

(21)申請案號：101136271

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07D413/14 (2006.01)**

A61K31/497 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,861

2011/11/01 美國

61/554.174

2012/04/05 美國

61/620,698

(71)申請人：維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：查瑞爾 尚 達曼 CHARRIER, JEAN-DAMIEN (FR)；史托克 皮耶 亨利 STORCK, PIERRE-HENRI (FR)；史都利 約翰 R STUDLEY, JOHN R. (GB)；皮拉德 法蘭寇斯 PIERARD, FRANCOISE (BE)；李勒 班 LITTLER, BEN (GB)；安傑 保羅 ANGELL, PAUL (US)；休斯 羅伯 HUGHES, ROBERT (GB)；西索 大衛 SIESEL, DAVID (US)；烏比納 亞曼多 URBINA, ARMANDO (US)；茲威克 卡羅 ZWICKER, CARL (US)；羅康特 尼可拉斯 LOCONTE, NICHOLAS (US)；巴德 提摩西 BARDER, TIMOTHY (US)；杜倫 史蒂芬 DURRANT, STEVEN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：6 共 158 頁

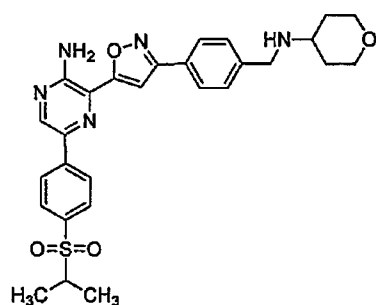
(54)名稱

作為ATR酶抑制劑之化合物

COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE

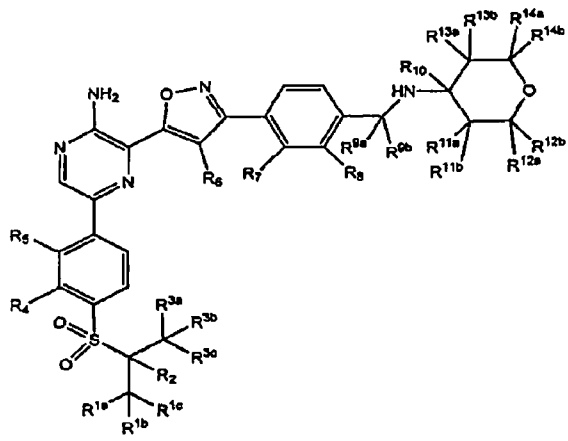
(57)摘要

本發明係關於適用作 ATR 蛋白激酶抑制劑之化合物。本發明亦關於包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物；使用本發明化合物治療多種疾病、病症及病況之方法；製備本發明化合物之方法；用於製備本發明化合物之中間物；本發明化合物之固體形式；及在活體外應用中使用該等化合物之方法，該等活體外應用諸如為生物及病理學現象中之激酶之研究；由該等激酶介導之細胞內信號轉導路徑之研究；及新穎激酶抑制劑之比較評估。本發明化合物具有式 I-1：



I-1

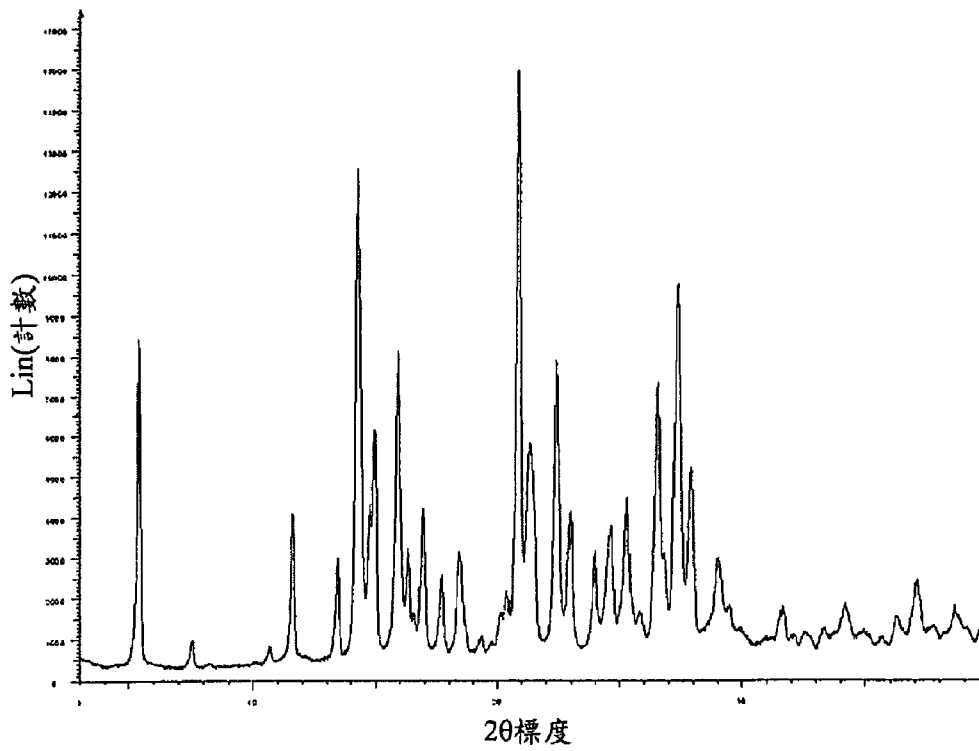
其中各變數如本文中所定義。另外，本發明化合物具有式 II：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文中所定義。

化合物I-1游離鹼之XRPD





(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 201332999 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：101136271

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30

美國

61/541,861

2011/11/01

美國

61/554,174

2012/04/05

美國

61/620,698

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：查瑞爾 尚 達曼 CHARRIER, JEAN-DAMIEN (FR)；史托克 皮耶 亨利 STORCK, PIERRE-HENRI (FR)；史都利 約翰 R STUDLEY, JOHN R. (GB)；皮拉德 法蘭寇斯 PIERARD, FRANCOISE (BE)；李勒 班 LITTLER, BEN (GB)；安傑 保羅 ANGELL, PAUL (US)；休斯 羅伯 HUGHES, ROBERT (GB)；西索 大衛 SIESEL, DAVID (US)；烏比納 亞曼多 URBINA, ARMANDO (US)；茲威克 卡羅 ZWICKER, CARL (US)；羅康特 尼可拉斯 LOCONTE, NICHOLAS (US)；巴德 提摩西 BARDER, TIMOTHY (US)；杜倫 史蒂芬 DURRANT, STEVEN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：6 共 158 頁

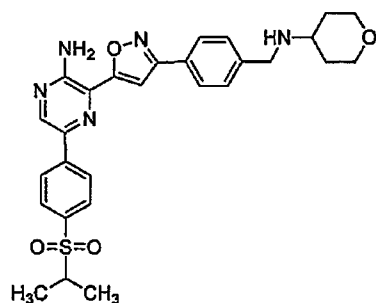
(54)名稱

作為 ATR 酶抑制劑之化合物

COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE

(57)摘要

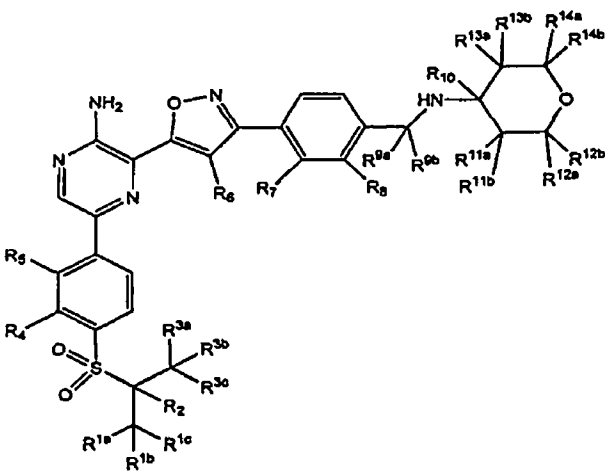
本發明係關於適用作 ATR 蛋白激酶抑制劑之化合物。本發明亦關於包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物；使用本發明化合物治療多種疾病、病症及病況之方法；製備本發明化合物之方法；用於製備本發明化合物之中間物；本發明化合物之固體形式；及在活體外應用中使用該等化合物之方法，該等活體外應用諸如為生物及病理學現象中之激酶之研究；由該等激酶介導之細胞內信號轉導路徑之研究；及新穎激酶抑制劑之比較評估。本發明化合物具有式 I-1：



I-1

其中各變數如本文中所定義。另外，本發明化合物具有式 II：

另外，本發明化合物具有式II：



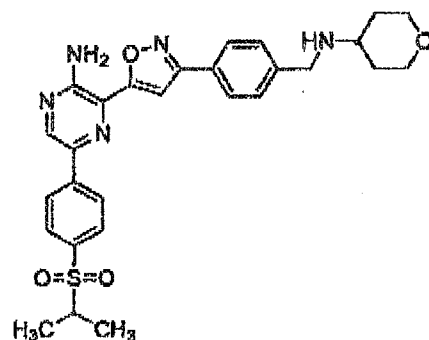
II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文中所定義。

三、英文發明摘要：

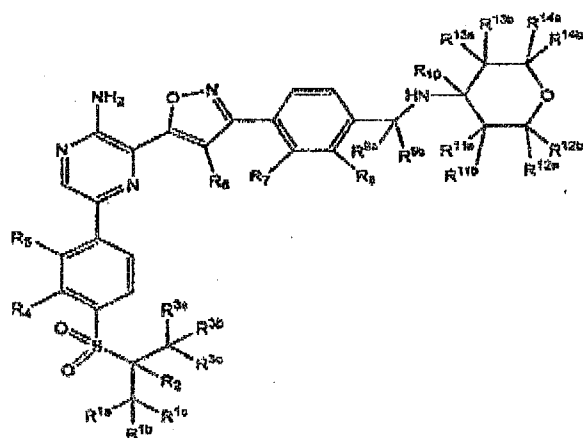
The present invention relates to compounds useful as inhibitors of ATR protein kinase. The invention also relates to pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of this invention; methods of treating of various diseases, disorders, and conditions using the compounds of this invention; processes for preparing the compounds of this invention; intermediates for the preparation of the compounds of this invention; solid forms of the compounds of this invention; and methods of using the compounds in *in vitro* applications, such as the study of kinases in biological and pathological phenomena; the study of intracellular signal transduction pathways mediated by such kinases; and the comparative evaluation of new kinase inhibitors.

The compounds of this invention have formula I-1:



wherein the variables are as defined herein.

Additionally, the compounds of this invention have formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables are as defined herein.

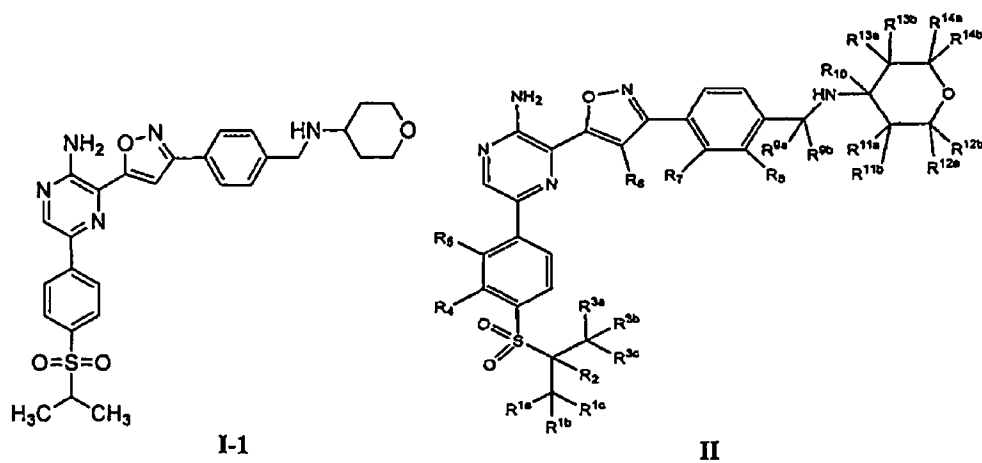
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【先前技術】

ATR(「ATM及Rad3相關」)激酶為一種與對DNA損傷之細胞反應有關之蛋白激酶。ATR激酶與ATM(「共濟失調毛細管擴張突變」)激酶及多種其他蛋白一起作用以調節細胞對DNA損傷之反應，該反應通常稱為DNA損傷反應(「DDR」)。DDR藉由活化細胞週期檢查點來刺激DNA修復，促進存活且阻止細胞週期進程，該等檢查點為修復提供時間。在無DDR之情況下，細胞對DNA損傷敏感得多且容易死於由內源性細胞過程(諸如DNA複製)或通常用於癌症療法中之外源性DNA損傷劑誘導之DNA病變。

健康細胞會依賴大量用於DNA修復之不同蛋白，包括DDR激酶ATR。在一些情況下，此等蛋白可藉由活化功能上冗餘的DNA修復過程而補償彼此。相反，多種癌細胞在其一些DNA修復過程(諸如ATM信號傳導)中具有缺陷，且因此對其剩餘完整DNA修復蛋白(包括ATR)顯示出更大依賴性。

另外，多種癌細胞表現活性致癌基因或缺乏關鍵腫瘤抑制因子，且此會使此等癌細胞易於使DNA複製階段失調，此又造成DNA損傷。ATR已作為回應於受中斷的DNA複製之DDR之一個關鍵組分而有牽連。因此，此等癌細胞就存活而言比健康細胞更依賴於ATR活性。因此，ATR抑制劑可適用於癌症治療，其單獨抑或與DNA損傷劑組合使用，此係因為其能阻斷DNA修復機制，而該機制在多種癌細胞

中就細胞存活而言比在健康正常細胞中更重要。

實際上，已展示ATR功能之中斷(例如因基因缺失所致)在不存在及存在DNA損傷劑下均促進癌症細胞死亡。此表明，ATR抑制劑呈單一藥劑形式及呈對放射線療法或遺傳毒性化學療法之有效增感劑形式均有效。

ATR肽可使用文獻中已知之多種方法來表現及分離(參見例如 Ünsal-Kaçmaz等人，*PNAS* 99: 10，第6673-6678頁，5月14日，2002；亦參見Kumagai等人*Cell* 124，第943-955頁，3月10日，2006；Unsal-Kacmaz等人*Molecular and Cellular Biology* 2月2004，第1292-1300頁；及Hall-Jackson等人*Oncogene* 1999, 18, 6707-6713)。

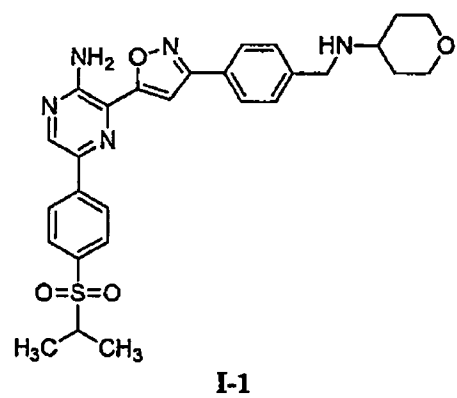
出於所有此等原因，需要開發用於治療癌症之有效且有選擇性的ATR抑制劑，其呈單一藥劑形式抑或呈與放射線療法或遺傳毒性化學療法之組合療法形式。

【發明內容】

本發明化合物為極有效的ATR抑制劑。此外，與先前技術中之化合物相比，此等化合物具有好得出乎意料的pK概況，諸如低消除率、低分佈容積及良好經口暴露。此等化合物在活體外展現出好得出乎意料的單一藥劑活性。此等化合物亦展示在活體外模型中與其他癌症藥劑(諸如順鉑(cisplatin))有出人意料的協同作用。此等化合物可有效促進多種小鼠癌症模型中腫瘤之消退。

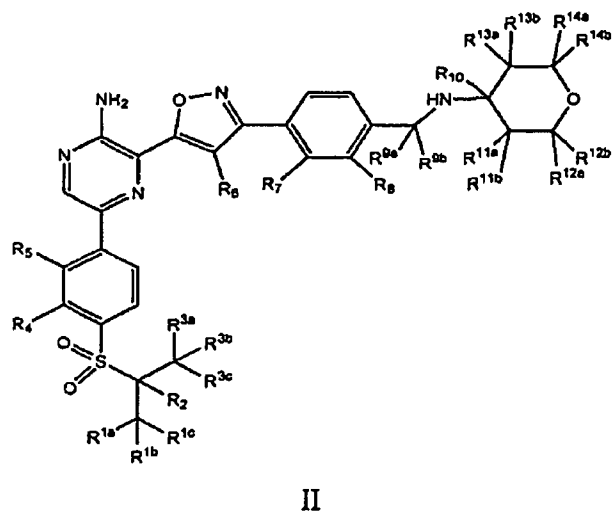
【實施方式】

本發明之一個態樣提供一種式I-1化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣提供一種式II化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 獨立地為氫或氘，且

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 或 R^{14b} 中之至少一者為氘。

在一個實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 相同。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c}

為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在其他實施例中， R^2 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^2 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在其他實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在一些實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^7 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在其他實施例中， R^7 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^8 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^8 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 相同。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^4 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在其他實施例中， R^4 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^5 為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氬或氫。在另一實施例中， R^5 為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在一些實施例中， R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氬或氫。在其他實施例中， R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^{10} 為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氬或氫。在其他實施例中， R^{10} 為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在一些實施例中， R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 相同。在另一實施例中， R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氬或氫。在另一實施

例中， R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在其他實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 相同。在一些實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氫。

在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^6 相同。在其他實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^6 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^6 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在一些實施例中， R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在另一實施例中， R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在其他實施例中， R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^2 及 R^8 相同。在另一實施例中， R^2 及 R^8 相同，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在其他實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10} 相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在另一實施例中， R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 相同。在其他實施例中， R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在一些實施例中， R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在其他實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 及 R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者相同。在另一實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 及 R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、

R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 及 R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氫。

在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^6 及 R^{10} 相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^6 及 R^{10} 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在其他實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^6 及 R^{10} 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

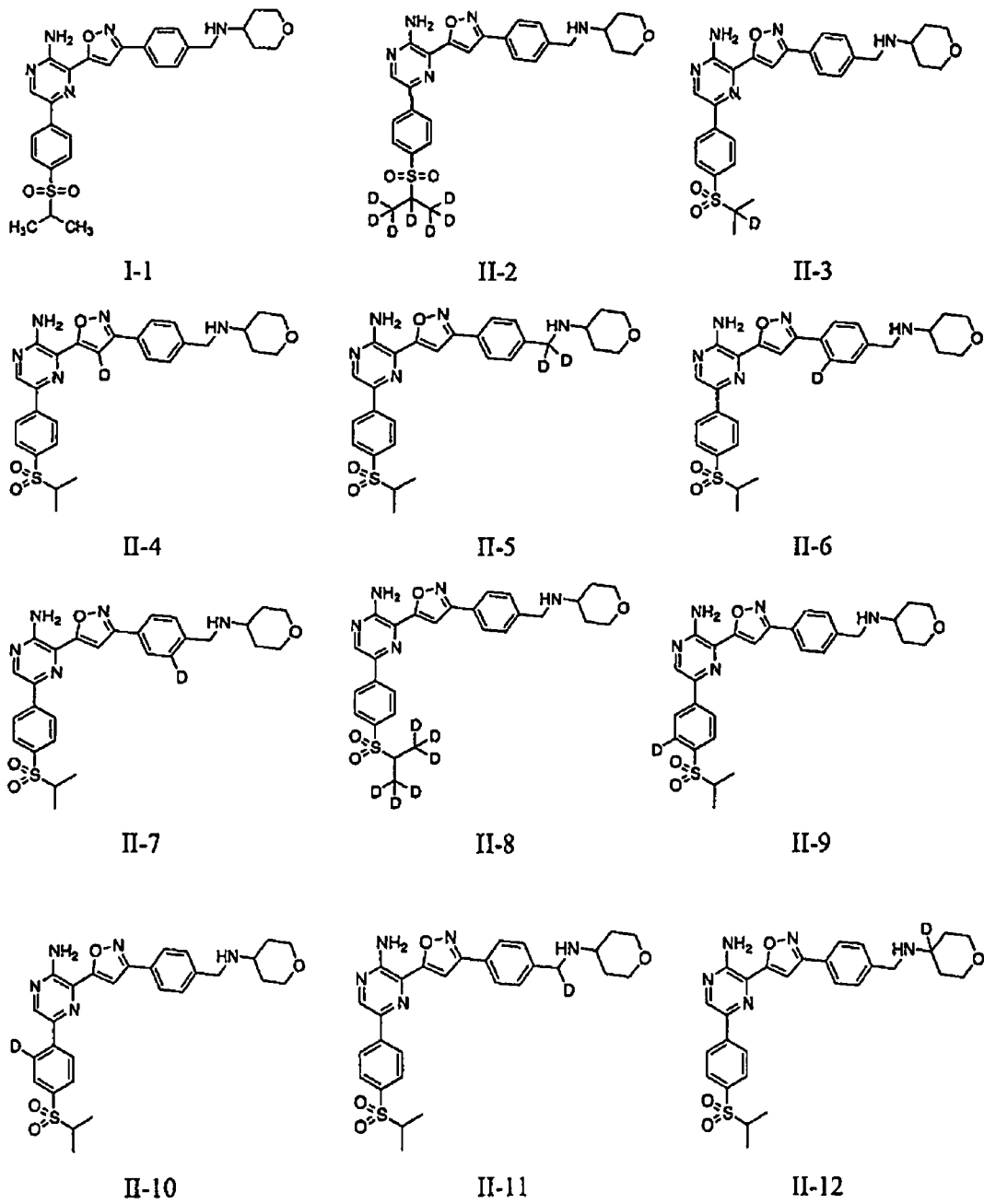
在另一實施例中， R^2 、 R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在另一實施例中， R^2 、 R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在其他實施例中， R^2 、 R^7 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

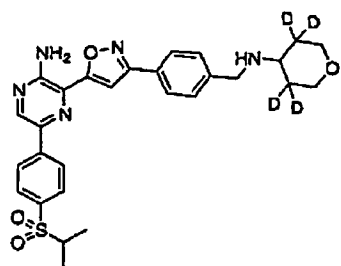
在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘，且 R^4 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{13a} 及 R^{13b} 為氘，且 R^4 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

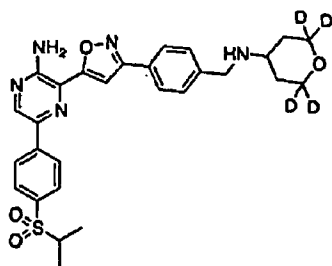
在一些實施例中，各變數如本發明化合物中所展示，該等化合物包括以下表1中之化合物。

表 1

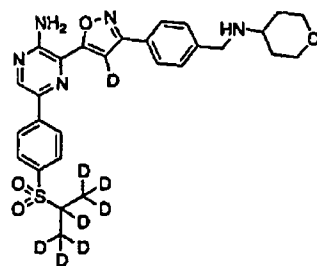




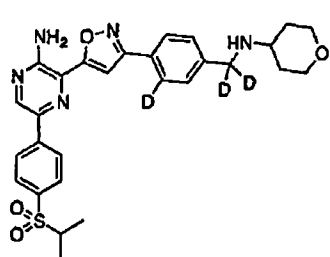
II-13



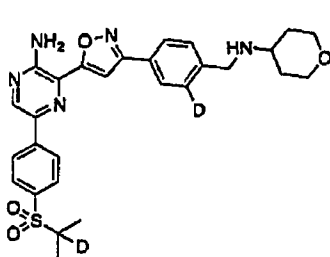
II-14



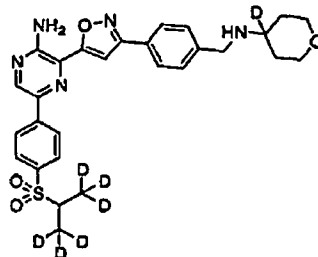
II-15



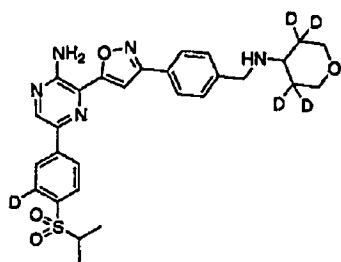
II-16



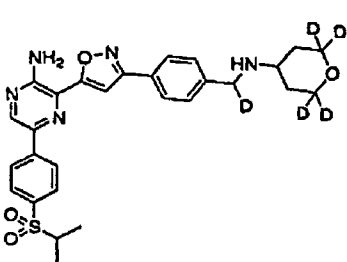
II-17



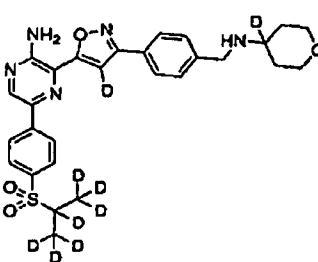
II-18



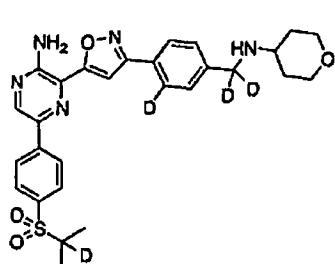
II-19



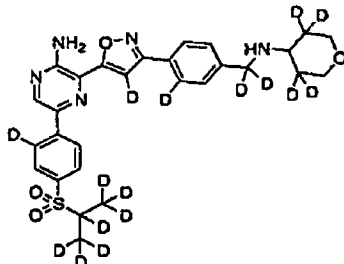
II-20



II-21



II-22



II-23

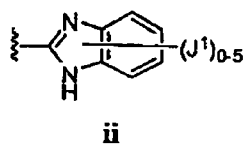
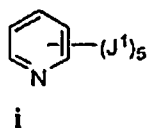
本發明化合物包括本文中概述之化合物，且用本文中所揭示之類別、亞類及種類來進一步說明。如本文中所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements)，CAS 版本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版來標識。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University

Science Books, Sausalito: 1999 ; 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中, 該等文獻之全部內容據此以引用的方式併入。

如本文中所述, 指定之原子數目範圍包括其中之任何整數。舉例而言, 具有1-4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。

如本文中所述, 本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代, 諸如於本文中大體說明, 或如用本發明之特定類別、亞類及種類來例示。應瞭解, 片語「視情況經取代」與片語「經取代或未經取代」可互換地使用。一般而言, 術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」, 均係指既定結構中之氫基經指定取代基之基團置換。除非另有指示, 否則視情況經取代之基團可能在該基團之各個可取代位置處具有取代基, 且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時, 取代基在每一位置處可相同抑或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為可形成穩定或化學上可行的化合物之組合。

除非另有指示, 否則以自一環中心繪製之一鍵連接的一個取代基意謂該取代基可鍵結至該環中之任何位置。在以下實例i中, 例如 J^1 可鍵結至吡啶基環上之任何位置。就雙環而言, 經由兩個環繪製之一鍵表明取代基可自雙環之任何位置鍵結。在以下實例ii中, 例如 J^1 可鍵結至5員環(例如於氮原子上)及6員環。



如本文中所用，術語「穩定」係指當出於本文中所揭示之一或多種目的而經受旨在允許製造、偵測、回收、純化及使用之條件時實質上無變化之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行的化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件下保持於40°C或更小之溫度下至少一週時實質上無變化的化合物。

如本文中所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂直鏈（亦即無分支）、分支鏈或環狀、經取代或未經取代之烴鏈，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，其具有與分子之其餘部分之單一連接點。

除非另外說明，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。脂族基可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。特定實例包括（但不限於）甲基、乙基、異丙基、正丙基、第二丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及第三丁基。脂族基亦可為環狀，或具有直鏈或分支鏈與環狀基之組合。該等類型之脂族基之實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、-CH₂-環丙基、CH₂CH₂CH(CH₃)-環己

基。

術語「環脂族」(或「碳環」或「碳環基」)係指單環 C_3 - C_8 烴或雙環 C_8 - C_{12} 烴，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族的，其具有與分子之其餘部分之單一連接點，其中該等雙環系統中之任何個別環均具有3-7個成員。環脂族基之實例包括(但不限於)環烷基及環烯基。特定實例包括(但不限於)環己基、環丙烯基及環丁基。

如本文中所用之術語「雜環」、「雜環基」或「雜環的」意謂非芳族單環、雙環或三環系統，其中一或多個環成員為獨立地選擇之雜原子。在一些實施例中，「雜環」、「雜環基」或「雜環」基團具有三至十四個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且系統中之各環含有3至7個環成員。

雜環之實例包括(但不限於)3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、4-硫代嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫雜環戊烷、苯并二噻吩及1,3-二氫-

咪唑-2-酮。

環基(例如環脂族基及雜環)可為線性稠合、橋連或螺環的。

術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N-經取代之吡咯啉基中))。

如本文中所用之術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。如將會由熟習此項技術者所知，不飽和基團可為部分不飽和或完全不飽和的。部分不飽和基團之實例包括(但不限於)丁烯、環己烯及四氫吡啶。完全不飽和基團可為芳族、反芳族或非芳族的。完全不飽和基團之實例包括(但不限於)苯基、環辛四烯、吡啶基、噻吩基及1-甲基吡啶-2(1H)-酮。

如本文中所用之術語「烷氧基」或「硫代烷基」係指如先前所定義之烷基經由氧(「烷氧基」)或硫(硫代烷基)原子連接。

術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵脂族基」及「鹵烷氧基」意謂視情況可經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基或烷氧基。此術語包括全氟烷基，諸如-CF₃及-CF₂CF₃。

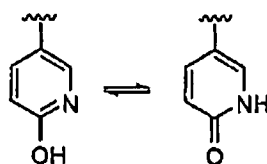
術語「鹵素」、「鹵基」及「hal」意謂F、Cl、Br或I。

單獨或作為如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中之較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有

總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中系統中之至少一個環為芳族環，且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨或作為如在「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」中之較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中系統中之至少一個環為芳族環，系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳族基」互換使用。雜芳基環之實例包括(但不限於)2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻吩基(例如3-噻吩基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、吡唑基(例如2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

應瞭解，術語「雜芳基」包括在兩種不同形式之間平衡地存在之某些類型的雜芳基環。更特定言之，例如，諸如羥基吡啶及吡啶酮(且同樣，羥基嘧啶及嘧啶酮)之種類意欲涵蓋於「雜芳基」之定義內。



如本文中所用之術語「保護基(protecting group)」及「保護基(protective group)」為可互換的且係指用以暫時阻斷具有多個反應性位點之化合物中之一或多個所要官能基的試劑。在某些實施例中，保護基具有以下特徵中之一或多者或較佳全部：a)以良好產率選擇性添加至官能基以得到受保護之基質；b)該基質對一或多個其他反應性位點處發生之反應穩定；及c)可用不會攻擊再生、脫去保護基之官能基之試劑以良好產率選擇性移除。如將會由熟習此項技術者所瞭解，在一些情況下，試劑不會攻擊化合物中之其他反應基。在其他情況下，試劑亦可與化合物中之其他反應基反應。保護基之實例詳述於Greene, T.W., Wuts, P. G「Protective Groups in Organic Synthesis」，第三版，John Wiley & Sons, New York: 1999(及該書籍之其他版本)中，該文獻之全部內容據此以引用的方式併入。如本文中所用之術語「氮保護基」係指用以暫時阻斷多官能化合物中之一或多個所要氮反應性位點之試劑。較佳氮保護基亦具有上文關於保護基所例示之特徵，且某些例示性氮保護

基亦詳述於Greene, T.W., Wuts, P. G 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999之第7章中, 該文獻之全部內容據此以引用的方式併入。

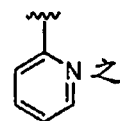
在一些實施例中, 烷基或脂族鏈之亞甲基單元視情況經另一原子或基團置換。該等原子或基團之實例包括(但不限於)氮、氧、硫、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 及 $-SO_2-$ 。此等原子或基團可經組合而形成較大基團。該等較大基團之實例包括(但不限於) $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 及 $-NRSO_2NR-$, 其中R為例如H或 C_{1-6} 脂族基。應瞭解, 此等基團可經由單、雙或三鍵鍵結至脂族鏈之亞甲基單元。經由雙鍵鍵結至脂族鏈之視情況存在之置換(在此情況下為氮原子)的實例將為 $-CH_2CH=N-CH_3$ 。在一些情況下, 尤其在末端上, 視情況存在之置換可經由三鍵鍵結至脂族基。此情況之一個實例為 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 。應瞭解, 在此情形下, 末端氮不鍵結至另一原子。

亦應瞭解, 術語「亞甲基單元」亦可指分支鏈或經取代之亞甲基單元。舉例而言, 在異丙基部分 $[-CH(CH_3)_2]$ 中, 氮原子(例如NR)置換最初所述之「亞甲基單元」將產生二甲胺 $[-N(CH_3)_2]$ 。在諸如此等之情形下, 熟習此項技術者應瞭解, 氮原子將無任何其他原子鍵結至其, 且在此情況下「NR」中之「R」將不存在。

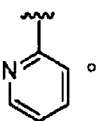
除非另有指示，否則視情況存在之置換形成化學穩定化合物。視情況存在之置換可存在於鏈內及/或鏈之任一端處；亦即於連接點處及/或亦於末端處。兩個視情況存在之置換亦可在鏈內與彼此相鄰，只要其產生化學上穩定的化合物即可。舉例而言， C_3 脂族基可視情況經2個氮原子置換以形成 $-C-N\equiv N$ 。視情況存在之置換亦可完全置換鏈中之全部碳原子。舉例而言， C_3 脂族基可視情況經 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 及 $-NR-$ 置換以形成 $-NRC(O)NR-$ (脲)。

除非另有指示，否則若置換發生於末端處，則置換原子結合至末端上之氮原子。舉例而言，若 $-CH_2CH_2CH_3$ 之亞甲基單元視情況經 $-O-$ 置換，則所得化合物可為 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。應瞭解，若末端原子不含有任何自由價電子，則在末端處不需要氮原子(例如 $-CH_2CH_2CH=O$ 或 $-CH_2CH_2C\equiv N$)。

