 (t，1H)，3.91 (t，2H)，3.49 (s，3H)，2.67 (s，5H)，1.75 (s，3H)，1.33 (s，9H)，1.18 (d，3H)；LC-MS MH+ 556，HCOOH:ACN，Rt=1.87 min，3 min運行。

步驟 6 -實例 5 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇

【0228】 **程序：**如針對中間體(20)之合成所用進行中間體(34)之去保護。產量- 205.0 mg，85.79%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.95-9.80 (brs，2H)，9.22 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.00 (d，1H)，7.92 (d，1H)，7.62 (t，1H)，7.44-7.37 (m，1H)，4.72 (s，2H)，4.57-4.51 (m，2H)，4.03 (t，2H)，3.60 (s，3H)，2.75-2.66 (m，2H)，2.61 (s，3H)，2.00 (s，3H)，1.19 (d，3H)；LC-MS MH+ 456，HCOOH:ACN，Rt=1.35 min，3 min運行；HPLC RT (A5) 4.68 min。

實例 13：(異構物 1)：1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



步驟 1 -中間體(35)：((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0229】 **程序**：如中間體(17)之合成中所用將tBu基團加成至中間體(32)。產量：270 mg，27.12%；LC-MS MH+ 595.6，NH4Oac:ACN，Rt=4.48 min，5 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.49 (bs，1H)，7.63 (s，1H)，7.55 (d，1H)，7.31-7.13 (m，3H)，4.76 (s，2H)，3.93 (t，2H)，3.67 (s，3H)，2.81 (t，2H)，2.67 (s，3H)，1.87 (s，3H)，1.32 (s，9H)，1.19 (s，9H)。

步驟 2 -中間體(36)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

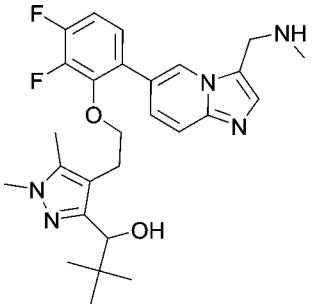
【0230】 **程序**：如針對中間體(18)之合成所用進行中間體(35)之還原。產量：150 mg，(49.8%)。LC-MS MH+ 598.3，NH4Oac:ACN，Rt=3.77 min，5 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.52 (bs，1H)，7.63 (s，1H)，7.60 (d，1H)，7.38 (d，1H)，7.32-7.21 (m，2H)，4.78 (s，2H)，4.61 (d，1H)，4.07 (d，1H)，3.96-3.87 (m，1H)，3.85-3.77 (m，1H)，3.52 (s，3H)，2.81-2.72 (m，1H)，2.68 (s，3H)，2.62-2.54 (m，1H)，1.78 (s，3H)，1.34 (s，9H)，0.73 (s，9H)。

步驟 3 -中間體(37a) (異構物 1) ((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及中間體(37b) (異構物 2) ((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0231】 **程序**：藉由對掌製備型HPLC [管柱名稱：CHIRALPAK IC (250 × 20 mm，5 i)，流量：18.0 ml/min，移動相：HEX/ETOH/IPAMINE：80/20/0.1溶解度：MEOH]對中間體(36) (150 mg，0.251 mmol)進行對掌分離。蒸發製備級分，得到50 mg中間體(37a) (異構物1) ((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)

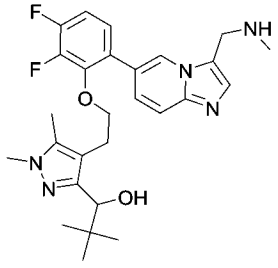
胺基甲酸第三丁酯及45 mg中間體(37b) (異構物2) ((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯。(任意分配立體化學)。中間體(37a) (異構物1)：LCMS (HCOOH:ACN): M+H=598.3，R_t=2.48 min，5 min運行；中間體(37b) (異構物2)：LCMS (HCOOH:ACN): M+H=598.3，R_t=2.46 min，5 min運行。

實例 13 (異構物 1)：1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0232】 **程序**：使用用於實例9 (異構物1)之程序進行中間體(37a) (異構物1)之去保護。產量：40 mg，91.09%。LC-MS MH+ 498.4，NH4Oac:ACN，Rt=3.15 min，5 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 9.83 (bs，2H)，9.23 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.07 (d，1H)，7.97 (d，1H)，7.62 (t，1H)，7.47-7.38 (m，1H)，4.74 (s，2H)，4.11 (s，1H)，3.97 (t，2H)，3.63 (s，3H)，2.88-2.78 (m，1H)，2.73-2.52 (m，4H)，2.04 (s，3H)，0.76 (s，9H)；HPLC RT (A4) 6.47 min。

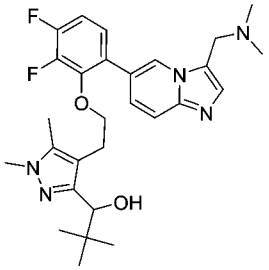
實例 14 (異構物 2)：1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0233】 **程序**：使用如實例10 (異構物2)中之程序進行中間體(37b) (異構物2)之去保護。產量：394 mg，95.93%；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=498.33，

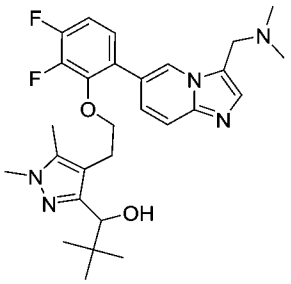
R_t=1.53 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 10.10-9.86 (m，2H)，9.26 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.08 (d，1H)，7.98 (d，1H)，7.64 (t，1H)，7.46-7.38 (m，1H)，4.75 (s，2H)，4.14 (s，1H)，3.98 (t，2H)，3.68 (s，3H)，2.88-2.78 (m，1H)，2.72-2.58 (m，4H)，2.07 (s，3H)，0.77 (s，9H)；HPLC RT (A4) 6.45 min。

實例 15 - (異構物 1)：1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0234】 **程序：**使用與針對實例11所用相同之程序進行實例13 (異構物1)之還原胺化。產量：22 mg，53.46%。LCMS (HCOOH:ACN): M+H=512.29，R_t=1.48 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.53 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.52 (s，1H)，7.38 (d，1H)，7.32-7.24 (m，2H)，4.635 (d，1H)，4.08 (d，1H)，3.99-3.91 (m，1H)，3.88-3.82 (m，1H)，3.74 (s，2H)，3.53 (s，3H)，2.88-2.75 (m，1H)，2.69-2.59 (m，1H)，2.14 (s，6H)，1.80 (s，3H)，0.76 (s，9H)；HPLC RT (A4) 6.49 min。

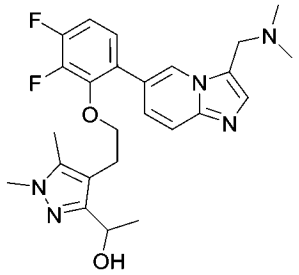
實例 16 (異構物 2)：1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0235】 **程序**：使用與實例11之合成中所用相同之程序進行實例14之還原胺化。產量：16 mg，51.84%；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=512.29，R_t=1.48 min，

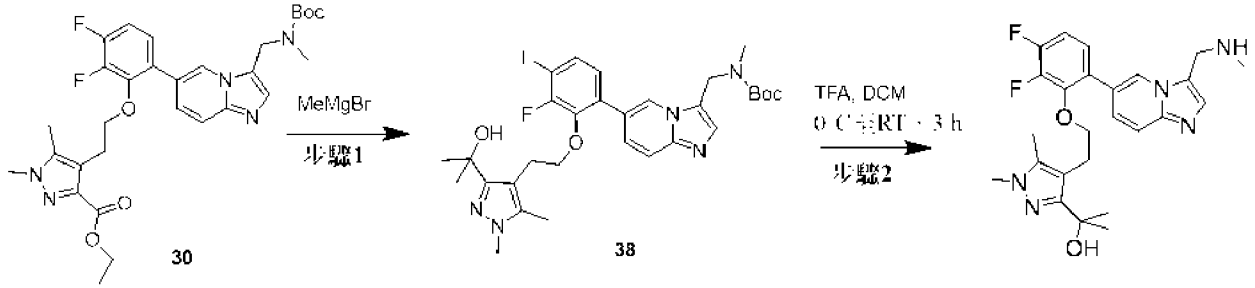
3 min運行。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.53 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.52 (s，1H)，7.38 (d，1H)，7.35-7.26 (m，2H)，4.635 (d，1H)，4.08 (d，1H)，3.97-3.91 (m，1H)，3.88-3.82 (m，1H)，3.74 (s，2H)，3.53 (s，3H)，2.86-2.78 (m，1H)，2.67-2.62 (m，1H)，2.14 (s，6H)，1.80 (s，3H)，0.76 (s，9H)；HPLC RT (A3) 5.32 min。

實例 6：1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇



【0236】 **程序：**使用用於合成實例11之相同程序進行實例5之還原胺化。產量：95.07 mg，52.87%；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=470.26，R_t=1.38 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) d 8.49 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.52 (s，1H)，7.37-7.25 (m，3H)，4.77-4.67 (m，1H)，4.61-4.51 (m，1H)，3.95 (t，2H)，3.73 (s，2H)，3.51 (s，3H)，2.73 (t，2H)，2.14 (s，6H)，1.79 (s，3H)，1.21 (d，3H)；HPLC RT (A1) 5.85 min。

實例 21：2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇



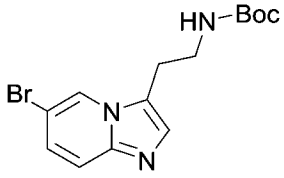
步驟 1 -中間體 38：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0237】 **程序：**使用用於合成中間體(23)之程序將酯中間體(30)轉化為對應的偕二甲醇(38)。產量- 340.0 mg，39.79%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.52-8.48 (brs，1H)，7.63 (s，1H)，7.58 (d，1H)，7.36 (d，1H)，7.32-7.20 (brs，2H)，4.77 (s，2H)，4.61 (s，1H)，3.92 (t，2H)，3.43 (s，3H)，2.79 (t，2H)，2.68 (s，3H)，1.73 (s，3H)，1.33 (s，9H)，1.26 (s，6H)；LC-MS MH+ 570，HCOOH:ACN，Rt=1.59 min，3 min運行。

步驟 2 -實例 21：2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

【0238】 **程序**：使用與針對實例18之合成所用相同之條件將中間體(38)去保護。產量：160.0 mg，57.03%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.52 (s，1H)，7.55 (d，1H)，7.49 (s，1H)，7.35-7.25 (m，3H)，4.64 (s，1H)，3.99 (s，2H)，3.95 (d，2H)，3.49 (s，3H)，2.83 (t，2H)，2.24 (s，3H)，1.79 (s，3H)，1.28 (s，6H)；LC-MS MH+ 470，HCOOH:ACN，Rt=1.81 min，3 min運行；HPLC RT (A1) 5.818 min。

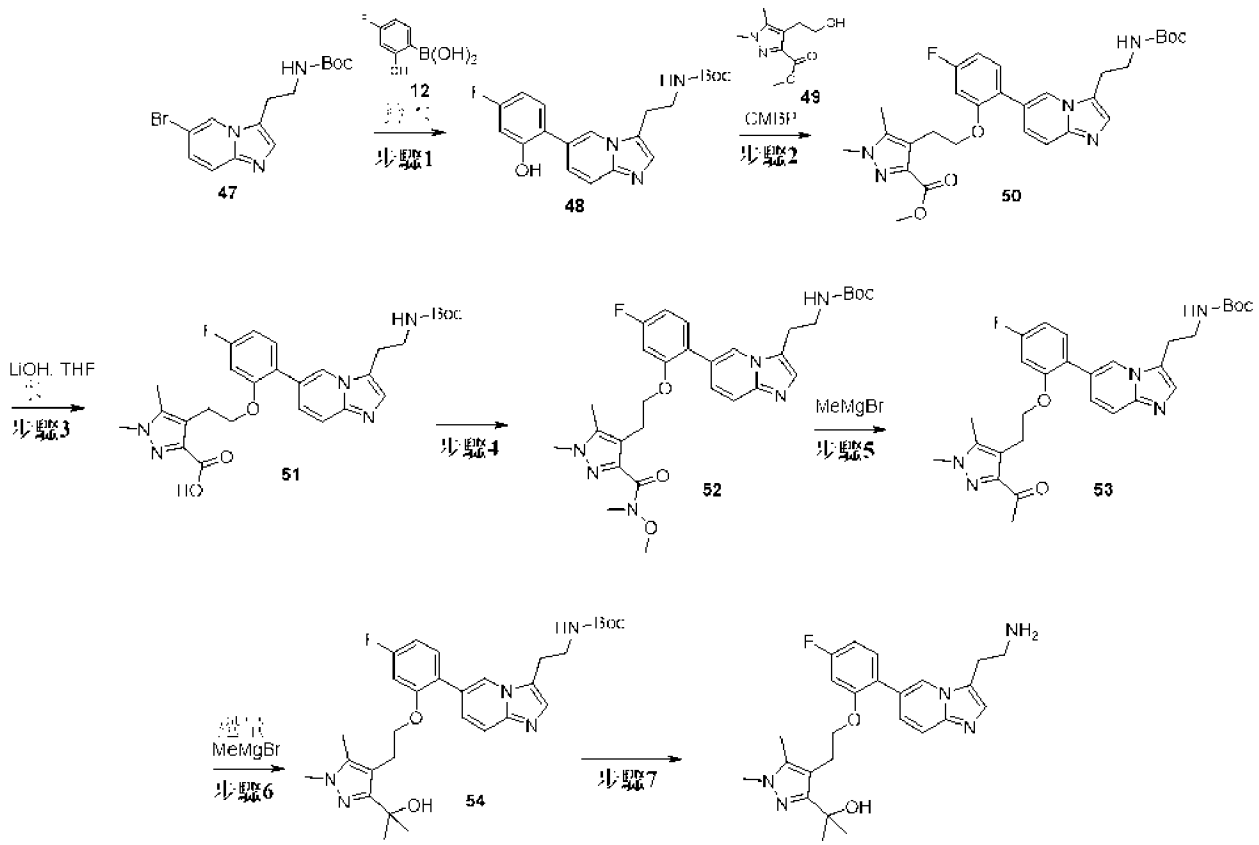
中間體(47)：[2-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯



47

【0239】 **程序：**根據WO2020/128473中所揭示之方法製備中間體47。

實例 23：2-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇



步驟 1 -中間體(48)：(2-(6-(4-氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0240】 **程序：**藉由使用用於合成中間體(29)之程序使中間體47及12偶合來製備中間體(48)。產量：1.0 g，76.29%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 10.27 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70-7.62 (brs，1H)，7.54 (d，1H)，7.45-7.38 (m，2H)，6.98 (t，1H)，6.74 (d，2H) 3.27 (t，2H)，3.04 (t，2H)，1.30 (s，9H)。

步驟 2 -中間體(50)：4-(2-(2-(3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0241】 **程序**：藉由使用用於合成中間體(30)之相同程序使中間體48及49偶合來合成中間體(50)。產量：300.0 mg，67.26%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.33 (s，1H)，7.49 (d，1H)，7.44 (d，1H)，7.41 (s，1H)，7.20 (d，1H)，7.07 (d，1H)，6.97 (t，1H)，6.87 (t，1H)，4.12 (t，2H)，3.70 (s，3H)，3.68 (s，3H)，3.32-3.24

(m，2H)，3.03-3.00 (m，4H)，1.90 (s，3H)，1.29 (s，9H); LC-MS MH+ 552，NH4Oac:ACN，Rt=3.13 min，5 min運行。

步驟 3 -中間體(51)：4-(2-(2-(3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0242】 **程序**：藉由使用用於中間體(31)之程序將中間體(50)水解來製備中間體(51)。產量：290.0 mg，99.08%；^{1}H NMR (CDCl3，400 MHz) δ 8.15 (s，1H)，7.90-7.86 (m，1H) 7.63-7.59 (m，2H)，7.51-7.45 (m，2H)，6.75-6.72 (m，2H)，4.12-4.10 (m，2H)，3.74 (s，3H)，3.49-3.47 (m，2H)，3.14-3.12 (m，4H)，2.05 (s，3H)，1.38 (s，9H)；LC-MS MH+ 538，NH4Oac:ACN，Rt=2.63 min，5 min運行。

步驟 4 -中間體(52)：(2-(6-(4-氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0243】 **程序**：藉由使用與針對中間體(32)之合成所用相同之程序將中間體(51)醯胺化來製備中間體(52)。產量：100.0 mg，46.33%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.62 (s，1H)，7.74-7.66 (m，3H)，7.50 (t，1H)，7.12-7.09 (m，1H)，6.99 (t，1H)，6.92 (t，1H)，4.12 (t，2H)，3.68 (s，3H)，3.65 (s，3H)，3.25 (s，3H)，3.11-3.09 (m，2H)，2.89 (t，3H)，1.99 (s，3H)，1.27 (s，9H)；LC-MS MH+ 581，NH4Oac:ACN，Rt=3.04 min，5 min運行。

步驟 5 -中間體(53)：(2-(6-(2-(2-(3-乙醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0244】 **程序**：藉由使用用於製備中間體(33)之相同程序加成MeMgBr，自中間體(52)製備中間體(53)。產量- 20.0 mg，21.69%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.36 (s，1H)，7.50 (d，1H)，7.45-7.41 (m，2H)，7.21 (d，1H)，7.09 (d，1H)，6.97 (t，1H)，6.87 (t，1H)，4.10 (t，1H)，3.70 (s，3H)，3.29-3.26 (m，2H)，

3.03-2.97 (m，4H)，2.32 (s，3H)，1.90 (s，3H)，1.30 (s，9H)；LC-MS MH+ 536，NH4Oac:ACN，Rt=3.43 min，5 min運行。

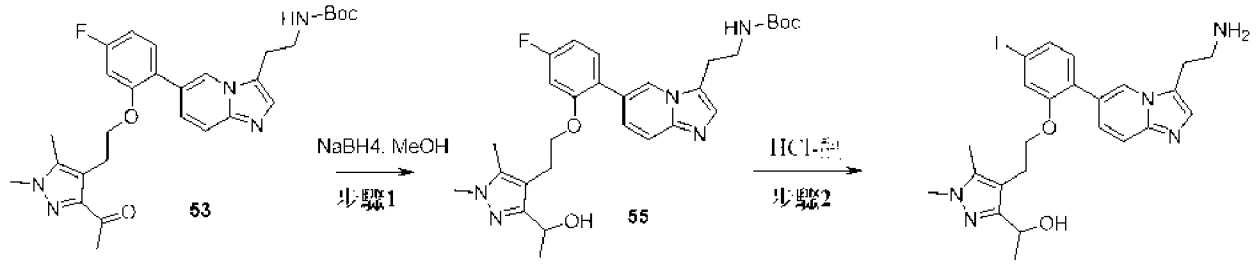
步驟 6 -中間體(54)：(2-(6-(4-氟-2-(2-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0245】 **程序**：使用與實例19之合成所用相同之程序自中間體(53)製備中間體(54)。產量：35.0 mg，56.78%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.34 (s，1H)，7.50 (d，1H)，7.42 (t，1H)，7.38 (s，1H)，7.28 (d，1H)，7.03 (d，1H)，6.95 (s，1H)，6.84 (t，1H)，4.78 (s，1H)，4.09 (t，2H)，3.51 (s，3H)，3.24 (d，2H)，3.00 (t，2H)，2.90 (t，2H)，1.88 (s，3H)，1.37 (s，9H)，1.27 (s，6H)。

步驟 7 -實例 23：2-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

【0246】 **程序**：使用與針對實例18所用相同之去保護程序，自中間體(54)製備實例23。產量：15.0 mg，50.30%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.41 (s，1H)，7.52 (d，1H)，7.44-7.41 (m，2H)，7.28 (d，1H)，7.06 (d，1H)，6.86 (t，1H)，4.89-4.85 (brs，1H)，4.11 (t，2H)，3.54 (s，3H)，2.97-2.87 (m，6H)，1.90 (s，3H)，1.40 (s，6H); HPLC RT (B1) 6.674 min。

實例 7：1-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇



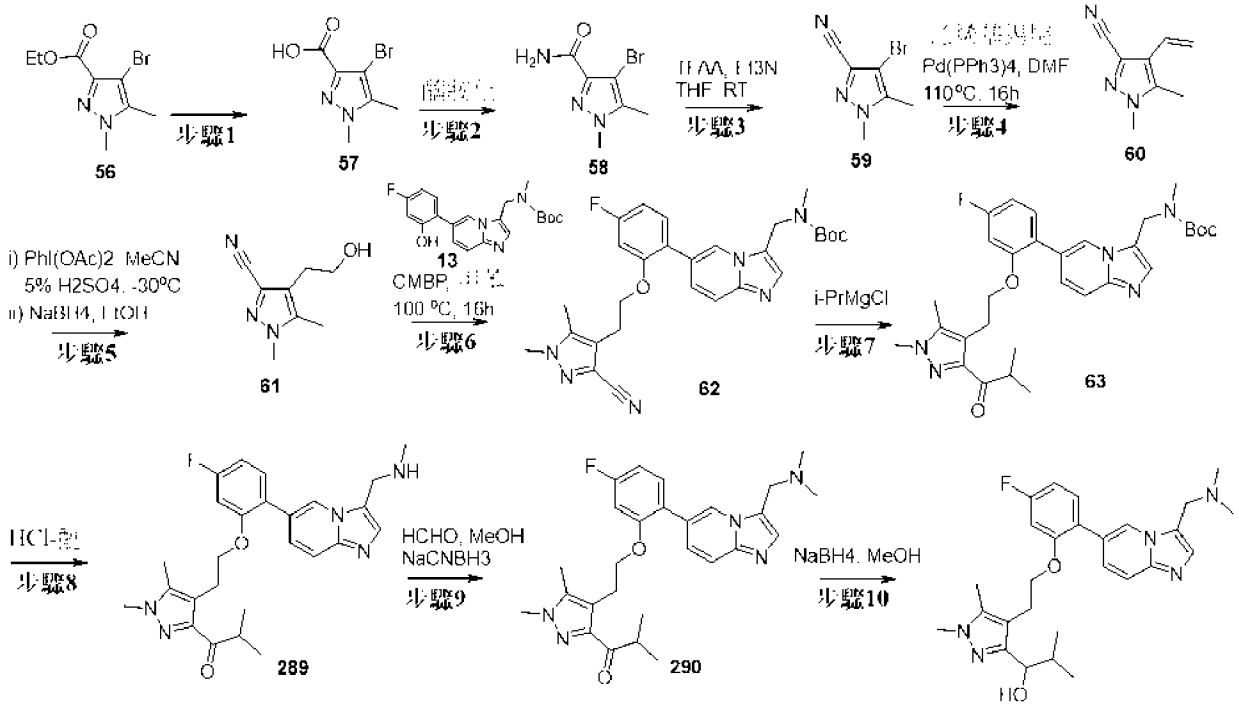
步驟 1 -中間體(55)：(2-(6-(4-氟-2-(2-(3-(1-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0247】 **程序**：藉由使用與中間體(21)相同之程序將中間體(53)還原來製備中間體(55)。產量：35.0 mg，58.16%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.36 (s，1H)，7.52 (d，1H)，7.47-7.41 (m，2H)，7.29 (d，1H)，7.05-6.98 (m，2H)，6.87 (t，1H)，4.83 (d，1H)，4.66 (t，1H)，4.09 (t，2H)，3.55 (s，3H)，3.31 (t，2H)，3.02 (t，2H)，2.85-2.75 (m，2H)，1.91 (s，3H)，1.30-1.13 (m，12H)。

步驟 2 -實例 7 1-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇

【0248】 **程序**：藉由使用針對實例1之程序將中間體(55)去保護來製備實例7。產量：35.0 mg，98.00%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.95 (s，1H)，8.19 (brs，3H)，8.15 (s，1H)，8.07 (d，1H)，8.00 (d，1H)，7.55 (t，1H)，7.14 (d，1H)，6.96 (t，1H)，4.66 (s，1H)，4.13 (t，2H)，3.62 (s，3H)，3.44 (t，2H)，3.19 (s，2H)，2.88-2.81 (m，2H)，2.02 (s，3H)，1.28 (d，3H)；LC-MS MH+ 438，HCOOH:ACN，Rt=1.22 min，3 min運行；HPLC RT (A2) 6.53 min。

實例 24：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-醇



步驟 1 -中間體(57)：4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0249】 **程序：**向4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間體(56)) (10.0g，40.486 mmol)於THF (112 ml)及水(28 ml)中之攪拌溶液中添加乙醇(6 ml)。接著於0℃下逐份添加$LiOH.H_2O$ (3.401 g，80.972 mmol)且將所得混合物於RT下攪拌16 h。在檢查TLC後，其顯示期望產物形成。接著將反應混合物於真空下蒸餾。將粗製反應混合物藉由6 N HCl溶液酸化且用5% MeOH/DCM萃取。將最終有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，得到呈淺棕色固體之4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(57) (8 g，90.21%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.73 (bs，1H)，3.84 (s，3H)，2.26 (s，3H)。

