202308643

(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 202308643 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111117441 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/53 (2006.01)* *A61K31/706 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2021/05/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/093036
2021/06/17 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/100523
2022/04/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/086004

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時

(72)發明人：達斯卡拉基斯 尼基 DASKALAKIS, NIKKI (US)；古特克 克里斯汀娜 GUTTKE, CHRISTINA DIANE (US)；權珉徹 KWON, MIN CHUL (KR)；費倫堤 露西兒 FERRANTE, LUCILLE ANGELA (US)；帕克曼 凱思琳 PACKMAN, KATHRYN ELIZABETH (US)；皮耶奇 伊瓦 PIETSCH, EVA CHRISTINE (US)；菲利普 烏爾利克 PHILIPPAR, ULRIKE (DE)；薇赫斯特 廷恩 VERHULST, TINNE ANN J (BE)；博加爾 巴爾普利特 BHOGAL, BALPREET (US)；孫 宇 SUN, YU (US)；蔡偉 CAI, WEI (CN)；戴 學東 DAI, XUEDONG (US)；夸羅爾 奧利維爾 QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES (FR)；蘇靈 約翰尼斯 THURING, JOHANNES WILHELMUS J. (NL)；劉穎濤 LIU, YINGTAO (CN)；劉連柱 LIU, LIANZHU (CN)；徐 彥平 XU, YANPING (US)；付利強 FU, LIQIANG (CN)；厲銘 LI, MING (CN)；方李超 FANG, LICHAO (CN)；鄧向君 DENG, XIANGJUN (CN)；吳 艾莉西亞 NG, ALICIA TEE FUAY (US)；達維爾 尼可拉斯 DARVILLE, NICOLAS FREDDY J (BE)；潘德 維尼特 PANDE, VINEET (NL)

(74)代理人：何愛文；王仁君

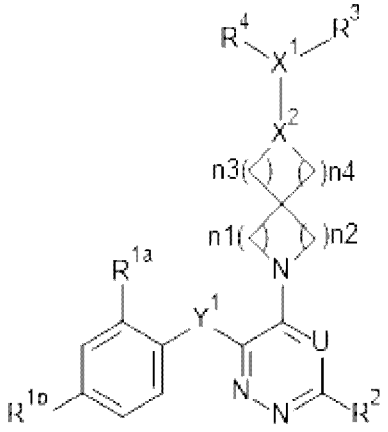
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 324 頁

(54)名稱

組合療法(二)

(57)摘要

揭露了組合，該等組合包含治療有效量的式 (I) 的 menin-MLL 抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的 BCL-2 抑制劑；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑。還揭露了使用此類組合治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法。化合物由式 (I) 表示如下：

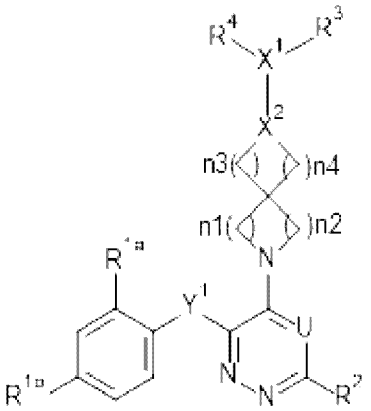


(I)

，

其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、U、Y^{1}、X^{1}、X^{2}、n1、n2、n3 和 n4 在本文中定義。

Disclosed are combinations comprising a therapeutically effective amount of a menin-MLL inhibitor of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof; and a therapeutically effective amount of a BCL-2 inhibitor; and optionally, a therapeutically effective amount of at least one other antineoplastic agent. Also disclosed are methods for treating a subject who has been diagnosed with a hematopoietic disorder using such combinations. Compounds are represented by Formula (I) as follows:



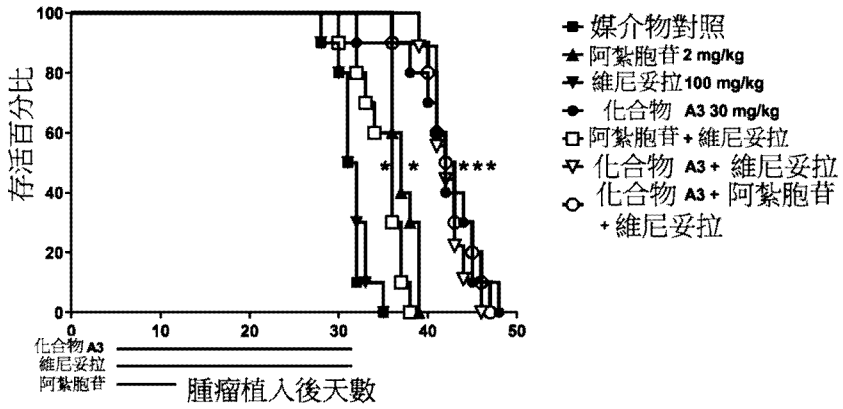
(I)

，

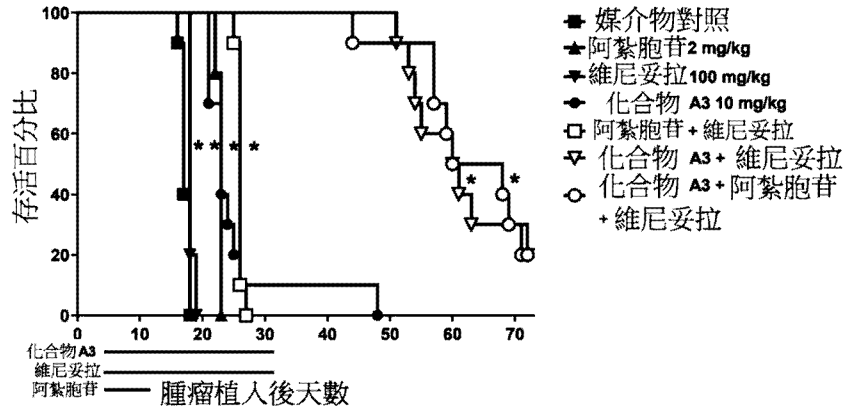
wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, U, Y^{1}, X^{1}, X^{2}, n1, n2, n3 and n4 are defined herein.

指定代表圖：

A

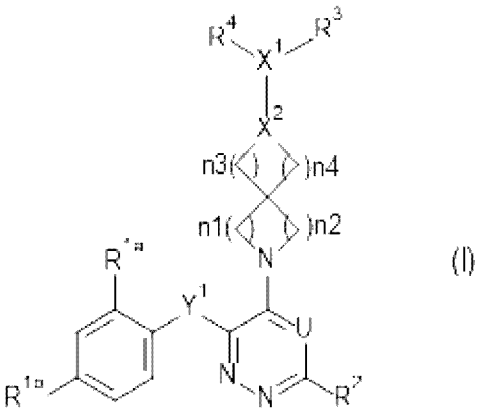

存活百分比
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
*
*
***
媒介物對照
阿紮胞苷2 mg/kg
維尼妥拉100 mg/kg
化合物 A3 30 mg/kg
阿紮胞苷+維尼妥拉
化合物 A3+ 維尼妥拉
化合物 A3+阿紮胞苷+維尼妥拉
化合物A3
維尼妥拉
阿紮胞苷
腫瘤植入後天數

B


存活百分比
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
* * * *
*
*
媒介物對照
阿紮胞苷2 mg/kg
維尼妥拉100 mg/kg
化合物 A3 10 mg/kg
阿紮胞苷+維尼妥拉
化合物 A3+ 維尼妥拉
化合物 A3+阿紮胞苷+維尼妥拉
化合物A3
維尼妥拉
阿紮胞苷
腫瘤植入後天數

【圖4】

特徵化學式：


R4
R3
X1
X2
n3
n4
n1
n2
N
R1a
Y1
U
N
N
R7

(I)

202308049

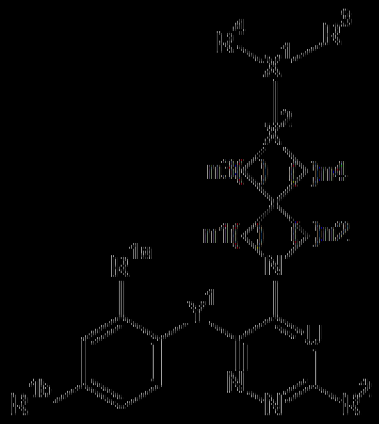
[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)] 組合療法(一)

[(英文發明名稱)] COMBINATION THERAPIES

[(中文)]

揭露了組合，該等組合包含治療有效量的式(I)的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的BCL-2抑制劑；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑。還揭露了使用此類組合治療已被診斷患有造血惡性的受試者之方法。化合物由式(I)表示如下：



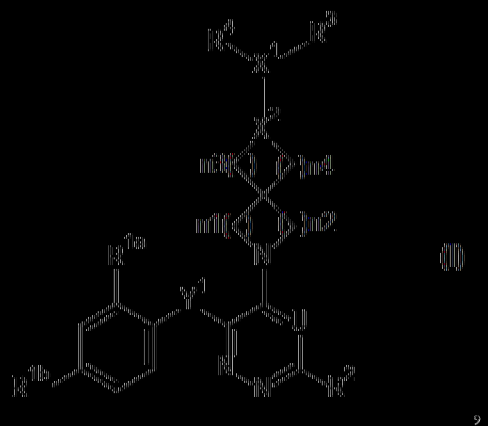
(I)，

其中R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^4、U、Y^1、X^1、X^2、n1、n2、n3和n4在本文中定義。

[(英文)]

Disclosed are combinations comprising a therapeutically effective amount of a menin-MLL inhibitor of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof; and a therapeutically effective amount of a BCL-2 inhibitor; and optionally, a therapeutically effective amount of at least one other antineoplastic agent. Also

disclosed are methods for treating a subject who has been diagnosed with a hematopoietic disorder using such combinations. Compounds are represented by Formula (I) as follows:

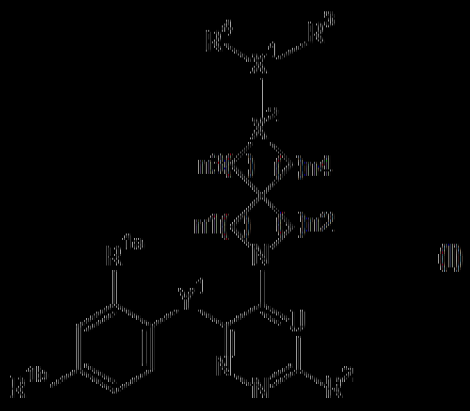


wherein R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^3, R^4, U, Y^1, X^1, X^2, n1, n2, n3 and n4 are defined herein.

[指定代表圖] 圖4A

[代表圖之符號簡單說明] 無

[特徵化學式]



【發明說明書】

【中文發明名稱】組合療法(二)

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPIES

【技術領域】

【0001】 本發明關於新穎組合，其包含治療有效量的式 (I) 的menin-混合譜系白血病1（menin-MLL）抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的B細胞淋巴瘤2（BCL-2）抑制劑；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑；以及關於用於治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法。

【先前技術】

【0002】 在 2020 年由 GLOBOCAN 記錄的 1000 萬例癌症死亡中，7.1%歸因於造血疾病。因此，迫切需要新的治療方式來治療造血障礙，包括急性骨髓性白血病（AML）、骨髓發育不良症候群（MDS）和急性淋巴母細胞白血病（ALL），如下文進一步詳述。

【0003】 AML係一種常見的血液系統惡性腫瘤，其發病率從年輕人的3:100,000上升到老年人的20:100,000以上。對於<60歲的患者，總存活（OS）為40%至50%，但對於>60歲的患者，僅為5%。大多數新診斷的AML患者年齡在60歲以上。在這個患者群體中，由於年齡和合併症導致治療相關死亡率增加，標準誘導化療通常不是一種選擇。不適合組合化療的AML患者的護理標準係使用低甲基化藥劑（阿紮胞苷（azacitidine）或地西他濱（decitabine））或低劑量阿糖胞苷進行治療。儘管有該等一線治療，但中位OS僅為10個月左右。在所有類

型的AML中，儘管有初始治療反應，但疾病復發很常見，並且是最常見的死亡原因。標準化療和同種異體幹細胞移植（如果使用）通常無法根除所有的腫瘤增殖細胞並選擇抗化療的白血病增殖亞植株。由於目前的治療選擇極為有限，因此對挽救療法無效的患者接受姑息治療。該等患者的中位存活為2個月。此外，新診斷的中危或高危MDS患者和標準護理後復發的患者預後差，進展為AML的風險高。因此，對於復發/難治性（R/R）AML和MDS患者、新診斷的根據年齡和合併症不適合誘導化療的AML患者以及新診斷的中/高/極高危MDS患者，迫切需要新的治療方式。

【0004】 ALL係一種血液系統惡性腫瘤，由骨髓和/或髓外部位的淋巴祖細胞分化、增殖和積累受損而傳播。ALL占所有白血病病例的12%，係最常見的兒童急性白血病，全球發病率預計為每100,000人1至4.75例。ALL占成人白血病的約20%。儘管目前療法的完全緩解率（CR）（80%至90%）很高，但大多數成年ALL患者會復發。成人和老年患者的5年總存活率為約30%至40%。因此，對於尤其是在成人和老年患者中的復發/難治性ALL，迫切需要新的治療方式。

【發明內容】

【0005】 本發明之實施方式關於式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和BCL-2抑制劑；和視需要，至少一種其他抗腫瘤劑的新穎組合。

【0006】 本發明之實施方式關於使用本文所述之menin-MLL抑制劑與BCL-2抑制劑；和視需要至少一種其他抗腫瘤劑組合用於治療已被診斷患有造血障礙（包括但不限於血癌）的受試者的用途。

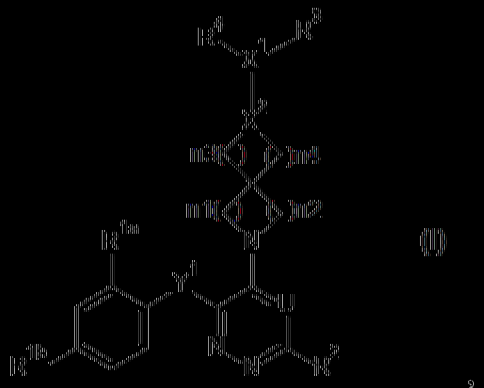
【0007】本發明之實施方式關於使用此類組合治療已被診斷患有造血障礙的受試者之新穎方法。新穎方法的實施方式包括向受試者施用治療有效量的如本文所述之menin-MLL抑制劑；和治療有效量的BCL-2抑制劑；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑；其中menin-MLL抑制劑係式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0008】本發明之實施方式關於使用此類組合治療已被診斷患有造血障礙的受試者之新穎方法。新穎方法的實施方式包括向受試者施用治療有效量的如本文所述之menin-MLL抑制劑；和治療有效量的BCL-2抑制劑，和治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑；其中menin-MLL抑制劑係式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0009】在一些實施方式中，本發明關於治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法，該等方法包括向該受試者施用治療有效量的式 (I) 的menin-MLL抑制劑，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的維奈妥拉（Venetoclax）或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0010】在一些實施方式中，本發明關於治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法，該等方法包括向該受試者施用治療有效量的式 (I) 的menin-MLL抑制劑，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；治療有效量的維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；和治療有效量的阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；其中維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物在施用menin-MLL抑制劑之前、同時或之後施用給受試者；並且其中阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物在施用menin-MLL抑制劑之前、同時或之後施用給受試者。

[0011] 在實施方式中，式(I)的menin-MLL抑制劑係：



，

及其互變異構物和立體異構形式，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；Hc1；或  ；

Hc1表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要額外部分的5員或6員單環芳香族環；

其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示F或Cl；

Y^1表示$-CR^{5a}R^{5b}-$、-O-或$-NR^{5c}-$；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和$-NR'^aR'^b$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

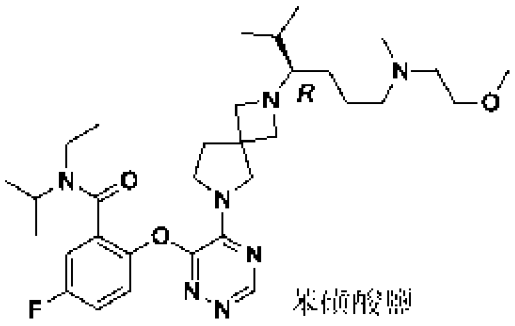
R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0012】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺苯磺酸鹽（besylate salt）（苯磺酸鹽（benzenesulfonate salt））：



，

及其溶劑化物。

【0013】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺苯磺酸鹽或其水合物。

【0014】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽或其溶劑化物。

【0015】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽或其水合物。

【0016】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式A。

【0017】 在特定實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽0.5-2.0當量水合物的結晶形式A。

【0018】 本發明之其他實施方式、特徵和優點將藉由以下詳細描述和本發明之實踐而變得明顯。

【圖式簡單說明】

【0019】 **[圖1]**係化合物**A4**：(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式A之X射線粉末繞射（XRPD）圖。

【0020】 **[圖2]**描繪了對照組和用包含不同量的化合物**A3**的方案治療的治療組的作為時間函數的腫瘤體積之比較。

【0021】 **[圖3]**描繪了對照組和用包含不同量的化合物**A3**的方案治療的治療組的作為時間函數的腫瘤百分比存活之比較（例如，Kaplan-Meier存活曲線）。

【0022】 **[圖4A]**描繪了在用媒介物，用維奈妥拉、阿紮胞苷或化合物**A3**單一療法，用維奈妥拉和阿紮胞苷或化合物**A3**和維奈妥拉的雙藥組合，或用化合物**A3**、維奈妥拉和阿紮胞苷的三藥組合治療後，具有已建立的OCI-AML3腫瘤的小鼠的作為時間函數的存活百分比之比較。

【0023】 **[圖4B]**描繪了在用媒介物，用維奈妥拉、阿紮胞苷或化合物**A3**單一療法，用維奈妥拉和阿紮胞苷或化合物**A3**和維奈妥拉的雙藥組合，或用化合物**A3**、維奈妥拉和阿紮胞苷的三藥組合治療後，具有已建立的MOLM-13腫瘤的小鼠的作為時間函數的存活百分比之比較。

【0024】 **[圖5A]**係maxR的等值線圖，其說明化合物**A3**與維奈妥拉組合對MOLM-13細胞體外增殖之作用。

【0025】 **[圖5B]**係maxR的等值線圖，其說明了化合物**A3**與阿紮胞苷和維奈妥拉組合對MOLM-13細胞體外增殖之作用。

【0026】 **[圖6A]**係maxR的等值線圖，其說明化合物**A4**與地西他濱組合對MOLM-13細胞體外增殖之作用。

【0027】 **[圖6B]**係maxR的等值線圖，其說明了化合物**A4**與地西他濱和維奈妥拉組合對MOLM-13細胞體外增殖之作用。

【0028】 **[圖7A]**係maxR的等值線圖，其說明化合物**A4**與地西他濱組合對OCI-AML3細胞體外增殖之作用。

【0029】 **[圖7B]**係maxR的等值線圖，其說明了化合物**A4**與地西他濱和維奈妥拉組合對OCI-AML3細胞體外增殖之作用。

【實施方式】

【0030】 如本文使用的術語「鹵基」或「鹵素」表示氟、氯、溴以及碘。

【0031】 如本文使用的前綴「C_{x-y}」（其中x和y係整數）係指一個給定基團中碳原子的數目。因此，C_{1-6}烷基基團含有從1至6個碳原子等等。

【0032】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-4}烷基」表示具有從1到4個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基團，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0033】 類似的，如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-6}烷基」表示具有從1到6個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基團，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、正己基等。

【0034】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{3-6}環烷基」定義了飽和的、具有從3個到6個碳原子的環狀烴基團，如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0035】 技術人員將清楚的是，$S(=O)_2$或SO_2表示磺醯基部分。

【0036】 技術人員將清楚的是，CO或C(=O)表示羰基部分。

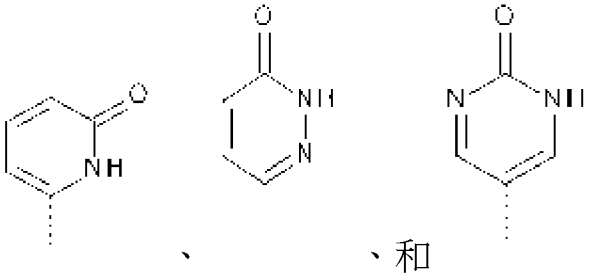
【0037】 熟悉該項技術者將清楚的是，例如-CRR-的基團表示

【0038】  。這種基團的實例係-CR5aR^{5b}-。

【0039】 熟悉該項技術者將清楚的是，基團如-NR-表示  。這種基團的實例係-NR^{5c}-。

【0040】 「含有一個、兩個、或三個氮原子和視需要羰基部分的單環5員或6員芳香族環」的非限制性實例包括但不限於吡唑基、咪唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、三吩基、或1,2-二氫-2-側氧基-4-吡啶基。

【0041】 技術人員將理解含有一個、兩個、或三個氮原子和羰基部分的5員或6員的單環芳香族環包括但不限於


、 、和 。

【0042】 當任何變數在任何成分中出現多於一次時，每條定義皆為獨立的。

【0043】 當任何變數在任何式（例如式 (I)）中出現多於一次時，每條定義係獨立的。

【0044】 通常，每當術語「取代的」用於本發明時，除非另外指明或從上下文係清楚的，它意在表示在使用「取代的」這種表述中表示的原子或基團上的一個或多個氫（特別是從1至4個氫、更特別是從1至3個氫、較佳的是係1或2個氫、更較佳的是係1個氫）被選自所表示組的選擇項替換，其條件係未超過正常的化合價，並且該取代導致了化學上穩定的化合物，即足夠穩健以承受從反應混合物分離至有用的純度的化合物（在反應例如藉由矽膠層析的純化後分離）。在特定的實施方式中，當取代基的數目未明確規定時，取代基的數目係一。

【0045】 取代基和/或變數的組合係可容許的，只要此類組合產生化學上穩定的化合物即可。「穩定的化合物」在此上下文中意在指示足夠穩健以經受住從反應混合物（反應後分離，例如藉由矽膠層析純化）分離到適用純度程度的化合物。

【0046】 技術人員將理解術語「視需要取代的」意指使用「視需要取代的」這種表述中表示的原子或基團可以是或可以不是取代的（這分別意指取代的或未取代的）。

【0047】 當一個部分上存在兩個或更多個取代基時，在可能的情況下並且除非另外指明或從上下文係清楚的，該等取代基可以替換相同原子上的氫，或者該等取代基可以替換在該部分不同原子上的氫原子。

【0048】 在本發明之上下文中，如果沒有另外說明「飽和」意指「完全飽和」。

【0049】除非另外指定或上下文中是明確的，芳香族環基團可藉由任何可用的環碳原子（C連接的）或氮原子（N連接的）與式(I)的分子的剩餘部分附接。

【0050】除非另外指定或上下文中是明確的，否則在可能的情況下，芳香族環基團在根據實施方式的碳和/或氮原子上可以視需要被取代。

【0051】如本文所用，術語「包含」涵蓋術語「由……組成」和「基本上由……組成」。本文使用術語「包含」描述的所有實施方式也適用於本發明之其中術語「包含」限於「由……組成」的實施方式。同樣，本文使用術語「包含」描述的所有實施方式也適用於本發明之其中術語「包含」限於「基本上由……組成」的實施方式。

【0052】如本文使用的術語「受試者」係指係或已經係治療、觀察或實驗的對象的動物，較佳的是哺乳動物（例如貓、狗、靈長類動物或人類），更較佳的是人。

【0053】如本文使用的術語「治療有效量」意指活性化合物或藥物試劑引發組織系統（動物或人）的生物或醫藥反應的量，所述生物或醫藥反應正為研究者、獸醫、醫藥醫生或其他臨床醫生所尋求，包括所治療的疾病或障礙的症狀的減輕或逆轉。

【0054】術語「組成物」旨在涵蓋包含指定量的指定成分的產品，以及任何直接或間接由指定量的指定成分的組合產生的產品。

【0055】如本文使用的術語「治療（treatment和treating）」旨在係指其中可能減緩、中斷、遏制或阻止障礙的進展或改善其一種或多種症狀的所有過程，但未必表示所有症狀都全部消除。

【0056】 如本文使用的具有僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的任何化學式，或另外表示為圍繞一個或多個原子具有特別組態（例如 *R*，*S*）的化學式，考慮每種可能的立體異構物，或兩種或更多種立體異構物的混合物。

【0057】 在上文和下文中，術語「一種或多種式 (I) 的化合物」意指包括其互變異構物和其立體異構形式。

【0058】 在上文和下文中，術語「一種或多種式 (Z) 的化合物」意指包括其互變異構物和其立體異構形式。

【0059】 術語「立體異構物」、「立體異構形式」或「立體化學異構形式」在上文或下文中可互換地使用。

【0060】 本發明包括本發明之化合物呈純立體異構物形式或呈兩種或更多種立體異構物的混合物形式的所有立體異構物。

【0061】 鏡像異構物為彼此不可重疊的鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的 1 : 1 混合物係外消旋物或外消旋混合物。

【0062】 阻轉異構物（atropisomer）（或限制組態異構物（atropoisomer））係具有特定空間組態的立體異構物，該特定空間組態由大空間位阻所致的圍繞單鍵受限制的旋轉所產生。式 (I) 的化合物的所有阻轉異構形式旨在包括在本發明之範圍內。

【0063】 非鏡像異構物（或非鏡像異構物）為不是鏡像異構物的立體異構物，即它們並非為鏡像關係。如果化合物含有雙鍵，則該等取代基可以呈 *E* 或 *Z* 組態。

【0064】 二價環狀飽和或部分飽和基團上的取代基可以具有順式組態或反式組態；例如，如果化合物含有二取代的環烷基基團，則該等取代基可以呈順式組態或反式組態。

【0065】 因此，本發明包括鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物，只要化學上可能即可。

【0066】 所有那些術語（即鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物）的含義為技術人員所已知。

【0067】 絕對組態係根據卡恩-英戈爾德-普雷洛格（Cahn-Ingold-Prelog）系統指定的。不對稱原子處的組態由 *R* 或 *S* 規定。絕對組態未知的經過拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如，絕對組態未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

【0068】 當鑒定特定的立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於 50%、較佳的是少於 20%、更較佳的是少於 10%、甚至更較佳的是少於 5%，特別是少於 2%並且最較佳的是少於 1%的其他立體異構物相關聯。因此，當式 (I) 的化合物例如被指定為 (R) 時，這意指該化合物基本上不含 (*S*) 異構物；當式 (I) 的化合物例如被指定為 *E* 時，這意指該化合物基本上不含 *Z* 異構物；當式 (I) 的化合物例如被指定為順式時，這意指該化合物基本上不含反式異構物。

【0069】 一些根據式 (I) 的化合物還能以其互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確表示，但是此類形式在它們可能存在的情況下旨在包括在本發明之範圍內。由此得出，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

【0070】 藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽和鹼加成鹽。可以藉由常規手段，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一個或多個當量的適當的鹼或酸、視需要在溶劑中或在其中該鹽不可溶的介質中進行反應，之後使用標準技術（例如，在真空中，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）去除所述溶劑或所述介質來形成此類鹽。鹽還可以藉由例如使用適合的離子交換樹脂將呈鹽形式的本發明之化合物的反離子與另一種反離子進行交換來製備。

【0071】 如在上文或下文中所提及的藥學上可接受的鹽意在包含式 (I) 的化合物及其溶劑化物能夠形成的有治療活性的無毒的酸鹽和鹼鹽形式。

【0072】 適當的酸包括例如，無機酸，如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或有機酸，例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸以及類似酸。相反地，可以藉由用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

【0073】 還可以藉由用適當的有機和無機鹼處理將含有酸性質子的式 (I) 的化合物及其溶劑化物轉化為它們的無毒金屬或胺鹽形式。

【0074】 適當的鹼鹽形式包含例如銨鹽，鹼金屬及鹼土金屬鹽例如鋰、鈉、鉀、銫、鎂、鈣鹽等，與有機鹼（例如一級、二級及三級脂肪族及芳香族胺，如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇

胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啶、哌啶、味啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、□昆啶、吡啶、喹啉和異喹啉）的鹽；苄星青黴素、N-甲基-D-葡糖胺、海巴明鹽、以及與胺基酸（例如像精胺酸、離胺酸等）的鹽。相反地，可以藉由用酸處理將該鹽形式轉化成游離酸形式。

【0075】 術語「前驅藥」包括任何化合物，其在口服或腸胃外施用（尤其是口服施用）後，在體內代謝成實驗上可檢測的量的（更）有活性的形式，並且是在預定的時間之內（例如在0.5與24小時之間的給藥間隔，或例如在6與24小時之間的給藥間隔之內（即每天一次至四次））。為了避免疑問，術語「腸胃外」施用包括除了口服施用外所有的施用形式，特定地為靜脈內（IV）、肌內（IM）、和皮下（SC）注射。

【0076】 前驅藥可以按以下的方式藉由修飾存在於化合物上的官能基來製備，該方式使得當向哺乳動物受試者施用此類前驅藥時，該等修飾在體內被切割。通常，藉由合成具有前驅藥取代基的母體化合物來完成該等修飾。通常，前驅藥包括化合物，其中羥基、胺基、巯基、羧基或羰基基團被結合到在體內可以被切割的任何基團上以分別再生成游離的羥基、胺基、巯基、羧基或羰基基團。

【0077】 前驅藥的實例包括但不限於，羥基官能基的酯和胺基甲酸酯、羧基官能基的酯基、N-醯基衍生物和N-曼尼希鹼。有關前驅藥的一般資訊可以例如在Bundegaard, H.「Design of Prodrugs [前驅藥的設計]」第l-92頁, 紐約牛津愛思唯爾出版社(Elesevier, New York-Oxford) (1985)中找到。

【0078】 術語溶劑化物包括式 (I) 的化合物能夠形成的其溶劑加成形式以及其鹽。此類溶劑加成形式的實例係例如水合物、醇化物等。

【0079】如在以下描述之方法中製備的本發明之化合物可以合成為鏡像異構物的混合物形式，特別是鏡像異構物的外消旋混合物，該等鏡像異構物可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。分離式 (I) 的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物的鏡像異構形式的方式關於使用手性固定相的液相層析。所述純立體化學異構形式還可以來源於適當起始材料的相應的純立體化學異構形式，條件係反應立體定向地發生。較佳的是，如果特定的立體異構物係所希望的，則所述化合物將藉由立體定向製備方法來合成。該等方法將有利地採用鏡像異構物純的原材料。

【0080】如本文使用的術語「鏡像異構物純的」意指產物含有至少按重量計80%的一種鏡像異構物和按重量計20%或更少的另一種鏡像異構物。較佳的是該產物含有至少按重量計90%的一種鏡像異構物和按重量計10%或更少的另一種鏡像異構物。在最較佳的實施方式中，術語「鏡像異構物純的」意指組成物含有至少按重量計99%的一種鏡像異構物和1%或更少的另一種鏡像異構物。

【0081】本發明還包括同位素標記的化合物，該等同位素標記的化合物與本文列舉的那些相同，但是事實上一個或多個原子被原子質量或質量數不同於自然中通常發現（或自然中發現的最多的那一個）的原子質量或質量數的原子所替換。

【0082】如本文所指定的任何特定的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被認為係在本發明之範圍之內，不論係天然存在的或係合成產生的，不論具有天然豐度或呈同位素富集的形式。可以併入到本發明之化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，諸如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、

^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 和 ^{82}Br。較佳的是，同位素選自由以下組成之群組：^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C 和 ^{18}F。較佳的是，同位素選自 ^{2}H、^{3}H、^{11}C 和 ^{18}F 的組。更較佳的是，同位素係 ^{2}H、^{3}H、或 ^{13}C。更較佳的是，同位素係 ^{2}H 或 ^{13}C。更較佳的是，同位素係 ^{2}H。特別地，氘代化合物和富含 ^{13}C 的化合物旨在包括在本發明之範圍內。特別地，氘代化合物旨在包括在本發明之範圍內。

【0083】 某些同位素標記的化合物（例如，用^{3}H和^{14}C標記的那些）例如在底物組織分佈測定中可以是有用的。氚化（^{3}H）和碳-14（^{14}C）同位素係有用的，因為它們易於製備和檢測。此外，用更重同位素（諸如氘）（即，^{2}H）取代可以提供由於更大的代謝穩定性而產生的某些治療優點（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）並且因此在一些環境下可以是較佳的。正電子發射同位素（諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F）對於正電子發射斷層術（PET）研究係有用的。癌症中的PET成像在幫助定位和鑒定腫瘤、對疾病分階段並確定適合的治療方法中有效用。人癌細胞過表現許多潛在的疾病特異性分子靶標的受體或蛋白質。以高親和力和特異性結合腫瘤細胞上的此類受體或蛋白質的放射標記的示蹤劑具有診斷成像和靶向放射性核素治療的巨大潛力（Charron，Carlie L. 等人，Tetrahedron Lett. [四面體通訊] 2016, 57(37), 4119-4127）。另外，靶特異性PET放射性示蹤劑可以用作生物標誌物來檢查和評估病理學，例如藉由測量靶標表現和治療反應（Austin R.等人，Cancer Letters [癌症通訊] (2016)，doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008）。

【0084】 含有一種或多種本文所述化合物的固體口服劑型，例如片劑或膠囊劑，可以酌情一次以至少一種劑型施用。還有可能以緩釋配製物的形式施用該化合物。

【0085】 可施用本文所述化合物的其他口服形式包括酏劑、溶液劑、糖漿劑和懸浮液；每種形式都視需要含有調味劑和著色劑。

【0086】 可替代地，本文所述之一種或多種化合物可以藉由（氣管內或鼻內）吸入施用或者以栓劑或陰道栓的形式施用，或者它們可以以洗劑、溶液、霜劑、軟膏或撲粉的形式局部應用。例如，它們可以將其摻入霜劑中，該霜劑包含聚乙二醇或液體石蠟的水乳液，由其組成和/或基本上由其組成。它們也可以將其以霜劑重量的約1%至約10%之間的濃度摻入軟膏中，該軟膏包含蠟或軟石蠟基質以及可能需要的任何穩定劑和防腐劑，由其組成和/或基本上由其組成。替代的施用方式包括藉由使用皮膚或透皮貼劑的透皮施用。

【0087】 本發明方法中使用的藥物組成物（以及單獨的化合物）也可以腸胃外注射，例如，海綿竇內、靜脈內、肌肉內、皮下、皮內或鞘內注射。在這種情況下，該等組成物還將包括合適的載體、合適的賦形劑、和合適的稀釋劑中的至少一種。

【0088】 對於腸胃外施用，本發明之藥物組成物最好以無菌水溶液的形式使用，該無菌水溶液可含有其他物質，例如足夠的鹽和單糖，從而使該溶液與血液等滲。

【0089】 對於經頰或舌下施用，本發明之藥物組成物可以按以下形式施用：能夠按照常規方式進行配製的片劑或錠劑的形式。

【0090】 作為進一步的實例，含有式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、和BCL-2抑制劑和視需要的至少一種其他抗腫瘤劑作為活性成分的藥物組成物可以藉由將該一種或多種化合物與藥學上可接受的載劑、藥學上可接受的稀釋劑、和/或藥學上可接受的賦形劑混合來製備。載體、賦形劑和稀釋

劑可以採用多種形式，這取決於期望的施用途徑（例如，口服、腸胃外等）。因此，對於液體口服製劑（例如懸浮液、糖漿劑、酏劑和溶液），合適的載體、賦形劑和稀釋劑包括水、甘油、油類、醇類、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑等等；對於固體口服製劑（例如散劑、膠囊劑和片劑），合適的載體、賦形劑和稀釋劑包括澱粉、糖、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑等等。固體口服製劑還可以視需要用例如糖的物質包衣，或腸溶包衣以調節吸收和崩散的主要部位。對於腸胃外施用，載體、賦形劑和稀釋劑通常將包括無菌水，並且可以添加其他成分以增加該組成物的溶解性和保存。也可以利用水載體以及適當的添加劑（例如增溶劑和防腐劑）來製備可注射的懸浮液或溶液。

【0091】 根據具體實施方式，使用治療有效量的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和BCL-2抑制劑和視需要的至少一種其他抗腫瘤劑之方法可以包括在對於平均（70 kg）人每天約1次至約(4x)的方案中約0.1 mg至約3000 mg的劑量範圍，或其中任何特定量或範圍，特別是約1 mg至約1000 mg，或其中任何特定量或範圍的活性成分；然而，對於熟悉該項技術者而言顯而易見的是，式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、和BCL-2抑制劑和視需要的至少一種其他抗腫瘤劑的治療有效量會因所治療的疾病、綜合症、病症和障礙而異。

【0092】 本發明之一個實施方式關於使用用於口服施用的藥物組成物之方法，該藥物組成物包含約1 mg至約500 mg的量的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。有利地，式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物可以以單次日劑量施用，或者總日劑量可以以每天2、3和(4x)的分劑量施用。

【0093】 待施用的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的最佳劑量可以容易地確定，並且將隨所使用的特定化合物，施用方式，配製物的強度以及造血障礙的進展而變化。此外，與所治療的具體受試者相關的因素，包括受試者性別、年齡、體重、飲食以及施用時間，將導致需要調節劑量以達到適當的治療水平和期望的治療效果。因此，上述劑量係平均情況的示例。當然，可存在其中應當使用更高或更低的劑量範圍的個別情況，並且該等在本發明之範圍內。

【0094】 每當向有需要的受試者施用式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物時，式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物可以以前述組成物和劑量方案中的任一種或者藉由本領域建立的那些組成物和劑量方案來施用。

【0095】 本發明之實施方式關於使用用於靜脈內或皮下施用的藥物組成物之方法，該藥物組成物包含約1 mg至約500 mg的量的BCL-2抑制劑。有利地，能以單次日劑量施用BCL-2抑制劑，或者可以以每天兩次、三次和(4x)的分劑量施用每日總劑量。

【0096】 待施用的BCL-2抑制劑的最佳劑量可以容易地確定，並且將隨所使用的特定化合物，施用方式，配製物的強度以及疾病、綜合症、病症或障礙的進展而變化。此外，與所治療的具體受試者相關的因素，包括受試者性別、年齡、體重、飲食以及施用時間，將導致需要調節劑量以達到適當的治療水平和期望的治療效果。因此，上述劑量係平均情況的示例。當然，可存在其中應當使用更高或更低的劑量範圍的個別情況，並且該等在本發明之範圍內。

【0097】每當對有需要的受試者施用BCL-2抑制劑時，BCL-2抑制劑可以任何前述組成物和劑量方案或藉由本領域中建立的那些組成物和劑量方案施用。

【0098】如本文所用，術語「menin-MLL抑制劑」在科學領域中是指menin和混合譜系白血病1(MLL1)(也稱為組蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶2A(KMT2A))之間的蛋白質-蛋白質相互作用的抑制劑（UniProt登錄號# Q03164），其抑制或降低menin-MLL1活性。本文所述之Menin-MLL抑制劑揭露於PCT/CN2020/137266（其於2021年6月24日以WO 2021/121327公開），其藉由引用以其全文併入本文，並且還揭露了相應的合成方案和分析表徵。

【0099】如本文所用，術語「BCL-2抑制劑」係指抑制或降低BCL-2活性的藥劑。

【0100】如本文所用，術語「抗腫瘤劑」係指治療癌症的任何藥劑。

【0101】如本文所用，術語「低甲基化劑」係指抑制或降低DNA甲基化的藥劑。

【0102】如本文所用，術語「激酶抑制劑」係指抑制或降低至少一種激酶（例如，酪胺酸和/或絲胺酸激酶，例如fms樣受體酪胺酸激酶-3（FLT3）、布魯頓酪胺酸激酶（BTK）、Abelson酪胺酸激酶1（ABL）、Aurora絲胺酸/酪胺酸激酶）的活性的藥劑。

【0103】如本文所用，術語「FLT-3抑制劑」係指根據其對fms樣受體酪胺酸激酶-3（FLT3）及其相關下游靶標的效力和特異性分類為第一代和下一代抑制劑的酪胺酸激酶抑制劑（TKI）。

【0104】 如本文所用，術語「CD20抑制劑」係指降低CD20活性的任何藥劑。

【0105】 如本文所用，術語「異檸檬酸脫氫酶（IDH）抑制劑」係指干擾三羧酸（TCA）循環中異檸檬酸轉化為α-酮戊二酸（α-KG）的任何藥劑。

【0106】 如本文所用，術語「免疫調節性抗腫瘤劑」係指增強抗腫瘤免疫細胞活性的任何藥劑。

【0107】 如本文所用，術語「計劃性細胞死亡蛋白1（PD-1）抑制劑」係指抑制或降低PD-1活性的任何藥劑。

【0108】 如本文所用，術語「二氫乳清酸脫氫酶（DHODH）抑制劑」係指抑制或降低二氫乳清酸脫氫酶活性的任何藥劑。

【0109】 如本文所用，除非另有說明，否則術語「影響」或「受影響」（當指代受menin-MLL活性的抑制或改變影響的疾病、病症或醫學狀況時）包括所述造血障礙的一種或多種症狀或表現的頻率和/或嚴重程度降低；和/或包括預防所述造血障礙的一種或多種症狀或表現的發展或造血障礙的發展。

【0110】 如本文所用，術語「造血障礙」係指與血液和血漿的細胞組分的產生相關的任何障礙，包括但不限於血癌。

【0111】 根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合。

【0112】 根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用作藥物。

【0113】 根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用於製造藥物。

【0114】 根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用於製備用於治療或預防本文所述之任何一種疾病病症的藥物。

【0115】根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用於預防或治療，特別是治療如本文所述之疾病。

【0116】根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用於預防或治療，特別是治療造血障礙，包括但不限於血癌，包括但不限於淋巴瘤、骨髓瘤和白血病。

【0117】根據一個實施方式，本發明提供如本文所述之組合，用於預防或治療，特別是治療造血障礙。

【0118】根據一個實施方式，造血障礙選自但不限於淋巴瘤、骨髓瘤、骨髓增生異常和白血病。

【0119】根據一個實施方式，造血障礙係選自霍奇金病淋巴瘤和非何杰金氏淋巴瘤的淋巴瘤。

【0120】根據一個實施方式，淋巴瘤係非霍奇金病，即柏基特氏淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤或血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤（AILT）。

【0121】根據一個實施方式，造血障礙係骨髓瘤。根據一個實施方式，造血障礙係多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症或漿細胞瘤。

【0122】根據一個實施方式，造血障礙係骨髓增生異常，包括但不限於骨髓發育不良症候群（MDS）。

【0123】根據一個實施方式，造血障礙係白血病。

【0124】根據一個實施方式，造血障礙係選自急性白血病和慢性白血病的白血病。根據一個實施方式，白血病係急性白血病。根據一個實施方式，白血病係慢性白血病。

【0125】根據一個實施方式，造血障礙係髓性白血病、髓細胞白血病、成淋巴球性白血病或淋巴球性白血病。根據一個實施方式，造血障礙係白血病，其選自但不限於急性淋巴球性白血病（ALL）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性特發性骨髓纖維化（MF）、慢性髓細胞白血病（CML）、T細胞幼淋巴球性白血病（T-PLL）、B細胞幼淋巴球性白血病（B-PLL）、慢性中性粒細胞白血病（CNL）、毛細胞白血病（HCL）、T細胞大顆粒淋巴球性白血病（T-LGL）和侵襲性NK細胞白血病。根據一個實施方式，AML係急性巨核細胞白血病（AMKL）。

【0126】根據一個實施方式，白血病係MDS、CLL、SLL、ALL或AML。根據一個實施方式，白血病係CLL、SLL或AML。根據一個實施方式，白血病係CLL或SLL。在一些實施方式中，CLL或SLL係表現CD20的癌症。根據一個實施方式，白血病係ALL或AML。根據一個實施方式，白血病係ALL。根據一個實施方式，白血病係AML。根據一個實施方式，造血障礙係瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症。

【0127】根據一個實施方式，造血障礙係MLL-重排白血病、MLL-部分串聯重複（PTD）白血病、MLL擴增性白血病、MLL-陽性白血病或表現出升高的HOX/MEIS1基因表現特徵的白血病。

【0128】根據一個實施方式，白血病係MLL-重排白血病和/或核仁磷酸蛋白1（NPM1）-突變白血病。根據一個實施方式，造血障礙係MLL-重排白血病。

【0129】根據一個實施方式，造血障礙係核仁磷酸蛋白1（NPM1）-突變白血病（例如，NPM1c）。

【0130】根據一個實施方式，本發明提供了用於治療造血障礙之方法，該造血障礙係骨髓發育不良症候群（MDS）、骨髓增生性腫瘤（MPN）、急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）或慢性淋巴球性白血病（CLL），該方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的式（I）的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，以及BCL-2抑制劑和視需要的至少一種其他抗腫瘤劑。

【0131】根據一個實施方式，造血障礙係骨髓發育不良症候群（MDS）或骨髓增生性腫瘤（MPN）。

【0132】根據一個實施方式，造血障礙係急性淋巴球性白血病（ALL）。

【0133】根據一個實施方式，造血障礙係急性骨髓性白血病（AML）。

【0134】根據一個實施方式，造血障礙係小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）或慢性淋巴球性白血病（CLL）。

【0135】根據一個實施方式，造血障礙係SLL或CLL，其中SLL或CLL係表現CD20的癌症。

【0136】根據一個實施方式，造血障礙係骨髓發育不良症候群（MDS）。

【0137】根據一個實施方式，造血障礙係骨髓增生性腫瘤（MPN）。

【0138】根據一個實施方式，造血障礙係具有FLT3突變的NPM1突變白血病。

【0139】根據一個實施方式，造血障礙係FLT3依賴性白血病。

【0140】根據一個實施方式，造血障礙係MEF2G依賴性白血病。

【0141】根據一個實施方式，造血障礙具有一個或多個MLL1（KMT2A）基因重排或改變（例如，複製或擴增）和/或NPM1突變。

【0142】根據一個實施方式，造血障礙具有 (i) 一個或多個MLL1（KMT2A）基因重排或改變(例如，複製或擴增)和/或NPM1突變加上 (ii) FLT3突變。

【0143】根據一個實施方式，造血障礙係MLL-重排白血病。

【0144】根據一個實施方式，造血障礙係急性骨髓性白血病（AML）。

【0145】根據一個實施方式，造血障礙係小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）。

【0146】根據一個實施方式，造血障礙係慢性淋巴球性白血病（CLL）。

【0147】根據一個實施方式，造血障礙係急性白血病、慢性白血病、髓性白血病、髓細胞白血病、成淋巴球性白血病、淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性髓細胞白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、T細胞幼淋巴球性白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴球性白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL擴增性白血病、MLL陽性白血病或表現出*HOX*/*MEIS1*基因表現特徵升高的白血病。

【0148】根據一個實施方式，造血障礙係AML，特別是核仁磷酸蛋白（NPM1）-突變AML（即，$NPM1^{mut}$ AML），更特別是理論上NPM1-突變AML。

【0149】根據一個實施方式，造血障礙係MLL-重排白血病，特別是MLL-重排AML或ALL。

【0150】根據一個實施方式，造血障礙包括*MLL*基因改變，特別地造血障礙係AML或具有一個或多個MLL基因改變的ALL。在某些實施方式中，*MLL*基因改變係重複。在某些實施方式中，*MLL*基因改變係擴增。

【0151】根據一個實施方式，造血障礙包括NPM1基因突變和/或MLL1（也稱為*KMT2A*）基因突變。

【0152】根據一個實施方式，MLL1基因突變包括但不限於MLL1基因重排、重複或擴增。

【0153】根據一個實施方式，造血障礙[tgl]係混合譜系白血病（MLL）、MLL相關白血病、MLL相關白血病、MLL陽性白血病、MLL誘導的白血病、與MLL相關白血病、急性白血病、慢性白血病、骨髓發育不良症候群（MDS）或骨髓增生性腫瘤（MPN）。

【0154】本文描述的用於治療造血障礙之方法的所有實施方式也適用於治療所述造血障礙。

【0155】本文所述用於治療造血障礙的所有實施方式也適用於治療所述造血障礙之方法。

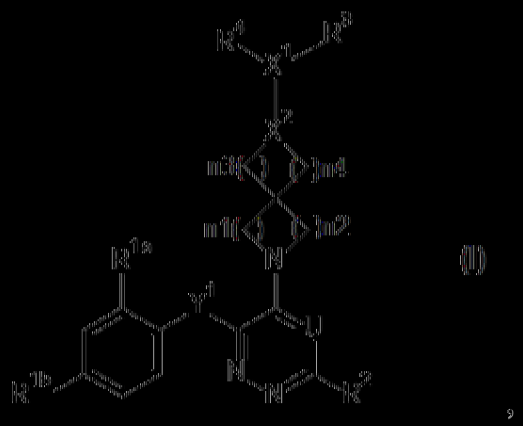
【0156】本文描述的用於治療造血障礙之方法的所有實施方式也適用於用於治療所述造血障礙之方法。

【0157】本文描述的用於治療造血障礙之方法的所有實施方式也適用於治療所述造血障礙之方法。

【0158】在一個實施方式中，本發明關於新穎組合，其包括：

- 治療有效量的式 (I) 的 menin-MLL 抑制劑，或其互變異構物或立體異構形式，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；
- 治療有效量的 BCL-2 抑制劑；以及
- 視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑。

【0159】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物係具有以下結構的menin-MLL抑制劑：



(I)

及其互變異構物和立體異構形式，其中



R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；Hct；或 ；

Hct表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要額外的部分的5員或6員單環芳香族環；

其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示F或Cl；

Y^1表示$CR^{5a}R^{5b}$、-O-或NR^{5c}-；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR'^aR'^b$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

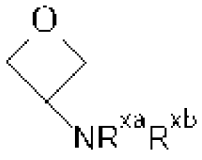
R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0160】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；Het；或 

；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要羰基部分的5員或6員單環芳香族環；

其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示F或Cl；

Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；

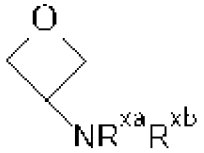
其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代或-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12a}、和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0161】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；Het；或  ；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要羰基部分的5員或6員單環芳香族環；

其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示F或Cl；

Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、OH、和-O-C_{1-4}烷基；

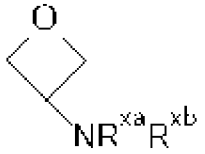
R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和C_{1-6}烷基，其各自獨立地被一個、兩個或三個取代基取代，所述取代基各自獨立地

選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0162】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；Het；或  ；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要羰基部分的5員或6員單環芳香族環；

其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示F或Cl；

Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；以及

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0163】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het；

Het表示含有兩個氮原子的6員單環芳香族環；其中所述6員單環芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；

其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0164】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het；

Het表示含有兩個氮原子的6員單環芳香族環；其中所述6員單環芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$C(=O)$-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-$C(=O)$-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0165】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-$C(=O)$-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$C(=O)$-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-$C(=O)$-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0166】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-$C(=O)$-$NR^{xa}R^{xb}$或Het；

Het表示被一個C_{3-6}環烷基取代的嘧啶基；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個-OH取代；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被各自獨立地選自由以下組成之群組的一個或兩個取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-O-C_{1-4}烷基、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0167】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het；

Het表示被一個C_{3-6}環烷基取代的嘧啶基；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n2係2；

n1、n3和n4係1；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個-OH取代；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被各自獨立地選自由以下組成之群組的一個或兩個取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-O-C_{1-4}烷基、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0168】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n2係2；

n1、n3和n4係1；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被各自獨立地選自由以下組成之群組的一個或兩個取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-O-C_{1-4}烷基、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0169】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n2係2；

n1、n3和n4係1；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被各自獨立地選自由以下組成之群組的一個或兩個取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-O-C_{1-4}烷基、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

R^{10a}、R^{10b}、和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0170】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；以及

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0171】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；以及

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0172】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；以及

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0173】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；以及

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由-OH和-O-C_{1-4}烷基組成的組的取代基取代的C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0174】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；以及

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0175】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2表示氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；以及

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0176】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；或Het；

Het表示含有兩個氮原子的6員單環芳香族環；其中所述6員單環芳香族環視需要被一個C_{3-6}環烷基取代；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2係氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、和-O-C_{1-4}烷基；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{12a}、和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0177】根據一個實施方式，式 (I) 的化合物及其互變異構物和立體異構形式如本文所定義，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

Y^1表示-O-；

R^2係氫；

U表示N；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、或-C_{1-6}烷基-OH；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、和-O-C_{1-4}烷基；以及

R^{9a}、R^{9b}、R^{12a}、和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0178】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^{1b}表示F。

【0179】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^2表示氫。

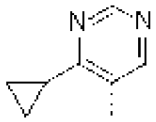
【0180】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中n1係1，n2係2，n3係1，並且n4係1。

【0181】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Y^1表示-O-。

【0182】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I) 的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Y^1表示-O-；並且U表示N。

【0183】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Y^1表示-O-；U表示N；R^{1b}表示F；並且R^2表示氫。

【0184】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het表示



。

【0185】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het表示含有一個或兩個氮原子的單環5員或6員芳香族環；

其中所述單環5員或6員芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代。

【0186】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het表示含有一個或兩個氮原子的單環5員或6員芳香族環；其中所述單環5員或6員芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代；並且R^{1b}表示F。

【0187】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het表示含有一個或兩個氮原子的單環6員芳香族環；其中所述單環6員芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代。

【0188】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het表示含

有一個或兩個氮原子的單環6員芳香族環；並且其中所述單環6員芳香族環被一個C_{3-6}環烷基取代；並且R^{1b}表示F。

【0189】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C_{1-4}烷基。

【0190】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基。

【0191】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$。

【0192】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0193】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0194】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

【0195】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{1-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：

氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基、-O-C$_{1-4}$烷基、-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}、和-NR^{10c}-C(=O)-C$_{1-4}$烷基。

【0196】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^{3}表示-C$_{1-6}$烷基-NR^{8a}R^{8b}；其中R^{3}定義中的C$_{1-6}$烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C$_{1-4}$烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C$_{1-6}$烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C$_{1-6}$烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基、-O-C$_{1-4}$烷基、和-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}。

【0197】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^{3}表示-C$_{1-6}$烷基-NR^{8a}R^{8b}；其中R^{3}定義中的C$_{1-6}$烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C$_{1-4}$烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C$_{1-6}$烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C$_{1-6}$烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基、-O-C$_{1-4}$烷基、-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}、和-NR^{10c}-C(=O)-C$_{1-4}$烷基。

【0198】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^{3}表示-C$_{2-6}$烷基-NR^{8a}R^{8b}；其中R^{3}定義中的C$_{2-6}$烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代和-O-C$_{1-4}$烷基。

【0199】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基。

【0200】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0201】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0202】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

【0203】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

【0204】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

【0205】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}

烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0206】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；其中R^3定義中的C_{2-6}烷基部分可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、和-O-C_{1-4}烷基；R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0207】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

【0208】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$；R^{8a}表示C_{1-6}烷基；並且R^{8b}表示被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基。

【0209】 在一個實施方式中，本發明關於使用如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物或其任何子組之方法，其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代或-O-C_{1-4}烷基。

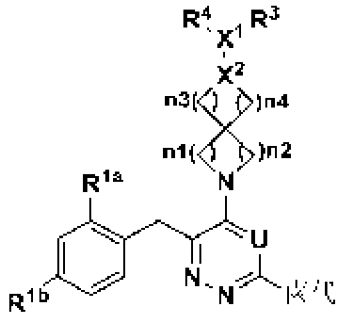
【0210】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基。

【0211】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$。

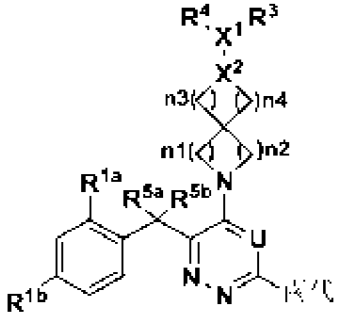
【0212】 在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；R^{8a}表示甲基；並且R^{8b}表示-CH_2-CH_2-OCH_3。

【0213】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中在R^3定義 -C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$中的C_{1-6}烷基限於-CH_2-CH_2-CH_2-。

【0214】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或其任何子組，其中式 (I) 的化合物限於式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物：



(Ia) 或



(Ib)，

其中R^{1a}、R^{1b}、R^3、R^4、R^{5a}、R^{5b}、X^1、X^2、n1、n2、n3、n4和鹵代如對任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物或其任何子組所定義。

【0215】在一個實施方式中，如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物或其任何子組限於式 (Ia) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。在一個實施方式中，如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物或其任何子組限於式 (Ib) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0216】在一個實施方式中，本發明包括如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或其任何子組，其中式 (I) 的化合物限於式 (I-y) 的化合物：