除非另有指示，否則本文中所展示之結構亦欲包括結構之全部異構(例如對映異構、非對映異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構)形式。舉例而言，各不對稱中心之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體包括於本發明中。如將會由熟習此項技術者所瞭解，一個取代基可圍繞任何可旋轉鍵自由旋轉。舉例而言，展示為



一個取代基亦表示



因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構混合物

屬於本發明範疇內。

除非另有指示，否則本發明化合物之全部互變異構形式均屬於本發明範疇內。

在本發明化合物中，未特定指定為特定同位素之任何原子均欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當一位置被特定指定為「H」或「氫」時，應瞭解該位置以其天然豐度同位素組成具有氫。同樣除非另外陳述，否則當一位置被特定指定為「D」或「氘」時，應瞭解該位置以氘之天然豐度(其為0.015%)之至少3340倍的豐度具有氘(亦即氘之併入率為至少50.1%)。

「D」及「d」均指氘。

另外，除非另有指示，否則本文中所展示之結構亦欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氘置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃之碳置換之外具有本發明結構之化合物屬於本發明範疇內。該等化合物適用作例如生物分析中之分析工具或探針。

固體形式

本發明之另一態樣提供本發明化合物之固體形式。一個實施例提供一種式I-1化合物之固體形式：

其中該形式係選自由以下組成之群：化合物I-1游離鹼、化合物I-1·鹽酸、化合物I-1游離鹼水合物、化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O及化合物I-1·鹽酸水合物。

一個實施例提供一種結晶化合物 I-1 游離鹼，其特徵在於在 120 K 下量測時具有三斜晶系，具有 P-1 空間群，且具有以下單位晶胞尺寸 (Å)：

$$c=17.2422(4) \text{ \AA}.$$

在其他實施例中，結晶化合物 I-1 游離鹼特徵在於在使用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射圖案中在約 11.6、14.3、18.4、22.4 及 27.9 度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。

在其他實施例中，結晶化合物 I-1 游離鹼特徵在於在本文之峰圖中所述的值處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。在一些實施例中，結晶化合物 I-1 游離鹼特徵在於具有與圖

1A中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

另一實施例提供一種結晶化合物I-1·鹽酸。在一些實施例中，化合物I-1·鹽酸特徵在於重量損失在約25°C至約250°C之溫度範圍內為約0.7%。在其他實施例中，化合物I-1·鹽酸特徵在於在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約12.9、15.3、15.6、18.2及23.3度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。在其他實施例中，化合物I-1·鹽酸特徵在於具有與圖1B中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

另一實施例提供結晶化合物I-1游離鹼水合物。在一些實施例中，結晶化合物I-1游離鹼水合物特徵在於重量損失在約25°C至約375°C之溫度範圍內為約0.95%。

在一些實施例中，結晶化合物I-1游離鹼水合物特徵在於在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約8.1、9.4、14.6、19.2及19.7度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。

在另一實施例中，化合物I-1游離鹼水合物特徵在於具有與圖1C中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

另一實施例提供結晶化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O。在一些實施例中，結晶化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O特徵在於在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約7.0、12.6、14.0、16.9及26.1度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。

在一些實施例中，結晶化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O特徵在

於具有與圖1D中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

另一實施例提供結晶化合物I·鹽酸水合物。在一些實施例中，該形式特徵在於重量損失在約25°C至約100°C之溫度範圍內為約7.5%。在一些實施例中，該形式特徵在於在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約7.7、16.2、19.0、19.8及23.4度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。

在其他實施例中，化合物I·鹽酸水合物特徵在於具有與圖1E中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

另一實施例提供一種製備結晶化合物I·鹽酸之方法，其包含在20-55°C範圍內之溫度下向化合物I-1游離鹼於乙醇中之溶液中添加約1.1當量HCl(水溶液)以形成結晶化合物I-1·鹽酸。

另一實施例提供一種製備結晶化合物I-1游離鹼之方法，其包含在14-42°C範圍內之溫度下向化合物I-1·酸鹽於乙醇中之溶液中添加NaOH之水溶液以形成結晶化合物I-1游離鹼。

醫藥學上可接受之鹽

本發明化合物可以游離形式存在以供處理；或適當時以醫藥學上可接受之鹽形式存在。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明化合物之任何無毒性鹽，其在向接受者投與後能夠直接抑或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。如本文中所用，術

語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為ATR蛋白激酶之抑制劑。

醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已為人熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。可在化合物之最終分離及純化期間當場製備此等鹽。可藉由1)使呈游離鹼形式之經純化化合物與適合有機或無機酸反應；及2)分離由此形成之鹽，來製備酸加成鹽。

醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、

油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。

可藉由1)使呈酸形式之經純化化合物與適合有機或無機鹼反應；及2)分離由此形成之鹽，來製備鹼加成鹽。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬(例如鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如鎂及鈣)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預見本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級銨化。可藉由該四級銨化來獲得水或油溶性或可分散性產物。

其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)而形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子。儘管其他酸及鹼本身不為醫藥學上可接受，但可將其用於製備可在獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸或鹼加成鹽時適用作中間物之鹽。

縮寫

使用以下縮寫：

ATP	三磷酸腺苷
Boc	胺基甲酸第三丁酯
Cbz	羧基苯甲基
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲亞砜

Et ₃ N	三乙胺
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
NMM	N-甲基嗎啉
DMAP	4-二甲胺基吡啶
TMS	三甲基矽烷基
MTBE	甲基第三丁基醚
EtOAc	乙酸乙酯
i-PrOAc	乙酸異丙酯
IPAC	乙酸異丙酯
DMF	二甲基甲醯胺
DIEA	二異丙基乙胺
TEA	三乙胺
t-BuONa	第三丁醇鈉
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
PG	保護基
pTSA	對甲苯磺酸
TBAP	氟化四正丁銨
¹ H NMR	質子核磁共振
HPLC	高效液相層析
LCMS	液相層析-質譜分析
TLC	薄層層析
R _t	滯留時間

化合物用途

本發明之一個態樣提供作為ATR激酶抑制劑且因此適用

於治療某一疾病、病況或病症或減輕該疾病、病況或病症之嚴重度的化合物，其中ATR與該疾病、病況或病症有關。

本發明之另一態樣提供適用於治療疾病、病症及病況之化合物，該等疾病、病症及病況特徵在於過度或異常細胞增殖。該等疾病包括增生性或過度增生性疾病。增生性及過度增生性疾病之實例包括(但不限於)癌症及骨髓增生病症。

在一些實施例中，該等化合物選自由本文中所述之化合物組成之群。術語「癌症」包括(但不限於)以下癌症：口部：頰腔、唇、舌、嘴、咽；心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂瘤及畸胎瘤；肺臟：支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀細胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(small bowel或small intestine)(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、血管瘤、脂瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel或large intestine)(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸、結腸-直腸、結腸直腸、直腸；生殖泌尿道：腎(腺癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎胚細

胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎上皮癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂瘤);肝臟:肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、膽道;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤;神經系統:顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤);婦科學:子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層鞘細胞瘤、史脫力-雷迪格細胞瘤、無性細胞瘤、惡性胚胎瘤)、陰門(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤))、輸卵管(癌)、乳房;血液學:血液(骨髓白血病[急性及慢性]、急性淋巴母細胞白

血病、慢性淋巴細胞白血病、骨髓增生病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)[惡性淋巴瘤]毛細胞、淋巴病症；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、痣(發育不良的痣)、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤、牛皮癬；甲狀腺：乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、2A型多發性內分泌瘤、2B型多發性內分泌瘤、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤；及腎上腺：神經母細胞瘤。

在一些實施例中，癌症係選自肺臟或胰臟之癌症。在其他實施例中，癌症係選自肺癌、頭頸癌、胰臟癌、胃癌或腦癌。在其他實施例中，癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食道癌、乳癌、肝細胞癌或卵巢癌。

因此，如本文中所提供之術語「癌細胞」包括因以上鑑別之病況中任一者而受折磨之細胞。在一些實施例中，癌症係選自結腸直腸、甲狀腺或乳癌。

術語「骨髓增生病症」包括諸如以下之病症：真性多血症、血小板增多症、骨髓細胞化生伴骨髓纖維化、嗜伊紅白血球增多症候群、青少年骨髓單核細胞性白血病、全身性肥大細胞病及造血病症，尤其為急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性前髓細胞性白血

病(APL)及急性淋巴細胞性白血病(ALL)。

醫藥學上可接受之衍生物或前藥

除本發明化合物之外，本發明化合物之醫藥學上可接受之衍生物或前藥亦可用於組合物中來治療或預防本文中鑑別之病症。

本發明化合物亦可以醫藥學上可接受之衍生物形式存在。

「醫藥學上可接受之衍生物」為在向有需要之患者投與後能夠直接抑或間接提供如本文中另外描述之化合物或其代謝物或殘餘物的加合物或衍生物。醫藥學上可接受之衍生物之實例包括(但不限於)酯及該等酯之鹽。

「醫藥學上可接受之衍生物或前藥」意謂在向接受者投與後能夠直接抑或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物的本發明化合物之任何醫藥學上可接受之酯、酯之鹽或其他衍生物或其鹽。尤其有利的衍生物或前藥為在向患者投與本發明化合物時增加該等化合物之生物可用性(例如藉由使得經口投與之化合物更容易被吸收至血液中)或相對於母體物質增強母體化合物向生物區室(例如腦或淋巴系統)之傳遞的衍生物或前藥。

本發明化合物之醫藥學上可接受之前藥包括(但不限於)酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。

醫藥組合物

本發明亦提供適用作ATR激酶抑制劑之化合物及組合物。

本發明之一個態樣提供醫藥學上可接受之組合物，其包含如本文中所述之化合物中之任一者，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

如本文中所用之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑在適用於所要特定劑型時包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。Remington's Pharmaceutical Sciences，第十六版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示多種用於調配醫藥學上可接受之組合物之載劑及用於製備其之已知技術。除非任何習知載劑介質諸如因產生任何不合需要之生物效應或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組分相互作用而與本發明化合物不相容，否則預期其用途屬於本發明範疇內。

可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁、硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀

黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒性相容潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷而存在於組合物中。

組合療法

本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一治療劑。在一些實施例中，該方法包含依序或共同投與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一治療劑。

在一些實施例中，該另一治療劑為抗癌劑。在其他實施例中，該另一治療劑為DNA損傷劑。在其他實施例中，該另一治療劑係選自放射療法、化學療法或典型地與放射療法或化學療法組合使用之其他藥劑(諸如放射敏化劑及化學敏化劑)。在其他實施例中，該另一治療劑為電離輻射。

如將會由熟習此項技術者所知，放射敏化劑為可與放射療法組合使用之藥劑。放射敏化劑以多種不同方式起作用，該等方式包括(但不限於)使癌細胞對放射療法敏感性

更大；與放射療法協同起作用以提供改良之協同效應；與放射療法一起起加性作用；或保護周圍健康細胞免受由放射療法引起之損傷。同樣，化學敏化劑為可與化學療法組合使用之藥劑。類似地，化學敏化劑以多種不同方式起作用，該等方式包括(但不限於)使癌細胞對化學療法敏感性更大；與化學療法協同起作用以提供改良之協同效應；與化學療法一起起加性作用；或保護周圍健康細胞免受由化學療法引起之損傷。

可與本發明化合物組合使用之DNA損傷劑之實例包括(但不限於)鉑類藥劑(Platinating agent)，諸如卡鉑(Carboplatin)、奈達鉑(Nedaplatin)、賽特鉑(Satraplatin)及其他衍生物；Topo I抑制劑，諸如拓朴替康(Topotecan)、伊立替康(irinotecan)/SN38、魯比替康(rubitecan)及其他衍生物；抗代謝物，諸如葉酸家族(Folic family)(甲胺喋呤、培美曲唑(Pemetrexed)及相關物)；嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(硫鳥嘌呤、氟達拉濱(Fludarabine)、克拉屈濱(Cladribine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他濱(Gemcitabine)、6-巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶(5FU)及相關物)；烷基化劑，諸如氮芥(Nitrogen mustard)(環磷醯胺(Cyclophosphamide)、美法倫(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、氮芥(mechlorethamine)、異環磷醯胺(Ifosfamide)及相關物)；亞硝基脲(例如卡莫司汀(Carmustine))；三氮烯(達卡巴嗪(Dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))；磺酸烷基酯(例如白消安(Busulfan))；丙

卡巴胥(Procarbazine)及氮丙啶；抗生素，諸如羥基脲；蒽環黴素(Anthracycline)(小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及其他衍生物)；蒽二酮(米托蒽醌(Mitoxantrone)及相關物)；鏈黴菌(*Streptomyces*)家族(博萊黴素(Bleomycin)、絲裂黴素C(Mitomycin C)、放線菌素(actinomycin))；及紫外光。

可與本發明之本發明藥劑組合使用之其他療法或抗癌劑包括手術、放射療法(在僅數個實例中，現列舉數例， γ 輻射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近接療法及全身性放射性同位素)、內分泌療法、生物反應調節劑(現列舉數例，干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF))、高溫及冷凍療法、使任何不良效應衰減之藥劑(例如止吐藥)及其他經批准之化學治療藥物，該等藥物包括(但不限於)本文中所列之DNA損傷劑、紡錘體抑制劑(長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel))、足葉草毒素(podophyllotoxin)(依託泊苷(Etoposide)、伊立替康、拓朴替康)、亞硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀(Lomustine))、無機離子(順鉑、卡鉑)、酶(天冬醯胺酶)及激素(他莫昔芬(Tamoxifen)、亮丙立德(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)及甲地孕酮(Megestrol))、Gleevec™、阿德力黴素(adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)及環磷醯胺(cyclophosphamide)。

本發明化合物亦可適用於與以下治療劑中之任一者組合

用來治療癌症：阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis depot®)；阿地介白素(aldesleukin)(Prokine®)；阿地介白素(Aldesleukin)(Proleukin®)；阿倫單抗(Alemtuzumab)(Campath®)；亞利崔托寧(alitretinoin)(Panretin®)；別嘌呤醇(allopurinol)(Zyloprim®)；六甲蜜胺(altretamine)(Hexalen®)；胺磷汀(amifostine)(Ethyol®)；阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex®)；三氧化二砷(Trisenox®)；天冬醯胺酶(Elspar®)；阿紫胞苷(azacitidine)(Vidaza®)；貝伐單抗(bevacuzimab)(Avastin®)；貝瑟羅汀(bexarotene)膠囊(Targretin®)；貝瑟羅汀凝膠(Targretin®)；博萊黴素(Blenoxane®)；硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)；靜脈內白消安(Busulfex®)；經口白消安(Myleran®)；卡普畢酮(calusterone)(Methosarb®)；卡培他濱(capecitabine)(Xeloda®)；卡鉑(Paraplatin®)；卡莫司汀(BCNU®、BiCNU®)；卡莫司汀(Gliadel®)；卡莫司汀伴聚苯丙生20(Polifeprosan 20)植入(Gliadel Wafer®)；塞內昔布(celecoxib)(Celebrex®)；西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；順鉑(Platinol®)；克拉屈濱(Leustatin®、2-CdA®)；氯法拉濱(clofarabine)(Clolar®)；環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®)；環磷醯胺(Cytosan Injection®)；環磷醯胺(Cytosan Tablet®)；阿糖胞苷(Cytosar-U®)；阿糖胞苷脂質體(DepoCyt®)；達卡巴嗪(DTIC-Dome®)；放線菌素D(dactinomycin、actinomycin D)(Cosmegen®)；達貝汀α(Darbepoetin alfa)(Aranesp®)；

道諾黴素脂質體(DanuoXome®)；道諾黴素(daunorubicin、daunomycin)(Daunorubicin®)；道諾黴素(Cerubidine®)；地尼介白素(Denileukin diftitox)(Ontak®)；右雷佐生(Zinecard®)(Zinecard®)；多西他賽(docetaxel)(Taxotere®)；小紅莓(Adriamycin PFS®)；小紅莓(Adriamycin®、Rubex®)；小紅莓(Adriamycin PFS Injection®)；小紅莓脂質體(Doxil®)；屈他雄酮丙酸鹽(dromostanolone propionate)(dromostanolone®)；屈他雄酮丙酸鹽(masterone injection®)；埃利奧特氏B溶液(Elliott's B Solution)(Elliott's B Solution®)；表柔比星(Ellence®)；依伯汀α(Epoetin alfa)(epogen®)；埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva®)；雌莫司汀(estramustine)(Emcyt®)；依託泊苷磷酸鹽(Etopophos®)；依託泊苷VP-16(Vepesid®)；依西美坦(exemestane)(Aromasin®)；非格司亭(Filgrastim)(Neupogen®)；氟尿苷(動脈內)(FUDR®)；氟達拉濱(Fludara®)；氟尿嘧啶5-FU(Adrucil®)；氟維司群(fulvestrant)(Faslodex®)；吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)；吉西他濱(Gemzar®)；吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuziunab ozogamicin)(Mylotarg®)；戈舍瑞林乙酸鹽(goserelin acetate)(Zoladex Implant®)；戈舍瑞林乙酸鹽(Zoladex®)；組胺瑞林乙酸鹽(histrelin acetate)(Histrelin implant®)；羥基脲(Hydra®)；替伊莫單抗(Ibritumomab Tiuxetan)(Zevalin®)；伊達比星(idarubicin)(Idamycin®)；異環磷醯胺(ifosfamide)(IFEX®)；伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib

mesylate)(Gleevec®)；干擾素 α -2a (Roferon A®)；干擾素 α -2b (Intron A®)；伊立替康 (Camptosar®)；來那度胺 (lenalidomide)(Revlimid®)；來曲唑 (letrozole)(Femara®)；甲醯四氫葉酸 (leucovorin)(Wellcovorin®、Leucovorin®)；亮丙立德乙酸鹽 (Eligard®)；左旋咪唑 (levamisole)(Ergamisol®)；洛莫司汀 CCNU (CeeBU®)；氮芥 (meclorothamine、nitrogen mustard)(Mustargen®)；甲地孕酮乙酸鹽 (Megace®)；美法倫 L-PAM (Alkeran®)；巯嘌呤 6-MP (Purinethol®)；美司鈉 (mesna)(Mesnex®)；美司鈉 (Mesnex tabs®)；甲胺喋呤 (Methotrexate®)；甲氧沙林 (methoxsalen)(Uvadex®)；絲裂黴素 C (Mutamycin®)；米托坦 (mitotane)(Lysodren®)；米托蒽醌 (Novantrone®)；諾龍苯丙酸鹽 (nandrolone phenpropionate)(Durabolin-50®)；奈拉濱 (nelarabine)(Arranon®)；諾非單抗 (Nofetumomab)(Verluma®)；奧普瑞白介素 (Oprelvekin)(Neumega®)；奧沙利鉑 (oxaliplatin)(Eloxatin®)；太平洋紫杉醇 (Paxene®)；太平洋紫杉醇 (Taxol®)；太平洋紫杉醇蛋白結合顆粒 (Abraxane®)；帕利夫明 (palifermin)(Kepivance®)；帕米膦酸鹽 (pamidronate)(Aredia®)；培加酶 (pegademase)(Adagen (培加酶牛)®)；培門冬酶 (pegaspargase)(Oncaspar®)；乙二醇化非格司亭 (Pegfilgrastim)(Neulasta®)；培美曲唑二鈉 (Alimta®)；噴司他丁 (pentostatin)(Nipent®)；哌泊溴烷 (pipobroman)(Vercyte®)；普卡黴素 (plicamycin)、光神黴素 (mithramycin)

(Mithracin®)；卟吩姆鈉 (porfimer sodium)(Photofrin®)；丙卡巴肼 (Matulaae®)；奎納克林 (quinacrine)(Atabrine®)；拉布立酶 (Rasburicase)(Elitek®)；利妥昔單抗 (Rituximab)(Rituxan®)；沙格司亭 (sargramostim)(Leukine®)；沙格司亭 (Prokine®)；索拉非尼 (sorafenib)(Nexavar®)；鏈佐星 (streptozocin)(Zanosar®)；舒尼替尼順丁烯二酸鹽 (sunitinib maleate)(Sutent®)；滑石 (Sclerosol®)；他莫昔芬 (Nolvadex®)；替莫唑胺 (Temodar®)；替尼泊苷 (teniposide) VM-26 (Vumon®)；睾丸內酯 (testolactone)(Teslac®)；硫鳥嘌呤 6-TG (Thioguanine®)；塞替派 (thiotepa)(Thioplex®)；拓朴替康 (Hycamtin®)；托瑞米芬 (toremifene)(Fareston®)；托西莫單抗 (Tositumomab)(Bexxar®)；托西莫單抗 /I-131托西莫單抗 (Bexxar®)；曲妥珠單抗 (Trastuzumab)(Herceptin®)；維甲酸 ATRA (Vesanoid®)；尿嘧啶氮芥 (Uracil Mustard)(Uracil Mustard Capsules®)；戊柔比星 (valrubicin)(Valstar®)；長春鹼 (Velban®)；長春新鹼 (Oncovin®)；長春瑞濱 (Navelbine®)；唑來膦酸鹽 (zoledronate)(Zometa®)及伏立諾他 (vorinostat)(Zolinza®)。

關於最新癌症療法之全面論述，參見 <http://www.nci.nih.gov/>；FDA批准之腫瘤學藥物之清單，參見 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> 及 The Merck Manual，第十七版 1999，其全部內容據此以引用的方式併入。

用於向個體投與之組合物

可將ATR激酶抑制劑或其醫藥鹽調配為醫藥組合物以便向動物或人類投與。此等醫藥組合物為本發明之另一實施例，該等醫藥組合物包含可有效治療或預防本文中所述之疾病或病況之量的ATR抑制劑及醫藥學上可接受之載劑。

為治療所需之化合物之確切量將視個體之種類、年齡及一般病況、感染嚴重度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素而在個體間不同。為了投與便利性及劑量均一性，較佳以劑量單位形式調配本發明化合物。如本文中所用之表述「劑量單位形式」係指適於待治療之患者之藥劑之物理個別單位。然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之每天總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文中所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

在一些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種其他治療劑。舉例而言，可將化學治療劑或其他抗增生劑與本發明化合物組合來治療增生性疾病及癌症。此等組

合物可組合之已知藥劑之實例在上文「組合療法」部分以及貫穿本說明書中列出。一些實施例提供一種組合製劑之同時、單獨或依序用途。

投與模式及劑型

本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰(如經口或鼻噴霧)或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可以以下劑量水準經口或非經腸投與以獲得所要治療效應：每天、每天一或多次每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg，且較佳約1 mg至約25 mg。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中通常所用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌

可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油通常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑中。

可注射調配物可例如藉由經由細菌持留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。

為了延長本發明化合物之效應，通常需要減緩化合物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不良水溶解性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。則化合物之吸收速率視其溶解速率而定，溶解速率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與化合物形式之延遲吸收係藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。可注射積存形式係藉由於可生物降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製造。視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制化合物釋放速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。積存可注射調配物亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為可藉由將本發明化合物與適合非刺激賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙

二醇)混合而製備之栓劑；或在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物的栓劑蠟。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：a)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可用包衣及殼層來製備，該等包衣及殼層諸如為腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可為其在腸道之某些部分中僅或優先視情況以延遲方式釋放活性成分之組合

物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

活性化合物亦可呈與一或多種如上文所示之賦形劑之微膠囊化形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可用包衣及殼層來製備，該等包衣及殼層諸如為腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑（諸如蔗糖、乳糖或澱粉）混雜。如正常實務，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可為其在腸道之某些部分中僅或優先視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑混雜。亦預期眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑屬於本發明範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供控制傳遞化合物之附加優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製造。吸收增強劑亦可用來增加化合物通過皮

膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜抑或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文中所用之術語「非經腸」包括(但不限於)皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑液內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。組合物較佳係經口、經腹膜內或經靜脈內投與。

本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油通常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。出於調配之目的，亦可使用其他常用界面活性劑(諸如 Tween、Span)及通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型中之其他乳化劑或生物可用性增

強劑。

本發明醫藥組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口用途之錠劑之情況下，常用載劑包括(但不限於)乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。為了以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當為了經口用途需要水性懸浮液時，活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明醫藥組合物可以供經直腸投與用之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合非刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質包括(但不限於)可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明醫藥組合物亦可局部投與，尤其當治療標靶包括藉由局部施用可容易達至之區域或器官時，該治療標靶包括眼、皮膚或低位腸道之疾病。容易製備適合局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

用於低位腸道之局部施用可以經直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

為了局部施用，醫藥組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合軟膏形式調配。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦

脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分之適合洗劑或乳膏形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

為了眼用用途，醫藥組合物可經調配為於等張 pH 值調節無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張 pH 值調節無菌生理食鹽水中之溶液，其具有抑或不具有防腐劑(諸如氯苄烷銨)。或者，為了眼用用途，醫藥組合物可以軟膏(諸如礦脂)形式調配。

本發明醫藥組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入投與。該等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑製備為於生理食鹽水中之溶液。

可與載劑物質組合產生單一劑型之蛋白激酶抑制劑之量將視所治療宿主、特定投與模式而變化。組合物較佳應經調配以使得可向接受此等組合物之患者投與每天每公斤體重 0.01-100 mg 之間的劑量之抑制劑。

亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重度。

抑制劑之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

與另一藥劑一起投與

視待治療或預防之特定蛋白激酶介導病況而定，通常投與以治療或預防彼病況之其他藥物可與本發明化合物一起投與。

彼等其他藥劑可與含有蛋白激酶抑制劑之化合物或組合物分別作為多重給藥方案之一部分投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與蛋白激酶抑制劑一起混合於單一組合物中。

本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包含依序或共同投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及抗癌劑。在一些實施例中，該抗癌劑係選自鉑類藥劑，諸如順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、奈達鉑或賽特鉑及其他衍生物；Topo I 抑制劑，諸如喜樹鹼(Camptothecin)、拓朴替康、伊立替康/SN38、魯比替康及其他衍生物；抗代謝物，諸如葉酸家族(甲胺喋呤、培美曲唑及相關物)；嘌呤家族(硫鳥嘌呤、氟達拉濱、克拉屈濱、6-巰基嘌呤及相關物)；嘧啶家族(阿糖胞苷、吉西他濱、5-氟尿嘧啶及相關物)；烷基化劑，諸如氮芥(環磷醯胺、美法倫、苯丁酸氮芥、氮芥、異環磷醯胺及相關物)；亞硝基脲(例如卡莫司汀)；三氮烯(達卡巴嗪、替莫唑胺)；磺酸烷基酯(例如白消安)；丙卡巴肼及氮丙啶；抗生素，諸如羧基脲；蔥環黴素(小紅莓、道諾黴素、表柔比星及其他衍生物)；蔥二酮(米托蔥醌及相關物)；鏈黴菌

家族(博萊黴素、絲裂黴素C、放線菌素)及紫外光。

另一實施例提供與抑制或調節鹼基切除修復蛋白之另一治療劑一起投與本發明化合物。在一些實施例中，鹼基切除修復蛋白係選自 UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶)；APE1、APEX2 (AP核酸內切酶)；LIG1、LIG3 (DNA連接酶I及III)；XRCC1 (LIG3附屬物)；PNK、PNKP(聚核苷酸激酶及磷酸酶)；PARP1、PARP2(聚(ADP-核糖)聚合酶)；PolB、PolG(聚合酶)；FEN1(核酸內切酶)或Aprataxin。在其他實施例中，鹼基切除修復蛋白係選自 PARP1、PARP2或PolB。在其他實施例中，鹼基切除修復蛋白係選自 PARP1或PARP2。在一些實施例中，藥劑係選自奧拉帕尼 (Olaparib)(亦稱為 AZD2281 或 KU-0059436)、依尼帕瑞 (Iniparib)(亦稱為 BSI-201 或 SAR240550)、維利帕瑞 (Veliparib)(亦稱為 ABT-888)、魯卡帕瑞 (Rucaparib)(亦稱為 PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673或AZD2461。

生物樣品

作為ATR激酶抑制劑，本發明化合物及組合物亦適用於生物樣品中。本發明之一個態樣係關於抑制生物樣品中之ATR激酶活性，該方法包含使該生物樣品與本文中所述之化合物或包含該化合物之組合物接觸。如本文中所用之術語「生物樣品」意謂活體外或離體樣品，包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢物質或其

提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他身體流體或其提取物。術語「本文中所述之化合物」包括式I-1、式II化合物及本申請案內之其他化合物。

抑制生物樣品中之ATR激酶活性適用於熟習此項技術者已知之多種目的。該等目的之實例包括(但不限於)血液輸注、器官移植及生物樣品儲存。

蛋白激酶之研究

本發明之另一態樣係關於生物及病理學現象中之蛋白激酶之研究；由該等蛋白激酶介導之細胞內信號轉導路徑之研究；及新穎蛋白激酶抑制劑之比較評估。該等用途之實例包括(但不限於)生物分析，諸如酶分析及基於細胞之分析。

化合物作為蛋白激酶抑制劑之活性可在活體外、活體內或在細胞株中進行分析。活體外分析包括測定激酶活性抑或活化激酶之ATPase活性之抑制的分析。替代性活體外分析定量抑制劑結合至蛋白激酶之能力，且可藉由在結合之前放射性標記抑制劑、分離抑制劑/激酶複合物且測定放射性標記結合之量；抑或藉由進行其中新穎抑制劑與結合至已知放射性配位體之激酶一起培育的競爭實驗來量測。用於分析本發明中所用化合物作為ATR抑制劑之詳細條件陳述於以下實例中。

本發明之另一態樣提供一種藉由使本文中所述之化合物與ATR激酶接觸來調節酶活性之方法。

治療方法

在一個態樣中，本發明提供一種治療疾病、病況或病症或減輕疾病、病況或病症之嚴重度的方法，其中ATR激酶與該疾病病況有關。在另一態樣中，本發明提供一種治療ATR激酶疾病、病況或病症或減輕ATR激酶疾病、病況或病症之嚴重度的方法，其中酶活性之抑制與該疾病治療有關。在另一態樣中，本發明提供一種用化合物治療疾病、病況或病症或減輕疾病、病況或病症之嚴重度的方法，該等化合物藉由結合至ATR激酶而抑制酶活性。另一態樣提供一種藉由用ATR激酶抑制劑抑制ATR激酶之酶活性來治療激酶疾病、病況或病症或減輕激酶疾病、病況或病症之嚴重度的方法。

本發明之一個態樣係關於一種抑制患者之ATR激酶活性之方法，其包含向患者投與本文所述之化合物或包含該化合物之組合物。在一些實施例中，該方法用以治療或預防選自增生性及過度增生性疾病(諸如癌症)之病況。

本發明之另一態樣提供一種治療、預防增生性或過度增生性疾病或減輕增生性或過度增生性疾病之嚴重度的方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之化合物或包含化合物之醫藥學上可接受之組合物。在一些實施例中，該個體為患者。如本文中所用之術語「患者」意謂動物，較佳為人類。

在一些實施例中，該方法用以治療或預防癌症。在一些實施例中，該方法用以治療或預防具有實體腫瘤之癌症類型。在另一實施例中，該癌症係選自以下癌症：口：頰

腔、唇、舌、嘴、咽；心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀細胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸、結腸-直腸、結腸直腸、直腸；生殖泌尿道：腎(腺癌、威姆氏腫瘤[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎上皮癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂瘤)；肝：肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、膽道；骨：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統：顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉

瘤、神經膠瘤病)、腦(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤);婦科學:子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層鞘細胞瘤、史脫力-雷迪格細胞瘤、無性細胞瘤、惡性胚胎瘤)、陰門(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤))、輸卵管(癌)、乳房;皮膚:惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、痣(發育不良的痣)、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤、牛皮癬;甲狀腺:乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、2A型多發性內分泌瘤、2B型多發性內分泌瘤、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤;及腎上腺:神經母細胞瘤。

在一些實施例中，癌症係選自本文中所述之癌症。在一些實施例中，該癌症為肺癌、頭頸癌、胰臟癌、胃癌或腦癌。在其他實施例中，癌症係選自肺臟或胰臟之癌症。

在其他實施例中，癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食道癌、乳癌、肝細胞癌或卵巢癌。

在某些實施例中，化合物或醫藥學上可接受之組合物之

「有效量」為用以有效治療該疾病之量。根據本發明方法之化合物及組合物可使用有效治療該疾病或減輕該疾病之嚴重度之任何量及任何投與途徑來投與。

一個態樣提供一種抑制患者之ATR之方法，其包含投與如本文中所述之化合物。另一實施例提供一種治療癌症之方法，其包含向患者投與本文中所述之化合物，其中變數如本文中所定義。

一些實施例包含向該患者投與選自DNA損傷劑之另一治療劑；其中該另一治療劑適於所治療之疾病；且該另一治療劑係與該化合物一起作為單一劑型或與該化合物分開作為多重劑型之一部分投與。

在一些實施例中，該DNA損傷劑係選自電離輻射、準放射新抑癌素(neocarzinostatin)、鉑類藥劑、Topo I抑制劑、Topo II抑制劑、抗代謝物、烷基化劑、磺酸烷基酯、抗代謝物或抗生素。在其他實施例中，該DNA損傷劑係選自電離輻射、鉑類藥劑、Topo I抑制劑、Topo II抑制劑或抗生素。

鉑類藥劑之實例包括順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、奈達鉑、賽特鉑及其他衍生物。其他鉑類藥劑包括洛鉑(Lobaplatin)及特瑞拉汀(Triplatin)。其他鉑類藥劑包括四硝酸酯(Tetranitrate)、吡鉑(Picoplatin)、賽特鉑、普若林達克(ProLindac)及阿羅鉑(Aroplatin)。

