



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I774780 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 21 日

- (21)申請案號：107118846 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日
- (51)Int. Cl. : *C07D417/12 (2006.01)* *C07D417/14 (2006.01)*  
*A61K31/427 (2006.01)* *A61K31/4439(2006.01)*  
*A61K31/454 (2006.01)* *A61K31/496 (2006.01)*  
*A61K31/506 (2006.01)* *A61K31/5377(2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2017/06/02 歐洲專利局 17174334.7  
 2017/06/02 美國 62/514,244  
 2017/08/10 美國 62/543,438
- (71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
 瑞士
- (72)發明人：傑許柯 喬治 JAESCHKE, GEORG (DE)；瑞奇 安東尼歐 RICCI, ANTONIO  
 (IT)；路荷 丹尼爾 RUEHER, DANIEL (CH)；史戴樂 珊卓 STEINER, SANDRA  
 (CH)；杜普樂斯 馬汀 DUPLESSIS, MARTIN (CA)；內格爾 依凡 艾莉絲  
 NAGEL, YVONNE ALICE (DE)；庫恩 伯恩德 KUHN, BERND (CH)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
- |                  |                  |
|------------------|------------------|
| TW 201607930A    | TW 201613875A    |
| WO 2009/158369A1 | WO 2011/128279A1 |
| WO 2016/183534A1 |                  |
- 審查人員：蔡榮哲
- 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 90 頁

(54)名稱

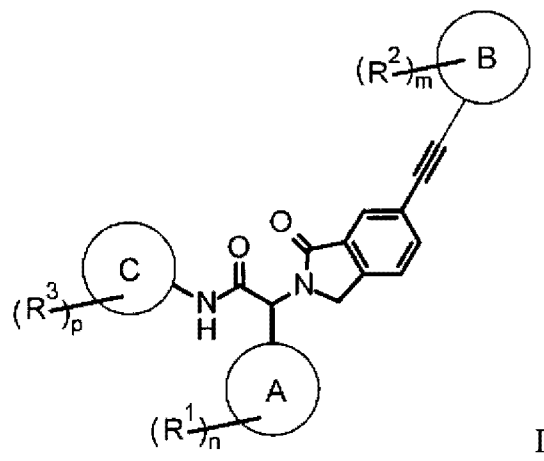
化合物

(57)摘要

本發明提供作為含有 TMLR、TMLRCS、LR、LRCS 之 EGFR 突變體之選擇性異位抑制劑之化合物、其製造、含有其之醫藥組合物以及其作為治療上活性物質之用途。

The present invention provides compounds which are selective allosteric inhibitors of TMLR, TMLRCS, LR, LRCS containing EGFR mutants, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances.

特徵化學式：



I



I774780

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

化合物

### 【英文發明名稱】

COMPOUNDS

### 【中文】

本發明提供作為含有TMLR、TMLRCS、LR、LRCS之EGFR突變體之選擇性異位抑制劑之化合物、其製造、含有其之醫藥組合物以及其作為治療上活性物質之用途。

### 【英文】

The present invention provides compounds which are selective allosteric inhibitors of TMLR, TMLRCS, LR, LRCS containing EGFR mutants, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances.

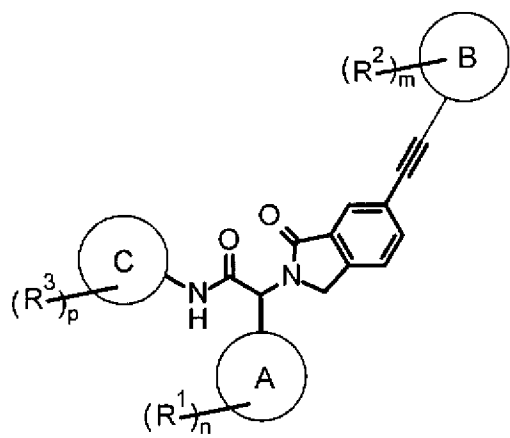
### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

化合物

### 【英文發明名稱】

COMPOUNDS

### 【技術領域】

【0001】 本發明提供作為含有TMLR、TMLRCS、LR、LRCS之EGFR突變體之選擇性異位抑制劑之化合物、其製造、含有其之醫藥組合物以及其作為治療上活性物質之用途。

### 【先前技術】

【0002】 HER家族受體酪胺酸激酶為細胞生長、分化及存活之介體。受體家族包括四個不同成員，亦即表皮成長因子受體(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2 (ErbB2)、HER3 (ErbB3)及HER4 (ErbB4)。在配位體結合時，受體形成均一及雜二聚體且內在酪胺酸激酶活性之後續活化引起受體自動磷酸化及下游信號傳導分子之活化(Yarden等人<sup>1</sup>)。由過度表現或突變引起之EGFR失調已涉及許多類型之人類癌症，包括結腸直腸癌、胰臟癌、神經膠質瘤癌、頭頸癌及肺癌，特定而言非小細胞肺癌(NSCLC)且已歷經多年研發若干EGFR靶向試劑(Ciardello等人<sup>2</sup>)。EGFR酪胺酸激酶之可逆抑制劑埃羅替尼(Erlotinib) (Tarceva<sup>®</sup>)已在許多國家中經批准以用於治療復發性NSCLC。

【0003】 在一小類腫瘤具有體細胞激酶結構域突變之NSCLC患者中觀測到令人深刻印象之EGFR酪胺酸激酶抑制劑之單一藥劑活性，而野生型EGFR患者之臨床益處極大降低(Paez等人<sup>3</sup>)。EGFR之最常見體細胞突

變為具有 $\delta$  746-750之外顯子19缺失作為最普遍突變及具有L858R之外顯子21胺基酸取代作為最頻繁突變(Sharma等人<sup>4</sup>)。

【0004】 治療抗性經常出現，其常常歸因於受體之ATP位點內之二級T790M突變。一些研發的突變體選擇性不可逆抑制劑對T790M突變體具有高度活性，但其功效可能受所獲得C797S突變損害，該C797S為與其形成關鍵共價結合之半胱胺酸殘基(Thress等人<sup>5</sup>)。Wang進一步報導C797S突變為抗T790M靶向EGFR抑制劑的主要機制(Wang等人<sup>6</sup>)。Yang描述了對奧希替尼(Osimertinib)產生抗性的其他突變，例如L718Q。(Yang等人<sup>7</sup>)。

【0005】 由於最可能利用之EGFR酪胺酸激酶抑制劑靶向激酶之ATP位點，因此需要以不同方式起作用，例如經由靶向抗藥性EGFR突變體起作用之新的治療劑。然而，野生型受體維持正常。

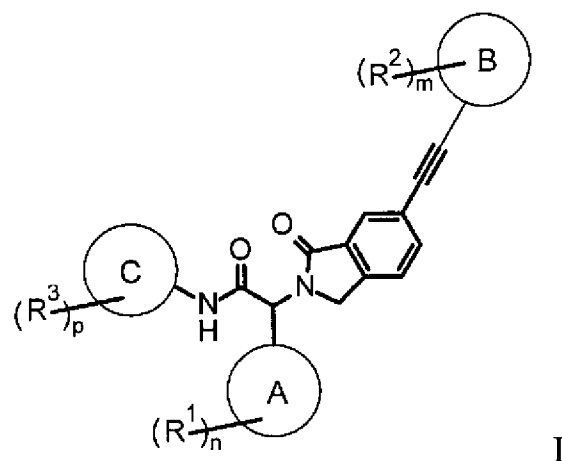
【0006】 近期研究表明有目的地靶向異位位點可能產生突變體選擇性抑制劑(Jia等人<sup>8</sup>)。

【0007】 僅需要產生特異性抑制含有TMLR、TMLRCS、LR、LRCS之EGFR突變體(尤其含有T790M及C797S之EGFR突變體)之適用於癌症之治療性及/或預防性治療的選擇性分子。

【0008】 WO2009158369<sup>9</sup> 描述一些雜環抗細菌劑。WO2016183534<sup>10</sup> 描述適用作EBNA1抑制劑之一些雜環化合物。WO2011128279描述適用作mGluR5調節劑之一些雜環化合物。

#### 【發明內容】

【0009】 本發明提供一種式I之異吡啶啉-乙炔或其醫藥學上可接受之鹽：



其中取代基及變數如下文及申請專利範圍中所描述，或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0010】** 本發明化合物適用於癌症之治療性及/或預防性治療。

**【實施方式】**

**【0011】** 本發明提供一種式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽、上文所提及之化合物之製備、含有其之藥物及其製造以及上文所提及之化合物在癌症，特定而言非小細胞肺癌之治療性及/或預防性治療中之用途。

**【0012】** 在本說明書中使用之通用術語之以下定義無關於所述術語是否單獨或與其他基團組合出現均適用。

**【0013】** 除非另外說明，否則用於本申請案(包括說明書及申請專利範圍)之以下術語具有下文給出之定義。應注意，除非上下文另外明確指定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

**【0014】** 單獨或與其他基團組合之術語「C<sub>1-6</sub>烷基」代表可為直鏈或分支鏈之具有單個或多個分支之烴基，其中烷基通常包含1至6個碳原子，例如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、異丙基(isopropyl/i-propyl)、正丁基、異丁基(i-butyl/isobutyl)、2-丁基(第二丁基)、第三丁基(t-butyl/tert-

butyl)、異戊基、2-乙基-丙基(2-甲基-丙基)、1,2-二甲基-丙基及類似基團。特定基團為甲基。

**【0015】** 單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C<sub>1-6</sub>烷基」係指經一或多個鹵素，尤其1-5個鹵素、更尤其1-3個鹵素取代之如本文中所述之C<sub>1-6</sub>烷基。特定鹵素為氟。特定「鹵素-C<sub>1-6</sub>烷基」為氟-C<sub>1-6</sub>烷基且特定「鹵素-C<sub>1-3</sub>烷基」為氟-C<sub>1-3</sub>烷基。實例為三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及類似基團。

**【0016】** 單獨或與其他基團組合之術語「氰基」係指N≡C-(NC-)。

**【0017】** 單獨或與其他基團組合之術語「胺基」係指NH<sub>2</sub>。

**【0018】** 單獨或與其他基團組合之術語「羥基」係指OH。

**【0019】** 單獨或與其他基團組合之術語「鹵素」表示氯(Cl)、碘(I)、氟(F)及溴(Br)。特定基團為F。

**【0020】** 單獨或與其他基團組合之術語「雜芳基」係指具有單個4至8員環，特定而言5至8員環，或包含6至14個，特定而言6至10個環原子之多個縮合環且含有1、2或3個單獨地選自N、O及S之雜原子，特定而言1N或2N的芳族碳環基，在該基團中至少一個雜環為芳族。術語「5員雜芳基」係指含有1或2個選自N、O及S之雜原子，特定而言一個N及一個S之單個5員芳族環，例如噻唑基。特定基團為噻唑-2-基。術語「6員雜芳基」係指含有1或2個選自N、O及S之雜原子，特定而言一個N之單個6員芳族環，例如吡啶基。特定基團為2-吡啶基。「雜芳基」之實例包括苯并咪唑基、苯并咪唑基、1H-苯并咪唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噁嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑基、吡啶基、1H-吡啶基、吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、吡