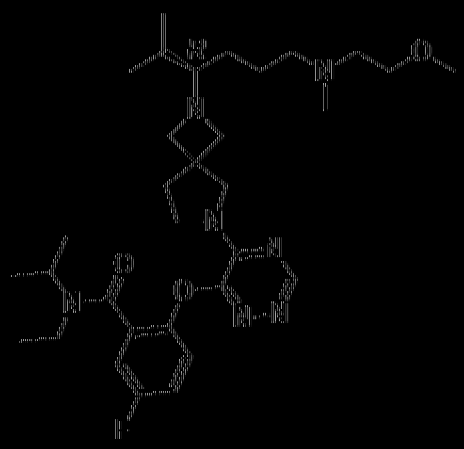
(I)

，

其中R^3如針對如在任何其他實施方式中所提及的式 (I) 的化合物或其任何子組進行定義。

[0217] 在式 (I-y) 中，n1係1，n2係2，n3係1，並且n4係1。

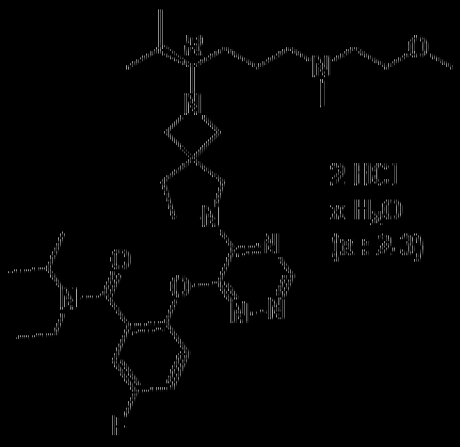
[0218] 在特定的實施方式中，式 (I) 的化合物係化合物A：



化合物A

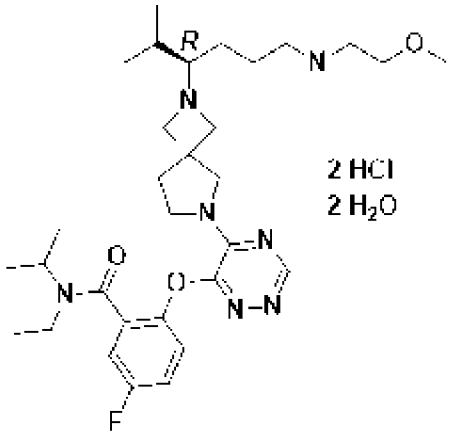
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

[0219] 在特定的實施方式中，式 (I) 的化合物係化合物A1：



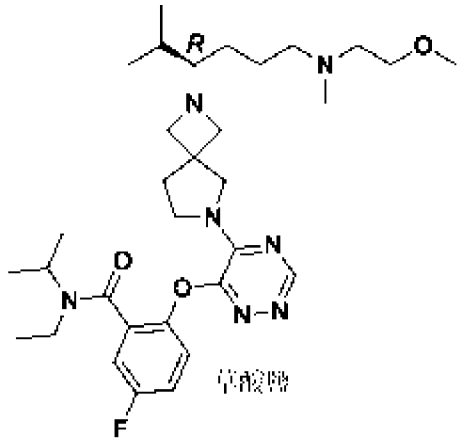
化合物A1。

【0220】 在特定的實施方式中，式 (I) 的化合物係化合物**A2**：



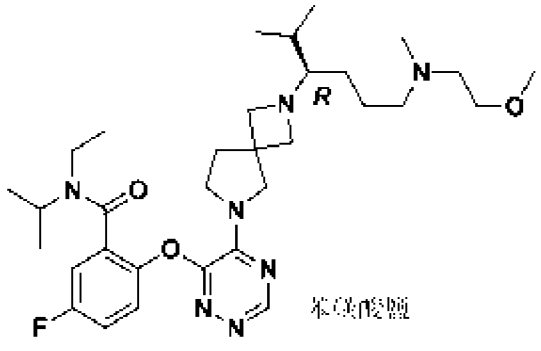
化合物**A2**。

【0221】 在特定的實施方式中，式 (I) 的化合物係化合物**A3**：



化合物**A3**。

【0222】 在特定的實施方式中，式 (I) 的化合物係化合物**A4-a**：



化合物**A4-a**

或其溶劑化物。

【0223】 在特定的實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺苯磺酸鹽或其水合物。

【0224】 在特定的實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽或其溶劑化物。

【0225】 在特定的實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽（化合物**A4-b**）或其水合物。

【0226】 在特定的實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係化合物**A4**：(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式A。

【0227】 在特定的實施方式中，式 (I) 的menin-MLL抑制劑係(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽0.5-2.0當量水合物的結晶形式A。

【0228】 在一個實施方式中，本發明關於如在通用反應方案中所定義的式 (I) 的子組。

【0229】在一個實施方式中，式 (I) 的化合物選自由以下組成之群組：任何示例化合物、其互變異構物和立體異構形式，以及它們的游離鹼、任何藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0230】在一些實施方式中，提供了一種藥物組成物，其包含藥學上可接受的載劑和治療有效量的作為活性成分的任何其他實施方式中所述之組合。

【0231】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和視需要的至少一種其他抗腫瘤劑。

【0232】根據實施方式，menin-MLL抑制劑係式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0233】根據具體實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0234】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A1**。

【0235】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A2**。

【0236】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A3**。

【0237】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A4-a**或其溶劑化物。

【0238】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A4-b**或其水合物。

【0239】根據特定實施方式，menin-MLL抑制劑係化合物**A4**。

【0240】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可具有改善的代謝穩定性特性。

【0241】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可具有延長的體內半衰期（T1/2）。

【0242】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可具有改善的口服生體可用率。

【0243】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可以減少腫瘤生長，例如，具有MLL（KMT2A）基因重排/改變和/或NPM1突變的腫瘤。

【0244】在特定的實施方式中，menin-MLL抑制劑在延長的時間段內可具有體內改善的PD特性，例如在至少16小時的時間段內靶基因（如MEIS1）表現的抑制和分化標記物的上調。

【0245】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可具有改善的安全性譜（例如，降低的hERG抑制；改善的心血管安全性）。

【0246】在特定實施方式中，menin-MLL抑制劑可以適用於Q.D.給藥（每天一次）。

【0247】根據實施方式，BCL-2抑制劑選自奧布妥拉（obatoclax）、HA14-1、那維妥拉（navitoclax）、ABT-737、TW-37、AT101、沙步妥拉（sabutoclax）、藤黃酸（gamgogic acid）和維奈妥拉（venetoclax），或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0248】根據具體實施方式，BCL-2抑制劑係維奈妥拉，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0249】根據實施方式，至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑、DNA嵌入劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物、激酶抑制劑、CD20抑制劑、IDH抑制劑、免疫調節性抗腫瘤劑或DHODH抑制劑。

【0250】 根據實施方式，至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑、DNA嵌入劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物、激酶抑制劑、CD20抑制劑、異檸檬酸脫氫酶（IDH）抑制劑。

【0251】 根據實施方式，低甲基化劑包括但不限於阿紮胞苷、地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0252】 根據實施方式，DNA嵌入劑包括但不限於蒽環類（例如，柔紅黴素、多柔比星、伊達比星）。

【0253】 根據實施方式，DNA嵌入劑係柔紅黴素。

【0254】 根據實施方式，DNA嵌入劑係多柔比星。

【0255】 根據實施方式，DNA嵌入劑係伊達比星。

【0256】 根據實施方式，嘧啶類似物包括但不限於阿糖胞苷（ARA-C）。

【0257】 根據實施方式，嘌呤類似物係氟達拉濱。

【0258】 根據實施方式，激酶抑制劑係FLT-3抑制劑、BTK抑制劑、ABL抑制劑、Aurora抑制劑或它們的兩種或更多種激酶抑制劑的多激酶抑制劑。

【0259】 根據實施方式，激酶抑制劑係FLT-3抑制劑、ABL抑制劑和Aurora抑制劑的多激酶抑制劑。根據實施方式，此類多激酶抑制劑包括但不限於KW-2449。

【0260】 根據實施方式，激酶抑制劑係酪胺酸激酶抑制劑。

【0261】 根據實施方式，酪胺酸激酶抑制劑係FLT-3抑制劑或BTK抑制劑。

【0262】 根據實施方式，FLT3抑制劑包括但不限於索拉非尼、舒尼替尼、米哚妥林（PKC412）、來他替尼（CEP-701）、坦度替尼（MLN518）、奎紮替尼（AC220）、吉特替尼（gilteritinib）（ASP2215）和KW-2449。

【0263】 根據實施方式，BTK抑制劑包括但不限於依魯替尼。

【0264】 根據實施方式，CD20抑制劑包括但不限於抗CD20抗體（例如奧妥珠單抗（GA101））。

【0265】 根據實施方式，IDH抑制劑包括但不限於艾伏尼布（ivosidenib）和恩西地平（enasidenib）。

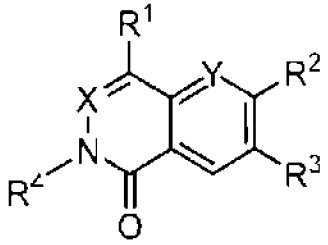
【0266】 根據實施方式，異檸檬酸脫氫酶-1抑制劑包括但不限於艾伏尼布。

【0267】 根據實施方式，異檸檬酸脫氫酶-2抑制劑包括但不限於恩西地平。

【0268】 根據實施方式，免疫調節性抗腫瘤劑包括但不限於PD-1抑制劑（例如，納武單抗、阿特珠單抗和派姆單抗）、沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、卡介苗（BCG）和左旋咪唑。

【0269】 根據實施方式，PD-1抑制劑包括但不限於納武單抗、阿特珠單抗和派姆單抗。

【0270】 根據實施方式，DHODH抑制劑包括但不限於式 (Z) 的結構的化合物：

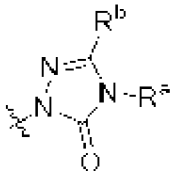


(Z)，其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}鹵代烷基；C_{2-6}鹵代烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}環烷基；和苯基；

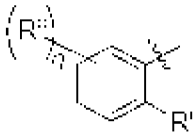
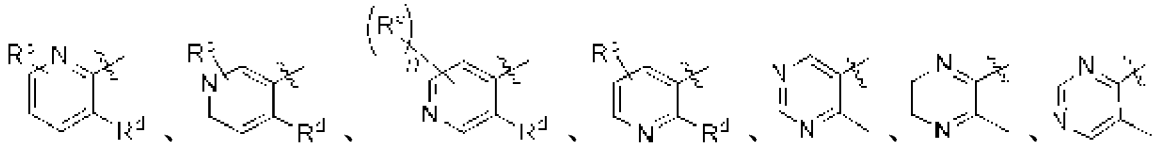
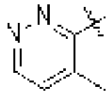
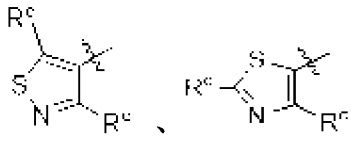
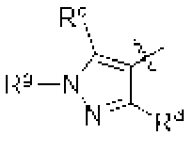
R^2係  ；其中

R^a選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基和C_{3-6}環烷基；

R^b係C_{1-6}烷基或經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、鹵代、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵代烷基和OC_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下組成之群組：H、鹵代、CH_3和OCH_3；

R^4選自由以下組成之群組：

- C_{1-6}烷基；經一個或兩個OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；和  ；
-  ；
-  和  ；以及
-  和  ；

其中

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；和OC_{1-6}烷基；

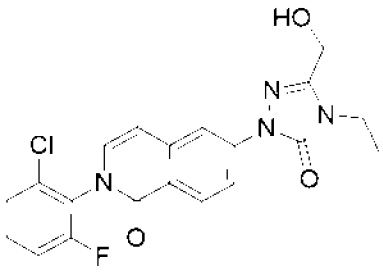
R^d選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；CN；和OC_{1-6}烷基；

R^g選自由以下組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；以及經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；以及

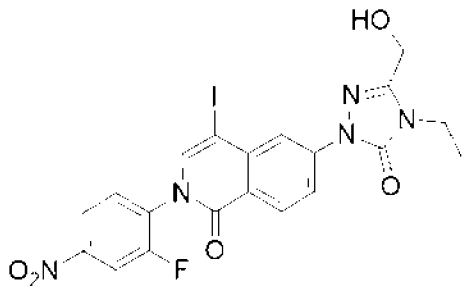
*n*係1或2；

或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物；

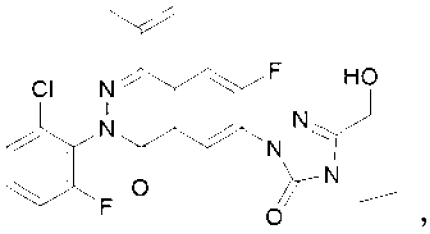
或選自以下的化合物



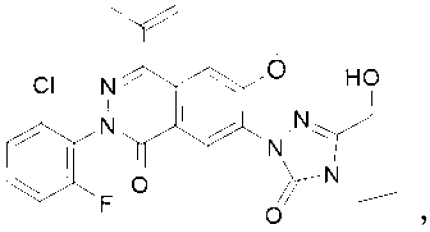
，



，



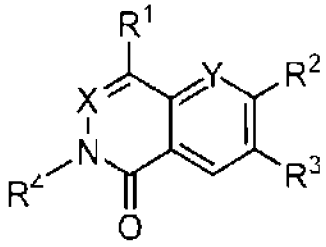
,



,

或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

【0271】 根據實施方式，DHODH抑制劑包括但不限於式 (Z) 的結構的化合物：

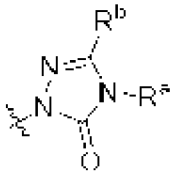


(Z)，其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}鹵代烷基；C_{2-6}鹵代烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}環烷基；和苯基；

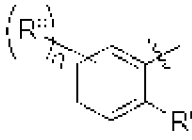
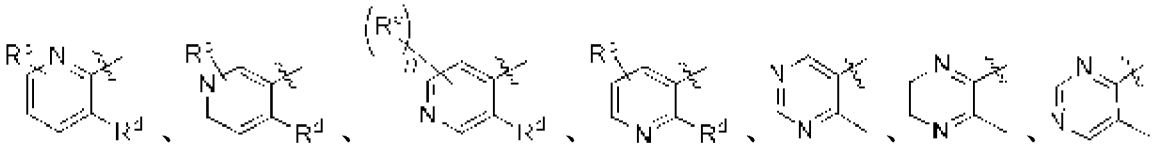
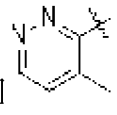
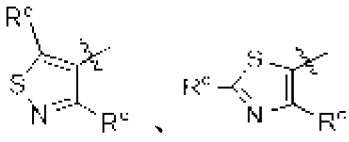
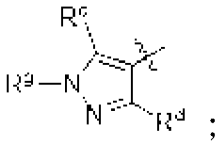
R^2係  ；其中

R^a選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基和C_{3-6}環烷基；

R^b係C_{1-6}烷基或經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、鹵代、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵代烷基和OC_{3-6}環烷基；

R^3選自由以下組成之群組：H、鹵代、CH_3和OCH_3；

R^4選自由以下組成之群組：

- C_{1-6}烷基；經一個或兩個OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；和  ；
-  ；
-  和  ；以及
-  和  ；

其中

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；和OC_{1-6}烷基；

R^d選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；CN；和OC_{1-6}烷基；

R^g選自由以下組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；以及經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；以及

*n*係1或2；

或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

【0272】 在式 (Z) 的上下文中，以下定義適用：

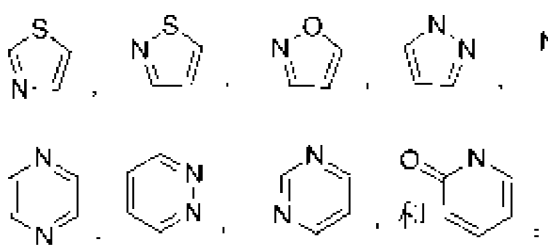
【0273】 術語「烯基」包括在長度和可能的取代方面與上述烷基類似，但包含至少一個雙鍵的不飽和脂肪族基團。例如，術語「烯基」包括直鏈烯基基團（例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等）。術語烯基還包括烯基基團，其包括替代烴主鏈的一個或多個碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些實施方式中，直鏈或支鏈烯基基團在其主鏈中具有6個或更少的碳原子（例如，對於直鏈，C_{2-6}，對於支鏈，C_{3-6}鏈）。

【0274】 術語「鹵代烷基」係指在鏈中具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，視需要用鹵素取代氫。如本文所用的術語「C_{1-6}鹵代烷基」係指在鏈中具有1到6個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，視需要用鹵素取代氫。如本文所用的術語「C_{1-4}鹵代烷基」係指在鏈中具有1到4個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，視需要用鹵素取代氫。「鹵代烷基」基團的實例包括三氟甲基（CF_3）、二氟甲基（CF_2H）、單氟甲基（CH_2F）、五氟乙基（CF_2CF_3）、四氟乙基（$CHFCF_3$）、單氟乙基（CH_2CH_2F）、三氟乙基（CH_2CF_3）、四氟三氟甲基乙基（$-CF(CF_3)_2$）、和根據熟悉該項技術者和本文提供的觀點被認為等同於任何上述實例中的任一項的基團。

【0275】 術語「鹵代烯基」包括不飽和脂肪族基團，其在長度和可能的取代方面與上述烷基類似，但其含有至少一個雙鍵並在鏈中具有1至6個碳原子，視需要用鹵素取代氫。

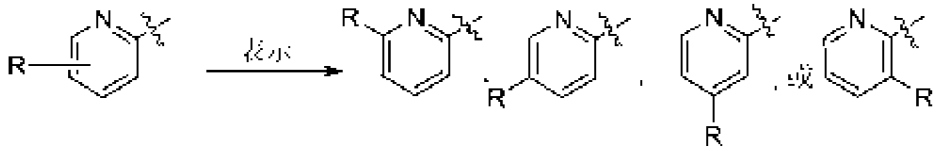
【0276】 術語「芳基」係指每個環具有6個原子的單環芳香族碳環(具有全係碳的環原子的環結構)。（芳基基團中的碳原子係sp2雜化的。）

【0277】 術語「雜芳基」係指每個雜環具有的3至9個環原子的單環雜環或稠合雙環雜環（具有選自碳原子的環原子和至多四個選自氮、氧和硫的雜原子的環結構）。雜芳基基團的示例性實例包括以下為適當鍵合部分形式的實體：



【0278】 熟悉該項技術者將認識到，以上列舉或者闡述的種類並非詳盡的，還可以在該等定義的術語範圍內選擇另外種類。

【0279】 術語「可變附接點」係指允許在結構中的多於一個替代位置處附接的基團。該附接將始終替換其中一個環原子上的氫原子。換句話說，所有鍵合排列都由單個圖表表示，如下圖所示。



【0280】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中X係CH。

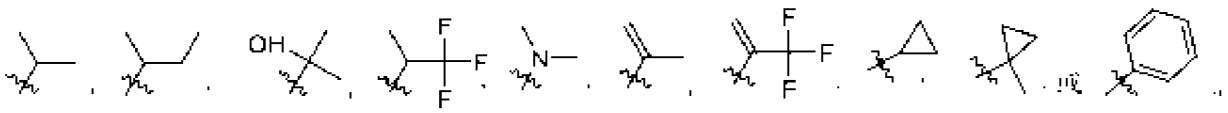
【0281】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中X係N。

【0282】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中Y係CH。

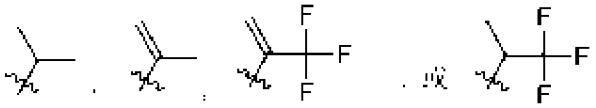
【0283】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中Y係N。

【0284】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^1係C_{1-4}烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-4}烷基；C_{2-4}烯基；C_{1-4}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基；C_{2-4}鹵代烯基；$N(CH_3)_2$；環丙基；經C_{1-4}烷基取代的環丙基；或苯基。

【0285】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^1係CH_3、CH_2CH_3，



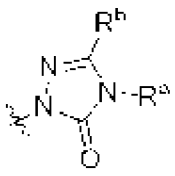
【0286】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^1係



。

【0287】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

R^2係

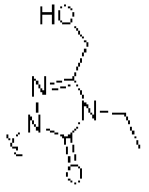


；

其中R^b係經OH、鹵代、CN、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}鹵代烷基或OC_{3-6}環烷基取代的C_{1-4}烷基；以及

R^a係C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基或C_{3-6}環烷基。

【0288】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，

其中R^2係  。

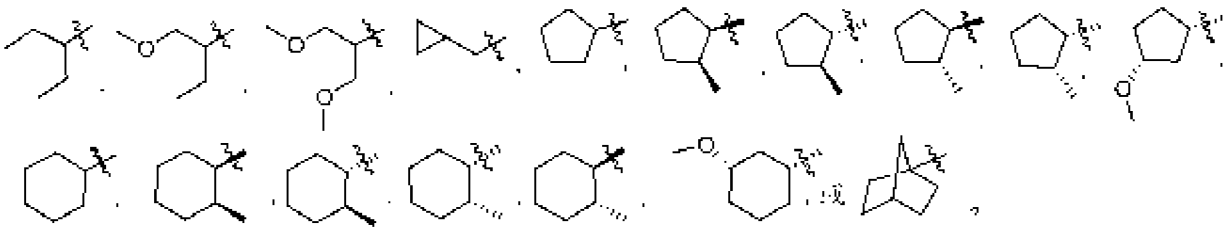
【0289】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^3係H。

【0290】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^3係F。

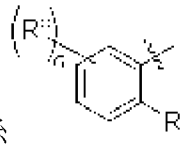
【0291】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^3係CH_3。

【0292】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^3係OCH_3。

【0293】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^4係



【0294】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

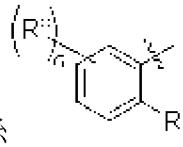
R^4係  ；其中

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-4}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-4}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-4}鹵代烷基：OH、和OCH_3；和NO_2；

R^d選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基；或OC_{1-4}烷基；CN；和OC_{1-6}烷基；以及

*n*係1或2。

【0295】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

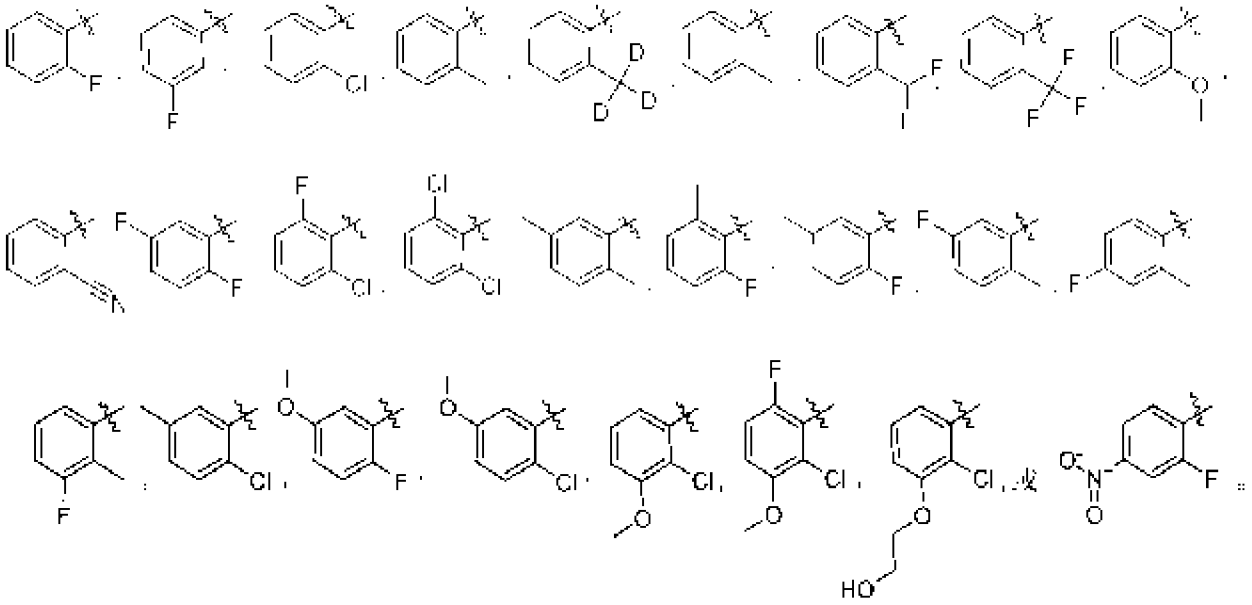
R^4係  ；

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H、鹵代、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、NO_2、O-CH_2CH_2OH和OC_{1-4}烷基；

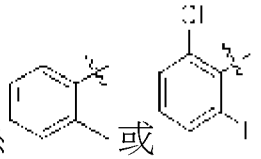
R^d選自由以下組成之群組：H、鹵代、C_{1-4}烷基、CN和OC_{1-6}烷基；以及

*n*係1或2。

【0296】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^4係

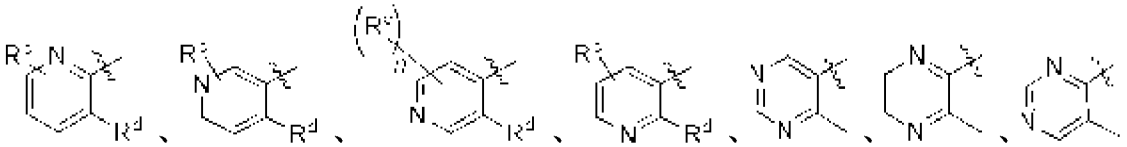
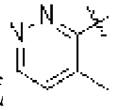


【0297】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，

其中R^4係  或。

【0298】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，

其中

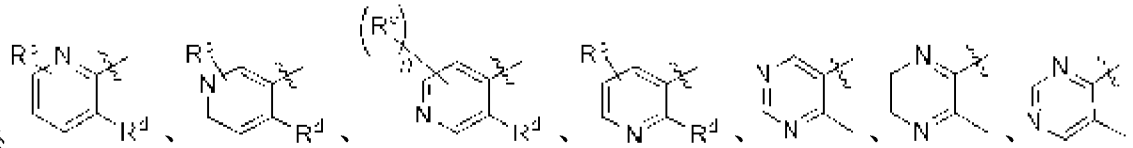
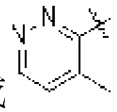
R^4係  或  ；

其中

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-4}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-4}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-4}鹵代烷基：OH、和OCH_3；並且R^d選自由以下組成之群組：鹵代；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}

烷基；C_{1-4}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基；或OC_{1-4}烷基；CN；和OC_{1-6}烷基。

【0299】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

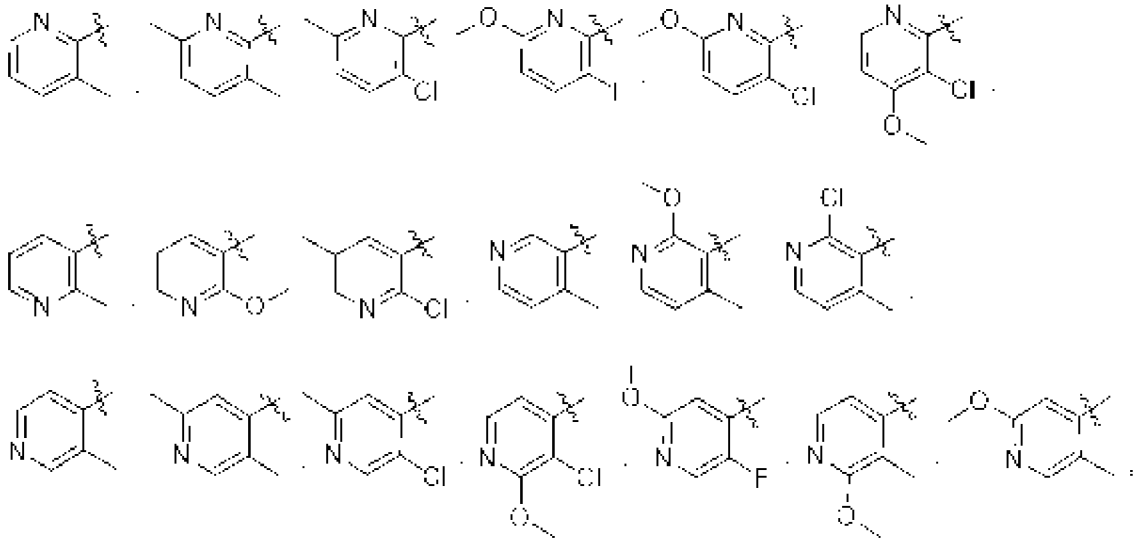
R^4係  或  ；其中

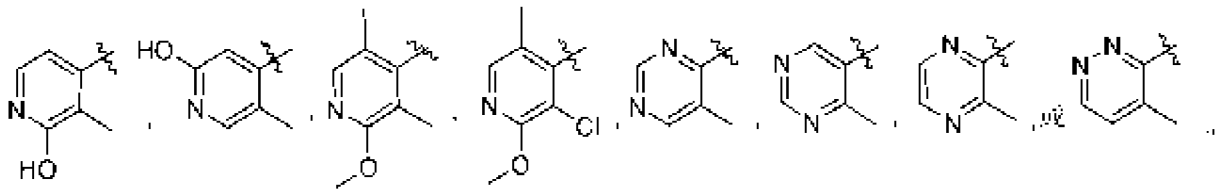
每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H、鹵代、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、OC_{1-4}烷基和OH；

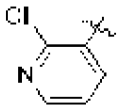
R^d選自由以下組成之群組：鹵代、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；以及

*n*係1或2。

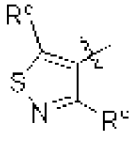
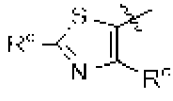
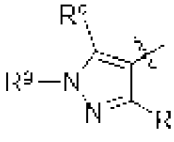
【0300】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^4係





【0301】在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中R^4係  。

【0302】在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

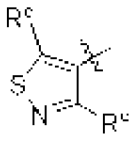
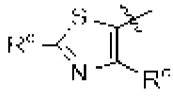
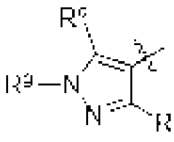
R^4係  、  或  ，其中

R^c係H；鹵代；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基；或OC_{1-4}烷基；

R^d係鹵代；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵代烷基；或經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基；以及

R^g係H；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵代烷基；或經OH或OCH_3取代的C_{1-4}鹵代烷基。

【0303】在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其中

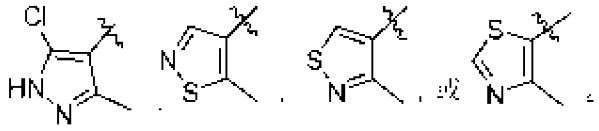
R^4係  、  或  ，其中

R^c係H或鹵素；

R^d係C_{1-4}烷基；以及

R^g係H。

【0304】在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，

其中R^4係 

【0305】在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其選自由以下組成之群組：

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苯甲腈；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)酞肼-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)酞肼-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙烷-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

4-(二甲基胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(*鄰甲苯基*)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(*鄰甲苯基*)吡啶并[2,3-d]嗒肼-5(6*H*)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*鄰甲苯基*)吡啶并[2,3-d]嗒肼-5(6*H*)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-□奈啶-5(6H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(*鄰甲苯基*)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(*鄰甲苯基*)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*鄰甲苯基*)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

(*S**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

(*R**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咔-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟 4-異丙基-2-(4-甲基嗒咔-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*- 1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1*S*,2*R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順式)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順式)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-*1H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-□萘啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；以及

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*o*-D_3-甲苯基)-1,6-□萘啶-5(6*H*)-酮；

以及，視需要，一種或多種其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物和立體異構物。

【0306】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其選自由以下組成之群組：

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苯甲腈；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)酞肼-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)酞肼-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙烷-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

4-(二甲基胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(*鄰甲苯基*)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(*鄰甲苯基*)吡啶并[2,3-d]嗒肼-5(6*H*)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*鄰甲苯基*)吡啶并[2,3-d]嗒肼-5(6*H*)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-□奈啶-5(6H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(*鄰甲苯基*)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(*鄰甲苯基*)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*鄰甲苯基*)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基酞肼-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

(*S**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

(*R**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咔-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟 4-異丙基-2-(4-甲基嗒咔-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*- 1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1*S*,2*R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順式)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順式)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-*1H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；以及

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(*o*-D_3-甲苯基)-1,6-□奈啶-5(6*H*)-酮；

以及，視需要，一種或多種其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物和立體異構物；或

選自以下的化合物：

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝基苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞肼-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞哄-1(2H)-酮；

【0307】 或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物，其選自由以下組成之群組：

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞哄-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-□奈啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)酞哄-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基酞哄-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

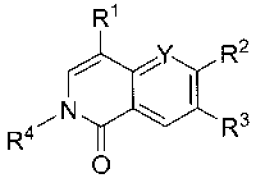
(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；以及

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H- 1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

以及，視需要，一種或多種其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物和立體異構物。

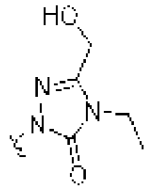
【0308】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係具有式 (Za) 的式 (Z) 化合物：



(Za)，其中

Y係CH或N；

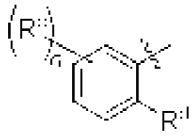
R^1選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵代烷基；經OH或OCH_3取代的C_{1-6}鹵代烷基；C_{2-6}鹵代烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}環烷基；和苯基；

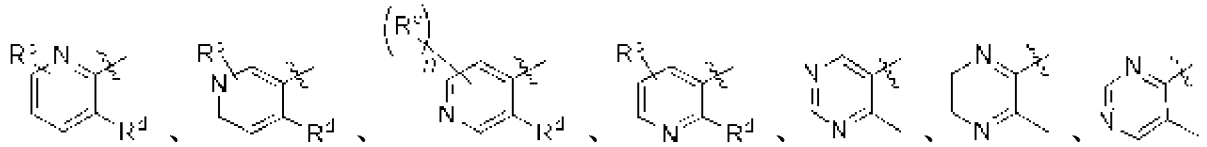
R^2係  ；

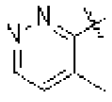
R^3選自由以下組成之群組：H、鹵代、CH_3和OCH_3；

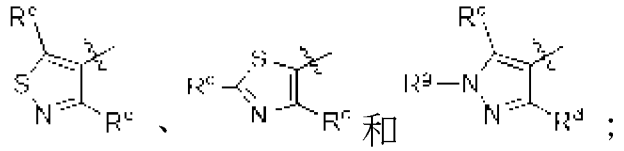
R^4選自由以下組成之群組：

C_{1-6}烷基；經一個或兩個OCH_3取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；和  ；

 ；



和  ；以及



其中

每個R^c獨立地選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；和OC_{1-6}烷基；

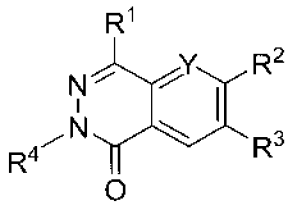
R^d選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；CN；和OC_{1-6}烷基；

R^g選自由以下組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；以及經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；以及

*n*係1或2；

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、立體異構物、同位素變體或N-氧化物。

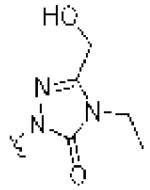
【0309】 在本發明之一個實施方式中，DHODH抑制劑係具有式 (Zb) 的式 (Z) 化合物：



(Zb)，其中

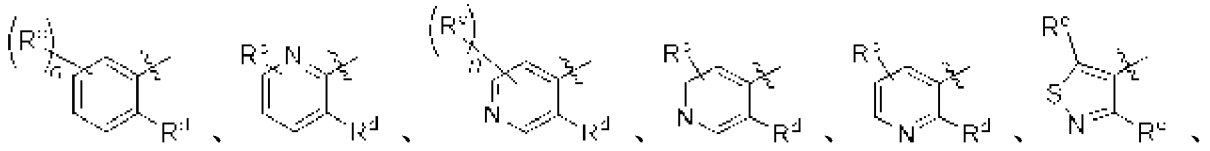
Y係CH或N：

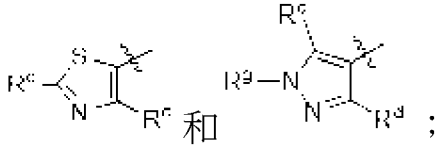
R^1選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基和C_{2-6}烯基；

R^2係  ；

R^3選自由以下組成之群組：H、鹵代和OCH_3；

R^4選自由以下組成之群組：





和 ；

其中

R^c選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；和NO_2；

R^d選自由以下組成之群組：H；鹵代；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；CN；和OC_{1-6}烷基；

R^g選自由以下組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3；C_{1-6}鹵代烷基；以及經選自由以下組成之群組的成員取代的C_{1-6}鹵代烷基：OH、和OCH_3；以及

*n*係1；

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、立體異構物、同位素變體或N-氧化物。

【0310】現在將參考以下用於其一般製備的說明性合成方案和隨後的實例來描述可用於本發明方法的示例性式 (Z) 的化合物。技術人員將認識到，為了獲得本文中的各種化合物，可以適當地選擇起始材料，使得最終所需的取代基將在有或沒有合適的保護下藉由反應方案而被攜帶以產生所期望產物。可替代地，可能有必要或期望在最終期望的取代基的位置上使用適合的基團，該合適的基團可藉由反應方案被攜帶並適當地被該期望的取代基代替。除非另有說明，否則變數如上文參考式 (Z) 所定義。反應可以在溶劑的熔點和回流溫度之間進行，較佳的是在0°C和溶劑的回流溫度之間進行。可以採用常規加熱或微波加熱來加熱反應。反應也可以在高於溶劑的正常回流溫度的密封壓力容器中進行。

【0311】在式 (Z) 的一般方案和實例中使用的所有縮寫如表1A中所定義。變數如範圍內定義或如通用方案中具體定義。

[表1A]-縮寫

縮寫	名稱
Å	埃
ACN或MeCN	乙腈

縮寫	名稱
AcOH	冰醋酸
AcOK	乙酸鉀
$AgBF_4$	四氟硼酸銀
$AlMe_3$	三甲基鋁
Ar	氬氣
aq.	水溶液
$AuCl_3$	氯化金(III)
BCl_3	三氯化硼
Bn或Bzl	苄基
Boc	三級丁氧基羰基
$(Boc)_2O$	二碳酸二三級丁酯
Catacxium A Pd G2	氯[(二(1-金剛烷基)-*N*-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)
$CdCl_2$	氯化鎘
Celite®	矽藻土
conc.	濃縮的
CO_2	二氧化碳
$(COCl)_2$	草醯氯
CuI	碘化銅(I)
$Cu(OAc)_2$	乙酸銅(II)
Cy_2NMe	*N*,*N*-二環己基甲胺
Cs_2CO_3	碳酸銫
DCC	*N*,*N*'-二環己基-碳二亞胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA或DIEA	二異丙基乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DEA	二乙醇胺
DHP	3,4-二氫哌喃
DMA	二甲基苯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷或1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1*H*)-酮
DMSO	二甲基亞碸
Dppf或DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺

縮寫	名稱
ES-API	電灑-大氣壓電離
ESI	電灑電離
$Et_3N.3HF$	三乙胺三氫氟化物
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtONa	乙醇鈉
EtMgBr	乙基溴化鎂
GCMS	氣相層析-質譜法
h或hr	小時
H_2	氫氣
HCl	氯化氫
HPLC	高效液相層析法
HPA	次磷酸
H_2SO_4	硫酸
i-PrMgCl	異丙基氯化鎂
IPA	異丙胺
*i*PrOH	異丙醇或2-丙醇
異戊醛	3-甲基丁醛
KHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鉀
KI	碘化鉀
$K_2OsO_4.2H_2O$	鋨酸鉀(VI)二水合物
K_2CO_3	碳酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
LCMS或LC/MS	液相層析-質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
MeOH	甲醇
MeMgBr	溴化甲基鎂
$Mg(ClO_4)_2$	過氯酸鎂
$MgSO_4$	硫酸鎂
MHz	兆赫
min	分鐘
MS	質譜
$NaBH_4$	硼氫化鈉
NaHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOEt	乙醇鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉

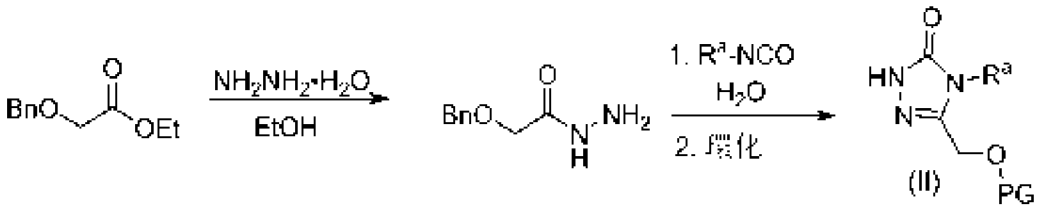
縮寫	名稱
Na_2CO_3	碳酸鈉
$NaIO_4$	過碘酸鈉
$NaNO_2$	亞硝酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
N_2	氮氣
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
$NH_2NH_2.H_2O$	肼一水合物
NIS	N-碘代琥珀醯亞胺
NH_4Cl	氯化銨
NH_4HCO_3	碳酸氫銨
$NH_3.H_2O$或NH_4OH	氫氧化銨
NMR	核磁共振
$[Pd(allyl)Cl]_2$	烯丙基氯鈀二聚體或雙(烯丙基)二氯二鈀或雙(烯丙基)二氯鈀或雙(烯丙基氯鈀)或二烯丙基二氯二鈀
$PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$	雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
$P(tBu_3)PdG_2$或 tBu_3PPdG_2	氯[(三-*三級丁基*膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)
PE	石油醚
PPh_3	三苯基膦
ppm	百萬分率
$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ 或$Pd(dppf)Cl_2.DCM$	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物
Pd/C	鈀碳
PG	保護基團
RP	反相
rt或RT	室溫
R_t	保留時間
$RhCl(PPh_3)_3$或 $Rh(PPh_3)_3Cl$	Wilkinson催化劑或三(三苯基膦)氯化銠(I)
Sec	秒
SFC	超臨界流體層析法
SiO_2	矽膠
$SOCl_2$	亞硫醯氯
O_2	氧氣

縮寫	名稱
TBAB	四丁基溴化銨或*四*-正丁基溴化銨
TBDPS	*三級丁基*二苯基氯矽烷
TBAF	四丁基氟化銨
TBHP	三級丁基過氧化氫
TBS	三級丁基二甲基矽基
TES	三乙基矽烷
TIPS	三異丙基矽烷
TEA或Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
$TiCl_4$	四氯化鈦
TLC	薄層層析法
TF_2NPh	N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)
三氟甲磺酸鹽	三氟甲烷磺醯基
Tf_2O	三氟甲磺酸酐或三氟甲烷磺酸酐
TMSOiPr	異丙氧基三甲基矽烷
(PTSA或pTsOH)或甲苯磺酸	對甲苯磺酸

製備實例

【0312】 現在將參考以下用於其一般製備的說明性合成方案和隨後的具體實例來描述可用於本發明方法的示例性式 (Z) 的化合物。

方案1



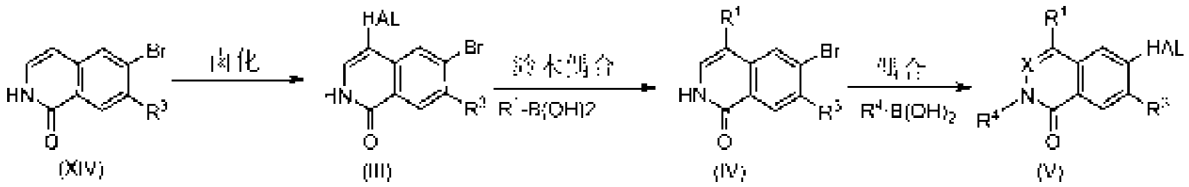
【0313】 根據方案 1，式(II)的 1,2,4-三唑-5(4H)-酮化合物（其中 PG 為 Bn）由 2-(苄基氧基)乙酸乙酯分三步製備。在第一步中，藉由 2-(苄基氧基)乙酸乙酯與肼水合物在合適的溶劑如 EtOH 等中在 70-85°C 的溫度範圍內反應製備 2-(苄

肼氧基)乙醯肼。醯肼與式 R^a-NCO 的異氰酸酯（其中 R^a 係 C_{1-6} 烷基）在合適的溶劑例如水等中的反應；提供相應的胺基脲。隨後將胺基脲用合適的鹼例如 NaOH 在合適的溶劑例如水中環化，提供式 (II) 的化合物，其中 PG 係 Bn。

【0314】 式 (II) 的化合物，其中 R^a 係 C_{1-6} 鹵代烷基或 C_{3-6} 環烷基；可以如前所述使用適當取代的式 R^a-NCO 的化合物（其中 R^a 係 C_{1-6} 鹵代烷基或 C_{3-6} 環烷基）製備。

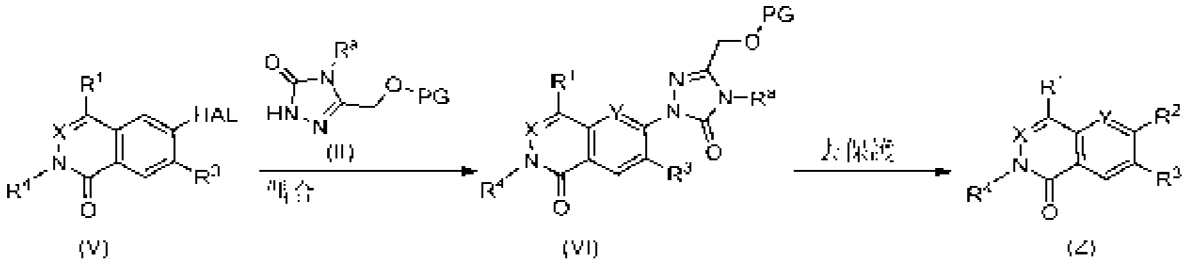
【0315】 使用已建立之方法，例如在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團],」第 3 版, John Wiley & Sons（約翰·威利父子公司）, 1999 中描述的那些，藉由兩個步驟實現其中 PG 係 Bn 的式 (II) 的化合物與其中 PG 係 TBDPS 的式 (II) 的化合物的保護基團交換。在第一步中，在熟悉該項技術者已知的氫解條件下實現苄基基團的去保護提供醇。例如，藉由以下實現去保護：使用鈀催化劑如 Pd/C 等；在 H_2 下；在合適的溶劑例如 EtOH、MeOH、EtOAc 或其混合物中，較佳的是在 EtOH 中；存在或不存在 HCl；進行 4 到 72 小時的時間段。在第二步中，藉由以下實現相應的醇作為矽基醚的保護：用*三級丁基*二苯基矽基氯，合適的鹼例如咪唑、二甲基胺基吡啶、吡啶等；在溶劑例如 DMF、DCM 等中；在 0°C 至室溫的溫度範圍內；得到式 (II) 的化合物，其中 PG 係 TBDPS。

方案2



【0316】根據方案 2，藉由以下處理式 (XIV) 的化合物（其中 R^3 係 H）：用鹵化試劑例如 N-碘代琥珀醯亞胺（NIS）等；在非質子溶劑例如乙腈等中；在加熱條件下；得到式 (III) 的鹵代化合物，其中 HAL 係碘化物。式 R^1-$B(OH)_2$ 的化合物；在熟悉該項技術者已知的鈴木偶合條件下與式 (III) 的化合物反應，提供式 (IV) 的化合物。例如，式 (III) 的化合物（其中 HAL 係碘化物）藉由以下進行反應：與市售或合成可得的硼酸（或硼酸酯）例如 R^1-$B(OH)_2$，其中 R^1 係如本文參考式 (Z) 定義的視需要取代的 $C_{2\text{-}6}$ 烯基或芳基；鈀催化劑，例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀等；合適的鹼例如磷酸鉀、Cs_2CO_3 等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、乙醇或其混合物中；提供式化合物 (IV) 的化合物。式 (IV) 的化合物（其中 R^3 係 H）藉由以下進行反應：與式 R^4-$B(OH)_2$ 的化合物；在熟悉該項技術者已知的銅(II)介導的 Chan-Lam 偶合條件下，提供式 (V) 的化合物，其中 HAL 係溴化物，X 係 CH 並且 R^3 係 H。例如，式 (IV) 的化合物藉由以下進行反應：與式 R^4-$B(OH)_2$ 的化合物，其中 R^4 如本文參照式(Z)所定義；催化劑例如乙酸銅(II)等；鹼例如吡啶、NEt_3 等；在合適的溶劑中，例如 DCM、ACN、二噁烷、THF 等；得到式 (V) 的化合物。

方案3



【0317】根據方案 3，式 (V) 的化合物（其中 R^1 係視需要取代的 $C_{2\text{-}6}$ 烯基，R^3 係 H，R^4 係如本文參考式(Z)所述之適當取代的苯基，並且 HAL 係 Br）藉由

以下進行烏爾曼型芳香族胺化反應：與市售或合成可獲得的式 (II) 的親核化合物，其中 R^a 係 C_{1-6} 烷基；例如適當保護的三唑酮，其中 PG 選自：苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基矽烷，例如 TBDPS、TBS、TES 或 TIPS；在催化 CuI 和二胺例如反式-1,2-二胺基環己烷和鹼例如 K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下；在合適的溶劑例如 1,4-二噁𠮿、DMSO、DMF、THF、ACN 等中；提供式 (VI) 的化合物，其中 X 係 CH 且 Y 係 CH。

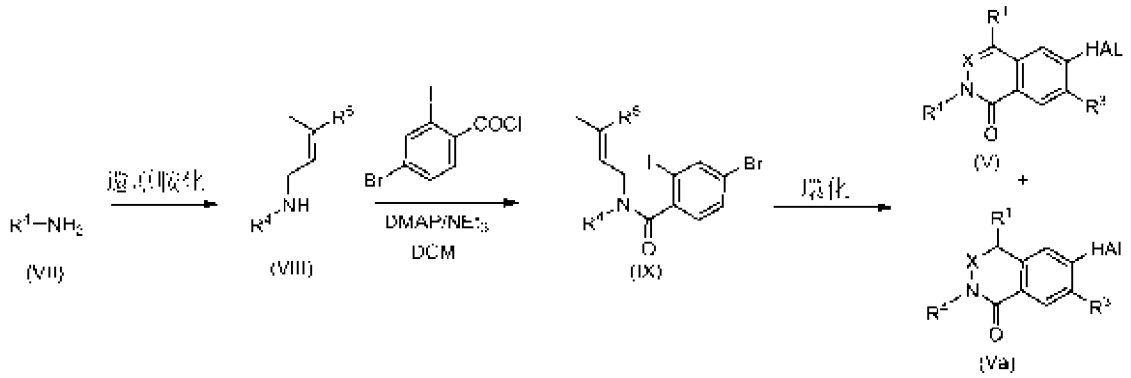
【0318】 式 (VI) 的化合物（其中 PG 為 Bn 且 R^1 為 C_{2-6} 烯基）在熟悉該項技術者已知的 Simmons-Smith 環丙烷化反應條件下反應，提供式 (VI) 的化合物，其中 R^1 係被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 環烷基。例如，式 (VI) 的化合物（其中 R^1 係  ）藉由以下進行反應：與二碘甲烷；二乙基鋅；在合適的溶劑例如甲苯等中；在 0°C 至室溫的溫度範圍內；進行 3 至 26 小時的時間段；提供式 (VI) 的化合物，其中 R^1 係被 CH_3 取代的環丙基。

【0319】 使用建立之方法（如在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團]」, 第 3 版, John Wiley & Sons [約翰威利父子出版公司], 1999 中所述之那些）進行隨後的去保護，提供式 (Z) 的化合物，其中 X 和 Y 係 CH。例如，使用熟悉該項技術者已知的條件，較佳的是用 TBAF 在合適的溶劑例如 THF 等中對式 (VI) 的化合物（其中 R^3 係 H，PG 係 TBDPS）進行去保護。在較佳之方法中，PG 係 TBDPS，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基。可替代地，使用三乙胺三氫氟化物($Et_3N{\cdot}3HF$)實現 TBDPS 保護基團的去除。

【0320】 Bn 保護基團的去除係在氫氣存在下，在催化劑例如鈀碳(Pd/C)存在下實現的。使用 TFA 在約 80°C 的溫度也實現了保護基團 Bn 的去除。

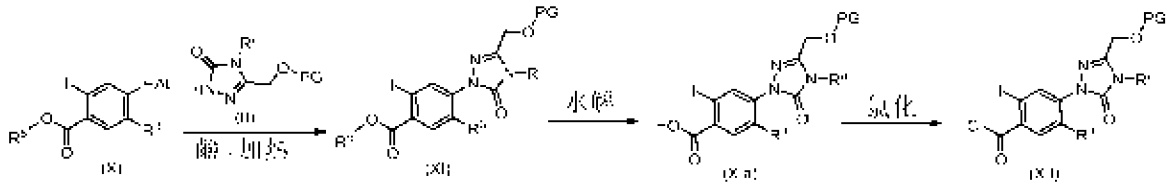
【0321】式(Z)的化合物（其中X係CH；Y係CH；R^2、R^3、R^4各自如本文參考式(Z)所述定義；R^1係C_{2-6}烯基）藉由如下進行還原：使用熟悉該項技術者已知的氫化條件，例如，與Pd/C或Wilkinson催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$]在H_2下；在合適的溶劑例如MeOH、THF、EtOAc等中反應；提供式(Z)的化合物，其中R^1係C_{2-6}烷基。

方案4



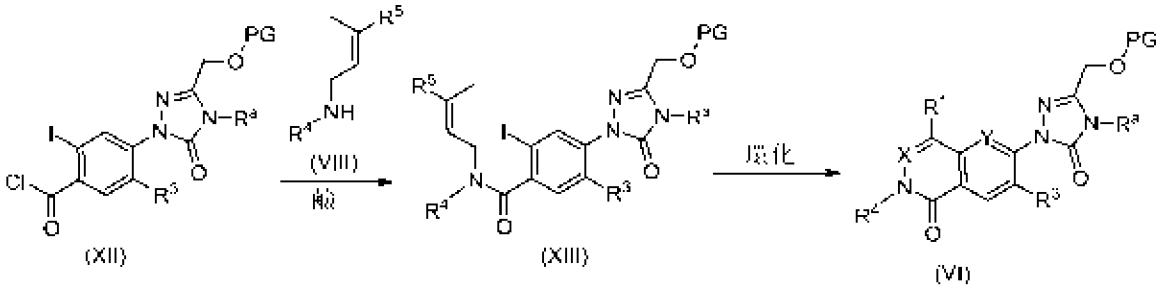
【0322】根據方案 4，式 (VII) 的化合物藉由以下進行還原胺化：與 α,β-不飽和醛例如3-甲基-2-丁烯醛、3-甲基戊-2-烯醛等；採用$TiCl_4$；以及鹼例如三乙胺；在非質子溶劑例如二氯甲烷（DCM）等中；提供烯胺中間體，隨後使用還原劑例如$NaBH_4$等將其還原；以提供式(VIII)的化合物，其中R^5係C_{1-4}烷基，R^4如本文參考式(Z)所定義。式(VIII)的化合物藉由以下進行偶合：與市售或合成可得的4-溴-2-碘苯甲醯氯，使用鹼例如三乙胺和4-二甲胺基吡啶（DMAP）；在無水非質子溶劑例如二氯甲烷（DCM）等中；得到式(IX)的化合物。在加熱Heck反應條件下用乙酸鈀(II)、溴化四丁基銨和乙酸鉀處理式(IX)的化合物，得到式 (V) 的分子內環化化合物，其中R^1係視需要取代的C_{2-6}烷基，R^3係H，X係CH，並且HAL係Br；和(Va)，其中R^1係視需要取代的C_{2-6}烯基，R^3係H，X係CH_2，並且HAL係Br。

方案5



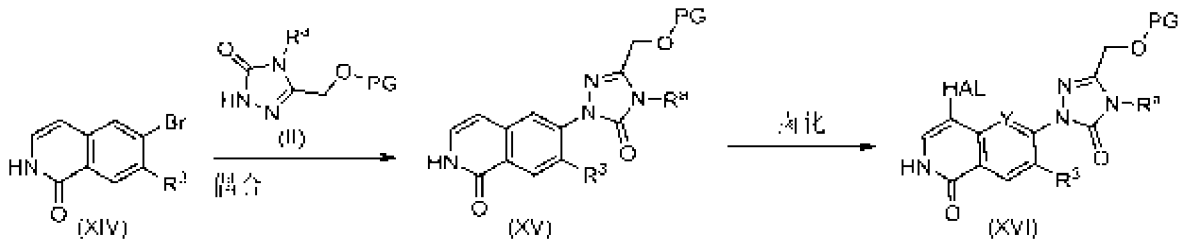
【0323】根據方案 5，市售或合成可獲得的式 (X) 的化合物（其中 HAL 係 F，R^3 係 F，並且 R^5 係 H 或 C_{1-4} 烷基）藉由以下進行反應：與市售或合成可獲得的式 (II) 的親核化合物，其中 R^a 係 C_{1-6} 烷基，例如適當保護的三唑酮，其中 PG 選自：苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基矽烷，例如 TBDPS、TBS、TES 或 TIPS；在鹼例如 K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下；在合適的溶劑例如 DMSO、DMF、THF、ACN 等中；得到式 (XI) 的化合物。在較佳之方法中，PG 係 Bn，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基。當 R^5 係 C_{1-4} 烷基時，式 (XI) 的酯在酸性或鹼性條件下水解成其相應的酸。例如，藉由以下處理三級丁酯（R^5 係三級-Bu）：用 TFA；或可替代地，在水性溶劑中用鹼如 NaOH 水解，得到式 (XIa) 的化合物，其中 R^5 係 H。使用熟悉該項技術者已知的條件氯化式 (XIa) 的化合物以提供式 (XII) 的醯氯。例如，式 (XIa) 的化合物在 $SOCl_2$ 中加熱；或在 DCM 中用草醯氯處理。