Topo I抑制劑之實例包括喜樹鹼、拓朴替康、伊立替康/SN38、魯比替康及其他衍生物。其他Topo I抑制劑包括貝

洛替康(Belotecan)。

Topo II抑制劑之實例包括依託泊苷、道諾黴素、小紅莓、阿柔比星(Aclarubicin)、表柔比星、伊達比星、胺柔比星(Amrubicin)、吡柔比星(Pirarubicin)、戊柔比星、佐柔比星(Zorubicin)及替尼泊苷。

抗代謝物之實例包括葉酸家族、嘌呤家族(嘌呤拮抗劑)或嘧啶家族(嘧啶拮抗劑)之成員。葉酸家族之實例包括甲胺喋呤、培美曲唑及相關物；嘌呤家族之實例包括硫鳥嘌呤、氟達拉濱、克拉屈濱、6-巰基嘌呤及相關物；嘧啶家族之實例包括阿糖胞苷、吉西他濱、5-氟尿嘧啶(5FU)及相關物。

抗代謝物之一些其他特定實例包括胺基喋呤、甲胺喋呤、培美曲唑、雷替曲塞(Raltitrexed)、噴司他丁、克拉屈濱、氟法拉濱、氟達拉濱、硫鳥嘌呤、巰嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他濱、喃氟啶(Tegafur)、卡莫氟(Carmofur)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷、吉西他濱、阿紫胞苷及羥基脲。

烷基化劑之實例包括氮芥、三氮烯、磺酸烷基酯、丙卡巴肼及氮丙啶。氮芥之實例包括環磷醯胺、美法倫、苯丁酸氮芥及相關物；亞硝基脲之實例包括卡莫司汀；三氮烯之實例包括達卡巴嗪及替莫唑胺；磺酸烷基酯之實例包括白消安。

烷基化劑之其他特定實例包括氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、曲洛磷胺(Trofosfamide)、苯丁酸氮芥、美法倫、

潑尼莫司汀(Prednimustine)、苯達莫司汀(Bendamustine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀(Semustine)、福莫司汀(Fotemustine)、尼莫司汀(Nimustine)、雷莫司汀(Ranimustine)、鏈佐星、白消安、甘露舒凡(Mannosulfan)、曲奧舒凡(Treosulfan)、卡波醌(Carboquone)、塞替派(ThioTEPA)、三亞胺醌(Triaziquone)、三伸乙蜜胺(Triethylenemelamine)、丙卡巴肼、達卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇(Mitobronitol)、放線菌素、博萊黴素、絲裂黴素及普卡黴素。

抗生素之實例包括絲裂黴素、羥基脲、蔥環黴素、蔥二酮、鏈黴菌家族。蔥環黴素之實例包括小紅莓、道諾黴素、表柔比星及其他衍生物；蔥二酮之實例包括米托蔥醌及相關物；鏈黴菌家族之實例包括博萊黴素、絲裂黴素C及放線菌素。

在某些實施例中，該鉑類藥劑為順鉑或奧沙利鉑；該Topo I抑制劑為喜樹鹼；該Topo II抑制劑為依託泊苷；且該抗生素為絲裂黴素。在其他實施例中，該鉑類藥劑係選自順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、奈達鉑或賽特鉑；該Topo I抑制劑係選自喜樹鹼、拓朴替康、伊立替康/SN38、魯比替康；該Topo II抑制劑係選自依託泊苷；該抗代謝物係選自葉酸家族、嘌呤家族或嘧啶家族之成員；該烷基化劑係選自氮芥、亞硝基脲、三氮烯、磺酸烷基酯、丙卡巴肼或氮丙啶；且該抗生素係選自羥基脲、蔥環黴素、蔥二酮或鏈

黴菌家族。

在一些實施例中，另一治療劑為電離輻射。在其他實施例中，另一治療劑為順鉑或卡鉑。在其他實施例中，另一治療劑為依託泊苷。在其他實施例中，另一治療劑為替莫唑胺。

在某些實施例中，另一治療劑係選自以下中之一或多者：順鉑、卡鉑、吉西他濱、依託泊苷、替莫唑胺或電離輻射。

另一實施例提供藉由投與本文中所述之化合物與另一已知胰臟癌治療之組合來治療胰臟癌之方法。本發明之一個態樣包括投與本文中所述之化合物與吉西他濱之組合。在一些實施例中，胰臟癌包含以下細胞株中之一者：PSN-1、MiaPaCa-2或Panc-1。根據另一態樣，癌症包含以下原發腫瘤株中之一者：Panc-M或MRC5。

本發明之另一態樣包括投與本文中所述之化合物與放射療法之組合。另一態樣提供一種藉由投與本文中所述之化合物與放射治療之組合來消除輻射誘導G2/M檢查點之方法。

另一態樣提供一種藉由向胰臟癌細胞投與本文中所述之化合物與一或多種癌症療法的組合來治療胰臟癌之方法。在一些實施例中，化合物與化學放射療法、化學療法及/或放射療法組合。如熟習此項技術者所瞭解，化學放射療法係指包括化學療法(諸如吉西他濱)及輻射兩者之治療方案。在一些實施例中，化學療法為吉西他濱。

另一態樣提供一種藉由投與本文中所述之化合物與選自吉西他濱或放射療法之癌症療法的組合來增加胰臟癌細胞對癌症療法之敏感性之方法。

在一些實施例中，癌症療法為吉西他濱。在其他實施例中，癌症療法為放射療法。在另一實施例中，癌症療法為化學放射療法。

另一態樣提供一種抑制胰臟癌細胞之 Chk1 (Ser 345) 磷酸化之方法，其包含在用吉西他濱(100 nM)及/或放射療法(6 Gy)治療後向胰臟癌細胞投與本文中所述之化合物。

另一態樣提供藉由向腫瘤細胞投與本文中所述之化合物與放射療法之組合來使低氧 PSN-1、MiaPaCa-2 或 PancM 腫瘤細胞放射敏化之方法。

另一態樣提供一種藉由向腫瘤細胞投與本文中所述之化合物與吉西他濱之組合來使低氧 PSN-1、MiaPaCa-2 或 PancM 腫瘤細胞敏化之方法。

另一態樣提供一種藉由向腫瘤細胞投與本文中所述之化合物與化學放射療法之組合來使 PSN-1 及 MiaPaCa-2 腫瘤細胞對化學放射療法敏化之方法

另一態樣提供一種藉由向胰臟癌細胞投與本文中所述之化合物與放射療法之組合來破壞損傷誘導之細胞週期檢查點的方法。

另一態樣提供一種藉由投與本文中所述之化合物與以下治療中之一或多者之組合來抑制胰臟癌細胞中因同源重組所致之 DNA 損傷修復的方法：化學放射療法、化學療法及

放射療法。

在一些實施例中，化學療法為吉西他濱。

另一態樣提供一種藉由投與本文中所述之化合物與吉西他濱及放射療法之組合來抑制胰臟癌細胞中因同源重組所致之DNA損傷修復的方法。

在一些實施例中，胰臟癌細胞係衍生自選自PSN-1、MiaPaCa-2或Panc-1之胰臟細胞株。

在其他實施例中，胰臟癌細胞在癌症患者中。

本發明之另一態樣提供一種治療非小細胞肺癌之方法，其包含向患者投與本文中所述之化合物與以下其他治療劑中之一或多者的組合：順鉑或卡鉑、依託泊苷及電離輻射。一些實施例包含向患者投與本文中所述之化合物與順鉑或卡鉑、依託泊苷及電離輻射之組合。在一些實施例中，組合為順鉑、依託泊苷及電離輻射。在其他實施例中，組合為卡鉑、依託泊苷及電離輻射。

另一實施例提供一種促進癌細胞之細胞死亡之方法，其包含向患者投與本文中所述之化合物或包含該化合物之組合物。

另一實施例提供一種阻止癌細胞中之DNA損傷細胞修復之方法，其包含向患者投與本文中所述之化合物或包含該化合物之組合物。另一實施例提供一種阻止癌細胞中由DNA損傷引起之細胞修復之方法，其包含向患者投與本文中所述之化合物或包含該化合物之組合物。

另一實施例提供一種使細胞對DNA損傷劑敏化之方法，

其包含向患者投與本文中所述之化合物或包含該化合物之組合物。

在一些實施例中，該方法用於在ATM信號傳導級聯中具有缺陷之癌細胞上。在一些實施例中，該缺陷為以下中之一或多者之表現或活性發生變化：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1。在其他實施例中，該缺陷為以下中之一或多者之表現或活性發生變化：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX。根據另一實施例，該方法用於癌症、癌細胞或表現DNA損傷致癌基因之細胞上。

在另一實施例中，細胞為表現DNA損傷致癌基因之癌細胞。在一些實施例中，該癌細胞的以下中之一或多者之表現或活性發生變化：K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、週期素(Cyclin) E、週期素A及Rb。

根據另一實施例，該方法用於癌症、癌細胞或在參與鹼基切除修復之蛋白(「鹼基切除修復蛋白」)中具有缺陷之細胞上。存在多種此項技術中已知之方法來確定腫瘤是否在鹼基切除修復中具有缺陷。舉例而言，可對腫瘤樣品進行各鹼基切除修復基因(例如UNG、PARP1或LIG1)之基因組DNA抑或mRNA產物之定序，以確定突變是否調節功能或是否存在基因產物表現(Wang等人，Cancer Research 52:4824 (1992))。除突變去活化之外，腫瘤細胞可藉由使

其啟動子區過甲基化、導致基因表現減少來調節DNA修復基因。最通常使用甲基化特異性聚合酶鏈反應(PCR)定量所關注之鹼基切除修復基因之啟動子之甲基化水準來對此進行評估。鹼基切除修復基因啟動子甲基化之分析為可商業上獲得的(http://www.sabiosciencesxon/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html)。

最終，可使用標準技術(分別諸如定量逆轉錄酶偶聯聚合酶鏈反應(RT-PCR)及免疫組織化學(IHC))藉由直接定量各基因之mRNA及蛋白產物之水準來評估鹼基切除修復基因之表現水準(Shinmura等人，Carcinogenesis 25: 2311 (2004)；Shinmura等人，Journal of Pathology 225:414 (2011))。

在一些實施例中，鹼基切除修復蛋白為UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶)；APE1、APEX2 (AP核酸內切酶)；LIG1、LIG3 (DNA連接酶I及III)；XRCC1 (LIG3附屬物)；PNK、PNKP(聚核苷酸激酶及磷酸酶)；PARP1、PARP2(聚(ADP-核糖)聚合酶)；PolB、PolG(聚合酶)；FEN1(核酸內切酶)或Aprataxin。

在一些實施例中，鹼基切除修復蛋白為PARP1、PARP2或PolB。在其他實施例中，鹼基切除修復蛋白為PARP1或PARP2。

上文所述之方法(基因定序、啟動子甲基化及mRNA表現)亦可用以表徵所關注其他基因或蛋白之狀態(例如表現

或突變)，該等DNA損傷致癌基因藉由腫瘤或細胞之ATM信號傳導級聯中之缺陷來表現。

另一實施例提供一種本文中所述之化合物作為放射敏化劑或化學敏化劑之用途。

其他實施例提供一種本文中所述之化合物作為治療癌症之單一藥劑(單一療法)之用途。在一些實施例中，本文中所述之化合物係用以治療患有具有DNA損傷反應(DDR)缺陷之癌症之患者。在其他實施例中，該缺陷為ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX之突變或缺失。

所用化合物及組合物

一個實施例提供一種如本文中所述之化合物或組合物，其用作放射敏化劑或化學敏化劑。另一實施例提供一種如本文中所述之化合物或組合物，其用作治療癌症之單一藥劑(單一療法)。

另一實施例提供一種如本文中所述化合物或組合物，其用於治療患有具有DNA損傷反應(DDR)缺陷之癌症之患者。在一些實施例中，該缺陷為ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX之突變或缺失。在其他實施例中，該缺陷為ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1之突變或缺失。

另一實施例提供本文中所述之化合物或組合物，其用於治療癌症。在一些實施例中，化合物或組合物進一步與本

文中所述之另一治療劑組合。在一些實施例中，化合物或組合物進一步與本文中所述之DNA損傷劑組合。

在一些實施例中，癌症在本文中所述之路徑中具有缺陷。

藥劑之製造

一個實施例提供一種本文中所述之化合物或組合物之用途，其用於製造用作放射敏化劑或化學敏化劑之藥劑。另一實施例提供一種本文中所述之化合物或組合物之用途，其用於製造用作用以治療癌症之單一藥劑(單一療法)的藥劑。

另一實施例提供一種本文中所述之化合物或組合物之用途，其用於製造治療患有具有DNA損傷反應(DDR)缺陷之癌症之患者的藥劑。

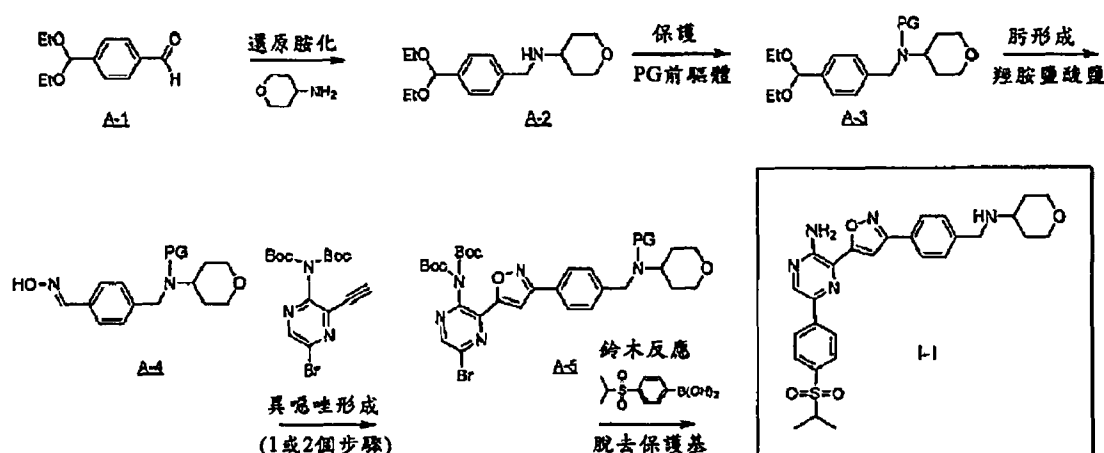
在一些實施例中，該缺陷為 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX之突變或缺失。在其他實施例中，該缺陷為 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1之突變或缺失。

另一實施例提供一種本文中所述之化合物或組合物之用途，其用於製造治療癌症之藥劑。在一些實施例中，化合物或組合物與本文中所述之另一治療劑(諸如DNA損傷劑)組合。在另一實施例中，癌症在本文中所述之路徑中具有缺陷。

流程及實例

可根據本說明書使用一般技術者通常已知之步驟製備本發明化合物。可藉由已知方法分析彼等化合物，該等方法包括(但不限於)LCMS(液相層析質譜)及NMR(核磁共振)。以下通用流程及實例說明如何製備本發明化合物。該等實例僅用於說明之目的，且並不應視為以任何方式限制本發明範疇。使用Bruker DPX 400儀器在400 MHz下記錄¹H-NMR光譜。在以單一MS模式在電噴霧電離下操作之MicroMass Quattro Micro質譜儀上分析質譜樣品。

流程A：化合物1-1之通用合成



可根據流程A中所概述之步驟來製造式I-1化合物。化合物A-1與四氫-2H-嘧啶-4-胺之間的還原胺化產生化合物A-2。適合還原胺化條件包括例如將化合物A-1與四氫-2H-嘧啶-4-胺組合於甲醇中以形成中間物，將其用NaBH₄還原以形成化合物A-2。可隨後用熟習此項技術者已知之氮保護基來保護化合物A-2。舉例而言，可將化合物A-2與(Boc)₂O及Et₃N組合於DCM中以形成化合物A-3(其中PG=Boc)。

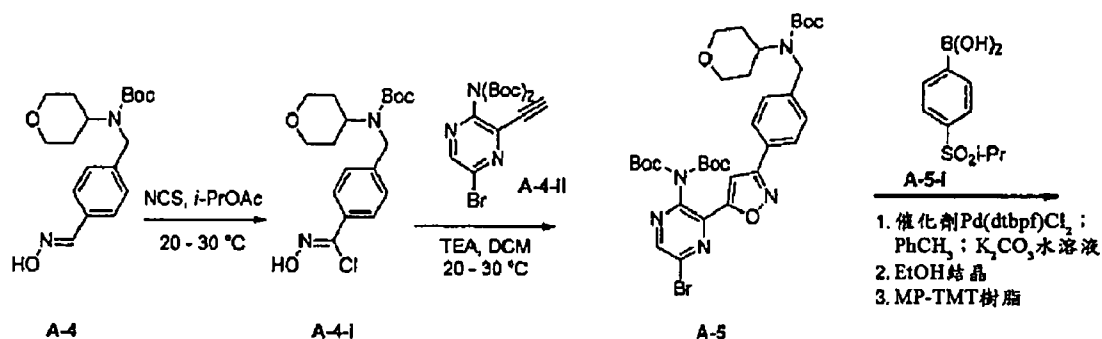
可將化合物A-3與羥胺鹽酸鹽在適合肟形成條件下組合

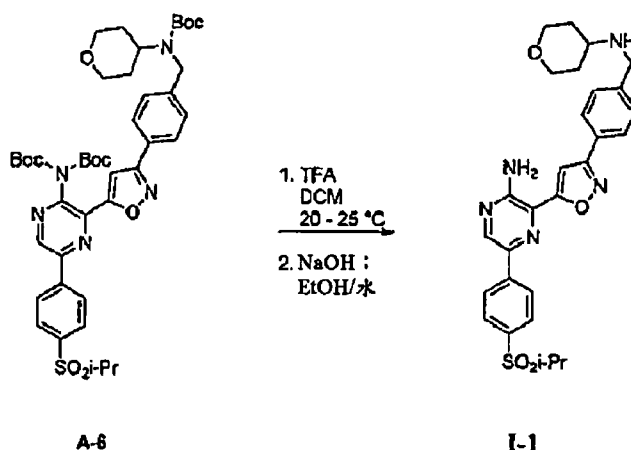
以形成化合物 A-4。適合肟形成條件包括一步驟程序抑或兩步驟程序。一步驟程序包含於 THF/水之 10:1 v/v 混合物中攪拌 1 當量化合物 A-3 與 1.1 當量 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 。兩步驟程序包含首先將化合物 3 之縮酮基在適合脫保護基條件下脫去保護基為醛，且隨後在適合兩步驟肟形成條件下形成肟以形成化合物 A-4。

可將化合物 A-4 與流程 A 中所示之 Boc 保護胺基吡嗪在適合異噁唑形成條件下組合以形成化合物 A-5。化合物 A-4 經轉化且進行 [3+2] 環加成以形成異噁唑 A-5。此轉化可於一鍋中進行但需要兩個不同步驟。第一步驟為將肟官能基氧化為硝酮或具有相同氧化程度之類似中間物 (例如氯化肟)。此反應性物質隨後以 [3+2] 環加成與炔烴反應以形成異噁唑加合物。

最終，化合物 A-5 經歷金屬輔助偶合反應，隨後脫去保護基，以形成式 I-1 化合物。舉例而言，可將化合物 A-5 與酮酸在鈴木交叉偶合條件下組合，隨後進行酸介導之脫保護基，以形成式 I-1 化合物。

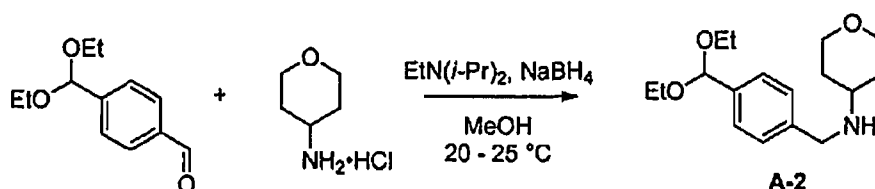
流程 AA：實例合成化合物 I-1





實例 1：合成 5-(4-(異丙磺鹽基)苯基)-3-(3-(4-(四氫哌喃-4-基胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物 I-1)

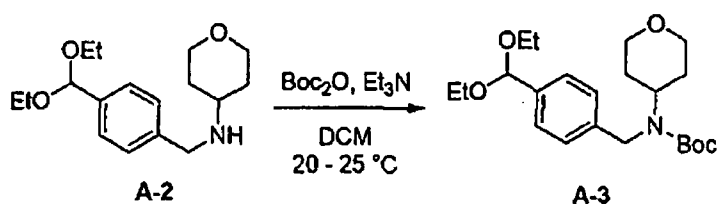
步驟 1：製備 *N*-(4-(二乙氧基甲基)苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-胺 (A-2)



在約 20℃ 下攪拌四氫-2*H*-哌喃-4-胺鹽酸鹽 (1.13 kg, 8.21 mol) 於 MeOH (14.3 L) 中之溶液，隨後添加 Et₃N (1.06 kg, 1.43 L, 8.21 mol)。攪拌混合物至少 5 分鐘，隨後添加對苯二醛二乙醇縮乙醛 (1.43 kg, 6.84 mol)，同時將反應溫度維持於 20-25℃ 之間。攪拌混合物至少 45 分鐘以形成亞胺。添加 NaBH₄ 錠 (414 g, 11.0 mol)，同時將反應溫度維持低於約 25℃。添加完成之後攪拌混合物 1 小時。藉由添加 1 M NaOH (13.7 L) 淬滅反應混合物，隨後用 MTBE 萃取。用鹽水 (7.13 L) 洗滌有機溶液，隨後乾燥 (Na₂SO₄)，且濃縮，得到呈混濁油狀之化合物 A-2 (2197 g, 109% 產率，94.4 面積 % 純度，藉由 HPLC 得知)。¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69-3.47 (m, 4H), 3.38 (td, $J=11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.23(t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

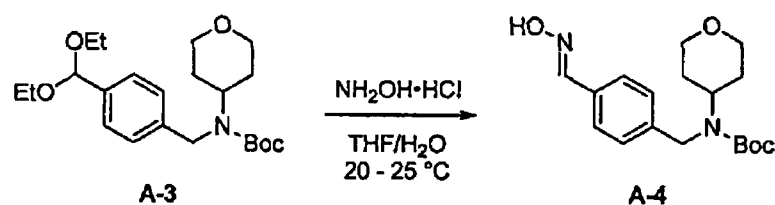
步驟2：製備4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3)



在 25°C 下攪拌 *N*-(4-(二乙氧基甲基)苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺(A-2)(2195 g, 7.48 mol)於 CH_2Cl_2 (22.0 L)中之混合物，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.71 kg, 7.86 mol)。隨後添加 Et_3N (795 g, 1.10 L)，同時將反應溫度維持於 $20\text{-}25^\circ\text{C}$ 之間。在約 25°C 下攪拌反應混合物12-20小時。反應完成之後，將混合物冷卻至約 20°C ，且用 0.5 M 檸檬酸水溶液(7.48 L, 3.74 mol)淬滅，同時將反應溫度維持於 $20\text{-}25^\circ\text{C}$ 之間。收集有機相，用飽和 NaHCO_3 (6.51 L, 7.48 mol)洗滌，用鹽水(6.59 L)洗滌，且乾燥(Na_2SO_4)，隨後濃縮，得到呈濃稠琥珀色油狀之4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3)(2801 g, 95%產率，98.8面積%純度，藉由HPLC得知)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.39 (br s, 3H), 3.93 (br dd, $J=10.8, 3.8$

Hz, 2H), 3.67-3.47 (m, 4H), 3.40 (br m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.39 (br s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

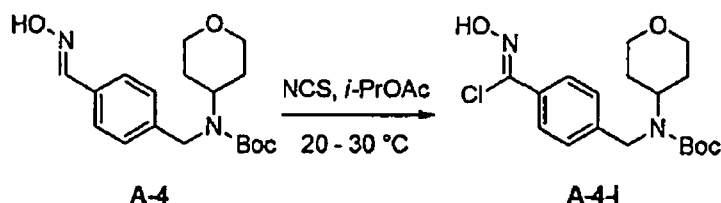
步驟3：製備4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4)



在約20℃下攪拌4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3)(2.80 kg, 7.12 mol)於THF (28.0 L)及水(2.80 L)中之溶液。添加羥胺鹽酸鹽(593 g, 8.54 mol)，同時將反應溫度維持於20-25℃之間。在約20℃下攪拌反應混合物16-20小時，隨後用CH₂Cl₂ (8.4 L)及50%鹽水(11.2 L)稀釋，且攪拌至少5分鐘。分離各相，隨後用50%鹽水(2×2.8 L)洗滌有機相，乾燥(Na₂SO₄)，且濃縮。用MeOH (1.4 L)稀釋濃縮物，且將其再濃縮。用MeOH (14.0 L)稀釋濃縮物，且將其轉移至反應容器中。使溶液升溫至約25℃，隨後經約1-1.5小時添加水(14.0 L)；添加約10 L水之後，接種混合物，且觀測到混濁懸浮液。經1.5小時再添加水(8.4 L)以使產物進一步沈澱。老化之後，藉由過濾來收集固體。用庚烷(5.6 L)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈灰白色粉末狀之4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4)(1678 g, 71%產率，91.5面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400

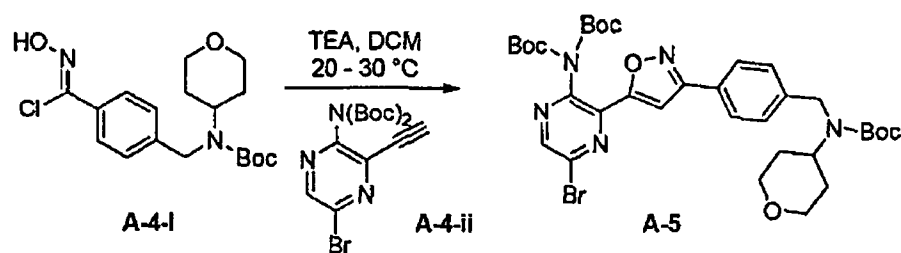
MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.40 (br s, 3H), 3.96 (dd, $J=10.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.41 (br m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.39 (br s, 9H)。

步驟4：製備4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-呋喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4-i)



在20℃下在反應器中攪拌(E)-4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-呋喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4)(1662 g, 4.97 mol)於*i*-PrOAc (16.6 L)中之懸浮液。添加*N*-氯丁二醯亞胺(730 g, 5.47 mol)，維持約20℃。在約20℃下攪拌懸浮液以使反應完全。用水(8.3 L)稀釋懸浮液，且攪拌以使固體溶解。分離各相，且用水(8.3 L)洗滌有機相。濃縮有機相，隨後用*i*-PrOAc (831 mL)稀釋。緩慢添加庚烷(13.3 L, 8 V)以誘導結晶。隨後攪拌濃稠懸浮液1小時。藉由過濾來收集固體，用庚烷(2×1.6 L, 2×1 V)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈白色粉末狀之(Z)-4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-呋喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4-i)(1628 g, 89%，98.0面積%純度，藉由HPLC得知)。

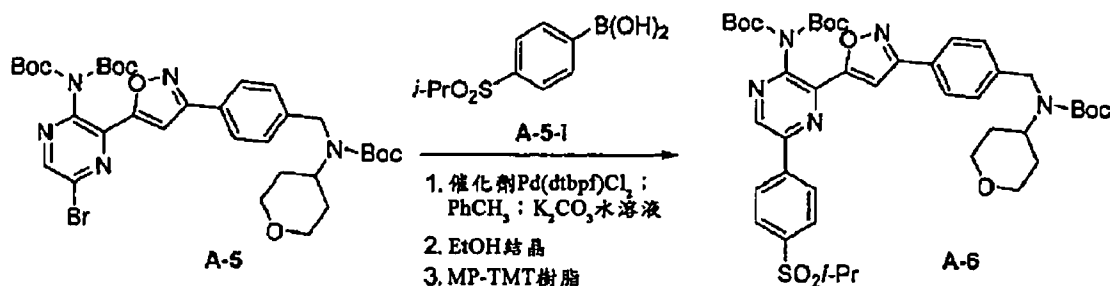
步驟5：製備(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-呋喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(A-5)



在 20℃ 下攪拌 4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯 (A-4-i) (1.60 kg, 4.34 mol) 及 *N*-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-*N*-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯 (化合物 A-4-ii) (1.73 kg, 4.34 mol) 於 CH₂Cl₂ (12.8 L) 中之溶液。添加 Et₃N (483 g, 665 mL, 4.77 mol)，且將反應溫度維持低於 30℃。在 20℃ 下攪拌懸浮液以使反應完全，隨後用水 (8.0 L) 稀釋，且攪拌。分離各相，且用水 (8.0 L) 洗滌有機相，且隨後濃縮。添加 *i*-PrOAc (1.6 L)，且在 50℃ 下加熱混合物。緩慢添加庚烷 (4.0 L)，隨後使懸浮液冷卻至環境溫度，且攪拌隔夜。再添加庚烷 (7.2 L) 至懸浮液中，且攪拌其 1 小時。藉由過濾來收集固體。用庚烷 (2×1.6 L) 洗滌濾餅，且乾燥，得到呈精細棕褐色粉末狀之 (5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯 (A-5) (2.478 kg, 78%, 97.8 面積 % 純度，藉由 HPLC 得知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 4.42 (br m, 3H), 4.03-3.82 (m, 2H), 3.38 (br s, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.36 (s, 27H)。

步驟 6：製備第三丁氧羰基 (3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四

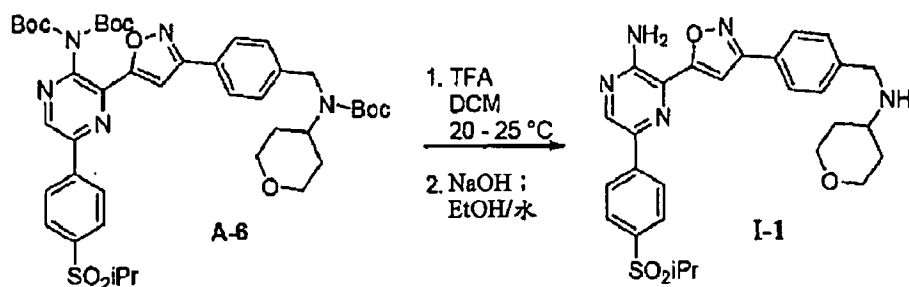
氮-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在環境溫度下攪拌(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(A-5)(425 g, 582 mmol)、 K_2CO_3 (161 g, 1.16 mol, 2.0當量)及(4-(異丙磺醯基)苯基)硼酸(133 g, 582 mmol)於甲苯(2.98 L)及水(850 mL)中之混合物，且用 N_2 將其脫氣。添加催化劑[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$; 1.90 g, 2.91 mmol)，且再將混合物脫氣10分鐘。在70℃下加熱混合物直至反應完全。將混合物冷卻至50℃，用水(850 mL)稀釋，且經由矽藻土床過濾。分離各相。濃縮有機相，隨後用EtOH (1.70 L)稀釋殘餘物，且將其再濃縮。在40℃下混合下，用EtOH (1.70 L)稀釋濃縮物以誘導結晶。將懸浮液冷卻至20℃，且攪拌4小時。藉由過濾來收集固體。用EtOH (2×425 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈米色粉末狀之第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(A-6)。將固體溶解於THF

(2.13 L)中，且在環境溫度下用Biotage MP-TMT樹脂(48 g)使其成漿液。藉由過濾來移除樹脂，且濃縮濾液以移除大部分THF。用EtOH (970 mL)稀釋濃縮物，且將其再濃縮至約一半之最初體積。再次用EtOH (970 mL)稀釋濃縮物，且在40℃下混合1小時。將懸浮液冷卻至環境溫度，且藉由過濾來收集固體，隨後乾燥，得到呈白色粉末狀之第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(A-6)(416 g, 86%產率, 99.3面積%純度, 藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.44 (br s, 2H), 3.94 (dd, *J*=10.5, 3.5 Hz, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.25 (七重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.38 (br s, 27H), 1.33 (d, *J*= 6.9 Hz, 6H)。

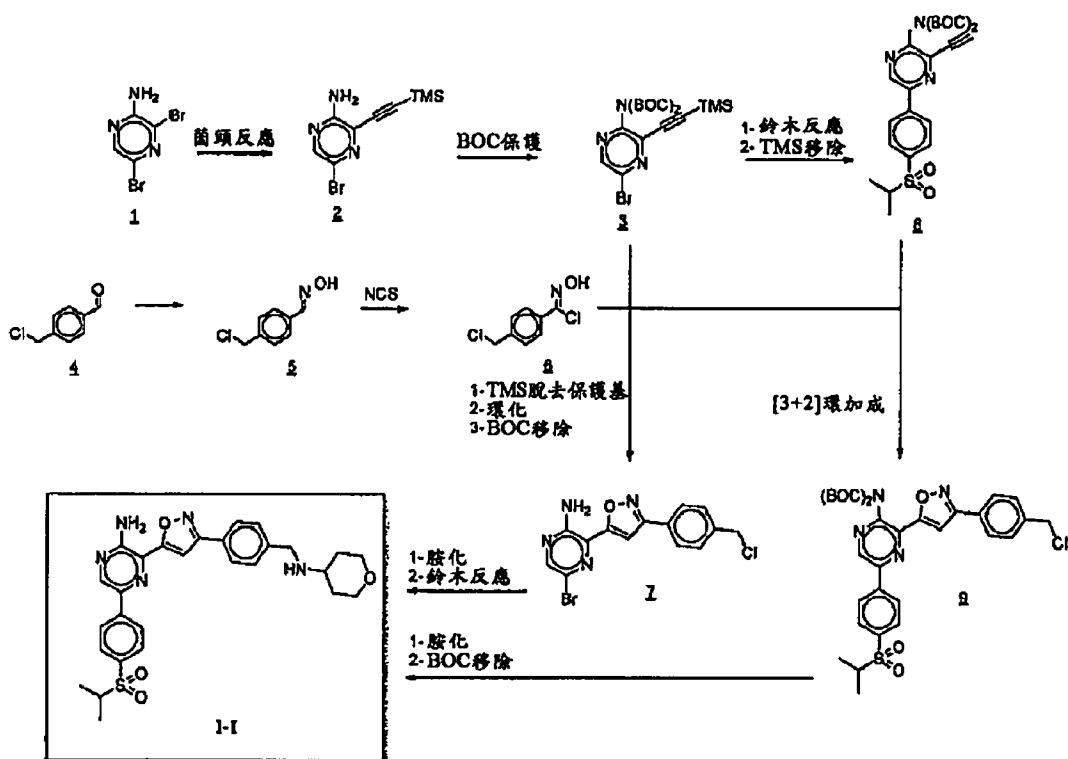
步驟7：製備5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(I-1)游離鹼形式