嗉基、吡唑基(pyrazolyl/pyrazyl)、1H-吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻嗉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基及類似基團。特定基團為吡啶基及噻唑基。

**【0021】** 單獨或與其他基團組合之術語「C<sub>1-6</sub>烷氧基」代表可為直鏈或分支鏈的具有單個或多個分支之-O-C<sub>1-6</sub>烷基，其中烷基通常包含1至6個碳原子，例如甲氧基(OMe、MeO)、乙氧基(OEt)、丙氧基、異丙氧基(isopropoxy/i-propoxy)、正丁氧基、異丁氧基(i-butoxy/iso-butoxy)、2-丁氧基(第二丁氧基)、第三丁氧基(t-butoxy/tert-butoxy)、異戊氧基(isopentyloxy/i-pentyloxy)及類似基團。特定「C<sub>1-6</sub>烷氧基」為具有1至4個碳原子之基團。特定基團為甲氧基。

**【0022】** 單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C<sub>1-6</sub>烷氧基」係指經一或多個鹵素，尤其1-5個鹵素、更尤其1-3個鹵素取代之如本文中所定義之C<sub>1-6</sub>烷氧基。特定鹵素為氟。特定「鹵素-C<sub>1-6</sub>烷氧基」為氟-C<sub>1-6</sub>-烷氧基，且特定「鹵素-C<sub>1-3</sub>-烷氧基」為氟-C<sub>1-3</sub>-烷氧基。特定基團為-O-CF<sub>3</sub>。

**【0023】** 術語「含N雜環基」係指4至9個環原子之單價飽和或部分不飽和單環或雙環環系統，其包含為N之1、2或3個環雜原子，其餘環原子為碳。雙環意謂由具有兩個共用環原子之兩個環組成，亦即分離兩個環之橋為單鍵或一或兩個環原子之鏈。實例為吡咯啶基、哌啶基及哌嗉基。

**【0024】** 術語「芳基」指示包含6至10個碳環原子的單價芳族碳環單環或雙環環系統。芳基部分之實例包括苯基及萘基。特定「芳基」為苯基。

**【0025】** 術語「醫藥學上可接受之」表示適用於製備通常為安全、無毒及既非生物亦非其他方面非所要且對於獸醫以及人類醫藥使用為可接

受之醫藥組合物之材料的屬性。

【0026】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適用於與人類及動物之組織接觸的鹽。與無機酸及有機酸之適合鹽之實例為(但不限於)以下各物之鹽：乙酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、鹽酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、硝酸、磷酸、對甲苯磺酸、丁二酸、硫酸(sulfuric acid/sulphuric acid)、酒石酸、三氟乙酸及類似物。特定酸為甲酸、三氟乙酸及鹽酸。特定酸為鹽酸、三氟乙酸及反丁烯二酸。

【0027】術語「醫藥學上可接受之輔助物質」係指與調配物之其他成分相容之載劑及輔助物質，諸如稀釋劑或賦形劑。

【0028】術語「醫藥組合物」涵蓋包含預定量或比例之指定成分的產物以及由組合指定量之指定成分直接或間接得到之任何產物。特定言之，其涵蓋包含一或多種活性成分及視情況存在之包含惰性成分之載劑的產物，以及由任何兩種或大於兩種成分組合、複合或凝集，或由一或多種成分解離，或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用直接或間接產生的任何產物。

【0029】術語「抑制劑」表示競爭、減少或防止特定配位體與特定受體結合或減少或防止抑制特定蛋白質功能之化合物。

【0030】術語「半最大抑制濃度」( $IC_{50}$ )表示獲得活體外生物過程的50%抑制所需之特定化合物之濃度。 $IC_{50}$ 值可對數性地轉化成 $pIC_{50}$ 值( $-\log IC_{50}$ )，其中愈高值指示按指數規律愈大之效能。 $IC_{50}$ 值不為絕對值，但視實驗條件(例如，所用濃度)而定。可使用Cheng-Prusoff等式<sup>11</sup>將 $IC_{50}$ 值轉化成絕對抑制常數( $K_i$ )。

【0031】「治療有效量」意謂當向個體投與以治療疾病病況時足以

實現對疾病病況之此類治療的化合物之量。「治療有效量」將視化合物、治療之疾病病況、所治療之疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥之途徑及形式、主治醫療或獸醫從業者之判斷及其他因素而變化。

**【0032】** 當提及變數時，術語「如本文中所定義」及「如本文中所描述」以引用方式併入變數以及特定言之、更特定言之及最特定言之定義之廣泛定義(若存在)。

**【0033】** 當提及化學反應時，術語「治療」、「接觸」及「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或大於兩種反應劑以產生指定及/或所要產物。應瞭解，產生指定及/或所要產物之反應可能未必直接來自最初添加的兩種試劑之組合，亦即，可存在於混合物中產生之一或多種中間物，其最終使得形成指定及/或所要產物。

**【0034】** 術語「芳族」指示如文獻中，特定而言 IUPAC - Compendium of Chemical Terminology，第2版，A. D. McNaught & A. Wilkinson (編). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)中所定義之芳族性的習知概念。

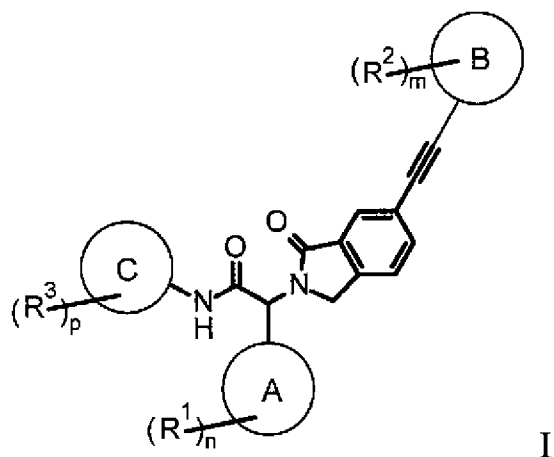
**【0035】** 術語「醫藥學上可接收之賦形劑」表示不具有治療活性且無毒之任何成分，諸如用於調配醫藥產品之崩解劑、黏合劑、填充劑、溶劑、緩衝液、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑或潤滑劑。

**【0036】** 只要對掌性碳存在於化學結構中，意圖由結構涵蓋與該對掌性碳相關聯之所有立體異構體作為純立體異構體以及其混合物。

**【0037】** 本發明亦提供醫藥組合物、使用方法及製備前述化合物之方法。

【0038】 可組合所有單獨實施例。

【0039】 本發明之一個實施例提供式I化合物：



其中

A 為芳基或雜芳基，

B 為芳基或雜芳基，

C 為雜芳基，

$R^1$  各自獨立地選自由以下組成之群：

- i) 胺基，
- ii)  $C_{1-6}$ -烷基，
- iii)  $C_{1-6}$ -烷氧基，
- iv) 氰基，
- v) 鹵素，
- vi) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷基，
- vii) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷氧基，及
- viii) 羥基；

$R^2$  各自獨立地選自由以下組成之群：

- i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ ，
- ii)  $-(C=O)-N(R^4, R^5)$ ，

iii) 鹵素，

iv)  $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基，及

v)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；

$\text{R}^3$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 胺基，

ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基，

iii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基，

iv) 氰基，

v) 鹵素，

vi) 鹵素- $\text{C}_{1-6}$ -烷基，

vii) 鹵素- $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基，及

viii) 羥基；

$\text{R}^4$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) H，及

ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；

$\text{R}^5$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) H，

ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基，及

iii)  $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基；

或 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 與其所連接之N一起形成雜環基，該雜環基視情況經 $\text{R}^6$ 取代。

$\text{R}^6$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i)  $-\text{OH}$ ，

- ii)  $C_{1-6}$ -烷基，及
- iii)  $-(C=O)-C_{1-6}$ -烷基；
- k 為0、1或2；
- n 為0、1、2或3；
- m 為0、1或2；
- p 為0或1；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0040】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

- A 為芳基或雜芳基，
- B 為芳基或雜芳基，
- C 為雜芳基，
- $R^1$  各自獨立地選自由以下組成之群：
  - i) 胺基，
  - ii)  $C_{1-6}$ -烷基，
  - iii)  $C_{1-6}$ -烷氧基，
  - iv) 氰基，
  - v) 鹵素，
  - vi) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷基，
  - vii) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷氧基，及
  - viii) 羥基；
- $R^2$  各自獨立地選自由以下組成之群：
  - i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ ，

ii)  $-(C=O)-N(R^4, R^5)$  ,

iii)  $-NH-(C=O)-C_{1-6}$ -烷基，及

iv)  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^3$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 胺基，

ii)  $C_{1-6}$ -烷基，

iii)  $C_{1-6}$ -烷氧基，

iv) 氰基，

v) 鹵素，

vi) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷基，

vii) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷氧基，及

viii) 羥基；

$R^4$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) H，及

ii)  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^5$  各自獨立地選自由以下組成之群：

i) H，

ii)  $C_{1-6}$ -烷基，及

iii)  $-(C=O)-C_{1-6}$ -烷基；

或 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之N一起形成雜環基；

k 為0、1或2；

n 為0、1、2或3；

m 為0、1或2；

p 為0或1。

【0041】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為芳基，特定而言苯基。

【0042】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為芳基。

【0043】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基。

【0044】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為吡啶基。

【0045】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為芳基，特定而言苯基。

【0046】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為芳基。

【0047】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為苯基。

【0048】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為雜芳基，特定而言吡啶基。

【0049】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為雜芳基。

【0050】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為吡啶基。

【0051】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為苯基或吡啶基。

【0052】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為雜芳基，特定而言噻唑基。

【0053】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為雜芳基。

【0054】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為雜芳基，特定而言噻唑基或吡啶基。

【0055】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為噻唑基或吡啶基。

【0056】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為吡啶基。

【0057】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0、1或2。

【0058】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【0059】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

【0060】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

【0061】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

【0062】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

【0063】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或

其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0。

【0064】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1。

【0065】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為鹵素。

【0066】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為F。

【0067】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為-(C=O)-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-甲基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-羥基-哌啶基)、-CH<sub>2</sub>-(嗎啉基)、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、Cl、-N(H,C=OCH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>，特定而言-C=O-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-嗎啉基、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、-N(H,(C=O)CH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>。

【0068】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為-(C=O)-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-甲基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-羥基-哌啶基)、-CH<sub>2</sub>-(嗎啉基)、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、Cl、-N(H,C=OCH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>。

【0069】本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為-C=O-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-嗎啉基、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、-N(H,(C=O)CH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>。