步驟 2 -中間體(58) - 4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺

【0250】 **程序：**於0℃下向4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(中間體(57)) (8 g，36.53 mmol)於無水DCM (80 ml)中之攪拌溶液中添加草醯氯(3.785 ml，43.836 mmol)及催化量之DMF (0.1 ml)且於RT下將反應物攪拌3 h。此後，將反應混合物於N_2氛圍下蒸發。接著將醯氯溶解於THF中且於0℃下緩慢添加至於THF中之氨溶液中。接著將反應混合物於RT下攪拌16 h。接著將反應混合物蒸發，用10% MeOH/DCM萃取，且經硫酸鈉乾燥，且於真空中濃縮，得到4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺(58) (7 g，87.88%)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=218.2，R_t=1.45 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 7.38 (s，1H)，7.22 (s，1H)，3.81 (s，3H)，2.24 (s，3H)。

步驟 3 -中間體(59)：4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲腈

【0251】 **程序：**於0℃下向4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺(中間體(58)) (7 g，32.11 mmol)於THF (100 ml)中之攪拌溶液中添加TEA (22.522 ml，160.55 mmol)，接著緩慢添加TFAA (11.157 ml，80.275 mmol)且於RT下攪拌2 h。此後，將揮發物於N_2氛圍下蒸發，接著用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。將反應混合物用乙

酸乙酯稀釋，將有機層用鹽水溶液洗滌且分離，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。接著將粗製物藉由管柱層析(藉由使用100-200矽膠且用10%乙酸乙酯/已烷溶析)純化，得到4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲腈(59) (5.5 g，85.63%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 3.89 (s，3H)，2.29 (s，3H)。

步驟 4 -中間體(60)：1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲腈

【0252】 **程序：**向4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲腈(中間體(59)) (5.5 g，27.5 mmol)於DMF (26 ml)中之溶液中添加乙烯基錫烷(16.069 ml，55 mmol)。將溶液用氬氣脫氣20 min且於氬氣下添加Pd(PPh_3)$_4$ (1.588 g，1.375 mmol)。將反應混合物於110℃下攪拌16 h。TLC顯示起始材料完全消耗的產物形成。將反應混合物冷卻至RT，用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和KF溶液洗滌，將沈澱藉助矽藻土墊過濾且將濾液用水洗滌且最終用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空下蒸發。將粗製化合物藉由管柱層析(矽膠，100-200目) (用30%乙酸乙酯及已烷溶析)純化，得到1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲腈(60) (2.9 g，71.65%)。LC-MS MH^+ 147.93，FA:ACN，R_t=1.68 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 6.60 (dd，1H)，5.73 (d，1H)，5.35 (d，1H)，3.82 (s，3H)，2.31 (s，3H)。

步驟 5 -中間體(61)：4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲腈

【0253】 **程序：**於-30℃下向1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-甲腈(中間體(60)) (2.9 g，19.728 mmol)及(二乙醯氧基碘)苯(6.67g，20.714 mmol)於乙腈(56.0 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加5%硫酸(5.8 ml)。將混合物於-30℃下攪拌1 h。在完成反應後，將殘餘物用乙酸乙酯處理且用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水溶液洗滌。將水層用乙酸乙酯反萃取且將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，將其溶解於乙醇(50.0 ml)中，於冰冷條件下逐份添加硼氫化鈉(1.448 g，39.141 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌30 min。在完成反應後，將混合物用碳酸氫

鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，於真空中濃縮，得到粗製物，將其藉由combi急速管柱層析，使用2%於DCM中之MeOH純化，得到呈無色油狀物之4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲腈(61) (2g，68.05%)。LCMS (HCOOH:ACN): M+H=165.94，Rt= 1.38 min，3 min運行；^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 4.72 (bs，1H)，3.79 (S，3H) 3.47 (t，2H) 2.58 (t，2H)，2.22 (s，3H)。

步驟 6 -中間體(62) ((6-(2-(2-(3-氰基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0254】 **程序：**藉由使用用於中間體(14)之程序使中間體61及13偶合來製備中間體(62)。產量：260 mg，37.3%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.43 (bs，1H)，7.61 (s，1H)，7.53 (d，1H)，7.34 (t，1H)，7.20 (d，1H)，7.13-7.07 (m，1H)，6.86 (t，1H)，4.75 (s，2H)，4.15 (t，2H)，3.68 (s，3H)，2.93-2.82 (m，2H)，2.66 (s，3H)，1.93 (bs，3H)，1.32 (s，9H); LCMS (HCOOH:ACN): M+H=519.58，Rt= 1.55 min，3 min運行。

步驟 7 -中間體(63)：((6-(4-氟-2-(2-(3-異丁醯基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0255】 **程序：**藉由使用與針對中間體(23)之合成所用相同之程序加成異丙基Mg Br，自中間體(62)製備中間體(63)。產量：450 mg，75.19%。

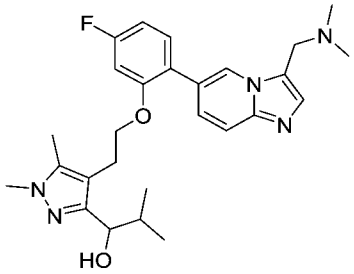
步驟 8 -中間體(289)：1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-酮

【0256】 **程序：**藉由使用針對中間體(20)之程序將中間體(63)去保護來合成中間體289。產量：250 mg，66.01%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.23 (bs，2H)，9.03 (s，1H)，8.20 (s，1H)，7.88 (s，2H)，7.62 (t，1H)，7.17 (d，1H)，6.98 (t，1H)，4.71 (s，2H)，4.10 (t，2H)，3.77 (s，3H)，3.66-3.61 (m，1H)，3.02 (t，2H)，2.63 (s，3H)，2.04 (s，3H)，1.02 (d，6H)。

步驟 9 -中間體(290)：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-酮

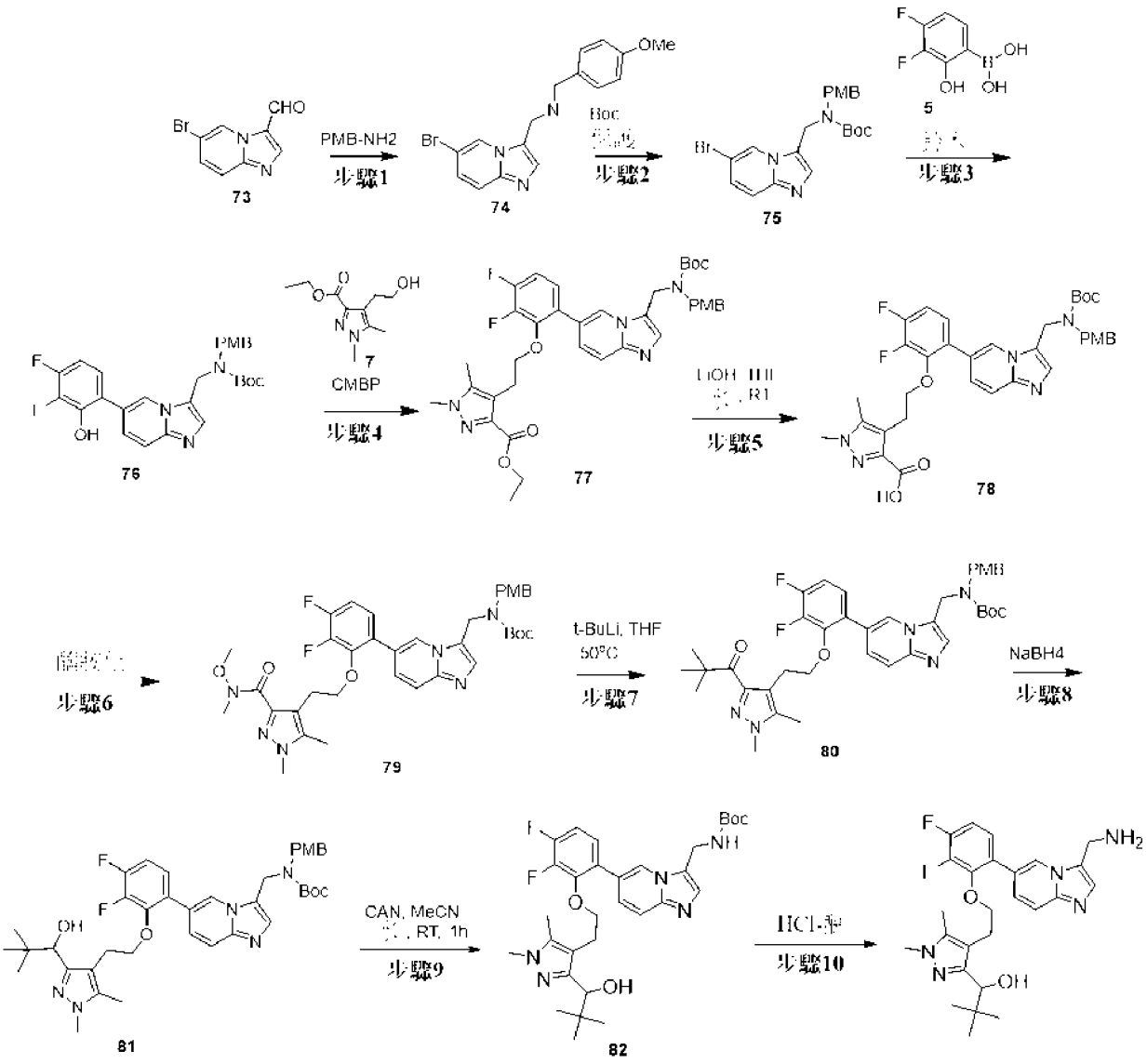
【0257】 **程序：**藉由使用針對合成(274)之程序將中間體(289)還原胺化來製備中間體(290)。**產量：**7 mg，3.65%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.42 (s，1H)，7.51 (d，1H)，7.47 (s，1H)，7.38 (t，1H)，7.22 (d，1H)，7.07-7.01 (m，1H)，6.88-6.81 (m，1H)，4.05 (t，2H)，3.75-3.58 (m，6H)，2.98 (t，2H)，2.11 (s，6H)，1.84 (s，3H)，1.01 (d，6H)。

步驟 10 -實例 24：1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-醇



【0258】 **程序：**藉由使用用於合成實例2之程序將中間體(290)還原胺化來製備1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-醇。產量：13 mg，32.37%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.46 (s，1H)，7.53 (d，1H)，7.47 (s，1H)，7.40 (t，1H)，7.30 (d，1H)，7.01 (d，1H)，6.85 (t，1H)，4.82 (d，1H)，4.11-3.94 (m，3H)，3.70 (s，2H)，3.53 (s，3H)，2.88-2.71 (m，2H)，2.12 (s，6H)，1.98-1.81 (m，4H)，0.91 (d，3H)，0.63 (d，3H)。

實例 17：1-(4-(2-(6-(3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



步驟 1 -中間體(74)：1-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲胺

【0259】 **程序：**向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(中間體(73)) (3 g，13.333 mmol)於甲醇(15 ml)中之攪拌溶液中添加4-甲氧基苄基胺(2.613 ml，20.0 mmol)且於RT下攪拌16 h。於0℃下向反應混合物中添加$NaBH_4$ (1.035 g，26.667 mmol)且於相同溫度下攪拌2 h。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用DCM萃取。將有機層用水及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮，得到粗製化合物，將其藉由combiflash管柱層析純化，得到1-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲胺(74) (2.2 g，47.66%)。LC-MS MH^+ 345.6，NH4Oac:ACN，R_t=3.43 min，5 min運行。

步驟 2 -中間體(75) N-({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯

【0260】 **程序**:藉由使用用於中間體(10)之程序對中間體(74)進行Boc保護來製備中間體(75) N-({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯。產量:1.7 g,59.94%;^{1}H NMR (d6-DMSO,400 MHz) δ 8.62 (bs,1H),7.63-7.47 (m,2H),7.35 (d,1H),7.03 (d,2H),6.79 (d,2H),4.72 (s,2H),4.20 (s,2H),3.70 (s,3H),1.46 (s,9H)。

【0261】 LCMS (HCOOH:ACN): M+H=446.33及448.28,Rt= 1.73 min,3 min運行。

步驟 3 -中間體(76):((6-(3,4-二氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯

【0262】 **程序**:藉由使用如針對中間體(13)所用之程序使中間體(74)及(5)偶合來製備中間體(76)。產量:1.4 g,73.96%;LCMS (HCOOH:ACN): M+H=496.3,Rt= 2.07 min,3 min運行。

步驟 4 -中間體(77) 4-(2-(6-(3-(((第三丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0263】 **程序**:藉由使用如針對中間體(14)所用之程序使中間體(76)及(7)偶合來合成中間體(77)。產量:200 mg,35.9%;LCMS (HCOOH:ACN): M+H=690.29,Rt= 1.97 min,3 min運行。

步驟 5 -中間體(78) 4-(2-(6-(3-(((第三丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0264】 **程序**:藉由使用用於中間體(15)之程序將中間體(77)水解來合成中間體(78)。產量:900 mg,93.71%;LCMS (HCOOH:ACN): M+H=662.6,Rt= 2.02 min,3 min運行。

步驟 6 -中間體(79)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯

【0265】 **程序：**藉由使用與針對中間體(16)所用相同之程序將中間體(78)醯胺化來合成中間體(79)。產量：430 mg，44.83%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.42 (bs，1H)，7.60 (bs，1H)，7.53 (d，1H)，7.27 (d，2H)，7.17 (bs，1H)，7.07 (d，2H)，6.80 (d，2H)，4.73 (s，2H)，4.19 (s，2H)，3.95 (t，2H)，3.69 (s，3H)，3.62 (s，3H)，3.59 (s，3H)，3.16 (s，3H)，2.72 (t，2H)，1.87 (s，3H)，1.35 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=705.4，Rt= 2.16 min，3 min運行。

步驟 7 -中間體(80)：((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯

【0266】 **程序：**藉由使用與中間體(17)相同之程序加成tBu，自中間體(79)合成中間體(8)。產量：200 mg，46.66%。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.41 (bs，1H)，7.60 (bs，1H)，7.52 (d，1H)，7.26 (d，2H)，7.17 (bs，1H)，7.06 (d，2H)，6.80 (d，2H)，4.72 (s，2H)，4.18 (s，2H)，3.93 (t，2H)，3.69 (s，3H)，3.67 (s，3H)，2.81 (t，2H)，1.89 (s，3H)，1.34 (s，9H)，1.20 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=702.78，Rt= 1.87 min，3 min運行。

步驟 8 -中間體(81)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(4-甲氧基苄基)胺基甲酸第三丁酯

【0267】 **程序：**藉由使用與中間體(21)相同之程序將中間體(80)還原來合成中間體(81)。產量：140 mg，69.75%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.44 (bs，1H)，7.65-7.52 (m，2H)，7.37 (d，1H)，7.31-7.18 (m，2H)，7.08 (d，2H)，6.81 (d，2H)，4.73 (s，2H)，4.60 (d，1H)，4.18 (s，2H)，4.07 (d，1H)，3.96-3.79 (m，

2H)，3.70 (s，3H)，3.52 (s，3H)，2.81-2.71 (m，1H)，1.80 (s，3H)，1.36 (s，9H)，0.74 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=704.76，Rt= 1.76 min，3 min運行。

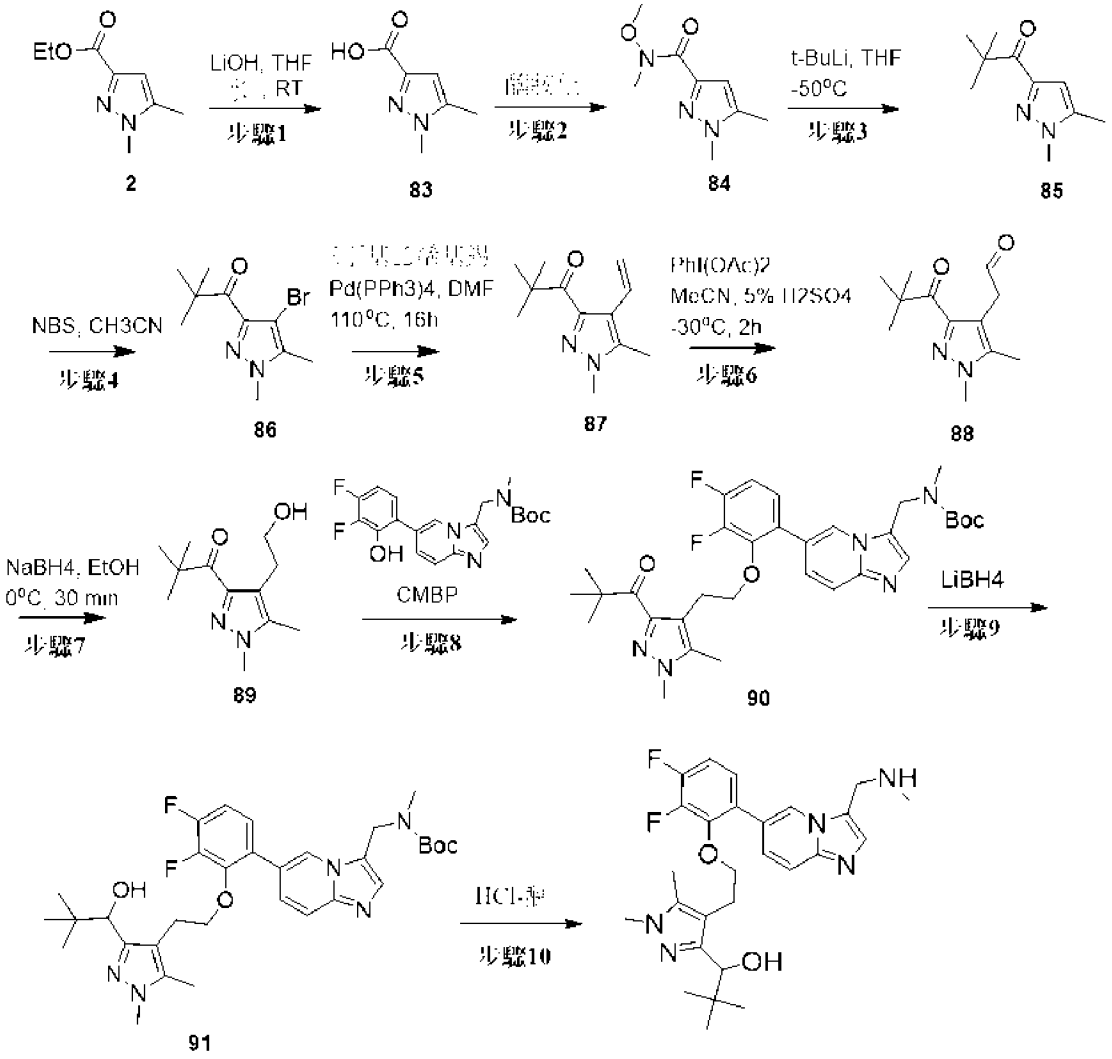
步驟 9 -中間體(82)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0268】 **程序：**於0℃下向中間體(81) (130 mg，0.185 mmol)於乙腈(2.7 ml)中之攪拌溶液中添加溶解於水(0.3 ml)中之硝酸鈰銨(202.573 mg，0.37 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌1 h。藉由TLC檢查反應混合物且LCMS顯示SM消耗。將反應混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和亞硫酸鈉溶液、水及鹽水洗滌。將有機層於真空下濃縮，得到粗製物。將粗製物藉由製備型TLC板，使用3%於DCM中之甲醇純化，得到呈無色黏性膠狀物之((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(82) (40 mg，37.08%)。LCMS (HCOOH:ACN): M+H=584.6，Rt= 2.05 min，3 min運行。

步驟 10 -實例 17：1-(4-(2-(6-(3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【0269】 **程序：**藉由使用與針對實例9 (異構物1)所用相同之程序將中間體(82)去保護來合成實例17。產量：22 mg，66.31%；^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 9.18 (s，1H)，8.95-8.77 (m，3H)，8.35 (s，1H)，8.08 (d，1H)，7.97 (d，1H)，7.58 (t，1H)，7.48-7.35 (m，1H)，4.77 (s，2H)，4.12 (s，1H)，4.03-3.94 (m，2H)，3.63 (s，3H)，2.91-2.78 (m，1H)，2.72-2.61 (m，1H)，2.03 (s，3H)，0.77(s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H= 484.38，Rt= 1.51 min，3 min運行；HPLC RT (A3) 3.84 min。

實例 12：1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



步驟 1 -中間體(83)：1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0270】 **程序：**於室溫下向1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間體(2)) (20.0 g，118.984 mmol)於THF:水(4:1) (280 ml，70 ml)中之溶液中添加乙醇(0.4 ml)及LiOH.H2O (9.985 g，237.968 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌16 hr。TLC/LCMS顯示SM完全消耗。將反應混合物用3N HCl溶液(pH~2)於0℃下酸化且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(83) (16 g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 12.42 (s，1H)，6.45 (s，1H)，3.77 (s，3H)，2.25 (s，3H)。

步驟 2 -中間體(84)：N-甲氧基-N,1,5-三甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺

【0271】 **程序：**向1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(中間體(83)) (16.6 g，118.571 mmol)於四氫呋喃(350.0 ml)中之攪拌溶液中添加N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(17.34 g，177.857 mmol)。添加三乙胺(82.633 ml，592.857 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(34.095 g，177.857 mmol)及1-羥基苯并三唑(24.032 g，177.857 mmol)且將反應混合物於RT下攪拌16 h。檢查TLC，其顯示產物形成。將反應物用碳酸氫鈉溶液洗滌且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由combiflash，使用5%於DCM中之MeOH純化，得到呈淺黃色固體之N-甲氧基-N,1,5-三甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺(84)(15.0 g，69.05%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 6.41 (s，1H)，3.76 (s，3H)，3.67 (s，3H)，3.32 (s，3H)，2.26 (s，3H)；LCMS (NH4Oac:ACN): M+H=184，Rt= 2.17 min，5 min運行。

步驟 3 -中間體(85)：1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

【0272】 **程序**：將N-甲氧基-N,1,5-三甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺(中間體(84)) (15.0 g，81.922 mmol)於四氫呋喃(150.0 ml)中之攪拌溶液冷卻至-50℃且於-50℃下添加三級丁基鋰(1.7 M，於戊烷中) (96.379 ml，163.844 mmol)。接著將反應混合物於-50℃下攪拌2 hr。檢查TLC，其顯示產物形成，且將反應混合物用飽和NH4Cl溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水溶液洗滌。將有機層分離且經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由combiflash層析，使用5%於DCM中之MeOH純化，得到呈淺黃色固體之1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(85) (6.0 g，40.63%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 6.45 (s，1H)，3.79 (s，3H)，2.25 (s，3H)，1.31 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=181，Rt= 1.86 min，3 min運行。

步驟 4 -中間體(86)：1-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

【0273】 **程序：**於冰冷條件下向1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(中間體(85)) (6.0 g，33.309 mmol)於乙腈(100.0 ml)中之溶液中逐份添加N-溴琥珀醯亞胺(6.191 g，34.975 mmol)。將所得反應混合物於RT下攪拌16 hr。檢查TLC及LCMS，其顯示產物形成。接著將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和NaHCO3溶液、水及鹽水溶液洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且於真空下濃縮，得到呈黃色固體化合物之1-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(86) (8.0 g，92.68%)，其未經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 3.86 (s，3H)，2.25 (s，3H)，1.30 (s，9H)；LCMS (NH4Oac:ACN): M+H=259，Rt= 3.59 min，5 min運行。

步驟 5 -中間體(87)：1-(1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

【0274】 **程序：**於室溫下向1-(1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(中間體(86)) (7.0 g，27.129 mmol)於無水N,N-二甲基甲醯胺(100.0 ml)中之溶液中添加三丁基乙烯基錫(17.2 ml，54.257 mmol)。接著將氬氣吹掃通過反應混合物15 min且添加Pd(PPh3)4 (3.133 g，2.713 mmol)。將反應混合物於110 ℃下攪拌16 hr。檢查TLC，其顯示起始材料消耗且形成期望產物。接著將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用氟化鉀溶液洗滌，將沈澱藉助cintre過濾且用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗製物藉由管柱層析(100-200)，於10%乙酸乙酯-己烷中純化，得到1-(1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(87) (5.0 g，89.35%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 6.96-6.89 (m，1H)，5.29-5.20 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.31 (s，3H)，1.30 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=207，Rt= 2.19 min，3 min運行。

步驟 6 -中間體(88)：2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙醛

【0275】 **程序：**於-30℃下向1-(1,5-二甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(中間體(87)) (4.1 g，19.903 mmol)及(二乙醯氧基碘)苯(6.729 g，20.898

mmol)於乙腈(60.0 ml)中之溶液中逐滴添加5%硫酸(3.525 ml)。將混合物於-30℃下攪拌1小時。在完成反應後，將殘餘物用乙酸乙酯處理且用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水溶液洗滌。將水層用乙酸乙酯反萃取且將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空中濃縮，得到2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙醛(88) (2.7 g，61.03%)。接著將該級分不經純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 9.49 (s，1H)，3.82 (s，3H)，3.65 (s，2H)，2.17 (s，3H)，1.30 (s，9H)；LCMS (NH4Oac:ACN): M+H=223，Rt= 1.86 min，3 min運行。

步驟 7 -中間體(89)：1-(4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

【0276】 **程序：**於冰冷條件下向2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙醛(中間體(88)) (2.7 g，12.162 mmol)於乙醇(60.0 ml)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(0.460 g，12.162 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌30 min。在完成反應後，將混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，於真空中濃縮，得到粗製物。將該批料藉由combi flash，使用2%於DCM中之MeOH純化，得到呈無色油狀物之1-(4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(89) (2.1 g，76.98%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 4.46 (t，1H)，3.77 (s，3H) 3.36 (t，2H)，2.69 (t，2H)，2.17 (s，3H)，1.30 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=225，Rt= 1.81 min，3 min運行。