在環境溫度下在燒瓶中攪拌第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(I-1)游離鹼形式

5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (A-6)(410 g, 492 mmol)於CH₂Cl₂ (410 mL)中之懸浮液。添加TFA (841 g, 568 mL, 7.4 mol), 同時將反應溫度維持於20-25℃之間。在環境溫度下攪拌溶液約3小時, 此時分析展示反應完全。將溶液冷卻至約5-10℃, 且用EtOH (3.3 L)稀釋, 同時將溫度維持低於20℃。添加5.0 M NaOH水溶液(1.77 L, 8.85 mol), 同時使反應溫度自約14℃上升至約42℃。在70-75℃下加熱懸浮液6小時, 同時移除餾出物。使懸浮液冷卻至環境溫度。藉由過濾來收集固體, 且用水(4×1.64 L)洗滌濾餅。用EtOH (2×820 mL)洗滌濾餅, 且乾燥, 得到呈黃色粉末狀之5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I-1)(257 g, 98%產率, 99.5面積%純度, 藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 7.94 (t, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (七重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.25 (td, *J*=11.4, 2.1 Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.79 (br dd, 2H), 1.36-1.22 (m, 2H), 1.19 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.57, 151.76, 141.07, 137.58, 135.75, 129.16, 128.53, 126.57, 126.41, 125.69, 124.52, 102.13, 65.83, 54.22, 52.60, 49.19, 33.18, 15.20。

流程 B



亦可根據流程B中所述之方法來製造式I-1化合物。

實例2：合成5-(4-異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(四氫吡喃-4-基氨基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I-1)

步驟1：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺2

逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(1.845 g, 2.655 mL, 18.78 mmol)至3,5-二溴吡嗪-2-胺1 (5 g, 19.77 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中。隨後添加三乙胺(10.00 g, 13.77 mL, 98.85 mmol)、碘化銅(I)(451.7 mg, 2.372 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.142 g, 0.9885 mmol), 且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。用EtOAc及水稀釋反應混合物, 且分離各層。用EtOAc進一步萃取水層, 且用水洗滌經合併之有機層, 乾燥(MgSO₄), 且在真空中濃縮。藉由管柱層析, 用15% EtOAc/石油醚溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之產物(3.99 g, 75%產率)。¹H NMR (400.0 MHz,

DMSO) δ 0.30 (9H, s), 8.06 (1H, s); MS (ES+) 271.82。

步驟2：N-第三丁氧基羰基-N-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯 3

將5-溴-3-(2-三甲基矽烷基乙炔基)吡嗪-2-胺 2 (2.85 g, 10.55 mmol)溶解於DCM (89.06 mL)中，且相繼用Boc酐 (6.908 g, 7.272 mL, 31.65 mmol)及DMAP (128.9 mg, 1.055 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應物2小時。隨後用DCM及NaHCO₃稀釋混合物，且分離各層。用DCM進一步萃取水層，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析用二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之所要產物 (4.95 g, 99%產率)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.27 (9H, s), 1.42 (18H, s), 8.50 (1H, s); MS (ES+) 472.09。

步驟3：5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基亞胺基二碳酸二第三丁酯

添加碳酸鈉 (918.5 μ L, 2 M, 1.837 mmol)至N-[5-溴-3-(2-三甲基矽烷基乙炔基)吡嗪-2-基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯 3 (720 mg, 1.531 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，且在90°C下攪拌所得溶液20分鐘。隨後將反應混合物分配於EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。依序用水 (3 $\times$ 10 mL)、鹽水洗滌經合併之有機萃取物，乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.35 (18H, s), 3.45 (1H, s), 8.47 (1H, s)。

步驟4：4-(氯甲基)苯甲醛肟 5

添加羥胺鹽酸鹽(10.11 g, 145.5 mmol)至4-(氯甲基)苯甲醛4 (7.5 g, 48.51 mmol)於EtOH中之溶液中。在50°C下加熱混合物3小時，隨後在真空中濃縮。將殘餘物分配於DCM與水之間。乾燥(MgSO₄)經合併之有機萃取物，且在真空中濃縮，得到白色固體，其不經進一步純化即使用(8.1 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.77 (2H, s), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.15 (1H, s), 11.32 (1H, s)。

步驟5：4-(氯甲基)-N-羥基苯甲亞胺鹽氣6

將4-(氯甲基)苯甲醛肟5 (15.8 g, 93.16 mmol)溶解於DMF (300 mL)中。逐份添加NCS (13.69 g, 102.5 mmol)，且隨後緩慢添加HCl之二噁烷溶液(100 mL, 4 M, 400.0 mmol)，用冰水浴冷卻混合物以使放熱緩和，保持內部溫度低於33°C。隨後在室溫下攪拌混合物1小時。將溶液分配於EtOAc與水之間，且用水及鹽水(5×200 ml)洗滌有機萃取物，經MgSO₄乾燥，且在減壓下濃縮，得到無色固體(21.65 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (2H, s), 7.45 (2H, d, J=8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8 Hz), 8.36 (1H, s)。

步驟6：5-溴-3-(3-(4-(氯甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺7

添加三乙胺(330.3 mg, 455.0 μL, 3.264 mmol)至N-(5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(1000 mg, 2.511 mmol)及4-(氯甲基)-N-羥基-苯甲亞

胺鹽氣 6 (563.6 mg, 2.762 mmol) 於 DCM (7 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物分配於 DCM 與水之間，且乾燥 (MgSO₄) 有機萃取物，且在真空中濃縮，得到油狀物，將其溶解於 DCM (10 mL) 中。添加 TFA (2 mL)，且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，之後在真空中濃縮。MS (ES-) 364。

步驟 7：N-(3-乙炔基-5-(4-(異丙磺鹽基)苯基)吡嗪-2-基)-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯 8

將 N-[5-溴-3-(2-三甲基矽烷基乙炔基)吡嗪-2-基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯 3 (3 g, 6.377 mmol) 及 (4-異丙磺鹽基苯基) 醯酸 (1.491 g, 6.536 mmol) 溶解於 MeCN/水 (60/12 mL) 中。添加 K₃PO₄ (2.706 g, 12.75 mmol)，且用氮氣流將反應混合物脫氣 (5 個循環)。添加 Pd[P(tBu)₃]₂ (162.9 mg, 0.3188 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。在 4°C 下將反應混合物快速傾入乙酸乙酯 (500 mL)、水 (90 mL) 及 1% 偏亞硫酸氫鈉水溶液之混合物中，充分振盪，且分離各層。經 MgSO₄ 乾燥有機溶離份，過濾，且用預吸附於矽膠上之 3-巰基丙基乙基硫化物 / 矽石 (0.8 mmol/g, 1 g) 處理濾液，隨後藉由於矽膠上管柱層析，用 30-40% EtOAc/石油醚溶離來純化。在真空中濃縮溶劑，留下呈黃色黏性油狀之產物，用石油醚濕磨該產物，得到呈米色晶體狀之產物 (1.95 g, 61%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (m, 6H), 1.39 (s, 18H), 3.50 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.46 (m, 2H) 及 9.37 (s, 1H)。

步驟8：N-第三丁氧基羰基-N-[3-[3-[4-(氯甲基)苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯 **9**

添加三乙胺(899.0 mg, 1.238 mL, 8.884 mmol)至N-第三丁氧基羰基-N-[3-乙炔基-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯 **8** (4.05 g, 8.074 mmol)及4-(氯甲基)-N-羥基-苯甲亞胺鹽氯(2.063 g, 8.494 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物22小時，隨後將其分配於DCM與冰/水溶液之間。經MgSO₄乾燥經合併之有機萃取物，且在減壓下濃縮，隨後藉由於矽膠(溶離液30-50% EtAc/石油)上層析來純化，得到呈無色晶體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[3-[3-[4-(氯甲基)苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(4.53 g, 79%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 (18H, s), 4.66 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.66 (1H, s)

步驟9：5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(四氫吡喃-4-基胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I)

在40℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[3-[3-[4-(氯甲基)苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯 **9** (4.1 g, 6.127 mmol)、4-胺基四氫-2H-吡喃(2.479 g, 24.51 mmol)、KI (1.017 g, 324.9 μL, 6.127 mmol)及DIPEA (791.9 mg, 1.067 mL, 6.127 mmol)於DMF (51 mL)中之溶液3小時，隨後在室溫下攪拌隔夜。將混合物緩慢

傾至攪拌冰/水混合物(400 ml)上，且在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物，且用水洗滌，得到濕糊狀物，將其溶解於溫 EtAc (500 ml)中，相繼用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到黃色泡沫。將以上物質溶解於 DCM (40 mL)中，且在室溫下用 TFA (8 mL, 103.8 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物 1 小時，隨後在減壓下濃縮。與 DCM/MeOH 一起將殘餘物共沸三次，得到黃色固體，將其於乙醇(50 mL)與水(50 mL)之混合物中攪拌。添加過量碳酸鉀(20 mL, 0.5 M, 10 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 45 分鐘。濾出固體，用水洗滌，且在 77°C 下在高真空下乾燥，得到呈游離鹼形式之 5-(4-異丙磺醯基苯基)-3-[3-[4-[(四氫吡喃-4-基胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺 (2.857 g, 5.354 mmol)。

步驟 10：5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(四氫吡喃-4-基胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物 I)鹽酸鹽形成

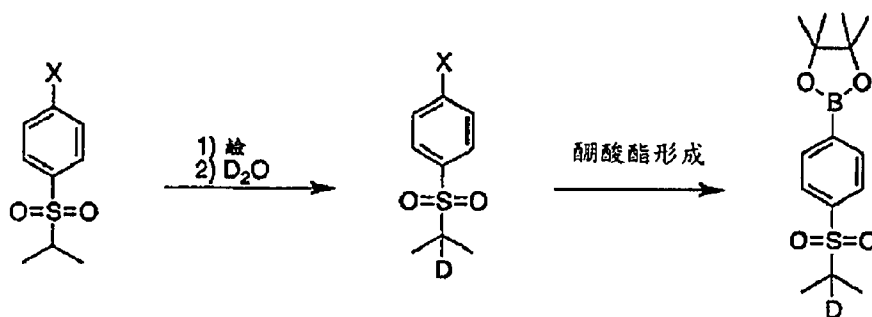
在 0°C 下向甲醇(20 ml)中逐滴添加乙醯氯(420 μL , 5.907 mmol)。攪拌混合物 10 分鐘，且將此溶液逐滴添加至 5-(4-異丙磺醯基苯基)-3-[3-[4-[(四氫吡喃-4-基胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺 **I** (2.857 g, 5.354 mmol)於 DCM (100 mL)及甲醇(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出黃色沈澱物，且用無水 DCM 洗滌，隨後在 65-70°C 下在高真空下乾燥，得到 2.07 g 純鹽酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.19 (6H, d), 1.62-1.75 (2H, m), 2.02-

2.07 (2H, m), 3.26-3.35 (3H, m), 3.90-3.97 (2H, dd), 4.25-4.29 (2H, m), 7.25 (2H, br hump), 7.79 (2H, d), 7.86 (1H, s), 7.94 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.97 (1H, s), 9.35 (2H, br s); MS (ES+) 534.3。

可根據流程A或B中所述之方法來製造式I-1化合物。

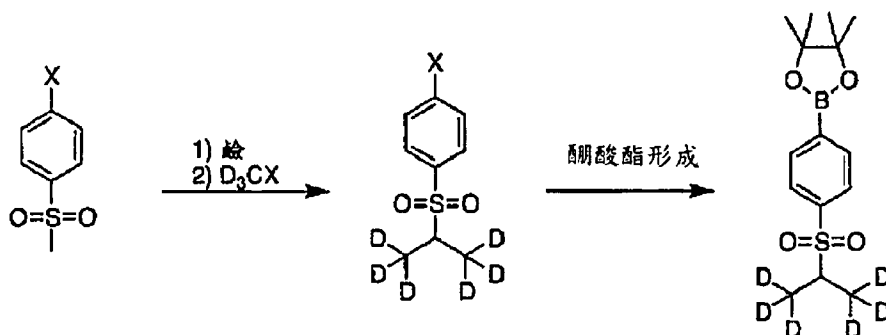
合成氘化之類似物

流程C：形成d1-硼酸酯



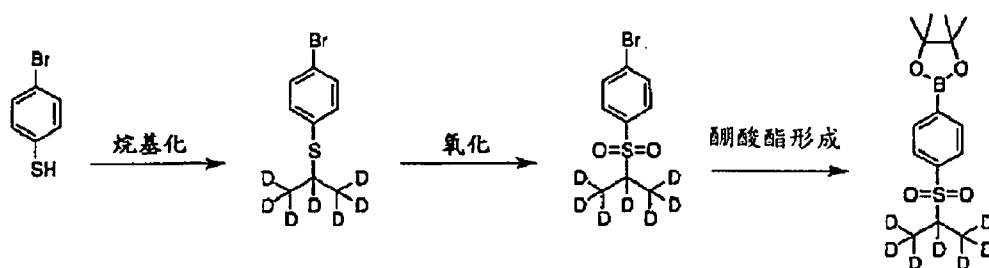
流程C展示一種製備d1-硼酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理適合1-鹵基-(異丙磺基)苯，隨後用氘源(諸如D₂O)淬滅陰離子。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合硼酸酯衍生物。

流程D：形成d6-硼酸酯



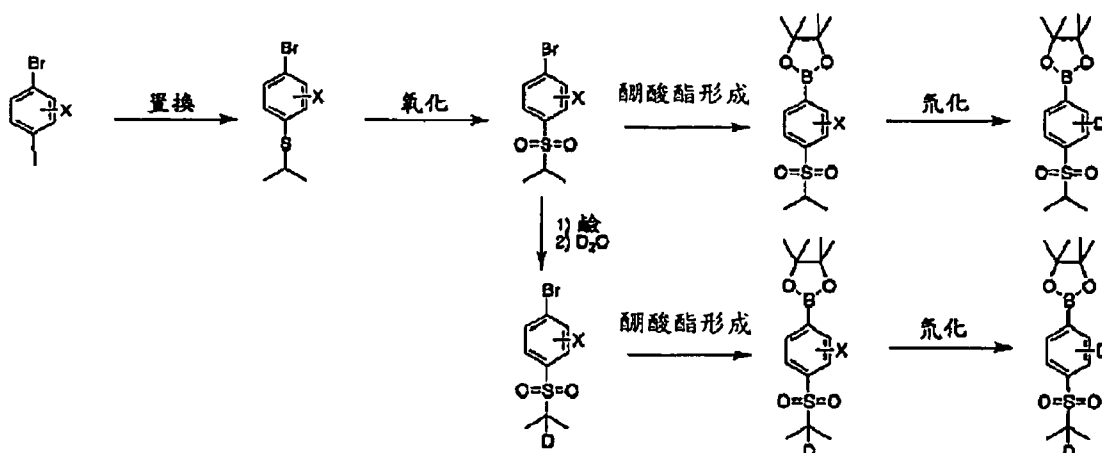
流程D展示一種製備d6-酮酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理適合1-鹵基-(甲磺醯基)苯，隨後用氘源(諸如D₃Cl)淬滅陰離子。重複此反應直至將所要量之氘併入分子中為止。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合酮酸酯衍生物。

流程E：形成d7-酮酸酯



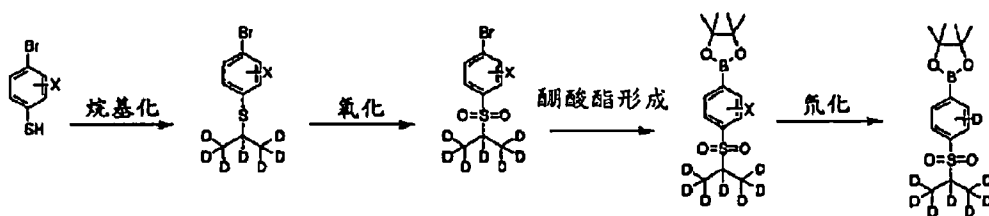
流程E展示一種製備d7-酮酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理經取代之4-溴基苯硫酚，隨後用氘源(諸如1,1,1,2,3,3,3-七氘-2-碘-丙烷)淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合酮酸酯衍生物。

流程F：形成芳基環氘化之酮酸酯



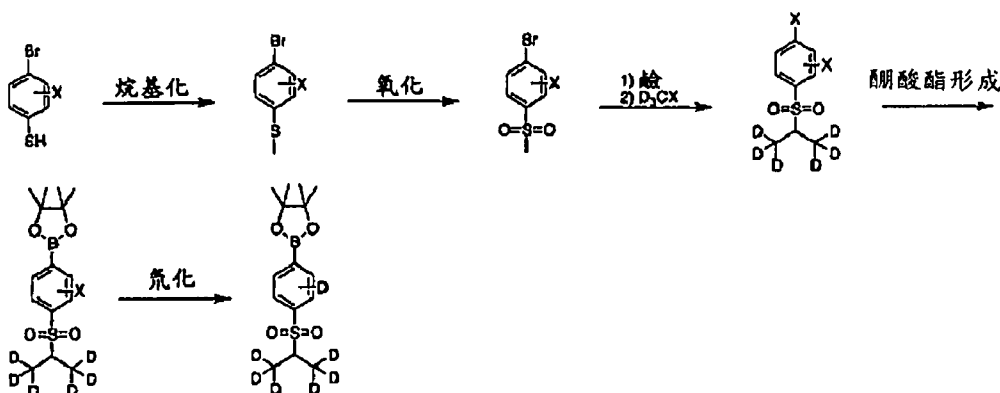
流程F展示一種製備其中芳基環經氟取代之硼酸酯中間物之通用合成方法。在金屬催化偶合條件下使用催化劑(諸如CuI)用經取代之硫醇(諸如丙-2-硫醇)處理適合1-碘-4-溴-芳基衍生物。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將溴化物轉化為適合硼酸酯衍生物。隨後在氟氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氟交換將剩餘取代基轉化為氟。另外,可用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理1-溴-(異丙磺基)苯,隨後用氟源(諸如D₂O)淬滅陰離子。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將溴化物轉化為適合硼酸酯衍生物。隨後在氟氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氟交換將剩餘取代基轉化為氟。

流程G：形成芳基環氟化之硼酸酯



流程G展示另一種製備其中芳基環經氟取代之磺酰胺中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理經取代之4-溴基苯硫酚，隨後用氟源(諸如1,1,1,2,3,3,3-七氟-2-碘-丙烷)淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合磺酰胺衍生物。隨後在氟氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氟交換將剩餘取代基轉化為氟。

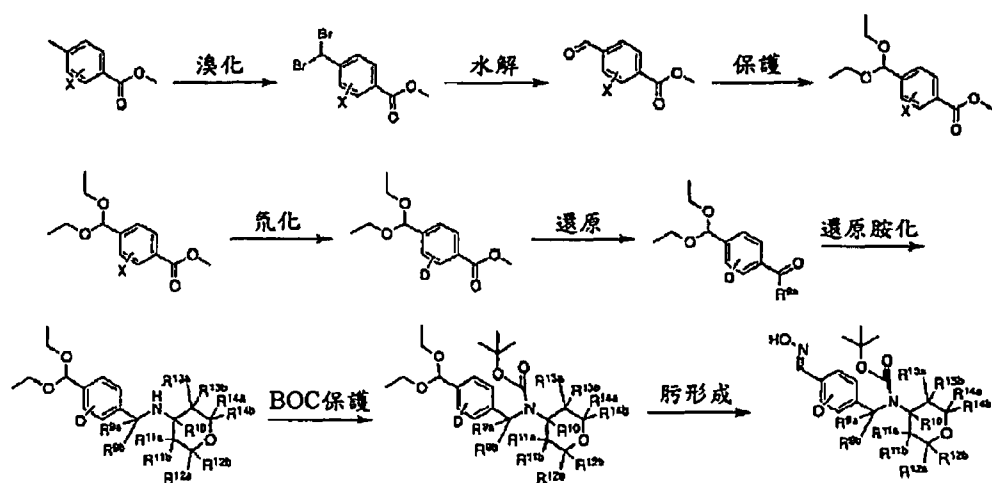
流程H：形成芳基環氟化之磺酰胺



流程H展示另一種製備其中芳基環經氟取代之磺酰胺中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理經取代之4-溴基苯硫酚，隨後用例如MeI淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理磺，隨後用氟源(諸如D₃Cl)淬滅陰

離子。重複此反應直至將所要量之氬併入分子中為止。隨後經由例如由例如 $\text{Pd}(\text{tBu}_3)_2$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合酮酸酯衍生物。隨後在氬氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如 Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氬交換將剩餘取代基轉化為氬。

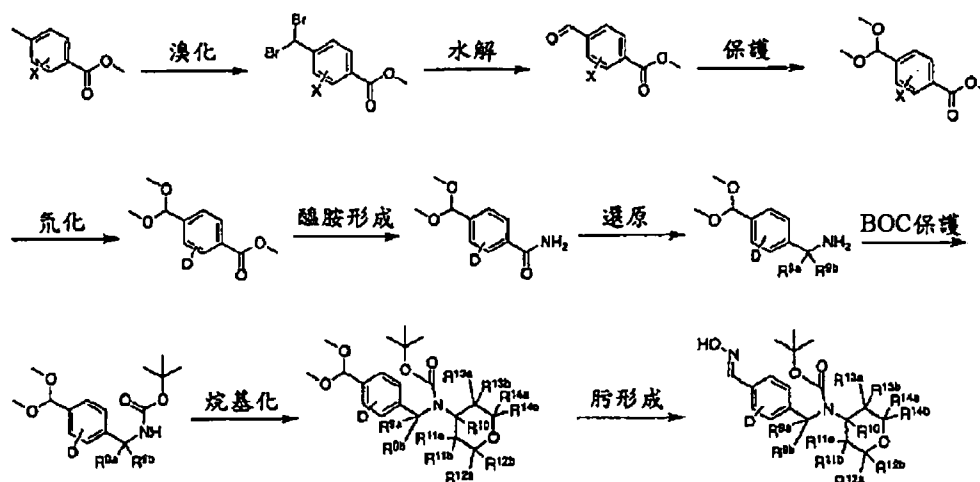
流程 I：形成芳基環氬化之肟中間物



流程 I 展示一種製備其中芳基環經氬取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如 AIBN 催化溴化之條件下用 NBS 將經適當取代之 4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二乙醇縮乙醛)形式保護醛，且隨後在氬氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如 Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氬交換將剩餘取代基轉化為氬，得到氬化之酯中間物。可使用諸如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBD_4 或 LiAlD_4 之試劑將酯官能基還原以得到相應醛。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺或 d3-甲胺)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此醛反應以得到相應胺衍生

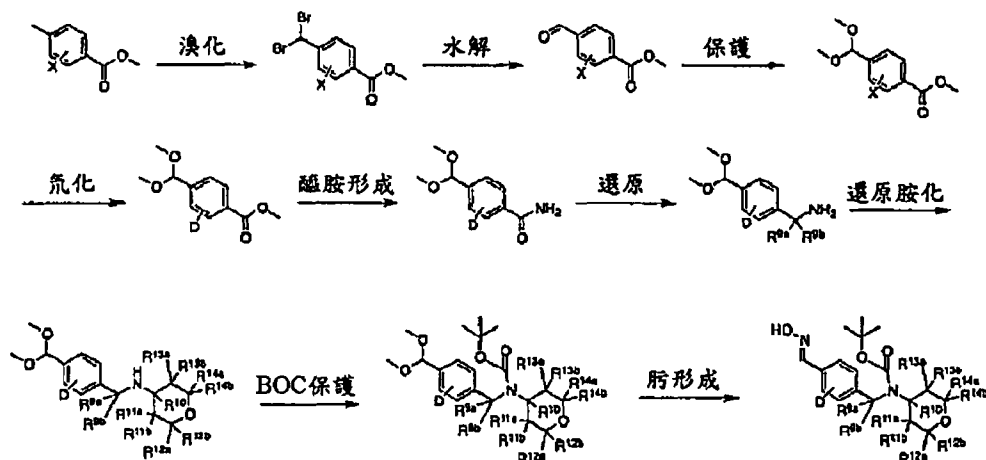
物。可用例如 Boc 基團保護此胺衍生物，且使用例如羥胺鹽酸鹽在 THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程 J：形成芳基環氬化之肟中間物



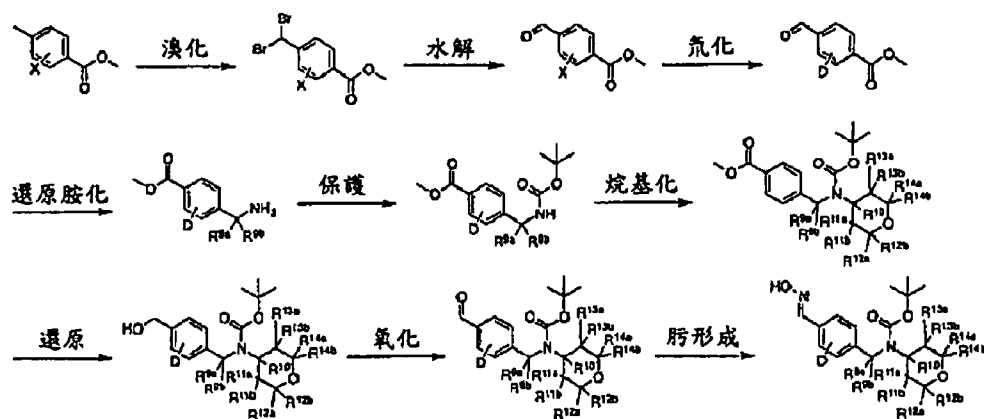
流程 J 展示另一種製備其中芳基環經氬取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如 AIBN 催化溴化之條件下用 NBS 將經適當取代之 4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氬氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如 Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氬交換將剩餘取代基轉化為氬，得到氬化之酯中間物。可在標準條件(諸如加熱，用氬於甲醇中之溶液)下將酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於 LiAlH_4 或 LiAlD_4 之試劑將醯胺還原為相應胺。可用例如 Boc 基團保護此胺。可在鹼性條件下使用例如 NaH 、 LiHMDS 或 KHMDS 將胺基甲酸酯 NH 烷基化，隨後用氬源(諸如 MeI 或 D_3CI)淬滅陰離子。可使用例如羥胺鹽酸鹽在 THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程 K：形成芳基環氘化之肟中間物



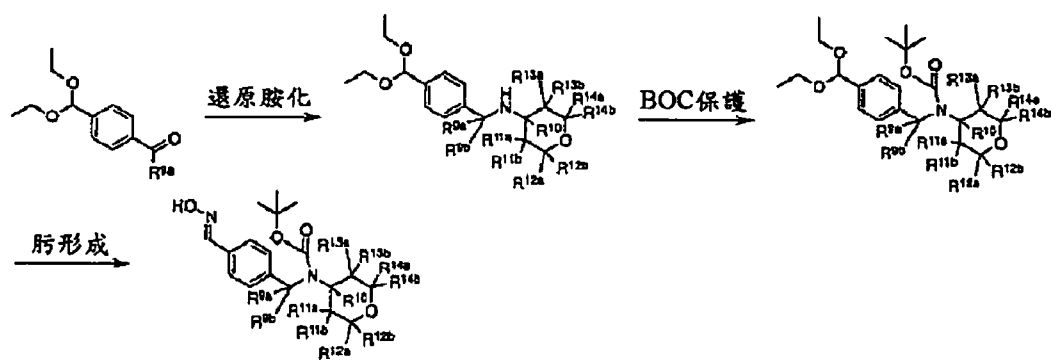
流程 K 展示另一種製備其中芳基環經氘取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如 AIBN 催化溴化之條件下用 NBS 將經適當取代之 4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氘氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如 Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氘交換將剩餘取代基轉化為氘，得到氘化之酯中間物。可在標準條件(諸如加熱，用氘於甲醇中之溶液)下將酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於 LiAlH_4 或 LiAlD_4 之試劑將醯胺還原為相應胺。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺、d3-甲胺、甲醛或 d2-甲醛)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此胺反應以得到相應胺衍生物。可用例如 Boc 基團保護此胺衍生物。可使用例如羥胺鹽酸鹽在 THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程 L：形成芳基環氘化之肟中間物



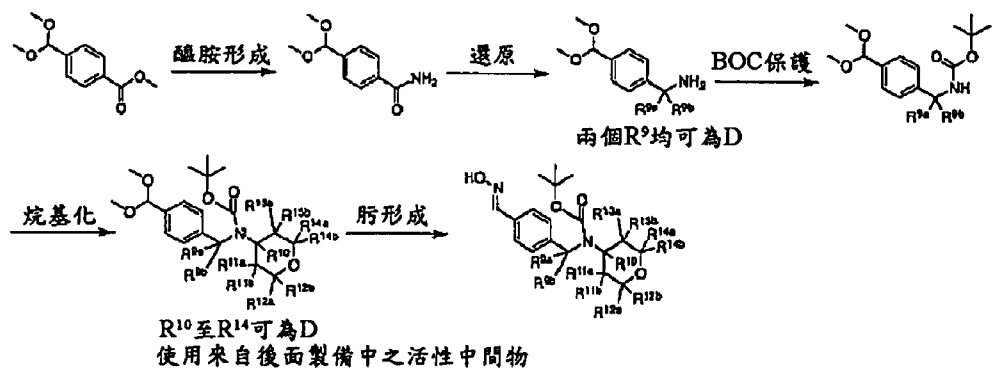
流程L展示另一種製備其中芳基環經氙取代之脞中間物之通用合成方法。可在諸如AIBN催化溴化之條件下用NBS將經適當取代之4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氙氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氙交換將剩餘取代基轉化為氙，得到氙化之酯中間物。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如氫氧化銨)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此氙化之酯中間物反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物，且在鹼性條件下使用例如NaH、LiHMDS或KHMDS將胺基甲酸酯NH烷基化，隨後用氙源(諸如MeI或 D_3CI)淬滅陰離子。可使用適合還原劑(諸如 LiBH_4 或 NaBH_4)將酯還原為相應醇。可使用諸如 MnO_2 或戴斯-馬丁高碘烷之試劑將醇氧化為醛。可使用例如羥胺水溶液將縮醛轉化為脞。

流程M：形成氙化之脞中間物



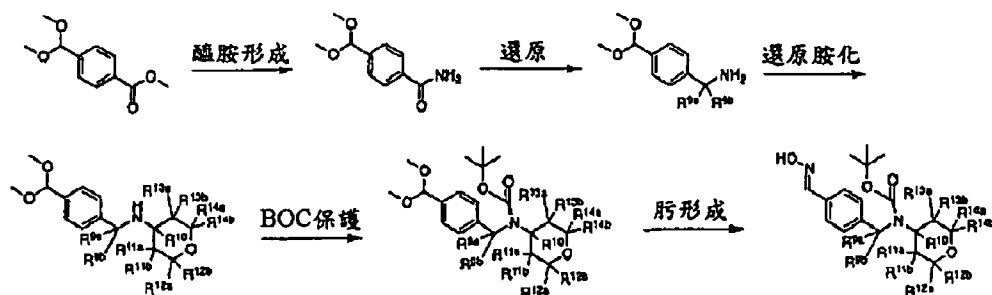
流程M展示一種製備氘化之脞中間物之通用合成方法。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺或d3-甲胺)使用還原劑(諸如NaBH₄或NaBD₄)使4-(二乙氧基甲基)苯甲醛反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物，且使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為脞。

流程N：形成氘化之脞中間物



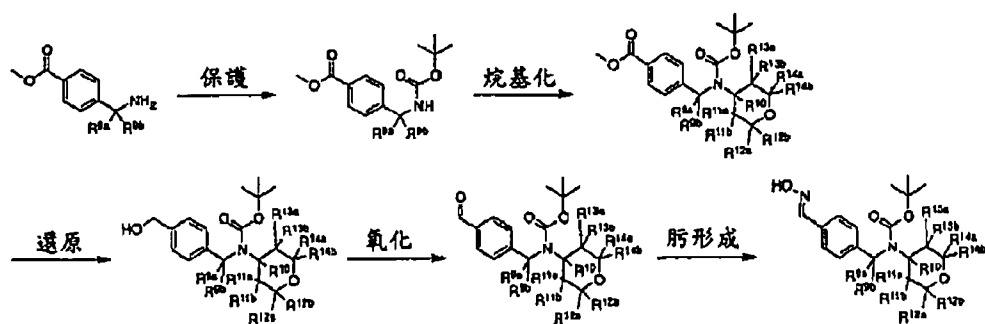
流程N展示另一種製備氘化之脞中間物之通用合成方法。可在標準條件(諸如加熱，用氨於甲醇中之溶液)下將4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯之酯官能基轉化為相應一級鹽胺。可使用不限於LiAlH₄或LiAlD₄之試劑將鹽胺還原為相應胺。可用例如Boc基團保護此胺。可在鹼性條件下使用例如NaH、LiHMDS或KHMDS將胺基甲酸酯NH烷基化，隨後用氘源(諸如MeI或D₃CI)淬滅陰離子。可使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為脞。