【0070】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為 $-NH_2$ 。

【0071】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為 $-NH_2$ 。

【0072】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基，n為0，B為苯基，m為0且C為噻唑基。

【0073】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基，n為0，B為吡啶基，m為0且C為噻唑基。

【0074】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基，n為1， $R^2$ 為 $-NH_2$ ，B為苯基，m為0且C為噻唑基。

【0075】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基，n為1， $R^2$ 為 $-NH_2$ ，B為吡啶基，m為0且C為噻唑基。

【0076】 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯

基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[7-氟-1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氯-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2-羥基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-羥基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺三氟乙酸鹽、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(胺甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-

基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[6-(嗎啉-4-羰基)-3-吡啶基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺，及

N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺。

**【0077】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(胺甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啶基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[6-(嗎啶-4-羰基)-3-吡啶基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺，及

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺。

**【0078】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑

-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(胺甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[6-(嗎啉-4-羰基)-3-吡啶基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺，及

N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺。

**【0079】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療上活性物質。

**【0080】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於癌症，特定而言非小細胞肺癌之治療性及/或預防性治療中。

**【0081】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於非小細胞肺癌之治療性及/或預防性治療中。

**【0082】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於癌症，特定而言非小細胞肺癌之治療性及/或預防性治療之藥物。

**【0083】** 本發明之某一實施例係關於一種醫藥組合物，其包含如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之輔助物質。

**【0084】** 本發明之某一實施例係關於一種藉由向患者投與如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽而用於癌症，特定而言非小細胞肺癌之治療性及/或預防性治療的方法。

**【0085】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作患有癌症，特定而言非小細胞肺癌之具有

EGFR活化突變之患者的治療性及/或預防性治療中之藥物，該治療性及/或預防性治療包含測定該患者之EGFR活化突變狀況且接著向該患者投與如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0086】** 本發明之某一實施例係關於如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作患有癌症，特定而言非小細胞肺癌之如用cobas® EGFR突變試驗v2所測定之具有EGFR活化突變之患者的治療性及/或預防性治療中之藥物，該治療性及/或預防性治療包含測定該患者的EGFR活化突變狀況且接著向該患者投與如本文中所描述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0087】** 另外，本發明包括所有光學異構體，亦即非對映異構體、非對映異構體混合物、外消旋混合物、所有其對應的對映異構體及/或互變異構體以及其式I化合物之溶劑合物。

**【0088】** 式I化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體形式存在。視分子上之各種取代基之性質而定，可存在額外不對稱中心。各個此類不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將呈混合物形式及呈純化合物或部分純化化合物形式之所有可能的光學異構體及非對映異構體包括於本發明中。本發明意欲涵蓋此等化合物之所有此類異構形式。可如此項技術中已知藉由適當修改本文中所揭示之方法實現此等非對映異構體之獨立合成或其層析分離。其絕對立體化學可藉由(若必要)用含有已知絕對組態之不對稱中心之試劑衍生之結晶產物或結晶中間物的x射線結晶學加以測定。必要時，可分離化合物之外消旋混合物以便分離個別對映異構體。可藉由此項技術中熟知之方法進行分離，諸如使化合物之

外消旋混合物與對映異構性純化合物偶合以形成非對映異構混合物，隨後藉由諸如分步結晶或層析之標準方法分離個別非對映異構體。

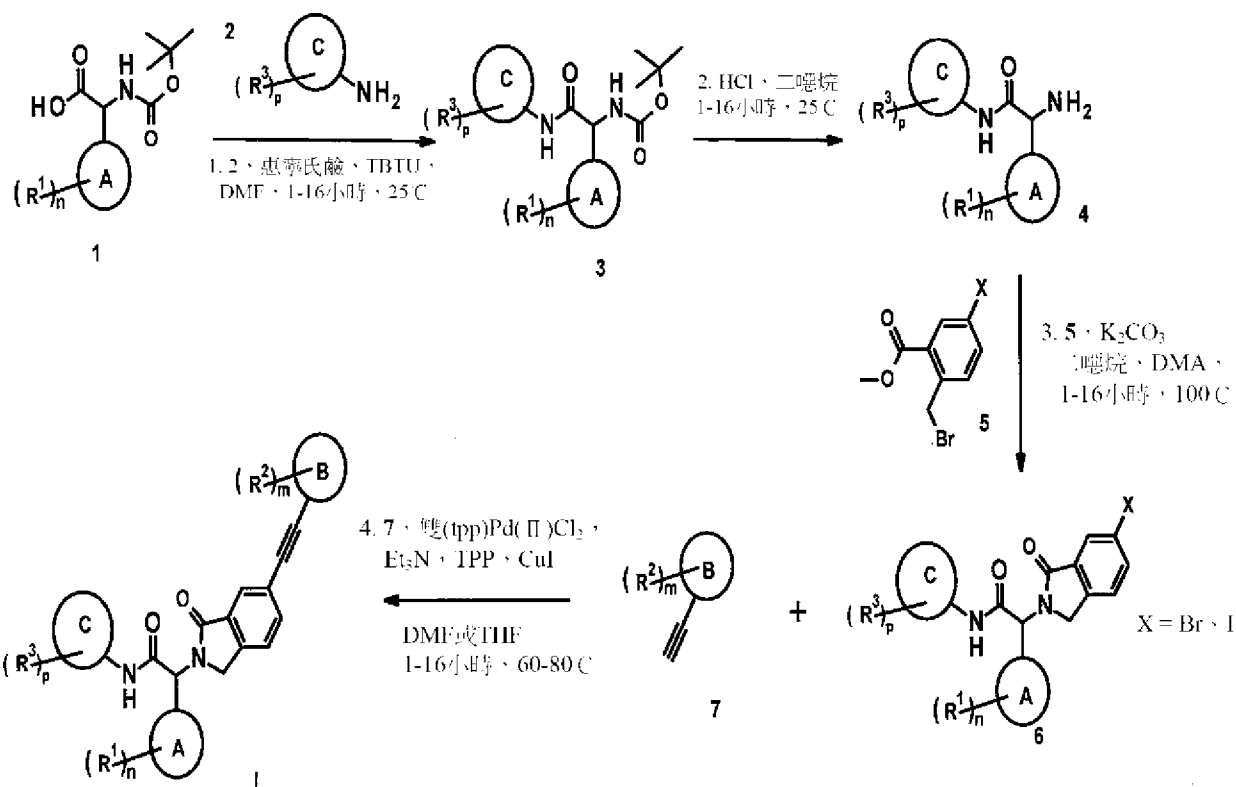
**【0089】** 在提供光學純對映異構體之實施例中，光學純對映異構體意謂化合物含有> 90重量%之所要異構體，特定而言> 95重量%之所要異構體，或更特定而言>99重量%之所要異構體，該重量%係基於化合物之異構體之總重量。可藉由對掌性選擇性合成或藉由分離對映異構體來製備對掌性純化合物或對掌性增濃化合物。可對最終產物或替代地對適合中間物進行對映異構體之分離。

**【0090】** 可根據實例中所描述之流程製備式I化合物。起始物質可商購或可根據已知方法來製備。

**【0091】** 在流程1中及各實例中進一步更詳細地描述式I化合物的製備。

**【0092】**

## 流程1



【0093】 通式I之異吲哚啉-乙炔基化合物可例如藉由用諸如TBTU之偶合劑將式1之經適當取代之酸及式2之經適當取代之胺醯胺偶合以得到式3之所要醯胺衍生物來獲得。去保護，隨後用式5之碘代或溴代2-(溴甲基)苯甲酸甲酯環化，得到所要異吲哚啉6。與式7之經適當取代之乙炔的菌頭偶合形成通式I之所要異吲哚啉-乙炔基化合物(流程1)。

【0094】 一般而言，用於合成式I化合物的步驟順序在某些情況下亦可修改。

【0095】 一般而言，用於合成式I化合物的步驟順序在某些情況下亦可修改。

【0096】 與酸形成之對應的醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者所已知的標準方法，例如藉由將式I化合物溶解於適合溶劑(諸如二噁烷或四氫呋喃)中且添加適量對應的酸來獲得。產物通常可藉由過濾或藉由層析分離。式I化合物轉化成與鹼形成之醫藥學上可接受之鹽可藉由用

此類鹼處理此類化合物進行。形成此類鹽的一個可能方法為例如藉由將1/n當量的鹼性鹽(諸如 $M(OH)_n$ ，其中 $M$  = 金屬或銨陽離子且 $n$  = 氫氧根陰離子之數目)添加至化合物於適合溶劑(例如，乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液中且藉由蒸發或凍乾來移除溶劑。特定鹽為鹽酸鹽、甲酸鹽及三氟乙酸鹽。

**【0097】** 在製備未描述於實例中之情況下，式I化合物以及所有中間物可根據類似方法或根據本文中所闡述之方法製備。起始物質可商購、在此項技術中已知或可藉由此項技術中已知之方法或與該等方法類似之方法製備。

**【0098】** 應瞭解，本發明中之通式I之化合物可在官能基處衍生以提供能夠活體內轉化回復成母化合物之衍生物。

**【0099】**

### 藥理學測試

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽擁有有價值的藥理學特性。根據下文給出之測試來研究化合物。

**【0100】**

### HTRF磷酸化EGFR分析(細胞)

**【0101】**

### 細胞株及培養基

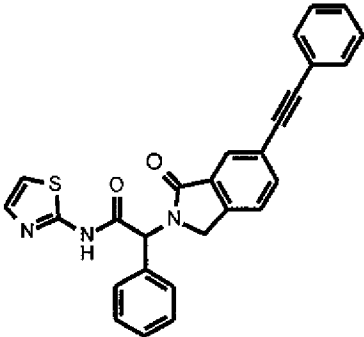
H1975細胞株獲自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection) (Manassas, VA, USA)。細胞在37°C，5% CO<sub>2</sub>下維持於補充有10%胎牛血清(FBS) (Gibco)之含有0.3 mg/ml麩醯胺酸、100 IU/ml青黴素及100 mg/ml鏈黴素(Gibco)之不具有酚紅的完全培養基RPMI 1640