方案6



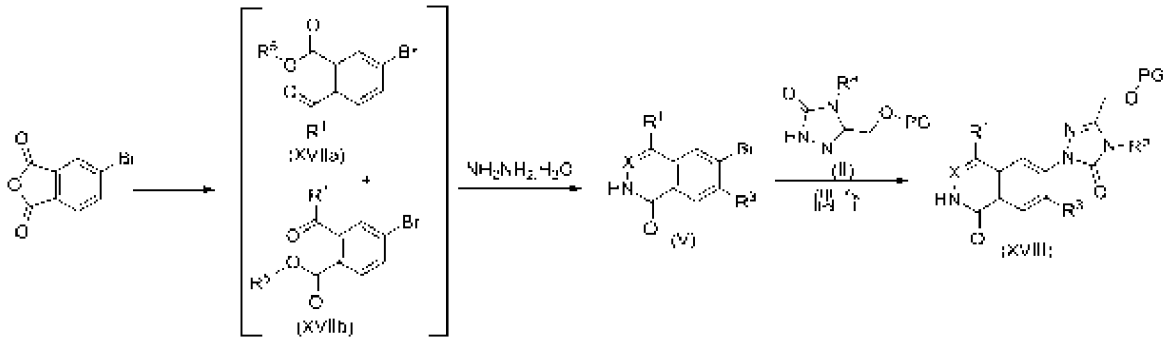
【0324】根據方案 6，式 (XII) 的化合物（其中 R^3 係 H 或 F，PG 係 Bn，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基）藉由以下進行反應：與式 (VIII) 的化合物（其中 R^5 係 C_{1-4} 烷基），使用鹼例如三乙胺（TEA）和 4-二甲胺基吡啶（DMAP）的混合物；在無水非質子溶劑例如二氯甲烷（DCM）等中；得到式 (XIII) 的化合物。藉由以下處理式 (XIII) 的化合物（其中 R^1 係本文參考式 (Z) 所述之視需要取代的 C_{1-6} 烷基）來獲得式 (VI) 的化合物（其中 X 係 CH 並且 Y 係 CH）：用乙酸鈀(II)、溴化四丁基銨和乙酸鉀在加熱 Heck 反應條件下處理，得到分子內環化化合物的混合物，然後將其分離以分離中間體化合物，其中 R^1 係 C_{2-6} 烷基，R^3 係 H 或 F。

方案7



【0325】根據方案 7，式 (XIV) 的化合物（其中 R^3 係 H 或 F）藉由以下進行烏爾曼型芳香族胺化反應：與式 (II) 的化合物；例如適當保護的三唑酮，其中 PG 選自：苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基矽烷，例如 TBDPS、TBS、TES 或 TIPS；根據前面描述之方法；得到式 (XV) 的化合物。在較佳之方法中，PG 係 Bn，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基。藉由以下處理式 (XV) 的化合物：用鹵化試劑例如 N-碘代琥珀醯亞胺（NIS）等；在非質子溶劑例如乙腈等中；在加熱條件下；得到式 (XVI) 的鹵代化合物，其中 Y 係 CH 且 HAL 係碘化物。

方案8

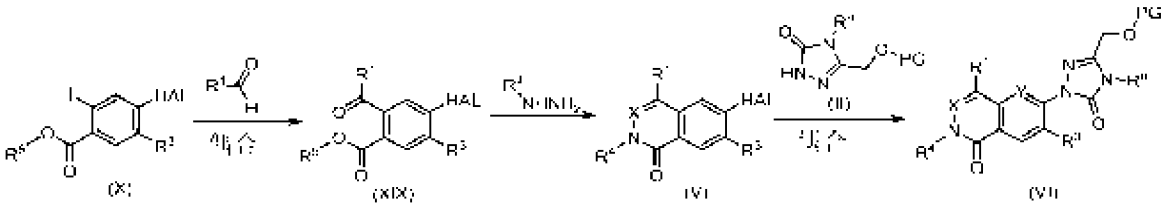


【0326】根據方案 8，式 (XVIIa) 和 (XVIIb) 的化合物由 5-溴異苯并呋喃-1,3-二酮分兩步製備。5-溴異苯并呋喃-1,3-二酮藉由以下進行反應：與市售或合成可得的適當取代的烷基格氏試劑例如 i-PrMgCl、EtMgBr 等；在 $CdCl_2$ 存在下；在非質子溶劑如 THF 等中；隨後用式 R^5-I 的烷基化劑處理，其中 R^5 係 C_{1-4} 烷基（例如碘甲烷或碘乙烷）；在鹼例如 K_2CO_3、Cs_2CO_3 等的存在下；在非質子溶劑例如 DMF、DMSO 等中；得到式 (XVIIa) 和 (XVIIb) 的區域異構酯的混合物，其中 R^1 係視需要取代的 C_{1-6} 烷基。以類似的方式，芳基格氏試劑可用於提供式 (XVIIa) 和 (VXIIb) 的化合物，其中 R^1 係適當取代的苯基。式 (XVIIa) 和 (XVIIb) 的區域異構物不分離，而是直接使用並轉化為相應的酞咔酮（混合物）。例如，式 (XVIIa) 和式 (XVIIb) 的混合物藉由以下進行處理：用過量的肼；在合適的溶劑例如乙醇或甲醇中；在室溫至 90°C 的溫度範圍內；進行 6 到 20 小時的時間段。所期望的式 (V) 的酞咔酮化合物可以藉由沈澱、結晶容易地與其他區域異構物分離，或藉由快速層析法純化。式 (V) 的化合物藉由以下進行烏爾曼型芳香族胺化反應：與適當保護的式 (II) 的三唑酮，其中 R^a 係 C_{1-6} 烷基，並且 PG 選自：苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基矽烷，例如 TBDPS、TBS、TES 或 TIPS；在催化 CuI 和二胺例如反式-1,2-二胺基環己烷和鹼例如 K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、

三乙胺等的存在下；在合適的溶劑例如 1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN 等中；得到式 (XVIII) 的化合物，其中 X 係 N。

【0327】 式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 為 C_{2-6} 烯基）在熟悉該項技術者已知的 Simmons-Smith 環丙烷化反應條件下反應，提供式 (XVIII) 的化合物，其中 R^1 係被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 環烷基。例如，式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係 C_{2-6} 烯基）藉由以下進行反應：與二碘甲烷；二乙基鋅；在合適的溶劑例如甲苯等中；在 0°C 至室溫的溫度範圍內；進行 24 至 26 小時的時間段；提供式 (XVIII) 的化合物，其中 R^1 係被 CH_3 取代的環丙基。

方案9

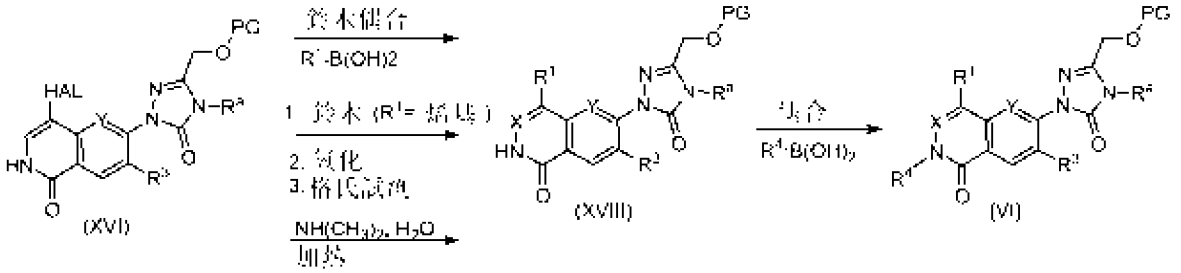


【0328】 根據方案 9，式 (X) 的化合物（其中 HAL 係 Br，R^3 係 H，並且 R^5 係 CH_3）在鈀催化的羰基化反應中與市售或合成可獲得的式 R^1-CHO 的醛（其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基）偶合；得到相應的式 (XIX) 的酮化合物，Suchand 等人 *J. Org. Chem. [有機化學雜誌]* 2016, 81, 6409−6423 報導了類似的轉化）。例如，甲基 4-溴-2-碘苯甲酸酯藉由以下進行反應：與異丁基醛；在鈀催化劑例如 $Pd(OAc)_2$；Ag_2O；以及氧化劑例如三級丁基過氧化氫（TBHP）的水溶液的存在下；在約 120°C 的溫度；進行 10-14 小時的時間段；提供了甲基 4-溴-2-異丁醯苯甲酸酯。式 (XIX) 的酮化合物與肼 R^4-$NHNH_2$ 反應，其中 R^4 係適當取代的芳基，例如 2-氯-6-氟苯基肼；以提供式 (V) 的化合物，其中 X 係 N。式 (V) 的化合物與如前

所述之適當保護的三唑酮(II)的烏爾曼型芳香族胺化反應得到式 (VI) 的化合物，其中 Y 係 CH，並且 R^1 選自 C_{1-6}烷基。

【0329】 式 (VI) 的化合物（其中 Y 係 CH，R^1 係苯基並且 X 係 N）可以以類似的方式製備，採用前面描述之方法，藉由偶合甲基 4-溴-2-碘苯甲酸酯與市售或合成可獲得的式 R^1-CHO 的醛，其中 R^1 係苯基。

方案10



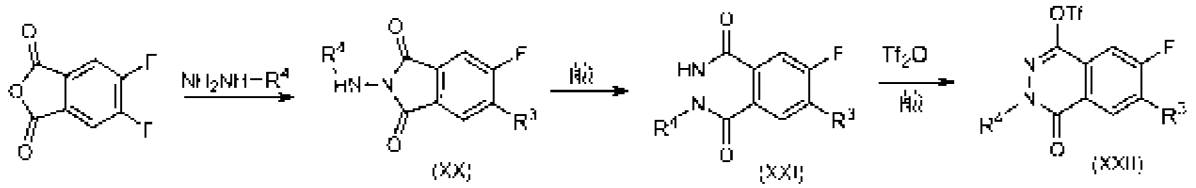
【0330】 根據方案 10，式 R^1-$B(OH)_2$ 的化合物；在熟悉該項技術者已知的鈴木偶合條件下與式 (XVI) 的化合物反應，提供式 (XVIII) 的化合物，其中 X 係 CH。例如，式 (XVI) 的化合物（其中 Y 係 CH 且 HAL 係碘化物）藉由以下進行反應：與市售或合成可得的硼酸（或硼酸酯）例如 R^1-$B(OH)_2$，其中 R^1 係如本文參考式 (Z) 定義的視需要取代的 C_{2-6}烯基、C_{3-6}環烷基或芳基；鈀催化劑，例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)等；合適的鹼例如磷酸鉀、Cs_2CO_3 等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、乙醇或其混合物中；提供式化合物 (XVIII) 的化合物，其中 X 係 CH。已經注意到在如上所述之偶合反應期間，在反應條件期間碘化物的損失得到式化合物 (XVIII) 的化合物，其中 X 係 CH，並且 R^1 係 H。式 (XVIII) 的化合物（其中 X 係 CH 或 N）在熟悉該項技術者已知的或如前所述之銅(II)介導的 Chan-Lam 偶合條件下與式 R^4-$B(OH)_2$ 的化合物反應，提供式 (VI) 的化合物，

其中 X 係 CH 或 N，R^1 係視需要取代的 C_{2-6} 烯基，R^3 係 H 或 F，並且 R^4 係如本文參考式 (Z) 所述之適當取代的苯基。

【0331】 式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係 $N(CH_3)_2$）由式 (XVI) 的化合物（其中 HAL 係 Br 並且 PG 係 Bn）製備。式 (XVI) 的化合物藉由以下進行反應：與胺 bs 例如 $NH(CH_3)_2$ 在水中；在約 110°C 的溫度；進行 96 小時的時間段；提供式 (XVIII) 的化合物，其中 R^1 係 $N(CH_3)_2$，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基。根據上述方法製備式 (Z) 的化合物，其中 R^1 係 $N(CH_3)_2$。

【0332】 式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係經 OH 取代的 C_{1-6} 烷基）由式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 為 C_{2-6} 烯基，並且 PG 為 Bn）以兩步製備。在第一步中，式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係  ）藉由以下進行反應：在氧化條件例如 $NaIO_4$ 和 $K_2OsO_4.2H_2O$ 或 OsO_4 下；在合適的溶劑例如 THF/H_2O 中；在 0°C 至室溫的溫度範圍內；進行 48 至 72 小時的時間段；得到酮中間體化合物。第二步，酮中間體化合物藉由以下進行反應：與格氏試劑例如甲基溴化鎂；在合適的溶劑例如二乙醚中；在 0°C 至室溫的溫度範圍內；進行 3 至 30 小時的時間段；得到式 (XVIII) 的化合物，其中 R^1 係經 OH 取代的 C_{1-6} 烷基。

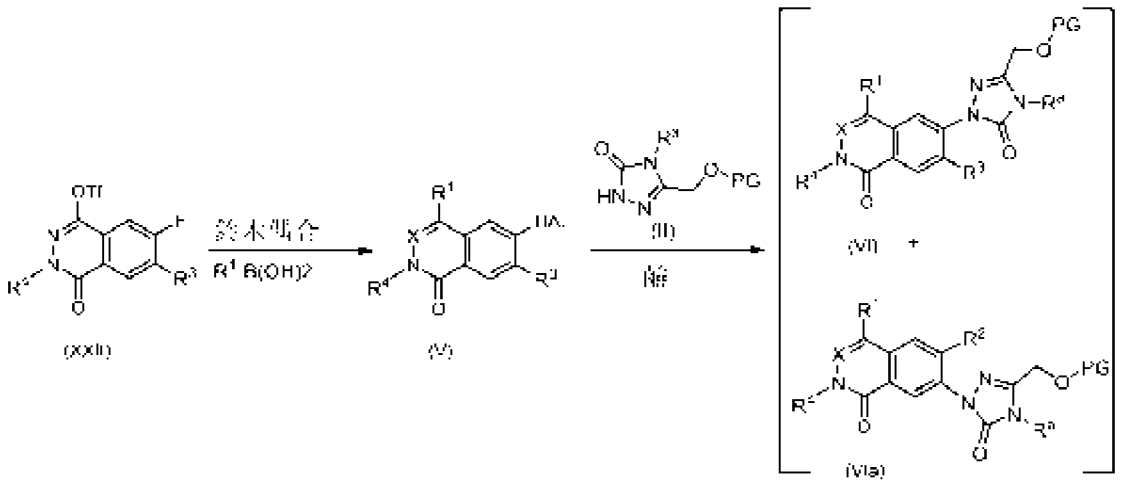
方案11



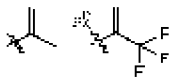
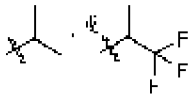
【0333】 根據方案 11，4,5-二氟鄰苯二甲酸酐藉由以下進行反應：與式 R^4-$NHNH_2$ 的肼化合物，其中 R^4 係適當取代的苯基或雜芳基，例如(2-氯-6-氟苯

基)鹽酸肼;在乙酸中;在約 125°C 的溫度;進行約 1.5 小時的時間段,得到式 (XX) 的化合物，其中 R^3 係 F。式 (XX) 的化合物藉由以下進行重排得到式 (XXI) 的擴環化合物：在鹼性條件例如乙醇鈉或甲醇鈉下；在質子溶劑例如乙醇、甲醇等中；在室溫下；進行約 1.5 小時的時間段。用基於磺酸的脫離基如三氟甲烷磺醯基（三氟甲磺醯基）對式 (XXI) 的化合物的衍生藉由以下實現：與三氟甲磺酸化劑例如三氟甲磺酸酐（Tf_2O）、鹼例如三乙胺（TEA）、吡啶等在合適的溶劑例如 DCM 等反應,得到式 (XXII) 的化合物。可以使用在合適的溶劑例如 DCM 等中的溫和的三氟甲磺酸化劑例如 N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)（TF_2NPh）、鹼例如 TEA、DIEA 等。

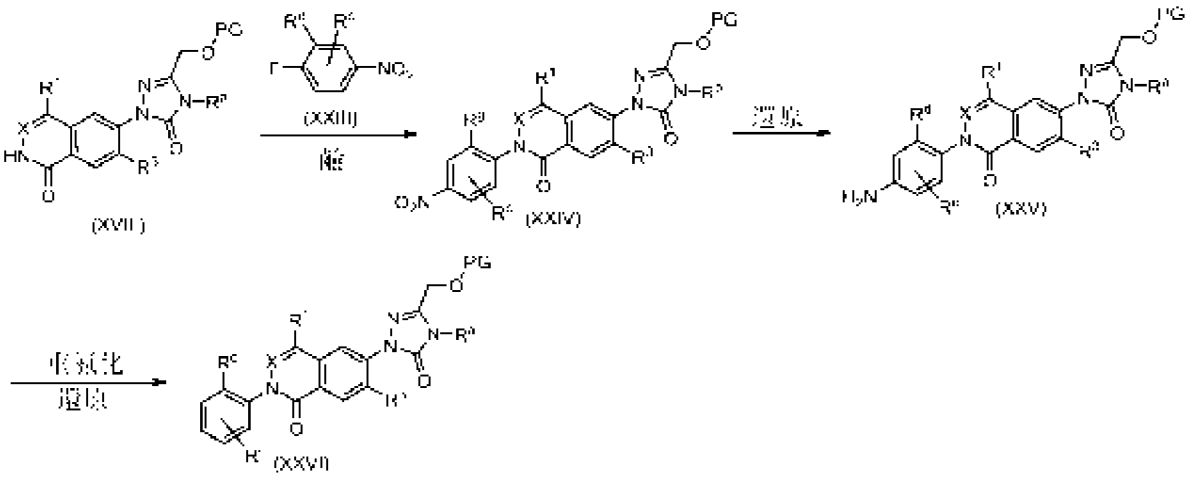
方案12



【0334】 根據方案 12，式 R^1-$B(OH)_2$ 的化合物；在前述鈴木偶合條件下，與式 (XXII) 的化合物反應，提供式 (V) 的化合物，其中 X 係 N。例如，式 (XXII) 的化合物藉由以下進行反應：與市售或合成可得的硼酸（或硼酸酯）例如 R^1-$B(OH)_2$，其中 R^1 係如本文參考式 (Z) 定義的 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 鹵代烯基；鈀催化劑，例如 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)或雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)等；合適的鹼例如磷酸鉀、Cs_2CO_3、K_2CO_3 等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、

乙醇或其混合物中；提供式化合物 (V) 的化合物。式 (V) 的化合物（其中 R^1 係 C_{2-6} 烷基或 C_{2-6} 鹵代烷基）容易藉由將式 (V) 的化合物（其中 R^1 係 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 鹵代烯基）選擇性氫化來製備。例如，式 (V) 的化合物（其中 R^1 係  ）藉由以下進行反應：在氫化條件下，使用催化劑例如 Pd/C 等，在合適的溶劑例如 EtOAc 等中；在氫氣（20-45 psi）氣氛下在室溫；進行 4 至 24 小時的時間段；得到式 (V) 的化合物，其中 R^1 係  。式 (V) 的化合物與適當保護的式 (II) 的三唑酮在前述條件下反應，得到式 (VI) 和 (VIa) 的化合物的混合物，其可以在保護基團的去保護之前或之後分離。

方案13



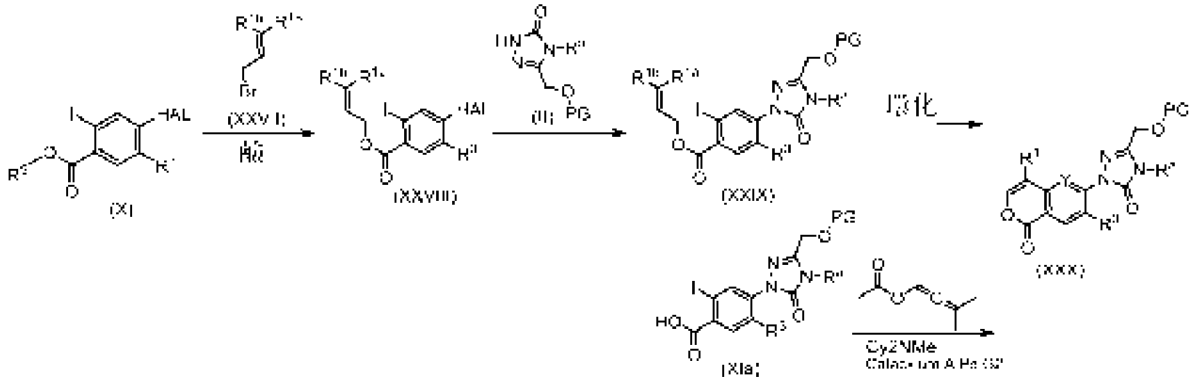
【0335】 根據方案 13，式 (XVIII) 的化合物的 N-芳基化藉由適當取代的市售或合成可得的式 (XXIII) 的氟化合物（其中 R^c 和 R^d 如本文參考式 (Z) 所定義）的反應實現。式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係 H、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 鹵代烯基、C_{3-6} 環烷基、經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-6} 環烷基，X 為 CH 或 N）藉由以下進行反應：在親核置換反應條件下，與市售的或合成可得的式 (XXIII) 的氟化合物；在鹼基例

如 K_2CO_3、Cs_2CO_3 等的存在下；在非質子溶劑例如 DMF、DMSO 等中；在 65 至 100°C 的溫度範圍內；得到式 (XXIV) 的化合物。

【0336】 藉由以下實現式 (XXIV) 的化合物的還原：使用鋅或鐵和 NH_4Cl；在甲醇和水的混合溶劑中；提供式 (XXV) 的胺基化合物。

【0337】 式 (XXV) 的化合物與 $NaNO_2$ 藉由以下進行重氮化：在酸性水溶液或其他亞硝酸鹽試劑中；在有機溶劑例如 EtOH 等中；在 0°C 的溫度；以及隨後在 0 至 85°C 的溫度用鋅還原重氮基團；或用 H_3PO_2 處理；得到式 (XXVI) 的化合物，其中 R^c 和 R^d 如本文參考式 (Z) 所述定義。

方案14



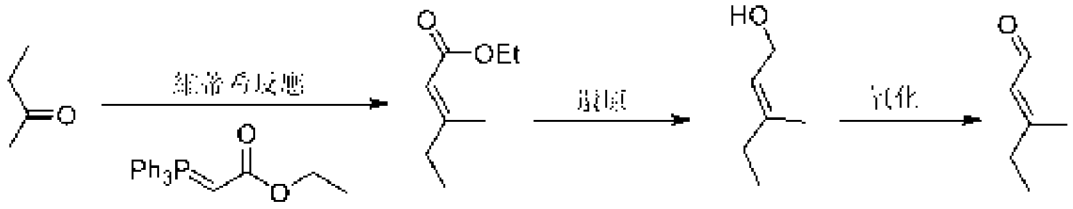
【0338】 根據方案 14，式 (X) 的化合物（其中 HAL 係 F，R^5 係 H 並且 R^3 係 F）藉由以下進行反應：與市售或合成可得的式 (XXVII) 的化合物（其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，例如 1-溴-3-甲基-2-丁烯）；在鹼例如 K_2CO_3、Cs_2CO_3 等的存在下；在合適的溶劑例如 DMSO、DMF、THF、ACN 等中；得到式 (XXVIII) 的酯化合物，其中 R^3 係 F 並且 HAL 係 F。式 (XXVIII) 的化合物（其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自 C_{1-4} 鹵代烷基或 C_{3-6} 環烷基）可以類似方式製備。式 (XXVIII) 的酯藉由以下進行反應：與適當保護的式 (II) 的三唑酮化合物；在鹼例如 K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下；在合適的溶劑

例如 1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN 等中；得到式 (XXIX) 的化合物。在較佳之方法中，PG 係 Bn，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基。式 (XXIX) 的化合物（其中 R^3 係 H 或 F）藉由以下進行分子內環化：在 Heck 反應條件下，例如採用催化劑例如氯[(三-三級丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)（$P(tBu_3)PdG_2$）、N-環己基-N-甲基-環己胺，在合適溶劑例如甲苯等中；在約 15 至 80°C 的溫度；進行約 18 至 36 小時的時間段；提供式 (XXX) 的異香豆素化合物，其中 Y 係 CH 並且 R^1 係異丙基，R^3 係 H 或 F，R^a 和 PG 如上所述定義。

【0339】 式 (XXX) 的異香豆素化合物（其中 R^1 係  ）由式 (XIa) 的化合物和甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯製備。甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯可商購獲得或從 2-甲基-3-丁炔-2-醇分兩步製備。乙酸酐藉由以下進行反應：與 2-甲基-3-丁炔-2-醇，在催化劑例如 $Mg(ClO_4)_2$ 存在下；在合適的溶劑（如 DCM 等）中，得到 2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯。2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯藉由以下進行反應：與催化量的路易士酸，例如 $AgBF_4$、$AgClO_4$、$PtCl_2$ 等；以提供 3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯藉由以下進行偶合：與式 (XIa) 的化合物（其中 R^5 係 H），採用分子間環化，在如前所述之 Heck 反應條件下，例如採用催化劑例如 Catacxium A Pd G2 和 Cy_2NMe 乙酸鈀(II)、相轉移試劑例如溴化四丁基銨和鹼例如乙酸鉀，在合適的溶劑例如 DMF 等中；在 70 至 90°C 的溫度；進行 10 至 16 小時的時間段；提供式 (XXX) 的異香豆素化合物，其中 Y 係 CH 且 R^1 係  。

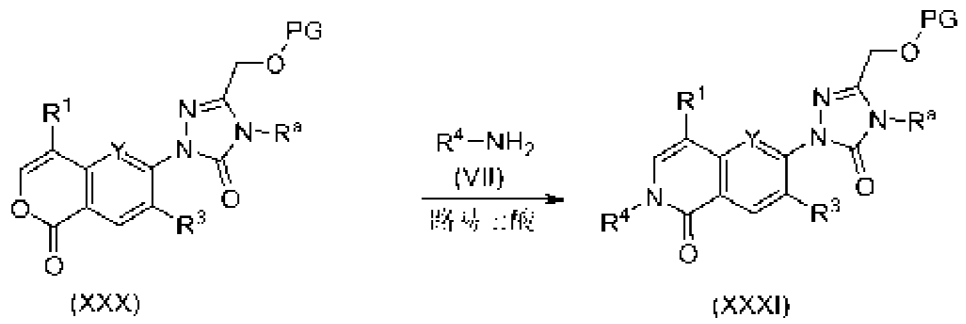
【0340】 式 (XXX) 的化合物（其中 Y 係 CH 並且 R^1 係  ）藉由以下進行選擇性還原：在氫化條件下，使用催化劑例如 Wilkinson 催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$]等，在合適的溶劑例如 THF 等中；在室溫下，提供式 (XXX) 的異香豆素化合物，其中 R^1 係異丙基。

方案15



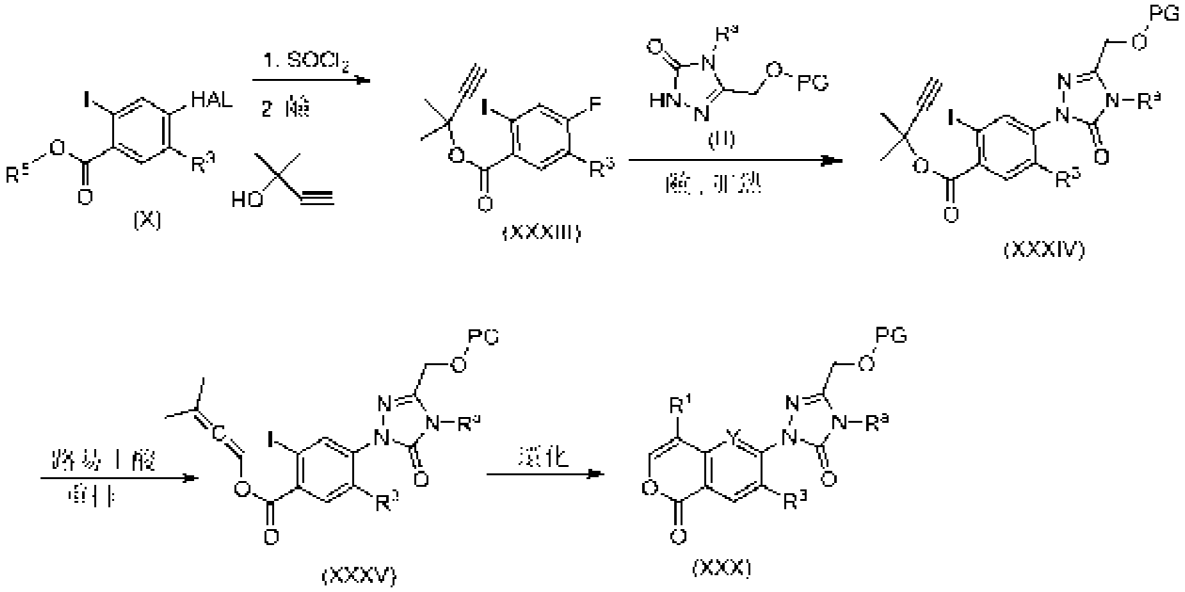
【0341】 根據方案 15，使用熟悉該項技術者已知的維蒂希反應條件將 2-丁酮轉化為乙基 3-甲基戊-2-烯酸酯。例如，在有或沒有添加劑例如苯甲酸、LiCl 和十二烷基硫酸鈉（SDS）等的情況下，2-丁酮與三苯基鏻內鎓鹽例如(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷在合適的溶劑例如甲苯中，在範圍為室溫至溶劑回流溫度的溫度下反應 12-24 小時的時間段。使用合適的還原劑（例如 DIBAL-H），在合適的溶劑（例如甲苯等）中，在為-78°C 至室溫的溫度範圍，將乙基 3-甲基戊-2-烯酸酯還原為 3-甲基戊-2-烯-1-醇。使用熟悉該項技術者已知的氧化條件，例如 DMP（戴斯-馬丁高碘烷）、SO_3-吡啶、Swern 條件[$(COCl)_2$、DMSO、Et_3N]、PCC 等，在溶劑例如 EtOAc、DMSO、DCM 等中，在從約-78°C 到室溫（約 23°C）的溫度範圍內，將 3-甲基戊-2-烯-1-醇氧化成 3-甲基戊-2-烯醛。在較佳之方法中，用戴斯-馬丁高碘烷在 DCM 中在 25°C 持續 1-4 h 的時間段將 3-甲基戊-2-烯-1-醇氧化為 3-甲基戊-2-烯醛。

方案16



【0342】 根據方案 16，式 (XXX) 的異香豆素化合物（其中 Y 係 CH）藉由以下進行反應：與市售或合成可得的式 R^4-NH_2 的胺化合物（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義）；路易士酸，例如 $AlMe_3$、$AlCl_3$ 等；在合適的非質子溶劑例如 DCM、甲苯等中；提供式 (XXXI) 的化合物，其中 Y 係 CH，並且 R^1、R^3、R^4 和 R^a 如本文參考式 (Z) 所述定義。

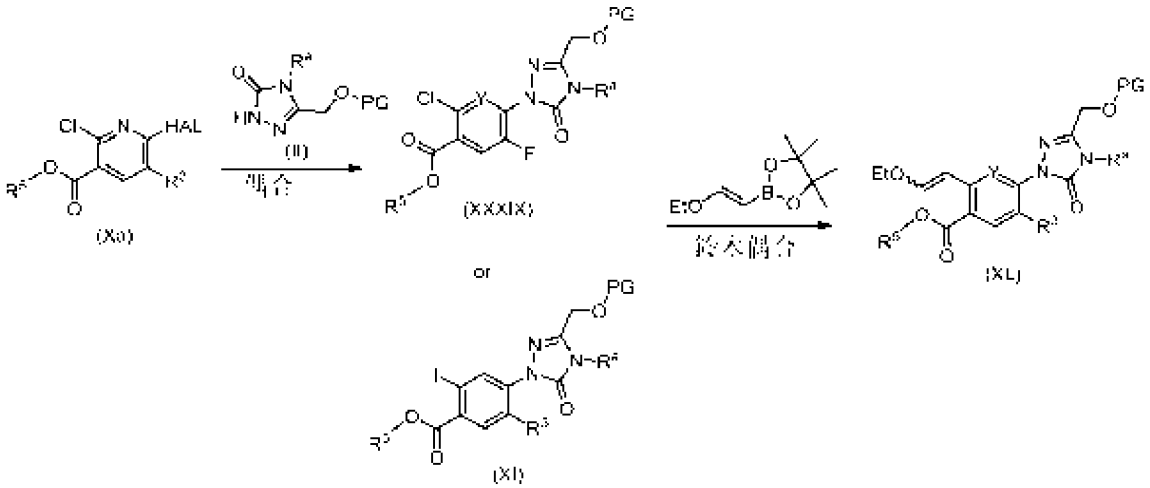
方案17



【0343】 可以根據方案 17 製備式 (XXX) 的異香豆素化合物。4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯藉由以下從式 (X) 的化合物（其中 HAL 係 F，R^5 係 H 並且 R^3 係 F）製備：採用熟悉該項技術者已知的條件，例如草醯氯或亞硫醯氯，在催化量的 DMF 存在下，在合適的溶劑例如非質子非極性溶劑（例如二氯甲烷（DCM）、

四氫呋喃（THF）、乙腈（ACN）、甲苯等）中，在 0°C 至室溫的溫度範圍內，形成 4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯。4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯可以藉由以下進行反應：與市售或合成可得的 2-甲基丁-3-炔-2-醇，在鹼例如三乙胺和 DMAP 的存在下；在合適的溶劑（如 DCM 等）中，得到式 (XXXIII) 的酯化合物。採用如前所述之方法，式 (XXXIII) 的化合物可以與式 (II) 的化合物反應，得到式 (XXXIV) 的化合物。用催化量的路易士酸（例如 $AgClO_4$、$PtCl_2$ 等）處理式 (XXXIV) 的化合物；可以得到式 (XXXV) 的重排化合物。式 (XXXV) 的化合物（其中 R^3 係 H 或 F）可以藉由以下進行分子內環化：在 Heck 反應條件下，例如使用催化劑（例如乙酸鈀(II)）、相轉移試劑（例如溴化四丁基銨）和鹼（例如乙酸鉀），在合適的溶劑（例如 DMF 等）中；在 70 至 90°C 的溫度；進行 1 至 3 小時的時間段；提供式 (XXX) 的異香豆素化合物，其中 Y 係 CH。

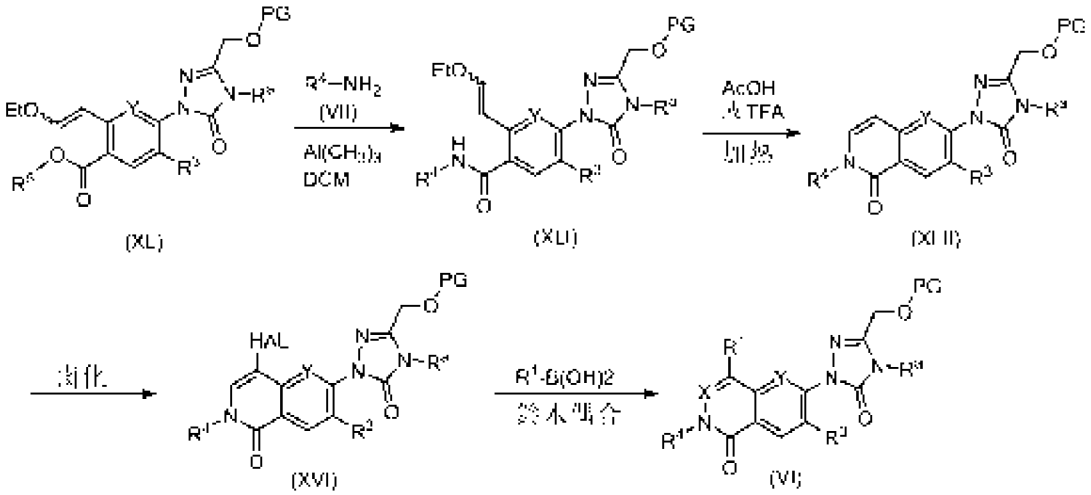
方案18



【0344】根據方案 18，式 (Xa) 的化合物（其中 HAL 係 Cl，R^5 係 $CH(CH_3)_2$，並且 R^3 係 F）係可商購的或根據 Chen 等人, 美國專利公開號 US2016-0176869 中描述之方法合成可得的。式 (Xa) 的化合物藉由以下進行反應：與市售或合成可得的式 (II) 的親核化合物，其中 PG 係苄基，並且 R^c 係 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；在鹼存在的

情況下，例如 K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等；在合適的溶劑中，例如二甲基亞碸（DMSO）、DMF、THF、ACN 等；得到式 (XXXIX) 的化合物，其中 Y 係 N。式 (XXXIX) 或式 (XI) 的化合物（其中 R^3 係 F，並且 R^5 係 C_{1-4} 烷基）；藉由以下進行反應：與市售的 1-乙氧基乙烯-2-硼酸頻哪醇(pinacol)酯；鈀催化劑，例如雙(三苯基膦基)二氯化鈀(II)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)等；合適的鹼，例如 Cs_2CO_3 等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、乙醇或其混合物中；採用傳統或微波加熱；提供式 (XL) 的化合物，其中 Y 係 N 或 CH。

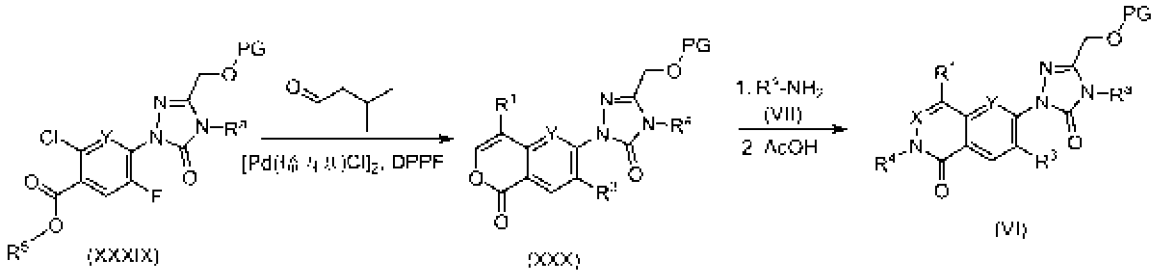
方案19



【0345】根據方案 19，式 R^4-NH_2 的化合物（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義）；藉由以下進行反應：與三甲基鋁；在合適的溶劑例如二氯甲烷、甲苯或其混合物中；將所得溶液與式 (XL) 的化合物（其中 Y 係 CH 或 N）組合；提供式 (XLI) 的化合物。將式 (XLI) 的化合物（其中 Y 係 CH 或 N）在 50°C 至 90°C 之間的加熱條件下用乙酸或三氟乙酸處理，以提供式 (XLII) 的化合物。在室溫下在無水二甲基甲醯胺中使用 *N*-溴代琥珀醯亞胺鹵化式 (XLII) 的化合物，以提供式 (XVI) 的化合物，其中 HAL 係 Br。式 R^1-$B(OH)_2$ 的化合物；在熟悉該項技

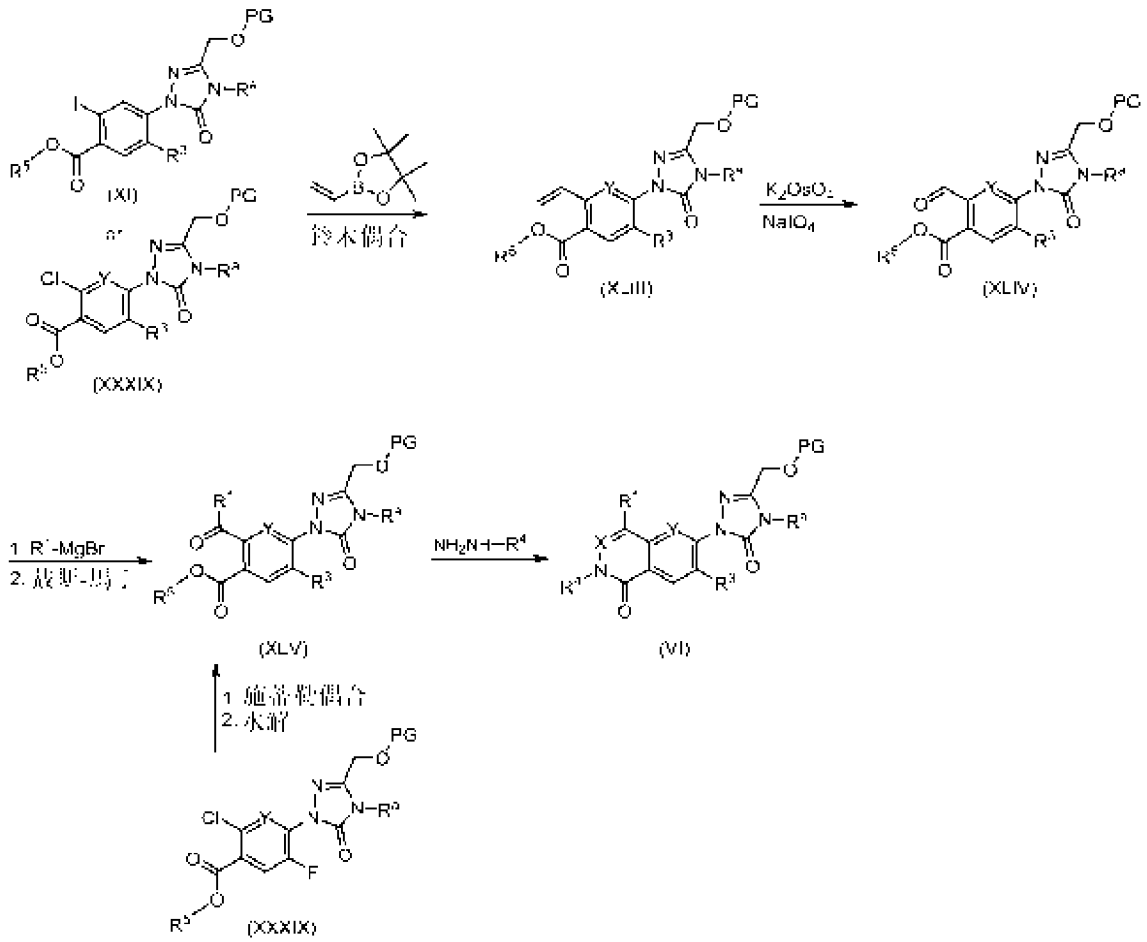
術者已知的鈴木偶合條件下或如前所述與式 (XVI) 的化合物反應，以提供式 (VI) 的化合物，其中 R^1 係視需要取代的 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 鹵代烯基或芳基，如本文參考式 (Z) 所定義的。式 (VI) 的化合物（其中 R^1 係視需要取代的 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 鹵代烯基）在氫化條件下使用 Wilkinson 催化劑（$(PPh_3)_3RhCl$）進行反應，以提供式 (VI) 的化合物，其中 R^1 係 C_{2-6} 烷基或 C_{2-6} 鹵代烷基。

方案20



【0346】 根據方案 20，3-甲基丁醛藉由以下進行反應：與式 (XXXIX) 的化合物（其中 Y 係 N 並且 R^5 係 $CH(CH_3)_2$），用鈀催化劑例如烯丙基氯化鈀(II)二聚體等；配位基，例如 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵（dppf）等；合適的鹼，例如 Cs_2CO_3 等；在去水劑例如分子篩（4A）存在下；在合適的溶劑例如其二噁烷中；提供式化合物 (XXX) 的化合物，其中 R^1 係異丙基。式 R^4-NH_2 的化合物（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義）；藉由以下進行反應：與三甲基鋁；在合適的溶劑例如二氯甲烷、甲苯或其混合物中；將所得溶液與式 (XXX) 的化合物組合，隨後用乙酸在 80-100°C 的加熱溫度下處理範圍為 5-24 小時的時間段；提供式 (VI) 的化合物；其中 X 係 CH，Y 係 N，R^1 係異丙基，R^3 係 F。

方案21

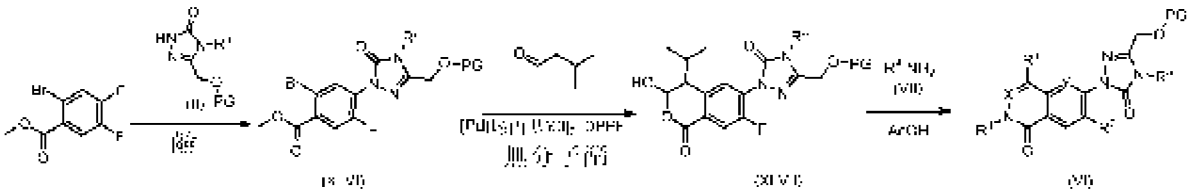


【0347】根據方案 21，式 (XXXIX) 或式 (XI) 的化合物（其中 R^3 係 F，並且 R^5 係 C_{1-4} 烷基）；藉由以下進行反應：與市售的乙烯基硼酸頻哪醇酯；鈀催化劑，例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)或 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物等；合適的鹼，例如 Cs_2CO_3 等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、乙醇或其混合物中；提供式化合物 (XLIII) 的化合物，其中 Y 係 N 或 CH。使用鋨酸鉀(VI)二水合物/過碘酸鈉或臭氧分解等將式 (XLIII) 的化合物中的乙烯基基團選擇性地轉化為式 (XLIV) 的醛基團。式 (XLIV) 的化合物藉由以下進行反應：與市售或合成可得的適當取代的烷基格氏試劑，例如 i-PrMgCl 等；在非質子溶劑如 THF 等中；隨後用氧化劑例如戴斯-馬丁高碘烷或 Swern 氧化條件等進行後續處理；得到式 (XLV) 的酮化合物。

【0348】 式 (XLV) 的化合物從式 (XXXIX) 的化合物分兩步製備。式 (XXXIX) 的化合物（其中 R^3 係 F，並且 R^5 係 C_{1-4} 烷基）；藉由以下進行反應：與市售的三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫；鈀催化劑，例如雙(三苯基膦基)二氯化鈀(II)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)等；在合適的溶劑例如二噁烷、水、乙醇或其混合物中。隨後進行酸性水解（使用條件例如在室溫下用 HCl 水溶液處理）得到式 (XLV) 的化合物，其中 X 係 N，Y 係 N 或 CH，R^1 係甲基。

【0349】 市售或合成可得的肼 R^4-$NHNH_2$（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義，例如 2-氯-6-氟苯基肼，*o*-甲苯基肼）；藉由以下進行縮合：與式 (XLV) 的化合物；在鹼例如碳酸鉀等存在下；在加熱條件例如 70-120°C 下；在合適的溶劑例如甲苯或其混合物中；得到式 (VI) 的化合物，其中 X 係 N，Y 係 CH 或 N，且 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義。

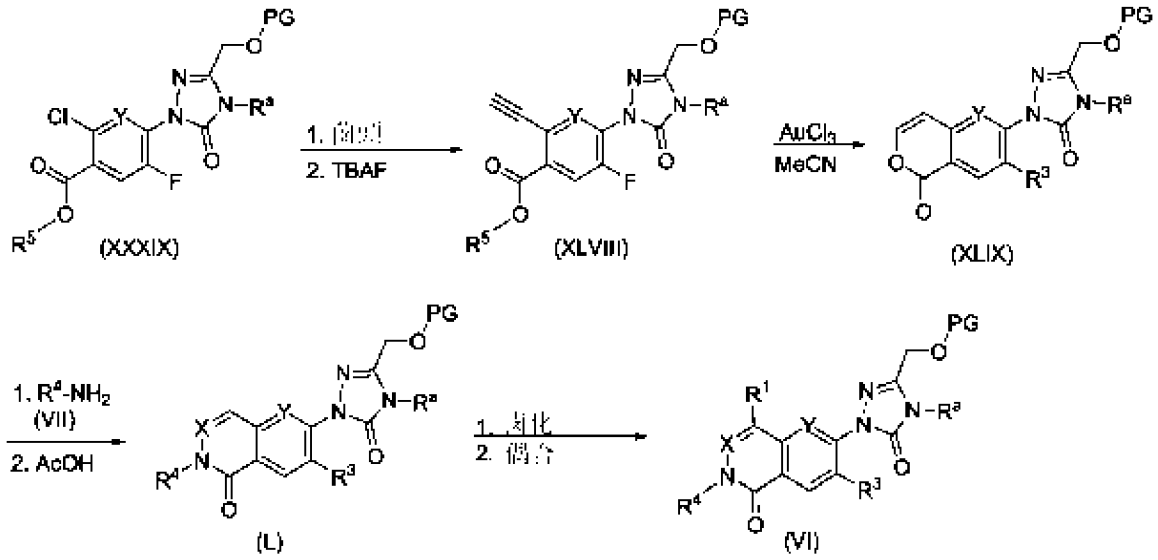
方案22



【0350】 根據方案 22，甲基 2-溴-4,5-二氟苯甲酸酯藉由以下進行反應：與適當保護的式 (II) 的三唑酮化合物；在鹼例如 K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下；在合適的溶劑例如 1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN 等中；得到式 (XLVI) 的化合物。在較佳之方法中，PG 係 Bn，並且 R^a 係 C_{1-6} 烷基（如先前在方案 14 中所述）。3-甲基丁醛藉由以下進行反應：與式 (XLVI) 的化合物，用鈀催化劑例如烯丙基氯化鈀(II)二聚體等；配位基，例如 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵（dppf）等；合適的鹼，例如 Cs_2CO_3 等；在沒有去水劑例如分

子篩（4A）的情況下；在合適的溶劑例如其二噁烷中；提供式化合物 (XLVII) 的化合物。式 R^4-NH_2 的化合物（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義）；藉由以下進行反應：與三甲基鋁；在合適的溶劑例如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯或其混合物中；將所得溶液與式 (XLVII) 的化合物組合，隨後用乙酸在 80-100°C 的加熱溫度下處理範圍為 5-24 小時的時間段；提供式 (VI) 的化合物；其中 X 係 CH，Y 係 CH，R^1 係異丙基，R^3 係 F。在某些情況下，式 R^4-NH_2 的化合物（例如鄰甲苯胺等）；在 80-100°C 的加熱溫度下與式化合物 (XLVII) 的化合物在乙酸中直接縮合 10-24 小時；提供式 (VI) 的化合物；其中 X、Y、R^1、R^3 如上定義。

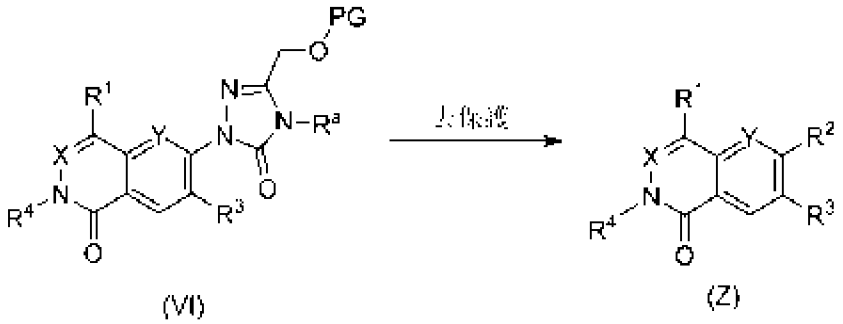
方案23



【0351】根據方案 23，式 (XXXIX) 的化合物（其中 R^5 係 C_{1-4} 烷基，Y 係 N，並且 R^3 係 F）藉由以下進行薗頭偶合反應：與矽基保護的炔烴（例如三甲基矽基乙炔）、鈀催化劑（例如二氯化鈀(II)雙(三苯基膦)等）；銅催化劑，例如碘化銅等；用合適的鹼，例如三乙胺；在合適的溶劑例如 ACN、甲苯等中。在合適的溶劑例如 THF 等中在室溫下使用 TBAF 的去保護反應得到式 (XLVIII) 的化合物。使用金催化劑，較佳的是 $AuCl_3$ 在合適的溶劑混合物例如 MeCN 中獲

得式 (XLIX) 的化合物。Marchal, E.等人在 *Tetrahedron*[四面體] 2007, 63, 9979-9990 中描述了藉由 $AuCl_3$ 催化的環化的類似轉化。式 R^4-NH_2 的化合物（其中 R^4 如本文參考式 (Z) 所定義）；藉由以下進行反應：與三甲基鋁；在合適的溶劑例如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯或其混合物中；將所得溶液與式 (XLIX) 的化合物組合，隨後用乙酸在 80-100°C 的加熱溫度下處理範圍為 5-24 小時的時間段；以提供式 (L) 的化合物。在室溫下在合適的溶劑（較佳的是 DMF）中使用 NBS，然後使用熟悉該項技術者已知的條件（較佳的是鈀催化劑，例如二氯化鈀(II)雙(三苯基膦)，鹼例如 Cs_2CO_3、Na_2CO_3 等；在由 1,4-二噁烷和水組成的溶劑混合物中；在 100°C 的溫度下）進行交叉偶合，提供式 (VI) 的化合物，其中 X 係 CH，Y 係 N，R^3 係 F，並且 R^1、R^a 和 PG 如前所述定義。

方案24



【0352】 根據方案 24，式 (VI) 的化合物（其中 PG 為 Bn）藉由以下進行去保護：使用熟悉該項技術者已知的條件，較佳的是在密封管中的純 TFA 中，在約 60 至 90°C 的溫度下；或使用 BCl_3，在約-78°C 的溫度下，在合適的溶劑例如 DCM 中；或在催化劑例如鈀碳（Pd/C）存在下用氫氣處理，得到式 (Z) 的化合物。

【0353】 以類似的方式，式 (XVIII) 的化合物（其中 R^1 係 I 並且 PG 係 TBDPS，並且 X 係 N）的 N-芳基化和原位 TBDPS 去保護藉由使用熟悉該項技術者已知的條件或如前所述之條件實現，以得到式 (Z) 的化合物。

【0354】 其中 R^3 為 F 的式 (Z) 的化合物在親核芳香族取代反應中反應以提供其中 R^3 為 OCH_3 的式 (Z) 的化合物。例如，式 (Z) 的化合物（其中 R^3 係 F）藉由以下進行反應：與合適的鹼例如 NaOH 等；在合適的溶劑例如 MeOH 等中；提供式 (Z) 的化合物，其中 Y 係 CH 且 R^3 係 OCH_3。

【0355】 可使用熟悉該項技術者已知之方法將式 (Z) 的化合物轉化為其相應鹽。例如，在如 Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿或異丙醇的溶劑中用三氟乙酸、HCl 或檸檬酸處理式 (Z) 的胺以提供相應的鹽形式。可替代地，藉由反相 HPLC 純化條件，因此獲得三氟乙酸或甲酸鹽。從極性溶劑（包括極性溶劑的混合物和極性溶劑的水性混合物）或從非極性溶劑（包括非極性溶劑的混合物）中藉由重結晶以結晶形式獲得式 (Z) 的化合物的藥學上可接受的鹽的結晶形式。

【0356】 當根據本發明之化合物具有至少一個手性中心時，它們可相應地作為鏡像異構物存在。當化合物具有兩個或更多個手性中心時，它們可以另外以非鏡像異構物存在。應當理解，所有該等異構物及其混合物都涵蓋在本發明之範圍內。

【0357】 根據上述方案製備的化合物可藉由特定形式的合成或藉由拆分以單一形式（如單一鏡像異構物）獲得。根據上述方案製備的化合物可以作為各種形式的混合物可替代地獲得，如外消旋（1 : 1）或非外消旋（非 1 : 1）混合物。當獲得鏡像異構物的外消旋和非外消旋混合物時，可使用熟悉該項技術者已知的常規分離方法分離單一鏡像異構物，如手性層析、重結晶、非鏡像異構

物的鹽形成、衍生為非鏡像異構物的加合物、生物轉化、或酶轉化。當獲得區域異構物或者非鏡像異構物的混合物時，適用情況下，可以使用常規方法（如層析法或者結晶法）對單個的異構物進行分離。