步驟 8 -中間體(90)：((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0277】 **程序：**於室溫下向1-(4-(2-羥基乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(中間體(89)) (2.3 g，10.268 mmol)及((6-(3,4-二氟-2-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.994 g，10.268 mmol)於甲苯(40.0 ml)中之攪拌溶液中添加CMBP (5.382 ml，20.536 mmol)且將反應混

合物於110℃下攪拌16 hr。TLC及LCMS顯示產物形成，且將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮。將粗製物藉由combiflash，使用5% MeOH-DCM純化，得到呈棕色黏性膠狀物之((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(90) (3.0 g，49.05%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 8.50-8.42 (brs，1H)，7.62 (s，1H)，7.53 (d，1H)，7.30-7.15 (m，3H)，4.76 (s，2H)，3.92 (t，2H)，3.67 (s，3H)，2.81 (t，2H)，2.67 (s，3H)，1.86 (s，3H)，1.32 (s，9H)，1.19 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=596，Rt= 1.75 min，5 min運行。

步驟 9 -中間體(91)：((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0278】 **程序：**向((6-(2-(2-(1,5-二甲基-3-新戊醯基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(中間體(90)) (2.5 g，4.202 mmol)於甲醇(25.0 ml)中之溶液中添加硼氫化鋰(0.458 g，21.008 mmol)。將混合物於環境溫度下攪拌5 h。在完成反應後，將溶劑蒸發，用DCM稀釋且用碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製產物。將粗製產物藉由製備型TLC，使用5%於DCM中之MeOH純化，得到((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(91) (1.9 g，75.66%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 8.55-8.45 (brs，1H)，7.63 (s，1H)，7.60 (d，1H)，7.38 (d，1H)，7.35-7.25 (brs，2H)，4.78 (s，2H)，4.60 (d，1H)，4.07 (d，1H)，3.92-3.88 (m，1H)，3.84-3.78 (m，1H)，3.52 (s，3H)，2.80-2.70 (m，1H)，

2.68 (s，3H)，2.60-2.52 (brs，1H)，1.78 (s，3H)，1.34 (s，9H)，0.74 (s，9H)；LCMS (NH4Oac:ACN): M+H=598，Rt= 3.75 min，5 min運行。

步驟 10 -實例 12：1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

【0279】 **程序：**於0℃下向((6-(3,4-二氟-2-(2-(3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(91) (1.2 g，2.009 mmol)於乙醚(10.0 ml)中之溶液中添加2 M於二乙基乙醚中之HCl (40.0 ml)。將反應混合物於rt下攪拌3 h。TLC及LCMS顯示起始材料消耗。將反應混合物於減壓下蒸發，得到粗製物。將粗製物與乙醚一起研磨且凍乾，得到呈淺黃色固體之1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(HCl鹽) (1.04 g，96.93 mmol，49%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 10.02-9.96 (brs，2H)，9.26 (s，1H)，8.44 (s，1H) 8.08 (d，1H)，7.98 (d，1H)，7.64 (t，1H)，7.46-7.40 (m，1H)，4.75 (s，3H)，4.16 (s，1H)，3.97 (t，2H)，3.71 (s，3H)，2.87-2.80 (m，1H)，2.72-2.65 (m，1H)，2.60 (s，3H)，2.09 (s，3H)，0.76 (s，9H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H=498，Rt= 2.54 min，5 min運行；HPLC RT(B3) 8.739 min。

實例 20：2-[4-(2-{6-[3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2,3-二氟苯氧基}乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基]丙-2-醇

【0280】 製備實例20係經由與實例21相同之途徑，以N-({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯開始，產生兩種胺保護基團，將其使用與針對實例17所用相同之程序依序裂解，得到60 mg (49%)實例20。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.54 (s，1H)，7.55 (d,1H)，7.47 (s，1H) 7.31 (m，3H)，4.66 (brds，1H) 4.07 (s，2H)，3.95 (t，2H)，2.83 (m，2H)，

2.40 (brds,1H)，1.81 (s，3H)，1.28(s，6H)；LCMS (HCOOH:ACN): M+H= 456.30.，Rt= 1.471 min，3 min運行；HPLC RT (A4) 5.672 min。

實例 22：2-{4-[2-(2-{3-[(乙基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-5-氟苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}丙-2-醇

【0281】 經由與實例18相同之途徑，以對應之({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)(乙基)胺開始製備實例22。最終去保護步驟得到(466 mg，55%)的實例22。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.51 (s，1H)，7.54 (d，1H)，7.48 (s，1H)，7.43 (t，1H)，7.32 (d，1H) 7.05 (d，1H)，6.878 (t，1H)，4.80 (s，1H)，4.12 (t，2H)，4.07 (s，2H)，3.54 (s，3H)，2.94 (t，2H)，2.55 (q,2H) 2.26 (s，3H)，1.87 (s，3H)，1.40 (s，6H)，1.01 (t，3H)；LC-MS MH+ 466，NH4Oac:ACN，Rt=1.61 min，3 min運行；HPLC RT (A6) 5.257 min。

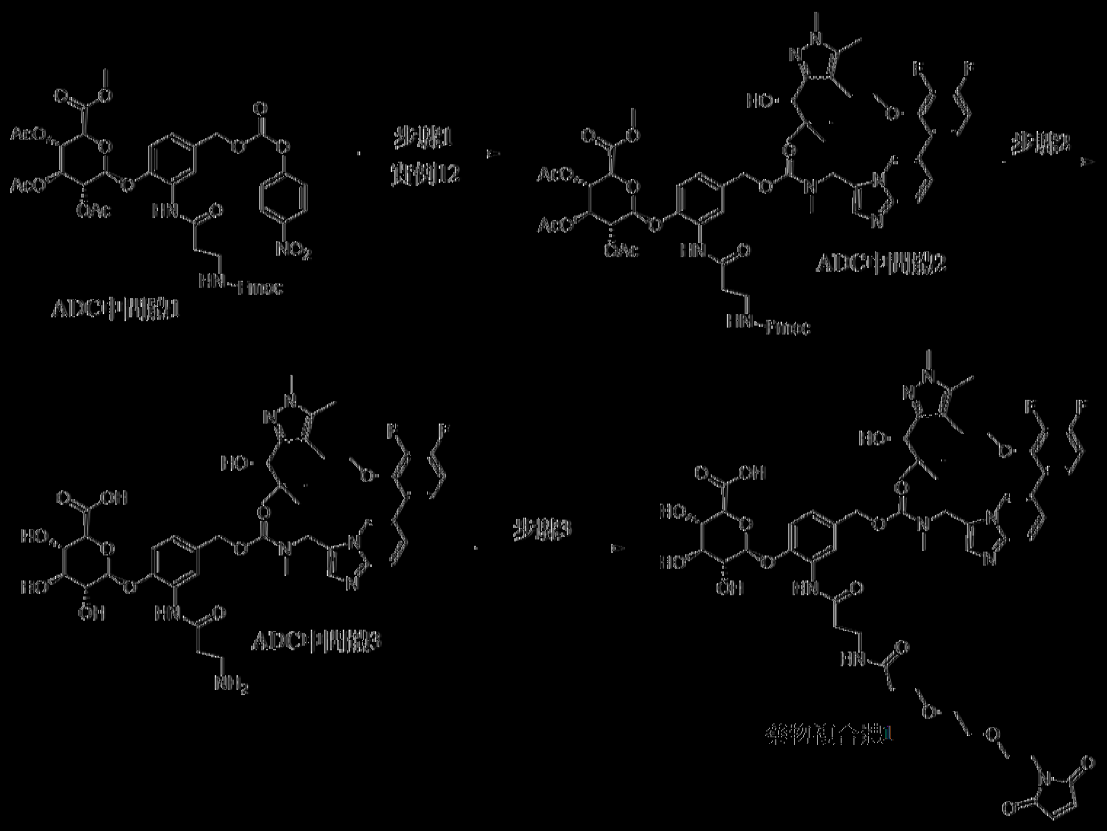
實例 25：1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}-2-甲基丙-1-醇

【0282】 經由與實例24相同之途徑，以中間體(28)開始製備實例22。最終步驟去保護得到38 mg、66%的實例25。^{1}H NMR (d6-DMSO，400 MHz) δ 8.55 (s，1H)，7.56 (d，1H)，7.51 (s，1H)，7.31 (m，3H)，4.72 (s，1H)，4.03 (s，2H)，3.94 (m，2H)，3.88 (m，1H)，3.53 (s，3H)，2.72 (t，2H)，2.26 (s，3H)，0.84 (d，3H)，0.52 (d，3H)；LC-MS MH+ 484.36，FA:ACN，Rt=1.52 min，3 min運行；HPLC RT (B1) 9.062 min。

合成抗體藥物複合體（ADC） 實例 1 -曲妥珠單抗-NMT 抑制劑 ADC

【0283】 **合成藥物複合體1：**(1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-二側氧基-2,5-二

氟-1H-吡咯-1-基)乙氧基]乙氧基}內醯胺基)內醯胺基]苯氧基}-3,4-二羥基-2-甲基四氫-2H-哌喃-1-甲酸（作為水合物）



[0284] 步驟1：向(1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-{[(9H-第-9-基氧基)羰基]胺基}內醯胺基)-4-({[(4-硝基苯氧基)羰基]氧基}甲基)苯氧基]-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸(ADC中間體1，100 mg，0.11 mmol) (*Bioconjugate Chem.*，2006，*17*，831-840)於無水DMF (2 mL)中之溶液中添加實例12 (50 mg)，之後添加DIEA (40 mL)及HOAt (3 mg)，且於室溫(22℃)下攪拌反應物。在16 h後，將混合物直接藉由RP-HPLC純化，在凍乾後得到呈白色固體之(1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}-2-(3-{[(9H-第-9-基氧基)羰基]胺基}內醯胺基)苯氧基)-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸(ADC中間體2) (107 mg)。

【0285】 **步驟2**：將(1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}-2-(3-{[(9H-芴-9-基氧基)羰基]胺基}丙醯胺基)苯氧基)-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸(ADC中間體2，105 mg)溶解於乙腈/水(6/4，v/v，4 mL)中，且於室溫下逐滴添加NaOH (1N，aq.，0.5 mL)。將混合物於室溫下攪拌8 h。添加HCl (4 N，於二噁烷中，0.1 mL)，且將混合物藉由RP-HPLC純化，在凍乾後得到呈白色固體之(1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}苯氧基]-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸(ADC中間體3) (TFA鹽，42 mg)。

【0286】 **步驟3**：向(1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-胺基丙醯胺基)-4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}苯氧基]-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸(ADC中間體3，40 mg)於乙腈/水(6/4，v/v，2 mL)中之溶液中添加Mal-PEG2-Osu (15 mg)，之後添加DIEA (14 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h，且直接藉由RP-HPLC純化，在凍乾後得到呈白色固體之(1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-二氟-2-{2-[3-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙氧基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}(甲基)胺基甲醯基)氧基]甲基}-2-(3-{[(9H-芴-9-基氧基)羰基]胺基}丙醯胺基)苯氧基)-2,3,4-三羥基環己烷-1-甲酸水合物(藥物複合體1) (36 mg)。

製備 ADC 實例 1 -曲妥珠單抗-NMT 抑制劑 ADC (DAR 5)

【0287】 購買曲妥珠單抗並重構，得到25 mg/mL溶液。在進行還原及結合（conjugation）之前，添加5% v/v之500 mM Tris、25 mM EDTA (pH 8.5)以調整pH。自於水中10 mM之儲存液（stock）添加相對於抗體具2.5莫耳當量之TCEP

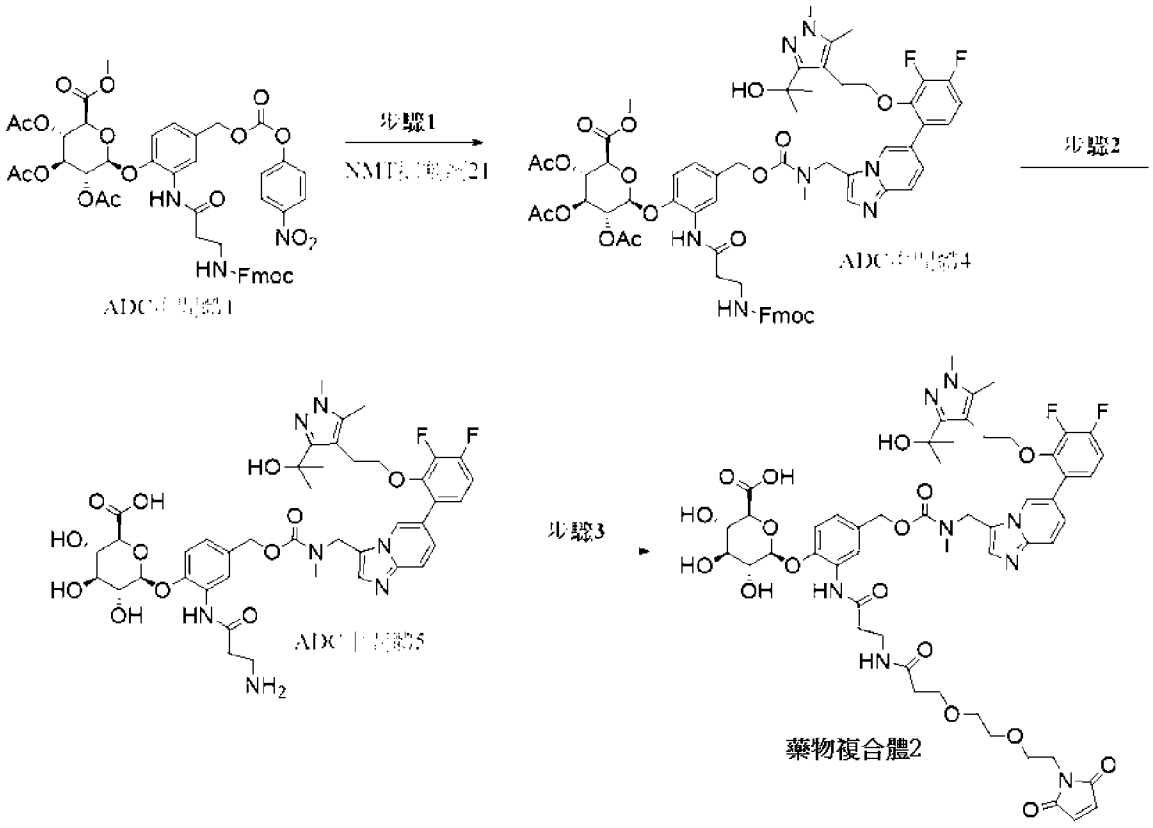
(三(2-羧基乙基)膦)，且將抗體還原90分鐘。自於DMA (二甲基乙醯胺)中10 mM之儲存液添加8莫耳當量之藥物複合體1，且使還原之抗體偶聯60分鐘。自於水中10 mM之儲存液添加8莫耳當量之NAC (N-乙醯半胱胺酸)，以淬滅未反應之藥物複合體1，且使其反應20分鐘。藉由製備型SEC (尺寸排阻層析)，使用在PBS中平衡之Superdex 200PG管柱純化複合體。彙集含蛋白質級分，且在A級層流下藉助適當大小之0.2 μm PES過濾器(層析直接型/FIL-S-PES-022-13-100-S)進行最終過濾。對最終產物取樣用於以下QC測試：藉由SEC HPLC確定單體及[ADC] mg/ml，藉由PLRP-HPLC (聚合反相HPLC)確定平均DAR (藥物抗體比)，藉由RP-HPLC確定殘餘NMT抑制劑1，及藉由Endosafe動力學顯色分析確定內毒素。

【0288】 使用針對ADC實例1所述之相同方法製備ADC實例3，不同之處在於使用沙西妥珠單抗作為代替曲妥珠單抗之抗體。

【0289】 使用針對ADC實例1所述之相同方法製備ADC實例4，不同之處在於使用伊菲納塔單抗作為代替曲妥珠單抗之抗體。

製備 ADC 實例 5

【0290】 使用藥物複合體2製備ADC實例5。使用與藥物複合體1相同之方法製備藥物複合體2，不同之處在於使用NMT抑制劑21代替NMT抑制劑1：



其中步驟 1 至 3 係如針對藥物複合體 1 所述。

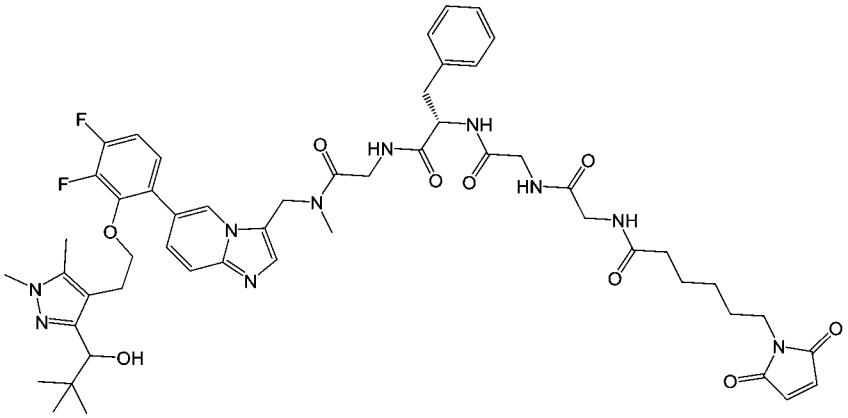
【0291】 購買賀癌平(Herceptin) (曲妥珠單抗)並重構，得到25.6 mg/mL溶液。添加5% v/v之500 mM Tris、25 mM EDTA (pH 8.5)以調整pH，接著進行還原及偶聯。自5 mM於水中之儲存液添加相對於抗體2.55莫耳當量之TCEP (三(2-羧基乙基)膦)，且將抗體還原120分鐘。在偶聯之前，將還原之mAb用PBS稀釋1/3。自於DMA （二甲基乙醯胺）中10 mM之儲存液添加8莫耳當量之藥物複合體2，且使還原之抗體偶聯90分鐘。自100 mM於水中之儲存液添加8莫耳當量之NAC (N-乙醯半胱胺酸)，以淬滅未反應之藥物複合體2，且使其反應20分鐘。使用G25樹脂(NAP25管柱)將複合體緩衝液交換至PBS中，接著以1 mg碳:1 mg ADC比率給予活性炭，且使其於室溫下在輥式混合器上以10 rpm孵育隔夜。接著將複合體以4000xG旋轉沉降15分鐘以沈澱活性炭，且取出上清液(ADC)並藉助0.2 μm PES過濾器過濾。接著使用Amicon15裝置經由滲濾進一步純化且濃縮複合體，其中在緩衝液交換中使用6x滲濾體積(DV)之PBS (pH 7.4)。接著將複合體在A級層流

下藉助13 mm 0.2 μm PES過濾器(層析直接型/FIL-S-PES-022-13-100-S)進行最終過濾，接著調配至0.02% PS80中。對最終產物取樣用於以下QC測試：藉由SEC HPLC確定單體及[ADC] mg/ml，藉由PLRP確定平均DAR，藉由RP-HPLC確定殘餘NMT抑制劑，及藉由Endosafe確定內毒素。

製備 ADC 實例 6

【0292】 使用與針對ADC實例1所述相同之方法製備ADC實例6，不同之處在於使用藥物複合體3，其中所用連接子係GGFG。

【0293】 藥物複合體3之結構：



其可使用與藥物複合體 1 相同之方法製備。

生物實例

生物實例 1：HsNMT1 IC_{50}

【0294】 基於以7-二乙基胺基-3-(4-馬來醯亞胺基-苯基)-4-甲基香豆素偵測CoA，使用靈敏的螢光分析來量測某些實例化合物及對比化合物1對人類NMT1 (HsNMT1)之IC_{50}值，如Goncalves, V.等人，*Analytical Biochemistry*，2012，**421**，342-344及Goncalves, V.等人，*J. Med. Chem*，2012，**55**，3578中所述。

【0295】 **結果**：本發明某些實例化合物及對比化合物1之HsNMT1 IC_{50}值示於下表1中。結果指示，本發明之測試實例化合物係人類NMT之高效抑制劑。

生物實例 2：SU-DHL-10 細胞株中之細胞毒性

【0296】 在SU-DHL-10細胞株（人類B細胞淋巴瘤）中測試本發明之某些實例化合物及對比化合物1。預計在該分析中顯示功效之化合物可用作用於治療或預防過度增生性病症（諸如癌症）之劑。

【0297】 將細胞接種於96孔微板中且用9種增加濃度之化合物或順鉑（作為陽性對照）處理，技術上一式三份。在每種細胞株中處理72 h後確定測試化合物及順鉑之IC_{50}。

1. 在第 1 天，將 90 μL 細胞數在 5000-8000 個細胞/孔範圍內之各種細胞懸浮液接種至 96 孔板（Corning）之孔中。預先確定欲接種之細胞數目。

2. 將所有含細胞之 96 孔板置於孵育箱中於 37℃與 5% CO_2 下隔夜。

3. 在第 2 天，在顯微鏡下觀察細胞，確保用媒劑對照處理之細胞處於良好狀態。

4. 以 10X 所需最終濃度製備測試化合物及順鉑之稀釋系列。將 10 μL/孔 10X 化合物溶液添加至對應板。所有板之最終體積皆為 100 μL/孔。最終 DMSO 濃度為 0.1%。

5. 在第 5 天（在 72 小時孵育後），向每一孔中添加 50 μL CTG 試劑。

6. 將內容物在定軌振盪器上混合 5 分鐘，以促進細胞溶解。

7. 將板於室溫下孵育 10 分鐘，以使發光信號穩定。

【0298】 使用EnVision多標籤讀取器（Multi Label Reader）記錄發光。使用GraphPad Prism 8.0實施資料分析。

【0299】 為了計算IC_{50}，使用具有S形濃度反應之非線性回歸模型生成濃度反應曲線。下文顯示用於計算活細胞%之公式，且由GraphPad Prism 8.0自動生成IC_{50}。

$$\text{活細胞\%} = \left(\frac{Lum\ \text{測試物品} - Lum\ \text{陰性對照}}{Lum\ \text{未處理} - Lum\ \text{陰性對照}}\right) \times 100\%$$

(Lum 測試物品=測試物品處理孔中之發光；Lum 未處理=媒劑處理孔中之發光；

Lum 培養基對照=僅含培養基且不含細胞之孔中之發光；將 Lum 未處理-Lum 培養基對照設定為 100%)

【0300】 **結果**：下表1中提供本發明某些實例化合物之IC_{50}值。表1亦顯示對比化合物1之IC_{50}值。結果指示本發明之測試化合物展示出強效細胞毒性活性。許多實例化合物較對比化合物1顯著更強效。

表 1：生物實例 1 及 2 之結果

實例	**HsNMT1 IC_{50} (nM)**	**SU-DHL-10 IC_{50} (nM)**
對比化合物 1	1.5	5.0
1	2.2	15.3
2	-	-
3	-	9.4
4	-	12
5	2.2	5.9
6	-	5.0
7	9	-
8	-	0.7
9	-	0.6
10	-	2.0
11	-	0.9
12	2.1	0.6
13	-	0.7
14	-	0.4
15	-	1.2
16	-	0.2
17	2.0	1.0
18	1.9	5.3
19	-	-
20	2.0	12.0
21	-	0.4
22	3.0	9
23	-	-
24	-	0.7
25	2.0	1.0

生物實例 3：額外細胞株中之細胞毒性

【0301】 如生物實例2中所述，使用標準CellTiter-Glo分析(CTG，Promega)實施對比化合物1及某些實例化合物對各種細胞株(LYXFDLBC2835、LYXFDLBC4009及LYXFDLBC411 (患者來源之異種移植物淋巴瘤)、HT1080 (人類纖維肉瘤)、CA46 (人類B細胞淋巴瘤)、RKO (人類大腸癌)、NCI-H1703 (人類肺鱗狀細胞癌)、MX-1 (人類乳癌)、DU4475 (人類乳癌)、LU2511 (人類肺大細胞未分化癌)、LU0884 (人類肺鱗狀細胞癌)、Panc-1 (人類胰臟癌)、MCF-7 (人類乳癌)、SW480 (人類大腸腺癌)及HCC1806 (人類乳導管癌))之存活率之作用分析。預計在該等分析中顯示功效之化合物可用作用於治療或預防過度增生性病症（諸如癌症）之劑。

【0302】 **結果**：下表2中提供本發明某些實例化合物之IC_{50}值。表2亦顯示對比化合物1之IC_{50}值。圖1A至圖2B顯示在上文所列之某些分析中測試的某些實例化合物、對比化合物1及順鉑（作為對照）之抑制百分比值。結果指示，本發明之測試化合物在不同細胞株中展示出強效細胞毒性活性。在不同細胞株中，所測試之實例化合物較對比化合物1更強效。