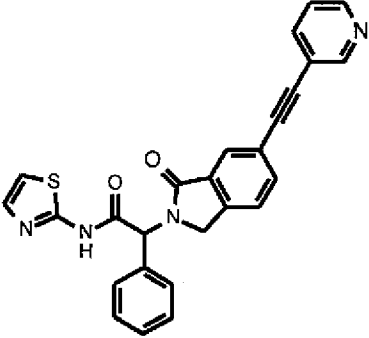
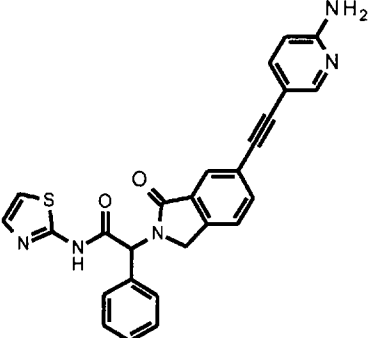
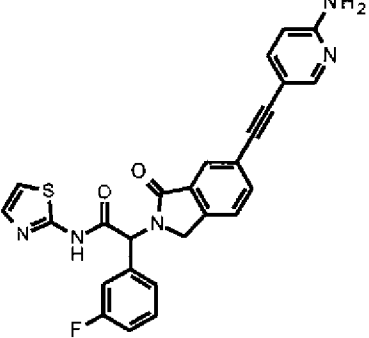
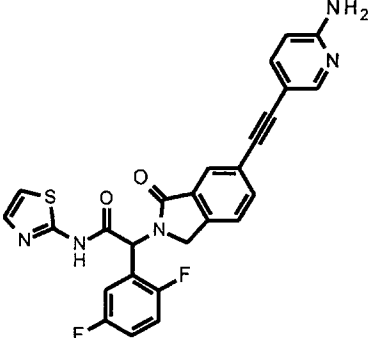
中。將化合物稀釋成含有0.3 mg/ml麩醯胺酸、100 IU/ml青黴素及100 mg/ml鏈黴素(Gibco)之不含有酚紅的饑餓培養基RPMI 1640培養基中。

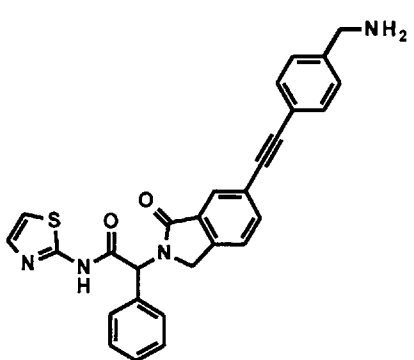
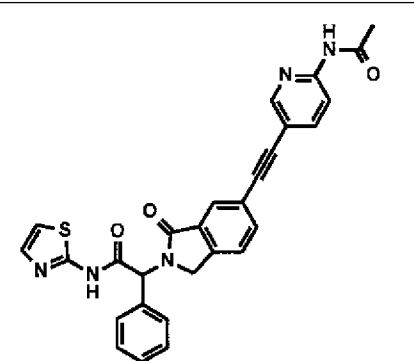
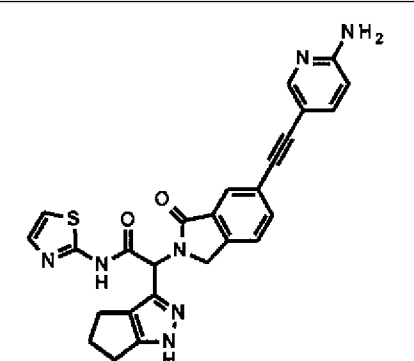
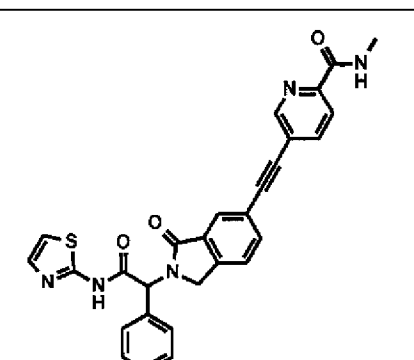
### 【0102】

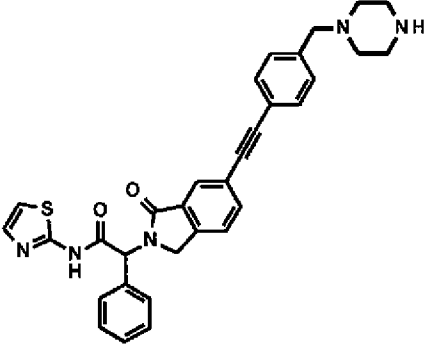
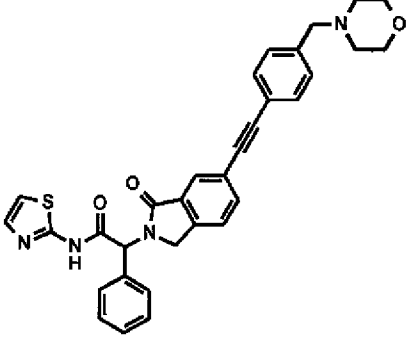
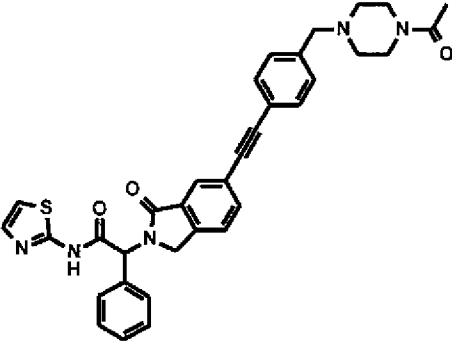
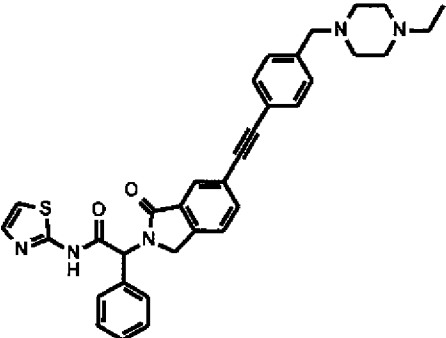
#### 方法

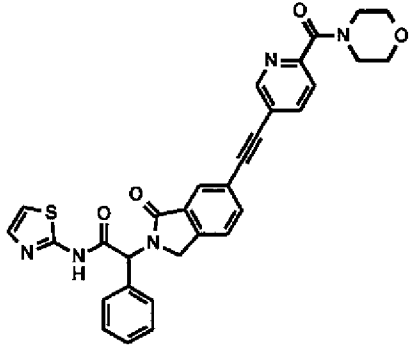
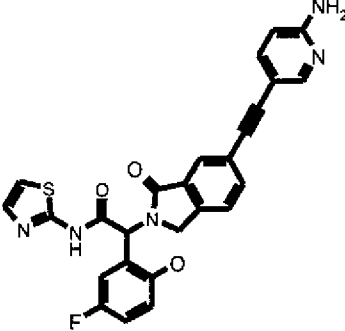
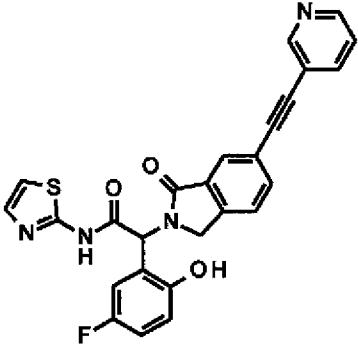
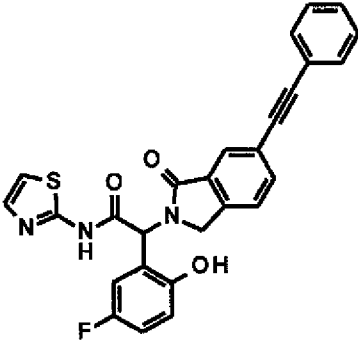
使用8  $\mu$ l完全培養基/孔在384孔白色板(8000個細胞/孔)中培養細胞隔夜。使用20  $\mu$ l饑餓培養基洗滌細胞兩次。藉由輕敲板移除組織上之培養基且隨後添加8  $\mu$ l新鮮饑餓培養基/孔。將4  $\mu$ l/孔3 $\times$ 化合物溶液添加至細胞，該化合物溶液在饑餓培養基中含有半對數稀釋系列之化合物或DMSO。在37 $^{\circ}$ C，5% CO<sub>2</sub>下6小時之後，藉由將4  $\mu$ l/孔的補充溶解緩衝液添加至化合物混合物溶解細胞，隨後在室溫下在搖晃下培育30 min。將溶解產物儲存在-20 $^{\circ}$ C下隔夜。第二天，解凍板且添加在偵測緩衝液中製備之2  $\mu$ l抗磷酸化EGFR穴狀合物及2  $\mu$ l抗磷酸化EGFR-d2抗體溶液。在使用PHERAstar FX板讀取器(BMG Labtech)讀取620及665 nm處發射之螢光之前，接著在室溫下培育板至少4 h。

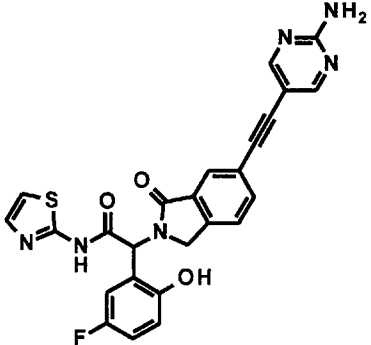
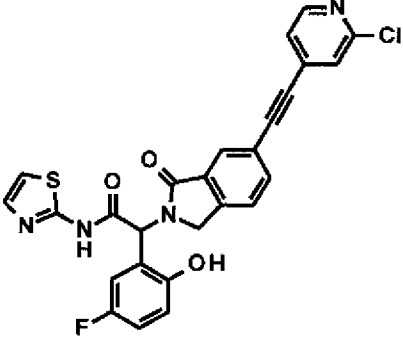
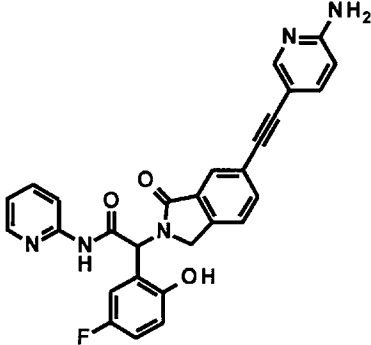
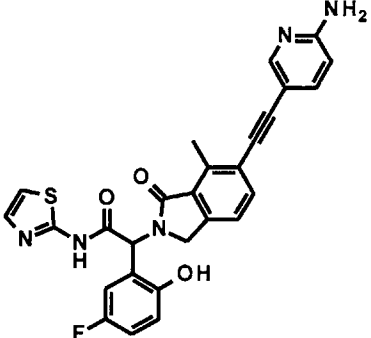
實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
1		45nM (H1975)