【0358】 提供以下具體實例以進一步說明式 (Z) 的化合物和各種較佳的實施方式。

實例

【0359】 在獲得以下實例中所述之式 (Z) 的化合物和相應的分析數據中，除非另有說明，否則遵循以下實驗和分析方案。

【0360】 除非另行說明，否則將反應混合物在室溫（rt）下在氮氣氣氛下進行磁力攪拌。當溶液被「乾燥」時，它們通常經乾燥劑（如 Na_2SO_4 或 $MgSO_4$）進行乾燥。當混合物、溶液和提取物被「濃縮」時，它們典型地在旋轉蒸發器中在減壓下進行濃縮。

【0361】 用預填充柱在矽膠（SiO_2）上進行正相矽膠層析法（FCC）。

【0362】 製備型反相高效液相層析法（RP HPLC）在以下任一方法下進行：

方法 A. Gilson GX-281 半製備型 HPLC，採用菲羅門公司（Phenomenex）的 Synergi C18（10 µm，150 x 25 mm）或 Boston Green ODS C18（5 µm，150 x 30 mm），並在流動相為在水中的經 10 min 5%-99% ACN（含 0.225% FA），並且然後在 100% ACN 中保持 2 min，流速為 25 mL/min；或

方法 B. Gilson GX-281 半製備型 HPLC，採用菲羅門公司的 Synergi C18（10 µm，150 x 25 mm）或 Boston Green ODS C18（5 µm，150 x 30 mm），並在流動相為在水中的經 10 min 5%-99% ACN（0.1% TFA），並且然後在 100% ACN 中保持 2 min，流速為 25 mL/min；或

方法 C. Gilson GX-281 半製備型 HPLC，採用菲羅門公司的 Synergi C18（10 μm，150 x 25 mm）或 Boston Green ODS C18（5 μm，150 x 30 mm），並在流動相為在水中的經 10 min 5%-99% ACN（0.05% HCl），然後在 100% ACN 中保持 2 min，流速為 25 mL/min；或

方法 D. Gilson GX-281 半製備型 HPLC，採用菲羅門公司的 Gemini C18（10 μm，150 x 25 mm），AD（10 μm，250 mm x 30 mm），或 Waters XBridge C18 柱（5 μm，150 x 30 mm），流動相為在水中的經 10 min 0%-99% ACN（0.05% 氫氧化銨 v/v），並且然後 100% ACN 中保持 2 min，流速為 25 mL/min；或

方法 E. Gilson GX-281 半製備型 HPLC，採用菲羅門公司的 Gemini C18（10 μm，150 x 25 mm）或 Waters XBridge C18 柱（5 μm，150 x 30 mm），流動相為在水中的經 10 min 5%-99% ACN（10 mM NH_4HCO_3），並且然後在 100% ACN 中保持 2 min，流速為 25 mL/min。

【0363】 製備型超臨界流體高效液相層析（SFC）係在Thar 80 Prep-SFC系統或Waters 80Q Prep-SFC系統上進行的。將ABPR設置為100巴，以使CO2保持在SF條件下，並且流速可根據化合物特徵驗證，流速範圍為50 g/min至70 g/min。柱溫為環境溫度。

【0364】 除非另外指明，質譜（MS）在SHIMADZU LCMS-2020 MSD或Agilent 1200\G6110A MSD上藉由在正模式下的電灑電離（ESI）獲得。計算質量對應於精確質量。

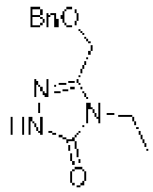
【0365】 在Bruker model AVIII 400光譜儀上獲得核磁共振（NMR）光譜。多重性的定義如下：s = 單峰，d = 二重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，dd = 雙二峰，ddd = 雙二重峰的雙峰，td = 三雙重峰，dt = 雙三重峰，spt = 七重峰，quin =

五重峰，m = 多重峰，br = 寬峰。應當理解，對於包含可交換質子的化合物，所述質子可以在NMR譜上可見或者在NMR譜上不可見，這取決於用於運行NMR譜的溶劑的選擇和化合物在溶液中的濃度。

【0366】 使用ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0（美國麻州哈佛大學劍橋軟體公司（CambridgeSoft Corp.））或ACD/Name Version 10.01（先進化學發展股份有限公司（Advanced Chemistry））生成化學名稱。

指定為 R*或 S*的化合物係未確定絕對組態的鏡像異構物純的化合物。

中間體1：3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



【0367】 步驟 A. 2-(苄基氧基)乙醯肼。

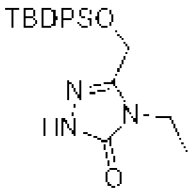
【0368】 向乙基 2-(苄基氧基)乙酸酯（55 g，283.17 mmol）在 EtOH（500 mL）中的溶液中添加 $NH_2NH_2•H_2O$（28.3 g，566 mmol，27.5 mL）。將反應混合物在 78°C 加熱 6 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到呈無色油狀物的標題產物（52 g，粗品），將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。

【0369】 步驟 B. 3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

【0370】 在 0°C 下，向 2-(苄基氧基)乙醯肼（52 g，288 mmol）在 H_2O（500 mL）中的溶液中滴加異氰酸基乙烷（25.1 g，346 mmol，27.9 mL）。添加完成後，將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。向混合物中添加 H_2O（20 mL）和 NaOH（57.7 g，1.44 mol）的水溶液（120 mL）。將混合物在 95°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物冷卻至室溫，然後在 0°C 下用 HCl（12M）淬滅並調節至「pH」6。過濾固

體並減壓乾燥，得到呈白色固體的標題化合物（61 g，91%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -9.23 - 9.09 (m, 1H),-7.41 - 7.31 (m, 5H),-4.58 - 4.53 (m, 2H),-4.45 - 4.42 (m, 2H),-3.82 - 3.75 (m, 2H),-1.33 - 1.29 (m, 3H) ppm。

中間體2：5-(((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



【0371】 步驟 A. 4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

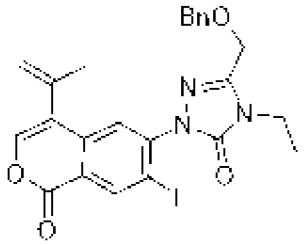
【0372】 向 5-[(苄基氧基)甲基]-4-甲基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（8 g，34.3 mmol，1.0 當量）在甲醇中的溶液（200 mL）中添加 Pd/C（2 g）。將所得混合物保持在氫氣下並在室溫攪拌 6 h。然後將所得混合物過濾並濃縮濾液，得到呈白色固體的粗產物 4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（4.3 g，88%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 5.55 (t, J = 5.50 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.50 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 6.97 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 6.97 Hz, 3H) ppm。

【0373】 步驟 B. 5-(((*三級丁基*二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0374】 向 4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（3 g，21 mmol，1.0 當量）在 DCM（30 mL）中的溶液添加*三級丁基*氯二苯基矽烷（6.5 mL，25 mmol，1.2 當量）和吡啶（1.86 mL，23 mmol，1.1 當量）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用水（100 mL）淬滅。將所得混合物用 DCM（3

x 100 mL）萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法（SiO_2，50-80%乙酸乙酯/石油醚）純化殘餘物，得到呈白色固體的 5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（4.9 g，61%產率）。LCMS (ES-API): 針對 $C_{21}H_{27}N_3O_2Si$ 的計算質量係 381.2；m/z 實測值係 382.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 4H), 7.32-7.54 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm。

中間體3：5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異□克烯-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



【0375】 步驟 A. *三級丁基* 4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯。

【0376】 將 4,5-二氟-2-碘苯甲酸（3 g，11 mmol）溶解在 THF（30 mL）中，然後添加二碳酸二三級丁酯（4.6 g，21 mmol），然後添加 DMAP（645 mg，5.3 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 50°C 攪拌過夜，然後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用 EtOAc 稀釋，然後用鹽水洗滌。將有機層分離，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-5% EtOAc）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（2.9 g，產率：79%）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 1.62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131.55 - -131.13 (m, 1 F), -136.97 - -136.65 (m, 1 F) ppm。

【0377】步驟 B. *三級丁基* 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯。

【0378】將*三級丁基*4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯（3.2 g，9.4 mmol）、3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間體 1，2.6 g，11.2 mmol）和 Cs_2CO_3（6.1 g，18.7 mmol）在無水 DMF（30 mL）中的混合物在氮氣下在 75°C 下攪拌 1 h，然後冷卻至室溫。將混合物通過 Celite®墊過濾，並將墊用 EtOAc 洗滌。將濾液合併，用鹽水洗滌並且濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-40% EtOAc）純化，得到呈無色無定形固體的標題化合物（5 g，產率：96%）。ESI-MS：針對 $C_{23}H_{25}FIN_3O_4$的計算質量係 553.1；m/z 實測值係 554.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.63 (s, 9 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.09 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1 F) ppm。

【0379】步驟 C. 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。

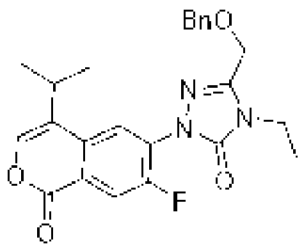
【0380】向*三級丁基* 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯（5 g，9 mmol）在 DCM（50 mL）中的溶液中緩慢添加 TFA（10 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下濃縮該反應混合物。所得殘餘物在室溫下用石油醚研磨 30 min。將混合物過濾並將固體用石油醚沖洗。收集沈澱物並真空乾燥，得到呈白色固體的標題化合物（4.1 g，產率：91%）。ESI-MS：針對 $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$的計算質量係 497.0；m/z 實測值, 498.0 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H),

7.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.91 (s, 1 F) ppm。

【0381】 步驟 D. 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異□克唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0382】 向 3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯(中間體 12，280 mg, 2.2 mmol)、4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸（1.1 g，2.2 mmol）和 Cy_2NMe（867 mg，4.4 mmol）在 DMF（7 mL）中的混合物中在氮氣下添加 Catacxium A Pd G2（74.2 mg，0.11 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 90°C 攪拌過夜。然後將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋並用鹽水洗滌。將有機層分離，並且將水層合併並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法(梯度洗脫：在石油醚中的 0-80% EtOAc）純化，得到呈黃色固體的標題化合物（240 mg，產率：25%）。ESI-MS：針對 $C_{24}H_{22}FN_3O_4$ 的計算質量係 435.2；m/z 436.2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.45 (m, 5 H), 7.19 (s, 1 H), 5.37 - 5.39 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm。

中間體4：5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異□克唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



方法 I：

【0383】 步驟 A. 3-甲基丁-2-烯-1-基 4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯。

【0384】 向 4,5-二氟-2-碘苯甲酸（1.4 g，4.9 mmol）和 Cs_2CO_3（4.8 g，14.8 mmol）在無水 DMF（20 mL）中的混合物中添加 1-溴-3-甲基-2-丁烯（1.5 g，9.9 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 18 h。將混合物用水稀釋，並且將混合物用 DCM 和 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO_2，梯度洗脫：在庚烷中的 10-20% EtOAc）純化，得到呈無色油狀物的所期望產物（1.6 g，產率：92%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* =7.58, 9.54 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.83, 10.76 Hz, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) ppm。

【0385】 步驟 B. 3-甲基丁-2-烯-1-基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯。

【0386】 向 3-甲基丁-2-烯-1-基 4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯（1.6 g，4.5 mmol）、3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間體 1，2.1 g，9.1 mmol）在無水 DMF（25 mL）中的混合物中添加 Cs_2CO_3（2.9 g，9.1 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 85°C 加熱 1 h，然後冷卻至室溫。將混合物用水稀釋，並且將混合物用 DCM 和 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO_2，梯度洗脫：在庚烷中的 20-50% EtOAc）純化，得到呈白色固體的標題化合物（2.4 g，產率：93%）。LCMS (ES-API): 針對 $C_{24}H_{25}FIN_3O_4$ 的計算質量係 565.1；m/z 實測值係 566.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 11.25 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m,

5H), 5.41-5.53 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (q, J = 7.22 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 0.98 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H) ppm。

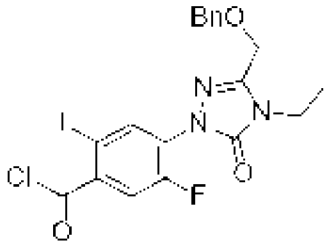
【0387】 步驟 C.5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異□克烯-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0388】 向 3-甲基丁-2-烯-1-基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯（4 g，6.86 mmol，1 當量）在甲苯（200 mL）中的混合物中分別添加$(tBu_3P)PdG_2$（351 mg，0.69 mmol，0.1 當量）、N-環己基-N-甲基-環己胺（1.60 mL，7.54 mmol，1.1 當量）。將反應混合物用氮氣脫氣三次，然後在氮氣氣氛下在 80°C 加熱 18 h。LCMS 分析顯示剩餘約 18%的起始材料。將混合物冷卻至 15°C，添加另外的 N-環己基-N-甲基-環己胺（0.72 mL，3.43 mmol，0.5 當量）和 tBu_3PPdG_2（176 mg，0.34 mmol，0.05 當量）。將反應混合物用氮氣脫氣，然後在氮氣氣氛下在 80°C 加熱 16 h。將混合物在減壓下濃縮，然後用 H_2O（200 mL）稀釋，並用 EtOAc（150 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL x 2）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝5/1 至 3/1）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（1.1 g，產率：35%）。ESI-MS：針對 $C_{24}H_{24}FN_3O_4$ 的計算質量係 437.2；m/z 實測值係 438.5 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.42 -7.34 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm。

方法II：

【0389】向 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異□克唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間體 3，5.9 g，13.5 mmol）在 THF（100 mL）中的混合物中在室溫下添加 Wilkinson 催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$]（3.8 g，4.1 mmol）。將混合物脫氣並用氫氣吹掃。將反應混合物在氫氣（15 Psi）氣氛下在室溫下攪拌 12 h。將混合物濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（洗脫：在石油醚中的 0-25% EtOAc）純化，得到呈黃色固體的標題化合物（1.5 g，產率：77%）。ESI-MS：針對 $C_{24}H_{24}FN_3O_4$ 的計算質量係 437.2；m/z 實測值 438.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 - 7.42 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.77 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.08 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.28 (m, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -118.29 (br s, 1 F) ppm。

中間體 5：4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲醯氯。



【0390】步驟 A. *三級丁基* 4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯。

【0391】將 4,5-二氟-2-碘苯甲酸（3 g，11 mmol）溶解在 THF（30 mL）中，然後添加二碳酸二三級丁酯（4.6 g，21 mmol），然後添加 DMAP（645 mg，5.3 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 50°C 攪拌過夜，然後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用 EtOAc 稀釋，然後用鹽水洗滌。將有機層分離，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在

石油醚中的 0-5% EtOAc）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（2.9 g，產率：79%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 1.62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131.55 - -131.13 (m, 1 F), -136.97 - -136.65 (m, 1 F) ppm。

【0392】 步驟 B. *三級丁基* 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯。

【0393】 將三級丁基 4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯（3.2 g，9.4 mmol）、3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間體 1，2.6 g，11.2 mmol）和 Cs_2CO_3（6.1 g，18.7 mmol）在無水 DMF（30 mL）中的混合物在氮氣下在 75°C 下攪拌 1 h，然後冷卻至室溫。將混合物通過 Celite®墊過濾，並將墊用 EtOAc 洗滌。將濾液合併，用鹽水洗滌並且濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-40% EtOAc）純化，得到呈無色無定形固體的標題化合物（5 g，產率：96%）。ESI-MS：針對 $C_{23}H_{25}FIN_3O_4$的計算質量係 553.1；m/z 實測值係 554.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.63 (s, 9 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.09 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1 F) ppm。

【0394】 步驟 C. 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。

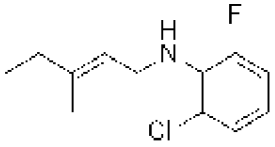
【0395】 向三級丁基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯（5 g，9 mmol）在 DCM（50 mL）中的溶液中緩慢添加 TFA（10 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下濃

縮該反應混合物。所得殘餘物在室溫下用石油醚研磨 30 min。將混合物過濾並將固體用石油醚沖洗。收集沈澱物並真空乾燥，得到呈白色固體的標題化合物（4.1 g，產率：91%）。ESI-MS：針對 $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$的計算質量係 497.0；m/z 實測值, 498.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.74 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.91 (s, 1 F) ppm。

【0396】步驟 D. 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲醯氯。

【0397】將 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸（3.5 g，7 mmol）在 $SOCl_2$（14 mL）中的溶液在回流加熱 15 min。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。向殘餘物中添加無水甲苯，然後蒸發混合物，得到呈黃色膠狀物的粗產物（3.6 g），其無需進一步純化直接用於下一步。

中間體6：2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺。



【0398】步驟 A. 乙基 3-甲基戊-2-烯酸酯。

【0399】向 2-丁酮（52 g，717.6 mmol）和(乙氧羰基亞甲基)三苯基正膦（50 g，143.5 mmol）在甲苯（65 mL）中的溶液中添加苯甲酸（3.5 g，28.7 mmol）。將反應混合物在回流下加熱 16 h。將混合物用石油醚稀釋並通過矽膠短墊過濾。將矽膠用己烷洗滌。將濾液在減壓下在 0-2°C 濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層

析法（洗脫：在石油醚中的 0-10% EtOAc）純化，得到呈無色液體的標題化合物（23.3 g 粗品）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 - 5.69 (m, 1 H), 4.13 (qd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 2 H), 2.62 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 3 H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 1.24 - 1.28 (m, 3 H), 1.01 - 1.09 (m, 3 H) ppm。

【0400】 步驟 B. 3-甲基戊-2-烯-1-醇。

【0401】 在-78°C 下向 DIBAL-H（118 mL，118 mmol）的甲苯溶液（1M）中在氮氣下滴加乙基 3-甲基戊-2-烯酸酯（20 g 粗品）的甲苯溶液（40 mL）。將反應混合物在-78 °C 攪拌 2 h。將混合物溫熱至室溫並緩慢倒入 0°C 的飽和酒石酸鉀鈉水溶液中。將混合物攪拌 2 h 並通過 Celite®的短墊過濾。將墊用 DCM/EtOAc（v/v，3/1）洗滌，並且將濾液用 DCM 萃取。將有機萃取物分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化（洗脫：在石油醚中的 0-100% DCM，然後在 DCM 中的 0-30% EtOAc），得到呈無色液體的標題化合物（7 g，兩步產率：57%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 - 5.46 (m, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 3 H), 0.98 - 1.06 (m, 3 H) ppm。

【0402】 步驟 C. 3-甲基戊-2-烯醛。

【0403】 向 3-甲基戊-2-烯-1-醇（2 g，20.0 mmol）在 DCM（20 mL）中的溶液中添加戴斯馬丁高碘烷（10 g，24.0 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物通過 Celite®短墊進行過濾。將墊用 DCM 洗滌。將合併的濾液用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在 0-2°C 在減壓下濃縮。將粗品藉由二氧化矽柱層析法（洗脫：DCM）純化，得到呈無色液體的標題化合物（1.5 g，產率：77%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 - 10.04

(m, 1 H), 5.78 - 5.90 (m, 1 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.16 (s, 2 H), 1.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H) ppm。

【0404】 步驟 D. N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亞胺。

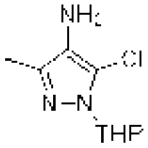
【0405】 在氮氣和 0°C 下，向 2-氯-6-氟苯胺（1.2 g，8.2 mmol）和 3-甲基戊-2-烯醛（0.97 g，9.9 mmol）在 DCM（18 mL）中的混合物中添加三乙胺（4.6 mL，33 mmol），然後滴加 $TiCl_4$（5 mL，5 mmol）的 DCM 溶液（1 M）。將所得混合物在 0°C 攪拌 1 h，然後溫熱至室溫並攪拌 4 h。將混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液中。混合物變得渾濁並通過 Celite®墊過濾。將墊用 EtOAc 洗滌。將合併的濾液用 DCM 和水稀釋。將有機層分離，並將水層用 DCM 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘產物藉由矽膠柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-5% DCM）純化，得到呈淡黃色油狀物的標題化合物（1.3 g，產率：70%）。

【0406】 步驟 E.2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺。

【0407】 向 N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亞胺（1.3 g，5.76 mmol）在 MeOH（20 mL）中的溶液中添加 $NaBH_4$（218 mg，5.8 mmol），並且在 1 h 後，添加另一批 $NaBH_4$（218 mg，5.8 mmol）。添加了總共 $NaBH_4$（1.1 g，29 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮，然後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠 combi 快速柱層析法（洗脫液：在石油醚中的 0-5% DCM）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（430 mg，產率：33%）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.84 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.52 - 6.63 (m, 1 H), 5.17 - 5.28

(m, 1 H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.73 (s, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 3 H), 0.89 - 0.96 (m, 3 H)。

中間體7：5-氯-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。



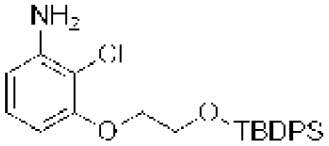
【0408】步驟 A. 5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑。

【0409】向 3-甲基-4-硝基吡唑（2 g，15.7 mmol）在 EtOAc（20 mL）中的溶液中在室溫下添加 DHP（2 g，23.6 mmol）和 $TsOH.H_2O$（150 mg，0.79 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。添加 Et_3N（0.4 mL），並且將混合物用鹽水洗滌。然後將有機層分離，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解在 THF（45 mL）中並將溫度降至-78℃。在氮氣下將 LiHMDS（10.6 mL，13.8 mmol）的 THF（1M）溶液添加到混合物中。在-78°C 下 45 分鐘後，滴加六氯乙烷（8.9 g，37.8 mmol）在 THF（20 mL）中的溶液。將反應混合物溫熱至室溫並且攪拌過夜。將混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液中並用 EtOAc 萃取。將有機相分離，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-40% EtOAc）純化，得到呈白色固體的標題化合物（1.8 g，產率：58%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.07 - 4.15 (m, 1 H), 3.70 (td, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 1.86 - 1.90 (m, 1 H), 1.72 - 1.75 (m, 1 H), 1.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H) ppm。

【0410】步驟 B. 5-氯-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。

【0411】向 5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑（100 mg，0.4 mmol）在 MeOH/THF/H_2O（v/v/v，1/1/1，3 mL）中的混合物中添加鐵粉（114 mg，2.0 mmol）和 NH_4Cl（109 mg，2.0 mmol）。將混合物在 70°C 攪拌 1.5 h。將混合物冷卻至室溫，並通過 Celite®墊過濾。將墊用 EtOAc 洗滌。將合併的濾液用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。將有機層分離，並且將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-50% EtOAc）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（70 mg，產率：79%）。ESI-MS：針對 $C_9H_{14}ClN_3O$ 的計算質量係 215.1；m/z 實測值係 216.1 $[M+H]^+$。

中間體8：3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。



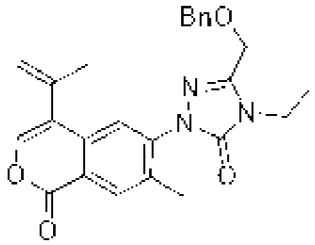
【0412】步驟 A. 三級丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基矽烷。

【0413】在 0°C 在氮氣下向 2-氯-3-硝基苯酚（200 mg，1.2 mmol）、2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙烷-1-醇（554 mg，1.8 mmol）和 PPh_3（453 mg，1.7 mmol）在 THF（10 mL）中的混合物中添加 DEAD（281 mg，161 mmol）。將混合物溫熱至室溫並在室溫下攪拌 12 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液，並將混合物用 EtOAc 萃取。將有機物分離，用鹽水洗滌，經無水 Na2SO4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-10% EtOAc）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（240 mg，產率：46%）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 4 H), 7.35 - 7.49 (m, 7 H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 4.20 - 4.25 (m, 2 H), 4.06 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 1.06 (s, 9 H) ppm。

【0414】 步驟 B. 3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。

【0415】 向三級丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基矽烷（220 mg，0.5 mmol）、NH_4Cl（258 mg，4.8 mmol）在 THF（3 mL）、MeOH（3 mL）和 H2O（3 mL）中的混合物中添加鐵粉（269 mg，4.8 mmol）。將反應混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，並通過 Celite®墊過濾。將 Celite®用 EtOAc 洗滌。將合併的濾液用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-11% EtOAc）純化，得到呈黃色固體的標題化合物（192 mg，產率：92%）。ESI-MS：針對 $C_{24}H_{28}ClNO_2Si$ 的計算質量係 425.2；m/z 實測值, 426.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 4 H), 7.35 - 7.48 (m, 6 H), 6.97 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.17 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 2 H), 4.01 - 4.06 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H) ppm。

中間體9：5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異□克烯-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



【0416】 步驟 A. 三級丁基 2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸酯。

【0417】 向 2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸（1 g，4.3 mmol）在 THF（10 mL）中的溶液中添加$(Boc)_2O$（1.9 g，8.6 mmol），然後添加 DMAP（262 mg，2.1 mmol）。反應混合物變成橙色並在氮氣下在 50°C 攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，然後用鹽水洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。

將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（洗脫：在石油醚中的 0-3% EtOAc）純化，得到呈無色油狀物的標題化合物（900 mg，產率：72%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 2.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.58 (s, 9 H) ppm。

【0418】 步驟 B. 三級丁基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸酯。

【0419】 將三級丁基 2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸酯（750 mg，2.6 mmol）、5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（800 mg，3.4 mmol）和 Cs_2CO_3（1.7 g，5.2 mmol）在 DMF（8 mL）中的混合物在 90°C 下攪拌 16 h。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應。將混合物用 EtOAc 萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由 combi-快速層析法（SiO_2，洗脫液：在石油醚中的 0-22% EtOAc）純化，得到呈無色膠狀物的標題化合物（1 g，產率：71%）。ESI-MS：針對 $C_{24}H_{28}BrN_3O_4$ 的計算質量係 501.1；m/z 實測值係 502.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.85 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.62 (s, 9 H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm。

【0420】 步驟 C. 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸。

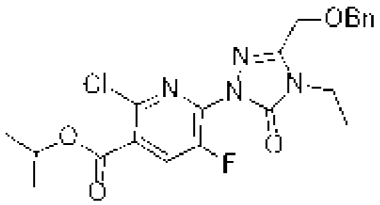
【0421】 向三級丁基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸酯（500 mg，0.90 mmol）在 DCM（5 mL）中的混合物中添加 TFA（1 mL）。將混合物在室溫攪拌 12 小時。將混合物濃縮。將殘餘物用 DCM 溶解，緩慢添加石油醚。將混合物在室溫攪拌 30 min。將混合

物過濾並將沈澱物用石油醚沖洗。收集固體並真空乾燥，得到呈白色固體的標題化合物（360 mg，產率：86%）。ESI-MS：針對 $C_{20}H_{20}BrN_3O_4$ 的計算質量係 445.1；m/z 實測值係 446.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H), 4.59 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm。

【0422】 步驟 D. 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異□克唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0423】 在氮氣下向 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸（560 mg，1.26 mmol）、3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯（中間體 12，1.58 g，12.5 mmol）、AcOK（369 mg，3.76 mmol）和 TBAB（809 mg，2.51 mmol）在 DMF（3.9 mL）中的混合物中添加 $Pd(OAc)_2$（141 mg，0.63 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 90°C 攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，並用鹽水洗滌。將有機層分離，並且將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-70% EtOAc）純化，得到呈黃色固體的標題化合物（410 mg，產率：73%）。ESI-MS：針對 $C_{25}H_{25}N_3O_4$ 的計算質量係 431.2；m/z 實測值係 432.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 5 H), 7.17 (s, 1 H), 5.30 - 5.37 (m, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm。

中間體 10：異丙基 6-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸酸酯。



【0424】 步驟 A. 2,6-二氯-5-氟煙醯氯。

【0425】 在 0°C 下向 2,6-二氯-5-氟菸酸（20 g，95 mmol）在 THF（200 mL）中的溶液中滴加$(COCl)_2$（12.7 g，10.0 mmol）和 DMF（69.6 mg，0.952 mmol）。將混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，然後溫熱至 25°C，攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物的所期望產物（21.7 g，粗品），其無需進一步純化即可使用。

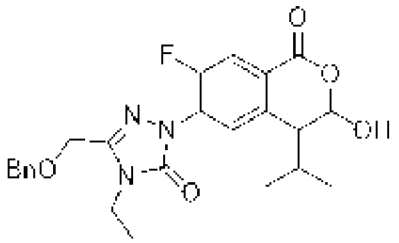
【0426】 步驟 B. 異丙基 2,6-二氯-5-氟菸酸酯。

【0427】 在 0°C 下向丙-2-醇（8.56 g，142 mmol，10.9 mL）和吡啶（9.02 g，114 mmol）在 THF（200 mL）中的混合物中添加 2,6-二氯-5-氟煙醯氯（21.7 g，96.0 mmol）在 THF（50 mL）中的溶液。將混合物在 25°C 攪拌 1 h。將混合物倒入水（300 mL）中。將水相用乙酸乙酯（300 mL）萃取。將合併的有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 至 10:1）純化以得到標題化合物（21 g，86.82%產率）。MS (ESI)：針對 $C_9H_8Cl_2FNO_2$ 的計算質量係 250.1；m/z 實測值係 252.0 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 6H) ppm。

【0428】 步驟 C. 異丙基 6-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸酸酯。

【0429】 向異丙基 2,6-二氯-5-氟菸酸酯（4 g，15.87 mmol）在 DMSO（40 mL）中的混合物中添加 3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（3.89 g，16.66 mmol）和 K_2CO_3（3.29 g，23.80 mmol）。將混合物在 80°C 下攪拌 3 h。LCMS 顯示起始材料被消耗並且檢測到所期望的質量。將混合物用 H_2O（30 mL）稀釋並用 EtOAc（50 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1:1）純化以得到標題化合物（5.7 g，79.86%產率）。MS (ESI)：針對 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$ 計算的質量係 448.1；m/z 實測值係 449.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 5.30 (td, *J* = 6.3, 12.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.37 - 1.31 (m, 3H) ppm。

中間體11：5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧基異色滿-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



【0430】 步驟 A. 甲基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸酯。

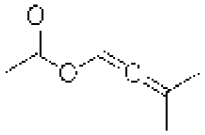
【0431】 向裝有甲基 2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯（100.0 g，398 mmol）、5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間體 1，113.5 g，508 mmol）和 K_2CO_3（100.0 g，724 mmol）的燒瓶中添加無水 DMF（1000 mL）。將反應混合物在氮氣下在 50°C 加熱 16 h，然後添加另外的 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基

-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（11 g，51 mmol）。將反應混合物繼續在 50°C 攪拌。將該混合物冷卻至室溫並攪拌 10 min。滴加水（1000 mL），並將混合物在室溫攪拌 2 h。藉由過濾來收集沈澱物並乾燥，得到粗產物（190 g）。將產物在 DMF（500 mL）中攪拌 30 min，然後添加水（500 mL）。將混合物攪拌 2 h。藉由過濾收集沈澱物並乾燥，得到標題化合物（180 g，產率：90%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm。

【0432】 步驟 B. 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧基異色滿-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0433】 向甲基 4-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸酯（30 g，65.9 mmol）、Xantphos（4.02 g，6.6 mmol）、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$（1.38 g，3.77 mmol）、Cs_2CO_3（42.6 g，130 mmol）在二甲基乙醯胺（300 mL）中的混合物中緩慢添加 3-甲基丁醛（41.4 mL，386 mmol）。將反應混合物在氮氣下在 80°C 加熱 22 h。過濾混合物並用 NH_4Cl 水溶液淬滅直到「pH」變為 7-8。將混合物用乙酸乙酯（2000 mL x2）萃取。將合併的有機萃取物濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，梯度洗脫：在石油醚中的 1-33%乙酸乙酯）純化，得到呈油狀物的標題化合物（61.7 g，產率：56%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.92 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

中間體12：3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。



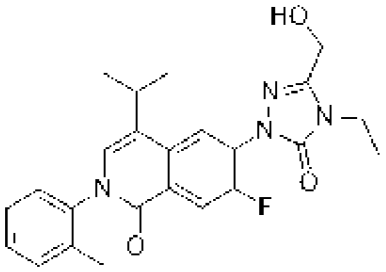
【0434】步驟 A. 2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯。

【0435】在 0°C 下，向 $Mg(ClO_4)_2$（796 mg，3.6 mmol）在乙酸酐（38 g，371 mmol）中的混合物中滴加 2-甲基-3-丁炔-2-醇（30 g，357 mmol）。將反應混合物在 0°C 攪拌 10 min，然後溫熱至室溫並攪拌過夜。將反應混合物用 DCM 稀釋，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液和飽和 Na_2CO_3 水溶液洗滌。在 0°C 將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（洗脫：DCM）純化，得到呈淡黃色油狀物的標題化合物（35.8 g，產率：80%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.67 (s, 6 H) ppm。

【0436】步驟 B. 3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。

【0437】在氮氣下向 2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯（2.5 g，20 mmol）在 DCM（20 mL）中的溶液中添加 $AgBF_4$（117 mg，0.6 mmol）。將得到的無色溶液在氮氣下在 35°C 攪拌 2 h，直到混合物變成黑色溶液。將混合物用氨水（10%）洗滌。將有機層分離，並將水層用 DCM 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽柱層析法（梯度洗脫：在石油醚中的 0-3% EtOAc）純化，得到呈黃色油狀物的標題化合物（650 mg，產率：26%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (dt, J = 4.1, 2.0 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 6 H) ppm。

PCT/IB2020/053601（於2020年10月22日以WO 2020/212897公開）的實例22揭露了6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮（化合物22）。



【0438】步驟 A. 6-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。

【0439】向 5-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧基異色滿-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間體 11，56 g，123 mmol）在 AcOH（160 mL）中的混合物中添加鄰甲苯胺（14.8 g，138 mmol）。將反應混合物在 80°C 下加熱 16 h。將混合物濃縮，然後用 $NaHCO_3$ 水溶液將「pH」調節至 7-8。將混合物用乙酸乙酯（160 mL x 2）萃取。將合併的有機萃取物濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO_2，在 DCM 中的 0-20%乙酸乙酯）純化，得到呈油狀物的標題化合物（32.5 g，產率：50%）。MS (ESI)：針對 $C_{31}H_{31}FN_4O_3$ 的計算質量係 526.2；m/z 實測值係 527.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 9H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (spt, J = 6.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 6H) ppm。

【0440】步驟 B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。

【0441】在氮氣下向 6-(3-((苄基氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮（26.5 g，50.3 mmol）在 DCM（230 mL）中在-78°C 的攪拌溶液中添加 BCl_3 的 DCM 溶液（1 M）（290 mL，290 mL）。將反應混合物在 15°C 下攪拌 0.5 h。將反應在-78°C 至-20°C 下用 MeOH（100 mL）淬滅。將混合物在水與 DCM 之間分配。將有機層分離，並且將水層用 DCM（110 mL x 2）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水（30 mL x 2）洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物（27.5 g）。將產物與甲基乙基酮（82 mL）和庚烷（290 mL）一起研磨，得到純產物（17.5 g），將其在乙醇和水中重結晶，得到呈白色固體的標題化合物（16 g，產率：73%）。MS (ESI)：針對 $C_{24}H_{25}FN_4O_3$ 的計算質量係 436.2；m/z 實測值係 437.2 $[M+H]^+$。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.2, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8, 1 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.69 (br s, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.11 Hz, 2 H), 3.27 (td, *J* = 13.66, 6.82 Hz, 1 H), 2.32 (br s, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7.11 Hz, 3 H), 1.32 (dd, *J* = 6.82, 1.83 Hz, 6 H) ppm。

【0442】值得注意的是，本文所述之式 (Z) 的化合物描述於 PCT/IB2020/053601（其於 2020 年 10 月 22 日作為 WO2020/212897 公開）中，出於所有目的將其藉由引用以其全文併入本文。

【0443】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑。

【0444】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑。

【0445】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑。

【0446】根據實施方式，低甲基化劑係阿紮胞苷、地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0447】根據特定的實施方式，低甲基化劑係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0448】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和BCL-2抑制劑。

【0449】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其由式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和BCL-2抑制劑組成。

【0450】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0451】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0452】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0453】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0454】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0455】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0456】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含**A4-b**或其水合物和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0457】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**和維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0458】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0459】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0460】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑係至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0461】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0462】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0463】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0464】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0465】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0466】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0467】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0468】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0469】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0470】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0471】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0472】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0473】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0474】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0475】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0476】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0477】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0478】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0479】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0480】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0481】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0482】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0483】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0484】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係地西他濱或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物）。

【0485】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係DNA嵌入劑。

【0486】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係DNA嵌入劑。

【0487】根據實施方式，DNA嵌入劑係蒽環類。

【0488】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係蒽環類。

【0489】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可

接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係蒽環類。

【0490】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0491】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0492】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0493】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0494】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0495】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0496】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係蒽環類）。

【0497】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係嘧啶類似物。

【0498】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係嘧啶類似物。

【0499】根據實施方式，嘧啶類似物係阿糖胞苷。

【0500】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係阿糖胞苷。

【0501】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係阿糖胞苷。

【0502】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0503】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0504】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0505】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0506】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0507】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0508】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿糖胞苷）。

【0509】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係嘌呤類似物。

【0510】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係嘌呤類似物。

【0511】根據實施方式，嘌呤類似物係氟達拉濱。

【0512】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係氟達拉濱

【0513】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係氟達拉濱。

【0514】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0515】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0516】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0517】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0518】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0519】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0520】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係氟達拉濱）。

【0521】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係IDH抑制劑。

【0522】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係異檸檬酸脫氫酶-1抑制劑（例如，艾伏尼布）。

【0523】根據實施方式，IDH抑制劑係艾伏尼布。

【0524】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係艾伏尼布。

【0525】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係艾伏尼布。

【0526】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0527】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0528】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0529】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0530】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0531】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0532】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係艾伏尼布）。

【0533】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係異檸檬酸脫氫酶-2抑制劑（例如，恩西地平）。

【0534】根據實施方式，IDH抑制劑係恩西地平。

【0535】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係恩西地平。

【0536】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係恩西地平。

【0537】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0538】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0539】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0540】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0541】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0542】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0543】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係恩西地平）。

【0544】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係免疫調節性抗腫瘤劑。

【0545】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係免疫調節性抗腫瘤劑（其係PD-1抑制劑）。

【0546】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係免疫調節性抗腫瘤劑。

【0547】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係免疫調節性抗腫瘤劑（其係PD-1抑制劑）。

【0548】根據實施方式，免疫調節性抗腫瘤劑係納武單抗、阿特珠單抗、派姆單抗、沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺、卡介苗（BCG）或左旋咪唑。

【0549】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係納武單抗。

【0550】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係納武單抗。

【0551】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0552】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0553】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0554】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0555】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0556】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0557】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係納武單抗）。

【0558】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係阿特珠單抗。

【0559】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係阿特珠單抗。

【0560】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0561】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0562】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0563】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0564】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0565】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0566】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係阿特珠單抗）。

【0567】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係派姆單抗。

【0568】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係派姆單抗。

【0569】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0570】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0571】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0572】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0573】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0574】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0575】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係派姆單抗）。

【0576】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係沙利度胺。

【0577】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係沙利度胺。

【0578】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0579】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0580】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0581】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0582】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0583】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0584】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係沙利度胺）。

【0585】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係來那度胺。

【0586】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係來那度胺。

【0587】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0588】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0589】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0590】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0591】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0592】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0593】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來那度胺）。

【0594】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係泊馬度胺。

【0595】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係泊馬度胺。

【0596】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0597】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0598】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0599】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0600】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0601】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0602】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係泊馬度胺）。

【0603】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係BCG。

【0604】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係BCG。

【0605】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0606】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0607】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0608】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0609】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0610】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0611】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BCG）。

【0612】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係左旋咪唑。

【0613】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係左旋咪唑。

【0614】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0615】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0616】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0617】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0618】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0619】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0620】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係左旋咪唑）。

【0621】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係DHODH抑制劑。

【0622】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係DHODH抑制劑。

【0623】根據實施方式，DHODH抑制劑係式 (Z) 的化合物或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

【0624】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

【0625】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物。

【0626】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0627】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0628】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0629】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0630】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0631】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）

【0632】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係式 (Z)

的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物）。

【0633】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係激酶抑制劑。

【0634】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係激酶抑制劑。

【0635】根據實施方式，激酶抑制劑係絲胺酸和/或酪胺酸激酶抑制劑。

【0636】根據實施方式，激酶抑制劑係FLT3和/或BTK的抑制劑。

【0637】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係FLT3抑制劑。

【0638】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係FLT3抑制劑。

【0639】根據實施方式，FLT3抑制劑係索拉非尼、舒尼替尼、米哚妥林（PKC412）、來他替尼（CEP-701）、坦度替尼（MLN518）、奎紮替尼（AC220）、吉特替尼（gilteritinib）（ASP2215）或KW-2449。

【0640】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係索拉非尼。

【0641】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係索拉非尼。

【0642】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0643】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0644】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0645】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0646】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0647】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0648】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係索拉非尼）。

【0649】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係舒尼替尼。

【0650】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係舒尼替尼。

【0651】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0652】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0653】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0654】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0655】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0656】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0657】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係舒尼替尼）。

【0658】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係米哚妥林。

【0659】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係米哚妥林。

【0660】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0661】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0662】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0663】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0664】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0665】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0666】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係米哚妥林）。

【0667】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係來他替尼。

【0668】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係來他替尼。

【0669】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0670】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0671】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0672】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0673】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0674】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0675】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係來他替尼）。

【0676】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係坦度替尼。

【0677】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係坦度替尼。

【0678】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0679】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0680】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0681】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0682】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0683】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0684】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係坦度替尼）。

【0685】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係AC220。

【0686】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係AC220。

【0687】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0688】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0689】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0690】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0691】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0692】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0693】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係AC220）。

【0694】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係ASP2215。

【0695】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係ASP2215。

【0696】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0697】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0698】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0699】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0700】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0701】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0702】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係ASP2215）。

【0703】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係KW-2449。

【0704】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係KW-2449。

【0705】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0706】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0707】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0708】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0709】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0710】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0711】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係KW-2449）。

【0712】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係BTK抑制劑。

【0713】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係BTK抑制劑。

【0714】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0715】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0716】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0717】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0718】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0719】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0720】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係BTK抑制劑）。

【0721】根據實施方式，BTK抑制劑係依魯替尼。

【0722】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係依魯替尼。

【0723】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係依魯替尼。

【0724】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0725】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0726】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0727】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0728】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0729】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0730】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係依魯替尼）。

【0731】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係CD20抑制劑。

【0732】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係CD20抑制劑。

【0733】根據實施方式，CD20抑制劑係抗CD20抗體，特別是奧妥珠單抗（GA101）。

【0734】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0735】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0736】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0737】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0738】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0739】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0740】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係CD20抑制劑）。

【0741】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、BCL-2抑制劑和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係GA101。

【0742】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含式 (I) 的menin-MLL抑制劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑，其中至少一種其他抗腫瘤劑係GA101。

【0743】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0744】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A1**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0745】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A2**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0746】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A3**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0747】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-a**或其溶劑化物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0748】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4-b**或其水合物、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0749】在一些實施方式中，提供了一種組合療法，其包含化合物**A4**、維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物和至少一種其他抗腫瘤劑（其係GA101）。

【0750】以上表示的實施方式的所有可能組合都視為包含在本發明之範圍內

【0751】在一些實施方式中，提供了用於治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法。例如，本發明關於新方法，其包括向受試者施用治療有效量的如本文所述之menin-MLL抑制劑；和治療有效量的BCL-2抑制劑；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑。

【0752】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物口服施用於受試者。

【0753】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約1 mg/kg至約50 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0754】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約2.5 mg/kg至約25 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0755】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約7.5 mg/kg至約12.5 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0756】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約8 mg/kg至約10 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0757】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以約0.1 mg至約5 mg的劑量施用於受試者。

【0758】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑口服施用於受試者。

【0759】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑以約1 mg/kg至約50 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0760】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑以約2.5 mg/kg至約25 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0761】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑以約7.5 mg/kg至約12.5 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0762】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑以約8 mg/kg至約10 mg/kg的劑量施用於受試者。

【0763】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑以約0.1 mg至約5 mg的劑量施用於受試者。

【0764】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑藉由靜脈內或皮下施用於受試者。

【0765】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑藉由靜脈內或皮下以約10 mg/m^{2}至約250 mg/m^{2}的劑量施用於受試者。

【0766】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑藉由靜脈內或皮下以約50 mg/m^{2}至約150 mg/m^{2}的劑量施用於受試者。

【0767】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑藉由靜脈內或皮下以約60 mg/m^{2}至約100 mg/m^{2}的劑量施用於受試者。

【0768】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑藉由靜脈內或皮下以約75 mg/m^{2}的劑量施用於受試者。

【0769】本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中至少一種其他抗腫瘤劑以約1 mg至約500 mg的劑量口服施用於受試者。

【0770】本發明之另一個實施方式關於治療已被診斷患有癌症（例如，其中癌症係造血障礙，例如骨髓發育不良症候群（MDS）、急性骨髓性白血病（AML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）或慢性淋巴球性白血病（CLL））的受試者之方法，其中該方法包括向該受試者施用：

治療有效量的式 (I) 的menin-MLL抑制劑，或其互變異構物或立體異構形式，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；以及

治療有效量的式 (Z) 的DHODH抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑化物或立體異構物；

例如，其中menin-MLL抑制劑和DHODH抑制劑根據它們的給藥方案施用一段時間，例如，(i) 在一段時間（例如，21天，或28天、或3個月、或6個月、或1年等）內的相同一天或相同多天同時或以任一順序依次施用，和/或 (ii) 在一段時間內的不同天施用。

【0771】本發明之另一個實施方式關於治療已被診斷患有癌症（例如，其中癌症係造血障礙，例如骨髓發育不良症候群（MDS）、急性骨髓性白血病（AML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）或慢性淋巴球性白血病（CLL））的受試者之方法，其中該方法包括向該受試者施用：

治療有效量的menin-MLL抑制劑，即化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物（例如，化合物**A1**或化合物**A2**，或化合物**A3**，或化合物**A4-a**或其溶劑化物，或化合物**A4-b**或其水合物，或化合物**A4**）；以及

治療有效量的DHODH抑制劑，即化合物22或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、立體異構物、同位素變體或N-氧化物（例如，6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮）；

例如，其中menin-MLL抑制劑和DHODH抑制劑根據它們的給藥方案施用一段時間，例如，(i) 在一段時間（例如，21天，或28天、或3個月、或6個月、或1年等）內的相同一天或相同多天同時或以任一順序依次施用，和/或 (ii) 在一段時間內的不同天施用。

【0772】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物每天施用於受試者。

【0773】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將式 (I) 的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物每天施用於受試者至少7天。

【0774】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑每天施用於受試者。

【0775】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將BCL-2抑制劑每天施用於受試者至少7天。

【0776】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑每天施用於受試者。

【0777】 本發明之另一個實施方式關於如本文所述之方法，其中將至少一種其他抗腫瘤劑每天施用於受試者至少21天。

【0778】 待施用的本文所述之任何治療性化合物的最佳劑量可以容易地確定，並且將隨所使用的特定化合物，施用方式，配製物的強度以及疾病、綜

合症、病症或障礙的進展而變化。此外，與所治療的具體受試者相關的因素，包括受試者性別、年齡、體重、飲食以及施用時間，將導致需要調節劑量以達到適當的治療水平和期望的治療效果。

【0779】 因此，上述劑量係平均情況的示例。當然，可存在其中應當使用更高或更低的劑量範圍的個別情況，並且該等在本發明之範圍內。

【0780】 每當使用本文所述之治療化合物施用於有需要的受試者時，本文所述之治療性化合物可以任何前述組成物和劑量方案或藉由本領域中建立的那些組成物和劑量方案施用。

【0781】 本文所述之治療性化合物可以同時或依次施用於受試者。

【0782】 當依次施用時，可以首先施用式 (I) 的menin-MLL抑制劑。當同時進行施用時，該組合可以在相同或不同的藥物組成物中施用。例如，式 (I) 的menin-MLL抑制劑可以在施用BCL-2抑制劑之前、同時或之後施用。例如，BCL-2抑制劑可以在施用視需要的其他抗腫瘤劑之前、同時或之後施用。輔助療法，即一種或兩種藥劑用作主要治療並且另一種藥劑用於輔助該主要治療，也是本發明之實施方式。

【0783】 本發明之實施方式關於治療有效量的如任何其他實施方式中提及的menin-MLL抑制劑，包括式 (I) 的化合物及其藥學上可接受的鹽、其溶劑化物、或其任何子組，用於與治療有效量的BCL-2抑制劑組合使用；和視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑。在某些實施方式中，上述治療有效量以單獨的劑型施用，用於治療已被診斷患有造血障礙的受試者。

【0784】 本發明之一個實施方式關於一種藥物產品，該藥物產品包括如任何其他實施方式中提及的式 (I) 的menin-MLL抑制劑及其藥學上可接受的鹽、和

其溶劑化物或其任何子組，以及BCL-2抑制劑；和視需要，至少一種其他抗腫瘤劑，作為組合製劑用於在治療已被診斷患有造血障礙的受試者中同時、分開或依次使用。

【0785】 提供以下實例以說明本揭露中描述的一些概念。雖然實例被認為提供了實施方式，但不應被認為限制本文所述之更一般的實施方式。

實例

通用合成方案

維奈妥拉

【0786】 維奈妥拉係可商購的。

阿紮胞苷

【0787】 阿紮胞苷係可商購的。

式 I 的化合物

【0788】 在這一部分中，如在所有其他部分中，除非上下文另外指明，否則對式 (I) 的提及還包括如本文定義的其所有其他的子組和實例。

【0789】 式 (I) 的化合物的一些典型實例的一般製備在下文以及在具體實例中進行了描述，並且通常製備自可商購的或藉由有機化學領域的技術人員常用的標準合成製程製備的起始材料。以下方案僅意在代表本發明之實例並且決不意在限制本發明。

【0790】 可替代地，還可以藉由將如在下面的通用方案中所述之類似反應試驗方案與熟悉該項技術者常用的標準合成製程組合來製備式 (I) 的化合物。

【0791】 技術人員將認識到，在方案中描述的反應中，儘管並不總是明確地顯示，但是保護在終產物中所希望的反應性官能基（例如羥基、胺基、或羧

基基團）可能是必要的，以避免它們參與所不希望的反應。通常，可根據標準實踐使用常規保護基團（PG）。可使用本領域已知之方法在方便的後續階段除去保護基團。

【0792】 技術人員將認識到，在方案裡所描述的反應中，在惰性氣氛（例如像在N_2氣氛下）下進行反應或許係可取的或必要的。

【0793】 技術人員將清楚的是，在反應處理（指的是分離和純化化學反應的一種或多種產物所必須的一系列操作，例如像淬滅、柱層析、萃取）前，冷卻反應混合物可能是必要的。

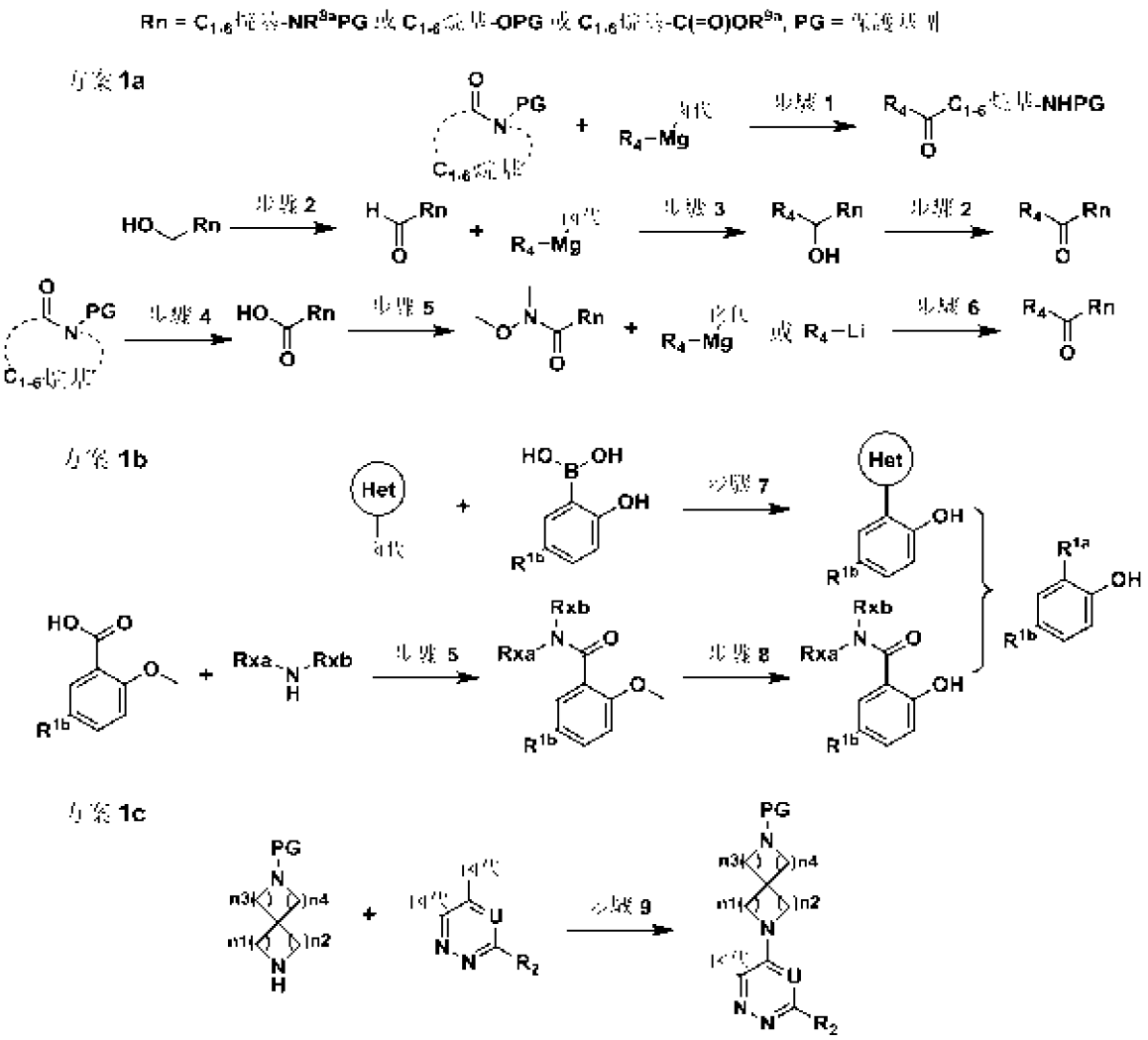
【0794】 技術人員將認識到，在攪拌下加熱該反應混合物可增加反應產出。在一些反應中，可使用微波加熱替換常規的加熱以縮短整個反應時間。

【0795】 技術人員將認識到，在以下方案中示出的化學反應的另一種順序也可以產生所希望的式 (I) 的化合物。

【0796】 技術人員將認識到，在以下方案中示出的中間體和最終化合物可以根據熟悉該項技術者熟知之方法進一步官能化。本文所述之中間體和化合物可以按游離形式或以其鹽或溶劑化物進行分離。本文所述之中間體和化合物可以合成為互變異構物和立體異構形式的混合物的形式，該等互變異構物和立體異構形式可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。

【0797】 通式 (I) 的通用方案中使用的所有縮寫如以下實例部分中的表1B中所定義。變數如範圍內定義或如通用方案中具體定義。

部分A) 方案1a、1b、1c、2a、2b和3



【0798】 在方案1a、1b和1c中，以下反應條件適用：

【0799】 步驟1：在適合的溫度（如例如-70°C）下，在適合的鹼（如例如TMEDA）和適合的有機金屬試劑（如例如異丙基溴化鎂）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中；

【0800】 步驟2：在適合的溫度（如例如從0°C至RT）下，在適合的氧化試劑（如例如DMP）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0801】 步驟3：在適合的溫度（如例如從-20°C至RT）下，在適合的有機金屬試劑（如例如異丙基溴化鎂）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中；

【0802】步驟4：在適合的溫度（如例如80°C）下，在適合的鹼（如例如NaOH）存在下，在適合的溶劑（如例如THF和H_2O）中；

【0803】步驟5：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的醯胺縮合試劑（如例如EDCI和HOBt）存在下，在適合的鹼（如例如NMM）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