表 2：對比化合物 1 及某些實例化合物之 IC_{50} 值

細胞株	**對比化合物 1 IC_{50} (nM)**	**實例 21 IC_{50} (nM)**	**實例 12 IC_{50} (nM)**	**實例 14 IC_{50} (nM)**
LYXFDLBC2835	130	54	10	-
LYXFDLBC4009	1540	35	3	-
LYXFDLBC4113	890	23	3	-
HT1080	6.4	-	-	1
CA46	613	-	-	2
RKO	96	-	-	2
NCI-H1703	82	-	-	4
MX-1	40	-	-	1.4
DU4475	>1000	-	-	20
LU2511	9	-	0.07	-
LU0884	44	-	3	-

生物實例 4：小鼠異種移植物模型

【0303】 在皮下異種移植物DOHH-2淋巴瘤模型中，使用10隻6-8週齡雌性CB17/SCID小鼠評估某些實例化合物之體內功效。將每隻小鼠於右前區皮下接種0.1 ml與基質膠（matrigel）混合之PBS (1:1 PBS:基質膠)中之DOHH-2腫瘤細胞(5×10^6個)，用於腫瘤發生。在平均腫瘤大小達到大約100-150 mm^3後，開始測試化合物投與。經IP (媒劑10 mM磷酸鈉 + 0.2% Tween-80 (pH 7.4))或經口(媒劑15 Na_2HPO_4緩衝液(10 mM) (pH 4.5) + 0.2% tween 80)投與化合物。使用卡尺在二維上量測腫瘤體積，且使用以下公式以mm^3表示體積：$V = (L \times W \times W)/2$，其中V係腫瘤體積，L係腫瘤長度（最長腫瘤尺寸）且W係腫瘤寬度（垂直於L之最長腫瘤尺寸）。

【0304】 向小鼠經口給藥實例21 (12.5或25 mg/kg)，每天一次，連續9天(圖3)。在由以下組成之週期中經腹膜內給藥實例5 (7或20 mg/kg)：三天QD投與，之後為三天無給藥期，之後為另外三天QD給藥(圖4)。在由以下組成之週期中經腹膜內給藥實例12 (0.7或2 mg/kg)：三天QD投與，之後為三天無給藥期，之後為另外三天QD給藥(圖5)。在單獨研究中，在由以下組成之週期中以2 mg/pk給藥實例12：兩天QD投與，之後為四天或六天無給藥期，且將該週期重複三次(圖6)。

【0305】 本研究中涉及動物照護及使用之方案及任何一或多種修正或程序在執行前已由CrownBio之實驗動物照護及使用委員會（Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC）審查並批准。在研究期間，根據實驗室動物照護評估及評審協會（Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care，AAALAC）之規定進行動物之照護及使用。

【0306】 **結果**：圖3至圖6顯示，當與媒劑比較時，實例5及12之腹膜內給藥及實例21之經口給藥導致腫瘤體積之顯著減小或腫瘤體積之生長減少。結果證實，生物實例2及3中所測試之實例化合物（特別是實例12及21）之高體外效力轉化為高體內效力。

【0307】 因此，預計所測試之實例化合物將用作藥劑，特定而言用於治療諸如癌症等過度增生性病症。

生物實例 5：Caco-2 細胞滲透率分析

【0308】 測試某些實例化合物及比較實例1在Caco-2細胞中之頂部至基部(AB)及基部至頂部(BA)滲透率。

【0309】 **細胞培養：**使Caco-2細胞在96孔板中於含有10 mM HEPES之HBSS緩衝液中生長10天。頂部及基部pH二者皆緩衝於pH 7.4。頂部/基部體積分別為75 μl及250 μl。在37℃ (無振盪)下於5% CO_2及95%相對濕度條件下，孵育時間為2.5 h。

【0310】 **細胞接種：**將細胞以18750個細胞/孔(膜面積= 0.0804 cm^2)之密度接種於96孔板中。

【0311】 **AB分析**：將75 μl細胞懸浮液以2.5×10^5個細胞/ml之密度添加至頂部孔。將40 ml培養基添加至進料盤。將板置於孵育箱(37℃、5% CO_2及受控濕度)中。使Caco-2細胞生長10天，每隔一天更換培養基。

【0312】 **BA分析：**將25 μl細胞懸浮液以7.5×10^5個細胞/ml之密度添加至頂部孔之底側（保持板倒置）。將板（倒置位置）置於孵育箱（37℃、5% CO_2及95%相對濕度）中保持2 h。將板之正面朝上。將75 μl培養基添加至頂部孔，且將40 ml培養基添加至進料盤。

【0313】 **滲透率分析**：用緩衝液（pH 7.4）洗滌頂部孔及基部孔，且將250 μl緩衝液添加至基部板之孔。將75 μl化合物溶液（2 μM，溶解於具有1% DMSO之水中）轉移至頂部孔（n=2）。將頂部板放置至基部板上。蓋上蓋子以防止蒸發。在5% CO_2及95%相對濕度條件下，將組合體（assembly）於37℃下孵育2.5 h (無振盪)。在孵育後，將頂部板與基部板分離。自受體孔及供體孔中取出等分試樣，進行稀釋且使用LC-MS/MS將其與初始供體樣品一起進行定量。

【0314】 **膜完整性測試：**藉由將板倒置且浸漬至薄紙上，棄去頂部孔中之溶液。將250 μl緩衝液（pH 7.4）添加至基部板之每一孔，且將75 μl於緩衝液（pH 7.4）中之螢光黃(Lucifer Yellow) (LY；0.1 mg/ml)添加至頂部板之孔。將頂部板放置至基部板上且使用蓋子以防止蒸發。在5% CO_2及95%相對濕度條件下，將組合體於37℃下孵育1 h (無振盪)。將頂部板與基部板分離。自基部孔量測等分試樣(100 ul)之螢光(激發：432 nm，發射：530 nm)。亦量測100 μl緩衝液（pH 7.4）及100 μl LY (0.1 mg/ml)之螢光。相對於0.1 mg/ml LY具有超過1%螢光強度之孔視為非整合膜。滲透率計算未考慮該等孔(若有)。

【0315】 **計算：**藉由LC-MS/MS偵測並定量藥物。所生成之資料採用表觀滲透率(Papp)值之形式。Papp = [Va/(面積×時間)] × (受體樣品之LC-MS面積×樣品稀釋係數/初始供體之LC-MS面積)。Va =受體孔之體積(以ml計) = 0.25，Vd = 供體孔之體積(以ml計) = 0.075，面積=膜之表面積(cm2) = 0.0804，時間=孵育時間(sec) = 9000

【0316】 **結果**：分析結果示於下表3中。結果指示，在本分析中，許多所測試之實例化合物比對比化合物1對細胞更具滲透性。因此，預計所測試之實例化合物或其至少一些具有優於對比化合物1之生物利用度。

生物實例 6：大鼠肝細胞半衰期

【0317】 在使用小鼠及大鼠來源之肝細胞之代謝分析中，測試某些實例化合物及對比化合物1之代謝穩定性。在該分析中具有良好代謝穩定性之化合物由於在人類患者中具有長半衰期而預計尤其可用作用於預防及/或治療癌症之劑。

【0318】 根據製造商說明書，將自LifeTechnologies獲得之冷凍彙集之大鼠及小鼠肝細胞解凍並純化。將於DMSO中之測試化合物(4 mM)用乙腈稀釋，提供100 μM子儲存液，接著用pH 7.4 Krebs-Henseleit緩衝液(補充有$CaCl_2$、$NaHCO_3$、HEPES、果糖及甘胺酸)進一步稀釋，提供2 μM工作溶液。將25 μL工

作溶液於37℃下孵育，用25 μL大鼠或小鼠肝細胞懸浮液(含有1×10^6個細胞/mL)處理且於37℃與5% CO_2水準下在95%相對濕度下孵育。將孔孵育適當時間(0、15、30、45、60及75 min)，接著用250 μL含參考標準品(迪太贊（diltiazem）、7-乙氧基香豆素及心得安（propranolol）)之乙腈淬滅。將板振盪，超音波處理5 min，接著冷卻至4℃，直至完成所有取樣。以4000 rpm將所有板離心20 min，以使碎片沈澱。將110 μL上清液用110 μL水稀釋且使用LC-MS/MS定量。

【0319】 將結果用於計算時間點t之測試化合物之剩餘百分比= 100x~ [(時間點t之AUC)/(T = 0之AUC)]。將線性回歸曲線擬合至AUC之自然對數(ln)相對於時間之圖。T-半(min) = 0.693/斜率

【0320】 **結果：**生物實例6之結果示於下表3中。結果指示，某些實例化合物展現出比對比化合物1更低之代謝穩定性。預計高體外及體內效力(如生物實例2至4中所概述)及較低代謝穩定性之組合使得本發明化合物或其至少一些比對比化合物1更適於某些應用，諸如抗體藥物複合體之酬載。

表 3：生物實例 5 及 6 之結果

實例	**Caco-2 A-B (10^{-6} cm/s)**	**Caco-2 B-A (10^{-6} cm/s)**	**mHeps $t^{1/2}$ (min)**	**rHeps $t^{1/2}$ (min)**
對比化合物1	0.0	9.1	127.68	-
1	0.1	14.1	-	68
3	1.2	22.6	-	-
4	1.3	24.9	-	-
5	0.195	16	51.17	-
6	3.04	22	-	15
9	0.26	8.02	-	-
10	0.305	8.89	-	-
11	15.9	78	-	-
12	0.95	未測試	-	-
14	0.215	5.14	26.73	18

15	1.345	7.44	-	-
16	1.395	9.06	-	-
18	0.3	21.1	-	-
19	3.5	29.4	-	-
23	0	9.7	-	-

生物實例 7：正位乳癌異種移植物模型

【0321】 在腫瘤接種前一天，將NOD/SCID小鼠於右側腹中皮下植入雌激素丸粒(17β-雌二醇，60天釋放，0.36 mg)。接著在第-8天，將每隻小鼠於右乳脂肪墊中注射1×10^7個再懸浮於0.2 mL與基質膠混合之磷酸鹽緩衝液(1:1)中之活的BT474乳癌細胞。在研究第0天，當腫瘤體積平均為149.78 mm^3時，將小鼠分配至治療組。在次日開始給藥，且向所有動物靜脈內給藥曲妥珠單抗、實例12或ADC實例1。在研究第35天終止研究。每週一次，持續四周，向小鼠給藥單獨媒劑(第1組)、2.5 mg/Kg曲妥珠單抗(第2組)、5 mg/Kg曲妥珠單抗(第3組)、2.5 mg/Kg ADC實例1 (第4組)或5 mg/Kg ADC實例1 (第5組)，或2 mg/Kg實例12 (給藥2天，之後停用5天) (第6組)。每組包含10隻小鼠。每週量測小鼠之腫瘤體積三次，且使用式0.5 (LxW^2)計算腫瘤體積。圖7及圖8中顯示每次量測時每一研究組之平均腫瘤體積(+SEM)，繪製為最後觀察值推估(Last Observation Carried Forward)。使用雙因子變異數分析對第1、2、3、4及5組之腫瘤讀數實施統計分析，直至研究第23天(在此之後，一個研究組內> 50%之動物丟失；第2組)，或當組中值缺失時擬合混合效應模型(PRISM GraphPad Software公司)。進行第6組之統計分析，直至第12天(此時，由於觀察到之體重顯著減輕而終止研究)。使用GraphPad Prism中之ROUT異常值分析，將第5組中之一隻小鼠鑑別為所有時間點之異常值(信賴水準為5%)，因此自分析中排除。

【0322】 腫瘤生長抑制，ΔTGI% = ((平均值(C)-平均值(C0))-(平均值(T)-平均值(T0)))/(平均值(C)-平均值(C0))×100%，其中T係量測日之平均腫瘤體積，

且T0係研究第0天之治療組之平均腫瘤體積。C係對照組1小鼠在量測日之平均腫瘤體積且C0係研究第0天之平均腫瘤體積。

【0323】 在研究期間，每週對所有動物量測三次體重。在整個研究期間，給予動物Diet Gel。給藥階段期間每一組之平均體重呈現於圖9及圖10中。

結果

【0324】 用單獨曲妥珠單抗或ADC實例1治療對腫瘤大小之結果在表4中繪示為腫瘤生長抑制百分比且在圖7及圖8中繪示為腫瘤體積(mm^3)。圖7及圖8亦繪示用單獨實例12治療之小鼠之腫瘤體積，但該研究由於在治療組中觀察到體重之顯著減輕而提前終止。

表 4：腫瘤生長抑制

組	**治療**	**第 23 天之腫瘤生長抑制%**
1	媒劑	-
2	曲妥珠單抗 2.5 mg/kg	3.6%
3	曲妥珠單抗 5 mg/kg	46%
4	ADC 實例 1 2.5 mg/kg	55%
5	ADC 實例 1 5 mg/kg	110%

【0325】 與接受2.5 mg/kg曲妥珠單抗(第2組；$p<0.0001$)治療之動物相比，用2.5 mg/kg ADC實例1 (第4組)治療之小鼠具有顯著減小之腫瘤體積(圖7)。此外，與用5 mg/kg曲妥珠單抗(第3組；$p<0.0001$)治療之動物相比，用5.0 mg/kg ADC實例1 (第5組)治療之動物具有顯著減小之腫瘤體積(圖8)。與用2.5 mg/kg ADC實例1 (第4組；$p<0.0001$)治療之動物相比，用5.0 mg/kg ADC實例1 (第5組)治療之小鼠具有顯著減小之腫瘤體積(參見表4)。與用2.0 mg/Kg實例12治療之小鼠相比，用5.0 mg/kg ADC實例1 (第5組)治療之小鼠具有顯著減小之腫瘤體積。用2.0 mg/kg實例12 (第6組)治療之小鼠之腫瘤減小(參見圖7及圖8)，但由於該研究組中觀察到之體重顯著減輕，因此在第13天停止研究。與實例12相比，以2.5 mg/kg

給藥之ADC實例1在該時間點近似等效(第4組，參見圖7)，但以5.0 mg/kg給藥之ADC實例1更有效(圖8)。當作為以2.5 mg/kg給藥之ADC實例1投與時所遞送的實例12之劑量較單獨給藥之實例12低約100倍，此意味著ADC實例1在體內之效力較實例12高約100倍。

【0326】 用單獨曲妥珠單抗、單獨實例12或ADC實例1治療對小鼠體重之影響示於圖9及圖10中。用曲妥珠單抗或ADC實例1治療之小鼠與媒劑對照無顯著差異，而第6組(實例12)中小鼠之體重顯著下降(圖9及圖10)，接著由於觀察到體重顯著減輕而提前終止該研究。

生物實例 8：胃癌異種移植物模型

【0327】 本研究之目的係臨床前評價抗體-藥物複合體(ADC實例1)在雌性BALB/c裸小鼠皮下NCI-N87人類胃異種移植物模型之治療中之體內治療功效。

【0328】 在本研究中，將143隻小鼠於右側腹區中皮下接種1×10^7個再懸浮於0.1 mL與基質膠混合之PBS (1:1)中之活NCI-N87腫瘤細胞，用於腫瘤發生。在研究第0天，當腫瘤體積平均為168.08 mm^3時，將102隻小鼠分配至9個治療組。在次日開始給藥，且向動物靜脈內給藥媒劑對照、曲妥珠單抗、ADC實例1、曲妥珠單抗德魯特坎及與NMT抑制劑1偶聯之同型對照抗體(同型對照)。在研究第28天終止研究。每週一次，持續兩週，向小鼠給藥媒劑對照(第1組)、2.5 mg/Kg曲妥珠單抗(第2組)、5 mg/Kg曲妥珠單抗(第3組)、2.5 mg/Kg ADC實例1 (第4組)、5 mg/Kg ADC實例1 (第5組)、2.5 mg/Kg曲妥珠單抗德魯特坎(第6組)、5 mg/Kg曲妥珠單抗德魯特坎(第7組)或5 mg/Kg同型對照抗體(第8組)。

表 5：給藥方案概述

組	**治療**	**劑　量 (mg/kg)**	**時間表**	**研究第 28 天之 TGI**
1	媒劑	-	QW x 2 週	

2	曲妥珠單抗	2.5	QW x 2 週	123.08
3	曲妥珠單抗	5	QW x 2 週	167.70
4	ADC 實例 1	2.5	QW x 2 週	153.55
5	ADC 實例 1	5	QW x 2 週	224.01
6	曲妥珠單抗-德魯特坎	2.5	QW x 2 週	71.66
7	曲妥珠單抗-德魯特坎	5	QW x 2 週	140.71
8	同型對照-ADC	5	QW x 2 週	-

【0329】 每週量測小鼠之腫瘤體積三次，且使用式0.5 (LxW2)計算腫瘤體積。圖11及圖12中顯示每次量測時每一研究組之平均腫瘤體積(+SEM)。

【0330】 腫瘤生長抑制，ΔTGI% = ((平均值(C)-平均值(C0))-(平均值(T)-平均值(T0)))/(平均值(C)-平均值(C0))*100%，其中T係量測日之治療組之平均腫瘤體積，且T0係研究第0天之平均腫瘤體積。C係對照組1小鼠在量測日之平均腫瘤體積且C0係研究第0天之平均腫瘤體積。

【0331】 在研究期間，每週對所有動物量測三次體重。在整個研究期間，給予動物Diet Gel。給藥階段期間每一組之平均體重呈現於圖13A (2.5 mg/kg)及圖13B (5 mg/kg)中。

結果

【0332】 觀察到第1組(媒劑對照)中之3/10隻動物；第2組(2.5 mg/Kg曲妥珠單抗)中之一隻動物及第3組(5 mg/Kg曲妥珠單抗)中之一隻動物之顯著體重減輕(>10%)；所有小鼠到下一次量測時皆恢復體重。在任何其他組中皆未觀察到顯著的體重減輕。

【0333】 當與單獨媒劑(第1組)相比時，在所有濃度(2.5 mg/kg或5 mg/kg)下用曲妥珠單抗、ADC實例1及曲妥珠單抗德魯特坎治療的小鼠之腫瘤體積皆存在顯著減小($p<0.0001$)。與單獨媒劑(第1組)相比，同型對照ADC (第8組；$p=0.7935$)顯示無顯著差異。

【0334】 與用曲妥珠單抗2.5 mg/kg (第2組)治療之小鼠相比，用曲妥珠單抗5 mg/kg (第3組；p<0.0001)及ADC實例1 5 mg/kg (第5組；p<0.0001)治療之小鼠顯示腫瘤體積之顯著減小。與第2組(曲妥珠單抗2.5 mg/kg)相比，用曲妥珠單抗德魯特坎2.5 mg/kg (第6組；p<0.0001)及同型對照-ADC (第8組；p<0.0001)治療之小鼠顯示顯著更高之腫瘤體積。ADC實例1 2.5 mg/kg (第4組；p=0.8757)及曲妥珠單抗德魯特坎5 mg/kg (第7組；p=0.9965)與曲妥珠單抗2.5 mg/kg (第2組)相比無顯著差異。

【0335】 與曲妥珠單抗5 mg/kg (第3組)相比，用ADC實例1 5 mg/kg (第5組；p<0.0001)治療之小鼠顯示腫瘤體積之顯著減小。第3組(曲妥珠單抗5 mg/Kg)與第4組(ADC實例1 2.5 mg/kg)之間無顯著差異。另外，與第3組(曲妥珠單抗5 mg/kg)相比，所有其他組(第6-8組)皆具有顯著更高之腫瘤體積。

【0336】 與ADC實例1 2.5 mg/kg (第4組)相比，用ADC實例1 5 mg/kg (第5組；p<0.0001)治療之小鼠顯示腫瘤體積之顯著減小。第4組與第7組(曲妥珠單抗德魯特坎5 mg/kg，p=0.9932)之間無顯著差異。另外，與第4組(ADC實例1 2.5 mg/kg)相比，所有其他組(第6組及第8組)皆具有顯著更高之腫瘤體積。

【0337】 與所有其他組相比，用ADC實例1 5 mg/kg治療之第5組小鼠具有顯著更低之腫瘤體積(p<0.0001)。

【0338】 與曲妥珠單抗德魯特坎2.5 mg/kg (第6組)相比，用曲妥珠單抗德魯特坎5 mg/kg (第7組；p<0.0001)治療之小鼠顯示腫瘤體積之顯著減小。與第6組相比，第8組顯示顯著更高之腫瘤體積(p<0.0001)。

【0339】 與第7組(曲妥珠單抗德魯特坎5 mg/kg)相比，用同型對照-ADC (第8組；p<0.0001)治療之小鼠具有顯著更高之腫瘤體積。

【0340】 與媒劑組(第1組)相比增加之腫瘤生長抑制(TGI)在除第8組之外的所有治療組中皆顯而易見。當比較所有治療組之腫瘤生長抑制時，用5.0 mg/kg ADC實例1 (第5組；TGI = 224.01%)治療最有效。

【0341】 TGI = (媒劑組之平均腫瘤體積-治療組之平均腫瘤體積)/(媒劑組之平均腫瘤體積-平均初始腫瘤體積) ×100

生物實例 9：LNCaP 前列腺癌異種移植物模型

【0342】 該研究之目的係評價ADC實例4在攜帶LNCaP腫瘤之雄性NOD SCID小鼠中之功效。

【0343】 使用總共84隻5-8週齡且重25-30 g之雄性NOD SCID小鼠進行研究。將1×10^7個78%存活率及大約70%至80%匯合之LNCaP腫瘤細胞皮下植入雄性NOD SCID小鼠之側腹上。當腫瘤達到大約80-100 mm^3時，將動物分配至治療組，如下表6中所示，將具有類似的腫瘤體積的平均值和分佈的每組10隻小鼠分派給各組。用單獨媒劑、未偶聯之伊菲納塔單抗、伊菲納塔單抗-德魯特坎(伊菲納塔單抗-DXd)或ADC實例4治療小鼠。

表 6：用於生物實例 11 之給藥方案

組	*n*	治療	劑量	途徑	給藥頻率
1	10	媒劑(PBS + 0.02% PS80)	-	IV	Q7D (三個總劑量)
2	10	伊菲納塔單抗	10 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)
3	10	伊菲納塔單抗	5 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)
4	10	伊菲納塔單抗-DXd	10 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)
5	10	伊菲納塔單抗-DXd	5 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)
6	10	ADC 實例 4	10 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)
7	10	ADC 實例 4	5 mg/kg	IV	Q7D (三個總劑量)

觀察持續時間：35 天。

給藥體積：所有 IV 劑量皆為 5 mL/kg

【0344】 在研究過程期間，未觀察到對任何劑量之不良反應，且每組之平均體重保持在治療前水準之10%內(圖15)。

【0345】 在研究中之不同時間點觀察到體重減輕>10%之個體病例。在第一隻動物進入治療後三週，向所有小鼠提供DietGel以改善體重減輕。沒有動物由於體重減輕而提前受到安樂死，且該等體重減輕之情況可能與腫瘤負荷相關。

【0346】 在研究之第28天，接受三個Q7D劑量的10 mg/kg之ADC實例4之動物顯示出比接受媒劑對照治療之動物顯著更高的平均體重(單因子變異數分析，Dunnett's p=0.0046)。在該時間點，沒有其他治療組在體重上與媒劑顯著不同。

【0347】 兩隻動物由於福利問題而提前終止。第一隻在用10 mg/kg伊菲納塔單抗治療之第26天受到安樂死，而第二隻在用5 mg/kg伊菲納塔單抗-DXd治療之第33天受到安樂死。兩隻動物皆主要由於喘息而受到安樂死。對每隻動物之屍檢記錄了大的自發性胸腺瘤。

【0348】 媒劑治療組中之腫瘤在研究期間穩定生長，到研究之第28天達到752±89.4 mm^3之平均體積。

【0349】 在第28天，用10 mg/kg或5 mg/kg之伊菲納塔單抗治療對LNCaP腫瘤體積沒有顯著作用，且接受該療法之動物顯示出與用單獨媒劑治療之動物非常類似之腫瘤生長曲線(圖14、表7)。

【0350】 與媒劑對照相比，用10 mg/kg之伊菲納塔單抗-DXd治療到第28天顯著減小LNCaP腫瘤之平均體積。接受該療法之動物在很大程度上顯示出比對照動物更低之腫瘤生長速率。在5 mg/kg之劑量下，伊菲納塔單抗-DXd在較小程度上減緩LNCaP腫瘤之生長(圖14、表7)。

【0351】 給予10 mg/kg ADC實例4之所有動物在開始治療之三週內皆顯示腫瘤消退(圖14、表7)。與媒劑相比，該療法自第7天起產生平均腫瘤體積之顯

著減小(Mann-Whitney)。到第28天，每一腫瘤已消退至治療開始時其體積之≤25%。

【0352】 同樣，接受5 mg/kg ADC實例4之動物顯示與對照組相比腫瘤體積自第7天至第28天之顯著減小(Mann-Whitney) (圖14、表7)。到第28天，除一隻動物之外之所有動物皆顯示出比治療開始時記錄之腫瘤體積更低之腫瘤體積。

表 7. 治療組之腫瘤體積比較.