流程 O：形成氘化之脞中間物



流程 O 展示另一種製備氘化之脞中間物之通用合成方法。可在標準條件(諸如加熱，用氫於甲醇中之溶液)下將 4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯之酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於 LiAlH_4 或 LiAlD_4 之試劑將醯胺還原為相應胺。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺、d3-甲胺、甲醛或 d2-甲醛)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此胺反應以得到相應胺衍生物。可用例如 Boc 基團保護此胺衍生物。可使用例如羥胺鹽酸鹽在 THF/水中將縮醛轉化為脞。

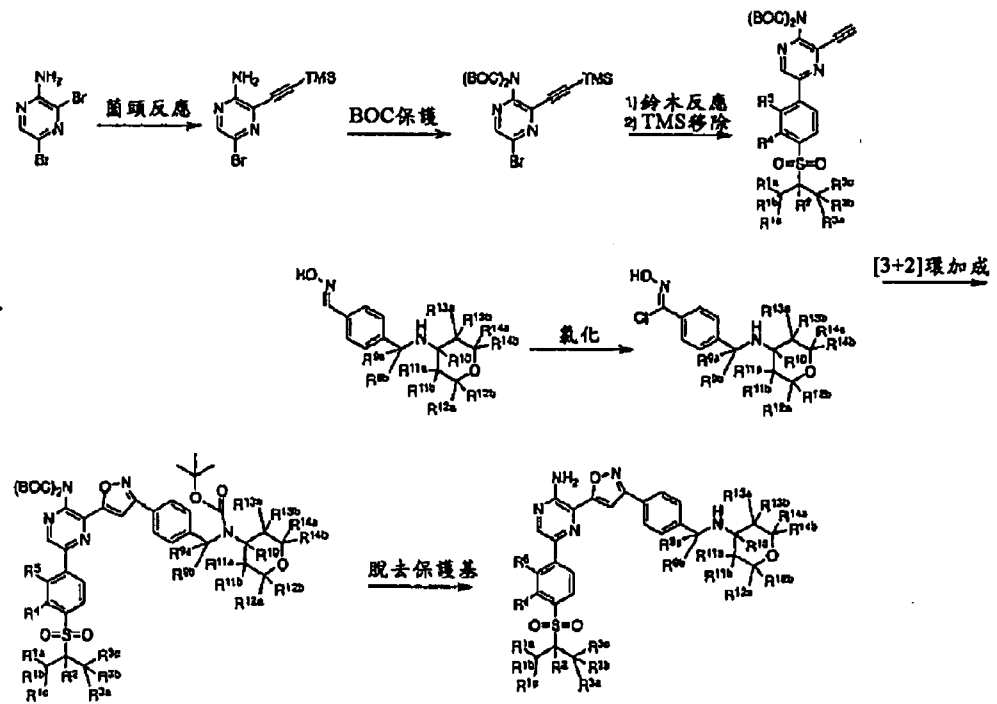
流程 P：形成氘化之脞中間物



流程 P 展示另一種製備氘化之脞中間物之通用合成方法。可用例如 Boc 基團保護 4-取代之苯甲胺。可在鹼性條件下使用例如 NaH 、 LiHMDS 或 KHMDS 將胺基甲酸酯 NH 烷基化，隨後用氘源(諸如 MeI 或 D_3CI)淬滅陰離子。可使用

適合還原劑(諸如 LiBH_4 或 NaBH_4)將酯還原為相應醇。可使用諸如 MnO_2 或戴斯-馬丁高碘烷之試劑將醇氧化為醛。可使用例如羥胺水溶液將縮醛轉化為肟。

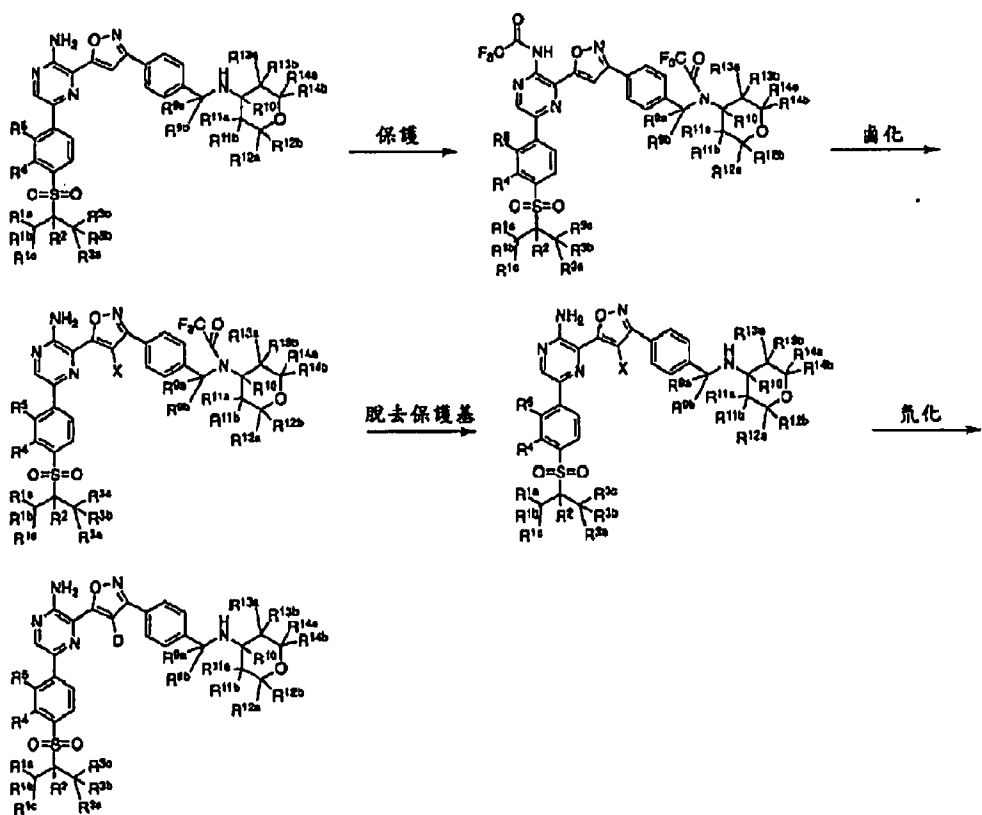
流程 Q：形成異噁唑衍生物



流程 Q 展示一種製備氘化之吡嗪-異噁唑衍生物之通用合成方法。在標準蘭頭條件下利用例如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 及 CuI 作為催化劑將 3,5-二溴吡嗪-2-胺轉化為相應矽烷基保護之炔。可隨後以例如二 Boc 衍生物形式保護吡嗪 NH_2 。在標準鈴木交叉偶合條件下使吡嗪溴化物與酮酸酯(例如上文流程 C 至 H 中所概述之酮酸酯)偶合，隨後移除矽烷基保護基，得到所要炔中間物。可使用例如 NCS 將肟(諸如流程 I 至 P 中所概述之肟)轉化為相應氯化肟。炔及氯化肟中間物可在標準條件，例如藉由添加 Et_3N 來進行 [3+2] 環加成以得到相應異噁唑。可在酸性條件(諸如 TFA ，在 DCM 中，或 HCl ，在 MeOH/DCM 中)下移除 Boc 保護基以得到氘

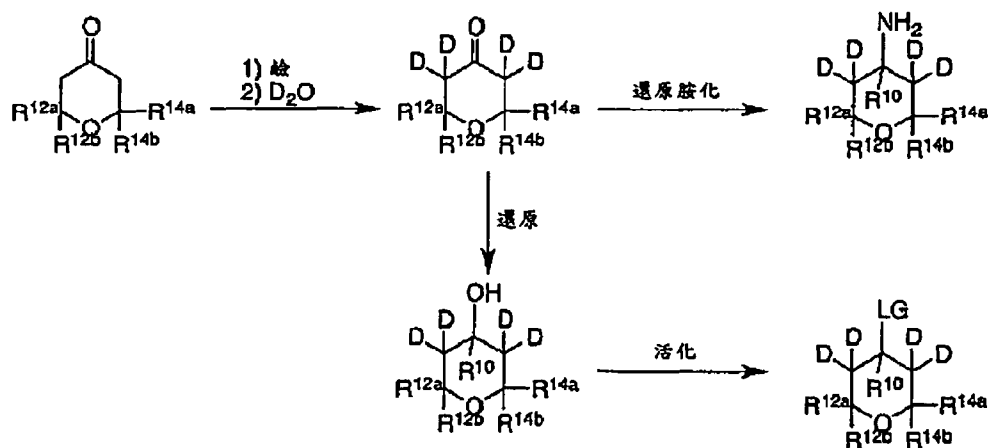
化之吡嗪異噁唑衍生物。

流程R：形成氙化之異噁唑衍生物



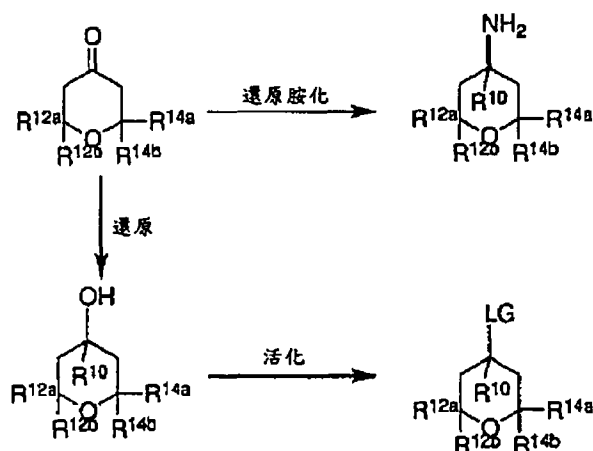
流程R展示一種製備氙化之異噁唑衍生物之通用合成方法。可在標準條件下使用三氟乙酸酐保護吡嗪 NH_2 及苯胺 NH 。用例如NIS鹵化異噁唑環，隨後在鹼性條件下移除三氟乙酸酯保護基，提供所要鹵化之中間物。隨後可在氙氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氙交換將鹵素轉化為氙。

流程S：形成氙化之嘧啶衍生物



流程S展示一種製備氘化之哌喃衍生物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理適合哌喃酮，隨後用氘源(諸如D₂O)淬滅陰離子。重複此反應直至將所要量之氘併入分子中為止。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如氫氧化銨)使用還原劑(諸如NaBH₄或NaBD₄)使此氘化之酯中間物反應以得到相應胺衍生物。或者可使用諸如LiAlH₄、NaBH₄、NaBD₄或LiAlD₄之試劑將酮還原以得到相應醇。可將醇進一步轉化為離去基，諸如甲磺酸酯或鹵化物。

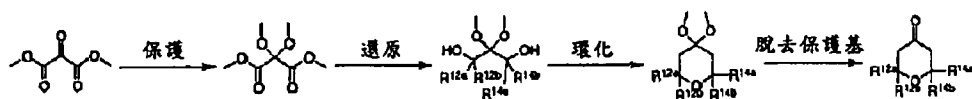
流程T：形成氘化之哌喃衍生物



流程T展示另一種製備氘化之哌喃衍生物之通用合成方法。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如氫氧化銨)使用

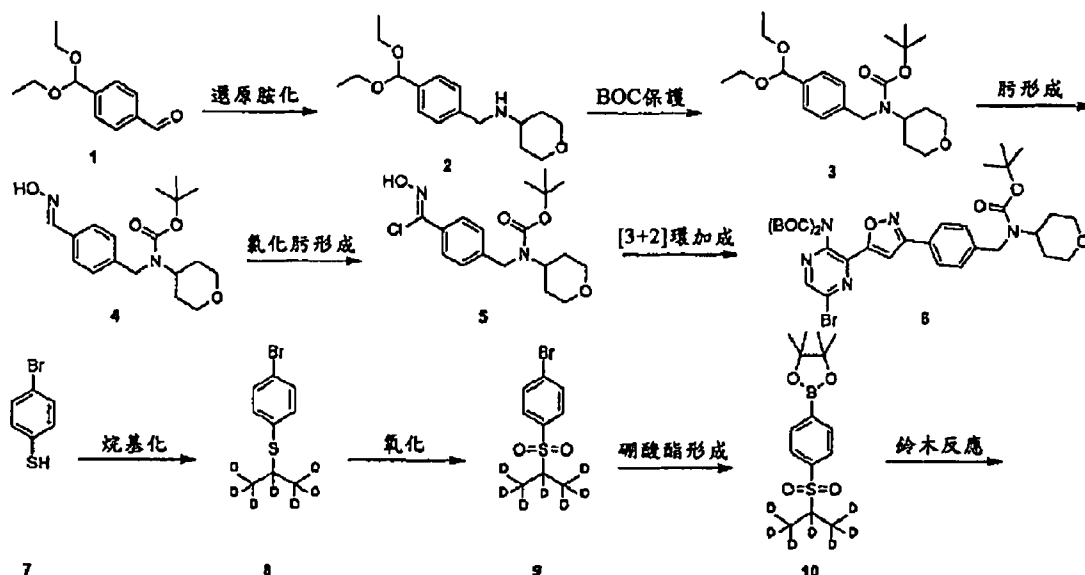
還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使適合哌喃酮反應以得到相應胺衍生物。或者可使用諸如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBD_4 或 LiAlD_4 之試劑將酮還原以得到相應醇。可將醇進一步轉化為離去基，諸如甲磺酸酯或鹵化物。

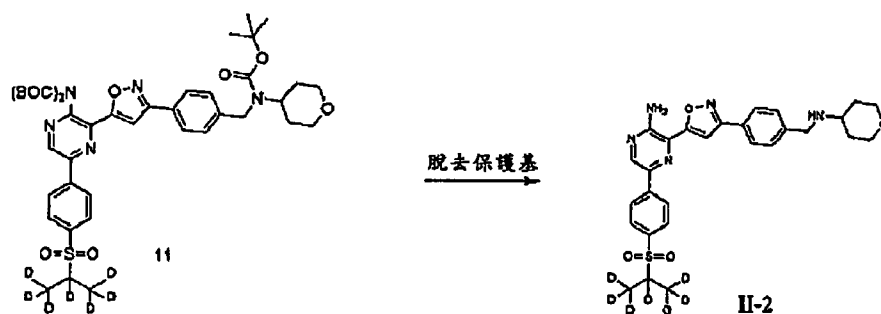
流程U：形成氘化之哌喃衍生物



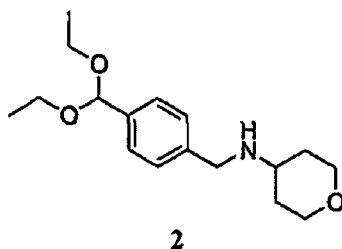
流程U展示另一種製備氘化之哌喃衍生物之通用合成方法。可以例如縮酮形式保護酮酯(諸如2-側氧基丙二酸二甲酯)。可使用諸如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBD_4 或 LiAlD_4 之試劑將酯官能基還原以得到相應二醇。可使用例如三信條件(Mitsunobu condition)使此二醇環化為受保護之哌喃衍生物。縮酮脫去保護基使得所要哌喃酮衍生物形成。

實例3：合成5-[4-[1,2,2,2-四氘-1(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]-3-[3-[4-[(四氹哌喃-4-基胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺(化合物II-2)





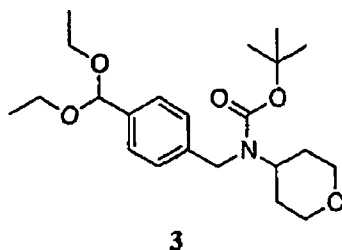
步驟 1：N-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]四氫吡喃-4-胺



在室溫下經 2 分鐘向四氫吡喃-4-胺 1 (100 g, 988.7 mmol)於 MeOH (3.922 L)中之溶液中添加 4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(196.1 g, 941.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 80 分鐘，直至醛亞胺形成完全(如藉由 NMR 觀察得知)為止。經 45 分鐘小心地添加 NaBH₄ (44.49 g, 1.176 mol)，藉助於冰浴將溫度維持於 24℃ 與 27℃ 之間。在室溫下 75 分鐘之後，反應已進行完全。用 1 M NaOH (1 L)淬滅反應混合物。將反應混合物分配於鹽水(2.5 L)與 TBDME (4 L 隨後 2×1 L)之間。用鹽水(500 mL)洗滌有機相，且在真空中濃縮。將粗混合物再溶解於 DCM (2 L)中。分離水相，經 MgSO₄乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(252.99 g, 91%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.53-3.66 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.00 (dt, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.33 (d, 2H)及 7.45 (d, 2H)

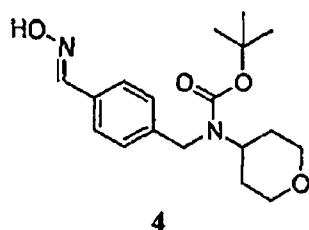
ppm ; MS (ES+) 293.9。

步驟2：*N*-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]-*N*-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯



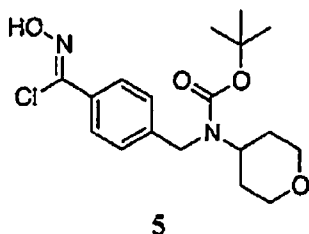
將 *N*-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]四氫哌喃-4-胺 (252.99 g, 862.3 mmol) 及 BOC 酐 (191.9 g, 202.0 mL, 879.5 mmol) 於 DCM (2.530 L) 中之溶液冷卻至 3.3°C。經 4 分鐘添加 Et₃N (89.00 g, 122.6 mL, 879.5 mmol)，將內部溫度保持低於 5°C。在添加結束之後 45 分鐘移除浴槽。且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。依序用 0.5 M 檸檬酸 (1 L)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (1 L) 及鹽水 (1 L) 洗滌反應混合物。乾燥 (MgSO₄) 有機相，過濾，且在真空中濃縮，得到無色油狀物 (372.38 g, 110% 產率)，其不經進一步純化即使用；¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.47-1.70 (m, 5H), 3.41 (br s, 2H), 3.53-3.67 (m, 4H), 3.96 (dd, 2H), 4.41 (br s, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.23 (d, 2H) 及 7.42 (d, 2H) ppm。

步驟3：*N*-[[4-羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯



將 *N*-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]-*N*-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯 (372.38 g, 946.3 mmol) 溶解於 THF (5 L) 及水 (500 mL) 中。以一份方式添加脛胺鹽酸鹽 (72.34 g, 1.041 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於 DCM (5 L) 與水之間。用水 (1 L×2) 洗滌經合併之有機萃取物。在真空中將有機相濃縮至約 2 L 之體積。經 MgSO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空中濃縮，得到黏性無色油狀物，其在真空中靜置時結晶。(334.42 g, 106%)。 ^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.47-1.69 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.97 (dd, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.85 (s, 1H) 及 8.14 (s, 1H) ppm; MS (ES+) 325.2 (M-BOC)。

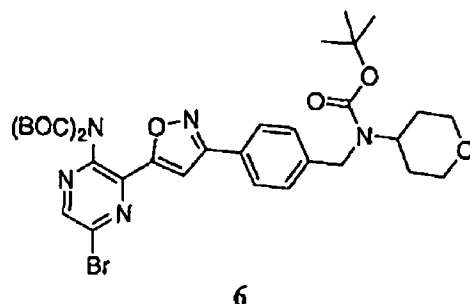
步驟 4： *N*-[[4-[氯-*N*-脛基-碳亞胺鹽基]苯基]甲基]-*N*-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯



將 *N*-[[4-脛亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯 (334.13 g, 999.2 mmol) 溶解於乙酸異丙酯

(3.0 L) 中 (將混合物升溫至 40°C 以使全部固體進入溶液中)。經 5 分鐘逐份添加 *N*-氯丁二醯亞胺 (140.1 g, 1.049 mol), 且將反應混合物加熱至 55°C (外部阻斷溫度)。在 55°C 下 45 分鐘之後, 反應已進行完全。將反應混合物冷卻至室溫。濾出固體, 且用乙酸異丙酯 (1 L) 沖洗。依序用水 (1.5 L, 5 次) 及鹽水洗滌經合併之有機萃取物, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮, 得到黏性黃色油狀物 (355.9 g, 96% 產率)。 ^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.47-1.67 (m, 5H), 3.44 (br s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 4.43 (br s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.88 (d, 2H) 及 8.97 (s, 1H) ppm。

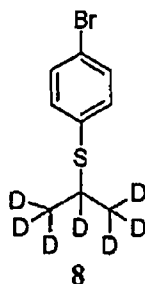
步驟 5: *N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-四氫呋喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯



在室溫下經 20 分鐘添加 Et_3N (76.97 g, 106.0 mL, 760.6 mmol) 至 *N*-(5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)-*N*-第三丁氧羰基-胺基甲酸第三丁酯 (233.0 g, 585.1 mmol) 及 *N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺醯基]苯基]甲基]-*N*-四氫呋喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯 (269.8 g, 731.4 mmol) 於 DCM (2.330 L) 中之溶液中。在添加三乙胺期間, 藉由於冰浴中冷卻混合物使放熱

穩化，隨後使反應混合物逐漸升溫達至室溫，且在室溫下攪拌混合物隔夜。依序用水(1.5 L, 3次)及鹽水洗滌反應混合物。經MgSO₄乾燥有機萃取物，過濾，且在真空中部分濃縮。添加庚烷(1.5 L)，且繼續濃縮，得到547.63 g黃橙色固體。將542.12 g固體溶解於約2體積(1 L)乙酸乙酯中。將混合物內部地加熱至74-75℃，且攪拌直至全部固體進入溶液中。經由加料漏斗緩慢添加庚烷(3.2 L)至熱溶液中，將內部溫度保持於71℃與72℃之間。在添加結束時，用一些再結晶產物對暗棕色溶液進行種晶，且使反應混合物在無任何攪拌下冷卻至室溫以使O/N結晶。濾出固體，且用庚烷(2×250 mL)沖洗，隨後在真空中乾燥，得到標題產物(307.38 g, 72%產率)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.30 (s, 27H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.63 -1.75 (m, 2H), 3.26 -3.35 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.98 (d, 2H)及9.04 (s, 1H)。

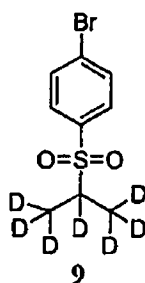
步驟6：1-溴-4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]硫基-苯



在0℃下逐份添加氫化鈉(246.5 mg, 6.163 mmol)至4-溴基苯硫酚7 (970.9 mg, 5.135 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中。在此溫度下攪拌15分鐘之後，添加

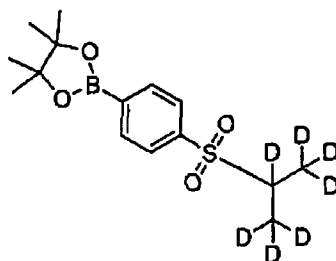
1,1,1,2,3,3,3-七氫-2-碘-丙烷 (1 g, 5.649 mmol)，且使反應物經18小時升溫至環境溫度。藉由添加水來淬滅反應，且攪拌混合物10分鐘。用乙醚(×3)萃取混合物，且用水(×2)、鹽水(×2)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮，得到副標題化合物，其假定為100%產率及純度、不進一步純化即直接使用；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.48-7.55 (m, 2H)及7.25-7.37 (m, 2H) ppm。

步驟7：1-溴-4-[1,2,2,2-四氫-1-(四氫甲基)乙基]磺酰基-苯



在0℃下逐份添加 mCPBA (2.875 g, 12.83 mmol)至1-溴-4-[1,2,2,2-四氫-1-(四氫甲基)乙基]硫基-苯(1.223 g, 5.134 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中，且使反應物經17小時升溫至環境溫度。用1 M NaOH水溶液(×2)、Na₂S₂O₃飽和水溶液(×3)、鹽水(×1)洗滌混合物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion，80 g管柱，用0至40% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題化合物(1.19 g, 86%產率)；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.77-7.81 (m, 2H)及7.88-7.92 (m, 2H) ppm。

步驟8：4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]-1,3,2-二氧硼啉

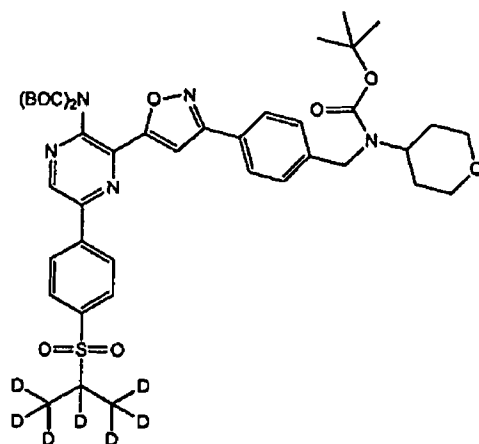


10

添加 Pd(dppf)Cl₂.DCM (179.8 mg, 0.2202 mmol) 至 1-溴-4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基-苯 (1.19 g, 4.404 mmol)、雙(二頻那醇根基)二硼 (1.342 g, 5.285 mmol) 及 KOAc (1.296 g, 13.21 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 中之攪拌懸浮液中。經由 5×氬氣/真空循環將反應物置於氬氣氛圍下，且在 80°C 下加熱混合物 4.5 小時。將反應物冷卻至環境溫度，且在真空中移除溶劑。將殘餘物分配於 Et₂O 與水之間，且分離各層。乾燥 (MgSO₄) 有機層，過濾，且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 30% EtOAc/石油醚 (35 mL) 中，且添加 1.2 g Florosil。攪拌混合物 30 分鐘，隨後過濾，用其他等分試樣之 30% EtOAc/石油醚 (×3) 洗滌固體。在真空中濃縮濾液，且自 10% EtOAc/石油醚濕磨。藉由過濾來分離所得固體，用石油醚洗滌，且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之副標題化合物 (1052.1 mg, 75% 產率)；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.33 (s, 12H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H) 及 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H) ppm。

步驟9：N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-6-[4-[1,2,2,2-

四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯

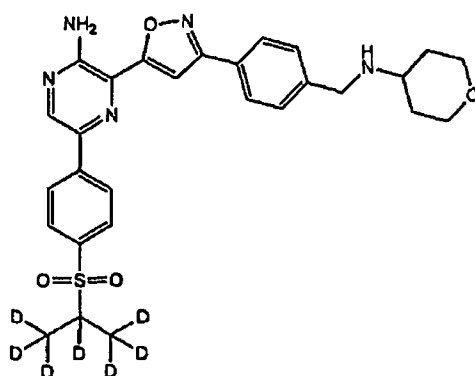


11

將 *N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯 (200 mg, 0.2737 mmol) 及 4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(三氘甲基)乙基]磺醯基苯基]-1,3,2-二氧硼啉 (95.53 mg, 0.3011 mmol) 懸浮於 MeCN (2.000 mL)/水 (2.000 mL) 中，且添加 Na₂CO₃ (273.7 μL, 2 M, 0.5474 mmol)。用 3× 氮氣 / 真空循環將反應物脫氣。添加 Pd(tBu₃P)₂ (13.99 mg, 0.02737 mmol)，且再將反應物脫氣 3 次，隨後將其加熱至 65°C 持續 18 小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用 EtOAc/水稀釋。用 EtOAc (×1) 萃取水層，且乾燥 (MgSO₄) 經合併之有機萃取物，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (ISCO Companion, 40 g 管柱，用 0 至 25% EtOAc/石油醚溶離，裝載於 DCM 中) 來純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之副標題產物 (152.3 mg, 66% 產率)；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.31 (s, 18H) 1.31-1.45

(m, 9H), 1.52 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.70 (ddd, $J=11.5, 10.8, 2.8$ Hz, 2H), 3.27-3.30 (m, 3H), 3.85 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)及 9.52 (s, 1H) ppm ; MS (ES+) 741.1 (M-BOC)。

步驟 10：5-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]-3-[3-[4-[(四氹哌喃-4-基胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺(化合物 II-2)



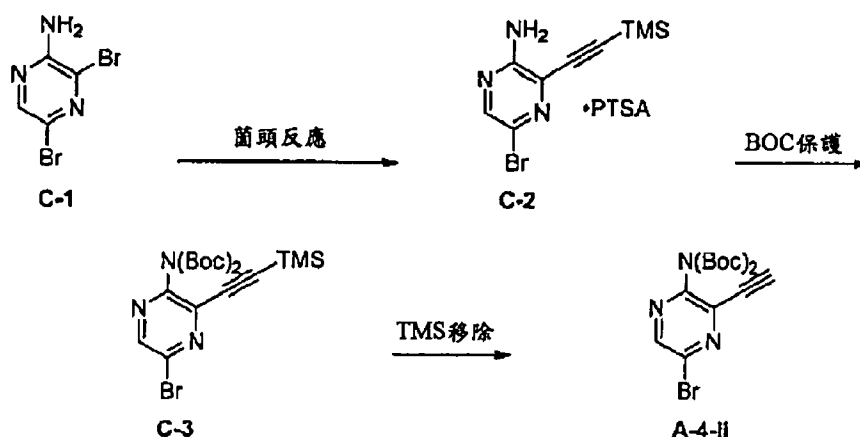
II-2

添加 3 M HCl 之 MeOH 溶液 (1 mL, 3 M, 3.000 mmol) 至 N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-6-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氹哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯 (152 mg, 0.1807 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之攪拌溶液中，且在回流下加熱反應物 16 小時。將反應物冷卻至環境溫度，且藉由過濾來分離所得沈澱物，得到呈黃色固體狀之標題化合物之二鹽酸鹽 (80.5 mg, 73% 產率)； ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.66 (ddd, $J=14.0, 10.1, 2.8$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.96

(dd, $J=10.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.97 (s, 1H)及9.10 (s, 2H) ppm; MS (ES+) 541.3。

合成中間物

流程V：合成中間物 A-4-ii



可根據流程C中概述之步驟來製造式A-4-ii化合物。菌頭偶合反應在此項技術中已知(參見例如Chem. Rev. 2007, 874-922)。在一些實施例中，適合菌頭偶合條件包含添加1當量式C-1化合物、1當量TMS-乙炔、0.010當量Pd(PPh₃)₂Cl₂、0.015當量CuI及1.20當量NMM之異丙醇溶液。可藉由添加水至醇反應混合物中來分離產物。

可藉由將胺溶解於常見有機溶劑中且添加酸來形成產物之胺鹽。適合溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)、酯(例如EtOAc、IPAC)及其他非質子性溶劑。適合酸之實例包括(但不限於)HCl、H₃PO₄、H₂SO₄、MSA及PTSA。在一些實施例中，溶劑為IPAC，且

酸為PTSA。在一些實施例中，在適合溶劑及適合鹼存在下將酸加成鹽轉化回游離胺鹼。適合溶劑包括(但不限於)EtOAc、IPAC、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿、2-MeTHF，且適合鹼包括(但不限於)NaOH、NaHCO₃、Na₂CO₃、KOH、KHCO₃、K₂CO₃或CS₂CO₃。在一些實施例中，適合溶劑為EtOAc，且適合鹼為KHCO₃。

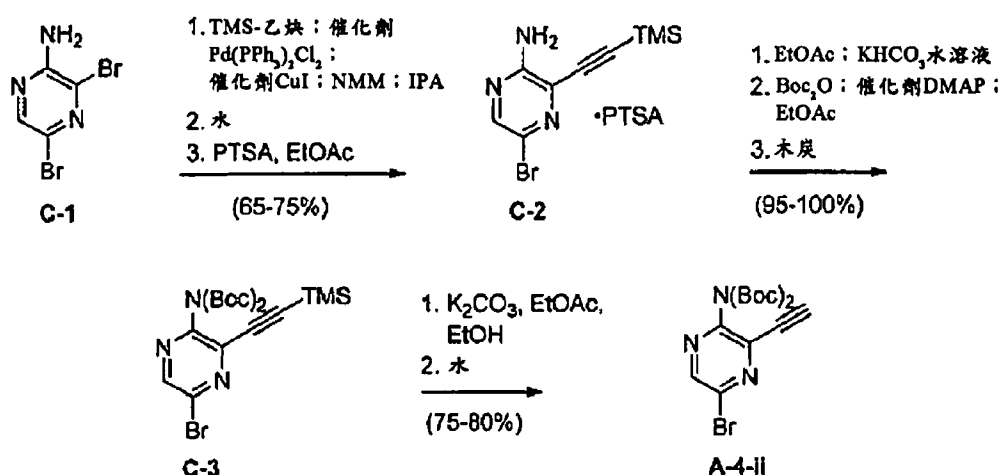
用各種胺保護基(諸如Boc(第三丁氧羰基))保護化合物C-2之胺。Boc保護基之引入在此項技術中已知(參見例如Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene及Wuts)。在一些實施例中，適合條件包括添加1.00當量胺、2.10當量二碳酸二第三丁酯及0.03當量DMAP之EtOAc溶液。

藉由用金屬清除劑(矽膠、官能化樹脂、木炭)處理來達成Pd之還原。在一些實施例中，適合條件包括添加木炭。

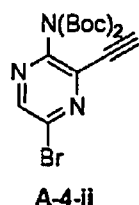
可經由熟習此項技術者已知之條件來移除化合物C-3上之TMS(三甲基矽烷基)保護基。在一些實施例中，TMS移除條件包含使TMS保護之化合物與適合鹼於適合溶劑中反應。適合溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)、酯(例如EtOAc、IPAC)、其他非質子性溶劑及醇溶劑(例如MeOH、EtOH、iPrOH)。適合鹼之實例包括(但不限於)(例如NaOH、KOH、K₂CO₃、Na₂CO₃)。在某些實施例中，適合條件包含添加1.00當量TMS保護之乙炔、1.10當量K₂CO₃、EtOAc及EtOH。在一些實施例中，在反