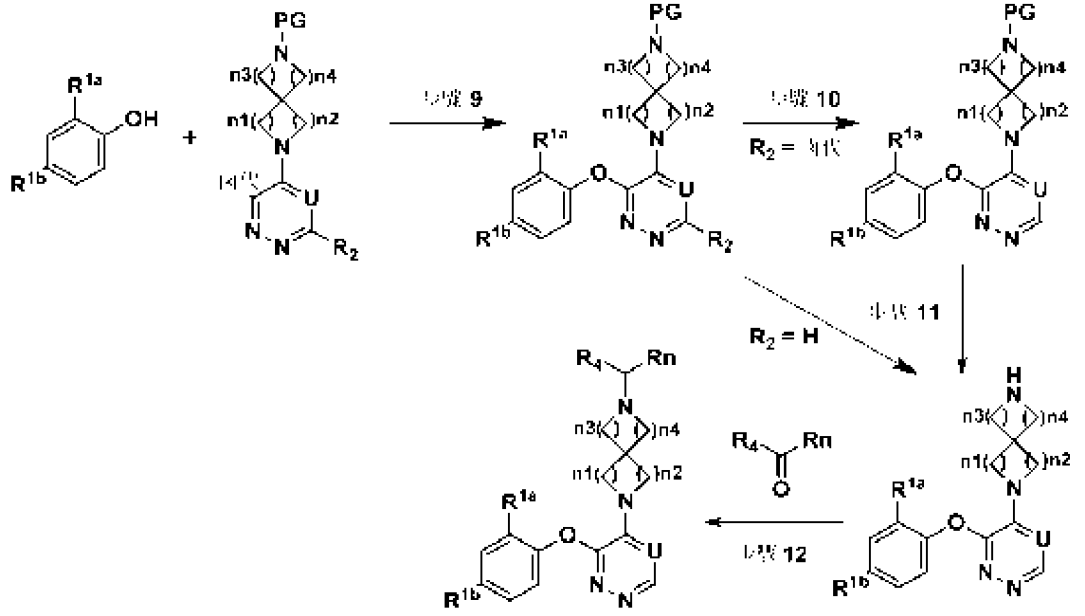
【0804】步驟6：在適合的溫度（如例如-70°C）下，在適合的有機金屬試劑（如例如異丙基鋰）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中；

【0805】步驟7：在適合的溫度（如例如90°C）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如$Pd(dppf)Cl_2$）存在下，在適合的鹼（如例如Na_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如1,4-二噁烷和H_2O）中；

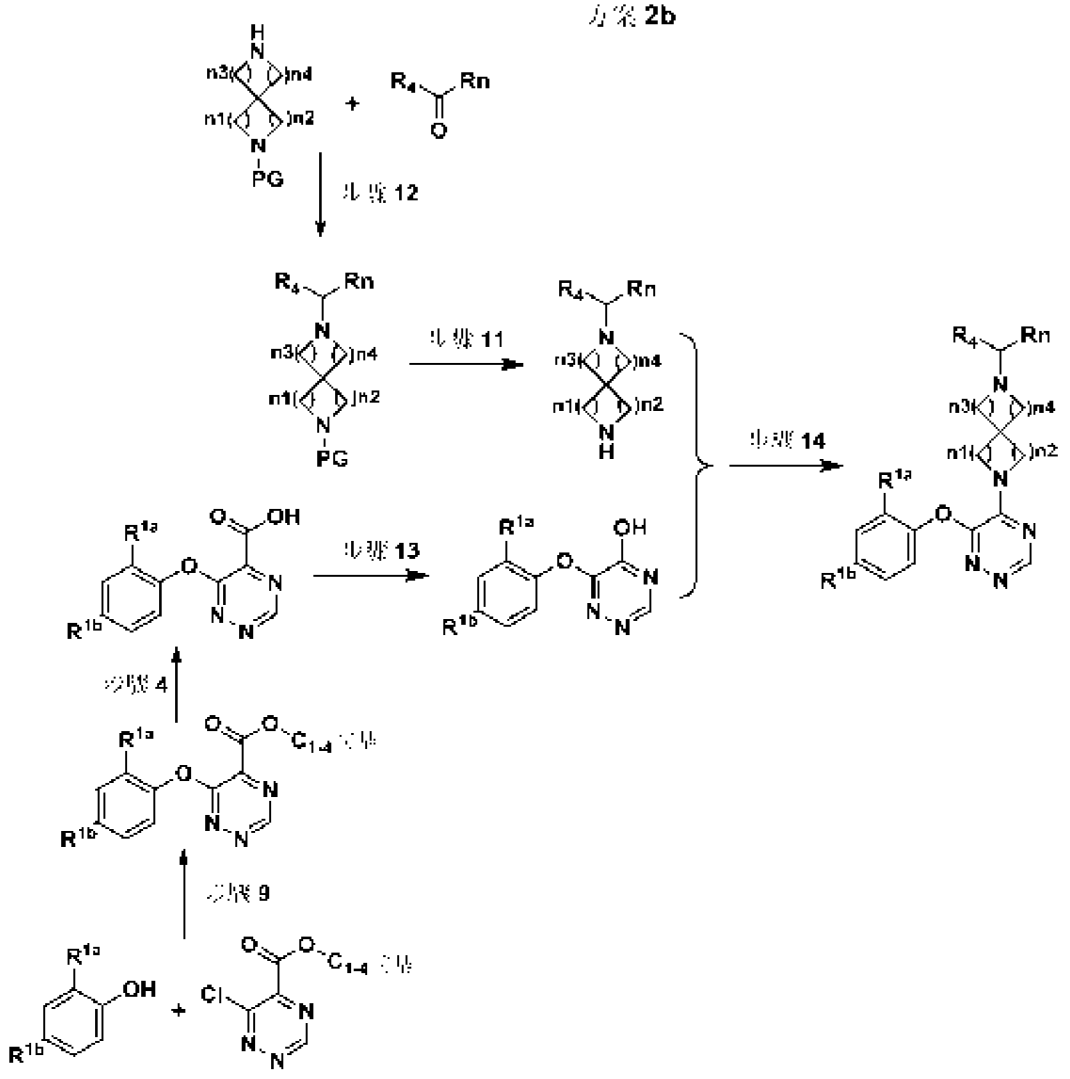
【0806】步驟8：在適合的溫度（如例如從0°C至RT）下，在適合的路易士酸（如例如BBr_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0807】步驟9：在適合的溫度（如例如從-78°C至40°C，特別是從0°C至RT）下，在適合的鹼（如例如TEA、DBU或K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF、或DMF）中；

方案 2a



方案 2b



【0808】 在方案2a和2b中，以下反應條件適用：

【0809】 步驟9：參見方案1中的步驟9；

【0810】 步驟10：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的催化劑（如例如Pd/C）存在下，在適合的還原劑（如例如H_2）存在下，視需要在適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中；可替代地，在適合的溫度（如RT）下，在適合的催化劑（如例如Pd(dppf)Cl_2·DCM複合物），適合的還原劑（如$NaBH_4$），適合的鹼（如例如TMEDA）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中。

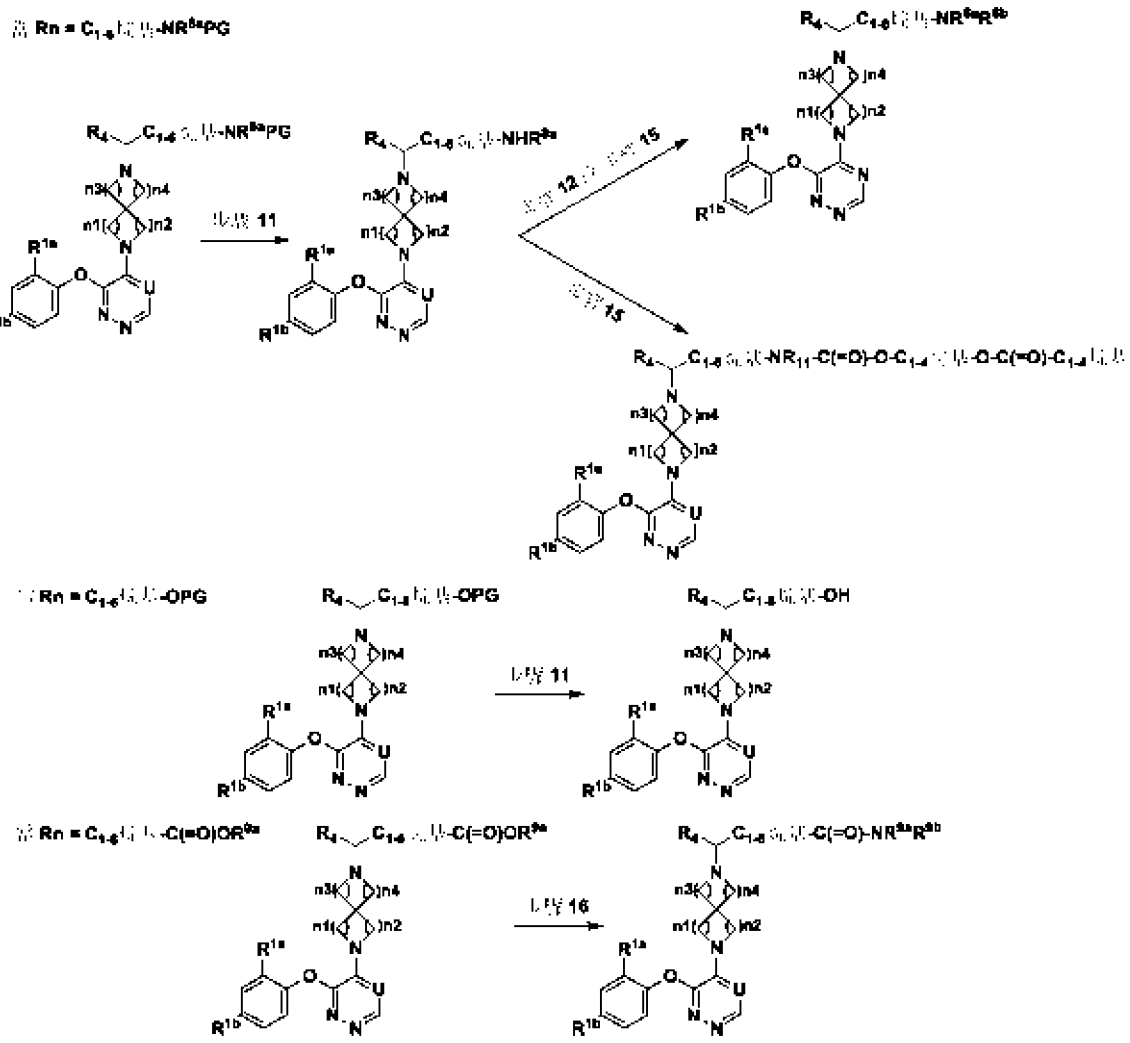
【0811】 步驟11：對於N去保護，在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的酸（如例如TFA）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；對於O去保護，在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的酸（如例如4-甲基苯磺酸）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中；

【0812】 步驟12：在適合的溫度（如例如80°C）下，視需要在適合的路易士酸（如例如$ZnCl_2$）存在下，在適合的還原劑（如例如$NaBH_3CN$）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中；

【0813】 步驟13：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如Ag(Phen)$_2$OTf）存在下，在適合的溴化試劑（如例如1,3-二溴-1,3,5-三吡烷-2,4,6-三酮）存在下，在適合的溶劑（如例如DCE）中；

【0814】 步驟14：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的氯化試劑（如例如草醯氯）存在下，在DMF存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中。

方案3



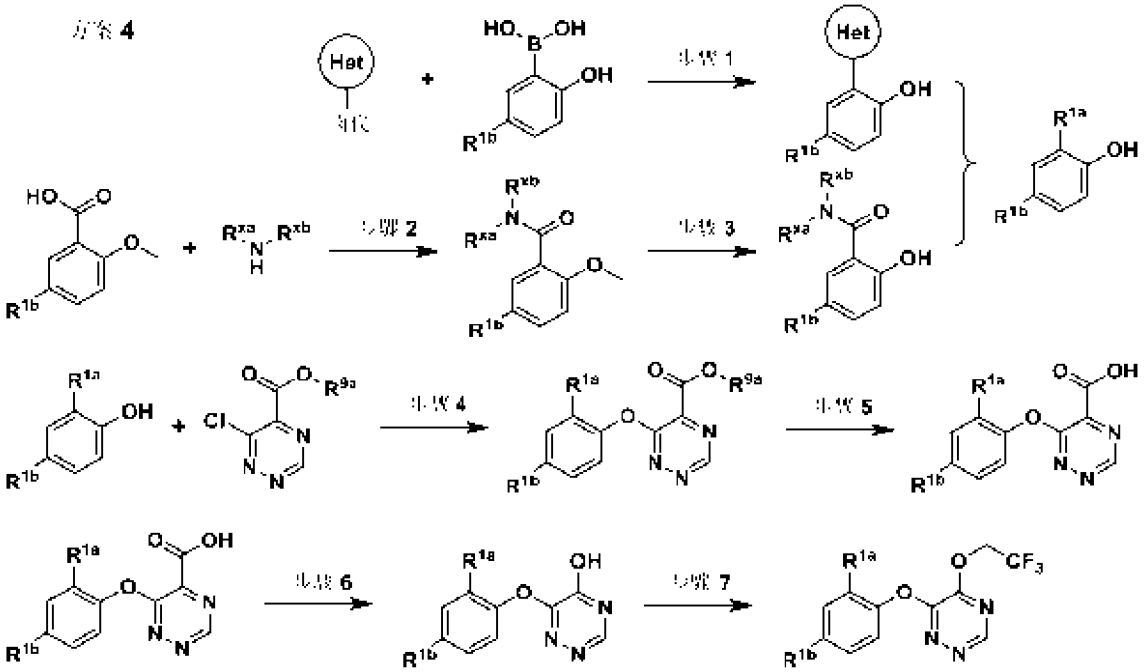
【0815】 在方案3中，以下反應條件適用：

【0816】 步驟11-12：參見方案2中的步驟11-12；

【0817】 步驟15：在適合的溫度（如例如80°C）下，在適合的鹼（如例如Cs_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DMF）中；

【0818】 步驟16：在適合的溫度（如例如40°C）下，在適合的鹼（如例如氨）存在下，在適合的溶劑（如例如1,4-二噁烷）中。

部分B) 方案4、5、6、7、8、9、10、11和12



【0819】 在方案4中，以下反應條件適用：

【0820】 步驟1：在適合的溫度（如例如90°C）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如$Pd(dppf)Cl_2$）存在下，在適合的鹼（如例如Na_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如1,4-二噁烷和H_2O）中；

【0821】 步驟2：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的醯胺縮合試劑（如例如HATU）存在下，在適合的鹼（如例如DIEA）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

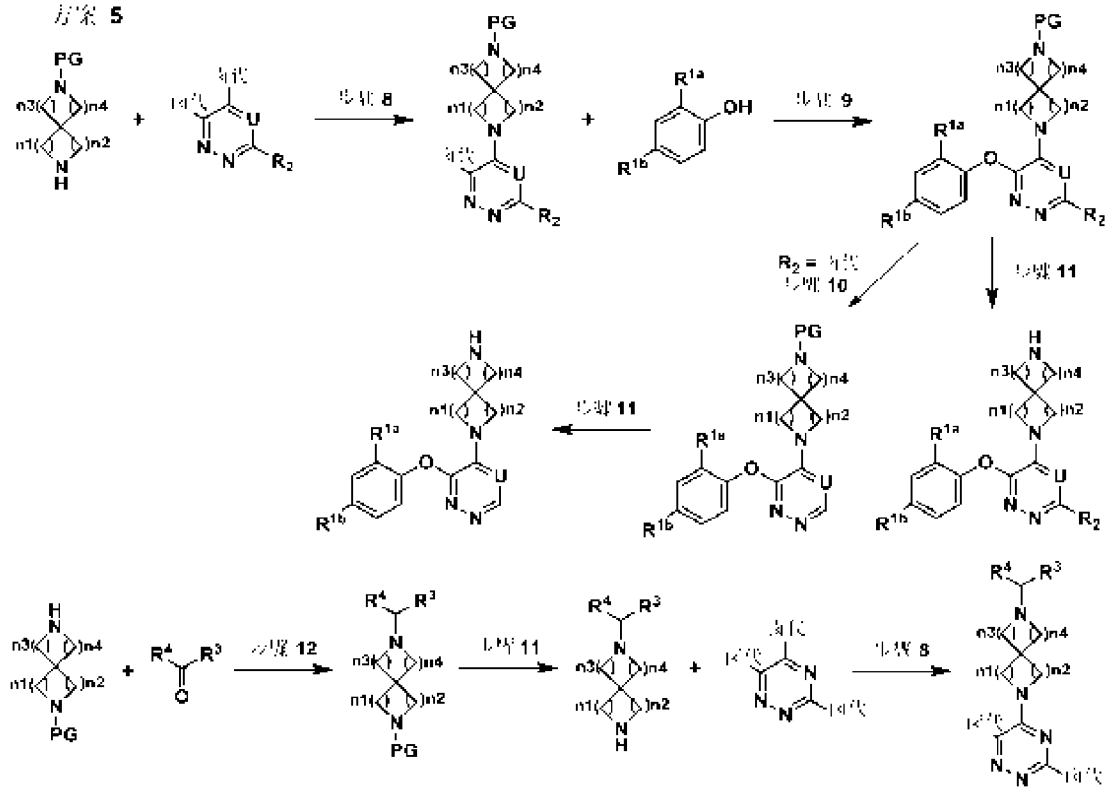
【0822】 步驟3：在適合的溫度（如例如從-78 °C至RT）下，在適合的路易士酸（如例如BBr_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0823】 步驟4：在適合的溫度（如例如從-78°C至40°C，特別是從0°C至RT）下，在適合的鹼（如例如TEA、DBU或K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF、或DMF）中；

【0824】步驟5：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的鹼（如例如$LiOH·H_2O$）存在下，在適合的溶劑（如例如THF和H_2O）中；

【0825】步驟6：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如$Ag(Phen)_2OTf$）存在下，在適合的溴化試劑（如例如1,3-二溴-1,3,5-三吡烷-2,4,6-三酮）存在下，在適合的溶劑（如例如DCE）中；

【0826】步驟7：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的溴化試劑（如1,3-二溴-1,3,5-三吡烷-2,4,6-三酮）存在下，在作為溶劑的2,2,2-三氟乙烷-1-醇存在下。



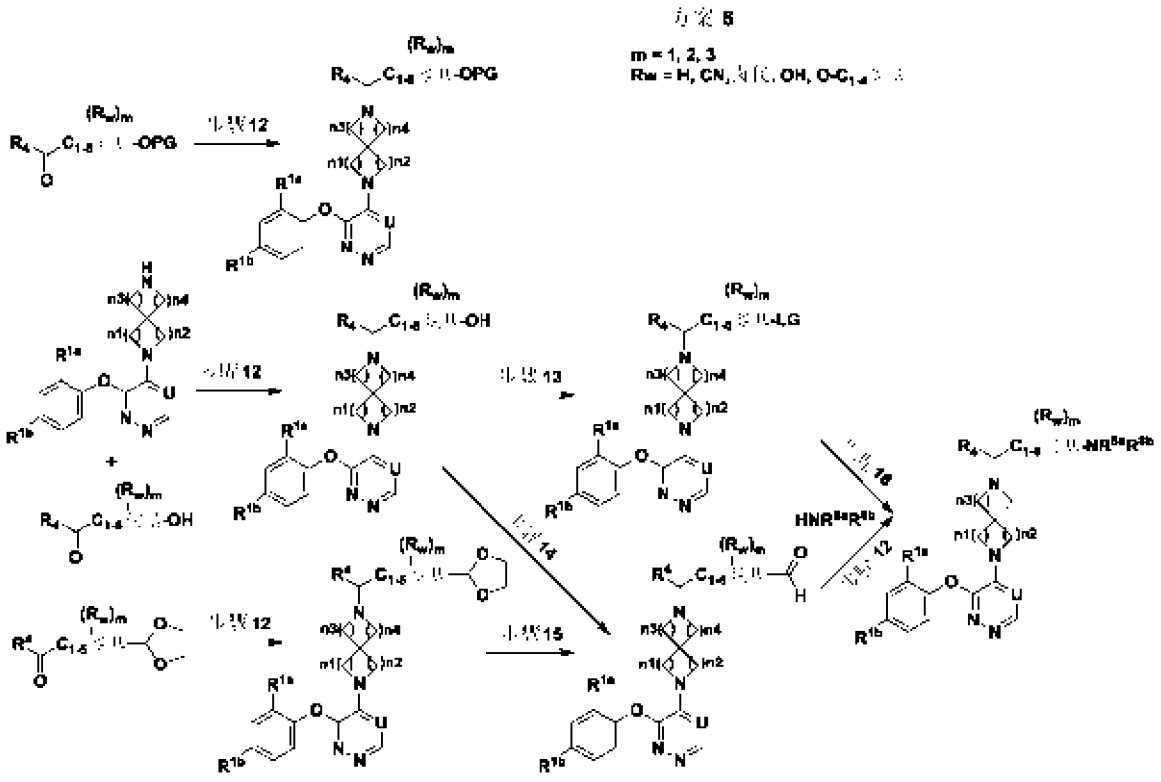
【0827】在方案5中，以下反應條件適用：

【0828】步驟8：在適合的溫度（如例如從-78°C至40°C，特別是從0°C至RT）下，在適合的鹼（如例如TEA、DBU或K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF、或DMF）中；

【0829】步驟9：在適合的溫度（如例如從-78°C至40°C，特別是從0°C至RT）下，在適合的鹼（如例如TEA、DBU或K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF、或DMF）中；

【0830】步驟10：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如Pd/C）和適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的溶劑如例如MeOH中，在H_2氣氛下；

【0831】步驟11：當PG係Boc時，在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的酸（如例如TFA）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中。



【0832】在方案6中，以下反應條件適用：

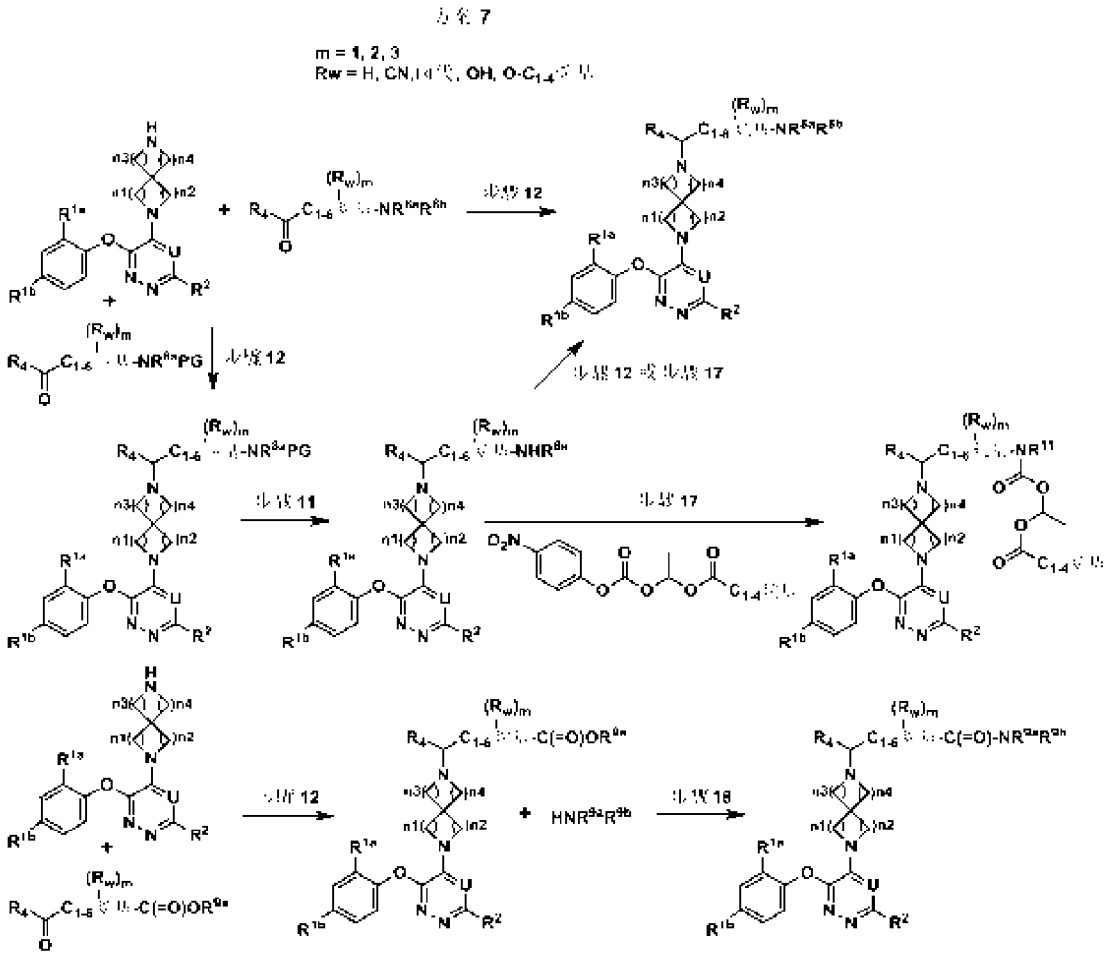
【0833】步驟12：還原胺化條件，在適合的溫度（如例如從RT至80°C）下，在適合的路易士酸（如例如$ZnCl_2$）或酸（例如AcOH）存在或不存在下，在適合的還原劑（如例如$NaBH_3CN$）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中；

【0834】步驟13：在適合的溫度（如例如0°C）下，在適合的親電子劑（如例如MsCl）存在下，在適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0835】步驟14：在適合的溫度（如例如從0°C至RT）下，在適合的氧化劑（如例如DMP）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0836】步驟15：在適合的溫度（如例如50°C）下，在適合的酸（如例如HCl）存在下，在適合的溶劑（如例如ACN）中；

【0837】步驟16：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的鹼（如例如TEA）存在或不存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中。



【0838】在方案7中，以下反應條件適用：

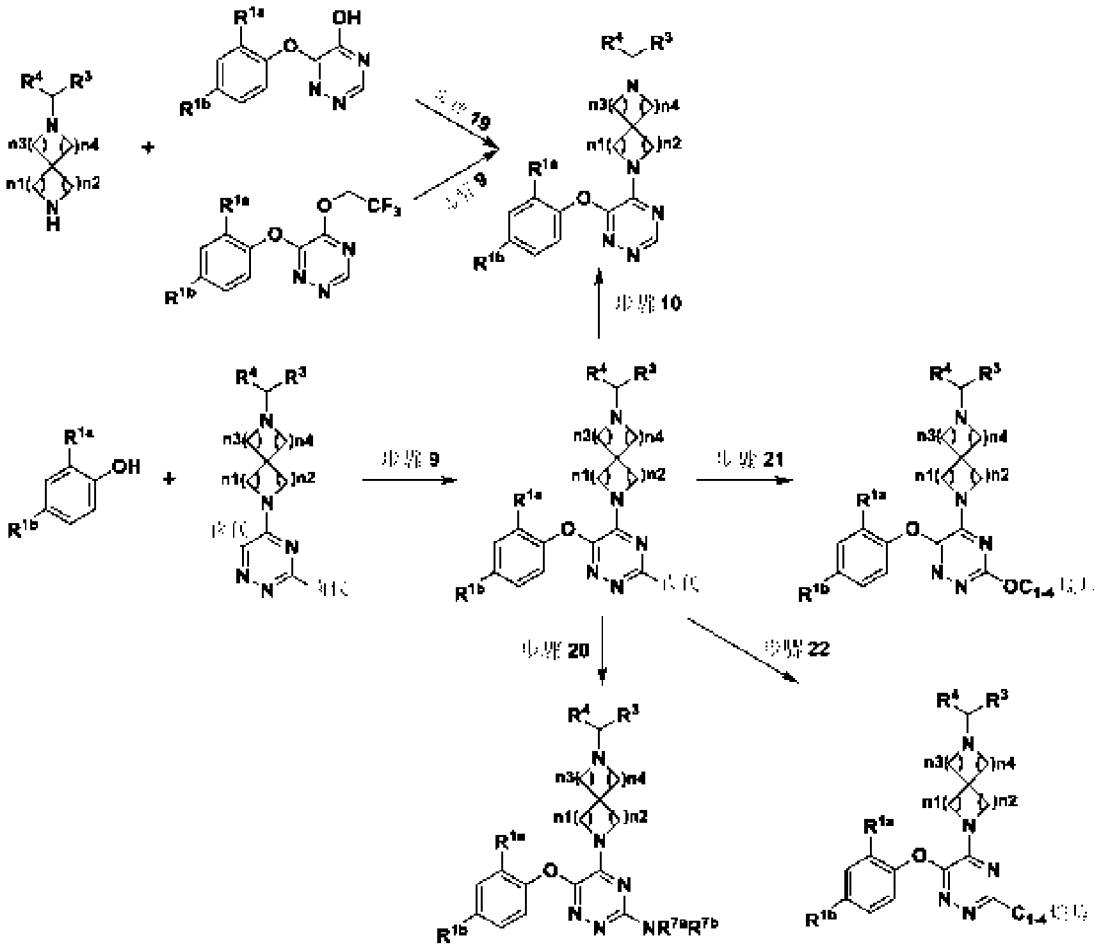
【0839】步驟11：當PG係Boc時，在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的酸（如例如TFA）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0840】步驟12：還原胺化條件，在適合的溫度（如例如從RT至80°C）下，在適合的路易士酸（如例如$ZnCl_2$）或酸（例如AcOH）存在或不存在下，在適合的還原劑（如例如$NaBH_3CN$）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中；

【0841】步驟17：在適合的溫度（如例如從RT至80°C）下，在適合的鹼（如例如DIEA或Cs2CO3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM或DMF）中；

【0842】步驟18：在適合的溫度（如例如40°C）下，在適合的鹼（如例如氨）存在下，在適合的溶劑（如1,4-二噁烷）中。

方案 8



【0843】在方案8中，以下反應條件適用：

【0844】步驟9：在適合的溫度（如例如從-78°C至40°C，特別是從0°C至RT）下，在適合的鹼（如例如TEA、DBU或K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF、或DMF）中；

【0845】步驟10：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的有機金屬催化劑（如例如Pd/C）存在下，視需要在適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中，在H_2氣氛下；

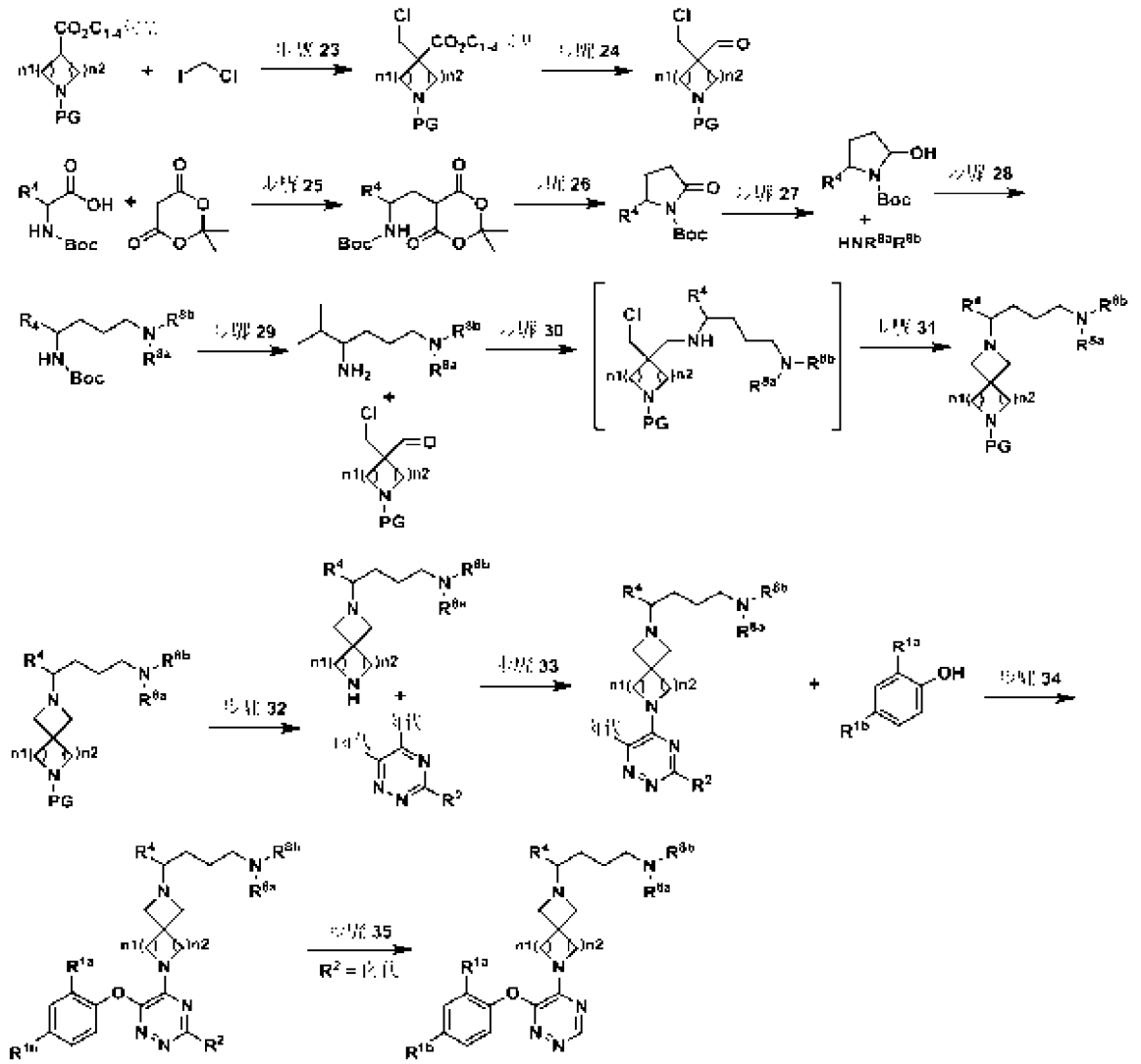
【0846】步驟19：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的氯化試劑（如例如草醯氯）存在下，在DMF存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0847】步驟20：在適合的溫度（如例如90°C）下，在適合的親核胺存在下，在適合的溶劑（如例如EtOH）中；

【0848】步驟21：在適合的溫度（如例如RT）下，在適合的酸（如例如二噁烷中的HCl）存在下，在適合的溶劑（如例如MeOH）中；

【0849】步驟22：在適合的溫度（如例如110°C）下，在適合的硼試劑（如例如三甲基硼氧六環）存在下，在適合的有機金屬催化劑（如例如四(三苯基膦)鈀(0)）存在下，在適合的鹼（如例如K_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如例如1,4-二噁烷）中；

方案 9



【0850】在方案9中，以下反應條件適用：

【0851】步驟23：在適合的溫度（如例如從-78°C至-25°C）下，在適合的鹼（如例如DIEA和n-BuLi）存在下，在適合的溶劑（如例如THF）中；

【0852】步驟24：在適合的溫度（如例如在-65°C和-55°C之間）下，在適合的還原劑（如例如DIBAL-H）存在下，在適合的溶劑（如例如甲苯）中，較佳的是在適合的流動化學系統中進行；

【0853】步驟25：首先在適合的溫度（如例如從-10°C至10°C）下，在適合的鹼（如例如DMAP）存在下，在適合的縮合劑（如例如DCC）存在下，在

適合的溶劑（如例如DCM）中；然後，在適合的溫度（如例如從-10°C至0°C）下，在適合的酸（如例如AcOH）存在下，在適合的還原劑（如例如$NaBH_4$）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0854】步驟26：在適合的溶劑（如例如甲苯）中並且加熱至回流；

【0855】步驟27：在適合的溫度（如例如從-5°C至5°C）下，在適合的還原劑（如例如$LiBH_4$）存在下，在適合的溶劑（如例如2-甲基四氫呋喃）中；

【0856】步驟28：在適合的溫度（如例如從15°C至25°C）下，在適合的還原劑（如例如$NaBH(OAc)_3$）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM）中；

【0857】步驟29：在適合的溫度（如例如從15°C至25°C）下，在適合的酸（如HCl）存在下，在適合的溶劑（如例如IPA）中；

【0858】步驟30：在適合的溫度（如例如從5°C至30°C）下，在適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的還原劑（如例如NaBH(OAc)3）存在下，在適合的溶劑（如例如甲苯）中；

【0859】步驟31：在適合的溫度（如例如從50°C至55°C）下，在適合的鹼（如例如K_2HPO_4）存在下，在適合的溶劑（如例如H_2O）中；

【0860】步驟32：當PG係Bn時，在適合的溫度（如例如從-5°C至45°C）下，在適合的壓力範圍（如例如從0.27至0.40 MPa）內的氫氣氛下，在適合的催化劑（如例如氫氧化鈀炭）存在下，在適合的酸（如例如MSA）存在下，在適合的溶劑（如EtOH）中；

【0861】步驟33：在適合的溫度（如例如從-50°C至-40°C）下，在適合的鹼（如例如TEA）存在下，在適合的溶劑（如2-甲基四氫呋喃）中；

【0862】 步驟34：在適合的溫度（如例如從20°C至30°C）下，在適合的鹼（如例如TMG）存在下，在適合的溶劑（如2-甲基四氫呋喃）中；

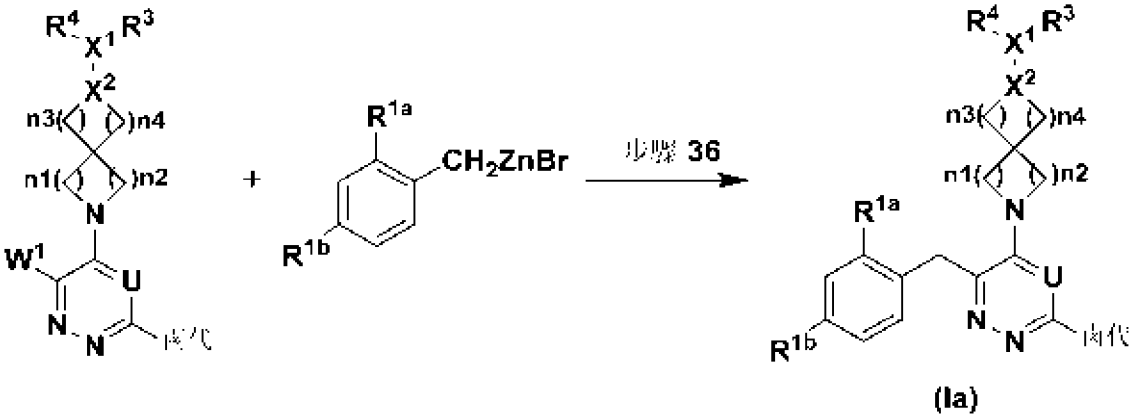
【0863】 步驟35：在適合的溫度（如例如從20°C至30°C）下，在適合的壓力範圍（如例如從0.20至0.30 Mpa）內的氫氣氛下，在適合的催化劑（如例如鈀炭）存在下，在適合的溶劑（如MeOH）中；

【0864】 可替代地，在適合的溫度（如室溫）下，在適合的催化劑（如例如1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯鈀(II)二氯甲烷複合物），適合的還原劑（如硼氫化鈉），適合的鹼（如例如*N,N,N',N'*-四甲基乙二胺）存在下，在適合的溶劑（如例如四氫呋喃）中。

方案10

【0865】 通常，式 (I) 的化合物（其中Y^1被限制為-CH_2-，且R^2被限制為W^1，在此命名為式 (Ia) 的化合物）可以根據以下反應方案10來製備。在方案10中，W^1表示氯、溴或碘；所有其他變數根據本發明之範圍進行定義。

方案 10



(Ia)

【0866】 在方案10中，以下反應條件適用：

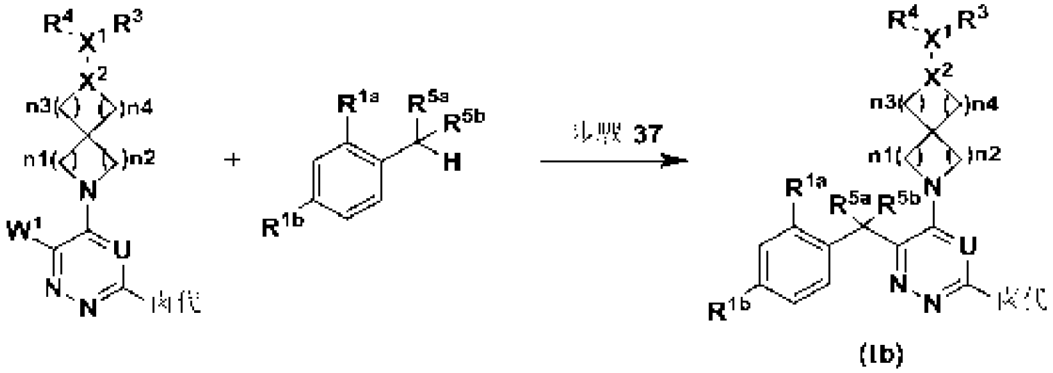
【0867】 步驟36：在合適的溫度範圍（從60°C至100°C）下，在合適的催化劑（如乙酸鈀（$Pd(OAc)_2$）或三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（$Pd_2(dba)_3$）或四(三苯基膦)鈀(0)）的存在下，在合適的溶劑（如例如四氫呋喃或二噁烷）中。

【0868】 技術人員將認識到，可以起始於化合物 (Ia) 進行如方案5中步驟10和方案8中步驟20、21和22中所報告的類似化學過程。

方案11

【0869】 通常，式 (I) 的化合物（其中Y^1被限制為$-CR^{5a}R^{5b}-$，且R^2被限制為W^1，在此命名為式 (Ib) 的化合物）可以根據以下反應方案11來製備。在方案11中，R^{5a}和R^{5b}中的至少一個不是氫。所有其他變數根據本發明之範圍進行定義。

方案 11

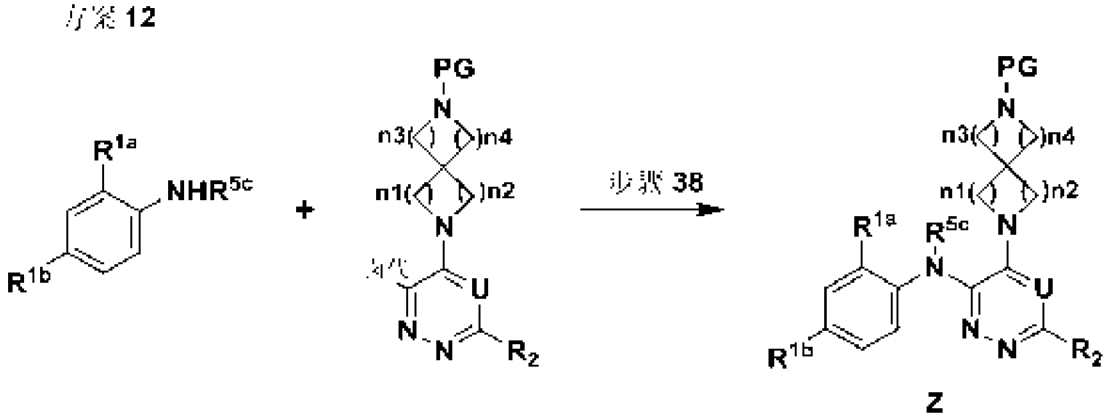


【0870】 在方案11中，以下反應條件適用：

【0871】 步驟37：在合適的溫度範圍（從80°C至200°C）下，在合適的催化劑（如乙酸鈀（$Pd(OAc)_2$））的存在下，在合適的配位基（如例如三苯基膦或三環己基膦）存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷）中，較佳的是在密封條件下，視需要在微波輻射下。

【0872】 技術人員將認識到，可以起始於化合物 (Ib) 進行如方案5中步驟10和方案8中步驟20、21和22中所報告的類似化學過程。

方案12



【0873】 在方案12中，以下反應條件適用：

【0874】 步驟38：在適合的溫度（如例如從RT至80°C）下，在適合的鹼（如例如DIEA、Cs2CO3、或DBU）存在下，在適合的溶劑（如例如DCM、THF或DMF）中；

【0875】 可替代地，在適合的溫度（如例如RT至100°C）下，在適合的催化劑（如例如Pd_2dba_3）存在下，在適合的配位基（如例如Xantphos）存在下，在適合的鹼（如Cs_2CO_3或Na_2CO_3）存在下，在適合的溶劑（如二噁烷或二噁烷和水的混合物）中。

【0876】 技術人員將認識到，可以起始於中間體Z進行如在Y^1表示O情況下所報告的類似化學過程。

【0877】 將理解的是，在存在適當官能基的情況下，具有不同式的化合物或用於其製備的任何中間體可以藉由一種或多種標準合成方法採用縮合、取代、氧化、還原或裂解反應來進一步衍生。特定取代方法包括常規烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化以及偶合程序。

【0878】 式 (I) 的化合物可以合成為鏡像異構物的外消旋混合物形式，該等鏡像異構物可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。式 (I) 的外消旋化合

物（含有基礎氮原子）可以藉由與適合的手性酸反應而轉化成相應的非鏡像異構鹽形式。所述非鏡像異構鹽形式隨後例如藉由選擇性或分步結晶而分離，並且鏡像異構物藉由鹼由其釋放。分離式 (I) 的化合物的鏡像異構形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以來源於適當起始材料的相應的純立體化學異構形式，條件係反應立體定向地發生。

【0879】 在製備式 (I) 的化合物的過程中，對中間體的遠端官能基（例如一級胺或二級胺）的保護可能是必要的。對這種保護的需要將取決於遠端官能基的性質和製備方法的條件。合適的胺基保護基團（NH-Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧基羰基（Boc）、苯甲氧基羰基（CBz）以及9-芴基亞甲基氧基羰基（Fmoc）。對這種保護的需要易於由熟悉該項技術者確定。關於保護基團及其用途的一般說明，參見T. W. Greene和P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第4版, 威利出版社（Wiley）, 新澤西州霍博肯（Hoboken, New Jersey）, 2007年。

在以下實例中說明了幾種用於製備式 (I) 的化合物之方法。除非另外指明，否則所有起始材料都從商業供應商獲得並且不經進一步純化而使用，或可替代地可由技術人員藉由使用熟知之方法合成。

[表1B]-縮寫

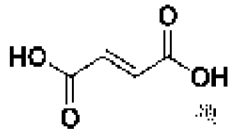
縮寫	**含義**
$Ag(Phen)_2OTf$	三氟甲磺酸銀-雙(1,10-啡啉)複合物
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
ACN	乙腈
AcCl	乙醯氯
AcOH	乙酸
Ac_2O	乙酸酐
aq.	水溶液

縮寫	含義
Ar	氬氣
BBr_3	三溴硼烷
bn	苄基
Boc	三級丁氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二三級丁酯
***n*-BuLi**	正丁基鋰
Cbz	苄氧基羰基
CD_3OD	甲醇-d_4
$CHCl_3$	氯仿
Cs_2CO_3	碳酸銫
conc.	濃縮的
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	二環已基碳二亞胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	4,5-二氯-3,6-二氧環已-1,4-二烯-1,2-二腈
DEA	二乙胺
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIEA或DIPEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMAP	*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷
DMSO	二甲基亞碸
dppf	1,1′-二茂鐵二基-雙(二苯基膦)
EDCI	*N*-（3-二甲基胺基丙基）-N」-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EA或EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	當量
FA	甲酸
FCC	快速柱層析法
h	小時
H_2	氫氣
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽
H_2O	水
HCl	鹽酸
HOBt	1-羥基苯并三唑

縮寫	含義
HPLC	高效液相層析法
ICH_2Cl	氯碘甲烷
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
K_2CO_3	碳酸鉀
KI	碘化鉀
K_2HPO_4	磷酸氫二鉀
K_3PO_4	磷酸三鉀
$LiAlD_4$	氘化鋁鋰
LAH	氫化鋁鋰
$LiBH_4$	硼氫化鋰
LDA	二異丙基胺基鋰
LiCl	氯化鋰
LG	脫離基
Me	甲基
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mg	毫克
$MgSO_4$	硫酸鎂
MSA	甲磺酸
MsCl	甲磺醯氯
MS	分子篩
MTBE	甲基三級丁基醚
N_2	氮氣
NA	不可得
$NaBH_3CN$	氰基硼氫化鈉
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
$NaBD_3CN$	氰基硼氘化鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NaI	碘化鈉
NaOAc	乙酸鈉
NaOH	氫氧化鈉

縮寫	含義
Na_2SO_3	亞硫酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NH_4Cl	氯化銨
NMM	1-4-甲基味啉
Pd_2dba_3	三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$Pd(dppf)Cl_2·DCM$	與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
PE	石油醚
PG	保護基團
Phen	啡啉
psi	磅每平方英吋
***p*-TsOH**	對甲苯磺酸
***p*-TsOH·H_2O**	對甲苯磺酸水合物
R_t	保留時間
羅謝爾鹽（Rochelle's salt）	酒石酸鈉鉀四水合物
RT	室溫
sat.	飽和的
SFC	超臨界流體層析法
TBAF	四丁基氟化銨
TBDMS	三級丁基二甲基矽基
TBDPS	三級丁基二苯基矽基
***t*-BuOK**	三級丁醇鉀
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲烷磺醯基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
$Ti(OiPr)_4$	異丙醇鈦(IV)
TLC	薄層層析法
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基乙二胺
TMG	1,1,3,3-四甲基胍
TMSI	碘代三甲基矽烷
Ts	對甲苯磺醯基
TsCl	對甲苯磺醯氯
v/v	體積/體積
vol.	體積
wt	重量

縮寫	含義
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫□星

【0880】 如熟悉該項技術者所理解的，使用所示方案合成的化合物可以作為溶劑化物（例如水合物）存在和/或含有殘留溶劑或微量雜質。以鹽形式分離的化合物或中間體可以是整數化學計量的，即單鹽或二鹽，或以中間化學計量。當在以下實驗部分中的中間體或化合物被表示為「HCl鹽」，沒有表示HCl的當量數時，這意指沒有確定HCl的當量數。同樣的規則適用於實驗部分提及的所有其他鹽形式，如例如「草酸鹽」，「甲酸鹽」或「  」。

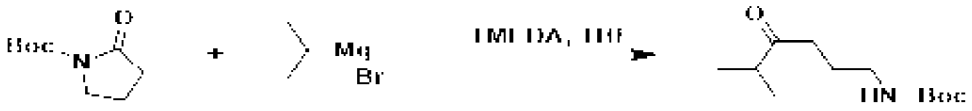
【0881】 技術人員將意識到，即使在下面的實驗方案中沒有明確提及的情況下，典型地在柱層析純化之後，收集所希望的級分並蒸發溶劑。

【0882】 在沒有指示立體化學的情況下，這意指它係立體異構物的混合物，除非另外指明或從上下文係清楚的。

【0883】 當用「RS」表示立體中心時，這意指在指定中心獲得了外消旋混合物，除非另外指明。

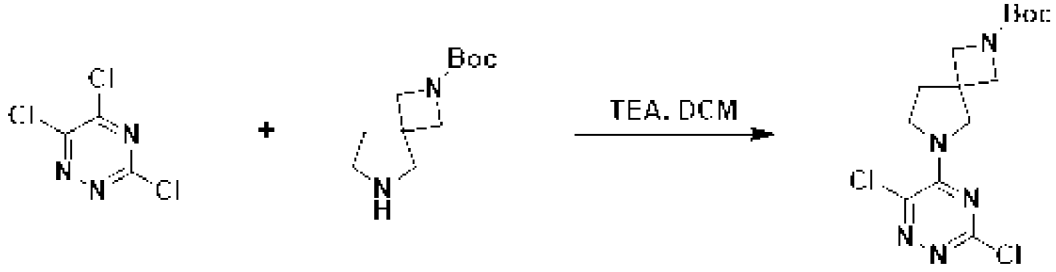
實例1 - (R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三哄-6-基)氧基)苯甲醯胺(化合物A）的合成 - 製備方法A

中間體1 - 三級丁基(5-甲基-4-側氧基己基)胺基甲酸酯的製備



【0884】向在-70°C下冷卻的三級丁基 2-側氧基吡咯啶-1-甲酸酯（5.0 g，27 mmol）和TMEDA（5.0 mL，33 mmol）在THF（60 mL）中的溶液中緩慢添加異丙基溴化鎂溶液（19 mL，55 mmol，2-甲基四氫呋喃中的2.9 M），將所得混合物緩慢溫熱至RT並攪拌12 h。將混合物倒入飽和水性NH_4Cl（50 mL）溶液中並且用EtOAc（50 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物，將該粗產物藉由FCC（PE/EtOAc = 1:0至100:1）進一步純化，以得到呈黃色油狀物的標題中間體（3.7 g，60%產率）。

中間體13 - 三級丁基 6-(3,6-二氯-1,2,4-三吩-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯的製備



【0885】向在0°C下冷卻的3,5,6-三氯-1,2,4-三吩（10.0 g，54.2 mmol）和TEA（15.2 mL，109 mmol）在DCM（100 mL）中的溶液中添加三級丁基 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯（9.21 g，43.4 mmol），將該混合物溫熱至RT並攪拌1 h。將混合物用水（20 mL）稀釋並用DCM（30 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物，將該粗產物藉由矽膠上的FCC（PE/EtOAc = 1:0至3:1）純化，以得到呈黃色固體的標題中間體（12.0 g，58%產率）。

中間體27 - N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-甲氧基苯甲醯胺的製備



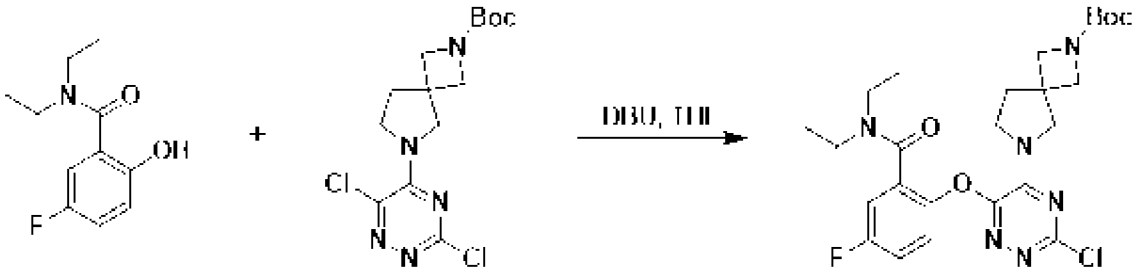
【0886】 向在0°C下冷卻的5-氟-2-甲氧基苯甲酸（8.00 g，47.0 mmol）和*N*-乙基丙-2-胺（8.19 g，94.0 mmol）在乾DCM（150 mL）中的混合物中分批緩慢添加HATU（21.5 g，56.5 mmol）和DIEA（9.10 g，70.4 mmol）。將所得混合物緩慢溫熱至RT並攪拌8 h。將有機層用水（20 mL x 3）洗滌，並且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將溶劑在減壓下去除並且將粗產物藉由FCC（EtOAc/PE = 0%至20%）純化，以得到呈白色固體的標題中間體（12.0 g，96%產率）。

中間體28 - N-乙基-5-氟-2-羥基-N-異丙基苯甲醯胺的製備



【0887】 向在-78°C下冷卻的*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-甲氧基苯甲醯胺（中間體**27**）（12.0 g，50.1 mmol）在乾DCM（100 mL）中的溶液中緩慢添加BBr_3（14.4 mL，152 mmol），將所得混合物緩慢溫熱至RT並攪拌8 h。將混合物再次冷卻至-78°C並且滴加MeOH（5 mL）以淬滅反應。將所得混合物緩慢溫熱至RT並且藉由添加飽和水性$NaHCO_3$溶液將pH值調節至約8。將水層藉由DCM（50 mL x 3）萃取並且將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以給出粗產物，將該粗產物藉由FCC（EtOAc/PE = 0%至20%）純化，以得到呈白色固體的標題中間體（9.0 g，78%產率）。

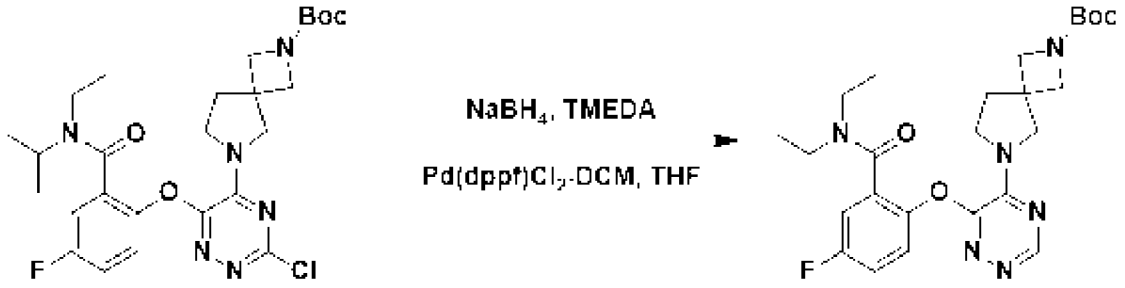
中間體14 - 三級丁基 6-(3-氯-6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯的製備



【0888】將三級丁基 6-(3,6-二氯-1,2,4-三咔-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯（中間體**13**）（12.0 g，33.3 mmol）、*N*-乙基-5-氟-2-羥基-*N*-異丙基苯甲醯胺（中間體**28**）（7.5 g，33.3 mmol）和DBU（6.1 g，40.1 mmol）在THF（120 mL）中的混合物在25°C下攪拌8 h。將混合物用水（30 mL）稀釋並用DCM（30 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物，將該粗產物藉由FCC純化（PE/EtOAc = 1:0至3:1）以得到呈綠色固體的標題中間體（14.0 g，73%產率）。

中間體2 - 三級丁基 6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟-苯氧基)-1,2,4-三咔-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯的製備