【0353】 相對於媒劑對照，藉由Kruskal-Wallis檢驗及Dunn多重比較計算的經調整之p值。

治療組	第 28 天腫瘤體積 (mm^3，平均值 ±SEM)	相對於媒劑經調整之 p 值 (TV)	腫瘤生長抑制 (TGI，%)
G1：媒劑	752.4 ± 89.4	-	-
G2：伊菲納塔單抗，10 mg/kg，IV；Q7D (×3)	666.56 ± 103.2	>0.9999 (ns)	13.0
G3：伊菲納塔單抗，5 mg/kg，IV；Q7D (×3)	551.4 ± 73.1	>0.9999 (ns)	30.6
G4：伊菲納塔單抗-DXd，10 mg/kg，IV；Q7D (×3)	259.5 ± 50.3	0. 0251 (*)	75.0
G5：伊菲納塔單抗-DXd，5 mg/kg，IV；Q7D (×3)	364.6 ± 51.7	0. 1836 (ns)	58.8
G6：ADC 實例 4，10 mg/kg，IV；Q7D (×3)	10.1 ± 2.3	<0.0001 (****)	112.4
G7：ADC 實例 4，5 mg/kg，IV；Q7D (×3)	63.2 ± 16.4	<0.0001 (****)	104.4

生物實例 10：VcaP 前列腺癌異種移植物模型

【0354】 本研究之目的係臨床前評價ADC實例4在非去勢雄性CB17/SCID小鼠之皮下VcaP人類前列腺癌異種移植物模型之治療中之體內治療功效。

【0355】 在本研究中，在研究第-20天，將144隻小鼠於右前側腹區中皮下接種1×10^7個再懸浮於0.1 mL與基質膠混合之PBS (1:1)中之活VcaP腫瘤細胞，用於腫瘤發生。在研究第0天，當腫瘤體積平均為約162.16 mm^3時，將80隻小鼠分配至8個治療組。在次日開始給藥，且向所有動物靜脈內給藥ADC實例4、伊菲納塔單抗-德魯特坎(伊菲納塔單抗-Dxd)或未偶聯之伊菲納塔單抗。在研究第1天及第8天，所有小鼠皆接受兩劑量之測試劑。在研究第30天終止研究。

【0356】 將8組分配如下：

第 1 組　　媒劑對照

第 2 組　　未偶聯之伊菲納塔單抗 5 mpk

第 3 組　　未偶聯之伊菲納塔單抗 2.5 mpk

第 4 組　　伊菲納塔單抗-德魯特坎 5 mpk

第 5 組　　伊菲納塔單抗-德魯特坎 2.5 mpk

第 6 組　　ADC 實例 4 10 mpk

第 7 組　　ADC 實例 4 5 mpk

第 8 組　　ADC 實例 4 2.5 mpk

【0357】 在研究中之任何動物中皆未觀察到顯著的體重減輕(圖17)。

【0358】 當與單獨媒劑(第1組)相比時，在所有濃度(第8組，2.5 mg/kg；第7組，5 mg/kg及第6組；10 mg/kg)下用ADC實例4治療的小鼠之腫瘤體積皆存在顯著減小($p<0.0001$)。與單獨媒劑(第1組)相比，伊菲納塔單抗-Dxd 5 mg/kg (第4組；$p=0.0078$)顯示出顯著更高之腫瘤體積，而與單獨媒劑(第1組)相比，伊菲納塔單抗-Dxd 2.5 mg/kg (第5組；$p=0.8127$)及兩種濃度下之未偶聯之伊菲納塔單抗(第2組；$p=0.1104$及第3組；$p=0.6703$)未顯示出顯著差異，參見圖16。

【0359】 與所有其他治療組(第2-5組，$p<0.0001$)相比，用所有三種濃度之ADC實例4 (第6組，10 mg/kg；第7組，5 mg/kg及第8組，2.5 mg/kg)治療之小鼠

皆顯示出腫瘤體積之顯著減小。亦存在劑量反應之證據，在第6組(10 mg/kg)中有最大之腫瘤體積減小，接著為第7組(5 mg/kg)，之後為第8組(2.5 mg/kg)；在每組之間皆觀察到顯著差異(p<0.0001)，參見圖16。

【0360】 在用伊菲納塔單抗-Dxd 2.5 mg/kg (第5組)以及第2、3及4組(分別為未偶聯之伊菲納塔單抗5 mg/kg、未偶聯之伊菲納塔單抗2.5 mg/kg、伊菲納塔單抗-Dxd 5 mg/kg)治療之小鼠之間，腫瘤體積無顯著差異。與用未偶聯之伊菲納塔單抗5 mg/kg (第2組，p=0.0002)及未偶聯之伊菲納塔單抗2.5 mg/kg (第3組，p=0.0216)治療之小鼠相比，用伊菲納塔單抗-Dxd 5 mg/kg (第4組)治療之小鼠具有顯著更高之腫瘤體積，參見圖16。

【0361】 與媒劑組(第1組)相比增加之腫瘤生長抑制(ΔTGI)在所有治療組中皆顯而易見。當比較所有治療組之腫瘤生長抑制時，用10 mg/kg及5 mg/kg ADC實例4 (第6組；ΔTGI = 114.03%及第7組；ΔTGI = 114.69%)治療最有效，參見表8。

表 8. 用於生物實例 10 之給藥方案及結果

組	**治療說明**	**測試製品劑量 (mg/kg)**	**時間表**	**ΔTGI (研究第 17 天)**
1	媒劑– PBS + 0.02% PS80 pH 7.4	-	QW x 2 週	-
2	未偶聯之伊菲納塔單抗	5	QW x 2 週	12.44
3	未偶聯之伊菲納塔單抗	2.5	QW x 2 週	8.47
4	伊菲納塔單抗-Dxd	5	QW x 2 週	2.86
5	伊菲納塔單抗-Dxd	2.5	QW x 2 週	5.24
6	ADC 實例 4	10	QW x 2 週	114.03

7	ADC 實例 4	5	QW x 2 週	114.69
8	ADC 實例 4	2.5	QW x 2 週	108.31

生物實例 11：JIMT-1 乳癌異種移植物模型

【0362】 本研究之目的係臨床前評價ADC實例3在雌性NOD/SCID小鼠之皮下JIMT-1人類乳房異種移植物模型之治療中之體內治療功效。

【0363】 在本研究中，在研究第-15天，將128隻小鼠於右前側腹區中皮下接種5×10^6個再懸浮於0.1 mL PBS中之活JIMT-1腫瘤細胞，用於腫瘤發生。在研究第0天，當腫瘤體積平均為約160.66 mm^3時，將80隻小鼠分配至8個治療組。在次日開始給藥，且向所有動物靜脈內給藥ADC實例3、戈沙妥珠單抗或未偶聯之沙西妥珠單抗。在研究第60天終止研究。將8組分配如下：

第 1 組 媒劑對照

第 2 組 未偶聯之沙西妥珠單抗 5 mpk

第 3 組 未偶聯之沙西妥珠單抗 2.5 mpk

第 4 組 戈沙妥珠單抗 5 mpk (ADC 實例 3，5 mg/kg，於第 27 天及第 34 天添加)

第 5 組 戈沙妥珠單抗 2.5 mpk (ADC 實例 3，5 mg/kg，於第 27 天添加)

第 6 組 ADC 實例 3 10 mpk

第 7 組 ADC 實例 3 5 mpk

第 8 組 ADC 實例 3 2.5 mpk

【0364】 觀察到第7組中之一隻動物之顯著體重減輕(>10%)。在研究中之任何其他組中皆未觀察到顯著的體重減輕，參見圖20及圖21。在研究第10天，發現第2組中之一隻動物死亡。

【0365】 當與單獨媒劑(第1組)相比時，在所有濃度(第8組，2.5 mg/kg；第7組，5 mg/kg及第6組，10 mg/kg)下用ADC實例3治療的小鼠之腫瘤體積皆存

在顯著減小(p<0.0001)。與單獨媒劑(第1組)相比，兩種濃度之戈沙妥珠單抗(第4組，5 mg/kg，p<0.0001；第5組，2.5 mg/kg，p=0.0348)皆顯示出腫瘤體積之顯著減小。當與單獨媒劑(第1組)相比時，第2組中未偶聯之沙西妥珠單抗(5 mg/kg，p=0.0028)存在腫瘤體積顯著減小，但第3組(2.5 mg/kg，p=0.0586)無顯著差異。5 mg/kg及10 mg/kg組之資料示於圖18中。2.5 mg/kg組之資料示於圖19中。

【0366】 與所有其他治療組(第2-5組，p<0.0001)相比，用所有三種濃度之ADC實例3 (第6組，10 mg/kg；第7組，5 mg/kg及第8組，2.5 mg/kg)治療之小鼠皆顯示出腫瘤體積之顯著減小。亦存在劑量反應之證據，與第8組(2.5 mg/kg)相比，第6組(10 mg/kg)及第7組(5 mg/kg)顯示出最大之腫瘤體積減小(p<0.0001)。

【0367】 與未偶聯之沙西妥珠單抗第2組(5 mg/kg，p=0.0097)及第3組(2.5 mg/kg，p=0.0499)相比，第4組戈沙妥珠單抗(5 mg/kg)顯示出腫瘤體積之顯著減小，而第5組(戈沙妥珠單抗，2.5 mg/kg)與第2組(p=0.8424)及第3組(p=0.9995)之間無顯著差異。兩種濃度的未偶聯之沙西妥珠單抗(第2組(5 mg/kg)及第3組(2.5 mg/kg))之間亦無顯著差異，p=0.9837。然而，兩種濃度的戈沙妥珠單抗(第4組(5 mg/kg)及第5組(2.5 mg/kg))之間存在顯著差異，p=0.3802。

【0368】 與媒劑組(第1組)相比增加之腫瘤生長抑制(ΔTGI)在所有治療組中皆顯而易見。當比較所有治療組之腫瘤生長抑制時，用10 mg/kg及5 mg/kg ADC實例3 (第6組；ΔTGI = 121.55%及第7組；ΔTGI = 122.04%)治療最有效。

【0369】 由於用戈沙妥珠單抗治療在第4組中僅部分有效，因此在研究第27天及第34天以5 mpk靜脈內投與額外劑量之ADC實例3。與媒劑對照相比，此導致腫瘤體積之顯著減小(參見圖18)。第5組在研究第27天亦接受一定劑量之ADC實例3 (以5 mpk靜脈內) (參見圖19)，但未觀察到顯著反應。

表 9. 用於生物實例 11 之給藥方案及結果

組	治療說明	測試製品劑量 (mg/kg)	時間表	ΔTGI（研究第 28 天)
1	媒劑(PBS + 0.02% 聚山梨醇酯 80，pH 7.4)	-	QW x 2 週	-
2	未偶聯之沙西妥珠單抗	5	QW x 2 週	14.44
3	未偶聯之沙西妥珠單抗	2.5	QW x 2 週	12.11
4	戈沙妥珠單抗	5	QW x 2 週	23.39
5	戈沙妥珠單抗	2.5	QW x 2 週	13.13
6	ADC 實例 3	10	QW x 2 週	121.55
7	ADC 實例 3	5	QW x 2 週	122.04
8	ADC 實例 3	2.5	QW x 2 週	74.76

QW =每週一次

【0370】 **結論**：生物實例1及2之結果證實，本發明之測試化合物係人類NMT1之高效抑制劑，且在癌細胞株中展示強效細胞毒性活性。生物實例3證實，本發明之測試化合物在一系列不同癌細胞株中展示強效活性。生物實例4之結果證實，當與媒劑比較時，本發明之測試化合物減少腫瘤體積之增加，或顯著減少腫瘤體積。生物實例5證實，與對比化合物1相比，本發明之測試化合物顯示改善之細胞滲透率。生物實例6證實，對於某些目的，本發明之測試化合物較對比化合物1具有更佳之代謝穩定性概況。生物實例7證實，所測試之實例化合物係用於ADC之有效酬載，且作為ADC減少體內乳癌異種移植物模型中之腫瘤生長，而對體重無不利作用。生物實例8之結果進一步證實，所測試之實例化合物

係用於ADC之有效酬載，且作為ADC減少體內胃癌異種移植物模型中之腫瘤生長，而對體重無不利作用。

【0371】 生物實例9之結果指示，在LNCaP前列腺癌異種移植物模型中，ADC實例4在5 mg/kg及10 mg/kg劑量二者下在小鼠中皆耐受良好。接受該等劑量之ADC實例4之動物顯示腫瘤體積之顯著減少，不同於用單獨伊菲納塔單抗治療，該治療對腫瘤體積無顯著作用。ADC實例4在兩種劑量下之表現亦優於伊菲納塔單抗-DXd。

【0372】 來自生物實例10之結果指示，在VcaP人類前列腺癌異種移植物模型中，ADC實例4在2.5 mg/kg、5 mg/kg及10 mg/kg劑量下在小鼠中耐受良好。ADC實例4比伊菲納塔單抗-Dxd及未偶聯之伊菲納塔單抗更多地減少腫瘤體積。實際上，使用未偶聯之伊菲納塔單抗顯示與單獨媒劑相比無顯著差異。與對照相比，ADC實例4導致增加最多之腫瘤生長抑制，參見表8。

【0373】 來自生物實例11之結果指示，在JIMT-1人類乳房異種移植物模型中，ADC實例3在2.5 mg/kg、5 mg/kg及10 mg/kg劑量下在小鼠中耐受良好。與所有其他治療組相比，用所有三種濃度之ADC實例3治療之小鼠皆顯示出腫瘤體積之顯著減少，此亦由表9中之ΔTGI結果顯示，其中ADC實例3導致增加最多之腫瘤生長抑制。

【0374】 因此，預計本發明之化合物係特別用於治療或預防諸如癌症等過度增生性病症之有用醫藥。

【0375】 在整個本說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則詞語『包含（comprise）』及變化形式(諸如『包含（comprises）』及『包含（comprising）』)應理解為暗指包括所述整數、步驟、整數群組或步驟群組，但並不排除任何其他整數、步驟、整數群組或步驟群組。

【0376】 本文中所提及之所有專利及專利申請案皆全文以引用方式併入。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="MYX-P2921TW -
Sequence listing.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-12-28">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112134263</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-08</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>MYX-P2921TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>22194959.7</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-09</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">英商邁瑞科艾克斯醫藥有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>MYRICX PHARMA LIMITED</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">NOVEL COMPOUNDS AND THEIR USE IN
THERAPY</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">新穎化合物及其等於治療上之用途
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>8</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
```

quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFS
GSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

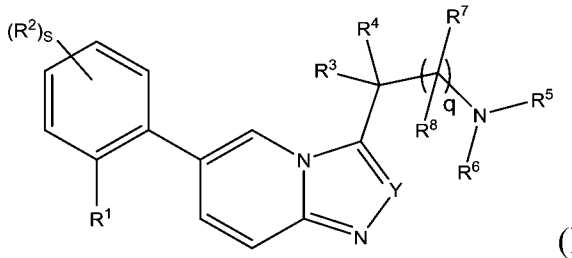
```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDDVKYNE
KFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="7">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q14">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQDVSIAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGAGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYTD
DFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCARGGFGSSYWYFDVWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種式(I)化合物，



(I)

其中：

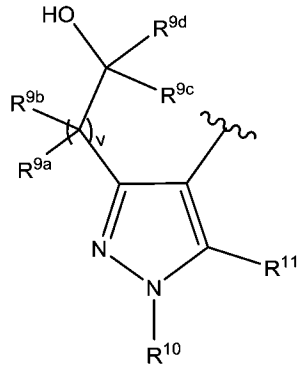
R^1係式 O-L-A 之基團；

L 係-$(CHR^{12})_m$-；

各 R^{12}係獨立地為 H 或 C_{1-4}烷基；

m 係 1、2 或 3；

A 係：



v 係 0、1 或 2；

R^{9a}係 H、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}鹵代烷基；

R^{9b}係 H、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}鹵代烷基；

R^{9c}係 C_{1-4}烷基或 C_{1-4}鹵代烷基；

R^{9d}係 H、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}鹵代烷基；

R^{10}係 H、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}鹵代烷基；

R^{11}係 H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基或 C_{1-4}鹵代烷氧基；

s 係 0、1、2 或 3；

各 R^2 係獨立地為 F、Cl、Br、OCH_3、OCF_3 或視情況由至多 3 個鹵素基團取代之 C_{1-4} 烷基；

Y 係 CH 或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^4 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^5 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^6 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

q 係 0 或 1；

R^7 係 H 或甲基；

R^8 係 H 或甲基；

或 R^3 及 R^5 以及中介原子（intervening atom）形成由該等中介原子及鍵、或該等中介原子及-$(CHR^a)_r$-構成之 3 至 7 員非芳族雜環；或該 R^7 基團及該 R^5 基團以及中介原子形成由該等中介原子及-$(CHR^a)_r$-構成之 3 至 7 員非芳族雜環；

r 係 1、2、3、4 或 5；且

R^a 係氫或甲基；

或其鹽及/或溶劑合物。

【請求項2】　如請求項1之鹽及/或溶劑合物。

【請求項3】　如請求項2之鹽及/或溶劑合物，其係醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【請求項4】　如請求項2之鹽及溶劑合物，其係醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之溶劑合物。

【請求項5】　如請求項2之鹽，其係醫藥上可接受之鹽。

【請求項6】　如請求項2之溶劑合物，其係醫藥上可接受之溶劑合物。

【請求項7】　如請求項1之化合物。

【請求項8】　如請求項1至7中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中各R^{12}係H。

【請求項9】　如請求項1至8中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中m係2。

【請求項10】　如請求項1至9中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中v係0。

【請求項11】　如請求項1至10中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係C_{1-4}烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，例如甲基、異丙基或三級丁基。

【請求項12】　如請求項11之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係甲基。

【請求項13】　如請求項11之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係異丙基。

【請求項14】　如請求項11之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係三級丁基。

【請求項15】　如請求項1至14中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9d}係H。

【請求項16】　如請求項1至14中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9d}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

【請求項17】　如請求項1至10中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係三級丁基且R^{9d}係H。

【請求項18】　如請求項1至10中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9c}係甲基且R^{9d}係甲基。

【請求項19】　如請求項1至18中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{10}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

【請求項20】　如請求項1至19中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{11}係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

【請求項21】　如請求項1至20中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中s係1。

【請求項22】　如請求項1至20中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中s係2。

【請求項23】　如請求項1至22中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中至少一個R^2係鹵基，諸如Cl、F或Br，諸如Cl或F，特別是F。

【請求項24】　如請求項1至23中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中Y係CH。

【請求項25】　如請求項1至24中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^3係H。

【請求項26】　如請求項1至25中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^4係H。

【請求項27】　如請求項1至26中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^5係H。

【請求項28】　如請求項1至26中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^5係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

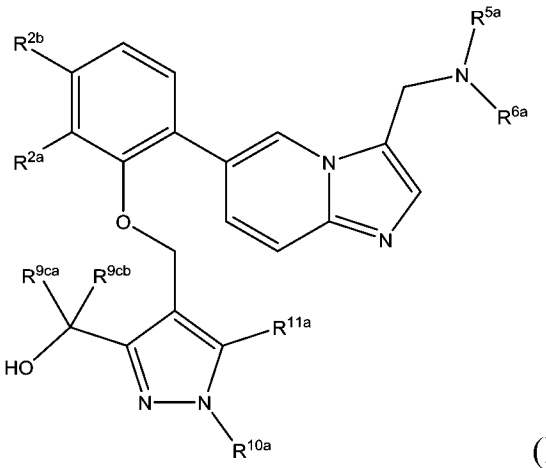
【請求項29】　如請求項1至28中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^6係H。

【請求項30】　如請求項1至28中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^6係C_{1-4}烷基，諸如甲基。

【請求項31】　如請求項1至28中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^5係甲基且R^6係H。

【請求項32】　如請求項1至31中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中q係0。

【請求項33】　如請求項1至32中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係式(IA)化合物：



(IA)，

其中：

R^{2a}係H或F；

R^{2b}係F；

R^{5a}係H或甲基；

R^{6a}係H或甲基；

R^{9ca}係甲基、異丙基或三級丁基；

R^{9cb}係H或甲基；

R^{10a}係甲基；且

R^{11a}係甲基；

條件係當R^{2a}係H時，R^{9cb}係H；

或其鹽及/或溶劑合物。

【請求項34】　如請求項33之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{2a}係F。

【請求項35】　如請求項33或34之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{5a}係H。

【請求項36】　如請求項33至35中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{6a}係甲基。

【請求項37】　如請求項33至36中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9cb}係H。

【請求項38】　如請求項33至36中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9ca}係三級丁基且R^{9cb}係H。

【請求項39】　如請求項33至36中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中R^{9ca}係甲基且R^{9cb}係甲基。

【請求項40】　如請求項1之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係選自由以下組成之群組之化合物：

1-{4-[2-(5-氟-2-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

(異構物1) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

(異構物2) 1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}乙-1-醇；

1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇；

1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物1) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物2) 1-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物1) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物2) 1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物1) 1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

(異構物2) 1-(4-(2-(6-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

1-(4-(2-(6-(3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

2-(4-(2-(5-氟-2-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-[4-(2-{6-[3-(胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-2,3-二氟苯氧基}乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基]丙-2-醇；

2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

2-{4-[2-(2-{3-[(乙基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-5-氟苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}丙-2-醇；

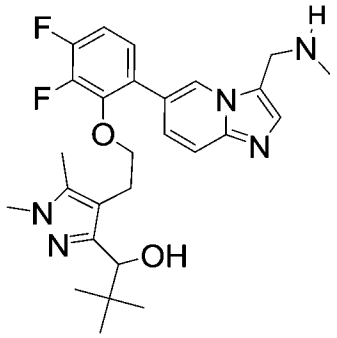
2-(4-(2-(2-(3-(2-胺基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇；

1-(4-(2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-氟苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-醇；及

1-{4-[2-(2,3-二氟-6-{3-[(甲基胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}苯氧基)乙基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基}-2-甲基丙-1-醇；

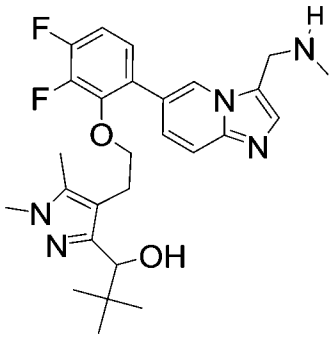
或其任一種之鹽及/或溶劑合物。

【請求項41】 如請求項1之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇：



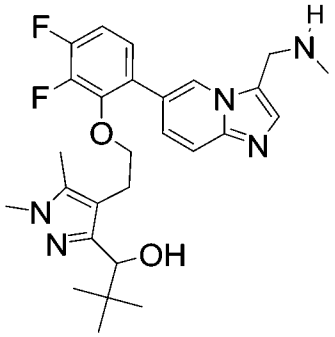
或其鹽及/或溶劑合物。

【請求項42】 如請求項41之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物：



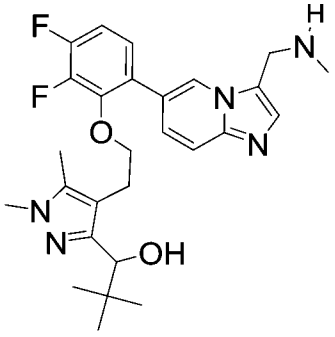
。

【請求項43】　如請求項41之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之鹽：



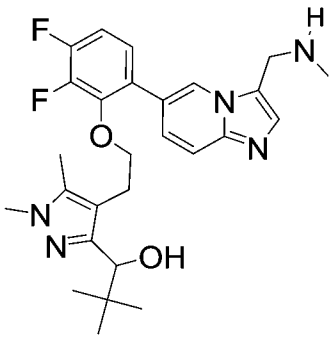
。

【請求項44】　如請求項41之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之醫藥上可接受之溶劑合物：



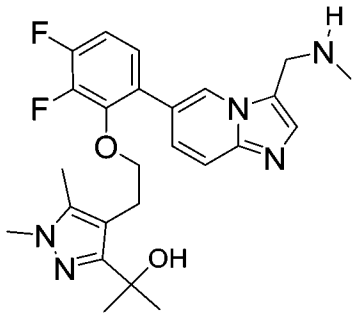
。

【請求項45】　如請求項41之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係1-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇：



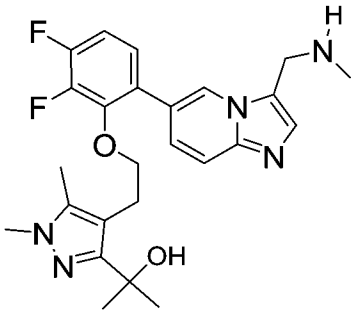
。

【請求項46】　如請求項1之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇：



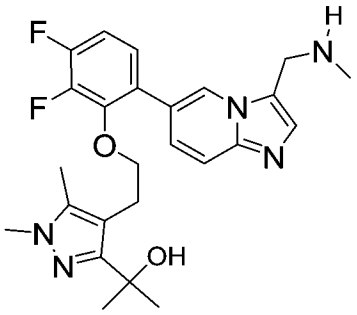
或其鹽及/或溶劑合物。

【請求項47】　如請求項46之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之鹽的醫藥上可接受之溶劑合物：



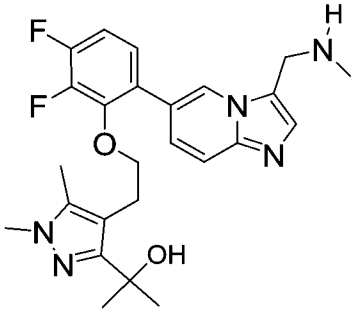
。

【請求項48】　如請求項46之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之鹽：



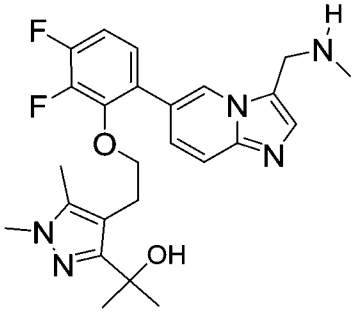
。

【請求項49】　如請求項46之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇之醫藥上可接受之溶劑合物：