應中最後添加醇溶劑(諸如 EtOH)。在一些實施例中，藉由添加水來分離產物乙炔。

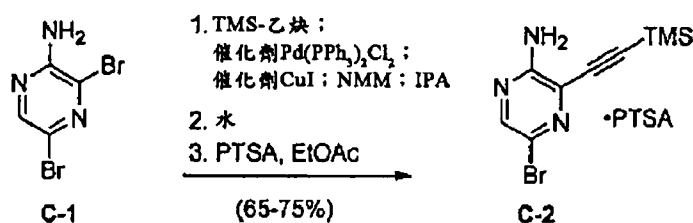
流程 VV：實例合成化合物 A-4-ii



實例 4：合成化合物 A-4-ii



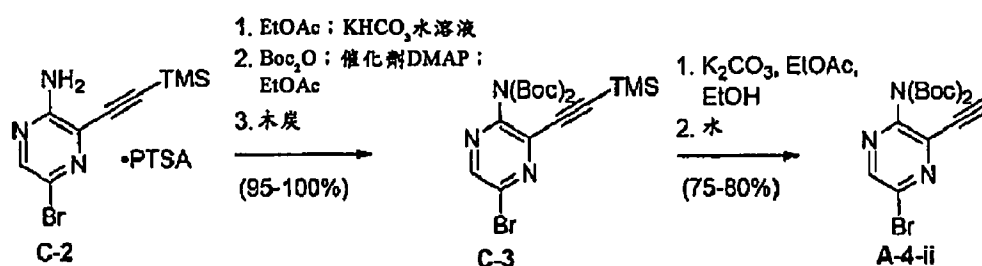
步驟 1：製備 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(化合物 C-2)



將異丙醇(8.0 L)饋入反應器中，攪拌且用 N₂ 流充氣。在 N₂ 氛圍下添加 3,5-二溴吡嗪-2-胺(化合物 C-1)(2000 g, 7.91 莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 g, 0.079 莫耳)、CuI (23 g, 0.119 莫耳)及 NMM (1043 mL, 9.49 莫耳)至反應器中。將反應溫度調節至 25℃。藉由進行至少三個真空/N₂ 淨化循環用 N₂

淨化反應器。將TMS-乙炔(1.12 L, 7.91莫耳)饋入反應混合物中，且將反應溫度維持低於30℃。當反應完全時，使反應混合物之溫度降低至15℃，隨後添加水(10 L)且攪拌至少2小時。藉由過濾來收集固體，用1:1 IPA/水(2×6 L)洗滌固體。在真空下乾燥濾餅，隨後將其饋入反應器中，且溶解於EtOAc (12.5 L)中。將PTSA水合物(1.28 kg, 6.72 mol)以固體形式饋入反應器中。在環境溫度下攪拌混合物至少5小時，隨後藉由過濾來收集固體，相繼用1:1庚烷/EtOAc (3.5 L)及庚烷(3.5 L)洗滌。乾燥濾餅，得到呈PTSA鹽形式之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(化合物C-2)(2356 g, 67%產率, 98.9面積%純度, 藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)。

步驟2及3



步驟2：製備N-第三丁氧基羰基-N-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(化合物C-3)

將5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(化合物C-2)PTSA鹽3 (2350 g, 5.31 mol)於EtOAc (11.5 L)中之溶液與20% w/w KHCO₃水溶液(4.5 kg, 1.5當量)一起攪拌至少30

分鐘。分離各層，且濃縮有機層，隨後將其溶解於EtOAc (7 L)中，且添加至反應器中。添加DMAP (19.5 g, 0.16 mol)，隨後緩慢添加Boc₂O (2436 g, 11.16 mol)於EtOAc (3 L)中之溶液。攪拌反應物至少30分鐘以確保完全反應，隨後添加活性木炭(Darco G-60, 720 g)及矽藻土(720 g)，且攪拌至少2小時。過濾混合物，用EtOAc (2×1.8 L)洗滌固體墊。濃縮濾液，得到*N*-第三丁氧羰基-*N*-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(化合物C-3)，其直接用於下一步驟中。

步驟3：製備*N*-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-*N*-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(化合物A-4-ii)

相繼將K₂CO₃ (811 g, 5.87 mol)及化合物C-3 (2300 g, 4.89 mol)溶解於EtOAc (4.6 L)中之溶液饋入反應器中，開始攪拌。緩慢添加EtOH (9.2 L)，且攪拌混合物至少1小時以確保反應完全，隨後添加水(4.6 L)，且攪拌至少2小時。藉由過濾來收集固體，且相繼用1:1 EtOH/水(4.6 L隨後2.3 L)及EtOH (2.3 L)洗滌。乾燥濾餅，得到*N*-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-*N*-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(化合物A-4-ii)(1568 g, 78%產率, 97.5面積%，藉由HPLC測知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.42 (s, 18H)。

化合物I-1之固體形式

以多種固體形式製備化合物I-1，該等形式包括鹽及水合物。申請者在本文中描述化合物I-1之五種新穎固體形

式，其提供於以下表 S-1 中：

表 S-1

實例	形式	化學計算量
實例4	化合物I-1游離鹼	N/A
實例5	化合物I-1·鹽酸	1:1
實例6	化合物I-1游離鹼水合物	---
實例7	化合物I-1·2鹽酸·1.5 H ₂ O	1:2:1.5
實例8	化合物I-1·鹽酸水合物	---

實例4：化合物I-1(游離鹼)

可根據實例1步驟7及實例2步驟9中所述之方法來形成化合物I-1游離鹼。

化合物I-1(游離鹼)之XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管Cu源及 Vantec PSD偵測器(布魯克AXS, Madison, WI, Asset V014333)之Bruker D8 Advance繞射儀記錄化合物I-1之XRPD圖案。在40 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於矽固持器中。以QL掃描模式在4°-45° 2 θ 範圍內記錄資料，步長為0.0140°，且停留時間為每步1秒。使用0.2 mm之固定發散狹縫。圖1A展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-1之代表性XRPD峰：

XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
1	5.4	56.2
2*	11.6	27.2
3	13.4	19.8
4*	14.3	83.9
5	14.9	41.1
6	15.9	54.2
7	16.3	21.4
8	16.9	28.1

XRPD峰	角($2\theta \pm 0.2$)	強度%
9	17.7	17.2
10*	18.4	20.9
11	20.4	14.4
12	20.9	100.0
13	21.3	38.8
14*	22.4	52.7
15	23.0	27.6
16	24.0	21.2
17	24.6	25.4
18	25.3	29.0
19	25.8	11.1
20	26.6	48.9
21	27.4	65.2
22*	27.9	34.6
23	29.0	19.9
24	31.7	11.8
25	34.2	12.4
26	36.3	10.3
27	37.1	16.3
28	38.7	12.0

化合物 I-1 游離鹼之熱分析

可使用 TA Instrument TGA Q5000 (Asset V014258) 進行化合物 I-1 游離鹼之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。添加樣品 (8.040 mg) 至預稱皮重之鋁罐中，且以每分鐘 10°C 將其自環境溫度加熱至 350°C 。圖 2A 中所見之 TGA 結果展示在熔融或熱降解之前極少觀測之重量損失。自環境溫度至 250°C ，重量損失為 0.4368%。

化合物 I-1 游離鹼之差示掃描熱量測定

可使用 TA Instrument DSC Q200 (Asset V005642) 量測化合物 I-1 游離鹼之差示掃描熱量測定。將樣品 (4.000 mg) 稱重至經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘 10°C 將其自環境溫度加熱至 350°C 。圖 3A 中所見之 DSC 結果展示觀測到兩個吸熱峰，一個在 184°C 下 (起始溫度為 180°C ，焓為 28

J/g)且另一個在219℃下(起始溫度為218℃，焓為82 J/g)。

化合物I-1游離鹼之晶體結構

將化合物I-1游離鹼(40 mg)稱重至閃爍瓶中。添加DCM(2.5 mL)，且將系統渦旋30秒。用0.45 μm PTFE注射器端過濾器過濾所得溶液。隨後添加正庚烷(100 μL)至溶液中。使溶液於溶劑箱中蒸發8天。

將刀片狀晶體安置於MicroMount上，且在室溫下使其位居具有Cu K α 輻射之Broker APEX II CCD繞射儀中央。

晶體展示具有P-1空間群之三斜晶胞。晶格參數為 $a=6.7319(2)$ Å， $b=12.3762(3)$ Å， $c=17.2422(4)$ Å， $\alpha=77.438(1)^\circ$ ， $\beta=88.865(1)^\circ$ ， $\gamma=81.271(1)^\circ$ ，晶胞體積= $1385.78(6)$ Å³。在不對稱單元中存在一個完全有序分子。兩個鄰近分子藉由H鍵成對，得到R 2,2(8)圖集。該等對以3.4 Å之距離堆疊。

實例5：化合物I-1·鹽酸

可藉由將化合物I-1游離鹼(水(0.5))(20.0 g，36.86 mmol)懸浮於丙酮(160.0 mL)及水(20.0 mL)中來形成化合物I-1之單鹽酸鹽。添加HCl(20.28 mL，2.0 M，40.55 mmol)，且在30℃下攪拌反應物隔夜。藉由過濾來收集固體，且用丙酮/水(4/1，50 mL)(2×)及隨後丙酮(50 mL)洗滌濾餅。隨後將固體風乾且真空乾燥(20托/N₂放氣/55℃)，得到19.13 g(91%)呈精細黃色粉末狀之化合物I-1·鹽酸。

化合物I-1鹽酸之XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管Cu源及Vantec

PSD偵測器(布魯克AXS, Madison, WI, Asset V014333)之Bruker D8 Advance繞射儀記錄化合物I-1·鹽酸之XRPD圖案。在40 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於矽固持器中。以QL掃描模式在 4° - 45° 2θ 範圍內記錄資料,步長為 0.0140° ,且停留時間為每步1秒。使用0.2 mm之固定發散狹縫。圖1B展示樣品之X射線粉末繞射圖,其為結晶原料藥之特徵。化合物I-1·鹽酸之代表性XRPD峰:

XRPD峰	角($2\theta \pm 0.2$)	強度%
1	4.3	13.5
2	10.7	13.1
3*	12.9	19.0
4	14.8	12.3
5*	15.3	36.1
6*	15.6	34.2
7	17.2	26.9
8	17.5	45.0
9*	18.2	32.3
10	18.9	34.7
11	20.1	10.6
12	20.5	28.4
13	20.9	55.9
14	21.3	22.8
15	21.9	12.3
16	22.6	15.8
17*	23.3	23.7
18	24.0	17.7
19	24.5	29.7
20	25.4	21.2
21	26.0	40.0
22	26.6	14.5
23	27.0	29.2
24	27.5	100.0
25	29.9	20.0
26	30.3	13.1
27	32.2	11.8
28	33.6	14.7
29	35.2	18.2
30	36.2	12.4

XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
31	37.3	14.1
32	39.0	10.9
33	39.5	11.7

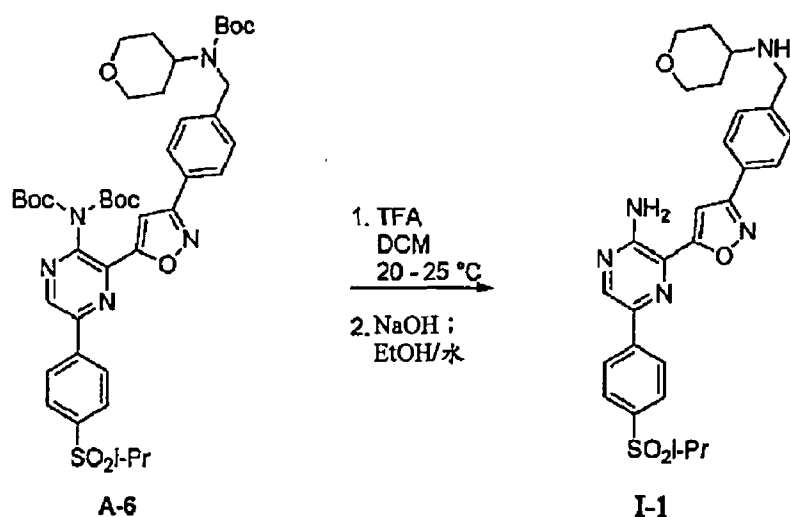
化合物 I-1·鹽酸之熱分析

可使用 TA Instrument TGA Q5000 (Asset V014258) 進行化合物 I-1·鹽酸之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。添加樣品 (9.517 mg) 至預稱皮重之鋁罐中，且以每分鐘 10°C 將其自環境溫度加熱至 350°C。圖 2B 中所見之 TGA 結果展示在熔融或熱降解之前極少觀測之重量損失。自環境溫度至 250°C，重量損失為 0.7311%。

化合物 I-1·鹽酸之差示掃描熱量測定

使用 TA Instrument DSC Q200 (Asset V005642) 量測化合物 I-1·鹽酸之差示掃描熱量測定。將樣品 (3.920 mg) 稱重至經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘 10°C 將其自環境溫度加熱至 350°C。圖 3B 中所見之 DSC 結果展示即將在降解之前在 313°C 下 (起始溫度為 302°C) 之單一吸熱峰。

實例 6：化合物 I-1 游離鹼水合物



在環境溫度 (20°C，於 DCM (10.0 mL) 中) 下攪拌化合物 A-

6 (10.0 g, 11.99 mmol)之懸浮液。經2分鐘添加TFA (27.34 g, 18.47 mL, 239.8 mmol), 且懸浮液變為溶液。在80°C下伴有緩慢N₂流加熱溶液以移除剩餘DCM。經2分鐘用水(100.0 mL)稀釋反應混合物, 且其在數分鐘之後變為懸浮液。經1小時逐滴添加NaOH (149.9 mL, 2.0 M, 299.8 mmol), 且使反應物冷卻至環境溫度, 且攪拌隔夜。藉由過濾來收集固體, 且用水(20.00 mL)(2×)隨後EtOH (20.00 mL)(2×)洗滌濾餅, 隨後風乾且真空乾燥(50°C/20托), 得到6.03 g (94%)呈精細黃色粉末狀之化合物I-1水合物。

化合物I-1游離鹼水合物之XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管源及Hi-Star面積偵測器(Bruker AXS, Madison, WI, Asset V012842)之Bruker D8 Discover繞射儀獲得化合物I-1水合物之XRPD圖案。在40 kV之電壓及35 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於鎳固持器中。登記兩個框架, 暴露時間為各120秒。隨後在4.5°-22.4°及21°-39° 2 θ 範圍內以0.02°之步長整合資料框架, 且將其合併成一個連續圖案。圖1C展示樣品之X射線粉末繞射圖, 其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-1游離鹼水合物之代表性XRPD峰

XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
1	5.6	59.9
2*	8.1	72.6
3*	9.4	42.4
4	13.8	47.3
5*	14.6	100.0
6	15.8	45.2
7	17.3	56.4
8	17.9	52.2

XRPD峰	角($2\theta \pm 0.2$)	強度%
9*	19.2	97.8
10*	19.7	51.6
11	20.0	77.3
12	20.8	41.8
13	25.0	29.1
14	26.9	53.0
15	28.0	31.8
16	29.9	23.1

化合物 I-1 游離鹼水合物之熱重分析

使用 TA Instrument TGA Q5000 (Asset V014258) 進行化合物 I-1 水合物之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。添加樣品 (5.667 mg) 至預稱皮重之鋁罐中，且以每分鐘 5°C 將其自環境溫度加熱至 375°C 。圖 2C 中所見之 TGA 結果展示 0.95% 之早期重量損失。

化合物 I-1 游離鹼水合物之差示掃描熱量測定

使用 TA Instrument DSC Q200 (Asset V005642) 量測化合物 I-1 水合物之差示掃描熱量測定。將樣品 (2.500 mg) 稱重至經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘 3°C 將其自 5°C 加熱至 350°C ，每 60 秒以 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 調節。圖 3C 中所見之 DSC 結果展示觀測到兩個吸熱峰，一個在 203°C 下 (起始溫度為 198°C ，焓為 23 J/g) 且另一個在 217°C 下 (起始溫度為 213°C ，焓為 82 J/g)。

實例 7：化合物 1-1·2 鹽酸· $1.5 \text{ H}_2\text{O}$

可藉由將化合物 I-1 游離鹼 (23.58 g, 44.19 mmol) 溶解於 DCM (825.3 mL) 及 MeOH (82.53 mL) 中來製造化合物 1-1·2 鹽酸· $1.5 \text{ H}_2\text{O}$ 。將混合物冷卻至 0°C ，且經 2 分鐘添加 HCl 之 MeOH 溶液 (58.93 mL, 3 M, 176.8 mmol)。使反應混合物

升溫達至室溫隔夜。過濾混合物，且用DCM洗滌，隨後在約60℃下在高真空(0.77毫巴；Edward泵)下乾燥隔夜，得到24.79 g黃色固體。

化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之 XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管源及Hi-Star面積偵測器(Bruker AXS, Madison, WI, Asset V012842)之Bruker D8 Discover繞射儀獲得化合物I-1·2鹽酸之XRPD圖案。在40 kV之電壓及35 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於鎳固持器中。登記兩個框架，暴露時間為各120秒。隨後在4.5°-22.4°及21°-39° 2θ範圍內以0.02°之步長整合資料框架，且將其合併成一個連續圖案。圖1D展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之代表性 XRPD 峰

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
1	5.6	100.0
2*	7.0	37.9
3*	12.6	31.1
4	13.1	27.0
5*	14.0	40.3
6	15.0	45.0
7*	16.9	43.9
8	17.8	37.4
9	18.8	27.6
10	22.7	34.6
11	25.2	35.9
12*	26.1	25.2
13	26.9	33.2
14	31.6	20.4

化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之熱重分析

使用TA Instrument TGA Q500 (Asset SD001280)進行化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O之熱重分析以測定重量損失百分比

作為時間函數。添加樣品(4.836 mg)至預稱皮重之鋁罐中，且以每分鐘10℃將其自環境溫度加熱至300℃。圖2D中所見之TGA結果展示達至100℃時4.2%之重量損失，隨後達至225℃時5.1%之另一重量損失。物質具有293℃之降解起始溫度。

化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之差示掃描熱量測定

使用 TA Instrument DSC Q2000 (Asset SD001279) 量測化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之差示掃描熱量測定。將樣品(4.033 mg)稱重至經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘10℃將其自25℃加熱至285℃。圖3D中所見之DSC結果展示在215℃(起始溫度為195℃)、247℃(起始溫度為246℃)及273℃(起始溫度為267℃)下之三個寬吸熱熔融事件。

化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之 CHN 元素分析

在 Medac LTD, UK 進行化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之 CHN 元素分析。CHN 結果表明為二鹽酸鹽 1.5 水合物。

元素	C	H	N	S	Cl
理論%	53.08	5.73	11.05	5.06	11.19
實驗值1 %	53.36	5.44	11.08	4.96	10.93
實驗值2 %	53.37	5.37	11.13	5.04	10.89

實例 8：化合物 I-1·鹽酸水合物

可藉由使化合物 I-1 游離鹼(300 mg)於乙腈(3.0 mL)中2至5分鐘來製造化合物 I-1·鹽酸水合物。隨後添加1 N HCl 水溶液(562.2 µL)，且在室溫下攪拌懸浮液72小時。隨後離心懸浮液，且分離殘餘固體，且在室溫真空烘箱中乾燥隔夜。

化合物 I-1·鹽酸水合物之 XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管源及 Hi-Star 面積偵測器 (Bruker AXS, Madison, WI, Asset V012842) 之 Bruker D8 Discover 繞射儀獲得化合物 I-1·鹽酸水合物之 XRPD 圖案。在 40 kV 之電壓及 35 mA 之電流下操作 X 射線產生器。將粉末樣品置於鎳固持器中。登記兩個框架，暴露時間為各 120 秒。隨後在 4.5°-22.4° 及 21°-39° 2 θ 範圍內以 0.02° 之步長整合資料框架，且將其合併成一個連續圖案。圖 1E 展示樣品之 X 射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物 I-1·鹽酸·水合物之代表性 XRPD 峰

XRPD 峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
1	4.7	34.4
2*	7.7	79.8
3	11.8	26.2
4	14.0	100.0
5	14.8	59.9
6	15.2	32.2
7*	16.2	49.1
8	16.6	26.1
9	17.2	29.8
10	17.9	39.9
11	18.7	50.3
12*	19.0	28.9
13*	19.8	61.3
14	20.5	25.3
15	21.8	19.7
16	22.7	35.1
17*	23.4	39.4
18	23.7	28.9
19	24.5	26.5
20	25.7	23.2
21	26.8	50.8
22	27.6	31.5
23	29.0	22.0
24	29.9	24.0



XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
25	30.4	20.1
26	32.0	17.0
27	32.6	22.4
28	33.3	16.0
29	33.8	14.7
30	36.1	16.0

化合物 I-1·鹽酸水合物之熱重分析

使用 TA Instrument TGA Q500 (Asset V014840) 進行化合物 I-1·鹽酸水合物之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。添加樣品 (3.648 mg) 至預稱皮重之鋁罐中，且以每分鐘 10°C 將其自環境溫度加熱至 300°C。圖 2E 展示 TGA 結果為在加熱至 100°C 後出現 7.5% 之重量損失，其對應於約 2.3 莫耳當量之水。

使用 TA Instrument DSC Q200 (Asset V005642) 量測化合物 I-1·鹽酸水合物之差示掃描熱量測定。將樣品 (3.340 mg) 稱重至經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘 2°C 將其自 20°C 加熱至 250°C，每 60 秒以 $\pm 1^\circ\text{C}$ 調節。圖 3E 展示 DSC 結果為在 58°C 下之寬吸熱峰，其對應於 TGA 中所觀測到之重量損失。亦在 192-196°C 下存在放熱峰。

實例 9：細胞 ATR 抑制分析：

使用免疫螢光顯微分析來偵測經羥基脲處理之細胞中之 ATR 受質組蛋白 H2AX 的磷酸化，從而篩檢化合物抑制細胞內 ATR 之能力。將 HT29 細胞以每孔 14,000 個細胞塗佈於 96 孔黑色成像盤 (BD 353219) 中補充有 10% 胎牛血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100 稀釋之青黴素/鏈黴素溶液 (Sigma P7539) 及 2 mM L-麩醯胺酸 (Sigma G7513) 的麥氏

(McCoy's)5A培養基(Sigma M8403)中，且在37℃下在5% CO₂中使其附著隔夜。隨後將化合物添加至細胞培養基中，其自25 μM最終濃度以3倍連續稀釋，且在37℃下在5% CO₂中培育細胞。15分鐘之後，添加羥基脲(Sigma H8627)至2 mM最終濃度。

在用羥基脲處理45分鐘之後，於PBS中洗滌細胞，將其於用PBS稀釋之4%甲醛(Polysciences Inc 18814)中固定10分鐘，於0.2% Tween-20之PBS溶液(洗滌緩衝液)中洗滌，且於0.5% Triton X-100之PBS溶液中使其具滲透性持續10分鐘，均在室溫下進行。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞一次，且在室溫下於用洗滌緩衝液(阻斷緩衝液)稀釋之10%山羊血清(Sigma G9023)中阻斷30分鐘。為偵測H2AX磷酸化程度，隨後在室溫下於用阻斷緩衝液按1:250稀釋之初級抗體(小鼠單株抗磷酸化組蛋白H2AX Ser139抗體；Upstate 05-636)中培育細胞1小時。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞五次，之後在室溫下在暗處於二級抗體(山羊抗小鼠Alexa Fluor 488結合抗體；Invitrogen A11029)與Hoechst染料(Invitrogen H3570)分別用洗滌緩衝液按1:500及1:5000稀釋之混合物中將其培育1小時。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞五次，且最後在成像之前添加100 μL PBS至各孔中。

分別使用BD Pathway 855生物成像器及Attovision軟體(BD Biosciences, 1.6/855版)來定量磷酸化H2AX Ser139及DNA染色，從而針對Alexa Fluor 488及Hoechst強度使細胞

成像。隨後使用 BD Image Data Explorer 軟體 (BD Biosciences, 2.2.15 版) 計算各孔之 20× 放大率下的 9 個影像之綜合圖中磷酸化 H2AX 陽性核之百分比。磷酸化 H2AX 陽性核被定義為 Alexa Fluor 488 強度為未用羥基脲處理之細胞的平均 Alexa Fluor 488 強度之 1.75 倍的相關 Hoechst 陽性區域。最終將 H2AX 陽性核之百分比針對各化合物之濃度作圖，且使用 Prism 軟體 (Macintosh 之 GraphPad Prism 3.0cx 版, GraphPad Software, San Diego California, USA) 測定細胞內 ATR 抑制之 IC50。

亦可根據此項技術中已知之其他方法來測試本文所述之化合物 (參見 Sarkaria 等人, 「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine」: *Cancer Research* 59: 4375-5382 (1999); Hickson 等人, 「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」 *Cancer Research* 64: 9152-9159 (2004); Kim 等人, 「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」 *The Journal of Biological Chemistry*, 274(53): 37538-37543 (1999); 及 Chiang 等人, 「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family」 *Methods Mol. Biol* 281: 125-41 (2004))。

實例 10：ATR 抑制分析：

可使用放射性磷酸酯併入分析來篩檢化合物抑制ATR激酶之能力。於50 mM Tris/HCl (pH 7.5)、10 mM MgCl₂及1 mM DTT之混合物中進行分析。最終受質濃度為10 μM [γ -³³P]ATP (3mCi ³³P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer)及800 μM靶肽(ASELPASQPQPFSAKKK)。

在25℃下在5 nM全長ATR存在下進行分析。除ATP及所關注之測試化合物外，製備含有所有上列試劑之分析儲備緩衝溶液。將13.5 μL儲備溶液置於96孔盤中，隨後一式兩份地添加2 μL含有連續稀釋之測試化合物(典型地始於15 μM之最終濃度，3倍連續稀釋)之DMSO儲備液(最終DMSO濃度7%)。在25℃下預培育培養盤10分鐘，且藉由添加15 μL [γ -³³P]ATP(最終濃度10 μM)來起始反應。

在24小時之後，藉由添加30 μL含有2 mM ATP之0.1 M磷酸來終止反應。用100 μL 0.2 M磷酸預處理多螢幕磷酸纖維素濾器96孔盤(Millipore, 目錄號MAPHN0B50)，然後添加45 μL經終止之分析混合物。用5×200 μL 0.2 M磷酸洗滌培養盤。乾燥之後，將100 μL Optiphase 『SuperMix』液體閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，之後進行閃爍計數(1450 Microbeta液體閃爍計數器(Liquid Scintillation Counter), Wallac)。

移除所有資料點之平均背景值之後，使用Prism套裝軟體(Macintosh之GraphPad Prism 3.0cx版, GraphPad Software, San Diego California, USA)自初始比率資料之非線性回歸分析來計算Ki(app)資料。

實例 11：順鉑敏化分析

可使用 96 小時細胞生存力 (MTS) 分析來篩檢化合物使 HCT116 結腸直腸癌細胞對順鉑敏化之能力。將在對順鉑之 ATM 信號傳導中具有缺陷之 HCT116 細胞 (參見, Kim 等人; *Oncogene* 21:3864 (2002); 亦參見 Takemura 等人; *JBC* 281:30814 (2006)) 以每孔 470 個細胞塗佈於 96 孔聚苯乙烯盤 (Costar 3596) 中 150 μ l 補充有 10% 胎牛血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100 稀釋之青黴素/鏈黴素溶液 (Sigma P7539) 及 2 mM L-麩醯胺酸 (Sigma G7513) 的麥氏 5A 培養基 (Sigma M8403) 中, 且在 37°C 下在 5% CO₂ 中使其附著隔夜。隨後將化合物及順鉑兩者以 2 倍連續稀釋自 10 μ M 最高最終濃度 (作為濃度於 200 μ l 最終細胞體積中之全矩陣) 同時添加至細胞培養基中, 且隨後在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育細胞。96 小時之後, 將 40 μ l MTS 試劑 (Promega G358a) 添加至各孔中, 且在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育細胞 1 小時。最終, 使用 SpectraMax Plus 384 讀取器 (Molecular Devices) 量測 490 nm 下之吸光度, 且可報導僅降低順鉑之 IC₅₀ 至少 3 倍 (至 1 小數點位置) 所需之化合物濃度。

實例 12：單一藥劑 HCT116 活性

可使用 96 小時細胞生存力 (MTS) 分析來篩檢化合物針對 HCT116 結腸直腸癌細胞之單一藥劑活性。將 HCT116 細胞以每孔 470 個細胞塗佈於 96 孔聚苯乙烯盤 (Costar 3596) 中 150 μ l 補充有 10% 胎牛血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100 稀釋之青黴素/鏈黴素溶液 (Sigma P7539) 及 2 mM L-

麩醯胺酸 (Sigma G7513) 的麥氏 5A 培養基 (Sigma M8403) 中，且在 37°C 下在 5% CO₂ 中使其附著隔夜。隨後將化合物以 2 倍連續稀釋自 10 μM 最高最終濃度 (作為濃度於 200 μl 最終細胞體積中之全矩陣) 添加至細胞培養基中，且隨後在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育細胞。96 小時之後，將 40 μl MTS 試劑 (Promega G358a) 添加至各孔中，且在 37°C 下在 5% CO₂ 中培育細胞 1 小時。最終，使用 SpectraMax Plus 384 讀取器 (Molecular Devices) 量測 490 nm 下之吸光度，且可計算 IC₅₀ 值。

實例 13：藥物動力學

可使用 Watson Bioanalytical LIMS (7.4 版；Thermo Fisher Scientific) 自血液抑或血漿樣品分析非室體藥物動力學參數。在靜脈內 (IV) 給藥之後評估以下參數：末端消除半衰期 ($T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$ ，其中 λ_z 為與曲線之末端 (對數線性) 部分相關之一階速率常數曲線下面積 ($AUC_{最後} =$ 自給藥時間至最後可量測濃度之曲線下面積)。曲線下面積外推至無窮大 ($AUC_{0-\infty} = AUC_{最後} + C_{最後}/\lambda_z$)。清除率 (Cl； $Cl =$ 劑量_{IV}/ $AUC_{0-\infty}$)。

一次矩曲線下面積 ($AUMC_{最後} =$ 自給藥時間至最後可量測濃度之濃度相較於時間曲線下面積)。一次矩曲線下面積外推至無窮大 ($AUMC_{0-\infty} = AUMC_{最後} + C_{最後} \times t/\lambda_z + C_{最後}/\lambda_z^2$)。平均滯留時間 ($MRT = AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-\infty}$) 及穩態分佈體積 ($V_{dss} = MRT \times Cl$)。

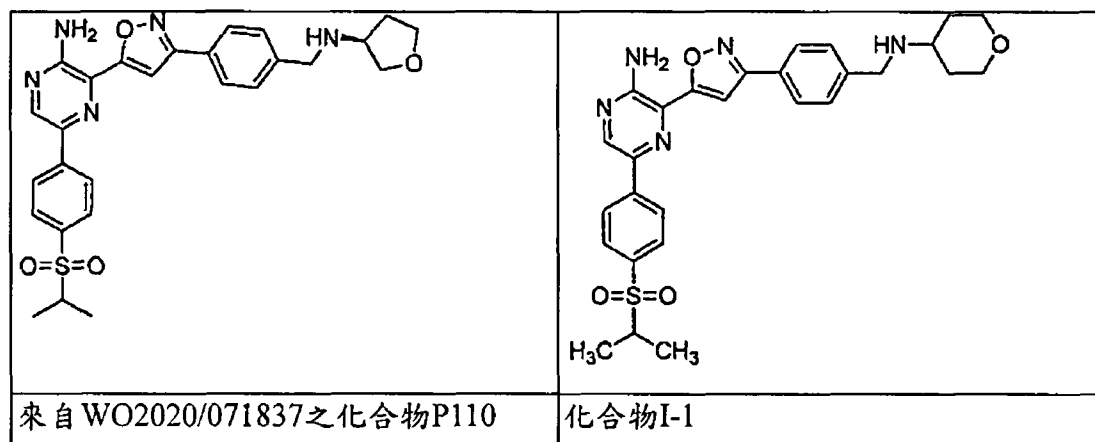
亦可使用熟習此項技術者已知之方法獲得消除率及分佈

體積(參見例如 Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists, Younggil Kwon, 第18-28頁(非室體方法))。

化合物分析資料

化合物 編號	LCMS ES+	LCMS (Rt, 分鐘)	HNMR
I-1	534	2.31	¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 8.99 (bs, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.24 (bs, 2H), 4.30 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)及1.19 (d, J=6.8 Hz, 6H) ppm。
II-2	541.3	0.82	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 9.10 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.96 (dd, J=10.9, 3.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.34 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.06 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.66 (ddd, J=14.0, 10.1, 2.8 Hz, 2H)。

比較資料



生物學比較資料

化合物編號	單一藥劑HT116 IC50 (nM)	ATR抑制Ki (nM)	ATR細胞IC50 (nM)	順鉑敏化(nM)
I-1	83	0.14	13	39
II-2	59	0.105	-----	39
P-110(S)	280	0.26	46	156
P-110(R)	205	0.29	54	78

化合物藥物動力學比較資料

化合物編號	清除率(毫升/分鐘/公斤)	V _{ss} (公升/公斤)	T _{1/2} (小時)
I-1	7.1	2.8	4.7
II-2	-----	-----	-----
P-110(S)	-----	-----	-----
P-110(R)	12.7	-----	2.7

與先前技術中之化合物相比，化合物I-1及II-2出人意料地展現出良好性質。在上文，將化合物I-1及II-2與 WO 2010/071837中所揭示之化合物P-110及其異構體相比。化合物I-1出人意料地具有以單一藥劑形式殺死癌細胞之更佳能力(參見單一藥劑HT116 IC50)，針對全長重組ATR蛋白之更佳抑制活性(參見ATR抑制Ki)，更佳ATR細胞抑制(參見ATR細胞IC50)及與順鉑之更佳協同作用(參見順鉑敏化)。化合物I-1亦展示更低消除率以及更長半衰期。化合物II-2類似地出人意料地展示以單一藥劑形式殺死癌細胞之更佳能力(參見單一藥劑HT116 IC50)，針對全長重組ATR蛋白之更佳抑制活性(參見ATR抑制Ki)，及與順鉑之更佳協同作用(參見順鉑敏化)。