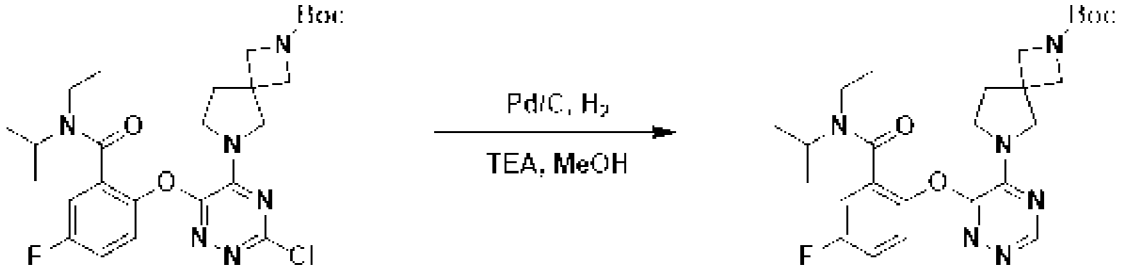
中間體2的合成方法A：



【0889】在 N_2 氣氛下，向三級丁基 6-(3-氯-6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三咔-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯（中間體 **14**）（20 g，36.4 mmol）、$NaBH_4$（2.48 g，65.7 mmol）和 TMEDA（8.54 g，73.5 mmol）在 THF（500 mL）中的混合物中添加 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM（1.70 g，2.08 mmol）。在添加後，在 25°C 下攪拌該反應混合物 14 h。將反應混合物過濾，並濃縮濾液，

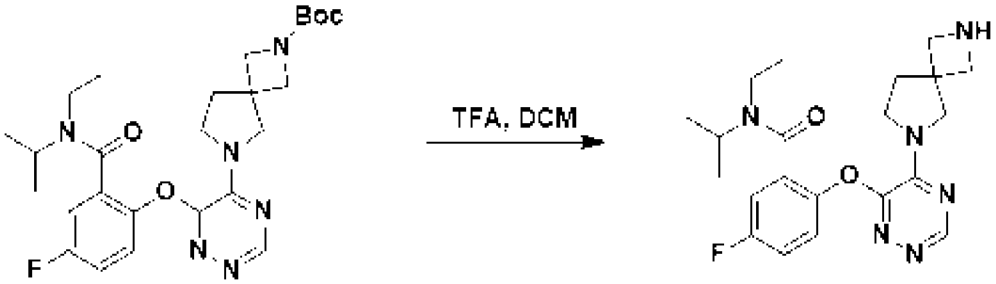
將殘餘物藉由矽膠上的 FCC（EtOAc）純化，以得到呈棕色固體的標題中間體（15 g，93%純度，74%產率）。

中間體 2 的合成方法 B：



【0890】向三級丁基 6-(3-氯-6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯（中間體 **14**）（22.0 g，40.1 mmol）、TEA（15 mL）在 MeOH（100 mL）中的溶液中添加 Pd/C（濕，5.0 g，10%）。將所得混合物在 H_2 氣氛（30 psi）下在 25°C 下攪拌 8 h。將反應混合物通過矽藻土墊過濾並且將濾液在真空中濃縮以得到標題中間體（25.0 g，粗品），將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。

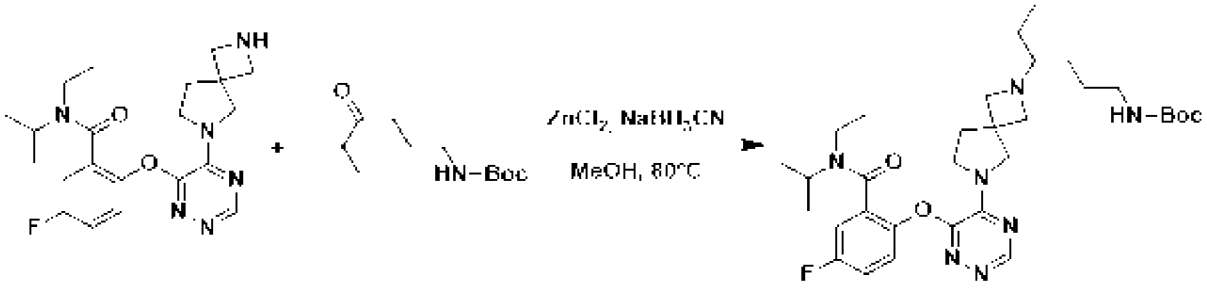
中間體3 - 2-((5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-異丙基苯甲醯胺的製備



【0891】向三級丁基 6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯（中間體**2**）（300 mg，0.583 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中添加TFA（0.5 mL，6.4 mmol），將所得混合物在RT下攪拌3 h。然後將10% NaOH（5 mL）溶液緩慢添加進混合物中以調節pH值

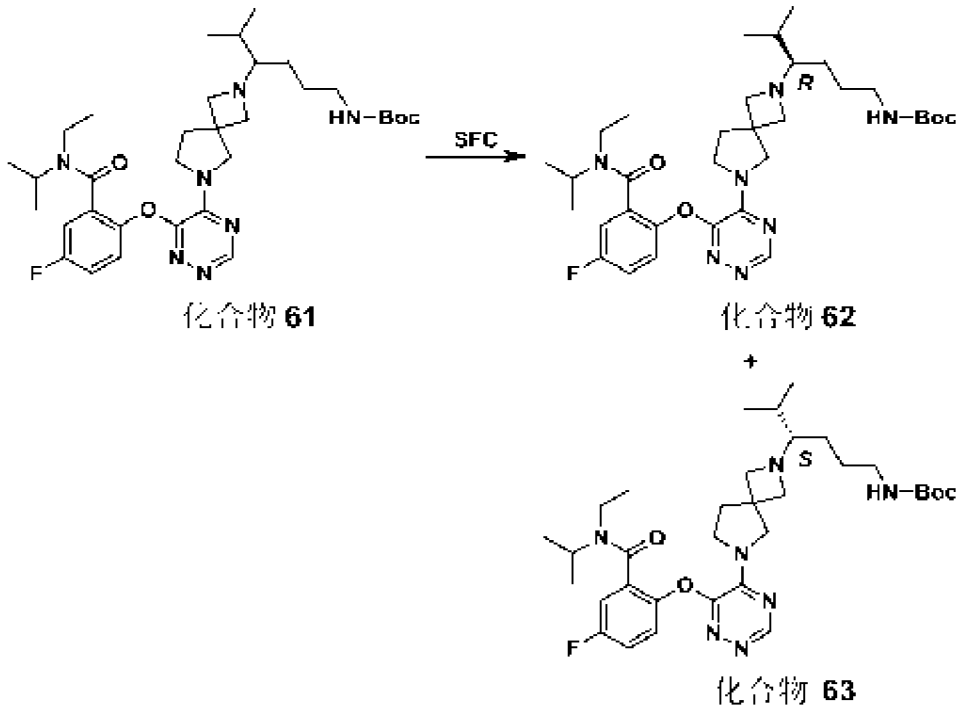
至約12，將所得混合物用DCM（10 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到呈白色固體的標題中間體（220 mg，90%產率）。

化合物61 - 三級丁基 (4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)胺基甲酸酯的製備



【0892】 將2-((5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基苯甲醯胺（中間體**3**）（1.0 g，2.4 mmol）、三級丁基 (5-甲基-4-側氧基己基)胺基甲酸酯（中間體**1**）（830 mg，3.62 mmol）和$ZnCl_2$（660 mg，4.84 mmol）在MeOH（15 mL）中的混合物在80°C下攪拌0.5 h。然後添加$NaBH_3CN$（310 mg，4.93 mmol）並將所得混合物在80°C下攪拌6 h。在冷卻至RT後，將混合物在減壓下濃縮以給出粗產物，將該粗產物藉由製備型HPLC使用沃特世（Waters）Xbridge Prep OBD（柱：C18 150 x 40 mm 10 um；洗脫液：ACN/H_2O（0.05% 氨）從45%至75% v/v）進一步純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物（700 mg，46%產率）。

化合物62和63 - 三級丁基(R)-(4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基) 胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)胺基甲酸酯和三級丁基(S)-(4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)胺基甲酸酯的製備



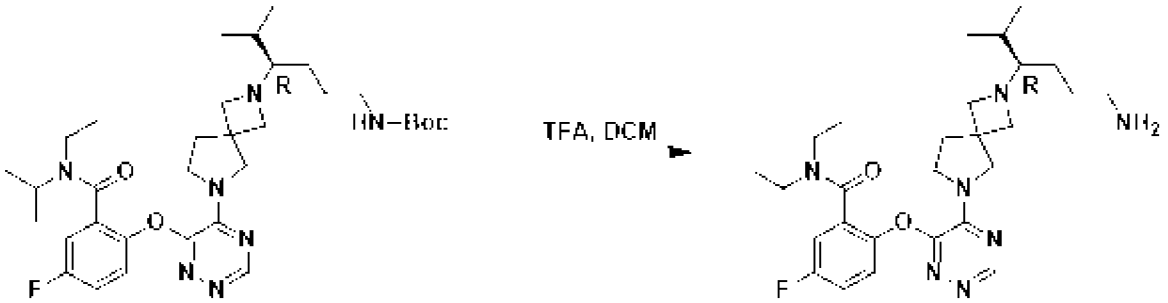
化合物 **61**　　化合物 **62**

\+

化合物 **63**

【0893】將三級丁基 (4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)胺基甲酸酯（化合物**61**）（200 mg，0.319 mmol）藉由SFC經大賽璐CHIRALPAK IG（柱：250x30 mm 10 um；等度洗脫：EtOH（含0.1%的25%氨）：超臨界CO_2，40% : 60%（v/v））純化，以得到均呈淺黃色油狀物的標題化合物（化合物**62**）（85 mg，42%產率）和（化合物**63**）（80 mg，40%產率）。

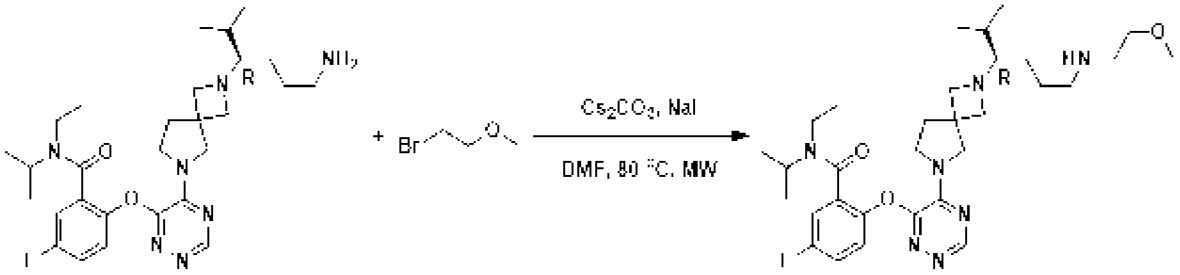
化合物64 - (R)-2-((5-(2-(6-胺基-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-異丙基苯甲醯胺



【0894】向三級丁基 (R)-(4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)胺基甲酸酯（化合物

62）（550 mg，0.876 mmol）在 DCM（4 mL）中的溶液中緩慢添加 TFA（4 mL），並將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物在 DCM（40 mL）中稀釋並將 pH 值藉由水性 NaOH（2 M，16 mL）溶液調節至大約 12。將水層用 DCM（10 mL x 2）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且在真空中濃縮以得到呈黃色固體的標題化合物（460 mg，粗品），將其不經進一步純化而直接用於下一步。

化合物11 - (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺

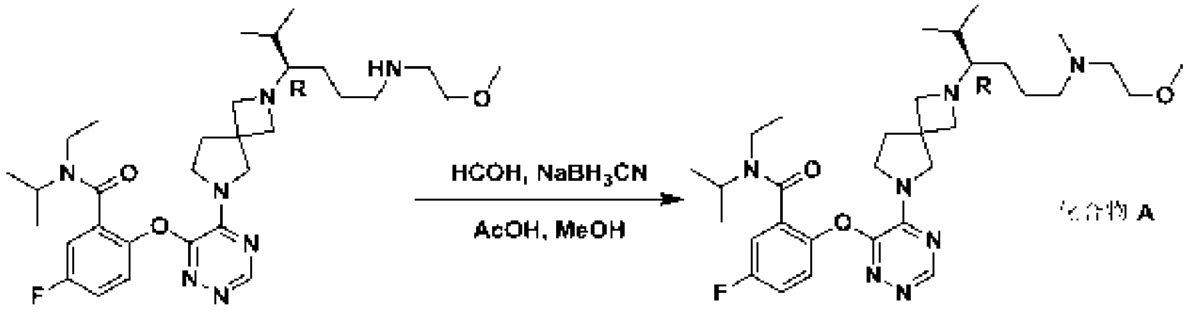


【0895】將*(R)*-2-((5-(2-(6-胺基-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基苯甲醯胺（化合物**64**）（120 mg，粗品）、1-溴-2-甲氧基乙烷（32 mg，0.23 mmol）、Cs_2CO_3（222 mg，0.681 mmol）、NaI（102 mg，0.680 mmol）在DMF（1 mL）中的混合物在80°C下經微波輻射攪拌1 h。在冷卻至RT後，將混合物用H_2O（10 mL）稀釋並用EtOAc（3 x 10 mL）萃取。將合併的有機層用H_2O（10 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗產物，將該粗產物藉由HPLC經菲羅門Gemini-NX（柱：150x30 mm 5 μm；洗脫液：ACN/H_2O（10 mM NH_4HCO_3）從51%至71%（v/v））進一步純化並藉由SFC經大賽璐CHIRALCEL OD-H（柱：250 x 30 mm 5 um；洗脫液：在

EtOH（0.1% v/v 氨）25/25，v/v中的超臨界CO_2）進一步純化，以得到呈黃色固體的標題化合物（5.13 mg，96%純度）。

【0896】 **LC-MS（ESI）（方法1）**：R_t = 2.997 min，m/z實測值586.3 $[M+H]^+$。

化合物A - (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺



化合物 11　　化合物 A

【0897】 將(R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺（化合物 **11**）（40.0 mg，0.068 mmol）、甲醛（55.4 mg，0.683 mol，水中的 37%）和 AcOH（8.2 mg，0.137 mmol）在無水 MeOH（2 mL）中的混合物在 45°C 下攪拌 1 h。然後，將 $NaBH_3CN$（8.6 mg, 0.137 mmol）添加至混合物並將所得混合物在 45°C 下再攪拌 1 h。在冷卻至 RT 後，將反應混合物用飽和水性 $NaHCO_3$（40 mL）處理以調節 pH 值至約 8，並用 DCM（20 mL x 3）進一步萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出粗品，將該粗品藉由製備型 HPLC 經 Boston Prime（柱：C18 150 x 30 mm 5 um，流動相 A：H_2O（0.04% 氨 + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：ACN，流速：25 mL/min，梯度條件 B/A 從 50%至 80%（50%B 至 80%B））純化，以得到呈黃色油狀物的標題化合物（9.62 mg，99.10%純度，23.3%產率）。

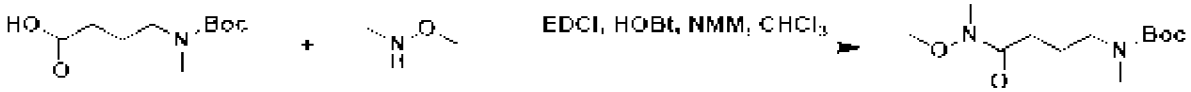
實例2 - (R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺(化合物A）的合成 - 製備方法B

中間體7 - 4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁酸的製備



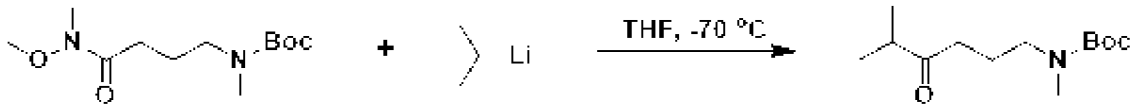
【0898】 向4-(甲基胺基)丁酸鹽酸鹽（3.0 g，19.5 mmol）和TEA（7.78 mL，58.6 mmol）在MeOH（30 mL）中的溶液中滴加Boc_2O（4.69 g，21.5 mmol）。將混合物在RT下攪拌2 h。將混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物用EtOAc（100 mL）稀釋，用冷卻的0.1 N HCl（70 mL x 2），H_2O（50 mL x 2）和鹽水（50 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得到呈無色油狀物的標題中間體（1.80 g，粗品）。

中間體8 - 三級丁基(4-(甲氧基(甲基)胺基)-4-側氧基丁基)(甲基)胺基甲酸酯的製備



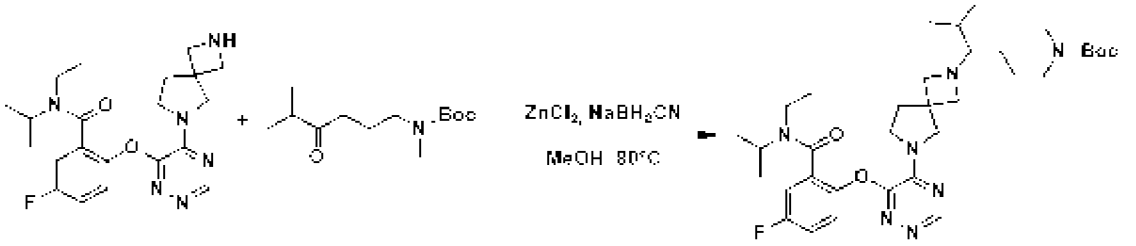
【0899】 向4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁酸（**中間體7**）（1.80 g，粗品）在$CHCl_3$（30 mL）中的溶液中添加*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽（960 mg，9.84 mmol），HOBt（1.24 g，9.18 mmol）和NMM（2.80 mL，25.1 mmol）。並且，然後添加EDCI（2.23 g，11.6 mmol）以及將該反應混合物在RT下攪拌4 h。將反應混合物用DCM（100 mL）稀釋，用1N HCl（30 mL x 3），飽和水性$NaHCO_3$（30 mL x 3）和鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮以得到呈無色油狀物的標題中間體（1.70 g，粗品）。

中間體9 - 三級丁基 甲基(5-甲基-4-側氧基己基)胺基甲酸酯的製備



【0900】 在N_2氣氛下，向在-70°C下冷卻的三級丁基 (4-(甲氧基(甲基)胺基)-4-側氧基丁基)(甲基)胺基甲酸酯（**中間體8**）（200 mg，粗品）在THF（5 mL）中的溶液中滴加異丙基鋰（3.2 mL，2.24 mmol，戊烷中的0.7 M）。將所得混合物在-70°C下攪拌2 h。將混合物用飽和水性NH_4Cl（15 mL）淬滅，用EtOAc（30 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由FCC（PE/EtOAc = 10 : 1）進一步純化，以得到呈無色油狀物的標題中間體（60 mg）。

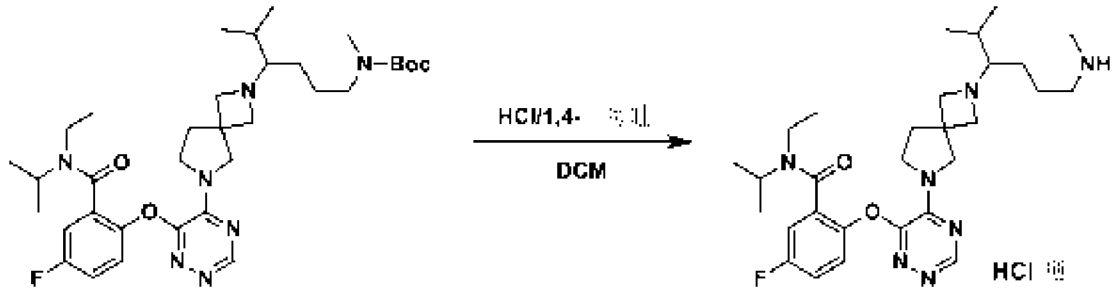
化合物60 - 三級丁基 (4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)(甲基)胺基甲酸酯的製備



【0901】 向2-((5-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基苯甲醯胺（中間體**3**）（600 mg，1.45 mmol）和三級丁基 甲基(5-甲基-4-側氧基己基)胺基甲酸酯（中間體**9**）（330 mg，1.37 mmol）在MeOH（50 mL）中的溶液中添加$ZnCl_2$（789 mg，5.79 mmol）。將所得混合物在80°C下攪拌2 h。然後添加$NaBH_3CN$（729 mg，11.6 mmol）並將反應混合物在80°C下攪拌過夜。在冷卻至RT後，將混合物在減壓下濃縮以給出粗殘餘物，將該粗殘餘

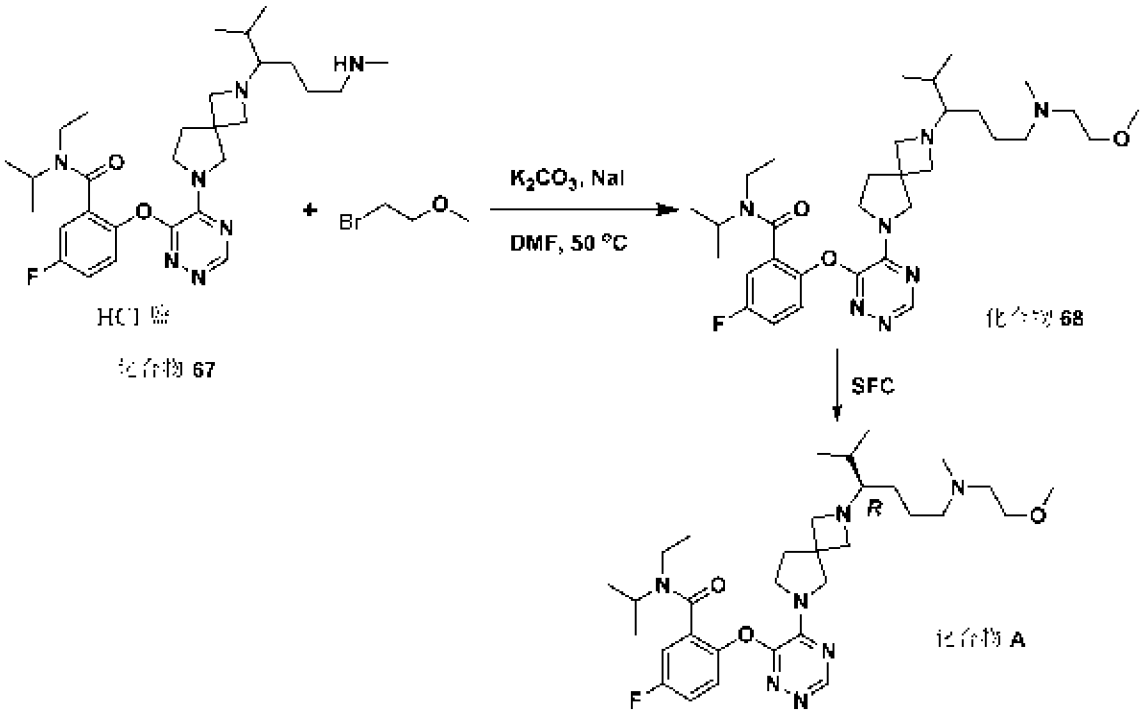
物用DCM（50 mL）稀釋，用飽和水性NH_4Cl（50 mL）淬滅並用DCM（50 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以給出粗產物，將該粗產物藉由FCC（DCM/MeOH = 10:1）進一步純化，以得到呈白色固體的標題化合物（400 mg，42%產率）。

化合物 67 - N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(2-甲基-6-(甲基胺基)己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吩-6-基)氧基)苯甲醯胺鹽酸鹽



【0902】向三級丁基 (4-(6-(6-(2-(乙基(異丙基)胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三吩-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)(甲基)胺基甲酸酯（**化合物60**）（1 g，1.56 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl（5 mL，20 mmol），將所得混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物在真空中濃縮以得到標題化合物（960 mg，粗品，HCl鹽），將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。

化合物A - (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吩-6-基)氧基)苯甲醯胺



【0903】向 *N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(2-甲基-6-(甲基胺基)己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺鹽酸鹽(**化合物 67**)(480 mg，粗品)、K_2CO_3(700 mg，5.07 mmol)和 NaI(400 mg，2.67 mmol)在 DMF(5 mL)中的混合物中添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(230 mg，1.65 mmol)。將所得混合物在 50°C 下攪拌過夜。在冷卻至 RT 後，將反應混合物用 H_2O(30 mL)淬滅，並用 DCM(30 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL x 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出粗殘餘物。將殘餘物藉由 FCC(DCM/MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色油狀物的 *N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺(化合物 **68**)(250 mg，48%產率)。

【0904】將 *N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺(化合物 **68**)(960 mg，藉由方法 B 獲得的幾個批次合併的)首先藉由 SFC 使用大

賽璐 CHIRALPAK IG（柱：250 x 30 mm 10 um；流動相：A：超臨界 CO_2，B：EtOH（0.1% 氨），A：B=40：60，60 mL/min）分離並藉由製備型 HPLC 使用 Boston Prime（柱：150 x 30 mm 5 um，流動相 A：H_2O（10mM NH_4HCO_3），流動相 B：ACN，流速：25 mL/min，梯度條件 B/A 從 55%至 85%）進一步純化，以得到呈無色油狀物的標題化合物（270 mg）。

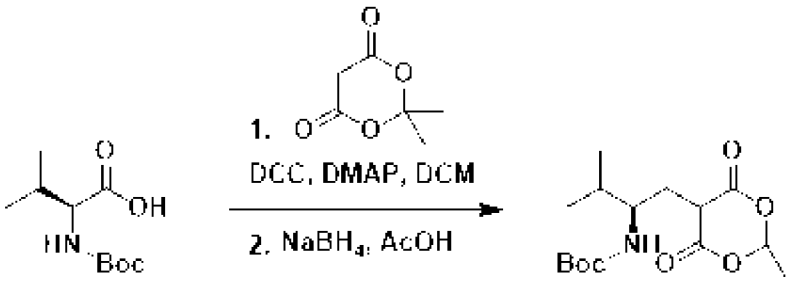
【0905】 **^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4）**：δ = 8.40 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 4.24-4.01 (m, 2H), 3.89-3.60 (m, 3H), 3.48 (br s, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.29-2.07 (m, 6H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.39-1.02 (m, 10H), 0.99-0.66 (m, 9H)。一些質子被溶劑峰隱藏且未報導。

【0906】 **LCMS（ESI）（方法 2）**：R_t = 1.965 min，m/z 實測值 600.3 $[M+H]^+$。

【0907】 **SFC（方法 11）**：R_t = 4.904 min。

實例3 - (R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三哄-6-基)氧基)苯甲醯胺（化合物A）的合成 - 製備方法C

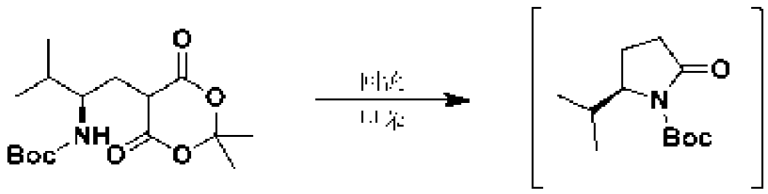
中間體227 - 三級丁基 (R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁唅-5-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸酯的製備



【0908】 將在-10°C至0°C下預冷卻的Boc-L-纈胺酸（44.9 kg）、2,2-二甲基-1,3-二噁唅-4,6-二酮（32.9 kg）和DMAP（35.5 kg）在DCM（607 kg）中的溶

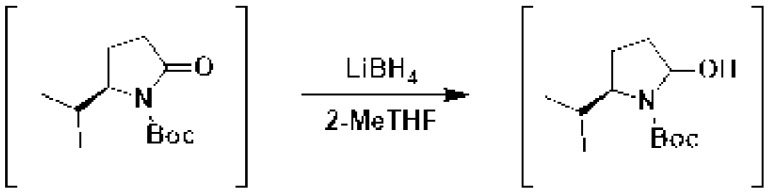
液中經3 h添加至DCC（55.5 kg）在DCM（613 kg）中的溶液中並且在-10°C至0°C下老化16 h。添加10%檸檬酸水溶液（449 kg），同時將溫度維持在10°C以下。將所得漿液在0°C至10°C下老化2 h，然後過濾。將濾餅用DCM（91 kg）洗滌。分離濾液並且將有機層用10%檸檬酸水溶液（兩次450 kg）和10% NaCl水溶液（449 kg）洗滌。向有機相中（1200 kg）添加乙酸（75.0 kg）同時維持溫度在-10°C至0°C之間。將硼氫化鈉（18.0 kg）經5 h分批添加同時維持溫度在-10°C至0°C的範圍內並且然後將所得混合物在-10°C至0°C下老化另外的16 h。將混合物溫熱至15°C至25°C，並老化2 h。然後將混合物用14% NaCl水溶液（450 kg）洗滌隨後用14% NaCl水溶液（432 kg）二次洗滌，以及最後用水洗滌（444 kg）。將有機相在減壓下濃縮至2-4個體積。將異丙醇（143 kg）添加至殘餘物並在減壓下濃縮至4-5個體積。在冷卻至-10°C至0°C並且老化8 h小時後，將所得漿液過濾，用IPA（38 kg）洗滌並且乾燥以得到呈白色固體的標題中間體（46.7 kg，69%產率）。

中間體228 - 三級丁基 (R)-2-異丙基-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸酯的製備



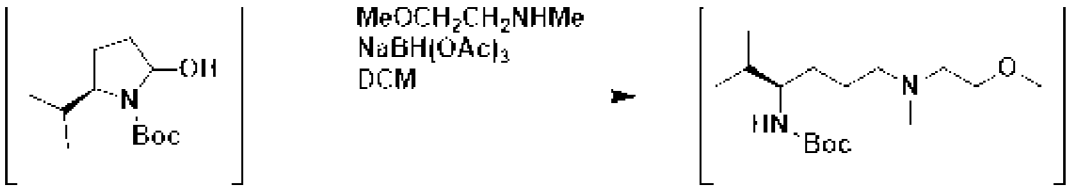
【0909】 將在甲苯（333 kg）中的三級丁基 (R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁𠯿-5-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸酯（中間體**227**）（46.7 kg）加熱至回流並老化4 h。將混合物冷卻到環境溫度，過濾，並用甲苯（20 kg）洗滌。將合併的濾液在減壓下濃縮至乾燥以得到呈油狀物的所希望的化合物（31.05 kg，96%產率），將其不經進一步純化而直接使用。

中間體229 - 三級丁基(5R)-2-羥基-5-異丙基吡咯啶-1-甲酸酯的製備



【0910】將在2-MeTHF（26.7 kg）中的三級丁基(R)-2-異丙基-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸酯（中間體**228**）（30.9 kg）冷卻至-5°C至5°C。經3 h添加$LiBH_4$在2-MeTHF（1 M，45.2 kg，54.4 mol）中的溶液並且將混合物老化4 h。在-5°C至5°C下經3 h添加5% $NaHCO_3$（163 kg）的冷卻水溶液並且老化另外的2 h。將混合物溫熱至環境溫度並再老化2 h。分離水層並且將有機層用10% NaCl水溶液（170 kg）和水（155 kg）洗滌。在水洗滌期間，形成乳液並且添加固體NaCl（3.1 kg）以影響分離。去除水層後，將有機層在減壓下濃縮至乾燥以得到呈油狀物的所希望的化合物（28.5 kg，91%產率），將其不經進一步純化而直接使用。

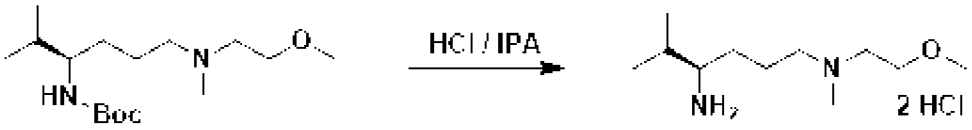
中間體230 - 三級丁基(R)-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)胺基甲酸酯的製備



【0911】在15°C至25°C下，將在DCM（344 kg）中的三級丁基(5*R*)-2-羥基-5-異丙基吡咯啶-1-甲酸酯（中間體**229**）（28.55 kg）用2-甲氧基-*N*-甲基乙-1-胺（12.3 kg，138.0 mol）處理並且將所得混合物老化1 h。將三乙醯氧基硼氫化鈉（40.12 kg）經5 h分批添加同時維持溫度在15°C至25°C之間，並且將所得混合物老化48 h。將反應混合物藉由添加8% NaOH水溶液（184 kg）經2 h淬滅同時維持溫度在15°C至25°C之間，並且將所得混合物再老化2 h。分離水層，並且將

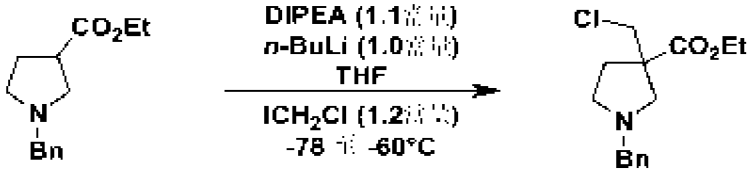
有機層用水洗滌（169 kg）。然後將有機層在減壓下濃縮至乾燥以得到呈油狀物的標題中間體（33.26 kg，88%產率），將其不經進一步純化而直接使用。

中間體231 - (R)-N[1]-(2-甲氧基乙基)-N[1],5-二甲基己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽的製備



【0912】 在環境溫度下，向HCl在異丙醇（84.80 kg）中的4莫耳溶液中經3 h添加三級丁基 (R)-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)胺基甲酸酯（中間體**230**）（32.38 kg）在異丙醇（25.6 kg）中的溶液並且將混合物在環境溫度下老化另外的19 h。然後經1 h添加甲基三級丁基醚（95.25 kg）並且將混合物老化2.5 h。將所得漿液過濾，並用MTBE（53 kg）洗滌。乾燥濾餅以得到呈白色固體的標題化合物（23.92 kg，81%產率）。

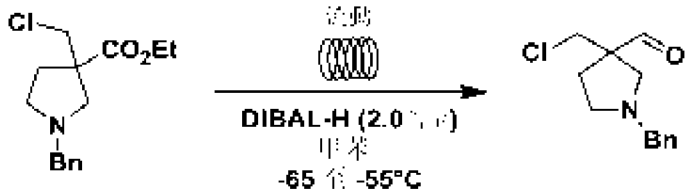
中間體232 - 乙基 1-苄基-3-(氯甲基)吡咯啶-3-甲酸酯的製備



【0913】 向冷卻至-35°C至25°C的DIPEA（952 g，1.1當量）在THF（6 L）中的溶液中添加*n*-BuLi（2.33 kg，己烷中的2.5 M，1.0當量）同時維持溫度低於-25°C。將所得混合物在-35°C至-25°C下老化另外的30 min然後冷卻至-78°C至-60°C之間。在-78°C至-60°C下，添加乙基 1-苄基吡咯啶-3-甲酸酯（2 kg，1.0當量）在THF（2 L）中的溶液並且攪拌另外的30 min。然後在-78°C至-60°C下填充氯碘甲烷（1.81 kg，1.2當量）。將反應混合物在-60°C至-40°C下老化2 h。在0°C

至10°C之間的溫度下，向反應混合物中添加檸檬酸水溶液（6 L H_2O中的660 g）並且在20°C至30°C下將所得混合物老化另外的20 min。在分離各層之後，將水層用EtOAc（6 L）萃取並且將合併的有機層用鹽水（6 L）洗滌然後溫熱至50°C至60°C。在50°C至60°C下填充草酸（2.22 kg）。將所得混合物在50°C至60°C下攪拌3 h然後冷卻至20°C至30°C並老化過夜。過濾所得固體並且將餅用乙酸乙酯（2 L）洗滌。將濕餅添加至甲苯（4 L）、H_2O（8 L）和K_3PO_4（1.5當量）並且將所得混合物在20°C至30°C下老化20 min。在分離各層之後，將水層用甲苯（2 L）萃取。合併有機層，並用水（2 L）洗滌兩次。將有機相在減壓下濃縮以得到4.2 kg呈甲苯溶液的所希望的化合物(測定為46 wt%，給出的測定產率係80%)。

中間體233 - 1-苄基-3-(氯甲基)吡咯啶-3-甲醛的製備

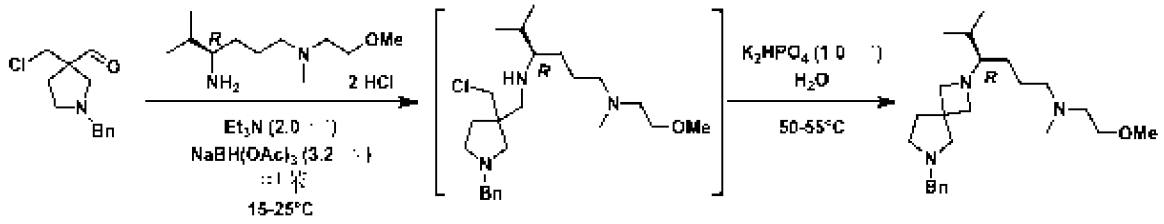


【0914】 在流動的化學系統中進行反應：將乙基 1-苄基-3-(氯甲基)吡咯啶-3-甲酸酯（**中間體232**）（4.4 kg）在甲苯（26 L）中的溶液以26.7 mL/min泵入並且冷卻至-60°C。在冷卻後，然後在-60°C下，在32.1 mL/min的泵入速率下，將其與DIBAL-H（28.1 mol）在甲苯中的冷卻溶液（28 L）混合。在-60°C下，將混合物通過全氟烷氧基（PFA）盤管反應器（總流速58.8 mL/min，停留時間為5秒）。將所得混合物與冷卻的MeOH（-60°C）（以15.2 mL/min的速率泵入）混合。在-60°C下，將此混合溶液泵入另一個PFA盤管反應器(總流速74 mL/min，停留時間為5秒）。將所得混合物收集到接收器（其含有20 wt%羅謝爾鹽水溶液（20 V））中。將各層分離並將有機相用水（2 x 44 L）洗滌兩次。將有機相與

另一個以類似方式製備的3.0 kg的批次合併並在減壓下濃縮以得到20.8 kg所希望的化合物的甲苯溶液（藉由HPLC測定為25.5 wt%，給出的測定產率為85%），將其不經進一步純化而直接使用。

【0915】 **^{1}H NMR（300 MHz，氯仿-d）**：δ 9.62 (s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 3.83 - 3.57 (m, 4H), 2.96 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 3H), 2.17 (ddd, J = 13.9, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.4, 7.8, 5.5 Hz, 1H)。

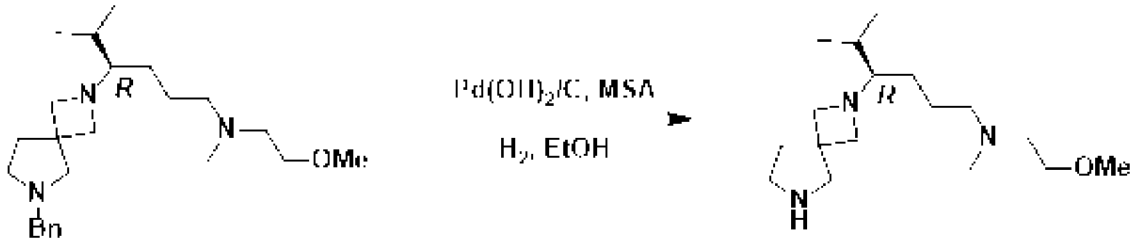
中間體234 - (R)-4-(6-苄基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺的製備



【0916】 在20°C至30°C下，向1-苄基-3-(氯甲基)吡咯啶-3-甲醛（中間體**233**）在甲苯中的溶液（3.0 kg，10 wt%）（用甲苯（30 L）稀釋）和(R)-*N*^{1}-(2-甲氧基乙基)-*N*^{1},5-二甲基己烷-1,4-二胺，二鹽酸鹽（中間體**231**）（3.47 kg）中添加三乙基胺（2.55 kg，25.2 mol）。將所得混合物在20°C至30°C下老化2小時。然後，在20°C至30°C下填充三乙醯氧基硼氫化鈉（9.0 kg）並且將混合物老化12 h。將反應混合物冷卻至5°C至15°C並且添加25 wt% NaOH水溶液（25 L，約16.75當量）（維持溫度在35°C以下）。將所得混合物在20°C至30°C下老化25 min並且分離各層。將有機層用15 wt%水性NaCl（10 L）洗滌並且將各層再次分離，並將水（18 L）填充至有機相。用4M水性HCl將水相的pH調節至6至7同時維持內部溫度低於35°C。然後丟棄有機相並且用K_2HPO_4將水相分離並且鹼化至pH 8至9。

【0917】將所得混合物溫熱至50°C至55°C並且老化3 h。然後將反應混合物冷卻至環境溫度並且與其他兩個批次（2.4 kg + 3.0 kg）合併。將合併的流用甲基三級丁基醚洗滌三次（3 x 40 L）。向所得的水層中添加另外的甲基三級丁基醚（83 L）並使用8 wt%水性NaOH將水相鹼化至pH 9至10同時維持溫度在15°C至35°C之間。分離水層，並且將有機層用水洗滌三次（3 x 30 L）。然後將有機層在減壓下濃縮至約3個體積並且然後用甲醇沖洗三次（3 x 30 L）並濃縮至乾燥以得到呈淺黃色油狀物的所希望的化合物（12.4 kg，90%分離產率），將其不經進一步純化而直接使用。

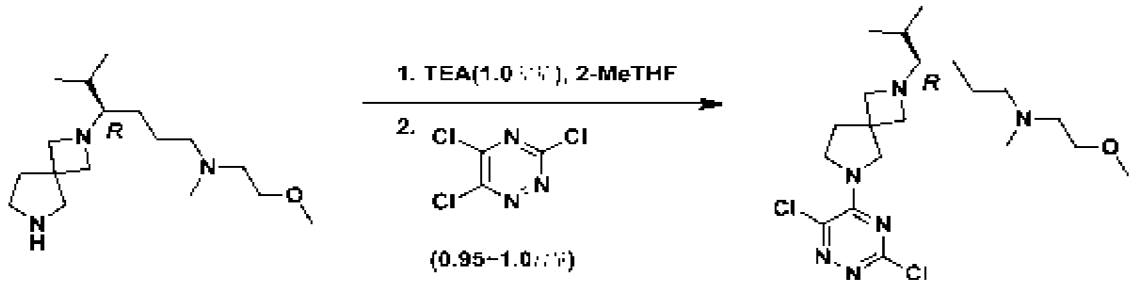
中間體224 - (R)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)己-1-胺的製備



【0918】向冷卻至-5°C至5°C的EtOH（1.47 kg）中的氫氧化鈀炭（1.2 kg）中添加甲磺酸（MSA）（11 kg）、(R)-4-(6-苄基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*,5-二甲基己-1-胺（中間體**234**）（10 kg）和EtOH（250 L）。將混合物溫熱至35°C-45°C並且在氫氣氛下（0.27至0.40 MPa）攪拌16-20h。將混合物經矽藻土（20 kg）過濾並且將墊用EtOH（24 L）洗滌。將濾液在減壓下濃縮（< 40°C）至2至3個體積並且然後用2-MeTHF（73 kg和47 kg）沖洗兩次以給出2至3個體積的溶液。在用2-MeTHF（65 kg）稀釋後，添加10%水性硫酸鈉（30 kg）並且將混合物冷卻至0°C至10°C，隨後添加16%水性NaOH（50 kg）以調節pH至13至14。將溫度調節至15°C至25°C並攪拌30至60 min。將水層分離並且用

2-MeTHF（47 kg x 2）萃取兩次。將合併的有機層在減壓下濃縮（< 40°C）至3至4個體積，並添加和2-MeTHF（950 g）。在減壓下濃縮（< 40°C）至3至4個體積後，將所得溶液用2-MeTHF（30 kg）稀釋，藉由穿過4A分子篩（25 kg）乾燥並用2-MeTHF(30 kg)洗滌。將最終溶液濃縮以得到以79%校正產率的具有90.1%測定純度的呈油狀物的所希望的化合物（6.7 kg）。

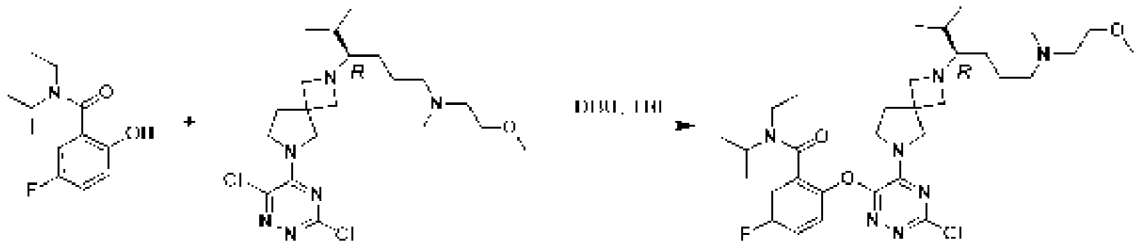
中間體225 - (R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三咁-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺的製備



【0919】 向(R)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*,5-二甲基-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)己-1-胺（中間體**224**）（100 g）中添加2-MeTHF（430 g）和TEA（68 g）並將混合物冷卻至-50°C至-40°C。添加在2-MeTHF（172 g）中的3,5,6-三氯-1,2,4-三咁（62 g）並且將混合物攪拌1至3 h。將所得混合物溫熱至-20°C至-10°C並添加7% $NaHCO_3$水溶液，將混合物溫熱至20°C至30°C並攪拌30至60 min。去除水層並將有機層用10% Na_2SO_4（500 g）洗滌。將有機層藉由穿過4Å分子篩（220 g）乾燥並用2-MeTHF（180 g）洗滌。以90%測定產率得到呈在2-MeTHF中14.8 wt%的溶液的標題中間體。

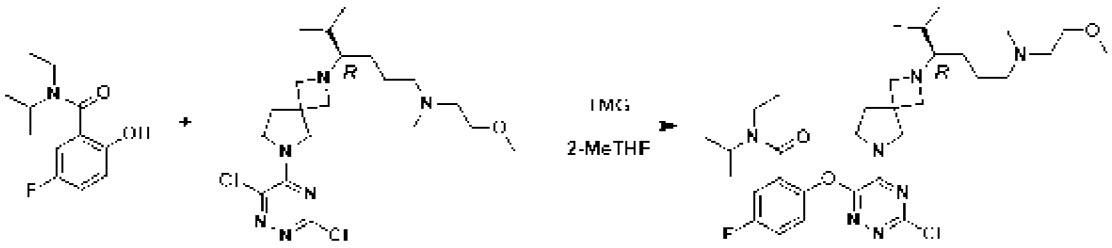
化合物393 - (R)-2-((3-氯-5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三咁-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-苯甲醯胺

化合物393的合成方法A：



【0920】將*N*-乙基-5-氟-2-羥基-*N*-異丙基苯甲醯胺（中間體**28**）（1.10 g，4.88 mmol）、(R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*,5-二甲基己-1-胺（中間體**225**）（1.70 g，3.82 mmol）和DBU（750 mg，4.93 mmol）在無水THF（15 mL）中的混合物在40°C下攪拌8 h。在冷卻至RT後，將混合物在減壓下濃縮，將所得殘餘物用DCM（60 mL）稀釋並用H_2O（20 mL × 3）洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出粗產物，將該粗產物藉由FCC（MeOH/DCM = 0%至10%）純化，以得到黃色油狀物（1.40 g），將該黃色油狀物藉由SFC經大賽璐CHIRALPAK AD（柱：250 × 50 mm，10 um；流動相：A：超臨界CO_2，B：EtOH（0.1% 氨），A : B=50 : 50，70 mL/min；柱溫：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調器溫度：25°C；波長：220 nm）進一步分離，以得到標題化合物（1.0 g）。

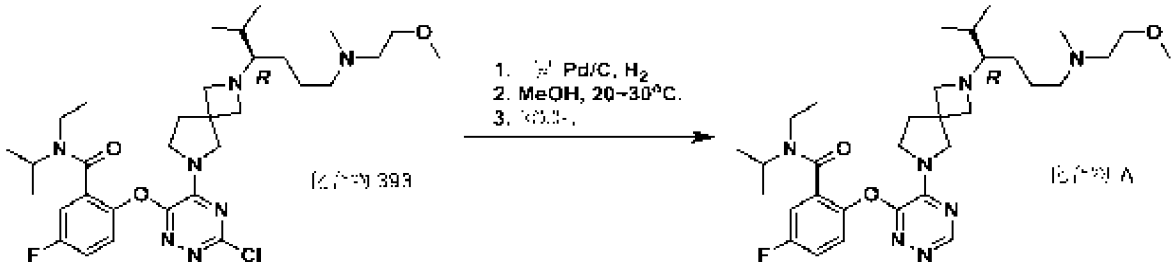
化合物393的合成方法A：



【0921】在20°C至30°C下，向(R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三吡-5-基)-2,6-重氮基螺[3.4]辛-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*,5-二甲基己-1-胺（中間體**225**）（676 g在

2-MeTHF中的14.8 wt%溶液，100 g校正的中間體**225**）和*N*-乙基-5-氟-2-羥基-*N*-異丙基苯甲醯胺（中間體**28**）（50.6 g）在2-MeTHF（40 g）中的2-MeTHF溶液中添加四甲基胍（31 g）並將混合物攪拌40至48 h。添加7% $NaHCO_3$水溶液（500 g）並將混合物攪拌30至60 min。去除水層並將有機層用4% NaOH水溶液（2 x 500 g）洗滌兩次和用10% Na_2SO_4水溶液（500 g）洗滌一次。將有機層在減壓下（< 40°C）濃縮至2.2至3.0個體積，並用MeOH（1 × 790 g和2 × 395 g）沖洗三次直到2-MeTHF和水的含量兩者均 < 1.0%，以得到以86%測定產率的呈在甲醇中60.1 wt%溶液的所希望的化合物。

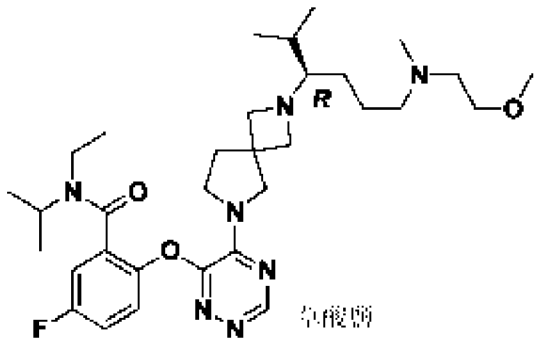
化合物A - (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三哄-6-基)氧基)苯甲醯胺



【0922】 將(R)-2-((3-氯-5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三哄-6-基)氧基-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基苯甲醯胺（化合物**393**）（在MeOH中的163.93 g 60.1 wt%溶液，100 g 校正的化合物**393**）、鈀炭（10 g）和MeOH（316 g）的甲醇溶液在20°C至30°C下在氫氣氛（0.20至0.30 Mpa）下攪拌18 h。將混合物經矽藻土（75 g）過濾並將濾餅用MeOH（158 g）洗滌。將濾液在減壓下濃縮（< 40°C）至約3個體積，然後用乙酸異丙酯（IPAc，870 g）沖洗濃縮至約3個體積。然後將混合物用IPAc（696 g）稀釋並添加20% Na_2CO_3水溶液（500 g）。將混合物攪拌30至60 min。去除水層。將有機層用水

（500 g）洗滌然後在減壓下 < 45°C濃縮至約3個體積。以約90%測定產率得到呈在IPAc中的48.1 wt%溶液的標題中間體。

實例4 - (R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺草酸鹽（化合物A3）的合成



化合物A3

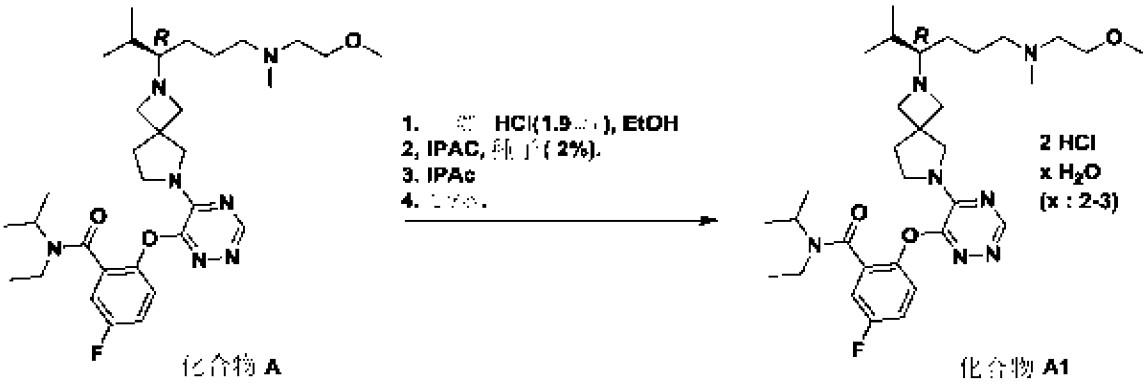
【0923】 向(R)-*N*-乙基-5-氟-*N*-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺（化合物**A**）（270 mg，0.450 mmol）在20 mL ACN（20 mL）中的溶液中添加草酸（81.0 mg，0.900 mmol）。添加後，將反應混合物在RT下攪拌1 h。然後，濃縮反應混合物，將殘餘物在ACN和去離子水中再溶解，並凍乾以得到呈白色固體的標題化合物（350 mg）。

【0924】 **^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4）：**δ = 8.48 (s, 1H), 7.52-7.11 (m, 3H), 4.54-3.64 (m, 12H), 3.40-3.34 (m, 5H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.54-2.27 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.35-0.65 (m, 17H)。

【0925】 **^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）**：δ = 8.51 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 3H), 4.29-3.34 (m, 12H), 3.23-2.84 (m, 7H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.09 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 2H), 1.18-0.60 (m, 17H)。

【0926】 **LCMS（ESI）（方法2）**：R_t = 1.969 min，m/z實測值600.4 $[M+H]^+$。

實例5 - 化合物A1的合成



【0927】 在20°C至25°C下，向化合物**A**（207.90 g的IPAc中的48 wt%溶液，100 g的活性化合物**A**）在IPAc（360 g）中的溶液中添加EtOH（63 g）。然後將溶液用在EtOH（49.5 g）中的濃縮HCl（32.9 g）處理約15 min。將混合物用結晶化合物**A1**種子（2 g，2%種子負載）接種然後老化18 h。在20°C至25°C之間，將IPAc（870 g）經4 h緩慢添加並將漿液攪拌另外的18 h。在冷卻至約5°C後，將產物過濾，用IPAc（522 g）洗滌並在20°C-30°C下在真空中乾燥以得到呈白色固體的弱結晶的化合物**A1**（91.0%產率，115.4 g）。（注意：反應中使用的少量種子材料藉由類似的反應方案以小規模獲得）

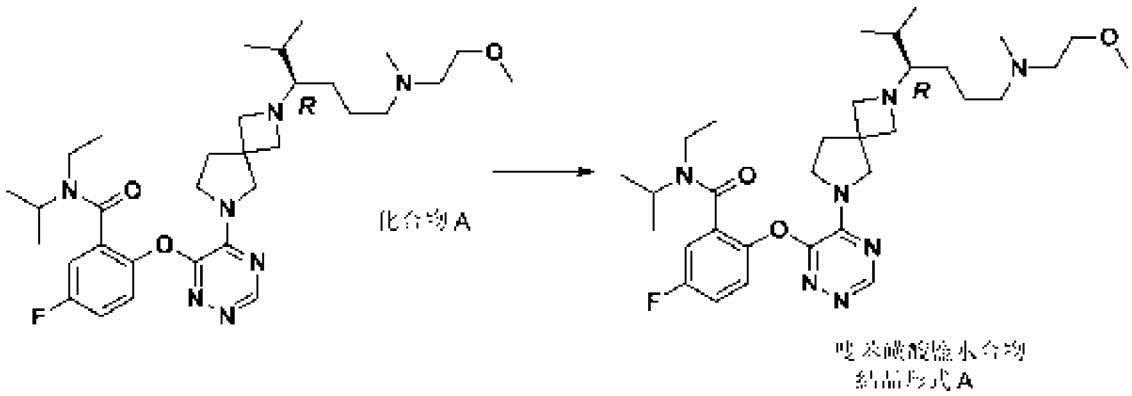
【0928】 重結晶：將弱結晶的化合物**A1**（100 g），EtOH（166 g）、純水（21.5 g）和IPAc（178 g）的溶液在20°C至30°C下攪拌0.5-2 h以得到澄清溶液。經1至2 h滴加額外的IPAc（522 g），並且然後用結晶化合物**A1**種子（2 g，2%種子負載）接種混合物。然後將混合物老化18至20 h，在20°C至30°C之間，將IPAc

（348 g）經12 h緩慢添加並將漿液攪拌另外的55至60 h。過濾產物，用IPAc（158 g）洗滌並在20°C至30°C下在真空中乾燥以得到呈白色固體的化合物**A1**（85%產率，85.0 g，淨）。