。

【請求項50】　如請求項46之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其係2-(4-(2-(2,3-二氟-6-(3-((甲基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯氧基)乙基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇：



。

【請求項51】　如請求項1至39中任一項之化合物、其鹽及/或溶劑合物，其中s係2且各R^2係F。

【請求項52】　一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如請求項2至51中任一項之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑（carrier）。

【請求項53】　如請求項2至51中任一項之化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用作藥劑。

【請求項54】　如請求項53之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物，其用於預防或治療其中對N-肉豆蔻醯基轉移酶(N-myristoyl transferase)之抑制提供治療或預防作用之疾病或病症。

【請求項55】　一種如請求項2至51中任一項之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物之用途，其用於製造用以治療或預防疾病或病症之藥劑，在該疾病或病症中抑制人類NMT係提供治療或預防作用。

【請求項56】　一種用於治療或預防個體之疾病或病症之方法，其中抑制人類NMT係在個體中提供治療或預防作用，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項2至51中任一項之化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物以及醫藥上可接受之載劑。

【請求項57】　如請求項54所使用之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物、如請求項55之用途，或如請求項56之方法，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群組：過度增生性病症、病毒感染、神經疾病、局部缺血(ischemia)、骨質疏鬆症、糖尿病、自體免疫疾病、發炎性疾病及微生物感染。

【請求項58】　如請求項57所使用之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物、用途或方法，其中該疾病或病症係過度增生性病症，且其中該過度增生性病症係癌症。

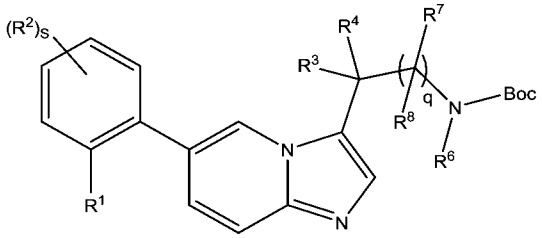
【請求項59】　如請求項58所使用之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物、用途或方法，其中該癌症係大腸直腸癌、膽囊癌、腦瘤、淋巴瘤（諸如B細胞淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤）、白血病（諸如AML）或神經母細胞瘤。

【請求項60】　如請求項58之化合物、醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物、用途或方法，其中該癌症係血液惡性疾病（haematologic malignancy）（諸如淋巴瘤，

且特定而言B細胞淋巴瘤（例如高級膜區淋巴瘤（high grade mantle zone lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤及伯奇氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma））、骨髓瘤（諸如多發性骨髓瘤）或白血病（諸如慢性淋巴球性白血病、AML及B-急性淋巴球性白血病））或實體瘤（諸如腦癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、大腸直腸癌、膽囊癌、腎癌或肝癌、或母細胞瘤（例如神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤或神經膠質母細胞瘤））。

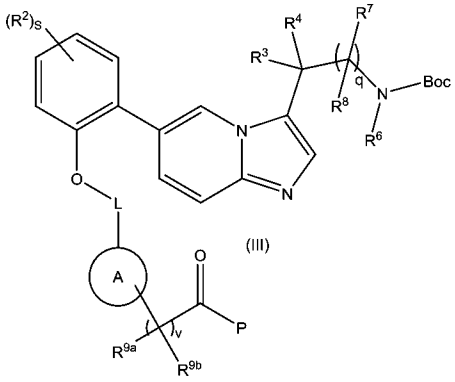
【請求項61】　一種化合物，其選自由以下組成之群組：

- 式(II)化合物



(II)　　；

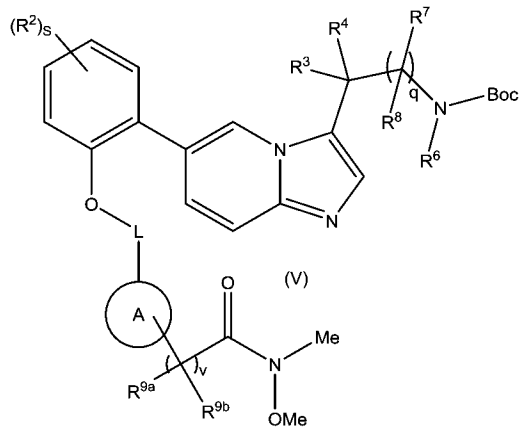
- 式(III)化合物：



(III)　　，

其中 P 係 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

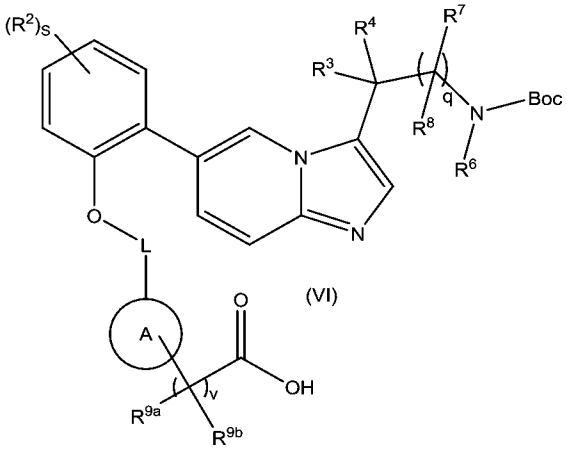
- 式(V)化合物：



(V)

;

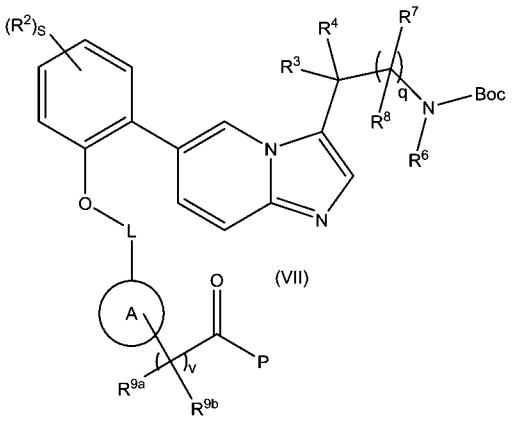
- 式(VI)化合物



(VI)

；及

- 式(VII)化合物



(VII)

，

其中 P 係 C_{1-4} 烷氧基；

或其鹽，諸如醫藥上可接受之鹽，

其中 s、q、v、L、A、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、R^{9a} 及 R^{9b} 係如請求項 1 中所定義。

【請求項62】　一種如請求項1至51中任一項之化合物、其鹽或溶劑合物之用途，其用作抗體藥物複合體（antibody drug conjugate）之酬載（payload）。

【請求項63】　一種抗體藥物複合體或其鹽，該抗體藥物複合體或其鹽包含如請求項1至51中任一項之化合物、或其鹽及/或溶劑合物作為酬載。

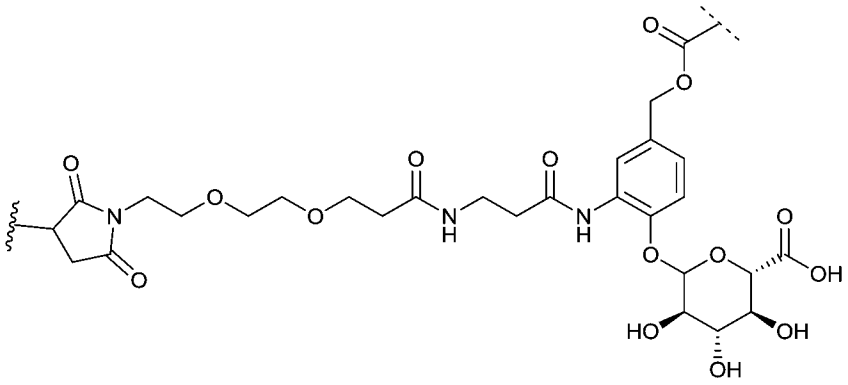
【請求項64】　如請求項63之ADC之鹽。

【請求項65】　如請求項63或64之鹽，其係醫藥上可接受之鹽。

【請求項66】　如請求項63之ADC。

【請求項67】　如請求項63至66中任一項之ADC或其鹽，其包含連接子（linker）。

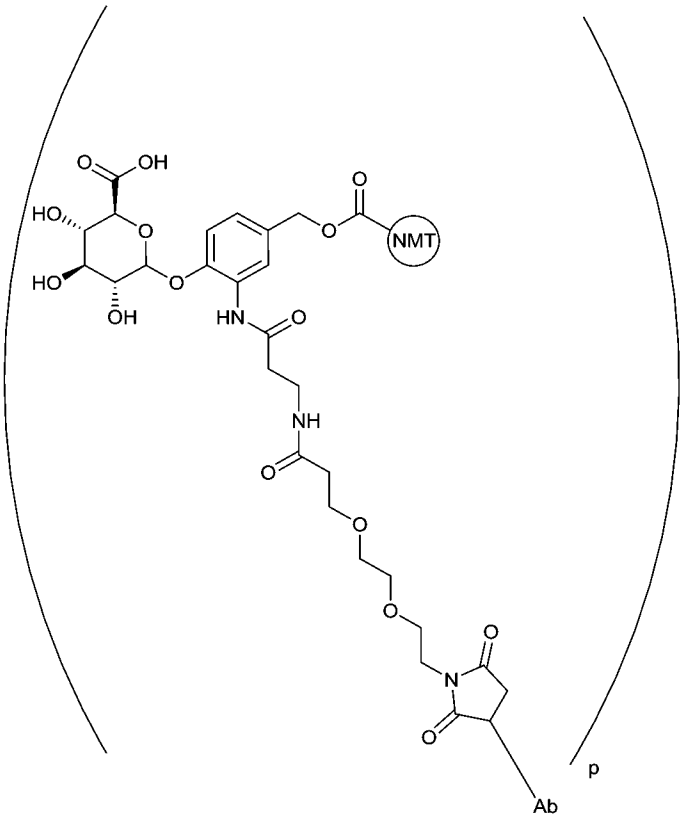
【請求項68】　如請求項67之ADC或其鹽，其中該連接子具有式(LII)：



其中 ～ 表示與抗體之鏈末端(諸如 N 端)或胺基酸側鏈上之官能基之連接點；且

⁄ 表示與如請求項 1 至 51 中任一項之化合物、其鹽或溶劑合物之官能基之連接點。

【請求項69】　如請求項63至67中任一項之ADC或其鹽，其具有下式：



其中：

Ab 係抗體；

(NMT) 表示 NMT 抑制劑，諸如如請求項 1 至 51 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；且

p 係 1 與 10 之間之整數。

【請求項70】　如請求項69之ADC或其鹽，其中該抗體結合至HER2。

【請求項71】　如請求項69之ADC或其鹽，其中該抗體結合至CD20。

【請求項72】　如請求項69之ADC或其鹽，其中該抗體結合至Trop-2。

【請求項73】　如請求項69之ADC或其鹽，其中該抗體結合至CD276 (B7-H3)。

【請求項74】　一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如請求項65至73中任一項之ADC或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

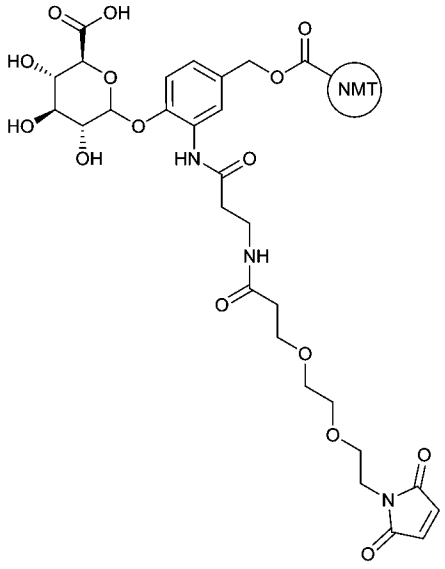
【請求項75】　如請求項65至73中任一項之ADC或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項74之醫藥組成物，其用作藥劑。

【請求項76】　如請求項65至73中任一項之ADC或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項74之醫藥組成物，其用於治療或預防過度增生性病症，諸如癌症。

【請求項77】　一種藥物複合體或其鹽及/或溶劑合物，其包含如請求項1至51中任一項之式(I)化合物及連接子，其中該連接子包含能夠與抗體之鏈末端(諸如N端)或胺基酸側鏈上之官能基(例如巰基)形成共價鍵之基團。

【請求項78】　如請求項77之藥物複合體或其鹽及/或溶劑合物，其中該連接子於請求項68中定義，其鹽及/或溶劑合物。

【請求項79】　如請求項77或78之藥物複合體、其鹽及/或溶劑合物，其中該藥物複合體具有式(DC-1)：



(DC-1)，

或其鹽及/或溶劑合物，其中 NMT 係如請求項 1 至 51 中任一項之式(I)化合物、其鹽及/或溶劑合物。

【發明圖式】

CA46

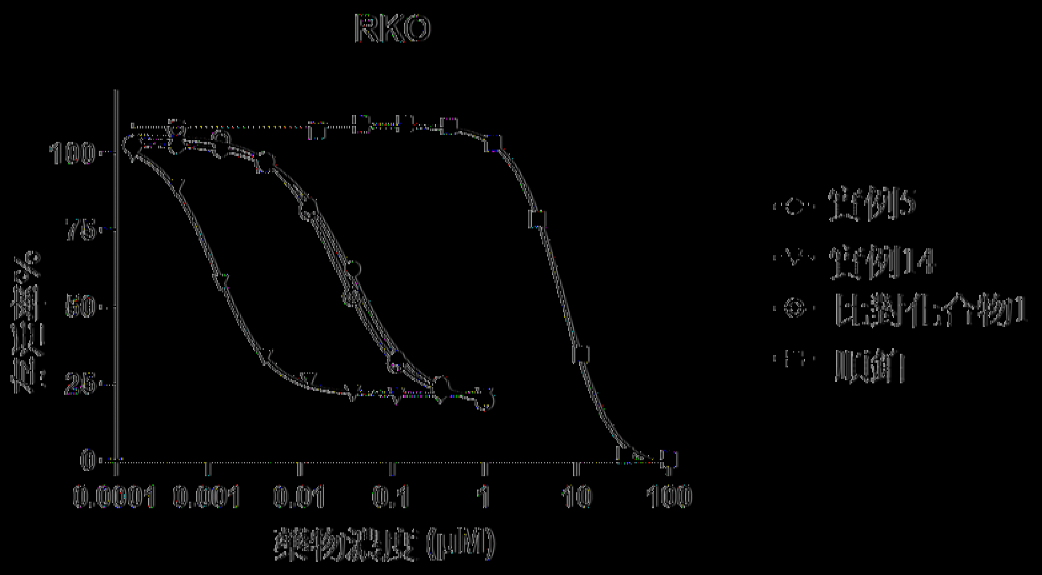


【圖 1A】

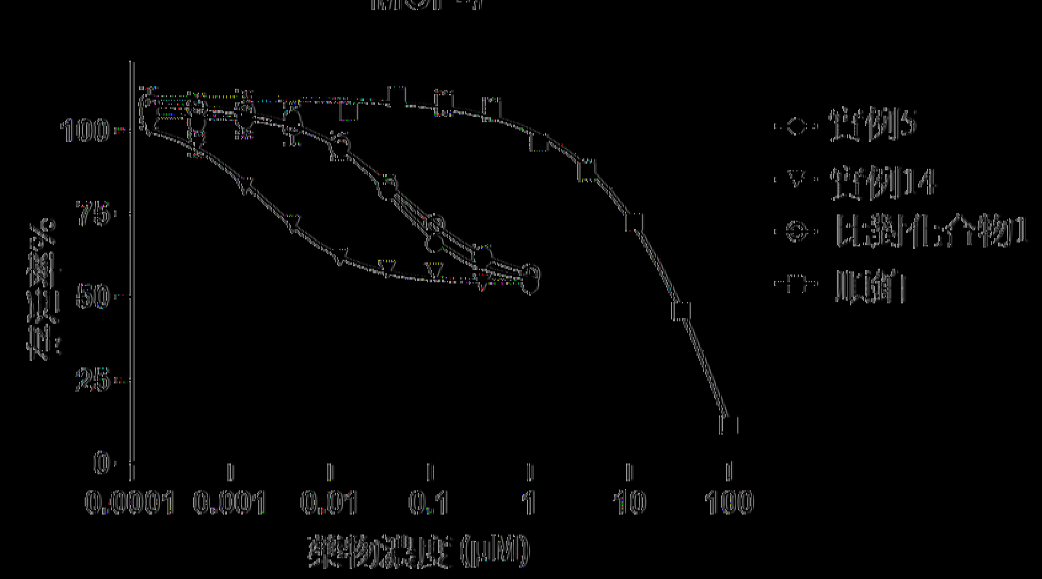
Panc-1



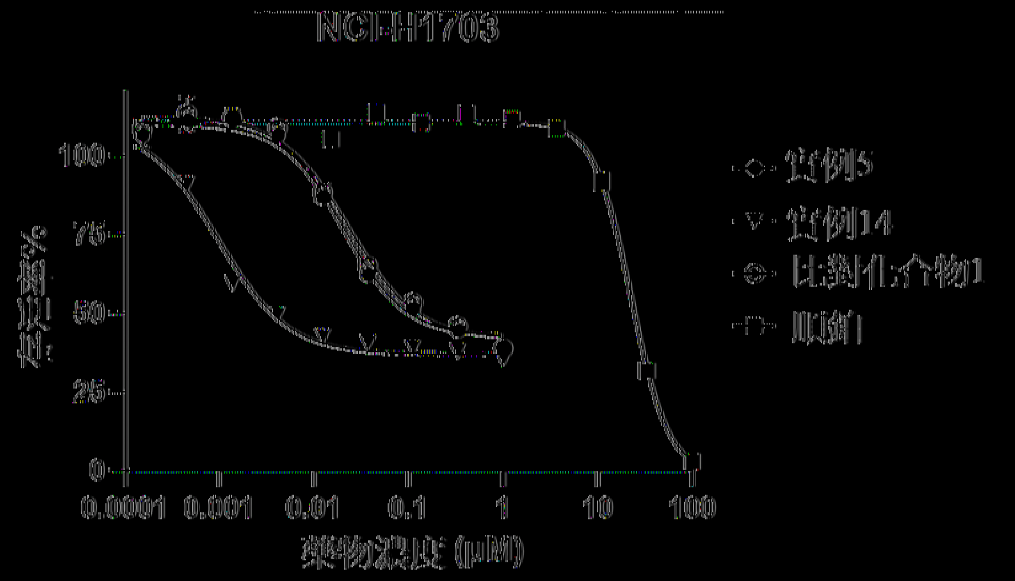
【圖 1B】


RKO
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比較化合物1
順鉑

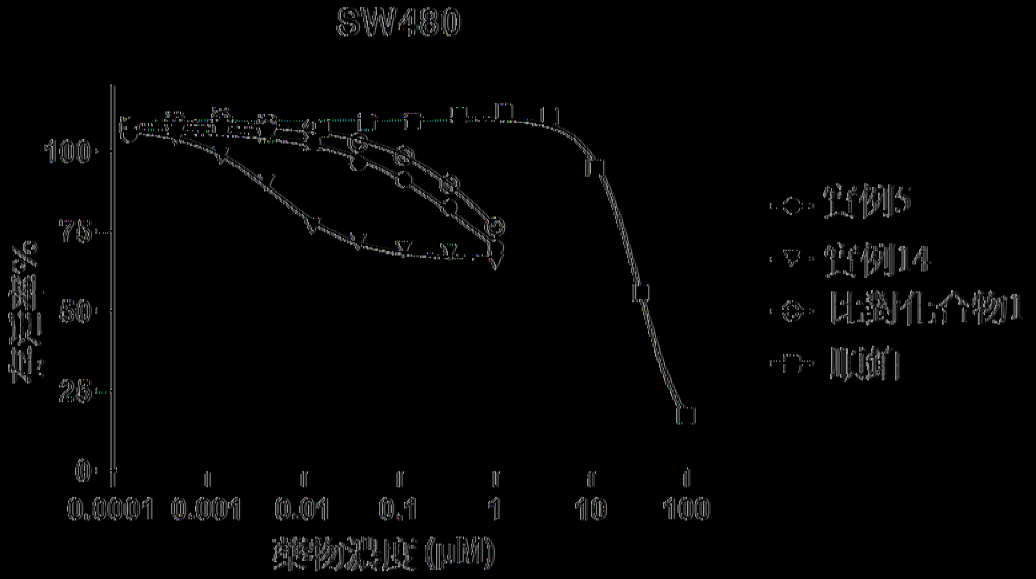
[圖 1C]


MCF-7
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比較化合物1
順鉑

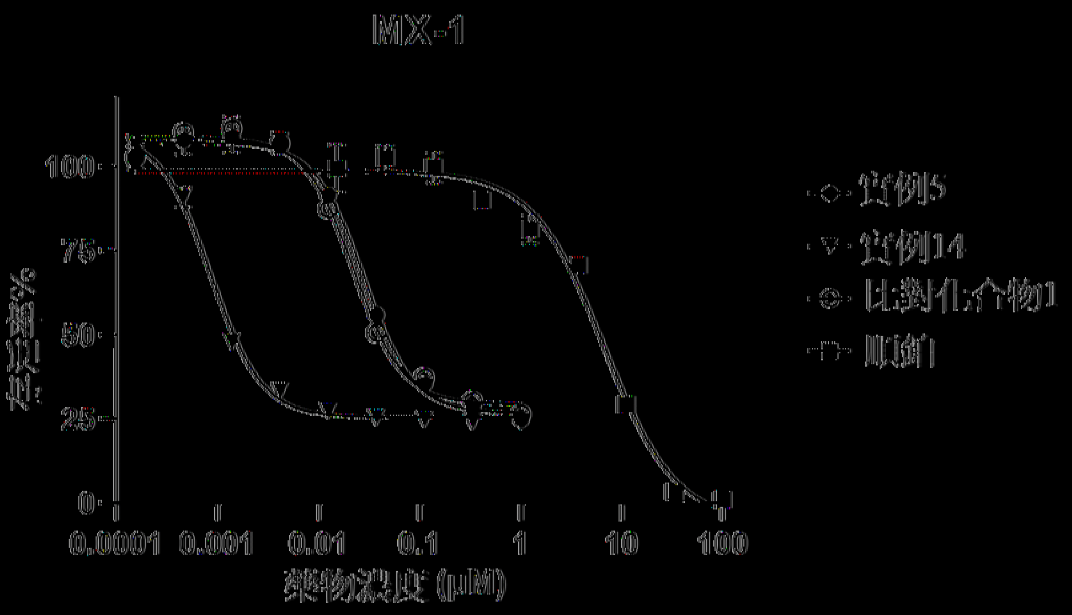
[圖 1D]