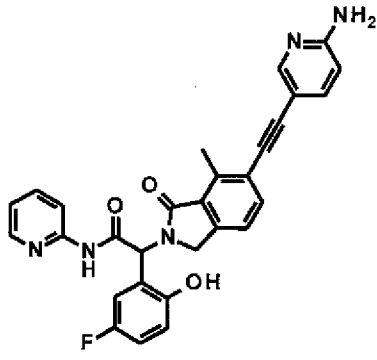
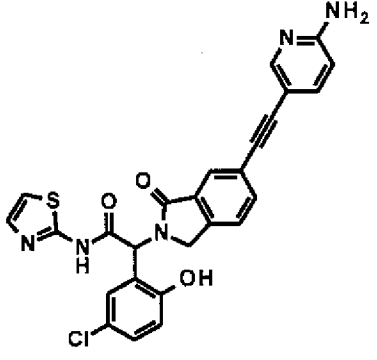
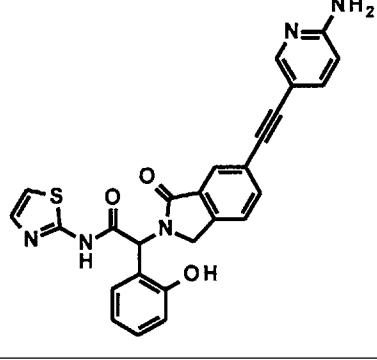
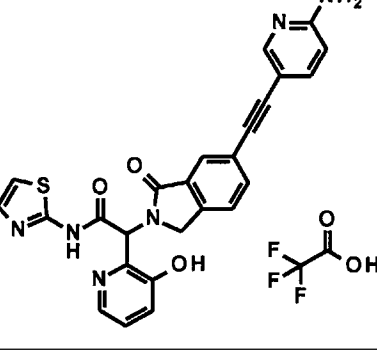
實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
2		42nM (H1975)
3		32nM (H1975)
4		9nM (H1975)
5		7nM (H1975)

實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
6		35nM (H1975)
7		10nM (H1975)
8		1.9nM (H1975)
9		16nM (H1975)

實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
10		43nM (H1975)
11		61nM (H1975)
12		14nM (H1975)
13		69nM (H1975)

實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
14		51nM (H1975)
15		1nM (H1975)
16		1nM (H1975)
17		6nM (H1975)

實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
18		2nM (H1975)
19		3nM (H1975)
20		4nM (H1975)
21		3nM (H1975)

實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
22		3nM (H1975)
23		4nM (H1975)
24		4nM (H1975)
25		2nM (H1975)



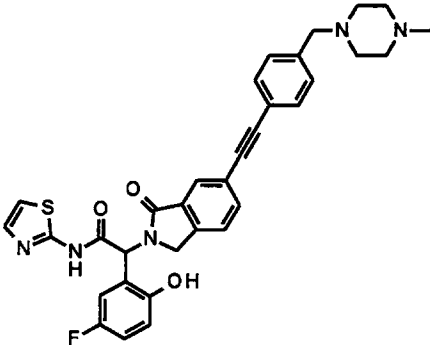
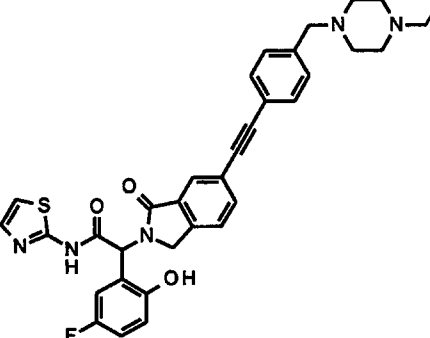
實例	結構	IC <sub>50</sub> [nM]
30		7nM (H1975)
31		7nM (H1975)

表1：IC<sub>50</sub>值

## 【0103】

## 醫藥組合物

式I之化合物及醫藥學上可接受之鹽可例如以醫藥製劑之形式用作治療上活性物質。醫藥製劑可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式經口投與。然而，亦可例如以栓劑之形式經直腸，或例如以注射溶液之形式非經腸實現投藥。

【0104】 式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學上惰性之無機或有機載劑處理以用於產生醫藥製劑。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及類似物可例如用作錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑及硬明膠膠囊之此類載劑。軟明膠膠囊之適合載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及類似物。然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況下通常不需要載劑。產生溶液及糖漿之適合載劑為例如水、多元

醇、甘油、植物油及其類似物。栓劑之適合載劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

**【0105】** 另外，醫藥製劑可含有醫藥學上可接受之輔助物質，諸如防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可仍含有其他治療學上有價值之物質。

**【0106】** 本發明亦提供含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療惰性之載劑之藥物，及其產生方法，該方法包含將一或多種式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及(若需要)一或多種其他治療上有價值之物質連同一或多種治療惰性之載劑製成蓋倫投藥劑型。

**【0107】** 劑量可在寬限制內變化，且將當然必須在各特定情況下針對個別要求進行調節。在經口投與之情況下，成人劑量可在每日約0.01 mg至約1000 mg通式I之化合物或對應量之其醫藥學上可接受之鹽之間變化。可以單次劑量或以分次劑量形式投與每日劑量，且另外，當發現指示需超過上限時亦可超過上限。

**【0108】** 以下實例說明而非限制本發明，其僅充當本發明之代表。醫藥製劑宜含有約1-500 mg，具體而言1-100 mg式I化合物。根據本發明之組合物之實例為：

**【0109】**

**實例A**

以常見方式製造以下組成之錠劑：

成分	毫克/錠劑			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
無水乳糖DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纖維素	30	30	30	450
硬脂酸鎂	1	1	1	1
總計	167	167	167	831

表2：可能的錠劑組成

### 【0110】

#### 製造程序

1. 將成分1、2、3及4混合且用純化水造粒。
2. 在50°C下乾燥顆粒。
3. 使顆粒通過適合研磨設備。
4. 添加成分5且混合三分鐘；在適合壓機上壓縮。

### 【0111】

#### 實例B-1

製造以下組成之膠囊：

成分	毫克/膠囊			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	-
玉米澱粉	25	35	40	70
滑石	10	15	10	25
硬脂酸鎂	1	2	2	5
總計	200	200	300	600

表3：可能的膠囊成分組成

**【0112】****製造程序**

1. 在適合混合器中將成分1、2及3混合30分鐘。
2. 添加成分4及5且混合3分鐘。
3. 填充至適合膠囊中。

**【0113】** 首先在混合器中且接著在粉碎機中混合式I化合物、乳糖及玉米澱粉。使混合物返回至混合器；向其中添加滑石且充分混合。藉由機器將混合物填充至適合膠囊(例如，硬明膠膠囊)中。

**【0114】****實例B-2**

製造以下組成之軟明膠膠囊：

成分	毫克/膠囊
式I化合物	5
黃色蠟	8
經氫化之豆油	8
部分經氫化之植物油	34
豆油	110
總計	165

表4：可能的軟明膠膠囊成分組成

成分	毫克/膠囊
明膠	75
85%甘油	32
Karion 83	8 (乾物)
二氧化鈦	0.4
黃色氧化鐵	1.1
總計	116.5

表5：可能的軟明膠膠囊組成

**【0115】***製造程序*

將式I化合物溶解於其他成分之溫熔融物中，且將混合物填充至適當尺寸之軟明膠膠囊中。根據常用方法處理經填充之軟明膠膠囊。

**【0116】****實例C**

製造以下組成之栓劑：

成分	毫克/栓劑
式I化合物	15
栓劑基質	1285
總計	1300

表6：可能的栓劑組成

**【0117】***製造方法*

將栓劑基質於玻璃或鋼容器中熔融，充分混合且冷卻至45°C。隨即，將細粉狀式I化合物添加至其中且攪拌直至其完全分散。將混合物倒入適合尺寸之栓劑模具中，使其冷卻；接著將栓劑自模具移除且獨立封裝於蠟紙或金屬箔中。

**【0118】****實例D**

製造以下組成之注射溶液：

成分	毫克/注射溶液
式I化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	適量調節pH 5.0
注射溶液用水	調節至1.0 ml

表7：可能的注射溶液組成

### 【0119】

#### 製造方法

將式I化合物溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。藉由乙酸將pH調節至5.0。藉由添加剩餘量之水將體積調節至1.0 ml。過濾溶液，適當過量填充至小瓶中且滅菌。

### 【0120】

#### 實例E

製造以下組成之藥囊：

成分	毫克/藥囊
式I化合物	50
乳糖、細粉	1015
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纖維素鈉	14
聚乙烯吡咯啉酮K 30	10
硬脂酸鎂	10
調味添加劑	1
總計	2500

表8：可能的藥囊組成

### 【0121】

### 製造方法

將式I化合物與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合且用聚乙烯吡咯啉酮於水中之混合物造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充至藥囊中。

### 【0122】

### 試驗部分

提供以下實例以說明本發明。不應認為其限制本發明之範疇，而其僅為本發明之代表。

### 【0123】

### 實例1

**(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

### 【0124】

**步驟1：N-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

將(2RS)-2-(第三丁氧羰基胺基)-2-苯基-乙酸(9.5 g, 37.8 mmol)溶解於75 ml乙酸乙酯及10 ml DMF中。在室溫下，逐滴添加噻唑-2-胺(3.79 g, 37.8 mmol, 1當量)、惠寧氏鹼(Hunig's base) (14.7 g, 19.8 ml, 113 mmol, 3當量)及丙基膦酸酐溶液(50%於乙酸乙酯中) (36.1 g, 33.8 ml, 56.7 mmol, 1.5當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取且用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水萃取，經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。獲得呈淡黃色固體狀之所要N-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(12 g, 95%產率)，MS:

$m/e = 334.5 (M+H^+)$ 。

### 【0125】

#### 步驟2：(2RS)-2-胺基-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽

將N-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(實例1，步驟1) (12 g, 37 mmol)溶解於100 ml MeOH中且在室溫下添加HCl (4N於二噁烷中) (27.7 ml, 111 mmol, 3當量)。在室溫下攪拌混合物5小時。將反應混合物蒸發至乾燥且直接用於下一步驟中。獲得呈灰色固體狀之所要(2RS)-2-胺基-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(定量產率)，MS:  $m/e = 234.4 (M+H^+)$ 。

### 【0126】

#### 步驟3：(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺

將(2RS)-2-胺基-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例1，步驟2) (1.22 g, 4.51 mmol)溶解於15 ml二噁烷及2.5 ml DMA中。在室溫下，添加2-(溴甲基)-5-碘苯甲酸甲酯(CAS 1310377-56-0) (1.6 g, 4.51 mmol, 1當量)及三乙胺(2.28 g, 3.14 ml, 22.5 mmol, 5當量)。在100°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用水萃取且用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用鹽水萃取，經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至100:0之梯度)溶離來純化，以獲得呈黃色固體狀之所要(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺 (870 mg, 41%產率)，MS:  $m/e = 475.9 (M+H^+)$ 。

### 【0127】

#### 步驟4：(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-

### 噻唑-2-基-乙醯胺

將(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1, 步驟3) (50 mg, 0.105 mmol)及苯乙炔(16.1 mg, 17.3  $\mu$ l, 0.158 mmol, 1.5當量)溶解於2 ml THF中。添加三乙胺(16 mg, 22  $\mu$ l, 0.158 mmol, 1.5當量)、雙-(三苯膦)-二氯化鈣(II) (3.7 mg, 0.005 mmol, 0.05當量)、三苯膦(2.8 mg, 0.01 mmol, 0.1當量)及碘化銅(I) (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.01當量)且在60°C下攪拌混合物2小時。將反應混合物蒸發至乾燥且粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法, 用乙酸乙酯/庚烷(0:100至100:0之梯度)溶離來純化。獲得呈淡棕色固體狀之所要(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(30 mg, 63%產率), MS:  $m/e = 450.0 (M+H^+)$ 。