【0929】 **^{1}HNMR（DMSO-d_6，400MHz）**：δ = 11.60 (1H, brs), 10.8 (1H, brs), 8.52 (1H, s), 7.36 (3H, m), 3.97-4.20 (7H, m), 3.64-3.71 (4H, m), 3.47 (7H, m), 3.25 (2H, m), 3.05 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.10-2.45 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.55 (2H, m), 0.83-1.12 (12H, m), 0.70 (2H, m)。

【0930】 **LCMS（方法7）**：R_t = 0.669 min，m/z實測值600.5 $[M+H]^+$。

實例6 - (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三哄-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式A（化合物A4）的合成（當量水未確定）。



化合物**A4**

【0931】 將43.06 g苯磺酸（相對於游離鹼化合物**A**的2當量）添加到840 ml的丙酮/水95/5 v/v混合物中並溶解。添加192.8 g的在IPAc中的化合物**A**（含有80 g API）溶液。將材料溶解，得到澄清溶液。再添加80 ml IPAc並將溫度調節至25°C。添加2%的種子並將混合物在25°C攪拌1小時。然後在8小時內添加28.8 V（2312 ml）IPAc。然後將懸浮液在25°C攪拌18小時。過濾懸浮液並用320 ml的丙酮/水

/IPAc 23.75/1.75/75 v/v/v混合物洗滌。獲得122.91 g結晶形式A雙苯磺酸鹽水合物（當量水未確定）。

【0932】 將適量的(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式A溶解在氘代DMSO中並記錄1D ^{1}H NMR光譜。

【0933】 配備Bruker 5 mm PA BBO 600S3 BB-H-D-05 Z-GRD高解析度探頭並運行TOPSPIN 4.0軟體的Bruker AVANCE NEO-600 MHz NMR光譜儀用於對在氘代DMSO中的樣品在300K收集一維質子實驗。

【0934】 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69 (br s, 2 H) 0.82 - 0.98 (m, 9 H) 1.07 (br s, 4 H) 1.31 - 1.46 (m, 1 H) 1.51 (br d, *J*=2.91 Hz, 1 H) 1.69 (br d, *J*=3.45 Hz, 2 H) 1.98 (br s, 1 H) 2.06 - 2.45 (m, 2 H) 2.77 (br s, 3 H) 2.87 - 3.19 (m, 3 H) 3.24 (br s, 1 H) 3.31 (s, 6 H) 3.64 (br s, 4 H) 3.71 - 4.59 (m, 7 H) 7.24 - 7.54 (m, 9 H) 7.61 (br d, *J*=7.27 Hz, 4 H) 8.45 - 8.60 (m, 1 H) 9.24 (br s, 1 H) 9.44 - 9.82 (m, 1 H)。

結晶形式 A

【0935】 (R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吡-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽水合物的結晶形式 A 可以藉由 X 射線粉末繞射圖來表徵。

【0936】 X 射線粉末繞射（XRPD）分析係在 PANalytical Empyrean 繞射儀上進行。該儀器配有 Cu-Kα X 射線管，使用分別針對入射和繞射光束的 iCore 和 dCore 可調光學器件。使用後裝載技術將化合物裝載入 16 mm 樣品架的腔中。

【0937】 使用以下方法在 XRPD 上運行樣品：

管：Cu: K-α（λ = 1.541874Å）

發生器：電壓：45 kV；電流：40 mA

幾何學：Bragg-Brentano

掃描模式：連續掃描

掃描範圍：3至35度

步長：0.0131度

計數時間：30 s

旋轉器旋轉時間：1 sec

入射光束路徑（iCore）

程式發散狹縫：自動

輻射長度[mm]：10 mm

索勒（Soller）狹縫：0.03 rad

遮罩1：14 mm

遮罩2：6 mm

寬度：7.7 mm

繞射光束路徑（dCore）

抗散射狹縫：自動

輻射長度[mm]：10 mm

索勒（Soller）狹縫：0.04拉德

檢測器：PIXcel3D- Medipix3 1x1

【0938】熟悉該項技術者將認識到，繞射圖案和峰位置通常基本上獨立於所使用的繞射儀以及是否使用特定校準方法。通常，峰位置可以相差約 ±

0.2°2θ，或更小。每個特定繞射峰的強度（和相對強度）還可以根據各種因素而變化，該等因素包括但不限於粒徑、方向、樣品純度等。

【0939】 該 X 射線粉末繞射圖包含在 5.4、7.2、11.1、11.9 和 21.7°2θ ± 0.2°2θ 處的峰。該 X 射線粉末繞射圖可進一步包含選自 13.7、14.5、14.7、15.0、16.5、17.8、19.0、19.4、20.1°2θ ± 0.2°2θ 的至少一個峰。

【0940】 形式 A 可進一步藉由 X 射線粉末繞射圖來表徵，該 X 射線粉末繞射圖具有選自表 2 中鑒定的那些峰的四個、五個、六個、七個、八個、九個或更多個峰。

【0941】 形式 A 可進一步藉由 X 射線粉末繞射圖來表徵，該 X 射線粉末繞射圖包含表 2 中鑒定的那些峰，其中該等峰的相對強度大於約 2%，較佳的是大於約 5%，更較佳的是大於約 10%，更較佳的是大於約 15%。然而，技術人員將認識到，該等峰的相對強度在不同樣品之間以及同一樣品的不同測量值之間可能會有所不同。

【0942】 形式 A 可進一步藉由基本上如**圖 1** 所示的 X 射線粉末繞射圖來表徵。

【0943】 表 2 提供了(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三吩-6-基)氧基)苯甲醯胺雙苯磺酸鹽 BSA 鹽的結晶形式 A 的 XPRD 的峰列表和相對強度(**圖 1**)。

[表2] - 形式A的XRPD的峰列表和相對強度

位置[°2θ]	相對強度 [%]
5.3965	16.30
7.1906	23.69
9.2513	8.14

9.4433	7.39
11.0719	11.34
11.9144	73.29
12.3921	29.17
12.5717	22.93
12.8791	8.93
13.6790	26.58
13.8694	15.67
14.4793	38.19
14.7398	55.26
14.9599	56.99
15.8715	20.66
16.4606	22.37
17.0459	20.43
17.4421	34.59
17.8203	46.78
18.2871	30.73
18.9573	43.91
19.4485	41.00
20.1190	35.53
20.7356	18.05
21.0535	30.09
21.6801	100.00
22.0236	18.06
22.7925	29.92
23.5044	41.92
23.9959	43.96
24.5555	31.47
25.1401	25.01
25.7588	59.24
26.0910	53.05
26.6137	39.47
27.5409	24.89
28.5493	22.44
29.1699	13.97
30.1441	21.01
31.2560	14.66
31.8783	16.47
32.7054	17.11
33.2797	24.40
33.9762	15.63

本文所述之化合物**A4**揭露於PCT/CN2021/100466（2021年6月17日提交）中，出於所有目的將其藉由引用以其全文併入本文。

分析方法

【0944】以上化合物中或下表中的分析資訊藉由使用以下所述之分析方法產生。

NMR方法

【0945】一些NMR試驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Bruker Avance III 400光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的BBO 400MHz S1 5 mm探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（δ）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0946】一些NMR試驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Varian 400-MR光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的Varian 400 4NUC PFG探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（δ）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0947】一些NMR試驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Varian 400-VNMRS光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的Varian 400 ASW PFG探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（δ）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0948】一些NMR試驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Bruker AVANCE III HD 300光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的PA BBO 300S1 BBF-H-D-05 Z 5 mm探頭，並且針對質子在300 MHz下工作，並

且針對碳在75 MHz下工作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

LCMS（液相層析法/質譜法）

通用程序

【0949】使用LC泵、二極體陣列（DAD）或UV檢測器以及如在對應之方法中所指定的柱進行高效液相層析法（HPLC）測量。下表3中提供了HPLC詳細資訊。如果必要的話，包括其他檢測器（見下表3和4）。

【0950】將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

【0951】藉由其實驗保留時間（R_t）和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定，那麼報導的分子離子對應於$[M+H]^+$（質子化的分子）和/或$[M-H]^-$（去質子的分子）。在化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物類型（即$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等）。對於具有多種同位素模式的分子（Br、Cl等）來說，報告的值係針對最低同位素質量獲得的值。獲得的所有結果具有通常與所使用之方法相關的實驗不確定性。

【0952】在下文中，「SQD」意指單四極檢測器，「RT」意指室溫，「BEH」意指橋連的乙基矽氧烷/二氧化矽雜合體，「HSS」意指高強度二氧化矽，「DAD」意指二極體陣列檢測器。

[表3] - LCMS方法代碼

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流速 ---- 柱T	執行時間
1	安捷倫	沃特世XBridge C18（2.0 x 50 mm，5 uM）	流動相A：具有0.04% TFA的H_2O；流動相B：具有0.02% TFA的ACN	將100% A保持1 min，在4 min內施加從100% A到40% A的梯度，並在2.5 min內將梯度從40% A下降到15% A。並且然後在2 min內回到100% A，並保持0.5 min。後執行時間為0.5 min。	0.8 ---- 50	10
2	安捷倫	沃特世XBridge C18（2.0x50 mm，5 um）	流動相A：具有0.04% TFA的H_2O；流動相B：具有0.02% TFA的ACN	首先，將90% A保持0.8 min。然後3.7 min內將梯度應用為20% A和80% B並且保持3 min。並且然後在2 min內回到90% A，並保持0.5 min。後執行時間為0.5 min。	0.8 ---- 50	10
7	具有MS6120的安捷倫LC 1260	XBridge C18, 4.6 × 150 mm，3.5 µm	流動相A在H_2O中的0.05% TFA 流動相B在ACN中的0.05% TFA	時間（min） A% B% 初始 95 5 11.0 65 35 13.0 5 95 15.0 5 95 16.0 95 5 20.0 95 5	1.5 ---- 45	20

流量以mL/min表示；以°C表示柱溫（T）；以分鐘表示執行時間

分析型SFC

用於SFC方法的通用程序

【0953】使用分析型超臨界流體層析法（SFC）系統來進行SFC測量，該系統由以下構成：用於遞送二氧化碳（CO_2）和改性劑的二元泵、自動進樣器、柱溫箱、配備有經得起400巴的高壓流動池的二極體陣列檢測器。下表4中提供了分析型SFC詳細資訊。如果配置有質譜儀（MS），來自柱的流被引至該（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒定化合物的標稱

單一同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

[表4] - 分析型SFC詳細資訊

方法代碼	柱	流動相	梯度	流速 柱溫	執行時間 BPR
11	具有PDA的沃特世UPCC（Chiralpak IG-3 100 × 4.6 mm I.D.，3 um）	A：超臨界CO_2 B：EtOH（0.05% DEA）	在4 min內，從5%至40% B並保持40%持續2.5 min，然後5% B持續1.5 min	2.8 35	8 1500 psi.

流量以 mL/min 表示；以°C 表示柱溫（T）；以分鐘表示執行時間，以巴或磅力/平方英吋（psi）表示背壓（BPR）。「ACN」意指乙腈；「MeOH」意指甲醇；「EtOH」意指乙醇；「DEA」意指二乙胺。上表 4 中使用的所有其他縮寫如前文的定義。

藥理學部分

1) Menin/MLL均質時間分辨螢光（HTRF）測定

【0954】 向未經處理的，白色384-孔微量滴定板中添加在DMSO中的40 nL 200X測試化合物和在測定緩衝液（40 mM Tris·HCl，pH 7.5，50 mM NaCl，1 mM DTT（二硫蘇糖醇）和0.05%普朗尼克F-127）中的4 μL 2X鈰螯合標記的menin（見下文用於製備）。在環境溫度下，將測試化合物和鈰螯合標記的menin孵育30 min之後，添加在測定緩衝液中的4 μL 2X FITC-MBM1肽（FITC-β-丙胺酸-SARWRFPARPGT-NH_2）（「FITC」意指異硫氰酸螢光素），在1000 rpm下將微量滴定板離心1 min，並且將測定混合物在環境溫度下孵育15 min。在環境溫度下，使用EnVision微孔板讀數儀（ex. 337 nm/鈰 em. 490 nm/FITC em. 520 nm），

藉由測量鋱/FITC供體/受體螢光對的均相時間分辨螢光（HTRF）來確定存在於測定混合物中的menin·FITC-MBM1複合物的相對量。將螢光共振能量轉移（HTRF值）度表示為FITC的螢光發射強度和鋱螢光（F^{em} 520 nm/F^{em} 490 nm）的比率。在結合測定中試劑的終濃度係在測定緩衝液中200 pM鋱螯合標記的menin、75 nM FITC-MBM1肽和0.5% DMSO。使用11個點，四倍連續稀釋方案，典型地在10 μM處開始進行測試化合物的劑量-響應滴定。

【0955】 根據以下公式1藉由首先計算在每個化合物濃度處的%抑制來確定化合物效能：

%抑制 = ((HC - LC) - (HTRF^{化合物} - LC)) / (HC - LC)) *100　　（*公式1*）

其中化合物的飽和濃度存在或缺失的情況下測定的LC和HC係HTRF值，所述化合物與FITC-MBM1競爭對menin結合，並且在測試化合物的存在下用HTRF^{化合物}測量HTRF值。HC和LC HTRF值表示至少10個重複/板的平均值。對於每種測試化合物，對比測試化合物濃度的對數繪製%抑制值，並且IC_{50}值來源於將該等數據根據公式2擬合：

%抑制 = 底部 + (頂部-底部)/(1+10^((logIC_{50}-log[cmpd])*h))　　（*公式2*）

其中底部和頂部分別是劑量-反應曲線的較低和較高的漸近線，IC_{50}係產生50%信號抑制的化合物濃度，並且h係希爾係數。

【0956】 Menin的鋱穴狀化合物標記的製備：將Menin（a.a 1-610-6xhis標籤，2.3 mg/mL在20 mM Hepes（2-[4-(2-羥基乙基)-1-哌啡基]乙磺酸）、80 mM NaCl、5 mM DTT（二硫蘇糖醇）中，pH 7.5）用鋱穴狀化合物標記如下。將200 μg的Minin緩衝液交換為1x Hepes緩衝液。將6.67 μM Menin與8倍莫耳過量的NHS（N-羥基琥珀醯亞胺）-鋱穴狀化合物在室溫下孵育40分鐘。藉由用洗脫緩

衝液（0.1 M Hepes，pH 7 + 0.1%BSA（牛血清白蛋白））在NAP5柱上進行反應，將一半經標記的蛋白質從游離標記中純化出來。將另一半用0.1 M磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）（pH7）洗脫。各自收集400 µl的洗脫液，等分並在-80°C下冷凍。鋦標記的Menin蛋白質的最終濃度分別為在Hepes緩衝液中為115 µg/mL，在PBS緩衝液中為85 µg/mL。

MENIN蛋白質序列（SEQ ID NO: 1）：

【0957】

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRV
IPTNVPELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVS
SRELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLR
DVHLALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKG
SYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALG
NLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREAL
QAWADTATVIQDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVR
QKVRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQG
AVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLV
ATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

2a)　增殖測定

【0958】在人白血病細胞系中評價menin/MLL蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑測試化合物的抗增殖作用。細胞系MOLM-14帶有MLL易位並且分別表現MLL融合蛋白MLL-AF9，以及來自第二個等位基因的野生型蛋白質。還測試了攜帶NPM1c基因突變的OCI-AML3細胞。MLL重排的細胞系（例如，MOLM-14）

和NPM1c突變細胞系展現幹細胞樣的升高的HOXA/MEIS1基因表現標記。將KO-52用作含有兩種*MLL*（*KMT2A*）野生型等位基因的對照細胞系，以便於排除顯示一般細胞毒性作用的化合物。

【0959】 將MOLM-14細胞在補充有10%熱滅活的胎牛血清（海克隆公司（HyClone））、2 mM L-麩胺醯胺（西格瑪奧德里奇公司（Sigma Aldrich））和50 μg/ml建它黴素（博科公司（Gibco））的RPMI-1640（西格瑪奧德里奇公司）中進行培養。將KO-52和OCI-AML3細胞系在補充有20%熱滅活的胎牛血清（海克隆公司）、2 mM L-麩胺醯胺（西格瑪奧德里奇公司）和50 μg/ml建它黴素（博科公司）的α-MEM（西格瑪奧德里奇公司）中進行培養。在培養過程中將細胞保持在30萬至250萬細胞/ml，並且傳代數不超過20。

【0960】 為了評價抗增殖作用，將200 MOLM-14細胞、200 OCI-AML3細胞或300 KO-52細胞以200 μl培養基/孔接種在96孔圓底，超低附接板中（科斯塔爾（Costar），目錄編號7007）。基於生長曲線選擇細胞接種數，以確保貫穿實驗中的線性增長。在不同的濃度下添加測試化合物，並且將DMSO含量歸一化至0.3%。在37°C和5% CO_2條件下，將細胞孵育8天。藉由活細胞成像（IncuCyteZOOM，埃森生物公司（Essenbio），4x物鏡）即時測量球體樣生長，在第8天獲取圖像。使用整合的分析工具確定作為球體尺寸度量的融合度（%）。

【0961】 為了確定測試化合物隨時間的作用，計算每個孔中作為球體尺寸度量的融合度。參考化合物最高劑量的融合度被用作基線LC（低對照）並將DMSO處理細胞的融合度用作0%細胞毒性（高對照，HC）。

【0962】 絕對IC_{50}值計算為如下融合度中百分比的變化：

LC = 低對照：用例如1 μM的細胞毒性劑星形孢菌素處理的細胞，或例如用高濃度替代參考化合物處理的細胞；

HC = 高對照：平均融合度（%）（DMSO處理的細胞）；

%作用 = 100 - (100*(樣品-LC)/(HC-LC))以及

GraphPad Prism（7.00版）被用於計算IC_{50}。劑量-反應公式被用於具有可變斜率並將最大值固定到100%且最小值固定到0%的%作用相對於Log10化合物濃度的圖。

2b)　MEIS1 mRNA 表現測定

【0963】藉由Quantigene Singleplex測定（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific））檢測經化合物處理後的MEIS1 mRNA表現。此技術允許使用與定義的目標靶序列雜交的探針直接定量mRNA靶標並使用多模式酶標儀(珀金埃爾默公司（PerkinElmer））檢測信號。MOLM-14細胞系被用於此實驗。在增加濃度的化合物存在下將細胞以3,750個細胞/孔接種在96孔板內。在用化合物孵育48小時後，將細胞在裂解緩衝液中裂解並在55°C下孵育45分鐘。將細胞裂解物與人MEIS1特異性捕獲探針或人RPL28（核糖體蛋白L28）特異性探針（作為歸一化對照）以及阻斷探針混合。然後將細胞裂解物轉移至定製測定雜交板（賽默飛世爾科技公司）並在55°C下孵育18至22小時。隨後，洗滌板，以去除未結合的材料，隨後順序添加前置放大器、放大器、和標記探針。用多模式酶標儀Envision測量信號（= 基因計數）。使用適當的軟體藉由劑量-反應模擬計算IC_{50}。對於所有非持家基因，針對背景和相對表現校正反應相等計數。對每個樣品，將每個測試基因信號（減去背景）除以歸一化基因信號（RPL28：減去背景）。

藉由將處理樣品的歸一化值除以DMSO處理樣品的歸一化值來計算倍數變化。每個靶基因的倍數變化被用於計算IC_{50}。

【0964】結果總結在下表5中。

[表5] - 生物學數據-HTRF、增殖和MEIS1 mRNA表現測定

化合物編號	HTRF-30 min孵育 IC_{50}（nM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_一次 MOLM-14 IC_{50}（μM）	OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_一次 KO-52 IC_{50}（μM）
11	0.11	0.018	0.021	0.21	8.38
A	0.09	0.02	0.021	0.091	6.85
A3	0.098	0.017	0.017	0.12	7.75
A1	0.18	0.017	0.011	0.08	

3) 小鼠PK（體內$T_{1/2}$和口服生體可用率）

【0965】在禁食的雄性CD-1小鼠（6-8週齡）中，在單次靜脈內（IV，以2.5 ml/kg施用的0.5或1.0 mg/kg）或口服（PO，以10 ml溶液/kg施用的5 mg/kg）給藥在20%（w:vol）HP-β-CD溶液或在無熱原水中配製的測試品後，評估體內藥物動力學（PK）。

【0966】在希望的時間點，使用EDTA作為抗凝血劑，經連續毛細管微量採樣（約0.03 mL），從蹠背靜脈收集血漿和/或全血樣品。使用定量LC-MS/MS方法分析在血漿和/或全血樣品中的化合物濃度。使用WinNonlin（PhoenixTM，6.1版）或相似軟體進行主要藥物動力學參數的電腦分析。）

4) 人/小鼠肝微粒體的代謝穩定性

實驗程序

【0967】 此研究的目的是測量人/小鼠肝微粒體中的一種或多種測試化合物的體外代謝穩定性並提供代謝轉換率的定量資訊（即測試的表觀固有清除率的測定）。

【0968】 在10 mM的儲備溶液（DMSO中）濃度下製備測試項目。對於代謝轉換的測定，藉由將測試化合物或陽性對照化合物的2 μL 10 mM DMSO儲備溶液添加至198 μL乙腈（100 μM最終濃度）中製備最終工作溶液。

【0969】 如下進行孵育：首先，將肝微粒體在冰上解凍並在100 mM PBS（磷酸鹽緩衝鹽水）中在pH 7.4下製備含有肝微粒體的主溶液。接下來，將肝微粒體溶液添加至孵育板並添加10 mM NADPH（菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）（MW：833.4 g/mol；Roche Diagnostics GmbH，德國。在磷酸鹽緩衝液（100 mmol/L, pH 7.4）溶解）。將混合物混合10秒並在孵育板上在37°C下預溫熱10分鐘。向孵育板中添加5 μL 100 μM用於測試化合物或陽性對照化合物的工作溶液（最終測試項目濃度= 1 μM）引發代謝反應。反應最終混合物應在100 mM PBS中在pH 7.4下含有1 mM NADPH，0.5 mg/mL微粒體蛋白質和1 μM測試化合物或陽性對照化合物。孵育混合物的有機溶劑百分比係1%，DMSO ≤ 0.02%。

【0970】 藉由在選擇的時間點處將50 μL孵育混合物轉移至含有200 μL冷甲醇淬滅板中淬滅反應。在所有時間點採樣後，將淬滅板在4000 rpm離心40分鐘，以沈澱蛋白質。將總共90 μL的上清轉移至分析板，並將超純H_2O水添加至每個孔，以用於LC/MS/MS分析。所有孵育和分析一式兩份進行。

數據分析

【0971】 所有計算均使用Microsoft Excel進行。藉由親本藥物的剩餘百分比相對於孵育時間曲線的自然對數的線性回歸確定斜率值，k。結果總結在下表6中。

【0972】 體外半衰期（體外$t_{1/2}$）由斜率值確定：

體外$t_{1/2}$ = - (0.693 / k)

使用以下方程將體外$t_{1/2}$（以min計）轉化為體外固有清除率（體外CL_{int}，以μL/min/mg蛋白質計）：

$$\text{體外 } Cl_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}}\right) * \left(\frac{\text{孵育體積 } (\mu L)}{\text{蛋白質的量 } (mg)}\right)$$

[表6] - 小鼠PK和代謝穩定性

實例編號	配製劑	體內 $T_{1/2}$ (IV) (h)	生體可用率 (PO) (%)	人 LM Clint (μl/min/mg)	小鼠 LM Clint (μl/min/mg)
A	HP-β-CD	6.7	17	19	<7.5
A3	無熱原水	9.0	34	19	<7.5
11	HP-β-CD	NA	NA	14	<7.5

「NA」表示未分析

5) MOLM-14或OCI-AML3細胞的皮下（sc或SC）異種移植物中的藥效動力學（PD）活性的方案

測試試劑和對照

【0973】 將化合物**A3**配製在20%羥基丙基-β-環糊精（HP-β-CD）中，並製備為對於20 g動物，接近0.2 mL（10 mL/kg）/劑量的總體積。每天藉由個體體重調整劑量。每週為每次研究準備一次化合物**A3**的工作儲備溶液，並在室溫下保存。每天口服（PO）施用化合物**A3**。

測定

【0974】在MOLM-14細胞或OCI-AML3細胞的皮下（SC）異種移植物中評估化合物的體內藥效動力學（PD）活性。用媒介物或化合物的3個日劑量處理帶有MOLM-14或OCI-AML3腫瘤的裸NMRI小鼠（Crl:NMRI-Foxn1nu/-）。在第2天給藥後23小時，最終劑量後0.5小時和最終劑量後16小時收集血漿樣品，並在最終劑量後16小時收集腫瘤樣品。使用QuantiGene Plex技術（賽默飛世爾科技公司）檢查化合物對多Menin-KMT2A靶基因（例如*MEIS1*，*MEF2C*，*FLT3*）的表現的作用。將冷凍的腫瘤勻漿化並轉移至在裂解緩衝液中的單個裂解基質管中，並在55°C下孵育30分鐘。將細胞裂解物與靶特異性捕獲探針、Luminex珠、和阻斷探針混合，轉移至定製的測定雜交板（賽默飛世爾科技公司）並在54°C下孵育18至22小時。隨後，將板轉移到磁分離板上，並洗滌以從珠子上除去未結合的材料，隨後依次雜交前置放大器、放大器和標記探針，以及隨後的鏈黴親和素藻紅蛋白結合。用Luminex FlexMap三維儀器測量來自珠的信號。對於所有非持家基因，針對背景和相對表現校正反應相等計數。對每個樣品，將每個測試基因信號（減去背景）除以歸一化基因信號（RPL19，RPL28，ATP6V1A：減去背景）。藉由將處理樣品的歸一化值除以DMSO處理樣品的歸一化值來計算倍數變化。結果總結在表7和表8中。

[表7] - 來自MOLM-14 SC模型的選擇基因的表現水平（相對於媒介物的%）（平均值和標準差）

化合物A3（mg/kg）	*MEIS1*	*FLT3*	*MEF2C*
0	101.30 ± 15.06	104.80 ± 10.07	103.50 ± 11.02
3	83.49 ± 25.48	78.67 ± 20.74	85.50 ± 22.77
10	62.84 ± 4.06	74.91 ± 8.97	68.04 ± 14.43
30	23.16 ± 2.75	52.61 ± 4.51	27.83 ± 2.17

50	14.40 ± 3.39	36.14 ± 3.50	18.75 ± 2.38
100	10.97 ± 3.21	35.82 ± 1.10	14.18 ± 1.56

[表8] - 來自OCI-AML3 SC模型的選擇基因的表現水平（相對於媒介物的%）（平均值和標準差）。

化合物A3（mg/kg）	***MEIS1***
0	100.30 ± 8.53
3	87.90 ± 39.75
10	48.81 ± 15.30
30	32.66 ± 3.71
50	23.83 ± 1.34
100	16.76 ± 1.92

【0975】 表7a和8a顯示了基於在優化條件下用新鮮腫瘤樣品重複的實驗的中值。

[表7a] - 來自MOLM-14 SC模型的選擇基因的表現水平（%相對於媒介物）（中值和標準差）。

化合物A3（mg/kg）	***MEIS1***	***FLT3***	***MEF2C***
0	100.0 ± 13.5	100.0 ± 10.1	100.0 ± 11.0
3	83.7 ± 22.8	89.2 ± 20.7	87.7 ± 22.8
10	49.3 ± 5.9	79.8 ± 9.0	64.6 ± 14.4
30	14.7 ± 3.9	54.5 ± 4.5	28.8 ± 2.2
50	4.7 ± 1.1	37.6 ± 3.5	18.8 ± 2.4
100	3.3 ± 1.4	35.4 ± 1.1	13.6 ± 1.6

[表8a] - 來自OCI-AML3 SC模型的選擇基因的表現水平（%相對於媒介物）（中值和標準差）。

化合物A3（mg/kg）	***MEIS1***
0	100.0 ± 11.2
3	71.2 ± 15.1
10	26.5 ± 4.3
30	25.1 ± 11.2

50	8.5 ± 2.2
100	9.4 ± 1.2

6) MOLM-14皮下模型的功效研究

測試試劑和對照

【0976】 將化合物**A3**配製在20%羥基丙基-β-環糊精（HP-β-CD）中，並製備為對於20 g動物，接近0.2 mL（10 mL/kg）/劑量的總體積。每天藉由個體體重調整劑量。每週為每次研究準備一次化合物**A3**的工作儲備溶液，並在25°C下保存。

動物

【0977】 使用約6至8週齡且重約25 g的雌性NMRI裸鼠（MOLM-14 SC）。在實驗使用前最少7天，所有動物都可以適應運輸相關的壓力並恢復。提供任意量的高壓蒸汽處理的水和經輻射的食物，並將動物維持在12小時晝夜循環下。在使用之前將籠、墊料、和水瓶高壓滅菌並每週更換。下面的表9中提供了更多詳細資訊。

[表9] - 組織培養和細胞注射試劑

DPBS（杜氏磷酸緩衝鹽水）
熱滅活的胎牛血清
RPMI 1640培養基
L-麩胺醯胺
建它黴素
T175培養瓶
滾瓶

腫瘤模型和細胞培養方法

【0978】 將人AML MOLM-14細胞在37°C，5% CO_2下，在指定的完全培養基（RPMI 1640 + 10% HI-FBS + 2 mM L-麩胺醯胺 + 50 ug/ml建它黴素）中培養。將細胞從對數生長期中收穫並在冷的（4°C）Roswell Park Memorial Institute（RPMI）1640中在無血清培養基中重懸。

【0979】 每個小鼠在右側腹，接受在50% Matrigel中的5×10^6 MOLM-14個細胞（0.2 mL的總體積）（使用1cc 注射器和27號針頭）。

研究設計

【0980】 每天口服（PO）施用化合物A3。

【0981】 第0天係腫瘤細胞植入和研究起始的一天。

【0982】 將攜帶SC MOLM-14腫瘤的小鼠在腫瘤植入後第16天隨機化並根據腫瘤體積（平均值約130 mm^3；n = 10/組）分配至處理組。用媒介物或化合物**A3**（30和100 mg/kg）的處理在同一天開始，每日口服給藥持續21天。對於PK（藥物動力學）分析，在最後劑量（n = 4-5/組/時間點）後的1、2、4、8、和23小時收集血漿。

動物監測

【0983】 在整個研究中，對每個動物，每週測量2至3次或更多次SC腫瘤體積。

計算

【0984】 使用下式計算腫瘤體積：

腫瘤體積（mm^3） = $(D \times d^2/2)$；其中「D」表示如藉由卡尺測量確定的腫瘤的較大直徑且「d」表示較小直徑。以平均腫瘤體積 ± SEM繪製腫瘤體積數據。

【0985】 %ΔTGI被定義為處理和對照組之間的平均腫瘤負荷差異，計算為 $\%\Delta TGI = ([(TV_cTVc_0)(TV_tTV_{t0})]/(TV_cTVc_0)) \times 100$，其中「$TV_c$」係給出的對照組的平均腫瘤負荷，「$TVc_0$」係給出的對照組的平均初始腫瘤負荷，「$TV_t$」係處理組的平均腫瘤負荷，並且「$TV_{t0}$」係處理組的平均初始腫瘤負荷。% TGI被定義為之間的差異。

【0986】 處理和對照組的平均腫瘤體積之間的差異，計算為

$\%\ TGI = ((TV_cTV_t)/TV_c) \times 100$，其中「$TV_c$」係對照組的平均腫瘤體積並且「$TV_t$」係處理組的平均腫瘤體積。如國家癌症研究所標準定義的，≥60% TGI被認為係生物學顯著的。

【0987】 將%腫瘤消退（TR）（量化以反映與基線相比獨立於對照組的與處理相關的腫瘤體積減少）計算為$\%TR = (1 - 平均(TV_ti/TV_{t0}i)) \times 100$，其中「$TV_ti$」係處理組中單獨動物的腫瘤負荷，並且「$TV_{t0}i$」係動物的起始腫瘤負荷。

數據分析

【0988】 使用Prism software（GraphPad 7或8版）繪製腫瘤體積。在研究的最後一天，當每個組剩餘2/3或更多的小鼠時，評估與HPβCD媒介物處理的對照相比，化合物**A3**處理組的大部分研究的統計顯著性。當$p \leq 0.05$時，組之間的差異被認為係顯著的。

【0989】 使用R軟體3.4.2版（使用楊森公司（Janssen）內部開發的Shiny應用程式4.0版）中的線性混合作用（LME）分析來計算動物腫瘤體積的統計顯著性，其中處理和時間為固定作用，動物為隨機作用。如果單個縱向反應軌跡不是線性的，則進行對數轉換。

【0990】 源自此模型的資訊被用於對照組或所有處理組之間的腫瘤體積的成對處理比較。結果示於**圖2**中。

7) 使用Ca^{2+}螢光測定（CTCM人），測試化合物在同步跳動的源於人多能幹細胞的心肌細胞（hSC-CM）中的心-電生理作用。

方案

【0991】 在96孔板上測試化合物。

【0992】 在Cor.4U ®-心肌細胞或iCell®心肌細胞2中，化合物在0.1 μM、0.2 μM、0.5 μM、1 μM、2.5 μM和5 μM下測試（n = 4 每劑量）。

【0993】 可替代地，在iCell®心肌細胞2中，化合物在0.1 μM、0.3 μM；1 μM、3 μM、10 μM和30 μM下測試（n = 4 每劑量）。

【0994】 陽性對照和陰性對照

多非力特（Dofetilide）	3 nM
異丙腎上腺素	100 nM
尼莫地平（Nimodipine）	100-300 nM
西替利啡（Cetirizine）	3 μM

媒介物對照：二甲基亞碸（DMSO）。化合物在DMSO或其溶劑中的溶液（0.1% DMSO的最終濃度；n = 8）。

測試品和對照的製備

【0995】 將測試化合物以預期濃度的1000倍溶解在DMSO中。製備含有最終濃度的1000倍的測試化合物以及陽性對照和陰性對照的化合物「主機板」。在實驗當天，將該等儲備溶液用Tyrode（西格瑪公司）稀釋，用10 mM HEPES

（博科公司）補充至預期濃度的2倍（在圓底化合物板中）。測試溶液和媒介物對照中的最終DMSO濃度係0.1%。

細胞

【0996】 hSC-CM（Cor.4U®心肌細胞）獲得自CDI（Ncardia，德國）。根據細胞提供者的說明書，將細胞以適於形成單層密度預鋪板並接種在纖網蛋白包被的96孔板上並在階段培養箱（37°C，5% CO_2）中的維持培養。

【0997】 稱為iCell®心肌細胞2的第二行hSC衍生的心肌細胞購買自富士細胞動力學公司（FUJIFILM Cellular Dynamics）（美國）。測試藥物的實驗在將細胞鋪板在板上以具有活的，跳動的源自hiPSC的心肌細胞單層後的5至7天進行。96孔板上的跳動單層通常取自2個小瓶冷凍的iCell®心肌細胞*2*（約5百萬個細胞/小瓶），該等心肌細胞*2*將被接種在三個96孔板（約50K/孔）上。

在實驗開始前

【0998】 在實驗開始前至少一小時，用具有鈣染料的Tyrode溶液（參見以下）替代正常細胞培養基。

【0999】 將Cal 520染料（AAT Bioquest）溶解在補充10 mM HEPES的11 ml Tyrode中並在添加至細胞前溫熱升至37°C。

【1000】 從每個孔中除去35 µl細胞培養基並用35 µl預溫熱的Cal 520染料溶液替代，並將細胞板在37°C/5% CO_2下孵育45 min。將細胞在37°C下孵育5 min。

實驗

【1001】 使用Cal520™（AAT Bioquest）鈣螢光染料信號記錄自發性電活動。此染料整合整個孔中總的細胞內鈣活性。將一瓶Cal520染料（50 µg，MW：1103/mol）用50 µl 0.9 mM的DMSO（作為儲備溶液）溶解。將染料的50 µL儲備

溶液添加至10 ml Tryodes溶液，以具有4.5 μM生物染料濃度。隨後，將35 μl的此染料溶液添加至每個孔，以具有1.58 μM的最終染料濃度。最近，在這種CTCM人測定中建立了目前的染料方案（Ivan Kopljar等人, Journal of Pharmacological and toxicological methods [藥理學和毒理學方法雜誌] 2018.91: 80-86; Lu 等人, Tox Sci [毒理學] 2019.170 (2): 345-356）。

【1002】 使用功能性藥物篩選系統（FDSS/μCell，濱松，日本）測量螢光信號（Ca^{2+}瞬時形態）並且隨後使用適當的軟體（例如Notocord）離線分析記錄。

【1003】 將細胞板裝載到FDSS/μCell上，以用於測試運行：測量Ca^{2+}瞬態4分鐘以檢查在每個孔中心肌細胞的同步跳動。同時測量所有的96個孔（取樣間隔：0.06 s，短的暴露時間：10 ms；激發波長480 nm；發射波長540 nm；將FDSS/μCell溫熱至37°C）。當所有顯示同步跳動時，將96孔板重複測量3次（以驗證在基線上，在所有的96個孔中的同步跳動，不符合預設標準的孔被排除在研究之外，並且不使用化合物處理）：

T = 0：對照期（-5至-1 min）+ 添加化合物，之後3 min。

T = 30：在化合物添加後29至34 min測量

【1004】 在化合物添加步驟期間，同時將100 μl相應的雙倍濃縮測試溶液吸移入每個孔中。

【1005】 使用合適的軟體例如Notocord-Hem（4.3版）離線分析數據。

【1006】 測量Ca^{2+}瞬時形態的以下參數：

- 跳動速率（BR）
- Ca^{2+}瞬態的振幅（Amp），

- CTD_{90}：90%處的 Ca^{2+}瞬態持續時間（達到初始基礎值的 90%的時間）。

【1007】 實驗期間還注意到各種「心律不整樣」活動的存在。該等包括：

- 「早期後去極化樣」（EAD樣）事件（定義為「在瞬態的初始峰後的瞬態波形的額外小峰」），
- 「室性心動過速樣」（VT樣）事件（定義為非常快的跳動速率）或
- 「心室顫動樣」（VF-樣）事件（定義為「具有不規則和不可測量的瞬態電位的小振幅，快速的Ca^{2+}波形）
- 細胞「跳動停止」（未觀察到Ca^{2+}瞬態）。

如果軟體不能分析化合物誘導的鈣瞬態信號變化，則然後將該等信號鑒定為BQL（低於品質分析水平）。

數據分析

【1008】 將數據（從FDSS-μCell測得）複製以進行離線分析，並分析和上傳到SPEC-II（我們的操作管理系統）中以進一步分析。收集化合物施用前後的變數值，並將其轉移到Excel工作簿中。

【1009】 所有值（相對於基線值的實際單位和百分比變化）均表示為中值（最小和最大）。使用Wilcoxon-Mann-Whitney檢驗，將化合物組中觀察到的相對於相應的基線值（實際單位）的變化與溶劑對照組中的那些變化進行比較。進行用邦弗朗尼校正（Bonferroni correction）的用於多重調整的雙尾檢驗。由於有10個處理組（每個與溶劑組相比），因此0.05/10（0.005）的α水平被認為反映了與溶劑組的統計學顯著差異。所有的統計分析使用適當的軟體例如R軟體3.5.2版進行。

【1010】板中的hiPSC-CM的品質對照：

如果板不符合以下標準，則拒絕該板：

- 穩定規律的跳動
- 振幅 > 500相對單位
- 跳動速率在25與80跳動/分鐘之間
- CTD_{90}在300與800 ms之間。

【1011】在本研究中，板中的hiPSC-CM符合以上標準。

【1012】與心律不整或跳動停止的發生率結合的該等參數被用於使用加權評分法計算潛在危害水平（基於Kopljar等人, Stem Cell Reports [幹細胞報告] 2018. 11, 1365-1377）。藉由基於CTD_{90}、跳動速率和振幅（ΔΔ%）、以及跳動停止和早期後去極化（EAD）發生率的變化的公差區間（TI），加上加權點，計算每濃度的此危害得分。因此，對於每個濃度，將產生四個不同危害水平中的一個。這在與化合物孵育30分鐘後進行。危害水平：

無危害：在媒介物作用水平或小的不相關的變化內。

低危害：相關作用，但心臟不利的風險可能較低。

高危害：相對較高的心臟不利風險。

非常高危害：由於心律不整樣事件（EAD）的非常高的風險。

【1013】「危害得分」結果提供了在游離藥物當量下（由於未向孔中添加血漿蛋白）潛在的急性心臟藥物誘發的作用的鑒定。使用稱為CTCM評分1版的「評分參考書」（Kopljar等人, Stem Cell Reports [幹細胞報告] 2018. 11: 1365-1377）進行危害鑒定的評估，並根據以下表10的顏色方案指明水平。

[表10] - 危害鑒定圖例的顏色方案

綠色	不關注
黃色	低關注
紅色	高關注
黑色	由於心律不整事件的非常高的關注

根據上述在HiPSc-CM中測量的Ca^{2+}瞬態測定中的危害評分嚴重程度對測試化合物排序，如上以不同的顏色和在相關的表中列出。

結果

使用iCell®心肌細胞2作為細胞系

【1014】 陽性對照和陰性對照：陽性對照和陰性對照均在此測定中具有預期的藥理學作用。結果總結在下表11和12中。

[表11] - 化合物A3的危害評分

化合物	顏色@ 0.1μM	顏色@ 0.2μM	顏色@ 0.5μM	顏色@ 1μM	顏色@ 2.5μM	顏色@ 5μM
A3	綠色	綠色	綠色	綠色	綠色	綠色

[表12] - 化合物A1和11的危害評分

化合物	顏色@ 0.1μM	顏色@ 0.3μM	顏色@ 1μM	顏色@ 3μM	顏色@ 10μM	顏色@ 30μM
A1	綠色	綠色	綠色	綠色	綠色	黃色
11	綠色	綠色	綠色	綠色	綠色	綠色

【1015】 對於化合物**A1**：在30 mg/kg的小鼠異種移植模型中的有效劑量下，將如下估計CTCM人濃度相比於游離C_{max}：

邊緣CTCM人10 μM相比於游離Cmax > 16（小鼠，人）

邊緣CTCM人30 μM相比於游離Cmax > 45（小鼠，人）

8) 對hERG轉染細胞系中膜鉀電流I_{Kr}的作用

【1016】 方案 1：

縮寫	
CHO	中國倉鼠卵巢細胞系
DMSO	二甲基亞碸
hERG	人*ether-à-go-go*-相關基因
I_{Kr}	快速激活的延遲整流K^+電流

方法

【1017】 使用穩定表現 hERG 鉀通道的 CHO 細胞進行實驗。在培養燒瓶中在補充有 10%熱滅活的胎牛血清、潮黴素 B（100 μg/ml）、和遺傳黴素（100 μg/ml）的漢姆 F12（Ham's F12）培養基中，在 37°C 和 5% CO_2 下生長細胞。為了在自動膜片鉗系統 QPatch（索菲恩公司（Sophion））中使用，收穫細胞以獲得單細胞的細胞懸浮液。

【1018】 溶液：浴溶液含有（mM）145 NaCl、4 KCl、10葡萄糖、10 HEPES（（4-(2-羥基乙基)-1-哌啡乙磺酸）、2 $CaCl_2$和1 $MgCl_2$（pH 7.4，具有NaOH）。電極溶液含有（以mM）120 KCl、10 EGTA（乙二醇-雙(2-胺基乙醚)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四乙酸）、10 HEPES、5.374 $CaCl_2$和1.75 $MgCl_2$（pH 7.2，具有KOH）。

【1019】 在電壓鉗模式中進行膜片鉗實驗，並利用 QPatch 系統（索菲恩公司）使用自動膜片鉗測定記錄全細胞電流。藉由使用 QPatch 測定軟體將電流信號放大並數位化，存儲並分析。

【1020】 保持電位係-80 mV。將 hERG 電流（K^+選擇性外向電流）確定為 2 秒去極化至 + 60 mV 後在-40 mV 下的最大尾電流。脈衝循環速率係 15 s。將短脈衝（90 ms）至-40 mV 用作基線步驟以計算尾電流振幅。建立全細胞模式和穩定時期後，應用溶劑對照（0.3% DMSO）5 分鐘，隨後是 3 x 10^{-7} M、3 x 10^{-6} M、

10^{-5} M、和 3 x 10^{-5} M 的 4 個增加濃度的測試物質。將每種濃度的測試物質應用兩次。5 min 後，將每個濃度的作用確定為 3 個連續電壓脈衝的平均電流。為了確定阻斷程度，比較剩餘電流與媒介物預處理。

【1021】 藉由對各個數據點的非線性最小二乘方擬合來計算濃度/反應關係。藉由擬合程序計算半數最大抑制濃度（IC50）。

【1022】 *方案 2：*

細胞

【1023】 在 hERG 轉染 HEK293 細胞上測試化合物、媒介物對照和陽性對照。使用穩定轉染 hERG 的人胚胎腎細胞系（HEK293）（Zhou Z 等人 Biophysical Journal [生物物理學雜誌] 1998. 74, 230-241；McDonald T.V 等人, Nature [自然] 1997. 388, 289-292）（威斯康辛大學，麥迪森，美國）。使用 T175 燒瓶，將細胞在 MEM（最低基礎培養基，（博科公司（Gibco））中保持培養，該 MEM 補充有（指示添加至 500 ml MEM 中的量）：5 ml L-麩胺醯胺-青黴素-鏈黴素（西格瑪公司）、50 ml 胎牛血清（博威科公司（Bio-Whittaker））、5 ml 非必須胺基酸 100x（博科公司）、5 ml 丙酮酸鈉 100 mM（博科公司）和 4 ml 遺傳黴素 50 mg/ml（博科公司）。在 37°C 下在 5% CO_2 氣氛（在空氣中）中孵育細胞。

收穫細胞用於測定

【1024】 使用作為解離試劑的 accumax™（西格瑪公司）如下所述收穫細胞。然後將細胞重懸於 33% DMEM/F12（杜氏改良培養基/營養混合物 F-12 - 西格瑪公司）介質/67%細胞外生理溶液的混合物中。

【1025】 將燒瓶用含有 2mM EDTA（乙二胺四乙酸）（西格瑪公司）的約 5-10 ml 的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）（Gibco™）小心洗滌兩次。將細胞用約 3 ml

的 accumax™（細胞分離溶液）解離並在 37°C 下孵育約 5 至 10 min。添加冷的外部生理溶液（2-5 ml）並將燒瓶在約 4°C 下孵育 5-10 min。然後，將每個燒瓶中的細胞懸浮液用 5 ml 的移液管輕輕解離。將細胞懸浮液轉移至低結合性皮氏培養皿（直徑約 10 mm）。將每個燒瓶用另外的約 5 ml 冷的外部生理溶液洗滌，並將此溶液也添加至皮氏培養皿。然後將皮氏培養皿在約 4°C 下再孵育 5 至 10 分鐘。在皮氏培養皿中，在細胞懸浮液再次溫和解離後，將細胞轉移至保持在定軌振盪器（在 16°C 下 200 rpm）上的儲存器中。在進行實驗之間，回收細胞約 20 min。

化合物

【1026】 使用 10 mM 的化合物溶液並將其鋪板在 384 孔板中。使用自動化液體處理（Biomek FXP；最終的 DMSO 濃度：0.03%至 0.3%），用記錄溶液稀釋儲備溶液的等分試樣。使用範圍從 1 μM 至 30 μM 的篩選濃度的標準範圍。

【1027】 每次運行中均包括陽性對照（E-4031）以評估測定的靈敏度。表 13 總結了實驗中使用的細胞外和細胞內溶液。在表 13 中，細胞內和細胞外緩衝溶液的組成以 [mM] 顯示並且「NMDG」意指 N-甲基-D-葡糖胺。

[表13] - 細胞外和細胞內溶液

細胞內溶液		細胞外生理溶液/晶片填充溶液		密封增強溶液		記錄溶液	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	葡萄糖	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	$CaCl_2$	10	$CaCl_2$	2
EGTA	10	$CaCl_2$	2	$MgCl_2$	1	$MgCl_2$	1
		$MgCl_2$	1	葡萄糖	5	葡萄糖	5
				HEPES	10	HEPES	10
pH 7.2（KOH）		pH 7.4（NaOH）		pH 7.4（HCL）		pH 7.4（HCL）	

研究設計

【1028】轉染細胞上的全細胞膜片鉗技術允許離子通道的研究（無-或有限的來自其他離子通道的干擾）。用自動平面膜片鉗系統，SyncroPatch 384PE研究了化合物對hERG電流的作用（Obergrussberger等人, Journal of Laboratory Automation [實驗室自動化雜誌] 2016.*21 (6),* 779-793）。以膜片鉗技術的全細胞模式記錄所有細胞。將該模組併入液體處理移液機器人系統，Biomek FXP中，用於細胞和化合物、媒介物對照和陽性對照的應用。

【1029】對於化合物，以兩個累積增加的濃度（分別為1 μM和10 μM，和3 μM和30 μM）應用不同濃度的化合物。將hERG電流確定為-30mV時的最大尾電流並報導了化合物或媒介物和陽性對照添加的抑制百分數。

【1030】在使用晶片填充溶液將細胞捕獲至記錄晶片的各個孔上之後，用密封增強溶液（增加的[Ca^{2+}]）增加密封性；然後在使用壓力方案進入全細胞模式之前，將細胞用記錄溶液洗滌兩次。

【1031】在完成全細胞模式之後，給予測試脈衝約10分鐘以定量對照條件下的hERG電流。在此對照期間，向各個孔中添加媒介物對照溶液（含有0.03% DMSO的記錄溶液）三次。在繼續脈衝方案的同時，添加累計增加濃度的媒介物對照、化合物或陽性對照。在藥物施用5分鐘後測量媒介物、化合物和陽性對照的作用。每個細胞測試兩個濃度的化合物。

【1032】內部和記錄溶液的使用將導致約10 mV的液體接界電位且指令電壓步驟將考慮這一點。

【1033】 電生理測量：用膜片鉗技術藉由自動膜片鉗系統在不同的膜電位下測量細胞的膜電流。保持電位係-70 mV。將hERG電流（K^+選擇性外向電流）確定為2秒去極化至+70 mV後在-30 mV下的最大尾電流（參考1，4）。脈衝循環速率係15 s。

數據分析

【1034】 將洩露的矯正的hERG電流（K^+選擇性外向電流）確定為2秒去極化至+70 mV後在-30 mV下的最大尾電流（在2336.3 ms與3083.6 ms之間測量）。在對照時期結束時和在每次添加化合物、媒介物和陽性對照結束時取三個電流振幅的中值以計算抑制百分比。

【1035】 在SyncroPatch 384PE PatchControl384軟體中設置了QC參數，以在值落入範圍之外時自動從分析中排除孔。QC標準取決於記錄板（晶片）的類型。典型地，使用4xChip（中等尺寸的孔）記錄hERG轉染的HEK293細胞。在首次添加化合物之前設置QC標準4-6；還在每次化合物添加的最後設置QC標準4和5。

【1036】 QC標準和可接受的範圍：

1. 板檢查：-500 pA – 500 pA
2. 接觸密封電阻：-100 kOhm – 10 MOhm
3. 接點電位偏移：0 - 100 mV
4. R密封 ≥ 100 MOhm
5. R連續（Rseries）：1 - 25 MOhm之間
6. hERG尾電流 ≥ 0.2 nA（在化合物添加之前）

【1037】 每個化合物在相同板上至少重複5個孔。每個濃度的至少2-3個重複的百分比抑制將報導為中值。下表14和15分別總結了方案1和方案2的結果。

[表 14] - 來自方案 1 的 hERG IC_{50}（μM）

化合物編號	hERG- IC_{50}（μM）
A	> 30.2

[表 15] - 來自方案 2 的 hERG IC_{50}（μM）

實例編號	hERG IC_{50} μM
11	> 30.2

9) 播散性OCI-AML3模型中的功效研究。

測試試劑和對照

【1038】將化合物**A3**配製在20%羥基丙基-β-環糊精（HP-β-CD）中，並製備為對於20 g動物，接近0.2 mL（10 mL/kg）/劑量的總體積。每天藉由個體體重調整劑量。每週為每次研究準備一次化合物A3的工作儲備溶液，並在25°C下保存。

動物

【1039】使用約6至8週齡且重約25 g的雌性SCID米色小鼠（CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl/-）。在實驗使用前最少7天，所有動物都可以適應運輸相關的壓力並恢復。提供任意量的高壓蒸汽處理的水和經輻射的食物，並將動物維持在12小時晝夜循環下。在使用之前將籠、墊料、和水瓶高壓滅菌並每週更換。組織培養和細胞注射試劑總結在下表16中。

[表16] - 組織培養和細胞注射試劑

DPBS（杜氏磷酸緩衝鹽水）
熱滅活的胎牛血清
MEMα培養基

L-麩醯胺酸
建它黴素
T175培養瓶
滾瓶

腫瘤模型和細胞培養方法

【1040】 將人AML細胞系OCI-AML3，在37°C，5% CO_2下，在指定的完全培養基（MEMα+ 20% HI-FBS（熱滅活的胎牛血清）+ 2mM L-麩醯胺酸+ 50ug/ml建它黴素）中培養。將細胞從對數生長期中收穫並在冷的（4°C）MEM（最低基礎培養基）α中在無血清培養基中重懸。

【1041】 對於播散性OCI-AML3模型，每隻小鼠使用26號針頭以0.2 mL的總體積經IV注射接受5 x 10^5個細胞。

研究設計

【1042】 每天口服（PO）施用化合物**A3**。

【1043】 第0天係腫瘤細胞植入和研究起始的一天。

【1044】 在功效研究中，將具有IV OCI-AML3異種移植腫瘤的小鼠在腫瘤細胞移植後3天隨機分配到治療組。用媒介物或化合物**A3**（30、50、100 mg/kg）的處理在同一天開始，每日給藥持續28天。

動物監測

【1045】 每日監測動物的與化合物毒性或腫瘤負荷有關的臨床體征（即後肢麻痹，嗜睡症等）。

計算

【1046】對於存活評估，將結果繪製為相對於腫瘤植入後天數的存活百分比。消極臨床體征和/或 ≥ 20%體重損失被用作死亡的替代終點。利用Kaplan-Meier存活分析確定中位存活。延長的生命週期（ILS）的百分比計算為：((處理組的中位存活天數-對照組的中位存活天數)/對照組的中位存活天數) × 100。對由於不良臨床體征（如潰爛的腫瘤，體重損失等）或與處理無關的死亡而未能達到替代終點的動物進行檢查以評估存活。如NCI標準定義的，≥25% ILS被認為係生物學顯著的。（Johnson JI等人 Br J Cancer. [英國癌症雜誌] 2001.84(10), 1424-1431）。

數據分析

【1047】將存活和體重數據以圖形表示（利用Prism（7版））。如上所述評估體重的統計顯著性。使用R軟體3.4.2版中的對數秩（Mantel-Cox）檢驗，評估比較治療處理組相對於適當的媒介物處理對照的Kaplan-Meier存活圖的統計學顯著性。當p值 ≤0.05時，組之間的差異被認為係顯著的。

存活

【1048】具有患建立的OCI-AML3腫瘤的小鼠每日口服化合物**A3**（以30、50、100 mg/kg，20% HP-β-CD配製物中，共28天（n = 9-10/組））。對於化合物**A3**處理的組，與媒介物處理的對照組的38.5天的中值存活相比，存活的中值天數達到以下天數：對於30 mg/kg，天數75.5，對於50 mg/kg，天數58.5和對於100 mg/kg，天數75。與對照小鼠相比，化合物**A3**處理導致具有OCI-AML3腫瘤的小鼠的壽命統計學顯著增加96.1%、51.9%和94.8%（在30、50和100 mg/kg劑量水平）（p ≤0.001）。根據≥25% ILS的NCI標準閾值，這生物學顯著的ILS（Johnson JI等人 Br J Cancer. [英國癌症雜誌] 2001.84(10), 1424-1431）。

10) Menin-MLL抑制劑與維奈妥拉和視需要的阿紮胞苷組合在NSG小鼠OCI-AML3（NPM1c）IV模型中的功效

【1049】 上述播散性OCI-AML3模型也用於檢查menin-MLL抑制劑（如上所述配製）與維奈妥拉（在聚乙二醇[PEG]-400/Phosal50/二甲亞碸[DMSO]中配製）和視需要的阿紮胞苷（在10% DMSO中配製）組合的功效，其中具有以下區別：(i) 使用NSG（非肥胖糖尿病[NOD]*scid* γ或NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ）代替雌性SCID beige，(ii) 每隻小鼠注射1 x 10^6個細胞，而不是5 x 10^5個細胞，(iii) 在細胞注射後5天開始用一種或多種化合物治療，而不是3天，以及(iv) 製備的一種或多種化合物達到8 ml/kg的體積，而不是0.2 mL（10 ml/kg）的總體積/劑量，早上給予化合物A3，下午給予維奈妥拉或阿紮胞苷，間隔約6-8小時。在該功效研究中使用一種或多種化合物對每組的治療總結於表17中。