NCI-H1703
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

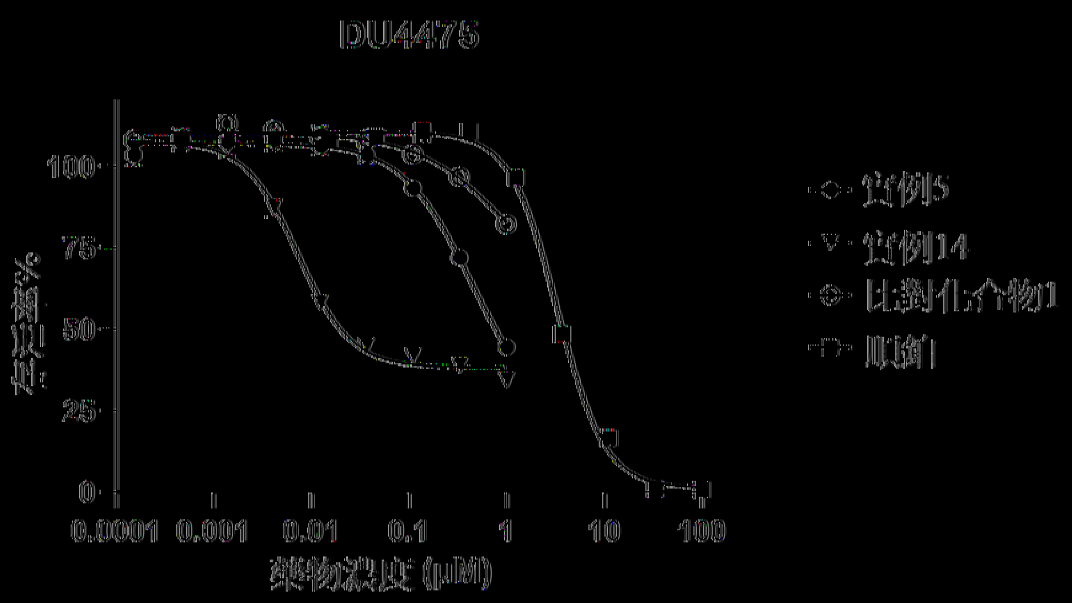
|(圖 1E)|


SW480
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

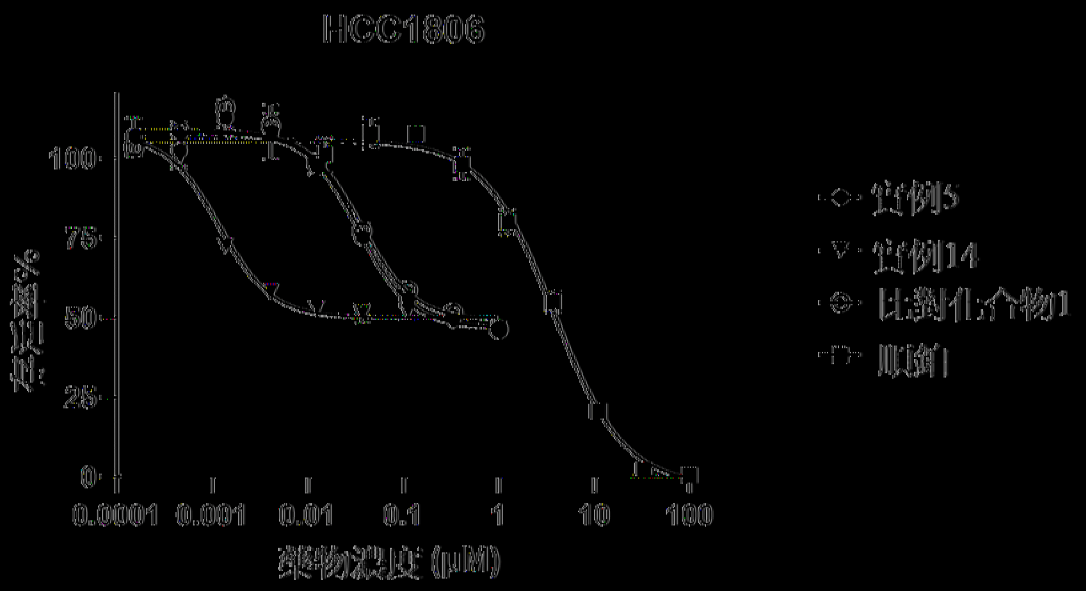
|(圖 1F)|


MX-1
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

|(圖 1G)|

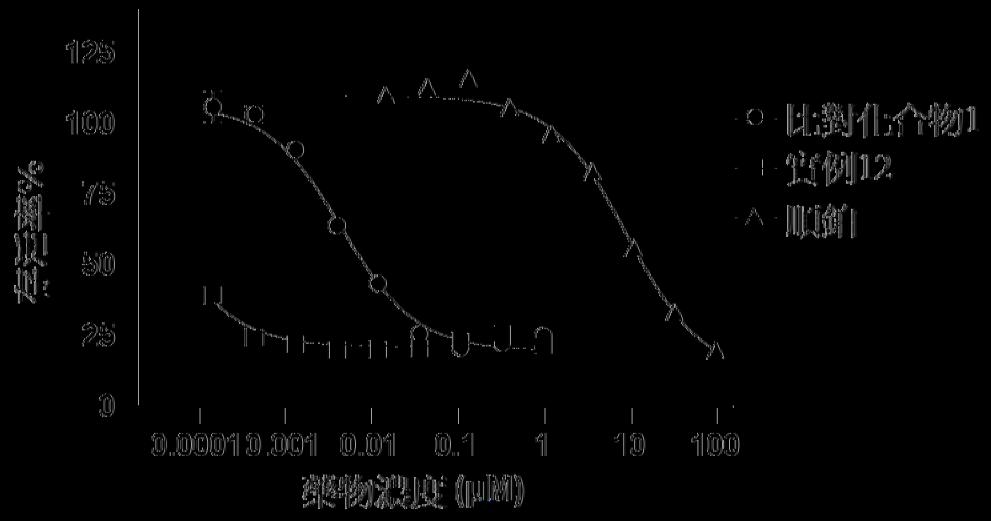

DU4475
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

|(圖 1H)|


HCC1806
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥物濃度 (μM)
實例5
實例14
比對化合物1
順鉑

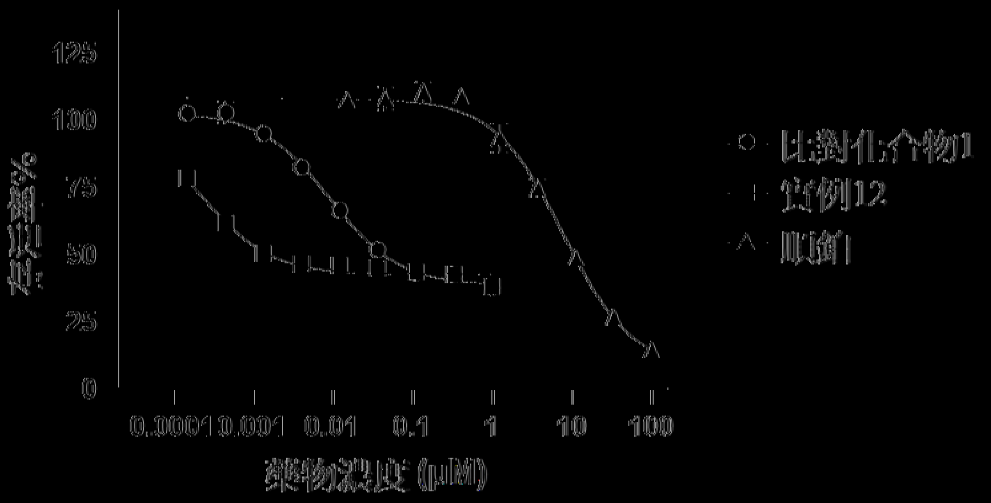
[圖 10]

| U2511



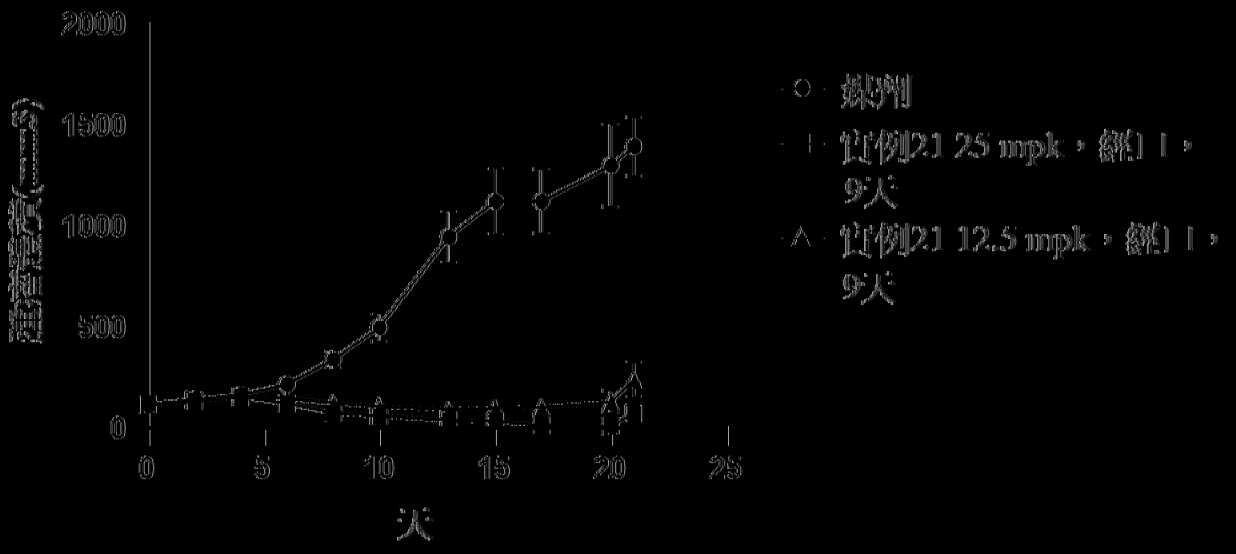
|(圖 2A)|

| U0884

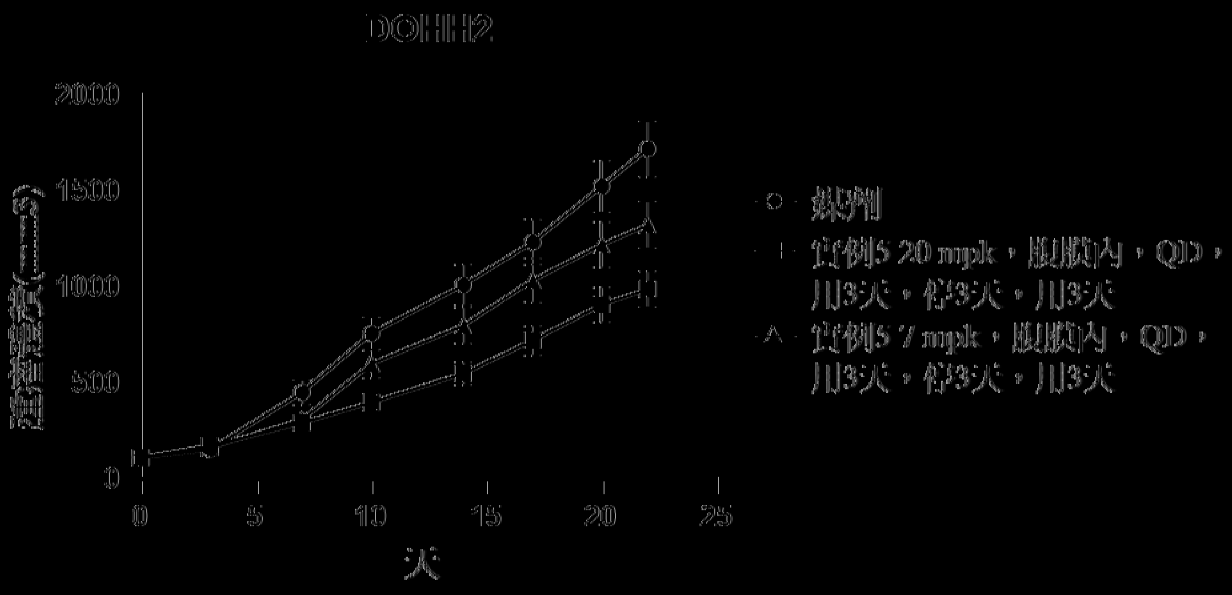


|(圖 2B)|

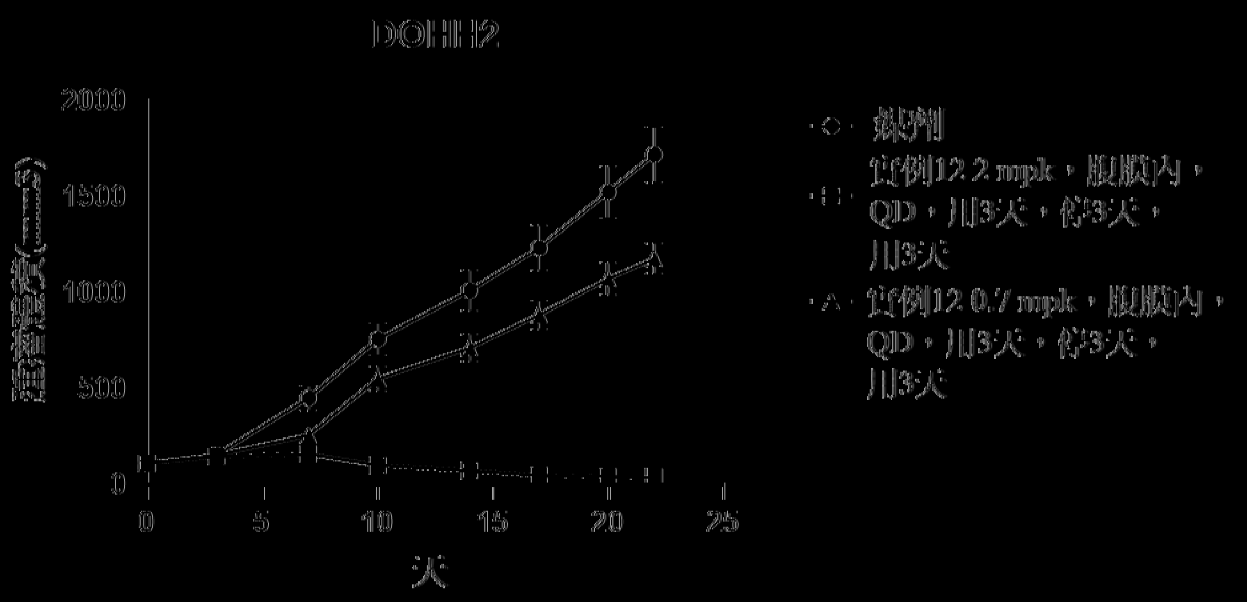
DOHH2


2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積
0
5
10
15
20
25
天
○ 媒劑
□ 實例21 25 mpk，qd1，9天
△ 實例21 12.5 mpk，qd1，9天

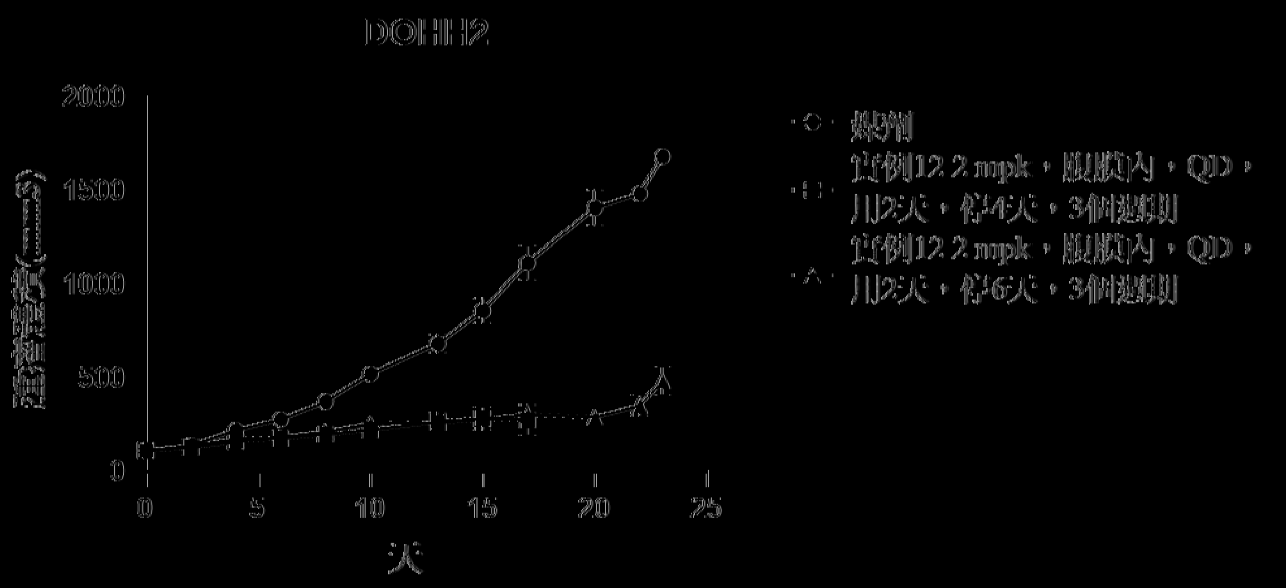
[圖 3]


DOHH2
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天
○ 媒劑
□ 實例5 20 mpk，腹膜內，QD，
用3天，停3天，用3天
△ 實例5 7 mpk，腹膜內，QD，
用3天，停3天，用3天

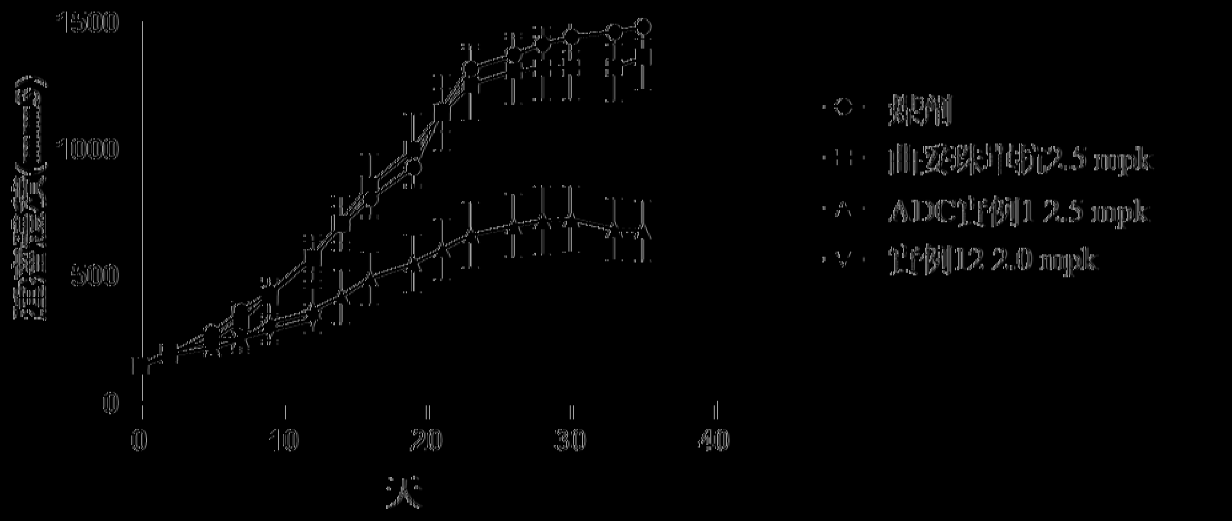
[圖4]


DOHH2
腫瘤體積 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天
-○- 媒劑
-□- 實例12 2 mpk，腹膜內，QD，用3天，停3天，用3天
-△- 實例12 0.7 mpk，腹膜內，QD，用3天，停3天，用3天

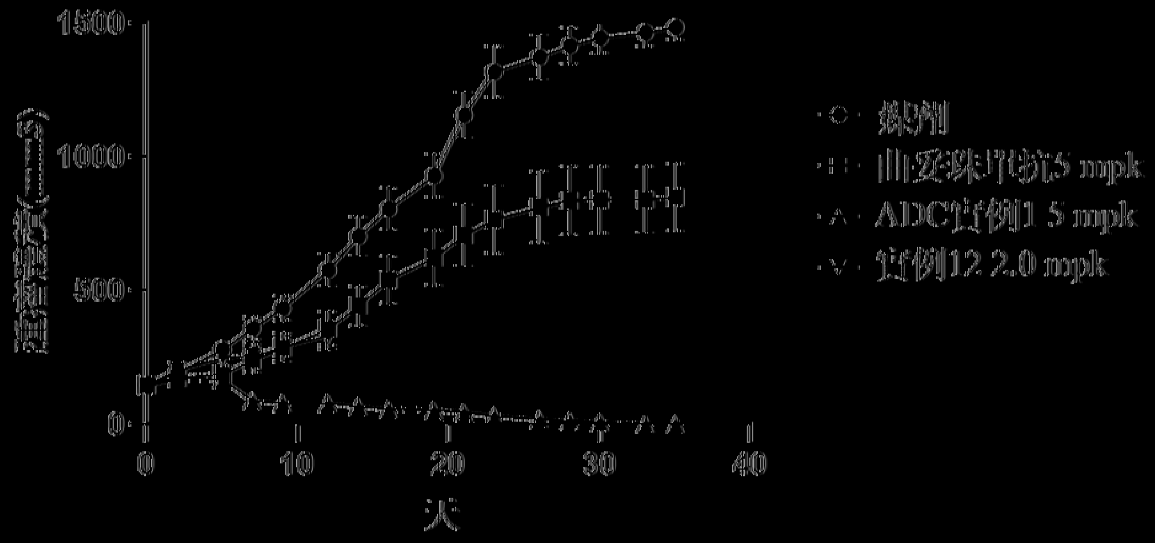
[(圖 5)]


DOHH2
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天
○ 媒劑
□ 實例12 2 mpk，腹膜內，QD，用2天，停4天，3個週期
△ 實例12 2 mpk，腹膜內，QD，用2天，停6天，3個週期

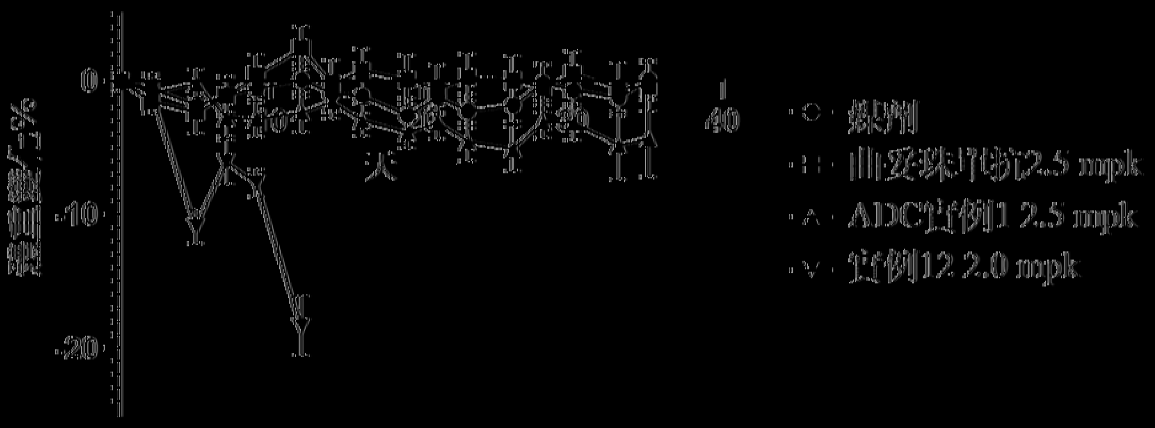
[圖 6]


1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
天
○ 媒劑
□ 曲妥珠單抗2.5 mpk
△ ADC實例1 2.5 mpk
▽ 實例12 2.0 mpk

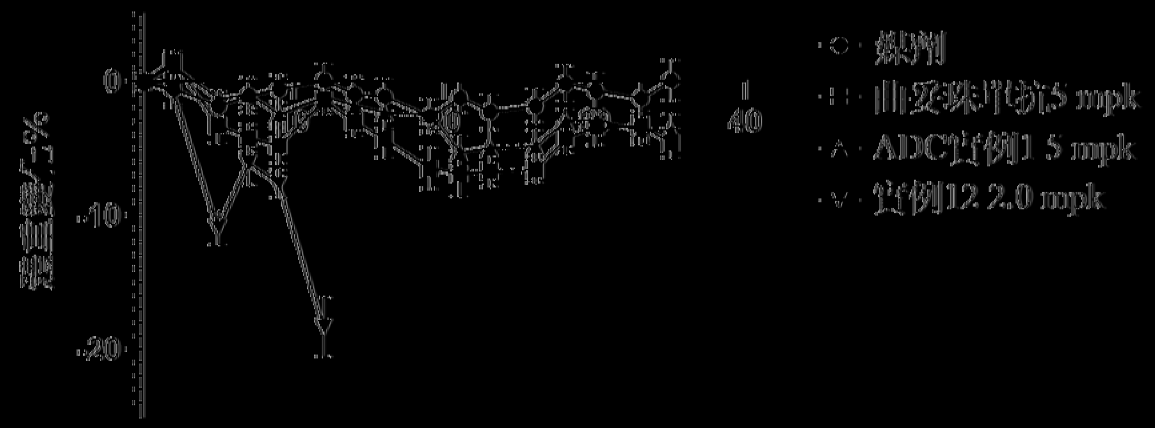
[圖 7]


1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
天
○ 媒劑
□ 曲妥珠單抗5 mpk
△ ADC實例1 5 mpk
▽ 實例12 2.0 mpk