#### 【0128】

### 實例2

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1, 步驟3)及3-乙炔基吡啶為起始物質, 獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 451.4 (M+H^+)$ 。

#### 【0129】

### 實例3

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺為起始物質，獲得呈白色泡沫狀之標題化合物，MS:  $m/e = 466.6 (M+H^+)$ 。

#### 【0130】

##### 實例4

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

#### 【0131】

**步驟1：N-[(1RS)-1-(3-氟苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(3-氟苯基)乙酸及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 352.4 (M+H^+)$ 。

#### 【0132】

**步驟2：(2RS)-2-胺基-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽**

使用類似於實例1步驟2中所描述之化學方法，以N-[(1RS)-1-(3-氟苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(實例4，步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 252.4 (M+H^+)$ 。

#### 【0133】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例4，步驟2)及5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯為起始物質，獲得呈淡黃色泡沫狀之標題化合物，MS: m/e = 446.4/448.4 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0134】**

**步驟4：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例4，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 484.5 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0135】**

**實例5**

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0136】**

**步驟1：N-[(1RS)-1-(2,5-二氟苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(2,5-二氟苯基)乙酸及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 370.5 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0137】**

**步驟2：(2RS)-2-胺基-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽**

使用類似於實例1步驟2中所描述之化學方法，以N-[(1RS)-1-(2,5-二氟苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(實例5，步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 270.5$  ( $M+H^+$ )。

### 【0138】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例5，步驟2)及5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯為起始物質，呈淡黃色泡沫狀之標題化合物，MS:  $m/e = 464.4/466.4$  ( $M+H^+$ )。

### 【0139】

**步驟4：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例5，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 502.5$  ( $M+H^+$ )。

### 【0140】

#### 實例6

**(2RS)-2-[6-[2-[4-(胺甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-碘-1-側

氧基-異吡啶啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1, 步驟3)及(4-乙炔基苯基)甲胺鹽酸鹽為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 479.6 (M+H^+)$ 。

### 【0141】

#### 實例7

**(2RS)-2-[6-[2-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例3)及乙酸為起始物質, 獲得呈白色半固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 508.5 (M+H^+)$ 。

### 【0142】

#### 實例8

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

### 【0143】

**步驟1: 1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-甲醛**

將1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-甲醛(1 g, 7.53 mmol)溶解於10 ml DCM中。在室溫下逐滴添加惠寧氏鹼(1.95 g, 2.63 ml, 15.1 mmol, 2當量)及(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.63 g, 1.73 ml, 9.8 mmol, 1.3當量)。在室溫下攪拌混合物70小時。反應混合物用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液萃取且用DCM萃取兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽

膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至50:50之梯度)溶離來純化，以獲得呈無色油狀物之所要1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-甲醛(1.6 g，80%產率)，MS: m/e = 267.4 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0144】

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙腈**

將1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-甲醛(實例8，步驟1) (1.6 g，6.02 mmol)溶解於20 ml乙腈中。在室溫下添加2-(胺甲基)-5-溴苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.69 g，6.02 mmol，1當量)、惠寧氏鹼(1.95 g，2.63 ml，15.1 mmol，2.5當量)及氰化三甲基矽烷(0.7 g，0.96 ml，7.22 mmol，1.2當量)。在75°C下攪拌混合物17小時。反應混合物用飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液萃取且用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用水及鹽水萃取，經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至50:50之梯度)溶離來純化，以獲得呈黃色固體狀之所要(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙腈(1.66 g，57%產率)，MS: m/e = 487.5/489.5 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0145】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙酸**

將(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙腈(實例8，步驟2) (1.66 g，3.4 mmol)溶解於12 ml乙醇中。在室溫下添加KOH (2M於水中) (8.5

ml, 17 mmol, 5當量)。在100°C下攪拌混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫且用8 ml乙酸中和至pH 5。混合物用水萃取兩次且用乙酸乙酯萃取兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。獲得呈淡黃色泡沫狀之所要(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙酸(1.7 g, 78%產率, 80%純度), MS: m/e = 506.4/508.5 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0146】

**步驟4：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻啶-2-基-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙醯胺**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙酸(實例8, 步驟3)及噻啶-2-胺為起始物質，獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物，MS: m/e = 588.5/590.5 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0147】

**步驟5：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻啶-2-基-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻啶-2-基-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙醯胺(實例8, 步驟4)及5-乙炔基吡啶-2-胺為起始物質，獲得呈白色半固體狀之標題化合物，MS: m/e = 626.7 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0148】

**步驟6：**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例1步驟2中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-2-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡啶-3-基]乙醯胺(實例8，步驟5)為起始物質，獲得呈白色半固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 496.1 (M+H^+)$ 。

**【0149】**

**實例9**

**N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺**

**【0150】**

**步驟1：**5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲酸

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1，步驟3)及5-乙炔基吡啶甲酸為起始物質，獲得呈淡綠色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 495.5 (M+H^+)$ 。

**【0151】**

**步驟2：**N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]

吡啶-2-甲酸(實例9, 步驟1)及甲胺為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 508.5 (M+H^+)$ 。

**【0152】****實例10**

**(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽**

**【0153】****步驟1: 4-(4-乙炔基苯甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**

將4-乙炔基苯甲醛(400 mg, 3.07 mmol)溶解於15 ml DCM中。在室溫下添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(687 mg, 3.7 mmol, 1.2當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(780 mg, 3.7 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。反應混合物用水萃取且用DCM萃取兩次。有機層用鹽水萃取, 經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法, 用乙酸乙酯/庚烷(0:100至50:50之梯度)溶離來純化, 以獲得呈無色油狀物之所要4-(4-乙炔基苯甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(670 mg, 73%產率), MS:  $m/e = 301.5 (M+H^+)$ 。

**【0154】**

**步驟2: 4-[[4-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1, 步驟3)及4-(4-乙炔基苯甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例10, 步驟1)為起始物質, 獲得呈橙色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 648.9 (M+H^+)$ 。

## 【0155】

**步驟3：(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽**

使用類似於實例1步驟2中所描述之化學方法，以4-[[4-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吡啶啉-5-基]乙炔基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例10，步驟2)為起始物質，獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 546.5 (M+H^+)$ 。

## 【0156】

**實例11**

**(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

## 【0157】

**步驟1：(2RS)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-碘-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例1，步驟3)及4-乙炔基苯甲醛為起始物質，獲得呈橙色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 478.6 (M+H^+)$ 。

## 【0158】

**步驟2：(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例10步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯

胺(實例11, 步驟1)及嗎啉為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 549.7 (M+H^+)$ 。

### 【0159】

#### 實例12

**(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例10)及乙酸為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 588.6 (M+H^+)$ 。

### 【0160】

#### 實例13

**(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例10) (30 mg, 0.05 mmol) 溶解於1 ml乙腈中。在室溫下添加碳酸鉀(57 mg, 0.41 mmol, 8當量)及碘乙烷(9.6 mg, 0.06 mmol, 1.2當量)。在65°C下攪拌混合物4小時。反應混合物用水萃取且用DCM萃取兩次。有機層用鹽水萃取, 經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法, 用二氯甲烷/甲醇(100:0至85:15之梯度)溶離來純化, 以獲得呈無色固體狀之所要(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺(13 mg, 44%產率), MS:  $m/e = 576.8$

(M+H<sup>+</sup>)。

**【0161】**

**實例14**

**(2RS)-2-[6-[2-[6-(嗎啉-4-羰基)-3-吡啶基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲酸(實例9，步驟1)及嗎啉為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 564.6 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0162】**

**實例15**

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0163】**

**步驟1：[(1RS)-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

使用類似於實例1步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙酸為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 382.5 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0164】**

**步驟2：(2RS)-2-胺基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽**

使用類似於實例1步驟2中所描述之化學方法，以[(1RS)-1-(5-氟-2-

甲氧基苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(實例15, 步驟1)為起始物質, 獲得呈淡綠色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 282.4 (M+H^+)$ 。

#### 【0165】

**步驟3: (2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(6-碘-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺**

使用類似於實例1步驟3中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-胺基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽(實例15, 步驟2)及2-(溴甲基)-5-碘苯甲酸甲酯為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 524.4 (M+H^+)$ 。

#### 【0166】

**步驟4: (2RS)-2-(6-((6-胺基吡啶-3-基)乙炔基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(6-碘-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺(實例15, 步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺為起始物質, 獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物, MS:  $m/e = 514.6 (M+H^+)$ 。

#### 【0167】

**步驟5: (2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-(6-((6-胺基吡啶-3-基)乙炔基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺(實例15, 步驟4) (80 mg, 0.16 mmol)溶解於2.5 ml二氯甲烷中。在室溫下添加 $BBr_3$  (1M於二氯甲烷

中) (0.62 ml, 0.62 mmol, 4當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。用水(56 mg, 3.1 mmol, 20當量)淬滅反應混合物，且粗產物溶液藉由矽膠管柱急驟層析法，用二氯甲烷/甲醇(100:0至80:20之梯度)溶離來直接純化，以獲得呈淡黃色固體狀之所要(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(56 mg, 72%產率)，MS:  $m/e = 500.0 (M+H^+)$ 。

### 【0168】

#### 實例16

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

### 【0169】

步驟1：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯

將6-溴異吲哚啉-1-酮(CAS 675109-26-9) (1.61 g, 7.58 mmol, 1.05當量)懸浮於32 ml THF中且使其冷卻至0-5°C。在0-5°C下添加氫化鈉(60%分散液於礦物油中) (318 mg, 7.94 mmol, 1.1當量)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且接著使其冷卻至0-5°C。在0-5°C下逐滴添加溶解於8.0 ml THF中之(2RS)-2-溴-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(CAS 1368458-30-3) (2.00 g, 7.22 mmol)。在添加完成之後，移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。用乙酸乙酯反萃取水層。用水及鹽水洗滌有機層。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至50:0之梯度)溶離來純化，以獲得呈黃色泡沫狀之所

要(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(2.202 g, 75%產率), MS:  $m/e = 408.0/410.0$  ( $M+H^+$ )。

### 【0170】

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸**

將(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(實例16, 步驟1) (2.200 g, 5.39 mmol)溶解於10 ml THF及10 ml 甲醇中。添加單水合氫氧化鋰(678 mg, 16.2 mmol, 3當量), 隨後添加10 ml 水, 且在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除有機溶劑。水性殘餘物用5%檸檬酸溶液酸化且接著用乙酸乙酯萃取。用乙酸乙酯反萃取水層。用水及鹽水洗滌有機層。有機層經合併, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發至乾燥。獲得呈黃色固體狀之所要(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(2.056 g, 97%產率), MS:  $m/e = 394.1/396.1$  ( $M+H^+$ )。