[表17] - 小鼠中OCI-AML3腫瘤的治療

組	治療（n=10）	劑量	途徑	方案
1	媒介物	8 mL/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28
2	阿紮胞苷	2 mg/kg	ip	QD x 7
3	維奈妥拉	100 mg/kg	po	QD x 28
4	化合物**A3**	30 mg/kg	po	QD x 28
5	阿紮胞苷 +維奈妥拉	2 mg/kg 100 mg/kg	ip/po	QD x 7/QD x 28
6	維奈妥拉 + 化合物**A3**	100 mg/kg 30 mg/kg	po/po/po	QD x 28/QD x 28
7	阿紮胞苷 + 維奈妥拉 + 化合物**A3**	2 mg/kg 100 mg/kg 30 mg/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28

【1050】 Kaplan-Meier存活曲線顯示在**圖3A**中。表18總結了治療帶有已建立的OCI-AML3腫瘤的小鼠4週對壽命的影響。

[表18] 治療小鼠中OCI-AML3-腫瘤後對壽命的影響

治療	%ILS
阿紮胞苷	18
維奈妥拉	0（ns）
化合物**A3**	33
阿紮胞苷 + 維奈妥拉	14
維奈妥拉 + 化合物**A3**	33
阿紮胞苷 + 維奈妥拉 + 化合物**A3**	35*

與媒介物處理的對照小鼠相比，$p < 0.05$，除非注明為不顯著（ns）。*$p \leq 0.05$ 相比於Aza和Ven單一療法，以及Aza + Ven組合雙藥。

【1051】 如表18中所反映的，與媒介物對照治療的小鼠或單獨使用阿紮胞苷或維奈妥拉或維奈妥拉加阿紮胞苷的雙藥組合相比，用化合物**A3**與維奈妥拉或維奈妥拉加阿紮胞苷組合治療小鼠導致OCI-AML3荷瘤小鼠的壽命（ILS）統計學上顯著增加。值得注意的是，三藥組合（化合物**A3**加維奈妥拉和阿紮胞苷）或雙藥組合（維奈妥拉加阿紮胞苷或化合物**A3**）沒有拮抗作用，功效似乎完全僅由化合物**A3**驅動。

11) Menin-MLL抑制劑與維奈妥拉和視需要的阿紮胞苷組合在NSG小鼠MOLM-13（KMT2A-r）IV模型中的功效

【1052】 採用與本文所述之用於檢查menin-MLL抑制劑與維奈妥拉和視需要的阿紮胞苷組合的功效的播散性OCI-AML3模型類似之方法，其中使用MOLM-13細胞代替OCI-AML3細胞。

腫瘤模型和細胞培養方法

【1053】 將人AML細胞系MOLM-13在37°C，5% CO2下，在指定的完全培養基（RPMI，羅斯威爾公園紀念研究所（Roswell Park Memorial Institute）[RPMI] 1640 + 10% HI-FBS + 2 mM L-麩醯胺酸 + 50 μg/ml建它黴素）中培養。在對數生長時收穫細胞，並重新懸浮在冷（4°C）無血清RPMI 1640培養基中。每隻小鼠接受1 x 10^5個MOLM-13細胞的注射，所有其他參數如實驗(10)所述進行。

【1054】 在該功效研究中使用一種或多種化合物對每組的治療總結在表19中。

[表19] - 小鼠中MOLM-13腫瘤的治療

組	治療（n=10）	劑量	途徑	方案
1	媒介物	8 mL/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28
2	阿紮胞苷	2 mg/kg	ip	QD x 7
3	維奈妥拉	100 mg/kg	po	QD x 28
4	化合物**A3**	10 mg/kg	po	QD x 28
5	阿紮胞苷 + 維奈妥拉	2 mg/kg 100 mg/kg	ip/po	QD x 7/QD x 28
6	維奈妥拉 + 化合物**A3**	100 mg/kg 10 mg/kg	po/po	+QD x 28/QD x 28
7	阿紮胞苷 + 維奈妥拉 + 化合物**A3**	2 mg/kg 100 mg/kg 10 mg/kg	ip/po/po	QD x 7/QD x 28/QD x 28

【1055】 Kaplan-Meier存活曲線顯示在**圖3B**中。表20總結了治療帶有已建立的MOLM-13腫瘤的小鼠4週對壽命的影響。

[表20] - 治療小鼠中MOLM-13腫瘤後對壽命的影響

治療	%ILS
阿紮胞苷	35
維奈妥拉	6
化合物**A3**	35*
阿紮胞苷	53*

+ 維奈妥拉	
維奈妥拉 + 化合物**A3**	256**
阿紮胞苷 + 維奈妥拉 + 化合物**A3**	277**

與媒介物處理的對照小鼠相比，$p < 0.05$，除非注明為不顯著（ns）。*$p \leq 0.05$相比於Aza和Ven單一療法。**$p \leq 0.05$相比於化合物**A3**、Aza和Ven單一療法以及Aza + Ven組合雙藥。

【1056】 如表20中所反映的，與單獨使用維奈妥拉或使用維奈妥拉加阿紮胞苷的雙藥組合治療的小鼠相比，用化合物A3組合維奈妥拉或維奈妥拉加阿紮胞苷治療小鼠導致MOLM-13荷瘤小鼠的壽命（ILS）在統計學上顯著增加。

(12) 體外增殖方案

(A) Menin-MLL抑制劑與維奈妥拉和視需要的阿紮胞苷組合

【1057】 使用MOLM-13（*KMT2A-r*）細胞系在增殖測定中確定了化合物**A3**與維奈妥拉組合或與維奈妥拉和阿紮胞苷組合的作用。MOLM-13細胞以500個細胞/孔接種在96孔板中，並暴露於以**表21A**和**表21B**中詳述的濃度的指定單獨或組合藥物。特別地，對於化合物**A3**與維奈妥拉（不含阿紮胞苷）的組合，一定濃度範圍的化合物**A3**（從起始濃度1 μM開始的7點、4倍系列稀釋）與維奈妥拉（從起始濃度1 μM開始的6點、5倍系列稀釋）組合。對於化合物**A3**與維奈妥拉和阿紮胞苷的組合，一定濃度範圍的化合物**A3**（從起始濃度1 μM開始的6點、4倍系列稀釋）與阿紮胞苷（從起始濃度25 μM開始的7點、5倍系列稀釋）和維奈妥拉（從起始濃度1 μM開始的7點、5倍系列稀釋）的25 : 1比例組合進行組合。在第0天處理化合物**A3**和阿紮胞苷（當添加時），並在第4天添加維奈妥拉。

MOLM-13細胞在37°C、5% CO_2和指定的藥物組合濃度孵育8天（化合物**A3**和阿紮胞苷）和4天（維奈妥拉），一式四份。

【1058】使用Incucyte ZOOM活細胞成像系統（伊森生物科學公司（Essen BioScience））的4倍物鏡藉由非侵入性活細胞成像即時監測類球體生長，並在第8天採集圖像。融合百分比，作為球體大小的量度，係使用集成分析工具確定的，該工具係Incucyte ZOOM軟體「IncuCyte ZOOM 2016B」（伊森生物科學公司）的一部分。DMSO含量歸一化為0.3%，DMSO孔的融合百分比用作基線反應。

【1059】在第8天評估潛在的組合作用，並使用基於R的生化直觀廣義Loewe（BIGL）模型（以最高單劑（HSA）無效模型（Van der Borght 2017）實施）分析協同作用。彙集和分析來自2個獨立實驗的數據。

結果

【1060】與化合物**A3**或維奈妥拉單一療法相比，化合物**A3**與維奈妥拉的雙藥組合導致對細胞增殖的抑制顯著增加（參見**圖4A**）。如等值線圖（**圖4A**）反映和下文**表21A**中詳述的，在MOLM-13細胞中的濃度範圍內觀察到強協同作用，其中作用大小表示為觀察到的結果與組合治療的預期結果之間的差異，括弧中顯示了95%置信區間。

【1061】與化合物**A3**單一療法或維奈妥拉和阿紮胞苷的雙藥組合相比，化合物**A3**與維奈妥拉和阿紮胞苷的三藥組合導致對細胞增殖的抑制顯著增加（參見**圖4B**）。如等值線圖（**圖4B**）反映和下文**表21B**中詳述的，在MOLM-13細胞中的濃度範圍內觀察到強協同作用，其中作用大小表示為觀察到的結果與組合治療的預期結果之間的差異，括弧中顯示了95%置信區間。

[表21A] - 化合物A3與維奈妥拉組合對MOLM-13細胞增殖的作用。

化合物 A3 (μM) \ 維尼妥拉 (μM)	0.0003	0.0016	0.008	0.04	0.2	1
1	0.03 (-0.02, 0.07)	0.01 (-0.05, 0.04)	0.00 (-0.04, 0.04)	0.03 (-0.08, 0.01)	0.00 (-0.05, 0.04)	0.00 (-0.04, 0.04)
0.25	0.05 (0.01, 0.09)	0.02 (-0.02, 0.07)	0.00 (-0.04, 0.04)	0.02 (-0.06, 0.03)	0.00 (-0.05, 0.05)	0.01 (-0.06, 0.03)
0.0625	0.06* (0.01, 0.11)	-0.03 (-0.07, 0.02)	-0.09 (-0.14, -0.04)	-0.22** (-0.26, -0.17)	-0.22** (-0.26, -0.17)	-0.26** (-0.31, -0.22)
0.0156	0.02 (-0.02, 0.07)	0.01 (-0.05, 0.03)	0.00 (-0.04, 0.05)	0.09 (-0.13, -0.05)	-0.17** (-0.22, -0.13)	-0.12** (-0.17, -0.07)
0.004	0.04 (0.01, 0.08)	-0.06 (-0.09, -0.02)	0.01 (-0.03, 0.05)	0.02 (-0.03, 0.06)	-0.01 (-0.03, 0.04)	0.03 (-0.01, 0.08)
0.001	0.01 (-0.03, 0.05)	0.02 (-0.01, 0.06)	0.01 (-0.02, 0.05)	0.03 (-0.01, 0.08)	0.01 (-0.03, 0.06)	0.00 (-0.04, 0.07)
0.0003	0.02 (-0.02, 0.05)	0.09* (0.05, 0.13)	0.02 (-0.02, 0.06)	0.01 (-0.05, 0.04)	0.04 (-0.00, 0.09)	0.02 (-0.03, 0.06)

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

[表21B] - 化合物A3與維奈妥拉和阿紮胞苷組合對MOLM-13細胞增殖的作用。

化合物 A3 (μM) \ 維尼妥拉 (μM) / 阿紮胞苷 (μM)	6E-05 / 0.002	0.0003 / 0.008	0.0016 / 0.04	0.008 / 0.2	0.04 / 1	0.2 / 5	1 / 25
1	0.01 (-0.05, 0.07)	0.01 (-0.08, 0.05)	0.00 (-0.06, 0.06)	0.05 (-0.11, 0.07)	0.12** (-0.18, -0.05)	0.00 (-0.05, 0.05)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.25	0.00 (-0.06, 0.06)	0.03 (-0.03, 0.09)	0.02 (-0.03, 0.08)	0.02 (-0.08, 0.04)	0.11** (-0.17, -0.05)	0.00 (-0.06, 0.05)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.0625	0.01 (-0.06, 0.09)	0.00 (-0.08, 0.08)	0.02 (-0.03, 0.13)	0.13** (-0.20, -0.06)	0.41** (-0.48, -0.34)	0.01 (-0.05, 0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.0156	0.04 (-0.03, 0.10)	0.00 (-0.07, 0.07)	0.01 (-0.03, 0.08)	0.01 (-0.06, 0.08)	0.35** (-0.43, -0.28)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.004	0.06 (0.00, 0.12)	0.04 (-0.02, 0.10)	0.03 (-0.13, 0.08)	0.02 (-0.08, 0.05)	0.07* (-0.01, 0.15)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.01 (-0.05, 0.06)
0.001	0.04 (-0.02, 0.10)	0.02 (-0.03, 0.08)	0.02 (-0.04, 0.07)	0.02 (-0.05, 0.08)	0.09* (-0.01, 0.17)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.01 (-0.04, 0.07)

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

(B) Menin-MLL抑制劑與地西他濱和維奈妥拉組合

在增殖測定中使用MOLM-13（*KMT2A-r*）和OCI-AML3（NPM1c）細胞系確定了化合物A4與地西他濱組合與跟地西他濱和維奈妥拉組合相比的作用。

細胞系

AML細胞系MOLM-13和OCI-AML3購自DSMZ。MOLM-13在補充有10%胎牛血清（FBS）和1%青黴素/鏈黴素的RPMI培養基中生長。OCI-AML3細胞在80-90% α-MEM（含核糖核苷和去氧核糖核苷）+ 10-20% FBS中培養。所有細胞系均在37°C、5% CO2氣氛中培養。

細胞滴定度Glo測定

【1062】將AML細胞系MOLM-13和OCI-AML3（5 x 10^3個細胞/孔）接種在96孔板中，並在以下**表22A**和**表22B**中詳述的指定濃度的抑制劑存在或不存在的情況下在含有血清（10%）的培養基中生長6天。使用細胞滴定度96水性單溶液細胞增殖測定（Cell Titer Glo assay using the CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay）（普洛麥格公司（Promega），麥迪森（Madison），威斯康辛州（Wi），美國）根據製造商的說明藉由細胞滴定度Glo測定分析增殖。數據係具有標準差的平均值，來自技術一式三份的兩到四個獨立實驗。在第0天添加化合物A4和地西他濱，在第4天添加維奈妥拉（在添加時）。

協同作用計算

【1063】 以最高單劑（HSA）無效模型實施的基於R的生化直觀廣義Loewe（BIGL）模型。具體來說，BIGL方法用於計算藥物-藥物相互作用（Van der Borght, K., Tourny, A., Bagdziunas, R. 等人 BIGL: Biochemically Intuitive Generalized Loewe null model for prediction of the expected combined effect compatible with partial agonism and antagonism [BIGL：用於預測與部分激動和拮抗相容的預期組合作用的生化直觀廣義Loewe無效模型]. Sci Rep [科學報導] 7, 17935 (2017)；Thas, O., Tourny, A., Verbist, B., Hawinkel, S., Nazarov, M., Mutambanengwe, K., & Bijnens, L. Statistical detection of synergy: New methods and a comparative study [協同作用的統計檢測：新方法和比較研究]. *Pharmaceutical Statistics* [藥物統計學] (2021)）。

【1064】 細胞係數據的BIGL分析的協同作用矩陣結果，其中HSA作為平均模型，基於使用細胞滴定度-Glo測定的細胞代謝活性計算。指示了自舉置信區間。顯示了作用大小及其置信區間。值得注意的是，每個數據點都基於相應maxR統計量的p值和符號，其中點的大小反映了對應於分級尺度的協同作用或拮抗作用程度。如果區間中包含零，則沒有顯著的平均作用。

結果

在MOLM-13（KMT2A-AF9；FLT3-ITD）和OCI-AML3（NPM1c AML）細胞中，使用6天細胞滴定-Glo測定形式評估了在不存在或存在維奈妥拉的情況下地西他濱和化合物A4的成對矩陣組合。值得注意的是，地西他濱和化合物A4的組合，無論有沒有維奈妥拉，在MOLM-13（KMT2A-AF9；FLT3-ITD）細胞中具有協同細胞毒性，分別如等值線圖所示（**圖6A**和**圖6B**）和下**表22A**和**22B**中詳細說明。

[表22A] - 化合物A4與地西他濱組合對MOLM-13細胞增殖的作用。

MOLM-13

化合物A4 (μM) \ 地西他濱 (μM)	0.0015	0.015	0.15	1.5	3
0.001	0.0237 (-0.0527,0.0153)	0.0274 (-0.0651,0.0101)	0.0185 (-0.0416,0.0066)	0.0029 (-0.0152,0.0095)	0.0014 (-0.0118,0.0109)
0.01	0.0156 (-0.0366,0.0254)	0.0617** (-0.1097,-0.0207)	0.0463 (-0.0736,-0.022)	0.0109 (-0.0228,0.0009)	0.0059 (-0.0179,0.0062)
0.05	-0.0217 (-0.0509,0.0106)	-0.1571** (-0.1879,-0.1263)	-0.1644** (-0.1846,-0.1442)	-0.0197 (-0.0305,-0.008)	-0.0101 (-0.0215,0.0017)
0.1	-0.0038 (-0.0363,0.0248)	-0.1495** (-0.1703,-0.1286)	-0.1763** (-0.198,-0.1587)	-0.021 (-0.0321,-0.01)	-0.0107 (-0.0224,0.001)
1	0.0041 (-0.0328,0.0245)	0.1694** (-0.1932,-0.1456)	-0.1805** (-0.2087,-0.1704)	0.022 (-0.033,-0.0109)	0.0114 (-0.0231,0.0003)
10	-0.0387 (-0.0005,0.0108)	-0.2** (-0.223,-0.177)	-0.1958** (-0.2148,-0.1768)	-0.0214 (-0.0325,-0.0102)	-0.0116 (-0.0233,0.0001)

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

[表22B] - 化合物A4與維奈妥拉和地西他濱組合對MOLM-13細胞增殖的作用。

MOLM-13

化合物A4 (μM) \ 地西他濱 (μM) 維尼妥拉 (μM)	0.0015 0.00002	0.015 0.0002	0.15 0.002	1.5 0.02	3 0.2
0.001	0.043 (-0.139,0.033)	0.0028 (-0.0897,0.0084)	0.0228 (-0.0275,0.0264)	0.0034 (-0.0297,0.0278)	0.0004 (-0.0272,0.028)
0.01	0.0243 (-0.1436,0.022)	0.0208 (-0.1067,0.0651)	0.0326 (-0.086,0.0307)	0.0034 (-0.0296,0.0279)	0.0004 (-0.0273,0.028)
0.05	0.0059 (-0.0895,0.0778)	0.2397** (-0.3118,-0.1675)	0.057 (-0.1035,-0.0104)	0.0037 (-0.0299,0.0224)	0.0001 (-0.0276,0.0275)
0.1	0.0258 (-0.0979,0.0467)	0.2477** (-0.3041,-0.1911)	0.0607** (-0.1068,-0.0145)	0.0036 (-0.0298,0.0276)	0.0003 (-0.0278,0.0277)
1	0.0078 (-0.0835,0.0579)	0.26** (-0.3128,-0.2072)	0.0654** (-0.1131,-0.0197)	0.0041* (-0.0302,0.0222)	0.0002 (-0.0278,0.0273)
10	0.0363 (-0.1062,0.0336)	0.2876** (-0.339,-0.2363)	0.0676** (-0.1131,-0.0221)	0.0039 (-0.03,0.0223)	0.0003 (-0.0278,0.0273)

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

無論有沒有維奈妥拉，在低劑量地西他濱（15 nM）下觀察到OCI-AML3（NPM1c AML）細胞中的拮抗作用，分別如等值線圖所示（**圖7A**和**圖7B**）和下**表23A**和**23B**中詳細說明。

[表23A] - 化合物A4與地西他濱組合對OCI-AML3細胞增殖的作用。

		OCI-AML3				
化合物 A4 (μM)	0.001	-0.0483 (-0.1014,0.0047)	-0.0238 (-0.0813,0.0338)	-0.0156 (-0.0855,0.0543)	-0.024 (-0.0974,0.0494)	-0.0127 (-0.0404,0.0151)
	0.01	0.0214 (-0.0831,0.0364)	-0.1175** (-0.1731,-0.062)	-0.018 (-0.0859,0.0309)	-0.0767 (-0.155,0.0015)	-0.0178 (-0.0405,0.0149)
	0.05	-0.0136 (-0.0364,0.0636)	-0.0588 (-0.0078,0.1097)	-0.0571 (-0.1055,-0.0086)	-0.0258 (-0.0541,0.0025)	-0.0116 (-0.0413,0.0141)
	0.1	-0.0139 (-0.0299,0.0576)	-0.1779* (-0.0811,0.1745)	-0.0603 (-0.1085,-0.0119)	-0.0278 (-0.0512,0.0056)	-0.0116 (-0.0413,0.0141)
	1	-0.0141 (-0.0288,0.057)	-0.1688* (-0.122,0.2156)	-0.0504 (-0.094,-0.0067)	-0.0246 (-0.053,0.0037)	-0.013 (-0.0407,0.0147)
	10	-0.0286 (-0.0156,0.0732)	-0.1406* (-0.0934,0.1877)	-0.0324 (-0.0767,0.012)	-0.018 (-0.0466,0.0106)	-0.0114 (-0.0392,0.0163)
地西他濱 (μM)		0.0015	0.015	0.15	1.5	3

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

[表23B] - 化合物A4與維奈妥拉和地西他濱組合對OCI-AML3細胞增殖的作用。

OCI-AML 3

化合物 A4 (μM)					
0.001	-0.0424 (-0.0831, -0.0017)	-0.0091 (-0.0527,0.0345)	0.0094 (-0.0278,0.0467)	-0.0239 (-0.0485,0.0007)	-0.0114 (-0.0356,0.0128)
0.01	0.0237 (-0.0209,0.0683)	-0.0788 (-0.1204,-0.0372)	-0.0187 (-0.0555,0.0181)	-0.023 (-0.0476,0.0016)	-0.0127 (-0.0369,0.0115)
0.05	0.0167 (-0.0182,0.0557)	0.1041* (0.0658,0.1424)	0.0351 (-0.0716,0.0014)	0.0224 (-0.047,0.0022)	0.0118 (-0.036,0.0174)
0.1	0.0242 (-0.02,0.0684)	0.15* (0.1117,0.1884)	-0.0295 (-0.0662,0.0071)	-0.0237 (-0.0483,0.0009)	-0.0117 (-0.0359,0.0125)
1	0.0362 (-0.0036,0.0689)	0.2027* (0.1668,0.2381)	-0.0159 (-0.0476,0.0159)	-0.0272 (-0.0468,0.0024)	-0.0109 (-0.0352,0.0133)
10	0.06 (-0.0257,0.0947)	0.1657* (0.1297,0.2018)	0.005 (-0.0287,0.0387)	0.0167 (-0.0414,0.0081)	0.0099 (-0.0341,0.0144)
地西他濱 (μM)	0.0015	0.015	0.15	1.5	3
維尼妥拉 (μM)	0.00002	0.0002	0.002	0.02	0.2

注意，沒有任何星號表示相加作用，拮抗用「*」表示，協同作用用「**」表示。拮抗和協同作用分別源自基於maxR測試的顯著調用和與其解釋為拮抗或協同相關的數字。

【符號說明】

【1065】無

【生物材料寄存】

【1066】無

序列表

<110> 美商詹森藥物公司（Janssen Pharmaceutica NV）
強生（中國）投資有限公司（Johnson & Johnson (China) Investment Ltd.
）

<120> 組合療法

<130> P2022TC2030

<160> 1

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 616
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365

Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380

Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400

Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415

Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430

His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445

Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
450 455 460

Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
465 470 475 480

Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
485 490 495

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
500 505 510

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Ala Ala Ser Pro
530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545 550 555 560

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
565 570 575

```
Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
            580                 585                 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
        595                 600                 605

Gly Leu His His His His His His
    610                 615
```

[發明申請專利範圍]

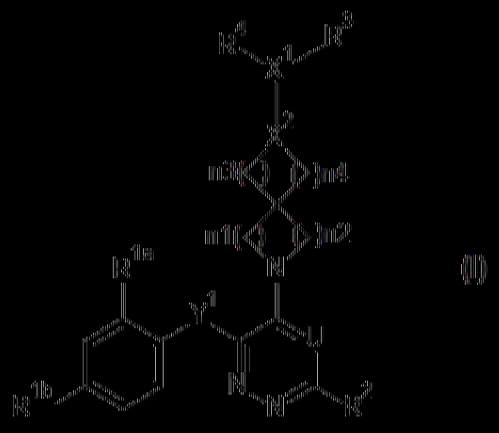
[請求項1] 一種組合，其包含：

○ 治療有效量的式(I)的 menin-混合譜系白血病 1（MLL）抑制劑，或其互變異構物或立體異構形式，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；

○ 治療有效量的 B 細胞淋巴瘤 2（BCL-2）抑制劑；以及

○ 視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑；

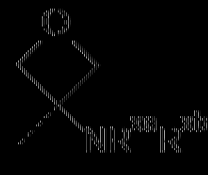
其中該式(I)的 menin-MLL 抑制劑具有以下結構：



(I)

，

其中

R^{1a}表示 C(=O)$NR^{xa}R^{xb}$；Hct；或  ；

Hct表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要額外部分的5員或6員單環芳香族環；其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C_{3-6}環烷基和C_{1-4}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{1b}表示H或Cl；

Y^1表示$CR^{5a}R^{5b}$、O或NR^{5c}；

R^2選自由以下組成之群組：氫、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基，和-$NR^{7a}R^{7b}$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X^1表示CH，並且X^2表示N；

R^4表示異丙基；

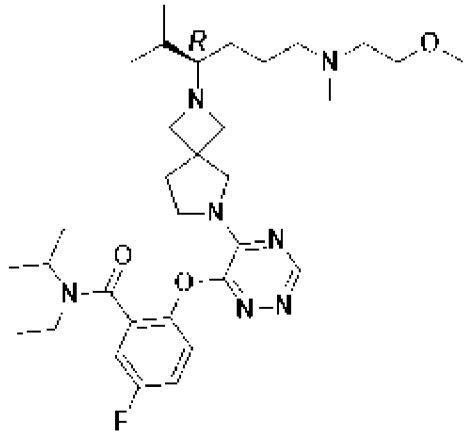
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

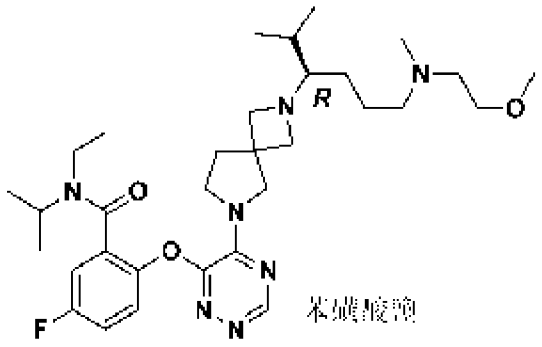
R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}、和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基。

【請求項2】 如請求項1所述之組合，其中該式 (I) 的menin-MLL抑制劑係化合物**A**：



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項3】 如請求項1所述之組合，其中該式 (I) 的menin-MLL抑制劑係化合物**A4**：



或其溶劑化物。

【請求項4】 如請求項 1-3 中任一項所述之組合，其中該 BCL-2 抑制劑選自奧布妥拉、HA14-1、那維妥拉、ABT-737、TW-37、AT101、沙步妥拉、藤黃酸、維奈妥拉，和其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項5】 如請求項 4 所述之組合，其中該 BCL-2 抑制劑係維奈妥拉，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述之組合，其中該至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑、DNA嵌入劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物、激酶抑制劑、CD20

抑制劑、異檸檬酸脫氫酶抑制劑、免疫調節性抗腫瘤劑或二氫乳清酸脫氫酶抑制劑。

【請求項7】 如請求項6所述之組合，其中該至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑。

【請求項8】 如請求項7所述之組合，其中該低甲基化劑係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

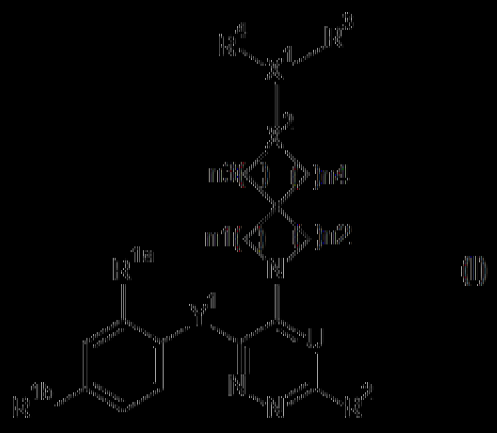
【請求項9】 如請求項1所述之組合，其中該menin-MLL抑制劑係化合物**A**或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，該BCL-2抑制劑係維奈妥拉或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，並且該至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑。

【請求項10】 如請求項9所述之組合，其中該低甲基化劑係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項11】 一種治療已被診斷患有造血障礙的受試者之方法，該方法包括向該受試者施用：

- 治療有效量的式 (I) 的 menin-混合譜系白血病 1（MLL）抑制劑，或其互變異構物或立體異構形式，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；
- 治療有效量的 BCL-2 抑制劑；以及
- 視需要，治療有效量的至少一種其他抗腫瘤劑；

其中該式 (I) 的 menin-MLL 抑制劑具有以下結構：



(I)，

其中



R1a表示-C(=O)-NRxaRxb；Hct；或 ；

Hct表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要額外的5員或6員單環芳香族環；其中所述5員或6員單環芳香族環視需要被選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下組成：C3-6環烷基和C1-4烷基；

Rxa和Rxb各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C1-4烷基和C3-6環烷基；

R1b表示F或Cl；

Y1表示-CR5aR5b-、-O-或-NR5c-；

R2選自由以下組成之群組：氫、鹵代、C1-4烷基、-O-C1-4烷基，和-NR7aR7b；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自獨立地選自1和2；

X1表示CH，並且X2表示N；

R4表示異內基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}、和R^{7b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

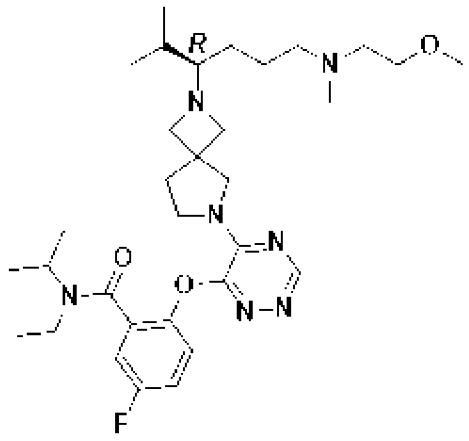
R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定義中的C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分中的每一個各自獨立地可被一個、兩個、或三個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：氰基、鹵代、-OH、和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；和被一個、兩個、或三個取代基取代的C_{1-6}烷基，該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群組：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；以及

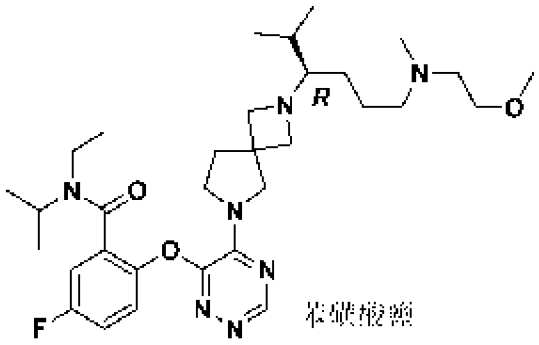
R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}、和R^{12b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基。

【請求項12】 如請求項11所述之方法，其中該式 (I) 的menin-MLL抑制劑係化合物**A**：



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項13】 如請求項11所述之方法，其中該式 (I) 的menin-MLL抑制劑係化合物**A4**：



或其溶劑化物。

【請求項14】 如請求項 11-13 中任一項所述之方法，其中該 BCL-2 抑制劑選自維奈妥拉、奧布妥拉、HA14-1、那維妥拉、ABT-737、TW-37、AT101、沙步妥拉、藤黃酸，和其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項15】 如請求項 14 所述之方法，其中該 BCL-2 抑制劑係維奈妥拉，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項16】 如請求項 11-15 中任一項所述之方法，其中該至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑、DNA 嵌入劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物、激酶抑制劑、CD20 抑制劑、異檸檬酸脫氫酶抑制劑、免疫調節性抗腫瘤劑或二氫乳清酸脫氫酶抑制劑。

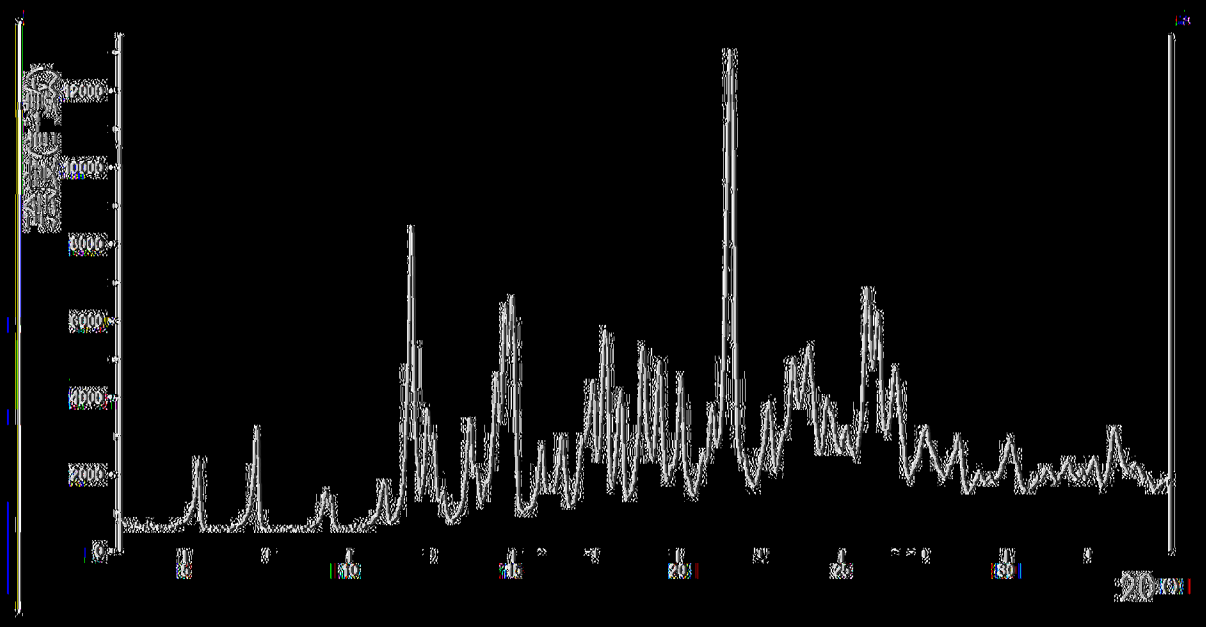
【請求項17】 如請求項16所述之方法，其中該至少一種其他抗腫瘤劑係低甲基化劑。

【請求項18】 如請求項 17 所述之方法，其中該低甲基化劑係阿紮胞苷或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

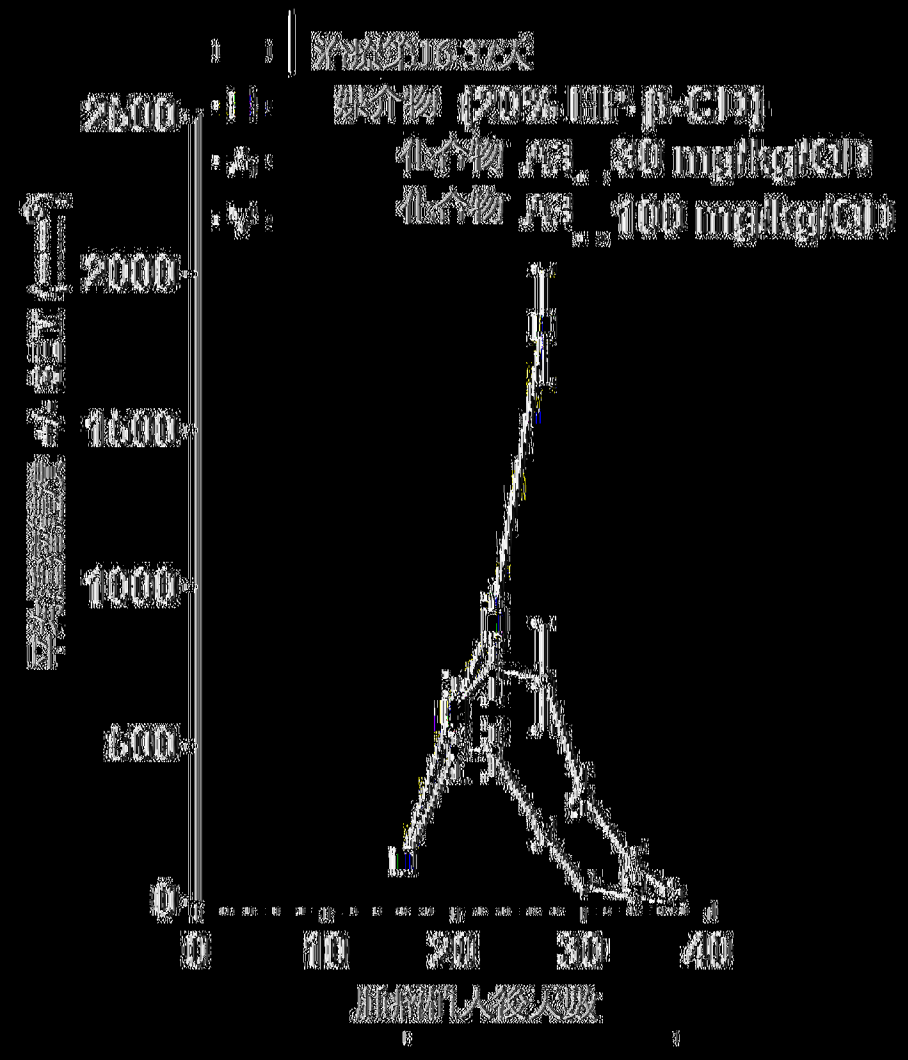
【請求項19】 如請求項11-18中任一項所述之方法，其中該造血障礙係核仁磷酸蛋白1（NPM1）突變白血病或MLL重排白血病。

【請求項20】 如請求項11-18中任一項所述之方法，其中該造血障礙係急性骨髓性白血病（AML）或急性淋巴母細胞白血病（ALL）。

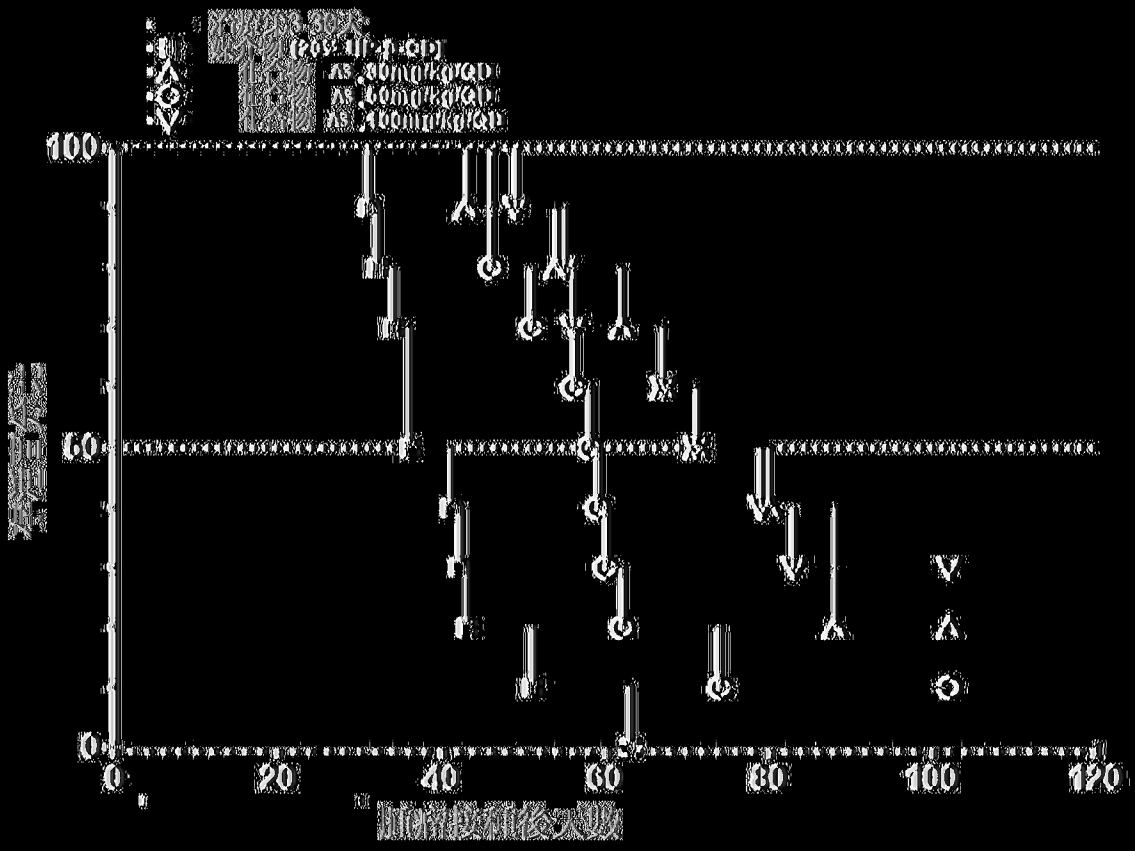
【發明圖式】



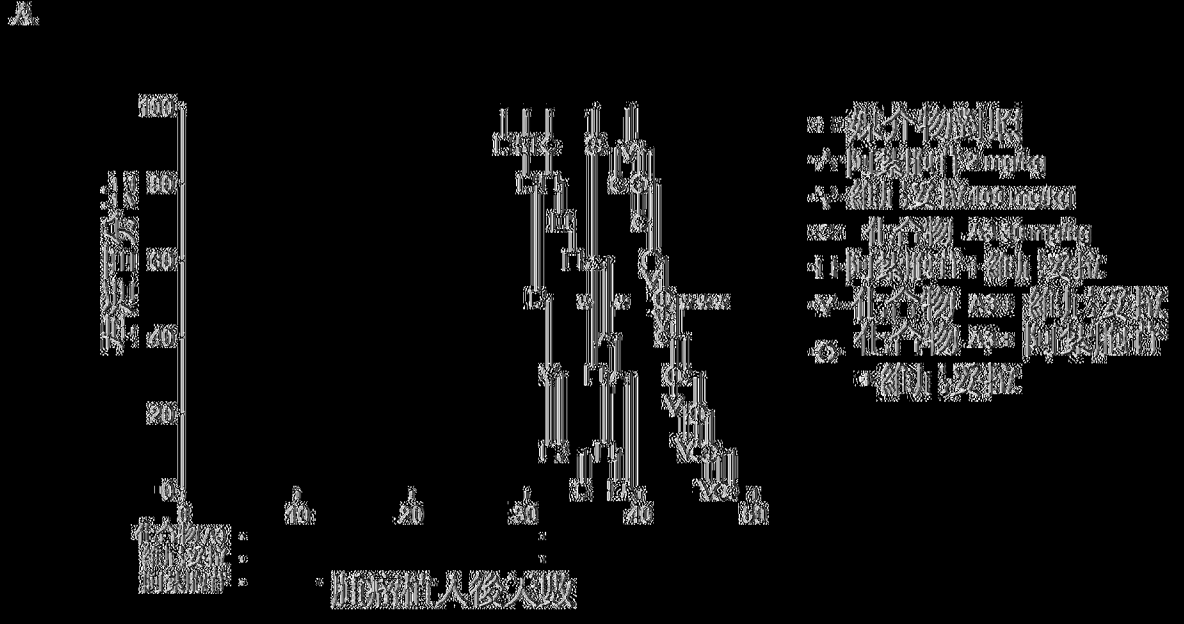
【圖1】

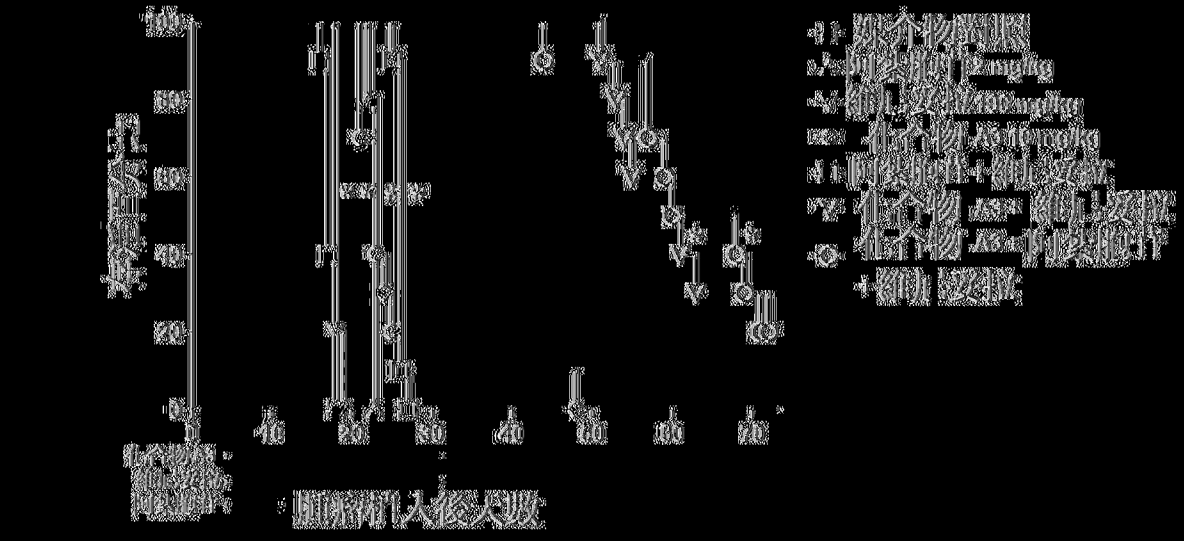

實施例16-3-2
媒介物（20% HP-β-CD）
化合物 A，30 mg/kg/Cal
化合物 A，100 mg/kg/Cal
2600
2000
1600
1000
600
0
0
10
20
30
40
順時針人後天數

[圖2]

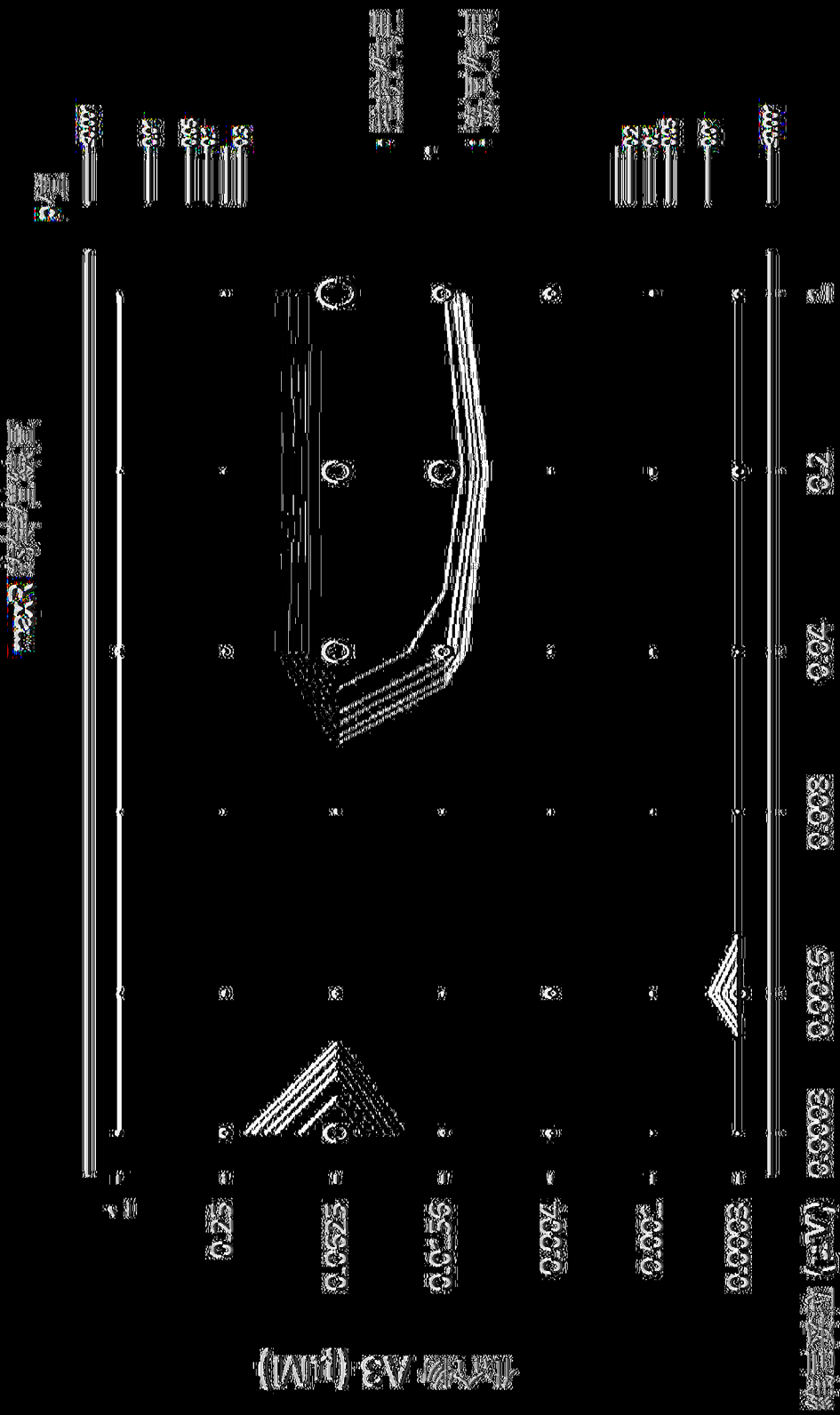


[圖3]





圖(4)



[圖5A]

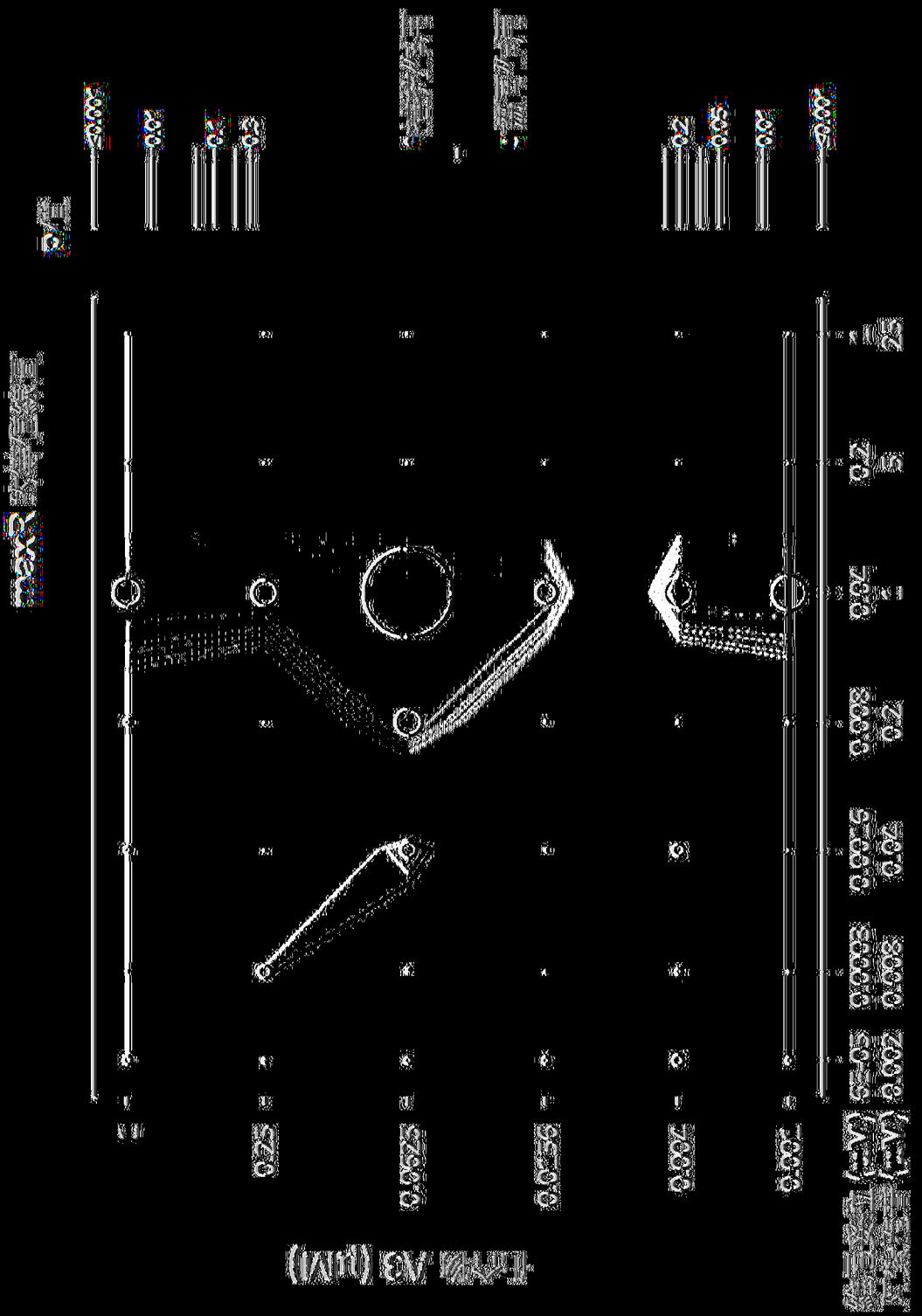
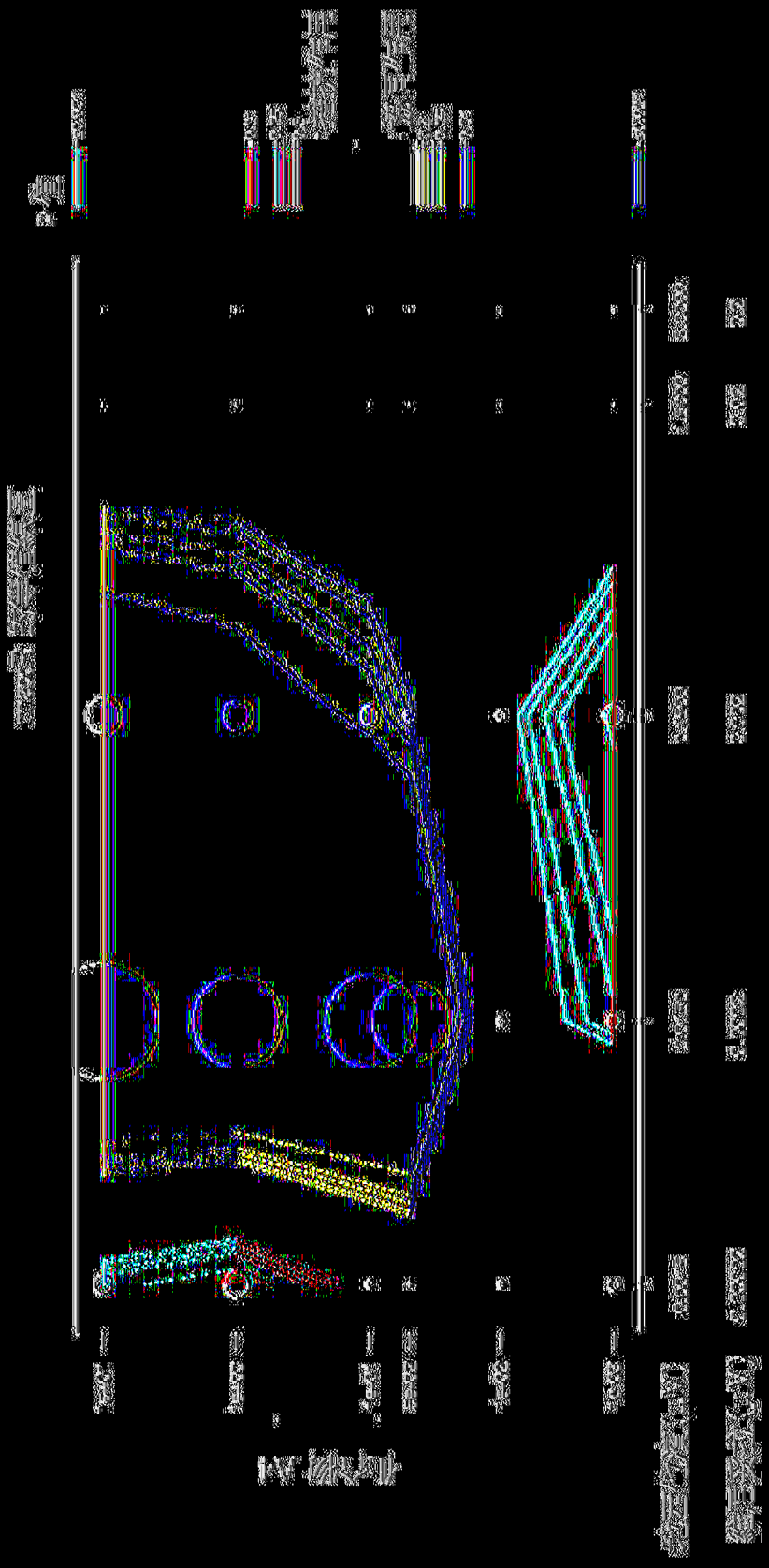


圖 3A (prior art)

(圖5B)



[圖6B]