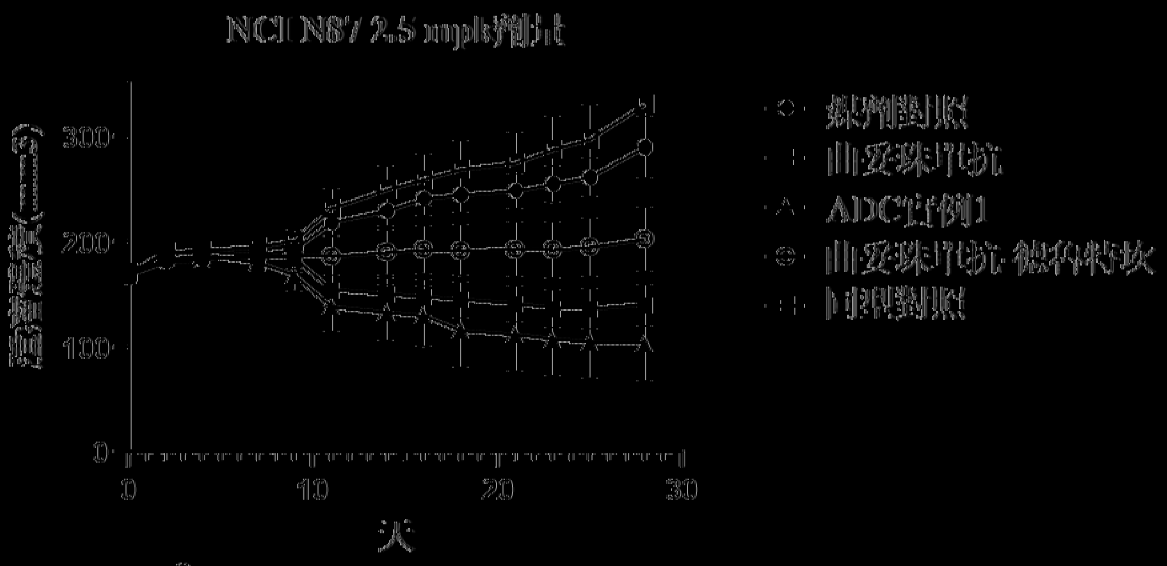
|(圖 8)|


0
-10
-20
40
天
○ 媒劑
□ 曲妥珠單抗2.5 mpk
△ ADC實例1 2.5 mpk
▽ 實例12 2.0 mpk

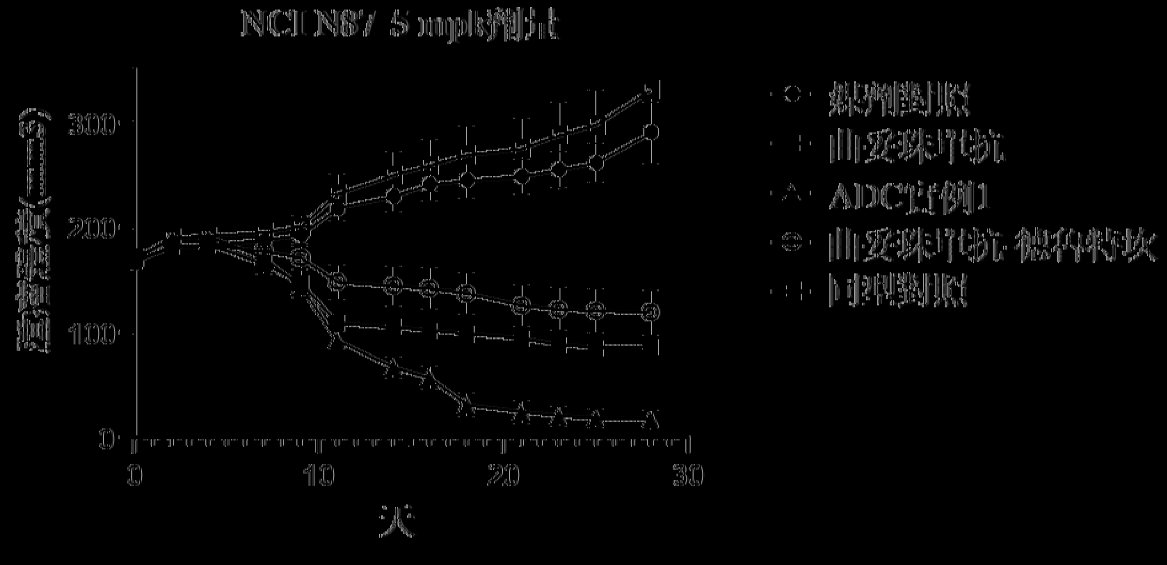
|(圖 9)|


0
-10
-20
40
○ 媒劑
□ 曲妥珠單抗5 mpk
△ ADC實例1 5 mpk
▽ 實例12 2.0 mpk

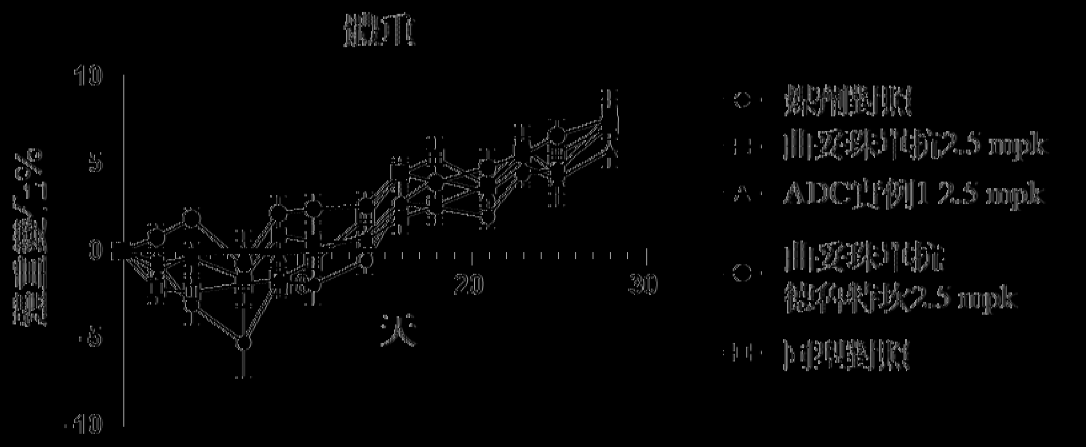
|(圖 10)|


NCI N87 2.5 mpk劑量
300
200
100
0
0
10
20
30
天
媒劑對照
曲妥珠單抗
ADC實例1
曲妥珠單抗-德魯特坎
同型對照

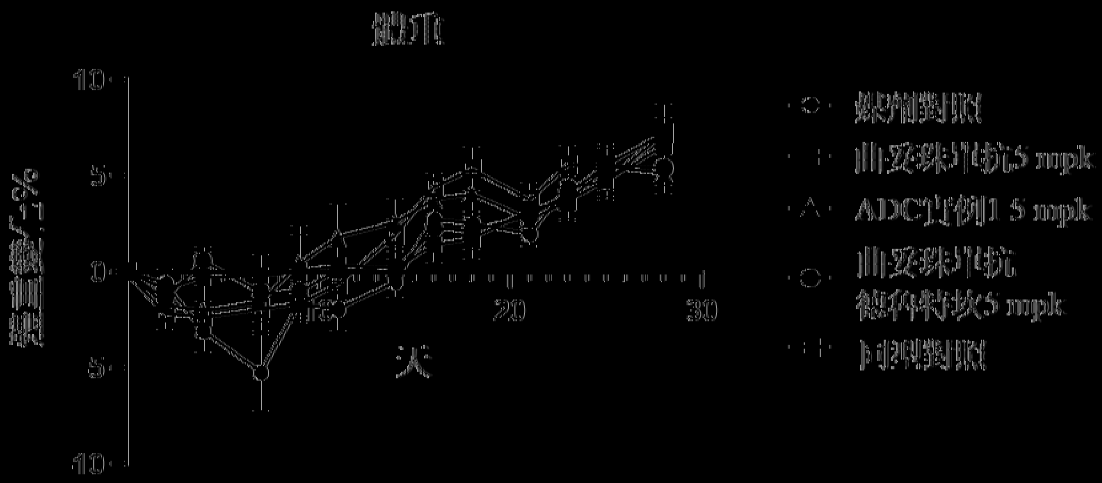
|(圖 11)|


NCI N87 5 mpk劑量
300
200
100
0
0
10
20
30
天
媒劑對照
曲妥珠單抗
ADC實例1
曲妥珠單抗-德魯特坎
同型對照

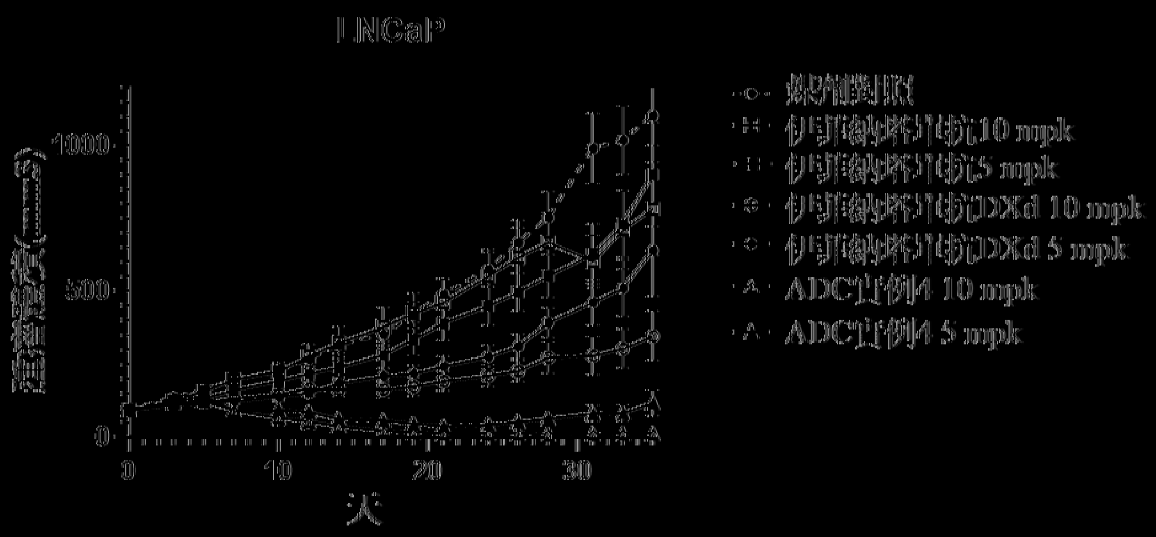
|(圖 12)|


體重
10
5
0
-5
-10
20
30
天
媒劑對照
曲妥珠單抗2.5 mpk
ADC實例1 2.5 mpk
曲妥珠單抗
德魯特坎2.5 mpk
同型對照

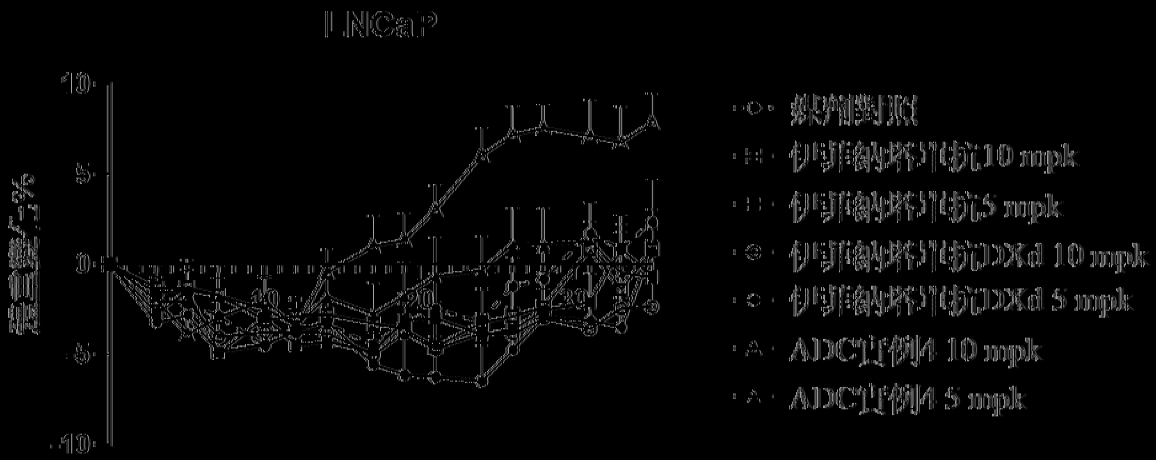
【圖 13A】


體重
10
5
0
-5
-10
20
30
天
媒劑對照
曲妥珠單抗5 mpk
ADC實例1 5 mpk
曲妥珠單抗
德魯特坎5 mpk
同型對照

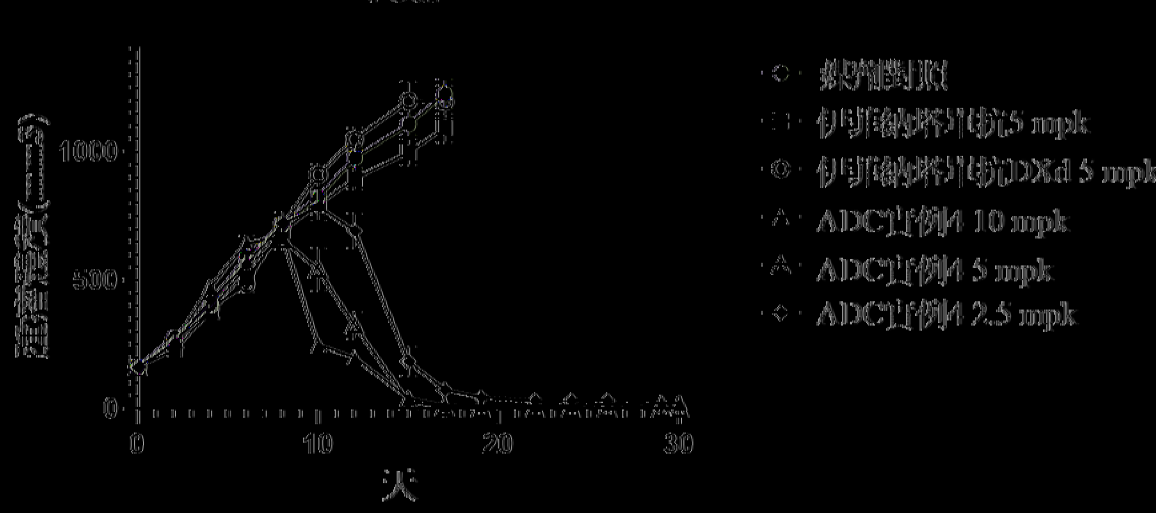
【圖 13B】


LNCaP
1000
500
0
0
10
20
30
天
媒劑對照
伊斯敏特別抗10 mpk
伊斯敏特別抗5 mpk
伊斯敏特別抗DXd 10 mpk
伊斯敏特別抗DXd 5 mpk
ADC實例4 10 mpk
ADC實例4 5 mpk

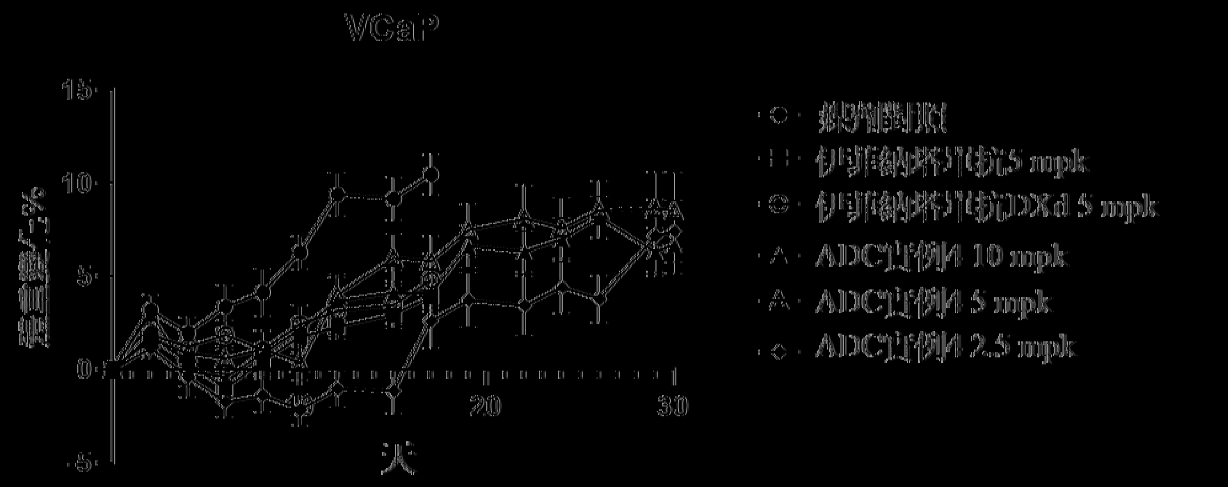
|(圖 14)|


LNCaP
10
5
0
-5
-10
10
20
30
媒劑對照
伊斯敏特別抗10 mpk
伊斯敏特別抗5 mpk
伊斯敏特別抗DXd 10 mpk
伊斯敏特別抗DXd 5 mpk
ADC實例4 10 mpk
ADC實例4 5 mpk

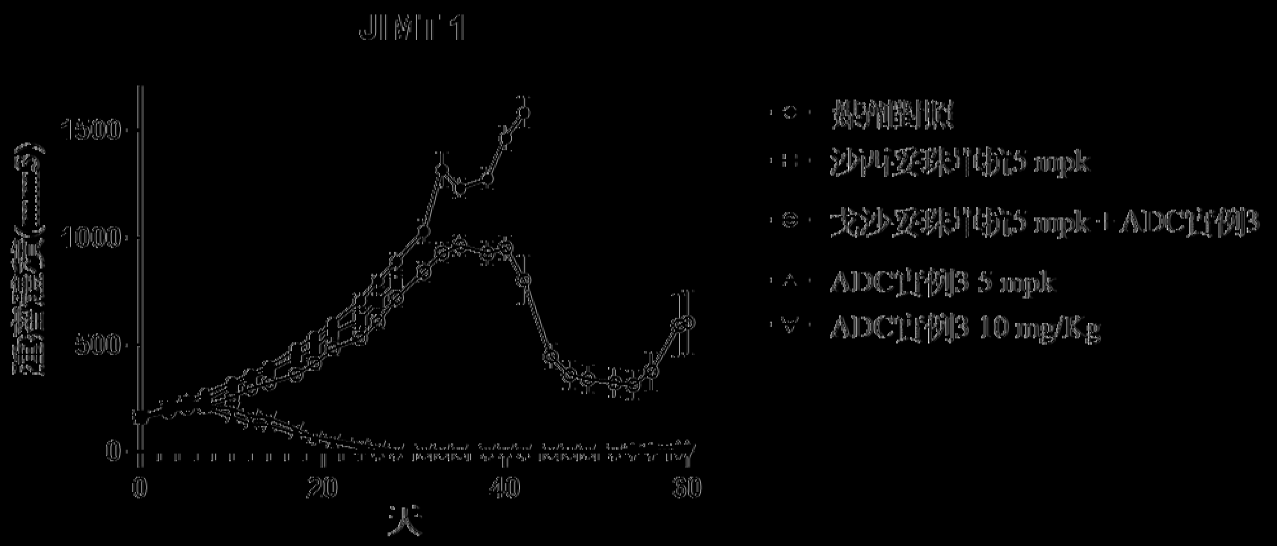
|(圖 15)|


VCaP
1000
500
0
0
10
20
30
天
媒劑對照
伊斯敏特別抗5 mpk
伊斯敏特別抗DXd 5 mpk
ADC實例4 10 mpk
ADC實例4 5 mpk
ADC實例4 2.5 mpk

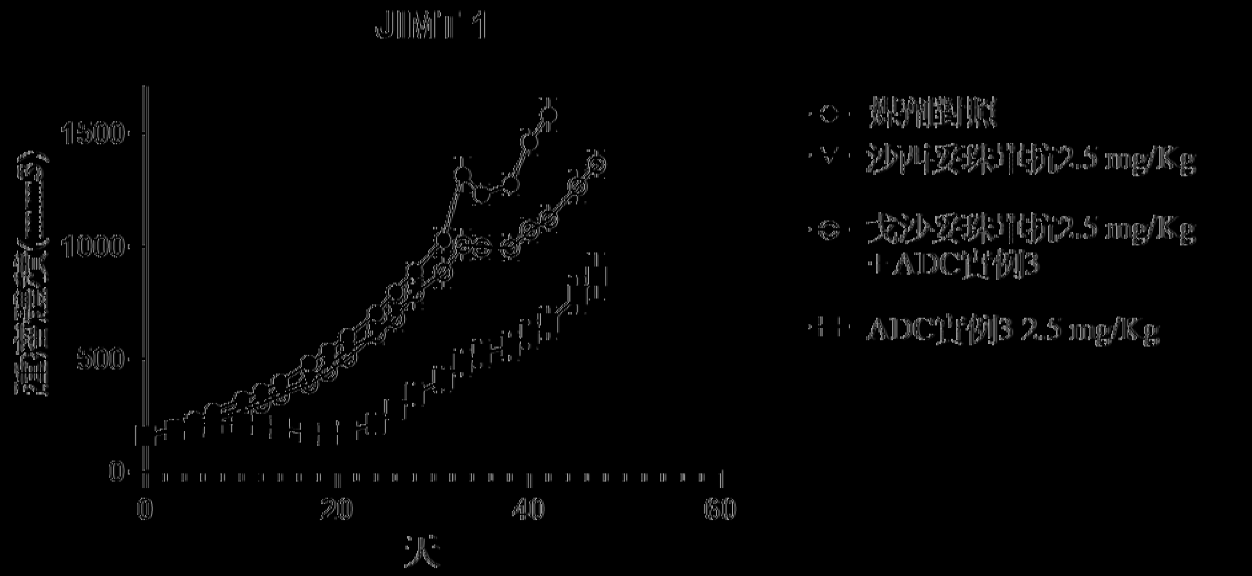
|(圖 16)|


VCaP
15
10
5
0
-5
20
30
天
○ 媒劑對照
□ 伊菲納塔片抗5 mpk
⊖ 伊菲納塔片抗DXd 5 mpk
△ ADC實例4 10 mpk
△ ADC實例4 5 mpk
◇ ADC實例4 2.5 mpk

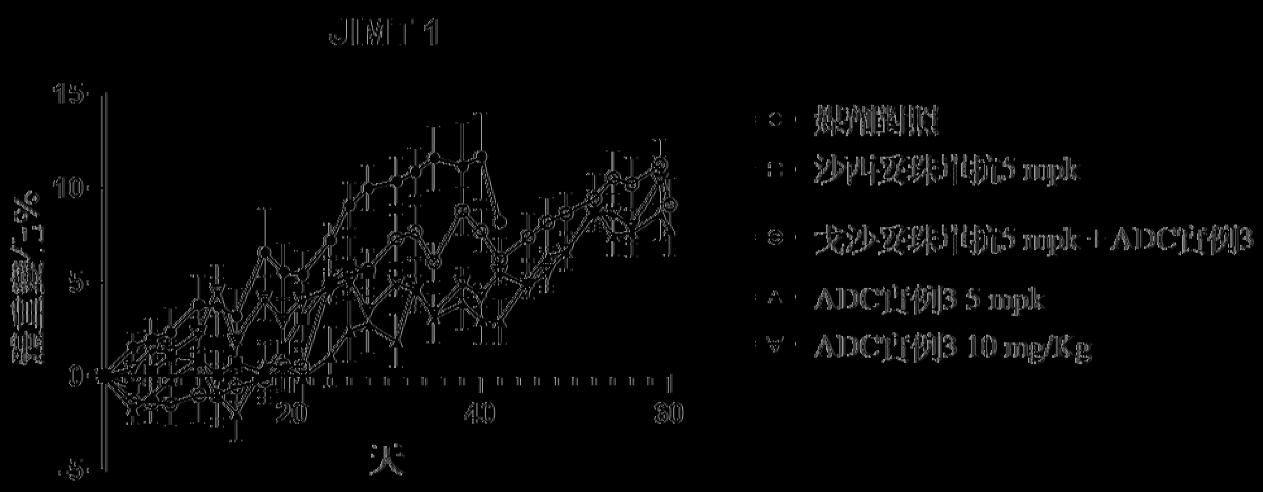
[圖 17]


JIMT 1
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天
○ 媒劑對照
□ 沙西妥珠片抗5 mpk
⊖ 戈沙妥珠片抗5 mpk + ADC實例3
△ ADC實例3 5 mpk
▽ ADC實例3 10 mg/Kg

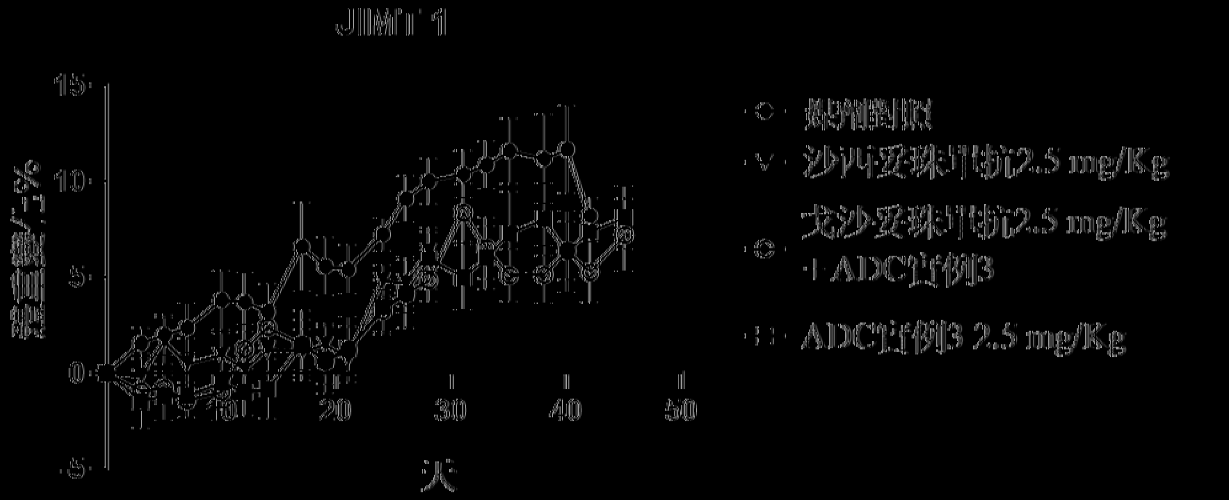
[圖 18]


JIMT 1
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天
○ 媒劑對照
▽ 沙西妥珠片抗2.5 mg/Kg
⊖ 戈沙妥珠片抗2.5 mg/Kg
+ ADC實例3
□ ADC實例3 2.5 mg/Kg

[圖 19]


JIMT 1
15
10
5
0
-5
20
40
60
天
○ 媒體對照
□ 沙西妥珠單抗5 mpk
⊖ 戈沙妥珠單抗5 mpk + ADC實例3
△ ADC實例3 5 mpk
▽ ADC實例3 10 mg/Kg

[圖 20]


JIMT 1
15
10
5
0
-5
10
20
30
40
50
天
○ 媒體對照
▽ 沙西妥珠單抗2.5 mg/Kg
⊖ 戈沙妥珠單抗2.5 mg/Kg + ADC實例3
□ ADC實例3 2.5 mg/Kg

[圖 21]