在移植有腫瘤之小鼠中，與化合物P-110相比，化合物I-1於腫瘤中之經口暴露量要大(參見圖6)。

實例 14：COLO205模型

在使用伊立替康(20 mg/kg)作為DNA損傷劑之Colo205模型中，以溶液形式以40 mg/kg經口投與化合物I-1持續四天週期中之連續三天持續五個週期(PO，qd3)使得腫瘤顯著消退。

化合物I-1：在第13天T/C %=10.9。

於相同模型中以45 mg/kg每天兩次(bid)投與化合物P-

110展示無敏化。

T/C=處理組與對照組相比之腫瘤大小。

實例 15：原發性非小細胞肺癌(NSCLC)模型

在使用順鉑(3 mg/kg)作為DNA損傷劑之原發性NSCLC模型中，每2天一次以30 mg/kg投與化合物I-1使得腫瘤顯著消退；

化合物I-1：在第20天T/C %=1.7。

於相同模型中每天兩次以30 mpk(在第1天不給藥)投與化合物P-110展示無敏化。

T/C=處理組與對照組相比之腫瘤大小。

儘管吾人已描述了多個本發明實施例，但顯而易知，可改變此等基礎實例以提供利用本發明化合物、方法及過程之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由隨附申請專利範圍而非在本文中以實例方式呈現之特定實施例來界定。

【圖式簡單說明】

圖1A：化合物I-1游離鹼之X射線粉末繞射圖

圖2A：化合物I-1游離鹼之熱重分析(TGA)跡線

圖3A：化合物I-1游離鹼之差示掃描熱量測定跡線

圖1B：化合物I-1·鹽酸之X射線粉末繞射圖

圖2B：化合物I-1·鹽酸之熱重分析(TGA)跡線

圖3B：化合物I-1·鹽酸之差示掃描熱量測定跡線

圖1C：化合物I-1·水合物之X射線粉末繞射圖

圖2C：化合物I-1·水合物之熱重分析(TGA)跡線

圖 3C：化合物 I-1·水合物之差示掃描熱量測定跡線

圖 1D：化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之 X 射線粉末繞射圖

圖 2D：化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之熱重分析 (TGA) 跡線

圖 3D：化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 之差示掃描熱量測定
跡線

圖 1E：化合物 I-1·鹽酸·水合物之 X 射線粉末繞射圖

圖 2E：化合物 I-1·鹽酸·水合物之熱重分析 (TGA) 跡線

圖 3E：化合物 I-1·鹽酸·水合物之差示掃描熱量測定跡線

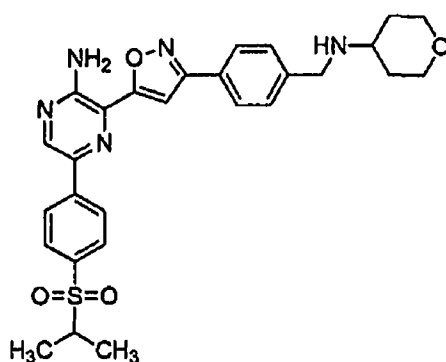
圖 4：化合物 I-1 游離鹼單晶結構之不對稱單元之
ORTEP 圖

圖 5：化合物 I-1·鹽酸之晶體結構

圖 6：腫瘤中之小鼠 PO/PK

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I-1 化合物：



I-1

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
3. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物之用途，其係用於製造用以治療患者之癌症之藥劑。
4. 如請求項3之用途，其中該藥劑係進一步包含或與下列併用：選自DNA損傷劑之另一治療劑併用；其中該另一治療劑適於所治療之疾病；且該另一治療劑係與該化合物一起使用作為單一劑型或與該化合物分開作為多重劑型之一部分。
5. 如請求項4之用途，其中該DNA損傷劑係選自化學療法及放射治療。
6. 如請求項4之用途，其中該DNA損傷劑係選自電離輻射、準放射新抑癌素(radiomimetic neocarzinostatin)、鉑類藥劑(platinating agent)、Topo I抑制劑、Topo II抑制劑、抗代謝物、烷基化劑、磺酸烷基酯或抗生素。

7. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑係選自電離輻射、鉑類藥劑、Topo I抑制劑、Topo II抑制劑、抗代謝物、烷基化劑及磺酸烷基酯。
8. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑係選自電離輻射、鉑類藥劑、Topo I抑制劑、Topo II抑制劑及抗生素。
9. 如請求項7之用途，其中該鉑類藥劑係選自順鉑(Cisplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奈達鉑(Nedaplatin)、洛鉑(Lobaplatin)、曲普拉汀四硝酸酯(Triplatin Tetranitrate)、吡鉑(Picoplatin)、賽特鉑(Satraplatin)、普若林達克(ProLindac)及阿羅鉑(Aroplatin)；該Topo I抑制劑係選自喜樹鹼、拓朴替康(Topotecan)、伊立替康(Irinotecan)/SN38、魯比替康(Rubitecan)及貝洛替康(Belotecan)；該Topo II抑制劑係選自依託泊苷(Etoposide)、道諾黴素(Daunorubicin)、小紅莓(Doxorubicin)、阿柔比星(Aclarubicin)、表柔比星(Epirubicin)、伊達比星(Idarubicin)、胺柔比星(Amrubicin)、吡柔比星(Pirarubicin)、戊柔比星(Valrubicin)、佐柔比星(Zorubicin)及替尼泊苷(Teniposide)；該抗代謝物係選自胺基喋呤(Aminopterin)、甲胺喋呤(Methotrexate)、培美曲唑(Pemetrexed)、雷替曲塞(Raltitrexed)、噴司他丁(Pentostatin)、克拉屈濱(Cladribine)、氯法拉濱(Clofarabine)、氟達拉濱(Fludarabine)、硫鳥嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他濱(Capecitabine)、喃氟啶

(Tegafur)、卡莫氟(Carmofur)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他濱(Gemcitabine)、阿紫胞苷(Azacitidine)及羥基脲；該烷基化劑係選自氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、曲洛磷胺(Trofosfamide)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、美法倫(Melphalan)、潑尼莫司汀(Prednimustine)、苯達莫司汀(Bendamustine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、雌莫司汀(Estramustine)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、司莫司汀(Semustine)、福莫司汀(Fotemustine)、尼莫司汀(Nimustine)、雷莫司汀(Ranimustine)、鏈佐星(Streptozocin)、白消安(Busulfan)、甘露舒凡(Mannosulfan)、曲奧舒凡(Treosulfan)、卡波醌(Carboquone)、塞替派(ThioTEPA)、三亞胺醌(Triaziquone)、三伸乙蜜胺(Triethylenemelamine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、替莫唑胺(Temozolomide)、六甲蜜胺(Altretamine)、二溴甘露醇(Mitobronitol)、放線菌素(Actinomycin)、博萊黴素(Bleomycin)、絲裂黴素(Mitomycin)及普卡黴素(Plicamycin)。

10. 如請求項8之用途，其中該鉑類藥劑係選自順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、奈達鉑及賽特鉑；該Topo I抑制劑係選自喜樹鹼、拓朴替康、伊立替康/SN38及魯比替康；該Topo II抑制劑係選自依託泊苷；該抗代謝物係選自甲胺喋呤、培美曲唑、硫鳥嘌呤、氟達拉濱、克拉屈濱、阿糖胞苷、吉西他濱、6-巰基嘌呤及5-氟尿嘧啶；該烷基

化劑係選自氮芥、亞硝基脲、三氮烯、磺酸烷基酯、丙卡巴肼及氮丙啶；且該抗生素係選自羥基脲、蔥環黴素、蔥二酮及鏈黴菌家族。

11. 如請求項8之用途，其中該DNA損傷劑為鉑類藥劑或電離輻射。
12. 如請求項6之用途，其中該抗代謝物為吉西他濱。
13. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑為電離輻射。
14. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑為選自順鉑及卡鉑之鉑類藥劑。
15. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑為選自依託泊苷之Topo II抑制劑。
16. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑為選自替莫唑胺之烷基化劑。
17. 如請求項6之用途，其中該DNA損傷劑係選自以下中之一或多者：順鉑、卡鉑、吉西他濱、依託泊苷、替莫唑胺及電離輻射。
18. 如請求項3至17中任一項之用途，其中該癌症為選自以下癌症之實體腫瘤：口部：頰腔、唇、舌、嘴、咽；心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂瘤及畸胎瘤；肺臟：支氣管癌(鱗狀細胞或表皮樣、未分化小細胞、未分化大細胞腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀細胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋

巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島素瘤、升糖
 素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤(vipoma))、
 小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏(Karposi's)肉
 瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、
 大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌
 瘤)、結腸、結腸-直腸、結腸直腸、直腸；生殖泌尿
 道：腎(腺癌、威姆氏腫瘤[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤)、膀
 胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺
 癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎
 上皮癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺
 瘤、腺瘤樣瘤、脂瘤)；肝臟：肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管
 癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、膽
 道；骨：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組
 織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細
 胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨
 瘤(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟
 骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統：顱
 骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦
 膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦(星形細胞瘤、
 神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松
 果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、
 神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖
 維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科學：子宮(子
 宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不

良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌(unclassified carcinoma)]、粒層鞘細胞瘤(granulose-thecal cell tumor)、史脫力-雷迪格(Sertoli-Leydig)細胞瘤、無性細胞瘤、惡性胚胎瘤)、陰門(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤))、輸卵管(癌)、乳房；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、痣(發育不良的痣)、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤、牛皮癬；甲狀腺：乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、2A型多發性內分泌瘤、2B型多發性內分泌瘤、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤；及腎上腺：神經母細胞瘤。

19. 如請求項18之用途，其中該癌症係選自肺臟及胰臟之癌症。
20. 如請求項3至17中任一項之用途，其中該癌症係選自肺癌、頭頸癌、胰臟癌、胃癌及腦癌。
21. 如請求項3至17中任一項之用途，其中該癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、膽道癌、頭頸癌、膀胱癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、食道癌、乳癌、肝細胞癌及卵巢癌。
22. 如請求項4之用途，其中該另一治療劑為吉西他濱，且該癌症為胰臟癌。
23. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以治

療胰臟癌之藥劑，其中該藥劑係進一步包含或與下列併用：選自吉西他濱、放射療法及吉西他濱與放射療法兩者一起之另一治療劑。

24. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以增加胰臟癌細胞對選自化學療法及放射療法之癌症療法之敏感性的藥劑。
25. 如請求項24之用途，其中該化學療法為吉西他濱。
26. 如請求項24之用途，其中該癌症療法為吉西他濱。
27. 如請求項24之用途，其中該癌症療法為放射療法。
28. 如請求項24之用途，其中該癌症療法為吉西他濱或放射療法。
29. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以抑制胰臟癌細胞之Chk1 (Ser 345)磷酸化之藥劑，其中該藥劑係與吉西他濱(100 nM)及/或放射療法(6 Gy)併用。
30. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以使胰臟癌細胞對化學放射療法敏化的藥劑，其中該藥劑係與化學放射療法併用。
31. 如請求項30之用途，其中該化學放射療法為吉西他濱或放射療法。
32. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以使低氧胰臟癌細胞放射敏化之藥劑，其中該藥劑係與放射療法併用。
33. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以使低氧胰臟癌細胞敏化之藥劑，其中該藥劑係與化學療法併用。

34. 如請求項29至33中任一項之用途，其中該癌細胞為PSN-1、MiaPaCa-2或PancM癌細胞。
35. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以破壞損傷誘導之細胞週期檢查點的藥劑，其中該藥劑係與放射療法及/或吉西他濱併用。
36. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以抑制胰臟癌細胞中因同源重組所致之DNA損傷修復的藥劑，其中該藥劑係與放射療法及/或吉西他濱併用。
37. 如請求項29至33、35及36中任一項之用途，其中該藥劑係用於患者中。
38. 如請求項29至33、35及36中任一項之用途，其中該藥劑係用於胰臟癌細胞中。
39. 如請求項38之用途，其中該等胰臟癌細胞係衍生自選自PSN-1、MiaPaCa-2及Panc-1之胰臟細胞株。
40. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以治療非小細胞肺癌之藥劑，其中該藥劑係與以下其他治療劑中之一或多者併用：順鉑或卡鉑、依託泊苷及電離輻射。
41. 如請求項40之用途，其中該藥劑係與順鉑或卡鉑、依託泊苷及電離輻射併用。
42. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以促進癌細胞之細胞死亡之藥劑。
43. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以阻止因DNA損傷所致之細胞修復之藥劑。

44. 一種抑制生物樣品中之ATR之體外方法，其包含以下步驟：使如請求項1之化合物與該生物樣品接觸。
45. 如請求項44之方法，其中該生物樣品為細胞。
46. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以使細胞對DNA損傷劑敏化之藥劑。
47. 如請求項42之用途，其中該細胞為在ATM信號傳導級聯中具有缺陷之癌細胞。
48. 如請求項47之用途，其中該缺陷為以下中之一或多者之表現或活性發生變化：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1。
49. 如請求項47之用途，其中該缺陷為以下中之一或多者之表現或活性發生變化：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX。
50. 如請求項42之用途，其中該細胞為表現DNA損傷致癌基因之癌細胞。
51. 如請求項50之用途，其中該癌細胞的以下中之一或多者之表現或活性發生變化：K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、週期素E、週期素A及Rb。
52. 如請求項42之用途，其中該癌症、癌細胞或細胞在鹼基切除修復蛋白中具有缺陷。
53. 如請求項52之用途，其中該鹼基切除修復蛋白為UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、

NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶)；APE1、APEX2 (AP核酸內切酶)；LIG1、LIG3 (DNA連接酶I及III)；XRCC1 (LIG3附屬物)；PNK、PNKP(聚核苷酸激酶及磷酸酶)；PARP1、PARP2(聚(ADP-核糖)聚合酶)；PolB、PolG(聚合酶)；FEN1(核酸內切酶)或Aprataxin。

54. 如請求項53之用途，其中該鹼基切除修復蛋白為PARP1、PARP2或PolB。

55. 如請求項54之用途，其中該鹼基切除修復蛋白為PARP1或PARP2。

56. 如請求項42之用途，其中該藥劑進一步包含另一治療劑或與另一治療劑併用，其中該治療劑係抑制或調節鹼基切除修復蛋白。

57. 如請求項56之用途，其中該鹼基切除修復蛋白係選自UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶)；APE1、APEX2 (AP核酸內切酶)；LIG1、LIG3 (DNA連接酶I及III)；XRCC1 (LIG3附屬物)；PNK、PNKP(聚核苷酸激酶及磷酸酶)；PARP1、PARP2(聚(ADP-核糖)聚合酶)；PolB、PolG(聚合酶)；FEN1(核酸內切酶)及Aprataxin。

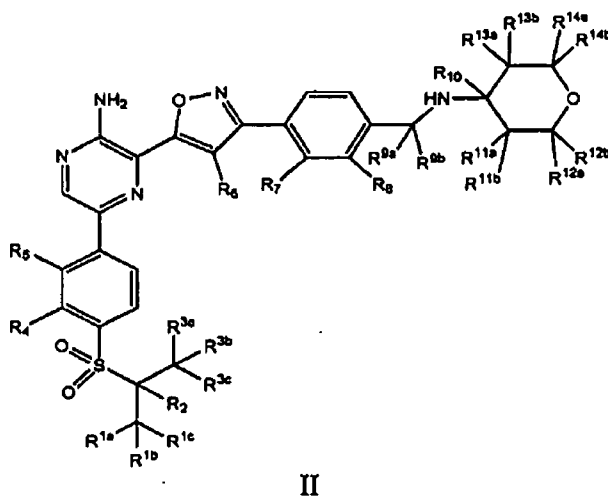
58. 如請求項57之用途，其中該鹼基切除修復蛋白係選自PARP1、PARP2及PolB。

59. 如請求項58之用途，其中該鹼基切除修復蛋白係選自PARP1及PARP2。

60. 如請求項56之用途，其中該治療劑係選自奧拉帕尼(Olaparib)(亦稱為AZD2281或KU-0059436)、依尼帕瑞(Iniparib)(亦稱為BSI-201或SAR240550)、維利帕瑞(Veliparib)(亦稱為ABT-888)、魯卡帕瑞(Rucaparib)(亦稱為PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673及AZD2461。
61. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用作放射敏化劑或化學敏化劑之藥劑。
62. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以治療癌症之單一藥劑(單一療法)之藥劑。
63. 一種如請求項1之化合物之用途，其用於製造用以治療患有具有DNA損傷反應(DDR)缺陷之癌症之患者的藥劑。
64. 如請求項63之用途，其中該缺陷為ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BR1T1、CTIP或SMC1之突變或缺失。
65. 如請求項63之用途，其中該缺陷為ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX之突變或缺失。
66. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。
67. 如請求項66之用途，其中該化合物與選自如請求項4至17及56至60中任一項之治療劑的另一治療劑併用。
68. 如請求項66之用途，其中該癌症在選自如請求項47至55

中所述之路徑中之任一者的路徑中具有缺陷。

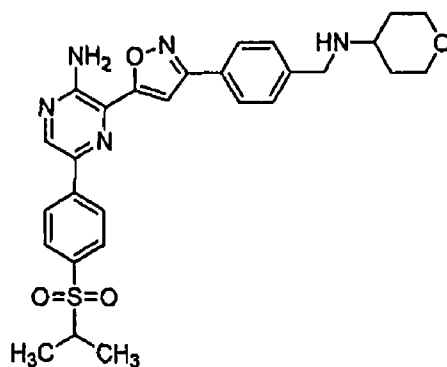
69. 一種式II化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 獨立地為氫或氬，且
 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 或 R^{14b} 中之至少一者為氬。

70. 一種式 I-1 化合物之固體形式：



I-1

其中該形式係選自由以下組成之群：化合物I-1游離鹼、

化合物 I-1·鹽酸、化合物 I-1 游離鹼水合物、化合物 I-1·2 鹽酸·1.5 H₂O 及化合物 I-1·鹽酸水合物。

71. 如請求項 70 之固體形式，其中該形式為化合物 I-1 游離鹼。

72. 如請求項 70 之固體形式，其中該形式為結晶化合物 I-1 游離鹼。

73. 如請求項 72 之固體形式，其在 120 K 下量測時具有三斜晶系，具有 P-1 空間群，且具有以下單位晶胞尺寸(Å)：

$$a=6.7319(2) \text{ \AA}$$

$$b=12.3762(3) \text{ \AA}$$

$$c=17.2422(4) \text{ \AA}。$$

74. 如請求項 72 之固體形式，其中重量損失在約 25°C 至約 350°C 之溫度範圍內為約 0.4%。

75. 如請求項 72 之固體形式，其中在使用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射圖案中在約 11.6、14.3、18.4、22.4 及 27.9 度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。

76. 如請求項 72 之固體形式，其中其具有與圖 1A 中所示之圖案實質上相同之 X 射線粉末繞射圖案。

77. 如請求項 70 之固體形式，其中該形式為化合物 I-1·鹽酸。

78. 如請求項 70 之固體形式，其中該形式為結晶化合物 I-1·鹽酸。

79. 如請求項 78 之固體形式，其中重量損失在約 25°C 至約 250°C 之溫度範圍內為約 0.7%。

80. 如請求項78之固體形式，其中在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約12.9、15.3、15.6、18.2及23.3度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。
81. 如請求項78之固體形式，其中其具有與圖1B中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。
82. 如請求項70之固體形式，其中該形式為化合物I-1游離鹼水合物。
83. 如請求項70之固體形式，其中該形式為結晶化合物I-1游離鹼水合物。
84. 如請求項83之固體形式，其中重量損失在約25°C至約375°C之溫度範圍內為約0.95%。
85. 如請求項83之固體形式，其中在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約8.1、9.4、14.6、19.2及19.7度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。
86. 如請求項83之固體形式，其中其具有與圖1C中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。
87. 如請求項70之固體形式，其中該形式為化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O。
88. 如請求項70之固體形式，其中該形式為結晶化合物I-1·2鹽酸·1.5 H₂O。
89. 如請求項88之固體形式，其中在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約7.0、12.6、14.0、16.9及26.1度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。
90. 如請求項88之固體形式，其中其具有與圖1D中所示之圖

案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。

91. 如請求項70之固體形式，其中該形式為化合物I-1·鹽酸水合物。
92. 如請求項70之固體形式，其中該形式為結晶化合物I-1·鹽酸水合物。
93. 如請求項92之固體形式，其中重量損失在約25°C至約100°C之溫度範圍內為約7.5%。
94. 如請求項92之固體形式，其中在使用Cu K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖案中在約7.7、16.2、19.0、19.8及23.4度處有一或多個峰，以 $2\theta \pm 0.2$ 表示。
95. 如請求項92之固體形式，其中其具有與圖1E中所示之圖案實質上相同之X射線粉末繞射圖案。
96. 一種製備結晶化合物I-1·鹽酸之方法，其包含在20-55°C範圍內之溫度下向化合物I-1游離鹼於乙醇中之溶液中添加約1.1當量HCl(水溶液)以形成結晶化合物I-1·鹽酸。
97. 一種製備結晶化合物I-1游離鹼之方法，其包含在14-42°C範圍內之溫度下向化合物I-1·酸鹽於乙醇中之溶液中添加NaOH之水溶液以形成結晶化合物I-1游離鹼。

八、圖式：

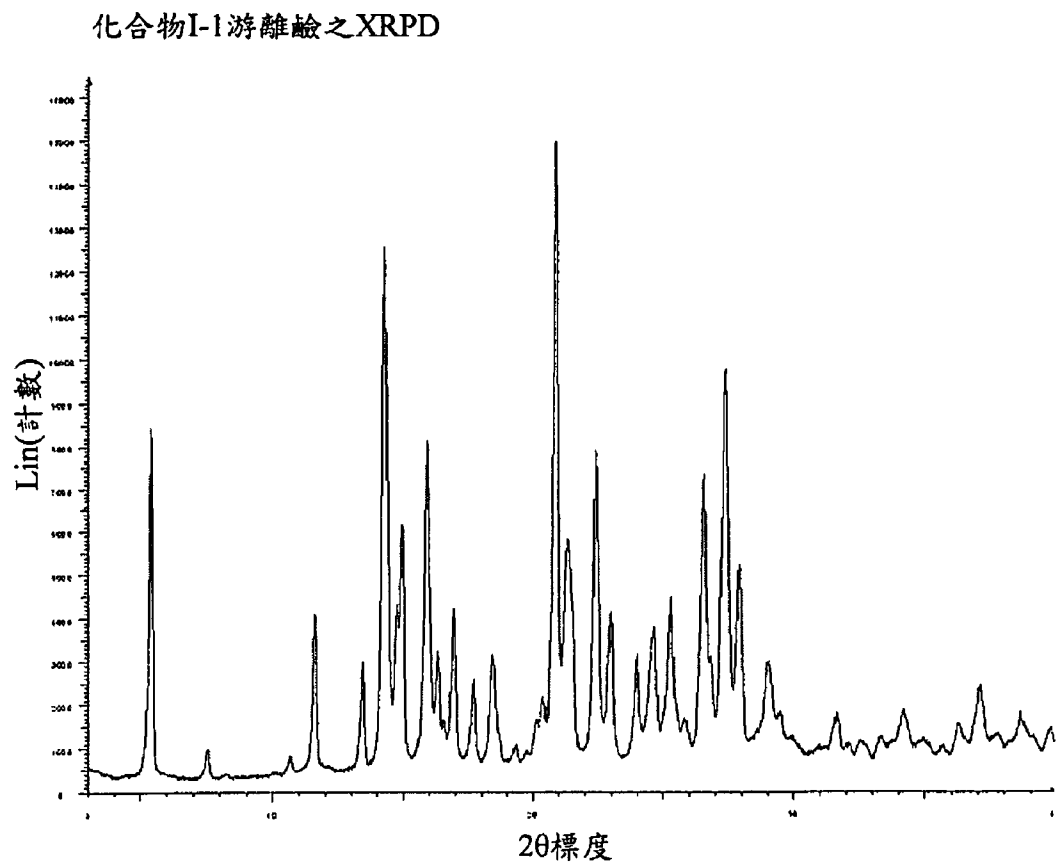


圖1A

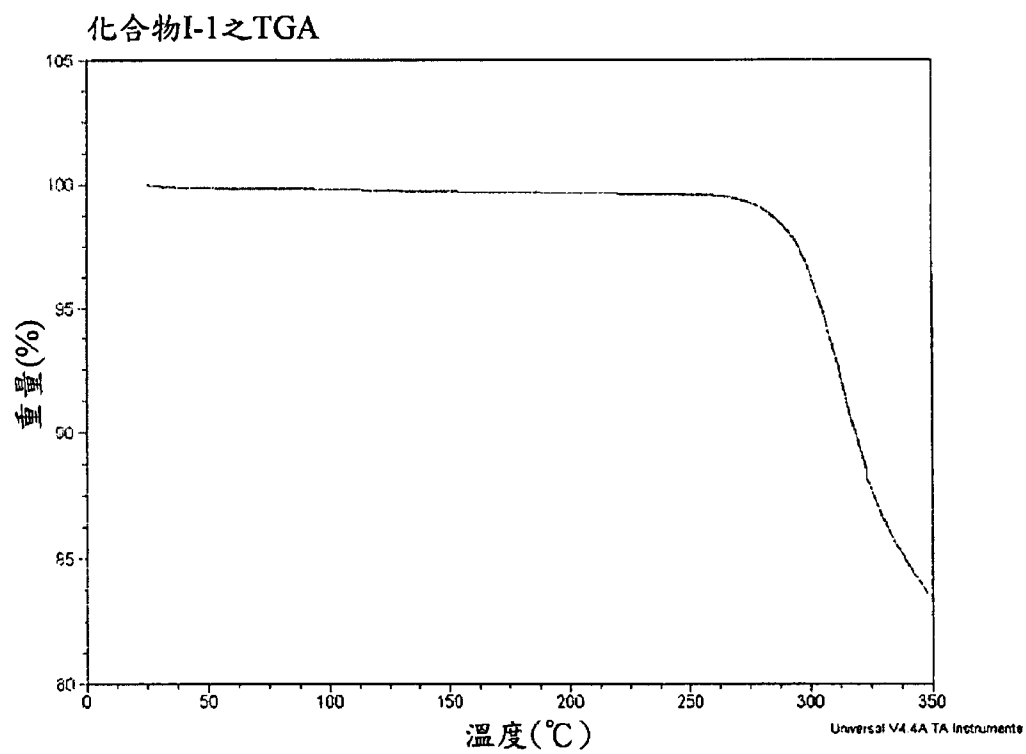


圖2A

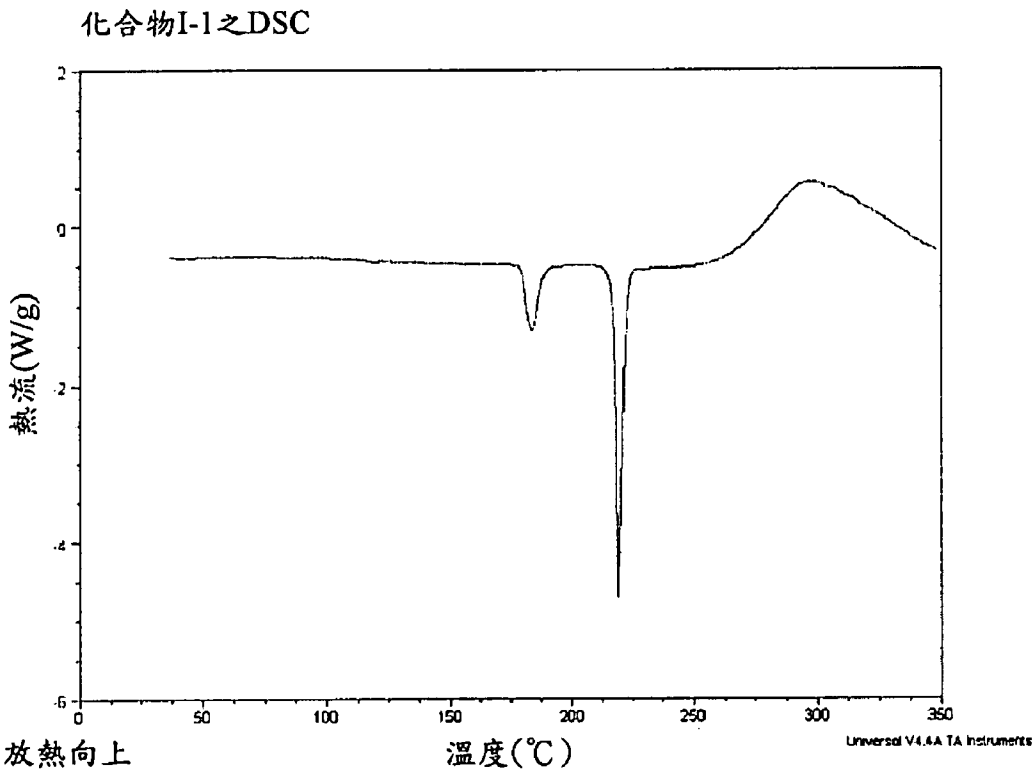


圖3A

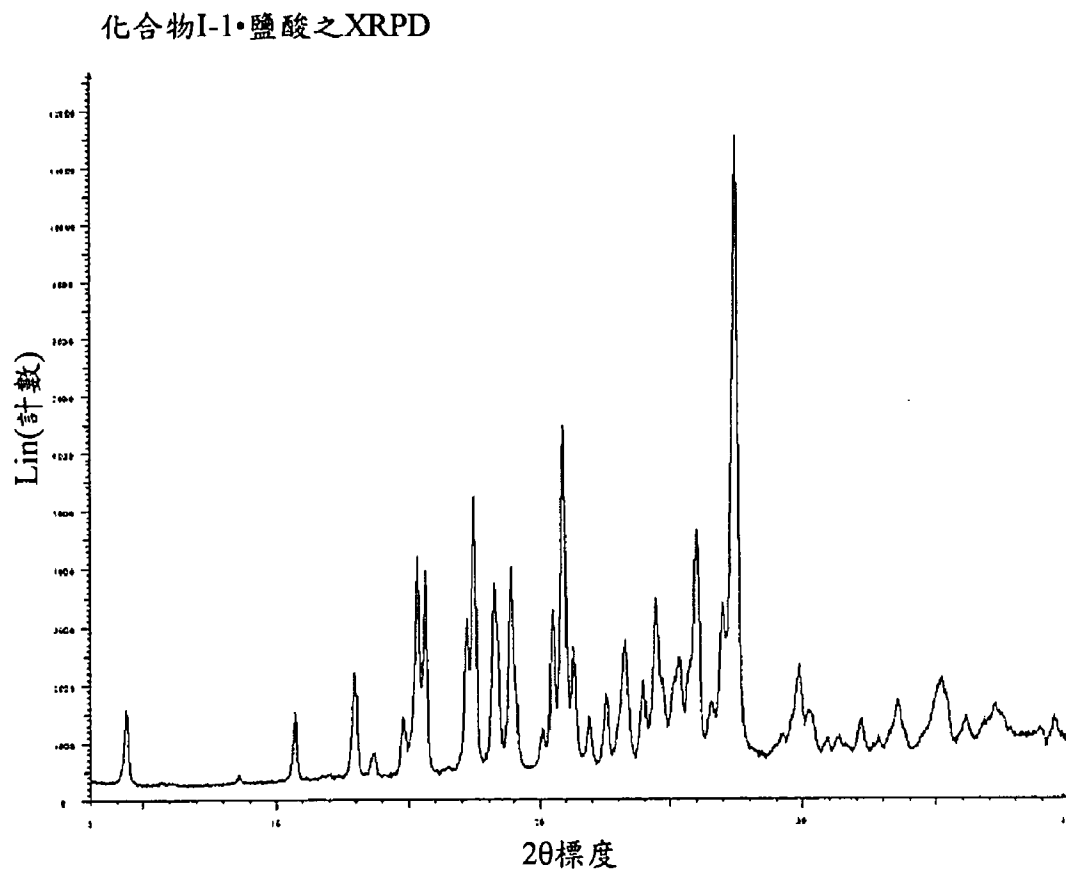
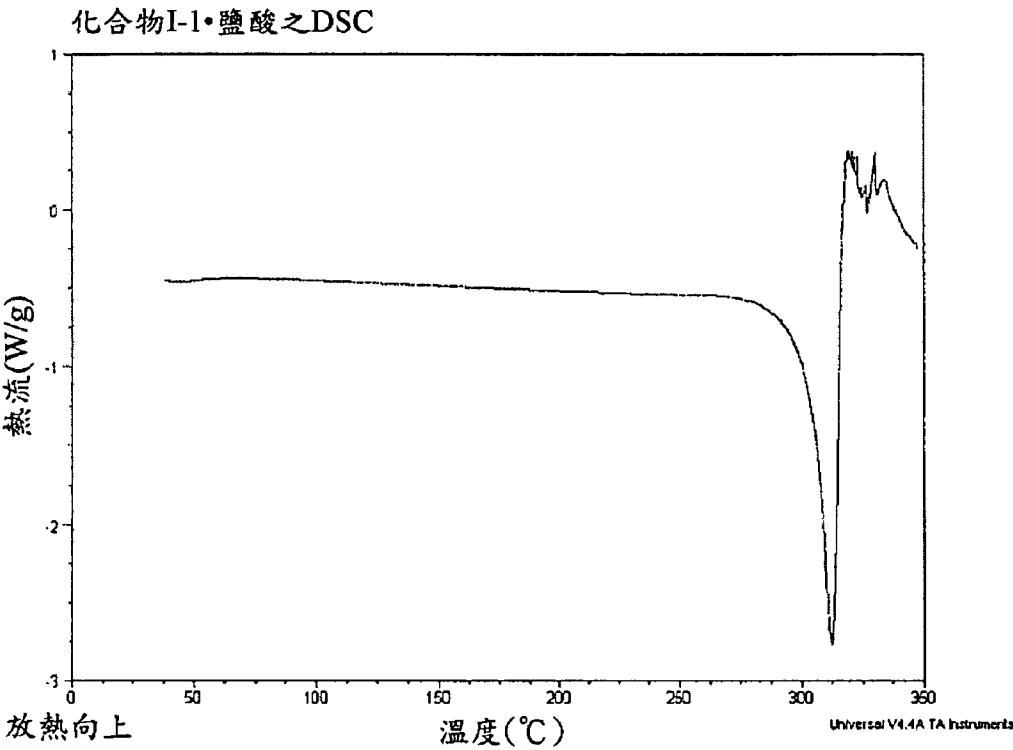
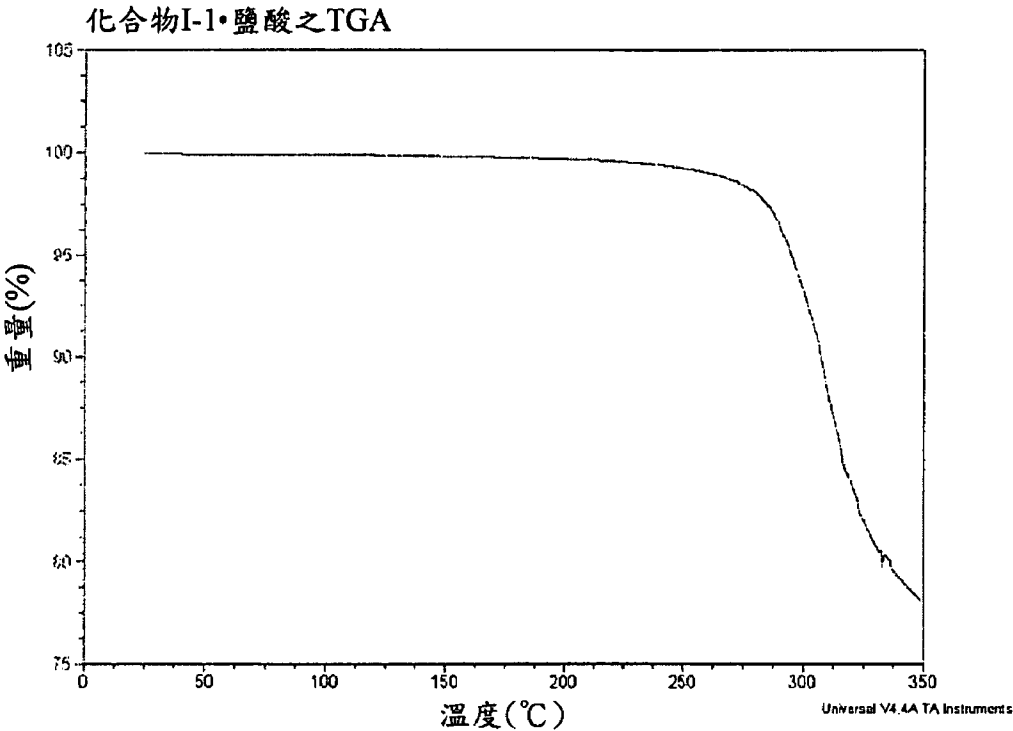


圖1B





化合物I-1•水合物之XRPD

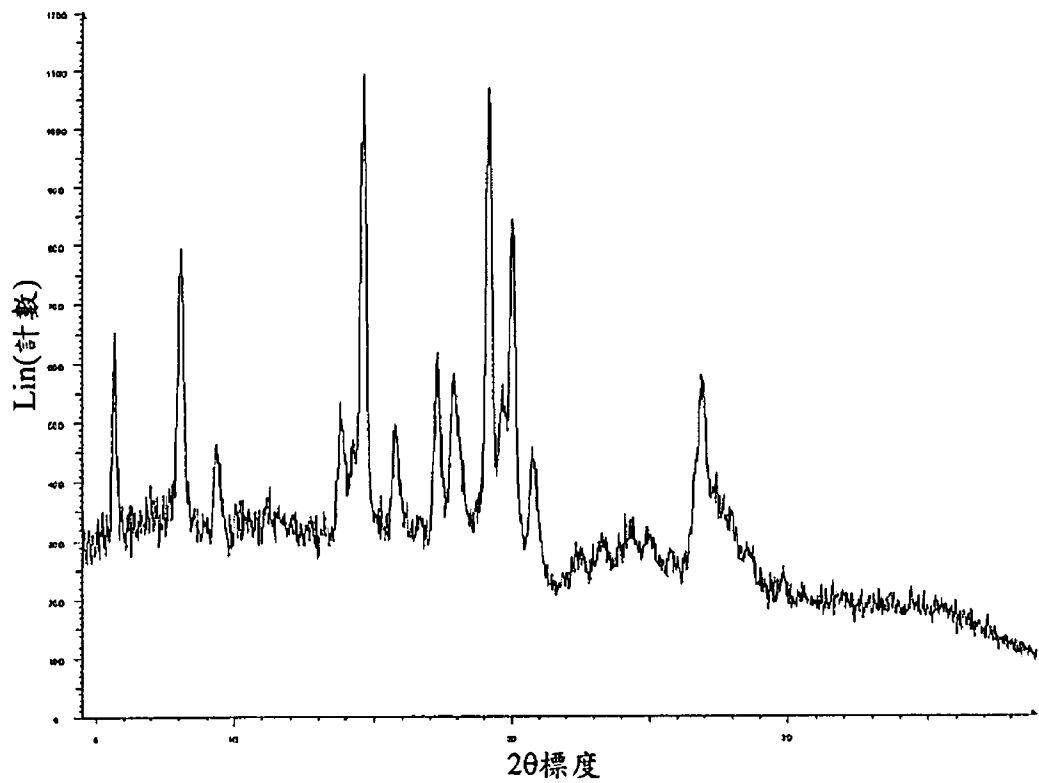


圖1C

化合物I-1•水合物之TGA

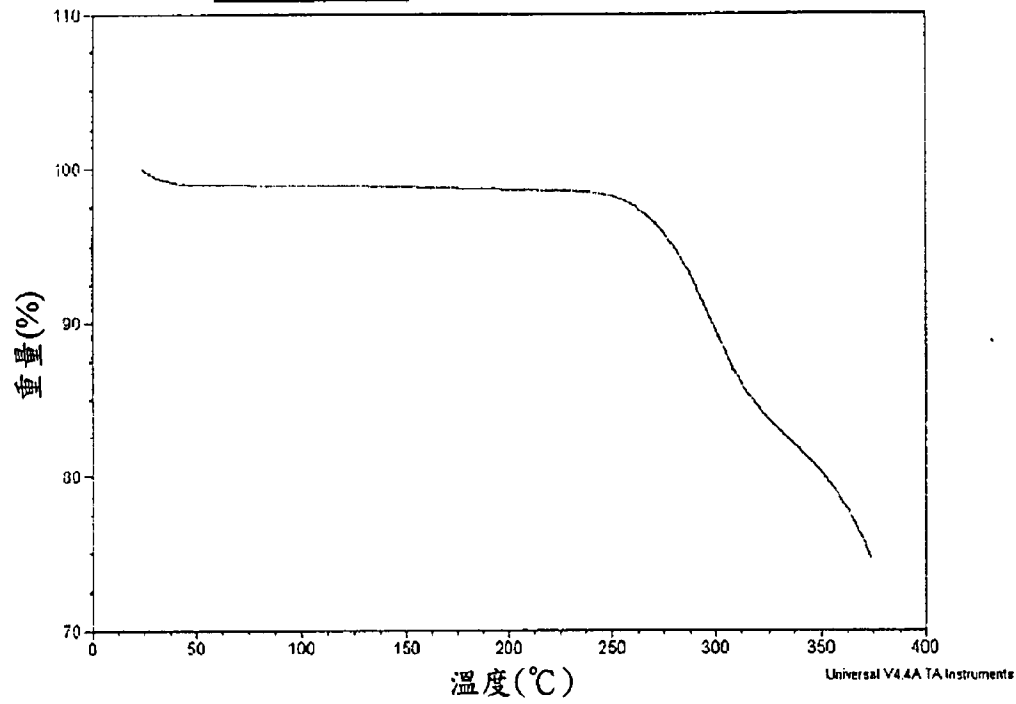


圖2C



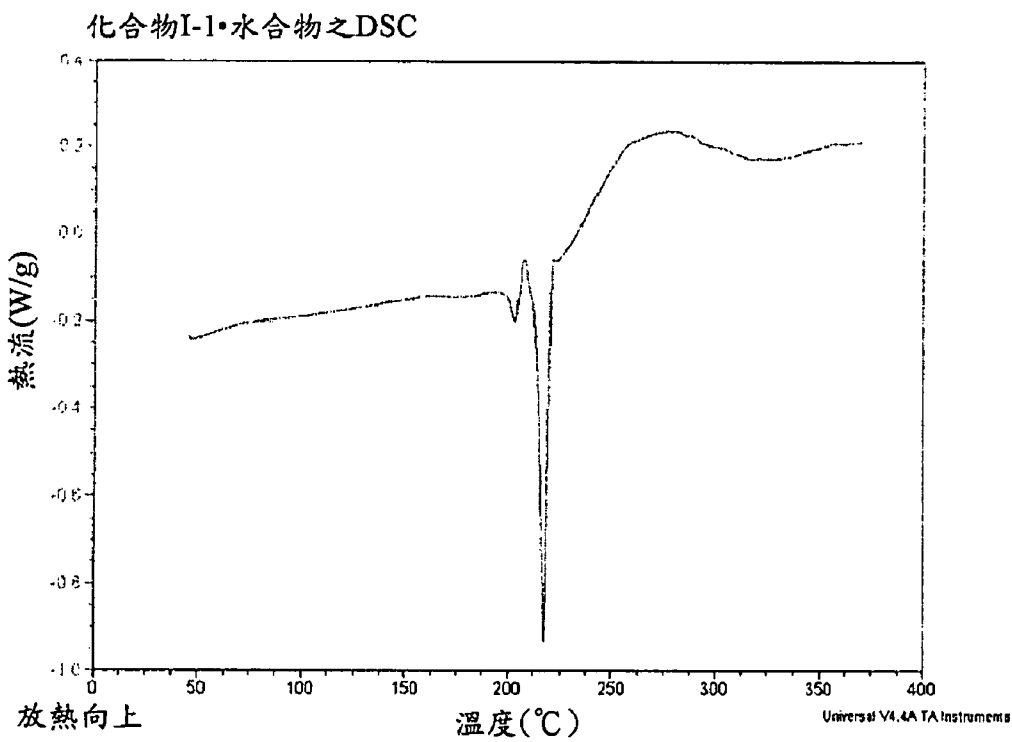


圖 3C

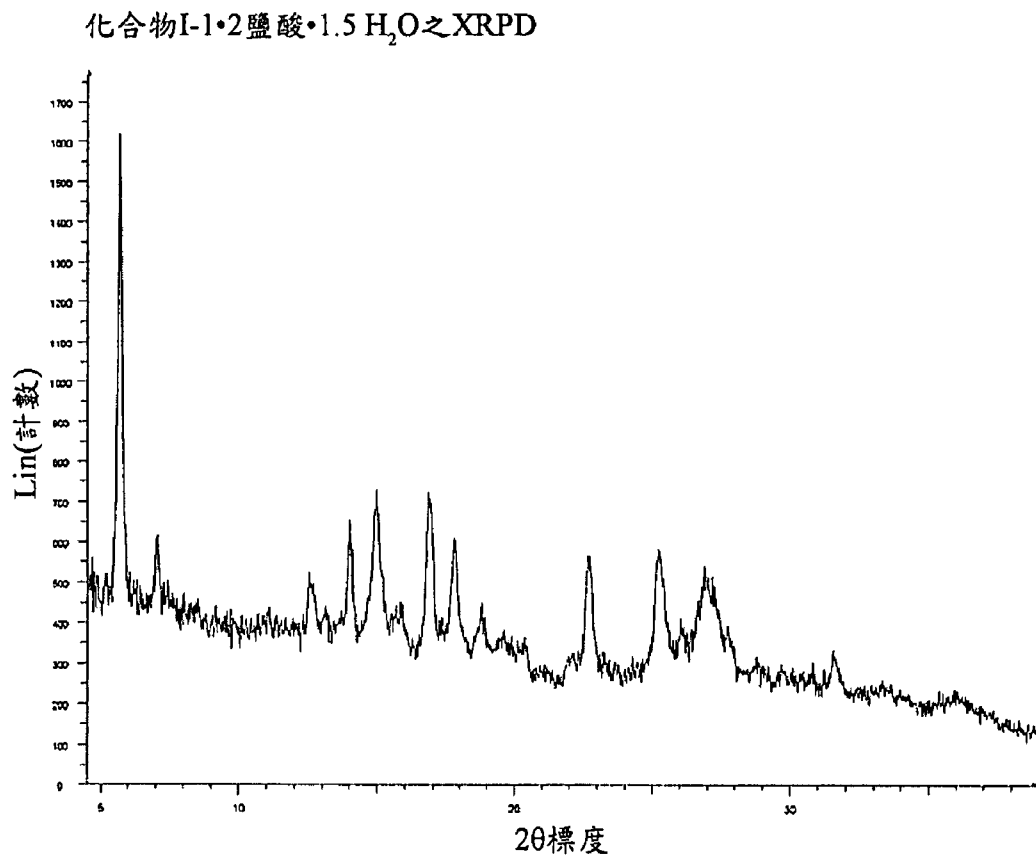


圖 1D

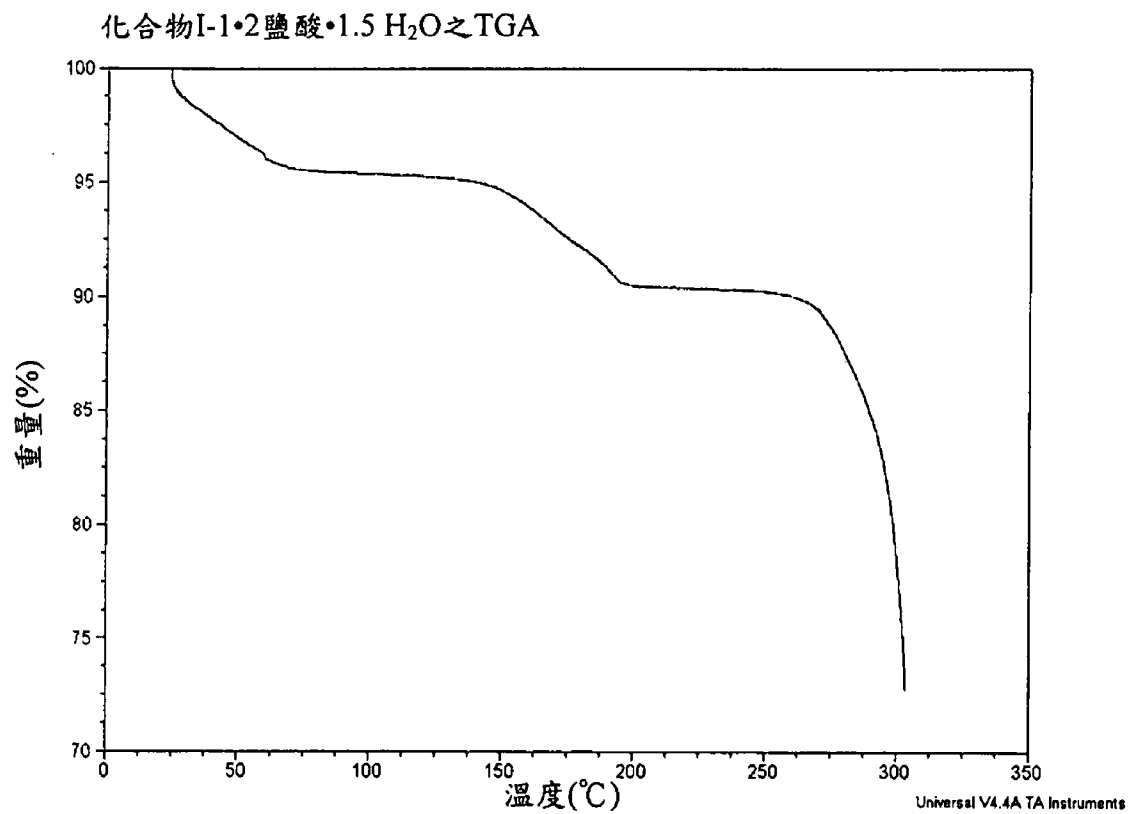


圖 2D

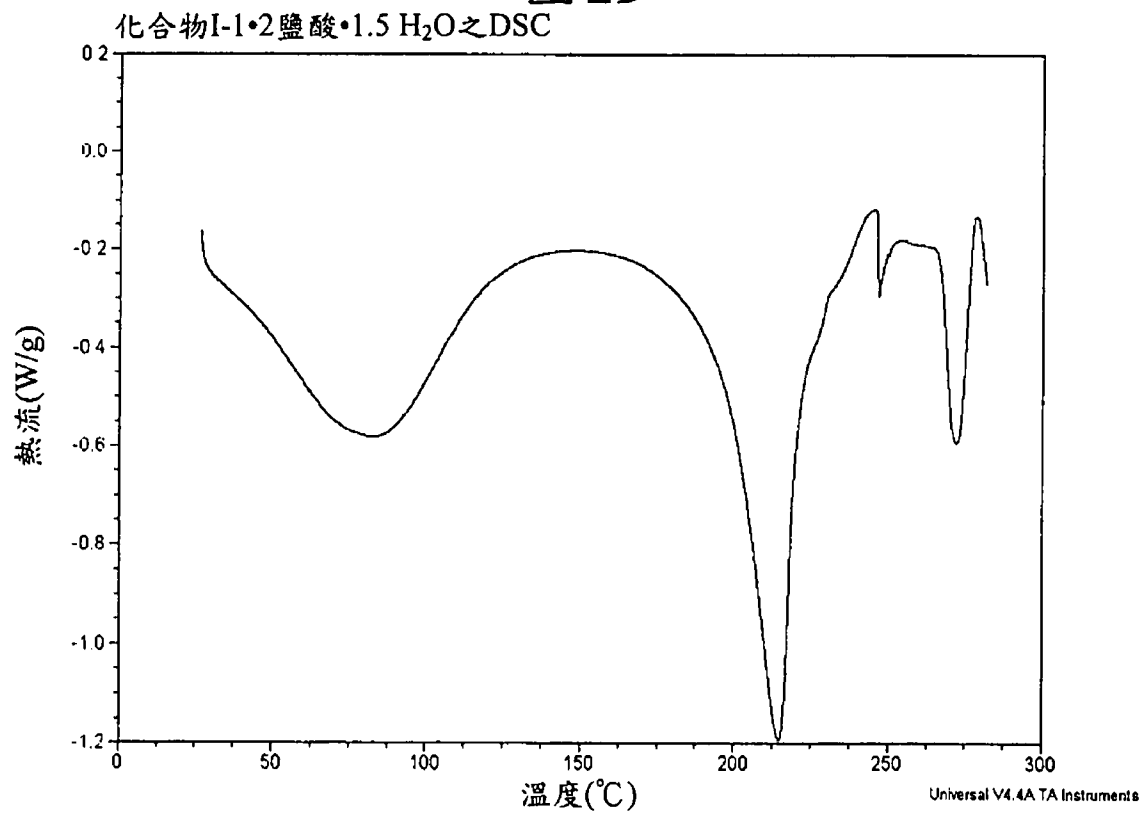


圖 3D

化合物I-1•鹽酸•水合物之XRPD

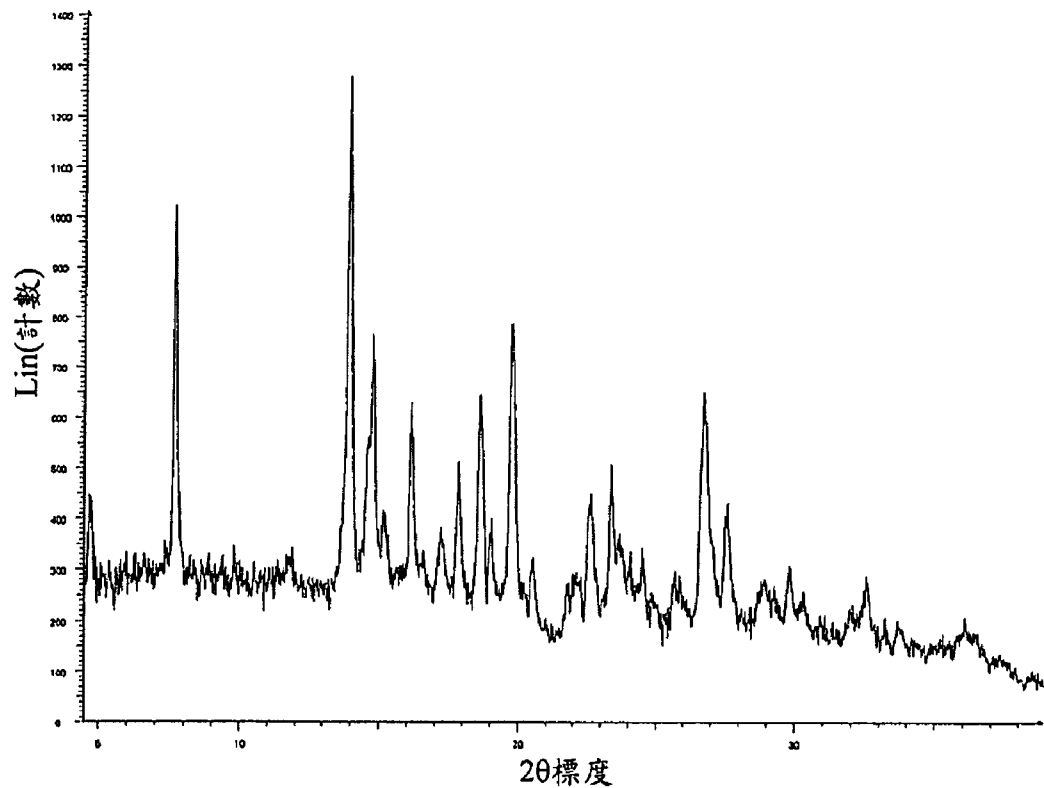


圖1E

化合物I-1•鹽酸•水合物之TGA

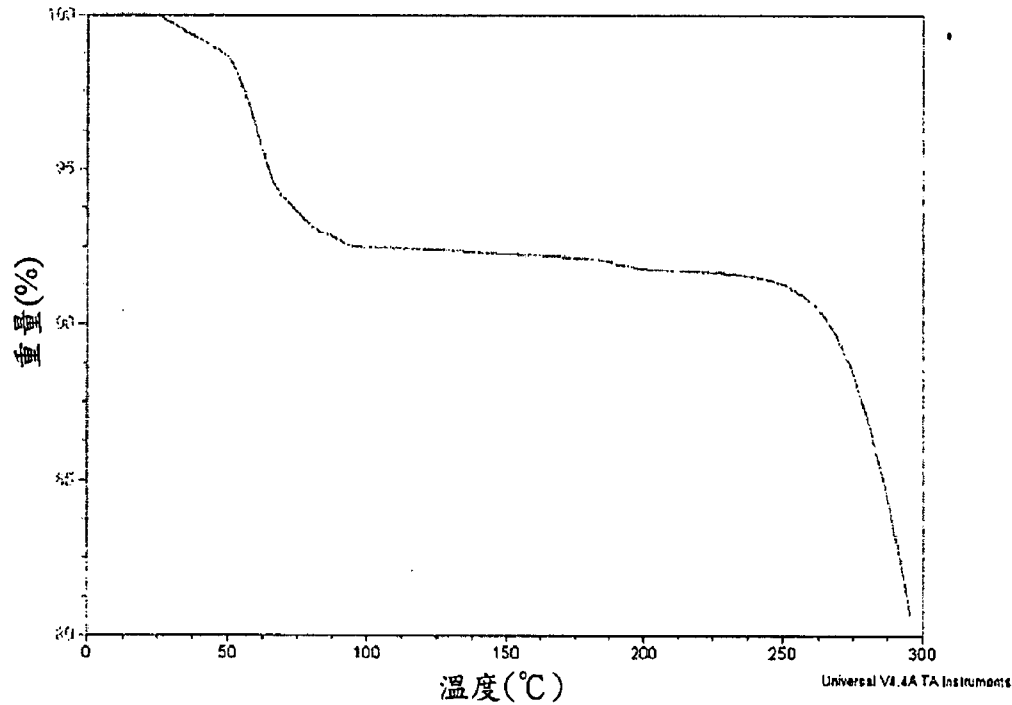


圖2E

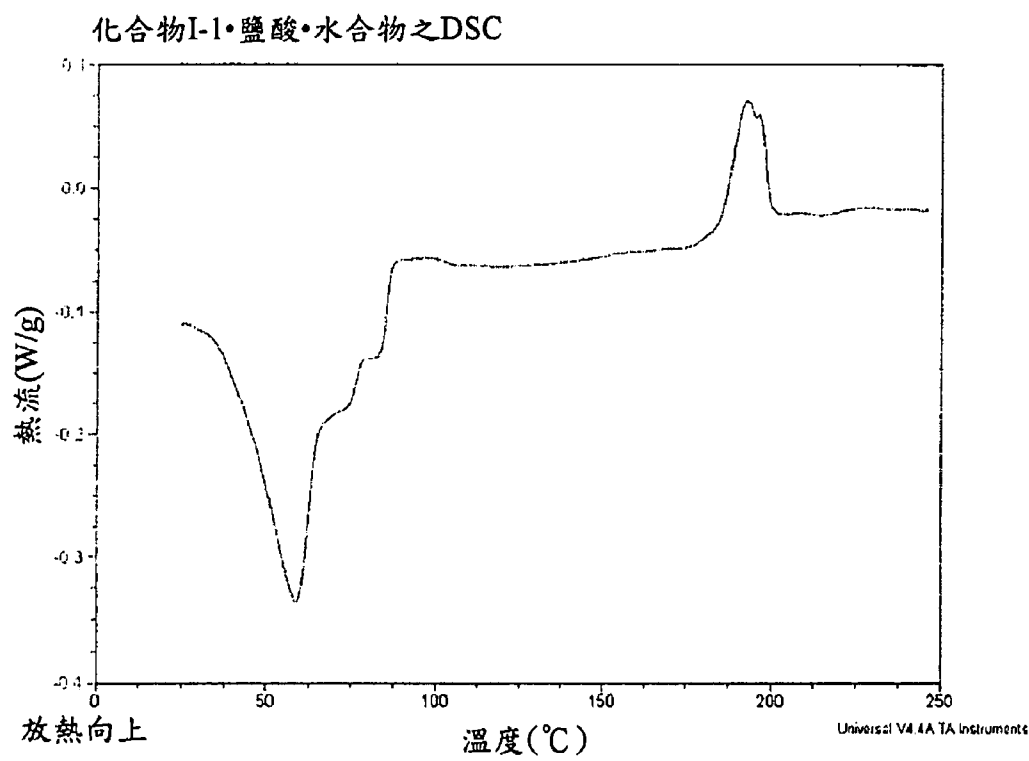


圖 3E



化合物I-1游離鹼單晶結構之不對稱單元之ORTEP圖

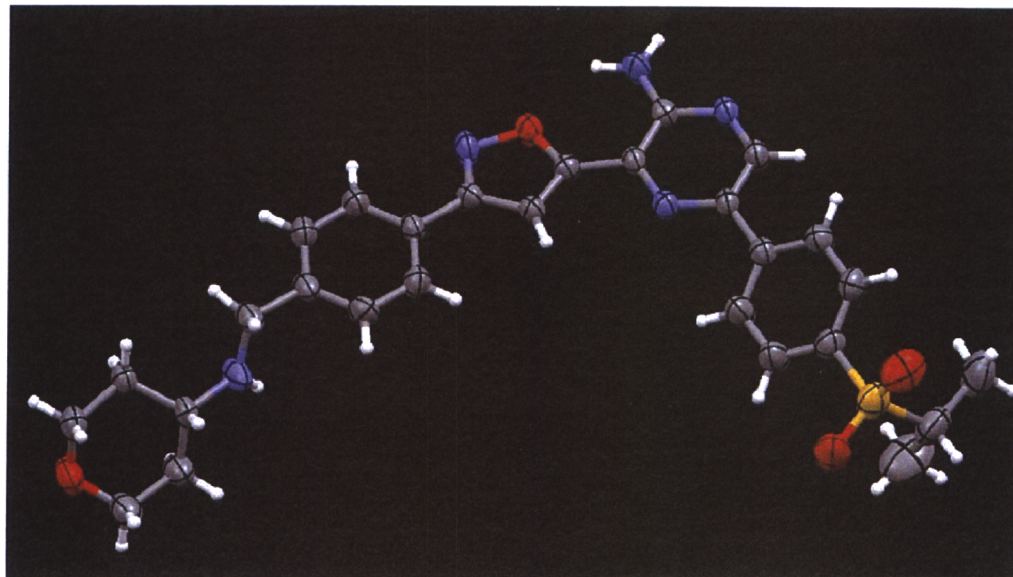


圖4

化合物I-1•鹽酸之不對稱單元之ORTEP圖

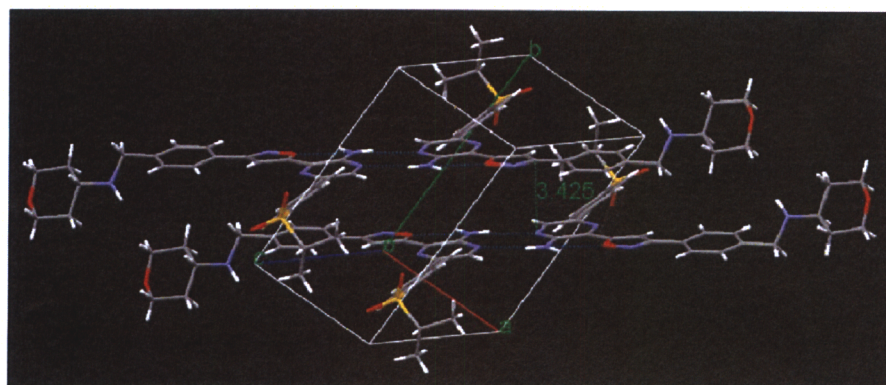
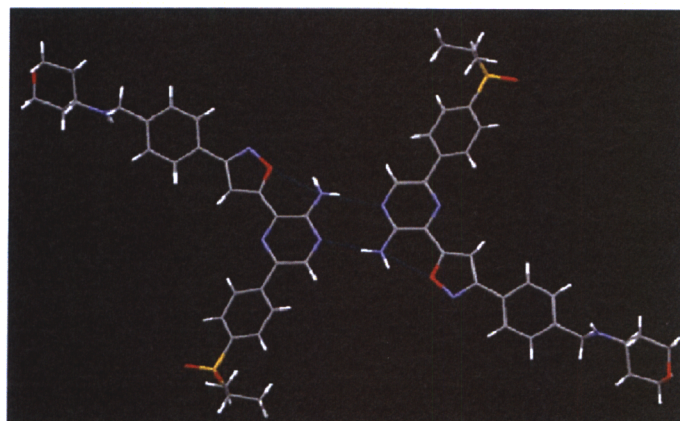


圖5

腫瘤中之小鼠PO/PK

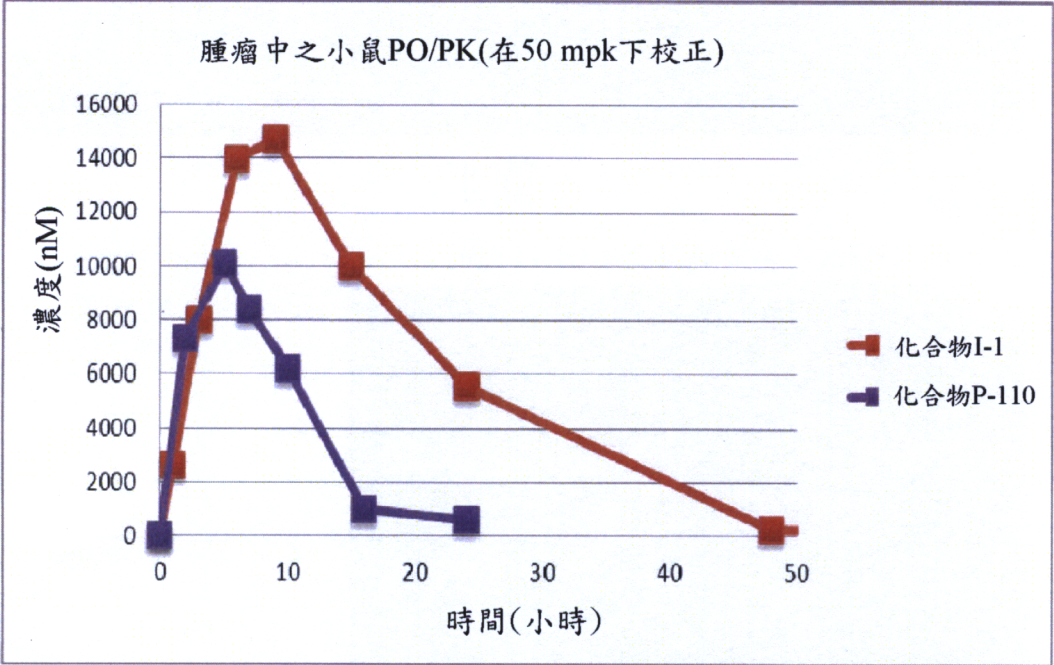


圖6