### 【0171】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(實例16, 步驟2) (2.050 g, 5.2 mmol)及噻唑-2-胺(651 mg, 6.5 mmol, 1.3當量)溶解於13 ml DMF中。添加惠寧氏鹼(2.81 g, 3.8 ml, 21.8 mmol, 4.2當量), 隨後添加TBTU (2 g, 6.24 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物4天。用水稀釋反應混合物(形成沈澱物)。將懸浮液冷卻至0-5°C 且攪拌30分鐘。過濾冷懸浮液且用水及微量乙酸乙酯沖

洗。使用旋轉蒸發器乾燥所得灰白色固體且接著將其置於高真空下，以獲得(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(2.210 g, 89%產率), MS:  $m/e = 476.0/478.0$  ( $M+H^+$ )。

### 【0172】

**步驟4：(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例16, 步驟3) (110 mg, 0.231 mmol)溶解於2.3 ml DMF中且添加3-乙炔基吡啶(35 mg, 0.339 mmol, 1.5當量)、三乙胺(72.6 mg, 0.10 ml, 0.717 mmol, 3.1當量)、三苯膦(6 mg, 0.023 mmol, 0.10當量)、雙(三苯膦)-二氯化鈣(II) (8 mg, 0.0114 mmol, 0.05當量)及碘化銅(I) (2 mg, 0.0105 mmol, 0.05當量), 且在90°C下攪拌反應混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水萃取。用乙酸乙酯反萃取水層兩次。有機層用水洗滌四次且用鹽水洗滌一次。有機層經合併, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發至乾燥。將粗產物吸附在isolute®上且藉由矽膠管柱急驟層析法, 用二氯甲烷/甲醇(100:0至95:5之梯度)溶離來純化, 以獲得呈淡黃色固體狀之所要(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(61 mg, 53%產率), MS:  $m/e = 499.2$  ( $M+H^+$ )。

### 【0173】

**步驟5：(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(5-氟-2-

甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例16, 步驟4)為起始物質, 獲得呈灰白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 485.1 (M+H^+)$ 。

**【0174】****實例17**

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0175】**

**步驟1: (2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例15, 步驟3)為起始物質, 獲得呈灰白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 510.0 (M+H^+)$ 。

**【0176】**

**步驟2: (2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例17, 步驟1) (315 mg, 0.619 mmol)溶解於2.0 ml DMF中。添加第三丁基二甲基氯矽烷(103 mg, 0.680 mmol, 1.1當量), 隨後添加咪唑(50 mg, 0.734 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加額外的第三丁基二甲基氯矽烷(34 mg, 0.226 mmol, 0.365當量), 隨後添加咪唑(17 mg, 0.250 mmol, 0.404當量)。在室溫下攪拌

反應混合物5小時。用MTBE及水萃取反應混合物。用MTBE反萃取水層。有機層用水洗滌三次且用鹽水洗滌一次。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將粗產物吸附在isolute®上且藉由矽膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至50:50之梯度)溶離來純化，以獲得呈灰白色固體狀之所要(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(282 mg, 73%產率)，MS: m/e = 624.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0177】

**步驟3：(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例17，步驟2)及苯乙炔為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 598.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0178】

**步驟4：(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例17，步驟3) (45 mg, 0.075 mmol)溶解於1.2 ml THF中。在室溫下添加氟化四丁基銨(1.0 M溶液於THF中) (79  $\mu$ l, 0.079 mmol, 1.05當量)，且在室溫下攪拌反應混合物60分鐘。用乙酸乙酯及水萃取反應混合物。用乙酸乙酯反萃取水層。有機層用水洗滌三次且用鹽水洗滌一次。有機層經合併，經硫酸

鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將粗產物吸附在isolute®上且藉由矽膠管柱急驟層析法，用二氯甲烷/甲醇(100:0至95:5之梯度)溶離來純化，以獲得呈淡黃色固體狀之所要(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(27 mg, 74%產率)，MS:  $m/e = 484.2 (M+H^+)$ 。

### 【0179】

#### 實例18

(2RS)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

### 【0180】

步驟1：(2RS)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例17，步驟2)及5-乙炔基嘧啶-2-胺(CAS 857265-74-8)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 615.5 (M+H^+)$ 。

### 【0181】

步驟2：(R2S)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例17步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例18，步驟1)為起始物

質，獲得呈灰白色粉末狀之標題化合物，MS:  $m/e = 501.3 (M+H^+)$ 。

### 【0182】

#### 實例19

(2RS)-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

### 【0183】

步驟1：(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例1步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-(6-碘-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例17，步驟2)及2-氯-4-乙炔基吡啶(CAS 945717-09-9)為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 633.2 (M+H^+)$ 。

### 【0184】

步驟2：(2RS)-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例17步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-氟-苯基]-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例19，步驟1)為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 519.1 (M+H^+)$ 。

### 【0185】

#### 實例20

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-

**氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

【0186】

**步驟1：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

使用類似於實例16步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(實例16，步驟2)及吡啶-2-胺(CAS 504-29-0)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 470.2/472.2 (M+H^+)$ 。

【0187】

**步驟2：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺(實例20，步驟1)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 508.4 (M+H^+)$ 。

【0188】

**步驟3：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺(實例20，步驟2)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 494.4 (M+H^+)$ 。

【0189】

**實例21**

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0190】**

**步驟1：(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯**

使用類似於實例16步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-溴-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(CAS 1368458-30-3)及6-溴-7-甲基-異吲哚啉-1-酮(CAS 1427394-72-6)為起始物質，獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物，MS: m/e = 422.0/424.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0191】**

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸**

使用類似於實例16步驟2中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(實例21，步驟1)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 408.0/410.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0192】**

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(實例21，步驟2)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS:

$m/e = 490.0/492.0 (M+H^+)$ 。

**【0193】**

**步驟4：**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例21，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 528.3 (M+H^+)$ 。

**【0194】**

**步驟5：**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例21，步驟4)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 514.2 (M+H^+)$ 。

**【0195】**

**實例22**

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

**【0196】**

**步驟1：**(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺

使用類似於實例16步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-

甲基-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸(實例21，步驟2)及吡啶-2-胺(CAS 504-29-0)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 484.2/486.2$  ( $M+H^+$ )。

### 【0197】

**步驟2：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-甲基-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺(實例22，步驟1)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 522.2$  ( $M+H^+$ )。

### 【0198】

**步驟3：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺(實例22，步驟2)為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 508.2$  ( $M+H^+$ )。

### 【0199】

#### 實例23

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

### 【0200】

**步驟1：(2RS)-2-溴-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯**

將2-(5-氯-2-甲氧基)乙酸甲酯(CAS 26939-01-5) (1.14 g, 5.31 mmol)溶解於20 ml  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲苯(CAS 98-08-08)中。添加N-溴代丁二醯亞胺(1.13 g, 6.37 mmol, 1.2當量)，隨後添加2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (AIBN) (88 mg, 0.536 mmol, 0.10當量)。在110°C下攪拌反應混合物90分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，吸附在isolute®上且藉由矽膠管柱急驟層析法，用乙酸乙酯/庚烷(0:100至20:80之梯度)溶離來純化，以獲得呈淡黃色油狀物之所要(2RS)-2-溴-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(1.367 g, 88%產率)，MS: m/e = 293.1/295.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0201】

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯**

使用類似於實例16步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-溴-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(實例23，步驟1)及6-溴異吡啶啉-1-酮(CAS 675109-26-9)為起始物質，獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物，MS: m/e = 424.0/425.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0202】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸**

使用類似於實例16步驟2中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸甲酯(實例23，步驟2)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 409.9/411.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0203】

**步驟4：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酸(實例23，步驟3)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 492.0/494.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0204】**

**步驟5：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例23，步驟4)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 530.2/532.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0205】**

**步驟6：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氯-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例23，步驟5)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 516.2/518.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0206】**

**實例24**

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(2-**

**經苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺****【0207】****步驟1：N-[(1RS)-1-(2-甲氧基苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯**

使用類似於實例16步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(CAS 179417-69-7)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 364.3$  ( $M+H^+$ )。

**【0208】****步驟2：(2RS)-2-胺基-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽**

將N-[(1RS)-1-(2-甲氧基苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(實例24，步驟1) (190 mg, 0.523 mmol)溶解於2 ml 二氯甲烷中，且在室溫下添加HCl (4N於二噁烷中) (1.31 ml, 5.23 mmol, 10當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物蒸發至乾燥且直接用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之所要(2RS)-2-胺基-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(定量產率)，MS:  $m/e = 264.3$  ( $M+H^+$ )。

**【0209】****步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

將(2RS)-2-胺基-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺鹽酸鹽(實例24，步驟2) (160 mg, 0.534 mmol)溶解於3 ml DMF中。在室溫下添加5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(CAS 79670-17-0) (197 mg, 0.640 mmol, Eq: 1.2)及三乙胺(270 mg, 0.37 ml, 2.67 mmol, 5當量)。在80°C下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用水萃取且用乙酸乙酯萃取兩次。有機

層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法，用二氯甲烷/甲醇(100:0至90:10之梯度)溶離來純化，以獲得呈淡黃色固體狀之所要(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(140 mg, 57%產率)，MS: m/e = 458.3/460.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0210】

**步驟4：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例24，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 496.5 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0211】

**步驟5：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2-羥基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例24，步驟4)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 482.4 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0212】

#### 實例25

**(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-羥基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺三氟乙酸鹽**

## 【0213】

**步驟1：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙腈**

使用類似於實例8步驟2中所描述之化學方法，以3-甲氧基吡啶甲醛及2-(胺甲基)-5-溴苯甲酸甲酯鹽酸鹽為起始物質，獲得呈淡紅色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 357.9/359.9 (M+H^+)$ 。

## 【0214】

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙酸鈉**

使用類似於實例8步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙腈(實例25，步驟1)為起始物質且藉由使用氫氧化鈉代替氫氧化鉀，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 376.9/378.9 (M+H^+)$ 。

## 【0215】

**步驟3：(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16，步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙酸鈉(實例25，步驟2)及噻唑-2-胺為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 458.9/460.9 (M+H^+)$ 。

## 【0216】

**步驟4：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例25，步驟3)及5-乙炔基吡啶-2-胺(CAS 82454-61-3)為起始物質，獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 495.1 (M+H^+)$ 。

### 【0217】

**步驟5：(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-羥基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺三氟乙酸鹽**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例25，步驟4)為起始物質且藉由逆相層析法(C18管柱，10%至90%乙腈/水+0.1%三氟乙酸)純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 481.3 (M+H^+)$ 。

### 【0218】

#### 實例26

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[7-氟-1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

### 【0219】

**步驟1：3-溴-6-(溴甲基)-2-氟苯甲酸乙酯**

使用類似於實例23步驟1中所描述之化學方法，以3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯為起始物質且藉由使用乙酸甲酯作為溶劑，獲得呈無色油狀物之標題化合物。

### 【0220】

**步驟2：(2RS)-2-(6-溴-7-氟-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-**

**苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟3中所描述之化學方法，以(2RS)-2-胺基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙醯胺鹽酸鹽(實例15，步驟2)及3-溴-6-(溴甲基)-2-氟苯甲酸乙酯(實例26，步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 494.1/496.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0221】**

**步驟3：(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[7-氟-1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例1步驟4及實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-7-氟-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例26，步驟2)及3-乙炔基吡啶為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 503.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0222】****實例27**

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啶基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0223】**

**步驟1：(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例16，步驟3)及4-乙炔基苯甲醛(CAS 63697-96-1)為起始物質，獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 526.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0224】

**步驟2：**(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例10步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例27，步驟1)及嗎啉為起始物質，獲得呈白色泡沫狀之標題化合物，MS:  $m/e = 597.4 (M+H^+)$ 。

## 【0225】

**步驟3：**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例27，步驟2)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS:  $m/e = 583.4 (M+H^+)$ 。

## 【0226】

## 實例28

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

## 【0227】

**步驟1：**(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例10步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]-

N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例27, 步驟1)及哌啶-4-醇(CAS 5382-16-1)為起始物質, 獲得呈白色泡沫狀之標題化合物, MS:  $m/e = 611.5 (M+H^+)$ 。

**【0228】**

**步驟2: (2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例28, 步驟1)為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 597.4 (M+H^+)$ 。

**【0229】****實例29**

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

**【0230】**

**步驟1: 4-[[4-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯**

使用類似於實例16步驟4中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-(6-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例16, 步驟3)及4-[(4-乙炔基苯基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例10, 步驟1)為起始物質, 獲得呈灰白色泡沫狀之標題化合物, MS:  $m/e = 696.7 (M+H^+)$ 。

**【0231】**

**步驟2：**(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

將4-[[4-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-1-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(實例29，步驟1) (248 mg, 0.356 mmol)與9 ml甲醇組合。添加HCl (4N於二噁烷中) (891  $\mu$ l, 3.56 mmol, 10當量)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物蒸發至乾燥。用水稀釋殘餘物，將其倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液中且用二氯甲烷/甲醇(9:1)之混合物萃取三次。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥，以獲得呈灰白色泡沫狀之所要(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(定量產率)，MS: m/e = 596.5 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0232】

**步驟3：**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例29，步驟2)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 582.4 (M+H<sup>+</sup>)。

### 【0233】

#### 實例30

**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

## 【0234】

**步驟1：**(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例10步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例27，步驟1)及1-甲基哌嗪(CAS 109-01-3)為起始物質，獲得呈橙色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 610.4 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0235】

**步驟2：**(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例30，步驟1)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物，MS: m/e = 596.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0236】

## 實例31

**(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

## 【0237】

**步驟1：**(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺

使用類似於實例10步驟1中所描述之化學方法，以(2RS)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-[6-[2-(4-甲醯基苯基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例27, 步驟1)及1-乙基哌嗪(CAS 5308-25-8)為起始物質, 獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 624.4 (M+H^+)$ 。

**【0238】**

**步驟2: (2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺**

使用類似於實例15步驟5中所描述之化學方法, 以(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺(實例31, 步驟1)為起始物質, 獲得呈白色固體狀之標題化合物, MS:  $m/e = 610.3 (M+H^+)$ 。

**【0239】**

<sup>1</sup> Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Review Mol Cell Biol.* 2001 Feb;2(2): 127-37

<sup>2</sup> Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England journal of medicine* 358, 1160-1174

<sup>3</sup> Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science (New York, NY)* 304, 1497-1500

<sup>4</sup> Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007 Mar;7(3): 169-81

<sup>5</sup> Thress, K. S. *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560-562 (2015)

<sup>6</sup> Wang *et al.* **EGFR C797S** mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 59

<sup>7</sup> Yang *et al.*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310

<sup>8</sup> Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, *Nature* 534, 129-132

<sup>9</sup> WO2009158369

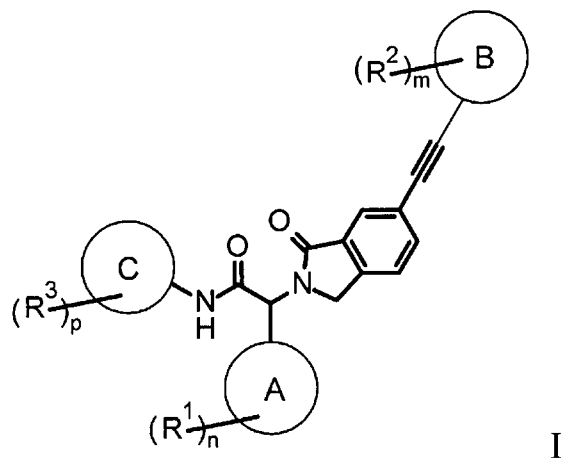
<sup>10</sup> WO2016183534

<sup>11</sup> *Biochem. Pharmacol.* (1973) 22:3099

## 【發明申請專利範圍】

## 【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

A 為芳基或雜芳基，

B 為芳基或雜芳基，

C 為雜芳基，

R<sup>1</sup> 各自獨立地選自由以下組成之群：

- i) 胺基，
- ii) C<sub>1-6</sub>-烷基，
- iii) C<sub>1-6</sub>-烷氧基，
- iv) 氰基，
- v) 鹵素，
- vi) 鹵素-C<sub>1-6</sub>-烷基，
- vii) 鹵素-C<sub>1-6</sub>-烷氧基，及
- viii) 羥基；

R<sup>2</sup> 各自獨立地選自由以下組成之群：

- i)  $-(\text{CH}_2)_k-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$ ，

第 1 頁(發明申請專利範圍)

- ii)  $-(C=O)-N(R^4, R^5)$  ,
- iii) 鹵素 ,
- iv)  $-NH-(C=O)-C_{1-6}$ -烷基 , 及
- v)  $C_{1-6}$ -烷基 ;

$R^3$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) 胺基 ,
- ii)  $C_{1-6}$ -烷基 ,
- iii)  $C_{1-6}$ -烷氧基 ,
- iv) 氰基 ,
- v) 鹵素
- vi) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷基 ,
- vii) 鹵素- $C_{1-6}$ -烷氧基 , 及
- viii) 羥基 ;

$R^4$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) H , 及
- ii)  $C_{1-6}$ -烷基 ;

$R^5$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) H ,
- ii)  $C_{1-6}$ -烷基 , 及
- iii)  $-(C=O)-C_{1-6}$ -烷基 ;

或 $R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之N一起形成雜環基 , 該雜環基視情況經 $R^6$ 取代 ;

$R^6$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) -OH,
  - ii) C<sub>1-6</sub>-烷基, 及
  - iii) -(C=O)-C<sub>1-6</sub>-烷基;
- k 為0、1或2;
- n 為0、1、2或3;
- m 為0、1或2;
- p 為0或1。

**【請求項2】**

如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽, 其中

A 為芳基或雜芳基,

B 為芳基或雜芳基,

C 為雜芳基,

R<sup>1</sup> 各自獨立地選自由以下組成之群:

- i) 胺基,
- ii) C<sub>1-6</sub>-烷基,
- iii) C<sub>1-6</sub>-烷氧基,
- iv) 氰基,
- v) 鹵素,
- vi) 鹵素-C<sub>1-6</sub>-烷基,
- vii) 鹵素-C<sub>1-6</sub>-烷氧基, 及
- viii) 羥基;

R<sup>2</sup> 各自獨立地選自由以下組成之群:

- i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-N(R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>),

- ii)  $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$  ,
- iii)  $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基 , 及
- iv)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基 ;

$\text{R}^3$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) 胺基 ,
- ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基 ,
- iii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基 ,
- iv) 氰基 ,
- v) 鹵素 ,
- vi) 鹵素- $\text{C}_{1-6}$ -烷基 ,
- vii) 鹵素- $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基 , 及
- viii) 羥基 ;

$\text{R}^4$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) H , 及
- ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基 ;

$\text{R}^5$  各自獨立地選自由以下組成之群 :

- i) H ,
- ii)  $\text{C}_{1-6}$ -烷基 , 及
- iii)  $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基 ;

或 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 與其所連接之N一起形成雜環基 ;

k 為0、1或2 ;

n 為0、1、2或3 ;

m 為0、1或2 ;

p 為0或1。

**【請求項3】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為芳基。

**【請求項4】**

如請求項3之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基。

**【請求項5】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為芳基。

**【請求項6】**

如請求項5之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為苯基。

**【請求項7】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為雜芳基。

**【請求項8】**

如請求項7之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為吡啶基。

**【請求項9】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為雜芳基。

**【請求項10】**

如請求項9之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為噻唑基。

**【請求項11】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0、1

或2。

**【請求項12】**

如請求項11之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0或2。

**【請求項13】**

如請求項11之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

**【請求項14】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

**【請求項15】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為-(C=O)-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-甲基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-羥基-哌啶基)、-CH<sub>2</sub>-(嗎啉基)、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、Cl、-N(H,C=OCH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>。

**【請求項16】**

如請求項15之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>為-C=O-嗎啉基、-(C=O)N(H,CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙醯基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-(4-乙基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>-嗎啉基、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-哌嗪基、-N(H,(C=O)CH<sub>3</sub>)或-NH<sub>2</sub>。

**【請求項17】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吡啶啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-羥基-1-哌啶基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[6-[2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-[7-氟-1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-(2-苯基乙炔基)異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-(3-吡啶基)乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[1-側氧基-6-[2-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]乙炔基]異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(2-氯-4-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(3-氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(2,5-二氟苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶-3-基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(5-氯-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-

2-(3-羥基-2-吡啶基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺三氟乙酸鹽、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉

-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-(6-胺基-3-吡啶基)乙炔基]-7-甲基-1-側氧基-異吲哚啉

-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-(2-吡啶基)乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(胺甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-

苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-(嗎啉基甲基)苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-(5-氟-2-羥基-苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺、

(2RS)-2-[6-[2-[6-(嗎啉-4-羰基)-3-吡啶基]乙炔基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-2-苯基-N-噻唑-2-基-乙醯胺，及

N-甲基-5-[2-[3-側氧基-2-[(1RS)-2-側氧基-1-苯基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基]異吲哚啉-5-基]乙炔基]吡啶-2-甲醯胺。

**【請求項18】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於癌症之治療性治療。

**【請求項19】**

如請求項18之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該癌症係非小細胞肺癌。

**【請求項20】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於癌症之治療性治療的藥物。

**【請求項21】**

如請求項20之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該癌症係非

小細胞肺癌。

**【請求項22】**

如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作患有癌症之具有EGFR活化突變的患者之治療性治療中之藥物，該治療性治療包含測定該患者中之該等EGFR活化突變狀態且接著向該患者投與如請求項1至17中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項23】**

如請求項22之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該癌症係非小細胞肺癌。

**【請求項24】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之輔助物質。

**【請求項25】**

一種如請求項1至17中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於癌症之治療性治療的藥物。

**【請求項26】**

如請求項25之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌。